

特集：腎障害における老化のかかわり

腎臓と老化の疫学

Aging and kidney : an epidemiological review

今井 圓裕

Enyu IMAI

超高齢社会を迎える日本

20 世紀には世界の多くの国で衛生環境の改善と食糧生産の増大により死亡率が低下したため、第二次世界大戦後の 1945 年以降、成人人口が増加してきた。わが国でも 1945 年から 1950 年までは戦後のベビーブームによる影響で急激に人口が増加し、1950 年以降も毎年 100 万人程度増加し続けていた。この傾向は 1980 年頃から鈍り、1990 年には人口増加は 50 万人に減少し、2000 年頃は 20 万人にまで減り、2005 年に初めて人口が減少し、2006 年はわずかに増加したが、以降は人口が減少し続けている¹⁾。2010 年には死亡者の増加で総人口は 12 万人減少し、明らかに人

口減少の傾向は大きくなった。

人口の変化には死亡数と出生数が関係する。わが国の死亡者数は 1980 年までは年間 70 万人程度であったが、1990 年は 82 万人、2000 年は 96 万人、2010 年は約 120 万人である¹⁾。今後も死亡数は増加することが予測される。一方、出生数は 1950 年以降明らかに低下し、1970 年代に団塊の世代により一時的に増加したものの、その後は減少し続けている。死亡率の増大と出生率の低下で、日本は少子高齢化へと人口構造の変化が続いている。図 1 は日本の男性の人口ピラミッドである。日本の人口ピラミッドは 2 峰性であり、団塊世代と団塊ジュニア世代の人口が多い。2000 年には 65 歳以上の高齢者の男性人口は全人口の 17%であ

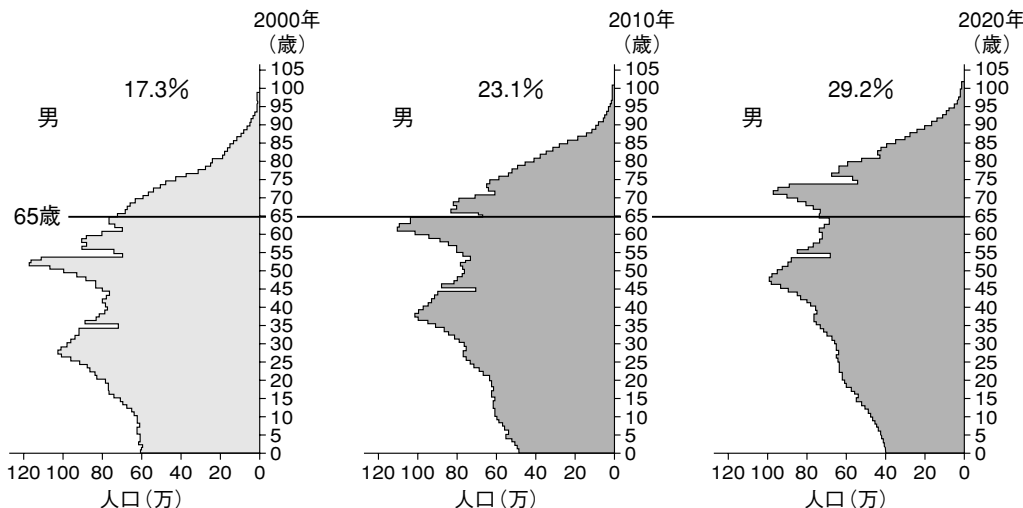


図 1 日本の人口ピラミッド(男性)

日本の人口ピラミッドは 2 峰性であり、団塊世代と団塊ジュニア世代の人口が多い。2010 年頃から団塊の世代が高齢者に移行している。2020 年には団塊の世代がすべて高齢者になるため、高齢者は全人口の約 30%になる。

たが、2010 年頃から団塊の世代が高齢者に移行している¹⁾。2020 年には団塊の世代がすべて高齢者になるため、高齢者は全人口の約 30 %になる。一方、1 人の女性が出産する特殊合計出生率は 2000 年に 1.36 人、2005 年 1.26 人、2010 年 1.39 人と 2005 年を底に増加に転じている。すなわち、出産年齢にある女性の減少で、出生数は減少しているが、1 人の女性の生む子供の数は増加に転じようとしている¹⁾。しかし、当面は高齢者の増加が続くことが予測される。

