

関節リウマチ患者の診療実態および問題点を明らかにする研究

研究分担者 松井利浩 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 副部長
研究協力者 當間重人 国立病院機構東京病院 院長
西野仁樹 東和病院 整形外科
金子敦史 国立病院機構名古屋医療センター 整形外科医長

研究要旨

関節リウマチ(RA)診療は、治療の進歩とともに、疾患活動性の低下、関節破壊の抑制など、全般的には改善していると考えられる。その一方で、小児期から成人期への移行診療体制、妊娠・出産に対する支援体制、高齢化が進む中での合併症対策、悪性腫瘍の既往合併患者に対する治療や支援体制など、ライフステージに応じた様々な課題への対処が求められている。本研究の目的は、様々なライフステージにおける本邦RA患者の診療実態を知り、問題点を明らかにすることである。構築済みの大規模RAデータベース「NinJa」のデータを用いて調査した結果は以下のとおりである。①RA患者の高齢化、発症の高齢化が進行していた。高齢患者では、MTX、生物学的製剤使用頻度の減少、ステロイド使用頻度の増加を認めた。また、若年者に比べ、寛解率は低く、加齢と共に骨粗鬆症関連の入院が増加した。②若年RA患者では、MTX、生物学的製剤の使用頻度が高く、寛解率も高い。労働力率は一般人口とほぼ同等であった。30歳代では抗リウマチ薬未使用者の増加、MTX使用率の低下を認めた。③全悪性腫瘍の標準化罹患率(SIR)は経年的に”1”で推移、悪性リンパ腫はSIR4台で推移していた。以上より、今後、患者の高齢化に伴い、加齢に伴う合併症を有する患者、悪性腫瘍の既往もしくは合併のある患者はさらに増加していくと考えられた。各ライフステージにおける詳細な検討は、各分担班にて進めていく。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)診療は、生物学的製剤をはじめとする新たな治療薬の登場により、疾患活動性の低下、関節破壊の抑制など、全般的には改善、進歩していると考えられる。その一方で、小児期から成人期への移行診療体制、職場や学校での生活や妊娠・出産に対する支援体制、高齢化が進む中での合併症対策、悪性腫瘍の既往合併患者に対する治療や支援体制など、ライフステージに応じた様々な課題への対処が求められている。そのためにはまず、本邦におけるRA患者の診療実態を知り、問題点を明らかにすることが必要であると考えられる。

本研究では、我々がすでに構築した全国規模のRAデータベース(National Database of Rheumatic Diseases in Japan)「NinJa」を用い、RA患者の診療実態を調査し、問題点を明らかにする。

B. 研究方法

1. NinJa (National Database of Rheumatic Diseases in Japan)

NinJaは、2002年度から実施した厚生労働科学研究「日本における関節リウマチ患者の現状と問題点を全国的に継続的に明らかにするための共同臨床研究」(主任研究者：當間重人)で構築した全国規模

のRAデータベースである。年に一度の調査を継続しており、2014年度以降は毎年15,000例以上のデータを収集している。最新の2018年度(NinJa2018;2018年4月1日～2019年3月31日)は、全国29都道府県(図1)、国立病院機構病院、公立病院、大学病院、市中病院、クリニックなど、大小様々な規模の49施設(図2)から15,440例(女性12,330例(79.9%)、男性3,110例(20.1%))のデータを収集しており(図3)、本邦RA患者の約2-3%を網羅していると考えられる。

2. NinJaで収集するデータ

1) 患者プロフィール(登録時のみ):生年月、性別、RA発症年月、当該施設における初診日、RA関連の整形外科的手術歴

2) 毎年収集されるデータ:

①一年間でのデータ:通院状況(死亡の場合には死因を記載)、入院の有無とその理由、手術の有無とその詳細、結核発生の有無、新規悪性疾患発生の有無とその詳細、帯状疱疹発生の有無とその詳細、妊娠出産の情報、生物学的製剤/JAK阻害薬の中止履歴、人工関節予後

②任意の評価日におけるデータ:就労状況、ACRコアセットに準じた項目(圧痛、腫脹関節数、患者疼

痛 VAS、患者総合 VAS、医師 VAS、mHAQ、CRP、ESR)、 composite measure (DAS28、DAS28-CRP、SDAI、CDAI)、 Steinbrocker 分類 (stage/class)、薬剤使用状況 (NSAID、ステロイド、csDMARD、生物学的製剤、JAK 阻害薬)

3) 解析データ

本研究では、2002 年度から 2018 年度までのデータを用いて解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は侵襲、介入を伴わない観察研究であり、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。国立病院機構相模原病院および参加各施設の倫理委員会にて承認されている

C. 研究結果

1. 患者背景の推移と現状

登録された RA 患者の平均年齢は 61.2 歳(女性 60.6 歳、男性 64.2 歳) (NinJa2002)⇒66.5 歳(女性 66.1 歳、男性 68.2 歳) (NinJa2018)へと経年的に上昇(図 4、5)、75 歳以上の後期高齢者の割合は、10.4%⇒29.8%へと増加した(図 6)。また、平均発症年齢も 46.6 歳(女性 45.5 歳、男性 52.1 歳)⇒52.6 歳(女性 51.3 歳、男性 57.5 歳)と経年的に上昇し(図 7、8)、65 歳以上での発症が 9.8⇒23.1%、75 歳以上での発症が 1.6⇒6.5%へと増加した(図 9)。以上より、RA 患者の高齢化(高齢 RA 患者の増加)、RA 発症年齢の高齢化(高齢発症者の増加)傾向が認められた。

2. 疾患活動性の推移と現状

平均 DAS28-ESR 値は 4.24(NinJa2002)⇒2.90 (NinJa2018)へと経年的に低下し(図 10)、DAS28-ESR による寛解(<2.6)達成者は 10.9%⇒43.8%(図 11)と増加した。しかし、その一方で、中+高疾患活動性(≥3.2)患者が 35.6%残存していた。

NinJa2018 における年齢別の DAS28-ESR 寛解達成者/中+高活動性患者の割合をみると(図 12)、25-29 歳で 65.5%/24.1%、45-49 歳で 59.1%/23.7%、55-59 歳で 50.8%/29.5%、65-69 歳で 46.7%/32.6%、75-79 歳で 35.3%/43.2%、85-89 歳 26.6%/50.6%、90 歳以上で 25.7%/51.4%と、加齢と共に疾患活動性は悪化し、寛解率は低下した。また、罹患年数別の DAS28-ESR 寛解率(図 13)は、2 年未満で 36.2%、2-4 年で 55.7%と最も高く、以後 10-14 年で 46.4%、20-24 年で 35.2%、30-39 年で 28.3%と、罹患年数が長くなるにつれて寛解達成は困難であった。

3. Stage/Class/身体機能

Sterinbrocker 分類による Stage(骨関節破壊評価)では、経年的に Stage I の割合が 14.8%(NinJa2002)⇒28.3%(NinJa2018)と増加、Stage IV は 41.9%⇒25.3%と低下した(図 14)。身体機能評価では、Class 1 が 25.1%⇒36.0%と増加したが、Class 3 以上の割合はこの 7~8 年間、18.5%前後で横ばいだった(図 15)。また、mHAQ 寛解(≤0.5)の割合も経年的に増加したが、この 3 年間は 75%前後で横ばいだった(図 16)。

