

特 集

加齢による変化

—内分泌代謝—

獨協医科大学 内科学 (内分泌代謝)

伴場 信之

はじめに

加齢により多くの臓器の機能は低下していくと考えられるが、内分泌機能、特に例をあげれば、性ホルモンや成長ホルモンの低下は著しく、このホルモン低下により、更年期障害、骨粗鬆症、高脂血症、動脈硬化、筋力低下など、一般に老化現象といわれる症状・疾患がおこってくる。老化の過程において、この様に内分泌代謝機能の変化は著しく、むかしは加齢にともなう内分泌機能の低下が老化の原因であるとする「老化の内分泌説」が唱えられた時代もあったようである。現在では老化の内在機構が内分泌臓器にも働いてホルモン分泌が低下し、それに続いて二次的に老化現象が促進されると考えられている。しかし、近年、加齢に伴って起ってくる機能異常、特に生活習慣に関連した異常に関して、その一部がホルモン低下によるものではないかという知見が集積されるようになり、ホルモン補充療法へと実際につながってきている。

高齢化社会を迎えたわれわれにとって、いかにQOLの高い老後をおくるかは重要な問題であり、アンチエイジングという点より、加齢にともなう内分泌変化を考え、これに多少なりとも改善を加えられるなら、QOLの高い点ばかりでなく、一般社会 (医療経済学的な面で) への貢献にもつながって行くものと考えられる。

この章では、主に古典的な内分泌腺に関連して、視床下部、下垂体ホルモン、甲状腺ホルモン、性ホルモン、水電解質、骨・カルシウム代謝および糖代謝の変化について紹介し、一部補充療法についても紹介したい。

視床下部・下垂体

視床下部・下垂体機能について概説し、下垂体ホルモンの代表として成長ホルモン (GH) について述べる。

視床下部・下垂体系は、視床下部に存在する神経細胞が、下垂体放出ホルモン・放出抑制ホルモン [GH-RH (GH-releasing hormone), ソマトスタチン, TRH (thyrotropin-releasing hormone), PIF (prolactin inhibiting

factor), CRH (corticotropin-releasing hormone), LH-RH (LH-releasing hormone)] などを産生分泌し、下垂体前葉ホルモンをコントロールしている。そして下垂体前葉ホルモンはそれぞれの標的内分泌腺・臓器に作用してそのホルモン作用を発揮する。もちろん視床下部の神経細胞は脳内のドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニンなどの神経伝達物質により調節されている (図1)。一方、下垂体後葉では視床下部の神経分泌細胞で産生されたホルモン (バゾプレッシン, オキシトシン) が神経末端より分泌される。また末梢で産生・分泌されたホルモン自体がまた下垂体・視床下部にフィードバックをかけ一定のホルモン環境を維持している。加齢にともない視床下部ではドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニン、コリンなどは減少すると考えられている¹⁾。

一方、下垂体においては、生命の維持に関係する副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) —副腎皮質ホルモン (コルチゾール, アルドステロン) 系, 甲状腺刺激ホルモン (TSH) —甲状腺ホルモン系などは一生を通じて大きな変動はみとめない。しかし、血清 TSH 濃度は加齢とともに軽度上昇する。これは加齢にともない TBG (サイロキシン結合グロブリン) 濃度の上昇、末梢での T4 から T3 への変換の低下による潜在的甲状腺機能低下が原因と考えられている²⁾。

また、種族の維持に関係する性ホルモン {エストロゲン (E2), テストステロン (T)} は加齢とともに減少し、このフィードバック機構により、下垂体よりの黄体化ホルモン (LH), 卵胞刺激ホルモン (FSH) は加齢とともに高値となる。しかし、このゴナドトロピンの高値は女性では閉経後1~3年がピークでその後は徐々に低下するが、これは視床下部ホルモンの LH-RH (GnRH) に対する反応性が加齢により低下する¹⁾ ためとも考えられる。プロラクチン分泌についてはさまざま、女性における検討では、閉経期前後から低下とする報告があるが³⁾、男性においては定かではなく、加齢にともなう PRL 分泌には大きな変化はないと考えられている⁴⁾。

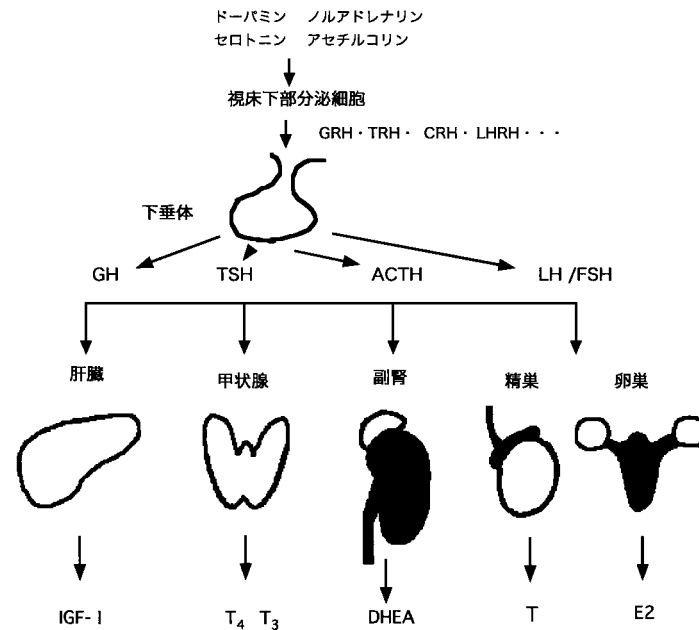


図1

表1 加齢に伴う GH-RH/GH/IGF-1系の変化 (文献⁸⁾より引用)

- 1 視床下部障害
 - 1) 視床下部におけるソマトスタチン分泌の亢進
 - 2) 視床下部における GH-RH の減少
- 2 下垂体障害
 - 1) 下垂体 GH の減少
 - 2) GHRH への反応性の低下
 - 3) GH 分泌パルス頻度の減少
- 3 フィードバック機構の亢進
 - 1) 血中 GH binding protein や GH 半減期の減少
 - 2) 血中 IGF-1, IGFBP 3 の減少

