

만성 B형간염 환자에서 adefovir dipivoxil 투여에 의해 발생한 심한 저인산염혈증 1예

영남대학교 의과대학 내과학교실

이헌주 · 김태년 · 은종렬 · 최재원

Abstract

A case of severe hypophosphatemia related to adefovir dipivoxil treatment in a patient with liver cirrhosis related to hepatitis B virus

Heon Ju Lee, M.D., Jae Won Choi, M.D., Tae Nyeun Kim, M.D., Jong Ryul Eun, M.D.

Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Adefovir dipivoxyl (ADV) effectively suppresses hepatitis B virus (HBV) replication but exhibits nephrotoxicity with severe hypophosphatemia when administered at a high dosage. This is the first report of severe hypophosphatemic osteomalacia induced by ADV at 10 mg/day. A 42-year-old man with HBV-related chronic liver disease presented with generalized bone pain, especially in the left ankle. He had been taking ADV for more than 1.5 years following a clinical breakthrough due to lamivudine-resistant HBV. Aggravating severe hypophosphatemia and elevated serum alkaline phosphatase levels with high bone fraction had been noted after 6 months of ADV therapy. Bone densitometry, simple bone X-rays, and a whole-body bone scan demonstrated osteoporosis and multiple areas with hot uptake, especially in the left ankle. All the image findings and symptoms improved after correcting the hypophosphatemia. (*Korean J Hepatol* 2008;14:381-386)

서론

Adefovir dipivoxil (ADV)은 아데노신 단인산염 (adenosine monophosphate) 유사체인 아데포비어의 전구약물로서 후천성면역결핍증(Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS) 치료를 위해 개발되었으나 2003년부터 만성 B형간질환의 환자에서 야

생형 B형간염바이러스(hepatitis B virus, HBV) 및 라미부딘에 저항성을 갖는 변종 HBV의 증식 억제를 목적으로 사용하고 있다.¹ 혈청 크레아티닌의 상승 또는 혈청 인의 감소를 특징으로 하는 신독성은 ADV를 매일 60 mg이나 120 mg 고용량으로 AIDS 치료를 위하여 사용한 환자에서 발생하였으며, 이런 신독성의 빈도와 중증도는 용량 의존

Key words: Adefovir; Hypophosphatemia; Osteomalacia

◇ Received December 7, 2007; revised March 7, 2008; accepted March 7, 2008

◇ Abbreviations: ADV: adefovir dipivoxil; AFP: α -fetoprotein; AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome; ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; DNA: deoxyribonucleic acid; HBV: hepatitis B virus; PET-CT: positron emission tomography-computed tomography; PIVKA: protein induced by vitamin K antagonist; PT: prothrombin time

◇ Corresponding author: Heon Ju Lee, E-mail: hjlee@med.yu.ac.kr; Phone: (053) 620-3830; Fax: (053) 654-8386
주소: 대구시 남구 대명동 317-1번지 영남대학교의료원 소화기내과 (우)705-717

적이다.² 라미부딘 내성 만성 B형간질환 환자에서 하루 10 mg의 저용량 ADV를 사용한 경우에는 신장에 안전하다고 알려져 있고, 하루 10 mg 용량에 의한 심한 저인산염혈증은 극히 드물며 골연화증을 동반한 예는 아직 보고된 바가 없다.³

심한 저인산염혈증은 골연화증을 동반하며, 골연화증은 이미 골성장이 멈춘 성인에서 비타민 D나 인산염의 결핍 또는 대사장애에 의해 새로 형성되는 유골(osteoid)의 무기질화의 장애로 발생한다. 임상적으로는 주로 뼈의 통증과 근육쇠약을 호소하고 생화학검사에서는 alkaline phosphatase (ALP)가 증가하며, 방사선학적으로는 골밀도의 감소 및 가성골절이 관찰된다.⁴

