



# 2022 年版 疼痛の判別、診断と治療の WSAVA ガイドライン

著者:

B. P. Monteiro <sup>1,\*</sup>, B. D. X. Lascelles <sup>†</sup>, J. Murrell <sup>‡</sup>, S. Robertson <sup>§</sup>, P. V. M. Steagall <sup>¶,\*\*</sup>  
and B. Wright <sup>|</sup>

\*Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, 3200 rue Sicotte, Saint-Hyacinthe, Quebec, Canada

†Comparative Pain Research Laboratory and Surgery Section, North Carolina State University, 4700 Hillsborough Street, Raleigh, NC, USA

‡Highcroft Veterinary Referrals, 615 Wells Rd, Whitchurch, Bristol, BS149BE, UK

§Senior Medical Director, Lap of Love Veterinary Hospice, 17804 N US Highway 41, Lutz, FL 33549, USA

¶Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, 3200 rue Sicotte, Saint-Hyacinthe, Quebec, Canada

|Mistral Vet, 4450 Thompson Pkwy, Fort Collins, CO 80534, USA

\*\*Department of Veterinary Clinical Sciences and Centre for Companion Animal Health and Welfare, Jockey Club College of Veterinary Medicine and Life Sciences, City University of Hong Kong, Hong Kong, Hong Kong S.A.R.

<sup>1</sup> 問合せ先: [beatrizpmonteiro@gmail.com](mailto:beatrizpmonteiro@gmail.com)

日本語版監訳：山下和人

日本語版提供：ゾエティス・ジャパン（株）／（一社）日本臨床獣医学フォーラム

動物の感覚とは、痛みを含む肯定的な感情も否定的な感情も感じる動物の能力である。私たち獣医師には、獣医療の専門家として痛みによる苦痛を可能な限り軽減する医学的・倫理的義務がある。2014年に世界小動物獣医師会（WSAVA）のGlobal Pain Council（GPC）によるGuidelines for the Recognition, Assessment and Treatment of Pain（WSAVA-GPC疼痛管理ガイドライン）が初めて発表され、今日に至るまでこの分野のガイドラインの中で最も実用性が高く、広く普及しているものの1つとなっている。2022年版WSAVA-GPC疼痛管理ガイドラインは、この10年間の獣医疼痛管理学の大きな進歩を反映するために最初のWSAVA-GPC疼痛管理ガイドラインから科学的情報を更新し発展させた。このガイドラインは、日々の小動物臨床における痛みの認識と治療を成功させるための、実践しやすい基本的な知識を提供することを目的としている。また、痛みの治療に関する知識をさらに深めたい方々のために、豊富な参考文献リストとともに基本的かつ実践的な情報を記載した。2022年版WSAVA-GPC疼痛管理ガイドラインは、動物の痛みの治療および動物福祉の推進と進歩のために、獣医療の診療環境ならびに国や地域に関係なく容易に実装されるべきである。

## はじめに

すべての哺乳類と、魚類、鳥類、爬虫類および両生類を含む他の脊椎動物は、痛みを経験する能力を普遍的に共有している。生理学的、行動学的観察によれば、動物は痛みの感覚的側面だけでなく、これに付随する不愉快、嫌悪感、否定的感情も経験している。動物のセンシエンス (animal sentience) とは、動物が肯定的な感情も否定的な感情も感じることができる能力を持つ存在であることを意味し、動物が快楽を求め苦痛を避けていることによっても観察される。現在、動物のセンシエンスは多くの国々や地域で法的に認められている。

私たち獣医師には、獣医療の専門家として、痛みによる動物の苦痛をできる限り軽減する道徳的・倫理的義務がある。痛みの認識と治療法は進歩しているにもかかわらず、疼痛管理の実施と成功との間にはまだギャップがある。この問題は、痛みの評価と疼痛管理に関するガイドラインを作成し、広く普及させ、採用することで確実に解決できる。世界小動物獣医師会 (WSAVA) は小動物獣医療チームの世界的な代弁者であり、世界的に関連する一般的な小動物の疾病の認識、診断、治療に関する世界的なガイドラインを作成して長年にわたり成功を収めてきた。Global Pain Council (GPC) は WSAVA の委員会のひとつであり、考え方、教育、利用可能な鎮痛法における地域差を考慮し、普遍的な関連性を持つ動物の疼痛管理ガイドラインを開発する任務を担っている。正確には、GPC の使命は「すべての動物は感覚を有するセンシエンスであり、それゆえに痛みを感じ、痛みを苦しむことになるという理解に基づき、動物の痛みについて世界的な意識を高め、疼痛管理の行動を促す呼びかけを行うこと」である。2014年に発行された最初の WSAVA-GPC 疼痛管理ガイドライン (WSAVA Guidelines for the Recognition, Assessment, and Treatment of Pain; "Global Pain Management Guidelines") は今日にいたるまで数多くの引用とダウンロードがなされ、小動物臨床分野で最も実用性が高く広く普及しているガイドラインの 1 つである。2022 年版 WSAVA-GPC 疼痛管理ガイドラインは、直近 10 年間の獣医疼痛管理学の大きな進歩を反映し、科学的情報を更新したことで初版から進化している。また、世界中の獣医療水準の向上を支援するために利用できる一連の他の WSAVA ガイドラインを補完するものでもある (<https://wsava.org/global-guidelines/> 参照)。

## このガイドラインの利用

このガイドラインは、日々の小動物臨床において動物の痛みを認識しその治療を成功させるために実践しやすい基礎知識を提供することを目的としている。本ガイドラインは、痛みに関する網羅的な教科書を目指したものではない。その目的は、疼痛管理に関する知識をさらに深めたい方々のために、基本的かつ実用的な情報を豊富な参考文献リストとともに提供することである。更なる資料は WSAVA のウェブサイト (<https://wsava.org/committees/global-pain-council/>) から入手可能である。

動物の痛みや痛みの発生を認識する能力に地理的な制限はない。唯一の制限要因は、獣医療チームの意識、教育、そしてすべての身体検査に痛みの評価を含めるという取り組みの有無だけである。そのため、2022 年版 WSAVA-GPC 疼痛管理ガイドラインは、診療環境なら

びに国や地域に関係なく簡単に実装できる必要がある。我々は、獣医師が入手できる鎮痛薬やその使用の法的規制環境に地域差があることを認識している。この地域差は、獣医師の診断能力には関係なく、世界の様々な地域で理想的な疼痛管理を行う上で大きな障害となっている。本ガイドラインの治療のセクションでは、このような問題を考慮し、現在の"最先端"獣医療を代表する包括的な疼痛管理法から、鎮痛薬の入手に規制がある場合に考慮する代替プロトコルまで、"段階的"な疼痛管理プロトコルを示している。また、状況によっては、安楽死が唯一の道徳的・倫理的な（したがって実行可能な）治療法であることも認識すべきである。

この文書はあくまでガイドラインであり、臨床的判断は個々の症例の状態に基づいて行われる。ここに記載されている情報はほとんどが科学的根拠（エビデンス）に基づくものであり、参考文献も示している。特定のトピックについてエビデンスが得られていない場合は、グループの合意（コンセンサス）を反映している。本ガイドラインでは、全体を通して様々な略語や用語を使用した。読者は、巻末および付録を参照されたい。

これらのガイドラインは、以下の信条に基づいている：

- 痛みは、ほとんどの場合、認識でき、効果的に管理できる病気である。
- 痛みは第 4 の生命兆候（バイタルサイン）であり、すべての症例において、体温、脈拍、および呼吸（TPR）とともにバイタルサインの評価に組み込まれるべきである。
- 予防鎮痛（preventive analgesia）とマルチモーダル鎮痛（multimodal analgesia）を常に考慮すべきである。
- 周術期の痛みは数日間続くことがあり、"家庭環境"での疼痛管理も含めて、適宜管理する必要がある。
- 痛みの知覚は、社会的・物理的環境を含む多くの内的・外的要因に影響される。
- 痛みの治療には、薬物療法と非薬物療法が常に含まれるべきである。

## セクション1

### 第1.1章 痛みを理解する

痛みとは、感覚的、感情的な要素を含む複雑で多面的な経験である。言い換えれば、「痛みは、どう感じるかだけでなく、どんな感じ方になるか」であり、私たちが痛みから連想する苦しみの原因はその不快な感情である。国際疼痛学会（IASP）による痛みの公式定義は「実際の組織損傷もしくは組織損傷が起こりうる状態に付随する、あるいはそれに似た、感覚かつ情動の不快な体験」である（IASP n.d.a）。IASPは、「コミュニケーションができないからといって、人間や人間以外の動物が痛みを経験する可能性が否定されるわけではない」と認めており、痛みは大きな個人（個体）差がある経験であり、そのため、人（や動物）がどのように感じているかを理解することが難しいとしている（IASP n.d.a）。痛みは、意識下では明らかな有害な刺激がなくても経験する主観的な感情であり、恐怖、不安、記憶、ストレスによって変化する可能性がある。動物も含め言葉を発しない症例では、痛みの認識と評価のバックボーンとして行動サインを用いる。予想される痛みの重症度と原因に関する知識が臨床管理の指針となる。

痛みは多くの場合、急性または慢性に分類される。恣意的に、3ヶ月以上続く痛みは慢性とみなされてきた。しかし、3ヵ月後に突然「慢性的な」痛みが生じることはない。痛みの機序は、急性の侵害受容性疼痛から病的疼痛へと連続的に変化する。これらの変化の程度は、痛みの持続時間、強さ、種類に左右され、その他様々な要因に影響される。痛みが存在していた時間が全体的な痛みの状態に大きく影響すると考えられているため、依然として「慢性」という言葉は感覚経路が病的に変化している痛みの状態を表すために使われている。本ガイドラインでは、「急性痛（acute pain）」および「適応性疼痛（adaptive pain）」、「慢性痛（chronic pain）」「不適応性疼痛（maladaptive pain）」「病的疼痛（pathological pain）」という用語は、同じ意味で用いている。これらの違いは表1に示した。

表 1. 適応性疼痛（急性痛）と不適応性疼痛（慢性痛）の違い

	適応性（急性）	不適応性（慢性）
特徴	<ul style="list-style-type: none"> <li>潜在的または実際の組織損傷を伴う。</li> <li>目的：動物の行動を迅速に変化させ、組織損傷を回避または最小限に抑え、治癒が行われる条件を最適化する。</li> <li>重症度はさまざまで、組織損傷の程度に比例する。</li> <li>自己限定性：治癒とともに減少し、治癒が完了すると停止する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>急性疾患の予想される経過を超えて持続する。</li> <li>治癒とは無関係</li> <li>明確なエンドポイントはない。</li> <li>再発性または長期にわたる疾患に関連する。</li> <li>原因がなくても存在しうる。</li> <li>生物学的目的はほとんどない。</li> </ul>
例	<ul style="list-style-type: none"> <li>外科処置</li> <li>外傷（切り傷、創傷、骨折）</li> <li>急性発症疾患（膵炎など）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>変形性関節症</li> <li>がん</li> <li>歯周病</li> </ul>
コメント	<ul style="list-style-type: none"> <li>多くの場合、保護目的を果たすが、管理された外科手術や治療的介入においてはこのような保護目的は必要ない。</li> <li>急性痛を引き起こすメカニズムは、正常な生理的痛みの伝達システムを反映する傾向があり、一般的に急性痛は長時間持続する痛み（慢性痛）よりも管理しやすい。</li> <li>生理的痛みと呼ばれることもあり、炎症を伴うこともある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>持続性術後疼痛とは、急性手術疼痛が慢性化したものである。</li> <li>慢性痛のある症例は、急に強い痛みを示すことがある（すなわち、"慢性痛の急性増悪（acute on chronic pain）"または"突出痛（breakthrough pain）"）。</li> <li>病的疼痛と呼ばれることもある。</li> </ul>

「炎症性疼痛」は、「急性痛/適応性疼痛」であることが多いが、長期の疼痛状態（慢性痛）にも存在しうる。痛みの持続時間が長いと侵害受容伝達に複数のレベルで変化が生じ、「痛覚可塑性」と総称される。このような変化は痛みを促進・増幅させ、末梢からの入力とは別に痛みを引き起こすことがある（幻肢痛など）。このような変化は、末梢病変と知覚される痛みとの間に進行性の断絶をもたらすため、しばしば「不適応性疼痛」または「病的疼痛」と表現される。このような痛みは、複数の次元（生理的、感覚的、情緒的、認知的、行動的、社会文化的）において累積的な悪影響を及ぼし（McGuire 1992）、場合によっては症例の心理に重大な悪影響を及ぼす。長期にわたる痛み(慢性痛/不適応性疼痛/病的疼痛)は、それ自体が病気の状態とみなされることもある (Woolf 2010)。疼痛管理は、異なる神経生物学的プロファイルを反映したアプローチでなければならない。一般的に、急性痛の治療は、基礎疾患を治療し、神経系全体のさまざまなレベルで侵害受容信号を遮断することを目的としている。長期にわたる痛みに対する治療アプローチは、末梢からの侵害受容入力の遮断と病理学的変化や痛みが身体に及ぼした全体的な悪影響を逆転させることに重点を置いている。さらに、「機能不全性疼痛」や「神経障害性疼痛」は、慢性痛／不適応性疼痛／病的疼痛の一形態と考えられており、出版物によっては「癌性痛」が別の病的疼痛として呼ばれている。「混合性疼痛」は、臨床的な痛みのある状態、とくに長期にわたる疼痛状態において異なるタイプの痛みの要素が存在するという事実を反映するために用いられる用語である。例えば、骨

関節炎（OA）を発症すると、炎症性疼痛、機能不全性疼痛および神経障害性疼痛のすべてが生じる。

## 第 1.2 章 痛みの生理学と病態生理学

痛みは主観的な感情であり、明らかな侵害刺激がない場合でも経験することがあり、恐怖や記憶を含む幅広い行動経験によって増強されたり消失したりする (図 1)。適応性の "生理的な"痛みは、潜在的に有害な刺激が存在することを知らせるものであり、不可欠な保護機能を持つ。これとは対照的に、病的疼痛や不適応性疼痛は、痛みのメカニズムの機能不全を表しており、生理的な目的を果たさず、痛みそのものが原発性疾患となって慢性症候群を引き起こしうる。痛みの知覚は、末梢神経系と中枢神経系 (CNS) 全体にわたる促進メカニズムと抑制メカニズムの相互作用から生じ、複雑な神経情報処理システムの最終産物である。



図 1. 痛みは、数多くの内的要因と外的要因の複雑な相互作用に影響される。これらの影響により、痛みの知覚が増加したり減少したりする。図は Monteiro (2020) より改変。

侵害刺激に起因する急性痛の意識的経験は、高閾値侵害受容感覚系によって媒介される。このシステムの基本的な神経解剖学的構造については、別の文献で概説されている (Usunoff *et al.* 2006)。侵害受容器は自由神経終末 (一次求心性/知覚線維) であり、その細胞体は後根神経節と三叉神経節に存在する。これらの自由神経終末からその中心に情報を伝える一次求心性神経線維には、主に 2 つのタイプ: C 線維と A $\delta$  線維がある (表 2)。この 2 つの大分類の中には、それらが発現する正確な受容体に基づいた多くのサブカテゴリーがある。組織損傷に続いて侵害受容器の性質が変化し、通常は侵害受容に関連しない A $\beta$  線維も「痛み情報」(すなわち不適応性疼痛) を伝達する場合もある。侵害刺激が続くと C 線維が活性化されるが、その程度は損傷の程度に依存する。

表 2. 一次求心性線維はその構造、直径および伝導速度に基づいて 3 タイプに分類される。

線維	説明	直径	伝導速度
Aβ	<ul style="list-style-type: none"> <li>低閾値の無害な機械的刺激（接触など）に関与する太い有髄線維で伝導速度が速い。</li> </ul>	10μm 以上	30-100 m/s
Aδ	<ul style="list-style-type: none"> <li>主に侵害受容信号伝達に関与する細い有髄線維で伝導速度が遅い。</li> <li>急性痛反応の急に「刺すような痛み」に寄与し、主に警告として機能するため刺激後速やかに消失する（すなわち速い痛み）。</li> </ul>	2.0~6.0 μm	12-30 m/s
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>主に侵害受容性信号伝達に関与する無髄線維で伝導速度が非常に遅い。</li> <li>強い機械的、化学的、熱的刺激によって活性化され、痛みの「ゆっくりとした灼熱感」を引き起こす（すなわち遅い痛み）。</li> <li>「沈黙した」侵害受容器と呼ばれる C 線維の集団は、炎症や組織損傷時に活性化することがあり、末梢感作の一部の変化を反映している。</li> </ul>	0.4~1.2 μm	0.5-2.0 m/s

Monteiro & Simon 2022 より引用。

侵害受容器からの感覚情報を伝える一次求心性線維は、脊髄後角で二次知覚神経にシナプス結合する。侵害受容情報は、この脊髄後角から様々な高次中枢に投射される。侵害刺激が生じると、いくつかの脊髄-脳幹-脊髄経路が同時に活性化されて正負のフィードバックループが広範に生じ、侵害刺激に関連する情報が増幅（痛みの促進）または減弱（痛みの抑制）される。大脳皮質は、痛みを意識的に経験（知覚）する場所である。大脳皮質は、トップダウン制御（脊髄に信号を送るなど）によって痛覚を調節する。これは下行性疼痛抑制と呼ばれる。言い換えれば、末梢から脊髄への侵害受容入力には脊髄後角で局所的に調節（増幅／促進または減弱／抑制）されるが、情報が脳皮質に送られて「痛み」として知覚される前に、大脳皮質からの信号によっても調節される。痛みは次の 3 つの要素で構成されていると考えられている：感覚識別要素（時間的、空間的、熱的／機械的）、情動的要素（主観的、感情的で、関連する恐怖、緊張、自律神経反応を表す）および評価的要素（刺す／叩く、軽い／重いなどの質の大きさ）。間違いなく動物の痛み経験にはこれら 3 つの要素があるものの、私たちは痛みの強さだけに注目しがちである。

### 臨床的な痛み

臨床的な痛みは、痛み伝達システムの変化（適応的变化または病的／不適応的变化のいずれか）から生じる(Adrian *et al.* 2017)。痛みを効果的に治療するためには、これらの変化、つまり痛みを引き起こす神経生物学的要因を理解することが不可欠である。そのために、適応性疼痛は侵害受容性または炎症性、不適応性疼痛は機能性または神経障害性に分類されている（表 3；図 2 および 3 を参照）(Woolf 2010)。この分類は有用ではあるが、ほとんどの臨床

的な痛み状態はこれらのタイプの痛みが混在していることを忘れてはならない。例えば、変形性関節炎では炎症性疼痛と病的疼痛が同時に生じている。

表 3. 痛みの種類

説明	説明	関連メカニズム
<b>炎症性疼痛</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>創傷治癒までの急性術後疼痛</li> <li>急に発症し、一般的にその程度と持続時間は組織損傷の重症度と持続時間に直接関連する。</li> <li>炎症細胞や免疫細胞の活性化、組織損傷の産物から生じる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>侵害受容系の変化は一般に可逆的である（すなわち、侵害受容系の正常な感受性が回復する）。しかし、侵害刺激が強かったり、病巣の炎症が続いたりすると、痛みは持続する。</li> <li>痛覚系への侵害入力が多くおよび/あるいは強いほど、痛み伝達システムの機能が進行性に大きく変化する。これらの変化は神経細胞だけでなく、支持細胞（グリアなど）や免疫/炎症細胞も巻き込む（図 3）。その結果、病的疼痛または不適応性疼痛が生じる。</li> </ul>
<b>神経障害性疼痛</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>末梢神経系（PNS）や中枢神経系（CNS）の原発性病変、損傷または機能障害が原因または発端となる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>損傷した神経が自発的に発火し、炎症性刺激と通常は無害な刺激の両方に過敏に反応するようになるため、PNS、脊髄、脳幹および脳に多くの変化が生じる(Woolf, 2010)。</li> <li>通常、痛みの内因性制御システムの機能が低下している。</li> <li>ヒトでは、切断後の幻肢痛や帯状疱疹後の神経障害が神経障害性疼痛の例であり、長期にわたる術後疼痛の主な原因となっている（Kehlet et al. 2006）。</li> <li>ヒトにおける神経障害性疼痛の定義が痛みの質（灼熱感、刺すような痛み、疼きなど）に大きく依存しているため、獣医療の文献ではほとんど記述されていない。</li> </ul>
<b>機能不全性疼痛</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>神経系は肉眼的に正常であるが（つまり物理的損傷はない）、CNS の機能異常がある状態。</li> <li>機能性疼痛または機能障害性疼痛として知られている。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CNS への繰り返しの入力によって CNS の異常処理が生じ、神経系可塑性（神経細胞の変化や神経細胞の支持要素 [グリアなど] と神経細胞との間のコミュニケーションの仕方の変化）を引き起こし、その結果、侵害受容情報の処理が増幅・促進される。</li> <li>神経障害性疼痛と同様に、下行性疼痛抑制に欠陥がある可能性がある。</li> </ul>

CNS 中枢神経系、PNS 末梢神経系

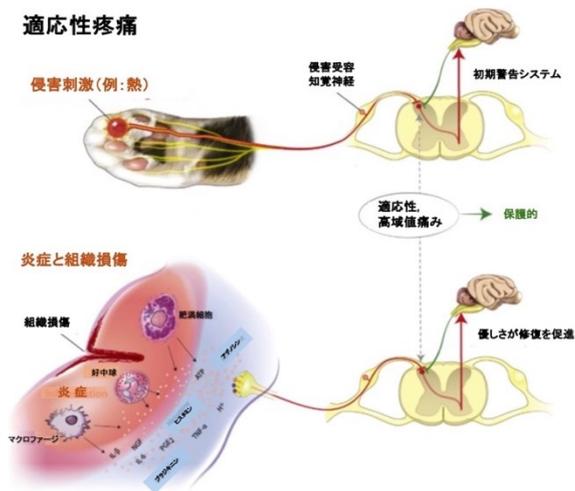


図 2. 適応性疼痛の模式図。侵害受容性疼痛では、侵害刺激（赤星形）が閾値の高い一次求心性知覚神経（赤/黄線）を活性化する。侵害受容情報は脊髄後角の二次知覚神経へ伝達され、脊髄の上行路（赤矢印）を経由して脳へ到達し、そこで実際の組織損傷あるいは潜在的な組織損傷の警告として解釈される。高次脳からの下行性疼痛抑制系（緑線）は、大脳皮質で意識的に知覚される前に、脊髄の侵害受容情報を調整する。炎症性疼痛では、局所組織の損傷により炎症性メディエーターが放出され、感覚神経を感作するか感覚神経が直接刺激され、その結果、知覚神経の閾値が低下し、侵害受容性信号が発生する。同様に、これらの信号は求心性神経細胞（赤線）により脊髄を通して脳まで伝達される（赤矢印）。下行性疼痛抑制系（緑線）は、脊髄レベルで侵害受容情報を調節する可能性がある。組織損傷後の炎症性疼痛に関連する末梢の感受性亢進によりその領域の保護が促進され、治癒を可能にする。図は Adrian *et al.* (2017) より転載。

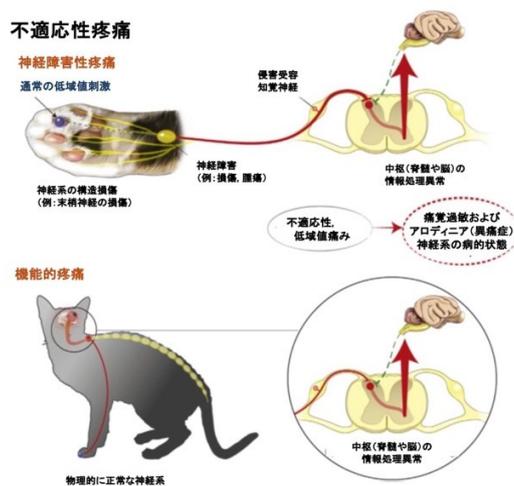


図 3. 不適応性疼痛の模式図。神経障害性疼痛では、神経系組織の物理的損傷（黄丸）によって、知覚神経がそれまで閾値以下であった刺激（青丸）に反応して異常に活性化する。その後の経路は、脊髄後根神経節と脊髄後角のレベルで侵害受容信号の増幅と促進をもたらす

変化（神経系の可塑性）が起こることを除けば、「適応性」疼痛と同様である。さらに、下行性疼痛抑制系の効果が低下し（緑破線）、再び末梢から高次中枢への信号伝達が促進される。このような変化の結果、痛覚過敏とアロディニア（異痛）が生じる。自発痛は、神経系の異常活動（例えば、神経系の損傷部位で生じるもの）によって生じることがある。機能的疼痛では、神経系は肉眼的には正常であるが、その機能は異常である。この異常な中枢処理は神経系への入力の一連の繰り返しの結果生じ、神経系の可塑性（神経線維の変化や神経系の支持要素 [ミクログリアなど] と神経線維との間のコミュニケーションの仕方の変化）が生じ、侵害受容情報の増幅や促進を引き起こす。このような条件下では、侵害受容刺激（青丸）は物理的に正常な侵害受容器（赤線）を活性化したが、脊髄や脳（挿入図）における中枢処理の異常により、刺激は痛みを伴うと解釈される。神経障害性疼痛と同様に、下行性疼痛抑制系に欠陥があり（緑破線）、痛覚過敏、異痛、自発痛が起こる可能性がある。図は Adrian *et al.* (2017) より転載。

侵害受容感覚系は本質的に可塑的なシステムであり、組織損傷や炎症が起こると損傷部位の感受性が高まり、侵害刺激や時には通常無害な刺激も痛みとして認識するようになる。侵害受容系の感作の臨床的特徴は、痛覚過敏とアロディニア（異痛）である。痛覚過敏は侵害刺激に対する誇張された長期にわたる反応であり、異痛は皮膚に軽く触れたり優しく圧迫したりするような強度が低く通常は無害な刺激に対する疼痛反応である。痛覚過敏と異痛は、末梢感作と中枢感作の結果である。末梢感作は、組織傷害や炎症に続発して侵害受容器末端の環境が変化した結果である。炎症性メディエーターや神経伝達物質が傷害された細胞から放出され、侵害受容器を直接活性化するか、神経末端を感作させる。その結果、末梢侵害受容器の機能的特性が長期にわたって変化する。感作され活性化した神経は、神経原性炎症と呼ばれる現象を通して局所炎症にも関与する。これらの変化を総称して「末梢感作」と呼ぶ（図4）。



図4. 末梢感作が起こると、病変部位の周囲の感受性が上昇する。末梢感作を生じた症例は痛覚過敏とアロディニア（異痛）の徴候を示すことがある。Monteiro & Simon (2022)より引用。

PGs: プロスタグランジン、NGF: 神経成長因子

外傷や炎症も侵害受容伝達を増大させる。脊髄や高次中枢に持続的な侵害刺激が加わると、痛みメカニズムや内因性鎮痛系に進行性的変化をもたらし、その結果、これらの信号が促進・増幅される。「中枢性感作」という用語は、脊髄における変化だけでなく、内因性鎮痛系を

含む下行性疼痛抑制系の活性低下など脊髄上部における変化も表している（図 5）。中枢感作は手術の結果として起こりうるが（Lascelles *et al.* 1998）、中枢神経系への侵害信号の入力が遷延して持続するような長期にわたる疼痛状態において最も生じやすい。例えば、犬（Knazovicky *et al.* 2016）や猫（Monteiro *et al.* 2020）における変形性関節炎や変性関節疾患（DJD）、慢性神経障害性疼痛の犬（Ruel *et al.* 2020）などで中枢感作が報告されている。

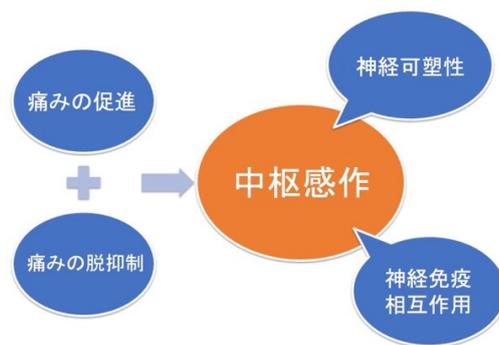


図 5. 末梢から脊髄への絶え間ない侵害入力（電気信号）は中枢感作を引き起こす。中枢感作とは疼痛促進作の増大と疼痛抑制の減弱の結果である。神経可塑性と神経免疫相互作用もこの現象に寄与している。

## 第 1.3 章 倫理と動物福祉

### 疼痛管理における倫理

獣医師には、動物の痛みを管理する倫理的義務と医学的義務の両方がある (Steagall *et al.* 2021)。倫理的義務は、痛みが苦痛を引き起こすという事実に関連するものであり、「苦痛の予防と軽減」が多くの国の「獣医師の誓い」に含まれている。実際、獣医療倫理では、獣医療の専門家が痛みを予防し、診断し、治療する必要性に言及している (AVMA 2019)。医学的義務は、痛みが交感神経系の活性化、免疫抑制、代謝の変化、治癒障害、罹患率の増加、病気の進行への影響など、望ましくない生理学的結果につながる医学的問題であるという事実に関連している。獣医師は、症例に対する倫理的・医学的責任に基づいて外部からの影響を受けずに意思決定を下し、危害を及ぼさないようにすべきである (Beauchamp 2016, Steagall *et al.* 2021)。疼痛管理における倫理は、文化や社会規範、動物、獣医師、飼い主の三者の関係が複雑に絡み合った結果である。鎮痛剤の使用には経済的費用がかかる。WSAVA-GPC は、飼い主に鎮痛剤の使用を拒否する選択肢を与えることに強く反対している。

小動物の疼痛管理における一般的な倫理的ジレンマに猫の爪切除術や犬の美容整形手術 (例：断耳、断尾) がある。これらの処置は医学的見地から正当化されることはほとんどなく、術後疼痛が持続する可能性がある (Monteiro & Steagall 2019b)。もうひとつの倫理的対立は、痛みを伴う不必要または無益な介入に関するものである。獣医療が進歩し、最先端施設の専門医に紹介されるようになると、飼い主には治療費用を支払う意思があるために痛みを伴う侵襲的な処置や「過剰治療」が行われ、動物の実際の生活の質 (QoL) に何の利益ももたらさないまま延命され、継続的な苦痛につながる可能性がある (Clutton 2017)。

獣医倫理ツール (VET) は、飼い主 (caregiver)、症例、臨床獣医師に関連する質問への回答に基づいて、伴侶動物の臨床治療における意思決定を支援するものである (Grimm *et al.* 2018)。痛みを効果的に管理できず、QoL が低い場合には、最後に動物の痛みと苦しみを終わらせるという倫理的原則に基づいて安楽死を常に考慮すべきである。

### 疼痛管理と動物福祉

様々な定義が存在するが、動物福祉とは「動物がその環境と調和している、精神的にも肉体的にも完全に健康な状態」と考えることができる (Hughes 1976)。動物福祉は、良い状態から悪い状態、そしてその中間の状態まで大きな振れ幅を持つ。現在の動物福祉科学は、動物が良い生活を送れるようにすることに重点を置いている。動物福祉に影響を及ぼす 5 つの領域 (栄養、環境、健康、行動、精神状態) が提唱され、ポジティブな精神 (感情) 状態を促進することが重要視されている (Mellor *et al.* 2020)。痛みは常に不快であり、これらの 5 つの領域に悪影響を及ぼす可能性がある (食欲減退や社会的相互作用など) (図 6)。動物の

感覚が広く受け入れられ、法的に認知されるようになると、苦痛や痛みの軽減は道徳的にも法的にも義務となっている (Beauchamp 2016)。このトピックに関する綿密なレビューについては、WSAVA Animal Welfare Guidelines を参照してほしい (Ryan *et al.* 2019)。

痛みはネガティブな感情 (ストレス、恐怖、不安、欲求不満など) を引き起こし、感情 (ネガティブ、ポジティブの両方) は痛みの知覚に影響を与える。動物にポジティブな経験 (喜び、快適さ、満足感、好奇心、遊び心、ポジティブな社会的交流) を与えることで、痛みの軽減、ひいては福祉を向上させることができる (Lawrence *et al.* 2019)。実際、ヒトにおけるポジティブ心理学的介入は、不適応性疼痛の治療に用いられている (Finan & Garland 2015, Hanssen *et al.* 2017)。証明はされていないが、例えば猫の室内環境を豊かにし、犬に新たなポジティブな経験を提供することが痛みの軽減に役立つ可能性がある。

動物福祉、QoL および健康関連 QoL (HRQoL) に関する専門用語のすべてが動物のある瞬間あるいは生涯を通じた主観的かつ個々体の経験を観察者が評価したものであるが、これらの専門用語が文献上一様に定義されているわけではないことに留意すべきである。本ガイドラインでは、動物福祉とは、動物の身体的および精神的状態と物理的および社会的環境との関係を考慮した、動物が置かれている現在の状態を指す。QoL とは、生活を良くまたは悪くするあらゆる動物の生活の側面を指す (Belshaw & Yeates 2018)。健康関連 QoL とは、特定の健康問題が QoL に及ぼす影響を指す。

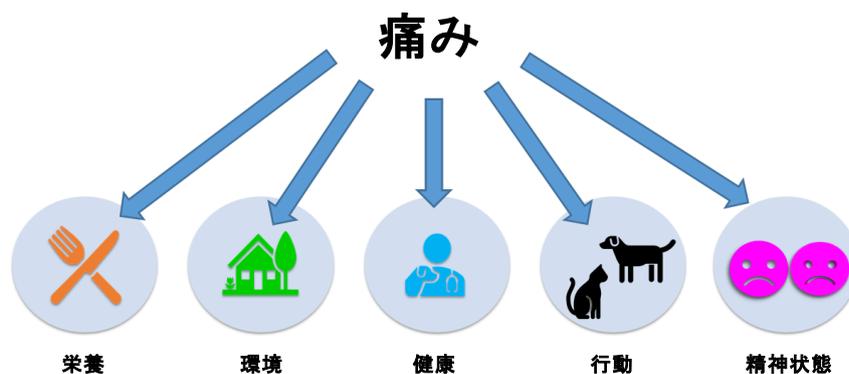


図 6. 動物福祉の 5 領域モデル。最初の 4 つの領域 (栄養、環境、健康、行動) はそれぞれ、第 5 の領域 (精神状態) にプラスにもマイナスにも影響する。痛みは最初の 4 つの領域に悪影響を及ぼし、本質的に不快な感情である。図は Mellor *et al.* (2020) より改変。

## 第 1.4 章 猫の急性痛の認識と評価

急性痛とは、外傷性、外科的、内科的、または感染性事象の結果生じる痛みで、突然始まり、その重症度に関連した持続時間が予想される。通常、急性痛は鎮痛薬を適切に選択すること緩和でき、オピオイド、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）および局所麻酔法が最も一般的に用いられる。待機的手術の場合、鎮痛薬を手術前に投与する（予防的鎮痛）。外傷後はできるだけ早く治療を開始すべきである。痛みは、妥当性を検証済みのペインスケール／スコアリングシステム／ツールを用いて評価すべきである。

外傷のある猫や術後の猫は注意深く観察し、痛みがある場合には悪化しないように速やかに治療しなければならない。治療は、急性炎症反応が落ち着くまで継続しなければならない。外傷の程度によって、炎症反応の強さと持続時間が決まる。鎮痛計画（薬物と非薬物療法の選択と治療期間）は症例に合わせて個別に行うべきである。

猫においても血漿  $\beta$ -エンドルフィン、カテコールアミンおよびコルチゾール濃度を測定する神経内分泌検査は急性痛と相関しているが、これらの測定値は不安、ストレス、恐怖および薬物などの他の要因にも影響される (Cambridge *et al.* 2000)。血圧、心拍数および呼吸数などの客観的測定値はストレスの影響を受けるため、これらだけでは痛みの指標として信頼すべきではない(Quimby *et al.* 2011)。現在では、行動、体の姿勢、顔の表情を考慮した観察者による観察が、動物の複雑な痛みの経験を捉える可能性が高いと認められている。猫の術後疼痛を評価するための多次元複合型ペインスケールとしては、UNESP-Botucatu multidimensional feline pain assessment scale - short form (UFEPS-SF) (Belli *et al.* 2021, Luna *et al.* 2022) (参照リンク : <https://animalpain.org/en/home-en/>) および Glasgow composite measure pain scale-Feline (CMPS-Feline) (Reid *et al.* 2017)(表 4) などを利用できる。これらのツールは症例との対話が必要であり、必ずしも利用可能とは限らない (例 : 野猫や社会化されていない猫)。しかしながら、これらのペインスケールの多くの構成要素を利用してこれらの集団を評価できる。痛みの表情は猫を含むすべての哺乳類に見られるようであり、動物種別の表情スケール (grimace scale しかめっ面スケール) は貴重なものになっている(Evangelista *et al.* 2021)。Feline Grimace Scale<sup>®</sup> は猫用に開発されたもので、多次元複合尺度との相関性が高い。Feline Grimace Scale<sup>®</sup> は妥当性を検証済みで信頼性が高く、さまざまな種類の痛みを迅速に評価できる貴重なツールであり、猫と対話できない場合にも利用できる(Evangelist *et al.* 2019, Evangelista *et al.* 2020, Watanabe *et al.* 2020a) (参照リンク : <https://www.felinegrimacescale.com/>) (図 7)。2022 年版 International Society of Feline Medicine consensus guidelines on the management of acute pain in cats を含む現在利用可能なツールとその臨床応用に関する包括的なレビューが利用可能である(Steagall & Monteiro 2019, Steagall 2020, Steagall *et al.* 2022)。

表 4. 猫の急性痛評価に使用するツール

ツール	タイプ	状態	コメント	参考文献
<b>Feline Grimace Scale (FGS)†</b>	顔の表情	口腔疾患のある猫や抜歯中の猫を含む、あらゆる外科的または内科的な痛み	広く研究され、妥当性が検証されている。獣医師、獣医学生、動物看護師、猫の飼い主が使用した場合に信頼できる。5つの項目で構成され、0~2点で採点される。レスキュー鎮痛のカットオフ値： $\geq 4/10$ † <a href="http://www.felinegrimacescale.com">http://www.felinegrimacescale.com</a> 。 英語、フランス語、スペイン語の iOS および Android アプリがある。	(Evangelista et al., 2019, Evangelista et al., 2020, Watanabe et al., 2020, Evangelista and Steagall, 2021)
<b>Unesp-Botucatu Feline Pain Scale (UFEPS-SF)†</b>	行動と顔の表情	外科的または内科的な痛み	英語以外に8つの言語（中国語、英語、フランス語、ドイツ語、イタリア語、日本語、ポルトガル語、スペイン語）で広く研究され、妥当性が検証されている。最新版（Short-Form）には4つの項目があり、それぞれ0~3点で採点される。レスキュー鎮痛のカットオフ値： $\geq 4/12$ † <a href="http://www.animalpain.org">http://www.animalpain.org</a> 。	(Belli et al., 2021, Luna et al., 2022, Brondani et al., 2013)
<b>Glasgow composite measure pain scale-Feline (CMPS-Feline)</b>	行動と顔の表情	外科的または内科的な痛み	妥当性は中程度に検証済み。英語版とスペイン語版がある。7つの項目があり、それぞれ得点可能範囲が異なる。最高得点は20点。レスキュー鎮痛のカットオフ値： $\geq 5/20$ † <a href="http://www.newmetrica.com/acute-pain-measurement/">http://www.newmetrica.com/acute-pain-measurement/</a> 。	(Reid et al., 2017, Holden et al., 2014)

†より高度な科学的根拠があるため、実際の使用に推奨される。

‡鎮痛剤を投与すべき点数



図 7. Feline Grimace Scale® (FGS)は顔の表情の変化に基づいた猫の急性痛評価ツールである。5つの行動単位 (AU) (耳の位置、眼窩の引き締め、口吻の緊張、ひげの変化、頭の位置)を個別に0~2でスコア化し、すべての行動単位のスコアの合計を総 FGS スコアとする。総 FGS スコアは最大10になりうる。例えば、左の猫は各 AU が0点で総 FGS スコアは0点、右の猫は各 AU が2点で総 FGS スコアは10点である。総 FGS スコア 4/10以上の猫は痛みが強く、レスキュー鎮痛薬の投与を必要とする（すなわちレスキュー鎮痛薬のカットオフスコアとなる）。FGS のスマホアプリは Android と iOS で英語、フランス語およびスペイン語で無料利用でき、痛み評価にリアルタイムで利用できる。図は Paulo Steagall より提供。

## 実践的な急性痛の評価と認識

手術や外傷の種類、解剖学的部位、期間、環境、個体差、臨床状態、年齢および健康状態を考慮する (Box 1)。猫の普段の行動についてよく知っておくことは、痛みのないベースラインからの行動の変化や新しい行動の存在 (以前は友好的であった猫が攻撃的になったり、隠れたり、逃げようとしたりする) が痛みの手がかりとなるため有用である。猫によっては、とくに人間や他の動物がいるときやストレスの多い状況では、痛みを示す明らかな行動を示さないことがある。

### Box 1. 猫と犬の急性痛の段階的評価と認識

1. ケージ/ベッド/**犬小屋**の中の**動物**を離れたところから観察する (姿勢、**顔**の表情、**創傷**への注意、周囲への関心、発声の種類や有無を**観察する**; 表 5)。動物が明らかに快適でリラックスした姿勢で寝ている場合は、邪魔をしない。
2. 動物に**静かに**近づき、動物の反応を観察しながらケージ/**犬小屋**を開ける。
3. 優しい声で名前を呼**んだり**、動物の反応を見ながら撫でたり遊んだりして**動物**と触れ合う。動物が興味を示さない場合は、無理強いせず、距離を置く。
4. 可能であれば、動物に触れたまま手を滑らせて**痛み**のある部位に近づける。まず触って、次に**軽く**圧迫する。動物が行動反応 (例: 唇をなめる、飲み込む、頭をあなたの手の方に向ける、ひるむ、警戒する、うなる、**素早く動く**、噛もうとする、泣く) を示したら、すぐに、近づいたり、触ったり、**圧迫**するのをやめる。
5. 観察結果に基づき、ペインスケールを使って動物の痛みの程度を点数化する。

## 顔の表情と体の姿勢

鎮痛療法が成功した後、快適な猫は正常な表情、姿勢、活動性を示すはずである (図 8 および図 9)。痛みを感じている猫では、顔の表情や姿勢の変化が見られることがある (表 5 および図 10)。



図 8. 痛みのない猫の通常の体位と表情の例。図は Sheilah Robertson より提供。



図 9. 痛みに関連する行動は各動物種に特異的である。 a) 休息後に猫がストレッチをする通常の行動。腹部手術後の猫にストレッチが観察される場合には、猫が快適で痛みを感じていないことを示す。腹痛のある猫は通常、前屈み（猫背）の姿勢をとる（図 10）。 b) 術後に腹痛のある犬の異常行動（「祈るような姿勢」）。犬も猫と同じように休息後に伸びをすることに注意すべきである。しかし、この写真の犬は伸びをしているのではなく、腹痛を和らげるための姿勢を取っている。この姿勢は食道痛のある犬にも見られることがある。図は Sheilah Robertson より提供。

表 5. 猫と犬の急性痛に伴う行動変化

猫	犬
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 表情の変化 (図 7)</li> <li>• 体の姿勢や体位の変化 (図 10)</li> <li>• 活動性や遊び心の低下</li> <li>• 環境への関心の低下</li> <li>• 交流意欲の低下</li> <li>• 食欲減退</li> <li>• 異常な歩行や体重移動</li> <li>• 異常な姿勢で座ったり横になったりする（不快感や負傷部位の保護を反映している可能性がある）</li> <li>• 静かになる、隠れる</li> <li>• ヒッシング（シャーシャー言う）、うなり声、恐怖に関連した攻撃性</li> <li>• 体の特定部位への注意（通常、手術創が関連する）</li> <li>• 防衛行動</li> <li>• グルーミングの停止（または特定の場所でのグルーミングの増加）</li> <li>• 尾を弾くように振る</li> <li>• 前屈みの姿勢（猫背）や腹部の緊張†</li> <li>• 食べ物に噛み付くことが難しくなり、食餌中に頭を振ることが多くなる‡</li> <li>• 鬱屈して動かさず、緊張して周囲から距離を置いているように見える§</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 体の姿勢や体位の変化(図 14)</li> <li>• 活動性や遊び心の低下</li> <li>• 環境への関心の低下</li> <li>• 交流意欲の低下</li> <li>• 食欲減退</li> <li>• 異常な歩行や体重移動</li> <li>• 異常な姿勢で座ったり横になったりする（不快感や負傷部位の保護を反映している可能性がある）</li> <li>• 態度の変化</li> <li>• 声を出す（泣き叫ぶ）</li> <li>• 動きたがらない</li> <li>• 体の特定部位への注意（通常、手術創が関連する）</li> <li>• 痛みのある部位を触ったり、優しく触診したりしたときの反応が変化する。</li> <li>• 「祈るような姿勢」（図 14）を取ったり、側臥位や背臥位で手足や胴体を伸展させるなど、腹痛を和らげる体位を取る。†</li> <li>• 鬱屈して動かさず、緊張して周囲から距離を置いているように見える。§</li> </ul>

†手術や病気による腹痛で見られる。

‡複数本抜歯をした後の痛みを伴う猫に見られる。

§激しい痛みを伴って見られる。



図10. 姿勢や表情の変化とともに急性痛の兆候を示す猫の例。猫の痛みに関連した行動を知らない人は、これらの猫が休んでいると誤解するかもしれない(「寝たふり」をしている)。a) Feline Grimace Scale® (FGS) スコア 8/10 と整形外科手術後に痛がる猫。b) 胸骨切開後の激痛をかかえる猫。この猫は鬱屈して動かたがらず、周囲に気を配っていなかった。緊張した姿勢で FGS スコア 8/10 であった。c) 腹部に痛みがあり、周囲に興味を示さない猫。d) 卵巣子宮全摘出術後の痛みがある猫。この猫はうつむき、動かたがらず、周囲に興味を示さなかった。猫背の姿勢で目を細め、頭を下げていた。図 (a) および (c) は Sheilah Robertson より提供。図(b)と(d)は Steagall et al.(2022)より転載。

## 不快感 (dysphoria) と痛み

のたうつ、落ち着きなさ、継続的な活動は、猫の激痛の徴候である可能性がある。しかし、これらは不快感に関連することもある。通常、後者は術後早期 (20~30 分) に限られ、吸入麻酔、ケタミン投与およびオピオイド大量投与などによる麻酔回復不良に関連する。これらを区別するために、鎮痛薬を投与することがある。観察された臨床徴候に軽減が見られた場合、症例が苦痛を感じていたことを示唆する。臨床徴候が悪化した場合は不快感が原因であったことを示唆し、薬剤投与の中止または鎮静剤投与が必要である。オピオイド拮抗薬 (ナロキソンなど) が投与された場合、鎮痛効果も逆転する可能性があるため、症例の痛みの徴候を注意深く観察する必要がある (Steagall & Monteiro 2019)。

## 評価のタイミング

理想的には、痛み評価のベースラインを確立するために、前述の妥当性を検証済みツールのいずれかを用いて手術前に猫を評価すべきである (図 11)。猫の態度は痛みの評価に影響を与える可能性があるため、スコアの数値自体ではなく、スコアの変化をモニタリングすることが重要である (Buisman et al. 2017)。

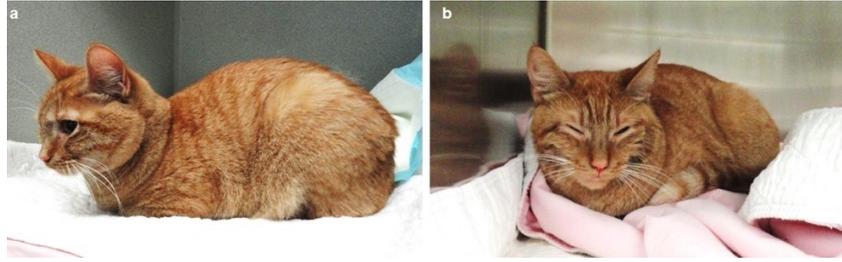


図 11. 術後の行動と比較するために術前にも痛み評価を行うべきである。a) FGS スコア 2/10 であった歯科処置前の猫。b) FGS スコア 9/10 であった抜歯後（抜管後 1 時間）の同じ猫。図は Sheilah Robertson より提供。

鎮静剤や一部の麻酔薬はその効果の残存によって、術後早期の痛み評価の妨げになる可能性がある (Buisman *et al.* 2016)。したがって、猫が胸骨座位をとり、周囲に方向が定まるのを待つことが、痛み評価を開始する良いタイミングである可能性が高い。卵巣子宮全摘出術の術後疼痛は、早ければ術後 30 分に認められ、術後 6~8 時間まで検出されたという研究がある。猫を起こして痛みの状態を確認するべきではない。休息と睡眠は快適さのよい徴候であるが、猫が通常の姿勢（リラックスして丸くなっている）で休息または睡眠しているかを確認すべきである（図 12）。場合によっては、猫は恐怖や痛みで動けないためにじっとしていることがある。また、痛みやストレスがあると「寝たふり」をする猫もいる（図 10）。

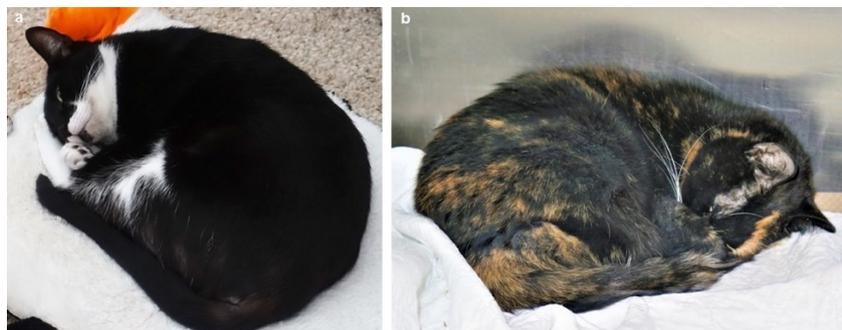


図 12. 通常の丸まった姿勢で寝ている猫の例。痛みのある猫はこのように体をぴったり合わせた体勢では寝ない。むしろ「寝たふり」が見られるかもしれない（図 10 および 11 参照）。図 (a) は Sheilah Robertson より提供。図 (b) は Steagall & Monteiro (2018) より転載。

