

原 著

HIV 感染者における血清クレアチンキナーゼ上昇の検討

福田 直到¹⁾, 安達 英輔¹⁾, 城戸 康年¹⁾, 菊地 正^{1,2)}, 古賀 道子^{1,2)}, 鯉淵 智彦¹⁾¹⁾ 東京大学医科学研究所 附属病院感染免疫内科, ²⁾ 同 先端医療研究センター感染症分野

背景: HIV 感染者においてしばしば血清クレアチンキナーゼ (CK) の上昇を認めることがあるが、重症から軽症まで多様な病態が混在している。本研究では CK 上昇の契機や背景因子、転帰を後方視的に解析し、臨床的な意義について考察した。

方法: 2012 年 4 月から 2015 年 3 月までに当院を受診した HIV 感染者の CK 上昇について検討した。診療録を用い、CK 上昇前の合併症や薬剤変更、生活習慣などのエピソード、HIV 感染症の病勢や病歴、転帰について調査した。

結果: 110 症例に 144 件の CK 上昇イベントが認められた。CK 上昇前のエピソードは運動や多忙が最多 (43%) であり、非感染性疾患の合併 (26%)、HIV 以外の感染症の合併 (22%)、薬剤の変更 (14%) が続いた。明らかなエピソードが確認できなかったものは 19% だった。CD4 数や HIV-RNA 量と CK 値の相関は認めなかったが、ART 期間や罹患期間とは相関を認めた。CK が 1,500 U/L 以上の例では ABC/3TC の使用が少なかった。全イベントのうち 78% は自然軽快したが、横紋筋融解症や心筋炎を含む入院が 6 件 (4%) あった。

考察: HIV 感染者の CK 上昇の多くは生活習慣、合併症、薬剤などから原因が推測可能である。多くは自然軽快するが、ときに重篤な疾患が隠れているため、詳細な病歴聴取と身体診察により合併症を察知することが重要である。

キーワード: HIV/AIDS, クレアチンキナーゼ, CK, CPK

日本エイズ学会誌 19: 9-15, 2017

背 景

抗 HIV 療法 (antiretroviral therapy, 以下 ART) が確立して以降、HIV 感染症の長期予後は著しく改善したが、経過中にしばしば偶発的な血清クレアチンキナーゼ (CK) 上昇を経験することがある。HIV 感染者における CK 上昇の頻度は高く、一過性のものも含めると 33% に認められるが、CK 上昇があっても筋症状を呈するものは 20% に満たないとされる¹⁾。一方で横紋筋融解や心筋梗塞など重篤な疾患を合併したものも報告されている²⁻⁵⁾。

CK は CK-MM, CK-MB, CK-BB の 3 つのアイソザイムを含み、それぞれ骨格筋、心筋、脳・消化管・子宮の細胞内に多く存在するものが組織の損傷によって逸脱し、血清中の濃度上昇として測定される。それぞれの一般的な上昇の原因としては運動・外傷・横紋筋融解症・筋炎・甲状腺機能低下症 (CK-MM)、心筋梗塞・心筋炎 (CK-MB)、頭部外傷・悪性腫瘍 (CK-BB) などがあげられる。このほかに間接的要因として、てんかん発作の痙攣に伴うもの、炎症や呼吸困難による呼吸数増加と呼吸筋酷使に伴うものなどがある。

HIV 感染者における CK 上昇について、特定の薬剤との

関連を論じた研究⁶⁾や、重篤な合併症を呈したものの症例報告⁷⁾はあるが、網羅的に CK 上昇の原因や転帰を検討したものは web 上で調査した限り見当らなかった。また社会背景によっても CK 上昇の原因は異なると考えられ、本邦における解析は HIV 感染症の臨床にきわめて有用と考えられる。

本研究では当院の HIV 感染者における CK 上昇の原因・背景因子と転帰を後方視的に解析するとともに、その臨床的意義について考察することを目的とした。

方 法

東京大学医科学研究所附属病院 (以降、当院) における単施設研究として、医科学研究所倫理審査委員会の審査と承認を得たうえで実施した (承認番号: 27-13-0609)。

