

CDAI が低値、mHAQ が高い、疼痛関節数が多い、腫脹関節数が少ない、患者疼痛 VAS(painVAS) が高い、患者全般評価 VAS (PGVAS) が高い、医師全般評価 VAS(DGVAS) が低いなど有意な差が検出された。

また、A 群では Stage や Class の進行した症例が有意に高率($p < 0.001$)であった(図 5)。

D. 考察

各施設間の各臨床データの比較では、患者背景、Outcome、治療などで大きなばらつきがみられた。BIO 使用率と mHAQ の間に負の相関がみられ、BIO 治療が機能障害の改善に寄与している可能性が示唆された。

施設規模による各種臨床データの比較では大規模施設では罹病期間の長く、関節破壊が進行し機能障害が強い患者が多いと考えられた。

疾患活動性は評価法で差がみられたが、A 群において、ESR の高値が DAS28-ESR による活動性評価の高値に関与し、一方、医師全般評価

の低値が SDAI、CDAI による疾患活動性の低値に関与し、かい離が生じたものと考えられた。

E. 結論

規模の大きい病院では罹病期間が長く、関節破壊が進行し機能障害が強い症例が多いことが示唆された。

疾患活動性は評価法で差がみられたが、ESR や医師全般的評価の違いが DAS28-ESR と SDAI、CDAI のかい離に関与していることが示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図1. 施設間における年齢・高齢化率(左側)、罹病期間の比較(右側)

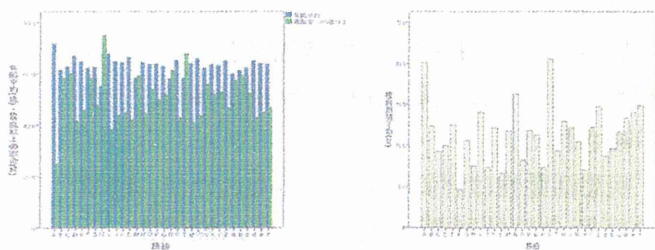


図2. 施設間における Outcome の比較 DAS28(左側)、mHAQ(右側) (グラフ空欄はデータ不明)

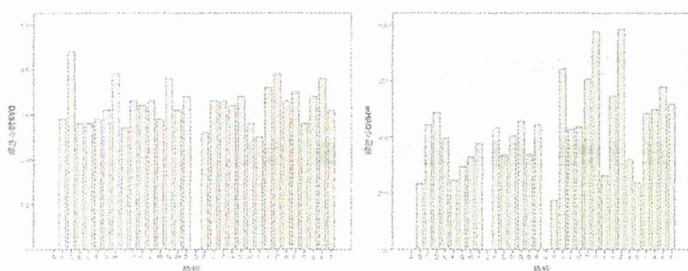


表1. 施設規模による各種臨床データの比較 (t検定 or χ^2 検定、P値*は χ^2 検定による)

(A群; 登録患者500人以上、B群; 同40以上500人未満)

	A群 (n=5237)	B群 (n=5042)	P値
年齢(歳)	63.5±12.6	62.9±13.2	0.018
発症年齢(歳)	50.1±14.6	51.8±15.1	0.000
罹病期間(年)	13.4±11.1	11.1±10.3	0.000
女性の割合(%)	82.0%	79.6%	0.002*
手術歴あり(%)	25.0%	18.2%	0.000
人工関節数と患者数	0名/4290、1名/408 2名/336、3名/121 4名/67、5名/15 6名/7、7名/2	0名/4113、1名/326 2名/196、3名/99 4名/42、5名/14 6名/1、7名/1	0.000*
DAS28-CRP	2.6±1.1	2.6±1.1	0.600
DAS28-ESR	3.3±1.3	3.2±1.3	0.026
SDAI	8.5±8.0	9.1±8.3	0.002
CDAI	7.9±7.5	8.4±7.8	0.001
関節的損傷(28関節)	2.04±3.88	2.01±3.42	0.699
関節的損傷(28関節)	1.30±2.40	1.98±2.90	0.000
関節的損傷(44関節)	2.87±5.02	2.82±4.52	0.024
関節的損傷(44関節)	1.80±2.95	2.29±3.32	0.000
mHAQ	0.496±0.634	0.488±0.642	0.034
疼痛VAS	2.83±2.99	2.59±2.40	0.000
両手掌痛VAS	2.88±2.37	2.69±2.41	0.000
両肘痛VAS	1.74±1.90	1.85±1.77	0.001
CRPmg/dl	0.71±1.84	0.71±1.89	0.995
ESRmm/h	32.2±27.0	28.7±24.7	0.000
血圧(mmHg)	155.6±8.8	155.0±8.5	0.258
体重(kg)	63.0±10.4	63.0±12.8	0.002

図3. 施設間におけるBIO使用率の比較(左側)およびBIO使用率とmHAQの間の負の相関(右側) (P<0.05、r=-0.373) (グラフ空欄はデータ不明)

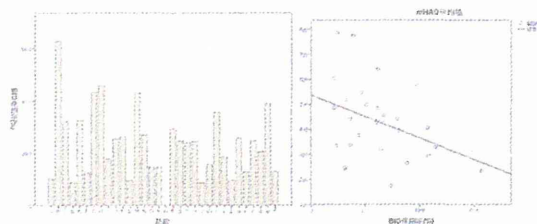


図4. 施設規模による年齢(左側)および罹病期間の比較(右側)

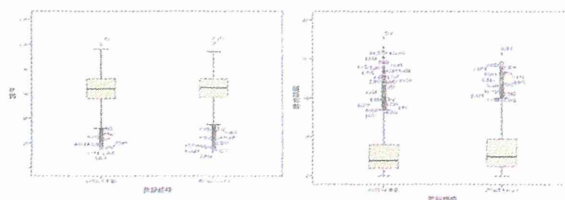
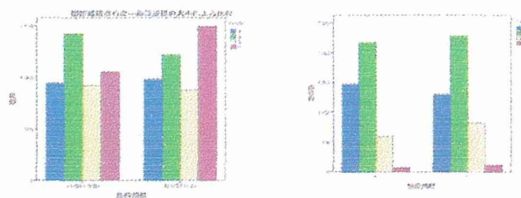


図5. 施設規模による比較; 関節破壊(左側)および機能分類(右側)



大規模コホートを用いた寛解維持に関する疫学的検討

—NinJa からの報告—

研究分担者 西野仁樹 西野整形外科リウマチ科 院長

研究要旨：NinJa 連続登録 803 例を対象に、寛解維持に関する疫学的検討を行った。進行期 RA において寛解率は 2003 年度 11.3%から 2011 年度 25%へ経年的に増加しているが、維持率は、1 年で 57.7%に低下し、進行期 RA では、寛解維持が困難である。ただ 2004 年度新規寛解導入群より、2009 年度寛解導入群での寛解維持率が高いことなどを考慮すると、寛解導入のみならず寛解維持も改善している可能性がある。Kaplan-Meier 解析でも疼痛 VAS1 cm以下、HAQ 寛解、罹病期間 3 年以下の早期 RA、Steinbrocker stage 軽症で寛解維持率が高く、早期介入寛解導入が、寛解維持においても重要な可能性が示された。

P. 研究目的

RA の治療戦略において寛解導入については強調されるが、寛解導入後の寛解維持の実態についての報告は少ない。近年、寛解維持が困難であるという報告 (Prince et al. : Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice Arthritis Research & Therapy 2012, 14:R68) が海外よりなされたが、日本人 RA 患者についての報告は不十分である。

本研究の目的は NinJa データベースを利用し、寛解導入後の寛解維持の実態について検討すること、さらに近年激変した薬物療法の変化が寛解維持にどのような影響を及ぼしているか検討することである。

B. 研究方法

2003 年度から 2011 年度 NinJa データベース連続登録症例 803 例を対象とした。

DAS28ESR(以下 DAS28)寛解 (DAS28<2.6) 導入率の経年的変化、Kaplan-Meier 解析による寛解継続率の算出、複数年度寛解維持例と単年度寛解喪失例の背景因子の比較と有意差のある因子による Kaplan-Meier 解析を行った。

2004 年度新規寛解導入され 2006 年度まで追跡可能であった 70 症例と 2009 年度新規寛解導入され 2011 年度まで追跡可能であった 296 症例を抽出し、2006 年度、2011 年度での寛解維持率を検討比較した。寛解維持群と寛解脱落群

間での導入年度背景因子の比較、さらにロジスティック多変量解析で寛解維持に有意な因子の抽出を試みた。

C. 研究結果

C-1. 寛解率と寛解維持率。

対象は 2003 年度登録開始時平均年齢 57.5 歳、罹病期間 12.0 年、DAS28 4.17 の中等度活動性・進行期 RA を中心とした患者群であった。

2003 年度寛解率 11.3%から 2011 年度 25%へ経年的に増加した。(グラフ 1) Kaplan-Meier 解析による寛解継続率は 1 年で 57.7%であった。(グラフ 2)