成長ホルモン (GH)

加齢にともない GH 分泌の低下がみられることはよく知られている⁵⁾。

近年では、女性の閉経 menopause にならぬ、somatopause と呼ばれている⁶⁾。GH は、視床下部から GH 放出ホルモン (GH-RH) と分泌抑制因子のソマトスタチンによる二重支配を受けて調節されている。GH は標的組織の GH 受容体に結合し、インスリン様成長因子 (IGF-I) の産生・分泌を促し、IGF-I を介してその作用を発起する。IGF-I には 6 種類の特異的結合蛋白 (IGF binding protein: IGFBP-1~6) が存在するが、血中には IGFBP-3 が最も多く存在し、主要な結合蛋白となっている。GH 分泌は思春期にピークを迎え、その後は、加齢に伴い基礎分泌でも、分泌刺激に対しても GH 分泌量は低下する。また GH 分泌量の低下により、GH により産生促進される血中 IGF-I, IGFBP3 濃度も加齢に伴い低下して

くる⁷⁾。

この減少の機序として、GH 分泌細胞の減少、産生量の低下、GH-RH に対する反応性の低下、GH 分泌細胞の IGF-1 に対する感受性の亢進、視床下部における GH-RH 分泌不全、ソマトスタチンの分泌亢進などが考えられている (表1)⁸⁾。これらには、カテコラミン、セロトニン、アセチルコリンなど視床下部の変化が原因である可能性もある⁹⁾。

成人 GH 欠乏

当初、GH 製剤は下垂体性小人症に適応を受けていたが、1988 年遺伝子組み換えにより製造された製品の出現により、最近では Turner 症候群、小児慢性腎不全性低身長症、軟骨異栄養症にも使用されるようになっていた。そして、近年、あらたに、成人期における代謝調節ホルモンとしての GH の重要性が認識され、成人 GH 分泌不全症 (AGHD) という疾患概念が確立されている。

1990 年、Rosen らの下垂体機能低下症の患者を対象とした生命予後調査で、これらの患者では心血管系合併症による死亡率が高いことが明らかにされた¹⁰⁾。また 1993 年、Bengtsson らは¹¹⁾ AGHD において除脂肪体重の減少と体脂肪率の上昇を報告している。これは内臓脂肪の増加であり、最近話題となっているメタボリック症候群につながるものである。また内臓脂肪が増加するばかりでなく、脂質代謝異常も AGHD で報告されている。De Boer らの検討ではコレステロール値、LDL コレステロール値とも IGF-I と逆相関することを報告している¹²⁾。

1997 年 Bulow らは¹³⁾、スウェーデンでの下垂体機能低

下症を対象とした生命予後調査をおこない、一般人口と比較し、約2倍の死亡率であり、死因としては、脳血管障害、次いで心血管障害が多かったと報告している。我が国の調査では、汎下垂体機能低下症のうちAGHDを伴うものは、伴わないものに比べ平均寿命で(57.4歳 vs.69.4歳)と短命で、死因は悪性腫瘍、心血管障害、感染症の順であった¹⁴⁾。

このような国際的なコンセンサスの流れをうけ、我が国においても2006年4月より成人GH分泌不全に対するGH補充療法が認可されている。

甲状腺

甲状腺系の変化

甲状腺ホルモンは視床下部—下垂体—甲状腺系のなかで調節を受けている。TSHの分泌は視床下部のTRHの分泌刺激と視床下部からのドーパミン、ソマトスタチンによる分泌抑制刺激により調節されている。また甲状腺から分泌されたホルモンはフィードバック機構により下垂体・視床下部を抑制しTSH合成・分泌を抑制する。

TSHはパルス状に分泌され、その血中濃度が最高となるのは午前2時頃とされるが、高齢者ではこのピークのTSH分泌が低下するとされている¹⁵⁾。この要因としては睡眠のパターンの変化が考えられている。加齢により睡眠時間は短縮したり、睡眠が分断化したりするが、睡眠を断片化したり、眠らせないようにすることで、夜間のTSH分泌は抑制されるという¹⁶⁾。そしてこれはTSHの分泌低下も関連しているとの報告もある¹⁷⁾。

また下垂体—甲状腺系のフィードバック機構が変調をきたすためとする説もある¹⁸⁾。また上位の調節ホルモンの変化ばかりでなく、甲状腺自体および甲状腺ホルモン自体の加齢による変化がみられる。

年齢に伴い甲状腺体積は増加するとされるが¹⁹⁾、T4の甲状腺からの分泌量は減少傾向となる。しかしtotalT4、freeT4は若年者と差はない。これはT4の代謝が低下するためと考えられている。totalT3、freeT3は低下する。これは甲状腺から分泌されるホルモンの大部分がT4であるが、T3は末梢組織でT4からT3への変換(T4のヨードが1つはずれる反応(5'-deiodination))により生じる。高齢者ではこの脱ヨード反応が低下するためと考えられている。またこの脱ヨードに関連して、low T3 syndrome, nonthyroidal illness (NTI) などの名称で呼ばれる状態が存在する。これはさまざまな疾患(炎症性疾患、悪性腫瘍、心・腎・肝障害)低栄養状態などで、甲状腺疾患がないにもかかわらず、血中T3値が低下する現象で、非高齢者にも認められ、その主因は脱ヨードの低下と考えられている。高齢者ではさまざまな疾患や栄養状

態の悪化などが基礎に存在することが考えられ、T3低値はこのNTIが一因となっている可能性を考慮しなくてはならない。

甲状腺ホルモン補充

甲状腺ホルモンの補充に関しては、臨床的には必要がないと考えられてきたが、近年ややTSHの高い高齢者では潜在性甲状腺機能低下症である可能性があり、ホルモン補充により動脈硬化性疾患、精神活動能などに改善がみられ、補充治療が好ましいとする意見もある²⁰⁾。