## 第 1.5 章 犬の急性痛の認識と評価

急性痛は、通常、外傷、手術、医学的問題、感染症、炎症性疾患などの結果として起こる。痛みの程度は軽度から重度まで様々である。痛みの持続時間は数時間から数日まで様々である。痛みを効果的に管理できるか否かは、獣医療スタッフが信頼できる方法で痛みを認識評価する能力を持つよう訓練することにかかっている。犬を退院させる際には、飼い主に痛みの徴候とその治療法について指導すべきである。鎮痛剤は適切に処方されるべきである。

心拍数、動脈血圧、血漿コルチゾールおよびカテコールアミン濃度などの客観的測定値は、犬の急性痛と関連している (Hansen *et al* は 1997)。しかし、ストレス、恐怖、不安および麻酔薬が生理学的パラメータに影響を与えるため、これらの測定値は信頼性に欠ける。したがって、痛みの評価は主に主観的で、行動徴候に基づく (図 13 および表 5)。



図 13. 痛みのない犬の正常な体の姿勢の例。図は Paulo Steagall より提供。

### 実践的な急性痛の評価と認識

痛みの行動表現は動物種特異的であり (図 9)、年齢、犬種、態度、痛みの種類と期間、臨床状態および不安や恐怖などの付加的ストレス因子の有無に影響される。衰弱性疾患は、動物が通常示す痛みの行動指標の範囲を劇的に減少させることがある (例えば、犬は泣き叫ぶことなく、痛みの悪化を防ぐために動きたがらないことがある)。したがって、犬の痛みを評価する際には、手術の種類、解剖学的部位および手術時間、医学的問題あるいは損傷の程

度など、様々な要因を考慮する必要がある。行動の変化は痛みの評価の重要な手段となるため、犬の普段の行動を知っておくことが役に立つ (図 9 および 14)。例えば、手術前は楽しそうにしていた犬が術後何時間経っても遊びたがらない場合には (正常な行動に回復しているはずなのに)、痛みがある可能性がある。犬では、痛みによる表情の変化はまだ報告されていないが、おそらく存在すると考えられる。



図 14. 腹部手術後に腹痛の姿勢を示す犬。(a) この犬は後肢を尾側に伸ばして立ち、常に後肢を伸ばしていた。友好的で我慢強かったが、切開部周辺を優しく触診するとたじろぐ様子が観察された。Glasgow Composite Measure Pain Scale-Short Form のスコアは 9/24 で、レスキュー鎮痛の必要性を示していた。(b) この犬は落ち着きがなく、「祈りの姿勢」と後肢を尾側に伸ばした外反位とを交互に繰り返していた。(c) この犬は腹部の不快感のために胸骨側臥位をとり、後肢を屈曲・伸展させていた。(d) この犬は腹痛を緩和するために「祈りの姿勢」をとっていた。図 (a)、(b)、(c) は Paulo Steagall より提供。図 (d) は Sheilah Robertson より提供。

## 痛み評価プロトコル

急性痛の認識は、犬に痛みの徴候があるかどうかの日常的な評価に基づいている。これらの徴候は、動物の疾患や外科的状態および病歴に関する知識とともに、症例動物の応答を観察することでよりよく識別される (Box1)。痛みの評価には、とくに痛みスコアリングシステムを利用した一貫した具体的なプロトコルとアプローチが推奨される。オピオイド投与後にパンティング、吐き気、嘔吐、発声が見られる場合は、不快感を考慮すべきである (1.4 章)。

犬に痛みがあると判断された場合は、直ちに治療して痛みを和らげるべきである。治療が有効であることを確認するために治療直後は犬を継続的に評価し、その後は鎮痛薬の作用時間に応じて 2~4 時間ごとに評価すべきである。術後の痛みは早ければ抜管後 30 分ほどで評価できる。痛み評価の頻度は、痛みの種類と重症度および投与されている鎮痛薬の作用時間によって異なる。

## 痛みのスコアリングツール

これらのツールは、検証済みの妥当性、信頼性、変化に対する感受性といった重要な特性を備えていなければならない。痛みは抽象的な概念であるため、測定のためのゴールドスタンダードはなく、痛みの感情的要素（すなわち、犬がどのように感じるか）を測定することが目的であるため、痛みのスコアリングは非常に困難を伴う。WSAVA-GPCでは、妥当性の検証結果が報告されている複合的痛みスケールの使用を推奨している（表6）。例えば、Glasgow Composite Measure Pain Scale とその簡易版（CMPS-SF）（Holton *et al.* 2001, Reid *et al.* 2007）および the French Association for Animal Anaesthesia and Analgesia の痛みスコアリングシステムである 4A-Vet (Rialland *et al.* 2012)などは使いやすく、動物の応答を確認する要素と行動カテゴリーを含んでいる。CMPS-SFは、臨床的判断と併せて使用される臨床的意思決定ツールである。深く鎮静された犬は痛みの有無にかかわらず高スコアになる傾向があるため、同時の鎮静は交絡因子となる。症例を評価し、追加鎮痛の必要性を決定する際には、CMPS-SFのスコアに対する鎮静の影響を考慮すべきである。

表 6. 犬の急性疼痛の評価に使用されるツール

ツール	タイプ	状態	コメント	参考文献
<b>Glasgow composite measure pain scale-Short-Form (CMPS-SF)<sup>†</sup></b>	行動	外科的または内科的な痛み	中程度に妥当性を検証済み。英語、フランス語、スペイン語、ドイツ語、イタリア語、ノルウェー語、スウェーデン語版がある。6つの項目があり、それぞれ得点可能範囲が異なる。最大スコアは24（移動能力を評価できない場合は20）。レスキュー鎮痛のためのカットオフ値： $\geq 6/24$ （移動能力を評価できない場合は $\geq 5/20$ ） <sup>‡</sup> 。 入手できるリンク先： <a href="http://www.newmetrica.com/acute-pain-measurement/">http://www.newmetrica.com/acute-pain-measurement/</a>	(Holton <i>et al.</i> 2001, Reid <i>et al.</i> 2007, Murrell <i>et al.</i> 2008)
<b>French Association for Animal Anaesthesia and Analgesia pain scoring system (4A-Vet)</b>	行動	整形外科手術	妥当性の予備的検証が報告されている。0~3点の6項目からなり、最大スコアは18。カットオフ値はなし 原文は以下のリンクから（オープンアクセス）： <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049480">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049480</a>	(Rialland <i>et al.</i> 2012)
<b>University of Melbourne Pain Scale</b>	行動と生理学的データ	卵巣子宮全摘出術	妥当性の予備的検証を実施済み。生理学的データおよび行動学的反応を含む6つのカテゴリーにおける複数の記述子を含む。最大スコアは27。カットオフはない。 原文で入手可能。	(Firth & Haldane 1999)

<sup>†</sup>より高度な科学的根拠があるため、実際の使用に推奨される。

<sup>‡</sup>鎮痛剤を投与すべきスコア

## 第 1.6 章 猫の慢性痛の認識と評価

猫が長生きするにつれて、QoL に悪影響を及ぼすと考えられる痛みを伴う慢性疾患や併存疾患の有病率が増加している (2021 年 AAFP Feline Senior Care Guidelines 参照) (Ray *et al.* 2021)。このような病的疼痛または不適応性疼痛は、一般的に様々な慢性疾患と関連している (例: DJD/OA, 口内炎, 特定のがん, 椎間板疾患など)。また、進行中の臨床疾患がなくても、急性疾患経過の予想を超えて持続することもあり、例えば、爪切除術、断脚術や断尾術の術後の神経障害性疼痛などが該当する。

痛みの認識は、効果的な痛みの測定と管理の要である。慢性痛に伴う行動の変化は徐々に進行し、微妙なものであるため、その動物に詳しい人 (通常は飼い主) が最も容易に発見できる。捕食者であり獲物でもある猫は、痛みの行動を最小限に抑えることで痛みを隠すことに長けている。さらに、通常、猫は散歩に連れて行かれることもなく、飼い主と一緒に行動することも期待されていない。これらすべてが、不適応性疼痛に関連した行動の変化を特定することをさらに難しくしている。全体として、長期にわたる不適応性疼痛の認識は、飼い主による評価 (適切な飼い主教育が伴う) および獣医師による観察と検査の組み合わせに基づいている。飼い主の自家製ビデオは、痛みに関連した行動を特定するのに役立つ (図 15)。将来的には、技術 (カメラや着用できる機器など) が診断を助けるかもしれない。



図 15. 自家製ビデオは、動物病院などの環境でのストレスに関連した影響を受けずに、動物が家庭環境で日常的な活動をどのように行っているかを評価するのに非常に役立つ。理想的には、猫が歩く、ジャンプする、階段を使う、トイレを使うなどの日常的な行動をしている時に観察する必要がある。図 (a) お

よび (b) は Monteiro & Steagall (2018) より転載。図 (c) および (d) Beatriz Monteiro により提供。

## 実践的な慢性痛の評価と認識

慢性の不適応性疼痛の評価の主力は飼い主による評価であり、この情報はクライアント報告結果測定 (Client Reported Outcome Measure) または臨床計測機器 (Clinical Metrology Instruments, CMI) を用いて取得される (Lascelles *et al.* 2019, Monteiro & Steagall 2019b)。ある研究では、慢性痛の特定における飼い主教育の重要性が強調されている (Enomoto *et al.* 2020)。長年の痛み状態は、飼い主が気づかないかあるいは加齢に起因すると思われるような緩やかな行動の変化をもたらすため、飼い主教育が重要である。

ヒトの慢性痛を測定するツールの多くは症例の QoL への影響を測定するものであり、身体的側面と心理的側面が含まれる。様々な慢性疾患に関連して猫の QoL または HRQoL を評価した研究があり (Reid *et al.* 2018, Monteiro 2020)、体系的にレビューされている (Doit *et al.* 2021)。しかし、痛みに特化したものはない。

ほとんどの研究は、猫の DJD 疼痛の認知を中心に行われてきた (Box 2)。

### Box2. 猫と犬の慢性関節疾患の違い

- DJD (変形性関節疾患) という用語は、あらゆるタイプの関節 (滑膜性関節、線維軟骨性関節、椎間関節) の変性を包含する。変形性関節症 (OA) は、感染症や免疫介在性疾患によるものではない、慢性の低悪性度の炎症性滑膜関節の全体的な変性過程を指す。
- 筋骨格系の痛みの治療のために来院する猫は、明らかに OA 疼痛と非滑膜関節からの痛みを併発している (Gruen *et al.* 2016, Adrian *et al.* 2021, Gruen *et al.* 2021)。さらに、犬の OA とは異なり、猫の滑膜関節変性が免疫機能障害によって引き起こされるかは不明である。これらの理由から、筋骨格系関節痛の治療を受けている猫を指す場合は「DJD」と呼ぶことが好ましい。
- 犬の OA は、主に発育期の整形外科疾患の結果として起こる (例: 股関節や肘関節の形成不全、膝蓋骨脱臼、離断性骨軟骨症または十字靭帯断裂の素因)。発育期の疾患は、関節の機械的負荷の増加や異常を引き起こし、軽度の慢性炎症と関節組織の劣化および痛み (OA 疼痛) を引き起こす。これらの理由から、OA (および OA 疼痛) は生涯の早い時期に発症する。変形性関節症は、OA 疼痛の徴候が明らかであるか緊急の対応が必要な後期段階に診断されることが一般的であるが、「若い犬の病気」と考えるべきである。
- 猫の DJD を引き起こすメカニズムは完全には解明されていないが、一般的に発育疾患とは関係がないとされている。猫では、ヒトの OA と同様に、DJD は加齢に関連した疾患と考えられ、猫が高齢になるにつれて多く発症する。しかし、臨床データは、若い猫でも DJD や DJD に関連した痛みの影響を受ける可能性を示している。したがって、どの年齢の猫や犬でも、それぞれ DJD や OA とそれに伴う痛みの有無を検査する必要がある。

最近、科学的アプローチに基づいて妥当性を検証した DJD 疼痛を有する猫の特定を支援するチェックリスト (猫筋骨格疼痛スクリーニングチェックリスト, Feline Musculoskeletal Pain Screening Checklist : 猫 MiPSC) が作成された (Enomoto *et al.* 2020) (表 7)。このようなチェックリストは、DJD 疼痛がある可能性のある猫を特定するのに役立ち、重要な飼い主教

育ツールとして使用できる。クライアント報告結果測定や CMI は、飼い主からの報告収集を標準化し、慢性的な DJD 疼痛の測定（および特定）を容易にするように設計されている。例えば、猫筋骨格疼痛指数（Feline Musculoskeletal Pain Index, FMPI）、クライアント固有結果測定（Client Specific Outcome Measure, CSOM）、猫関節炎検査用モントリオール器具（Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing, MI-CAT）、猫身体機能式（Feline Physical Function Formula, FFFF）などがある（Lascelle *et al.* 2007、Klinck *et al.* 2015、Klinck *et al.* 2018、Stadig *et al.* 2019、Enomoto *et al.* 2020）（表 7 および GPC ウェブサイト <https://wsava.org/committees/global-pain-council/> を参照）。これらの評価法は、主に DJD 疼痛が猫に与える影響をスコア化し、治療効果をモニターするために設計されている。これらの評価法で経時的に間隔を置いて痛みを評価することで、慢性的な DJD 疼痛の重症度を測定する一貫したデータが得られる。しかし、これらの評価法は初期診断を支援するために利用することもできる。上記の評価法はそれぞれ測定内容が異なるが、共通して同様の行動が慢性痛状態の評価に重要であると考えられている（表 8）。対面診察時や遠隔診療時において、動物看護師は飼い主にペインスケールを提示し、その記入法を指導できる貴重な存在である。最近の論文によると、臨床医はリスクのある症例のスクリーニングに猫 MiPSC を使用し、痛み徴候と治療への反応をモニタリングするために FMPI または CSOM を使用することが推奨されている。

**表 7. 猫の慢性痛のスクリーニングと評価（臨床計測機器, Clinical Metrology Instruments, CMI）および健康関連 QoL（HRQoL）の評価に使用したツール†**

ツール	タイプ	状態	コメント	参考文献
猫筋骨格疼痛スクリーニングチェックリスト（Feline Musculoskeletal Pain Screening Checklist, 猫 MiPSC）‡	スクリーニング	DJD/OA	特定の行動を正常に実行できるかどうかを尋ねる 6 項目の簡単なチェックリスト。飼い主は各項目に「はい」か「いいえ」で答える。項目のいずれかが「いいえ」（すなわち、その活動は正常ではない）と採点された場合、さらなる評価を促す必要がある。 入手可能なリンク先 1： <a href="https://cvm.ncsu.edu/research/labs/clinical-sciences/comparative-pain-research/clinical-metrology-instruments/">https://cvm.ncsu.edu/research/labs/clinical-sciences/comparative-pain-research/clinical-metrology-instruments/</a> 。 入手可能なリンク先 2： <a href="https://www.zoetispetcare.com/checklist/osteoarthritis-checklist-cat">https://www.zoetispetcare.com/checklist/osteoarthritis-checklist-cat</a>	(Enomoto <i>et al.</i> 2020)
猫筋骨格疼痛指数（Feline Musculoskeletal Pain Index, FMPI）‡	CMI	DJD/OA	既製の CMI の中で最も広く研究されている（構成の妥当性、内的一貫性、信頼性、判別能力が評価されている）。 更新版 FMPI-Short Form には 9 つの項目/活動があり、「正常」～「まったくない」のリッカート尺度で評価する。項目は可動性と日常活動を実行する能力に関連している。 <a href="https://cvm.ncsu.edu/research/labs/clinical-sciences/comparative-pain-research/clinical-metrology-instruments/">https://cvm.ncsu.edu/research/labs/clinical-sciences/comparative-pain-research/clinical-metrology-instruments/</a>	(Benito <i>et al.</i> 2013b, Benito <i>et al.</i> 2013a, Stadig <i>et al.</i> 2019, Enomoto <i>et al.</i> 2022)

クライアント固有結果測定 (Client Specific Outcome Measure, CSOM) ‡	CMI	DJD/OA	広く使用されているが、「既製」の質問票ではない。むしろ、それぞれの猫や家庭環境に特化した数多くの活動を個々のケースに合わせて構築している。これらの活動は飼い主と相談して決定され、長期にわたってモニターされる。 <a href="https://cvm.ncsu.edu/research/labs/clinical-sciences/comparative-pain-research/clinical-metrology-instruments/">https://cvm.ncsu.edu/research/labs/clinical-sciences/comparative-pain-research/clinical-metrology-instruments/</a>	(Lascelles <i>et al.</i> 2007, Stadig <i>et al.</i> 2019)
猫関節炎検査用 モンリオール器具 (Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing for use by owners, MICAT(C) 飼い主用)	CMI	DJD/OA	妥当性の予備的検証を実施済み。敏捷性、社会性、遊び、探索行動、自己管理、体調調整に関する項目を含む。 原著論文の補足ファイルとして入手可能である。	(Klinck <i>et al.</i> 2015, Klinck <i>et al.</i> 2018)
猫身体機能式 (Feline Physical Function Formula, FPF)	CMI	DJD/OA	妥当性の予備的検証を実施済み。4つの領域(一般的な活動性、移動性、気質、グルーミング)の評価を含む。 ダウンロード不可。項目は記事中に記載されている。	(Stadig <i>et al.</i> 2019)
猫の健康と幸福 (Cat Health and Wellbeing, CHEW)	HRQOL	どのようなのでも	妥当性の予備的検証を実施済み。8つの領域(運動性、感情、エネルギー、関与、目、被毛、食欲、体力)に分けられた33項目からなる。 原著論文の補足資料として入手可能。	(Freeman <i>et al.</i> 2016)
猫 QOL 測定	HRQOL	どのようなのでも	妥当性の予備的検証を実施済み。2つの領域(健康行動と臨床徴候)に分かれた16項目からなる。 ダウンロード不可。項目は記事中に記載。	(Tatlock <i>et al.</i> 2017)
VetMetrica 猫用 HRQOL (VetMetrica HRQOL for cats)	HRQOL	どのようなのでも	妥当性の予備的検証を実施済み。3つの領域(活力、快適さ、心の健康)に分けられた20項目からなる。 ウェブベースの調査票として、有料で入手可能 ( <a href="https://www.newmetrica.com/vetmetrica-hrqol/">https://www.newmetrica.com/vetmetrica-hrqol/</a> )。質問票の20項目は原著論文に掲載されている。	(Scott <i>et al.</i> 2021)

CMI : 臨床計測機器、COP : シクロfosフェמיד、ビンクリスチンおよびプレドニゾロン、DJD : 変形性関節症、OA : 骨関節炎

†すべての評価法が飼い主の記入で完成させる。

‡より高いエビデンス (科学的根拠) があるため、実際の使用に推奨される。

表 8. 猫と犬の慢性痛の評価に含まれる行動

猫	犬
<ul style="list-style-type: none"> <li>一般的な運動能力 (例: 動きやすさ、動きの流動性)</li> <li>日常生活の活動性 (例: 遊ぶ、狩りをする、ジャンプする、トイレを使う)</li> <li>食餌、飲水</li> <li>グルーミング (例: 爪研ぎ)</li> <li>休息、観察、リラックス (猫がこれらの活動をどの程度楽しめるか)</li> <li>人や他のペットと関わる社会的活動</li> <li>気質</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>活力と運動能力 (例: 犬が元気か、幸せそうか、活発か、無気力か、満足しているか、遊び好きか、どのように横になれるか、立てるか、座れるか、ジャンプできるか、運動に耐えられるか)</li> <li>気分と態度 (例: 犬が警戒しているか、不安そうか、引っ込み思案か、悲しそうか、つまらなそうか、自信満々か、遊び好きか、社交的か)</li> <li>苦痛のレベル (例: 発声[うめき声、うめき声]、他の犬や人への反応)</li> <li>痛みの指標 (例: 快適さのレベル、緊張、跛行、整形外科的検査)</li> <li>身体構造への痛みの痕跡 (例: 筋膜検査、筋緊張パターン)</li> </ul>

筋骨格系の痛みの検出とモニタリングを支援する身体活動モニターの使用 (図 16) は、活発な研究分野であるが、筋骨格系の痛みが活動にどのように影響するか、また、そのようなデータを分析する最適な方法については、まだ理解すべきことがたくさんある (Guillot *et al.* 2013, Gruen *et al.* 2017, Yamazaki *et al.* 2020)。現在の研究では、口内炎を含む猫の他のタイプの慢性不適応性疼痛の評価ツールが研究されている (Stathopoulou *et al.* 2018)。

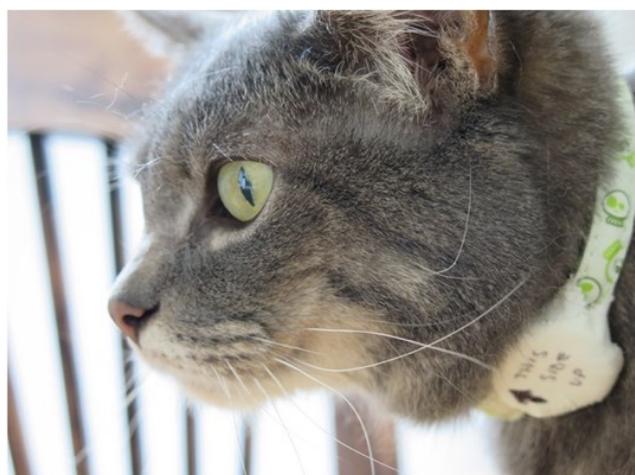


図 16. 首輪に加速度計内蔵活動量モニターを装着した猫。図は Monteiro (2020) より転載。

定量的感覚検査 (Quantitative Sensory Testing, QST) は、熱刺激、機械的刺激および化学的刺激に関連する情報の末梢から体性感覚皮質への伝達を評価する。QST では、目盛付きの装置を用いて、行動反応が観察されるまで、動物の皮膚に有害刺激を誘発する (図 17)。評価終了時点の有害刺激は客観的に記録される (例: 単位がニュートン, グラム, °C, 秒などの数値)。感覚感度を定量化することで、研究者は病気の有無や治療の効果を比較することが

できる。QST を用いることで、OA の猫は、健常な猫と比較して、痛覚過敏、異痛および痛みの時間的合算が促進されることが示されており、末梢感作および中枢感作のメカニズムが反映されている (Monteiro *et al.* 2020)。このことは 人や犬で報告されていると同様である (Hunt *et al.* 2019)。



図 17. von Frey を使用した猫の定量的感覚検査の例。von Frey を猫の中手肉球にそっと押し当て、行動反応 (例 : 前足の引っ込め) が観察されるまで圧迫を続ける。この反応を誘発するために使用される力の最大量は、侵害受容閾値として知られている。図は Monteiro (2020) より転載。

## 第 1.7 章 犬の慢性痛の認識と評価

慢性痛は長期間持続し、一般的に慢性疾患と関連している。また、進行中の臨床疾患がなくとも存在することもある（例：持続的な術後疼痛）。犬の寿命が延びるにつれて、OA、脊髄疾患、治療可能ながん、内科的な痛みの原因（膀胱、腎臓、消化管）などの痛みを伴う慢性疾患の有病率が増加している。しかし、発育性の整形外科疾患を持つ若い犬は、生後早期から慢性痛に罹患する危険性がとくに高い（Box 2）。OA は幼若犬にも存在する可能性があり（発育疾患に続発する）、犬では OA 疼痛は珍しくない。したがって、あらゆる年齢の犬が慢性痛に罹患する可能性がある。痛みを早期に特定すると、生活習慣の改善を含めた早期介入が可能になり、この痛みを伴う疾患の進行を抑えることができる。慢性痛の治療法の選択肢は複雑であり、治療に対する反応は個体差が大きい。

### 実践的な慢性痛の評価と認識

痛みの認識は効果的な疼痛管理の鍵である。慢性痛に伴う行動の変化は徐々に進行し、微妙であることから、その動物に詳しい人でなければ気づかないこともある（通常は飼い主）（表 8）。犬の慢性痛や HRQoL を評価するために数多くの疼痛スコアリング法が利用可能であるが、妥当性が検証された方法はほんの僅かである（Belshaw *et al.* 2015、Belshaw & Yeates 2018、Reid *et al.* 2018、Lascelles *et al.* 2019）（表 9）。現在のエビデンスに基づき、犬の簡易痛み目録（Canine Brief Pain Inventory, CBPI）とリバプール犬骨関節炎（Liverpool Osteoarthritis in Dogs, LOAD）が実践での使用が推奨されている。

猫（第 1.6 章）と同様に、犬でも QST や活動量モニターツールが使用される。QST の使用は、慢性痛評価への入口になる可能性がある（Knazovicky *et al.* 2016）。また、OA 罹患犬は、健常犬と比較して外部刺激に対する広範な感覚感受性が亢進していることが示された（Knazovicky *et al.* 2016）。妥当性が検証されれば、典型的なケージサイド QST 検査として臨床診療に有用となるであろう。

**表 9. 犬の慢性痛のスクリーニングと評価（臨床計測機器, Clinical Metrology Instruments, CMI）**

**および健康関連 QoL（HRQoL）の評価に使用したツール†**

ツール	タイプ	状態	コメント	参考文献
犬の骨関節炎のステージングツール（Canine Osteoarthritis Staging Tool, COAST）	スクリーニング	OA	予備的な妥当性の検証が行われた。犬のグレーディング、関節のグレーディング、OA のステージングの 3 つのステップからなる。獣医師が OA を早期に発見し、経時的な進行をモニターするのに役立つ。以下のリンクから入手可能： <a href="https://www.galliprantvet.com/us/en/coast-tools">https://www.galliprantvet.com/us/en/coast-tools</a>	（Cachon <i>et al.</i> 2018）

犬の簡易痛み目録 (Canine Brief Pain Inventory, CBPI) †	CMI	OA および骨腫	妥当性を検証済み。痛みの重症度、痛みによる機能障害、QoL の全体的な印象を評価するための 11 項目からなる。各項目はリッカート尺度で採点される。 以下のリンクから入手可能： <a href="https://www.vet.upenn.edu/research/clinical-trials-vcic/our-services/pennchart/cbpi-tool">https://www.vet.upenn.edu/research/clinical-trials-vcic/our-services/pennchart/cbpi-tool</a>	(Brown <i>et al.</i> 2008, Brown <i>et al.</i> 2009)
リバプール犬骨関節炎 (Liverpool Osteoarthritis in Dogs, LOAD) †	CMI	OA	妥当性を検証済み。一般的な可動性および運動時の可動性を評価するための 13 項目からなる。各項目はリッカート尺度で採点される。 以下のリンクから入手可能： <a href="https://www.galliprantvet.com/us/en/coast-tools">https://www.galliprantvet.com/us/en/coast-tools</a>	(Walton <i>et al.</i> 2013)
ヘルシンキ慢性痛指数 (Helsinki Chronic Pain Index, HCPI)	CMI	OA	妥当性の予備的検証を実施済み。リッカート尺度で採点される 11 項目からなる。	(Hjelm-Bjorkman <i>et al.</i> 2009)
睡眠と夜間の落ち着きのなさの評価 (Sleep and nighttime restlessness evaluation, SNoRE)	睡眠・夜間の落ち着きのなさの評価	OA	予備的な検証が報告されている。当初は 6 項目であったが、現在は 5 項目バージョン (2.0) が推奨されており、睡眠に焦点を当てた質問がリッカート尺度で採点されている。 <a href="https://cvm.ncsu.edu/research/labs/clinical-sciences/comparative-pain-research/labs-comparative-pain-research-clinical-metrology-instruments-snore-evaluation/">https://cvm.ncsu.edu/research/labs/clinical-sciences/comparative-pain-research/labs-comparative-pain-research-clinical-metrology-instruments-snore-evaluation/</a> 。	(Knazovicky <i>et al.</i> 2015, Gruen <i>et al.</i> 2019)
健康関連の生活の質 (Health-related quality of life, HRQoL)	HRQoL	Chronic disease	検証済みの方法。最新版では、犬の QoL の 4 つの領域 (元気で熱心、幸せで満足、活動的で快適、落ち着いてリラックス) に分類された 22 の項目からなる。 ウェブベースの方法として、有料で利用可能。 ( <a href="https://www.newmetrica.com/vetmetrica-hrql/">https://www.newmetrica.com/vetmetrica-hrql/</a> ) 。	(Reid <i>et al.</i> 2013, Reid <i>et al.</i> 2018)
健康関連の生活の質 (Health-related quality of life, HRQoL)	HRQoL	OA	HRQoL 評価のための潜在的なツールを開発するために、概念的枠組みを作成したもの。4 つの領域 (外見、能力、行動、気分) に焦点を当てている。 ツールとしてはまだ利用できない。	(Roberts <i>et al.</i> 2021)

CMI : 臨床計測機器、DJD : 変形性関節症、OA : 骨関節炎

†すべての評価法が飼い主の記入で完成させる。

‡より高いエビデンス (科学的根拠) があるため、実際の使用に推奨される。

## 第 1.8 章 オリゴナルゲシアとポリファーマシー

### オリゴナルゲシア

オリゴナルゲシア (Oligoanalgesia, 不十分な鎮痛処置, 鎮痛処置不全) とは、急性痛のある症例において痛みを認識できず鎮痛を提供できていないことである (Wilson & Pendleton 1989) (Box3)。オリゴナルゲシアが、どのように症例の転帰や生理学的結果に影響を及ぼすかについては詳細に考察されている (Simon *et al.* 2017)。周術期の急性痛に対処しないと末梢感作や中枢感作を生じ、不適応性疼痛につながる可能性がある (例: 持続的な術後痛) (Kalso *et al.* 2001, Johansen *et al.* 2012)。

Box3. オリゴナルゲシアの理由。Simon *et al.* (2017) に基づく。

- 客観的な痛みスコアリングシステムを使用する指示ではなく、"鎮痛剤は必要に応じて (PRN) "などのように主観的な解釈につながるメモや指示を症例記録に記載する (Hansen and Hardie 1993)。
- 痛み評価の不足による痛みのコントロールや鎮痛剤投与が不十分となる可能性。
- 第一選択治療に携わる動物看護師、学生、救急獣医師における痛み評価に関するトレーニングの不足 (Barletta *et al.* 2016)。
- 鎮痛剤による副作用に対する恐怖と誤解。
- 鎮痛薬が入手できない (Berterame *et al.* 2016)。
- 鎮痛剤投与に対する技術スタッフのコンプライアンスの欠如 (Armitage *et al.* 2005)。
- 動物種: 猫は、犬に比べて、同じ外科手術後でも鎮痛剤の投与量が少ないという歴史的事実がある (Dohoo and Dohoo 1996a, b, Hansen and Hardie 1993, Steagall *et al.* 2022)。
- その他の要因: 過去には妥当性が検証された痛みスコアリングスケールがなかった。鎮痛薬の費用。特定の鎮痛薬における人による薬物濫用の可能性。痛み評価ツールや薬剤に関する臨床経験や自信の欠如。処方手順に不慣れ (Hunt *et al.* 2015, Lorena *et al.* 2014, Moran and Hofmeister 2013, Wiese *et al.* 2005)。

オリゴナルゲシアは、人の救急診療科において、痛みを言語で表現できない症例や不適切な痛み評価のために直ちに治療を受けられなかった症例に痛みを伴わないと考えられる日常的な処置の後に観察される (Todd *et al.* 2007, Rose *et al.* 2013, Carter *et al.* 2016)。これらの要因の一部またはすべてが、獣医療におけるオリゴナルゲシアにつながる可能性がある。実際、歴史的に多くの犬や猫が痛みを伴う状況にもかかわらず鎮痛剤を投与されていないことが研究で明らかにされており (Hansen & Hardie 1993, Dohoo & Dohoo 1996a, b, Wiese *et al.* 2005)、救急現場では痛みが非常に蔓延している (Wiese *et al.* 2005, Moran & Hofmeister 2013)。最近のデータによると、周術期における鎮痛薬の使用は増加している (Farnworth *et al.* 2014, Rae *et al.* 2021)。例えば、英国では 90% 以上の獣医師が日常的な処置に何らかの周術期鎮痛剤を投与しており、カナダの獣医師による去勢術後の鎮痛剤の使用も増加している (Hewson *et al.* 2006a, b, Hunt *et al.* 2015)。一方、いくつかの研究では、一部の国では去勢術後の鎮痛剤はまだ一般的ではないことが示されている (Lorena *et al.* 2014, Perret-Gentil *et al.* 2014)。

鎮痛薬が使用できない場合の代替方法についての議論 (Diep *et al.* 2020) も含む疼痛管理に関する教育と訓練 (Mich *et al.* 2010, Lim *et al.* 2014, Lorena *et al.* 2014, Doodnaught *et*

al. 2017) および鎮痛処置不全の問題に対処するためには検証された痛みスコアリングツールの使用が必要である。

### ポリファーマシー

急性痛あるいは慢性痛を抱える犬や猫の福祉を確保するためには、適切な鎮痛薬の提供が不可欠であるが、適切なマルチモーダル鎮痛と不適切なポリファーマシーを区別することが重要である。ポリファーマシーとは、十分な根拠なく多数の薬剤を併用することであり、複雑な薬物相互作用や副作用のリスクの増加につながる可能性がある。例えば、セロトニン作動系に同様の作用を持つ薬剤を併用すると、セロトニン作動性症候群のリスクが高まる可能性がある（第 2.7 章）。同様に、NSAIDs とコルチコステロイドを併用すると、消化管潰瘍や穿孔などの副作用の可能性が高くなる。マルチモーダル鎮痛は鎮痛効果を高めると認識されているが、無分別なポリファーマシーは動物病院でも在宅環境でも費用がかさむ。また、異なる時点で複数の薬剤を投与するコンプライアンスとその徹底も困難な場合がある。犬の慢性痛に対する飼い主の認識を調査した研究では、多くの薬を与えることが費用面で飼い主の負担となっているだけでなく、確実に時間通りに薬を与えることが現実面でも大きな負担となっていることが明らかになった (Davis *et al.* 2019)。多くの場合、1 日 3 回の投薬は飼い主にとって現実的ではなく、コンプライアンスの低下につながる。ポリファーマシーによる投薬負担の増大は、人と動物の関係をより悪化させる。例えば、飼い主の半数以上が、猫に薬を与えることで猫との関係が変化したと報告している (Taylor *et al.* 2022)。

## 第 1.9 章 神経障害性疼痛

神経障害性疼痛とは、体性感覚系の病変や疾患の直接的な結果として生じる痛みである (Jensen *et al.* 2011) (表 3)。神経障害性疼痛は不適応性現象であり、感覚異常の異所性自発活動、神経可塑性、末梢感作、中枢感作、内因性抑制調節障害、グリアの活性化などが関与する (Gilron *et al.* 2015)。獣医学において、神経障害性疼痛は過小診断され、十分に理解されていない新しい症候群であるが、神経障害性疼痛に関するレビュー論文は利用できる (Grubb 2010, Moore 2016, Epstein 2020)。本稿執筆時点では、神経障害性疼痛を診断するための検証済みの手段はない。通常、神経障害性疼痛は、詳細な身体検査と神経学的検査を行い、可能であれば磁気共鳴画像法 (MRI) などの患部の高度な画像診断を行った上で推定する。症例が従来の鎮痛療法に抵抗性であり、アロディニア (異痛) や痛覚過敏の臨床症状を示している場合には神経障害性疼痛を疑うべきであるが、病変や疾患によっては痛覚鈍麻が生じる可能性もある (Ruel *et al.* 2020)。胸腰椎椎間板ヘルニアの犬 (Gorney *et al.* 2016) や神経障害性疼痛を有する犬における定量的感覚検査 (Quantitative Sensory Testing, QST, 第 1.6 章) では、健常個体と比較して疼痛促進の増加や疼痛抑制の減少が示された (Ruel *et al.* 2020)。QST は、将来、理学的・神経学的検査に組み入れることで、有用な臨床情報を提供する可能性がある。

獣医療で診察する動物では、脊髄疾患、慢性筋骨格系疾患、末梢神経障害、持続的な術後疼痛など、いくつかの形態の神経障害 (ニューロパチー) が報告されている (図 18 および 19)。例えば、OA は広範な中枢感作と神経障害性疼痛の発生につながる可能性がある (Knazovicky *et al.* 2016)。猫の糖尿病性神経障害は糖尿病に続発する症候群で、蹠行と神経障害性疼痛を引き起こす (Mizisin *et al.* 1998, Estrella *et al.* 2008)。キャバリア・キング・チャールズやチワワなどの小型犬のキアリ様奇形や脊髄空洞症は、神経障害性疼痛の重大な原因であり、恐怖行動や QoL の低下と関連している (Rutherford *et al.* 2012)。これらの状態には遺伝的要因が関与しており、頭蓋骨と頭蓋頸部接合部の奇形が脳実質の過密状態をもたらし、その結果、痛みや脳脊髄液循環障害を生じる (Ancot *et al.* 2018, Knowler *et al.* 2018)。猫の知覚過敏症候群 (FHS) と口腔顔面痛症候群 (FOPS) は、神経障害性疼痛を強く疑う行動徴候を伴う疼痛疾患である (図 18)。FHS を発症した猫 7 頭では、一連の臨床的特徴として、腰背部の皮膚波紋、ジャンプや走るといったエピソード、過剰な発声、尾を追いかけてたり齧ったりする行動が認められている (Batle *et al.* 2019)。バーミーズでは、FOPS の有病率が他の品種と比較して高い。猫の口腔顔面痛症候群は、急性に片側性に発症し、ストレスとの関連が疑われる遺伝的要因があるといった点で、人の三叉神経痛と病態生理が似ている (Rusbridge *et al.* 2010)。臨床症状は口の動きによって誘発されることもあれば自然発生的に生じることもあり、口を撫でたり、過剰に舐めたり噛んだりする動作、舌の切除、逃避行動

を伴う自発的な発声、食欲低下などを認める。



図 18. 神経障害性疼痛の猫の例。(a)爪切除術後に持続性の術後疼痛を生じた猫。この猫は左前足に体重負荷がかかるのを避けるため、座っているときに左前足を持ち上げたままにすることが多く、術後数年経っても左前足に触れられるのを嫌がっていた。(b) 猫嗅覚過敏症候群が疑われた猫。この猫は、突然、胸腰部周辺の毛をむしり始め、同じ部位に触られると反応し、アロディニア（異痛）の徴候を示した。(c) 猫口腔疼痛症候群の猫。この猫は前足で必死に顔をこすり、「明らかな理由なく」声を出した。写真は Monteiro & Steagall（2018）より転載。



図 19. 神経障害性疼痛の犬の例。この 13 歳の雌犬は複数の関節に末期性の変形性関節症を患っていた。本症例には、後肢の筋肉量と体重分布が著しく非対称であった。重度の運動障害を呈し、後肢を過剰に舐めていた。写真は Beatriz Monteiro の提供。

神経障害性疼痛の治療は困難である。獣医学文献では、ガバペンチノイド（ガバペンチンまたはプレガバリン）が神経障害性疼痛の治療の第一選択薬として使用されており、QoL の有意な改善が認められている（Plessas *et al.* 2015, Batle *et al.* 2019, Sanchis-Mora *et al.* 2019, Ruel *et al.* 2020, Schmierer *et al.* 2020, Thoenner *et al.* 2020）。炎症状態も疑われる場合には、非ステ

ロイド性抗炎症薬（NSAIDs）がガバペンチノイドと併用されてきた。N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体拮抗薬（すなわち、アマンタジンなど）も、犬（Lascelles *et al.* 2008）および猫（Shiple *et al.* 2021）の OA 治療に使用されている。獣医療の対象となる動物種ではさらなる研究が必要であるが、温冷療法、鍼灸療法、経穴鍼針術、ストレッチ、マッサージ、運動療法などのいくつかの理学療法を用いることができる（Shah *et al.* 2015）。幅広い神経障害性疼痛状における様々な治療選択肢や潜在的なプラセボ効果の調査を含む研究が必要である。詳細は第 3.12 章を参照のこと。

## 第 1.10 章 口腔顔面および歯の痛み

IASPによると、口腔顔面痛とは、顔面や口腔で知覚される頻度の高い痛みである(IASP n.d.b)。口腔顔面痛は、局所構造の疾患や障害、神経系の機能障害あるいは遠隔部からの関連痛として引き起こされることがある(図 20)。口腔顔面痛には、筋靭帯、歯槽骨および/または神経血管のメカニズムが関与している。歯の痛みは口腔顔面痛のタイプの一つであり、歯科疾患や歯に関連した痛みによって引き起こされる。歯の侵害受容のメカニズムは、他の身体組織と大きく異なる。口腔顔面における侵害受容の基礎的プロセスは、他の体性信号伝達メカニズムに比べて、あまり理解されていない。例えば、歯髄は密に神経支配を受けており、石灰化した象牙質とエナメル質に囲まれている。エナメル質は無血管、無神経および無孔質であり、歯の保護層となっている。しかし、このような弾力性が低い環境や炎症時には、歯髄がわずかに腫れるだけでも重度の痛みが生じ、とくにエナメル質が侵されると痛みが激しい。



図 20. 口腔顔面痛と歯痛を引き起こす疾患の例。(a) 重度歯周病の雌猫。この猫は食餌中に前足で口を撫で始めた。抜歯を含む歯科治療を全身麻酔下で受けた。飼い主によると、歯科治療後は食餌中に口を撫でるような症状は消え、猫はより有効的になった。(b) 右下顎骨肉腫の犬。この犬は、以前はキャッチボールを楽しんでいたが、飼い主がボールを投げても興味を示さなくなった。図 (a) は Monteiro & Steagall (2018) より転載。図は (b) Beatriz Monteiro より提供。

口腔顔面痛は、口腔疾患（歯周病、歯牙破折、口内炎、不正咬合、腫瘍など）の有病率が高く、急性痛および慢性痛を引き起こし、動物の QoL や飼い主とペットの絆に影響を及ぼす可能性があるため、獣医療において一般的な問題である。WSAVA 歯科標準化委員会 (WSAVA Dental Standardization Committee) は、歯科における麻酔と疼痛管理に関する情報を含む、このテーマに関する広範な文書を発表している (Niemiec *et al.* 2020)。他にも、米国動物病院協会による歯科治療ガイドラインも入手可能である (Bellows *et al.* 2019)。歯周病は犬猫の診療において一般的な疾患であり、その治療にはしばしば全身麻酔や抜歯が必要となる。例えば、猫の慢性歯肉口内炎は激しい口腔不快感を伴い、舌根および口蓋舌小帯周囲の両側性、多病巣性またはびまん性に生じる破砕性の増殖性潰瘍性病変によって特徴づけられ、食欲不振、嚥下困難、流涎、口臭および体重減少を引き起こす。また、口腔内出血を生じることもあり、

しばしばすべての歯の抜歯を必要とすることもある (Winer *et al.* 2016)。その他の一般的な歯痛の原因としては、外傷、歯髄の感染 (歯髄炎) または歯髄疾患、腫瘍、咬合性外傷、膿瘍、歯牙亀裂症候群、骨折、侵襲的な外科的口腔処置 (例: 上顎骨切除術、下顎骨切除術など) が挙げられる。口腔/歯の痛みは一般的であるにもかかわらず、小動物診療においてはまだ十分に認識されておらず、治療も不十分であり、無視されている。しかし、口腔/歯の痛みは優先順位の高い福祉問題として注目されている (Summers *et al.* 2019)。英国における犬の電子健康記録の調査では、高い有病率、長い罹患期間および重症度に基づいて、歯科疾患は福祉に大きな影響を与える 3 大疾患の 1 つにランク付けされた。

現在までのところ、このテーマに関する研究のほとんどは局所ブロックとその麻酔薬節約効果に関するものであるが、鎮痛と口腔痛誘発行動に関してはあまり研究されていない。抜歯後の痛みは本質的に炎症性であり、猫の栄養や摂食行動に影響を与える (Watanabe *et al.* 2019, Watanabe *et al.* 2020b)。これらの症例では、オピオイド、局所麻酔薬、NSAIDs を含む術中のマルチモーダルプロトコルの使用に加え、疼痛管理のために長期のオピオイド療法 (個体によっては最大 72 時間) が必要である。猫は独特の疼痛誘発行動を示し、遊び心や活動性が低くなる。抜歯後の猫の疼痛誘発行動のビデオへのリンクは、原著論文に掲載されている (Watanabe *et al.* 2020b)。同様の研究は犬ではまだ行われていない。また、人と同様に、口腔内疼痛を伴う動物種は QoL や睡眠パターンへの悪影響を経験していると疑われている (Ferreira *et al.* 2017)。獣医師は、口腔疾患が犬の慢性痛の重要な原因として認識しており (Bell *et al.* 2014)、おそらく猫も同様であろう。実際、犬や猫は神経障害性口腔顔面痛 (第 1.9 章の FOPS を参照) または慢性痛を引き起こす口腔のがんや非がんに罹患することがある (第 3.14 章参照)。

IASP は、口腔顔面痛の多面的な性質から、その管理には学際的なアプローチが必要であり、特殊利益集団 (Special Interest Group, SIG) を設立した (IASP n.d.c)。動物種に特化した痛み評価法は、獣医歯科学用に発表されていない。しかし、Feline Grimace Scale<sup>®</sup> は、抜歯後の猫において観察者間の信頼性が良好から優れていることを示している (Watanabe *et al.* 2020a)。プロトタイプ版の複合的評価法も、さらなる検証を経た場合には、顎口腔疾患を有する犬や猫の痛み評価に有用となる可能性がある (Della Rocca *et al.* 2019)。歯の痛みに対するアプローチは多面的である。動物における診断処置 (X 線撮影など) のほとんどは全身麻酔を必要とし、抜歯などの侵襲的で痛みを伴う処置は全身麻酔下で実施する必要がある。周術期にオピオイドや局所麻酔を使用しても、抜歯を何度も繰り返すと NSAIDs の長期投与が必要になることが多い (Bienhoff *et al.* 2012)。慢性痛の薬物治療では、NSAIDs のほか、ガバペンチン、アミトリプチリン、トラマドール (猫のみ) などの中枢作用性鎮痛薬が考慮される。歯科用プロトコルの例は第 2.5 章と第 3.7 章に記載されている。

## 第 1.11 章 がん（癌）

がん（癌）の症例は、あらゆるステージで痛みの影響を受ける可能性がある。臨床症状は腫瘍の部位と性質によって大きく異なる。一般的に、口腔、骨、泌尿生殖器系、目、鼻、神経根、消化管に関わる腫瘍はかなりの痛みを引き起こすが（Lascelles 2013）、リンパ腫など他のがんも痛みを引き起こす可能性がある（Higginson *et al.* 2013）。骨などの弾力性が低い組織に影響を及ぼすがんや神経障害性疼痛の要素がある場合には、痛みはより重篤となる（Bennett *et al.* 2012）。いずれにせよ、がんが進行するにつれて、痛みが出現し、重篤になる可能性が高くなる。

ヒトのがん患者では、痛みは最も恐れられ、衰弱させる症状のひとつであり、すべての病期全体の患者の 43～63%、進行したステージでは患者の 90%が痛みの影響を受けている（van den Beuken-van Everdingen *et al.* 2007）。小動物における癌性痛の真の有病率はまだ不明であるが、犬や猫が長生きしていることや、がんが小動物の罹患率や死亡率の主な原因であることを考慮すると、癌性痛の有病率は高いと推測される。癌性痛は、人では十分に認識されておらず、治療も十分には実施されていないが、動物においても同様の状況にあると考えられる。英国の獣医師を対象とした調査では、獣医師の 87%が癌性痛を過小診断していることに同意し、66%が癌性痛の治療が容易であることには同意していないことが明らかになった（Bell *et al.* 2014 年）。

がんの症例の痛みは、急性痛、慢性痛またはその両方の特徴を持つことがあり、本質的に多面的である（表 10）。痛みは体性または内臓性の場合があり、一般に炎症性および神経障害性の要素が関与する。

**表 10. 癌性痛は多因子性で、疾患自体だけでなくがんの診断や治療自体に関連する処置や合併症とも関連している。**

癌性痛の要因	コメント
腫瘍の直接的な影響	ほとんどの腫瘍は空間を占拠する病変であり、組織壊死、軟部組織または骨への浸潤を引き起こし、末梢神経に影響を及ぼす。炎症性疼痛は、組織の損傷や炎症によって生じる。神経障害性疼痛は、末梢神経やその他の神経組織の侵襲や圧迫によって生じる。
神経免疫相互作用	がんの痛みは、腫瘍とその宿主環境との間の生化学的相互作用の結果でもある。がん細胞、免疫系、末梢神経系および中枢神経系間の複雑なコミュニケーションは、腫瘍の増殖と拡大を促進し、癌性痛の発生と維持に基本的な役割を果たしている。
診断手順	生検、針吸引、内視鏡検査および画像診断のための体位変換は、一時的な痛みや不快感を引き起こす可能性がある。
抗がん療法	静脈穿刺、手術、化学療法および放射線療法は、急性痛、持続的な術後疼痛（例：断脚術、開胸術）、化学療法による神経障害、放射線による粘膜炎や痛みなど、軽度から重度の痛みを引き起こす可能性がある。
転移性疾患	がんは骨転移のように健康な組織に浸潤することがある。
付随する痛みを伴う状態	がんの症例は、変形性関節症や歯周病など、他の慢性痛の原因を持っていることが多い。

## 骨がん

骨がんは犬の骨肉腫のように原発性の場合と（図 21）、他のがんが骨に浸潤した場合がある（猫の口腔扁平上皮癌など）。骨肉腫は、大型犬や超大型犬に好発し、骨溶解や増殖性変化を引き起こす進行性と浸潤性の高い悪性骨腫瘍である（Simpson *et al.* 2017）。これらのがんは激しい痛みを引き起こし、通常、進行したステージで診断される。骨肉腫の犬を対象とした研究では、健康な犬と比較して、痛み感受性が全般的に亢進していることが明らかになった。これは体のあらゆる箇所が痛むことを意味している。骨肉腫の犬は、腫瘍部位でのアロディニア（異痛）、腫瘍周囲や他の部位の痛覚過敏および疼痛抑制系の機能障害を呈し、QoL スコアが低く、運動性が低下し、睡眠障害が増加している（Monteiro *et al.* 2018）