2012 年 4 月から 2015 年 3 月の間に当院を受診した HIV 感染者のうち、血清 CK が基準値上限の 1.5 倍以上 (男性 361 U/L, 女性 273 U/L 以上) に上昇していた者を抽出した。1.5 倍は基準値判定に用いられた集団の男女ともおおよそ +6SD に相当する値である⁸⁾。抽出した症例の診療録を用いてデータベースを作成し、解析を行った。

1. データベースの作成

症例ごとに、性別、誕生日、HIV 診断年、ART 開始年、ART 開始直前の CD4 陽性 T 細胞数 (以降、CD4 数)、ART 開始直前の HIV-RNA 量の 6 項目を背景因子としてまとめ

著者連絡先: 福田直到 (〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1 東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科)

2016 年 4 月 5 日受付; 2016 年 8 月 4 日受理

た。それぞれのCK上昇イベントに対しては、最初にCK上昇を確認した年、その時点でのCD4数とHIV-RNA量、ARTメニュー、CK上昇前後の診療録に記載されたエピソード（HIV感染症やその他の合併症に関する病状や治療内容の変更、生活習慣などについて担当医がカルテに特記していた情報）を抽出した。CK上昇が連続する複数回の検査で認められた場合、基準値1.5倍以上の上昇から再び基準値1.5倍未満に戻るまでを1件のイベントとし、この期間中で最も高いCK値、期間中のARTメニューの変更とその理由、その他期間中に起きた特記すべき出来事もまとめた。CKが低下しないまま受診を中断、または研究期間が終了したイベントについては、最後の受診をもってイベント終了とした。

2. CK上昇の契機についての検討

CK上昇の原因を検討するため、CK上昇時または直前のカルテに記載されたエピソードのうちCK上昇と関連しうるものを、運動・多忙、感染症（HIV急性感染症、その他）、非感染性疾患（胸部症状、精神疾患、その他）、外傷、薬剤変更、大量飲酒・薬物乱用、エピソードなしの10項目に分類してそれぞれの頻度を調査した。同時に複数の要因を有していたものについては、重複してカウントした。また、それぞれの群についてCK上昇の中央値を比較した。

3. 背景因子についての検討

CK上昇の程度と背景因子の相関を検討するため、ART開始時点のCD4数、ART開始時点のHIV-RNA量、CK上昇時点でのCD4数、CK上昇時点でのHIV-RNA量、年齢、HIV診断からART開始までの年数、ART開始からCK上昇までの年数、HIV診断からCK上昇までの年数の8項目を、それぞれ各イベントのCK最高値とともに2次元プロットして相関係数を求めた。CK上昇時点でのARTメニューについては、TDF/FTC、ABC/3TC、その他のNRTI、NNRTI、PI、INSTI、CCR5阻害剤のそれぞれについて、CK上昇時点で使用している者の割合を求め、CK値1,500 U/L未満と1,500 U/L以上で層別化して解析した。解析には χ^2 検定を用いた。

4. 転帰についての検討

自然軽快、薬剤変更、その他の治療介入、CK高値のまま研究期間終了の4群に分類し、それぞれの割合とCK、CD4数、HIV-RNA量の中央値を求めた。

結 果

研究期間中に当院を受診した600人のHIV感染者（一度もCK測定されていない者も含む）のうち、110人でCKの基準値1.5倍以上の上昇を呈した。同一症例が複数回CK上昇したものを含めると、144件のCK上昇イベント

表 1 CK上昇イベントごとの患者背景

男性	141 件
女性	3 件
年齢	中央値 42 歳 (20~81)
CK 値	中央値 635.5 U/L (251~160,000)
ART 未開始/休薬中	18 件
診断~ART 開始の年数	中央値 1 年 (0~15) (不明 2 件)
ART 開始時の CD4 数	中央値 238/ μ L (11~703) (不明 20 件)
ART 開始時の HIV-RNA 量	中央値 28,500 copies/mL (390~1,400,000) (不明 23 件)
CK 上昇時の CD4 数	中央値 454.5/ μ L (52~1,147)
CK 上昇時の HIV-RNA 量	中央値 ND (ND-540,000)
NRTI	
TDF+FTC	78 件
ABC+3TC	47 件
その他の NRTI	9 件
NRTI sparing regimen	3 件
NNRTI	17 件
PI	52 件
INSTI	59 件
CCR5I	2 件