性ホルモン系

性腺系の機能の主たる役割は種の保存であると考えられるが、性腺系の機能低下・廃絶の時期以降となると、おおくの生物では生命の存続が困難となる様に思われる。これは性ホルモンが種の保存にだけに関係するのではなく、生命維持にとり重要な要素として深く関わっていると考えられる。たとえば性腺機能の変化が明瞭な女性での変化を考えてみると、閉経により、骨粗鬆症の急激な進行による骨折の危険が増加し、高脂血症の発症、つづいて動脈硬化の進展、そして心筋梗塞、脳梗塞の増加へとつながって行くと考えられる。そしてまた、このような変化は男性性腺低下でも同様に起ると考えられている。ここでは男性ホルモン系、女性ホルモン系について述べる。

加齢とアンドロゲンの変動

副腎アンドロゲンのDHEA (dehydroepiandrosterone) は、下垂体前葉のACTHにより刺激される。また精巣のLeidig細胞からはテストステロンが分泌されるが、これは視床下部ホルモンのLH-RHにより下垂体から分泌されるLHにより調節される。またテストステロン自体フィードバック機構によりLH分泌を抑制する。一方精子形成に関連して精巣のSertoli細胞からはインヒピンが分泌され、これは下垂体のFSHにより分泌刺激を受け、またフィードバックによりインヒピン自体はFSH分泌を抑制する。

加齢と男性ホルモン

血中DHEA-S (DHEA-sulfate) は6~7歳ころから増加し始め、12~13歳ころピークに達し、25歳頃まで高値を持続し、以後加齢とともに直線的に減少するとされる⁶⁾。加齢にともなう副腎アンドロゲンの低下は合成に特に関与の大きい17, 20-lyase活性の低下が原因と推測されている²¹⁾(図2)。また単純に副腎アンドロゲン産生細胞数の減少が原因である可能性も示唆されている²²⁾。

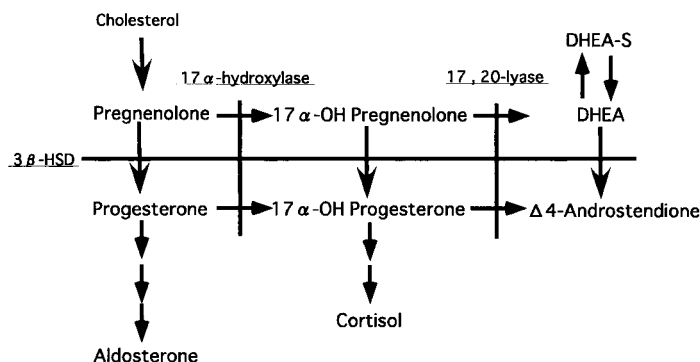


図2 副腎ステロイド合成経路

血中フリーテストステロンは20歳代から90歳代まで直線的な漸減を示すとされるが²³⁾、個体差もかなり著明であるとされる。加齢に伴うテストステロンの低下はLeydig細胞の機能低下に起因すると考えられている^{24,25)}。血中インヒピン値も20歳代から90歳代まで加齢とともに低下する²⁵⁾。

精巢、副腎よりそれぞれ分泌されたテストステロン、DHEA、androstendioneは抹消組織においてテストステロン、活性型のdihydrotestosterone (DHT)に変換し、アンドロゲン受容体を介して作用するが、老年男子ではこの受容体数の特異的低下が報告されており、老化に伴う性機能の低下は性ホルモンの分泌低下のみならずアンドロゲンの作用発現低下も関与していると考えられている²⁶⁾。

男性におけるテストステロンの欠乏は筋力低下、骨量低下、性機能低下、精神症状など種々の症状を呈するためpartial androgen deficiency in aging male (PADAM)という概念が提唱されている²⁷⁾。

加齢と女性ホルモン

更年期とは生殖期から生殖不能期への移行期間であり、50歳前後がこの時期にあたる。更年期に入るとエストロゲンを含む性ステロイドは激減し、閉経後の血中エストラジオール (estradiol: E2) は成熟期の15%前後まで低下するとされる²⁸⁾。このためフィードバックにより下垂体よりのゴナドトロピン分泌は増加する。ゴナドトロピンは閉経後1~3年がピークで、その後は低下傾向となる²⁹⁾。閉経後は副腎由来のアンドロステンジオンが、脂肪、皮膚、筋肉などに存在するアロマトラーゼにより変換されたエストロン (E1) がエストロゲンの主となる。このように女性では閉経後は相対的にエストロゲンが減少しアンドロゲン優位のホルモン環境となる。エストロゲン欠乏による更年期障害は、いわゆる自律神経失調症で、ほてり・のぼせ、動悸、めまい感、精神症状として、不安・抑うつなどの症状が出現するが、この欠乏が長期

になる老年期では骨粗鬆症や動脈硬化性疾患の、いわゆる生活習慣病が起ってくる³⁰⁾。

ホルモン補充について

DHEA

DHEA-Sの値が低い人程、BMIが高値であること³¹⁾、心血管障害の発生率が高い³²⁾、認知症患者では同一年齢の人と比べDHEA-Sが低下している³³⁾などの報告があり、DHEAが生活習慣病を防止するのに有用ではないかと期待されている³⁴⁾。

テストステロン

テストステロンの補充は筋力増強、骨量増加、性機能の改善などが期待され、欧米ではかり行われているようであるが³⁵⁾、しかし確実な臨床評価はまだなされていないものであり、かつ前立腺疾患 (癌、肥大症) の存在などに注意が必要と考えられている。補充療法は我が国ではデポー剤の筋肉注射が一般的であるが、欧米では経皮的ゲル剤やパッチ製剤が広く用いられているようである。

エストロゲン

更年期障害でホルモン補充療法が行われ、著明な改善効果が認められているが、またこのホルモン補充により、冠動脈疾患の発生率の低下が報告され³⁶⁾、生活習慣病の予防も期待された。ところが2002年この補充療法に対する前向き調査WHI (Women's Health Initiative) の結果が報告され³⁷⁾、ホルモン補充により、乳癌、脳卒中、静脈血栓の発生が有意に高く、また冠動脈疾患の予防効果は認められないとされた。そのためアンチエイジング目的で長期に使用しないよう勧告がだされた。しかしその後のサブ解析により、比較的早期に投与を開始した群においては冠動脈疾患の発生率が低下することが報告され³⁸⁾、よく考慮した上で、慎重に行うことがもめられている。

