

研究ノート

HIV 感染者を対象とした定量的超音波骨量測定による評価と影響因子

古西 満^{1,2)}, 宇野 健司²⁾, 治田 匡平³⁾, 青井 博志³⁾,
谷口 美苗⁴⁾, 笠原 敬²⁾, 三笠 桂一²⁾

¹⁾ 奈良県立医科大学健康管理センター, ²⁾ 同 感染症センター,

³⁾ 奈良県立医科大学附属病院薬剤部, ⁴⁾ 同 看護部

目的: HIV 感染者の骨粗鬆症が長期合併症の一つとして注目されている。簡便で、非侵襲的な定量的超音波骨量測定 (QUS) は HIV 感染者の長期管理に役立つ可能性がある。そこで、HIV 感染者の QUS 測定結果を集積し、骨量低下に影響する臨床的因子を解析する。

対象・方法: HIV 感染者 97 名 (年齢平均値 47.1 歳, 男性 84 名・女性 13 名) で QUS 測定を行い、スティフネス値で骨量を評価した。スティフネス値が 70.0 以下であった骨量減少例の臨床的要因を検討した。

結果: スティフネス値の平均は 86.0 ± 18.1 , 骨量減少例は 22 名 (男性 14 名・女性 8 名)・22.7% であった。骨量減少例は、有意に女性が多く、高齢で、ステロイド使用例が多かった。スティフネス値は年齢と有意な負の相関を認めた。ステロイド薬使用歴のある例とない例の比較では年齢に有意差はないが、スティフネス値は有意差を認めた。

結論: QUS による HIV 感染者の骨量減少例は 22.7% であり、性別、年齢、ステロイド使用歴が影響していた。

キーワード: HIV 感染症, 定量的超音波骨量測定, 骨, スティフネス値, ステロイド

日本エイズ学会誌 18: 67-71, 2016

緒言

HIV 感染者では非感染者に比べて骨粗鬆症の有病率が 3.7 倍高く¹⁾, 実際に骨折の発症率も男女とも有意に高い²⁾ことが報告されている。しかも抗 HIV 治療 (antiretroviral therapy: ART) を受けているほうがより有病率が高く¹⁾, ART 開始後の最初の 2 年以内で骨塩量の 2~6% が減少する³⁾ことが指摘されている。そのため、長期間 ART を継続する必要がある HIV 感染者にとって骨の健康を評価・管理することは重要な臨床的課題である。

骨粗鬆症の診断には、DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) による骨塩量の測定が必須である。しかし、前述したように HIV 感染者の骨粗鬆症が臨床的課題として重要であることを考えると、さまざまな方法で骨評価データを集積することは必要である。今回われわれは、簡便で、非侵襲的に踵骨の骨量を測定できる定量的超音波骨量測定 (QUS: quantitative ultrasound) を用いて HIV 感染者の骨量を評価し、その影響因子を解析したので、報告する。

対象と方法

1. 対象

2014 年 2 月から 8 月に奈良県立医科大学感染症センターを受診し、病状が安定していた HIV 感染者 97 名 (男性 84 名・女性 13 名) を対象とした。年齢の平均値は 47.1 ± 12.7 歳 (男性: 45.7 ± 12.1 歳, 女性: 55.6 ± 13.7 歳) であった。HIV 感染リスクは血液製剤が 9 名, 異性間性的接触が 22 名, 同性間性的接触が 66 名であった。HIV 感染症の病期は無症候性キャリアが 63 名, AIDS が 34 名で, ART は 92 名が継続中であった。QUS 実施時の CD4 陽性細胞数の平均値は $486 \pm 202/\mu\text{L}$ であり, HIV-RNA 量は 83 名 (85.6%) で 20 コピー/mL 未満であった。

2. 方法

QUS は超音波踵骨測定装置 A-1000 Exp II[®] (オムロンコーリン) を用いて測定した。測定する踵の両側と測定装置のメンブレンに 70% アルコールスプレーを吹き付けた後に足底をフットプレートの上に置き, QUS の測定を行った。QUS で超音波伝播速度 (speed of sound: SOS) と超音波減衰係数 (broadband ultrasound attenuation: BUA) を計測し, 骨密度との相関指標であるスティフネス値を算出した (スティフネス値 = $0.67 \times \text{BUA} + 0.28 \times \text{SOS} - 420$)。本検討では骨粗鬆症財団のマニュアル⁴⁾に従い, スティフネス値が 70.0 以下の症例を骨量減少と判断した。

著者連絡先: 古西 満 (〒634-8522 橿原市四条町 840 奈良県立医科大学健康管理センター)

