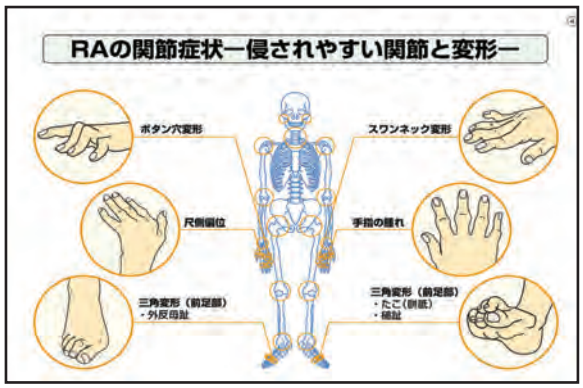
内科的治療法

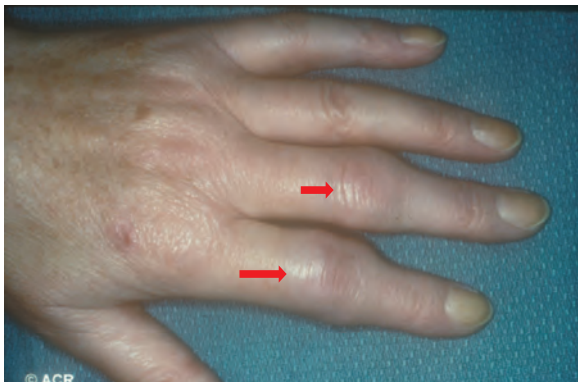
画家ルーベンスの自画像：
左手は関節リウマチによる変形をきたしていると言われる

聖アンナと聖家族：
聖アンナの左手が関節リウマチによる変形をきたしていると言われている

3000～5000年前の古代インディアン84体の遺骨より6体の関節リウマチと一致する骨病変を発見



関節リウマチ（RA）の紡錘状関節腫脹

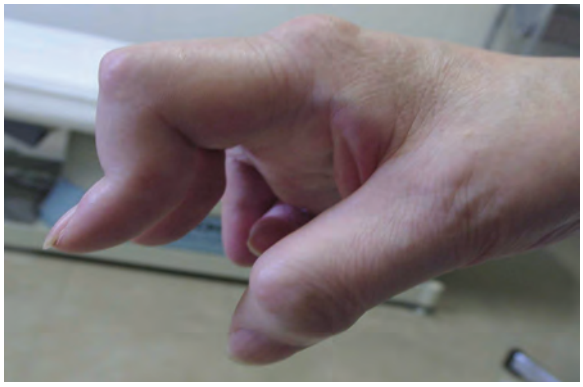


関節リウマチ（RA）による手指の関節炎

手指の尺側変位（RA）

スワンネック変形（RA）

ボタン穴変形（RA）



第Ⅰ指のZ変形（RA）

オペラグラス変形（ムチランス型）（RA）

オペラグラス変形（ムチランス型）（RA）

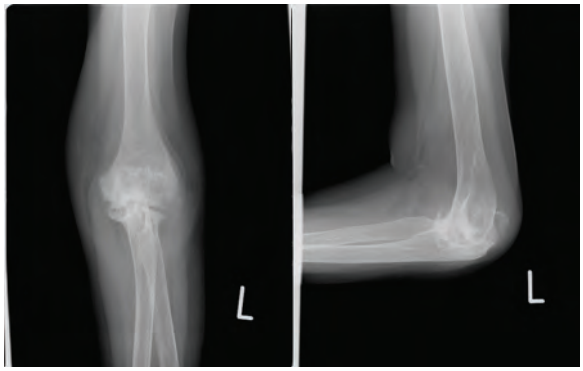
外反母趾〈左〉と鎚趾変形〈右〉

手指レントゲン写真（正常）

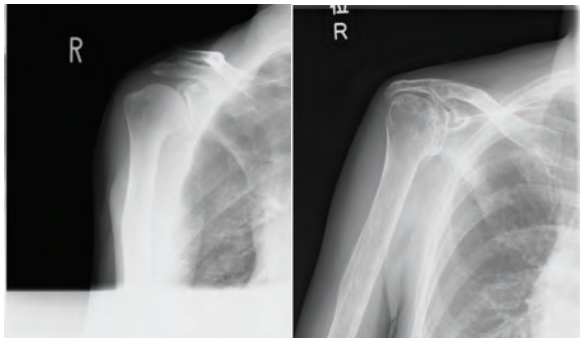
手指のレントゲン写真（RA）

手指のレントゲン写真（RA）

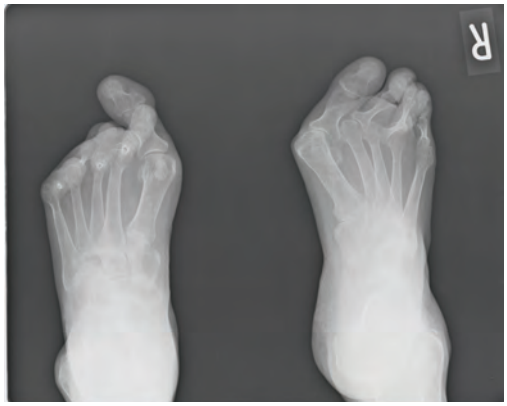
肘関節のレントゲン写真（RA）



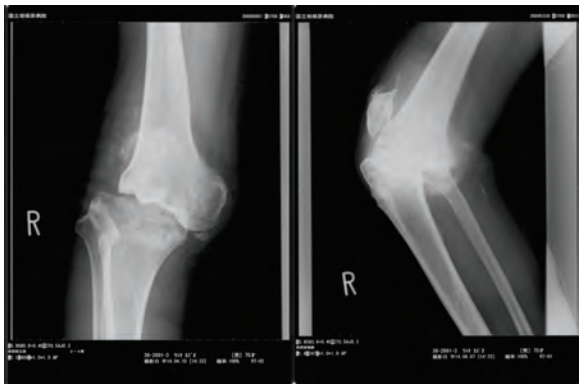
肩のレントゲン写真（正常）　肩のレントゲン写真（RA）



足趾のレントゲン写真RA）

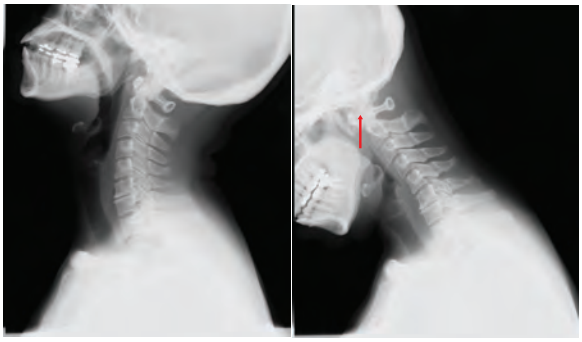


膝関節のレントゲン写真（RA）



股関節のレントゲン写真（RA）
（大腿骨頭の骨盤内突出像）

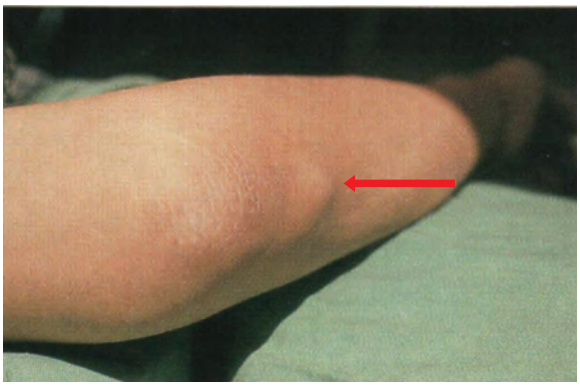
環軸椎水平亜脱臼



中間位　　前屈位

環軸椎垂直亜脱臼

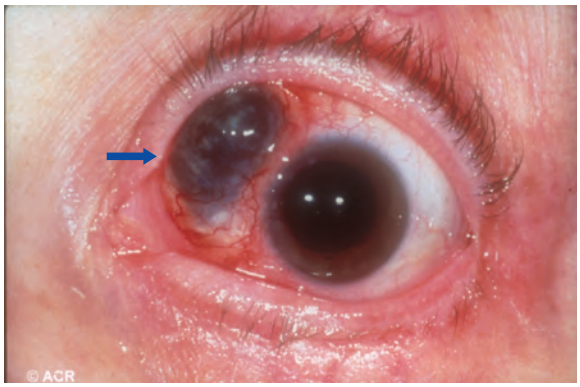
リウマチ結節（RA）



リウマチ結節

リウマチ結節

血管炎による強膜炎（強膜穿孔）(RA)



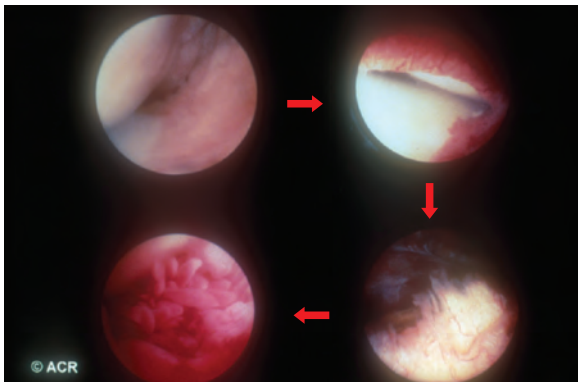
血管炎による指先壊死（RA）

小児期発症RA症例（成長障害）

小児期発症RA症例（脚長差障害）

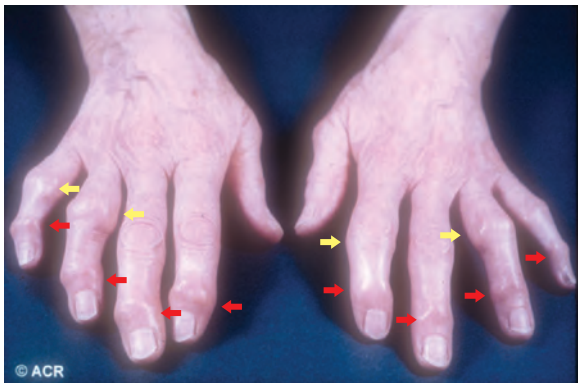
小児期発症RA症例（顎関節炎による小顎症）

膝関節の滑膜増殖（RA）



変形性関節症（ヘベルデン結節）

変形性関節症（ヘベルデン結節とブシャー結節）



➡ ヘベルデン結節　⇨ ブシャー結節

変形性関節症（OA）　関節リウマチ（RA）

Jaccoud変形（全身性エリテマトーデス）

著しい関節変形が認められる

Jaccoud変形（全身性エリテマトーデス）

骨被壊像は認められない

関節リウマチとは

関節リウマチとは、慢性滑膜炎に伴う破壊性非化膿性関節炎を主病変とし、関節の破壊、変形により、日常生活動作（Activity of Daily Life：ADL）が著しく障害される慢性疾患である。同時に内臓病変を呈する全身性の炎症性疾患でもある。血清学的検査で種々の免疫異常を認めるため、自己免疫疾患の１つとされる。

関節リウマチの原因は

遺伝的素因、免疫異常、ウイルス感染、環境因子等が関与していると推定されているが、未だ不明である。

関節リウマチの治療目標

関節の破壊、変形を予防し、関節機能の維持を図ることによって、患者さんの日常生活動作（ADL）および生活の質（Quality of Life：QOL）を保つことが、関節リウマチの治療の最大目標である。

RAの疫学

●有病率：約0.5%
●男女比：1対3～4
●発症年齢：約70%が30～59才の発症

関節リウマチ・膠原病の疫学

疾患名	患者数	男女比	好発年齢
RA	600,000	1:3～4	40～50歳
SLE	27,000～37,000	1:10	20～40
SSc	10,000～13,000	1:7	40～50
PM/DM	6,000～38,000	1:1.5～2	5～15 40～60
MCTD	5,700～8,000	1:13	20～60
Sjogren	17,000	1:14	50～60
Behcet	17,000	1:1.3	20～40

