

ASAKURA
Internal
Medicine

第12版

[総編集]

矢崎義雄 小室一成

I

- 1 内科学総論
- 2 環境要因・中毒
- 3 老年医学
- 4 心身医学
- 5 症候学
- 6 治療学
- 7 感染症

内
科
學

朝倉書店

を支援しようとするのが特徴である。これはおもに緩和ケアの質を問う QOD(quality of death)の概念とも呼応する。

2) エンドオブライフ・ケアのガイドライン

医療技術の進展に伴って、「治療の差し控え(withholding treatment)」と「治療の終了(withdrawal of treatment)」が課題となった。米国では双方を等価とし、「治療せずに済ませること(forgoing treatment)」としている。日本では厚生労働省が2007年にガイドラインを発表し、治療の差し控えと治療の終了を選択肢とした。その最新版(2018年)は意思決定の要点として、①医師単独ではなく医療・ケアチームで対応すること、②本人の意思を尊重し、本人と家族と医療・ケアチームが徹底した合意主義によって意思決定すること、③緩和ケアの充実、④アドバンス・ケア・プランニング(advance care planning: ACP)の推進を挙げている。

日本老年医学会は厚生労働省ガイドラインに沿って、「立場表明2012」と「高齢者ケアの意思決定プロセスに関するガイドライン」を発表し、「本人の満足」を物差しに、多職種協働によって、対話のプロセスを重視しつつ意思決定を支援すべきとしている。

[会田薫子]

■文献

厚生労働省：人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン，2018。https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdou-happyou-10802000-iseikyoku-Shidouka/0000197701.pdf

日本老年医学会：「高齢者の終末期の医療およびケア」に関する日本老年医学会の「立場表明2012」。日本老年医学会雑誌，2012；49：381-386。

日本老年医学会：高齢者ケアの意思決定プロセスに関するガイドライン—人工的水分・栄養補給の導入を中心として，2012。https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/proposal/guideline.html

3-5-6 アドバンス・ケア・プランニング advance care planning: ACP

ACP はリビング・ウィル(living will)などの事前指示(advance directives)の不足を補って英語圏で発展してきた。厚生労働省は2018年にACPの推奨を打ち出し、市民への普及・啓発のために愛称を公募し、「人生会議」を選定した。日本老年医学会は2019年に医療・ケア従事者向けに「ACP推進に関する提言」を発表し、ACPを「将来の医療・ケアについて、本人を人として尊重した意思決定の実現を支援するプロセス」と定義した。また、ACPの目標を、「本人の意向に沿って、本人が最期まで尊厳をもって人生をまっとうできるよう支援すること」とし、多職種協働によって目標達成に努めることが重要としている。

[会田薫子]

■文献

日本老年医学会：ACP推進に関する提言，2019。https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/proposal/acp.html

3-6 老化の科学

3-6-1 老化(加齢)の概念

(1) 概念

老年医学(geriatrics)の語源であるギリシャ神話のゲラス(Geras)は、やせた無力な老人として描かれている。「老化」とは、加齢に伴う細胞・臓器の機能低下による、老年期の個体の衰退・機能喪失から最終段階の死に至るまでを意味する。実は、各臓器の機能低下は、30歳頃から始まる^{①)}。これを「生理的老化」とよび、医学的症状を伴う「病的老化」と区別する。広義の「老化」では、成年期の「生理的老化」も含む。

「加齢」と「老化」の厳密な違いは、「老化の尺度」を考慮すると理解しやすい。「加齢」とは、「暦年齢」で表現される生から死への物理的時間経過による変化である。一方、「老化」とは、暦年齢と生物学的年齢の両者を含有する概念である。「生物学的年齢(臓器年齢など)」は、必ずしも「暦年齢」と一致しない(後述の早老症など)。ヒトでは、「加齢」と「老化」は、ほぼ同意義的に用いられることが多い。通常、人間のライフコースで「出生、幼年、成年、更年、老年、死」の各段階が明確に認識できるからである。しかし、老化する前に死ぬ生物種も存在する(サケやカゲロウなど)。

(2) 定義

老化の定義については⑨ノート3-6-1を参照。

Strehlerは、老化の特徴を以下の4項目にまとめた^{①)}。

- ①普遍性：全生命体に共通する現象。
- ②内在性：同一種内で寿命は一定であり、遺伝的にプログラムされている。
- ③進行性：徐々に起こり、かつ非可逆的である。
- ④有害性：すべての機能が衰退・低下し、有害性の蓄積によって死を迎える。