このような少子高齢化はアジアの国々でも同様で、特に韓国、シンガポール、台湾、中国などではその移行速度はさらに急峻である。

CKD は高齢者に多い

少子高齢化が進む人口動態は CKD 患者の増加と密接に関係している。2007 年に発表されたメタ解析では、65 歳以上の人口に占める CKD 患者数は 23.4~35.8 %であった²⁾。この傾向はイギリスにおける 106,366 人の調査でも同じ傾向にあり、加齢とともに CKD 患者数は増加し、75 歳では 30 %、85 歳では 50 %が CKD 患者であった(図 2)³⁾。米国の第三次国民栄養調査(NHANES III)のデータでも同様であり、CKD 患者は 70 歳以上の人口の約 40 %を占める(図 3)⁴⁾。

日本腎臓学会の調査においても、全国 10 の都道府県(北海道、山形県、福島県、茨城県、東京都、石川県、大阪府、福岡県、宮崎県、沖縄県)で行われた 574,024 人の健診データ(男性 240,594 人、女性 333,430 人)を基に、2005 年の国勢調査にて推定した⁵⁾。図 4 に示すように、男女とも CKD 患者の大半は 70 歳以上の高齢者である。特にステージ 3

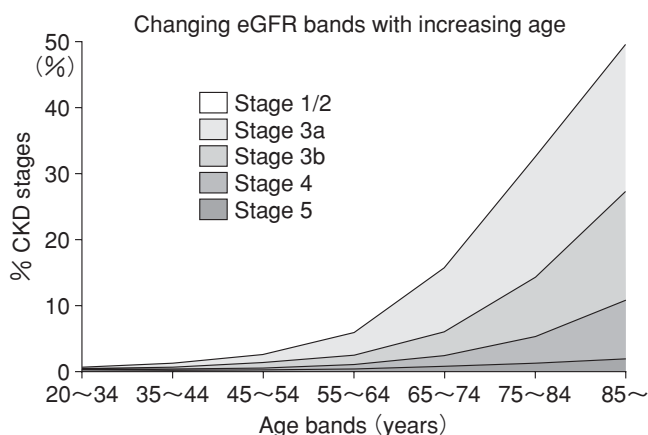


図 2 イギリスにおける加齢による CKD の有病率の増加
いずれのステージも加齢により有病率は上昇する。

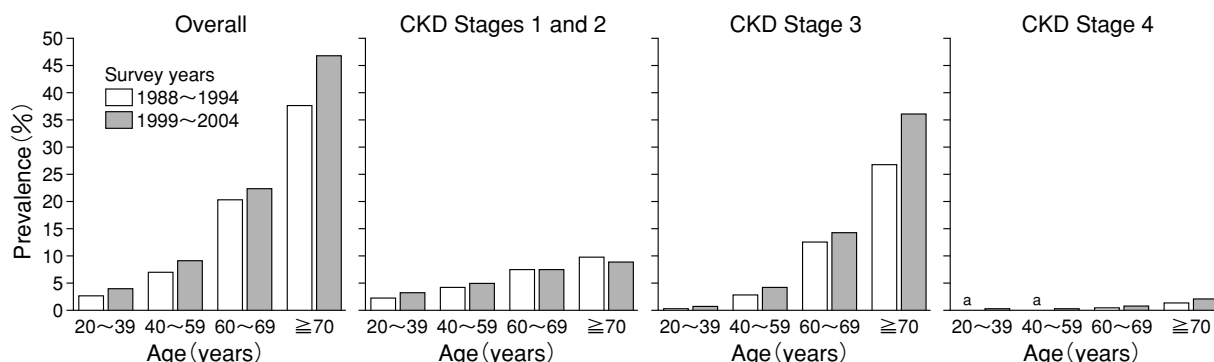
(文献 3 より引用)

が多く、60 歳代では男性の 15.6 %、女性の 14.6 %、70 歳代では男性の 27.1 %、女性の 31.3 %、80 歳以上では男性の 43.1 %、女性の 44.5 %が相当する。

以上のように、いずれの疫学調査においても高齢者においては CKD 患者の比率が高いため、わが国における CKD 患者数は今後も増加し続けることが予想され、CKD 診療の効率化、かかりつけ医と専門医の間での役割分担が重要になってくる。

高齢者の尿蛋白・血尿の陽性率は上昇する

CKD は GFR の低下だけではなく、蛋白尿、血尿など腎障害が継続して認められる場合にも診断される。尿蛋白陽性の CKD 患者数は加齢とともに増加するが、男女でその



NHANES indicates National Health and Nutrition Examination Surveys

^aThere were no cases in 1988~1994.

