

周術期の疼痛管理

西村亮平 (東京大学大学院農学生命科学研究科)

痛みと周術期の疼痛管理

“痛み”とは何かを言葉で簡潔に説明することは難しいが、国際疼痛学会 (ISAP) は、“組織の実質的 (本当に存在する) あるいは潜在的 (起ころうとする) 傷害に基づいて起こる不快な感覚的・情動的体験”と定義している。すなわち、痛いという感覚と不快感、不安、苦しみ、恐怖などの“嫌な”、“辛い”情動的体験を併せ持ったものということになる。痛みのもう一つの大きな特徴は、痛みが生じているその個人だけが経験できる感覚であり、他の人と共有することはできない点である。これは視覚や聴覚など他の感覚と最も異なった部分であり、他人あるいは動物の痛みを客観的に知ることは難しい。

痛みは、生体防御機能として非常に重要な感覚である。すなわち組織損傷の認識、危険物からの防御機構として、必要不可欠なものであり、病変の認識、病変部位の特定という点でも重要である。このように痛みは重要な生体防御機構であるが、一旦痛みが生じた後、これが持続することは、生体にとって有害であることが少なくない。術後の痛みは、大いなる苦痛を伴うにもかかわらず、もはや防御機構として役割は小さく、逆に生体に様々な面から悪影響を及ぼす。近年痛みは術後だけでなく、術中にも発生していることが明らかとなってきた。すなわち全身麻酔だけでは術中の鎮痛は十分でなく、鎮痛薬をさらに加えたより積極的な鎮痛を行う必要があることが知られるようになってきた。ここでは痛みのメカニズムとその意味、およびこれらを踏まえた鎮痛戦略の実際について述べることにする。

痛みのメカニズム—認知と伝達

侵害受容性疼痛は、痛みの受容器 (侵害受容器) で刺激を受容することから始まり、最終的に大脳皮質にその刺激が伝達されることにより痛みとして認識される。この間にはいくつかの伝達経路と伝達物質およびこれらを抑制する抑制系が存在するが、痛みの伝達は主として以下のように行われる (図1)。

- 1) 組織を傷害する刺激 (侵害刺激) が加わる。
- 2) 物理、化学的に侵害受容器が刺激される。ここではブラジキニンやプロスタグランジンなどの発痛物質、あるいは発痛増強物質が重要な役割を果たしている。
- 3) 刺激が侵害受容線維 (一次知覚神経; 有髄A δ 線維あるいは無髄C線維) に伝えられる。
- 4) 侵害刺激は、脊髄背根神経節を介して脊髄背角の膠様質の細胞に入力し、脊髄侵害受容ニューロンに伝達される。ここではサブスタンスPやグルタミン酸などが神経伝達物質として重要な役割を果たしており、プロスタグランジンも痛みの増幅に関与している。
- 5) 脊髄侵害受容ニューロンの刺激は、脊髄の腹外側から延髄および中脳の内側毛帯を通る脊髄視床路 (二次知覚神経) を上行して、視床の特殊感覚中継核に入力する。
- 6) さらに三次神経を介して大脳皮質感覚野に入力し、痛みとして認識される。

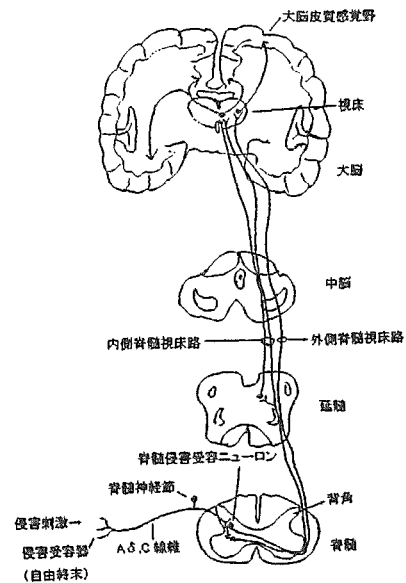


図1 侵害受容性疼痛の伝達経路

痛みの抑制系

痛みは、生体にとって重要な防御機構ではあるが、痛みそのものは生体に大きなストレスを与える。もしすべての侵害刺激を脳が受け入れるとなると、様々な生体反応が過剰に働き、生体は疲弊してしまう。このため生体は、痛みを伝達・認識する機構とともに、これを抑制する内因性の機構も併せ持つ。

生体に存在する主要な内因性抑制系としては、脊髄レベルでのゲートコントロール、図2に示す視床

下部 - 中脳中心灰白質からの下行性抑制系と橋外側被蓋からの下行性抑制系が挙げられる。

1) ゲートコントロール: ゲートコントロールは、侵害受容線維 (A δ 線維とC線維) から脊髄侵害受容ニューロンに興奮が伝達される部分に存在する脊髄レベルでの機構であり、同じニューロンにシナプス結合するより太い神経線維 (A β 線維) が、A δ 線維とC線維からの興奮伝導を抑制するというものである。すなわちA β 線維が刺激されると、この興奮は脊髄侵害受容ニューロンに伝えられるが、この前に存在する介在ニューロンにもシナプス結合しており、ここに刺激が伝わると、この介在ニューロンが脊髄侵害受容ニューロンを抑制する。一方A δ 線維とC線維が刺激された場合には、介在ニューロンを介した刺激伝導の抑制は生じない。したがってA β 線維を刺激すると疼痛レベルが低下する。けがをした部分の周囲をなでると痛みが和らぐのはこのためと考えられている。ヒトではこのメカニズムを利用し慢性疼痛に対する電気刺激療法が行われている。