しかし、近年その見直し(再定義)の必要性が指摘されつつある。例えば、重要な個体変化である「閉経」は、哺乳類のなかでヒトとシャチとコビレゴンドウにしか存在しない。よって、「①普遍性」に反して、人間特有の「老化」が存在する。「②内在性」に関しては、グローバル高齢化のなかで、むしろ「老化の多様性」が観察される(⑨ノート3-6-2)。また、老化制御の可能性[⇒3-6-4]が指摘され、「老化は非可逆的(③進行性)」と断定できなくなりつつある。さらに最新の基礎老化研究の成果として、「細胞老化の両面性」の発見がある(⑨ノート3-6-3)。従来、細胞老化の負の側面(④有害性)が強調されてきたが、細胞老化は癌予防、細胞死、発生といったイベントと表裏一体であり、必要悪(正の側面)なのかもしれない。以上の事実は、「老化」という生命現象が多面的で複雑であり、「老化の多様性」がその本質であることの証左でもある。

[近藤祥司]

■文献

McDonald RB: 老化生物学—老いと寿命のメカニズム (近藤祥司監訳), メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2015.

3-6-2 老化因子(老化仮説)

今日に至るまでさまざまな老化仮説・老化学説が提唱されているが、いまだ単一の学説で老化機構のすべてを説明することはできない。これまでの仮説は、老化が主として遺伝要因に基づくとする考え方と遺伝外要因によるものの2つに大別され、ここに偶然の因子が加わり老化が進行すると考えられている。遺伝因子の場合、老化は生殖後に進行する必然的な事柄で、遺伝子レベルであらかじめ決定されていると仮定する。一方、遺伝外因子では、生体内外で生じたフリーラジカルが蛋白質、脂質、核酸、ミトコンドリアを傷まし細胞機能を低下させることや、ある種の異常蛋白質が蓄積することにより老化が生じるなどと考えられている。このような遺伝要因と遺伝子外因子が相互に関連しながら老化は進むものと考えられる。

1) 遺伝因子とそれを支持する事柄

(1) プログラム説

動物が種によっておよそ定まった寿命をもつことや白髪の発現・記憶力の低下など加齢変化の速度が寿命と逆相関するようにみえることなどは、老化が遺伝要因に影響されていることを示唆する。このように老化のはじまりや進行がゲノム上の老化にかかわる遺伝子の on/off によるものとする仮説はプログラム説とよばれる。遺伝性早老症は遺伝子が老化にかかわることを支持する。早期老化症候群(早老症)では暦年齢に比較して、からだの老化が促進しているように観察される。代表的な早老症のほとんどは単一遺伝子の異常により発症することが明らかとなり、特定遺伝子の機能異常が老化に関連する症候をもたらす点で興味もたれる。しかし、これらの遺伝子の発現が、健常者の加齢において低下し、老化の進行に寄与するという事実はこれまで報告されておらず、生理的な老化における役割はこれまで明らかになっていない。このほか、老化にかかわる遺伝子については、実験動物である線虫、ショウジョウバエやマウス・ラットを使った数多くの研究がある。線虫などにおける寿命を制御する遺伝子群の解析から、老化にはエネルギー代謝と、その副産物であるミトコンドリアから発生する活性酸素が深くかかわっていることが明らかになってきている。

哺乳動物の正常二倍体線維芽細胞を体外で培養すると、無限に分裂増殖を続けることはなく、一定回数の細胞分裂を起こした後に不可逆的な増殖停止状態に入る。この増殖停止期に至るまでに細胞に起こる変化を細胞老化 (cellular senescence) という。これは発見者の名前にちなんで Hayflick の限界とよばれる。細胞老化にはテロメア長の短縮(註3-6-4)が関与するとされる。高齢者と若者の線維芽細胞を比較すると、高齢者では細胞寿命が短くなる。また、遺伝性早老症の Werner 症候群では、暦年齢と同じ健常者に比べ、細

胞寿命が短くなること、長寿命と短寿命の動物種で *in vitro* の細胞寿命を比較すると、短寿命の動物種で短いことがわかった。これらの細胞寿命に関する研究結果も寿命が遺伝的に規定されているという説を支持している。このような培養細胞の老化と個体の老化との間には、近年、一定の関連が見いだされているものの、いまだ不明な点も多い。

2) 遺伝外要因を支持する事柄

同じ動物種のなかでも、各個体の寿命や見かけ上の老化の速度は多様であることから、老化には遺伝外因子の関与を考えると自然である。また近年わが国では急速な寿命延伸が観察されているが、この短期間で遺伝子に変化が生じているとは考えづらく、環境要因が老化や寿命に影響を与えることは明白である。

