

特集：腎障害における老化のかかわり

## 機能変化からみた腎臓の老化

Age-associated change of kidney function

堀尾 勝

Masaru HORIO

### はじめに

腎機能の低下は加齢に伴う生理的なもの(老化)と腎疾患、糖尿病、高血圧、心血管病変などの合併症による病的なものに区別される。加齢に伴い腎機能低下や尿濃縮力低下が起こることはよく知られているが、高血圧などの合併症の頻度も加齢に伴い増加するので、一般住民の高齢者における腎機能低下は両者の影響が含まれている。このため、加齢に伴う生理的な変化は健康人を中心に検討されてきた。横断的研究、縦断的研究により40歳代までは腎機能低下は緩やかで、それ以後、加齢とともに腎機能低下が起こることが報告されている。加齢に伴い機能ネフロン数は減少するが、40~50歳までは残存糸球体が機能的にGFR低下を補い、それ以後に腎機能低下が明らかになるものと推測される。本稿では腎機能変化を中心に加齢の影響を述べる。

### 加齢による腎機能変化(横断的研究)

Daviesらは、腎疾患、脳血管障害、冠動脈疾患、高血圧を除外した入院患者などを対象に、24~89歳までの70例の男性の糸球体濾過量(GFR)、腎血漿流量(RPF)を測定し、加齢による腎機能への影響を報告している<sup>1)</sup>。GFRはイヌリンクリアランス(Cin)、RPFはDiodrastクリアランスによる。GFRは20歳代では $122.8 \pm 16.4$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>であるが、40歳を超えると加齢とともに低下し、80歳代では $65.3 \pm 20.4$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>と20歳代の約半分である(図1)。平均的なGFR低下速度は年に1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>である。RPFもGFRと同様に、20歳代で $613.5 \pm 74.6$  mL/min/

1.73 m<sup>2</sup>から40歳を超えると加齢とともに低下し、80歳代で $288.8 \pm 88.6$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>である。filtration fractionは20%前後であるが、加齢とともに増加が認められる。

Baltimore longitudinal study of aging<sup>2~4)</sup>では健康者548例の24hクレアチンクリアランス(Ccr)を検討している。Ccrの平均値は17~24歳では140.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>であるが、加齢とともに低下し75~84歳では96.9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>である<sup>2)</sup>。クレアチニンは尿細管分泌によっても排泄されるためCcrはCinと比較し高値となるが、この研究ではCcr/Cin比は平均1.29であり、この比を用いてGFRに換算すると、GFRは20歳では109 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、80歳では75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>となる。高齢者の腎機能はDaviesらの報告より高めで、腎機能低下速度は年0.57 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>である。Daviesらが入院症例を対象としているのに対し、健康者を対象としていることが要因の一つと思われる。

近年Poggioらは、1974年から2005年までの腎移植ドナー候補者1,057例のGFR(イオサラメイト腎クリアランス)と年齢の関係を報告した(図2)<sup>5)</sup>。腎機能低下速度は45歳までは年-0.373 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、45歳以上は-0.753 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>と45歳以上でGFR低下速度は速い。GFRは20歳男性では113 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、80歳男性では77 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>と計算され、Baltimore longitudinal study of agingの結果とほぼ一致している。日本の腎移植ドナー候補者の実測GFR(イヌリンクリアランス)は $93.6 \pm 19.2$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>である(図3)<sup>6)</sup>。若年者(20~39歳)のGFR平均は107 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>で欧米の報告と大きな相違はない。日本の腎移植ドナー候補者には高齢者が多く含まれているが、70歳以上の高齢者でも腎機能が保たれている例も多い。図3aの回帰直線の傾きによる腎機能低下速度は年-0.375 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>である。高齢者で腎機能低