2015 年 8 月 10 日受付; 2015 年 9 月 18 日受理

表 1 骨量減少群と正常群の臨床的因子の比較

スティフネス値	≤70 (n=22)	>70 (n=75)	p 値
年齢 (歳)	56.9 ± 13.2	44.2 ± 11.1	<0.001
性別 (男性 / 女性)	14/8	70/5	0.001
Body mass index (kg/m ²)	21.9 ± 2.8	23.3 ± 3.6	0.09
喫煙 (%)	54.5	58.7	0.73
Current smoker (%)	27.3	32.0	0.87
Current CD4 ⁺ 数	466 ± 223	492 ± 197	0.59
Nadir CD4 ⁺ 数	108 ± 103	160 ± 121	0.07
HIV-RNA 量 (<20/≥20)	21/1	63/12	0.28
病期 (AC/AIDS)	12/10	51/24	0.24
ART 期間 (ヵ月)	99.4 ± 65.5	76.2 ± 53.9	0.09
TDF 服用期間 (ヵ月)	30.8 ± 33.7	38.8 ± 36.5	0.38
PI 服用期間 (ヵ月)	56.6 ± 61.0	54.6 ± 53.3	0.80
ステロイド使用歴 (%)	50.0	26.7	0.04
脆弱性骨折歴あり (%)	13.6	2.7	0.08

骨量減少群と骨量正常群において年齢、性別、body mass index (BMI)、喫煙率、現在の CD4 陽性細胞数、最低 CD4 陽性細胞数、現在の HIV-RNA 量、病期、ART 期間、tenofovir (TDF)・プロテアーゼ阻害薬 (protease inhibitors: PI) の服用期間、ステロイド薬使用歴の有無、脆弱性骨折既往の有無について比較した。

統計学的解析は、StatFlex Ver.6 ((株)アーテック)を用いて unpaired *t*-検定、 χ^2 検定、回帰分析を施行し、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

3. 倫理的配慮

本研究の協力者には内容について文書で説明し、同意書を取得した。本研究は奈良県立医科大学医の倫理委員会の承認 (受付番号 750) を得て実施した。

結 果

スティフネス値の平均値は 86.0 ± 18.1 であり、70.0 以下 (骨量減少) の症例は 22 名 (22.7%) であった。

骨量減少群 (22 名) と骨量正常群 (75 名) を比較すると、年齢、性別、ステロイド使用歴に有意差を認めた (表 1)。また、年齢とスティフネス値には有意な負の相関を認めた (図 1)。ステロイド使用歴がある症例 (31 名) とない症例 (66 名) を比較すると、年齢には有意差を認めなかったが、スティフネス値はステロイド使用歴がある症例で有意に低値であった (図 2)。

考 察

QUS 装置は、主に踵骨の両側にある送波用と受信用の

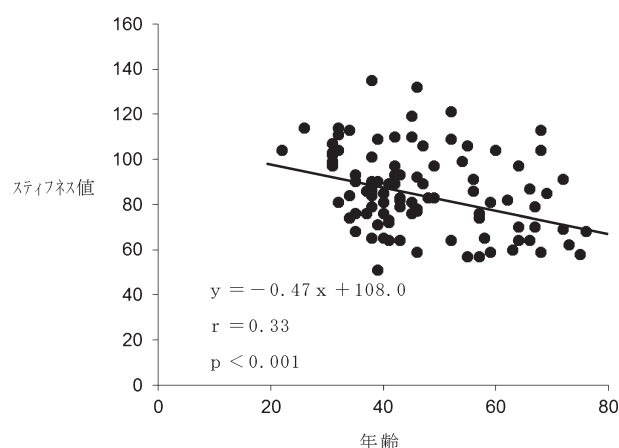


図 1 スティフネス値と年齢との関係

振動子によって SOS と BUA を求めることができる。SOS は骨密度、BUA は骨強度や骨梁の三次元構造を反映する一次パラメータと考えられ、機種によっては SOS と BUA の値から骨の硬さを示す人為的に調整された二次的パラメータであるスティフネス値を算出できる⁵⁾。スティフネス値は米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) が認めている唯一の QUS の指標であることから、本研究では SOS や BUA ではなく、スティフネス値を用いて評価している。

Jin ら⁶⁾ は、106 名の中国人女性を対象に QUS (Achilles InSight, GE, 米国) と DXA (GE Lunar, Madison, WI, 米国) で測定し、スティフネス値と腰椎、股関節および大腿骨頭