(1) フリーラジカル説、ミトコンドリア異常化説

1956年 Harman によって提唱された、生体内外の原因で産生されたフリーラジカルによる細胞障害の蓄積が老化の原因であるという説である。放射線や紫外線などの外的要因によっても体内にフリーラジカルは生じるが、正常のエネルギー代謝の過程でも活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) は生じる。酸素は好氣的生物にとって必須である一方、細胞にさまざまな障害をもたらす。生物はこの ROS の毒性を排除するために防御機構を発達させてきた。例えば、恒温動物においてその寿命は小動物であるほど短く、逆に体面積当たりの酸素要求量からみると代謝率は小動物の方が大きいことより、老化はその動物の体重当たりの酸素消費量によると推察される。その原因として、代謝亢進に伴うフリーラジカル生成の増大が考えられている。活性酸素や脂質酸化物などのフリーラジカルは生体に有害であり、生体はこれらに対する数々の防御機構(スカベンジャー系)を備えており、スーパーオキシドジムスターゼ (superoxide dismutase: SOD)、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼからなる。SOD は O_2^- の不均化反応を拡散律速に近い速さで触媒して H_2O_2 を産生する。カタラーゼは H_2O_2 を水と酸素に分解する。ネズミや霊長類の SOD 活性 / 基礎代謝率が最長寿命と相関することは、加齢に伴う SOD 低下がフリーラジカルによる細胞障害を増幅することを示唆する。ミトコンドリア異常化説は Harman のフリーラジカル説から派生したもので、ミトコンドリアから発生したフリーラジカルや活性酸素がミトコンドリア自体を障害し機能不全を招くという説である。加齢に伴いエネルギー産生が損なわれることからこの説は支持されている。

(2) 蛋白質架橋説、異常蛋白質蓄積説

もともとはコラーゲンの架橋亢進や異常架橋の形成が老化の促進に寄与するとの考え方に端を発し、現在ではさまざまな蛋白質が架橋形成だけではない修飾を受け、異常蛋白質として蓄積することで老化が起こるという説である。白内障における水晶体混濁の原因となるクリスタリンの凝集物、Alzheimer 病患者の脳に著明にみられる神経原線維変化や β -アミロイド、それに Parkinson 病患者の脳に蓄積する α -シヌクレインなどがその代表例である。活性酸素による酸化修飾蛋白質が加齢とともに各臓器へ沈着するほか、グルコース

(ブドウ糖)誘導体の非酵素的糖化反応によって生成される終末糖化産物(advanced glycation end-product: AGE)も細胞機能を傷害し、老化の原因となると報告されている。その他、突然変異説、エラー破綻説、生体膜異常説、細胞分化異常説など数多くの老化仮説が唱えられている。

〔竹本 稔・横手幸太郎〕

■文献

後藤佐多良：新老年学 第3版(大内周義, 秋山弘子, 他編), 東京大学出版会, 2010; 11-15.

Hayflick L, Moorhead PS: The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 1961; 25: 585-621.

Harman D: Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, 1956; 11: 298-300.

3-6-3 早老症

1)早老症とは

早老症あるいは早期老化症候群(progeroid syndrome, premature aging syndromes)では暦年齢に比較して加齢現象が促進して観察される。特定の早老徴候が特定の臓器に誇張された形で観察されることより、部分的早老症候群(segmental progeroid syndrome)ともよばれる。代表的な疾患として Werner 症候群や Hutchinson-Gilford 症候群が挙げられる。部分的早老症候群の一覧を表 3-6-1 に示す。このほか、染色体数の異常によって生じる Down 症候群, Klinefelter 症候群, Turner 症候群も広い意味で早老症に含まれる(図ノート 3-6-5)。

2)Werner 症候群

1904年にドイツの眼科医 Otto Werner によりはじめて報告された常染色体潜性(劣性)の遺伝性疾患である。思春期以降に、低身長・低体重、白髪・脱毛などの毛髪変化や両側性白内障、声帯の萎縮による高調性の嘎声、腱などの軟部組織の石灰化、皮膚の萎縮や角化・潰瘍、四肢の骨格筋・軟部組織の萎縮、内臓脂肪蓄積に伴うインスリン抵抗性の強い耐糖能障害、脂質異常症、性腺機能低下症などが出現する。一方、認知機能は通常損なわれない。尖った鼻、口周囲の皮膚の萎縮により鳥様とよばれる特徴的な顔貌をきたす(図 3-6-

