

# 現行犬心絲蟲

(*Dirofilaria immitis*)

## 感染症預防、 診斷和治療準則



AMERICAN  
HEARTWORM  
SOCIETY  
EST. 1974

# 感謝我們慷慨的贊助商



Science For A Better Life



Translated by Yong-Wei Hung (lead supervisor), Ta-Li Lu, Chia-Chun Hou, Chih-Kai Lin, Teng-Wei Yu, Shih-Ping Yeh, Chun-Ling Huang, Tung-Ju Lee, and Chu-Hao Tang.

由IDEXX laboratories教育基金印製。圖像承蒙Bayer HealthCare的幫助

© 2014 美国心丝虫协会 | PO Box 8266 | Wilmington, DE 19803-8266 | E-mail: [info@heartwormsociety.org](mailto:info@heartwormsociety.org)

# 現行犬心絲蟲

(*Dirofilaria immitis*)

# 感染症預防、 診斷和治療準則

(2014年七月修訂)



## 內容

前言 .....	3
重點 .....	3
流行病學 .....	3
圖1. 城市中熱島效應的概略圖	
生物學與生活史 .....	4
圖 2. 心絲蟲之生活史	
心絲蟲預防 .....	5
巨環內酯	
抑制P糖蛋白的藥物與物質(欄)	
缺乏效力的報告	
第一線診斷篩檢 .....	8
最佳檢測時機	
微絲蟲及抗原檢測	
抗原檢測	
微絲蟲檢測	
圖3. <i>Acanthocheilonema reconditum</i> 和 <i>Dirofilaria immitis</i> 。	
未按時投藥或更換產品後的檢測考量	
圖4. 已知未按時投藥後的檢測計畫，包括第一年檢測三次，之後每年檢測。	
其他診斷工具 .....	9
放射學	
圖5. 中度心絲蟲病症(放射學影像)。	
圖6. 嚴重心絲蟲病症(放射學影像)。	
心臟超音波	
圖7. 心臟超音波圖片。	
成蟲治療前的評估 .....	9

治療原則 .....	10
表1. 犬心絲蟲症的臨床症狀摘要	
成蟲治療的臨床症狀摘要 .....	11
Melarsomine Dihydrochloride	
肺血栓栓塞症	
輔助治療 .....	11
類固醇	
非固醇類抗發炎藥和阿斯匹靈	
Doxycycline	
圖8. 心絲蟲體死亡後所造成的肺部病變。	
巨環內酯	
圖9. <i>D immitis</i> 生長時間表，顯示出對巨環內酯和Melarsomine的感受性空窗期。	
巨環內酯/Doxycycline	
美國心絲蟲協會 (AHS) 建議的療法 .....	12
表2. 美國心絲蟲協會建議治療步驟	
外科移除心絲蟲成蟲 .....	13
腔靜脈症候群（心絲蟲血紅素尿症）	
圖10 心臟超音波圖片	
圖11 外科移除成蟲。	
肺動脈的感染	
替代治療 .....	14
長時間給予 Macrocylic Lactone	
藥草療法	
成蟲治療的效力確認 .....	14
消滅微絲蟲 .....	16
感染心絲蟲患犬的選擇性手術 .....	16
參考文獻 .....	16

由 Dr. C. Thomas Nelson, Dr. John W. McCall 和 Dr. Doug Carithers (編輯) 撰寫, 並經過美國心絲蟲協會執行委員會通過同意 (委員群: Dr. Stephen Jones, 會長; Dr. Wallace Graham, 前任會長; Dr. Cristiano von Simson, 副會長; Dr. Robert Stannard, 財務主管; Dr. Doug Carithers, 編輯; Dr. Patricia Payne, Dr. Chris Rehm, Dr. Charles Thomas Nelson, Dr. Martha Smith-Blackmore, Dr. Elizabeth Clyde, 和 Dr. Bianca Zaffarano, 委員會成員; Dr. Matthew Miller, 年會主席; Dr. Clarke Atkins, 年會副主席; Dr. John McCall, 副編輯; Dr. Mike Loenser 和 Dr. Tony Rumschlag, 當然成員。

參考文獻於2015年十月由Christopher Evans, MS, Research Professional II, Department of Infectious Diseases, College of Veterinary Medicine, University of Georgia. 加入

