アデホビルにてFanconi症候群を 来たしたB型慢性肝炎の1例

渡邊 加奈子   橋本 整司   眞岡 知央   山本 理恵   岡本 延彦   小池 隆夫

要 旨

B型慢性肝炎に対し、ラミブジン（lamivudine：LAM）投与が開始されたが、耐性株出現のためアデホビル（adefovir dipivoxil：ADV）を追加された。その後、脆弱性骨折を繰り返し、腎性尿糖、低カリウム血症、低尿酸血症、低リン血症、汎アミノ酸尿、高ALP血症などの所見から、アデホビルによる薬剤性Fanconi症候群と診断した。アデホビルを中止しエンテカビル（entecavir：ETV）へ変更したところ、各検査所見は改善傾向を示した。Fanconi症候群はあらゆる薬剤で起こる可能性があり、最も注意すべき副作用の1つである。

〔日内会誌 105：1026～1033，2016〕

ポイント

- ・近位尿細管機能障害であるFanconi症候群は骨折や筋力低下など多彩な症状を来す。
- ・Fanconi症候群は先天性（遺伝性）と後天性に分類される。
- ・後天性では薬剤性が多く、抗ウイルス薬、抗生物質、重金属など多く報告されている。
- ・あらゆる薬剤で発症の危険性があり、血清リン値、尿酸値、腎機能のモニタリングが重要である。

Key words アデホビル, Fanconi症候群, B型慢性肝炎, 骨軟化症, 近位尿細管障害

はじめに

Fanconi症候群は、近位尿細管の広範な機能障害により、アミノ酸、糖、尿酸、重炭酸、リンなどの溶質の再吸収不全と尿中への喪失が起こり、電解質異常・筋力低下・骨軟化症による骨痛や骨折などの多彩な臨床症状を生じる症候群である。

小児にくる病を引き起こすことで知られる先天性（遺伝性）と後天性があり、後天性の多くは薬剤性であるとされる。

アデホビル（adefovir dipivoxil：ADV）は核酸アナログ製剤の1つであり、B型肝炎ウイルス

（hepatitis B virus：HBV）およびヒト免疫不全ウイルスに対して用いられる。ラミブジン（lamivudine：LAM）耐性変異株へも有効性が示されており、広く用いられているが、その重要な副作用として用量依存性の腎機能障害がある。

今回我々は、低用量ADVの長期投与により、骨軟化症および腎機能障害を呈したFanconi症候群の1例を経験したので報告する。

症例

患者：70歳代、女性。主訴：歩行時の下肢痛、筋力低下。現病歴：X-11年にB型慢性肝炎

〔第274回北海道地方会（2015/07/11）推薦〕〔受稿2015/12/24，採用2016/01/20〕

NTT東日本札幌病院腎臓内科・透析センター

Case Report：A case of Fanconi's syndrome induced by adefovir in hepatitis type B patient.

Kanako Watanabe, Seiji Hashimoto, Tomochika Maoka, Rie Yamamoto, Nobuhiko Okamoto and Takao Koike：Department of Nephrology, NTT East Japan Sapporo Hospital, Japan.

と診断された。X-10年に肝区域S6に肝細胞癌が出現し、肝部分切除術を施行された。同時にLAMによる治療が開始された。X-9年にトランスアミナーゼの再上昇を認め、LAM耐性遺伝子変異が確認されたため、ADVの併用が開始となった。ほどなく肝機能は改善し、HBV-DNAは検出感度以下で経過した。X-6年に肝区域S8に肝細胞癌が出現し、肝動脈化学塞栓療法を施行された。X-5年に肝区域S4にも肝細胞癌が認められ、肝部分切除術を施行された。以降も2剤併用の内服加療を継続していた。X-3年より歩行時の下肢痛と筋力低下を自覚した。また、軽微な刺激により両側大腿骨頸部骨折を来とし、近医で人工骨頭置換術を施行された。X-2年に大腿骨を再骨折し加療された。同時期より腎機能障害が出現し、緩徐に進行したため、精査目的にX年に当科へ紹介となった。

