

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462290

研究課題名(和文) 関節リウマチに対する抗RANKL抗体と炎症性サイトカイン阻害薬併用療法の治療効果

研究課題名(英文) Inhibitory effects of combination therapy of denosumab, anti-RANKL antibody, and biological DMARD on bone and cartilage destruction in patients with rheumatoid arthritis

研究代表者

小嶋 俊久 (Kojima, Toshihisa)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70378032

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題は特に骨吸収に深く関わるRANKLに対する抗体denosumabの効果に注目し、関節リウマチ(RA)における骨代謝、およびこれに関わる因子を解明することを目的とした。1. Denosumab使用患者の観察研究(TBCR-Bone)、2. RA手術患者から検体採取、解析をすすめた。1については76名の登録RA患者を12ヶ月まで実臨床下で検証し、骨密度の改善、骨代謝マーカーの抑制が確認された。疾患活動性の影響が示唆された。RA-Bio、ステロイド投与はdenosumabの効果には影響を与えていなかった。2については25例の患者から手術時採取した骨軟骨、滑膜の免疫染色、病理組織評価を行った。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this research project was to focus on the effect of antibody Denosumab on RANKL, which is particularly deeply related to bone resorption, and to elucidate the bone metabolism in rheumatoid arthritis (RA) and factors related to 1). The observation study of patients with Denosumab (TBCR-Bone), and 2). the specimen collection and analysis from RA surgical patients were encouraged. 1) About 76 registered RA patients were verified under real clinical practice up to 12 months, improved bone density, and suppression of bone metabolic markers were confirmed. The effects of disease activity were suggested. Ra-Bio, the steroid administration had no effect on Denosumab's effects. 2), bone cartilage collected during surgery from 25 patients, immunostaining and pathological evaluation of synovial membranes was performed.

研究分野：整形外科学

キーワード：rheumatoid arthritis biologics osteoporosis denosumab

## 1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (RA) において骨粗鬆症は高頻度に見られる合併症である。RA に合併する骨粗鬆症は、骨折により患者 ADL を低下させるほか、人工関節置換術や関節固定術など外科的治療の長期成績を左右するため整形外科的問題が大きく、早期の予防・治療が必要である。メトトレキサートおよび炎症性サイトカインを標的とした生物学的製剤の登場により、RA は全身の炎症を劇的に抑えることが可能となった。しかしながら、申請者らが 2012 年より開始した「関節リウマチ生物学的製剤使用症例登録システム(Tsurumai Biologics Communication Registry: TBCR)」において集計した成績によれば、従来の治療により「腫脹/圧痛関節数が 1 以下、CRP 値 1.0 以下」となった患者は全体の 20% ほどに過ぎず、多くの患者は全身的な炎症はある程度抑えられても 2-3 個の関節炎が残存し、骨破壊・関節変形が進行しているのが現状である。今 RA 治療に求められるのは、従来の RA 治療に抗して残存する関節炎に対し、別の機序から骨破壊を防ぐアプローチである。2013 年に骨粗鬆症治療薬として製造承認された抗 RANKL 抗体(デノスマブ)は、破骨細胞の分化、活性化を調節するたんぱく質 (Receptor activator of nuclear factor、RANKL) に結合し、破骨細胞形成及び骨吸収を抑制するという、全く新しい機序を持つ生物学的製剤である。この抗 RANKL 抗体(デノスマブ)を、TNF- $\alpha$  阻害薬、抗 IL-6 受容体抗体などの炎症性サイトカインを標的とした生物学的製剤と併用する Double-bio 療法により、従来の RA 治療ではコントロールが難しかった症例においても、骨量維持効果、骨破壊抑制効果が期待される。しかし一方、デノスマブには、低 Ca 血症、顎骨壊死、非定型大腿骨骨折などの重大な副作用も報告されており、安全性の検証も極めて重要である。Double-bio が関節局所に与える影響は未知である。近年、自己免疫性疾患に対する Toll-like receptor (TLR) を介した自然免疫の関与が注目されているが、申請者らは、軟骨変性におけるヒアルロン酸とそのレセプター CD44 の挙動について解析し (Takahashi et al. A&R 2010)、TLR の刺激と高分子ヒアルロン酸によるその抑制効果 (Hirabara, Kojima et al BBRC 2013) を検討し、TLR が細胞外マトリクスの変性とその破壊機序と関わるという着想に至った。Double-bio の作用機序の解明には、TLR、サイトカイン、破骨細胞、炎症性細胞を含めた幅広いアプローチが必要である。

