

原 著

日本人男性 HIV 陽性者における、 $CD4 < 500/mm^3$ 群と
 $CD4 \geq 500/mm^3$ 群での栄養状態の差異加藤久美子¹⁾, 白野 倫徳²⁾, 永田 真基¹⁾, 豊島 裕子³⁾, 松本美由紀³⁾,
後藤 哲志²⁾, 笠 松 悠²⁾, 市田 裕之⁴⁾, 安井 洋子¹⁾, 羽生 大記¹⁾¹⁾ 大阪市立大学生生活科学研究科, ²⁾ 大阪市立総合医療センター感染症内科, ³⁾ 同 看護部, ⁴⁾ 同 薬剤部

目的: 抗レトロウイルス療法 (ART) の発展により, HIV 陽性者の寿命は大幅に延長されたが, 同時に心筋梗塞や脳卒中などの動脈硬化性疾患との関連が注目されている。一方で, 体重減少や低栄養は, 陽性者にとっていまだ過去の問題にはなっていない。慢性疾患となった HIV 陽性者の栄養状態に関する研究は依然として発展途上であり, 現在のところ, 日本人を対象としたものは見当たらない。そこで今回, 日本で外来治療を受ける HIV 陽性者の栄養状態を総合的に評価し, $CD4$ 陽性リンパ球数 ($CD4$ カウント) との関連を検討した。

対象および方法: 2014 年 4 月から 12 月までに, 大阪市立総合医療センターの感染症内科を受診した HIV 陽性者のうち 82 名を対象に, 栄養素摂取量調査と体組成測定を外来受診時に行い, 血液検査項目は患者のカルテより抽出した。

結果: 対象者全体では, 肥満者が 29.3%, メタボリックシンドロームと診断される者が 26.8% と国民健康・栄養調査結果と差は見られなかったが, $CD4 \geq 500/mm^3$ 群では肥満, メタボリックシンドロームの割合が高く (46.5%, 34.9%), 一方で $CD4 < 500/mm^3$ 群では, Controlling Nutritional Status (CONUT) により栄養不良と評価される者の割合は約 40% と, $CD4 \geq 500/mm^3$ 群よりも有意に高かった ($p < 0.001$)。 $CD4 \geq 500/mm^3$ 群の栄養素摂取量は $CD4 < 500/mm^3$ 群と比べて低かったが, 身体活動レベルの「軽い」者の割合も高い傾向にあった ($p = 0.088$)。

考察: HIV 陽性者の栄養問題は均一ではなく, $CD4$ カウントおよび患者の長期予後を考慮した栄養評価, 栄養治療が必要である。

キーワード: $CD4$ 陽性リンパ球数, 栄養状態, メタボリックシンドローム, 低栄養

日本エイズ学会誌 18: 29-39, 2016

序 文

1996 年以降の抗レトロウイルス療法 (ART) の発展により, HIV 陽性者の生命予後は大幅に改善し, 合併症や薬物乱用といったリスク行動がなければ, HIV 陰性者のものと同等になった¹⁾。しかしながら, 治療の長期化に伴い, 近年では心血管疾患イベントの増加, また肥満やメタボリックシンドロームの増加が注目されている。

欧米の報告によると, ART 導入前の 1985 年から 1990 年には, 過体重・肥満の割合が 28% であったのに対し, ART 導入後の 1996 年から 2004 年には, 約 2 倍の 53% にまで達した²⁾。現在, 食料資源が豊富で医療システムの整った地域において, ART 導入以前に最も重要な課題であった低栄養の割合よりも, 過体重や肥満の割合が高くなった³⁾ との見解で一致している。一方で, HIV 陽性者の免疫学的指標である $CD4$ 陽性リンパ球数 ($CD4$ カウント) と体重の

関係を示す報告も増えている。欧米の先行研究によると, 肥満 I 度 ($25 \leq \text{Body Mass Index [BMI]} < 30$) の患者は, 普通体重 ($18.5 \leq \text{BMI} < 25$) の患者よりも $CD4$ カウントが高く⁴⁾, BMI が 1 単位増加することで $CD4$ カウントが $8.7/mm^3$ 増加するという報告もある⁵⁾。しかしながら, $\text{BMI} \geq 30$ の肥満者は, 普通体重患者と比較して, 治療による $CD4$ カウントの回復が有意に小さいという報告⁶⁾ もあり, 体重が $CD4$ カウントに及ぼす影響は, いまだ不明な点が多い。

また, 肥満とともに注目されるのは, 糖代謝異常, 脂質代謝異常, 高血圧, 中心性肥満の集合体であるメタボリックシンドロームである。抗 HIV 薬のなかでも, 特にプロテアーゼ阻害剤 (PI) は, グルコース輸送担体である Glucose Transporter Type 4 (GLUT4) のグルコース輸送活性を低下させることで, 糖代謝異常を引き起こすことが分かっている⁷⁾。また肝臓での脂質合成の増加⁸⁾, または脂肪細胞への脂質の取り込み低下⁹⁾ により, 脂質異常症を引き起こすことも報告されている。このような薬剤の副作用と, 食生活・ライフスタイルとの組合せにより増加すると考えられるメタボリックシンドロームであるが, その罹患

著者連絡先: 加藤久美子 (〒558-8585 大阪市住吉区杉本 3-3-138 大阪市立大学生生活科学研究科)

2015 年 6 月 1 日受付; 2015 年 8 月 17 日受理

率についての見解はいまだ分かれている。HIV 陽性者のほうがメタボリックシンドロームの割合が高い^{10~12)}という報告の一方で、低い、または同じであるという報告もある^{13~15)}。

過栄養の問題が注目される近年だが、ART による、ウイルスと日和見感染のコントロールの成功は、体重減少やエイズ消耗症候群といった低栄養の問題を、完全には消し去っていない¹⁶⁾。HIV 陽性者の栄養状態の評価には、アルブミン (Alb) や BMI が多く用いられてきた。AIDS 発症のリスクや短期的な死亡率との関連が報告されている一方¹⁷⁾、Alb は疾患の末期状態を反映しており、栄養不良の評価には適していないといった指摘も報告されている¹⁸⁾。ART により疾患のコントロールが安定し、日和見感染を起こしていない HIV 陽性者において、低栄養がはたして潜在しているのかどうか、また栄養状態を的確にスクリーニングできる指標は何か、議論されるべき課題であると考えられる。

