

猫の慢性腎臓病： 栄養管理

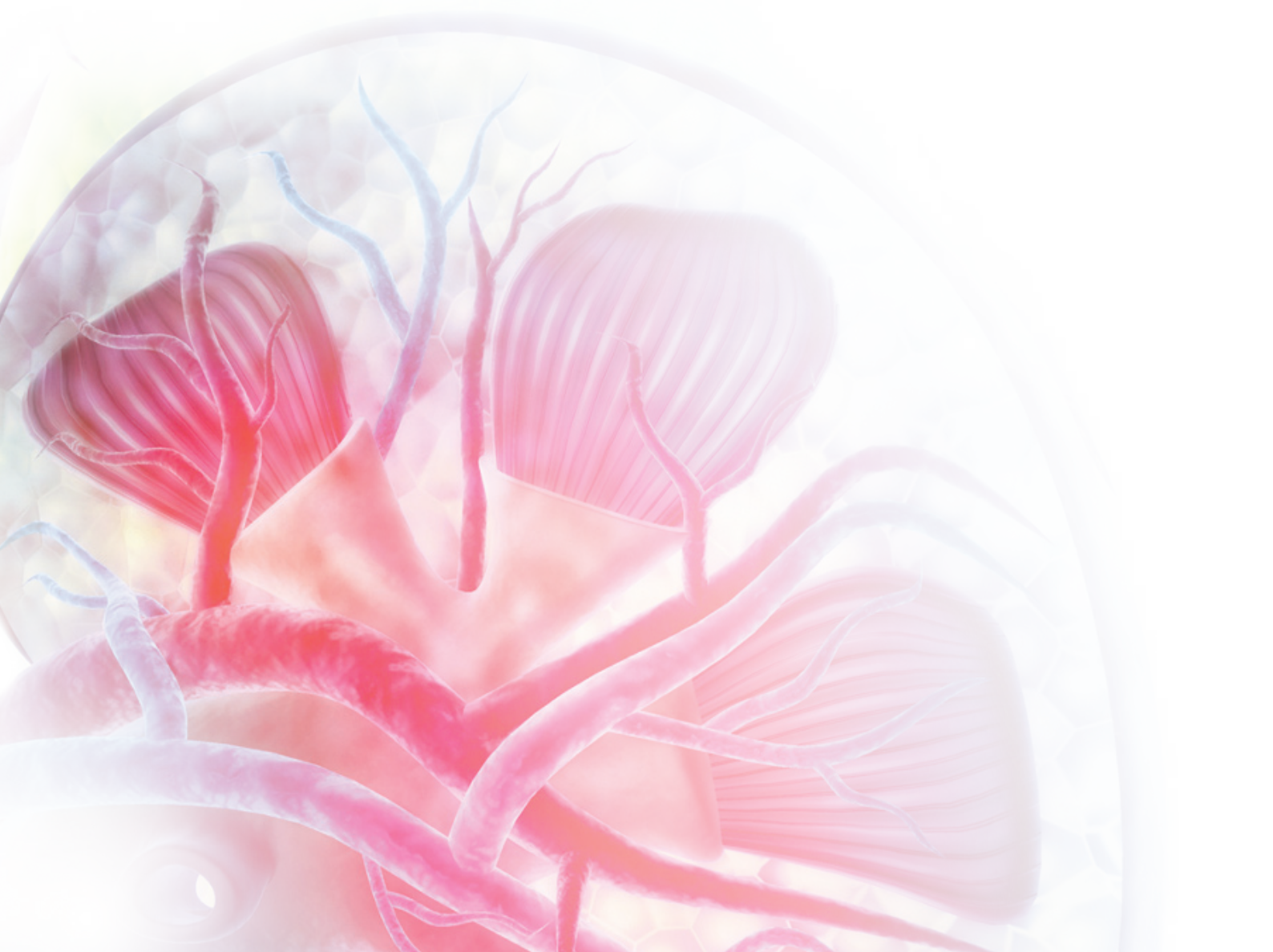


慢性腎臓病は猫に多くみられる健康問題です

慢性腎臓病(CKD)は生涯のどの段階でも起こり得ますが、その有病率は年齢とともに上昇します^{1,2}。猫は1年を経るごとに約20~40%ずつCKDの発症リスクが高まることが研究により報告されています^{1,3}。

この疾患を治癒させることはできませんが、CKDの猫では的を絞った栄養戦略で有益な効果を得ることができます⁴⁻⁷。腎臓病療法食は、疾患進行の減速、尿毒症の徴候の軽減、腎機能低下による恒常性の変化への対応、ペットのQOL(生活の質)の向上および寿命の延長に役立つと考えられます。

現在進められているバイオマーカーの研究やその他の新たな分野の研究により、将来的には疾患のさらなる早期発見が可能になり、獣医師はCKDの猫の診断とステージ分類をより正確に行えるようになるはずです。そして、これらの発展は、それぞれの猫のニーズに最も適した栄養戦略および治療戦略をさらに絞り込む助けにもなるはずです。



目次

2	健康な腎臓の機能
2	慢性腎臓病
4	栄養介入の目的
4	体重と除脂肪体重(LBM)の維持
5	目的に応じた栄養戦略
8	食欲不振への対応
10	十分な水分補給の確保
11	新たな血清中および尿中バイオマーカー
14	腸一腎相関
15	まとめ
16	参考文献

健康な腎臓の機能

健康な腎臓は、代謝老廃物をろ過し、水分と電解質のバランスを維持するのを助けています。また、酸塩基平衡の維持も助け、リンとカリウムの濃度を制御し、エリスロポエチンというホルモンを産生して赤血球の産生を刺激し、さらにレニンの産生を通じて血圧にも影響しています。

ネフロン(腎単位)は腎臓の機能ユニットです。ネフロンでは、全身の血管からの血液が高圧の毛細血管叢である糸球体に注ぎ、ここでろ過の第一段階が起こります。得られた原液は、次に一連の尿細管を通過し、そこでさらなる物質の追加や血流中への再吸収を受けた後、膀胱につながる集合管へと注ぎます。

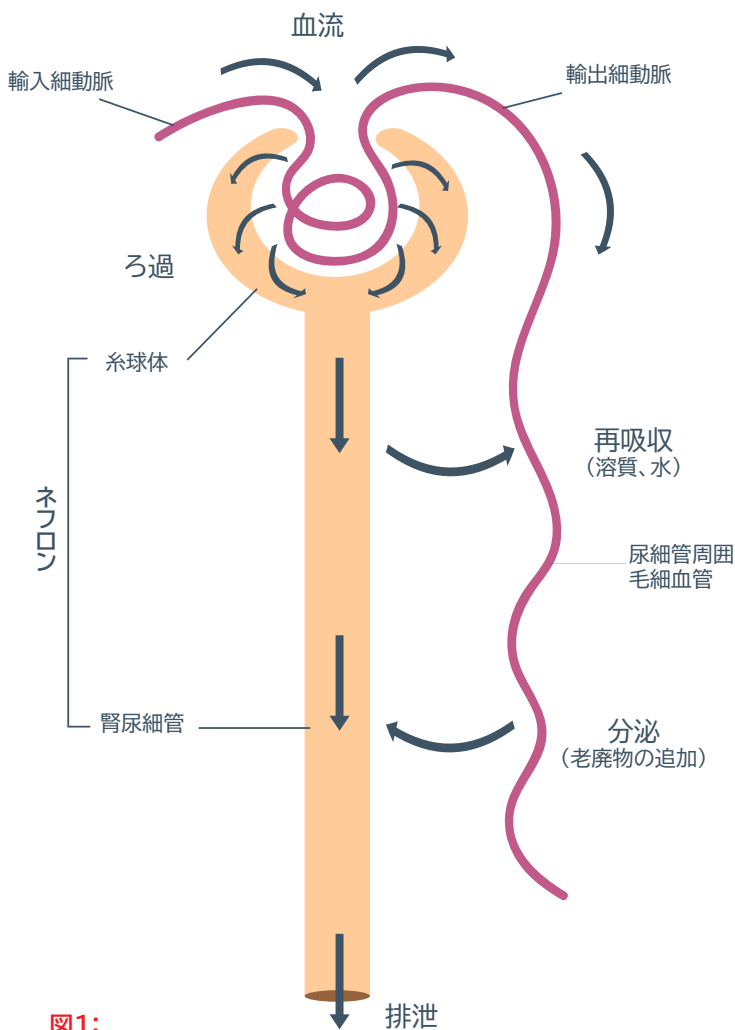


図1:
ネフロン

慢性腎臓病

慢性腎臓病は、腎臓の構造もしくは機能またはその両方の異常が3か月以上持続している状態と定義されています⁸。

猫のCKDは症例の50%超が特発性です^{9,10}。CKDの猫の大部分では、腎臓が炎症と尿細管の進行性線維化によってダメージを受けています^{9,11-14}。これは、原発性糸球体疾患がより一般的な犬のCKDとは対照的です¹⁵。

誘因にかかわらず、CKDはネフロンの進行性損失とその結果としての腎機能の進行性喪失を引き起こします。初期ステージでは、損傷していないネフロンが、肥大、糸球体毛細血管圧の上昇、および糸球体ろ過率(GFR)の増大(過剰ろ過)を通じて代償します。しかしながら、この応答はいつまでも維持できるものではなく、時間とともにGFRが低下します。このろ過率の低下は「漏れる」ろ過につながり、その結果、リンや除去されるべきクレアチンおよび尿毒素などの老廃物の血清中濃度が上昇する一方、保持されるべきタンパク質が尿中にこぼれ出ることになります^{12,16}。

CKDは通常、持続的な腎性高窒素血症と不適切に希釈された尿によって診断され、臨床徴候の存在、検査所見、および場合により画像診断によって裏付けられます⁸。クレアチンと血中尿素窒素(BUN)は腎機能バイオマーカーとみなされており、GFRの代用指標として用いられます^{8,17}。

猫では、腎性高窒素血症が明らかになる頃には既に腎機能の75%以上が失われているため^{13,18-20}、初期のCKDは見逃されがちとなります^{13,18,19,21}。クレアチンが、たとえ正常基準範囲内であっても、ベースラインから15~20%を超えて上昇または繰り返し上昇していて、その上昇が持続している場合は、初期CKDの存在を疑うべきです^{8,22-24}。

SDMA(対称性ジメチルアルギニン)はまた別の腎機能バイオマーカーであり、クレアチンと比例関係にあることが示されていますが、こちらのほうが疾患をより早期に発見するのに役立ちます^{17,21}。ある後ろ向き試験では、CKDの猫21頭中17頭で、クレアチン上昇の平均17

か月前にSDMAが上昇していたことが示されました²¹。CKDの猫で、SDMAが上昇する前にクレアチニンが上昇していた猫はいませんでした。感度は、血清SDMAが100%であったのに対し、血清クレアチニンは17%でした。

また、SDMAは除脂肪体重(LBM)の影響を受けませんが、クレアチニンは筋肉量が減少している猫では偽低値となることがあります^{8,25}。ある試験では、高齢猫(15歳超)は12歳未満の猫よりも、除脂肪体重が軽く、GFRが低く、血清SDMAが高く、血清クレアチニンが低い(おそらく筋肉量の減少によるもの)ことが認められました²⁵。この試験では、SDMAのほうが腎機能の指標として優れていました。

マーカー類の数値は、疾患の徴候とともに、猫の状態の評価に役立ちます。

CKDのステージ分類

国際獣医腎臓病研究グループ International Renal Interest Society(IRIS)は、CKDが診断された後の空腹時血中クレアチニンおよびSDMA値(安定した脱水していない患者で2回以上測定したものに)に基づくCKDステージ分類ガイドラインを策定しました²⁶。このガイドラインは、2003年に米国および欧州の獣医腎臓病学会に採択されました²⁷。IRISの委員会は、少なくとも年に1回、ガイドラインを見直して更新しています²⁷。

