

特集：長期感染に伴うさまざまな問題

HIV 感染症と骨粗鬆症

HIV Infection and Osteoporosis

村松 崇, 山元 泰之

Takashi MURAMATSU and Yasuyuki YAMAMOTO

東京医科大学病院臨床検査医学科

Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University Hospital

はじめに

Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染症は Antiretroviral therapy (ART) の進歩により、感染者の生命予後が著明に改善した。一方で、長期合併症が課題となりつつある。長期合併症のひとつとして骨折をはじめとする骨代謝性疾患も問題となっている¹⁾。HIV 感染者の骨代謝性疾患には、阻血性骨壊死も初期の頃から指摘されているが、患者層の高齢化や治療の長期化により骨粗鬆症および骨粗鬆症性骨折の増加が懸念されている。一般に、骨粗鬆症性骨折はその後の更なる骨折リスクの上昇や生命予後への悪影響が知られており²⁾、長期療養において大きな問題である。

近年、骨粗鬆症も生活習慣病に関連した疾患として認識されつつある。日本骨粗鬆症学会による「生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド」³⁾では糖尿病、脂質異常症、高血圧、メタボリックシンドローム、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患などが骨折リスク上昇や骨代謝異常を来しうる疾患として取り上げられている。これらの生活習慣病は HIV 感染者における合併症としても関連のあるものが多い。今後、HIV 感染者の長期合併症として骨粗鬆症も重要な合併症のひとつとして管理する必要がある。

1. 骨粗鬆症の定義

骨粗鬆症は全身的に骨折のリスクが増大した状態である。World Health Organization (WHO) の定義では、「骨粗鬆症は、低骨量と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増大し、骨折の危険性が増大する疾患」とされる⁴⁾。画像診断として二重エネルギー X 線吸収法 (dual-energy X-ray absorptiometry: DXA) が頻用されている。これは二つの異なるエネルギーピークを有する X 線を人体に照射し、透過前後の減衰率から単位面積当たりの骨密度を測定する方法である。部位としては全身骨または腰椎、大腿骨近位部、

橈骨、踵骨など局所の測定が可能である。

腰椎および大腿骨近位部の DXA は臨床データが蓄積されており、骨量測定の標準的検査とされている。骨量は通常 20~30 代で最大値となり、その後は加齢とともに低下していく。そのため若年成人と比較した値により骨量の評価を行う。若年成人と骨量を比較した標準偏差を Tスコアと呼ぶ。WHO の診断基準では閉経後女性と 50 歳以上男性では骨粗鬆症は DXA による骨密度測定で Tスコアが -2.5SD 以下の状態と定義される (表 1)。大腿骨頸部や脊椎の脆弱性骨折がある場合は骨密度に関係なく骨粗鬆症と診断される。脆弱性骨折の定義は、骨密度に関係なく、立位からの転倒よりも弱い衝撃で起きた骨折とされる。

Tスコアが -1.0~-2.5 の場合は骨減少症 (osteopenia) と呼ぶ。閉経前女性と 50 歳以下の男性では Zスコア (性別・人種を一致させた同年齢の集団平均からの標準偏差) を使用し、-2.0 以下を異常とする。若年の場合は骨粗鬆症以外の骨代謝性疾患などの可能性も高く、DXA のみで診断することは望ましくない。骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン²⁾では診断手順が示されている (図 1)。DXA の評価として健常若年成人の平均値 (Young Adult Mean: YAM) に対し%表示した %YAM を使用している。原発性骨粗鬆症は YAM 70% 未満と定義され、Tスコアにおける -2.5 未満に相当する。70~80% は骨量減少とする。腰椎と大腿骨近位部の両方を実施した場合は、いずれか低い方の値を判定に用いる。

2. HIV 感染者における骨粗鬆症・骨折の疫学

HIV 感染者における骨密度については報告が多く、対象となる集団の年齢・性別・人種などにより異なるが骨減少症は 22~71%、骨粗鬆症は 3~33% 程度とされている^{5~11)}。2006 年のメタアナリシスでは、HIV 感染者の骨粗鬆症の有病率は 15% で年齢を一致させた非感染者集団の 3.7 倍とされた¹²⁾。HIV 感染者では骨折が多いことも各種報告でなされている。HIV 感染者の骨折の有病率は非感染者より 30~70% 多いと報告されている^{13~16)}。多くは欧米からの

