



FGF23 (線維芽細胞増殖因子 23)

宮川寛済 MIYAKAWA Hirosumi¹, 塩住智紗子 SHIOZUMI Chisako² 監修：宮川優一 MIYAGAWA Yuichi³

1)ピジョン動物愛護病院 東浦和院 2)富士フィルム VET システムズ株式会社 新規事業推進部
3)日本獣医生命科学大学 獣医内科学研究室第二

人医療において 2000 年に同定された FGF23 は、慢性腎臓病によって起こるミネラル代謝異常を早期に検出できるホルモンとしても注目され、最近では獣医療においても各社で測定が可能となりました。第3回は FGF23 について、数々の文献や専門家の知見を交えながら解説いただきます(編集部)。

慢性腎臓病と FGF23 測定

慢性腎臓病によるミネラル代謝異常と療法食の早期開始の是非

慢性腎臓病(CKD)症例で FGF23 を測定する意義を解説する前に、両者の関連を理解する上で欠かせない、CKD で生じるミネラル代謝異常と腎臓病療法食開始時期の是非について概説する。

●CKD で生じるミネラル代謝異常

CKD では、糸球体ろ過量(GFR)の低下や腎実質減少によりミネラル代謝異常(カルシウムとリンの代謝異常)が生じる。この代謝異常は、体内へのリン蓄積が刺激となって上皮小体から分泌される PTH により代償されることが古くから知られている(図1)¹。ミネラル代謝異常が持続し、リン排泄の代償機構が慢性的に繰り返され

るような状態になると、いずれは破綻して高リン血症、そして二次性上皮小体機能亢進症による高カルシウム血症が生じる(図1)¹。さらにミネラル代謝異常は犬・猫のCKDを進行させ、生存期間を短縮する要因となる。特に高リン血症や血中カルシウムとリン濃度の積の高値は、CKDの犬・猫の予後悪化因子であると報告されている¹。

●腎臓病療法食の役割と早期開始の是非

CKD で生じるリン負荷を軽減しミネラル代謝異常を治療する目的で、症例の状態に応じて腎臓病用療法食(リン制限食)が治療の1つとして用いられることがある。CKDの犬・猫におけるリン制限食の有益性は多数報告されており¹、特に高リン血症を伴うCKD症例をリン制限食の適応とすることに異論はないと思う。一方でリン制限食は、猫において特発性高カルシウム血症の

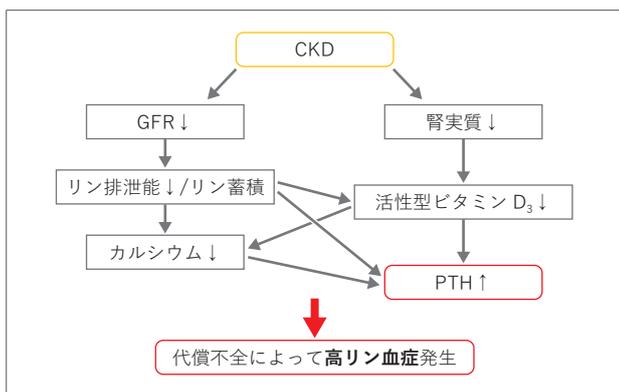


図1 古典的なCKDのミネラル代謝異常の病態

【GFR低下によるリン上昇とカルシウム低下】

- ①GFR低下により尿中へのリン排泄が低下し、血中リン濃度が上昇する。
- ②血中リン濃度の上昇は上皮小体を刺激し、PTH分泌を促進する。PTHは腎近位尿細管細胞のナトリウム-リン共輸送体の発現を低下させ、リン利尿を引き起こす。
- ③上昇した血中のリンは血中のカルシウムによってキレートされるため、リンが上昇するとカルシウム濃度が低下する。