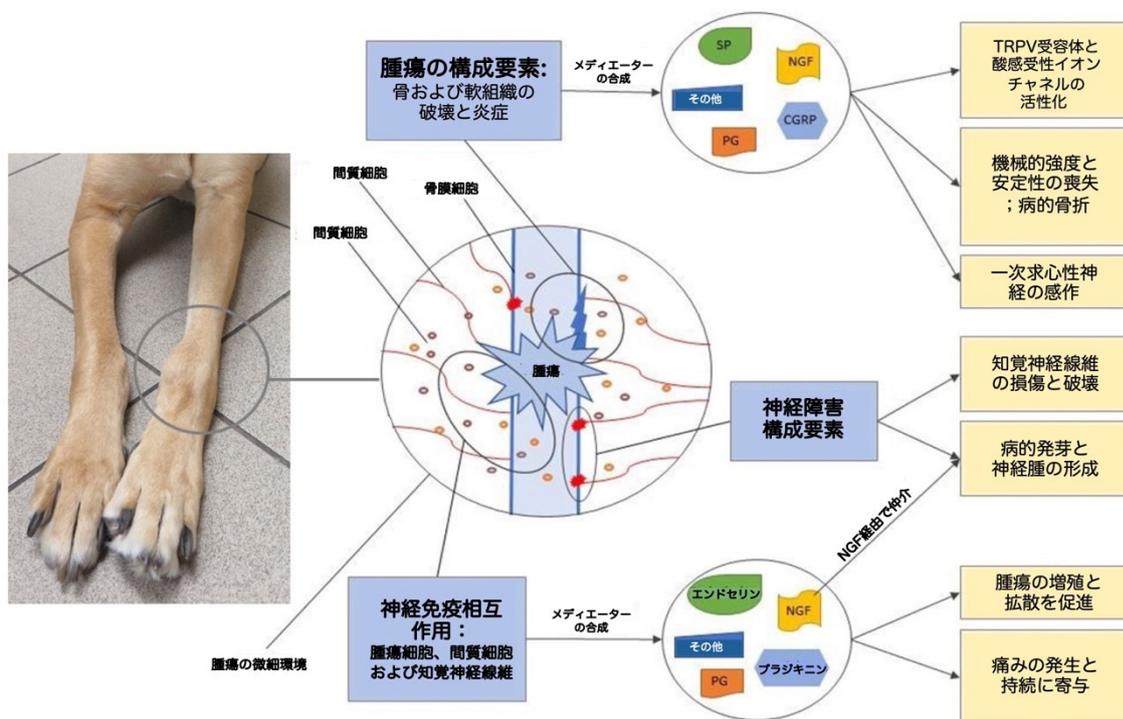


図 21. 左橈骨遠位端に骨肉腫を発症した犬と、骨がん症例における末梢感作および中枢感作に寄与する構成要素の説明図。

SP : サブスタンス P、NGF : 神経成長因子、CGRP : カルシトニン遺伝子関連ペプチド、PG : プロスタグランジン、TRPV : Transient Receptor Potential Vanilloid (一過性受容体電位バニロイド)。図は Monteiro (2019) より改変。

## 内臓がん

内臓がん（腹部および胸部）は痛みを生じるが、その発生部位を特定することが難しい場合がある。内臓がんの痛みは、中空臓器の膨張と収縮、固形臓器の被膜や粘膜表面の伸展、腫瘍の浸潤や内臓の血液供給路への圧迫による虚血、内臓や靭帯、血管または腸間膜などのその他の構造物に分布する神経構造の圧迫や浸潤によって生じることがある（Wordliczek & Zajackowska 2013）。

## 第 1.12 章 栄養と痛みの相互作用

犬猫では、食餌、肥満および OA 疼痛が密接に関連している (Frye *et al.* 2016、 Maniaki *et al.* 2021)。犬では、体重減少に伴う痛みの軽減が報告されている (German *et al.* 2012)。身体と筋肉の状態のスコアリングに関する情報は、<https://wsava.org/global-guidelines/global-nutrition-guidelines/> で閲覧できる

肥満と OA 疼痛との間には、過剰な体重による機械的負荷の増加や、脂肪組織由来の炎症性メディエーターによる代謝変化などの関係があることが示されている (Tvarijonaviciute *et al.* 2012, Van de Velde *et al.* 2013, Barić Rafaj *et al.* 2017)。肥満はそれ自体が炎症状態であり、脂肪は炎症に関連する量のサイトカインを放出する活発な「臓器」である。

肥満は、腸内細菌叢にも影響を及ぼすことが知られており、痛みと疾患状態の両方に影響を及ぼすことが示されている (Schott *et al.* 2018)。腸内微生物は神経系 (神経-内分泌-免疫軸) とコミュニケーションし、痛みの調節に影響を与える (Guo *et al.* 2019)。慢性痛のある状態では、慢性痛の一因となる神経炎症が顕著であり、さらなる神経炎症を引き起こす (Nijs *et al.* 2020)。また、食餌も腸と脳の相互作用やマイクロバイオーーム (一定の区域に生息する細菌叢や微生物叢全体, 遺伝子物質を含む) の変化を通じて神経炎症に寄与している可能性がある。このように、肥満そのものが痛覚を変化させることに加え、食餌の変化が痛覚の変調に関連する。しかし、人の痛みを調節するための食事介入の具体的な方法は不明である。低繊維でエネルギー密度の高い食事は、炎症性中枢免疫信号やグリアの活性化を介して、酸化ストレス、細胞壊死、全身の組織損傷に関連することを示す研究もある (Brain *et al.* 2021)。また、高エネルギー密度で高タンパクなケトン食が痛み緩和と炎症抑制に有効であることを示す報告もある ((Field *et al.* 2021, Ruskin *et al.* 2021)。ある種の腸内微生物はトリプトファンを産生してセロトニンの鎮痛作用を高める可能性があるが、他の腸内微生物は NMDA 受容体アゴニストを産生して中枢感作に寄与する可能性がある (Nijs *et al.* 2020)。痛みの制御にマイクロバイオータ (細菌, 微生物の集団: 細菌叢, 微生物叢) を利用する具体的なデータは不足しているが、獣医療におけるプレバイオティクスの利用は拡大しており、様々な胃腸疾患や代謝疾患に利点があることが示されている (Grzeskowiak *et al.* 2015)。

肥満、炎症、血糖値および痛みの間には関連性がある (Elma *et al.* 2020)。多くのサプリメントが、腸内 (および全身) 炎症の減少に一役買っている可能性があるが、その結果はまちまちである (第 2.12 章参照)。栄養管理および栄養に基づく神経炎症の薬理的遮断薬は、慢性痛の管理に未来をもたらす可能性がある。現時点では、肥満の制御が痛み制御に最も実績のある方法であるエビデンスが示されている (Impellizeri *et al.* 2000、 Smith *et al.* 2006)。

急性痛は、食物摂取量や摂食行動にも影響を及ぼす可能性がある。複数回の抜歯後に痛みを感じた猫では、歯のクリーニングや最小限の抜歯を行った猫と比較して、ドライフードと

ソフトフードの摂取量が有意に少なかった (Watanabe *et al.* 2019)。さらに、複数回の抜歯後の猫では、食餌中に「ドライフードの食み出し」や給餌後の「頭部振戦」が術後 6 日間まで共通して観察された (Watanabe *et al.* 2020b)。

### 第 1.13 章 さまざまな状態に関連して知覚される痛みのレベル

痛みのカテゴリー分け（表 11）は、あくまでも目安である。痛みは、症例と病態やその重症度によって異なる。各症例を個別に評価する必要がある。症例の「痛みの既往歴」または「痛みの記憶」が、治療中の現在の病態で予想される痛みに影響を与えることも覚えておくことが重要である。症例の過去の痛みの既往歴や現在進行中の痛みが、新しい病態や手術に関連する痛み（すなわち、慢性痛に対する急性痛）を増大することが予想される。

**表 11.** 内科的および外科的疾患の例と、予想される痛みの知覚レベル。病態は英語表示した際のアルファベット順であり、重症度順ではない。個体差がある場合があり、痛みはケースバイケースで評価・査定されるべきである。

<p><b>重度から耐え難い痛み</b></p>	<p>大動脈鞍上塞栓            関節骨折または病的骨折            骨がん            熱傷            中枢神経系梗塞／腫瘍            耳道切除術            広範囲の軟部組織損傷が存在する骨折修復            肥大性骨異栄養症            炎症（広範囲にわたる腹膜炎、筋膜炎）            四肢切断            髄膜炎            壊死性膵炎または胆嚢炎            神経障害性疼痛（神経絞扼/炎症、椎間板ヘルニアなど）            脊椎手術            血栓症／虚血</p>
<p><b>中等度から重度の痛み(疾病や怪我の程度によって異なる)</b></p>	<p>内臓肥大による被膜の痛み            角膜剥離/潰瘍            整形外科矯正手術（骨切り術；十字靭帯再建手術；開放性関節切開術）            難産            軟部組織損傷／炎症／疾患の初期段階または回復段階            腫瘍摘出のための広範な切除と再建            凍傷            緑内障            中空臓器の拡張            免疫介在性関節炎            椎間板疾患            乳房切除術            乳腺炎            腸間膜捻転、胃捻転、精巣捻転、その他の捻転            粘膜炎（放射線療法に関連する粘膜炎を含む）            口腔がん            汎骨炎            腹膜炎／胸膜炎            口内炎            外傷（整形外科的、広範囲の軟部組織、頭部など）            尿管閉塞・尿道閉塞・胆道閉塞            ぶどう膜炎</p>

中程度の痛み	膀胱炎 歯科疾患 関節鏡検査と腹腔鏡検査 変形性関節症（神経障害性疼痛が関与している場合は重症化する可能性がある；終末期）。 卵巣子宮全摘出術 軟部組織損傷（すなわち、上記より軽度のもの） 尿道閉塞
軽度から中程度の痛み	膿瘍とその管理 去勢術 胸腔ドレーン 歯科疾患 膀胱炎 耳炎 表在性裂傷

## 第 1.14 章 よくある痛みの誤解

### オピオイドは覚醒している犬や猫に呼吸抑制を引き起こす

**誤り。**この誤解は、人がオピオイドの呼吸抑制作用に対して極めて敏感であるという事実から生じている。オピオイドは、適切な用量を用いれば周麻酔期（麻酔前、麻酔中、麻酔後）に重篤な副作用を引き起こすことはほとんどない (Wagner *et al.* 2003)。しかし、病気の動物では、鎮痛を得られる必要量のオピオイドに滴定投与（副作用を伴わずに最大の効果が得られるように薬剤の量を調整すること）する必要がある、これによって呼吸障害のリスクを最小限に抑えることができる。意識レベルが低い動物（傾眠状態）、頭蓋内病変のある動物（頭部外傷後など）、短頭種、とくに短頭種閉塞性気道症候群のある動物では、綿密な観察とモニタリング（呼吸数と呼吸の深さ、パルスオキシメトリーなど）が推奨される。

### 意識レベルが低い動物は誤嚥性肺炎の危険がある

**真実。**犬や猫の誤嚥性肺炎（AP）の原因は多因子であり、周術期に起こることもある。後ろ向き研究によると、AP と診断された猫の 18% が全身麻酔を受けていた (Levy *et al.* 2019)。鎮静または麻酔を実施した犬を対象とした大規模多施設後ろ向き研究では、AP の発生率は 0.17% であった (Ovbey *et al.* 2014)。この研究では、逆流事象またはヒドロモルフォンの使用が AP 発症と有意に関連していた。喉頭麻痺、食道機能障害、短頭種症候群の症例または特定の外科的処置（開腹手術、上気道手術、神経外科手術、胸胸手術、内視鏡検査）を受けている症例は、AP を発症するリスクが高い (Ovbey *et al.* 2014, Darcy *et al.* 2018)。意識レベル（例えば、意識レベルが低いのか、完全に覚醒しているのか）と AP 発症の因果関係を示した研究はないが、意識レベルが低い動物では気道保護のための迅速かつ効果的な喉頭反射を維持できにくいということは直感的に理解できる。

### 術中の高用量のオピオイド投与は問題となる可能性がある

**真実かもしれない。**術中の高用量オピオイドは麻酔薬の必要量を軽減し、鎮痛をもたらすので有益である。麻酔薬との併用効果により呼吸抑制が起こることがあるが、用手換気または人工呼吸により容易に治療できる。問題は麻酔回復期に生じることがあり、整形外科手術のために術中にフェンタニルを持続静脈内投与した犬のほぼ 25% が麻酔後不快感を示した (Becker *et al.* 2013)。オピオイド、とくに高用量のオピオイドを処置中の唯一の鎮痛薬として投与した場合、グリア細胞の活性化（すなわち、オピオイド誘発性痛覚過敏）によって痛みの増強（ワインドアップ現象）が生じる可能性がある。これは動物医療では確認されていないが、オピオイドの用量漸増の反復、不十分な鎮痛、場合によっては痛覚過敏をもたらす可能性がある (Colvin *et al.* 2019)。

### 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は犬や猫に有毒である

**誤り。**炎症は急性痛および慢性痛に共通する要素であるため、NSAIDs は治療の重要な要素である。NSAIDs は、数多くの動物で短期および長期の痛み緩和のために世界中で広く使用されている。鎮痛効果は潜在的リスクを上回る。肝機能障害や進行した腎疾患のある動物に

における NSAIDs 使用の是非は慎重に検討する必要がある。犬で最も一般的に報告される有害事象は、嘔吐、下痢および食欲不振である (Monteiro-Steagall *et al.* 2013)。個々の症例は、NSAIDs 投与前に潜在的な危険因子をスクリーニングし、NSAIDs 治療中にはモニタリングされるべきである。人の医薬品として承認されている NSAIDs の多くは動物での安全域が狭いことから、慎重に使用するか、動物に使用してはならない。動物用医薬品として承認されている薬剤が入手可能な場合は、そちらを優先的に使用すべきである。

**動物の痛みを緩和すると、動物はより動いて活動的になり、術創治癒や骨折治癒を阻害するだろう。**

**誤り。**手術後の動きを制御するために動物に痛みを経験させることは非倫理的である。動物の活動を制御する必要がある場合は、他の手段を採用すべきである (ケージレスト [ケージ内への閉じ込めによる運動制限], リーシュウォーキング [首輪やハーネスにリードをつけた状態での歩行制御])。犬では、トラゾドン投与により術後の活動制限を促進できる (Gruen *et al.* 2014)。整形外科手術の術後修復では、適切な骨癒合を確保し、四肢を支えるための筋肉量を維持するために、制御した体重負荷運動が不可欠である。体重負荷がないと、骨癒合が損なわれ、筋萎縮や拘縮が生じる。鎮痛剤の投与がなければ、運動や理学療法では強い苦痛が生じるかもしれない。腹部や胸部の切開に伴う痛みが緩和されないと、正常な換気が損なわれる可能性がある。

**産まれたばかりの動物は痛みを感じない**

**誤り。**人の新生児は痛みを経験し、実際に未治療のまま放っておくと痛みに敏感になり、その結果、長期にわたる苦痛がもたらされる可能性があることを示す強力なエビデンスが示されている (Anand 2001)。新生児を対象とした機能的 MRI 研究では、痛みのいくつかの特徴が成人と類似していることが推測されている (Ranger & Brunau 2015)。哺乳類間の神経解剖学的類似性に基づけば、成獣の経験とは異なるかもしれないが、新生児期の犬や猫も痛みを経験する可能性があると思定する必要がある。

**鎮痛剤を投与すると症例動物の症状の悪化の徴候を覆い隠したり、適切な診断や経過観察を妨げたりする。**

**誤り。**動物が痛みを感じている場合、倫理的な理由と、頻脈、頻呼吸、一回換気量の低下、イレウスなどの痛みに関連した生理的悪影響を軽減するために、鎮痛薬の投与は正当化される。鎮痛薬は、身体検査後できるだけ早く投与すべきである。症例によっては、痛みが和らぐまで検査ができないこともある。鎮痛薬 (オピオイドなど) の全身投与で痛みを緩和できるが、急性外傷や緊急手術例ではその痛みを完全に取り除くことはできない (例: 胃拡張捻転による激しい内臓痛)。短時間作用型オピオイドを使用して滴定投与することで、適切な鎮痛を得た状態で症例の評価が可能な最小限の鎮静状態とすることができる (例: 神経学的検査)。

**全身麻酔薬は鎮痛剤であるため、痛みを防ぐ。**

**誤り。**吸入麻酔薬（例：イソフルラン、セボフルランなど）や注射麻酔薬（例：プロポフォール、アルファキサロン）は痛みの認知を遮断するため、これらの全身麻酔薬を鎮痛薬と呼ぶ教科書もあるが、抗侵害受容薬や典型的な鎮痛薬とは異なる。したがって、全身麻酔中にも依然として侵害刺激が加わり続け、抗侵害受容薬が投与されなければ、侵害受容（transduction 導入, transmission 伝達, modulation 修飾）は生じている。全身麻酔から覚醒すると、症例は痛み（神経内分泌の変化を伴う意識的感情）を経験する。

**疼痛管理では薬物の使用のみに焦点を当てる。**

**誤り。**急性痛および慢性痛には統合的に治療アプローチすべきであり、これは薬物療法と非薬物療法を組み合わせることを意味する。非薬物療法には、鍼治療、医療マッサージ、食餌療法、栄養添加物やサプリメント、理学的リハビリテーション、看護や支持療法などがあるが、これらに限定されるものではない。氷または冷却療法（第 2.10 章）は、効果的で安価な方法である（Wright *et al.* 2020）。鎮痛薬を組み合わせることをマルチモーダルと呼ぶように、薬理学的手法と非薬理学的手法を併用することもマルチモーダルであり、症例にさらなる利益をもたらす可能性が高い。

**関節痛のある症例には運動は禁忌である。**

**誤り。**制御された運動は様々なタイプの急性痛やいくつかのタイプの慢性痛の痛みを軽減する（Naugle *et al.* 2012）。運動が、オピオイド、一酸化窒素、セロトニン、カテコールアミン、エンドカンナビノイドなどの様々な内因性鎮痛神経調節系を活性化することが研究によって実証されている（Santos & Galdino 2018）。運動は、軟骨の構造と機能、筋肉、筋膜、腱、靭帯の可動性、骨と椎間板の構造と機能にとっても有益である。運動不足は、様々な軟部組織からの痛みの感覚を高める（Langevin *et al.* 2018）。制御された運動、等尺性運動、バランス運動、可動域運動、強化運動、水泳および水中トレッドミルでの運動は有益である。

**鎮静された動物は痛みを感じていないようである。**

**誤り。**鎮静は、痛みの行動徴候や私たち観察する側が痛みを認識し評価する能力を覆い隠すだけである。非鎮痛薬による鎮静では、症例は外見上では快適そうに見えるが、痛みを評価すると（手術部位の触診など）、痛みを感じている可能性が高い。鎮静が望ましい場合もあるが、鎮痛薬と鎮静薬またはトランキライザーを併用するか、鎮静作用のある鎮痛薬（例：デクスメトミジン, ブトルファノール）を使用し、症例は定期的に痛みの評価を受ける必要がある。

**すべての運動障害は痛みの結果である**

**誤り。**変形性関節症/DJD に関連する痛みは犬や猫の運動機能障害の一般的な原因である。しかし、変性性脊髄症、老年性喉頭麻痺多発神経障害、猫の糖尿病性神経障害、前庭疾患に続発する運動失調、足爪の過長など、他の原因もある。視力の低下や失明は、動物の探索行

動を損なうことがある。QoLの評価には、痛みとその他の衰弱や活動性変化との鑑別が不可欠である。

**サプリメントやハーブは自然のものであるため、常に安全である。**

**誤り。**多くの飼い主や獣医師は、痛みの補助治療としてハーブやサプリメントの使用を支持している。これらの製品について、副作用や薬剤との相互作用も含め、十分な知識を持つことが重要である。有毒植物に関する教科書が明らかにしているように、単に自然のものであるというだけで安全であるとは言えない。例えば、セロトニン症候群は、セロトニンレベルの上昇によって引き起こされるさまざまな臨床症状であり、セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）などのサプリメントで報告される最も一般的な有害事象と考えられる。セロトニン症候群は、サプリメントの過剰摂取や、症例がすでにセロトニン濃度を変化させる他の薬物（例：クロミプラミン、フルオキセチン、トラゾドン）を服用しているために生じることがある（Mohammad-Zadeh *et al.* 2008, Almgren & Lee 2013）。ボスウェリアやカンナビノイドなどの植物由来の薬物は、肝酵素や他の薬物の代謝速度を変化させる可能性がある。

米国麻酔科学会（American Society of Anesthesiologists）は、麻酔や手術の前に多くのハーブやサプリメントの利用を控えるように提言している（ASA 2015）。これには、出血を増加させる可能性のあるニンニク、イチョウ、高麗人参およびビタミンEや、一部の麻酔薬の効果を延長させる可能性のあるカバヤバレリアンなどが含まれる。

## セクション 2

### 第 2.1 章 痛みの治療に対する一般的なアプローチ

痛みは複雑な疾病である。感覚的、感情的な要素を含む不快な経験であり、個体ごとに固有のものである。痛みは早期に、しっかりとしたプロトコルで管理するのが最善である。一旦、痛みが確立してしまえば、治療は難しくなる。もちろん常に可能なわけではないが、可能であれば鎮痛計画は予防に焦点をあてるべきである。痛みの治療では、痛みをなくすか、少なくとも痛みを最小限に抑えることが目標である。

「先取り鎮痛, 先制鎮痛 (preemptive analgesia)」と「予防鎮痛 (preventive analgesia)」という用語は混同されやすい。先取り鎮痛とは、組織が損傷や傷害を受ける前(すなわち術前)に鎮痛薬を投与することである。予防鎮痛は、術前、術中および術後の鎮痛薬投与を指すため、より適切な臨床的アプローチであり、末梢感作や中枢感作の原因となる可能性のある周術期すべての時期における要因を考慮し、痛みを軽減するためのあらゆる周術期の鎮痛手技/薬剤を含むものである (Dahl & Kehlet 2011)。予防鎮痛によく用いられる薬剤には、NSAIDs、局所麻酔薬、オピオイド、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬、NMDA 拮抗薬 (例: ケタミン) およびガバペンチンなどがある。寒冷療法は、術後に最も利用しやすい非薬物治療である (Wright et al. 2020)。これらの治療法は周術期の痛みの重症度を軽減し、持続的な術後の疼痛の減少に貢献する可能性がある。

マルチモーダル鎮痛は、薬物療法と非薬物療法 (統合的アプローチ) の併用からなる。侵害受容経路の異なる部位に作用する複数の薬物や治療法を併用することで、最適な鎮痛効果が得られる。これらはそれぞれ異なる痛みの機序を標的としているため、各薬剤を低用量で投与することができ、副作用の発生を最小限に抑えることができる。痛みの治療に使用する薬剤の選択は、痛みの根底の原因、重症度、持続時間によって異なる。それぞれの動物種、年齢や身体状態の異なる症例における薬物薬理学の知識が必要である。例えば、薬物の薬物動態プロファイルは、成獣、新生動物 (生後 12 週未満の子犬や子猫)、高齢動物 (平均寿命の 75% 以上に達した犬や猫) および併発疾患のある症例間で異なる可能性があり、投与計画が変わる可能性がある。薬物動態データは、ある動物種から別の動物種、とくに犬と猫の間で外挿すべきではない。

可能な限り、非薬物療法を疼痛管理プロトコルに加えるべきである。ポジティブな (肯定的, 前向き) 感情は、痛みの軽減に重要な役割を果たす。ストレス、恐怖および不安を軽減し、精神的および身体的にポジティブな刺激を与えるあらゆる手段が奨励される。周術期における精神的および身体的にポジティブな刺激としては、静かな環境で暖かく清潔で快適な寝具を提供する、動物を優しくなでる、動物と積極的に触れ合う、猫には隠れ場所や高い場所を提供する、可能であれば犬を頻繁に散歩させる、などが挙げられる。慢性痛では、動物

の遊び行動を刺激して運動量を増やすこと、人とペットの絆を強めるためにポジティブな交流を促進すること、動物に環境エンリッチメントを提供すること（飼育動物の福祉と健康の両面で「幸せな暮らし」を実現するために、本能的な活動性や多様な行動を引き出し、望ましくない異常行動を減らすために行う様々な飼育環境の改善）、などが挙げられる。

## 急性痛

急性痛は、外傷、外科的処置および感染症に関連する出来事によって引き起こされる。周術期疼痛は急性痛の典型的な例である。周術期疼痛は、術前、術中、術直後（「入院中」）および術後（「自宅」、「治癒期」）の4つの主要な時期に分けられる。鎮痛計画は、術後疼痛の程度に影響する。周術期疼痛管理には、予防鎮痛とマルチモーダル鎮痛の概念を応用して、鎮痛機序の異なる複数の薬剤を取り入れるべきである。また、痛みの緩和は、寒冷療法、鍼治療、受動的可動域運動、マッサージ、治療的運動、水治療、超音波刺激および電気刺激などの非薬物療法によっても提供できる（Tick *et al.* 2018）。物理的環境、創傷ケア、排尿ケアおよび人と動物の交流に配慮した看護は、病院での動物の経験を改善するために重要である（第 2.13 章）。

周術期疼痛の程度は手術手技（Xu & Brennan 2010）や部位に影響される可能性がある。組織を丁寧に取り扱い、組織損傷を最小限に抑える手技（例：小切開、関節鏡や腹腔鏡を用いた低侵襲手術）を可能な限り採用すべきである（Culp *et al.* 2009）。術前に炎症や慢性痛がある場合（例：子宮蓄膿症、がん、OA）には術中疼痛や術後疼痛がより強くなり、長期間にわたって鎮痛剤をより多くの投与頻度や高い投与量で投与することがある。これはしばしば "慢性痛の急性増悪（acute on chronic pain）" と表現される。鎮痛療法の内容を最適化するために、ペインスケールを使用できる。

## 慢性痛

慢性痛または不適応性疼痛は、原発疾患に伴うこともあれば、単独で存在することもある。人の場合、慢性痛は恐怖、不安、抑うつおよび怒りを伴うことが多く、これらによって痛みが悪化し、症例の QoL に悪影響を及ぼす。慢性痛はどの年齢の症例にも起こりうるが、老齢動物ではより頻繁に発症する。慢性痛に関連した行動の変化は、その発症が曖昧で微妙であるため、過小評価されたり、"年をとっただけ" と誤解されたりすることが多い（Monteiro & Steagall 2019b）。慢性疾患（例：長期の耳炎、慢性創傷、炎症性腸疾患、OA）の動物を治療する獣医師は、慢性痛を伴う可能性を常に考慮すべきである。治療アプローチは、痛みの原因、痛みの期間、以前に痛みがどの程度管理されていたかによって異なる。慢性痛は、それまで上手く制御されていた痛みの急性増悪（慢性痛の急性増悪）を呈することがある。マルチモーダルアプローチが最も効果的である可能性があり、飼い主への教育が不可欠であり、とくに治療への期待や予後に関する教育が不可欠である。慢性痛治療の主力は NSAIDs である

が、モノクローナル抗体など他の治療法に関するエビデンスも増えている。また、補助療法も考慮すべきであり、**広範な感作を減少させる可能性のある療法にさらに注意を払うべきである。**

慢性痛では、ペットの飼い主が獣医療チームの一員として深くかかわる。例えば、飼い主は、獣医療チームと症例の状態を共有するために、家庭環境で動物を観察し、**CMI** を記入して完成させ、ビデオを録画する獣医療チームの一員である。また、飼い主は、痛み治療の効果をモニタリングし、鎮痛剤を投与し、動物の環境（すなわち環境改変など；**図 22**）やライフスタイル（例：体重管理や身体活動）に変更を加える獣医療チームの一員でもある。



**図 22. 環境改変のための戦略。(a) 猫の心身を刺激するための手作り用具の例。プレゼントの包装に使うテープ、買い物袋および様々な箱が利用でき、数多くのアイデアをインターネットでオンライン検索できる。誤飲によって線状異物となる危険性があるため、紐や糸は使用しないこと。この画像では、靴箱とトイレトペーパーの芯を使って「給餌パズル」を作成している。ドライキャットフードをトイレトペーパーの芯の中に分散して入れてあるので、猫は餌を探しあてる必要がある。別の方法として、餌を卵の箱に入れることもできる。餌を食べるための時間を増やす戦略は、満腹感と体重コントロールに貢献する。(b) 市販のキャットタワー、トンネル、爪研ぎ、フードパズル、キャットホイールの例。図 (a) Beatriz Monteiro より提供。図 (b) は Monteiro (2020) より転載。**

## 第 2.2 章 オピオイド

### オピオイドとは

オピオイドとは、開花しているケシから天然に抽出される薬物である。オピオイドという用語は、アヘン剤を含むより広い用語であり、オピオイド受容体に結合する天然または合成のあらゆる物質を指す。長年にわたり、オピオイドは獣医療における急性痛管理の要となってきた。オピオイドは、それぞれ受容体特異性、効力および効能が異なるため、臨床効果も異なる。通常、オピオイドは 4 つのグループに分けられる：完全作動薬（モルヒネ、メサドン、フェンタニルおよびその誘導体、ペチジン [メペリジン] など）、作動-拮抗薬（ブトルファノール、ナルブフィン）、部分的作動薬（ブプレノルフィン）、拮抗薬（ナロキソン、ナルメフェン、ナルトレキソン）。後者の拮抗薬には作動性活性はない。オピオイドは、その作用を拮抗できることもあり、動物において高い有効性と安全性がある (Simon & Steagall 2017)。ほとんどのオピオイドは規制薬物または指定薬物であり、獣医師では入手できない国もある。猫と犬の WSAVA 必須医薬品リスト (WSAVA List of Essential Medicines for Cats and Dogs) によれば、オピオイドは中核となる必須医薬品とされている (Steagall *et al.* 2020a)。オピオイド投与後の反応には個体差があり、薬物動態学的-薬力学的効果、性別、年齢、遺伝子型、オピオイド受容体の種類と数、オピオイド受容体の CNS 内での分布、脳内輸送機構の違いによって個体差が生じる。例えば、トラマドールの代謝物 (O-デスメチル-トラマドール；M1 代謝物) にはオピオイド活性があるが、トラマドールをこの代謝物に代謝する能力は種特異的である。猫や人と異なり、犬にトラマドールを投与してもこの代謝物の血漿中濃度が有意に上昇することはない (Perez Jimenez *et al.* 2016) (第 2.7 章参照)。

### 作用機序

オピオイドは、中枢神経系および末梢神経系のオピオイド受容体 ( $\mu$  [ミュー],  $\kappa$  [カップ],  $\delta$  [デルタ], ノシセプチンおよびそのサブタイプ) に結合し、脊髄の求心性線維からの興奮性神経伝達物質の放出を阻害することで侵害刺激のシナプス伝達を抑制する。シナプス後では、カリウム ( $K^+$ ) の流出が亢進することで脊髄投射神経線維の神経細胞過分極を引き起こし、上行性の侵害受容経路を抑制する。オピオイドは、運動機能や固有感覚を阻害しない (Simon & Steagall 2017)。

### 適応

オピオイドは、鎮痛、多幸福感、散瞳 (猫) または縮瞳 (犬)、鎮静または興奮 (不快感)、および動物種に応じてその他いくつかの生理的作用を引き起こす。オピオイドは中等度から重度の痛みの治療に使用される。その鎮痛効果は、オピオイド薬、投与量、投与経路、デリバリーシステムおよび動物種で異なる (Hofmeister & Egger 2004)。オピオイドは、周術期にマルチモーダル鎮痛や予防鎮痛の一環として利用され、麻酔薬節約効果 (すなわち、吸入麻

酔薬の必要量の軽減)のためにも広く使用されている(表 12)。また、オピオイドは救命救急医療の現場でも広く投与されている(肺炎, 熱傷, 外傷, 髄膜炎など)。モルヒネの硬膜外投与は、臨床現場で術後鎮痛に用いられる。オピオイドは、適切な投与量と投与間隔であれば、猫の興奮(「モルヒネマニア」)を起こすことはほとんどない。鎮静は、通常、犬で起こり、老齢、小児、重症の症例で最もよく認められる。オピオイドの投与経路は、静脈内投与(IV)や筋肉内投与(IM)が望ましい(Steagall *et al.* 2006)。ただし、ブプレノルフィンとメサドンは、猫に抗侵害受容性をもたらすために経口経粘膜投与される場合もある。犬や猫では、経口オピオイドの生体利用率が極めて低いため、鎮痛目的で使用すべきでない。

子猫と成猫では、オピオイド投与に対する反応が異なることが研究で示されている。抗侵害作用は、生後 6 ヶ月と比較して、生後 12 ヶ月の猫の方が一貫して大きかった。この研究では、同一個体の猫において、ヒドロモルフォンの抗侵害作用は、9 ヶ月齢と 12 ヶ月齢の時期と比べて、6 ヶ月齢の際にその持続時間が短く効果も小さかった。これらの結果は、生後 6 ヶ月の子猫は成猫よりも頻繁にオピオイドを投与する必要がある可能性が示唆される(Simon *et al.* 2019)。

表 12. 猫と犬におけるオピオイド鎮痛薬とオピオイド拮抗薬のナロキソンの使用に関して提案された推奨事項<sup>†</sup>。投与量が mg/kg で報告されている薬剤もあれば、 $\mu\text{g}/\text{kg}$  で報告されている薬剤もあることに注意。

オピオイド鎮痛薬	犬-投与量と頻度	猫-投与量と頻度	投与経路	コメント
モルヒネ	0.3–0.5mg/kg 2–4h ごと	0.2–0.3 mg/kg 4–6h ごと	IM	薬剤を希釈した後、ゆっくり IV 投与可能である。ただし、ヒスタミン放出が起こる可能性がある。
ペチジン (メペリジン)	3–5 mg/kg 1–2h ごと	3–5 mg/kg 1–2h ごと	IM	ヒスタミン放出のため IV 投与は禁忌
メサドン	0.3–0.5 mg/kg 3–4h ごと	0.2–0.3 mg/kg 4h ごと	IM, IV, OTM <sup>‡</sup>	NMDA 受容体拮抗作用がある。OTM 投与は猫に抗侵害作用を生じる。
ヒドロモルフォン	0.05–0.1 mg/kg 4–6h ごと	0.025–0.05 mg/kg 4–6h ごと	IM, IV	猫で高体温症をおこす可能性がある
フェンタニル	負荷 2–5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + CRI 3–6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$	負荷 1–3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + CRI 2–3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$	IV	吸入麻酔節約効果または最大限の鎮痛効果を得るために投与量を増やすことができる。
レミフェンタニル	6–12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$	4–6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$	IV	吸入麻酔節約効果すまたは最大限の鎮痛効果を得るために投与量を増やすことができる。負荷用量を必要としない。レミフェンタニルの効力はフェンタニルの半分である。
ブトルファノール	0.2–0.4 mg/kg 1–2h ごと	0.2–0.4 mg/kg 1–2h ごと	IM, IV	鎮痛効果は限定的で、軽度の痛みの管理にのみ適している。
ナルブフィン	0.3–0.5 mg/kg 2–4h ごと	0.2–0.4 mg/kg 2–4h ごと	IM, IV	鎮痛効果は限定的で、軽度の痛みの管理にのみ適する。獣医学での研究はほとんどない。
ブプレノルフィン	0.01–0.02 mg/kg 4–8h ごと	0.02–0.04 mg/kg 4–8h ごと	IM, IV, OTM <sup>‡</sup>	高濃度製剤 (ブプレノルフィン 1.8mg/mL) が入手可能である (現在米国のみ) -この製剤は猫の術後疼痛の制御に 24 時間ごとに 0.24mg/kg を最長 3 日間投与する。最近、米国でブプレノルフィン経皮吸収液の使用が承認された-経皮吸収液を首の付け根の皮膚に 1 回塗布すると、猫の術後疼痛を最大 4 日間制御できる。猫の場合、投与量は体重 1.2~3kg で 0.4mL (8mg)、体重 3~7.5kg 以上で 1mL (20mg) である。
ナロキソン (拮抗薬)	0.04 mg/kg 0.5–1h ごと	0.04 mg/kg 0.5–1h ごと	IM, IV	痛みのある症例においてオピオイド誘発性副作用を逆転させる場合は、希釈して効果が出るまでゆっくり滴定投与する。ナロキソン 0.25mL (0.4mg/mL) を 5~10mL の生理食塩水に混合する。オピオイド鎮痛作用の拮抗を避けるため、副作用が治まるまで希釈液を 1mL/分の速度でゆっくり投与する。

IM 筋肉内、IV 静脈内、OTM 経口経粘膜

<sup>†</sup>投与量は、個々の反応や併用されている他の薬剤に基づいて、ケースバイケースで増減できる。定期的な痛みの評価と痛みスコアの変化により、鎮痛療法を決定する。

<sup>‡</sup>OTM 投与経路は猫にのみ使用される。

## 副作用

副作用には、悪心と嘔吐、不快感、パンティング（犬）、徐脈、ヒスタミン遊離（モルヒネとペチジン [メペリジン] はとくに急速 IV 投与した場合）、尿失禁/尿閉（硬膜外モルヒネ投与後）、呼吸抑制などがある。しかし、副作用は、通常、高用量に関連する。あまり一般的ではないが、食欲不振、落ち着きのなさ、便秘、低体温または高体温（猫のヒドロモルフォン投与後に最も一般的）を観察することもある。これらの副作用は、いずれもナロキソンまたはブトルファノールを慎重に滴定投与することにより容易に回復する（表 12）。しかし、鎮痛作用が拮抗されることもある。

## 禁忌事項

疼痛管理が優先される場合、オピオイドによる一部の望ましくないまたは好ましくない作用は臨床的に無関係な場合があることから、獣医師はオピオイド投与の長所と短所のバランスを考慮する必要がある。

## 薬物相互作用

オピオイドは、麻酔前投薬としてベンゾジアゼピン、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬またはアセプロマジンと併用するのが一般的である（神経遮断鎮痛）。オピオイドは、マルチモーダル鎮痛として NSAIDs との併用（Steagall *et al.* 2009）や局所麻酔薬と併用することで相乗効果を期待できる。異なるグループのオピオイドの混合（すなわち、ブトルファノールとブプレノルフィン、ブトルファノールとヒドロモルフォンなど）は、予測不可能な効果をもたらすため推奨されない。

## 特別な配慮

オピオイド耐性は、人や実験動物では報告されているが、獣医療での短期使用では問題になることはほとんどない。人やラットではオピオイド誘発性痛覚過敏の報告があるが、小動物診療ではまだ報告されていない。

## オピオイドフリーまたはオピオイド節約麻酔

残念なことに、獣医療では世界中のどこでもオピオイド鎮痛薬が入手できるとは限らず、動物に不必要な苦痛を与え、獣医療従事者間の共感疲労（compassion fatigue, つらい状況に置かれた人の苦悩や悲しみに寄り添いすぎてしまい、自分自身の心が疲れストレスを感じてしまうこと）をもたらしている。オピオイドに代わるものとして、局所麻酔薬、NSAIDs およびその他の鎮痛補助薬を含むマルチモーダル鎮痛がある。これらは、しばしばオピオイド節約麻酔またはオピオイドフリー麻酔と呼ばれる。卵巣子宮全摘出術を受ける猫を対象に、ケタミン（5mg/kg）、ミダゾラム（0.25mg/kg）およびデクスメデトミジン（40 $\mu$ g/kg）の混合 IM によるオピオイドフリーの注射プロトコルの麻酔鎮痛効果が検討された。また、これらの供試猫には術後にブピバカイン（2mg/kg）を腹腔内投与し、メロキシカム（0.2mg/kg）を投与

した。このプロトコルは術中に十分な麻酔効果を提供したが、術後鎮痛はほとんどの猫にとって最適ではなく、子猫と比較して成猫ではレスキュー鎮痛の実施率が高かった (Diep *et al.* 2020)。その後、成猫を対象として同様の研究が行われ、オピオイドフリー麻酔プロトコルとオピオイド節約麻酔プロトコル (すなわち、麻酔前投与ブプレノルフィンを追加) が比較された。その結果、ブプレノルフィンの単回投与によって術後のレスキュー鎮痛の必要性がなくなることが示された (レスキュー鎮痛を必要とした猫はオピオイド節約群で 14 頭中 0 頭およびオピオイドフリー群で 14 頭中 5 頭であった) (Rufiange 2022)。子猫を対象とした別の研究では、マルチモーダル鎮痛を適用したオピオイドフリー麻酔プロトコルとマルチモーダル鎮痛を適用しなかったオピオイドフリー麻酔プロトコルを比較した。マルチモーダル鎮痛適用群の子猫には、メロキシカムの術前投与とブピバカインの術中腹腔内投与を実施した。レスキュー鎮痛の実施率は、マルチモーダル鎮痛適用群 (n=1/14) よりコントロール群 (n=15/15) で高かった (Malo 2022)。臨床ガイダンスを含む犬と猫におけるオピオイドの使用に関する総説、オピオイド鎮痛に関する誤解や論争が、さらなる参考文献として推奨する (Steagall *et al.* 2014, Bortolami & Love 2015, Simon & Steagall 2017, Kongara 2018)。

## 第 2.3 章 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

### NSAIDs とは

NSAIDs は解熱、抗炎症および鎮痛効果を発揮する (表 13)。一般に NSAIDs は経口投与されるが、注射剤も存在する。NSAIDs は主に肝臓で代謝され、胆汁経路 (糞便) および尿中に排泄される。

表 13. 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) : 犬と猫の推奨投与量†。

薬剤名	症状	動物種, 用法‡, 投与経路	投薬頻度
カルプロフェン	外科的疼痛	犬: 4 または 4.4 mg/kg SC, IV, PO	24 時間毎に最大 4 日間
		犬: 2 または 2.2 mg/kg SC, IV, PO	12 時間毎に最大 4 日間
		猫: 2~4 mg/kg SC, IV	1 回のみ; 追加投与しない
	慢性痛	犬: 4 または 4.4 mg/kg PO	24 時間毎; 最小有効量を使用
		犬: 2 または 2.2 mg/kg PO	12 時間毎; 最小有効量を使用
シミコキシブ	外科的疼痛	犬: 2 mg/kg PO	24 時間毎に 4~8 日間
	慢性痛	犬: 2 mg/kg PO	24 時間毎; 最小有効量を使用
デラコキシブ	外科的疼痛	犬: 3~4 mg/kg PO	24 時間毎に最大 7 日間
	慢性痛	犬: 1~2 mg/kg PO	24 時間毎; 最小有効量を使用
エンフリコキシブ	骨関節炎疼痛	犬: 負荷用量 8 mg/kg 後に 4 mg/kg PO	週 1 回
フィロコキシブ	外科的疼痛	犬: 5 mg/kg PO	24 時間毎に最大 3 日間
	慢性痛	犬: 5 mg/kg PO	24 時間毎; 最小有効量を使用
フルニキシメグルミン	発熱	犬と猫: 0.25 mg/kg SC	1 回
	外科処置および眼科処置	犬と猫: 0.25~1.0 mg/kg SC	12~24 時間毎に 1 回または 2 回
グラピプラント	骨関節炎疼痛	犬: 2 mg/kg PO	24 時間毎
ケトプロフェン	外科的疼痛および慢性痛	犬: 2.0 mg/kg, IV, SC, IM	術後 1 回
		犬: 1.0 mg/kg PO	24 時間毎に最大 4 日間
		猫: 犬と同様	
マバコキシブ	慢性痛	犬: 2 mg/kg PO	第 0 病日および第 14 病日に各 1 回, その後毎月 1 回の間隔で最大 5 回
メロキシカム	外科的疼痛/骨格筋の急性痛	犬: 0.2 mg/kg IV, SC	1 回
		犬: 0.1 mg/kg PO	24 時間毎
		猫: 0.2~0.3 mg/kg SC	1 回のみ
		猫: 0.05 mg/kg PO	24 時間毎に最大 5 日間
慢性痛	犬: 0.2 mg/kg PO	第 1 病日に 1 回	
	犬: 0.1 mg/kg PO	第 1 病日以降 24 時間毎; 最小有効量を使用	
	猫: 0.1 mg/kg PO	第 1 病日に 1 回	
	猫: 0.05 mg/kg PO	第 1 病日以降 24 時間毎; 最小有効量を使用	

メタミゾール (ジピロン)	急性痛	犬と猫: 25 mg/kg IV	8~12 時間毎
パラセタモール (アセトアミノ フェン)	外科的疼痛/急性痛または慢性痛	犬のみ: 10~15 mg/kg PO	8~12 時間毎, 猫での使用は禁忌
		犬のみ: 10 mg/kg を 15 分以上かけて IV	8~12 時間毎, 猫での使用は禁忌
ピロキシカム	下部尿路の炎症	犬: 0.3 mg/kg PO	24 時間毎に 2 回, その後は 48 時間毎
ロベナコキシブ	外科的疼痛、骨格筋の急性痛	犬: 2 mg/kg SC	24 時間毎, 最大 3 日間
		犬: 1~2 mg/kg PO	24 時間毎
	猫: 2 mg/kg SC	24 時間毎, 最大 3 日間	
	猫: 1~2 mg/kg PO	24 時間毎	
	慢性痛	犬: 1 mg/kg PO	24 時間毎; 最小有効量を使用
		猫: 1 mg/kg PO	24 時間毎; 最小有効量を使用
トルフェナム酸	急性痛および慢性痛	犬: 4 mg/kg SC, IM, PO 猫: 犬と同様	24 時間毎に 3~5 日間, 1 週間に 1 回継続

IV: 静脈内投与, SC: 皮下投与, IM: 筋肉内投与, OTM: 経口経粘膜投与, PO: 経口投与

†本ガイドラインの「使用禁忌」の項を参照のこと。または、動物用医薬品として承認販売されている製品については、その製品のラベルに認可されている国における使用に関する最良の情報が記載されている。獣医師は、その動物種について承認販売された製品が入手可能であれば、それを使用すべきである。

‡除脂肪体重に基づく投与量

## 作用機序

NSAIDs はアラキドン酸カスケード内で作用する。NSAIDs は、シクロオキシゲナーゼ (COX) 酵素の活性を阻害してプロスタグランジンの産生を阻害するか、ピプラント (後述) のようにプロスタグランジンとその受容体との相互作用を阻害する (図 23)。COX-1 は、血管の恒常性維持、胃の保護、腎血流、血液凝固などの生理学的プロセスに関与する様々なプロスタグランジンを産生する。また、COX-2 もいくつかの生理学的機能と関連しているが、主に炎症性プロスタグランジンを産生するために、組織傷害後に放出される (Monteiro & Steagall 2019a)。NSAIDs は、COX 活性を阻害することで鎮痛作用 (炎症と痛みの抑制) をもたすが、副作用 (生理機能の阻害) をもたらすこともある。COX-1 および COX-2 の阻害の程度は、個々の NSAIDs で異なる。

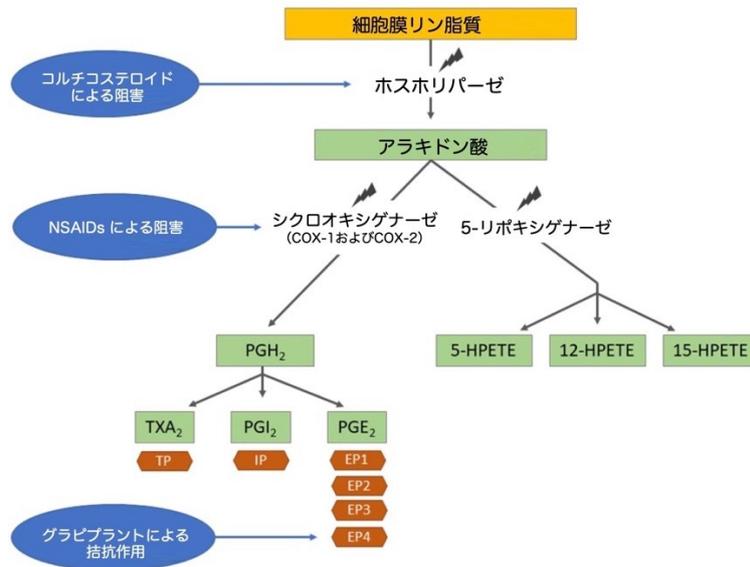


図 23. シクロオキシゲナーゼ (COX) 依存性プロスタグランジン産生に焦点を当てたアラキドン酸カスケードの簡略版。コルチコステロイドは、カスケードの初期段階でホスホリパーゼ酵素を阻害することにより作用する。NSAIDs は、COX-1 および COX-2 酵素を阻害することにより作用し、プロスタグランジンの生合成を阻害する。グラビプラントは EP4 受容体の拮抗薬である。

EP1～EP4：プロスタグランジン E2 受容体, HPETE：ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸, IP：プロスタサイクリン受容体, PGE2：プロスタグランジン E2, PGH2：プロスタグランジン H2, PGI2：プロスタサイクリン, TP：トロンボキサン受容体, TXA2：トロンボキサン。図は Monteiro & Steagall (2020) より転載。

## 適応

COX 阻害性 NSAIDs は、周術期だけでなく、OA、がんおよびその他の炎症状態の急性痛および慢性痛にも有効な鎮痛薬である (表 13)。NSAIDs は、痛みの程度に応じて、単独の鎮痛薬として、または補助薬と組み合わせて投与される (Monteiro & Steagall 2019a)。慢性痛の状態 (OA など) に使用する場合は、最小有効量に滴定投与されることが多いが、同時に症例の痛みを慎重に再評価する必要がある (Wernham *et al.* 2011)。臨床的有効性には個体差があり、症例の反応が満足できない場合、適切な休薬期間を設けて NSAIDs を切り替えが妥当なることもある (第 1.14 章参照)。

## 禁忌事項

NSAIDs 関連の副作用は、最も一般的に消化管に関連している (食欲不振, 嘔吐, 下痢, 食欲減退)。その他の発生頻度が低い副作用としては、血小板凝集能の低下、腎毒性、肝毒性などがある。通常、胃腸への影響は自然治癒するが、不適切な投与により潰瘍形成や穿孔を起こすことがある (Lascalles *et al.* 2005)。NSAIDs 投与後には、臨床的意義はないものの血小板凝集能の低下が報告がされている (Lemke *et al.* 2002)。この血小板凝集能の低下は、健康な動物では問題にならないが、COX-1 選択的薬剤またはアスピリンを使用には注意が必要である。アスピリンは血小板の寿命を通して COX を阻害する可能性があるため、術前投与は