2) 視床下部 - 中脳中心灰白質からの下行性抑制系: モルヒネの鎮痛作用の一部を担う機構であり、視床下部 - 中脳中心灰白質 → 延髄大縫線核・大細胞性網様核 → 脊髄背外側索 → 脊髄背角 (セロトニン受容体) と伝わり、脊髄侵害受容ニューロンにシナプス結合してこれを抑制することによって鎮痛作用を示す。内因性オピオイドである β エンドルフィンやエンケファリンの鎮痛作用は、この系を介して発現する。一方モルヒネは、この系のいろいろな部位に作用して効果を発揮する。まず中脳中心灰白質および延髄大縫線核にあるオピオイド受容体の1つである μ 受容体に結合して、この系を賦活化して鎮痛効果を示す。さらに侵害受容線維の脊髄内終末部と末梢組織側の自由終末にも作用し、アデニル酸シクラーゼの活性を阻害することにより、それぞれ伝達物質の放出を抑制する、あるいはプロスタグランジンの発痛増強作用に対して拮抗作用を示すことにより鎮痛作用を発揮する。

3) 橋外側被蓋からの下行性抑制系: もう一つの下降性抑制系は、脳幹の橋外側被蓋から出るノルアドレナリン作動性神経で、背外側核を下行して脊髄背角に終わる線維を出す。この系のニューロンが興奮すると脊髄内にノルアドレナリンが放出され、 α_2 アドレナリン受容体を介して侵害刺激に対する侵害受容ニューロンの反応を抑制する。脊髄にも膜下腔にキシラジンやクロニジンなどの α_2 アドレナリン受容体作動薬を投与すると鎮痛効果が得られるのはこの作用による。

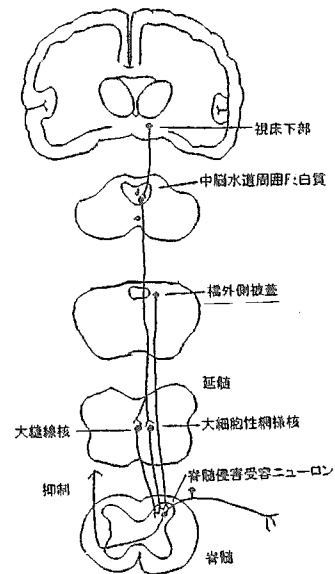


図2 下降性疼痛抑制系

痛覚過敏

手術操作は、組織を損傷し炎症反応を引き起こす。炎症状態下では自発痛とともに体動や接触などに誘発される痛みすなわち痛覚過敏やアロディニア (正常な場合痛みを感じさせないような刺激によって生じる痛み) を引き起こす。また慢性関節炎の患者でも、健常者が痛いと感じない生理的運動範囲内の関節運動を痛くて辛いと感じる痛覚過敏が生じている。これらの痛覚過敏のメカニズムには、末梢性のものと中枢性のものが考えられる。

a) 末梢性のメカニズム: 皮膚を傷つけると、損傷部位の血管が拡張して発赤し、それを中心とする2—3mmの範囲に浮腫を伴った腫れが生じる。その後まもなくこれを取り囲む直径数cmの領域にも血管拡張によるフレアと呼ばれる紅潮が見られる。これらの反応が生じた部位に刺激を加えると、正常な皮膚に刺激を加えたときよりも強い痛みが現れる。これを痛覚過敏 (hyperalgesia) と呼ぶ。これは侵害刺激に対する閾値が低下していることによるが、この痛覚過敏は外見上変化の無いより広範囲に機械刺激を加えたときにも見られ、これは2次痛覚過敏と呼ばれる。損傷部位に見られる発赤、小さな腫脹と痛覚過敏は、前述のように組織損傷により各種化学メディエーターが産生されることにより、血管拡張、血管透過性亢進、炎症細胞の活性化、NGF (神経成長因子) の産生、炎症による局所 pH の低下、さらにはNOやPG産生を介した侵害受容器興奮が生じることによる。一方その周囲のフレアの腫脹と痛覚過敏は、軸策反射という現象に起因している。皮膚に分布する求心性線維は、枝分かれしているが、傷害された局所から脊髄へ向かうインパルスが、侵害受容線維の分岐部に到達すると、インパルスは順行性に脊髄へ向かうと同時に、別の分岐を伝わって逆行性に皮膚にも伝えられる。皮膚に達したインパルスは、脊