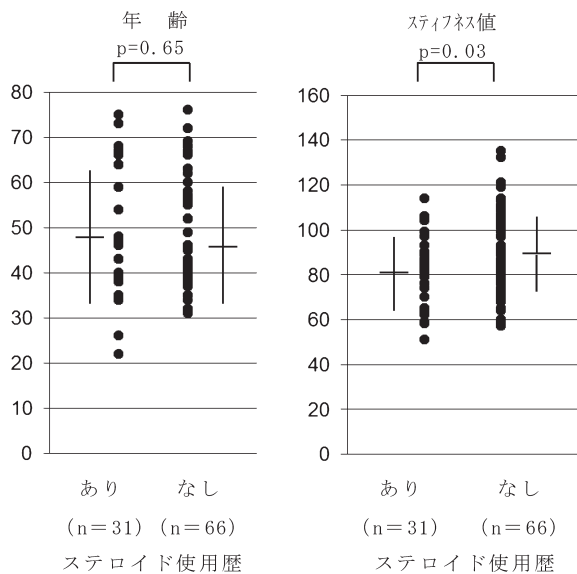


図 2 ステロイド使用歴の有無による年齢・スティフネス値の比較

部の骨塩量が有意な中等度の相関を認めたと報告している。しかもスティフネス値のTスコア閾値を -1.4 としたときに骨粗鬆症診断の感度が 100% 、特異度が 73.7% であったとも述べている。Kronhedら⁷⁾は、上腕骨の骨塩量と踵骨のスティフネス値間の相関係数は女性で 0.58 、男性で 0.34 であり、スティフネス値が骨塩量に比べ身体活動性と高い関連性を示したと報告している。Moayyeriら⁸⁾は、QUSと骨折リスクに関する21研究のメタ解析を行い、スティフネス値の層別化した骨折に対するリスクの勾配が 1.79 (95%信頼区間: $1.58-2.04$) であり、BUAやSOSよりも骨折予測に役立つと考察している。このようにHIV非感染者に対するQUSによる評価が多く存在しており、現時点ではQUSは骨粗鬆症の診断ツールには位置付けられてはいないが、骨折リスクの予測には有用であることが証明されている⁹⁾。

一方、HIV感染者を対象としたQUSの評価はいまだ少なく、わが国では本検討が初めてである。Moraら¹⁰⁾は、 $4.8-22.1$ 歳の若年HIV感染者88名を対象に橈骨と脛骨のQUS (Sunlight Omnisense 7000, BeamMed社, イスラエル) および腰椎と全身のDXA (GE Lunar, Madison, WI, 米国) を測定、比較し、SOSと骨密度に相関を認め、QUSが補助診断ツールとなる可能性を指摘している。セネガルでのANRS 1215コホート研究では、ART中のHIV感染者と年齢・性をマッチさせた非感染者各207名で踵骨のQUS (Osteomed, DMS, フランス) を比較し、HIV感染者は非感染者に比べてBUAが有意に低値であったと報告している¹¹⁾。少数の研究結果ではあるが、HIV感染者で

QUSによる骨量評価のデータを集積していくことに意義があると考ええる。

HIV感染者のDXAによる評価では骨粗鬆症が $3-33\%$ 程度であると報告されており¹²⁾、われわれの検討で骨量減少と判定した症例の頻度 (97名中22名: 22.7%) と類似している点は興味深い。しかし、われわれの検討ではQUSとDXAの比較は行っておらず、スティフネス値が 70.0 未満であった症例が骨粗鬆症の診断に合致するかは不明である。そのため、現在HIV感染者を対象としたQUSによる骨量とDXAによる骨塩量を測定・比較する検討を行っている。この検討結果を待つ必要はあるが、現時点ではQUSを骨粗鬆症の診断に用いることは推奨されていないので、QUSの簡便さ・非侵襲性を考慮するとスクリーニングや経過観察に役立つツールになることを期待している。

今回の検討では、骨量減少に影響する臨床的因子は年齢、性別、ステロイド使用歴であり、これらは従来からHIV非感染者で指摘されているものである⁴⁾。HIV感染症に関連する免疫状態、ウイルス学的治療効果、病期、抗HIV治療期間については差を見出せなかったが、最低CD4陽性細胞数や抗HIV治療期間の p 値は 0.09 であり、今後症例数を増やした検討で再評価する必要があると考える。効果的な抗HIV治療によってHIV感染者の余命が改善していることから、本検討結果は骨粗鬆症がHIV感染者にとって重要な長期合併症となり得ることを示していると考ええる。また、ステロイド薬による二次的骨粗鬆症はよく知られたところではあるが、本検討からHIV感染者でもステロイド薬使用が骨量減少に影響する因子であると言える。HIV感染者では、ニューモシスチス肺炎の呼吸不全、中枢神経系合併症、悪性腫瘍、免疫再構築症候群などステロイド薬を使用する機会は多い。バーキットリンパ腫の治療でステロイド薬を使用し、2ヵ月後に骨粗鬆症による骨折を発症したAIDS患者 (43歳・男性) の症例報告などがある¹³⁾。OREP (Osteo Renal Exchange program) は、HIV感染者では50歳以上の男性、閉経後女性とともにステロイド薬の長期使用者に対してDXAによるスクリーニング検査を実施するように推奨している¹⁴⁾。