一〇メモ 繰り返す骨折と進行する腎機能障害に気づくことが本症候群の診断の鍵になる。

既往歴：53歳 子宮筋腫（単純子宮全摘術）。64歳 胆石症（胆嚢摘出術）。家族歴：父 心筋梗塞。兄3人B型慢性肝炎、肝細胞癌。飲酒歴：なし。アレルギー歴：なし。投薬内容：LAM 100 mg, ADV 10 mg, カンデサルタン2 mg, ファモチジン10 mg, センナ1 g, トリアゾラム0.125 mg, アスコルビン酸・パントテン酸配合錠。当科（腎臓内科）初診時身体所見：意識清明。身長152 cm, 体重42.5 kg。体温36.5℃。血圧124/75 mmHg。BMI 18.4。体表リンパ節を触知しない。眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄染なし。肺音清。心雑音なし。腹部は平坦・軟、右季肋部と下腹部正中に手術痕あり、肝脾腫なし、圧痛なし。関節に発赤・腫脹・変形なし。浮腫なし。当科初診時検査所見（表）：（主要検査所見を以下に示す）尿糖3+（血糖値の異常は認めず）。尿蛋白2.2 g/gCr。尿β2マイクログロブリン（β2MG）215,260 μg/gCr。尿酸排泄率（fractional excretion of uric acid：FEUA）62.5%。Cr 1.25 mg/dl。UA 1.8 mg/dl。ALP 2,801 IU/l

（分画ALP 2+3：96%）。K 3.2 mEq/l。P 1.5 mg/dl。静脈血液ガス所見：pH 7.29, HCO₃⁻ 14.7 mmol/l。AG 11.2。HBV-DNA検出感度以下。蓄尿中アミノ酸分析：汎アミノ酸尿を認める。胸部単純X線写真：CTR 44%, CPA sharp, 肺野に異常陰影なし。骨塩定量検査：骨密度の低下を認める（腰椎正面T-score -2.8）。

一〇メモ 腎性尿糖の出現、尿細管間質マーカーのほか、排泄率など尿検査から得られる所見も重要である。

臨床経過（図）

尿β2MG高値、腎性尿糖、低カリウム血症、AG正常代謝性アシドーシス、汎アミノ酸尿から、近位尿細管障害が示唆された。低尿酸血症についてはFEUAの著明な亢進から、同様の機序による腎性の尿酸喪失と判断した。低リン血症についても一元的に近位尿細管再吸収障害が主因と考えたが、低カルシウム血症、intact PTH軽度上昇からは、腎機能障害に伴うと考える副甲状腺機能亢進の関与も疑われた。1.25-(OH)₂ビタミンDの軽度低下は、近位尿細管障害によるビタミンDの活性型への変換量低下が示唆され、低リン血症をさらに悪化させた可能性も考えられた。ALP2+3分画優位のALP上昇、骨密度低下、繰り返す脆弱性骨折からは、低リン血症から骨軟化症を来していると考えられた。以上より、広範な近位尿細管障害が示唆され、Fanconi症候群とこれに伴う低リン血症性骨軟化症と診断した。多発性骨髄腫などの全身性疾患の合併は身体・検査所見から否定的と考えた。金属中毒は病歴より否定的であった。ADV投与後からの上記所見が出現し、増悪しており、ADVによる薬剤性のFanconi症候群と考えた。なお、腎生検は骨折誘発の危険性が高く施行困難と判断した。診断後よりLAMおよびADV併用療法を中止し、エンテカビル（entecavir：ETV）1 mg/日（3日に1回投与）へ変更した。

