

**生コーヒー豆エキスの女性軽度肥満者を対象とした
プラセボ対象 8 週間継続摂取臨床試験**

平成 16 年 9 月 22 日

試験実施者：株式会社ティーティーシー

東京都渋谷区恵比寿西 1-20-2 西武信用金庫恵比寿ビル 6 階

試験依頼者：オリザ油化株式会社 研究開発部

愛知県一宮市北方町沼田 1

試験実施医療機関：医療法人社団 宮川会 宮川医院

東京都新宿区高田馬場 2-5-24

試験責任医師 小栗 康平

1. 目的

生コーヒー豆エキスは、コーヒー生豆を含水エタノールで抽出、粉末化して得られたエキスで、カフェインやクロロゲン酸類を含有する。既にカフェインについてはヒトでの代謝促進や運動持続性の向上などのダイエットに関連した機能があることが報告されている。また、クロロゲン酸についても糖新生阻害作用やヒトにおける血糖値改善効果が報告されている。著者らも、抗肥満の観点から、生コーヒー豆エキスについて、種々活性評価を行い、マウスやラットを用いた試験で脂肪吸収抑制、脂肪蓄積抑制、脂肪分解促進、脂肪燃焼促進及び糖吸収抑制作用を有することを明らかにした。また、健康人男性ボランティアを対象とした4週間継続摂取試験において、体重、体脂肪率、腎部周囲径および血糖値の低下作用を見出している。

今回、BMIが22~30の肥満傾向にある女性(24名)を対象に、プラセボを対照とした生コーヒー豆エキスの8週間継続摂取試験を実施し、摂取前後の体重、体脂肪率、体周囲径および血液検査の値を比較検討したので以下報告する。

2. 実験材料

生コーヒー豆エキス (Lot. Q321) は、焙煎前のコーヒー生豆から含水エタノールで熱時抽出後、溶媒留去、スプレードライを経て作製した。HPLCを用いた定量分析結果から、クロロゲン酸、クロロゲン酸類およびカフェイン含量は、それぞれ25.6%、46.6%、13.6%であった。試験では、生コーヒー豆エキス(100 mg)をデキストリン(210 mg)と混合し、ゼラチン性のハードカプセル(1号サイズ)に充填したものを(エキスカプセル)を被験者に摂取させた。また、プラセボ群には、デキストリン(310 mg)を生コーヒー豆エキス充填カプセルと同じサイズ、色調のカプセルに充填したものを摂取させた。

3. 被験者

被験者(24名)は以下の手順で選抜した。すなわち、年齢20~65歳で、BMI値が22以上30未満、かつ体脂肪率が24%以上の女性のうち、以下の除外基準に該当する者を削除した。

- ① 脂質代謝および糖代謝の改善を目的とした医薬品、健康補助食品を常用している者
- ② 既に生コーヒー豆エキスを含む食品あるいはカフェインを添加した食品または医薬品を常用している者
- ③ 普段から、コーヒー、緑茶および紅茶を合計で1日1L以上摂取している者
- ④ 食物アレルギーの反応がある者
- ⑤ 糖尿病、肝疾患、腎疾患、心疾患などの重篤な疾患を有している者
- ⑥ 本試験開始時に他の臨床試験に参加中の者
- ⑦ 妊娠または妊娠している可能性のある者、授乳期または試験期間中に妊娠を希望する者
- ⑧ その他、試験責任医師が不相当と判断した者

選抜した被験者の年齢は、21~57歳(平均年齢:46.1歳)であった。被験者には、試験参加前に、IRBで承認された説明文書・同意書を手渡した上で十分な説明を行い、質疑応答後に、被験者本人が内容をよく理解したことを確認したうえで、試験への参加について自由意思による同意を文書で得た。

4. 試験方法

被験者を無作為に2群に分け、1群(12名)をエキスカプセル摂取群、2群(12名)をプラセボカプセル摂取群とした。あらかじめ以下に示す項目を測定した被験者に、1日2回、1回に1カプセル(1日2カプセル)のエキスカプセルまたはプラセボカプセルを、原則として食前(昼食及び夕食)に摂取させた。4週間経過後に、摂取前と同じ項目について測定を行い、被験者にはさらに4週間継続してカプセルを摂

