

# 猫におけるNSAIDの長期使用に関する ISFM-AAFPコンセンサス・ガイドライン (第1回)

翻訳：住吉義和、竹村直行（日本獣医生命科学大学 獣医高度医療学教室）

編集部より

2010年、ISFM (International Society of Feline Medicine) 国際猫学会およびAAFP (American Association of Feline Practitioners) 全米猫獣医師協会が協力し、猫におけるNSAIDの長期使用に関するガイドラインを発表しました。今回、Journal of Feline Medicine and Surgery (2010) 12, 521-538へ掲載されたこのガイドラインを、日本獣医生命科学大学の住吉先生・竹村先生にご翻訳いただき、全5回で掲載いたします。なお、参考文献は最終回に一括して掲載します。



**NSAIDと猫** 非ステロイド性抗炎症薬 (Non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID) は猫の医療では重要な薬剤で、鎮痛、抗炎症および解熱作用を発揮する。猫でのこれらの使用に関して公表されたデータの大部分は、短期療法（多くは周術期）に関連しているが、猫の（たとえば、変性関節疾患に関連した）慢性疼痛の治療におけるこれらの薬剤の価値に関するエビデンスが増えつつあり、現在、一部のNSAIDはいくつかの地域において猫での長期使用が

認可されるようになってきた。NSAIDに関連した治療メカニズムまたは有害反応に関する我々の知識の大部分は、他の動物種での研究を外挿したもので、猫に関して公表されたデータは少ない。**ガイドライン** このガイドラインは専門委員の協力により、猫および他の動物種でのNSAIDの長期使用に関する最新の文献を再検討し、その情報に基づいて使用法に関するガイドラインを作成した。このガイドラインの目的は、獣医師に実的な情報を提供し、これらの薬剤の使用が猫に有益な場合は常に、適切なNSAID療法を推奨することである。

## はじめに

猫の痛みは、生理的にも感情的にも多くの有害な作用を示す<sup>1, 2</sup>。手術後、あるいは外傷または疾患の治療中には「よい疼痛」、たとえば、手術後の潜在的に有害な体動を抑制する痛みは存在しない、ということが現在では受け入れられている。疼痛は回復を遅延させ、患者の幸福に有害な影響を及ぼし、そして飼い主、さらには獣医

師との絆をも障害する<sup>1, 3</sup>。

複数の研究が、猫の急性疼痛、特に周術期の痛みに対する非ステロイド抗炎症薬 (NSAID) の使用に注目してきた<sup>4-7</sup>。複数の調査が、猫では疼痛の認識が困難であること、鎮痛剤の使用に関する知識の欠如、そして薬剤の有害反応に対する不安などから、臨床医は猫よりも犬で疼痛を治療する傾向が強いと示している<sup>8, 9</sup>。猫では慢性疼痛の管理に関する情報はあまり公表され

**Andrew H Sparkes**  
BVetMed PhD DipECVIM MRCVS  
Panel Chair, International Society  
of Feline Medicine

**Reidun Heiene**  
DVM PhD MRCVS  
Associate Professor,  
Department of Companion Animals  
Clinical Sciences,  
Norwegian School of Veterinary  
Sciences, Oslo, Norway

**B Duncan X Lascelles**  
BSc BVSc PhD MRCVS CertVA  
DSAS(ST) DipECVS DipACVS  
Associate Professor of Surgery,  
Director, Comparative Pain  
Research Laboratory,  
Director, Integrated Pain  
Management Service,  
North Carolina State University  
College of Veterinary Medicine,  
Raleigh, NC 27606, USA

**Richard Malik**  
DVMSc DipVetAn MVetClinStud  
PhD FACVSc FASM  
Centre for Veterinary Education,  
The University of Sydney,  
Camperdown, NSW 2006, Australia

**Llibertat Real Sampietro**  
DVM  
Clinica Veterinaria Bendinat,  
Mallorca, Spain

**Sheilah Robertson**  
BVMS (Hons) PhD CVA DACVA  
DECVA MRCVS  
Section of Anesthesia and  
Pain Management,  
College of Veterinary Medicine,  
University of Florida, Gainesville,  
Florida 32610, USA

**Margie Scherk**  
DVM DABVP (Feline Practice)  
CatsINK, Vancouver, BC, Canada

**Polly Taylor**  
MA VetMB PhD DVA MRCVS  
Taylor Monroe, Ely, UK



STRATEGIC PARTNERS IN FELINE HEALTH AND WELFARE  
TOGETHER IMPROVING CATS' LIVES WORLDWIDE

Collaborating to build a future of unparalleled cat care by:

- ❖ Raising the **profile of the cat** in the veterinary clinic
- ❖ Creating **continuing education opportunities** for veterinary care professionals
- ❖ Developing **practice guidelines** to facilitate high standards of feline health care
- ❖ Providing **tools and resources** to improve veterinary skills and knowledge



Pain delays recovery, impacts negatively on a patient's wellbeing, and disturbs the bond with its owner and also the veterinary team.

ていないが、疼痛症状は曖昧で、毛づくろいの中止、活動性の低下、ヒトおよび他の動物との触れ合いの回避、食欲低下、そして攻撃性が含まれる<sup>10~12</sup>。

慢性疼痛とは2~3週間以上、多くの場合で数ヵ月~数年間持続する疼痛のことで、予測される治癒期間を超えて持続することもある。重要なことは、慢性疼痛は刺激原因と無関係になり、確認された病変と疼痛の程度は必ずしも相関しないことがあり、これに治癒とは関連しないことである<sup>12</sup>。一般に様々な鎮痛剤が推奨されているが、猫の慢性疼痛、特に筋骨格の疼痛の管理では、ヒトおよび犬と同様に、NSAIDが主な役割を果たすことが明白になっている<sup>10, 13~16</sup>。つい最近まで、変性性関節疾患(DJD)の犬の治療に多くのNSAIDが用いられてきたが<sup>17</sup>、猫では限られたNSAIDが短期間(2~3日まで)の使用に限りて認可されていた。本稿執筆時において、少なくとも1種類のNSAID(メロキシカム)が世界の多くの地域で猫における長期使用が認可されており、猫の疼痛を管理する我々の能力を変化させた。2番目のロベナコキシブは、猫では6日間までの使用が認可された(表1)。猫でのNSAID療法の必要性および価値が認識されているため、将来、他のNSAIDについても長期使用が認可されることに疑いの余地はほとんどない<sup>10, 11, 13~15, 18</sup>。

臨床獣医師には動物の福祉および苦痛の軽減を促進する義務があるが、ヒポクラテスの格言である、「第一に害するな(まずそれ以上悪化させるな)」ということに気づかされることも多い。この格言は、ある介入が実際には良好どころか有害に作用することがないかを問い、疑われる場合にはその介入を中止する意味で使用される。しかし、鎮痛のような治療を中止すると、時としてより状況が有害になることがある、ということも我々は認識する必要があるが、それは我々が疼痛に注目しなくなり、疼痛に耐えている動物を黙認するようになるからである。このガイドラインの作成にあたり、世界中の専門委員の目的は、猫におけるNSAIDの長期使用に関する最新の文献を再調査し、こ



図1 猫の肘の変性性関節疾患

図2 重度の骨軟骨異形成症のスコティッシュ・フォールドの飛節における前後像(a)および側面像(b)で、関節腔の破壊および広範囲の足底外骨腫症がみられる(Kim Kendall氏の御厚意による)

図3 DJDに罹患したワトソンには毎日のNSAID療法が有効だった

の使用に関する実際的な手引きを提供することだった。最も重要な目的は、NSAIDの使用が猫で有益だと考えられる際に、より広範囲に適切なNSAID療法を推奨することである。しかし、猫ではNSAIDに関して公表されたデータは少ないため、治療メカニズムまたは有害な薬物反応に関する我々の知識の大部分は、他の動物種での研究から外挿されたものである。

## 猫における慢性的な疼痛および炎症の一般的な原因

猫の疼痛管理において困難なことの1つは、疼痛を早期に認識することである。したがって、疼痛の一般的な原因を知り、潜在的に疼痛と関連する徴候および行動から疼痛を強く疑うことが重要である。我々にとって疼痛の原因に



なるものは、猫でも疼痛を引き起こす可能性が高い。

**変性性関節疾患 (DJD)**

猫の慢性疼痛の最も一般的な原因はDJDと考えられ、これはこの10年間の多数の重要な研究のテーマだった<sup>11, 15, 16, 18-24</sup>。これらの研究から、DJDは非常に一般的で、特に老齢猫の60~90%にX線変化がみられ (図1・2)<sup>18, 24</sup>、これは椎骨および四肢関節の両者に生じ、特に老齢猫で多発する<sup>18, 24</sup>。股関節、膝関節、肩関節、肘関節、足根骨および椎骨が最も一般的な罹患部位だが、他の関節にも発生することがある。X線所見に基づいた研究には制限があるが、それは確認される変化は必ずしも臨床的な疾患の重症度および疼痛の重症度と一致しないからである。それにもかかわらず、臨床的な疾患が存在する状況では、多くの飼い主が猫は「年をとった」と単純に思い込み、知識または観察

If something is painful to us,  
it is likely to be painful to a cat.



力のある飼い主でさえ、獣医師の診察を受けなければDJDで苦しんでいると必ずしも認識できない。

医学的に介入しなければ、DJDの猫の多くは何年にもわたって、疼痛および不快感に苦しみ、猫のQOL、そして飼い主と猫の絆が大きく影響される。老齢猫の診察では、病歴および身体検査、そして必要な場合にはX線検査および試験的治療を通じてDJDの存在に特に注意すべきである。内科療法の他に、体重の管理、運動および環境の修正がDJDの猫に役立つことがある。しかし、DJDの老齢猫の

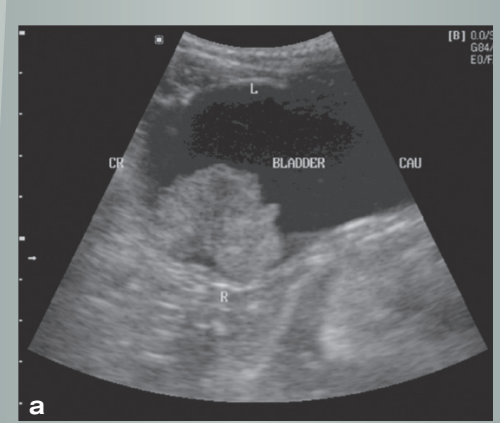


図4 膀胱の移行上皮癌 (a) および多発性の骨髄病変 (b) がみられる猫の2例。最初の猫の腫瘍には外科的に減量手術を行ったあとに、ピロキシカムを投与された。2番目の猫には、抗生物質に加えてメロキシカムが投与された (Randolph Baral氏[a]および Emma Hughes氏 [b]の御厚意による)



図5 3頭の猫における重度で疼痛を伴う潰瘍性増殖性および歯肉口内炎 (Alberto Barneto氏の御厚意による)

