The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	「糖尿病の常識・非常識」
Author(s)	横野, 浩一
Citation	目で見るWHO. 2016, 61, p. 4-19
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/86652
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

「糖尿病の常識・非常識」

北播磨総合医療センター　病院長　横野 浩一

Koichi　YOKONO
神戸大学医学部卒業後、同大学第二内科入局。米国・カリフォルニア大学サンフランシスコ校付属細胞生物学研究所に留学、神戸大学大学院医学研究科老年内科学教授、同大学理事・副学長などを経て、平成 25 年 10 月より北播磨総合医療センター病院長。
　日本糖尿病学会、日本老年医学会等の理事を歴任。専門は高齢者糖尿病の治療と管理。

皆さん、こんにちは。北播磨総合医療センターの横野です。私は糖尿病に携わり、その後に老年病もやりだしたのですが、近畿圏は糖尿病の盛んな地域であって、その方面の専門家が多い中で、今回のフォーラムに私をお招きいただき、非常にありがたく思っております。本日は皆さんが聞かれたことのないような、糖尿病と老年病が融合したような話をしてみようと思います。

●高齢化社会から高齢社会への到達年数の国際比較

今の日本は超高齢社会です。高齢化社会、高齢社会、超高齢社会と分けられるのですが、高齢者がその国の全人口の７％を超えるのが高齢化社会、２倍の 14%を超えると高齢社会、3 倍の 21%になると超高齢社会と言います。欧米先進国のフランス・スウェーデンが約 100 年、ドイツ・イギリスで約 50 年、アメリカも 70 年をかけて高齢化社会（7%）から高齢社会（14%）に移行したのですが、日本はきわめて遅く高齢化社会になったのに、あっという間に高齢社会に突入。その間 25 年でした。どの国も経験しかことがないスピードです。そのスピードが衰えることなく、今から 10 年ほど前に世界最初の超高齢社会に突入しました。アメリカは 2014 年に、高齢化社会から高齢社会に移行したばかりです。日本のこのスピードはどの国も経験していないことであり、とうとう日本は 2013 年に人口の 25%、4 人に一人がお年寄りという超高齢社会になったわけです。ようやく 2014 年にイタリアとドイツが 21%を超えたのですが、日本はすでに 26%にまでなっています。

こうした中で高齢化という言葉を変える動きもあって、超高齢社会を超高齢化社会にして、28%を超高齢社会にするという案が、先回の老年医学会の理事会で提案されました。これは日本だけのものになろうと思いますが、それほどに日本は図抜けて高齢化率が高いわけです。隣の韓国や中国はどうでしょうか。2 年前の 2014 年に韓国が 12%、高齢化率が進んでいると思われている中国は高齢化率がわずか 9%。日本は 26%ですから、日本のダントツな高齢化率はすさまじい状況であるわけです。

●世界各国の人間開発指数と合計特殊出生率

お年寄りが増えることは国や社会にとって悪いことばかりでないと私は思っていますが、それと並び称されるのが少子化問題です。この資料は雑誌「ネイチャー」に、ビラーリというフィラデルフィアのグループが出したものですが、横軸が人間開発指数（Human Development Index）。国連で決めたその国の文明度を表す指標ですが、その国の平均寿命、国内総生産、識字率などを基にゼロから 1 までの数値で表しています。縦軸は合計特殊出生率（15 歳～49 歳までの女性の年齢別出生率を合計したもの）を表しています。発展途上国ほど子供さんがたくさん生まれる。文明化が進むにつれて下がるのですが、非常に面白いことに、多くの国が 0.9（人間開発指数）を境に反転して戻ってくるということなのです。0.9 というのは、男女の平均寿命が 75 歳程度、国内総生産が 230 万円程度で、

0.9 という指数が付くのですが、多くの国がこのようになる中で、韓国は少し離れています。日本も少し離れていて 0.94 という指数になっていて、アメリカと同等の文明化力を持っています。しかしアメリカの合計特殊出生率は 2.05、日本は 1.46 まで上がりましたが、アメリカとはこんな差があるわけです。日本や韓国、東南アジアの国々では、まだまだ女性が安心して出産・育児をする体制が整っていないという結論を出しています。アメリカなどが達成している、合計特殊出生率 2.07 という数値が大事な数値であり、この 2.07 を維持しないとその国の人口が減る、2.07 を境にして上は人口が増え、下は人口が減ることになっています。日本が 2.07 まで行くにはなかなか難しいようで、人口 1 億人をなんとか維持するための合計特殊出生率は 1.80 程度だろうとされています。このように、子供が減るということは問題だということになります。

●今後も進行する少子高齢化

日本の人口問題の最高政策機関、総務省の人口問題研究所は、1950 年～2100 年まで、21 世紀末までの推計を出しています。

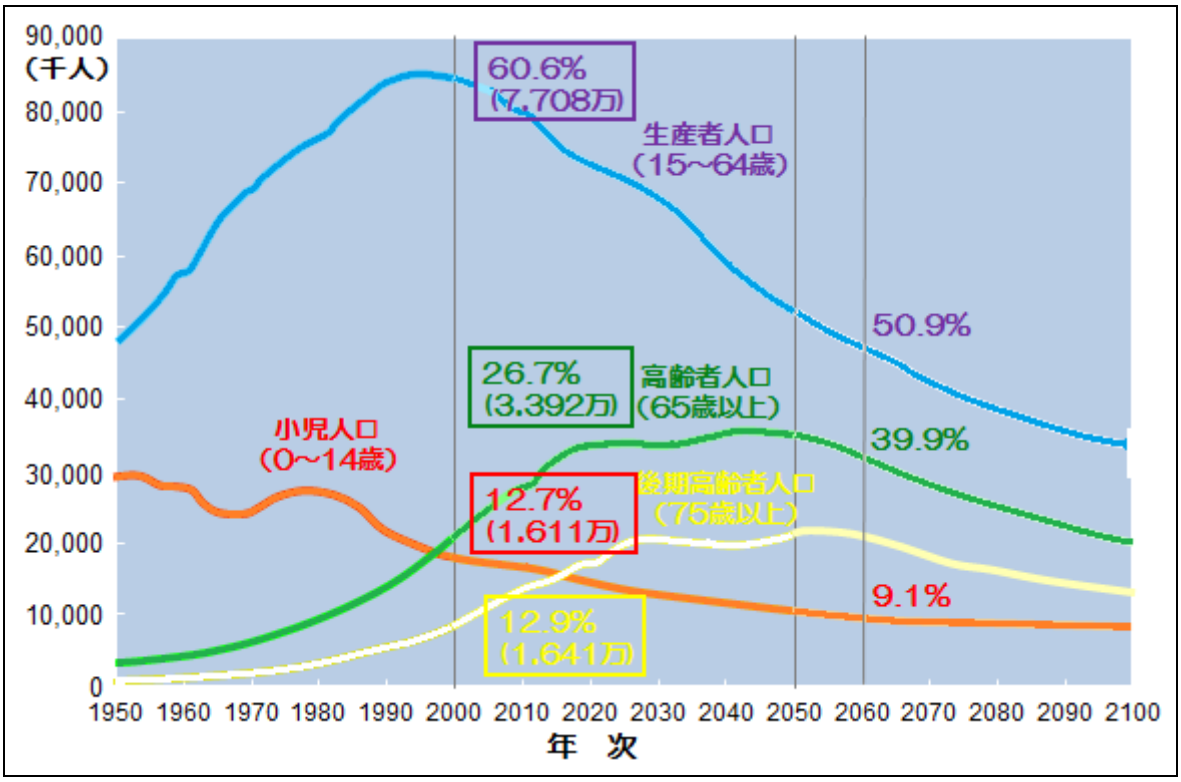

図 1　今後も進行する少子高齢化（国立社会保障・人口問題研究所　総務省統計局　平成 27 年 10 月）

合計特殊出生率 1.43 として出すと、子供の人口は緩やかですが減り続けます。子供は成長して国を支えるわけです。15 歳～64 歳までを生産者人口と呼びますが、20 世紀はすさまじい勢いで、この人口が増えて日本を経済大国に押し上げたわけです。21 世紀になった途端にこれが凄まじい勢いで減りつつあります。子供が減っているのと軌を一にして、それよりも激しく落ち込んでいます。そして 65 歳以上の高齢者人口が凄まじい勢いで増えています。日本は 1997 年に世界で初めて高齢者人口が小児人口を抜いた。その頃に 1 人のお年寄りを何人の生産者で支えるかを指数で示すと、3 人くらいの生産者で支えていました。いわゆる騎馬戦方式だったわけです。ところが 2050 年には、1 人のお年寄りを 1.3～1.4 人の生産者で支える、いわゆる肩車方式となって支えきれない時代がくると言われたのですが、ただ日本の大きな救いはお年寄りがきわめて元気だということです。65 歳～74 歳が前期高齢者、75 歳以上が後期高齢者と呼ばれますが、日本の場合、本当の意味のお年寄りは後期高齢者だろうと思われます。前期高齢者が生産者の方に流れれば、かなりのゆとりがあることになります。

