



American Heartworm Society 犬のガイドライン
犬における犬糸状虫 (*Dirofilaria immitis*)
感染症の予防・診断・治療

2024 年改訂



AMERICAN
HEARTWORM
SOCIETY
EST. 1974

多大なるご協賛
を賜わりお礼を
申し上げます

Platinum:



Silver:



© 2024 American Heartworm Society

PO Box 1352 | Holly Springs, NC 27540 | USA | E-mail: info@heartwormsociety.org

目次

序文 3

ハイライト 4

疫学 4

- ・ キーポイント
- ・ 犬の移動に伴った犬糸状虫の伝播を最小限にするために(ボックス)
- ・ 図1. 都市部のヒートアイランド現象

生態及び生活環 6

- ・ キーポイント
- ・ 図2. 犬糸状虫の生活環
- ・ 図3. 吸血している蚊の像

犬糸状虫の予防 9

- ・ キーポイント

大環状ラクトン 9

- ・ 有効性の欠如に関する報告
- ・ 図4. 米国内において大環状ラクトン耐性株の犬糸状虫 *Dirofilaria immitis* に感染した犬が確認された地域(★)

ベクターの制御 11

- ・ 犬糸状虫の伝播を抑制するためのベクター制御対策(ボックス)
- ・ 蚊忌避剤及び外部寄生虫駆除剤の利用

集学的なリスク管理 12

一次診断スクリーニング 13

- ・ キーポイント

最適な結果を得るための検査時期 13

マイクロフィラリア検査と抗原検査 13

- ・ 抗原検査
- ・ どのような状況で血清検体の熱処理を検討すべきか(ボックス)
- ・ マイクロフィラリア検査
- ・ ノット変法の方法(ボックス)
- ・ コンプライアンス失宜及び予防薬変更時に考慮する検査
- ・ 図5. コンプライアンス失宜後の検査手順

その他の補助的診断 16

- ・ X線検査
- ・ 図6. 中程度の犬糸状虫症(X線検査像)
- ・ 図7. 重度の犬糸状虫症(X線検査像)
- ・ ポイントオブケア超音波検査(POCUS)
- ・ 心エコー図法
- ・ 図8. 心エコー図

感染犬における成虫殺滅前の診断検査 17

治療原則 18

- ・ キーポイント
- ・ 表1. 犬の犬糸状虫症における臨床徴候のまとめ
- ・ 図9. 右肺動脈主幹部の像
- ・ 図10. 遠位肺動脈に詰まった犬糸状虫成虫の死滅虫体の像

成虫殺滅療法 20

- ・ メラルソミン二塩酸塩
- ・ 肺血栓塞栓症

補助療法 20

- ・ ステロイド
- ・ NSAIDs(非ステロイド性消炎鎮痛薬) / アスピリン
- ・ ドキシサイクリン
- ・ 大環状ラクトン
- ・ 大環状ラクトン / ドキシサイクリン
- ・ 図11. 犬糸状虫の死滅に伴う肺病変

AHSの推奨する治療プロトコール 23

- ・ 表2. AHSの推奨する治療プロトコール
- ・ 予定された治療を中断する場合の管理方法(ボックス)

マイクロフィラリアの駆除 25

犬糸状虫成虫の外科的摘出 25

- ・ 心臓内の犬糸状虫と Caval Syndrome大静脈症候群(犬糸状虫血色素尿症)
- ・ 図12. Caval Syndromeの犬の心臓の写真画像
- ・ 図13. 心エコー図
- ・ 図14. 虫体の外科的摘出

犬糸状虫(症)治療プロトコールに組み入れることができる治療原則の多様性 . . . 26

- ・ メラルソミンに基づいた非ヒ素(「Slow-kill」)法
- ・ 犬糸状虫(症)の治療において非ヒ素(「Slow-kill」)法を考慮する(あるいは考慮しない)場合(ボックス)
- ・ 非ヒ素プロトコールでの推奨される検査
- ・ モキシデクチン + ドキシサイクリン
- ・ イベルメクチン + ドキシサイクリン
- ・ 大環状ラクトン単剤(ドキシサイクリンの前投与及び併用なし)
- ・ 表3. 犬糸状虫 *Dirofilaria immitis* に対する大環状ラクトンのセイフティーネット(リーチバック, 遡及, 臨床予防)作用と成虫殺滅活性の概要

代替療法 29

- ・ 薬草療法
- ・ 調合薬

成虫殺滅効果の確認 29

犬糸状虫に感染した犬における待機的手術 . . . 30

参考文献 30

制作: Dr. C. Thomas Nelson, Dr. John W. McCall, Dr. Andrew Moorhead, Dr. Lindsay Starkey, and Dr. Marisa Ames

承認: 米国犬糸状虫学会 (American Heartworm Society) 理事会

理事会役員: Dr. Jennifer Rizzo (理事長), Dr. Chris Duke (前理事長), Dr. Chris Adolph (副理事長), Dr. Angele Bice (財務理事), Dr. Lindsay Starkey (編集長), Dr. C. Thomas Nelson (研究委員長), Dr. Andrew Moorhead (シンポジウムプログラム議長)

理事会会員: Dr. Marisa Ames, Dr. Blue Brawner, Dr. Elizabeth Clyde, Dr. Mark Cousins, Dr. Uri Donnett and Dr. Aliya Magee

職権委員: Dr. Melissa Bourgeois, Dr. Doug Carithers, Dr. Lisa Young, Dr. John W. McCall and Paola Dominguez-Lopez, CVT.

序文

ここに挙げる提言は、米国犬糸状虫学会 (AHS) が3年に1度開催するシンポジウムの2022年大会で発表された最新情報や新たな研究、臨床経験を基に作成されたものであり、旧版に取って代わるものである。猫における犬糸状虫感染症の予防、診断及び治療については併せて発行する猫用の最新ガイドラインを参照のこと ([AHSウェブサイト](#)にて公開中)。

略語一覧

AFAST, abdominal focused assessment with sonography for trauma 腹部迅速超音波検査法

AHS, American Heartworm Society 米国犬糸状虫学会

AMDUCA, Animal Medicinal Drug Use Clarification Act 米国動物用医薬品使用の明確化に関する法令

CVM, Center of Veterinary Medicine 米国食品医薬品局動物用医薬品センター

EPA, Environmental Protection Agency 米国環境保護庁

FDA, Food and Drug Administration 米国食品医薬品局

L1, first-stage larvae 第1期幼虫

L2, second-stage larvae 第2期幼虫

L3, third-stage larvae 第3期幼虫

L4, fourth-stage larvae 第4期幼虫

LOE, lack of efficacy 有効性の欠如

MF, microfilaria ミクロフィラリア

ML, macrocyclic lactone 大環状ラクトン

NAD, no antigen detected 抗原検出なし

POCUS, point of care ultrasound ポイントオブケア超音波検査

PTE, pulmonary thromboembolism 肺血栓塞栓症

SR, slow release 徐放性

TFAST, thoracic focused assessment with sonography for trauma 胸部迅速超音波検査法

Vet BLUE, veterinary brief lung ultrasound examination 獣医学的簡易肺超音波検査

WSP, Wolbachia Surface Protein ボルバキア主要表面蛋白質

重要なお知らせ: この文書は英語で発行され、その原文を翻訳したものです。この文書を正確に翻訳するために合理的な注意が払われていますが、この翻訳された文書の内容を信頼する読者は、翻訳における誤りや関連する誤解のリスクをすべて引き受けるものとします。内容の明確化が必要な場合は、本来の意図については英語版を参照してください。

監訳

鬼頭克也 KITOH Katsuya
岐阜大学応用生物科学部共同獣医学科

ハイライト

・ 診断

AHSでは、年1回の抗原検査とマイクロフィラリア検査を推奨する（診断の解釈は複雑になってきているので、より詳細な情報については「**マイクロフィラリア検査と抗原検査**」の項をご覧ください）。

・ 予防

AHSでは、犬糸状虫感染症の予防及びコンプライアンス強化のために、米国食品医薬品局（FDA）に承認されている予防薬を獣医師が通年投与で処方することを推奨する。後者は耐性をもつ犬糸状虫亜集団が報告される中、特に重要である。耐性が知られている犬糸状虫亜集団の関与する、犬糸状虫を媒介する節足動物を制御する実験室研究において、米国環境保護庁（EPA）に承認されている蚊忌避剤及び外部寄生虫駆除剤が犬糸状虫予防プログラムの全体的な効果を高めることが示され

ている。さらに、FDAに承認されている外部寄生虫駆除剤を用いることで伝播サイクルを断ち、蚊の個体数を減らすことができる。AHSは、蚊や蚊の繁殖環境に対する標準的な環境対策を行い、また可能であれば、特に蚊の主要な摂食時間帯に屋外暴露を減らすことで、蚊への接触機会を減らすことを推奨する。

・ 成虫殺滅療法

AHSは、犬糸状虫症の治療法として、犬の臨床徴候の有無にかかわらず、ドキシサイクリン及び大環状ラクトン（ML）〈 **補足1** 〉*を投与してからメラルソミンを3回投与する（2.5mg/kg体重のメラルソミンを単回注射投与後、少なくとも1ヶ月以上の間隔をあけて同用量を24時間間隔で2回注射投与する）ことを推奨する。slow-kill成虫殺滅剤としてMLsを単独使用するいかなる方法も推奨されていない。

疫学

キーポイント:疫学

- ・ 犬糸状虫感染症は全米50州と世界中で診断されている。
- ・ 自然現象及び人為的な要因による環境と気候の変動、マイクロフィラリア血症の犬の移動、マイクロフィラリア血症の野生イヌ科動物の生息域の拡大は、常に、寄生虫のさらなるまん延を助長する重要因子となっている。
- ・ 犬糸状虫の伝播に必須の条件は、蚊の個体数を維持するのに適した気温と湿度があり、摂取されたマイクロフィラリアが中間宿主内で感染性の第3期幼虫（L3）に成熟するのに十分な熱を維持できる気候である。
- ・ 温帯地域における犬糸状虫の伝播期間の長さは、微気候〈 **補足2** 〉の影響、媒介蚊特有の生物学的習性及び適応性、幼虫の発育に要する時間の差、蚊の平均寿命、気温の変化などの要因にも左右される。
- ・ 犬糸状虫の伝播が寒い時期に減少するのは確かだが、都市部には微気候が存在するため、犬糸状虫伝播のリスクがゼロになることは決してない。

犬における犬糸状虫感染症は世界中で診断されている。米国とその海外領土及び保護領では、陸続きの48州、ハワイ州、プエルトリコ、米国領ヴァージン諸島及びグアムのいずれの地域においても、犬糸状虫が少なくとも局地的に風土病化していると考えられている（Bowman et al., 2009; Kozek et al., 1995; Ludlam et al., 1970）。アラスカ州では、犬糸状虫の伝播を可能にする媒介蚊や気候条件が、短期間ではあるが、存在する地域があり、州内の非在来種の飼育犬で陽性結果が確認されている（Darsie and Ward, 2005; Slocombe et al., 1995; Terrell, 1998; AHS発生調査, 2022; CAPC感染状況マップ, 2023）。従って、マイクロフィラリア血症の犬や野生のイヌ科動物が非流行地に侵入すれば、犬糸状虫の地域伝播のための感染巣が形成されうる（感染犬の移住による影響に関する詳細は下のボックスを参照のこと）。その他の地域においても、このようなマイクロフィラリア血症の犬の移住やマイクロフィラリア血症の野生イヌ科動物の生息域の拡大は、常に、寄生虫のさらなるまん延を助長する重要な要因となっている。これは、どの地域にも最低1種類は媒介能力のある蚊が存在するため、感染巣と好適な気候条件が共存する場所であればどこでも、伝播が可能になるからである。これらの要因のいずれに変化が生じても、その地域における伝播の可能性に重大な影響を及ぼしうる。

補足1 大環状ラクトンとマクロライド；マクロライド（macrolide）は、12以上の原子から構成される大環状ラクトンを含む有機化合物の総称のことである。国内では、犬糸状虫の感染予防薬（正確には感染後の幼虫発育阻止薬）のことをマクロライドと呼ぶことが多い。

補足2 微気候；地表面近くの大気層（接地気層）の気候のこと

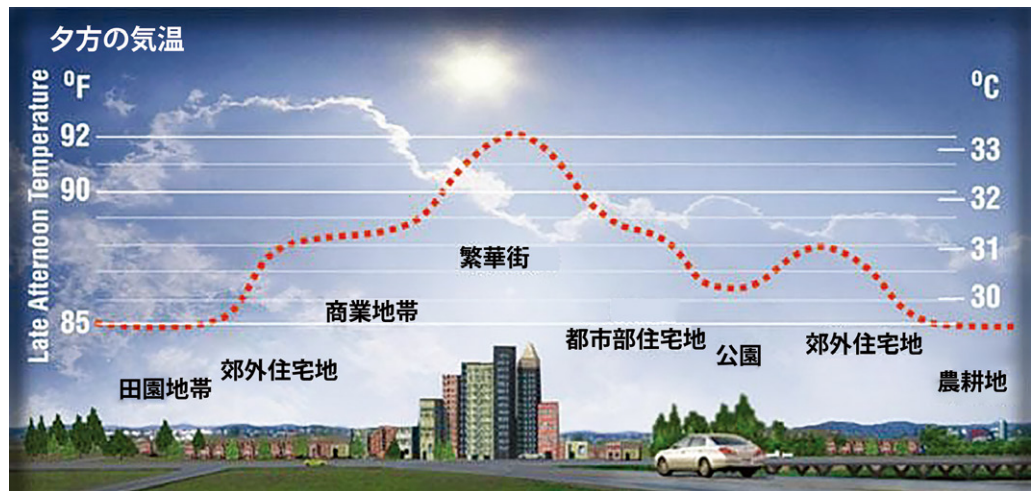


図1 田園地帯と比較すると都市部で気温が上昇するヒートアイランド現象を示す図(画像提供:ローレンス・パークレー国立研究所ヒートアイランドグループ)

犬の移動に伴った犬糸状虫の伝播を最小限にするために

犬の輸送や移動は一般的になってきている。飼い主の移住や旅行に伴う移動の場合、保護された犬が里親の元に引き取られていく場合、競技会、ドッグショー、研究、販売を目的として移動する場合など、さまざまな状況が考えられるが、いずれも感染症が拡大するリスクを伴う。これがマイクロフィラリア陽性の感染した犬だった場合、犬糸状虫 *Dirofilaria immitis* が伝播する可能性があるということである。

AHSは、保護施設獣医師協会と共同で、犬の輸送及び移動に伴う犬糸状虫伝播のリスクを最小にするためのプロトコルを開発した。推奨される検査や治療の概要を示した**フローチャート**を含む本手順書は、AHSウェブサイトで購入できる。

自然現象及び人為的な要因による環境と気候の変動や動物の移動により、犬糸状虫に感染する可能性は増大している。流行していなかった地域や発生率が低かった地域でも、商業用及び居住用の不動産開発により未開拓地の排水系が変化し、都市部の新興住宅地に水源が設けられて、犬糸状虫のまん延と罹患率の上昇を招いた。米国西部では、灌漑と植林によって、これらの州において犬糸状虫を主に伝播するベクターである *Aedes sierrensis* (western treehole mosquito) の生息域が拡大した (Scoles et al., 1993; Scoles & Dickson, 1995)。

1985年にヒューストン港から侵入したヒトスジシマカ *Aedes albopictus* は、現在では北部及び東部そしてカナダの一部へとその生息域が拡大しており、西部州の一部地域でも孤立性にこの蚊の個体群が確認されている (Couper & Mordecai, 2022)。この都市居住性の蚊は、植木鉢などの小さな容器内でも繁殖することができる (Benedict et al., 2007)。

都市のスプロール化に伴い、建物や駐車場が日中に熱を溜め込

む「ヒートアイランド」が発生し、寒冷期でも媒介蚊の体内で犬糸状虫の幼虫が発育しやすく、伝播可能な時季が長くなる微小環境を作り出している (図1) (Ledesma & Harrington, 2015; Morchón et al., 2012; Nelson, 2016)。

媒介蚊の生息域の拡大と新たな外来種のベクターの侵入が続けば (例えば、カリフォルニア州への *Aedes notoscriptus* の侵入) (Metzger et al., 2022; Peterson and Campbell, 2015)、感染動物数は今後も増加を続けるだろう。犬糸状虫の伝播に必須の条件は、蚊の個体数を維持するのに適した気温と湿度があり、摂取されたマイクロフィラリアが中間宿主内で感染性のL3に成熟するのに十分な熱を維持できる気候である。3種類の蚊において、気温が57°F (14°C)を下回ると幼虫の成熟が停止することが示されている (Christensen and Hollander, 1978; Fortin and Slocombe, 1981)。犬糸状虫の伝播は寒い時期に減少するのは確かだが、都市部では微気候が存在するため犬糸状虫伝播のリスクがゼロになることは決してない (Nelson, 2016)。さらに、蚊の種類によっては成虫で越冬するものもある (Bolling et al., 2007; Farajollahi et al., 2005; Hanson & Craig, 1995; Hawley et al., 1989; Hudson, 1978; Romi et al., 2006)。これらの蚊の体内における犬糸状虫の幼虫の発育は気温が下がると停止するが、その後暖かくなるとすぐに再開する (Christensen and Hollander, 1978; Ernst and Slocombe, 1983)。

温帯地域における犬糸状虫伝播期間の長さは、蚊の体内で幼虫が感染段階まで育つのに必要な積算温度によって大きく影響を受ける (Knight and Lok, 1998)。気候データを利用した伝播予測モデルは学術的には魅力的だが、微気候の影響、媒介蚊特有の生物学的習性と適応順応性、幼虫の発育に要する時間の差、蚊の寿命、気温の変化といった、潜在的に重要ないくつかの要因を考慮していないことが多い。リスク予測マップは、媒介蚊の寿命を1ヶ月程度と想定しているが、しかし、以下のような複数の重要な媒介蚊ははるかに長い期間生息し、繁殖する。

- ・ヒトスジシマカ *Aedes albopictus* (3ヶ月) (Löwenberg-Neto and Navarro-Silva, 2004)
- ・カラフトヤブカ *Aedes sticticus* (3ヶ月) (Gjullin et al, 1950)
- ・ *Ochlerotatus* (旧 *Aedes*) *trivittatus* (2ヶ月) (Christensen and Rowley, 1978)
- ・キンイロヤブカ *Aedes vexans* (2ヶ月) (Gjullin et al, 1950)
- ・ *Ochlerotatus* (旧 *Aedes*) *canadensis* (数ヶ月) (Pratt and Moore, 1960)
- ・ *Anopheles quadrimaculatus* (4から5ヶ月) (Hinman & Hurlbut, 1940)

異なる地域で蚊を採集した調査研究では、蚊の犬糸状虫感染率が2.1%から19.4%の範囲であることが示されている (Holderman et al., 2021; McKay et al., 2013)。犬糸状虫に感染している犬が飼育されている施設周辺に限定して蚊の採集を行うと、これらの制限されたサンプリングにおける蚊の感染率は飼育施設内では74%にのぼることが明らかとなった (McKay et al., 2013)。これらのデータから、犬糸状虫症予防薬の通年投与に加えて、ペットを蚊の暴露から護ることが重要である (11ページの**ベクターの制御**を参照のこと)。獣医療の手が及ばない場所でマイクロフィラリア血症の飼育犬及び野生イヌ科動物が感染巣として確立すると、媒介能力のある蚊はどこにでも1種以上は存在するため、伝播が可能となり、撲滅が困難になる。(**補足3**)。

生態及び生活環

キーポイント:生態及び生活環

- ・ 犬糸状虫 *D. immitis* の比較的長い生活環 (7から9ヶ月) には、感染の病原巣、感染を伝播する能力を持つベクター及び感受性を持つ宿主の存在を必要とする。
- ・ 蚊は犬糸状虫 *D. immitis* の伝播に必要なベクターで、マイクロフィラリア血症の宿主から吸血する際に感染する。
- ・ *D. immitis* ミクロフィラリアは、蚊のマルピーギ管内で発育して第1期幼虫 (L1) になり、それから脱皮して第2期幼虫 (L2) となる。さらに脱皮して感染能のある第3期幼虫 (L3) となり、L3は蚊に刺された犬に伝播する。
- ・ 感染性L3は犬の体内に侵入すると直ちに第4期幼虫 (L4) に脱皮する。
- ・ 犬の体内を移動しながら感染後50から70日に未成熟虫への最後の脱皮をする。そして、早ければ伝播67日後に、最終的に最小肺動脈に到達する。
- ・ 性成熟は感染後約120日に起こり、最短で感染後6ヶ月、通常は7から9ヶ月後に犬は顕性感染となる (循環血液中にマイクロフィラリアを有する)。
- ・ 犬糸状虫の伝播、発育、前寄生虫期及び市販の薬剤に対する発育期ごとに異なる感受性について明確に理解しておくことが、感染した犬の治療を成功させる上で重要である。

犬糸状虫 *Dirofilaria immitis* の生活環は、多くの寄生性線虫と比べると比較的長い (通常7から9ヶ月) (Kotani and Powers, 1982) (**図2**)。この長い生活環では、感染の病原巣、感染を伝播する能力を持つベクター及び感受性を持つ宿主を必要とする。

飼育犬及び数種の野生イヌ科動物は犬糸状虫の通常の固有宿主であり、マイクロフィラリア数が多い傾向がある、従って、主要な感染の病原巣になる。しかし、猫やフェレットのように適性が低い宿主でも、時に低濃度ながら一時的なマイクロフィラリア血症を起こし、理論的には、この短期間のマイクロフィラリア血症の間に蚊への限定さ

補足3 犬糸状虫の感染が成立するためには、感染源 (血液中にマイクロフィラリアを保有した動物)、媒介動物 (中間宿主として至適な蚊)、環境条件 (犬糸状虫の発育に必要な温度、湿度) が必要である。これらの要因を満たせば、犬種、年齢、性別にかかわらず、すべての犬が感染する。この「疫学」の章では、これらの3要因 (感染源、媒介蚊、環境条件) の変化により、犬糸状虫の感染がさらに拡大する危険性があることを警鐘している。

一方、犬糸状虫は蚊によって媒介されるため、蚊に刺される可能性のある動物はすべて感染する機会を持っている。しかし、蚊に刺されて感染を受けた動物 (宿主) と犬糸状虫 (寄生虫) との関係 (宿主-寄生虫関係) によって、犬糸状虫が発育するか否か、ある

いは発病するか否か、また発病した時にどのような病態になるかは異なる。

犬糸状虫症の予防としては、感染源に対する対策、媒介動物 (中間宿主でもある蚊) に対する対策、及び終宿主の体内に侵入した犬糸状虫に対する対策がある。感染源や媒介動物に対する対策は困難であるため、宿主体内に侵入した幼虫を大環状ラクトン予防薬で殺滅することが、犬糸状虫症の予防として最も重要である。しかし、2018年に公表されたこのガイドラインでは、大環状ラクトンに対する耐性を持つ一部の犬糸状虫株の発現を考慮し、媒介動物を制御するためにEPAに承認されている蚊忌避剤や外部寄生虫駆除剤の使用を推奨している。

れた感染源として働く可能性がある (McCall et al., 2008 b)。

犬糸状虫 *D. immitis* の伝播に必須のベクターである蚊は、マイクロフィラリア血症の宿主から血液を摂取した際に感染する。マイクロフィラリアは、最初に蚊のマルピーギ管で発育してL1になり、それからL2に脱皮し、さらにL3に最終的に脱皮しなければ成虫に発育でき

ないということは重要である (Taylor, 1960)。感染能を持つL3は、体腔を通過して蚊の頭部及び口吻まで移動し、伝播の機会を待つ。蚊の体内でマイクロフィラリアが感染段階まで発育するのに要する時間は温度に依存する。27°C (80.6°F)、相対湿度80%では約10から14日で発育するが、気温が低いと成熟により長い時間がかかる (補足4) (Kartman, 1953; Slocombe et al., 1989)。

