Korean J Gastroenterol Vol. 68 No. 6, 317-320
https://doi.org/10.4166/kjg.2016.68.6.317
pISSN 1598-9992 eISSN 2233-6869

CASE REPORT

만성 B형간염 환자에서 테노포비어 복용에 의한 판코니 증후군 발현 1예

김동우, 이종진, 김대하, 강규호, 서상준, 정영걸, 임형준
고려대학교 의과대학 내과학교실, 고려대학교안산병원 소화기내과

A Case of Tenofovir-associated Fanconi Syndrome in Patient with Chronic Hepatitis B

Dongwoo Kim, Jongjin Lee, Dae-ha Kim, Kyuho Kang, Sang Jun Suh, Young Kul Jung, and Hyung Joon Yim

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, Ansan, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is one of the most widely used treatment options for human immunodeficiency virus (HIV) and HBV infections. Despite its efficacy and safety, some cases of nephrotoxicity have been reported in the treatment of HIV patients. Even more recently, very few cases of Fanconi syndrome associated with tenofovir therapy in HBV monoinfection have been reported. Herein, we report a case of a 47-year-old male with an HBV monoinfection, who developed Fanconi syndrome and a secondary osteomalacia with multiple bone pain. After TDF withdrawal and supplementation of calcitriol, his renal function was reverted. Although the overall risk of TDF-associated nephrotoxicity is very low, both glomerular and tubular function should be monitored in patients undergoing TDF treatment. **(Korean J Gastroenterol 2016;68:317-320)**

Key Words: Tenofovir; Hepatitis B virus; Fanconi syndrome; Kidney tubules, proximal; Osteomalacia

서 론

테노포비어(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)는 만성 B형간염 환자에서 전 세계적으로 사용되는 효과적인 1차 선택약제이다.[1] 테노포비어는 효과적인 바이러스 억제 효과를 보이지만, 장기간 사용하게 될 경우 신기능 장애를 유발하는 것으로 알려져 있다. 테노포비어 투여 환자에서 나타나는 신기능 장애 중 하나는 판코니 증후군(Fanconi syndrome)이다. 판코니 증후군은 근위세뇨관 장애(proximal tubular dysfunction)를 일으켜 인산염, 포도당, 중탄산염 등의 배출을 증가시키고 임상적으로 골밀도 저하, 골연화증, 전해질 불균형 등을 일으킨다.[2-5] 테노포비어 치료를 받는 인간 면역 결핍 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염 환자에서는 흔하지는 않지만 약 1-2%에서 신독성이 보고되어 있고, B형간염 바이러스(HBV)와 HIV 동시감염 환자에서도 보고가 되어 있다.[6] 다만 HBV 단독감염 환자에서는 판코니 증후군이 보고된 예가 드물어 이를 보고하는 바이다.

증 례

47세 남자 환자가 전신무력감 및 하지의 근육통, 보행 장애를 주소로 내원하였다. 환자는 9년 전 건강 검진 후 HBV 양성 판정을 받고 라미부딘(lamivudine) 투약을 시작하였는데, 2년간 투약 후 tyrosine-methionine-aspartate-aspartate (YMDD) 유전자 변이 소견을 보여 아데포비어(adefovir) 10 mg 단독 투여로 변경하였다. 이후 아데포비어를 약 5년간 유

Received July 21, 2016. **Revised** October 4, 2016. **Accepted** October 12, 2016.
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정영걸, 15355, 안산시 단원구 적금로 123, 고려대학교안산병원 소화기내과
Correspondence to: Young Kul Jung, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, 123, Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea. Tel: +82-31-412-7623, Fax: +82-31-412-5582, E-mail: 93cool@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

지하던 중, 2년 전부터 HBV DNA titer가 88,461 IU/mL로 증가하여 시행한 내성 검사에서 L180M, T184P, T184L, M204V 돌연변이 소견이 확인되었다. 이에 테노포비어 300 mg 단독 투여로 변경하였다. 테노포비어를 약 13개월간 투여 후 전신무력감 증상이 처음 발생하였고, 이후 투여 2년이 되는 시점에 전신무력감 및 하지의 근육통이 심해져 지팡이를 이용해야 걸을 수 있을 정도의 보행 장애가 발생하여 내원하였다.