図 3 アメリカの年齢別の CKD 有病率

CKD の有病率はいずれのステージでも加齢とともに上昇し、75 歳以上では 45 %になる。(文献 4 より引用)

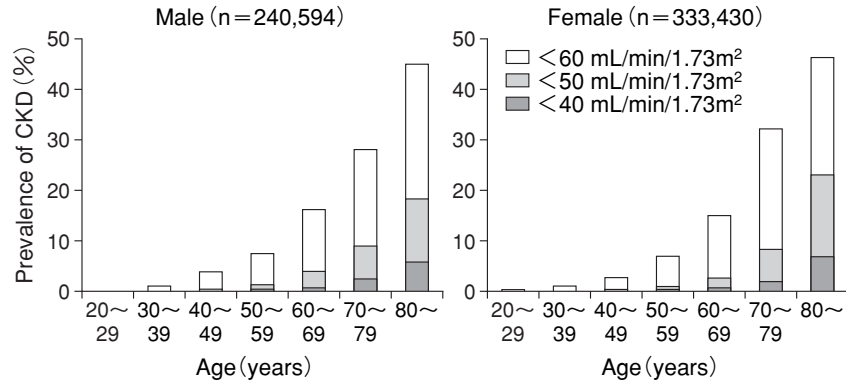


図 4 日本の CKD 有病率

加齢とともに CKD 患者は増加し、70 歳代は 30%、80 歳代は 45% が CKD である。
(文献 5 より引用)

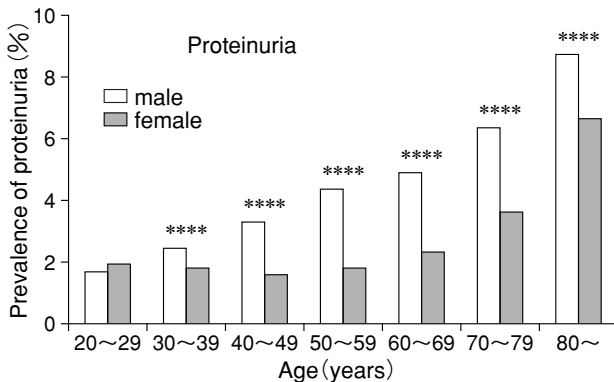


図 5 わが国の蛋白尿の有病率

加齢とともに尿蛋白陽性者は増加するが、男女で増加に差がある。男性は加齢とともに蛋白尿陽性者が増加するが、女性は 60 歳代までは 2% 台であるが、70 歳以降陽性者が増加する。**** $p < 0.001$ (文献 5 より引用)

変化には差がある。図 5 に示すように、男性では 20 歳代、30 歳代の蛋白尿陽性者は 2% 程度であるが、その後は年々増加する傾向にあり、70 歳代では 6.3%、80 歳代では 8.7% に増加していた⁵⁾。

井関らの 108,219 人の観察研究の報告でも同様で、男性では加齢とともに増加し、40 歳代で 5%、70 歳代で 7% 程度に増加する。女性は 60 歳代までは 2~3% 程度であるが、70 歳代 4%、80 歳代 6% に増加する(図 6)⁶⁾。また、血尿は男女とも加齢とともに増加するが、女性で顕著であり、70 歳以上では約 15% が血尿陽性である。

今後は高齢者人口の増加により尿蛋白陽性者の絶対数が増加する可能性がある。

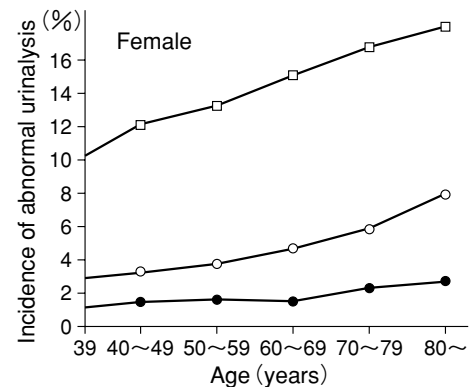
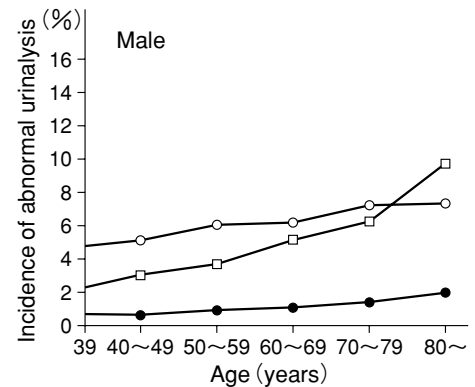


