

表 2. HIV 感染者における CKD 分類 (A : ステージ分類、B : CGA 分類)
[A]

ステージ	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	人数 (%)
0	-	489 (74.0)
1	≥ 90	39 (5.9)
2	60 - 89	77 (11.6)
3	30 - 59	49 (7.4)
4	15 - 29	7 (1.1)
5	< 15	0 (0.0)
1-5	-	172 (26.0)
≥ 3	-	56 (8.5)

[B]

GFR 区分	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	正常 [A1]	微量 [A2]	顕性 [A3]
G1	≥ 90	208 (31.5)	32 (4.8)	7 (1.1)
G2	60 - 89	281 (42.5)	62 (9.4)	15 (2.3)
G3a	45 - 59	22 (3.3)	15 (2.3)	7 (1.1)
G3b	30 - 44	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.4)
G4	15 - 29	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.1)
G5	< 15	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

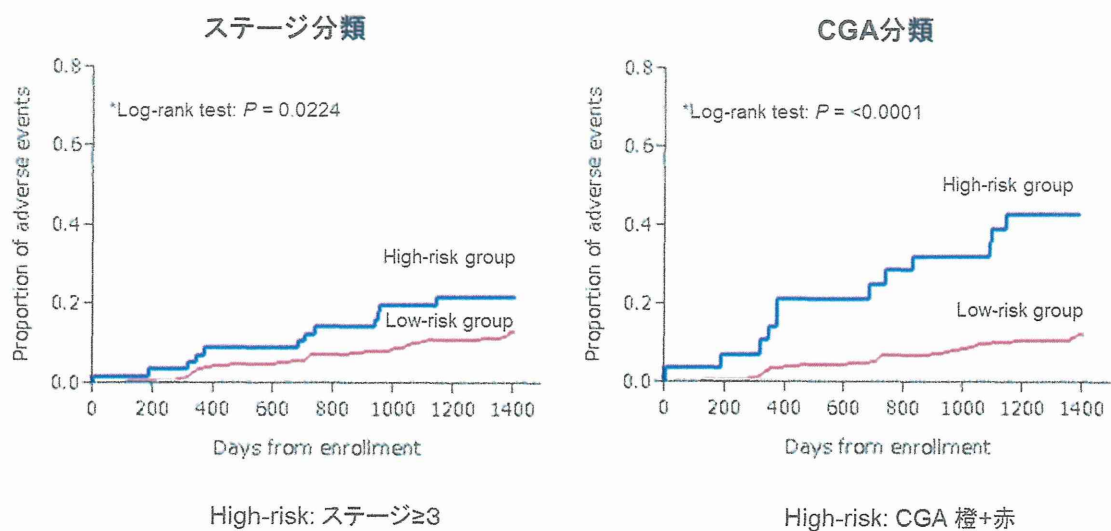
CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑のステージを基準に、黄、オレンジ、赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。アルブミン尿の排泄量は正常 (30 mg/gCr未満)、微量 (30 - 299 mg/gCr)、顕性 (300 mg/gCr以上) と定義する。緑、黄、オレンジ、赤の各ステージにおける有病率は、それぞれ74.0%、17.5%、5.9%、2.6%であった。

表 3. アウトカム発症に対する各変数のハザード比

変数	単変量解析		多変量解析	
	HR (95%CI)	<i>P</i> value	HR (95%CI)	<i>P</i> value
年齢, 歳	1.04 (1.02-1.06)	0.0002	1.02 (0.99-1.04)	0.1765
高血圧 (+)	1.55 (0.92-2.50)	0.0970	1.20 (0.69-2.01)	0.4982
糖尿病 (+)	6.40 (3.81-10.4)	<0.0001	2.91 (1.53-5.35)	0.0013
B型肝炎 (+)	0.50 (0.12-1.33)	0.1827	-	-
C型肝炎 (+)	2.13 (0.83-4.49)	0.1092	-	-
総コレステロール, mg/dL	1.005 (1.001-1.011)	0.0174	1.003 (0.998-1.007)	0.2780
CRP, mg/dL	1.21 (1.07-1.32)	0.0064	1.12 (0.97-1.23)	0.1062
Log CD4数, cells/ μ L	0.23 (0.14-0.38)	<0.0001	0.28 (0.17-0.48)	<0.0001
Log HIV-RNA量, cp/mL	1.09 (0.88-1.32)	0.4046	-	-
高リスク群 (CGA分類)	4.27 (2.52-6.95)	<0.0001	1.92 (1.04-3.43)	0.0386

アウトカム発症に対する高リスク群のハザード比 (HR) を年齢、HIV非関連合併症の有無、HIVコントロール指標で調整した多変量Cox回帰分析により計算。単変量解析で $P < 0.10$ であった変数を、多変量解析に組み込んだ。

図1. ステージ分類とCGA分類の予後予測能の比較



厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

分担研究報告書

HIV 患者の予後予測における血清シスタチン C の有用性

研究代表者 柳澤 如樹 東京都立駒込病院感染症科 医員

研究要旨：慢性腎臓病（CKD）診療ガイド2012は、原因（Cause: C）を考慮し、推算腎機能（eGFR: G）、蛋白尿（アルブミン尿: A）を組み合わせるCGA分類を提唱している。eGFRは血清クレアチニン（Cr）または血清シスタチン C（Cy）値を基にして計算する。しかし、HIV陽性患者のCKD評価にeGFRcyとeGFRcrのいずれを用いるのが適切かは検討されていない。HIV患者661例を対象に、複合アウトカム（総死亡、心血管障害、または腎機能低下）の発症を4年間前方視的に調査した。「eGFRcr + 蛋白尿によるCGA分類」および「eGFRcy + 蛋白尿によるCGA分類」のアウトカム予測能を比較した。アウトカム発症は、高リスク群（赤 + 橙）と低リスク群（緑 + 黄）で2つに層別し、Kaplan-Meier生存曲線を求め、アウトカム発症に対する高リスク群のハザード比（HR）を年齢、合併症、HIVコントロール指標で調整した多変量Cox回帰分析により計算した。両CGA分類とも、高リスク群は低リスク群と比較して、累積アウトカム発症率は時間経過とともに有意に増加した（eGFRcr, 42.9% vs 11.1%；eGFRcy, 54.5% vs 11.0%；各 $P < .0001$ ）が、Cox解析では、eGFRcyでの高リスク群のみが、アウトカム発症と有意に関連した（HR = 2.74；95%信頼区間、1.21 - 5.86、 $P = 0.0164$ ）。CGAで高リスク群に分類されるHIV患者の予後は不良と思われる。分類に血清Cyを用いると、その信頼性が高まる可能性がある。