表 初診時検査所見

尿		生化学	
pH	6.0	TP	6.3 g/dl
糖	3+	Alb	3.8 g/dl
赤血球	<1 /HPF	総ビリルビン	1.5 mg/dl
蛋白	2.2 g/gCr	AST	16 IU/l
β 2MG	215,260 μ g/gCr	ALT	11 IU/l
NAG	34 U/gCr	LDH	132 IU/l
UA	9 mg/dl	ALP	2,801 IU/l
(FEUA)	62.5 %	(ALP2+3)	96 %
		γ GTP	16 IU/l
血液一般		ChE	173 IU/l
白血球	4,400 / μ l	BUN	17 mg/dl
Neutro.	71 %	Cr	1.25 mg/dl
Lymph.	20 %	eGFRcre	32 ml/分
Mono.	9 %	CysC	1.56 mg/l
赤血球	348 $\times$ 10 ⁴ /ml	eGFRcys	37.3 ml/分/1.73 ²
Hb	12.4 g/dl	UA	1.8 mg/dl
Ht	36.9 %	Na	143 mEq/l
血小板	14 $\times$ 10 ⁴ /ml	K	3.2 mEq/l
		Cl	119 mEq/l
凝固		Ca	8.2 mg/dl
PT-INR	1.05	IP	1.5 mg/dl
		FPG	84 mg/dl
免疫学		HbA1c	4.8 %
CRP	0.06 mg/dl		
IgG	1,116 mg/dl	静脈血液ガス分析	
IgA	223 mg/dl	pH	7.29
IgM	63 mg/dl	pCO ₂	30.7 mmHg
C3	81 mg/dl	HCO ₃ ⁻	14.7 mmol/l
C4	24 mg/dl	BE	-10.5 mmol/l
ANA	—	AG	11.2
RF	<10 IU/ml		
		骨代謝	
感染症		INTACT-PTH	88 pg/ml
HBs抗原	880 IU/ml	オステオカルシン	8.6 ng/ml
HBc抗体	8.62 S/CO	骨型ALP	295 μ g/l
HBV-DNA	—	血清NTX	19.9 nmol BCE/l
		TRACP-5b	473 mU/dl
腫瘍		1.25-(OH) ₂ ビタミンD	14.6 pg/ml
AFP	2.4 ng/ml		
PIVKA-II	24 mAU/ml	血清免疫電気泳動	M蛋白—
		尿中免疫電気泳動	BJP—

脆弱性骨折後より開始されたビスホスフォネートの内服も継続した。

薬剤変更後より尿 β 2MGは改善傾向であり、9

ヵ月後の時点で64,735 μ g/gCrまで低下した。血清Cr値は1.1 mg/dl台で増悪なく経過した。腎性尿糖，低カリウム血症，低尿酸血症，低リン血

図 臨床経過

症の明らかな改善は現時点でみられていない。ALPは経時的に改善傾向であり、9カ月後の時点で1,756 IU/lまで低下したが、歩行時の下肢痛や筋力低下の明らかな改善はまだ認められていない。HBV-DNAは検出感度以下で経過した。

考察

Fanconi症候群とは、近位尿細管の広範な機能障害により、アミノ酸、糖、尿酸、重炭酸、リンなどの溶質の再吸収不全と尿中への喪失が起こり、多彩な臨床症状を生じる症候群である。先天性と後天性に分類され、先天性では発育不全、成長遅滞、くる病などを引き起こし、後天性では電解質異常による筋力低下や倦怠感、骨石灰化障害である骨軟化症による骨痛や骨折などの症状を生じる。先天性の要因にはシスチン症、ミトコンドリア病、Wilson病、ガラクトース血症、Lowe症候群、Dent病などがある。後天

性の要因では薬剤性が最多であるが、鉛やカドミウムなどの重金属のほか、多発性骨髄腫、アミロイドーシス、Sjögren症候群、慢性間質性腎炎などの尿細管間質障害を起こす疾患でも生じ得る。原因薬剤としてはバルプロ酸、抗菌薬（アミノグリコシド系、テトラサイクリン系）、抗腫瘍薬（シスプラチン、イホスファミド）などで報告がある¹⁾。特にテトラサイクリンは時間の経過とともに変性し、Fanconi症候群を高率に惹起するとされる。四大公害病の1つであるイタイイタイ病は、カドミウムの蓄積により生じたFanconi症候群そのものである。Fanconi症候群の腎組織像では、一般的に近位尿細管の拡大や萎縮、尿細管基底膜の肥厚、上皮細胞の腫脹や空胞化、間質の線維化が認められるが²⁾、これらはいずれも非特異的であり、腎生検のみでの確定診断は困難である。そのため、血清および尿中生化学検査が重要となる。治療は原因物質の除去、原因疾患の治療、対症療法である。対