また近年選択的エストロゲン受容体調節薬 (raloxifene) が市販され、骨代謝、脂質代謝の改善が期待されている。

水・電解質代謝異常

加齢による水およびNa代謝

まず体内水分量は体重の約60%であり、その40%は細胞内液として、残りの15%が細胞外液として、5%が血漿に存在する。体液量の調節は腎を標的とする、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系、心房性利尿ホルモンおよび浸透圧調節と関連してADH (抗利尿ホルモン) 等によりコントロールされている。

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系

腎の傍糸球体装置より分泌されたレニンは流血中のアンジオテンシノーゲンをアンジオテンシンIに変換し、このアンジオテンシンIは血管内皮 (特に肺血管床) や血中に存在するACE (アンジオテンシン変換酵素) によりアンジオテンシンIIが産生され、アンジオテンシンIIは水電解質代謝に関連して、腎近位尿細管でのNaの再吸収作用、副腎でのアルドステロン合成分泌促進作用、中枢での飲水・食塩渴望作用などを発揮する。またアルドステロンは遠位尿細管のMC受容体 (mineralocorticoid receptor) を介してNaの再吸収を促進し水・電解質の調節を行っている。

加齢との関係では、高齢者では低Na血症の頻度が高いと考えられている^{39,40}。これはレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の活性が低下しているためであると考えられている。それは、食塩制限下では、高齢者でレニン活性は低値とする報告⁴¹やフロセミド、立位負荷に対するレニン活性も高齢者で低下すると報告されている⁴²。また血漿アルドステロン濃度も高齢者では低下しているとされている^{43,44}。これはACTHに対するアルドステロンの反応は高齢者でも変化しないとする報告⁴¹より、レニン活性の低下がアルドステロン低値の原因と考えられる。

また腎でのアルドステロンに対する反応の低下も指摘されている⁴⁵。腎からのNaの排泄を規定するのは糸球体濾過値とアルドステロンが主体であり、アルドステロンは遠位尿細管に作用し、Naの再吸収、K、H⁺の排泄を行うが、これまでの記述のように、高齢者では食塩摂取不足や利尿薬の投与などにより、容易に低Na血症が引き起こされるのである。事実、食塩制限を行った場合の尿中Na排泄量は高齢者では若い人ほどには低下しないとされており⁴⁴。高齢者の治療にあたっては注意が必要である。

抗利尿ホルモン

ADHに関しては、ADHは視床下部の室傍核、視索上核の大神経性内分泌細胞で合成され、その軸索の下垂体茎を通り下垂体後葉に蓄えられた後、血中に放出される。分泌調節は浸透圧刺激と、非浸透圧刺激により調節される。浸透圧刺激は第3脳室の浸透圧受容体を介し、視床下部に伝達される。非浸透圧刺激は頸動脈洞、大動脈弓や左心房の圧受容体を介して求心性に視床下部に伝達される。通常は非浸透圧刺激はADH分泌を抑制しているが、循環血液量の低下や左房圧の低下、血圧の低下などで圧受容器を介する抑制が低下すると、ADH分泌は増加する。分泌されたADHは腎尿細管に働き、水の再吸収を促進し血漿浸透圧を低下させる。

高齢者における変化としては、ADH分泌の日内変動を調べた報告では⁴⁶、若年者では夜間のADH分泌は亢進しているが、高齢者では夜間のADH分泌増加が弱く、これが夜間頻尿・多尿につながるのかもしれない。また浸透圧刺激に対する分泌は高齢者で亢進していることが報告されている^{47,48}。

高張食塩液を負荷した時のADH濃度を測定すると、若年者と高齢者では血漿浸透圧は同程度に上昇するが、高齢者では明らかにADH濃度が高値であった。また、非浸透圧刺激によっても高齢者ではAVP増加反応が著しいとの報告があり⁴⁹、また、圧受容器を介するADH抑制系の機序が加齢により低下するのではないかとする考えもある⁵⁰。ただし、腎でのADH作用は加齢によりむしろ低下するとされており⁵¹、ADH分泌の過剰応答反応はこの代償とも考えられる。

このように生体にとり重要な浸透圧・非浸透圧刺激に対して視床下部が過剰に反応するならば、容易に水過剰状態となり、容易に低Na血症の出現をみることとなる。ANPは高齢者で血中濃度が高いという報告があるが、これは加齢による一次的变化なのか、心血管系の異常による二次的な変化によるものかは不明である。また加齢により、喝中枢の鈍化が起こり、高齢者では脱水に陥り易いとも考えられている⁵²。

加齢に伴う骨カルシウム代謝異常

加齢による骨カルシウムの異常で問題となるのは骨粗鬆症である。骨粗鬆症では骨量減少と骨の微細構造が変化し、骨強度が低下して容易に骨折を起こし易くなる。骨折は生存期間との間に有意な相関を示すとされており⁵³、高齢者のQOLにも大きくかわる問題である。まず骨量は20代で最大量に達し、その後、女性では閉経期から閉経後に急激な骨量の減少がおこることとなるが、これはエストロゲンの急激な欠乏による骨吸収の亢進に