QUSを用いたHIV感染者の骨量評価はわが国では本検討が最初のものである。骨粗鬆症診療におけるQUSの位置づけは明確にはなっていないが、海外の報告からHIV感染症の長期管理に一定の役割を果たす可能性もある。そのため、今後もQUSによるHIV感染者の骨量評価に関するデータが集積される必要があると考える。

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) Brown TT, Qaqish RB : Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis : a meta-analytic review. *AIDS* 20 : 2165-2174, 2006.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 骨粗鬆症財団 : 骨粗鬆症. (折茂肇監修, 細井孝之, 曾根照喜編集) 検診・保健指導マニュアル 第2版, 東京, ライフサイエンス出版, 2014.
- 5) 楊鴻生 : QUS. 骨粗鬆症治療 11 : 19-23, 2012.
- 6) Jin N, Lin S, Zhang Y, Chen F : Assess the discrimination of Achilles InSight calcaneus quantitative ultrasound device for osteoporosis in Chinese women : Compared with dual energy X-ray absorptiometry measurements. *Eur J Radiol* 76 : 265-268, 2010.
- 7) Kronhed AG, Knutsson I, Löfman O, Timpka T, Toss G, Möller M : Is calcaneal stiffness more sensitive to physical activity than forearm bone mineral density ? : a population-based study of persons aged 20-79 years. *Scand J Public Health* 32 : 333-339, 2004.
- 8) Moayyeri A, Adams JE, Adler RA, Krieg M-A, Hans D, Compston J, Lewiecki EM : Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment : an updated meta-analysis. *Osteoporos Int* 23 : 143-153, 2012.
- 9) Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Muratore M, Quarta E, Paola MD, Casciaro S : Screening and early diagnosis of osteoporosis through X-rays and ultrasound based techniques. *World J Radiol* 5 : 398-410, 2013.
- 10) Mora S, Viganò A, Cafarelli L, Pattarino G, Giacomet V, Gabiano C, Mignone F, Zuccotti G : Applicability of quantitative ultrasonography of the radius and tibia in HIV-infected children and adolescents. *J Acquir Immune Defic Syndr* 51 : 588-592, 2009.
- 11) Cournil A, Eymard-Duvernay S, Diouf A, Moquet C, Couterut J, Nqom Gueye NF, Cames C, Taverme B, Bork K, Sow PS, Delaporte E : Reduced quantitative ultrasound bone mineral density in HIV-infected patients on antiretroviral therapy in Senegal. *PLoS ONE* 7 : e31726, 2012.
- 12) 村松崇, 山元泰之 : HIV 感染症と骨粗鬆症. *日本エイズ学会誌* 15 : 71-77, 2013.
- 13) Panayotakopoulos GD, Day S, Peters BS, Kulasegaram R : Severe osteoporosis and multiple fractures in an AIDS patient treated with short-term steroids for lymphoma : a need for guidelines. *Int J STD AIDS* 17 : 567-568, 2006.
- 14) Brown TT, Hoy J, Borderi M, Guaraldi G, Renjifo B, Vescini F, Yin MT, Powderly WG : Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. *Clin Infect Dis* 60 : 1242-1251, 2015.

Bone Status and Influence Factors Assessed by Quantitative Ultrasound Scanner in HIV-Infected Individuals

Mitsuru KONISHI^{1,2)}, Kenji UNO²⁾, Kyohei HARUTA³⁾, Hiroshi AOI³⁾,
Minae TANIGUCHI⁴⁾, Kei KASAHARA²⁾ and Keiichi MIKASA²⁾

¹⁾ Center for Health Control, and ²⁾ Center for Infectious Diseases,

Nara Medical University,

³⁾ Department of Pharmacy, and ⁴⁾ Nursing Department,
Nara Medical University Hospital

Objective : Osteoporosis is one of long-term complications in HIV-infected individuals. Quantitative ultrasound (QUS) technology, which has the ease of use and the lack of radiation exposure, may be a useful tool to assess the bone status in HIV-infected patients. The aim of this study is to investigate bone measurements using QUS and risk factors for reduced bone stiffness in HIV-infected persons.

Subjects and methods : We assess calcaneal stiffness by QUS in 97 HIV-infected patients (mean age: 47.1 years, 84 men and 13 women). We evaluate the clinical factors in the patients with less than 70.0 of stiffness index (SI).

Results : The mean of SI was 86.0 (± 18.1). There were 22 patients (14 men and 8 women) with less than 70.0 of SI. Reduced bone stiffness was significantly associated with female sex, age and steroid therapy. SI was significantly correlated with age. Although there was no difference in age between patient with and without steroid therapy, there was the significant difference in SI.

Conclusions : The prevalence rate of reduced calcaneal stiffness was 22.7% in 97 HIV-infected persons. Reduced QUS bone stiffness was associated with sex, age and steroid therapy.

Key words : HIV infection, quantitative ultrasound, bone, stiffness index, steroid