研究分担者：安藤 稔、東京都立駒込病院腎臓内科 部長；味澤 篤、東京都立駒込病院感染症科 部長

A) 研究目的

慢性腎臓病（CKD）診療ガイド2012は、原因（Cause: C）を考慮し、推算糸球体濾過量（eGFR: G）、蛋白尿（アルブミン尿: A）を組み合わせるCKDを評価するCGA分類を提唱している。一般的にeGFRは、血清クレアチニン（Cr）

値を基にして計算を行う。しかし、日本腎臓学会は同ガイドにおいて、日本人に適応可能な血清シスタチンC（Cy）を用いたeGFRの推算式を提唱した。血清Cyは、非糖鎖性のアミノ酸120残基からなる分子量13.36kDの一本鎖ポリペプチドで、腎機能を評価する上で有用な検査である。血清Cyは、筋肉量、食事、運動、肝機能障害の有無などに影響を受けにくいという特徴を持つ。そのため、血清Cyは早期腎障害の指標として血清Crより有用である可能性がある。しか

し、これまでHIV感染者のCKD評価にeGFRcyとeGFRcrのいずれを用いるのが適切かは検討されていない。

B) 研究方法

東京都立駒込病院に定期通院しているHIV感染者661例(男性598例、女性63例、平均年齢: 46.4 ± 11.6 歳)を対象に、複合アウトカム[総死亡、心血管障害、または腎機能低下(25%以上のeGFR低下)]の発症を4年間前方視的に調査した。採血で血清CrおよびCy濃度を測定し、検尿で蛋白尿の有無を検査した。CGA分類に従いeGFRを6区分[[G1] 90以上、[G2] 60~89、[G3a] 45~59、[G3b] 30~44、[G4] 15~29、[G5] 15未満(mL/min/1.73m²)]、蛋白尿を尿試験紙法により3区分([A1] ±以下、[A2] 1+~2+、[A3] 3+以上)に分け、CKDの重症度をイベント発症リスクの観点から、低リスク(緑)、中等度リスク(黄)、高リスク(橙)、最高リスク(赤)の4色のヒートマップ上に示した。eGFRは、日本腎臓学会が作成した推算式を用いた[eGFRcr (mL/min/1.73m²) = $194 \times \text{Serum creatinine}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \times 0.739$ (if female); eGFRcy (mL/min/1.73 m²) = $[104 \times \text{serum cystatin C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{age}} \times 0.929$ (if female)] - 8]。

「eGFRcr + 蛋白尿によるCGA分類」および「eGFRcy + 蛋白尿によるCGA分類」のアウトカム予測能を比較した。アウトカム発症は、高リスク群(赤 + 橙)と低リスク群(緑 + 黄)で2つに

層別し、Kaplan-Meier生存曲線を求め、有意差をLog-rank testで検定した。アウトカム発症に対する高リスク群のハザード比(HR)を年齢、合併症、HIVコントロール指標で調整した多変量Cox回帰分析により計算した。統計学的解析には統計ソフトJMP 8.0 (SAS Institute Japan, Tokyo, Japan)を用いて、 $P < 0.05$ を有意と定義した。

(倫理面への配慮)

倫理性の確保の面から患者からの血液データの採取、採尿に当たっては研究の方法、意義を十分に説明後、患者情報保護を遵守し、同意を得た。本研究は東京都立駒込病院の倫理委員会の承認を得たものである。

C) 研究結果

対象となった患者背景を表1に示す。対象患者661例の平均年齢は46.4歳で、90.5%が男性であった。高血圧と糖尿病の有病率はそれぞれ18.8%、6.7%、喫煙率は51.9%であった。また、B型肝炎、C型肝炎の罹患率はそれぞれ6.8%、4.1%であった。CD4陽性リンパ球数は $411 \pm 204/\mu\text{L}$ で、81.7%がHIV-RNA量検出限界以下(<50 copies/mL)であった。抗HIV薬は90.2%で使用されていた。

eGFRcrおよびeGFRcyを用いて作成したヒートマップを表2に示す。eGFRcyを用いた場合、高リスク群(赤 + 橙)の有病率は0.8%低下し(3.4% versus 4.2%)、低リスク群(緑 + 黄)の有病率は0.8%増加した(96.6% versus 95.

8%)

両CGA分類とも、高リスク群は低リスク群と比較して、累積アウトカム発症率は時間経過とともに有意に増加した (eGFR_{cr}, 42.9% vs 11.1%; eGFR_{cy}, 54.5% vs 11.0%; 各 $P < 0.0001$) (図1)。多変量Cox回帰分析では、eGFR_{cy}での高リスク群は、アウトカム発症と有意に関連した (HR = 2.74; 95%信頼区間, 1.21 - 5.86, $P = 0.0164$) (表3)。一方、eGFR_{cr}での高リスク群は、単変量解析では有意差を示したものの (4.85 [2.50 - 8.61], $P = < 0.0001$)、多変量解析では有意差を示さなかった (1.79 [0.85 - 3.52], $P = 0.1210$)。