著者連絡先：村松 崇 (〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学病院臨床検査医学科)

2013 年 1 月 22 日受付

表 1 WHO の骨密度による診断カテゴリー

正常	骨密度が若年成人の平均値の-1SD (標準偏差) 以上 Tスコア \geq -1
低骨量状態 (骨減少)	骨密度がTスコアで-1より小さく-2.5より大きい(-1>Tスコア>-2.5)
骨粗鬆症	骨密度がTスコアで-2.5以下 (Tスコア \leq -2.5)
重症骨粗鬆症	骨密度が骨粗鬆症レベルで、1個以上の脆弱性骨折を有する

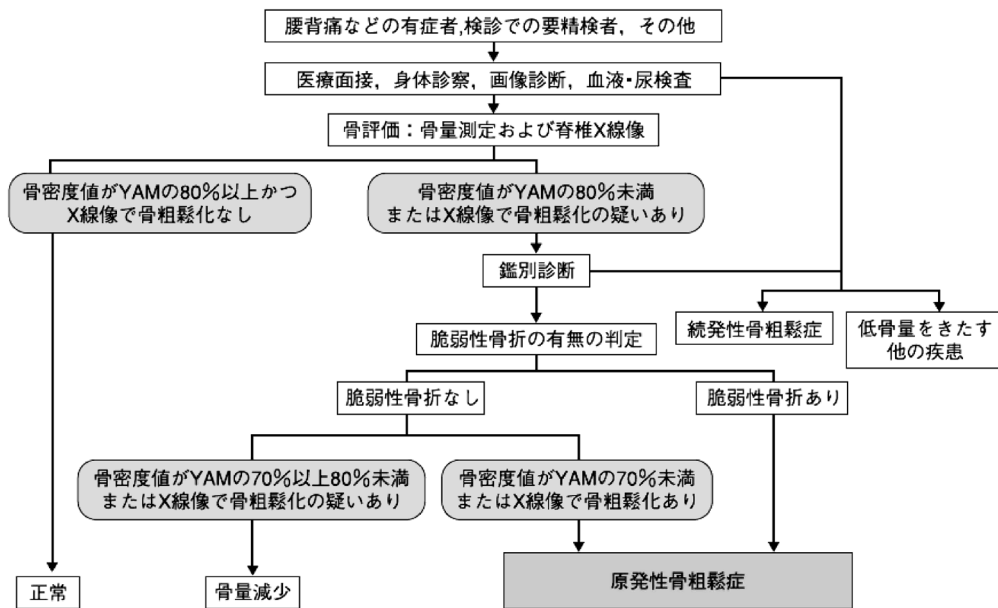


図 1 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版における原発性骨粗鬆症の診断手順 (文献 2)

報告であるが、非感染者と比較して HIV 感染者で骨粗鬆症や骨折が有意に多いことは一致している。

日本における現状はまだ報告が少ない状況であるが、東京医科大学病院における現状を報告する。2012 年 12 月現在の当科における 50 歳以上の HIV 感染者 156 例のうち、DXA による骨密度の評価を 96 例 (年齢中央値 57 歳, 男性 93.7%, ART 実施 98.9%) で実施していた。WHO 基準における骨粗鬆症は 17 例 (17.9%), 骨減少症は 47 例 (49.5%) であった。YAM 70% 未満の症例は 23 例 (24.2%) であり、YAM 70% 以上 80% 未満は 25 例 (26.3%) であった。喫煙者は 24 例 (25.3%), 慢性腎臓病は 13 例 (13.7%), 糖尿病は 7 例 (7.4%) 認められた。50 歳以上と限定しているが、有病率は欧米とほぼ同程度と推定される。危険因子として生活習慣病との関連も示唆されるが、より大規模な調査による検証が必要と思われる。

3. HIV 感染者の骨密度低下の原因

骨の正常な代謝はおもに骨芽細胞と破骨細胞の 2 つによって行われている。骨芽細胞は骨基質を作製し、破骨細胞はこれを破壊する。骨は衝撃により損傷を受けるため、

定期的に破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成により骨のリモデリングを行っている。このバランスが崩れ破骨細胞優位になると骨吸収が亢進し骨密度低下が起こる。HIV 感染者の骨密度低下は複数の要因が関与して起こると考えられており、従来から指摘されてきた危険因子に加えて、HIV による影響や ART による影響も指摘されている。