ところが昨年 10 月の総務省のデータによると、後期高齢者が子供(小児)人口を追い抜き、後期高齢者が 12.9%、

子供が 12.7%ということになりました。凄まじい勢いで生産者人口が減り、子供はさらに減り、後期高齢者が凄まじい勢いで増えるという時代に我々は生きていて、医療を展開しなければならないことになります。同時に総務省は45 年後の推定を出していますが、2060 年に子供は恐らく10 人に 1 人もいない、生産者は 2 人に 1 人しかいない、お年寄りは 40%に達する。そして全ての人口は減る。合計特殊出生率 1.43 のままでいくと、2100 年に日本の人口は 4,000 万人強になるだろうと推定しています。これが1.80 くらいまで行くと、何とか 1 億人維持ができると言われているわけです。このように 21 世紀は大変な少子高齢化が進み、かつ人口が減少する社会になるということです。

●超少子高齢・人口減少社会では

子供はどうなるかというと、多くが一人っ子で、子供の健全な成長が懸念されます。生産者はどうかというと、生産者人口が減少し、経済の衰退をきたします。現役世代の負担が増大します。高齢者はたくさんいるからよいかと言えば、そういうわけにはいきません。おじいちゃん・おばあちゃんが孫と一緒に暮らすというという、昔あった 3 世代同居はのぞむべくもありません。昔はお年寄りを心身ともに支える人がキーパーソンと呼ばれていて、3 世代同居ではキーパーソンは長男のお嫁さんと決まっていました。日本でもそんな時代があったわけで、20 年前には長男のお嫁さんが 56%というデータもあったのですが、今や一緒に住むことがないのですからキーパーソンが不在である。しかし誰かが面倒を見なければならないために、老老介護という、お年寄りのお互いがお互いを見るという状況が出てきて、最近はもっと悲しい言葉として認認介護という事例もあります。例えば認知症のおばあさんを認知症の軽いおじいさんが見る。そういうことで、様々な事故も起こるようになってきました。

●社会・経済面に影響する孤立

実際を見ていただくと、年代の推移と共に独居者が増加、特に女性が残って一人暮らしになるケースが多くなります。それと高齢者夫婦の世帯数が増えていきます。2025 年問題といわれる、団塊の世代が全て後期高齢者になると、総体的にその数がぐっと増えます。高齢者の一人、あるいは二人住まいで孤立するという大きな問題となってくるわけです。

●平均寿命と健康寿命の差は約 10 年

日本の平均寿命は世界最高、最長で、2013 年のデータでは女性が 86.6 歳、男性も 80.2 歳となりました。この平均寿命に対し、健康寿命という問題があります。健康寿命とは、元気で生き抜く健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間のことですが、昨年のデータ（Lancet2015）では男性 71.1 歳、女性 75.6 歳。じつはこの差が約 10 年あるわけです。健康寿命は世界で最も長いということで、平均寿命、健康寿命ともに最も長いのですが、その差 10 年を縮めるため、平均寿命を下げるわけにはいかないので健康寿命を上げなければなりません。この辺りが悩ましいところですが、最近、健康寿命を損なうのが生活習慣病の最たるものである、糖尿病であることが浮き彫りになってきました。

●健康長寿を妨げる要因

健康寿命を妨げる要因として、身体面、精神・心理面、社会・経済面が挙げられます。先ほど触れた孤立という問題は医療だけではなかなか対応できないのですが、身体面、精神・心理面が凝集したフレイル（虚弱）、特に身体面の病気、中でも生活習慣病というものが問題になっています。なぜかというと、高齢者の慢性の病気の多くが生活習慣病なのです。

●高齢者慢性期疾患と生活習慣病

高齢者でも肺炎やインフルエンザになったりしますが、それは急性疾患です。慢性疾患で高齢者に特有なものというのは老人性認知症や尿失禁、白内障、難聴などです。むしろ高齢者の持っている多くの病気が、生活習慣病と言われるものであり、その中心に 2 型糖尿病があるわけです。

●生活習慣病の概略

最近あまり生活習慣病のことが言われなくなっているようですが、生活習慣とは食習慣、運動習慣、酒・たばこなどの嗜好習慣、そして休養習慣。4 つ目の休養習慣が今最も注目されているものです。休養習慣とは睡眠、入浴、ストレスを受け取ったり逃したりすること、あるいは散歩、日光浴、コミュニケーションなどで、これらがかなり重要だということです。多くの方が 3 つのことは気をつけるの

ですが、4 つ目のこの休養習慣が意外とできていなくて、これが原因で生活習慣が破たんしている方が多いようです。生活習慣病として 10 の疾患が挙げられますが、糖尿病、肥満、高脂血症、高血圧の 4 つが生活習慣病のチャンピオンということになります。10 件の中で例えば大腸癌は恐らく食事習慣、肺扁平上皮癌と慢性気管支炎はたばこ、アルコール性肝疾患は嗜好習慣の中のアルコールだけなのですが、糖尿病、肥満、高脂血症、高血圧の 4 つは、4 つの生活習慣が全て絡む病気です。

●生活習慣病推定患者と合併頻度

しかも肥満を外して、糖尿病、高脂血症、高血圧症の 3 つが互いに合併しやすいということが昔から言われていたのです。例えば糖尿病の方は 50%が高血圧をもっている、4 人に 1 人以上が高脂血症でもある。この 3 つの生活習慣病が、非常に合併しやすいということは、こうした疫学データからも言われていたわけです。

●成人病・生活習慣病からメタボリックシンドロームへ

そうした中で昭和 32 年に成人病という言葉が出ましたが、成人になると出てくる病気なので、これを早く見つけて重くならないように早く治療しましょうと、病気の 2 次予防にターゲットを絞った命名だったわけです。公衆衛生審議会が平成 8 年、これを生活習慣病へと名称を変えました。これは生活習慣をよくすることによって病気の発症そのものを予防するという、1 次予防にシフトした命名だったわけです。しばらくはこの名称であったのですが、糖尿病、高血圧症、高脂血症、肥満が一緒になるということからメタボ（メタボリックシンドローム）という言葉が平成 17 年に登場したわけです。

●メタボリック・ドミノ

メタボリックシンドロームということで、中年のおじさんにとって生活習慣病が悪い肥満気味だということから、インスリン抵抗性や高インスリン血症など、糖尿病の原因になる変化が起こって、そのまま放っていたらドミノのようにそれが進行していって、この辺りで認知症が出る。認知症は意外と早く出るということです。そして糖尿病が出て、糖尿病の合併症を併発して、大きな血管がやられて脳梗塞や心筋梗塞が出る。このように、メタボリック・ドミノという考え方が提唱されるようになったわけです。

●糖尿病の進展と予防

糖尿病というのは遺伝因子と環境因子の両方が相まって出てくるのですが、生活習慣病という考え方の中で生活習慣に介入する、つまり食事・運動、ライフスタイルへの配慮によって糖尿病の入り口、または糖尿病予備軍の時点で介入することによって、糖尿病そのものの発症を抑制するというのが 1 次予防であり、これが一番のターゲットになります。糖尿病を発症した場合には、我々医師は食事療法、運動療法、薬物療法などをいろいろやって、糖尿病を改善、あるいは合併症のない状態にする。ところが糖尿病をそのまま放置したことで、合併症が出てしまっているという状況があります。腎症、網膜症、神経障害という小さな血管を犯す三大合併症です。細小血管合併症というものがありますが、その結果、例えば腎症がひどくなれば尿毒症を起こして、人工透析を一生しなければなりません。網膜症は失明につながります。神経障害は透析や失明のようなことはないものの、起立性低血圧や膀胱直腸障害など日常生活において手足がピリピリするとか、非常につらい状況の原因にもなります。糖尿病に特異的ではありませんが、大きな血管が障害されるために、心筋梗塞、脳卒中、壊疽という、生命そのものに影響するような大きな病気にもつながります。このようなことから、進展しない予防、1 次予防がいかに大事かということがお分かりいただけると思います。

●「糖尿病が強く疑われる人」と「糖尿病の可能性を否定できない人」

厚生労働省の国民健康・栄養調査（平成 24 年）の結果をみても、糖尿病が強く疑われる人（糖尿病）の数は 2002 年、2007 年、2012 年とずっと増え続けているのですが、糖尿病の予備軍を含めた数が初めて減少に転じました。2012 年（平成 24 年）に 2,050 万人ということですが、それは予備軍が減ったということで 1 次予防のところでうまく止めたと言えようかと思います。

●平成 9 年、14 年、19 年、24 年調査における糖尿病の疑い、可能性例の年代別割合

じつはこれをよく見てみると、平成 19 年と今回減った平成 24 年では、男性も女性も 40 歳代、50 歳代では確かに減っています。男性では 60 歳代は減少の幅は少なく、

70 歳代ではあまり変わりがない。女性でも 60 歳代は減りが少ないのですが、女性の 70 歳代では予備軍が平成 19 年より唯一増えています。これは割合（%）ですから、数としては 60 歳代、70 歳代ともに平成 19 年よりむしろ増えています。高齢者においては糖尿病およびその予備軍は決して減っていなく、むしろ絶対数として増えているのです。