関節リウマチの診断

診　　断

●鑑別診断すべき他のリウマチ性疾患：
　変形性関節症、他の膠原病（結合組織病）
●ACRの分類基準
●早期RAの診断法（試案）
●悪性関節リウマチ

膠原病とは　（1942年クレンペラーが提唱）

1. 全身性エリテマトーデス：SLE
2. 強皮症：PSS、SSc
3. 多発性筋炎：PM
4. 皮膚筋炎：DM
5. 多発性動脈炎：PN
6. 関節リウマチ：RA
7. リウマチ熱：RF

膠原病とその関連疾患（結合組織疾患）

全身性エリテマトーデス	スティル病
強皮症	強直性脊椎炎
多発性筋炎	クローン病
皮膚筋炎	潰瘍性大腸炎
多発性動脈炎	RS3PE症候群
関節リウマチ	ウェーバー・クリスチャン病
混合性結合組織病	アジュバント関節炎
シェーグレン症候群	サルコイドーシス
ベーチェット病	繊維筋痛症
大動脈炎症候群（高安病）	抗リン脂質抗体症候群
リウマチ性多発筋痛症	ANCA関連血管炎症候群
ウェゲナー肉芽腫症	掌蹠膿疱症
再発性多発軟骨炎	
好酸球性筋膜炎	その他

ACR（アメリカリウマチ協会）による関節リウマチ分類基準

1. 朝のこわばり	少なくとも1時間以上持続
2. 3領域以上の関節炎	関節軟部組織の腫脹または関節液貯留
3. 手の関節炎	手、PIP、MCP関節の少なくとも1箇所の腫脹
4. 対称性関節炎	
5. 皮下結節	骨突出部、伸展側表面、関節近傍の皮下結節
6. リウマトイド因子	
7. X線上の変化	骨びらんまたは関節近傍の骨萎縮（脱灰）像、変形性関節症の変化は除外される

7項目中4項目を満足するものを関節リウマチと分類する。
項目1～4は6週間以上存続しなければならない。

早期RAの診断法（試案）

1. 朝のこわばり15分以上（≧1週）
2. 三つ以上の関節域の腫脹炎（≧1週）
3. 手関節、MCP、PIP、足関節またはMTP関節の腫脹炎（≧1週）
4. 対称性関節炎（≧1週）
5. リウマトイド因子陽性
6. 手または足のX線変化、軟部組織紡錘状腫脹と骨粗鬆症、または骨びらん

6項目中4項目を満足するものを関節リウマチと診断する。
除外項目：全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、
強直性脊椎炎、ベーチェット病、乾癬性関節炎

悪性関節リウマチ

1. 全身状態（発熱、衰弱）や関節炎症状が高度である。
2. 血管炎によると考えられる臨床症状が認められる。
   ①多発性単神経炎　②皮膚梗塞または潰瘍　③指趾壊疽　④上強膜炎　⑤胸膜炎
   ⑥心膜炎　⑦心筋炎　⑧肺臓炎　⑨皮下結節、紫斑、出血　⑩腸梗塞、心筋梗塞
3. 検査所見
   ①血沈亢進（≧60mm/時間）　②リウマトイド因子高値　③補体価の低下
   ④白血球増加（≧1万/mm^3）　⑤γ-グロブリン増加　⑥抗核抗体陽性
   ⑦X線像にて骨の鮮明な破壊

病　　因

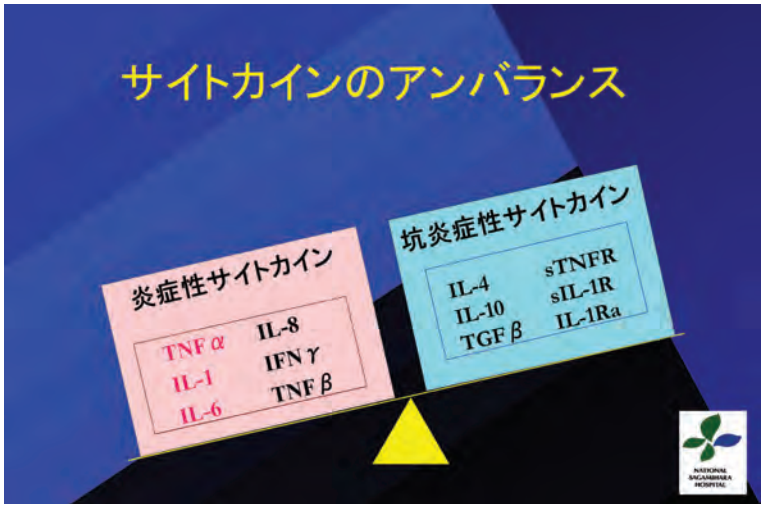
●不明

●「遺伝的素因に何らかの外因（微生物感染等）が加わり、免疫系の部分的機能異常が惹起されることが発病の原因」という仮説が主流

病　　態

●真の病因は不明であるが、主病変である多発性関節炎および関節破壊に至る病態については、かなり詳細に解明されている。

●自己免疫的反応に続く炎症が遷延しており、その病態には免疫担当細胞（Tリンパ球、Bリンパ球、抗原提示細胞等）、炎症性サイトカイン（TNF-α、IL-1、IL-6等）、蛋白分解酵素（MMP等）、接着分子、ケモカインなどが深く関与している。これらの病態形成細胞あるいは物質の制御が治療に直結すると考えられている。



疾患活動性の評価

●臨床症状：関節の疼痛・腫脹、握力、リウマチ結節の状態

●検査所見：CRP、血沈、リウマトイド因子、MMP-3 等

関節リウマチの完全寛解基準

以下の各項目を認めないこと

1. 活動性炎症性の関節痛（機械的関節痛は認めてもよい）
2. 朝のこわばり
3. 倦怠感
4. 滑膜炎の理学的所見
5. 定期的なX線検査による骨破壊の進行
6. 赤沈の亢進またはCRP陽性

関節リウマチの関節評価法（X線撮影）

Steinbrockerのstage分類

stage Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ

Larsenのgrade分類

grade 0、1、2、3、4、5、6

病期（Stage分類）

Stage	X線所見	筋萎縮	皮下結節 腱鞘炎	関節変形 強直
Ⅰ	軽い骨粗鬆症は あってもよい 骨破壊なし	−	−	−
Ⅱ	骨粗鬆症あり 軽度の軟骨，軟骨下骨 破壊しばしばあり	関節周囲のみ	− or +	−
Ⅲ	骨粗鬆症 軟骨・骨破壊あり	広範囲	− or +	亜脱臼 尺側偏位 過伸展
Ⅳ	骨粗鬆症 軟骨・骨破壊あり 骨性強直あり	広範囲	− or +	亜脱臼 尺側偏位 過伸展 強直

Steinbrocker分類

関節リウマチの機能障害度分類基準

Steinbrockerの分類基準

class Ⅰ　身体機能は完全で、不自由なしに普通の仕事が全部できる。

class Ⅱ　動作の際に1ヵ所あるいはそれ以上の関節に苦痛があったり、または運動制限はあっても、ふつうの活動ならなんとかできる程度の機能。

class Ⅲ　普通の仕事とか自分の身のまわりのことがわずかにできるか、あるいはほとんどできない程度の機能。

class Ⅳ　寝たきり、あるいは車椅子に座ったきりで、身のまわりのことはほとんどかまったくできない程度の機能。

米国リウマチ学会の分類基準

class Ⅰ　通常の日常生活活動（身の回り、職業的活動および非職業的活動）は完全に可能である。

class Ⅱ　通常の身の回りと職業的活動は可能であるが、非職業的活動には制限がある。

class Ⅲ　通常の身の回りは可能であるが、職業的活動と非職業的活動には制限がある。

class Ⅳ　身の回り、職業的活動および非職業的活動には制限がある。

通常の身の回りとは着衣、食事、入浴、体の手入れや排泄を含む。非職業的活動（娯楽あるいは余技）と職業的活動（仕事、就学、家事）は患者の願望や年齢と性に左右されるものである。

機能障害度（Class分類）

	自分の身の回りの世話	仕事	趣味・スポーツ
Class 1	○	○	○
Class 2	○	○	限定される
Class 3	○	限定される	限定される
Class 4	限定される	限定される	限定される

関節リウマチの治療

関節リウマチの治療

●基　礎　療　法：安静、教育

●内 科 的 治 療：薬物療法

●整形外科的治療：滑膜切除術、人工関節置換術、関節固定術等

●リハビリテーション

薬物療法

●非ステロイド性抗炎症薬

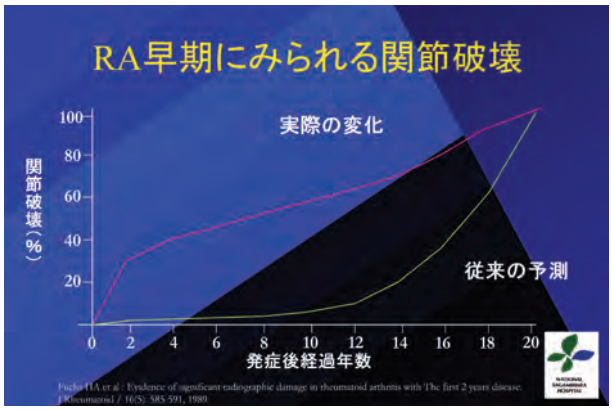
●ステロイド薬

●抗リウマチ薬（免疫抑制剤を含める）

●ヒアルロン酸

●生物学的製剤

（抗TNFα抗体、可溶性TNF受容体、抗IL-6受容体抗体等）



薬物療法の標的

●免疫異常現象の沈静化を図るために
→抗リウマチ薬（免疫抑制剤を含める）
→「ステロイド薬」
→「生物学的製剤」
●炎症の沈静化を図るために
→ステロイド薬
→非ステロイド性抗炎症薬
→生物学的製剤

新しいRA治療の考え方

1. 免疫異常によってRAが進行
2. RA発病後2年以内の早期に骨病変が進展

早期に免疫異常を是正し、骨破壊および病態の進行を阻止

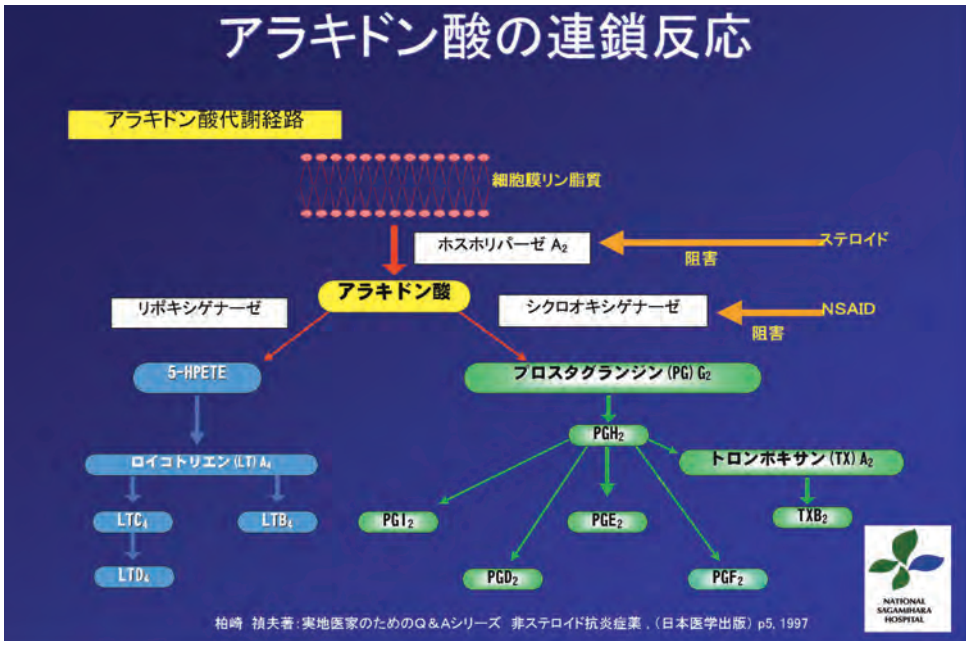
早期診断・早期治療の必要性

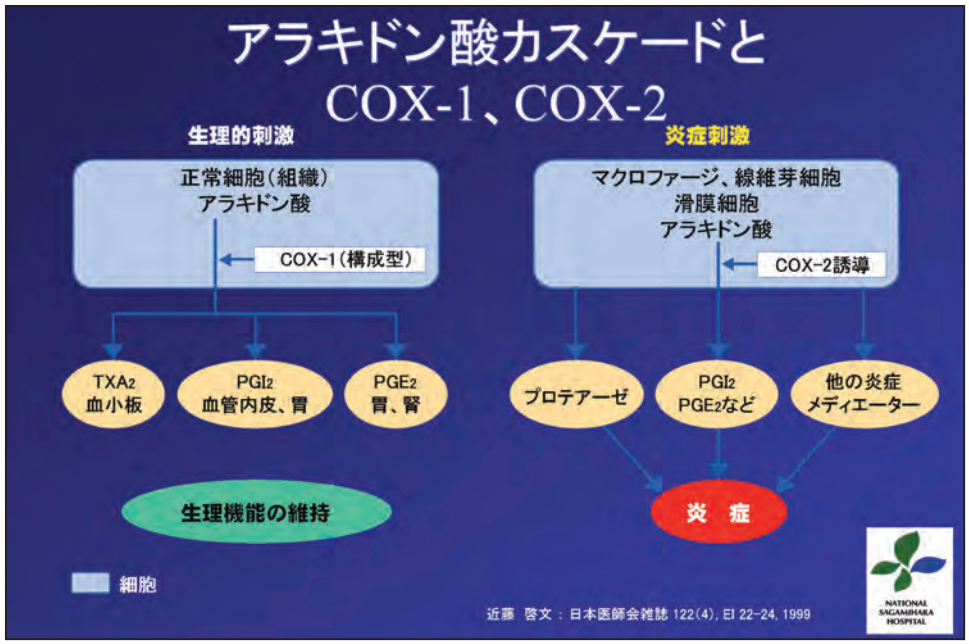
非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）