3-1. 生活習慣や合併症による影響

従来から指摘されている危険因子として性腺機能低下・喫煙・アルコール・麻薬・活動性低下・低体重・ビタミン D 欠乏などがあげられる (表 2)。HIV 感染者における骨密度低下との関連因子として、年齢・BMI 低値、性腺機能低下・喫煙・飲酒・ステロイド使用^{11~13)}などが各種研究で関連を指摘されている。骨密度と体重との関連を調べたメタアナリシス¹⁷⁾では HIV 感染者は非感染者と比べ体重が平均 5.1 kg 軽く、HIV 感染者の骨密度低下は体重で調整すると非感染者と著明な差は認めなかった HIV 感染者の骨密度低下は低体重が強く関連している可能性が示唆される。MSM (men who have sex with men) を対象にした調査では HIV 感染の有無に関係なく、一般人口よりも骨密

表 2 骨粗鬆症・骨折関連疾患（文献 1 より一部変更）

領域	病態
遺伝性疾患	肺線維症・ヘモクロマトーシス・特発性高カルシウム尿症
性腺機能低下	神経性食思不振症・早期閉経・低テストステロン症 (男性)・閉経前希発月経・プロラクチノーマ・ターナー症候群・クラインフェルター症候群
他の内分泌疾患	末端肥大症・副腎不全・クッシング症候群・糖尿病・原発性副甲状腺機能亢進症・甲状腺中毒症
消化管疾患	肥満症手術・セリアック病・胃切除・炎症性腸疾患・吸収不良・原発性胆汁性肝硬変
血液学的異常	血友病・白血病・リンパ腫・多発性骨髄腫・鎌状赤血球症・サラセミア
肺疾患	肺気腫・サルコイドーシス
感染性・炎症性疾患	関節リウマチ・全身性エリテマトーデス
生活習慣	アルコール (>3 drinks/day)・Ca 摂取不良・麻薬使用・運動不足・喫煙
その他	慢性代謝性アシドーシス・うっ血性心不全・慢性感染・慢性腎臓病・うつ病・特発性脊柱側彎症・拘束・多発性硬化症・臓器移植・ビタミン D 欠乏
薬剤	抗凝固剤・抗痙攣薬・チアゾリジン系・抗精神病薬・抗レトロウイルス薬・シクロスポリン・タクロリムス・細胞障害性薬剤・ステロイド・GdRH アゴニスト・リチウム・メトトレキサート・プロトンポンプ阻害剤

太字：HIV 感染者で特に関連が深い疾患・薬剤。

度低下が多いとする報告もあり¹⁸⁾、HIV 感染者の MSM においても従来から指摘されている生活習慣や合併症が危険因子として重要であることが示唆される。喫煙や薬物使用、HCV 共感染などの HIV 感染者で合併例が比較的多くみられる因子も影響している可能性が高い。

3-2. HIV による直接的な影響

HIV 感染期間の長さやウイルス量、nadir CD4 低値に代表される進行した病期なども HIV 感染者の骨密度低下の危険因子として指摘されている^{11,19,20)}。そのため、HIV の直接的な影響による骨密度低下が推定されている。*In vitro* の研究によると HIV のウイルス蛋白である Vpr や gp120 は破骨細胞を活性化させる^{21,22)}。p53-gag は骨芽細胞の活性を抑制しアポトーシスを増加させることが知られている²³⁾。また、HIV の蛋白による直接的な影響だけでなく、慢性炎症状態が惹起されることによる間接的な影響も指摘されている。TNF- α や IL-6 は破骨細胞を促進し骨吸収を促す^{24,25)}とされる。骨芽細胞が発現し破骨細胞形成を促進する RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) は HIV-RNA 濃度と相関する²⁶⁾。全体的に HIV の影響により骨代謝のバランスが破骨細胞優位の状態となり、骨密度低下につながることを示唆される。各種報告においても、HIV 感染症が骨密度低下の独立した危険因子であることが示されており、古典的な危険因子だけでなく HIV による影響が骨密度低下に関連していると考えられる。

3-3. ART による影響

ART で使用される薬剤の種類に関係なく、ART 開始後 48~96 週の間には骨密度は 2~6% 低下することが複数の研

究で示されている^{27,28)}。この変化は加齢のみでは説明できず、閉経直後の女性の 2 年間における変化に相当するが、この期間は骨の代謝が亢進し、骨吸収優位になるため減少すると推定されている。The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study においても、ART を継続した群において、ART 中断群と比較し有意な骨密度の減少を認めている²⁹⁾。ART 内服が長期となった感染者において骨密度は比較的安定しているため、ART 開始後は急激に骨密度が低下するが、時間経過とともに徐々に安定していくことが示されている³⁰⁾。