C-2. 複数年度寛解維持例と単年度寛解喪失例の比較。 寛解導入時背景因子で有意差がついたのは mHAQ、疼痛 VAS であり、前者で軽度であった。NSAIDs の有無、生物学的製剤 (以下 BIO) の有無、Steinbrocker's Stage 重症度有意差がつき、罹病期間も前者で短い傾向にあった。各因子で分け Kaplan-Meier 解析を行うと、寛解維持率は、疼痛 VAS が 1.0cm 以下、mHAQ 寛解、Stage I & II、罹病期間 3 年以下で有意に高かった。(グラフ 3) 寛解導入時 BIO 使用例の寛解維持率は有意に低かった。

C-3. 2004 年度新規寛解導入群と 2009 年度新規寛解導入群の比較 2004 年度群で 57.9%、2009 年度群で 44.1%が、次々年度には寛解を喪失した。(グラフ 4) 2009 年度群は 2004 年

度群より MTX、BIO の使用率が高く、NSAIDs、ステロイド使用が少ない。薬物治療戦略の大きな変化を受けて、寛解維持率は有意に改善していた(p=0.031)。多変量解析では、2004 年度群は寛解導入時のステロイド不使用 (Odds 比 2.54) 2009 年度群は、寛解導入時の BIO 不使用 (Odds 比 2.07) が影響し、寛解喪失の可能性が低くなる。

D. 考察および E. 結論

進行期 RA において寛解率は経年的に増加しており、MTX 内服比率は BIO 使用比率と同程度の経年的増加を示した。薬物療法の変化で寛解導入が増加している可能性がある。しかし寛解導入例の寛解維持率は、1 年で 57.7% に低下し、進行期 RA では、寛解維持が困難であることがわかる。Prince らの平均罹病期間 8 年の

BRASS cohort からの 1 年生存率 41% と同等の結果であった。ただ 2004 年度新規寛解導入群より、2009 年度寛解導入群での寛解維持率が高いことなどを考慮すると、寛解導入のみならず寛解維持も改善している可能性がある。

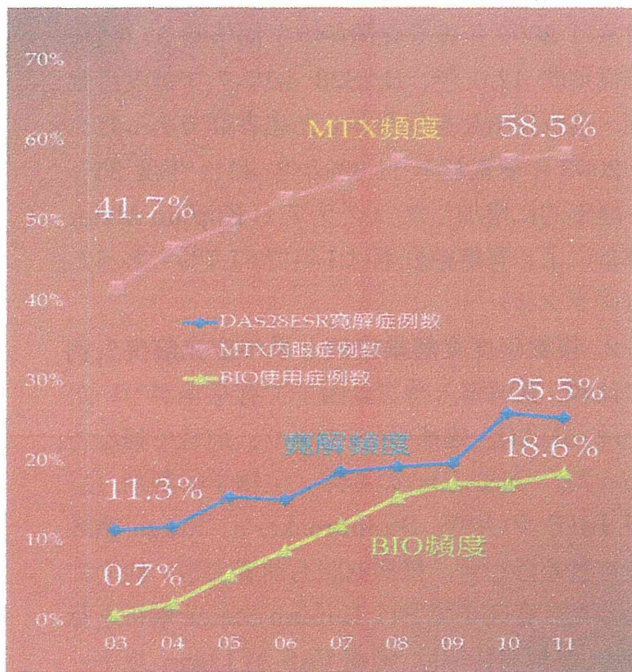
Kaplan-Meier 解析でも疼痛 VAS1 cm 以下、HAQ 寛解、罹病期間 3 年以下の早期 RA、Steinbrocker stage 軽症で寛解維持率が高く、早期介入寛解導入が、寛解維持においても重要な可能性が示された。

F. 健康危険情報 なし

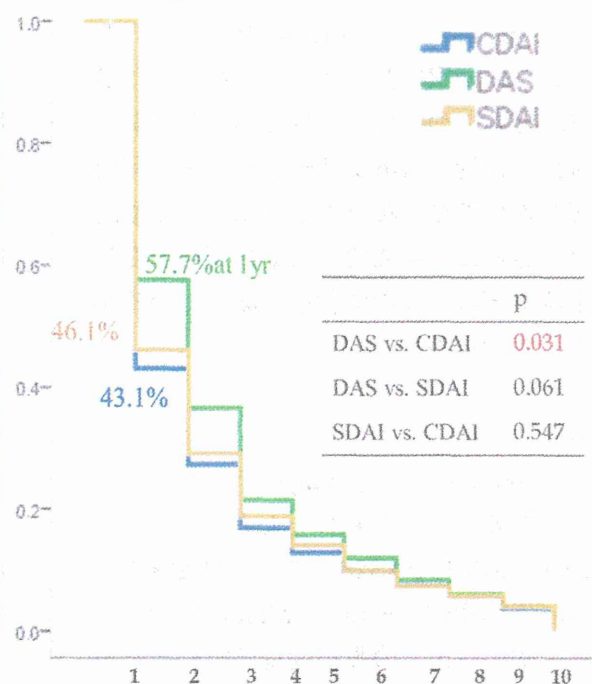
G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出題・登録 なし

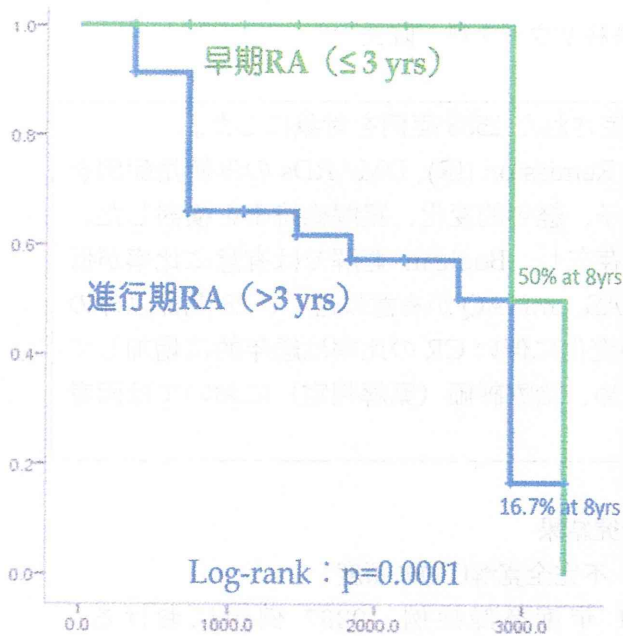
グラフ1 寛解率と薬物使用頻度の変化



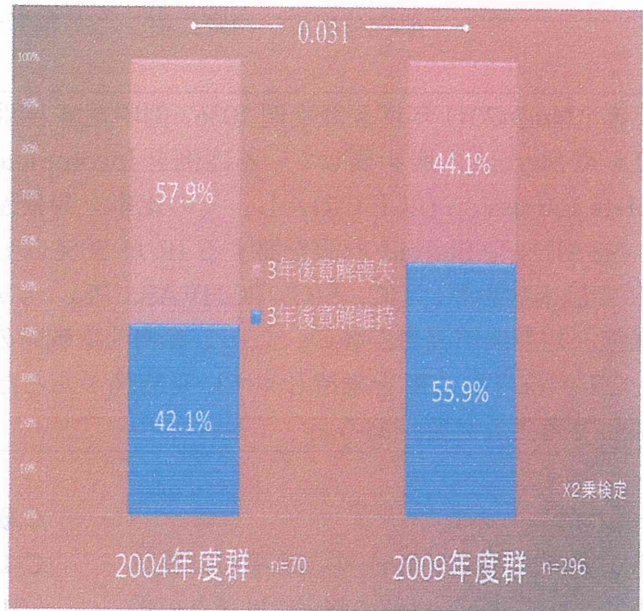
グラフ2 Kaplan-Meier解析による寛解維持率



グラフ3 罹病期間による寛解維持率の違い



グラフ4 寛解導入時期による寛解維持率の差



RA患者の寛解維持率を評価する際、罹病期間が長い患者ほど寛解維持率が低いという結果が得られる。これは、RAの慢性化に伴って免疫系の異常が持続し、炎症が持続するためと考えられる。