●関節の疼痛、腫脹の軽減を目的とする。
●骨破壊の予防効果はない。
●種々の副作用（消化管障害、腎障害、肝障害等）に注意が必要である。
●併用している抗リウマチ薬の効果が得られた場合には、減量あるいは中止を考える。
●物理的関節痛の軽減には第一選択薬となりうる。
●作用機序は、シクロオキシゲネースの酵素活性阻害である。
●drug delivery systemの検討により多くのプロドラッグが発されている。
●副作用軽減の目的に、シクロオキシゲネース2選択的阻害薬が開発されている。
●経口剤、坐剤、塗布剤、貼付剤がある。

ステロイド薬

●強力な消炎作用により関節炎を抑えることができる。
●骨破壊の進行を抑えることはできない。
●抗リウマチ薬の効果出現までの疾患活動性コントロールに用いる。
●限局された期間の疾患活動性を減弱させる。
●適当なNSAID治療および抗リウマチ薬の使用にもかかわらず活動性の強い場合に用いる。
●経口剤、注射製剤（点滴、関節内投与）、塗布剤がある。
●経口の場合、プレドニゾロン換算で10mg/日以下を用いることが多い。
●副作用には十分な注意が必要である。

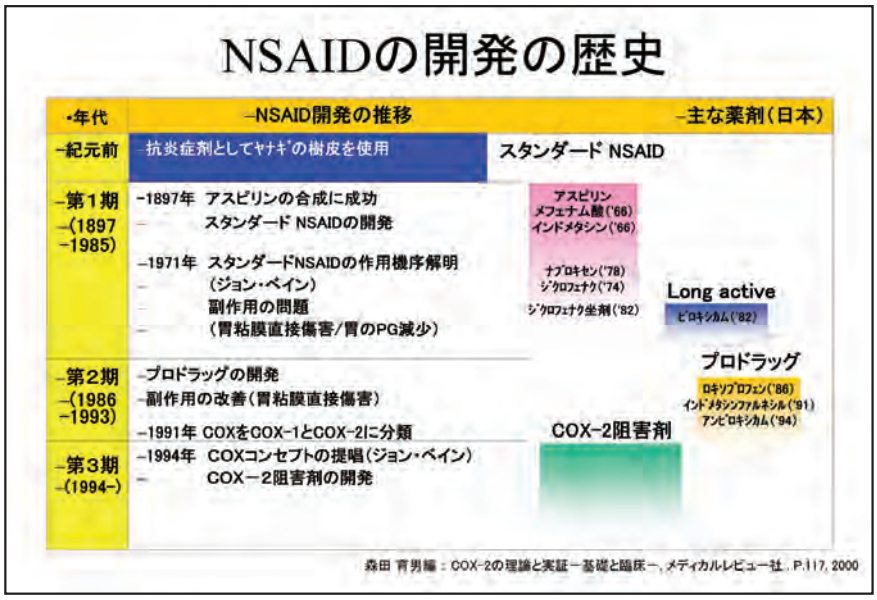




COX-1とCOX-2の差異

	COX-1	COX-2
相 同 性	61%	
発 現 様 式	構成的	一過性
遺伝子の在	第9染体	第1染体
構成アミノ酸数	576個	604個
組織・細胞	ほとんど全ての細胞 (特に胃腸、腎臓、血小板など)	炎症関連細胞など (単球、滑膜細胞など)
生理的役割	生理機能の維持 (胃粘膜保護、利尿、血小板凝集、 血流維持など)	炎症反応、骨吸収 創傷治癒など

高杉 潔：医薬ジャーナル 35(10). 2475–2480. 1999 一部改変



非ステロイド抗炎症薬の副作用

胃十二指腸潰瘍
腎障害
肝障害
喘息の誘発（アスピリン喘息）
無菌性髄膜炎
めまい
痙攣（ニューキノロン系抗生剤との併用）
種々の薬疹
浮腫（むくみ）
造血器障害
動脈管早期閉鎖
（妊娠後期の胎児）
ショック

ステロイド剤の副作用：マイナーなもの

満月様顔貌
中心性肥満
野牛肩
にきび
多毛
皮膚線条
体重増加
手指振戦
口周囲のしびれ感
頭痛
月経異常
皮下出血斑
創傷治癒の遅延

ステロイド剤の副作用：メジャーなもの

感染症の誘起・増悪
消化性潰瘍・消化管出血
精神・神経障害
糖尿病の誘発・増悪
骨粗鬆症：病的骨折
無菌性骨壊死
ステロイド筋症
血栓形成促進
白内障
緑内障
急性膵炎
脂肪肝
ステロイド離脱症候群

抗リウマチ薬（DMARDs）

●現在、関節リウマチの薬物療法の根幹をなす最も大切なものである。

●遅効性である。

●responderとnon-responderがいる。

●早期から用いるべきである。

●エスケープ現象がみられる。

●副作用には十分に注意が必要である。

●メトトレキサート、金チオマレートナトリウム、オーラノフィン、ブシラミン、D-ペニラミン、スルファサラジン、アクタリット、ロベンザリット、ミゾリビン、レフルノミド等がある。

●タクロリムス、シクロスポリン等が導入に向け検討中である。

平成17年11月現在　日本で承認されている抗リウマチ薬

一般名	商品名	剤　形	用法・用量	主　な　副　作　用
金チオリンゴ酸ナトリウム	シオゾール	注	2週間1回筋注 10～25mg	皮膚炎、口内炎、蛋白尿、 間質性肺炎、腎症、血液障害
D-ペニシラミン	メタルカプターゼ	カプセル	100～300mg/日	皮疹、血液障害、味覚障害、重症筋無力症などの自己免疫疾患の誘発
ロベンザリット2ナトリウム	カルフェニール	錠	80～240mg/日	胃腸障害、腎障害、肝障害
オーラノフィン	リドーラ	錠	3～6mg/日	下痢、皮疹、口内炎、血液障害
ブシラミン	リマチル	錠	100～300mg/日	皮疹、胃腸障害、血液障害、肝障害、腎障害
ミゾリビン	ブレディニン	錠	150mg/日	血液障害、間質性肺炎、胃腸障害、肝障害、皮疹、催奇形
アクタリット	モーバー・オークル	錠	300mg/日	腎障害、肝障害、皮疹、白血球減少
サラゾスルファピリジン	アザルフィジンEN錠	錠	1g/日	胃腸障害、皮疹、血液障害、肝障害
メトトレキサート	リウマトレックス	カプセル	6mg/週、分3 （最大8mgまで）	過敏症、血液障害（骨髄抑制）、肝障害、腎障害、間質性肺炎、胃腸障害、催奇形
レフルノミド	アラバ	錠	最初3日間100mg/日 維持量20mg/日	消化器障害（下痢）、肝障害、血液障害 （骨髄抑制）、腎障害、脱毛、発疹、間質性肺炎
タクロリムス	プログラフ	カプセル	1.5～3mg/日	腎障害、高血圧、耐糖能異常
インフリキシマブ	レミケード	注	3mg/kg	感染症
エタネルセプト	エンブレル	注	25mg×2回/週	感染症
トシリズマブ	アクテムラ	注	8mg/kg	感染症、高コレステロール血症
アダリムマブ	ヒュミラ	注	40～80mg/2週	感染症

ヒアルロン酸

●潤滑剤として関節内に注入することにより、疼痛の軽減を図るものである。

●もっぱら肩関節と膝関節に用いられる。

生物学的製剤

生物学的製剤

- 遺伝子工学を駆使して作成される薬物である。
- 関節リウマチの病態形成に関わっている物質の作用を制御することにより、疾患活動性のコントロールを図る治療法である。
- 抗TNFα抗体、可溶性TNF受容体、抗IL-6受容体抗体、可溶性IL-1受容体アンタゴニスト等がある。
- 既存の治療に抵抗性であった症例においても、効果が認められている。
- 平成15年、日本でも抗TNFα抗体が承認された。
- 安全性（感染症、悪性腫瘍の惹起等）については引き続き十分な検討、観察が必要である。

関節リウマチ薬物治療の目標

1）速やかな臨床的寛解[a]の導入と、その維持を到達目標とする。

2）同時に、関節破壊の進行を抑止する[b]（構造的寛解）。

3）早期症例では、加えて機能的寛解[c]を導入し、完全寛解[d]を目指す。

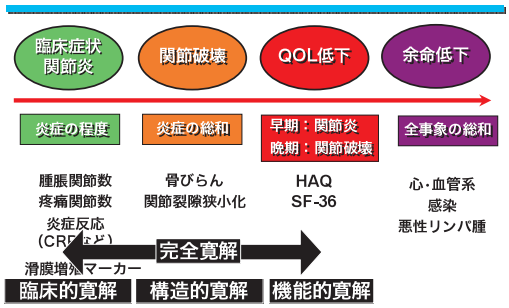
4）臨床的寛解が12-24ヶ月間維持された後には、生物学的製剤中止(バイオ・フリー寛解)

さらに全薬剤中止（ドラッグ・フリー寛解）の可能性を検討する。

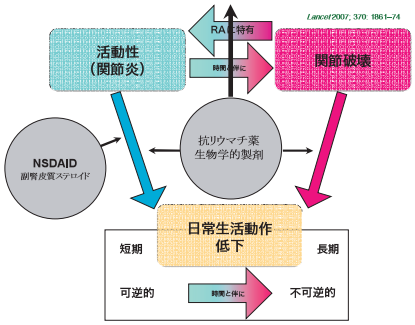
[a] 臨床的寛解：DAS28(ESR)＜2.6、またはDAS28(CRP)＜2.3
[b] 関節破壊進行の抑止：単純X線検査で、新たな骨びらんおよび関節裂隙狭小化を認めない
[c] 機能的寛解：HAQ-DI ≦0.5、またはJ-HAQ≦0.5
[d] 完全寛解：1）～3）すべてを満たす状態

