研究ノート

HIV 感染者における定量的超音波骨量と骨折リスク評価ツールとの関係

古西　満[1,4]，宇野　健司[2,4]，治田　匡平[3]，青井　博志[3]，川崎　裕貴[3]，
小川　吉彦[4]，小川　拓[4]，笠原　敬[4]，三笠　桂一[4]

[1] 奈良県立医科大学健康管理センター，[2] 南奈良総合医療センター感染症内科，
[3] 奈良県立医科大学附属病院薬剤部，[4] 奈良県立医科大学感染症センター

目的：HIV 感染者では骨代謝異常に伴う骨折リスクが高いことが指摘されている。WHO が開発した骨折リスク評価ツール（FRAX®）を用いて定量的超音波骨量（QUS）測定の臨床的意義を評価する。

対象・方法：40 歳以上日本人 HIV 感染者 64 名（年齢中央値 52.0 歳，男性 52 名・女性 12 名）で右踵骨の QUS を測定し，FRAX®を用いて骨折リスクを評価した。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 FRAX®による骨折リスクとの相関について解析した。

結果：FRAX®による骨折リスクは，SOS（$r=0.27$，$p<0.05$），BUA（$r=0.51$，$p<0.001$），SI（$r=0.43$，$p<0.001$）のいずれとも有意な負の相関を認めた。

結論：QUS 指標は FRAX®で評価した骨折リスクと相関を示し，HIV 感染者の骨代謝異常を長期管理する上で有用なものである。

キーワード：HIV 感染症，定量的超音波骨量，骨折リスク評価ツール

日本エイズ学会誌 **20** : 70-73，2018

緒　　言

抗 HIV 治療（combination antiretroviral therapy : cART）による HIV 感染症のコントロールが可能となり，先進国では HIV 感染者の高齢化傾向が指摘されている[1]。そのため，長期経過中に認める非感染性合併症管理が HIV 感染症診療における重要な課題の 1 つになってきている[2]。骨代謝異常も HIV 感染者の非感染性合併症として注目され[3]，骨折発症は非感染者よりも HIV 感染者で高率である[4, 5]。骨粗鬆症の診断には，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）測定が必要である。しかし HIV 感染者の骨代謝異常を日常的に管理するには簡便な方法で骨折リスクを把握できることが望ましい。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 WHO が開発した骨折リスク評価ツール（FRAX® : fracture risk assessment tool）による骨折リスクとの相関について検討する。

著者連絡先：古西　満（〒634-8521　橿原市四条町 840　奈良県立医科大学健康管理センター）

2017 年 6 月 29 日受付；2017 年 9 月 27 日受理

対象と方法

FRAX®の評価可能年齢が 40 歳以上であるので，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 40 歳以上日本人 HIV 感染者 64 名とした。年齢平均値は 53.4 歳，中央値は 52.0 歳（40～76 歳），男性 52 名（81.3％）・女性 12 名（18.7％）であった。AIDS 症例が 23 名（35.9％），cART 中の症例が 61 名（95.3％），CD4 陽性細胞数の中央値は 485/μL（104～1,122/μL），HIV-RNA 量が 20 コピー/mL 未満の症例は 56 名（87.5％）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（$SI=0.67\times BUA+0.28\times SOS-420$）。FRAX®は Web 上（https : //www.sheffield.c.uk/FRAX/）に公開されている計算ツールを利用し，10 年後の骨折リスクを評価した。今回は BMD を除いた項目で評価する方法で行った。年齢，性別，体重，身長を入力し，骨折歴，両親の大腿骨近位部骨折歴，現在の喫煙，ステロイド薬使用歴（3 カ月以上・5 mg/日以上のプレドニゾロン相当），関節リウマチの診断，続発性骨粗鬆症，飲酒（1 日 3 単位以上）の有無を回答すると骨折発生確率が計算される。

QUS の 3 指標と FRAX®による骨折リスクとの相関につ

いて解析した。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であると判定した。

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

FRAX®による骨折リスクは，SOS（$r=0.27$，$p<0.05$），BUA（$r=0.51$，$p<0.001$）および SI（$r=0.43$，$p<0.001$）といずれも有意な負の相関を認めた（図 1）。SOS とは弱い相関であったが，BUA と SI は中等度の相関を示した。

考　　察

HIV 感染者の骨代謝異常に関する検討は 1990 年代後半から目にするようになる。1997 年に HIV 感染者の BMD を年齢・性別・体重をマッチさせた対照と比較し，腰椎では有意に低値である[6] ことが示され，1999 年には cART 導入後に腰椎圧迫骨折を発症した若年女性の 2 症例[7] が報告されている。その後 HIV 感染者に合併する骨代謝異常に対して注意が向けられるようになり，現在に至っている。

