

만성간염에 저용량 아데포비어 치료 후 발생한 다발성 스트레스 골절 1예 - 증례 보고 -

박철현[✉] · 안효세 · 이동철

영남대학교 의과대학 정형외과학교실

Multiple Stress Fractures Related to Low-dose Adefovir Dipivoxil Treatment in a Patient with Chronic Hepatitis B - A Case Report -

Chul-Hyun Park, M.D., Ph.D.[✉], Hyo-Sae Ahn, M.D., Dong-Chul Lee, M.D., Ph.D.

Department of Orthopedic Surgery, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Stress fractures typically result from repeated abnormal mechanical loading to the bones. In particular, multiple stress fractures may occur in patients with systemic disease, such as rheumatoid arthritis, osteoporosis, or osteoarthritis. Adefovir dipivoxil (ADV), a nucleotide analogue of adenosine monophosphate, very rarely causes severe hypophosphatemia when using a low dosage of 10 mg daily for treatment of chronic hepatitis B. To the best of our knowledge, in English literature, this is the first report of multiple stress fractures in a chronic hepatitis B patient who has been treated with a low dosage of ADV. We think it is important to consider that use of ADV in a patient with chronic hepatitis B could be a risk factor for stress fractures.

Key Words: Stress fractures, Multiple stress fractures, Adefovir dipivoxil, Chronic hepatitis B

스트레스 골절은 일반적으로 뼈에 지속적으로 반복적인 부하가 가해지거나 무지 외반증, 내반증 및 외반술, 그리고 하지부동 등의 비정상적인 생역학적 상황을 가진 경우에 발생한다.¹⁾ 특히 다발성 스트레스 골절은 류마티스 관절염,

골다공증 혹은 골관절염의 전신 질환이 있는 환자에서 발생하는 것으로 알려져 있다.²⁾

최근 만성 B형 간염의 치료제로 많이 사용되고 있는 adefovir dipivoxil (ADV)은 하루 10 mg의 저용량을 사용하는 경우에 심한 저인산염혈증의 발생이 극히 드문 것으로 알려져 있으며,³⁾ 저자들이 아는 한 저용량의 ADV를 사용한 경우에서 저인산염혈증으로 인해 다발성 스트레스 골절이 발생한 경우는 아직까지 보고된 바가 없다. 저자들은 만성 B형 간염의 치료를 위해 저용량의 ADV를 투여받던 환자에서 다발성 스트레스 골절이 발생하는 것을 경험하였다. 이를 문헌 고찰과 함께 보고하고 이를 통해 저용량의 ADV 투여가 스트레스 골절의 위험 인자들 중 하나로서 고

Received April 23, 2014 Revised June 16, 2014

Accepted July 30, 2014

✉Address reprint requests to: Chul-Hyun Park, M.D., Ph.D.
Department of Orthopedic Surgery, Yeungnam University Medical
Center, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 705-703, Korea
Tel: 82-53-620-3640 · Fax: 82-53-628-4020
E-mail: chpark77@naver.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

Copyright © 2014 The Korean Fracture Society. All rights reserved.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

려되어야 함을 알고고자 한다.

증례 보고

43세 남자가 6개월 전부터 시작된 양쪽 족관절과 왼쪽 슬관절의 통증으로 내원하였다. 환자는 내원 당시 통증으로 인해 30분 이상 걷는 것이 불가능한 상태였다. 평소 스노보드(snowboard)를 자주 타는 등 활동적인 성격으로, 통증은 내원 6개월전 겨울 스노보드를 타고 난 뒤에 시작되었다고 하였다. 과거력상 내원 7년 전 만성 B형 간염을 진단받고 매일 ADV 10 mg (Hepsera Tab.; GlaxoSmithKline Korea, Seoul, Korea)을 복용하고 있었다. 진찰 소견상 저명한 종창은 관찰되지 않았고, 양쪽 경골과 거골 부위에 전반적인 압통을 보였다. 단순 방사선 사진에서 저명한 골절이나 족관절과 슬관절의 부정 정렬은 보이지 않아 경구 진통소염제 처방 및 3주간의 무리한 활동 제한을 시행하였다.