●糖代謝に影響を与える加齢に伴う変化

なぜ増えているのでしょうか。糖代謝に影響を与える加齢に伴う変化ということで、疫学研究や基礎研究があるのですが、5 つ程度のことが注目されています。特に重要なのが加齢に伴う体組成変化です。リーンボディマス（除脂肪体重）という表現をしますが、最大の変化は筋肉を減らすこと。サルコペニアといって筋肉減少症ということです。筋肉が加齢とともに減るということは、インスリンの効く場所がなくなるということですから、インスリンの効きが悪くなるということです。いわゆる、インスリン抵抗性が出てくるということです。それと同じように内臓脂肪はどうかというと、日本のお年寄りはお腹がポッコリと出ていませんが、実はお腹の皮下脂肪が減っても内臓脂肪は相対的に増えているという、大阪大学の調査結果もあります。内臓脂肪の増加はメタボリックシンドロームの根幹をなす変化なのです。筋肉が減って内臓脂肪が増えることは、インスリンの効きが悪くなる、インスリン抵抗性が出てくるということです。その他に運動量の低下、糖質過剰の食事なども影響してきます。もう 1 つ、日本人のインスリンを分泌するβ細胞はそもそも割と弱いのです。日本人の長年にわたって培われた食事内容の一方で、長生きをする中でおじいちゃんが孫と一緒に糖質、脂っこいものなどを食べるとなると、最初に起こるのがブドウ糖の刺激に対してインスリンの初期分泌が遅れる、あるいは低下するという現象なのです。これも日本人に特有なものであり、こちらでインスリンの効きが悪くなり、こちらでインスリンの出が悪くなるということが加齢だけで起こるようになります。

●2 型糖尿病の成因

後でサルコペニアの話をしたいと思っていますが、2 型糖尿病の原因はインスリン抵抗性とインスリン分泌不全。インスリンが効きにくいか出ない、出ていても効かない、この両方が合わさっているわけです。その両方に遺伝的な因子と環境因子があるのですが、環境因子の中には肥満などいろんなものがあって、その中に加齢という因子が入ってきたわけです。つまりインスリン抵抗性、筋肉が減って、加齢とともにインスリンの効きが悪くなる。β細胞が元々弱いから長生きをするとインスリンの出が悪くなる。糖尿病は遺伝的な素因のもとに出る病気だということが知られていますが、遺伝的な素因がなくても加齢だけでこうした因子が起こるのであれば、インスリンの作用不足を起こして 2 型糖尿病になるか、あるいは遺伝的な素因がないから糖尿病までには至らなくても、糖尿病予備軍が増える。さきほど示したような、高齢者において糖尿病が増えている大きな原因も、その辺りになると思われるのであります。

●サルコペニアの分類

さきほど触れたサルコペニアは、筋肉が減って糖尿病の原因になるのですが、世界的に非常にたくさんの研究がなされています。

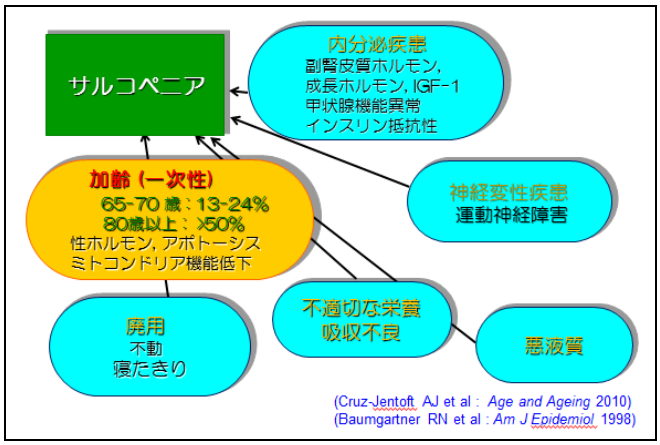

図 2　サルコペニアの分類

サルコペニアは糖尿病だけでなく、老化の根幹の変化であると学問的にとらえられます。筋肉が減ることが老化そのものの一番大きな変化だろうといわれます。サルコペニア、筋肉が減るのはここの青色で示した 2 次性のサルコペニア、これはホルモンの異常、運動神経の異常などがあるのですが、代表的なものとして廃用というもので、例えば若く元気な大学生がスキーに行って足の骨を折ったら、足をベッドの上でつっています。その間、動けないから筋肉が細ります。廃用、使わないがゆえに寝たきりで筋肉が細る。だから骨がくっついてもすぐには歩けない。筋肉がつ

かないと歩けないわけです。つまり 2 次性のサルコペニアが起こるけれども、リハビリでサルコペニアを元に戻せる。それはいいとして、今問題になっているのが年を取ること、加齢によっておこる 1 次性のサルコペニアです。これは全ての人間に起こるだろうと言われています。欧米のデータによると、65 歳～70 歳で 13～24%、80 歳を超えると 2 人に 1 人がサルコペニアだというデータが出ています。

●ＡＷＧＳによるサルコペニアの診断基準

サルコペニアは老化の根幹の変化であり、糖尿病の分野だけでなく多くの分野で注目されています。これはアジアン・ワーキンググループ・オン・サルコペニア（ＡＷＧＳ）といってアジアのサルコペニアの診断基準です。ヨーロッパの診断基準が出たのですが、白人と比べて黄色人種はやはり筋力の量も力も違うということで、日本を含むアジアで出されている診断基準がこれです。サルコペニアは筋肉が減るだけでなく質も落ちるわけで、量と質の両方です。筋肉の質を見るのに一番いいのが歩くことです。私も最近は、後ろを歩く人から追い抜かれるようになりました。診断基準（ＡＷＧＳ）では歩行速度は 10 秒に 8m。信号が青に変わって十分に渡り終えることができる人は、基準をクリアしているということです。途中で黄色に変わってしまう歩行速度は、これにあてはまる。歩けていないというわけです。下肢の筋力です。握力は上肢の筋力、分かりやすいですが男性 26 ㎏、女性 18 ㎏。ヨーロッパ基準では握力が男性 30 ㎏、女性 20 ㎏となっています。歩行速度、握力の両方か、いずれかの低下がある人に大腿三頭筋の筋肉量をＭＲＩやＤＸＡという簡単な方法で測り、基準値より下であればサルコペニアと診断するということになりました。

●ＡＷＧＳ基準による日本人サルコペニア有病率

日本ではどれくらいがサルコペニアなのかが明確に出ていませんが、東京大学の吉村先生たちがロードスタディということで、都市と農村と漁村の 3 つでサルコペニアを見ています。それによると 60 歳以上のサルコペニア有病率は 8%で男女差なし、有病者数は約 370 万人。そして面白いのは都市と農村に比べて漁村ではサルコペニアが少ないということで、これは食べものが影響しているようです。その他に高齢で多い、やせで多い、骨粗しょう症で多いということです。この有病率をよく見ていただくと、先ほど説明した欧米のデータでは 65 歳～70 歳で 13%～24%ということでしたが、それは日本の 75 歳～80 歳の有病率にあたります。つまり筋肉の量だけで見ても日本のお年寄りは、欧米のお年寄りよりも 10 歳は若いということです。欧米データでは 80 歳を超えて 50%ですが、日本は 85 歳以上で 50%を超える。お年を召すと 5 歳くらいのシフトになるのですが、基本的に見て日本のお年寄りは若いということが言えると思います。

●2 型糖尿病におけるサルコペニアの頻度

糖尿病の分野で考えると、もう 1 つ問題があります。昔から糖尿病の人は筋肉が細いとよく言われています。つまり糖尿病はサルコペニアを悪くしているのではないかというデータがあります。これは韓国のキムさんが韓国の糖尿病の 1,000 例を超える男性、女性を調べたものですが、男性で 40 歳～60 歳ではあまり差がないのですが、60 歳を超えると顕著に筋肉の量が減ってきて、約 3～4 倍のサルコペニア頻度が多くなっています。女性では 40 歳～60 歳で既にサルコペニアの傾向が全体的に出ていて、しかも糖尿病の人に多い。60 歳を超えるとさらに進むわけですが、その頻度は男性に比べて女性の方がサルコペニアが強いということになっています。

●2 型糖尿病によるサルコペニアへの影響

つまり糖尿病の人にはサルコペニアが多い。これは結果なのか原因なのかが分からない。韓国のパークさんが糖尿病の罹病期間と血糖の分布度の状況について行った調査では、糖尿病の罹病期間が長い人ほど筋肉のクオリティが落ちる。血糖のコントロールが悪い人ほど、男女とも筋肉のクオリティが落ちるという結果が出ています。しかも血糖コントロールをよくすると、クオリティが回復するというデータもありますので、糖尿病が原因となってサルコペニアそのものを出現させたり、悪化させていると疑われるわけであります。

●糖尿病とサルコペニアの悪循環

だから糖尿病とサルコペニアは悪循環を呈しているのです。

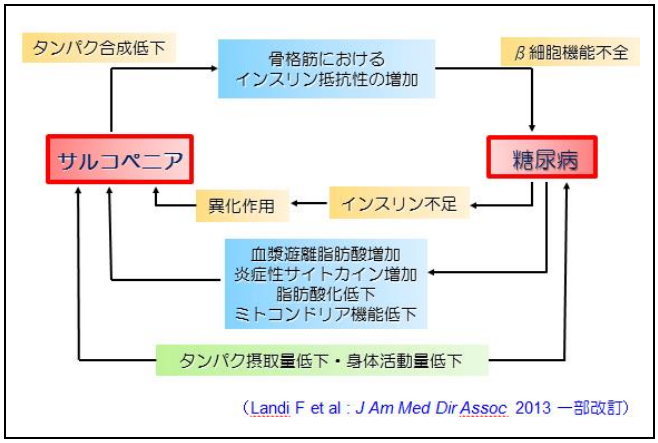

図３　糖尿病とサルコペニアの悪循環

サルコペニア、加齢によって筋肉が減ることによってインスリンの効きが悪くなる。そういう方がまだβ細胞が頑張ってインスリンをしっかり出してくれれば糖尿病にはなりませんが、減ってくると糖尿病が出てくる。糖尿病になると糖質がうまく利用できないので、仕方なく脂肪やタンパクを燃やす。タンパクが燃えて筋肉がさらに減る。このメインルートの悪循環を繰り返すということで、糖尿病はサルコペニアの増悪因子であると言うことができます。サルコペニアが老化の根幹の変化であれば、糖尿病は根幹の変化を増悪するものであるということになるわけです。

