

研究ノート

広島大学病院における HIV 感染者の 骨代謝異常症の現状と原因の検討

山崎 尚也^{1,2)}, 藤井 輝久^{1,2)}, 齊藤 誠司^{1,2)}, 浅井いづみ²⁾, 小川 良子²⁾,
金崎 慶大²⁾, 喜花 伸子²⁾, 池田 有里³⁾, 木下 一枝³⁾, 藤井 健司⁴⁾,
藤田 啓子⁴⁾, 畝井 浩子⁴⁾, 高田 昇⁵⁾

¹⁾ 広島大学病院 輸血部, ²⁾ 同 エイズ医療対策室, ³⁾ 同 看護部, ⁴⁾ 同 薬剤部,
⁵⁾ 広島文化学園大学看護学部

目的: HIV 感染者における骨代謝異常症の予測因子を同定すること。

対象と方法: 2010 年 12 月から 2014 年 11 月の期間に本院に通院歴のある HIV 感染者のうち、骨量計測検査 (Dual Energy X-Ray Absorptiometry 法: DXA 法) を行った 73 例を対象とした。抗 HIV 薬や CD4 数, HIV-RNA 量, 推定糸球濾過量やアルカリホスファターゼ, 喫煙や飲酒の有無などを後方視的に調査した。

結果: 全 204 名中 DXA 法施行例は, 男性 70 名 (血友病患者 8 名), 女性 3 名で, 年齢は 22 歳から 81 歳 (中央値 42 歳) であった。そのうち骨粗鬆症患者は 19 名 (26.0%), 骨減少症患者は 22 名 (30.1%), 正常者 32 名 (43.8%) であった。骨代謝異常症と抗 HIV 薬, 各種血液検査項目, 嗜好歴において関係性は認めなかった。

結論: 血液検査や嗜好歴, 抗 HIV 薬からは骨代謝異常症の予測は困難である。

キーワード: 抗 HIV 薬, 喫煙, 飲酒, 骨粗鬆症, 血友病

日本エイズ学会誌 19: 32-36, 2017

序 文

抗レトロウイルス療法 (Antiretroviral therapy: ART) の進歩に伴い HIV 感染者の生命予後は大幅に改善している。近年では合併症管理がより重要となっており, 骨代謝異常症もそのうちの 1 つである。抗 HIV 薬であるプロテアーゼ阻害剤 (Protease inhibitor: PI) やテノホビル/エムトリシタビン (Tenofovir/Emtricitabine: TDF/FTC) を内服している患者は骨密度低下が起りやすいという報告^{1~3)} や, CD4 数や推定糸球濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR), アルカリホスファターゼ (Alkaline phosphatase: ALP) などの検査値異常は骨密度低下と関連があるという報告^{2~4)} があることから, 本院でも定期的な血液検査を行い, 骨代謝異常症の早期発見および早期治療に努めている。しかしながら, 転倒および外傷により骨へ過負荷が加わったことが原因で骨折を来し, 後に DXA 法を行って初めて骨密度が低下していたと判明する症例を複数経験している。このことから, 抗 HIV 薬の内服歴や血液検査からでは骨代謝異常症の早期発見は難しいと実感して

いる。そこで, 骨代謝異常症を来す HIV 感染者において, 飲酒や喫煙が骨密度低下に影響を及ぼしていないか, 血液検査によって骨代謝異常症の早期発見が可能であるかを検討した。

対象と方法

1. 対 象

対象者は, 2010 年 12 月から 2014 年 11 月までに本院外来に通院歴のある HIV 感染者 204 名中, DXA 法が行われた 73 例とした。なお, DXA 法に関しては, 予定日に外来受診可能な患者に対してその検査の必要性を説明し, 承諾が得られた症例のみに実施した。

2. 方 法

抗 HIV 薬や CD4 数, 検査時の HIV-RNA 量, eGFR や ALP, 最も骨密度が低下した部位などを後方視的に調査した。なお, 骨減少症および骨粗鬆症の診断は, 本邦の骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン⁵⁾ に基づき, 若年成人平均値 (young adult mean: YAM) 70% 未満 = 骨粗鬆症, YAM 70~80% = 骨減少症, YAM 80% 以上 = 正常とした。統計解析に関してはアドインソフト「Statcel3[®]」を用い, χ^2 検定や Mann-Whitney 検定, Kruskal-Wallis 検定などを行い, $p < 0.05$ を有意とした。