저자들은 라미부딘 내성 만성 B형간질환 환자에서 10 mg의 ADV를 사용하던 중 심한 저인산염혈증과 더불어 다발성 근육통이 발생하여, 영상검사 및 혈청검사 소견으로 골연화증으로 진단한 후 혈청 인 교정치료로 검사 소견과 자각증상이 호전된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

사 례

42세 남자가 수개월 전부터 시작된 전신쇠약감, 점점 증가되는 심한 사지통증과 특히 좌측 발목의 통증을 호소하여 내원하였다. 내원 시 환자는 이미 만성 B형간질환 및 당뇨병으로 본원 외래에서 정기적인 진료를 받고 있었으며, 간세포암종으로 3차례 입원하여 리피오돌과 doxorubicin 혼합액으로 간동맥화학색전술을 받은 적이 있었다. 가족력으로 어머니와 형이 간세포암종으로 사망하였고, 누나가 HBV 보유자인 병력이 있어 HBV 감염은 수직감염으로 추정되었다. 환자가 최초로 본원에 내원한 것은 사지통증으로 내원하기 7년 전으로, 당시 환자는 HBV e antigen (HBeAg) 양성, HBV DNA 양성 소견을 보이는 만성 B형간염으로 인해 Child-Pugh 분류 C에 해당하는 비대상성 간경변증 상태에 있었으며, 복수와 간성뇌증으로 수 차례 타원에서 입원치료를 받은 적이 있었다. 처음 내원

후 간이식을 권유하였으나 종교적인 이유로 수혈을 강력히 거부하여 라미부딘 100 mg을 매일 경구 복용하기 시작하였다. 라미부딘 치료 2년째 바이러스 돌파현상이 발생하여 HBV DNA 유전자 변이 검사를 통해 유전자형 C와 L180M 및 M204I 변이를 확인하였다. 그 후에도 라미부딘을 지속적으로 투여하는 중 생화학적 돌파현상도 동반되어 매일 ADV 10 mg을 추가하여 라미부딘 100 mg과 함께 병용치료를 시작하였다. 환자는 ADV 투약 전 경한 저인산염혈증이 일시적으로 관찰되었으나 혈청 무기인치와 ALP치, 혈청 요소질소 및 크레아티닌치는 항상 정상치를 유지하였는데 투약 개시 당시의 검사 결과는 혈색소 8.5 g/dL, 백혈구 4,000/mm³, 혈소판 49,000/mm³였고, 혈액응고검사에서 프로트롬빈시간은 26.3초(47%)였으며, 생화학검사서 aspartate aminotransferase (AST) 36 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 38 IU/L, 총빌리루빈 5.2 mg/dL, 알부민 2.3 g/dL, ALP 300 U/L (참고치: 80~270 U/L), 혈청 요소질소 14.9 mg/dL, 혈청 크레아티닌 1.0 mg/dL, 혈청 무기인 3.5 mg/dL (참고치: 2.5~4.5 mg/dL)였다.

ADV 투약 후 6개월째부터 정기적인 혈청검사상 ALP치가 상승하고 혈청 무기인치가 감소하기 시작하였고(그림 1), 전신쇠약감 및 사지통증의 증상은 ADV 투여 후 1년경부터 현저해졌으며 자각증상을 호소하여 내원한 당시, 검사실 소견은 혈색소 13.9 g/dL, 백혈구 3,700/mm³, 혈소판 70,000/mm³, 프로트롬빈시간 20.8초(47%)였으며, 생화학검사서 AST 35 IU/L, ALT 38 IU/L, 총 빌리루빈 2.5 mg/dL, 알부민 2.7 g/dL, ALP 1,722 U/L, ALP isoenzyme상 골부분 82%, 혈청 요소질소 12.0 mg/dL 및 혈청 크레아티닌 1.0 mg/dL, 혈청 무기인 1.2 mg/dL, 칼슘 9.1 mg/dL (참고치 8.6~10.6 mg/dL), 요산 3.23 mg/dL (참고치 2.2~7.8 mg/dL)였다. 동맥혈 가스분석에서는 pH 7.466, pCO₂ 44.7 mmHg, pO₂ 86.0 mmHg, base excess 8.0 mmol/L, HCO₃⁻는 32.5 mmol/L로 대사성 알칼리증 소견을 보였으며, 혈청 Vitamin D를 측정하여 1,25(OH)₂D₃는 42.0 pg/mL (참고치 20~60 pg/mL)

