

研究ノート

当院における HIV 感染者のビタミン D の検討

遠藤 知之¹⁾, 藤本 勝也¹⁾, 南 昭子²⁾, 吉田 美穂^{1,3)}, 竹村 龍^{1,3)}, 渡部 恵子⁴⁾,
坂本 玲子³⁾, 武内 阿味³⁾, 近藤 健¹⁾, 橋野 聡⁵⁾, 清水 力²⁾, 豊嶋 崇徳¹⁾

¹⁾ 北海道大学病院血液内科, ²⁾ 同 検査輸血部, ³⁾ エイズ予防財団,

⁴⁾ 北海道大学病院看護部, ⁵⁾ 北海道大学保健センター

背景: 近年, HIV 感染者における骨密度の低下が問題となっており, その原因として HIV 感染自体による慢性炎症や抗 HIV 薬などさまざまな要因が考えられている。ビタミン D の不足が HIV 感染者における骨密度低下の一因であるとする報告もあるが, 相反する報告もみられている。

目的: HIV 感染者におけるビタミン D の充足率を把握し, 骨密度低下との因果関係を評価する。

対象・方法: 北海道大学病院に通院中の HIV 感染者 118 例において血清 25(OH)D を測定し, そのうち 100 例で DXA 法による骨塩定量検査を行った。

結果: 患者背景は, 男性 115 例, 女性 3 例で, 年齢は 24 歳から 73 歳 (中央値: 43 歳) であった。血清 25(OH)D の平均値は 18.5 ± 11.0 ng/mL で, ビタミン D 不足 (20~29 ng/mL) は 24 例 (20.3%), ビタミン D 欠乏 (20 ng/mL 未満) は 79 例 (67.0%) にみられた。さらに, ビタミン D 高度欠乏 (10 ng/mL 未満) が 26 例 (22.0%) にみられ, ビタミン D 正常 (30 ng/mL 以上) は 15 例 (12.7%) にすぎなかった。ビタミン D の充足度と骨密度には有意な相関を認めなかった。一方, 抗 HIV 療法を受けている症例は, 未治療の症例と比較して有意に骨密度が低下していた。

考察: 本検討において, 多くの HIV 患者でビタミン D が不足・欠乏していたが, 骨密度低下の要因としては, ビタミン D 欠乏よりも抗 HIV 薬の影響が大きいと考えられた。HIV 感染者にビスフォスフォネートを投与する際には, ビタミン D の評価を行い, ビタミン D が低下・欠乏している症例に対しては, ビタミン D の補充も必要と考えられた。

キーワード: HIV 感染症, ビタミン D, 骨密度

日本エイズ学会誌 17: 30-35, 2015

緒言

近年, HIV 感染者の骨密度低下が問題となっているが, その原因としてウイルス自体による慢性炎症, 抗 HIV 薬, 生活習慣など, さまざまな要因が考えられている^{1,2)}。ビタミン D の不足が HIV 感染者における骨密度低下の一因であるとする報告もあるが³⁾, 相反する報告もみられている^{4,5)}。また, ビタミン D の充足率の評価には 25 水酸化ビタミン D (25(OH)D) の測定が適しているが, 本邦では保険適応がなく, 十分な評価がなされていないのが現状である。そこで今回われわれは, 当院における HIV 感染者のビタミン D の充足率を把握し, 骨密度低下との因果関係を評価することを目的として以下の検討を行った。

対象と方法

対象: 2012 年 3 月 1 日から同年 10 月 31 日までに北海道大学病院を受診した HIV 感染症患者 192 例のうち, 118 例で本研究への参加の同意が得られた。

著者連絡先: 遠藤知之 (〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目 北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野)

2014 年 3 月 5 日受付; 2014 年 9 月 3 日受理

方法: 血清 25(OH)D の測定には, Elecsys Vitamin D Total キット (Roche Diagnostics 社) を用いた。骨密度の測定には, DXA 法 (Hologic 社 Discovery-A) を用いた。統計学的解析は, Shapiro-Wilk の W 検定を用いて各群の正規性を確認した後に, F 検定を用いて各群間の等分散を確認した上で Student-*t* 検定を用いた。

