



話 題

加齢に伴う摂食低下のメカニズム*

益崎裕章** 根本雄飛** 照屋太輝** 島袋康貴**
上間次己** 仲地佐和子** 島袋充生*** 岡本土毅**

Key Words: aging-related appetite loss, brain dysfunction, sarcopenia, cognitive impairment, frailty

加齢がもたらす体重減少： 医学的インパクトと予防・対策

加齢に伴う食欲の低下は体力の低下、免疫力の低下、サルコペニアやフレイルをひき起こし、QOLを長期的に低下させ、高齢者における医学的・社会的な重要課題となっている。中年・壮年世代においては過栄養に伴う肥満症・メタボリックシンドロームがクローズアップされている現状と好対照を成している¹⁾。

フレイルは“日々の生活における予備能力が低下した状態”ともいわれ、筋・骨格系の脆弱性という狭義のフレイルのみならず、社会的フレイルや認知機能低下やうつ状態などを含む精神的フレイルを包含している。高齢者においてはフレイル、サルコペニア、2型糖尿病の3者が互いを悪化させる病態として認識されており、海外データからは2型糖尿病の高齢者では糖尿病を持たない高齢者に比べてサルコペニアの進行が明らかに速いことが指摘されている²⁾。

そもそも、医学的に対処すべき体重減少とはどのような状態を指すのであろうか。意外なことに、この点に関する明確な国際的コンセンサスは今もって存在しない。意図的な体重コントロールを行っていないにもかかわらず、半年から1年の期間で5 kg以上の体重減少、あるいは、体重の10%以

上の減少がみられる場合、「医学的に対処すべき体重減少」と定義されることが多いようである³⁾。

体重には個人差が大きく、健康な状態で長期間にわたって安定的低体重を呈する場合には医学的に対処すべき体重減少とは見なされない。図1に“医学的に対処すべき体重減少”に該当する主要疾患を例示した。この中には加齢に伴う摂食低下に関連するものが多く含まれるため、各項目の疾患に関して概説を加える。

1. 消化器系疾患

この中には胃・十二指腸潰瘍や逆流性食道炎、過敏性腸症候群など、高齢者においても遭遇する頻度が高い疾患が多く含まれる。加齢に伴う動脈硬化症が原因となる腸間膜虚血や潰瘍性大腸炎、クローン病などの炎症性腸疾患も体重減少の原因となる。

頻度は稀ではあるが、吸収不良症候群の中にはガストリン産生腫瘍、血管作動性腸管ペプチド(vasoactive intestinal polypeptide; VIP)産生腫瘍が含まれ、高齢者の患者も存在する。ガストリン産生腫瘍では胃酸分泌亢進に伴う消化性潰瘍や小腸炎、水溶性下痢により栄養の吸収不良が生じる(Zollinger-Ellison症候群)。VIP産生腫瘍では胃酸分泌抑制、水溶性下痢、低カリウム血症を伴い、吸収不良を生じることが知られている(WDHA症候群)。

* Clinical aspect and recent research progress on aging-related appetite loss.

** Hiroaki MASUZAKI, M.D., Ph.D., Yuhi NEMOTO, M.D., Taiki TERUYA, M.D., Yasutaka SHIMABUKURO, M.S., Tsugumi UEMA, M.S., Sawako NAKACHI, M.D., Ph.D. & Shiki OKAMOTO, V.M.D., Ph.D.: 琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科)〔〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207〕; Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hematology, Rheumatology (Second Department of Internal Medicine), Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa 903-0215, JAPAN