IRISガイドラインはさらに、蛋白尿と高血圧の有無に基づくCKDのサブステージを定めています。

尿中タンパク質-クレアチニン比	蛋白尿に基づくサブステージ
< 0.2	非蛋白尿
0.2~0.4	境界的な蛋白尿
> 0.4	蛋白尿

収縮期血圧(mm Hg)	血圧に基づくサブステージ
< 140	正常圧
140~159	前高血圧
160~179	高血圧
≥ 180	重度の高血圧

ステージおよびサブステージの分類は、現在の臨床症状の改善を目指した治療方針の決定だけでなく、予後の予測にも役立ちます²⁸。予想されるとおり、診断時点のステージは生存期間中央値に影響します²⁸。CKDの猫を血清クレアチニンに基づいてステージ分類し、サブステージ分類は行わなかった後ろ向き試験では、ステージ2b(この試験では血清クレアチニンが2.3~2.8mg/dLと定義)の猫が、それよりも進んだステージの猫よりも有意に長生きしました。猫の生存期間中央値はステージ2bで1,151日であったのに対し、ステージ3では778日、ステージ4では103日でした²⁸。

血中濃度	猫のCKDのIRISステージ			
	1	2	3	4
クレアチニン	< 1.6 mg/dL < 140 μmol/L	1.6~2.8 mg/dL 140~250 μmol/L	2.9~5.0 mg/dL 251~440 μmol/L	> 5.0 mg/dL > 440 μmol/L
SDMA	< 18 μg/dL	18~25 μg/dL	26~38 μg/dL	> 38 μg/dL

栄養介入の目的

腎臓病のいずれのステージにおいても、食事管理の目的は、猫の全体的なエネルギーと栄養のニーズを満たすこと、疾患の進行を遅らせること、尿毒症の徴候を軽減すること、不十分な腎機能による恒常性の変化に対応すること、QOLを向上させること、および寿命を延ばすことにあります^{8,12,16}。栄養介入は、個々の猫のニーズと治療管理への反応に応じて個別化する必要があります²⁹。栄養戦略の個別化は、体重と除脂肪体重(LBM)の減少に対応する助けとなりますし、体重も筋肉量も減少していない猫ではボディコンディションと筋肉コンディションを維持するのに役立ちます。

CKDの進行の有無やその進行速度は個々の猫によって異なります^{9,13,14,28,30,31}。猫はこの疾患を抱えながら何年も生きることもあることから、治療期間を通じて十分な栄養を提供することの重要性が強調されます^{8,12,16}。

体重と除脂肪体重の維持

体重とLBMを維持するためには、カロリーとタンパク質を十分に摂取することが必要です。

健康な猫でも、高齢になると脂肪とタンパク質の消化率が低下することがあり、8歳を超えた猫はその影響を受けていることが研究で示されています³²。14歳を超えると、脂肪消化率が低下している猫が30%、タンパク質消化率が低下している猫が20%に上り、脂肪とタンパク質の消化率がともに低下している猫もいます。この結果は、高齢の猫ではカロリーとタンパク質の要求量が増加している可能性があることを示唆しています。

複数の試験が、猫は最低限のタンパク質要求量が満たされている限り、一定範囲のタンパク質量に代謝的に順応できることを示していますが、不十分なタンパク質摂取量はLBMの減少につながります³³。逆にいうと、タンパク質摂取量を増やせばLBMの減少を抑えられることとなります³⁴⁻³⁶。

猫は年齢とともに自然にLBMが減少します³⁷。CKDの猫では代謝の変化または悪液質によってその減少がもっとも大きくなる場合があり、この疾患に関連した過剰な筋肉量減少は、筋力、免疫機能、および全生存期間に影響する可能性があります³⁷。高齢の猫およびCKDの猫では、LBMまたは体重の減少と死亡率の上昇が関連しています^{28,38-40}。CKDの犬では、低いボディコンディションスコアも生存率の低下に関連するとされています⁴¹。

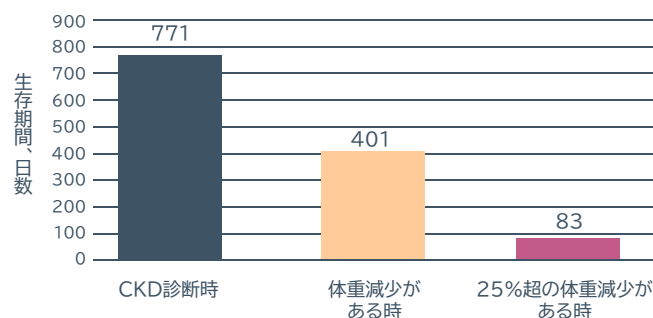


図2: CKDの猫の生存期間と体重減少²⁸

CKDの猫569頭のうち、診断時の体重が群の中央値である**4.2kg**を上回っていた猫は、この中央値を下回っていた猫よりも生存期間が有意に長くなりました³⁸。



猫ではたびたび、CKDと診断される前に体重とLBMが減少し始めます³⁸。そのため、このような猫ではLBMと体重の維持が栄養の主要な目標となります。LBM維持の重要性、高齢の猫ではタンパク質要求量が増加していることを示唆するエビデンス、および体重とLBMの減少に伴う死亡リスクの増大を総合すると、初期ステージのCKDの猫にとってタンパク質の制限は最適な栄養戦略ではないことが示唆されます。(次のセクションの「タンパク質」に記載の詳しい考察を参照。)

目的に応じた栄養戦略

中等度から重度のCKDの猫では、「腎臓病療法食」が、維持期成猫用フードと比較して、臨床転帰の改善と寿命の延長に役立つことが、多くの試験によって示されています⁴⁻⁷。腎臓病療法食はIRISステージ2~4のCKDの猫に推奨されていますが^{8,42}、腎臓病療法食の給与はステージ1のCKDの猫にも有益であることが複数の試験で示唆されています^{43,44}。

腎臓病療法食に加えられている典型的な栄養設計には、リンとタンパク質の制限、ならびにアルカリ化剤、カリウム、オメガ3脂肪酸、および抗酸化成分の添加が含まれます^{4,6-8,42,45,46}。

リン

腎臓はリンを排泄する主要経路です。CKDの進行中に食事のリンが制限されていないと、腎臓のリンクリアランスが徐々に低下することにより血中リン濃度が上昇します^{47,48}。

高リン血症がまだ発現していなくても、血中リン濃度の上昇は、骨細胞から分泌されて尿へのリン排泄を増やすように働くタンパク質である線維芽細胞増殖因子23 (FGF-23)の分泌増加を引き起こします⁴⁸⁻⁵⁰。また、血中リン濃度の上昇は、カルシウムとリンの濃度のバランスをとる副甲状腺の応答を引き起こします⁴⁸⁻⁵¹。

副甲状腺はフィードバックシステムに働きかけます。すなわち、血流中の高濃度のリンと低濃度のイオン化カルシウム(カルシウムの生物学的活性型)⁵²は、副甲状腺ホルモン(PTH)濃度の上昇を刺激し^{48,50,53,54}、これが腎尿細管におけるカルシウムの再吸収、尿へのリン排泄、および骨からのカルシウムとリンの吸収の増加につながります^{48-51,53}。PTH濃度の上昇を伴う腎性二次性副甲状腺機能亢進症がCKDの猫の84%で報告されており、その有病率と重症度はCKDが末期へと進行するにつれて増大します⁵⁵。

血漿リン濃度は猫のCKD進行の予測因子です^{11,30,56}。IRISステージ2~4の猫では、血漿リンが0.32mmol/L (1mg/dL)増加すると進行リスクが41%高まるという相関関係が研究で示されています(進行を診断後1年以内の血漿クレアチニンの25%以上の増加と定義)³⁰。

リンの保持と高リン血症を最低限に抑えることは、CKDの進行を遅らせて生存期間を延ばすと考えられています^{30,46,57}。そのため、CKDの管理においては高リン血症の是正または予防が第一の関心事となります。歴史的にみて、これにはタンパク質の制限を通じて取り組まれてきました。多くのタンパク質成分がリンを多く含有するため^{16,58}、タンパク質の摂取量を減らすとリン摂取量も減少すると考えられてきました^{16,58}。IRISステージ2から4のCKDで高リン血症であった猫では、リンとタンパク質を制限した食事(市販の腎臓病療法食)の給与により血漿中のリンおよびFGF-23の濃度が有意に低下しました⁵。

一方、食事に含まれるタンパク質を制限せずにリンを減らした食事を処方することも可能です^{29,59}。CKDの猫を対象としたある試験では、維持濃度のリン(乾物量でリンが1.56%)を含む食事とリン制限食(乾物量でリンが0.42%)が比較されました⁴⁶。その結果は、リン濃度が低いほうが腎臓の線維化、石灰化、およびその他の悪影響が少ないことを示していました。ただし、どちらの群でも、腎機能の測定値に有意な変化は認められませんでした。

リン制限食の給与でリン濃度をIRISが推奨する目標範囲の上限未満に十分維持できない場合は、リン吸着剤が、CKDにおける血中へのリン蓄積の低減に役立つことがあります^{8,60}。リン吸着剤はまた、腎臓病療法食を拒絶する猫には特に有用です⁸。その名称が意味するとおり、リン吸着剤は、食事に含まれるリンが腸管内で吸収される前に結合して「捕捉」し、吸収不能な化合物を形成して糞便へと排泄します⁶⁰。

CKDのIRISステージ	血漿リン濃度のIRIS目標範囲 ⁴²
1	0.9~1.5 mmol/L(2.7~4.6 mg/dL)
2	0.9~1.5 mmol/L(2.7~4.6 mg/dL)
3	0.9~1.6 mmol/L(2.7~5.0 mg/dL)
4	0.9~1.9 mmol/L(2.7~6.0 mg/dL)

研究者らは、CKDのモデルを使って総合栄養食(維持期フード)とリン吸着剤を猫に給与し、血清中のリンとPTHの濃度が低下することを実証しました⁶¹。炭酸カルシウムとキトサンを含有するリン吸着剤は、CKDの高齢猫で血漿中のリンおよび尿素の濃度を有意に低下させましたが、血漿カルシウム濃度に有意な変化は認められませんでした⁶²。

リン吸着剤(療法食のみではリンを十分にコントロールできない場合に添加)の添加ありまたは添加なしの腎臓病療法食を給与したCKDの猫では、血漿中の尿素およびリンが有意に減少しましたが、維持期フードを給与したCKDの猫ではそのような減少はみられませんでした⁴。維持期フードを給与した猫では血漿PTH濃度が有意に上昇しましたが、リンを制限した猫では血漿PTH濃度が低下傾向を示しました⁴。

リン吸着剤は食物由来のリンに結合するため、食事と同時にそれに近いタイミングに投与するべきです^{60,63}。初期用量は、高リン血症の重症度とそのペットの食事のリン濃度によって決まります。以後は効果をみながら用量を調節します^{60,63}。リン吸着剤に関連する副作用として、便秘が起こる可能性があります^{16,60}。

タンパク質

CKDの猫で食事のタンパク質を制限する第一の根拠は、悪心や嘔吐などの尿毒症の臨床徴候を引き起こすおそれのある窒素性老廃物の蓄積を低減することにあります。しかしながら同時に、体重減少や悪液質、およびタンパク質不足を避ける必要もあります。(前述の「体重と除脂肪体重の維持」に記載の考察を参照。)腎臓病療法食がCKDの猫に好ましい影響を及ぼすことは複数の試験でははっきりと示されていますが、タンパク質制限の影響は明確にされていません。腎臓病療法食の間では、タンパク質は変数の1つに過ぎません。腎機能に対する食事

の影響を評価することを目的とした試験では、各フードはタンパク質だけでなくリンやその他のミネラル、脂肪酸、および緩衝剤についても差異があり、これらはいずれも腎機能に影響する可能性があるものです^{4-7,64,65}。

複数の試験において、タンパク質は腎臓病の進行に寄与しないことを示唆しています。ある試験では、乾物量でタンパク質が51.7%の食事を与えたCKDの猫のほうが、タンパク質27.6%の食事を与えた猫よりも、血清尿素窒素の平均値が有意に高く、尿比重の平均値が有意に低くなりました⁶⁴。ただし、その高タンパク質食はカリウムが不足していたため、それを与えた猫の多くは低カリウム血症も発症しました。低いカリウム濃度は腎臓に悪影響を及ぼし、腎臓病を誘発するおそれがあります⁶⁶。この試験では、カリウム欠乏が是正されたときには既にCKD進行を示す多くのマーカーが認められていましたが、試験が進むにつれてそれらは改善しました。さらに、低タンパク質食を与えた猫では、高タンパク質食を与えた猫よりもカロリー摂取量が少なくなっていました。これらの交絡因子により、タンパク質の割合による影響は確認することができませんでした。

