

総 説

老化とフレイル —フレイルに対処するには—

坂上 宏 (SAKAGAMI Hiroshi)²

Key Words: 老化マーカー, フレイル, ロコモティブシンドローム, サルコペニア, 薬物有害事象

Aging and frail - How to deal with frail

*Corresponding author: Hiroshi Sakagami¹

Affiliated institutions:

¹Meikai University Research Institute of Odontology (M-RIO) [1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0283, Japan]

Key Words: Markers of aging, Frail, Locomotive syndrome, Sarcopenia, Adverse drug event

Abstract

There is a trend toward longer healthy life expectancy and shorter duration of care. Aging is characterized by the appearance of physiological decline and aging markers throughout the body and in various organ. AGEs (late glycation products) are implicated in many etiologies. Factors that increase the life expectancy include intellectual aspirations, and physical and mental health. Frail (frailty) is a state in which motor, cognitive, and other functions decline with age, and vulnerability emerges, but with appropriate intervention, the person has the plasticity to return from a state of care to a healthy state. Decline of muscle mass and tone (sarcopenia) is followed by gait dysfunction (locomotive syndrome), and decreased vital functions, finally leading to frail. The assessment of frail is based on ADL (activities of daily living), athletic ability, oral function, social skills, nutrition, cognitive function, and depression. Exercise, sunbathing, protein intake, oral care, and social interaction are effective in preventing the onset of frail. Start with small doses of medications due to the high frequency of adverse drug events in the elderly. They are prone to falls due to the increasing numbers of medications and resulting comorbidities, the increasing risks of death due to poor medication adherence, the difficulty in taking medications due to poor swallowing function, and the cognitive dysfunction due to hearing and vision loss. Drugs that decrease cognitive function should be administered with special caution

連絡先* 責任著者: 坂上 宏 E-mail: sakagami@dent.meikai.ac.jp

² 明海大学歯科医学総合研究所 (M-RIO) (埼玉県坂戸市けやき台 1-1)

Research map <http://researchmap.jp/read0025533/>

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8001-2121>

要約

健康寿命が延び、介護期間が短くなる傾向がみられる。加齢とともに、全身および各臓器の生理的老化や老化マーカーの発現が進行する。AGEs（後期糖化生成物）が多くの病因に関与する。寿命を延ばす因子の中には、知的向上心や身体的・精神的健全性も含まれる。フレイルは、加齢とともに運動機能や認知機能が低下し、脆弱性が現れた状態であるが、適切な介入により介護状態から健常な状態に戻るという可塑性を有する。筋量・筋肉の減少（サルコペニア）に続き、歩行機能障害（ロコモティブシンドローム）が出現し、そして、生活機能低下によりフレイルに至る。フレイルの評価法は、ADL（日常生活動作）、運動、口腔機能、社会性、栄養、認知機能、抑うつ状態等に基づいている。フレイルの発症予防には、運動能、日光浴、タンパク質の摂取、口腔ケア、人との交流が有効である。高齢者では薬物有害事象の頻度が高く、少量の薬剤投与から開始する。合併疾患数/服用薬剤数の増加による転倒、服薬アドヒアランスの低下による死亡リスクの増加、嚥下機能低下による服薬困難、難聴や視力低下による認知機能障害に陥りやすい。認知機能を低下する薬剤は、慎重投与が必要である。

はじめに

2016年に、115歳が人間の限界寿命であるという研究報告が出された¹⁾。しかし、医学医術の進展、社会保障制度の整備に伴い、若い年齢の死亡率が著しく減少している。日本人の平均寿命は、2019年まで順調に伸び続けてきたが、2021年になり、新型コロナウイルスの影響を受けたか、男性81.47歳、女性87.57歳でプラトーに達した（図1A）。一方、健康寿命の伸び率が、平均寿命の伸び率を僅かに上回るため、要介護期間（平均寿命 - 健康寿命）は、少しずつ縮まりつつある（図1C）²⁾。

加齢とともに、全身、各臓器で生理的老化が進行し、AGEs（後期糖化生成物）が病因となるエビデンスが増え続けている（表1）。

1. 老化マーカー

ホルモン分泌による内分泌系の調節は、自律神経系、免疫系とともに生体の恒常性維持に重要である。ホルモンはネガティブフィードバック機構によって分泌が一定に保たれているが、加齢によりエストロゲン、アンドロゲン、成長ホルモン、ゲヒドロエピアンドロステロン（DHEA）などの一部のホルモンは分泌が低下する。DHEAとその硫酸塩であるデヒドロエピアンドロステロンサルフェート（DHEA-S）は、主として副腎の網状層で合成・分泌されるステロイドであり、副腎アンドロゲンと呼ばれる。DHEA-Sは、血中に最も多く存在するステロイドホルモンであるが、アンドロゲン活性はテストステロンの約5%と弱く、その生理的作用は不明である。

