

犬における犬糸状虫 (*Dirofilaria immitis*) 感染症の 予防・診断・治療 最新ガイドライン

(2018年改訂)

Current Canine Guidelines for the
Prevention, Diagnosis,
and Management of
Heartworm (*Dirofilaria immitis*)
Infection in Dogs

Revised 2018

監訳・解説

鬼頭克也 KITOH Katsuya

岐阜大学応用生物科学部共同獣医学科 臨床獣医学講座獣医寄生虫病学研究室



AMERICAN
HEARTWORM
SOCIETY
EST. 1974



犬における犬糸状虫(*Dirofilaria immitis*) 感染症の 予防・診断・治療 最新ガイドライン

(2018年改訂)

Current Canine Guidelines for the
Prevention, Diagnosis,
and Management of
Heartworm (*Dirofilaria immitis*)
Infection in Dogs

Revised 2018

監訳・解説

鬼頭克也 KITO H Katsuya

岐阜大学応用生物科学部共同獣医学科 臨床獣医学講座獣医寄生虫病学研究室



目次

序文	4
ハイライト	4
疫学	5
キーポイント	
犬の移動に伴った犬糸状虫の感染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	7
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	
有効性の欠如に関する報告	
ベクターの制御	
蚊忌避剤及び外部寄生虫駆除剤の利用	
集学的な危機管理	
犬糸状虫の感染を抑制するためのベクターの制御(ボックス)	
基本的なスクリーニング検査	13
キーポイント	
最適な結果を得るための検査時期	
マイクロフィラリア検査と抗原検査	
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(Knott)変法の方法(ボックス)	
投薬遵守の失宜及び予防薬変更の際の検査	
図4. 犬皮下糸状虫 <i>Acanthocheilonema reconditum</i> と犬糸状虫 <i>Dirofilaria immitis</i>	

図 5. 投薬遵守の失宜が発生した後の検査手順	
その他の補助的診断	16
X線検査	
心エコー検査	
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)	
図 8. 心エコー検査像	
感染犬における成虫殺滅前の診断検査	17
犬糸状虫 (症) 治療の根本方針	18
キーポイント	
表 1. 犬の犬糸状虫症における臨床症状のまとめ	
表 2. 米国犬糸状虫学会 (AHS) の推奨する治療プロトコール	
図 9. 右肺動脈 (RPA) 主幹部の像	
図 10. 遠位肺動脈における死滅虫体の塞栓像	
成虫殺滅療法	19
メラルソミン二塩酸塩	
肺血栓塞栓症	
補助療法	21
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	
米国犬糸状虫学会 (AHS) の推奨する治療プロトコール	24
ミクロフィラリアの駆除	24
犬糸状虫成虫の外科的摘出	25
大静脈症候群 (犬糸状虫血色素尿症)	
肺動脈寄生	
図 12. 大静脈症候群の犬の心臓 (肉眼像)	
図 13. 心エコー図	
図 14. 犬糸状虫の外科的摘出	
代替療法	26
大環状ラクトンの長期投与	
薬草療法	
調合薬	26
成虫殺滅効果の確認	26
犬糸状虫に感染した犬における待機的手術	28
参考文献	28

制作：C. Thomas Nelson, John W. McCall, Stephen Jones, Andrew Moorhead

承認：米国犬糸状虫学会(American Heartworm Society)理事会
理事会役員：Chris Rehm(理事長), Stephen Jones(前理事長), Tony Rumschlag(副理事長), Bianca Zaffarano(財務理事), Patricia Payne(編集長), Doug Carithers(シンポジウムプログラム議長)
理事会会員：Elizabeth Clyde, Brian DiGangi, Chris Duke, Andrew Moorhead, Charles Thomas Nelson, Jennifer Rizzo
職権委員：Marisa Ames(シンポジウムプログラム共同議長), John W. McCall(副編集長), Chris Adolph, Edward Wakem
参考文献管理：Christopher Evans, MS(ジョージア大学獣医学部感染症部門レベルII研究員)

序文

ここに挙げる提言は、米国犬糸状虫学会(American Heartworm Society, AHS)が3年に1度開催するシンポジウムの2016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 [https://www.heartwormsociety.org/images/pdf/2014_AHS_Feline_Guidelines.pdf] にて公開中)。

略語一覧

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)
ELISA Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay(酵素結合免疫吸着測定法)
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 第1期幼虫
L2 第2期幼虫
L3 第3期幼虫
L4 第4期幼虫
WSP *Wolbachia* Surface Protein(ボルバキアの主要表面タンパク質)

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(検査結果の解釈はより複雑になったため、「マイクロフィラリア検査と抗原検査」の項で詳細を確認のこと)。

• 予防

AHSでは、犬糸状虫感染症の予防及び投薬遵守の向上(強化)^{※1}を目的とし、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration, FDA)が承認する予防薬の通年投与を推奨する。一部の犬糸状虫(株あるいは系統)の耐性化が報告される中、特に投薬遵守の向上(強化)は重要である。耐性が知られている犬糸状虫株(系統)を対象に、犬糸状虫を媒介する節足動物を制御する基礎研究において、米国環境保護庁(Environmental Protection Agency, EPA)が承認す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AHSは、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を推奨する。

• 成虫殺滅治療

犬糸状虫症の治療法として、犬の(臨床)症状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(補足1)^{※2}を投与してからメラルソミンを3回投与する(2.5 mg/kg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。大環状ラクトンの単独使用により成虫を徐々に殺滅する、いかなる治療法(slow-kill法)も推奨しない。

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有する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。

疫学

キーポイント

- 犬糸状虫感染症は米国全 50 州を含む世界中で確認されている。
- 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保有犬の移動、マイクロフィラリアを保有する野生イヌ科動物の生息域の拡大は、常に、本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。
- 犬糸状虫の感染に必須の条件は、中間宿主である蚊の生息に適した気温と湿度をもたらす、蚊の体内に入ったマイクロフィラリアを感染能のある第 3 期幼虫 (L3) に発育させる温度を維持できる気候である。
- 温帯地域における犬糸状虫の感染期間の長さは、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。
- 犬糸状虫の感染が冬期に減少するのは確かだが、都市部の微小環境の影響を鑑みると、犬糸状虫感染の危険度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確認されている。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^{14,57,66}。アラスカ州では犬糸状虫感染の報告はないが、アラスカ中央部には、短期間ではあるが犬糸状虫の感染を可能にする媒介蚊や気候条件が存在する地域がある^{25,109,113}。そのため、マイクロフィラリアを保有する犬や野生のイヌ科動物が侵入すれば、アラスカ州において犬糸状虫の地域内感染を引き起こす感染巣が成立する可能性がある (感染犬の移住が果たす役割について、その詳細は p.6 のボックスを参照のこと)。米国内の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保有犬の移住やマイクロフィラリアを保有する野生イヌ科動物の生息域の拡大は、常に、本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。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、保有宿主と感染に好都合な気候条件がともに備わっている場所ならどこでも感染が可能になるからである。これらの因子のいずれに変化が生じて、その地域における感染の可能性に重大な影響を及ぼしうる。

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。犬糸状虫症が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、これらの地域の犬糸状虫の主な媒介蚊である *Aedes sierrensis* (western treehole mosquito) の生息域が拡大した^{107,108}。

1985 年にヒューストン港から侵入した *Aedes albopictus* (ヒトスジシマカ) は、現在では北部及び東部へとその生息域が拡大しており、カナダ国境に近づきつつある。また、西部の一部地域でも孤立性にこの蚊の個体群 (の生息) が確認されている。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¹⁰。都市のスプロール現象 (都市部の周辺地域への拡大) 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、感染可能な時季が長くなる微小環境が形成された (図 1)^{86,90}。

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⁹⁵)、感染動物の頭数は今後も増加を続けるだろう。犬糸状虫の感染に必須の条件は、中間宿主である蚊の生息に適した気温と湿度をもたらす、蚊の体内に入ったマイクロフィラリアを感染能のある L3 に発育させる温度を維持するような気候である。3 種類の蚊において、気温が 57°F (14°C) を下回ると蚊の体内での幼虫の成熟が停止することが示されている^{20,32}。実際に犬糸状虫の感染は冬期に減少するが、都市部では微小環境の存在により犬糸状虫感染のリスクがゼロになることは決してない⁹⁰。さらに、蚊の種類によっては成虫で越冬するものもある。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^{20,31}。温帯地域における犬糸状虫感染期間の長さは、蚊の体内で幼虫が感染能を獲得する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^{53,64}。北半球における犬糸状虫感染のピークは通常 7 月と 8 月である。米国本土における犬糸状虫感染を予測したモデルによると、ヴァージニア州とノースカロライナ州の境界線にほぼ平行する北緯 37 度以北では、感染期間は 6 ヶ月以下に限定される³⁹。

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。

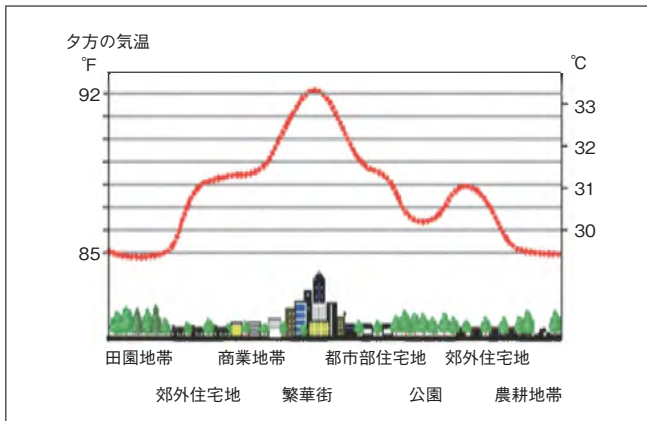


図1. 郊外と比較すると都市部で気温が上昇するヒートアイランド現象を示す図

原図：ローレンス・パークレー国立研究所ヒートアイランド班

犬の移動に伴った犬糸状虫の感染を最小限にするために

犬の輸送や移動の機会が増えている。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ような場合、競技会、ドッグショー、研究、販売を目的とした場合など、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。これがミクロフィラリア陽性の犬だった場合、犬糸状虫が感染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(Association of Shelter Veterinarians)と共同で、犬の輸送及び移動に伴う犬糸状虫感染の危険度を最小にするための手順を開発した。推奨される検査や治療の概要を示したフローチャート(https://www.heartwormsociety.org/images/A-News/SKO_Transport_Guidelines_for_Web_G.pdf)を含む本手順書は、AHS公式ホームページより入手できる。

補足3 犬糸状虫の感染が成立するためには、感染源(血液中にミ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

気候データを利用した感染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、重要な影響を与えうる因子を考慮していないことが多い。媒介蚊の寿命を1ヶ月程度と仮定してリスク予測マップが作られているが、実際には複数種の重要な媒介蚊が1ヶ月以上にわたり生息し、繁殖し続けることがわかっている。

- *A. albopictus* ヒトスジシマカ(3ヶ月)⁶⁵
- *Aedes sticticus* カラフトヤブカ(3ヶ月)³⁶
- *Ochlerotatus*(旧 *Aedes*) *trivittatus*(2ヶ月)²¹
- *Aedes vexans* キンイロヤブカ(2ヶ月)³⁶
- *Ochlerotatus*(旧 *Aedes*) *canadensis*(数ヶ月)⁹⁷

また、冬眠をする *Anopheles quadrimaculatus* は4~5ヶ月間は生存する例が報告されており⁴⁰、リスク予測マップは一部の地域における感染期間を実際より過小に見積もっている可能性が高い。

異なる地域で無作為に蚊を採集した調査研究では、犬糸状虫症が流行している地域における蚊の犬糸状虫感染率が2~19.4%の範囲であることが示されている。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、蚊の犬糸状虫感染率は飼育施設周辺で30%、飼育施設内では74%にのぼることが明らかとなった⁸¹。これらのデータから、犬への犬糸状虫予防薬の通年投与に加えて、蚊よけ対策(飼い犬を蚊の曝露から守ること)が重要であるといえる(p.11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ミクロフィラリアを保有する飼育犬及び野生イヌ科動物が感染源(病原体保有動物)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、感染が可能となり、撲滅が困難になる(補足3)。

