

〈新技術特集〉

FGF23の測定意義と今後の展望

野澤 尚弘

Significance of the measurement of fibroblast growth factor 23 levels and its future prospects

Naohiro Nozawa

Summary Fibroblast growth factor (FGF)23-related hypophosphatemic rickets and osteomalacia are diseases caused by excessive production of FGF23, and the typical examples include X-linked hypophosphatemic rickets and tumor-induced osteomalacia. The measurement of FGF23 levels is considered useful in the diagnosis of rickets and osteomalacia, and the diagnostic manual for rickets and osteomalacia also describes the measurement of FGF23 levels. Although it had not been widely used clinically because of the absence of insurance coverage, measurement of FGF23 levels was covered by insurance in October 2019, and an anti-FGF23 antibody drug was launched in Japan in December. It is expected that the significance of the measurement of FGF23 levels will increase in future.

Key words: FGF23, Hypophosphatemia, Rickets, Osteomalacia, Determiner CL FGF23

I. はじめに

線維芽細胞増殖因子23 (fibroblast growth factor23: FGF23) は主に骨細胞により産生され、血中リン濃度の調節において中心的な役割を果たす液性因子である。FGF23が過剰産生されると慢性低リン血症をきたし、FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症を引き起こす。FGF23の測定は、本疾患群の鑑別に有用とされている一方で保険適用外であったため、広く測定は行われていなかった。そのような状況の中、2019年10月よりFGF23の測定は保険適用になり、11月にデタミナー CL FGF23が初めての体外診

断用医薬品として発売された。また、抗FGF23抗体医薬品も発売されており、FGF23の測定意義が高くなっていくことが期待される。本稿では、FGF23測定の有用性と今後の展望について概説する。

II. FGF23 とは

FGF23は、251個のアミノ酸からなる蛋白質であり、N末端24個のアミノ酸はシグナルペプチドで227個のアミノ酸からなる蛋白質として分泌される¹⁾。一部のFGF23は179Argと180Serの間でプロセッシングを受け、不活性な断片に

日立化成ダイアグノスティクス・システムズ株式会社CR推進部学術グループ
〒104-6004 東京都中央区晴海1-8-10晴海トリトンスクエアX-4F
Tel : 03-6219-7608 Fax : 03-6219-7614

Hitachi Chemical Diagnostics Systems Co.,Ltd.
Science and Technical Support
Customer Relationship Promoting Dept
Harumi Triton Square X-4F 1-8-10, Harumi, Chuo-ku,
Tokyo, 104-6004, Japan

分解される²⁾。

血中のリン濃度は腸管からのリン吸収、腎尿細管でのリン再吸収、骨からの出納によって調節されている。このうち腎尿細管でのリン再吸収が重要と考えられており、濾過されたリンの約80%を尿中から再吸収している³⁾。

FGF23は主な標的臓器である腎臓にてFGF受容体と α -Klothoの複合体に結合することで、近位尿細管におけるIIaおよびIIc型ナトリウム/リン共輸送体の発現を低下させリン再吸収を抑制する。さらに、1,25-ジヒドロキシビタミンD ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) 産生酵素である25-水酸化ビタミンD-1 α -水酸化酵素の発現を抑制し、25-水酸化ビタミンD-24-水酸化酵素の発現を促進することで $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度を低下させ腸管からのリン吸収を抑制する⁴⁾ (Fig. 1)。

Ⅲ. FGF23 作用異常に関する疾患

骨はI型コラーゲンとハイドロキシアパタイト結晶からなり、骨芽細胞によって合成・分泌される。石灰化した部分を石灰化骨と呼び、石灰化していない部分を類骨と呼んでいる。くる病・骨軟化症とは何らかの原因により石灰化障害を特徴とする疾患である。