厚生労働省　免疫アレルギー疾患予防・治療事業『関節リウマチに対する関係者人の体系化に関する研究』主任研究者：竹内　勤

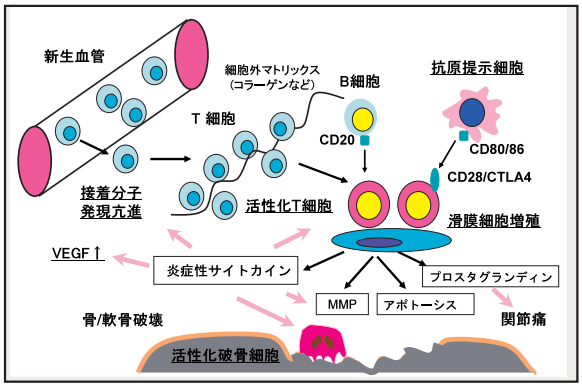
関節リウマチの病態と評価



関節炎、関節破壊、身体障害の関係

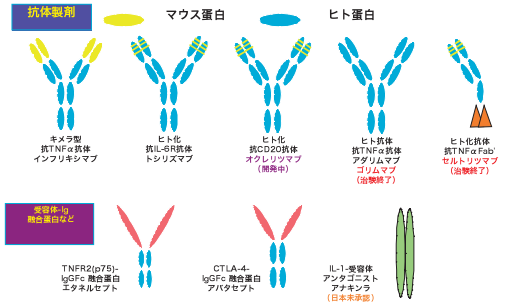


関節リウマチの病態と分子標的

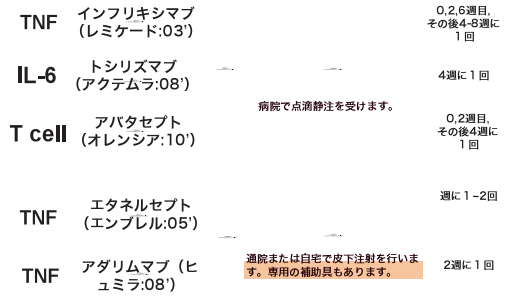


生物学的製剤の構造

生物学的製剤の構造とその標的

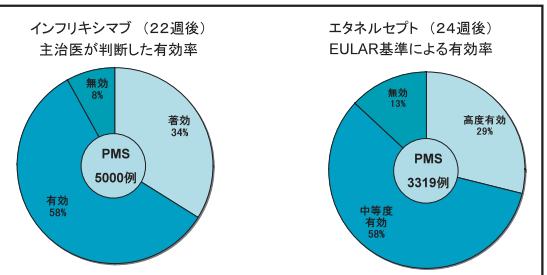


生物学的製剤の投与方法



抗TNF製剤の臨床的有効性

—日本の全例市販後調査（PMS）による—



★両製剤が投与された症例は、年齢、合併症、MTX併用率が異なる。効果判定法も違うため、単純に比較する事は出来ない。

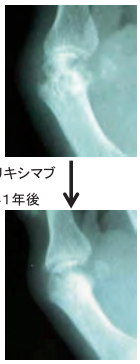
★一方、これまで、抗リウマチ薬で90%前後の有効性を示した製剤は無く、両製剤の極めて優れた臨床的効果が、本邦においても確認された。

日本でRAに承認されている生物学的製剤の免疫薬理学的特徴

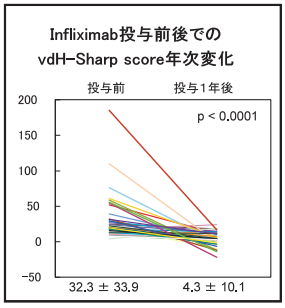
製剤	インフリキシマブ (IFX)	エタネルセプト (ETN)	アダリムマブ (ADA)	トシリズマブ (TCZ)	アバタセプト (ABT)
標的	TNFα	TNFα, LTα	TNFα	IL-6R	CD80/86
構造	キメラ型 mAb	ヒトIgGFc 融合蛋白	完全ヒト mAb	ヒト化 mAb	ヒトIgGFc 融合蛋白
半減期	8-10日	4.2日	10-14日	10日	約10日
抗製剤抗体	40% (MTX非併用) 10% (MTX併用)	<5%	40% (MTX非併用)	3%	<2%
MTX併用	必須	どちらでも良い (日本:単剤の治験)	どちらでも良い (日本:単剤の治験)	どちらでも良い (日本:単剤の治験)	どちらでも良い
用法・用量	3-10mg/kg, 0w, 2w, 6w0後 every 4-8W (IV)	10-25mg, 2x/w 25-50mg, 1x/w (SQ)	40-80mg/2w (SQ)	8mg/2-4w (IV)	10mg/kg, 0w, 2w 後, every 4w(IV)
適応 (世界)	RA, Crohn, BC, PsA AS, PS, UC	RA, JIA, PsA, PS, AS	RA, 単剤RA, Crohn, PsA, PS, AS	RA, pJIA, sJIA, Castleman	RA, JIA

(JIA: Juvenile idiopathic arthritis, PsA: Psoriatic arthritis, AS: Ankylosing spondylitis, UC: Ulcerative colitis)

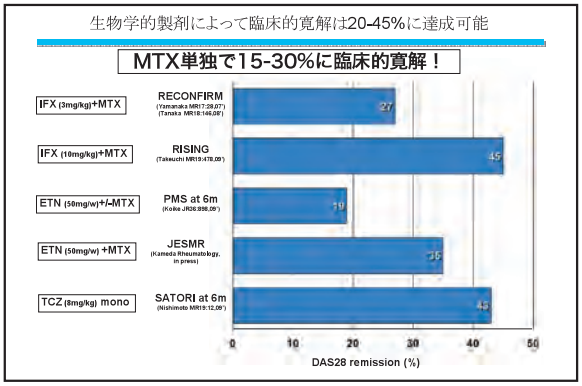
抗TNF製剤の関節破壊抑制効果



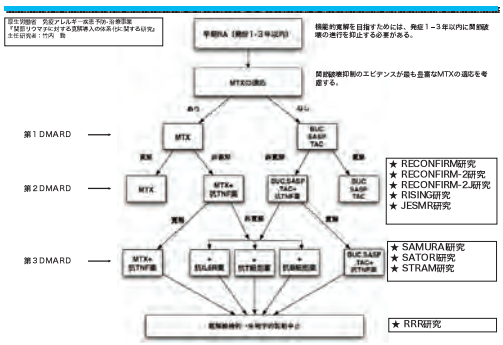
インフリキシマブ
投与1年後



★関節破壊の進行を強力に抑える
★症例によっては、修復も期待される



寛解を目指した早期治療モデル



生物学的製剤が使えないケース

- 感染症を合併している（結核、非結核性抗酸菌症、B型肝炎、日和見感染症など）
- 生物学的製剤にアレルギー反応がある
  使ってみないと判らない、1剤アレルギーのある製剤は使えない
- 悪性腫瘍の合併
- 脱髄疾患（多発性硬化症）の合併
- 重症の心不全

抗TNFα抗体の副作用

1.抗体製剤であることによる副作用
- Infusionreaction
- 遅発性過敏症

2.TNFαを抑制することによる副作用
- 感染症（結核、敗血症、肺炎、日和見感染症等）
- 脱髄疾患
- 悪性腫瘍
- ループス様症候群 等

3.血中濃度長期持続（約8～12週）

感染症に関連する注意事項（添付文書から）

1. 重篤な感染症（敗血症等）の患者➡ 禁　忌

2. 感染症または感染症疑いの患者➡ 慎重投与

3. 8～12週間は血中に持続するので、投与後も感染症の発現には十分な注意
- ▼敗血症、肺炎、結核、日和見感染による死亡例
- ▼患者への十分な説明と注意喚起
  「無理をしない」「人ごみを避ける」等

4. 治療中はワクチン接種を行わない

結核に関連する注意事項（添付文書から）

1. 活動性結核の患者 ➡ 禁　忌

2. 結核の既感染者 ➡ 慎重投与

3. 既感染者は症状が顕在化する可能性
- ▼投与前には、問診、胸部レントゲン検査、皮内検査を実施
- ▼既感染者では定期的胸部レントゲン検査
  （投与開始2ヵ月間は可能な限り1回/月）
- ▼既感染者には抗結核薬の投与

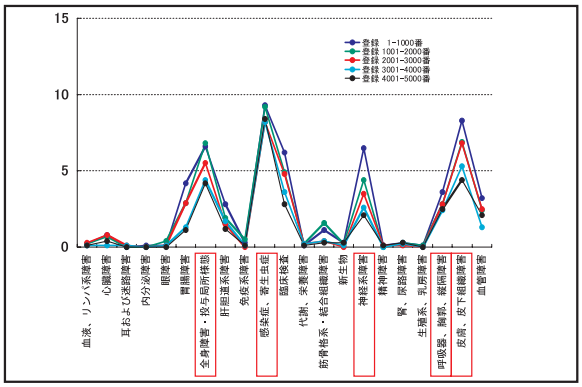
4. 患者には十分な説明
- ▼結核症状（2週間以上の痰、咳、発熱、倦怠感、喀血、胸痛等）が疑われる場合は、速やかに主治医に相談。
- ▼「人ごみを避ける」等

抗TNF製剤の安全性

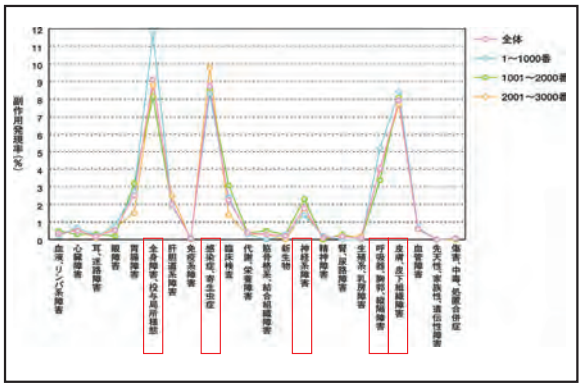
－日本の全例市販後調査（PMS）による－

	インフリキシマブ	エタネルセプト
PMS症例数	5000例	13894例
平均年齢	55.1才	58.1才
７０才以上	11.4%	19.8%
MTX併用	100%	55.9%
合併症	38.4%	57.1%
副作用	28.0%	26.7%
重篤な副作用	6.2%	4.6%

インフリキシマブの副作用の種類と頻度



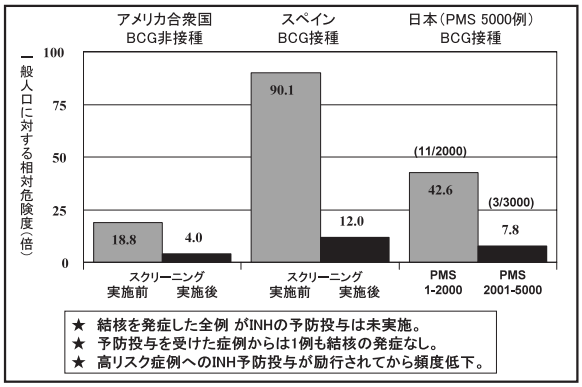
エタネルセプトの副作用の種類と頻度



重要な副作用の発現頻度

	インフリキシマブ N=5000		エタネルセプト N=7091(中間報告)	
細菌性肺炎	108	(2.20%)	96	(1.35%)
ニューモシスティス肺炎	22	(0.40%)	16	(0.23%)
結核	14	(0.28%)	10	(0.14%)
間質性肺炎	25	(0.50%)	44	(0.62%)
投与時反応 （重篤）	24	(0.50%)	0	(0.0%)
注射部位反応（重篤）	0	(0%)	0	(0%)

インフリキシマブの結核リスク



抗TNF製剤の副作用と関連する危険因子

－日本の全例市販後調査（PMS）による－

項目	レミケード (n=5000)	エンブレル (n=13894)
副作用発現率	28.0%	26.7%
重篤副作用発現率	6.2%	4.6%
細菌性肺炎	2.2%	1.3%
結核*	14 例 (0.28%)	10 例 (0.07%)
リスクファクターの多変量解析	細菌性肺炎(N=108,2.2%) 1. 呼吸器疾患の合併 2. 年齢： ７０歳以上 3. 男性 4. stage III or IV	重篤感染症 (N=334, 2.4%) 1. 年齢： 50歳以上 2. 非重篤な感染症の合併または既往 3. 呼吸器疾患の既往 4. ステロイドの併用 5. class

生物学的製剤のまとめ

- 抗リウマチ作用は強力である。
- 骨破壊抑制効果が認められる。
- 感染症の合併には十分な注意が必要である。
- 長期投与による副作用については不明である。
- 高価な治療である。