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が承認する蚊忌避剤や外部寄生虫駆除剤の使用を推奨している。

生態及び生活環

キーポイント

- 犬糸状虫 (*Dirofilaria immitis*) の比較的長い生活環 (7~9ヶ月) には、感染源となる保有宿主、感染伝播能力を持つベクター及び感受性を持つ宿主の存在が必要である。
- 蚊は犬糸状虫の伝播に必要なベクターで、マイクロフィラリア血症 (末梢血液中にマイクロフィラリアが存在する) の宿主から吸血する際に犬糸状虫に感染する。
- (蚊に感染した) マイクロフィラリアは、マルピーギ管で発育して (変態により) 第1期幼虫 (L1) になり、続いて脱皮して第2期幼虫 (L2) となる。さらに脱皮して感染能のある L3 となり、L3 を有する蚊に刺された犬が犬糸状虫に感染する。
- 感染幼虫の L3 は犬の体内に侵入後、脱皮して第4期幼虫 (L4) になる。
- 犬の体内を移動しながら感染後 50~70 日目に最後の脱皮をして未成熟虫となり、早ければ 67 日目には、肺細動脈に到達する。

- 感染後約 120 日で性成熟に達し、最短で 6ヶ月目、通常は 7~9ヶ月目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が見られるようになる)。
- 犬糸状虫の感染、発育、前寄生虫期 (プレパテント期) 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 7~9ヶ月) (図2)⁵⁵。この長い生活環では、感染源となる保有宿主、感染伝播能力を持つベクター、そして、感受性を持つ宿主の存在を必要とする。

犬糸状虫の通常の固有宿主である飼育犬及び数種の野生イヌ科動物は、高濃度のマイクロフィラリア血症を起こしやすく (末梢血液中に多数のマイクロフィラリアが存在する状態になりやすく)、主要な感染源になる。しかし、猫やフェレットのように (犬糸状虫との) 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感染源として働く可能性がある⁷²。

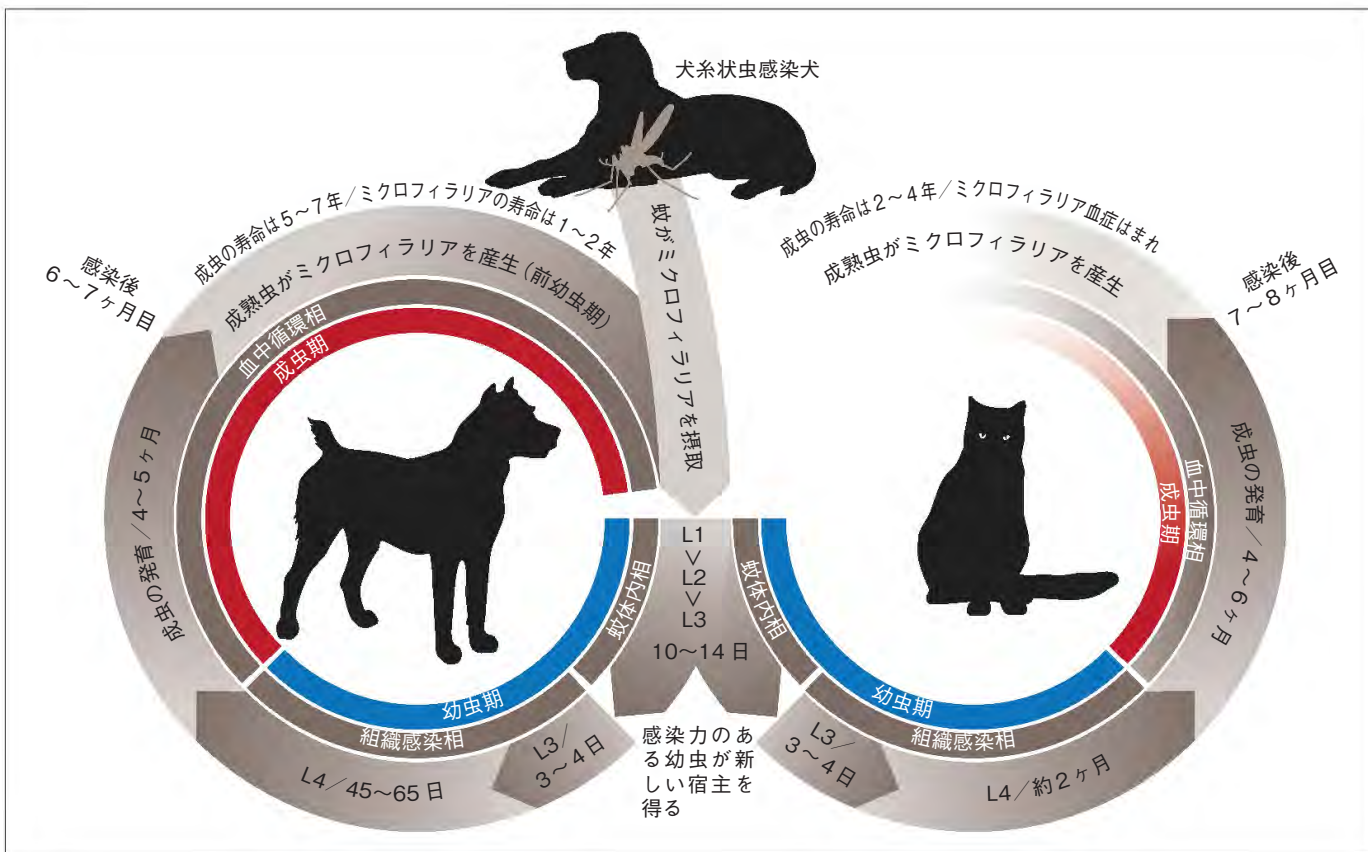


図2. 犬糸状虫の生活環

© 2018 米国犬糸状虫学会 (デラウェア州ウィルミントン)



図3. 吸血している蚊の像

a : 口針(S)が皮膚に深く刺し込まれ、下唇(L)が大きく曲がっている(黒矢印)。
 b : 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

蚊は犬糸状虫の伝播に必須のベクターとして働き、マイクロフィラリア血症の宿主から吸血した際に、犬糸状虫に感染する。マイクロフィラリアは、まず蚊のマルピーギ管でL1になり、ついで脱皮してL2となり、さらに脱皮して最終的にL3とならなければ成虫に発育できないということは重要である(すなわち、蚊は中間宿主としても働く)¹¹¹。感染能を持つL3幼虫は、体腔を通して蚊の頭部及び口吻まで移動し、感染の機会を待つ。蚊の体内でマイクロフィラリアが感染期まで発育するのに要する時間は気温によって変化する。気温27℃(80.6°F)、相対湿度80%では約10~14日で発育するが、低温では成熟までにより長い時間がかかる(補足4)^{49,110}。

蚊の口吻に移動したL3は、この蚊が動物を再び吸血する際に感染する。蚊の口針が動物の皮膚に刺し込まれると、下唇が大きく折れ曲がる(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⁸⁰。

性がすでに分化しているこれらの幼虫(L3)は、蚊の吸血が終わるとすぐに、蚊が作った皮膚の刺創から動物の体内に

侵入する。そして、早くて感染3日後に、遅くても9~12日後には脱皮してL4になり、感染した動物の皮下組織及び筋線維の間を移動する。ついで、感染50~70日後に最後の脱皮をして未成熟虫(中間発育場所から血管内に移動する時期のまだ性成熟していない虫)となり、体内を移動して、やがて循環器系(血管内)に入り、心臓及び肺に到達する^{55,61,63}。これらの未成熟虫は、早くて67日後に、そして遅くても90~120日後には、すべて肺の血管系に入る。

肺動脈に達した時の未成熟虫の体長は約1~1.5インチ(2.5~3.8cm)である。雌虫の体長は最終的にこの10倍にまで成長し、10~12インチ(25~30cm)になる。感染後約120日で性成熟に達し、最短で6ヶ月後、通常は7~9ヶ月後まで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が見られるようになる)^{55,92}。

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℃で、好適な温度は25~28℃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。

最適な成虫殺滅治療と治療期間を効率的に選択し、治療効果の現実的な予測を飼い主に伝えるためには、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の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。

肺に到達した未成熟虫は、血流によって肺細動脈に押し込まれる⁹⁹。成長とともに虫体が大きくなり、より太い動脈へと移動し続けながら完全に成熟する。成熟した成虫が最終的にどこに寄生するかは、犬の大きさや寄生量によるところが大きい。通常、中型犬(ビーグルなど)で寄生数が少ない場合(5隻以下)、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大静脈症候群を発症する可能性が高く、この場合は虫体の多くが右心室、右心房及び大静脈まで侵入して三尖弁の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^{5,45,47}。

最適な成虫殺滅治療と治療期間を効率的に選択し、治療効果の現実的な予測を飼い主に伝えるためには、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。

犬糸状虫の予防

キーポイント

- 現在市販されているFDA承認の犬糸状虫予防薬(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。
- 犬糸状虫予防薬の投与をたった1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。犬糸状虫の高度流行地域では特にこの危険性が高い。
- 大環状ラクトンに関する有効性の欠如の報告の大多数は投薬遵守の失宜が関連しているが、犬糸状虫の(大環状ラクトン)薬剤に対する耐性も米国南東部を中心に散発的に報告されている(事実があるということ)。
- AHS及びFDAは、犬糸状虫感染症の予防及び投薬遵守の向上(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基礎研究から示されている。
- 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。

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(飼い犬)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。過去の治療記録や検査結果が不明な場合には、予防薬の調剤や処方の前に患者(飼い犬)を検査する。効果的な予防薬として、月1回の経口剤または局所投与(外用)剤、あるいは6ヶ月間隔で非経口的に投与する注射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危険性を持つため、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週齢未満で大環状ラクトンによる予防を開始するべきである。高度の流行地域では、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(抗原及びミクロフィラリア)検査を行い、その後は1年に1回検査を実施する。7ヶ月齢以上の犬に予防薬の投与を行う場合は、事前に抗原検査及びミクロフィラリア検査を実施する必要がある(p.13の「基本的なスクリーニング検査」の章を参照)。これによって、不顕性感染の検出がいたずらに遅れることや、予防薬の投与前にすでに感染していた事実が投与後に明らかになって(例えば、前寄生虫期間に予防薬の投与を開始した場合)、予防プログラムの有効性に関する混乱を招くおそれを回避できる。

犬糸状虫の年間を通しての感染は米国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

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。

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。

スペクトルの予防薬を毎年12ヶ月間投与することは、投薬遵守の向上(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が承認した犬糸状虫予防薬(イベルメクチン、ミルベマイシン・オキシム、モキシデクテン及びセラメクチン)は、大環状ラクトン系薬剤に属し、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^{18,87,115}。これらの薬剤は、ミクロフィラリアならびにL3及びL4に作用するもので、継続的に使用すれば未成熟虫や成虫に対しても効果を発揮することがある(補足7)^{72,73}。心臓(正確に記せば肺動脈)に到達する前の幼虫(移行幼虫)に対する駆除効果は、ごく低用量で短期間(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、(大環状ラクトンは)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(外用)(皮膚投与の液剤、スポットオン)タイプの大環状ラクトン予防薬は、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期後半以降の幼虫に対する効果(発育阻止)が低下し、(発育阻止)効果を予測できなくなる⁹⁴。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(発育阻止)効果を得るためにはより長期間の投与が必要となる⁷³。したがって、不注意によって投薬が遅れたり、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。

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。

補足7 「大環状ラクトンの長期投与」の項に記載されているように、McCallらの報告は一部の大環状ラクトン(イベルメクチンなど)に関する成績であり、加えて95%の成虫を殺滅するのに2年以上かかるなど、成虫を殺滅する方法としてはいくつかの問題点がある。