## 2. 研究の目的

新たな骨粗鬆症治療薬として、破骨細胞の形成・活性化に関わるタンパク質 RANKL を標的とする生物学的製剤 (抗 RANKL 抗体、デ

ノスマブ) と炎症性サイトカインを標的とした生物学的製剤との併用(Double-bio 療法)は、関節リウマチ (RA) に合併する骨粗鬆症治療の切り札となりうるか。本研究では、協力医療施設におけるデノスマブ使用 RA 患者を全例登録し、臨床経過を疫学的に分析するマクロな視点と、患者生体試料の免疫組織学、生化学的検証によるミクロな視点から、抗 RANKL 抗体と従来の生物学的製剤とを併用した Double-bio 療法により得られる実臨床上の効果と安全性を検証する。

## 3. 研究の方法

本研究では、破骨細胞の形成・活性化に関わるタンパク質 RANKL を標的とする新たな生物学的製剤 (デノスマブ) と、炎症性サイトカインを標的とした生物学的製剤との併用療法 (Double-bio 療法) が、関節リウマチ (RA) 患者の骨および関節の維持にどのような効果をもたらすかを、(1) 患者コホートデータの疫学的分析と (2) 関節局所における炎症にかかわる因子について、滑膜の培養系を用いた解析、生体試料の免疫組織学的分析により明らかにする。

(1) 患者コホート研究:

①デノスマブ治療を受ける RA 骨粗鬆症患者を登録しデータ収集解析

②RA 治療のための生物学的製剤の長期成績についても併せて検討した。

(2)

①滑膜細胞の培養系による、TLR の骨関節破壊機序、RANKL 発現の関与の解明

RA 滑膜細胞を TLR-4 の特異的ライガンドである LPS により刺激、RANKL の発現、またヒアルロン酸との関与について、ヒアルロン酸の投与、またヒアルロン酸レセプター CD44 に対する抗体を用いて阻害効果を確認した。

②整形外科手術時に RA 患者の生体試料を採取し、病理学的に炎症状態を確認するとともに、TNF などのサイトカイン、骨軟骨代謝にかかわる Wnt signal とくに sclerostin の発現について免疫組織学に検討した。

## 4. 研究成果

(1) 患者コホート研究

①denosumab の治療効果

79 名の登録患者の 12 ヶ月までの効果 (骨代謝マーカー、骨密度)、ステロイド併用の影響を検討した。患者背景、平均年齢 70 歳。RA 罹病期間 16 年、DAS28CRP2.7 であった。44% に骨折の既往があった。RA 治療実臨床下 1 年間の denosumab の効果が検証された。骨密度の改善、骨代謝マーカーの抑制が確認された。1 年間の denosumab 治療反応性に関わる因子を検討すると大腿骨近位骨密度の疾患活動性の影響が示唆された (表 1)。

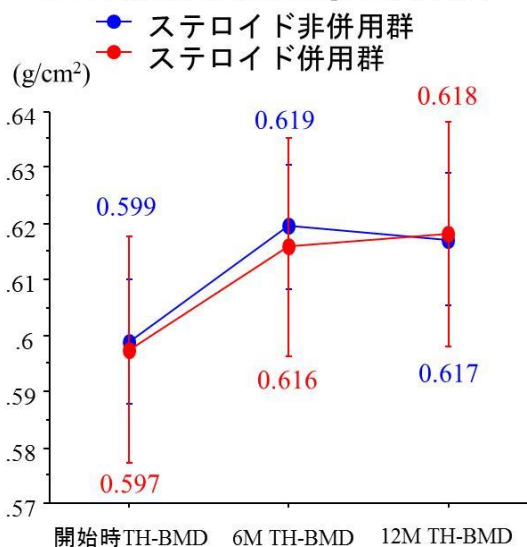
RA に対する Bio の併用の有無は denosumab の効果に影響を与えていなかった。