避け、手術終了時に止血を確認した場合のみに投与すべきである。肝毒性はほとんど報告されておらず、ほとんどは特異的反応であると考えられる (MacPhail *et al.* 1998)。長期使用の場合は、ケースバイケースで、遠隔医療や身体検査、場合によっては血液検査や血清生化学検査も含めた定期的なモニタリングが推奨される。NSAIDs は、制御されていない胃腸疾患、肝疾患、凝固障害、血液量減少、脱水または低血圧のある症例には禁忌である。慢性痛と安定した慢性腎臓病 [国際腎臓学会 (IRIS) ステージ I ~ III] を併発している猫の症例は、綿密なモニタリングが行われるのであれば、メロキシカムまたはロベナコキシブによる治療が可能である (Monteiro *et al.* 2019)。全体として、NSAIDs は副作用の発生率が低いようであり、ほとんどの臨床研究ではプラセボと比較して副作用の差を示されていない (Monteiro-Stegall *et al.* 2013)。しかし、ほとんどの研究は、副作用に関して、プラセボと治療犬との間の有意差を検出するように適切に設計されていない。副作用が発生した場合、個々の症例にとって致命的な結果となる可能性があるため、代替鎮痛法を提供する必要がある。軽症の場合、臨床医は NSAIDs の投与を直ちに中止し、輸液療法や胃保護薬などの支持療法を行うことが勧められる。重篤な症例では、外科的介入や救命治療が必要となることがある (Lascelles *et al.* 2005)。副作用は製薬会社または地域の規制機関 (例：米国では食品医薬品局 動物用医薬品センター, Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine; 英国では動物医薬品局, Veterinary Medicines Directorate) に報告する必要がある。

### 薬物相互作用

NSAIDs は、コルチコステロイドやアスピリンを含む他の NSAIDs と併用したり、短い投与間隔時間で用いたりしてはならない。NSAIDs は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ワルファリン、フェノバルビタールまたは化学療法薬との併用に注意が必要である。

### NSAIDs から別の NSAIDs への切り替え

異なる NSAIDs を投与した動物では、副作用の耐性や臨床反応がばらつく可能性がある。投与している NSAIDs の鎮痛反応の欠如または副作用を認める場合には、別の NSAIDs への切り替えまたは COX 阻害性 NSAIDs から非 COX 阻害性 NSAIDs への切り替えが適切となる。有効性の欠如を理由に別の NSAIDs に切り替えを検討する場合は、休薬期間 (すなわち、症例に NSAIDs を投与しない期間) を考慮すべきである。最も保守的なアプローチは、数日間の休薬期間を設けることであるが、この期間が必要であるという科学的根拠はなく、どの程度の期間が適切であるかを示す科学的根拠もない。消化器系の副作用のために NSAIDs の切り替えを検討している場合、COX-2 を阻害する薬剤への急激な切り替えは治癒を遅らせ、病変を悪化させる可能性がある。この場合、7 日間の休薬期間が必要となる。犬では休薬期間にパラセタモール (アセトアミノフェン) を使用できるが、猫では使用できない。周術期に NSAIDs を切り替えることは推奨されない (すなわち、症例がすでに NSAIDs を使用している

場合には同じ NSAIDs の投与を継続)。最後に、著者らの経験では、グラピプラントと NSAIDs を切り替える際に休薬期間は必要ないが、この方法の安全性を評価した研究はない。

### その他の抗炎症薬

グラピプラントは、非 COX 阻害性 NSAIDs と考えられている。グラピプラントは、ピプラント系抗炎症薬 (PGE2 受容体拮抗薬) に属し、アラキドン酸カスケードのさらに下流で作用し、PGE2 とその受容体との相互作用を阻害する (図 23)。具体的には、グラピプラントは EP4 受容体拮抗薬であり、犬の OA に関連する痛みと炎症の管理のために一部の国で認可されている。この薬剤は、犬の OA を対象とした無作為プラセボ対照臨床試験で安全かつ有効であることが示された (Rausch-Derra *et al.* 2016)。

パラセタモール (アセトアミノフェン) は、CNS に存在する COX-1 のサブフォームに作用すると考えられている NSAIDs である。鎮痛解熱作用はあるが、抗炎症作用はほとんどない (Pacheco *et al.* 2020)。軟部外科手術や整形外科手術を実施した犬の周術期において、パラセタモールの経口および IV 投与の効果は認可されている NSAIDs に劣らないことが判明している (Hernández-Avalos *et al.* 2020)。議論のあるところであるが、犬では卵巣子宮全摘出術の術後にパラセタモールまたは生理食塩水を IV 投与した場合、その術後疼痛スコアに差はなかった (Leung *et al.* 2021)。犬の慢性痛では、パラセタモール単独またはマルチモーダル鎮痛としてコデインとの併用が逸話的に使用されている (Budsberg *et al.* 2020)。メトヘモグロビン血症を発症するリスクが高まるため、猫ではパラセタモール (アセトアミノフェン) は禁忌である。

メタミゾール (ジピロン) も弱い抗炎症薬であり、主に中枢神経系における COX-1 サブフォームの阻害を介して鎮痛、解熱および鎮痙作用を発揮する。メタミゾール (ジピロン) は、犬においていくつかの国で周術期使用が認可されており、NSAIDs と併用できる (Zanuzzo *et al.* 2015)。犬と猫では、メタミゾール (ジピロン) が有効であるエビデンスがいくつかある (Imagawa *et al.* 2011, Teixeira *et al.* 2020, Pereira *et al.* 2021)。猫では、卵巣子宮全摘出術の術後にメタミゾール (ジピロン) (25mg/kg 24 時間毎または 12.5mg/kg 12 時間毎) はメロキシカム (0.1mg/kg 24 時間毎) と同様の鎮痛効果を示した (Pereira *et al.* 2021)。

グルココルチコステロイドは、その強い抗炎症作用により、炎症状態において鎮痛効果を示す。しかしながら、その投与は一般的に副作用を伴うため、鎮痛薬として考えるべきではない。痛みの原因が炎症でない場合、グルココルチコイドは有効な鎮痛薬ではない。

## 第 2.4 章 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬

### $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬とは

$\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬 ( $\alpha_2$ -作動薬) は、鎮静や催眠、鎮痛および筋弛緩をもたらす薬物である (表 14)。このクラスの薬物は、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体 ( $\alpha_2$ -受容体) に対する特異性と効力がそれぞれ異なる。 $\alpha_2$ -作動薬には、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体拮抗薬 ( $\alpha_2$ -拮抗薬: アチパメゾールまたはヨヒンビン) を投与するとその作用を逆転できるという利点があるが、鎮痛効果も逆転される。用いる薬物、投与経路および投与量によって、 $\alpha_2$ -作動薬の鎮静持続時間は 30~90 分間と異なる。これらの薬物は肝臓で代謝され、腎臓で排泄される (Murrell & Hellebrekers 2005)。

表 14. さまざまな  $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬と拮抗薬の薬理学的特徴

薬剤	成分	作動薬または拮抗薬	$\alpha_1:\alpha_2$ 選択性	作用持続時間 (鎮痛) †	作用持続時間 (鎮静) †
メドミジン	デクスメドミジンおよびレボメドミジン	作動薬	1:1,620	1 時間	2~4 時間
デクスメドミジン	デクスメドミジン	作動薬	1:1,620	1 時間	2~4 時間
キシラジン	キシラジン	作動薬	1: 160	15~30 分	1~2 時間
ロミフィジン	ロミフィジン	作動薬	1:340	不定	1~2 時間
アチパメゾール	アチパメゾール	拮抗薬	1: 8,500	データなし	データなし
ヨヒンビン	ヨヒンビン	拮抗薬	アチパメゾールより $\alpha_2$ 受容体に対する選択性が低い	データなし	データなし

†鎮痛効果と鎮静効果の持続時間は用量依存的である。

### 作用機序

これらの薬剤は、脊髄後角 (脊髄鎮痛)、大脳皮質および青斑核 (鎮静および脊髄上鎮痛) に存在するさまざまな  $\alpha_2$ -受容体サブタイプに結合する。ノルアドレナリン (ノルエピネフリン) はこれらの受容体の内因性リガンドであり、ノルアドレナリン作動性神経細胞および非ノルアドレナリン作動性神経細胞に存在する。これらの薬剤は、オピオイド鎮痛薬と同様の方法で膜の過分極を引き起こす複雑な機序により、興奮性神経伝達物質の放出を阻害する。また、 $\alpha_2$ -作動薬は、血管内皮の  $\alpha_2$ -受容体に結合し、末梢血管収縮を引き起こして全身および肺血管抵抗の上昇をもたらすと同時に、用量依存的に心拍出量を減少させる。

## 適応

$\alpha_2$ -作動薬は、非侵襲的処置の鎮静、神経遮断鎮痛およびバランス麻酔のプロトコルの一部として広く使用されている。ストレス反応を軽減しながら鎮痛を補うことができるため、さまざまな臨床場面で鎮痛補助薬とみなされている。少量（デクスメデトミジン 1~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV）は麻酔回復期、とくに覚醒時せん妄（発揚）や不快感を示す場合に投与されることがある。一般的に、 $\alpha_2$ -作動薬の使用は著しい血行動態の変化に耐えられる健康な動物、野生動物、社会化されていない非協力的な動物に限られる（Pypendop & Verstegen 1998）。

$\alpha_2$ -作動薬とオピオイドの併用は、相乗効果により鎮痛効果を改善し、結果としてオピオイドの必要量を減少させる可能性がある（Pascoe *et al.* 2006）。

## 定量持続静脈内投与

犬や猫の周術期における鎮静や持続鎮痛のために、定量持続静脈内投与（CRI）によるデクスメデトミジンまたはメデトミジンの投与が一般的になりつつある。CRIによる薬剤投与は、デクスメデトミジンまたはメデトミジンの単回投与による鎮痛持続時間が比較的短いという制限を克服している。術中にCRIを使用することで、吸入麻酔薬の最小肺胞濃度（MAC）を大幅に節減しながら、非常に安定した麻酔深度を得ることができる。術後には鎮静が得られるが、動物は外的刺激に反応することがある。これは、症例の頻繁な再評価が必要な場合や、症例の散歩や排尿排便の際に有用である。しかし、予期せぬ突然の覚醒（例：大きな音や有害な刺激）により見当識障害が生じ、防衛行動（例：咬みつぎ）につながるなどの問題となることがある。デクスメデトミジンを負荷量として 1~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV 後に 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$  CRI で投与するプロトコルが一般的である（Lin *et al.* 008, Valtolina *et al.* 2009）。

## デクスメデトミジン口腔粘膜用ゲル

口腔粘膜用ゲルとしてデクスメデトミジン（0.1mg/mL）を配合した製剤が、犬の騒音嫌悪の管理用に市販されており、頬と歯肉の間に投与される。デクスメデトミジンの推奨用量は鎮静を引き起こすには低すぎるが、おそらく警戒、交感神経緊張、注意力の重要な調節因子である青斑核の活動を低下させる効果を介して、不安を軽減することが示されている（Korpivaara *et al.* 2017）。デクスメデトミジン口腔粘膜ゲルが、動物病院受診前や受診中など、他の状況で不安を軽減する役割を持つかどうかは、現在のところ未解明である。

## デトミジン口腔粘膜用ゲル

ゲル状に配合されたデトミジン（7.6mg/mL）は馬の鎮静および化学的拘束に適応されており、舌下に投与することが想定されている。犬では、健常犬の取り扱いを容易にし、短時間の低侵襲的処置を行うために、デトミジンゲルを 0.35~2.0mg/m<sup>2</sup> の用量で頬袋に経口投与することが研究されている（Hopfensperger *et al.* 2013, Messenger *et al.* 2016, Kasten *et al.* 2018）。鎮静がピークに到達するまでの時間は約 45 分、持続時間は約 30 分である。心肺作用は他の

$\alpha_2$ -作動薬によって誘発されるものと類似しており、鎮静も含めていずれの作用もアチパメゾールによって逆転できる (Hopfensperger *et al.*2013、Kasten *et al.* 2018)。健全な猫では、 $4\text{mg}/\text{m}^2$  の用量で鎮静効果にばらつきがあり、すべての症例で嘔吐がみられたことから、猫ではあまり望ましくない手法であることが示唆された (Smith *et al.*2020)。

### 副作用

最も一般的な副作用は、高血圧および/または低血圧、徐脈、低体温、交感神経緊張および消化管運動の低下、尿量の増加、一過性の低インスリン血症および高血糖である。その他、嘔吐、唾液分泌、徐脈性不整脈など、あまり一般的でない副作用がおこることもある (Granholm *et al.*2006, 2007)。

### 注意事項

不整脈や伝導障害の有無にかかわらず、心肺疾患、重大な全身疾患、既存の低血圧/高血圧、糖尿病、肝不全および腎不全のある動物には慎重に使用する。肥大型心筋症および左室流出閉塞 (LVOT) を有する猫は例外かもしれない：メドトミジンは LVOT を軽減し、心拍数を減少させ、心室充満を改善することが示されている (Lamont *et al.*2002)。外傷のある症例への使用には注意が必要である。徐脈と低血圧の両方が同時にみられる場合を除き、抗コリン薬と  $\alpha_2$ -作動薬との併用は禁忌である。

### 末梢性作用 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体拮抗薬 (バチノキササン/ MK-467)

バチノキササンは、末梢作用性  $\alpha_2$ -拮抗薬であり、 $\alpha_2$ -作動薬と組み合わせて用いられる。バチノキササンは末梢性血管収縮を防止するため、 $\alpha_2$ -作動薬投与後にみられる反射性徐脈を軽減する (Kallio-Kujala *et al.*2018)。また、犬において、 $\alpha_2$ -作動薬にバチノキササンを併用すると  $\alpha_2$ -作動薬単独投与と比較して心拍出量が改善することが示されている (Honkavaara *et al.*2011)。犬と猫において、 $\alpha_2$ -作動薬とバチノキササンの併用による鎮静、鎮痛、神経内分泌、心血管系への影響を調査した研究が発表されている。バチノキササンは、 $\alpha_2$ -作動薬の鎮静効果と鎮痛効果にほとんど変化を及ぼさないが、心血管作用と神経内分泌作用は鈍化する。2022年3月に米国食品医薬品局はメドトミジンと塩酸バチノキササンの併用注射液を、犬の簡単な処置を行う際の鎮静鎮痛薬として承認した。

### 特別な配慮

$\alpha_2$ -作動薬の投与に影響を受けず、投与後にうまく鎮静しない動物もいる。これは、多くの場合、既存の高覚醒状態と関連している。

## 第 2.5 章 局所麻酔薬

### 局所麻酔薬とその作用機序

局所麻酔薬は、電位依存性ナトリウム ( $\text{Na}^+$ ) チャネルを通る内向き  $\text{Na}^+$ 電流を遮断することにより、膜の脱分極、神経の興奮および伝導を抑制する。これらの薬剤は安価で、その使用に関して法的規制もなく、世界中で容易に入手可能であり、猫と犬における WSAVA 必須医薬品リストの中核薬剤である (Steagall *et al.* 2020a)。したがって、局所麻酔薬は、猫や犬の疼痛管理において広く適用される可能性がある。

小動物に最も広く使用されている局所麻酔薬は、リドカイン、メピバカイン、ブピバカインおよびロピバカインである。これらの薬剤はすべてアミノアミド型に分類される。局所麻酔薬は弱塩基性であるため、体内では  $\text{pKa}$  に従って平衡化する。薬物の  $\text{pKa}$  は、薬物の 50%がイオン化形態にあり、50%が非イオン化形態にある時の  $\text{pH}$  である。これは局所麻酔薬にとって重要である。なぜなら、神経細胞膜を通過して電位依存性  $\text{Na}^+$ チャネルに近づけるのは非イオン化形態の薬物であり、一方、 $\text{Na}^+$ チャネル受容体に結合して神経細胞への  $\text{Na}^+$ イオン流入をブロックするのはイオン化形態の薬物だからである。したがって、リドカインなどの  $\text{pKa}$  が低く生理的  $\text{pH}$  に近い局所麻酔薬は、生理的  $\text{pH}$  では薬物の大部分が非イオン化されるため、より迅速に作用発現する。局所麻酔薬の特性を決定するその他の物理化学的特性は、分子量、脂溶性およびタンパク質結合性である (Box 4 および表 15)。

#### Box 4. 局所麻酔薬に影響する特性に関する説明

- 分子量は、局所麻酔薬が組織内を拡散する能力に反比例する。
- 脂溶性は局所麻酔薬の効力と作用時間を決定する。脂溶性の低い局所麻酔薬は、脂溶性の高い薬剤ほどには神経膜に浸透しないため効力が弱く、作用時間が短い。脂質溶解度の高い薬剤は、神経細胞膜を取り囲むミエリンに薬剤が捕捉されるため、作用発現が遅くなる傾向がある。
- タンパク質結合は局所麻酔薬の作用時間を決定する。タンパク質結合性の高い薬剤は、 $\text{Na}^+$ チャネル内の受容体部位により強固に結合するため、作用時間がより長くなる。

表 15. 局所麻酔薬の物理化学的性質

局所麻酔薬	$\text{pKa}$ / 作用発現時間 (分)	タンパク質結合 / 作用時間 (時間)	効力	最大推奨用量 (mg/kg) †
リドカイン	7.8 / 5-10	中程度 / 1~1.5	中程度	犬 : 5 猫 : 5
ブピバカイン	8.1 / 20-30	高い / 3-10	強力	犬 : 2 猫 : 2
ロピバカイン	8.1 / 20-30	高い / 3-6	強力	犬 : 2 猫 : 2
メピバカイン	7.7 / 5-10	中程度 / 1.5~2	中程度	犬 : 5 猫 : 3

†局所麻酔薬は、区域局所ブロック中に誤って血管内に注入することを避けるなど最適な診療のためにゆっくりと投与すべきである。中毒徴候が認められた場合は、直ちに投与を中止すること。

## 局所麻酔薬の全身毒性

局所麻酔薬の全身毒性は、偶発的な過量投与によって起こる可能性が最も高い。したがって、猫や小型犬などの小さな症例で起こりやすい。

### 全身毒性に影響する因子：

- 注射部位：血管内注射では薬剤の全身循環への吸収がより速くなるため、薬剤の血漿中濃度が高くなり、毒性のリスクが高くなる。不注意による静脈内投与または動脈内投与も毒性の重大な危険因子であり、とくにブピバカインでは危険である。
- 使用薬剤：例えば、ブピバカインは心臓の電位依存性  $\text{Na}^+$  チャネル受容体からの解離が遅いため、とくに心毒性が強い。

## 局所麻酔薬の心血管作用

局所麻酔薬の全身濃度が毒性レベルに達すると、心筋の伝導遅延、心筋抑制および末梢血管拡張の組み合わせにより、低血圧、徐脈および心停止が起こることがある。

## 局所麻酔薬の中樞神経系への影響

局所麻酔薬は脂溶性で分子量が小さいため、血液脳関門を容易に通過する。高濃度では痙攣を引き起こし、その後、全身性の中樞神経抑制を引き起こす。

## 局所麻酔薬毒性の治療

局所麻酔薬の毒性の治療では、支持療法に重点を置くとともに、有害事象（例：発作）を標的にして治療する。ベンゾジアゼピンは、発作治療とともに酸素療法と気管挿管および必要に応じて人工呼吸を行うために投与できる。心毒性を治療するために、輸液と強心剤の投与が必要な場合がある。脂質溶液は、局所麻酔薬のような親油性化合物を吸収する脂質コンパートメントを血漿中に形成し、これによって局所麻酔薬を血漿の水相から分離することにより、局所麻酔薬毒性に直接対抗することができる(Weinberg *et al.* 2003, O'Brien *et al.* 2010, Muller *et al.* 2015)。

## 小動物の局所麻酔／鎮痛技術

局所麻酔法は、小動物の麻酔鎮痛計画の一部として、依然として無視されることがよくある。しかし、局所麻酔法を用いると、麻酔維持に必要な全身麻酔薬の投与量を軽減できる場合が多く、マルチモーダル鎮痛に貢献する。損傷部位から脊髄への侵害受容情報の伝達を防ぐために特異的な神経ブロックを使用すると、先取り鎮痛（先制鎮痛）を得られ、中枢感作の発症を予防または軽減できる。

**局所麻酔（経粘膜）**：一部の局所麻酔薬を粘膜に塗布すると、速やかに（5分以内に）鎮痛効果が生じる。局所投与する部位には、眼科検査のための角膜、鼻道（例：経鼻酸素カテーテルを設置する前、気管挿管時の喉頭）などがある。通常、鎮痛が生じる組織の深さは浅い（1～2mm）。一般に、皮膚（角質層）からの局所麻酔薬の吸収は悪い。リドカイン

とプリロカインの共融混合物を皮膚に塗布し、非浸透性包帯で 30～40 分間覆うと、麻酔が得られる。これは猫や犬の静脈カテーテル留置や静脈穿刺の前に局所鎮痛を提供するのに役立つ。

**浸潤麻酔：**局所麻酔薬の浸潤は、獣医診療で一般的に行われている。安全で信頼性が高く、豊富な経験を必要としない。滅菌針を使用する必要がある。例えば、局所麻酔薬を腹部切開や片側椎弓切除術の切開部に沿って浸潤させることができる（すなわち、切開線麻酔）。この手技は術前および/または術後に適用できる。片側椎弓切除術を施行する場合、創閉鎖時よりも術前に切開創周囲に浸潤する方がより有益であった (McFadzean *et al.* 2021)。

**区域局所麻酔：**神経刺激装置や超音波検査装置を使用して末梢神経の位置を特定すると、薬剤の沈着の精度が大幅に向上し、ブロックの効果が大幅に向上する。また、局所麻酔薬の総量を減らすことができ、運動への悪影響や全身循環への局所麻酔薬の吸収による毒性のリスクを軽減できる（例：腕神経叢ブロックでは肘から遠位の感覚や運動機能が失われる）。区域局所麻酔の例については、図 24 を参照されたい。

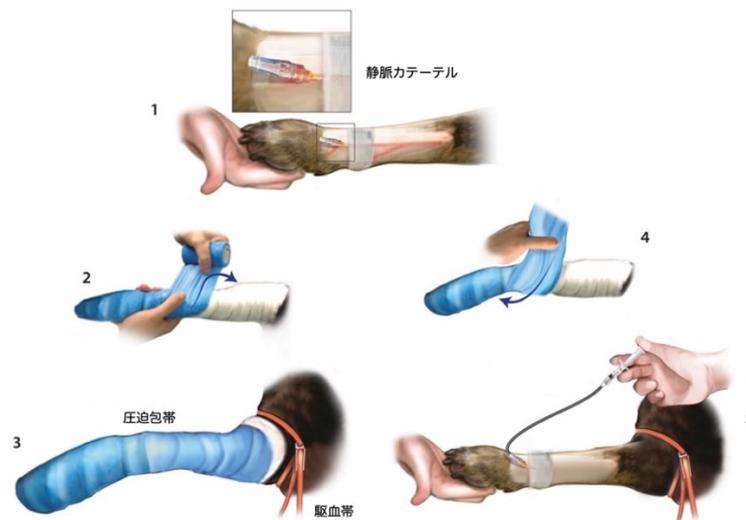


図 24. 静脈内区域局所麻酔 (IVRA/Bier-ブロック)。(1) ブロックする四肢を剪毛し、カテーテル穿刺部位を無菌準備する。静脈カテーテルを遠位肢に留置する。カテーテルの方向はどちらでもよい（近位方向または遠位方向）。(2) カテーテルを固定する。圧迫包帯を遠位から近位に向かって巻くことにより、遠位肢の循環血液を減少させる。(3) 駆血帯を肘関節（または膝関節）のすぐ近位に装着する。(4) 続いて、駆血帯を装着したまま包帯を外す。(5) あらかじめ留置したカテーテルを用いて局所麻酔薬を静脈内に注入する。駆血帯は 60 分までそのままにしておくことができる。高濃度の局所麻酔薬も循環中に放出され、局所麻酔薬中毒を引き起こす可能性があるため、駆血帯の解除には注意が必要である。イラストは Alice MacGregor Harvey による。

**硬膜外麻酔**：腰仙椎硬膜外麻酔は、横隔膜尾側におけるすべての処置の鎮痛に用いることができる（図 25 および 26）。とくに、後肢の整形外科的処置に有用である。仙尾椎硬膜外麻酔は、尾側の泌尿生殖器手術に使用できる（図 26）。

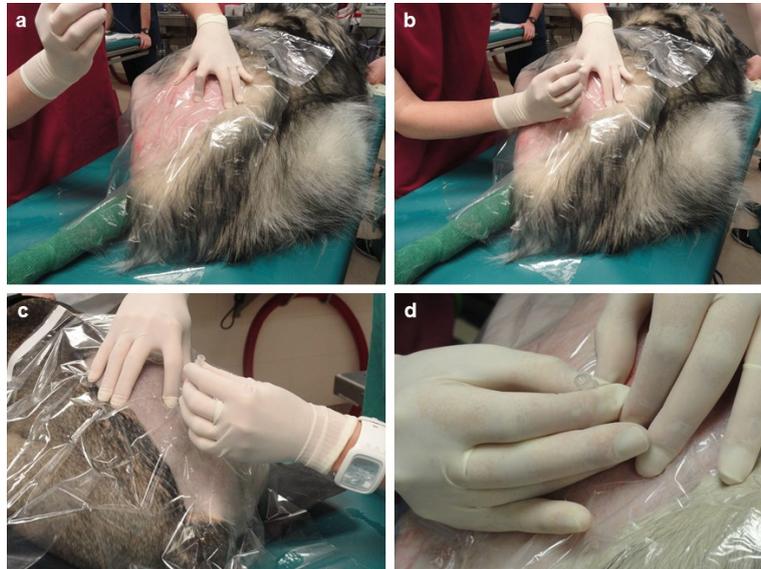


図 25. 腰仙椎硬膜外麻酔。症例を伏臥位で後肢を前方に引く。側臥位を好む臨床獣医師もいる。人差し指で腰仙椎接合部を触診し、親指と中指を腸骨翼の上に置く。(a)右利きの人左手で解剖学的ランドマークを見つけ、(b)右手で針を刺入する。(c) 左利きの人はその逆を行う。(d)「ハンギング・ドロップ」法では、針ハブに垂らした 0.9%NaCl の滴が陰圧で硬膜外腔に「吸い込まれる」ことで針先が硬膜外腔にあることを確認する。図は Sheilah Robertson より提供。

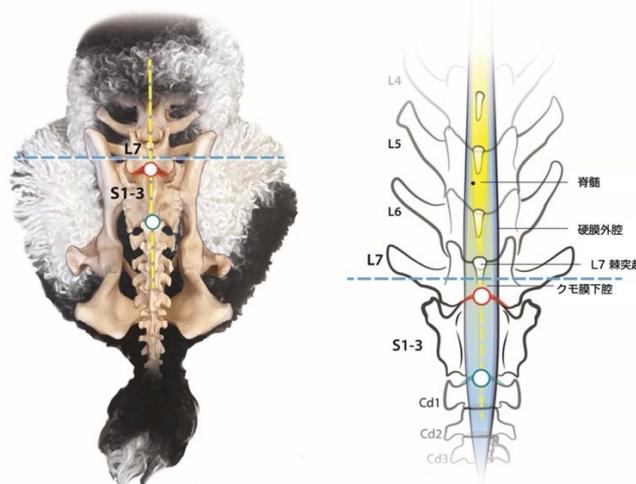


図 26. 腰仙椎間（L7-S1）（赤丸）または仙尾椎間（青丸）の硬膜外麻酔および/または鎮痛を行う場所。イラストは Alice MacGregor Harvey による。

**歯科神経ブロック**：上顎神経と下顎神経のブロックは、歯科処置や下顎または上顎手術の鎮痛に非常に有用である。上顎神経と下顎神経は、眼窩下孔とオトガイ孔でそれぞれブロックすることも、より近位でブロックして広範囲の鎮痛を得ることもできる。

**局所麻酔薬の腹腔内投与**：WSAVA-GPC は腹腔内麻酔と切開線麻酔を推奨しており、とくに腹部手術を受ける犬や猫の補助的鎮痛手技として推奨している (Steagall *et al.* 2020b)。腹腔内麻酔と切開線麻酔の手技は以下のリンク (<https://www.youtube.com/watch?v=76dwKuirqt0>) で参照されたい。

### 局所麻酔薬の静脈内投与

リドカインを CRI で全身投与することで、鎮痛を得て麻酔維持に必要な吸入麻酔薬の濃度を下げることができる (MAC 軽減効果)。鎮痛の機序は全身的に複数あると考えられている。全身投与後のリドカインの血漿濃度はナトリウムチャンネルを直接遮断するには低すぎることから、サイトカインの産生阻害や NMDA 受容体の阻害がより重要な機序と考えられる。腹部手術を受けた人では、周術期リドカイン CRI が術後鎮痛を得るためのオピオイド消費量を軽減する説得力あるデータが示されている。しかし、他の手術に関するデータはあまり確実ではない (Sun *et al.* 2012)。

手術を受ける犬を対象に周術期リドカイン CRI の抗侵害受容効果を調査した研究が数多くある。リドカイン CRI が術中の侵害受容反応 (血圧や心拍数の変化) や術後疼痛を軽減する効果を示す研究もあれば、効果はないとする研究もある (Tsai *et al.* 2013, Gutierrez-Blanco *et al.* 2015)。これまでに検討されてきた投与速度は負荷用量 2mg/kg IV と維持用量 50µg/kg/分 CRI であるが、研究間で異なる。犬におけるリドカイン CRI の MAC 軽減効果には説得力あるエビデンスがあり、低血圧があり術中に高濃度の吸入麻酔薬を要求する動物には有利かもしれない (Wilson *et al.* 2008, Moran-Muñoz *et al.* 2014)。リドカイン CRI を受けている動物を全身麻酔する際には、この MAC 軽減効果を念頭に置き、吸入麻酔薬の濃度を症例の要求量に応じて慎重に調整する必要がある。猫の鎮痛にリドカイン CRI を使用することは、心血管系に悪影響を及ぼす可能性があるため、議論の余地がある。実験研究では、猫においてリドカイン CRI は有意なイソフルラン MAC 軽減効果が示されたが、同時に血行動態への悪影響も観察された (Pypendop & Ilkiw 2005)。このため、猫では、リドカイン CRI は血行動態抑制のリスクがあるため慎重に使用すべきである。しかし、場合によっては、リドカイン CRI は激しい侵害刺激や過活動状態 (高血圧や頻脈) にある猫のマルチモーダル鎮痛に寄与する可能性がある。

**徐放性局所麻酔薬** (ブピバカインリポソーム注射用懸濁液) については第 2.6 章で述べる。

## 第 2.6 章 鎮痛薬の供給技術とその機材

薬物を供給する方法（薬物デリバリー）は、安全性と有効性に大きな影響を及ぼす可能性がある。薬物デリバリーシステムは、疼痛管理における毒性を最小限に抑え、鎮痛薬の有効性を向上させるために使用される。徐放製剤や持続放出製剤は、特定の期間（つまり数時間または数日間）にわたって薬物をゆっくりと放出するように設計されている。このような薬物デリバリーシステムは、"ハンズオフ（手放し）"で鎮痛を提供し、全身的な副作用や薬物蓄積を最小限に抑え、鎮痛薬の血漿濃度の変動を減少させ、輸液ポンプは不必要になる（Krugner-Higby *et al.* 2011）。

### 経皮パッチ

経皮パッチ（TD）（フェンタニル、リドカイン、ブプレノルフィン）は、リザーバーまたはマトリックスパッチを用いて一定用量の薬物を長期にわたって皮膚から投与するための人に承認された粘着パッチである（Hofmeister & Egger 2004, Murrell *et al.* 2007, Weil *et al.* 2007）。これらのリザーバーパッチは小動物の疼痛管理に使用されてきたが、薬剤の取り込みは皮膚の厚さ、温度、血管分布などの要因に左右され、接着剤が皮膚との接触を維持できないことが多いため、その結果はまちまちである。TD 薬の使用は、局所麻酔や他の鎮痛技術を使用する必要性を妨げるものではない。

猫では、フェンタニルの取り込みと薬物動態に個体差があるため、フェンタニルパッチの鎮痛効果には大きなばらつきがある（Egger 2003）。整形外科手術を受けた犬では、フェンタニル TD は NSAIDs と併用することで適切な術後鎮痛効果が得られる（Hofmeister & Egger 2004）。フェンタニルパッチは効果発現までの時間が長く、鎮痛効果を得られるまでに 12 時間（猫）から 24 時間（犬）を要する。マトリックスベースのフェンタニルパッチは、薬物がパッチに組み込まれているため悪用されにくい。

猫において、経皮マトリックスブプレノルフィンパッチは、薬物の血漿濃度が検出可能であるにもかかわらず、熱閾値を上昇させなかった（Murrell *et al.* 2007）。ブプレノルフィンパッチを用いた犬では、熱閾値は上昇した（Pieper *et al.* 2011）。犬や猫における臨床応用を決定するためには、さらなる試験が必要である。

### 徐放性製剤

徐放性ブピバカインリポソーム注射用懸濁液は、末梢神経ブロックとしての使用が米国で承認されている。この懸濁液は、遠位四肢の処置を受ける猫の神経周囲への単回投与後および前十字靭帯手術を受ける犬への浸潤投与後に、術後最大 72 時間の区域局所鎮痛を提供する（Lascelles *et al.* 2016, Gordon-Evans *et al.* 2020, Reader *et al.* 2020）。このブピバカインリポソームの市販製剤は、生後 5 ヶ月未満の猫や他の局所領域手技では研究されてい

い。この手技の利点は、外科医が犬や猫へ薬剤を投与し、投薬を飼主に依存しないことから、最大3日間の鎮痛効果を確実に得られることが「保証される」ことである。

### 静脈内持続投与

定量静脈内持続投与 (Constant rate infusion, CRI) では、薬物の血漿濃度を一定に保つために、電動の輸液装置を用いて設定された投与量で連続投与する。鎮痛の必要性や副作用の発現に応じて滴定投与するため、投与速度を調整できる方がより適切である。目標濃度調節注入 (Target-controlled infusion, TCI) では、複雑なアルゴリズムに基づいて、望ましい効果を生み出すために必要な特定部位 (効果部位) の血漿薬物濃度を得ることができる薬物注入速度を設定する。

通常、輸液装置は、様々な供給システム (蠕動運動ポンプ, ピストンポンプ, シャトルポンプ) を備えた容積式輸液ポンプである。これらの輸液装置は、低精度 ( $\pm 10\%$ ) で大量投与が可能である。シリンジポンプは、より高濃度の鎮痛薬液をより高い精度 ( $\pm 5\%$ ) で投与するのに適している。計算機能がある機材では、体重、薬物濃度、注入速度を入力することができる (Amoore & Adamson 2003)。しかし、このような薬物供給ツールでも、誤った薬物濃度や投与計画を入力した場合にエラーが生じる可能性がある。

### 創傷注入カテーテル

創傷注入カテーテルは、術後疼痛管理のために局所麻酔薬を間欠的に注入するために使用され、手術部位の近くまたは手術部位に埋め込む柔軟な留置カテーテルである (Abelson *et al.* 2009)。持続注入では、薬物分布が不均等になる場合がある (Hansen *et al.* 2013)。そのため、創傷注入カテーテルはマルチモーダル鎮痛の一部として使用するのが最適である。

### 硬膜外カテーテル

硬膜外カテーテルは、薬物を硬膜外腔内に繰り返し供給するために用いられる。カテーテル挿入には市販キット (サイズ: 19, 20 および 24 ゲージ) を用いる。通常、これらのカテーテルを腰仙椎間から硬膜外腔へ挿入し、術後長期にわたって間欠的または持続的に鎮痛薬を投与できる。この手技で最もよくみられる合併症は、カテーテルの抜けまたは纏わり、および汚染である (Valverde 2008)。

### 神経探知機 (神経ロケータ)

電気神経探知器 (電気神経ロケータ) は、神経の位置を特定するために使用される便利で安全、かつ手頃な価格の装置である。神経ロケータを臨床使用すると針の設置に役立ち、効果発現時間の短縮、作用持続時間の延長、神経損傷のリスク軽減が可能となる。神経ロケータは、定電流発生器 (低周波数, 低持続時間) とこの定電流発生器に接続した絶縁針および皮膚接着用遠隔電極で構成されている。針を標的の神経に向けて進め、神経

周囲の組織に電界を発生させる。電気刺激中に特定の運動反応が得られると、針先が適切な位置にあると特定できる。注入する局所麻酔薬の量は局所ブロックの手技によって異なる。薬液を注入すると、神経が機械的に変位し、運動反応が消失する（Campoy *et al.* 2012）。坐骨神経ブロックと大腿神経ブロックの実施例を、以下のリンク (<https://wsava.org/committees/global-pain-council/>) で見ることができる。

### 超音波ガイド下手技

一部の末梢神経ブロックを行うために、超音波検査が用いられることがある。電気神経刺激装置の使用と同様に、超音波ガイド下の区域局所麻酔手技は、効果的な神経ブロックを行うために必要な局所麻酔薬の投与量を軽減すると同時に、局所麻酔薬の毒性の可能性を減らし、成功率を高めることを目的としている。この手技により、末梢神経ブロック実施中に神経、血管および周囲構造を画像化確認できる可能性がある。これにより、神経損傷、血腫、出血などの合併症を最小限に抑えることができる。しかし、この手技には訓練と高価な特殊機器が必要である。このテーマに関する総説記事が出版されている（Portela *et al.* 2018a, b）。

## 第 2.7 章 補助薬

補助薬は「単独」の鎮痛薬とはみなされないが、オピオイド、NSAIDs および局所麻酔薬と併用したり、これらのクラスの鎮痛薬のいずれかが禁忌である場合にその代替薬として、疼痛管理プロトコールに組み込むことができる（Ruel & Steagall 2019）（表 16）。

**表 16. 疼痛管理における補助薬：犬および猫の推奨用量†。**

薬物	適応	動物種、投与量、投与経路	投与頻度	コメント
アマンタジン	慢性痛	犬と猫： 2-5 mg/kg PO	12-24 時間毎	治療抵抗性の OA の犬に有効。NSAIDs または他の鎮痛薬と併用する。神経障害性疼痛の犬において、メロキシカムとの併用で 14mg/kg までの投与が報告されている（Madden <i>et al.</i> 2014）
アミトリプチリン	慢性痛	犬：1-4 mg/kg 猫：総量 2.5-12.5mg	12-24 時間毎 12-24 時間毎	他のセロトニン作動薬と併用しない。 口に合わない；投与がストレスになったり、強引になったりする場合は選択肢にならない。他のセロトニン作動薬と併用しない。
ガバペンチン	周術期の痛み  慢性痛	犬：10 mg/kg PO 猫：総量 50mg PO  犬と猫： 5-10 mg/kg PO	手術 2 時間前 手術 12 時間前と 1-2 時間前  8-12 時間毎	オピオイドと併用する。 オピオイドと併用する。  3-5mg/kg から開始し、徐々に目標用量まで増量する。治療効果に応じて投与量を増減する。より高い用量は逸話的に報告されている。慢性腎臓病の猫では投与量の減量が推奨される。鎮静および運動失調を引き起こすことがある。
	輸送と動物病院受診に関連するストレス	猫：報告されている研究データでは総量 50～200mg PO	猫を動物病院に輸送する 90 分前	この場合、ガバペンチンは輸送や身体検査に関連するストレスや不安を軽減するために使用されるが、手術が予定されている場合は、術後鎮痛にも寄与する可能性がある。
プレガバリン	慢性痛	犬：2-5 mg/kg PO  猫：1-4 mg/kg PO	8-12 時間毎  12 時間毎	低用量および/または長い投与間隔で開始し、徐々に目標用量まで増量する。犬では、脊髄空洞症に関連した神経障害性疼痛において 13-19mg/kg の 12 時間毎投与の用量が報告されている（Thoefner <i>et al.</i> 2020）。 椎間板手術の 1 時間前に 1 回投与し、術後に 8 時間毎に 5 日間投与する。鎮静および運動失調を生じる可能性がある。
	輸送関連のストレス	猫：5-10 mg/kg PO	猫を輸送する 90 分前	この場合、輸送に関連するストレスや不安を軽減するためにプレガバリンが使用される。

ケタミン	周術期の痛み	犬：0.2-0.5 mg/kg IV (ボーラス) 後に 2-10 µg/kg/分 (CRI) 猫 0.2-0.5mg/kg IV (ボーラス) 後に 2-10µg/kg/分 (CRI)	ボーラス (手術前の負荷量) 後に最大 72 時間の CRI ボーラス (手術前の負荷量) 後に最大 72 時間の CRI	術中はより高い注入速度を用い、術後は漸減する。 術中はより高い注入速度を用い、術後は漸減する。高用量で麻酔徴候を示す猫もいる。
	慢性痛	猫：2-4 mg/kg PO	鎮静剤との併用で麻酔前投薬に用いる 8~12 時間毎	口に合わない；投与がストレスになる場合や、強制投与を実施する場合には、選択肢にならない。他のセロトニン作動薬と併用しない。
トラマドール	周術期の痛み	猫：2-4mg/kg PO, IV または IM	鎮静剤との併用で麻酔前投薬に用いる	他のセロトニン作動薬と併用しない。
	慢性痛	猫：2-4 mg/kg PO	8~12 時間毎	口に合わない；投与がストレスになる場合や、強制投与を実施する場合には、選択肢にならない。他のセロトニン作動薬と併用しない。

IV 静脈内投与, SC 皮下投与, IM 筋肉内投与, PO 経口投与

†適応症と禁忌の詳細については本文を参照のこと。

## ケタミン

**作用機序：**NMDA 受容体の活性化は、中枢感作の開始と維持に大きく寄与する要因の一つである。ケタミンは、NMDA 受容体を可逆的に拮抗することで、中枢感作を調節し、抗痛覚過敏効果を発揮する。また、ケタミンは免疫調節作用を有し、炎症性サイトカインの産生を直接抑制する可能性がある (Beilin *et al.* 2003)。

**適応：**侵襲性の高い大手術や外傷症例におけるマルチモーダル周術期疼痛管理計画の一環として、中枢感作を予防・治療する。また、痛覚過敏と異痛 (アロディニア) の重篤な徴候を示す慢性痛症例にも投与できる。術後の犬では、術後鎮痛と食欲の改善が認められている (Wagner *et al.* 2002, Sarrau *et al.* 2007)。しかし、猫におけるその鎮痛効果に関するデータは不足している。外傷症例では、トリアージ (多数の傷病例が発生した場合に、傷病の緊急度や重症度に応じて治療優先度を定めること) 実施後にできるだけ早く治療を開始すべきである。

## アマンタジン

**作用機序：**ケタミンと同様に NMDA 受容体活性を阻害するが、幻覚作用はない。

**適応：**神経障害性要素を含む長期にわたる疼痛症候群。例えば、NSAIDs だけでは十分な効果が得られない OA 疼痛の犬 (Lascelles *et al.* 2008)。OA を有する猫では、アマンタジン単独で治療した場合、飼主が報告した痛みスコアは改善したが、活動性は低下した (Shipley *et al.* 2021)。アマンタジンは腎臓から排泄される。したがって、腎機能が低下している動物では注意が必要である。

## ガバペンチノイド（ガバペンチンとプレガバリン）

**作用機序：**両薬剤とも類似しているが、まだ完全には解明されていない。カルシウムチャンネルを変化させ、脊髄背角におけるグルタミン酸およびサブスタンス P の放出を抑制することにより、痛みを調節すると考えられる。プレガバリンは、ガバペンチンより強力にカルシウムチャンネルに結合する。

**適応：**犬猫ともに、既知または潜在的な神経障害性要素を伴う慢性痛（例：OA, 癌, 糖尿病性神経障害, 骨盤外傷, 断脚, 椎間板疾患）（第 3.12 章）。搬送や通院中の不安を軽減するために使用され、急性痛の補助薬としても使用される。自然発症の神経障害性疼痛を有する犬において、ガバペンチン単独およびガバペンチン-メロキシカムを投与すると、Canine Brief Pain Inventory スコアがベースラインと比較して有意に低下したが、プラセボでは低下しなかった（Ruel & Steagall 2019, Ruel *et al.* 2020）。両薬剤とも運動失調や鎮静を伴うことがあり、症例の管理を複雑にして QoL に影響を及ぼす可能性がある（Platt *et al.* 2006, Bleuer-Elsner *et al.* 2021）。慢性腎臓病の猫では薬物排泄が障害される可能性があるため、ガバペンチンの減量を考慮すべきである（Quimby *et al.* 2022）。人では、術後鎮痛と不安軽減のために、ガバペンチンが術前に投与される。いくつかの研究では、術中の犬や猫および輸送中や動物病院へ来院中の猫において同様の効果が示されている（Crociolli *et al.* 2015, van Haaften *et al.* 2017, Steagall *et al.* 2018）。また、ある研究では、プレガバリンの投与により、輸送に関連したストレスや不安が減少することも示されている（Lamminen *et al.* 2021）。前肢断脚術を受けた犬では、術中および術後のフェンタニル CRI やその他の鎮痛薬を含む強力な鎮痛プロトコルの術前にガバペンチン投与を追加しても、術後最初の 3 日間に有意な効果は得られなかった（Wagner *et al.* 2010）。

## アミトリプチリン

**作用機序：**三環系抗うつ薬（TCA）は、カテコールアミンの再取り込みを阻害し、それによって疼痛抑制系を増強する。アミトリプチリンは NMDA 受容体への拮抗作用も有する。

**適応：**既知または潜在的な神経障害性要素を含む慢性痛。また、TCA は、炎症性腸疾患および猫下部尿路疾患（FLUTD）に罹患した猫の治療において環境エンリッチメントと組み合わせて使用することもできる（Chew *et al.* 1998）。しかし、治療に対する反応には大きな個体差があり、特発性 FLUTD 例の多くは 7 日間の治療（10 mg/頭, 24 時間毎）を行っても改善が見られない（Kraijer *et al.* 2003）。一方、難治性 FLUTD の猫に 12 ヶ月間の長期治療を行ったところ、血尿と蛋白尿が減少し、下部尿路疾患の徴候を飼い主が観察することは消失した。鎮静、体重増加、被毛の質の低下が観察された（Chew *et al.* 1998）。難治性慢性痛の

症例では、アミトリプチリンの追加投与が奏功する可能性があるが、入手できるエビデンスは限られている。

## その他の抗うつ薬

TCA は人の神経障害性疼痛の管理に最も使用されている抗うつ薬であるが、選択的セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害薬（例：デュロキセチン）や選択的セロトニン再取り込み阻害薬（例：フルオキセチン）といった他の抗うつ薬も研究されており、前者については有効性の強力なエビデンスが示されているが、後者については効果がない。獣医学では、これらの薬剤は問題行動との関連で評価されており、疼痛管理における有効性について利用できるデータは限られている。

セロトニン作用を伴う鎮痛補助薬（例：トラマドール, アミトリプチリン, イミプラミン, デュロキセチン）を併用投与すると、「セロトニン症候群」と呼ばれる状態になる可能性があるので注意する。したがって、不安症の治療を受けており、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、TCA、モノアミン酸化酵素阻害薬（例：セレギリン）の投与を受けている痛みを伴う症例を管理する際には注意が必要である。セロトニン症候群は、神経筋活動亢進、発熱、頻脈、頻呼吸、興奮を特徴とする (Mohammad-Zadeh *et al.* 2008, Indrawirawan & McAlees 2014)。

## トラマドール

**作用機序：**トラマドールは、二重の作用機序（弱い  $\mu$  オピオイド作動薬およびセロトニンとノルエピネフリンの再取り込み阻害）を有する中枢性鎮痛薬である。

**適応：**他の鎮痛薬との併用による猫の急性痛（注射剤）または慢性痛（経口剤）の治療に用いる (Evangelista *et al.* 2014, Monteiro *et al.* 2017, Guedes *et al.* 2018)。

**犬と猫の違い：**トラマドールの最も重要な代謝物である O-デスメチルトラマドール (M1) は、 $\mu$  オピオイド作動性作用と関連している。この代謝物は、犬と比較して猫でははるかに速い速度で生成され、半減期が長く、クリアランスが遅いことが報告されている (Perez Jimenez *et al.* 2016)。犬は有意な濃度の O-デスメチルトラマドールを産生することができず、OA を有する犬 (Budsberg *et al.* 2018) または犬の術後疼痛 (Donati *et al.* 2021) に対して鎮痛効果は観察されなかった。猫におけるトラマドールの使用には十分なエビデンスがある（ただし、苦味があるため経口投与できない場合もある）。犬に対するトラマドールの使用に関するエビデンスレベルは低い。したがって、トラマドールは、利用可能な薬剤が限られている場合にのみ、犬の補助鎮痛薬として使用すべきである（すなわち、犬ではオピオイド作用は期待できないが、セロトニンとノルエピネフリンの再取り込み阻害による鎮痛効果が存在する可能性がある）。

## 第 2.8 章 痛みのある症例の治療における非鎮痛薬

### グルココルチコステロイド (GCs)

臨床現場で GCs を鎮痛目的で投与することを支持するエビデンスはほとんどないが、GCs を使用することで抗炎症作用による疼痛緩和を期待できる。これらの薬剤は、アレルギー性疾患や自己免疫疾患（例：免疫介在性貧血）および特定の炎症性疾患（例：炎症性腸疾患、髄膜炎）の治療に適応される。プロスタグランジン産生を減少させる GCs の作用と、これらの病態緩和における GCs の役割の組み合わせが疼痛緩和をもたらす。GCs と NSAIDs の併用は、副作用の発生率が高くなるため禁忌である (Boston *et al.* 2003)。

### 吸入麻酔薬

吸入麻酔薬は、動物の全身麻酔に用いられる。麻酔深度は予測可能で、迅速に調節でき、心肺抑制は用量依存性である。このクラスの麻酔薬にはハロタン、イソフルランおよびセボフルランがあるが、いずれも抗侵害受容特性（鎮痛作用）はない。吸入麻酔薬は単に全身麻酔中に大脳皮質における痛みの認知を遮断するだけであり、鎮痛薬が使用されていないければ、症例は麻酔覚醒時に痛みを感じる。