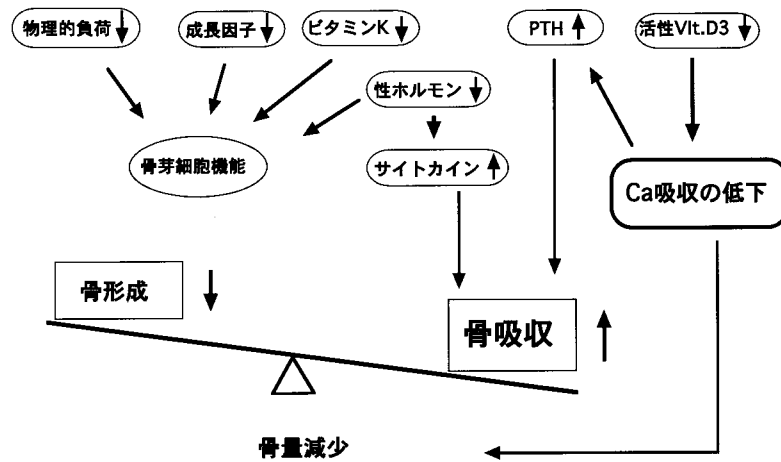


図3 骨カルシウム代謝障害

よると考えられている。その後60歳代以降は加齢と共に緩徐に減少していく。一方、男性の場合は最大骨量となつてからは年齢とともに徐々に低下して行くと考えられる⁵⁴⁾。

骨代謝と骨量減少に関連する因子

骨代謝は骨形成を担う骨芽細胞と骨吸収を行う破骨細胞とのバランスにより成り立っている。骨代謝に関連する因子はこれらの細胞機能を調節するものや、カルシウム・リン代謝を調節するものが考えられる。細胞機能調節因子には、多くのサイトカイン、成長因子、性ホルモン、ビタミンKなどがあり、カルシウム・リン調節因子には、副甲状腺ホルモン (PTH)、ビタミンD3などのカルシウム調節ホルモンがある。加齢による骨量の減少にはこれらすべての因子の関与が考えられている (図3)。

女性の閉経後の急速な骨量減少期には、骨吸収と骨形成の両者の機能亢進状態いわゆる高回転型の骨代謝状態で骨量が減少すると考えられているが、これにはエストロゲン欠乏が大きく影響している。これに対して60歳代以降の、男女共通にみられる高齢者の骨代謝状態は、細胞機能の低下による骨形成も骨吸収も低下した低骨代謝回転状態で、相対的に骨形成の低下が優位となった状態であると考えられており、これは加齢に伴うカルシウム代謝の変化が大きく働いていると考えられている。

性ホルモンの関与

閉経後の数年間の急速な骨吸収は、エストロゲン欠乏が複数の機序を介して破骨細胞系の機能亢進をもたらす結果と考えられている。また男性においてもエストロゲンが重要な作用を担っていると考えられている。それはエストロゲン受容体異常の男性で骨端線閉鎖遅延、骨量

低下など認められること⁵⁵⁾や、テストステロンをエストロゲンへ変換するアロマターゼの欠損症でも骨量の著明な低下が認められる⁵⁶⁾などの報告がある。

カルシウム調節因子

前述したように、高齢者では細胞機能の低下により骨形成も骨吸収も低下した低骨代謝回転状態が進むと考えられているが、これはすべての例に当てはまるものではなく、骨吸収代謝マーカーの検討から、高骨代謝回転状態となっている場合も多いようであり⁵⁷⁾、高齢者の骨代謝は多様性が存在するようである。そうした中でカルシウム代謝の変化は重要である (図4)。

加齢により血清Ca値は低下傾向を示すようであるが⁵⁸⁾、この原因としては、カルシウム摂取量の低下、腸管からの吸収の低下、さらにはビタミンD不足 (摂取の低下、紫外線不足による体内での産生低下など)、腎でのビタミンDの活性化障害による吸収の低下が考えられる。そして負のカルシウムバランスの代償として軽度の副甲状腺機能亢進状態となり、PTHが増加し、PTHの破骨細胞機能促進により骨よりカルシウムが供給され血清カルシウム濃度が保たれることとなる。実際、加齢に伴いPTHは増加すると報告されている⁵⁹⁾。このように血清カルシウムを保つことが骨吸収を促進し逆に骨量の低下につながっていくことになる。

ホルモン補充

閉経後の女性に対してエストロゲン製剤の使用が行われていたが、近年selective estrogen receptor modulator (SERM) なる薬物 (性腺系のところで振れた) が認可され、エストロゲン製剤の問題点 (動脈硬化性疾患の増加、乳がんの発生など) を減少させ、骨保護を實踐できるものとして考えられている。また男女を問わず使用される

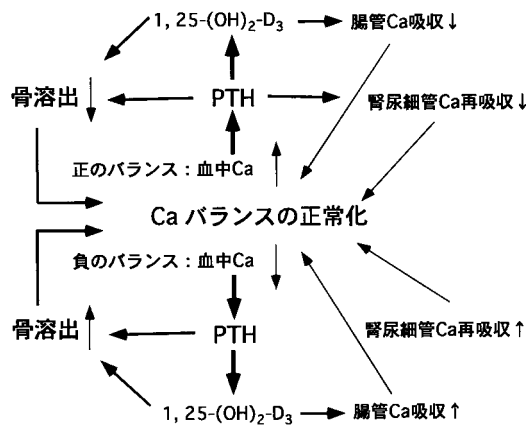


図4 Caバランス維持機構

ものは、骨吸収抑制薬であるビスフォスフォネート製剤や、骨栄養因子としての活性型ビタミンD3製剤やビタミンK製剤などがある。

加齢と糖尿病

現在、糖尿病の増加は世界的な問題となっており、2025年には患者数は3億8,000万人に達すると推計されている。我が国においても糖尿病患者は増加しており、厚生労働省の調査では糖尿病が強く疑われる。糖尿病の可能性が否定できない人の推計値は平成14年で、1,620万人であったが、平成18年では1,870万人に達するとする報告がなされている。特に高齢者では男女を問わず、耐糖能障害の増加が著明であり、人口の高齢化と無関係ではないと考えられる(表2)⁶⁰⁾。

また糖尿病は動脈硬化性疾患の強い危険因子であり、高齢者の寿命を低下させるばかりでなく、寝たきり状態といったQOLの低下をもたらす原因の1つである。高齢者の耐糖能障害の要因について紹介してみる。