またステロイドの併用の有無に関わらず denosumab による骨密度の増加が確認された (図1)。

表1: 大腿骨近位DEXA治療反応別患者背景

	TH-non-GO group 12m (n=37)	TH-GO group 12m (n=35)	P value
Age (years old)	71	70	0.226
RA duration (year)	15.4	16.5	0.991
%Stage III&IV (%)	77.8	65.7	0.259
%Class 3&4 (%)	43.2	48.6	0.650
Height (cm)	150.7	149.4	0.364
<b>Weight (kg)</b>	<b>47.2</b>	<b>43.0</b>	<b>0.024</b>
<b>Body mass index</b>	<b>20.7</b>	<b>19.3</b>	<b>0.028</b>
GC use (%)	29.7	34.3	0.679
GC dose (mg/day)	1.2	1.1	0.859
Bio DMARDs use (%)	18.9	28.6	0.335
Just after BP (%)	35.1	22.9	0.252
Just after dTPTD (%)	18.9	14.3	0.598
Treatment naive (%)	35.1	45.7	0.360
<b>DAS28-CRP</b>	<b>2.85</b>	<b>2.38</b>	<b>0.095</b>
<b>CRP (mg/dl)</b>	<b>0.89</b>	<b>0.56</b>	<b>0.033</b>
mHAQ	0.844	0.948	0.466

図1: 大腿骨近位(Total Hip: TH)骨密度



## ②RA に対する Bio の治療効果

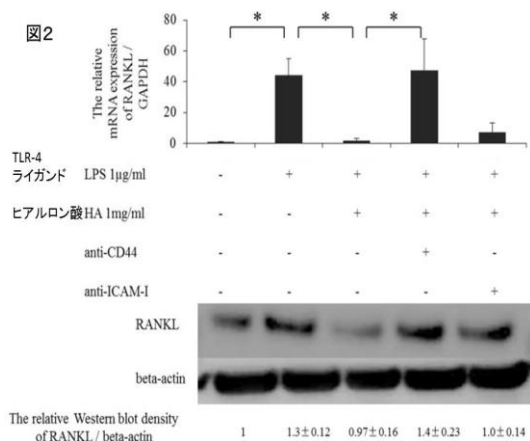
RA 自体の治療にかかわる様々な因子を検討することは RA における骨粗しょう症治療を理解することは必須である。経年的にも治療継続率にかかわる因子は変化していることが確認され、またメトトレキサートの併用により adalimumab の長期継続性改善することが示された。

### (2) 関節局所における炎症にかかわる因子の探索

#### ①RA 滑膜における toll-like receptor (TLR) による RANKL の発現とヒアルロン酸による抑制効果

RA など自己免疫疾患においても自然免疫の関わりが多く報告されている。RA 滑膜細胞において TLR-4 を介して RANKL が発現することが確認され、ヒアルロン酸によりこの発現が抑制されることが確認された。RA 炎症において、TNF を介さない、異なる骨破壊機序と考えている (図2)。

図2



## ②免疫組織学的検討

Sclerostin は Wnt シグナルを制御する重要な分子と考えられるが、RA 関節炎での役割はまだ不明である。今回 RA 関節炎の存在する手術検体においてその局在を確認した (図3)。炎症性滑膜の表層細胞に発現し、代表的分解酵素である MMP-3 の発現と一致するものと考えられる。また、この滑膜と同様に、骨軟骨においても sclerostin の発現が認められる (図4)。炎症に対して sclerostin が防衛的に発現している可能性がある。こうした sclerostin 抗体が治療薬として使われることもあり得る。今後、関節液での炎症性サイトカイン等の測定と合わせ、RA 関節炎での発現意義について更なる検討を進める必要がある。他の薬物治療の影響もさらに検討する必要がある。

図3: 炎症性滑膜における sclerostin の発現

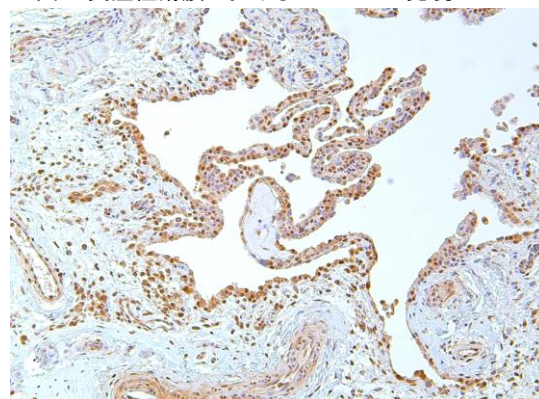
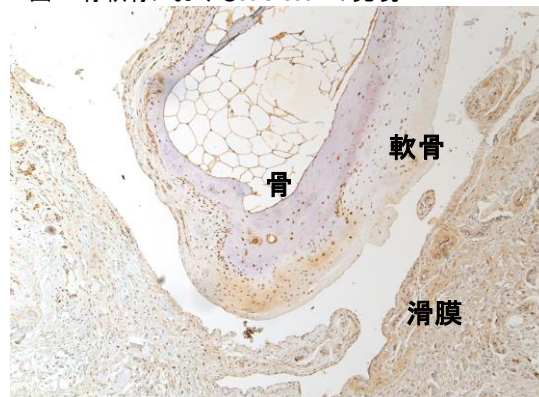