症療法ではアシドーシスや電解質（ナトリウム、カリウム、リンなど）の補正、ビタミンDの投与などが主体となる。

一〇メモ Fanconi症候群では薬剤性の頻度が高い。

ADVは、逆転写酵素を特異的に阻害することでHBV複製過程を直接阻害する核酸アナログ製剤の1つである。継続して投与することで効果が発揮され、投与を中止すると高頻度にウイルスが再増殖し、肝炎が再燃する。LAM耐性変異株へも有効性が示されており、広く用いられている。ADVによる腎機能障害発症の危険因子として、高齢、男性、背景肝進展例、慢性腎臓病の存在、糖尿病や高血圧症の合併、腎機能障害を来たす薬剤使用などが挙げられている^{3,4)}。

ADVは近位尿細管上皮細胞の血管側に存在する、ヒト有機アニオントランスポーター(human renal organic anion transporter 1:hOAT1)によって血中から近位尿細管上皮細胞内に取り込まれ、multidrug-resistance-associated protein 2 (MRP2)によって尿細管腔へと排出されるが、hOAT1の発現量の個体差などにより、ADVの尿細管細胞内における薬物濃度が上昇することによって、尿細管障害が出現すると推測されている⁵⁾。

ADVによる腎機能障害は用量依存性に発症することが知られており、ADV 60~120 mg/日の高用量では有意にCr上昇がみられたと報告されている⁶⁾。ADV 10 mg/日の低用量ではHBVに対する抗ウイルス効果を認めながらも、プラセボと比較しCr上昇に差が認められなかった⁷⁾。よって、本邦でのB型慢性肝炎への適正投与量は10 mg/日と設定された。しかし、ADV 10 mg/日を遵守しても、長期投与により腎機能障害を発症することが報告され、近年では報告数が増加傾向にある^{8~10)}。これを受け、日本肝臓学会による「B型肝炎治療ガイドライン（第2.1版）」および厚生労働省研究班による「B型C型慢性肝炎・肝硬変のガイドライン（平成26年）」の両ガイドラインにおいて、ADV長期投与に伴う本症の発症予測への注意喚起として、血清リン値

やeGFRのモニタリング、および発症時のADV隔日投与への減量が記載された^{3,4)}。ADV減量によりHBV-DNAの再上昇やトランスアミナーゼの再上昇がみられた報告は稀である。

これまでに報告されたADVによるFanconi症候群では、ADV投与から診断までに4、5年前後経過しているものが多く、全例でADVの減量あるいはETV単独療法への変更がなされていた。治療変更後まもなく、臨床検査値の改善がみられた報告が多いが、症状の改善には時間を要した症例も散見される。

本症例では10 mg/日の低用量ADV投与開始から6年後より歩行時の下肢痛、筋力低下、脆弱性骨折が出現し、7年後より腎機能障害が進行した。腎生検は施行困難であったが、臨床経過よりADVによる薬剤性Fanconi症候群および低リン血症性骨軟化症と診断し、LAMおよびADV併用療法からETV単独療法へ変更した。尿β2MGおよびALPは改善傾向であるが、治療変更9カ月後の現時点では明らかな症状の改善はみられていない。ADVを長期投与しているB型慢性肝炎症例では、本症を念頭に置き、定期的な腎機能や血清リン値などのモニタリングにより早期発見が重要と考えられた。また、腎機能障害や電解質異常の徴候がみられた際には、ADV隔日投与への減量やETVへの変更が必要と考えられた。

