総	説
---	---

脳 の 老 化

大 友 英 一

浴風会病院 院長

Aging of Brain

Eiichi Otomo

Yokufukai Geriatric Hospital

I. 老 化 と は

老化とは単に年をとることをいうものではないことは、幼児が年を1歳とったとき、老化したという人はいないことから明らかである。

しかし、壮年期以後は年をとることを老化したということが多い。つまり、老化は成熟期以後に年をとることをいうわけである。

しかし、老化の定義は難しく、百人の学者が集まれば百説あるといわれるほど、多様である。定義が定まらないことから、その機序も明らかではなく、当然のことであるが防ぐことも困難である。

一方、臨床的面からみると、“老化とは血管の老化である”という言葉がきわめて適切なものともいえる。たとえば、わが国の死因の第二、第三を占めている心疾患、脳血管障害の多く、とくに後者はほとんどが血管の老化、つまり動脈硬化が原因である疾患である。この両方で死因の40%以上を占めていることから、成人病、老年病といわれるものの大部分は、血管の老化に基づくものといえるのである。

逆にいえば、寿命を長く保つためには血管を若く保てばよいことになる。

II. 老化の特徴

老化を、成熟期以後に年をとることと多くの専門家の意見の一致している定義に従って、以後老化の問題を述べることにする。

老化の特徴としてあげられるものは、進行性であるということのほか、個体差の大きいことが重要な特徴である。また、同じ個体によっても臓器により老化の程度が異なるということも指摘される。このことは努力その他により個体あるいは臓器の老化にある程度ブレーキをかけうることを意味している。

老化に個体差の少ない臓器としては、眼、歯、卵巣などがあげられる。一定の年齢になると老眼が出現するし、歯によって、発掘された人骨の年齢が推定できるとされており、女性ではほぼ50歳前後で閉経が起こるなど、個体差の少ないことが理解できるのである。

III. 老化の研究

年をとりたくない、長生きしたいという願望は古今東西を問わず人に共通なものであり、紀元前からいろいろな試みがなされている。

しかし、老化の定義すら、まだ確立されておらず、老化の研究はおくれていることは確かである。なぜかというと、筆者の考えでは、どうせじ

たばたしても年をとり死に至るという諦めの考えも強かったようである。一方、長生きをしたいために、れっきとした学者でも、かなり幼稚な意見を述べたり、いかさまめいたことを真面目に実行したりしたため、心ある学者のひんしゅくを買ひ、老化を研究することから遠ざかったことなどが考えられる。

また、老化学説についても、多くは他の説を顧みず、自分本位の説を主張したことも老化の研究をおくらせたものと思われる。

多くの説は従来の説のよいところを取り入れ、これを参考としてより進んだ新しい説を作るのが一般的であるが、後述するごとく老化学説にはこのような試みがなされていない。

IV. いろいろな老化学説

いろいろな老化学説があり、いずれも老化の一部を説明することは可能であるが、これのみでは老化全体を論じ得ない。いくつかの説を簡単に紹介するが、むしろ歴史的考察ともいえるものである。

消耗説は最も primitive なもので“生命の素” vital stuff を生物は生まれつき一定量をもっており、この物質の消失が死であると考ええる。

この物質の消耗が速やかであれば寿命は短く、緩徐であれば長生きする。寿命はこの物質の消耗の速度で決まるというものである。幼稚な学説といえるが、しかし、もっともなところも少なくはないのである。たとえば、ハエは環境を変えて新陳代謝の割合を変化させることにより寿命が変化する。すなわち、環境の温度を上げて新陳代謝を盛んにすると寿命が短くなり、逆に温度を下げて新陳代謝を低下させると寿命が延長する。

また鱒の一種である魚は米国の南方にある湖に生息しているものでは寿命は短く、北方の寒いところの湖に生息しているものは寿命が長いことが観察されている。人でもより長命である女性の基礎代謝は、より短命である男性より小である事実がある。したがって、幼稚な学説として問題にしないわけにもいかないのである。ただ“生命の

素”とは何かとなると答えがないのである。

有害物質蓄積説といい、代謝の副産物や自家中毒によりできたある毒素が体内に溜ることが老化の原因とする学説がある。溜るものとしては腸内細菌による毒素、細胞内への Ca の貯留、宇宙線の作用の蓄積、遊離基などである。老年になると皮膚に色素が沈着して色が黒くなる。また、神経系の細胞や心筋細胞には Lipofuscin という褐色の色素が溜ってくる。Lipofuscin は年齢の進むにつれて増加してくることから老化との関連が注目されている。以上から、この説も老化の一部は説明しうるのである。

