

研究ノート

HIV 感染者における定量的超音波骨量と腰椎骨塩量との関係

古西 満^{1,2)}, 宇野 健司²⁾, 治田 匡平³⁾, 小川 吉彦²⁾,
小川 拓²⁾, 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⁾ 同 附属病院薬剤部

目的: HIV 感染者の骨代謝異常は長期合併症の一つであり, その管理は重要な臨床課題である。そこで, 簡便かつ安全な骨量測定法である定量的超音波骨量 (QUS) 測定の臨床的意義を評価する。

対象・方法: HIV 感染者 46 名 (年齢中央値 49.0 歳, 男性 35 名・女性 11 名) で右踵骨の QUS および二重エネルギー X 線吸収法 (DXA) による腰椎の骨塩量 (BMD) を測定した。QUS の指標である超音波伝播速度 (SOS)・超音波減衰係数 (BUA)・Stiffness index (SI) と腰椎 DXA による L1~L4 の平均 BMD・最低 BMD との相関について解析した。

結果: L1~L4 の平均 BMD とは BUA が有意な弱い正の相関 ($r=0.40$, $p<0.01$) を認めた。L1~L4 の最低 BMD とは BUA ($r=0.59$, $p<0.001$) および SI ($r=0.41$, $p<0.01$) が有意な中等度の正の相関を認めた。

結論: QUS の指標の中には腰椎 BMD と相関を示すものがあり, HIV 感染者の骨代謝異常の長期管理において役立つ可能性が示唆された。

キーワード: HIV 感染症, 定量的超音波骨量, 骨塩量

日本エイズ学会誌 19: 93-96, 2017

緒言

HIV 感染症の生命予後は抗 HIV 治療によって著明に改善している。その一方で, 長期経過中にみられる合併症が臨床的課題の一つとなっている¹⁾。骨代謝異常も HIV 感染者の長期合併症として注目されており¹⁾, HIV 感染者における骨粗鬆症の発症率は非感染者の 3.7 倍である²⁾と報告されている。骨粗鬆症の診断での検査は, 二重エネルギー X 線吸収法 (dual-energy X-ray absorptiometry: DXA) による骨塩量 (bone mineral density: BMD) 測定がゴールドスタンダードとなっている。しかし DXA は放射線被曝もあり, 安易に繰り返し実施できる検査ではない。HIV 感染者の骨代謝異常を長期管理するために簡便・安全な検査法があれば便利である。定量的超音波骨量 (quantitative ultrasound: QUS) 測定は被検者の負担が少なく, 短時間で骨量を測定できる検査法である。そこで, われわれは HIV 感染者の骨代謝異常に関する QUS の臨床的意義を評価するために, QUS で得られる指標と DXA で測定した BMD との相関について検討する。

対象と方法

対象は, 奈良県立医科大学附属病院に通院中で病状が安定している日本人 HIV 感染者 46 名であった。年齢中央値

は 49.0 歳 (35~76 歳), 男性 35 名 (76.1%)・女性 11 名 (23.9%) であった。AIDS 症例が 21 名 (45.7%), 抗 HIV 治療中の症例が 44 名 (95.7%), CD4 陽性細胞数の中央値は 439/ μ L (96~940/ μ L), HIV-RNA 量が 20 コピー/mL 未満の症例は 41 名 (89.1%) であった。

QUS は超音波踵骨測定装置 A-1000 Exp II (オムロンコーリン) を用いて右踵骨の骨量を測定した。QUS では一次指標として超音波伝播速度 (Speed of sound: SOS) と超音波減衰係数 (Broadband ultrasound attenuation: BUA) を測定し, 両値から二次指標である Stiffness index (SI) を算出した ($SI=0.67 \times BUA + 0.28 \times SOS - 420$)。DXA は PRODIGY Adovance (GE Healthcare) を用いて腰椎 BMD を計測した。

QUS の 3 指標と L1~L4 の平均 BMD および最低 BMD との相関について解析した。平均 BMD は骨粗鬆症診断基準に用いられ, 一方最低 BMD は診断基準ではないが, 骨折リスクの指標と考えて追加検討した。統計学的検討には回帰分析を行い, $p<0.05$ の場合に統計学的に有意差があると判定した。

本研究を実施するにあたり, 奈良県立医科大学医の倫理審査委員会で承認を得た (受付番号: 750)。被験者には文書を用いて説明し, 同意書を取得した。

結果

L1~L4 の平均 BMD とは, SOS ($r=0.01$, $p=0.94$) および SI ($r=0.20$, $p=0.19$) は相関関係を認めなかったが,

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)

