原著論文　診療と新薬 2026; 63: 99-110

診療と新薬 Web

コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有食品の継続摂取における睡眠の質および起床時疲労感の改善：

ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

花王株式会社　ヒューマンヘルスケア研究所

梅田麻衣／落合龍史／蓮村卓広／矢野路子／峯岸慶彦／日比壮信*

● 抄録

背景および目的：日常的な睡眠の質を維持することは，疲労を回復するために重要である。本研究は健常な成人男女を対象に，コーヒー豆由来クロロゲン酸類の起床時疲労感および睡眠の質に関する有効性について検証することを目的とした。

方法：日常的に疲労を感じている日勤の成人男女 139 名（女性 64 名，男性 75 名）を対象に，コーヒー豆由来クロロゲン酸類を 118.8 mg 含む被験食品またはクロロゲン酸類を含まないプラセボ食品を 2 週間摂取させる，ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施した。主評価項目である起床時疲労感および睡眠の質は visual analogue scale（VAS）を用いて，疲労が蓄積する 2 週目の週後半（木曜日と金曜日）において評価した。

結果：試験に参加したが，自己都合により介入開始前に試験を辞退した 5 名を除いた 134 名を full analysis set（FAS），生活による睡眠の乱れの影響を排除するために，睡眠に関連したプロトコールを遵守できなかった 36 名を除いた 98 名を per protocol set として解析を行った。FAS 解析において，主評価項目である VAS で測定された起床時疲労感はコーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取で，プラセボ食品の摂取と比較して，2 週目の週後半（木曜日と金曜日）で有意な改善を認めた（効果量の最小二乗平均差；－ 4.64 mm，95% CI［－ 9.22，－ 0.05］，p＝0.048）。VAS で測定された睡眠の質は，プラセボ食品の摂取と比較して，コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取で 2 週目の週後半（木曜日と金曜日）で有意な改善を認めた（効果量の最小二乗平均差；－ 5.31 mm，95% CI［－ 9.95，－ 0.66］，p＝0.026）。試験期間中にはコーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取に起因する有害事象は認められなかった。

結論：日常的に疲労を感じている日勤の成人男女において，一日当たり 118.8 mg のコーヒー豆由来クロロゲン酸類の 2 週間継続摂取には，起床時疲労感および睡眠の質を改善する効果が認められた。（UMIN000058888）。

キーワード：起床時疲労感，睡眠の質，coffee chlorogenic acids，visual analogue scale

は　じ　め　に

睡眠は単なる休息としてではなく，活動によって消耗した心身の機能を修復し，生体の恒常性を維持するために不可欠な生理現象である。疫学研究からは，慢性的な睡眠時間の不足や日常的な睡眠の質の低下が肥満や高血圧，糖尿病などの代謝性疾患，心疾患や脳卒中などの心血管疾患，認知症やうつ病など精神疾患の発症リスクと関連することが報告されている[1)～3)]。現代社会において睡眠は悪化する傾向

*責任著者：花王株式会社　ヒューマンヘルスケア研究所　日比壮信（〒 131-8501 東京都墨田区文花 2 丁目 1-3）

にあり，外的ストレスや運動不足，問題のある睡眠環境など，様々な日常生活の要因と関係すると考えられている[4]。特に起床時の疲労感は充分な睡眠が確保できていないことを示し，夜間の睡眠課題との関係が深い。疲労は，世界中の人々が経験する最も一般的な身体的な不快感の一つであり[5]，多くの人々の生活の質を低下させるとともに，労働者の作業効率の低下による生産性損失という観点からも重要な社会課題である[6]。

疲労の主な原因として，精神的および身体的ストレス，睡眠の乱れ，不十分な睡眠時間などが挙げられるが，これらは病的障害の一般的な症状にも当てはまる[7]。2025 年に日本リカバリー協会によって行われた就労者 10 万人を対象とした調査によれば，日本人の 80％が疲労感を感じているとされ，2004 年に厚生労働省によって行われた調査結果と比較しても，疲労を感じている人の割合は年々増加している[8][9]。加えて，疲労が慢性化すると慢性疲労症候群やうつ病などの精神疾患のリスクが高まることも知られ，日常的な疲労の継続が精神や身体の健康に与える影響は大きく，疲労を軽減することは人々の健康を守るために解決すべき課題の一つであると考えられる。

クロロゲン酸類はコーヒーに豊富に含まれるポリフェノールの一種であり，コーヒー豆から抽出されたコーヒー豆由来クロロゲン酸類（coffee chlorogenic acids）には，血圧を下げる効果[10]～[11]，内臓脂肪低減効果[12]，全身の角層水分量や角層機能の改善[13]～[14] などの効果が報告されている。さらに，クロロゲン酸類の継続的な摂取は睡眠の質を改善し，起床時の疲労感を低減する効果が認められているが[15]～[17]，その効果は小規模の主に男性を対象とした研究でのみ確認されており，大規模な成人男女を対象とした検証が必要であった。

本研究の目的は，健常な成人男女を対象としてコーヒー豆由来クロロゲン酸類を 118.8 mg 含有する食品を 2 週間継続摂取した際の睡眠改善効果を，ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験で検証することである。主評価項目として，起床時の主観的疲労感および睡眠の質は視覚的アナログ尺度（visual analogue scale，VAS）を用いて評価した[15][18]。副次評価項目として，就寝時の疲労感は VAS を用いて評価し，OSA 睡眠調査票による睡眠の評価，Chalder 疲労尺度による慢性的な疲労感，および POMS2 短縮版による総合的な気分状態を評価した。

Ⅰ　対象と方法

1　試験参加者

試験参加者は株式会社クロス・マーケティング（東京都，日本）により，日本の首都圏近郊居住者を対象にインターネットの募集サイトを用いて募集された。参加者は疾病に罹患していない健康な 30 歳から 59 歳の成人男女とし，以下の選択基準に適合する者とした。1）日勤で土日を休日とする週 5 日勤務の者，2）主業務として肉体労働業務以外の業種に従事している者，3）睡眠になんらかの不満や悩みを有する者，4）週 3 日以上平日の起床時に疲労感を自覚し，休日で疲労感が回復する者。除外基準として，過体重者（BMI 25 kg/m^2 以上），アルコール多飲者（アルコール 40 g 以上 / 日），喫煙者，試験食品へのアレルギーの恐れのある者および短時間睡眠者（平均睡眠時間 5 時間以下），睡眠に影響を及ぼす程度の生理痛や更年期症状を呈する者，3 歳未満の小児や夜中に介護が必要な同居者がいる者，など睡眠に影響を及ぼす可能性のある生活環境を有する者とした。参加候補者には，説明文書を用いて試験内容の説明を行い，試験への参加協力について自由意思による同意を文書で得た。同意取得後に，事前検査として年齢，勤務業種，勤務形態，既往症および生活習慣に関する問診と身長，体重，血圧を計測した後に，参加候補者は自宅で 1 週間毎日 VAS での起床時疲労感，睡眠の質，就寝時疲労感および OSA 睡眠調査票による事前検査を実施した。週末の金曜日には Chalder 疲労尺度および POMS2 短縮版を用いて 1 週間の疲労状態および総合的な気分状態を調査された。選択基準に適合し，除外基準に適合しない者を選抜して試験参加者とした。