### 前言:

以下這些建議取代了先前的版本, 是根據美國心絲蟲學會(AHS)於2013年三年一次的研討會中最新的資訊、新的研究以及額外的臨床經驗而修正的。貓心絲蟲感染症的預防、診斷與處置等治療建議則包含在貓心絲蟲準則中。(http://heartwormsociety.org/veterinary-resources/feline-guidelines.html)

### 重點:

- **診斷:** AHS 建議每年實施抗原與微絲蟲檢測(由於對診斷的判讀越來越複雜, 更多資訊請見' ' 微絲蟲與抗原檢測' ' 章節)。
- **化學性預防:** AHS 建議全年給予化學預防藥物以避免心絲蟲症, 控制其他致病性和(或)人畜共通之寄生蟲, 並提升飼主餵預防藥的順從度, 有鑑於已有抗藥性亞族群存在的紀錄, 後者尤其重要。
- **殺成蟲療法:** AHS 建議在治療有症狀和無症狀之心絲蟲病犬時, 應先給予四環黴素和巨環內酯類藥物, 之後再給予三劑melarsomine之療法(注射第一劑 2.5 mg/kg 後至少間隔一個月, 再注射第2、3劑且第2、3劑應間隔24小時)。不建議任何只使用巨環內酯類藥物作為緩殺成蟲的治療。

### 流行病學:

在全世界, 包含全美國50州, 都有診斷出犬心絲蟲感染症。在美國的領土與受保護領地裡, 在毗鄰的48州、夏威夷、波多黎各、美屬維京群島及關島 (Bowman et al, 2009; Kozek et al, 1995; Ludlam et al, 1970), 心絲蟲感染症被認為至少有區域性的流行。在阿拉斯加並無心絲蟲傳播之紀錄, 然而在阿拉斯加中部的一些地區, 其病媒蚊的存在與氣候條件足夠提供短期心絲蟲的傳播 (Darsie and Ward, 2005; Slocombe et al, 1995; Terrell, 1998)。因此, 帶原微絲蟲的患犬或野生犬科動物移入此州, 可能會形成一個地區性心絲蟲傳播的溫床。在美國的其他地

區, 像這樣的微絲蟲患犬或犬科動物的搬遷與生活環境的擴張, 一直是導致心絲蟲更進一步散播的重要因子, 而且這些不同品種但都帶有病媒傳播能力的蚊蟲無所不在, 只要感染源與適宜的氣候條件同時存在, 即可能造成傳播。在特定的地理區域中, 這些因子的任何改變都能對潛在的傳播能力造成巨大影響。

環境的改變, 包括自然氣候及人為造成的改變與動物的遷徙移動都增加心絲蟲感染的可能性。在非流行區和低感染區商業與住宅不動產的發展, 透過改變未開發土地的排水系統及提供新市區住宅水源等措施, 已造成心絲蟲更嚴重的散播與流行。在美國西部, 樹木的灌溉與種植已造成 *Aedes sierrensis* (western knot hole mosquito) 棲息地的擴張, 此蚊為這些州心絲蟲傳播的主要病媒蚊 (Scoles et al, 1993) *Aedes albopictus* (Asia tiger mosquito) 於1985年傳入至休士頓港, 現已往北傳播至加拿大, 在西部州的一些區域已發現其獨立族群。居住在城市的蚊子可以在小的容器如花盆中繁殖 (Benedict et al, 2007)。城市的擴張已造成所謂的' ' 熱島效應' ', 建築物和停車場保留了白天中的熱氣(圖1), 在較冷的月份中提供病媒蚊體內心絲蟲幼蟲成長的潛在微小環境, 藉此延長了傳播的季節 (Morchón et al, 2012)。