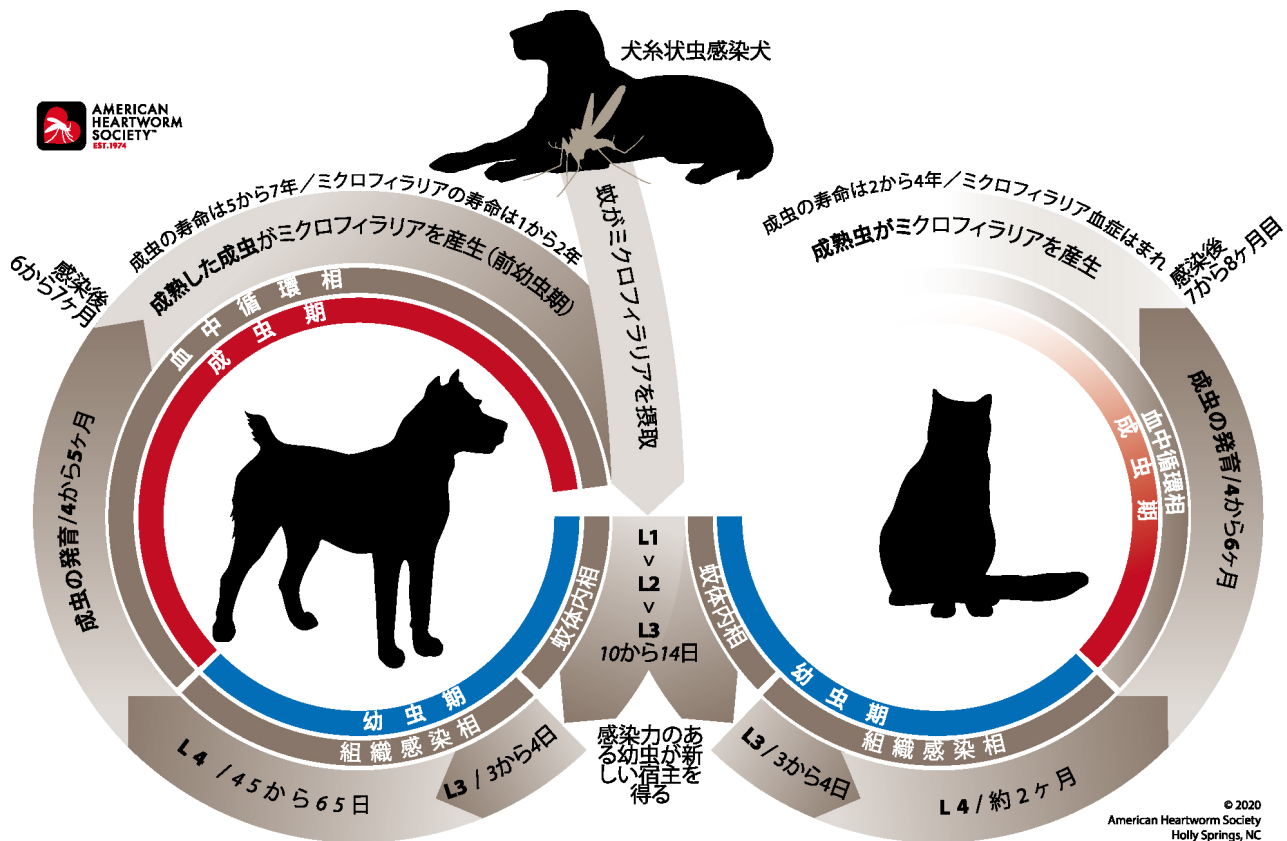


図2 犬糸状虫の生活環

補足4 吸血時に蚊(雌成虫)に摂取されたマイクロフィラリアは24時間以内に消化管からマルピーギ管に移動し、L1に変態する。ついで、感染8~10日後に脱皮してL2となり、その後、約3日(感染後14日)で2回目の脱皮をして感染幼虫(L3)に成長する。L3は約1mm(1.1~1.3mm)長で、感染時に固有宿主の皮下組織で1.5mmまで発育する。

L3になるまでの期間は、上記のように環境温度に依存している。マイクロフィラリアが蚊の体内で発育できる温度は約14~38°Cで、好適な温度は25~28°Cと考えられている。この温度範囲でマイクロフィラリアがL3まで発育する日数は9~15日であるが、低温では長く、高温では短くなる。また、昼夜の気温差が大きいと幼虫の発育が遅延す

る(例えば14日から20日程度に延長する)。さらに、マイクロフィラリアの発育に不適な低温あるいは高温では、蚊へのL3の感染率や寄生数が低くなることも知られており、犬糸状虫の伝播率に影響することが伺える。

一方、蚊にマイクロフィラリアが侵入することは、蚊にとっても決して好ましいことではなく、犬糸状虫に適応性の高いトウゴウヤブカですらその半数近くが、マイクロフィラリアがL3に発育する前の吸血後10日ほどで死亡する。蚊(雌成虫)は産卵のために吸血し、吸血源を求め、かなり遠くまで飛ぶことができる(3~8km/日)。生きている間に吸血と産卵を数回繰り返し、最初の吸血から10~14日後の吸血時に、L3まで発育した犬糸状虫を伝播する。

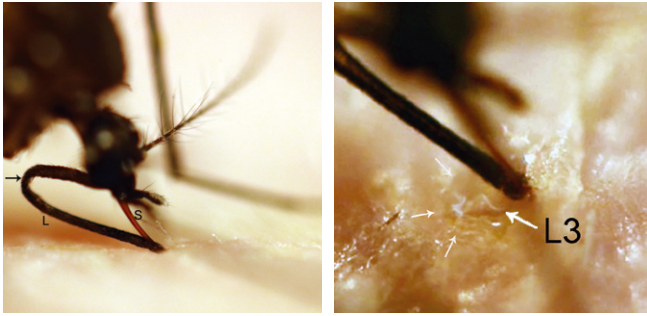


図3 吸血している蚊の像
 (左) 口針 (S) が皮膚に深く差し込まれ、下唇 (L) が大きく曲がっている (黒矢印)
 (右) 拡大像、感染幼虫 (L3) を含む血リンパ液が溜まっている (白矢印)
 (写真提供: Stephen Jones, DVM)

いったん蚊の口吻に移動した感染性L3は、この感染蚊が動物を再び吸血する際に、伝播される。蚊の口針が動物の皮膚に差し込まれると、下唇が劇的な角度で曲がる(図3)。この時、下唇の先が破れて感染幼虫を含む滴状の血リンパ液が宿主の皮膚表面に落ちる(McGreevy et al., 1974)。

蚊の吸血が終わるとすぐにこれらは、蚊に刺された傷口から動物の体内に侵入する。そして、L3は早くて感染3日後に、遅くても9日から12日後には脱皮して第4期幼虫(L4)になり、感染した動物体内の初期移動の間、皮下組織及び筋線維の間を移動するようである。この移動が続くと、感染50日から70日後に最後の脱皮をして未成熟虫となり、体内を移動し続け、やがて循環器系に入り、心臓及び肺に運ばれる(Kotani and Powers, 1982; Kume & Itagaki, 1955; Lichtenfels et al., 1985; Orihel, 1961)。これらの未成熟虫は早くて67日後に肺の血管系に到達し、そして遅くても90日から120日後には、すべて到達している。

肺動脈に達した時の未成熟虫の体長は約1から1.5インチである。それらは成熟すると、犬糸状虫の体長は最終的に10倍に成長し、10から12インチに達する。感染後約120日で性成熟に達し、最短で感染6ヶ月後、通常は7から9ヶ月後までに犬は顕性感

染となる(すなわち循環血液中にマイクロフィラリアがいる)(Kotani and Powers, 1982; Orihel, 1961)。成虫は感染した犬の中で、少なくとも5年は生存し、犬は少なくとも7年は蚊に感染するマイクロフィラリアの病原巣になることが示されている(Newton, 1968; Starkey, 2024, personal communication)。

未成熟虫が最初に肺に到達すると、血流によって肺細動脈に押し込まれる(Rawlings, 1980)。成長とともに虫体が大きくなり、完全に成熟するまで、より大きな動脈を徐々に占有する。成熟した成虫が最終的にどこに寄生するかは、犬の大きさと寄生量によるところが大きい。中型犬(例えば体重10から15kg)で寄生数が少ない場合(5隻以下)、通常、主に肺葉動脈及び主肺動脈に虫体が見られる。寄生数が多くなると、虫体は右心室にも見られるようになる(補足5)。40隻以上の虫体が寄生する犬ではcaval syndromeを発症する可能性が高く、この場合は虫体が右心室、右心房及び大静脈に侵入して弁機能や血流に影響を及ぼし、溶血、肝機能障害、腎機能障害及び心不全を来す(Atwell and Buoro, 1988; Ishihara et al., 1978; Jackson, 1974)。

最適な成虫殺滅治療の選択肢と治療期間を効率的に選択し、治療結果の現実的な予測を飼い主に伝えることができるためには、犬糸状虫の伝播、発育、前寄生虫期及び市販の薬剤に対する発育期ごとに異なる感受性について明確に理解しておくことが重要である。

最も適切な成虫殺滅治療の選択肢と治療期間を効果的に選択することができ、治療結果の現実的な予測を飼い主に伝えることができるように、犬糸状虫の伝播、発育、前寄生虫期及び市販の薬剤に対する発育期ごとに異なる感受性について明確に理解しておくことが重要である。

補足5 正確には、右心室には寄生していない。大静脈症候群を発症した状態である。

犬糸状虫の予防

キーポイント:犬糸状虫の予防

- 現在市販されているFDAに承認されている犬糸状虫予防薬（イベルメクチン、ミルベマイシン・オキシム、モキシデクチン及びセラメクチン）は大環状ラクトン（ML）系の薬剤である。
- 大環状ラクトンは、添付文書（医薬品表示指導書）の指示に従って投与すれば有効性が高く、獣医療で使用される最も安全性が高い薬剤のひとつである。
- 犬糸状虫予防薬を適切に投与している場合でも、犬糸状虫予防薬の投与をたった一度でも忘れて、遅らせたりするだけで、犬糸状虫に感染してしまう危険性がある。
- MLsに関する有効性の欠如の報告の大多数はコンプライアンス／アドヒアランスに関する理解不足が関連しているが、MLに対し薬剤耐性を示す犬糸状虫も報告されている（図4）。
- AHS及びFDAは、犬糸状虫感染症の予防及びコンプライアンス／アドヒアランスの強化のため、FDAが承認した予防薬の通年投与を推奨している。
- EPAに承認されている蚊忌避作用のある外部寄生虫駆除剤の使用は、媒介蚊を制御することで犬糸状虫予防プログラムの全体的な効果を高めることが実験室研究から示されている。また、FDAで承認されている外部寄生虫駆除剤を用いることで伝播サイクルを断ち、蚊の数を減らすのに役立つ可能性がある。
- さらに、環境中の蚊や蚊の繁殖地に対する標準的な対策を行い、可能であれば特に蚊が活発に活動する時間帯に犬を野外に出さないようにすることで、蚊への接触機会を減らすことが推奨される。

大環状ラクトンは、添付文書（医薬品表示指導書）の指示に従って投与すれば有効性が高く、獣医療で使用される最も安全性が高い薬剤のひとつである。

犬糸状虫の予防薬（補足6）の処方と投与には、飼い主や患者と信頼関係のある獣医師の承認が必要である。この関係を築くため、獣医師は、犬糸状虫の予防について飼い主と話し合うことが必要である。7ヶ月齢以上の犬や過去12ヶ月以内に検査を行った記録がない犬に予防薬の投与を行う場合には、予防薬を調剤また

補足6 “heartworm preventive medication” or “heartworm preventive(s)” (原文), すなわち「犬糸状虫の予防薬」は、犬糸状虫の感染を阻止する薬剤ではなく、犬糸状虫に感染後、幼虫に作用してその発育を阻止する薬剤である。このガイドライン和訳での「犬糸状虫予防」あるいは「予防薬」はすべてこの意味で使用している。

は処方する前に事前に抗原検査及びマイクロフィラリア検査を実施する必要がある（「基本的なスクリーニング検査」の項を参照）。これによって、不顕性感染の診断が遅れることや、（前寄生虫期間に予防薬の投与を始めた場合など）予防薬の投与前にすでに感染していたという事実が投与後に明らかになり、予防プログラムの有効性に疑いが生じることを回避できる。また、ドキシサイクリンの投与や運動制限を行わないで気付かずにMLsによって成虫を殺滅してしまう意図せぬ「slow-kill」を避けることができる。効果的な予防薬として、月1回の経口剤または局所投与剤、あるいは6ヶ月間隔または12ヶ月間隔で非経口投与剤から選択することができる。

生来、犬は犬糸状虫に非常に感染しやすいが、犬糸状虫症は予防可能な疾患である。犬糸状虫の流行地域ではすべての犬が犬糸状虫に感染するリスクをもつため、予防薬の投与を優先的に行う。子犬のうちからなるべく早く、できれば生後8週齢未満でMLによる予防を開始するべきである。FDAに承認されている一部の製剤は4週齢の子犬から使用することができる。高度の流行地域では、感染に対する最大の防御効果を得るため、蚊忌避作用がある外部寄生虫駆除剤も加える必要がある。8週齢を過ぎてから予防薬の投与を開始した子犬については、初回投与から6ヶ月後に検査を行い、その後は1年に1回検査を実施する。

犬糸状虫の年間をとおしての伝播は国内全域では起こらないものの、内部寄生虫及び外部寄生虫に対し活性を有する広域スペクトルの予防薬を毎年12ヶ月間投与することは、コンプライアンスの強化や他の病原性寄生虫及び人獣共通寄生虫の感染の予防に役立つであろう。

大環状ラクトン

現在市販されているFDAに承認されている犬糸状虫予防薬（イベルメクチン、ミルベマイシン・オキシム、モキシデクチン及びセラメクチン）は、ML系薬剤に属し、犬の免疫機構と協調的に働いて感受性のある幼虫を殺滅すると考えられている（Campbell, 1989; Carithers, 2017; Moreno et al., 2010; Vatta et al., 2014）。これらの薬剤はL3及びL4の幼虫に作用し、一部はマイクロフィラリアにも作用することが添付文書（医薬品表示指導書）に記載されている。心臓に到達する前の移行幼虫に対する駆虫効果は、ごく低用量の短期間（例えば月1回）の定期的な投与または長期（例えば6または12ヶ月）にわたる少量の持続的徐放によって得られることから、治療用量／毒性用量比に優れるといえる。大環状ラクトンは添付文書（医薬品表示指導書）の指示に従って投与すれば有効性が高く、獣医療で使用される最も安全性が高い薬物のひとつである。

経口及び局所投与タイプのML予防薬は、いずれも30日間隔での投与が添付文書（医薬品表示指導書）で指示されている。この

間隔を守らないと、第4後期幼虫に対する効果が低下し、予測できなくなるが、これは、これらの大型の幼虫に対して免疫系が働きのくいためと考えられている(Paul et al., 1986; Carithers, 2017)。感染後早ければ52日で認められる未成熟虫は、予防薬の作用に対する感受性がさらに低い。犬糸状虫が成長するにつれ、確実な予防効果を得るためにはより長期間の投与が必要となる(McCall, 2005; McCall et al., 2001a)。従って、定期的な投薬が不注意によって遅れたり、投与を忘れてしまった場合には、犬糸状虫予防薬を通年投与していても不完全な対策にしかならない。

MDR1(またはABCB1)遺伝子変異をもつP糖タンパク質欠損の犬(例えばコリー種)は、抗うつ剤、抗菌剤、オピオイド、免疫抑制剤、心臓病治療薬など、一般的に使用されるさまざまな動物用医薬品に対して高い感受性を示す。(MDR1変異を持つ犬で問題となる薬剤については<http://vcpl.vetmed.wsu.edu/problem-drugs>を参照のこと)(Mealey, 2008)。この中にはMLsも含まれており、その過剰投与や他のP糖タンパク質阻害薬との併用などによる毒性が報告されている(Pulliam et al., 1985)。このような中毒は、家畜用の濃縮MLs製剤の誤摂取や人為的な用量計算ミスによる過剰投与によって起こることがほとんどである(Dey et al., 2017)。このような使用は the Animal Medicinal Drug Use Clarification Act of 1994 (AMDUCA)が定める基準に違反しており、不適切な適外使用である。MLsは、いずれもFDAで承認されている予防用量において、P糖タンパク質欠損のある犬を含むあらゆる犬種に対して安全であることが明らかにされている。

大環状ラクトンには次の3種類の投与経路がある:

- **経口投与:**イベルメクチン、ミルベマイシン・オキシム及びモキシデクチンは月1回の経口剤として販売されている。嗜好性が高く、投与しやすいフレーバー付きやチュアブルタイプもある。犬の体重範囲に合わせた用量単位で包装されている。**最大限の効果を得るためには犬糸状虫予防薬は通年で投与すべきだが、**季節限定で投与する場合には、犬糸状虫の伝播が始まると予想される時期の1ヶ月以上前から投薬を開始しなければならない。また、製剤によっては、添付文書(医薬品表示指導書)の指示に従い、通常、伝播の終了後も最長で6ヶ月間継続して与えないといけない場合がある(次の「有効性の欠如に関する報告」の項を参照のこと)
- **局所投与:**モキシデクチン及びセラメクチンは局所投与用の液剤として販売されている。局所投与剤を用いた予防に関する条件は、月1回の経口剤を用いた場合と同じである。
- **非経口的投与:**モキシデクチンを含浸した徐放性(SR)リピッドマイクロスフェア製剤は、単回皮下注射することで6ヶ月または12ヶ月間の持続的な予防効果を得ることができるため、投薬遵守の向上(強化)につながる可能性がある。最大限の予防効果を得るためには一貫した投与が必要である。

有効性の欠如に関する報告

FDA動物用医薬品センター(CVM)は、犬糸状虫予防薬の有効性の欠如(LOE)とは、予防薬を適切な用量で継続投与していたにもかかわらず犬糸状虫検査で陽性となった症例と定義している。LOEが報告される背景には次の理由が考えられる。

- 十分量の予防薬を投与していない
- 適切な時期に予防薬を投与していない
- 薬剤用量を体内に留めておくことができなかった
- 有効成分が予想通り吸収されなかった
- 薬物代謝、免疫応答及び犬糸状虫の薬剤感受性に、宿主間で生物学的な差がある
- あるひとつの集団内の個々の犬糸状虫がMLsの活性に耐性を持つ

従って、それぞれのLOEに関する報告事例について正確な原因の究明は難しく、特定できない場合もある。

幸いなことに、LOEの報告の多くは製剤自体の問題ではなく、動物病院と飼い主または飼い主とペットの間で生じるコンプライアンス/アドヒアランスの失宜によって説明することができる。犬糸状虫予防薬の投与をたった一度でも忘れてたり、遅らせたりするだけで感染してしまう可能性がある。犬糸状虫の高度流行地域では特にこの可能性が高い。こういった地域は、一般的には年間を通じて気温が高く、水たまりが多いため、かなりの数の蚊が生息している。また、これらの流行地では、感染した犬や野生イヌ科動物が多数生息しており、感染源となっている。ときには、特定の製剤(例えば、犬用のセラメクチン外用剤)では、犬における吸収及び生体利用率が一定していない可能性があるため、最適な効果を発揮できないと考えられることもある(Sarasola et al., 2002)。

犬糸状虫予防薬の投与をたった1度でも忘れてたり遅らせたりするだけで感染してしまう可能性がある。

LOEの原因を解明する研究は現在も引き続き行われている。新たな研究が発表されるたびに、我々の知識基盤も広がり、理解も深まるが、一方で新たな疑問も浮かび上がってくる。犬糸状虫の複雑な生態、変化し続ける環境条件によるベクター集団への影響、宿主(野生動物及び飼育犬)集団の動態だけでなく、人と飼い犬との相互作用の変化でさえも関連性を持つ。多くの変動要因がある中、動物医療に携わるすべての人は、飼い主に自分の住んでいる地域における犬糸状虫感染のリスクと転帰を理解してもらい、飼い主が自分の飼い犬に年間を通して予防薬を適切に投与してもらえるよう努力することは極めて重要である。MLsは、これからもFDAの承認を受けている唯一の犬糸状虫感染の予防薬であり、予防頭数と年間投与回数を増加するための努力を強化していく必要がある。飼い主が予防薬の購入と投与を忘れないようタイミングよく通

知するシステムを導入するとよいだろう。

大環状ラクトンに耐性をもつ犬糸状虫が報告されている(図4)。薬剤耐性の程度、拡散度及び原因については理解が進んでおらず、さまざまな議論が行われている。近年、MLsに対する耐性が疑われる場合に臨床獣医師が利用できる、マイクロフィラリア抑制試験(MFST)に基づく評価手順も開発されたが(Moorhead et al., 2017; Pulaski et al., 2019), 耐性の確定的な検査方法は存在せず、耐性の分布を把握することはいまだに困難である。データからは、予防が「失敗」する最大の原因は飼い主のコンプライアンス／アドヒアランスにあることが示されている(Atkins et al., 2014; Johnson & Padgett, 2019)。薬剤耐性は憂慮すべきことではあるが、現在市販されている製剤の有効性は高く、製造元の指示に従って使用を継続すべきであるというのが一致した見解である。

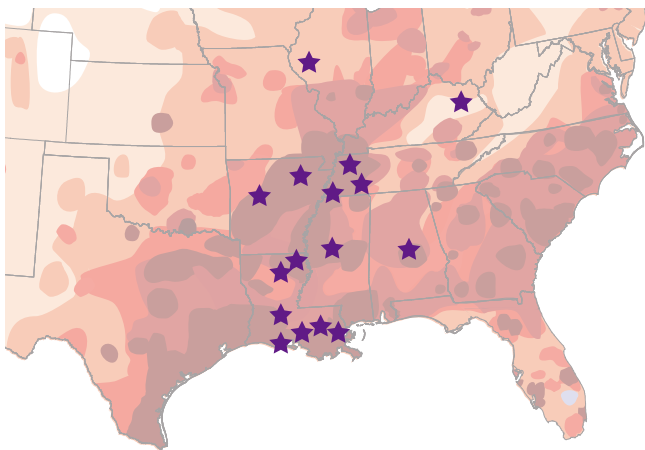


図4 米国内においてML耐性株の犬糸状虫 *Dirofilaria immitis* に感染した犬が確認された地域(★)

市販の犬糸状虫予防薬を用いた数多くの実験研究において、耐性を有することが知られている犬糸状虫株(JYD-34等)に対する単回投与または複数回の連続投与による有効性の検討が行われており、モキシデクテン含有製剤が耐性株に対する効果もとても高いことが報告されている。しかし、モキシデクテンであっても、犬糸状虫の株、用量、投与回数及び感染後の投与のタイミングによっては有効性が21.6~100%と大きく異なることが示されている(Bourguinat et al., 2015; McTier et al., 2019; McTier et al., 2021)。すべてのML分子が耐性株に対してある程度の割合で効果を示さないことが明らかになっており、薬剤耐性はML系に共通した現象であることに注意しなければならない。

ベクターの制御

犬糸状虫症は米国における犬のベクター媒介性疾患の中でも罹患率と死亡率が最も高く、犬の犬糸状虫症を予防する優れた薬剤があるにもかかわらず、症例の範囲や頭数は年々増え続けてい

る。蚊は犬糸状虫が必ず必要とする中間宿主であり、媒介動物でもあるため、飼い主、獣医師、あるいは環境衛生上の防蚊対策を実施する義務がある自治体は、媒介動物の段階で伝播の鎖を遮断する機会を逃してはならない。犬糸状虫の伝播と感染の両側面からの集学的な取組みは、個体及び集団レベルの双方で成果を上げていくための重要な方法として考える必要がある。獣医療にも人医療にも、ベクター媒介性疾患対策に個体及び地域レベルの集学的取組みが強く支持される例は、標準治療とまではいわないにしても、多数ある。例えば、犬のライム病や人のマラリア症などである。

包括的なベクター対策として、複数の戦略的取組みを取り入れることが可能である。ベクターの生態については、本ガイドラインの随所にて解説が行われている。地域レベルでの対策では、水たまりなどのボウフラの生息場所を可能な限りなくし、昆虫成長制御剤、バチルス菌、魚のカダヤシなどを含むさまざまな手法でこれらの生息場所を化学的及び生物学的に処理することが第一である。局所的な殺虫剤の噴霧や蚊取り器の設置も対策のひとつになる。低速風は、屋内に入ろうとする蚊の行動パターンを大きく乱し、扇風機による風は、蚊を引き寄せる二酸化炭素などを希釈し、裏庭などの環境で人及び飼い犬を守る実用的な方法であることが示されている(Hoffman and Miller, 2003)。このような取組みについては、地方自治体及び民間の専門会社からも専門的助言や装備の提供を受けることができる。