### マロピタント

マロピタントは、ニューロキニン-1 受容体 (NK-1) 拮抗薬であり、CNS の化学受容体引き金帯 (Chemoreceptor trigger zone, CTZ) に存在する NK-1 受容体を遮断することにより、嘔吐の治療と予防に用いられる。NK-1 受容体とそのリガンドであるサブスタンス P は、侵害受容に関与する脊髄感覚求心路に存在する。マウスとウサギを用いた研究では NK-1 受容体拮抗薬が内臓の侵害刺激に対して一貫して鎮痛を誘導することが証明されているが、臨床的な鎮痛は関連性がないようなので、この情報を小動物に外挿するべきでない。犬と猫では、マロピタントの静脈内投与後の吸入麻酔薬要求量を減少させる可能性がある (Boscan *et al.* 2011, Niyom *et al.* 2013)。現時点では、マロピタントが臨床現場で鎮痛薬として信頼されるべきという明確なエビデンスはない (Kinobe & Miyake 2020)。マロピタントは嘔吐を減少させるが、吐き気を解消するわけではなく、消化管運動の低下を引き起こす可能性がある (Koh *et al.* 2014, Mikawa *et al.* 2015)。全体として、マロピタントは、症例の入院体験を改善し、移動に伴う乗り物酔いを軽減するために麻酔計画の一部として使用される可能性がある。

## オンダンセトロン

オンダンセトロンは、セロトニン 3 型 (5-HT<sub>3</sub>) 受容体拮抗薬であり、有効な制吐薬および吐き気止め薬である (Santos *et al.* 2011, Foth *et al.* 2021)。マロピタントとオンダンセトロンには、証明された鎮痛作用はないが、嘔吐による悪影響を防止し、症例の快適性を促進するために、依然として、全体的な症例管理において重要な要素である。

## アセプロマジン (ACP)

ACP は、獣医学で最も広く使用されている精神安定剤のひとつで、鎮痛作用はない。ACP を投与すると、注射麻酔薬や吸入麻酔薬の必要量が減少する。高用量を用いた場合や血液循環の悪い動物に用いると、臨床的に重大な低血圧を引き起こすことがある。ACP は周術期に広く使用されており (神経遮断鎮痛)、末梢血管拡張と視床下部への中枢作用により、二次的に低体温を引き起こすことがある。

## 第 2.9 章 身体リハビリテーション

身体リハビリテーションには、関節内、被膜、靭帯、筋、筋膜、中枢神経および末梢神経組織における筋骨格系および神経学的障害の臨床評価と治療が含まれる。治療計画を立案するために、姿勢、歩行、機能、筋力、筋肉の柔軟性、受動的可動域、関節の可動性を評価する (Millis & Levine 2014) (筋膜検査の例 [https://www.youtube.com/watch?v=69YWXX\\_zUL8](https://www.youtube.com/watch?v=69YWXX_zUL8))。痛みの治療には、物理療法、徒手療法および運動療法が用いられる (図 27)。治療の頻度、強度および期間は、対象組織の治癒能力と傷害の慢性度に応じて決定される。



図 27. バランスディスクを用いた運動療法を受ける犬の例。図は Bonnie Wright より提供。

### 運動療法

運動は血液やリンパの流れを改善し、骨格や脊柱構造に対する軟部組織による支持を強化し、腱や靭帯の柔軟性を高め、軟骨の健康を改善する。家庭環境で運動療法を行えるように飼い主を教育できる。静的体重負荷のような簡単な運動は損傷後の急性期に使用でき、治癒が進み筋力が向上するにつれて徐々に強度を高めていく。人では、筋力強化や有酸素運動は、NSAIDs と同等かそれ以上の鎮痛効果をもたらし、痛みを軽減する (Polaski *et al.* 2019)。

### 物理療法

物理療法は、痛みを和らげ、軟部組織の治癒を促進し、筋肉の伸展性を改善し、筋力強化を促進するために用いることができる。

**温熱療法（熱）**：組織に熱を加えると、伸張性と血流が増加し、治癒を促進する。熱は、疾患の初期に侵害受容を促進する。慢性状態では、炎症が治まると、筋肉と筋膜の制限が優位になり、熱は鎮痛効果をもたらさず（McCarberg & O'Connor 2004）。

**凍結療法**：第 2.10 章参照。

**光生体調節療法（低レベルレーザー/光）**：赤色光や近赤外光を用いた光子の照射によって炎症と痛みが軽減される。様々なクラスがあり、波長、放射出力、放射照度、フルエンス（ある球体に入射する粒子の数をその球体の大円の断面積で除した値）および治療部位によって用量が決まる。光生体調節療法（フォトバイオモジュレーション）は、肘や股関節に痛みのある犬において鎮痛効果を示した（10～20 J/cm<sup>2</sup>）（Looney *et al.* 2018, Alves *et al.* 2022）。

**電気刺激**：経皮的電気神経刺激（Transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS）は、中等度の痛みを有する人の約半数に鎮痛効果をもたらさず（Rushton 2002）。治療は、周波数（1秒あたりのパルス数）、強度（パルスの振幅）、パルス時間（電流を流す期間）に基づいて、症例ごとに調整する。

**パルス電磁療法**：非熱的、非侵襲的電磁療法の適用により、人の膝 OA 疼痛が減少し、片側椎弓切除術後の犬の機能的転帰が改善された（Nelson *et al.* 2013, Alvarez *et al.* 2019）。

**衝撃波治療**：高強度の音波を用いた組織の変形は、血管新生、慢性炎症の回復、コラーゲン産生の刺激、腱や靭帯損傷の治療、短期および長期の鎮痛につながる（Chamberlain & Colborne 2016）。研究では、膝関節手術後の犬の四肢の使用改善や、腰痛のある人における長期的な効果が見出されている（Barnes *et al.* 2019, Walewicz *et al.* 2019）。

**トリガーポイントへの指圧**：トリガーポイントは、筋線維のピンと張った帯（痛みを伴う硬い結節構造）の中にある。治療用レーザーや電気療法、局所麻酔薬の注射や鍼治療（ドライニードル）などの物理療法や徒手療法を用いてトリガーポイントを刺激できる（Wall 2014）。獣医学でのデータは限られているが、鍼治療の使用が望ましい。

**マッサージ**：第 2.15 章参照。

## 第 2.10 章 寒冷療法

### 寒冷療法とは

寒冷療法（アイシング, 冷罨法）は、非薬理的鎮痛手段であり、医学的に有用で科学的根拠があり、世界中で利用可能で、規制による制限を受けない（Wright *et al.* 2020）。寒冷療法は、紙コップ、バケツおよび袋を用いて氷や凍結した保冷剤を局所に適用するか、冷却圧縮装置と循環スリーブを使用する（図 28）。治療対象の組織に適切な期間、適切に適用する必要がある。



図 28. 寒冷療法の例。アイスパックは決して皮膚に直接接触させない。アイスパックと皮膚の間に層（例：紙や布）を設ける。(a) 全耳道切除術直後の猫。皮膚を保護するために滅菌ガーゼパッドが使用されている。(b) 膝関節手術直後の犬。皮膚の保護に手術用ドレープが使用されている。図 (a) は Steagall *et al.* (2022) より転載。図 (b) は Sheilah Robertson による提供。

### 作用機序

皮膚に冷却するとその下の深さ 2~4 cm まで組織の温度が低下する。その結果、組織侵害受容器の活性化が低下し、末梢軸索に沿った伝導速度が遅くなる（寒冷誘発性神経麻痺）（Malanga *et al.* 2015）。特定の末梢冷感受性イオンチャネルは、侵害受容信号伝達の減少と抑制性介在ニューロンの活性化に寄与する（Liu *et al.* 2013）。また、寒冷療法は交感神経を介する血管収縮によって浮腫を軽減し、筋痙攣を軽減する（Lee *et al.* 2002）。筋痙攣は急性痛および慢性痛の症例にみられることがあり、不快感の主な原因となる（Malanga *et al.* 2015）。

### 適応と考慮事項

鎮痛プロトコルの一部として、あらゆる外科的切開創に対して冷罨法が推奨される。6~8 時間ごとに 15~20 分間の冷罨法を手術直後から数日間行うことができる（Wright *et al.* 2020）。

炎症性成分や筋痙攣を伴う慢性痛では、寒冷療法も有効である。どのような薬物や医療処置にも言えるが、寒冷療法には用量、時間および疾患に関連した影響があり、その影響

は症例ごとに異なる。したがって、各症例にとっての潜在的価値を慎重に検討した上で使用すべきである。

長時間の使用による神経損傷を避けることや、感覚のない部位や血流の悪い部位（例：四肢末端）への適用は注意が必要である。保冷剤と皮膚の間に適切なバリア（例：タオル）を設置する。新鮮な外科的切開創には、消毒または滅菌されていないものの接触を避けるべきである。1～2時間以内に20分以上氷を当てて冷却しない。ほとんどの症例は、2分間を超えない短時間の不快感の後に冷たい感覚を受け入れる（Francisco *et al.* 2018）。最初、症例は寒冷療法に否定的な反応を示すかもしれないが、通常は組織が鈍感になるにつれてすぐに受け入れるようになる。それにもかかわらず、慢性痛症候群では寒冷アロディニアが生じる可能性があり、寒冷刺激によって不釣り合いな刺激を受けたり、治療を避けようとしたりする症例では寒冷療法を中止すべきである。

## 第 2.11 章 カンナビノイド

### 内因性カンナビノイド系

すべての脊椎動物において、内因性カンナビノイド系（エンドカンナビノイドシステム）は、セロトニン作動性、ドーパミン作動性、ノルアドレナリン作動性およびオピオイド作動性システムといった他の神経調節系とともに機能している。これらのシステムは、恒常性を維持するために相互作用している（McPartland *et al.* 2014）。また、運動療法、鍼治療および食事療法などのいくつかの理学療法の形態も内因性カンナビノイド系の変化に寄与している（Howlett & Abood 2017, Toczek & Malinowska 2018）。

カンナビノイド受容体（CB）は、細胞膜や神経シナプス前終末に存在する神経調節性の G タンパク質共役型受容体である。カンナビノイド受容体には、CB1（主に神経系）と CB2（広範囲に分布し免疫細胞に関連）の 2 種類がある。カンナビノイドには、内因性カンナビノイド（体内で生成される）、フィトカンナビノイド（植物から生成される）および合成カンナビノイドの 3 種類がある。これらの分子は、末梢および中枢で侵害受容信号を修飾する。これらの分子は、グリア効果により抗痛覚過敏作用があり、神経変性状態（変性性脊髄症など）を軽減する可能性がある（Fine & Rosenfeld 2013, Fernandez-Trapero *et al.* 2017）。様々な内因性および外因性リガンドが CB 受容体に結合したり、CB 受容体を修飾したりすることが認識されている。

### 外因性カンナビノイド

植物性カンナビノイドは、主に *Cannabis sativa* から抽出され、しばしば合成化合物よりも多様である。カンナビノール（CBD）と  $\delta$ -9-テトラヒドロカンナビノール（THC）は最も研究されている植物性カンナビノイド分子の 2 つであるが、化合物の数は 180 を超える。当局によって承認された医薬品は生物由来の原料から抽出され、1 つか 2 つの分子まで減らされている。植物由来のカンナビノイドにはテルペンやフラボノイドを含み、これらも生物学的効果を持つ。多種多様な化合物が植物性カンナビノイドの複雑さと様々な効果をもたらし、規制または研究のための市販製品の標準化がなされていない。

CBD は、CB2 受容体における鎮痛効果と免疫調節効果のために、獣医学で一般的に使用されている。向精神作用と鎮静作用は最小限であるが、薬効は比較的予測可能である（Gamble *et al.* 2018）。THC は CB2 受容体にも結合するが、CB1 受容体の強力な作動薬である。THC は精神作用、不安、頻脈および末梢血管拡張と関連しているため、獣医療で対象となる動物種において THC を医療使用するために滴定することは困難である。しかし、少量の THC を CBD と併用すると、効能を著しく高めることができる（Vaughn *et al.* 2020）。

## マリファナとカンナビノイド

マリファナと麻はどちらも *Cannabis sativa* 属の植物であるが、THC の含有量が異なる（麻の THC は乾燥重量で 0.3%未満）（Deabold *et al.* 2019）。植物は交雑により非常に多様化しているため、個々の種を医学的に考慮する重要性はない（Solymosi & Kofalvi 2017）。一般的な植物品種の多様な効果は、活性カンナビノイド、テルペンおよびフラボノイドの割合に基づいている（Piomelli & Russo 2016）。分析証明書は、特定の製品についてこの情報を提供する（Wakshlag *et al.* 2020）。

## カンナビノイドに対する臨床的アプローチ

現在のところ、カンナビノイドに関して、獣医師に普遍的なアプローチを推奨することは不可能である。法律は、法律上のリスクがほとんどない地域から処方や販売が犯罪となる地域まで大きく異なる。これらの化合物は広く使用されており、獣医師の監視なしに調達されることも少なくないが、獣医師は少なくとも害軽減に関しては、保護的かつ助言を与える役割を果たす必要がある。このトピックに関する知識を向上させるための継続教育訓練が存在する。

犬では、とくに THC による中毒が広く報告されている。臨床症状の重症度は異なり、中枢神経抑制、不安、感覚過敏、尿漏れ、頻脈、死亡などがある。カンナビノイドは、チトクローム P450 酵素の強力な阻害剤でもある（とくに CBD）。他の薬物との併用には注意が必要であり、肝酵素および肝機能の変化を評価するためにモニタリングが必要である。カンナビノイドとカルシウムチャンネルを介して作用する他の薬物（ガバペンチンなど）を併用する場合は、過度の鎮静を避けるために投与量を減らす必要がある。同様に、THC の血管拡張作用により腎臓や心臓の状態などの基礎疾患の状態が変化する可能性がある（Ho *et al.* 2019）。

内因性カンナビノイド系は恒常性維持システムであり、個体によって「ベースライン」活性が極端に異なる場合があり、治療が予測不可能となることがある。植物性カンナビノイドは低用量から開始し、数週間かけて滴定することが推奨される。OA の犬では、通常、CBD オイル 1 回 2mg/kg を 1 日 2 回経口投与され、ある程度の有効性が報告されている（Gamble *et al.* 2018, Brioschi *et al.* 2020, Vaughn *et al.* 2020）。猫では有効性に関するデータはないが、その薬物動態は犬とはかなり異なるようである（Deabold *et al.* 2019）。新生児では内因性カンナビノイド系が未熟で、肝機能も未熟であるため、妊娠中、授乳中の動物、生後 8 週未満の動物ではカンナビノイドの投与を避けるべきである。

## 第 2.12 章 食餌とサプリメント

### 食餌

治療食は、疼痛管理において考慮されるべきである (Vandeweerde *et al.* 2012)。例えば、OA を有する猫にエイコサペンタエン酸 (EPA) とドコサヘキサエン酸 (DHA) の含有量が高く、緑イ貝エキスとグルコサミン/コンドロイチン硫酸を添加した食餌を 9 週間摂取させたところ、活動レベルの上昇がみられた (Lascelles *et al.* 2010a)。同様に、OA 犬に魚油オメガ 3 脂肪酸を強化した食餌を 90 日間与えたところ、体重負荷の客観的評価 (歩行分析) が改善した (Roush *et al.* 2010)。栄養と疼痛管理の相互作用や、小動物における集学的アプローチにおいて市販の食餌がどのようにマルチモーダル鎮痛に貢献できるかはまだ検討されていない。

### サプリメント

サプリメントは、栄養以外にも健康上の利点があるとされる食品由来の製品である。栄養補助食品は、安全性、有効性、品質管理の証明がなくても販売することに留意が必要である。しかし、サプリメントには長い使用の歴史があり、特定のサプリメントの有効性に関する情報も増えており、医薬品へのアクセスが制限されている場合の代替品となる可能性がある。

BOX 5 は、基本的な化合物の非網羅的リストである。いくつかの市販食餌には、これらのサプリメントが 1 種類以上含まれている。疼痛管理 (とくに慢性疾患の疼痛管理) におけるサプリメントの役割を調査するには、無作為化前向き臨床試験が必要である。

#### Box 5. サプリメントの例

- 多価不飽和脂肪酸 (PUFA)
- グルコサミン/コンドロイチン
- ヒアルロン酸 (HA)
- アボカドと大豆の不けん化物
- 緑イ貝 (GLM) (*Perna canaliculus*)
- 未変性 II 型コラーゲン (UC-II)
- *Boswellia Serrata*
- アシュワガンダ (*Withania somnifera*)
- クルクミン (ウコン)
- *Arnica montana* または *Solidago chilensis* (ブラジル産アルニカ)
- デビルズクロー (*Harpagophytum procumben*)
- 白柳の皮 (*Salix alba*)
- ケルセチン、レスベラトロール、その他のポリフェノール
- アセチル L-カルニチン
- 乳由来製品
- ミリストレイン酸セチル
- N-アセチルシステイン
- N-パルミトイルエタノールアミン (PEA)
- 卵殻膜 (フォルトトロピン)

## 第 2.13 章 看護と支持療法

質の高い看護ケア（TLC, tender loving care; 優しい愛情のこもったケア）は、痛み、不安およびストレスを管理するための他の療法の補助として適用する必要がある（図 29）。動物が精神的にも肉体的にも快適に過ごせる環境を作ることが重要である。これは、環境や取り扱い方法の改変、痛みや快適さのための特別な治療法によって対処できる。



図 29.入院症例に快適さを提供する看護ケアの例。(a) 卵巣子宮全摘出術直後の麻酔回復時に看視されている子猫。看護ケアでは、症例をケージに戻す前に正常体温で快適であることを確認する。(b) 猫のケージ内の段ボール箱は、安全な隠れ場所と登って休める場所を提供する。これらは入院猫の福祉に貢献する。(c) 術後の不安を軽減するためにトラゾドンを投与された後の不安な犬。(d) 温水循環ブランケットを掛けられて術後回復している犬。看護ケアにより、犬は清潔で静かな場所で暖かく快適に過ごせる。図 (a)、(c)、(d) は Paulo Steagall より提供。図 (b) は Steagall *et al.* (2022) より転載。

環境の改変には、聴覚、視覚および嗅覚の入力の管理が含まれる。負の聴覚入力、犬と猫を離しておくこと、静かなペットから騒がしいペットを遠ざけること、入院症例を混雑した治療室から離して収容すること、落ち着いた音楽やホワイトノイズ（様々な周波数の音を同じ強さでミックスして再生したノイズで具体的には換気扇やテレビの砂嵐のような「サーッ」「シーッ」「ゴーッ」のような雑音）を提供すること（Hampton *et al.* 2020, Lindig *et al.* 2020）、穏やかに話すことなどによって制限できる。視覚の改変には、休息中、とくに夜間の照明を暗くする、犬舎やケージ内に隠れたり登って休める場所を設けるなどが含まれる。特定の光の波長がリラックスや鎮痛をもたらすことを支持するデータもある（Tamarova *et al.* 2009）。嗅覚の改変には、上記のような飼育環境への適応や、リラックス効果のあるフェロモン剤やハーブ剤（猫や犬のフェロモン、ウサギなどの特定の種のラベンダーなど）への曝露が含まれる（Pageat & Gaultier 2003, Amaya *et al.* 2020, Van Vertloo *et al.*

2021)。最後に、ケージ環境は理想的には快適さ、移動の機会とスペース、隠れる場所を提供する必要がある。例えば、猫は 3 次元空間を使用することから、段ボール箱を与えることで、隠れるための「安全な場所」と垂直空間を利用する機会の両方を提供できる (図 29)。

対応の改変には、不安を抱える症例を特定し、搬送前および/または入院中に不安軽減薬 (ガバペンチンやトラゾドンなど) を用いて不安を治療することが含まれる (Gilbert-Gregory *et al.* 2016) (表 16)。痛みの評価は、それを求める症例には心地よい触れ合いや積極的な交流を提供する一方で、隔離を求める症例には空間を提供することも必須である。ストレスや不安、睡眠障害は、動物種を超えて痛みを強める可能性がある (Lefman & Prittie 2019)。

### 落ち着きと鎮痛を得るためのその他の看護技術

**マッサージ:** 人との密接な接触に慣れている症例であれば、優しく圧迫したり、揺らしたりすることで、症例を身体的にも精神的にも落ち着かせることができる (第 2.15 章)。

**温熱または寒冷の適用:** 急性損傷時の寒冷療法は腫脹を軽減し、鎮痛をもたらす (第 2.10 章)。炎症性疼痛がない場合、温熱は症例に心地よさをもたらす。

**症例の取り扱い:** 動物のハンドリングや移動の際は、痛みを伴う部位 (手術/外傷部位、変形性関節症の関節など) を避け、たとえ動物が全身麻酔下または鎮静状態にある場合でも、痛みを伴う刺激を与えないようにする。長骨損傷では、症例を移動させる前に必ずギプスや副木で固定する。保定は力を加えずに (例えばタオルを使って症例を包む)、穏やかな声と優しい動きで行うことができる。猫の首筋を掴むことは絶対に避けるべきである。猫に優しいハンドリングガイドラインは、別に入手できる (Rodan *et al.* 2011)。

**寝具と体位:** 動物が休める柔らかくクッション性のある接触面を作ることは、さらなる痛みを防ぐのに役立つ。硬い接触面や冷たい接触面に長時間横たわることは非常に不快であり、不安になりやすく、痛みの感覚を高め、褥瘡を引き起こす可能性がある。丸めた毛布や枕を使用することで、症例は最も快適な体位を選ぶことができる。さらに、傷ついた手足を高くして浮腫を軽減したり、創傷周囲の空気の流れを促進したりするように症例の体位を補助することもできる。

**体位変換:** 4 時間ごとに症例の体位を変えることで、筋硬直、褥瘡、無気肺を予防し、循環を促進し、必要に応じて痛みの評価と鎮痛剤の調整を行う機会を与える。

**動きと穏やかな運動:** 慎重に行えば、穏やかな運動は痛みや組織の粘着性を軽減し、症例の快適さ改善できる (Polaski *et al.* 2019)。人間工学に基づいたハーネス、カート、運動器

具などの移動補助具は動きや活動を容易にする。介助付き歩行は姿勢を改善し、ストレスを軽減し、トイレ訓練を受けた症例の自立排泄を可能にする。

**レーザー療法と TENS**：これらの方法は、疼痛緩和のための看護ケアの一部となる（第 2.13 章）。

## 第 2.14 章 鍼治療

### 鍼治療とは

鍼治療とは、神経血管や筋膜構造が豊富な体内の特定の場所（神経解剖学的ポイント、経穴、ツボ）に細い針を刺して操作することで内因性反応を刺激し、鎮痛、治癒および免疫調節を促進するものである。針の使用は、鍼治療の生化学的効果の背後にあるメカニズムとして、組織の力学的伝達と神経調節に関与している（Wright 2019）。鍼治療という用語は針の使用によって定義されるが、経穴は鍼治療に限定されるものではない。これらの経穴は、指圧、レーザー、電気療法およびアクアパンクチャー（鍼治療部位にビタミン B12-生理食塩水などの液体を注入すること）などの鍼治療以外の関連手法で刺激することもできる（図 30）。これらの関連手法にも有効性があるかもしれないが、組織の力学的伝達への依存は確立されていない（Langevin & Wayne 2018）。



図 30. 様々な痛み症状に対して鍼治療を受けている犬と猫の例。(a)と(c)電気鍼。(b)と(d)鍼治療。図(a)、(b)、(d)はBonnie Wrightより提供。図(c)はSheilah Robertsonより提供。

### 仕組み

**神経解剖学的アプローチ：**経穴は、有髄神経と無髄神経、低閾値機械受容器、線維芽細胞とコラーゲンマトリックス、肥満細胞、微小循環複合体が解剖学的に豊富であることによって特徴づけられる（Zhang *et al.* 2012）。針を刺入すると神経刺激が直接発生するが、経穴周囲の筋膜や細胞環境に機械的力が加わることで二次的に発生する。例えば、線維芽細

胞は針がコラーゲン網を牽引することで引き伸ばされる。線維芽細胞の細胞機能は 36 時間にわたる力学的伝達によって変化し、リンパ管を通る体液の流れが増加する。針が神経と線維芽細胞に与える直接刺激により、末梢の侵害受容入力、脊髄神経伝達物質調節、交感神経/副交感神経バランスおよび免疫機能が変化する (Wright 2019)。

記録されている生理学的プロセスとは対照的に、伝統的な中国獣医学は、動く気（目に見えないエネルギー）の説明に基づいて鍼治療に取り組んでいる。どちらのアプローチも、特定の経穴に針を刺入して操作することで有益な臨床効果をもたらす (Kaptchuk *et al.* 2010)。

## 適応

人医療では、様々な急性痛および慢性痛に対する治療法としての鍼治療の評価が高まっている。米国では、the National Institutes of Health's National Center for Complementary and Integrative Health (NIH n.d.) が、鍼治療に関する科学的データのウェブサイトを運営し、研究に資金を提供している。獣医療におけるエビデンスは限られているが、一般的に犬や猫の急性痛および慢性痛の疼痛管理（卵巣摘出術、OA、片側椎弓切除術、その他の神経疾患や筋骨格系疾患など）における鍼治療の鎮痛効果を示す研究がある (Teixeira *et al.* 2016, Ribeiro *et al.* 2017, Silva *et al.* 2017, Nascimento *et al.* 2019, Baker-Meuten *et al.* 2020, Machin *et al.* 2020)。

## 副作用

適切な訓練を受けた臨床医が施術した場合、鍼治療のリスクは極めて低い。報告されている有害事象はまれであり、重要な構造（とくに肺）の意図しない穿刺、感染（滅菌された使い捨て針を使用していないことによる）、異物の混入などがある。滅菌済み使い捨て針は不可欠である。

異物（金のビーズや金属片など）を意図的に埋め込むことは推奨されない。犬では金ビーズが長期の炎症性変化を引き起こし、人では針の迷入による生命を脅かす結果が報告されている (Lie *et al.* 2011)

鍼治療機器は安価で入手しやすいが、その使用には訓練が必要である。鍼治療はオピオイドの必要量を減少させることが示されており、慢性痛におけるオピオイドベースの治療の代替療法として提案されることが増えている (Tick *et al.* 2018)。鍼治療は、適切に使用すれば薬物療法の貴重な補助となり、単独療法としてではなく、マルチモーダル療法で使用されることを意図している。

## 第 2.15 章 軟部組織モビライゼーションとマッサージ

軟部組織モビライゼーションの概念には、体組織と内臓構造を結びつける筋膜と結合組織の存在についての理解が必要である。筋膜系は多様な構成要素からなり、コラーゲンを含む緩く密な線維性結合組織の柔らかい 3 次元連続体を形成し、それが全身に浸透してすべての身体系が統合的に動作することを可能にしている (Zügel *et al.* 2018)。

伝統的な筋膜モビライゼーションには、マッサージ、ストレッチおよびカイロプラクティックのテクニックがある。筋膜組織を操作すると、成長因子や様々なタンパク質および神経伝達物質が放出され、痛みプロセス、代謝プロセス、血流および治癒能力に変化をもたらし、末梢感作や中枢感作および炎症を軽減する (Weerapong *et al.* 2005, Langevin 2014, Berrueta *et al.* 2016)。

組織モビライゼーションの一形態としての運動は、慢性痛における鎮痛と機能改善、免疫系への好影響、加齢に伴う関連した免疫老化の減少と関連している (Naugle *et al.* 2012, Sluka *et al.* 2018) (第 2.9 章)。過去 30 年間の研究では、筋膜モビライゼーションは鍼治療の生化学的効果に大きく寄与すると示されている (Langevin 2014) (第 2.14 章)。組織モビライゼーションを通して作用する新しい機械ベースの技術には、腱損傷、疼痛緩和および骨治癒に用いられる集中衝撃波療法および放射状衝撃波療法がある (Dedes *et al.* 2018)。

筋膜モビライゼーションは、軟部組織マッサージやタッチのような看護スタッフが行える簡単な手技から、衝撃波治療や鍼治療のような高度な訓練を必要とする複雑な手技まで多岐にわたる。これらのテクニックの多くは、疼痛管理の要素として適用できる。組織モビライゼーションは、疼痛管理計画の一環として定期的で穏やかな運動と同じくらい簡単であり、とくに慢性痛で痛みが継続している場合に推奨される。

## 第 2.16 章 救済手術（サルベージ手術）

場合によっては、痛みを和らげるための外科的アプローチが推奨される。このような手術はしばしば救済処置と呼ばれるが、第一選択治療として採用されることもある。例えば、四肢の骨肉腫に伴う痛みは鎮痛療法では疼痛制御が困難な場合があり、断脚術は痛みを迅速に緩和する手段となる。救命手術は複雑になる場合があり、経験豊富な外科医が行うべきである。このような処置を受ける症例の多くはかなり長い期間痛みを苦しんでいるため、人で明らかにされているように、中枢感作によって術後に持続する強い急性痛が生じるのを防ぐために、包括的な鎮痛技術を用いるべきである。

### 四肢切断

**適応：**四肢の外傷／重度の剥離または修復手術の失敗（骨折修復の失敗など）、四肢の骨肉腫、その他の痛みを伴う四肢の腫瘍、その他の慢性痛を伴う四肢疾患。

周術期に適切な鎮痛剤を投与することでほとんどの症例で回復が早く、三肢歩行によく適応する。他の四肢に筋骨格系疾患がなく、過体重や肥満でない動物の場合、機能は最も良好である。

### 人工関節全置換術

**適応：**罹患関節の疼痛緩和（DJD/OA、亜脱臼、脱臼、関節内骨折）。

これらの手術（人工股関節全置換術、人工肘関節全置換術、人工膝関節全置換術、カスタム人工関節置換術）は技術的に高度であり、特殊な機器を必要とします。正しく行われれば、関節の痛みを解消できる（Lascelles *et al.* 2010b）。

### 切除関節形成術

**適応：**罹患関節の疼痛緩和（DJD、亜脱臼、脱臼、関節内骨折）。

この手術は股関節で最も頻繁に実施され（大腿骨頭頸部切除）、人工関節全置換術よりも技術的要求が少ない。しかし、データによると機能的転帰は最適ではない（Off & Matis 2010, Montasell *et al.* 2018）。切除関節形成術を「簡単な治療」と考えるべきではなく、転帰を最適化するためには、効果的な周術期鎮痛法と積極的な身体リハビリテーションが必要である。

### 関節固定術

**適応：**罹患関節の痛みを軽減する。

関節固定術は、関節の動きとそれに伴う痛みを永久的になくすことを目的としているが、通常、機械的（機能的）跛行が生じる。

### 除神経

**適応：**関節置換術の代替として、内科治療が無効な場合の疼痛緩和。

感覚神経除去は、関節から脳へ侵害受容信号を伝達する神経経路を妨害することで、痛みを軽減することを目的とする。除神経術は犬の股関節（寛骨-大腿骨関節）と肘関節について報告されており、内科治療、外科治療および補助療法などの他の治療が無効であった場合に実施される（Zamprogno *et al.* 2011）。これらの処置が適切に実施されれば、運動機能は通常良好に維持される。長期間の追跡調査データはなく、関節の除神経が関節の変性を促進するかどうかについては、相反するデータがある。

上記の手術は大手術であり、適切な周術期鎮痛が十分な期間実施されないと、重大な痛み（急性で持続性）を引き起こす可能性がある。これらの手技を受ける症例のほとんどが、手術前に慢性的な病的疼痛に苦しんでいることを考慮すると、局所鎮痛に重点を置いたマルチモーダル鎮痛アプローチが推奨される。これらの手技は、手技と術後の症例ケアについて適切な経験を持つ外科医のみが行うべきである（Lister *et al.* 2009）。

## 第 2.17 章 疼痛制御のためのモノクローナル抗体

モノクローナル抗体 (mAb, monoclonal antibody) は、人の様々な疾患に極めて有効であることが証明されており、現在では獣医学にも導入されつつある。mAb は、サイトカイン、受容体または細胞などの標的分子に特異的に結合する一価抗体である (Liu 2014)。結合により、標的の活性が阻害される。mAb が効果を発揮するメカニズムは複数あり、リガンド-受容体相互作用またはシグナル伝達経路の遮断、細胞集団の変更 (補体依存性細胞傷害, 抗体依存性細胞傷害, 抗体依存性食食またはアポトーシスなどのエフェクター機能の関与による) などが含まれる (Khan & Sadroddiny 2015)。治療用抗体は、薬剤に対する免疫反応 (抗薬物抗体) の発生を抑えるために、種特異的である必要がある。

神経成長因子 (NGF, nerve growth factor) を標的とすることは、OA やおそらく他の疾患における疼痛制御に有用な治療手段となる可能性が浮上している。神経成長因子はもともと、発達中の神経系における感覚神経細胞と交感神経細胞の発達と維持に重要な因子として同定された。しかし、現在では、NGF が侵害受容促進に重要な役割を担っていることが明らかになっている (Enomoto *et al.* 2019)。NGF は神経細胞を感作し、その機能を変化させ、免疫細胞や炎症細胞を活性化し、これらの細胞から放出される産物によって神経細胞をさらに感作する (Barker *et al.* 2020)。人の臨床研究において、いくつかの抗 NGF mAbs が評価され、OA 患者の痛みを軽減し、機能を改善することが示されている (Wise *et al.* 2021)。しかし、とくに急速に進行する OA による副作用に対する懸念もあり、現在人で承認されている抗 NGF mAb はない (Wise *et al.* 2021)。

ここ数年、犬と猫の OA の疼痛制御に抗 NGF mAb を単回投与すると有意な鎮痛効果があることを実証した研究が報告されている。犬化抗 NGF mAb (ranevetmab, ラネベトマブ)、完全犬由来抗 NGF mAb (bedinvetmab, ベジンベトマブ)、猫化抗 NGF mAb (frunevetmab, フルネベトマブ) の有効性が報告されている (Webster *et al.* 2014, Lascelles *et al.* 2015, Gruen *et al.* 2016, Corral *et al.* 2021, Gruen *et al.* 2021a, Gruen *et al.* 2021b)。最近、最初の抗 NGF mAb (フルネベトマブとベジンベトマブ) が多くの国々で犬および猫の OA の疼痛制御を目的として獣医療での使用が承認された。公開されたデータによれば、両剤とも犬または猫において軽度から重度の OA 疼痛全般にわたって有効であり、第一選択薬として適切である。犬または猫において、mAb の単回皮下注射によって OA 症例の痛みを少なくとも 1 ヶ月間緩和する。現在のところ、他の痛み疾患を対象とした研究はない。抗 NGF mAb は臓器関連の副作用とは関連がないようであるが、猫では軽度の皮膚反応 (脱毛症など) が報告されている。完全な安全性プロファイルは、これらの製品が実際に広く使用されるようになって初めて明らかになるであろう。

安全性に関する追加情報や、より大規模な有効性研究の必要性はあるものの、動物種特異的で犬や猫に 1 回注射するだけで数週間にわたって有効な疼痛制御をもたらす可能性のある抗 NGF mAb の開発は、臨床現場で満たされていない要望に応えるであろう。

## 第 2.18 章 補助的な筋骨格治療

### 再生医療

再生医療は、損傷または病変のある細胞、臓器、組織を増殖、修復または置換する戦略に焦点を当てている (Voga *et al.* 2020)。再生医療では、間葉系幹細胞 (MSC, Mesenchymal stem cell) を用い、これらは免疫調節作用と抗炎症作用を持つ未分化の成体細胞であり、組織傷害部位への移動能力 (ホーミング能) を有している。これらの細胞は、症例自身 (自家)、あるいは同じ動物種 (同種) または異なる動物種 (異種) のドナーから採取した骨髓や脂肪組織などの様々な組織分離でき、静脈内、関節内またはその他の経路で投与することができる。このトピックに関する詳細なレビューは他に入手可能である (Voga *et al.* 2020, Brondeel *et al.* 2021)。OA 犬において、MSC 療法は有望であり、現在の研究では一般的に跛行、関節痛および可動域の改善が認められている (Harman *et al.* 2016, Brondeel *et al.* 2021)。OA 猫では、MSC 療法により、重度の難治性歯肉口内炎を有する一部の猫で完全寛解または大幅な臨床的改善が認められた (Arzi *et al.* 2016)。今後さらなるエビデンスによって動物の慢性痛管理における MSC の真の役割が解明され、最適な治療アプローチ (例: 関節内投与 vs 静脈内投与, 自家移植・同種移植 vs 異種移植など) も明らかになるであろう。

### 関節内注射による治療法

ヒアルロン酸 (HA, Hyaluronic acid) は関節液と軟骨の天然成分で、変形性関節症の関節に注射したり経口投与したりすることができ (第 2.12 章)、潤滑を促進する。多血小板血漿 (PRP, Platelet rich plasma) は、成長因子と抗炎症作用のある蛋白質を含んでいる。PRP は症例の血液を採取して処理し、患部の関節に注入する。HA と PRP のどちらも人の関節痛と可動性を改善する。獣医学におけるエビデンスはまだ限られているが、OA 犬の関節内に HA または PRP を単独あるいは MSC と組み合わせて使用した場合、痛みと機能に良い効果があることを示しているようである (Nganvongpanit *et al.* 2013, Carapeba *et al.* 2016, Venator *et al.* 2020, Brondeel *et al.* 2021, Okamoto-Okubo *et al.* 2021)。

スズ ( $^{117m}\text{Sn}$ ) コロイドは放射線滑膜切除術 (Radiosynoviorthesis) に使用される転換電子治療の獣医用デバイスであり、滑膜の炎症を軽減する目的で放射性同位元素を関節内に注射する。この製品は最近、米国で犬の肘 OA の治療薬として認可され、最長 1 年間の鎮痛効果を期待できる。放射線治療の使用には免許が必要である。初期の研究によると、この製品は安全で、犬の肘 OA に長期的な鎮痛効果があることが示されている (Lattimer *et al.* 2019, Aulakh *et al.* 2021, Donecker *et al.* 2021a, Donecker *et al.* 2021b)。

一過性受容体電位バニロイド 1 (TRPV1, Transient receptor potential vanilloid 1) アゴニストは、主に侵害受容性感覚神経細胞に発現しており、慢性痛管理の有望な標的である。レシニフェラトキシンとカプサイシンは、現在研究中であるが、まだ市販されていない強力

な TRPV1 アゴニストであり、OA 犬で有望な結果を示している (Iadarola *et al.* 2018, Campbell *et al.* 2021)。

#### 筋肉注射または皮下注射による治療法

多硫酸化グリコサミノグリカンは、変形性関節症の関節で過剰発現し、軟骨損失の一因となる異化酵素を阻害する。犬では筋肉投与が承認されているが、犬への皮下投与 (Varcoe *et al.* 2021) および猫への皮下投与 (Adrian *et al.* 2018) も報告されている。利用可能な数少ない研究では、OA 犬における有効性が示されている (de Haan *et al.* 1994, Fujiki *et al.* 2007)。

ペントサンポリ硫酸塩は半合成グリコサミノグリカンであり、炎症性メディエーターを阻害調節する。犬ではペントサンポリ硫酸塩の皮下投与が承認されており、逸話的には猫にも使用されている。犬における臨床的有効性のエビデンスは限られている (Budsberg *et al.* 2007)。

## セクション 3

このセクションでは、様々な病態における疼痛管理のプロトコールとアプローチの例を示す。薬剤投与計画の推奨事項は表 12、13、15、16 および 17 に記載されている。犬と猫の麻酔管理に関するガイダンスは、他の総説（Warne *et al.* 2018, Grubb *et al.* 2020）または以下のリンクを参照されたい：

<https://www.fecava.org/policies-actions/fecava-basic-practices-in-anesthesia-and-analgesia/>

表 17. 犬と猫で一般的に使用される鎮静薬と麻酔薬の推奨用量

医薬品	犬	猫	コメント
アセプロマジン†	0.01-0.03 mg/kg IM	0.01-0.03 mg/kg IM	
ケタミン‡	3-5 mg/kg IV	5-10 mg/kg IV 3-5 mg/kg IV	扱いが難しい猫には高用量選択する
プロポフォール‡	3-5 mg/kg IV	3-10 mg/kg IV	効果が得られるまで（to effect）
アルファキサロン‡	1-2 mg/kg IV	3-5 mg/kg IV	効果が得られるまで（to effect）
ジアゼパム	0.25 mg/kg IV	0.25 mg/kg IV	IM は痛みを伴うので IV 投与が最適である。
ミダゾラム	0.25 mg/kg IV	0.25 mg/kg IV	
ペントバルビタール§	2-5 mg/kg IV	2-5 mg/kg IV	
チオペンタール§	2-8 mg/kg IV	2-8 mg/kg IV	
チレタミン／ゾラゼパム	3-10 mg/kg IV または IM	3-4 mg/kg IV または IM	

IV 静脈内投与、IM 筋肉内投与

† 高用量のアセプロマジンも使用できるが、通常、作用の大きさを増すことなく効果を延長する。

‡ 通常、症例のニーズ、併発疾患、健康状態および他の鎮静薬や麻酔薬の使用に応じて効果が出る用量で投与する。

§ 麻酔回復が長引いたり、興奮状態になると、薬物の蓄積が予想される。

### 第 3.1 章 去勢術および卵巣子宮全摘出術／卵巣摘出術：猫

猫の去勢術および卵巣子宮全摘出術／卵巣摘出術は様々な程度の痛みを伴い、外科的損傷の程度に影響される。このため、手術は組織を慎重に取り扱い、適切な外科的原則を遵守する必要がある。全身麻酔と予防的鎮痛とマルチモーダル鎮痛が強く推奨される。周術期管理には多くの選択肢がある（表 18 および 19）。とくに、卵巣子宮全摘出術／卵巣摘出術の術後、あるいは雄で精巣を摘出するために開腹手術が必要な場合（潜在精巣など）、術後 3 日間まで鎮痛剤による術後疼痛管理が必要な場合がある。術前と術後には同じ NSAIDs を使用すべきである。

表 18. 猫における去勢術のための推奨プロトコール

	規制薬物を使用した プロトコール	規制薬物を含まない プロトコール	鎮痛薬の入手が限られて いる場合のプロトコール
麻酔前投薬 (術前)	オピオイド ± アセプロマジンまたは $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬 ± ケタミン	NSAIDs + $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬	規制薬物を含まないプロトコールと同じ薬剤
麻酔導入	IV† 以下から 1 つ選ぶ： <ul style="list-style-type: none"> <li>● プロポフォール</li> <li>● ケタミン + ジアゼパムまたはミダゾラム</li> <li>● アルファキサロン</li> </ul> IM $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬 + ケタミンまたはチレタミン/ゾラゼパム	以下から 1 つ選ぶ： <ul style="list-style-type: none"> <li>● プロポフォール</li> <li>● アルファキサロン</li> </ul> $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬 + チレタミン/ゾラゼパム	利用可能な注射剤
麻酔維持‡	以下から 1 つ選ぶ： <ul style="list-style-type: none"> <li>● 吸入麻酔</li> <li>● ケタミン</li> <li>● プロポフォール</li> <li>● アルファキサロン</li> </ul>	以下から 1 つ選ぶ： <ul style="list-style-type: none"> <li>● 吸入麻酔</li> <li>● プロポフォール</li> <li>● アルファキサロン</li> </ul>	利用可能な注射剤または吸入剤
局所麻酔法	精巣内ブロック	規制薬物を使用したプロトコールと同じ	規制薬物を使用したプロトコールと同じ
術後鎮痛	NSAIDs	規制薬物を使用したプロトコールと同じ	規制薬物を使用したプロトコールと同じ

IV 静脈内投与、IM 筋肉内投与、NSAIDs 非ステロイド性抗炎症薬

† 麻酔前投薬は静脈麻酔の必要量を減少させることに注意する。

‡ 注射薬を用いる場合は、効果を得られるまで (to effect) IV する (初回投与量の 1/3 または 1/2)

表 19. 猫における卵巣子宮全摘出術／卵巣摘出術のための推奨プロトコール

	規制薬物を使用した プロトコール	規制薬物を含まない プロトコール	鎮痛薬の入手が限られて いる場合のプロトコール
麻酔前投薬 (術前)	オピオイド ± アセプロマ ジンまたは α <sub>2</sub> -アドレナ リン受容体作動薬 ± ケタ ミン	NSAIDs + α <sub>2</sub> -アドレナリン 受容体作動薬	規制薬物を含まないプロ トコールと同じ薬剤
麻酔導入	IV†  以下から 1 つ選ぶ： ● プロポフォール ● ケタミン + ジアゼパ ムまたはミダゾラム ● アルファキサロン	以下から 1 つ選ぶ： ● プロポフォール ● アルファキサロン	利用可能な注射剤
	IM  α <sub>2</sub> -アドレナリン受容体 作動薬 + ケタミンまた はチレタミン/ゾラゼパ ム	α <sub>2</sub> -アドレナリン受容体 作動薬 + チレタミン/ゾ ラゼパム	
麻酔維持‡	以下から 1 つ選ぶ： ● 吸入麻酔 ● ケタミン ● プロポフォール ● アルファキサロン	以下から 1 つ選ぶ： ● 吸入麻酔 ● プロポフォール ● アルファキサロン	利用可能な注射剤または 吸入剤
局所麻酔法	切開線ブロック ± 腹腔内 ブロック	規制薬物を使用したプロ トコールと同じ	規制薬物を使用したプロ トコールと同じ
術後鎮痛	NSAIDs	規制薬物を使用したプロ トコールと同じ	規制薬物を使用したプロ トコールと同じ

IV 静脈内投与、IM 筋肉内投与、NSAIDs 非ステロイド性抗炎症薬

† 麻酔前投薬は静脈麻酔の必要量を減少させることに注意する。

‡ 注射薬を用いる場合は、効果を得られるまで (to effect) IV する (初回投与量の 1/3 または 1/2)

猫によっては、オピオイド、α<sub>2</sub>-アドレナリン受容体作動薬およびケタミンを組み合わせることで、外科手術に十分な鎮痛と麻酔が得られる (すなわち、麻酔前投薬、麻酔導入および麻酔維持として機能する)。これらの混合液には多くの異なるバージョンがあるが、しばしば「キティマジック」と呼ばれる。猫が反応したり、合併症が発生したりした場合に備えて、麻酔時間を延長する計画を立てておく必要である。手術時間が短いため、多くの猫は気管挿管されないが、気管挿管のための器材も用意しておく必要がある。すべての症例に静脈留置を推奨する。

ほとんどの症例の術後には、寒冷療法、レーザー療法、鍼治療および看護ケアなどの非薬物療法を適用することで鎮痛を補うことができる。

### 第 3.2 章 去勢術および卵巣子宮全摘出術／卵巣摘出術：犬

犬の去勢術および卵巣子宮全摘出術／卵巣摘出術は様々な程度の痛みを伴い、外科的損傷の程度に影響される。このため、手術は組織を慎重に取り扱い、適切な外科的原則を遵守する必要がある。全身麻酔と予防的鎮痛とマルチモーダル鎮痛が強く推奨される。周術期管理には多くの選択肢がある（表 20 および 21）。とくに、卵巣子宮全摘出術／卵巣摘出術の術後、あるいは雄で精巣を摘出するために開腹手術が必要な場合（潜在精巣など）、術後 3 日間まで鎮痛剤による術後疼痛管理が必要な場合がある。術前と術後には同じ NSAIDs を使用すべきである。

表 20. 犬における去勢術のための推奨プロトコール

	規制薬物を使用した プロトコール	規制薬物を含まない プロトコール	鎮痛薬の入手が限られて いる場合のプロトコール
麻酔前投薬 (術前)	オピオイド ± アセプロマジンまたはベンゾジアゼピン（ミダゾラムまたはジアゼパム） ± α <sub>2</sub> -アドレナリン受容体作動薬	NSAIDs + α <sub>2</sub> -アドレナリン受容体作動薬	規制薬物を含まないプロトコールと同じ薬剤
麻酔導入	IV† 以下から 1 つ選ぶ： <ul style="list-style-type: none"> <li>● プロポフォール</li> <li>● ケタミン + ジアゼパムまたはミダゾラム</li> <li>● アルファキサロン</li> </ul> IM オピオイド + α <sub>2</sub> -アドレナリン受容体作動薬 + ケタミンまたはチレタミン/ゾラゼパム	以下から 1 つ選ぶ： <ul style="list-style-type: none"> <li>● プロポフォール</li> <li>● アルファキサロン</li> </ul> α <sub>2</sub> -アドレナリン受容体作動薬 + チレタミン/ゾラゼパム	利用可能な注射剤
麻酔維持‡	以下から 1 つ選ぶ： <ul style="list-style-type: none"> <li>● 吸入麻酔</li> <li>● ケタミン</li> <li>● プロポフォール</li> <li>● アルファキサロン</li> </ul>	以下から 1 つ選ぶ： <ul style="list-style-type: none"> <li>● 吸入麻酔</li> <li>● プロポフォール</li> <li>● アルファキサロン</li> </ul>	利用可能な注射剤または吸入剤
局所麻酔法	精巣内ブロック ± 切開線ブロック	規制薬物を使用したプロトコールと同じ	規制薬物を使用したプロトコールと同じ
術後鎮痛	NSAIDs	規制薬物を使用したプロトコールと同じ	規制薬物を使用したプロトコールと同じ

IV 静脈内投与、IM 筋肉内投与、NSAIDs 非ステロイド性抗炎症薬

† 麻酔前投薬は静脈麻酔の必要量を減少させることに注意する。

‡ 注射薬を用いる場合は、効果を得られるまで (to effect) IV する（初回投与量の 1/3 または 1/2）

表 21. 犬における卵巣摘出術／卵巣摘出術の推奨プロトコール

	規制薬物を使用した プロトコール	規制薬物を含まない プロトコール	鎮痛薬の入手が限られて いる場合のプロトコール
麻酔前投薬 (術前)	オピオイド ± アセプロマ ジンまたは α <sub>2</sub> -アドレナ リン受容体作動薬 ± ベンゾ ジアゼピン (ミダゾラム またはジアゼパム)	NSAIDs+ α <sub>2</sub> -アドレナリン 受容体作動薬	規制薬物を含まないプロ トコールと同じ薬剤
麻酔導入	IV† 以下から 1 つ選ぶ： <ul style="list-style-type: none"> <li>● プロポフォール</li> <li>● ケタミン + ジアゼパ ムまたはミダゾラム</li> <li>● アルファキサロン</li> </ul> IM オピオイド + α <sub>2</sub> -アドレナ リン受容体作動薬 + ケタ ミンまたはチレタミン/ゾ ラゼパム	以下から 1 つ選ぶ： <ul style="list-style-type: none"> <li>● プロポフォール</li> <li>● アルファキサロン</li> </ul> α <sub>2</sub> -アドレナリン受容体 作動薬 + チレタミン/ゾ ラゼパム	利用可能な注射剤
麻酔維持‡	以下から 1 つ選ぶ： <ul style="list-style-type: none"> <li>● 吸入麻酔</li> <li>● ケタミン</li> <li>● プロポフォール</li> <li>● アルファキサロン</li> </ul>	以下から 1 つ選ぶ： <ul style="list-style-type: none"> <li>● 吸入麻酔</li> <li>● プロポフォール</li> <li>● アルファキサロン</li> </ul>	利用可能な注射剤または 吸入剤
局所麻酔法	切開線ブロック ± 腹腔内ブ ロック	規制薬物を使用したプロ トコールと同じ	規制薬物を使用したプロ トコールと同じ
術後鎮痛	NSAIDs	NSAIDs ± メタミゾール (ジピロン)	規制薬物を含まないプロ トコールと同じ

