抗 B 型肝炎ウイルス薬による骨軟化症の 1 例

岸 本 勇 二* 岡 野 徹* 豊 島 良 太*

Osteomalacia Caused by Antiviral Drug
for Chronic Hepatitis B: A Case Report

Yuji Kishimoto*, Toru Okano*, and Ryota Teshima*

抗 B 型肝炎ウイルス薬 (adefovir) 服用に起因する Fanconi 症候群のために骨軟化症にいたった 1 例を報告する。48 歳, 男性。1 年半前から胸部痛が出現, さらに半年前から右足関節痛と右股関節痛を生じ, 骨軟化症の疑いで当科紹介となった。既往歴: 5 年前より B 型慢性肝炎に対し adefovir を服用継続中。2 年前に原因不明の腎機能障害を指摘。検査所見: 血清 ALP 高値, P 低値, 1, 25 (OH)₂ ビタミン D 低値, Cre 高値, 尿中 Ca/P/尿酸排泄亢進, 糖尿, 汎アミノ酸尿, などを認めた。腎生検: 尿細管基底膜の肥厚と, 拡大あるいは委縮した尿細管の混在像を認めた。腸骨生検: 類骨の顕著な増加と, 石灰化障害を認めた。以上より, Fanconi 症候群とそれに続発した骨軟化症と診断した。また adefovir 開始後に腎機能障害や ALP 上昇が生じたという経過と, 過去の副作用報告から, Fanconi 症候群の原因は adefovir と判断した。その後, Adefovir の減量と, 活性型ビタミン D3 製剤の投与を行い, 改善傾向を認める。

We report a patient with osteomalacia associated with Fanconi's syndrome caused by adefovir, an anti-viral drug for chronic hepatitis B. A 48-year-old male was hospitalized because of pain in the hip, ankle, and trunk. Five years previously, he was diagnosed with chronic hepatitis B and had been prescribed adefovir. Then two years ago, he was diagnosed with an unknown renal failure. Serum alkaline phosphatase was 1,314 IU/L; phosphate, 2.0 mg/dL; 1,25 (OH)₂ vitamin D, 17.4 pg/mL; creatinine, 1.6 mg/dL. Calcium, phosphate and urinary acid were elevated in the urine, and aminoaciduria and renal glucosuria were also noted. In addition to these findings, renal and bone biopsy specimens indicated osteomalacia associated with Fanconi's syndrome. Because renal failure and elevation of serum alkaline phosphatase followed adefovir administration, we concluded adefovir as a cause of Fanconi's syndrome. After dose reduction of adefovir and calcitriol administration, he was on the road to recovery.

Key words : osteomalacia (骨軟化症), Fanconi syndrome (Fanconi 症候群), adefovir (アデホビル)

は じ め に

骨軟化症の原因としては, ビタミン D の欠乏や活性化障害, 受容体異常のほか, 腎尿細管におけるリン (P) 再吸収障害が知られている。今回, B 型慢性肝炎の治療薬である adefovir 服用により, 薬剤性 Fanconi 症候群に伴う P 再吸収障害を生じ, 骨軟化症にいたった 1 例を経験したので報告する。

症 例

48 歳, 男性。

主訴: 右足関節痛, 右股関節痛, 胸部痛。

現病歴: 1 年半前に, ゴルフをしていて胸部痛が出現。その後, 胸部痛は増悪と軽快を繰り返していた。半年前に誘因なく右足関節痛, 右股関節痛も出現。前医を受診し, 骨軟化症が疑われたため, 精査目的に当院紹介となった。

既往歴: 44 歳時に B 型慢性肝炎と診断され, adefovir 服用が開始となった。また 47 歳時に原因不明の腎機能障害を指摘され, 経過観察中であった。

家族歴: 特記事項なし。

前医検査所見: 左肋骨単純 X 線で左肋骨に Looser 改構層を認めた。右股関節や右足関節の単純 X 線では異常はみられなかったが, MRI では右大腿骨頭, 右

* 鳥取大学医学部附属病院整形外科 Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, Tottori University, Tottori, Japan