が認められた。イベントごとの患者背景を表1に示す。

1. CK上昇の契機についての検討

CK上昇と関連しうる合併症や薬剤変更、生活習慣などに関するエピソードがカルテ上に記載されていたものは116件（81%）あり、28件（19%）は特に記載がなかった。これらのエピソードを10項目（運動・多忙、急性HIV感染症、その他の急性感染症、胸部症状、精神疾患、その他の非感染性急性疾患、外傷、薬剤変更、大量飲酒・薬物乱用、エピソードなし）に分類し、各群のCK値を図1にプロットした。

最も多かったのは運動や多忙であり、62件（43%）に認められた。CKの中央値は814.5 U/L（268~17,627 U/L）であった。このうち運動・多忙以外の要因を重複していたものは28件で、これらを除くとCKの中央値は712 U/L（268~7,329 U/L）であった。運動・多忙の内容としてはジム通いや筋トレ、ランニングなど自発的なもののほか、引越し業や介護業などの業務が含まれていた。

急性HIV感染症は2件（1.4%）あったが同一症例であり、急性HIV感染症を発症した際にCK 3,379 U/Lへ上昇した

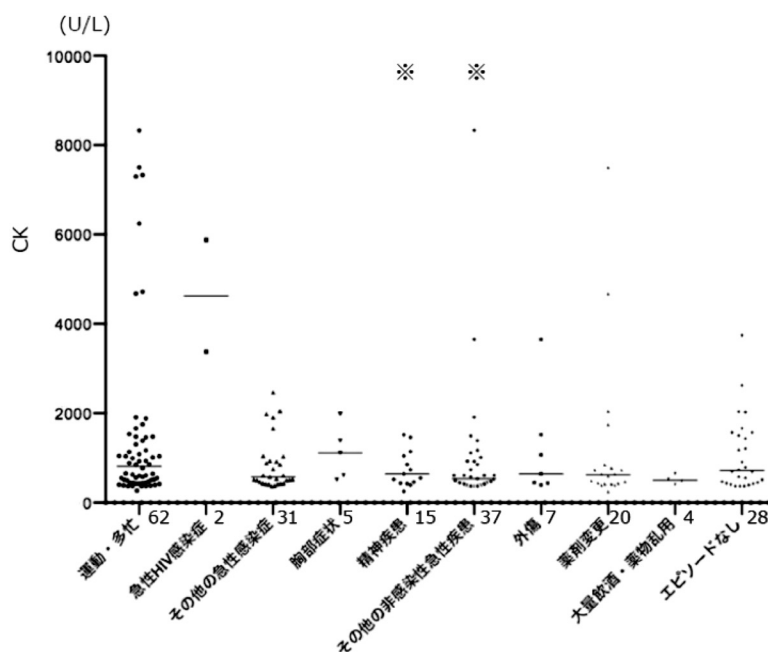


図 1 CK 上昇前のエピソードごとの CK 値プロットと、中央値
横軸の数字はエピソードごとの件数。※ 図で示したものの他に外れ値として、「精神疾患」と「その他の非感染性急性疾患」の項目に該当する CK 160,000 U/L の 1 例が存在する。

あと、いったん正常範囲内に回復して再度 5,882 U/L に上昇した。この間 ART は開始しておらず、とくに HIV 感染症以外の要因は記載されていなかった。2 回目の上昇時も自然に軽快している。

その他の感染症は 31 件 (22%) あり、CK 中央値は 575 U/L (371~17,627 U/L) だった。内訳としては感冒 (インフルエンザ含む) や胃腸炎といった非特異的ウイルス感染を疑うものが 19 件と最多だが、うち 1 件は心筋炎を合併していた。その他に梅毒、帯状疱疹、肺炎、蜂窩織炎、胆管炎、肛門周囲膿瘍、トキソプラズマ脳症、口唇ヘルペスについての記載がみられた。

