薬剤師のための患者の自覚症状(訴え)および個人背景に基づく 膠原病発症の可能性評価

大塚清香^{†1}, 大津史子^{*†1}, 稲垣員洋^{†1}, 矢野玲子^{†1}, 加藤賢一^{†2}, 吉田俊治^{†2}, 鳥飼勝隆^{†2}

名城大学薬学部医薬情報センター^{†1}

藤田保健衛生大学病院リウマチ感染症内科^{†2}

Evaluation of Connective Tissue Diseases Based on the Patient's Subjective Symptoms (Complaints) and Background in a Community Pharmacy Setting

Sayaka Ohtsuka^{†1}, Fumiko Ohtsu^{*†1}, Kazuhiro Inagaki^{†1}, Reiko Yano^{†1}, Kenichi Kato^{†2},

Shunji Yoshida^{†2} and Katsutaka Torigai^{†2}

Pharmaceutical Information Center, Faculty of Pharmacy, Meijo University^{†1}

Department of Internal Medicine for Rheumatoid and Infection Diseases,

School of Medicine Fujita Health University^{†2}

[Received January 14, 2003]
[Accepted May 22, 2003]

The purpose of this study was to develop a tool for detecting connective tissue diseases using subjective symptoms and background data in order to establish appropriate criteria to advise patients in a community pharmacy setting.

The medical records of patients admitted to the medical ward of the Internal Medicine Department at Fujita University Hospital, Japan over a 5-year period between December 1995 and January 2001, were retrospectively reviewed. Fifty-eight patients with a fever of over 38.5°C and/or exanthema were found to exhibit drug allergies, and thus were included in this study. Of these, 22 patients were previously diagnosed to have connective tissue diseases. A logistic regression analysis was performed to examine the factors associated with the onset of connective tissue diseases.

A univariate logistic regression analysis for several variables showed the factors associated with connective tissue diseases to be age (per year relative risk) (Odds Ratio [OR] : 1.01, 95% confidence interval [95% CI] : 1.00~1.07), ranged onset age (OR : 4.12, 95% CI : 1.48~15.03), gender (OR : 5.07, 95% CI : 1.27~20.22), anemia (OR : 4.57, 95% CI : 1.18~17.72), fever (OR : 0.32, 95% CI : 0.11~0.97), and anti-nuclear antibody (OR : 5.14, 95% CI : 1.28~20.68). A multivariate analysis of the former four factors, which may be determined for each patient through interviews in a community pharmacy setting, revealed 3 factors; namely, the range of the onset age (OR : 6.59, $P=0.0006$), gender (OR : 5.27, $P=0.034$) and anemia (OR : 5.21, $p=0.041$), to be the most important factors for predicting the onset of connective tissue disease. An equation to evaluate the onset of connective tissue diseases was created using the model coefficients for these factors. This equation was thereafter applied to these 58 patients. Predicting diseases with this equation revealed a sensitivity of 81.8%, a specificity of 77.8%, a predictive value for a positive test of 69.2%, and an

^{†1} 愛知県名古屋市天白区八事山150; 150, Yagotoyama, Tenpaku-ku, Nagoya-shi, Aichi, 468-8503 Japan

^{†2} 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98; 1-98, Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake-shi, Aichi, 470-1192 Japan

OR of 15.8.

A logistic regression analysis of several variables revealed 3 factors which were considered to increase the probability of connective tissue diseases onset in patients with fever and/or exanthema. Screening for connective tissue diseases using these factors may thus be a useful tool for evaluating diseases in a community pharmacy setting.

Keywords — connective tissue disorders, screening, community pharmacy, drug allergy

目 的

膠原病(CTD: Connective Tissue Diseases)は自己免疫反応が関与する代表的な疾患のひとつであり、何らかの原因(遺伝的要因および環境要因)により自己に対する免疫応答が惹起され、その自己免疫が増幅、慢性化することにより発生すると考えられている¹⁾。CTDは、特に結合組織の炎症を主病変とする疾患群で、全身性エリテマトーデス(SLE: Systemic Lupus Erythematosus)、全身性強皮症、慢性関節リウマチ、多発性筋炎、皮膚筋炎などが含まれる²⁾。根治療法がなく、生命予後が不良であったことから、国によって難病指定が行われ公費負担が行われてきた。例えばSLEでは急性増悪により死亡する場合もある。しかし、病態の解明、診断および治療法の進歩から早期診断が可能となり、現在ではCTDの生命予後やQOLは著しく改善している。発症初期に治療を開始すれば、緩解に至るケースも増えており、早期発見、診断、治療開始が重要である。しかし、CTDの主訴は特異性の低い日常的な症状が多いため、患者や家族がその症状を軽視しやすく、専門医を受診することなく放置することも多い。

