

IDEXX FGF-23 Test: 고양이 만성신장병의 관리에 유용한 새로운 검사

서론 및 배경

만성신장병(CKD)는 고양이의 나이가 들면서 이환율이 증가하는데, 9살 이하에서는 0.1%인 반면 10살 이상에서는 30-40%이며, 15살 이상에서는 80% 정도로 노령 고양이 집단에서 이환율과 사망률이 높은 매우 높은 질병이다.¹⁻³ 신장은 인산의 항상성에 관여하는 주요 장기이다.⁴ CKD가 발생하면 사구체여과율(GFR)이 감소하여 인 농도가 증가하고 이는 인산-칼슘의 항상성에 장애를 유발한다.⁵ 이런 상황을 CKD-MBD (Chronic kidney disease- metabolic bone disease 또는 mineral bone disease)라고 일컫는데 fibroblast growth factor 23 (FGF-23), parathyroid hormone (PTH), 1,25-dihydroxy D3 (1,25 vitamin D3, calcitriol), 칼슘과 인이 관여하는 총체적인 복잡한 증후군이다.⁶ CKD-MBD는 대부분의 환자에서 FGF-23 농도를 만성적으로 상승시킨다. 인의학과 수의학 문헌 모두에서 FGF-23은 총 혈청 인보다 미네랄 교란과 인 과부하 (CKD-MBD)를 더 일찍 확인할 수 있으며, CKD가 있는 고양이 관리에 귀중한 도구라는 강력한 임상 증거가 있다.⁷⁻¹⁰

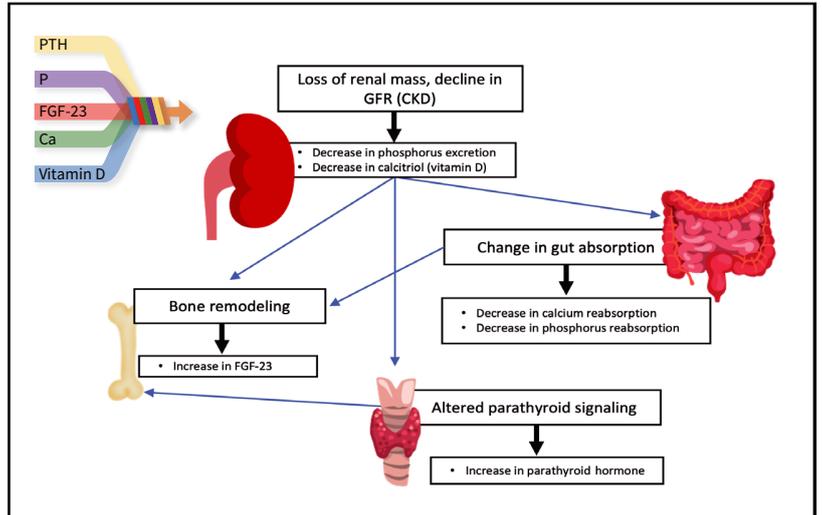


그림 1: CKD에서 FGF-23 생리학에 관한 간단 도식. GFR의 감소는 인 배출의 감소와 calcitriol의 생산 증가로 이어져 골 리모델링과 순환혈액의 FGF-23 증가를 유발한다. 칼슘과 인의 미네랄 불균형은 위장에서의 대사와 미네랄 재흡수 이상을 일으키고 대사성 골질환을 더욱 촉진한다. 칼슘 흡수가 감소하므로 이차적으로 PTH의 증가가 발생하고 이차성 신성 부갑상샘 항진증으로 이어진다.