図1 前医画像検査所見

- a. 左肋骨単純X線：Looser 改構層を認める（矢印）。
- b. 右足関節 MRI（T2 強調脂肪抑制）：脛骨遠位端と踵骨に骨折を認める。
- c. 股関節 MRI（T2 強調脂肪抑制）：右大腿骨頭に骨折を認める。
- d. 骨シンチ：体幹、骨盤、および下肢に多発する集積を認める。

脛骨遠位端および踵骨に T1, T2 強調像でいずれも低輝度を示す帯状の輝度変化を認め、骨折と考えられた。また骨シンチで、全身に多数の集積を認め、多発性骨折の存在が疑われた（図1）。表1に前医での血液・尿検査結果を示す。低 P 血症に加え、骨型 ALP 上昇、活性型ビタミン D 低下、軽度の腎機能障害、低尿酸血症を認めたが、Ca や PTH は正常であった。尿検査では、糖尿、蛋白尿を認めた。また Hbe 抗原陽性の HBV キャリアであった。

転院後経過：前医検査結果からは、低 P 血症による骨軟化症がもっとも疑われたため、骨生検による骨軟化症の診断確定と、低 P 血症の原因精査が必要と考えた。テトラサイクリン 2 重標識下に行った腸骨骨生検では、類骨成分の著しい増加がみられる一方で（図2）、テトラサイクリン標識はほとんど認められず、骨軟化症に典型的な所見と思われた。

表2に当院にて追加実施した検査の結果を示す。軽度の腎機能障害に加え、血糖値正常下での糖尿、汎アミノ酸尿、尿中 Ca, P, UA 排泄量の著明な増加、さらには腎生検において尿細管基底膜の肥厚と拡大あるいは委縮した尿細管の混在像を認めた。これらの所

図2 腸骨骨生検（Villanueva 染色；×40）
類骨成分の著しい増加を認める（矢印）

見は、Fanconi 症候群の存在を示唆するものであり、これが低 P 血症の原因と結論した。

さらに、adefovir に Fanconi 症候群の副作用報告があることが明らかとなったため、これまでの経過を

表 1 前医検査所見（下線は異常値を示したもの）

血算		生化学			
WBC	4900/ μ L	TP	6.5 g/dL	AST	38 IU/L
Neut	65.8%	Alb	3.7 g/dL	ALT	41 IU/L
Lym	26.3%	BUN	16 mg/dL	LDH	155 IU/L
Mono	6.9%	Cre	<u>1.6 mg/dL</u>	<u>ALP</u>	<u>1314 IU/L</u>
Eosino	0.8%	UA	<u>2.1 mg/dL</u>	ALP 1	5 %
Baso	0.2%	Na	140 mEq/L	<u>ALP 2+3</u>	<u>89%</u>
<u>RBC</u>	<u>248$\times 10^4$/μL</u>	K	3.5 mEq/L	ALP 5	6 %
<u>Hb</u>	<u>9.2 g/dL</u>	Cl	111 mEq/L	T-Bil	0.4 mg/dL
<u>Ht</u>	<u>27.3%</u>	Ca	9.2 mg/dL	T-cho	98 mg/dL
Plt	13.4 $\times 10^4$ / μ L	cCa	9.5 mg/dL	FBS	94 mg/dL
		P	<u>2.0 mg/dL</u>	CRP	0.1 mg/dL
骨代謝		尿一般		肝炎検査	
intact PTH	32 pg/mL (10-65)	尿 pH	6.5	<u>HBsAg</u>	<u>+</u>
calcitonin	21.0 pg/mL (16-100)	Glu	<u>4 +</u>	<u>HBeAg</u>	<u>+</u>
<u>1,25 (OH)$_2$D</u>	<u>17.4 pg/mL (20-60)</u>	Pro	<u>1.5 g/day</u>	HBeAb	-