一方、薬剤アレルギーは、アレルギー反応が関与する疾患のひとつで、特に薬剤などの化学物質が抗原性物質として過剰または異常な免疫応答を誘発し、皮膚病変やさまざまな臓器障害を引き起こす。両者の関連性は不明であるが、いずれも免疫反応を基本とする病態であるため、薬剤アレルギーをきっかけにCTDが発見されたり、CTDの患者で薬剤アレルギーが多く起こることは臨床によく経験される³⁾。したがって、薬剤アレルギーを発症した患者には、処方医への受診勧告のみならず、CTDの可能性を考慮した専門医への受診勧告が必要な場合がある。

保険薬局薬剤師は、医薬分業が進む中で直接患者の訴えを聞く機会が多い。したがって、患者情報を適切に評価し、適切な受診勧告をすることができれば、医療連携を推進し、適正な医療の提供に大きく貢献できるものと考えている。しかし、受診勧告の判断には豊かな臨床経験が必要であり、保険薬局薬剤師がその必要性を客観的に判

断する方策は今のところない。

本研究は、薬剤アレルギー患者のうち、CTD発症の危険性が高い患者を訴えや患者背景等から推測し、受診勧告する判断情報の創出を目的とし、薬剤服用後に発熱や皮疹を発症し、薬剤アレルギーが疑われた患者を対象に、CTDの病歴(現病歴または既往歴)の有無から2群に分け、CTDに特徴的な因子を探索した。

方 法

1. 対象

平成7年12月から平成13年1月までの約5年間に藤田保健衛生大学病院リウマチ感染症内科に入院した患者のうち、薬剤服用後に発熱や皮疹を示し、薬剤アレルギーが疑われた59症例を調査対象とした。同一症例で繰り返し薬剤アレルギーが疑われた症例については、調査期間内における1回目のデータを採用し、2回目以降のデータは除外した。CTDの診断はすべて同内科の専門医により確認された。対象症例は、現病歴または既往歴にCTDがある群(以下、CTD群と略す、n=22)と、CTDがない群(以下、nonCTD群と略す、n=37)の2群に分けた。

2. 調査項目

調査項目は、リウマチ感染症内科の専門医が、発熱または皮疹を示す患者を診察する際に注目する項目とした。各症例の入院カルテより、薬剤アレルギーが疑われたときの患者背景(年齢、性別)、臨床症状(発熱、皮疹、そう痒)、および検査所見(尿蛋白、尿顆粒円柱、血小板、白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、赤沈1時間値、CRP、異型リンパ球、好酸球数、幹状核球数、分葉核球数、抗核抗体、抗DNA抗体、CH50、IgG、GOT、GPT、 γ -GTP、尿素窒素、クレアチニン)の有無について調査を行った。

検査所見は、藤田保健衛生大学病院の正常値範囲および医薬品副作用の重篤度分類(厚生労働省副作用重篤度分類基準⁴⁾)を参考に基準値(閾値)を設けた。患者背景、臨床症状、および異常検査所見の有無に関するカテゴリーは、Table 1のように設定した。また、CTDは成年から中高年にかけて好発することが知られているた

Table 1. 調査項目と基準値

項目名	カテゴリ	基準値
患者背景		
年齢	1歳ごと 好発年代	CTD群平均年齢±SD歳
性別	女性	
臨床症状		
発熱	あり	≥37.5°C
皮疹	あり	
そう痒	あり	
検査所見		
尿蛋白	陽性	≥1+
尿顆粒円柱	あり	≥1/全視野
血小板数	減少	グレード1以上(<10万)
白血球数	減少	グレード1以上(<4000)
貧血	あり	赤血球 グレード1以上(<350万) or 血色素量 グレード1以上(<11g/dL) or ヘマトクリット値 M:<38.2%, F:<32.2%
赤沈1時間値	亢進	M:≥13mm, F:≥21mm
CRP	増加	>0.3mg/dL
好酸球数	増加	>6.8
核左方移動	あり	桿状核球/分葉核球>0.3
異型リンパ球	あり	>0
抗核抗体	陽性	≥20
抗DNA抗体	陽性	>7U/mL
CH50	減少	>28U/mL
肝障害	あり	GOT グレード1以上(≥25IU/L) or GPT グレード1以上(≥25IU/L) or γ-GPT グレード1以上(≥46.5IU/L)
腎障害	あり	BUN グレード1以上(>18mg/dL) or クレアチニン グレード1以上(≥1.5mg/dL)
IgG	増加	>1670mg/dL