D) 考察

本研究では、血清Cyを用いて計算したeGFR値を用いることで、予後予測の精度を高められることが示唆された。血清Cyは主に腎機能の指標として用いられるが、慢性炎症を反映するバイオマーカーであるという特徴を合わせもつ (Am J Kidney Dis 2013; 62:595-603)。慢性炎症はがんやCVDの発生と密接に関連するため、シスタチンCは腎機能の指標以上の臨床的な意味合いをもつ可能性がある。一方、シスタチンCはHIV-RNA量に影響されることが報告されている (Antivir Ther 2008; 13:1091-1095)。HIV感染者におけるその有用性に関しては、今後更なる検証が必要である。

E) 結論

CGAで高リスク群に分類されるHIV患者の予後は不良と思われる。分類に血清Cyを用いると、その信頼性が高まる可能性がある。

F) 健康危険情報

特になし

G) 研究発表

1. 論文発表
特になし

2. 学会発表

1. Yanagisawa, N., Ando, M., Ajisawa, A., Tsuchiya, K., and Nitta, K. Estimated glomerular filtration rate based on serum cystatin C provides prognostic information beyond its role as an index of kidney function. 50th ERA-EDTA Congress. May 24-27, 2013, Istanbul, Turkey.
2. 柳澤如樹、安藤稔、菅沼明彦、今村顕史、味澤篤. HIV感染者における血清シスタチンCに基づく推算糸球体濾過量値の有用性. 第87回日本感染症学会学術講演会、2013、横浜.

表1. 患者背景

患者数	661
ART 使用患者, 人(%)	596 (90.2)
年齢, (歳)	46.4 ± 11.6
男性, 人(%)	598 (90.5)
高血圧, 人(%)	124 (18.8)
糖尿病, 人(%)	44 (6.7)
現在の喫煙, 人(%)	343 (51.9)
B 型肝炎, 人(%)	45 (6.8)
C 型肝炎, 人(%)	27 (4.1)
CD4 陽性リンパ球数, / μ L	411 ± 204
HIV-RNA 量 < 400 cp/mL, 人(%)	576 (87.1)
HIV-RNA 量 < 50 cp/mL, 人(%)	540 (81.7)
血清クレアチニン, mg/dL	0.81 ± 0.27
eGFR _{cr} , <60 mL/min/1.73 m ²	56 (8.5)
血清シスタチン C, mg/L	0.80 ± 0.25
eGFR _{cy} , <60 mL/min/1.73 m ² , no. (%)	24 (3.6)
蛋白尿 (≥1+) , 人(%)	66 (10.0)
ヘモグロビン, g/dL	14.4 ± 1.63
血清アルブミン, g/dL	4.42 ± 0.30
総コレステロール, mg/dL	195.9 ± 42.8
中性脂肪, mg/dL	218.3 ± 168.8
CRP, mg/dL	0.36 ± 0.98

表2. 「eGFRcr + 蛋白尿」 「eGFRcy + 蛋白尿」を用いたHIV感染者の分布

GFR 区分	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	正常 [A1]	軽度 [A2]	高度 [A3]
G1	≥ 90	235 (35.6%)	11 (1.7%)	1 (0.1%)
		478 (72.3%)	24 (3.6%)	0 (0.0%)
G2	60 - 89	326 (49.3%)	29 (4.4%)	3 (0.2%)
		109 (16.4%)	22 (3.3%)	5 (0.7%)
G3a	45 - 59	32 (4.8%)	10 (1.5%)	2 (0.3%)
		6 (0.9%)	6 (0.9%)	3 (0.2%)
G3b	30 - 44	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)
		2 (0.3%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)
G4	15 - 29	0 (0.0%)	2 (0.3%)	5 (0.7%)
		0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.2%)
G5	< 15	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)

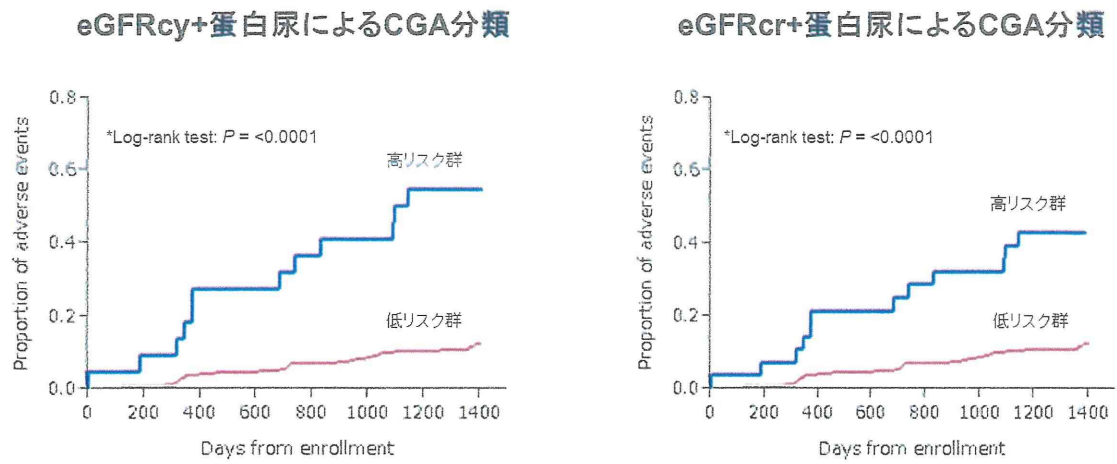
各カラムの上段はeGFRの計算に血清Crを用いた結果を、下段は血清Cyを用いた結果を示す。eGFRcyを用いた場合、高リスク群（橙+赤）の有病率は0.8%低下した（3.4% versus 4.2%）。