NinJa2018 データを年齢別にみると、高齢になるにつれて Stage は悪化し、60 歳以上では 25%以上が Stage IV だった(図 17)。また、Class 3 以上は 70 歳以上で 20%を超え、80 歳代で 35.8%、90 歳以上では 52.2%に達した(図 18)。罹患年数別にみると、Stage I は罹患 2 年未満で 74.5%、2-4 年で 55.9%、5-9 年で 41.3%、10-14 年で 21.0%と早期から経年的に骨関節破壊が進行し、罹患 20 年以上では Stage IV が 50%以上を占めた(図 19)。一方、Class は罹患 10 年以降から徐々に悪化し、Class 1 が減少、Class 3、4 が増加した(図 20)。

4. RA 関連手術、整形外科手術

RA 関連手術は 8.1%(RA 関連手術数/登録患者数) (NinJa2002)⇒3.2%(NinJa2018)へと減少(図 21)、特に人工関節置換術は 4.8%⇒1.5%と大きく減少した(図 21)。RA 関連手術部位として、足趾(20.1%)、膝(19.9%)、手・手指(15.4%)が多く(図 22)、手・手指や足趾など小関節手術の比率(小関節手術数/RA 関連手術)は 23.8%⇒42.9%へと経年的に増加した(図 23)。また、観血的整復固定術(ORIF)、脊椎手術の増加傾向を認めた(図 24)。手術症例における手術前年度の状況をみると、以前よりも、状態の良い状態で手術を受けていた(NinJa2005⇒2017、DAS28ESR: 4.80⇒3.51、mHAQ 1.05⇒0.75)。RA 関連手術の初回実施平均年齢は、60.9 歳(NinJa2003)⇒68.3 歳(NinJa2018)と経年的に上昇した(図 25)。

5. 薬物療法

①NSAIDs: NSAIDs の使用率は 72.5%(NinJa2002)⇒29.1%(NinJa2018)へと低下した(図 26)。年齢別にみた場合、若年者、高齢者で使用率に大きな差は認めなかった(図 27)。

②経口ステロイド薬: ステロイド使用者は 63.0%⇒34.2%へと低下した(図 28)。年齢別では、55 歳未満で 25%前後だったが、その後、年齢とともに増加し、75-79 歳で 38.5%、85-89 歳で 51.6%に達した(図 29)。平均使用量(PSL 換算)は経年的に漸減し、5.20mg/日⇒4.07mg/日となった(図 28)、約 80%の患者は PSL5mg/日以下での使用であり、年齢による使用量

の差は認めなかった(図 30)。また、DAS28-ESR 寛解者でも 23.5%はステロイドを使用していた(図 31)。
③抗リウマチ薬(生物学的製剤、JAK 阻害薬を含む)：抗リウマチ薬を使用していない患者の割合は経年的に 17.4%⇒6.5%と低下、抗リウマチ薬 2 剤併用者が 11.4%⇒35.2%、3 剤以上併用者が 1.3%⇒9.0%と多剤併用者が増加した(図 32)。年齢別では、30 歳代(30-34 歳で 11.3%)と、75 歳以上の高齢者(75-79 歳で 7.4%、85-89 歳で 15.6%、90 歳以上で 20.4%)で、抗リウマチ薬未使用の割合が多かった(図 33)。

メトトレキサート(MTX)の使用率は 32.2%⇒60.6%と経年的に増加(図 34)、MTX の平均使用量も 5.3mg/w ⇒8.2mg/w と増加したが(図 35、36)、いずれも直近 6 年間は横ばいからやや減少傾向であった。MTX の使用量は 12mg/w 以下が大半で、12mg/w 超は 7.8%(NinJa2013)⇒5.1%(NinJa2018)と低下傾向だった。年齢別の MTX 使用率(図 37)は、20 歳未満で高率(75.0%)、以後漸減し 30-34 歳で 55.3%まで低下するも、その後増加し 50-54 歳でピーク(75.8%)となった。以後、年齢とともに再び低下し、75-79 歳で 54.1%、85-89 歳で 33.5%、90 歳以上で 22.4%であった。年齢別の平均 MTX 使用量は 20-24 歳で 10.2mg/w と最も多く、その後年齢とともに減少し、65-69 歳で 8.2mg/w、75-79 歳で 7.3mg/w、85-89 歳で 5.7mg/w であった。

生物学的製剤の使用率は 0.3%⇒27.1%と増加したが、この 5 年間は横ばいだった(図 34)。最近の傾向としては、経年的に非 TNF 阻害薬の割合が 28.8%(NinJa2010)⇒50.2%(NinJa2018)と増加していた(図 38)。また、MTX 併用率は TNF 阻害薬で 58.8-82.0%、非 TNF 阻害薬では 22.9-36.7%と大きな差が認められた(図 39)。年齢別の生物学的製剤の使用率は、20 歳未満(50.0%)が最も高く、その後は年齢とともに徐々に低下し、50-54 歳で 31.9%、65-69 歳で 25.4%、75-79 歳で 24.6%、85-89 歳で 20.3%、90 歳以上で 15.1%であった(図 37)。20 歳代、30 歳代では TNF 阻害薬が約 70%を占めたが、年齢とともにその割合は低下し、80 歳代では約 40%であった(図 40)。

バイオシミラーの使用は、インフリキシマブにおいて、0.7%(NinJa2015)⇒10.8%(NinJa2016)⇒14.2%(NinJa2017)⇒20.0%(NinJa2018)と経年的に増加した。

また、JAK 阻害薬の使用率は 0.2%(NinJa2013)⇒2.9%(NinJa2018)と増加傾向にあった(図 34)。

6. 転帰

①入院：何らかの入院を要した患者の割合は 2011 年以降 15%前後で横ばいだが、入院理由として、RA

自体による入院(原病コントロール、手術)は減少し、感染症、骨粗鬆症、悪性腫瘍による入院が増加した(図 41)。入院率を年齢別で見ると、55 歳未満では 6%前後だが、55 歳以上では加齢とともに増加し、65-69 歳で 15.5%、75-79 歳で 21.0%、85-89 歳で 25.6%であった(図 42)。65 歳以上の入院理由をみると、加齢とともに、感染症、骨粗鬆症による比率が増加した(図 43)。

②平均死亡時年齢：70.6 歳(NinJa2002-2004)⇒77.1 歳(NinJa2018)と経年的に改善した(図 44)。

③死因：NinJa2018 では、感染症(27.4%)>悪性腫瘍(22.6%)>呼吸器疾患(13.7%)>心血管イベント(6.8%)の順であり、これまで同様、感染症による死亡が多かった(図 45)。感染症の約 80%は肺炎であり、そのうち 1/3 は誤嚥性肺炎だった。悪性腫瘍による死亡者は、肺癌>肝胆膵癌>大腸癌>悪性リンパ腫の順で多かった。呼吸器疾患の半数は間質性肺炎が占めていた。

7. 悪性腫瘍の発生状況

国立がん研究センターによるがん統計データを基に、標準化罹患率(Standardized Incidence Rate: SIR)を算出した。NinJa2018 における RA 患者の全悪性腫瘍 SIR は 1.13 [95%CI; 0.98, 1.28]であり、これまで通り、95%CI の下限は 1 を超えることなく、一般人口と同等の発生率であった(図 46)。しかし、悪性リンパ腫の SIR は 4.53 [3.01, 6.06]であり、経年的に SIR は 4 前後で推移していた。(詳細は別の分担研究で解析)