個々の薬剤としては、当初はプロテアーゼ阻害剤使用との関連が多く指摘されていた³¹⁾が、近年の報告ではそれを否定するものもあり³²⁾、結論は出されていない。プロテアーゼ阻害剤のなかでは Lopinavir/ritonavir (LPV/r) 使用が骨折の独立した危険因子とするものもある³³⁾。Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 使用は骨密度低下との関連が指摘されている^{33~35)}。ボツワナで行われた TDF を使用した曝露前予防の臨床試験では、TDF 使用群で軽度ではあったが有意な骨密度減少を認めた³⁶⁾。また TDF 使用期間が長くなると骨折リスクが上昇するという報告も出ている³⁷⁾。実験動物において TDF は腎におけるリン再吸収が阻害され骨石灰化が障害されることが確認されているが、TDF による骨密度減少の詳細な機序は不明である²⁸⁾。このような背景から International Antiviral Society-USA panel の 2012 年の推奨では閉経後女性への ART 選択において、TDF の使用を避けることを考慮すると言及されている³⁸⁾。

4. 診断・検査

骨粗鬆症はほとんどが無症状であり、骨折を起こすまでは症状から診断することは困難である。そのためDXAにより骨密度を測定することにより診断を行う。骨密度は骨強度のほぼ70%を説明するが、残りの30%は骨質（微細構造、骨代謝回転、微細骨折の集積、骨組織の石灰化の程度など）が影響するとされる²⁾。骨質の評価は困難であり、家族歴、生活習慣要因などのさまざまな危険因子や脆弱性骨折の既往などを総合的に判断する必要がある。骨密度低下を診断した際に二次性骨粗鬆症の鑑別は重要であり、合併する疾患に対しては適宜治療を行う。

脆弱性骨折は、続発性骨折の危険因子であり、既往がある場合は年齢・性別に関係なく検査の適応と考える。無症候性椎体骨折も認められるため、身長が低下した症例や、椎体の変形を認めた場合は骨密度やFRAXの結果にとらわれずに治療を考慮するべきである。McComseyらはHIV感染者の場合は50歳以上の男性および閉経後女性はDXAを実施するべきであると提案している¹³⁾。

該当する骨折危険因子から個人の骨折絶対リスクを評価するツールであるFracture Risk Assessment Tool (FRAX)がWHOにより発表されている(<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>)。年齢、性別、身長、体重や関連する危険因子と大腿骨頸部骨密度の値を入力することにより10年間の骨折確率(%)を算出することができる。大腿骨頸部骨密度を入力しなくても計算は可能であり、比較的簡便で日常診療に適用できる。短所としてはすべての危険因子を考慮されていないこと、40歳以下の症例やHIV感染症には対応していないためリスクを過小評価する可能性などがある。この結果を基にDXAの適応を判断することも有用と思われる。

5. 治療

治療の目標は骨密度の低下、その結果として起こる骨折を予防することである。カルシウムやビタミンDの補充、運動や生活習慣の改善、薬物治療などがあげられる。報告は増えてきているが、HIV感染者の骨代謝性疾患への治療については未確立なところが多い。今後の知見により治療方針に関する新しい指針が出てくる可能性があるが、現時点で得られる情報について述べる。

5-1. ビタミンD

ビタミンD欠乏は骨粗鬆症の原因として注目されている。ビタミンDは腸管におけるカルシウム吸収を促進させる。ビタミンD不足の状態によりカルシウム不足から続発性副甲状腺機能亢進症となり、骨吸収が促進され骨減少が起こる。ビタミンDは食品から摂取されるが、皮膚において紫外線照射によっても生合成される。体内に取り込まれたビ

タミンDは肝臓において25位水酸化ビタミンD[25(OH)D]に変換され、さらに腎臓の近位尿細管において1 α ,25位水酸化ビタミンDである1,25(OH)₂Dに変換され、活性型となる。体内のビタミンD貯蔵量を反映するのは血中25(OH)D値であり、血中1,25(OH)₂Dは体内のビタミンD貯蔵量を反映しないとされている³⁹⁾。現在日本では血中25(OH)D検査に保険適応がなく、評価が困難である。

