

IDEXX FGF-23: 猫の慢性腎臓病の管理をサポートする新たな検査項目

はじめに

慢性腎臓病(CKD)の罹患率は加齢に伴い上昇し、9歳未満の猫では0.1%だが、10歳以上では30-40%、15歳以上では80%と高い割合が報告されている¹⁻³。CKDは高齢猫にとって、高い罹患率と死亡率である⁴。腎臓はリンの恒常性を維持する上で重要な臓器であるため、CKDの進行に伴い糸球体濾過量(GFR)が低下すると、血清リン濃度が上昇し、リンとカルシウムのバランスが不均衡となる⁵。これを慢性腎臓病に伴う代謝性骨疾患(骨ミネラル代謝異常; CKD-MBD)と呼び、線維芽細胞増殖因子23(FGF-23)、パラソルモン(PTH)、1,25-ジヒドロキシD₃(1,25ビタミンD₃、カルシトリオール)、カルシウム、リンなどの多数の因子が複雑に絡み合う症候群である(図1)⁶。CKD-MBDでは、多くの患者で慢性的にFGF-23が上昇している。FGF-23は、血清リン濃度よりも早期にミネラル代謝異常やリン過剰負荷状態(CKD-MBD)を捉えることがヒトと動物で証明されており、猫においてもCKDを管理する上で有用なバイオマーカーであることが報告されている⁷⁻¹⁰。

IDEXX FGF-23は、IRIS* CKDステージ1または2の猫において、リンの摂取量を抑えるための食事療法によるリン制限やリン吸着剤の投与開始時期の判断に利用できる検査である。

現在、FGF-23の測定におけるゴールドスタンダードは存在しない。FGF-23の測定法の一つとして、サンドイッチ酵素免疫測定法(ELISA)にて、FGF-23のC末端フラグメントまたはintact FGF-23を検出する手法が報告されている。IDEXX FGF-23では、猫でより正確とされるintact FGF-23を検出する測定法を採用している¹¹。この測定法は複数の文献やIDEXXによって、猫での有用性が検証済みである^{7,9,16}。

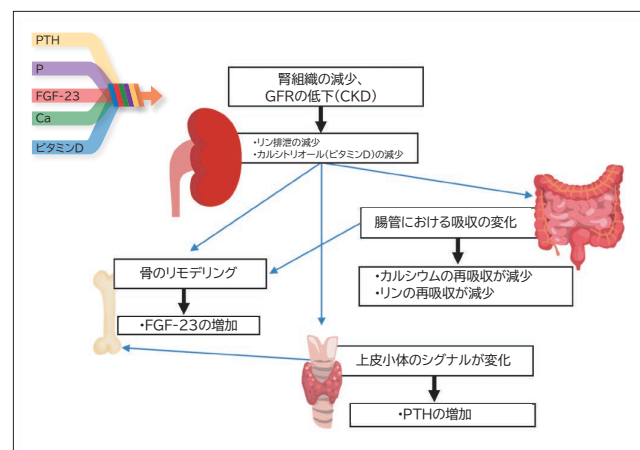


図1. CKDにおけるFGF-23の生理的な働き。
GFRの低下は、リン排泄の減少とカルシトリオール産生の減少を招き、骨のリモデリングと血中FGF-23の増加をもたらす。カルシウムとリンのバランスが崩れることで、腸代謝やミネラルの再吸収が変化し、代謝性骨疾患のリスクを高める。カルシウムの吸収が低下することで、PTHが二次的に増加するため、腎性の二次性上皮小体機能亢進症へと至る。

方法および結果

IDEXX FGF-23では、サンドイッチELISA法にてFGF-23を測定した。猫血清を用いて、精度(再現性)、正確度、干渉物質、検体安定性の評価を行い、本検査の有効性を確認した。

平均 FGF-23(pg/mL)	CV(%)	n	平均 FGF-23(pg/mL)	CV(%)	n
ロット A			ロット B		
58	45	72	45	65	60
218	10	72	221	16	72
539	8	72	514	8	72
688	7	72	687	11	72
1,345	8	72	1,399	12	72
1,056	10	72	1,048	15	72

表1: FGF-23の精度評価。

精度(再現性)