1)。また冠動脈疾患や非上皮性の悪性腫瘍を合併しやすく、これらは Werner 症候群の 2 大死因となっている(図ノート 3-6-6)。また皮膚潰瘍(図 3-6-2)は難治性であり、疼痛、感染によりしばしば下肢切所に至る。単純 X 線写真でアキレス腱の特徴的な石灰化を認める場合が多く、40 歳までにほぼ 100%の症例で見られる両側性白内障とともに、本疾患の診断上重要な所見である(図 3-6-1)。表 3-6-1 に診断基準を示す。原因遺伝子は 8 番染色体短腕(8p11-12)上に存在する、RecQ 型 DNA ヘリカーゼ(RECQ PROTEIN-LIKE 2: RECQL2)であり、この遺伝子のホモ接合体または複合ヘテロ接合体変異により発症する。現在まで 83 種類の変異が報告されているが、同遺伝子による早老機序の全貌は明らかとなっていない。全世界の報告症例の 6 割が日本人とわが国に多い。根本治療は未開発だが、糖尿病に対してはチアゾリジン誘導体やビグアナイドがしばしば有効である。皮膚潰瘍に対する保存的な治療が無効な場合は、他部位からの皮膚移植を検討する。平均死亡年齢は 40 歳代半ばとされてきたが、近年の研究で約 10 年間の平均寿命の延長が示されている。このことは遺伝子により規定される早老症であっても環境要因の変化、もしくは早期からの代謝関連疾患への治療介入が寿命延長に功を成す可能性を示唆する(図ノート 3-6-7)。

表 3-6-1 部分的早老症候群の一覧

疾患名	遺伝形式	遺伝子
Werner 症候群	AR	RECQL2
Hutchinson-Gilford 症候群	AD	LMNA
Rothmund-Thompson 症候群	AR	ANAPC1
Bloom 症候群	AR	RECQL3
Cockayne 症候群	AR	ERCC8/ ERCC6
MDPL 症候群	AD	POLD1
Ataxia-telangiectasia	AR	ATM
Fanconi anemia	AR	FANCA

MDPL: mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features and lipodystrophy, AD: autosomal dominant(常染色体顕性(優性)遺伝), AR: autosomal recessive(常染色体潜性(劣性)遺伝)。

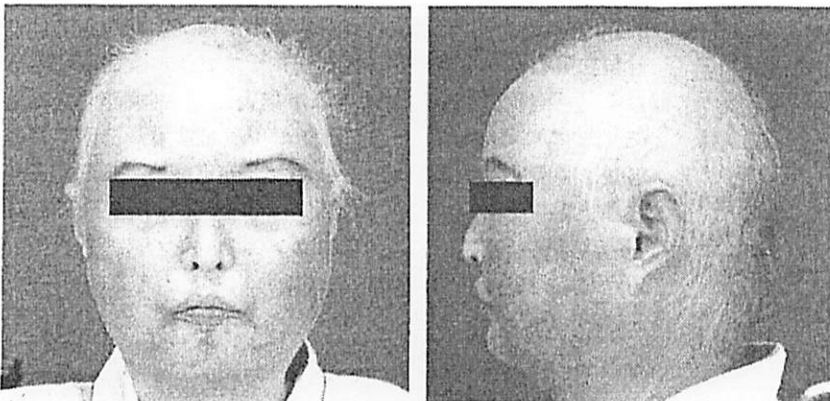


図 3-6-1 Werner 症候群に特徴的にみられる鳥様顔貌 (Takemoto M, Mori S, et al: *Geriatr Gerontol Int*, 2013; 13: 475-481)

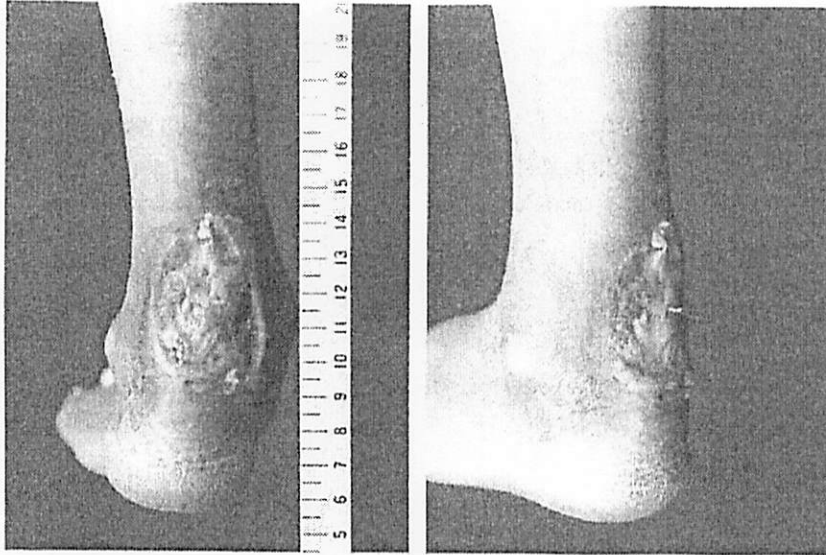


図 3-6-2 Werner 症候群に観察される難治性下肢潰瘍
(Takemoto M, Mori S, et al: Geriatr Gerontol Int, 2013; 13: 475-481)