과거력에서 9년 전 B형간염 진단 후 치료 중이었고, 7년 전 비호지킨 림프종(non Hodgkin's lymphoma)으로 항암치료(cyclophosphamide, epirubicin, vincristine, prednisone)를 받은 후 완치 판정을 받은 적이 있었다. 그 외에 고혈압, 당뇨, 결핵의 과거력은 없었고, 림프종으로 입원한 것 외에 다른 입원, 수술력은 없었다. 사회력으로 하루 1갑씩 15년간 흡연력이 있었으며 음주는 하지 않았다. B형간염으로 테노포비어를 복용하고 있었고, 그 외에 진통제나 한약 등 다른 약은 복용하고 있지 않았으며 건강식품이나 민간요법 등도 시행하지 않았다. 계통적 문진에서 전신무력감 및 하지의 근육통, 보행 장애를 호소하였다. 내원 당시 생체징후는 혈압 110/80 mmHg, 심박수는 분당 65회였고, 호흡수 분당 18회, 체온 36.9°C로 안정적이었다. 신체검진에서 복부는 경직 없이 부드러웠고, 간비종대는 없었으며 황달 소견 없었다. 양하지에 부종은 없었고 관절운동 제한 및 감각이상 소견은 관찰되지 않았다.

내원 시 시행한 일반혈액검사에서 헤모글로빈 17.9 g/dL, 백혈구 8,100/μL, 혈소판 230,000/μL, 혈중 나트륨 142 mmol/L, 칼륨 3.7 mmol/L로 정상이었고, 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 41 IU/L, 알라닌 아미노전이효소(ALT) 26 IU/L, 알칼리성 인산가수 분해효소(ALP) 310 IU/L, 혈중 총 빌리루빈(total bilirubin) 1.12 mg/dL로 모두 정상 범위 이내였다. B형간염 s항원(HBsAg) 751.9 IU/mL, B형간염 e항원(HBeAg) 양성, B형간염 e항체(HBeAb) 음성, HBV DNA titer 20 IU/mL 미만의 소견을 보였다.

혈액 요소질소(BUN) 18.0 mg/dL, 혈중 크레아티닌(creatinine) 1.52 mg/dL로 creatinine 상승 소견 확인되어 이전 혈중 creatinine을 확인하였고, 아데포비어 투여 시작 당시 혈중 creatinine은 1.1 mg/dL였고 이후 큰 변동 없이 0.7 mg/dL에서 1.2 mg/dL 사이를 유지하고 있었다. 테노포비어로 투약 변경 시 혈중 creatinine 농도는 1.20 mg/dL였고 당시 혈뇨나 단백뇨 소견은 관찰되지 않았다. 이후 환자가 근무력감을 호소하여 내원하였을 때 혈중 creatinine 농도가 1.52 mg/dL로 상승해 있었고(Fig. 1) 사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR)은 52.5 mL/min/1.73 m^2였다. 혈중 칼슘(calcium) 9.7 mg/dL, 인(phosphorus) 1.8 mg/dL, 요산(uric acid) 1.8 mg/dL로 저인산혈증 및 저요산혈증 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 혈중 당은 79 mg/dL로 정상이었으나, 소변 검사에서 요당(urine glucose) 2+, 요단백 2+가 관찰되었다. 요 화학검사에서 Na 83 mmol/L, K 29.1 mmol/L, creatinine 65.4 mg/dL였다. 24시간 소변검사에서 단백뇨는 0.7 g/일이었으며, 24시간 요중 phosphorus는 828.0 mg/일이었다. 칼륨 분획배설(fractional excretion of potassium)은 15.7%로 약간 증가되어 있었고 tubular maximum phosphate reabsorption per GFR이 0.558 mmol/L로 감소되어 있었다.

