超高齢社会と老年学

荻原 俊男¹⁾ 青木 元邦²⁾ 樂木 宏実³⁾

Key words: 健康長寿, 老化制御, サルコペニア, 全人医療, 高齢者総合機能評価

(日老医誌 2014; 51: 16-22)

はじめに

日本では65歳以上の高齢者人口が人口比21%を超え、世界に先駆けて高齢化社会から超高齢社会に突入した。超高齢社会は、社会保障・社会構造の変革をも迫られ、そのような社会状況の中での医療は従来とは異なる考え方・アプローチが要求される。老年医学の発展に対する期待・ニーズは拡大し、その発展形態も純粋な医療技術の進歩に留まらず、医療以外の様々な他分野との連携、あるいは新たな社会保障や社会構造との連動が必須となる。5月の政府の科学技術会議における「科学技術イノベーション総合戦略」でも、重要研究課題5分野の一つに「健康長寿」が挙げられている。今、老年医学は新たな局面を迎えていると言える。

超高齢社会における老年医学研究の目標は、QOLが高く活力を持って自立できる元気な高齢者を増やすことにある。老化に対する考え方もある。Successful aging (老化に成功する) という積極的な概念に移行し、また近年の医学研究の進歩はそれを可能にしつつある。Successful agingを目指した老年医学研究では、老化機序解明に伴う老化原因検索と生活習慣病克服による予防医学の充実、また治療においては高齢者総合機能評価に基づいた全人医療の実践、その一方で積極的な再生医療・遺伝子治療等の先端医療の適応、これらの結果として健康老人から健康長寿老人 (Successful aging) へと目標をさらに高く掲げている (図1)。本稿では、これまで我々の

老年医学研究を紹介するとともに、75歳以上の高齢者が高齢者全体に半分を占める日も現実味を帯びた今、更なる健康長寿と安心社会を目指し、科学的知見を基盤とした新たな提言をしたい。

早老症から学ぶこと：老化制御遺伝子

老化機序の解明は老年医学研究の基礎である。1977年、Martin G 教授らは「老化に関する病理学及び細胞基準」に従って2,336種類の遺伝病を分析し、その結果162種類の遺伝性早老症を選び出した。これらの疾患解析は遺伝子レベルでの老化機序の解明に大きく寄与した。

我々も代表的な遺伝性早老症の一つであるウェルナー症候群の原因遺伝子 WRN 遺伝子 (イントロン25・エクソン26 接合部 C/G 変異) を発見し¹⁾、また WRN 遺伝子にヘリケースモチーフが存在することも報告した²⁾。ヘリケースは DNA-DNA, DNA-RNA の2本鎖構造を1本鎖にする蛋白であり、DNA の複製・修復・転写・組換え・翻訳・スプライシングなどの際、対合している核酸をほどこ場合に必須となる、生命の基本現象に関わる重要な酵素である。WRN 遺伝子の同定とそれがヘリケース酵素遺伝子であったという研究結果は、ヘリケースが老化促進に大きく関与していることを示す重要な知見となった (図2a)。さらに興味深いことに、健常者におけるこの WRN 遺伝子多型 (Cys1367Arg) が心筋梗塞発症と有意な相関があることも見出した (図2b)³⁾。すなわち、老化遺伝子は「人は血管とともに老いる」の言葉通り、動脈硬化性疾患の発症に深く関連しているのである。

また我々は遺伝性早老症である Hutchinson Gilford Progeria 症候群の症例も経験した。一般的に10~12歳の寿命とされているが、我々の症例は45歳で、Progeria 症候群としては最長寿症例であった。本疾患はラミン

The role of gerontology in the era of a super-aged society

1) Toshio Ogihara: 森ノ宮医療大学, 大阪大学名誉教授

2) Motokuni Aoki: 森ノ宮医療大学大学院保健医療学研究科

3) Hiromi Rakugi: 大阪大学大学院老年・腎臓内科学

図1 Successful aging を目指した老年医学研究

図2 a: Werner 症候群原因遺伝子とヘリケース (文献2より引用改変)

b: WRN 遺伝子多型と心筋梗塞発症との相関 (文献3より引用改変)