補足8 P糖タンパク質は、細胞膜上に存在して細胞毒性を有する

MDR1変異を持つ一部のコリー種や他のP糖タンパク質(補足8)欠損のある犬は、抗うつ剤、抗菌剤(ドキシサイクリンが含まれる)、オピオイド系薬剤、免疫抑制剤、心臓の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ことが多い(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)⁸³。この中には大環状ラクトンも含まれており、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⁹⁸。大環状ラクトンによるこのような中毒は、家畜用の高濃度製剤の誤飲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。これらの薬剤の適用外使用は不適切であり、認められない。大環状ラクトンは、いずれも標準的な予防用量において、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**：イベルメクチン及びミルベマイシン・オキシムは月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、犬糸状虫の感染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、製品によっては、添付文書(医薬品表示指導書)の指示に従い、感染期の終了後も最長で6ヶ月間継続して与えないといけない場合がある(p.11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(外用)**：モキシデクテン及びセラメクチンは局所投与用の(皮膚に滴下する)液剤として販売されている。局所投与(外用)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。
- **注射による(非経口的)投与**：モキシデクテ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6ヶ月ごとの投与が必要である(補足9)。

化合物などの細胞外排出を担っており、MDR1(Multiple drug resistance 1)、あるいはABC1(ATP-binding Cassette Sub-family B Member 1)とも呼ばれる。

補足9 現在、日本国内では効果が12ヶ月間持続する徐放性製剤(注射用プロハート®12、ゾエティス・ジャパン(株))が販売されている。

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。有効性の欠如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、
- <予防効果の発現に必要な>薬剤用量を体内に留めておくことができなかったまたは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。

これらの理由から、それぞれの有効性の欠如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、有効性の欠如の報告の多くは、製品自体の問題<予防効果の減弱など>ではなく、動物病院と飼い主または飼い主と飼い犬の間で生じる投薬遵守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。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、一般的にはほぼ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。

有効性の欠如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、我々の知識基盤が広がり、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<数>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症の危険度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。大環状ラク톤は、これからもFDAの承認を受けた唯一の犬糸状虫感染症の予防薬であり、予防頭数と年間投与回数を向上させるための取組みを向上<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。

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。犬糸状虫の高度流行地域では特にこの可能性が高く、こういった地域は、一般的にはほぼ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。

<予防>薬に耐性を持つ犬糸状虫に関する散発的な報告は、現在では一般的に受け入れられている。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、大環状ラクトン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に基づく評価手順(<https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-017-2441-9>)も開発されたが⁸⁵、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投薬遵守<の失宜>であることが示されている⁴。実験的感染に対する耐性は心配すべきことだが、現在市販されている製品の有効性は高く、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。

◆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、この<媒介動物の>段階で感染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邪魔するのに大きく役立ち、扇風機による風は、蚊を引き寄せる二酸化炭素などを分散させ、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⁴³。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、危険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を有す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ミ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、ミ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。よく管理された2つの基礎研究において、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。ミクロフィラリア血症の犬に蚊忌避剤を適用して(犬糸状虫に)未感染の蚊と接触させたところ、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⁷⁴。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、(これを)投与し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感染もさらに減少するという付加的な利点がある。

蚊忌避剤及び外部寄生虫駆除剤は単独でも併用でも役には立つが、高度の流行地域では単独で犬糸状虫を完全に予防することはできない。これに対し、蚊忌避剤/外部寄生虫駆除剤を大環状ラクトンとともに用いた最近の研究では、大環状ラクトン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⁷⁹。したがって、大環状ラクトン予防薬と外用の蚊忌避剤/外部寄生虫駆除剤を併用することで、犬糸状虫株が大環状ラクトンに耐性を有するか否かにかかわらず、その感染をより確実に予防できる可能性がある。

◆集学的な危機管理

犬の犬糸状虫症における危機管理対策とは、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組織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)及び本ガイドライン中に示す情報に基づいて簡単に評価を行うことができる。

獣医師は、(このマップを活用して)判明した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、大環状ラクトン予防薬を年間投与するのが妥当だろう。脅威が高い地域では、大環状ラクトンの年間投与に加えて、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、大環状ラクトンと、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年間投与することが、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。

犬糸状虫の感染を抑制するためのベクターの制御

- 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。
- 蚊の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用いる。

犬の犬糸状虫症における危機管理対策とは、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組織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。

犬糸状虫の感染と犬糸状虫症の脅威に対する集学的な危機管理対策を行うことで、犬糸状虫の感染鎖サイクルを断ち切

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。

基本的なスクリーニング検査

キーポイント

- 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オカルト感染(成虫は存在するが循環血液中にマイクロフィラリアがない状態)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。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。
- 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。
- 犬糸状虫抗原検査において、抗原の反応阻害を解除する(「マイクロフィラリア検査と抗原検査」の項に記した)ために血清検体をあらかじめ加熱する方法は、検査センターだけで実施されている。一般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**。
- 投薬遵守に失宜が生じた場合や犬糸状虫予防薬の製品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、製品や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。

◆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*)の雌成虫が主に分泌するタンパク質を検出する方法であり²³、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(ノット [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^{35,54}。犬糸状虫抗原は感染約5ヶ月後に、マイクロフィラリアは感染約6ヶ月後になって初めて検出することができる。通常、抗原血症(末梢血液中に犬糸状虫由来の抗原が存在する状態)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^{2,68}。また、大環状ラクトン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⁷⁸。有効な検査ができる(得られた検査結果によって感染の事実を正当に評価できる)時期を判断するには、感染が成立したと想定される日から起算して、検出が可能になるまでの期間を足す。7ヶ月が適切だろう。つまり、7ヶ月齢未満の犬に対する抗原検査やマイクロフィラリア検査は不必要であり、理にかなわないことになる。

◆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一部では、おそらくは抗原抗体複合体の形成により抗原(の結合)が阻害され(犬糸状虫抗原とこれを検出するための抗体=雌成虫由来の抗原から作製した抗体との反応が、血液[清]中に存在する阻害抗体[中和抗体]やその他の因子によって阻害され)、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7.1%の割合で起こることが報告されている¹¹⁶。薬剤耐性を持つ犬糸状虫(株、系統)が選択により拡散しないよう(p.21の「補助療法」の項にこの補足説明を記した)、これらの犬を検出し、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)及び免疫クロマトグラ

フィー検査法により、循環血液中の犬糸状虫抗原を検出することができる。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オカルト感染(成虫は存在するが、循環血液中にミクロフィラリアがいない状態)を検出でき、特異性はほぼ100%である^{2, 24, 62, 78}。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。

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(が適切かどうか)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、検査を繰り返し行う必要がある。それでも結果が紛らわしい場合は、検査センターによる独立した検査を行い(外部の検査機関が第三者の立場から検査を行い)、結果を確認するあるいは否定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だが、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、大環状ラクトン、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。末梢血液中にミ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虫体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、犬糸状虫症を診断する材料(情報)にはなる。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(正の)相関性を示す²²。ELISA検査法では(検査)反応を段階的に評価できる(検査結果を強あるいは弱陽性として評価できる)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(陽性あるいは陰性としてしか結果を得られない)。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^{38, 121}、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。同様に、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、このような目的での使用はまったく推奨されない。

抗原検査の結果が偽陰性となるのは、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、抗原抗体複合体の形成により抗原(の結合)が阻害されて検出されず、偽陰性結果となっていることが疑われる場合もある。(被検)血清を加熱することにより抗原の反応阻害が解除され(血液[清]中に存在する阻害抗体[中和抗体]などとの結合が解除され)、陽性結果に転ずる場合があることが基礎研究によって示されている(熱処理に関する詳細は下のボックスを参照のこと)¹¹⁶。

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。したがって、陰性結果は「陰性」ではなく、「抗原検出なし」と解釈(及び記録)するのがより正確である。

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、抗原の反応阻害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、検査センターだけで実施されている。循環血液中にミクロフィラリアが検出されているのに抗原検査が陰性だった場合に、または臨床的に活動性の状態が疑われる場合に(犬糸状虫症が臨床的に進行している場合に)、その実施を検討する。ただし、一般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抗原の反応阻害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「抗原検出なし」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。

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)、大環状ラクトン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⁶⁹。ただし、マイクロフィラリア血症の犬の多くでは、1滴の新鮮血をカバーグラスで覆い、顕微鏡で観察することで、マイクロフィラリアそのものや、マイクロフィラリアの運動による血球の動きを検出することができる¹⁰⁰。動いているよりもむしろ静止していることが多いのが *Dirofilaria* 属の特徴であるが、米国ではこのほとんどが犬糸状虫である。ヘマトクリット毛細管のパフィーコート上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、〈血液中の〉マイクロフィラリア数が少ない場合(50~100 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駆除剤を投与しても重度の有害反応を示す危険性は低く、感染源となる可能性も低い。

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^{35,54}。ノット変法(下のボックスを参照)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。

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の多い犬に対しては、マイクロフィラリア駆除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 (Knott) 変法の方法

ノット変法では、まず EDTA 処理した血液 1.0 mL と 2%ホルマリン液 9.0 mL 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、1,100~1,500 rpm で 5~8 分間遠心し、

沈渣を残して上清を捨てる。沈渣にメチレンブルー 1 滴を加えて染色し、沈渣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 295~325 μm 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 250~288 μm で、頭部が丸く、尾部が湾曲している(図 4)¹⁰⁰。

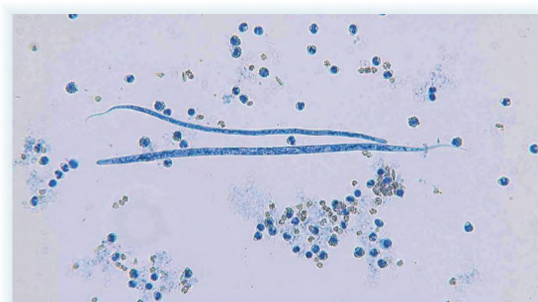


図 4. 犬皮下糸状虫(上)と犬糸状虫(下)のマイクロフィラリア

写真提供: Byron Blagburn, PhD

投薬遵守の失宜及び予防薬変更の際の検査

投薬遵守に失宜が生じた場合や犬糸状虫予防薬の製品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(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。