図 6 沖縄の住民健診の尿異常者の頻度

○：尿蛋白陽性，□：尿潜血陽性，●：尿蛋白+尿潜血陽性
(文献 6 より引用)

高齢者の腎機能低下は死亡、心血管死亡、末期腎不全のリスクとなるか

CKD 診療における問題の一つは、CKD と診断されることの多い高齢者において、CKD であることが本当に死亡、心血管死亡、末期腎不全のリスクとなるか、である。すなわち、腎機能は加齢とともに低下し、いわゆる生理的な低

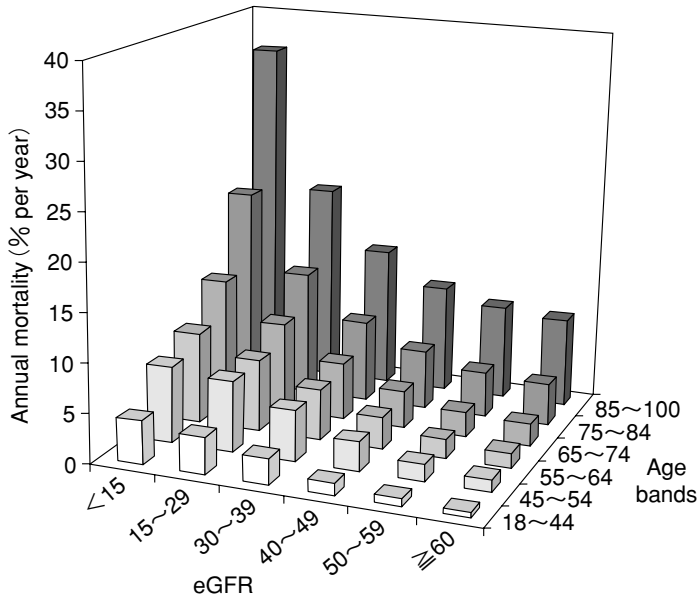


図 7 年齢と腎機能ごとの死亡率

65 歳以上であれば eGFR 50~59 mL/min/1.73 m²の腎機能でも死亡のリスクは上昇しない。(文献 7 より引用)

下が起こるといわれているが、これが生命予後を悪くし、死亡率、心血管疾患発症、末期腎不全の発症を増加させているかが問われている。

最初に高齢者の CKD の死亡のリスクに関して疑問を呈したのは、O'Hare である。2006 年に血清クレアチニン値を基に計算する eGFR は高齢者の GFR を正確に反映していないのではないかという仮説を立て、退役軍人 2,598,548 人の eGFR と死亡のデータから、死亡のリスクを

計算し、死亡率は加齢と腎機能の低下の影響を受け上昇することを示した(図 7)⁷⁾。しかし Cox 比例ハザードでは、65 歳未満では腎機能の低下とともに死亡のリスクは上昇するものの、65 歳以上では eGFR 50 mL/min/1.73 m²未満では腎機能の低下とともに死亡のリスクは上昇するが、GFR 50~59 mL/min/1.73 m²では 60 mL/min/1.73 m²以上の群と比較して死亡のリスクはオッズ比 1.02 と上昇しないことを示した(表 1)。すなわち、軽度の腎機能低下は高齢者においては死亡のリスクを上げない可能性がある。同様の報告は Raymond によっても行われている。75 歳以上の CKD ステージ 3a(eGFR 59~45 mL/min/1.73 m²)までの患者では、GFR 60 mL/min/1.73 m²以上の群と比較して死亡のリスクは上昇しないことを示した(図 8)³⁾。これらの論文を踏まえて、自らの eGFR が 60 mL/min/1.73 m²未満であることを明らかにして、Glassock は「自分は腎機能は低下しているが、Chronic Kidney Disease という病人ではない」と反論した⁸⁾。彼の自説は、「少なくとも腎障害の症状である蛋白尿を合併しない腎機能の軽度の低下はリスクではない」である。