表 2 当院追加検査所見（下線は異常値を示したもの）

尿特殊		動脈血ガス (room air)	
尿管管 P 再吸収率 (%TPR)	<u>35.7% (85-95)</u>	pH	7.356
Ca/Cre	<u>0.58</u>	PaCO $_2$	39.3 mmHg
尿酸排泄率 (FE UA)	<u>27.0% (4-14)</u>	PaO $_2$	93.8 mmHg
汎アミノ酸尿	<u>+</u>	HCO $_3^-$	21.4 mEq/L
<u>β_2-ミクログロブリン</u>	<u>173210 μg/L (19-357)</u>	Anion gap	10.6 mEq/L
免疫電気泳動		免疫	
血清 M 蛋白	-	抗核抗体	40 倍
尿中 Bence-Jones 蛋白	-	抗 SS-A 抗体	陰性
		抗 SS-B 抗体	陰性

前医に確認したところ、ALP 上昇と腎機能の悪化は、いずれも adefovir 投与開始後に生じていたことが判明した。以上から、adefovir による Fanconi 症候群と、続発性骨軟化症と診断した。

Adefovir の中止が望ましいところではあったが、代替薬が存在しないため、投与量の減量で対応した (10 mg/日を 30 mg/週へ減量)。あわせて骨軟化症に対し、活性型 Vit.D3 製剤を投与した (Calcitriol 2 μ g/日)。その後、骨痛は軽減し、新たな病的骨折を疑わせるエピソードはない。また血清 P は 2.3 mg/dL と、依然やや低値であるが、P 再吸収率は

69.9%まで改善しており、現在も慎重に経過観察中である。

考 察

骨軟化症は骨基質の石灰化障害を主因とする疾患であり、その原因としてビタミン D の欠乏や活性化障害、受容体異常のほか、腎尿細管性疾患におけるリン再吸収障害が知られている。

Fanconi 症候群は腎近位尿細管における再吸収障害をきたす疾患であり、腎性糖尿や腎性アミノ酸尿、リン酸尿、腎性低 P 血症などをきたす。低 P 血症に加

え、ビタミンDの活性化障害や、代謝性アシドーシスの存在により、骨軟化症が誘導されるとされ²⁾、Messiaen ら¹⁾ は、彼らが review した成人発症 Fanconi 症候群の約 40% に骨軟化症の併発が報告されていた、と述べている。そのため、われわれ整形外科医も骨軟化症の原因疾患の 1 つとして、Fanconi 症候群を銘記すべき思われた。

Fanconi 症候群は種々の病態に続発して起こるものであり、その原因としては、先天性要因のほか、抗腫瘍薬や抗てんかん薬などの薬剤によるもの、鉛やカドミウムなどの重金属中毒によるもの、多発性骨髄腫や Sjögren 症候群などの全身性疾患に合併するものなどが知られている。本邦では薬剤性が多いとされ³⁾、自験例においても、現病歴・既往歴と、過去の副作用報告をもとに adefovir による Fanconi 症候群との判断に至った。

Adefovir は B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ療法に分類され、本邦の「B 型慢性肝炎治療ガイドライン」にも記載されている薬剤である。Adefovir（あるいはその類似薬剤の tenofovir）による Fanconi 症候群発症の副作用報告は、われわれが調べ得た限りでは、国内外あわせても 10 例に満たない報告数であった。しかしながら、adefovir は原則として長期間に

わたる投与を要し、かつ投与中止が困難である薬剤であるとされており、この特徴を考慮すると、今後さらに Fanconi 症候群などの副作用症例が増えていくことも懸念され、その注意喚起が必要と思われた。

ま と め

- 1) 抗 B 型肝炎ウイルス薬による骨軟化症の 1 例を報告した。
- 2) 骨軟化症の原因疾患として、Fanconi 症候群を銘記すべきと思われた。
- 3) Adefovir の副作用による Fanconi 症候群について注意喚起が必要と思われた。

参 考 文 献

- 1) Messiaen, T., et al. : Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients. *Medicine*, 79 : 135-154, 2000.
- 2) Ubara, Y., et al. : A patient with symptomatic osteomalacia associated with Fanconi syndrome. *Mod. Rheumatol.*, 15 : 207-212, 2005.
- 3) Watanabe, T., et al. : Secondary renal Fanconi syndrome caused by valproate therapy. *Pediatr. Nephrol.*, 20 : 814-817, 2005.