定義: ビタミン D の充足率には米国内分泌学会の定義を用い, 25(OH)D が 20 ng/mL 未満をビタミン D 欠乏, 20 ng/mL 以上 30 ng/mL 未満をビタミン D 不足, 30 ng/mL 以上を正常とした。骨粗鬆症には WHO の定義を用い, T-Score が -2.5 以下を骨粗鬆症, -2.5 から -1.0 を骨減少症, -1.0 以上を正常とした。

結果

1. 患者背景

対象症例 118 例は男性が 115 例, 女性が 3 例で, 年齢中央値は 43 歳 (24~73 歳), 感染経路は性行為感染が 96 例 (81.4%), 血液製剤からの感染が 22 例 (18.6%), AIDS 発症歴のない症例が 88 例 (74.6%) で発症歴のある症例が 30 例 (25.3%) だった。また, 対象症例のうち 74 例 (60.6%) に喫煙歴を認めた。HIV 感染症の治療に関しては, 85 例

(72.0%) が抗 HIV 療法 (ART) を受けており、そのうち、テノホビル (TDF) の使用者は 64 例 (75.3%) で、プロテアーゼ阻害剤 (PI) の使用者は 51 例 (60.0%) だった。

2. ビタミン D の充足率

25(OH)D によるビタミン D 充足率の検討では、ビタミン D 欠乏およびビタミン D 不足が、それぞれ、79 例 (67.0%)、24 例 (20.3%) にみられた。また 25(OH)D が 10 ng/mL 未満のビタミン D 高度欠乏が 26 例 (22.0%) にみられた。一方、25(OH)D が 30 ng/mL 以上の正常域の症例は 15 例 (12.7%) にすぎず、全 118 例中 103 例 (87.3%) にビタミン D の不足・欠乏が認められた。

3. ビタミン D 低下の要因

次に、HIV 感染者におけるビタミン D 低下の要因の検討を行った (表 1)。40 歳未満の症例は 40 歳以上の症例と比較して有意にビタミン D が低下していた ($p < 0.05$)。喫煙、アルコール、HIV の感染経路、AIDS 発症の有無、抗 HIV 薬の有無、HIV の治療期間、TDF 使用の有無、PI 使用の有無、尿中 β 2MG 上昇の有無、現在の HIV-RNA 量、現在の CD4 数、nadir CD4 数は、いずれもビタミン D 低下とは有意な関連を認めなかった。

4. ビタミン D と骨密度の関連

本検討に参加した 118 例のうち 100 例において DXA 法で骨塩定量を施行したところ、骨減少症が 27 例 (27.0%)、骨粗鬆症が 8 例 (8.0%) に認められ、計 35 例 (35.0%) で骨密度の低下が認められた。次にビタミン D と骨密度との関連を検討した。ビタミン D 正常群、ビタミン D 不足群、ビタミン D 欠乏群で骨密度の T-score を比較したが、ビタミン D の充足率は HIV 感染者における骨密度低下と関連を認めなかった (図 1)。一方、ART を受けている症例は、未治療の症例と比較して有意に骨密度が低下していた (図 2)。

5. 25(OH)D と I-PTH の関連

次に 25(OH)D と intact-PTH (I-PTH) の関連を検討した。両者には逆相関の傾向があり、とくに I-PTH が正常上限の 80 pg/mL より高値の症例は、全例でビタミン D が不足・欠乏していた (図 3)。

考 察

近年、生活スタイルや食事内容の変化により、若年者も含めてビタミン D が不足・欠乏していることが多いとされている。吉村らは、1,683 人の日本人 (男性 595 人、女性 1,099 人) を対象としたビタミン D 充足率の検討において、ビタミン D 不足 ($10 \text{ ng/mL} \leq 25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/mL}$) が 81.3%、ビタミン D 欠乏 ($25(\text{OH})\text{D} < 10 \text{ ng/mL}$) が 1.2% にみられたと報告している⁶⁾。一般的にビタミン D の低下に関与する因子として、食事からの摂取不足、日光不足、喫