表3. アウトカム発症に対する各変数のハザード比

変数	単変量解析		多変量解析	
	HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P value
高リスク群 (eGFRcy + 蛋白尿)	6.67 (3.44-11.9)	<0.0001*	2.74 (1.21-5.86)	0.0164*
年齢, 歳	1.04 (1.02-1.06)	0.0002*	1.02 (0.99-1.04)	0.1603
総コレステロール, mg/dL	1.005 (1.001-1.011)	0.0174*	1.002 (0.997-1.007)	0.3522
CRP, mg/dL	1.21 (1.07-1.32)	0.0064*	1.11 (0.97-1.22)	0.1191
Log CD4数, cells/μL	0.23 (0.14-0.38)	<0.0001*	0.21 (0.10-0.46)	<0.0001*
Log HIV-RNA量, cp/mL	1.09 (0.88-1.32)	0.4046	0.77 (0.56-1.02)	0.0697
高血圧 (+)	1.55 (0.92-2.50)	0.0970	1.02 (0.57-1.74)	0.9512
糖尿病 (+)	6.40 (3.81-10.4)	<0.0001*	3.21 (1.72-5.84)	0.0004*
C型肝炎 (+)	2.13 (0.83-4.49)	0.1092	1.39 (0.52-3.07)	0.4743

アウトカム発症に対する高リスク群のハザード比 (HR) を年齢、HIV非関連合併症の有無、HIVコントロール指標で調整した多変量Cox回帰分析により計算

図1. 予後予測能の比較（「eGFRcy + 蛋白尿」と「eGFRcr + 蛋白尿」）



HIV感染者における骨密度低下

研究分担者 村松 崇 東京医科大学病院臨床検査医学科 助教

研究要旨： HIV感染者の長期合併症の一つとして骨粗鬆症および骨折が問題となっている。慢性腎臓病（chronic kidney disease；CKD）も骨折の危険因子とされ、CKD患者における骨折予防は重要な対策の一つである。東京医科大学病院に通院する50歳以上のHIV感染者を対象に骨密度の評価について調査し、危険因子について分析した。156例の50歳以上のHIV症例のうち、95例（男性89例、女性6例）において骨密度検査が実施されていた。WHO基準における骨粗鬆症は17例（18%）、骨減少症は48例（50%）であり、Young Adult Mean（YAM）ではYAM70%未満の症例は23例（24.2%）であり、YAM70%以上80%未満は25例（26.3%）であった。骨粗鬆症の有病率は欧米の報告と同程度であった。骨減少症および骨粗鬆症を骨密度低下例とすると65例（68%）で認められ、正常例に比較して骨密度低下例は有意にBMIが低下していた。他の危険因子に関して有意差は認められないが、骨密度低下症例において高血圧・脂質異常症・CKDが多い傾向が認められた。抗HIV療法（antiretroviral therapy；ART）との関連についても有意差は認めないが、ART実施期間やtenofovir disoproxil fumarate（TDF）使用期間は長い傾向が認められた。

研究分担者：山元泰之、東京医科大学病院
臨床検査医学科 臨床准教授

A) 研究目的

HIV感染者は骨折の有病率が高く、患者層の高齢化や治療の長期化に伴い骨粗鬆症が問題となっている。欧米ではHIV感染者の骨粗鬆症は約15%、年齢一致非感染者の3.7倍とされる（AIDS 2006;20:2165-74）。一方で糖尿病、脂質異常症、高血圧、メタボリック症候群、慢性腎臓病（chronic kidney disease；CKD）、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary

disease；COPD）などは骨折の危険因子である（日本骨粗鬆症学会「生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド」）。HIV感染者は生活習慣病の合併例が同年齢の非感染者に比較して多く、これらの因子も骨密度低下に影響すると考えられている（Clin Infect Dis 2011;53:1130-9）。本邦のHIV感染者における骨粗鬆症や骨折の報告は少なく、現状は不明である。高齢化が進むHIV感染者において骨粗鬆症や骨折は重要な合併症の一つであり、CKDや骨粗鬆症は共通の危険因子が多く、CKDそのものも骨折の危険因子であることから、骨粗鬆症・骨折はCKDとともに

注意すべき長期合併症の一つである。本邦における現状を調査するために、我々は東京医科大学病院に通院するHIV感染者で、比較的高齢な患者（50歳以上）における骨密度低下の現状を評価した。

B) 研究方法

2012年1-12月に当科受診した50歳以上のHIV感染者156例で骨密度検査を行った95例（60.9%）を対象とした。骨密度測定はHOLOGIC社によるdual-energy X-ray absorptiometry (DXA) を実施し腰椎および大腿骨頸部の部位で測定した。DXAで得られた骨密度と若年成人の骨密度を比較した標準偏差を T-Scoreと呼ぶ。WHO の診断基準（表1）では閉経後女性と50歳以上男性では骨粗鬆症はDXAによる骨密度測定で T-Scoreが-2.5SD以下の状態と定義される。本邦においては骨密度の指標として健常若年成人の平均値であるYoung Adult Mean (YAM) に対し%表示した%YAMが一般的に使用されている。原発性骨粗鬆症は%YAM 70未満と定義され、T-Scoreにおける-2.5未満に相当する。70~80は骨量減少とされる。腰椎と大腿骨頸部の両方を実施した場合は、いずれか低い方の値を判定に用いた。関連する危険因子として高血圧・糖尿病・CKD・脂質異常症についておよびHIV感染症の状態について診療録を参照し後方視的に調査した。高血圧は、収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ または拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$ 、もしくは降圧剤（アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬、カルシウム拮

抗薬）の使用と定義した。糖尿病は、これまでに糖尿病と診断されていること、もしくは血糖降下薬やインスリンの使用のあることと定義した。脂質異常症は主治医の記載あるいはスタチン系およびフィbrate系の薬剤を使用している症例と定義した。B型肝炎はHBs抗原陽性、C型肝炎はHCV抗体陽性とした。HIVの治療に関しては、抗HIV療法（antiretroviral therapy ; ART）実施の割合と使用期間、骨密度低下や骨折への関連が指摘されているtenofovir disoproxil fumarate (TDF) 使用および使用期間について診療録を参照し調査した。連続変数はStudent's t検定、名義変数は χ^2 検定を用いて $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