髄内終末で放出されるのと同じ化学物質すなわちサブスタンスPなどの化学物質を分泌する。これが軸策反射であり、放出されたサブスタンスPなどは、肥満細胞に作用してヒスタミンを遊離したり、その他の発痛物質を産生し、また血管拡張を起したりする。一方2次痛覚過敏現象については、末梢機序だけでは説明がつかず、後述のwind-up現象が関与していると考えられる。

b) 中枢性のメカニズム：組織損傷による侵害刺激が繰り返しC線維に加えられると、1) 前述のように脊髄背核ニューロンの反応性が進行性に増強される(wind-up現象)、2) 本来触覚を伝える太い神経線維すなわちAβ線維からの信号を痛いと感じるようになる(アロディニア)。これは中枢神経系ニューロンとくに広作動域ニューロンの感受性亢進を反映したものである、さらに3) 脊髄背核ニューロンの末梢受容野の広がりなどが生じ、末梢性作用と共に痛覚過敏状態が生じる。

したがって術後疼痛のように、あらかじめその発生が予想できる急性痛に対しては、痛みが生じる前に鎮痛処置を行うことが効果的と考えられる。

術後疼痛が生体におよぼす影響

急性痛の中で最も頻繁に遭遇するものが術後疼痛である。前述のように疼痛は組織損傷の認識であり、重要な防御機能の一つである。疼痛による交感神経の刺激は、痛みからの脱出に、また炎症による血流増加は治癒促進に役立つ。しかし術後の疼痛については、これと同じ機構が、以下に示すように情動、呼吸器、循環器、内分泌・代謝、血液凝固能、運動性、食欲など様々な面に悪影響をおよぼし、外傷や手術からの回復を遅延させ、創傷治癒遅延を引き起こす。また疼痛により術後の運動が抑制されると、術創の感染率が上昇することも知られており、全体として手術成績自体にも大きく影響することが明らかにされている。動物の痛みを正確に認識することは難しいが、前述のように動物でも各種疾患、外傷、手術などによって、高頻度に疼痛が発生していることは間違いない。中でも術後(その中でもとくに、整形外科、胸部外科)の痛みは強く、苦痛からの救済あるいは人道的観点から、さらに手術成績を向上させるためにも十分な管理が必要である。

疼痛が生体におよぼす影響

1. 情動：気力の低下、不安感→さらに痛みが増す
2. 呼吸：肺活量低下、肺コンプライアンス低下、機能的残気量低下、肺内シャント増加→ガス交換能低下
3. 循環：交感神経緊張→血圧上昇、心拍数・末梢血管抵抗増加→心筋酸素消費量増加
4. 内分泌・代謝：糖新生増加、インスリン分泌低下→耐糖能低下
体内異化亢進、タンパク質分解増加→創傷治癒機転の遅延
5. 血液凝固：凝固亢進→血栓、塞栓症
6. その他：食欲低下、運動性低下→術創感染率上昇、術後回復遅延

この他術後疼痛の特徴として、1) 急性痛である、2) 個体差が大きく同じような手術でも非常に痛がる個体とあまり痛がらない個体がある、3) 手術内容、部位で痛みの程度・持続時間が異なる、3) 痛みは術後24-48時間でかなり減少するように見える、4) これを超えて次第に痛みが増す場合には、他の要因(例えば感染、癒合不全)を考えるべきである、ことなどが挙げられる。

全身麻酔薬の鎮痛効果

吸入麻酔のような全身麻酔下では、適切な麻酔深度に保てば、動物は痛みを感じない。しかしこれは、痛みの刺激がないことを意味する訳ではなく、全身麻酔下でも、痛みを感じる侵害受容器から脊髄への入力には正常に行われている。このため、手術刺激は、疼痛としては認識されないが、脊髄背角には刺激を与えており、前述のように繰り返しの侵害刺激により、ニューロンは敏感になっていると考えられる。このような状態では、痛み刺激が強く認識されるため、麻酔覚醒後の痛みが強くなる。したがって術後の疼痛管理は、全身麻酔を行う場合でも、術後に始めるのではなく、術前に開始した方がより良い結果が得られる可能性が高い。

鎮痛の戦略

動物における疼痛管理の主体となるのは、薬物療法であるが、疼痛反応に直接含まれないストレス軽減も重要である。たとえば、動物のいる環境を、乾燥し清潔にかつ適温に保つ、適切な水分栄養管理を行う、愛情を持って動物に接することなどが必要である。

外因性に鎮痛効果を得るためには、痛みの受容機構を直接遮断するか、あるいは痛みの抑制系を刺激すれば良い。したがって下に示すように様々な鎮痛法、鎮痛薬がある。

受容機構の遮断

1. 発痛増強物質（プロスタグランジン）の産生抑制：非ステロイド抗炎症薬
2. 侵害受容器からの求心性刺激伝導を遮断：局所麻酔薬
3. 神経伝達物質の作用を遮断（興奮性アミノ酸のNMDA受容体遮断、興奮性アミノ酸の増幅機構の遮断）：ケタミン、非ステロイド抗炎症薬
4. 上位中枢における痛みの認識を抑制：全身麻酔