【腎実質減少によるカルシウム低下】

腎実質減少は活性型ビタミンD₃の低下を招き、血中カルシウム濃度の低下に関与する。

参考文献1より引用・改変

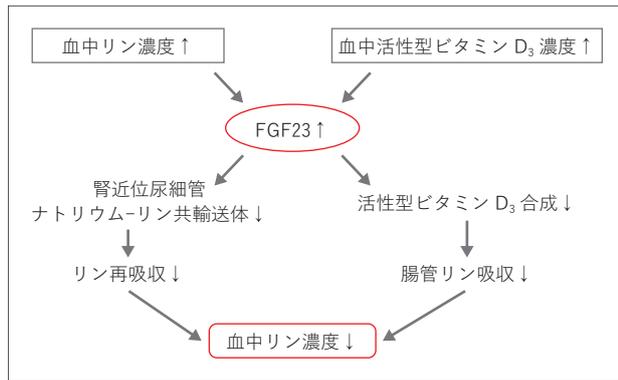


図2 FGF23の生理作用

FGF23の代表的な生理作用として、腎近位尿細管細胞に存在するナトリウム-リン共輸送体の発現低下による尿中リン排泄の促進、活性型ビタミンD₃の合成阻害による消化管でのリンの吸収低下の他、上皮小体ホルモン(PTH)の分泌抑制³が挙げられる。

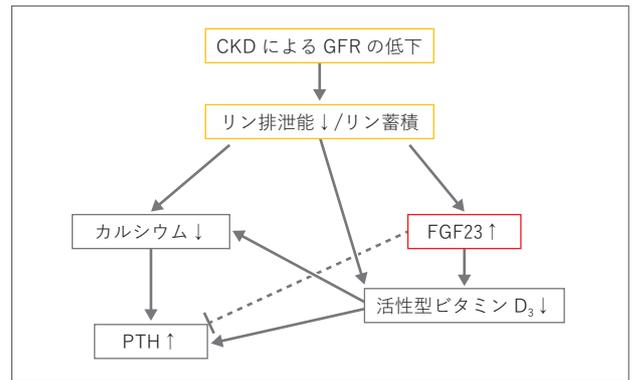


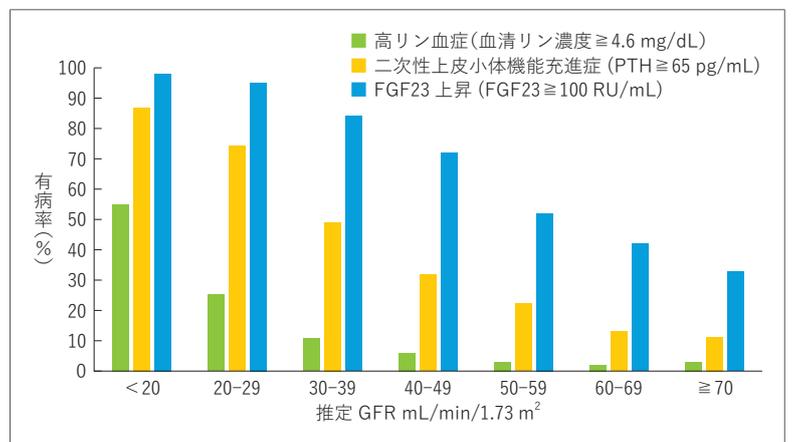
図3 FGF23が追加されたCKDのミネラル代謝異常の病態
実線は促進、点線は抑制を示す。

参考文献4より引用・改変

図4 人の各CKDステージでの各リン代謝マーカーの上昇率

FGF23はPTHよりも早期ステージで上昇している。

参考文献5より引用・改変



発症や増悪の引き金となったり、CKDの予後悪化に関連する筋肉量低下の原因となり得ることが指摘されており、高リン血症を伴っていないような比較的早期ステージのCKDの犬・猫ではその有益性について議論の余地がある。

CKDのミネラル代謝異常と FGF23

FGF23は分子量32,000の糖蛋白で、血中リンおよび活性型ビタミンD₃濃度の上昇(負荷)が主な刺激となり、主に骨細胞から分泌される²。FGF23は一言でいうとリン利尿ホルモンであり、血中リン濃度を低下させるようにはたらく(図2)。

前述のとおり、CKDではGFRの低下により血中にリンが蓄積するが、FGF23の血中濃度はこれに対して代償的に上昇してリン排泄を促す(図3)⁴。CKDのミ

ネラル代謝異常に対するFGF23の関わり方はPTHと似ているが、FGF23の血中濃度はPTHよりもCKDの早期ステージで上昇し、CKDで生じるリン蓄積をより早期に反映する。つまり、FGF23、PTH、そしてリンの順でCKDのミネラル代謝異常を反映するマーカーとなる(図4)⁵。なお、FGF23が早期のCKDで上昇する他の理由として、FGF23がPTH分泌を抑制すること、早期のGFR低下自体で腎クリアランスが低下すること、そしてFGF23の上昇前に低下するklotho蛋白^{※1}の影響を受けていることが考えられている^{4,6,7}。