3) Hutchinson-Gilford 症候群

1886年に Jonathan Hutchinson, 1897年に Hasting Gilford により報告された。頻度は400万~800万人に1人ときわめてまれな小児期発症の遺伝性早老症である。生後半年~2年より水頭症様の顔貌や禿頭、脱毛、小顎、強皮症、発育障害などを呈するが、精神運動機能や知能は正常である。高血圧や脳梗塞、冠動脈疾患、心臓弁膜症を合併し、平均寿命は14.6歳と報告されている。核蛋白 Lamin A (LMNA) 遺伝子の変異で、多くの患者がエクソン 11 内の点変異(G608G, GGC > GGT)によるスプライシング異常に伴い N 末端の 50 アミノ酸が短い異常蛋白プロゲリン(progerin)を生成することが原因とされる。わが国における Hutchinson-Gilford 症候群患者の特徴に基づき診断基準が作成されている(表 3-6-2)。根治治療は未開発だが、progerin 産生を低下させるフルネシル化阻害薬が患者の寿命延長効果を示した。

〔竹本 稔・横手幸太郎〕

■文献

Sato-Kawano N, Takemoto M, et al: The clinical characteristics of Asian patients with classical-type Hutchinson-Gilford progeria syndrome. J Hum Genet, 2017; 62: 1031-1035.

Yokote K, Chanprasert S, et al: WRN Mutation Update: Mutation Spectrum, Patient Registries, and Translational Prospects. Hum Mutat, 2017; 38: 7-15.

横手幸太郎, 竹本 稔: 早老症 Werner 症候群の診療ガイドライン. 日本老年医学会雑誌, 2013; 50: 417-427.

3-6-4 老化制御の可能性

わが国でも寝たきり予防の観点から、健康寿命の重要性が意識され、健康寿命 2 年延長の努力目標が掲げられた(2007 年新健康フロンティア戦略)。残念ながら最近 15 年間(2001~2016 年)で、寝たきり・不健康期間は約 9~10 年のまま横ばいが続いている(図 3-6-2)。臨床・基礎研究両方で、「寿命そのもの(量)」から「老化制御(質)」に興味か

移行しつつある。現在、老化制御の可能性として注目されるものを以下に述べる。

1) カロリー制限とニコチンアミドモノヌクレオチド(nicotinamide mononucleotide: NMN)

最古の老化仮説の 1 つにカロリー制限仮説がある⁹¹⁾。さまざまな生物種(線虫、ハエ、ネズミ、アカゲザルなど)で、70~80%のカロリー制限による寿命延長が報告された。カロリー制限による AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase) やサーチュインの活性化や TOR(target of rapamycin) キナーゼの不活性化が判明し、長寿遺伝子の可能性が指摘された。当初、AMPK とサーチュイン両者を活性化するレスベラトロールが注目されたが、ヒトでの効果は明らかではない。メトホルミン(AMPK 活性化薬、糖尿病治療薬)やラバマイシン(TOR キナーゼ抑制薬、免疫抑制薬)によるマウス寿命延長効果が報告されている。さらに、サーチュインを活性化するニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(nicotinamide adenine dinucleotide: NAD)の前駆体物質である NMN の健康効果・生物学的効果(肥満、糖尿病、眼、脳など)がマウスで判明した。メトホルミンと NMN に関しては、ヒト臨床試験が始まっている(図コラム 3-6-1)。

2) 生活習慣とテロメア

「暦年齢」以外の老化の尺度(老化度)である「生物学的年齢」の指標の 1 つに、染色体末端構造テロメアがある。細胞分裂を重ね細胞が老化するとともにテロメアの長さは短くなるため「老化時計」とよばれる。最近、ヒト血液細胞(おもにリンパ球)のテロメア長の計測が可能となり、そのテロメア長は動脈硬化や心疾患、うつ病などの重症度と関連することが判明した。一方、適度な運動、リラックス療法、睡眠などの生活習慣改善による、テロメア長の回復が確認されている⁹²⁾。これらは、老化度改善の取り組みといえる(図ノート 3-6-8, 図コラム 3-6-2)。