當病媒蚊擴張它們的棲地時, 被感染的動物數量就會持續上升。心絲蟲傳播的必要前提為適當溫度和濕度的氣候, 使病媒蚊存活, 並維持足夠的熱度讓中間宿主體內的微絲蟲可成長至有感染力的第三期幼蟲(L3)。三個不同品種的病媒蚊都顯示了若溫度低於57°F (14°C), 幼蟲的成熟即會停止(Christensen and Hollander, 1978; Fortin and Slocombe, 1981)。而心絲蟲的傳播確實會在較冷的月份減少, 但城市中微小環境的存在卻永遠也不會使心絲蟲傳播機率降至零。更甚者, 有些品種的蚊子會以成蟲的型態過冬。雖然心絲蟲幼蟲的成長確實會在低溫時停止, 但接下來當回溫時很快又開始繼續成長了(Ernst and Slocombe, 1983)。

在中緯度地區, 心絲蟲傳播季節的長度與是否累積足夠的熱, 使蚊子內的幼蟲得以逐漸成長至有感染力階段息息相關 (Knight and Lok, 1998)。北半球中心絲蟲傳播高峰的月份通常為7月和8月。模組預測裡, 在美國大陸北緯37度平行線, 約等於維吉尼亞州-北卡羅來納州線以上, 心絲蟲的傳播時間最多為6個月(Guerrero et al, 2004)。雖然以氣候數據模組方式預測的傳播時間在學術上頗有吸引力, 但這些數據通常忽略一些潛在的重要因子, 如: 微型氣候的影響、獨特的生物習性、病媒蚊的適應性、幼蟲成熟時間的不同、預期的蚊子壽命和溫度的波動。預測風險地圖推論病媒蚊只能活一個月, 然而, 許多有影響力的病媒蚊可存活與繁殖更久時間, 包括 *Aedes albopictus* (3個月) (Löwenberg Neto and Navarro-Silva, 2004), *Aedes sticticus* (3個月) (Gjullin et al, 1950), *Ochlerotatus* (formerly *Aedes*) *trivittatus* (2個月) (Christensen and Rowley, 1978), *Aedes vexans* (2個月) (Gjullin et al, 1950) 和 *Ochlerotatus* (formerly *Aedes*) *canadensis* (數個月) (Pratt and Moore, 1960)

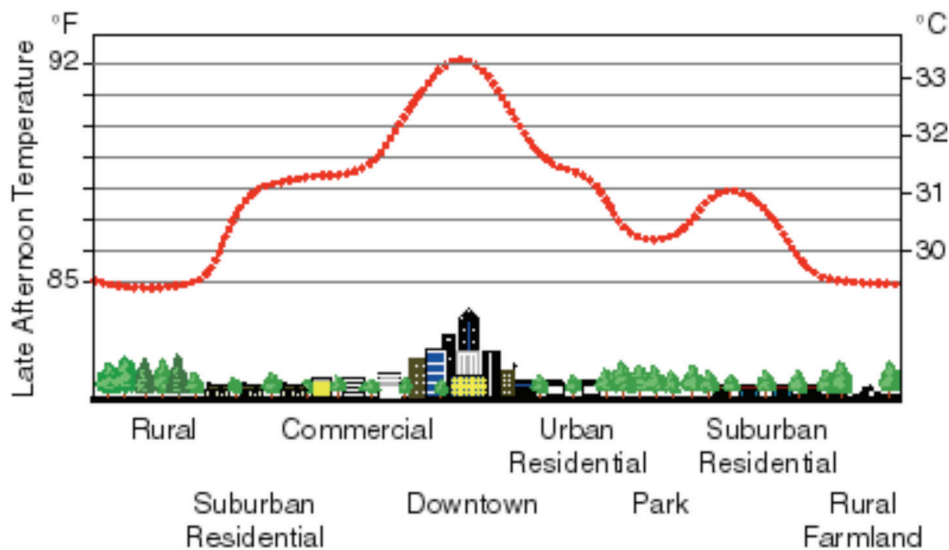


圖1. 城市中熱島效應的概略圖From <http://eetd.lbl.gov/HeatIsland/HighTemps/>

。有病歷顯示，冬眠的 *Anopheles Quadrimaculatus* 可存活4至5個月(Hinman and Hurlbut, 1940)，可見預測風險地圖很可能反映出的傳播期比實際上更短。