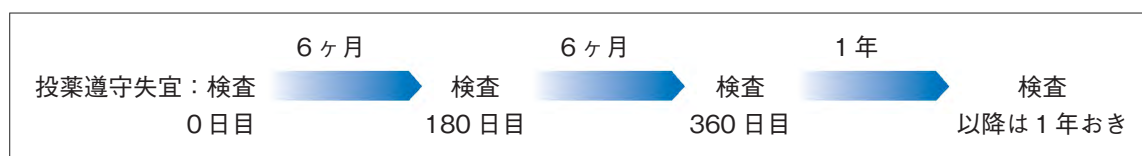


図 5. 投薬遵守の失宜が発生した後の検査手順

初年度は 3 回、以降は年 1 回検査を行う。

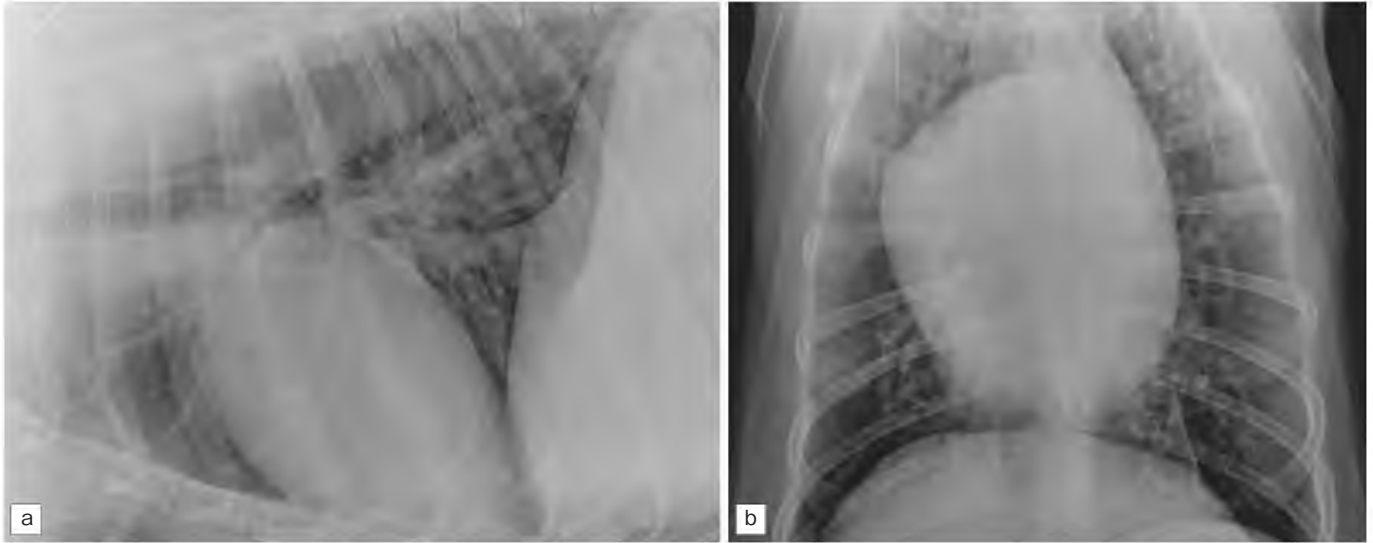


図6. 中程度の犬糸状虫症

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

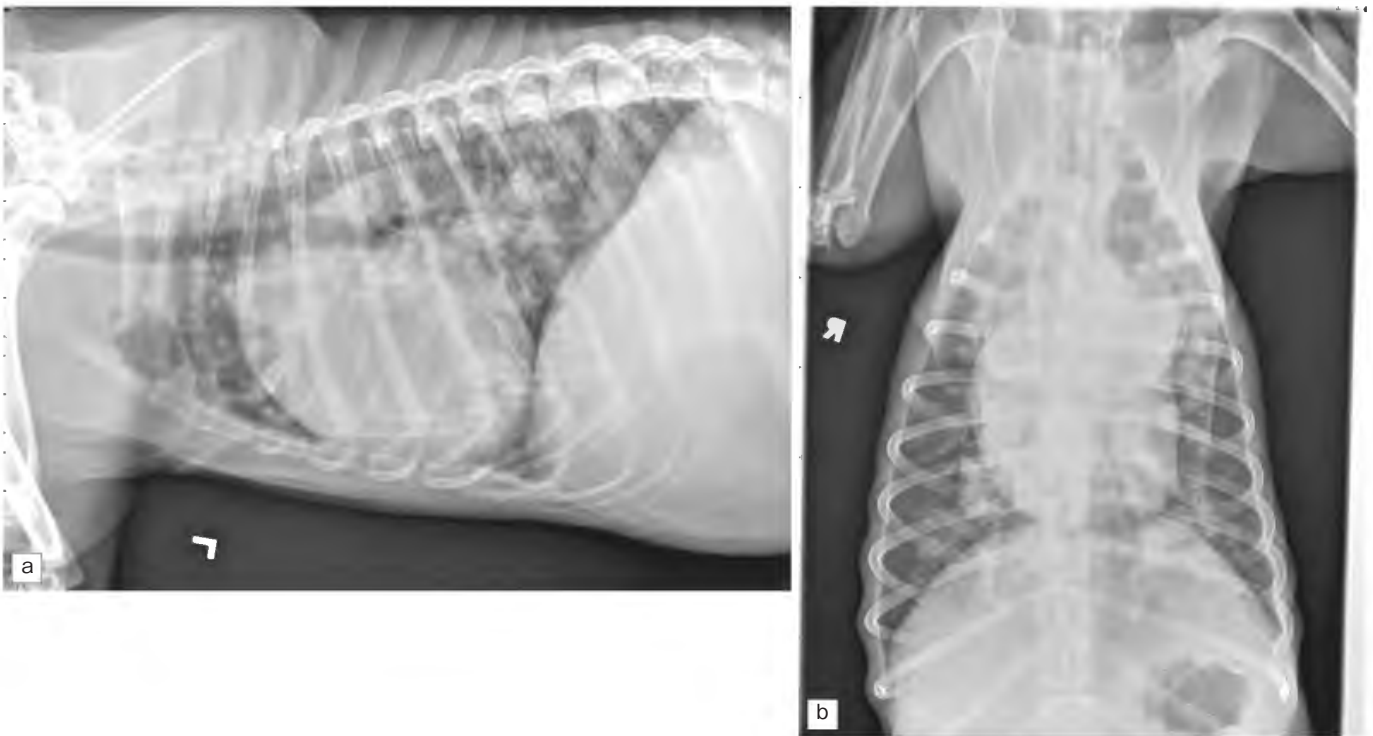


図7. 重度の犬糸状虫症

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(による透過性の低下)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

◆ その他の補助的診断

X線検査や心エコー検査などの追加検査は、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

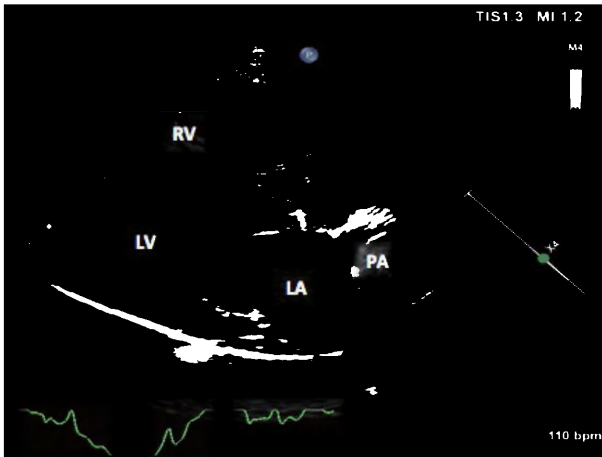


図8. 沈うつを主訴に受診した8歳齢、雑種、去勢雄の右傍胸骨長軸断面

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

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、横隔膜葉(後葉)の背後後縁で発見されることが最も多い。感染が重症化及び慢性化するのに伴い、肺動脈の変化は、次から次へとより大型の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^{14,17,100}。

心エコー検査

犬糸状虫成虫の体壁は高エコー性であり、輪状の虫体が平面画像では切断されて、「等号記号(=)」のような独特の短い平行線として描出される。心エコー検査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)。しかし、軽度感染の犬では心エコー検査では描出できない肺動脈末梢枝に虫体がしばしば限局しているので、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10)に虫体が存在する可能性が高くなるので、心エコー検査で容易に描出できる。血色素尿症の犬では、三尖弁口にいる虫体を描出することで、大静脈症候群の診断が確定する^{7,84,118}。

補足10 通常の寄生状態ではない。

◆ 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。

犬糸状虫成虫の寄生は、犬にとって非常に重大な危険を伴う。寄生期間が長くなるほど、心肺系の損傷が増大し、疾患と死の危険性が高くなる。

運動、興奮及び高温(体温上昇)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後の6～8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^{26,33}。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のウェブサイトで公開している「犬を退屈させないために：ケージレストを上手に行うコツ(https://www.heartwormsociety.org/images/Think_12_PDFs/6-2014-factsheet.pdf)」が飼い主の役に立つだろう。

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^{17,100}。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、特に犬が臨床症状を示している場合によく発症する¹⁰⁴。X線所見がどのようなものであっても、犬が犬糸状虫の死滅に耐えうると判断される(補足11)限りは、直ちにとはいわないまでも、必ず殺滅は行わねばならない。

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¹¹⁹。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(不可能である)。寄生数が多くても少なくても、犬に臨床症状がなく、X線検査上の変化もほとんど認められない場合がある。したがって、(種々の)検査を行ったとしても、成虫殺滅後の合併症を予測することは困難である。獣医

補足11 成虫の殺滅に関わる危険性はp.18の「犬糸状虫(症)治療の根本方針」の章に補足として記載した。

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、死滅虫や死にかけた虫は激しい免疫応答を起こす可能性があると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、種々の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危険を伴う。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、疾病と死の危険性が高くなる。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〈症〉治療の根本方針

キーポイント

- 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(ミクロフィラリア、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12)。
- 顕著な犬糸状虫症の臨床症状を示す犬では、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。
- メラルソミンは腰椎(第3腰椎と第5腰椎の間)軸上筋の筋腹深部に筋肉内投与する注射薬であり、FDAによって認可された唯一の成虫殺滅剤である。
- 心肺系の合併症を抑制するには、治療期間及び回復期を通して運動制限が**必須**である。犬の活動度と疾患の重症度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で、犬糸状虫に内部共生するボルバキアが駆除され、その結果、死滅した犬糸状虫体による病理発生を減弱すると同時にその〈犬糸状虫〉の伝播も阻止することができる。
- 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、新たな犬糸状虫感染を防ぐと同時に、すでに体内にいる大環状ラクトンに感受性の幼虫を駆除

すべきである。

- 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。
- 大静脈症候群は、犬糸状虫が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し、弁の閉鎖を妨げ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。

無症状または臨床症状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(ミクロフィラリア、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。顕著な犬糸状虫症の臨床症状を示す犬では、成虫殺滅剤投与の前に状態の安定化を図るべきである。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。

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症状の発現までに時間がかかり、肺血管障害も発症しづらいたことが明らかになっている²⁷。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なく、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¹⁶。その後の研究で、メラルソミン治療を行った〈感染〉犬でも同様の所見が報告されている³³。

補足12 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。

- AHSが推奨する犬糸状虫(症)治療プロトコルの詳細は表2(p.20)に掲載している。

生存している犬糸状虫が後肺動脈を中心に動脈内膜炎や細動脈壁の筋肥厚を引き起こすことも事実だが、死にかけたあるいは死滅した犬糸状虫が臨床症例で見られる重要な病理変化に関わっている(図9, 10)〔補足13〕。自然の結果であれ、成虫殺滅剤投与の結果であれ、犬糸状虫は死滅後に崩壊し、血流に押し流されて肺動脈の遠位枝に入り込む。これらの虫体は、炎症と血小板凝集を惹起し、血栓塞栓症の原因となる。活発な活動あるいは運動により閉塞した血管への血流が増加すると、毛細血管の剥離や破裂に続いて線維化が起こる^{19,27,44,103}。血行障害の進行とともに肺動脈圧が上昇し、重症例では右心不全にいたる。犬の活動度と疾患の重症度には明らかな相関性が認められる。

◆ 成虫殺滅療法

メラルソミン二塩酸塩〔補足14〕

メラルソミンは腰椎(第3腰椎と第5腰椎の間)軸上筋〔補足15〕の筋腹深部に筋肉内投与する注射薬であり、FDAによって認可された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(肥満状態)に合った長さとし、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、ヒドロコルチゾンなどの鎮痛薬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不可欠である(p.19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^{29,30,75}、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(軽度及び中等度, 〔補足16〕)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回投与プロトコル(すなわち、メラルソミン 2.5 mg/kgを24時間間隔で2回注射する)では、約90%の成虫を殺滅できるにすぎない。しかし、クラス3(重度)の犬糸状虫症の治療として記載されている3回投与プロトコル(メラルソミン 2.5 mg/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、98%の成虫を殺滅できる^{50,120}。これらの全体的な有効率は、

表1. 犬の犬糸状虫症における臨床症状のまとめ

軽度	無症状または発咳あり
中程度	発咳, 運動不耐性, 肺音の異常
重度	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
大静脈症候群	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(急性発症)

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、生き残った成虫のほとんどが2回目と3回目の投与で殺滅されるため、併発症の発症率が低く、安全性が高いという利点もある(しかし、原文にif not allと記されているように、残存虫体が存在する危険性があり、注意が必要である)。

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、大静脈症候群の場合を除く)3回投与プロトコルを推奨している。

肺血栓塞栓症

肺血栓塞栓症は成虫を殺滅した際には避けられない結果(併発症)であり、犬糸状虫感染が重度である場合や広範な肺動脈疾患がある場合には、重症の塞栓症を起こす可能性がある。塞栓の徴候(微熱, 発咳, 咯血, 右心不全の悪化)は、成虫殺滅剤の投与完了後、通常7~10日以内に認められる