表 1 ビタミン D 低下の要因

	25(OH)D 平均値 ng/mL (95% CI)	p-Value
年齢		
40 歳未満	15.6 (13.1~18.1)	0.03
40 歳以上	20.1 (17.3~22.9)	
喫煙		
なし	17.6 (14.2~21.1)	0.65
あり	18.6 (16.1~21.2)	
アルコール多飲		
なし	16.5 (13.9~19.2)	0.16
あり	19.5 (16.6~22.4)	
感染経路		
性感染	17.9 (15.9~20.0)	0.27
血液製剤	20.8 (14.7~26.9)	
AIDS 発症歴		
なし	18.3 (16.1~20.5)	0.77
あり	19.0 (14.2~23.8)	
抗 HIV 薬		
なし	17.4 (14.6~20.2)	0.50
あり	18.9 (16.3~21.5)	
HIV 治療期間	17.1 (13.8~20.5)	0.24
4 年未満	20.3 (16.4~24.1)	
4 年以上		
TDF		
なし	15.2 (11.0~19.4)	0.10
あり	20.1 (17.0~23.3)	
Key Drug		
PI	20.8 (17.3~24.3)	0.06
Non-PI	15.9 (12.2~16.6)	
尿 β 2MG 上昇		
なし	17.5 (14.7~20.4)	0.20
あり	20.3 (17.1~23.4)	
HIV-RNA (copies/mL)		
200 未満	18.4 (15.8~21.0)	0.87
200 以上	18.7 (15.4~22.1)	
Current CD4 (μL)		
200 未満	21.1 (14.3~27.9)	0.36
200 以上	18.2 (16.0~20.3)	
Nadir CD4 (μL)		
200 未満	19.1 (14.8~23.4)	0.41
200 以上	17.1 (14.6~19.7)	

煙、アルコール摂取、腎機能障害などが知られている。体内でのビタミン D の合成には紫外線が必要なため、ビタミン D を測定する季節や日照時間はその値に影響を及ぼすことが知られている。とくに北海道では冬期間に日光曝