調查研究顯示，在已知地方流行區域，隨機採樣不同地區的蚊子，有心絲蟲感染的蚊子比率約在2%到19.4%。當蚊子的採樣是在已知有心絲蟲陽性犬隻居住的狗舍中，結果顯示於鄰近狗舍區域受心絲蟲感染的蚊子的比率為30%，於狗舍中則為74% (McKay et al, 2013)。根據以上的數據，保護寵物不暴露在有蚊子的環境是很重要的。我們可藉由環境上的控制來達成，其中包括用昆蟲生長調節劑(IGRs)來處理不流動的水源再加上殺蚊蟲措施(噴藥、二氧化碳誘捕器等等)。除了控制蚊蟲的方法之外，避免在蚊子出沒的高峰時間讓寵物待在外頭或在寵物身上使用蚊蟲趨避劑也可以降低被感染的機會。

一旦微絲蟲感染的家犬和野生犬科的累積族群超過獸醫可照顧的範圍，到處存在超過一種以上的病媒蚊使傳播變得可能且根除此病變得不大可能。

### 生物學與生活史：

家犬和某些野生犬科為心絲蟲之正常最終宿主，也因此被視為此病的主要感染源。即使是較不適合的宿主，如貓和雪貂，有時也會有少量且短暫的微絲蟲血症。因此，理論上，在這短暫的期間他們也可被視為部分蚊蟲的感染源 (McCall et al, 2008b)。

*Dirofilaria immitis* 的生活史(通常為7至9個月)相對多數的線蟲來說比較長(圖2) (Kotani and Powers, 1982)。當易受感染的蚊子於吸食有微絲蟲血症的宿主時即被感染。微絲蟲要發展至成蟲，需在蚊子的馬氏管中成長至第一期的幼蟲(L1)，再蛻變成第二期的幼蟲(L2)，最終蛻變成有感染力的第三期幼蟲(L3) (Taylor, 1960)。第三期幼蟲接著從體腔移行至蚊子的頭部與口器，在此開始有感染能力。在蚊子內的微絲蟲要發展至有感染力階段的時間與溫度相關。在27°C，相對溼度80%的情況下，需時10至14

天；而若是在低溫時此成熟時間會更長 (Kartman, 1953; Slocombe et al, 1989)。

當蚊子吸食血液，有感染力的幼蟲使蚊子的口器末端破裂，透過水滴樣的血淋巴(蚊子的血)出現在宿主的皮膚上 (McGreevy et al, 1974)。緊接著吸食血液之後，這些性別不同的幼蟲即透過蚊蟲口器造成的穿刺傷口進入動物體內。很顯然地L3和L4透過肌纖維來移行，而年輕成蟲(未成熟成蟲)穿透肌肉後最終到達靜脈，使它們可被導引到心臟和肺臟 (Kotani and Powers, 1982; Kume and Itagaki, 1955; Lichtenfels et al, 1985)。L3至L4的蛻變過程最早可從被感染的第3天開始，而最晚會在第9~12天結束。L4則約在第50~70天轉變至最終階段。未成熟成蟲(第五期幼蟲)最早可在第67天到達肺臟血管系統，而在約第90~120天全部到達。第一批於第67~85天到達肺臟血管系統的蟲隻長度約在1~1.5吋。至此之後，成蟲蟲體長度增加，母蟲甚至可以長到幾乎十倍長，約在感染後第120天達到性成熟。犬隻最早可在被感染後第6個月被發現有明顯的感染(血液循環中可見微絲蟲)，但通常發生在感染後7~9個月(Kotani and Powers, 1982; Orihel, 1961)。

當未成熟的心絲蟲剛到達肺臟時，血流的力量會將它們推至肺小動脈(Rawlings, 1980)。當蟲隻逐漸成長，體型慢慢變大，則會逐漸佔據越來越大的血管直到完全成熟。完全成熟蟲體最終寄生的地點主要與犬隻的大小和蟲負荷量而定。以中型犬(例如：米格魯)，蟲體數少(≤5)而言，蟲隻主要寄生在肺葉動脈與主肺動脈。當蟲體數量增加，也會寄生在右心室。若犬隻感染超過40隻成蟲以上，則極有可能會出現腔靜脈症候群，由於此階段蟲體移行至右心房、右心室和腔靜脈，因此影響瓣膜功能和(或)血流，並造成溶血、肝腎功能不全及心衰竭 (Atwell and Buoro, 1988; Ishihara et al, 1978; Jackson, 1975)。