補足13 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。

補足14 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15 背腰筋あるいは腎筋内が望ましいとされる。

補足16 AHSガイドラインでは、かつて、本ガイドラインに記した表1の内容を「犬糸状虫症の重症度分類」として、軽度をクラス1、中程度をクラス2、重度をクラス3と表していた。

表2. AHSの推奨する犬糸状虫(症)治療プロトコール

日程	治療内容
0日目	<p>犬糸状虫症の診断が確定した犬において</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 抗原検査の陽性結果をマイクロフィラリア検査で確認する。 ● 陰性の場合、製造元の異なるキットを用いて2回目の抗原検査を実施する。 ● 蚊の忌避・殺虫作用のある EPA 承認の犬用外用剤を投与する。 ● 運動制限を開始。臨床症状が顕著なほど、厳しい制限を行う。 <p>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 0.5 mg/kg 1 日 2 回, 2 週目 0.5 mg/kg 1 日 1 回, 3 及び 4 週目 0.5 mg/kg 2 日に 1 回で処方する。
1日目	<ul style="list-style-type: none"> ● 適切な犬糸状虫予防薬を投与する。 <ul style="list-style-type: none"> ○ 陽性の場合、アナフィラキシーを起こす危険性を低減するために抗ヒスタミン剤及び糖質コルチコイド(まだプレドニゾンを投与していない場合)を前投与する。 ○ 最低8時間以上、副作用の観察を行う。
1～28日目	<ul style="list-style-type: none"> ● ドキシサイクリンを 10 mg/kg 1 日 2 回で4週間投与する。 <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。
30日目	<ul style="list-style-type: none"> ● 適切な犬糸状虫予防薬を投与する。 ● 蚊の忌避・殺虫作用のある EPA 承認の犬用外用剤を投与する。
31～60日目	<p>現在、ドキシサイクリン投与後、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。これにより、成虫殺滅の前にボルバキア表面タンパク質等の代謝産物を消失させることができると考えられている。さらに、内部共生体ボルバキアが排除されると犬糸状虫が正常に発育できずに衰える。</p>
61日目	<ul style="list-style-type: none"> ● 適切な犬糸状虫予防薬を投与する。 ● 1回目のメラルソミン 2.5 mg/kg を筋肉内に投与する。 ● プレドニゾン を 1 週目 0.5 mg/kg 1 日 2 回, 2 週目 0.5 mg/kg 1 日 1 回, 3 及び 4 週目 0.5 mg/kg 2 日に 1 回で処方する。 ● 運動をさらに制限する：ケージレスト, 庭に出る場合はリードを付ける。
90日目	<ul style="list-style-type: none"> ● 適切な犬糸状虫予防薬を投与する。 ● 2回目のメラルソミン 2.5 mg/kg を筋肉内に投与する。 ● プレドニゾン を 1 週目 0.5 mg/kg 1 日 2 回, 2 週目 0.5 mg/kg 1 日 1 回, 3 及び 4 週目 0.5 mg/kg 2 日に 1 回で処方する。
91日目	<ul style="list-style-type: none"> ● 3回目のメラルソミン 2.5 mg/kg を筋肉内に投与する。 ● 最後のメラルソミンを投与後, 6～8週間は運動制限を続ける。
120日目	<ul style="list-style-type: none"> ● 検査を行う。 <ul style="list-style-type: none"> ○ 陽性の場合、マイクロフィラリア駆除剤を投与し, 4週間後に再検査を行う。 ● 「犬糸状虫の予防」の章に記述した危険度の解析に基づき, 犬糸状虫予防薬の通年投与を行う。
365日目	<ul style="list-style-type: none"> ● 最後にメラルソミンを投与した9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。 ● 抗原陽性の場合, ドキシサイクリンを再投与し, その後, メラルソミンを 24 時間間隔で 2 回投与する。

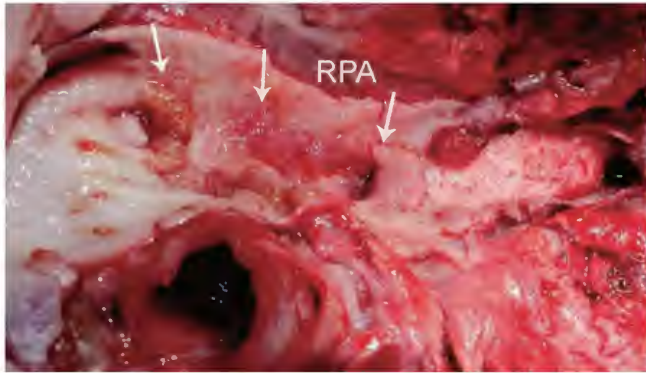


図9. 内皮が顕著に増殖した(白矢印)右肺動脈(RPA)主幹部の像

画像提供：Stephen Jones, DVM

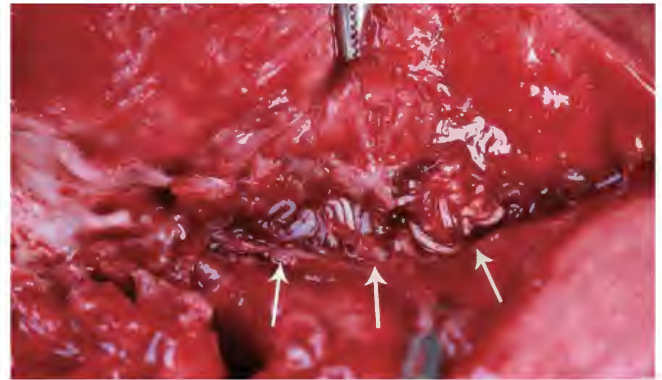


図10. 遠位肺動脈に詰まった犬糸状虫成虫の死滅虫体の像(白矢印)

画像提供：Stephen Jones, DVM

が、時に4週間後に現れることもある⁴¹。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表面化しない場合がある。血栓塞栓症を合併する危険性を軽減する重要な因子は、厳しい運動制限である。

◆ 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、肺血栓塞栓症の臨床症状の抑制に役立つ⁶。糖質コルチコイドの併用によりヒ素化合物であるチアセタルサミド(補足17)の効果が減弱することが研究により明らかとなっているが¹⁰²、メラルソミンの場合はプレドニゾンと併用しても効果が低下しないことが、ある研究によって示されている²⁸。したがって、糖質コルチコイドの使用は推奨される。

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、大静脈症候群の場合を除く)3回投与プロトコルを推奨している。

NSAIDs(非ステロイド性消炎鎮痛薬)／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¹²。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^{56,112}。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の数減少させる。実験的に犬糸状虫を感染させ、その後の1～2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が死滅した⁷⁶。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(の投与)はマイクロフィラリア血症を徐々に消失していった^{9,71}。ドキシサイクリンを投与した犬から蚊に感染し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、成虫になることができなかった(補足18)ため、薬剤耐性を持つ犬糸状虫亜集団(株あるいは系統)が選択されていく危険性を抑制することができる(補足19, 20)^{71,77}。

また、ボルバキアはおそらくその代謝産物を介して、犬糸状虫症の病態発生にも関与している^{11,59,60}。最近の研究では、犬糸状虫 *D. immitis* に感染した宿主においてボルバキアの主要表面タンパク質(WSP)が特異的IgG応答を誘導することが示されている^{59,60}。ボルバキアが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べきである。

補足17 かつて日本国内でも使用されていた arsenoxide 誘導体系のヒ素剤である。一方、メラルソミンは melaminylarsonic acid 誘導体である。

補足18 このことから、ボルバキアは宿主(犬)体内での寄生虫(犬糸状虫)の発達に重要な関わりを持っていることが示唆される。

ドキシサイクリン 10 mg/kg を4週間にわたり、1日2回投与する^{8,58,91}。これより低用量または短期間のプロトコールは確立されていない。現在、ドキシサイクリンの投与後、1ヶ月の待機期間においてメラルソミンを投与する方法が推奨されている。待機期間を設けることで、成虫の殺滅前にWSP及びその他の代謝産物を減らすことができるとの仮説(=まだ確実に立証されていない)があるからである。さらに、ボルバキアとの内部共生が消滅することで犬糸状虫が發育できなくなり衰えるための時間を与えるだろうと考えられている(補足21)。

ドキシサイクリンは、バンクロフト糸状虫 *Wuchereria bancrofti* において、ボルバキアの95%以上を排除することができ、無ミクロフィラリア血症状態を12ヶ月間維持することが示されている⁴²。これらのデータは、少なくとも少数のボルバキアの存在が糸状虫の胚発生に必要であることを示唆している(p.22 補足19 参照)。犬糸状虫 *D. immitis* (成虫及びミクロフィラリア)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数が減少したままであるということがデータから示されている¹⁰⁵。

ミノサイクリンは、咽頭糸状虫 *Onchocerca gutturosa* からボルバキアを排除する高い効果が示されている¹¹⁴。犬糸状虫 *D. immitis* に対するミノサイクリンの研究は発表されていないが、薬理学的データ及び逸話的報告より、ドキシサイクリンが使えない場合の代わりになることが示唆されている(p.25 補足22 参照)。投与方法はドキシサイクリンと同じである。

犬にドキシサイクリンの錠剤またはカプセル剤あるいはミノサイクリンを経口投与することは適応外使用とみなされており、1994年の米国動物用医薬品使用の明確化に関する法令(the Animal Medicinal Drug Use Clarification Act, AMD-

UCA)によって、その使用が許可されている。

大環状ラクトン

犬糸状虫を感染した犬では、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。メラルソミンは未成熟成虫に対して完全な効果がない可能性があることから、あらゆる發育期の虫体を駆除するという(治療)目標の達成に問題が生じる。

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、大環状ラクトン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日間に發育中のすべての幼虫を実質的に駆除できるため(p.22 補足19 参照)、大環状ラクトンの効果を高めることができる。

ミ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、ミ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、ミクロフィラリア数が多い犬では注意が必要である。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有害反応の可能性を低減できるであろう。現在では、犬糸状虫に感染した犬におけるミクロフィラリアの駆除を目的としたモキシデクテン局所投与(外用)剤の使用が、FDAにより承認されている。この適応の承認を得るために行われた前臨床研究及び臨床試験のいずれにおいても、高ミクロフィラリア血症(末梢血中のミクロフィラリア数が多いこと)による有害反応は報告されなかった⁷⁰。

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障害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)(p.23

補足19 糸状虫(犬糸状虫、バンクロフト糸状虫、回旋糸状虫、ブルギア糸状虫など)とボルバキアの共生関係について；
①ボルバキア(*Wolbachia pipientis*)は、糸状虫のあらゆる發育段階のすべての個体に存在し、宿主(糸状虫が寄生する宿主)体内で發育する幼虫や成虫の角皮下層(側索)及び雌成虫の生殖器に特に多く認められる。
②糸状虫とボルバキアは、生存するために必要な代謝を互いに依存し、補完し合っている。例えばボルバキアは、糸状虫が新規に合成することのできないヘム、リポフラビン、フラビンアデニンジヌクレオチド、ヌクレオチドなどの代謝産物を提供していることが示されている。一方、糸状虫はボルバキアの増殖時にアミノ酸を提供することや、ボルバキアが新規に合成できないビタミンなど補酵素(例えば、コエンザイムA、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、ピオチン、ユビキノリン、葉酸、リポ酸、ピリドキサルリン酸など)を提供することが示唆されている。そして、糸状虫のボルバキアへの依存は、幼虫期における成長と発達、雌成虫における胚形成など、生活環において代謝要求量が増加する時

期に限定されていると考えられている。
③ボルバキアを糸状虫から排除すると、糸状虫成虫の生殖細胞や、胎仔、ミクロフィラリア及びL4における体細胞の大規模なアポトーシスが誘発される。また、アポトーシスはボルバキアに感染していない細胞にも及び、これらのことから、ボルバキアが糸状虫のアポトーシスを調節しており(つまり、糸状虫の細胞をその細胞死から守っており)、ボルバキアが産生する何らかの物質がこれに間接的に関与していることが示唆されている。
④糸状虫は、ボルバキアが過剰に増殖しないよう、遺伝的及び化学的調節作用によってオートファジーを働かせ、ボルバキア数を制御していると考えられている。
⑤以上のように、糸状虫は、生命上重要でかつ多様な範囲の生物学的過程においてボルバキアに依存しており、ボルバキアは糸状虫の必須のパートナーになっている。特に、糸状虫の幼虫期における發育と発達、雌成虫における生殖(胚形成/発生)、成虫の長期生存(寿命)に欠くことができない。したがって、ボルバキアを糸状虫から排除すると、糸状虫は生きていけなくなる(ボルバキア