CKDに対するタンパク質の影響を明らかにするため、Fincoらは、タンパク質とカロリーの量がそれぞれ異なる食事を与えた4群のCKDの猫を試験しました⁶⁵。高いタンパク質摂取量と低いタンパク質摂取量の比較を行いましたが、CKDの進行にタンパク質含有量の違いによる影響はみられませんでした。

犬のCKDは猫のものとは異なりますが、CKDの犬を対象とした、食事に含まれるリンとタンパク質の量に関する2年間の試験では、低リン食で生存期間が長くなることが示されました⁶⁷。タンパク質の量は、試験終了まで、生存期間、GFR、および腎臓の形態に悪影響を及ぼしませんでした。

栄養管理は、長年CKDを抱えて生きる猫の助けになる可能性があります。課題は、猫独自の栄養ニーズのバランスを取りながら、臨床徴候を軽減して疾患進行を遅らせるのに役立つように食事を調節することです。

複数の試験が、高齢猫では食事のタンパク質量が多いほうが、ボディコンディションの最適化を促し、自然な加齢に関連した除脂肪体重減少を抑えるのに役立つことを示唆しています⁶⁸。初期ステージのCKDでは、高めのタンパク質量が、除脂肪体重の減少とCKDの高齢猫における除脂肪体重減少による死亡率上昇を抑えるのに役立つと考えられます^{34-36,40}。ただし、CKDの進行に伴って、カロリー摂取量と体重の維持を図りながら、尿毒症の臨床徴候を軽減するためにタンパク質量を控えることが必要になることがあります。

蛋白尿の意義

健康な猫の尿にも少量のタンパク質が存在することはありますが、過剰な量のタンパク質が認められた場合、それは蛋白尿と呼ばれます。(「慢性腎臓病」セクションの「CKDのステージ分類」に記載の蛋白尿の程度に基づくサブステージ分類のガイドラインを参照。)

CKDに関連した蛋白尿の原因^{13,69-72}

- 過剰な量のタンパク質の通過を許してしまう糸球体ろ過関門の損傷またはその透過性(「選択的透過性」)の変化。
- 近位尿細管上皮細胞のろ過後のタンパク質を再吸収する能力を損なう病変。軽度の蛋白尿は糸球体ろ過関門の病変ではなく尿細管病変の典型。
- 糸球体ろ過関門と尿細管上皮細胞の両方に影響する病変。

正確に発生率を特定できるほど十分なデータは存在しませんが、これまでに得られたエビデンスは、CKDの猫の大部分は蛋白尿ではないことを示唆しています⁸。蛋白尿がある猫でも、その程度は通常、CKDのヒトや犬に比べると軽度です⁹。これはおそらく、犬やヒトでは原発性糸球体疾患が比較的多いのにに対し、猫では原発性尿細管間質性疾患の発生が典型的であることによるものと思われる^{9,11,15}。

CKDのヒトにおける糸球体疾患は、既に全身健康状態と腎機能を害している糖尿病、高血圧、またはその他の問題に続発することが最も多くなっています^{9,73}。腎損傷があるヒトでは、タンパク質の摂取量と蛋白尿の増悪が相関し、食事のタンパク質制限と蛋白尿の軽減が相関します⁷⁴⁻⁷⁷。

しかしながら、タンパク質量が異なる食事を与えたCKDの猫では、蛋白尿の程度とタンパク質摂取量は関連しませんでした^{7,65}。また、蛋白尿があるCKDの猫の管理にアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬を用いた一対一の試験では、蛋白尿の軽減とタンパク質摂取量が無関係であることが示されました^{78,79}。

一般的に軽度であるとはいえ、蛋白尿は猫のCKDのマーカーであることが示されているため対処が必要です⁷⁰

- 蛋白尿がみられた健康な高齢猫は、蛋白尿がない猫に比べて、その後1年以内に高窒素血症になる可能性が高いことが、研究で示されています⁸⁰。
- 蛋白尿はCKDの進行と関連します^{11,30,81}。IRISステージ2~4のCKDで蛋白尿があった猫は、ベースライン時に蛋白尿がなかった猫と比べて、1年以内に疾患進行(クレアチニンの25%以上の増加と定義)を示す可能性が高くなっていました³⁰。
- 蛋白尿が、尿細管間質性炎症の重症度を示すマーカーに過ぎないのか、または疾患進行への能動的寄与因子であるのかは、まだ定かではありません。疾患進行は、近位尿細管上皮細胞のタンパク質再吸収能を圧倒するほど過剰なタンパク質を介して起こると考えられ、これが細胞からのサイトカインやケモカインの分泌につながり、最終的に尿細管間質性炎症を助長すると考えられます^{14,30,70}。
- 蛋白尿の程度は、CKDの猫の生存期間の予後指標としては不良です^{14,82,83}。ベースライン時(試験登録時)に境界的な蛋白尿であったCKDの猫を蛋白尿がなかったCKDの猫と比較した場合、その死亡または安楽死についてのハザード比は2.9であることが研究で示されました¹⁴。ベースライン時に蛋白尿であったCKDの猫を蛋白尿がなかったCKDの猫と比較した場合のハザード比は4.0でした。

アルカリ化緩衝剤

腎臓は、尿細管における重炭酸塩の再吸収ならびに食物(特に含硫アミノ酸)由来および代謝由来の酸の除去により、体内の酸塩基平衡を維持しています¹²。CKDでGFRが低下した場合、血流内に酸が保持され、それが体内の重炭酸塩緩衝能を上回ると、代謝性アシドーシスが生じます^{12,16}。それに関連する臨床徴候には、嘔吐、食欲不振、および嗜眠があります⁸⁴。

腎臓病が進行した猫では、代謝性アシドーシスがより高頻度に発現します^{85,86}。ある試験は、血漿クレアチニンが400 $\mu\text{mol/L}$ 以上の猫は50%超がアシドーシスであったのに対し、軽度疾患(血漿クレアチニンが250 $\mu\text{mol/L}$ 以下)の猫は0%、中等度疾患(血漿クレアチニンが251~399 $\mu\text{mol/L}$)の猫は15%のみであったと報告しています⁸⁶。腎臓病療法食は、クエン酸カリウム、塩化カリウム、あるいは炭酸カルシウムなどのアルカリ化緩衝剤を含有していることが多いです^{16,59}。アルカリ化緩衝剤は、必要に応じて食事に添加して使うこともできます^{16,59}。

カリウム

CKDの猫の約20~30%で低カリウム血症が報告されています^{13,59}。低カリウム血症は、食欲不振、代謝性アシドーシス、あるいはCKDで生じると考えられているレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)の慢性的な刺激など、いくつかの理由で発生します。RAASが活性化されているときは、アルドステロンが腎臓に作用して、カリウム排泄を促すと同時にナトリウムと水の再吸収を促進します^{29,59,84,87}。腎臓病療法食には、カリウムが多めに含まれています⁵⁹。カリウムは、グルコン酸カリウムまたはクエン酸カリウムのサプリメント(粉末、錠剤、ゲルなど)として利用することもできます^{16,59}。

オメガ3脂肪酸

炎症を抑えると言われるオメガ3脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)をCKDの猫に補給することの有益性が、研究によって探索されています。ある後ろ向き試験では、腎臓病療法食を与えられた猫のほうが、今まで食べていた維持期フードを与えられた猫よりも、生存期間が長いことが認められました⁶。注目すべきは、評価された7種の療法食の中で、EPA含量が最も高い療法食を与えられた猫が最も

長生きしたことでした。その生存期間中央値は23か月であったのに対し、オーナー選択の維持期フードを与えられた猫の中央値は7か月でした。

食物繊維／プレバイオティクス

プレバイオティクスの補給は、CKDの猫の血中の尿毒素濃度を低下させることが示されています⁸⁸。この低下はおそらく、腸内細菌叢が変化してタンパク質発酵細菌が少なくなったこと、および腸管上皮密着結合へのダメージが改善されたことによるものであることが、他の動物種を用いた研究で示唆されています⁸⁹。(「腸-腎相関」セクションの詳しい考察を参照。)ただし、食物繊維は、栄養素の消化率を低下させて、食事のエネルギー密度を減少させることがあるため、CKDの患者に高食物繊維食は推奨されていません。

抗酸化成分

猫のCKDの病因には、酸化ストレスの増大が関与していることが研究によって示唆されています^{90,91}。ある試験の結果は、抗酸化成分(ビタミンEおよびCならびにベータカロテン)を強化した食事をCKDの猫に与えると、酸化ストレスのいくつかの指標が低下することを示しました⁹²。最も有益な抗酸化成分や抗酸化成分の最も効果的な含有濃度はまだ分かっていません⁹³。

食欲不振への対応

CKDを含めて、どんな疾患の栄養管理においても決定的に重要な部分となるのは、十分なエネルギー摂取量の確保です^{8,29,45}。しかしながら、CKDの猫のオーナーの調査では、猫の食欲異常を報告したオーナーは43%でした⁹⁴。

CKDの猫は、食事の変更に抵抗して食欲不振を示すことがあります⁸。食事の変更をうまく進めるためには、悪心やその他の徴候が現れる前、すなわちCKDが初期のIRISステージ2になるまでに、CKDの猫を腎臓病療法食へと移行させるのが理想的です^{8,16,95}。CKDの猫では、一般的に2~4週間かけて徐々に移行させることが、新たな食事を受容する助けになることがあります^{29,93,95}。

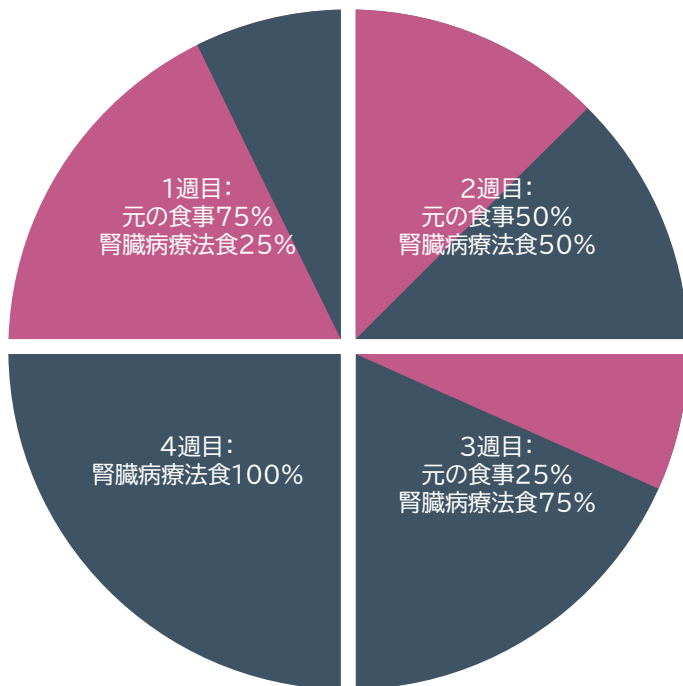


図3:

CKDの猫を腎臓病療法食に移行させる手順の一例。実際に必要な手順は猫によって異なります。新しい食事をすぐに受け入れてくれて移行期間を短縮できる猫もいれば、これよりもずっと長い移行期間を必要とする猫もいます²⁹。

元々食べていたフードと腎臓病療法食は別々のボウルに入れて提供するべきであり、1つのボウルにフードを混ぜて入れることは勧められません⁹³。これは、猫に変更を押し付けるのではなく、猫が自分でフードを選択することでストレスを緩和するコツです⁹⁵。

移行期には、受容を促すために、少量の嗜好性の高いフード、または風味付けされた経口補水液やドライタイプの猫用おやつなどを療法食にトッピングすることができます^{29,63}。ただし、総合栄養食ではないこれら由来のカロリーは、1日摂取量の10%以下に抑えておくべきです²⁹。