M:男性, F:女性

グレード1:厚生労働省副作用重篤度分類基準⁴⁾

め⁵⁾, CTD 群の平均年齢±1SDである42.8±15.1歳(22.7歳以上57.9歳以下)を好発年代とした。

3. 初期標本

薬剤アレルギーが疑われた時点の各調査項目のデータが収集できなかった1症例は対象から除外した。最終的に、初期標本はCTD群が22症例, nonCTD群が36症例(合計58症例)となった。

4. CTD 推測式の作成

CTDに特異的な因子を検索するために、CTD群およびnonCTD群の2群間で、各調査項目ごとにロジスティック回帰分析を行った。有意水準は $p<0.05$ とした。単純ロジスティック回帰分析において有意差を認めた項目を選択し、交絡を調整するために多変量ロジスティック回帰分析を行った。さらに、CTDの有無の確率を推測するためにモデル係数に基づくロジスティック回帰分析式(以下、CTD推測式と略す)を求めた。統計ソフトはStatView[®] ver. 5 (SAS Institute Inc.)を用いた。

5. CTD 推測式の妥当性評価

作成したCTD推測式を初期標本に適用し、CTDありの推測確率を求め、尤度比を算出した。尤度比は、よく

検査の精度を測るために用いられている指標である。陽性尤度比は、対象がその検査で陽性と判定される確率とコントロールが陽性と判定される確率の比を表し、その検査で陽性と判定されることが対象とコントロールを識別するのにどれだけの力を持っているかを表現している。尤度比が大きいほど、その検査は有用性が大きく、診断確定に役立つ。しかし、尤度比が1であった場合、その検査の有用性はないと判断できる。一般に尤度比10以上または0.1以下は有用性大、10~5または0.1~0.2は有用性中、5~2または0.2~0.5は有用性小とされている⁶⁾。そこで、尤度比を基にCTDの可能性の有無についてカットオフ値を定めた。CTD推測式により求めたCTD推測確率がカットオフ値以上の場合はCTDあり、未満の場合はCTDなしと推測した。

CTD推測式の妥当性は、推測結果を基に感度、特異度、陽性反応的中度、陰性反応的中度、尤度比、オッズ比で評価した。

結 果

1. 単純ロジスティック回帰分析

各群における、調査項目のカテゴリ(Table 2)との一致数(年齢については平均±SD)、および各項目を独立変数、CTDの有無(CTD群, nonCTD群)を従属変数とした場合の単純ロジスティック回帰分析の結果をTable 2に示す。

調査項目のうち、「年齢」、「好発年代」、「女性」、「発熱あり」、「貧血あり」、「抗核抗体陽性」の6項目で、CTD群と有意な関連が認められた(表中p値網かけ部分)。平均年齢は、CTD群(42.8±15.1歳)がnonCTD群(34.2±15.7歳)よりも高値を示した。「年齢」の1歳増加に関するオッズ比は1.04(95%信頼区間1.00~1.07)と小さく、CTD群と年齢との間に強い関連性はなかった。一方、「好発年代」の年齢範囲内であるオッズ比は4.12(95%信頼区間1.48~15.03)となり、CTDとの有意な関連が認められた($p=0.009$)。

男女比(男:女)は、CTD群(1:6.3)の方がnonCTD群(1:1.3)よりも女性の比率が高かった。「女性」のオッズ比は5.07(95%信頼区間1.27~20.22)と大きく、女性とCTDとの有意な関連性が認められた($p=0.022$)。

臨床症状としては、「発熱あり」はnonCTD群に比べてCTD群で少なく、「皮疹」および「そう痒あり」はCTD群で高い比率であった。「発熱あり」のオッズ比は0.32(95%信頼区間0.11~0.97)と低値を示し、この症状はCTDとは有意に無関連性が認められた($p=0.045$)。一方、「皮疹あり」および「そう痒あり」はCTDとの関連性は認められなかった(Table 2)。