痛みの抑制系を促進

1. ゲートコントロールを刺激：物理療法（電気刺激など）
2. 中脳中心灰白質からの下行性抑制系刺激：オピオイド
3. 橋外側被蓋からの下行性抑制系： α_2 アドレナリン受容体作動薬

この他にも様々な薬剤が痛みのコントロールで使われたり、あるいは開発中であるが、現在のところ術後疼痛管理の中心は、オピオイド、局所麻酔薬、および非ステロイド抗炎症薬を用いて行われており、多剤を用いた“バランス鎮痛法”が主流となっている。

痛みを言葉で伝えることのできない動物に対して疼痛管理（軽減）を行う上では、常に以下の2点を意識しておく必要がある。

- 1) 動物が痛みを感じていると思ったら、あるいは疼痛が発生すると考えられる状況であれば、はっきりしなくても治療を開始する。
- 2) 痛みが生じる前に鎮痛薬を投与する先取り（先制）鎮痛をおこなう。これは痛みが疼みを経験（記憶）すると痛みは強くなるため、痛みが生じてから投与するよりも生じる前に投与した方が効果的であるためである。

周術期疼痛管理の実際

従来周術期の疼痛管理には、オピオイドが主として用いられてきた。しかし近年、強力で副作用の少ない新しい非ステロイド性抗炎症（鎮痛）薬が動物用製剤としていくつかが市販されるようになり、これを用いる方法も報告されるようになってきた。さらに最近では、上述した鎮痛薬を組み合わせる用いるバランス鎮痛法も多く用いられるようになってきている。鎮痛薬には様々な部位に作用点を持つものが含まれるが、この異なった作用機序を持つ薬剤を組み合わせることによって、より優れた鎮痛作用を得ようとするのがバランス鎮痛の考え方である。

術後の鎮痛薬として、どのような薬剤を選択するかについては、大きく2つの方法が考えられる。すなわちオピオイドを使うあるいはこれを柱にした組み合わせを選ぶ方法と、NSAIDsを使うあるいはこれを柱にした組み合わせを選ぶ方法である。現在我々の施設では、術後に強い痛みを伴うと考えられる場合には、主として麻酔前投与薬にオピオイドを含め、麻酔導入後硬膜外にオピオイド+局所麻酔薬を投与し、フェンタニル（+ケタミン）の持続投与も開始する。また術前あるいは術後局所麻酔薬による神経ブロックを行い、手術終了後も24時間程度フェンタニルの持続投与を続け、さらにその後NSAIDsなどのその他の鎮痛薬の投与を行っている。これがオピオイドを主体にした方法である。一方、最近NSAIDsの注射薬を術前に投与し、その他局所麻酔薬や非麻薬系あるいは麻薬系のオピオイドを一部組み合わせる方法も用いられるようになっており、効果が高く、副作用も十分に少ないことを確認している。これがNSAIDsを柱にした方法であり、今後幅広く用いられるようになっていくと考えられる。これらは、いずれ

も術後鎮痛という目的もあるが同時に手術時の生体侵襲を軽減するという意味合いも強い。前述のようにいくつかの作用点の異なる鎮痛薬を組み合わせると、より強力な効果が期待できる。ここに示したオピオイドと局所麻酔薬（±ケタミン）の組み合わせをはじめ、NSAIDsと局所麻酔薬（±ケタミン）あるいはオピオイドとNSAIDsなど様々な方法が用いられている。以下にそれぞれの薬剤について概説する。

オピオイド

現在のところ疼痛管理で用いる薬剤の中で中心となるのは、オピオイドである。オピオイドは、合成および内因性麻薬類似物質の総称で、モルヒネなどの麻薬指定を受けた薬剤と、麻薬指定を受けない非麻薬性鎮痛薬がある（表1）。

表1. 各オピオイドの用量と作用

麻薬		持続時間	鎮静作用	鎮痛作用	副作用
モルヒネ	イヌ 0.25-1.0mg/kg im, sc	3~6時間	+	++	++
	ネコ 0.1-0.2mg/kg im, sc				
	イヌ 0.1mg/kg/hr持続投与				
フェンタニル	イヌ 5-10 μg/kg im, iv	10~45分	-	+++	++
	イヌ 2-10 μg/kg/hr持続投与				
	ネコ 1-4 μg/kg/hr持続投与				
非麻薬性鎮痛薬					
ブトルフェノール	0.1-0.8mg/kg im, iv, sc	1~4時間	+/-	+	+/-
ブプレノルフィン	10-20 μg/kg im, iv, sc	6~12時間	+/-	+	+

