

만성 B형간염 환자에서 아데포비어 투여에 의한 골연화증 1예

건국대학교 의학전문대학원 내과학교실

안수영 · 고순영 · 장윤미 · 최용훈 · 김병국 · 최원혁 · 이창홍 · 권소영

A Case of Osteomalacia Related to Adefovir in a Patient with Chronic Hepatitis B

Su Young Ahn, M.D., Soon Young Ko, M.D., Yun Mi Jang, M.D.,
Yong Hoon Choi, M.D., Byung Kook Kim, M.D., Won Hyeok Choe, M.D.,
Chang Hong Lee, M.D., and So Young Kwon, M.D.

Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Adefovir dipivoxil, an acyclic nucleoside analogue, has been approved for the treatment of patients with chronic hepatitis B. This agent is efficacious particularly in those who have developed lamivudine resistance. The report according to hypophosphatemia induced by low dose adefovir therapy is very rare. We report one case in which osteomalacia with hypophosphatemia developed in a patient with chronic hepatitis B on adefovir dipivoxil at a low dose, 10 mg daily. A 66-year-old man, who had been taking adefovir for more than 4 years due to lamivudine resistance, presented with muscle weakness and bone pain in both thighs. After 3 years of adefovir therapy, hypophosphatemia and elevated serum alkaline phosphatase levels had been noted. A bone scan showed multiple hot uptakes. All the image findings and clinical symptoms, such as bone pain and muscle weakness were improved after correcting the hypophosphatemia with oral phosphorous supplementation. (**Korean J Gastroenterol 2010;56:117-120**)

Key Words: Hypophosphatemia; Osteomalacia; Adefovir

서 론

아데포비어는 아데노신 단인산염 유사체로 야생형 및 라미부딘 내성 HBV의 증식을 효과적으로 억제하는 것으로 알려져 있다.¹ 아데포비어에 의한 신독성은 주로 근위세뇨관에서 미토콘드리아 DNA 소실을 일으킴으로써 산화 호흡(oxidative respiration) 장애를 초래하기 때문에 발생하는 것으로 보고 있다.² 혈청 크레아틴의 상승이나 혈청 인의 감소를 특징으로 하는 아데포비어에 의한 신독성은 후천성면역

결핍증(acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 치료를 위하여 아데포비어를 고용량으로 사용한 환자에서 발생하였으며, 이런 신독성의 빈도는 약 용량에 의존적인 것으로 알려져 있다.³ HBeAg 양성 만성 간염 환자를 대상으로 한 3상 임상연구 결과, 위험도-효과 측면에서 10 mg의 저용량이 적합한 것으로 보고되었으며, 라미부딘 내성 만성 B형간염 환자에서 하루 10 mg의 아데포비어를 사용한 경우 심한 저인산염혈증은 극히 드물었다.⁴

저자들은 라미부딘 내성 만성 B형간염 환자에서 4년 이

접수: 2009년 10월 19일, 승인: 2010년 1월 12일
연락처: 권소영, 143-729, 서울시 광진구 화양동 4-12
건국대학교 의학전문대학원 내과학교실
Tel: (02) 2030-5010, Fax: (02) 2030-5029
E-mail: sykwonmd@hotmail.com

Correspondence to: So Young Kwon, M.D.
Department of Internal Medicine, Konkuk University School
of Medicine, 4-12, Hwayang-dong, Gwangjin-gu, Seoul 143-729,
Korea
Tel: +82-2-2030-5010, Fax: +82-2-2030-5029
E-mail: sykwonmd@hotmail.com

상 아데포비어 10 mg 을 투여한 환자에서 심한 저인산염혈증에 의한 골연화증이 진단되었으며 경구 인산 제제로 혈청 인 교정치료를 통해 검사 소견과 자각증상이 호전된 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

66세 남자가 8개월 전부터 시작되어 점점 악화되는 오른쪽 대퇴 통증을 주소로 내원하였다. 통증이 시작되기 5년 전 만성 B형간염으로 인해 Child-Pugh 등급 B에 해당하는 비대칭성 간경변증 상태에 있었으며 라미부딘 100 mg을 매일 경구 복용하기 시작하였다. 라미부딘 치료 1년째 바이러스 돌파 현상이 발생하여 아데포비어 10 mg로 대체하여 투약을 받고 있었다. 이후 3년 간 아데포비어를 지속적으로 투여하던 중 hepatitis B virus (HBV) DNA 수치가 감소하지 않아 시행한 HBV polymerase 유전 변이 검사 결과 A181V, N236T이 관찰되어 아데포비어에 대한 내성 발현으로 판단하고 라미부딘 100 mg을 추가하여 아데포비어 10 mg과 함께 병합 치료를 시작하였고, 3년째 병합 치료 중이다.