Table 2. カテゴリとの一致数および単純ロジスティック回帰分析結果

項目名 カテゴリ	CTD 群			nonCTD 群			p値	オッズ比	(95%信頼区間)	
	一致数	n	%	一致数	n	%				
患者背景										
年齢	42.8±15.1	22		34.2±15.7	36		0.048	1.04	1.00	1.07
女性	19	22	86.4%	20	36	55.6%	0.022	5.07	1.27	20.22
臨床症状										
発熱あり	10	22	45.5%	26	36	72.2%	0.045	0.32	0.11	0.97
皮疹あり	19	22	86.4%	23	36	63.9%	0.073	3.58	0.89	14.44
そう痒あり	11	17	64.7%	10	18	55.6%	0.581	1.47	0.38	5.72
検査所見										
尿蛋白陽性	8	21	38.1%	10	33	30.3%	0.554	1.42	0.45	4.48
尿顆粒円柱あり	4	20	20.0%	4	32	12.5%	0.469	1.75	0.38	7.97
血小板減少	2	22	9.1%	2	36	5.6%	0.610	1.70	0.22	13.03
白血球減少	7	22	31.8%	8	36	22.2%	0.420	1.63	0.50	5.38
貧血あり	8	22	36.4%	4	36	11.1%	0.028	4.57	1.18	17.72
赤沈亢進	17	22	77.3%	24	35	68.6%	0.478	1.56	0.46	5.31
CRP増加	12	16	75.0%	29	32	90.6%	0.162	0.31	0.06	1.60
好酸球増加	2	11	18.2%	3	21	14.3%	0.774	1.33	0.19	9.47
左方移動あり	1	21	4.8%	3	36	8.3%	0.615	0.55	0.05	5.66
異型リンパ球あり	7	22	31.8%	18	36	50.0%	0.178	0.47	0.15	1.42
抗核抗体陽性	9	14	64.3%	7	27	25.9%	0.021	5.14	1.28	20.68
抗DNA抗体陽性	7	16	43.8%	0	20	0.0%	0.974	-	0.00	-
CH50減少	4	14	28.6%	0	27	0.0%	0.969	-	0.00	-
肝障害あり	15	22	68.2%	23	36	63.9%	0.739	1.21	0.39	3.73
腎障害あり	3	22	13.6%	2	36	5.6%	0.302	2.68	0.41	17.51
IgG増加	9	19	47.4%	8	30	26.7%	0.142	2.48	0.74	8.31

-:非常に大きい値で表示不能

検査所見では、「貧血あり」、「抗核抗体陽性」、「抗DNA抗体陽性」、「CH50減少」の4つのカテゴリにおいてCTD群とnonCTD群との間で頻度割合に大きな差が認められた。「貧血あり」および「抗核抗体陽性」のオッズ比は4.57(95%信頼区間1.18~17.72)および5.14(95%信頼区間1.28~20.68)と高値を示し、これら2つのカテゴリとCTDとの間に有意な関連性が認められた。「抗DNA抗体陽性」および「CH50減少」はnonCTD群ではまったく発生がなかった。

2. 多変量ロジスティック回帰分析

CTD群と有意な関連が認められたカテゴリのうち、症例抽出条件であった「発熱あり」および臨床検査結果である「抗核抗体陽性」、「抗DNA抗体陽性」および「CH50減少」を除く、「年齢」、「好発年代」、「性別」および「貧血あり」の4カテゴリについて多変量ロジスティック回帰分析を行った。解析は、「年齢」と「好発年代」を分け、「年齢」、「性別」、「貧血あり」もしくは「好発年代」、「性別」、「貧血あり」を独立変数、CTDの有無を従属変数とした。

「年齢」、「性別」、「貧血あり」に関しては、「性別(女性)」($p=0.025$)のみがCTD群と有意な関連が認められた(Table 3)。一方、「好発年代」、「性別」、「貧血あり」に関しては、3つのカテゴリすべてで有意な関連性が認められた。これら3つのカテゴリに関するCTDとの関連性の大きさを表す多変量ロジスティック回帰分析から得られたモデル係数を用い、CTD推測式(式1)を作成した。