1달 뒤 추사에서 증상의 호전은 보이지 않았고, 통증의 원인을 찾기 위해 자기공명영상(magnetic resonance image, MRI)을 시행하였다. MRI상 양측 원위 경골과 거골 그리고 좌측 원위 대퇴골과 근위 경골 부위에 미만성 고신호강도(diffuse high signal intensity)가 관찰되는 스트레스 골절 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 다발성 스트레스 골절 의심하에 혈액 및 소변 검사, 전신골주사 검사 및 골밀도 검사를 시행하였다. 혈액 검사상 혈청 칼슘은 정상 범위였으나 혈청 무기인 1.9 mg/dl (참고치: 2.5-4.5 mg/dl)로 감소되어 있었고 혈청 alkaline phosphatase (ALP) 566 IU/L (참고치: 80-270 IU/L), 혈청 크레아티닌 1.63 mg/dl (참고치: 0.6-1.5 mg/dl)로 증가되어 있었다. 전신골주사 검사상 양측 족관절과 슬관절 부위 및 여러 개의 갈비뼈 부위에 강한 섭취 증가(hot uptake)가 관찰되었고(Fig. 2A), 골밀도 검사에서 우측 대퇴 경부 부위의 T-score가 -2.5로 골다공증 소견을 보였다.

다발성 스트레스 골절로 진단하고 이에 대한 원인을 찾기 위해 소화기내과에 의뢰하였다. 장기간의 ADV 투여 후 발생한 저인산염혈증으로 인한 스트레스 골절이 발생한 것으로 의심되었고, 스노보드 등의 과도한 부하로 인해 다발성 스트레스 골절(multiple stress fractures)이 발생한 것으로 추정하였다. 이에 대한 치료로 인산염 제제를 정맥주사하고 인산염이 풍부한 식품을 섭취하도록 교육하였다. 그리고 ADV는 중단하고 entecavir로 약제를 교체하였다. 치료를 시작하고 1년 뒤 이전에 호소하던 통증은 완전히 소실되었고, 스노보드 등의 이전의 운동 정도를 회복하였다. 혈청 무기인과 ALP는 정상으로 회복되었고, 전신골주사 검사에서 이전에 섭취 증가된 부위의 증가 정도는 감소된 양상을 보였다(Fig. 2B).

고 찰

스트레스 골절은 단일 부위에 발생하는 경우 유발 인자가 없이도 발생할 수 있으나 다발성인 경우에는 대부분 유발 인자를 동반하게 된다.^{2,4)} 다발성 스트레스 골절을 유발하는 원인으로는 류마티스성 관절염, 부적절한 영양 섭취, 골다공증 및 골관절염 등이 있다.²⁾ 하지만 아직까지 ADV를 투여하고 있는 환자에서 발생한 다발성 스트레스 골절에 대해서는 보고된 바가 없다.

아데노신 단인산염(adenosine monophosphate) 유사체인 ADV는 아데포비어의 전구약물로서 후천성면역결핍증(acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 치료를 위해 개발되었으며, 최근에는 헤파드나바이러스(hepadna viruses), 레트로바이러스(retro viruses), 헤르페스바이러스(herpes viruses)를 억제하는 능력을 가진 것으로 알려지고 있다.³⁾ AIDS의 치료를 위해 ADV를 매일 60 mg이나 120 mg의 고용량으로 사용하는 환자에서는 신독성을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다.⁵⁾ ADV로 인한 신독성은 혈청 크레아



Fig. 1. Magnetic resonance image showed diffuse high signal intensity at the right distal tibia and talus (A), left distal tibia and talus (B), and distal femur and proximal tibia (C) on coronal T2-weighted images.