●サルコペニアの予防と治療

このサルコペニアの予防と治療が焦点となっています。薬はいいものがないようです。ビタミンＤを薬にするのか栄養とするのかは難しいところですが、骨粗しょう症などに使われるビタミンＤが唯一安全でサルコペニアに有効だということが分かっています。ただビタミンＤは筋肉の質を高めますが、量そのものを増やす効果はないそうです。一方、筋肉の量を増やすホルモン製剤ですが、ドーピング問題などで話題になっているようですが、これらは筋肉の量は増やすが、逆に質を良くはしません。しかもお年寄りに例えばたんぱく同化ホルモンや成長ホルモンを使うと、悪性腫瘍を誘発する。要するに細胞を増加させるわけですが、その時に悪性腫瘍が増加することもあって、この辺りがあまりうまくいっていません。唯一ビタミンＤが効きそうなのですが、薬よりも栄養、食べものが非常に大事であります。筋肉はタンパクですから、タンパクをよく摂取すればいいわけです。タンパクにはアミノ酸がたくさんあるわけですが、必須アミノ酸の中のロイシンが最も筋肉の維持には有効なものであることが、多くの研究の中で分かっています。

アミノ酸のセンサーであるマンマリアンターゲットオブラパマイシン（ｍＴＯＲ）を最も活性化するのがロイシンです。もしも皆さんが薬局に行ってお年寄りのサプリメントを見ていただくと、その内容はロイシンとビタミンＤが非常に豊富なものになっていると思います。サプリメントまで補給するのも大変だと思うのなら、ロイシンの多い食べ物をとればいいわけです。それが肉です。豚肉、牛肉、そして先ほどの話の中で漁村の方々にサルコペニアが少ないと言いましたが、赤身の魚です。乳製品にも含まれており、牛乳やチーズなどがいいわけです。日本のお年寄りは、年をとったら肉など食べたらよくない、ましてチーズなどとんでもないと思っている方は、あまりよくないわけです。ここで問題となるのが、糖尿病の人は腎臓が悪くなるとタンパクそのものが腎臓を悪化させるため、腎臓の悪い方は食べない方がいいと思います。そうでない人は食べていただくことが大事です。

もう一方は運動で、糖尿病の患者さんや一般のお年寄りによく行うのが、有酸素トレーニングです。歩行、散歩、ジョギング、エアロビクスというのは最終的にサルコペニアにはいいのですが、ダイレクトに筋肉の増減には効かないことが分かっています。効くのはレジスタンストレーニング、いわゆる筋トレです。お年寄りに筋トレはあまり推奨されなかったのですが、最近は高齢者の運動にかなり筋トレが取り入れられるようになりました。軽いスクワットをするとか、軽いダンベルを持って筋肉に負荷をかけるようなことがされるようになりました。今や多くの施設でタンパクを多めにとって筋トレをする群と、そうでない群の間でサルコペニアを見やすくするのは、転倒をするかしないかということです。この２群を比較すると、前者で転倒の頻度が低下していることが示されています。サルコペニアがなぜ根幹の変化なのかというと、人間は年をとると骨や関節がどうしても弱くなります。それはなかなか治せません。その周りの筋肉、補助筋が支えているから歩いたり、転倒しないわけですが、筋肉が弱くなって支えきれなくなって、緩衝作用がなくなって倒れるわけです。つまり老年医学においては転倒、骨折、寝たきり、認知症、この流れ

が最悪のパターンなのです。そのもとである、転倒を抑えることが大事になります。

●高齢者の食事・運動療法の留意点

そのためには筋肉を大事にする。サルコペニアを何とかするのが大事なのですが、ここでまた問題があります。食事療法だといっても、今更そう簡単に食事を変えられるかという問題があるわけです。年をとってから、嫌いな肉やチーズは食べられません。歯が悪いから噛めません。どうしても糖質過剰になります。じつは年をとると、脳にとって若い頃より糖分が必要になります。脳はブドウ糖しかエネルギーとして使えないとされますが、じつは若い頃ならブドウ糖以外のアミノ酸とか乳酸のようなものもエネルギーとして使えるのです。年をとるとそれらが使えず、ブドウ糖一辺倒になりますから、脳がブドウ糖を欲しがるというのは当たり前のことなのです。どうしても糖質過剰になります。先ほど申し上げたような老老介護の中で、誰がバランスのよい料理、乳製品などを献立に上げるかということも大きな問題になるわけです。運動療法では、運動能力の個人差が大きいこと、糖尿病が長期化して合併症があれば運動強度が左右されます。お年寄りはいろんな症状が出にくくなります。低血糖が出なかったり、脱水に対する症状が出なかったりするので、急性の低血糖や糖尿病性昏睡などの病気になることがありますから注意が必要です。さりとて高齢者の糖尿病の基本治療である食事療法、運動療法が必要となるわけですが、若い人以上にケースバイケース、個人個人に応じた指導が大事だということになります。

●糖尿病予備軍の糖尿病発症予防

高齢者の運動が非常に大事だということは、10 年以上前のことですがヨーロッパの検証データでも明らかになっています。これは糖尿病予備軍の人を対象に、4 年間の発症予防をやった累積発症率のデータですが、何もしなければ予備軍の方は 4 年後には 40%くらいが糖尿病に移行するのですが、早めに糖尿病の薬を飲むと発症がやや抑えられます。それよりも運動療法を荷した人には圧倒的に糖尿病の発症が半分くらいまで抑制できるということです。

●糖尿病予備軍から糖尿病発症への抑制試験

これを細かく解析したデータがあります。放っておくと糖尿病予備軍は 1 年間で 100 人中の 11～12 人が糖尿病に移行する計算になります。それは何もしなければ 3 つの世代ともに変わらないのですが、そこに薬物療法を荷すと若い世代には効くのですが、お年寄りの世代にはあまり効果がないということが分かります。しかし運動を荷したらどうかというと、運動療法は圧倒的にお年寄りに有効なのです。この運動とはどんなものかというと、7%の体重減少と週 150 分の運動を指導しただけの群なのです。その群では、若い人よりはるかに糖尿病の発症を予防したということになります。これにはいろんな考え方があって、高齢者における糖尿病の発症が運動不足の結果として出てくるのが根本にあると思いますが、高齢者の運動がいかに少ないかということもあるので、やはりお年を召してからも糖尿病発症予防には運動が非常に重要だということを示していると思います。

●人の一生と生活習慣病の関わり

この図は人の一生と生活習慣病の関わりを示したものです。

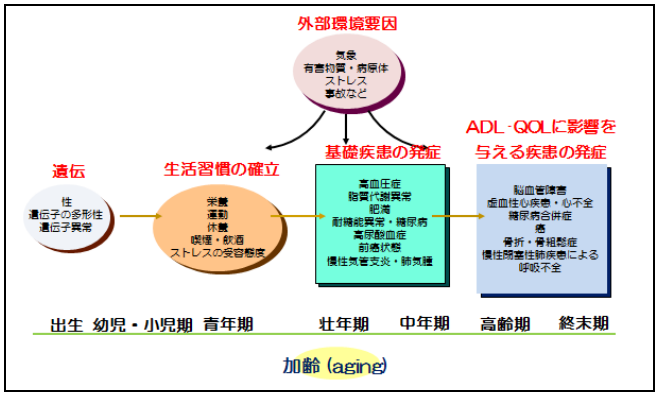

図４　人の一生と生活習慣病の関わり

遺伝的に遺伝子の傷を持った人が、ここで食事や運動、休養習慣、嗜好習慣などの生活習慣を見ながら、しかしそれをしっかりやらないと、青年期・壮年期・中年期には基礎疾患が、外部因子として避けられない気象とか有害物質・病原体、ストレス、事故などが加わることで、遺伝子の傷が動いて糖尿病や高血圧症などを発症して、高齢期、終末期には治療がうまくいかなくて、2 次予防、3 次予防がうまくいかなければ、命に影響を与えるような疾患にまで至るという流れです。ここで非常に大事なのは、ここの部分（青年期）なのです。人の生活習慣はこの辺りで確立

すると言われています。皆さんはほとんど手遅れ状態だと思いますが、中学・高校・大学時代にいい生活習慣をした人は、その生活習慣が続けられる。この辺りで朝ご飯を食べないことを続けると、社会に出てもなかなか改善しないものです。生活習慣を取り戻すというのは難しいのですが、しかしそれをやらないと生活習慣病の撲滅にはなかなか至らないと言う学者もおられます。

●ＡＤＡとＥＡＳＤによる 2 型糖尿病の治療アルゴリズム

アメリカの糖尿病学会とヨーロッパの糖尿病学会が２型糖尿病の治療アルゴリズムを出しました。2012 年に出して、今度は 2015 年にも出したのですが、まずメトホルミンというビグアナイド剤をファースト・チョイスに挙げました。2012 年と比べて 2015 年が変わっているのは、2 番目にＳＵ薬とかチアゾリジン誘導体とか、DPP 阻害薬とか GLP 受容体作動薬とかインスリンを置いたのですが、最近注目されているのが SGLT2 阻害薬という、糖の吸収を抑制して血糖を下げるという新しい薬も一線に置いたのです。これはアルゴリズムという治療の方法を定めたわけです。