FGF23は血中リン濃度調節に中心的な役割を担っていることから、その作用の過剰や欠如は様々なリン代謝異常を引き起こす。FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症の代表的な疾患であるX染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症 (X-linked hypophosphatemic rickets: XLH) と腫瘍性くる病・骨軟化症 (Tumor-induced osteomalacia: TIO) はどちらもFGF23の過剰産生により尿中リン酸排泄増加、低リン血症、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 値の低下を呈する。これらの疾患とは逆にFGF23作用障害によって引き起こされる家族性高リン血症性腫瘍状石灰沈着症では、腎尿細管リン再吸収の亢進を伴う高リン血症、高 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 血症、異所性石灰化が認められる⁵⁾。

Ⅳ. FGF23 の測定意義

1. 臨床的意義

FGF23過剰産生により惹起されるXLHやTIOでは患者の大部分はFGF23高値である。一方で、ビタミンD欠乏やFanconi症候群など他の低リン血症性疾患ではFGF23低値であることが報告されている⁶⁾。従って、FGF23の測定はFGF23過剰産生により惹起される疾患と他の原因による

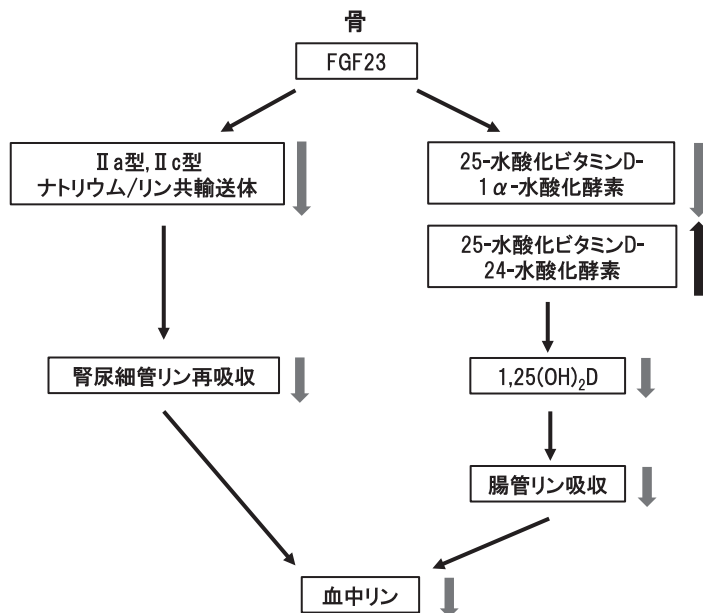


Fig. 1 FGF23の作用 (文献4より改変引用)

低リン血症の鑑別に有用であると考えられる。FGF23の測定については、くる病・骨軟化症の診断マニュアルに記載されており、低リン血症性くる病・骨軟化症の鑑別には必須の検査である。血清FGF23値が、30 pg/mL以上であればFGF23関連低リン血症と判断する (Fig. 2)。

TIOでは原因腫瘍が同定できれば、その切除によって完治しうる。しかしながら、CT、MRI、PETで腫瘍を発見できても、その腫瘍がFGF23を産生する原因腫瘍であるかまでは分からない。また、腫瘍が小さいケースも多く、全身の骨や軟部組織に発生しうることもあり、局在診断を困難にしている。この問題に対し、全身静脈FGF23サンプリングを実施し、腫瘍近辺のFGF23濃度を確認することで良好な局在診断が可能であることが報告されている⁷⁾。また、腫瘍摘出後速やかに血中FGF23濃度が減少することも報告されており⁸⁾、FGF23の測定はTIO術後経過の観察にも有用と考えられる。

2. 治療とFGF23測定との関連

FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症の現行治療法は活性型ビタミンD製剤とリン製剤の投与である⁹⁾。しかしながら、根本的な治療ではないため、くる病の症状である低身長や骨変形および骨軟化症の症状である骨痛や筋力低下などを完全に予防・正常化することは達成し難い。