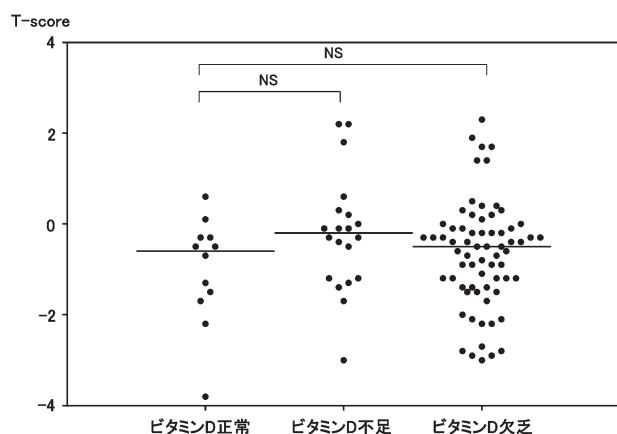


図 1 ビタミン D と骨密度の関連

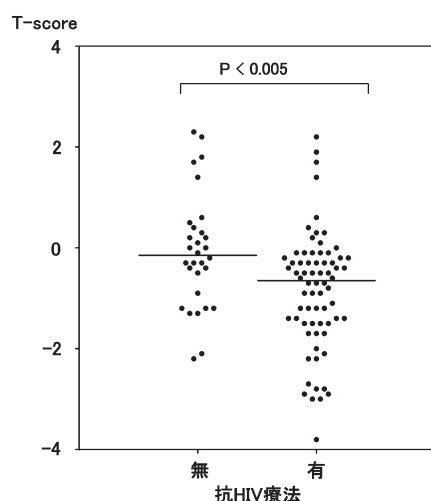


図 2 抗 HIV 療法と骨密度の関連

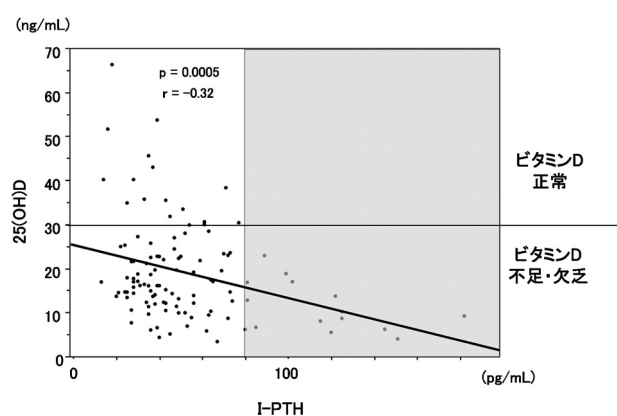


図 3 25(OH)D と I-PTH の関連

露時間の低下によりビタミン D 値が低下する可能性が考えられたため、本検討においては冬期間を除いた 3 月から 10 月の間に測定した。実際の測定時期は、3 月から 5 月に

71 例、6 月から 8 月に 46 例、9 月から 10 月に 1 例であり、ほとんどが春から秋にかけて測定していた。また、これらの期間でビタミン D の充足度に有意差を認めなかった。

HIV 感染者においては、HIV-RNA 量のコントロールが不良であることがビタミン D の低下と関連があるとの報告があり、その理由として、ウイルス血症に伴う炎症性サイトカインや血中のリポポリサッカライド (LPS) の増加が関与していると想定されている⁷⁾。さらに、非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)、PI、TDF などの抗 HIV 薬がビタミン D の低下に関与しているという報告もある^{8,9)}。一方、Dao らは、成人 HIV 感染者と米国人集団において、ビタミン D の充足率に有意差はなかったと報告している⁴⁾。本検討においても HIV 感染者の 87.3% にビタミン D の欠乏・不足が認められたが、健常人を対象とした吉村らの報告⁶⁾ とほぼ一致していた。さらに、本検討では若年齢のみがビタミン D 低下のリスク因子として抽出され、HIV-RNA 量や CD4 数、ART の内容は関与していなかった。これらの結果からは、ビタミン D の低下は、HIV 感染者に特有のものではなく、現代では一般的にみられるものと考えられた。

本検討において 40 歳未満の症例は 40 歳以上の症例と比較して有意にビタミン D が不足していたが、吉村らの報告⁶⁾ においても、健常日本人男性において、若年齢ほどビタミン D 不足の割合が高いという結果が示されており、本検討の結果と一致していた。その理由は明らかではないが、若年者における食生活の欧米化に伴い、魚の摂取量が少なくなっているなどの要因があるのかもしれない。また、本検討において、PI 使用者でビタミン D がやや高い傾向がみられたが、本検討ではビタミン D 評価時に使用していた抗 HIV 薬のみで比較しており、それぞれの薬剤の使用歴や使用期間などを加味していないため、薬剤とビタミン D の関連を評価するには限界があると考えられる。

ビタミン D は骨代謝において重要な役割を果たしているが、HIV 感染者における骨密度低下とビタミン D の関連について Dolan らは、HIV 感染女性と非感染女性を比較したところ、HIV 感染者では有意に骨密度が低下していたが、ビタミン D 濃度には差がみられなかったと報告している¹⁰⁾。HIV 感染者において骨密度が低下する要因としてはウイルス自体や生活習慣などさまざまなものが考えられているが、PI や TDF などの抗 HIV 薬が影響を及ぼしているという報告が多数認められる^{11,12)}。今回の検討においても、ビタミン D の充足率と骨密度には関連がみられなかったが、ART を受けている症例は未治療の症例と比較して有意に骨密度が低下しており、HIV 感染者における骨密度低下は、ビタミン D 欠乏よりも ART の影響が大き