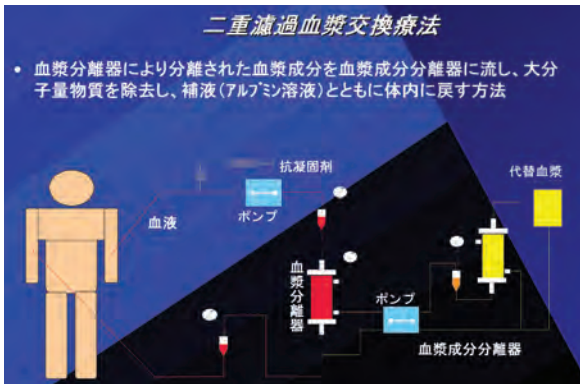
血漿浄化法

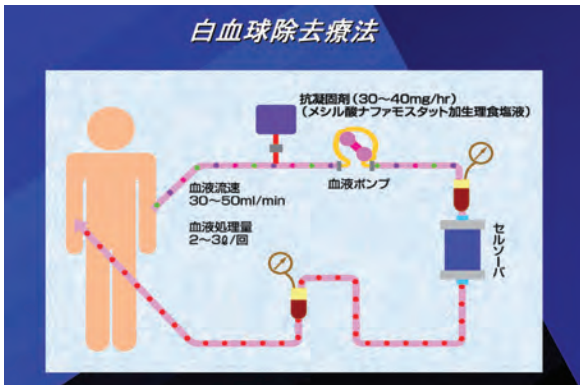
●対外循環により、血漿中の悪玉因子（免疫グロブリン、自己抗体、免疫複合体等）を減少させ、病状の改善を図るものである。

●血漿交換、二重膜濾過法、免疫吸着療法などがある。

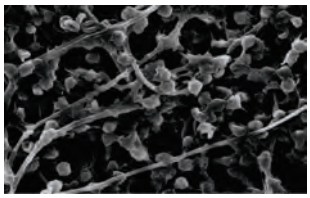
●現在、悪性関節リウマチに適応が認められている。

●血管炎による皮膚潰瘍には効果が期待できる。

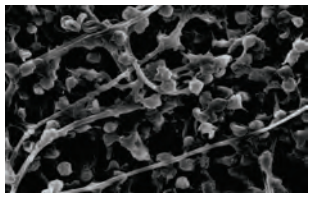




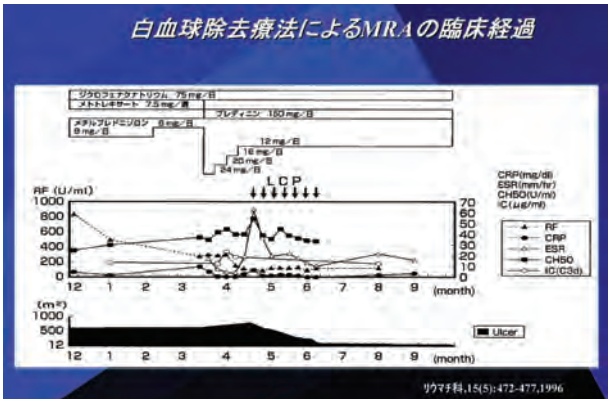
白血球除去器の捕捉白血球像



×200



×800



皮膚潰瘍の経過

治療開始前

治療3回終了後

皮膚潰瘍の経過

治療6回終了後

治療終了6ヶ月後

リウマチ科,15（5）:472-477,1996

民間療法

●いわゆる民間療法で治療効果が証明されたものはない。

骨髄移植療法

●自己免疫現象に関わっている免疫担当細胞を完全に置き換えることにより、関節リウマチの治癒を期待する治療法である。

●効果はあるが、再発例の報告もある。

●近年、骨髄移植ではなく臍帯血や末梢血中の幹細胞も用いられるようになった。

●易感染性等、かなり危険を伴う治療法である。

新しい治療法の展望

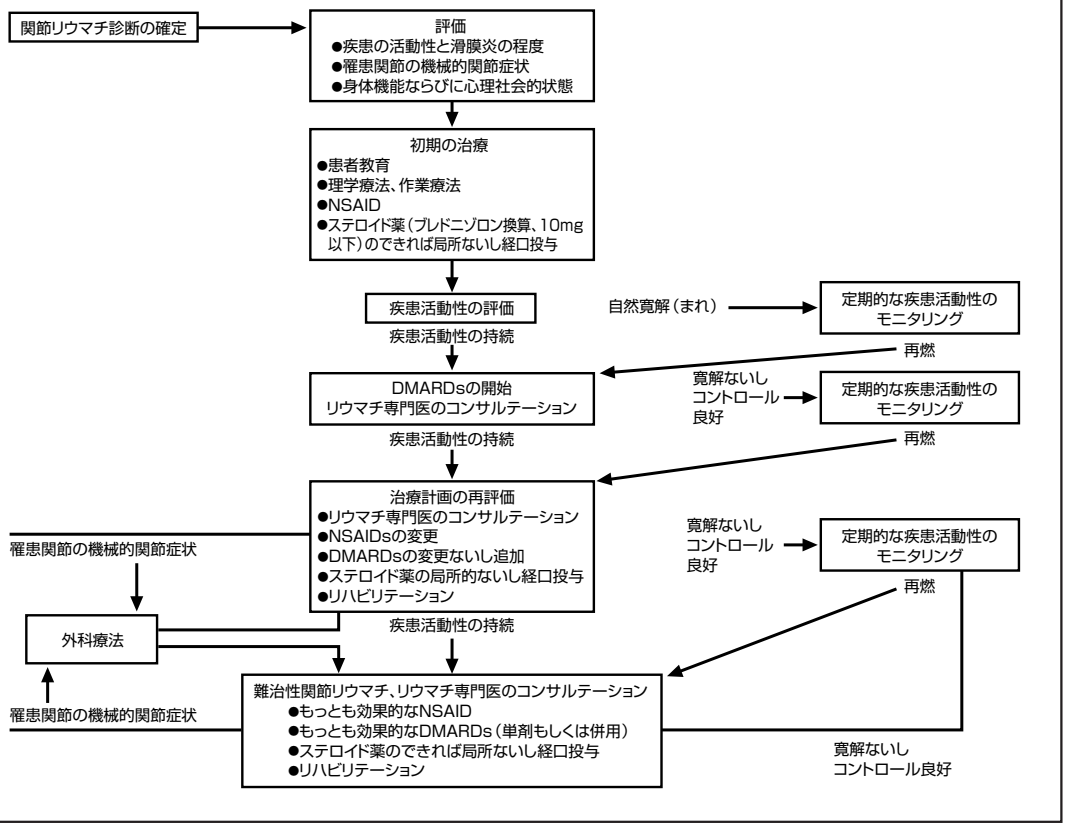
●サイトカイン療法、抗サイトカイン療法

●抗接着分子療法

●経口ペプチド療法

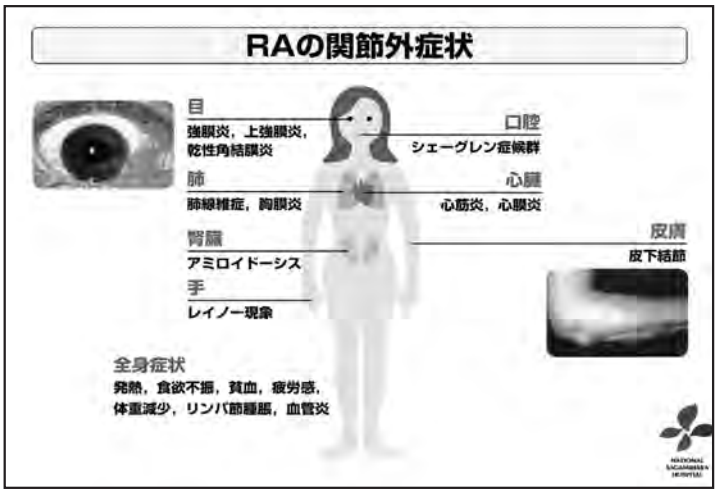
●アンチセンス療法

関節リウマチ治療のフローチャート(ACRより改変)



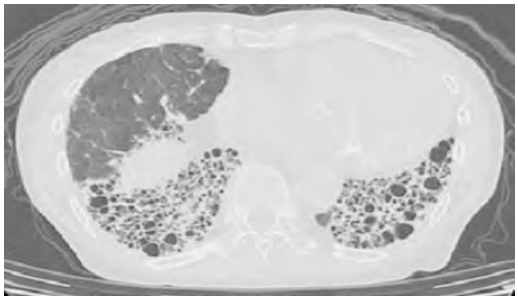
RAの関節外病変

- ●時に致命的となる関節外病変が合併しうる。
- ●急性間質性肺炎（関節リウマチそのものに合併する場合と薬剤性の場合がある）
- ●アミロイドーシスは疾患活動性の高い症例に合併し、消化管や腎臓にアミロイドが沈着し、機能不全を惹起する。



RAに伴う間質性肺炎

RAに伴う間質性肺炎



HRCT

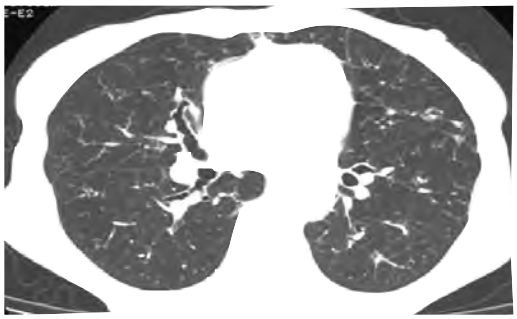
注射金製剤による間質性肺炎

発症前

発症時

注射金製剤による間質性肺炎

発症時



発症2年後

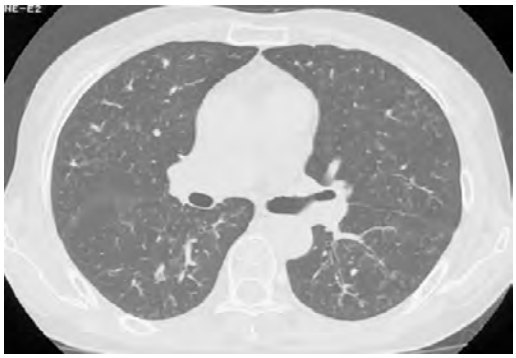
ブシラミンによる間質性肺炎

発症前

発症時

ブシラミンによる間質性肺炎

発症時



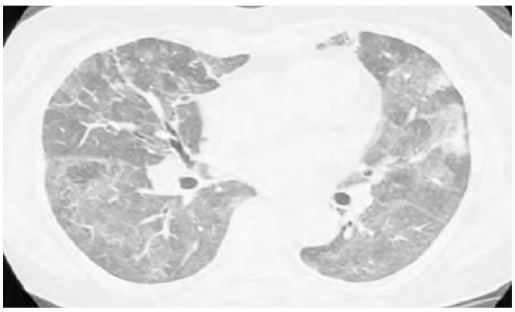
発症1ヶ月後

MTXによる間質性肺炎

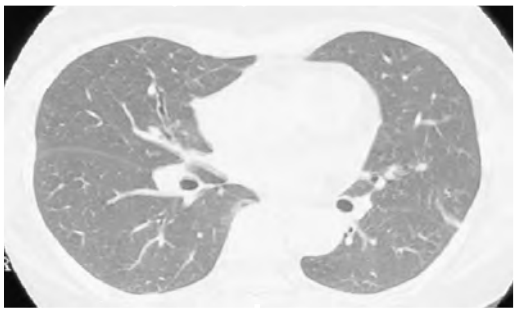
発症前

発症時

MTXによる間質性肺炎



発症時



ステロイドパルス後1週間

関節リウマチとアミロイドーシス

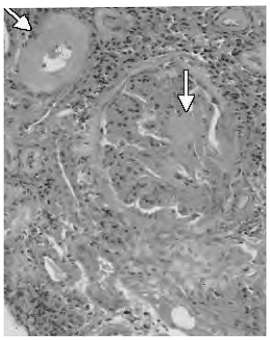
アミロイドーシスは、線維構造をもつ特異なアミロイド蛋白が全身諸臓器の細胞外に沈着し臓器障害をきたす疾患である。特に、関節リウマチ（RA）をはじめとするリウマチ性疾患において、続発性アミロイドーシスは、多臓器不全を起こす予後不良な合併症である。合併の頻度は、北欧、本邦において高いとされているが、その成因に関しては、不明のことが多い。最近では、RA患者の高齢化に伴いアミロイドーシスを合併し、不幸な転帰をとる患者の増加を認め、このアミロイドーシス合併RAの診断と治療法の確立が急務である。近年、診断については、有効な手段が実用化されつつあるが、その診断に基づいた治療法は、いまだ確立されていないのが現状である。