最近、FGF23に直接作用するヒト型抗FGF23モノクローナル抗体が協和キリン株式会社より発売された。本剤はFGF23に結合する事により、XLHおよびTIO等の患者におけるFGF23の過剰な作用を阻害し、腎臓におけるリン再吸収を促進、さらに1,25(OH)₂Dの産生を亢進させ、腸管からのリン吸収を促進することで血清リン濃度を上昇させる¹⁰⁾。これまでの対症療法的治療の問題点を解消しうる薬剤として期待される。この治療薬使用時の留意事項として、FGF23の過剰を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載することとされてお

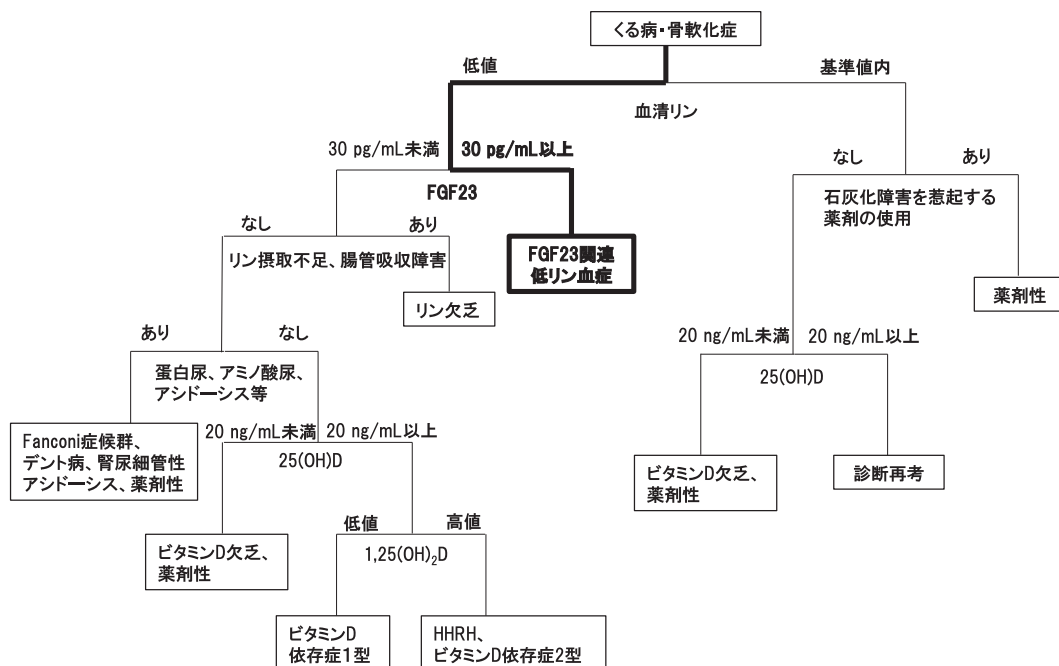


Fig. 2 くる病・骨軟化症の病因鑑別フローチャート (くる病・骨軟化症の診断マニュアルより改変引用)

25(OH)D: 25-水酸化ビタミンD

HHRH: 高Ca尿症を伴う遺伝性低リン血症性くる病・骨軟化症(hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria)

り¹⁾、FGF23の測定が治療に先駆けて重要になるだろう。

V. FGF23 測定キットについて

1. 測定原理

2019年10月にFGF23血中濃度測定が国内において初めて保険適用となった (Table. 1)。現時点において唯一の体外診断用医薬品 (データミナー CL FGF23) は、エピトープの異なる抗 FGF23モノクローナル抗体を用いた化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA法) を原理としており、血清中の FGF23 の測定に用いることができる。血清検体中の FGF23 と試薬中の酵素標識抗体、ビオチン化抗体、ストレプトアビジン結合磁性粒子を反応させて、生成された免疫複合物を磁石を用いて集磁し、未反応物を洗浄・除去した後、発光基質を添加し発光量を測定することにより、検体中の FGF23 濃度を測定する。測定時間は約12分、測定範囲は5 ~ 10,000 pg/mLとなっている。