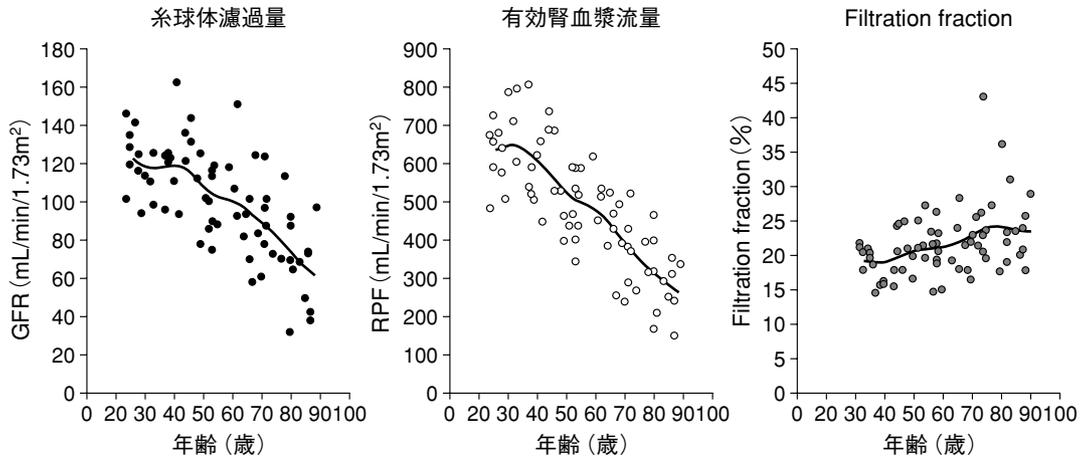


図 1 年齢と糸球体濾過量(GFR), 有効腎血漿流量(RPF), Filtration fraction の関係  
文献 1 のデータより作図。実線は各年齢層の平均的な値を示す。

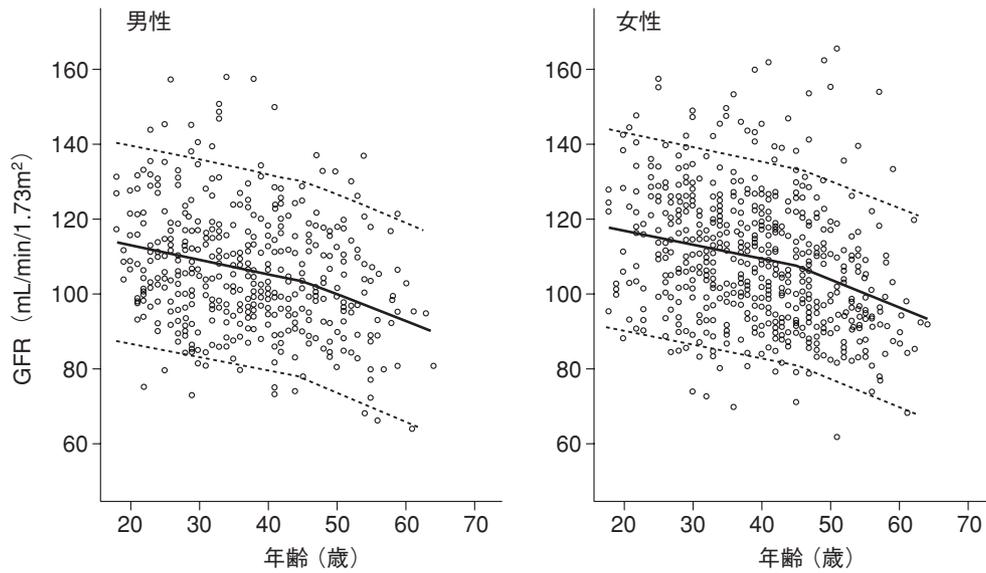


図 2 腎移植ドナー候補者の年齢と糸球体濾過量(GFR)の関係  
実線は中央値, 破線は 5.95 パーセンタイルを示す。(文献 5 より引用)