*** Michio SHIMABUKURO, M.D., Ph.D.: 福島県立医科大学糖尿病・内分泌代謝内科学講座

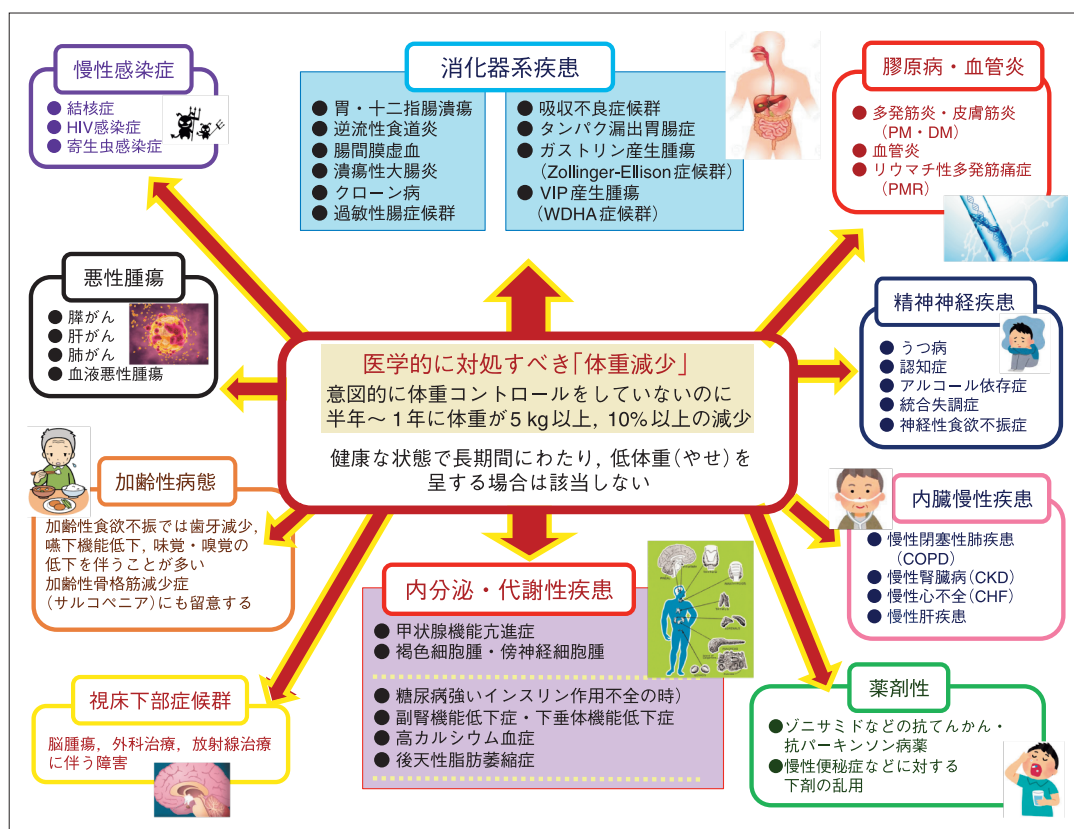


図1 医学的に対処すべき「体重減少」

2. 内分泌・代謝性疾患

バセドウ病、妊娠や絨毛性腫瘍、機能性甲状腺腫(Plummer病)などに伴う一連の甲状腺機能亢進症、亜急性甲状腺炎や無痛性甲状腺炎の過程で甲状腺の破壊機序を伴う甲状腺中毒症をきたした場合には体重減少が観察される。バセドウ病や機能性甲状腺腫、亜急性甲状腺炎や無痛性甲状腺炎は高齢者にも存在する。甲状腺機能低下症の場合でも食欲低下が前景に立つ場合は体重減少を伴うことがあり、特に高齢者では注意を要する。

高カルシウム血症では胃もたれ、慢性便秘、食欲不振を伴って体重減少をきたす場合があり、原発性副甲状腺機能亢進症や悪性腫瘍(がんの骨転移、PT関連タンパク産生)の検索が必要となる場合がある。加齢に伴う摂食低下をきたす病態の中で、さまざまな理由で生じる高カルシウム血症は遭遇する頻度が比較的高いといえる。カテコ

ラミン産生を伴う褐色細胞腫・傍神経細胞腫では体脂肪分解の亢進とエネルギー消費の上昇により体重減少が観察される。

高度のインスリン抵抗性やインスリン分泌不全を伴う管理不十分の糖尿病では体脂肪分解、骨格筋異化が亢進し、体重減少が生じる。潜在性の副腎機能低下症では食欲低下、胃部不快感、倦怠感を伴って体重減少が観察されることがあり、高齢者にみられる食欲低下の鑑別疾患として重要である。下垂体機能低下症でも食欲低下、活力低下や性腺機能低下を伴って体重減少をきたす場合があり、同様の注意が求められる。

頻度は稀であるが、自己免疫の機序や皮下脂肪織炎、膜性増殖性糸球体腎炎に関連し、あるいは、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症に対して用いられるプロテアーゼ阻害薬に関連して生じる後天性の脂肪萎縮症では部位特異的な脂肪組織の萎縮が起こり、体重減少をきたす場合がある。

3. 慢性感染症

結核症、HIV感染症や寄生虫感染症に伴って食欲低下と体重減少をきたす場合があり、高齢者において食欲低下をきたす疾患として除外する必要がある。

4. 悪性腫瘍

悪性腫瘍の経過で特に末期には高度の食欲低下と体重減少をきたす場合が少なくない。一方、初期段階のがんでも食欲低下が前景に来る場合があり、高齢者において食欲低下をきたす疾患群として留意する必要がある。