（倫理面への配慮）

倫理性の確保のため、本研究は東京医大の倫理委員会の承認を得て、臨床研究に関する倫理指針に基づき実施した。

C) 研究結果

1. HIV感染者の骨密度低下の割合

対象となった95例（男性89例、女性6例）の年齢の中央値は57歳であった。BMIの中央値は 22.0 kg/m^2 でCD4陽性リンパ球数の中央値は $455.8/\mu\text{L}$ であった。94例（99%）でARTが実施されており、HIV-RNAが50コピー/mL未満に抑えられていた症例は89例（94%）であった。喫煙者は24例（25.3%）、慢性腎臓病は13例（13.7%）、糖尿病は7例（7.4%）認められた。図1、2に骨密度による割合を示す。WHO基準に

における骨粗鬆症は17例 (17.9%)、骨減少症は47例 (49.5%) であった。YAM 70%未満の症例は23例 (24.2%) であり、YAM 70%以上80%未満は25例 (26.3%) であった。部位別に集計した結果を図3、4に示す。腰椎ではWHO基準における骨粗鬆症は12例 (12%)、骨減少症は33例 (34%) であった。YAM 70%未満の症例は9例 (9%) であり、YAM 70%以上80%未満は15例 (16%) であった。大腿骨頸部ではWHO基準における骨粗鬆症は9例 (9%)、骨減少症は50例 (53%) であった。YAM 70%未満の症例は20例 (21%) であり、YAM 70%以上80%未満は25例 (26%) であった。全体として骨密度低下を認めた症例 (骨粗鬆症・骨減少症) は65例 (68%) で認められた。

2. 骨密度低下と危険因子

骨密度低下例と正常例で比較したところ (表2)、年齢の中央値は骨密度低下群で高い傾向にあった (59.1歳 versus 57.1歳、 $P = 0.352$)。BMIは骨密度低下例で有意に低かった (21.9 kg/m^2 versus 23.8 kg/m^2 、 $P = 0.046$)。生活習慣病の有病率を骨密度低下例と正常例で比較したところ、高血圧 (40% versus 27%、 $P = 0.348$)、CKD (17% versus 12%、 $P = 0.656$)、脂質異常症 (25% versus 18%、 $P = 0.620$) と有意差は認めないが骨密度低下例に多い傾向が認められた。ART使用期間については7.9年 versus 6.2年 ($P = 0.087$)、TDF使用期間については2.6年 versus 2.1年 ($P = 0.085$) と骨密度低下症例で有意差は認めないものの

ART期間とTDF期間は長い傾向がみられた。

D) 考察

HIV感染者においてもBMI低値や低体重は骨密度低下の危険因子であり本研究においても骨密度低下群でBMIが有意に低く、海外の報告とも一致していた (J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4522)。HIV感染者では生活習慣病の合併例が同年齢の非感染者に比較して多く、骨密度低下に影響すると考えられる (Clin Infect Dis 2011;53:1130-9)。今回の調査において生活習慣病の合併に関しては正常群と骨密度低下群で有意差を認めなかった。しかし高血圧・脂質異常症・CKDについては骨密度低下群で多い傾向は認められた。糖尿病では骨密度の有意な低下なく骨折リスクが上昇することが指摘されており、骨質の低下による影響と考えられている。本調査においても糖尿病合併と骨密度低下に関連は認めなかった。

ART実施期間やTDF使用についても骨密度低下群と正常群で有意差は認めなかったが骨密度低下例でARTおよびTDF実施期間が長い傾向がみられた。ARTで使用される薬剤の種類に関係なく、ART開始後48-96週の間骨密度は2-6%低下することが複数の研究で示されている (J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;51:554-61, J Infect Dis. 2012;205 Suppl 3:S391-8)。今回の調査ではほとんどがART実施し2年以上経過している症例であり、ARTによる骨密度への影響は安定している時期にあるものと考えられた。HI

V感染者の高齢化が全世界的に問題となっており、日本においても高齢化やそれに伴う骨粗鬆症合併例の増加が予想される。実際の骨折の頻度や他の危険因子も含め、今後さらに症例を蓄積して評価し対策を行う必要がある。CKDと骨粗鬆症は共通する危険因子が多く、予防や対策は重複する部分が多い。適切な予防などの介入も実施していく必要があると考えた。

E) 結論

50歳以上のHIV感染者において骨粗鬆症の有病率は17.9%で欧米の報告とほぼ同等であった。関連する危険因子としてCKD・高血圧・脂質異常症などの生活習慣病の合併は多い傾向が認められたが有意差は認めなかった。

F) 健康危険情報

特になし

G) 研究発表

1. 論文発表

村松崇、山元泰之. HIV感染者と骨粗鬆症. 日本エイズ学会誌2013; 15(2): 71-77.

2. 学会発表

- ① 村松崇、山元泰之、近澤悠志、備後真登、塩塚美歌、清田育男、四本美保子、大瀧学、尾形享一、萩原剛、鈴木隆史、天野景裕、福武勝幸. HIV感染者における骨密度低下の評価.

第87回日本感染症学会学術講演会、2013、横浜.

- ② 村松崇、山元泰之、一木昭人、近澤悠志、備後真登、塩塚美歌、丹羽一貴、清田育男、四本美保子、大瀧学、尾形享一、萩原剛、鈴木隆史、天野景裕、福武勝幸. 高齢HIV感染者における骨密度の継時的変化. 第27回日本エイズ学会学術集会総会、2013、熊本.