A 遺伝子異常が原因であり、エクソン 11 の後半が欠失していること既に知られているが、最長寿命例では欠失部分が短縮しており、エクソン 11 の長さにより表現型が異なる可能性を示唆することができた⁴⁾。さらに研究を進展させ、端野・壮瞥町研究 (札医大) において、ラミン A 遺伝子多型 (1030C/T 多型) が脈波伝播速度 (PWV) により定量化された動脈硬化度と関連することも示した⁵⁾。ウェルナー症候群・Progeria 症候群の遺伝子解析の結果から得られた早老症の原因遺伝子の多型が、健常者においても老化の最大の特徴である動脈硬化

と相関しているということは非常に興味深いものである。

老化遺伝子研究は、さらに大規模に展開されている。阪大研究、国立循環器病センター研究、端野・壮瞥研究、尼崎研究、大迫研究などで各種循環器疾患と老化関連候補遺伝子の関連解析を行い、情報の一元化を行うと同時に、ゲノム疫学研究分野への発展と、SNP 解析・機能解析によるゲノム創薬・テーラーメイド医療への応用を機動的・機能的に実践している (図3)。また疾患を限らず、百寿者自体を対象にした関西健康長寿 (SONIC)

図3 長寿関連遺伝素因と循環器疾患

図4 健康的生活習慣による余命延長 (文献7より引用 改変)

研究も展開している。本研究ではさらに多彩な研究者編成で、心理学的・生活環境的側面、歯科・口腔衛生的側面からのアプローチも加え、百寿者特徴を包括的に捉え、超高齢社会に feedback しようという画期的な試みである。遺伝子レベルでの老化制御は、健康長寿へのアプローチとして基礎老化分野における将来的重要課題であることは間違いない。近い将来、非常に有益な知見を明らかにし、老年医学研究の発展に大きく寄与すると信じてやまない。

長寿の秘訣：高齢者自らが心がけるべきこと

Successful aging は医療サイドから患者サイドへの一方通行だけでは達成できない。高齢者一人一人の気持ちの持ち様もまた大切である。長寿者の話を聞くと前向き思考で楽観的であることが多い。たとえば「笑う門には福来る」と百寿者であった成田きんさん、ぎんさんの教えにもあるように、「笑い」なども生活の質に関わる重要なファクターかもしれない。森ノ宮医療大学・大阪大学・吉本興業の共同研究では、定期的ライブによるお笑い提供が、高齢者の GDS (うつ) スケールを改善し、SF 36 による QOL スケールを改善することが示された。本研究ではストレスホルモンの減少や血圧の安定化なども認められ、高齢者における Laughing therapy の有用性を示唆した。精神的ストレスはグルココルチコイド・サイトカイン・エンドセリンなどの上昇を介して NO 産生抑制・内皮機能障害を惹起し、カテコラミンの上昇を介して血圧を上昇させることが既に報告されており、趣味や楽しい音楽、ユーモア、笑いによる精神的ストレス軽減は重篤な心血管イベントの発症抑制に繋がることも示唆されている⁶⁾。このような取り組みにも、超高齢社会における健康長寿の秘訣があるのかもしれない。

同時に生活習慣に対する意識の向上も欠かせない。運動不足・過体重・喫煙・社会的な孤立などがリスク因子と考えられ、リスク保有数と寿命が反比例する傾向が報

図5 血管新生および抗菌活性を有する新規ペプチド AG30

告され、興味深いことに75歳以上からでも、リスク因子改善による余命延長効果があるとされている(図4)⁷⁾。生活習慣に関する啓蒙はかなり浸透していると考えられるが、これらのデータに基づいたより一層の啓蒙活動も老年医学に携わる者の務めであろう。