RAに続発するアミロイドーシスの特徴

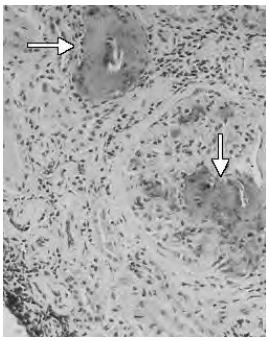
AA蛋白の沈着による
基礎疾患としてはRAが最多（60～70%）
RA患者の5～10%に合併する
RA罹病歴10年以上、高活動性の患者に多い
RA患者の死因の第3位に位置する（20%）
臨床症状
　消化器症状：食思不振、嘔気、腹満、腹痛、下痢、下血
　腎障害：蛋白尿→ネフローゼ症候群、腎不全
　その他：甲状腺機能低下症、心不全、肝障害、乾燥症状

アミロイドーシス合併RAの腎生検所見

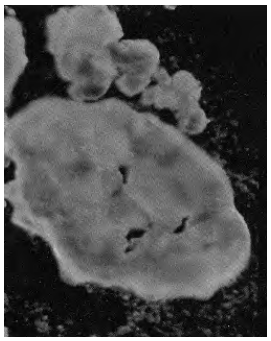
52歳女性RA罹病期間12年



HE染色において腎糸球体係蹄と小動脈周囲に均一無構造物質の沈着が認められる（矢印）



抗AAポリクローナル抗体を用いた酵素抗体法にて沈着物質がAAアミロイドであることが証明された（矢印）



蛍光標識抗体法にても抗AA陽性所見が得られた

アミロイドーシス合併RAの治療戦略

1）アミロイド前駆蛋白（SAA）の産生抑制
2）沈着アミロイドの可溶化
3）アミロイド沈着臓器の機能再建

アミロイドーシス合併RAの治療方針

1）RA活動性のコントロール：SAA↓、CRP↓

ステロイドホルモン（PSL10～30mg/day）
抗リウマチ薬（single or combination）
メトトレキサート（MTX）
シクロフォスファミド（CPA）
アザチオプリン（AZP）