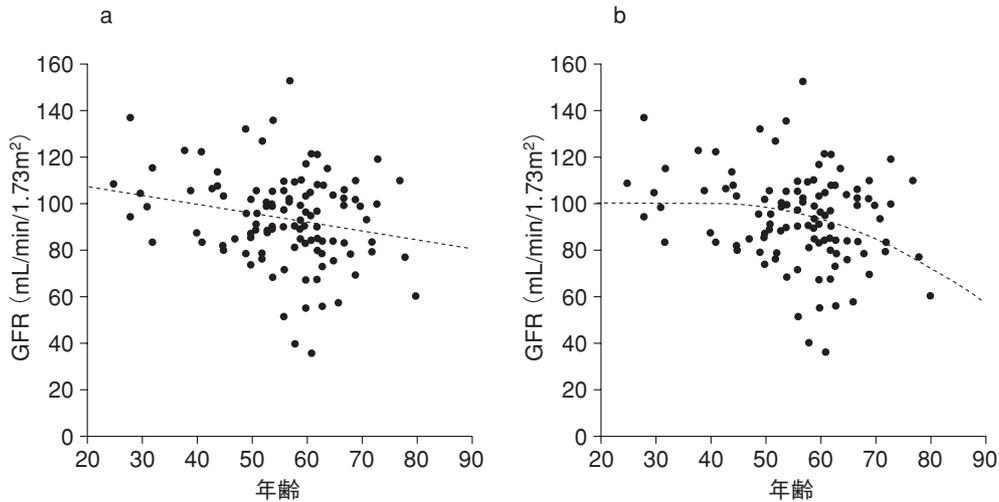


図 3 日本人の腎移植ドナー候補者の年齢と糸球体濾過量(GFR)の関係  
a: 破線は回帰直線を示す。 b: 破線は 40 歳以後, 加齢に伴い腎機能低下速度が増加するモデルを示す。  
(文献 6 より引用)

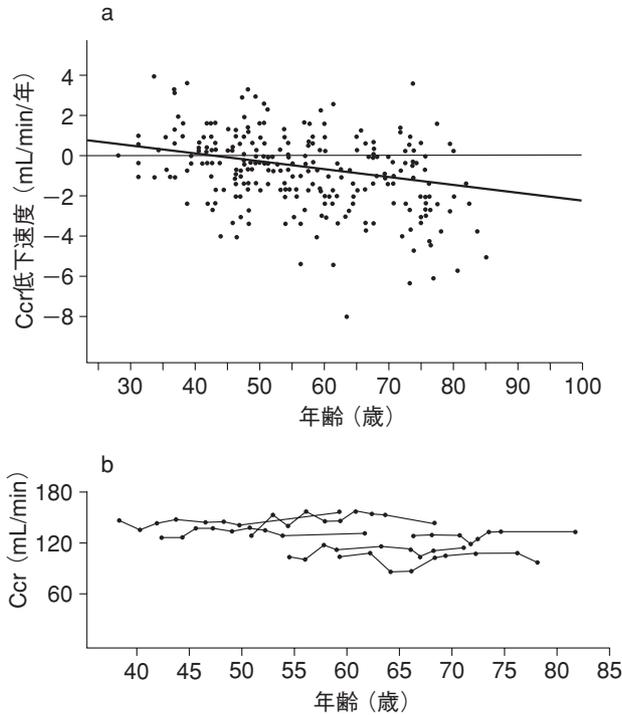


図 4 縦断的研究による健常者の腎機能低下速度と年齢の関係

- a : 健常者の腎機能低下速度と年齢の関係  
太実線は回帰直線
- b : 長期に腎機能低下を認めない例の Ccr の推移  
(文献 4 より引用)

低下速度が増加するかどうかは明らかではないが、図 3b に高齢者で腎機能低下速度が増加するモデル(後述)を示す。少なくとも腎移植ドナー候補者では 70 歳の高齢者でも  $100 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$  以上の GFR は珍しくなく、腎機能、腎機能低下速度は個人差が大きいと考えられる。

### 加齢に伴う腎機能変化(縦断的研究)

横断的研究では年齢と腎機能の関係は得られるが、実際の加齢による腎機能低下を示しているわけではない。高齢者はその年齢まで生存した選択されたグループであるとともに、若年時からの社会的環境も現在の若年者とは異なっている。このため、同じ症例の腎機能変化を観察する縦断的研究は重要である。

Baltimore longitudinal study of aging は Ccr を 4 回以上経時的に測定し、腎機能の低下速度を縦断的に評価している。健常者 254 例の Ccr 低下速度は全年齢層平均で  $-0.75 \text{ mL/min}/\text{年}$  (GFR 換算で  $-0.58 \text{ mL/min}/\text{年}$ ) であるが、低下速度は高齢者で高めである(図 4a)<sup>4)</sup>。腎機能の低下速度は