8. 就労

最新の国勢調査が平成 27 年(2015 年)度のため、NinJa2015 における労働力率(労働力人口/人口)を算出した。国勢調査と NinJa2015 の労働力率を比較すると、女性では、35 歳未満では両者はほぼ同等であったが、35 歳以上の全年齢層で、RA の労働力率は国勢調査の結果を下回った(図 47)。男性では、RA 患者の労働力率は全年齢層で国勢調査の結果を下回った(図 48)。NinJa2018 では、NinJa2015 と比較し、女性のほぼ全年齢層において労働力率の向上を認めた(図 47)。

D. 考察

大規模 RA データベース「NinJa」を用い、本邦 RA 患者 15,000 例の診療実態を解析した。これらの結果について考察し、問題点を明らかにする。

①RA 患者の高齢化、発症の高齢化が明らかとなった。この傾向は継続しており、今後さらに高齢化が進行

すると考えられる。高齢患者の治療実態を見ると、加齢と共に抗リウマチ薬の非使用者の増加、MTX、生物学的製剤の使用頻度の減少、ステロイドの使用頻度の増加が認められる。疾患活動性は若年者に比べ高く、寛解率も低い。身体機能も低下するが、原病と加齢の両要素が関係していると考えられる。入院を要する割合も増加するが、入院理由として、感染症とともに、骨粗鬆症関連による比率が増加する。以上より、高齢者は、加齢による腎機能や合併症などを背景に、若年者のような積極的な抗リウマチ薬治療を行えず、ステロイドへの依存度が増加、結果として、感染症や骨粗鬆症による脆弱性骨折の増加を来していると考えられる。今後、ステロイドへの依存を減らすような高齢 RA 患者の治療指針の確立が望まれるが、併せて、骨粗鬆症対策の強化、転倒予防のための筋力増強、リハビリテーションの充実、生活環境の整備などの支援が必要と考えられる。

②若年 RA 患者では、MTX、生物学的製剤の使用頻度が高く、寛解状態にある患者が多い。労働力率を見ても一般人口とほぼ同等であり、全般的には良好なコントロールが成されていると考えられる。30 歳代では抗リウマチ薬未使用者の増加、MTX 使用率の低下を認めたが、挙児希望、妊娠、出産により、治療の制限、変更を余儀なくされていることが原因と推測される。挙児希望、妊娠、出産に伴う RA 治療制限の実態、疾患活動性への影響、実際の出生率を明らかにするために、本研究班の分担研究にてさらに詳細を検討することとした。

③悪性腫瘍の発生状況をみると、これまで同様、全悪性腫瘍の SIR は経年的に”1”、悪性リンパ腫は SIR4 前後で推移している。今後、患者の高齢化、発症の高齢化に伴い、悪性腫瘍の既往もしくは合併のある RA 患者の絶対数はさらに増加していくと考えられる。悪性腫瘍の既往/合併のある RA 患者に対する治療研究や指針が乏しく、実際、これらの患者に対する治療に苦慮することも少なくない。悪性腫瘍の既往/合併のある RA 患者の詳細な診療実態を知ることが必要と考え、本研究の分担研究にてさらに詳細を検討することとした。

④人工関節置換術を中心に RA 関連手術の減少傾向を認める。これは、治療の進歩に伴い、疾患活動性の低下とともに、関節破壊も抑制された結果と考えられる。大関節手術が減少する一方で、最近では、手・手指、足趾などの小関節手術の比率が増加しているが、手術前年度の疾患活動性は低下傾向を認めることから、RA 手術に対するニーズ自体が変化していると考えられる。また、観血的整復固定術 (ORIF)、脊椎手術の増加傾向がみられ、患者の高齢化を反映している可能性が考えられる。今後は、整容を目的

とした小関節手術に加え、RA による関節破壊の少ない高齢者が増加する中での変形性関節症関連手術、骨粗鬆症を背景とした骨折手術などが増加していくのではないかと推測される。

⑤経年的に、疾患活動性の低下、寛解率の上昇を認める。それを支える RA 治療内容をみると、RA 治療の中心をなす MTX の使用頻度および平均使用量は横ばいからやや減少に転じている。これは、MTX 非使用や低用量使用が多い高齢者比率の増加が影響している可能性がある。さらに、EULAR による治療推奨 2019 で寛解維持後の治療薬減量が推奨されていることから、寛解維持後の MTX の減量や中止を反映している可能性が考えられる。今後、経年的な解析を行い、その妥当性についても検討していきたい。

⑥平均死亡時年齢はさらに改善傾向を認めた。引き続き、死因として感染症が多く、悪性腫瘍がそれに続いている。今後、患者の高齢化とともに悪性腫瘍の発生頻度が増加し、RA 患者の死因としてもさらに増加が予想される。RA 患者予後のさらなる改善のためにも、がん検診を積極的に推奨するなどして、早期発見に努めることが重要と考えられる。

E. 結論

本研究において、本邦 RA 患者の経年的な疾患活動性の低下、関節及び生命予後の改善、RA 患者の高齢化、発症の高齢化が明らかとなった。今後、加齢に伴う合併症を有する患者や、悪性腫瘍の既往/合併を有する患者のさらなる増加が予想される。現在、高齢者、悪性腫瘍の既往/合併者、さらに妊娠可能年齢女性といった、ライフステージに応じた治療指針の策定や患者支援の充実が求められているが、本研究の結果はそれらに対して有用な情報を提供しうると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsumoto T, Matsui T, Hirano F, Tohma S, Mori M. Disease activity, treatment and long-term prognosis of adult juvenile idiopathic arthritis patients compared with rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2020 Jan; 30(1): 78-84.
- 2) Hashimoto A, Matsui T, Urata Y, Tohma S. Reactivation of hepatitis B (HB) in rheumatoid arthritis patients who are HB carriers: A multicenter, prospective, observational study

in Japan. Hepatol Res. 2019 Oct; 49(10):
1249-1250.

2. 学会発表

- 1) Nishino T, Hashimoto A, Tohma S, Matsui T. The Influence of Gender on Composite Disease Activity Indices for Rheumatoid Arthritis. ACR/ARP annual meeting, 2019 Nov, Atlanta, USA.
- 2) 西野 貴大, 橋本 篤, 松井 利浩. 圧痛・腫脹関節を認めないが疼痛を訴える患者の特徴. 第34回日本臨床リウマチ学会. 2019. 11. 30. 名古屋.
- 3) 西野 貴大, 橋本 篤, 當間 重人, 松井 利浩. The influence of gender on DAS28-CRP, SDAI and CDAI. 第73回国立病院総合医学会. 2019. 11. 8. 名古屋.
- 4) 松井 利浩, 杉山 隆夫, 當間 重人. NinJa2017でみる年齢別挙児希望女性 RA 患者の診療実態と出産の現状. 第4回日本母性内科学会総会・学術集会. 2019. 7. 28. 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

図 1. NinJa 登録都道府県



図 4. 平均年齢(経年変化)