●2 型糖尿病における血糖管理

なぜそのように置いたのか、もう少し細かく見てみます。ＧＬＰ１受容体作動薬とインスリンの２つは注射ですが、その他の７つは飲み薬です。その効果や低血糖リスク、体重の変動や副作用、コストなどの項目が置かれています。ヨーロッパなどでは、ビグアナイド剤が安価であり、体重が増えないということで、最初に使われるということになっています。日本老年医学会が昨年、「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」を 10 年ぶりに出したのですが、これは糖尿病だけでなく高血圧などいろんな薬は、高齢者に対しては注意して使いなさいという中に、とくに慎重な投与を要する薬物リストとして多くの糖尿病薬が挙げられたのです。そうすると、主だった薬はほとんど使えないと思われる方がたくさんいて、学会でも相当の議論がありました。じつは本の最初の部分をよく読んでみると、高齢者といっても 75 歳以上の後期高齢者、そして 75 歳未満で 65 歳以上の方でもフレイル、虚弱な方または要介護状態の方、認知機能が悪い方に向けての注意をすべき薬だということです。もう 1 点はその薬の利用対象者は実地医家であって、特に自分が非専門領域の薬物療法に利用する時に使ってくださいとしています。つまりガイドラインというものは、そもそもその道の専門でない人が間違いなく薬を使うための、安全域を置いた指導がなされているものなのです。だから糖尿病の専門の先生でたくさんの症例を持っている方は、このガイドラインに従うことはないだろうし、独自のやり方をやられたらいいと思います。循環器が専門で糖尿病があまり得意でない方が高齢者に薬を使う時に、これを参考にしていただくということです。他のガイドラインもしかりだと思います。

●高齢 2 型糖尿病患者における治療アルゴリズム

これは国際糖尿病連合（IDF）が唯一出した、高齢 2 型糖尿病患者に対する治療アルゴリズムで、高齢者の糖尿病を治療するための薬物を並べたものですが、日本でも出していないし、これしかありません。まずメトホルミンというビグアナイド薬が１番ですが、アメリカやヨーロッパの糖尿病学会は青壮年では 6 つを並べていますが、ＳＵ薬と DPP４阻害薬の２つのみが 2 番目にきています。この 2 つに選択されているのが特徴です。さらに驚くべきことは、代替療法として、ファースト・チョイスのメトホルミンを 2 番目において、1 番目に SU 薬または DPP４阻害薬を置いていることです。このような流れであり、これが IDF が大きく踏み込んでガイドラインを示した特徴といえると思っております。

●老年病の特徴と薬物療法

つまり薬というのは、注意する必要があります。特にお年寄りの場合、よかれと思い使っているものがいろんな悪さをするということが分かってきました。

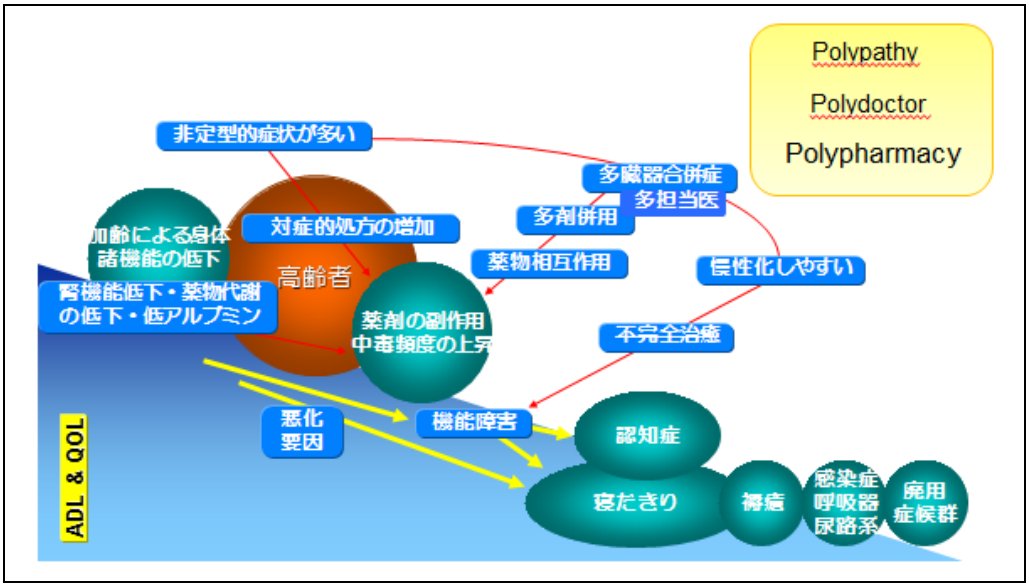

図５　老年病の特徴と薬物療法（老年医学テキスト 2008； 森本茂人　一部改訂）

ひとりのお年寄りがたくさんの病気を持っているわけです。医療は今や細分化されているために、1 つの病気に対して一人の医者が関わる。医者はお年寄りにたくさんの薬を出していけないと思って、自らは減らすけれども、たくさんの病気があってたくさんの医者が関わる場合、その患者さんのトータルの薬が非常に多くなるわけです。多臓器の合併症が出る、たくさんの医者がいてたくさんの薬が併用される。これが「Polypathy」「Polydoctor」、そして今問題になっている「Polypharmacy」（お薬が多いですよ）ということです。薬物相互作用が起こって薬剤の副作用が出やすい。症状がお年寄りはよく分からないために対処療法に終始する。あるいは高齢者は筋肉が減ったり脂肪が増えたり、水分が減ったりするために薬物の代謝が変わる。慢性化しやすいから、だらだらと薬を使う。そのようなことから、よかれと思ってずっと使っている薬が、認知症や寝たきり、最後に廃用症候群までに至る。そうしたことから薬物療法は、特に高齢者では注意する必要があると思います。

●高齢者薬物療法の留意点－処方の適正化・服薬指導

2005 年あたりに老年医学会が出した「高齢者薬物療法の留意点～処方の適正化・服薬指導」という 140～150 ページに及ぶ本があります。疾患に対する薬はできれば 5 種以内にしなさいというのは、さきほど申し上げた「Polypathy、Polydoctor、Polypharmacy」。よくよく聞いてみたら、市販薬、漢方薬、他医からの与薬を飲んでいる。ということから、まず薬は少ない量から始めましょう。ゆっくりと増やしましょう。あまり長く使わないようにしましょう。そして最も大事かもしれないことが、コンプライアンス向上のための処方の単純化。要するに Small（少量開始）、Slow（増量緩徐）、Short（短期間投与）、Simple（処方の単純化）の４Ｓが大事である。そうしないと副作用を精神神経症状と誤認したり、薬物のトラフレベルを測るといっても、なかなか全ての薬をモニタリングできない。ということで 4S を守るのですが、ここでも大事なこの 4S の対象者は 75 歳以上の後期高齢者、腎機能や栄養の悪い方、認知症を含めた要介護の方であって、65 歳～75 歳までの元気な糖尿病の患者や、他の病気の方には該当しないとも言っているわけです。

●健康長寿を妨げる要因

先ほど話した中で「フレイル」という言葉が、サルコペニアに続いて、朝日新聞が一昨年に新聞紙上に掲載して、かなり有名になったのですが、まだ浸透していません。フレイルを日本語訳では「虚弱」と訳していましたが、虚弱は言葉として印象が悪いので老年医学会はフレイルの日本語訳を公募しました。しかし結局はいい言葉がなくて、サルコペニアと同様に「フレイル」というカタカナ英語に落ち着きました。

●Frail（虚弱）フレイルとは

確かに読んでみると、フレイルとは「種々の健康障害に対する脆弱性が増加している状態」という定義なのです。

フリードという人が 2006 年に出した診断基準は、栄養が悪い、疲れやすい、エネルギーの使用が低下している、歩く速度が遅い、握力が低い。この辺りはサルコペニアによく似ています。この中で 3 つ以上があればフレイル、1 つか 2 つあればプレ・フレイルに該当します。ところがフレイル＝サルコペニアかというと、実はそうでもないわけです。

●フレイル高齢者における軽症疾患罹患後の急激な変化に対する脆弱性

もう少し分かりやすくフレイルの説明をしましょう。この図は「Lancet」という雑誌に出ていて非常に分かりやすいのですが、縦軸がその人の自立度。この線より上は自立しますが、この線より下は誰かに助けてもらっています。

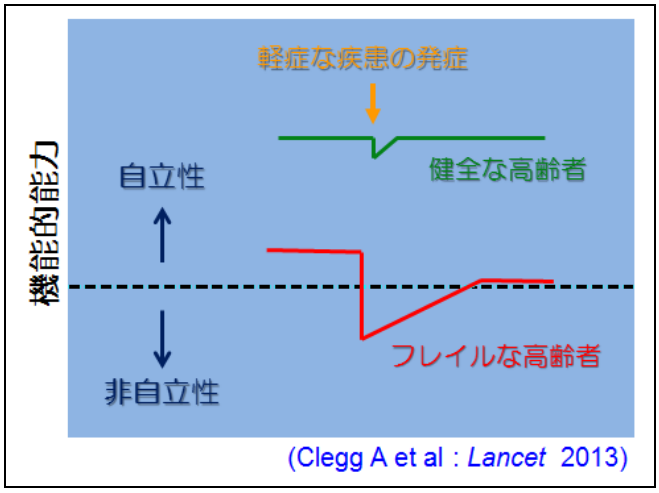

図 6　フレイル高齢者における軽症疾患罹患後の急激な変化に対する脆弱性

健康な高齢者は自立度がこんなに高いのです。健康な高齢者がある種の軽い病気、例えば膀胱炎やインフルエンザになると自立度は一瞬落ちますが、あっという間に治って元のレベルに戻ります。これが健康な高齢者です。フレイルな高齢者はもともと自立度がかなり低いわけで、このような人は膀胱炎などの軽い病気になっても自立度がすとんと落ちて、なかなか治らない。やっと治っても最終的に元のレベルに復さない。これが急激な変化に対する脆弱性というもので、その人にもう一度同じような膀胱炎が起こったら、今度は自立できない状況に陥る可能性があります。このような状況で、フレイルの方が自立できないことを防がなければなりません。