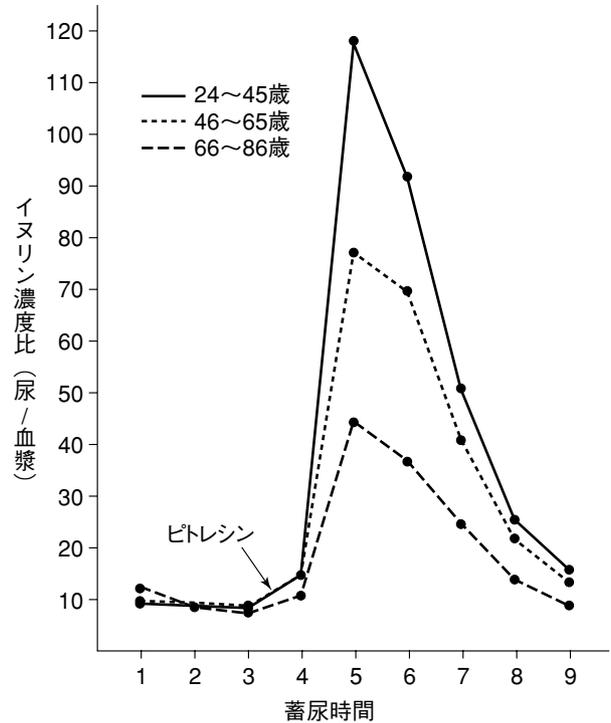


図 5 バソプレシン(ピトレシン®)静注後の尿濃縮の反応性

尿濃縮はイヌリン濃度の尿/血漿比で評価している。

(文献 7 より引用)

個人差が大きく、1/3 の症例では低下はなく、一部の症例は Ccr の増加が認められる。Ccr の測定回数や調査期間など、測定法上の問題も考えられるが、図 4b に示すように、40 歳以上で 20 年近く実測 Ccr が低下しない例も存在しており、加齢に伴う腎機能の低下は画一的に起こるわけではない。図 4a の回帰直線の値を用いると 40 歳では腎機能低下はほとんどなく、その後 Ccr 低下速度は加齢とともに増加し、80 歳では Ccr 低下は  $1.8 \text{ mL/min}/\text{年}$  である。高齢者ほど血圧が高いことから、高血圧の関与が疑われたが、平均血圧  $107 \text{ mmHg}$  以下の対象のみの解析でも、年齢と腎機能低下速度の関係は同様である。Ccr を GFR に換算し、20~40 歳時に  $\text{GFR} = 100 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$  と仮定すると、図 3b の破線の経過が予測される。このモデルでは腎機能は 40 歳以後、直線的にはなく加速度的に低下することになる。