2）アミロイドの可溶化

ジメチルスルフォキシド（DMSO）

3）沈着臓器の機能再建

血液透析、臓器移植

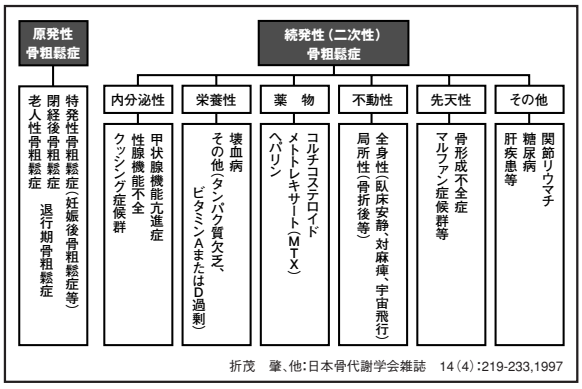
4）その他

血漿交換→血清中SAAの除去

その他の合併症

●骨粗鬆症
●病的骨折：脊椎圧迫骨折、大腿骨頸部骨折、恥骨骨折、坐骨骨折等
●薬剤による副作用

原発性及び続発性骨粗鬆症の分類

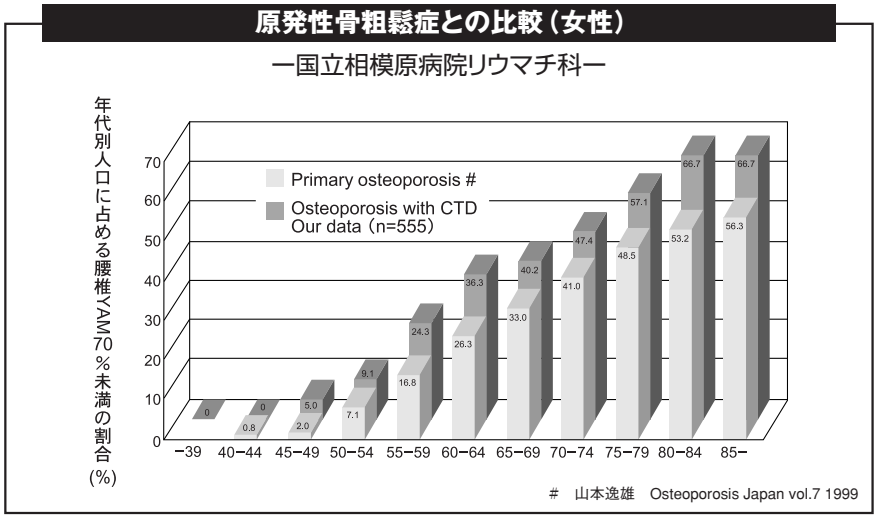


折茂　肇、他：日本骨代謝学会雑誌　14（4）：219-233,1997

関節リウマチでの骨粗鬆症の原因

●原疾患の性差（RAは女性に多い）
●グルココルチコイドなどの薬剤
●炎症性サイトカイン
●不動性
●内分泌環境の変化
●体重減少
●栄養吸収障害

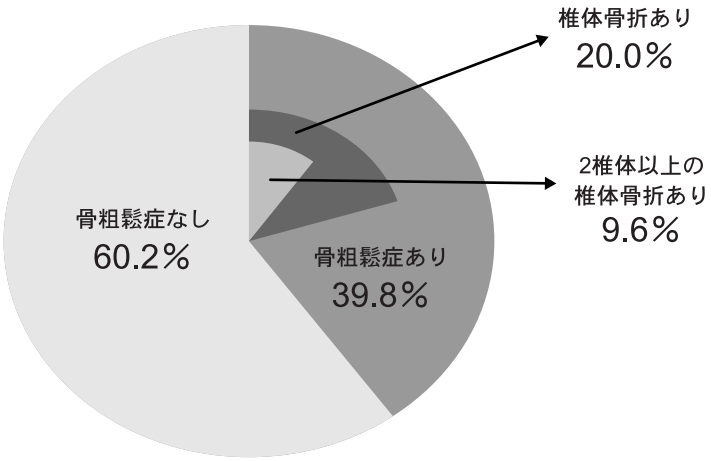
原発性骨粗鬆症との比較（女性）



#　山本逸雄　Osteoporosis Japan vol.7 1999

RA症例における骨粗鬆症および椎体骨折の有病率

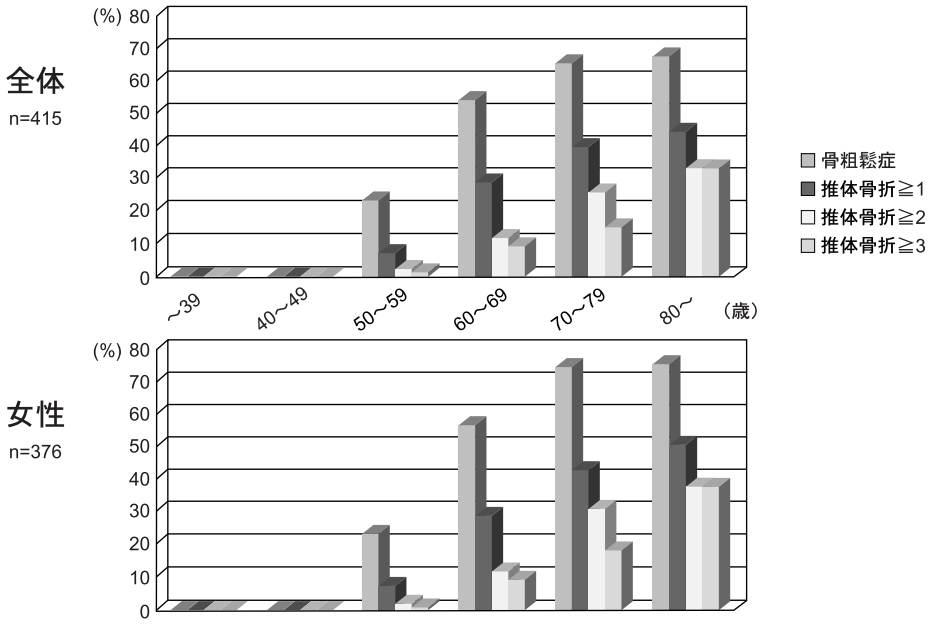
一国立相模原病院リウマチ科一



RA 415症例

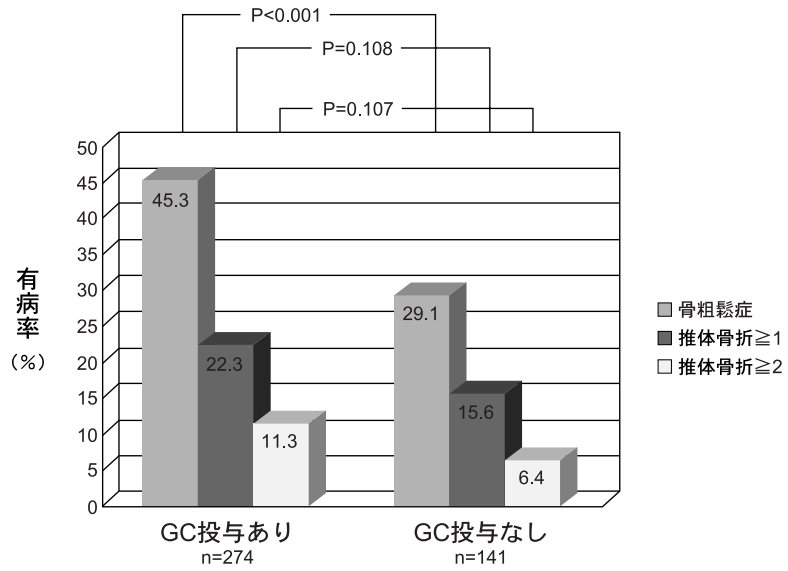
年代別の骨粗鬆症および椎体骨折の有病率

一国立相模原病院リウマチ科一



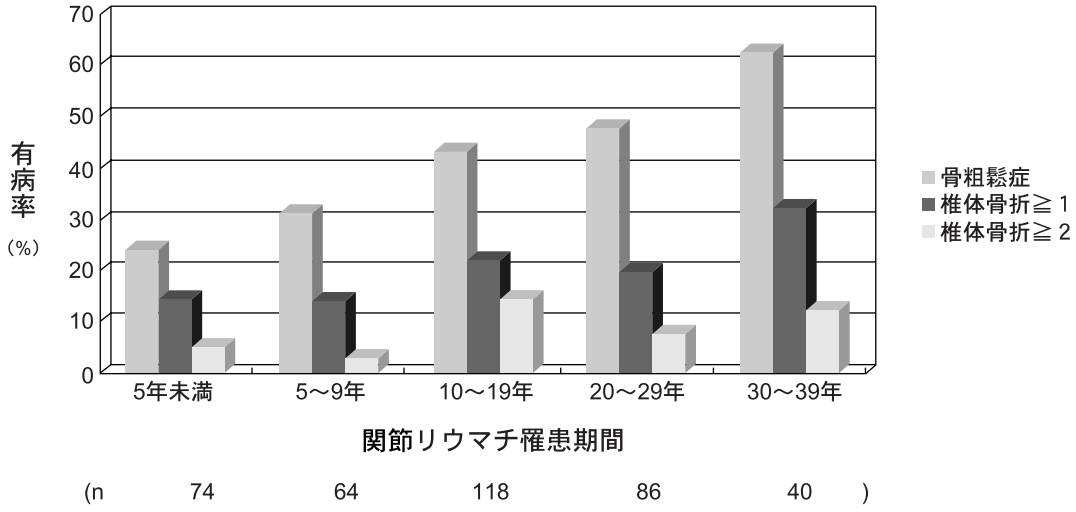
グルココルチコイド投与の有無による骨粗鬆症および椎体骨折の有病率の比較

一国立相模原病院リウマチ科一　（PA症例）



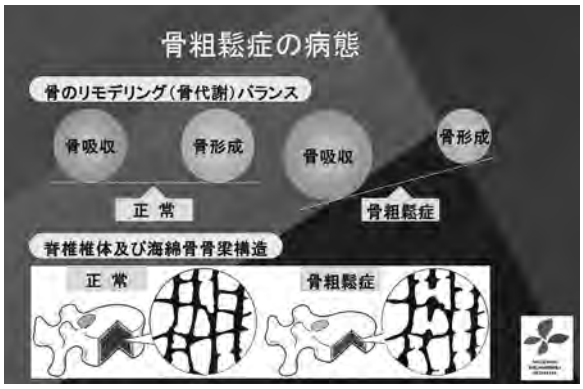
罹病期間による骨粗鬆症および椎体骨折の有病率の比較

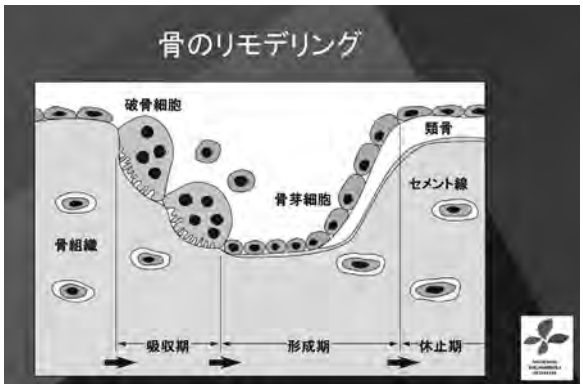
一国立相模原病院リウマチ科一

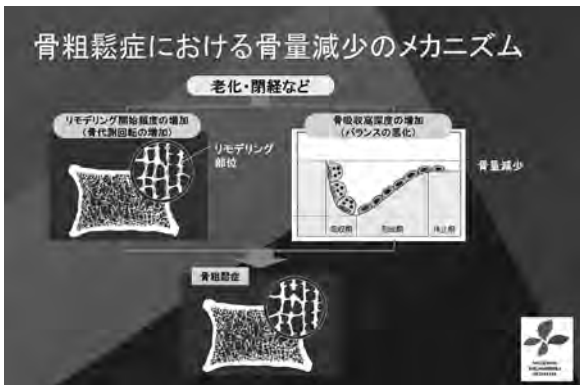


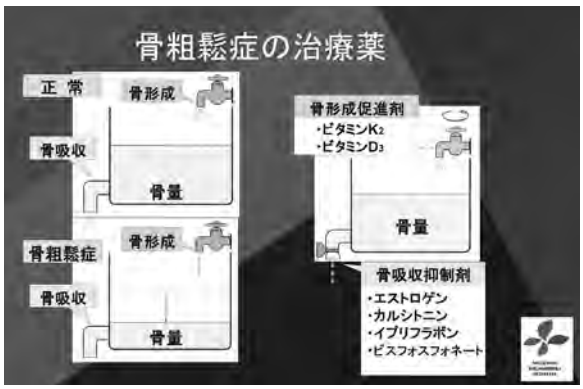
関節リウマチでの骨粗鬆症の原因

- ●原疾患の性差（RAは女性に多い）
- ●グルココルチコイドなどの薬剤
- ●炎症性サイトカイン
- ●不動性
- ●内分泌環境の変化
- ●体重減少
- ●栄養吸収障害









薬剤による副作用に対する対策

●医療従事者および患者さんが薬剤の特性についての知識を共有すること
●医療従事者においては定期的に知識の確認を行うこと
●患者さんへの十分な情報提供を行うこと
●薬効および副作用の有無について定期的諸検査を行うこと
●副作用が否定できない現象については速やかに伝えてもらい、対処すること

これからの治療戦略のまとめ

●（診断）　早期診断・早期治療法の確立
●（評価）　疾患活動性、関節破壊度の評価法の標準化
●（個別化）　予後因子・遺伝子解析によるテーラーメイド治療確立
●（治療目標）　寛解・治癒をめざした治療法の最適化
●（薬物選択）　抗リウマチ薬・生物学的製剤選択の体系化
●（集学的治療）　薬物・手術・リハビリ療法のシームレスな連携治療
●（医療制度）　社会福祉、病診連携、相談員による診療体系づくり

日常生活の過ごし方（患者様へ）

はじめに

関節リウマチ（以下リウマチと略）は現在の所根治的治療法は残念ながらありません。その病態が少しずつ解明されるにつれ、病状をコントロールする手だてが多くなってきているのは事実です。しかし関節の疼痛、関節可動域制限、筋力低下などが多かれ少なかれ認められ、多くの場合次第に日常生活動作（ADL）が制限され、生活の質（QOL）が低下して来ます。リウマチの治療では関節破壊を最小限にくい止め、ADL、QOLの低下を防ぐことが最大の眼目です。そのような観点から、日常生活においてどのように過ごすのが良いか考えてみたいと思います。基本的には関節に大きな負担がかからないようにすることが肝要です。そのためには頭を使うこと、道具を使うことが大切です。

1．生活様式は洋式に

畳、布団の和式の生活はリウマチのように関節に問題がある場合には楽な生活洋式とは言えません。洋式の生活を取り入れることが必要です。

1）ベッド、椅子の使用で、下肢の関節に問題がある患者さんでも立ち上がりが容易になります。

2）ベッドは一般的に市販されているものから病院で使われているような電動式のギヤジベッドなど、多くの種類があり、身体の状況に応じて一番適当なものを選ぶのが賢明です。

3）椅子の生活をするときには股関節の屈曲が余り制限されていなければ股関節が100度屈曲できると立ち上がりが楽です。日頃この屈曲角度の確保、維持を目指して訓練することです。もし膝関節が90度まで屈曲出来ない場合、あるいは股関節の屈曲が制限されている場合にはより高い椅子を使用すると立ち上がりが楽です。しゃれた、低い軟らかなソファよりも堅いしっかりした高目の椅子で肘掛けの付いているものがおすすめです。立ち上がる際に膝の伸展力が弱いと多くの場合テーブルにナックルをついて立ち上るので、手関節などにも負担がかかっています。高い椅子ではこの負担も無くなります。

4）トイレも洋式トイレが関節の負担が少なくおすすめです。ただ普通の家庭用の洋式トイレの高さは股関節や膝関節に問題のある患者さんには低すぎるかも知れません。トイレ全体を5～10cm程度補高してもらうと良いでしょう。洋式トイレを設置出来ない場合には和式トイレの便器にかぶせて洋式のトイレのようにする補助便座が市販されています。もっと楽に立ち上がることを考えれば、電動式で便座が斜めに上下するものもあり便利だと思います。

2.家屋の構造などについて

身体に負担のかからない条件を満たすことが重要です。

1）杖を使用したり、歩行器、車椅子を使用したりする必要があれば床も畳ではなく板張りで、段差が無いようにするのが望ましいと思います。また廊下、風呂場、トイレ、階段には手すりを設置するのが良いでしょう。横方向に身体を移動させるところは水平方向の手すりを、縦方向に移動する場合には縦、あるいは斜め方向に手すりを付けると便利です。

2）水道の蛇口、ドアのノブはレバー式の方がよろしいでしょう。力が要らず使いやすいと思います。なお水道の蛇口には自動センサー付のもの、足踏み式のものを採用することも可能です。三角形の蛇口、丸いドア・ノブにかぶせてレバー式にするためのゴムの部分はリウマチ専門病院などでは無料でお配りしています。

3.日常用いられる器具や道具類について

1）台所で使用する容器類、鍋類は軽い材質のものとし、道路類も必要に応じて長い柄の付いたもの、太い柄のついたものなど使いやすいものを用意するのが賢明です。キャスター付のワゴンあるいは机、椅子を用意して腰掛けて調理することもできるようにするのも下肢関節に負担をかけないために役立ちます。コンセントの位置なども床1m位の高さにすると便利です。

2）日常生活で身の回りの事をするのに便利なものに孫の手、リーチャー（鉤付棒）があります。リーチャーはDIYの店から園芸用のプラスチックの棒と金属製のフックを買ってくれば簡単に作ること出来ます。孫の手は土産物店などでよく売っています。

3）DIYの店やスーパーマーケット、デパートの調理用具売場などをゆっくりみると日常使えそうな道具がたくさんあります。たとえばバーテンダーがカクテルを混ぜたりするときに使うバー・スプーンは柄が長く、しかもスプーンとフォークが一体となっており、肘関節の屈曲が制限されていて、普通の長さのスプーンなどでは食べ物を口に運べないような場合にも自分で口まで運ぶことが出来ます。このように自分で積極的に利用出来そうな道具を探して見るのも大切なことです。

4）手の変形があり、普通のスプーンが使いにくい場合でも、スプーンの柄を太くすると用意に握ることが出来る場合があります。電気製品を買ったときの梱包に使われている発砲スチロールを加工すれば簡単に太い柄を作ることが出来ます。そこに普通のスプーンを差し込めば出来上がりです。発泡スチロールを切るための道具はDIYの店で容易に入手出来ます。

4.自分の関節に思いやりを

1）安静と運動のバランスを取って。

関節痛を和らげるためには安静が必要です。しかし安静を守るあまり動かないと筋肉が萎縮してしまいます。筋力の低下は一日に1.5から3.5%といわれています。筋力低下を予防するためには運動が不可欠ですがリウマチの場合には関節の動きを伴うような訓練方法は関節の痛みを増す可能性があります。そこでいわゆる等尺的訓練法で訓練するのが一般的です。筋力の低下とともに忘れてならないものは関節の拘縮が起こり可動域が制限されることです。従って筋力の訓練とともに関節の可動域訓練も重要です。運動をした後でいつまでも関節の痛みが続くような場合には運動の量を加減する必要があります。あるいは運動の仕方が間違っているかも知れません。チェックする必要があります。

運動をすることは単に筋力の訓練になったり、可動域の訓練になったりするだけではありません。全身的な循環の改善に役立ちます。

2）日常気をつけてほしい姿勢や関節の使い方

a）リウマチでは項部から後頭部にかけて痛みを訴えることがあります。このような患者さんは頸椎1－2間の関節（環軸閉節）の脱臼あるいは亜脱臼の状態にあることが少なくありません。頸椎側面のX－Pで前屈、後屈を撮影してみると脱臼の有無がはっきり判ります。このような患者さんでは頸椎を強く前屈させる動作は脊髄を圧迫する危険性があり注意しなければなりません。頸髄損傷を起こしたり、呼吸麻痺を起こして命を落とすこともあります。頸椎用カラー装具を用いてこの前屈を制限する事もあります。同じ理由で、就寝時には高枕の使用は禁物です。低い枕あるいはクビの後ろを支えてやるようなクビ枕がいいと思います。項部痛が強く神経麻痺が出てくるようなら環軸関節の固定術が適応となります。

b）食事の時も背筋をしっかり伸ばして、食べ物は口まで手で運ぶのが大事です。口で食べ物を迎えに行かないようにしてほしいものです。このためには上肢の関節の可動域を確保しておく努力が必要です。

c）肩関節の可動域が制限されると特に衣服の着脱が不自由になります。かぶりシャツではなく前あきシャツにして着衣のときには肩の悪い方から袖を通すようにします。脱ぐときはこれと反対の悪い方を後にします。

d）就寝時に膝にまくらをして休む人がおります。確かにこの状態は膝が20－30ど屈曲した状態なので、関節内圧が低くなり楽なのです。ただこの状態を続けると、膝関節の屈曲拘縮が起こりやすくなりますのでさけたいものです。

e）起立時には膝関節がまっすぐに伸びた状態であることが大切です。膝がまっすぐに伸びずに曲がっていると股関節は屈曲、足関節は背屈、腰椎は強い前弯が強いられます。膝が悪いために腰まで痛めてしまうことになるわけです。こんなことからも大腿四頭筋の訓練の大切さがわかります。

f）膝関節や股関節に人工関節の入っている場合には、デザインの関係で強い屈曲は危険です。特に股関節では90度以上に強く曲げるとソケットの前縁がてこの支点となり脱臼しやすくなります。特に股関節を内転した状態で屈曲は危険です。靴を履く時に特に注意が必要です。出来れば長い柄のついた靴べらを使用することです。

g）松葉杖をはじめ歩行時の補助となる杖の長さは適正な長さに調節しましょう。起立した状態で大転子の高さが適切です。

最後に私から患者さんへのアドバイスです。

1．とにかく楽しい事をたくさんやりましょう。引っ込み思案にならずに、旅行も結構。音楽会、美術展、デパート巡り、大いに結構でしょう。ただし、関節に無理はかけないように、会場に備え付けてある車椅子、エレベーターなどを上手に利用しましょう。所々に置いてある椅子も身体を休めるのに利用しましょう。