胸部症状を有していたものは 5 件 (3.5%) あり、CK の中央値は 1,111 U/L (514~1,989 U/L) であった。胸部症状の原因が特定されたものは 3 件で、心筋炎 (1,989 U/L)、逆流性食道炎 (609 U/L)、サプイレウス (514 U/L) であり、原因不明の 2 件 (1,111 U/L, 1,386 U/L) はいずれも心電図異常を認めず、研究期間終了まで明らかな心疾患は指摘されていない。

CK 上昇直前に精神疾患に関する記載があったものは 15 件 (10%) あり、CK の中央値は 646 U/L (251~160,000 U/L) であった。精神科薬は他院で処方されている症例が多く、処方内容については検討が困難であった。精神疾患の内訳は、うつ病が 7 件、不眠症 (他疾患に伴うものを除く) が

2 件、双極性障害 (直前に躁エピソードで入院)、円形脱毛症を伴う適応障害、覚醒剤精神病、性同一性障害の疑い (直前に女性ホルモンを開始)、パニック障害、EFV による悪夢がそれぞれ 1 件あった。また、うつ病を合併していた 1 件が横紋筋融解症の診断で緊急入院となった (詳細は後述)。

その他の非感染性急性疾患を合併していたものは 37 件 (26%) あり、CK 中央値は 535 U/L (367~160,000 U/L) だった。疾患は多岐にわたり、非特異的なものも含まれているが、CK 上昇との関連が疑われるものとして、呼吸補助筋の使用がみられるような重症の喘息 (直前まで他院に入院)、強い疼痛を伴う尿路結石、甲状腺炎、悪性リンパ腫、喉頭癌、筋骨格系の疼痛などがあった。筋骨格系の疼痛 (明らかに運動や発熱によるものは除外) は 5 件にみられ、坐骨神経痛、腰部椎間板ヘルニア、横紋筋融解症がそれぞれ 1 件と、原因不明が 2 件含まれていた。横紋筋融解症の 1 件は CK 160,000 U/L と著明な上昇を認め、腎機能障害、低 Ca 血症、ミオグロビン尿を伴っており、腎代替療法など集中治療管理を要した。うつ病以外に明らかな他要因はなく、横紋筋融解症の原因は特定できなかったが、薬剤性 (ジドブジン、アバカビル、ラルテグラビル、クエチアピンなど。いずれも数年間変更なし) を疑って処方の変更を行ったところ、CK 値は低下した⁹⁾。

外傷は7件(4.9%)あり、CK中央値は644 U/L(397~3,651 U/L)であった。一般的な打撲傷・挫創のほか、喉頭癌に対する放射線治療1件、肛門手術2件、睡眠薬内服による同姿勢での長時間臥床1件を含んでいた。

薬剤変更は20件(14%)あり、CK中央値は626.5 U/L、範囲は251~7,505 U/Lであった。ARTの変更は9件で、その他ベザフィブラート4件、アトルバスタチン2件、フェブキソスタット2件、クエチアピン、バルガンシクロビル、エストロゲン(個人輸入)、プレドニゾロン、ST合剤、シスプラチンがそれぞれ1件あった(同時に2剤以上を変更されたものは重複して数えた)。ARTの変更内容については表2に示した。いずれの症例もARTとCK上昇の関連は明確ではなく、内服中断していたものを再開した以外はとくに介入を要していない。

大量飲酒・薬物乱用は4件(2.8%)あり、CK中央値は500.5 U/L、範囲は405~646 U/Lであった。内訳は飲酒が3件、覚醒剤乱用が1件だった。

特別なエピソードの記載がなかった28件(19%)はCKの中央値は721 U/L、範囲は367~3,746 U/Lだった。

2. 背景因子についての検討

各エピソードのCK値に対して、次の8項目とそれぞれ

の相関係数 r を表3に示す。ART開始時点のCD4数およびHIV-RNA量、CK上昇時点でのCD4数とHIV-RNA量および年齢、HIV診断からART開始までの年数(ART未導入の場合は診断からCK上昇までの年数)、ART開始からCK上昇までの年数(ART未導入の場合は0)、HIV診断からCK上昇までの年数。有意水準を $p=0.05$ とすると、ART開始からCK上昇までの年数とCK値との間に相関係数は $r=0.1931$ と小さいものの有意な弱い正の相関を認めた。また診断からCK上昇までの年数とCK値の間にも弱い正の相関の傾向($0.1467, p<0.10$)が認められた。