血糖値(血中のブドウ糖濃度)の流れについてまず概説する。

食事摂取により小腸から糖が吸収され血糖値が上昇するが、膵β細胞はこの血糖の上昇を鋭敏に感知して、またはインクレチン(GLP-1, GIP)と呼ばれる消化管ホルモンの作用を受けて、すみやかにインスリンを分泌する。分泌されたインスリンは肝、筋、脂肪織へのブドウ糖の取り込みを促進し、血糖の上昇を押さえる。またブドウ糖の細胞内取り込みに関しては、インスリン非依存的な機序もあり glucose effectiveness と呼ばれ、糖負荷試験時ではこの作用が無視できないとされる⁶¹⁾。

空腹時では主に肝臓からブドウ糖が放出され(肝糖放出: グリコーゲン分解, アミノ酸からの新生)血糖値の低下を防いでいるが、この肝糖放出はインスリンにより制御されている。

表2 DMの可能性が否定できないひと

年 齢	平成9年		平成14年		平成18年	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
20～29歳	0.4	1.4	2.1	0.4	0.9	1.2
30～39歳	4.1	4.2	2.7	4.4	1.9	4.6
40～49歳	6.8	7.7	3.4	8.3	9.2	11.0
50～59歳	10.1	10.4	10.7	10.7	13.1	12.6
60～99歳	10.3	8.8	13.4	16.0	14.4	16.1
70歳以上	11.5	12.4	16.1	16.7	14.2	19.0

厚生労働省, 平成18年国民健康・栄養調査より

表3 加齢に伴う糖代謝機能障害の機序

- 1) 加齢に伴うインスリン分泌の低下
- 2) 加齢に伴うインスリン感受性の低下(抵抗性の増加)
- 3) 加齢に伴う糖代謝組織の変化
- 4) 加齢に伴う食事の量・質の変化
- 5) 加齢に伴う身体活動の低下

(文献⁶²⁾より引用改変)

加齢によりこれらの過程において異常がおこれば耐糖能障害が発現すると考えられる。一般に加齢とともに糖代謝機能は低下すると考えられており、それは前記の厚生労働省の国民健康・栄養調査でも明らかで、加齢に伴い耐糖能障害の頻度は増加し、人口の高齢化に伴いその患者数も増加している。

この加齢に伴う耐糖能障害の機序として表の項目⁶²⁾が考えられているが、いずれが重要であるのかは、定まってはいない(表3)。

インスリン分泌能に関しては、インスリン基礎分泌と年齢の間に独立した負の相関があることをIozzoら⁶³⁾は報告している。またインスリン分泌低下とインスリン感受性低下が高齢者の耐糖能低下の原因とする報告もある⁶⁴⁾。

我が国での報告では、この耐糖能異常の特徴はブドウ糖負荷試験で顕著に現れるとされる。若年者と比べ健常高齢者では空腹時血糖には、それほど差異はみられないが、負荷後60～120分値は明らかに高齢者で高値となる。一方、インスリン分泌は若年者とくらべ高齢者では遅れるようであり、インスリン分泌能の指標である insulino-genic index は加齢とともに低下し、このインスリン初期分泌の低下が糖負荷後の血糖上昇の中心的役割を負っているとされている⁶⁵⁾。

インスリン抵抗性については、高齢者ではブドウ糖酸化率の低下がみられ、細胞内酸化的リン酸化の障害が一因との報告がある⁶⁶⁾。また後述する体組成にも関係して、内臓脂肪の増加によるアデポカイン特にTNFαの増加が一因との報告もある。TNFαは炎症性サイトカインで

あるが、脂肪細胞よりも分泌される。高齢者では糖利用率・酸化率の減少がTNF α と逆相関し、TNF α によるインスリン受容体の不活化・受容体以降のインスリンシグナルの抑制を明らかにしている⁶⁷⁾。

またPetersenらはミトコンドリア機能障害がインスリン抵抗性と関連するとする報告を行っている⁶⁸⁾。しかしミトコンドリア機能低下は身体活動の低下によるとする報告⁶⁹⁾もあり、加齢に伴うインスリン抵抗性の要因は多くの因子が関連していると考えられ今後の研究が待たれる。インスリン抵抗性に関連して、老化のモデルと考えられるWerner症候群の症例に、インスリン抵抗性改善薬と呼ばれ、臨床で糖尿病薬として用いられているPioglitazoneを投与したところ、血糖値を含む血清化学検査値異常が著明に改善したことを当科でも報告しており⁷⁰⁾、インスリン抵抗性は重要な要因と考えられる。

体組織の変化に関しては、加齢によりインスリンの標的組織である骨格筋を主体とする除脂肪体重の減少と逆に脂肪組織の増加がおこる。とくに前記したインスリン抵抗性に関連する腹腔内脂肪（内臓脂肪）の相対的な増加は問題である。内臓脂肪量は腹囲と相関があり、メタボリック症候群の診断基準でもある男性腹囲85 cm、女性90 cmが内臓脂肪面積100 cm²に相当するとされるが、平成18年の国民健康・栄養調査ではメタボリック症候群およびその予備軍は中年以降急速に増加し60代、70代でもその割合は高率である。食生活、運動習慣に関しては、摂取エネルギーの制限と脂肪摂取比率の制限、中等度の運動、体重を7%以上減少させることを目標として生活習慣に介入することにより、糖尿病発症は強力に抑制されるが、この抑制率は高齢者でより高率であったとする報告されている⁷¹⁾。

食事の量・質、運動等は糖尿病の基本治療であり、高齢者の耐糖能障害には体組成の変化も含んだインスリン抵抗性増加が大きな要因をしめているようである。

まとめ

1. 成長ホルモンは加齢により低下する。
2. 甲状腺系は、FT4は不変、FT3は低下。TSH分泌は低下傾向となるが、潜在性甲状腺機能低下などより、TSH濃度は上昇傾向となる。
3. アンドロゲンは加齢により低下する。女性ホルモンも低下する。
4. アルドステロン・アルドステロン作用は加齢により低下し、ADHは過剰分泌傾向となる。このため高齢者では低Na血症になり易い。
5. カルシウムバランスの低下により、PTHは加齢に伴い上昇する。
6. 加齢により耐糖能は低下するが、体組織の変化とインスリン抵抗性が大きな要因とおもわれる。