オピオイドは、脳あるいは脊髄を中心として存在するオピオイド受容体に作用して効果を発揮するが、主要なオピオイド受容体は μ 、 κ 、 σ 受容体に分類される。モルヒネあるいはフェンタニルなどの麻薬指定された薬剤は、 μ 受容体を主体にすべての受容体に作用するのに対し、非麻薬性鎮痛薬では、例えばブトルフェノールは、 μ 受容体には拮抗薬として、 κ 受容体には作動薬として作用し、またブプレノルフィンも、 μ 受容体に部分的に作用する。その他拮抗薬としてナロキソンがあり、任意の時点でオピオイドの作用を拮抗することができる。

動物にオピオイドを投与すると鎮痛、鎮静、多幸感、不快感、興奮などの作用が認められる。麻薬系の鎮痛薬は、鎮痛効果は強力だが、多幸感や薬物依存性の問題などから、取り扱いに免許が必要で、薬剤の管理や記録が煩雑である。麻薬系鎮痛薬を投与した場合の反応は、動物によって異なり、低用量では共通して鎮痛効果が得られるが、中用量以上になると犬、霊長類、ラット、ウサギでは中枢抑制（鎮静）が出現するのに対して、猫、馬、反芻獣、豚では中枢興奮が出現しやすい（猫では臨床量であれば興奮作用は少ないとする報告もある）。これは中枢神経におけるオピオイドレセプターの分布の違いによると考えられている（犬、霊長類では、扁桃と前頭葉のオピオイドレセプターの濃度が、猫、馬などのおよそ2倍ある）。ただし犬でも急速静注すると興奮しやすい。この興奮はドーパミン（あるいはアドレナリン）受容体を間接的に刺激することによると考えられている。従ってトランキライザー等で抑制が可能であるが、後者のグループでオピオイドを使用する場合には、この点に十分注意が必要である。

一方非麻薬性鎮痛薬は、用量をある一定上増してもそれ以上の効果の増大が見られない“天井効果”を示すため、副作用も少なく、薬物管理も比較的容易なので使用しやすいが、鎮痛作用が麻薬系鎮痛薬より劣る。このためオピオイドを使用する場合には、術後の重度～中等度の痛みには、麻薬系の鎮痛薬を、中程度～軽度の痛みには拮抗性鎮痛薬を用いることが勧められる。

モルヒネおよびフェンタニル

わが国で入手できる麻薬性オピオイドはいくつかあるが、獣医学領域で用いられているのはモルヒネとフェンタニルである。モルヒネは安価で鎮静効果もあり、整形外科のように強い痛みを伴う場合にも優れた鎮痛効果を示す。犬では、術前あるいは術後に0.25~1.0mg/kgを筋肉内あるいは皮下に投与する。急速に静脈内投与するとヒスタミン放出による血圧低下の可能性があるため、静脈内投与は避けた方がよい。しかし持続投与（0.1mg/kg/hr）によって少しずつ投与することは可能で、麻酔覚醒後に強い痛みが長く続く場合には有用である。猫では用量が多くなると興奮しやすいので、低用量（0.1~0.2mg/kg）で用いる。なおモルヒネは脂溶性が低いため効果発現が遅い（30分~1時間）ことに注意が必要である。またモルヒネの作用時間は、3~6時間であり、必要に応じて反復投与する必要がある。

一方フェンタニルは、鎮痛効果がモルヒネの75-125倍と非常に強力であり、ヒスタミン遊離作用がないため静脈内に投与することが可能であるが、鎮静効果は弱い。フェンタニルは脂溶性が高いため効果発現が早い（静脈内投与で約30秒）が、効果持続時間が短い（15-45分）ため、麻酔の導入あるいは維持麻酔の一部として、あるいは持続点滴で用いられることが多い。ネコでは興奮作用が強いため持続投与に限られる。

フェンタニルパッチ

最近フェンタニルを長時間にわたって経皮的に投与するための、貼付剤（フェンタニルパッチ）が使用可能となった。皮膚を剃毛・乾燥させた後このパッチを貼る皮膚を通して徐々にフェンタニルが体に吸収され、貼付後12~16時間で鎮痛濃度に到達する。その後、この製剤の持つ徐放性により長時間にわたり（72時間程度）鎮痛効果が維持される。パッチには4種類の用量があり、以下のように体重によって選択する。なお動物がパッチを剥がしたり、食べたりしにくいように貼付する部位は、頸部背側が好ましい。

5kg未満 2.5mgパッチ半折（ただし半折で使った場合、血中濃度がどのようになるかについては不明）
5-10kg 2.5mgパッチ
10-20kg 5mgパッチ
20-30kg 7.5mgパッチ
30kg以上 10mgパッチ

このパッチは、術後数日間の疼痛管理や、癌性疼痛など強い痛みが継続する場合に良い適応となるが、価格が高いのが難点である。使用禁忌あるいは注意を要するのは、中枢性低換気、頭蓋内圧亢進、肝腎障害、発熱（薬剤の吸収が大きく変化する可能性がある）などとなる。