精度は、緩衝液に溶解させた組み換えヒトFGF-23溶液を猫血清に添加し、評価した。緩衝液で猫血清を5倍希釈し、ロットをAとBの2つに分けて2人の検査者によって、3日間に渡りFGF-23を測定した(表1)。その結果、本測定法は定量下限である300pg/mL以上の濃度において、良好な精度(CV<15%)が得られた。

正確度

正確度は、猫血清中に含まれることが予測されるFGF-23の生物学的濃度範囲を含むように検証した。FGF-23には、ゴールドスタンダードの測定法が存在しないため、正確度はFGF-23の実測値と期待値の比較評価した。はじめに、FGF-23が低値の猫血清に高値の猫血清を様々な比率で添加することで、FGF-23濃度の異なる供試血清を作製した。各供試血清は8回測定し、それぞれの補正平均実測値と期待値を線形回帰分析にて比較した。その結果、FGF-23の生物学的濃度範囲において、良好な希釈直線性が得られた(傾き=1.07, $r^2=0.99$)(図2)。

添加回収率を算出するために、各供試血清の平均実測値と期待値を比較した。添加回収率は、FGF-23の期待値が235pg/mL以上のすべての検体で許容範囲内(±20%)であった(定量限界300pg/mL)であった(表2)。

干渉物質

ヒト血清を用いて、干渉物質(溶血、乳び、黄疸)による影響について検証した。溶血は0-500mg/dL、乳びは0-3,000FTU、黄疸は0-50mg/dLの範囲で濃度を5段階に分けて評価した。その結果、検証範囲内の濃度における溶血、乳び、黄疸は、FGF-23濃度に臨床的な影響を与えなかった。

検体安定性

猫血清中におけるFGF-23の安定性について、冷蔵保存した検体を用いて検証した。6検体の猫血清をそれぞれ2つに分注し、一方は-80℃で冷凍し(0日目)、もう一方は4℃で14日間冷蔵した(14日目)。その後、同時にFGF-23を測定した(検体2および5は、定量限界以下を大きく下回る濃度であった)。4℃で14日間の保存条件では、FGF-23の濃度に大きな変化は見られなかった(表3)。

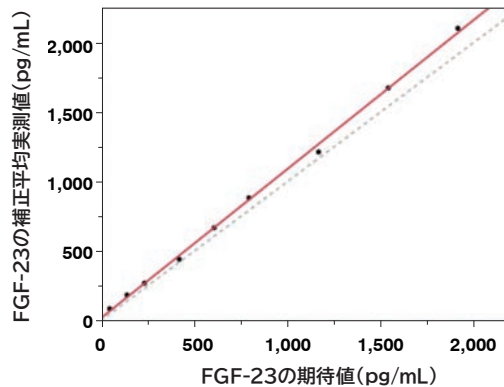


図2: FGF-23の線形回帰分析。
X軸はFGF-23の期待値、Y軸は8回繰り返し測定して得られた補正平均実測値を表す。

検体番号	添加比率	測定回数	実測値 (pg/mL)	期待値 (pg/mL)	添加回収率
1	0	8	87	48	182%
2	0.05	8	186	141	131%
3	0.1	8	271	235	116%
4	0.2	8	443	421	105%
5	0.3	8	668	608	110%
6	0.4	8	883	794	111%
7	0.6	8	1212	1167	104%
8	0.8	8	1671	1540	109%
9	1	8	2100	1913	110%

表2: FGF-23の添加回収率。

検体番号	FGF-23 (pg/mL)		変化率
	0日目	14日目	
1	128	131	100%
2	30	48	157%
3	86	90	104%
4	196	188	96%
5	45	76	169%
6	157	160	102%

表3: 未希釈の猫血清6検体を4℃で14日間保存した場合のFGF-23の変化率。

評価基準	評価分類		
	臨床的に健康(非CKD)	IRIS CKD ステージ1	IRIS CKD ステージ2
SDMA($\mu\text{g/dL}$)	≤ 14	15-17	18-25
クレアチニン(mg/dL)	≤ 2.3	< 1.6	1.6-2.8
尿比重	≥ 1.035	< 1.035	< 1.035
その他	身体検査に異常なし、1歳以上、6ヵ月以内にUTIや大きな疾患の病歴なし、臨床検査に異常なし(CBC、血液化学検査、尿検査、UPC)、市販フードを利用	身体検査に異常なし(または病歴不明)、1歳以上、大きな疾患なし、臨床検査(CBC、血液化学検査、尿検査)で明かな炎症なし	身体検査に異常なし(または病歴不明)、1歳以上、大きな疾患なし、臨床検査(CBC、血液化学検査、尿検査)で明かな炎症なし