図4: 骨軟骨における sclerostin の発現



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計10件)

- ①Hanabayashi M, Takahashi N, Sobue Y, Hirabara S, Ishiguro N, Kojima T. Hyaluronan Oligosaccharides Induce MMP-1 and -3 via Transcriptional Activation of NF-kappaB and p38 MAPK in Rheumatoid Synovial Fibroblasts. PLoS One. 査読有 2016年 11(8):e0161875.
- ②Hattori Y, Kojima T, Kaneko A, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, Terabe K, Yabe Y, Miyake H, Kato T, Takagi H, Hayashi M, Ito T, Kanayama Y, Oguchi T, Takahashi N, Ishikawa H, Funahashi K, Ishiguro N. Longterm Retention Rate and Risk Factors for Adalimumab Discontinuation Due To Efficacy and Safety in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Cohort Study. J Rheumatol. 査読有 2016年 43(8):1475-9.
- ③Watanabe T, Takahashi N, Hirabara S, Ishiguro N, Kojima T. Hyaluronan Inhibits Tlr-4-Dependent RANKL Expression in Human Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts. PLoS One. 査読有 2016年 11(4):e0153142.
- ④Sokai R, Ito S, Iwano S, Uchida A, Aso H, Kondo M, Kojima T, Hasegawa Y. Respiratory mechanics measured by forced oscillation technique in rheumatoid arthritis-related pulmonary abnormalities: frequency-dependence, heterogeneity and effects of smoking. Springerplus. 査読有 2016年 5:335.
- ⑤Kojima T, Takahashi N, Funahashi K, Asai S, Terabe K, Kaneko A, Hirano Y, Hayashi M, Miyake H, Oguchi T, Takagi H, Kanayama Y, Yabe Y, Watanabe T, Fujibayashi T, Shioura T, Ito T, Yoshioka Y, Ishikawa H, Asai N, Takemoto T, Kojima M, Ishiguro N. Improved safety of biologic therapy for rheumatoid arthritis over the 8-year period since implementation in Japan: long-term results from a multicenter observational cohort study. Clin Rheumatol. 査読有 2016年 35(4):863-71.
- ⑥Kojima T, Takahashi N, Kaneko A, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, Yabe Y, Takagi H, Oguchi T, Miyake H, Kato T, Watanabe T, Hayashi M, Shioura T, Kanayama Y, Funahashi K, Asai S, Yoshioka Y, Terabe K, Takemoto T, Asai N, Ishiguro N. Predictive factors for achieving low disease activity at 52 weeks after switching from tumor necrosis factor inhibitors to abatacept: results from a multicenter observational cohort study of Japanese patients. Clin

Rheumatol. 査読有 2016年 35(1):219-25.

⑦Kobayakawa T, Kojima T, Takahashi N, Hayashi M, Yabe Y, Kaneko A, Shioura T, Saito K, Hirano Y, Kanayama Y, Miyake H, Asai N, Funahashi K, Hirabara S, Hanabayashi M, Asai S, Ishiguro N. Drug retention rates of second biologic agents after switching from tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis in Japanese patients on low-dose methotrexate or without methotrexate. Mod Rheumatol. 査読有 2015年 25(2):251-6.

⑧Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, Takahashi N, Funahashi K, Kato D, Hanabayashi M, Asai S, Hirabara S, Asai N, Hirano Y, Hayashi M, Miyake H, Kojima M, Ishiguro N. Importance of methotrexate therapy concomitant with tocilizumab treatment in achieving better clinical outcomes for rheumatoid arthritis patients with high disease activity: an observational cohort study. Rheumatology (Oxford). 査読有 2015年 54(1):113-20.

⑨Matsubara H, Kojima T, Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Hattori Y, Miyake H, Oguchi T, Takagi H, Yabe Y, Kato T, Ito T, Fukaya N, Kanayama Y, Shioura T, Hayashi M, Fujibayashi T, Takahashi N, Funahashi K, Kato D, Hanabayashi M, Terabe K, Ishiguro N. Longterm retention rate and risk factor for discontinuation due to insufficient efficacy and adverse events in Japanese patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept therapy. J Rheumatol. 査読有 2014年 41(8):1583-9.