このような背景もあり、NKF が CKD を定義して CKD 対策を開始して 10 年が経過した 2009 年に KDIGO は Controversy Conference を開催し、CKD の定義と分類に関する再評価を行った。Glassock もこの会議に参加している。3 日間に及ぶ議論の後、CKD の原疾患を記載すること、CKD ステージ 3 を 45 mL/min/1.73 m²で 3a と 3b に分割すること、アルブミン尿(蛋白尿)の評価をすべての CKD ステージで行うことをコンセンサスとした⁹⁾。

表 1 CKD 患者の年齢別の死亡のリスク

Age group (years)	eGFR 50 to 59 (n=266,421)	eGFR 40 to 49 (n=142,257)	eGFR 30 to 39 (n=67,659)	eGFR 15 to 29 (n=33,213)	eGFR<15 (n=5,300)
Unadjusted HR(95 %CI)					
18 to 44 (n=239,096)	1.80(1.50 to 2.16)	2.85(20.3 to 4.00)	6.34(4.52 to 8.88)	9.01(6.72 to 12.10)	10.73(7.18 to 16.03)
45 to 54 (n=501,258)	1.39(1.30 to 1.48)	2.40(2.21 to 2.60)	4.24(3.87 to 4.66)	5.94(5.41 to 6.52)	6.37(5.47 to 7.42)
55 to 64 (n=537,230)	1.32(1.27 to 1.38)	2.26(2.13 to 2.38)	3.60(3.38 to 3.84)	5.09(4.75 to 5.45)	6.43(5.71 to 7.24)
65 to 74 (n=686,702)	1.14(1.11 to 1.16)	1.70(1.65 to 1.74)	2.63(2.54 to 2.72)	4.11(3.95 to 4.27)	5.75(5.28 to 6.26)
75 to 84 (n=566,286)	1.09(1.07 to 1.11)	1.41(1.38 to 1.43)	1.95(1.91 to 2.00)	2.99(2.90 to 3.07)	4.81(4.50 to 5.16)
85+ (n=53,339)	1.06(1.02 to 1.11)	1.20(1.15 to 1.26)	1.55(1.15 to 1.26)	2.20(2.07 to 2.34)	3.76(3.18 to 4.45)
Adjusted HR(95 %CI)					
18 to 44 (n=239,096)	1.56(1.30 to 1.88)	1.90(1.35 to 2.67)	3.58(2.54 to 5.05)	4.92(3.65 to 6.63)	5.86(3.91 to 8.80)
45 to 54 (n=501,258)	1.27(1.19 to 1.36)	1.89(1.74 to 2.06)	2.89(2.63 to 3.18)	3.95(3.59 to 4.35)	4.47(3.84 to 5.21)
55 to 64 (n=537,230)	1.18(1.13 to 1.23)	1.75(1.65 to 1.85)	2.43(2.27 to 2.59)	3.19(2.97 to 3.42)	4.29(3.81 to 4.84)
65 to 74 (n=686,702)	1.02(0.99 to 1.05)	1.35(1.32 to 1.39)	1.81(1.75 to 1.87)	2.61(2.51 to 2.72)	3.82(3.50 to 4.16)
75 to 84 (n=566,286)	1.02(0.99 to 1.04)	1.21(1.18 to 1.23)	1.55(1.51 to 1.58)	2.21(2.14 to 2.27)	3.68(3.44 to 3.95)
85+ (n=53,339)	1.02(0.97 to 1.06)	1.10(1.05 to 1.15)	1.36(1.29 to 1.44)	1.86(1.74 to 1.98)	3.60(3.05 to 4.26)

65 歳以上では、eGFR 50~59 mL/min/1.73 m²においては有意な死亡のリスク上昇は認められない。(文献 7 より引用)