このように HIV 陽性者の栄養状態と HIV 感染症の病勢コントロールについて、多くの議論が行われているにもかかわらず、日本人やアジア人を対象とした報告は見当たらない。またアジア人は白人と比べて、体重増加が少なくとも代謝異常を起こしやすいことから¹⁹⁾、体組成を考慮した評価が必要になると考えられる。そこで本研究では、HIV 陽性者の栄養状態を、血液生化学的、体組成的、ライフスタイル的側面から総合的に評価し、HIV 陽性者の免疫学的指標である CD4 カウントとの関連を検討することを目的とした。

方 法

1. 対象者および研究デザイン

2014 年 4 月から 12 月の間に、大阪市立総合医療センター感染症内科外来を受診し、研究協力の同意を得られた HIV 陽性者 84 名のうち、ART を行っている 82 名とした。感染症内科外来を受診する女性患者数が非常に少ないため、今回は男性患者のみを対象としている。電子カルテよ

り抽出された情報、また外来受診時の調査による横断研究である。

2. 調査項目

HIV 関連項目：CD4 カウント (/mm³)、HIV-RNA 量 20 copies/mL 以上または未満について、感染症外来受診日または 1 週間前に採血、測定を行った。Nadir CD4 カウント (/mm³)、HIV 陽性と診断されてからの経過年数 (年)、服薬期間 (月)、現在の抗ウイルス薬の種類、AIDS 指標疾患²⁰⁾発症の有無は患者の電子カルテより抽出した。

血液・生化学検査項目：白血球数 (WBC, /μL)、リンパ球 (Lym, %)、アルブミン (Alb, g/dL)、総コレステロール (T-chol, mg/dL)、LDL コレステロール (LDL-chol, mg/dL)、HDL コレステロール (HDL-chol, mg/dL)、中性脂肪 (TG, mg/dL)、空腹時血糖 (mg/dL) を、感染症外来受診日、または 1 週間前の採血より測定を行った。

栄養状態の評価指標：Ignacio J らによって提唱された Controlling Nutritional Status (CONUT：表 1) を用いた。栄養状態のスクリーニングに適していると言われ、たんぱく質貯蔵の指標として Alb、エネルギー不足の指標として T-chol、栄養不良による免疫能の指標として総リンパ球数 (TLC) を総合した評価法である²¹⁾。

身体計測項目：体重、体脂肪量、筋肉量は、バイオインピーダンス法を用いる InBody230 (InBody Japan Inc.) により、また身長も外来受診日に行った。リポジストロフィーの客観的指標の一つとして報告されている Fat Mass Ratio (FMR)²²⁾ は、InBody230 により測定された値から $FMR = \text{体幹の脂肪率}(\%) / \text{四肢の脂肪率}(\%)$ の式により求めた。

メタボリックシンドロームの評価：日本動脈硬化学会、日本肥満学会、日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本循環器学会、日本腎臓病学会、日本血栓止血学会、日本内科学会により、2005 年に共同で策定された診断基準を用いた²³⁾。ウエスト周囲径が 85 cm 以上 (男性) かつ、TG ≥ 150 mg/dL、HDL-chol < 40 mg/dL、血圧 ≥ 130/85 mmHg、空

表 1 CONUT による栄養不良レベルの評価

	正常	軽度	中度	重度
Alb (g/dL)	≥3.50 0	3.00~3.49 2	2.50~2.99 4	<2.50 6
TLC (/mm ³)	≥1,600 0	1,200~1,599 1	800~1,199 2	<800 3
T-chol (mg/dL)	≥180 0	140~179 1	100~139 2	<100 3
栄養不良レベル CONUT 値	正常 0~1	軽度 2~4	中程度 5~8	高度 9~12

腹時血糖 ≥ 110 mg/dL のうち 2 つ以上の項目を満たすものをメタボリックシンドローム、またウエスト周囲径とその他一つの項目を満たすものをメタボリックシンドローム予備群とした。

食事調査項目：佐々木ら²⁴⁾により開発された、簡易型自記式食事歴法質問票 (BDHQ) を用いて、日本人が通常よく摂取する 58 食品の摂取頻度から、エネルギー、たんぱく質、脂質、炭水化物、その他の微量栄養素摂取量を算出した。質問票への回答は、外来受診時に依頼した。

身体活動項目：「生活習慣アンケート」(ジェンダーメディカルリサーチ(株)製)により、日常の活動レベルを、軽い(大部分の時間を座位の仕事、勉強、談話で過ごす)、中程度(家事や機械の操作、接客、軽い農作業など立ち仕事が多い)、重い(農業、漁業、建築などで重い肉体労働を一日 1 時間以上した)の 3 段階で尋ねた。

3. CD4 カウントによる対象者の群分け

CD4 $< 500/\text{mm}^3$ と CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ により対象者を 2 群に分けた。これは、ART 開始後、CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ に保つことで健常人と全死亡率が変わらない、という報告²⁵⁾を基にした。

4. 統計解析

対象者の分布が対称でないため、中央値 (25 パーセンタイル, 75 パーセンタイル) または対象者に対する % で示した。検定には Mann-Whitney U 検定, χ^2 検定を用い、

$p < 0.05$ を有意差ありとした。解析には SPSS version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) を用いた。

5. 倫理的配慮

対象者には研究概要を説明し、自由意思による参加を呼びかけた。そして署名による研究参加の同意を得た。なお、本研究は大阪市立総合医療センター倫理委員会 (受付番号 1312063) の承認を得て実施した。

結 果

1. 対象者の基本属性

全対象者、また CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$, CD4 $< 500/\text{mm}^3$ 群別の基本属性を表 2 に示す。対象者全体では、BMI = 22.9 (21.3~25.2) と標準体型であり、Alb, TLC とともに栄養状態に問題は見られなかった。また CD4 = 528/ mm^3 (360~701/ mm^3) と全体的に良好なコントロールであり、HIV 陽性診断からの期間は約 4 年、ART 期間は約 3 年の集団であった。現在の抗ウイルス薬の内訳は、PI と、副作用や食事の影響の少ないインテグラーゼ阻害薬 (INSTI) が約 80% を占めた。