하지의 근무력감에 대한 원인 감별을 위해 근전도 및 뼈스캔 검사를 시행하였다. 근전도 검사에서는 말초신경병증이나 근육병증을 시사할 만한 소견은 관찰되지 않았다. 흉부 X선에서는 특이소견이 관찰되지 않았으나 뼈스캔 검사에서 척추, 우측 견갑골(scapula), 양측 늑골(rib) 및 양측 장골(iliac bone)의 골연화 소견(osteomalacia lesion)이 관찰되었다(Fig. 3). 이에 시행한 25-OH vitamin D는 12.8 ng/mL (정상 범위 20

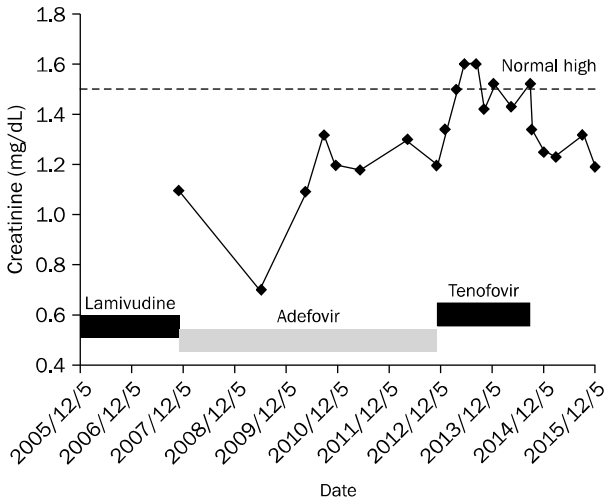

Fig. 1. Serum creatinine levels before and after cessation of tenofovir disoproxil fumarate.

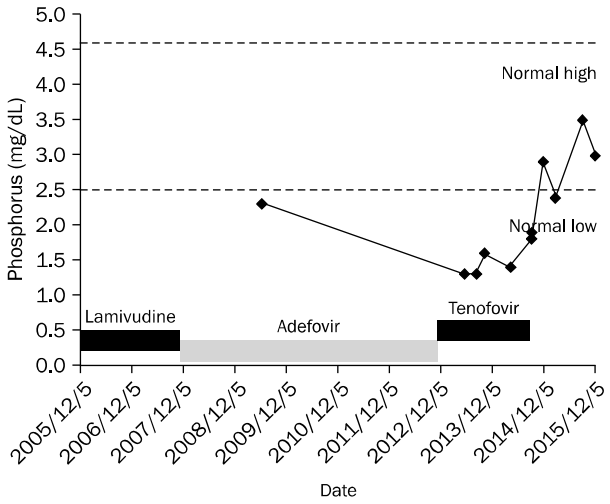

Fig. 2. Serum phosphorus levels before and after cessation of tenofovir disoproxil fumarate.

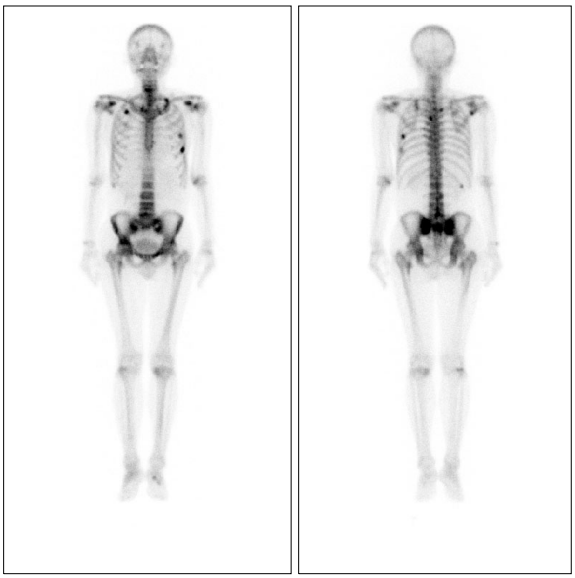

Fig. 3. Bone scan. Multiple active bone lesions in thoracic-lumbar-sacral spines (T5, L5), right scapula, both ribs (right 2nd, 4th, 12th and left 1st, 6th, 7th ribs), and both iliac bones.