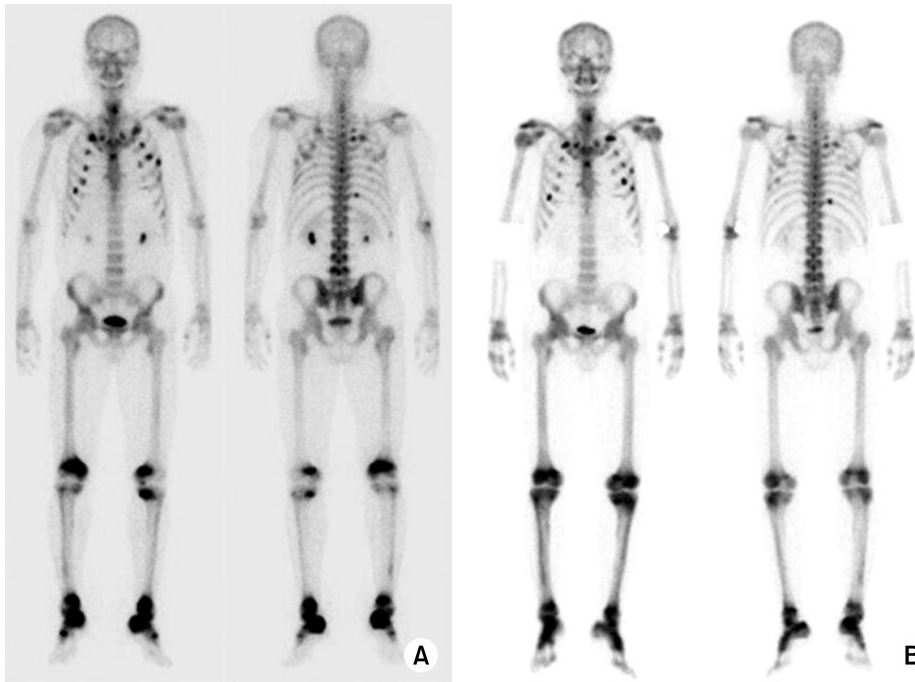


Fig. 2. (A) Whole body bone scan taken at the initial visit showed multiple hot uptakes at multiple ribs, right sacroiliac joint, both distal femurs and proximal tibias, and both distal tibias and tali. (B) Whole body bone scan taken at one year after treatment showed decreased uptake.

터닌의 상승과 혈청 인의 감소를 특징으로 하며, 심각한 저인산염혈증은 스트레스 골절을 유발할 수 있다.⁵⁾ 하지만 만성 B형 간염의 치료를 위해 하루 10 mg의 ADV 투여는 저인산염혈증을 거의 유발하지 않는 것으로 알려져 있으며,³⁾ 더욱이 이로 인해 스트레스 골절이 발생한 경우는 아직까지 보고된 바가 없다. 본 증례에서는 환자가 43세로 비교적 젊은 나이였고, 만성 B형 간염으로 ADV를 7년간 복용 중인 것 이외에는 다른 과거력 및 특별한 약물 복용력은 없었다. 그리고 방사선학적 검사에서 족관절이나 슬관절의 부정 정렬이나 하지부동도 관찰되지 않았다.

스트레스 골절을 진단하기 위해서는 무엇보다도 질환을 의심하는 것이 중요하다. 스트레스 골절의 초기 증상은 운동이나 활동 시 발생하는 통증이며, 이것은 휴식을 취하면 소실되는 양상을 보인다. 단순방사선사진에서 골절선은 대개 증상이 발생한 후 2-8주 정도 경과한 후에 뚜렷해지기 때문에 초기에는 민감도가 떨어지므로 전신골주사 검사가 초기 진단에 도움이 되며, 특히 다발성 스트레스 골절의 진단에서는 전신골주사 검사가 필수적이다. 그리고 골막성 골육종과 유잉 육종 등의 악성골종양 및 골수염 등과의 감별을 위해 MRI가 유용하다. 또한 스트레스 골절을 유발한 원인을 찾기 위해 꼼꼼한 병력 청취가 무엇보다도 중요하며, 혈액 및 소변 검사 등의 실험실 검사 소견 또한 필수적이다. 본 증례에서는 MRI에서 양측 족관절과 슬관절에 미만성 고신호강도를 보였고, 전신골주사 검사에서 다발성으로 강한 섭취증가가 관찰되었다. 그리고 혈액 검사상 저

인산염혈증 및 ALP의 증가 소견이 관찰되어 저인산염혈증으로 인해 발생한 다발성 스트레스 골절로 진단할 수 있었다.