CD4 群別では、CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ 群の年齢の中央値が 41 歳 (34~49 歳) と、CD4 $< 500/\text{mm}^3$ 群の 47 歳 (36~62 歳) と比べて若い傾向にあった ($p = 0.075$)。BMI は、CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ 群が 24.0 (22.3~26.9) と、CD4 $< 500/\text{mm}^3$ 群の 21.9 (20.5~23.4) に比べて、普通体重の範囲ながらも有意に高

表 2 対象者の基本属性

	全体 ($n = 82$)	CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ ($n = 43$)	CD4 $< 500/\text{mm}^3$ ($n = 39$)	p^*
年齢 (歳)	44 (35~58)	41 (34~49)	47 (36~62)	0.075
身長 (cm)	168.0 (164.0~173.1)	169.0 (165.0~174.0)	166.0 (164.0~171.0)	0.071
体重 (kg)	66.5 (58.2~72.8)	71.0 (61.3~78.9)	61.4 (55.1~67.7)	< 0.0001
BMI (kg/cm^2)	22.9 (21.3~25.2)	24.0 (22.3~26.9)	21.9 (20.5~23.4)	0.001
Alb (g/dL)	4.3 (4.1~4.5)	4.4 (4.2~4.6)	4.2 (4.0~4.4)	0.011
T-choI (mg/dL)	187 (158~204)	198 (173~214)	176 (144~195)	0.003
TLC (/mm ³)	1,975 (1,549~2,564)	2,454 (1,980~2,767)	1,558 (1,349~1,838)	< 0.0001
CD4 (/mm ³)	528 (360~701)	692 (589~789)	360 (245~439)	< 0.0001
Nadir CD4 (/mm ³)	114 (38~227)	152.5 (38~266)	95 (44~199)	0.139
HIV-RNA (copies/mL) > 20	9 (11%)	4 (9.3%)	5 (12.8%)	0.611
AIDS 関連疾患発症歴	31 (38.8%)	16 (39.0%)	15 (38.5%)	0.571
HIV 診断からの経過年数 (年)	4.0 (2.8~6.3)	4.0 (3.0~8.0)	4.0 (2.0~5.0)	0.479
ART 期間 (月)	37.5 (21.8~58.3)	36.0 (22.0~57.0)	41.0 (21.0~60.0)	0.623
現在の Key drug の種類				0.408
NNRTI	16 (19.5%)	6 (14.0%)	10 (25.6%)	
PI	29 (35.4%)	16 (37.2%)	13 (33.3%)	
INSTI	37 (45.1%)	21 (48.8%)	16 (41.1%)	

中央値 (25th~75th), または人数 (%) で示した。

* CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ 群と CD4 $< 500/\text{mm}^3$ の比較, 連続変数は Mann-Whitney U 検定, その他は χ^2 検定。

かった ($p=0.001$)。また、CD4≥500/mm³ 群は、Alb=4.4 mg/dL (4.2~4.6 mg/dL), TLC=2,454/mm³ (1,980~2,767/mm³) であり、CD4<500/mm³ 群の Alb=4.2 mg/dL (4.0~4.4 mg/dL), TLC=1,558/mm³ (1,349~1,838/mm³) よりも有意に高く、栄養状態が良好であることがうかがわれる。Nadir CD4 カウントは CD4≥500/mm³ 群で 153/mm³ (38~266/mm³), CD4<500/mm³ 群で 95/mm³ (44~199/mm³) と有意差にはならず、AIDS 関連疾患発症率は両群とも約 40% と差は見られなかった。HIV 陽性診断からの期間、ART

期間、現在の抗ウイルス薬の種類は対象者全体と同じ傾向であり、両群で差は見られなかった。

2. 肥満とメタボリックシンドロームの罹患率

BMI による体格の内訳を図 1 に示す。対象者全体では、低体重の者が 2.4%、普通体重が 68.3%、肥満の者が 29.3% と、平成 24 年度国民健康・栄養調査の男性の結果とほぼ同じであった。しかし CD4 群別にみると、CD4≥500/mm³ 群で BMI≥25 の肥満者の割合が 46.5% と高かった。また、メタボリックシンドロームの割合を図 2 に示した。BMI

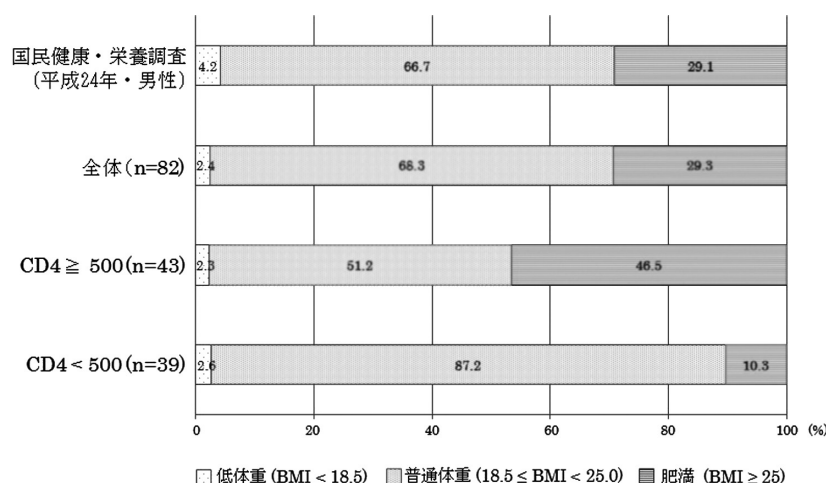


図 1 HIV 陽性者と健常者の体格の比較

対象者全体では低体重の者が 2.4%、普通が 68.3%、肥満が 29.3% と、平成 24 年度国民健康・栄養調査の男性の結果とほぼ同じであったが、CD4 群別にみると、CD4≥500/mm³ 群で BMI≥25 の肥満者の割合が 46.5% と高かった。