對於心絲蟲的傳播、發展、潛伏期及藥物對於不同階段的蟲體感受性有清楚的了解是很重要的。對於如何有效選擇

最適當的成蟲治療處置和治療時間，讓獸醫師與飼主對於治療結果建立較為實際的預期，這些基礎知識是必需的。

## 心絲蟲預防

心絲蟲預防藥的處方，需要來自自有執照且與主人和病患有實際關係的獸醫師之批准。為了建立這個關係，需要與顧客討論心絲蟲預防。如果之前都沒有治療或是檢驗心絲蟲的醫療紀錄，在給予心絲蟲預防藥或是開立心絲蟲預防藥處方之前，要先做心絲蟲的篩檢。有效的心絲蟲預防選項包括，每個月口服或是經皮給予各類藥物，或是每六個月非經口給藥 (parenterally)。

儘管狗高度容易受到感染，心絲蟲感染仍是可預防的。因為所有住在心絲蟲流行地區的狗都有感染風險，所以化學預防是當務之急。幼犬越早作心絲蟲預防越好，開始預防時間不要晚於8週齡。8週齡後才開始作心絲蟲預防的幼犬，和飼養在室外且在心絲蟲嚴重流行地區的犬隻，於第一次給予預防藥的6個月後要做一次心絲蟲篩檢，之後也要每年做篩檢。在年齡較大的狗（大於七月齡或以上）第一次給予預防藥之前應先作心絲蟲抗原和微絲蟲的篩檢（見第一線診斷篩檢）。這種作法可以避免太晚檢驗到潛伏期的感染，以及因為在給予預防藥物之後才顯現先前的感染，導致產生對預防藥效力無效的懷疑（例如：化學預防

是在潛伏期開始服用）。

強力證據顯示，越多數的狗接受心絲蟲預防減少心絲蟲宿主的數目，可能使未預防的狗感染心絲蟲的比例大幅下降 (Theis et al, 1998)。這個增加預防藥物保護傘範圍” 附屬“的保護效果，在心絲蟲感染和犬隻密度兩者都很低的區域特別有效。

儘管一整年連續性的傳播，不一定在國家內的每個地區都發生，但是整年度連續十二個月給予內外寄生蟲預防藥物，可能可以增加投藥順從度並幫助預防致病性和/或人畜共通寄生蟲病的感染。

## 巨環內酯

目前市售的心絲蟲預防劑 (ivermectin, milbemycin oxime, moxidectin, selamectin) 同屬於巨環內酯類的藥物。這些藥物會影響微絲蟲、第三和第四期的幼蟲，在某些情況下連續使用，也對成蟲有影響 (McCall et al, 2001, 2008b)。這些藥物對還沒到達心臟前幼蟲的殺蟲效果，可以經由短而間斷給予非常低濃度的藥物就可以達到效果，有良好的治療/毒性比值。巨環內酯，當按照標籤說明書規定使用時是非常有效的，也是獸醫用藥中最安全的藥之一。