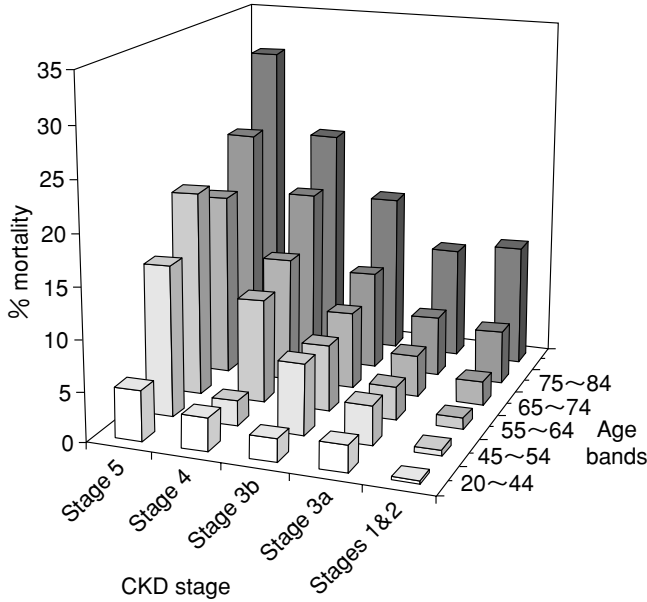


図 8 CKD 患者の死亡率と年齢

75 歳以上では、CKD ステージ 3a (GFR 45~59 mL/min/1.73 m²) においては死亡のリスクは GFR 60 mL/min/1.73 m² と比較して上昇しない。(文献 3 より引用)

表 2 eGFR 45~59 mL/min/1.73 m² の高齢者と青壮年の死亡と腎疾患のアウトカムの比較 (オッズ比; OR)

アウトカム	65 歳未満 OR (95 %CI)	65 歳以上 OR (95 %CI)
全死亡	1.9 (1.4-2.5)	1.2 (1.0-1.5)
心血管死亡	1.3 (0.6-3.2)	1.4 (1.2-1.8)
末期腎不全	3.1 (1.1-8.3)	3.4 (1.6-7.2)
急性腎障害 (AKI)	1.8 (1.4-2.2)	2.0 (1.8-2.3)
腎機能低下	2.5 (0.8-8.1)	3.4 (1.9-5.9)

(文献 9 を引用, 改変)

高齢者の CKD の定義についての妥当性に関しても熱心な議論が行われた。世界中から集めた 150 万人のコホートのデータベースを解析して、65 歳以上の高齢者と 65 歳未満の成人の CKD において、死亡、心血管死亡、末期腎不全、腎機能低下などのリスクは差があるかどうかを検討した。結果は表 2 に示すように、eGFR 45~59 mL/min/1.73 m² の軽度の腎機能低下に相当する CKD ステージ 3a にお

表 3 65 歳以上の高齢者と 65 歳未満の成人アルブミン尿量と透析導入のハザード比

		透析導入のハザード比									
		<65 year Albuminuria (mg/gCr)					≥65 year Albuminuria (mg/gCr)				
		<10	10~29	30~299	300≤	All	<10	10~29	30~299	300≤	All
eGFR mL/min/1.73 m ²	>105			12.4	28.6				0.0	0.0	
	90~104	Ref		14.2	13.8	Ref	Ref		0.0	0.0	Ref
	75~89			5.81	65.2				0.0	0.0	
	60~74			5.58	87.3				6.61	18.8	
	45~59	3.06	31.8	55.4	261	9.45	3.44	9.61	16.4	41.4	4.48
	30~44	101	293	272	828	110	11.5	18.1	90.8	268	42.1
	15~29	999	3,897	2,398	5,081	1,281	131	115	413	1,071	186
All	Ref		13.7	124		Ref		10.3	47.5		

Pooled analysis of cohort with albumin-to-creatinine ratio or dipstick data

		透析導入のハザード比									
		<65 year 検尿試験紙					≥65 year 検尿試験紙				
		-	±	1+	2±≤	All	-	±	1+	2±≤	All
eGFR mL/min/1.73 m ²	>105			1.1	1.4				0.0	20.6	
	90~104	Ref		2.6	10.5	Ref	Ref		0.0	15.5	Ref
	75~89			1.7	16.3				1.9	16.2	
	60~74			4.0	39.0				1.7	20.7	
	45~59	2.5	5.3	16.9	66.9	7.0	2.8	1.8	10.0	31.2	
	30~44	15.9	73.6	90.9	161	33.9	16.2	18.1	24.3	92.7	3.8
	15~29	0.0	656	792	998	223	25.0	175	125	506	20.7
All	Ref		4.5	43.8		Ref		4.1	43.3	146	

(文献 10 を引用, 改変)