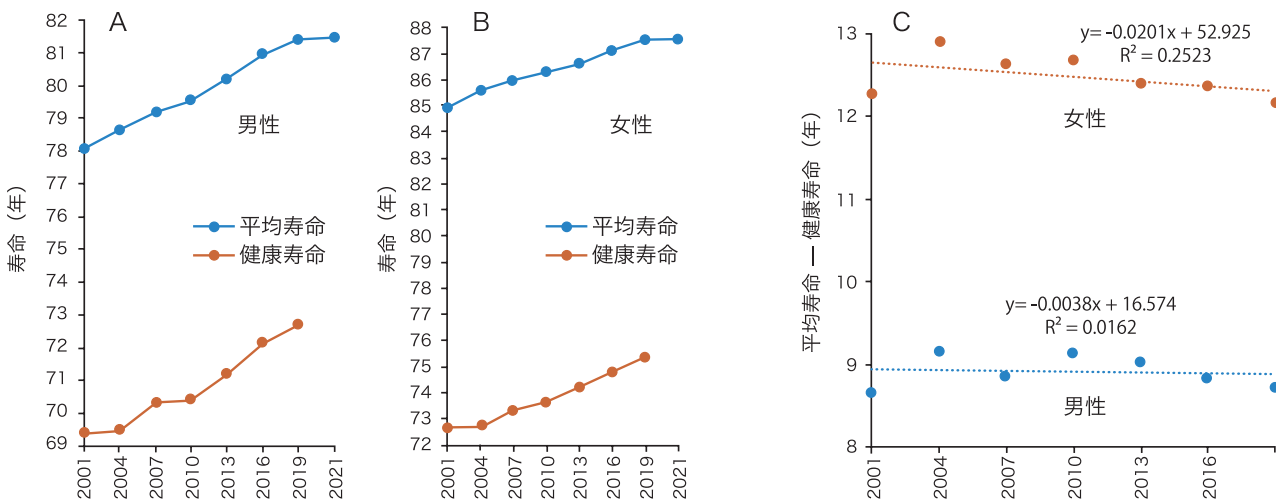


図1 (A) 男性および (B) 女性の平均寿命、健康寿命の推移²⁾
 (A, B), (C) 要介護期間（平均寿命と健康寿命の差）、A, Bのデータをもとに筆者が計算した。

表 1 高齢者に見られる生理的老化

全身	<ul style="list-style-type: none"> ・基礎代謝率の低下 ・代謝能の低下→薬効・副作用の増強, 持続時間の延長 ・脂肪組織の増加→脂溶性薬物の分布容積の増加→脂肪組織へ蓄積 ・水溶性薬物の分布容積の減少→水溶性薬物の血中濃度の上昇 ・AGEs (Advanced Glycation End Products) の蓄積
腎臓	<ul style="list-style-type: none"> ・ネフロン硬化と数の減少 ・糸球体濾過速度および尿細管分泌能の低下 ・薬物の腎クリアランスの低下 ・腎血漿流量の減少
肝臓	<ul style="list-style-type: none"> ・肝重量の減少 (約 20~30% 程度) ・肝血液量の減少 (約 20~50% 程度) ・アルブミン合成の低下 (40 歳頃から)
肺	<ul style="list-style-type: none"> ・肺活量, 最大換気量の低下 ・喫煙が原因の COPD (慢性閉塞性肺疾患) 傾向の加速
脳	<ul style="list-style-type: none"> ・神経細胞数の減少, 萎縮 ・神経伝達速度の低下 → 記憶力低下によるもの忘れ
骨	<ul style="list-style-type: none"> ・骨粗鬆症: 特に女性に多い。エストロジオールの低下に伴う骨梁の減少
心臓	<ul style="list-style-type: none"> ・心拍出量の低下 ・心筋細胞の肥大化, 心筋細胞数の低下, 線維芽細胞の増加 ・弁の肥厚・硬化・変形 ・リポフスチンの沈着→ミトコンドリア DNA 異常や酸化ストレスによる機能低下
血管	<ul style="list-style-type: none"> ・動脈硬化の進行
骨格筋	<ul style="list-style-type: none"> ・筋量および筋力の低下 (サルコペニア)
味蕾の数	<ul style="list-style-type: none"> ・約 1/10 まで低下 (12 歳で約 40,000 個, 80 歳で約 4,000 個)