また、早期に治療を開始し、炎症を速やかに抑制することで、寛解維持率を向上させることが期待される。早期治療の重要性は、この結果からも明らかである。

本研究の結果は、RAの寛解維持率に罹病期間が影響を与えることを示している。これは、RAの慢性化に伴って免疫系の異常が持続し、炎症が持続するためと考えられる。

また、早期に治療を開始し、炎症を速やかに抑制することで、寛解維持率を向上させることが期待される。早期治療の重要性は、この結果からも明らかである。

本研究の結果は、RAの寛解維持率に罹病期間が影響を与えることを示している。これは、RAの慢性化に伴って免疫系の異常が持続し、炎症が持続するためと考えられる。

また、早期に治療を開始し、炎症を速やかに抑制することで、寛解維持率を向上させることが期待される。早期治療の重要性は、この結果からも明らかである。

寛解導入時期による寛解維持率の差は、本研究の結果からも明らかである。2009年度の患者群は、2004年度の患者群に比べて寛解維持率が高かった。これは、治療法の進歩や患者の意識の高まりによるものと考えられる。

また、早期に治療を開始し、炎症を速やかに抑制することで、寛解維持率を向上させることが期待される。早期治療の重要性は、この結果からも明らかである。

本研究の結果は、RAの寛解維持率に罹病期間が影響を与えることを示している。これは、RAの慢性化に伴って免疫系の異常が持続し、炎症が持続するためと考えられる。

また、早期に治療を開始し、炎症を速やかに抑制することで、寛解維持率を向上させることが期待される。早期治療の重要性は、この結果からも明らかである。

本研究の結果は、RAの寛解維持率に罹病期間が影響を与えることを示している。これは、RAの慢性化に伴って免疫系の異常が持続し、炎症が持続するためと考えられる。

NinJaによる Complete remission と Incomplete remission の疫学的検討

研究分担者 西野仁樹 西野整形外科リウマチ科 院長

研究要旨：NinJa2011年度登録症例10367例中寛解と判定された2588症例を対象にした。NSAIDsやSteroid内服を要している症例をIncomplete Remission (IR)、DMARDsのみ使用症例をComplete Remission (以下CR)とし、その比率と背景因子、経年的変化、寛解維持率を検討した。結果 NSAIDsやSteroid内服を要するIRが50%以上存在し、Boolean寛解では有意に比率が低い。IRでは罹病期間、TJC、SJC、PGHVAS、Phy'sVAS、mHAQが有意に悪く、28関節以外の距腿関節、足部関節罹患が多い。しかし薬物治療戦略の変化に伴いCRの比率は経年的に増加している。CRのほうがCRを維持しやすい可能性があるため、治療評価（寛解判定）においては両者を区別して考える必要がある。

Q. 研究目的

関節リウマチ（以下RA）の治療戦略は寛解を目標にされており、寛解の判定には種々の疾患活動性指標が利用されている。しかし寛解と判定された症例においてNSAIDsやSteroid内服を要する症例が存在することは周知の事実であるが、その実態は明らかではない。NSAIDsやSteroid内服を要する症例とDMARDsのみ内服症例ではその内容に差がある可能性がある。本研究の目的は、寛解と判定された症例において、なおNSAIDsやSteroid内服を要している症例をIncomplete Remission（不完全寛解、以下IR）、DMARDsのみ使用症例をComplete Remission（真寛解、以下CR）と定義し、疫学的検討を行うことにある。

B. 研究方法

NinJa2011年度登録症例10367例中寛解と判定された2588症例を対象にした。

CRとIRの比率とその経年的変化が疾患活動性指標で差があるか検討した。CRとIRの背景因子、治療薬剤、病期による差を比較検討した。さらに2009年度寛解群を抽出、CRとIRで2011年度寛解維持率に差があるか検討した。連続変数はMedian[Inter quartile range : IQR]で表記した。有意差の検定はMann-Whitney U検定、Wilcoxon順位和検定、 χ^2 検定を使用した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

C. 研究結果

C-1. 不完全寛解(IR)の頻度

2011年度登録症例10367例中におけるDAS28ESR4寛解と判定された2588例(25%)中、IRは1378例(53.2%)、CRは1210例(46.8%)であり、約半数がIRであった。DAS28とCDAI ($p=0.015$)、DAS28とBoolean ($p=0.0013$)間には統計学的有意差があり、Boolean寛解ではIRが少ない。その他の評価基準間には統計学的有意差はなかった。(表1)

C-2. IRとCRの背景因子の比較

罹病期間、TJC、SJC、PGHVAS、Phy'sVAS、mHAQはIRで有意に悪かった。28関節以外の距腿関節、足部関節罹患がIncomplete Remissionでは多く、特にTJCが多い。治療薬剤では、Complete remissionでMTXの使用頻度が高いが($p=0.038$)、BIO使用頻度には差がない。(表2)

C-3. 経年的変化と治療薬

寛解症例中のComplete Remissionの比率は経年的に上昇し、2003年度は35.3%であったものが2011年度には46.8%と約10%上昇している。寛解症例におけるMTX頻度は2倍、BIO頻度も急上昇しており、Complete Remission比率の経年的変化と正比例している。寛解導入時BIO使用例の寛解維持率は有意に低かった。

C-4 寛解維持率の比較

2年度後の2011年度に寛解維持しているのは

2009年度CRの59.1%、2009年度IRの51.5%で、CRで高い傾向があるが有意差はなかった。(p=0.187)

しかし寛解を維持していた187例の内訳を見ると、3年後の2011年度でも79.5%がComplete Remissionを維持しているのに対し、2009年度IRであった症例で、Complete Remissionに移行できたのはわずか23.4%であった。(p=0.001)(グラフ1)

D. 考察および E. 結論

① NSAIDs や Steroid 内服を要する IR が 50%以上存在し、Boolean 寛解では有意に比率が低い。

- ② 治療内容の変化に伴い、真寛解の比率は経年的に増加している。
- ③ 真寛解と不完全寛解では背景因子や治療内容に差がある。
- ④ 真寛解のほうが、真寛解を維持しやすい可能性がある。

寛解判定群にはCRとIRがあり、治療評価においては両者を区別して考える必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出題・登録 なし

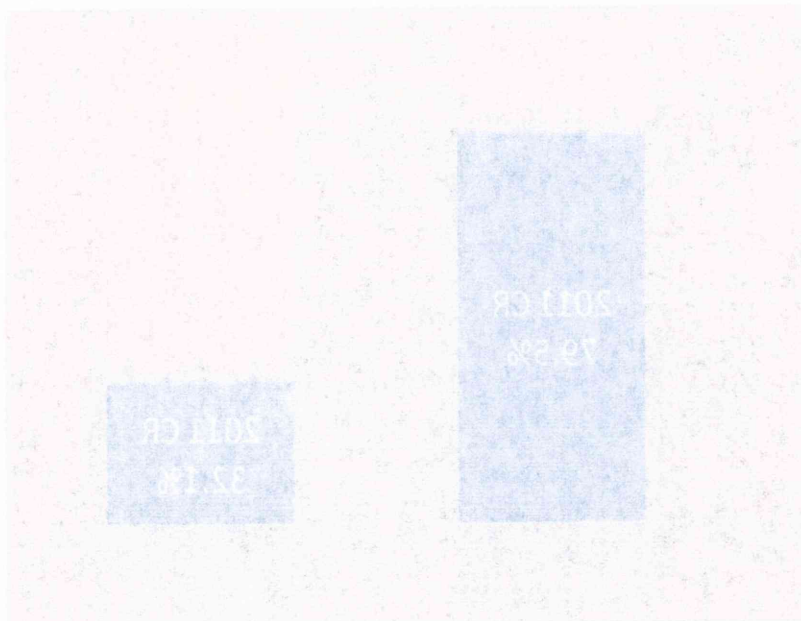


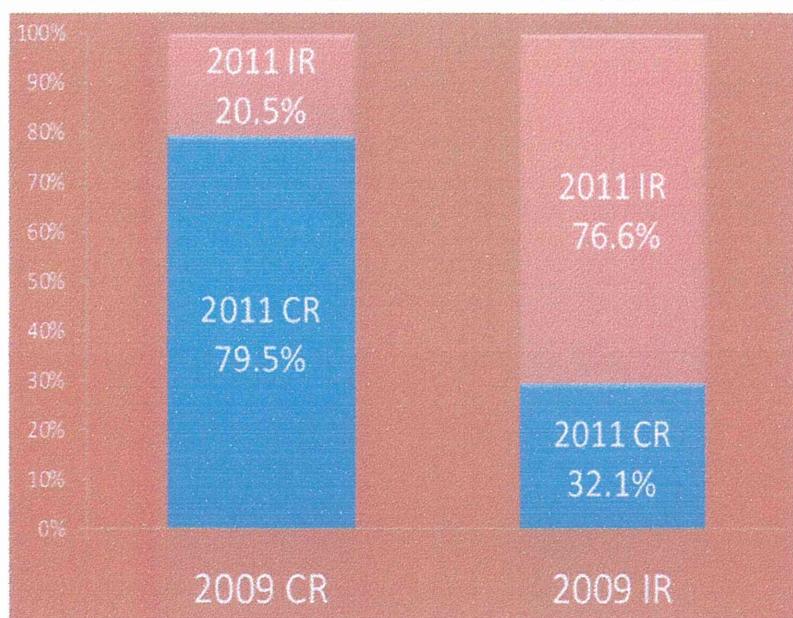
表 1 不完全寛解(IR)の頻度

	寛解数	CR	IR	Drug free
DAS28ESR	2588 (25.0%)	1210 (46.8%)	1378 (53.2%)	94 (3.6%)
SDAI	2501 (24.1%)	1225 (49.0%)	1276 (51.0%)	109 (4.4%)
CDAI	2381 (23.0%)	1184 (49.7%)	1197 (50.3%)	115 (4.8%)
Boolean	1934 (18.7%)	1004 (51.9%)	930 (48.1%)	85 (4.4%)