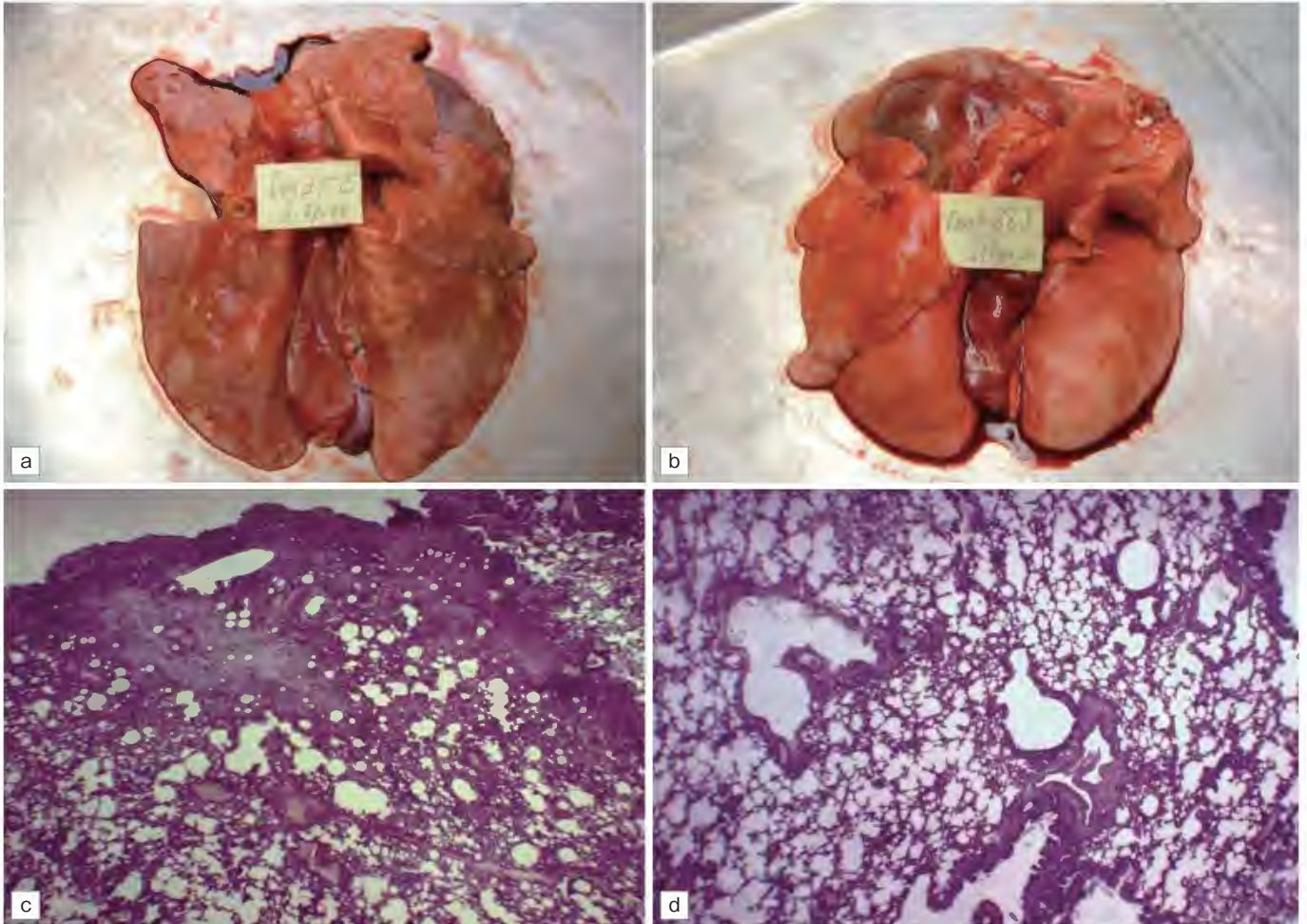


図 11. 犬糸状虫を実験的に感染させ、メラルソミンの注射投与の前にイベルメクチン及びドキシサイクリンを投与した犬における犬糸状虫の死滅に伴う肺の病理変化

a, c : メラルソミン単独投与 b, d : イベルメクチン/ドキシサイクリン/メラルソミン併用

画像提供 : John McCall, PhD, Laura Kramer, DVM, PhD

の排除により認められた現象について、ガイドライン本文に記されたことに加え、以下のようなことも報告されている。ただし、研究途上の情報もあり、糸状虫とボルバキアとの共生関係については、なお解明されていないことも多い。

ドキシサイクリンを犬に投与して犬糸状虫からボルバキアを排除すると、

- 犬糸状虫は脱皮に障害を受けて発育できなくなり、L3 及び L4 が死滅した(殺幼虫作用)。
- ボルバキアから糸状虫に提供されるヘムが、糸状虫の脱皮を調節するエクジステロイドホルモンの合成に必要であると考えられており、ヘムが提供されないと、犬糸状虫は脱皮に障害を来すことになる。
- 雌成虫では、卵母細胞と初期胚に変性を起こし、マイクロフィラリアが産出されなくなる。
- マイクロフィラリアが生存できなくなり(殺マイクロフィラリア作用)、結果として無マイクロフィラリア血症になる(すなわち、犬糸状虫の伝播機構を破綻させる)。

- 成虫も生存できなくなる(殺成虫作用)。

補足 20 大環状ラクトン予防薬に耐性のある犬糸状虫株に感染した犬に、当該薬剤を使用しても効果がないため感染が持続し、この能力(耐性)を有したまま成虫に発育する。そして、この成虫がやはり耐性を持つマイクロフィラリアを産出すると、耐性株は拡散することになる。また、大環状ラクトンは非耐性の犬糸状虫株を選択的に排除するため、耐性株がますます優勢になる。

補足 21 ボルバキアは、犬糸状虫雌成虫の子宮から排泄されたり、犬糸状虫の成虫や幼虫が自然にまたは薬物治療によって死滅したりすると、宿主体内に放出される。その結果、WSP を介して、肺、肝臓、腎臓などに炎症を生じると考えられている。したがって、成虫殺滅治療を行う前にドキシサイクリンを投与してボルバキアを減らすことが有効になる。この処置により、成虫殺滅治療で肺動脈塞栓が軽減したとの報告(後記)もある。

補足 21 参照)^{58,71}。

一部の犬系状虫(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、犬系状虫の胚発生を抑制し、成虫を虚弱にし、殺滅する^{71,37,106,1} (p.22 補足 19 参照)。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系状虫においてボルバキア数を減少させる。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すみやかに成虫殺滅効果が現れ、ドキシサイクリンの単独投与よりもボルバキア数を効果的に減らせることが研究により示されている⁹。ミルベマイシン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。

ヒ素化合物による〈成虫殺滅〉治療が不可能か禁忌である場合、犬系状虫予防薬のイベルメクチン経口剤またはモキシデクチン局所投与〈外用〉剤の毎月の投与と、ドキシサイクリン 10 mg/kg、1 日 2 回、4 週間の投与の併用を検討してもよい。この治療プロトコルは、標準的な第一選択の治療法としては推奨されない、〈あくまでも〉救済療法であることに注意が必要である。また、これらのプロトコルの安全性及び長期の有効性は評価されていない。一般家庭で飼育される犬を対象とし、運動制限を行わなかったある研究において¹、治療期間中の発咳の発生率がメラルソミン単独での治療よりも 2 倍高く(44%)、AHS の推奨する治療プロトコル(表 2)よりも 6 倍高かったことが報告された。また、〈犬系状虫を〉実験感染させた犬にドキシサイクリンとモキシデクチン局所投与〈外用〉剤を併用した別の研究では、治療を行わなかった対照群と同じ率で、X 線検査上で疾患が進行し、動脈血栓スコアは治療群で有意に高かった¹⁰⁶。これとは対照的に、イベルメクチン、ドキシサイクリン及びメラルソミンを併用した犬では、実質的に血栓が認められなかった⁵⁸。

〈治療後〉6 ヶ月おきに抗原検査を実施し、連続した 2 回の検査で「抗原検出なし」の結果が得られるまで、〈感染した〉犬が清浄化した(感染していた犬系状成虫が殺滅された)とはみなさない。治療後 1 年が経過しても抗原陽性の場合、ドキシサイクリン治療を再度実施する。治療期間中は厳しい運動制限を行う必要がある(補足 22)。

◆ AHS の推奨する治療プロトコル

AHS では、上述した情報に基づき、治療プロトコル例(表 2)に示す集学的なアプローチによる犬系状虫(症)の治療を推奨する⁸⁹。

表 2 に示したプロトコルとドキシサイクリンを併用しない同様のプロトコルを比較したある回顧的臨床研究では、ドキシサイクリンを併用した場合に呼吸器合併症発生率及び死亡率が低いことが示されている⁹¹。犬に犬系状虫を実験感染させた研究では、メラルソミンの前にドキシサイクリンとイベルメクチンを併用した場合、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⁵⁸。

◆ ミクロフィラリアの駆除

ミクロフィラリアの駆除を目的に大環状ラクトンを投与した場合、〈末梢血液中の〉ミ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、〈末梢血〉ミクロフィラリア数の多い犬では注意が必要である。ミ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有害反応を抑制し、ミクロフィラリア駆除薬を投与した翌日まで観察を続けるべきである¹⁴。モキシデクチン局所投与〈外用〉剤は、ミ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⁷⁰。この適応の承認を

補足 22 :

① AHS の推奨する犬系状虫(症)治療プロトコル(表 2)は、FDA に承認されている唯一の成虫殺滅剤メラルソミンを主にしたものである。しかし、日本国内では 2019 年 6 月現在、メラルソミンが販売されていないため、使用できない。また、かつて日本国内でも行われたことのある大環状ラクトンの単独使用により成虫を徐々に殺滅する治療法(いわゆる slow-kill 法)は、その効果が十分でないこと(p.9 の「犬系状虫の予防」の章にも補足として記した)、死滅虫体による肺動脈血栓症がより重度であること、大環状ラクトンに対する耐性の発現の危険性があることなどにより、AHS は禁忌としている(p.4 の「ハイライト」に記載がある)。したがって、日本国内で内科的に成虫殺滅治療を行う場合には、大環状ラクトン(イベルメクチンまたはモキシデクチン)とドキシサイクリンを組み合わせた治療法(いわゆる combination slow-kill 法)を選択することとなる。

② AHS では、この方法をあくまでも救済療法として位置づけているため、プロトコルを示していない。また、効果や安全性が確

立されていない、いわば発展途上にある治療法であるといえる。これまでに combination slow-kill 法に関する多くの研究論文が発表されている。これらの報告は、犬系状虫を実験的に感染したり、あるいは自然感染した犬を対象に、海外で行われたものである。したがって、その結果の解釈には注意が必要である。

- ・犬系状虫に感染した犬に、ドキシサイクリン 10 mg/kg を 1 日 2 回、4 週間または 30 日間投与したところ、犬系状虫からボルバキアが排除され、少なくとも 12 ヶ月間持続した。
- ・ドキシサイクリン 10 mg/kg を 1 日 1 回投与した報告はあるが、これより短期間の成績は報告されていない。
- ・ドキシサイクリンの 10 mg/kg/day を 2~6 週間のサイクルで 34 週まで繰り返し投与し、これにイベルメクチンの 6 µg/kg (予防用量)を毎週、180 日間(12 回)併用投与して評価した報告があるが、頻回投与の有効性は明らかではなかった。
- ・ドキシサイクリン 20 mg/kg/day の投与は緩徐な成虫殺滅作用を有し、その作用は投与後 12~13 ヶ月で明瞭となり、成虫が死滅するまでに投与後 14~18 ヶ月かかった。