ng/mL 이상), 1,25(OH)$_2$ vitamin D 20.5 pg/mL, parathyroid hormone 40.2 pg/mL 소견을 보였다. 시행한 골밀도 검사에서는 T-score −4.0으로 골다공증 소견을 보였다. 이상의 소견(신부전 및 2차성 골연화)을 바탕으로 임상양상이 판코니 증후군에 합당하다고 생각되어 신장 조직검사는 시행하지 않았고, 테노포비어 투약을 중단하였다. 환자는 이전에 이미 라미부딘과 아데포비어를 투약한 과거력이 있었고, HBV 약제 내성검사에서 다제내성을 보여 더 이상 투약 가능한 약제가 없으므로 항바이러스제는 투약을 중단하고 경과 관찰하였고, 골 감소소견에 대해서는 칼시트리올(calcitriol)을 투약하였다.

테노포비어 투약 중단 약 3개월 후에 HBV DNA titer는 170,000,000 IU/mL까지 상승하였고, AST 82 IU/L, ALT 94 IU/L, total bilirubin 1.64 mg/dL로 상승소견을 보였다. 이에 peg-interferon 치료를 시도하였으나 HBV DNA titer는 감소하지 않았다. 그러나 혈중 creatinine 농도는 1.25 mg/dL로 감소하였고(GFR 65 mL/min/1.73 m^2), 혈중 phosphorus 농도 2.9 mg/dL로 정상 범위까지 회복되었다. 소변검사에서는 요당은 검출되지 않았고 요단백은 1+로 감소하였으며 투약 중단 6개월 후 요당 및 요단백 모두 음성 소견 확인되었다. 혈중 25-OH-vitamin D는 17.8 ng/mL로 정상범위까지는 아니지만 회복 추세를 보였고, 환자는 근무력감 및 관절통이 호전되어 일상 생활이 가능한 정도로 회복되었다.

고 찰

HIV, HBV 동시감염 환자뿐만 아니라 HBV 단독감염 환자에서도 테노포비어 치료로 인한 중증의 합병증이 발생할 수 있다는 것이 알려져 있다. 하지만 HBV 단독감염의 경우에는 HIV, HBV 동시감염 환자에 비해 신독성 발생 가능성이 낮은 것으로 생각되어 왔다.[7] 또한 기존의 대부분 연구에서는 크레아티닌 청소율(creatinine clearance, CrCl)이 테노포비어 유발 신독성을 평가하는 데 있어 가장 중요한 지표로 사용되었다. HIV 감염 환자에서 테노포비어 유발 신독성을 일으킬 수 있는 위험인자들은 이미 알려져 있다. 나이, 이전의 신기능 저하, 당뇨, 고혈압, 흡연, HIV 연관 요소 등이 이에 해당한다.[3] 이 환자는 당뇨, 고혈압 등의 과거력은 없으나, 이전에 cyclophosphamide를 이용한 항암치료를 받은 적이 있었다. Cyclophosphamide는 주로 방광에 작용하여 출혈성 방광염을 일으키는 것으로 알려져 있고, 신장에서는 주로 집합관(collecting duct)에 작용하여 항이뇨호르몬(antidiuretics hormone)의 효과를 증가시켜 항이뇨호르몬 분비이상 증후군(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)을 일으킨다.[8] 이러한 cyclophosphamide의 신독성은 대부분 활성산소(reactive oxygen species)에 의한 것으로 알려져 있다. 하지만 일부 동물실험에서는 고용량의 cyclophosphamide를 투여한 경우에 신유두(renal papillary) 및 신세뇨관(renal tubule)의 괴사를 일으키는 것이 보고되었다.[9] 따라서 이러한 기전으로 cyclophosphamide의 사용이 테노포비어 연관 신장 손상 발생에 취약점으로 작용하였을 것으로 생각된다.