一〇メモ 常に本症の発症の可能性を考え、定期的な腎機能や血清リン値等のモニタリングが肝要である。

最終診断

➡ ADVの長期投与による薬剤性Fanconi症候群

おわりに

ADVにてFanconi症候群を来したと考えられるB型慢性肝炎の1例を経験した。ADV投与例

では本症を念頭に置き，定期的な腎機能や血清リン値などのモニタリングが重要である。

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) Hall AM, et al : Drug-induced renal Fanconi syndrome. QJM 107 : 261–269, 2014.
- 2) 城 謙輔：間質性腎炎の病理診断. 病理と臨床 15 : 505–519, 1997.
- 3) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編：B型肝炎治療ガイドライン. 第2.1版, 2015.
- 4) 平成25年度厚生労働省厚生科学研究費肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）科学的根拠に基づくウイルス性肝炎診療ガイドラインの構築に関する研究班：平成26年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン.
- 5) Cihlar T, et al : Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in nephrotoxicity of antiviral nucleoside analogs. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 20 : 641–648, 2001.
- 6) Kahn J, et al : Efficacy and safety of adefovir dipivoxil with antiretroviral therapy : a randomized controlled trial. JAMA 282 : 2305–2312, 1999.
- 7) Izzedine H, et al : Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B : two double-blind, randomized, placebo-controlled studies. Kidney Int 66 : 1153–1158, 2004.
- 8) Law ST, et al : Nephrotoxicity, including acquired Fanconi's syndrome, caused by adefovir dipivoxil—Is there a safe dose? J Clin Pharm Ther 37 : 128–131, 2012.
- 9) 熊手絵璃, 他：長期のアデホビル投与によりFanconi症候群を来したB型慢性肝炎の1例. 肝臓 54 : 187–193, 2013.
- 10) 石川和真, 他. アデホビル長期投与中にFanconi症候群による低リン血症性骨軟化症を発症したB型慢性肝炎の1例. 肝臓 55 : 162–169, 2014.

症例掲載施設紹介

NTT東日本札幌病院 腎臓内科・透析センター

NTT東日本札幌病院は札幌市内の中心部（南1条西15丁目）に位置し、お隣が札幌医科大学という立地になります。地下鉄駅（西18丁目駅）より数分で、病院前には市電の停留所があります。その市電は平成27年末に中心部に延長開業し、ススキノに直結されました。

当院は1922年に札幌通信診療所として開院し、約95年の歴史があります。1989年に電電公社からNTTへの民営化に伴い、NTT札幌病院に、1999年に現在の名称「NTT東日本札幌病院」に変更されています。2011年より北海道大学第二内科 前教授（現名誉教授）の小池隆夫が院長として赴任しています。病床数は301床、診療科は20、医師数は105名です。

【特徴】

当科は腎臓病を専門に診る内科部門と、腎不全治療の一環としての人工透析の管理の両方を行っています。日本腎臓学会、日本透析医学会、日本アフェレシス学会の教育施設に指定されています。

腎炎から保存期腎不全、透析導入（血液・腹膜）、維持透析、急性腎不全、血漿交換などのア

フェレシスとトータルな腎不全医療を行っています。腎生検、内シャント作成手術、シャントPTA（percutaneous transluminal angioplasty）などの手技は基本的に自科にて施行しています。また、総合病院の特徴を活かし、各科と協力して治療にあたっています。毎週のカンファのほか、大学との腎病理カンファレンスを月に1回行っており、腎組織に裏打ちされた治療を行っています。また、学会発表も国内外を問わず積極的に行っています。

【スタッフ】

腎疾患を専門とする5名の医師と初期研修医で治療にあたっています。うち4名は日本腎臓学会と日本透析医学会の専門医です。

【診療実績】

昨年は延べ入院患者数3,634名、延べ外来患者数7,727名、うち初診患者は316名で、特に遠方からの患者が多いのが特徴です。

腎生検は2014年61件（2013年73件）。内シャント手術は54件（同60件）。この他にも4例が血管外科のご協力で人工血管手術も施行し

ています。

PTAは32件施行しています（同35件）。

透析ベッドは現在41床で、ほぼ満床状況です。総透析回数は月に約1,500回程度。新規透析導入患者は34名。年末の当院の外来維持透析患者数は107名。

【当院や当科での研修】

初期研修医、後期研修医ともに募集しています。

当科は、前述のごとく、移植以外のほとんど腎疾患の症例を診られるとともに、腎臓内科で行われる様々な手技や手術技術が獲得できる施設です。

初期研修は、当院のプログラムの他に北大と札幌大の提携の研修医も受け入れています。

札幌の中心部の立地を活かし、北大と中村記念病院のプログラムを取ることが可能で、複数の病院で幅広い研修が可能になっています。当院は病床数に比較して医師の数が多い病院と知られており、きめ細かな指導を行っています。

ホームページ

https://www.ntt-east.co.jp/smc/practice/medical_sector/ms07/index.html

<https://www.ntt-east.co.jp/smc/practice/support/sp02/index.html>

文責：腎臓内科部長，透析センター長，
臨床研修センター長
橋本 整司