病理蓄積説といい、罹患した病気が寿命を縮めるというもので、罹患した病気が治癒してもその影響がいろいろな部位に残っており寿命を縮めているとするものである。しかし、若い頃病気になる人も長命の人も多い反面、全く健康であった人が脳卒中や心筋梗塞で急死することもあり、ほとんど問題とはならない学説となっている。

遊離基説は生体内に遊離の状態にある化合物の基が、生体内物質と反応して生体内の化学反応を妨害し老化の原因となるとするものである。この遊離基は遺伝子に働けば突然変異が起こると考えられている。体細胞に突然変異が起こることが老化の原因となる学説もあり、これと関連深い学説である。

遊離基は放射線照射により増加し、汚染した空気、煙などに多く含まれている。遊離基を捕捉する SH 基をもつ化合物、たとえば cystein などをラットに投与して寿命の延長をみた成績もある。

最近、過酸化物質と老化との関連が注目されているが、ビタミン E は過酸化物質に拮抗する作用があり、このことからビタミン E と老化との関連が注目されている。

その他、老化は遺伝子の変化によるとする DNA 障害説など、近代的なかつ染色体レベルの説などがある。

V. 不老への試み

昔の大思想家、大学者が説いた不老への試みに

はいかさまめいたもの、奇想天外なものが少なくない。一、二を紹介するとフィチーノ (1433～1499) は老人にサフラン、アロエなどの服用をすすめ、また若い人の血を吸うことをすすめている。ランヒン (1560～1641) は若い人には健康の要素が溢れていることから、爺さんは若い女性に、婆さんは若い男性に近づくことが有用であり、若い人から健康要素が蒸散し老人により影響をもたらすとしている。また種々の動物の睾丸を食べることをすすめた。貝原益軒 (1630～1714) の『養生訓』(1713) は有名であるが、その第八巻に老年の摂生法を述べている。養生の基本原理は心を平静に保ち、絶えず体を動かすこと、つまり適度の仕事、適当な運動の必要性を強調している。食物については、鳥獣肉を少なくし野菜を多くすること、臭いの強い脂の多い魚は避けることをすすめており、消化しやすいものを少量摂取すべしと結び、この見解は現代に通ずる見事なものである。

ベルハーベ (1668～1708) は18世紀における偉大な医学者で著書『生理学』があり、その中に老人の病理について詳細な記述があるが、虚弱な老人は二人の若い処女の間に寝ると健康を回復するとしている。

最近では、ボゴモレットは客死した若い人の脾臓や骨髓をとり、これを家兎やモルモットに繰り返し注射して作った血清 (ボゴモレット血清) の注射をすすめた。この血清はかの有名なスターリンらにも使ったが、彼が72歳で死去してから立ち消えの状態となっている。

以上、大学者が幼稚なことを大真面目に説き、実行していたのである。

VI. 寿命を支配する因子

寿命を支配する因子にはいろいろあるが、成長の期間と寿命との間にはほぼ一定の関係があり、成長期間の数倍 (6～8) がその動物の寿命となっている。人の場合の成長期を15歳とすると90歳、17歳とすると102歳となりほぼ常識的な値となり、現実にあてはまる法則といえる。体型の大

きい動物は寿命が一般に長いことも知られている。たとえば象77年、サイ50年、モルモット10年、ハムスター3年などである。

一方、体重よりも脳の重量が寿命と相関が高いといわれている。キリン (28年)、鯨 (30年) などは体重のわりに短命であるのは、脳の重量が比較的小さいためであり、人が長命なのは体重に比し脳が重く、生活の知恵が発達しているという解釈もある。

その他、代謝、過酸化化物、遺伝、などと寿命は関連があり、前二者については前述した。

VII. 人の寿命に関係する因子

人の寿命には遺伝、肥満、疾患、生活様式、結婚、喫煙、性差などが関連する。性差については、男性に比し、女性が長命であることはほとんどの国で認められているところで、女性が平均約5年長命である。

動物でも野鳥、ある種の蛾、またある種のラットを除けば、雄に比し雌が長命である。

結婚については既婚者は独身者より平均5年長生きするとされている。病弱などで結婚しない人が未婚者に含まれていることなども関連すると考えられる。

VIII. 老 衰 死

老衰の定義は、国によって異なるところがあることから、老衰死の頻度は国により大きく動揺している。

アメリカで最も少なく0.1%、西ドイツ、イタリア3%台、フランス4.8%、わが国では4～5%ほどである。

このような大きな動揺は定義の相違によるもので、一部の病理学者は老衰死はないともしている。

わが国では老衰死は4～5%ほどであり、他の96～95%はすべて病気により死亡していることから、長生きするためには病気をしないことという単純な答がでてくるのである。