本研究は，花王株式会社ヒト試験研究倫理委員会（東京都，日本）の承認を受け（K0468-2507，承認日 2025 年 8 月 19 日），「ヘルシンキ宣言（2024 年 10 月改訂）」に基づく倫理的原則と「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（2021 年 3 月 2 日制定，2023 年 3 月 27 日一部改正）」に示された基本指針を遵守して，2025 年 8 月 27 日か

表 1　試験食品の栄養成分 [1)]

	CCA	Placebo
エネルギー（kcal）	4.6	3.7
たんぱく質（g）	0.05	0.04
脂　　質（g）	0	0
炭水化物（g）	1.1	0.9
食塩相当量（g）	0	0
コーヒー豆由来クロロゲン酸類（mg）	118.8	0

[1)] 1 日摂取目安量 1 本あたり

ら 11 月 30 日にかけて実施した。試験開始前に大学病院医療情報ネットワーク（University hospital Medical Information Network，UMIN）へ試験内容を登録した（UMIN000058888，登録名：植物抽出物含有食品が睡眠に及ぼす影響の検証試験，登録日：2025 年 8 月 27 日）。

2　試験食品

コーヒー豆由来クロロゲン酸類を 1 本あたり 118.8 mg 含有する粉末清涼飲料を被験食品（CCA）とし，クロロゲン酸類を含有しないプラセボ粉末清涼飲料をプラセボ食品（Placebo）とした。コーヒー豆由来クロロゲン酸類は既報[11)] の製造法に従い，コーヒー生豆からクロロゲン酸類を水抽出した後に活性炭でカフェイン等を吸着除去し，抽出液を噴霧乾燥した粉末を用いて製造した。被験食品中のクロロゲン酸類の含有量は既報[19)] に従い高速液体クロマトグラフィーで定量した。CCA と Placebo は同等の麦茶風味をもつ粉末清涼飲料として，見た目，匂い，味などから区別できないように調製した。試験食品は 1 日 1 本，就寝前 30 分以内に 100 ml 程度の水またはお湯に溶解して摂取させた。試験食品の栄養成分およびクロロゲン酸類含有量は**表 1** に示した。

3　試験デザイン

試験はランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較デザインを用い，花王株式会社（東京都，日本）が株式会社クロス・マーケティングに委託して，花王株式会社すみだ事業場ヘルスケアリサーチセンター（東京都，日本）にて実施した。試験参加者には CCA または Placebo を 1 週目の日曜日から 2 週間後の土曜日まで 14 日間摂取させた。試験参加者は 1 週目の日曜日から 2 週間後の土曜日まで毎日，起床直後に疲労感と睡眠の質を評価する VAS を，就寝前に疲労感を評価する VAS および日誌の記載を実施した。試験参加者は 2 週目の金曜日の起床時にその直前 1 週間の状態を Chalder 疲労尺度および POMS2 短縮版を用いて評価した。介入期間中は試験参加者に対して，通常の生活習慣を維持することに加え，睡眠に効果を示す可能性のある健康食品およびサプリメント，機能性表示食品の摂取は控えること，夕食以降には飲酒や刺激物を含む食品，カフェインを含む食品の摂取および喫煙を禁止し，就寝前 1 時間はゲームやスマートフォンでの動画の視聴を控えることを指示した。

ランダム化は，本試験に関与しない独立したランダム化担当者が，事前検査時の性別，年齢，BMI，VAS による起床時疲労感および Chalder 疲労尺度を層別因子とする層別ランダム化法を用いて 2 群（1 対 1）に分けた。割付は，本試験に関与しない独立した割付担当者によってコード化された隠蔽状態で実施し，割付コードは割付担当者が隠蔽状態で管理した。試験参加者の組み入れは，株式会社クロス・マーケティングの担当者によって実施された。割付コードおよび割付記録は厳重に封緘のうえ施錠保管して割付の隠蔽を維持し，試験依頼者，試験参加者，試験実施者に対して割付情報を隠蔽し，開錠まで盲検性を担保した。

4　評価項目

主評価項目は VAS による起床時疲労感[18)]，副次評価項目として VAS による睡眠の質[15)] と就寝時疲労感[18)]，OSA 睡眠調査票 MA 版[20)]，Chalder 疲労尺度[21)]，POMS2 短縮版[22)] を測定した。VAS による起床時疲労感，睡眠の質および就寝時疲労感は，既報[15)] の評価時点を参考にして，土日で疲れが回復した後の 1 週目の月曜日を初期値として，評価介入期間中の 2 週目の週後半，木曜日と金曜日の起床時を評価時点として用いた。Chalder 疲労尺度および POMS2 短縮版は事前検査時の測定値を初期値とし

て，2 週目の金曜日の起床時を評価時点として用いた。さらに，VAS による起床時疲労感および睡眠の質は，1 週目の月曜日を初期値として 2 週目の金曜日までの 12 日間にわたり，毎日の測定値と初期値の差分を変化量として算出した。疲労感を評価する VAS は 100 mm の直線の左端（0 mm）を「疲れを全く感じない最良の感覚」，右端（100 mm）を「何もできないほど疲れきった最悪の感覚」として，評価時点の感覚を直線上に示す方法である[18]。睡眠の質を評価する VAS は，100 mm の直線の左端（0 mm）を「想像できる最良の睡眠の質」，右端（100 mm）を「想像できる最悪の睡眠の質」として，評価時点の感覚を直線上に示す方法である[15]。起床時の睡眠の質と就寝時疲労感は，介入 2 週目の木曜日と金曜日を評価時点とした。OSA 睡眠調査票も 2 週目の木曜日と金曜日を評価時点とした。Chalder 疲労尺度は 2 週目の金曜日の起床時に直前の 1 週間の状態を振り返って評価し，POMS2 短縮版は 2 週目の金曜日の起床時に直前の 1 週間の状態を振り返って回答するよう指示した。試験期間中に試験参加者に有害事象や体調の変化が発生した場合は記録され，試験担当医師によって重篤度と試験食品との因果関係が判定された。

5 統計解析

記述統計量は特記事項がない場合には，平均値±標準誤差（SE）および効果量と 95%信頼区間（95% CI）で示した。サンプルサイズは先行研究のデータ[15]からコーヒー豆由来クロロゲン酸類の VAS による起床時疲労感の効果量を 14.8 mm，標準偏差を 25 mm とし，有意水準を$\alpha = 0.05$，検出力$(1-\beta) = 0.8$の条件で算出し，必要なサンプルサイズとして 1 群あたり 31 名を算出した。本試験は主観的な評価項目である VAS による疲労感を主評価項目としており，主観的評価は生活の状態の影響を受けるため，普段通りの生活ができない人が存在する可能性および脱落者を想定し，目標の試験参加者を 1 群あたり 70 名とした。試験に同意をしたが，介入前の参加辞退により全データを欠損した試験参加者を除外した集団である FAS（full analysis set）を対象として解析を行った。探索的な解析として生活による睡眠の乱れの影響を排除するために，プロトコールを遵守した集団である PPS（per protocol set）を対象とした解析も実施した。主評価項目の統計解析は，FAS を対象とし，評価項目は VAS により測定された起床時疲労感とした。副次評価項目は，FAS および PPS を対象とし，起床時疲労感および睡眠の質，就寝時疲労感，起床時の OSA 睡眠調査票，POMS2 短縮版および Chalder 疲労尺度とした。

