Diagnostic update

IDEXX FGF-23

FGF-23は腎臓の管理をサポートする検査項目です。初期のCKD（IRIS*CKDステージ1または2）の猫に対して、根拠をもってリン制限療法を勧めるのに役立ちます。

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%ですが、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ます[1-3]。このため、CKDは高齢猫にとって、高い罹患率と死亡率をもちます[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ります[5]。これをCKDに伴う代謝性骨疾患（骨ミネラル代謝異常または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D_3（1,25ビタミンD_3、カルシトリオール）、カルシウムなどの多数の因子が複雑に絡み合う症候群です（図1）[6]。CKD-MBDでは、多くの患者で慢性的にFGF-23が上昇しています。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ます[7-10]。

FGF-23はCKDの重症度に伴って増加することが、ヒトや猫で知られていますが[9-11]、腎機能マーカー（SDMA、クレアチニン、BUN）よりも常に先行して増加するわけではありません。

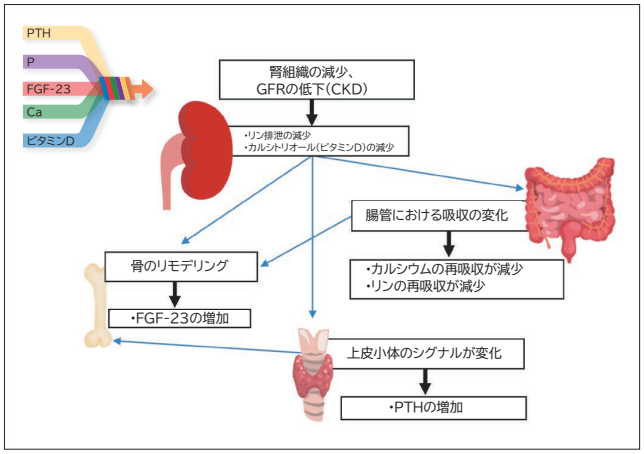

図1. CKDにおけるFGF-23の生理的な働き.
GFRの低下は、リン排泄やα-Klothoの発現、カルシトリオール産生の減少を招き、骨のリモデリングと血中FGF-23の増加をもたらします。カルシウムとリンのバランスが崩れることで、腸代謝やミネラルの再吸収が変化し、代謝性骨疾患のリスクを高めます。カルシウムの吸収が低下することで、PTHが二次的に増加するため、腎性の二次性上皮小体機能亢進症へと至ります。

FGF-23は、猫のCKDを診断するための検査ではなく、治療の必要性を評価するためのものであり、予後指標としても期待される検査項目です[10,12,13]。初期のCKDの猫では、FGF-23の変動が見られます。これは、CKDの原疾患やリン代謝を始めとするMBDの複雑さなど、様々な要因の影響を受けるためと考えられます。CKDの初期から食事療法を開始することで、QOLが改善したり、生存期間が延長したりすることが知られています[3,4,14]。CKDと診断された猫に対する食事療法の開始時期や食事内容には議論の余地があるため、腎臓療法食の利点と欠点については、更なる研究が必要です[8,21,29]。FGF-23は、CKDの初期にCKD-MBDやリン代謝異常の可能性を示唆するものであり[15]、CKDの診断後にFGF-23が上昇している場合は、食事によるリン制限療法を開始する根拠となります。ヒトのCKD患者では、FGF-23が予後と相関することが指摘されており、CKDの猫においてもFGF-23の増加は予後不良を示唆することが報告されています[8,16]。犬も同様である可能性が高いですが、確認には更なる研究が必要です[17-19]。