表 2 IR と CR の背景因子の比較

	CR	IR	P
罹病期間	8.7 (8.2-9.2)	10.63(10.1-11.1)	0.000
TJC	0.37(0.31-0.44)	0.51(0.44-0.57)	0.000
SJC	0.47(0.40-0.54)	0.74(0.66-0.82)	0.000
Out of 28 TJC	0.18(0.13-0.22)	0.24(0.20-0.29)	0.002
Out of 28SJC	0.12(.09-0.16)	0.16(0.12-0.19)	0.034
mHAQ	0.10(0.09-0.12)	0.24(0.22-0.27)	0.000
PGHVAS	0.88(0.81-0.95)	1.39(1.31-1.48)	0.000
Ph's VAS	0.59(0.55-0.64)	0.83(0.78-0.88)	0.000

グラフ 1 2009 年度 CR と IR の 2011 年度の状態



NinJa を利用した寛解維持予測モデルの作成

研究協力者 土師陽一郎 聖路加国際病院 アレルギー膠原病科 臨床研究員
研究協力者 岸本暢将 聖路加国際病院 アレルギー膠原病科 医長

研究要旨：NinJa(iR-net による RA データベース)の 2009 年度、2010 年度のデータを利用し、SDAI による RA 疾患活動性比較を行う。対象は NinJa2009,2010 に連続登録された RA 患者 4215 例中、2009 年に SDAI 寛解であった 930 人に着いて検討をおこなった。1 年後に 623 人 (67.0%) が寛解を維持しており、多変量解析により腫脹関節、ESR、疼痛 VAS、医師 VAS、mHAQ が寛解維持群で有意に減少がみられた。これらの因子による予測モデルを作成し、一年後の寛解維持失敗率を算出可能な式を作成した。mHAQ は他の因子と異なり 2 点が重み付けで与えられており、寛解維持に寄与していることが示唆された。

R. 研究目的

関節リウマチ(RA)患者における臨床的寛解は現在、治療のゴールとなっている。臨床的寛解の達成によって関節の直接の傷害や身体障害を減らし、QOL の維持ができると考えられる。さらに寛解を維持することはこれらの結果を達成するためにより重要なことも報告されている。寛解維持の予測因子に関してはまだ良く知られていない点があり、予測因子とその寄与度を明らかにし、寛解維持の予測モデルを作成することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

NinJa データベースを用い、2009 年に SDAI 寛解の患者でその後寛解維持している群と寛解維持できなかった群に分け、圧痛関節、腫脹関節、CRP、ESR、patient pain VAS、patient global VAS、physician VAS、mHAQ、使用薬剤について SPSS を用いて検討し、予測モデルを作成した。

C. 研究結果

2009 年の NinJa 登録患者は 4215 人でそのうち、SDAI 寛解の患者は 930 人であった。1 年後には 623 人(67.0%)で寛解維持ができており、SDAI の平均値は 1.45 ± 0.92 であったのに対し、寛解維持ができなかった群の SDAI 平均値

は 2.08 ± 0.86 であった。単変量解析では表 1 に示す様に罹患年数、腫脹関節、CRP、ESR、patient pain VAS、physician VAS、mHAQ が寛解維持群で有意に減少がみられた。また、PSL 使用者の人数と使用量は寛解維持群のほうが少なかった。多変量解析を行い CRP と PSL 使用者の因子は選択されなかったが、それ以外の因子で重み付けと予測モデルを作成した。MHAQ >1 に 2 ポイント、それぞれ腫脹関節 >1、ESR >20、patient pain VAS >0.5、physician VAS >0.5 に 1 ポイントを加算し合計 6 点となるモデルで、その合計が 1 年後の寛解維持不能である割合はそれぞれ 0 点 : 7.5%, 1 点 : 25.2%, 2-3 点 : 32.1%, 4-5 点 : 53.1%, 6 点 : 81.8% であった。ROC 曲線は 68.8% (95% CI: 65.0-73.0%) であった。ROC 曲線を作成し、このモデルを検討すると、AUC=0.688(95%CI: 0.65~0.73)であった。

D. 考察

Original HAQ は先行研究ですでに寛解の予測因子であることと、X 線の進行の予測因子であることが報告されており、本研究で mHAQ が同様に寛解維持の予測因子であり、さらに腫脹関節や ESR >20、patient pain VAS >0.5、physician VAS >0.5 などの予測因子よりも寛解に寄与していることが示唆された。

E. 結論

臨床的なパラメータである、MHAQ、腫脹関節、ESR、疼痛 VAS、医師 VAS を用いて一年後の寛解維持予測モデルの作成ができた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】なし

【学会発表】

- 1) Can sustained remission of rheumatoid arthritis be predicted? An analysis from

the Japanese national database of rheumatic disease (*NinJa*). Haji Y., Kishimoto M., Rokutanda R., Min C., Ohara Y., Suyama Y., Shimizu H., Yamaguchi Y., Takeda A., Matui Y., Nishino J., Okada M., Tohma S. ACR annual meeting 2012. 2012.11.11 Washington DC. USA

H. 知的財産権の出題・登録 なし

表1 患者背景

	寛解維持群 (N=623)	寛解維持不能群 (N=307)	P値
年齢	60.2 ± 12.8	61.5 ± 12.5	0.145
性別-女性	492 (79.0%)	238 (77.5%)	0.613
発症年齢	50.2 ± 13.8	49.6 ± 14.5	0.559
罹患期間 (年)	10.0 ± 8.9	11.9 ± 10.0	0.006
CRP	0.2 ± 0.28	0.25 ± 0.28	0.009
ESR	19.9 ± 15.8	24.1 ± 17.8	0.000
圧痛関節	0.2 ± 0.76	0.3 ± 1.03	0.059
腫脹関節	0.2 ± 0.62	0.3 ± 0.64	0.021
疼痛VAS (0-10)	0.6 ± 0.72	1.0 ± 0.92	0.000
VAS (0-10)	0.6 ± 0.62	0.9 ± 0.72	0.000
医師VAS (0-10)	0.4 ± 0.37	0.6 ± 0.46	0.000
mHAQ	0.7 ± 2.30	1.7 ± 3.07	0.000
MTX	352 (56.5%)	180 (58.6%)	0.537
サリチルフェアリジン	85 (13.6%)	55 (17.9%)	0.087
ブシラミン	94 (12.4%)	38 (15.1%)	0.265
生物学的製剤	106 (17.0%)	45 (14.7%)	0.359
PSL使用者	196 (31.5%)	146 (47.6%)	0.000
PSL量(mg)	0.98 ± 1.82	1.94 ± 2.64	0.000

図1. スコア別寛解維持失敗率

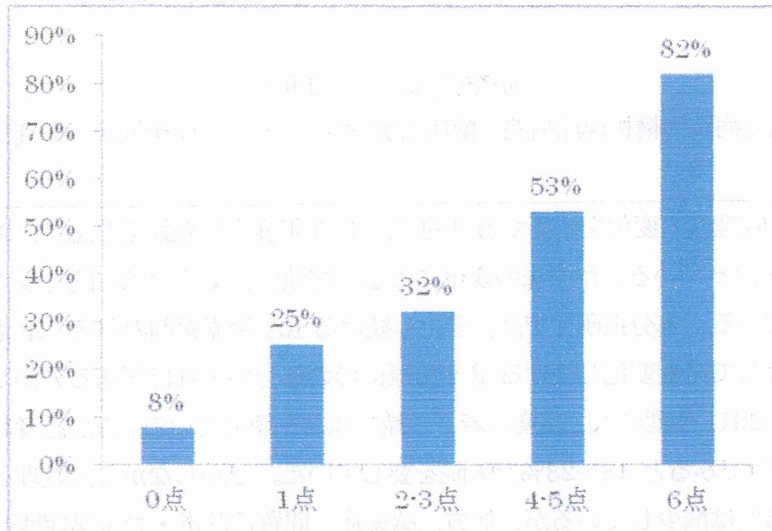
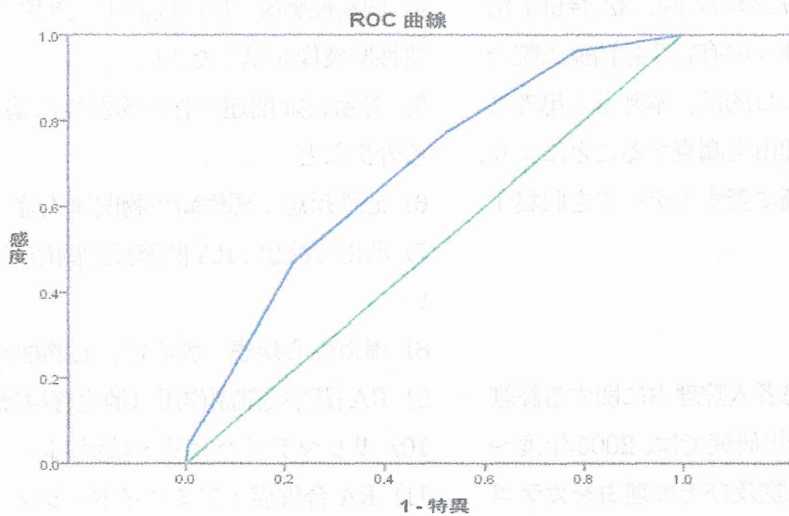