非麻薬性オピオイド

非麻薬性オピオイドには、ブトルファノール、ブプレノルフィン、ペンタゾシンなどがあるが、ペンタゾシンは、犬では興奮作用を示すことが多いので用いられることは少なく、獣医学領域では、主にブトルファノール、ブプレノルフィンが用いられている。ブトルファノールは、 κ 受容体に働いて作用を発揮するが、その作用時間が短い（1~4時間）ため、痛みが持続する場合には頻りに投与する必要がある。また鎮痛効果に天井効果を示すため強い痛みには無効であるが、副作用が少なく様々な動物種に使用できるという特徴がある。また軽い鎮静作用、鎮咳作用、制吐作用があり、保管、使用に特別な規制がないという点から、最も頻りに用いられている。

ブプレノルフィン、 μ 受容体に部分的に結合することにより作用を発揮する。ブプレノルフィンは、ブトルファノールと同様の作用を示すが、作用時間が長い（~12時間）という特徴がある。しかしその反面効果発現に時間がかかり、呼吸抑制などの副作用が出た時に効果の拮抗が難しいという欠点もある。ブプレノルフィンには、坐剤もあり、家庭で飼い主に投与してもらうことも可能である。

オピオイドの副作用と短所

オピオイドには、迷走神経刺激による徐脈（アトロピン投与で防止可能）、静脈内投与時のヒスタミン放出による血圧低下（モルヒネ）、呼吸中枢の CO_2 に対する感受性低下による用量依存性の呼吸抑制、延髄CTZ刺激による悪心、嘔吐、腸管平滑筋抑制による便秘、縮瞳（犬）、散瞳（猫）の他、連用による耐性あるいは薬物依存などの副作用がある。これは、“天井効果”を示す非麻薬性オピオイドに比べ、麻薬性オピオイドで大きい。しかし正しい使いかたをすれば、臨床的に問題になるような問題が生じることはまれである。一方良く知られているように、麻薬では薬剤の、管理、使用が厳密に規制されており、その使用には、麻薬施用者、麻薬管理者免許が必要となる。これに対して非麻薬性オピオイドではこのような厳しい規制がなく、とくにブトルファノールは特別の規制がなく使いやすい。同じ非麻薬性オピオイドでもペンタゾシン、ブプレノルフィンは、向精神薬の指定があるため、使用に当たって特別な免許は必要無いが、保管、管理等に規制がある。

硬膜外鎮痛法

前述のように麻薬系の鎮痛薬は、副作用として、嘔吐、徐脈、呼吸抑制、便秘などが認められる他、作用時間が術後疼痛の管理に十分なほどは長くないので、術後疼痛の管理には繰り返し投与する必要も

ある。一方近年麻薬系の鎮痛薬を少量硬膜外に投与する硬膜外鎮痛法が犬や猫にも応用されるようになり、優れた効果が得られることが明らかにされてきた。硬膜外鎮痛法は、動物の硬膜外（腰仙椎間）に少量の鎮痛薬（通常モルヒネなどのオピオイド）を投与することにより、腹部、骨盤、後肢を中心に、胸腔あるいは頸部までの術後鎮痛を得ようとする方法である。この方法では、硬膜外に投与されたオピオイドが、硬膜、くも膜、脊髄液、軟膜を通して脊髄に存在するオピオイドに結合することにより効果を発揮する。このためモルヒネのように脂溶性の低いオピオイドでは、硬膜外に投与後の鎮痛効果発現が遅く、フェンタニルのように脂溶性の高いオピオイドでは早い。

硬膜外鎮痛法は後肢、骨盤、会陰に対する手術にとくに有用だが、腰仙部の外傷、感染例、凝固異常例では禁忌となる。この方法の長所としては、

- 1) 硬膜外への少量のオピオイド投与で、強力で長時間作用性の分節性の鎮痛が得られる
 - 2) 副作用が少なく、局所麻酔薬投与時のような交感神経遮断（血圧低下）は伴わない
 - 3) 循環器抑制、鎮静、呼吸抑制、発咳抑制を伴わず、動物は筋弛緩、固有受容器感覚の消失などを示さず、正常な運動機能を示す
 - 4) 少量で投与回数も少なくてよいため費用が安い
- などが挙げられる。

これに対して短所としては、

- 1) 筋肉内投与や、静脈内投与よりいくらか侵襲的で、無菌操作が必要
- 2) 肥満動物では、目印が見つけにくく、硬膜外に針を刺すのが難しい
- 3) 投与後約1%のイヌでかゆみが認められる

ことなどが挙げられるが、人で認められる悪心、嘔吐、呼吸抑制、尿貯留などの副作用はイヌでは認められず、大きな問題とはならない。

硬膜外鎮痛には通常モルヒネが低用量（0.1mg/kg）で用いられるが、0.5%ブピバカインと混合することにより、持続時間がより延長することも報告されている（最近新しい局所麻酔薬であるロピバカインが市販され、より安全に用いることができるようになると期待されている）。この用量でモルヒネを投与すると、30～60分で効果が発現しはじめ、6～24時間持続する。このようにモルヒネでは、効果が発現するまで時間を要し、持続時間も長いので薬剤投与は必ず術前に行う。