CK 1,500 U/L未満と1,500 U/L以上におけるARTメニューの比較(表4)では、有意水準 $p=0.05$ とすると、TDF/FTC、ABC/3TC、その他のNRTI、NNRTI、PI、INSTI、CCR5阻害剤のうちABC/3TCのみが有意差を認めた。ABC/3TC使用者の割合はCK 1,500 U/L未満と1,500 U/Lの群でそれぞれ36.5%、17.2%と、有意にCK 1,500 U/L未満の群に多かった。ABC/3TCを使用していない群にはTDF/FTC使用者のほか、NRTI sparing、未治療などが混在しており、TDF/FTCの使用と1,500 U/L以上のCK上昇には相関が認められなかった。

表2 ARTメニュー変更後にCK上昇がみられた症例

症例	CK (U/L)	変更前	変更後	転帰
1	251	TDF+d4T+DRV+rtv	自己中断	ART再開で軽快
2	481	TDF+d4T+DRV+rtv	自己中断	ART再開で軽快
3	498	TDF/FTC+DRV+rtv	TDF/FTC+DTG	調査期間終了
4	646	TDF/FTC+RAL	TDF/FTC+DTG	調査期間終了
5	649	TDF/FTC+RAL	TDF/FTC+DTG	自然軽快
6	782	TDF/FTC+LPV/r	TDF/FTC+RAL	調査期間終了
7	857	ABC/3TC+DRV+rtv	ABC/3TC+RPV	自然軽快
8	4,677	AZT+3TC	ABC/3TC+RAL	自然軽快
9	7,505	未治療	TDF/FTC+DTG	自然軽快

表3 CK値と各背景因子の間における、相関係数 r と p 値

	r	p
ART開始時点のCD4数	0.0172	0.838
ART開始時点のHIV-RNA量	-0.0373	0.657
CK上昇時点のCD4数	-0.0301	0.720
CK上昇時点のHIV-RNA量	0.0073	0.931
CK上昇時点の年齢	0.0582	0.488
HIV診断からART開始までの年数	-0.0657	0.434
ART開始からCK上昇までの年数	0.1931	0.020 (<0.05)
HIV診断からCK上昇までの年数	0.1467	0.079 (<0.10)

3. 転帰についての検討

図2に各転帰の割合と、それぞれにおけるCK中央値を示す。CK上昇に対して特別な介入をしないまま自然軽快したものが113件(78%)と最も多く、CK中央値は607U/L(268~8,333U/L)であった。多くは次回の採血で基準値上限1.5倍未満に低下しており、半年以上続いたものは2件だけだった。CK上昇時のエピソードとしては運動・多忙が49件(43%)であり、その他の非感染性急性疾患(25件, 22%), エピソードなし(25件, 22%), その他の感染性疾患(20件, 18%)と続いた。

調査期間終了までCK上昇が続いたものが19件(13%)あり、CK中央値は1,036U/L(367~17,627U/L)であったが、いずれも重篤な合併症等は認めていない。CK上昇時のエピソードとしては運動・多忙が11件(58%)と最多で、ジム通いなどで日常的に強い運動負荷がかかっていた。また、運動習慣のない8件のうち3件はART変更直後にCK上昇がみられたが、いずれも因果関係は不明である(表2の3, 4, 6)。1件はCK上昇前に軽度のクレアチニン(Cre)上昇を認めた以外に明らかな変化はなかった。

表4 CK 1,500 U/L以上および未満における、各薬剤の使用人数

	CK < 1,500 U/L	CK ≥ 1,500 U/L	p
	115人	29人	
TDF/FTC	60	18	0.339
ABC/3TC	42	5	0.048
その他のNRTI	7	2	0.872
NNRTI	13	4	0.711
PI	45	10	0.645
INSTI	51	12	0.773
CCR5阻害剤	1	1	0.289