表 1. WHO の骨密度による診断カテゴリー

正常	骨密度が若年成人の平均値の-1SD (標準偏差) 以上 T-Score ≥ -1
低骨量状態 (骨減少)	骨密度が T-Score で-1 より小さく-2.5 より大きい (-1 > T-Score > -2.5)
骨粗鬆症	骨密度が T-Score で-2.5 以下 (T-Score ≤ -2.5)
重症骨粗鬆症	骨密度が骨粗鬆症レベルで、1 個以上の脆弱性骨折を有する

表 2. 対象患者の基礎データ

	全体 n=95	骨密度低下 n=65	正常 n=30	P値
年齢(歳)	57	59	57	0.352
男性	89 (94%)	60 (92%)	29 (97%)	0.417
BMI (kg/m ²)	22.0	21.9	23.8	0.046
CD4 (μ l)	455.8	434.1	497.4	0.304
VL<50	89 (94%)	4 (6%)	2 (7%)	0.923
ART 実施	94 (99%)	64 (98%)	30 (100%)	0.495
TDF 使用	40 (42%)	28 (43%)	12 (36%)	0.778
ART 実施期間 (年)	7.3	7.9	6.2	0.087
TDF 使用期間 (年)	2.2	2.6	2.1	0.085
喫煙	28 (29%)	19 (29%)	9 (27%)	0.939
高血圧	35 (37%)	26 (40%)	9 (27%)	0.348
糖尿病	8 (8%)	4 (6.2%)	4 (12%)	0.241
脂質異常症	22 (23%)	16 (25%)	6 (18%)	0.620
慢性腎臓病	15 (16%)	11 (17%)	4 (12%)	0.656

図 1. T-Score による骨粗鬆症・骨減少症の割合

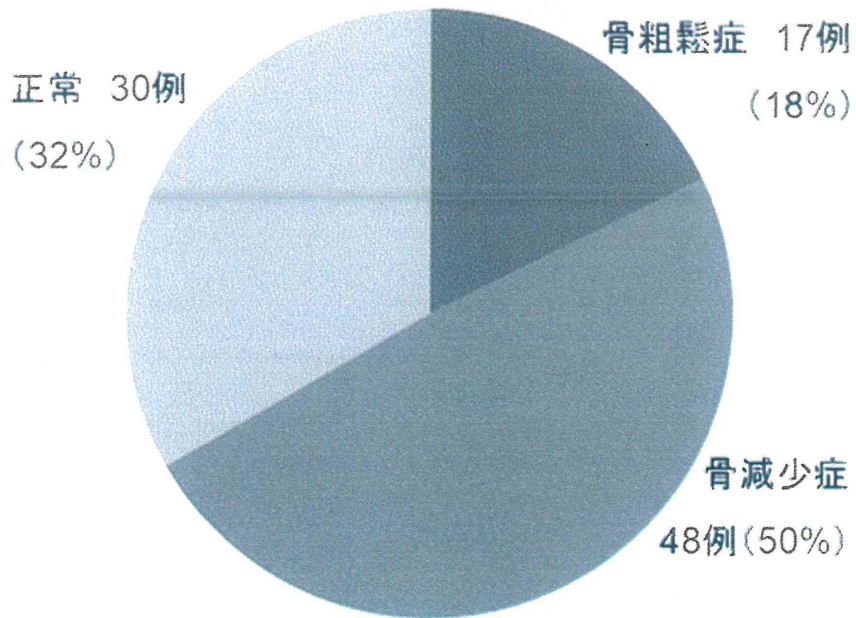


図 2. Young Adult Mean (YAM) による割合

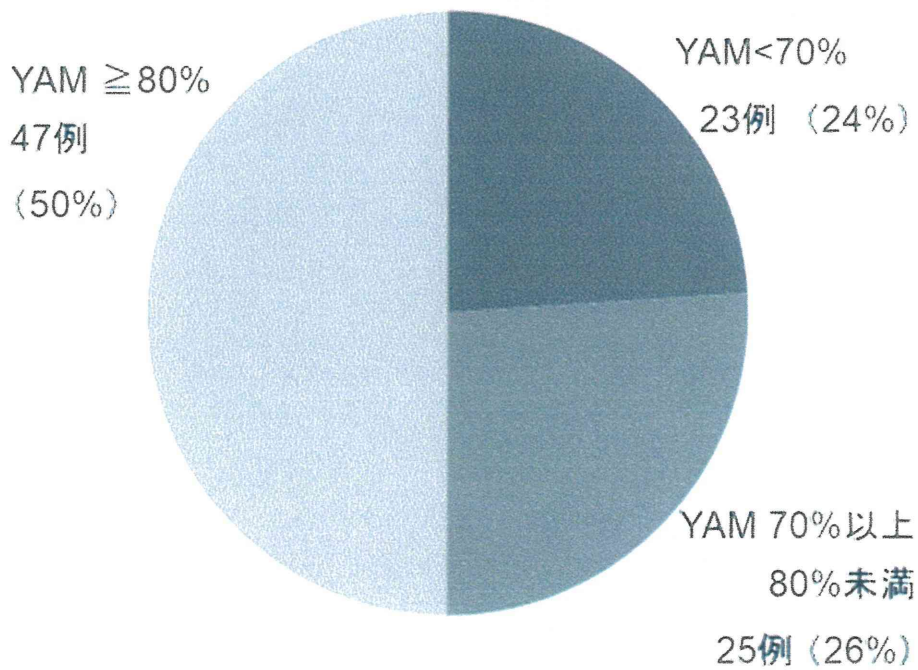


図 3. 部位による骨粗鬆症・骨減少症の割合 (T-Score)