IDEXX FGF-23 Test는 IRIS* CKD 1기와 2기인 고양이에서 인의 섭취를 줄이는 식이 관리나 인 흡착제와 같은 표적 치료가 필요한지를 결정할 때 이용할 수 있다. 현재 FGF-23의 기준 검사(gold standard)는 없다. 알려진 FGF-23 분석 방법은 sandwich ELISA 방식으로서, FGF-23의 C-터미널 분절이나 intact FGF-23을 측정한다. IDEXX FGF-23 Test는 intact FGF-23를 측정하며 고양이에서 더 정확한 방법으로¹¹ 출판된 연구와 IDEXX에서 검증이 되었다.^{7,9,16}

IDEXX FGF-23 Test는 sandwich ELISA 방식으로 FGF-23을 측정한다. 고양이 혈청 검체로 Precision (정밀도), accuracy (정확도), 측정 간섭 요인과 검체 안정성을 검증하였다.

방법 및 결과

Mean FGF-23 (pg/mL)	% CV	n	Mean FGF-23 (pg/mL)	% CV	n
Lot A			Lot B		
58	45	72	45	65	60
218	10	72	221	16	72
539	8	72	514	9	72
688	7	72	687	11	72
1,345	8	72	1,399	12	72
1,056	10	72	1,048	15	72

표 1: 임상적 범주에 있는 두 lot에서 정밀도를 나타내는 %CV

정밀도

천연 분석물이 함유된 고양이 혈청 검체나 재조합 사람 FGF-23이 첨가된 칼리브레이션 버퍼를 이용하여 정밀도를 분석하였다. 혈청 검체를 칼리브레이션 버퍼에 5배 희석하고 2개의 Lot 시약을 이용하여 2명의 연구자가 3일에 걸쳐 분석하였다. 300 pg/mL (정량 분석 한계)와 그 이상에서 훌륭한 정밀도를 보였다 (<10% CV). (표 1).

정확도

고양이 혈청 검체에서 예상 가능한 농도 범위에 걸쳐 FGF-23의 정확도를 분석하였다. FGF-23은 비교할 수 있는 표준 분석 방법이 없기 때문에 실제 FGF-23 분석 농도와 예상되는 농도를 비교하는 방법으로 정확도를 결정하였다. 고양이 혈청 검체에 고농도 또는 저농도의 FGF-23을 다른 비율로 섞어서 다양한 FGF-23 농도가 예상되는 검체를 준비하였고, 각 예상 농도에서 8회 측정하였다. 모든 반복 측정 결과에 대해 평균 (보정) FGF-23을 예상 농도와 비교하기 위해 선형 회귀 분석을 사용하였고, 생물학적으로 예상되는 농도 범위에서 훌륭한 희석 선형성을 보였다 (slope = 1.07, r2 = 0.99) (그림 2).

각 희석 배수에서의 평균값과 예상값을 비교하여 recovery를 계산하였고 >235 pg/mL 이상의 농도 범위에서 수용할 만한 결과가 도출되었다(± 20%). FGF-23의 측정 보고 범위는 300 pg/mL 이상이다 (표 2)

간섭

천연 사람 혈청 검체를 이용하여 용혈, 지방혈증, 황달에 의한 간섭 가능성을 평가하였다. 각 간섭물질의 농도를 5 단계로 첨가하였으며, 용혈은 0-500 mg/dL, 지방혈증은 0-3,000 FTU, 황달은 0-50 mg/dL 농도 범위에서 평가하였다. 용혈과 지방혈증, 황달에 대해 임상적으로 유의미한 어떤 간섭 현상도 관찰되지 않았다.

검체 안정성

고양이 혈청 검체에 대해 14일간 4°C에서 냉장 보관할 때의 검체 안정성을 분석하였다. 6개의 고양이 혈청 검체를 각각 2개로 나누어서 -80°C에서 냉동 보관하고 (Day 0) 14일 동안 4°C에서 냉장 보관하였다 (Day 14). 14일 후 나뉘던 두 검체를 쌍으로 나란히 FGF-23를 측정하였다. 검체 2와 5는 측정 범위 이하였다. 14일간 4°C에서 보관한 결과 FGF-23 측정 농도는 감소하지 않았다 (표 3).