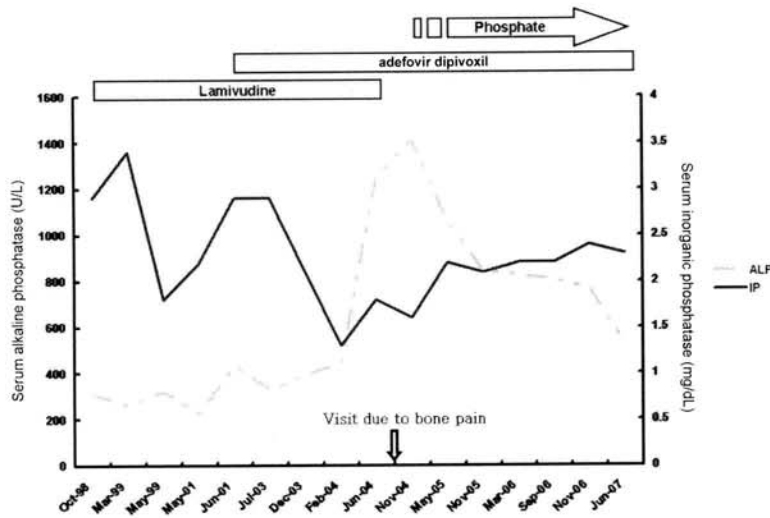


Figure 1. Serially measured serum levels of alkaline phosphatase and inorganic phosphorus. They changed in obvious correlations with the administration of adefovir dipivoxil and phosphate supplementation.



Figure 2. Left Ankel X-ray shows decreased bone density at the time of bone pain.

었고, 부갑상선호르몬은 3.7 pg/mL (참고치 10~65 pg/mL)였다. 소변검사에서는 3+의 당뇨가 관찰되었으나 단백뇨나 혈뇨는 관찰되지 않았으며, 24시간 소변검사서 인산 655 mg/24hr (참고치 900~1,300 mg/24hr), 칼슘 456 mg/24h (참고치 100~300 mg/24hr), 아미노산뇨(amino-aciduria), 중탄산뇨(bicarbonaturia), 크레아틴뇨(creatinuria) 소견이 관찰되었다. 사지통증을 호소하여 내원한 후 시행한 방사선검사서 양측 발목에 연부조직의 부종과 골밀도 감소 소견이 관찰되었고(그림 2), 골밀도검사에서는 요추 T score가 -2.8로 골다공증 소견이 관찰되었으며, 전신골주사검사서 다발성으로 강한 섭취증가(hot uptake)가 관찰되었다(그림 3). 한편, 복부컴퓨터단층촬영에서는 이전

에 시행한 간동맥색전술로 인해 간의 제3구역에 리피오돌이 잘 침착된 소견 외에는 다른 특이 소견이 관찰되지 않았으며, 전신 PET-CT (Positron emission tomography-computed tomography)에서는 재발이나 전이 소견이 관찰되지 않았다(그림 4).

ADV 투여 후에 발생한 저인산염혈증과 ALP의 상승 및 영상 소견으로 미루어, 전신통증을 비롯한 자각증상은 ADV로 인해 초래된 저인산염혈증이 골연화증을 유발하여 발생한 것으로 추정하고, 치료로서 필요 시마다 인산염 제제(KH₂PO₄, Phosten®, Choongwae)를 정맥주사하고, 인산염이 풍부한 식품을 섭취하도록 교육하였다. 한편, 환자의 간질환 상태로 미루어 대체 약물 없이 ADV를 중단할 경