아데포비어 투약 개시 당시의 검사 결과는 백혈구 3,600/mm³, 혈색소 14.4 g/dL, 혈소판 63,000/mm³였고, 생화학검사에서 AST 79 IU/L, ALT 54 IU/L, 총빌리루빈 1.6 mg/dL, ALP 117 U/L, 혈청 요소질소 14.5 mg/dL, 혈청 크레아틴 0.9 mg/dL였다. 아데포비어 투약 1년째 시행한 혈액 검사에서 혈청 무기인 2.9 mg/dL, ALP 79 U/L였다. 아데포비어 투약 3년째 시행한 혈청검사에서 ALP치가 165 U/L로 상승하고 혈청 무기인치가 1.4 mg/dL 감소하기 시작하였으며, CK와

LDH는 각각 73 U/L, 430 IU/L로 정상 범위였다. 아데포비어 투약 4년째부터 오른쪽 대퇴부의 통증과 근쇠약 및 진통 보행(antalgic gait)이 시작되었다. 환자는 대퇴부 통증이 시작되면서 재활의학과와 정형외과 외래를 방문하여 근육 좌상(muscle strain), 장치활액낭염(iliopectineal bursitis)을 진단받고 스테로이드 관절강 내 주사를 시행하였으나 호전이 없었으며 통증의 정도와 범위는 지속적으로 악화되고 있었다. 당시 방사선검사에서 양측 대퇴골의 골밀도 감소와 양측 대퇴골머리의 안쪽 모서리에 부전 골절(insufficiency fracture) 소견이 있었으나, 하지 근전도검사에서 특이 소견은 없었다. 골반 자기공명영상검사 결과 양측 대퇴골 내측으로 골절 소견이 있었으나 암성 골전이 소견은 관찰되지 않았다. 이후 점점 악화되고 양측으로 확산되는 대퇴부 통증을 주소로 소화기내과로 입원하였다. 입원 당시 자기 스스로 일어나는 것은 물론 누워서 체위 변동도 어려울 정도의 근쇠약을 호소했다. 검사실 소견은 백혈구 3,790/mm³, 혈색소 12.6 g/dL, 혈소판 77,000/mm³, PT 16.1초(70%)였고, 생화학검사에서 AST 49 IU/L, ALT 42 IU/L, 총빌리루빈 1.9 mg/dL, 알부민 3.1 g/dL, ALP 157 U/L, 혈청 요소질소 11.8 mg/dL, 혈청 크레아틴 1.2 mg/dL, 혈청 무기인 1.7 mg/dL, 칼슘 8.4 mg/dL이었다. 동맥혈 가스분석에서 pH 7.47, pCO₂ 32.5 mmHg, pO₂ 115.0 mmHg, HCO₃⁻는 23.0 mmol/L로 호흡성 알칼리증을 보였다. 혈청 1,25(OH)₂ Vitamin D₃는 49.7 pg/mL (참고치 20.1-46.2 pg/mL), 25(OH) Vitamin D는 99.9 ng/mL (참고치 7.5-75 ng/mL)였고, 부갑상선호르몬은 24.2 pg/mL (참고치 15-6 pg/mL)였다. 소변검사에서 당뇨, 단백뇨, 혈뇨는 관찰되지 않았으며 24시간 소변 검사에서 인산 478