2．痛みとは上手につきあいましょう。薬ですっかり痛みをなくそうと考えないで、自分で関節をいたわる方法を考えましょう。頭と道具を上手に使うことです。

3．安静と運動のバランスがとても大切です。正しい運動のやり方で筋力、関節可動域を維持しましょう。日常の活動で関節の痛みがひどくなるようなら関節に無理がかかっていないか検討する必要があります。

4．そして周囲の人々に笑顔と明るい挨拶を忘れずに。

関節リウマチの治療薬について

関節リウマチは全身の関節に炎症がおこるため、関節の腫れや痛みの症状が現れます。また、貧血、微熱、倦怠感、寝汗、体重減少、リンパ節腫脹等の関節以外にも症状を伴う全身性・消耗性疾患です。

関節リウマチの治療薬には、関節の腫れを抑え、痛みをやわらげる抗炎症薬と免疫の異常を補正し関節の炎症をもとから鎮める抗リウマチ薬があります。

1．抗炎症薬

抗炎症薬には、ステロイド（副腎皮質ホルモン）、非ステロイド抗炎症薬などがあります。これらの薬は根本療法でなく中止すれば、関節リウマチが再び悪くなります。したがって抗リウマチ薬と併用して使用します。

①ステロイド

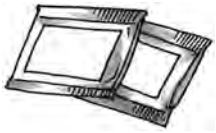
ステロイドは炎症を抑える作用が一番強い薬です。速効性で効果は翌日にも現れます。関節リウマチの方には少量（プレドニゾロン換算で10mg以下）を長期に服用します。途中で急にやめたり、量を勝手に調節すると病気が急に悪くなったり、体の具合が悪くなったりします。体の調子が悪くて服用できないようなときは必ず主治医にご相談ください。

ステロイドは飲み薬のほかにも、関節の中に直接注射する薬や皮膚から吸収されて関節の炎症を抑える塗り薬などがあります。

②非ステロイド抗炎症薬

非ステロイド抗炎症薬は炎症を抑える作用のほか痛みを抑える作用や、熱を下げたりする作用があります。関節リウマチ以外にも外傷などの炎症による痛みや腫れに使用されます。さらに、痛み止めとして頭痛、歯痛、腰痛などにも使われますし、解熱薬としても使っている薬です。

非ステロイド抗炎症薬はたくさんの種類があります。作用の強いものや弱いもの、すぐに効くものと長時間効果が続くもの、飲み薬以外にも坐薬、貼り薬、塗り薬そして注射薬と様々な種類と剤形の中から各々の症状に応じて適したものを使うことになります。



2. 抗リウマチ薬

抗リウマチ薬はリウマチの原因とされる免疫の乱れを正して全身的に改善していく薬です。現在、国内の抗リウマチ薬は注射薬1種類、飲み薬8種類の合計9種類が承認されています。これらの薬は、免疫の異常を正して、病気の進行を止められれば止め、止められなくても進行を少しでも遅らせます。炎症の強いときには早期から使用すれば骨びらんや骨破壊などを予防し、その結果、経過や予後をよくするものと期待されています。

抗リウマチ薬は効果が現れるまでに早くても1ヶ月時には数ヶ月かかることもあります。そのため、効果が現れるまで抗炎症薬としてステロイド薬や非ステロイド抗炎症薬を併用して腫れや痛みを抑えます。

抗リウマチ薬はすべての人に効くわけでなく、効いていた薬も、使用続けて数年経つと効かなくなってくることがあります。そのときはほかの薬に切り替えることになります。また、効いてくると一時的に治ったかのように回復しますが、このときに一度使用を中断すると半年もしないうちに再燃（リウマチの症状が再び悪化する）して、再びその薬剤を使用しても効かなくなってしまうことがあります。したがって、主治医の指示を守って正しく服用することが大切です。

平成15年9月より、2種類の抗リウマチ薬が新たに承認、発売されました。一つは「アラバ錠」という飲み薬で、今までの抗リウマチ薬同様、免疫のしくみを調節することにより、関節の腫れや痛みなどを改善すると考えられています。もう一つは、「レミケード注」という点滴静注する注射薬です。この薬は、新しい生物学的製剤で、関節リウマチ患者の方の関節滑膜から大量に産生されるサイトカインという物質（TNF-α）を抑えることで、局所の炎症や軟骨･骨破壊を抑えると考えられています。

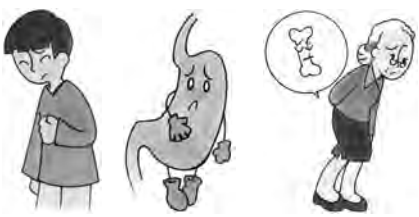
これで、現在国内の抗リウマチ薬は注射薬2種類、飲み薬9種類の合計11種類が承認されたことになります。今後、さらに抗リウマチ効果が高く、副作用もより安全で安心して使用できる抗リウマチ薬の開発が期待されており、現在も数種類の薬が開発(治験)中です。関節リウマチの治験については主治医または治験コーディネーターにご相談ください。

3. 関節リウマチの治療薬の副作用

関節リウマチの治療薬は長期間のみ続けることになるため、副作用を経験する方もいらっしゃると思います。自覚症状で、かゆみ、発疹、発熱、頭痛、せき、口内炎、悪心･嘔吐、食欲不振、味覚異常など疑わしいことがあれば早めに主治医に相談してください。

また、血液検査やレントゲン検査等により、血球減少、蛋白尿、肝障害、腎障害、間質性肺炎、胃腸障害、骨粗鬆症等の副作用のチェックを定期的にすることも大切です。

さらに、ステロイドや非ステロイド抗炎症薬などを服用するときに、気をつけなければならない副作用に骨粗鬆症と胃腸障害があります。そこで、あらかじめ骨代謝関連薬や胃腸薬などを一緒に服用することにより、骨粗鬆症や胃腸障害を予防する方法もあります。



薬を飲むときの一般的な注意事項

☆飲み方・飲む量

薬の飲み方や飲む量は、症状や年齢、体格などを考慮した上で決められていますので、原則として自分の判断で変えてはいけません。薬はたくさん飲めばよく効く、早く効くというものではありません。決められた用量以上に服用すると副作用が出ることがありますし、反対に副作用を怖がって中途半端に服用すると肝心の効果が出ないこともあります。また、家族や友人が医師から出してもらった薬でよく効いたものがあると、分けてもらって服用する方がいらっしゃいますがこれは絶対にやめてください。医師からもらった薬はその方だけのものです。

新たに病院おかかりになるときは、現在服用中の薬について医師に相談してください。薬局で買った薬と一緒に飲む場合も同じです。薬の飲み合わせによっては期待通りの効果が現れなかったり、思わぬ副作用が出たりすることがあります。

☆飲む時間

飲み薬は「食後」「食間」「食前」というように、食事と薬を飲む時間とが関連付けて指示されることが多いものです。いつ飲んでも大差ない薬もあれば、食前に飲んだほうが効果の現れやすい薬、胃腸障害を防ぐために食後すぐに飲む方が良い薬など、薬の性質や症状などを考慮して決められています。

「食直後」または「食後」は食事が終わったらすぐに、もしくは30分以内に飲むという意味です。薬の中には胃を荒らすものが少なくありません。食後に薬を飲めば、胃の中のものが十二指腸に移動する間（約30分）、薬が直接胃の粘膜に触れることはありません。また、食後に薬を飲むもう１つの利点は、飲み忘れを防ぎやすいということです。その上食事時間はおおよそ等間隔なので、薬の効果をある程度一定に保つことができます。

「食前」は食事の30分くらい前に飲むということです。主に食欲増進剤や胃酸の影響を受けると効き目が悪くなりやすい薬、食後に飲むと吸収が悪い薬などを食前に飲みます。

「食間」食事と食事の間（食事の約2時間後）という意味です。食事中ということではありません。食事の影響を受けやすく薬の効果を確実にしたい場合に指示されます。

体の中で薬の有効な濃度を保つためにも、決められた服用回数や服用時間を守るように心がけましょう。

☆薬の形にあった正しい飲み方

錠剤、カプセル剤、顆粒剤などが、コップ1杯以上の水かぬるま湯で服用します。水の量が少ないと薬の吸収が遅くなり、期待する効果が現れにくくなりますし、カプセル剤などは食道にひっかかって、その部分に炎症や潰瘍ができる恐れがあります。また、横になったままや薬を飲んですぐに横になったりするとやはり引っかかることがありますので服用後5分くらいは横になるのは避けたほうが安心です。徐々に溶ける薬（徐放剤）や腸で溶ける薬（腸溶剤）は、噛み砕いて服用するとせっかくの長所がなくなってしまいます。

☆薬の保管について

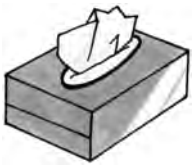
高温、湿気、直射日光の3つを避けることが基本です。この最も適した場所が家庭用の冷蔵庫です。冷蔵庫内は湿気がある場合が多いので、乾燥剤を入れた密封容器に薬を入れておくと良いでしょう。

冷蔵庫に薬を保管するスペースがなく、薬袋に特に「冷蔵庫（冷所）に保管してください」の指示がない場合は、湿気の少ない涼しい場所（タンスの引き出し等）

に保管しても問題ありません。車の中や湿度・温度が高い台所や洗面所などでの保管は避けましょう。

いずれの場合も、子供の手の届かないところに保管する配慮が必要です。特に手の届くような冷蔵庫などに保管する場合は、子供の力では開けられない容器に入れておくのが、もっとも無難でしょう。

坐薬の使い方と注意



① 手を良く洗い、坐薬の底をティッシュペーパーなどで軽くつまみ、尖った方からゆっくりと肛門に入れます。
その際、中腰の姿勢で3分の2ほど入れてから、立ち上がるようにすると比較的楽に入ります。
② 挿入時痛いときは、水やサラダ油で少しぬらしてから入れるとよいでしょう。
③ 挿入後はしばらく(2〜3分)横になるか、じっとしてください。
④ 便意があるときは使用しないで、排便してから使うようにしましょう。
⑤ 水様の排泄物が出ることがあります。また、薬の種類によっては油っぽい排泄物が出ることもあります。その多くは坐薬の溶けたものですから心配は要りません。
⑥ 坐薬は冷蔵庫内に保管しますが、冷蔵庫から出して冷たいまますぐに使用すると違和感が強く、便意を催すことが多いので冷蔵庫から出してしばらく室温に置いておいて使用するか、包装の上から手で少し温めてから使用すると良いでしょう。

点眼液(目薬)の使い方

① まず、最初に手指をきれいに洗いましょう。
② 次に、点眼びんの先端にさわらないように注意しながら、キャップをはずします。点眼する前に1〜2滴捨ててください。
③ 点眼液を持っていないほうの手の人差し指で下まぶたを軽く引っ張り、ポケットを作ります。
④ 顔を上に向け、1回に1滴ずつ出るようにそっと点眼します。普通、1滴入れば十分です。このときも点眼びんの先端がまつげに触れないように注意してください。
⑤ 点眼後は静かにまぶたを閉じ、まばたきをしないで約1分間目をつぶっていてください。軽く目頭を抑えるのも効果的です。目頭を何回もこするのはやめましょう。
⑥ あふれた点眼液は清潔なティッシュペーパーやガーゼでふき取ってください。
⑦ 2種類以上の点眼液を使用する場合は、間隔を5分以上あけて点眼してください。

参考文献：メディクイックブック2001(金原出版)

memo