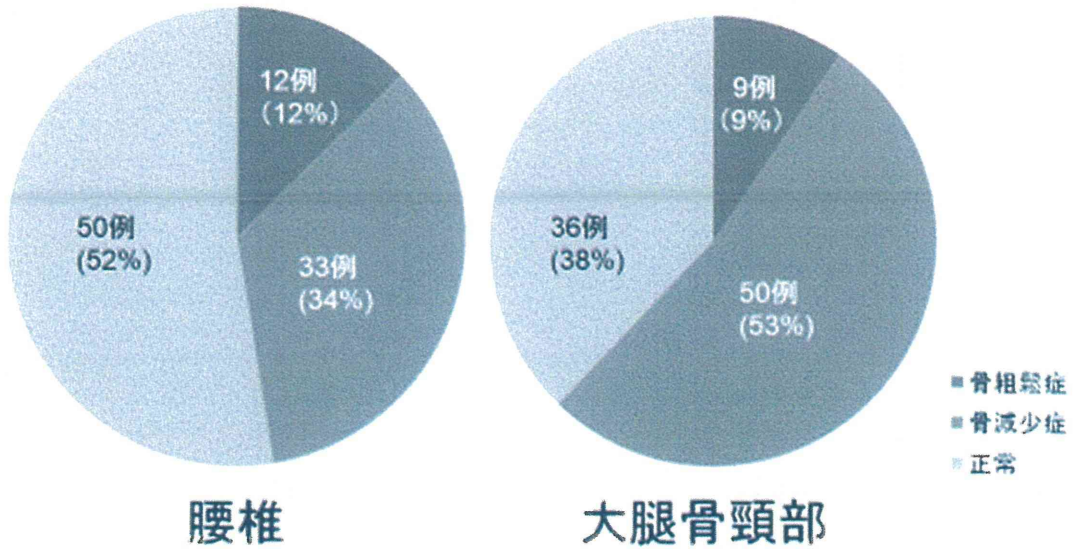
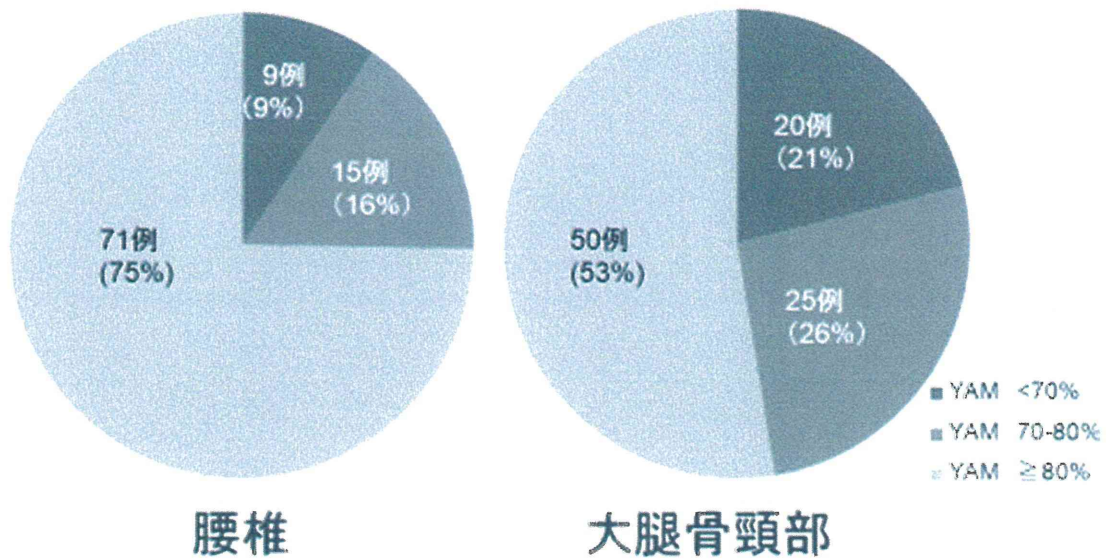


図 4. 部位による Young Adult Mean (YAM) 別の割合



厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

HIV 感染者における腎臓障害と骨代謝異常の関連

研究代表者 柳澤 如樹 東京都立駒込病院感染症科 医員

研究要旨：HIV 感染者は、抗 HIV 薬の進歩に伴い生命予後が改善したが、骨代謝異常が重要な合併症となってきた。HIV 感染者は、非 HIV 感染者と比較して、骨代謝異常の有病率が高いことが報告されている。同様に、慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）も重要な合併症であるが、CKD そのものが骨代謝異常のリスク因子として知られている。本研究では、都立駒込病院を受診した 40 歳以上の男性患者 99 例を対象に、腎臓障害の重症度をステージ分類と CGA 分類の双方を用いて、骨代謝異常との関連を検討した。骨代謝異常（骨減少症と骨粗鬆症）の割合は、WHO 診断基準で約 40-50%であった。BMI は骨密度と有意な関連を示した。ステージ分類、CGA 分類は共に、骨代謝異常を示す患者の分布と一定の傾向を示さなかった。

研究分担者：味澤 篤、東京都立駒込病院
感染症科 部長
研究協力者：関谷 綾子、東京都立駒込病
院糖尿病・内分泌科 医員

な合併症であるが、CKD そのものが骨代謝異常のリスク因子として知られている

（CKD-mineral and bone disorder : CKD-MBD）。しかし、本邦では HIV 感染者における骨代謝異常と腎臓障害の関連を検証した報告は少ない。今回我々は男性 HIV 感染者を対象に、骨代謝異常の有病率を調査した。また、腎臓障害の程度と骨代謝異常との関連を検証するため、腎臓障害の重症度を従来のステージ分類に加えて、2012 年に本邦で提唱された CGA 分類を用いて評価した。

A) 研究目的

抗 HIV 薬による多剤併用療法（antiretroviral therapy ; ART）が HIV 感染者の長期生存を可能にしたことにより、日常診療では感染症のコントロールだけでなく、慢性期合併症にも注意が必要である。これらの合併症の中でも、骨代謝異常は重要であり、HIV 感染者は非 HIV 感染者と比較して、骨代謝異常を示す割合が多いことが報告されている（JAMA 2004;292:191-201、AIDS 2006;20:2165-4）。同様に、慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）も重要