HIV感染者におけるビタミンDに関しては報告が多くみられるが、その評価は一定していない^{40,41)}。ビタミンD欠乏におけるARTの影響も指摘されているが、Efavirenz(EFV)が報告されている^{41~43)}。EFVは肝臓におけるCYP2A4を誘導し、25(OH)Dを不活性型の24,25(OH)₂Dに変換させる。血清25(OH)D検査は、骨密度が低下している症例において評価するべきとされている²⁸⁾。

紫外線照射によりビタミンDは皮膚において産生されるため、顔面と前腕を日焼け止めをつけない状態で1日15分、日光浴することも提案されている。しかし人種や年齢により日光浴によるビタミンD産生量は異なることや紫外線による皮膚癌のリスクを考慮すると、経口で摂取することが安全と考えられる。活性型ビタミンD製剤は高用量で使用したさいに高カルシウム血症が懸念されるが天然型のビタミンDが高用量でも副作用をきたしにくいいため、サプリメントとして摂取することが現実的である。日本の骨粗鬆症ガイドラインでは1日400~800単位の摂取を推奨しており²⁾、McComseyらは1日800~1,000単位の摂取を推奨している¹³⁾。

5-2. ビスホスホネート薬

ビスホスホネート薬は破骨細胞の骨吸収を抑制して骨量増加をもたらす薬剤である。一般人口における臨床研究から骨折予防効果が示されている。ビスホスホネート薬は血中濃度が低下した後も骨中に沈着し有効性を発揮する。副作用としては、食道粘膜への刺激による嚥下困難・食道炎・胃潰瘍などがあり、まれではあるが顎骨壊死の報告もある。これはおもに悪性腫瘍に対しビスホスホネート薬を使用していた症例で経静脈的な投与で使用した症例で多く、経口内服での報告はまれである。内服開始前に歯科検診を受けておくことが望ましい。骨吸収の過度の抑制により非定型骨折の増加が報告されており、長期使用に関しては注意が必要である。HIV感染者においてもビスホスホネート薬使用による骨密度の改善が報告されている^{44,45)}。骨折予防効果についてはいまだ不明であり、今後の結果が待たれる状態である。現時点で報告を見る限りでは、ビスホスホネート薬のHIV感染者における安全性は、非感染者と変わらないようである。ビスホスホネート薬を処方する際はカルシウムやビタミンDが補充されていることが前提となる。

5-3. その他の治療

ビスホスホネート薬以外にも近年新たな機序の薬剤が使用されているが、HIV感染者における報告はない状態であり今後の報告が待たれる。一般にビスホスホネート薬以外の骨粗鬆症治療薬としては、閉経後女性に対しては選択的エストロゲン受容体モジュレーターであるラロキシフェンが使用されている。椎体骨折を減少させ、大腿骨頸部および脊椎の骨密度を増加させる。今後の有力な選択肢と考えられる。また、ヒトPTHリコンビナント製剤であるテリパラチドは骨形成を刺激し男性・閉経後女性の椎体・非椎体骨折を予防する。骨折の危険性が高い症例やビスホスホネート薬による治療に失敗した症例などに適応となる可能性がある。

6. 予防と対策

全例において推奨される対策としては、カルシウム・ビタミンDの補充、禁煙と節酒、定期的な運動があげられる。McComseyらはカルシウム摂取に関しては食品として1,000~1,200mg程度の摂取を推奨している¹³⁾。運動としては30分以上の荷重運動（ジョギング・ダンス・歩行）やウェイトトレーニングを週3回以上行うことを推奨している。

おわりに

骨粗鬆症とそれに伴う骨折はHIV感染者における注意すべき合併症のひとつである。病態は複数の因子が関与し、生活習慣や合併症、HIV感染症の状態や治療薬の影響などを総合的に判断する必要がある。内分泌代謝科や整形外科と連携し、適切な予防および治療を行っていくべきである。この領域は未解明な病態が多く、今後も更なる症例の蓄積や研究が必要と考えられる。

謝辞

本稿で紹介した研究成果の一部は、平成24年度厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）を受けて実施したものである。