骨粗鬆症は，骨強度の低下を特徴とし，骨折のリスクが増大しやすくなる骨疾患と定義されている。骨強度は約 70％が BMD, 約 30％が骨質によって説明できると言われている[8]。骨粗鬆症の診断は，脆弱性骨折の有無と DXA による BMD の測定によって行われる。DXA は低線量ではあるが，放射線被曝を受ける検査法である[9]。そのため，日常診療の中では安全で，簡便な骨量測定方法について検討することも必要であると考える。

QUS は放射線被曝がなく，短時間で評価が可能な骨量測定装置である。通常の QUS 装置は，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 を測定できる。SOS は骨密度と相関し，BUA は骨の硬度を反映すると言われている。QUS 装置の機種によっては SOS と BUA の値から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[10]。SI は，米国食品医薬品局（Food and Drug Administration : FDA）が認めている QUS による評価指標である。一方，FRAX®は世界のコホート研究から得られた危険因子を用いて，個人の骨折絶対リスクを評価するツールである。個人の将来 10 年間の骨折発生確率（％）が算出できる[11]。

今回の検討では，QUS の各評価指標は FRAX®による骨折リスクと有意な負の相関を示している。特に，BUA と SI は良好な相関である。われわれ[12] はすでに QUS 指標と DXA による腰椎 BMD との相関は BUA のみと有意な弱い正の相関を認めたことを報告している。これらのことから，HIV 感染者を対象とした検討において，QUS は BMD を用いる骨粗鬆症の診断よりも骨折リスクの評価に有用であることを示唆している。非 HIV 感染者において QUS は骨折の予測には有効であると認識されているが，骨粗鬆症の診断においては現時点でプレスクリーニングツールと位置づけられており[13]，HIV 感染者においても同様の傾向にあると考える。しかし，Clò ら[14] は 224 名の HIV 感染者を対象とした検討で，踵骨で測定した SOS, BUA, SI のいずれもが腰椎 BMD と正の相関を示しており，QUS が骨粗鬆症の補助診断として利用できる可能性に言及している。われわれの既報[12] との差は，Clò らの検討が約 5 倍の症例数（224 名：46 名）で，女性の比率が高く（32.1％：23.9％），人種（95.1％がコーカシアン）や QUS の測定機種（Sahara®, Hologic 社）が異なっており，結果に影響している可能性がある。したがって，HIV 感染者の骨代謝異常を評価する上で QUS の役割に関する結論を下すには時期尚早であるのかもしれない。そのためわが国でも QUS や DXA の

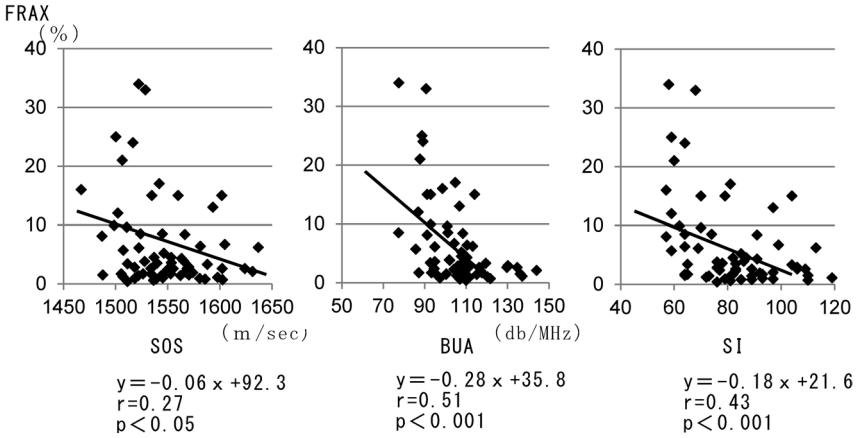

図 1　定量的超音波骨量（QUS）パラメータと骨折リスク評価ツール（FRAX®）による骨折リスクとの相関関係

測定機器を統一し，被検者数などを考慮した検討をする必要があると考える。

HIV 感染者の骨代謝異常の評価と管理に関する推奨が OREP（Osteo Renal Exchange program）から出されている[15]。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 FRAX®を用いてスクリーニングすることが勧められている。しかし 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として HIV 感染自体，cART 薬，慢性炎症などが指摘されている[16]。そのため HIV 感染者の FRAX®による評価には HIV 感染症に関連した危険因子が含まれておらず，リスクを軽く見積もる可能性があるかもしれない。一方，QUS は年齢制限がなく，骨量を測定して骨折リスクを評価できるので，HIV 感染者の骨代謝異常のスクリーニングツールとして期待される。現時点では，OREP の推奨で FRAX®が担っている役割を QUS に代替することが可能ではないかと考えている。また，テノホビルジソプロキシルフマル酸塩やプロテアーゼ阻害薬など骨代謝に影響を与え得る薬剤の投与前後で骨量変化の経過を定期的に観察することにも利用できる（診療報酬請求は 4 カ月に 1 回，80 点）。

しかし，HIV 感染者での QUS に関する研究はまだ少なく，今後も研究成果を集積していく必要がある。そのためには全国規模での共同研究を計画，実施したいと考える。

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）Mahy M, Autenrieth CS, Stanecki K, Wynd S : Increasing trends in HIV prevalence among people aged 50 years and older : evidence from estimates and survey data. AIDS 28 (Suppl 4) : S453−459, 2014.

