

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 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。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 ≥ 140 mmHgまたは拡張期血圧 ≥ 90 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

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で使用す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

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.

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

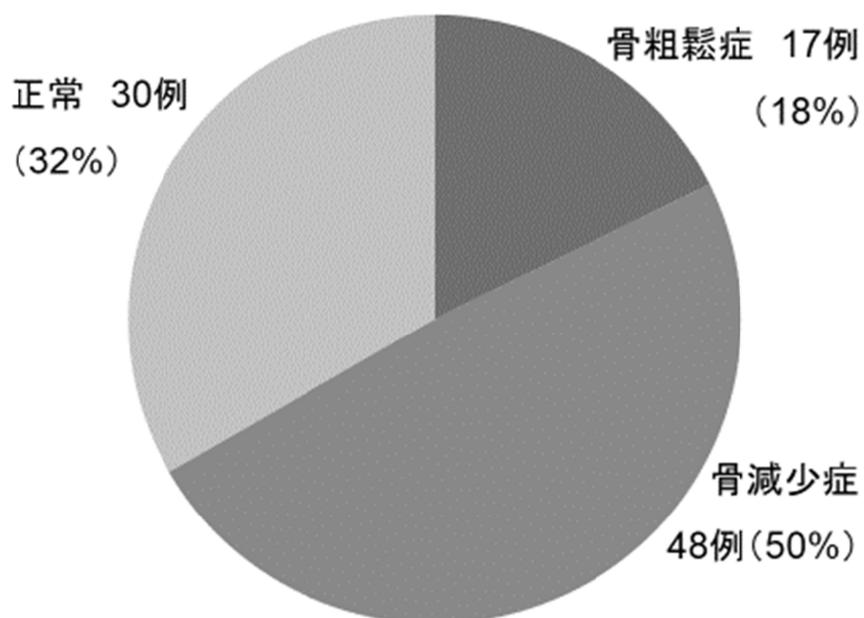


図2 . Young Adult Mean (YAM) による割合

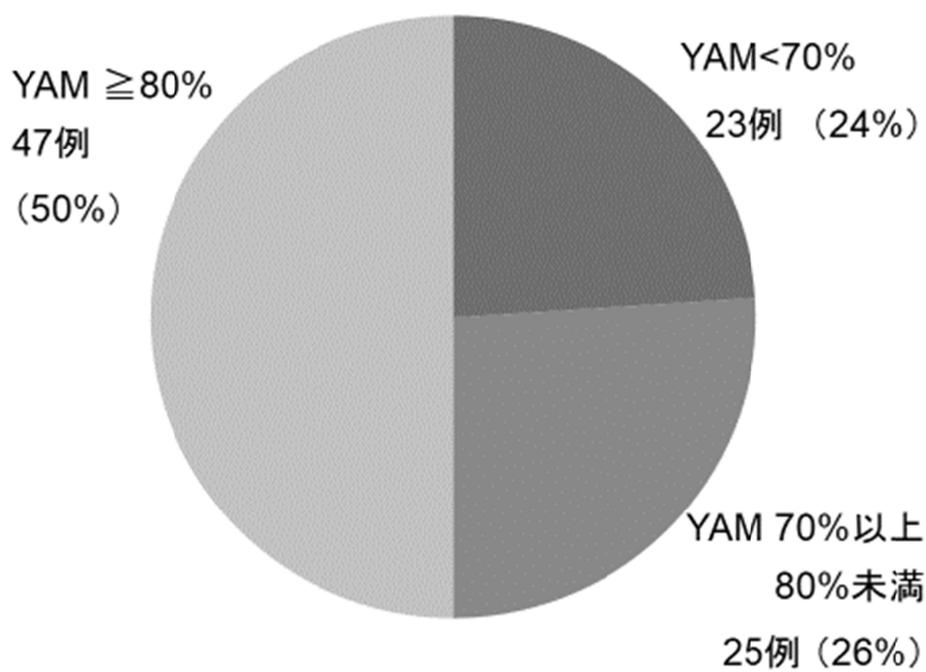


図 3. 部位による骨粗鬆症・骨減少症の割合 (T-Score)

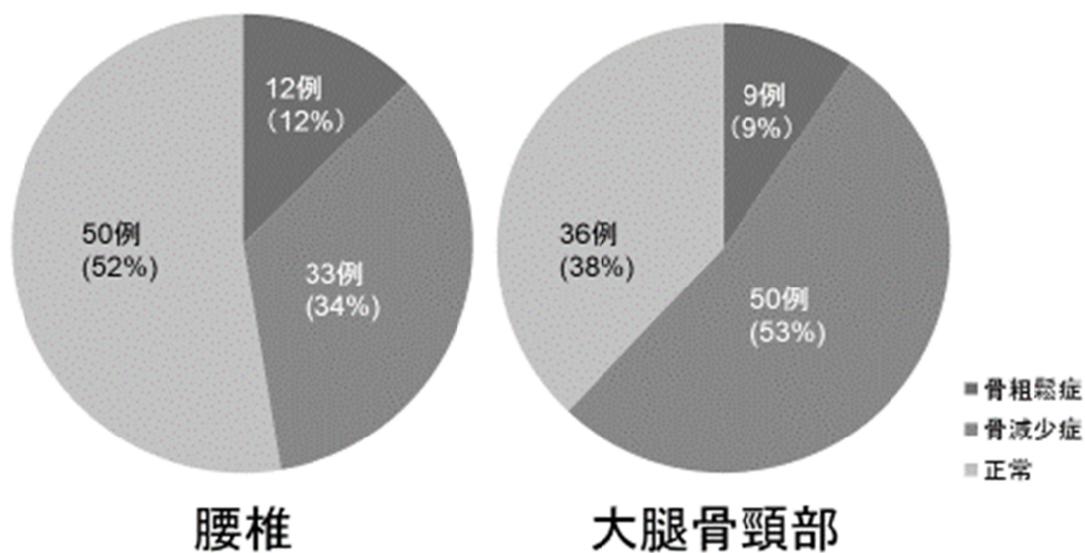


図 4 . 部位による Young Adult Mean (YAM) 別の割合