犬糸状虫の伝播を抑制するためのベクター制御対策

- 蚊が繁殖しやすい水たまりをなくす。
- 水たまりをなくすことができない場合は、昆虫成長制御剤、バチルス菌、魚のカダヤシなど化学的または生物学的な手法で処理する。
- 局所的な殺虫剤の噴霧や蚊取り器の設置を行う。
- 蚊が活発に吸血を行う時間帯(夕暮れ及び夜明け)に犬が野外で活動するのを制限し、犬が蚊の生息場所に近づくのを避けることで、蚊への接触機会を減らす。
- FDAまたはEPAの承認を受けている犬用の外部寄生虫駆除剤を用いる。
 - 殺虫効果が証明されている製剤は、伝播サイクルを断ち切り、蚊の数の減少に役立つ可能性がある。
 - 蚊の忌避効果が証明されている外用の外部寄生虫駆除剤は、動物への感染性L3の伝播及び媒介蚊へのマイクロフィラリアの伝播を抑制または阻止することができる。
- デート(DEET)は人用にしか承認されていないため、犬へのデートの使用は推奨されない(Dorman, 1990; Gwaltney-Brant, 2004)

犬の飼い主に推奨される直接的な予防対策としては、蚊が活発に活動する時間帯の外出や蚊が多い地域を避けるといった、リスク行動の回避などが挙げられる。非常に効果が高い直接的な予防対策は、蚊の忌避効果や殺虫効果があることが証明されている外用の外部寄生虫駆除剤を利用することである。

蚊忌避剤及び外部寄生虫駆除剤の利用

蚊忌避剤は、媒介蚊の吸血を阻止することによって、犬への感染幼虫の伝播と蚊へのマイクロフィラリアの侵入を防ぐ。これにより、未感染だった犬が感染したり、マイクロフィラリア血症の犬が感染源となり犬から蚊へ、そしてまた別の犬へと感染が拡散したりする可能性を低減させることができる。ふたつの対照実験室研究において、ベルメトリンを含む蚊忌避剤が蚊の吸血を防ぐ高い有効性(95%超)を示すことが証明されている。マイクロフィラリア血症の犬に蚊忌避剤を適用して未感染の蚊と接触させたところ、吸血した蚊はすべて3日以内に死亡した(McCall et al., 2017a)。さらに、蚊に対する蚊忌避剤の犬糸状虫感染予防効果は、対照群と比べて95%であった(McCall et al., 2017b)。これらの初期研究からは有望な結果が得られたが、野外条件での効果を確認するにはさらなる研究が必要である。

外部寄生虫駆除剤は、投与された動物に接触したまたは吸血した蚊を殺滅することで効果を示す。駆除剤が投与された犬に接触した蚊は3日以内に死滅するため、犬糸状虫を伝播することができなくなる。つまり、投与された犬は実質的な感染源となることはなく、雌の蚊を殺滅することで産卵を防ぎ、やがては地域的な蚊の生息数を減らすことで犬糸状虫の伝播もさらに減少するという付加的な利点がある。

イソキサゾリンは、ノミ、マダニ、ダニ等の節足動物の治療と制御のためペットに広く使用されており、犬糸状虫 *D. immitis* ならびに動物及びヒトの他の疾患を媒介する蚊に対する有効性のために、再利用されつつある(Miglianico et al., 2018)。犬に対するイソキサゾリンの全身投与は、蚊の成虫を駆除し、雌の産卵を阻止または抑制するため、蚊が媒介する疾患の伝播に大きく影響する。犬へのイソキサゾリンの投与が、蚊の刺傷に伴う犬糸状虫 *D. immitis* の犬への伝播を阻止することはまだ明らかではない。しかし、実験室研究において、サロラネル(Geurden et al., 2023)、フルララネル(Duncan et al., 2023; Evans et al., 2023)またはアフォキサゾリン(Liebenberg et al., 2017)を投与した犬を吸血した蚊の多くは吸血後24~48時間以内に死滅し、この期間にL3が発育できなくなることから、さらなる直接伝播が制限されるはずである。加えて、雌蚊の虫卵数を減少させることで、以降の犬糸状虫の伝播が大きく抑制され、その結果、蚊の地域個体数も減るはずである(Evans et al., 2023; Geurden et al., 2023)。

蚊忌避剤及び外部寄生虫駆除剤は単独で使用しても併用しても役には立つが、高度流行地域では単独で犬糸状虫の犬への伝播を完全に阻止することはできない。しかし、蚊忌避剤/外部寄生虫駆除剤をMLとともに用いた最近の研究では、MLに高い耐性を持つ犬糸状虫株を保有する蚊を犬に接触させたところ、感染を100%防ぐことができた(McCall et al., 2017b)。従って、MLによる予防に外用の蚊忌避剤/外部寄生虫駆除剤を併用することで、耐性を有する犬糸状虫だけでなく感受性を有する犬糸状虫の感染をより確実に予防できる可能性がある。

集学的なリスク管理

犬の犬糸状虫症におけるリスク管理対策は、感染及び疾病の脅威を定性的かつ定量的に評価したのち、これらの脅威を緩和するための対策を協調的かつ合理的に取り入れていくプロセスである。犬糸状虫感染症の脅威は、AHSの発生率マップ(heartwormsociety.org)及びこのガイドライン中に示す情報に基づいて簡単に評価することができる。

獣医師は、判明しているまたは予想される脅威レベルに応じて、犬糸状虫の感染及び犬糸状虫症の対策を推奨することが望ましい。例えば、発生率が低い地域に住んでいる犬では、ML予防薬を通年投与するのが妥当だろう。脅威が高い地域では、MLの通年投与に加えて、蚊に対する忌避効果及び殺虫効果が証明されている外用の外部寄生虫駆除剤を、蚊が最も活発に活動する季節に用いるのが合理的である。非常に高い脅威が持続して認められる国では、環境から蚊を駆除する対策を進めるとともに、MLと蚊に対する忌避効果及び殺虫効果が証明されている外用の外部寄生虫駆除剤の両方を通年投与することが、犬糸状虫の感染の脅威に対する最適な対策として勧められる。

犬糸状虫の感染と犬糸状虫症の脅威に対する集学的なリスク管理対策を行うことで、犬糸状虫の伝播サイクルを断ち切る可能性を高め、薬剤耐性を示す犬糸状虫の問題にも取り組むことができ、個体レベルでも集団レベルでも犬を脅威から守ることができる。

犬の犬糸状虫症におけるリスク管理対策は、感染及び疾病の脅威を定性的かつ定量的に評価したのち、これらの脅威を緩和するための対策を協調的かつ合理的に取り入れていくプロセスである。犬糸状虫感染症の脅威は、AHSの発生率マップ(heartwormsociety.org)で簡単に評価することができる。

一次診断スクリーニング

キーポイント:一次診断スクリーニング

- AHSでは、7ヶ月齢以上のすべての犬に対して、年1回の抗原検査とマイクロフィラリア検査の両方を行うことを推奨する。
- 現代代の犬糸状虫抗原検査は、雌成虫が少なくとも1隻存在すればほとんどの感染を検出でき、特異性はほぼ100%である。しかし、特に少数寄生例や循環抗原量の少ない例では、感度に差が見られる。
- 抗原検査で陽性結果が得られた場合、治療を開始する前に、他の検査でも結果を確認することが必要である。末梢血液中にマイクロフィラリアが検出された場合、あるいは別の製造元の抗原検査キットを用いて陽性結果が得られた場合に確定診断とする。
- 抗原検査で陰性(NAD)だったからといって、犬糸状虫に感染していないという確証にはならない。単に使用した検査方法では抗原が検出されなかったというだけである。
- **マイクロフィラリア検査はすべての犬に毎年実施する!** マイクロフィラリア血症は、血清学的検査の結果の確定に利用でき、患者を感染源として特定できると同時に、マイクロフィラリア数が多い場合は獣医師に注意を促す。また、免疫複合体の存在により偽陰性を示す感染犬の検出に役立つ。
- 犬糸状虫抗原検査において、阻害された抗原を解除するために血清検体をあらかじめ加熱する方法は、現在、標準検査機関で実施されている。しかし、犬における犬糸状虫スクリーニング検査では、血液検体を日常的に加熱処理することは、**現在、推奨されていない**。
- コンプライアンスを遵守しない場合や犬糸状虫予防薬の製剤または薬剤の種類を変更する場合には、新たに投薬を開始したり、薬剤の種類を変更したりする前に、犬に抗原検査とマイクロフィラリア検査を実施する。

年1回の検査は、確実な予防の実践と維持に欠かすことができない。これにより感染が確認された場合に適宜治療を開始することで、病理発生を最小限に食い止めることができる。適切な診断検査により犬の犬糸状虫状態を確かめずに、犬糸状虫予防薬の処方及び投与を選択することは、**推奨されない**。もし犬糸状虫に感染していた場合、運動制限やドキシサイクリンの投与を検討せず最適ではない「Slow-kill」法を開始することになり、犬の安全性に関するリスクを高めることになる。抗原検査を行えない場合には、少なくとも、予防薬の投与開始前に1滴の血液でマイクロフィラリア検査を行うべきである。検査を行わない、または、不適切な検査を行うことで犬の真の犬糸状虫の状態を知らずに予防薬の投与を行うと、集団内で耐性のある犬糸状虫 *Dirofilaria immitis* 数を増加させることにつながる。MLに感受性を持つL3、L4やマイクロフィラリアがすべて駆除されれば、MLに耐性を持つステージだけが成長を続け、その地に生息する他の蚊に伝播される可能性がある。これにより、地域の犬糸状虫集団における耐性株の数が上昇する方向に転じる。ベクター制御対策(11ページ参照)も取り入れるべきである。

最適な結果を得るための検査時期

現在市販されている犬糸状虫抗原検査は、犬糸状虫 *D. immitis* の雌成虫がおもに分泌する蛋白質を検出する方法であり(Courtney and Cornell, 1990; Weil, 1987)、最も有用なマイクロフィラリア検査は、マイクロフィラリアを集虫し(Knott変法またはフィルター法)、検出感度をより高めた方法である(Georgi and Georgi, 1992; Knott, 1939)。犬糸状虫抗原とマイクロフィラリアが最も早く検出されるのは、それぞれ感染後約5ヶ月と6ヶ月である。通常、抗原血症が先行するが、時にマイクロフィラリアが数週間早く血液中出现することもある。雌の寄生数が少ない犬では、抗原がまったく検出されなかったり、散発的にしか検出されなかったりすることもある(Atkins, 2003; McCall, 1992)。また、ML予防薬を投与している感染犬では、感染後約9ヶ月目まで抗原血症が抑制されることがある(McCall et al., 2001 b)。検査が有効になる時期を判断するには、感染が成立したと想定される日に検出が可能になるまでの期間を足す必要がある。7ヶ月が適切だろう。つまり、生後7ヶ月齢未満の犬に対する抗原検査の必要性や正当性はなく、また、マイクロフィラリアの経胎盤感染や輸血を介しての感染が疑われない限り、生後7ヶ月齢未満の犬にマイクロフィラリアの検査も必要ない。

マイクロフィラリア検査と抗原検査

抗原検査は、無症状の犬をスクリーニングする場合でも、犬糸状虫感染が疑われる症例を検証する場合でも、最も感度のよい診断法である。ただし、現在はマイクロフィラリア検査も同時に行うことが推奨されている。これは犬糸状虫感染が強く疑われる場合や犬糸状虫予防薬の投与歴が不明な場合(例えば、保護施設から引き取った犬の場合)に特に重要である。犬糸状虫が感染した犬の中には、抗原抗体複合体により抗原が阻害され、偽陰性結果が得られる場合があることが明らかになってきた。これらの犬では、抗原検査では陰性だがマイクロフィラリア検査では陽性を示すことがあり、米国南東部の保護施設で実施された研究において5.2~7.1%の割合で起こることが報告されている(DiGangi et al., 2017; Gruntmeir et al., 2020; Velasquez et al., 2014)。このような犬を特定して地域の病原集団を減らし、犬糸状虫の耐性亜集団が選択される可能性を少なくするために治療することが重要である。犬糸状虫に感染した犬が、抗原検査でもマイクロフィラリア検査でも陰性を示す場合もある。

抗原検査

酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)、免疫クロマトグラフィー検査法及び免疫蛍光抗体検査法により、循環血液中の犬糸状虫抗原すなわち主に雌成虫の生殖管で生成される糖蛋白を検出することができる(Weil, 1987; Weil et al., 1985)。いずれの検査法も

臨床的に有用であることが実証されている。現代の犬糸状虫抗原検査は、雌成虫が少なくとも1隻存在すればほとんどの感染を検出でき、特異性はほぼ100%である(Atkins, 2003; Courtney and Zeng, 2001; Lee et al., 2011; McCall et al., 2001b)。しかし、特に少数寄生例や循環抗原量の少ない例では、感度に差が見られる。現在のところ、雄成虫だけの寄生を検出する方法は確立されていない(Gruntmeir et al., 2020)。検査前に検体を熱処理することによって雄虫のみの感染の検出率が高まることが報告されている(Gruntmeir et al., 2020)。

抗原検査において信頼性及び再現性のある結果を得るためには、使用説明書の手順を厳守して検査を行わねばならない。臨床現場での犬糸状虫検査の精度は、使用方法を順守しているかどうか、また、検査キットと検体の保管や取扱いの方法によって左右される。数種類の検査キットでは、操作ステップを最小限にし、一部を自動化することによって手順が簡素化されている。結果には偽陽性と偽陰性のいずれも生じることがある。陽性でも陰性でも、予期せぬ結果が得られた場合は、新しい検体を用いて異なる種類の検査を行い、検査結果が正しいか確認を行うべきである。それでも結果が紛らわしい場合は標準検査機関による独立した検査を行い、結果を確認するあるいは反証することが推奨される。

犬糸状虫抗原検査による陽性結果は犬糸状虫の特異抗原の存在を示唆するものであるが、偽陽性結果を招く因子が複数ある。現在のところ、抗原検査で陽性になった場合、MLs, ドキシサイクリン, メラルソミンなどで治療を開始する前に、必ず別の検査で結果を確認することが推奨される。末梢血液中にマイクロフィラリアが検出された場合、あるいは別の製造元の抗原検査キットを用いて陽性結果が得られた場合に、確定診断となる。エコー検査によって心臓または肺動脈内の犬糸状虫成虫を描出することも確定診断になる。犬糸状虫症に特徴的な胸部X線像は、現在の寄生を示すものではないが、犬糸状虫症を支持する。一般的には、抗原検査の陽性判定は、否定するよりも正しいと考えた方がよいだろう。

循環血液中の犬糸状虫抗原量は、不正確ではあるが雌成虫の寄生数との間に直接的な関係を示す(Courtney, 1987)。ELISA検査法では反応を段階的に評価できるが、免疫クロマトグラフィー検査法では定量的な結果は得られない。虫体が死滅したばかりの場合は一時的に循環抗原量が増加し、未成熟雌虫の寄生や雌成虫の寄生数自体が少ない場合には抗原量が少なくなり(Grieve and Knight, 1985; Wang, 1998)、さらに、抗原抗体複合体の形成によって抗原の検出が抑制または完全に阻害されるといった複雑な状況が絡み合うことから、寄生数を評価するという点ではELISA検査の有用性は限られている。このため、定量的な抗原検査はごく推測的なものにすぎず、他の関連情報との相関関係を考慮する必要がある。抗原検査での陽性結果の色強度も確実な寄生数の判

定に使えるものではなく、このような目的で使用すべきではない。

抗原検査で陰性だったからといって、犬糸状虫に感染していないという確証にはならない。単に使用した検査方法では抗原が検出されなかったというだけである。従って、陰性結果は「陰性」ではなく、抗原検出なし(NAD)と解釈及び記録するのがより正確である。

偽陰性検査結果は、少数寄生や未成熟雌虫の寄生、雄虫の単性寄生、使用説明書に記載の手順を守らなかった場合がほとんどである。また、抗原抗体複合体による抗原の阻害が抗原検査を妨害し、その結果、偽陰性検査となる場合もある。血清を加熱することにより抗原の反応阻害が解除され、陽性結果に転ずる場合があることが実験室研究によって示されている(熱処理に関する詳細は14ページのボックスを参照のこと)(DiGangi et al., 2017; Gruntmeir et al., 2020; Velasquez et al., 2014)。

どのような状況で血清検体の熱処理を検討すべきか

犬糸状虫抗原検査において、阻害された抗原を解除するために血清検体をあらかじめ加熱または加熱以外の方法で処理する方法は、標準検査機関で利用可能である。循環血液中にマイクロフィラリアが検出されているのに、あるいは臨床的に活動性の状態が疑われる(徴候、レントゲン画像の変化などから)のに抗原検査でNADであった場合や、初回の抗原検査結果が一致しなかったり、高リスクの犬または高リスク地域の犬で犬糸状虫予防薬のアドヒアランス投与が行われなかった履歴があったりした場合、その実施を考慮する。ただし、犬糸状虫のスクリーニング検査で血液検体を日常的に加熱処理することは、**現在、推奨されていない**。

検体の熱処理は、偽陰性結果を生じる可能性がある阻害された抗原を解除できることが示されているが、一般的な院内検査キットの使用説明書で指示される方法ではないため、犬糸状虫検査だけではなく、他の感染症に対する抗体を同時に検出する場合にも、正確な結果が得られなくなる可能性がある。熱処理後の「NAD」から「抗原陽性」への転化が何を意味しているのか正確に理解できるようになるためには、犬糸状虫と他の蠕虫との交差反応に関するさらなる研究が必要である。

熱処理を行う抗原検査を犬のスクリーニング診断法に用いるべきか否かに関するデータは限られている。現在あるデータからは、初回に偽陰性を示した感染犬では加熱処理により抗原が検出されるようになる可能性が高い(DiGangi et al., 2017; Gruntmeir et al., 2020; Little et al., 2018; Velasquez et al., 2014)。同時に、偽陽性結果を出すリスクは非常に低い。陽性を認める診断検査結果が加熱処理を行った時に**限って**得られた場合(つまり、加熱なしの抗原でNAD、感受性の高いマイクロフィラリア検査でマイクロフィラリアが検出されなかった場合)、患者の現在の全体的な健康状態を把握し、抗原検査で交差反応を示す他の寄生虫(*Dirofilaria repens*, *Angiostrongylus vasorum*, *Spirocerca lupi*など)を除外するために、さらなる診断が必要である(Aroch et al., 2015; Schnyder &

Deplazes, 2012; Sobotytk et al., 2021; Venco et al., 2017)。今後の最適な診断や治療プロトコルを決めるためにもっとも堅実な方法は、3ヶ月後に抗原検査とマイクロフィラリア検査を実施することで患者を監視、再検査することであり、我々はこれを推奨する。

マイクロフィラリア検査

犬糸状虫感染症の罹患率が高い地域では、感染犬がマイクロフィラリア血症を示さないことがよくあり(20%まで)、MLによる予防を行っている犬ではこの割合がさらに高くなる(McCall, 2005)。このことを考慮すると、もし犬がマイクロフィラリア血症であれば、1滴の新鮮血をカバーグラスで覆い、マイクロフィラリアやマイクロフィラリアの運動による血球の動きを顕微鏡で観察することによって陽性犬を検出することができる(Rawlings, 1986)。移動性よりもむしろ定住性の移動パターンが*Dirofilaria*属の特徴であり、米国ではこのほとんどが*Dirofilaria immitis* 犬糸状虫である。

ヘマトクリット毛細管のバフィーコート下の動きも顕微鏡で確認することができる。これらの検査法は、マイクロフィラリア数が少ない場合(50から100隻/mL)に感度が低くなる。しかしながら、このような患者ではマイクロフィラリア殺滅剤を投与しても重度の有害反応を示すリスクは低い。

マイクロフィラリアの存在をより正確に判定するには、集虫法(ノット[Knott]変法)を用いることが望ましい(Georgi and Georgi, 1992; Knott, 1939)。Knott変法(右のボックスを参照)は、形態の観察や虫体サイズの測定により、犬糸状虫*D. immitis*と犬皮下糸状虫*Acanthocheilonema*(旧*Dipetalonema*)*reconditum*などの非病原性の糸状虫種とを鑑別することができる、望ましい検査法である。Knott変法では、希釈ホルマリン溶液(2%)を標準的な溶解液として用いるが、酢酸及び蒸留水も適切な代用になることが新たな研究で明らかになっている(Evans et al., 2019; Genchi et al., 2021; Long et al., 2020)。疑わしい結果が得られた場合、専門の獣医学検査機関に相談するとよい。フィルター装置がまだ利用できる病院では、上述の溶液に研究用試薬販売会社で簡単に入手できるメンブレンフィルター(ポリカーボネート製、直径25mm、孔径5 μ m)を組み合わせたことができる。

マイクロフィラリア検査はすべての犬に実施するべきである。マイクロ

フィラリア血症は、血清学的検査の結果の検証に利用でき、患者を感染源として特定できると同時に、マイクロフィラリア数の多い犬に対しては、マイクロフィラリア殺滅剤の投与により重篤な反応を起こすおそれがあることを獣医師に警告するものになる。

ノット変法の方法

ノット変法では、まずEDTA処理した血液1.0mLと2%ホルマリン液9.0mLを遠心チューブに入れて混合する。遠心チューブを数回転倒し、血液とホルマリン液を混和して赤血球を溶解する。次に、遠心チューブを遠心機に入れ、1,100から1,500rpmで5から8分間遠心し、沈査を残して上清を捨てる。沈査にメチレンブルー1滴を加えて染色し、沈査をスライドグラスにのせてカバーグラスをかける。低倍率(100倍)でマイクロフィラリアの有無を鏡検する。マイクロフィラリアの形態観察には、高倍率(400倍)のドライレンズを使用する。犬糸状虫*D. immitis*のマイクロフィラリアは、体長が295から325 μ mで、頭部が先細になっている。犬皮下糸状虫*A. reconditum*のマイクロフィラリアは、体長250から288 μ mで、頭部が丸く、尾部が湾曲している(Rawlings, 1986)。定量評価には、沈殿物の全量を検査し、マイクロフィラリアの数を計測しなくてはならない(マイクロフィラリア数/mL)。

コンプライアンス失宜及び予防薬変更時に考慮する検査

コンプライアンスに失宜が生じた場合や犬糸状虫予防薬の製剤または薬剤の種類を変更する際は、犬の犬糸状虫感染状況の確認を行うことが重要である。予防薬の使用を開始するまたは変更する場合は、事前に抗原検査とマイクロフィラリア検査を実施する。陽性の場合、変更前にすでに感染していたことを示す。必ず6ヶ月後に再検査を行う(図5)。この時点で陽性だった場合、予防薬の開始または再開の前に感染していた可能性が大きいが、感染していても陽性とならずに見逃されることがまれにある(主に未成熟虫の感染または成虫でも寄生数が少ない場合に偽陰性を示す)。初回検査日から1年後に抗原検査及びマイクロフィラリア検査を再び行い、その後は年1回、検査を継続する。

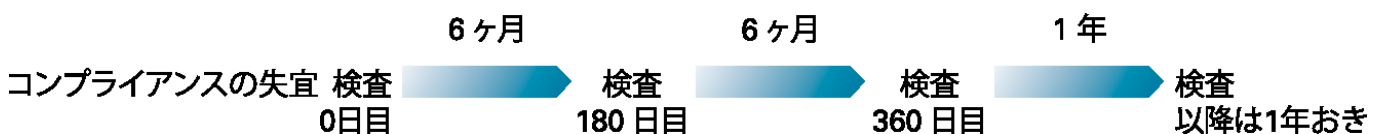


図5 コンプライアンス失宜後の検査手順 初年度は3回、以降は年1回検査を行う。

その他の補助的診断

X線検査やポイントオブケア超音波検査及び心エコー図法などの追加検査は、犬糸状虫症の確定診断及び重症度の判定に役立つ。

X線検査

心肺状態の評価は、予後の推定に有用になる場合がある。X線検査は、犬糸状虫の感染による二次的な心肺疾患の重症度を評価するのに最も客観的な検査法である。犬糸状虫による血管障害

の典型的な(ほぼ特徴的な)徴候は、肺葉内及び肺葉間の末梢肺動脈枝の拡張、蛇行及び頻繁な切り詰め像であり、特に横隔膜肺葉(後葉)枝で起こりやすい(図6)。これらの所見は、さまざまな程度の肺実質性疾患を伴う。初期のごく軽微な肺動脈の変化は、横隔膜肺葉の背側尾側楔状部で発見されることが最も多い。感染の重症度や疾患の慢性化が進むにつれて、肺動脈の徴候は、次第により大きい動脈枝で認められるようになる(図7)。最悪の場合には、右心肥大を来す(Bowman and Atkins, 2009; Calvert and Rawlings, 1988; Rawlings, 1986)。