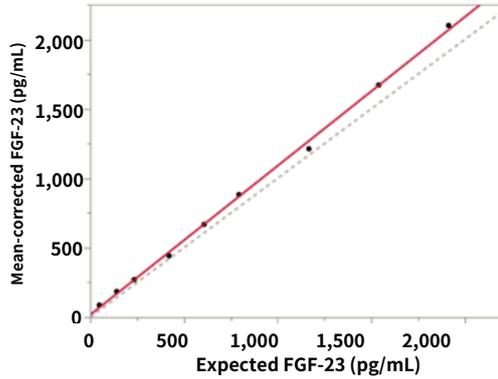


그림 2:예상 FGF-23 농도와 평균 (보정) FGF-23을 비교한 관계를 보여주는 회귀 도표 (8회 반복 측정)

Sample number	Percent sample	N rows	Mean	Expected FGF-23 (pg/mL)	Percent recovery to expected
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%

표 2: 다양한 예상농도에서의 FGF-23 회수율

Sample number	FGF-23 (pg/mL)		Percent recovery
	Day 0	Day 14	Day 14
1	128	131	100%
2	30	48	157%
3	86	90	104%
4	196	188	96%
5	45	76	169%
6	157	160	102%

표 3: 14일간 4°C 냉장 보관한 희석하지 않은 고양이 혈청 검체에서의 FGF-23 회수율

평가 항목	평가		
	임상적으로 건강 (non-CKD)	IRIS CKD Stage 1	IRIS CKD Stage 2
SDMA (µg/dL)	≤ 14	15-18	> 19
Creatinine (mg/dL)	< 2.3	< 1.6	1.6-2.8
Urine specific gravity	> 1.035	≤ 1.035	≤ 1.035
기타 범주	신체 검사 정상, 1년령 이상, UTI 병력 없음, 6개월 이내 중요 질병 없음; 진단 검사 정상(CBC, 생화학, 요검사, UPC) : 판매용 사료 섭취	신체 검사와 병력 정보 없음; 1년령 이상, 중요 질병 없음; 연속 진단 검사에서 염증 없음 (CBC, 생화학, 요검사)	신체 검사와 병력 정보 없음; 1년령 이상, 중요 질병 없음; 연속 진단 검사에서 염증 없음 (CBC, 생화학, 요검사)

표 4: FGF-23 농도 평가에 배제 또는 포함하기 위해 IRIS CKD 병기 가이드라인에 따라 건강한 고양이와 CKD인 고양이를 구분하였다.

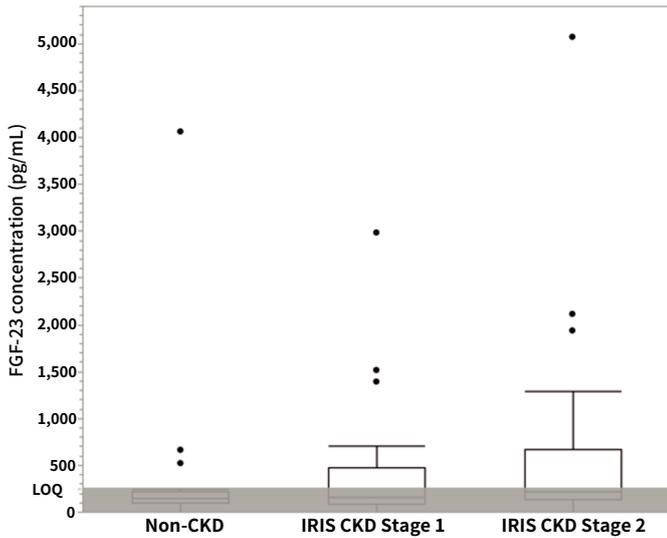


그림 3: Non-CKD, IRIS CKD Stage 1, IRIS CKD Stage 2 인 고양이에서 FGF-23의 분포를 나타내는 상자 도표 (Box plots). 중심선은 중앙 값, 상자의 아래와 위는 각각 25%, 75% 값, whisker는 95% 신뢰 구간, 점은 outlier(이상치)를 나타낸다. FGF-23농도는 IRIS CKD stage가 높을수록 증가하지만, 그룹 간 겹침이 있었다.