評価は既報[15]の評価時点を参考にして，自宅において日曜日から VAS および質問票による測定を開始し，土日で疲れが回復した後の 1 週目の月曜日を初期値，評価介入期間中の 2 週目の週後半，木曜日と金曜日の起床時を評価時点とし，初期値からの変化量に関しては 1 週目の月曜日から 2 週目の金曜日までの 12 日間のデータを用いた。介入 2 週目の木曜日と金曜日の VAS による起床時疲労感および睡眠の質，就寝時疲労感は測定値を，OSA 睡眠調査票の評価は Zc 得点を用いて，1 週目の月曜日の測定値を共変量，介入と測定時点を固定効果，試験参加者を変量効果として線形混合モデルを実施し，効果量の最小二乗平均差（LS mean difference）と 95% CI を求めた。POMS2 短縮版の TMD 得点および Chalder 疲労尺度の測定値は事前検査の測定値を共変量として，2 週目の金曜日の測定値を用いた共変量分析を実施した。探索的解析として，VAS の初期値からの変化量の時点ごとの群間差を Student の t 検定で解析した。探索的解析では，検定の多重性の考慮は行わなかった。データ欠損値は欠測値として取り扱い，データ補完は行わなかった。有意水準は両側 5%とした。統計解析は IBM SPSS Statistics（Ver. 30.0）を使用した。

Ⅱ 結 果

1 試験参加者

参加者のフローを**図 1** に示した。参加候補者 187 名のうち，適格性不適合者の 47 名および自己都合による参加辞退者 1 名を除いた 139 名が本試験に参加した。試験参加者 139 名は CCA 群 70 名（男性 38 名，女性 32 名）と Placebo 群 69 名（男性 37 名，女性 32 名）に割付けされたが，介入開始前に自己都合で試験参加を辞退した 5 名を除いた 134 名が介入を受け，有害事象による試験途中での中止者 1 名を除いた 133 名が試験を完遂した。解析は，試験に参加したが介入開始前に自己都合で試験参加を辞退した 5 名を除いた 134 名を FAS として解析

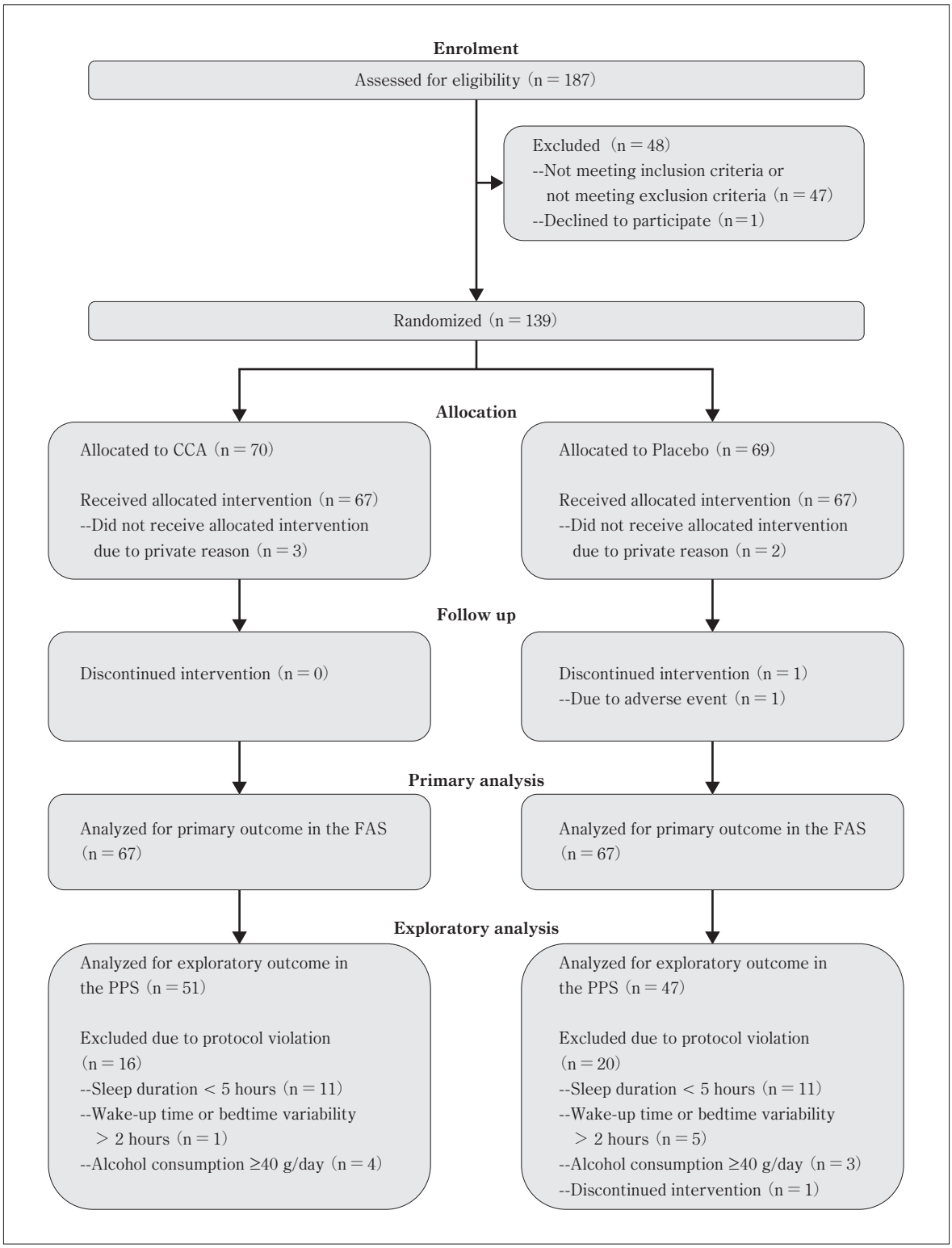


図 1　参加者フロー

を行った。なお，介入中に有害事象が認められ試験を中止した 1 名は，評価を実施できた時点までのデータを FAS に含めた。FAS から，プロトコールを遵守できなかった 36 名（睡眠時間が 5 時間未満であった 22 名，就寝時間または起床時間が 2 時間以上変動した 6 名，40 g/ 日以上のアルコール摂取があった 7 名，有害事象による試験途中での中止者 1 名）を盲検下で除外した 98 名を PPS とした探索的な解析も実施した。試験参加者の事前検査時のデータを**表 2** に示した。FAS および PPS において

表 2 試験参加者の背景情報 [1)]

項　目	FAS					PPS				
	Placebo（n＝67）（男性 n＝36，女性 n＝31）		CCA（n＝67）（男性 n＝36，女性 n＝31）		CCA vs Placebo	Placebo（n＝47）（男性 n＝22，女性 n＝25）		CCA（n＝51）（男性 n＝27，女性 n＝24）		CCA vs Placebo
	平均値	SD	平均値	SD	p 値 [2)]	平均値	SD	平均値	SD	p 値 [2)]
年　齢（years）	46.5	7.6	46.5	8.1	0.991	46.2	7.6	46.4	8.2	0.909
身　長（cm）	166.14	9.02	165.60	8.31	0.719	164.50	8.74	165.35	8.88	0.638
体　重（kg）	59.31	10.68	59.29	10.01	0.989	57.58	10.37	58.66	9.61	0.594
BMI（kg/m^2）	21.38	2.74	21.53	2.66	0.737	21.19	2.87	21.38	2.55	0.728
収縮時血圧（mmHg）	119.3	12.8	117.5	14.2	0.456	119.9	12.8	117.6	14.1	0.383
拡張時血圧（mmHg）	79.3	8.8	77.5	10.8	0.296	79.8	8.6	77.5	10.6	0.249
起床時疲労感 VAS（mm）	54.29	11.09	55.44	13.31	0.588	53.23	11.70	55.42	13.49	0.396
睡眠の質 VAS（mm）	55.08	12.24	53.07	11.66	0.331	57.00	11.46	53.20	12.03	0.113
就寝時疲労感 VAS（mm）	58.07	13.06	58.74	10.01	0.739	59.67	12.09	58.84	10.44	0.714