5. 慢性の内臓疾患

慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性心不全(CHF)、慢性肝疾患、慢性腎臓病(CKD)などにおいて食欲の低下を伴って体重減少をきたす場合がある。いずれも高齢者において有病率が上昇する疾患群であり、適確な診断と治療が求められる。

6. 精神・心因性疾患

うつ病、認知症、アルコール依存症、統合失調症では食欲低下を伴って体重減少をきたす場合がある。特に、うつ病や認知症は高齢者において有病率が上昇する疾患群であり、適確な診断と治療が求められる。

神経性食欲不振症(anorexia nervosa ; AN)を発症すると短期間に著しい体重減少をきたす場合がある。大半は思春期の女性にみられるが、高齢者にも存在する。多彩な神経内分泌学的異常が認められ、電解質異常に伴う心臓突然死や自殺が多く、最も高い死亡率を示す精神疾患の一つとして留意する。

7. 膠原病・血管炎症候群

多発筋炎などの炎症性筋疾患では骨格筋減少から体重減少をきたす場合がある。血管炎やリウマチ性多発筋痛症では食欲低下を伴って体重減少をきたす場合が多い。特に、血管炎やリウマチ性多発筋痛症はいずれも高齢者において有病率が上昇する疾患群であり、適確な診断と治療が求められる。

8. 加齢性の身体機能低下

高齢者においては歯牙の減少、嚥下機能低下、味覚・嗅覚の低下に伴い、食欲が低下し、体重減少をきたす場合がある。加齢性の骨格筋減少症(サルコペニア)も体重減少の原因となる。

9. 薬剤性の体重減少

高齢者の多くが医薬を内服しており、これに伴う味覚障害が加齢に関連する食欲低下・体重減少の一因になっている場合が少なくない⁴⁾。また、慢性便秘症に対する下剤の乱用やゾニサミドなどの抗てんかん・抗パーキンソン病薬の使用に伴って体重減少をきたす場合もあり、注意が必要である。

10. 視床下部症候群

食欲中枢の部位に発生、あるいは影響を与える部位に生じた脳腫瘍や脳外科手術、放射線治療に伴う障害によって食欲の低下と体重減少をきたす場合がある。原疾患の発症は非高齢期であっても後遺症が老年期に移行する場合が少なくない。

いずれの疾患・病態においても食欲低下の有無、食欲はあっても食べられない機能的問題の有無を正確に把握することが重要である。

甲状腺ホルモンの作用過剰では旺盛な食欲にもかかわらず体重減少がみられることが大半である。骨格筋の重量減少が目立つ加齢性骨格筋減少症(サルコペニア)や炎症性筋疾患、脂肪組織が選択的に減少する褐色細胞腫や後天性脂肪萎縮症では視診や身体診察によって身体の中の臓器の重量が減少しているのかを確認できる。頸部や表在リンパ節の触診、心肺の聴診・視診によって甲状腺疾患や種々のがん、COPD、CHF、慢性肝疾患の有無がスクリーニングできる。

高齢者においては口腔観察や嚥下状況の把握が重要であり、飲酒や常用薬の状況、社会的背景、既往歴、ゆううつ気分や楽しみの喪失などの精神・心因性疾患にかかわる症状の有無を確認することが大切である。

加齢に伴う摂食低下のメカニズム

加齢に伴う食欲低下の要因は食欲調節の中枢である脳における機能異常と末梢臓器における機能異常の2つに大別できる(図2)。

意外なことに、中枢神経系の老化に伴って食欲が低下するメカニズムはいまだ十分に解明されていない。オーストラリアの研究グループが近年、発表した萌芽的な論文によると、21歳から30歳までの若年成人16名と55歳から78歳までの高