2016 年 8 月 18 日受付; 2016 年 11 月 15 日受理

BUA ($r=0.40$, $p<0.01$) は有意で中等度の正の相関を認めた (図 1)。L1~L4 の最低 BMD とは、SOS ($r=0.15$, $p=0.32$) は相関関係を認めなかったが、BUA ($r=0.59$, $p<0.001$) および SI ($r=0.43$, $p<0.01$) は有意な中等度の正の相関を認めた (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振動子によって SOS と BUA を求めることができる。SOS は物質の Young 率と密度で規定され、組織密度が高いほど SOS は速くなる。超音波が物質を通過する際に音波は吸収され、その振幅が減少するので、周波数に伴う減衰率である BUA は物質の硬度を反映する。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 SI を算出できる³⁾。SI は、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) が認めている QUS の指標である。QUS は骨折の予測に有用であると評価されているが、骨粗鬆症の診断においては現時点ではプレスクリーニングツールという位置づけである⁴⁾。

HIV 感染者の骨代謝異常には、古典的な危険因子以外に HIV 感染症に関連した危険因子が関与すると考えられている。HIV 感染症に関連した危険因子として抗 HIV 治療薬、HIV 感染自体、慢性炎症などが指摘されている⁵⁾。これまでに前向き試験で抗 HIV 治療後に骨塩量が減少することが示され、特に tenofovir ベースの抗 HIV 治療でその傾向が顕著である^{6,7)}。また、Shiau ら⁸⁾ はメタ解析の結果 HIV 感染者は非感染者に比べ全骨折、脆弱性骨折とも発症頻度が高いと報告している。このように HIV 感染者にとって骨代謝異常は重要な合併症の一つである。そのため、HIV 感染者の骨代謝異常の評価と管理に関する推奨が Osteo Renal Exchange program (OREP) から出されている⁹⁾。50 歳以上の男性、閉経後女性、脆弱性骨折の既往などを有する者は DXA を実施し、40 代の男性と 40 歳以上の閉経前女性は Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) を用いてスクリーニングすることが勧められている。この推奨の中では QUS についてまったく言及されていない。しかし近年、踵骨 QUS のパラメータと DXA による BMD との比較に関する報告が散見されるようになってきている。Clò ら¹⁰⁾ は 224

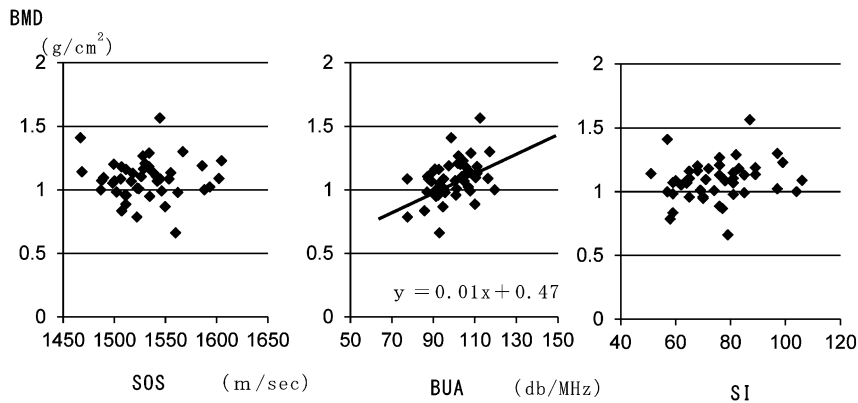


図 1 L1~L4 の平均骨塩量と定量的超音波骨量 (QUS) パラメータとの相関関係

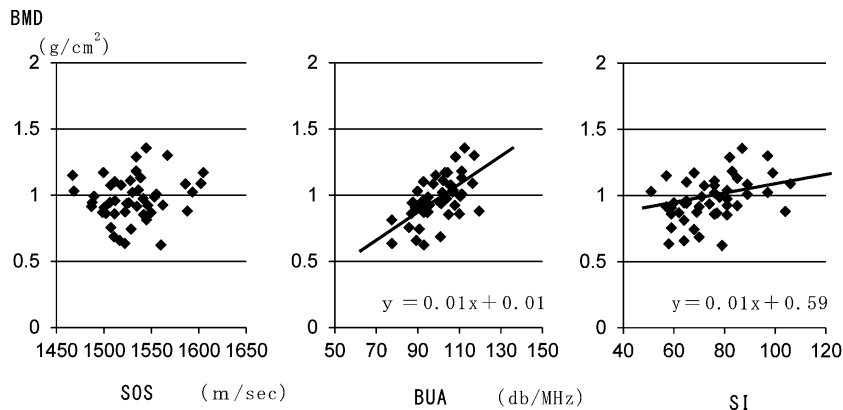


図 2 L1~L4 の最低骨塩量と定量的超音波骨量 (QUS) パラメータとの相関関係

名の HIV 感染者を対象とした検討で、SOS, BUA, SI のいずれもが腰椎 BMD と正の相関を示していると報告している。Fantauzzi ら¹¹⁾ は 158 名の HIV 感染者で SI と腰椎および大腿骨の BMD を評価し、いずれも正の相関を認めると指摘している。今回の検討では、BUA のみしか腰椎 BMD との相関を見出せなかった。これは、本来 SOS と BUA は前述したように骨性状の異なるものを評価しているため、BMD との関係性も異なることはありうる。しかし、評価した症例数が少なかったことも影響している可能性が考えられるので、Clò ら¹⁰⁾ の報告と同程度の対象者数で再検討する必要があると考える。