表 2 老化マーカー

採取部位	マーカー
唾液	唾液量の低下 カンジダ菌の増加 コエンザイム Q10 の低下 グリシンの増加
歯	アミノ酸のラセミ化 (L-アミノ酸→D-アミノ酸) の増加 デヒドロエピアンドロステロンサルフェート (DHEA-S) の低下
骨格筋	筋収縮時の細胞内 Ca^{2+} レベルの低下
関節軟骨	ヒストン H3K9 の脱メチル化によるアポトーシス誘導
血液	血清アルブミンの低下
尿	8-オキシデオキシグアノシンの増加
腎臓	ペントシジン (AGE の代表) の増加 SABG (senescence-associated β -galactosidase) 陽性尿細管の増加 抗糖化ストレス酵素グリオキサラーゼ I の活性低下
タンパク質	タンパク質のカルボニル化
線虫 (モデル)	Sirt1 の不活化 N-eicosapentaenylethanolamine の増加

マウスを使った実験では、肥満・加齢時では、筋力低下とともに筋収縮時の細胞内 Ca^{2+} 濃度が低下するが、運動トレーニングにより回復することが報告されている^{3,4)}。変形性顎関節症の老化マウスでは、関節軟骨細胞のヒストン H3K9 の脱メチル化が進み軟骨が喪失することが報告されている⁵⁾ (表 2)。

寿命を延ばす因子の中には、向上心や身体的・精神的健全性も含まれている (表 3)。配偶者の死は、最もストレス度が高く、精神的衝撃が大きい。睡眠時間が 4 時間以下、10 時間以上で死亡リスクが 60% 増加する。喫煙者と非喫煙者の生存率を検討すると、喫煙により平均寿命が約 10 年短縮する。喫煙者は、10 歳、喫煙中止しても 5 歳肺年齢が劣る⁶⁾。老化すると細胞内に老廃物が溜まるが、細胞はさまざまな処理機構を備えている。

最近、細胞自食 (オートファジー) という比較的大掛かりな老廃物処理機構の機能低下や破綻が細胞や組織の老化に強く関係することがわかってきた。この処理システムを強化すると寿命は延びるし、細胞の状態もよくなる。逆に、このシステムに関わる遺伝子の変異マウスは短命になる。個体の健康長寿は、まさに老廃物の効率的処理にかかっているのかもしれない。マウスやサルではカロリー制限により寿命が延長することが報告されている⁷⁾。

2. 老化の原因

遺伝因子によってヒトの発生、発育、性成熟期までの全過程はプログラムされており、子供の養育期間が終了する 45 歳ごろからは環境因子であるフリーラジカルなどによる生体構成成分への障害、老廃物などの蓄積などによって老化が進行すると考えられる。すなわち、45 歳ごろからは、遺伝子の修復や制御などの機構が破綻し、ホメオスタシス (生体恒常性) 作用が低下し、環境の影響を大きく受けて老化は進行するものと考えられる。

3. AGE による組織障害

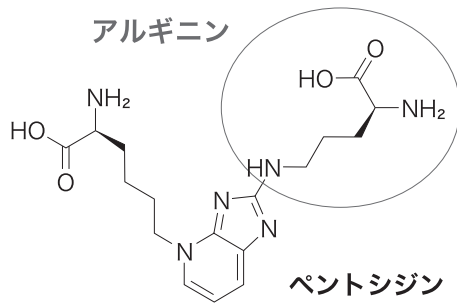
還元糖とアミノ酸または、タンパク質との非酵素的結合は、通常グリケーション (糖化) と総称される。ペントシジンは、糖化産物にアルギニンが酸化的にクロスリンクした産物であり、5 単糖が主体となって形成される Advanced Glycation Product (AGE) の代表的なマーカーである。加齢に伴いペントシジンは、種々の組織で増加する。

4. AGEs による老化関連疾患の悪化

タンパク質のリジンなどのアミノ酸側鎖は、 Fe^{2+} や過酸化水素によって酸化され、カルボニル化される。ウェルナー症候群や、プロジェリア症候群など

表 3 延命させる可能性のある因子

住む環境
女性
祖母が長生き
学位を取得
定年を過ぎても仕事を持っている (しかし、高齢者の就労は、運動時間の確保が困難)
結婚している
適度な運動
適度な睡眠時間 (7 ~ 8 時間)
適度なアルコール類の摂取 (20 ~ 30g/ 日)
適度な体重
適度な身長
喫煙しない (喫煙で寿命が 10 年短縮)
リラックスしている
幸せであること
抗酸化能
細胞自食 (autophagy) システムの強化
カロリー制限
抗炎症