[1)] Abbreviation ; BMI, body mass index ; CCA, coffee chlorogenic acids ; FAS, full analysis set ; PPS, per protocol set ; SD, standard deviation ; VAS, visual analogue scale

[2)] FAS および PPS における CCA と Placebo の群間差は Student の t 検定により検定

表 3 FAS 解析における起床時疲労感，睡眠の質，就寝時疲労感および OSA 睡眠調査票 [1)]

項目	介入	測定値（平均値 ± SE）			線形混合モデルによる解析			
		1 週目月曜日（n＝134）	2 週目木曜日（n＝134）	2 週目金曜日（n＝134）	週後半（木，金曜日）LS mean［95% CI］	LS mean difference［95% CI］	p 値 [2)] Group effect	p 値 [3)] Group x time interaction
起床時疲労感 VAS（mm）	Placebo	45.13 ± 2.19	50.35 ± 1.99	51.96 ± 1.94	51.27［48.02, 54.53］	− 4.64	0.048	0.831
	CCA	46.30 ± 2.04	46.46 ± 1.85	47.67 ± 1.87	46.63［43.40, 49.86］	［− 9.22, − 0.05］		
起床時睡眠の質 VAS（mm）	Placebo	44.73 ± 2.12	48.47 ± 2.06	48.47 ± 1.86	48.98［45.70, 52.27］	− 5.31	0.026	0.797
	CCA	48.47 ± 1.81	44.15 ± 1.86	44.95 ± 1.90	43.68［40.42, 46.94］	［− 9.95, − 0.66］		
就寝時疲労感 VAS（mm）	Placebo	49.52 ± 1.84	54.33 ± 1.89	54.42 ± 1.94	54.60［51.23, 57.98］	− 2.79	0.248	0.324
	CCA	50.88 ± 2.18	50.98 ± 2.12	53.11 ± 2.09	51.81［48.46, 55.16］	［− 7.55, 1.97］		
OSA 因子 I（Zc 得点）［起床時眠気］	Placebo	18.19 ± 0.92	17.07 ± 0.85	17.38 ± 0.79	16.89［15.65, 18.14］	0.52	0.559	0.266
	CCA	16.49 ± 0.69	17.38 ± 0.80	16.63 ± 0.67	17.41［16.18, 18.65］	［− 1.24, 2.29］		
OSA 因子 II（Zc 得点）［入眠と睡眠維持］	Placebo	17.51 ± 0.84	17.74 ± 0.78	17.94 ± 0.74	17.40［16.26, 18.53］	1.97	0.017	0.612
	CCA	15.58 ± 0.77	19.08 ± 0.70	18.79 ± 0.74	19.37［18.24, 20.49］	［0.36, 3.58］		
OSA 因子 III（Zc 得点）［夢見］	Placebo	23.30 ± 0.94	22.70 ± 0.89	22.71 ± 0.88	22.27［20.96, 23.59］	0.58	0.541	0.697
	CCA	21.54 ± 0.89	22.62 ± 0.90	22.23 ± 0.89	22.85［21.54, 24.16］	［− 1.28, 2.43］		
OSA 因子 IV（Zc 得点）［疲労回復］	Placebo	18.54 ± 0.86	16.42 ± 0.78	16.43 ± 0.80	16.32［15.05, 17.60］	− 0.07	0.943	0.353
	CCA	17.21 ± 0.75	16.59 ± 0.80	15.64 ± 0.59	16.26［15.00, 17.53］	［− 1.87, 1.74］		
OSA 因子 V（Zc 得点）［睡眠時間］	Placebo	18.92 ± 0.80	18.87 ± 0.78	19.36 ± 0.75	18.52［17.27, 19.76］	− 0.57	0.527	0.175
	CCA	15.90 ± 0.85	17.79 ± 0.78	16.92 ± 0.81	17.95［16.72, 19.18］	［− 2.34, 1.20］		

[1)] n＝134（Placebo ; n＝67，CCA ; n＝67）。Abbreviation ; 95% CI，95%信頼区間 ; CCA，coffee chlorogenic acids ; FAS，full analysis set ; LS mean，最小二乗平均 ; LS mean difference，最小二乗平均差 ; SE，standard error