取させ、8週間経過後に同様の測定を行った。

①肥満指標：身長（摂取前のみ）、体重（BMIを算出）、体脂肪率（インピーダンス法）、周囲径（腹部、臀部、頸部および上腕部）

②血液検査：白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、血小板数、トリグリセリド、総コレステロール、遊離脂肪酸、血糖、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、 γ -GTP、総タンパク、アルブミン、ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl

③問診所見、血圧、脈拍

④CT：無作為に選出した1名について実施した。腹部1点について撮影を行い、内臓脂肪量を算出した。

なお、被験者には摂取期間中、カプセル摂取の有無、自覚症状、医薬品の服薬状況を日誌に記載させるとともに、以下の項目を制限事項として設けた。

① 試験期間中は日常範囲を大きく逸脱する過度な運動、節食や過食を制限する。

② 試験期間中、カフェインを添加した食品または医薬品、あるいは1日2杯以上のコーヒー飲料を摂取しないようにする。

③ 検査前8時間以内は絶食とする。

④ 検査日前の2日間はアルコール類を飲まないようにする。

⑤ 試験期間中は、脂質代謝および糖代謝の改善を目的とした医薬品、健康補助食品を使用しないこととするが、やむを得ず服用（または摂取）した場合は、日誌に記載する。また、その他の医薬品についても、使用した場合は日誌に記載する。

5. 有害事象および副作用の処理

有害事象及び副作用を以下のように定義した。

1) 有害事象の定義

試験食品摂取後に被験者に生じた好ましくない医療上の出来事を有害事象とする。有害事象

の判断は試験食品との関連性の有無にかかわらない。

2) 有害事象の収集・記録

有害事象が発現した場合は、必要に応じて適切な処置を行うとともに、その症状・所見の内容（診断名）、有害事象の程度、重篤度の有無、試験食品との関連性、発現日、消失日、処置の有無（処置の内容）、転帰等について試験結果報告書に記載する。

なお、有害事象の評価は以下の基準で判定する。

【程度】

軽度：日常生活に特に支障を来たさない

中等度：日常生活に支障を来たす

高度：日常生活が殆どできない

【重篤度】

発現した有害事象が以下に該当する場合は、重篤な有害事象とする。

- ・死亡
- ・死亡につながるおそれのある症例（生命を脅かす症例）
- ・治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
- ・障害（日常生活に支障を来たす程度の機能不全を示すもの）
- ・障害につながるおそれのある症例
- ・上記にあげる症例に準じて重篤である症例
- ・後世代における先天性の疾病又は異常

3) 副作用

有害事象のうち試験食品と有害事象との関連性について少なくとも合理的な可能性があり、関連性が否定できない反応を指す。

6. 統計処理

1) 有効性について

主要評価項目の摂取前測定値からの変化量について、4週目及び8週目の値について摂取前測定値と群内の比較を行った（対応のある2群間のt検定）。有意水準は両側5%とした。

2) 安全性について

臨床検査値の試験前後での変動および臨床的な見地から試験責任医師の判断によって安全性を判断した。

7. 結果

1) 肥満指標の変化

カプセル摂取期間中有害事象およびエキスカプセル摂取に起因すると思われる副作用の発生は認められなかった。摂取前の測定において、尿測定でタンパク反応および潜血が認められたエキスカプセル摂取群の 1 例およびプラセボカプセル摂取群 2 例を、また血中 γ -GTP が高値であったエキスカプセル摂取群 1 例を統計処理から除外した。表 1 には、カプセル摂取前後の肥満指標の変化を示した。摂取 8 週目のエキスカプセル摂取群の体重および BMI において、摂取前と比較してそれぞれ 0.5 kg ($p=0.08$), 0.3 ($p=0.06$) 低下する傾向が認められた。体重については、10 例中 7 例に減少が認められ、最大減少値は 1.8 kg, 最小値は 0.4 kg であった (図 1)。また BMI は、10 例中 8 例に減少が認めら