2）Slim J, Saling CF : A review of management of inflammation in the HIV population. BioMed Res Int 2016 : 3420638, 2016.

3）Brown TT, Qaqish RB : Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. AIDS 20 : 2165−2174, 2006.

4）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.

5）Güerri-Fernandez R, Vestergaard P, Carbonell C, Knobel H, Avilés FF, Castro AS, Nogués X, Prieto-Alhambra D, Diez-Perez A : HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender, and comorbidities : a population-based cohort study. J Bone Miner Res 28 : 1259−1263, 2013.

6）Paton NI, Macallan DC, Griffin GE, Pazianas M : Bone mineral density in patients with human immunodeficiency virus infection. Calcif Tissue Int 61 : 30−32, 1997.

7）Stephens EA, Das R, Madge S, Barter J, Johnson MA : Symptomatic osteoporosis in two young HIV-positive African women. AIDS 13 : 2605−2606, 1999.

8）Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement 2000. 17 : 1−36, 2000.

9）飯田忠行，藤井茂久，砂屋敷忠，瀧川厚，小山矩，古賀佑彦：腰椎骨密度測定法での患者被曝線量―二重エネルギー X 線吸収法（QDR-4500）と腰椎一般撮影との比較．広島保福短大紀 5：43−48，2000.

10）Malavolta N, Mule R, Frigato M : Quantitative ultrasound assessment of bone. Aging Clin Exp Res 16 : 23−28, 2004.

11）Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, Hosoi T, Gorai I, Oden A, Johansson H, Kanis JA : Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX™). Osteoporos Int 19 : 429−435, 2008.

12）古西満，宇野健司，治田匡平，小川吉彦，小川拓，笠原敬，三笠桂一：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．日エイズ会誌 19：93−96，2017.

13）Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Muratore M, Quarta E, Paola MD, Casciaro S : Screening and early diagnosis of osteoporosis through X-ray and ultrasound based techniques. World J Radiol 5 : 398−410, 2013.

14）Clò A, Gibellini D, Damiano D, Vescini F, Ponti C, Morini S, Miserocchi A, Musumeci G, Calza L, Colangeli V, Viale P, Re MC, 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.

15）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.

16）Compston J : HIV infection and osteoporosis. Bonekey Rep 4 : 636, 2015. doi : 10.1038/bonekey

Correlation between Quantitative Ultrasound and Fracture Risk Assessment Tool in HIV-Infected Patients

Mitsuru Konishi[1,4], Kenji Uno[2,4], Kyohei Haruta[3], Hiroshi Aoi[3], Yuki Kawasaki[3], Yoshihiko Ogawa[4], Taku Ogawa[4], Kei Kasahara[4] and Keiichi Mikasa[4]

[1] Center for Health Control, Nara Medical University,
[2] Department of Infectious Diseases, Minami-Nara General Medical Center,
[3] Department of Pharmacy, Nara Medical University Hospital,
[4] Center for Infectious Diseases, Nara Medical University

Objectives : As osteoporosis/osteopenia is one of significant non-communicable comorbidities in HIV-infected individuals, the management of bone health are necessary. Quantitative ultrasound (QUS) devices provide information on bone mass and bone quality. A WHO fracture risk assessment tool (FRAX®) is used to determine the 10-year probability of osteoporotic fracture. The aim of the present study is to evaluate the relationship between QUS parameters and probability of FRAX® in HIV-positive patients.

Subjectives and Methods : Sixty-four HIV-infected patients beyond 40 years, who were consisted of 52 men and 12 women with the median age of 52.0 years, were enrolled. We assessed right-calcaneal QUS parameters including speed of sound (SOS), broadband ultrasound attenuation (BUA) and stiffness index (SI), and calculated the 10-year probability of major osteoporotic fracture. We analyzed the binary correlations between QUS parameters and the probabilities of FRAX®.

Results : SOS was weakly and negatively correlated with the probabilities of FRAX® ($r = 0.27$, $p < 0.05$). BUA and SI were moderately and negatively correlated with the probabilities of FRAX® ($r = 0.51$ and 0.43, respectively, $p < 0.001$).

Conclusions : As QUS parameters are correlated with the probabilities of FRAX®, heel QUS may be useful for HIV-infected patients to predict the osteoporotic fracture risk.

Key words : HIV infection, quantitative ultrasound, fracture risk assessment tool