CKD症例に対してリン制限食を適応するタイミングは議論の残るところではあるが、リン蓄積が生じている時期(リン排泄の代償機構が破綻して高リン血症となる前)からリン制限療法を行うことは理に適っていると思われる。CKDのより早期ステージで上昇するFGF23

※1 klotho 蛋白：血中に分泌された FGF23 が対象臓器の FGF 受容体に結合して作用する際に必要となる蛋白である。

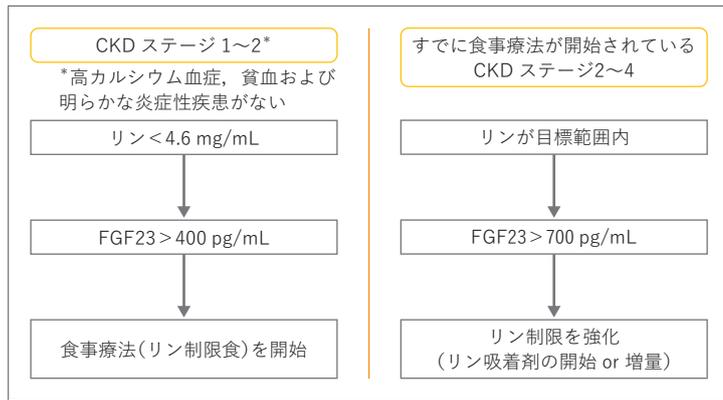


図5 IRISの猫のCKD治療ガイドラインに記載されているFGF23の使用方法

CKD ステージ 1 および 2 の猫で血中リン濃度が < 4.6 mg/dL のとき、FGF23 が 400 pg/mL を超えていればリン制限食の開始を推奨されている。CKD ステージ 2 以降ですでにリン制限食を開始しており、かつ血中リン濃度が目標範囲内におさまっている猫で FGF23 が 700 pg/mL 以上であれば、リン吸着剤の開始や増量などのさらなるリン制限が推奨されている。

参考文献 8 より引用・改変

は高リン血症を伴っていないCKDでのリン制限食の適応の可否を決定するマーカーになり得るといえる。

検体採取～提出の流れ

※検体採取～提出までは、富士フィルム VET システムズ株式会社(以下、当社)に検体を提出いただく場合を想定している。他社で測定される場合は各社の依頼方法を参照されたい。

院内での流れ

●①採血

FGF23 は血清またはヘパリン血漿 0.3 mL にて測定が可能であるため、必要量を採血する。

●②採血管に充填

採血量に応じた血清分離チューブまたはヘパリンチューブに血液を入れ、よく転倒混和を行う。

●③遠心分離

血清の場合は 15～30 分室温静置後、ヘパリン血漿の場合は静置せず転倒混和後速やかに 3,000～3,500 rpm (1,000～1,200 g) で 10～15 分間遠心分離を行う。

●④血清／血漿の分取

分離した上清(血清／ヘパリン血漿)をマイクロチューブに移し、凍結状態(−10℃以下)で保管する。

適応と結果の解釈

FGF23 測定が有用なシーンについて、ガイドラインや近年の報告、筆者らの私見を交えながら紹介する。

① CKD と診断された高リン血症を伴わない猫

前述のとおり、FGF23 が上昇している CKD の猫は理論上、高リン血症でなくても“なりかけている”と判断できる。つまり、高リン血症のない CKD の猫で、FGF23 が高ければリン制限食を開始する、高くなければ

ば開始しないというような判断材料にできる。

CKD の猫における FGF23 の解釈の仕方は、2023 年に国際獣医腎臓病研究グループ(IRIS)が公表した CKD 治療ガイドラインに具体的に記載されている(図 5)⁸。猫においては現状、IRIS の設定したガイドラインに沿って FGF23 を使用していくのが妥当であろう。