れ、最大減少値は 0.8, 最小値は 0.2 であった (図 1)。これに対し、プラセボカプセル摂取群にはほとんど減少が認められなかった。次に、体脂肪率、腹部周囲径、腹部/臀部比および頸部周囲径については、エキスカプセル摂取前後に有意な変化は認められなかった (表 1)。一方、臀部周囲径については、摂取 4 週目において平均で 0.4 cm 減少する傾向が、摂取 8 週目で有意 ($p<0.05$) な減少 (0.5 cm) が認められた (表 1)。摂取 8 週目では、10 例中 9 例に減少が認められ、最大減少値は 1.5 cm, 最小値は 0.2 cm であった (図 1)。さらに上腕周囲径についても、摂取 4 週目において平均で 0.4 cm 減少する傾向が、摂取 8 週目で有意 ($p<0.01$) な減少 (0.5 cm) が認められた (表 1)。最大減少値は 1.4cm, 最小値は 0.2 cm で、10 例中 9 例が減少を示した (図 2)。図 3 には、エキスカプセル摂取群の被験者 1 例の腹部 CT 像を示した。エキスカプセル摂取前の腹腔内脂肪 (いわゆる内臓脂肪) 断面積が 155.8 cm² であったのに対し、摂取 8 週目では 145.9 cm² であり、約 10 cm² 減少した。特に腸管周辺部 (写真上部) の脂肪減少が顕著に確認できた。

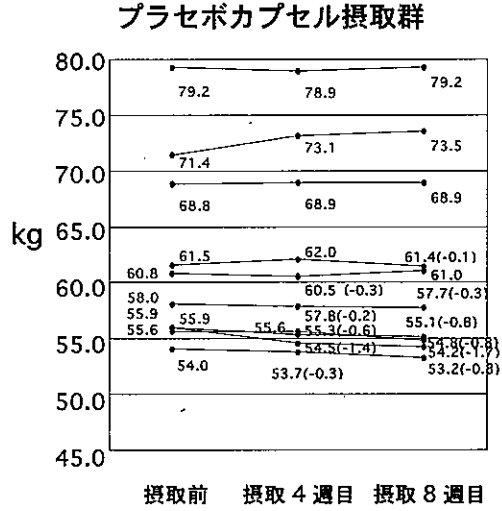
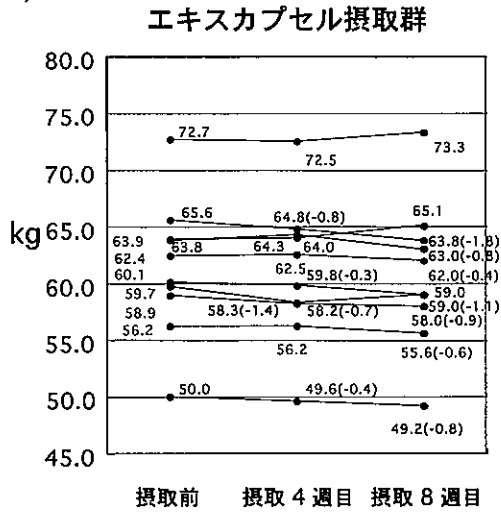
表 1. カプセル摂取前後の肥満指標の変化

		摂取前	摂取 4 週目	摂取 8 週目
体重 (kg)	E	61.3±1.9	61.0±1.9	60.8±2.0 $p=0.08$
	P	62.1±2.6	62.0±2.8	61.9±2.9
BMI	E	25.6±0.7	25.4±0.7	25.3±0.7 $p=0.06$
	P	25.1±0.6	25.1±0.7	25.0±0.7
体脂肪率 (%)	E	36.2±1.3	35.5±1.2	36.0±1.4
	P	36.0±1.2	35.4±1.1	36.2±1.2
腹部周囲径 (cm)	E	90.0±1.9	90.0±1.7	90.1±1.7
	P	89.6±2.4	89.8±7.5	89.5±2.3
臀部周囲径 (cm)	E	95.5±1.1	95.1±1.0	95.0±1.1 $p<0.05$
	P	96.4±1.8	96.6±1.8	96.5±1.8
腹部 / 臀部 比	E	0.94±0.02	0.95±0.01	0.95±0.01
	P	0.93±0.02	0.93±0.02	0.93±0.02
頸部周囲径 (cm)	E	33.3±0.7	33.2±0.7	33.4±0.7
	P	33.3±0.7	33.3±0.6	33.6±0.6
上腕周囲径 (cm)	E	30.1±0.7	29.7±0.6 $p=0.06$	29.6±0.6 $p<0.01$
	P	30.8±0.7	30.4±0.7 $p=0.07$	30.4±0.7