IV 静脈内投与、IM 筋肉内投与、NSAIDs 非ステロイド性抗炎症薬

† 麻酔前投薬は静脈麻酔の必要量を減少させることに注意する。

‡ 注射薬を用いる場合は、効果を得られるまで (to effect) IV する (初回投与量の 1/3 または 1/2)

犬によっては、オピオイド、α<sub>2</sub>-アドレナリン受容体作動薬およびケタミンを組み合わせることで、外科手術に十分な鎮痛と麻酔が得られる (すなわち、麻酔前投薬、麻酔導入および麻酔維持として機能する)。これらの混合液には多くの異なるバージョンがあるが、しばしば「ドギーマジック」と呼ばれる。犬が反応したり、合併症が発生したりした場合に備えて、麻酔時間を延長する計画を立てておく必要である。手術時間が短いため、多くの犬は気管挿管されないが、気管挿管のための器材も用意しておく必要がある。すべての症例に静脈留置を推奨する。

ほとんどの症例の術後には、寒冷療法、レーザー療法、鍼治療および看護ケアなどの非薬物療法を適用することで鎮痛を補うことができる。

### 第 3.3 章 整形外科手術

整形外科手術では、中等度から重度の術後疼痛が生じる可能性がある。手術は全身麻酔下で行うとともに、積極的な周術期鎮痛を併用する必要がある（表 22 ; BOX 6 および 7）。すべての手術に予防的鎮痛法とマルチモーダル鎮痛法を採用する必要がある。術前、術中および術後の鎮痛のバランスは、術前状態の重症度、外科的損傷の部位と程度および症例の状態によって異なる。頻繁に痛み評価を行い、痛みがうまくコントロールできない場合は、症例の快適性を向上させるために別の鎮痛薬や同じ鎮痛薬の追加鎮痛または別の鎮痛法を採用する必要がある。NSAIDs は周術期鎮痛効果に優れており、禁忌でない限り使用する必要がある（承認されている薬剤が望ましい）。術前と術後で同じ NSAIDs を使用すべきであり、周術期直後の NSAIDs の切り替えは避けるべきである。神経切断（断脚時など）や神経操作は、激しい痛みや神経障害性疼痛、術後持続疼痛の発生につながる可能性がある。ガバペンチンは、術後持続疼痛の予防に効果がある可能性があるため、周術期に使用されることがある。

用いるオピオイド、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬または NSAIDs の選択は、入手可能性、個人の嗜好および禁忌によって異なる。術前および/または術後に局所麻酔法（関節内, 切開線および局所神経ブロック, 創傷注入カテーテルなど）（図 31）またはその組み合わせがすべての症例で推奨される。オピオイドやその他の規制鎮痛薬が使用できない場合には、このような局所麻酔法が必須と考えるべきである。ブピバカインやロピバカインのような長時間作用型局所麻酔薬は、作用時間が長いため推奨される。犬の前十字靭帯整復術の切開線ブロックには、長時間作用型局所麻酔薬（例えば、最大 72 時間鎮痛効果が期待できるブピバカインリポソーム注射用懸濁液）が推奨される。症例が退院した後にも効果的な鎮痛を施すことが重要である。



図 31. 創傷注入用カテーテル (a)。犬の前肢断脚術後 (b および c) および後肢断脚術後 (d) に局所麻酔薬を注入するために留置できる滅菌カテーテルの例。図は Sheila Robertson による提供。

表 22. 整形外科手術の推奨プロトコール

	規制薬物を使用した プロトコル	規制薬物を含まない プロトコル§	鎮痛薬の入手が限られて いる場合のプロトコル
麻酔前投薬 (術前)	オピオイド + NSAIDs ± $\alpha_2$ - アドレナリン受容体作動 薬 ± ケタミン (猫のみ)	NSAIDs + $\alpha_2$ -アドレナリン 受容体作動薬 ± + メタミゾ ール (ジピロン) または パラセタモール (アセト アミノフェン) -猫は禁忌 ± ガバペンチン ¶	規制薬物を含まないプロ トコルと同じ薬剤
麻酔導入	表 18-21 参照	表 18-21 参照	表 18-21 参照
麻酔維持	表 18-21 参照	表 18-21 参照	表 18-21 参照
局所麻酔法+	以下から 1 つ選ぶ： <ul style="list-style-type: none"> <li>局所ブロック (例； RUMM, 坐骨-大腿神経 ブロック, 切開線ブロ ック)</li> <li>脊髄幹麻酔 (例：硬膜 外鎮痛)</li> </ul>	規制薬物を使用したプロ トコルと同じ	規制薬物を使用したプロ トコルと同じ

術中鎮痛	<p>以下を単独または併用してボース IV および/または持続静脈内投与† :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• オピオイド</li> <li>• α<sub>2</sub>-アドレナリン受容体作動薬</li> <li>• ケタミン</li> <li>• リドカイン (猫では慎重に使用する; 第 2.5 章参照)</li> </ul>	<p>以下を単独または併用してボース IV および/または持続静脈内投与†¶ :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• α<sub>2</sub>-アドレナリン受容体作動薬</li> <li>• リドカイン (猫では慎重に使用する; 第 2.5 章参照)</li> </ul> <p>鍼治療も行われる。</p>	<p>規制薬物を含まないプロトコルと同じ薬剤</p>
術直後 (24 時間)	<p>薬の選択肢</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NSAIDs (術前投与済みの場合を除く)</li> <li>• 術中持続静脈内投与またはボース IV を継続しながら徐々に投与量を減らしていく</li> <li>• 補助鎮痛薬 :</li> <li>• 局所ブロックまたは創傷注入カテーテル</li> </ul> <p>薬以外の選択肢 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 寒冷療法</li> <li>• 適切な包帯</li> <li>• 入念なポジショニング、快適な寝具、排泄援助</li> <li>• 代償部位 (背中, 手術していない手足) を優しくマッサージする</li> <li>• 鍼治療</li> <li>• 愛護的ケア (TLC)</li> </ul>	<p>規制薬物を使用したプロトコルと同じ</p>	<p>規制薬物を使用したプロトコルと同じ</p>
術後 24 時間以降 (術後数日間)	<p>薬の選択肢 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• オピオイドの効果に合わせた投与量の調整 (滴定) と段階的中止</li> <li>• 退院まで術創カテーテルによる局所麻酔を行う。</li> <li>• 禁忌でない限り、NSAIDs を数日から数週間継続</li> <li>• メタミゾール (ジピロン)</li> <li>• パラセタモール (アセトアミノフェン) - 猫は禁忌</li> <li>• 補助鎮痛薬 (例: リドカインパッチ, ガバペンチン, アマンタジン)</li> </ul>	<p>薬剤の選択肢¶ :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 退院まで術創カテーテルによる局所麻酔を行う。</li> <li>• 禁忌でない限り、NSAIDs を数日から数週間継続</li> <li>• メタミゾール (ジピロン)</li> <li>• パラセタモール (アセトアミノフェン) - 猫は禁忌</li> <li>• 補助鎮痛薬 (例: リドカインパッチ, ガバペンチン, アマンタジン)</li> </ul>	<p>規制薬物を含まないプロトコルと同じ</p>

薬以外の選択肢：

- 最初の 3 日間：最低 3 日間の寒冷療法
- 3 日目以降：ストレッチと緩やかな体重負荷の前に寒冷療法と温熱療法を交互に行う（これらの療法の後に寒冷療法を行う）。
- リハビリテーション
- 鍼治療

薬以外の選択肢：

- 最初の 3 日間：最低 3 日間の冷却療法
- 3 日後：ストレッチと緩やかな体重負荷の前に、寒冷療法と温熱療法を交互に行う（これらの療法の後に寒冷療法を行う）。
- リハビリテーション
- 鍼治療

IV 静脈内投与、IM 筋肉内投与、NSAIDs 非ステロイド性抗炎症薬、RUMM 橈骨神経、尺骨神経、筋皮神経および正中神経ブロック

† 関節内への局所麻酔薬の持続注射は軟骨損傷につながる恐れがあり、感染につながる汚染の確率が上昇するリスクが高いため禁忌である。

‡ 効果的な局所麻酔ブロックが実施されていれば、これらの薬剤は必要ないかもしれないが、追加の鎮痛効果が得られ、吸入麻酔薬の要求量がさらに軽減される可能性がある。

§ オピオイドが利用できない場合は、局所麻酔法、NSAIDs、IV ボーラスまたは持続静脈内投与および非薬物療法の使用が重要になる。

¶ オピオイドの代わりに注射用トラマドールを投与できる（猫のみ）。

#### Box 6. 大腿骨骨折整復術を受ける犬のプロトコルの例

麻酔前投薬（術前）：NSAIDs（24 時間投与量；犬用に承認された製剤が理想的）、メサドン 0.3mg/kg IM、アセプロマジン 0.02-0.03mg/kg IM

麻酔導入：プロポフォール to effect IV

麻酔維持：吸入麻酔およびブピバカイン 0.5%とモルヒネ（防腐剤フリー）0.1~0.2mg/kg（手術前に 1mL/4kg~最大 6mL）との腰仙部硬膜外投与

術直後（24 時間）：メサドン 0.3mg/kg IM（痛みスコアとレスキュー鎮痛の必要性に応じて 4~6 時間毎）、アイシング、関節可動域運動、その他の非薬物療法。

術後 24 時間以降（術後数日間）：NSAIDs（術前と同じ薬剤、術前投与から 24 時間後に開始）を 24 時間毎、ガバペンチン 5~10mg/kg PO を 8~12 時間毎、術後最長 14 日間。非薬物療法を継続し、経過観察来院時に鎮痛薬の必要性を再評価する。

#### Box 7. 大腿骨骨折整復術を受ける猫のプロトコルの例

麻酔前投薬（術前）：NSAIDs（24 時間投与量；猫用に承認された製剤が理想的）、メサドン 0.3mg/kg IM、メデトミジン 0.01mg/kg IM

麻酔導入：プロポフォール to effect IV

麻酔維持：吸入麻酔およびブピバカイン 0.5%とモルヒネ（防腐剤フリー）0.1~0.2mg/kg（手術前に 1mL/4kg~最大 6mL）との腰仙部硬膜外投与

術直後（24 時間）：メサドン 0.2~0.3mg/kg IV（痛みスコアとレスキュー鎮痛の必要性に応じて 4~6 時間毎）、アイシング、関節可動域運動、その他の非薬物療法

術後 24 時間以降（術後数日間）：ブプレノルフィン 0.02mg/kg OTM（または静脈内カテーテルが留置されていれば IV）を 6~8 時間毎、術後最大 3 日間（使用可能な場合は高濃度ブプレノルフィン製剤（1.8mg/mL）または経皮吸収型ブプレノルフィン製剤で代用できる；表 12）。NSAIDs（術前と同じ薬剤、術前投与から 24 時間後に開始）を術後 24 時間毎。猫に承認されている NSAIDs の添付書を参照のこと。非薬物療法を継続し、経過観察来院時に鎮痛薬の必要性を再評価する。

### 第 3.4 章 軟部組織手術

軟部組織手術は、軽度、中等度または重度の術後疼痛を引き起こす可能性がある。予防的鎮痛法およびマルチモーダル鎮痛法を採用し、可能な限り局所麻酔法を取り入れるべきである。術前、術中および術後鎮痛のバランスは、術前疼痛の重症度、外科的損傷の部位とその程度によって異なる（表 23 および 24 ; Box 8）。NSAIDs で術後疼痛をうまく制御できない場合には、オピオイドの定期投与など、別の鎮痛薬や同じ鎮痛薬の追加鎮痛または別の鎮痛法を採用する必要がある。大規模な軟部組織手術では、神経障害性要因のある慢性痛が生じる可能性がある。オピオイド、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬または NSAIDs の選択は、入手可能性と禁忌によって異なる。

すべての症例において、術前および/または術後に、切開線ブロックおよび特異的な神経ブロック、術創注入カテーテル（図 31）またはそれらの組み合わせ等による局所麻酔法を行うことが強く推奨される。このような手技は、オピオイドやその他の規制鎮痛薬が使用できない場合に必須となる。

表 23. 軟部組織の小手術のための推奨プロトコール

	規制薬物を使用した プロトコール	規制薬物を含まない プロトコール†	鎮痛薬の入手が限られて いる場合のプロトコール‡
麻酔前投薬 (術前)	オピオイド + NSAIDs ± $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬 ± ケタミン	NSAIDs + $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬 + メタミゾール (ジピロン) または パラセタモール (アセトアミノフェン) -猫は禁忌 ± ガバペンチン‡	規制薬物を含まないプロトコールと同じ薬剤
麻酔導入	表 18-21 参照	表 18-21 参照	表 18-21 参照
麻酔維持	表 18-21 参照	表 18-21 参照	表 18-21 参照
局所麻酔法†	以下から 1 つ選ぶ： ● 局所ブロック (例；切開線ブロック) ● 脊髄幹麻酔 (例：硬膜外鎮痛)	規制薬物を使用したプロトコールと同じ	規制薬物を使用したプロトコールと同じ
術直後 (24 時間)	薬の選択肢 ● NSAIDs (術前投与済みの場合を除く) ● オピオイド  薬以外の選択肢 ● 寒冷療法	薬剤の選択肢†： ● NSAIDs (術前投与済みの場合を除く) ● メタミゾール (ジピロン) ● パラセタモール (アセトアミノフェン) -猫は禁忌  薬以外の選択肢 ● 寒冷療法	規制薬物を含まないプロトコールと同じ

術後 24 時間以降 (術後数日間)	<ul style="list-style-type: none"> <li>適切な包帯</li> <li>入念なポジショニング、快適な寝具、排泄援助</li> <li>鍼治療</li> <li>愛護的ケア (TLC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>適切な包帯</li> <li>入念なポジショニング、快適な寝具、排泄援助</li> <li>鍼治療</li> <li>愛護的ケア (TLC)</li> </ul>	
	<p>薬の選択肢</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>禁忌でない限り、NSAIDs を数日から数週間継続</li> <li>メタミゾール (ジピロン)</li> <li>パラセタモール (アセトアミノフェン) - 猫は禁忌</li> <li>補助鎮痛薬 (例: リドカインパッチ, ガバペンチン, アマンタジン)</li> </ul> <p>薬以外の選択肢</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最初の 3 日間: 最低 3 日間の寒冷療法</li> <li>鍼治療</li> </ul>	<p>規制薬物を使用したプロトコルと同じ</p>	<p>規制薬物を使用したプロトコルと同じ</p>

IV 静脈内投与、NSAIDs 非ステロイド性抗炎症薬

†オピオイドが利用できない場合は、局所麻酔法、NSAIDs、IV ボーラスまたは持続静脈内投与、非薬物療法の使用が重要になる。

‡オピオイドの代わりに注射用トラマドール (猫のみ) を投与できる。

表 24. 軟部組織の大手術のための推奨プロトコール

	規制薬物を使用したプロトコル	規制薬物を含まないプロトコル†	鎮痛薬の入手が限られている場合のプロトコル†
麻酔前投薬 (術前)	オピオイド + NSAIDs ± $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬 ± ケタミン	NSAIDs + $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬 + メタミゾール (ジピロン) または パラセタモール (アセトアミノフェン) - 猫は禁忌 ‡ ガバペンチン ‡	規制薬物を含まないプロトコルと同じ薬剤
麻酔導入	表 18-21 参照	表 18-21 参照	表 18-21 参照
麻酔維持	表 18-21 参照	表 18-21 参照	表 18-21 参照
局所麻酔法†	以下から 1 つ選ぶ: <ul style="list-style-type: none"> <li>局所ブロック (例: 肋間ブロック)</li> <li>脊髄幹麻酔 (例: 硬膜外鎮痛)</li> </ul>	規制薬物を使用したプロトコルと同じ	規制薬物を使用したプロトコルと同じ

術中鎮痛	<p>以下を単独または併用してボーラス IV および/または持続静脈内投与†:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• オピオイド</li> <li>• <math>\alpha_2</math>-アドレナリン受容体作動薬</li> <li>• ケタミン</li> <li>• リドカイン (猫では慎重に使用する; 第 2.5 章参照)</li> </ul>	<p>以下を単独または併用してボーラス IV および/または持続静脈内投与†§:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\alpha_2</math>-アドレナリン受容体作動薬</li> <li>• リドカイン (猫では慎重に使用する; 第 2.5 章参照)</li> </ul>	規制薬物を含まないプロトコルと同じ薬剤
術直後 (24 時間)	<p>薬の選択肢</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NSAIDs (術前投与済みの場合を除く)</li> <li>• オピオイド</li> </ul> <p>薬以外の選択肢</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 寒冷療法</li> <li>• 適切な包帯</li> <li>• 入念なポジショニング、快適な寝具、排泄援助</li> <li>• 鍼治療</li> <li>• 愛護的ケア (TLC)</li> </ul>	<p>薬剤の選択肢§:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NSAIDs (術前投与済みの場合を除く) + メタミゾール (ジピロン) またはパラセタモール (アセトアミノフェン) -猫は禁忌</li> <li>• 術中持続静脈内投与またはボーラス IV を継続しながら徐々に投与量を減らしていく</li> <li>• 補助鎮痛薬 (リドカインパッチ、ガバペンチン、アマンタジンなど)</li> <li>• 局所ブロックまたは術創注入カテーテル</li> </ul>	規制薬物を含まないプロトコルと同じ
術後 24 時間以降 (術後数日間)	<p>薬の選択肢</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• オピオイドの効果に合わせた投与量の調整 (滴定) と段階的中止</li> <li>• 退院まで術創カテーテルによる局所麻酔を行う。</li> <li>• 禁忌でない限り、NSAIDs を数日から数週間継続</li> <li>• メタミゾール (ジピロン)</li> <li>• パラセタモール (アセトアミノフェン) -猫は禁忌</li> </ul>	<p>薬以外の選択肢</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 寒冷療法</li> <li>• 適切な包帯</li> <li>• 入念なポジショニング、快適な寝具、排泄援助</li> <li>• 鍼治療</li> <li>• 愛護的ケア (TLC)</li> </ul> <p>薬剤の選択肢§:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 退院まで術創カテーテルによる局所麻酔を行う。</li> <li>• 禁忌でない限り、NSAIDs を数日から数週間継続</li> <li>• メタミゾール (ジピロン)</li> <li>• パラセタモール (アセトアミノフェン) -猫は禁忌</li> <li>• 補助鎮痛薬 (例: リドカインパッチ, ガバペンチン, アマンタジン)</li> </ul>	規制薬物を含まないプロトコルと同じ

- 補助鎮痛薬（例：リドカインパッチ, ガバペンチン, アマンタジン）

#### 薬以外の選択肢

- 最初の3日間：最低3日間の寒冷療法
- 3日目以降：ストレッチと緩やかな体重負荷の前に寒冷療法と温熱療法を交互に行う（これらの療法の後に寒冷療法を行う）。
- リハビリテーション
- 鍼治療

#### 薬以外の選択肢

- 最初の3日間：最低3日間の冷却療法
- 3日後：ストレッチと緩やかな体重負荷の前に、寒冷法と温熱療法を交互に行う（これらの療法の後に寒冷療法を行う）。
- リハビリテーション
- 鍼治療

#### IV 静脈内投与、NSAIDs 非ステロイド性抗炎症薬

†効果的な局所ブロックが実施されている場合はこれらの薬剤は必要ないかもしれないが、追加の鎮痛効果が得られ、吸入麻酔の要求量がさらに軽減される可能性がある。

‡オピオイドが利用できない場合は、局所麻酔法、NSAIDs、IV ボーラスまたは持続静脈内投与および非薬物療法の使用が重要になる。

§オピオイドの代わりに注射用トラマドール（猫のみ）を投与できる。

#### Box 8. 注射部位肉腫の外科的切除（軟部組織の大手術）を受ける猫のプロトコール例

**麻酔前投薬（術前）**：NSAIDs（24時間投与量；猫で承認されたもの）、メサドン 0.3mg/kg IM、ケタミン 5mg/kg IM、ミダゾラム 0.25mg/kg IM。

**麻酔導入**：プロポフォール to effect IV

**麻酔維持**：吸入麻酔および術中鎮痛としてフェンタニルを負荷投与 5 $\mu$ g/kg IV の後に 10 $\mu$ g/kg/時間で持続静脈内投与し、ケタミンを負荷投与 0.5mg/kg IV 後に 2~10 $\mu$ g/kg/分で持続静脈内投与。局所麻酔薬による浸潤麻酔では、術創注入カテーテルの留置を考慮する。

**術直後（24時間）**：フェンタニル 1~3 $\mu$ g/kg/時間とケタミン 2~10 $\mu$ g/kg/分を持続静脈内投与。寒冷療法 ± 鍼治療。術創カテーテルによるブピバカイン 0.5%の投与（最大 2mg/kg を 8時間毎）。

**術後 24時間以降（術後数日間）**：ブプレノルフィン 0.02mg/kg OTM（または静脈内カテーテルが留置されていれば IV）を 6~8時間毎、術後最大 3日間（使用可能な場合は高濃度ブプレノルフィン製剤（1.8mg/mL）または経皮吸収型ブプレノルフィン製剤で代用できる；表12）。NSAIDs（術前と同じ薬剤、術前投与から 24時間後に開始）を術後 24時間毎。猫に承認されている NSAIDs の添付書を参照のこと。非薬物療法を継続し、経過観察来院時に鎮痛薬の必要性を再評価する。

### 第 3.5 章 局所領域麻酔法

本章では、いくつかの簡単な手技について解説する。読者は、様々な局所領域麻酔手技の詳細な解説を含む総説 (Grubb & Lobprise 2020a, b) および WSAVA 歯科診療ガイドライン (WSAVA Global Dental Guidelines, Niemiec *et al.* 2020) の歯科神経ブロックに関する詳細な記述参考にできる。さらに、WSAVA Global Pain Council のウェブサイト

(<https://wsava.org/Committees/global-pain-council/>) で多くの解説ビデオを利用できる。様々な局所麻酔ブロック手技には、様々なレベルのトレーニングが必要である。

歯科神経ブロックを除くすべての局所麻酔法では、無菌注入手技（と注入部位の剪毛と無菌準備）を維持することが必須である (Box 9)。これらの手技は、麻酔または深い鎮静状態の症例に実施すべきであり、痛みを伴う処置であることから、後者の場合は鎮痛剤の併用が必要である。注射針を刺入した後、局所麻酔薬を注入する前に注射器を静かに吸引する必要がある。血液を吸引した場合には注射は行わず、注射針の位置を変更する。多くのランドマークと神経自体は経皮的に触知できるが、神経刺激装置や超音波ガイド法を用いることで、不完全なブロックや神経、血管およびその他の構造物を損傷するリスクを軽減できる。

#### Box 9 局所麻酔ブロックを安全かつ効果的に行うための重要な手順

- 無菌手技が必須である。歯科ブロックを除き、注射部位は剪毛して準備する必要がある。
- 安全な最大投与量を計算し、この投与量を超えないようにする。薬剤を広範囲に分布させるためにより大きな注入体積が必要な場合には、局所麻酔薬を生理食塩液で希釈する。
- 適切なサイズの注射針とシリンジを使用する。そうすることで、局所麻酔薬で注入時の組織損傷を最小限に抑え、適切なサイズの注射器を使用することで正確な投与量の局所麻酔薬を注入することが可能になる。

#### 切開線ブロック

どのような創傷（外傷、術創）または組織にも、局所麻酔薬を浸潤させることができる。例えば、卵巣子宮全摘出前の腹腔切開では、術創の両側の全範囲に沿って全層（筋肉、皮下、皮下組織）に局所麻酔薬を浸潤させることができる（切開線麻酔）。猫や犬ではブピバカイン（2mg/kg）またはリドカイン（5mg/kg）を使用できる。注射液の投与体積は滅菌液を使って増やすことができる。これにより、必要に応じて十分な局所麻酔液注入量を確保できる（ただし投与量を増やす必要はない）。WSAVA-GPC はこの件に関する短い総説を公表している (Steagall *et al.* 2020b)。

局所麻酔薬の浸潤は、注射針を組織内に刺入し、吸引して針先が血管内がないことを確認した後、局所麻酔薬を注入しながら針を徐々に引き抜いて実施する（ムービングニードル・テクニック, <https://www.youtube.com/watch?v=43Km46WJ2zl>)。

### 精巣内ブロック

精巣内ブロックは、全身麻酔下で犬や猫に行われ、術後鎮痛、吸入麻酔薬の要求量軽減および外科手術に対する交感神経反応の鈍化をもたらす。リドカインまたはブピバカイン（猫では片側 0.2～0.3mL, 犬では片側 0.5～1mL）を精巣実質に注入すると、リンパ管に吸収させて精索の感覚が鈍くなる（図 32）。切開線ブロックを実施して皮膚の感覚を鈍くすることもできる (<https://www.youtube.com/watch?v=VHfqoUPse-c>)。

### リングブロック

リドカインやブピバカインなどを用いて、四肢や尾の遠位部に「リングブロック」を行うことができる。これらのブロックには、アドレナリン（エピネフリン）入りの局所麻酔液を絶対使用してはならない。この手技では、四肢の周囲に皮下浸潤を行い、ブロックを実施した部位より遠位の表在感覚神経とその神経枝を鈍麻する（図 33 および 34）。

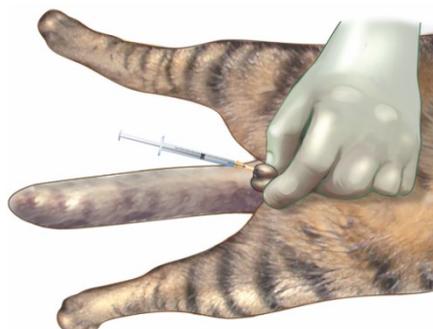


図 32. 精巣内ブロック。精巣の中心に針を刺入し、リドカインを注入する。猫の大きさに応じて（例：子猫 vs 成猫）、精巣 1 個あたり約 0.1～0.25mL の局所麻酔薬を注入する。精巣は、局所麻酔薬注入後に硬くなる。イラストは Alice MacGregor Harvey より提供。

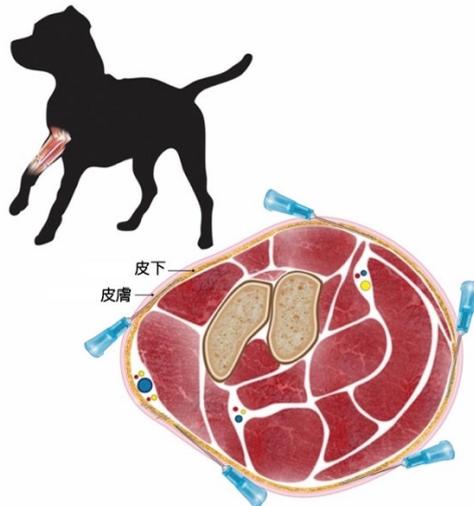


図 33. 犬の前肢にリングブロックを実施した図。四肢周囲の皮下組織に局所麻酔薬を浸潤させる。注射針を皮膚と平行に皮下組織に刺入する。血液吸引が無ければ、針をゆっくりと引き抜きながら局所麻酔薬を注入する。この手順を繰り返し、四肢全周に局所麻酔薬を注入する。手技は切開線ブロックと同様である。イラストは Alice MacGregor Harvey より提供。

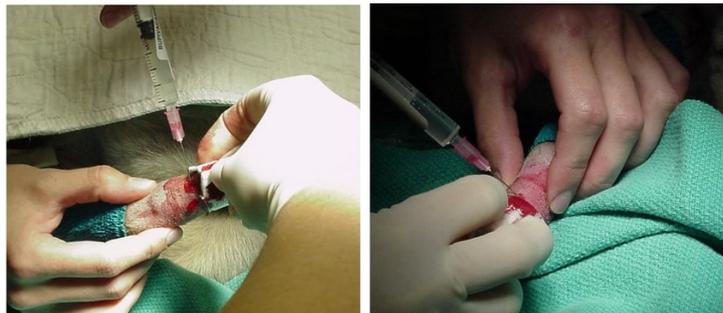


図 34. 犬の断尾術のためのリングブロックの例。図は Sheilah Robertson より提供。

### 腹腔内ブロック

腹腔内鎮痛は、腹部手術後や腹部疾患に伴う痛みに対する他の鎮痛薬の補助として、とくにオピオイドが利用できない場合に有用である (Steagall *et al.*2020b)。腹腔臓器の裂傷や穿刺および腹膜炎の発生を避けるために全身麻酔下で行い、ブピバカインを用いる (猫や犬で 2mg/kg)。腹腔内鎮痛法は術後早期の鎮痛をもたらすが、術中に交感神経反応を鈍らせたり、内臓を麻酔したりすることはない。

局所麻酔薬は、等量の生理食塩液と混合して希釈することで腹腔内注入量を増やすことができる。卵巣子宮全摘出術の前や腹部探索手術後の閉腹前に、犬や猫の腹腔内に直接注入できる。無菌的手技が必要である (<https://www.youtube.com/watch?v=eLa1UxWboh0>)。

### 第 3.6 章 眼科処置

眼球、眼瞼およびその周囲組織の処置は、軽度から重度の痛みを伴うことがある。残念ながら、小動物の眼の痛みについてはほとんどわかっていない。内科的あるいは外科的な眼の痛みを伴う症例における疼痛誘発行動や鎮痛薬の必要性に関する研究が必要である。

結膜と角膜は、局所麻酔点眼薬（プロキシメタカイン, テトラカイン, プロパラカイン）の局所投与によって感覚鈍麻できる。とくに、テトラカインでは繰り返し点眼することで上皮性角膜炎や間質性角膜炎を引き起こす可能性があるため、点眼回数を制限する必要がある（Giuliano 2008）。局所麻酔薬の効果持続時間は約 15 分で、眼科検査や異物の迅速な除去に有用である。人工涙液の使用は必須である。

球後麻酔や眼窩周囲麻酔は眼球（視神経, 動眼神経, 眼輪筋, 上顎神経, 外転神経）の局所麻酔を目的に行われ、オピオイドや NSAIDs と組み合わせて実施できる（Shilo-Benjamini 2019, Grubb & Lobprise 2020b）。いくつかの手技については、他で詳述されている（Shilo-Benjamini 2019）。ブピバカイン 0.5%による下側頭球後ブロック（体重 15kg までの犬で 2mL, 15kg を超える犬で 3mL; または約 1mL/10kg)は、犬の眼球摘出術の術後早期鎮痛をもたらすことが示されている（Myrna *et al.* 2010）。眼球摘出を受けた犬における回顧的研究では、ブロックを行わなかった場合に術後回復期の合併症が生じるリスクが非常に高かった。術中出血のリスクは、球後ブロック実施の有無に関係なかった（Bartholomew *et al.* 2020）。したがって、犬の眼球摘出術において、球後ブロックが合併症のリスクを高めることはない。

犬の眼科手術では、リドカイン（2mg/kg ボーラス IV 後に 25~50 $\mu$ g/kg/分 CRI）がモルヒネと同様の術中鎮痛をもたらす可能性がある。しかし、リドカイン CRI を局所ブロックと併用する場合は、毒性を避ける注意が必要である。猫では、リドカイン CRI が血行動態を悪化させるリスクがあるため、慎重に使用すべきである（第 2.5 章参照）。

眼科手術では、NSAIDs の全身投与が適応となる（手術の 24 時間前から開始）。これは、NSAIDs に鎮痛作用があり、ぶどう膜炎や後房炎を引き起こす房水プロスタグランジン産生のリスクを低下させるためである。

術中および術後にオピオイドおよび/または  $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬を投与すると、局所麻酔薬や NSAIDs の鎮痛効果が向上する可能性がある。モルヒネは、犬で縮瞳、猫で散瞳を引き起こす。嘔吐やそれに伴う眼内圧（IOP）上昇のないオピオイド（例：メサドンおよびブプレノルフィン）が望ましい。

ケタミン（0.5~1mg/kg）の使用は、外筋緊張の亢進による眼圧上昇と関連している。動物種差は明らかで、結果も矛盾しているが、IOP の上昇により眼内容物が排出される可能性のある症例（例：角膜損傷または緑内障）または眼圧を上昇させる可能性のあるその他

の操作（例：頸部を屈曲して固定）では、ケタミンを慎重に使用すべきである。ケタミンを使用する場合は、ケタミンによる IOP 上昇の可能性を軽減するために、他の薬剤（例：ベンゾジアゼピン,  $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬）を併用してもよい。鎮痛のために使用される麻酔量より少ない用量のケタミン（2~10 $\mu$ g/kg/分）が IOP に変化をもたらす可能性は低い。

冷罨法は術後の腫れを軽減するために使用できる。術後鎮痛には、NSAIDs を投与できる（全身および/または局所）。ガバペンチン（犬と猫）およびパラセタモール（アセトアミノフェン）（犬のみ）は、家庭環境での術後鎮痛に考慮されることがある。しかし、これらの治療法を支持するエビデンスはほとんどない。トラマドールは、眼球摘出術後の犬に鎮痛効果を示さなかったため、これらの個体には使用すべきではない（Delgado *et al.* 2014）。全身麻酔やオピオイドは涙分泌を減少させるため、術後 1~3 日間は人工涙液を投与すべきである。

### 第 3.7 章 歯科プロトコル

口腔疾患はしばしば痛みや炎症を伴う。周術期および退院後数日間の期間について、鎮痛薬計画を立てるべきである（表 25）。各動物種の具体的な薬剤投与量については、第 2.2 章、第 2.3 章、第 2.4 章および第 2.5 章の表を参照のこと。周術期のオピオイド（例：ヒドロモルフォン、メサドン、モルヒネ、ブトルファノール、ブプレノルフィン）は、痛みの重症度に応じて選択する。抜歯が必要な場合は、患部に応じて眼窩下神経ブロック、下歯槽神経ブロック、下顎神経ブロック、上顎神経ブロック、口蓋神経ブロックおよびオトガイ神経ブロックを含む局所麻酔法を用いる（第 2.5 章および WSAVA 歯科診療ガイドライン参照）。

表 25. 歯科外科処置（例：抜歯）のための推奨プロトコール

	規制薬物を使用したプロトコル	規制薬物を含まないプロトコル†	鎮痛薬の入手が限られている場合のプロトコル‡
麻酔前投薬（術前）	オピオイド±アセプロマジンまたは $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬またはベンゾジアゼピン（ミダゾラムまたはジアゼパム） ±NSAIDs	アセプロマジンまたは $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬、またはベンゾジアゼピン系薬剤（ミダゾラムまたはジアゼパム） ± NSAIDs ‡	規制薬物やキシラジンを使用しないプロトコルと同じ
麻酔導入	表 18-21 参照	規制薬物を使用したプロトコルと同じ	規制薬物を含まないプロトコルと同じ
麻酔維持	イソフルランまたはセボフルランによる吸入麻酔	規制薬物を使用したプロトコルと同じ	IV to effect：ペントバルビタール、チオペンタール、プロポフォールまたはアルファキサロン IV または IM：チレタミン/ゾラゼパム
局所麻酔法	適切な歯科用ブロック（第 2.5 章）	規制薬物を使用したプロトコルと同じ	規制薬物を使用したプロトコルと同じ
術直後（24 時間）および術後数日間	薬の選択肢： ● NSAIDs（禁忌でない限り、術前投与の場合は 24 時間間隔）を数日間継続投与 ● オピオイド  薬以外の選択肢： ● ソフトフード ● 愛護的ケア（TLC）	薬剤の選択肢†： ● NSAIDs（禁忌でない限り、術前投与の場合は 24 時間間隔）を数日間継続投与 ● メタミゾール（ジピロン） ● パラセタモール（アセトアミノフェン） - 猫は禁忌  薬以外の選択肢： ● ソフトフード ● 愛護的ケア（TLC）	規制薬物を含まないプロトコルと同じ

IV 静脈内投与、NSAIDs 非ステロイド性抗炎症薬、RUMM 橈骨神経、尺骨神経、筋皮神経および正中神経ブロック

† オピオイドが使用できない場合は、局所麻酔法、NSAIDs、IV ボーラス輸液または持続静脈内投与点滴、非薬物療法の使用が重要となる。

‡ オピオイドの代わりに注射用トラマドールを投与できる（猫のみ）。

### 第 3.8 章 救急救命治療

負傷した動物または病気の動物は、痛みを伴う状態や診断および救急処置のために鎮痛剤を必要とする。オピオイドは、その安全性から、集中治療室（ICU）での即時鎮痛の主役であり、ほとんどの場合、ある程度の鎮静効果もあるため処置や診断のための保定を容易にする（第 2.2 章）。静脈投与ルート確保はできるだけ早く確保すべきであり、静脈ルート確保によって体液量不足の是正が可能となり、追加の鎮痛薬と鎮静薬を効果的に滴定できる (Dyson 2008, Hansen 2008, Tainter 2012)。

一般に、短時間作用型オピオイドが望ましく、推奨用量の 10～20%から開始し、副作用を回避しながら、良好な反応（すなわち痛み緩和）が得られるまで徐々に増量して、有効量に調整する。その後 CRI を開始し、症例を安定化しながら頻繁に評価して CRI 速度を調整する。

ケタミンのような NMDA 拮抗薬は、とくに神経障害性の要素を含む侵襲的かつ重度の痛みのある場合に中枢感作を予防または治療できる可能性がある。ケタミンの持続静脈内投与（0.2～0.3mg/kg のボラス IV 後に 5～10 $\mu$ g/kg/分 CRI）は、オピオイド療法と同時またはその後に開始できる。ボラス IV は作用時間が短く、行動変化を誘発しやすいため、薬剤は CRI 投与する必要がある。犬および猫では、リドカインを持続静脈内投与（負荷用量および維持用量）することもできるが、猫では血行動態が悪化するリスクがあるため慎重に実施すべきである（第 2.5 章参照）。CRI 速度は痛み評価、症例の耐性、反応に基づいて調整する必要がある。例えば、突出痛に対しては CRI 速度を上げ、症例の鎮静が強くなり覚醒が困難になった場合には CRI 速度を下げることもできる。

NSAIDs は、救命救急医療において有用であるが、消化器系疾患のない症例において、体液量、心血管系および腎臓機能の状態が安定するまで使用を控えるべきである。禁忌でなければ、NSAIDs の抗炎症作用は二次的な炎症カスケードを減少させるために有用である (Monteiro-Steagall *et al.* 2013)。同様に、低用量の  $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬（デクスメトミジン、メデトミジン）はマルチモーダル鎮痛の一部となり、鎮静と筋弛緩をもたらす（第 2.4 章）。

重篤な入院症例の場合、ストレス、恐怖および不安の管理も重要な検討事項であり、薬物療法（例：トラゾドン、アセプロマジンまたはガバペンチン）、看護ケアおよび低ストレスハンドリング法で対処できる (Lefman & Prittie 2019)。

#### リソース

CRI 計算機は、International Veterinary Academy of Pain Management のウェブサイトで利用可能である。<https://ivapm.org/professionals/cri-calculator/>。

### 第 3.9 章 内科的疼痛

「内科的疼痛」という用語は、主に手術や外傷に関連しない痛みを包含する。腹部、骨盤部および胸部の内臓痛は、管腔臓器の膨張や炎症、虚血、肺血栓症、被膜の伸張をもたらす固形臓器の急性肥大およびあらゆる臓器の炎症（例：膵炎, 急性腎障害, 肺炎/胸膜炎）に関連して起こる。内臓痛はびまん性で、局在を特定しにくい。治療目標は根本的な問題を治療することであるが、確定診断の前や治療中に鎮痛薬が必要となることが多い（表 26）。

補助療法は、適応があればあらゆるレベルの痛みを用いることができる：

- 嘔吐や吐き気がある場合は、制吐剤や吐き気止めが適応となる。
- 鍼治療は、とくに胃腸や泌尿器系の痛みにも有効であり、嘔吐がある場合にも行うことがある（Wright 2019）。
- 適応がある場合には、医療マッサージ、寒冷療法および温罨法が推奨される。
- ストレスや不安を軽減するための環境改善。猫では、フェロモン療法が有用である（Kronen *et al.* 2006）

表 26. 重症、中等症、軽症の医療関連疼痛の治療選択肢

痛みの程度	治療オプション
重度の痛み	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <math>\mu</math> 作動性オピオイドは、効果を得られる用量に滴定できる（第 2.2 章）。嘔吐を引き起こすオピオイド（例：モルヒネまたはヒドロモルフォン）を避けることが最も良い。オピオイドの持続静脈内投与が推奨される。</li> <li>● NSAIDs は、禁忌ではない症例で血行動態的に安定している場合に使用する（第 2.3 章）。オピオイド療法との併用も可能である。</li> <li>● 局所領域麻酔法（第 3.5 章）</li> <li>● ケタミン CRI（第 2.7 章）および／またはリドカイン CRI（第 2.5 章）。猫では、リドカイン CRI によって血行動態が悪化するリスクがあるため、慎重に使用すべきである。</li> <li>● 胸膜内および腹腔内ブロック（Steagall <i>et al.</i> 2020）はそれぞれ体性痛と内臓痛に対して行う。</li> </ul>
中程度の痛み	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 重度の痛みに対しては、上述のように <math>\mu</math> 作動性オピオイドを使用する。IV 注射にはカテーテルの使用が推奨される。</li> <li>● NSAIDs は、禁忌ではない症例で血行動態的に安定している場合に使用する（第 2.3 章）。オピオイド療法との併用も可能である。</li> <li>● ケタミン CRI（第 2.7 章）および／またはリドカイン CRI（第 2.5 章）。猫では、リドカイン CRI によって血行動態が悪化するリスクがあるため、慎重に使用すべきである。</li> <li>● プレネラルフィンは、とくにマルチモーダル鎮痛の一環として、および痛みがコントロールされている場合に使用できる（第 2.2 章）。</li> </ul>
軽度から中等度の痛み	<ul style="list-style-type: none"> <li>● NSAIDs（禁忌ではない症例） ± プレネラルフィン（OTM は自宅での使用に適している）。</li> </ul>

(非入院または入院症例)

- ガバペンチン 10mg/kg の経口投与 (犬 8 時間毎, 猫 12 時間毎) は効果的であると思われるが、急性痛への使用を支持するエビデンスはほとんど発表されていない。ガバペンチノイドは、神経障害性の要素を含む自然発生する内科的慢性痛に投与するのがよい。鎮静が認められることがある。腎疾患のある症例では用量を調節すべきである。
- 口腔粘膜炎の痛みを和らげるための口腔洗浄液 (第 3.14 章)。以下のいずれかが入ったシリンジを使用して、口腔内を静かにすすぐか洗い流す：
  - リドカイン 2% 粘性溶液、水酸化マグネシウム / 水酸化アルミニウムおよびジフェンヒドラミンを 1 : 1 : 1 の割合で混合 : 最大用量 0.4mL/kg で 8 時間毎 (De Lorimier & Fan 2005, Shanan *et al.* 2017)。
  - 緑茶フラッシュは口腔や創傷に使用できる (Liao *et al.* 2021)。

### 第 3.10 章 幼若動物の痛み

人の新生児を対象とした研究によると、麻酔や鎮痛を控えた場合（例：割礼時）、鎮痛処置を受けた場合と比較して、変化を受けた痛み感受性とその後の痛みを伴う経験（例：ワクチン接種）によって増加することが示されている（Taddio *et al.* 1997）。また、成人期にはストレス障害や不安に対する脆弱性が高まる。これは、乳児は痛みを伴う体験の「記憶」を保持し、その後の痛み刺激に対する反応性が変化することを示している。このような現象は動物でも起こる（Anand *et al.* 1999）。人新生児における痛みとその管理について学んだことは、動物にも応用できる（Lee 2002）。

最近、アメリカ猫診療医協会／アメリカ動物病院協会（American Association of Feline Practitioner／American Animal Hospital Association）ライフステージガイドラインでは、ライフステージの用語を簡略化した。現在、年齢区分は、子猫（生後 1 歳まで）、若齢成猫（1～6 歳）、成熟成猫（6～10 歳）、高齢猫（10 歳以上）とされている（Quimby *et al.* 2021）。犬種によって寿命は異なるが、同様のライフステージを適用できる。しかし、生後 12 週齢までの子猫や子犬を小児症例と見なすことは依然として許容される。

若い動物に鎮痛薬を投与することは、よく言われる「薬物代謝能力の低下と過量投与のリスク上昇」のため、不安視される傾向がある。これは潜在的な懸念かもしれないが、臨床医の指針となる子犬や子猫を対象とした研究はほとんど発表されておらず、投与は依然として課題である（Ku & Smith 2015）。若い動物では、高齢動物と比較して多くの薬物のクリアランスが低下する主な理由は以下の通りである：

- 体内の水分量が多いため、分布容積が大きくなる。
- 体重に占める高い灌流を受ける組織の割合が大きい。
- 肝酵素系が未熟である。
- 糸球体濾過率および腎排泄量の減少

肝腎系は幼若齢期の間も発達し続けるため、代謝と排泄が低下する可能性があり、投与量や投与間隔の変更が必要となる場合がある。中枢神経系に作用する薬物（例：オピオイド、鎮静剤、精神安定剤、全身麻酔薬）は、血液脳関門の違いと排出輸送系の未熟さにより、新生仔犬猫の脳内で高濃度に達する可能性がある（Ku & Smith 2015）。

#### オピオイド

新生仔犬（0～2 週齢）の鎮痛に必要なフェンタニルおよびモルヒネの用量は、5 週齢の仔犬より少量である（Luks *et al.* 1998）。また、子犬や子猫は成犬猫よりもモルヒネの鎮静作用や呼吸抑制作用に敏感である。幼若動物ではフェンタニルの方が適したオピオイドかもしれないが、短時間作用型であるため、持続静脈内投与と滴定が必要である（Luks *et al.* 1998）。ブプレノルフィン代替薬として、呼吸抑制を最小限に抑えることができる。猫

におけるヒドロモルフォン投与後の温熱侵害受容抑制の持続時間と程度は、生後 6 ヶ月の猫では生後 9 ヶ月と 12 ヶ月の猫に比べてそれぞれ短く、低かった (Simon *et al.* 2019)。いずれの場合も、治療に対する臨床反応から投与量を決定する必要がある。オピオイド過量投与の臨床的証拠 (例: 呼吸抑制および顕著な傾眠) がある場合、ナロキソンの適量投与により逆転できる

### 非ステロイド性抗炎症薬

NSAIDs は、ほとんどの製剤が 12~16 週齢未満の小動物への使用は承認されていないが、メロキシカムは一部の国で 6 週齢以上の犬や猫への使用が承認されている。これは若齢動物で使用できないという意味ではなく、すべての年齢層で前臨床試験が実施されているわけではないことを反映している。NSAIDs は、若齢で去勢術を受ける犬や猫に使用されている。卵巣子宮全摘出術または去勢術を受けた発情期前の子猫 (N = 380、8~12 週齢) を対象にカルプロフェンまたはメロキシカムが術前投与されたが、副作用は報告されていない (Porters *et al.* 2015)。臨床獣医師は、症例が NSAIDs 使用の適切な候補者であることを確認する必要がある (例: 血液量減少症または低血圧ではないこと) (第 2.3 章)。

### 局所麻酔薬

**局所塗布麻酔薬:** 局所塗布麻酔薬には、2.5%リドカインと 2.5%プリロカインの共融混合物や、4%リドカインのリポソームカプセル化製剤などがあり、皮膚の感覚を鈍麻するために使用できる。この手技は、静脈穿刺、静脈カテーテル留置、その他の軽微な表在処置に適している。処置部の皮膚を剪毛し、洗浄し、麻酔クリームで覆った後、閉塞性ドレッシング材 (例: プラスチック性の薄いフィルム) を貼り、多目的粘着包帯で固定する。効果の発現時間は様々であるが、15~20 分である。猫では、いずれの製品も副作用は報告されておらず、4%リポソームカプセル化リドカインクリーム (15mg/kg 投与) の経皮吸収による血漿リドカイン濃度はこの動物種の毒性レベルをはるかに下回った (Fransson *et al.* 2002, Gibbon *et al.* 2003)。

**注射用局所麻酔薬:** 可能な限り局所麻酔法を用いる必要がある。適切な用量を選択する際には、幼若動物の臓器の成熟度や体組成を考慮する必要がある。反復投与または持続投与 (例: リドカイン IV) は蓄積する可能性があるため、避けるか慎重に使用すべきである。反復投与する場合は、成体と比較して連続投与量または CRI 速度を減少し、毒性の徴候がないか注意深く観察すべきである (第 2.5 章および第 3.5 章)。

意識のある症例の場合、注射に伴う痛みは、細い針 (27~30G) を使用し、ゆっくりと注射し、重炭酸水素ナトリウムで緩衝し、溶液を体温まで温めることで改善できる (第 2.5 章および第 3.5 章)。

## $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬

幼若動物の心拍出量は心拍数に依存し、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬は徐脈を引き起こすため、これらの薬剤は推奨されない。しかし、幼若動物における去勢術の麻酔プロトコルの多くには、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬（例: メデトミジンまたはデクスメデトミジン）、ケタミンおよびオピオイドの組み合わせによる全注射麻酔法が使用され、成功を収めている。生後 12 週未満の子猫を対象としたこれらの麻酔法に関する報告がいくつかある（Joyce & Yates 2011, Porters *et al.* 2015）。