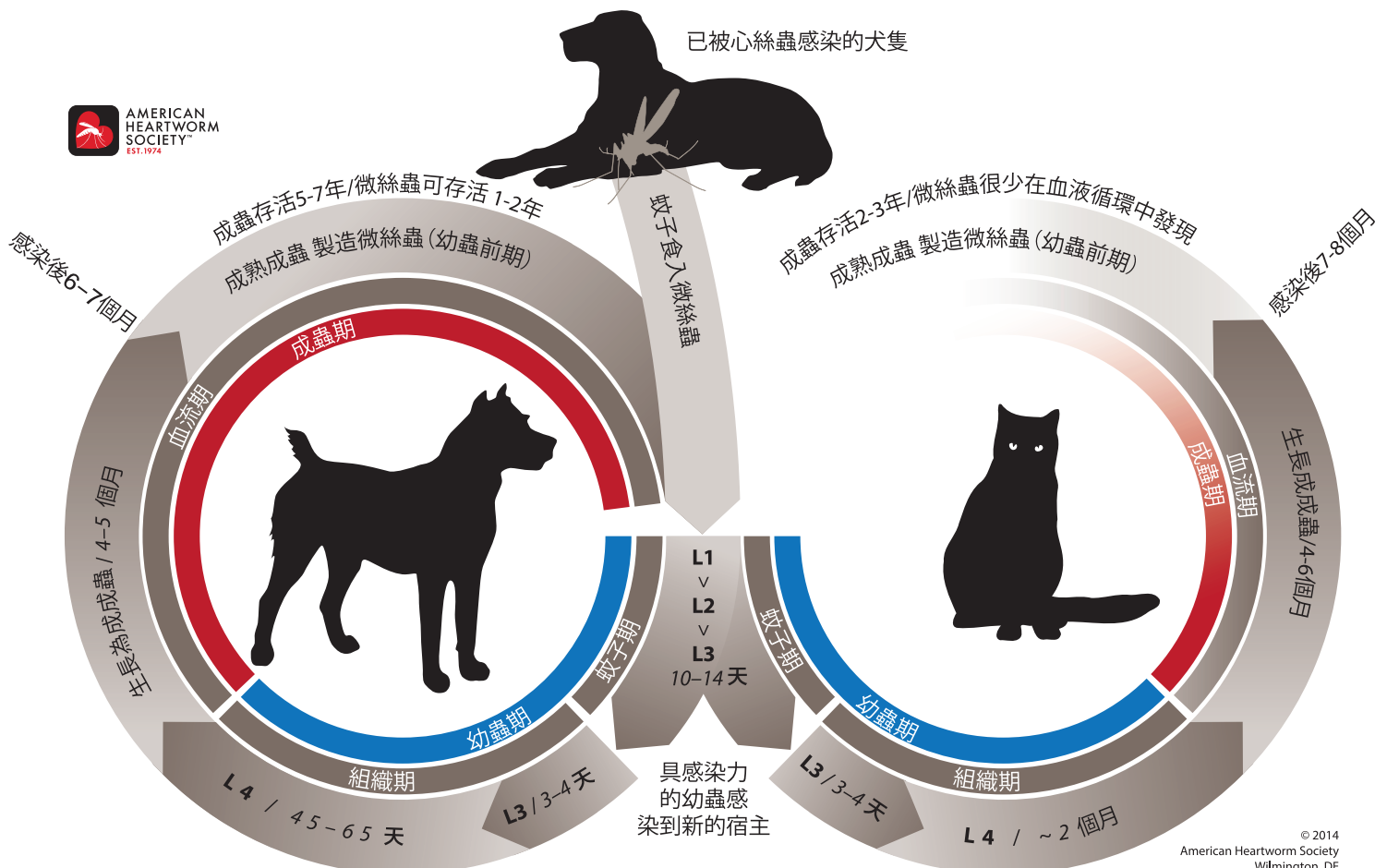


圖 2. 心絲蟲之生活史

所有口服及外用的巨環內酯預防藥物皆標示投藥間隔為每三十天給一次藥物。若是投藥間隔超過三十天，藥物對第四期末期的幼蟲效力會下降且不可預測 (Paul et al, 1986)。年輕成蟲最早可在感染後52天被發現，對預防藥物的感受性更不好。隨著心絲蟲成長，需要更長期給予預防藥物才能達到高水準的保護 (McCall, 2005; McCall et al, 2001)。當發生非故意延遲或遺漏定期給予心絲蟲預防時，環內酯對感染後的延長效力是有部分保護效果的，但並不代表可以延長建議的一個月口服和外用藥服藥間隔。在心絲蟲傳播季節的期間沒預防藥，或給藥前已進入傳播季節，可能已被感染的狗身上給予心絲蟲預防藥時，預防藥對抗第四期末期幼蟲和成蟲的延伸效力是具有重要意義的。整年度連續給予心絲蟲預防藥物在大部分，即使不是全部，的美國區域都是非常重要的。

一些牧羊犬和其他P-醣蛋白缺陷的狗種對各種常用獸醫藥物，包括一些抗抑鬱藥，抗微生物劑，鴉片類藥物，免疫抑制劑以及心臟藥（見側邊欄）是極其敏感的。大環內酯也包括在此名單內，有報告指出當過量使用或與其他P-醣蛋白抑制藥物共同使用時會中毒 (Pulliam et al, 1985)。這些中毒事件通常是狗狗意外吃入或是人為計算錯誤導致吃入了過高劑量巨環內酯。這些使用方式是仿單標示外使用，並不建議。所有巨環內酯在化學預防藥物劑量下對所有的狗品種都已被證明是安全的 (Mealey, 2008)。