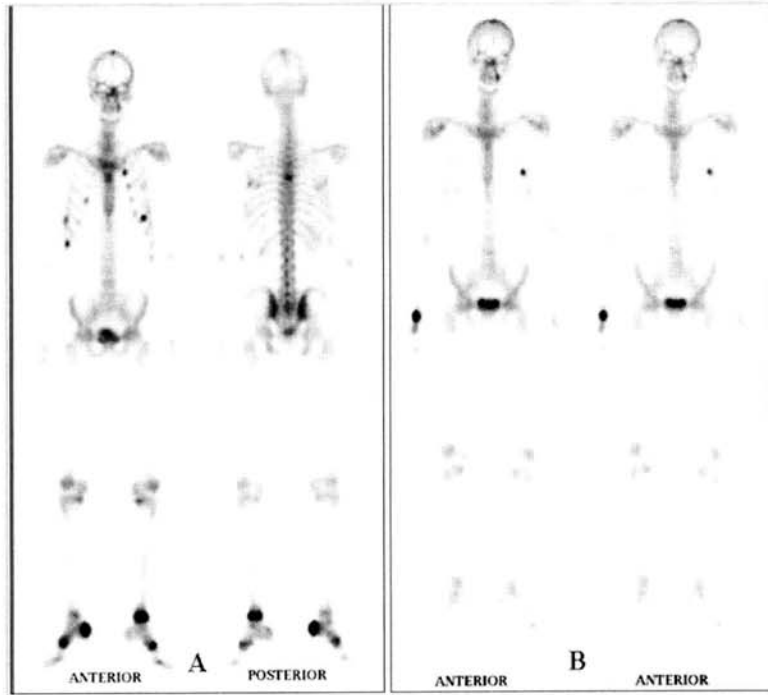


Figure 3. Whole body bone scan demonstrating hot uptakes at multiple ribs, left ankle, T6 spine, both calcaneuses and both tarsal bones at the time of visit due to bone pain (A). However, hot-uptake lesions almost disappeared 18 month after beginning phosphorus supplementation (B).

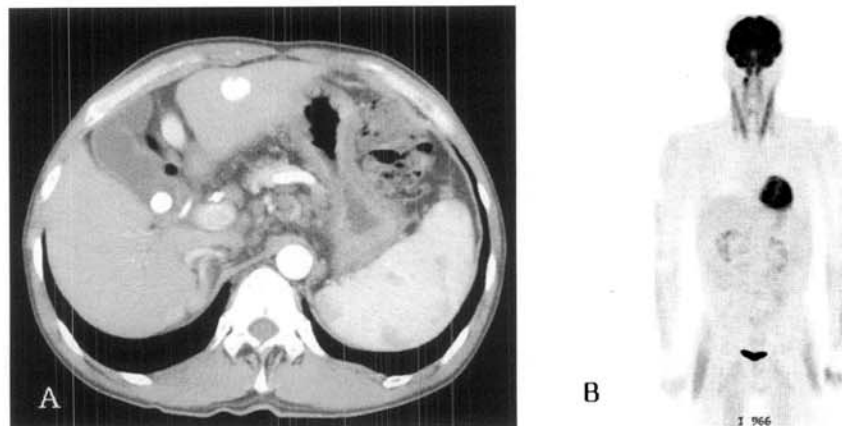


Figure 4. At the time of visit due to bone pain, abdomen CT shows a well controlled hepatocellular carcinoma in segment 3, previously treated by transhepatic arterial chemoembolization (A). Whole body fusion positron emission tomography-computed tomography revealed no hypermetabolic lesion (B).

우 간기능부전에 빠질 위험이 있고, 일단 신기능은 정상을 유지하고 있으므로 ADV 투약은 계속하기로 하였다. 이후, 점차적으로 혈청 무기인 농도는 증가하고 ALP는 감소하여 ADV 투약 후 4년 6개월이 지난 현재 혈청 ALP치는 770 U/L, 혈청 무기인 농도는 2.2 mg/dL이다(그림 1), 또 환자의 자각 증상은 호전되었으며, 저인산혈증 치료 1년 6개월 후 촬영한 전신 골주사검사 소견도 현저히 개선된

양상을 보였다(그림 3). 한편, 간경변증은 Child-Pugh A 상태로 호전되었고, HBV바이러스표지자 검사 결과는 HBsAg 양성, HBeAg 양성의 상태로, HBV DNA는 branched chain complementary DNA 법으로 2년 이상 검출되지 않고(<2,000 copies/mL) 있다. 또한, 간세포암종에 대해서는 추가적인 간동맥색전술을 시행하여 현재 6개월째 조절된 상태이다.