[2)] 1 週目の月曜日を共変量として，2 週目の木曜日，金曜日の値を用いた線形混合モデルによる試験食品の群効果の解析

[3)] 1 週目の月曜日を共変量として，2 週目の木曜日，金曜日の値を用いた線形混合モデルによる試験食品と時間の交互作用の解析

事前検査時の年齢，身長，体重，BMI，収縮時血圧，拡張時血圧，起床時疲労感，起床時の睡眠の質，就寝時疲労感に群間差は認められなかった。

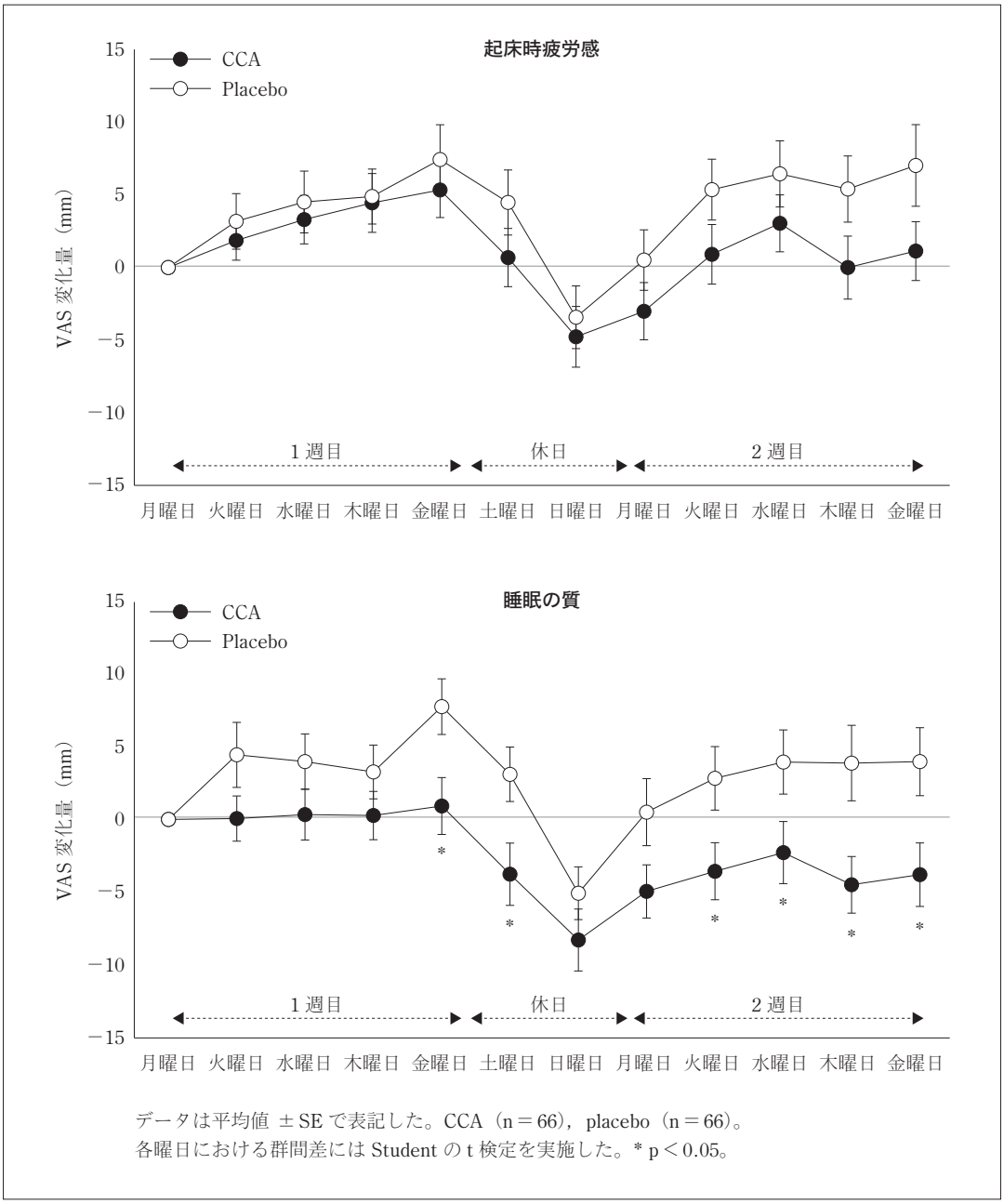
2 起床時疲労感および睡眠の質

土日で疲れが回復した後の 1 週目の月曜日を初期値，評価介入期間中の 2 週目の週後半，木曜日と金曜日の起床時を評価時点とした起床時疲労感と睡眠の質，就寝時疲労感の測定値と，OSA 睡眠調査票の Zc 得点を**表 3** に示した。FAS 解析において，主評価項目である起床時疲労感は CCA 群で，Placebo 群と比較して，2 週目の週後半（木曜日と金曜日）で有意な改善を認めた（LS mean difference : − 4.64 mm，95% CI［ − 9.22， − 0.05］，p ＝ 0.048）。睡眠の質は，Placebo 群と比較して，CCA 群で 2 週目の週後半（木曜日と金曜日）で有意な改善を認めた（LS mean difference : − 5.31 mm，95

表 4　FAS 解析における Chalder 疲労尺度および POMS2 [1)]

項　　目	介　入	測定値（平均値 ± SE）		共分散分析による解析		
		事前測定値（n = 134）	2 週目金曜日（n = 134）	2 週目金曜日 LS mean［95% CI］	LS mean difference［95% CI］	p 値 [2)]
Chalder 疲労尺度（合計得点）	Placebo	18.64 ± 0.75	14.32 ± 0.76	14.42［13.13, 15.70］	− 1.38［− 3.19, 0.44］	0.137
	CCA	19.06 ± 1.02	13.13 ± 0.77	13.04［11.76, 14.32］		
POMS2（TMD 得点）	Placebo	51.54 ± 0.91	48.48 ± 0.93	48.07［46.62, 49.52］	− 0.36［− 2.41, 1.69］	0.730
	CCA	51.30 ± 1.00	47.87 ± 0.88	47.71［46.26, 49.16］		

[1)] n = 134（Placebo；n = 67，CCA；n = 67）。
Abbreviation；95% CI，95%信頼区間；CCA，coffee chlorogenic acids；FAS，full analysis set；LS mean，最小二乗平均；LS mean difference，最小二乗平均差；SE，standard error
[2)] 事前検査時の測定値を共変量として，2 週目金曜日の値を用いた共分散分析による群効果の解析



データは平均値 ± SE で表記した。CCA（n = 66），placebo（n = 66）。
各曜日における群間差には Student の t 検定を実施した。* p < 0.05。

図 2　FAS 解析における起床時疲労感および睡眠の質の変化量

表 5 PPS 解析における起床時疲労感，睡眠の質，就寝時疲労感および OSA 睡眠調査票 [1)]

項　目	介　入	測定値（平均値 ± SE）			線形混合モデルによる解析			
		1 週目月曜日（n = 98）	2 週目木曜日（n = 98）	2 週目金曜日（n = 98）	週後半（木，金曜日）LS mean［95% CI］	LS mean difference［95% CI］	p 値 [2)] Group effect	p 値 [3)] Group x time interaction
起床時疲労感 VAS（mm）	Placebo	43.11 ± 2.64	50.27 ± 2.25	51.61 ± 2.31	51.55［47.63, 55.47］	− 5.38	0.054	0.768
	CCA	47.02 ± 2.11	46.01 ± 2.09	48.02 ± 2.04	46.17［42.37, 49.97］	［− 10.86, 0.10］		
起床時睡眠の質 VAS（mm）	Placebo	44.48 ± 2.53	47.75 ± 2.33	48.34 ± 2.14	48.72［44.84, 52.59］	− 4.92	0.074	0.869
	CCA	47.96 ± 2.06	44.18 ± 2.14	44.53 ± 2.23	43.80［40.04, 47.55］	［− 10.33, 0.42］		
就寝時疲労感 VAS（mm）	Placebo	48.92 ± 2.23	53.99 ± 2.25	54.42 ± 2.14	54.55［50.59, 58.50］	− 1.37	0.620	0.231
	CCA	51.42 ± 2.48	51.94 ± 2.26	55.06 ± 2.08	53.18［49.38, 56.97］	［− 6.86, 4.12］		
OSA 因子 I（Zc 得点）［起床時眠気］	Placebo	18.07 ± 1.15	16.97 ± 0.99	16.93 ± 0.98	16.61［15.07, 18.14］	1.13	0.296	0.188
	CCA	16.39 ± 0.75	17.99 ± 0.90	16.68 ± 0.78	17.74［16.26, 19.21］	［− 1.01, 3.27］		
OSA 因子 II（Zc 得点）［入眠と睡眠維持］	Placebo	17.55 ± 1.02	17.64 ± 0.87	17.33 ± 0.95	16.98［15.57, 18.38］	2.35	0.019	0.548
	CCA	15.62 ± 0.79	19.29 ± 0.76	18.42 ± 0.88	19.32［17.98, 20.67］	［0.39, 4.30］		
OSA 因子 III（Zc 得点）［夢見］	Placebo	22.98 ± 1.08	21.52 ± 1.09	21.94 ± 1.04	21.53［19.91, 23.16］	1.48	0.194	0.325
	CCA	22.12 ± 0.98	23.20 ± 1.03	22.47 ± 1.02	23.01［21.46, 24.57］	［− 0.77, 3.73］		
OSA 因子 IV（Zc 得点）［疲労回復］	Placebo	18.84 ± 1.06	16.50 ± 0.90	16.36 ± 0.92	16.23［14.71, 17.75］	0.55	0.604	0.271
	CCA	16.98 ± 0.82	17.24 ± 0.92	15.87 ± 0.71	16.78［15.33, 18.24］	［− 1.56, 2.67］		
OSA 因子 V（Zc 得点）［睡眠時間］	Placebo	19.15 ± 0.97	19.00 ± 0.89	18.82 ± 0.88	18.27［16.94, 19.61］	0.20	0.833	0.507
	CCA	16.30 ± 0.91	18.35 ± 0.78	17.41 ± 0.90	18.47［17.19, 19.75］	［− 1.67, 2.07］		