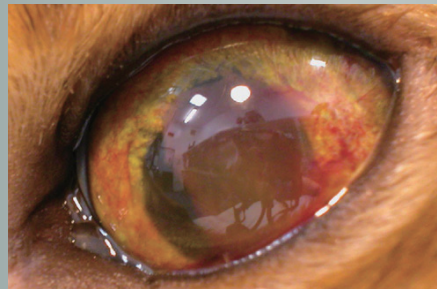
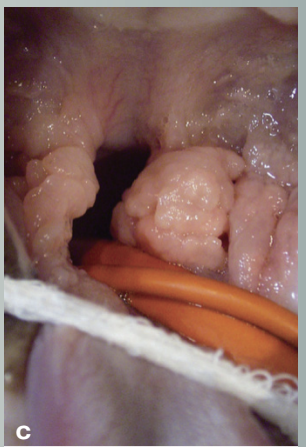
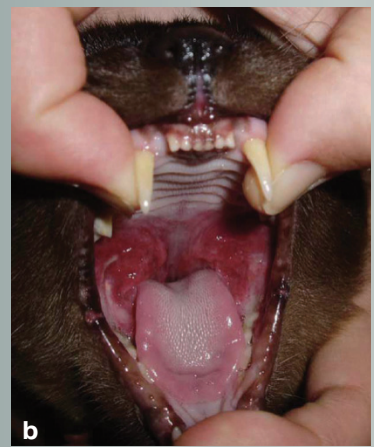


図6 トキソプラズマ症の猫におけるぶどう膜炎 (Carolyn O'Brien氏の御厚意による)

大規模集団において報告された、NSAIDに対する劇的な反応は<sup>13, 21, 23</sup>、長期間のNSAID療法は非常に安全で効果的だったことを示している (図3)。

### その他の疾患

長期間の炎症および疼痛の管理が重要となる猫の疾患は数多い。これには様々な腫瘍 (図4a)、特に決定的な治療が実施できないものが含まれ、一部の症例では、抗腫瘍効果を期待してNSAIDが用いられることがある<sup>25-28</sup>。NSAIDが治療に組み込まれることがある慢性疼痛に関連したその他の一般的な状態には外傷、リンパ球形質細胞性

歯肉口内炎 (図5)<sup>29</sup>、特発性膀胱炎<sup>30, 31</sup>、皮膚疾患およびぶどう膜炎 (図6) がある。最後者に関しては、局所および/または全身的なNSAID療法が効果的である<sup>32</sup>。NSAIDには解熱作用があるため、一部の状況ではNSAIDによる発熱の管理も有効な場合がある。診断を確定せずにNSAIDを用いて短期間、試験的に治療することは時として適切で、この場合には、診断および追加治療のガイドとして治療に対する反応を観察する。特にこのような症例ではインフォームド・コンセントおよび患者の密接なモニターが必要である。

表1 猫で全身的使用が認可されているNSAID

(注意：すべての地域ですべての薬剤が認可されているわけではないため、獣医師はその地域の情報および規定に注意する必要がある。)

NSAID	COX選択性*	剤型	用量	経路	頻度	頻度認可された適応症	投与期間
カルプロフェン	COX-2優先性	注射、50mg/mL	4mg/kg (=0.08mL/kg)	sc, iv	1回	術後疼痛	1回のみ
ケトプロフェン	なし	注射、10mg/kg	2mg/kg (=0.2mL/kg)	sc	q24h	筋骨格系およびその他の疼痛を伴う障害に関連する急性疼痛および炎症の軽減	3日まで
		錠剤、5mg	1mg/kg (1錠/5kg)	po	q24h		5日まで、±初日は注射可
メロキシカム	COX-2優先性	注射、5mg/mL	0.3mg/kg (=0.06ml/kg)	sc	1回	卵巣子宮摘出術および小規模の軟部組織外科手術後の鎮痛	1回のみ
		注射、2mg/kg	0.2mg/kg (=0.1ml/kg)	sc	1回	軽度から中等度の術後疼痛	その後に0.05mg/kg、q24h、po 4日間の投与可
		経口懸濁液、0.5mg/mL	初回に0.1mg/kg (=0.2ml/kg) その後は、0.05mg/kg (=0.1ml/kg)	po	q24h	慢性筋骨格疾患の炎症および疼痛	不明
ロベナコキシブ	COX-2選択性	錠剤、6mg	1mg/kg (=1錠/6kg)	po	q24h	筋骨格関連の疼痛および炎症	6日間まで
		注射、20mg/mL	2mg/kg (1mL/10kg)	sc	1回	軟部組織外科に関連した疼痛および炎症	1回のみ
トルフェナム酸	なし?	錠剤、6mg	4mg/kg (1錠/1.5kg)	po	q24h	発熱性症候群の治療	3日間
		注射、40mg/mL	4mg/kg (=0.1ml/kg)	sc	q24	上部気道路疾患の補助療法	2日間、もしくは1回投与後に錠剤 (上述)
アセチルサリチル酸*	なし	錠剤/カプレット	1~25mg/kg	po	q72h	なし	不明

\*アスピリンは猫での使用が認可されていないが、特に心筋症に関連した血栓塞栓症の予防を補助するための抗血栓薬として猫での使用は一般的に推奨されてきた。広範囲の薬用量が推奨されてきたが (通常は5~75mg/catの範囲を3日ごと)、その有効性は現在も証明されていない。

\*COX-2優先性=COX-1よりも、COX-2を強く抑制;COX-2選択性=治療薬用量では事実上、COX-1を抑制しない

他の (認可されていない) 様々な投薬法が、他の鎮痛剤の投与法に加えて、多数のNSAIDに関して猫で推奨されてきた。最近の総説は参考文献10、11および57参照

# 猫におけるNSAIDの長期使用に関する ISFM-AAFPコンセンサス・ガイドライン (第2回)

翻訳：住吉義和、竹村直行（日本獣医生命科学大学 獣医高度医療学教室）

## NSAIDとシクロオキシゲナーゼ/ リポキシゲナーゼの阻害

NSAIDの治療効果には解熱、鎮痛および抗炎症作用が含まれる。これらの効果は、シクロオキシゲナーゼ(COX)および5-リポキシゲナーゼ(5-LOX)によりそれぞれプロスタグランジン(PG)およびロイコトリエン(LT)の産生を抑制することでもっぱら発揮される<sup>33-35</sup>。大部分のNSAIDは、主にCOXの活性を抑制する。一部はLOXも抑制するが、現在認可されている猫の薬剤に関しては、COX阻害と比較すると一般に持続時間は短く、これ以上の臨床的効果に関するエビデンスはない。将来、より効果的なCOX/LOX二重阻害薬が利用できるようになるかもしれない<sup>36-38</sup>。

2種類の異なるCOXのアイソフォーム(COX-1およびCOX-2)がPGの産生の原因となっていることが確認されている(図7)<sup>35</sup>。第3のアイソフォームも確認されており、これは当初はCOX-3として知られていたが、現在はCOX-1のスプライスバリエーションと記載されており、これは疼痛の中枢制御に関与しているようである<sup>38</sup>。ホスホリパーゼA<sub>2</sub>は律速酵素で、膜結合型のリン脂質からアラキドン酸(AA)を遊離させることによりCOX経路を開始させる。この後、双方のCOXアイソフォームはそれぞれの酵素反応を経由したAAからPGG<sub>2</sub>およびPGH<sub>2</sub>への変換に関与している。これらの初期段階に続いて、PGH<sub>2</sub>は特有の生成酵素およびイソメラーゼにより、PG、プロスタサイクリンおよびトロンボキサンの生合成の中間基質として作用する。COX-1は、AAをトロンボキサンA<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)のようなトロンボキサン(TX)、そしてPGD<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2</sub>およびプロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)のようなPGなどの様々な分子に変換する。COX-2活性は狭い範囲のPG、特にPGE<sub>2</sub>およびプロスタサイクリンを産生する。

PGは血管の恒常性、胃の保護、腎臓の発達および血流、血液凝固、繁殖、骨代謝、創傷治癒、神経の発達および成長、そして免疫反応などの正常な生理の多くの側面で重要な役割を果たしている。これらは、疼痛、炎症および腫瘍

の進行などの病態生理的過程にも関与する。しかし、猫での特異的なデータは少ないので、我々の知識の多くは他の動物種から外挿されたものである。

### COXの発現

COX-1およびCOX-2の両者は構成的酵素であり(正常では組織に一定濃度で存在)、また誘導酵素でもある(多くの場合は炎症に関連した刺激因子に反応して出現および/または濃度が上昇)。COX-1は主として構成的酵素で、ほとんどすべての組織で発現し、胃粘膜の細胞保護効果、正常な血小板機能および腎還流量のような“ハウスキーピング”機能に関与するPGの産生に関係していると考えられる<sup>39</sup>。COX-2での構成的発現はより制限されているが<sup>39-40</sup>、中枢神経系、腎臓、血管内皮、生殖路および胃腸(GI)管ではCOX-1とともに存在し、これらの部位では、COX-2は恒常機能に関与している<sup>35, 41</sup>。COX-2はダメージを受けたGI管粘膜の治癒に重要な役割を果たしていると思われ、COX-2は犬のGI管では構成的に発現することが示されているが<sup>42, 43</sup>、猫に関して情報は少ない。

COX-1は主に構成的に産生される酵素であるのに対し、COX-2は主に誘導酵素で、この産生は炎症の際には劇的にアップレギュレートされ、中心的な役割を果たす<sup>44</sup>。COX-2のこの発現は特定の腫瘍でもアップレギュレートし、猫では、移行上皮癌、扁平上皮癌、乳癌および膀胱癌では様々な程度の発現が報告されている<sup>25-28, 45-47</sup>。しかし、COX-2はある程度は構成的に発現するが、COX-1の発現も炎症反応においての役割を演じている<sup>39, 40</sup>。

### COXおよびLOXの選択性、そしてNSAID有害作用

主に恒常性機能に関連する酵素であるCOX-1の抑制は、胃潰瘍および血液障害のようなNSAID誘導性有害作用の大部分の原因であると報告されている。これを回避するために、COX-1よりもCOX-2をより抑制する傾向があるNSAID、いわゆる“COX-2優先性”(または、COX-1保持性)NSAIDが開発された。COX-1にはほとんど作用しない薬剤は、“COX-2優先性”ではなく“COX-2選択性”と呼ば