いと考えられた。

一般的に、ビタミンD欠乏による骨軟化症の場合、ビスフォスフォネートの単独投与は石灰化していない類骨の吸収を阻害するため禁忌とされている。したがって、HIV感染者における骨密度低下の原因がART等による骨粗鬆症であっても、ビタミンDが欠乏している症例が多数を占めていることを考慮すると、HIV感染者に骨粗鬆症の治療を行うさいには、ビタミンDの評価を行い、ビタミンDが低下・欠乏している症例に対してはビタミンDを補充した上でビスフォスフォネートを投与する必要があると考えられた。25(OH)Dの測定は、現在本邦では保険適応がないが、今回の検討結果から、I-PTHを測定することによってビタミンD量をある程度評価することができると考えられた。ビタミンDの補充に関しては、米国内分泌学会のガイドラインにおいて、骨軟化症を防ぐために19歳から50歳では一日最低600IU、50歳以上では一日最低600～800IUのビタミンDの摂取が推奨されている¹³⁾。食事からの十分な摂取が困難な場合にはサプリメントなどによる補充を勧めることも考慮すべきと考えられた。

近年、ビタミンDの低下は骨代謝のみならず、糖尿病、がん、感染症、高血圧症、心疾患、自己免疫疾患などの発症にも関与するといわれている^{14～16)}。HIV感染者においては、心筋梗塞などの心血管系疾患やがんの有病率が非感染者と比較して高いことを考慮すると、この点においてもHIV感染者に対するビタミンDの補充は重要であると考えられる。今回の検討で、対象症例の60.6%の症例が喫煙しており、日本人男性の喫煙率32.7%を大きく上回っていた。HIV感染者における骨密度低下の主因がARTだったとしても、ARTは中止することができず、変更が困難なことも多いので、介入可能な因子として、喫煙などの骨代謝に悪影響を及ぼし得る因子を極力減らすことが重要と考えられた。

結 語

HIV感染者において、高率にビタミンDの不足・欠乏が認められた。HIV感染者の骨密度低下には、ビタミンDの充足率は関連がなかったが、ビスフォスフォネート製剤を使用する際や、骨代謝以外の観点からも、ビタミンDを適切に評価して不足・欠乏している際には積極的に補充することが重要と考えられた。

謝辞

本論文の要旨は、第27回日本エイズ学会学術集会・総会（熊本）で発表した。血清25(OH)Dの測定キットを提供していただいたRoche Diagnostics社に深謝する。

文 献

- 1) 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.
- 2) Bonjoch A, Figueras M, Estany C, Perez-Alvarez N, Rosales J, del Rio L, di Gregorio S, Puig J, Gomez G, Clotet B, Negredo E : High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients : a longitudinal cohort study. *AIDS* 24 : 2827-2833, 2010.
- 3) Madeddu G, Spanu A, Solinas P, Calia GM, Lovigu C, Chessa F, Mannazzu M, Falchi A, Mura MS : Bone mass loss and vitamin D metabolism impairment in HIV patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Official Publ Italian Assoc Nucl Med* 48 : 39-48, 2004.
- 4) 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.
- 5) Sherwood JE, Mesner OC, Weintrob AC, Hadigan CM, Wilkins KJ, Crum-Cianflone NF, Aronson NE : Vitamin D deficiency and its association with low bone mineral density, HIV-related factors, hospitalization, and death in a predominantly black HIV-infected cohort. *Infect Dis Soc Am* 55 : 1727-1736, 2012.
- 6) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Morita M, Yamada H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T : Profiles of vitamin D insufficiency and deficiency in Japanese men and women : association with biological, environmental, and nutritional factors and coexisting disorders : the ROAD study. *Osteoporosis Int* 24 : 2775-2787, 2013.
- 7) Kim JH, Gandhi V, Pseudos G, Jr, Espinoza F, Park J, Sharp V : Evaluation of vitamin D levels among HIV-infected patients in New York City. *AIDS Res Hum Retrovirus* 28 : 235-241, 2012.
- 8) Stone B, Dockrell D, Bowman C, McCloskey E : HIV and bone disease. *Archiv Biochem Biophys* 503 : 66-77, 2010.
- 9) Gutierrez F, Masia M : The role of HIV and antiretroviral therapy in bone disease. *AIDS Rev* 13 : 109-118, 2011.
- 10) Dolan SE, Huang JS, Killilea KM, Sullivan MP, Aliabadi N, Grinspoon S : Reduced bone density in HIV-infected women. *AIDS* 18 : 475-483, 2004.
- 11) Duvivier C, Kolt 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.
- 12) 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.
- 13) Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM : Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency : an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96 : 1911–1930, 2011.
- 14) Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, Hanifa Y, Islam K, Claxton AP, Packe GE, Moore-Gillon JC, Darmalingam M, Davidson RN, Milburn HJ, Baker LV, Barker RD, Woodward NJ, Venton TR, Barnes KE, Mullett CJ, Coussens AK, Rutterford CM, Mein CA, Davies GR, Wilkinson RJ, Nikolayevsky V, Drobniewski FA, Eldridge SM, Griffiths CJ : High-dose vitamin D (3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis : a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 377 : 242–250, 2011.
- 15) Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, Murad MH, Kovacs CS : The nonskeletal effects of vitamin D : an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Rev* 33 : 456–492, 2012.
- 16) de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, Larson JC, Manson JE, Margolis KL, Siscovick DS, Weiss NS : Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diab Care* 31 : 701–707, 2008.