IX. 脳の老化

脳は血管と同じく、老化に個体差の大きい臓器である。したがって摂生や努力によりその老化をおくらせることが可能である。

脳は筋肉とともに、使えば使うほど発達する。脳を働かせるとなぜ発達するかについては次のごとく考えられる。

人の脳の神経細胞は1日に約10万ほど消失していくとされている。神経細胞は一旦消失すると再生ができないとされており、一方的に神経細胞が消失することになる。しかし頭を使うことにより、神経細胞と神経細胞間のシナプスが発達する。このため、一部の神経細胞が消失してもこの発達したシナプスにより他の細胞との連絡が保たれるため、脳全体の機能低下は軽微にとどまるといわれている。

傑出した人の脳ではシナプスが発達しているという病理学的所見があり、この想定は確かなものと思われる。

脳の老化の究極のものは現在社会問題にまでなっている老年期痴呆である。以下、老年期痴呆について述べ、脳の老化を防ぐ方法について筆者の意見をまとめてみる。

1. 老年期痴呆の頻度

老年期痴呆の頻度には先進国では差がほとんどなく、60～65歳以上の老年者の4～5%内外とされている。老年期痴呆は脳の老化による疾患であることから、年齢の進むにつれて増加し85歳以上の老年者では約1/4ほどが痴呆になるとされている。

性差については、いずれの人種においても男性に比し女性に痴呆が多く出現し、その比は1:2～2.5となっている。

この理由は明らかではないが、女性の平均年齢が4～5歳男性より大きいことが大きな原因であるが、わずか4～5歳の寿命の長いことで2倍を越える痴呆出現の多いことは説明できない。筆者は女性の頭の使い方に問題があるのではないかということを主張しているが、それは後述する。

図1 老年期痴呆の各型の割合

2. 老年期痴呆の種類

老年期痴呆は、脳血管障害が原因である脳血管性痴呆と、血管障害と関連のないアルツハイマー型老年痴呆に大別される。脳血管性痴呆の典型的なものは脳卒中後に出現する痴呆である。

アルツハイマー型老年痴呆は、変性性原発性の痴呆であり、その原因は不明である。

二つの型の割合は日本人と欧米人で大きく異なっており、日本人では脳血管性痴呆が過半数を占めている。一方アルツハイマー型老年痴呆は30%内外であり、10～20%は両方の型の混合した混合型といわれるものである(図1)。この混合型については専門家の間に議論があり、今後調整さるべき問題である。

欧米人では日本人と全く反対であり、アルツハイマー型老年痴呆が過半数を占め、脳血管性痴呆は少数派である。

人種によりほとんど差のない老年期痴呆で二つの型の割合が欧米人と日本人で全く逆になっている理由について筆者は脳動脈硬化のパターンの相違を主張している。

すなわち、欧米人では頭蓋外脳動脈（内頸動脈など）の動脈硬化が日本人に比し、その頻度、程度とも大であるが、脳内動脈の動脈硬化はより軽度である。一方、日本人では内頸動脈の動脈硬化は欧米人より軽く、脳内の動脈硬化がより高度である。このため日本人では、脳内で病変（梗塞）が起こりやすく脳血管性痴呆が多数派となってい

図2 脳動脈硬化と痴呆

るのである。

欧米人と日本人で脳動脈硬化のパターンの異なることは一過性脳虚血発作の発現機序の異なることにも関連しており、確かなことである。

3. 老年期痴呆の原因

1) 脳血管性痴呆

脳血管性痴呆は脳血管障害によるが、明らかな脳卒中発作などのない場合も稀ではない。

脳血管障害によりなぜ痴呆が出現するかについて筆者は、司令部に相当する大脳皮質ではなく、司令部から末梢に命令を伝え、あるいは末梢の情報を大脳皮質に伝達する神経路、つまり大脳白質の病変が primary であることを主張している。脳血管障害は出血であれ、梗塞であれ、大脳白質および脳の深部の基底神経核部に多いことがこれを物語っている。

図2は浴風会病院での成績である。剖検して脳動脈硬化の著明な群では生前33.2%に痴呆が出現したのに対し、脳動脈硬化がほとんどないか、あってもごく軽度の群では痴呆の出現は6.3%にすぎず、ほぼ1/5であり、有意差がある ($p < 0.01$)。

また、剖検で肉眼的小梗塞の数により、グループ分けし、それぞれの群における痴呆の出現をみると、小梗塞の数の増加とともに痴呆の出現が多くなる (図3)。

図3 痴呆と小病巣 (小梗塞) (1, 313例)