図2. 予測モデルのROC 曲線



対角セグメントは同一値により生成されます。

AUC=0.688(95%CI: 0.65~0.73)

Ninja にみる本邦関節リウマチ患者の入院理由とその変遷

研究分担者 當間重人

独立行政法人 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長

研究要旨：Ninja では、入院理由の変化を観測する目的で、2005 年度より登録 RA 患者における全ての入院を対象に詳細な情報収集を行っている。治療法の変化による入院減少、あるいは入院を要するほどの有害事象の発生を観測するためである。本分担研究では、変化し続ける RA 治療薬剤の開発・承認に伴う RA 患者の入院事象に注目し、果たして発展変化し続ける RA 治療に影の部分があるのか？を検証することを目的としている。2005～2011 年度の入院頻度は若干の減少傾向を認めている。入院患者数比率でみると毎年 15～20%、入院件数比率でみると 18～23%が入院を要していた。しかしながら入院理由には一定の傾向があり、RA 治療入院の頻度は減少しているが、他方、感染症・間質性肺炎・骨粗鬆症関連・悪性疾患関連入院頻度は不変か、あるいは増加していた。RA 患者にとって入院を必要とする事象が減少することは極めて好ましいことであるが、その内容の推移を観測していく必要がある。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) 患者も様々な理由で入院を余儀なくされる。RA 治療のための入院、RA 合併症治療のための入院、その他種々の有害事象治療入院など、である。本分担研究の目的は、本邦 RA 患者における入院頻度及び入院理由を調査することにより、本邦 RA 診療の総合的評価に資するデータを収集することにある。

B. 研究方法

2005 年度からは、RA 患者入院理由に関する詳細情報を収集している。本分担研究では、2005 年度～2011 年度に観測された入院及びその理由をカテゴリー別に集計し、入院理由の経年的変化を解析した。本研究で詳細な入院理由を調査しているが、ここでは大まかなカテゴリーとして分類解析した。

入院理由のカテゴリーに関して簡単に記す。

- 1) RA (手術あり) : RA 関連手術入院
- 2) RA (手術なし) : RA 疾患活動性コントロール入院

3) 感染症 (PCP を除く) : PCP は間質性肺炎に含めた。

4) 間質性肺炎 (原因問わず、PCP 含) : いわゆる間質性肺炎像を呈した入院

5) 骨粗鬆症関連 : 骨の脆弱性に基づくと考えられる骨折など

6) 悪性疾患 : 悪性新生物関連入院

7) 消化管潰瘍 : RA 関連薬剤副作用入院には含まない

8) 虚血性心疾患 : 狭心症、心筋梗塞など

9) RA 関連薬剤副作用 (消化管潰瘍、IP を除く)

10) リウマチリハビリ・教育入院

11) RA 合併症 : アミロイドーシス、皮膚潰瘍など

12) その他 : 上記を除く全ての入院理由

C. 研究結果

①入院頻度を経年的にみると、入院患者数比 (入院患者数/登録患者数) は毎年 15～20%、入院件数比 (入院件数/登録患者数) は毎年 18～23%であり、近年、減少傾向にある (図 1)。

②入院理由の内訳を見ると、毎年、最多な理由は「RA 関連手術入院」であり、次が「RA コントロール入院」であった。しかしながら、近年の入院理由をみると、RA 関連入院が減少し、比率が増加してきたのは、「感染症、間質性肺炎」である(図2、3)。

③入院加療の理由として、「骨粗鬆症関連」の病的骨折頻度や「悪性疾患」も「RA 関連入院」、「感染症、肺疾患」に次いで頻度の高い事象であることが確認された(図2、3)。

図1：入院頻度の経年的変化

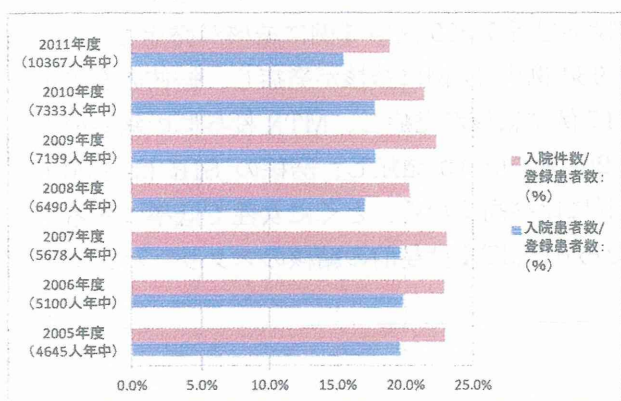


図2：入院理由の推移

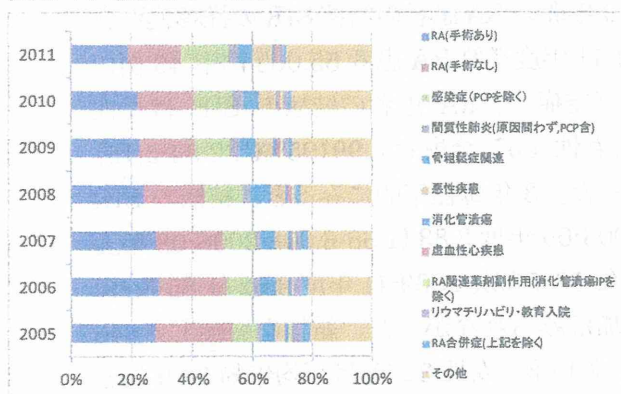
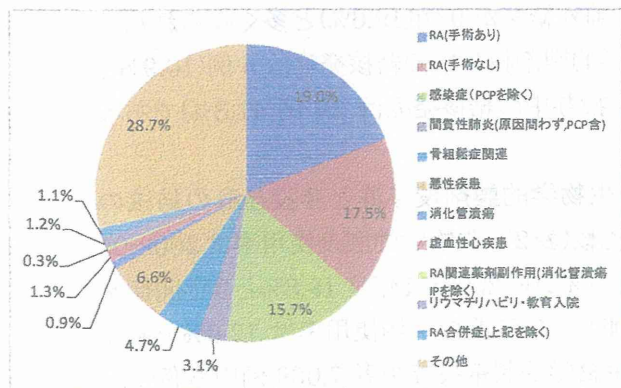


図3：入院理由 (2011年度)



D. 考察 E. 結論

2005年度以降、RA患者100人年あたり20件前後の入院加療が必要であった。薬物療法の進歩(標準治療の普及、選択肢の広がり、あるいは強力な抗リウマチ効果)によりRA関連入院は減少すると期待されていると思われる。確かにRA関連治療入院(RA関連手術あるいはコントロール)の入院理由に占める割合は減少傾向にある。そのことにより全体としての入院頻度に変化(減少傾向)が認められるようになったが、感染症・間質性肺炎・骨粗鬆症関連・悪性疾患関連入院比率は不変ないし増加しており今後の推移を見守る必要がある。また、薬物治療の効果により、今後も関節機能再建術入院の減少を期待したいところではあるが、高齢化を向えている本邦においては、RA患者も同様であり、RA+OA(変形性関節症)という関節機能障害の増加が予想される。関節機能再建手術入院が、再び増加に転じることも十分ありうると考えられる。

頻度の多い有害事象入院は、感染症・肺疾患・骨粗鬆症関連入院であった。使用頻度が増加している生物学的製剤による感染症発症リスクの上昇に注意が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

