

症 例 報 告

Tenofovir/emtricitabine/elvitegravir/cobicistat (STB) による 横紋筋融解症が疑われた 1 例

治田 匡平¹⁾, 青井 博志¹⁾, 赤澤 紫乃¹⁾, 古 西 満²⁾,
宇野 健司³⁾, 笠 原 敬³⁾, 三笠 桂一³⁾, 梶井 節子¹⁾

¹⁾ 奈良県立医科大学附属病院薬剤部, ²⁾ 奈良県立医科大学健康管理センター, ³⁾ 同 感染症センター

目的: Tenofovir/emtricitabine/elvitegravir/cobicistat (STB) は 2013 年 3 月に承認された 1 日 1 回 1 錠で治療が可能な抗 HIV 薬である。わが国での使用経験は短く、使用例も多くないので、安全性情報を共有することは重要である。

症例: 30 歳代・男性。5 年前に HIV 感染症を診断され、CD4 陽性細胞数が減少したため、abacavir/lamivudine (ABC/3TC) + fosamprenavir/ritonavir で治療を開始した。しかし嘔気・下痢のため、3 ヶ月後から STB に変更した。変更後 8 週目に creatine kinase (CK) が 55,304 U/L と異常高値、creatinine (CRE) が 0.98 mg/dL と上昇傾向であった。問診で両上腕の軽度筋肉痛と褐色尿を確認し、横紋筋融解症と診断した。STB 中止と多量水分摂取で翌日には CK、CRE は低下傾向を認め、3 週後にはすべての検査値が正常に復した。

考察: 本症例は国内で STB による横紋筋融解症が疑われた最初の報告である。抗 HIV 薬による CK 上昇や横紋筋融解症の報告は TDF、EVG と同じインテグラーゼ阻害薬である RAL で報告されている。本症例は被疑成分が明らかではないが、STB 使用時には横紋筋融解症の発症に注意する必要がある。

キーワード: tenofovir/emtricitabine/elvitegravir/cobicistat, 横紋筋融解症, creatine kinase (CK)

日本エイズ学会誌 18: 58-62, 2016

はじめに

Tenofovir/emtricitabine/elvitegravir/cobicistat (TDF/FTC/EVG/COBI, 以下 STB) は本邦で初めて承認された 1 日 1 回 1 錠での治療 (Single tablet regimen: STR) が可能な抗 HIV 薬である。STR は服薬が簡便で、服薬アドヒアランス向上と良好な抗ウイルス効果が期待でき¹⁾、STB は国内外のガイドライン^{2,3)} でも初回治療薬の一つとして推奨されており、今後も使用症例の増加が予想される。

抗 HIV 薬による横紋筋融解症の報告はさほど多くないが、インテグラーゼ阻害薬 (integrase strand transfer inhibitor: INSTI) のうちもっとも使用経験の長い raltegravir (RAL) は国内外のガイドラインで creatine kinase (CK) 上昇、ミオパチー、横紋筋融解症などの骨格筋に関連した副反応について注意喚起がされている。しかし STB による横紋筋融解症は海外での発症例をメーカーが把握しているのみで、本邦での報告はいまだない。今回、われわれは STB による横紋筋融解症が疑われた 1 例を経験したので、報告する。

症 例

症例: 30 歳代, 男性 (日本人)。

既往歴: 200X-8 年, 急性 B 型肝炎。200X-2 年, 無菌性髄膜炎・ウイルス性腸炎。200X-1 年, 扁桃炎に伴う脱水による腎前性急性腎不全。

現病歴・経過: 200X-5 年, 1 月に手掌の色素斑を主訴に近医を受診し、梅毒の診断で治療を受けた。その際、同時に行われた HIV 抗体検査が陽性であったため、奈良県立医科大学附属病院を紹介された。初診時の CD4 陽性細胞数が 545/μL、HIV-RNA 量が 1.3×10^4 copies/mL であった。CD4 陽性細胞数が徐々に低下して 300/μL 程度となったため、200X 年 7 月から abacavir/lamivudine (ABC/3TC) + fosamprenavir/ritonavir にて抗 HIV 療法を開始した。抗 HIV 療法導入 12 週後には HIV-RNA 量は検出限界以下、CD4 陽性細胞数は 447/μL となった。しかし、抗 HIV 療法開始後から嘔気、下痢が出現し、制吐剤や整腸剤などの対症療法では十分な改善がなかったため、200X 年 10 月から STB に変更した。嘔気、下痢は速やかに消失し、変更後 2・4 週目の診察では自覚症状、臨床検査値に異常を認めず、HIV-RNA 量も検出限界以下を維持していた。