つまり、脳の動脈硬化と、これに基づく小梗塞の多いことが脳血管性痴呆を作っていることは確かである。

したがって、脳血管性痴呆を予防するには脳の動脈硬化を予防し、これによる小梗塞を始めとする梗塞巣などの出現を防止すればよいことになる (予防については後述する)。

2) アルツハイマー型老年痴呆

アルツハイマー型老年痴呆の原因は不明である。現在、世界をあげてこれの追求を試みているが、まだ確実と思われる発現機序は明らかにされていない。

アルツハイマー型老年痴呆例の脳では神経伝達物質の減少、とくにアセチルコリンの減少が明らかであることから、この物質の代謝障害が注目されている。

しかし、アセチルコリンのみではなく、ドパミン、セロトニン、などの減少も認められており、これらの化学物質の代謝異常が大きなウェイトを占めていることは確かではあるが、多くの神経伝達物質の異常を総合して説明できるほどの説はない。

また、老年期痴呆の脳に多くみられる老人斑、アルツハイマー原線維変化などの化学的検索も行われている。

図4 老年期痴呆の症状

4. 老年期痴呆の治療

老年期痴呆の症状は記憶力・記憶力障害、見当識障害、計算力、判断力、思考力の障害などの中核症状と自覚性低下、情緒障害、幻覚、妄想、異常行動などの周辺症状に大別される。中核の症状に有効な薬剤はない。したがって抗痴呆薬といえるものはない。周辺症状に対しては脳循環代謝改善剤、抗うつ剤、向精神薬、精神安定剤などが効果を示すことがあり、とくに脳血管性痴呆が

より反応を示しやすい。痴呆の周辺の症状に効果を示すものも抗痴呆薬とすると上述のすべてが抗痴呆薬となり、適切ではない。したがって、現在抗痴呆薬といえるものではなく、この言葉を筆者は用いたことはない。これはジャーナリズムが作ったものである。

5. 老年期痴呆の予防

1) 脳血管性痴呆

脳血管性痴呆は前述のごとく脳の動脈硬化、これに基づく脳梗塞が最も多い原因であり、脳動脈硬化を予防すればよいことになる。

動脈硬化は生後徐々に発現するとされているが、高血圧、とくに最小血圧の高いことが最も大きい影響を与える。ついで最大血圧の高いこと、また高コレステロール血症が危険因子である(図5)。したがって、若いときより高血圧と高脂血症をきちんとコントロールすることは脳動脈硬化の発現、進展をおそくし、かつその程度を軽くすることにつながる。

2) アルツハイマー型老年痴呆

アルツハイマー型老年痴呆は脳の老化と密接に関連して出現するものであり、この型の痴呆の予防には脳の老化をおそくするような試みが役立つ。もちろん、脳の老化の予防は脳血管性痴呆の

図5 血圧、血清総Cholesterolと脳動脈硬化

脳の動脈硬化は高血圧と関連が深い。とくに最小血圧の役割が大である(村田和彦, による)

予防にも役立つことは当然である。

6. 脳の老化を防ぐ法

脳は外部からの刺激を受け、これに対して反応するもので input と output の二つの働きがある。一方、刺激には慣れの現象があることから、刺激を刺激として受けるためには多様な刺激を受ける必要がある。つまり、いろいろ多方面にわたり、興味と関心を持ち、多様な刺激を受けることが必要である。しかし、刺激を受けるのみではなく、これに反応を示す、output することが、さらに大切なものである。

このように input と output を繰り返し、input したものを整理して output することを繰り返す過程は脳をフルに使うことになり、老化を防ぐのに役立つというのが筆者の意見である。

筆者は老人ホームの老年者と30年近くつきあっているが、俳句、短歌を作る趣味のある老年者にはボケがほとんどみられない。これはみたこと、聞いたこと、感じたことを五、七、五、あるいは五、七、五、七、七にピンシャリ表現するという output をよく行うためと思われる。

ボケないから短歌を作っているのではなく、短歌を作っているからボケないのである。筆者は30年ほど経過をみていることから断言できるのである。

演奏家、作曲家、画家、彫刻家、小説家など表現を主とする職業の人、また多様な問題に対して決断を迫られる (output する) ことの多い政治家にはボケが少ないことも指摘できる。このように筆者の意見を証明するいろいろな事実が存在する。

要は、多様な頭の使い方をすること (多くの刺激を受ける)、表現や決断を多くすること (output する) が脳の老化を防ぐのに役立つものであり、また周囲によく気くばりをする (input と output を繰り返すことにつながる) は脳の老化を防ぐのに役立つものであり、世の中も明るくなることから、まさに一石二鳥である。

男性に比し女性に痴呆の多いのは女性が長生きをするだけでは説明が困難であり、筆者は従来の女性は家庭にすることが多く、input のみで output を繰り返す必要性に乏しかったことが関連しているものと考えている。

しかし、現在、パートを含めると家庭にいる女性より社会に出ている女性がより多くなっており、男性と同じように気くばり、output を繰り返さざるを得ない環境にいる女性が多くなっていることより、上述の筆者の独断と偏見が正しければ、将来、痴呆の性差は縮まるものと考えられるのである。