FGF-23の働き

FGF-23はフォスファトニン（リン排泄性調節ホルモン）の一種であり、リンの制御にとって最も重要な因子であると考えられています。FGF-23は主に骨細胞や骨芽細胞から産生され、腎臓でのα-Klothoの発現量と関連し、血清リン濃度が増加するよりも前から、GFRの低下に伴って増加します[23]。しかし、SDMAやクレアチニンなどの間接的なGFRマーカーとの関係は、明らかになっていません。CKD-MBDはCKDの原疾患や併発疾患、現在行っている治療との関係が強いため、発症のタイミングは個体ごとに異なります（図2）。GFRの低下によりリンが上昇すると、リンのバランスを維持するためにFGF-23が増加します。FGF-23は腎臓において、α-Klotho/FGF-23受容体を介し、リンとカルシトリオールを減少させます。この作用は主に3つの機序からなり、1つ目はナトリウム-リン共輸送体の発現抑制によるリン排泄の促進、2つ目は1α-ヒドロキシラーゼの発現抑制、3つ目は24-ヒドロキシラーゼの発現促進を介した1,25(OH)2Dの産生抑制です[24-26]。ヒトの初期のCKDでは、FGF-23はPTHの産生・分泌を抑制しますが（図2）、後期になるとカルシトリオールの減少やその他の未解明の機序によって腎性の二次性上皮小体機能亢進症となり、PTHの増加を引き起こします[27,28]。同じような傾向は、猫でも確認されています[7,9]。

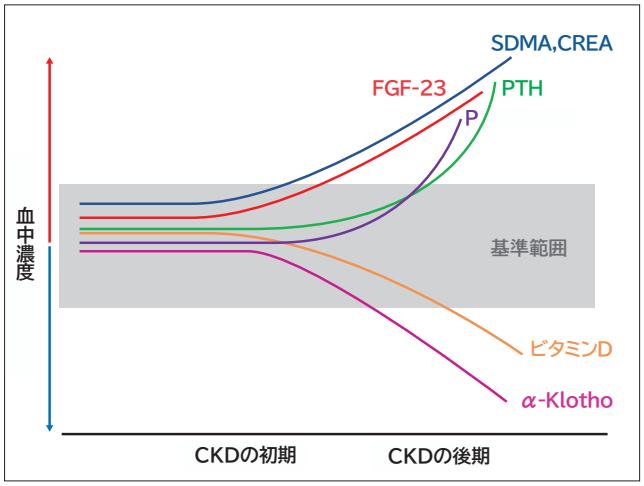

図2. 猫のCKDにおける、FGF-23と他のバイオマーカー/ホルモンとの関係性.

臨床応用

FGF-23は IRIS CKDステージ1または2と確定診断されている、もしくは強く疑われる猫で測定してください(図2)[20]。FGF-23は、IRIS CKDステージ1や2の猫におけるリン制限療法の必要性を判断するのに非常に有用です[15]。一方、CKDの後期では、併発疾患により禁忌とされない限り、一貫して食事療法が推奨されるため、FGF-23による腎臓の管理は有用ではないかもしれません。また、このような病期では、FGF-23は著しく上昇している可能性が高いと考えられます[9]。

初期のCKDの猫では、FGF-23は血清リン濃度よりも早期にリン代謝異常(CKD-MBD)を発見できる可能性の高い、腎臓管理マーカーです。FGF-23を測定することで、食事療法をいつから始めるべきか？ 生涯にわたって行う必要があるか？ などの疑問に対し、根拠に基づいた解答が得られます。食事療法は、IRIS CKDステージ2の猫によく提案されますが、その必要性は症例や飼い主の経済的負担を考慮する必要があります。 FGF-23は、腎臓療法食による食事療法を開始し、継続することの獣医学的必要性や価値の指標となる検査であり、食事療法の判断をサポートするものです。飼い主が猫の病気を客観的に認識し、猫の寿命を延ばす治療に取り組む決断を後押ししてくれます。初期のCKDの猫における治療のタイミングや内容は複雑ですが、猫がMBDであることを認識することで、食事療法による早期治療について、理解しやすくなります[21]。実際に、MBDは血管の石灰化や二次性上皮小体機能亢進症、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系(RAAS)の異常などによる腎障害の悪化を招くことが知られています。そのため、CKDの初期におけるFGF-23とは、食事療法や治療法の変更が必要である根拠を、飼い主に具体的に示してくれる検査となります。

