

CKD のイヌおよびネコにおける  
血清線維芽細胞増殖因子-23 濃度の臨床的意義  
に関する研究

(Studies on the clinical significance of serum fibroblast growth  
factor-23 concentration in dogs and cats with chronic kidney  
disease)

学位論文の要約

日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科  
獣医学専攻博士課程平成 30 年入学

宮川 寛済

(指導教授：竹村 直行)



線維芽細胞増殖因子 (FGF)-23 は、血中リンおよびカルシトリオール濃度の上昇に反応して主に骨細胞から分泌されるリン利尿ホルモンである。ヒトでは、FGF-23 は慢性腎臓病 (CKD) のミネラル代謝異常に関与することが明らかになっており、糸球体ろ過量 (GFR) の低下によって生じる体内のリンの蓄積に対して代償的に上昇する。CKD のヒトでは、この血中 FGF-23 濃度の上昇は腎性二次性上皮小体機能亢進症および高リン血症に先行して生じ、そして CKD の進行および生存期間の短縮と関連する。したがって、FGF-23 は CKD のミネラル代謝異常の早期マーカーと考えられている。近年、獣医療でも FGF-23 の研究が報告され始めた。CKD のイヌでは、血漿 FGF-23 濃度が上昇することを報告している研究が 2 報存在するが、これらの研究のサンプルサイズは小さく、CKD のイヌでの FGF-23 のさらなる調査が必要である。さらに CKD のイヌでは、血中 FGF-23 濃度の上昇の臨床的意義は調査されていない。いっぽうネコでは、血漿 FGF-23 濃度が CKD のステージの上昇に伴い上昇し、CKD を進行させ、そして生存期間を短縮させることがすでに報告されている。しかし、これらの研究は高齢ネコを対象としており、より若齢のネコの CKD でも血中 FGF-23 濃度が上昇するか否かは調査されていない。また、ネコでは FGF-23 とリンとの関連性を調査した研究は報じられているが、カルシウムとの関連性の有無は十分に調査されていない。

そこで本研究では、イヌでの FGF-23 が CKD のミネラル代謝異常の早期マーカーであるか、そして血清 FGF-23 濃度の上昇がその後の高リン血症発生および CKD の進行に関与するか否かを調査した。ネコでは、以前の研究が対象としていない 1-8 歳齢のネコでの血清 FGF-23 濃度を CKD のステージ間で比較した。さらに、上部尿路結石を伴う CKD のネコでの血清 FGF-23 濃度が高カルシウム血症と関連するか否かを調査した。

## 第 2 章：慢性腎臓病のイヌにおけるミネラル代謝異常の早期マーカーとしての血清線維芽細胞増殖因子-23 濃度の臨床的意義に関する検討

本章では、イヌでの血清 FGF-23 濃度と CKD のステージの関連を調査し、そして血清 intact 上皮小体ホルモン (PTH) およびリン濃度といった他のリン代謝マーカーと比較することを目的とした。15 頭の臨床的な健康なイヌ (対照群) および 75 頭の CKD のイヌの血清検体および医療記録を回顧的に調査した。血清 FGF-23 濃度および他のリン代謝マーカーについて対照群と国際獣医腎臓病グループ (IRIS) のガイドラインに従って分類した CKD のステージ間で比較した。血清 FGF-23 濃度の参考範囲上限を対照群から算出し、CKD のステージ別に血清 FGF-23 濃度が上昇していたイヌの割合を調査した。さらに、重回帰分析を用いてイヌの血清 FGF-23 濃度を予測する独立変数を調査した。

その結果、血清 FGF-23 濃度は対照群と比較して、CKD のステージ 2 以降で有意に上昇していた。本章で算出した参考範囲に基づくと、ステージ 2 では 73.1%のイヌで血清 FGF-23 濃度 (>528 pg/mL)が上昇していたのに対し、血清 intact PTH 濃度 (>8.5 pg/mL)が上昇していたイヌは 30.8%のみだった。血清リン濃度は、対照群と比較して CKD のステージ 4 でのみ有意に上昇していた。重回帰分析では log 血清 intact PTH 濃度、log 血清クレアチニン濃度および log 血清総カルシウムとリン濃度の積が log 血清 FGF-23 濃度を有意に予測する独立変数として選ばれた。

以上の結果から、CKD のイヌでの血清 FGF-23 濃度は、血清 intact PTH 濃度および血清リン濃度よりも早期のステージで上昇していた。したがって、イヌでも FGF-23 は CKD のミネラル代謝異常の早期マーカーであることが解った。

### 第 3 章：高リン血症を伴わない慢性腎臓病のイヌでの血清線維芽細胞増殖因子-23 濃度の臨床的意義に関する検討

本章では、高リン血症を伴っていない CKD のイヌでの血清 FGF-23 濃度とその後の高リン血症発生および CKD の進行との関連を調査することを目的とした。42 頭の高リン血症を伴っていない CKD のイヌの血清検体および医療記録を回顧的に調査した。高リン血症は血清リン濃度>5.0mg/dL と定義し、CKD の

進行は、血清 FGF-23 濃度の測定日の血清クレアチニン濃度から 1.5 倍以上の上昇と定義した。Kaplan-Meier 曲線を作製し、log-rank 検定を用いて群間の高リン血症発生および CKD の進行までの期間を比較した。高リン血症発生および CKD の進行に対するハザード比を単変量および多変量 Cox 回帰分析で算出した。

