adefovirの減量と経口リン製剤が有効であった病的尺骨骨折を伴うFanconi症候群の1例

内海 辰哉¹⁾ 澤田 康司²⁾ 中嶋 駿介¹⁾ 阿部 真美¹⁾
大竹 孝明^{1) 2)} 藤谷 幹浩¹⁾ 高後 裕¹⁾

要 旨

症例は70歳代女性。B型肝炎硬変に対するadefovir dipivoxil (ADV) の長期投与により、低リン血症と骨軟化症を発症した。ADV起因のFanconi症候群と診断し、ADVを隔日投与に減量したが、両尺骨の病的骨折を認めたため、ADVの更なる減量と経口リン酸製剤の内服を開始した。その後は低リン血症や病的骨折を認めていない。

〔日内会誌 103:1927~1930, 2014〕

Key words Fanconi症候群, adefovir, 低リン血症, 経口リン酸製剤

症 例

患者：70歳代の女性。主訴：腰背部痛。既往歴：高血圧。生活歴：飲酒なし。家族歴：妹がB型肝炎。現病歴：B型肝炎硬変のため当科外来通院中。lamivudine (LAM) を15カ月内服後に耐性株が出現し、2005年5月からADVを併用していた。ADV併用後すみやかにhepatitis B virus (HBV)-DNA量の低下を認めたが、併用開始後60カ月の2010年5月より腰背部痛・右肩痛の訴えが出現し、整形外科にて腰椎すべり症・骨粗鬆症と診断され、対症的に加療するも改善は見られなかった。血清リンが低値(1.0~1.6 mg/dl)

で持続し、ADVの副作用の可能性が考えられた。検査所見：血液検査ではPlt $10.4 \times 10^4/\mu\text{l}$, Alb 3.5 g/dl, ALP 810 IU/lと血小板低値、低アルブミン血症、高ALP血症を認める他、IP 1.8 mg/dlと低リン血症を認めた。糖尿病はなく、甲状腺機能や $1.25(\text{OH})_2\text{VD}$ 値、whole PTH値に異常は認めなかった。HBVマーカーはHBs抗原陽性、HBe抗原陰性、HBe抗体陰性で、HBV-DNAは2.1 Log copy/ml未満であった。尿検査では尿糖、尿酸・リン排泄の亢進、汎アミノ酸尿を認めた。血液ガス分析ではアニオンギャップ正常の代謝性アシドーシスを呈していた。以上より、近位尿細管の広汎な機能障害が示唆され、ADV起因のFanconi症候群および骨軟化症と診断した。

〔第269回北海道地方会(2013/11/09)推薦〕〔受稿2014/04/08, 採用2014/04/11〕

¹⁾ 旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科分野, ²⁾ 同 臨床消化器・肝臓学診療連携講座

Case Report; A case of Fanconi's syndrome with pathological ulnar fractures improved by dose reduction of adefovir and supplementation of oral phosphate.

Tatsuya Utsumi¹⁾, Koji Sawada²⁾, Shunsuke Nakajima¹⁾, Masami Abe¹⁾, Takaaki Ohtake¹⁾²⁾, Mikihiro Fujiya¹⁾ and Yutaka Kohgo¹⁾ : ¹⁾ Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology, Department of Medicine, Asahikawa Medical University, Japan and ²⁾ Department of Clinical Gastroenterology and Hepatology on Co-operative Network, Asahikawa Medical University, Japan.

図 1. 両側前腕単純X線検査
両側の尺骨骨幹部に骨折線を認める。

臨床経過

ADVを隔日投与に減量した。腰背部痛・右肩痛に対しては活性型ビタミンD3 製剤、ビスホスホネート製剤の投与および対症療法によって改善傾向であったものの、血清リンは低値で持続し、ADV減量後2年6カ月で両尺骨の病的骨折をきたした(図1)。そのためADVをさらに週2回投与に減量し、経口リン酸製剤(リン酸二水素ナトリウム一水和物・無水リン酸水素二ナト

リウム顆粒) 300 mg/dayの内服を開始した。現在、再減量後約9カ月経過しているが、血清リン値の低下、HBV-DNAの上昇はなく、病的骨折の完治も得られ、現在、外来にて治療継続中である(図2)。

考 察

Fanconi症候群は近位尿細管機能が広汎に障害されている疾患であり、腎性糖尿、汎アミノ酸尿、低リン血症、代謝性アシドーシスなどを引

図2. 臨床経過

腰背部痛・右肩痛出現後、ADVを隔日投与に減量した。その後も低リン血症は持続し、両側尺骨骨折を発症したため、ADVを週2回投与に減量し、経口リン酸製剤の内服を開始した。以後、低リン血症は改善している。

き起こす。本例のような、薬剤性Fanconi症候群としては、これまでパルプロ酸、イホスファミドなどによるものが知られているが^{1,2)}、近年、アデホビルやテノホビルなどの核酸アナログ製剤による発症の報告が増加してきている³⁻⁶⁾。ADVは用量依存性に腎障害が生じることから⁷⁾、本邦のガイドラインでもADV投与中に低リン血症が持続する場合は隔日投与への減量が推奨されている⁸⁾。本症例はADVを隔日投与に減量したものの、低リン血症が持続し、骨軟化症による病的骨折を発症した。この時点で、entecavir(ETV)への変更も一つの選択肢と考えられたが^{3,9)}、本症例では、LAM耐性株が出現しており、ETVへの変更によるETV耐性株出現の可能性を考えた¹⁰⁾。そこで、ADVをさらに減量(10 mg/day

を2回/週投与)し、経口リン酸製剤の投与を開始した。その後は低リン血症の改善を認め、現時点では良好な経過が得られている。このように、ADV投与中は定期的な血清リン値の測定や尿検査によるFanconi症候群の早期発見に努め、薬剤減量後も低リン血症が持続する症例にはさらなる減量や経口リン酸製剤投与などの積極的な治療介入が有効であると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 井上 建, 他：Valproate sodiumによるFanconi症候群3例の報告. 脳と発達 43:233-237, 2011.
- 2) 山村なつみ, 他：くる病で発見されたイホスファミドに

- よるFanconi症候群の一例. 小児科診療 74:140-144, 2011.
- 3) 熊手絵璃, 他: 長期のアデホビル投与によりFanconi症候群をきたしたB型慢性肝炎の1例. 肝臓 54:187-193, 2013.
- 4) 岸本勇二, 他: 抗B型肝炎ウイルス薬による骨軟化症の1例. 整形外科と災害外科 60:148-151, 2011.
- 5) Verhelst D, et al: Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. AM J Kidney Dis 40:1331-1333, 2002.
- 6) Zhu LN, et al: Fanconi syndrome caused by low-dose adefovir dipivoxil. Saudi Med J 35 (3):309-313.
- 7) 小関 至, 他: アデホビルによる腎障害の検討. 肝臓 52:102-111, 2011.
- 8) 平成24年度厚生労働省科学研究費克服緊急対策研究事業(肝炎分野): ウイルス肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班による平成25年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療ガイドライン.
- 9) 阿部一朗, 他: 抗B型肝炎ウイルス剤投与中に低P血症を来したFanconi症候群が疑われた一例. 日本内分泌学会雑誌 85:364-364, 2009.
- 10) Suzuki Y, et al: Efficacy of entecavir treatment for lamivudine-resistant hepatitis B over 3 years: histological improvement or entecavir resistance? J Gastroenterology 137:1593-1608, 2009.
-