2. 加齢医学から見た老衰

橋爪 潔志

Key words：高次中枢，老衰，メタボリック症候群，糖代謝

(日老医誌 2010；47：110-112)

はじめに

老衰は人を含めた類人猿と、ある種の限られたほ乳類に認められる状態である。肉体的な衰えも然りであるが、人間では高次中枢機能の劣化（衰え）が老衰の特徴である。しかしその定義は未だ曖昧であるといつてよい。感覚的に捉えられても、実態が科学的に明らかにされていないのが理由である。本稿では、我々の研究結果に基づいた人の老衰の外郭を述べ、老衰に対する医学的姿勢がどのようなものであるべきかを概説したい。

人の一生と老化

人間の寿命はおよそ115歳であろうと推測されている。誕生とともに新生児期、小児期、青年期を経て成熟し、女性では閉経後約10～15年を経ると、老年期（高齢期）を迎える。人生の後半、約50年近くは老年期といつてよい。人の老年期は、他のほ乳類には見られない長さである。

老年期を迎えるころから人は様々な疾患を発症する。代表はメタボリック症候群と認知症である。前者は血管系の急性疾患、たとえば心筋梗塞などの虚血性心疾患や脳梗塞などの脳血管障害などを生じ易い状態であり、中高年以降では忌み嫌われる状態である。一方、認知症は脳血流障害を基礎にして生じる場合が多いが、メタボリック症状群が発症する年齢以降、何ら血流障害を確認できずに発症する症例も多い。

誕生以降、人は発育期や子供の養育期など生物学的意味（すべてのほ乳類が保存しているという意味）を展開する時機を経て老年期を迎えるが、老年期での生物学的

意味は希薄である。希薄な生物学的意味に平行してメタボリック症候群や認知症の発症に恐怖を抱いて生きるのが老年期であると定義してよいかもしれない。極端に言ってしまうと、そのプロセスが老衰を決定する因子であると定義されてもよいように思われる。しかし、そうであろうか、50年以上も継続する老年期に衰えのみを認め、生物としての意義がないという判断はいかにも浅はかである。長寿は決して恐怖や老衰のために存在するものではない。

メタボリック症候群と認知症

老年期あるいは高齢期と言われる時機に発症する代表的病態はメタボリック症候群と認知症である。両者は全く異なる範疇の病態と考えられているが、発症時機が重なるという点から考察すると、必ずしも関係がないとは言えない。

われわれはメタボリック症候群の一つの因子である高血糖値に着目した。まず加齢に伴う血糖値の変化を調べた。判明した事実は、人はだれでも50～60歳を過ぎると血糖値が上昇することである。しかも同一個体で観測するとその上昇は連続的である。厚生労働省の発表では、現行の診断基準を用いれば、近い将来、50歳以上の二人に一人は糖尿病に陥ると推測されている。われわれが得たデータからもそれは予測される。しかし、加齢に平行する血糖値の上昇は、連続性を示す点から考慮すると、加齢に伴う正常な生物学的変化であると判断することが可能である。加齢と共に上昇する血糖値すべてを糖尿病と断定するにはいささか疑問を抱かざるをえない。加齢とともに上昇する血糖値のほとんどは加齢現象という正常パターンの一つと捉えられるべきである。病態とするには年齢相応の血糖値から外れた場合を指すべきであると考えられる。人口の50%あるいはそれ以上が病気になるとするのは安易な判断であろう。高齢社会を迎え、

医療費が底をつくのは目に見えている。

血糖値の上昇をメタボリック症候群の一つの表現であると仮定すれば、加齢に伴ってメタボリック症候群は増加すると判断しても差し支えないであろう。しかし、体重や摂食量を調べてみると、50～60歳以降、加齢とともにそれらは減少し始める。言い換えれば、いわゆるメタボリック症候群を構成するそれぞれの因子は必ずしも平行して発現するものではないことが判る。

実験動物で摂食量を極度に低下させると動物は低体温となり、冬眠状態に入る。この経過を分子生物学的に観察すると、糖利用は低下するものの脂肪分解は亢進し、ケトン体産生が高まっている。ケトン体はブドウ糖以外では重要な高次中枢のエネルギー源である。実験結果は、摂食量低下を示す高齢者では死に向かう冬眠状態に近づくが、一方で高次中枢を維持させる機転（ケトン体産生亢進）が稼働していることを暗示している¹⁾。人で観察すると、高齢者ではケトン体産生の亢進も認められるが、ブドウ糖利用低下に基づく交感神経系刺激による血糖値の上昇が認められる。ブドウ糖は高次中枢に最も重要なエネルギー源である。空腹時では全身に分布するブドウ糖の50%以上が高次中枢に集積している。換言すれば、高齢者は、死を覚悟して、あるいはメタボリック症候群という恐怖を抱きながら、高次中枢を最大限に展開する機転を回転させていると考えてよい²⁾。