② CKD と診断された犬

猫と異なり CKD の犬においては、FGF23 の解釈について国際的な標準化はされていない(IRIS ガイドラインなどには登場していない)。しかし筆者らが実施した、血清リン濃度が基準範囲内である CKD の犬を FGF23 の値により 2 群に分け、高リン血症発症までの期間を比較した研究では、FGF23 上昇群の方が高リン血症を発症するまでの期間が有意に短かった(図 6)⁹。結果から文献内では、FGF23 上昇群では血清リン濃度に反映されないリンの蓄積がすでに犬の体内で生じていると考察したが⁹、血中リン濃度が基準範囲内の CKD の犬でも猫と同様に、FGF23 をリン制限療法の適応の可否の指標にできると考えている。

まとめ

筆者の意見としては、CKD のステージや動物種(犬・猫)に関係なく、高リン血症がないときに FGF23 が基準範囲より高ければリン制限食を開始する、あるいはリン制限食をすでに実施している場合にはリン吸着剤を開始する、という FGF23 の使い方が妥当だと考えている。

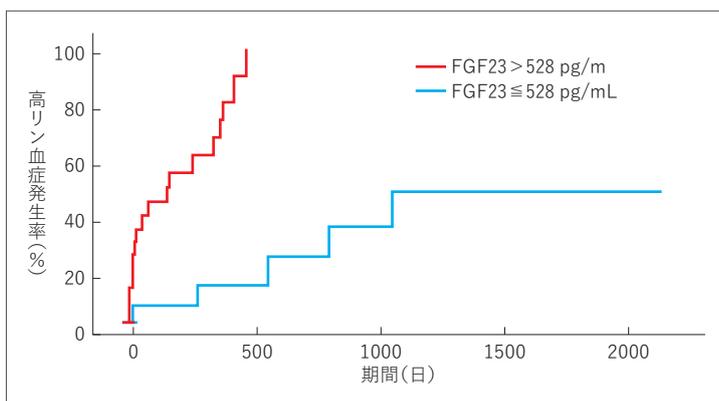
低リン血症症例での測定

余談になるが、FGF23 は人ではそもそも低リン血症性くる病の診断のために測定されている。低リ

図6 血清リン濃度が正常なCKDの犬における高リン血症発生までの日数に関するKaplan-meier曲線

研究開始時点(0日)で血清リン濃度が基準範囲内であったCKDの犬をFGF23の値によって2群に分け、その後の高リン血症発生までの期間を比較した研究である。0日の時点でFGF23が上昇していた群(>528 pg/mL:赤)では、基準範囲内の群(≦528 pg/mL:青)と比較して高リン血症発生までの期間が有意に短かった。

参考文献9より引用・改変



ン血症性くる病は、FGF23の血中濃度が過剰になってしまう遺伝性疾患である¹⁰。筆者の知る限り犬・猫での報告はまだないが、若齢で低リン血症を伴ってくる病様の疾患を診察した際にはFGF23の測定を検討してみるのもよいと思われる(何か知見が得られれば、ぜひ報告をお願いしたい)。

解釈する上での注意点／やりがちな解釈ミス

1. FGF23はCKDの診断マーカーではない

勘違いしてはいけない点として、FGF23はCKDの診断マーカーではないということである。FGF23はCKDと診断した犬・猫の病態を把握するマーカーであるため、CKD診断前のスクリーニングとして測定してはならない。FGF23の測定は、CKDと診断した後に全身性高血圧の有無を評価するために血圧を測定したり、あるいは血液生化学検査にて高リン血症や低カリウム血症の有無を把握するのと同じ感覚で実施する。

2. 猫では高カルシウム血症または低マグネシウム血症でもFGF23が上昇する

猫では前述のリン代謝とは関係なく、高カルシウム血症または低マグネシウム血症でもFGF23が上昇することが報告されている¹¹。したがって、特にしばしば遭遇する「血中リン濃度が正常で高カルシ

ウム血症を合併したCKDの猫」^{*2}では、FGF23は測定しないほうがよい。

3. 治療介入や目標とするFGF23の測定値はまだ確立されていない

「適応と結果の解釈」の項で紹介したIRISのCKDガイドラインに記載されているFGF23の具体的な数値^{*3}が妥当なのか否か、そしてどこまでFGF23を下げたらよいのかという2点には明確な根拠はないように思われる。実はFGF23がCKDの猫における独立した予後不良因子であると報告している研究では、実際に生存期間が短くなるFGF23濃度は3,000 pg/mL以上である¹⁵。またFGF23は、健康な犬・猫でおよそ±50 pg/mL程度の生理的変動があるため¹⁶、例えばリン制限食開始前後で約30 pg/mL低下したときに、生理的変動の範囲なのか、あるいは治療の奏功なのかを判定することは難しい。したがって、FGF23の治療介入に関わる臨床判断値を明確にする研究が今後必要であり、現状としては、高リン血症がないときにFGF23が各社の基準範囲より高ければリン制限食を開始する、あるいはリン制限食をすでに実施している場合にはリン吸着剤を開始する、というFGF23の使い方が妥当だと思われる。