表4: IRIS CKDガイドラインに基づく、FGF-23の評価に供試した臨床的に健康な猫とCKDの猫の組み入れおよび除外基準。

腎機能が正常な猫とIRIS CKDステージ1または2の猫におけるFGF-23

健康猫の血清は、協力病院を通じて集めた。CKD猫の血清は、一般の動物病院からIDEXXの検査センターに送られてきた検体を利用した(臨床情報については不明)。2人の獣医師が個別に血液学的検査および血液化学検査の結果を評価し、表4のように分類した。検査所見がCKDと一致した猫は、IRIS CKDガイドラインに従ってステージングを行った。ステージングは、SDMAとクレアチニンを最低14日間の間隔を空けて連続して測定した結果、または最低14日間の間隔でクレアチニンの上昇傾向($> 0.3 \text{ mg/dL}$)やSDMAの上昇傾向($> 5 \mu\text{g/dL}$)を元に決定した。甲状腺機能亢進症、貧血、炎症を示唆する白血球像を示す猫は、本研究から除外した。これまでの研究から、これらの疾患がFGF-23に影響を与える可能性が示唆されている^{12,13}。

CKDの猫は、健康猫よりもFGF-23が高い傾向にあった。同様に、IRIS CKDステージ1よりもステージ2の猫の方が、FGF-23は高い傾向を示した(図3)¹⁴。また、健康猫の多くで、FGF-23は定量限界以下であった。IRIS CKDステージ1またはステージ2に一致する検査所見を持つ猫では、FGF-23が300pg/mLを超える割合が高かった。健康猫とCKDの猫におけるFGF-23の分布にはかなりの重複があり、このことは代謝性骨疾患に対する現状の理解と一致するものである。すなわち、代謝性骨疾患は、CKDの猫における腎機能マーカーの重症度と相関せず、発症も様々である。

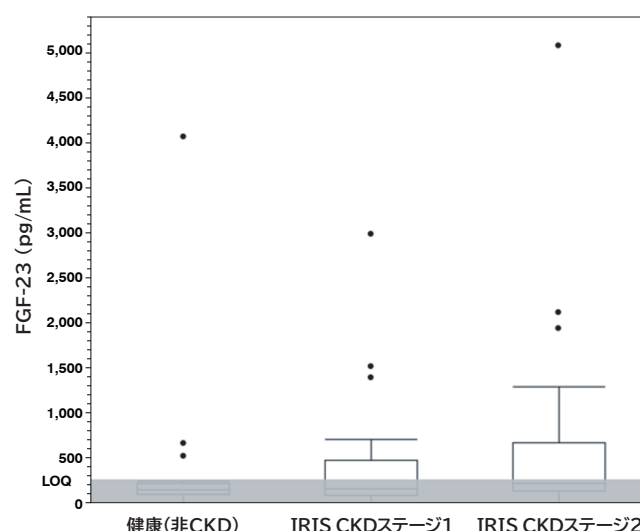


図3: 健康猫(非CKD)、IRIS CKDステージ1およびステージ2の猫におけるFGF-23の濃度分布。
ステージの上昇に伴いFGF-23は高値となるが、群間で重複がみられた。

結果解釈

< 300pg/mL	正常	FGF-23は、健康猫の基準範囲内です。IRIS CKDステージ1または2の猫では、3-6ヵ月後にその他の腎臓バイオマーカーとともにIDEXX FGF-23を再検査し、病態の進行やリン代謝異常の発現がないかを確認することをお勧めします。
300-399pg/mL	グレーゾーン	FGF-23は、健康猫や多くのIRIS CKDステージ1または2の猫よりも高値です。CKDの診断が確定している猫では、3-6ヵ月後にその他の腎臓バイオマーカーとともにIDEXX FGF-23を再検査し、リン代謝異常の発現がないかを確認することをお勧めします。症状やその他の腎臓の検査から、リン代謝異常が示唆される場合は、食事療法などの治療を開始することをお勧めします。
≥ 400pg/mL	高値	FGF-23は明らかな高値であり、リン代謝異常が示唆されます。現在行っているCKDの治療に加えて、リンを減らすための治療を開始することをお勧めします。