著者連絡先: 山崎尚也 (〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3 広島大学病院輸血部/エイズ対策室)

2016 年 2 月 2 日受付; 2016 年 7 月 20 日受理

結 果

1. 骨粗鬆症および骨減少症の罹患率

DXA 法を行った症例は、男性 70 名（血友病患者 8 名）、女性 3 名で、年齢は 22 歳から 81 歳（中央値 42 歳）であった。そのうち骨粗鬆症患者は 19 名（26.0%）、骨減少症患者は 22 名（30.1%）、正常者 32 名（43.8%）であった（表 1）。

2. 骨粗鬆症および骨減少症に影響を与える因子

2-1. 喫煙および飲酒

骨粗鬆症群、骨減少症群、正常群において、喫煙者はそれぞれ 11 名（58%）、14 名（64%）、13 名（41%）であり、骨代謝異常症と喫煙に関連性はみられなかった（ $p=$

0.18, Mann-Whitney 検定）。また、常習飲酒家はそれぞれ 8 名（42%）、6 名（27%）、11 名（34%）であり、骨代謝異常症と飲酒にも関連性はみられなかった（ $p=0.12$, Mann-Whitney 検定）。また、喫煙および飲酒双方があるのはそれぞれ 7 名（37%）、5 名（23%）、12 名（18%）であり、喫煙または飲酒の片方のみはそれぞれ 7 名（37%）、10 名（45%）、12 名（38%）であり、どちらも無いのはそれぞれ 5 名（26%）、7 名（32%）、14 名（44%）であった。嗜好が「両方あり」「片方のみ」「どちらも無い」の 3 群を比較しても有意差は得られなかった（ $p=0.50$, Kruskal-Wallis 検定）（表 1）。

2-2. 抗 HIV 薬

最も内服期間が長く、12 カ月以上継続している内服薬

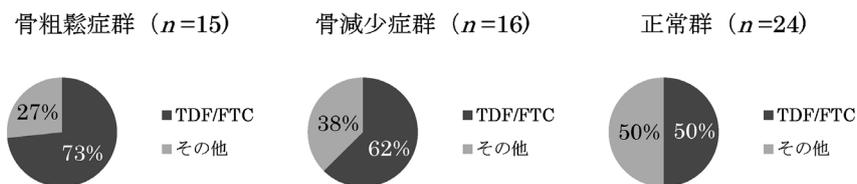
表 1 対象例の背景因子

	正常 $n=32$	骨減少症 $n=22$	骨粗鬆症 $n=19$	p 値
男性, n (%)	27 (84)	20 (91)	14 (74)	
女性, n (%)	2 (6)	1 (5)	0 (0)	
血友病患者, n (%)	3 (9)	1 (5)	5 (26)	
嗜好歴	$n=32$	$n=22$	$n=19$	
喫煙あり, n (%)	13 (41)	14 (64)	11 (58)	0.18*
飲酒あり, n (%)	11 (34)	6 (27)	8 (42)	0.12*
喫煙・飲酒どちらもあり, n (%)	6 (18)	5 (23)	7 (32)	} 0.50**
喫煙・飲酒どちらか一方, n (%)	12 (38)	10 (45)	7 (37)	
喫煙・飲酒どちらもなし, n (%)	14 (44)	7 (32)	5 (26)	
ART [†]	$n=24$	$n=16$	$n=15$	
ABC/3TC+nonPI, n (%)	2 (8)	3 (19)	0 (0)	} 図 1 参照
ABC/3TC+PI, n (%)	6 (25)	1 (6)	3 (20)	
TDF/FTC+nonPI, n (%)	4 (17)	3 (19)	4 (27)	
TDF/FTC+PI, n (%)	8 (33)	7 (44)	7 (46)	
上記以外の NRTI+nonPI, n (%)	3 (13)	2 (42)	1 (7)	
上記以外の NRTI+PI, n (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	
血液検査などの各種データ	$n=32$	$n=22$	$n=19$	
CD4 数 (μL) ^{††}	526 (211~740)	558 (24~1,051)	535 (185~1,030)	>0.05***
HIV-RNA 量 (copy/mL) ^{††}	1 (1~300,000)	1 (1~1,000,000)	27 (1~40,000)	>0.05***
eGFR (mL/min/1.73 m ²) ^{††}	88.5 (57~128)	79.5 (41~132)	94 (69~149)	>0.05***
骨塩定量検査時年齢 (歳) ^{††}	41 (28~64)	47 (22~75)	43 (31~81)	>0.05***
総内服期間 (週) ^{††}	30 (0~299)	38 (0~206)	31 (0~210)	>0.05***