得るために行われた前臨床研究及び臨床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。

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有害反応を抑制し、マイクロフィラリア駆除剤を投与した翌日まで観察を続ける。

従来、マイクロフィラリア駆除剤の投与は、成虫殺滅後3週～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^{52,72}。現在推奨されるドキシサイクリンと予防用量の大環状ラクトンの定期的な投与を併用したプロトコールでは、成虫殺滅後にマイクロフィラリアを駆除する必要はないが^{9,72}、マイクロフィラリア検査はなお行うべきである。犬糸状虫の感染が確認された犬には、可能な限り早期に大環状ラクトンの投与を開始するべきである。前述したように、ドキシサイクリンを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)治療の一環としてのマイクロフィラリアの駆除が完了し、成虫殺滅治療を行ったら、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陽性の保有宿主(感染源)を減らすことが必要であり、そうすることで得られる利点は前述した通りである(p.9の「犬糸状虫の予防」の章を参照)。

- ・イベルメクチンは、はじめに6 µg/kg(予防用量)を15日毎、180日間(12回)投与し、ついで同量を毎月1回、さらに120日間(4回)投与した。
- ・イベルメクチン6 µg/kg(予防用量)を毎週投与した報告もある。
- ・モキシデクチン局所投与剤の基準量2.5 mg/kgを毎月1回、10ヶ月間投与し(イミダクロプリド10 mg/kgを含む)、これにドキシサイクリン10 mg/kgを1日2回、30日間投与した報告がある。
- ・ミルベマイシンやセラメクチンを使用した combination slow-kill法の報告はない(効果の有無については検証されていない)。
- ・ミノサイクリンとドキシサイクリンの効果を比較するために、AHSの推奨する犬糸状虫(症)治療プロトコールにしたがって、それぞれ10 mg/kgまたは5 mg/kgを投与したところ、ドキシサイクリンの10 mg/kgの投与でより効果が高く、副作用(消化器症状)を生じた場合には5 mg/kgに減量することが推奨される、との報告がある。
- ・ドキシサイクリンと大環状ラクトンを併用することで効果が高

◆ 犬糸状虫成虫の外科的摘出

大静脈症候群(犬糸状虫血色素尿症)

大静脈症候群は、犬糸状虫に濃厚感染した犬において、犬糸状虫成虫が三尖弁の血流を部分的に障害し、弁の閉鎖を妨げることで急性に発症する(図12)。重度の慢性うっ血肝、三尖弁逆流による粗雑な収縮期雑音及び頸静脈拍動が本症候群の特徴である。血色素血症及び血色素尿症を伴った重度の沈うつ、呼吸困難、可視粘膜蒼白及び虚脱の突然の発症が診断の基準となる^{5,51,117}。心エコー検査による三尖弁口部及び後大静脈における犬糸状虫の描出によって診断が確定する(図13)³。虫体を即座に外科的に摘出しなければ、通常2日以内に致死的な臨床経過をとる。

右心房及び三尖弁口の虫体は、軽い鎮静(必要としない場合もある)及び局所麻酔下で、通常、右外頸静脈から挿入した、硬性またはフレキシブル・アリゲーター鉗子や血管内(異物除去)回収用スネアを用いて、外科的に摘出できる¹²²。可能ならX線透視下で実施し、虫体を回収できなくなるまで鉗子を通し続けるべきである(図14)^{46,48}。摘出術が成功すれば、心雑音は直ちに減弱または消失し、12～24時間以内に血色素尿症は見られなくなる。血液循環量の低下により危篤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。手術から回復後数週間以内に、残存虫体をすべて殺滅するため成虫殺滅治療を実施するのが望ましく、特に心エコー検査でなお多数の虫体が認められる症例に推奨される。

肺動脈寄生

主肺動脈及び肺葉内の動脈枝には、X線透視下でフレキシブル・アリゲーター鉗子によりアプローチすることができる。この手技による術中死亡率は非常に低い。肺血栓塞栓症

まる機序については明らかではない。単なる相和効果やある特定の相乗効果ではないらしく、免疫機構の関与が示唆されている。③これらの研究結果から考えられる combination slow-kill法のプロトコール(案)として、

- ・イベルメクチンの予防用量6 µg/kgを毎週または2週間に1回、6ヶ月間投与し、これにドキシサイクリン10 mg/kgを1日2回、4週間投与する方法が考えられる。
- ・この方法を導入する際には、今後、有効性や安全性について検証することが必要である。
- ・combination slow-kill法では、成虫殺滅による肺動脈塞栓などの合併症が軽減されるとの報告もあるが、これがなくなることは決してない。また、ガイドライン本文に記載されているように、長期に及び治療期間中に運動制限が必要となる。
- ・成虫殺滅効果が得られるまでに、通常、12ヶ月以上かかることから、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。



図 12. 大静脈症候群の犬の心臓を右心室から三尖弁(TV)方向に撮影した像

多数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

の危険性が高い犬における生存率及び回復率は、成虫殺滅治療の前にできる限り多くの虫体を物理的に取り除くことで有意に改善する⁸⁸。虫体摘出術の設備が整っていれば、重度感染があり危険度の高い犬に対して最適な選択肢となる。ただし、この治療法を選択する前に、心エコー検査で右心及び肺動脈の検査を行い、アプローチできる範囲に十分な数の虫体が存在することを確認しなければならない。

◆ 代替療法

大環状ラクトンの長期投与

いずれの大環状ラクトンであっても、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**。〈大環状ラクトンには〉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、より発育が進んだ〈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。大環状ラクトン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ことが示されており、厳格な運動制限が必要になるタイミング〈適期〉はわかっていない⁷⁸。その間、感染は持続し、病態は悪化し続けるだろう¹⁰¹。もうひとつの重要なこととして、犬糸状虫に感染した犬に、大環状ラクトンを唯一の治療方法として単独使用した場合、これに耐性を有する犬糸状虫が生まれる可能性が挙げられる^{13,34}。

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。



図 13. 心エコー検査による右傍胸骨長軸断面像

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)。右心室が肥大し、重度に拡張している。右心房及び肺動脈も拡張している。

LA：左心房 LV：左心室 PA：肺動脈 RV：右心室

画像提供：Lauren Markovic, DVM

◆ 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、多くの場合はAMDUCA **補足 23** に違反する。法律上の問題に加えて、ドキシサイクリン調合薬⁹³及び大環状ラクトン調合薬については安定性や効力に対する懸念が、ヒ素系調合薬には毒性の懸念が指摘されている。

◆ 成虫殺滅効果の確認

犬糸状虫の成虫が完全に殺滅されていなくても、臨床症状が改善することがある。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⁵⁰。マイクロフィラリア血症を示していた犬で、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駆除治療を行っても行わなくても、6～9ヶ月以内にオカルト感染となる。特に、ドキシサイクリンを併用し、さらに成虫殺滅治療中または治療後に大環状ラクトン予防薬を投与している場合に当てはまる^{37,82}。したがって、臨床症状が改善し、血中からマイクロフィラリアが消失したからといって、完全な成虫殺滅効果が得られたと立証できるものではない。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を投与していなかったため未成熟虫が成熟したか、あるいは予防薬の中断により新たな感染が起きた可能性が考えられる。

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

補足 23 いわゆる動物用医薬品の適正な使用に関する規則。

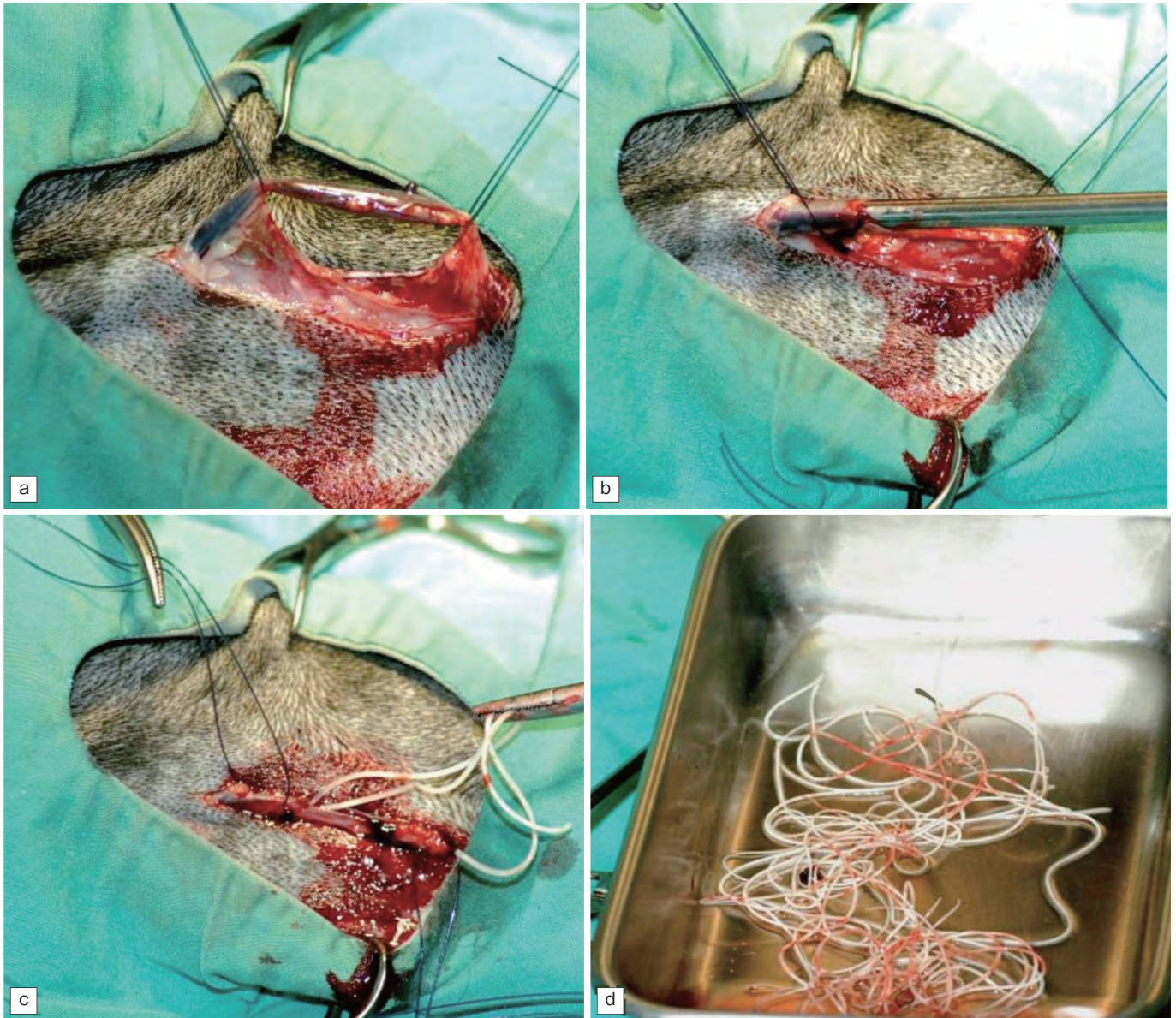


図 14. 犬糸状虫の外科的摘出

画像提供：C. Thomas Nelson, DVM

として最も信頼性のある検査である。雌の成虫のすべてが殺滅されれば、治療後6ヶ月までに犬糸状虫抗原が検出されなくなる^{67,82}。しかし、幼虫や未成熟虫が残っているかもしれない、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こともあるので、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〈その犬に感染していた犬糸状虫が完全に殺滅された〉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大環状ラクトンやドキシサイクリンを投与しなかった場合、特に重要である。犬糸状虫症に感染した犬に対して直ちに成虫殺滅治療を開始し、成虫殺滅剤の最終投与から3～4週間経つまで大環状ラクトンを投与しなかった場合、大環状ラクトンの投与開始から7ヶ月