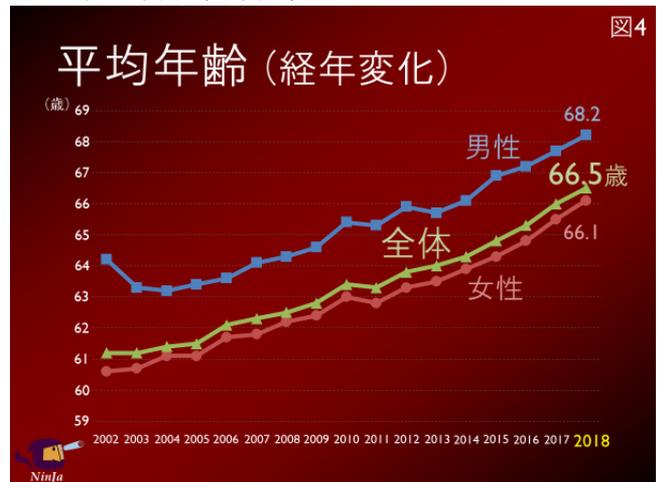


図 2. NinJa2018 登録施設



図 5. 年齢分布(経年変化)

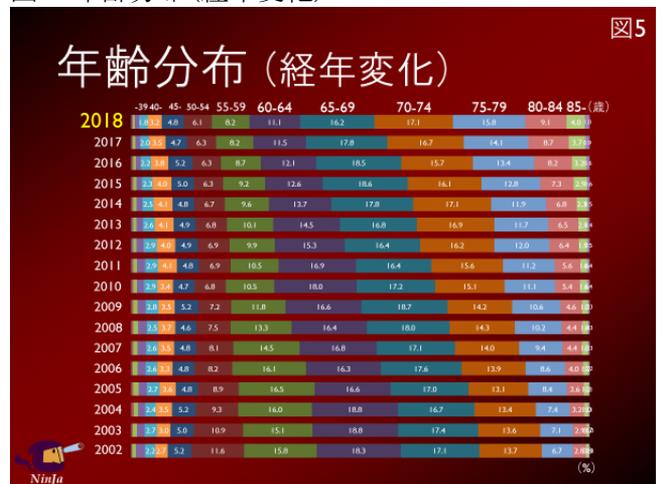


図 3. NinJa 登録患者数



図 6. 75 歳以上(後期高齢者)患者の割合(経年変化)

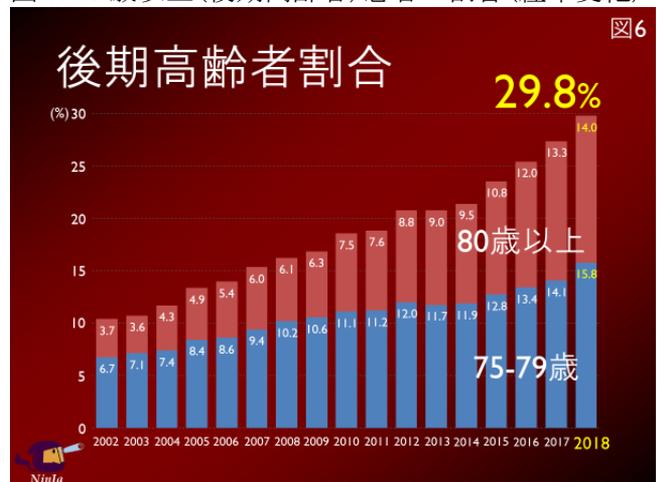


図 7. 平均発症年齢(経年変化)

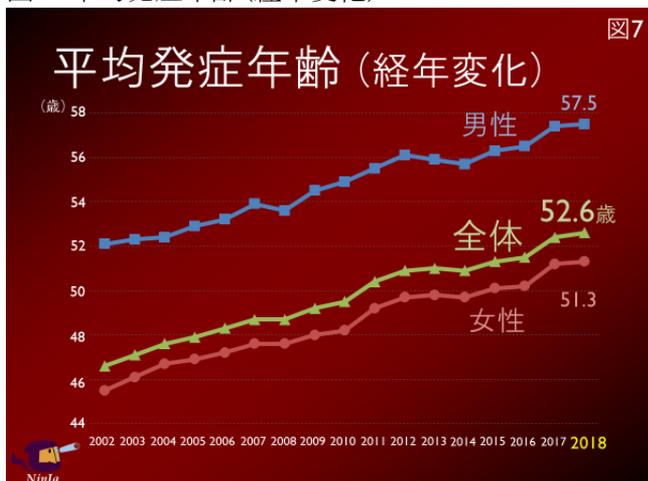


図 10. 平均 DAS28 値(経年変化)

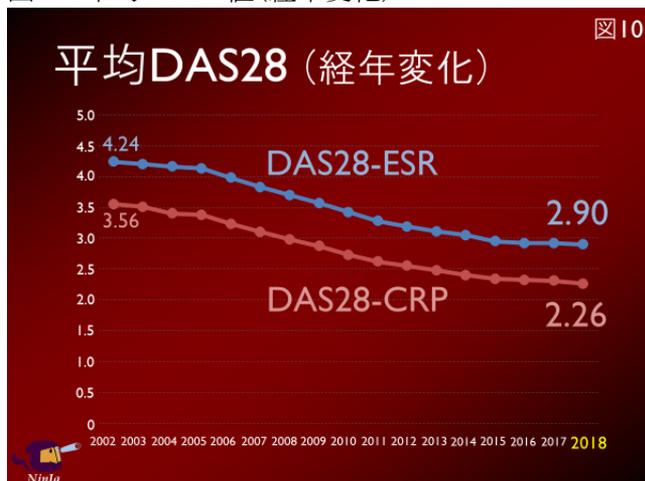


図 8. 発症年齢(経年変化)



図 11. DAS28-ESR カテゴリー別患者割合(経年変化)

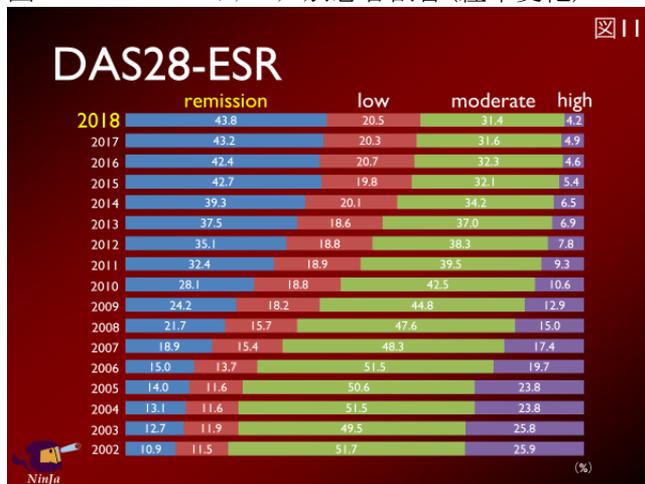


図 9. 75歳以上での発症者割合(経年変化)



図 12. DAS28-ESR カテゴリー別患者割合(年齢別)

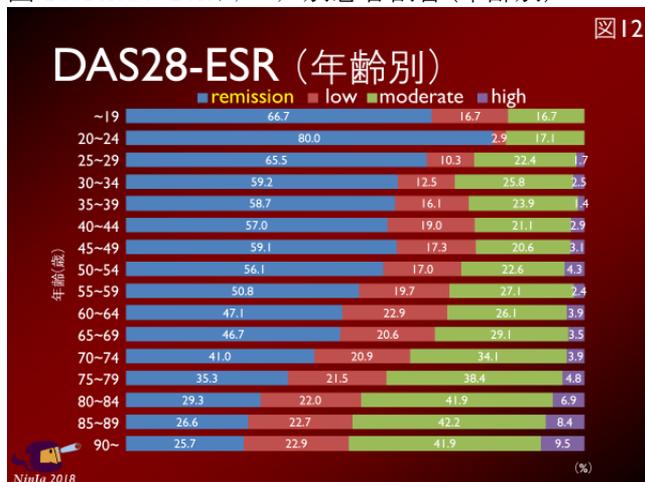


図 13. DAS28-ESR カテゴリ別患者割合 (罹患年数別)