ART, antiretroviral therapy ; ABC/3TC, abacavir/lamivudine ; TDF/FTC, tenofovir/emtricitabine ; PI, protease inhibitor ; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor ; eGFR, estimated glomerular filtration rate. [†]内服歴が最も長く、12 カ月以上継続したレジメン。^{††}中央値（最低値～最高値）。

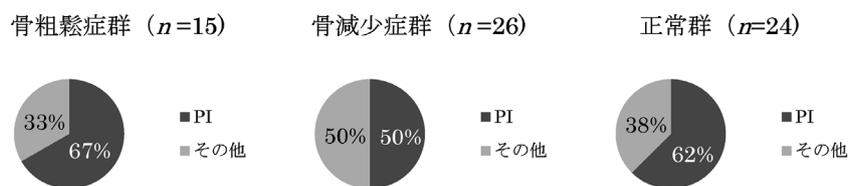
*Mann-Whitney 検定, **Kruskal-Wallis 検定, ***Steel-Dwass 法。

<TDF/FTC 内服 (12 カ月以上) >



骨粗鬆症・骨減少症・正常の 3 群間 ($p=0.34$, χ^2 の独立性の検定)
 骨密度低下・正常の 2 群間 ($p=0.18$, χ^2 の独立性の検定)

<PI 内服 (12 カ月以上) >



骨粗鬆症・骨減少症・正常の 3 群間 ($p=0.60$, χ^2 の独立性の検定)
 骨密度低下・正常の 2 群間 ($p=0.74$, χ^2 の独立性の検定)

図 1 TDF/FTC または PI 長期内服が骨密度に及ぼす影響
 TDF/FTC, tenofovir/emtricitabine ; PI, protease inhibitor

を選定した (表 1)。そのうち TDF/FTC を含む ART 歴が最も長かった症例における骨密度は、11 名 (73%) が骨粗鬆症、10 名 (62%) が骨減少症、12 名 (50%) が正常であった。骨粗鬆症・骨減少症・正常の 3 群間で χ^2 の独立性の検定を行うも有意差は得られず ($p=0.34$)、骨代謝異常症・正常の 2 群間でも同様に検定を行ったが有意差は得られなかった ($p=0.18$)。また、PI を含む ART 歴が最も長かった症例における骨密度は、10 名 (67%) が骨粗鬆症、13 名 (50%) が骨減少症、15 名 (62%) が正常であった。骨粗鬆症・骨減少症・正常の 3 群間、また骨代謝異常症・正常の 2 群間でも有意差は得られなかった ($p=0.60$, $p=0.74$, χ^2 の独立性の検定) (図 1)。

2-3. CD4 数や検査時のウイルス量, eGFR や ALP 値

骨粗鬆症群 (19 名)・骨減少症群 (22 名)・正常群 (32 名) の CD4 数と検査時のウイルス量それぞれの中央値は 535 (185~1,030)/ μL , 558 (24~1,051)/ μL , 526 (211~740) / μL と 27 (1~4,000) copy/mL, 1 (1~1,000,000) copy/mL, 1 (1~300,000) copy/mL であった (<20 は 1 としてデータ処理)。また、eGFR や ALP 値それぞれの中央値については、94 (69~149) mL/min/1.73 m^2 , 79.5 (41~132) mL/min/1.73 m^2 , 88.5 (57~128) mL/min/1.73 m^2 と 244 (135~546) IU/L, 240 (143~760) IU/L, 221 (116~