[1)] n = 98（Placebo；n = 47，CCA；n = 51）。Abbreviation；95% CI，95%信頼区間；CCA，coffee chlorogenic acids；LS mean，最小二乗平均；LS mean difference，最小二乗平均差；PPS，per protocol set；SE，standard error

[2)] 1 週目の月曜日を共変量として，2 週目の木曜日，金曜日の値を用いた線形混合モデルによる試験食品の群効果の解析

[3)] 1 週目の月曜日を共変量として，2 週目の木曜日，金曜日の値を用いた線形混合モデルによる試験食品と時間の交互作用の解析

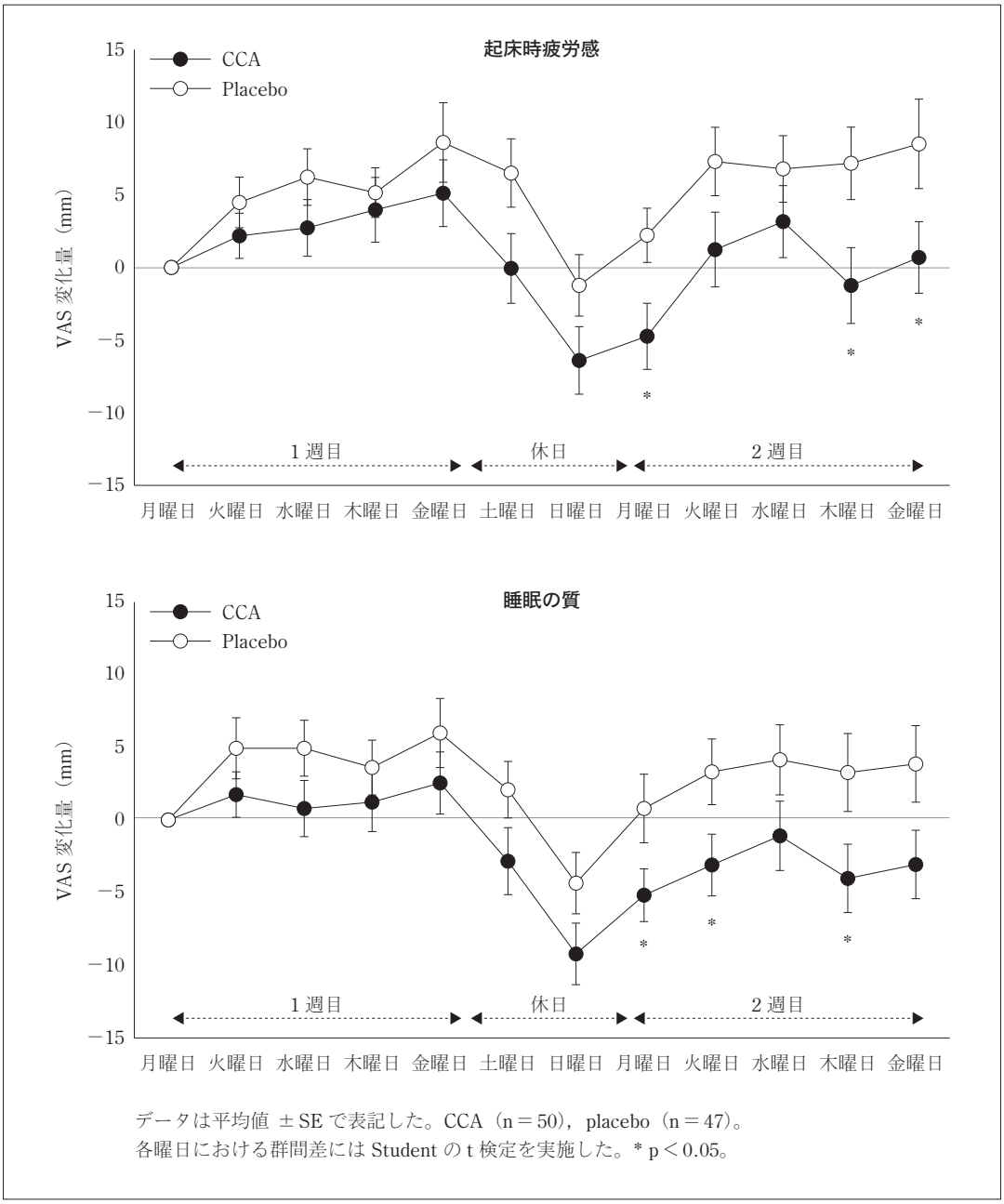
% CI［− 9.95，− 0.66］，p = 0.026）。就寝時疲労感には両群間に有意な差は認められなかった。OSA 睡眠調査票による起床時の睡眠の状態の評価では，入眠と睡眠維持を評価する因子 II において，Placebo 群と比較して CCA 群で 2 週目の週後半（木曜日と金曜日）で有意な改善を認めた（LS mean difference：1.97，95 % CI［0.36，3.58］，p = 0.017）。OSA 睡眠調査票のその他の因子（因子 I，因子 III ～ V）には CCA 群と Placebo 群の間に有意な差は認められなかった。Chalder 疲労尺度の合計得点，POMS2 短縮版の TMD 得点には，CCA 群と Placebo 群の間に有意な差は認められなかった（**表 4**）。**図 2** に FAS 解析における起床時疲労感と睡眠の質の初期値からの変化量の経時変化を示した。起床時疲労感は，CCA 群と Placebo 群ともに，月曜から週後半に向けて疲労感が増加し，土日の休日で疲労感が改善していた。CCA 群の起床時疲労感および睡眠の質は，試験期間全体を通じて Placebo 群より改善方向で推移していた。起床時の睡眠の質の各曜日における CCA 群の変化量は，Placebo 群と比較して，1 週目の金曜日（p = 0.014），土曜日（p = 0.017），2 週目の火曜日（p = 0.031），水曜日（p = 0.045），木曜日（p = 0.011），金曜日（p = 0.016）において有意に改善していた。

PPS 解析における起床時疲労感と睡眠の質，就寝時疲労感，OSA 睡眠調査票の測定値を**表 5** に示した。主評価項目である起床時疲労感は CCA 群で 2 週目の週後半（木曜日と金曜日）で改善する傾向を認めた（LS mean difference：− 5.38 mm，95% CI［− 10.86，0.10］，p = 0.054）。睡眠の質は，Placebo 群と CCA 群で 2 週目の週後半（木曜日と金曜日）で改善する傾向を認めた（LS mean difference：− 4.92 mm，95% CI［− 10.33，0.42］，p = 0.074）。就寝時疲労感には，CCA 群と Placebo 群の間に有意な差は認められなかった。OSA 睡眠調査票による評価では，入眠と睡眠維持を評価する因子 II において，Placebo 群と比較して CCA 群で 2 週目の週後半（木曜日と金曜日）で有意な改善を認めた（LS mean difference：2.35，95% CI［0.39，4.30］，p = 0.019）。OSA 睡眠調査票のその他の因子（因子 I，因子 III ～ V）には CCA 群と Placebo 群の間に有意な差は認められなかった。PPS 解析における Chalder 疲労尺度の合計得点，POMS2 短縮版の TMD 得点には，CCA 群と Placebo 群の間