세포 내의 고농도 테노포비어는 미토콘드리아 DNA와 상호작용을 하는 것으로 알려져 있다.[10] 테노포비어 투약을 받은 환자의 신기능 장애는 근위세뇨관(proximal tubule)의 미토콘드리아 DNA 독성에 의해 2차적으로 발생하는 것으로 생각된다.[11] 신세뇨관(renal tubule)에서의 phosphorus 소실을 동반한 판코니 증후군과 치료농도 이상의 테노포비어 투여 이후의 골연화는 동물 모델에서는 이미 잘 입증되어있다.[12] 테노포비어 투여로 인한 proximal tubule의 장애는 요 phosphorus 배설을 유발하고 신장에서 비타민 D의 1α-hydroxylation을 억제한다. 신장의 1α-hydroxylase의 억제는 1,25(OH)$_2$ vitamin D (calcitriol)의 합성을 억제하게 된다.[13] 이 환자의 골다공증 소견은 이러한 기전에 의하여 발생한 골연화증에 의한 2차성 골다공증으로 생각되어 bisphosphonate는 투여하지 않고 calcitriol을 투약하였다. HIV 감염 환자에서는 이러한 판코니 증후군에 따른 골연화증이 이미 보고가 되어 있다.[14] 하지만 HBV 단독감염 환자에서는 골연화증을 동반한 판코니 증후군이 보고된 예가 많지는 않다. HBV 단독감염에서 테노

포비어에 의한 판코니 증후군은 이전에 8개의 증례가 보고되어 있고 이중에 2개의 증례에서만 골연화증 소견이 확인되었다.[15-18] 미국간학회의 보고에 따르면 7년간 테노포비어 치료를 하면서 신기능과 골질환을 추적관찰한 최근의 연구에서 혈중 creatinine이 상승한 경우는 1.7%였고, 골밀도는 유의한 차이가 관찰되지 않았다.[19,20] 이 환자의 경우 creatinine 상승 및 판코니 증후군에 해당하는 양상(고인산뇨증을 동반한 저인산혈증, 당뇨병을 동반하지 않은 요당, 저요산혈증과 비타민 D 결핍증)과 뼈스캔 검사에서 다발성 골연화증을 보였다. 이러한 증상들은 테노포비어 투약 중단 후 모두 회복되었다.

테노포비어 치료를 받는 HBV 감염환자에서 신독성을 피하기 위해서는 동반된 위험인자의 확인과 주기적인 혈중 creatinine 및 phosphorus 측정이 필요하고, CrCl에 따른 용량 조절이 중요하다. 이에 대해 미국간학회에서는 테노포비어를 투여하는 경우 혈중 creatinine, phosphorus, 요당, 요 단백질 검사를 적어도 연 1회 시행할 것을 권고하고 있고, 신기능 장애의 위험요소가 있는 경우에는 그보다 자주 시행하도록 권고하고 있다.[20] 유럽간학회에서는 테노포비어 투여 첫 해에는 3개월마다, 이후에는 6개월마다 혈중 creatinine과 phosphorus를 측정할 것을 권고하고 있고, 고위험군에 대해서는 첫 3개월 안에는 월 1회, 이후 투여 1년까지는 3개월마다, 투여 1년 이후는 6개월마다 추적검사할 것을 권고하고 있다.[1]

결론으로, 테노포비어 치료에 의한 신기능 장애 및 판코니 증후군은 드물고 예측하기 어렵기는 하나 발생하게 될 경우 치명적일 수 있다. 따라서 테노포비어를 투약 중인 HBV 단독감염 환자에서 이전에 특별한 신질환이 없는 경우라 하더라도 가이드라인에 따른 정기적인 혈청 creatinine 및 phosphorus에 대한 추적관찰 및 평가는 필수적이라고 할 수 있을 것이다. 또한 약제를 중단하면 신장기능은 회복되는 것으로 알려져 있으므로, 이상이 발견될 경우에는 테노포비어 투약을 즉시 중단하고 다른 약제로 변경한 후 신장기능의 회복 여부를 확인해야 할 것이다.