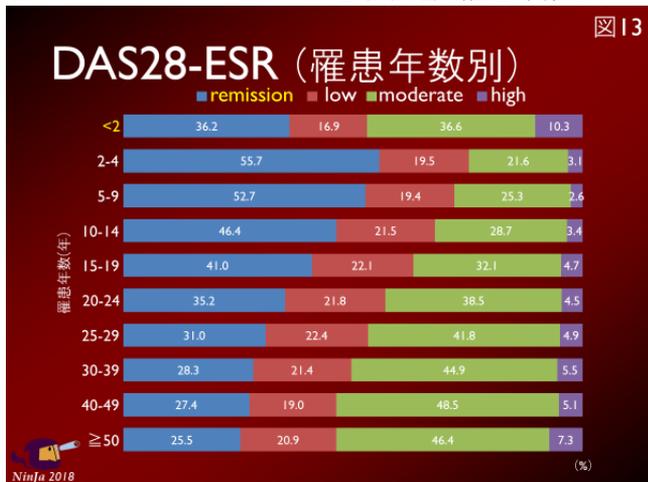


図 16. mHAQ カテゴリ別患者割合 (経年変化)

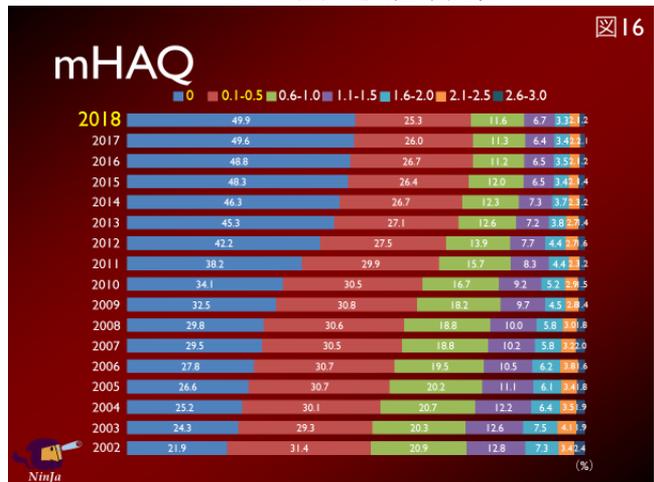


図 14. Stage 別患者割合 (経年変化)

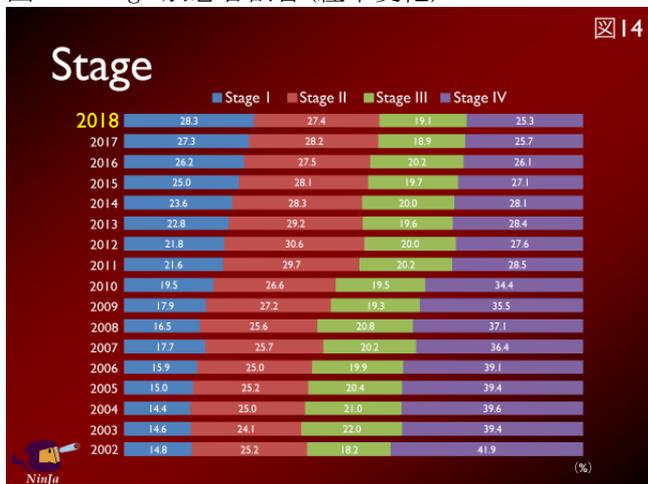


図 17. Stage 別患者割合 (年齢別)

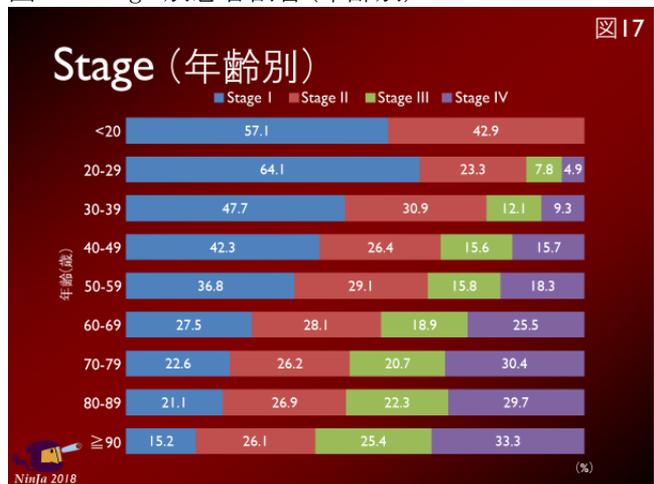


図 15. Class 別患者割合 (経年変化)

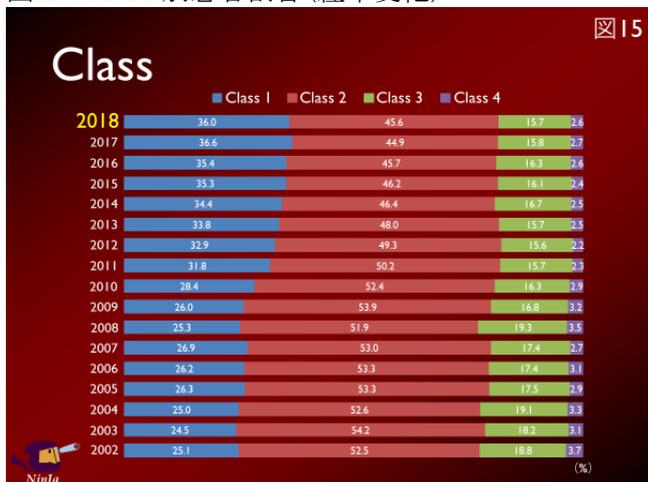


図 18. Class 別患者割合 (年齢別)

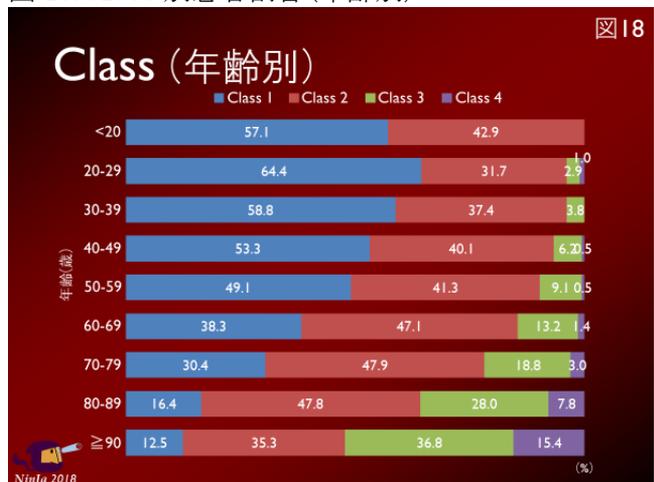


図 19. Stage 別患者割合 (罹患年数別)

