

抗 HIV 療法の進歩により HIV 陽性者の余命が改善され、長期合併症のひとつとして、骨粗鬆症をはじめとする骨代謝異常も問題となっている。HIV 陽性者では、HIV 陰性者に比べて、骨粗鬆症リスクが 3.7 倍高いと報告されている^{1),2)}。骨密度が低下した結果、HIV 陽性者の骨折の有病率は、陰性者に比べて 30 ~ 70% 高い²⁾⁻⁵⁾。通常、骨粗鬆症は 40 歳代の男性ではほとんどみられないが、米国の NHANES(National Health and Nutrition Examination Survey) によると、40 歳代男性の HIV 陽性者の骨密度は、60 歳代男性の陰性者の骨密度に相当するとされている。一般に、骨粗鬆症性骨折はその後の更なる骨折リスクの上昇や生命予後への悪影響が知られており、今後、HIV 陽性者の高齢化に伴い、骨粗鬆症に注意し、その骨折を予防することは大変重要である。

1 HIV感染に関連する骨代謝異常

【阻血性骨壊死】

骨の内部循環が不十分となり壊死に陥る疾患で HIV 陽性者の阻血性骨壊死は 1990 年に初めて報告された⁶⁾。HIV 陽性者における大腿骨頭壊死の有病率は高く、4.4% という報告もある⁶⁾。

【骨軟化症】

ビタミン D 欠乏により血中のカルシウム・リン積が低下し、骨の石灰化が障害される。従来、HIV 感染による骨代謝異常はビタミン D 欠乏と関連づけられてきた⁷⁾。2008 年のロンドンの HIV 陽性者コホートにおける横断研究では、HIV 陽性者の 35% が重度のビタミン D 欠乏症であり、ビタミン D が適正レベルであったのはわずか 9% であった。しかし、近年、健康人においてもビタミン D 欠乏が世界的に問題となっており、ビタミン D 欠乏が HIV 陽性者に特徴的なわけではないと報告されている。現在では、ビタミン D 欠乏は HIV 感染における骨代謝異常の主たる病因ではないと考えられている⁷⁾。

【骨減少症・骨粗鬆症】

骨の正常な代謝はおもに骨芽細胞と破骨細胞により行われる。破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成のバランスが崩れて、骨吸収が優位になると骨密度低下が生じる⁷⁾。HIV 陽性者の骨密度低下は複数の要因が関与していると考えられ、HIV 自体による影響や ART による影響も指摘されている^{7),8)}。

生活習慣や合併症の危険因子としては、高齢、BMI 低値、性腺機能低下、喫煙、飲酒、脂肪萎縮症の発症、女性の肝炎ウイルス合併感染^{2),7),9)-11)}などが指摘されている。

HIV による直接的な影響としては、HIV のウイルス蛋白が破骨細胞を活性化し、骨芽細胞のアポトーシスを増加させることが知られている⁷⁾。また、慢性炎症が破骨細胞を促進し、骨吸収を促すとされている²⁾。HIV 長期感染⁷⁾や CD4 低値⁹⁾などが危険因子として示されている。

ART による影響は、使用される薬剤に関係なく、ART 開始 48 ~ 96 週の間骨密度が 2 ~ 6% 低下することが報告されている^{12),13)}。この変化は閉経直後女性の 2 年間の変化に相当する³⁾。しかし、その後は、時間経過とともにあまり変化せず安定していくことが示されている³⁾。個々の薬剤としては、プロテアーゼ阻害薬使用との関連が多く指摘されていたが¹⁴⁾、それを否定するものもあり¹⁵⁾、結論が出ていない。プロテアーゼ阻害剤のなかでは Lopinavir/

ritonavir (LPV/r) 使用が骨折の独立した危険因子とするものもある¹⁶⁾。また、抗 HIV 治療ガイドライン¹⁷⁾には EFV 使用も骨密度低下と関連があるとの記載がある。TDF に関しては、骨密度低下との関連が指摘されており、2012 年の International Antiviral Society-USA panel では閉経後女性の ART 選択においては、TDF 使用を避けるよう考慮することも言及されている²⁾。さらに、DHHS ガイドライン¹⁸⁾でも骨粗鬆症のある場合、TDF は避けるよう記載されている。また、TAF と ABC は TDF より骨密度の低下が少ないとしている。

2 診断

骨粗鬆症のほとんどが無症状であり、骨折を起こすまでは症状から診断することは困難なため、適切なスクリーニング検査を行うことが望ましい。一例として The Osteo Renal Exchange program (OREP) が推奨するプロトコールを示す¹⁹⁾。まず、その患者の脆弱性骨折のリスクを評価する。①脆弱性骨折の既往がある、②5mg/day 以上のプレドニゾン投与が3か月を超えて行われている、③転倒リスクが高い、という3項目のうち一つ以上該当する場合は骨密度の測定を行う。これらのリスク因子に該当しない場合には年齢に応じて対応する。50歳以上の男性および閉経後女性も同様にハイリスク群として骨密度を測定、40歳から50歳までは後述する Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) を算出してその値に応じて対応を検討する。40歳以下に関しては、スクリーニングは不要である。