薬剤の投与は、腰仙椎間で行い、この部位を手術用に滅菌後、脊椎針を椎間靭帯を切って硬膜外に達するまで刺す。内套を抜き生理食塩液を注入し、抵抗がなければ、薬剤を30秒以上かけて注入する。投与に伴う合併症として、くも膜下腔を穿刺し、脊髄液が吸引されることがある。このときは一旦針を抜き最初からやり直すが、犬の場合は、非常にまれである。くも膜下腔にモルヒネを注入すると副作用（搔痒感、呼吸抑制、尿貯留）の発生率が高くなる。

トランキライザー

アセプロマジン、ドロペリドールなどのトランキライザーは、それ自身には鎮痛作用がない。またジアゼパム、ミダゾラムなども、ある程度の鎮痛作用を持つが、鎮痛薬として単独で用いることができるほどではない。しかしこれらの薬剤をオピオイドと組み合わせると、低用量でもオピオイドの鎮痛作用の増強効果を示す。またこれらの組合せでは、鎮痛作用と同時に鎮静作用も得ることができるので、麻酔前投薬としてあるいは術後に痛みが強い場合などに応用される。

非ステロイド抗炎症薬

非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）は、アラキドン酸からプロスタグランジン（PG）を産生するサイクロオキシゲナーゼの阻害薬であり、末梢で発痛増強物質であるPGの産生を抑制することにより、消炎、鎮痛作用を示す。このため炎症などの病的状態である場合に有効であるが、内臓痛や鋭い痛みには有効でなく、たとえば術後疼痛管理に単独で用いるべきではないとされてきた。しかし近年PGが脊髄内の痛みの伝達に重要な役割を持っていることが明らかとされ、中枢性にも鎮痛作用を持つことが示された。実際新しいCOX-2選択性NSAIDsと呼ばれるカルプロフェン、メロキシカム、デラコキシブなどは、術後疼痛にも有効であることが報告されており、今後動物における慢性痛および急性痛管理の主要な薬剤の1つになることは間違いない。

しかし従来のNSAIDsは、副作用として、消化器障害、腎障害および血液凝固障害を持つことが知られている。NSAIDsによる副作用は、PG合成阻害によるもので、最も頻繁に生じるものは、消化管潰瘍で

ある。PGE₂は胃液分泌抑制と粘膜保護作用を持つため、これが阻害されると、消化管潰瘍を引き起こす。腎不全は、とくに血圧低下、脱水がある場合、他の腎毒性のある薬剤と併用した場合に出現しやすい。PGとくにEとI類は腎臓において重要な血管拡張作用を持っており、糸球体ろ過率あるいは溶質の排出に影響している。糸球体ろ過率が低下すると、代償性にPGE₂が産生され、腎血流が維持される。NSAIDsは、このPGE₂産生を抑制する。一方血小板はトロンボキサンA₂を合成するが、従来のNSAIDsはこの合成系を抑制することにより血小板機能を抑制する。従来NSAIDsの副作用として検討されてきたものは、その大部分が関節炎などに対して慢性投与した例に対するものであった。しかし、術後疼痛管理を目的とした単回あるいは短期間投与であっても、同じような機構によって腎障害、胃潰瘍、過剰出血が生じる可能性が考えられる。一方新しい選択的COX-2阻害薬を用いれば、少なくとも消化管障害、止血異常が生じる可能性は少ないと考えられるが、詳しいことは分かっていない。

前述のように、NSAIDsを周術期疼痛管理に用いることの効果の面からも、薬剤の使用しやすさの面からも期待度は大きい。さらに、先制鎮痛のために術前に投与することが安全性の面から可能であれば、その有用性はさらに高まるものと考えられる。そこで我々は、実験犬および手術症例犬を用いて、COX-2選択性NSAIDsであるカルプロフェンを術前投与した場合の効果と安全性について、オピオイドを用いた場合と比較しながら検討した。その結果、様々な手術において、術中・術後ともオピオイド使用時と同等の鎮痛効果が得られた。一方カルプロフェン術前投与によっても、腎機能および血小板機能に有意な変化は生じず、明らかな消化器障害も認められなかった。従って、腎機能異常や止血異常あるいは重篤な全身疾患が犬においては、選択的COX-2阻害薬は、安全に有効な鎮痛薬として使用できるものと考えられた。ただし腎障害については、これだけのデータからは、障害を引き起こさないとは言えず、術中に十分な輸液をするなどの十分なケアは必要であると考えられる。これらの所見や薬物の作用機序などから判断すると、現在のところ周術期において選択的COX-2阻害薬が十分適応できると考えられる症例は、若いあるいは高齢でない腎機能が正常な動物で、低血圧や脱水がなく、胃潰瘍あるいは胃潰瘍の素因を持たない例で、コルチコステロイドあるいは他の非ステロイド抗炎症薬の投与を受けていないものとなる。また周術期は十分な点滴を行い、麻酔中の血圧維持に十分注意する必要がある。