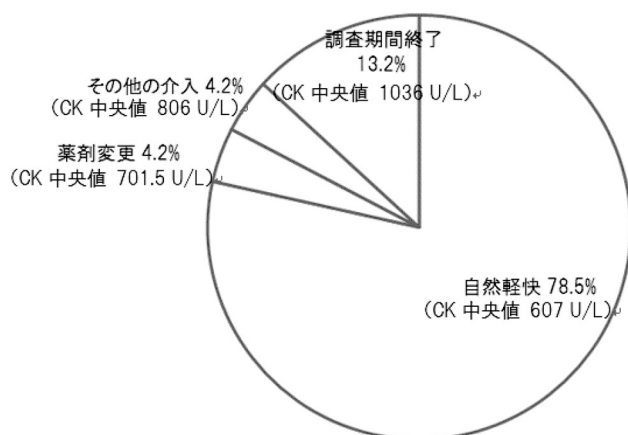


図2 各転帰の割合とCK中央値

その他の4件はCK上昇が調査期間終了直前であったり、すぐに転医したりしたためその後のフォローが行われなかった症例である。

薬剤を変更して軽快したものは6件(4.2%)あり、CK中央値は701.5U/L(251~2,629U/L)だった。中断されていたARTを再開したものが2件(うち1件は同時に他院精神科の処方を自己中断したが詳細不明)、それ以外のARTの変更が3件(変更後の薬剤はEFV, DRV+rtv, RAL)、ベザフィブラートの中止が1件だった。RALとベザフィブラート以外はCK上昇以外の理由で偶発的に変更されていた。RALの1件もCK上昇の直前にRALが開始されたわけではなく、因果関係は不明である。

薬剤変更以外の介入を行って軽快したものは6件(4.2%)あり、いずれも原疾患に対する治療のため入院を要した。CK中央値は806U/Lであり、診断は肺炎・COPD急性増悪が2件(421U/L, 854U/L)、トキソプラズマ脳症(432U/L)、蜂窩織炎(758U/L)、心筋炎(1,989U/L)、横紋筋融解症(160,000U/L)がそれぞれ1件であった。トキソプラズマ脳症の1例を除いてART継続中であり、いずれもHIV感染症のコントロールは良好であった。

考 察

今回の調査ではCK上昇の81%で上昇前に何らかの関連エピソードが認められた。各エピソードとCK上昇との因果関係は必ずしも証明されていないが、詳細な病歴聴取によりCK上昇の契機となった出来事を見つけ出せる可能性がある。なかでも運動・多忙は高頻度であり、CK上昇との関連も比較的明確であることから、運動習慣や職業内容について問うことは重要と考えられる。

またCK上昇時に何らかの合併症を認めたものは76件(53%)にのぼる。非特異的なものも多く含まれているが、CK上昇の背景に隠れた合併症はつねに念頭に置くべきである。入院を要した6件には心筋炎や横紋筋融解症といった直接的な筋障害性疾患以外にも含まれているが、間接的な組織損傷によるCK逸脱と考えられる。たとえば肺炎・COPD急性増悪では呼吸不全に伴う呼吸補助筋の使用が考えられ、トキソプラズマ脳症は脳からのCK-BB逸脱が考えられるほか、トキソプラズマによる心筋炎なども知られている¹⁰⁾。蜂窩織炎では壊死性筋膜炎にまでは至らなくても、周囲の筋組織に軽度の炎症が波及していた可能性がある。このようにCK上昇は多様な病態のハザードサインとなりうるが、それだけで病態の特定は困難であり、病歴や身体所見、その他の検査によって補う必要がある。HIV感染者ではさまざまな日和見疾患を合併するが、とくにCD4数の低い症例では十分な感染症や腫瘍の検索が重要と考えられる。また罹患期間やART期間の長い症例では虚血性心