研究代表者の項参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし

9年間の *Ninja* からみた関節リウマチ患者の結核発症に及ぼす生物学的製剤と メトトレキサートの影響に関する検討

研究分担者 吉永泰彦 倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター センター長

研究要旨：*Ninja* (iR-net による RA データベース)の9年間のデータを利用し、RA患者の結核の標準化罹患率(SIR)の推移を検討した。さらに、生物学的製剤投与群と非投与群、メトトレキサート(MTX)投与群と非投与群で、各々結核のSIRを算出し、比較検討した。対象は2003年度から2011年度の9年間 *Ninja* に登録されたRA患者で、55,003人年における結核のSIRは3.99(2.84-5.15)で、過去に報告した生物学的製剤非投与患者のSIR 3.98(1.22-6.74)と比較し、有意な増加はみられず、3年毎経年的にみても、結核SIRの増加はみられなかった。生物学的製剤投与患者7,069例中5例に結核が発症し、結核のSIRは3.81(0.47-7.16)、生物学的製剤非投与患者47,934例中41例に結核が発症し、結核のSIRは3.72(2.58-4.86)であった。MTX投与患者28,036例中17例に結核が発症し、MTX投与群の結核のSIRは3.04(1.60-4.49)、MTX非投与患者26,967例中29例に結核が発症し、結核のSIRは4.30(2.73-5.86)であり、MTX投与群の結核のSIRは、非投与群に比べ高くなく、とくに女性で低率であることが判明した。これは、慎重なMTX投与の下での結果であり、MTX投与前の結核のスクリーニングや、抗結核薬の予防投与の必要性を否定するものではない。

S. 研究目的

生物学的製剤、とくにTNF阻害療法剤の導入による関節リウマチ(RA)患者における結核の増加が懸念されており、我々は、生物学的製剤が登場する直前の2003年度より *Ninja* 登録RA患者における結核罹患率の前向き調査を継続している。昨年度、生物学的製剤4剤の全例市販後調査結果より、各生物学的製剤の結核の標準化罹患率(SIR)を算出し、とくに抗TNF α 抗体の導入による増加傾向を報告した。今回は *Ninja* 登録RA患者の9年間の結核SIRの推移を検討し、また、生物学的製剤投与患者と非投与患者、メトトレキサート(MTX)投与患者と非投与患者で、各々結核のSIRを算出し、比較検討した。

B. 研究方法

2003~2011年度9年間 *Ninja* に登録されたRA患者55,003例を対象に、日本結核予防会作成による「年齢階級別罹患数(率)」を参考に、結核のSIRを算出し、生物学的製剤投与群と非投与群、MTX投与患者と非投与群で、各々、結核のSIRを算出し、比較検討した。

C. 研究結果

C-1. 9年間のRA患者の結核SIRの推移(表1). 2003-11年度登録RA患者55,003例中46例に結核が発症し、RA患者の結核のSIRは男性3.09、女性4.57、全患者3.99(95%CI:2.84-5.15)であった。3年毎経年的にみると、結核のSIRは2003-05年度3.83(1.66-6.00)、2006-08年度4.77(2.50-7.03)、2009-11年度3.52(1.85-5.19)と増加はみられなかった。結核を発症した46例(男性14例、女性32例)は平均年齢64.9歳と高齢で、RAの平均罹病期間11.7年と長期例に多く、肺外結核が9例(19.6%)と多くみられた。生物学的製剤投与中の結核発症は5例(10.9%)、MTX投与中の結核発症は19例(41.3%)であった。

C-2. 生物学的製剤投与群と非投与群の結核のSIR.比較(表2). 生物学的製剤使用率は2003-05年度2.4%から2009-11年度19.8%と9年間徐々に増加し、9年間の平均使用率は12.9%であった。生物学的製剤投与患者7,069例中5例に結核が発症し、結核のSIRは3.81(0.47-7.16)であり、生物学的製剤非投与患者47,934例中41

例に結核が発症し、結核の SIR は 3.72 (2.58-4.86)であった。

C-3. MTX 投与群と非投与群の結核の SIR.比較 (表 3). MTX 使用率も 2003-05 年度 39.5%から 2009-11 年度 58.3%と 9 年間徐々に増加し、9 年間の平均使用率は 51.0%であった。MTX 投与患者 28,036 例中 17 例に結核が発症し、MTX 投与群の結核の SIR は 3.04 (1.60-4.49)で、MTX 非投与患者 26,967 例中 29 例に結核が発症し、結核の SIR は 4.30 (2.73-5.86)であった。

D. 考察および E. 結論

我々は、2003-04 年度の 2 年間の *Ninja* 登録生物学的製剤非投与 RA 患者 8,103 例中 7 例に結核が発症したことより、生物学的製剤非投与 RA 患者の結核の SIR は 3.98 (1.22-6.74)であることを報告した。今回の 2003-11 年度 9 年間の登録 RA 患者 55,003 人年における結核の SIR は 3.99 (2.84-5.15)は、生物学的製剤非投与患者の SIR 3.98 (1.22-6.74)と比較し、有意な増加はみられず、3 年毎経年的にみても、結核の SIR の増加はみられなかった。これは、主治医が日本リウマチ学会ガイドラインに準じて、結核のスクリーニングを行い、慎重に生物学的製剤や MTX を使用した結果と思われる。

我々は、昨年度、各生物学的製剤の市販後調査成績から結核の SIR を求め、生物学的製剤、とくに抗 TNF α 抗体投与 RA 患者で結核が増加することを報告した。そして今回、生物学的製剤投与患者の結核の SIR が 3.81 (0.47-7.16)であり、非投与患者の 3.72 (2.58-4.86)とほぼ同様であることが、前向き調査で判明した。*Ninja* 参加施設においては、生物学的製剤のリスクマネージメントがうまく機能しているためなのかも知れない。

2012 年 5 月末までに集積された MTX の重篤な副作用の中に、結核症例 59 例(播種性結核 12 例含む)が報告され、7 月に MTX の添付文書が改訂され、MTX でも生物学的製剤同様、投与前に結核のスクリーニングを行い、結核既往歴がある場合や、ツ反やクォンティフェロン T などにより既感染が疑われる場合は、抗結核薬の

予防投与をした上で MTX を投与することが勧められている(2012 年 8 月 8 日日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会)。

今回の *Ninja* による前向き研究でも、2003-11 年度登録 RA 患者 55,003 例中 46 例に結核が発症し、内 19 例(41.3%)が MTX 投与中の発症であった。しかし、MTX 投与群の結核の SIR は 3.04 (1.60-4.49)で、非投与患者の 4.30 (2.73-5.86)に比し、むしろ低率であり、とくに女性で低率であることが判明した。MTX 非投与で結核を発症した 29 例の多くは、既存の肺合併症や、年齢、体重、腎機能などより、主治医が MTX 投与は不適と判断した症例であった。今回、MTX 投与 RA 患者の結核 SIR が、非投与患者のそれより高くないことが判明したが、これは、慎重な MTX 投与の下での結果であり、MTX 投与前の結核のスクリーニングや、抗結核薬の予防投与の必要性を否定するものではない。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【学会発表】

- 2) 関節リウマチ患者の結核罹病率に及ぼす生物学的製剤の影響. 吉永泰彦、大橋敬司、相田哲史、他 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012 年 4 月 27 日 (東京)
- 3) 9 年間の *Ninja* からみた関節リウマチ患者の結核発症に関する検討. 吉永泰彦、大橋敬司、相田哲史、他 第 45 回九州リウマチ学会 2013 年 3 月 9 日 (那覇)
- 4) 生物学的製剤使用者・関節リウマチ(RA)患者の結核治療. 吉永泰彦 第 88 回日本結核病学会総会 2013 年 3 月 29 日 (千葉)

H. 知的財産権の出題・登録 なし

表1. 本邦RA患者における結核標準化罹病率(SIR)の9年間の推移 NinJa 2003~2011年度

	患者数			薬剤使用率(%)		結核発生数			結核SIR(95%CI)		
	RA男	RA女	RA男女	生物学的製剤	MTX	RA男	RA女	RA男女	RA男	RA女	RA男女
2003-05年度	2,221	10,615	12,836	2.4	39.5	1	11	12	0.84 (0-2.48)	5.67 (2.32-9.03)	3.83 (1.66-6.00)
2006-08年度	3,122	14,146	17,268	10.7	49.0	10	7	17	7.18 (2.73-11.64)	3.22 (0.83-5.61)	4.77 (2.50-7.03)
2009-11年度	4,638	20,261	24,899	19.8	58.3	3	14	17	1.62 (0-3.46)	4.69 (2.23-7.15)	3.52 (1.85-5.19)
2003-11年度	9,981	45,022	55,003	12.9	51.0	14	32	46	3.09 (1.48-4.72)	4.57 (2.99-6.15)	3.99 (2.84-5.15)