骨密度の測定には二重エネルギー X 線吸収法 (dual-energy X-ray absorptiometry : DEXA) が一般的である。骨量は通常 20～30代で最大となり、その後は加齢とともに減少していくため、若年成人との比較を行い評価する²⁾。欧米ではその標準偏差を用いて評価し、WHO の診断基準では、50歳以上の男性および閉経後女性において骨密度測定で -2.5SD 以下の状態を骨粗鬆症と定義する。本邦²⁰⁾では DEXA の評価には健常若年成人の平均値 (Young Adult Mean : YAM) との比較を用いる。原発性骨粗鬆症は①大腿骨近位部骨折もしくは椎体骨骨折の脆弱性骨折、②その他の脆弱性骨折あり骨密度が YAM の 80% 未満、③脆弱性骨折はないものの骨密度が YAM の 70% 未満 (T-スコアの -2.5SD 以下に該当) のいずれかにあてはまる場合に診断される。

骨密度を測定に際しては、同時に胸腰椎 X 線により既存骨折の有無を判断する。また、生化学検査とともに、骨代謝マーカー (骨形成マーカー : BAP, PINP など、骨吸収マーカー : NTX, TRACP-5b など) を測定して、代謝動態を評価することが望まれる。特に、ART 開始後早期における慎重なモニタリングが必要である⁷⁾。

FRAX は WHO より発表されている個人の骨折絶対リスクを評価するツールである²⁾ (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/>)。年齢、性別、身長、体重や関連する危険因子と大腿骨頸部骨密度の値を入力することで 10 年間の骨折確率 (%) を算出することができる。大腿骨頸部骨密度を入力しなくても計算可能であり、これを用いることで DEXA の適応を比較的簡便に判断できる。ただし、40歳以下の症例や HIV 感染症には対応していないためリスクを過小評価する可能性がある。

3 治療と管理

HIV 感染に伴う骨粗鬆症は骨吸収の亢進が病態の中心であることから、治療においては骨吸収抑制薬が第一選択となる。一般の骨粗鬆症治療と同様に、骨吸収抑制薬の第一選択はビスフォスフォネート製剤である。なお、ビスフォスフォネートを投与する際にはカルシウムやビタミン D が補充されていることが前提となる²⁾。ビスフォスフォネート製剤 Alendronate +カルシウム /

ビタミンDをHIV陽性者に投与したところ、カルシウム/ビタミンDのみを投与した群と比べて、24週後の骨吸収マーカーCTXは有意に低下し、骨密度が改善したことが示されている^{7),21)}。また、危険因子とされるBMI低値や喫煙、飲酒、ART薬剤などはコントロール可能な因子であり⁷⁾、適度な運動も推奨される。内分泌代謝科や整形外科と連携し、骨にも留意してHIV感染症を治療・管理していくことが望まれる。

■参考文献■

- 1) Brown TT et al. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 20(17): 2165-2174, 2006.
- 2) 村松 崇. HIV感染症と骨粗鬆症. *The Journal of AIDS Research*. 2013.
- 3) McComsey GA et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis* 51(8): 937-946, 2010.
- 4) Womack JA et al. Increased risk of fragility fractures among HIV infected compared to uninfected male veterans. *PloS one* 6(2): e17217, 2011.
- 5) Triant VA et al. 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.
- 6) Miller Kirk D et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Annals of internal medicine* 137(1): 17-25, 2002.
- 7) 竹田 秀. HIVと骨代謝. *HIV感染症とAIDSの治療* 4(1): 11-15, 2013.
- 8) Gutierrez F et al. The role of HIV and antiretroviral therapy in bone disease. *AIDS Rev* 13(2): 109-118, 2011.
- 9) Cazanave Charles et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS* 22(3): 395-402, 2008.
- 10) Collin F et al. Ten-year incidence and risk factors of bone fractures in a cohort of treated HIV1-infected adults. *AIDS* 23(8): 1021, 2009.
- 11) Martin K. et al. Symptomatic bone disorders in HIV-infected patients: incidence in the Aquitaine cohort (1999-2002). *HIV medicine* 5(6): 421-426, 2004.
- 12) Brown Todd T et al. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 51(5): 554-561, 2009.
- 13) Walker Harris et al. Bone loss in the HIV-infected patient : Evidence, clinical implications, and treatment strategies. *J Infect Dis* 205(Suppl 3): S391-398, 2012.
- 14) Duvivier Claudine et al. 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(7): 817-824, 2009.
- 15) Amiel C et al. BMD Is Reduced in HIV-Infected Men Irrespective of Treatment. *Journal of Bone and Mineral Research* 19(3): 402-409, 2004.
- 16) Bedimo Roger et al. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 26(7): 825-831, 2012.
- 17) 抗HIV治療ガイドライン 2020年3月

- 18) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV, Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) (Last updated December 18, 2019)
- 19) Brown TT. et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. Clin Infect Dis. 60(8): 1242-51, 2015.
- 20) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版
- 21) McComsey Grace A et al. Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decreased bone mineral density in HIV. AIDS 21(18): 2473-2482, 2007.

(血液内科 横山 翔大 2021.02)