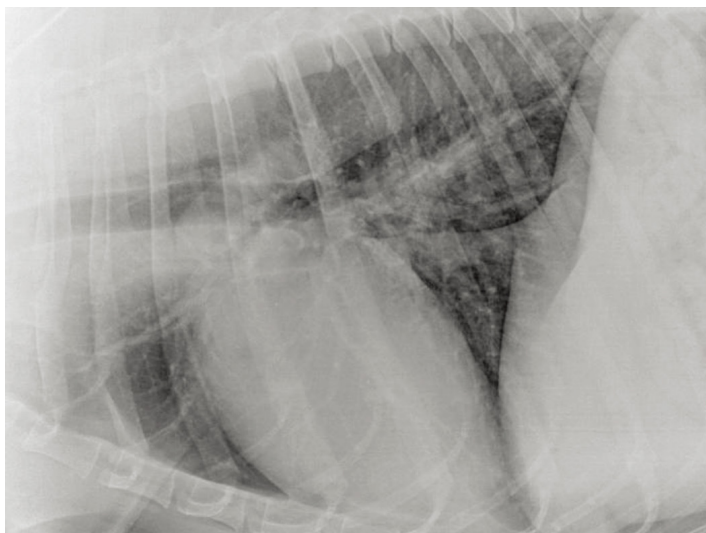


図6 中程度の犬糸状虫症 犬糸状虫症では右心肥大(逆D字型)が認められる。(画像提供: C.Thomas Nelson, DVM)

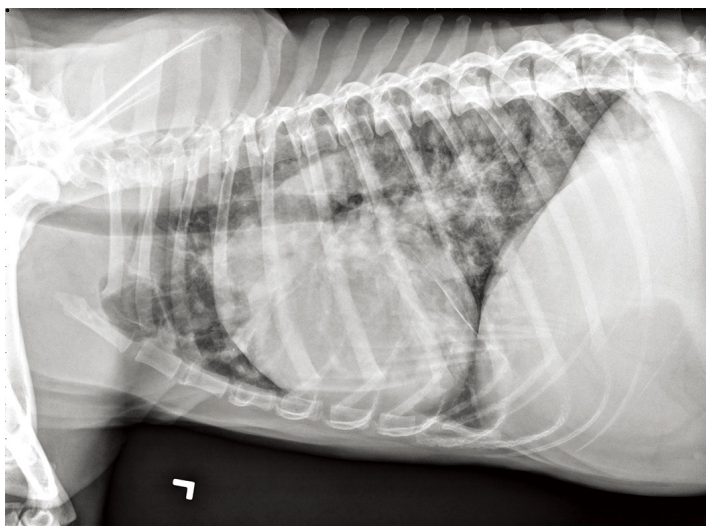
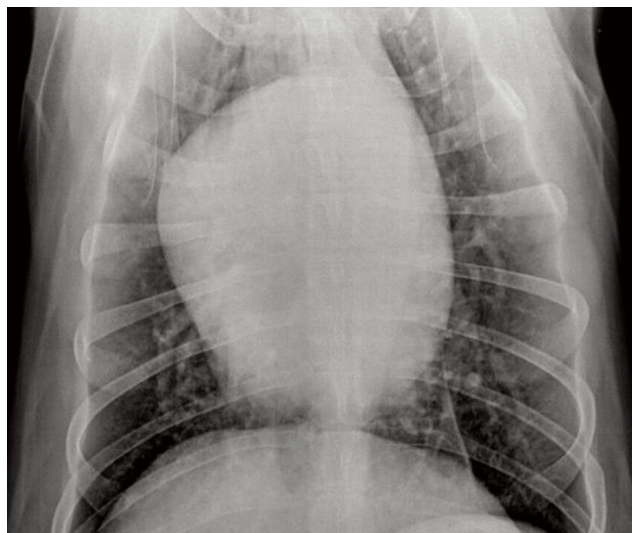
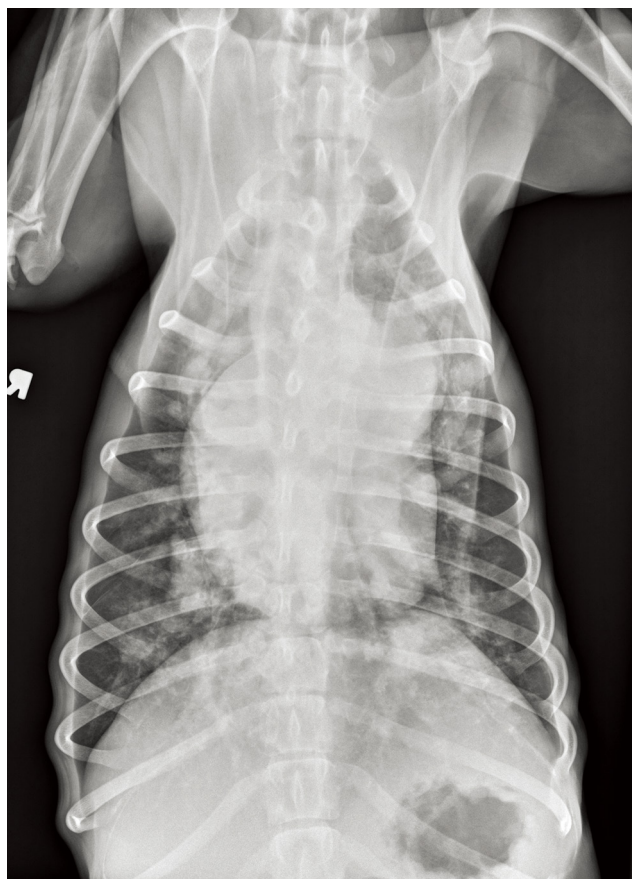


図7 重度の犬糸状虫症

胸部の左側横臥像(a)及び背腹像(b)。重度の右心肥大と主肺動脈の拡張が認められ、さらに末梢肺動脈も拡張し、蛇行している。びまん性に気管支パターン及び結節性間質パターンが混在して見られる。腹水のため腹部漿膜面の詳細は不明瞭である。犬糸状虫症の続発症としての右心不全、活動性肺疾患、肺高血圧及びおそらくは慢性あるいは急性の肺動脈塞栓の併存を示している。

(画像提供: Marisa Ames, DVM)



ポイントオブケア超音波検査(POCUS)

「フラッシュ超音波検査」は二者択一的な質問(例えば腹水はあるかどうか)に迅速に答える単一描出法であるが、一方、ポイントオブケア超音波検査(POCUS)は論理的評価を保証する標準化描出法である。犬糸状虫感染症の犬でPOCUSが適応となるのは、呼吸困難、腹部膨満または腹水貯留による波動感、微弱な心音または肺音、右心での雑音、尿色変化、チアノーゼ及び失神が認められる場合である。POCUSの手技には、胸部(TFAST)及び腹部迅速超音波検査法(AFAST)(Boysen & Lisciandro, 2013; Lisciandro & Lisciandro, 2021a)、獣医学的簡易肺超音波検査法(Vet BLUE)が含まれる(Lisciandro & Lisciandro, 2021b)。Global FASTは、AFAST、TFAST及びVet BLUEの15の描出法から構成される包括的な検査方法である(Lisciandro & Lisciandro, 2021a)。犬糸状虫症の患者では、Global FASTを用いて体腔内の液体貯留と心臓内の虫体の確認を行う。臨床医は経験を積むことで肺病変(例えば、間質浸潤や肺血栓塞栓など)、肺高血圧を示唆する心臓病変、後大静脈及び肝静脈の拡張(右心不全による全身の静脈圧亢進を支持する)も検出できるようになる。犬糸状虫成虫の体壁は高エコー性であり、ループ状の虫体が平面画像では切断されて、「等号」のような特徴的な短い平行線として描出される。心臓内の虫体の検出、貧血、色素尿及び心拍出量の低下に伴う徴候(毛細血管再充満時間の延長、末梢の冷感、四肢冷感、弱脈、低血圧)はCaval syndromeの確定診断となり、緊急的な虫体の摘出が必要とされる。POCUSは綿密な身体検査、肺の実質及び血管系のX線検査、完全な心エコー図に代わるものではない。

心エコー図法

犬糸状虫成虫の体壁は高エコー性であり、ループ状の虫体が平面画像では切断されて、「等号」のような特徴的な独特の短い平行線として描出される。心エコー図法により犬糸状虫感染の確定診断を行い、疾患による心臓の解剖学的及び機能的影響を評価することもできる(図8)。特に大型犬や軽度感染の犬では心エコー図法では描出できない肺動脈末梢枝に虫体がしばしば局在しているので、効果的な診断法にはならない。犬糸状虫の寄生数が多いければ、主肺動脈、右肺動脈枝及び近位左葉間の肺動脈枝、あるいは右心内(補足7)に虫体が存在する可能性が高くなるので、容易に描出できる。血色素尿症の犬では、三尖弁口部にいる虫体を描出することで、Caval syndromeの診断が確定する(Badertscher et al, 1988; Moise, 1988; Venco et al., 2001)。近年の回顧的研究において、心臓内に犬糸状虫が確認された犬の25%でCaval syndromeの臨床徴候が認められた

補足7 通常の寄生状態ではない。

(Romano et al., 2021)。心エコー図法では肺高血圧の確定診断法にはならないが、その有無の可能性の評価に役立つ。肺高血圧の可能性を評価するには、心臓及び肺血管の形態的及び機能的な変化、三尖弁逆流圧較差及び拡張早期の肺動脈弁逆流最大速度を用いる(ACVIMコンセンサスステートメント, Reiner et al., 2020)。三尖弁や肺動脈の逆流が確認されない場合は、右肺動脈伸展性指数(Basile et al., 2023; Venco et al., 2014)及び肺静脈/肺動脈比(Matoss et al., 2023)が肺高血圧の可能性を心エコー図法で評価する際の定量的変数となる。

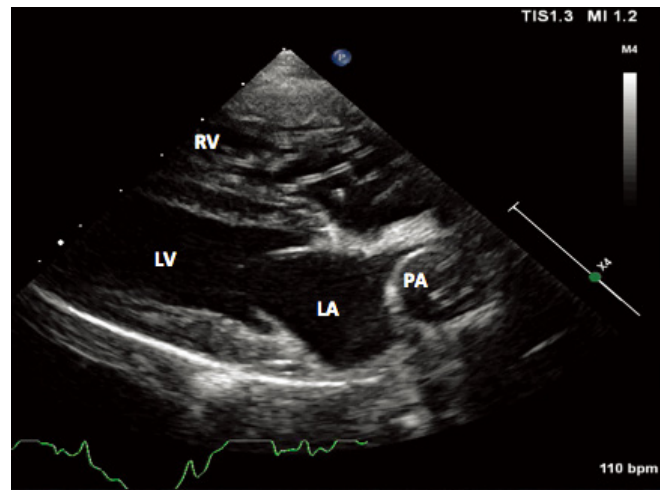


図8 沈うつを主訴に受診した8歳、雑種、去勢雄の右傍胸骨長軸断面
三尖弁口部に犬糸状虫の大きな塊が認められる。右心室が重度に肥大し、右心房は拡張している。重度に拡張した肺動脈内にも虫体が観察される。
LA: 左心房; LV: 左心室; PA: 肺動脈; RV: 右心室
(画像提供: Dr. Marisa Ames)

感染犬における成虫殺滅前の診断検査

成虫殺滅を行う前にどこまで診断検査を実施するかは、患者それぞれの臨床状態によって異なる。詳細な病歴の聴取、身体検査、抗原検査及びマイクロフィラリア検査から得た情報を基本とし、他の臨床検査や検査室検査の結果はあくまでも補助的に利用する。1)犬の活動レベル、2)併発している肺血管疾患の程度、3)感染の重症度(寄生数が多いか少ないか)など、成虫殺滅後に血栓塞栓症を発症する確率や治療の転帰に影響するいくつかの重要因子は、標準的な診断検査では容易に評価できないことを知っておくことが重要である。

運動、興奮及び過熱は合併症を起こす引き金となるため、運動制限は必須である。治療期間中及びメラルソミン最終注射投与後の6から8週間における犬の活発な運動は、成虫殺滅後に起きる合併症に関わる最も重要な因子のひとつである(Dillon et al., 1995a; Fukami et al., 1998)。治療を行う前に、飼い主が犬の運動をきちんと制限する能力と意志があるかどうかしっかりと調査する必要がある。AHSのウェブサイトには、飼い主や開業医に役立つ資料がいくつか掲載されている。

胸部X線像は、犬の心肺状態を解析するのに有用であり、成虫殺滅後に合併症が起こる可能性の評価に役立つ(Calvert and Rawlings, 1988; Rawlings, 1986, Rawlings et al., 1981; Romito et al., 2023)。血栓塞栓症は、犬糸状虫に感染した犬のX線像で、重篤な肺動脈閉塞の徴候を示している場合に起こりやすく、特に犬が臨床徴候を示している場合によく発症する(Rawlings et al., 1993a)。X線所見に関わらず、適切な犬糸状虫予防薬とドキシサイクリンによる犬糸状虫の駆除をできるだけ早く始めなくてはならない。

成虫殺滅剤によって死滅する犬糸状虫の数が多くなるほど、塞栓や炎症が起こりやすくなる(Venco et al., 2004)。残念なことに、寄生数を正確に判定する検査法は(複数の検査法を組み合わせても)ない。寄生数が多くても少なくとも、犬に臨床的に無症状で、X線検査上の変化もほとんど認められない場合がある。従って、幅広い診断を行ったとしても、成虫殺滅後の合併症を予測することは困難である。獣医師は、常に治療後の合併症は起こりやすいものと考え、どの症例も寄生数が多い場合と同様に扱い、死滅虫や死にかけて虫に激しい免疫応答を起こす可能性があると思定して管理を行わねばならない。

これまで、一部の飼い主や保護施設などは経済的な理由から、幅広い診断検査を行わずに、多くの成虫殺滅治療が上手く行われてきた。診断検査は一頭一頭の犬糸状虫症の状態を明確に把握するために重要ではあるが、それぞれの症例と飼い主に合わせた診断計画を立てなければならない。治療前の精密検査には、決まった手順は確立されていないため、行われる各診断検査の必要性、有益性及び範囲を熟慮して、常に正当に判断すべきである。

犬糸状虫成虫の寄生は、犬にとって非常に重大なリスクを伴う。犬糸状虫の寄生期間が長くなるほど心肺系の損傷が増大し、疾病と死のリスクが高くなる。診断検査なしで治療することは理想的ではないが、必要な治療を拒否されるよりはよいだろう。

犬糸状虫成虫の寄生は、犬にとって非常に重大なリスクを伴う。寄生期間が長くなるほど、心肺系の損傷が増大し、疾患と死のリスクが高くなる。

治療原則

キーポイント:犬糸状虫(症)の治療

- 犬糸状虫(症)の治療の目標は、治療による合併症を最小限に抑えながら臨床状態を改善し、すべての発育期にある犬糸状虫(マイクロフィラリア、各発育期の幼虫、未成熟虫及び成虫)を駆除することである(補足8)。
- 顕著な犬糸状虫症の臨床徴候を示す犬では、成虫殺滅剤投与の前に状態の安定化を図らなければならない。これには、糖質コルチコイド、利尿剤、血管拡張剤、陽性強心剤の投与や補液療法が必要となる場合がある。
- メラルソミンは第3腰椎と第5腰椎の間の軸上筋の筋腹深部に筋肉内投与する注射剤であり、FDAに承認されている唯一の成虫殺滅剤である。
- 治療とその後の回復期間の運動制限は、用いる治療計画(つまりメラルソミン治療か、非メラルソミン治療か)に関係なく、心肺系の合併症を最小限に抑えるために**必須である**。犬の活動度と疾患の重症度、治療に関連した合併症のリスク増加には明らかな相関性が示されている。
- メラルソミン投与の前にドキシサイクリンを4週間投与する補助療法は、犬糸状虫 *D. immitis* に内部共生するボルバキア *Wolbachia* を駆除する、そして、死滅した犬糸状虫による病理発生を減弱し、犬糸状虫の伝播を阻止する。
- マイクロフィラリア血症の犬へのドキシサイクリン投与は、マイクロフィラリアを直接殺すことはなく、むしろ摂取した蚊により後に他の犬に伝播された感染幼虫を成虫に成長することができないようにする、このため犬糸状虫症のさらなる拡大を減らす。
- 新たな犬糸状虫感染を減らし、体内にいる感受性幼虫を駆除するために、メラルソミン投与の前に大環状ラクトン予防薬を2ヶ月間投与しなければならない。
- 大環状ラクトンとドキシサイクリンを4週間併用することにより、治療初期の60日間に実質的にすべての発育中の幼虫を駆除できるため、大環状ラクトンの効果を高めることができる。
- Caval syndromeは、犬糸状虫に濃厚感染した犬において、成虫が三尖弁口部の血流を部分的に障害することで急性に発症する。即座に虫体を外科的に摘出しなければ、通常2日以内に死にいたる。
- AHSの推奨する犬糸状虫(症)治療プロトコールの詳細は表2(24ページ)に掲載している。

無徴候または臨床徴候の軽度な犬における犬糸状虫感染症の治療は、運動制限を行えば、通常は問題なく行うことができる。中程度から重度の犬糸状虫症の場合(表1)または併発症がある場合は、その治療は困難になることが多い。

いずれの場合であっても、犬糸状虫(症)の治療の目標は、治療による合併症を最小限に抑えながら犬の臨床状態を改善し、すべての発育期にある犬糸状虫(マイクロフィラリア、各発育期の幼虫、未成熟虫及び成虫)を駆除することである。重篤な犬糸状虫症の臨床徴候を示す犬では、成虫殺滅剤投与の前に状態の安定化を図

表 1 犬の犬糸状虫症における臨床症状のまとめ

軽度 (クラス 1)	無徴候または発咳あり
中程度 (クラス 2)	発咳, 運動不耐性, 肺音の異常
重度 (クラス 3)	発咳, 運動不耐性, 呼吸困難, 心音及び肺音の異常, 肝臓の腫脹 (肝腫大), 失神 (脳血流の低下による一時的な意識喪失), 腹水 (腹腔内の体液貯留), 死
Caval syndrome (クラス 4)	血色素血症及び血色素尿症を伴う重度沈うつと虚脱の突発

るべきである。これには、糖質コルチコイド、利尿剤 (フロセミドなど)、血管拡張剤 (シルデナフィルなど)、陽性強心剤 (ピモベンダンなど) の投与や補液療法が必要となる場合がある。

あらゆる症例を効果的に治療するためには、宿主-寄生虫関係を十分理解しておく必要がある。寄生数が疾患の重症度に影響を与えるのは当然だが、犬の活動レベルも同じくらい重要である。犬糸状虫50隻を外科的に移植して感染させ、運動制限した犬と、犬糸状虫14隻を感染させて適度に運動させた犬を比較した対照研究では、運動を制限した犬は臨床疾患の発現までに時間がかかり、肺血管障害も発症しづらいことが明らかになっている (Dillon et al., 1995a)。これは犬糸状虫に自然感染した犬でも実証されており、寄生数と肺血管抵抗には相関性が無く、疾患の重症度には宿主-寄生虫関係が重要な役割を果たしていることが示唆されている (Calvert., 1986)。その後の研究で、メラルソミン治療を行った犬でも同様の所見が報告されている (Fukami et al., 1998)。

犬糸状虫は、肺動脈系全体に広範な病理変化を引き起こす。主肺動脈、肺葉内動脈及びこれらの動脈枝に寄生する犬糸状虫は、血流により前後に動かされ続けるので、血管内膜に損傷を引き起こす。これにより、絨毛状増殖を伴う動脈内膜炎や動脈壁の筋性肥厚、血管の線維化と全体的な弾力性の低下による血管抵抗の上昇が生じる (図9)。自然死または成虫殺滅剤の投与によって死滅した犬糸状虫は崩壊し、血流に押し流されて肺動脈の遠位枝に入り込む。これらの死滅虫体は、炎症、血小板凝集及びフィブリン沈着を惹起し、血栓塞栓症を引き起こして線維化と血管抵抗をさらに進行させる (図10)。続いて炎症性メディエータが下流の肺胞毛細血管床に達してI型肺胞上皮細胞に浮腫を引き起こすことで、これらの細胞が脆弱化し壊れやすくなる。活発な活動あるいは運動により血流や気流が上昇すると、肺胞細胞と付随する毛細血管が破裂する。これにより肺胞に血液が充満し、フィブリンが

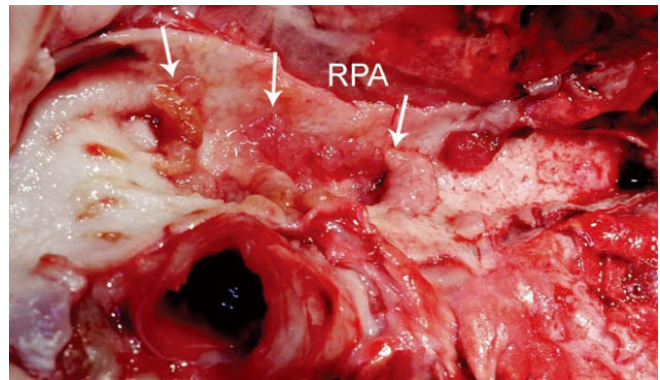


図 9 内皮が顕著に増殖した (白矢印) 右肺動脈 (RPA) 主幹部の像 (画像提供: Stephen Jones, DVM)

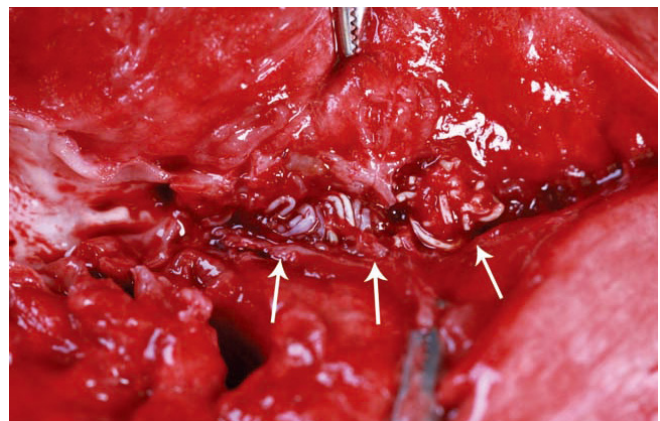


図 10 遠位肺動脈に詰まった犬糸状虫成虫の死滅虫体の像 (白矢印) (画像提供: Stephen Jones, DVM)

沈着、線維化がさらに進行する (Case et al., 1995; Dillon et al., 1995b; Hoskins et al., 1985; Rawlings et al., 1993b)。血行障害の進行とともに肺動脈圧が上昇する。重症例では右心不全にいたり、最悪の場合には、犬糸状虫が右心室内に逆行し、Caval syndromeを引き起こす可能性がある (補足9)。

補足8 肺動脈内に寄生する成虫はいかなる方法でも、これを完全に駆除することは難しい。成虫の駆除、特に薬剤による殺滅治療では必ず有害作用 (血栓塞栓症) を生じる。したがって、犬糸状虫症を制御するためには、犬に犬糸状虫を感染・発育させないこと、すなわち予防が最も重要となる。

補足9 生存虫によっても病理変化は生じるが、むしろ死滅虫体による病理変化が犬糸状虫症の本態である。犬糸状虫と好適な宿主である犬との関係による。

成虫殺滅療法

メラルソミン二塩酸塩〈補足10〉

メラルソミンは、第3腰椎と第5腰椎間の軸上筋〈補足11〉の筋腹深部に筋肉内投与する注射剤で、FDAに承認されている唯一の成虫殺滅剤である。注射部位での軽度の腫脹とある程度の疼痛が数日間続くことがあるが、薬剤をバイアル瓶からシリンジに吸引した後に、犬の体格と栄養状態に合った長さ太さの新しい注射針と交換し、軸上筋の筋腹内に確実に注入することで、これを最小限に抑えることができる。添付文書〈医薬品表示指導書〉に記載された投与方法を厳守することが必須である。トラマドール、ガバペンチン、ヒドロコルチゾン等の鎮痛剤を同時に投与すると、メラルソミンによる急性の筋痛を緩和できる。心肺系の合併症を抑制するには、回復期の運動制限は**必須**である(20ページの「肺血栓塞栓症」の項を参照)。

メラルソミンは、虫齢2ヶ月及び4ヶ月の未成熟虫に対する殺滅効果も示されているが(Dzimianski et al., 1990; Dzimianski et al., 1989, McCall et al., 2010), 虫齢3, 5, 7ヶ月の犬糸状虫に対する殺滅効果については検討が行われていない。クラス1及びクラス2の犬糸状虫症の治療として、製品の添付文書〈医薬品表示指導書〉に記載されている2回投与プロトコール(すなわち、メラルソミン 2.5mg/kgを24時間間隔で2回注射する)では、成虫の約90%しか殺滅できない。しかし、クラス3の犬糸状虫症の治療として記載されている3回投与プロトコール(メラルソミン 2.5mg/kgを1回注射後、1ヶ月以上間隔をあけて同用量を24時間間隔で2回注射する)では、99%の成虫を殺滅できる(Keister et al., 1992; Vezzoni et al., 1992)。これらの全体的な有効率は、対象となった犬群において殺滅された犬糸状虫の割合を示すものであって、犬糸状虫が除去された犬の割合ではない。犬糸状虫が除去された犬の割合は、これらの全体的な有効率よりもかなり低い。3回投与プロトコールでは、メラルソミンの初回投与で多くの成虫が殺滅され、生き残った成虫のすべてではないが、ほとんどが2回目と3回目の連日の投与で殺滅されるため、合併症の発症率が低く、安全性が高いという利点もある。