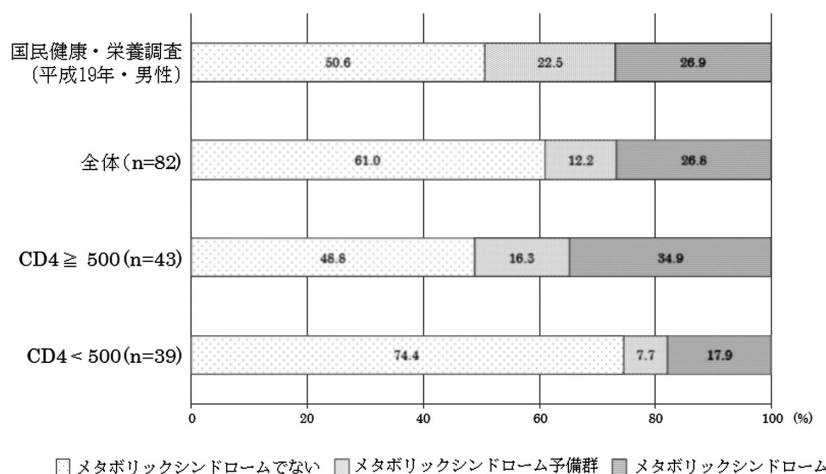


図 2 HIV 陽性者と健常者のメタボリックシンドロームの割合の比較

対象者全体ではメタボリックシンドロームが 26.8%、メタボリックシンドローム予備群が 12.2% と、平成 19 年度国民健康・栄養調査の男性の結果とほぼ同じであったが、CD4 群別にみると、CD4≥500/mm³ 群でメタボリックシンドロームの者が 34.9% と高かった。

と同じく、対象者全体でメタボリックシンドロームと診断される者の割合は26.8%と、平成19年度の国民健康・栄養調査の男性の結果とほぼ同等であったが、 $CD4 \geq 500/mm^3$ 群では34.9%と高い傾向がみられた。

表3では、メタボリックシンドロームの診断基準を超える者の割合を、項目ごとに示した。内臓脂肪蓄積が疑われるとされる、腹囲85 cm以上の者の割合が $CD4 \geq 500/mm^3$ 群で65.1%と、 $CD4 < 500/mm^3$ 群に比べて有意に高い結果となった ($p=0.011$)。

3. CONUTによる栄養状態の評価

CONUTにより軽度～中程度の栄養不良と判断された者の割合を図3に示す。 $CD4 < 500/mm^3$ 群で有意に高く ($p < 0.001$)、約40%に上った。病勢に関わるTLCだけでなく、T-cholの低下により栄養不良と判断されるものも多かった。また本対象者において、重度の栄養不良と判断されるものはいなかった。

4. 体組成

図4は、バイオインピーダンス法により測定した全身の体脂肪率と、FMRを、 $CD4$ カウント群間で比較した。 $CD4 \geq 500/mm^3$ 群において、全身の体脂肪率は有意に高く ($p=0.011$)、FMRは高い傾向にあった ($p=0.064$)。

5. 栄養素摂取と $CD4$ カウントの関連

表4に $CD4$ 群別の栄養素摂取量を示した。 $CD4 \geq 500/mm^3$ 群において、エネルギーと炭水化物摂取量は有意に低く ($p=0.032$, $p=0.011$)、たんぱく質も低い傾向 ($p=0.064$) にあった。しかし、その他の栄養素に2群間での統計的有意差は見られなかった。

6. 身体活動レベルと $CD4$ カウントの関連

対象者の身体活動レベルを図5に示した。 $CD4 \geq 500/mm^3$ 群において、身体活動レベルを「軽い」と申告する者の割合が55.8%と、 $CD4 < 500/mm^3$ 群に比べて多い傾向 ($p=0.088$) にあった。

表3 メタボリック症候群評価基準値を超える者の割合

	全体 ($n=82$)	$CD4 \geq 500/mm^3$ ($n=43$)	$CD4 < 500/mm^3$ ($n=39$)	p^*
ウエスト周囲長 ≥ 85 cm	42 (51.2%)	28 (65.1%)	14 (36.8%)	0.011
TG ≥ 150 mg/dL	36 (43.9%)	22 (51.2%)	14 (35.9%)	0.164
血圧 $\geq 130/85$ mmHg	33 (40.2%)	19 (46.3%)	14 (35.9%)	0.343
HDL-Chol < 40 mg/dL	15 (18.3%)	8 (18.6%)	7 (17.9%)	0.939
空腹時血糖 ≥ 110 mg/dL	18 (22.0%)	9 (20.9%)	9 (23.1%)	0.512

人数 (%) で示した。

* $CD4 \geq 500/mm^3$ 群と $CD4 < 500/mm^3$ の比較, χ^2 検定。

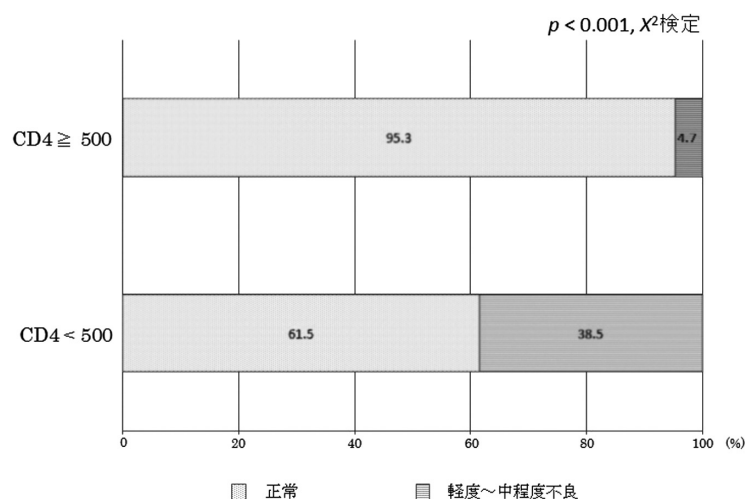


図3 CONUTの評価による栄養不良者の割合の $CD4$ 群間比較

CONUTにより軽度～中程度の栄養不良と判断される者の割合は、 $CD4 \geq 500/mm^3$ 群で4.7%であったのに対し、 $CD4 < 500/mm^3$ 群は38.5%と有意に高かった ($p < 0.001$)。