### 尿の濃縮・希釈

体液量の調節は腎の重要な機能の一つである。水バランスは抗利尿ホルモンによる調節を受け、脱水時には濃縮尿が、反対に飲水負荷時には希釈尿による尿量増加が 60~

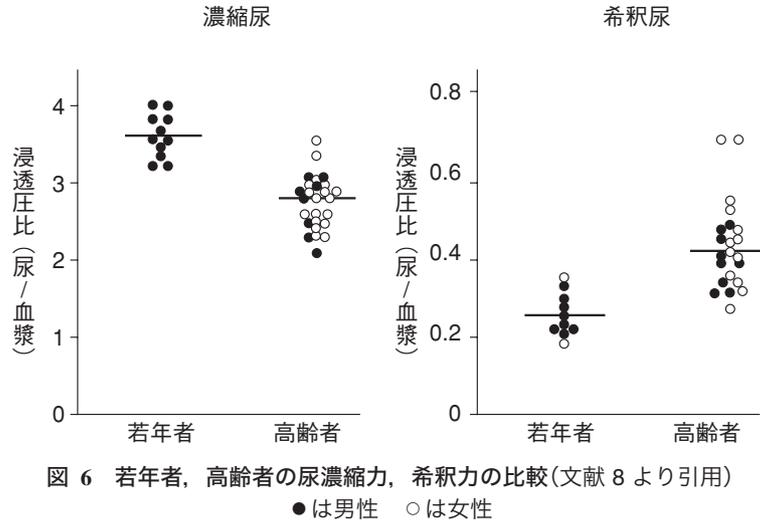


図 6 若年者、高齢者の尿濃縮力、希釈力の比較(文献 8 より引用)  
●は男性 ○は女性

90 分以内に起こる。しかし、高齢者では濃縮力、希釈力、抗利尿ホルモンに対する反応性の低下がみられる。バズプレシン(ピトレシン®)を静注すると反応性に尿濃縮が起こるが、尿濃縮の程度は加齢に伴い減弱する(図 5)<sup>7)</sup>。Dontas らは健常高齢者と若年者を overnight で絶食・絶飲とし、翌朝の濃縮尿の浸透圧を測定し、その後 5~10 mL/kg の飲水と 2~2.5 L の輸液を行い、濃縮尿から希釈尿への尿浸透圧調節範囲を検討した<sup>8)</sup>。濃縮尿浸透圧の平均値は若年者の 1,089 mOsm に対し、高齢者は 833 mOsm と低く、希釈尿の尿浸透圧は若年者の 73 mOsm に対し、高齢者は 119 mOsm と希釈力の低下が認められた。尿浸透圧/血漿浸透圧比は若年者が 0.25~3.67 の調節幅を持つのに対し、高齢者は 0.42~2.79 と調節範囲は狭い(図 6)。Rowe らも尿濃縮について同様の検討をし、平均尿浸透圧は若年者の 1,109 mOsm に対し、高齢者は 882 mOsm と低く、結果は Dontas らの報告と一致している<sup>9)</sup>。若年者では飲水負荷後 2 時間以内に負荷量のほぼ 100 %が排泄されるのに対し、高齢者では 41 %と水の排泄の遅延もみられる<sup>10)</sup>。高齢者では時間尿量の低下だけでなく尿量増加のピークも若年者より遅い。

### 尿中酸排泄能

Agarwal らは、34 歳以下の健常若年者 5 例(Ccr: 92±7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)と 63 歳以上の健常高齢者 6 例(Ccr: 76±14 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)に塩化アンモニウムを 2 mmol/kg で経口負荷し、その後 1 時間ごとに尿 pH、滴定酸排泄、アンモニア排泄を測定し、尿中酸排泄能を比較した<sup>11)</sup>。塩化アンモニウム負荷後、平均尿 pH はそれぞれ 4.5、4.93 ま

で低下し、どちらも尿酸性化に問題はないが、高齢者の尿 pH は若年者より有意に高く、最大尿酸性化能の低下を示唆している。若年者では 6 時間以内に負荷した酸の 16 %が排泄されるのに対し、高齢者では 9 %と酸排泄能の低下がある。酸負荷後、尿中アンモニア排泄量は増加するが、高齢者で増加の程度は低く、尿中アンモニア排泄量が少ないことが高齢者の酸排泄能の低下の一因と考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

### 文 献

1. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Inv* 1950 ; 29 : 496-507.
2. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men : A cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontology* 1976 ; 31 : 155-163.
3. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984 ; 26 : 861-868.
4. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985 ; 33 : 278-285.
5. Poggio ED, Eule AD, Tanchanco R, Arrigain S, Butler RS, Srinvas T, Stephany BR, Meyer KH, Nurko S, Fatica RA, Shoskes DA, Krishnamurthi V, Goldfarb DA, Gill I, Schreiber Jr J. Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 1079-1087.
6. Horio M, Yasuda Y, Kaimori J, Ichimaru N, Isaka Y, Takahara S, Nishi S, Uchida K, Takeda A, Hattori R, Kitada H, Tsuruya K, Imai E, Takahashi K, Watanabe T, Matsuo S. Performance

- of the Japanese GFR equation in potential kidney donors. *Clin Exp Nephrol* 2012 (in press).
7. Shock NW. Some physiological aspects of aging in man. *Bull N Y Acad Med* 1956 ; 32 : 268-283.
  8. Dontas AS, Marketos SG, Papanayiotou P. Mechanism of renal tubular defects in old age. *Postgraduate Medical Journal* 1972 ; 48 : 295-303.
  9. Rowe JW, Shock NW, DeFrongo R. The influence of age on the renal response to water deprivation in man. *Nephron* 1976 ; 17 : 270-278.
  10. Crowe MJ, Forsling ML, Rolls BJ, Phillips PA, Ledingham JGG, Smith RF. Altered water excretion in healthy elderly men. *Age Ageing* 1987 ; 16 : 285-293.
  11. Agarwal BN, Cabebe FG. Renal acidification in elderly subjects. *Nephron* 1980 ; 26 : 291-295.