メラルソミンの添付文書〈医薬品表示指導書〉に記載されている、疾病の重症度分類に従った2回投与プロトコールを用いた場合には、治療の成功が確実に保証されているわけではない。したがって、AHSでは、安全性と有効性を高めるために、疾病の重症度にかかわらず(ただし、Caval syndromeの場合を除く)3回投与プロトコールを推奨している。

肺血栓塞栓症

肺血栓塞栓症(PTE)は成虫殺滅治療の成功の結果として避けられないものであり、感染が重度で広範な肺動脈疾患がある場

合には、重症になることがある。犬糸状虫に感染した犬におけるPTEと人のPTEは異なることに注意すべきである。人のPTEは、血栓の形成と塞栓に起因するが(Tarbox & Swaroop, 2013)、犬糸状虫に感染した犬のPTEは、血小板凝集とそれに続くフィブリン沈着を引き起こす虫体の成分で構成される(Atwell & Tarish, 1995; Sutton, 1988)。塞栓の徴候(微熱、発咳、咯血、右心不全の悪化)は、成虫殺滅剤の投与後、通常7~10日以内に認められるが、時に早ければ5日、遅くとも4週間後に現れることもある(Hirano et al., 1992; Personal communications, 2024, C. Thomas Nelson & John McCall)。比較的正常な肺領域における軽度の塞栓であれば臨床的には顕在化しない場合もあるが、それでも不可逆的な肺の損傷を引き起こす。血栓塞栓合併症のリスクを軽減する重要な因子は、厳格な運動制限である。糖質コルチコイドを事前に投与することで、死滅虫体から放出される異種蛋白質に起因する炎症とI型肺胞上皮細胞に対する炎症性メディエータの作用を軽減し、線維化と永久的な肺障害を抑制する(Atwell & Tarish, 1995)。

補助療法

ステロイド

抗炎症用量の糖質コルチコイドの漸減投与は、PTEの臨床徴候の抑制に役立つ(Atwell and Tarish, 1995)。メラルソミンはプレドニゾンと併用しても効果が低下しないことが、示されている(Dzimianski et al., 2010)。したがって、糖質コルチコイドの使用が推奨される。メラルソミン療法の前にステロイドの投与が推奨されるのは、犬糸状虫症の臨床徴候がすでに発現している場合とマイクロフィラリア血症のためにマイクロフィラリア殺滅用量のMLを投与している場合に限られることに注意すべきである。しかし、メラルソミンを注射する全ての犬に糖質コルチコイドを併せて投与し、漸減していくべきである。糖質コルチコイドの投与は、死滅虫体から放出される異種蛋白質に起因する炎症とI型肺胞上皮細胞に対する炎症性メディエータの作用を軽減し、線維化と永久的な肺の障害を抑制する(Atwell & Tarish, 1995)。

補足10 メラルソミン二塩酸塩は、1988年のAnnual Meeting of American Association of Veterinary Parasitologistsにおいて、強い成虫殺滅効果と高い安全性が報告され、その後、基礎研究や臨床試験を経て、日本では1994年に最初の製剤が承認され、使用されてきた。しかし、現在は国内での販売が中止されているため使用できない。

補足11 背腰筋あるいは臀筋内が望ましいとされる。

NSAIDs(非ステロイド性消炎鎮痛剤)／アスピリン

犬糸状虫感染犬における抗血栓作用や肺動脈炎の軽減を目的としたアスピリンの経験的使用は推奨されない(Boudreaux et al., 1991)。臨床上の利点について説得力のある証拠はなく、アスピリンが禁忌である可能性を示す研究も存在する。

ドキシサイクリン

犬糸状虫*D. immitis*を含む多くの糸状虫は、リケッチア目ボルバキア属*Wolbachia*に属するグラム陰性の偏性細胞内共生菌を保有している(Kozek, 2005; Taylor et al., 2005)。ドキシサイクリンは、あらゆる発育期の犬糸状虫においてボルバキア*Wolbachia*の数を減少させる。実験的に犬糸状虫を感染させ、その後の1から2ヶ月間にドキシサイクリンを投与すると、犬糸状虫のL3及びL4が死滅し、65から94日に存在する未成熟虫の約70%に対して有効だった(McCall et al., 2011)。マイクロフィラリア血症の犬にドキシサイクリン(またはドキシサイクリンとイベルメクチン)を投与してもマイクロフィラリアを直接殺すことはなく、むしろ摂取した蚊によって後に他の犬に伝播された感染幼虫を成虫に成長することができないようにするのであり、これはマイクロフィラリアの生命を維持する内共生菌のボルバキアを殺滅するためであろう。いくつかの研究において、ドキシサイクリンを投与された犬の血液を吸血した蚊に摂取されたマイクロフィラリアは、正常な外観と運動性を示すL3には発育することができたが、新しい宿主の中で成虫になることができなかった。したがって、感受性のある生物型と耐性をもつ生物型の伝播を阻止し、耐性を持つ犬糸状虫亜集団が選択されていくリスクを抑制する(McCall et al., 2008a, 2014a, 2023b)。

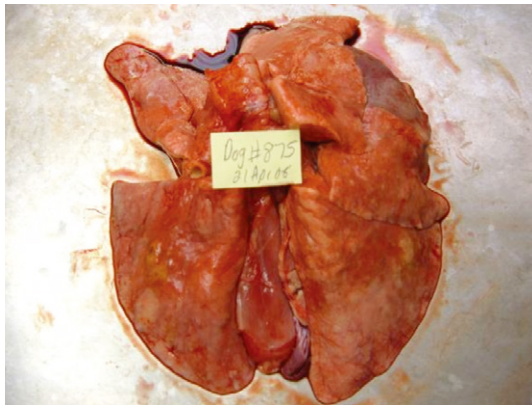
さらに、犬糸状虫成虫に感染している犬では、ドキシサイクリンはマイクロフィラリア血症を徐々に消失していった(Bazzocchi et al., 2008; McCall et al., 2008a; 2014a)。ドキシサイクリンは、バンクロフト糸状虫*Wuchereria bancrofti*というフィラリア線虫に内寄生するボルバキア*Wolbachia*の95%以上を駆除し、その結果、無マイクロフィラリア血症を12ヶ月間もたすことが示されている(Hoerauf et al., 2003)。これらのデータは、胚発生にはボルバキア*Wolbachia*の存在、あるいは少なくとも少数の菌体が必要であることを示唆している。犬糸状虫*D. immitis*(成虫及びマイクロフィラリア)では、ドキシサイクリンの投与後、少なくとも12ヶ月間はボルバキア*Wolbachia*数が減少したままである(Rossi et al., 2010)。

また、ボルバキア*Wolbachia*は、おそらくその代謝産物を介して、犬糸状虫症の病因にも関与している(Bouchery et al., 2013; Kramer et al., 2005a)。犬糸状虫*D. immitis*に感染した宿主においてボルバキア*Wolbachia*の主要表面蛋白質(WSP)が特異的IgG応答を誘導することが複数の研究で示されている(Kramer et al., 2005b)。ボルバキア*Wolbachia*がWSPを介して肺組織や腎組織の炎症に関与するという説もある。

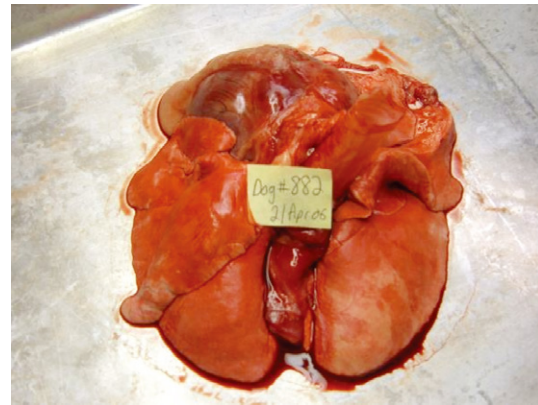
ドキシサイクリンを犬糸状虫(症)の治療プロトコールに組み入れる場合、犬糸状虫が死滅する時点でボルバキア*Wolbachia*の菌体及びその代謝産物が減少または消失しているように、メラルソミンの投与前にドキシサイクリンを投与するべきである。ドキシサイクリン10mg/kgを4週間にわたり、1日2回投与する(Bandi et al., 1999; Kramer et al., 2011; Nelson et al., 2017)。ドキシサイクリンの投与後、メラルソミンの投与開始前に1ヶ月の待機期間をおく方法が現在推奨されており、これによって肺病変や寄生虫の量が増加することはない(Moorhead et al., 2023)。

推奨用量である10mg/kg、1日2回のドキシサイクリンの投与には副作用が伴う。もっとも一般的なものは嘔吐、下痢等の消化器徴候である。これらが生じた際は、食事とともに投薬を行うと徴候が改善することがある。しかし、なお徴候が続く場合は、5mg/kg、1日2回まで減量することが必要になる。消化器徴候が軽減し、食欲が戻るまでドキシサイクリンの投与を中止する。7.5mg/kg、1日2回で再開し、もし消化器徴候が再発したら、5mg/kg、1日2回への減量を試みる。ドキシサイクリンに対する忍容性が低く、特異な反応を示す犬もいる。このようなケースでは、最終手段としてドキシサイクリンの代わりに、犬糸状虫*Dirofilaria immitis*と関連がある他のフィラリア線虫において抗ボルバキア*Wolbachia*作用が示されているリファンピシン(推奨用量10mg/kg、1日1回または5mg/kg、1日2回)を考慮、検討する。リファンピシンは、犬糸状虫(症)の治療プロトコールに用いられる他の薬物との間に有害な薬物相互作用を示す可能性があることを覚えておかねばならない。あるいは、犬が臨床的に正常な状態に回復したらメラルソミンの注射投与を行うこともできる(Nelson, 2023)。ドキシサイクリンを投与されている犬の最大40%で肝酵素の上昇が認められるが、投与を中止すると後に正常に戻り、その上昇は臨床的に重要なものではなかったことが報告されている(Savadelis et al., 2020; Schultz, 2011)。ドキシサイクリンの用量を比較した近年の研究では、肝酵素の上昇を示した犬はドキシサイクリン投与開始前からすでに肝酵素が上昇していたが、基準範囲内ではあるが高かったことが示されている。肝酵素が上昇した犬のうち、病理組織検査により肝病変が認められた犬はいなかった(Moorhead et al., 2023)。

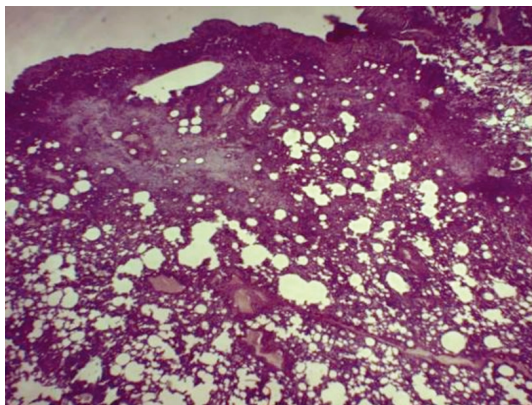
ミノサイクリンは、咽頭糸状虫*Onchocerca gutturosa*からボルバキア*Wolbachia*菌体を排除する高い効果が示されている(Townson et al., 2006)。犬糸状虫*D. immitis*に対してミノサイクリンを用いて実施された既報では、ミノサイクリンを投与した犬のマイクロフィラリア中のボルバキア*Wolbachia* DNA量が、ドキシサイクリン投与と同程度に低下し、副作用もドキシサイクリンと類似していることが示されている(Savadelis et al., 2018)。しかし、ドキシサイクリンを10mg/kg、1日2回経口投与した犬では、ボルバキア*Wolbachia* DNAが検出されなかったのに対し、他の群では、一部の犬においてボルバキア*Wolbachia* DNAが陽性のままであった。ミノサイクリンの推奨投与



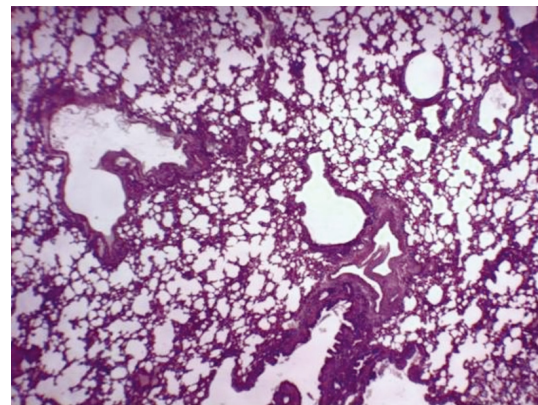
メラルソミン単独投与



イベルメクチン/ドキシサイクリン/メラルソミン併用投与



メラルソミン単独投与



イベルメクチン/ドキシサイクリン/メラルソミン併用投与

図 11 犬糸状虫を実験的に感染させ、メラルソミンの注射投与の前にイベルメクチン及びドキシサイクリンを投与した犬における犬糸状虫の死滅に伴う肺の病理変化
(画像提供: John McCall, PhD and Laura Kramer, DVM, PhD)

方法はドキシサイクリンと同じであり、ドキシサイクリンが利用できない場合に代用できる方法である。

ドキシサイクリンには、ボルバキア *Wolbachia* を減らしたり除去したりする以外の有益な特性もある。さまざまな炎症経路の抑制を介した免疫調節作用を有し、マウスの敗血症モデルでは肺の炎症を改善することが示されている (Patel et al., 2020)。高用量のドキシサイクリンは哺乳類細胞の蛋白質合成を阻害し、線維化の軽減に役立つ可能性がある (Budde & McCluskey, 2023)。

これらの目的で犬にドキシサイクリン、ミノサイクリンまたはリファンピシンを経口投与することは適応外使用とみなされており、AMDUCAによって認められている。犬糸状虫(症)の治療において、補助療法として抗生物質を使用する際には、それに関連する抗菌剤適正使用支援の重要性に留意する必要がある。

大環状ラクトン

犬糸状虫に感染した犬では、虫齢1ヶ月未満から7年までの犬糸状虫を保有していることは大いに考えられる。メラルソミンは若齢成虫に対する効果が完全ではない可能性があることから、あらゆる

虫体を駆除するという目標の達成に問題がある。

新たな感染を防ぎ、すでに体内にいる感受性幼虫を駆除するために、ML予防薬をメラルソミン投与の前に2ヶ月間投与する。ドキシサイクリンを4週間併用すると、治療初期の60日間に発育中のすべての幼虫を実質的に駆除できるため、MLの効果を高めることができる (McCall et al., 2008a; McCall et al., 2011)。

マイクロフィラリアの駆除を目的として大環状ラクトンを投与すると、マイクロフィラリア数の急激な減少が起こる場合があるため、マイクロフィラリア数が多い犬では注意して使用しなければならない。抗ヒスタミン剤や糖質コルチコイドをあらかじめ投与することで起こりうる反応を最小限に抑えることができるであろう。モキシデクチン局所投与剤は、循環血中のマイクロフィラリアの治療のためにFDAに承認されている唯一の犬糸状虫予防薬である。この適応の承認を得るために行われた実験室研究及び野外試験のいずれにおいても、高マイクロフィラリア血症による有害反応は報告されなかった (McCall et al., 2014b)。

末梢血液中にマイクロフィラリア数が多い場合には、抗ヒスタミン剤及び糖質コルチコイドをあらかじめ投与して起こりうる反応を抑制し、マイクロフィラリア殺滅剤を投与した翌日まで犬を観察する。

大環状ラクトン／ドキシサイクリン

犬糸状虫を実験的に感染させた犬において、メラルソミンの注射投与前にイベルメクチン及びドキシサイクリンを投与したところ、犬糸状虫の死滅に伴う肺の病理変化が起こりにくいことが複数の研究から明らかとなった(図11)(Kramer et al., 2011; McCall et al., 2008a)。他のMLを有する犬糸状虫予防薬とドキシサイクリンの併用後、メラルソミン療法を実施し、剖検を行った研究は報告されていない。

選択されたML(イベルメクチン及びモキシデクチン)をドキシサイクリンと併用すると、犬糸状虫の胚発生を抑制し、成虫の罹患率や死亡率に影響する(Ames et al., 2020; Grandi et al., 2010; McCall et al., 2008a, 2008b, 2023a; Moorhead et al., 2023; Savadelis et al., 2017)。さらに、イベルメクチンとドキシサイクリンを投与した犬といずれも投与しなかった犬で成虫の大きさを比較したところ、投与した犬において30日から60日後の虫体重量が(統計的には有意なものではなかったものの)減少した(Moorhead et al., 2023)。前述したように、ドキシサイクリンはあらゆる発育期の犬糸状虫においてボルバキア *Wolbachia* 数を減少させる。ドキシサイクリンをイベルメクチンと併用した場合、イベルメクチンの単独投与よりも迅速かつ効果的なマイクロフィラリア殺滅及び成虫殺滅効果を示し、また、ドキシサイクリンの単独投与よりも、より効果的にボルバキア *Wolbachia* 数を減らせることがいくつかの研究により示されている(Bazzocchi et al., 2008a, 2023a)。ミルベマイシン・オキシムやセラメクチンとドキシサイクリンを併用した研究は発表されていない。

AHSの推奨する治療プロトコール

AHSでは、上述した情報に基づき、治療プロトコール例に示す集学的なアプローチによる犬糸状虫(症)の治療を推奨する。(表2; the AHS Heartworm Toolkitも参照すること)

表2に示したプロトコールとドキシサイクリンを併用しない同様のプロトコールを比較した臨床症例の回顧的研究では、ドキシサイクリンを併用した場合に呼吸器合併症及び死亡率が低いことが示されている(Nelson et al., 2017)。犬に実験感染させた研究では、メラルソミン投与の前にドキシサイクリンとイベルメクチンを併用投与した場合、重度の動脈病変がより少なく、実質的に血栓が認められなかったことが示されている(Kramer et al., 2011)。

予定された治療を中断する場合の管理方法

予定された治療を中断しなければならない状況は起こりうる。臨床の状況から、治療のいずれの段階でも遅延が必要になった場合、開業獣医師は、1)どのように治療プロトコールを再開するか、そして、2)治療プロトコールそのものを再開すべきかどうか、疑問に思うことがあるだろう。以下の推奨事項は、現在利用可能な科学的データが少ない中でこれらの潜在的な疑問に答えるために作成された。

事例A:犬糸状虫を有すると診断及び確認された犬に対して犬糸状虫予防薬を開始し、ドキシサイクリンを処方したが、初回のメラルソミン注射投与を遅らせなければならなくなった。開業獣医師がドキシサイクリンの投与を繰り返すことなく、メラルソミン投与の開始を遅らせることができる期間はどれだけか。

回答:ドキシサイクリンを少なくとも5 mg/kg, 1日2回, 4週間投与しており、経過期間中に犬糸状虫の予防を確実に実施している場合は、6ヶ月が経過するまでドキシサイクリンを繰り返す必要はない。

事例B:月1回の犬糸状虫予防薬とドキシサイクリンの前投与を行い、メラルソミンの初回注射を行ったが、2回目と3回目のメラルソミン注射投与を遅らせる。2回目と3回目のメラルソミン注射投与を遅らせることができる期間はどれだけか。

回答:このような場合、開業獣医師は、メラルソミンの2回目と3回目の注射を6ヶ月まで遅らせることができる。しかし、成虫殺滅治療を再開する際には、2回目と3回目の注射投与を必ず24時間以内の間隔で行わなければならない。この場合もやはり、犬糸状虫予防薬の投与を中断することなく維持しなければならない。

表 2 AHS の推奨する犬糸状虫（症）治療プロトコール

日程	治療
0日	<p>以下のいずれかの方法で、犬糸状虫の陽性を確認、診断した犬において：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 抗原 (Ag) 検査の陽性結果をマイクロフィラリア (MF) 検査で確認する。 ・ あるいはMFが検出されなかった場合は、異なる原理の検査法で、新しい検体を用いて2回目のAg検査で確認する <ol style="list-style-type: none"> 1. 適切な犬糸状虫予防薬（外用剤または経口剤を月に1回または注射剤）を投与する。 <ul style="list-style-type: none"> - MF陽性の場合、アナフィラキシーのリスクを低減するために抗ヒスタミン剤、及びまだプレドニゾンを投与していない場合、糖質コルチコイドを前投与する。 - 反応の徴候がないか、少なくとも最低8時間、観察する。 2. ドキシサイクリンを10mg/kg、1日2回、28日間連続投与する。 <ul style="list-style-type: none"> - 死滅虫体による病理変化を軽減する。 - 犬糸状虫の伝播を阻止する。 3. 運動制限を開始する一臨床徴候が顕著なほど、厳しい運動制限を行う。 4. EPAまたはFDAに承認されている蚊を殺滅する作用のある犬用外部寄生虫駆除剤を投与する。 <p>上記に加えて、犬に症状がある場合：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 適切な治療と看護により安定化を図る。 ・ プレドニゾンを1週目は0.5mg/kg、1日2回、2週目は0.5mg/kg、1日1回、3及び4週目は0.5mg/kg、2日に1回、漸減用量で処方する。
30日	<p>飼い主に次のことを説明し、確認する：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ドキシサイクリンの投与計画の完了 2. 犬糸状虫予防薬の投与（0日に注射用犬糸状虫予防薬を投与した場合を除く） 3. EPAまたはFDAに承認されている蚊を殺滅する作用のある犬用外部寄生虫駆除剤を投与
31から60日	<p>現在、ドキシサイクリンの投与後、メラルソミンを投与するまで1ヶ月の待機期間を設けることが推奨されている。</p>
61日	<ol style="list-style-type: none"> 1. 犬糸状虫予防薬を投与する（0日に注射用犬糸状虫予防薬を投与した場合を除く）。 2. 3回のメラルソミン注射剤のうち1回目、2.5mg/kgを筋肉内（IM）に注射する。 <ol style="list-style-type: none"> a. 注射後のアナフィラキシーの監視 b. 適切な疼痛コントロールの実施 3. プレドニゾンを1週目は0.5mg/kg、1日2回、2週目は0.5mg/kg、1日1回、3及び4週目は0.5mg/kg、2日に1回、漸減用量で処方する。 4. 厳格な運動制限を開始する（0日から開始していた場合はそれを維持する）。ケージレスト、排泄のため外に連れ出す場合はリードを付ける。 5. EPAまたはFDAに承認されている蚊を殺滅する作用のある犬用外部寄生虫駆除剤を投与する。
90日	<ol style="list-style-type: none"> 1. 犬糸状虫予防薬を投与する（0日に注射用犬糸状虫予防薬を投与した場合を除く）。 2. 3回のメラルソミン注射剤のうち2回目、2.5mg/kgを筋肉内に注射する（IM）。 <ol style="list-style-type: none"> a. 注射後のアナフィラキシーの監視 b. 適切な疼痛コントロールの実施 3. プレドニゾンを1週目は0.5mg/kg、1日2回、2週目は0.5mg/kg、1日1回、3及び4週目は0.5mg/kg、2日に1回、漸減用量で処方する。 4. EPAまたはFDAに承認されている蚊を殺滅する作用のある犬用外部寄生虫駆除剤を投与する。
91日	<ol style="list-style-type: none"> 1. 3回のメラルソミン注射剤のうち3回目、2.5 mg/kgを筋肉内に注射する（IM）。 <ol style="list-style-type: none"> a. 注射後のアナフィラキシーの監視 b. 適切な疼痛コントロールの実施 2. 次の6から8週間は厳格な運動制限を続ける。ケージレスト、排泄のため外に連れ出す場合はリードを付ける。
120日	<ol style="list-style-type: none"> 1. 0日における患犬のMFの状態に関係なく、MFを定量的に検査する（Knott変法など） <ul style="list-style-type: none"> ・ 陽性の場合、マイクロフィラリア殺滅剤を投与し、MFが検出されなくなるまで4週間ごとに再検査を行う。MFが検出され続ける場合は、耐性に関する追加検査を考慮する。 2. 予防に記載されているように、犬糸状虫と蚊の通年の予防プログラムを続ける。 3. 次の4週間で徐々に通常の活動に戻る。
365日	<p>年間の犬糸状虫スクリーニングプロトコールを再開する（最後にメラルソミンを投与した9ヶ月後）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 抗原検査 ・ ミクロフィラリア検査 <p>Ag陽性の場合、ドキシサイクリンを28日間投与し、その後、メラルソミン2.5mg/kgを24時間間隔で2回筋肉内注射する（IM）ことで再治療する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 注射後のアナフィラキシーの監視 ・ 適切な疼痛コントロールの実施 ・ プレドニゾンを1週目は0.5mg/kg、1日2回、2週目は0.5mg/kg、1日1回、3及び4週目は0.5mg/kg、2日に1回、漸減用量で処方する。 ・ 6から8週間、厳格な運動制限実施、維持する。ケージレスト、排泄のため外に連れ出す場合はリードを付ける。