先進医療と全人医療の共存

老化関連遺伝子の検討や健康的生活習慣及びそれによる生活習慣病の克服は予防医学として健康長寿に大きく寄与するものであるが、しかし一方で、発症した疾患に対する治療アプローチももちろん重要である。日進月歩である先進医療の流れは、高齢者で罹患率の高い疾患も対象となり、高齢者においても再生医療や遺伝子治療が考慮されうる時代がやってきている(図1)。我々も遺伝子導入による血管新生療法に関する研究を基礎研究の段階から行い、トランスレーショナルリサーチとして大阪大学においてヒト臨床研究に発展させた。もともと肝細胞増殖因子として発見されたHGFであったが、内皮細胞増殖作用・血管新生作用があることを培養細胞・モデル動物を用いた検討にて見出した。そのデータを基に臨床研究(HGF遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患に対する血管新生療法: Japan Trial to Treat Peripheral Arterial Disease by Therapeutic Angiogenesis Using Hepatocyte Growth Factor Gene Transfer)を実施し、虚血性潰瘍の改善傾向などを認め、安全性と一定の改善度を示した^{8)~10)}。遺伝子プラスミドを虚血下肢に筋肉注射するという簡便なアプローチは実践的であり、現在遺伝子医薬品として企業による治験が実施されてい

る。

また最近では大阪大学で新規ペプチドAG30の臨床応用に取り組んでいる。AG30は血管新生因子としてスクリーニングされたペプチドであるが、血管新生のみならず、MRSAなどに対する抗菌作用を有することが見いだされた(図5)¹¹⁾¹²⁾。血管新生による血流増加は潰瘍治療を促進し、また感染が潰瘍を悪化させることから抗菌作用も合わせ持っていることは非常に魅力的である。高齢者への応用としては褥瘡が考えられる。感染を伴う褥瘡は難治性であり、塗布するだけのAG30は簡便かつ非侵襲的であり、その有用性が期待される。現在大阪大学老年・腎臓内科学において、安全性を主たる目的とした臨床研究が実施されており、今後の発展が期待される。

このように医学の発展による先進医療の可能性は高齢者の疾患治療にも新たな潮流を与えるものではあるが、一方で従来から重要視されている全人医療もまた、今なお老年医学の大きな柱である。疾患のみならず、その患者のADL、認知機能、mental scaleを加味した総合的な判断は高齢者診療では欠かせない。高齢者に対する全人医療において、高齢者総合機能評価(CGA)は重要な指標となりうる。大阪大学消化器外科での高齢者手術例における術後せん妄発症リスクに関する検討では、MMSE低値とGDS15スコア高値がせん妄発症リスクと有意な相関が認められている。また術後せん妄発症リスク発症患者ではせん妄消失後も生活機能の低下を認め、さらに自宅退院ではなく転院となるケースが多いことも同研究で示された。すなわちCGAは、疾患を有する高齢者に対して、QOLを維持した治療方針決定あるいは

図6 完全に独立して生活できる人の割合（香北町，1990年6月）（文献13より引用改変）

治療後ケア予測の大きな一助となりうるのである。ただ疾患を診るにとどまらず、患者のバックグラウンド全体を加味するという老年医学の独自性において高齢者総合機能評価（CGA）は非常に大きな位置を占めている。

さらに超高齢社会における全人医療の中で介護の問題も避けては通れない。要介護者数も社会の高齢化に伴い増加しており、2012年3月の要介護認定者数は530万人である。超高齢社会では医療と介護・リハビリテーションの連携なくして社会のニーズに十分こたえることはできないが、医学教育の中で介護・リハビリテーションの実態や連携の在り方を学ぶようになったのはごく最近のことであり、今後その連携は現場レベルでも学問レベルでもさらに強めていく必要がある。介護に関しては介護される側のみならず介護する側の問題も大きい。従来の介護手法では介護側も疲弊あるいは腰痛などの慢性的疾患に罹患する可能性も大きく、職業離脱の大きな要因となる。それを受けて、たとえば移乗移動技術の新たな評価・新たな手法がリハビリテーション分野では世界的に検討されつつあり、またロボット技術（Power assist suite）もこの分野では進歩していくことであろう。そして何より、社会のニーズにあった医療・介護を提供できるシステムを構築することや、それを担える人材を広い年代層から育てていく制度設計が喫緊の課題である。

超高齢社会における新たな提言

日本は、2012年で65歳以上の高齢者人口が24.1%（3,074万人）、75歳以上人口が11.9%（1,517万人）である。既に高齢者の約半数が75歳以上であり、この75歳以上人口は割合でも実数でも増え続け、いわゆる団塊の世代が75歳以上（いわゆる後期高齢者）に突入する2030年には約20%と予測されている。この2030年問題に対して残された時間は少ない。しかし、このような状況の中、健康長寿者は増加している。認知症・虚弱・