局所麻酔薬

局所麻酔薬は膜の安定化作用を持ち、活動電位の発生と、伝達を遮断することにより神経伝導を強力に遮断し、鎮痛効果を示す。しかし効果の持続時間が長くないため、単独で術後鎮痛に用いても十分ではなく、他の鎮痛法と組み合わせることにより、より効果的に用いることが出来る。とくに硬膜外鎮痛の効果が十分期待できない前肢、胸腔、上腹部の手術などの術後鎮痛に組み合わせると、優れた効果を得やすい。

術後鎮痛を目的に用いられる局所麻酔薬は、主にリドカインとブピバカインである。リドカインは作用の発現が速いが、持続時間が短く（1～1.5時間）、ブピバカインは作用発現はやや遅いが、持続時間が長く（4～6時間）、運動機能抑制作用が小さいという特徴がある。その詳細は局所麻酔薬の項に譲るが、両剤とも使用する上で最も注意すべき点は、投与量が決して中毒量を超えないようにすることである。リドカインの犬の中毒量は11-20mg/kgであり、最大投与量は4-7mg/kgとなる。一方ブピバカインの犬の中毒量は3.5-4.5mg/kgであり、最大投与量は2mg/kgとなる。猫では中毒量が犬に比べ低いので注意が必要である。犬で比較的容易に用いることの出来る局所麻酔薬を用いた鎮痛法の例としては、以下のようなものがある。

- 1) 腕神経叢：麻酔導入後、術前あるいは術後にブピバカインを肩関節内側から肋軟骨方向へ注入する。前肢端（肘関節まで）の鎮痛、骨折・関節の手術などに有効、持続時間3～6時間
- 2) 肋間：ブピバカインを開胸部分の肋間筋に術前、術後に投与する。開胸術後の鎮痛に有効、持続時間3～6時間
- 3) 胸腔内：胸腔内にカテーテルを留置し、ブピバカインを投与、開胸術、肋骨骨折、乳腺摘出術、胃摘出術、腎臓手術に有効だが作用機序はよく分かっていない、持続時間は3～12時間で、カテーテル留置により4-6時間おきに繰り返し投与が可能だが、ブピバカインを用いる場合1日の総量が1日目は8mg/kg以下、2日目以降は4mg/kg以下となるようにする
- 4) 関節内：術後に関節内にブピバカインを注入し、関節内に入らなかったものは関節周囲に投与する。持続時間は～24時間
- 5) 断脚部分：四肢の断脚時に、切断するそれぞれの神経にリドカインを注入する。注入後数分待

って切断する。

- 6) 術創：術後に術創にブピバカインを投与する。骨折部分、組織切除・摘出部分、皮膚切開部分などに有効
- 7) 上顎、下顎：上、下顎の神経孔すなわち眼窩下孔、オトガイ孔、下顎孔で神経ブロックを行う。顎の手術あるいは歯科処置時に有効

ケタミン

脊髄レベルでの痛みの伝達には、興奮性アミノ酸であるグルタミン酸が伝達物質として重要な役割を果たしている。グルタミン酸は、後シナプスに存在するNMDA受容体およびAMPA受容体に結合してその作用を発揮するが、ケタミンは、このNMDA受容体に対する効果的な拮抗薬である。したがってケタミンはこの部位に作用して鎮痛効果を発揮するものと考えられる。以前から、ケタミンは麻酔効果が得られるよりも少ない用量で鎮痛効果が得られ、また侵害刺激が生じる前に投与すれば先制鎮痛効果が得られることが知られていた。先制鎮痛の目的は、中枢神経系の感作を最小限にして、刺激後（術後）の痛みを少なくしようとするものである。この点でケタミンは効果的な薬剤と考えられる。ただしケタミンを単独で投与して十分な鎮痛効果を得るためには、高用量が必要となり、麻酔作用を始め好ましくない問題が前面に出てしまう。

一方前述のように、術後疼痛にはオピオイド、NSAIDs、局所麻酔薬などが主に用いられているが、それぞれ不快感や呼吸抑制、胃腸障害や腎不全、血圧低下や作用時間の短さなど問題点もある。あるいは例えば前肢の手術では、後肢の手術に比べ硬膜外鎮痛の効果が小さいなどの問題がある。したがってケタミンはケタミンそのものの副作用が発現しない低用量で用いることによって、他の薬剤の用量を減らし、これらの問題を最小にすることが最も効果的な使用法と考えられる。一般的に併用する薬剤はモルヒネやフェンタニルであるが、ブトルフェノールとの併用についても報告がある。

投与量については、いくつかの報告があり、犬において0.5mg/kgを術前にボーラス投与し、術中は10 μ g/kg/min、術後は2 μ g/kg/minで持続投与（フェンタニルと併用）し、十分な効果が得られたことが報告されている。この用量は人における推奨量を参考にしたものであり、犬ではもう少し高用量で用いたほうがいいのかもしい。しかし、用量に関する研究はなされておらず、今後の検討課題である。