の早老症候群では、カルボニル化したタンパク質の高い蓄積を示す。このタンパク質のアミノ基に糖がカルボニル (C=O) を介して結合する反応を糖化という。糖化したタンパク質は、酸化、脱水、縮合し、後期生成物の AGEs を生成する。AGEs 化により、タンパク質の立体構造が変化し、生体に存在する AGE 受容体によって、老化関連疾患が悪化する。AGEs が病因となるエビデンスが増え続けている。加齢、糖尿病、腎不全、原発性骨粗鬆症の進行とともに骨および尿中のペントシジンが増加する。尿中ペントシジンの高値は、閉経後女性の独立した骨折リスクになる。統合失調症の発症者には、AGEs がたまりやすい遺伝子変異を持つ人がいる。

5. フレイルとは

少子高齢化が世界的規模で進み、要介護状態にある高齢者数は依然として高値を示している。しかし、健康寿命の順調に伸びているため、微減傾向が続いている (図 1C)。高齢者においては生理的予備能が少しずつ低下し、恒常性が失われていく。今後人口増加が見込まれる後期高齢者 (75 歳以上) の多くの場合、フレイルという中間的な段階を経て、徐々に要介護状態に陥ると考えられている。

フレイルは、加齢とともに運動機能や認知機能等が低下し、脆弱性が現れた状態、一方で、健康な状

態と要介護の中間に位置し、適切な介入により再び健常な状態に戻るという可塑性を有した状態である。日本老年医学会は、2014 年 5 月に予防の可能性、治療による可逆性と身体的・精神的・社会的要素をもつ概念として、「フレイル」を提案した⁸⁾。80 歳を超えると、衰弱、認知症、骨折・転倒といったフレイル状態になる。フレイルは可逆性であるので、早期発見できたら、しかるべき介入により再び健常な状態に戻ることが可能である。

一方、ロコモティブシンドローム (ロコモ) とは、日本整形外科学会が 2007 年に提唱した概念であり、加齢による運動能力の低下により歩行や移動が困難になり、要介護状態となることと定義されている⁹⁾。フレイルとロコモは、共通した特徴を有するが、包括的な整理がなされていない¹⁰⁾。ロコモはフレイルよりも人生の早い時期から現れる。

サルコペニアは、European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) により、「筋量と筋肉の進行性かつ全身性の減少に特徴づけられる症候群で、身体機能障害、QOL 低下、死のリスクを伴うもの」と定義された¹¹⁾。歩行速度、握力、筋肉量が指標である。

従って、広い年齢層で、まず筋量・筋肉の減少 (サルコペニア) により歩行機能障害 (ロコモ) が出現し、そして、高齢化に伴う生活機能低下 (表 4)¹²⁾ によりフレイルに至ると、考えることができる。

6. フレイルの診断法

世界的に統一された基準はないが、Fried の 5 つの表現型 (①体重減少, ②筋力低下, ③疲労感, ④歩行速度, ⑤身体活動) に基づく Cardiovascular Health Study による基準 (CHS 基準)¹³⁾ が身体的フレイルの評価法としては適している。日本で導入さ

表 4 フレイルの発症メカニズム¹²⁾

臓器機能の予備能力の低下
脳心血管疾患 (内臓脂肪の蓄積, 脂質) 代謝異常, 糖代謝異常, 高血圧)
生活習慣病
免疫異常
神経内分泌異常
慢性炎症
ミトコンドリア機能異常
タンパク質・ビタミン D の摂取不足
サルコペニア

表5 認知機能低下を理由とした「特に慎重な投与を要する薬物のリスト

抗精神病薬：	認知機能低下，錐体外路症状
ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬：	認知機能低下，せん妄
三環系抗うつ薬：	認知機能低下，便秘，口渇
パーキンソン病治療薬（抗コリン薬）：	認知機能低下，せん妄，口渇
オキシブチニン（経口）（頻尿治療剤）：	認知機能低下，せん妄，口渇
H1 受容体拮抗薬（第1世代）：	認知機能低下，せん妄，口渇
H2 受容体拮抗薬：	認知機能低下，せん妄

れた包括的なフレイル評価法には，精神心理的，社会的側面の評価を加え，①ADL，②運動，③口腔機能，④社会性，⑤栄養，⑥認知機能，⑦抑うつ，という7つの表現型が盛り込まれている¹²⁾。