2. 臨床性能試験

本品の国内における臨床性能試験は、低リン血症又はくる病・骨軟化症患者を対象として、実施された。登録した65症例の病因疾患について、3名の専門医師が FGF23 値を用いずに判断した結果、XLH及びTIOが14症例、ビタミンD欠乏や腎尿細管障害等が22症例、ビタミンD欠

乏を併発するXLHやTIO (以下、併発) が29症例であった。この分類とは独立に、本品を用いて被験者の血中 FGF23 濃度を測定し、くる病・骨軟化症診断マニュアルに記載されている30 pg/mLのカットオフ値に対する FGF23 値の分布を確認している (Fig. 3)。その結果、XLHやTIO患者の FGF23 値は、カットオフ値に対して全例高値であった (14/14; 100%)。一方、ビタミンD欠乏や腎尿細管障害患者の FGF23 値は、カットオフ値に対して、22症例中18例が低値であった (18/22; 82%)。また、併発患者の FGF23 値は、カットオフ値に対して全例高値であった (29/29; 100%)。以上の結果から、本品は低リン血症又はくる病・骨軟化症の病因の1つであるXLHやTIO等 FGF23 過剰作用を特徴とする疾患 (FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症) の診断において有用であることが明らかとなっている。

VI. FGF23 の今後の展望

これまで FGF23 の測定は保険適用となっていなかったことから、広く臨床で利用されるまでには至っていない。また、FGF23 関連疾患にかかわる問題点の1つとして、疾患概念が浸透していないため、骨痛などの症状で医療機関に受診しても未診断、未加療症例が多いことが挙げられる。海外からの報告になるが、1982年~2014年に診療されたTIO144症例中137例が初診

Table. 1 FGF23保険適用の概要

区分	E3(新項目)
測定項目	FGF23
測定方法	化学発光酵素免疫測定法(CLEIA法)
保険点数	788点
保険収載月	2019年10月
検査料の点数の取り扱いについて	FGF23 は、CLEIA法により、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の診断時又は治療効果判定時に測定した場合に限り、区分番号「D007」血液化学検査の「61」1,25-ジヒドロキシビタミンD ₃ の所定点数と「62」25-ヒドロキシビタミンDの所定点数を合算した点数を準用して算定する。 ただし、診断時においては1回を限度とし、その後は腫瘍性骨軟化症の場合には腫瘍摘出後に1回、薬剤性の場合には被疑薬中止後に1回を限度として算定する。

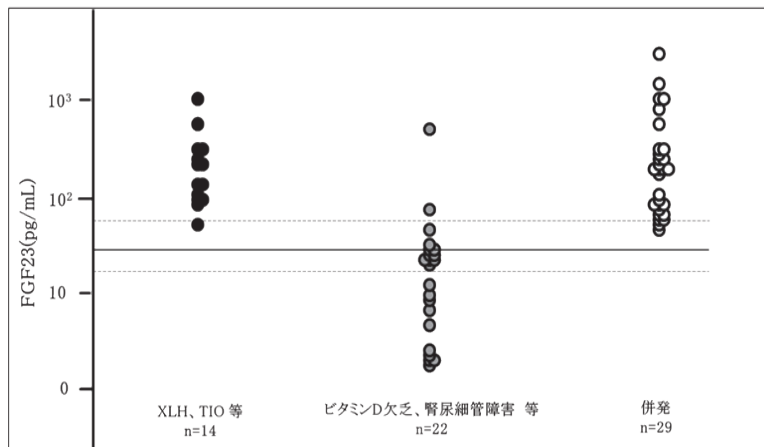


Fig. 3 本品で測定した低リン血症又はくる病・骨軟化症患者のFGF23値の分布（データミナー CL FGF23添付文書より引用）
実線はカットオフ値（30 pg/mL）、点線は参考基準範囲（健康成人401例、2.5～97.5パーセンタイル値）の上限値（52.9 pg/mL）と下限値（19.9 pg/mL）