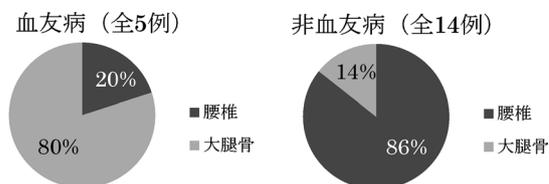


図 2 血友病および非血友病患者における最も骨密度が低下した部位
 $p=0.007$, χ^2 の独立性の検定

351) IU/L であった。いずれの項目においても 3 群間で有意差は得られなかった (表 1)。

2-4. 最も骨密度が低下している部位

最も骨密度が低下している部位は、骨粗鬆症群、骨減少症群、正常群それぞれで腰椎および腰椎側面の YAM が最も低値を示し、3 群間における統計学的有意差は認めなかった。また、骨粗鬆症例において、血友病患者と非血友病患者では、血友病患者で有意に大腿骨近位部の骨密度低下を認めた ($p=0.007$, χ^2 の独立性の検定) (図 2)。

考 察

以前より抗 HIV 薬内服患者、特に PI 内服患者や TDF/

FTC 内服患者では、それ以外の薬剤内服患者に比して骨密度低下が大きいとの報告があるが^{1~3)}、本調査結果ではその傾向は認めなかった。この差異に関しては、ART 開始後 2 年以内に大きく骨密度の低下がみられるという報告^{6~8)}があること、および本調査では ART 開始時点の内服薬ではなく最も長期間内服した薬剤をもとに解析したことが関係しているかもしれない。これらより、骨密度低下のリスク因子として「ART 開始後 2 年以内に用いた抗 HIV 薬」があげられる可能性があり、この仮説が成立するかを今後の調査で検討する必要がある。また、PI 内服患者において大腿骨頭壊死の報告があるが⁹⁾、本院の調査では骨密度低下部位はむしろ腰椎や腰椎側面が多く、最も内服歴の長かった ART レジメンによる骨状態の有意差はなく、骨密度低下部位が異なる結果も得られなかった。これも前述と同じく本調査では最も内服期間の長かったもののみを選定・解析したことや、そのレジメンの継続期間、HIV 感染罹患期間、内服薬歴を検討していないことが影響した可能性は十分ある。他にも、HIV 感染自体が骨密度低下に寄与しているという報告¹⁰⁾があるが、自験例では 20 年以上未治療の長期非進行患者 3 例において、骨密度低下の傾向は認めていなかった。さらに、CD4 数、eGFR、ALP 値などの検査値異常も骨密度低下と関連しているとの報告もあるが^{2~4)}、本調査では関連性は認めなかった。本邦の骨粗鬆症ガイドライン⁵⁾にも示されているように、喫煙や飲酒により骨密度低下を来す^{11,12)}とあるが、本調査では骨代謝異常症と喫煙・飲酒の有無との間に関連性を見出すことはできなかった。これは、本調査では喫煙本数や飲酒量を十分に把握できていないことが影響しているかもしれない。上記以外の結果としては、血友病合併例において大腿骨近位部骨密度が有意に低下しているという結果が得られた。この結果は、血友病患者においては血友病関節症に伴い定期的な運動ができないことや出血回避のために運動を避けていることによる骨への負荷の減少が影響していると考えられ、骨粗鬆症の発症予防として意識的に骨へ負荷をかけることが重要であることを示唆している。本調査の結果から、HIV 感染症患者においてはこれまでの抗 HIV 薬内服歴や生活スタイルなどが複雑に絡み合っており、骨密度低下の原因を特定することは難しく、一般的な血液検査では骨密度低下を予測することは困難であると考えられる。骨代謝異常症を早期に発見し、進展予防や治療に繋げるためにはやはり定期的に DXA 法を行い、骨密度を把握することが重要である。McComsey らは、非 HIV 感染者よりも骨代謝異常を起こしやすい HIV 感染者に対しては 50 歳以上を DXA 法の対象として早期発見・早期治療をすべきと提案しており¹³⁾、本院でもできる限り全例に DXA 法を実施すべきというスタンスと一致はして