⑩Takahashi N, Kojima T, Kaneko A, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, Yabe Y, Takagi H, Oguchi T, Miyake H, Kato T, Fukaya N, Ishikawa H, Hayashi M, Tsuboi S, Kanayama Y, Kato D, Funahashi K, Matsubara H, Hattori Y, Hanabayashi M, Hirabara S, Terabe K, Yoshioka Y, Ishiguro N. Clinical efficacy of abatacept compared to adalimumab and tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with high disease activity. Clin Rheumatol. 査読有 2014年 33(1):39-47.

〔学会発表〕(計29件)

①Hirano Y, Kanayama Y, Isono M, Ishiguro N, Kojima T, on behalf of TBCR-BONE The Predictors for Twelve Months Efficacy of Denosumab, an Anti-RANKL Antibody, on Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis Patients from Japanese Multicenter Study (TBCR-BONE) ASBMR 2016年9月16日-2016年9月19日 Atlanta (USA)

②Kanayama Y, Hirano Y, Takahashi N, Asai S, Ishiguro N, Kojima T, on behalf of TBCR-BONE Study Group. Influence of glucocorticoids on effect of denosumab on osteoporosis in patients with Japanese rheumatoid arthritis; 12 months of follow up ~a Multicenter Registry Study~ ASBMR 2016年9月16日-2016年9月19日 Atlanta (U S A)

③Hirano Y, Kanayama Y, Isono M, Ishiguro N, Kojima T, on behalf of TBCR-BONE THE PREDICTORS FOR 12 MONTHS EFFICACY OF DENOSUMAB, AN ANTI-RANKL ANTIBODY, ON OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS FROM MULTICENTER STUDY (TBCR-BONE) EULAR 2016年6月8日-2016年6月11日 London (U K)

④Hayashi M, Kanamono T, Matsubara H, Kishimoto K, Takahashi N, Kojima T, Ishiguro N DRUG SURVIVAL OF GOLIMUMAB IN JAPANESE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IS INDEPENDENT OF METHOTREXATE AND PREDNISOLONE CONCOMITANCE: RESULTS FROM THE MULTICENTER BIOLOGICS REGISTRY EULAR 2016年6月8日-2016年6月11日 London (U K)

⑤ Kanayama Y, Kojima T, Hirano Y, Takahashi N, Yabe Y, Ishiguro N, on behalf of TBCR Study Group EFFICACY OF INFLIXIMAB FOR SUPPRESSING RADIOGRAPHIC PROGRESSION OF CERVICAL LESIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS COMPARISON WITH METHOTREXATE; TWO YEARS OF FOLLOW-UP A MULTICENTER REGISTRY STUDY EULAR 2016年6月8日-2016年6月11日 London (U K)

⑥Asai S, Kojima T, Takahashi N, Funahashi K, Ishiguro N, on behalf of TBCR Study Group RETENTION RATE OF BIOLOGIC AGENTS AFTER REMISSION INDUCED WITH AND WITHOUT CONCOMITANT GLUCOCORTICOID TREATMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A PROPENSITY SCORE MATCHED ANALYSIS EULAR 2016年6月8日-2016年6月11日 London (U K)

⑦Kanayama Y, Hirano Y, Takahashi N, Asai S, Ishiguro N, Kojima T, on behalf of TBCR-BONE Study Group INFLUENCE OF ORAL PREDNISOLONE ON EFFECT OF DENOSUMAB ON OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH JAPANESE RHEUMATOID ARTHRITIS; 12 MONTHS OF FOLLOW-UP A MULTICENTER REGISTRY STUDY EULAR 2016年6月8日-2016年6月11日 London (U K)

⑧Hirano Y, Isono M, Fukui J, Hasegawa J,

Ishiguro N, Kojima T. DAILY TERIPARATIDE TREATMENT AFTER BISPHOSPHONATE THERAPY IN OSTEOPOROSIS OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS EULAR 2016年6月8日-2016年6月11日 London (U K)

⑨Hirano Y, Hirabara S, Isono M, Ishiguro N, Kojima T. RELATIONSHIP BETWEEN BIOLOGICAL DMARDS TREATMENT AND COMPLICATIONS AFTER SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS EULAR 2016年6月8日-2016年6月11日 London (U K)

⑩Takahashi N, Kojima T, Funahashi K, Ishiguro N, on behalf of TBCR Study Group SERO-POSITIVITY FOR RHEUMATOID FACTOR IS AN INDEPENDENT PREDICTOR FOR ACHIEVEMENT OF GOOD EULAR RESPONSE AT 24 WEEKS IN ACPA POSITIVE RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS TREATED WITH ABATACEPT: RESULTS FROM JAPANESE MULTICENTER REGISTRY EULAR 2016年6月8日-2016年6月11日 London(U K)