後に抗原検査が陰性を示さなければ、成虫が消失したとは判断されない。成虫は成虫殺滅剤投与後1ヶ月以上の間、死滅し続けるので、投与から9ヶ月以内のいずれかの時点において犬が抗原血症〈抗原検査で陽性〉を示した場合、再治療を検討する前に、抗原が消失する〈抗原検査で陰性となる〉までの十分な時間をおく〈考慮す〉べきである。

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最も信頼性のある検査である。

◆ 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(緊急性のない手術)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症状がないまたは軽度の症状がある犬では、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⁹⁶。犬糸状虫症の進行を示す(中程度以上の)臨床症状がある犬では、待機的手術は避け、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。成虫殺滅治療の終了後、犬の回復が十分であれば、その6ヶ月後に待機的手術を行うことができる。

本ガイドラインは犬糸状虫症に関する最新の情報に基づき作成されたものである。犬糸状虫症の診断、治療及び予防に標準化された手法の導入を促進するという学会の目的を踏まえながら、今後も新しい知見が得られるごとにガイドラインの改訂を行っていく予定である。

参考文献

- Ames M. Use of moxidectin/imidacloprid and doxycycline for non-arsenical heartworm adulticidal therapy. Presented at ACVIM 2017 Forum, 2017.
- 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, et al. 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*. 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.
- Bandi C, McCall JW, Genchi C, et al. Effects of tetracycline on the filarial worms *Brugia pahangi* and *Dirofilaria immitis* and their bacterial endosymbionts *Wolbachia*. *Int J Parasitol.* 1999 ; 29 : 357-364.
- Bazzocchi C, Mortarino M, Grandi G, et al. 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.
- Bouchery T, Lefoulon E, Karadjian G, et al. 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, et al. 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.
- 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, et al. 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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, 1995, 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, 1995, pp 97-101.
- 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. I. Controlled laboratory tests in canine models. In *Proceedings of the AAVP 35th Annual Meeting*, San Antonio, TX, 1990, p 51.
- Dzimianski MT, McTier TL, McCall JW, Raynaud JP. Assessment of filaricidal activity of a new filaricide(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.
- 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.
- Georgi JR, Georgi ME. Heartworms and other filarids. In *Canine Clinical Parasitology*. Philadelphia, PA : Lea & Febiger, 1992, pp 192-198.
- 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.
37. Grandi G, Quintavalla C, Mavropoulou A, et al. A combination of doxycycline and ivermectin is adulticidal in dogs with naturally acquired heartworm disease (*Dirofilaria immitis*). *Vet Parasitol.* 2010 ; 169 : 347-351.
 38. Grieve RB, Knight DH. Anti-*Dirofilaria immitis* antibody levels before and after anthelmintic treatment of experimentally infected dogs. *J Parasitol.* 1985 ; 71 : 56-61.
 39. Guerrero J, McCall JW, Genchi C, et al. Recent advances in heartworm disease. *Vet Parasitol.* 2004 ; 125 : 105-130.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Hoerauf A, Mand S, Fischer K, et al. 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. Ishihara K, Kitagawa H, Ojima M, et al. Clinicopathological studies on canine dirofilarial hemoglobinuria. *Jap J Vet Sci.* 1978 ; 40 : 525-537.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. Kartman L. Factors influencing infection of the mosquito with *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856). *Exp Parasitol.* 1953 ; 2 : 27-78.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. Knight DH, Lok JB. Seasonality of heartworm infection and implications for preventive. *Clin Tech Small Anim.* 1998 ; 13 : 77-82.
 54. Knott J. A method for making microfilarial surveys on day blood. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1939 ; 33 : 191-196.
 55. Kotani T, Powers KG. Developmental stages of *Dirofilaria immitis* in the dog. *Am J Vet Res.* 1982 ; 43 : 2199-2206.
 56. Kozek WJ. What is new in the *Wolbachia/Dirofilaria* interaction. *Vet Parasitol.* 2005 ; 133(2-3) : 127-132.
 57. Kozek WJ, Vazquez AE, Gonzalez C Jr, et al. Prevalence of canine filariae in Puerto Rico and the Caribbean. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995.
 58. Kramer L, Grandi G, Passeri B, et al. 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.
 59. Kramer L, Simon F, Tamarozzi F, et al. Is *Wolbachia* complicating the pathological effects of *Dirofilaria immitis* infections? *Vet Parasitol.* 2005 ; 133(2-3) : 133-136.
 60. Kramer LH, Tamarozzi F, Morchón R, et al. Immune response to and tissue localization of the *Wolbachia* surface protein (WSP) in dogs with natural heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection. *Vet Immunol Immunopathol.* 2005 ; 106 : 303-308.
 61. 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.
 62. Lee ACY, Bowman DD, Lucio-Forster A, et al. Evaluation of a new in-clinic method for the detection of canine heartworm antigen. *Vet Parasitol.* 2011 ; 177 : 387-391.
 63. Lichtenfels JR, Piliitt PA, Kotani T, Powers KG. Morphogenesis of developmental stages of *Dirofilaria immitis* (Nematoda) in the dog. *P Helm Soc Wash.* 1985 ; 52 : 98-113.
 64. Lok JB, Knight DH. Laboratory verification of a seasonal heartworm transmission model. *Recent Advances in Heartworm Disease : Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1998, pp 15-20.
 65. 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.
 66. Ludlam KW, Jachowski LA Jr, Otto GF. Potential vectors of *Dirofilaria immitis*. *J Am Vet Med Assoc.* 1970 ; 157 : 1354-1359.
 67. Maxwell E, Ryan K, Reynolds C, Pariaut R. Outcome of a heartworm treatment protocol in dogs presenting to Louisiana State University from 2008 to 2011 : 50 cases. *Vet Parasitol.* 2014 ; 206 : 71-77.
 68. 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.
 69. McCall JW. The safety-net story about macrocyclic lactone heartworm preventives : A review, an update, and recommendations. *Vet Parasitol.* 2005 ; 133 : 197-206.
 70. McCall JW, Arther R, Davis W, Settje 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.
 71. McCall JW, Genchi C, Kramer L, et al. Heartworm and *Wolbachia* : therapeutic implications. *Vet Parasitol.* 2008a ; 158 : 204-214.
 72. McCall JW, Genchi C, Kramer LH, et al. Heartworm disease in animals and humans. In *Rollinson D, Hay SJ (eds) : Advances in Parasitology*. New York : Academic Press, 2008b, pp 193-285.
 73. McCall JW, Guerrero J, Roberts RE, et al. 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.
 74. McCall JW, Hodgkins E, Varloud, et al. 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.
 75. McCall JW, Kramer L, Genchi C, et al. Effects of melarsomine dihydrochloride on 2-month-old infections of *Dirofilaria immitis* and *Brugia pahangi* in dogs with dual infections. In *State of the Heartworm '10 Symposium*, Memphis, TN. American Heartworm Society, 2010.
 76. McCall JW, Kramer L, Genchi C, et al. Effects of doxycycline on early infections of *Dirofilaria immitis* in dogs. *Vet Parasitol.* 2011 ; 176 : 361-367.
 77. McCall JW, Kramer L, Genchi C, et al. Effects of doxycycline on heartworm embryogenesis, transmission, circulating microfilaria, and adult worms in microfilaremic dogs. *Vet Parasitol.* 2014a ; 206(1-2) : 5-13.
 78. McCall JW, Supakorndej N, Donoghue AR, et al. 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.
 79. McCall JW, Varloud M, Hodgkins E, et al. 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.
 80. 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.
 81. 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.
 82. McTier TL, McCall JW, Dzimiński MT, et al. Use of melarsomine dihydrochloride

- ride(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.
83. Mealey KL. Canine ABCB1 and macrocyclic lactones : Heartworm prevention and pharmacogenetics. *Vet Parasitol.* 2008 ; 158 : 215-222.
 84. Moise NS. Echocardiography. In Fox PR(ed) : *Canine and Feline Cardiology.* New York : Churchill Livingstone, 1988, pp 113-156.
 85. 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.
 86. 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.
 87. Moreno Y, Nabhan JF, Solomon J, et al. Ivermectin disrupts the function of the excretory-secretory apparatus in microfilariae of *Brugia malayi*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010 ; 107 : 20120-20125.
 88. Morini S, Venco L, Fagioli P, Genchi C. Surgical removal of heartworms versus melarsomine treatment of naturally-infected dogs with high risk of thromboembolism. In *Recent Advances in Heartworm Disease : Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1998, pp 235-240.
 89. Nelson CT. Heartworm disease. In Greene C(ed) : *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 4th ed. Elsevier, 2012, pp 865-877.
 90. Nelson CT. Evaluation of temperature variation in microclimates in multiple U.S. 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.
 91. Nelson CT, Myrick ES, Nelson TA. Clinical benefits of incorporating doxycycline into a canine heartworm treatment protocol. *Parasit Vectors.* 2017 ; 10 (Suppl 2) : 515.
 92. Orihel TC. Morphology of the larval stages of *Dirofilaria immitis* in the dog. *J Parasitol.* 1961 ; 47 : 251-262.
 93. 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.
 94. Paul AJ et al. Efficacy of ivermectin against *Dirofilaria immitis* larvae in dogs 30 and 45 days after induced infection. *Am J Vet Res.* 1986 ; 47 : 883-884.
 95. 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.
 96. Peterson KM, Chappell DE, Lewis B, et al. Heartworm-positive dogs recover without complications from surgical sterilization using cardiovascular sparing anesthesia protocol. *Vet Parasitol.* 2014 ; 206 : 83-85.
 97. Pratt HD, Moore CD. *Mosquitoes of Public Health Importance and Their Control.* United States Government Printing Office, Washington, DC, 1960.
 98. Pulliam JD, Seward RL, Henry RT, Steinberg SA. Investigating ivermectin toxicity in Collies. *Vet Med.* 1985 ; 80 : 33-40.
 99. 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.
 100. Rawlings CA. *Heartworm Disease in Dogs and Cats.* Philadelphia : Saunders, 1986.
 101. Rawlings CA, Bowman DD, Howerth EW, et al. 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.
 102. Rawlings CA, Keith JC Jr, Losonsky JM, McCall JM. An aspirin-prednisolone combination to modify post adulticide lung disease in heartworm-infected dogs. *Am J Vet Res.* 1984 ; 45 : 2371-2375.
 103. 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.* 1993a ; 54 : 920-925.
 104. 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.* 1993b ; 54 : 914-919.
 105. 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.
 106. 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
 107. 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
 108. 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.
 109. 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.
 110. 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.
 111. Taylor AE. The development of *Dirofilaria immitis* in the mosquito *Aedes aegypti*. *J Helminthol.* 1960 ; 34 : 27-38.
 112. Taylor MJ, Bandi C, Hoerauf A. *Wolbachia* bacterial endosymbionts of filarial nematodes. *Adv Parasitol.* 2005 ; 60 : 245-284.
 113. 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.
 114. Townson S, Tagboto S, McGarry HF, et al. *Onchocerca* parasites and *Wolbachia* endosymbionts : evaluation of a spectrum of antibiotic types for activity against *Onchocerca gutturosa* in vitro. *Filaria J.* 2006 ; 5 : 4.
 115. Vatta AF, Dzimiński M, Storey BE, et al. Ivermectin-dependent attachment of neutrophils and peripheral blood mononuclear cells to *Dirofilaria immitis* microfilariae in vitro. *Vet Parasitol.* 2014 ; 206 : 38-42.
 116. Velasquez L, Blagburn BL, Duncan-Decoq R, et al. Increased prevalence of *Dirofilaria immitis* antigen in canine samples after heat treatment. *Vet Parasitol.* 2014 ; 206 : 67-70.
 117. Venco L. Diagnosis of vena cava syndrome. *Veterinaria.* 1993 ; 7 : 11-18.
 118. 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.
 119. 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.
 120. 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.
 121. 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.
 122. Yoon WK, Choi R, Lee SG, et al. Comparison of 2 retrieval devices for heartworm removal in 52 dogs with heavy worm burden. *J Vet Intern Med.* 2013 ; 27(3) : 469-473.