REFERENCES

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167-185.
2. Gara N, Zhao X, Collins MT, et al. Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:1317-1325.
3. Jafari A, Khalili H, Dashti-Khavidaki S. Tenofovir-induced nephrotoxicity: incidence, mechanism, risk factors, prognosis and proposed agents for prevention. Eur J Clin Pharmacol 2014;70:1029-1040.
4. Quinn KJ, Emerson CR, Dinsmore WW, Donnelly CM. Incidence of proximal renal tubular dysfunction in patients on tenofovir disoproxil fumarate. Int J STD AIDS 2010;21:150-151.
5. Ratcliffe L, Beadsworth MB, Pennell A, Phillips M, Vilar FJ. Managing hepatitis B/HIV co-infected: adding entecavir to truvada (tenofovir disoproxil/emtricitabine) experienced patients. AIDS 2011;25:1051-1056.
6. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. Am J Kidney Dis 2011;57:773-780.
7. Pol S, Lampertico P. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in 'real-life' settings: from clinical trials to clinical practice. J Viral Hepat 2012;19:377-386.
8. DeFronzo RA, Colvin OM, Braine H, Robertson GL, Davis PJ. Proceedings: Cyclophosphamide and the kidney. Cancer 1974;33:483-491.
9. Philips FS, Sternberg SS, Cronin AP, Vidal PM. Cyclophosphamide and urinary bladder toxicity. Cancer Res 1961;21:1577-1589.
10. Lebrecht D, Venhoff AC, Kirschner J, Wiech T, Venhoff N, Walker UA. Mitochondrial tubulopathy in tenofovir disoproxil fumarate-treated rats. J Acquir Immune Defic Syndr 2009;51:258-263.
11. Duarte-Rojo A, Heathcote EJ. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in patients with chronic hepatitis B. Therap Adv Gastroenterol 2010;3:107-119.
12. Van Rompay KK, Brignolo LL, Meyer DJ, et al. Biological effects of short-term or prolonged administration of 9-[2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (tenofovir) to newborn and infant rhesus macaques. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:1469-1487.
13. Wanner DP, Tyndall A, Walker UA. Tenofovir-induced osteomalacia. Clin Exp Rheumatol 2009;27:1001-1003.
14. Perrot S, Aslangul E, Szwebel T, Caillat-Vigneron N, Le Jeunne C. Bone pain due to fractures revealing osteomalacia related to tenofovir-induced proximal renal tubular dysfunction in a human immunodeficiency virus-infected patient. J Clin Rheumatol 2009;15:72-74.
15. Conti F, Vitale G, Cursaro C, Bernardi M, Andreone P. Tenofovir-induced Fanconi syndrome in a patient with chronic hepatitis B monoinfection. Ann Hepatol 2016;15:273-276.
16. Hwang HS, Park CW, Song MJ. Tenofovir-associated Fanconi syndrome and nephrotic syndrome in a patient with chronic hepatitis B monoinfection. Hepatology 2015;62:1318-1320.
17. Magalhães-Costa P, Matos L, Barreiro P, Chagas C. Fanconi syndrome and chronic renal failure in a chronic hepatitis B monoinfected patient treated with tenofovir. Rev Esp Enferm Dig 2015;107:512-514.
18. Viganò M, Brocchieri A, Spinetti A, et al. Tenofovir-induced Fanconi syndrome in chronic hepatitis B monoinfected patients that reverted after tenofovir withdrawal. J Clin Virol 2014;61:600-603.
19. Buti M, Tsai N, Petersen J, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. Dig Dis Sci 2015;60:1457-1464.
20. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2016;63:261-283.