IDEXX FGF-23の結果解釈は3つの区分からなる。検査結果が、300pg/mL未満の場合は定量値に代わり<300pg/mLと報告され、300-4,000pg/mLの場合は定量値が報告される。

FGF-23の臨床応用

IDEXX FGF-23は、CKDの管理を目的とした新しい検査項目であり、IRIS CKDステージ1または2と診断された猫に使用することが推奨される。CKDの初期からMBDを発見するのに非常に有用であるが、CKDの診断には不向きである。これは、CKDの原疾患や外的要因(例:食事やその他の併発疾患など)が猫によって異なり、SDMAやクレアチニンなどの腎機能マーカーとFGF-23の間には直線関係がないと予測されるためである(図4)。CKDの初期から顕著なMBD-CKDを発症する場合もあれば、遅れて発症する場合もある。リン代謝には代償機構が存在するため、血清リン濃度が<4.6mg/dLであったとしても、正確にリン代謝異常を評価することはできない。一方、FGF-23は血清リン濃度が<4.6mg/dLであるCKDの初期から使用でき、食事療法や投薬によるリン制限療法の適応となる症例を見つけるのに役立つ。

従って、IDEXX FGF-23はCKDの診断後に腎臓の管理を目的として使用し、リン制限療法の効果判定やモニタリングをサポートする検査項目である。これまでの研究を元に判断すると、リン制限療法を開始することで、FGF-23は一定に保たれる、もしくは低下すると考えられる¹⁵⁻¹⁷。FGF-23のモニタリングは、IRIS CKDステージ1または2の猫に推奨される。初回の検査で FGF-23が正常またはグレーゾーンであった場合は、6ヵ月ごとに再検査を行う。リン制限療法を開始している場合は、開始後3ヵ月目に再検査を行い、その後は6ヵ月ごとにその他の腎臓バイオマーカーとともに再検査を行い、長期的なモニタリングを継続する。

まとめ

IDEXX FGF-23は、初期のCKDの猫に対して、食事療法を勧める根拠となる検査を提供するものである。現在のIRISガイドラインでは、IRIS CKDステージ2の猫に腎臓療法食を推奨しているが、IRIS CKDステージ2の幅は広く(クレアチニン1.6-2.8mg/dLとSDMA 18-25μg/dL)、早期の食事療法が功を奏すかもしれないIRIS CKDステージ1の猫については言及自体がない。CKD-MBDは、症状が現れる前から、腎臓を含めた全身状態に影響を及ぼすものである。IDEXX FGF-23は獣医師の臨床的洞察力をサポートするものであり、IDEXX FGF-23を身体検査や病歴、従来の腎機能マーカー(SDMAとクレアチニン)、尿検査と組み合わせることで、飼主主に食事療法やリン吸着剤などのリン制限療法を勧める根拠やきっかけとなる。加えて、CKDでは食事内容を早期に見直すことで、リンの蓄積を減らし、生存期間を延長することが明らかになっている¹⁸。

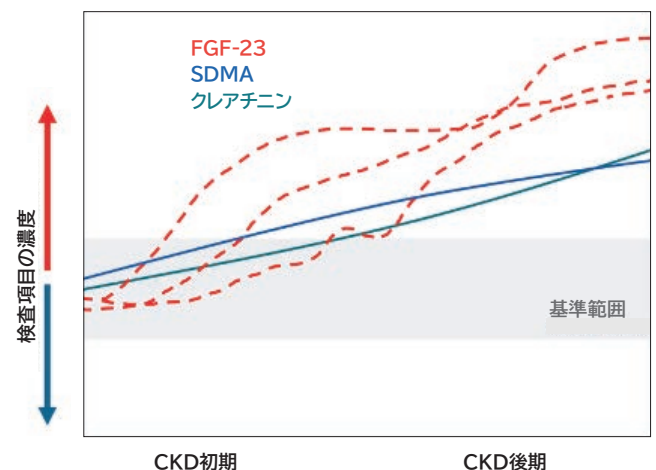


図4: 従来の腎機能マーカーとFGF-23の挙動を示す模式図。
代謝性骨疾患の発症には差があるため、初期のCKDでは腎機能マーカーと FGF-23の間に直線的な関係は認められない。