食物嫌悪の発生を避けるため、腎臓病療法食の導入は猫の入院中に始めることは推奨されません^{29,93,95}。入院中の猫に食事を与えるのは短期に限られるため、その猫のお気に入りフードを避けて、嗜好性、消化性およびエネルギー密度の高い、その他の総合栄養食を用いることが推奨されます。

多くのペットフードメーカーがウェットタイプおよびドライタイプの腎臓病療法食を販売していますが、それらの市販療法食をCKDの猫に与えても拒絶される場合は、動物栄養学の専門家が監修した自家製腎臓病療法食という選択肢もあります⁸。ただし、自家製フードの給与は、たとえばオーナーの指示遵守問題(レシピを勝手に変えるなど)、サプリメントの受容性問題、および猫がタンパク質源ばかりを選んで食べてしまう可能性などから、一般的に猫では困難になりがちです。

CKDの猫が腎臓病療法食を受け入れてくれない場合、療法食を与えるための栄養チューブを留置することもできません²⁹。あるいは、高齢猫用フードは維持期フードに比べるとリンの含量が低く抑えられていることがあるため、それへの切り替えを検討することもできます⁸。そのためには、ペットフードメーカーに問い合わせ、リンの濃度(比較のためにg/100kcal単位が望ましい)を知っておく必要があります。ただし、これらの市販フード(総合栄養食)は維持期に必要なリンの最低含有量を満たしていなければならず、それはCKDの猫に推奨される量よりも多いため、これは理想的な選択肢ではありません。一方でリン吸着剤は有益となる場合があります⁸。

CKDの猫は、ステージが進むほど食欲不振を起こしやすくなります^{8,29}。そのような場合に食事量を増やすためにできる栄養介入には以下のものがあります。

- 悪心に対処する^{29,96}。
- 食欲刺激剤を投与してみる²⁹。
- 食事を少量頻回に分けて与える(特にウェットフードの場合)²⁹。
- 猫の好みに合わせて、フードの温度を変えて提供する(常温のまま、人肌程度に温めてみるなど)²⁹。
- 与えるフードが1種類の場合でも、複数のボウルに分けて提供してみる。

- 常にフードの匂いにさらされていると、悪心が助長されたり以後の摂取に影響が生じたりするため、食事の終了時刻を定めておく。
- 可能な場合、多様性(種類の多さ)と新規性(目新しさ)は食欲を増すことがある²⁹。
- 可能な限りストレスを避ける^{29,97}。入院中の猫では、慣れ親しんだ匂いのする物をオーナーに自宅から持ってきてもらったりして好ましい環境を整えることが、ストレス緩和に役立つことがある⁹⁷。
- その猫が喜ぶ場合は、なでる、グルーミングする、またはその他の社会的な交流を行うことで、猫の食欲を刺激できる場合がある²⁹。猫の中には、遊びや触れあいを堪能すると食べてくれるようになるものもいる。
- 上記と同じく、その猫にとって嬉しいご褒美になるなら、オーナーか、または入院中であれば猫に好かれている病院スタッフが、食事に付き添ってあげる(ただし上から覆いかぶさったり周りをウロウロするのは推奨されない)。自宅では、家族の食事時に家族と同じ場所で食事をさせることが有効な場合がある。
- 猫に食器の好みがあるかどうかを見極めるため、ボウルや平皿など、複数の選択肢を提供してみる。食器には匂いが残らない容器を使用する。一般的には、プラスチックではなくステンレススチールか陶器のものがよい。容器は毎回清潔にして使用する。
- フードは、新鮮さを保ち、別の匂いや味に移るのを防ぐため、密閉容器に入れて保管する。

上記の介入を試してもまだ食欲不振が続く猫では、長期的に十分な量のカロリー摂取を確保するために、オーナーと相談した上で、栄養チューブを設置する必要があります^{8,93,97}。

十分な水分補給の確保

CKDの猫は脱水を起こすリスクがあります。これらの猫は、たびたび多尿(低張尿に続発)と多飲を示します。脱水は、水分の喪失量が摂取量を上回ったときに起こります。これは酸塩基平衡と電解質平衡に影響し、しばしば嗜眠、食欲不振、あるいは便秘などの臨床徴候を伴って発現します^{16,29,93,98}。脱水は腎組織の灌流を損なうこともあり、これは疾患の進行につながります^{12,29,93}。

水分摂取は、ウェットタイプの腎臓病療法食を与えること、ドライフードなら水を加えること、あるいは風味付けされた経口補水液を提供することにより、促すことができます²⁹。Purinaの研究では、特別に栄養設計された風味付き経口補水液を健康な猫に提供すると水分摂取量が増えることを認めました^{99,100}。

ウォーターファウンテン、蛇口からの流水、または循環式給水器を利用すると、水分摂取量が増えることがあります。健康な猫を対象とした研究は、猫によって好みの給水方法が異なることを示唆しています¹⁰¹。そのため、選り好みする猫の場合、あらかじめ複数の選択肢を提示して、その猫のお気に入りの給水方法を見つける必要があるかもしれません。

その他の推奨事項として、複数の水飲みボウルを設置すること、飲み口の広いボウルを使うこと(猫のひげがボウルの縁に触れないように)、およびステンレススチールまたは陶器のボウルを使うことが挙げられます。どんな方法で与えるにしても、飲み水は常に清潔で新鮮なものでなければなりません。

自宅または動物病院での定期的な皮下輸液は体水分の維持に役立ちます。疾患ステージが進んだ猫には静脈内輸液が必要になります。栄養チューブを使用している猫では、それを介して水分を与えることもできます。

新たな血清中および尿中バイオマーカー

バイオマーカーは、CKDの診断、疾患進行と治療反応性のモニタリング、および予後の判定に用いられます。CKDの早期発見は重要です。それにより早期介入の機会が得られて、予後の向上につながるからです¹⁰²。CKDの進行と治療反応性のモニタリングに現在利用されている主要な測定項目は、血中のクレアチニン、SDMA、尿素窒素、リン、カルシウム、ナトリウム、およびカリウム、ヘマトクリット、ならびに尿比重および蛋白尿の重症度(存在する場合)です^{8,11,13,30,69,70,103}。予後は現在のところIRISのステージおよびサブステージに基づいて判定されています⁶³。

FGF-23は、疾患進行と治療反応性のモニタリングに関するIRIS推奨事項に最近追加されたバイオマーカーです⁴²。循環血中FGF-23濃度は、以下のとおり腎機能の高感度な指標となるようです。

■ 高窒素血症のない健康な高齢猫(9歳超)では、その後12か月以内に高窒素血症となった猫のベースライン時の血漿FGF-23濃度が、高窒素血症にならないままであった猫と比較して、有意に高くなっていました¹⁰⁴。別の高齢猫(健康または腎臓病あり)の群では、血漿FGF-23濃度とGFRの間に負の指数関数的関係が認められました¹⁰⁴。

■ 血清FGF-23の測定は、より初期のステージで疾患を発見する助けになると考えられます^{2,105}。血清リン濃度が上昇するとそれに応答してFGF-23の分泌が増加し、それによって初めのうちは血清リン濃度が正常基準範囲内に維持されることから、FGF-23濃度の上昇のほうが高リン血症の発現よりも早く検出されると考えられるからです^{2,105}。

血清FGF-23は、健康な対照群と比較して、CKDのステージ1で既に有意に高くなっていることが、研究で示されました²。これは、健康な対照群の猫と比較して、CKDのステージ3~4でようやく有意に高くなる血清リンとは対照的です。

この結果は、血清リン濃度が正常であっても、初期の

CKDで既にリン調節は変化していることを示しています。この結果はまた、FGF-23の測定が、初期のCKDにおいてリンの制限をいつ始めるべきかを決めるのに役立つことを示唆しています(「目的に応じた栄養戦略」セクションの「リン」を参照)^{2,105}。

■ 高齢猫に関する別の試験では、血漿FGF-23濃度が、健康な対照群、ステージ2のCKD、ステージ3のCKD、およびステージ4のCKDの猫の間で有意に異なっていました¹⁰⁶。血漿FGF-23濃度はまた、ステージ2およびステージ3の猫の中で血漿リン濃度がIRIS推奨範囲内にあった猫とそれを上回っていた猫の間で有意に異なっていました。

■ ある後ろ向き試験では、猫のCKD患者において、腎臓病療法食開始時に高リン血症(各ステージの血漿リン濃度のIRIS目標値による)であったか否かにかかわらず、血漿FGF-23濃度の有意な低下と腎臓病療法食の給与が関連することが認められました⁵。ただし、血漿中のリンおよびPTHの濃度が有意に低下したのは、腎臓病療法食の給与開始時に高リン血症であった猫に限られていました。

この結果は、血漿リン濃度が有意に変動するか否かに関わらず、リン平衡がリン制限食の給与に影響されることを示唆しています。このことから、FGF-23濃度は、リンの制限を開始するべき時期を決めるマーカーになるだけでなく、リンが十分に制限されているか否かを判断するマーカーにもなると考えられます。

■ FGF-23は予後因子にもなる可能性があります³。CKDで高窒素血症の高齢猫に関する後ろ向き試験では、CKD診断時の血漿FGF-23濃度が10倍高ければ、1年以内の疾患進行(血漿クレアチニンの25%以上の増加と定義)のリスクがほぼ3倍になる、という相関関係が認められました³。同試験は、CKD診断時の血漿FGF-23濃度が高いほど生存期間(全死因死亡までの期間)が短くなることも報告しています。

■ FGF-23と疾患進行または生存期間の関係は、まだ完全には解明されていません。研究者らは、FGF-23が単なるマーカーに過ぎないのか、またはCKDの進行に寄与する物質のひとつであるのか、という疑問に取り組んでいます³。腎臓と副甲状腺におけるFGF-

23の複雑な相互作用を理解するためには、さらなる試験が必要です。

関心は寄せられているものの、まだCKDの診断、進行の評価、あるいは予後の判定への日常使用が推奨されるには至っていないバイオマーカーには、以下のものがあります。

- **PTH**: 循環血中のPTH濃度とリン濃度の間⁵⁵、およびPTH濃度とFGF-23濃度の間^{2,104}には関連性があることが、研究で示されています。CKDの猫では、健康な対照群と比較して、血漿中のPTH濃度とリン濃度が有意に高くなっていました⁵⁵。

ある試験では、PTH上昇がCKD発症の早期マーカーになる可能性を示唆しています¹⁰⁷。ベースライン時に健康であった高齢猫について、1年後の追跡評価時に高窒素血症を起こしていた猫と高窒素血症を起こさないままであった猫を比較したところ、ベースライン時の血漿中のカルシウム濃度とリン濃度は両群間で有意差がなかった一方、ベースライン時の血漿PTH濃度は前者の群で有意に高くなっていました。

- **インドキシル硫酸**: 結腸内の細菌は、未消化の栄養素を代謝します。結腸の細菌によるタンパク質とアミノ酸の発酵は、食事に含まれるトリプトファン¹⁰⁸の代謝によって生成されるインドールなどの、尿素素と呼ばれる代謝老廃物を生み出します¹⁰⁸。

健康なときは、インドールやその他の尿素素は腸管から吸収されて、可能であれば代謝され(インドールは肝臓によってインドキシル硫酸へと代謝されます)、腎臓によって排泄されます。しかし、GFRが低下しているときは、尿素素が、腎臓や全身に悪影響を及ぼし得るほど血流中に蓄積することがあります¹⁰⁹⁻¹¹³。

インドキシル硫酸は、酸化ストレスを誘発し、尿細管間質性線維症の発症に関与します^{109,111}。すなわち、インドキシル硫酸は、尿素素として腎損傷に寄与する、CKDのバイオマーカーであるといえます。

IRISステージ2~4のCKDの猫は、健康な高齢猫よりもインドキシル硫酸の循環血中濃度が有意に高いことが示されました^{108,114}。ある試験は、ステージ2および3の猫の間ではインドキシル硫酸の血漿中濃度に有意差