文献

- 1) Rehman HU, et al : Neuroendocrinology of ageing. *Age and Ageing*, **30** : 279-287, 2001.
- 2) 橋爪潔志 : 加齢と甲状腺ホルモン作用調節. *最新医学*, **56** : 2397, 2001.
- 3) Vekemans M, et al : Influence of age on serum prolactin levels in men and woman. *Br J Med*, **4** : 738-739, 1975.
- 4) 井口元三, 他 : 加齢にともなう視床下部・下垂体機能低下. *総合臨床*, **52** : 256, 2003.
- 5) Corpas E, et al : Human growth hormone and human aging. *Endocr. Rev.* **14** : 20-39, 1993.
- 6) Lamberts SWJ. : The endocrinology of aging. *Science*, **278** : 419-424, 1997.
- 7) Russell-Aulet M, Jaffe CA, et al : In vivo semiquantification of hypothalamic growth hormone-releasing hormone (GH-RH) output in humans. : evidence for relative GH-RH deficiency in aging. *J Clin Endocrinol Metab*, **84** : 3490-3497, 1999.
- 8) 置村康彦, 他, : 加齢に伴う成長ホルモン分泌不全. *最新医学*, **56** : 45, 2001.
- 9) Lamberts SWJ : Endocrinology and aging. *Williams Textbook of Endocrinology*, tenth edition, Larsen PR, et al, eds, Saunders, Philadelphia, p1287-1298, 2003.
- 10) Rosen T, Bengtsson BA. : Preamature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet*, **336** : 285-288, 1990.
- 11) Bengtsson BA, et al : Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab*, **76** : 309-317, 1993.
- 12) De Boer H, Blok GJ, et al : Serum lipid levels in growth hormone-deficient men. *Metabolism*, **43** : 199-203, 1994.
- 13) Bulow B, Hagmar L, et al : Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol*, **46** : 75-81, 1997.
- 14) 入江寛, ほか : 本邦に置ける成人GH欠損症例の合併症に関する検討 : 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班, 平成6年度総括研究事業報告書, p37, 1997.
- 15) Hornick TS, et al : Clinical epidemiology of endocrine disorders on the elderly. *Endocrinol Metab North Am*, **26** : 145-163, 1997.
- 16) Spiegel K, et al : Impact of sleep debt on metabolic

- function. *Lancet*, **354** : 1435, 1999.
- 17) Barreca T, et al : 24-Hour Thyroid-Stimulating Hormone Secretory Pattern in Elderly Men. *Gerontology*, **31** : 119, 1985.
 - 18) Ognibene A, et al : Age-related of thyroid function in both sexes. *J Endocrinol. Invest*, **22** : 38-39, 1999.
 - 19) Hegedus L, Perrild H, et al : The Determination of Thyroid Volume by Ultrasound and Its Relationship to Body Weight, Age, and Sex in Normal Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, **56** : 260-263, 1983.
 - 20) 阿部好文 : 高齢者の内分泌疾患. *Medicina*, **39** : 1380-1382, 2002.
 - 21) 加藤堅一, 他 : 老化と副腎機能. *日本老年医学会雑誌*, **21** : 101-106, 1984.
 - 22) Parker CR Jr, et al : Aging alters zonation in the adrenal cortex in men. *J Clin Endocrinol Metab*, **82** : 3898, 1997.
 - 23) Gray A, et al : Age, Disease, and Changing Sex Hormone Levels in Middle-Aged Men : Results of the Massachusetts Male Aging study. *J Clin Endocrinol Metab*, **73** : 1016-1025, 1991.
 - 24) Neaves WB, Johnson L, et al : Leydig Cell Numbers, Daily Sperm Production, and Serum Gonadotropin Levels in Aging Men. *J Clin Endocrinol Metab*, **59** : 756-763, 1984.
 - 25) 柳瀬敏彦, 他 : 性ステロイド : 内分泌, 糖尿病科, **7** : 493-500, 1998.
 - 26) Ono K, Haji M, et al : Age-related change in glucocorticoid and androgen receptors of cultured human pubic skin fibroblasts. *Gerontology*, **34** : 128-133, 1988.
 - 27) Kaufman JM, et al : The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine Rev.*, **26** : 833-876, 2005.
 - 28) Speroff L, et al : *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6th ed. : 653, Lippincott Williams & Wilkins (USA), 1999.
 - 29) MacNaughton J, et al : Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clin. Endocrinol.*, **36** : 339-345, 1992.
 - 30) 大道正英, 他 : 女性更年期の病態と対策. *総合臨床*, **52** : 309-319, 2003.
 - 31) DePergora G, et al : Low Dehydroepiandrosterone Circulating Levels in Premenopausal Obese Women With Very High Body Mass Index. *Metabolism*, **40** : 187-190, 1991.
 - 32) Barrett-Cornor E, et al : A Prospective Study of Dehydroepiandrosterone Sulfate, Mortality, and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, **315** : 1519-1524, 1986.
 - 33) Yanase T, et al : Serum Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-Sulfate (DHES-S) in Alzheimer's Disease and in Cerebrovascular Dementia. *Endocrinol. J.*, **43** : 119-123, 1996.
 - 34) 高柳涼一, 柳瀬敏彦, 他 : 治療学, **37** : 1081-1084, 2003.
 - 35) Rhoden EL, Morgentaler A, et al : Risks of Testosterone-Replacement Therapy and Recommendation for Monitoring. *N Eng J Med*, **350** : 482-492, 2004.
 - 36) Grodstein F, et al : Postmenopausal Hormone Therapy and Mortality. *N Engl J Med*, **336** : 1769-1775, 1997.
 - 37) Beral V, Banks E, et al : Evidence from randomized trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet*, **360** : 942-944, 2002.
 - 38) Hsia J, Langer RD, et al : Conjugated Equine Estrogens and Coronary Heart Disease. *Arch Intern. Med.*, **166** : 357-365, 2006.
 - 39) Kleinfeld M, et al : Hyponatremia As Observed in a Chronic Disease Facility. *J Am Geriat Soc.*, **27** : 156-161, 1979.
 - 40) Saito T : SIADH and other hyponatremic disorders : diagnosis and therapeutic problems. *Jpn J Nephrol*, **38** : 429-434, 1996.
 - 41) Weidmann P, et al : Effect of aging on plasma rennin and aldosterone in normal man. *Kidney Int*, **8** : 325-333, 1975.
 - 42) Weidmann P, et al : Age versus urinary sodium for judging rennin, aldosterone, and catecholamine levels : Studies in normal subjects and patients with essential hypertension. *Kidney Int*, **14** : 619-628, 1978.
 - 43) Flood C et al : The Metabolism and Secretion of Aldosterone in Elderly Subjects. *J Clin Invest*, **46** : 960-966, 1967.
 - 44) Kirkendall WM, et al : The effect of dietary sodium chloride on blood pressure, body fluids, electrolytes, renal function, and serum lipids of normotensive man. *J Lab Clin Med.*, **87** : 418-434, 1976.
 - 45) Al-Mufti H, et al : Hyponatremia Due to Cerebral Salt-Wasting Syndrom : Combined Cerebral and Distal Tubular Lesion. *Am J Med*, **77** : 740-746, 1984.
 - 46) Asplund R, et al : Diurnal variation in the levels of