マイクロフィラリアの駆除

マイクロフィラリア殺滅剤として大環状ラク톤を投与した場合、マイクロフィラリア数の急激な減少を引き起こすことがあるため、マイクロフィラリア数の多い犬では注意が必要である。マイクロフィラリア数が多い場合は、抗ヒスタミン剤及び糖質コルチコイドをあらかじめ投与して起こりうる反応を抑制し、マイクロフィラリア殺滅剤を投与した日の夜間から翌日まで犬を観察し続けるべきである (Bowman and Atkins, 2009)。モキシデクチン局所投与剤は、マイクロフィラリアの駆除を目的とした使用がFDAにより承認されている (McCall et al., 2014a)。この適応の承認を得るために行われた実験室研究及び野外試験のいずれにおいても、高マイクロフィラリア血症による有害反応は観察されなかった。

従来、マイクロフィラリア殺滅剤の投与は、成虫殺滅後3週から1ヶ月までの間に行われることが多く、循環血中のマイクロフィラリアを完全に駆除するには週1回の治療が数回必要な場合が多いと考えられていた (Knight, 1995; McCall et al., 2008b)。ドキシサイクリンと予防用量のMLsの定期的な投与を併用する現在のプロトコールでは、成虫殺滅後にマイクロフィラリアを駆除する必要は基本的にないが (Bazzocchi et al., 2008; McCall et al., 2008a)、メラルソミンの最終投与から1ヶ月後 (120日) にマイクロフィラリア検査が推奨されている。犬糸状虫の感染が確認された犬には、可能な限り早期にMLの投与を開始する必要がある。前述したように、ドキシサイクリンを治療プロトコールに組み入れることで、マイクロフィラリアをすみやかに駆除することができる。

犬糸状虫 (症) 治療の過程でマイクロフィラリアの駆除が完了した場合、成虫殺滅治療を行った犬では、年1回の推奨犬糸状虫スクリーニング検査に合わせて、治療の9ヶ月後に抗原検査と同時にマイクロフィラリア検査を行う。犬糸状虫の感染拡大を制御するには、犬集団内におけるマイクロフィラリア感染源を減らすことが必要であり、その利点は前述した通りである (9ページの犬糸状虫の予防の章を参照)。

犬糸状虫成虫の外科的摘出

心臓内の犬糸状虫とCaval Syndrome大静脈症候群 (犬糸状虫血色素尿症)

肺動脈圧の上昇 (肺高血圧)、心拍出量の低下、比較的大きな虫体負荷、同時に成熟、ならびに成虫殺滅治療が、犬糸状虫の右心室及び右心房への逆行性移動の原因とされている。犬糸状虫成虫が三尖弁の血流を部分的に障害し、弁の閉鎖を妨げる (図12)。Caval syndromeは、血色素尿、貧血及び心拍出量の低下に伴う臨床徴候 (沈鬱、虚脱、うっ血性右心不全) の組み合

わせによって診断される (Atwell and Buoro, 1988; Kitagawa et al., 1986; Venco, 1993)。ある近年の研究において、心臓内に犬糸状虫が確認された犬の25%でcaval syndromeと診断された (Romano et al., 2021)。右側収縮期心内雑音が聴取された場合、心臓内に犬糸状虫がいる可能性が高い。心臓内の犬糸状虫はポイントオブケア超音波で右心房、三尖弁口部、心室、ならびに大静脈内の犬糸状虫を描出することにより確認できる (図13) (Atkins et al., 1988)。Caval syndromeは緊急病態であり、早急に虫体を外科的に摘出しなければ、致命的な臨床経過をとる (Jones, 2016)。

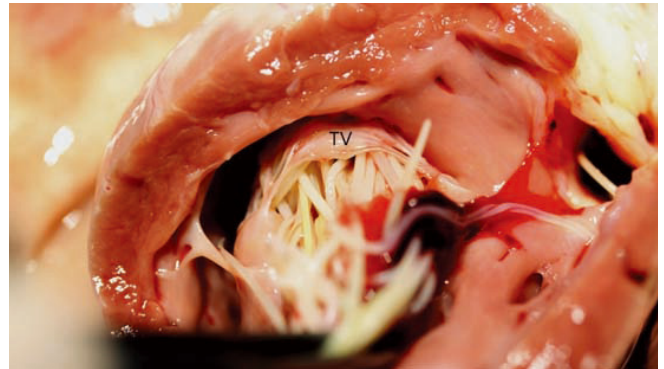


図12 大静脈症候群の犬の心臓を右室から三尖弁 (TV) 方向に撮影した像
大量の犬糸状虫が三尖弁を完全に閉塞し、弁が閉鎖できなくなっている。
(画像提供: Stephen Jones, DVM)

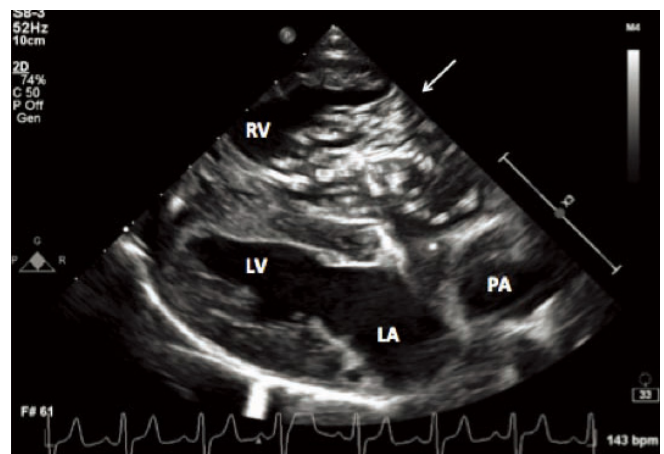


図13 右傍胸骨長軸断面心エコー図
犬糸状虫の大きな集塊が三尖弁にまたがって認められる (矢印)。右室が肥大し、重度に拡張している。右房及び肺動脈も拡張している。LA:左房; LV:左室; PA:肺動脈; RV:右室画像
(提供: Lauren Markovic, DVM)

右心房及び三尖弁口部の虫体は、軽い鎮静 (必要としない場合もある) や局所麻酔下で、通常、右外頸静脈から挿入した硬性またはフレキシブルなアリゲーター鉗子や血管内異物除去用フレキシブル鉗子またはスネアを用いて、外科的に摘出できる (Yoon et al., 2013)。可能なら透視ガイド下で、5回連続して虫体を回収できなくなるまで鉗子を通し続ける (図14) (Ishihara et al., 1988; Jackson et al., 1977; Kim et al., 2023)。術前または術中の

超音波検査によって主肺動脈内に虫体が確認された場合は、多くは「操作可能な」フレキシブル鉗子を、肺動脈弁を通して主肺動脈内に注意深く挿入する。超音波検査を併用すると、心臓内の虫体が上手く除去できたか確認するのに役立つ。摘出術が成功すれば、心雑音は直ちに減弱または消失し、12から24時間以内に血色素尿症は見られなくなる。循環血液量の減少により重篤な状態にある犬では血行動態及び腎機能を回復させるために補液療法が必要となる場合もある。手術から回復したら直ちにドキシサイクリンと適切な犬糸状虫予防薬によるAHS推奨の治療プロトコルを

開始し、続いてメラルソミンの注射投与を行い、残った虫体を駆除することが推奨される。心臓にいる虫体数が多いが(例えば、右心房を占拠している)、caval syndromeの徴候がまだない犬については、経静脈摘出が有効である。右心内に少数の虫体しか描出されない犬では、通常、経静脈摘出の必要はなく、直ちに内科的療法(例えば、シルデナフィルとピモベンダン)を行い、次いでAHS推奨の治療プロトコルを実施する(Pariat et al., 2020; Tjostheim et al., 2019; Vila & Alost, 2023)。

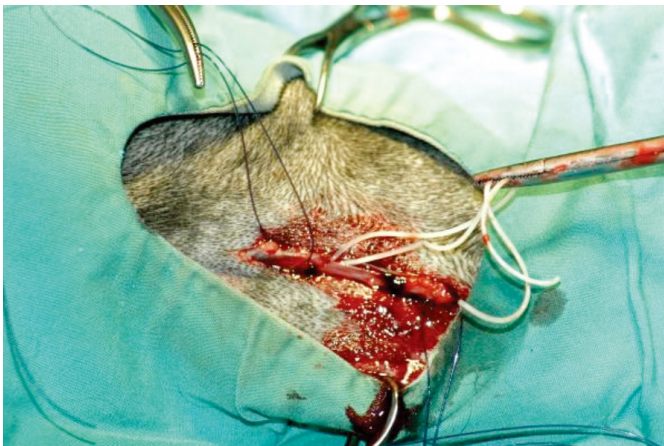
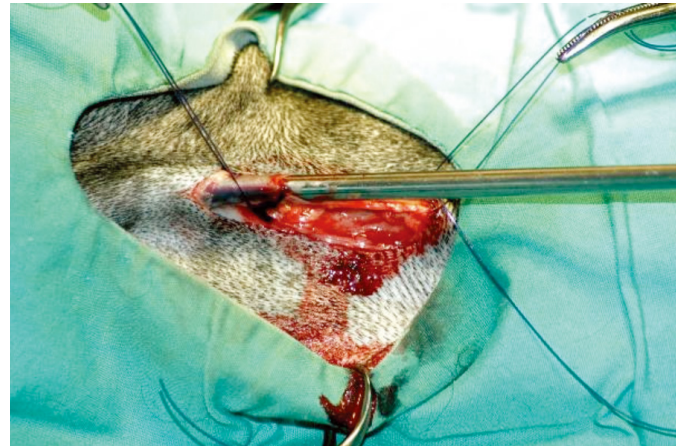


図 14 犬糸状虫の外科的摘出 (画像提供: C. Thomas Nelson, DVM)

犬糸状虫(症)治療プロトコルに組み入れることができる治療原則の多様性

注意:以下に記載する方法は、AHSが推奨する3回投与プロトコルに代わるものではない。これらは、推奨プロトコルでの治療が不可能な場合に考慮する犬糸状虫成虫を駆除するための準最適な戦略である。

推奨される3回投与プロトコルが使用できない場合は、さまざまな治療選択肢がある。有害事象や合併症率が記載されていることに注意する(記載がない場合は、データが得られなかった)。推奨される3回投与プロトコル以外のプロトコルについては、治療

完了後の長期の安全性や副作用について評価されていないことに留意しなくてはならない。

CBC及び血液化学検査を実施すると、臨床的な対応の前に肝機能及び腎機能の評価を行うことができる。しかし、費用の問題がある場合や身体検査で全体的な健康に問題がないと判断された場合は、臨床医はこれらの検査を行わないと判断することもできる。

胸部X線写真及び心エコー図法は、疾患の進行の評価に利用できる。これらの画像検査の結果が、クラス1から3の犬の治療に影響することはほとんどない。

メラルソミンに基づいた治療

・AHS推奨プロトコル(表2参照)

- ・あらゆる発育段階の犬糸状虫を99%殺滅する(Keister et al., 1992, 1995)。
- ・治療後の呼吸器合併症発生率は6.5%, 死亡率0.01%未満であった(Nelson et al., 2017; Romito, et al., 2023)。
- ・治療プロトコルにより動脈病変は減少し, 血栓は観察されなかった(Kramer et al., 2011)。
- ・犬糸状虫症を示す画像所見の異常は残存しなかった(すなわち, X線所見および心エコー所見はすべての犬で正常化した(Romito, et al., 2023))。
- ・治療期間全体の長さは(運動制限期間も含めて)16から18週間であった。

・簡略したAHSプロトコル(変更したのは, 治療開始30日後のドキシサイクリン投与完了後にすぐにメラルソミンを投与すること)(Carretón et al., 2019)

- ・治療6ヶ月後に動物には抗原もマイクロフィラリアも検出されなかった。
- ・最初の30日間は適度な運動制限が推奨され, その後は厳格な運動制限が推奨された。
- ・治療期間中, 治療担当者により中等度から重度の副作用が観察されることはなかった。
- ・すべての患犬には臨床徴候もマイクロフィラリア血症もなく, 90日後に退院した。
- ・治療期間全体の長さは(運動制限期間も含めて)12から14週間であった。

・ドキシサイクリン及び犬糸状虫予防薬の前投与または併用を行わないメラルソミン3回注射投与プロトコル

- ・犬糸状虫成虫の99%を殺滅した(Keister et al., 1992, 1995)。
- ・クラス3の犬では治療後の呼吸器合併症の発症率が20.5%(Case, 1995), クラス3の犬の死亡率は18.2%(製品添付文書)であった。
- ・治療期間全体の長さは(運動制限期間も含めて)8から10週間であった。

・ドキシサイクリン及び犬糸状虫予防薬の前投与または併用を行わないメラルソミン2回注射投与プロトコル

- ・犬糸状虫成虫の90%を殺滅した, 76から81%で血清抗原陰性化(Keister et al., 1992)。
*抗原検査で陽性のままであった犬は, 再治療が必要である。
- ・クラス2の犬では治療後の呼吸器合併症の発症率が27%(Miller et al., 1995), クラス1及び2の犬の死亡率は4.1%(イミトサイド/Diroban製品添付文書参照)であった。
- ・治療期間全体の長さは(運動制限期間も含めて)4から6週間であった。

非ヒ素(「Slow-kill」)法

ヒ素製剤を用いない治療方法では, ドキシサイクリン, ML及び運

動制限のすべてが含まなければならないというのが, 研究に基づくほぼ一致した意見である。これらのプロトコルでは, 最初にドキシサイクリン10mg/kgを1日2回, 少なくとも28日間経口投与し, 6ヶ月ごとに繰り返す必要があるというのが専門家の意見である。

評価されたMLsはイベルメクチンとモキシデクチンの2種類であり(下記のデータの概要を参照), ミルベマイシン・オキシムとセラメクチンはドキシサイクリンとの併用が評価されていない。

治療期間中は動物の運動を制限しなければならないことに注意する。

複数の臨床研究において, 呼吸器合併症の発症率は25%から36%の範囲であった(Ames et al., 2020; Savadelis et al., 2017)。一般家庭で飼育される犬を対象とし, 運動制限を強制しなかった一つの研究では(Ames et al., 2020), 治療期間中の発咳率がメラルソミン単剤治療で報告されている発生率の2倍(36%), 後述のAHS推奨治療プロトコルで報告されている発生率と比べても高かった(表2参照)。

犬糸状虫(症)の治療において 非ヒ素(「Slow-kill」)法を考慮する (あるいは考慮しない)場合

適応:

- ・メラルソミンに対するアナフィラキシー型の反応を起こしたことがある犬
- ・犬糸状虫に関連しない他の原因(不応性の臓器疾患や末期の腫瘍など)により予後に注意が必要または予後不良な犬

禁忌:

- ・使役犬, アスリート犬, その他運動制限のできない犬において
- ・ML耐性の感染が疑われる場合
- ・**コンプライアンス失宜により犬糸状虫陽性になったと思われる場合には注意して使用すること**

非ヒ素プロトコルでの推奨される検査

- ・治療開始後10ヶ月目に標準的な抗原検査を実施する(Savadelis et al., 2017)。
- ・陽性の場合, 3ヶ月後に再検査する。
- ・「NAD抗原検出なし」の場合は, 加熱処理後抗原検査で再検査する。この検査で「NAD抗原検出なし」の場合はその動物は犬糸状虫が完全に駆除できたと考えられる。
- ・加熱処理抗原検査が陽性の場合, 加熱処理した検体で「NAD抗原検出なし」になるまで3ヶ月おきに再検査する。
- ・18ヶ月後にまだ陽性を示す場合は, メラルソミン2回投与プロトコルによる治療を考慮する。

Caval syndromeのため循環器専門医に紹介されてくる患犬の33%はSlow-kill法による犬糸状虫(症)の治療が行われていたことは注目に値する(Vila & Alost, 2023)。

文献ではさまざまなプロトコルが報告されていることに留意するべきである。すべての研究をここで報告することはできないが、その多くは<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>で無料で入手可能である。

モキシデクチン+ドキシサイクリン

プロトコルの概要についてはJacobson & DiGangi(2021)を参照のこと。

実験的研究(Savadelis et al., 2017)

一般家庭で飼育される犬を対象にし、剖検による確認が行われなかった臨床研究(Alberigi et al., 2020; Ames et al., 2020; Ciuca et al., 2023)

- モキシデクチン局所投与剤(2.5mg/kg, 月2回, 3ヶ月間, その後は月1回)及びドキシサイクリン(少なくとも10mg/kg, 1日2回, 15日間)を併用(Ames et al., 2020)
- 運動制限なし
- 治療後の呼吸器合併症率は36%
- モキシデクチン局所投与剤(2.5mg/kg, 月1回, 計10回投与)及びドキシサイクリン(10mg/kg, 1日1回, 30日間)を併用(Ciuca et al., 2023)
- 60日後までにマイクロフィラリア陰性化した。
- 10頭中8頭が1ヶ月間隔で実施した抗原検査(加熱処理なし)で2回連続して「NAD抗原検出なし」であったが、そのうち4頭はその後の月1回の検査で少なくとも1回, 抗原陽性となった。
- 10頭中9頭は治療開始6ヶ月後の胸部X線スコアが改善したが、残りの1頭は治療前と治療開始6ヶ月後のスコアに変化がなかった(score 0のまま)。
- 10頭中1頭は治療開始6ヶ月後の心エコー検査でスコアが改善したが、他の9頭は治療前と治療開始6ヶ月後のスコアに変化がなかった(7頭はscore 0のまま, 2頭はscore 1のまま)。
- モキシデクチン注射剤(0.17mg/kg, 皮下, 0ヶ月及び6ヶ月)及びドキシサイクリン(10mg/kg, 1日1回, 30日間)を併用(Ciuca et al., 2023)
- 90日後までにマイクロフィラリア陰性化した。
- 10頭中9頭が1ヶ月間隔で実施した抗原検査(加熱処理なし)で2回連続して「NAD抗原検出なし」であったが、そのうち3頭はその後の月1回の検査で少なくとも1回, 抗原陽性となった。
- 10頭中6頭は治療開始6ヶ月後の胸部X線スコアが改善したが、他の4頭は治療前と治療開始6ヶ月後のスコアに変化がなかった(2頭はscore 0のまま, 2頭はscore 1のまま)。
- 10頭中1頭は治療開始6ヶ月後の心エコー検査でスコアが改善したが、他の9頭は治療前と治療開始6ヶ月後のスコアに変化がなかった(6頭はscore 0のまま, 3頭はscore 1のまま)。

- モキシデクチン経口剤(3µg/kgを月1回, 計10回投与)及びドキシサイクリン(10mg/kg, 1日1回, 30日間)を併用(Ciuca et al., 2023)
- 120日後までにマイクロフィラリア陰性化した。
- 10頭中6頭が1ヶ月間隔で実施した抗原検査(加熱処理なし)で2回連続して「NAD抗原検出なし」であったが、そのうち3頭はその後の月1回の検査で少なくとも1回, 抗原陽性となった。
- 10頭中7頭は治療開始6ヶ月後の胸部X線スコアが改善したが、他の3頭は治療前と治療開始6ヶ月後のスコアに変化がなかった(2頭はscore 0のまま, 1頭はscore 1のまま)。
- 10頭中2頭は治療開始6ヶ月後の心エコー検査でスコアが改善したが、他の8頭は治療前と治療開始6ヶ月後のスコアに変化がなかった(6頭はscore 0のまま, 2頭はscore 1のまま)。

イベルメクチンとドキシサイクリンの併用

- 臨床研究(Grandi et al., 2010): 一般家庭飼育犬, 剖検による確認なし
- イベルメクチン経口剤(6µg/kg, 15日毎6ヶ月間, ピランテル配合)及びドキシサイクリン(10mg/kg, 1日1回, 30日間)を併用
- 90日後までに11頭すべてがマイクロフィラリア陰性化。
- 300日後までに11頭中8頭は「NAD」となった(加熱処理なし)。
- 著者は、治療における忍容性は良好であったと報告した。

大環状ラクトン単剤(ドキシサイクリンの前投与及び併用なし)

いずれのMLであっても、ドキシサイクリンを併用せず、予防用量の月1回の投与を単独で継続するいかなる治療法も**推奨されていない**。犬糸状虫の未成熟虫及び成虫の寿命を短縮させる効果はあるが、より老齢の犬糸状虫ほど感受性が低くなり、虫体が死滅するまでに時間がかかる。MLによる成虫殺滅効果は、成虫の95%が殺滅されるまでに2年以上の継続投与が必要なが示されており、この治療法において厳格な運動制限が必要になる適期はわかっていない(McCall et al., 2001a)。その間、感染は持続し、病態は悪化し続けるだろう(Rawlins et al., 2001)。加えて重要なこととして、犬糸状虫に感染した犬に、MLsを単独使用した場合、これに耐性を有する犬糸状虫亜集団が生まれる可能性や(Bowman, 2012; Geary et al, 2011)初期に分離された耐性を有する犬糸状虫にすでに感染していた場合にその成虫が駆除されないことがある。

月齢が異なる犬糸状虫に対する複数のMLsの有効性を検討した研究を**表3**に示す(McCall et al., 2001a)。この表は、Slow-kill法でMLを選択するにあたって臨床獣医師に指針を与える。

代替療法

薬草療法

犬糸状虫症の予防や治療に、安全で有効であることが示されている「自然」療法あるいは薬草療法は存在しない。

調合薬

犬糸状虫症の予防及び治療に調合薬の利用が妥当だと考えられる場合はほとんどない。推奨もされておらず、ほとんどの場合はAMDUCAに違反する。法律上の問題に加えて、ドキシサイクリン(Papich et al., 2013)やMLsを配合した場合の安定性や効力、ヒ素系調合薬の毒性に対する懸念がある。

犬糸状虫抗原検査は、成虫殺滅治療の効果を確認する方法としてもっとも信頼性のある検査である。

成虫殺滅効果の確認

成虫殺滅治療後に生き残っているのは、必ず抗原を産生する雌虫である(Kiester et al., 1992)。ほとんどのマイクロフィラリア血症の犬は、成虫殺滅治療後に雌虫のみが生き残った場合、マイクロフィラリア殺滅治療の有無にかかわらず、6から9ヶ月以内にオカルト感染となる。特にドキシサイクリンで治療され、さらに成虫殺滅治療中または治療後にML予防薬を投与している場合に当てはまる(Grandi et al., 2010; McTier et al., 1994)。したがって、臨床的な改善や血中からマイクロフィラリアが消失したことは、完全な成虫殺滅効果を証明するものではない。6ヶ月後にマイクロフィラリア血症が再発した場合、成虫殺滅が不完全であったか、成虫殺滅治療中に予防薬やドキシサイクリンが投与されていなかったため未成熟虫が成熟したか、あるいは予防薬投与の遅延により新たな感染が起きたかもしれない。

犬糸状虫抗原検査は、成虫殺滅治療の効果を確認するもっとも信頼性のある方法であり、メラルソミン最終投与の9ヶ月後に行うべきである。成虫殺滅剤の投与後、成虫は1ヶ月以上死滅続けるため、治療後9ヶ月未満の時点で血中に抗原が検出される犬では、

表3 犬糸状虫 *Dirofilaria immitis* に対する大環状ラク톤のセフティーネット（リーチバック、遡及、臨床予防）作用と成虫殺滅活性の概要*

薬剤	犬糸状虫の月齢	投与回数	有効率(%)***	生存虫体の外観及び運動性	参考文献
イベルメクチン (6µg/kg, 経口, 月1回)	2	1	1100	ND	McCall et al., 1986
	3	13	97.7	異常	McCall et al., 1996
	3.5	12	97.8	ND	Bowman et al., 2001
	4	14	97.8	異常	McCall et al., 1995
	4	12	95.1	異常	McCall et al., 1995
	4.5	12	86.2	ND	Bowman et al., 2001
	5	31	98.7	異常	McCall et al., 2001a
	5.5	12	52.2	ND	Bowman et al., 2001
	7	29	94.9	異常	McCall et al., 2001a
	8	16	56.3	異常	McCall et al., 1998
ミルベマイシン (500µg/kg, 経口, 月1回)	2	1	95.1	ND	Grieve et al., 1991
	2	2	100	ND	Grieve et al., 1991
	3	13	96.7	正常	McCall et al., 1996
	3.5	12	56.5	ND	Bowman et al., 2001
	4	14	49.3	正常	McCall et al., 1995
	4	12	41.4	正常	McCall et al., 1996
	4.5	12	12.7	ND	Bowman et al., 2001
	5.5	12	1.1	ND	Bowman et al., 2001
	6.5	12	15.9	ND	Bowman et al., 2001
	8	16	0	正常	McCall et al., 1998
セラメクチン (6mg/kg, 局所投与, 月1回)	2	1	100	ND	McTier et al., 2000
	3	12	98.5	ND	McCall et al., 2001c
	成虫	18	39.0	異常	Dzimianski et al., 2001
モキシデクチン (0.5µg/kg, 経口)**	2	1	100	ND	McTier et al., 1992
モキシデクチン (0.17mg/kg, 皮下, 6ヶ月毎)	4	1	85.9	異常	McCall et al., 2001d
	4 / 10	2	97.2	異常	McCall et al., 2001d
	6	1	25	異常	McCall et al., 2001d
	6 / 12 / 18	3	25	異常	McCall et al., 2001d

ND = 未実施 * McCall et al., 2001a より改変 ** 現在入手できるFDAに承認されている経口モキシデクチン製剤は、12µg/kgまたは24µg/kgを月1回経口投与するように含有する製剤であることに注意する。*** 有効率(%)はその研究で評価を行ったすべての犬における成虫の殺滅率であり、犬糸状虫が消滅した犬の割合ではない。

再治療を考慮する前に、抗原が除去されるまでの十分な時間を与えるべきである。しかし、犬に幼虫や未成熟虫が残っている可能性があり、これら若齢虫の産生する抗原量は陽性結果を示すには不十分なものもあるため、この1回の検査結果だけで、その犬が犬糸状虫に陰性になったとは確定できない。このことは、成虫殺滅治療の開始前または開始と同時にMLやドキシサイクリンを投与されていなかった場合、特に重要である。犬糸状虫に感染した犬が直ちに成虫殺滅剤で治療され、成虫殺滅剤の最終投与から3から4週間経つまでにML大環状ラクトンが投与されなかった場合、その犬は治療後9ヶ月の評価で抗原陰性及びマイクロフィラリア陰性になるはずである。

メラルソミンまたは「Slow-kill法」で治療された犬で、加熱処理抗原が陽性であった場合は、生存虫または死滅虫が存在している可能性があり、追加の治療を推奨すべきか判断するために、さらに診断と検討が必要である。

参考文献

Alberigi B, Fernandes JI, Paiva JP, et al. Efficacy of semi-annual therapy of an extended-release injectable moxidectin suspension and oral doxycycline in *Dirofilaria immitis* naturally infected dogs. *Parasit Vectors*. 2020;13:503. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04380-z>.