がない一方、ステージ4の猫の血漿中濃度はステージ2および3の猫よりも有意に高いことを認めました¹⁰⁸。その研究者らはまた、血漿インドキシルと、血清クレアチニン、BUN、および血清リン濃度の間に有意な関連性があることも認めました。

別の研究は、CKDで高窒素血症の猫のうちCKDが進行した猫は、進行しなかった猫よりも、ベースライン時のインドキシル硫酸の血漿中濃度が有意に高かったこと、加えてヘマトクリットとヘモグロビンが低かったこと、および血清リンが高かったことを認めました¹¹⁵。この研究は、疾患進行を、IRISステージが1段階上昇すること、または同一IRISステージ内で3か月以内に血清クレアチニンが0.5mg/dL以上上昇することと定義していました。同一ステージ内でみると、ステージ2または3の猫のうち疾患が進行した猫は、それぞれのステージで進行しなかった猫よりも、ベースライン時のインドキシル硫酸濃度が有意に高くなっていました。これらの結果から、血漿インドキシル硫酸はCKD進行の独立予測因子になると判断されました。

CKDの進行を3か月以内の血清クレアチニンの0.5 mg/dL以上の増加または死亡もしくは安楽死と定義した後ろ向き試験では、ステージ2または3で進行を示した猫は、進行しなかった猫よりも、血漿中のインドキシル硫酸およびFGF-23が有意に高くなっていました¹¹⁶。インドキシル硫酸またはFGF-23のいずれかの測定で疾患進行の予測になりましたが、これらのバイオマーカーの両方を併せて評価すると、一方のみを使用するよりも進行の予測精度が向上しました。

- **形質転換増殖因子ベータ(TGF-β)**: CKDの猫では、健康な対照猫と比較して、線維化促進サイトカインであるTGF-βの尿中濃度が有意に高いことが、研究で認められました^{117,118}。試験の選択基準に基づくと、それらのCKDの猫はおそらくIRISステージ2~4であったと考えられます。ステージ1のCKDでも尿中TGF-β濃度を評価して、異なるステージのCKDの猫の濃度を比較すれば、尿中TGF-βが、CKDのマーカーとしてだけでなく、初期の疾患あるいは疾患進行すなわち線維症悪化のバイオマーカーとしても有用であることが明らかになるかもしれません。

- **インターロイキン8(IL-8)**:IL-8は炎症細胞によって分泌されます。これは、ケモカインとして、その領域への白血球の付加的浸潤を促します。これにより腎臓内の炎症-線維化サイクルに寄与します¹¹⁸。

ある試験では、CKDの猫の尿中IL-8濃度が、健康な対照猫と比較して有意に高いことが示されました¹¹⁸。ただし、この試験は、ステージ2以上のCKDの猫のみを対象として、CKDの異なるステージ間での尿中IL-8濃度の比較は実施しませんでした。ステージ1のCKDでも濃度を測定して、CKDのステージ1、2、3および4の間で濃度を比較する研究を行えば、このバイオマーカーが疾患の早期発見や疾患進行のモニタリングに有用であることが示されるかもしれません。

腎障害バイオマーカーと呼ばれる尿中バイオマーカーは、活動性腎損傷の指標となり、過去もしくは活動性の損傷による機能障害の指標となります⁷²。腎障害バイオマーカーは、疾患の発見や進行の検出に役立つ可能性があり、血中クレアチニンやSDMAなどの腎機能バイオマーカーとも併用できるかもしれません^{19,72,119}。

- **熱ショックタンパク質(ヒートショックプロテイン)72**:この腎障害バイオマーカーの尿中濃度は、CKDの猫の全死因死亡と相関することが示されました¹¹⁹。尿中熱ショックタンパク質72/尿中クレアチニン比が4.2 ng/mg以下の猫は、この比が4.2 ng/mgを超えていた猫よりも有意に長生きしました(中央値で561日対112日)。この研究者らは、熱ショックタンパク質72がCKDの初期あるいは進行の指標としても有用となり得るか否かを判定するためのさらなる研究を提案しています。

- **好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン(NGAL)**:尿中NGALは、近位尿細管上皮損傷の指標となるバイオマーカーです¹²⁰。ステージ3または4のCKDの猫では、健康な猫またはステージ2のCKDの猫と比較して、尿中NGAL濃度および尿中NGAL/クレアチニン比(UNCR)が有意に高くなっていました¹²¹。ステージ2のCKDの猫と健康な対照群の間では、その濃度にはありませんでした。すなわち、このバイオマーカー

は、ステージが進んだCKDでは増加していたものの、初期の疾患の発見には役立ちませんでした。疾患進行(血清クレアチニンの0.5mg/dL超の増加と定義)に関しては、1か月以内に進行を示したCKDの猫では、進行を示さなかった猫と比べて、尿中NGALおよびUNCRが有意に高くなっていました。

別の試験では、尿中NGAL濃度はCKDの猫と健康な対照猫の間で差がみられない一方、UNCRは健康な猫またはステージ2のCKDの猫と比べてステージ3のCKDの猫で有意に高いことが認められました¹²²。この試験の結果はまた、この比が、ステージ4のCKDで、他のすべての群と比較して、有意に高いことも示しました。

上記の試験結果は有望なものでしたが、UNCRのみを評価した最近の試験では、健康な猫とCKDの猫の間で有意差は認められませんでした¹²³。尿中NGALあるいはUNCRが猫のCKDに有用なバイオマーカーであるか否かについては、さらなる研究が必要です。

- これまでの研究は、血清中および尿中シスタチンCは、どちらもCKDの猫に役立つバイオマーカーではないことを示唆しています^{120,124}。ある試験では、血清シスタチンCは感度が乏しいこと(GFR低下の検出について血清クレアチニンの感度が83%であるのに対し22%)、および尿中シスタチンCはCKDの猫のほぼ30%で検出不能であることが示されました¹²⁴。

将来的には、腎機能障害をより正確に予測し、評価し、モニターすることができるバイオマーカーが利用可能になり、それがより精密な栄養戦略につながって、CKDの猫がよりよく、より長く生きる手助けをできるようになることが期待されています。

腸一腎相関

腸管と腎臓の間には、腸一腎相関と呼ばれる双方向の関係が存在します¹²⁵。CKDのヒトでの報告と同様に¹²⁵⁻¹²⁸、猫のCKDも腸内細菌叢の異常(ディスバイオーシス)が起こります¹¹⁴。IRISステージ2~4のCKDの猫では、健康な高齢猫と比較して、糞便中の細菌の種類と菌数が低減していると報告されています¹¹⁴。

先に述べたとおり(「新たな血清中および尿中バイオマーカー」セクションを参照)、GFR低下に続発したCKDでは、尿毒素が血流中に蓄積することがあります。CKDに関連したディスバイオーシスが、循環血中の尿毒素の濃度上昇に寄与することもあります。

- 尿毒素の濃度上昇は、ディスバイオーシスに続発したタンパク質とアミノ酸の発酵の変化から生じると考えられます¹²⁹。
- ディスバイオーシスは腸壁の透過性を変化させることがあります(腸管上皮密着結合の障害が少なくとも一部の原因である「リーキーガット症候群」)^{127,130}、そうすると、より高濃度の尿毒素が腸壁を通過して循環血中に到達できるようになります¹²⁹。これはまた、細菌およびエンドトキシンが腸壁を通過して循環血中へと移行するのを許すことにもなります^{127,130}。

循環血中に高濃度の尿毒素、細菌、およびエンドトキシンが存在することは、腎臓を含む全身の炎症を促進し、CKD進行の寄与因子になることもあります^{127,130}。

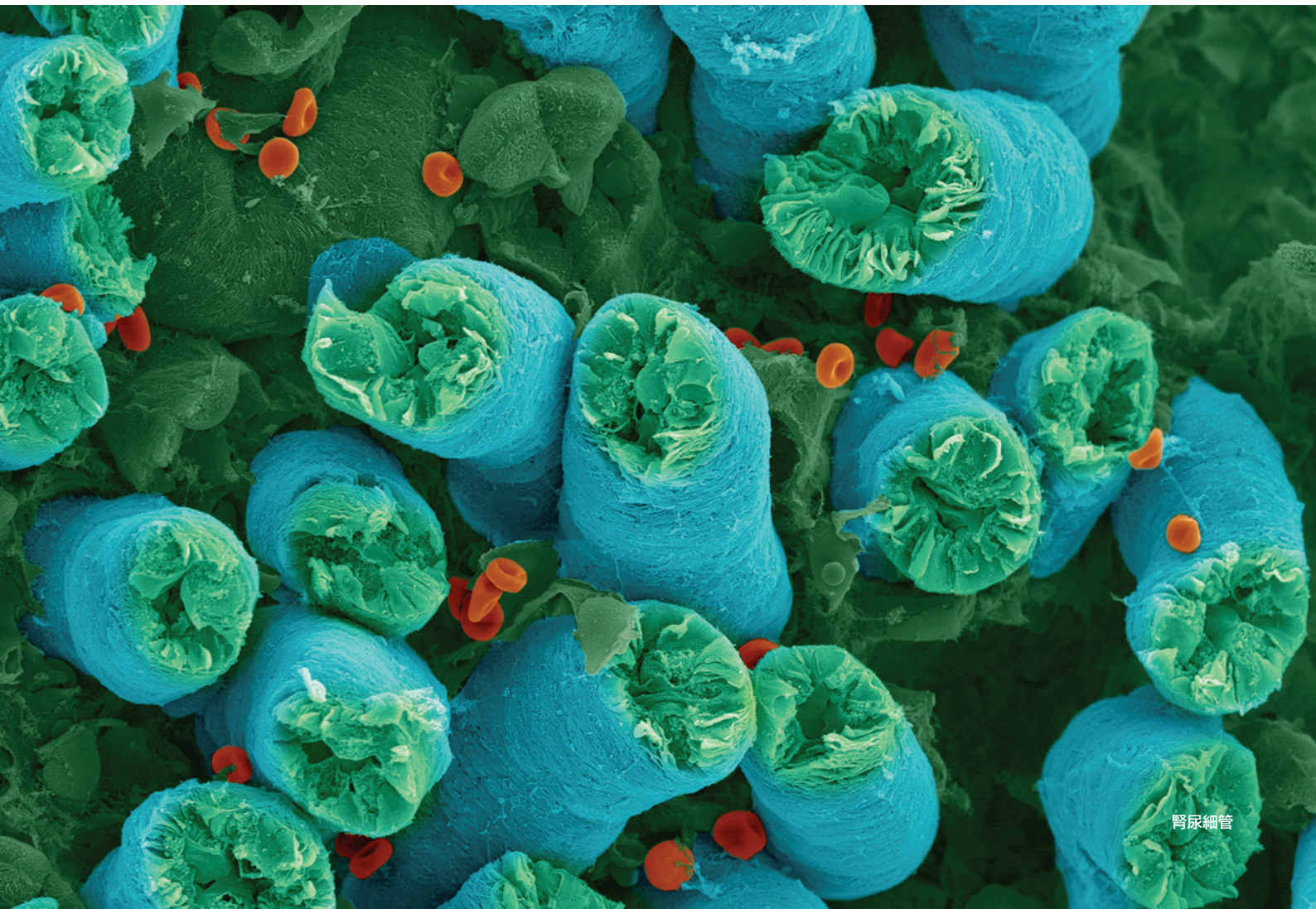
結腸の細菌によるタンパク質の発酵は、分岐鎖短鎖脂肪酸(SCFA)も産生します¹³¹。これには次のような意義があります。

- ステージ2~4のCKDの猫は、健康な高齢猫と比べて、分岐鎖SCFAであるイソ吉草酸の糞便中濃度が有意に高く、筋萎縮が有意に進んでいることが研究で示されました¹³¹。筋萎縮がみられた猫は、筋肉量が正常な猫と比べて、糞便中のイソ吉草酸、イソ酪酸(また別の分岐鎖SCFA)、および総分岐鎖SCFAの濃度が有意に高くなっていました。