いる。しかし、本院では DXA 法は予約制で即座に行える検査ではないため全例に検査を実施できていない。また、DXA 法では現時点での骨状態の評価は可能であるが、その後の変化は期間をあけて検査を複数回実施しなければ把握できず、初回の結果が正常下限であっても患者自身は無症状なので骨状態が悪化するまで生活習慣をなかなか変えないなどの問題もある。今後の課題としては、1 型プロコラーゲン-N-プロペプチド (PINP) や酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ-5b (TRACP5b) などの骨代謝マーカーを測定するなどして、早期に骨代謝異常症の進展予測が可能かどうかを検討していきたい。

利益相反: この論文における利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Table 13, 2013.
- 2) Fux CA, Rauch A, Simcock M, Bucher HC, Hirschel B, Opravil M, Vernazza P, Cavassini M, Bernasconi E, Elzi L, Furrer H ; Swiss HIV Cohort Study : Tenofovir use is associated with an increase in serum alkaline phosphatase in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 13 : 1077-1082, 2008.
- 3) Kinai E, Hanabusa H. : Progressive renal tubular dysfunction associated with long-term use of tenofovir DF. *AIDS Res Hum Retroviruses* 25 : 387-394, 2009.
- 4) 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 Immune Defic Syndr* 51 : 554-561, 2009.
- 5) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 ; 日本骨粗鬆症学会 日本骨代謝学会 骨粗鬆症財団編 : 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン, 2015.
- 6) 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 Immune Defic Syndr* 51 : 554-561, 2009.
- 7) Cassetti I, Madruga JV, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Cheng AK, Enejosa J : The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 8 : 164-172, 2007.
- 8) 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.
- 9) Bongiovanni M1, Chiesa E, Riva A, d'Arminio Monforte A, Bini T : Avascular necrosis of the femoral head in a HIV-1 infected patient receiving lopinavir/ritonavir. *Int J Antimicrob Agents* 22 : 630-631, 2003.
- 10) 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 : 1297-1310, 2009.
- 11) Kanis JA, Oden A, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A : Smoking and fracture risk : a meta-analysis. *Osteoporos Int* 16 : 155-162, 2005.
- 12) Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, Pols H, Tenenhouse A : Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 16 : 737-742, 2005.
- 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.

The Bone Metabolism Abnormality of HIV Infected Patients and the Factors Influenced It an Analysis in Hiroshima University Hospital

Naoya YAMASAKI^{1,2)}, Teruhisa FUJII^{1,2)}, Seiji SAITO^{1,2)}, Izumi ASAI²⁾, Yoshiko OGAWA²⁾, Yoshihiro KANAZAKI²⁾, Nobuko KIHANA²⁾, Yuri IKEDA³⁾, Kazue KINOSHITA³⁾, Kenji FUJII⁴⁾, Keiko FUJITA⁴⁾, Hiroko UNEI⁴⁾ and Noboru TAKATA⁵⁾

¹⁾ Division of Blood Transfusion, ²⁾ Division of AIDS Care Unit, ³⁾ Division of Nursing, and ⁴⁾ Division of Pharmaceutical Services, Hiroshima University Hospital, ⁵⁾ Faculty of Nursing, Hiroshima Bunka Gakuen University

Objective : To identify predictive factors of bone metabolism abnormality in patients with HIV infection, who are outpatients in Hiroshima University Hospital.

Objects and Methods : We investigated 73 cases examined bone mass measurement (Dual Energy X-Ray Absorptiometry method (DXA)) in our hospital. We retrospectively surveyed their smoking, drinking, anti-HIV drugs, CD4 counts, viral loads, estimated glomerular filtration rates (eGFR), alkaline phosphatases (ALP). Then we analyzed them and $p < 0.05$ was considered significantly different.

Results : The cases that received DXA among all 204 out patients were 70 men (8 hemophiliacs) and 3 women, and their age was ranged from 22 to 81 years old (median ; 42). Number of patients with osteoporosis, osteopenia and normal bone density were 19 (26.0%), 22 (30.1%), and 32 (43.8%) respectively. Smoking, drinking, anti-HIV drugs and various blood test items did not have the relationship to bone metabolism abnormality.

Conclusions : It is very difficult to predict bone metabolism abnormality from the prevalence of smoking and drinking, the type of anti-HIV drugs, the results of various blood test items.

Key words : osteoporosis, DXA, ART, smoking, drinking