サルコペニア・ロコモティブ症候群などの老年症候群の激増はもちろん克服すべき重要な老年医学的課題であるが、一方で加齢による、生理機能・身体機能の変化は著しく向上しており、現在の65歳という高齢者の定義は現状にそぐわず、医学的にみる限りおよそ75歳が妥当であろう。むしろ、この定義変更こそが高齢者問題の根本的解決のキープポイントではないだろうか。

過去の報告から自立生活者の年代別頻度からみても、65歳～74歳では9割以上が完全に独立して生活できるが、75歳を超えてその割合は8割を下回り、統計学的にも70～74歳群に比し、75～79歳群で有意な減少を認めている（図6）¹³⁾。さらに80～84歳群に比し、85～89歳群でも有意な減少を認めている。すなわち、このデータは自立生活の維持ができる目安は、65歳ではなく75歳ということを示唆している。また、加齢性筋肉減弱症（サルコペニア）についても然りである。生活機能を著しく減弱させADLの低下に深く関与する「虚弱（Frailty）」の表現型として、サルコペニアが近年注目されているが、その有症率は報告により様々であるものの、75歳未満で15～20%、75～79歳で25～35%、80歳以上では45～55%程度であり、むしろ急激に増加するのは80歳以上である¹⁴⁾。75歳未満では5人に1人以下であり、また程度も加味すれば自立生活を損なうほどのADL低下に至っている症例はそれ以下であろう。さらに最近の知見として大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科の入院高齢者を対象にした調査も興味深い。片足立ち時間から算出する転倒高リスク群の割合、下肢筋力体重比から算出する自立歩行困難群の割合、握力から算出する筋力低下群の割合は男女ともに75歳で急激な増加を認める（図7）。すなわち75歳から加齢による変化が著明となりそれに伴う転倒リスクが増大するのである。これは高齢者機能評価に基づいた加齢変化でも同様である。基本的日常生活活動・手段的日常生活活動ともに、急激な悪化は80歳以降であり、75歳～79歳では半数以上が正常域を維持している。MMSEでも80歳まで程度の分布に大きな差異を認めない（図8）。

このように高齢者の定義を75歳に変更することは医学的知見からも妥当であり、元気に生きがいを持って働く高齢者の増加は、上述の如く前向き思考、生活習慣のリスク因子軽減（図7）にもつながり、さらに健康長寿を促進することになる。高齢者にとって、社会とのつながりを持ち、活動的に働くことは非常に重要なことである。そしてその経済効果も非常に大きく、この定義変更は社会保障の問題にも大きく寄与できる。

もちろん、単に高齢者年齢を切り上げるだけで、高齢

図7 大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科入院高齢者（2012年度）を対象にした転倒関連因子の加齢による変化

図8 大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科入院高齢者（2008～2012年度）を対象とした高齢者総合機能評価の加齢による変化

者にのみにその責を負わせるのは本意ではない。それと合わせて、高齢者が安心できる社会整備を行う必要があるのは言うまでもない。安心できる社会は、個人の将来への安心が基盤となるが、超高齢社会を迎えて漠とした将来・老後への不安を抱える人が多いのが現状である。我々は安心社会に向けたモデル提示をしなければならない。モデル提示として、まず医療や介護へのフリーアクセスの担保が挙げられよう。アクセスのために、一般の人が、専門医の存在やどのような状況で必要なのかなど、

アクセスすべきポイントをわかりやすくすることが求められる。それぞれの職種の連携が、お互いの職種で見えていない部分もあり、一般の人にはさらに複雑になっているのが現状ではないだろうか。専門医への受診、介護予防プログラムへの参加、介護専門職へのアプローチなど、適切な資源へのアクセスを一般人にわかりやすくすることが肝要である。さらに社会保障制度と一体化されたオープンな論議と国民の理解が必要である。すなわち、医療費と介護費のバランス及びその原資、健康長寿者が

増えることによる社会の経済効果を含めた議論,あるいは限られた社会保障制度の範囲の中で先進医療の発展と全人医療を総合的に加味した医療経済的な視点及び死生観を含めた論議である。さらには医療単独ではなく,行政の関与を含めた総合的な制度設計の検討もまた安心社会のモデル提示のために必須である。