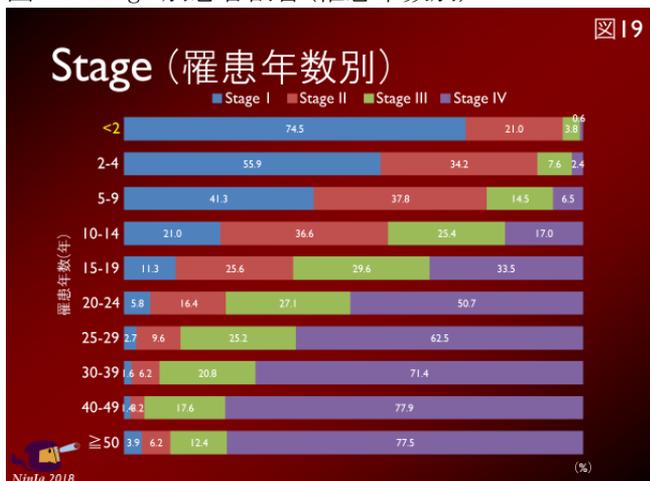


図 22. RA 関連手術頻度 (経年変化)

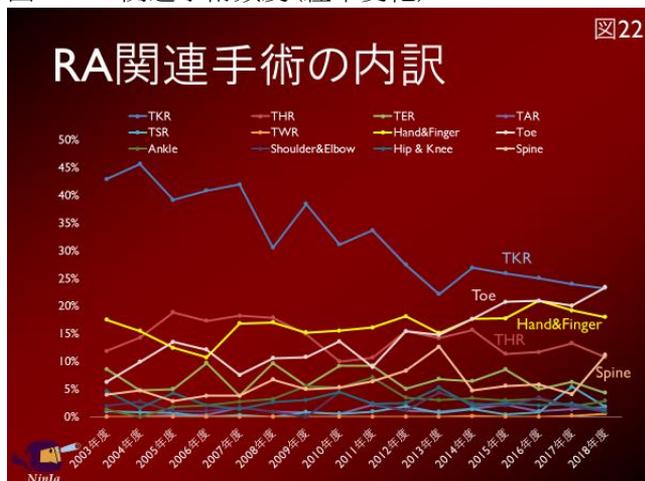


図 20. Class 別患者割合 (罹患年数別)

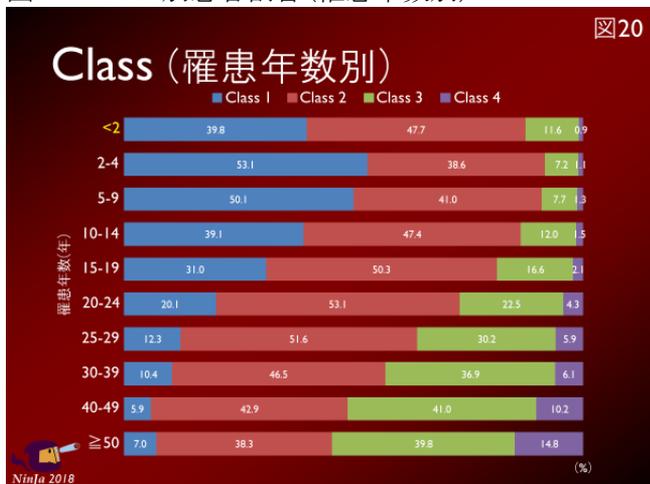


図 23. 小関節手術割合 (/RA 関連手術) (経年変化)



図 21. 手術頻度 (手術数/登録患者数) (経年変化)

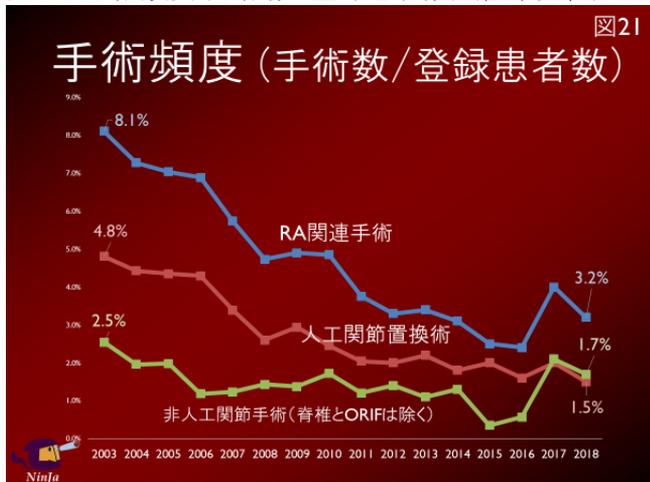


図 24. ORIF, 脊椎手術割合 (経年変化)



図 25. 初回 RA 関連手術時年齢(経年変化)

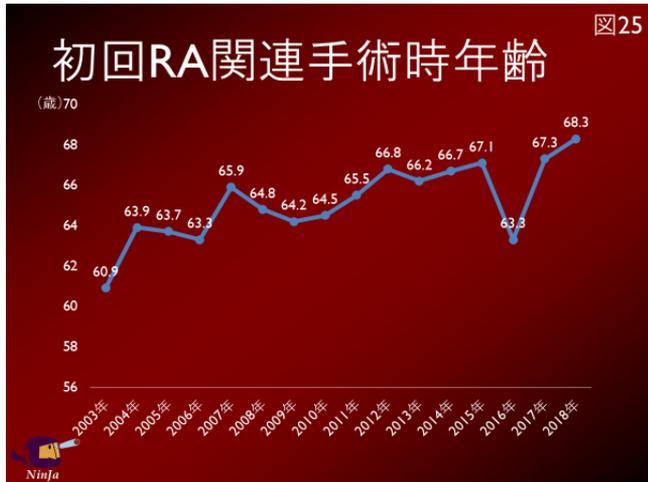


図 28. ステロイド使用率/平均使用量(経年変化)



図 26. NSAID 使用率(経年変化)



図 29. ステロイド使用率(年齢別)



図 27. NSAID 使用率(年齢別)

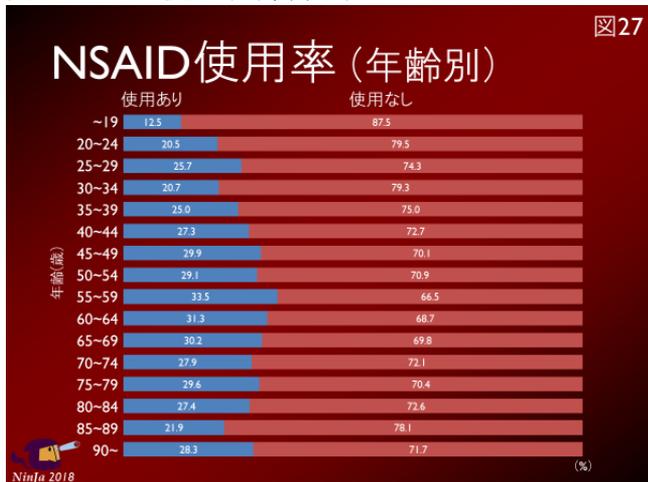


図 30. ステロイド使用量(年齢別)