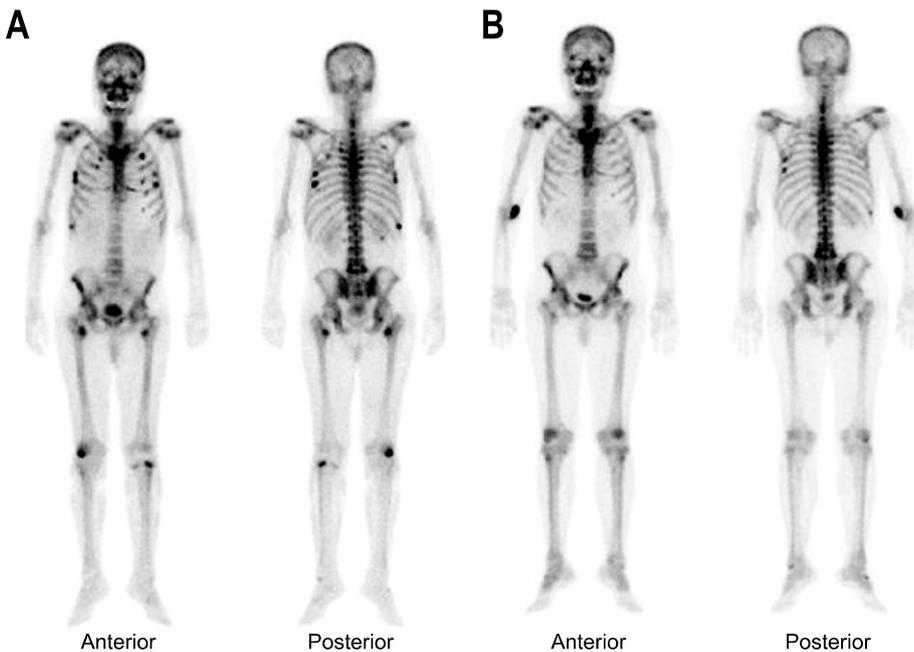


Fig. 1. Whole body bone scan findings. (A) On the initial bone scan, increased hot uptakes were noted on the ribs, both femurs and left proximal tibia. (B) Hot uptakes of multifocal bony lesions decreased 7 months after oral phosphorous supplementation.

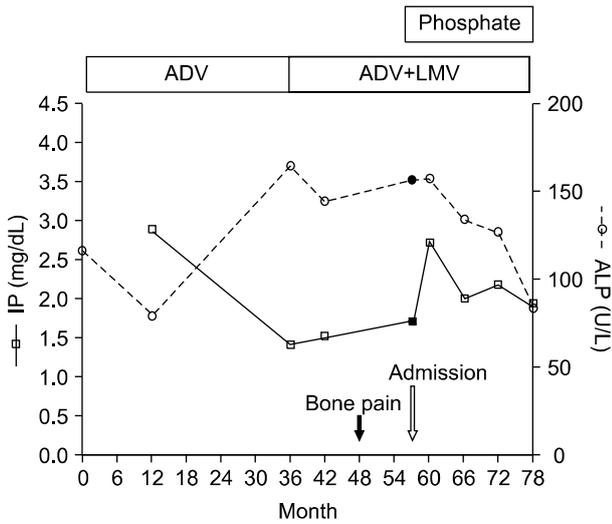


Fig. 2. Changes of serum level of inorganic phosphate (IP) and alkaline phosphatase (ALP) had a correlation with oral phosphorous supplementation. Solid square and circle demonstrated the level of IP and ALP at the 57-month follow-up. ADV, adefovir dipivoxil; LMV, lamivudine.

mg/day, 칼슘 238 mg/day 소견이 관찰되었다. 전신골주사에서는 다발성으로 섭취 증가 소견이 있었다(Fig. 1).

아데포비어 투여 후 발생한 저인산염혈증과 ALP 상승 및 영상 소견으로 미루어 아데포비어에 의한 저인산염혈증으로 골연화증이 유발되었고 이로 인해 대퇴부 통증이 발생한 것으로 판단하고, 인산염 제제를 3일 동안 정맥 주사하였다. 이후 경구 인산염 제제를 복용하기 시작하였다. 인 공급 10 일째 환자는 양측 대퇴부 통증이 호전되었으며 진통 보행은 사라졌으며 약간의 근쇠약만을 가지고 퇴원하였다. 환자의 간질환 상태를 미루어 당시 신기능이 정상으로 유지되고 있었고 대체할 약물이 없었다. 이러한 상태에서 아데포비어를 중단할 경우 심각한 장기능 부전에 빠질 가능성이 있다고 판단되어 경구 인산 제제와 아데포비어 투여를 지속하였다. 저인산혈증 치료 5개월 후 시행한 전신 골주사검사 소견은 현저히 개선되었으며(Fig. 1), 환자의 자각증상도 없어진 상태이며, 아데포비어 투약 6년이 지난 현재 혈청 무기인 농도는 2.0 mg/dL이다(Fig. 2). 또한 환자는 현재 Child-Pugh 분류 B에 해당하는 간경변 상태를 유지하고 있으며 HBsAg 양성, HBeAg 음성이며 HBV DNA는 2년 이상 검출이 되지 않고 있다.