ま と め

健康長寿へのアプローチとして,老年医学の役割には3つの大きな柱がある。1つは基礎老化分野における遺伝子レベルでの老化制御の検討である。これがテーラーメイド医療などへ応用されるのはまだ先であり将来的課題であるが,今後継続すべき重要な研究テーマであり本来の老化研究の使命でもある。2つ目はより差し迫った課題である,激増する老年症候群の克服である。これは自立できる元気な高齢者を増やし高齢者の定義を75歳に変更する上でも重要課題である。そして最後に,疾病予防・治療,介護予防・介護,終末期医療,看取りといった,予防から死までを俯瞰的に見たシステム,特に介護予防から看取りに至る部分のシステムを構築する老年社会学的課題である。行政を含めて地域ぐるみで高齢者を支援すること,介護施設・リハビリテーションの質を向上させること,死生観や終末期医療について国民的に議論を行うことが必要であろう。

謝辞

三木哲郎, 森下竜一, 大石充, 神出計, 中神啓徳, 勝谷友宏各先生,そして共同研究して頂いた全国関連施設の諸先生ならびに大阪大学老年腎臓内科学講座の皆様に感謝の意を表します。

文 献

- Schellenberg GD, Martin GM, Wijsman EM, Nakura J, Miki T, Ogihara T: Homozygosity mapping and Werner's syndrome. *Lancet* 1992; 339 (8799): 1002.
- Yu CE, Oshima J, Fu YH, Wijsman EM, Hisama F, Alisch R, et al.: Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 1996; 272 (5259): 258-262.
- Ye L, Miki T, Nakura J, Oshima J, Kamino K, Rakugi H, et al.: Association of a polymorphic variant of the Werner helicase gene with myocardial infarction in a Japanese population. *Am J Med Genet* 1997; 68 (4): 494-498.
- Fukuchi K, Katsuya T, Sugimoto K, Kuremura M, Kim HD, Li L, et al.: LMNA mutation in a 45 year old Japanese subject with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Med Genet* 2004; 41 (5): e67.
- Akasaka H, Katsuya T, Saitoh S, Sugimoto K, Ohnishi H, Congrains A, et al.: A promoter polymorphism of lamin A/C gene is an independent genetic predisposition to arterial stiffness in a Japanese general population (the Tanno and Sobetsu study). *J Atheroscler Thromb* 2009; 16 (4): 404-409. Epub 2009 Aug 11.
- Toda N, Nakanishi-Toda M: How mental stress affects endothelial function. *Pflugers Arch* 2011; 462 (6): 779-794.
- Rizzuto D, Orsini N, Qiu C, Wang HX, Fratiglioni L: Lifestyle, social factors, and survival after age 75: population based study. *BMJ* 2012; 345: e5568.
- Morishita R, Aoki M, Hashiya N, Makino H, Yamasaki K, Azuma J, et al.: Safety evaluation of clinical gene therapy using hepatocyte growth factor to treat peripheral arterial disease by therapeutic angiogenesis. *Hypertension* 2004; 44 (2): 203-209.
- Morishita R, Makino H, Aoki M, Hashiya N, Yamasaki K, Azuma J, et al.: Phase I/IIa Clinical Trial of Therapeutic Angiogenesis Using Hepatocyte Growth Factor Gene Transfer to Treat Critical Limb Ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31 (3): 713-720.
- Makino H, Aoki M, Hashiya N, Yamasaki K, Azuma J, Sawa Y, et al.: Long-term follow-up evaluation of results from clinical trial using hepatocyte growth factor gene to treat severe peripheral arterial disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32 (10): 2503-2509.
- Nakagami H, Nishikawa T, Tamura N, Maeda A, Hibino H, Mochizuki M, et al.: Modification of a novel angiogenic peptide, AG30, for the development of novel therapeutic agents. *J Cell Mol Med* 2012; 16 (7): 1629-1639.
- Nishikawa T, Nakagami H, Maeda A, Morishita R, Miyazaki N, Ogawa T, et al.: Development of a novel antimicrobial peptide, AG-30, with angiogenic properties. *J Cell Mol Med* 2009; 13 (3): 535-546.
- Shimada K, Ozawa T, Matsubayashi K: Dependency of the aged in the community. *Lancet* 1993; 342 (8881): 1241.
- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al.: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147 (8): 755-763.