일반적으로 전위가 없는 스트레스 골절은 활동의 제한과 부목 및 보조기의 착용 등의 보존적 방법으로 치료를 한다.⁶⁾ 특히 본 증례처럼 기저 질환이 있는 경우에는 기저 질환을 치료하는 것 뿐만 아니라 치료로 이용되는 약물이나 영양 섭취 등의 변화에 따른 영향을 고려하여 치료가 진행되어야 한다. 본 증례에서는 무리한 활동 및 운동을 제한하였고, 내과적으로는 저인산염혈증에 대해 인산염 제제의 정맥 주사와 식이 조절을 함께 시행하였다. 환자의 통증 및 혈액 검사 소견은 시간이 지날수록 호전되었고, 치료 시작 후 1년 후에 통증은 완전히 소실되었다.

스트레스 골절을 진단하는 데 가장 중요한 것은 질환을 의심하는 것이며, 스트레스 골절을 유발할 수 있는 모든 원인들을 고려해야 한다. 특히 다발성 스트레스 골절이 발생한 경우에는 반드시 그것을 유발한 원인을 찾아서 치료하는 것이 무엇보다도 중요하다. 그러므로 저자들은 저용량의 ADV 투여를 하는 환자에서 또한 스트레스 골절이 발생할 수 있음을 알리고자 하며, 다발성 스트레스 골절이 발생한 경우에는 반드시 이에 대해서 고려하여야 할 것으로 생각된다.

References

- 1) **Bron JL, van Solinge GB, Langeveld AR, Jiya TU, Wuisman PI:** Three previously healthy persons with a stress fracture. *Ned Tijdschr Geneesk*, **151**: 621-626, 2007.
- 2) **Izzedine H, Hulot JS, Launay-Vacher V; Adefovir Dipivoxil International 437 Study Group; Adefovir Dipivoxil International 438 Study Group:** Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B: two double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Kidney Int*, **66**: 1153-1158, 2004.
- 3) **Kahn J, Lagakos S, Wulfsohn M, et al:** Efficacy and safety of adefovir dipivoxil with antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *JAMA*, **282**: 2305-2312, 1999.
- 4) **Choi HJ, Cho HM:** Multiple stress fractures of the lower extremity in healthy young men. *J Orthop Traumatol*, **13**: 105-110, 2012.
- 5) **Salminen ST, Böstman OM, Kiuru MJ, Pihlajamäki HK:** Bilateral femoral fatigue fracture: an unusual fracture in a military recruit. *Clin Orthop Relat Res*, **456**: 259-263, 2007.
- 6) **Sambataro S, Gonzaga CM:** A non-traumatic stress fracture of the tibial plateau. *PM R*, **1**: 691-693, 2009.

만성간염에 저용량 아데포비어 치료 후 발생한 다발성 스트레스 골절 1예 - 증례 보고 -

박철현[✉] · 안효세 · 이동철

영남대학교 의과대학 정형외과학교실

스트레스 골절은 일반적으로 뼈에 반복적인 부하가 가해져서 발생하며, 특히 다발성 스트레스 골절은 류마티스 관절염, 골다공증 혹은 골관절염의 전신 질환이 있는 환자에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 아데노신 단인산염(adenosine monophosphate) 유사체인 adefovir dipivoxil (ADV)은 만성 B형 간염의 치료를 위해 하루 10 mg의 저용량을 사용하는 경우에 심한 저인산염혈증의 발생이 극히 드문 것으로 알려져 있으며, 저자들이 아는 한 저용량의 ADV를 사용한 경우에서 저인산염혈증으로 인해 다발성 스트레스 골절이 발생한 경우는 아직까지 보고된 바가 없다. 저자들은 만성 B형 간염의 치료를 위해 저용량의 ADV를 투여받던 환자에서 다발성 스트레스 골절이 발생하는 것을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고, 이를 통해 저용량의 ADV 투여가 스트레스 골절의 위험 인자들 중 하나로 고려되어야 함을 알리고자 한다.

색인 단어: 스트레스 골절, 다발성 스트레스 골절, 아데포비어, 만성 B형 간염

접수일 2014. 4. 23 수정일 2014. 6. 16 게재확정 2014. 7. 30

✉교신저자 박 철 현

대구시 남구 현충로 170, 영남대학교의료원 정형외과

Tel 053-620-3640, Fax 053-628-4020, E-mail chpark77@naver.com