8 週目の診察も著変はなかったが、採血結果を診療終了後に確認したところ CK が 55,304 U/L と異常高値で、asparate

著者連絡先: 治田 匡平 (〒634-8522 橿原市四条町 840 奈良県立医科大学附属病院薬剤部)

2015 年 5 月 12 日受付; 2015 年 7 月 7 日受理

表 1 横紋筋融解症の診断時の検査所見

[血算]	
RBC	474 × 10 ⁴ /μL
Hb	15.0 g/dL
Ht	44.6%
MCV	94.1 fL
MCH	31.6 pg
MCHC	33.6%
WBC	5,800/μL
Neut	3,700/μL
Lym	1,400/μL
PLT	28.8 × 10 ⁴ /μL
[生化学]	
AST	338 U/L
ALT	86 U/L
LDH	1,770 U/L
CK	55,304 U/L
ALD*	216.7 U/L
Myoglobin*	232.6 ng/mL
BUN	10 mg/dL
CRE	0.98 mg/dL
UA	10.0 mg/dL
Na	136 mEq/L
K	4.7 mEq/L
Cl	101 mEq/L
[尿検査]	
潜血	++
蛋白	30 mg/dL
糖	—
沈渣	
RBC	1/1-5F
WBC	1/1-5F
Myoglobin*	64.8 ng/mL
β2-microglobulin	14,002 μg/L
[免疫・ウイルス]	
CD4 数	331/μL
HIV-RNA 量	<20 copies/mL

* 翌日に実施した値。

aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH) も高値であった。Creatinine (CRE) も 0.98 mg/dL と上昇傾向を認め、尿検査で潜血 2+ であったが、沈渣では赤血球はほとんど認めなかった (表 1)。そのため本人に電話連絡をして、診察当日から STB の服用中止、十分量の水分補給と翌日の受診を伝えた。翌日に詳細な問診を行うと前日には両上腕の軽度筋肉痛と褐色尿 (尿中 myoglobin 64.8 ng/mL) を認めていたが、改善

していた。また、運動は週 2 回休憩をとりながら 1 時間で 1,000 m 位泳いでおり、前々日にプールへ行っていた。診察所見では筋力低下や筋肉の圧痛・把握痛を含め、異常所見は認めなかった。横紋筋融解症と診断したが、血小板減少はなく、CK や腎機能が前日に比べて改善していたこと、頻回の外来受診が可能なことから、1 日 2 L 以上の水分補給および安静を指示したうえで外来での経過観察の方針となった。STB 中止と大量の水分補給によって CK などの筋原性酵素値は速やかに改善した。3 週間にはすべて正常化して、尿中 myoglobin も陰性化、CRE も前値に復した (表 2)。STB 中止後 6 週目には ABC/3TC + rilpivirine で抗 HIV 療法を再開したが、横紋筋融解症の再発など副反応は認めなかった。

考 察

横紋筋融解症は骨格筋細胞が融解、壊死することで筋肉痛、脱力などを生じ、血液中へ流出した myoglobin による赤褐色尿や不可逆的な腎尿細管障害が惹起される病態である。その検査所見で最も重要なものは CK 上昇とされている⁴⁾。横紋筋融解症の原因は外因性と内因性に大別され、外因性では低酸素・物理的・化学的・生物学的など複数の原因が認められている⁵⁾。薬剤による横紋筋融解症は抗生物質などでは投与初期に集中し、HMG-CoA 還元酵素阻害薬では数週あるいは数ヵ月以降に発症することが多いとされている。患者側の要因では腎機能障害や薬物相互作用による血中濃度の上昇、服薬コンプライアンス不良による血中濃度の変動、運動負荷もリスク因子となり得る⁴⁾。また、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の横紋筋融解症ではチトクローム P450 の遺伝子多型など遺伝的素因の関与も指摘されている⁶⁾。HIV 感染者に発症する横紋筋融解症は感染初期や AIDS 末期、または抗 HIV 薬による発症が報告⁷⁾されている。本症例は横紋筋融解症発症の前も普段と同様の運動のみであったこと、HIV 感染判明から 5 年以上経過し、無症候期に抗 HIV 療法を開始していることから、STB による横紋筋融解症を最も強く疑った。

STB は STR 用の配合薬であるので、副作用が出現した際にいずれが被疑成分であるか特定することが困難となる。STB による CK 上昇は添付文書上 6.6% と報告されているが、配合成分である TDF は 12.3%、FTC は 2.2% と記載されている。TDF は細胞内でリン酸化を受けることで逆転写酵素による DNA 鎖の伸長を阻害するが、その過程で CK が上昇する可能性も示唆⁸⁾され、TDF による横紋筋融解症や CK 上昇の報告も散見される^{9~11)}。しかし、Palacios ら¹²⁾は核酸系逆転写酵素阻害薬 (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor : NRTI) 服用患者 1,391 名の観察研究において CK 上昇を認めたのは 6 名 (0.4%) であったと報