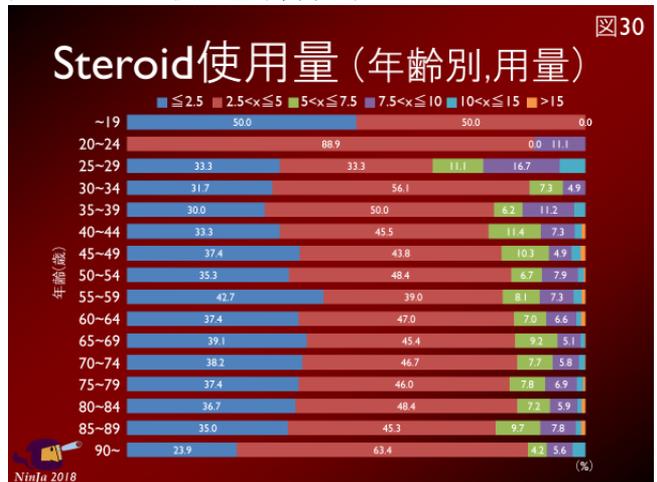


図 31. ステロイド使用率 (DAS28-ESR カテゴリー別)

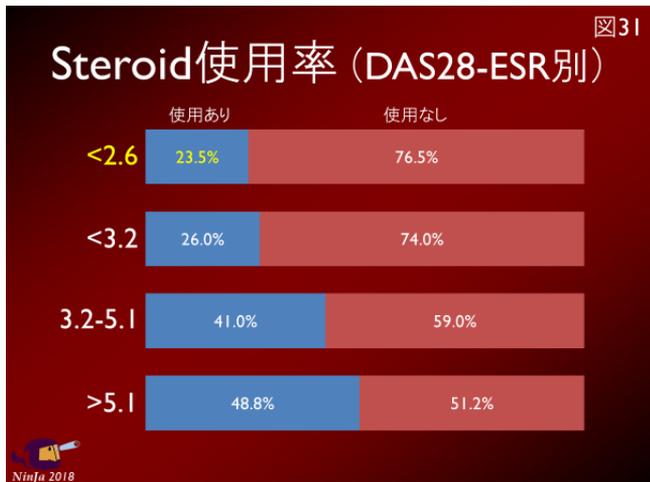


図 34. リウマチ関連薬使用率 (経年変化)

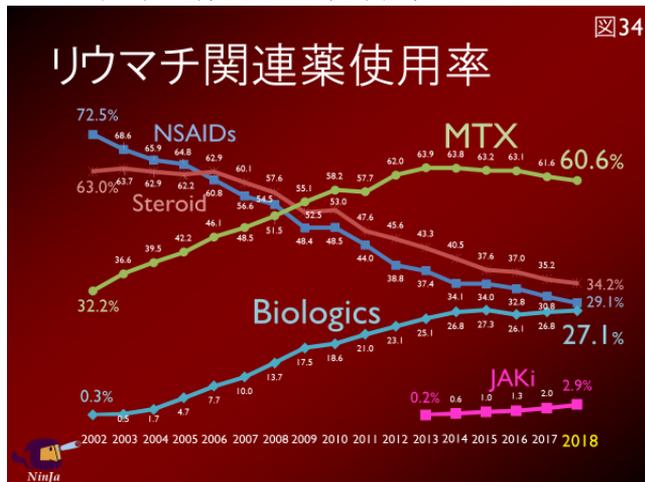


図 32. 抗リウマチ薬 (Bio/JAKi 含む) 使用率 (経年変化)

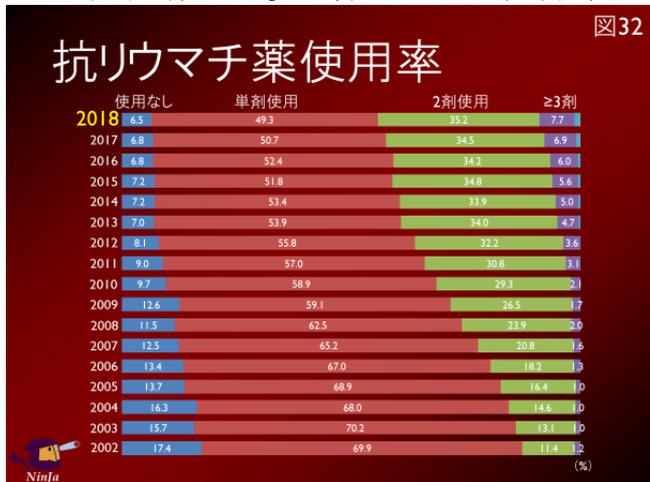


図 35. MTX 使用量 (経年変化)



図 33. 抗リウマチ薬 (Bio/JAKi 含む) 使用率 (年齢別)

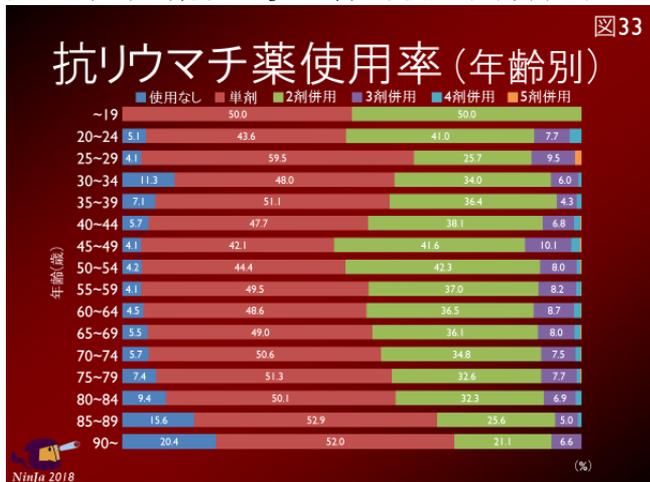


図 36. MTX 平均投与量 (全体, 男女別) (経年変化)



図 37. リウマチ関連薬使用率(年齢別)

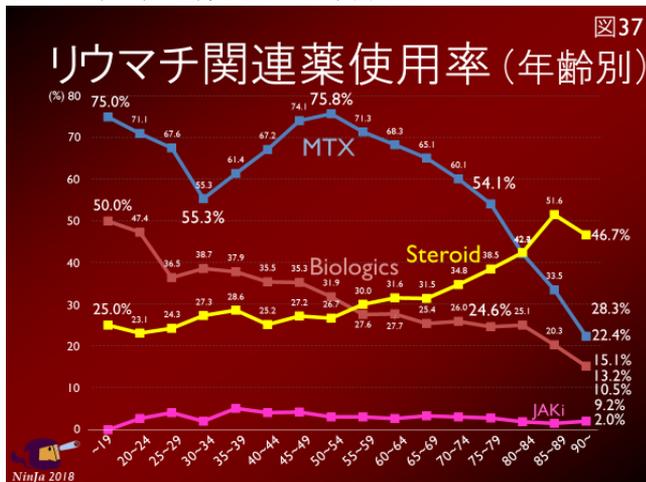


図 40. Bio 標的別使用率(年齢別)

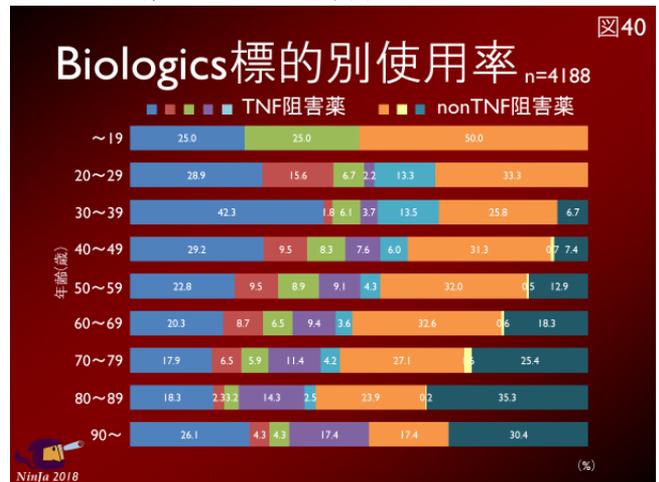


図 38. Bio/JAKi 使用率(経年変化)