QUS は測定装置機種によってパラメータの値が異なり、骨粗鬆症診断の明確な判定基準が定まっていないなどの解決すべき課題が残されている。たとえば日本骨粗鬆症学会¹²⁾ では SOS について機種ごとの補正値を求める換算式について検討を進めている。しかし、QUS には安全性、簡便性、骨折の予測因子としての有効性など捨てがたい利点がある。今回は横断的研究のため QUS と骨折発生との関係は不明であるが、L1~L4 の平均 BMD よりも最低 BMD のほうが QUS との相関が強くなり、QUS は骨粗鬆症の診断より骨折リスクの評価に役立つことを示唆している可能性がある。現在われわれは QUS と FRAX による骨折発生リスクとの相関を検討しているところである。Pinzone ら¹³⁾ が述べているように、さらなる研究結果を集積して QUS が HIV 感染者の骨代謝異常のスクリーニングツールとして臨床的意義を確立させ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) Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, Berti A, Rossi E, Roverato A, Palella F : Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 53 : 1120-1126, 2011.
- 2) Brown TT, Qaqish RB: Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis : a meta-analytic review. *AIDS* 20 : 2165-2174, 2006.
- 3) 楊鴻生 : QUS. 骨粗鬆症治療 11 : 19-23, 2012.
- 4) 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.
- 5) Compston J : HIV infection and osteoporosis. *Bonekey Rep* 4 : 636, 2015. doi : 10.1038/bonekey
- 6) Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bemstein 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) Assoumou L, Katlama C, Viard JP, Bentata M, Simon A, Roux C, Kolta S, Costagliola D, Rozenberg S ; ANRS Osteovir Study Group : Changes in bone mineral density over a 2-year period in HIV-1-infected men under combined antiretroviral therapy with osteopenia. *AIDS* 27 : 2425-2430, 2013.
- 8) Shiao S, Broun EC, Arpad SM, Yin MT : Incident fractures in HIV-infected individuals : a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 27 : 1949-1957, 2013.
- 9) 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.
- 10) Clò A, Gibellini D, Damiano D, Vescini F, Ponti C, Morini S, Misericocchi A, Musumeci G, Calza L, Colangeli V, Viale P, Carla M, Re C, Borderi M : Calcaneal quantitative ultrasound (QUS) and dual X-ray absorptiometry (DXA) bone analysis in adult HIV-positive patients. *New Microbiol* 38 : 345-356, 2015.
- 11) Fantauzzi A, Florida M, Ceci F, Cacciatore F, Vullo V, Mezzaroma I : Usefulness of calcaneal quantitative ultrasound stiffness for the evaluation of bone health in HIV-1-infected subjects : comparison with dual X-ray absorptiometry. *HIV/AIDS-Res Palliat Care* 8 : 109-117, 2016.
- 12) 岸本英彰 : 標準化 QUS の臨床応用と解決すべき問題. *Osteoporosis Jpn* 19 : 631-634, 2011.
- 13) Pinzone MR, Castronuovo D, Gregorio AD, Celesia BM, Gussio M, Borderi M, Maggi P, Santoro CR, Madeddu G, Cacopardo B, Nunnari G : Heel quantitative ultrasound in HIV-infected patients : a cross-sectional study. *Infection* 44 : 197-203, 2016.

Correlation between Quantitative Ultrasound and Lumbar Bone Mineral Density in HIV-Infected Patients

Mitsuru KONISHI^{1,2)}, Kenji UNO²⁾, Kyohei HARUTA³⁾, Yoshihiko OGAWA²⁾,
Taku OGAWA²⁾, Kei KASAHARA²⁾ and Keiichi MIKASA²⁾

¹⁾ Center for Health Control, ²⁾ Center for Infectious Diseases, and ³⁾ Department of Pharmacy,
Nara Medical University Hospital

Objectives : As osteoporosis/osteopenia is one of long-term comorbidities in HIV-infected individuals, the evaluation and management of bone disease are important. Although dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is the reference standard for assessing bone mineral density (BMD), we evaluate the usefulness of quantitative ultrasound (QUS), which is radiation-free and easy device, in HIV-positive patients.

Subjectives and Methods : Forty-six HIV-infected patients, who were consisted of 35 men and 11 women with the median age of 49.0 years, were enrolled. We assessed right-calcaneal QUS parameters including speed of sound (SOS), broadband ultrasound attenuation (BUA) and stiffness index (SI), and mean/lowest BMD of the lumbar spine (L1-L4) by DXA. We analyzed the binary correlations between QUS parameters and BMD.

Results : BUA was weakly and positively correlated with BMD mean values ($r=0.40$, $p<0.01$). BUA and SI were moderately and positively correlated with BMD lowest values ($r=0.59$ and 0.41 , p -values : <0.001 and <0.01 , respectively).

Conclusions : As a part of QUS parameters is correlated with lumbar BMD, heel QUS may be help the clinical management of bone health in patients with HIV infection.

Key words : HIV infection, quantitative ultrasound, bone mineral density