表 6　PPS 解析における Chalder 疲労尺度および POMS2 [1)]

項　　目	介　入	測定値（平均値 ± SE）		共分散分析モデルによる解析		
		事前測定値（n = 98）	2 週目金曜日（n = 98）	2 週目金曜日 LS mean［95% CI］	LS mean difference［95% CI］	p 値 [2)]
Chalder 疲労尺度（合計得点）	Placebo	18.89 ± 0.91	14.45 ± 0.97	14.58［12.97, 16.18］	− 1.38［− 3.60, 0.85］	0.222
	CCA	19.41 ± 1.10	13.31 ± 0.88	13.20［11.66, 14.74］		
POMS2（TMD 得点）	Placebo	51.45 ± 1.05	48.06 ± 1.09	47.41［45.77, 49.05］	0.20［− 2.10, 2.50］	0.864
	CCA	51.06 ± 1.01	47.80 ± 1.00	47.61［46.00, 49.21］		

[1)] n = 98（Placebo；n = 47，CCA；n = 51）。
Abbreviation；95% CI，95%信頼区間；CCA，coffee chlorogenic acids；PPS，per protocol set；SE，standard error
[2)] 事前検査時の測定値を共変量として，2 週目金曜日の値を用いた共分散分析による群効果の解析



データは平均値 ± SE で表記した。CCA（n = 50），placebo（n = 47）。
各曜日における群間差には Student の t 検定を実施した。* p < 0.05。

図 3　PPS 解析における起床時疲労感および睡眠の質の変化量

に有意な差は認められなかった（**表 6**）。**図 3** には PPS 解析における起床時疲労感と睡眠の質の初期値からの変化量の経時変化を示した。起床時疲労感の各曜日における CCA 群の変化量は，Placebo 群と比較して，2 週目の月曜日（$p = 0.021$），木曜日（$p = 0.022$），金曜日（$p = 0.049$）において有意に改善していた。起床時の睡眠の質の各曜日における CCA 群の変化量は，2 週目の月曜日（$p = 0.046$），火曜日（$p = 0.041$），木曜日（$p = 0.043$）において有意な改善を認めた。また，男女別に起床時疲労感を解析したところ男女ともに 2 週目の週後半で Placebo 群と比較して CCA 群で改善する傾向にあるが，男女での有意な違いは認められなかった（data not shown）。

3 試験食品の安全性

試験期間中に Placebo 群において腹部不快感として 1 件の有害事象が認められた。症状は軽度で，試験参加は中止され，その後 1 週間で完全な回復に至った。試験担当医師により，症状の程度は軽度，試験食品との因果関係は不明と判断された。CCA 群では有害事象は報告されず，コーヒー豆由来クロロゲン酸類に関連した有害事象は認められなかった。

Ⅲ 考 察

本研究では，平日勤務により週末に向けて疲労感が蓄積する 30 歳から 59 歳の成人男女を対象とし，一日あたり 118.8 mg のコーヒー豆由来クロロゲン酸類を 2 週間継続摂取させ，起床時の疲労感および睡眠の質への影響を，ランダム化二重盲検プラセボ対照試験で検証した。主評価項目である VAS による起床時疲労感は，2 週目の週後半（木曜日と金曜日）において Placebo の摂取と比較して，CCA の継続摂取により有意な改善を認めた（LS mean difference；− 4.64 mm，95% CI［− 9.22，− 0.05］，$p = 0.048$）。同様に VAS による主観的な睡眠の質は，2 週目の週後半（木曜日と金曜日）において，Placebo の摂取と比較して，CCA の継続摂取による有意な改善を認めた（LS mean difference；− 5.31 mm，95% CI［− 9.95，− 0.66］，$p = 0.026$）。起床時疲労感の変化量は CCA の継続摂取により，一貫して改善傾向に推移したが，両群間に有意な差は認められなかった。一方で，睡眠の質の初期値からの変化には CCA の継続摂取による改善が認められた。以上の結果から一日あたり 118.8 mg のコーヒー豆由来クロロゲン酸類の継続的な摂取によって，起床時疲労感および睡眠の質が改善する効果が認められた。

週末を休日とする日勤者では週の後半にかけて疲労が蓄積しやすいが，本試験においても Placebo 群では週の後半に起床時疲労感が増大する傾向が認められた。一方，CCA 群では週後半の木曜日と金曜日の疲労感の増加が抑制されていた。つまり，CCA の継続摂取によって週後半にかけての疲労蓄積が抑制されたと考えられる。さらに，CCA の継続摂取では介入開始 1 週目から睡眠の質の有意な向上が確認されており（**図 2**），OSA 睡眠調査票において CCA の継続摂取によって，因子Ⅱの入眠と睡眠維持の項目が有意な改善を認めていたことからも，睡眠状態が改善されたことが翌朝の疲労感軽減につながった可能性が高い。充分な睡眠による夜間の回復が翌朝の疲労蓄積を緩和し，疲労感の改善に寄与したものと推察される。本試験で認められた CCA の継続摂取による起床時疲労感や睡眠の質への効果は 4 ～ 5 mm と大きな変化ではないものの，対象者は疾患を持たない健常な日勤者であり，日常生活における軽度から中等度の疲労感に対する介入としては臨床的に一定の意義を有すると考えられる。また，本試験では週後半にかけて疲労が蓄積するという実生活に沿った状況下での評価であり，その疲労蓄積を抑制する方向での差が認められた点は，労働生産性や生活の質の観点からも実践的な意義を有すると考えられる。

本研究では毎日評価した VAS による疲労感や睡眠の質において CCA の継続摂取による有意な改善が認められたが，Chalder 疲労尺度や POMS2 短縮版（総合的気分状態を示す TMD スコア）では有意な差は認められなかった。これらの尺度で有意差が検出されなかった要因として，試験参加者のそれらスコアがいずれも正常範囲内にあり改善の余地が小さかったこと，加えて Chalder 疲労尺度や POMS2 短縮版が 1 ～ 2 週間という比較的長期間の状態を総合評価するもので日々の変動を反映しにくかったことが考えられる。VAS は日々の主観的変化を敏感に捉える指標であるため，CCA による疲労軽減効果は VAS では検出できたものの，週単位の評価

指標では捉えにくかった可能性がある。

コーヒー豆由来クロロゲン酸類による起床時疲労感および睡眠の質の改善の作用機序として，睡眠中の副交感神経活動の増加が考えられる。これまでの研究では，クロロゲン酸類の摂取による客観的な睡眠指標の脳波（δ 波）や入眠潜時，睡眠効率，中途覚醒および主観的な起床時疲労感，熟眠感の改善が報告されている[16),23)]。クロロゲン酸類には，一酸化窒素（NO）を介した血管内皮機能や強力な抗酸化作用が認められるが，この作用によって自律神経の調節機能へ影響を与える可能性が考えられる。すなわち，血管内皮依存性の拡張因子 NO は，中枢神経系における重要な神経調節物質として自律神経バランスの恒常性維持に影響していると報告されており[24)]，コーヒー豆由来クロロゲン酸類が NO を介して交感神経活動および副交感神経活動を制御し睡眠の質を改善する可能性が考えられる。