고 찰

ADV로 인한 신독성은 혈청 크레아티닌의 상승이나 혈청 인의 감소를 특징으로 하며 60 mg이나 120 mg을 투여한 AIDS 환자에서만 보고되었다.³ ADV에 의한 신독성은 주로 근위세뇨관에서 일어나는데, 미토콘드리아 DNA 소실을 일으킴으로써 세포의 oxidative respiration 장애를 초래하기 때문이다.⁵

심한 저인산염혈증은 골연화증을 초래할 수 있으며, 이외에도 골연화증의 원인은 영양결핍, 위장관의 흡수장애, 신세뇨관 병변, 만성 신장질환, 비타민 D 대사장애 및 중금속 중독 등이 있다. 골연화증은 골조직검사로 확진할 수 있으나 임상증상, 생화학검사, 방사선검사 소견으로 진단할 수 있다.⁴ 본 증례에서 환자는 종교적인 이유로 수혈의 위험성이 있는 검사를 거부하여 골조직검사를 시행하지 못하였으나, 전신쇠약과 뼈의 통증이 있었고, 저인산염혈증, 정상 혈청 칼슘치, ALP치의 증가가 있었으며, X-ray 소견에서는 전반적인 골음영의 감소를 보이고, 전신 골주사 사진에서 다발성으로 강한 섭취증가(hot uptake)가 관찰되어 임상적으로 저인산염혈증으로 인한 골연화증으로 진단할 수 있었다. 다른 원인이 없고 ADV를 투여한 지 약 6개월 후부터 검사실 소견이 진행함으로써 ADV에 의한 저인산염혈증 골연화증을 생각하였다(그림 1). 당뇨와 인슐린 치료에 의한 저인산염혈증도 생각해 볼 수 있으나, 이 경우는 일시적인 경우가 많으며, ADV가 Fanconi 증후군을 유발하여 저인산염혈증이 유발된 것으로 생각해 볼 수도 있으나 저칼륨혈증이 없고 대사성 산증이 없으므로 Fanconi 증후군과 일치하지는 않는다.⁶

골연화증의 치료는 원인이 약물에 의한 경우 원인 약물의 제거 및 비타민 D와 경구용 인을 투여한다.⁴ 정상적인 사람의 일일 인의 섭취량은 2.0 g 정도이며, 이 중 2/3가 장 내에서 흡수되고 신장에서는 여과된 인산염의 대부분이 근위세뇨관에서 재흡수 되는데, 원인이 무엇이든 이러한 신장의 인산염 재흡수가 감소되어 골연화증이 생긴 경우에

인을 경구적으로 보충하여 주면 골의 무기질 침착을 도와 골치유에 효과가 있다고 한다.⁷ 내당성에 장애가 있는 건강인이나 인슐린 치료를 받는 당뇨병 환자에서 저인산염혈증 발생이 가능하다고는 하나 아직 확실하지 않으며, 케토산혈증이 발생할 정도로 혈당 조절이 불량한 상태에서조차도 드물고, 본 환자의 경우 매일 20단위 전후의 생리적 용량의 인슐린을 투여받는 환자에서는 발생하지 않는다.⁸⁻¹⁰ 원인 약제를 중단하는 것이 원칙이나 당시 ADV를 대체할 수 있는 약물이 없었을 뿐만 아니라 신기능은 정상을 유지하였고, 환자의 간질환 상태로 미루어 투약 중단 시 간기능부전이 발생할 위험이 있다고 판단하여 ADV 복용을 지속하였다. 본 증례에서는 혈중 인 농도를 증가시킬 목적으로 식이요법과 인산염 제제를 정주투여하면서 경과를 관찰한 결과 혈청 무기인은 증가하였고, ALP는 감소하였으며 뼈의 통증은 완전히 호전되었다. 환자는 자각증상을 호소한 이후 인산염 제제를 1년 6개월 정도 필요 시 정주하였으나 그 후 식이 조절로 충분히 조절되었는데, 이는 ADV 치료 초기에는 간성혼수로 인하여 엄격한 단백질 제한을 시행하였지만 그 후 간기능이 개선되어 식이로 충분한 인을 섭취하였기 때문으로 생각된다.