고 찰

아데포비어는 2003년부터 만성 B형간질환 환자에서 야생형 HBV 및 라미부딘 저항성을 갖는 변종 HBV의 증식 억제를 목적으로 사용하고 있다.⁵ 기존 보고에 의하면 아데포비

어를 하루 30 mg을 72주 이상 사용한 환자들에서 근위세뇨관 독성이 22-50%에서 발생하였으나 하루 10 mg 저용량을 투약한 경우엔 이러한 변화는 보이지 않았다.^{6,9} 아데포비어는 전적으로 신장을 통해 배설이 되므로 하루 30 mg 이상의 고용량을 사용하는 경우, 신기능에 문제가 있는 경우, 세뇨관에 기저 질환이 있는 경우 약동학적 문제가 발생할 수 있다.¹⁰ 그러나, 현재까지 Child-Pugh 등급 B와 C의 만성 간질환자에선 저용량 아데포비어를 사용하는 경우 그와 같은 약동학적 변화는 관찰되지 않았으며 투약 간격을 조절할 필요가 없는 것으로 알려져 있다.^{11,12}

골연화증은 골성장이 완료된 성인에서 골의 정상적인 석회화의 장애로 인해 발생할 수 있는 대사성 골질환이다. 원인은 비타민 D의 대사장애 및 결핍, 신세뇨관질환, 만성 신부전, 원발성 무기질화 장애와 인산염의 결핍 또는 대사장애에 의해 발생하고, 이 중 골연화증의 원인이 되는 저인산염혈증은 섭취부족, 위장관의 흡수장애, 신세뇨관에서의 재흡수 장애, 종양, 유전 질환 등에 의해 유발될 수 있다. 골연화증은 연골조직검사를 통해서 확진할 수 있지만, 요통, 전신적인 뼈의 통증, 근쇠약감 등의 임상증상과 골 X선 소견에서 전반적인 골음영의 감소 등을 보일 수 있고, 전신골주사에서 전반적인 섭취증가, 및 생화학적 검사에서 정상 혈청 칼슘 수치, 저인산염혈증, 정상 부갑상선 호르몬 수치를 보이는 경우 진단할 수 있었다.^{10,13}

기존 연구 보고를 보면 하루 10 mg의 아데포비어 투여로는 신독성의 부작용 혹은 골연화증이 발생한 예가 매우 드문 것으로 알려져 있다. 최근 국내에서 보고된, 하루 10 mg 아데포비어를 1년 투약한 후 발생한 저인산염혈증의 증례 보고에서 환자는 간성혼수로 인해 단백 제한 식이를 하고 있었으며, 추후 식이 개선이 되면서 지속적인 경구 인산염 제제 투약 없이 아데포비어 사용을 지속하는 가운데 환자의 증상은 호전되었다.¹⁴ 이와 같은 아데포비어 투여로 발생하는 저인산염혈증의 병리 기전은 아직 규명되지 않아 저인산염혈증의 신독성과의 관련성에 대해서는 추후 연구해 보아야 할 것이다.

이번 증례는 저인산염혈증과 연관된 유전질환, 신장질환 등의 가족력 없이 저인산염혈증이 발생한 경우로, Fanconi 증후군을 의심할 만한 저칼륨혈증 및 신세뇨관 산증의 소견 또한 없었다. 정상 부갑상선 호르몬 수치를 보였으며, 골연화증의 원인이 될 만한 종양 또한 없었다. 병용 투여 중이었던 라미부딘에 의한 저인산염혈증은 아직까지 보고된 바가 없었다. 저인산염혈증을 유발할 만한 다른 원인은 전혀 없이 아데포비어 투여 이후 나타난 검사실 소견 이상, 동반된 임상 증상 및 방사선 소견을 종합하여 아데포비어 투약으로 인한 저인산염혈증과 그에 의한 골연화증으로 진단할 수 있었다.

골연화증의 치료는 원인이 영양결핍 혹은 약제에 의해 발생했을 경우에는 원인제거 및 비타민 D의 보충이 중요하며 신장의 인산염 재흡수의 감소를 보이는 경우에도 경구용 인을 보충하는 것이 골의 무기질 침착을 도와 골 치유에 효과가 있는 것으로 알려져 있다.¹³ 이번 증례에서는 원인이 되는 약물을 중단하는 것이 원칙이다. 그러나 이번 증례는 이미 라미부딘 내성을 가지고 있었기 때문에 아데포비어 이외 마땅한 대안이 없었으며, 다행스럽게도 신기능이 유지되고 있는 점을 감안하여 경구 인 제제를 투여하면서 아데포비어 투약을 지속하기로 하였다. 경구 인 제제를 하루 2 g 투약하면서 혈중 인은 증가하였으며, 아올리 증상도 호전되었다. 추적 관찰한 전신골주사 검사 소견에서도 현저한 호전을 보여 상기 치료에 반응이 있다고 보았다.