表 2 横紋筋融解症の診断前後における臨床検査値の推移

	STB 						ABC/3TC+RPV 					
	− 4 weeks	2 weeks	4 weeks	8 weeks			9 weeks	11 weeks	14 weeks	16 weeks	18 weeks	
[day]	− 28	0	15	29	57	58	61	64	78	99	113	127
最終内服から採血までの時間 [hour]					16	37.5	106	182				
AST (U/L)	17	16	20	19	338	255	145	33	17	20	27	20
ALT (U/L)	14	15	25	18	86	89	89	52	16	14	32	17
LDH (U/L)	153	148	151	146	1,770	959	311	147	178	167	173	152
CK (U/L)	77	70	69	60	55,304	37,686	10,591	734	76	108	295	88
ALD (U/L)	216.7											
CRE (mg/dL)	0.66	0.66	0.86	0.77	0.98	0.86	0.84	0.79	0.69	0.80	0.77	0.84
Cystatin C (mg/L)	0.99		1.17		1.10	1.00						
尿中β2-microglobulin (μg/L)	71		1,240		14,002	589						
Myoglobin (ng/mL)	232.6											
尿中 myoglobin (ng/mL)	64.8						≤ 10.0					

告している。

INSTI のうち長期使用経験のある RAL は横紋筋融解症の報告が散見され^{13~15)}、DHHS ガイドライン³⁾をはじめ多くのガイドラインで CK 上昇、ミオパチー、横紋筋融解症について注意喚起がされている。Lee ら¹⁶⁾ は RAL を含む抗 HIV 療法を受けた 159 名とコントロール群との比較試験において、CK 上昇は同程度 (RAL 群 14%・コントロール群 16%) であったが、RAL 投与群では筋肉痛をはじめとした骨格筋毒性が有意に高く (RAL 群 37%・コントロール群 19%)、これらの骨格筋毒性は RAL の血中濃度や服用期間に関連しないと報告している。一方で、PROGRESS 試験¹⁷⁾ では CK 上昇が TDF/FTC 群で 3.8% であったのに対し、RAL 群で 12.9% と有意に高かったと報告されている。また、Madeddu ら¹⁸⁾ は RAL を含む抗 HIV 療法を受けた 496 名の観察研究において、ベースラインの CK が正常値であった 342 名のうち 66 名 (20.6%) で CK 上昇を認めた。しかし、62 名 (19.3%) が grade 1 (基準値上限の 3 倍以下) で、横紋筋融解症の発症は認めず、RAL 投与が中止となったのは 4 名 (1.2%) であったと報告している。この報告から RAL 服用中に CK 上昇を認めた場合でも、早急に中止することは今後の治療選択肢を狭めてしまうため、慎重に経過を観察することで継続できる可能性がある。われわれが検索し得た範囲では、RAL を含む INSTI が横紋筋融解症を発症する機序についてはいまだ明確にはなっていない。

以上のことから、本症例の横紋筋融解症の原因薬剤は TDF だけでなく、INSTI である EVG も被疑成分となり得ると考えている。INSTI である RAL は CK 値上昇や骨格

筋毒性に対する継続的なモニタリングが推奨されており、INSTI である EVG を含有する STB についても同様の対応が必要であると考ええる。

利益相反：本研究において利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) Jean B, Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, Gallant JE, Mugavero MJ, Mills EJ, Giordano TP : Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection : a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Infect Dis 58 : 1297-1307, 2014.
- 2) 抗 HIV 治療ガイドライン. 厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策事業「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班. 2015 年 3 月版. <http://www.haart-support.jp/guideline.htm>
- 3) Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents a Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council. Last updated April 8, 2015. <http://www.aidsinfo.nih.gov/>
- 4) 厚生労働省：横紋筋融解症. 重篤副作用疾患別対応マニュアル. 2006.
- 5) Janice LZ, Michael CS : Rhabdomyolysis. Chest 144 : 1059-1065, 2013.