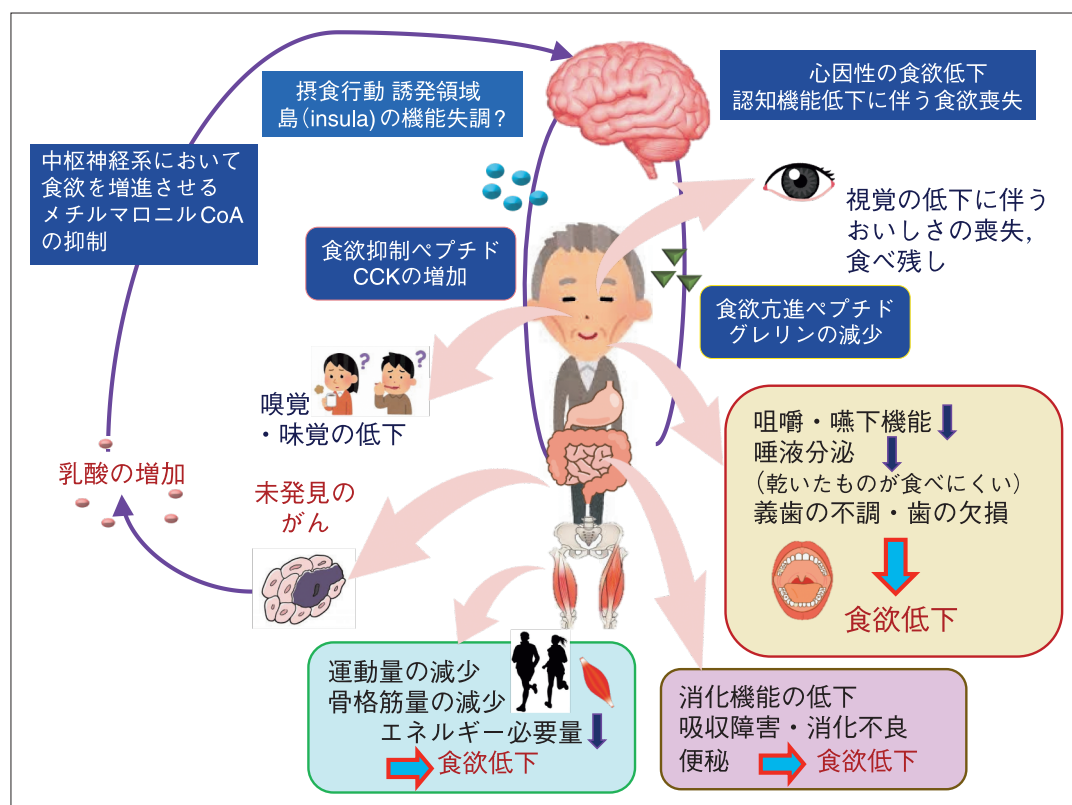


図2 加齢に伴う摂食低下のメカニズム

齢成人16名を対象に、ブドウ糖飲料を与えて20分後、安静時の脳の機能的磁気共鳴画像(fMRI)を解析した結果、摂食行動の誘発に関与する脳領域の一つである島(とう)(insula)皮質におけるblood oxygen level-dependent(BOLD)シグナル強度が若年成人では減少した一方、高齢成人では増加していた⁵⁾。BOLDシグナルは中枢神経系の局所的活動性を評価する指標としてfMRI解析で汎用されているもので、健康成人においてはグルコースの投与により食欲制御中枢、視床下部におけるBOLDシグナル強度が減弱することが知られていた。すなわち、健康成人においてはグルコースの摂取によって脳の報酬シグナルが増強され、摂食行動を促す脳内部位の活動度が低下することを意味している。

さらに最近のfMRI研究においては、健康成人に対するグルコース投与はinsulaや視床下部のみならず、視床、海馬、扁桃体、眼窩前頭皮質など、脳内報酬や摂食行動の調節にかかわる各領域で

も同様にBOLDシグナル強度が減弱することが報告されている。

グルコースを投与された高齢成人のinsulaでは若年成人のようにBOLDシグナルが減弱せず、むしろ増強するという結果は一見、奇異に感じられる。高齢者はグルコース摂取でも脳の報酬シグナルが増強されにくいのであれば、食欲はかえって増強するのではないのかという素朴な疑問を生じるからだ。

一方、positron emission tomography(PET)を用いてグルコース投与後の脳局所の血流量[regional cerebral blood flow(rCBF): 神経活動の指標の1つ]を評価した先行研究によると、健康成人のinsulaにおけるrCBFは空腹時に増加し、摂食時・グルコース摂取時には低下すること⁶⁾、さらに、成人の非肥満者・肥満者の2群間でグルコース摂取後のinsulaにおけるrCBFを比較すると非肥満者に比べて肥満者では顕著にrCBFが低下することが報告されている⁶⁾。

一連の知見を統合的に解釈するのは現段階では難しいが、BOLDで評価できる *insula* の活動レベルと脳血流で評価できる *insula* の活動レベルに相関性が認められるのは若年健常成人の場合だけであって高齢者や肥満者では必ずしもパターンが一致していない点は示唆に富む。*Insula* の機能失調はANにおける重篤な食欲不振病態の核心であることが報告されており⁷⁾、脳機能画像解析のアプローチから *insula* を含めた摂食調節部位の老化に伴って食欲が低下するメカニズムの全貌が明らかになることが期待される。