하루 10 mg의 ADV 투여로는 신독성의 부작용 혹은 골연화증이 발생한 예가 거의 없었으나 저자는 하루 10 mg의 ADV에 의한 저인산염혈증 및 골연화증을 경험하였고, 인산염 제제를 투여하여 생화학검사 소견 및 자각증상이 호전되었다. 이 환자에서뿐만 아니라 본원에서 1년 이상 ADV 복용한 환자 270명 중 131명에서 혈청 무기인 검사를 시행하여 40명(14.8%)에서 저인산염혈증이 관찰되었으며, 경과에 따른 추적검사상 가장 낮은 무기인 수치가 2.0~2.4 mg/dL, 1.5~2.0 mg/dL, 1.0~1.5 mg/dL, <1.0 mg/dL인 환자가 각각 9.6%(26명), 3.3%(9명), 1.5%(4명), 0.4%(1명)였다. 따라서 ADV를 복용하는 환자는 매일 10 mg의 저용량이라 하더라도 정기적으로 혈청 인산 농도를 추적 검사하여야 한다.

요 약

아데포비어 디피복실은 고용량에서 신독성과 저인산혈증을 유발할 수 있으나 저용량에서는 드물다. 저자들은 만성 B형간질환으로 하루 10 mg의 아데포비어 디피복실로 치료하던 42세 남자 환자에서 심한 저인산혈증 및 골연화증이 발생하여 혈청 인을 교정한 후 호전된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

색인단어: 아데포비어, 저인산염혈증, 골연화증

참고문헌

1. Kramata P, Votruba I, Otova B, Holy A. Different inhibitory potencies of acyclic phosphonothioalkyl nucleotide analogs toward DNA polymerase alpha, delta and epsilon. *Mol Pharmacol* 1996;49:1005-1011.
2. Kahn J, Lagakos S, Wulfsohn M, Cherng D, Miller M, Cherrington J et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil with antiretroviral therapy: a randomized, controlled trial. *JAMA* 1999;282:2305-2312.
3. Izzedine H, Hulot JS, Launay-Vacher V, Marcellini P, Hadziyannis SJ, Currie G, 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.
4. Lee HC, Song YD, Ahn KJ, Kim MR, Lee KW, Lim SK, et al. A case of adult onset hypophosphatemic osteomalacia. *J Korean Soc Endocrinol* 1991;6:75-81.
5. 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.
6. Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Bone and mineral metabolism in health and disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, ed. *Harrison's principles of internal medicine*. Vol II. 16th ed. Seoul: McGraw-Hill, 2005:2241-2243.
7. Wilson DR, York SE, Jaworski ZF, Yendt ER. Studies in hypophosphatemic vitamin D-refractory osteomalacia in adults: oral phosphate supplement as an adjunctive therapy. *Medicine (Baltimore)* 1965;44:99-134.
8. Haap M, Heller E, Thamer C, Tschritter O, Stefan N, Fritsche A. Association of serum phosphate levels with glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in non-diabetic subjects. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:734-739.
9. Ravenscroft AJ, Valentine JM, Knappett PA. Severe hypophosphataemia and insulin resistance in diabetic ketoacidosis. *Anaesthesia* 1999;54:198.
10. Häqline. Hypophosphataemia: cause of the disturbed metabolism in the metabolic syndrome. *Med Hypotheses* 2001; 56:657-663.