●フレイルの臨床的位置づけ

健康な状態と要介護状態の中間にあたるのが、フレイルの状態です。介護保険でいえば要支援状態にあたると思います。フレイルの重要なところは、放っておけば機能障害に行くが、頑張れば健康に戻せるということなのです。つまりフレイルの間は健康寿命であって、要介護状態まで行くと平均寿命ということで、この間が、先ほど触れた問題の 10 年であります。フレイルの状態を、その先に行かせないことが重要だと思います。

●フレイルの原因となる主な因子

フレイルの原因はサルコペニアに近いのですが、アメリカの老年病学会がたくさんの文献を基に、その人が虚弱、フレイルになった原因を調べています。原因の因子を並べると、身体機能が落ちる、歩行速度が落ちる、体重が落ちる、ADL が落ちるとか、いろいろあるのですが、かなり上位に認知機能とか、身体面でない精神面の低下が影響しているということが示されたわけです。

●介護予防の基本チェックリストＣＧＡ25

2 週間前の金沢での日本老年医学会で、フレイルをどう診断するかが話題になりました。この「介護予防の基本チェックリスト　ＣＧＡ25」というものをご存知でしょうか。介護認定の時にまず使うのですが、その人の手段的ＡＤＬ、運動器機能、栄養状態、口腔状態、孤立、うつ、そして認知症。これらに関する質問項目があって、「はい」「いいえ」で回答するもので、10 分足らずで点数化します。トータルで 25 点です。今年の老年学会でチェックリストをつくった荒井先生（国立長寿医療センター）は、トータル 25 点中の 8 点以上が該当すれば、まずフレイルと考えたらよいのではないかという報告をされました。これから多くの施設で追試が行われるところでありますが、大体この辺りで、フレイルかフレイルでないかの判断ができると報告されています。

●高齢者糖尿病の臨床的特徴

糖尿病というのは、フレイルの根幹の変化となる認知症と関係があるというのが、本日の最後の大きなテーマでもあります。そもそも高齢者糖尿病にはいろんな特徴があります。私が非常に大事だと思っているのは、サルコペニアである身体面、認知症である精神面、孤立である社会面、これに個人差がものすごく大きくて多様性があるわけで

す。これらが年を経るごとに大きく動いていく。もう 1 つは長く糖尿病にかかっていると、多くの合併症を持っている患者さんが多いということです。この 2 点が大きなポイントだと思います。

●認知症高齢者の現状と将来推計

精神・心理面である認知症は、糖尿病でフレイルをおこす大きな要因だということです。これは 2005 年に厚労省が、この時点でたぶん 2015 年あたりに 65 歳以上のお年寄りの 250 万人、つまり 7%強が認知症になっているだろうという推定を出したのです。ところが 2012 年 8 月に厚労省が出した推計データは、それをさらに上回るものでした。その後 1 年もたたない 2013 年 6 月に厚労省研究班（朝田研究班）が出したデータは、2013 年の時点で 462 万人、つまり高齢者の 15%が認知症であって、認知症予備軍（ＭＣＩ）も約 400 万人と推計、これを合計すると 800 万人にのぼるとしています。そして 2015 年 1 月に厚労省が出したデータはさらに驚くべきもので、これをはるかに超えて 2025 年には認知症が 700 万人、高齢者の 5 人に 1 人が認知症というデータが出たわけです。大変なことですが、これをよく見ると幅を持たせて 675 万人～730 万人としています。この幅は何によって起こるのかというと、これは糖尿病の有病率なのです。日本の糖尿病がこのままあまり増えないならば、認知症はこちら、糖尿病が増えたらこちらに行く。有名な福岡県の久山町研究というのがあり、そこの清原先生は研究データを基にして日本の認知症、特にアルツハイマーの最大の因子は糖尿病だと言っていて、高血圧はあまり影響しないとしています。つまり、糖尿病が増えれば認知症が増えると、厚労省がここで初めて示した画期的なデータだといえます。

●糖尿病における認知症の相対危険度

実際に糖尿病と認知症とは高齢者に多い、合併しやすいから関係があるだろうと、多くの研究がされてきたのですが、日本では 1995 年と最近（2011 年）の久山町研究の 2 つくらいしかない。この間に多くの研究があるのですが、糖尿病は血管を犯す病気です。脳梗塞を起こしやすいし、ラクナも起こしやすい。だから血管性の認知症は、全ての研究で統計学的に有意です。大体 2 倍～3.4 倍です。ところがアルツハイマーについて見てみると、少し悩ましいところがあって統計的に有意でなかったり、むしろ減るというデータがあるのですが、統計的に有意と言われた 6 つの研究は、他の研究よりも疫学として優れていると多くの報告で認められました。特にオランダのロッテルダム研究は世界で最も評価の高い研究であり、アルツハイマーの診断がしっかりしている、あるいは糖尿病の診断もしっかりしている。信頼性が高いわけですが、ここの研究で血管性が 2 倍、アルツハイマーが 2 倍、それに遅れて最近の久山町研究も、血管性が 1.8 倍、アルツハイマーが 2.1 倍ということですので、いろんなことを総合すると今のところ血管性の認知症は糖尿病では 2～3 倍多いだろう、アルツハイマーに関しては 1.6～2 倍は多いだろう。この 2 倍多いというのは大変な数であるわけです。糖尿病の薬が心血管イベントを抑制し 15%減ったというだけで大きな雑誌に載るのですが、それが 100%多いと言っているわけです。これは大変な数値になります。

●糖尿病における低血糖と認知症の関連

実際にクリスチャン・ヤッフェという方、この人は長い間、糖尿病と認知症に関わっている方なのですが、認知症未発症の高齢糖尿病患者を 12 年間フォローして、低血糖がある人の認知症発症率は低血糖がない人の 2 倍、一方で認知症が出た人の低血糖の発現率は 3 倍にあたると言ったのです。つまり認知症と低血糖、低血糖があると認知症が進む、認知症があると低血糖が出やすいということを明らかにしました。糖尿病で大きな問題は、低血糖が出るのはよくないと言ったわけです。

●耐糖能レベルとアルツハイマー型認知症のリスク～久山町研究から～

もう一方で久山町研究も非常に面白いものです。アルツハイマーの患者さんが亡くなると解剖させていただきますので、脳を見てアルツハイマーの診断が 100%つくのです。亡くなったその患者さんの生前に振り返って、その人にブドウ糖負荷テストをした時の負荷前の血糖値というのは、アルツハイマーの時はほとんど変わりないと言ったのです。ところが負荷後 2 時間の血糖値ですが、糖尿病予備軍でも 2 倍、糖尿病だと 3.5 倍。つまり久山町研究では、空腹時よりも負荷後の過血糖、つまり血糖のスパイクがよくないと言っています。

●2 型糖尿病における一日血糖の変動と認知機能との関係

つまり低血糖もよくないし、血糖のスパイク、高血糖もよくない。要するに血糖が大きく揺らぐ。これを MAGE(mean amplitude of glycemic excursions)という方法で計算することができるようになったのですが、血糖が大きく揺らぐ人ほど認知機能の低下が著しい。つまりヘモグロビン A1c（HbA1c)が 7%であっても､安定した 7%であるのか、大きく変動して低血糖が出たり高血糖が出たりしての 7%であるのかでは大きく違うわけであります。特に認知症では大きく影響するということなのです。

●糖尿病の認知機能に影響する因子

その中でも 2000 年の時点でこのギスペンという人は、糖尿病と認知症とはいくつかの因子で関係があるとした

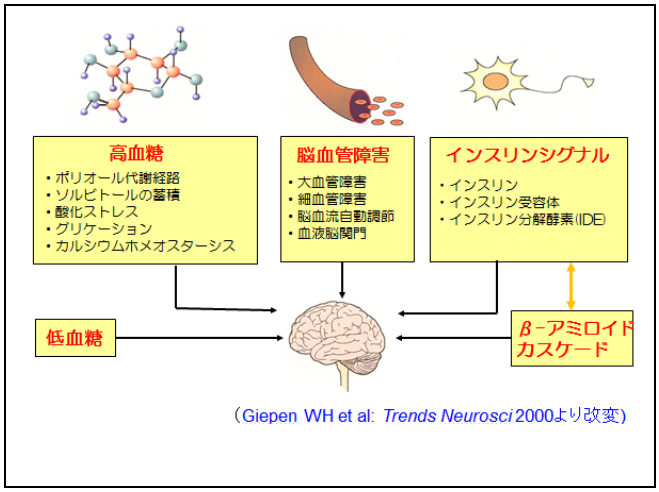

図 7　糖尿病の認知機能に影響する因子

中で、血糖の低いものがまず悪い、高いのも悪い、血管がやられるのも悪い。ここまではいいのですが、彼が偉いのは、糖尿病のβアミロイドカスケードが独立してあって、今最も注目されているのがここなのです。アルツハイマーではどうもインスリンとかインスリンの受容体、あるいはインスリンを分解するための酵素が直接関与する場合もあるが、アルツハイマーに密接に関係しているという、このラインが今注目されているわけであります。