れるが、これらの用語は明確には定義されていない<sup>48</sup>。

しかし、ヒトでの研究から、COX-2優先性または選択性NSAIDは、COX-1の抑制に関連したいくつかの古典的な有害反応を軽減するいっぽうで、急性腎機能不全、血栓塞栓症および胃潰瘍のような有害事象を引き起こし<sup>49, 50</sup>、これは多くの組織でのCOX-2の生理学的役割と一致することが短期間のうちに明白になってきている。たとえば、COX-1およびCOX-2の両者は、哺乳類の腎臓で発現する。これらは腎臓の様々な細胞内（緻密斑、皮質の上行尿管管、髓質の間質細胞）にみられ、様々な役割を果たしているが、この両者は循環血液量減少症の際に腎機能を保持するうえで重要である<sup>50</sup>。加えて、COXの抑制はLOXの活性増加と関連すると仮定されており、これはGI粘膜に対して有害反応を引き起こす。さらに、両者のCOX阻害剤のほうが、COX-1またはCOX-2阻害剤よりもGIの有害反応が少ないことが示唆されている。

NSAIDのCOX/LOX選択性は重要かもしれないが、すべての潜在的な有害反応が排除されるわけではなく、実際に、COX/LOX選択性の評価はNSAIDの安全性を予測しようとする際の唯一の要因ではない。

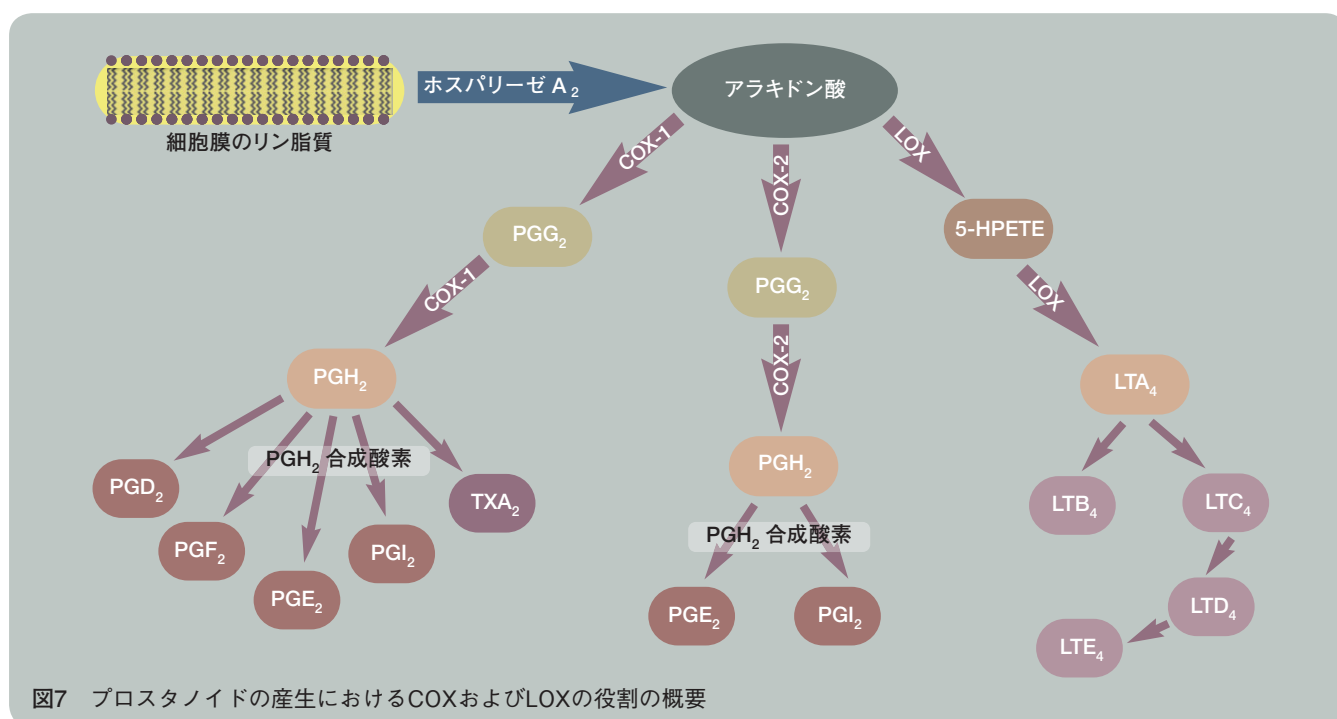
他に考慮すべき問題がいくつかある。第1に、有害事象のリスクは細胞内液よりも、細胞外液のpHのほうが低い場合には、組織中薬物濃度に影響され、大部分のNSAIDのように弱酸性の薬物が“イオントラッピング”されると、細胞内（たとえば胃粘膜）で蓄積される<sup>51</sup>。このようなことが生じる程度は薬物間で異なると考えられるが、この局

所の蓄積は有害作用の発生率に影響する。

第2に、COX酵素の発現および分布の両者に関して動物種差が確認されている<sup>52-55</sup>。猫に特異的なデータはほとんど入手できないが、猫でのこのような違いの結果として有害事象の感受性に差がある可能性がある。

第3に、COX-1およびCOX-2の活性を測定するために使用された*in vitro*測定系の種類によって、NSAIDのCOX選択性には大きな差が存在することが報告されている。これらの結果は測定に用いられた動物種により異なるどころか測定を同じ動物種の組織で実施した場合でさえ、様々な測定系により様々な結果が出ている<sup>36, 38, 56</sup>。加えて、動物種間の薬物代謝が異なるために、選択性が異なる。犬では、テボキサリンは短期間のみ二重阻害剤だが、猫では、薬物動態プロファイルからバランスのとれたCOXおよびLOX阻害剤である可能性が示されている<sup>38</sup>。

たとえば年齢といった他の要因も有害反応のリスクに影響する。高齢のヒトではGI潰瘍のリスクが最も高いことが確認されており、ヒトの医学では、腎機能不全、心血管系疾患および肝疾患の存在は、すべてNSAIDの使用に関しては相対的に禁忌である。しかし、高齢患者の疼痛管理はQOLに不可欠になっている。したがって、ヒト<sup>57-60</sup>および動物<sup>61</sup>の両者とも、単に疼痛に対処することを避けるのではなく、NSAIDの注意深い選択および投与、そして補助療法（GI保護を補助するためのプロトンポンプ阻害剤、疼痛経路の他の部位を調節し、NSAIDの用量を軽減するための他の鎮痛剤、そして循環血液量減少症の影響を最小



限にするための輸液療法)の使用を考慮しなければならない。患者の選択、用量の調節、中毒の初期徴候に対する継続的なモニターが不可欠である<sup>62, 63</sup>。

#### 猫に対してこれが意味することは？

COX酵素の発現、そして*in vitro*でのCOX選択性に動物種による違いが存在するため、どれか1つの研究の結果を一般化することは軽率である<sup>64</sup>。このようなすべての違いを考慮すると、COX選択性とCOX/LOXの二重阻害剤の

どちらがよいのか、そして猫で理想的なNSAIDのCOX/LOX選択性およびプロファイルは何かという疑問に対して単純な回答は存在しないことは驚くべきことではない。確かに、これは疾患プロセスおよび治療されている個体により異なる。このような注意点にもかかわらず、現時点で猫に特異的なデータが不足しているのであれば、我々にできることは他の動物種のデータに基づく知識を注意深く外挿することだけである。

# 猫におけるNSAIDの長期使用に関する ISFM-AAFPコンセンサス・ガイドライン (第3回)

翻訳：住吉義和、竹村直行（日本獣医生命科学大学 獣医高度医療学教室）

## 猫での実際的なNSAID療法

COX選択性の問題以外に、他の多くの要因も猫の長期療法に用いるNSAIDを選択するうえで重要である。

### コンプライアンス

猫への薬物投与は飼い主にとって困難な場合があるが、それでも適切な治療は飼い主の良好なコンプライアンスに依存している。多くの猫はNSAIDに加え他の薬物も投与されていることがよくあり、この“投薬の負担”は飼い主のやる気をくじいて一貫した投薬が行われなくなる恐れがある。長期間の投薬を補助するために、理想的には薬剤の嗜好性を高くすべきで、たとえば、食物に混ぜたり、おやつとして与えるなどして、猫が自発的に摂取するものがよい。動物用製薬会社はこのことを考慮して多くの研究を実施している<sup>65</sup>。公表された研究は、猫では液状メロキシカムの嗜好性は高いことを示唆しており<sup>13, 16</sup>、ある研究はケトプロフェン錠よりも嗜好性が明らかに高いことを示唆している<sup>16</sup>。他の薬剤も様々な猫にとって魅力的な特殊なフ

レーバーを含有しているかもしれない。しかし、世界中で異なる薬剤配合に関する規制および法令遵守のポリシーに従うこと、そして生物学的利用能および安全性/有効期限に対する配合の潜在的な作用を考慮することは重要である。

さらに、飼い主は一貫して投薬することを覚えておかなければならない。猫で用いられる多くのNSAIDが長時間作用型であることに基づく、治療期間中は決められた時刻に投与すべきである。正しい日の正しい時刻に正しい用量で確実に猫に投薬するためには、創意に富んだ備忘システムが役立つことがある。食事と同時に投薬することは（これは安全のためにも実施すべきである）、飼い主としては自動的な備忘システムになり、モニタリングのプロセスで飼い主の関与を促進することができる。

### 投薬：間隔、頻度、タイミングおよび“有効最小量”

猫で用いられる多くのNSAIDに関しては、短期間の薬物動態データが入手可能で、これが投与間隔の基礎となっている。多くのNSAIDが肝臓でのグルクロン酸抱合を介

## Panel recommendations

### 委員会推奨 COX-2選択性

- ❖ 他の動物種と同様、猫でのNSAIDの研究は、COX非選択性薬剤と様々なCOX-2選択的阻害薬の間に、抗炎症または鎮痛作用に差がないことを示唆している。
- ❖ 他の動物種のように、猫にCOX-2選択性の高い薬剤を使用することは、GIの刺激/潰瘍、そして血小板の阻害のようなCOX-1の抑制に関連する潜在的な有害反応のいくつかを回避する助けになる。しかし、選択的COX-2阻害剤は有害反応の可能性を完全に排除できないと考えられ、非選択的阻害薬と比較して腎保護効果を示さない可能性があると推測される。
- ❖ COXおよびLOXの二重阻害は、COXのみの阻害と比較してGIに対する有害作用を軽減する可能性があるとして推測される。しかし、二重阻害が有害反応の可能性を完全に排除する可能性は低い。





して代謝されるのに対し、猫ではグルクロン酸転移酵素が相対的に欠乏しているため、これらの薬剤の一部では半減期は長く<sup>37, 56</sup>、ピロキシカムおよびメロキシカムのような他の薬剤は酸化によって代謝される<sup>56, 67</sup>。猫の急性疼痛で承認／認可された多くのNSAIDを単回投与した場合、作用持続時間は約18～20時間だと思われる<sup>56</sup>。しかし、適切な有効性にとって長時間の薬物動態が必要かどうかは不明である。たとえば、メロキシカムおよびロベナコキシブの血清中半減期はそれぞれ24および2時間だが<sup>68, 69</sup>、両者ともヨーロッパで認可されている効能では猫の筋骨格系の疼痛に対しては連日投与が有効であることが示されている。