本試験において，CCA の摂取に関連した有害事象は認められなかったことから，コーヒー豆由来クロロゲン酸類の安全性には問題ないと考えられた。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に，本研究の参加者は月曜日から金曜日の仕事などにより週末にかけて疲労感が蓄積し，土日の休息で疲労感の蓄積が回復する健常な日勤者であり，夜勤労働者や交代制勤務者，休日でも十分に疲労が回復しない者，さらには慢性的な疲労を抱える者に対して同様の効果が得られるかは不明である。第二に，評価は主観的指標のみに留まり，客観的な睡眠指標の評価（ポリソムノグラフィや活動量計による睡眠評価）は実施していないため，主観評価結果を裏付ける生理学的エビデンスに欠けている。第三に，介入期間が 2 週間と短期間であり，より長期の継続摂取による効果の持続性や蓄積的影響については検証されていない。第四に，起床時の疲労感が睡眠の影響を受けることを理由として生活習慣そのものの影響を排除した PPS 解析の結果は探索的な結果であり，対象となる集団の選択バイアスの可能性を含み，加えて多重比較の調整は行っていないことから，結果の解釈には注意が必要である。以上の研究の限界から，本研究の知見をより一般化し機序を明らかにするためには，対象集団を拡大し客観的指標を導入した長期間の介入研究を含め，さらなる検討が必要である。

結　　論

本試験の結果から，日常的に疲労を感じている日勤者の成人男女において，一日当たり 118.8 mg のコーヒー豆由来クロロゲン酸類の 2 週間継続摂取には，起床時疲労感および睡眠の質の改善効果が認められた。疲労感や睡眠の質の改善は，国民の健康維持・増進に大きく貢献する重要な要素であり，コーヒー豆由来クロロゲン酸類は，国民の健康の維持増進に役立つことが期待される。

謝　　辞

本試験にご協力いただいた試験参加者の皆様に深謝いたします。

利 益 相 反

本試験は，花王株式会社が試験食品と資金を提供し，株式会社クロス・マーケティングに参加者募集，スケジュール管理，来場時測定補助，試験食品等の配布および回収，謝礼支払いなどの業務を委託して実施した。梅田麻衣と蓮村卓広，峯岸慶彦，矢野路子，落合龍史，日比壮信は花王株式会社の社員である。

文　　献

1）Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA: Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Eur Heart J 2011; **32** ⑿ : 1484-1492.
2）Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA: Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2010; **33** ⑵ : 414-420.
3）Zhai L, Zhang H, Zhang D: Sleep duration and depression among adults: A meta-analysis of prospective studies. Depress Anxiety 2015; **32** ⑼ : 664-670.
4）Doi Y, Minowa M, Tango T: Impact and correlates of poor sleep quality in Japanese white-collar employees. Sleep 2003; **26** ⑷ : 467-471.
5）David A, Pelosi A, McDonald E, Stephens D, Ledger D, Rathbone R, Mann A: Tired, weak, or in need of rest: fatigue among general practice attenders. BMJ 1990; **301** (6762): 1199-1202.
6）Hara K, Nagata T, Matoba M, Miyazaki T: The Impact of Productivity Loss From Presenteeism and Absenteeism on Mental Health in Japan. J Occup Environ Med 2025; **67** ⑼ : 699-704.
7）Ancoli-Israel S, Moore PJ, Jones V. The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: a review. Eur J Cancer Care (Engl) 2001; **10** ⑷ : 245-255.

8）日本の疲労状況 2025，一般社団法人日本リカバリー協会（2025），https://www.recovery.or.jp/research/9513/
9）平成 14 年労働者健康状況調査．厚生労働省統計情報．https://www.mhlw.go.jp/toukei/itiran/roudou/saigai/anzen/kenkou02/index.html
10）Kozuma K, Tsuchiya S, Kohori J, Hase T, Tokimitsu I: Antihypertensive Effect of Green Coffee Bean Extract on Mildly Hypertensive Subjects. Hypertens Res 2005; **28**(9): 711-718.
11）Chikama A, Yamaguchi T, Watanabe T, Mori K, Katsuragi Y, Tokimitsu I, Kajimoto O, Kitakaze M: Effects of chlorogenic acids in hydroxyhydroquinone-reduced coffee on blood pressure and vascular endothelial function in humans. Prog Med 2006; **26**(7): 1723-1736.
12）長尾知紀，落合龍史，渡辺卓也，片岡潔，小御門雅典，時光一郎，土田隆：コーヒー飲料の継続摂取による肥満者の内臓脂肪低減効果．薬理と治療 2009; **37**(4): 333-344.
13）Ueda S, Suma A, Tamura R, Kataoka K, Sugiyama Y, Mizutani H, Takagi Y: The Effects of Ingesting Coffee Polyphenols on Dry Skin and Stress Symptoms: A Randomized Double-blind, Controlled Trial. Skin Research 2017; **16**(5): 347-355.
14）Fukagawa S, Haramizu S, Sasaoka S, Yasuda Y, Tsujimura H, Murase T: Coffee polyphenols extracted from green coffee beans improve skin properties and microcirculatory function. Biosci Biotechnol Biochem 2017; **81**(9): 1814-1822.
15）Ochiai R, Tomonobu K, Ikushima I: Effect of chlorogenic acids on fatigue and sleep in healthy males: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Food Sci Nutr 2018; **6**(8): 2530-2536.
16）Park I, Ochiai R, Ogata H, Kayaba M, Hari S, Hibi M, Katsuragi Y, Satoh M, Tokuyama K: Effects of subacute ingestion of chlorogenic acids on sleep architecture and energy metabolism through activity of the autonomic nervous system: a randomised, placebo-controlled, double-blinded cross-over trial. Br J Nutr. 2017; **117**(7): 979-984.
17）高妻和哉，松井祐司，金谷健史，香西慶理，竹原功，矢野路子，落合龍史，日比壮信，大崎紀子：健常成人男性に対するコーヒー豆由来クロロゲン酸類の睡眠の質改善効果：ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験．診療と新薬 2025; **62**(7): 443-452.
18）日本疲労学会：疲労感 VAS（Visual Analogue Scale）検査の記入方法について．In：疲労感 VAS 検査方法 pp.1-2．日本疲労学会，東京，2011．https://j-fatigue.jp/wp-content/uploads/2024/02/VAS.pdf.
19）Kagawa D, Fujii A, Ohtsuka M, Murase T: Ingestion of coffee polyphenols suppresses deterioration of skin barrier function after barrier disruption, concomitant with the modulation of autonomic nervous system activity in healthy subjects. Biosci Biotechnol Biochem 2018; **82**(5): 879-884.
20）山本由華吏，田中秀樹，高瀬美紀，山崎勝男，阿住一雄，白川修一郎：中高年・高齢者を対象とした OSA 睡眠感調査票（MA 版）の開発と標準化．脳と精神の医学 1999; **10**: 401-409.
21）Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, Wallace EP: Development of a fatigue scale. J Psychosom Res 1993; **37**(2): 147-153.
22）Konuma H, Hirose H, Yokoyama K: Relationship of the Japanese translation of the Profile of Mood States Second Edition (POMS 2®) to the First Edition (POMS®). Juntendo Iji Zasshi. 2015; **61**(5): 517-519.
23）Hibi M: Potential of Polyphenols for Improving Sleep: A Preliminary Results from Review of Human Clinical Trials and Mechanistic Insights. Nutrients 2023; **15**(5): 1257.
24）Zanzinger J: Role of nitric oxide in the neural control of cardiovascular function. Cardiovasc Res 1999; **43**(3): 639-649.