Table 3. 多変量ロジスティック回帰分析結果

項目名	カテゴリ	p値	オッズ比	(95%信頼区間)	
年齢		0.070	1.04	1.00	1.08
女性		0.025	5.67	1.24	25.84
貧血あり		0.154	2.87	0.67	12.26

項目名	カテゴリ	p値	オッズ比	(95%信頼区間)		係数
						-3.11
好発年代		0.006	6.59	1.70	25.57	1.89
女性		0.034	5.27	1.13	24.55	1.66
貧血あり		0.041	5.21	1.07	25.38	1.65

$$p = \frac{1}{1 + e^{-[-3.11 + (1.89 \times \text{好発年代}) + (1.66 \times \text{女性}) + (1.65 \times \text{貧血あり})]}}$$

…式1

3. CTD推測式の妥当性評価

CTD推測に関する式1の妥当性は、初期標本であるCTD群22症例およびnonCTD群36名症例に適用し、各群のCTD推測確率(p_{CTD})を求め、評価した。 p_{CTD} 値を推測確率10%ごとに区切りその頻度を集計し、各群の p_{CTD} 値から尤度比を算出した(Table 4)。推測確率50~60%で尤度比が整数となり、2.45と有用性小となったため、50%をカットオフ値とし、式1で求めた p_{CTD} 値が50%以上の場合は“CTD陽性”、50%未満であれば“CTD陰性”と推測することとした。

初期標本のCTD推測結果は、“CTD陽性”はCTD群で81.8%、nonCTD群で22.2%であった。初期標本58症例において、CTDの有無とCTD推測式による推測結果が一致したのは79.3%(46症例)であった。

式1による推測は、感度81.8%、特異度77.8%、陽性反応的中度69.2%、陰性反応的中度87.5%、陽性尤度比

Table 4. CTD 推測確率の尤度比

P _{CTD}	CTD群		nonCTD群		尤度比	カットオフ
	症例数	%	症例数	%		
0-10%	0	0.0%	9	25.0%	0.00	
10-20%	3	13.6%	12	33.3%	0.41	
20-30%	1	4.5%	7	19.4%	0.23	
30-40%	0	0.0%	0	0.0%	—	
40-50%	0	0.0%	0	0.0%	—	
50-60%	3	13.6%	2	5.6%	2.45	○
60-70%	12	54.5%	4	11.1%	4.91	
70-80%	0	0.0%	0	0.0%	—	
80-90%	3	13.6%	2	5.6%	2.45	
90-100%	0	0.0%	0	0.0%	—	

P_{CTD} 0-10%は、0%以上10%未満を示す。

—: 計算不能

3.68, 陰性尤度比0.23, オッズ比15.8であった。

考 察

薬剤アレルギーの発生率は約7%と報告されている⁷⁻⁹⁾。その原因薬剤としては、解熱鎮痛剤を中心とした中枢神経系用薬、循環器用薬、ヨード造影剤などが挙げられ¹⁰⁾、約80%の症例で皮疹などの皮膚症状を伴うことが報告されている^{9,10)}。一方、CTDの臨床症状は発熱、皮疹、多関節痛または関節炎など多岐にわたるうえ、他の原因でも起こり得る症状が多い。中でも、前述した薬剤アレルギーの初期症状はCTDと酷似していること、CTD発症の環境要因の1つとして薬剤使用が挙げられ、薬剤誘発性CTDの報告もあることから両者の関係は複雑である。現状では患者の訴え等から両者を区別する方法はほとんど研究されておらず、保険薬局で薬剤師がCTDの可能性を客観的に推測し、具体的な行動を起こすことは非常に困難である。そこで今回、薬剤服用後に発熱や皮疹を示す患者が保険薬局を訪れた際には、薬剤アレルギーや感染症などとともにCTDの可能性も考慮し、患者からの訴え(主訴)や個人背景の情報からCTD発症の可能性を推測し、受診勧告を勧めるための判断情報の創出を目的として検討を行った。

発熱および皮疹を示した患者をCTD群とnonCTD群に分け、臨床症状、臨床検査値等について単純ロジスティック回帰分析を行ったところ、「年齢」、「好発年代」、「性別(女性)」、および「貧血あり」の4つのカテゴリがCTDと強い関連性を持つことがわかった。このうち、「年齢」は他の「性別(女性)」および「貧血あり」とともに多変量ロジスティック回帰分析した結果、CTDとの関連性が小さいことがわかった。これは、「年齢」を1歳加齢することによるCTDとの関連性が低いことを示している。一般にCTDには好発年代があることがよく知られており^{5,11)}、必ずしも加齢がCTDの危険因子ではないためと考えられる。CTDの各疾患における好発年代は、SLEが20~40歳、強皮症30~50歳、皮膚筋炎40~60歳、慢性関節リウマチ20~40歳と報告されてお