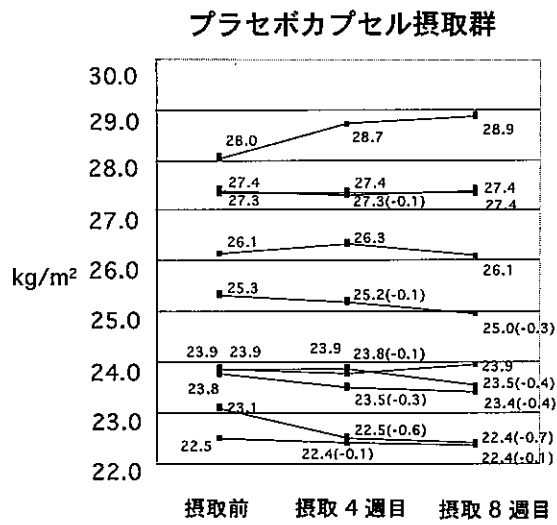
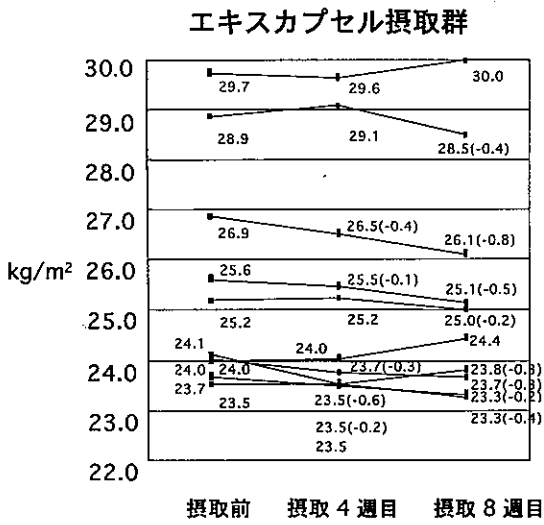
E: エキスカプセル摂取群, P: プラセボカプセル摂取群

結果は平均値と標準誤差 (n=10) で示した。p: 摂取前測定値との t 検定による危険率

A) 体重



B) BMI



C) 臀部周囲径

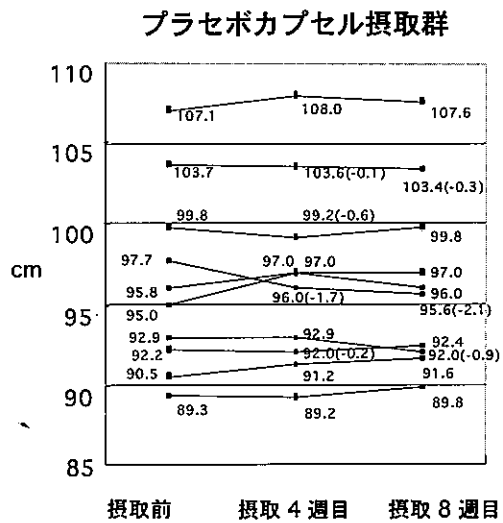
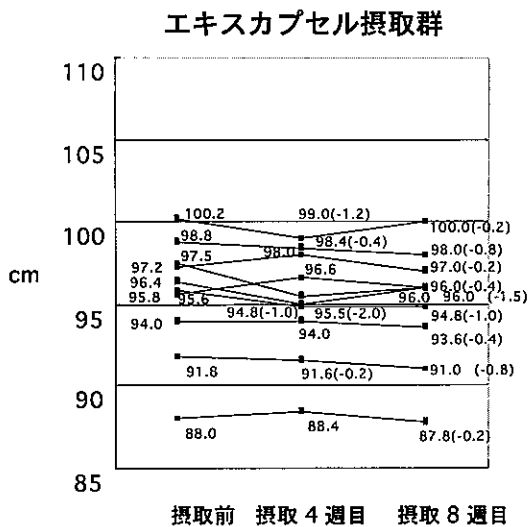