時にTIOとは診断されず、また初診時からTIOを疑うまでの期間も平均2.9年と長期であった¹²⁾。FGF23測定試薬が臨床現場で使用可能となった今、未診断未加療症例を無くすべく、最初に受診する可能性の高い小児科、整形外科や膠原病内科などの先生方への周知とご理解いただくことが今後の課題であると考えている。

Ⅶ. おわりに

これまでの研究によりFGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症の理解が深まり、FGF23の測定意義について様々な報告がなされている。FGF23は慢性腎臓病との関連性についても報告が挙がってきており¹³⁾、今後もますます研究が広がっていくと思われる。FGF23が測定できることにより、FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症の診断が容易になり、さらなる疾患の解明に貢献できることを期待し、本稿のまとめとさせていただきます。

本論文内容に関する著者の利益相反：なし

参考文献

- 1) 福本誠二: 骨が産生するホルモン線維芽細胞増殖因子23. Lab. Clin. Pract., 26(2): 111-116, 2008.
- 2) Shimada T, Muto T, Urakawa I, Yoneya T, Yamazaki Y, Okawa K, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S and Yamashita T: Mutant FGF23 re-sponsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. Endocrinology, 143(8): 3179-3182, 2002.
- 3) 辰巳佐和子、金子一郎、瀬川博子、宮本賢一: 生体内リン恒常性維持機構 - 多臓器連関制御. Drug Delivery System 29(5): 408-416, 2014.
- 4) 福本誠二: リン調節ホルモン、線維芽細胞増殖因子23 (FGF23) の作用と作用異常. 日本内科学会雑誌 100(12): 3649-3654, 2011.
- 5) 道上敏美: FGF23と骨ミネラル代謝. 骨粗鬆症治療 16(1): 15-20, 2017.
- 6) Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Tanaka H, Inoue D, Minagawa M, Sugimoto T, Yamauchi M, Michigami T and Matsumoto T: Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23(FGF23) in hypophosphatemic patients Proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. Bone 42: 1235-1239, 2008.
- 7) Ito N, Shimizu Y, Suzuki H, Saito T, Okamoto T, Hori M, Akahane M, Fukumoto S and Fujita T: Clinical utility of systemic venous sampling of FGF23 for identifying tumours re-sponsible for tumour-induced osteomalacia. Journal Internal Medicine 268: 390-394, 2010.
- 8) Takeuchi Y, Suzuki H, Ogura S, Imai R, Yamazaki Y, Yamashita T, Miyamoto Y, Okazaki H, Nakamura K,

- Nakahara K, Fukumoto S and Fujuta T: Venous Sampling for Fibroblast Growth Factor-23 Confirms Preoperative Diagnosis of Tumor-Induced Osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(8): 3979-3982, 2004.
- 9) Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM and Insogna KL: A Clinician's Guide to X-Linked Hypophosphatemia. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 26(7): 1381-1388, 2011.
- 10) Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Wooddell MM, Kawakami T, Ito T, Zhang X, Humphrey J, Insogna KL and Peacock M: Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest*, 124(4): 1587-1597, 2014.
- 11) 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について(令和元年11月18日保医発1118第1号).
- 12) Feng J, Jiang Y, Wang O, Li M, Xing X, Huo L, Li F, Yu W, Zhong D, Jin J, Liu Y, Qi F, Lv W, Zhou L, Meng X and Xia W: The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: a retrospective analysis of 144 cases. *Endocrine journal*, 64(7): 675-683, 2017.
- 13) Nakano C, Hamano T, Fujii N, Matsui I, Tomida K, Mikami S, Inoue K, Obi Y, Okada N, Tsubakihara Y, Isaka Y and Rakugi H: Combined Use of Vitamin D Status and FGF23 for Risk Stratification of Renal Outcome. *Clin Am Soc Nephrol* 7: 810-819, 2012.