신장 기능이 정상인 고양이와 IRIS CKD 1기/2기인 고양이에서의 FGF-23

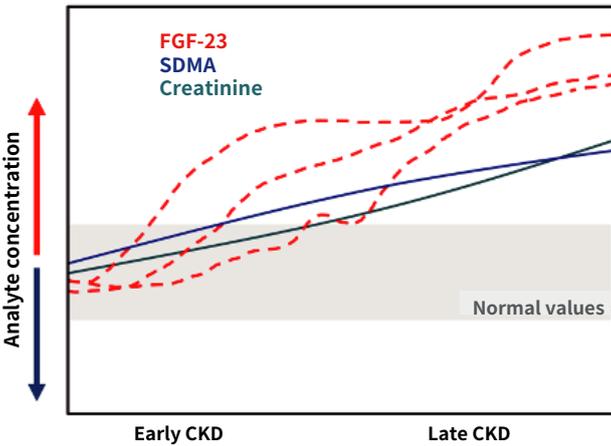
건강한 고양이의 혈청 검체를 동물병원으로부터 전향적으로 수집하였다. CKD인 고양이의 혈청 검체는 IDEXX Reference Laboratories에 의뢰된 임상 검체를 수집하였으며 검체에 관련한 임상 정보는 없었다. 생화학 검사와 혈액학 검사 결과를 독립적인 2명의 수의사가 각각 분석하였고 (표 4), CKD에 상응하는 결과를 보이는 고양이를 IRIS CKD 병기 가이드라인에 따라 분류하였다. 적어도 14일 경과한 시점에서 비교하였을 때 연속적인 SDMA와 Creatinine 증가가 있거나, >0.3 mg/dL의 Creatinine 증가 또는 > 5µg/dL 이상의 SDMA의 증가 추세가 있을 때 병기를 결정하였다. 갑상샘 항진증, 빈혈 또는 염증성 백혈구상이 있는 고양이는 배제하였는데, 이전의 연구에서 이들 상태가 FGF-23 농도 측정에 영향을 준다고 밝히고 있기 때문이다.^{12,13}

FGF-23 농도는 건강한 고양이와 비교하여 CKD 고양이에서 높고, IRIS CKD 1기보다 2기에서 높은 경향을 보였다(그림 3).¹⁴ 대부분의 건강한 고양이에서는 FGF-23 농도가 측정 범위 이하였다. CBC, Chemistry 검사 결과가 IRIS CKD 1기/2기에 상응하는 고양이 집단에서 FGF-23이 > 300 pg/mL인 환자 비율이 증가하였다. 건강한 고양이와 CKD 고양이 간에 FGF-23 농도가 유사한 겹치는 경향을 보이는데, 이는 대사성 골질환이 CKD인 고양이의 신장 바이오파마커들의 이상 정도와 상관관계를 보이지 않고 발생시점이 다양할 수 있다는 현재 지견에 부합하는 현상이다.

해석범위

299 pg/mL 이하의 결과는 값이 아닌 <299 pg/mL로 보고된다. 300 pg/mL-4,000 pg/mL 사이의 결과는 값으로 보고된다

≤ 299 pg/mL	정상	FGF-23은 정상 고양이의 예상 범위 내에 있음. IRIS CKD 1~2기 고양이의 경우 3-6개월 후 신장 바이오마커와 IDEXX FGF-23 Test를 재검사하여 진행성 질환이나 인 과부하 발생 여부의 확인 권장.
300-399 pg/mL	경계	정상 고양이와 IRIS CKD 1 및 2기 대부분의 고양이에서 예상되는 것보다 높음. CKD이 진단된 고양이의 경우, 3-6개월 후 신장 바이오마커와 IDEXX FGF-23 Test를 재검사하여 인 과부하 여부 확인을 권장. 임상 상황 및/또는 기타 신장 진단에 따라 적절한 표적 치료(식이 변화)을 시작할 수 있음.
≥ 400 pg/mL	증가	인과부하를 나타내는 증가. 현재의 CKD 치료에 인 감소를 위한 표적 치료를 추가함.