猫で使用されているNSAIDの大部分に関しては、長期間の反復投与により薬剤の薬物動態または薬力学が変化するかどうかは不明である。ある研究では、フルニキシンを7日間連日投与すると、7日後にこの薬剤の代謝がより速くなり、薬力学的作用が減弱するようだが<sup>70</sup>、メロキシカムを7日間連日投与しても同様の現象が明らかにみられることはないようである<sup>68</sup>。加えて、連日投与と、隔日投与、あるいはこれよりも投与頻度を少なくした場合の見掛け上の効果に関する情報は逸話的で、対照群を設けた研究は公表されていない。ある盲検化されていない研究では、ラベルに表示されているよりも少ない用量でメロキシカムを平均で5.8ヵ月間連日投与することは、臨床的に有効と考えられ、有害反応は最小限だったが<sup>13</sup>、その有効性は客観的な、あるいは有効性が確認された評価システムで測定されたわけではない。しかし、様々なNSAIDの投与に関して猫の間で薬物動態が異なるために、ある猫では連日投与が適切かも知れないが、別の猫ではより長い間隔が必要になるかもしれない。

残念ながら、どの猫で薬物代謝が“速く”、どの猫で遅いかを判断するための実際的な方法はない。加えて、おそらくNSAIDの蛋白結合率が高いために、NSAIDは血漿内よりも炎症組織内に長く残存し、これらの薬剤の抗炎症活性および鎮痛活性は、血清中半減期から予想されるよりも

### 投与頻度

❖ 潜在的な有害反応を回避するために、猫に応じて“最低有効用量”を調節する必要があり、これは時間とともに変化する可能性があることを飼い主に説明する必要がある。この用量はラベルに表示されている用量よりも少ないことが多い<sup>13, 14, 21</sup>。

❖ 体重が重いまたは肥満の猫では、除脂肪体重または理想体重に基づいてNSAIDの初期投与量を計算することが賢明である。

❖ NSAIDの総投与量を少なくする場合、可能であれば1回量を減らし、投与回数は維持することが賢明だと思われる。

❖ 連日でなく、たとえば週に2～3回というような断続的な投与は、まったく治療しないよりも良効であり、経験的には一部の猫では有効だと思えるということを各委員は認識している。

❖ 断続的な投薬の中止、投薬頻度の減少、または1回量の減少はいずれも飼い主が薬剤の有効性を評価する助けになる。

❖ 一貫した鎮痛/抗炎症療法が不要になるほど基礎疾患の重症度が大きく変化しない限り、NSAIDのパルス療法には理論的根拠はあまりないと各委員は考えている。



長いことが多い。このため、相対的に半減期が短い薬剤であっても連日投与が可能な場合がある<sup>38, 69</sup>。確かに、レベナコキシブの猫での実験的研究では、炎症部位での残存が記載されている<sup>67</sup>。したがって、一定の用量 (mg/kg) および投与スケジュールですべての猫で等しく作用する可能性は低く、疼痛レベルの変化により猫の必要量が時間とともに変化する可能性がある。

最大の効果を得るためにNSAIDを猫に投与すべき最良の時刻、つまり適時選択療法 (chronotherapy) の概念にはこれまでほとんど注意が払われなかった<sup>71</sup>。理論的には、長期投与により薬物動態学および薬力学的な定常状態が生じることがある。しかし、それでも「最大濃度と最底濃度」は生じる。跛行に対する効果が最大に達するのが投薬5時間後の場合、猫が最も活動的な時に最大の臨床的作用が得られるように治療を検討することができる。したがっ

Treatment may be tailored to achieve maximum clinical effect when the cat is most active. Alternatively, an owner may choose to administer the drug to promote resting and sleeping at the most suitable time for the household.



## Panel recommendations

## 投与量の正確性

- ❖ 猫では、NSAIDを最も正確に投与し、用量を調整するために液剤が供給されている。製薬会社にはこの投与法の研究が期待される。
- ❖ 容器から薬剤を直接投与する場合、偶発的な薬物の過剰投与を防ぐために、液剤の投与時には市販されている透明な専用シリンジの使用が推奨される (図8)。

て、投与タイミングは猫のライフスタイルに左右される。また、“効果が最大”のときに猫がより心地よくして、長い時間安静にしていることに飼い主が気づき、家族にとって最も適した時刻の安静および睡眠を促すために薬物投与を選択することもある。

## 投薬—正確性

投薬の正確性は薬の剤型に左右される。液剤は計量がより容易で、少量で投与できるため、投与量の増減は容易に実施できる。しかし、調剤法の違いにより、投与量が大きく変動することがある。錠剤またはカプレットは常に分割が容易とは限らず、このため少量の投薬は問題であり、不正確な場合がある。たとえばロベナコキシブのように、投薬量の範囲が認可されていれば、その錠剤のまま様々な体重の猫に様々な用量で投与できるが、非常に正確な投薬量が必要な場合には問題になることがあ



図8 専用の投薬用シリンジの使用が推奨される

る。皮下への反復注射は一部の猫および飼い主ではもう1つの選択肢となるが、現在、この経路での長期使用が承認されているNSAIDはない。

## 投薬—薬剤の変更

あるNSAIDから別のNSAIDに治療薬を変更するための最良の方法に関して入手できる客観的なデータはほとんどなく、猫に特異的な情報はない。治療中に生じることがあるCOX-2依存性の適応機序により、他の動物種では、アスピリンから別のNSAIDへの変更に関して懸念がある<sup>38, 61</sup>。しかし、他のNSAID“洗い出し”期の必要性または実施タイミングに関しては明確にされていない<sup>38, 61</sup>。

## モニタリングの有効性

猫の急性または慢性的な疼痛の有効な評価法はなく、現在、研究が進行中である<sup>72</sup>。筋骨格系に疼痛がみられる猫でNSAIDの有効性を評価した研究では、運動性の改善、そして特にいちばん高いところへジャンプする意欲が最も明らかに改善された徴候で<sup>13, 21</sup>、他の研究ではNSAIDの投与に伴って運動性の増加が確認された<sup>15</sup>。慢性的な疼痛の評価においてカギとなる重要な点の1つは、飼い主が関与し、観察することだが、その理由は、特に疼痛の表れ方は猫によって異なるからである<sup>56, 73</sup>。4つの



A key feature of chronic pain assessment

is owner involvement and observation.

## Panel recommendations

## NSAIDの変更

- ❖ アスピリンから他のNSAIDに変更する場合、念のため約7～10日の“休業”期間を設けるべきである。
- ❖ あるNSAIDから他のNSAIDに変更する場合、念には念を入れて3～5日の休業期間を設けるべきだが、半減期の長いNSAIDを使用していた場合は、より長くすべきかもしれない。この期間中に、必要であれば、他の鎮痛剤による補助療法の追加を考慮すべきである。

行動分野、つまり運動性、活動性、グルーミングおよび気性は慢性的な筋骨格系の疼痛の評価、そして治療に対する反応をモニターするうえで、臨床獣医師および飼い主の両者にとって特に役に立つ<sup>23</sup>。

長期間に及ぶ疾患を治療する際、“QOL”の全体的な評価が有効な場合があるが、これには疼痛が含まれるが、それだけではない。評価項目は個体ごとに設定する必要があるが、それは患者によって何が重要かは異なると考えられるからである。たとえば、猫は木に登ることができるか？

狩りをできるか？ 家の中で他のペットと遊べるか？ などである<sup>15</sup>。このことは、最近の研究で飼い主に特異的な結果の評価法のあとに考えられたことである<sup>15</sup>。運動および行動の変化は曖昧でゆっくりと進行する場合があるので、飼い主は猫の活動に関して定期的に記録をつけるべきである。飼い主は猫の行動および態度を判定し記録できる最良の存在である。治療を変更する必要性の唯一の判断材料がこの“記録”であることがある。



# 猫におけるNSAIDの長期使用に関する ISFM-AAFPコンセンサス・ガイドライン (第4回)

翻訳：住吉義和、竹村直行（日本獣医生命科学大学 獣医高度医療学教室）

## NSAIDおよび合併症

### 腎臓病

哺乳類の腎臓生理学において、PGは重要な役割を果たしており、具体的には血管緊張、糸球体濾過量（GFR）、レニン産生およびナトリウム/水バランスの自己調節を補助している。腎臓の血行動態が正常な場合、PGはあまりその機能を発揮していないようである。このことを踏まえて、健康な成猫で5日間のメロキシカム療法を評価した最近の研究は、イオヘキソールクリアランス試験に基づいてGFRは不変だったことを示しており<sup>74</sup>、同様に麻酔中の健康な猫では、血液量減少および低血圧を回避するための標準的な処置が実施されれば、メロキシカムは安全だったというエビデンスが存在する<sup>5</sup>。しかし、有効腎血流量が低下した状態では、PGは腎機能およびGFRの維持に不可欠になる。ヒトでは、NSAIDによるPGの障害により腎血流量およびGFRは減少し、急性腎不全（AKF）の潜在的な合併症を引き起こすことがある<sup>75</sup>。

COX-1およびCOX-2の両者は腎機能の維持に重要だと思われるが、これらの相対的な重要性および生理的役割は動物種により異なる<sup>56, 74</sup>。たとえば、最近の免疫組織化学的研究は、慢性腎臓病の犬の腎臓では、猫よりもCOX-2を大量に発現すると記載している<sup>55</sup>。これらの観察は、NSAIDがAKFを引き起こす傾向は動物種間で異なる可能性があることを示唆している。ヒトでは、AKFのリスクは低いと考えられており、非選択性およびCOX-2選択性NSAIDの両方で発生し得るが、このリスクは薬物間で

異なる可能性がある<sup>50, 75-79</sup>。一般に、ヒトでのNSAID誘発性AKFのリスクは、腎灌流量の低下を引き起こす状態（たとえば脱水、血液量の減少、うっ血性心不全）、高齢（潜



### Panel recommendations

#### 腎臓病

- ❖ 猫および他の動物種でのデータに基づくと、猫では適切なNSAID療法中にAKFが発現するリスクは低く、COX選択的薬剤を用いても無効になることはない。
- ❖ AKFを早期に確認するため、NSAID療法の開始前後に血清腎臓パネルおよび尿検査によるモニタリングは、注意事項として強く推奨される。
- ❖ ヒトでの腎毒性に対する危険因子は、猫にも当てはまるとされる。腎毒性のリスクが高いと予想される場合、最低有効用量を常に投与すべきで（これは補助的な鎮痛療法により容易になる場合がある）、より頻繁なモニタリングが賢明である。
- ❖ NSAIDは食物とともに投与し、食物を食べない場合は治療を中止すべきである。GI疾患に対する推奨参照。CKDのような脱水傾向にある猫では、水分摂取量を適切にするため、ドライではなくウェットの食物を用いたほうが賢明である。
- ❖ 脱水および循環血液量減少症のような特異的な危険因子は、治療開始前に常に処理すべきで、鎮痛処置が必要な場合には、しばらくの間、オピオイドのような代替薬が利用できる。治療中に麻酔が必要な場合、腎灌流量も良好に維持することに注意する。
- ❖ 現在のデータは、少なくとも一部のNSAIDは慎重な用量であれば、安定したCKDの猫で安全に使用でき、必要な場合に鎮痛療法を中止する理由にはすべきでないことを示唆している。特に進行した腎疾患の猫に関するさらなるデータは有意義であり、このような医薬品安全監視に関する研究は必須だと思われる。
- ❖ 心疾患と腎疾患の合併症例には疑問が残る。AKFのリスクが高いため、この状況ではNSAIDの使用には注意が必要である。NSAID以外の鎮痛剤を考慮することは賢明かもしれないが、これらの疾患を悪化させる可能性のあるリスクは、鎮痛療法が必要な状況での鎮痛剤の使用を制限すべきではない。
- ❖ 他の動物種で、特に腎不全またはカリウムが補給されている場合、NSAID療法中に高カリウム血症が発現するリスクがあるので、治療中はカリウムのモニタリングが推奨される。