FGF-23とIDEXX SDMA

IRIS CKDガイドラインのステージ分類には、IDEXX SDMAが含まれており、SDMAが15–18μg/dLの場合をステージ1、19–25μg/dLの場合をステージ2と定義しています。SDMAの持続的な高値やその他の検査所見(クレアチニン、尿比重)からCKDが疑われる猫でFGF-23が増加していた場合、CKD-MBDの存在が示唆されます[22]。SDMAは、従来の腎機能マーカーよりも早期にCKDを発見できる可能性があります。一方で、FGF-23は早期発見後の腎臓管理マーカーとして、根拠に基づく判断や治療方針の決定をサポートします。初期のCKDの猫では、CKD-MBDにまで至っておらず、FGF-23も正常またはグレーゾーンである可能性があります。このような場合に、リン代謝異常(CKD MBD)がいつ現れ、リン制限療法が必要となるかを把握するために、FGF-23やIDEXX SDMAを含む血液化学検査、尿検査を3–6ヵ月ごとに繰り返しモニタリングしていくことが必要です。

測定時期と注意事項

IDEXXでは、競合ELISA法によるFGF-23検査を提供しています。FGF-23は、IRIS CKDステージ1または2と確定診断した後、もしくは強く疑われる際に測定してください。コントロールされていない甲状腺機能亢進症や心疾患、中等度以上の全身性の炎症、腫瘍、骨融解病変、重度の貧血などは、FGF-23に影響を与える可能性があります[3,30-32]。このような併発疾患を抱える猫で、FGF-23を測定することはお勧めしません。また、血清リン濃度が既に4.6mg/dLを超えている場合も、FGF-23の測定はお勧めしません。

結果解釈

FGF-23 ＜300 pg/mL：基準範囲内(正常)

CKD-MBDは認められませんでした。従って、現時点でのリン制限療法は必要ない可能性が高いです。もし、腎臓バイオマーカーの著しい高値の持続、蛋白尿、酸-塩基平衡の異常などの異常所見がある場合は、それらに対する処置を継続して行ってください。

FGF-23 300-399 pg/mL：わずかな高値(グレーゾーン)

FGF-23はやや増加していますが、リン制限療法の必要性を明確に示すレベルではありません。その他の検査や臨床像から判断できるCKDの治療を行ってください。CKD-MBDの進行や発症をモニタリングするために、3–6ヵ月後にIDEXX SDMAを含む血液化学検査や尿検査とともにFGF-23を再検査してください。

FGF-23 ≥ 400 pg/mL：明らかな高値(異常)

リン代謝異常を示すものであり、CKDに対するその他の治療とともに、リン制限療法を行うことが勧められます。

CKDの初期にあり、FGF-23が正常またはグレーゾーンの猫では、少なくとも半年から1年ごとの定期健診のタイミングには、FGF-23を合わせて検査することをお勧めします。 CKD-MBDは、SDMAやクレアチニンなどの腎機能マーカーと必ずしも直線関係になく、腎機能に変化がなくてもFGF-23が増加していることがあります。従って、リン代謝異常の発症をモニタリングし、それに応じた治療を行うことが重要です。

モニタリング

腎臓療法食の開始やリンの摂取量を抑えることで、FGF-23が減少することが先行研究によって示唆されています。
モニタリング時の血液化学検査や腎臓評価にFGF-23を含めることで、治療効果の判定に役立つ可能性があります[9]。

ご依頼方法

測定物質	検査項目名	検体
線維芽細胞増殖因子23 (FGF-23)	猫 FGF-23	血清 0.3 mL

注意事項

FGF-23は猫[†]の血清でのみ測定可能です。冷蔵もしくは冷凍で保存してください。

報告所要日数：5-8日

お問い合わせ先

アイデックス ラボラトリーズ株式会社　検査サービス
〒184-0002　東京都小金井市梶野町5-8-18
TEL: 0120-71-4921　FAX: 03-5301-6701