⑪Hanabayashi M, Takahashi N, Yokota Y, Miyake H, Kojima T, Ishiguro N, on behalf of TBCR PROGNOSTIC FACTORS FOR ABATACEPT RETENTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN A JAPANESE MULTICENTER REGISTRY EULAR 2016年6月8日-2016年6月11日 London (U K)

⑫ Ogawa Y, Kojima T, Takahashi N, Funahashi K, Ishiguro N. THE ASSOCIATION BETWEEN METHOTREXATE USE AND EFFECTS OF TREATMENT WITH A SECOND BIOLOGIC AGENT IN RHEUMATOID ARTHRITIS EULAR 2016年6月8日-2016年6月11日 London (U K)

⑬平野 裕司, 金山 康秀, 浅井 秀司, 平原 慎也, 小嶋 俊久, 石黒 直樹. 関節リウマチの骨粗鬆症に対するデノスマブの早期効果 - 多施設研究 TBCR-BONE より - 第59回日本リウマチ学会 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市) 2015年4月23日-2015年4月25日

⑭ Kojima T, Takahashi N, Funahashi K, Kaneko A, Hirano Y, Yabe Y, Kanayama Y, Asai S, Yoshioka Y, Terabe K, Takemoto T, Asai N, Ishiguro N. Improving of safety in treatment with biologics during first seven-years experience; Long-term results from observational cohort study of clinical practice using multicenter registry in Japan American College of Rheumatology 2014年11月15日-2014年11月19日 Boston (U S A)

⑮Hirano Y, Oishi Y, Takemoto G, Okada T,

Kojima T, Ishiguro N. EFFICACY OF DAILY TERIPARATIDE FOR TWO YEARS ON OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS – IS IT APPROPRIATE TO COMBINE DAILY TERIPARATIDE AND BIOLOGICAL AGENTS? EULAR 2014 年6月11日–2014年6月14日 Paris (France)

⑩Kojima T, Takahashi N, Funahashi K, Asai S, Hirabara S, Hanabayashi M, Yoshioka Y, Yabe Y, Ishiguro N, On behalf of Tsurumai Biologics Communication Registry (TBCR). IMPORTANCE OF CONCOMITANT METHOTREXATE WITH TOCILIZUMAB AND ASSESSMENT OF STRUCTURAL DAMAGE FOR ACHIEVING BETTER CLINICAL OUTCOMES FOR RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH HIGH DISEASE ACTIVITY: AN OBSERVATIONAL COHORT STUDY EULAR 2014 年6月11日–2014年6月14日 Paris (France)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小嶋 俊久 (KOJIMA, Toshihisa)  
名古屋大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：70378032

### (2) 研究分担者

石黒 直樹 (ISHIGURO, Naoki)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：20212871

高橋 伸典 (TAKAHASHI, Nobunori)  
名古屋大学・医学部附属病院・病院講師  
研究者番号：20570196

浅井 秀司 (ASAI, Shuji)  
名古屋大学・医学部附属病院・特任助教  
研究者番号：00770893

### (3) 連携研究者

小嶋 雅代 (KOJIMA, Masayo)  
名古屋市立大学・医学研究科・准教授  
研究者番号：30326136

### (4) 研究協力者

吉岡 裕 (YOSHIOKA, Yutaka)  
半田市立半田病院・整形外科

舟橋 康治 (FUNAHASHI, Koji)  
刈谷豊田総合病院・整形外科

平原 慎也 (HIRABARA, shinya)  
萩原整形外科リウマチクリニック

平野 裕司 (HIRANO, Yuji)  
豊橋市民病院・リウマチ科・部長

林 真利 (HAYASHI Masatoshi)  
長野赤十字病院・整形外科

矢部 裕一郎 (YABE, Yuichiro)  
JCHO東京新宿メディカルセンター・  
リウマチ科・主任部長

小口 武 (OGUCHI, Takeshi)  
安城更生病院・整形外科

藤林 孝義 (FUJIBAYASHI, Takayoshi)  
愛知厚生連江南厚生病院・  
整形外科リウマチ科・部長

高木 英希 (TAKAGI, Hideki)  
名古屋セントラル病院・整形外科

金山 康秀 (KANAYAMA, Yasuhide)  
豊田厚生病院・整形外科