B) 研究方法

2011 年から 2012 年当院感染症外来受診された男性 HIV 感染者のうち、骨代謝異常に大きな影響を及ぼすと考えられたステロイド使用歴のある患者、甲状腺疾

患の既往歴のある患者を除外した 99 例を対象とした。CGA 分類に従い eGFR を 6 区分 [[G1] 90 以上、[G2] 60~89、[G3a] 45~59、[G3b] 30~44、[G4] 15~29、[G5] 15 未満 (mL/min/1.73m²)]、アルブミン尿の排泄量を 3 区分[正常 (A1) 30 mg/gCr 未満；微量 (A2) 30 - 299 mg/gCr；顕性 (A3) 300 mg/gCr 以上] に分け、CKD の重症度をイベント発症リスクから低リスク (緑)、中等度リスク (黄)、高リスク (オレンジ)、最高リスク (赤) の 4 色のヒートマップに示した。

骨塩定量は DXA 法 (Hologic 社) を用いて、腰椎および大腿骨頸部 (neck) の BMD (bone mineral density) を測定した。骨粗鬆症の診断基準は WHO (世界保健機関) の T-Score、および日本の YAM 値 (young adult mean) で分類した (表 1)。

統計学的解析には統計ソフト JMP 9.0 (SAS Institute Tokyo, Japan) を用いた。両側有意水準 5% と定義し、カテゴリ変数については Fisher の正確確率検定、連続変数については Wilcoxon の順位和検定を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京都立駒込病院の倫理委員会の承認を得たものである。倫理性の確保の面から患者からの血液、採尿、骨塩定量の研究方法、意義を十分に説明後、個人情報保護を遵守し同意を得た。

C) 研究結果

対象患者の背景を表 2 に示す。骨代謝

異常 (骨減少症と骨粗鬆症の合計) の割合は、T-score を用いると腰椎では 42%、大腿骨頸部では 55% であった。一方、YAM を用いると、腰椎では 24%、大腿骨頸部では 31% であった (図 1)。

大腿骨頸部の骨密度において、T-score で骨代謝異常を示した群 (A 群；n = 54、55%) と示さなかった群 (B 群；n = 45、45%) に分類した場合、CGA 分類を用いた場合の患者分布を表 3 に示した。緑、黄、橙、赤の各ステージの分布は、A 群で 34 例、12 例、6 例、2 例、B 群で 22 例、19 例、2 例、2 例であった。CGA 分類を用いたハイリスク群 (橙 + 赤) の有病率は、A 群で 14.8% (8/54)、B 群で 8.9% (4/45) であった。一方、ステージ分類を用いた場合、ハイリスク群 (ステージ 3 以上) の有病率は、A 群で 16.7% (9/54)、B 群で 20.0% (4/45) であった (表 4)。

単変量解析を用いた BMD との関連因子の検索では、BMI (Body Mass Index) のみ有意差が認められた。一方、eGFR、ステージ分類および CGA 分類におけるハイリスク群 (ステージ分類 3 以上、CGA 分類 橙 + 赤) と BMD に有意な関連は本検討では認められなかった。

D) 考察

腎臓は、ミネラル代謝調節に大きな役割を果たしており、その異常は CKD の進行に伴って必発する (CKD 診療ガイド 2012)。今回の検討では、BMD との関連因子としては BMI のみが有意差を示し、eGFR とは関連が認められなかった。ま

た、CGA 分類とステージ分類を用いて、骨代謝異常を示す患者の分布を調査したが、一定の傾向は認められなかった。骨代謝には腎臓障害以外にも、さまざまな因子が関与している。また、今回調査対象とした患者では腎機能が著しく悪化している患者数が少なかったことも影響した可能性がある。今後は、さまざまなリスク因子を考慮し、長期的な前向き調査が必要である。

E) 結論

骨代謝異常は、男性HIV感染者の約40-50%に認められた。BMIはBMDと有意な関連を示した。ステージ分類、CGA分類は共に、骨代謝障害を示す患者の分布と一定の傾向を示さなかった。

F) 健康危険情報

特になし

G) 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

表1. 骨代謝異常の診断基準

骨粗鬆症学会	
正常	YAM 80%以上
骨減少症	YAM 70~80%
骨粗鬆症	YAM 70%未満
WHO 分類	
正常	T-score -1SD 未満
骨減少症	T-score $-1 \leq \sim < -2.5SD$
骨粗鬆症	T-score $-2.5SD$ 以上

表 2. 患者背景

	全体	骨密度低下	正常	P 値
患者数	99	54	45	-
年齢 (中央値、範囲)	55 (40-78)	55 (40-77)	57 (40-78)	0.85
男性	99 (100)	54 (100)	45 (100)	NA
平均 BMD (g/cm ²)				
腰椎 (範囲)	0.95 (0.60-1.23)	0.85 (0.60-1.18)	1.07 (0.85-1.29)	NA
大腿骨頸部 (範囲)	0.79 (0.50-1.14)	0.7 (0.50-0.86)	0.91 (0.75-1.14)	NA
骨粗鬆症の古典的リスク因子				
平均 BMI (kg/m ²)	22.8(15.0-34.8)	22.0(15.0-30.9)	23.8(18.4-34.8)	0.02
喫煙歴	57 (58)	31 (57)	26 (58)	>0.99
飲酒	22 (22)	11 (20)	11 (24)	0.81
骨折の家族歴	7 (7)	6 (11)	1 (2)	0.18
骨折の既往	14 (14)	6 (11)	8 (18)	0.51
ステロイド使用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
HIV 関連データ				
CD4 数 (範囲)	419 (164-1286)	434 (164-941)	463 (208-1286)	0.43
ART 使用	99 (100)	54 (100)	45 (100)	NA
TDF 使用	61 (62)	36 (67)	25 (56)	0.36
PIs 使用	57 (58)	32(59)	25 (56)	0.86
その他				
eGFR (範囲)	74 (35-118)	73 (35-110)	76 (47-118)	0.56
ハイリスク群 (CGA 分類)	12 (12)	8(15)	4(9)	0.54
ハイリスク群 (ステージ分類)	18 (18)	9 (17)	9 (20)	0.86

※ハイリスク群 (CGA 分類 ; 橙+赤、ステージ分類 ; ステージ 3 以上)