図 1. エキスカプセルおよびプラセボカプセル摂取前後の体重, BMI および臀部周囲径の変化

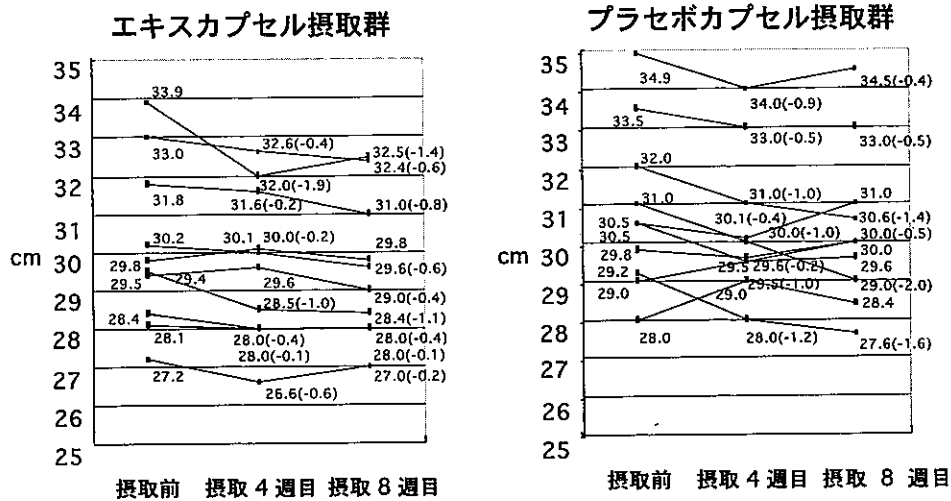
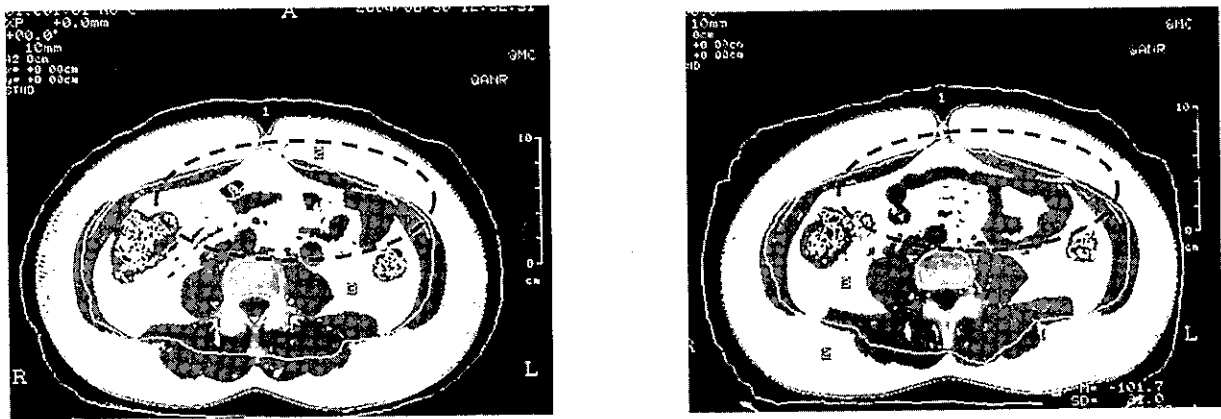


図2. エキスカプセルおよびプラセボカプセル摂取前後の上腕周囲径の変化



摂取前 (腹腔内脂肪面積: 155.8 cm²)

摂取8週目 (腹腔内脂肪面積: 145.9 cm²)