表2. 生物学的製剤投与群と非投与群における結核標準化罹病率(SIR)の比較

生物学的製剤	患者数			結核発生数			結核SIR(95%CI)		
	RA男	RA女	RA男女	RA男	RA女	RA男女	RA男	RA女	RA男女
投与群	1,172	5,897	7,069	2	3	5	4.14 (0-10.5)	3.61 (0-7.69)	3.81 (0.47-7.16)
非投与群	8,809	39,125	47,934	12	29	41	2.73 (1.18-4.27)	4.38 (2.78-5.97)	3.72 (2.58-4.86)

表2. メトトレキサート(MTX)投与群と非投与群における結核標準化罹病率(SIR)の比較

MTX	患者数			結核発生数			結核SIR(95%CI)		
	RA男	RA女	RA男女	RA男	RA女	RA男女	RA男	RA女	RA男女
投与群	4,751	23,285	28,036	6	11	17	3.00 (0.60-5.39)	3.16 (1.29-5.03)	3.04 (1.60-4.49)
非投与群	5,227	21,740	26,967	8	21	29	1.66 (0.51-2.82)	5.28 (3.02-7.54)	4.30 (2.73-5.86)

Ninja を利用した関節リウマチ患者における悪性疾患の検討

研究協力者 橋本 篤 独立行政法人国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医長

研究要旨： *Ninja* (iR-net による関節リウマチ(RA)データベース) より RA 患者における悪性疾患の頻度を検討した。対象は 2003～2011 年度の 9 年間に *Ninja* に登録された 55003 人年で、この中で新規に発生した悪性疾患とその患者背景を抽出し、標準化罹患比を計算した。444 件の新規悪性疾患（重複癌を含む）をみとめ、悪性疾患を発症した RA 患者はその他に比べ悪性疾患発生時年齢および RA 発症年齢が有意に高値であった。悪性疾患の数は頻度の高いものから肺癌、胃癌、乳癌、悪性リンパ腫、結腸癌の順であった。年齢・性別を調整し一般人口における罹患頻度と比較した標準化罹患比を計算すると、悪性疾患全体では 0.96 (95%信頼区間 0.87-1.05) と一般人口と変わらないが、悪性リンパ腫は 4.01、女性の膀胱癌は 2.80 と高く、それらは RA もしくはその治療に関連するものと考えられた。

T. 研究目的

関節リウマチ(RA)患者の主要な死因として循環器・呼吸器疾患、感染症に続き悪性疾患(癌)が挙げられる。我が国の報告でも、感染症及び原疾患に伴う肺疾患は減少傾向にあるのに対し、悪性疾患は増加傾向にあるとされている。さらに近年の RA 治療の変化、すなわちメトトレキサートの投与量増加や生物学的製剤の普及もまた、悪性疾患の発生に関与する可能性がある。

RA 患者における悪性疾患の頻度は報告により様々であり、それは地域・人種の差異によるものと思われる。そのため本研究では、我が国における悪性疾患の頻度やその内訳を 2003～2011 年の *Ninja* (iR-net による RA データベース)のデータから検討した。

B. 研究方法

対象は *Ninja* 2003～2011 に登録された RA 患者で、9 年間で計 55003 人年、人年ベースで女性は 82%、年齢の中央値は 64 歳、罹患期間は 10 年(同)であった。で、その中で新規発生した悪性疾患の種類、患者背景(性別、年齢、RA 罹患年数等)を比較した。RA 患者において全体および各々の悪性疾患の頻度を一般人口と比較するため、標準化罹患比(SIR)を計算した。SIR とは、ある集団が、年齢・性別を合わせた標準とする人口集団(例えば全国)と同じ悪性疾患罹患率を持つとしたら、その集団で何人の悪性疾患が発生するかを予測し

(期待値)、実際に観察された悪性疾患罹患数を期待値で割った値である。本研究では標準の悪性疾患罹患率として国立がん研究センターがん対策情報センター・地域がん登録全国推計値(2007 年)を用いた。

C. 研究結果

C-1. 悪性疾患を新規に発生した RA 患者. 悪性疾患の新規発生は 9 年間で 444 件。男性 5 人、女性 1 人に重複癌があり(3 重複癌の男性 1 人を含む)、患者数では女性 300 人、男性 137 人。悪性疾患発生時の年齢は 38～88 歳。人年ベースで見ると悪性疾患発生群(M 群)は非 M 群に比べ有意に悪性疾患発生時年齢(69 ± 0.5 vs 64 ± 0.1 , 中央値±標準誤差, $p=0.0000$)、RA 発症年齢(55 ± 0.7 vs 50 ± 0.1 , 同, $p<0.0001$)が高く、RA 罹患期間に有意差はなかった。RA の病期(Steinbrocker の Stage 分類)は M 群と非 M 群で有意な違いはみとめなかった。尚、RA の機能分類(Class)や治療内容については、データ収集が各年度末であることから、悪性疾患診断後の変化が大きいと考え検討対象としなかった。

C-2. 悪性疾患の種類と数(図 1). 新規に発生した悪性疾患は、肺 71 件(16%)、胃 59 件(13%)、乳 53 件(12%)、悪性リンパ腫 49 件(11%)、結腸 35 件(8%)の順に多かった。重複癌は男性 5 人(胃癌+大腸癌、胃癌+盲腸癌、胃癌+喉頭癌、

胃癌+前立腺癌、胃癌+大腸癌+肺癌)、女性 1 人(胃癌+肺癌)にみとめた。

C-3. 悪性疾患の標準化罹患比(SIR)(図 2). 悪性疾患全体の SIR は 0.96(95%信頼区間 0.87-1.05、以下同じ)と、RA 患者における悪性疾患全体の頻度は一般集団とほぼ同じであるという結果であった。個々の悪性疾患においては、悪性リンパ腫の SIR が 4.01(2.89-5.14)と高く、次いで女性の膀胱癌が 2.80(1.14-4.45)と有意に高値であった。逆に有意に低い SIR を示したのは女性の結腸癌 0.63(0.36-0.89)、直腸癌 0.49(0.21-0.77)、肝臓癌 0.28(0.09-0.47)などであった。

D. 考察および E. 結論

本研究で算出された RA 患者における悪性疾患全体の SIR はほぼ 1 つまり一般集団と変わらなかった。悪性疾患の種類についても一般集団と同様であり、肺癌が最も多く胃癌がそれに続き、さらに RA 患者のおよそ 8 割が女性であることを考えると乳癌が多かったのも妥当と思われる。しかしそれに次ぐ悪性リンパ腫は一般集団においては比較的稀であり、これは RA 患者の特徴と考えられる。実際、個々の悪性疾患の SIR を計算すると悪性リンパ腫が一般の 4 倍、女性の膀胱癌が一般の約 3 倍近い頻度と、RA そのもの、もしくは治療に関係した発癌過程が想定される。逆に結腸・直腸癌、肝臓癌が少なかったのも同様である。海外の報告による RA 患者の SIR もおよそ 1 前後であるが、有意差をもって高いとするものも低いものもある。悪性リンパ腫が多いという結果は多く出ているが、その機序については不明であり、RA の慢性炎症や免疫異常に加え、メトトレキサートの関与も示唆されている。日常臨床において、そのように頻度の多い悪性疾患について注意する必要がある。

本研究では今後、全体および個々の悪性疾患の頻度の変遷を追い、何らかの要因(年齢や治療など)との関連を検討してゆきたい。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 3) Incidence and the risk factor of malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. Hashimoto A, Arinuma Y, Nagai T, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. Internal Medicine 2012;51(13):1683-8. Epub 2012 Jul 1.
- 4) 免疫抑制療法に抵抗性で胃癌切除後に改善した急速進行性間質性肺炎合併 clinically amyopathic dermatomyositis の一例. 野木真一, 橋本篤, 岩田香奈子, 二見秀一, 高岡宏和, 有沼良幸, 島田浩太, 中山久徳, 松井利浩, 小宮明子, 古川宏, 玉眞俊平, 木下伸, 森谷宏光, 當間重人. 日本臨床免疫学会会誌 35 巻 3 号 Page188-193(2012.06)
- 5) 強皮症と悪性腫瘍. 橋本篤, 遠藤平仁. リウマチ科 48(4):379-384, 2012.

【学会発表】

- 5) メトトレキサートおよびアダリムマブ中止により自然軽快した EB ウイルス陽性リンパ増殖性疾患合併関節リウマチの 1 例. 加藤名, 野木真一, 有沼良幸, 村山広道, 土屋貴秀, 松本光司, 橋本篤, 中山久徳, 松井利浩, 當間重人. 第 588 回日本内科学会関東地方会, 2012.6.9, 東京.
- 6) PET、ガリウムシンチグラフィ、造影 CT 検査でも検出不能であった進行卵巣癌による傍腫瘍症候群の一例. 野木真一, 堀江孝一郎, 川上美里, 福田英史, 岩田香奈子, 二見秀一, 小宮明子, 橋本篤, 松井利浩, 林浩昭, 前田裕二, 巽英樹, 牧野寛之, 池山順子, 堀田綾子, 齋藤生朗, 當間重人. 第 21 回相模原リウマチ研究会, 2013.1.29, 相模原.