과거 2008년에 저단백 식이가 필요하였던 간성 뇌증환자에서의 저인산염혈증이 국내에서 보고된 바 있었다.¹⁴ 이번 증례는 정상적인 식이를 섭취하는 간경변증 환자에서 아데포비어 투약에 의해 발생한 저인산염혈증과 그에 따른 골연화증이 발생한 경우였다. 다른 대체 약물이 없어 아데포비어 투약을 지속하면서 경구 인 제제 투약을 병용하였고, 이후 증상의 개선이 있었다. 이번 증례처럼 처음에는 골연화증의 임상 소견이 뚜렷하지 않다가 장기간의 이환 후에 골의 병적 변화가 나타나므로 진단이 어려울 때가 있다.³ 따라서 골연화증과 관련된 추가검사 없이 뼈의 통증에 대한 대증적인 치료만으로는 오히려 병을 더 악화시킬 가능성이 있으므로 주의깊은 병력 청취와 조기 검사가 환자의 진단과 치료에 매우 중요함을 보여 주고 있다. 결론으로 아데포비어를 투여받는 환자에서 정기적인 추적 검사를 하는 경우 혈청 인산 농도 검사를 추가할 필요가 있을 것으로 보인다. 증상이 있는 환자에서는 원인감별을 위해 칼슘, 인산, 부갑상선호르몬 수치, 방사선검사, 전신골주사 등이 시행되어야 한다. 저인산염혈증이 아데포비어 약제에 의한 것이 확인되었지만 정상 신기능이고 아데포비어를 지속해야 하는 경우라면 경구 인 제제의 병용 투여를 고려해 볼 수 있다.

참고문헌

1. Lee KS, Kim DJ; Guideline Committee of the Korean Association for the Study of the Liver. Management of chronic hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2007;13:447-488.
2. Tanji N, Tanji K, Kambham N, Markowitz GS, Bell A, D'agati VD. Adefovir nephrotoxicity: possible role of mitochondrial DNA depletion. *Hum Pathol* 2001;32:734-740.
3. Lee HC, Song YD, Ahn KJ, et al. A case of adult onset hypophosphatemic osteomalacia. *J Korean Soc Endocrinol* 1991; 6:75-81.
4. Izzedine H, Hulot JS, Launay-Vacher V, et al. Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B: two double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Kidney Int* 2004;66:1153-1158.
5. Kramata P, Votruba I, Otová B, Holý A. Different inhibitory potencies of acyclic phosphonomethoxyalkyl nucleotide analogs toward DNA polymerase alpha, delta and epsilon. *Mol Pharmacol* 1996;49:1005-1011.
6. Fisher EJ, Chaloner K, Cohn DL, et al. The safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients with advanced HIV disease: a randomized, placebo-controlled trial. *AIDS* 2001;15: 1695-1700.
7. Kahn J, Lagakos S, Wulfsohn M, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil with antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:2305-2312.
8. Benhanmou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet* 2001;358:718-723.
9. Hannon H, Bagnis CI, Benhamou Y, et al. The renal tolerance of low-dose adefovir dipivoxil by lamivudine-resistant individuals co-infected with hepatitis B and HIV. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:386-390.
10. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2005;45:804-817.
11. Shaw JP, Louie MS, Kirshnamurthy W, et al. Pharmacokinetics and metabolism of selected prodrugs of PMEA in rats. *Drug Metab Dispos* 1997;25:362-366.
12. Curdy KC, Barditch-Crovo P, Walker RE, et al. Clinical pharmacokinetics of adefovir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:2401-2405.
13. Wilson DR, York SE, Jaworski ZF, Yendt ER. Studies in hypophosphatemic vitamin D-refractory osteomalacia in adults. *Medicine (Baltimore)* 1965;44:99-134.
14. Lee HJ, Choi JW, Kim TN, Eun JR. A case of severe hypophosphatemia related to adefovir dipivoxil treatment in a patient with liver cirrhosis related to hepatitis B virus. *Korean J Hepatol* 2008;14:381-386.