り、CTD全体としては20~60歳が好発年代といえる。

一方、薬剤アレルギーは高齢者で発症頻度が高いことが報告されている¹²⁾。「好発年代」と他の2つのカテゴリに関する多変量ロジスティック回帰分析は、すべての因子についてCTDとの強い関連性が認められた。この結果から、好発年代がCTDに存在し(オッズ比6.59)、薬剤アレルギーとの判別に有用であると考えられる。

CTDには性差も存在し、女性に多い疾患であることが知られている⁵⁾。CTDの各疾患における性差(女性:男性)は、SLEが9~10:1、強皮症9~11:1、皮膚筋炎1.5~2.0:1、慢性関節リウマチ2~3:1と報告されている。この理由は不明であるが、女性ホルモンが関係していると考えられている⁵⁾。例えばSLEの好発年代は20~40歳で血中女性ホルモンが高い状態であるが、妊娠により寛解期に入り、分娩後に再発することが知られている¹³⁾。本研究においても、CTD群22症例中SLE患者は11名で、すべて女性であった。今回の結果は、「性別(女性)」がCTDと強い関連性(オッズ比5.27)を示しており、これまでの報告とよく合致していた。

CTD患者は高い頻度で貧血を合併し、慢性関節リウマチやSLEの患者の半数以上に貧血であることが報告されている¹⁴⁾。貧血の頻度はCTD群(36.4%)の方がnonCTD群(11.1%)よりも約3倍高かった(Table 2)。CTD発症において「貧血あり」のオッズ比は5.21と高い値を示し、CTDとの強い関連性が認められた。

CTDに合併する貧血は、慢性疾患に伴う続発性貧血(ACD: Anemia of chronic disorders)が最も多く、その多くが軽度から中等度の貧血であると報告されている¹⁵⁾。本研究では、厚生労働省副作用重篤度分類基準(平成4年6月29日薬務局安全課長通知第80号)⁴⁾のグレード1の基準(赤血球数350万未満~300万以上、血色素量11未満~9.5以上)に基づいて「貧血あり」の判断を行った。貧血の自覚症状から「貧血あり」と判断する場合、一般に、息切れ、頭痛、めまい感、動悸、頻脈などの症状の有無から判断される。しかし、これらの症状を呈するのは血色素量が7~8 g/dL以下(グレード3に相当)の時にされており¹⁶⁾、軽症の貧血の有無をこれらの症状から判断することは不可能である。一方、小泉ら¹⁷⁾は、「過去に貧血と診断されたことがある」、「運動するのがつらい」、「顔色が悪いと人からいわれる」、「夜間に尿が多くなった」など7項目を含む「貧血問診票」が潜在性貧血(軽度もしくは中等度)の早期発見において有用(感度70.4%、特異度70.2%)と報告している。これは、患者からの訴えだけでなく、「貧血問診票」のような問診方法を工夫することにより軽症の貧血の有無を判断することが可能であると考えられる。今回は、入院患者の診療

録をレトロスペクティブ調査であるため、どの程度問診で貧血の有無の判断が可能であるのかを検証することはできなかったが、今後明らかにし、CTD との関連性への影響を検討する必要がある。

今回、CTD の可能性の推測に関する因子(カテゴリ)は、患者の訴え(自覚症状)および個人的背景に限定した。その理由は、カルテ情報を持たない保険薬局薬剤師のためのツールの開発を目的としたためである。CTD 推測式に含まれる3つのカテゴリ、すなわち、「好発年代」、「女性」、および「貧血あり」の3つの項目について多変量ロジスティック回帰分析を行い、算出されたモデル係数を用いてCTD 発症の有無を推測するため式を作成した(式1)。CTD 推測式の感度、特異度、陰性反応の中度は高く、本式でCTD と推測された場合は、推測されなかった場合と比較して15.8倍CTD の可能性が高いことを示しており、妥当性は高いと考えられた。しかし、陽性尤度比および陰性尤度比がいずれも有用性小であり、本式のみでは、明確にCTD の確定および除外を決定することはできないと考えられた。