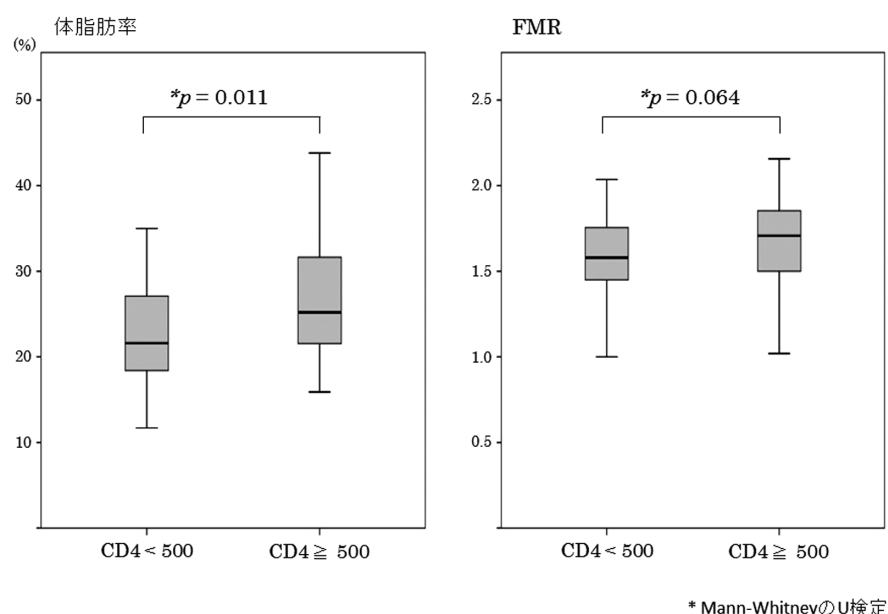


図 4 CD4 群間の体脂肪率, FMR の比較
CD4≥500/mm³ 群は体脂肪率が有意に高く ($p=0.011$), FMR も高い傾向にあった ($p=0.064$)。

考 察

本研究の HIV 陽性者全体での肥満率, メタボリックシンドロームの罹患率は, 国民健康・栄養調査結果とほぼ同等であることが分かった。米国での先行研究においても, 過体重 (BMI≥25) が 31~46%, 肥満 (BMI≥30) が 9~17%^{2~5)} と, HIV 陰性の一般集団と同等の結果が報告されている。またメタボリックシンドロームの罹患率においても, 日本の国民健康・栄養調査と同じ位置づけにある the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) と比較した先行研究によれば, HIV 陰性者と罹患率はほぼ同じ, または低い傾向が報告されている^{13,14)}。このことから, 本調査で対象となった HIV 陽性者を全体でみると, 欧米の先行研究と同じ傾向であることが分かる。

メタボリックシンドロームの診断に含まれる項目においては, 内臓脂肪蓄積の疑われる腹囲 85 cm 以上の者の割合が最も高く, TG, 血圧と続いた。一方, ATP III 基準を用いた欧米の先行研究によると, TG が上昇している者の割合が最も多く, 腹囲が 102 cm を超える者は 8~14% と最も低い^{10,15)}。メタボリックシンドロームの診断基準は世界で統一されたものではなく, 本研究では, 日本人を対象とした 8 学会策定の診断基準を用いた。CT スキャンによる 100 cm² 以上の内臓脂肪蓄積とウエスト周囲径との相関から設定された基準であるとされ, 現在のところ日本人に適したものであると考えられている。欧米で最も一般的に用いられている ATP III 基準 (腹囲 102 cm 以上) よりも腹囲の基

準が厳しく, 内臓脂肪蓄積の疑いと評価される者の割合が高かったと考えられる。

HIV 陽性者全体では, HIV 陰性者と肥満, メタボリックシンドロームの罹患率は同じ傾向である一方, CD4 カウント良好群は CD4 カウント不良群に比べて, HIV 関連指標や薬剤での差は見られないものの, 肥満者 (BMI≥25) の割合が高かった。2011 年には Koethe らにより, HIV 陽性者にとって, 25≤BMI<30 の肥満 I 度が望ましい BMI であると示唆する報告が発表されている²⁶⁾。本研究の対象者のうち, BMI≥30 は 1 名のみであり, 25≤BMI<30 が CD4 カウント良好群に多かったことは, 先行研究の結果とも一致する。

しかしながら CD4≥500/mm³ 群においては, 腹囲 85 cm を超え, メタボリックシンドロームと診断される者の割合は約 40% と高く, バイオインピーダンス法により測定された FMR から, より中心性脂肪沈着型であることが分かる。メタボリックシンドロームをもつ HIV 陽性者での CD4 カウントについては, メタボリックシンドロームを持たない HIV 陽性者と比べて有意に高い^{13,27)} という報告も多い。CD4 カウントは HIV 陽性者の疾患進行にとって重要な意味を持つものの, 内臓脂肪蓄積やメタボリックシンドロームは, 心疾患リスク上昇と関連することが HIV 陰性者で数多く報告されている²⁸⁾。前述のごとく, 欧米の HIV 陽性者において, 25≤BMI<30 が CD4 カウントに対して望ましいと報告されているが, 軽度肥満でも動脈硬化性疾患のリスクが上昇する日本人に適用するには, 慎重を