- 糞便中の総分岐鎖SCFA濃度と、血清クレアチニン、BUN、および尿毒素である血清p-クレジル硫酸の濃度の間には、正の相関が認められました¹³¹。尿毒素の血清中濃度の上昇¹¹⁴および分岐鎖SCFAの糞便中濃度の上昇は、CKDの猫にタンパク質同化不良が存在することを示唆しており¹³¹、このことは食事のタンパク質必要量に影響する可能性があります。

研究者らは、猫の腸内細菌叢、結腸における分岐鎖SCFAの産生、タンパク質同化不良、およびCKDがどのように関連しているのかを探る研究を追加して実施することを提案しています¹³¹。将来的には、猫のCKDに関する糞便中バイオマーカーの研究も必要になる可能性がある。

慢性腎疾患(CKD)を持つ個々の猫に合わせた療法食の給与やその他の栄養介入は、疾患進行の減速、尿毒症の徴候の軽減、腎機能低下による恒常性の変化への対応、QOLの向上、および寿命の延長に重要な役割を果たすことができます。新たなバイオマーカーが開発され、腸-腎相関の波及範囲がより深く理解されれば、CKDの猫に今よりもずっと的確な栄養介入を提供できるようになるかもしれません。



腎尿細管

参考文献

- Trejejo, R. T., Lefebvre, S. L., Yang, M., Rhoads, C., Goldstein, G., & Lund, E. M. (2018). Survival analysis to evaluate associations between periodontal disease and the risk of development of chronic azotemic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 252(6), 710–720. doi: 10.2460/javma.252.6.710
- Lin, J., Lin, L., Chen, S., Yu, L., Chen, S., & Xia, Z. (2021). Serum fibroblast growth factor 23 (FGF-23): Associations with hyperphosphatemia and clinical staging of feline chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 33(2), 288–293. doi: 10.1177/1040638720985563
- Geddes, R. F., Elliott, J., & Syme, H. M. (2015). Relationship between plasma fibroblast growth factor-23 concentration and survival time in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(6), 1494–1501. doi: 10.1111/jvim.13625
- Elliott, J., Rawlings, J. M., Markwell, P. J., & Barber, P. J. (2000). Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: Effect of dietary management. *Journal of Small Animal Practice*, 41(6), 235–242. doi: 10.1111/j.1748-5827.2000.tb03932.x
- Geddes, R. F., Elliott, J., & Syme, H. M. (2013). The effect of feeding a renal diet on plasma fibroblast growth factor 23 concentrations in cats with stable azotemic chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6), 1354–1361. doi: 10.1111/jvim.12187
- Plantinga, E. A., Everts, H., Kastelein, A. M., & Beynen, A. C. (2005). Retrospective study of the survival of cats with acquired chronic renal insufficiency offered different commercial diets. *The Veterinary Record*, 157(7), 185–187. doi: 10.1136/vr.157.7.185
- Ross, S. J., Osborne, C. A., Kirk, C. A., Lowry, S. R., Koehler, L. A., & Polzin, D. J. (2006). Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(6), 949–957. doi: 10.2460/javma.229.6.949
- Sparkes, A. H., Caney, S., Chalhoub, S., Elliott, J., Finch, N., Gajanayake, I., Langston, C., Lefebvre, H. P., White, J., & Quimby, J. (2016). ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(3), 219–239. doi: 10.1177/1098612X16631234
- Brown, C. A., Elliott, J., Schmiedt, C. W., & Brown, S. A. (2016). Chronic kidney disease in aged cats: Clinical features, morphology, and proposed pathogenesis. *Veterinary Pathology*, 53(2), 309–326. doi: 10.1177/0300985815622975
- Jepson, R. E. (2016). Current understanding of the pathogenesis of progressive chronic kidney disease in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46(6), 1015–1048. doi: 10.1016/j.cvsm.2016.06.002
- Chakrabarti, S., Syme, H. M., Brown, C. A., & Elliott, J. (2013). Histomorphometry of feline chronic kidney disease and correlation with markers of renal dysfunction. *Veterinary Pathology*, 50(1), 147–155. doi: 10.1177/0300985812453176
- Burkholder, W. J. (2000). Dietary considerations for dogs and cats with renal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216(11), 1730–1734. doi: 10.2460/javma.2000.216.1730
- Reynolds, B. S., & Lefebvre, H. P. (2013). Feline CKD: Pathophysiology and risk factors – what do we know? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15 Suppl 1, 3–14. doi: 10.1177/1098612X13495234
- Syme, H. M., Markwell, P. J., Pfeiffer, D., & Elliott, J. (2006). Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3), 528–535. doi: 10.1892/0891-6640(2006)20[528:socwno]2.o.co;2
- Vaden, S. L. (2011). Glomerular disease. *Topics in Companion Animal Medicine*, 26(3), 128–134. doi: 10.1053/j.tcam.2011.04.003
- Bartges, J. W. (2012). Chronic kidney disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 42(4), 669–692. vi. doi: 10.1016/j.cvsm.2012.04.008
- Bruff, J., Obare, E., Yerramilli, M., Elliott, J., & Yerramilli, M. (2014). Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28, 1699–1701. doi: 10.1111/jvim.12446
- Brown, S. A., Crowell, W. A., Brown, C. A., Barsanti, J. A., & Finco, D. R. (1997). Pathophysiology and management of progressive renal disease. *The Veterinary Journal*, 154(2), 93–109. doi: 10.1016/s1090-0233(97)80048-2
- Cowgill, L. D., Polzin, D. J., Elliott, J., Nabity, M. B., Segev, G., Grauer, G. F., Brown, S., Langston, C., & van Dongen, A. M. (2016). Is progressive chronic kidney disease a slow acute kidney injury? *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46, 995–1013. doi: 10.1016/j.cvsm.2016.06.001
- Yerramilli, M., Farace, G., Quinn, J., & Yerramilli, M. (2016). Kidney disease and the nexus of chronic kidney disease and acute kidney injury: The role of novel biomarkers as early and accurate diagnostics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46(6), 961–993. doi: 10.1016/j.cvsm.2016.06.011
- Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., & Jewell, D. E. (2014). Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(6), 1676–1683. doi: 10.1111/jvim.12445
- Finch, N. C., Syme, H. M., & Elliott, J. (2018). Repeated measurements of renal function in evaluating its decline in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(12), 1144–1148. doi: 10.1177/1098612X18757591
- Michael, H., Szlosek, D., Clements, C., & Mack, R. (2022). Symmetrical dimethylarginine: Evaluating chronic kidney disease in the era of multiple kidney biomarkers. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 52(3), 609–629. doi: 10.1016/j.cvsm.2022.01.003
- Baral, R. M., Dhand, N. K., Freeman, K. P., Krockenberger, M. B., & Govendir, M. (2014). Biological variation and reference change values of feline plasma biochemistry analytes. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(4), 317–325. doi: 10.1177/1098612X13508770
- Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Yu, S., & Jewell, D. E. (2014). Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium-chain triglycerides. *The Veterinary Journal*, 202(3), 588–596. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.10.021
- IRIS staging of CKD. (2023). Retrieved August 10, 2023 from www.iris-kidney.com/pdf/2_IRIS_Staging_of_CKD_2023.pdf
- The International Renal Interest Society (IRIS Ltd): 1998 - 2018. (2023). Retrieved August 15, 2023 from [www.iris-kidney.com/about/iris_history.html#:~:text=IRIS%20Guidelines,CKD\)%20in%20dogs%20and%20cats](http://www.iris-kidney.com/about/iris_history.html#:~:text=IRIS%20Guidelines,CKD)%20in%20dogs%20and%20cats)

28. Boyd, L. M., Langston, C., Thompson, K., Zivin, K., & Imanishi, M. (2008). Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1111-1117. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0163.x
29. Quimby, J. (2023). Chronic kidney disease. In C. Lenox, R. J. Corbee, & A. Sparkes (Eds.), *Purina Institute handbook of canine and feline clinical nutrition* (2nd ed., pp. 262-267). Embark Consulting Group, LLC.
30. Chakrabarti, S., Syme, H. M., & Elliott, J. (2012). Clinicopathological variables predicting progression of azotemia in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2), 275-281. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00874.x
31. Elliott, J., & Barber, P. J. (1998). Feline chronic renal failure: Clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *Journal of Small Animal Practice*, 39(2), 78-85. doi: 10.1111/j.1748-5827.1998.tb03598.x
32. Pérez-Camargo, G. (2004). Cat nutrition: What is new in the old? *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 26(2 Suppl A), 5-10.
33. Green, A. S., Ramsey, J. J., Villaverde, C., Asami, D. K., Wei, A., & Fascetti, A. J. (2008). Cats are able to adapt protein oxidation to protein intake provided their requirement for dietary protein is met. *Journal of Nutrition*, 138(6), 1053-1060. doi: 10.1093/jn/138.6.1053
34. Laflamme, D. P., & Hannah, S. S. (2013). Discrepancy between use of lean body mass or nitrogen balance to determine protein requirements for adult cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(8), 691-697. doi: 10.1177/1098612X12474448
35. Nguyen, P., Leray, V., Dumon, H., Martin, L., Siliart, B., Diez, M., & Biourge, V. (2004). High protein intake affects lean body mass but not energy expenditure in nonobese neutered cats. *Journal of Nutrition*, 134(8 Suppl), 2084S-2086S. doi: 10.1093/jn/134.8.2084S
36. Laflamme, D. P., & Hannah, S. S. (2005). Increased dietary protein promotes fat loss and reduces loss of lean body mass during weight loss in cats. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 3(3), 62-68.
37. Freeman, L. M. (2012). Cachexia and sarcopenia: Emerging syndromes of importance in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(1), 3-17. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00838.x
38. Freeman, L. M., Lachaud, M. P., Matthews, S., Rhodes, L., & Zollers, B. (2016). Evaluation of weight loss over time in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(5), 1661-1666. doi: 10.1111/jvim.14561
39. Wolfe, R. R. (2006). The underappreciated role of muscle in health and disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 84(3), 475-482. doi: 10.1093/ajcn/84.3.475
40. Cupp, C. J., Kerr, W. W., Jean-Philippe, C., Patil, A. R., & Perez-Camargo, G. (2008). The role of nutritional interventions in the longevity and maintenance of long-term health in aging cats. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 6(2), 69-81.
41. Parker, V. J., & Freeman, L. M. (2011). Association between body condition and survival in dogs with acquired chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(6), 1306-1311. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00805.x
42. *IRIS treatment recommendations for CKD in cats*. (2023). Retrieved August 10, 2023 from www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_CAT_Treatment_Recommendations_2023.pdf
43. Hall, J. A., MacLeay, J., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Schiefelbein, H., Paetau-Robinson, I., & Jewell, D. E. (2016). Positive impact of nutritional interventions on serum symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations in client-owned geriatric cats. *PLoS One*, 11(4), e0153654. doi: 10.1371/journal.pone.0153654
44. Hall, J. A., Fritsch, D. A., Jewell, D. E., Burris, P. A., & Gross, K. L. (2019). Cats with IRIS stage 1 and 2 chronic kidney disease maintain body weight and lean muscle mass when fed food having increased caloric density, and enhanced concentrations of carnitine and essential amino acids. *The Veterinary Record*, 184(6), 190. doi: 10.1136/vr.104865
45. Laflamme, D. P. (2020). Understanding the nutritional needs of healthy cats and those with diet-sensitive conditions. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 50, 905-924. doi: 10.1016/j.cvsm.2020.05.001
46. Ross, L. A., Finco, D. R., & Crowell, W. A. (1982). Effect of dietary phosphorus restriction on the kidneys of cats with reduced renal mass. *American Journal of Veterinary Research*, 43(6), 1023-1026.
47. Chang, A. R., & Anderson, C. (2017). Dietary phosphorus intake and the kidney. *Annual Review of Nutrition*, 37, 321-346. doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064607
48. Geddes, R. F., Finch, N. C., Syme, H. M., & Elliott, J. (2013). The role of phosphorus in the pathophysiology of chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(2), 122-133. doi: 10.1111/vec.12032
49. Allen-Durrance, A. E. (2017). A quick reference on phosphorus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47(2), 257-262. doi: 10.1016/j.cvsm.2016.09.003
50. Foster, J. D. (2016). Update on mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46(6), 1131-1149. doi: 10.1016/j.cvsm.2016.06.003
51. Elliott, J., & Geddes, R. F. (2022). New concepts in phosphorus homeostasis and its impact on renal health with particular reference to the cat. *The Veterinary Journal*, 283-284, 105842. doi: 10.1016/j.tvjl.2022.105842
52. Tang, P. K., Geddes, R. F., Jepson, R. E., & Elliott, J. (2021). A feline-focused review of chronic kidney disease-mineral and bone disorders - Part 1: Physiology of calcium handling. *The Veterinary Journal*, 275, 105719. doi: 10.1016/j.tvjl.2021.105719
53. Blaine, J., Chonchol, M., & Levi, M. (2015). Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(7), 1257-1272. doi: 10.2215/CJN.09750913
54. Tang, P. K., Geddes, R. F., Jepson, R. E., & Elliott, J. (2021). A feline-focused review of chronic kidney disease-mineral and bone disorders - Part 2: Pathophysiology of calcium disorder and extraosseous calcification. *The Veterinary Journal*, 275, 105718. doi: 10.1016/j.tvjl.2021.105718
55. Barber, P. J., & Elliott, J. (1998). Feline chronic renal failure: Calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *Journal of Small Animal Practice*, 39(3), 108-116. doi: 10.1111/j.1748-5827.1998.tb03613.x