CTD 推測式中の各指数項の係数はいずれも1.89～1.65とほぼ同じ値であるため、推測結果は単純に該当する項目数に依存した。推測基準(カットオフ値)とした50%を超えるためには少なくとも患者は2つのカテゴリに該当する必要がある。したがって、今回の場合は、推測式による推測確率の計算をしなくても、「発熱」もしくは「皮疹」を持つ患者が来局した際には、「好発年代」、「女性」、および「貧血あり」の中から2項目以上該当するか否かを判断することで「CTD 陽性」の推測が可能となる。

わが国におけるCTD 有病率は不明であるが、CTD の中でも罹患率の高い全身性エリテマトーデスの有病率は人口10万人当たり66～85人(0.066～0.085%)⁵⁾と推測されており、CTD 全体もほぼ同じと考えられる。本研究で用いた初期標本は59症例(CTD 群22症例、non-CTD 群37症例)と少なく、CTD 有病率は37%と非常に高いことから、医療現場で本CTD 推測法を使用した場合には推測効率はかなり低いと考えられる。しかし、本推測法は「発熱」もしくは「皮疹」を呈している患者を対象に、「好発年代」、「女性」、および「貧血あり」の3つの項目の中から2つ以上の該当項目があるかどうかを検討するだけおよそ50%の確率でCTD 陽性を推測することが可能であり、臨床応用は可能であると考えられる。

本法のCTD 推測の有用性を高めるためには、今後、

より大きな患者集団を対象に、CTD 診断の手がかりとされている「倦怠感」、「体重減少」、「レイノー症状」、「関節痛」、「筋肉痛」などの所見を含めた更なる検討が必要である。

引用文献

- 1) 竹内勤, 膠原病の病態—最新の知見から, 臨床と薬物治療, **20**, 586-590(2001).
- 2) 松本美富士, 膠原病の疫学—患者数・推移・疾患分類, 臨床と薬物治療, **20**, 592-596(2001).
- 3) 隅谷護人, 膠原病初診時の主要な症候と検査所見—診かた・読みかたと診断の進めかた—発熱・体重減少・全身倦怠感, *Medical Practice*, **12**, 1277-1280(1995).
- 4) 厚生労働省, 医薬品副作用重篤度分類基準, 1992.
- 5) 本間光夫, 膠原病・リウマチとは—その概念・分類・疫学, 東京内科医会会誌, **15**, 80-83(1999).
- 6) R. Jaeschke, G.H. Guyatt, D.L. Sackett, Based on the User's Guides to Evidence-based Medicine and reproduced with the permission from, *JAMA*, **271**, 389-391(1994).
- 7) 村中正治, 鈴木修司, 田所憲治, 中島一格, 大田隆行, 石田房子, 山口正男, 山本一彦, 多剤併用とアレルギー性薬物反応, 月刊薬事, **40**, 1313-1324(1998).
- 8) 戸田正夫, 牧野莊平, 誘発, 除去試験 薬剤1, アレルギーの臨床, **118**, 207-212(1990).
- 9) 高嶋宏哉, 危険因子と突然死 薬物アレルギー, 現代医療, **25**, 3541-3544(1993).
- 10) 中川武正, 薬物アレルギー, 日本臨床, **51**, 630-635(1998).
- 11) 入交昭一郎, 膠原病の早期診断について, 日本医事新報, 3499, 3-13(1991).
- 12) 宇野勝次, 八木元広, 鈴木康稔, 関根理, 加齢と薬剤アレルギー, 日本化学療法学会雑誌, **44**, 641-648(1996).
- 13) 宮坂信之, 膠原病と性差, *Medical Practice*, **18**, 491(2001).
- 14) 若林芳久, 慢性関節リウマチの貧血, 医学のあゆみ, **104**, 557-565(1978).
- 15) 仁保喜之, [貧血のみかた・考え方—治る貧血? 治りにくい貧血?—] 貧血の病態と治療の実践 膠原病による貧血, 臨床成人病, **28**, 427-432(1998).
- 16) 別所正美, 膠原病を考えさせる症状と鑑別点 貧血, リウマチ科, **15**, 364-369(1996).
- 17) 小泉和三郎, 西元寺克礼, 潜在性貧血の早期発見 貧血問診票の検討, **27**, 1849-1855(1999).