表 4 栄養素摂取量

	CD4 $\geq$ 500/mm ³ (n=40)	CD4<500/mm ³ (n=36)	p*
エネルギー [kcal/IBW]	30.4 (26.0~35.8)	35.5 (27.3~41.8)	0.032
たんぱく質 [g/IBW]	1.02 (0.81~1.37)	1.27 (0.95~1.43)	0.064
脂質 [g/IBW]	0.88 (0.67~1.04)	0.94 (0.71~1.11)	0.293
飽和脂肪酸 [% energy]	7.3 (6.3~8.7)	6.5 (5.5~8.4)	0.244
一価不飽和脂肪酸 [% energy]	10.4 (8.5~12.0)	9.8 (8.1~11.0)	0.388
多価不飽和脂肪酸 [% energy]	6.5 (5.8~8.4)	6.6 (5.9~7.8)	0.647
コレステロール [mg/1,000 kcal]	201 (167~244)	189 (158~216)	0.240
n-3 系脂肪酸 [g/1,000 kcal]	1.2 (1.0~1.7)	1.4 (1.1~1.6)	0.700
n-6 系脂肪酸 [g/1,000 kcal]	5.4 (4.9~6.6)	5.2 (4.7~6.2)	0.382
炭水化物 [g/IBW]	3.84 (2.84~4.70)	4.76 (3.80~5.59)	0.011
総食物繊維 [g/1,000 kcal]	5.1 (3.9~6.5)	4.7 (3.9~6.2)	0.934
水溶性食物繊維 [g/1,000 kcal]	1.3 (0.9~1.7)	1.1 (0.9~1.6)	0.835
不溶性食物繊維 [g/1,000 kcal]	3.7 (2.9~4.6)	3.4 (3.0~4.5)	0.934
アルコール [g/1,000 kcal]	5.4 (0~16.8)	3.0 (0~12.1)	0.542
レチノール当量 [μ g/1,000 kcal]	361 (209~445)	315 (180~449)	0.700
ビタミン D [μ g/1,000 kcal]	4.4 (2.6~10.2)	5.4 (3.3~10.4)	0.417
ビタミン K [mg/1,000 kcal]	120 (84~172)	99 (77~166)	0.560
ビタミン B1 [mg/1,000 kcal]	0.4 (0.3~0.4)	0.3 (0.3~0.4)	0.827
ビタミン B2 [mg/1,000 kcal]	0.6 (0.5~0.7)	0.6 (0.5~0.7)	0.716
ナイアシン [mg/1,000 kcal]	8.8 (7.3~10.8)	8.9 (7.5~10.6)	0.892
ビタミン B6 [mg/1,000 kcal]	0.5 (0.5~0.7)	0.6 (0.5~0.7)	0.574
ビタミン B12 [μ g/1,000 kcal]	3.6 (2.2~6.4)	4.4 (2.7~7.5)	0.448
葉酸 [μ g/1,000 kcal]	138 (107~199)	145 (117~171)	0.950
パントテン酸 [mg/1,000 kcal]	3.1 (2.8~3.6)	3.0 (2.8~3.5)	0.677
ビタミン C [mg/1,000 kcal]	45 (27~67)	48 (27~56)	0.925
ナトリウム [mg/1,000 kcal]	2,377 (1,817~2,729)	2,243 (1,881~2,473)	0.492
食塩相当量 [g/1,000 kcal]	6.0 (4.6~6.9)	5.7 (4.7~6.2)	0.506
カリウム [mg/1,000 kcal]	1,145 (952~1,456)	1,099 (988~1,273)	0.755
カルシウム [mg/1,000 kcal]	238 (164~318)	228 (178~301)	0.992
マグネシウム [mg/1,000 kcal]	121 (105~145)	113 (108~141)	0.625
リン [mg/1,000 kcal]	509 (445~573)	502 (448~600)	0.876
鉄 [mg/1,000 kcal]	3.6 (3.0~4.3)	3.6 (3.2~4.0)	0.942
亜鉛 [mg/1,000 kcal]	4.0 (3.7~4.5)	3.9 (3.5~4.6)	0.771
銅 [mg/1,000 kcal]	0.55 (0.47~0.61)	0.56 (0.49~0.61)	0.731
マンガン [mg/1,000 kcal]	1.61 (1.24~2.01)	1.50 (1.24~1.93)	0.731

中央値 (25th~75th) で示した。

* CD4 $\geq$ 500/mm³ 群と CD4<500/mm³ の比較, Mann-Whitney U 検定。

要すると思われる。よって、CD4 カウントが良好であり、過体重傾向であっても心疾患リスクの低いグループを抽出し、その特徴を明らかにすることは、HIV 陽性者の栄養管理において重要であると考ええる。今後は、動脈硬化のサロゲートマーカーである Intima Media Thickness (IMT) などを含めた動脈硬化の進展度、リスク評価も進めていく予

定である。

肥満やメタボリックシンドローム罹患者の多い CD4 $\geq$ 500/mm³ 群であるが、エネルギーとエネルギー産生栄養素の摂取量は CD4 $\geq$ 500/mm³ 群に比べて低い傾向にあった。これは、栄養素摂取量調査において、BMI の高い対象者で摂取量を過小申告する系統誤差が生じやすい^{29,30)} ことが

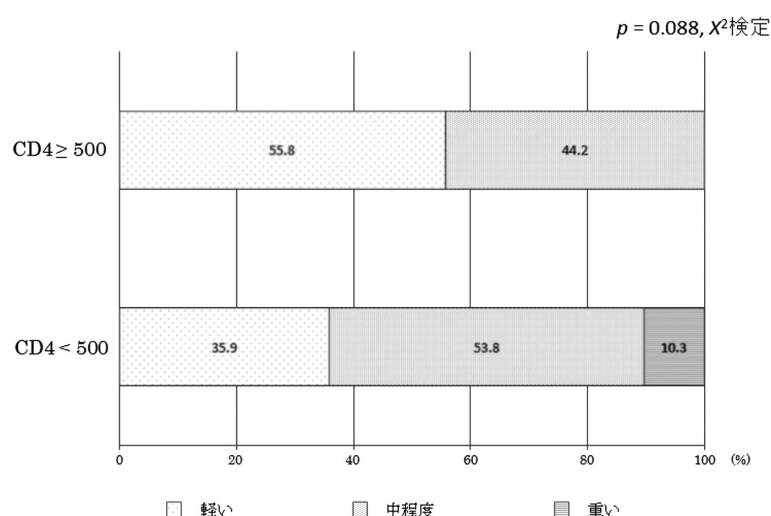


図 5 CD4 群間の身体活動レベルの比較

CD4 ≥ 500/mm³ 群で身体活動レベルが「軽い」と答える者の割合が高い傾向にあった ($p = 0.088$)。

一つの要因として考えられる。また、最近改訂された日本人の食事摂取基準 2015³¹⁾ によれば、エネルギー収支バランスの指標として BMI を推奨しており、肥満者 (BMI ≥ 25) であっても、短期間の体重変化がない場合、エネルギー摂取量と消費量は等しいと考えられている。肥満者の割合の多い CD4 ≥ 500/mm³ 群は、CD4 < 500/mm³ 群に比べて有意に身体活動レベルの低い患者が多かったことより、低い身体活動量に見合ったエネルギー摂取量である可能性も考えられる。また、本対象者は壮年期の男性患者が多く、外食・中食を多用する傾向にある。よって、摂取エネルギーや栄養素量のみならず、食事の形態 (外食や孤食など) や食習慣 (欠食や早食いなど) など、食に関するその他の要因についても、現在解析を進めているところである。