●The CNS hypothesis

そもそも脳はブドウ糖がものすごく必要なのです。年を取るとブドウ糖でしかエネルギーができません。しかし、ブドウ糖だけでは細胞の中に入れなくて、インスリンがあって、インスリンがレセプターに結合、シグナルを出して初めてブドウ糖が細胞に入って ATP というエネルギーをつくれるわけです。インスリンも必須なわけです。その脳のインスリンはどこから来るかというと、もちろん末梢からほとんど脳血流関門を通して入ってくるのですが、重要なのは末梢のインスリンが高いと、脳のインスリンが減るということが分かっています。インスリンは脳に重要なホルモンであって、インスリンレセプターがあってブドウ糖があれば脳は記憶力を高め、学習能力を高めます。インスリンは脳に非常に重要なのですが、末梢にインスリンがあふれていると、脳にインスリンが行かないことになります。しかもインスリンは受容体がないと効かないのですが、実はその受容体は、脳内では海馬という、アルツハイマーでは萎縮して、記憶力に最も重要な海馬という部分に高濃度に存在することが分かっております。

●高インスリン血症とアルツハイマー病

スーザン・クラフトさんも長い間、糖尿病とアルツハイマー、高インスリン血症とアルツハイマーについて研究されてきて、しかも彼女は 2005 年に総説を書いているのです。つまり末梢が高インスリン血症になると、いろんな因子を通って脳血流関門を通って、インスリンは末梢から脳内に行きにくくなって、脳内のインスリンが減る。インスリンが減ることは神経細胞を障害する。もう 1 つ、βアミロイドというものは我々の脳にもあるのですが、βアミロイドは脳血流関門の内皮のスペースを通って、逆に脳から末梢に放出されるのです。末梢で分解されるのですが、その分解にインスリンを分解するといわれる IDE という酵素が関与しているということが 20 年ほど前に分かっています。そうするとβアミロイドがせっかく末梢へ出てきても、IDE がこれを分解しようとしても、インスリンが非常にたくさんある状態の中では、βアミロイド分解がインスリンにとられてしまうわけです。せっかく出てきたβアミロイドがろくに分解されずに、また脳へ戻ってしまう。そういう二重、三重の現象のもとに、末梢が高インスリン血症になると脳が低インスリン血症になって、βアミロイドが脳に溜まることになるというストーリーを、彼女は編み出したわけです。

●運動とアルツハイマー病発症に関するメタ解析

彼女のストーリーが正しいのかどうかについて、それ以降、たくさんの方面で研究が行われました。末梢の高イン

スリン血症、インスリン抵抗性を脱するために最もシンプルなものが運動です。運動をすることによって痩せて、インスリンが減る。たくさんの対象試験がありますが、1つを除いて運動の有無を見ていただくと、アルツハイマーの約半分が運動することによって抑制されているというデータが得られています。運動の重要性がここでもわかると思います。

●インスリン抵抗性改善薬とアルツハイマー病

もっと分かりやすいのは、インスリン抵抗性があって高インスリン血症が起こっているのなら、インスリン抵抗性改善薬、これは糖尿病の薬もありますが、これを使ってみたらどうなのか。ロシグリタゾンというアメリカの薬を使ってみるとプラセボでは認知機能が落ちてくるのですが、ずっと6カ月間維持しているわけです。またプラセボではトータルエラーがどんどん増えているのですが、ロシグリタゾン投与ではエラーは増えない。しかもアミロイドのタンパクのAβ40、もっと毒性の強いAβ42というのは、アルツハイマーが増えると末梢には出てこなくて脳に残るので、減っていくわけです。ところがインスリン抵抗性改善薬を飲んでいると、ちゃんと同じように出てくる。ということで、これはインスリン抵抗性改善薬が効きますよというデータを示したわけです。

●点鼻インスリンによるアルツハイマー病の認知機能改善効果

さらに面白いのは点鼻インスリンです。インスリンはそもそも注射でしか打てないので、小さい子供さんは1型が多いのでかわいそうだということで、いろんなドラッグ・デリバティ・システム(DDS)の改良がありました。経口インスリン、点眼、座薬、吸入インスリンなどがありますが、その中で鼻からぽたぽたと落とす点鼻インスリンが開発されました。これがじつは全く効かなかったのです。つまり点鼻したインスリンは、末梢に行かずに全て脳内に移行したわけです。そうすると脳内で減っているインスリンを増やすためには、この点鼻インスリンは非常にいいだろうということで、2006年の時点でこの研究が行われました。トータル・ストーリー・リコール、点鼻インスリンで、このようによくなるわけです。全て脳内に移行するということで、全てのアルツハイマーではありませんが、あるタイプのアルツハイマーにも点鼻インスリンが有効だということが示されたわけで、先ほど話したスーザン・クラフトさんのセオリーが、かなり正しいものであろうということになりました。

●アルツハイマー型認知症の病態

ただそれでもアルツハイマーの専門の先生は、アルツハイマーは、そもそもアミロイドβが沈着して老人斑ができる。そしてタウタンパクの異常リン酸化で神経原繊維変化がおこる。この2つがアルツハイマーの脳の変化ですから、元であるものに対して治療するということが、ターゲットとしてずっと行われてきたわけです。

●開発されているアルツハイマー病の治療薬

開発されているアルツハイマー病の治療薬ですが、その半分はβアミロイドの凝集・沈着を抑えたり、分解を高めたりする老人斑への直接治療なのです。また4分の1はタウタンパクの異常リン酸化、つまり神経原線維変化を抑制する薬です。たくさんのトライアルがされているのですが、2年後にはその多くが失敗していることが分かりました。一方、インスリン抵抗性改善薬というのは、ここのところでまだ頑張っているわけで、フェーズ3、フェーズ2です。それから点鼻インスリンは、2012年の時点では点鼻神経成長因子。今やこれがインスリンに変わっているわけです。つまりアルツハイマーの治療に、糖尿病とか糖代謝からのアプローチがかなり介入してきた。それが今の時代だと言えるわけです。

●アルツハイマー病はいつから始まるのか？

アルツハイマー病はそもそもいつから始まるのか。若年性アルツハイマーは遺伝的な素因ということがあるかもしれませんが、糖尿病、高血圧、喫煙、うつ、肥満などのような生活習慣病が促進因子になります。逆に抑制因子は教育、いい生活習慣をするような運動、食事、そして社会的ネットワーク、お互いのコミュニケーションをとることなどです。アルツハイマーの専門の先生に聞くと、最大のアルツハイマーの予防は糖尿病にならないことだと言われました。

●危険因子抑制によるアルツハイマー病の発症数への影響

先ほどのヤッフェさんが中心となって世界レベルでまとめたものですが、このような各因子を 25%抑制した時

のアルツハイマー発症抑制数というものがあります。

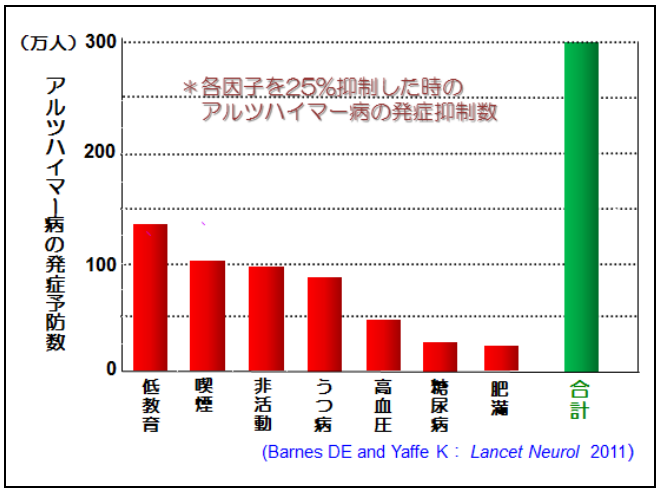

図８　危険因子抑制によるアルツハイマー病の発症数への影響

発症数への影響が最も大きいのが低教育となっています。これは世界各国ですから、日本のように全ての人が教育を受けられるわけではないので、やはり教育というものがいちばん大事であるとしています。子供の頃の教育が大事なのですが、年を取ってからも勉強することが大事であるとも言われています。次いで喫煙、非活動、うつ病。高血圧、糖尿病、肥満はこの辺りに位置づけられていますが、合計するとこれだけアルツハイマー病の発症が抑制されるとされています。日本ほどアルツハイマーに糖尿病が関連しているところはないと、今年の老年病学会で久山町研究の清原先生がはっきり申されたので、私も実はびっくりしました。今後もう少しその辺りを煮詰められるであろうと思われます。ただ疫学上はそのように考えられるということです。

●血糖コントロール目標

日本の糖尿病学会が出した血糖コントロール目標は HbA1c を 7%以下にしましょうという目標が挙げられています。ただ、治療目標は、年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して、個別に設定しなさいとも言っています。また、いずれも成人に対しての目標値だと書いてあり、これは高齢者に適用するとは書いていないわけです。