図3. エキスカプセル摂取前後の32歳女性被験者の腹部CT像

表2. カプセル摂取前後の血液中肥満指標の変化

		摂取前	摂取4週目	摂取8週目
総コレステロール (mg/dL)	E	201.9±6.0	204.4±5.5	199.4±6.2
	P	219.2±14.7	218.6±17.9	216.8±17.0
中性脂肪 (mg/dL)	E	110.0±18.9	92.7±11.4	101.7±9.2
	P	121.8±14.9	103.9±13.5	111.5±12.9
遊離脂肪酸 (mEq/L)	E	0.49±0.05	0.55±0.06	0.56±0.08
	P	0.58±0.05	0.58±0.05	0.61±0.05
クレアチニン (mg/dL)	E	0.75±0.03	0.77±0.03	0.73±0.03
	P	0.77±0.03	0.80±0.03	0.77±0.02
血糖値 (mg/dL)	E	91.5±1.8	92.5±1.5	88.7±1.9
	P	93.4±1.6	96.5±2.3	96.1±2.2

E: エキスカプセル摂取群, P: プラセボカプセル摂取群
結果は平均値と標準誤差 (n=10) で示した。

2) 血液中の肥満指標の変化

主要血液指標の変化を表2に示した。総コレステロール、遊離脂肪酸およびクレアチニンに

はほとんど変動が認められなかった。一方、トリグリセリドについては、エキスカプセル摂取群、プラセボカプセル摂取群ともに低下傾向を

表3 カプセル摂取前後の血圧、脈拍、血中および尿成分の変化

		摂取前	摂取4週目	摂取8週目
収縮期血圧 (mmHg)	E	118.7±3.5	118.4±3.5	116.1±5.0
	P	127.6±4.3	124.4±3.7	125.3±4.5
拡張期血圧 (mmHg)	E	72.2±3.4	73.5±2.2	72.9±3.5
	P	80.6±2.9	77.1±3.1	79.2±3.3
脈拍 (回/分)	E	73.6±2.9	77.3±2.5	71.9±3.6
	P	80.0±3.4	74.1±3.7	74.7±2.5
総ビリルビン (mg/dL)	E	0.5±0.1	0.5±0.1	0.5±0.1
	P	0.6±0.1	0.7±0.1	0.6±0.1
ALP (IU/L)	E	208.4±24.4	202.9±26.5	203.4±26.0
	P	205.8±14.2	202.2±13.0	203.0±14.7
LDH (IU/L)	E	225.0±19.6	200.7±5.7	195.8±4.4
	P	200.1±7.6	209.2±10.8	196.0±8.9
γ-GTP (IU/L)	E	21.4±2.3	20.0±1.5	19.4±1.4
	P	24.3±5.1	22.7±3.1	25.1±5.3
AST (IU/L)	E	18.4±1.2	17.7±1.1	19.1±1.2
	P	19.8±2.8	22.1±4.9	22.2±4.6
ALT (IU/L)	E	15.0±1.1	15.6±1.5	17.3±2.1
	P	21.9±6.6	28.3±12.4	24.6±8.8
総タンパク (g/dL)	E	7.5±0.1	7.4±0.1	7.4±0.1
	P	7.6±0.1	7.5±0.1	7.6±0.1
アルブミン (g/dL)	E	4.8±0.1	4.8±0.1	4.7±0.1
	P	4.7±0.1	4.7±0.1	4.6±0.1
BUN (mg/dL)	E	16.3±1.5	18.9±0.9	15.5±1.1
	P	15.3±1.4	18.8±1.5	16.2±1.7
尿酸 (mg/dL)	E	4.5±0.3	4.4±0.2	4.4±0.2
	P	5.4±0.2	5.3±0.2	5.3±0.3
Na (mEq/L)	E	143.9±0.7	142.6±0.6	141.5±0.8
	P	144.1±0.5	144.2±0.7	143.3±0.8
K (mEq/L)	E	4.0±0.2	3.9±0.1	3.9±0.1
	P	4.0±0.1	4.0±0.1	3.9±0.1
Cl (mEq/L)	E	104.7±0.5	103.8±0.5	103.3±0.5
	P	105.1±0.4	105.5±0.4	104.2±0.4
赤血球 (10 ⁴ cells/mL)	E	442.4±7.5	437.7±6.9	437.9±9.0
	P	438.0±8.4	427.7±9.5	426.3±9.0
白血球 (cells/mL)	E	6200±695	5980±332	6020±419
	P	5910±310	5960±223	6060±355
ヘモグロビン (g/dL)	E	13.4±0.4	13.2±0.4	13.2±0.5
	P	13.3±0.3	12.9±0.4	13.0±0.3
ヘマトクリット (%)	E	43.2±1.1	42.8±1.0	41.7±1.1
	P	42.1±0.7	41.1±0.9	41.0±0.8
血小板 (10 ⁴ /mL)	E	27.1±1.8	26.5±1.8	26.5±2.3
	P	24.9±1.4	24.0±1.1	24.7±1.3
尿中タンパク定性	E	-	-	-
	P	-	-	-
尿糖定性	E	-	-	-
	P	-	-	-
ウロビリノーゲン	E	-	-	-
	P	-	-	-
潜血	E	-	-	-
	P	-	-	-