CONUT を用いた HIV 陽性者の栄養評価は、本研究が初めてである。CONUT は、他疾患患者の栄養状態評価に近年多く用いられており、早期の低栄養スクリーニングに適しているという特徴を持つ³²⁾。A1b 単独では、栄養不良の基準として用いられる 3.5 g/dL を下回るものではなく (データは示していない)、BMI では、全体のわずか 2.4% が栄養不良 (低体重) と判断された。しかし、CONUT により軽度以上の栄養不良と判断されたものは CD4 < 500/mm³ 群で約 40% に上った。CD4 < 500/mm³ 群の栄養素摂取量が CD4 ≥ 500/mm³ 群と比べて有意に高く、身体活動レベルも高い傾向にあることを考え合わせると、CONUT により抽出される軽度栄養不良患者は、現在の身体活動量に見合った栄養素摂取ができていないという可能性が示唆される。これらの患者の栄養状態を改善することで、CD4 カウン

トが回復する可能性があり、今後は栄養介入を含めた、前向きな調査を行う予定である。さらに、栄養不良の要因の一つとして、HIV 陽性者の AIDS 発症歴が考えられる。しかし、今回の対象者の CD4 ≥ 500/mm³ 群と CD4 < 500/mm³ 群間に、AIDS 発症者数の差は見られなかった。AIDS 発症後の CD4 カウントの回復状況が影響することもあるため、今後はその影響も検討していく予定である。

本研究の限界は、単一施設での調査であること、またサンプル数が少ないことであろう。日本人男性患者全体へ一般化することには慎重を要すると考えられるが、今後、施設数、対象者数を増やし検討を進める予定である。

以上をまとめると、ART による治療を受け、現在 AIDS を発症していない HIV 陽性者全体としては、同年代の健常者と栄養状態に明らかな差は見られなかった。しかし、CD4 カウントの高い群では、わが国のメタボリック症候群の診断基準を満たす者の割合が高い結果となった。軽度肥満ながら動脈硬化性疾患のリスクを有した例を拾い上げるのに適したわが国の基準を用いているため、虚血性心疾患のリスクの高い患者が多く存在する可能性が示唆された。一方で、CD4 カウントの低い患者群では、CONUT を用いて栄養評価をすることにより、今まで見過ごされてきた軽度の栄養不良が抽出可能となった。この CONUT で抽出された軽度栄養不良群は、栄養状態を改善させることで、CD4 カウントも改善できる可能性がある。以上より、HIV 陽性者の栄養問題は均一ではなく、HIV の病勢コントロール状態、および患者の長期予後を考慮した栄養評価、栄養治療が必要であると思われる。

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) Obel N, Omland LH, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, Sørensen HT, Gerstoft J : Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART : a population-based nationwide cohort study. *PLoS ONE* 6 : e22698, 2011.
- 2) Crum-Cianflone N, Roediger MP, Eberly L, Headd M, Marconi V, Ganesan A, Weintrob A, Varthel RV, Fraser S, Agan BK ; the Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group : Increasing rates of obesity among HIV-infected persons during the HIV epidemic. *PloS ONE* 5 : e10106, 2010.
- 3) Amorosa V, Synnestvdt M, Gross R, Friedman H, MacGregor RR, Gudonis D, Frank I, Tebas P : A tale of 2 epidemics : the intersection between obesity and HIV infection in Philadelphia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 39 : 557-561, 2005.
- 4) Crum-Cianflone N, Tejidor R, Medina S, Barahona I, Ganesan A : Obesity among HIV patients : the latest epidemic. *AIDS Patient Care STDS* 22 : 925-930, 2008.
- 5) Blashill AJ, Mayer KH, Crane HM, Grasso C, Safren SA : Body mass index, immune status and virological control in HIV-infected men who have sex with men. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 12 : 319-324, 2013.
- 6) Crum-Cianflone NF, Roediger M, Eberly LE, Ganesan A, Weintrob A, Johnson E, Agan BK ; the Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group : Impact of weight on immune cell counts among HIV-infected persons. *Clin Vaccine Immunol* 18 : 940-946, 2011.
- 7) Hertel J, Struthers H, Horj CB, Hruz PW : A structural basis for the acute effects of HIV protease inhibitors on GLUT4 intrinsic activity. *J Biol Chem* 279 : 55147-55152, 2004.
- 8) Lenhard JM, Croom DK, Weiel JE, Winegar DA : HIV protease inhibitors stimulate hepatic triglyceride synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20 : 2625-2629, 2000.
- 9) Den Boer MA, Berbée JF, Reiss P, van der Valk M, Voshol PJ, Kuipers F, Havekes LM, Rensen PC, Romijn JA : Ritobavir impairs lipoprotein lipase-mediated lipolysis and decreases uptake of fatty acids in adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26 : 124-129, 2006.
- 10) Bonfanti P, Giannatasio C, Ricci E, Facchetti R, Rosella E, Franzetti M, Cordier L, Pusterla L, Bombelli M, Sega R, Quirino T, Mancina G : HIV and metabolic syndrome : a comparison with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 45 : 426-431, 2007.
- 11) Sobieszczyk ME, Hoover DR, Anastos K, Mulligan K, Tan T, Shi Q, Gao W, Hyman C, Cohen MH, Cole SR, Plankey MW, Levine AM, Justman J ; the Women's Interagency HIV Study : Prevalence and predictors of metabolic syndrome among HIV-infected and HIV-uninfected women in the women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 48 : 272-280, 2008.
- 12) Worm SW, Friis-Møller N, Bruyand M, Monforte AD, Rickenbach M, Reiss P, El-Sadr W, Phillips A, Lundgren J, Sabin C ; the D:A:D study group : High prevalence of the metabolic syndrome in HIV-infected patients : impact of different definitions of the metabolic syndrome. *AIDS* 24 : 427-435, 2010.
- 13) Mondy K, Overton ET, Grubb J, Tong S, Seyfried W, Powderly W, Yarasheski K : Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban midwestern US outpatient population. *Clin Infect Dis* 44 : 726-734, 2007.
- 14) Jacobson DL, Tang AM, Spiegelman D, Thomas AM, Skinner S, Gorbach SL, Wanke C : Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey). *J Acquir Immune Defic Syndr* 43 : 458-466, 2006.
- 15) Jericó C, Knobel H, Montero M, Ordoñez-Lianos J, Guelar A, Gimeno JL, Saballs P, López-Colomé JL, Pedro-Bptet J : Metabolic syndrome among HIV-infected patients. *Diabetes Care* 28 : 144-149, 2005.
- 16) Mangili A, Murman DH, Zampini AM, Wanke CA : Nutrition and HIV infection : review of weight loss and wasting in the era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort. *Clin Infect Dis* 42 : 836-842, 2006.
- 17) Sabin CA, Griffioen A, Yee TT, Emery VC, Herrero-Martinez E, Phillips AN : Markers of HIV-1 disease progression in individuals with haemophilia coinfecting with hepatitis C virus : a longitudinal study. *Lancet* 360 : 1546-1551, 2002.
- 18) Dusingize JC, Hoover DR, Shi Q, Mutimura E, Kiefer E, Cohen M, Anastos K : Association of serum albumin with markers of nutritional status among HIV-infected and uninfected Rwandan women. *PLoS ONE* 7 : e35079, 2012.
- 19) Kodama K, Tojjar D, Yamada S, Toda K, Patel CJ, Butte AJ : Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response. *Diabetes Care* 36 : 1789-1796, 2013.