在的な腎臓病) および既存の腎臓病、併用療法 (たとえば利尿剤、アンギオテンシン変換酵素阻害薬[ACEI])、そして高用量のNSAIDにより高くなる。この結果として発症したAKFは通常は可逆的で、いずれは検出される<sup>50, 63, 76, 77, 79~81</sup>。ヒトの患者では、NSAIDの使用が高カリウム血症を誘発するリスクは低い、腎臓病がすでに存在する患者およびカリウムを補充している患者ではこのリスクは高い<sup>50, 57, 75</sup>。

ヒトの医学では、慢性腎臓病 (CKD) におけるNSAIDの役割はあまり明確でない。いくつかの研究は、NSAIDはCKD (いわゆる鎮痛剤腎症) を発現する<sup>82~84</sup>、あるいは既存のCKDを進行させる危険因子である可能性を記載しているが<sup>85</sup>、別の研究は、因果関係の証拠を発見しておらず<sup>86, 87</sup>、試験データの解釈は困難であることが強調されてきた<sup>88</sup>。複数の研究がCKDとNSAIDの使用との関連性を示唆してきた状況では、このリスクは低いと思われるが、1つ以上のNSAIDの大量投与により悪化する可能性がある<sup>85, 88, 89</sup>。

2つの回顧的研究が合計76頭の老齢猫でのNSAIDの安全性を評価しており、この中には安定したCKDの猫が数頭含まれていた。両方の研究において、猫は変形性関節症のために長期間メロキシカム (0.02mg/kg/day) を経口投与されていた。1つの研究では、3頭がInternational Renal Interest Society (IRIS) ステージ3のCKD猫3頭<sup>90</sup>、そして血清クレアチニン濃度がモニターされていたCKDではない猫10頭が含まれ<sup>13</sup>、もう1つの研究では、IRISステージ1~3のCKD猫22頭が含まれていた<sup>14</sup>。いずれの研究でも、年齢および疾患を適合させた対照群と比較して、治療され



## Panel recommendations

### 胃腸疾患

❖ 他の動物種と同様に、非選択的な薬剤よりもCOX-1阻害作用が弱いNSAIDの安全性のほうが高いのかもしれない。GIの疼痛および不快感は臨床的には検出困難な場合があるので、委員は猫における長期療法の場合にはCOX-1阻害作用が弱いNSAIDの日常的な使用を推奨する。

❖ 猫では、NSAIDは通常、食事とともに、あるいは食後に投与すべきである。食欲の不振または廃絶は、GIの早期有害事象の場合がある。このため、食欲不振の患者では、治療を中止するのが賢明である。加えて、食欲が不振および廃絶した猫は脱水する可能性が非常に高く、治療を継続すると、腎臓の有害事象のリスクが高まると思われる。

た猫では平均6ヵ月<sup>13</sup>、または1年以上にわたって<sup>14</sup>腎機能不全の発現および進行に有意差はまったくみられなかった。別の研究では、1~3ヵ月にわたって平均0.2~0.3mg/kg/dayの用量でピロキシカムを経口投与された73頭の猫を評価している。この研究において、追跡用のサンプルが採取された43頭の猫では、治療開始1ヵ月以内に腎臓および肝臓の血清パラメータに有意な変化はみられなかった<sup>91</sup>。長期療法の間、ピロキシカムを投与された58頭の猫のうち、腎機能障害が5例検出されたが、これらの猫は他の薬剤も投与されており、根底に腫瘍が存在し、また対照群のない老齢集団だったので、これらのいずれかがピロキシカム療法と直接関連していたかどうかを知ることは不可能である<sup>91</sup>。CKDの猫は循環中ガストリン濃度が高いことが証明されており<sup>92</sup>、このため、このような猫ではNSAIDの使用によりGIに有害反応が生じるリスクが上昇する恐れがある。

## Panel recommendations

### 心血管系の疾患

❖ 猫の心血管系の疾患では、NSAID療法のリスクは不明である。

❖ ヒトでの研究に基づくと、委員はNSAID療法を受けている高血圧の猫には、定期的に血圧をモニターすることを推奨する。うっ血性心不全の患者も慎重にモニターする必要がある、NSAIDの使用は最少有効量に調整すべきである。

❖ 猫では血栓塞栓症の発症率が比較的高いので、ヒトで認識されているように、COX-2選択性が高い阻害剤の長期使用が、このリスクを高めるかどうかについては、今後、研究されるべきである。



### 胃腸疾患

COXは正常な胃粘膜バリアの維持に対して生理的な役割を担っているので、ヒトでは上部GIの出血はNSAIDの使用に関連する最も恐ろしい合併症である。実際に、GIはヒトおよび猫を含む動物のいずれにおいてもNSAIDの毒性が発現する主要部位だと考えられてきた<sup>13, 16, 21, 48, 57, 93</sup>。73頭の腫瘍の猫でピロキシカムを長期投与したある研究では<sup>91</sup>、嘔吐が最も多く報告された有害反応だったが (最初の1ヵ月で16%に発生)、他の治療薬 (たとえば化学療法剤) がこの発症率に関与していたという証拠がある。メロキシカムを0.1mg/catの用

## Panel recommendations

## 肝疾患

❖ 他の動物種では、NSAIDが肝毒性を発現する可能性は低いので、長期間のNSAID療法を受けている猫では、肝酵素を含む通常の生化学的モニタリングが推奨される。

❖ 肝疾患がすでに存在する猫では、減量（または用量調整）を考慮すべきである。（たとえば、中程度から重度の胆汁酸の上昇により明らかになるような）重度の肝機能不全および/または（何らかの原因による）低アルブミン血症が存在する場合、NSAIDはきわめて慎重に使用すべきである。



量で長期間経口投与している間、46頭中2頭（4%）の猫で嘔吐が報告された<sup>14</sup>。GI粘膜への直接的な局所損傷が生じることがあり、これも有害なGI作用に関与する<sup>38, 59</sup>。猫での研究は不足しているが、ヒトおよび他の動物種では、COX-1は粘膜の正常な構造の維持に重要な役割を果たしている。しかし、特に損傷を受けた粘膜の修復には、COX-2の発現も重要だと考えられている<sup>48, 49, 94, 95</sup>。

GIへの有害事象のリスクを高めると認識されてきた要因には、ヒトでは高用量のNSAID、特定のNSAIDの使用、高齢、NSAIDに関連したGI疾患の既往、肝疾患、既存のGI潰瘍、そして抗凝固剤または糖質コルチコイドの併用が含まれる<sup>57, 59, 63, 77</sup>。

これらの危険因子の一部は、犬でも記載されている<sup>38</sup>。ヒトでは、NSAIDに伴うGIの有害事象を予防するための2つの主な戦略は、COX-1に作用しない薬剤を使用すること、および/またはNSAIDをPG類似体（たとえばミソプロストール）またはプロトンポンプ阻害剤（たとえばオメプラゾール）のような粘膜保護剤と併用することである<sup>49, 57, 59, 62, 63, 77</sup>。猫では、NSAIDに関連したGIの潰瘍および穿孔が確認されており、今日まで動物種に特異的なデータがないため、ヒトでのデータに実質的な価値があると考えられる<sup>56</sup>。

## 心血管系の疾患

ヒトでは、NSAIDによるCOX活性の阻害は、心血管系に対して多数の潜在的に有害な作用を示す。これらは一般的でないか、あるいはまれだが、腎臓でCOX-1およびCOX-2を抑制することで、水および塩分を保持するために、時としてうっ血性心不全および/または高血圧が悪化し、COX-1が媒介する血小板でのトロンボキサンの産生阻害の結果として、血小板凝集の低下および出血が生じ、COX-2が媒介する内皮でのプロスタサイクリンの産生が阻害されるために、血栓塞栓症が発生することなどが含まれる<sup>77, 96-98</sup>。猫では、*ex vivo*で血小板のトロンボキサンの抑制が多数のNSAIDで証明されているのに対し、複数の研究が血栓塞栓症の予防、あるいは不必要な出血の促進に対する臨床的に有益な効果を証明できなかった<sup>56, 99</sup>。現在、猫では血圧またはうっ血性心不全に対するNSAID療法の潜在的な影響、あるいはCOX-2に選択性がある薬剤が血栓

塞栓症を発現する傾向にある患者のような特定の個体でプロロンビン作用を示す可能性があるかどうかに関するデータは存在しない。

## 肝疾患

ヒトでは、NSAID誘発性の肝毒性は一般的でないか、あるいはまれである。おそらく遺伝的な多型性の結果として、これは過敏症または代謝異常が仲介する特異体質反応と考えられているが、サリチル酸では、これは用量依存性に発生すると予想されている<sup>77, 100, 101</sup>。このリスクは、潜在的に肝毒性を示す他の薬剤を投与されている患者でより高く、NSAIDの種類によって異なるが、通常は治療を開始して最初の6~12週間以内に毒性が発現する<sup>100-102</sup>。NSAIDを投与された犬では、特異的な肝毒性も報告されている<sup>103</sup>。

猫では、NSAID使用後の臨床的に重度な肝毒性は報告されていないが、このことは、単純にこの動物種ではNSAIDの処方割合が低いことを反映しているのかもしれない<sup>56</sup>。NSAIDは肝臓で代謝されるが、既存の肝疾患にはNSAID誘発性の肝毒性を引き起こす傾向はないようである<sup>38</sup>。薬物の代謝経路は肝疾患でも十分に保持されていることが多いので、重大な肝機能不全の所見がなければ、このような患者ではNSAID療法を中止する必要は必ずしもないが<sup>38</sup>、ヒトでは、重度に進行した肝疾患では、NSAIDの減量が推奨されている<sup>104</sup>。ヒトでは、既存の進行した肝疾患は、NSAIDが関連する腎臓およびGIの有害事象の危険因子である可能性がある<sup>63, 81</sup>。