引用文献

1. Conroy M, Brodbelt DC, O'Neill D, Chang YM, Elliott J. Chronic kidney disease in cats attending primary care practice in the UK: a VetCompass study. *Vet Rec.* 2019;184(17):526. doi:10.1136/vr.105100
2. Marino CL, Lascelles BD, Vaden SL, Gruen ME, Marks SL. Prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies. *J Feline Med Surg.* 2014;16(6):465–472. doi:10.1177/1098612X13511446
3. Sparkes AH, Caney S, Chalhoub S, et al. ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. *J Feline Med Surg.* 2016;18(3):219–239. doi:10.1177/1098612X16631234
4. White JD, Malik R, Norris JM. Feline chronic kidney disease: can we move from treatment to prevention? *Vet J.* 2011;190 (3):317–322. doi:10.1016/j.tvjl.2010.12.011
5. Slatopolsky E. The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. *Kidney Int Suppl.* 2011;79(121):S3–S8. doi:10.1038/ki.2011.23
6. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69(11):1945–1953. doi:10.1038/sj.ki.5000414
7. Finch NC, Geddes RF, Syme HM, Elliott J. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) concentrations in cats with early nonazotemic chronic kidney disease (CKD) and in healthy geriatric cats. *J Vet Intern Med.* 2013;27(2):227–233. doi:10.1111/jvim.12036
8. Geddes RF, Elliott J, Syme HM. Relationship between plasma fibroblast growth factor-23 concentration and survival time in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2015;29(6):1494–1501. doi:10.1111/jvim.13625
9. Geddes RF, Finch NC, Elliott J, Syme HM. Fibroblast growth factor 23 in feline chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2013;27(2):234–241. doi:10.1111/jvim.12044
10. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2009;76(114):S34–S42. doi:10.1038/ki.2009.405
11. Heijboer AC, Levitus M, Vervloet MG, et al. Determination of fibroblast growth factor 23. *Ann Clin Biochem.* 2009;46(Pt 4):338–340. doi:10.1258/acb.2009.009066
12. Williams TL, Elliott J, Berry J, Syme HM. Investigation of the pathophysiological mechanism for altered calcium homeostasis in hyperthyroid cats. *J Small Anim Pract.* 2013;54(7):367–373. doi:10.1111/jsap.12102
13. Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16 (1):7–19. doi:10.1038/s41581-019-0189-5
14. Data on file at IDEXX Laboratories, Inc. Westbrook, Maine USA.
15. Lin J, Lin L, Chen S, Yu L, Chen S, Xia Z. Serum fibroblast growth factor 23 (FGF-23): associations with hyperphosphatemia and clinical staging of feline chronic kidney disease. *J Vet Diagn Invest.* 2021;33(2):288–293. doi:10.1177/1040638720985563
16. Geddes RF, Elliott J, Syme HM. The effect of feeding a renal diet on plasma fibroblast growth factor 23 concentrations in cats with stable azotemic chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2013;27(6):1354–1361. doi:10.1111/jvim.12187
17. Schauf S, Coltherd JC, Atwal J, et al. Clinical progression of cats with early-stage chronic kidney disease fed diets with varying protein and phosphorus contents and calcium to phosphorus ratios. *J Vet Intern Med.* 2021;35(6):2797–2811. doi:10.1111/jvim.16263
18. Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, Barber PJ. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract.* 2000;41(6):235–242. doi:10.1111/j.1748-5827.2000.tb03932.x

* IRIS: 国際獣医腎臓病研究グループ (International Renal Interest Society)

© 2022 IDEXX Laboratories, Inc. • All rights reserved • 09-2690256-00

All ®/ TM marks are owned by IDEXX Laboratories, Inc. or its affiliates in the United States and/or other countries.

The IDEXX Privacy Policy is available at [idexx.com](https://www.idexx.com).