Ames MK, VanVranken P, Evans C, Atkins CE. Non-arsenical heartworm adulticidal therapy using topical moxidectinimidacloprid and doxycycline: A prospective case series. *Vet Parasitol*. 2020;282:109099.

Aroch I, Rojas A, Slon P, Lavy E, Segev G, Baneth G. Serological cross-reactivity of three commercial in-house immunoassays for detection of *Dirofilaria immitis* antigens with *Spirocerca lupi* in dogs with benign esophageal spirocercosis. *Vet Parasitol*. 2015;211(3-4):303-5

Atkins CE. Comparison of results of three commercial heartworm antigen test kits in dogs with low heartworm burdens. *J Am Vet Med Assoc*. 2003; 222:1221-1223.

Atkins CE, Keene BW, McGuirk SM. Pathophysiologic mechanism of cardiac dysfunction in experimentally induced heartworm caval syndrome in dogs: an echocardiographic study. *Am J Vet Res*. 1988; 49:403-410.

Atkins CE, Murray MJ, Olavessen LJ, Burton KW, Marshall JW, Brooks CC. Heartworm 'lack of effectiveness' claims in the Mississippi Delta: Computerized analysis of owner compliance - 2004-2011. *Vet Parasitol*. 2014;206:106-113.

Atwell RB, Buoro IBJ. Caval syndrome. In Boreman PFL, Atwell RB (eds): *Dirofilaria immitis*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1988, pp 191-203.

Atwell RB, Tarish JH. The effect of oral, low-dose prednisolone on the extent of pulmonary pathology associated with dead *Dirofilaria immitis* in a canine lung model. In Proceedings of the Heartworm Symposium '95. Auburn, AL: American Heartworm Society, 1995, pp 103-111.

Badertscher RR, Losonsky JM, Paul AJ, Kneller SK. Two-dimensional echocardiography for diagnosis of dirofilariasis in nine dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1988;193:843-846.

犬糸状虫に感染した犬における待機的手術

獣医師は、犬糸状虫に感染した犬に対して、避妊や去勢などの待機的手術を実施するかどうか判断に迷うことが多い。ある研究において、犬糸状虫に感染しているが犬糸状虫症の臨床徴候がないまたは軽度の徴候がある犬では、周術期合併症の発生率が増加しないことが示されている (Peterson et al., 2014)。疾患の進行を示す徴候がある犬では、待機的手術は延期し、表2のプロトコールに示した治療を開始するべきである。犬の回復が十分であれば、成虫殺滅治療の6ヶ月後に手術を行うことができる。犬糸状虫感染に伴うさまざまな重症度の犬に対する麻酔プロトコールについては、Quandt (2023) がまとめている。

Bandi C, McCall JW, Genchi C, Corona S, Venco L, Sacchi L. Effects of tetracycline on the filarial worms *Brugia pahangi* and *Dirofilaria immitis* and their bacterial endosymbionts *Wolbachia*. *Int J Parasitol*. 1999;29:357-364.

Basile A, Napoli E, Brianti E, Venco L. Right pulmonary artery distensibility index in heartworm infected dogs: Are the different methods leading to same results? *Animals (Basel)*. 2023;13(3):418.

Bazzocchi C, Mortarino M, Grandi G, Kramer LH, Genchi C, Bandi C, Genchi M, Sacchi L, McCall JW. Combined ivermectin and doxycycline treatment has microfilaricidal and adulticidal activity against *Dirofilaria immitis* in experimentally infected dogs. *Int J Parasitol*. 2008;38:1401-1410.

Benedict MQ, Levine RS, Hawley WA, Lounibos LP. Spread of the tiger: global risk of invasion by the mosquito *Aedes albopictus*. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2007;7:76-85.

Bolling BG, Moore CG, Anderson SL, Blair CD, Beaty BJ. Entomological studies along the Colorado Front Range during a period of intense West Nile virus activity. *J Am Mosq Control Assoc*. 2007;23(1):37-46.

Bouchery T, Lefoulon E, Karadjian G, Nieguitsila A, Martin C. The symbiotic role of *Wolbachia* in Onchocercidae and its impact on filariasis. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:131-140.

Boudreaux M, Dillon AR, Ravis WR, Sartin EA, Spano JS. Effects of treatment with aspirin or aspirin/dipyridamole combination in heartworm-negative, heartworm infected, and embolized heartworm-infected dogs. *Am J Vet Res*. 1991; 52(12):1992-1999.

Bourguinat C, Lee ACY, Lizundia R, Blagburn BL, Liotta JL, Kraus MS, Keller K, Epe C, Letourneau L, Kleinman CL, Paterson T, Gomez EC, Montoya-Alonso JA, Smith H, Bhan A, Peregrine AS, Carmichael J, Drake J, Schenker R, Kaminsky R, Bowman DD, Geary TG, Prichard RK. Macrocytic lactone resistance in *Dirofilaria immitis*: failure of heartworm preventives and investigation of genetic markers for resistance. *Vet Parasitol*. 2015;210(3-4):167-178.

Bowman DD. Heartworms, macrocyclic lactones, and the specter of resistance to prevention in the United States. *Parasit Vectors*. 2012;5:138.

Bowman DD, Atkins CE. Heartworm biology, treatment, and control. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2009;39:1127-1158.

- Bowman DD, Little SE, Lorentzen L, Shields J, Sullivan MP, Carlin EP. Prevalence and geographic distribution of *Dirofilaria immitis*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis*, and *Anaplasma phagocytophilum* in dogs in the United States: Results of a national clinic-based serologic survey. *Vet Parasitol.* 2009;160:138-148.
- Bowman DD, Neumann N R, Rawlings C, Stansfield DG, Legg W. Effects of avermectins on microfilariae in dogs with existing and developing heartworm infections. In *Recent Advances in Heartworm Disease '01*. American Heartworm Society, 2001, pp. 173-178.
- Boysen SR, Lisciandro GR. The use of ultrasound for dogs and cats in the emergency room: AFAST and TFAST. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2013;43(4):773-97.
- Budde JA, McCluskey DM. Doxycycline. In *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 10th ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2023, pp 433-438.
- Calvert CA. Treatment of heartworm disease with associated severe pulmonary arterial disease. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '86*, New Orleans. American Heartworm Society, 1986, pp 125-129.
- Calvert CA, Rawlings CA. Canine heartworm disease. In Fox PR (ed): *Canine and Feline Cardiology*. New York: Churchill Livingstone, 1988, pp 519-549.
- Campbell WC (ed). Ivermectin and Abamectin. New York: Springer-Verlag; 1989, pp 248-250.
- Carithers DS. Examining the role of macrolides and host immunity in combatting filarial parasites. *Parasit Vectors.* 2017;10:182.
- Carretón W, Falcón-Cordón Y, Falcón-Cordón S, Morchón R, Matos JJ, Montoya-Alonso JA. Variation of the adulticide protocol for the treatment of canine heartworm infection: can it be shorter? *Vet Parasitol.* 2019;271:54-56.
- Case JL, Tanner PA, Keister DM, Meo NJ. A clinical field trial of melarsomine dihydrochloride (RM340) in dogs with severe (class 3) heartworm disease. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995, pp 243-250.
- Christensen BM, Hollander AL. Effect of temperature on vector parasite relationships of *Aedes trivittatus* and *Dirofilaria immitis*. *Proceedings of the Helminthological Society of Washington.* 1978;45:115-119.
- Christensen BM, Rowley WA. Observations on the laboratory biology and maintenance of *Aedes trivittatus*. *Mosquito News.* 1978;38:9-14.
- Ciua L, Vismarra A, Constanza D, Di Loria A, Meomartino L, Ciaramella P, Cringoli G, Genchi M, Rinaldi L, Kramer L. Efficacy of oral, topical, and extended-release injectable formulations of moxidectin combined with doxycycline in *Dirofilaria immitis* naturally infected dogs. *Parasit Vectors.* 2023;16(1):54.
- Couper LI, Mordecai EA. Ecological drivers of dog heartworm transmission in California. *Parasit Vectors.* 2022;15(1):388.
- Courtney CH. Predicting heartworm burdens with a heartworm antigen test kit. *JAAHA.* 1987;23:387-390.
- Courtney CH, Cornell JA. Evaluation of heartworm immunodiagnostic tests. *J Am Vet Med Assoc.* 1990;197:724-729.
- Courtney CH, Zeng Q-Y. Comparison of heartworm antigen test kit performance in dogs having low heartworm burdens. *Vet Parasitol.* 2001;96:317-322.
- Darsie R Jr, Ward R. Identification and Geographical Distribution of the Mosquitoes of North America, North of Mexico. University Press of Florida, Gainesville, FL, 2005.
- Dey S, Kurade NP, Khurana KL, Dan A. Clinicobiochemical changes in ivermectin toxicity in Doberman pinscher pups. *J Parasit Dis.* 2017;41(2):580-3.
- DiGangi BA, Dworkin C, Stull JW, O'Quin J, Elser M, Marsh AE, Groshong L, Wolfson W, Duhon B, Broadus K, Gingrich EN, Swiniarski E, Berliner EA. Impact of heat treatment on *Dirofilaria immitis* antigen detection in shelter dogs. *Parasit Vectors.* 2017;10(Suppl 2):483.
- Dillon AR, Brawner WR, Hanrahan L. Influence of number of parasites and exercise on the severity of heartworm disease in dogs. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995a, p 113.
- Dillon AR, Warner AE, Molina RM. Pulmonary parenchymal changes in dogs and cats after experimental transplantation of dead *Dirofilaria immitis*. In Sol MD, Knight DH (eds): *Proceedings of the Heartworm Symposium*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995b, pp 97-101.
- Dorman DC. Diethyltoluamide (DEET) insect repellent toxicosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1990;20(2):387-91.
- Duncan K, Barrett AW, Little SE, Sundstrom KD, Guerino F. Fluralaner (Bravecto®) treatment kills *Aedes aegypti* after feeding on *Dirofilaria immitis* infected dogs. *Parasit Vectors.* 2023;16:208.
- Dzimianski MT, McCall JW, Mansour AM. The effect of prednisone on the efficacy of melarsomine dihydrochloride against adult *Dirofilaria immitis* in experimentally infected beagles. In *State of the Heartworm '10 Symposium*, Memphis, TN. American Heartworm Society, 2010.
- Dzimianski MT, McCall JW, McTier TL, Raynaud JP. Efficacy of RM 340 compared with thiacetarsamide judged by objective criteria. 1. Controlled laboratory tests in canine models. In *Proceedings of the AAVP 35th Annual Meeting*, San Antonio, TX, 1990, p 51.
- Dzimianski MT, McCall JW., Steffens, Supakorndej N, Mansour AE, Ard MB, McCall SD, Hack R. The safety of selamectin in heartworm infected dogs and its effect on adult worms and microfilariae. In *Recent Advances in Heartworm Disease 01*. San Antonio, Texas, American Heartworm Society, 2001, pp. 135-140.
- Dzimianski MT, McTier TL, McCall JW, Raynaud JP. Assessment of flaricidal activity of a new flaricide (RM 340) against immature and adult heartworms using experimental canine models. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '89*, Washington, DC. American Heartworm Society, 1989, pp 147-153.
- Ernst J, Slocombe JOD. The effect of low temperature on developing *Dirofilaria immitis* larvae in *Aedes triseriatus*. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '83*, Orlando, FL. American Heartworm Society, 1983, pp 1-4.
- Evans CC, Bradner JL, Savadelis MD, Nelson CT, Moorhead AR. Glacial acetic acid as an alternative reagent for the modified Knott test. *Vet Parasitol.* 2019;276:108975.
- Evans CC, Normille D, Gamble S, Guerino F, Dzimianski MT, Moorhead AR. Treatment of dogs with Bravecto® (fluralaner) reduces mosquito survival and fecundity. *Parasit Vectors.* 2023;16:147.
- Farajollahi A, Crans WJ, Bryant P, Wolf B, Burkhalter KL, Godsey MS, Aspen SE, Nasci RS. Detection of West Nile Viral RNA from an overwintering pool of *Culex pipens pipiens* (Diptera: Culicidae) in New Jersey, 2003. *J Med Ent.* 2005;42:490-494.
- Fortin JF, Slocombe JOD. Temperature requirements for the development of *Dirofilaria immitis* in *Aedes triseriatus* and *Ae. vexans*. *Mosquito News.* 1981;41:625-633.
- Fukami N, Hagio M, Okano S, Watanabe S. Influence of exercise on recovery of dogs following heartworm adulticide treatment with melarsomine. In *Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1998, pp 225-227.
- Geary TG, Bourguinat C, Prichard RK. Evidence for macrocyclic lactone anthelmintic resistance in *Dirofilaria immitis*. *Topics Companion Anim Med.* 2011;26:186-192.
- Genchi M, Ciua L, Vismarra A, Ciccone E, Cringoli G, Kramer L, Rinaldi L. Evaluation of alternative reagents on the performance of the modified Knott's test. *Vet Parasitol.* 2021;298:109555.
- Georgi JR, Georgi ME. Heartworms and other filarids. In *Canine Clinical Parasitology*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1992, pp 192-198.

- Geurden T, Chapin S, McCall JW, Mansour A, Hahabir SP, Kryda K, McTier T. Insecticidal activity of Simparica and Simparica Trio against *Aedes aegypti* in dogs. *Parasit Vectors*. 2023;16:95.
- Gjullin CM, Yates WW, Stage HH. Studies on *Aedes vexans* (Meig.) and *Aedes sticticus* (Meig.) floodwater mosquitoes in the lower Columbia River Valley. *Ann Entomol Soc Am*. 1950;43:262-275.
- Grandi G, Quintavalla C, Mavropoulou A, Genchi M, Gnudi G, Bertoni G, Kramer L. A combination of doxycycline and ivermectin is adulticidal in dogs with naturally acquired heartworm disease (*Dirofilaria immitis*). *Vet Parasitol*. 2010;169:347-351.
- Grieve, RB, Grank GR, Stevart VA, et al. Chemoprophylactic effects of milbemycin oxime against larvae of *Dirofilaria immitis* during prepatent development. *Am J Vet Res*. 1991;52(12):2040-2042.
- Grieve RB, Knight DH. Anti-*Dirofilaria immitis* antibody levels before and after anthelmintic treatment of experimentally infected dogs. *J Parasitol*. 1985;71:56-61.
- Gruntmeir JM, Long MT, Blagburn BL, Walden HS. Canine heartworm and heat treatment: An evaluation using a well based enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and canine sera with confirmed heartworm infection status. *Vet Parasitol*. 2020;283:109169.
- Gwaltney-Brant, S. Insecticides and Molluscicides. In Plumlee KH (ed.): *Clinical Veterinary Toxicology*. St. Louis: Mosby, 2004; pp 177-192.
- Hanson SM, Craig GB. *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) eggs: Field survivorship during northern Indiana winters. *J Med Ent*. 1995;32(5):599-604.
- Hawley WA, Pumpuni CB, Brady RH, Craig Jr. GB. Overwintering survival of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) eggs in Indiana. *J Med Ent*. 1989;26(2):122-129.
- Hinman EH, Hurlbut HS. A study of winter activities and hibernation of *Anopheles quadrimaculatus* in the Tennessee Valley. *Am J Trop Med Hyg*. 1940;20:431-446.
- Hirano Y, Kitagawa H, Sasaki Y. Relationship between pulmonary arterial pressure and pulmonary thromboembolism associated with dead worms in canine heartworm disease. *J Vet Med Sci*. 1992;54:897-904.
- Hoerauf A, Mand S, Fischer K, Kruppa T, Marfo-Debrekyei Y, Debrah AY, Pfarr KM, Adjei O, Büttner DW. Doxycycline as a novel strategy against bancroftian filariasis-depletion of *Wolbachia* endosymbionts from *Wuchereria bancrofti* and stop of microfilaria production. *Med Microbiol Immunol*. 2003;192:211-216.
- Hoffman J, Miller JR. Reassessment of the role and utility of wind in suppression of mosquito (Diptera: Culicidae) host finding: Stimulus dilution supported over flight limitation. *J Med Entomol*. 2003;40(5):607-614.
- Holderman C, Abruzzo NO, Abdelsamad NA, Kaufman PE, DiGennaro PM. Collection and DNA detection of *Dirofilaria immitis* (Rhabditida Onchocercidae), using a novel primer set, in wild-caught mosquitoes from Gainesville, FL. *J Med Entomol*. 2021;58(3):1429-1432.
- Hoskins JD, Hribernik TN, Kearney MT. Complications following thiacetarsamide sodium therapy in Louisiana dogs with naturally-occurring heartworm disease. *Cornell Vet*. 1985;75:531-539.
- Hudson JE. Cold hardiness of some adult mosquitoes in central Alberta. *Can J Zool*. 1978;56(8):1697-1709.
- Ishihara K, Kitagawa H, Ojima M, Yagata Y, Suganuma Y. Clinicopathological studies on canine dirofilarial hemoglobinuria. *Jap J Vet Sci*. 1978;40:525-537.
- Ishihara K, Kitagawa H, Sasaki Y. Efficacy of heartworm removal in dogs with dirofilarial hemoglobinuria using flexible alligator forceps. *Jap J Vet Sci*. 1988;50:739-745.
- Jackson RF. The venae cavae syndrome. In Otto G, Jackson RF, Jackson WF (eds): *Proceedings of the Heartworm Symposium 1974*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1974, pp 48-50.
- Jackson RF, Seymour WG, Growney PJ, Otto GF. Surgical treatment of the caval syndrome of canine heartworm disease. *J Am Vet Med Assoc*. 1977;171:1065-1069.
- Jacobson LS, DiGangi BA. An accessible alternative to melarsomine: "Moxi-Doxy" for treatment of adult heartworm infection in dogs. *Front Vet Sci*. 2021;8:702018.
- Johnson C, Padgett K. Heartworm prevention: clients can't comply if they don't know they should. *Vet Pract News*. 2019;Sept.
- Jones SL. Canine caval syndrome series, Part 3: Management of caval syndrome. *Today's Vet Pract*. 2016;May/June.
- Kartman L. Factors influencing infection of the mosquito with *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856). *Exp Parasitol*. 1953;2:27-78.
- Keister DM, Dzimiński MT, McTier TL, et al. Dose selection and confirmation of RM 340, a new filaricide for the treatment of dogs with immature and mature *Dirofilaria immitis*. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '92*, Austin, TX. American Heartworm Society, 1992, pp 225-229.
- Keister DM, Tanner PA, Meo NJ. Immiticide: Review of discovery, development and Utility. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*. Auburn, Alabama, American Heartworm Society, 1995, pp. 201-219.
- Khan SU, Ogden NH, Fazil AA, Gachon PH, Dueymes GU, Greer AL, Ng V. Current and Projected Distributions of *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* in Canada and the U.S. *Environ Health Perspect*. 2020;128(5):57007.
- Kim J, Jeong J, Park K, Shin K, Jang IS, Yoon H. Evaluation of improved transvenous heartworm extraction brush in dogs with caval syndrome. *J Vet Sci*. 2023;24(4):e46.
- Kitagawa H, Sasaki Y, Ishihara K. Clinical studies on canine dirofilarial hemoglobinuria: relationship between the presence of heartworm mass at the tricuspid valve orifice and plasma hemoglobin concentration. *Jap J Vet Sci*. 1986;48:99-103.
- Knight DH. Guidelines for diagnosis and management of heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection. In Bonagura JD (ed): *Kirk's Current Veterinary Therapy XII, Small Animal Practice*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1995, pp 879-887.
- Knight DH, Lok JB. Seasonality of heartworm infection and implications for preventive. *Clin Tech Small Anim*. 1998;13:77-82.
- Knott J. A method for making microfilarial surveys on day blood. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1939;33:191-196.
- Kotani T, Powers KG. Developmental stages of *Dirofilaria immitis* in the dog. *Am J Vet Res*. 1982;43:2199-2206.
- Kozek WJ. What is new in the *Wolbachia/Dirofilaria* interaction. *Vet Parasitol*. 2005;133(2-3):127-132.
- Kozek WJ, Vazquez AE, Gonzalez C Jr, Inguina J, Sanchez E, de Jesus F, Cardona, CJ Jr, Gomez C, Senirez R, Diaz-Umpierre. Prevalence of canine filariae in Puerto Rico and the Caribbean. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995.
- Kramer L, Grandi G, Passeri B, Gianelli P, Genchi M, Dzimiński MT, Supakorndej P, Mansour AM, Supakorndej, McCall SD, McCall JM. Evaluation of lung pathology in *Dirofilaria immitis* - Experimentally infected dogs treated with doxycycline or a combination of doxycycline and ivermectin before administration of melarsomine dihydrochloride. *Vet Parasitol*. 2011;176:357-360.
- Kramer L, Simón F, Tamarozzi F, Genchi M, Bazzocchi C. Is *Wolbachia* complicating the pathological effects of *Dirofilaria immitis* infections? *Vet Parasitol*. 2005a;133(2-3):133-136.
- Kramer LH, Tamarozzi F, Morchón R, López-Belmonte J, Marcos-Atxutegi C, Martín-Pacho R, Simón F. Immune response to and tissue localization of the *Wolbachia* surface protein (WSP) in dogs with natural heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection. *Vet Immunol Immunopathol*. 2005b;106:303-308.
- Kume S, Itagaki S. On the life-cycle of *Dirofilaria immitis* in the dog as the final host. *Br Vet J*. 1955;111:16-24.