- antidiuretic hormone in the elderly. *J Intern Med*, **229** : 131-134, 1991.
- 47) Helderman JH, et al : The Response of Arginine Vasopressin to Intravenous Ethanol and Hypertonic Saline in Man. *J Gerontol*, **33** : 39-47, 1978.
- 48) Ishikawa S, et al : Involvement of Arginine Vasopressin and Renal Sodium Handling in Pathogenesis of Hyponatremia in Elderly Patients. *Endocr J*, **43** : 101-108, 1996.
- 49) Rowe JW, Minaker K. L, et al : Age-Related Failure of Volume-Pressure-Mediated Vasopressin release. *J Clin Endocrinol. Metab*, **54** : 661-664, 1982.
- 50) Chiodera P, et al : Effect of aging on the arginine-vasopressin response to physostigmine and angiotensin II in normal men. *J Investing Med*, **48** : 203-206, 2000.
- 51) Ishikawa S, et al : Involvement of Arginine Vasopressin and Renal Sodium Handling in Pathogenesis of Hyponatremia in Elderly Patients. *Endocr J*, **43** : 101-108, 1996.
- 52) Philips PA, et al : Reduced Thirst After Water Deprivation in Healthy Elderly Men. *N Engl J Med*, **311** : 753-759, 1984.
- 53) Browner WS, Pressman AR, et al : Mortality Following Fractures in Older Women. The study of Osteoporotic Fractures. *Arch Intern Med*, **156** : 1521-1525, 1996.
- 54) Orwoll ES : Osteoporosis in men. In : Favus M. J. (ed.) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5rd ed. p360 : The American Society for Bone and Mineral Research., 2003
- 55) Smith EP, Boyd J, et al : Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen receptor gene in a man. : *N Engl J Med*, **331** : 1056-1059, 1994.
- 56) Mac Gilivray MH, et al : Pediatric endocrinology update : an overview. The essential roles of estrogens in pubertal growth, epiphyseal fusion and bone turnover : lessons from mutations in the genes for aromatase and the estrogen receptor. : *Horm Res*, **1** : 2-8, 1998.
- 57) Yoshimura N, Hashimoto T, et al : Biochemical Markers of Bone Turnover and Bone Loss at the Lumbar Spine and Femoral Neck : The Taiji Study. *Calcif Tissue Int*, **65** : 198-202, 1999.
- 58) Portale AA. : Blood calcium, phosphorus, and Magnesium. : Favus M. J. (ed) *Primer on the metabolic bone disease and Disorders of mineral metabolism*. 5rd ed. P151 : The American Society for Bone and Mineral Research. 2003
- 59) Sherman SS. Hollis BW, et al : Vitamin D status and related parameters in a healthy population : the effects of age, sex, and season. *J Clin Endocrinol Metab*, **71** : 405-413, 1990.
- 60) 厚生労働省, 平成18年国民健康・栄養調査結果
- 61) Best JD, Kahn SE, et al : Role of glucose effectiveness in the determination of glucose tolerance. : *Diabetes Care*, **19** : 1018-1030, 1996.
- 62) 井藤英喜 : 加齢と糖尿病, その対策. *総合臨床*, **52** : 335-342, 2003.
- 63) Iozzo P, Beck-Nielsen H, et al : Independent influence of age on basal insulin secretion in nondiabetic humans. European Group for the Study of Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, **84** : 863-868, 1999.
- 64) Basu R, Breda E, et al : Mechanisms of the Age-Associated Deterioration in Glucose Tolerance Diabetes. : *Diabetes*, **52** : 1738-1748, 2003.
- 65) 相澤徹, 駒津光久 : 加齢にともなう耐糖能低下のメカニズム : 内分泌・糖尿病科, **19** : 569-579, 2004.
- 66) Gumbiner B, Thorburn AW, et al : Role of impaired intracellular glucose metabolism in the insulin resistance of aging. *Metabolism*, **41** : 1115-1121, 1992.
- 67) Paolisso G, Rizzo MR, et al : Advancing age and insulin resistance : role of plasma tumor necrosis factor- α . *Am J Physio*, **275** : E294-E299, 1998.
- 68) Petersen KF, Befroy D, et al : Mitochondrial dysfunction in the elderly : possible role in insulin resistance. *Science*, **300** : 1140-1142, 2003.
- 69) Rimbart V, Boirie Y, et al : Muscle fat oxidative capacity is not impaired by age but by physical inactivity : association with insulin sensitivity. *FASEBJ*, **18** : 737-739, 2004.
- 70) Hattori S, Kasai M, et al : Pioglitazone Treatment of Insulin Resistance in a Patient with Werner's Syndrome. *Diabetes Care*, **27** : 3021-3022, 2004.
- 71) Knowler WC, Barrett-Connor E, et al : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. : *Diabetes Prevention Program Reseach Group*. *N Engl J Med*, **346** : 393-403, 2002.