●ＡＤＡとＡＧＳによる高齢者糖尿病治療指針

高齢者の血糖コントロールはどうしたらいいのかという中で、2012 年にアメリカの糖尿病学会および老年病学会が糖尿病の治療指針を出しました。このたび日本の糖尿病学会と老年医学会が合同でコンセンサス・ステートメント、共同の声明を出しました。それは素晴らしい基準だと思いますが、それが出るまではこれがいちばん優れていたわけです。糖尿病の方を 3 つのリスク、低・中・高に分けたわけです。分け方として併存症があるかないかということなのです。これは糖尿病の合併症でなくて、お年寄りに多い関節炎、うつ、肺気腫などの普通の病気です。こうした病気が全くないか、あっても大したことがないか、それがあるために生活に大きな影響を与えているかということで、まずは 3 つに分けた。2 つ目はＡＤＬです。食事、排せつ、入浴、着脱、移動の 5 つで、最もベーシックな ADL が正常か、2 つくらいおかしいか、2 つ以上の IADL の低下か。IADL とは手技的な ADL といって、自分で財産管理ができるか、服薬管理ができるか、乗り物に乗って目的地に行けるか、電話の応対ができるかなど、5 つのうちの 2 つくらいが悪い。いちばんの高リスクは元の着脱、移動、入浴とかが 2 つ以上できないというケースです。3 つ目は認知症でありまして、認知症がない、先ほど申し上げた MCI（認知症予備軍）、重たい認知症。3 つの項目を 3 つの基準で分類し、低・中・高と分けて、それによっての管理基準を決めたというのが、非常に優れたものだったわけです。そのほかに血糖とか血圧とか、脂質まで出しています。

ここで実はフットノートに非常に大事なことが書かれています。低血糖とかがよく出る場合には下限を設けてもいいですよ、１%ですよ。つまり HbA1c6.5～7.5%、7.0～8.0%、7.5～8.5%、下限を設けなさいということも追記しているわけです。

●ＩＤＦが提唱する高齢者糖尿病の管理目標

もう１つ、世界糖尿病連合が出しているものはもっとシンプルで、分かりやすいものです。リスクが低リスク、機能的に自立している人、それでも下限を置いているわけです。それから中等度の人は HbA1c7.0～8.0%です。高リスクの人、フレイルとか認知症のある人は 8.5%まで上げていいですよと言っている。さらに終末期、平均余命が 1 年を切るような人については高血糖の症状だけをとってあげましょうというものです。

●高齢者糖尿病の血糖コントロール目標

これらは非常に分かりやすい管理目標だったのですが、日本のコントロール基準にはそぐわないということから日本糖尿病学会と日本老年医学会は、2016 年に高齢者糖尿病の血糖コントロール目標を出したわけです。これは非常にご苦労の跡が見えます。

		カテゴリーⅠ		カテゴリーⅡ	カテゴリーⅢ
患者の特徴・健康状態		①認知機能正常 かつ ②ADL自立		①軽度認知障害～軽度認知症 または ②手段的ADL低下，基本的ADL自立	①中等度以上の認知症 または ②基本的ADL低下 または ③多くの併存疾患や機能障害
重症低血糖が危惧される薬剤（インスリン製剤，SU薬，グリニド薬など）の使用	なし	7.0%未満		7.0%未満	8.0%未満
	あり	65歳以上75歳未満 7.5%未満（下限6.5%）	75歳以上 8.0%未満（下限7.0%）	8.0%未満（下限7.0%）	8.5%未満（下限7.5%）

（日本糖尿病学会・日本老年医学会 合同委員会 2016）

表１ 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標

カテゴリーⅠ、Ⅱ、Ⅲとありますが、これが低リスク・中リスク・高リスクでありまして、大体これはよく似ています。高齢者の多様性を考えると、このカテゴリー、リスクは３つに分けざるを得ないです。3 つに分けた。これはアメリカの学会を踏襲しているのですが、日本で苦労されたのはここであります。低血糖をおこすような薬、インスリン、SU 薬などを使っていない方は、これでいいと言っているわけです。そしてここでは下限がないわけです。しかし、こういった低血糖をおこす薬を使っている場合は、全て下限を置いています。しかも非常に苦労された跡が見られるのはここでありまして、カテゴリーⅠの低リスクで糖尿病だけの元気な方でも、65 歳～75 歳未満であれば HbA1c7.5%未満、6.5%までにするのですが、75 歳以上の後期高齢者の場合は 0.5%上げているのです。この理由は恐らく低血糖の薬が腎臓の機能に非常に影響を受けやすいということがあって、後期高齢者になるとやはり腎機能が前期より落ちるだろうと容易に推定されるということで、後期高齢者の腎機能を考慮して低血糖をおこす薬は、やや高めに置くことになったということであります。アメリカの学会のデータよりも、こうした低血糖をおこす薬を入れたこと、そしてカテゴリーⅠで前期と後期の年齢を入れたことが２つの学会のコンセンサスとしてようやくまとまったと聞いています。そうした苦労があったという点で、現時点で私はこのコントロール目標が非常に優れた内容ではないかと思っているわけであります。

●平均寿命と高齢者の平均余命

男性、女性ともに平均寿命は世界トップクラスですが、実は平均余命というのは、例えば 65 歳の方はあと何年だという引き算ではないのです。つまり平均寿命というのは、ゼロ歳の赤ちゃんが平均何歳生きるかということでありますから、65 歳まで風雪をくぐって生きてきた方はもっと長生きするわけです。75 歳ですと、女性は平均 90 歳まで生きるだろうと容易に推定されるわけです。だから大変長生きする。年を取ったから好きにさしてくれと言わずに、ある程度がんばっていただかないといけないという話になります。

●健康な高齢者に共通の特徴

最後に国保の 80 歳～85 歳の高齢者 3,000 人を超える方への調査で、8 割以上の人が当てはまっていると答えた項目を並べたものです。

★住まいは持ち家一戸建てが多い
★若いころから，食事は一日３回規則正しく食べている
★食事はよくかむ
★野菜・果物など食物線維等をとる
★タバコをすわない
★かかりつけ医を持つ
★自立心が強い
★気分転換のための活動を行なっている（テレビ・ラジオ，おしゃべりなど）
★新聞をよく読む
★テレビをよく見る
★外出をすることが多い
★就寝時間・起床時間はほとんど決まっている

（注・国民健康保険中央会の調査で８割以上の人が当てはまった項目）
（国保中央会：全国の80～85歳の高齢者3200人）

表２ 健康な高齢者に共通の特徴

健康な方々ということになりますが、これを見ていただくとほとんどが生活習慣なのです。ここは経済的なことですが、ここら辺りは食事、ここは嗜好、かかりつけ医を持つ、自尊心を持つ、気分転換のおしゃべり、新聞をよく読む、テレビをよく見る、ここら辺はほとんど休養習慣です。外出、睡眠も休養習慣です。つまり皆さんは食事、運動、嗜好習慣をよく守られますが、健康で長生きをされる方は休養習慣をしっかりと守っておられるということであります。ぜひ皆さんもその辺りを再認識していただくとともに、周りの方々にも、休養習慣の重要性をお知らせいただければありがたいと思います。

広告

WHO への人的貢献を推進しよう

社会医療法人 行岡医学研究会 **行 岡 病 院** 理事長　行岡　正雄 〒530-0021　大 阪 市 北 区 浮 田 2 - 2 - 3 TEL 06-6371-9921　FAX 06-6371-4199	医療法人　光陽会 **小 森 内 科** 院 長　小森　忠光 〒558-0011　大阪市住吉区苅田 7-11-10 平元ハイツ1F TEL 06-6696-1171　FAX 06-6696-1173
医療法人 **黒川梅田診療所** 院 長　黒川　彰夫 〒530-0001　大阪市北区梅田1-3-1-300 大阪駅前第1ビル3F TEL 06-6341-5222　FAX 06-6341-5227	**新居合同税理士事務所** 代表税理士　新居 誠一郎 〒546-0002　大阪市東住吉区杭全1-15-18 TEL 06-6714-8222　FAX 06-6714-8090
岩本法律事務所 弁護士　岩本 洋子 弁護士　藤田 温香 〒541-0041　大阪市中央区北浜2-1-19-901 サンメゾン北浜ラヴィッサ9F TEL 06-6209-8103　FAX 06-6209-8106	**株式会社 プロアシスト** 代表取締役 社長　生駒　京子 〒540-0031　大 阪 市 中 央 区 北 浜 東 4 - 33 北浜ネクスビル28F TEL 06-6947-7230　FAX 06-6947-7261

WHO インターンシップ支援助成のご案内

趣旨　日本 WHO 協会が進める WHO への人材貢献推進事業の一環として、WHO にインターンとして登用された個人に対し、インターン期間中の生活費等の負担を軽減するために助成を行うものです。

応募資格　WHO の本部、西太平洋地域事務局、健康開発総合研究センター等のインターンシップ制度によりインターンとして登用が決定した者

応募方法　WHO でのインターン採用決定内容と助成支援を必要とする理由（他の支援制度適用の状況等）を付して協会事務局へ申請してください。

申請書必要記載事項（様式不問・メール可）**助成の決定**の詳細は下記当協会のホームページでご確認ください。

http://www.japan-who.or.jp/library/2015/book5620.pdf

助成対象者の義務　助成対象者には、インターン終了後、WHO での経験を協会機関誌「目で見る WHO」に掲載する記事として報告頂きます。　助成金使途についての報告明示義務はありませんが、何らかの事情によりインターンを中止、中断した場合には直ちにその旨を連絡頂き、個別事情により助成金を返還頂く場合があります。