56. Tang, P. K., Geddes, R. F., Chang, Y. M., Jepson, R. E., Bijmans, E., & Elliott, J. (2021). Risk factors associated with disturbances of calcium homeostasis after initiation of a phosphate-restricted diet in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(1), 321–332. doi: 10.1111/jvim.15996
57. Lumlertgul, D., Burke, T. J., Gillum, D. M., Alfrey, A. C., Harris, D. C., Hammond, W. S., & Schrier, R. W. (1986). Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of protein intake. *Kidney International*, 29(3), 658–666. doi: 10.1038/ki.1986.49
58. Summers, S. C., Stockman, J., Larsen, J. A., Zhang, L., & Rodriguez, A. S. (2020). Evaluation of phosphorus, calcium, and magnesium content in commercially available foods formulated for healthy cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(1), 266–273. doi: 10.1111/jvim.15689
59. Parker, V. J. (2021). Nutritional management for dogs and cats with chronic kidney disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 51(3), 685–710. doi: 10.1016/j.cvsm.2021.01.007
60. Kidder, A. C., & Chew, D. (2009). Treatment options for hyperphosphatemia in feline CKD: What's out there? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(11), 913–924. doi: 10.1016/j.jfms.2009.09.012
61. Brown, S. A., Rickertsen, M., & Sheldon, S. (2008). Effects of an intestinal phosphorus binder on serum phosphorus and parathyroid hormone concentration in cats with reduced renal function. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 6(3), 155–160.
62. Wagner, E., Schwendenwein, I., & Zentek, J. (2004). Effects of a dietary chitosan and calcium supplement on Ca and P metabolism in cats. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*, 117(7–8), 310–315.
63. Polzin, D. J. (2013). Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(2), 205–215. doi: 10.1111/vec.12034
64. Adams, L. G., Polzin, D. J., Osborne, C. A., & O'Brien, T. D. (1993). Effects of dietary protein and calorie restriction in clinically normal cats and in cats with surgically induced chronic renal failure. *American Journal of Veterinary Research*, 54(10), 1653–1662.
65. Finco, D. R., Brown, S. A., Brown, C. A., Crowell, W. A., Sunvold, G., & Cooper, T. L. (1998). Protein and calorie effects on progression of induced chronic renal failure in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 59(5), 575–582.
66. DiBartola, S. P., Buffington, C. A., Chew, D. J., McLoughlin, M. A., & Sparks, R. A. (1993). Development of chronic renal disease in cats fed a commercial diet. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(5), 744–751.
67. Finco, D. R., Brown, S. A., Crowell, W. A., Duncan, R. J., Barsanti, J. A., & Bennett, S. E. (1992). Effects of dietary phosphorus and protein in dogs with chronic renal failure. *American Journal of Veterinary Research*, 53(12), 2264–2271.
68. Zoran, D. L., & Buffington, C. A. T. (2011). Effects of nutrition choices and lifestyle changes on the well-being of cats, a carnivore that has moved indoors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(5), 596–606. doi: 10.2460/javma.239.5.596
69. Lees, G. E., Brown, S. A., Elliott, J., Grauer, G. E., Vaden, S. L., & American College of Veterinary Internal Medicine. (2005). Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum consensus statement (small animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(3), 377–385. doi: 10.1892/0891-6640(2005)19[377:aamopi]2.o.co;2
70. Syme, H. M. (2009). Proteinuria in cats. Prognostic marker or mediator? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(3), 211–218. doi: 10.1016/j.jfms.2009.01.003
71. Toblli, J. E., Bevione, P., Di Gennaro, F., Madalena, L., Cao, G., & Angerosa, M. (2012). Understanding the mechanisms of proteinuria: Therapeutic implications. *International Journal of Nephrology*, 2012, 546039. doi: 10.1155/2012/546039
72. Nabity, M., & Hokamp, J. (2023). Urinary biomarkers of kidney disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 53(1), 53–71. doi: 10.1016/j.cvsm.2022.07.006
73. Nogueira, A., Pires, M. J., & Oliveira, P. A. (2017). Pathophysiological mechanisms of renal fibrosis: A review of animal models and therapeutic strategies. *In Vivo*, 31(1), 1–22. doi: 10.21873/invivo.11019
74. Kaysen, G. A., Gambertoglio, J., Jimenez, I., Jones, H., & Hutchison, F. N. (1986). Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney International*, 29, 572–577.
75. Schaap, G. H., Bilo, H. J., Alferink, T. H., Oe, P. L., & Donker, A. J. (1987). The effect of a high protein intake on renal function of patients with chronic renal insufficiency. *Nephron*, 47(1), 1–6. doi: 10.1159/000184447
76. Yue, H., Zhou, P., Xu, Z., Liu, L., Zong, A., Qiu, B., Liu, W., Jia, M., Du, F., & Xu, T. (2020). Effect of low-protein diet on kidney function and nutrition in nephropathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*, 39(9), 2675–2685. doi: 10.1016/j.clnu.2019.11.039
77. Wetzels, J. F., Hoitsma, A. J., Berden, J. H., & Koene, R. A. (1988). Renal hemodynamic effects of a short-term high protein and low protein diet in patients with renal disease. *Clinical Nephrology*, 30(1), 42–47.
78. Sent, U., Gössl, R., Elliott, J., Syme, H. M., & Zimmering, T. (2015). Comparison of efficacy of long-term oral treatment with telmisartan and benazepril in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(6), 1479–1487. doi: 10.1111/jvim.13639
79. Watanabe, T., & Mishina, M. (2007). Effects of benazepril hydrochloride in cats with experimentally induced or spontaneously occurring chronic renal failure. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 69(10), 1015–1023. doi: 10.1292/jvms.69.1015
80. Jepson, R. E., Brodbelt, D., Vallance, C., Syme, H. M., & Elliott, J. (2009). Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(4), 806–813. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0339.x
81. McLeland, S. M., Cianciolo, R. E., Duncan, C. G., & Quimby, J. M. (2015). A comparison of biochemical and histopathologic staging in cats with chronic kidney disease. *Veterinary Pathology*, 52(3), 524–534. doi: 10.1177/0300985814561095
82. King, J. N., Tasker, S., Gunn-Moore, D. A., Strehlau, G., & BENRIC (benazepril in renal insufficiency in cats) Study Group. (2007). Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(5), 906–916.
83. Kuwahara, Y., Ohba, Y., Kitoh, K., Kuwahara, N., & Kitagawa, H. (2006). Association of laboratory data and death within one month in cats with chronic renal failure. *Journal of Small Animal Practice*, 47(8), 446–450. doi: 10.1111/j.1748-5827.2006.00200.x
84. Polzin, D. J., Osborne, C. A., Ross, S., & Jacob, F. (2000). Dietary management of feline chronic renal failure: Where are we now? In what direction are we headed? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2, 75–82.

85. Elliott, J., Syme, H. M., & Markwell, P. J. (2003). Acid-base balance of cats with chronic renal failure: Effect of deterioration in renal function. *Journal of Small Animal Practice*, 44(6), 261–268. doi: 10.1111/j.1748-5827.2003.tb00153.x
86. Elliott, J., Syme, H. M., Reubens, E., & Markwell, P. J. (2003). Assessment of acid-base status of cats with naturally occurring chronic renal failure. *Journal of Small Animal Practice*, 44(2), 65–70. doi: 10.1111/j.1748-5827.2003.tb00122.x
87. Ames, M. K., Atkins, C. E., & Pitt, B. (2019). The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 363–382. doi: 10.1111/jvim.15454
88. Hall, J. A., Jackson, M. I., Jewell, D. E., & Ephraim, E. (2020). Chronic kidney disease in cats alters response of the plasma metabolome and fecal microbiome to dietary fiber. *PLoS One*, 15(7), e0235480. doi: 10.1371/journal.pone.0235480
89. Mafra, D., Borges, N., Alvarenga, L., Esgalhado, M., Cardozo, L., Lindholm, B., & Stenvinkel, P. (2019). Dietary components that may influence the disturbed gut microbiota in chronic kidney disease. *Nutrients*, 11, 496. doi: 10.3390/nu11030496
90. Krocic Zel, M., Tozon, N., & Nemeč Svete, A. (2014). Plasma and erythrocyte glutathione peroxidase activity, serum selenium concentration, and plasma total antioxidant capacity in cats with IRIS stages I-IV chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(1), 130–136. doi: 10.1111/jvim.12264
91. Keegan, R. F., & Webb, C. B. (2010). Oxidative stress and neutrophil function in cats with chronic renal failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 514–519. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0498.x
92. Yu, S., & Paetau-Robinson, I. (2006). Dietary supplements of vitamins E and C and beta-carotene reduce oxidative stress in cats with renal insufficiency. *Veterinary Research Communications*, 30(4), 403–413. doi: 10.1007/s11259-006-3269-5
93. Scherk, M. A., & Laflamme, D. P. (2016). Controversies in veterinary nephrology: Renal diets are indicated for cats with International Renal Interest Society chronic kidney disease stages 2 to 4: The con view. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46(6), 1067–1094. doi: 10.1016/j.cvsm.2016.06.007
94. Markovich, J. E., Freeman, L. M., Labato, M. A., & Heinze, C. R. (2015). Survey of dietary and medication practices of owners of cats with chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(12), 979–983. doi: 10.1177/1098612X14563097
95. Roudebush, P., Polzin, D. J., Ross, S. J., Towell, T. L., Adams, L. G., & Dru Forrester, S. (2009). Therapies for feline chronic kidney disease. What is the evidence? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(3), 195–210. doi: 10.1016/j.jfms.2009.01.004
96. Odunayo, A. (2023). Practical tool: Assisted feeding and using feeding tubes in canine and feline practice. In C. Lenox, R. J. Corbee, & A. Sparkes (Eds.), *Purina Institute handbook of canine and feline clinical nutrition* (2nd ed., pp. 61–64). Embark Consulting Group, LLC.
97. Taylor, S., Chan, D. L., Villaverde, C., Ryan, L., Peron, F., Quimby, J., O'Brien, C., & Chalhoub, S. (2022). ISFM consensus guidelines on management of the inappetent hospitalised cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24(7), 614–640. doi: 10.1177/1098612X221106353
98. Krawiec, D. R. (1996). Managing gastrointestinal complications of uremia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 26(6), 1287–1292. doi: 10.1016/s0195-5616(96)50129-4
99. Zanghi, B. M., Gerheart, L., & Gardner, C. L. (2018). Effects of a nutrient-enriched water on water intake and indices of hydration in healthy domestic cats fed a dry kibble diet. *American Journal of Veterinary Research*, 79(7), 733–744. doi: 10.2460/ajvr.79-7-733
100. Zanghi, B. M., Wils-Plotz, E., DeGeer, S., & Gardner, C. L. (2018). Effects of a nutrient-enriched water with and without poultry flavoring on water intake, urine specific gravity, and urine output in healthy domestic cats fed a dry kibble diet. *American Journal of Veterinary Research*, 79(11), 1150–1159. doi: 10.2460/ajvr.79.11.1150
101. Robbins, M. T., Cline, M. G., Bartges, J. W., Felty, E., Saker, K. E., Bastian, R., & Witzel, A. L. (2019). Quantified water intake in laboratory cats from still, free-falling and circulating water bowls, and its effects on selected urinary parameters. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21(8), 682–690. doi: 10.1177/1098612X18803753
102. Grauer, G. F. (2005). Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 35(3), 581–596. doi: 10.1016/j.cvsm.2004.12.013
103. Elliott, J., & Syme, H. M. (2006). Proteinuria in chronic kidney disease in cats—prognostic marker or therapeutic target? *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(5), 1052–1053. doi: 10.1892/0891-6640(2006)20[1052:epickd]2.0.co;2
104. Finch, N. C., Geddes, R. F., Syme, H. M., & Elliott, J. (2013). Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) concentrations in cats with early nonazotemic chronic kidney disease (CKD) and in healthy geriatric cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(2), 227–233. doi: 10.1111/jvim.12036
105. Sargent, H. J., Jepson, R. E., Chang, Y. M., Biourge, V. C., Bijsmans, E. S., & Elliott, J. (2019). Fibroblast growth factor 23 and symmetric dimethylarginine concentrations in geriatric cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(6), 2657–2664. doi: 10.1111/jvim.15590
106. Geddes, R. F., Finch, N. C., Elliott, J., & Syme, H. M. (2013). Fibroblast growth factor 23 in feline chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(2), 234–241. doi: 10.1111/jvim.12044
107. Finch, N. C., Syme, H. M., & Elliott, J. (2012). Parathyroid hormone concentration in geriatric cats with various degrees of renal function. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(10), 1326–1335. doi: 10.2460/javma.241.10.1326
108. Cheng, F. P., Hsieh, M. J., Chou, C. C., Hsu, W. L., & Lee, Y. J. (2015). Detection of indoxyl sulfate levels in dogs and cats suffering from naturally occurring kidney diseases. *The Veterinary Journal*, 205(3), 399–403. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.04.017
109. Chao, C.-T., & Chiang, C.-K. (2015). Uremic toxins, oxidative stress, and renal fibrosis: An intertwined complex. *Journal of Renal Nutrition*, 25(2), 155–159. doi: 10.1053/j.jrn.2014.10.010
110. Vanholder, R., Van Laecke, S., & Glorieux, G. (2008). What is new in uremic toxicity? *Pediatric Nephrology*, 23, 1211–1221. doi: 10.1007/s00467-008-0762-9
111. Saito, S., Yisireyili, M., Shimizu, H., Ng, H.-Y., & Niwa, T. (2015). Indoxyl sulfate upregulates prorenin expression via nuclear factor- κ B p65, signal transducer and activator of transcription 3, and reactive oxygen species in proximal tubular cells. *Journal of Renal Nutrition*, 25(2), 145–148. doi: 10.1053/j.jrn.2014.10.008
112. Motojima, M., Hosokawa, A., Yamato, H., Muraki, T., & Yoshioka, T. (2003). Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF- κ B and free radical in proximal tubular cells. *Kidney International*, 63(5), 1671–1680. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00906.x