- 6) Klopstock T : Drug-induced myopathies. *Curr Opin Neurol* 21 : 590–595, 2008.
- 7) Chariot P, Ruet E, Authier FJ, Levy Y, Gherardi R : Acute rhabdomyolysis in patients infected by human immunodeficiency virus. *Neurology* 44 : 1692–1696, 1994.
- 8) Varga A, Gráczér E, Chaloin L, Liliom K, Závodszky P, Lionne C, Vas M : Selectivity of kinases on the activation of tenofovir, an anti-HIV agent. *Eur J Pharm Sci* 48 : 307–315, 2013.
- 9) Shere-Wolfe KD, Verley JR : Marked elevation of the creatine phosphokinase level in a patient receiving tenofovir. *Clin Infect Dis* 35 : 1137, 2002.
- 10) Callens S, De Roo A, Colebunders R : Fanconi-like syndrome and rhabdomyolysis in a person with HIV infection on highly active antiretroviral treatment including tenofovir. *J Infect* 47 : 262–263, 2003.
- 11) Spiegel LR, Schrier PB, Shah HH : Severe recurrent rhabdomyolysis-induced acute kidney injury in a HIV-infected patient on antiretroviral therapy. *Ren Fail* 35 : 1186–1190, 2013.
- 12) Palacios R, Santos J, Camino X, Arazo P, Perea RT, Echevarra S, Ribera E, Sánchez de la Rosa R, Guillen SM : Treatment-limiting toxicities associated with nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy : A prospective, observational study. *Curr Therapeut Res* 66 : 117–129, 2005.
- 13) Zembower TR, Gerzenshtein L, Coleman K, Palella FJ : Severe rhabdomyolysis associated with raltegravir use. *AIDS* 22 : 1382–1384, 2008.
- 14) Dori L, Buonomini AR, Viscione M, Sarmati L, Andreoni M : A case of rhabdomyolysis associated with raltegravir use. *AIDS* 24 : 473–476, 2010.
- 15) Tsai WJ, Lee SSJ, Tsai HC, Sy CL, Chen JK, Wu KS, Wang YH, Chen YS : Rapid onset of rhabdomyolysis after switching to a raltegravir-based antiretroviral regimen. *J Microbiol Immunol Infect*, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2013.02.008>
- 16) Lee FJ, Amin J, Bloch M, Pett SL, Marriott D, Carr A : Skeletal muscle toxicity associated with raltegravir-based combination antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 62 : 525–533, 2013.
- 17) Reynes J, Lawal A, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Tian M, Fredrick LM, Podsadecki TJ, Nilius AM : Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects : The PROGRESS Study, 48-week results. *HIV Clin Trials* 12 : 255–267, 2011.
- 18) Madeddu G, De Socio GV, Ricci E, Quirino T, Orofino G, Carezzi L, Franzetti M, Parruti G, Martinelli C, Vichi F, Penco G, Dentone C, Celesia BM, Maggi P, Libertone R, Bagella P, Di Biagio A, Bonfanti P : Muscle symptoms and creatine phosphokinase elevations in patients receiving raltegravir in clinical practice : Results from the SCOLTA project long-term surveillance. *Int J Antimicrob Agents* 45 : 289–294, 2015.

A Case of Rhabdomyolysis Suspected as Association with TDF/FTC/EVG/COBI

Kyohei HARUTA¹⁾, Hiroshi AOI¹⁾, Shino AKAZAWA¹⁾, Mitsuru KONISHI²⁾, Kenji UNO³⁾,
Kei KASAHARA³⁾, Keiichi MIKASA³⁾ and Setsuko KAJI¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Nara Medical University Hospital,

²⁾ Center for Health Control, and ³⁾ Center for Infectious Diseases, Nara Medical University

Objective : Tenofovir/emtricitabine/elvitegravir/cobicistat (STB) is a first antiretroviral agent of once-daily single-tablet regimens in Japan. It is important to share the information of safety data because of a short period and a few patients receiving STB in our country.

Case : A 30s-year-old Japanese man, who was diagnosed with HIV-infection before 5 years, started receiving combination antiretroviral therapy with abacavir/lamivudine (ABC/3TC), fosamprenavir, and ritonavir because of declining CD4 positive cell count. However, as he developed nausea and diarrhea, we switched from the first regimen to STB after 3 months. Eight weeks later, he noted mild myalgia of upper arms and brown urine in addition to elevated serum creatine kinase (CK) level of 55,304 U/L and serum creatinine level of 0.98 mg/dL. As he was suspected with rhabdomyolysis, he stopped to take STB and started to drink enough water. On the next day, his serum CK level declined to 37,689 U/L and serum creatinine decreased to 0.86 mg/dL. Three weeks later, his all laboratory data became normal.

Discussion : This is the first reported case of rhabdomyolysis suspected as association with STB in Japan. The causes of rhabdomyolysis associated with antiretroviral agents include tenofovir, and raltegravir which belongs to HIV-1 integrase strand transfer inhibitor same as elvitegravir. Clinicians should be alerted to the elvitegravir-associated rhabdomyolysis.

Key words : tenofovir/emtricitabine/elvitegravir/cobicistat, rhabdomyolysis, creatine kinase