## 非薬理学的手法

すべての症例において、適切な看護ケアとストレスの少ない取り扱いが重要である。新生仔の場合、同腹子や母犬との分離はストレスになりうるので、可能な限り避けるべきである。人の新生児では、痛みを緩和するために鎮痛薬と併用して非薬理学的手法が用いられている（Riddell *et al.* 2015）。また、子犬や子猫では統合的アプローチが推奨されている。考慮すべき手法には、哺乳、布などで包む、母犬（または人間）とのボディコンタクトや温かさなどがある（Gray *et al.* 2012, Riddell *et al.* 2015）。

### 第 3.11 章 皮膚病

皮膚病は炎症を引き起こし、軽度から重度の痛みを引き起こす（例：壊死性筋膜炎）。搔痒または痒みは犬や猫によく見られる感覚であり、痛みと多くの類似点がある。痒みは不快な感覚と定義され、掻きたいという強い欲求を引き起こし、QoL に有害な影響を及ぼす（Grundmann & Stander 2011）。痛みと痒みの感覚は、どちらも無髄で伝導の遅い C 線維によって伝達されるが、痛みと痒みの生理学的メカニズムには多くの違いがある。痒みは、真皮化学受容器と真皮表皮接合部に存在するポリモーダル侵害受容器自由神経終末が反応して感じる感覚であり、これらの自由神経終末は搔痒症の主な原因として関与している（Institute of Medicine Committee on Advancing Pain Research & Education, 2011）。痒みの感覚に重要な C 線維経路には、ヒスタミンに反応する機械的に鈍感な C 線維が含まれる。これらの線維が刺激されると、アセチルコリン、カテコールアミン、サブスタンス P、ソマトスタチンおよびニューロテンシンなどの神経伝達物質や神経ペプチドが放出され、これらすべてが搔痒症の原因となる（Burkhart & Burkhart 2003）。慢性搔痒症の大きな問題は、その部位を掻くことですぐに心理的および身体的に痒みが和らぐが、掻き続けるとさらに炎症が進み、痒みに対する末梢感作と中枢感作が起こり、搔痒症がさらに悪化することである。感染症も合併症の可能性がある。

搔痒性皮膚疾患の犬や猫を対象に、飼主が記入する QoL 質問票が開発されており、臨床研究では搔痒症は動物とその飼主の QoL を低下させることが示されている（Noli *et al.* 2011a, Noli *et al.* 2011b, Noli *et al.* 2019）。これは、猫と犬の搔痒症を効果的に管理することの重要性を示しているが、効果的治療めには、根本的原因の特定が重要である。

#### 猫と犬の搔痒症の治療に使用される特定の薬剤

猫と犬の搔痒症には、ステロイド、ヤヌスキナーゼ阻害薬（例：オクラシチニブ）、シクロスポリン類（例：シクロスポリン）、mAbs（例：ロキベトマブ）の 4 種類の薬剤が使用されている。これらの薬剤の適応症は、搔痒症の根本的な原因、動物種（ライセンス上の考慮事項）および副作用によって異なる（Olivry *et al.* 2015, Saridomichelakis & Olivry 2016）。

#### 搔痒症に対する特異的鎮痛薬

搔痒症の管理では、痒みの感覚を抑える特効薬と鎮痛薬を併用すると役立つ場合がある。これは、通常、搔痒症は皮膚の炎症にともなって起こり、痛みを伴うためである。オピオイドは、まれにはあるが、全身性オピオイドがヒスタミン放出による搔痒症を引き起こすことがあるため、搔痒症に伴う痛みの管理の第一選択薬ではない。NSAIDs は炎症に伴う痛み非常に有効であるが、ステロイドと併用はできない。犬では、痒みを伴う神経障害性疼痛様症候群が報告されており（例：脊髄空洞症または肢端切断症候群に伴う痒み）（第

1.9章および第3.12章)、ガバペンチンやプレガバリンなどの薬剤に反応する可能性があるが、これらの疾患に対する治療に関する確固とした研究は不足している。

### 耳の病気

耳の病気(外耳炎)は、とくに犬に一般的な皮膚疾患であり、根本的な原因や治療への反応に応じて内科的または外科的に治療できる。耳の病気が顕著な犬は、耐え難い痛みを伴うことがあるため、耳の病気に対する特別な治療と並行して鎮痛剤による治療が必要になる。NSAIDsは犬と猫の耳疾患に伴う痛みに対する第一選択薬であるが、ステロイドが処方されていない場合に限る。ステロイドが処方されている場合、鎮痛治療はより難しくなる。犬では、パラセタモール(アセトアミノフェン)をステロイドと併用して安全に投与できるが、猫ではできない。手術(例:全耳道切除術または腹側頭蓋骨切り術)後の周術期には、ケタミンCRIと完全 $\mu$ 受容体作動性オピオイド(ボーラスIVまたはCRI)(第2.2章)を併用して痛みを管理できる。

家庭環境では、NSAIDsが禁忌の場合、臨床獣医師が経口鎮痛薬を選択する際の指針となる良いエビデンスはない。ガバペンチンは、慢性外耳炎で起こるような痛みには神経障害性要素がある可能性がある場合に適応となる。犬では、家庭環境での疼痛管理のためにパラセタモール(アセトアミノフェン)(コデインの有無は問わない)がNSAIDsやコルチコステロイドと一緒に処方されることがある(猫では禁忌)。

### 第 3.12 章 神経障害性疼痛プロトコル

神経障害性疼痛は典型的に治療困難であり、人の文献や獣医療において蓄積されつつあるエビデンスに基づいて推奨事項が示されている (Rusbridge *et al.* 2010)。ガバペンチノイド (ガバペンチンまたはプレガバリン) は神経障害性疼痛治療の第一選択薬として使用されており、QoL が大幅に改善する (Plessas *et al.* 2015, Batle *et al.* 2019)。これらの治療薬は、神経障害性疼痛の内科的治療と外科的治療の両方で使用されてきた (Sanchis-Mora *et al.* 2019, Schmierer *et al.* 2020, Thoenes *et al.* 2020)。炎症状態も疑われる場合には、NSAIDs がガバペンチノイドと併用されてきた。NMDA 受容体の拮抗薬 (すなわち、アマンタジン) も NSAIDs 単独治療のに抵抗性の犬の OA 治療に使用されており、このような症例には神経障害性疼痛の潜在的要素があると示唆されている (Lascalles *et al.* 2008)。神経障害性疼痛における抗 NGF mAbs の役割は調査されていないが、有益であるかもしれない。オピオイドは、神経炎症とグリア増幅を介して慢性神経障害性疼痛を増悪させる可能性がある。筋膜起源の神経障害性疼痛に対処するために、いくつかの物理的治療法が実施されている。これには、温熱療法、寒冷療法、鍼治療、トリガーポイント針治療、ストレッチ、マッサージおよび運動などが含まれる。これらの治療法はすべて、獣医学においてさらなる研究が必要である (Shah *et al.* 2015)。幅広い神経障害性疼痛状態における様々な治療法の選択肢や、潜在的なプラセボ効果の調査を含む、さらなる研究が必要である。

#### 慢性神経障害性疼痛の症例

椎間板疾患、断脚術または開胸術の慢性術後痛、キアリ様奇形、脊髄空洞症、糖尿病性神経障害、口腔顔面痛症候群、猫知覚過敏症候群 (FHS, feline hyperesthesia syndrome) などの神経障害性疼痛を有する症例では、マルチモーダル鎮痛が最も効果的であると考えられる。症例にとって最善の治療法を決定するためには、試行錯誤に基づいたアプローチが必要になる場合があります。神経障害性疼痛の治療には、非薬理学的的手法を取り入れる必要がある。犬と猫の薬理的治療は、NSAIDs と以下の補助的鎮痛薬 (用量は表 13 と 16 を参照) を 1 つ以上組み合わせて開始できる: ガバペンチン、プレガバリン、アマンタジンおよびアミトリプチリン。最終的な治療法の組み合わせと治療継続期間は、症例の反応と副作用に基づいて決定する。鎮痛薬の投与量は、痛みの徴候が再発しないように監視しながら、徐々に減らしていくこともある。

#### 慢性神経障害性疼痛の急性化症例

重度の痛覚過敏や異痛症 (アロディニア) の重篤な臨床症状を呈する犬や猫では、臨床徴候が改善するまで、神経修飾技術のために入院が必要になることがある。神経修飾技術には、局所ブロックおよび/またはリドカイン CRI (リドカイン 1mg/kg のボラス IV 後に 30µg/kg/分 CRI) またはケタミン CRI (ケタミン 0.5~1mg/kg IV 後に 2~10µg/kg/分 CRI) と全

身性オピオイドとの併用などがある（猫では、リドカインCRIによる血行動態悪化のリスクがあるため慎重に使用すべきである；第2.5章）。

**神経障害性疼痛を発症する可能性のある侵襲的手術を受ける症例**

第3.3章参照

### 第 3.13 章 筋骨格系の痛み

OA や DJD に関連する痛みの治療は、過去 20 年間に進歩し、複雑さを増している。この疾患に関連する痛みや機能障害の治療には多くの推奨があるが、すべての選択肢が同じように有効であるとは限らない (Aragon *et al.* 2007, Sanderson *et al.* 2009, Vandeweerd *et al.* 2012, Monteiro 2020)。選択肢には、外科的介入、全身性鎮痛療法 (NSAIDs, 抗 NGFmAbs, パラセタモール (アセトアミノフェン, 猫には使用しない)、副腎皮質ステロイド、補助的鎮痛薬)、局所薬物療法 (経皮投与, 関節内投与)、在宅運動、病院での運動治療、体重の最適化、栄養補給、マッサージ、鍼治療、レーザー治療、温熱/寒冷療法、神経筋電気刺激、経皮電気刺激および関節可動化などがある。しかし、どの症例においても DJD/OA は単一の「タイプ」の問題ではないことを忘れてはならない。実際、DJD は、犬と猫のそれぞれにおいて、成長期と中齢期または成長期と老齢期では異なる症状が現れることが認識されつつある (BOX 2)。最適な DJD ケアを行うためには、DJD が発症している「ライフステージ」に合わせて異なるアプローチが必要である。

疾患のステージや選択した治療法に関わらず、獣医師はこの疾患の管理に伴う利益を最大化し、リスクを最小化することを目指す必要がある。治療の主軸は痛みを和らげる方法であり、現在承認されている (つまり実証されている) 鎮痛薬の選択肢は、COX 阻害および非 COX 阻害 NSAIDs (グラビピプラント) と抗 NGF mAbs である。

猫と犬の場合、OA 疼痛に対する治療法を大まかに分類すると、以下のようになる：

#### 非外科的、非薬物治療

運動、体重の最適化、食餌の調整 (種類, 量)、運動療法および物理療法、環境改善、栄養食品、鍼治療。

#### 薬剤の全身投与と局所投与

OA 治療薬として承認されている薬剤 (COX 阻害性および非 COX 阻害性の NSAIDs, 抗 NGF mAbs)、その他の鎮痛薬：パラセタモール (アセトアミノフェン) (猫には使用しない)、副腎皮質ステロイド (多発性関節炎を引き起こしている免疫介在性疾患の治療、または局所的関節内治療)、補助的鎮痛薬 (例：猫のトラマドール、ガバペンチン、三環系抗うつ薬)、疾患修飾薬と考えられている薬剤 (例：多硫酸グリコサミノグリカン)。

#### 外科手術

関節置換術、切除関節形成術、関節固定術、関節除神経術。

これらの治療選択肢の有効性は千差万別であり、残念ながら、これらの治療法の有効性の比較、すなわち相対的有効性について臨床獣医師を導く情報はほとんどない。しかし、人医学における総説では、相対的有効性に関する情報が提供されている (Zhang *et al.* 2010, Katz *et al.* 2021)。

## OA 管理におけるエビデンスに基づく医療

全体的に、有効性に関するエビデンスが最も重視されているのは、COX 阻害薬および非 COX 阻害 NSAIDs（ピプラント系）、抗 NGF mAbs、体重管理、食餌の最適化（オメガ 3 脂肪酸含有量）および運動である（Aragon *et al.* 2007, Sanderson *et al.* 2009, Enomoto *et al.* 2019, Monteiro 2020）。これは、他の治療法が有効でないまたは使うべきではないということではなく、臨床獣医師は最も有効性の高い治療法を優先すべきであるということである。

### 第 3.14 章 がん関連疼痛

癌性痛は、がん自体、診断手順または治療と関連する場合もあれば、がんと無関係の場合もある。がん自体による痛みの重症度は、がんの持続期間、部位、がんの種類によって異なる。がんの痛みは、炎症、組織浸潤、機械的要因（例、臓器の膨張）、神経への浸潤や圧迫および腫瘍から放出される因子に関連する可能性がある。ほとんどのがん症例は、病気の経過中に痛みを経験する。人では、リンパ腫や白血病などの一部のがんは、痛みの発生率は低いことが知られている。動物における様々ながんの種類に関連した痛みの発生率や重症度については、十分に記録されていない。

最もよく報告されている癌性痛のタイプは、原発性または転移性骨腫瘍に関連する痛みである。痛みは、骨への直接的な浸潤、微小骨折、骨内膜の圧力上昇、骨膜の歪みまたは病変周囲の炎症によって生じる。もう一つの重要なメカニズムは、アミン、ペプチド、脂肪酸、カリウムおよびプロスタグランジンなどのケミカルメディエーターの放出である（Mantyh 2014）。癌性痛、とくに骨の痛みは神経障害様の臨床症状を伴うことがよくある。骨がんの犬は広範な体性感覚過敏に冒されることがあり、臨床的疼痛は一般的に経口鎮痛薬による緩和治療に抵抗性である（Monteiro *et al.* 2018）。

特定の化学療法剤（化学療法誘発性末梢神経障害 [CIPN]）（Argyriou *et al.* 2014）や放射線治療（放射線関連痛 [RAP]）（Trotti *et al.* 2003）などのがん治療は、治療だけでなく治療後も長期にわたって重大な痛みを伴うことがある（表 26）。CIPN と RAP のメカニズムはよくわかっておらず、調査中である（Nolan *et al.* 2017, Ma *et al.* 2018, Nolan *et al.* 2020b）。

痛みの存在自体（がんとは無関係）が、がんの進行を促進する可能性があり（Page *et al.* 2001）、治療前の癌性痛のレベルが生存率と負の相関関係にあることを示す新たな証拠も出ている（Nolan *et al.* 2020a）。さらに、一部のがんは知覚神経と痛みの信号伝達機構と強く適合し（つまり一緒になり）、進行を促進する可能性があることを示す証拠もある（Gasparini *et al.* 2019, Venkatesh *et al.* 2019）。

癌性痛のメカニズムを詳細に理解することで、最終的に具体的な推奨事項が導き出されるであろうが、現在のところ、慢性癌性痛のコントロールにはマルチモーダル鎮痛が推奨されており、癌性痛以外の外科手術や周術期の痛み、OA などの慢性痛などと同様に、痛みの適切な管理が推奨されている。一般的に、慢性癌性痛に対しては、必要に応じて NSAIDs とオピオイドや補助薬（ガバペンチンなど）を併用することが推奨されている。その他の治療として、ビスフォスフォネート、化学療法および放射線療法がある。非薬物療法も併用すべきである。その他の補助療法は、がん症例の QoL を改善する傾向があるが、鎮痛を直接誘発するかどうかは不明である。

## 最後に

動物は痛みによる苦しみを含め、ポジティブな感情とネガティブな感情の両方を経験する。急性（適応的）と慢性（不適応的）の痛みは異なる現象であり、どちらも動物の健康と福祉に悪影響を及ぼし、ストレス、恐怖、不安およびフラストレーションを引き起こす。動物の社会的および物理的環境は、痛みの認識に影響を与える可能性がある。

獣医療専門家として、私たちには、動物の痛みによる苦しみをできる限り軽減する医学的義務と倫理的義務がある。これには、行動評価と有効な痛みスケールの使用に基づいて、すべての動物の痛みを適切に認識し、評価することが含まれる。また、疼痛管理に薬理学的および非薬理学的戦略を用いることも含まれる。鎮痛薬に関しては、予防的鎮痛とマルチモーダル鎮痛が最良の獣医療とみなされるべきである。非薬物療法に関しては、入院症例の急性痛を軽減して経験を改善し、慢性痛の症例の QoL と人と動物の絆を改善するために、多くの戦略を簡単に実装できる。また、状況によっては、安楽死が痛みによる苦しみを終わらせる唯一の実行可能な選択肢であることも認識する必要がある。

痛みは第 4 のバイタルサインであり、動物福祉のあらゆる領域に悪影響を及ぼすことを考慮すると、獣医療チームは力を合わせてすべての症例の疼痛管理を最適化し、健康と幸福を促進する努力をすべきである。

## 謝辞

WSAVA-GPC は現在、WSAVA のスポンサーシップを通じて Zoetis 社から財政的支援を受けている。スポンサーは、本ガイドラインの執筆、内容および出版に一切参加しておらず、全く意見を提供していない。

## 利益相反

著者は全員、複数の製薬会社にコンサルタント・サービスを提供している。

## 略語

**AP** Aspiration pneumonia (誤嚥性肺炎)

**CB** Cannabinoid receptors (カンナビノイド受容体)

**CBD** Cannabinol (カンナビノール)

**CBPI** Canine Brief Pain Inventory (犬の簡易痛み目録)

**CIPN** Chemotherapy induced peripheral neuropathy (化学療法誘発末梢神経障害)

**CMI**s Clinical Metrology Instruments (臨床計測機器)

**CMPS-SF** Glasgow Composite Measure Pain Scale and its short form (グラスゴー複合測定痛みスケールとその簡易版)

**CNS** Central Nervous System (中枢神経系)

**COX** Cyclooxygenase (シクロオキシゲナーゼ)

**CRI** Continuous Rate Infusion (定量静脈内持続投与)

**CSOM** Client Specific Outcome Measure (クライアント固有結果測定)

**DJD** Degenerative Joint Disease (変性性関節疾患)

**FHS** Feline hyperesthesia syndrome (猫知覚過敏症候群)

**FLUTD** Feline lower urinary tract disease (猫下部尿路疾患)

**FMPI** Feline Musculoskeletal Pain Index (猫筋骨格疼痛指数)

**FOPS** Feline orofacial pain syndrome (猫口腔顔面痛症候群)

**PPFF** The Feline Physical Function Formula (猫身体機能式)

**GCs** Glucocorticosteroids (グルココルチコステロイド)

**HA** Hyaluronic acid (ヒアルロン酸)

**HRQoL** Health related quality of life (健康関連 QoL)

**IASP** International Association for the Study of Pain (国際疼痛学会)

**IOP** Intraocular pressure (眼内圧)

**IRIS** International Renal Interest Society (国際腎臓学会)

**iv** Intravenous (静脈内)

**LOAD** Liverpool Osteoarthritis in Dogs (リバプール犬骨関節炎)

**mAbs** Monoclonal antibodies (モノクローナル抗体)

**MAC** Minimum alveolar concentration (最小肺胞濃度)

**MI-CAT** Montreal Cat Assessment Tool (猫関節炎検査用モントリオール器具)

**MiPSC** Feline Musculoskeletal Pain Screening Checklist (猫筋骨格疼痛スクリーニングチェックリスト)

**MSC** Mesenchymal Stem Cells (間葉系幹細胞)  
**NGF** Nerve growth factor (神経成長因子)  
**NK-1** Neurokinin-1 receptor (ニューロキニン1受容体)  
**NMDA** N-methyl-D-aspartate (N-メチル-D-アスパラギン酸)  
**NSAIDs** Non-steroidal anti-inflammatory drugs (非ステロイド性抗炎症薬)  
**OA** Osteoarthritis (骨関節炎)  
**PRP** Platelet rich plasma (多血小板血漿)  
**QoL** Quality of Life (生活の質)  
**QST** Quantitative Sensory Testing (定量的感覚検査)  
**RAP** Radiation associated pain (放射線関連痛)  
**TCAs** Tricyclic antidepressants (三環系抗うつ薬)  
**TD** Transdermal patches (経皮パッチ)  
**TENS** Transcutaneous Electrical Stimulation (経皮的電気刺激)  
**THC** Delta-9-tetrahydrocannabinol (デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール)  
**TRPV1** Transient receptor potential vanilloid 1 (一過性受容体電位バニロイド 1)  
**WSAVA-GPC** World Small Animal Veterinary Association-Global Pain Council  
(世界小動物獣医師会-世界疼痛評議会)

## 参考文献

- Abelson, A. L., McCobb, E. C., Shaw, S., et al. (2009) Use of wound soaker catheters for the administration of local anesthetic for post-operative analgesia: 56 cases. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 36, 597-602
- Adrian, D., Papich, M., Baynes, R., et al. (2017) Chronic maladaptive pain in cats: A review of current and future drug treatment options. *The Veterinary Journal* 230, 52-61
- Adrian, D. E., Rishniw, M., Scherk, M., et al. (2018) Prescribing practices of veterinarians in the treatment of chronic musculoskeletal pain in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 21, 495-506
- Almgren, C. M. & Lee, J. A. (2013) Serotonin syndrome. *Clinician's Brief*, 11-16
- Alvarez, L. X., McCue, J., Lam, N. K., et al. (2019) Effect of targeted pulsed electromagnetic field therapy on canine postoperative hemilaminectomy: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of the American Animal Hospital Association* 55, 83-91
- Alves, J. C., Santos, A., Jorge, P., et al. (2022) A randomized double-blinded controlled trial on the effects of photobiomodulation therapy in dogs with osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research* 83
- Amaya, V., Paterson, M. B. A., Descovich, K., et al. (2020) Effects of olfactory and auditory enrichment on heart rate variability in shelter dogs. *Animals (Basel)* 10
- Amoore, J. & Adamson, L. (2003) Infusion devices: Characteristics, limitations and risk management. *Nursing Standard* 17, 45-52; quiz 54-45
- Anand, K. J., Coskun, V., Thrivikraman, K. V., et al. (1999) Long-term behavioral effects of repetitive pain in neonatal rat pups. *Physiology & Behavior* 66, 627-637
- Anand, K. J. S. (2001) Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 155, 173-180
- Ancot, F., Lemay, P., Knowler, S. P., et al. (2018) A genome-wide association study identifies candidate loci associated to syringomyelia secondary to chiari-like malformation in cavalier king charles spaniels. *BMC Genetics* 19, 16
- Aragon, C. L., Hofmeister, E. H. & Budsberg, S. C. (2007) Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 230, 514-521

- Argyriou, A. A., Kyritsis, A. P., Makatsoris, T., et al. (2014) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: A comprehensive update of the literature. *Cancer Management and Research* 6, 135-147
- Armitage, E. A., Wetmore, L. A., Chan, D. L., Lindsey, J. C. (2005) Evaluation of compliance among nursing staff in administration of prescribed analgesic drugs to critically ill dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 227, 425-429.
- Arzi, B., Mills-Ko, E., Verstraete, F. J. M., et al. (2016) Therapeutic efficacy of fresh, autologous mesenchymal stem cells for severe refractory gingivostomatitis in cats. *Stem Cells Translational Medicine* 5, 75-86
- ASA, A. S. o. A. (2015) Herbal and dietary supplements and anesthesia. ASA
- Aulakh, K. S., Lopez, M. J., Hudson, C., et al. (2021) Prospective clinical evaluation of intra-articular injection of tin-117m (117msn) radiosynoviorthesis agent for management of naturally occurring elbow osteoarthritis in dogs: A pilot study. *Veterinary Medicine: Research and Reports Volume* 12, 117-128
- AVMA, A. V. M. A. (2019) Principles of veterinary medical ethics of the avma. AVMA
- Baker-Meuten, A., Wendland, T., Shamir, S. K., et al. (2020) Evaluation of acupuncture for the treatment of pain associated with naturally-occurring osteoarthritis in dogs: A prospective, randomized, placebo-controlled, blinded clinical trial. *BMC Veterinary Research* 16, 357
- Barić Rafaj, R., Kuleš, J., Marinculić, A., et al. (2017) Plasma markers of inflammation and hemostatic and endothelial activity in naturally overweight and obese dogs. *BMC Veterinary Research* 13, 13
- Barker, P. A., Mantyh, P., Arendt-Nielsen, L., et al. (2020) Nerve growth factor signaling and its contribution to pain. *Journal of Pain Research* 13, 1223-1241
- Barletta, M., Young, C. N., Quandt, J. E., Hofmeister, E. H. (2016). Agreement between veterinary students and anesthesiologists regarding postoperative pain assessment in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 43, 91-98.
- Barnes, K., Faludi, A., Takawira, C., et al. (2019) Extracorporeal shock wave therapy improves short-term limb use after canine tibial plateau leveling osteotomy. *Veterinary Surgery* 48, 1382-1390
- Bartholomew, K. J., Smith, L. J., Bentley, E., et al. (2020) Retrospective analysis of complications associated with retrobulbar bupivacaine in dogs undergoing enucleation surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 47, 588-594
- Batle, P. A., Rusbridge, C., Nuttall, T., et al. (2019) Feline hyperaesthesia syndrome with self-trauma to the tail: Retrospective study of seven cases and proposal for an integrated multidisciplinary diagnostic approach. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 21, 178-185
- Beauchamp, T. L. (2016) Principlism in bioethics. In: *Bioethical decision making and argumentation*. Eds P. Serna and J. A. Seoane. Springer, Cham. pp 1-16
- Becker, W. M., Mama, K. R., Rao, S., et al. (2013) Prevalence of dysphoria after fentanyl in dogs undergoing stifle surgery. *Veterinary Surgery* 42, 302-307
- Beilin, B., Bessler, H., Mayburd, E., et al. (2003) Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. *Anesthesiology* 98, 151-155
- Bell, A., Helm, J. & Reid, J. (2014) Veterinarians' attitudes to chronic pain in dogs. *Veterinary Record* 175, 428
- Belli, M., de Oliveira, A. R., de Lima, M. T., et al. (2021) Clinical validation of the short and long unesp-botucatu scales for feline pain assessment. *PeerJ* 9, e11225
- Bellows, J., Berg, M. L., Dennis, S., et al. (2019) 2019 aaha dental care guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 55, 49-69
- Belshaw, Z., Asher, L., Harvey, N. D., et al. (2015) Quality of life assessment in domestic dogs: An evidence-based rapid review. *The Veterinary Journal* 206, 203-212
- Belshaw, Z. & Yeates, J. (2018) Assessment of quality of life and chronic pain in dogs. *The Veterinary Journal* 239, 59-64
- Bennett, M. I., Rayment, C., Hjermstad, M., et al. (2012) Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review. *Pain* 153, 359-365
- Berrueta, L., Muskaj, I., Olenich, S., et al. (2016) Stretching impacts inflammation resolution in connective tissue. *Journal of Cellular Physiology* 231, 1621-1627
- Berterame, S., Erthal, J., Thomas, J., et al. (2016) Use of and barriers to access to opioid analgesics: a worldwide, regional, and national study. *Lancet* 387, 1644-1656.
- Bienhoff, S. E., Smith, E. S., Roycroft, L. M., et al. (2012) Efficacy and safety of deracoxib for control of postoperative pain and inflammation associated with soft tissue surgery in dogs. *Veterinary Surgery* 41, 336-344
- Bleuer-Elsner, S., Medam, T. & Masson, S. (2021) Effects of a single oral dose of gabapentin on storm phobia in dogs: A double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Veterinary Record* 189, e453

- Bortolami, E. & Love, E. J. (2015) Practical use of opioids in cats: A state-of-the-art, evidence-based review. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 17, 283-311
- Boscan, P., Monnet, E., Mama, K., et al. (2011) Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 72, 1576-1579
- Boston, S. E., Moens, N. M., Kruth, S. A., et al. (2003) Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa to determine the safety of short-term concurrent administration of meloxicam and dexamethasone in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 64, 1369-1375
- Brain, K., Burrows, T. L., Bruggink, L., et al. (2021) Diet and chronic non-cancer pain: The state of the art and future directions. *Journal of Clinical Medicine* 10
- Brioschi, F. A., Di Cesare, F., Gioeni, D., et al. (2020) Oral transmucosal cannabidiol oil formulation as part of a multimodal analgesic regimen: Effects on pain relief and quality of life improvement in dogs affected by spontaneous osteoarthritis. *Animals (Basel)* 10
- Brondeel, C., Pauwelyn, G., de Bakker, E., et al. (2021) Review: Mesenchymal stem cell therapy in canine osteoarthritis research: "Experientia docet" (experience will teach us). *Frontiers in Veterinary Science* 8, 668881
- Budsberg, S. C., Bergh, M. S., Reynolds, L. R., et al. (2007) Evaluation of pentosan polysulfate sodium in the postoperative recovery from cranial cruciate injury in dogs: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Veterinary Surgery* 36, 234-244
- Budsberg, S. C., Kleine, S. A., Norton, M. M., et al. (2020) Comparison of the effects on lameness of orally administered acetaminophen-codeine and carprofen in dogs with experimentally induced synovitis. *American Journal of Veterinary Research* 81, 627-634
- Budsberg, S. C., Torres, B. T., Kleine, S. A., et al. (2018) Lack of effectiveness of tramadol hydrochloride for the treatment of pain and joint dysfunction in dogs with chronic osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 252, 427-432
- Buisman, M., Hasiuk, M. M. M., Gunn, M., et al. (2017) The influence of demeanor on scores from two validated feline pain assessment scales during the perioperative period. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 44, 646-655
- Buisman, M., Wagner, M. C., Hasiuk, M. M., et al. (2016) Effects of ketamine and alfaxalone on application of a feline pain assessment scale. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 18, 643-651
- Burkhart, C. G. & Burkhart, H. R. (2003) Contact irritant dermatitis and anti-pruritic agents: The need to address the itch. *J Drugs Dermatol* 2, 143-146
- Cambridge, A. J., Tobias, K. M., Newberry, R. C., et al. (2000) Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 217, 685-690
- Campbell, J. N., Stevens, R., Hanson, P., et al. (2021) Injectable capsaicin for the management of pain due to osteoarthritis. *Molecules* 26
- Campoy, L., Martin-Flores, M., Ludders, J. W., et al. (2012) Comparison of bupivacaine femoral and sciatic nerve block versus bupivacaine and morphine epidural for stifle surgery in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 39, 91-98
- Carapeba, G. O. L., Cavaleti, P., Nicácio, G. M., et al. (2016) Intra-articular hyaluronic acid compared to traditional conservative treatment in dogs with osteoarthritis associated with hip dysplasia. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2016, 2076921
- Carter, D., Sendziuk, P., Elliott, J. A., et al. (2016) Why is pain still under-treated in the emergency department? Two new hypotheses. *Bioethics* 30, 195-202
- Chamberlain, G. A. & Colborne, G. R. (2016) A review of the cellular and molecular effects of extracorporeal shockwave therapy. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 29, 99-107
- Chew, D. J., Buffington, C. A., Kendall, M. S., et al. (1998) Amitriptyline treatment for severe recurrent idiopathic cystitis in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213, 1282-1286
- Clutton, R. E. (2017) Recognising the boundary between heroism and futility in veterinary intensive care. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 44, 199-202
- Colvin, L. A., Bull, F. & Hales, T. G. (2019) Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet* 393, 1558-1568
- Corral, M. J., Moyaert, H., Fernandes, T., et al. (2021) A prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multisite clinical study of bedinvetmab, a canine monoclonal antibody targeting nerve growth factor, in dogs with osteoarthritis. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 48, 943-955
- Crociolli, G. C., Cassu, R. N., Barbero, R. C., et al. (2015) Gabapentin as an adjuvant for postoperative pain management in dogs undergoing mastectomy. *Journal of Veterinary Medical Science* 77, 1011-1015
- Culp, W. T., Mayhew, P. D. & Brown, D. C. (2009) The effect of laparoscopic versus open ovariectomy on postsurgical activity in small dogs. *Veterinary Surgery* 38, 811-817

- Dahl, J. B. & Kehlet, H. (2011) Preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 24, 331-338
- Darcy, H. P., Humm, K. & Ter Haar, G. (2018) Retrospective analysis of incidence, clinical features, potential risk factors, and prognostic indicators for aspiration pneumonia in three brachycephalic dog breeds. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 253, 869-876
- Davis, K. N., Hellyer, P. W., Carr, E. C. J., et al. (2019) Qualitative study of owner perceptions of chronic pain in their dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 254, 88-92
- de Haan, J. J., Goring, R. L. & Beale, B. S. (1994) Evaluation of polysulfated glycosaminoglycan for the treatment of hip dysplasia in dogs. *Veterinary Surgery* 23, 177-181
- Deabold, K. A., Schwark, W. S., Wolf, L., et al. (2019) Single-dose pharmacokinetics and preliminary safety assessment with use of cbd-rich hemp nutraceutical in healthy dogs and cats. *Animals (Basel)* 9
- Dedes, V., Stergioulas, A., Kipreos, G., et al. (2018) Effectiveness and safety of shockwave therapy in tendinopathies. *Mater Sociomed* 30, 131-146
- Delgado, C., Bentley, E., Hetzel, S., et al. (2014) Comparison of carprofen and tramadol for postoperative analgesia in dogs undergoing enucleation. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 245, 1375-1381
- Della Rocca, G., Di Salvo, A., Marenzoni, M. L., et al. (2019) Development, preliminary validation, and refinement of the composite oral and maxillofacial pain scale-canine/feline (cops-c/f). *Frontiers in Veterinary Science* 6, 274
- Diep, T. N., Monteiro, B. P., Evangelista, M. C., et al. (2020) Anesthetic and analgesic effects of an opioid-free, injectable protocol in cats undergoing ovariohysterectomy: A prospective, blinded, randomized clinical trial. *Canadian Veterinary Journal* 61, 621-628
- Dohoo, S. E. & Dohoo, I. R. (1996a) Factors influencing the postoperative use of analgesics in dogs and cats by canadian veterinarians. *Canadian Veterinary Journal* 37, 552-556
- Dohoo, S. E. & Dohoo, I. R. (1996b) Postoperative use of analgesics in dogs and cats by canadian veterinarians. *Canadian Veterinary Journal* 37, 546-551
- Doit, H., Dean, R. S., Duz, M., et al. (2021) A systematic review of the quality of life assessment tools for cats in the published literature. *The Veterinary Journal* 272, 105658
- Donati, P. A., Tarragona, L., Franco, J. V. A., et al. (2021) Efficacy of tramadol for postoperative pain management in dogs: Systematic review and meta-analysis. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 48, 283-296
- Donecker, J., Fabiani, M., Gaschen, L., et al. (2021a) Treatment response in dogs with naturally occurring grade 3 elbow osteoarthritis following intra-articular injection of 117msn (tin) colloid. *PLoS One* 16, e0254613
- Donecker, J., Lattimer, J. C., Gaschen, L., et al. (2021b) Safety and clinical response following a repeat intraarticular injection of tin-117m (117msn) colloid in dogs with elbow osteoarthritis. *Veterinary Medicine: Research and Reports Volume* 12, 325-335
- Doodnaught, G. M., Benito, J., Monteiro, B. P., et al. (2017) Agreement among undergraduate and graduate veterinary students and veterinary anesthesiologists on pain assessment in cats and dogs: A preliminary study. *Canadian Veterinary Journal* 58, 805-808
- Dyson, D. H. (2008) Analgesia and chemical restraint for the emergent veterinary patient. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 38, 1329-1352, vii
- Egger, C. M., Glerum, L.E., Allen, S.W., Haag, M., (2003) Plasma fentanyl concentrations in awake cats and cats undergoing anesthesia and ovariohysterectomy using transdermal administration. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 30, 229-236
- Elma, Ö., Yilmaz, S. T., Deliëns, T., et al. (2020) Do nutritional factors interact with chronic musculoskeletal pain? A systematic review. *Journal of Clinical Medicine* 9
- Enomoto, M., Lascelles, B. D. X. & Gruen, M. E. (2020) Development of a checklist for the detection of degenerative joint disease-associated pain in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 22, 1137-1147
- Enomoto, M., Lascelles, B. D. X., Robertson, J. B., et al. (2022) Refinement of the feline musculoskeletal pain index (fmpi) and development of the short-form fmpi. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 24, 142-151
- Enomoto, M., Mantyh, P. W., Murrell, J., et al. (2019) Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats. *Veterinary Record* 184, 23
- Epstein, M. E. (2020) Feline neuropathic pain. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 50, 789-809
- Estrella, J. S., Nelson, R. N., Sturges, B. K., et al. (2008) Endoneurial microvascular pathology in feline diabetic neuropathy. *Microvascular Research* 75, 403-410
- Evangelista, M. C., Benito, J., Monteiro, B. P., et al. (2020) Clinical applicability of the feline grimace scale: Real-time versus image scoring and the influence of sedation and surgery. *PeerJ* 8, e8967

- Evangelista, M. C., Monteiro, B. P. & Steagall, P. V. (2021) Measurement properties of grimace scales for pain assessment in nonhuman mammals: A systematic review. *Pain*
- Evangelista, M. C., Silva, R. A., Cardozo, L. B., et al. (2014) Comparison of preoperative tramadol and pethidine on postoperative pain in cats undergoing ovariohysterectomy. *BMC Veterinary Research* 10, 252
- Evangelista, M. C., Watanabe, R., Leung, V. S. Y., et al. (2019) Facial expressions of pain in cats: The development and validation of a feline grimace scale. *Scientific Reports* 9, 19128
- Farnworth, M., Adams, N., Keown, A., et al. (2014) Veterinary provision of analgesia for domestic cats (*Felis catus*) undergoing gonadectomy: A comparison of samples from New Zealand, Australia and the United Kingdom. *New Zealand Veterinary Journal* 62, 117-122
- Fernandez-Trapero, M., Espejo-Porras, F., Rodriguez-Cueto, C., et al. (2017) Upregulation of CB2 receptors in reactive astrocytes in canine degenerative myelopathy, a disease model of amyotrophic lateral sclerosis. *Dis Model Mech* 10, 551-558
- Ferreira, M. C., Dias-Pereira, A. C., Branco-de-Almeida, L. S., et al. (2017) Impact of periodontal disease on quality of life: A systematic review. *J Periodontol Res* 52, 651-665
- Field, R., Field, T., Pourkazemi, F., et al. (2021) Ketogenic diets and the nervous system: A scoping review of neurological outcomes from nutritional ketosis in animal studies. *Nutrition Research Reviews*, 1-14
- Finan, P. H. & Garland, E. L. (2015) The role of positive affect in pain and its treatment. *Clinical Journal of Pain* 31, 177-187
- Fine, P. G. & Rosenfeld, M. J. (2013) The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. *Rambam Maimonides Med J* 4, e0022
- Foth, S., Meller, S., Kenward, H., et al. (2021) The use of ondansetron for the treatment of nausea in dogs with vestibular syndrome. *BMC Veterinary Research* 17, 222
- Francisco, A. A., De Oliveira, S., Steen, M., et al. (2018) Ice pack induced perineal analgesia after spontaneous vaginal birth: Randomized controlled trial. *Women Birth* 31, e334-e340
- Fransson, B. A., Peck, K. E., Smith, J. K., et al. (2002) Transdermal absorption of a liposome-encapsulated formulation of lidocaine following topical administration in cats. *American Journal of Veterinary Research* 63, 1309-1312
- Frye, C. W., Shmalberg, J. W. & Wakshlag, J. J. (2016) Obesity, exercise and orthopedic disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 46, 831-841
- Fujiki, M., Shineha, J., Yamanokuchi, K., et al. (2007) Effects of treatment with polysulfated glycosaminoglycan on serum cartilage oligomeric matrix protein and C-reactive protein concentrations, serum matrix metalloproteinase-2 and -9 activities, and lameness in dogs with osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research* 68, 827-833
- Gamble, L. J., Boesch, J. M., Frye, C. W., et al. (2018) Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs. *Frontiers in Veterinary Science* 5, 165
- Gasparini, G., Pellegatta, M., Crippa, S., et al. (2019) Nerves and pancreatic cancer: New insights into a dangerous relationship. *Cancers (Basel)* 11
- German, A. J., Holden, S. L., Wiseman-Orr, M. L., et al. (2012) Quality of life is reduced in obese dogs but improves after successful weight loss. *The Veterinary Journal* 192, 428-434
- Gibbon, K. J., Cyborski, J. M., Guzinski, M. V., et al. (2003) Evaluation of adverse effects of EMLA (lidocaine/prilocaine) cream for the placement of jugular catheters in healthy cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 26, 439-441
- Gilbert-Gregory, S. E., Stull, J. W., Rice, M. R., et al. (2016) Effects of trazodone on behavioral signs of stress in hospitalized dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 249, 1281-1291
- Gilron, I., Baron, R. & Jensen, T. (2015) Neuropathic pain: Principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings* 90, 532-545
- Giuliano, E. A. (2008) Regional anesthesia as an adjunct for eyelid surgery in dogs. *Topics in Companion Animal Medicine* 23, 51-56.
- Gordon-Evans, W. J., Suh, H. Y. & Guedes, A. G. (2020) Controlled, non-inferiority trial of bupivacaine liposome injectable suspension. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 22, 916-921
- Gorney, A. M., Blau, S. R., Dohse, C. S., et al. (2016) Mechanical and thermal sensory testing in normal chondrodystrophic dogs and dogs with spinal cord injury caused by thoracolumbar intervertebral disc herniations. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 627-635
- Granhölm, M., McKusick, B. C., Westerholm, F. C., et al. (2006) Evaluation of the clinical efficacy and safety of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their reversal with atipamezole. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33, 214-223
- Granhölm, M., McKusick, B. C., Westerholm, F. C., et al. (2007) Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole. *Veterinary Record* 160, 891-897
- Gray, L., Lang, C. W. & Porges, S. W. (2012) Warmth is analgesic in healthy newborns. *Pain* 153, 960-966

- Grimm, H., Bergadano, A., Musk, G. C., et al. (2018) Drawing the line in clinical treatment of companion animals: Recommendations from an ethics working party. *Veterinary Record* 182, 664
- Grubb, T. (2010) Chronic neuropathic pain in veterinary patients. *Topics in Companion Animal Medicine* 25, 45-52
- Grubb, T. & Lobprise, H. (2020a) Local and regional anaesthesia in dogs and cats: Descriptions of specific local and regional techniques (part 2). *Veterinary Medicine and Science* 6, 218-234
- Grubb, T. & Lobprise, H. (2020b) Local and regional anaesthesia in dogs and cats: Overview of concepts and drugs (part 1). *Veterinary Medicine and Science* 6, 209-217
- Grubb, T., Sager, J., Gaynor, J. S., et al. (2020) 2020 aaha anesthesia and monitoring guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 56, 59-82
- Gruen, M. E., Alfaro-Cordoba, M., Thomson, A. E., et al. (2017) The use of functional data analysis to evaluate activity in a spontaneous model of degenerative joint disease associated pain in cats. *PLoS One* 12, e0169576
- Gruen, M. E., Myers, J. A. E. & Lascelles, B. D. X. (2021a) Efficacy and safety of an anti-nerve growth factor antibody (frunvetmab) for the treatment of degenerative joint disease-associated chronic pain in cats: A multisite pilot field study. *Frontiers in Veterinary Science* 8, 610028
- Gruen, M. E., Myers, J. A. E., Tena, J. S., et al. (2021b) Frunvetmab, a felinized anti-nerve growth factor monoclonal antibody, for the treatment of pain from osteoarthritis in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35, 2752-2762
- Gruen, M. E., Roe, S. C., Griffith, E., et al. (2014) Use of trazodone to facilitate postsurgical confinement in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 245, 296-301
- Gruen, M. E., Thomson, A. E., Griffith, E. H., et al. (2016) A feline-specific anti-nerve growth factor antibody improves mobility in cats with degenerative joint disease-associated pain: A pilot proof of concept study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 1138-1148
- Grundmann, S. & Stander, S. (2011) Chronic pruritus: Clinics and treatment. *Annals of Dermatology* 23, 1-11
- Grzeskowiak, L., Endo, A., Beasley, S., et al. (2015) Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. *Anaerobe* 34, 14-23
- Guedes, A. G. P., Meadows, J. M., Pypendop, B. H., et al. (2018) Evaluation of tramadol for treatment of osteoarthritis in geriatric cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 252, 565-571
- Guillot, M., Moreau, M., Heit, M., et al. (2013) Characterization of osteoarthritis in cats and meloxicam efficacy using objective chronic pain evaluation tools. *The Veterinary Journal* 196, 360-367
- Guo, R., Chen, L. H., Xing, C., et al. (2019) Pain regulation by gut microbiota: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *British Journal of Anaesthesia* 123, 637-654
- Gutierrez-Blanco, E., Victoria-Mora, J. M., Ibancovich-Camarillo, J. A., et al. (2015) Postoperative analgesic effects of either a constant rate infusion of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 42, 309-318
- Hampton, A., Ford, A., Cox, R. E., 3rd, et al. (2020) Effects of music on behavior and physiological stress response of domestic cats in a veterinary clinic. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 22, 122-128
- Hansen, B. (2008) Analgesia for the critically ill dog or cat: An update. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 38, 1353-1363, vii
- Hansen, B. & Hardie, E. (1993) Prescription and use of analgesics in dogs and cats in a veterinary teaching hospital: 258 cases (1983-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 202, 1485-1494
- Hansen, B., Lascelles, B. D., Thomson, A., et al. (2013) Variability of performance of wound infusion catheters. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 40, 308-315
- Hansen, B. D., Hardie, E. M. & Carroll, G. S. (1997) Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs: What's normal? *Applied Animal Behaviour Science* 51, 101-109
- Hanssen, M. M., Peters, M. L., Boselie, J. J., et al. (2017) Can positive affect attenuate (persistent) pain? State of the art and clinical implications. *Current Rheumatology Reports* 19, 80
- Harman, R., Carlson, K., Gaynor, J., et al. (2016) A prospective, randomized, masked, and placebo-controlled efficacy study of intraarticular allogeneic adipose stem cells for the treatment of osteoarthritis in dogs. *Frontiers in Veterinary Science* 3
- Hernández-Avalos, I., Valverde, A., Ibancovich-Camarillo, J. A., et al. (2020) Clinical evaluation of postoperative analgesia, cardiorespiratory parameters and changes in liver and renal function tests of paracetamol compared to meloxicam and carprofen in dogs undergoing ovariohysterectomy. *PLoS One* 15, e0223697
- Hewson, C. J., Dohoo, I. R. & Lemke, K. A. (2006a) Factors affecting the use of postincisional analgesics in dogs and cats by canadian veterinarians in 2001. *Canadian Veterinary Journal* 47, 453-459

- Hewson, C. J., Dohoo, I. R. & Lemke, K. A. (2006b) Perioperative use of analgesics in dogs and cats by canadian veterinarians in 2001. *Canadian Veterinary Journal* 47, 352-359
- Higginson, I. J., Murtagh, F. E. M. & Osborne, T. R. (2013) Epidemiology of pain in cancer. In: *Cancer pain*. Eds M. Hanna and Z. Zlicz. Springer, London. pp 5-24
- Ho, C., Martinusen, D. & Lo, C. (2019) A review of cannabis in chronic kidney disease symptom management. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* 6, 2054358119828391
- Hofmeister, E. H. & Egger, C. M. (2004) Transdermal fentanyl patches in small animals. *Journal of the American Animal Hospital Association* 40, 468-478
- Holton, L., Reid, J., Scott, E. M., et al. (2001) Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Veterinary Record* 148, 525-531
- Honkavaara, J. M., Restitutti, F., Raekallio, M. R., et al. (2011) The effects of increasing doses of mk-467, a peripheral alpha(2)-adrenergic receptor antagonist, on the cardiopulmonary effects of intravenous dexmedetomidine in conscious dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 34, 332-337
- Hopfensperger, M., Messenger, K. M., Papich, M. G., et al. (2013) The use of oral transmucosal detomidine hydrochloride gel to facilitate handling in dogs. *Journal of Veterinary Behavior* 8, 114-123
- Howlett, A. C. & Abood, M. E. (2017) Cb1 and cb2 receptor pharmacology. *Advances in Pharmacology* 80, 169-206
- Hughes, B. O. (1976) Behaviour as an index of welfare. In: *Fifth European Poultry Conference, Malta*. pp 1005-1018
- Hunt, J., Knazovicky, D., Lascelles, B. D. X., et al. (2019) Quantitative sensory testing in dogs with painful disease: A window to pain mechanisms? *The Veterinary Journal* 243, 33-41
- Hunt, J. R., Knowles, T. G., Lascelles, B. D., et al. (2015) Prescription of perioperative analgesics by uk small animal veterinary surgeons in 2013. *Veterinary Record* 176, 493
- Iadarola, M. J., Sapio, M. R., Raithel, S. J., et al. (2018) Long-term pain relief in canine osteoarthritis by a single intra-articular injection of resiniferatoxin, a potent trpv1 agonist. *Pain* 159, 2105-2114
- IASP, I. A. f. t. S. o. P. (n.d.a) Terminology. IASP
- IASP, I. A. f. t. S. o. P. (n.d.b) Orofacial pain. IASP
- IASP, I. A. f. t. S. o. P. (n.d.c) Orofacial and head pain. IASP
- Imagawa, V. H., Fantoni, D. T., Tatarunas, A. C., et al. (2011) The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 38, 385-393
- Impellizzeri, J. A., Tetrick, M. A. & Muir, P. (2000) Effect of weight reduction on clinical signs of lameness in dogs with hip osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 216, 1089-1091
- Indrawirawan, Y. & McAlees, T. (2014) Tramadol toxicity in a cat: Case report and literature review of serotonin syndrome. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 16, 572-578
- Institute of Medicine Committee on Advancing Pain Research, C. & Education (2011) *The national academies collection: Reports funded by national institutes of health*. In: *Relieving pain in america: A blueprint for transforming prevention, care, education, and research*. National Academies Press (US)
- Copyright © 2011, National Academy of Sciences., Washington (DC)
- Jensen, T. S., Baron, R., Haanpaa, M., et al. (2011) A new definition of neuropathic pain. *Pain* 152, 2204-2205
- Johansen, A., Romundstad, L., Nielsen, C. S., et al. (2012) Persistent postsurgical pain in a general population: Prevalence and predictors in the tromsø study. *Pain* 153, 1390-1396
- Joyce, A. & Yates, D. (2011) Help stop teenage pregnancy! Early-age neutering in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13, 3-10
- Kallio-Kujala, I. J., Turunen, H. A., Raekallio, M. R., et al. (2018) Peripherally acting alpha-adrenoceptor antagonist mk-467 with intramuscular medetomidine and butorphanol in dogs: A prospective, randomised, clinical trial. *The Veterinary Journal* 240, 22-26
- Kalso, E., Mennander, S., Tasmuth, T., et al. (2001) Chronic post-sternotomy pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 45, 935-939
- Kaptchuk, T. J., Chen, K. J. & Song, J. (2010) Recent clinical trials of acupuncture in the west: Responses from the practitioners. *Chin J Integr Med* 16, 197-203
- Kasten, J. I., Messenger, K. M. & Campbell, N. B. (2018) Sedative and cardiopulmonary effects of buccally administered detomidine gel and reversal with atipamezole in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 79, 1253-1260