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図1. 悪性疾患の新規発生数

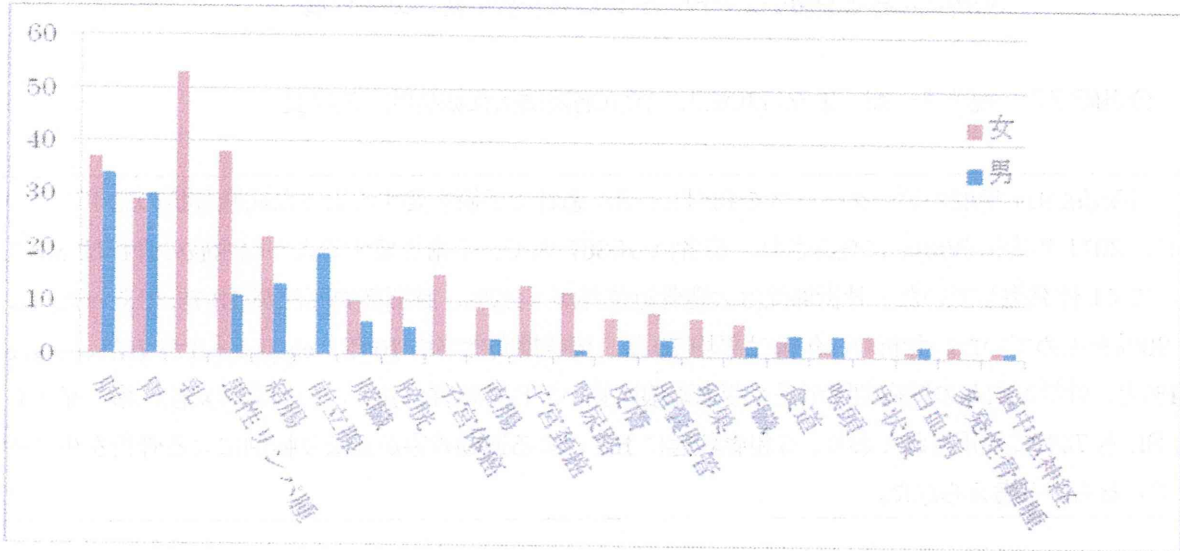
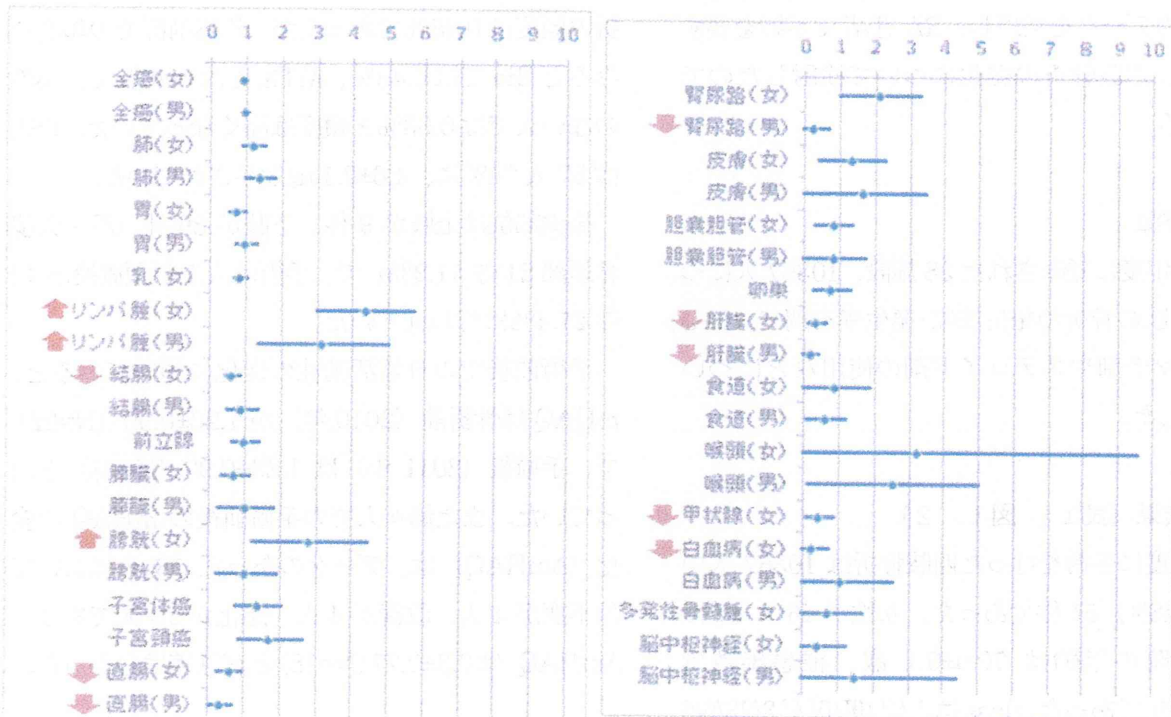


図2. 悪性疾患の標準化罹患比(SIR)



Ninja にみる関節リウマチ(RA)の四肢骨折手術 -2011 年度-

分担研究者 税所幸一郎 独立行政法人 国立病院機構都城病院 副院長

研究要旨: *Ninja*2011 年度のデータベースを利用し、RA 患者で手術を要するような四肢骨折の発生について検討した。2011 年度に *Ninja* に登録された患者は 10367 人で、手術を要するような四肢の骨折は 50 人 (0.48%) に 51 件発生していた。骨折部位は大腿骨近位部が 41.2%、膝関節周囲部が 13.7%であった。女性に多く 90%を占めていた。骨折時の年齢は平均 70 歳、罹病期間は平均 16 年、class I+II が 76%、stage 3+4 が 74%と、骨折は RA の罹病期間が長く関節破壊は強いが日常障害の強くない高齢の女性に多く発生していた。PSL も 75%に使用されており、骨粗鬆状態に RA による運動障害が重なり転倒による骨折を生じやすくなっているものと考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)は女性に多く、ステロイド剤などの薬物療法が行われるなど骨粗鬆症になりやすい状態にある。さらに RA では関節痛や関節破壊・変形を生じ、そのために転倒しやすくなり、骨折を起こすことが多くなると考えられる。今回、*Ninja* のデータを利用し、RA 患者で手術を要するような四肢骨折の発生について検討したので報告する。

B. 研究方法

2011 年度に登録された 38 施設、10367 人について、四肢の骨折の発生部位・発生率を調べ、HAQ、抗リウマチ剤やステロイド剤の使用などについて検討した。

C. 研究結果 (表 1.、図 1. 2)

2011 年度に手術を行った四肢骨折は 10367 人中 50 人 (0.48%) 51 件であった。女性が 46 人 47 件で、骨折時の年齢は 70.0 ± 9.1 歳、罹患年数は 15.9 ± 11.6 年であった。class は I/II/III/IV が 3/23/6/6 (不明 12)で、stage は 1/2/3/4 が 4/5/10/16 (不明 15)であった。

RA の治療と骨折との関係をみると、抗リウマチ薬は骨折を起こした 50 人中 44 人 (88%) に投与されており、内訳は 50 人 51 件中、MTX が 22 人 (44%) 22 件、Bio が 10 人 (20%) 10 件、免疫抑制剤 (I.S.) が 3 人 (6%) 3 件、DMARD が 9 人 (18%) で、薬剤のなかった人が 6 人 (12%) 7 件であった。骨折の頻度は 0.48%であったが、各薬剤群での頻度をみると Bio では 0.43%、MTX では 0.46%で、薬剤のない人では 0.63%と頻度は高くなっていた。PSL は 37 人 74%に、 4.6 ± 2.1 mg投与されていた。

発生部位は上肢が 9 件、下肢が 39 件 (股・大腿骨頸部 21 件 41.2%) で、手術は人工骨頭置換が 14 件 27.4%に行われていた。

手術前後での日常活動性の変化についてみると、mHAQ は骨折前 (2010 年) が 1.26 ± 0.90 (N=22) で、手術後 (2011 年) は 1.23 ± 0.93 (N=38) となっていた。また個々人での手術前後の mHAQ の変化 (Δ mHAQ) は、データのあった 18 人においては不変が 4 人、改善が 4 人、悪化が 10 人であり、 Δ mHAQ は 0.3 ± 0.77 (N=18) と有意差はなかった。

D. 考察および E. 結論

2011 年度に手術を行った四肢の骨折の発生率は