※2 「血中リン濃度が正常で高カルシウム血症を合併したCKDの猫」とはどのような猫かご存知だろうか。腫瘍随伴性を除いて、このような猫の高カルシウム血症の多くは特発性に分類される、猫特有の病態である。その発生源の1つとして、リン制限食(つまり腎臓病用療法食)が挙げられる¹²。CKDの高カルシウム血症という二次性上皮小体機能亢進症はよく認識されているが、特発性高カルシウム血症はこの病態とは異なりPTH非依存性である。したがって、PTHを測定することで両者を鑑別可能なことはもちろんであるが、その他にも高リン血症があるか否かで判断できる。二次性腎性上皮小体機能亢進症ではリン制限療法が必要であるが、特発性高カルシウム血症ではリン制限療法をむしろ緩和する必要がある¹³。したがって、血中リン濃度が正常で高カルシウム血症を合併したCKDの猫では、FGF23が高くてもリン制限療法の適応にはできないと思われる。

※3 IRISのガイドラインに記載されているステージ1~2の「400 pg/mL」という数値はアイデックス ラボラトリーズ株式会社の検査系における基準範囲を元に採用されているだろうし、食事療法を開始しているステージ2以降の「700 pg/mL」という数値は9歳以上の猫の基準範囲から採用されていると推測される¹⁴。

もっと知りたい Q&A

Q IRIS ガイドラインの FGF23 の値と基準範囲が異なるのはなぜか？

A 基準範囲とは一定のルールに基づき統計処理によって算出され、健常動物群の約 95% が含まれる。対して、IRIS ガイドライン上の値は臨床判断値であり、治療介入のタイミングの指標となる検査値であるため、ガイドラインの FGF23 の値と基準範囲は必ずしも一致しない。

参考：富士フイルム VET システムズ動物医療コラム

【基準範囲と臨床判断値】基準値を超えていますがうちの子病気なんですか？



Q 食事の影響はあるか？

A 健康な犬・猫では FGF23 の値は食後に低下するか、あるいは変化しない^{16,17}。しかし、臨床的には問題とならない程度の差であると考えられるので、採血時の絶食は必須ではないと思われる。

Q FGF23 の測定タイミングは？

A CKD と診断した後に測定する。また、何かしらのリン制限療法(リン制限食またはリン吸着剤)による介入をした 4～6 週間後に効果判定のために測定する。

Q 療法食を開始して FGF23 は下がってきたが、リンは高くなった。考えられることはあるか？

A FGF23 が低下した程度によって解釈が異なる。例えば FGF23 が 2,000 pg/mL から 1,500 pg/mL に低下したとしても、この範囲の FGF23 の場合には高リン血症を後々発症することがあると考えられる。FGF23 が基準範囲内まで低下したが高リン血症が発生した場合には、食後の高リン血症を考える。また、理由は不明だが、まれに FGF23 が基準範囲内で高リン血症が認められることもある。

Q クレアチニンが高くても FGF23 は基準範囲内であれば療法食を開始する必要はないのか？

A 蛋白尿など他に腎臓病用療法食の適応となる所見がなければ不要と思われる。

Q FGF23 を経過観察で測定する場合、どのくらいの間隔がよいのか？

A 明確な答えはないが、ステージごとの定期検査の間隔と同様でよいと思われる。つまり、ステージ 1 では 6～12 カ月ごと、ステージ 2 では 3～6 カ月ごと、そしてステージ 3 では 2～4 カ月ごとに測定する¹⁸。

Q FGF23 が高値であった。リンは基準範囲内だが、リンの吸着剤を使用してもよいのか？

A すでにリン制限食を開始していたら、リン吸着剤の使用を検討する。ただし FGF23 をどこまで低下させたらいかが、つまり FGF23 の低下を追求してどこまでリン吸着剤の増量または追加すべきかの答えはまだない。