113. Evenepoel, P., Meijers, B. K., Bammens, B. R., & Verbeke, K. (2009). Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney International*, 76(Suppl 114), S12–S19. doi: 10.1038/ki.2009.402
114. Summers, S. C., Quimby, J. M., Isaiah, A., Suchodolski, J. S., Lunghofer, P. J., & Gustafson, D. L. (2019). The fecal microbiome and serum concentrations of indoxyl sulfate and p-cresol sulfate in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 662–669. doi: 10.1111/jvim.15389
115. Chen, C. N., Chou, C. C., Tsai, P. S. J., & Lee, Y. J. (2018). Plasma indoxyl sulfate concentration predicts progression of chronic kidney disease in dogs and cats. *The Veterinary Journal*, 232, 33–39. doi: 10.1016/j.tvjl.2017.12.011
116. Liao, Y. L., Chou, C. C., & Lee, Y. J. (2019). The association of indoxyl sulfate with fibroblast growth factor-23 in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 686–693. doi: 10.1111/jvim.15457
117. Arata, S., Ohmi, A., Mizukoshi, F., Baba, K., Ohno, K., Setoguchi, A., & Tsujimoto, H. (2005). Urinary transforming growth factor-beta1 in feline chronic renal failure. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 67(12), 1253–1255. doi: 10.1292/jvms.67.1253
118. Habenicht, L. M., Webb, T. L., Clauss, L. A., Dow, S. W., & Quimby, J. M. (2013). Urinary cytokine levels in apparently healthy cats and cats with chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(2), 99–104. doi: 10.1177/1098612X12461007
119. Chen, H., Avital, Y., Bruchim, Y., Aroch, I., & Segev, G. (2019). Urinary heat shock protein-72: A novel marker of acute kidney injury and chronic kidney disease in cats. *The Veterinary Journal*, 243, 77–81. doi: 10.1016/j.tvjl.2018.11.015
120. Kongtasai, T., Paepe, D., Meyer, E., Mortier, F., Marynissen, S., Stammeleer, L., Defauw, P., & Daminet, S. (2022). Renal biomarkers in cats: A review of the current status in chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(2), 379–396. doi: 10.1111/jvim.16377
121. Wang, I. C., Hsu, W. L., Wu, P. H., Yin, H. Y., Tsai, H. J., & Lee, Y. J. (2017). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cats with naturally occurring chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(1), 102–108. doi: 10.1111/jvim.14628
122. Wu, P.-H., Hsu, W.-L., Tsai, P.-S. J., Wu, V.-C., Tsai, H.-J., & Lee, Y.-J. (2019). Identification of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin molecular forms and their association with different urinary diseases in cats. *BMC Veterinary Research*, 15, 306. doi: 10.1186/s12917-019-2048-9
123. Kongtasai, T., Meyer, E., Paepe, D., Marynissen, S., Smets, P., Mortier, F., Demeyere, K., Vandermeulen, E., Stock, E., Buresova, E., Defauw, P., Duchateau, L., & Daminet, S. (2021). Liver-type fatty acid-binding protein and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cats with chronic kidney disease and hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(3), 1376–1388. doi: 10.1111/jvim.16074
124. Ghys, L. F., Paepe, D., Lefebvre, H. P., Reynolds, B. S., Croubels, S., Meyer, E., Delanghe, J. R., & Daminet, S. (2016). Evaluation of cystatin C for the detection of chronic kidney disease in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(4), 1074–1082. doi: 10.1111/jvim.14256
125. Graboski, A. L., & Redinbo, M. R. (2020). Gut-derived protein-bound uremic toxins. *Toxins*, 12(9). doi: 10.3390/toxins12090590
126. Sabatino, A., Regolisti, G., Brusasco, I., Cabassi, A., Morabito, S., & Fiaccadori, E. (2015). Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 30(6), 924–933. doi: 10.1093/ndt/gfu287
127. Ramezani, A., & Raj, D. S. (2014). The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *Journal of American Society of Nephrology*, 25(4), 657–670. doi: 10.1681/ASN.2013080905
128. Koshida, T., Gohda, T., Sugimoto, T., Asahara, T., Asao, R., Ohsawa, I., Gotoh, H., Murakoshi, M., Suzuki, Y., & Yamashiro, Y. (2023). Gut microbiome and microbiome-derived metabolites in patients with end-stage kidney disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14). doi: 10.3390/ijms241411456
129. Mafra, D., Esgalhado, M., Borges, N. A., Cardozo, L., Stockler-Pinto, M. B., Craven, H., Buchanan, S. J., Lindholm, B., Stenvinkel, P., & Shiels, P. G. (2019). Methyl donor nutrients in chronic kidney disease: Impact on the epigenetic landscape. *Journal of Nutrition*, 149(3), 372–380. doi: 10.1093/jn/nxy289
130. Lau, W. L., Kalantar-Zadeh, K., & Vaziri, N. D. (2015). The gut as a source of inflammation in chronic kidney disease. *Nephron*, 130, 92–98. doi: 10.1159/000381990
131. Summers, S., Quimby, J. M., Phillips, R. K., Stockman, J., Isaiah, A., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., & Suchodolski, J. (2020). Preliminary evaluation of fecal fatty acid concentrations in cats with chronic kidney disease and correlation with indoxyl sulfate and p-cresol sulfate. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(1), 206–215. doi: 10.1111/jvim.15634

Purina Institute コンテンツのご紹介

Purina Institute(ピュリナ インスティテュート)は、ピュリナの科学的知見を発信するグローバルな専門機関です。私たちは製品やその効果の主張ではなく、科学情報の発信に専念しています。

獣医療関係者のための新しい情報ツール

CENTRE SQUARE (センター スクエア)

会員登録不要ですぐにご利用いただける獣医師向けに作成されたデータベースです。日常の診察で飼い主からよくいただく質問に対して、エビデンスベースにまとめた記事を公開しています。

ご利用シーン

- 飼い主からの質問に対してエビデンスをもとに迅速に回答したい
- 飼い主にとって有益な情報をメールや印刷した資料で共有したい
- 栄養学について日常的に学習したい



◀ アクセスはこちら

持ち運びやすく
検索も容易な
電子書籍形式で
配信中

Purina Instituteハンドブック

「犬と猫の臨床栄養学」

メールマガジンに会員登録(無料)いただくとダウンロードできるPurina Institute監修の栄養学の教科書です。

世界各国の40名以上の専門家の先生にご執筆いただいた全332ページ、11章構成の読み応えのある内容となっております。PDFとしてダウンロードすればオフラインでも使用可能です。



▲ メールマガジンへの会員登録はこちら



目次

- 1章 : 脳と行動障害
- 2章 : 心疾患
- 3章 : クリティカルケア
- 4章 : 皮膚疾患
- 5章 : 内分泌・代謝疾患
- 6章 : 胃腸障害
- 7章 : 肝疾患
- 8章 : 関節疾患
- 9章 : 下部尿路疾患
- 10章 : 腎疾患
- 11章 : 臨床栄養学を診療に応用する

栄養学や科学に関する最新情報を発信

国際セミナー・メールマガジン

メールマガジンに会員登録(無料)いただくと、Purina Instituteが開催する国際セミナー情報や新規コンテンツの紹介が定期配信(英語)されます。

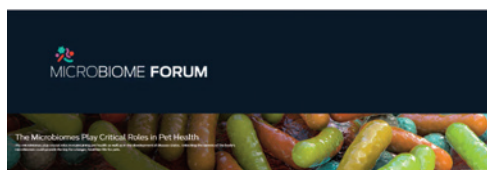
国際セミナーでは、日本国内ではなかなか視聴する機会のない、世界の第一線で指導されている専門家の講義をご覧ください。

※本セミナーは英語配信ですが、自動生成された日本語字幕にてご視聴いただけます。

Purina Institute GLOBAL SUMMIT



微生物叢フォーラム



Purina Instituteについて

ペットの健康のための先端科学

Purina Institute(ピュリナインスティテュート)は、科学は共有されることでより強力になる、との信念から、ペットがより良く、健康でより長く過ごせることを助ける栄養の力を世に解き放つことを使命としています。グローバルな専門的機関であるPurina Instituteは、獣医療関係者が、栄養をペットの健康に関する議論の中心に据えることにより、栄養を通じてペットの健康を維持し、健康寿命をサポートできることを願って、自社最先端の研究と幅広い科学コミュニティからのエビデンスに基づく情報を、アクセスしやすく、すぐに利用できる方法で提供しています。

さらに詳しい情報と犬猫の栄養学に関する豊富なリソースについては、PurinaInstitute.comに登録してメールマガジンをご覧ください。メールマガジンにご登録いただくと、栄養学や科学に関する最新情報や、飼い主との会話に役立つ無料ツールの紹介、各種ウェビナーやイベントへの招待、ニュースレター等を受け取ることができます。



[Purina Instituteへの登録はこちら](#)

より詳細な情報はPurinaInstitute.comをご確認ください