- Katz, J. N., Arant, K. R. & Loeser, R. F. (2021) Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review. *Journal of the American Medical Association* 325, 568-578
- Khan, A. H. & Sadroddiny, E. (2015) Licensed monoclonal antibodies and associated challenges. *Human Antibodies* 23, 63-72
- Kinobe, R. T. & Miyake, Y. (2020) Evaluating the anti-inflammatory and analgesic properties of maropitant: A systematic review and meta-analysis. *The Veterinary Journal* 259-260, 105471
- Klinck, M. P., Monteiro, B. P., Lussier, B., et al. (2018) Refinement of the montreal instrument for cat arthritis testing, for use by veterinarians: Detection of naturally occurring osteoarthritis in laboratory cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 20, 728-740
- Klinck, M. P., Rialland, P., Guillot, M., et al. (2015) Preliminary validation and reliability testing of the montreal instrument for cat arthritis testing, for use by veterinarians, in a colony of laboratory cats. *Animals (Basel)* 5, 1252-1267
- Knazovicky, D., Helgeson, E. S., Case, B., et al. (2016) Widespread somatosensory sensitivity in naturally occurring canine model of osteoarthritis. *Pain* 157, 1325-1332
- Knowler, S. P., Galea, G. L. & Rusbridge, C. (2018) Morphogenesis of canine chiari malformation and secondary syringomyelia: Disorders of cerebrospinal fluid circulation. *Frontiers in Veterinary Science* 5, 171
- Koh, R. B., Isaza, N., Xie, H., et al. (2014) Effects of maropitant, acepromazine, and electroacupuncture on vomiting associated with administration of morphine in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 244, 820-829
- Kongara, K. (2018) Pharmacogenetics of opioid analgesics in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 41, 195-204
- Korpivaara, M., Laapas, K., Huhtinen, M., et al. (2017) Dexmedetomidine oromucosal gel for noise-associated acute anxiety and fear in dogs-a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Veterinary Record* 180, 356
- Kraijer, M., Fink-Gremmels, J. & Nickel, R. F. (2003) The short-term clinical efficacy of amitriptyline in the management of idiopathic feline lower urinary tract disease: A controlled clinical study. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 5, 191-196
- Kronen, P. W., Ludders, J. W., Erb, H. N., et al. (2006) A synthetic fraction of feline facial pheromones calms but does not reduce struggling in cats before venous catheterization. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33, 258-265
- Krugner-Higby, L., Smith, L., Schmidt, B., et al. (2011) Experimental pharmacodynamics and analgesic efficacy of liposome-encapsulated hydromorphone in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 47, 185-195
- Ku, L. C. & Smith, P. B. (2015) Dosing in neonates: Special considerations in physiology and trial design. *Pediatric Research* 77, 2-9
- Lamminen, T., Korpivaara, M., Suokko, M., et al. (2021) Efficacy of a single dose of pregabalin on signs of anxiety in cats during transportation-a pilot study. *Frontiers in Veterinary Science* 8, 711816
- Lamont, L. A., Bulmer, B. J., Sisson, D. D., et al. (2002) Doppler echocardiographic effects of medetomidine on dynamic left ventricular outflow tract obstruction in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221, 1276-1281
- Langevin, H. M. (2014) Acupuncture, connective tissue, and peripheral sensory modulation. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression* 24, 249-253
- Langevin, H. M., Bishop, J., Maple, R., et al. (2018) Effect of stretching on thoracolumbar fascia injury and movement restriction in a porcine model. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 97, 187-191
- Langevin, H. M. & Wayne, P. M. (2018) What is the point? The problem with acupuncture research that no one wants to talk about. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 24, 200-207
- Lascelles, B. D., Blikslager, A. T., Fox, S. M., et al. (2005) Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 227, 1112-1117
- Lascelles, B. D., Cripps, P. J., Jones, A., et al. (1998) Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Surgery* 27, 568-582
- Lascelles, B. D., DePuy, V., Thomson, A., et al. (2010a) Evaluation of a therapeutic diet for feline degenerative joint disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 487-495
- Lascelles, B. D., Freire, M., Roe, S. C., et al. (2010b) Evaluation of functional outcome after bfx total hip replacement using a pressure sensitive walkway. *Veterinary Surgery* 39, 71-77
- Lascelles, B. D., Gaynor, J. S., Smith, E. S., et al. (2008) Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 53-59
- Lascelles, B. D., Hansen, B. D., Roe, S., et al. (2007) Evaluation of client-specific outcome measures and activity monitoring to measure pain relief in cats with osteoarthritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 410-416
- Lascelles, B. D., Knazovicky, D., Case, B., et al. (2015) A canine-specific anti-nerve growth factor antibody alleviates pain and improves mobility and function in dogs with degenerative joint disease-associated pain. *BMC Veterinary Research* 11, 101

- Lascelles, B. D., Rausch-Derra, L. C., Wofford, J. A., et al. (2016) Pilot, randomized, placebo-controlled clinical field study to evaluate the effectiveness of bupivacaine liposome injectable suspension for the provision of post-surgical analgesia in dogs undergoing stifle surgery. *BMC Veterinary Research* 12, 168
- Lascelles, B. D. X. (2013) Management of chronic cancer pain. In: *Small animal clinical oncology*, 5th edn. Eds S. J. Withrow, D. M. Vail and R. L. Page. Elsevier, St. Louis. pp 245-259
- Lascelles, B. D. X., Brown, D. C., Conzemius, M. G., et al. (2019) Measurement of chronic pain in companion animals: Discussions from the pain in animals workshop (paw) 2017. *The Veterinary Journal* 250, 71-78
- Lattimer, J. C., Selting, K. A., Lunceford, J. M., et al. (2019) Intraarticular injection of a tin-117 m radiosynoviorthesis agent in normal canine elbows causes no adverse effects. *Vet Radiol Ultrasound* 60, 567-574
- Lawrence, A. B., Vigors, B. & Sandøe, P. (2019) What is so positive about positive animal welfare?-a critical review of the literature. *Animals (Basel)* 9
- Lee, B. H. (2002) Managing pain in human neonates--applications for animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221, 233-237
- Lee, S. U., Bang, M. S. & Han, T. R. (2002) Effect of cold air therapy in relieving spasticity: Applied to spinalized rabbits. *Spinal Cord* 40, 167-173
- Lefman, S. H. & Prittie, J. E. (2019) Psychogenic stress in hospitalized veterinary patients: Causation, implications, and therapies. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 29, 107-120
- Lemke, K. A., Runyon, C. L. & Horney, B. S. (2002) Effects of preoperative administration of ketoprofen on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and hematologic indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220, 1818-1822
- Leung, J., Beths, T., Carter, J. E., et al. (2021) Intravenous acetaminophen does not provide adequate postoperative analgesia in dogs following ovariohysterectomy. *Animals (Basel)* 11
- Levy, N., Ballegeer, E. & Koenigshof, A. (2019) Clinical and radiographic findings in cats with aspiration pneumonia: Retrospective evaluation of 28 cases. *Journal of Small Animal Practice* 60, 356-360
- Lie, K. I., Jaeger, G., Nordstoga, K., et al. (2011) Inflammatory response to therapeutic gold bead implantation in canine hip joint osteoarthritis. *Veterinary Pathology* 48, 1118-1124
- Lim, M. Y., Chen, H. C. & Omar, M. A. (2014) Assessment of post-operative pain in cats: A case study on veterinary students of universiti putra malaysia. *Journal of Veterinary Medical Education* 41, 197-203
- Lin, G. Y., Robben, J. H., Murrell, J. C., et al. (2008) Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 35, 141-153
- Lindig, A. M., McGreevy, P. D. & Crean, A. J. (2020) Musical dogs: A review of the influence of auditory enrichment on canine health and behavior. *Animals (Basel)* 10
- Lister, S. A., Roush, J. K., Renberg, W. C., et al. (2009) Ground reaction force analysis of unilateral coxofemoral denervation for the treatment of canine hip dysplasia. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 22, 137-141
- Liu, B., Fan, L., Balakrishna, S., et al. (2013) Trpm8 is the principal mediator of menthol-induced analgesia of acute and inflammatory pain. *Pain* 154, 2169-2177
- Liu, J. K. (2014) The history of monoclonal antibody development - progress, remaining challenges and future innovations. *Ann Med Surg (Lond)* 3, 113-116
- Looney, A. L., Huntingford, J. L., Blaeser, L. L., et al. (2018) A randomized blind placebo-controlled trial investigating the effects of photobiomodulation therapy (pbmt) on canine elbow osteoarthritis. *Canadian Veterinary Journal* 59, 959-966
- Lorena, S. E., Luna, S. P., Lascelles, B. D., et al. (2014) Current attitudes regarding the use of perioperative analgesics in dogs and cats by brazilian veterinarians. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 41, 82-89
- Luks, A. M., Zwass, M. S., Brown, R. C., et al. (1998) Opioid-induced analgesia in neonatal dogs: Pharmacodynamic differences between morphine and fentanyl. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 284, 136-141
- Luna, S. P. L., Trindade, P. H. E., Monteiro, B. P., et al. (2022) Multilingual validation of the short form of the unesp-botucatu feline pain scale (ufeps-sf). *PeerJ* 10, e13134
- Ma, J., Kavelaars, A., Dougherty, P. M., et al. (2018) Beyond symptomatic relief for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Targeting the source. *Cancer* 124, 2289-2298
- Machin, H., Taylor-Brown, F. & Adami, C. (2020) Use of acupuncture as adjuvant analgesic technique in dogs undergoing thoracolumbar hemilaminectomy. *The Veterinary Journal* 264, 105536

- MacPhail, C. M., Lappin, M. R., Meyer, D. J., et al. (1998) Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 212, 1895-1901
- Malanga, G. A., Yan, N. & Stark, J. (2015) Mechanisms and efficacy of heat and cold therapies for musculoskeletal injury. *Postgrad Med* 127, 57-65
- Malo A., C. A., Ruel H.L.M., Monteiro B.P., Lutevele N., Watanabe R., Garbin M., Steagall P.V. (2022) A comparison of an opioid-free injectable anesthesia protocol with or without multimodal analgesia in kittens undergoing ovariohysterectomy. *Association of Veterinary Anaesthetists Spring Meeting 2022*. Nafplio, Greece. p 94
- Maniaki, E., Murrell, J., Langley-Hobbs, S. J., et al. (2021) Associations between early neutering, obesity, outdoor access, trauma and feline degenerative joint disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 23, 965-975
- Mantyh, P. W. (2014) Bone cancer pain: From mechanism to therapy. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 8, 83-90
- McCarberg, W. & O'Connor, A. (2004) A new look at heat treatment for pain disorders part 1. . *American Pain Society Bulletin* 14
- McFadzean, W. J. M., Macfarlane, P., Granger, N., et al. (2021) Influence of peri-incisional epaxial muscle infiltration with bupivacaine pre- or post-surgery on opioid administration in dogs undergoing thoraco-lumbar hemilaminectomy. *The Veterinary Journal* 270, 105622
- McGuire, D. B. (1992) Comprehensive and multidimensional assessment and measurement of pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 7, 312-319
- McPartland, J. M., Guy, G. W. & Di Marzo, V. (2014) Care and feeding of the endocannabinoid system: A systematic review of potential clinical interventions that upregulate the endocannabinoid system. *PLoS One* 9, e89566
- Mellor, D. J., Beausoleil, N. J., Littlewood, K. E., et al. (2020) The 2020 five domains model: Including human-animal interactions in assessments of animal welfare. *Animals (Basel)* 10
- Messenger, K. M., Hopfensperger, M., Knych, H. K., et al. (2016) Pharmacokinetics of detomidine following intravenous or oral-transmucosal administration and sedative effects of the oral-transmucosal treatment in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 77, 413-420
- Mich, P. M., Hellyer, P. W., Kogan, L., et al. (2010) Effects of a pilot training program on veterinary students' pain knowledge, attitude, and assessment skills. *Journal of Veterinary Medical Education* 37, 358-368
- Mikawa, S., Yamamoto, S., Islam, M. S., et al. (2015) Anti-emetic drug maropitant induces intestinal motility disorder but not anti-inflammatory action in mice. *Journal of Veterinary Medical Science* 77, 1195-1199
- Millis, D. L. & Levine, D. (2014) Assessing and measuring outcomes. In: *Canine rehabilitation & physical therapy*. Eds D. L. Millis and D. Levine. Saunders, St. Louis. pp 220-240
- Mizisin, A. P., Shelton, G. D., Wagner, S., et al. (1998) Myelin splitting, schwann cell injury and demyelination in feline diabetic neuropathy. *Acta Neuropathologica* 95, 171-174
- Mohammad-Zadeh, L. F., Moses, L. & Gwaltney-Brant, S. M. (2008) Serotonin: A review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31, 187-199
- Montasell, X., Dupuis, J., Huneault, L., et al. (2018) Short- and long-term outcomes after shoulder excision arthroplasty in 7 small breed dogs. *Canadian Veterinary Journal* 59, 277-283
- Monteiro-Steagall, B. P., Steagall, P. V. & Lascelles, B. D. (2013) Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 1011-1019
- Monteiro, B. (2019) Assessment of chronic pain in companion animals : Development and concurrent validation of neurophysiological methods. In: *Faculté de médecine vétérinaire. Université de Montréal, Montreal, Canada*. p 270
- Monteiro, B. & Simon, B. (2022) Pain management. In: *Clinical medicine of the dog and cat, 4th edn*. Eds M. Schaer, F. Gaschen and S. Walton. CRC Press, Boca Raton, FL. pp 997-1018
- Monteiro, B. & Steagall, P. V. (2019a) Antiinflammatory drugs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 49, 993-1011
- Monteiro, B., Steagall, P. V. M., Lascelles, B. D. X., et al. (2019) Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cats with chronic kidney disease: From controversy to optimism. *Journal of Small Animal Practice* 60, 459-462
- Monteiro, B. P. (2020) Feline chronic pain and osteoarthritis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 50, 769-788
- Monteiro, B. P., de Lorimier, L. P., Moreau, M., et al. (2018) Pain characterization and response to palliative care in dogs with naturally-occurring appendicular osteosarcoma: An open label clinical trial. *PLoS One* 13, e0207200
- Monteiro, B. P., Klinck, M. P., Moreau, M., et al. (2017) Analgesic efficacy of tramadol in cats with naturally occurring osteoarthritis. *PLoS One* 12, e0175565

- Monteiro, B. P., Otis, C., Del Castillo, J. R. E., et al. (2020) Quantitative sensory testing in feline osteoarthritic pain - a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 28, 885-896
- Monteiro, B. P. & Steagall, P. V. (2019b) Chronic pain in cats: Recent advances in clinical assessment. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 21, 601-614
- Moore, S. A. (2016) Managing neuropathic pain in dogs. *Frontiers in Veterinary Science* 3, 12
- Moran-Muñoz, R., Ibancovich, J. A., Gutierrez-Blanco, E., et al. (2014) Effects of lidocaine, dexmedetomidine or their combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* 76, 847-853
- Moran, C. E. & Hofmeister, E. H. (2013) Prevalence of pain in a university veterinary intensive care unit. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 23, 29-36
- Muller, S. H., Diaz, J. H. & Kaye, A. D. (2015) Clinical applications of intravenous lipid emulsion therapy. *Journal of Anesthesia* 29, 920-926
- Murrell, J. C. & Hellebrekers, L. J. (2005) Medetomidine and dexmedetomidine: A review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 32, 117-127
- Murrell, J. C., Robertson, S. A., Taylor, P. M., et al. (2007) Use of a transdermal matrix patch of buprenorphine in cats: Preliminary pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *Veterinary Record* 160, 578-583
- Myrna, K. E., Bentley, E. & Smith, L. J. (2010) Effectiveness of injection of local anesthetic into the retrobulbar space for postoperative analgesia following eye enucleation in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 237, 174-177
- Nascimento, F. F., Marques, V. I., Crociolli, G. C., et al. (2019) Analgesic efficacy of laser acupuncture and electroacupuncture in cats undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Veterinary Medical Science* 81, 764-770
- Naugle, K. M., Fillingim, R. B. & Riley, J. L., 3rd (2012) A meta-analytic review of the hypoalgesic effects of exercise. *Journal of Pain* 13, 1139-1150
- Nelson, F. R., Zvirbulis, R. & Pilla, A. A. (2013) Non-invasive electromagnetic field therapy produces rapid and substantial pain reduction in early knee osteoarthritis: A randomized double-blind pilot study. *Rheumatology International* 33, 2169-2173
- Nganvongpanit, K., Boonsri, B., Sripratak, T., et al. (2013) Effects of one-time and two-time intra-articular injection of hyaluronic acid sodium salt after joint surgery in dogs. *jvs* 14, 215-222
- Niemiec, B., Gawor, J., Nemeč, A., et al. (2020) World small animal veterinary association global dental guidelines. *Journal of Small Animal Practice* 61, E36-E161
- NIH, N. C. f. C. a. I. H. (n.d.) Acupuncture: In depth. NIH
- Nijs, J., Tumkaya Yilmaz, S., Elma, O., et al. (2020) Nutritional intervention in chronic pain: An innovative way of targeting central nervous system sensitization? *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 24, 793-803
- Niyom, S., Boscan, P., Twedt, D. C., et al. (2013) Effect of maropitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, on the minimum alveolar concentration of sevoflurane during stimulation of the ovarian ligament in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 40, 425-431
- Nolan, M. W., Green, N. A., DiVito, E. M., et al. (2020a) Impact of radiation dose and pre-treatment pain levels on survival in dogs undergoing radiotherapy with or without chemotherapy for presumed extremity osteosarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology* 18, 538-547
- Nolan, M. W., Kelsey, K. L., Enomoto, M., et al. (2020b) Pet dogs with subclinical acute radiodermatitis experience widespread somatosensory sensitization. *Radiation Research* 193, 241-248
- Nolan, M. W., Long, C. T., Marcus, K. L., et al. (2017) Nocifensive behaviors in mice with radiation-induced oral mucositis. *Radiation Research* 187, 397-403
- Noli, C., Colombo, S., Cornegliani, L., et al. (2011a) Quality of life of dogs with skin disease and of their owners. Part 2: Administration of a questionnaire in various skin diseases and correlation to efficacy of therapy. *Veterinary Dermatology* 22, 344-351
- Noli, C., Matricoti, I. & Schievano, C. (2019) A double-blinded, randomized, methylprednisolone-controlled study on the efficacy of oclacitinib in the management of pruritus in cats with nonflea nonfood-induced hypersensitivity dermatitis. *Veterinary Dermatology* 30, 110-e130
- Noli, C., Minafo, G. & Galzerano, M. (2011b) Quality of life of dogs with skin diseases and their owners. Part 1: Development and validation of a questionnaire. *Veterinary Dermatology* 22, 335-343
- O'Brien, T. Q., Clark-Price, S. C., Evans, E. E., et al. (2010) Infusion of a lipid emulsion to treat lidocaine intoxication in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 237, 1455-1458

- Off, W. & Matis, U. (2010) Excision arthroplasty of the hip joint in dogs and cats. Clinical, radiographic, and gait analysis findings from the department of surgery, veterinary faculty of the Ludwig-Maximilians-University of Munich, Germany. 1997. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 23, 297-305
- Okamoto-Okubo, C. E., Cassu, R. N., Joaquim, J. G. F., et al. (2021) Chronic pain and gait analysis in dogs with degenerative hip joint disease treated with repeated intra-articular injections of platelet-rich plasma or allogeneic adipose-derived stem cells. *The Journal of Veterinary Medical Science* 83, 881-888
- Olivry, T., DeBoer, D. J., Favrot, C., et al. (2015) Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the international committee on allergic diseases of animals (ICADA). *BMC Veterinary Research* 11, 210
- Ovbey, D. H., Wilson, D. V., Bednarski, R. M., et al. (2014) Prevalence and risk factors for canine post-anesthetic aspiration pneumonia (1999-2009): A multicenter study. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 41, 127-136
- Pacheco, M., Knowles, T. G., Hunt, J., et al. (2020) Comparing paracetamol/codeine and meloxicam for postoperative analgesia in dogs: A non-inferiority trial. *Veterinary Record* 187, e61
- Page, G. G., et al. (2001) Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain* 9, 191-199.
- Pageat, P. & Gaultier, E. (2003) Current research in canine and feline pheromones. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 33, 187-211
- Pascoe, P. J., Raekallio, M., Kuusela, E., et al. (2006) Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33, 97-103
- Pereira, M. A., Campos, K. D., Gonçalves, L. A., et al. (2021) Cyclooxygenases 1 and 2 inhibition and analgesic efficacy of dipyrone at different doses or meloxicam in cats after ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 48, 7-16
- Perez Jimenez, T. E., Mealey, K. L., Grubb, T. L., et al. (2016) Tramadol metabolism to o-desmethyl tramadol (m1) and n-desmethyl tramadol (m2) by dog liver microsomes: Species comparison and identification of responsible canine cytochrome p-450s (cyps). *Drug Metab Dispos* 44, 1963-1972
- Perret-Gentil, F., Doherr, M. G., Spadavecchia, C., et al. (2014) Attitudes of Swiss veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. *Schweiz Arch Tierheilkd* 156, 111-117
- Pieper, K., Schuster, T., Levionnois, O., et al. (2011) Antinociceptive efficacy and plasma concentrations of transdermal buprenorphine in dogs. *The Veterinary Journal* 187, 335-341
- Piomelli, D. & Russo, E. B. (2016) The cannabis sativa versus cannabis indica debate: An interview with Ethan Russo, MD. *Cannabis and Cannabinoid Research* 1, 44-46
- Platt, S. R., Adams, V., Garosi, L. S., et al. (2006) Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. *Veterinary Record* 159, 881-884
- Plessas, I. N., Volk, H. A., Rusbridge, C., et al. (2015) Comparison of gabapentin versus topiramate on clinically affected dogs with Chiari-like malformation and syringomyelia. *Veterinary Record* 177, 288
- Polaski, A. M., Phelps, A. L., Kostek, M. C., et al. (2019) Exercise-induced hypoalgesia: A meta-analysis of exercise dosing for the treatment of chronic pain. *PLoS One* 14, e0210418
- Portela, D. A., Verdier, N. & Otero, P. E. (2018a) Regional anesthetic techniques for the pelvic limb and abdominal wall in small animals: A review of the literature and technique description. *The Veterinary Journal* 238, 27-40
- Portela, D. A., Verdier, N. & Otero, P. E. (2018b) Regional anesthetic techniques for the thoracic limb and thorax in small animals: A review of the literature and technique description. *The Veterinary Journal* 241, 8-19
- Porters, N., de Rooster, H., Moons, C. P., et al. (2015) Prepubertal gonadectomy in cats: Different injectable anaesthetic combinations and comparison with gonadectomy at traditional age. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 17, 458-467
- Pypendop, B. H. & Ilkiw, J. E. (2005) Assessment of the hemodynamic effects of lidocaine administered IV in isoflurane-anesthetized cats. *American Journal of Veterinary Research* 66, 661-668
- Pypendop, B. H. & Verstegen, J. P. (1998) Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: A dose titration study. *Veterinary Surgery* 27, 612-622
- Quimby, J., Gowland, S., Carney, H. C., et al. (2021) 2021 AAHA/AAFP feline life stage guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 23, 211-233
- Quimby, J. M., Lorbach, S. K., Saffire, A., et al. (2022) Serum concentrations of gabapentin in cats with chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1098612x221077017

- Quimby, J. M., Smith, M. L. & Lunn, K. F. (2011) Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic parameters in the cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13, 733-737
- Rae, L., MacNab, N., Bidner, S., et al. (2021) Attitudes and practices of veterinarians in australia to acute pain management in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1098612x211043086
- Ranger, M. & Brunau, R. E. (2015) How do babies feel pain? *eLife* 4: e07552
- Rausch-Derra, L., Huebner, M., Wofford, J., et al. (2016) A prospective, randomized, masked, placebo-controlled multisite clinical study of grapiprant, an ep4 prostaglandin receptor antagonist (pra), in dogs with osteoarthritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 756-763
- Ray, M., Carney, H. C., Boynton, B., et al. (2021) 2021 aafp feline senior care guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 23, 613-638
- Reader, R. C., McCarthy, R. J., Schultz, K. L., et al. (2020) Comparison of liposomal bupivacaine and 0.5% bupivacaine hydrochloride for control of postoperative pain in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 256, 1011-1019
- Reid, J., Nolan, A. M., Hughes, J. M. L., et al. (2007) Development of the short-form glasgow composite measure pain scale (cmprsf) and derivation of an analgesic intervention score. *Animal Welfare* 16, 97-104
- Reid, J., Nolan, A. M. & Scott, E. M. (2018) Measuring pain in dogs and cats using structured behavioural observation. *The Veterinary Journal* 236, 72-79
- Reid, J., Scott, E. M., Calvo, G., et al. (2017) Definitive glasgow acute pain scale for cats: Validation and intervention level. *Veterinary Record* 180, 449
- Rialland, P., Authier, S., Guillot, M., et al. (2012) Validation of orthopedic postoperative pain assessment methods for dogs: A prospective, blinded, randomized, placebo-controlled study. *PLoS One* 7, e49480
- Ribeiro, M. R., de Carvalho, C. B., Pereira, R. H. Z., et al. (2017) Yamamoto new scalp acupuncture for postoperative pain management in cats undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 44, 1236-1244
- Riddell, R. R. P., Racine, N. M., Gennis, H. G., et al. (2015) Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD006275
- Rodan, I., Sundahl, E., Carney, H., et al. (2011) Aafp and isfm feline-friendly handling guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13, 364-375
- Rose, L., Haslam, L., Dale, C., et al. (2013) Behavioral pain assessment tool for critically ill adults unable to self-report pain. *American Journal of Critical Care* 22, 246-255
- Roush, J. K., Cross, A. R., Renberg, W. C., et al. (2010) Evaluation of the effects of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on weight bearing in dogs with osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 236, 67-73
- Ruel, H. L. M. & Steagall, P. V. (2019) Adjuvant analgesics in acute pain management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 49, 1127-1141
- Ruel, H. L. M., Watanabe, R., Evangelista, M. C., et al. (2020) Pain burden, sensory profile and inflammatory cytokines of dogs with naturally-occurring neuropathic pain treated with gabapentin alone or with meloxicam. *PLoS One* 15, e0237121
- Rufiange M., R. H., Monteiro B., Watanabe R., Benedetti I.C.C., Benito J., Steagall P.V. (2022) Does opioid-free anesthesia provide adequate analgesia within a multimodal protocol in cats undergoing ovariohysterectomy? Association of Veterinary Anaesthetists Spring Meeting 2022. Nafplio, Greece. p 93
- Rusbridge, C., Heath, S., Gunn-Moore, D. A., et al. (2010) Feline orofacial pain syndrome (fops): A retrospective study of 113 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12, 498-508
- Rushon, D. N. (2002) Electrical stimulation in the treatment of pain. *Disability and Rehabilitation* 24, 407-415
- Ruskin, D. N., Sturdevant, I. C., Wyss, L. S., et al. (2021) Ketogenic diet effects on inflammatory allodynia and ongoing pain in rodents. *Scientific Reports* 11, 725
- Rutherford, L., Wessmann, A., Rusbridge, C., et al. (2012) Questionnaire-based behaviour analysis of cavalier king charles spaniels with neuropathic pain due to chiari-like malformation and syringomyelia. *The Veterinary Journal* 194, 294-298
- Ryan, S., Bacon, H., Enderburg, N., et al. (2019) Wsava animal welfare guidelines. *Journal of Small Animal Practice* 60, E1-e46
- Sanchis-Mora, S., Chang, Y. M., Abeyesinghe, S. M., et al. (2019) Pregabalin for the treatment of syringomyelia-associated neuropathic pain in dogs: A randomised, placebo-controlled, double-masked clinical trial. *The Veterinary Journal* 250, 55-62
- Sanderson, R. O., Beata, C., Flipo, R. M., et al. (2009) Systematic review of the management of canine osteoarthritis. *Veterinary Record* 164, 418-424

- Santos, L. C., Ludders, J. W., Erb, H. N., et al. (2011) A randomized, blinded, controlled trial of the antiemetic effect of ondansetron on dexmedetomidine-induced emesis in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 38, 320-327
- Santos, R. D. S. & Galdino, G. (2018) Endogenous systems involved in exercise-induced analgesia. *Journal of Physiology and Pharmacology* 69, 3-13
- Saridomichelakis, M. N. & Olivry, T. (2016) An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *The Veterinary Journal* 207, 29-37
- Sarrau, S., Jourdan, J., Dupuis-Soyris, F., et al. (2007) Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behaviour in bitches undergoing mastectomy. *Journal of Small Animal Practice* 48, 670-676
- Schmierer, P. A., Tunsmeier, J., Tipold, A., et al. (2020) Randomized controlled trial of pregabalin for analgesia after surgical treatment of intervertebral disc disease in dogs. *Veterinary Surgery* 49, 905-913
- Schott, E. M., Farnsworth, C. W., Grier, A., et al. (2018) Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity. *JCI Insight* 3
- Shah, J. P., Thaker, N., Heimur, J., et al. (2015) Myofascial trigger points then and now: A historical and scientific perspective. *PM R* 7, 746-761
- Shilo-Benjamini, Y. (2019) A review of ophthalmic local and regional anesthesia in dogs and cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 46, 14-27
- Shiple, H., Flynn, K., Tucker, L., et al. (2021) Owner evaluation of quality of life and mobility in osteoarthritic cats treated with amantadine or placebo. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 23, 568-574
- Silva, N., Luna, S. P. L., Joaquim, J. G. F., et al. (2017) Effect of acupuncture on pain and quality of life in canine neurological and musculoskeletal diseases. *Canadian Veterinary Journal* 58, 941-951
- Simon, B. T., Scallan, E. M., Carroll, G., et al. (2017) The lack of analgesic use (oligoanalgesia) in small animal practice. *Journal of Small Animal Practice* 58, 543-554
- Simon, B. T., Scallan, E. M., Monteiro, B. P., et al. (2019) The effects of aging on hydromorphone-induced thermal antinociception in healthy female cats. *Pain Reports* 4, e722
- Simon, B. T. & Steagall, P. V. (2017) The present and future of opioid analgesics in small animal practice. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 40, 315-326
- Simpson, S., Dunning, M. D., de Brot, S., et al. (2017) Comparative review of human and canine osteosarcoma: Morphology, epidemiology, prognosis, treatment and genetics. *Acta Vet Scand* 59, 71
- Sluka, K. A., Frey-Law, L. & Hoeger Bement, M. (2018) Exercise-induced pain and analgesia? Underlying mechanisms and clinical translation. *Pain* 159 Suppl 1, S91-s97
- Smith, G. K., Paster, E. R., Powers, M. Y., et al. (2006) Lifelong diet restriction and radiographic evidence of osteoarthritis of the hip joint in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 229, 690-693
- Smith, P., Tolbert, M. K., Gould, E., et al. (2020) Pharmacokinetics, sedation and hemodynamic changes following the administration of oral transmucosal detomidine gel in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 22, 1184-1190
- Solyosi, K. & Kofalvi, A. (2017) Cannabis: A treasure trove or pandora's box? *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 17, 1223-1291
- Stadig, S., Lascelles, B. D. X., Nyman, G., et al. (2019) Evaluation and comparison of pain questionnaires for clinical screening of osteoarthritis in cats. *Veterinary Record* 185, 757
- Stathopoulou, T. R., Kouki, M., Pypendop, B. H., et al. (2018) Evaluation of analgesic effect and absorption of buprenorphine after buccal administration in cats with oral disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 20, 704-710
- Steagall, P. V. (2020) Analgesia: What makes cats different/challenging and what is critical for cats? *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 50, 749-767
- Steagall, P. V., Benito, J., Monteiro, B. P., et al. (2018) Analgesic effects of gabapentin and buprenorphine in cats undergoing ovariohysterectomy using two pain-scoring systems: A randomized clinical trial. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 20, 741-748
- Steagall, P. V., Bustamante, H., Johnson, C. B., et al. (2021) Pain management in farm animals: Focus on cattle, sheep and pigs. *Animals (Basel)* 11
- Steagall, P. V., Carnicelli, P., Taylor, P. M., et al. (2006) Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and pressure thresholds in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 29, 531-537
- Steagall, P. V., Monteiro-Steagall, B. P. & Taylor, P. M. (2014) A review of the studies using buprenorphine in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 762-770
- Steagall, P. V. & Monteiro, B. P. (2019) Acute pain in cats: Recent advances in clinical assessment. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 21, 25-34

- Steagall, P. V., Pelligand, L., Page, S. W., et al. (2020a) The world small animal veterinary association (wsava): List of essential medicines for cats and dogs. *Journal of Small Animal Practice* 61, E162-e176
- Steagall, P. V., Robertson, S., Simon, B., et al. (2022) 2022 isfm consensus guidelines on the management of acute pain in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 24, 4-30
- Steagall, P. V., Taylor, P. M., Rodrigues, L. C., et al. (2009) Analgesia for cats after ovariohysterectomy with either buprenorphine or carprofen alone or in combination. *Veterinary Record* 164, 359-363
- Steagall, P. V. M., Benito, J., Monteiro, B., et al. (2020b) Intraperitoneal and incisional analgesia in small animals: Simple, cost-effective techniques. *Journal of Small Animal Practice* 61, 19-23
- Summers, J. F., O'Neill, D. G., Church, D., et al. (2019) Health-related welfare prioritisation of canine disorders using electronic health records in primary care practice in the uk. *BMC Veterinary Research* 15, 163
- Sun, Y., Li, T., Wang, N., et al. (2012) Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diseases of the Colon & Rectum* 55, 1183-1194
- Taddio, A., Katz, J., Ilersich, A. L., et al. (1997) Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 349, 599-603
- Tainter, C. R. (2012) An evidence-based approach to traumatic pain management in the emergency department. *Emerg Med Pract* 14, 1-26
- Tamarova, Z. A., Limansky, Y. & Gulyar, S. A. (2009) Antinociceptive effects of color polarized light in animal with formalin test. *Fiziol Zh* 55, 81-93
- Taylor, S., Caney, S., Bessant, C., et al. (2022) Online survey of owners' experiences of medicating their cats at home. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1098612x221083752
- Teixeira, L. G., Martins, L. R., Schimites, P. I., et al. (2020) Evaluation of postoperative pain and toxicological aspects of the use of dipyron and tramadol in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 22, 467-475
- Teixeira, L. R., Luna, S. P., Matsubara, L. M., et al. (2016) Owner assessment of chronic pain intensity and results of gait analysis of dogs with hip dysplasia treated with acupuncture. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 249, 1031-1039
- Thoenfer, M. S., Skovgaard, L. T., McEvoy, F. J., et al. (2020) Pregabalin alleviates clinical signs of syringomyelia-related central neuropathic pain in cavalier king charles spaniel dogs: A randomized controlled trial. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 47, 238-248
- Tick, H., Nielsen, A., Pelletier, K. R., et al. (2018) Evidence-based nonpharmacologic strategies for comprehensive pain care: The consortium pain task force white paper. *Explore (NY)* 14, 177-211
- Toczek, M. & Malinowska, B. (2018) Enhanced endocannabinoid tone as a potential target of pharmacotherapy. *Life Sciences* 204, 20-45
- Todd, K. H., Ducharme, J., Choiniere, M., et al. (2007) Pain in the emergency department: Results of the pain and emergency medicine initiative (pemi) multicenter study. *Journal of Pain* 8, 460-466
- Trotti, A., Bellm, L. A., Epstein, J. B., et al. (2003) Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: A systematic literature review. *Radiotherapy and Oncology* 66, 253-262
- Tsai, T. Y., Chang, S. K., Chou, P. Y., et al. (2013) Comparison of postoperative effects between lidocaine infusion, meloxicam, and their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 40, 615-622
- Tvarijonaviciute, A., Ceron, J. J., Holden, S. L., et al. (2012) Effects of weight loss in obese cats on biochemical analytes related to inflammation and glucose homeostasis. *Domestic Animal Endocrinology* 42, 129-141
- Usunoff, K. G., Popratiloff, A., Schmitt, O., et al. (2006) Functional neuroanatomy of pain. *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology* 184, 1-115
- Valtolina, C., Robben, J. H., Uilenreef, J., et al. (2009) Clinical evaluation of the efficacy and safety of a constant rate infusion of dexmedetomidine for postoperative pain management in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 36, 369-383
- Valverde, A. (2008) Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 38, 1205-1230, v
- Van de Velde, H., Janssens, G. P., de Rooster, H., et al. (2013) The cat as a model for human obesity: Insights into depot-specific inflammation associated with feline obesity. *British Journal of Nutrition* 110, 1326-1335
- van den Beuken-van Everdingen, M. H., de Rijke, J. M., Kessels, A. G., et al. (2007) Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 18, 1437-1449

- van Haften, K. A., Forsythe, L. R. E., Stelow, E. A., et al. (2017) Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 251, 1175-1181
- Van Vertloo, L. R., Carnevale, J. M., Parsons, R. L., et al. (2021) Effects of waiting room and feline facial pheromone experience on blood pressure in cats. *Frontiers in Veterinary Science* 8, 640751
- Vandeweerd, J. M., Coisnon, C., Clegg, P., et al. (2012) Systematic review of efficacy of nutraceuticals to alleviate clinical signs of osteoarthritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 448-456
- Varcoe, G., Tomlinson, J. & Manfredi, J. (2021) Owner perceptions of long-term systemic use of subcutaneous administration of polysulfated glycosaminoglycan. *Journal of the American Animal Hospital Association* 57, 205-211
- Vaughn, D., Kulpa, J. & Paulionis, L. (2020) Preliminary investigation of the safety of escalating cannabinoid doses in healthy dogs. *Frontiers in Veterinary Science* 7, 51
- Venator, K. P., Frye, C. W., Gamble, L.-J., et al. (2020) Assessment of a single intra-articular stifle injection of pure platelet rich plasma on symmetry indices in dogs with unilateral or bilateral stifle osteoarthritis from long-term medically managed cranial cruciate ligament disease. *Veterinary medicine (Auckland, N.Z.)* 11, 31-38
- Venkatesh, H. S., Morishita, W., Geraghty, A. C., et al. (2019) Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. *Nature* 573, 539-545
- Voga, M., Adamic, N., Vengust, M., et al. (2020) Stem cells in veterinary medicine-current state and treatment options. *Frontiers in Veterinary Science* 7, 278
- Wagner, A. E., Mich, P. M., Uhrig, S. R., et al. (2010) Clinical evaluation of perioperative administration of gabapentin as an adjunct for postoperative analgesia in dogs undergoing amputation of a forelimb. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 236, 751-756
- Wagner, A. E., Walton, J. A., Hellyer, P. W., et al. (2002) Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221, 72-75
- Wagner, A. E., Wright, B. D. & Hellyer, P. W. (2003) Myths and misconceptions in small animal anesthesia. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 223, 1426-1432
- Wakshlag, J. J., Cital, S., Eaton, S. J., et al. (2020) Cannabinoid, terpene, and heavy metal analysis of 29 over-the-counter commercial veterinary hemp supplements. *Vet Med (Auckl)* 11, 45-55
- Walewicz, K., Taradaj, J., Rajfur, K., et al. (2019) The effectiveness of radial extracorporeal shock wave therapy in patients with chronic low back pain: A prospective, randomized, single-blinded pilot study. *Clinical Interventions in Aging* 14, 1859-1869
- Wall, R. (2014) Introduction to myofascial trigger points in dogs. *Topics in Companion Animal Medicine* 29, 43-48
- Warne, L. N., Bauquier, S. H., Pengelly, J., et al. (2018) Standards of care anaesthesia guidelines for dogs and cats. *Australian Veterinary Journal* 96, 413-427
- Watanabe, R., Doodnaught, G., Proulx, C., et al. (2019) A multidisciplinary study of pain in cats undergoing dental extractions: A prospective, blinded, clinical trial. *PLoS One* 14, e0213195
- Watanabe, R., Doodnaught, G. M., Evangelista, M. C., et al. (2020a) Inter-rater reliability of the feline grimace scale in cats undergoing dental extractions. *Frontiers in Veterinary Science*, 302
- Watanabe, R., Frank, D. & Steagall, P. V. (2020b) Pain behaviors before and after treatment of oral disease in cats using video assessment: A prospective, blinded, randomized clinical trial. *BMC Veterinary Research* 16, 100
- Webster, R. P., Anderson, G. I. & Gearing, D. P. (2014) Canine brief pain inventory scores for dogs with osteoarthritis before and after administration of a monoclonal antibody against nerve growth factor. *American Journal of Veterinary Research* 75, 532-535
- Weerapong, P., Hume, P. A. & Kolt, G. S. (2005) The mechanisms of massage and effects on performance, muscle recovery and injury prevention. *Sports Medicine* 35, 235-256
- Weil, A. B., Ko, J. & Inoue, T. (2007) The use of lidocaine patches. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian* 29, 208-210, 212, 214-206
- Weinberg, G., Ripper, R., Feinstein, D. L., et al. (2003) Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 28, 198-202
- Wernham, B. G., Trumpatori, B., Hash, J., et al. (2011) Dose reduction of meloxicam in dogs with osteoarthritis-associated pain and impaired mobility. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 1298-1305
- Wiese, A. J., Muir, W. W., 3rd & Wittum, T. E. (2005) Characteristics of pain and response to analgesic treatment in dogs and cats examined at a veterinary teaching hospital emergency service. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 226, 2004-2009

- Wilson, J., Doherty, T. J., Egger, C. M., et al. (2008) Effects of intravenous lidocaine, ketamine, and the combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 35, 289-296
- Wilson, J. E. & Pendleton, J. M. (1989) Oligoanalgesia in the emergency department. *American Journal of Emergency Medicine* 7, 620-623
- Winer, J. N., Arzi, B. & Verstraete, F. J. (2016) Therapeutic management of feline chronic gingivostomatitis: A systematic review of the literature. *Frontiers in Veterinary Science* 3, 54
- Wise, B. L., Seidel, M. F. & Lane, N. E. (2021) The evolution of nerve growth factor inhibition in clinical medicine. *Nature Reviews Rheumatology* 17, 34-46
- Woolf, C. J. (2010) What is this thing called pain? *J Clin Invest* 120, 3742-3744
- Wordliczek, J. & Zajackowska, R. (2013) Mechanisms in cancer pain. In: *Cancer pain*. Eds M. Hanna and Z. B. Zylicz. Springer-Verlag, London. pp 47-70
- Wright, B., Kronen, P. W., Lascelles, D., et al. (2020) Ice therapy: Cool, current and complicated. *Journal of Small Animal Practice* 61, 267-271
- Wright, B. D. (2019) Acupuncture for the treatment of animal pain. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 49, 1029-1039
- Xu, J. & Brennan, T. J. (2010) Guarding pain and spontaneous activity of nociceptors after skin versus skin plus deep tissue incision. *Anesthesiology* 112, 153-164
- Yamazaki, A., Edamura, K., Tanegashima, K., et al. (2020) Utility of a novel activity monitor assessing physical activities and sleep quality in cats. *PLoS One* 15, e0236795
- Zamprogno, H., Hash, J., Hulse, D. A., et al. (2011) Elbow denervation in dogs: Development of an in vivo surgical procedure and pilot testing. *The Veterinary Journal* 190, 220-224
- Zanuzzo, F. S., Teixeira-Neto, F. J., Teixeira, L. R., et al. (2015) Analgesic and antihyperalgesic effects of dipyrrone, meloxicam or a dipyrrone-meloxicam combination in bitches undergoing ovariohysterectomy. *The Veterinary Journal* 205, 33-37
- Zhang, W., Nuki, G., Moskowitz, R. W., et al. (2010) Oarsi recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: Part iii: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through january 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 18, 476-499
- Zhang, Z. J., Wang, X. M. & McAlonan, G. M. (2012) Neural acupuncture unit: A new concept for interpreting effects and mechanisms of acupuncture. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012, 429412
- Zügel, M., Maganaris, C. N., Wilke, J., et al. (2018) Fascial tissue research in sports medicine: From molecules to tissue adaptation, injury and diagnostics: Consensus statement. *British Journal of Sports Medicine* 52, 1497

## 付録 A

### A.1 定義

以下の資料に基づいている：

- 2017年11月29日～30日に開催された2017 Pain in Animals Workshopの議事録。国立衛生研究所（メリーランド州ベセスダ）
- IASP 痛みの用語と定義 (<https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>)
- Werner, M. U. & Kongsgaard, U. E. (2014). I. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? Br J Anaesth 113(1), 1-4. (<https://doi.org/10.1093/bja/aeu012>)

アクティビティ・モニター：活動量を測定する装置。注：活動の標準的な尺度や"活動回数"はない。

急性痛（適応性疼痛、生理的疼痛ともいう）：明らかに組織損傷を伴う痛みで、通常は短期間であり、本質的には保護的と考えられる。1ヵ月未満または3ヵ月未満と定義されることが多い。

慢性痛の急性化：慢性疾患による痛みが短期間かつ一過性に再燃すること。突出痛とも呼ばれる。

アロディニア（異痛症）：通常は痛みを引き起こさない刺激による痛み（例：触ったり、優しく押したりすることによる痛み）。

中枢感作：中枢神経系における侵害受容ニューロンの、正常または閾値以下の求心性入力に対する反応性の亢進。

慢性痛（不適応性疼痛または病的疼痛ともいう）：慢性痛は、通常の治癒期間を超えて持続する痛みと定義されており、生理的侵害受容の急性警告機能を欠いている。

臨床計測器（CMI）：臨床計測器（CMI）とは、測定者の主観的な経験や観察に基づいてスコアが付けられる一連の項目のことである。これらのスコアは通常、何らかの方法で処理され、疾患のレベルが定量化する。

拡散性侵害抑制制御（DNIC）：Diffuse noxious inhibitory control（拡散性侵害抑制制御）とは、動物における下行性抑制制御系の一種で、一次試験刺激から離れた侵害刺激によって誘発されるものである。条件付け疼痛調節（CPM）という用語は、このシステムの活性化を説明するもので、試験刺激は感受性のレベルを評価するために使用され、「条件付け」刺激はDNICを活性化するために使用される侵害刺激を指す。

医薬品：医薬品とは以下のものを指す

- 公式の薬局方または処方で認められている物質。
- 病気の診断、治療、緩和、治療または予防に使用することを意図した物質。
- 身体の構造または機能に影響を及ぼすことを意図した物質（食品を除く）。
- 医薬品の成分として使用されることを意図した物質であり、機器またはその構成要素、部品もしくは付属品として使用することを意図した物質ではない。

- 生物学的製剤もこの定義に含まれ、一般的に同じ法規制の対象となるが、その製造工程（化学的製法と生物学的製法）には違いがある。

不快気分：通常、高用量のオピオイド投与に伴う興奮や落ち着きのない状態。

健康関連 QoL (HRQL)：健康状態の変化や関連する介入を含む状況の主観的評価。

痛覚過敏：通常痛みを引き起こす刺激によって痛みが増加すること。

知覚過敏：特殊感覚を除く、刺激に対する感受性の亢進。注意：知覚過敏には異痛と痛覚過敏の両方が含まれる。

痛覚減退：反応としての痛みの減少。

マルチモーダル鎮痛：作用機序の異なる 2 種類以上の鎮痛薬を投与することで、通常、相乗効果が得られ、必要な投与量を軽減できる。マルチモーダル鎮痛には、寒冷療法、鍼治療などの非薬理的鎮痛療法の使用も含まれる。

神経障害性疼痛：体性感覚神経系の損傷または疾患によって引き起こされる痛み。症状や徴候（例：触覚誘発性疼痛）の存在だけでは、神経障害性という用語の使用する理由にはならない。

神経可塑性：神経系がその構造と機能を再編成する能力のこと。神経可塑性または脳可塑性とも呼ばれる。

侵害受容：侵害刺激を符号化する神経過程。

侵害受容性疼痛：非神経組織の実際の損傷または損傷の恐れから生じる痛みで、侵害受容器の活性化に起因する。

有害な刺激：正常組織に損傷を与える、または与える恐れのある刺激。

周術期疼痛：術前、術中および術後を含む外科的処置前後の期間に関連する痛み。

末梢感作：末梢の侵害受容神経細胞の受容野刺激に対する反応性が亢進し、閾値が低下する。

持続性術後疼痛：少なくとも 3～6 ヶ月持続し、他の原因が見つからない痛み。持続性術後疼痛、慢性術後疼痛または術後疼痛とも呼ばれる。

プラセボ：試験中に投与される偽薬または非活性治療。

プラセボ効果：この効果は、実際に行われた治療とは無関係な理由で存在する不活性な治療に対する有益な反応を表すが、治療が提供された状況や症例の経験や期待に左右される。厳密には、「プラセボ効果」とは、介入を全く行わない場合の効果を上回るプラセボ投与の効果を言う。

可塑性：神経可塑性を参照。

予防的鎮痛：術後疼痛を軽減するためのあらゆる種類の周術期の手技や取り組み（薬物および非薬物）を指す。注：先取り鎮痛/先制鎮痛とは、術前の鎮痛薬投与のみを指す。

生活の質 (QoL)：様々な分野で使われる一般的な用語で、QoL は痛みと同様に個人によって主観的に経験され、個人固有の多次元的構成要素であることが認められている。QoL は、個人の主観的かつ動的な状況評価であり、その結果、感情的（情動的）反応が生じる。

*定量的感覚検査 (QST)* : 定量的感覚検査では、末梢部位に刺激を加え、エンドポイントに到達するか反応を誘発するまでの時間を測定する。人の場合、様々なエンドポイント（最初の検出、有害、最大許容）を測定することができるが、獣医学では一般に、反応は撤退、発声またはその他の刺激に対する中枢認識の徴候として定義される。閾値は反応が発生した時点を指し、刺激の単位（段階的刺激の場合）または時間（固定刺激の場合）で測定される。

*感作* : 侵害受容神経細胞の通常の入力に対する反応性の亢進、および/または通常は閾値以下の入力に対する反応の増強。