疾患の頻度が増すことが知られており⁵⁾、さらに慎重な対応が求められる。

CK 上昇の程度と背景因子の関係としては、CD4 数や HIV-RNA 量、年齢との相関は明らかでなかったが、ART 内服期間や罹患期間との相関がみられた。このことから、ART の長期内服や HIV に長期罹患していることが CK 高度上昇のリスクと考えられる。また ART のメニューについては、CK が 1,500 U/L 以上に上昇している群で ABC/3TC の使用が有意に少なかった。とはいえ ABC/3TC に CK 上昇を抑制する効果があると結論づけるのは困難であり、さまざまな交絡因子の存在が推測される。たとえば腎機能障害によって TDF/FTC から ABC/3TC への変更を要する症例は比較的高齢のことが多いため、激しい運動の習慣がなかったり、筋肉量が少なく baseline の CK が低かったりする可能性が考えられる。しかし NRTI とミオパチーの関連についての報告は過去にも存在し、とくに AZT など古い薬剤によるミトコンドリア障害が指摘されている¹¹⁾。今回の調査で AZT 内服中の CK 上昇は 6 件と少なかったが、ベザフィブラート内服中の 1 例を除いて明らかな CK 上昇原因は判明していない。また、横紋筋融解症を呈した 1 例を含んでいる。このことから、ART の選択が CK 上昇に関連している可能性は否定できない。また近年では RAL や ATV (スタチンの併用あり) との関連も報告されている^{6, 12, 13)}。

CK 上昇の転帰としては、78% が自然軽快していることから、多くは経過観察可能と言える。また運動などによる一過性 CK 上昇でも 8,000 U/L を超えるものが存在し、CK 上昇の程度が必ずしも原因の重大さを反映するわけではない。一方、入院を要した症例でも CK はさほど上昇していないものは存在するが、心筋炎や横紋筋融解症といった直接的な筋の崩壊に起因する疾患では CK は著明な高値を示している。

以上のことから HIV 感染者の CK 上昇をみたときには、まず詳細な病歴聴取と身体診察により合併症の出現や最近の薬剤変更、生活習慣の変化を明らかにし、原因を多角的に検討することが重要である。HIV 感染者に特有の事情として、日和見疾患や ART、HIV 罹患に伴う微小血管障害などがあげられるが、そのほかにも精神疾患の病勢や薬物乱用なども考慮する必要がある。その上で原因が明らかでなければ、本研究ではほとんどの症例が自然軽快していることから、多くの症例では経過観察することは許容できると考えられる。しかし胸部症状や動作困難なほどの筋肉痛、数万を超える極端な CK 上昇、腎機能低下などを伴う症例の中には重篤な疾患に起因するものも含まれており、このようなハイリスク症例では積極的な精査や入院での経過観察も考慮すべきであろう。また、無症状の HIV 感染者に対

して CK をルーチンに測定する意義はあまり大きくないが、神経疾患や精神疾患などのため症状を訴えられない症例や、不定愁訴が続いていて評価が難しい症例などでは、CK をフォローすることが有用となることもあるだろう。CK が何らかの重篤な病態に気づく端緒になることはあるが、CK 上昇だけで診断が可能なのは少なく、他の情報を含めて総合的に原因を探ることが重要と考えられる。

利益相反: この論文にかんし利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) Piscopo TV, McDonald PS, Miller AR : Serum creatine phosphokinase monitoring in patients infected with HIV. *Int J STD AIDS* 17 : 61-62, 2006.
- 2) Mahé A, Bruet A, Chabin E, Fendler JP : Acute rhabdomyolysis coincident with primary HIV-1 infection. *Lancet* 8677 : 1454-1455, 1989.
- 3) Kiselnik D, Wolak A, Abu-Shakra M, Basok A : Acute myocarditis and myopathy as presenting manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Isr Med Assoc J* 17 : 524-525, 2015.
- 4) El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, Babiker A, Burman W, Clumeck N, Cohen CJ, Cohn D, Cooper D, Darbyshire J, Emery S, Fatkenheuer G, Gazzard B, Grund B, Hoy J, Klingman K, Losso M, Markowitz N, Neuhaus J, Phillips A, Rappoport C : CD4⁺ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 355 : 2283-2296, 2006.
- 5) d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, El-Sadr W, De Wit S, Mateu S, Petoumenos K, Dabis F, Pradier C, Morfeldt L, Lundgren JD, Friis-Møller N ; Writing Committee of the D:A:D Study Group : Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 18 : 1811-1817, 2004.
- 6) Calza L, Danese I, Colangeli V, Vandi G, Manfredi R, Girometti N, Borderi M, Appolloni L, Puggioli C, Viale P : Skeletal muscle toxicity in HIV-1-infected patients treated with a raltegravir-containing antiretroviral therapy : a cohort study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 30 : 1162-1169, 2014.
- 7) Spiegel LR1, 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.
- 8) 川村憲弥, 奥住裕二, 森三樹雄 : JSCC 勧告法準拠試薬による基準範囲算出に関する試み—AST, ALT, ALP, LD, CK について—. *医学検査* 44 : 1416-1421, 1995.