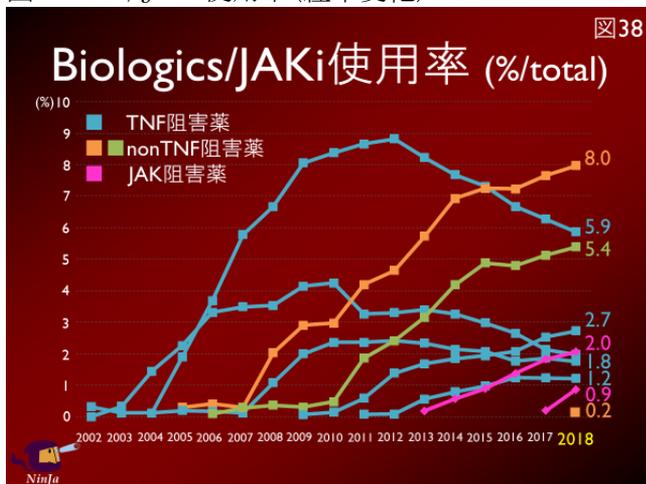


図 41. 入院理由(経年変化)



図 39. Bio 別 MTX 併用率

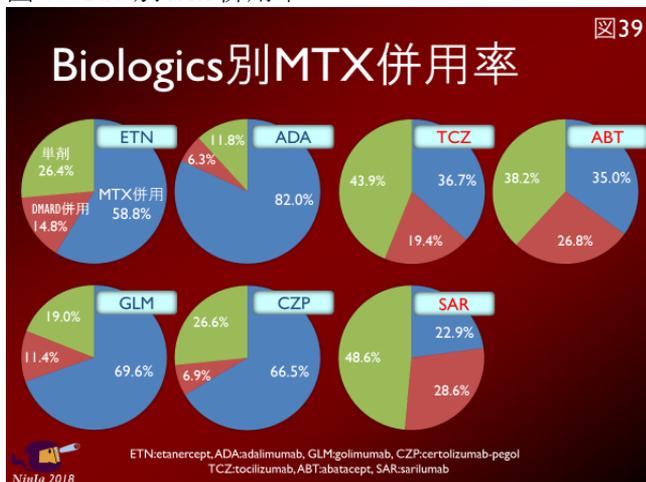


図 42. 入院率(年齢別)

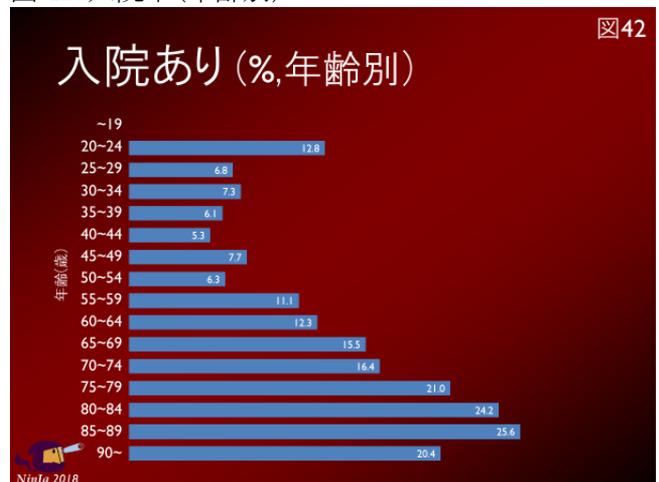


図 43. 入院理由(年齢別)



図 46. 悪性腫瘍, 悪性リンパ腫の SIR(経年変化)

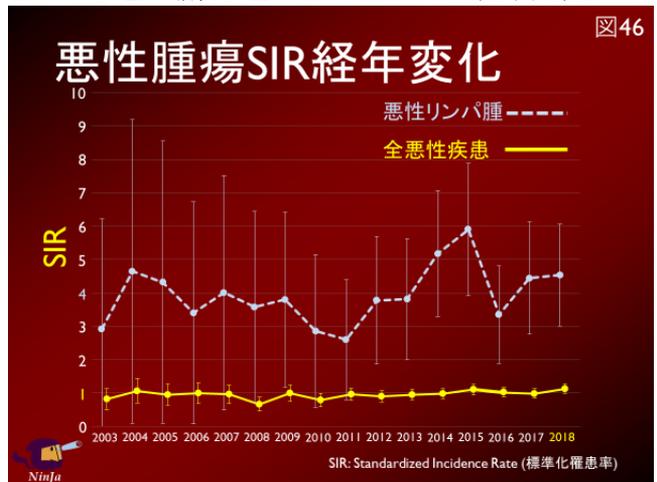


図 44. 平均死亡時年齢(経年変化)

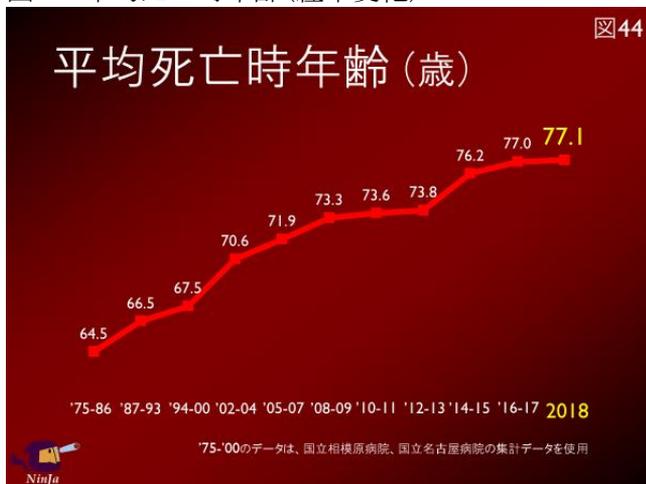


図 47. 労働力率(女性, 年齢別)

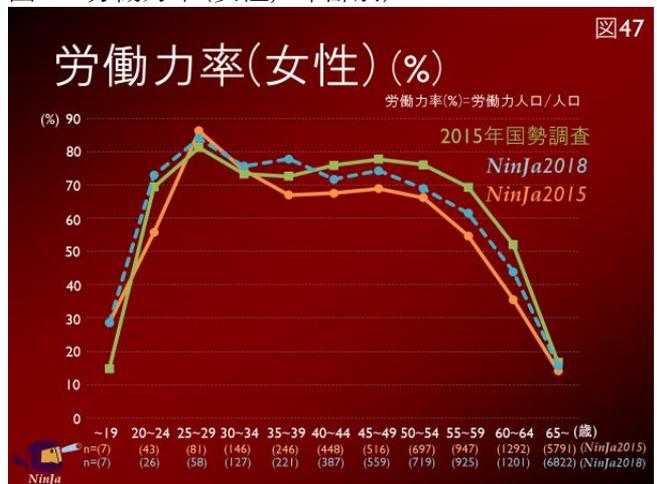


図 45. 死因(経年変化)



図 48. 労働力率(男性, 年齢別)