その結果、血清 FGF-23 濃度が上昇していた CKD のイヌでは、その後の高リン血症発生および CKD の進行までの期間が有意に短縮した。単変量 Cox 回帰分析では、血清 FGF-23 濃度の上昇は高リン血症発生および CKD の進行の有意なリスクだった。多変量 Cox 回帰分析でも、血清 FGF-23 濃度の上昇は高リン血症発生および CKD の進行に対する有意なリスク因子のままだった。

以上の結果から、高リン血症を伴っていない CKD のイヌにおける血清 FGF-23 濃度の上昇は、その後の高リン血症発生および CKD の進行リスクと有意に関連した。この結果は、血清 FGF-23 濃度を低下させることは高リン血症の発生を抑制し、CKD の進行の予防に貢献する可能性があることを示す。

#### 第 4 章：若齢および中年齢のネコにおける慢性腎臓病のステージ間での血清線維芽細胞増殖因子-23 濃度の比較に関する検討

本章では若齢および中年齢のネコを対象として、血清 FGF-23 濃度と CKD のステージとの関連を調査することを目的とした。1-8 歳齢の 7 頭の臨床的に健康

なネコ (対照群)および 54 頭の CKD のネコにおける血清検体および医療記録を回顧的に調査した。CKD のネコを IRIS のガイドラインに従ってステージ分類し、対照群と CKD のステージ間で血清 FGF-23 濃度を比較した。さらに血清 FGF-23 濃度と他の変数との相関分析および重回帰分析を行った。

その結果、血清 FGF-23 濃度は対照群と比較して、ステージ 1、ステージ 2 およびステージ 3-4 で有意に上昇していた。さらにステージ 3-4 の血清 FGF-23 濃度は、ステージ 1 および 2 よりも有意に高かった。いっぽう、血清リン濃度には群間で有意差は認められなかった。重回帰分析では、log 血清尿素窒素濃度、log 血清リン濃度および log 血中イオン化カルシウム濃度が log 血清 FGF-23 濃度を有意に予測する独立変数だった。

以上の結果から、若齢および中年齢の CKD のネコでも血清 FGF-23 濃度は CKD のステージの上昇に伴い有意に上昇することが解った。重回帰分析では、血清 FGF-23 濃度は血清リン濃度および血中イオン化カルシウム濃度と有意に関連した。さらに血清リン濃度は群間で有意差を示さなかったが、血清 FGF-23 濃度は対照群と比較してステージ 1 より有意な上昇が認められた。これらの結果は高齢の CKD のネコでの報告と一致したため、FGF-23 は若齢および中年齢のネコでも CKD のミネラル代謝異常の早期マーカーであることが解った。

## 第5章：上部尿路結石を伴う慢性腎臓病のネコでの血清線維芽細胞増殖因子-23

### 濃度と血中カルシウム濃度の関連に関する検討

本章では、上部尿路結石を伴う CKD のネコでの血中カルシウム濃度が、血清 FGF-23 濃度と関連するか否かを調査することを目的とした。CKD と診断され、腎および/または尿管結石を伴っている 32 頭のネコの血清検体および医療記録を回顧的に調査した。血清 FGF-23 濃度に対する糸球体ろ過量およびリンの影響を最小にするため、血清クレアチニン濃度 $>2.8$  mg/dL および/または血清リン濃度 $\geq 4.5$  mg/dL のネコは除外した。血清総カルシウム濃度 $>11.5$  mg/dL および血中イオン化カルシウム濃度 $>1.40$  mmol/L に基づき、高総カルシウム血症群 (H-tCa) および正常総カルシウム群 (N-tCa)、そして高イオン化カルシウム血症群 (H-iCa) および正常イオン化カルシウム群 (N-iCa) に分類し、血清 FGF-23 濃度をそれぞれ群間比較した。さらに血清 FGF-23 濃度との相関分析を行った。

その結果、血清 FGF-23 濃度は N-tCa および N-iCa と比較して、H-tCa および H-iCa でそれぞれ有意に高かった。相関分析では、血清 FGF-23 濃度は血清総カルシウム濃度および血中イオン化カルシウム濃度と有意に正相関した。いっぽう、血清 FGF-23 濃度は血清クレアチニンおよびリン濃度とは有意な相関性を示さなかった。

以上の所見から、上部尿路結石を伴う CKD のネコでの血清 FGF-23 濃度の上



昇は、糸球体ろ過量およびリンとは独立して高カルシウム血症と関連することが解った。げっ歯類の研究を踏まえると、本章の結果は高カルシウム血症も血清 FGF-23 濃度を上昇させる原因になり得ると考えられた。

本研究より、CKD のイヌでは血清 FGF-23 濃度の上昇は、腎性二次性上皮小体機能亢進症および高リン血症よりも先行して生じることが解った。さらに CKD のイヌでの高リン血症に先行して生じた血清 FGF-23 濃度の上昇は、その後の高リン血症発生および CKD の進行リスクであることが明らかになった。これらの結果より、CKD のイヌでの FGF-23 はリン制限食の開始タイミングを決定するマーカーになると考えられた。ネコでは若齢および中年齢の CKD であっても血清 FGF-23 濃度は CKD のミネラル代謝異常の早期マーカーであり、過去の高齢ネコでの研究を外挿できる可能性があることが明らかになった。また、本研究から上部尿路結石を伴う CKD のネコでの高カルシウム血症が血清 FGF-23 濃度の上昇と関連していることが解った。