文 献

- 1) Borderi M, Gibellini D, Vescini F, De Crignis E, Cimatti L, Biagetti C, Tampellini L, Re MC : Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS* 23 : 1297-310, 2009.
- 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版。ライフサイエンス出版、東京、2011.
- 3) 生活習慣病における骨折リスク評価委員会：生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド。ライフサイエンス出版、東京、2011.
- 4) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 843 : 1-129, 1994.
- 5) Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG, Whyte M, Claxton S, DeMarco D, Hoffmann M, Tebas P : Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 36 : 482-490, 2003.
- 6) Amiel C, Ostertag A, Slama L, Baudoin C, N'Guyen T, Lajeunie E, Neit-Ngeilh L, Rozenbaum W, De Vernejoul MC : BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res* 19 : 402-409, 2004.
- 7) Carr A, Miller J, Eisman JA, Cooper DA. Osteopenia in HIV-infected men : Association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. *AIDS* 15 : 703-709, 2001.
- 8) Jones S, Restrepo D, Kasowitz A, Korenstein D, Wallenstein S, Schneider A, Keller MJ : Risk factors for decreased bone density and effects of HIV on bone in the elderly. *Osteoporos Int* 19 : 913-918, 2008.
- 9) Yin M, Dobkin J, Brudney K, Becker C, Zadel JL, Manandhar M, Adesso V, Shane E : Bone mass and mineral metabolism in HIV⁺ postmenopausal women. *Osteoporos Int* 16 : 1345-1352, 2005.
- 10) Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, Floris-Moore M, Lo Y, Klein RS : Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection. *AIDS* 21 : 617-623, 2007.
- 11) Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthe N, Lawson-Ayayi S, Mehse N, Mercié P, Morlat P, Thiébaud R, Dabis F : Reduced bone mineral density in HIV-infected patients : Prevalence and associated factors. *AIDS* 22 : 395-402, 2008.
- 12) Brown TT, Qaqish RB : Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis : A meta-analytic review. *AIDS* 20 : 2165-2174, 2006.
- 13) McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, Aldrovandi GM, Cardoso SW, Santana JL, Brown TT : Bone disease in HIV infection : A practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis* 51 : 937-946, 2010.
- 14) Womack JA, Goulet JL, Gibert C, Brandt C, Chang CC, Gulanski B, Fraenkel L, Mattocks K, Rimland D, Rodriguez-Barradas MC, Tate J, Yin MT, Justice AC : Increased risk of

- fragility fractures among HIV infected compared to uninfected male veterans. *PLoS One* 6 : e17217, 2011.
- 15) Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK : Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab* 93 : 3499–3504, 2008.
 - 16) Collin F, Duval X, Le Moing V, Piroth L, Al Kaied F, Massip P, Villes V, Chêne G, Raffi F : Ten-year incidence and risk factors of bone fractures in a cohort of treated HIV-1-infected adults. *AIDS* 23 : 1021–1024, 2009.
 - 17) Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR : Low body weight mediates the relationship between HIV infection and low bone mineral density : A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 92 : 4522–4528, 2007.
 - 18) Grijsen ML, Vrouenraets SM, Wit FW, Stolte IG, Prins M, Lips P, Reiss P, Prins JM : Low bone mineral density, regardless of HIV status, in men who have sex with men. *J Infect Dis* 207 : 386–391, 2013. 2012 Dec 11. [Epub ahead of print]
 - 19) Bruera D, Luna N, David DO, Bergoglio LM, Zamudio J : Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS* 17 : 1917–1923, 2003.
 - 20) Fausto A, Bongiovanni M, Cicconi P, Menicagli L, Ligabò EV, Melzi S, Bini T, Sardanelli F, Cornalba G, Monforte Ad : Potential predictive factors of osteoporosis in HIV-positive subjects. *Bone* 38 : 893–897, 2006.
 - 21) Fakruddin JM, Laurence J : HIV-1 Vpr enhances production of receptor of activated NF-kappa B ligand (RANKL) via potentiation of glucocorticoid receptor activity. *Arch Virol* 150 : 67–78, 2005.
 - 22) Fakruddin JM, Laurence J : HIV envelope gp120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitors through interferon-gamma/RANKL cross-talk. *J Biol Chem* 278 : 48251–48258, 2003.
 - 23) Cotter EJ, Malizia AP, Chew N, Powderly WG, Doran PP : HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured human osteoblasts with consequent potential implications for osteoblast function and development. *AIDS Res Hum Retroviruses* 23 : 1521–1530, 2007.
 - 24) Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL : TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 106 : 1481–1488, 2000.
 - 25) Hashizume M, Hayakawa N, Mihara M : IL-6 trans-signalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF-alpha and IL-17. *Rheumatology (Oxford)* 47 : 1635–1640, 2008.
 - 26) Gibellini D, Borderi M, De Crignis E, Cicola R, Vescini F, Caudarella R, Chiodo F, Re MC : RANKL/OPG/TRAIL plasma levels and bone mass loss evaluation in antiretroviral naïve HIV-1-positive men. *J Med Virol* 79 : 1446–1454, 2007.
 - 27) Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA : Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immun Defic Syndr* 51 : 554–561, 2009.
 - 28) Walker Harris V, Brown TT : Bone loss in the HIV-infected patient : Evidence, clinical implications, and treatment strategies. *J Infect Dis* 205 (Suppl 3) : S391–398, 2012.
 - 29) Grund B, Peng G, Gibert CL, Hoy JF, Isaksson RL, Shlay JC, Martinez E, Reiss P, Visnegarwala F, Carr AD : Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS* 23 : 1519–1529, 2009.
 - 30) Bolland MJ, Wang TK, Grey A, Gamble GD, Reid IR : Stable bone density in HAART-treated individuals with HIV : A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 96 : 2721–2731, 2011.
 - 31) Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, Ghosn J, Rozenberg S, Murphy RL, Katlama C, Costagliola D : Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS* 23 : 817–824, 2009.
 - 32) Amiel C, Ostertag A, Slama L, Baudoin C, N'Guyen T, Lajeunie E, Neit-Ngeilh L, Rozenbaum W, De Vernejoul MC : BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res* 19 : 402–409, 2004.
 - 33) Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P : Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 26 : 825–831, 2012.
 - 34) McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, Myers L, Melbourne K, Ha B, Sax PE : Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or