E: エキスカプセル摂取群, P: プラセボカプセル摂取群, 結果は平均値と標準誤差 (n=10) で示した。

示した。エクスカプセル摂取群においては、摂取前に 247 mg/dL あったトリグリセリド値が、摂取 4 週目で 110 mg/dL にまで低下した例がみられた。また、血糖値については、プラセボカプセル摂取群には、ほとんど変動はみられなかったが、エクスカプセル摂取群の 8 週目において、わずかに低下傾向がみられた。

3) その他安全性指標の変化

生コーヒー豆エキス摂取時の安全性評価の指標となる血圧、脈拍、血液ならびに尿成分の測定結果を表 3 に示す。エクスカプセル摂取群、プラセボカプセル摂取群ともに、カプセル摂取が原因によると思われる異常値の出現ならびに、有意な変動は認められなかった。

8. 考察

生コーヒー豆エキス (200 mg/日) の 8 週間継続摂取により、軽微な体重、BMI、臀部周囲径および上腕周囲径の低下が認められ、臀部周囲径と上腕周囲径について有意差が検出された。本試験においては、食事制限や運動負荷を設けなかったにもかかわらず、肥満指標の改善効果が得られたことは興味深い。著者らは、本試験に先立って実施した健常人男性ボランティアを対象とした生コーヒー豆エキス (200 mg/日) の 4 週間継続摂取試験において、軽微な体重、体脂肪率、インピーダンス、脂肪量、肥満度、腹部周囲径、臀部周囲径および腹部皮下脂肪幅が改善する成績を得ている。今回の試験で得られた肥満指標の改善程度は、前回の試験成績と近似していた。今回初めて、CT スキャンを用いて、腹腔内脂肪の撮影を試みたが、脂肪過多で肥満症と診断される女性被験者の脂肪量が、顕著に減少したことは非常に興味深い所見である。

血液成分の肥満指標については、トリグリ

セリドと血糖値が若干改善する傾向がみられたが、有意なものではなかった。また、クレアチニンについても変動が認められなかった。前回実施した健常人男性ボランティアを対象とした試験では、より顕著なトリグリセリドと血糖値の改善効果を得るとともに、クレアチニンの有意な上昇を認めている。両試験間の差異については、被験者の日常生活における運動量の差や、脂質代謝能の性差に起因するものと推測している。

生コーヒー豆エキスの効果評価と同時に、安全性の評価も併せて行ったが、8 週間の継続摂取による副作用の発現は認められず、安全面で憂慮すべき点はなかった。

以上の結果より、生コーヒー豆エキス (200 mg/日) を 8 週間継続摂取した肥満傾向の女性において、体重、BMI、臀部周囲径および上腕周囲径の減少効果が確認され、安全性においても異常を発現しないことが明らかになった。

要約

BMI が 22 以上 30 未満でかつ体脂肪率が 24%以上の女性被験者を対象とした生コーヒー豆エキス (200 mg/日) のプラセボ対象 8 週間継続摂取試験において、体重、BMI、腹部周囲径および上腕周囲径の減少効果が認められた。