末梢臓器から脳へのインプットにおけるバランス異常が加齢に伴う食欲低下を招くメカニズムも種々、知られている。十二指腸・空腸で産生される強力な食欲抑制ペプチドとして知られているコレシストキニン(CCK)の分泌は加齢に伴って増加することが知られており、高齢者における食欲低下の病態の一つと考えられている⁸⁾。また、胃から分泌されて強力な摂食亢進作用を発揮するグレリンの分泌が加齢に伴って低下することも高齢者における食欲低下の病態に関連する可能性が示唆されている⁹⁾。一方、アミリンやGLP-1、ボンベシンなど食欲抑制系の他の消化管ホルモンの産生や分泌には加齢の影響は特に報告されていない。

高齢者では悪性腫瘍の頻度も増加する。多くのがん細胞で産生が増加する乳酸は中枢神経系に到達し、視床下部において食欲増進に働く *methylmalonyl CoA* を抑制することが知られている¹⁰⁾。*methylmalonyl CoA* はミクロゾームの脂肪酸合成酵素(fatty acid synthase ; FAS)によってパルミチン酸などの脂肪酸に合成され、この経路にかかわるFASやcarnitine O-palmitoyltransferase 1(CPT-1)の阻害薬がマウスの過食や肥満を改善することが知られている¹¹⁾。

加齢に伴う食欲低下のメカニズムには心因性の食欲低下や認知機能低下に伴う食欲喪失、食欲中枢自体における機能異常や末梢組織から脳にもたらされるインプットによるものなど広義の脳機能にかかわる要因に加え、図2に示すような視覚、嗅覚、味覚の低下、咀嚼・嚥下機能や口腔機能の低下、消化機能の低下、運動量の低下に伴う食欲低下などが包含される。

症例ごとに多彩な要因がさまざまな組み合わせ、異なる寄与度で重積していることが一般的であるが、臨床の現場では認知度が低く、啓発が不十分であることは否めない。精確な病態把握と治療法の開発に向けて当該分野の *medical science* の発展が急務の課題である。

文 献

- 1) 益崎裕章, 島袋充生. 肥満症とメタボリックシンドローム：最近の知見と展望. 日内会誌 2017 ; 106 : 477.
- 2) Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Cardio-renal protection in older people with diabetes with frailty and medical comorbidities - A focus on the new hypoglycaemic therapy. J Diabetes Complications 2020 ; 34 : 107639.
- 3) Merrill RM, Fowers R. To what extent does sex, age and BMI impact medical and pharmacy costs? A retrospective cohort study involving employees in a large school district in the USA. BMJ Open 2019 ; 9 : e024078.
- 4) 成川真隆, 三坂 巧. 味覚のサイエンス～加齢と味覚の関係～. 日老医誌 2020 ; 57 : 1.
- 5) Peters R, White DJ, Scholey A. Resting state fMRI reveals differential effects of glucose administration on central appetite signalling in young and old adults. J Psychopharmacol 2020 ; 34 : 304.
- 6) Gautier JF, Chen K, Salbe AD, et al. Differential brain responses to satiation in obese and lean men. Diabetes 2000 ; 49 : 838.
- 7) Nunn K, Frampton I, Fuglset TS, et al. Anorexia nervosa and the insula. Med Hypotheses 2011 ; 76 : 353.
- 8) MacIntosh CG, Morley JE, Wishart J, et al. Effect of exogenous cholecystokinin (CCK)-8 on food intake and plasma CCK, leptin, and insulin concentrations in older and young adults : evidence for increased CCK activity as a cause of the anorexia of aging. J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 5830.
- 9) Dardzińska JA, Wernio E, Małgorzewicz S, et al. Fasting and postprandial ghrelin changes in older and younger volunteers. Minerva Endocrinol 2021 Apr 15[Online ahead of print]. doi : 10.23736/

S2724-6507.21.03407-6.

- 10) Devic S. Warburg Effect - a Consequence or the Cause of Carcinogenesis? J Cancer 2016 ; 7 : 817.

- 11) Makowski K, Mera P, Paredes D, et al. Differ-

ential pharmacologic properties of the two C75 enantiomers : (+)-C75 is a strong anorectic drug ; (−)-C75 has antitumor activity. Chirality 2013 ; 25 : 281.

*

*

*