An Assessment of Vitamin D Levels among HIV-Infected Patients in Hokkaido University Hospital

Tomoyuki ENDO¹⁾, Katsuya FUJIMOTO¹⁾, Akiko MINAMI²⁾, Miho YOSHIDA^{1,3)}, Ryo TAKEMURA^{1,3)},
Keiko WATABE⁴⁾, Reiko SAKAMOTO³⁾, Ami TAKEUCHI³⁾, Takeshi KONDO¹⁾,
Satoshi HASHINO⁵⁾, Chikara SHIMIZU²⁾ and Takanori TESHIMA¹⁾

¹⁾ Department of Hematology, and ²⁾ Division of Laboratory and Transfusion Medicine, Hokkaido University Hospital,

³⁾ Japan Foundation for AIDS Prevention,

⁴⁾ Division of Nursing, Hokkaido University Hospital,

⁵⁾ Hokkaido University Health Care Center

Background : Recent studies have shown a decreased bone mineral density (BMD) to be prevalent among human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. The etiology of a low BMD in such patients is likely multifactorial, including the effects of antiretroviral drugs and chronic inflammation due to HIV infection. Furthermore, some reports have demonstrated a vitamin D deficiency to be the cause of a low BMD in HIV-infected patients, although contradictory reports have also been published. The purpose of this study was to assess the prevalence of vitamin D deficiency and examine its association with low BMD among HIV-infected patients.

Subjectives and Methods : The serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels were assessed in 118 HIV-infected patients treated at Hokkaido University Hospital. The BMD was also evaluated using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) in 100 patients.

Results : The participants included 115 males and three females, with a median age of 43 years (range : 24–73). The mean ($\pm$ SD) serum 25(OH)D level was 18.5 ± 11.0 ng/mL. A total of 24 (20.3%) patients had vitamin D insufficiency (25(OH)D 20–29 ng/mL), 79 (67.0%) had vitamin D deficiency (25(OH)D < 20 ng/mL) and 26 (22.0%) had severe vitamin D deficiency (25(OH)D < 10 ng/mL). Only 15 patients (12.7%) had a sufficient vitamin D levels (25(OH)D $\geq$ 30 ng/mL). In addition, a low BMD exhibited no significant associations with the vitamin D level. On the other hand, the BMD values were significantly lower in the patients who had received anti-retroviral therapy (ART) than in the ART-naïve patients.

Discussion : Vitamin D deficiency is highly prevalent among HIV-infected patients ; however, a low BMD appears to be more influenced by the effects of ART than vitamin D deficiency. It is important to evaluate a sufficiency of vitamin D and to supplement it to those who have vitamin D deficiency when bisphosphonate is given.

Key words : HIV infection, vitamin D, bone mineral density