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. Liao YL, Chou CC, Lee YJ. The association of indoxyl sulfate with fibroblast growth factor-23 in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*. 2019;33(2):686–693. doi:10.1111/jvim.15457
12. 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
13. Nakata J, Nakahari A, Kato Y, et al. Molecular cloning and expression analysis of feline α1-microglobulin. *Vet Immunol Immunopathol*. 2011;139(1):79–82. doi:10.1016/j.vetimm.2010.08.002
14. 14. 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
15. 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
16. Chang YH, Wu CH, Chou NK, et al. High plasma C-terminal FGF-23 levels predict poor outcomes in patients with chronic kidney disease superimposed with acute kidney injury. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622320964161. doi:10.1177/2040622320964161
17. Harjes LM, Parker VJ, Dembek K, et al. Fibroblast growth factor-23 concentration in dogs with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*. 2017;31 (3):784–790. doi:10.1111/jvim.14707
18. Miyakawa H, Hsu HH, Ogawa M, Akabane R, Miyagawa Y, Takemura N. Association between serum fibroblast growth factor-23 concentration and development of hyperphosphatemia in normophosphatemic dogs with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*. 2021;35(5):2296–2305. doi:10.1111/jvim.16237
19. Rudinsky AJ, Harjes LM, Byron J, et al. Factors associated with survival in dogs with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*. 2018;32 (6):1977–1982. doi:10.1111/jvim.15322
20. International Renal Interest Society. Guidelines: IRIS staging of CKD. www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html. Accessed 29 August 2022.
21. Foster JD. Update on mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2016;46(6): 1131–1149. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.003
22. Sargent HJ, Jepson RE, Chang YM, Biourge VC, Bijsmans ES, Elliott J. Fibroblast growth factor 23 and symmetric dimethylarginine concentrations in geriatric cats. *J Vet Intern Med*. 2019;33(6):2657–2664. doi:10.1111/jvim.15590
23. Drüeke TB. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al, eds. Endotext [online textbook]. MDText.com, Inc. Updated 18 October 2021. Accessed 29 August 2022. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/ books/NBK278975

24. Gattineni J, Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF23): implications for disorders of phosphate metabolism. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(4):591–601. doi:10.1007/s00467-009-1273-z

25. Marks J, Debnam ES, Unwin RJ. Phosphate homeostasis and the renal-gastrointestinal axis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;299 (2):F285–F296. doi:10.1152/ajprenal.00508.2009

26. Ramon I, Kleynen P, Body JJ, Karmali R. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis. *Eur J Endocrinol*. 2010;162 (1):1–10. doi:10.1530/EJE-09-0597

27. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease [published correction appears in Kidney Int. 2012;82(4):498]. *Kidney Int*. 2011;79(12):1370–1378. doi:10.1038/ki.2011.47

28. Silver J, Naveh-Many T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(11): 641–649. doi:10.1038/nrneph.2013.147

29. Laflamme D, Backus R, Brown S, et al. A review of phosphorus homeostasis and the impact of different types and amounts of dietary phosphate on metabolism and renal health in cats. *J Vet Intern Med*. 2020;34(6):2187–2196. doi:10.1111/jvim.15961

30. Williams TL, Elliott J, Syme HM. Calcium and phosphate homeostasis in hyperthyroid cats: associations with development of azotaemia and survival time. *J Small Anim Pract*. 2012;53(10):561–571. doi:10.1111/j.1748-5827.2012.01253.x

31. 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

32. Song T, Fu Y, Wang Y, et al. FGF-23 correlates with endocrine and metabolism dysregulation, worse cardiac and renal function, inflammation level, stenosis degree, and independently predicts in-stent restenosis risk in coronary heart disease patients underwent drug-eluting-stent PCI. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):24. doi:10.1186/s12872-020-01839-w

∗ IRIS: 国際獣医腎臓病研究グループ（International Renal Interest Society）
† 猫とはイエネコを指します。野生の猫科動物におけるFGF-23の有用性は、検証されていません。

Published October 2022

© 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.