임상적 활용

IDEXX FGF-23 Test는 CKD 환자의 관리에 유용하게 활용되며, IRIS CKD 1기 또는 2기인 고양이에 추천된다. 초기 신장병에서 MBD를 발견하는데 매우 유용한 검사인 반면, CKD를 진단하는데 사용되어서는 안 된다. CKD의 병인론의 다양성과 외부 영향 (사료 또는 다른 질병)의 관점에서 SDMA와 creatinine을 포함한 다른 CKD 바이오 마커들과 FGF-23과의 선형 관계가 고양이에서 성립되지 않는 것으로 예상된다. 어떤 고양이에서는 초기 CKD에서 두드러진 MBD-CKD가 발생하는 반면, 다른 고양이에서는 뒤늦게 발생하기도 한다. 무수히 많은 보상 기전으로 인해 4.6 mg/dL 이하의 혈청 인 농도가 체내 인 균형이 이루어지고 있음을 정확히 반영하지 않는다. 반면 FGF-23은 혈청 인 농도가 4.6 mg/dL 이하인 초기 CKD인 고양이에서 사료나 약물로 인 섭취를 제한하는 치료가 도움이 될 것인지 예상하는데 매우 유용하다.

그림 4: 전통적인 신장 바이오마커와 관련하여 FGF-23의 잠재적인 변화 양상. 대사성 골질환의 시작점이 다양하기 때문에 초기 단계의 CKD에서 FGF-23은 다른 신장 바이오 마커와 선형관계를 이루지 않는다.

그러므로, IDEXX FGF-23 Test는 CKD 진단 이후 신장을 관리하면서 인 감소 치료에 대한 반응을 모니터링하는 수단으로 활용할 수 있다. 이전 출판 문헌에 의하면, FGF-23 농도는 인 감소에 따라 유지되거나 감소된다.¹⁵⁻¹⁷ IRIS CKD 1/2기 고양이에서 모니터링 하면서, FGF-23 농도가 정상 이하이거나 경계에 있으면 6개월 후에 다시 평가한다. 인 제한 치료를 하고 있는 고양이에서는 3개월 후에 다시 평가해보고 장기적 모니터링으로 6개월마다 다른 신장 바이오마커들과 함께 평가한다.

결론

FGF-23 Test는 초기 CKD 고양이를 대상으로 표적 치료를 안내하기 위한 증거 기반의 결과를 제공한다. IRIS 가이드라인은 IRIS CKD 2기인 고양이에 신장 처방식을 권장하고 있으나, IRIS CKD 2기는 범위가 넓은 편이고 (creatinine of 1.6-2.8 mg/dL 및 SDMA of 18-25 µg/dL) 초기 식단 변화로 이익을 얻을 수도 있는 1기 고양이를 설명하지 않는다.

CKD-MDB는 임상 징후가 분명해지기 전에 고양이의 전신 및 신장 건강에 영향을 미친다. IDEX FGF-23 Test는 임상가가 신체 검사 및 병력, 기존의 신장 바이오마커(SDMA, Creatinine) 및 요검사와 함께 활용하여 임상적 통찰력을 발휘할 수 있도록 하고, 보호자에게 식이 관리 및/또는 인산염 결합 약물과 같은 인산염 감소 치료를 권장할 수 있는 추가적인 강화 및 동기를 제공한다. 만성 신장 질환의 초기 식단 관리를 통해 총인의 양을 줄이고 고양이의 생존 시간을 향상시키는 것으로 나타났다.¹⁸

참고문헌

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. *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. *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. *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 is the International Renal Interest Society.

© 2022 IDEXX Laboratories, Inc. All rights reserved. • 09-2690236-00 •

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).