- 9) 福田直到, 園生智弘, 橋本英樹, 服部素子, 土井研人, 中島勸, 矢作直樹, 安達英輔, 鯉淵智彦: HIV 長期治療中に横紋筋融解症を発症し, 軽快後も神経障害を残した一例. 第 43 回日本救急医学会総会・学術集会, 東京, 2015.
- 10) Sahasrabudhe NS, Jadhav MV, Deshmukh SD, Holla VV : Pathology of toxoplasma myocarditis in acquired immunodeficiency syndrome. *Ind J Pathol Microb* 46 : 649-651, 2003.
- 11) Mhiri C, Baudrimont M, Bonne G, Geny C, Degoul F, Marsac C, Rouillet E, Gherardi R : Zidovudine myopathy : a distinctive disorder associated with mitochondrial dysfunction. *Ann Neurol* 29 : 606-614, 1991.
- 12) Madeddu G, De Sociob GVL, Riccio E, Quirinod T, Orofino G, Carenzif L, Franzettif M, Parrutig G, Martinellih C, Vichii F, Penco G, Dentonek C, Celesial BM, Maggim P, Libertonen R, Bagellaa P, Di Biagioo A, Bonfantip P ; C.I.S.A.I. Group, Italy : 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.
- 13) Schmidt GA1, Hoehns JD, Purcell JL, Friedman RL, Elhawi Y : Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to concomitant use of simvastatin, amiodarone, and atazanavir. *J Am Board Fam Med* 20 : 411-416, 2007.

Serum Creatine Kinase Elevation among HIV-Infected Persons

Naoyuki FUKUDA¹⁾, Eisuke ADACHI¹⁾, Yasutoshi KIDO¹⁾, Tadashi KIKUCHI^{1,2)},
Michiko KOGA^{1,2)} and Tomohiko KOIBUCHI¹⁾

¹⁾ IMSUT Hospital, the Institute of Medical Science, the University of Tokyo,
Division of Infectious Diseases and Applied Immunology,

²⁾ The Institute of Medical Science, the University of Tokyo, Advanced Research Center,
Division of Infectious Diseases

Background : Serum creatine kinase (CK) elevation is common among HIV-infected persons, but diverse causes and prognosis make its management difficult. In this study, we investigated the triggers, background factors and outcomes of CK elevation to clarify its clinical significance.

Methods : HIV-infected persons with CK elevation who presented to our hospital from April 2012 to March 2015 were included, and information from medical records, i.e. complication, medication, life style, state of HIV infection and outcomes, was analyzed retrospectively.

Results : One hundred forty-four CK elevation events in 110 HIV-infected persons were observed. The most common episodes before CK elevation were exercise and pressure of work (43%), and followed by non-infectious complication (26%), infectious complication excepting acute HIV infection (22%) and change of medication (14%). Nineteen percent of CK elevation events were not preceded by any special episodes. As for background factors, length of ART period and HIV infection period correlated with CK, though significant correlation was not observed with and CD4 number or viral load. ABC/3TC is less prescribed in the group of CK > 1,500. Most (78%) of CK elevation cured spontaneously, but 6 cases (4%) including rhabdomyolysis and myocarditis needed hospitalization.

Conclusion : Causes of CK elevation can be inferred from medical histories in most HIV-infected persons. Although the prognoses are generally good, careful examination is necessary because severe complications are rarely hidden behind CK elevation.

Key words : HIV/AIDS, creatine kinase, CK, CPK