- Ledesma N, Harrington L. Fine-scale temperature fluctuation and modulation of *Dirofilaria immitis* larval development in *Aedes aegypti*. *Vet Parasitol.* 2015;209(1-2):93-100.
- Lee ACY, Bowman DD, Lucio-Forster A, Beall MJ, Liotta JL, Dillon R. Evaluation of a new in-clinic method for the detection of canine heartworm antigen. *Vet Parasitol.* 2011;177:387-391.
- Lichtenfels JR, Pilitt PA, Kotani T, Powers KG. Morphogenesis of developmental stages of *Dirofilaria immitis* (Nematoda) in the dog. *P Helm Soc Wash.* 1985;52:98-113.
- Liebenberg J, Fourie J, Lebon W, Larsen D, Halos L, Beugnet F. Assessment of the insecticidal activity of afoxolaner against *Aedes aegypti* in dogs treated with NexGard®. *Parasite.* 2017;24:39.
- Lisciandro GR, Lisciandro SC. Global FAST for patient monitoring and staging in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2021a;51(6):1315-1333.
- Lisciandro GR, Lisciandro SC. Lung ultrasound fundamentals, “wet versus dry” lung, signs of consolidation in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2021b;51(6):1125-1140.
- Little S, Saleh M, Wohltjen M, Nagamori Y. Prime detection of *Dirofilaria immitis*: understanding the influence of blocked antigen on heartworm test performance. *Parasit Vectors.* 2018;11(1):186.
- Long SA, Rhinehart J, Shrake J, Marsh AE. Feasibility and comparative analysis of *Dirofilaria immitis* microfilaria freezing and fixation for student instruction and assessment of clinical parasitology skills. *BMC Vet Res.* 2020;16(1):31.
- Löwenberg Neto P, Navarro-Silva MA. Development, longevity, gonotrophic cycle and oviposition of *Aedes albopictus* Skuse (Diptera: Culicidae) under cyclic temperatures. *Neotrop Entomol.* 2004;33:29-33.
- Ludlam KW, Jachowski LA Jr, Otto GF. Potential vectors of *Dirofilaria immitis*. *J Am Vet Med Assoc.* 1970;157:1354-1359.
- Matos JI, Caro-Vadillo A, Falcón-Cordón Y, García-Rodríguez SN, Costa-Rodríguez N, Carretón E, Montoya-Alonso JA. Echocardiographic assessment of the pulmonary vein to pulmonary artery ratio in canine heartworm disease. *Animals (Basel).* 2023;13(4):703.
- McCall JW. A parallel between experimentally induced canine and feline heartworm disease. In *Proceedings of XVII World Small Animal Veterinary Association World Congress.* Rome, 1992, pp 255-261.
- McCall JW. The safety-net story about macrocyclic lactone heartworm preventives: A review, an update, and recommendations. *Vet Parasitol.* 2005;133:197-206.
- McCall JW, Arther R, Davis W, Settle T. Safety and efficacy of 10% imidacloprid + 2.5% moxidectin for the treatment of *Dirofilaria immitis* circulating microfilariae in experimentally infected dogs. *Vet Parasitol.* 2014b;206:5-13.
- McCall, JW, DiCosty, U, Mansour A, Fricks C, McCall S, Dzimiński MT, Carson B. Inability of *Dirofilaria immitis* infective larvae from mosquitoes fed on blood from microfilaremic dogs during low-dose and short-treatment regimens of doxycycline and ivermectin to complete normal development in heartworm naïve dogs. *Parasit Vectors.* 2023b;16:199.
- McCall JW, Dzimiński MT, Plue RE, Seward RL, Blair LS. Ivermectin in heartworm prophylaxis: Studies with experimentally induced and naturally acquired infections. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '86.* New Orleans, Louisiana, 1986. American Heartworm Society, pp. 9-13.
- McCall JW, Genchi C, Kramer L, Guerrero J, Dzimiński MT, Supakorndej P, Mansour AM, McCall SD, Supakorndej N, Grandi G, Carson B. Heartworm and *Wolbachia*: therapeutic implications. *Vet Parasitol.* 2008a;158:204-214.
- McCall JW, Genchi C, Kramer LH, Guerrero J, Venco L. Heartworm disease in animals and humans. In Rollinson D, Hay SI (eds): *Advances in Parasitology.* New York: Academic Press, 2008b, pp 193-285.
- McCall JW, Guerrero J, Roberts RE, Supakorndej N, Mansour AE, Dzimiński MT, McCall SD. Further evidence of clinical prophylactic, retroactive (reach-back) and adulticidal activity of monthly administrations of ivermectin (Heartgard Plus) in dogs experimentally infected with heartworms. In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '01.* American Heartworm Society, 2001a, pp 198-200.
- McCall JW, Hack R, McCall SD, Mansour AE, Supakorndej N, Supakorndej P, Steffens WL. Evaluation of repeated monthly dosing of selamectin against *Dirofilaria immitis* beginning three months after experimental inoculation of heartworm larvae in dogs. In *Recent Advances in Heartworm Disease '01.* San Antonio, Texas, American Heartworm Society, 2001c, pp. 141-148.
- McCall JW, Hodgkins E, Varloud, Mansour A, DiCosty U. Blocking the transmission of heartworm (*Dirofilaria immitis*) to mosquitoes (*Aedes aegypti*) by weekly exposure for one month to microfilaremic dogs treated once topically with dinotefuran-permethrin-pyriproxyfen. *Parasit Vectors.* 2017a;10(Suppl 2):511.
- McCall JW, Kramer L, Genchi C, Guerrero J, Dzimiński MT, Supakorndej P, Mansour A, McCall SD, Supakorndej N, Grandi G, Carson B. Effects of doxycycline on early infections of *Dirofilaria immitis* in dogs. *Vet Parasitol.* 2011;176:361-367.
- McCall JW, Kramer L, Genchi C, Guerrero J, Dzimiński MT, Mansour A, McCall SD, Carson B. Effects of doxycycline on heartworm embryogenesis, transmission, circulating microfilaria, and adult worms in microfilaremic dogs. *Vet Parasitol.* 2014a; 206(1-2):5-13.
- McCall JW, Mansour A, DiCosty U, Fricks C, McCall S, Dzimiński MT, Carson B. Long-term evaluation of viability of microfilariae and intravenously transplanted adult *Dirofilaria immitis* in microfilaremic dogs treated with low-dose, short-and long-treatment regimens of doxycycline and ivermectin. *Parasit Vectors.* 2023a;16:190.
- McCall, JW, McTier TL, Ryan WG, Gross SJ, Soll MD. Evaluation of ivermectin and milbemycin oxime efficacy against *Dirofilaria immitis* infections of three and four months duration. *Am J Vet Res.* 1996, pp. 1189-1192.
- McCall JW, McTier TL, Supakorndej N, Ricketts R. Clinical prophylactic activity of macrolides on young adult heartworms. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95.* Auburn, Alabama, American Heartworm Society, 1995, pp. 187-195.
- McCall JW, Ryan WG, Roberts RE, Dzimiński MT. Heartworm adulticidal activity of prophylactic doses of ivermectin (6 mcg/kg) plus pyrantel administered monthly to dogs. In *Recent Advances in Heartworm Disease '98.* Tampa, Florida, American Heartworm Society, 1998, pp.209-215.
- McCall JW, Supakorndej N, Donoghue AR, Turnbull RK, Radecki SV. Evaluation of the performance of canine heartworm antigen test kits licensed for use by veterinarians and canine heartworm test kits conducted by diagnostic laboratories. In *Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium '01.* American Heartworm Society, 2001b, pp 97-104.
- McCall JW, Supakorndej P, Dzimiński MT, Supakorndej N, Mansour AE, Jun JJ, McCall SD, Wang GT, Sinha A, Rulli RD. Evaluation of retroactive and adulticidal activity of moxidectin canine SR (Sustained Release) injectable formulation against *Dirofilaria immitis* in Beagles. In *Recent Advances in Heartworm Disease '01.* San Antonio, Texas, American Heartworm Society, 2001d, pp. 165-172.
- McCall JW, Varloud M, Hodgkins E, Mansour A, DiCosty U, McCall S, Carmichael J, Carson B, Carter J. Shifting the paradigm in *Dirofilaria immitis* prevention: blocking transmission from mosquitoes to dogs using repellents/insecticides and macrocyclic lactone prevention as part of a multimodal approach. *Parasit Vectors.* 2017b;10(Suppl 2):525.
- McGreevy PB, Theis JH, Lavoipierre MM, Clark J. Studies on filariasis. III. *Dirofilaria immitis*: emergence of infective larvae from the mouthparts of *Aedes aegypti*. *J Helminthol.* 1974;48:221-228.
- McKay T, Bianco T, Rhodes L, Barnett S. Prevalence of *Dirofilaria immitis* (Nematoda: Filarioidea) in mosquitoes from northeast Arkansas, the United States. *J Med Entomol.* 2013;50:871-878.

- McTier TL, Holzmer S, Kryda K, Mahabir S, McCall JW, Trombley J, Maeder SJ. Comparative preventive efficacy of ProHeart® 12, Heartgard® Plus and Interceptor® Plus against a macrocyclic lactone-resistant strain (JYD-34) of heartworm (*Dirofilaria immitis*) in dogs. *Parasit Vectors*. 2021;14(1):226.
- McTier TL, McCall JW, Dzimianski MT, Aguilar R, Wood I. Prevention of experimental heartworm infection in dogs with single, oral doses of moxidectin. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '92*. Austin, Texas, American Heartworm Society, 1992, pp. 165-168.
- McTier TL, McCall JW, Dzimianski MT, Raynaud JP, Strickland JE. Use of melarsomine dihydrochloride (RM 340) for adulticidal treatment of dogs with naturally acquired infections of *Dirofilaria immitis* and for clinical prophylaxis during reexposure for 1 year. *Vet Parasitol*. 1994;55:221-233.
- McTier TL, Shanks DJ, Watson P, McCall JW, Genchi C, Six RH, Thomas CA, Dickin SK, Pengo G, Rowan TJ, Jernigan AD. Prevention of experimentally induced heartworm *Dirofilaria immitis* infections in dogs and cats with a single topical application of selamectin. *Vet Parasitol*. 2000;91:259-268.
- McTier TL, Six RH, Pullins A, Chapin S, Kryda K, Mahabir SP, Woods DJ, Maeder SJ. Preventive efficacy of oral moxidectin at various doses and dosage regimens against macrocyclic lactone-resistant heartworm (*Dirofilaria immitis*) strains in dogs. *Parasit Vectors*. 2019;12(1):444.
- Mealey KL. Canine ABCB1 and macrocyclic lactones: Heartworm prevention and pharmacogenetics. *Vet Parasitol*. 2008;158:215-222.
- Metzger ME, Wekesa JW, Klugh S, Fujioka KK, Saviskas R, Arugay A, McConnell N, Nguyen K, Krueger L, Hacker GM, Hu R, Kramer VL. Detection and Establishment of *Aedes notoscriptus* (Diptera: Culicidae) Mosquitoes in Southern California, United States. *J Med Entomol*. 2022;59(1):67-77.
- Miller MW, Keister DM, Tanner PA, Meo NJ. Clinical efficacy of melarsomine dihydrochloride (RM 340) and thiacetarsamide in dogs with moderate (Class 2) heartworm disease. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*. Auburn, Alabama, 1995. American Heartworm Society, pp. 233-241.
- Miglianico M, Eldering M, Slater H, Ferguson N, Ambrose P, Lees RS, Koolen KMJ, Pruzinova K, Jancarova M, Volf P, Koenraadt CJM, Duerr H-P, Trevitt G, Yang B, Chatterjee AK, Wisler J, Sturm A, Bousema T, Sauerwein RW, Schultz PG, Tremblay MS, Dechering KJ. Repurposing isoxazoline veterinary drugs for control of vector-borne human diseases. *PNAS*. 2018;115:E6921-E6926.
- Moise NS. Echocardiography. In Fox PR (ed): *Canine and Feline Cardiology*. New York: Churchill Livingstone, 1988, pp 113-156.
- Moorhead AR, Evans CC, Kaplan RM. A diagnostic algorithm for evaluating cases of potential macrocyclic lactone-resistant heartworm. *Parasit Vectors*. 2017;10(Suppl 2):479.
- Moorhead AR, Evans CC, Sakamoto K, Dzimianski MT, Mansour A, DiCosto U, Fricks C, McCall S, Carson B, Nelson CT, McCall JW. Effects of doxycycline dose rate and pre-adulticide wait period on heartworm-associated pathology and adult worm mass. *Parasit Vectors*. 2023;16(1):251.
- Morchón R, Carretón E, González Miguel J, Mellado Hernández I. Heartworm disease (*Dirofilaria immitis*) and their vectors in Europe. New distribution trends. *Front Physiol*. 2012;3.
- Moreno Y, Nabhan JF, Solomon J, Mackenzie CD, Geary TG. Ivermectin disrupts the function of the excretorysecretory apparatus in microfilariae of *Brugia malayi*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:20120-20125.
- Nelson CT. Heartworm and related nematodes. In Sykes JE (ed): *Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 5th ed. Elsevier, 2023, pp 1399-1417.
- Nelson CT. Evaluation of temperature variation in microclimates in multiple U.S.A. locales and its effect on accuracy of models for prediction of mosquito survival and heartworm transmission. Presented at the American Heartworm Society Triennial Symposium, 2016.
- Nelson CT, Myrick ES, Nelson TA. Clinical benefits of incorporating doxycycline into a canine heartworm treatment protocol. *Parasit Vectors*. 2017;10(Suppl 2):515.
- Newton WL. Longevity of an experimental infection with *Dirofilaria immitis* in a dog. *J Parasitol*. 1968;54(1):187-8.
- Orihel TC. Morphology of the larval stages of *Dirofilaria immitis* in the dog. *J Parasitol*. 1961;47:251-262.
- Papich MG, Davidson GS, Fortier LA. Doxycycline concentration over time after storage in a compounded veterinary preparation. *J Am Vet Med Assoc*. 2013;242(12):1674-1678.
- Pariat R, Jung SW, Vila J, Newhard DK. Resolution of caval syndrome during initial hemodynamic stabilization in dogs with heartworm disease. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2020;30(3):295-301.
- Patel A, Khande H, Periasamy H, Mokale S. Immunomodulatory effect of doxycycline ameliorates systemic and pulmonary inflammation in a murine polymicrobial sepsis model. *Inflammation*. 2020;43(3):1035-1043.
- Paul AJ, Todd Jr. KS, Sundberg JP, DiPietro JA, McCall JW. Efficacy of ivermectin against *Dirofilaria immitis* larvae in dogs 30 and 45 days after induced infection. *Am J Vet Res*. 1986;47:883-884.
- Peterson AT, Campbell LP. Global potential distribution of the mosquito *Aedes notoscriptus*, a new alien species in the United States. *J Vector Ecol*. 2015 Jun;40(1):191-4.
- Peterson KM, Chappell DE, Lewis B, Staton A, Dement E, Prater PE, Blanton RA. Heartworm-positive dogs recover without complications from surgical sterilization using cardiovascular sparing anesthesia protocol. *Vet Parasitol*. 2014; 206:83-85.
- Pratt HD, Moore CD. *Mosquitoes of Public Health Importance and Their Control*. United States Government Printing Office, Washington, DC, 1960.
- Pulaski CN, Moorhead AR, Evans CC, Kaplan RM. Updating the diagnostic algorithm for evaluating cases of suspected macrocyclic lactone-resistant heartworm infection. Presented at the American Heartworm Society Triennial Symposium, 2019.
- Pulliam JD, Seward RL, Henry RT, Steinberg SA. Investigating ivermectin toxicity in Collies. *Vet Med*. 1985;80:33-40.
- Quandt J. Anesthesia for the dog with heartworm disease: a brief, practical review. *Parasit Vectors*. 2023;16(1):151.
- Rawlings CA. Acute response of pulmonary blood flow and right ventricular function to *Dirofilaria immitis* adults and microfilaria. *Am J Vet Res*. 1980;41:244-249.
- Rawlings CA. *Heartworm Disease in Dogs and Cats*. Philadelphia: Saunders, 1986.
- Rawlings CA, Bowman DD, Howerth EW, Stansfield DG, Legg W, Luempert LG. Response of dogs treated with ivermectin or milbemycin starting at various intervals after *Dirofilaria immitis* infection. *Vet Therap Res Appl Vet Med*. 2001;2:193-207.
- Rawlings CA, Losonsky JM, Lewis RE, McCall JW. Development and resolution of radiographic lesions in canine heartworm disease. *J Am Vet Med Assoc*. 1981;178(11):1172-7.
- Rawlings CA, Raynaud JP, Lewis RE, Duncan JR. Pulmonary thromboembolism and hypertension after thiacetarsamide vs melarsomine dihydrochloride treatment of *Dirofilaria immitis* infection in dogs. *Am J Vet Res*. 1993b;54:920-925.
- Rawlings CA, Tonelli Q, Lewis RE, Duncan JR. Semiquantitative test for *Dirofilaria immitis* as a predictor of thromboembolic complications associated with heartworm treatment in dogs. *Am J Vet Res*. 1993a;54:914-919.
- Reinero C, Visser LC, Kelliher HB, Masseur I, Rozanski E, Clercx C, Williams K, Abbott J, Borgarelli M, Scansen BA. ACVIM consensus statement guidelines for the diagnosis, classification, treatment, and monitoring of pulmonary hypertension in dogs. *J Vet Intern Med*. 2020;34(2):549-573.
- Romano AE, Saunders AB, Gordon SG, Wesselowski S. Intracardiac heartworms in dogs: Clinical and echocardiographic characteristics in 72 cases (2010-2019). *J Vet Intern Med*. 2021;35(1):88-97.

- Romi R, Severini F, Toma L. Cold acclimation and overwintering of female *Aedes albopictus* in Roma. *J Am Mosq Control Assoc.* 2006;22(1):149-151.
- Romito G, Pane E, Guglielmini C, Poser H, Valente C, Paradies P, Castagna P, Mazzoldi C, Cipone M. Efficacy and tolerability of the American Heartworm Society therapeutic protocol in dogs affected by heartworm disease without caval syndrome. *J Small Anim Pract.* 2023;1-8.
- Rossi MID, Paiva J, Bendas A, et al. Effects of doxycycline on the endosymbiont *Wolbachia* in *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856)—Naturally infected dogs. *Vet Parasitol.* 2010;174:119-123.
- Sarasola P, Jernigan AD, Walker DK, Castledine J, Smith DG, Rowan TG. Pharmacokinetics of selamectin following intravenous, oral and topical administration in cats and dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2002;25(4):265-72.
- Savadelis MD, Coleman AE, Rapoport GS, Sharma A, Sakamoto K, Keys DA, Ohmes CM, Hostetler JA, Dzimianski MT, Moorhead AR. Clinical assessment of heartworm-infected Beagles treated with a combination of imidacloprid/moxidectin and doxycycline, or untreated. *J Vet Intern Med.* 2020;34(5):1734-1745.
- Savadelis MD, Day KM, Bradner JL, Wolstenholme AJ, Dzimianski MT, Moorhead AR. Efficacy and side effects of doxycycline versus minocycline in the three-dose melarsomine canine adulticidal heartworm treatment protocol. *Parasit Vectors.* 2018;11(1):671.
- Savadelis MD, Ohmes CM, Hostetler JA, et al. Assessment of parasitological findings in heartworm-infected beagles treated with Advantage Multi® for dogs (10% imidacloprid + 2.5% moxidectin) and doxycycline. *Parasit Vectors.* 2017;10:245.
- Schnyder M, Deplazes P. Cross-reactions of sera from dogs infected with *Angiostrongylus vasorum* in commercially available *Dirofilaria immitis* test kits. *Parasit Vectors.* 2012;5:258.
- Schulz BS, Hupfauer S, Ammer H, Sauter-Louis C, Hartmann K. Suspected side effects of doxycycline use in dogs—a retrospective study of 386 cases. *Vet Rec.* 2011;169:229.
- Scoles GA, Dickson SL. New foci of canine heartworm associated with introductions of new vector species. *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995;27-35.
- Scoles GA, Dickson SL, Blackmore MS. Assessment of *Aedes sierrensis* as a vector of canine heartworm in Utah using a new technique for determining the infectivity rate. *J Am Mosq Control Assoc.* 1993;9:88-90.
- Slocombe J, Srivastava B, Surgeoner G. The transmission period for heartworm in Canada. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995, pp 43-48.
- Slocombe JOD, Surgeoner GA, Srivastava B. 1989. Determination of the heartworm transmission period and its used in diagnosis and control. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '89*, Charleston, SC. American Heartworm Society, 1989, pp 19-26.
- Sobotky C, Savadelis MD, Verocai GG. Detection and cross-reaction of *Dirofilaria repens* using a commercial heartworm antigen test kit. *Vet Parasitol.* 2021;289:109302.
- Sutton RH. Pathology and pathogenesis of dirofilariasis. In Boreham PFL and Atwell RB (Eds): *Dirofilariasis*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1988, pp 99-132.
- Tarbox AK, Swaroop M. Pulmonary embolism. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2013;3(1):69-72.
- Taylor AE. The development of *Dirofilaria immitis* in the mosquito *Aedes aegypti*. *J Helminthol.* 1960;34:27-38.
- Taylor MJ, Bandi C, Hoerauf A. *Wolbachia* bacterial endosymbionts of filarial nematodes. *Adv Parasitol.* 2005;60:245-284.
- Terrell S. Heartworm in Alaska: Prevalence in domestic dogs and wild canids. In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1998, pp 83-86.
- Tjostheim SS, Kelliham HB, Grint KA, Stepien RL. Effect of sildenafil and pimobendan on intracardiac heartworm infections in four dogs. *J Vet Cardiol.* 2019;23:96-103.
- Townson S, Tagboto S, McGarry HF, Egerton GL, Taylor MJ. Onchocerca parasites and *Wolbachia* endosymbionts: evaluation of a spectrum of antibiotic types for activity against *Onchocerca gutturosa* in vitro. *Filaria J.* 2006;5:4.
- Vatta AF, Dzimianski M, Storey BE, Camus MS, Moorhead AR, Kaplan RM, Wolstenholme AJ. Ivermectin-dependent attachment of neutrophils and peripheral blood mononuclear cells to *Dirofilaria immitis* microfilariae in vitro. *Vet Parasitol.* 2014;206:38-42.
- Velasquez L, Blagburn BL, Duncan-Decoq R, Johnson EM, Allen KE, Meinkoth J, Gruntmeir J, Little SE. Increased prevalence of *Dirofilaria immitis* antigen in canine samples after heat treatment. *Vet Parasitol.* 2014;206:67-70.
- Venco L. Diagnosis of vena cava syndrome. *Veterinaria.* 1993;7:11-18.
- Venco L, Genchi C, Vigevani Colson P, Kramer L. Relative utility of echocardiography, radiography, serologic testing and microfilariae counts to predict adult worm burden in dogs naturally infected with heartworms. In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '01*. American Heartworm Society, 2001, pp 111-124.
- Venco L, Manzocchi S, Genchi M, Kramer L. Heat treatment and false-positive heartworm antigen testing in ex vivo parasites and dogs naturally infected by *Dirofilaria repens* and *Angiostrongylus vasorum*. *Parasit Vectors.* 2017;10(Suppl 2):476.
- Venco L, McCall JW, Guerrero J, Genchi C. Efficacy of long-term monthly administration of ivermectin on the progress of naturally acquired heartworm infections in dogs. *Vet Parasitol.* 2004;124:259-268.
- Venco L, Mihaylova L, Boon JA. Right Pulmonary Artery Distensibility Index (RPAD Index). A field study of an echocardiographic method to detect early development of pulmonary hypertension and its severity even in the absence of regurgitant jets for Doppler evaluation in heartworm-infected dogs. *Vet Parasitol.* 2014;206(1-2):60-6.
- Vezzoni A, Genchi C, Raynaud JP. Adulticide efficacy of RM 340 in dogs with mild and severe natural infections. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '92*. Austin, TX. American Heartworm Society, 1992, pp 231-240.
- Vila J, Alost E. Management and outcome of intracardiac heartworms in dogs. *Parasit Vectors.* 2023;16(1):146.
- Wang LC. Comparison of a whole-blood agglutination test and an ELISA for the detection of the antigens of *Dirofilaria immitis* in dogs. *Ann Trop Med Parasitol.* 1998;92:73-77.
- Weil GJ. *Dirofilaria immitis*: Identification and partial characterization of parasite antigens in the serum of infected dogs. *Exp Parasitol.* 1987;64:244-251.
- Weil GJ, Malane MS, Powers KG, Blair LS. Monoclonal antibodies to parasite antigens found in the serum of *Dirofilaria immitis*-infected dogs. *J Immunol.* 1985;134(2):1185-1191.
- Yoon WK, Choi R, Lee SG, Hyun C. Comparison of 2 retrieval devices for heartworm removal in 52 dogs with heavy worm burden. *J Vet Intern Med.* 2013;27(3):469-473.