Q リンが高値だったので FGF23 を測定したところ、基準範囲内であった。どのように考えたらよいか？

A 腎臓病以外の高リン血症の原因を検討する。特に食後に採血した場合にこのような事象が認められる可能性がある。FGF23 は食事の影響を受けないか、あるいは低下することが分かっている^{16,17}。一方、血清リン濃度は食後に上昇する。また、成長期の場合に同様のことが認められる可能性がある。

Q 年齢によって注意することはあるか？(若齢個体でも同様に判断してよいのか？)

A 成犬・成猫では年齢を加味しなくてよいと思われる。年齢による差はないか¹⁹、あるいは犬・猫ともに1～8歳齢よりも9歳齢以上で血清 FGF23 濃度が有意に高いという報告があるが^{20,21}、臨床的な差はなさそうである。なお、成長期の動物における FGF23 の挙動はまだ報告されていない。

[参考文献]

- 1) Foster JD. Update on Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016; 46(6): 1131-1149.
- 2) Yamashita T. Structural and biochemical properties of fibroblast growth factor 23. *Ther Apher Dial.* 2005; 9(4): 313-318.
- 3) Fukagawa M, Kazama JJ. With or without the kidney: the role of FGF23 in CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(7): 1295-1298.
- 4) Hou YC, Lu CL, Lu KC. Mineral bone disorders in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2018; 23 Suppl 4: 88-94.
- 5) Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011; 79(12): 1370-1378.
- 6) Prié D, Ureña Torres P, Friedlander G. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney Int.* 2009; 75(9): 882-889.
- 7) Razzaque MS. FGF23-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis: is Klotho an essential player? *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009; 296(3): F470-476.
- 8) International Renal Interest Society. Treatment Recommendations for CKD. 2023. https://static1.squarespace.com/static/666b9ecb4064a156963b4162/t/66a6dc1dbfaa20426da8e99b/1722211357641/IRIS_CAT_Treatment_Recommendations_2023.pdf(最終閲覧日：2025年4月2日)
- 9) Miyakawa H, Hsu HH, Ogawa M, et al. 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.
- 10) Gohil A, Imel EA. FGF23 and Associated Disorders of Phosphate Wasting. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2019; 17(1): 17-34.
- 11) Summers S, Michael HT, Szlosek D, Mack R. Blood fibroblast growth factor 23 concentration in cats with and without chronic kidney disease: a scoping review. *J Feline Med Surg.* 2024; 26(4): 1098612X241234984.
- 12) Tang PK, Geddes RF, Chang YM, et al. Risk factors associated with disturbances of calcium homeostasis after initiation of a phosphate-restricted diet in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2021; 35(1): 321-332.
- 13) Geddes RF, van den Broek DHN, Chang YM, et al. The effect of attenuating dietary phosphate restriction on blood ionized calcium concentrations in cats with chronic kidney disease and ionized hypercalcemia. *J Vet Intern Med.* 2021; 35(2): 997-1007.
- 14) Geddes RF, Finch NC, Elliott J, Syme HM. Fibroblast growth factor 23 in feline chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2013;27(2):234-41.
- 15) 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.
- 16) Miyakawa H, Hsu HH, Ogawa M, et al. Intraday secretion pattern in serum fibroblast growth factor-23 concentration in healthy dogs and cats. *Jpn J Vet Res.* 2022; 70(3): 117-123.
- 17) Steffen C, Kienzle E, Dobenecker B. High Intake of Sodium Chloride for 28 Days Causes No Effect on Serum FGF23 Concentrations in Cats. *Animals (Basel).* 2022; 12(22): 3195.
- 18) Quimby JM. Chronic kidney disease. In: *Ettinger's Textbook of veterinary internal medicine.* 9th ed. Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E. eds. Elsevier, 2024, p.2089-2106.
- 19) Lin J, Lin L, Chen S, et al. 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.
- 20) Lapsina S, von Luckner J, Nagler N, et al. Establishing a Reference Interval for Fibroblast Growth Factor (FGF)-23 in Cats. *Animals (Basel).* 2024; 14(11): 1670.
- 21) Lapsina S, Nagler N, Müller SF, et al. Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23) in Dogs-Reference Interval and Correlation with Hematological and Biochemical Parameters. *Animals (Basel).* 2023; 13(20): 3202.