- 20) HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班 : 抗 HIV 治療ガイドライン, p7, 2015.
- 21) Ignacio de Ulíbarri J, González-Madroño A, GP de Villar N, González P, González B, Mancha A, Rodríguez F, Fernández G : CONUT : A tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp* 20 : 38-45, 2005.
- 22) Freitas P, Santos AC, Carvalho D, Pereira J, Marques R, Martinez E, Sarmiento A, Medina J : Fat mass ratio : an objective tool to define lipodystrophy in HIV-infected patients under antiretroviral therapy. *J Clin Densitom* 13 : 197-203, 2010.
- 23) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会 : メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌 94 (4) : 1-18, 2005.
- 24) Kobayashi S, Honda S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C : Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *J Epidemiol* 22 : 151-159, 2012.
- 25) Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC, van Sighem A, Kirk O, Obel N, Panos G, Ghosn J, Dabis F, Mary-Krause M, Leport C, Perez-Hoyos S, Sabino-Vegas P, Stephan C, Castagna A, Antinori A, Monforte AD, Torti C, Mussini C, Isern V, Calmy A, Teira R, Egger M, Grarup J, Chêne G : All-cause mortality in treated HIV-Infected adults with CD4 ≥500/mm³ compared with the general population : evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol* 41 : 433-445, 2012.
- 26) Koethe JR, Jenkins CA, Shepherd BE, Stinnette SE, Sterling TR : An optimal body mass index range associated with improved immune reconstitution among HIV-infected adults initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 53 : 952-960, 2011.
- 27) Worm SW, Sabin CA, Reiss P, El-Sadr W, Monforte AD, Pradier C, Thiebault R, Law M, Rickenbach M, Wit SD, Lundgren JD, Friis-Møller N : Presence of the metabolic syndrome is not a better predictor of cardiovascular disease than the sum of its components in HIV-infected individuals. *Diabetes Care* 32 : 474-480, 2009.
- 28) Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ : The metabolic syndrome and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 56 : 1113-1132, 2010.
- 29) Zhang J, Temme EH, Sasaki S, Kesteloot H : Under- and overreporting of energy intake using urinary cations as biomarkers : relation to body mass index. *Am J Epidemiol* 152 : 453-462, 2000.
- 30) Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, Yamasaki M, Hayabuchi H, Goda T, Oka J, Baba K, Ohki K, Kohri T, Watanabe R, Sugiyama Y : Misreporting of dietary energy, protein, potassium and sodium in relation to body mass index in young Japanese women. *Eur J Clin Nutr* 62 : 111-118, 2008.
- 31) 菱田明, 佐々木敏 監修 : 日本人の食事摂取基準-2015 年版. 東京, 第一出版, pp45-87, 2015.
- 32) González-Madroño A, Mancha A, Rodríguez FJ, Culebras J, de Ulíbarri JI : Confirming the validity of the CONUT system for early detection and monitoring of clinical undernutrition ; comparison with two logistic regression models developed using SGA as the gold standard. *Nutr Hosp* 27 : 564-571, 2012.

The Difference in the Nutritional Status of Japanese HIV Patients with CD4 Count $<500/\text{mm}^3$ and with CD4 Count $\geq 500/\text{mm}^3$

Kumiko KATO¹⁾, Michinori SHIRANO²⁾, Masaki NAGATA¹⁾, Yuko TOYOSHIMA³⁾,
Miyuki MATSUMOTO³⁾, Tetsushi GOTO²⁾, Yu KASAMATSU²⁾, Yuji ICHIDA⁴⁾,
Yoko YASUI¹⁾ and Daiki HABU¹⁾

¹⁾ Graduate School of Human Life Science, Osaka City University,

²⁾ Department of Infectious Diseases, ³⁾ Department of Nursing, and

⁴⁾ Department of Pharmacology, Osaka City General Hospital

Objectives : Since the introduction of antiretroviral therapy (ART), the focus considering HIV-positive patients has shifted to the risk of arteriosclerotic disease. However, unintentional weight loss and malnutrition are common issue with very few studies about the nutritional status of HIV-positive patients and no report from Japan till date. Therefore, in this study, we comprehensively evaluated the nutritional status of Japanese HIV-positive patients, and investigated the relationships with the CD4 positive lymphocyte count (CD4 count).

Subjects and Methods : A total of 82 HIV-positive patients who received ART at the outpatient clinic of Osaka City General Hospital between April and December 2014 were included. Nutrient intake survey and body composition analysis were conducted at their clinic visit and biochemical data were extracted from the patient medical chart. The subjects were divided into CD4 count $<500/\text{mm}^3$ and CD4 count $\geq 500/\text{mm}^3$ group.

Results : A total of 29.3% of the patients were obese, and 26.8% had metabolic syndrome. The results are not different from those obtained from the Health and Nutrition Examination Survey. However, the CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ group had a higher percentage of obesity and metabolic syndrome (46.5%, and 34.9%, respectively). Approximately 40% of the CD4 $<500/\text{mm}^3$ group were malnourished which is evaluated by Controlling Nutritional Status. Compared to the CD4 $<500/\text{mm}^3$ group, nutrient intake was lower, and the percentage of patients who performed light physical activity showed an increasing trend was in the CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ group ($p = 0.088$).

Discussion : Nutritional problems among HIV-positive patients are varied. The nutritional status of HIV-infected patient should be evaluated and managed while considering the stage of HIV infection control.

Key words : CD4 positive lymphocyte count, nutritional status, metabolic syndrome, malnutrition