# 猫におけるNSAIDの長期使用に関する ISFM-AAFPコンセンサス・ガイドライン(最終回)

翻訳：住吉義和、竹村直行（日本獣医生命科学大学 獣医高度医療学教室）

## NSAIDと併用薬

### 糖質コルチコイド

ヒトおよび犬では、糖質コルチコイドとNSAIDの併用はGIの有害事象のリスクを高めることが十分に認識されており、反応が増強され、悪影響を示すとされ、ヒトでは、GI管潰瘍のリスクが2～15倍高くなると予想されている<sup>59, 63</sup>。

### アンギオテンシン変換酵素阻害薬と利尿剤

ヒトでは、ACEI（および/またはアンギオテンシン受容体拮抗薬）/利尿剤をNSAIDと併用することは、腎臓にNSAID関連性の有害事象が急激に発生するリスクがあることが十分に認識されており<sup>63, 75, 81, 105</sup>、これら3剤を併用するとさらにリスクは高まるというエビデンスが存在する<sup>105</sup>。ACEIおよびNSAIDは、それぞれ腎臓の血行動態の変化およびGFRの減少を引き起こすので、ともにリスクを高める可能性があり、利尿剤の使用は体液量を減少させ、GFRを維持するために、腎臓はよりPGに依存するようになる<sup>105</sup>。

### 抗凝固剤

COX-1を抑制するNSAIDは血小板のトロンボキサンの産生を抑制し、血小板凝集を低下させるが、ヒトではこの結果として臨床的に重大な出血はまれであり、猫では今日まで報告されていない<sup>56, 61, 63</sup>。しかし、NSAIDはワルファリンの作用を非常に増強する可能性があり、蛋白結合率の高い他の薬剤は蛋白結合を競合するため<sup>63</sup>、これらは併用すべきではない。

## NSAID療法を長期間受けている猫のモニタリング

NSAIDの使用に関連する薬物の有害反応（ADE）はGI系、肝臓、腎臓および血小板の機能に影響することが最も多いが、犬でのこれらの薬剤の長期使用の教訓は、NSAIDが不適切に、そしてスクリーニングおよびモニタリングせずに用いられることが多いことを示唆している<sup>106</sup>。

多くの状況でNSAID療法の必要性および有効性は明らかだが、ADEが発生する可能性を最小限にする補助として、スクリーニングおよびモニタリングは臨床獣医師、飼

## Panel recommendations

### 併用薬

- ❖ 各委員は、可能な限りNSAIDと糖質コルチコイドの併用は避けるべきであることを推奨する。短時間作用型の糖質コルチコイドに関しては、NSAIDの開始前に5日前後の休薬期間を設けることが適切かもしれないが<sup>61</sup>、長時間作用型のステロイド剤を使用していた場合は、休薬期間はこれよりも長くする必要がある。
- ❖ NSAIDは蛋白結合率が高く、他の蛋白と結合する薬剤を変位させる可能性があるため、ワルファリン、ジゴキシン、フェノバルビタールのような抗痙攣薬そして化学療法薬のような安全域の狭い蛋白結合薬との併用は、非常に注意してモニタリングすべきである。
- ❖ 他の動物種でのデータに基づくと、NSAIDとACEIおよび/または利尿剤の併用は、腎臓への有害反応のリスクを高めると考えられる。このような併用を実施する場合には適切な注意が必要で、頻繁にモニターし、NSAIDは最低有効量で使用する。NSAIDの代替として、あるいはNSAIDの必要量を最小限にするために、オピオイドのような鎮痛剤の使用を考慮すべきである。



い主および患者にとって重要である。特に医薬品の安全監視に関する追加データが入手できるようになるまでは、長期間のNSAID療法中の猫に対するスクリーニングおよびモニタリングに関して推奨されるプロトコルは、動物およびヒトの両者におけるNSAIDの使用に関する知識に基づかなければならず、プロトコルは患者ごとの必要性に適合させることが重要である。

### 治療前の検査およびスクリーニング

治療前の徹底的な患者の評価が不可欠で、これにはNSAIDの投与に影響する可能性がある合併症または併用薬を確認することが含まれ、これにより飼い主へのインフォームド・コンセントを得ることができる。

### 治療中のスクリーニング

犬では、NSAIDが関連するADEの大部分は治療開始後14~30（範囲3~90）日の間に発生する<sup>107</sup>。しかし、ADEの発現タイミングは薬物の種類、用量そして患者によって大きく異なる。ヒトでは、肝毒性は治療を開始して6ヵ月以内に通常は報告されており、症例の60%以上が最初の3ヵ月で報告されているのに対し<sup>102</sup>、急性腎不全は通常はこれよりも早期に報告されており、その多くは薬物投与を開始して最初の数日または数週間で報告されることが多い<sup>78</sup>。

他の動物種でのNSAIDの適正な使用に基づく、ADEの発生率は健康な患者では低い。しかし、特定のADEの発生頻度はいくつかの患者グループでは高く、このため、このような患者は“高”または“低”リスクに分類できる。この方法により、予想されるリスクに従って治療およびモニタリングを調整できる<sup>57, 59, 60, 62, 63, 81</sup>。早期に発見して

表2 NSAIDの長期療法中の猫で示唆されるモニタリング項目

パラメータ	必須	最低限	望ましい
飼い主と病歴を再検討	✓	✓	✓
完全な身体検査 (可能な場合は血圧測定を含める)	✓	✓	✓
血液検査		✓	
ヘマトクリット		✓	
全血球計算			✓
血清生化学			✓
総蛋白、アルブミン			✓
尿素		✓	✓
クレアチニン		✓	✓
ALT、ALP		✓	✓
AST、GGT、胆汁酸			✓
Na、K			✓
尿検査		✓	✓
比重		✓	✓
試験紙法での尿生化学		✓	✓
蛋白・クレアチニン比			✓
尿沈渣			✓

介入すれば、ADEは基本的には可逆的である。ADEのリスクがより高いまたはより低いと患者を分類することは明らかに有益で、猫に等しく適用すべきだが、現時点では、猫に特異的なデータが欠けているため、他の動物種でのADEの知識を大いに参考にしなければならない。

### 有害事象および有害事象の報告（医薬品安全監視）

ADEに遭遇したり望ましくない作用がみられた場合、これらは適切に管理すべきである。GIに有害事象が観察された場合、NSAID療法を中止し、粘膜病変がある程度治癒するまで、適切な支持療法を開始すべきである。NSAIDによる療法を再開する場合には、最低有効薬用量

### Panel recommendations

#### 治療前のスクリーニング

✦ NSAID療法の開始前には、すべての猫で徹底的な病歴の聴取および身体検査が絶対に必要で、NSAID療法に影響する可能性がある状態および治療には特に注意する。可能な限り、これには血圧測定を含めるべきである（図9）。

✦ 理想的には、身体検査と併せて臨床検査を実施すべきである。臨床検査では腎臓および肝臓とともに、TPおよびPCVに焦点をあてる必要がある（表2参照）。後二者のパラメータはGIの出血および/または粘膜ダメージの代用マーカーになることがある。これは、潜在的な問題の検出に役立ち、後の比較の際のベースラインにもなる。

✦ 身体検査および臨床検査で認められた異常は、必ずしもNSAIDの使用を排除しないが、治療に伴うリスクおよび利点を飼い主と相談しなければならず、そして、合併症はその後のモニタリングに関する推奨に影響することがある。



図9 猫では、NSAID療法前のスクリーニング検査として理想的には血圧を測定すべきである

Adverse drug effects  
are typically reversible  
with prompt recognition and intervention.



にし、オメプラゾール (0.7~1.0mg/kg, PO, q24h) またはミソプロストール (5.0 μg/kg, PO, q8h)<sup>99, 108</sup>の併用、および/または認可されている別のNSAIDへの変更を考慮すべきである。

他の動物種では、NSAIDを中止して適切な支持療法を実施すれば、肝毒性または急性腎不全は通常は可逆的で、これらは非常に早期に検出できる。このことは、患者のモニタリングおよび飼い主の関与がこの過程に必要なことを

示唆している。ヒトでは、ALTが3倍上昇したらNSAID療法を中止すべきであることが推奨されている。これよりも軽度の上昇では、より注意深いモニタリングが必要なことがあり、ALTが投与前の値に回復しない場合には、追加検査が正当化される<sup>57</sup>。肝毒性または急性腎不全後にNSAIDを変更して再開するときは、非常に注意すべきである。他の動物種では、NSAID療法に伴って血圧の上昇が記載されており、猫でもこれをモニタリングすべきで、降圧療法またはより積極的な降圧剤療法を必要に応じて実

## Panel recommendations



### 治療中のモニタリング

❖ 猫がNSAID療法中の場合には日常的にモニタリングする必要があるが (表2)、モニタリングの範囲は個々の患者で予想されるリスク、費用の問題および飼い主のコンプライアンスを含む多くの要因に影響される。さらに、猫によっては頻繁な通院がストレスになる。以上の推奨のいくつかは、個々の状況に応じて調整しなければならない。

❖ 治療モニターに飼い主が関与することは重要である。治療を中止すべき症状、および/または獣医師の診察を必要とする症状に飼い主は注意する必要がある。理想的には、このガイドラインに添付したような飼い主向けのリーフレット (図10)、または製薬会社が配布するものを用いて、このような情報を補充すべきである。

❖ ADEのリスクを軽減するために、NSAIDは常に食事とともに、または食後に投与することを各委員は推奨する。猫が食べない場合、治療は中止すべきである。

❖ すべての猫で最初の再評価は治療開始5~7日後が推奨されるが、問題がある場合は直ちに実施する。まれではあるが、急性腎不全が生命を脅かすことがあり、これは治療を開始して2~3日以内にみられる。症例によっては、電話で飼い主と連絡するだけで十分である。

❖ すべての猫で日常的な再評価は、NSAID療法を開始して最初の2~4週後に推奨される (表2)。その後、再評価の頻度は判明しているリスクおよび患者の状況に基づくべきである。

❖ “低リスク”の患者では、再評価 (表2) は一般に最低でも6ヵ月ごとに実施する必要があることを各委員は推奨する。

❖ “高リスク”の患者では、再評価 (表2) は判明しているリスクに応じて2~6ヵ月ごとに実施する必要があることを各委員は推奨する。

❖ ADEの潜在的なリスクは変化しやすく、来院するつど、獣医師は病歴、身体検査±臨床検査に基づいて患者の状態を再評価し、最適なモニタリングを継続すべきである。

## Panel recommendations

### 患者の分類

NSAID療法に関連するADEのリスクが高い可能性のある患者を臨床的に識別することが重要である。必ずしも治療を控える必要はないが、より慎重な投与および頻繁で適切なモニタリングは必要である。主にヒト医学での経験に基づいて、以下の状況ではより慎重なモニタリングが必要になる場合があることを、各委員は注意深く推奨する:

❖ 機能的な体液量の枯渇 (腎灌流量の低下; 麻酔中の低血圧に関連するものを含む)、老齢猫 (たとえば8~10歳齢以上)、心臓血管系、腎臓または肝臓に合併症がみられる猫、そしてACEI、利尿剤およびβ遮断薬による併用療法を受けている猫では、腎臓でのADEのリスクが高いと予想される。ヒトと同様、カリウムを補充している患者では、NSAID誘発性高カリウム血症のリスクが高い可能性がある。

❖ 老齢猫、NSAID誘発性のGI症状の既往がある猫、腎疾患の猫、糖質コルチコイドまたは抗凝固剤療法を受けている猫、GI疾患の既往がある猫、あるいは肝臓または他の重大な疾患が合併している猫では、GIのADEのリスクが高いと予想される。

❖ 老齢猫、腎疾患の猫、あるいは多数の薬物療法を受けている猫では、肝臓のADEのリスクが高いと予想される。

❖ 老齢猫、高血圧の猫、あるいは腎疾患または心疾患がすでに存在する猫では、心血管系のADEのリスクが高いと予想される。うっ血性心不全または血栓塞栓症のような不安定な疾患には、特に注意すべきである。

❖ ADEの発現リスクが高いことが判っている患者にNSAIDを使用する場合、より注意を払い、最低有効用量で使用するために努力し、そしてより頻繁にモニタリングすることを各委員は推奨する (表2)。



施すべきである。

患者を救い、正確な情報を得るために、すべてのADEを関連する製薬会社および常設委員会に報告すべきで、そうすることで我々はADEが発生する時期および理由をよりよく学ぶことができる。

## 謝辞

ベーリンガー・インゲルハイム・アニマル・ヘルス GmbHは、寛大に教育資金を提供して下さい、このガイドラインの作成を援助して下さい。

### 痛みの処置 (NSAID) とあなたの猫

あなたの猫には、“非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)” という“痛み止め”が処方されました。この薬は一般に痛み、発熱および炎症 (最も多くの場合、変性性関節疾患に関連します) を軽減するために人間と動物で使用されています。あなたの猫の痛みをコントロールすることは、快適な生活にとってきわめて重要です。多くの猫でこの薬の恩恵が大きく、運動量が改善し、痛みが軽減され、食欲が増進され、そしてQOLが改善されます。

#### 猫の変性性関節疾患 (DJD)

変性性関節疾患 (変形性関節症を含む) は、特に高齢猫で多くみられます。他の疾患と同じように、猫はこの疾患の症状を隠してしまうことがあります。DJDの猫の問題点および行動の変化は以下の通りです:

- **活動性の低下**—たとえばよく眠る、あまり動かない、あまり遊んだり狩りをしない。
- **機動性の低下**—たとえばジャンプしようとするのがなくなる、高く飛べなくなる、トイレの使用が難しくなる、強張った歩き方をする、時に顕著な跛行がみられる。
- **毛づくろいの低下**—毛づくろいの時間が短くなったり難しくなる、被毛の状態が悪い、爪が伸びている。
- **性格の変化**—人間や他のペットとの交わりを避け、一人になろうとする。“機嫌が悪い”
- **他の症状**—触れると攻撃したり鳴いたり、あるいは食欲が低下することがある。

これらの変化を理解することは、あなたや担当獣医師がDJDと痛みの存在を知り、治療が効果的か否かを知る助けになります。

#### 猫ではNSAIDは安全?

NSAIDは多くの猫でとても重要な役割を担っていますが、猫と他の動物種との違いは、あなたの担当獣医師があなたの猫のために特別に処方した薬だけを使うべきである、ということの意味しています。アスピリン、イブプロフェンおよびパラセタモール/アセトアミノフェンなどの人間の薬の多くは、猫では毒性が高く、このような薬剤の投与は生命を脅かします。

他の薬剤と同様に、NSAIDでも有害反応が認められることがあります。患者によっては、このリスクが高い場合があります (たとえば高齢、他の特定の疾病の猫)。この場合、あなたの担当獣医師は頻繁な診察、そして最小有効量のみつけるために治療を注意深く調整することを勧めます。



#### 注意すべき有害反応は?

認可されているNSAIDは、猫では安全であることが示されています。しかし、それでも有害反応は起こる可能性があります。大部分は軽度ですが、一部は深刻です。他の動物種のように、胃腸管、腎臓、心臓血管系または肝臓に影響します。有害反応は以下のような多くの症例を引き起こします。

- 食欲不振
- 悪心または嘔吐
- 無関心および鈍感/沈うつ
- 渇欲および/または排尿の変化
- 下痢および/または黒色便
- 皮膚、歯肉または白目が黄変色くなる

#### 知っておくべきことは?

- ✓ 与えている薬の量、回数および期間を確実に理解すること。
- ✓ 常に食事とともにまたは食後に与える。水分摂取量を良好に維持することは重要なので、水分の摂取量が増えるように、担当獣医師はドライフードより缶フードを推奨することがあります。
- ✓ 猫の食欲がない場合、薬を与えないでください。担当獣医師に相談してください。
- ✓ 猫のために注意すべきことについて、担当獣医師と相談してください。具体的には、どのような間隔で再検査すべきか、実施すべき血液および尿検査、そしてこれらの検査をどの程度の頻度で実施すべきか。
- ✓ 担当獣医師に相談せずに、他の薬と同時に与えないでください。
- ✓ 心配なことがあったり、有害反応が疑われる場合は、投薬を中止して、ただちに担当獣医師に連絡してください。



**安全第一：疑問があったら、投薬を中止して、担当獣医師に連絡してください**



ISFM AND AAFP  
STRATEGIC PARTNERS IN FELINE HEALTH AND WELFARE  
TOGETHER IMPROVING CATS' LIVES WORLDWIDE



図10 NSAIDの安全な使用に関する患者用リーフレット。このリーフレットはwww.isfm.net/toolboxおよびwww.catvets.com/professionals/guidelines/publicationsからダウンロードできる (編集部注: 英文のみ)

## SUMMARY POINT

- ❖ 一部の国ではNSAIDの長期使用が猫で認可されたのは、ごく最近のことである。
- ❖ NSAIDは猫の慢性疼痛の管理において主要な役割を果たすと各委員は信じているが、現在、猫に特異的なデータは限られたものしか入手できない。
- ❖ 現在までに、高齢猫および慢性腎臓病の猫におけるCOX-1に作用しない薬剤の中～長期投与に関して公表された研究は、このような薬剤は安全に使用することができ、必要な場合には疼痛を軽減するために使用すべきであるというデータを示している。
- ❖ さらなる研究が必要で、これにより今回示したガイドラインが間違いなく洗練されると思われるが、今回の推奨が猫でのNSAIDの合理的で安全な長期使用を推進することを各委員は希望する。

## 参考文献

- 1 Hellyer P, Rodan I, Brunt J, et al. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J Feline Med Surg* 2007; 9: 466–80.
- 2 ACVA. American College of Veterinary Anesthesiologists' position paper on the treatment of pain in animals. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 628–30.
- 3 Mathews K. Pain assessment and general approach to management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30: 729–55, v.
- 4 Slingsby L, Waterman-Pearson AE. Postoperative analgesia in the cat after ovariohysterectomy by use of carprofen, ketoprofen, meloxicam or tolfenamic acid. *J Small Anim Pract* 2000; 41: 447–50.
- 5 Carroll G, Howe L, Peterson K. Analgesic efficacy of preoperative administration of meloxicam or butorphanol in onychectomized cats. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 913–19.
- 6 Taylor P, Robertson S, Dixon M. Evaluation of the use of thermal thresholds to investigate NSAID analgesia in a model of inflammatory pain in cats. *J Feline Med Surg* 2007; 9: 313–18.
- 7 Benito-De-La-Vibora J, Lascelles B, Garcia-Fernandez P, et al. Efficacy of tolfenamic acid and meloxicam in the control of postoperative pain following ovariohysterectomy in the cat. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35: 501–10.
- 8 Lascelles B, Capner C, Waterman-Pearson AE. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. *Vet Rec* 1999; 145: 601–4.
- 9 Hugonnard M, Leblond A, Keroack S, et al. Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. *Vet Anaesth Analg* 2004; 31: 154–63.
- 10 Robertson S. Managing pain in feline patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; 38: 1267–90.
- 11 Lascelles B, Robertson S. DJD-associated pain in cats: what can we do to promote patient comfort? *J Feline Med Surg* 2010; 12: 200–12.
- 12 Robertson S, Lascelles B. Long-term pain in cats: how much do we know about this important welfare issue? *J Feline Med Surg* 2010; 12: 188–99.
- 13 Gunew M, Menrath V, Marshall R. Long-term safety, efficacy and palatability of oral meloxicam at 0.01–0.03 mg/kg for treatment of osteoarthritic pain in cats. *J Feline Med Surg* 2008; 10: 235–41.
- 14 Gowan R. Retrospective analysis of the long-term use of meloxicam in aged cats with musculoskeletal disorders and the effect on renal function [abstract]. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 1347.
- 15 Lascelles B, Hansen B, Roe S, et al. Evaluation of client-specific outcome measures and activity monitoring to measure pain relief in cats with osteoarthritis. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 410–16.
- 16 Lascelles B, Henderson A, Hackett I. Evaluation of the clinical efficacy of meloxicam in cats with painful locomotor disorders. *J Small Anim Pract* 2001; 42: 587–93.
- 17 Beale B. Use of nutraceuticals and chondroprotectants in osteoarthritic dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 271–89.
- 18 Lascelles B. Feline degenerative joint disease. *Vet Surg* 2010; 39: 2–13.
- 19 Allan G. Radiographic features of feline joint diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30: 281–302.
- 20 Hardie E, Roe S, Martin F. Radiographic evidence of degenerative joint disease in geriatric cats: 100 cases (1994–1997). *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220: 628–32.
- 21 Clarke S, Bennett D. Feline osteoarthritis: a prospective study of 28 cases. *J Small Anim Pract* 2006; 47: 439–45.
- 22 Clarke S, Mellor D, Clements D, et al. Prevalence of radiographic signs of degenerative joint disease in a hospital population of cats. *Vet Rec* 2005; 157: 793–99.
- 23 Bennett D, Morton C. A study of owner observed behavioural and lifestyle changes in cats with musculoskeletal disease before and after analgesic therapy. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 997–1004.
- 24 Slingerland L, Hazewinkel H, Meij B, et al. Cross-sectional study of the prevalence and clinical features of osteoarthritis in 100 cats. *Vet J*. In press, 2010. doi:10.1016/j.tvjl.2009.12.014.
- 25 Beam S, Rassnick K, Moore A, et al. An immunohistochemical study of cyclooxygenase-2 expression in various feline neoplasms. *Vet Pathol* 2003; 40: 496–500.
- 26 Dibbernardi L, Dore M, Davis J, et al. Study of feline oral squamous cell carcinoma: potential target for cyclooxygenase inhibitor treatment. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007; 76: 245–50.
- 27 Hayes A, Scase T, Miller J, et al. COX-1 and COX-2 expression in feline oral squamous cell carcinoma. *J Comp Pathol* 2006; 135:93–99.
- 28 Hayes A, Adams V, Scase T, et al. Survival of 54 cats with oral squamous cell carcinoma in United Kingdom general practice. *J Small Anim Pract* 2007; 48: 394–99.
- 29 Healey K, Dawson S, Burrow R, et al. Prevalence of feline chronic gingivo-stomatitis in first opinion veterinary practice. *J Feline Med Surg* 2007; 9: 373–81.
- 30 Buffington C, Westropp J, Chew D, et al. Clinical evaluation of multimodal environmental modification (MEMO) in the management of cats with idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg* 2006; 8:261–68.
- 31 Gerber B, Boretti F, Kley S, et al. Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 571–77.
- 32 Giuliano E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in veterinary ophthalmology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34:707–23.
- 33 Lees P, Giraudel J, Landoni M, et al. PK-PD integration and PKPD modelling of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: principles and applications in veterinary pharmacology. *J Vet Pharmacol Ther* 2004; 27: 491–502.
- 34 Lees P, Landoni M, Giraudel J, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *J Vet Pharmacol Ther* 2004; 27: 479–90.
- 35 Warner T, Mitchell J. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004; 18: 790–804.
- 36 Clark T. The clinical pharmacology of cyclooxygenase-2-selective and dual inhibitors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006; 36:1061–85.
- 37 Maddison J. Cats and NSAIDs – what are the issues? *Ir Vet J* 2007; 60: 174–78.
- 38 Papich MG. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; 38: 1243–66.
- 39 Crofford L. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol* 1997; 49 (suppl): 15–19.
- 40 Wallace J. Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am J Med* 1999; 107: 11S–16S; discussion 16S–17S.
- 41 Ito S, Okuda-Ashitaka E, Minami T. Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. *Neurosci Res* 2001; 41:299–332.
- 42 Wooten J, Blikslager A, Marks S, et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with varied cyclooxygenase-2 selectivity on cyclooxygenase protein and prostanoid concentrations in pyloric and duodenal mucosa of dogs. *Am J Vet Res* 2009; 70: 1243–49.
- 43 Wooten J, Blikslager A, Ryan K, et al. Cyclooxygenase expression and prostanoid production in pyloric and duodenal mucosae in dogs after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res* 2008; 69: 457–64.
- 44 Claria J, Romano M. Pharmacological intervention of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase pathways. Impact on inflammation and cancer. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 3431–47.
- 45 Landolfi J, Terio K. Transitional cell carcinoma in fishing cats (*Prionailurus viverrinus*): pathology and expression of cyclooxygenase-1, -2, and p53. *Vet Pathol* 2006; 43: 674–81.
- 46 Millanta F, Citi S, Della Santa D, et al. COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 98: 115–20.

