

# 台灣腎臟醫學會年度大會 FGF23 打破鈣磷代謝認知 有望成腎病早期生物標記

文、圖 / 吳靜芳

12月13日，台灣腎臟醫學會103年度會員大會上，腎臟醫學界近年最受矚目的生物標記 FGF23 成為全場討論主題，由成骨細胞分泌的纖維母細胞生長因子「FGF23」，被確認為影響鈣磷平衡的主要因子之一，會議結論並指出，慢性腎病藥物中，不含鈣、鋁的高血磷症新藥需求龐大。

2014年12月13日及14日，台灣腎臟醫學會103年度會員大會，在台北國際會議中心舉行，國際腎病生物標記 FGF23 研究泰斗、美國西北大學教授 Myles Wolf；寶齡富錦新藥美國臨床試驗的試驗主持人美國范德堡大學醫學中心副教授 Jamie P Dwyer 應邀來台演講，現場醫界超過數百人齊聚。

國內生技藥廠寶齡富錦歷經多年研發，2014年率先由授權夥伴取得日本與美國藥證的藥用級檸檬酸鐵新型口服磷結合劑「拿百磷® Nephoxil®」(日本產品名 Riona®、美國產品名 Auryxia™)，也於現場展出，並受到國內、外與會者的關注。

## FGF23 有望成為 早期腎病診斷生物標記

Wolf 於演講中指出，在腎臟醫學界，近年最受矚目的新星之一，當屬由成骨細胞分泌的「FGF23」

(纖維母細胞生長因子 23, fibroblast growth factor 23)。研究人員透過基因工程，在2000年定位出 FGF23 的存在，並確認某些磷代謝失調的罕見疾病係肇因於 FGF23 基因變異。

自此，FGF23 打破腎臟醫學界過往的認知，「FGF23 濃度升高，是慢性腎臟病 (Chronic Kidney Disease, CKD) 導致的礦物質代謝失調最早期、也最敏感的徵兆。」Wolf 表示。

Wolf 指出，過去普遍認為副甲狀腺荷爾蒙及活性維生素 D<sub>3</sub> 是影響體內鈣磷平衡的主要因素，但近年來眾多研究發現，FGF23 在體內鈣磷平衡中更是扮演著重要的調節角色。

研究顯示，慢性腎病患者的血磷濃度越高，死亡率會隨之增加。當人體內有磷酸鹽堆積的訊號時，會刺激 FGF23 分泌，抑制活性維生素 D<sub>3</sub> 的生成，刺激副甲狀腺荷爾蒙分泌，並促進磷酸鹽由尿液排泄，

以達到鈣磷平衡。

但當腎功能惡化，這回饋的訊號也會愈益惡化，活性維生素 D<sub>3</sub> 缺乏、礦物質代謝失調、次發性副甲狀腺機能亢進 (secondary hyperparathyroidism) 等症狀會漸漸浮現。

早期的慢性腎病患者 (CKD Stage 2~4)，隨著腎功能的降低，尿液中的磷排除量隨著減少，但許多病患的血中磷濃度沒有升高，反而維持在正常血磷值的假象。Wolf 指出，這可能是由 FGF23 啟動血磷的



美國西北大學教授 Myles Wolf。

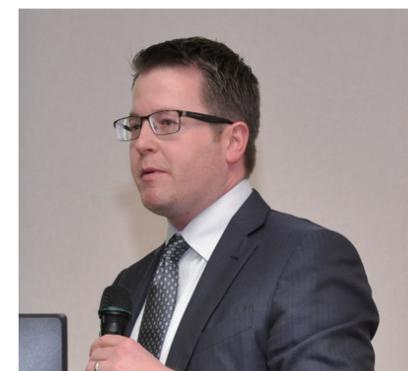
代償機制所造成的現象。

慢性腎病愈到後期，已衰竭的腎無法正常代謝磷，惡性循環造成病患好發的高血磷症狀，雖然採取低磷飲食降低磷的攝取量，並透過洗腎移除體內部分的磷，但仍舊無法有效降低病人血磷濃度，需要依靠口服磷結合劑來治療及控制。

FGF23 是骨骼、腎臟及副甲狀腺對鈣磷平衡的調節路徑之一大要角，血中 FGF23 的濃度升高與左心室肥厚、心血管內皮功能失調等心血管病變及腎性骨病變有關，目前研究更指出 FGF23 與 CKD 惡化及提高致死風險息息相關。

早期的 CKD 病患血中 FGF23 濃度越高，腎功能惡化越快速。Wolf 強調，早期 CKD 病患因 FGF23 代償機制會營造正常血磷假象，越早期發現並予以控制，可能可減緩腎臟功能的惡化速度。

FGF23 漸漸被視為鈣磷代謝失調的重要指標，有望成為未來在 CKD 診斷的生物標記，以確立候選藥物及療法。



美國范德堡大學醫學中心副教授 Jamie P Dwyer。



寶齡富錦的新藥拿百磷近期有望取得台灣藥證，在今年台灣腎臟醫學會年度大會十分受矚。

## 檸檬酸鐵新型磷結合劑

過去臨床上的磷結合劑，以含鋁或含鈣為主，雖然價格低廉、與磷的結合力佳，但因含鋁型磷結合劑(鋁片)容易導致鋁中毒，現在已極少使用；現在臨床普級藥物是含鈣型磷結合劑(鈣片)。

不過，也有愈來愈多研究發現，大量吸收鈣可能會造成高血鈣症、並會增加軟組織鈣化及心血管疾病發生的風險。因此，不含鋁、鈣且副作用低的新型磷結合劑，在腎病藥物市場上有極大需求，市場總值一年超過17億美元。

寶齡富錦投入研發藥用級檸檬酸鐵 (pharmaceutical grade ferric citrate)，成功發展新型口服鐵型磷結合劑「拿百磷® Nephoxil®」，臨床證實可以穩定控制血磷濃度，不會增加血鈣濃度，並能改善 CKD 病患常見的缺鐵性貧血症狀，降低鐵劑與紅血球生成刺激劑的使用。

藥用級檸檬酸鐵在美國的臨床試驗主持人，范德堡大學醫學中心副教授 Jamie P Dwyer 指出，70%-80% 的洗腎病人通常患有缺鐵性貧

血，需要補充紅血球生成素及施打靜脈鐵劑。

目前，雖然有紅血球生成刺激劑 (Erythropoiesis stimulating agent, ESA) 等可用以刺激骨髓造血，但病患仍需要造血原料—鐵。而檸檬酸鐵除了可以控制血磷，其所含三價鐵離子為人體的水溶性生理必需元素，有補充體內鐵存量的優勢。

Dwyer 進一步說明，臨床研究證實，腎病病患隨餐口服檸檬酸鐵，能維持體內血色素、提升鐵蛋白，可以降低紅血球生成刺激劑及靜脈注射型鐵劑的使用量，此外，相較於對照組(樹脂型及鈣型結合劑)，檸檬酸鐵組顯示有較低的住院情形。

Dwyer 同時也指出，檸檬酸鐵是一個安全有效的磷結合劑，能有效控制血磷並能改善患者缺鐵性貧血，可以降低昂貴的貧血藥品及醫療相關的支出。

綜合檸檬酸鐵新型磷結合劑的優勢，不僅較經濟有效，也減少住院率，造福健保體系，「檸檬酸鐵的新型磷結合劑將成為臨床腎病藥物首選。」Dwyer 樂觀預測。