7. フレイルの発症予防

ラジオ体操，散歩，スクワットなどの運動が有効である。30～60分程度の日光浴は，ビタミンDの合成を誘導し，カルシウムの吸収や，カルシウムが骨や歯に沈着するのを助ける。1～1.2 g/kg/日のタンパク質の摂取は，骨格筋量を増加させる。運動と併用するとより効果的である。ロイシンやβ-ヒドロキシ-β-メチル酪酸の補充は，筋量維持に有効である。

歯磨き，義歯の清掃などの口腔ケアや人との交流もフレイルの発症予防に有効である¹⁴⁾。水中運動による身体機能の改善効果を唾液のメタボローム解析で調べた実験結果が，最近報告された¹⁵⁾。

8. 高齢者薬物療法の注意点

高齢者では，薬物有害事象の頻度が高く，75歳以上の入院患者では15%以上である。肝臓での代謝の遅延により，薬物最高血中濃度が増大する。腎臓の機能が低下するため，薬物の半減期が延長し，蓄積し，血中濃度上昇が上昇する。薬物の投与量は，腎機能や体重などから設定する。少量（成人常用量の1/3～1/2程度）から開始する。

合併疾患数の増加に伴い，服用薬剤数が増加する。6剤以上の投与が薬物有害事象の発生増加と関連する。5剤以上の薬剤投与により，転倒発生のリスクが高くなる。高齢者が多剤併用した場合，服薬アドヒアランス（患者が治療方針の決定に参加し，能動的，主体的に正しく実践する）が低下しているので，死亡リスクも高くなる。

手指の機能障害により薬物を取りこぼしたり，嚥下機能低下により服用が困難になったり，難聴や視力低下により認知機能障害に陥ったりすることも想定しなければならない。特に，認知機能を低下する薬剤は，慎重に投与する必要がある（表5）。

参考文献

1. Evidence for a limit to human lifespan: Nature: Nature Research <http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature19793.html>
2. 健康寿命 最新データ 厚生労働省 2022 <https://www.satsuki-jutaku.jp/journal/article/p=2002>
3. Eshima H, Tamura Y, Kakehi S, Kakigi R, Hashimoto R, Funai K, Kawamori R, Watada H: A chronic high-fat diet exacerbates contractile dysfunction with impaired intracellular Ca²⁺ release capacity in the skeletal muscle of aged mice. *J Appl Physiol* **128**: 1153–1162, 2020.
4. Eshima H, Tamura Y, Kakehi S, Nakamura K, Kurebayashi N, Murayama T, Kakigi R, Sakurai T, Kawamori R, Watada H: Dysfunction of muscle contraction with impaired intracellular Ca²⁺ handling in skeletal muscle and the effect of exercise training in male db/db mice. *J Appl Physiol* **126**(1): 170-182, 2019.
5. Ukita M, Matsushita K, Tamura M, Yamaguchi T. Histone H3K9 methylation is involved in temporomandibular joint osteoarthritis. *Int J Mol Med* **45**(2): 607-614, 2020.
6. 波多野尚樹：口の中をみれば寿命がわかる：口腔内細菌が引き起こす，脳卒中，心筋梗塞，糖尿病，認知症，小学館 2015.2.20
7. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kemnitz JW, Weindruch R: Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* **325**(5937): 201-204, 2009.
8. 日本老年医学会；フレイルに関する日本老年医学会のステートメント https://jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513_01_01.pdf
9. 日本整形外科学会，ロコモを知ろう <https://locomo-joa.jp/locomo/>
10. 大内尉義：ロコモとフレイル：健康長寿社会構築の鍵となる概念の提唱，*Medical Science Digest* **48**(5): 219-224, 2022.
11. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M: European Working Group on Sarcopenia in Older People: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the european working group on sarcopenia in older people. *Age and Ageing* **39**: 412-423, 2010.
12. 荒井秀典：サルコペニア・フレイルの病態と診断，*Medical Science Digest* **48**(5): 225-228, 2022.
13. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **56**(3): M146-56. 2001.
14. 小川純人：フレイル・サルコペアの治療と予防の実際，*Medical Science Digest* **48**(5): 229-232, 2022.
15. Tamura N, Mizuno K, Suzuki R, Sugimoto M, Enomoto A, Ota S, Kaneko M, Sakagami H, Takeshima H: Effect of underwater exercise on Salivary metabolites of older persons with disability. *In Vivo* **36**(6): 2678-2688, 2022.