- 47 Newman S, Mrkonjich L. Cyclooxygenase-2 expression in feline pancreatic adenocarcinomas. *J Vet Diagn Invest* 2006; 18: 590–93.
- 48 Bergh M, Budsberg S. The coxib NSAIDs: potential clinical and pharmacologic importance in veterinary medicine. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 633–43.
- 49 Coruzzi G, Venturi N, Spaggiari S. Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs: selective COX-2 inhibitors and beyond. *Acta Biomed* 2007; 78: 96–110.
- 50 Harris RJ. Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology. *Am J Cardiol* 2002; 89: 10D–17D.
- 51 Ellis G, Blake D. Why are non-steroidal anti-inflammatory drugs so variable in their efficacy? A description of ion trapping. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 241–43.
- 52 Radi Z. Pathophysiology of cyclooxygenase inhibition in animal models. *Toxicol Pathol* 2009; 37: 34–46.
- 53 Khan K, Venturini C, Bunch R, et al. Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: implications in nonsteroidal antiinflammatory drug-related nephrotoxicity. *Toxicol Pathol* 1998; 26: 612–20.
- 54 Sellers R, Senese P, Khan K. Interspecies differences in the nephrotoxic response to cyclooxygenase inhibition. *Drug Chem Toxicol* 2004; 27: 111–22.
- 55 Yabuki A, Endo Y, Fujiki M, et al. Expression of cyclooxygenase-2 and nitric oxide synthase-1 in kidneys of dogs and cats with renal failure. *Bulletin of the Faculty of Agriculture-Kagoshima University (Japan)*. 2007.
- 56 Lascelles B, Court M, Hardie E, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Vet Anaesth Analg* 2007; 34: 228–50.
- 57 Bush T, Shlotzhauer T, Imai K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Proposed guidelines for monitoring toxicity. *West J Med* 1991; 155: 39–42.
- 58 Savage R. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors: when should they be used in the elderly? *Drugs Aging* 2005; 22: 185–200.
- 59 Schoenfeld P, Kimmey M, Scheiman J, et al. Review article: non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal complications – guidelines for prevention and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1273–85.
- 60 Dubois R, Melmed G, Henning J, et al. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 197–208.
- 61 Lascelles B, McFarland J, Swann H. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Vet Ther* 2005; 6: 237–51.
- 62 Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 481–96.
- 63 Tannenbaum H, Davis P, Russell A, et al. An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in musculoskeletal disease: a Canadian consensus. *Canadian NSAID Consensus Participants*. *CMAJ* 1996; 155: 77–88.
- 64 Livingston A. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30: 773–81.
- 65 Thombre A. Oral delivery of medications to companion animals: palatability considerations. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56:1399–1413.
- 66 Papich M. Drug compounding for veterinary patients. *AAPS J* 2005; 7: E281–87.
- 67 Thoulon F, Narbe R, Johnston L, et al. Metabolism and excretion of oral meloxicam in the cat [abstract]. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 695.
- 68 Lher T, Narbe R, Jons O, et al. Population pharmacokinetic modeling and simulation of single and multiple dose administration of meloxicam in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2009; 33: doi:10.1111/j.1365-2885.2009.01134.x.
- 69 Giraudel J, King J, Jeunesse E, et al. Use of a pharmacokinetic/pharmacodynamic approach in the cat to determine a dosage regimen for the COX-2 selective drug robenacoxib. *J Vet Pharmacol Ther* 2009; 32: 18–30.
- 70 Taylor P, Lees P, Reynoldson J, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of flunixin in the cat: a preliminary study. *Vet Rec* 1991; 128: 258.
- 71 Smolensky M, Peppas N. Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59: 828–51.
- 72 Zamprogno H, Hansen B, Bondell H, et al. Development of a questionnaire to assess degenerative joint disease associated-pain in cats: item generation and questionnaire format. *Am J Vet Res*. In Press, 2010.
- 73 Lascelles B, Hansen BD, Thomson A, et al. Evaluation of a digitally integrated accelerometer-based activity monitor for the measurement of activity in cats. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35: 173–83.
- 74 Goodman L, Brown S, Torres B, et al. Effects of meloxicam on plasma iohexol clearance as a marker of glomerular filtration rate in conscious healthy cats. *Am J Vet Res* 2009; 70: 826–30.
- 75 Weir M. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 (suppl 1): S153–58.
- 76 Griffin M, Yared A, Ray W. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* 2000;151: 488–96.
- 77 Laine L, White W, Rostom A, et al. COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38:165–87.
- 78 Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2159–73.
- 79 Winkelmayer W, Waikar S, Mogun H, et al. Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury. *Am J Med* 2008; 121: 1092–98.
- 80 Juhlin T, Jonsson B, Hoglund P. Renal effects of aspirin are clearly dose-dependent and are of clinical importance from a dose of 160 mg. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 892–98.
- 81 Leloirier J, Bombardier C, Burgess E, et al. Practical considerations for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in hypertension and kidney disease. *Can J Cardiol* 2002; 18: 1301–8.
- 82 Morlans M, Laporte JR, Vidal X, et al. End-stage renal disease and non-narcotic analgesics: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 717–23.
- 83 Perneger T, Whelton P, Klag M. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1675–79.
- 84 Rexrode K, Buring J, Glynn R, et al. Analgesic use and renal function in men. *JAMA* 2001; 286: 315–21.
- 85 Gooch K, Culleton B, Manns B, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med* 2007; 120: 280.e1–280.e7.
- 86 Baigent C, Landray M, Leaper C, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 473–84.
- 87 Van Der Woude FJ, Heinemann L, Graf H, et al. Analgesics use and ESRD in younger age: a case-control study. *BMC Nephrol* 2007; 8: 15.
- 88 McLaughlin R. Management of chronic osteoarthritic pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30: 933–49.
- 89 Forec C, Ejerblad E, Lindblad P, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1801–8.
- 90 IRIS. International Renal Interest Society ? Staging of CKD. [http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS2009\\_Staging\\_CKDpdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS2009_Staging_CKDpdf) Accessed May 2010.
- 91 Bulman-Fleming JC, Turner T, Rosenberg M. Evaluation of adverse events in cats receiving long-term piroxicam therapy for various neoplasms. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 262–68.
- 92 Goldstein R, Marks S, Kass P, et al. Gastrin concentrations in plasma of cats with chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213:826–28.
- 93 Cariou M, Halfacree Z, Lee K, et al. Successful surgical management of spontaneous gastric perforations in three cats. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 36–41.
- 94 Jones C, Budsberg S. Physiologic characteristics and clinical importance of the cyclooxygenase isoforms in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 721–29.
- 95 Tomlinson J, Blikslager A. Role of nonsteroidal anti-inflammatory



- drugs in gastrointestinal tract injury and repair. *J Am Vet Med Assoc* 2003; 222: 946–51.
- 96 Antman E, Bennett J, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007;115: 1634–42.
- 97 Glusko P, Bielinska A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of cardiovascular diseases: are we going to see the revival of cyclooxygenase-2 selective inhibitors? *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119: 231–35.
- 98 Moodley I. Review of the cardiovascular safety of COXIBs compared to NSAIDS. *Cardiovasc J Afr* 2008; 19: 102–7.
- 99 Carroll G, Simonson S. Recent developments in nonsteroidal antiinflammatory drugs in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2005; 41:347–54.
- 100 Aithal GP, Day C. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 563–75.
- 101 Rubenstein J, Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 373–80.
- 102 O' Connor N, Dargan P, Jones A. Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *QJM* 2003; 96: 787–91.
- 103 Macphail C, Lappin M, Meyer D, et al. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212: 1895–1901.
- 104 Verbeeck R. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 1147–61.
- 105 Loboz K, Shenfield G. Drug combinations and impaired renal function ? the 'triple whammy' . *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 239–43.
- 106 Lascelles B, Blikslager A, Fox S, et al. Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor:29 cases (2002–2003). *J Am Vet Med Assoc* 2005; 227: 1112–17.
- 107 Hampshire V, Doddy F, Post L, et al. Adverse drug event reports at the United States Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 225: 533–36.
- 108 Kuehn NF. North American Companion Animal Formulary. North American Compendiums, Inc; 2008.