- atazanavir-ritonavir : Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 203 : 1791-1801, 2011.
- 35) Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, Lazzarin A, Rizzardini G, Sprenger HG, Lambert J, Sture G, Leather D, Hughes S, Zucchi P, Pearce H : Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults : 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 51 : 963-972, 2010.
- 36) Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, Henderson FL, Pathak SR, Soud FA, Chillag KL, Mutanhaurwa R, Chirwa LI, Kasonde M, Abebe D, Buliva E, Gvetadze RJ, Johnson S, Sukalac T, Thomas VT, Hart C, Johnson JA, Malotte CK, Hendrix CW, Brooks JT : Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 367 : 423-434, 2012.
- 37) Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P : Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 26 : 825-831, 2012.
- 38) Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, Eron JJ, Günthard HF, Hammer SM, Reiss P, Richman DD, Rizzardini G, Thomas DL, Jacobsen DM, Volberding PA : Antiretroviral treatment of adult HIV infection : 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA* 308 : 387-402, 2012.
- 39) Rosen CJ : Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 364 : 248-254, 2011.
- 40) Dao CN, Patel P, Overton ET, Rhame F, Pals SL, Johnson C, Bush T, Brooks JT : Low vitamin D among HIV-infected adults : Prevalence of and risk factors for low vitamin D levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. *Clin Infect Dis* 52 : 396-405, 2011.
- 41) Childs K, Welz T, Samarawickrama A, Post FA : Effects of vitamin D deficiency and combination antiretroviral therapy on bone in HIV-positive patients. *AIDS* 26 : 253-262, 2012.
- 42) Brown TT, McComsey GA : Association between initiation of antiretroviral therapy with efavirenz and decreases in 25-hydroxyvitamin D. *Antivir Ther* 15 : 425-429, 2010.
- 43) Welz T, Childs K, Ibrahim F, Poulton M, Taylor CB, Moniz CF, Post FA : Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase. *AIDS* 24 : 1923-1928, 2010.
- 44) Bolland MJ, Grey AB, Horne AM, Briggs SE, Thomas MG, Ellis-Pegler RB, Woodhouse AF, Gamble GD, Reid IR : Annual zoledronate increases bone density in highly active antiretroviral therapy-treated human immunodeficiency virus-infected men : A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 92 : 1283-1288, 2007.
- 45) McComsey GA, Kendall MA, Tebas P, Swindells S, Hogg E, Alston-Smith B, Suckow C, Gopalakrishnan G, Benson C, Wohl DA : Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decreased bone mineral density in HIV. *AIDS* 21 : 2473-2482, 2007.