高次中枢機能と加齢

加齢に伴う血糖値の上昇は、加齢に伴う高次中枢劣化を阻止する重要な生物学的応答であると考えられる。われわれは糖尿病患者で、血糖値が満足に低下（正常化）したグループといつまでも高値を示したグループとで精神症状を比較した。2年間の継続観察で得られた結果は、後者に比べ、前者ではうつ状態、認知機能低下など非特異的な精神的偏倚の発症が有意差を持って高かった。この結果から、安易な血糖値低下を試みる治療の導入は、たとえ適応機能が作動したとしても、その限界を超えると高次中枢劣化の促進に繋がると判断できる³⁾。

最近、細胞レベルでの研究の結論であるが、ブドウ糖利用が加齢に伴って低下することが判ってきた⁴⁾。しかし脳では、加齢とともにブドウ糖利用が低下するわけにはいかない。基質としてのブドウ糖濃度を上昇させることによって脳のブドウ糖利用が維持されることになる（図1）。言い換えれば、加齢に伴う血糖値の上昇は脳機能を若年のそれに維持する為の正常な生物学的応答であることが判明してきたのである⁵⁾。この発見から人の老化の意味がより明確になっている。すなわち、血糖値の

図1 加齢に伴う糖利用の低下

ブドウ糖利用曲線は老化に伴い減弱する。しかし高次中枢の最大糖利用は年齢に影響されない。従って、最大糖利用を可能にする血糖値は加齢とともに上昇する。2型糖尿病の治療は血糖値の低下を目的にするのではなく、ブドウ糖利用曲線の若年化である。

上昇は脳機能維持に必須であるが、両者の適切なバランスが崩壊すると、高次中枢機能の低下と同時に老衰の状態に人を引き込むと考えられるのである。この高次中枢機能維持が不可能になった時、寿命が達成されるものと推測できる。

加齢医学から見た老衰

血糖値、摂食量などのデータから推測すると、血糖値の上昇、摂食量の低下は40～50歳に始まっている。換言すれば、脳の劣化は40～50歳に始まっていると言っても過言ではない。劣化のスピードは人によって異なると思われるが、すくなくともいわゆる高齢者では加速されていると想像される²⁾。本研究者は、高次中枢劣化のスピードを押さえ込む方法を模索してきた。

内分泌学的に調べると、高次中枢劣化に抗する変化と、むしろ劣化を促進させる変化が高齢者では同時に観測された。極めて不利な状態にある患者に内分泌的補正を加えると脳の劣化は抑制された。その一つは脳でのブドウ糖利用の維持に貢献する。この方法が生物学的に導入されるべきかどうかは人道的意味から再考されねばならないが、少なくとも115歳までは健常な高次中枢の機能維持は可能であると考えられる。言い換えれば老衰の期間の短縮は可能であると考えられるのである（図2）。

寿命の限界まで健常な高次中枢の機能維持は人間の権利であると断言できる。糖利用の復活によりその権利の回復は可能であると推測できる。超高齢者の人口が増加し、また115歳という寿命を考えると、この権利の守護が医学の使命の一つであると考えられる。

高齢者に特徴的な病態あるいは状態を、寿命を待機す

図2 ヒトの一生とブドウ糖利用

ブドウ糖利用は加齢とともに低下する。おそらく50歳以前より始まると思われる。糖利用の低下は認知症発症の一つの因子と考えられる。これに抗するように血糖値は上昇するが(メタボリック症候群を構成する一つの因子)、糖利用促進のプロセスを導入すると(図では矢印)、血糖値の劇的低下はないが、老化あるいは老衰のプロセス(実戦)の期間の短縮(破線)に寄与すると考えられる。

る状態であると断定して特殊な人間扱いをする現在の医療や社会システムはいささか色眼鏡を通した高齢者の見方ではなかろうか。高齢者も、若年者と同じ高度な知識を展開できる方法は無数にあると判断できる。そうであ

れば、人生の最終段階で迎えなければならない老衰の期間は著しく短縮されるであろうという推測もあながち嘘ではない。

おわりに

われわれの研究結果から強引に人の老衰を定義し、それに基づいて展開されなければならない医学の姿勢について概説した。極めて近い将来、老衰は最も重要な社会問題に発展すると推測される。高齢者医学がこの点を明確に捉え、少しでもこの問題解決に貢献する可能性を信じて筆を置く。

文 献

- 1) Inagaki T, Dutihak P, Xhao G, Ding X, Gaurton L, Paramenswara V, et al: Endocrine relation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab* 2007; 5: 405-407.
- 2) 橋爪潔志: 加齢におけるブドウ糖代謝の意義. 基礎老化研究 2008; 32 (4): 7-13.
- 3) Boyle J, Nagy RJ, O'Conner P, Murphy LJ: Adaptation in brain glucose uptake following recurrent hypoglycemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9352-9356.
- 4) Kondoh H, Leonart MF, Gil J: Glycolytic enzymes can modulate cellular life span. *Cancer Res* 2006; 65: 177-185.
- 5) Hashizume K, Suzuki S, Takeda T, Shigematsu S, Ichikawa K, Koizumi Y: Endocrinological aspects of aging: Adaptation to and acceleration of aging by the endocrine system. *Geriatr Gerontol Int* 2006; 6: 1-6.