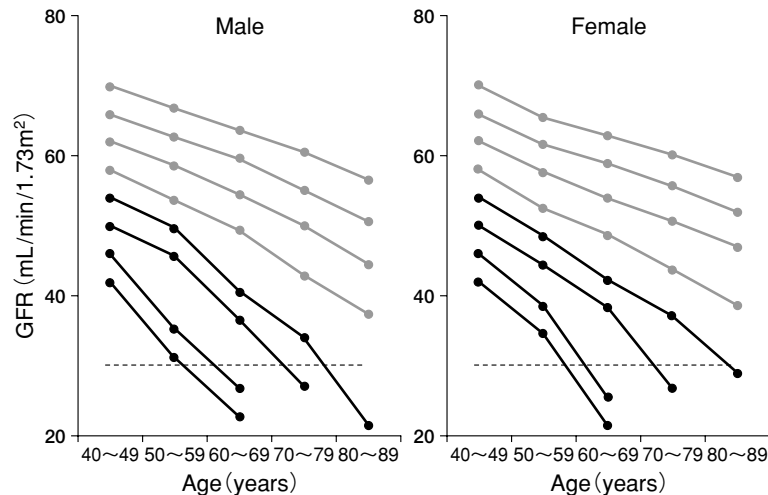


図 9 日本人の eGFR と腎機能低下速度の関係(文献 11 より引用)

いても、死亡のリスク、心血管死亡のリスク、末期腎不全のリスク、急性腎障害のリスクが有意に上昇することが示され、議論後の投票においても、年齢によって CKD の管理について差をつけるべきではないとする人が多かった⁹⁾。

高齢者においても尿アルブミンの増加は末期腎不全のリスクを上昇させる

150 万人のデータベースは The Chronic Kidney Disease Consortium を形成して解析することになった。この CKD Consortium により報告された尿アルブミン量と末期腎不全のリスクに関するデータを表 3 に示す。65 歳以上の高齢者と 65 歳未満の成人において尿アルブミン量の増加は末期腎不全のリスクであることが示された。しかしハザード比は、65 歳以上で 65 歳未満と比較して小さかった。

高齢者の CKD 診療の課題

わが国の CKD 診療において、専門医への紹介基準は、①GFR 50 mL/min/1.73 m²未満、②尿蛋白 2+以上、③血尿と尿蛋白ともに陽性の場合、としている。日本腎臓学会では、70 歳以上の高齢者の腎臓専門医への紹介基準を GFR 40 mL/min/1.73 m²未満とした。この根拠は図 9 に示すように、70 歳以上の高齢者において、腎機能低下速度が上昇するのは GFR 40 mL/min/1.73 m²未満になった時点であることによる。本稿で紹介したように、GFR の低下は統計学的には全死亡や心血管死亡の有意なリスクとなることは明ら

かであるが、CKD ステージ 3a あるいは GFR 50~59 mL/min/1.73 m²では腎機能正常者と大きな差はない。しかし、蛋白尿を合併した場合には、全死亡、心血管死亡のリスクが上昇し、かつ、末期腎不全へ進行するリスクも高くなるので、注意を要する。

70 歳以上の高齢者の腎臓専門医への紹介基準は、尿蛋白がない場合は GFR 40 mL/min/1.73 m²で問題はないと思われるが、尿蛋白が認められる症例に関しては、適切な治療介入と腎臓専門医への紹介は必要であることを強調しておきたい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 厚生労働省平成 22 年人口動態統計の概況. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei10/> (Accessed, December 20, 2011)
2. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. BMC Public Health 2008; 8: 117.
3. Raymond NT, Zehnder D, Smith SCH, Stinson JA, Lehnert H, Higgin RM. Elevated relative mortality risk with mild-to-moderate chronic kidney disease decreases with age. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 3214-3220.
4. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kuseck JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007; 298: 2038-2047.
5. Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. Clin Exp Nephrol 2009; 13: 621-630.
6. Iseki K, Iseki C, Ikeyama Y, Fukiyama K. Risk of developing

- end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int* 1996 ; 49 : 800-805.
7. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, Landefeld CS, Sen S, Mehta K, Steinman MA, Borzecki A, Walter LC. Mortality risk stratification in chronic kidney disease : one size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 846-853.
 8. Glasscock RJ, Winearls C. Screening for CKD with eGFR : doubts and dangers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1563-1568.
 9. Levey AS, De Jong PE, Coresh J, et al. Definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease ; a controversies conference report. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 17-28.
 10. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with kidney outcomes : a collaborative meta-analysis of general population and high risk cohorts. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 93-104. supplemented data
 11. Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population : a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 433-441.