**口服給予:** Ivermectin和milbemycin oxime一個月口服一次。有些配方增加風味或是有口嚼錠型式來增加病患的接受度以方便餵食。針對不同體重範圍的犬隻，有特定的劑量單位。為了能夠達到最高的效益，心絲蟲預防藥物必須要一整年地給予，但是如果選擇季節性地給予，一定要在心絲蟲傳播季節開始前一個月就先給予預防藥物，且依據產品不同，傳播季節結束後可能需要再服用長達六個月 (參照 缺乏效力段落)。

**外部給予:** Moxidectin和selamectin 可作為外部施點的液體製劑。

外部產品使用的規範與每月給予的口服化學預防是一樣的。

**腸道外給藥:** 單次皮下注射給予緩慢釋放的moxidectin浸漬脂微球處方藥物，可以提供連續6個月的保護，並可加強飼主投藥順從度。建議每六個月注射一次，來達到最佳的保護效果。

### 缺乏效力的報告

當狗服用足夠濃度或持續給予心絲蟲預防藥產品，但是心絲蟲檢驗為陽性時，美國食品和藥物管理局(FDA)的獸醫中心 (CVM) 會認為心絲蟲預防產品缺乏效力 (LOE)。缺乏效力有多種可能原因，包括沒有吃足夠的預防藥，當該給藥時沒給藥，狗狗沒把藥吃完，有效的成分沒有吸收。宿主間在藥物代謝和免疫反應的生物性變數及寄生蟲對藥物的敏感性之差異。因此，真正造成缺乏效力的原因可能很難或是無法確定。

幸運的是，缺乏效力的報告大多可以用投藥順從度失敗來解釋，無論是發生在醫院和客戶間，或是客戶和寵物間，而非產品的失敗。只要一次未給預防藥或延遲給藥都可能造成動物被感染，特別是在心絲蟲高度流行地區。這些地區通常一年中大多數時間都很溫暖，有大量的靜水和大量的蚊子。這些流行地區也有大量被感染的狗和野生犬科動物提供了感染的源頭。另一個缺乏效力報告的考量可能包括心絲蟲抗原檢測的靈敏度隨著時間逐漸改良，可能導致檢測出更多低數量雌性心絲蟲的感染。

當考慮抗藥性的可能性時，一般都認同遺傳多態性一直存在於心絲蟲的族群中，且在一個或是在多個基因上存在可能導致抗藥性的等位基因，會導致心絲蟲降低或失去對巨環內酯的感受性 (Bourguinat et al, 2011b)。但目前不知道這些抗藥性等位基因發生的頻率、多少數目的基因參與於其中，以及這些抗藥性等位基因是顯性地或隱性地表現在外在特徵上。在群體中發生抗藥性的現象比個體發生抗藥性等位基因複雜許多。其它需要考慮的因素有寄生蟲獨特的生物學、避難所涵蓋的大小（未接受治療的宿主群大小）、野生型的相對適應度（感受性）、在缺乏與存在環

### 抑制P糖蛋白的藥物與物質，表列如下

#### 抗憂鬱藥:

Fluoxetine  
St. John's Wort  
Paroxetine

#### 抗微生物藥劑:

Erythromycin  
Itraconazole  
Ketoconazole

#### 鴉片類藥物:

Methadone  
Pentazocine

#### 心臟藥:

Verapamil  
Amiodarone  
Quinidine  
Nicardipine

#### 免疫抑制劑:

Cyclosporine  
Tacrolimus

#### 雜項:

Bromocriptine  
Chlorpromazine  
Tamoxifen  
Grapefruit juice

(Source: <http://www.vetmed.wsu.edu/depts-vcpl/drugs.aspx>)



內酯的情形下抗藥性的基因型、接受治療的動物數目，和使用的藥物劑量。預防產品在特定未照標示的使用下，已經顯示會在基因上篩選出相對有抗藥性的蟲 (Blagburn et al, 2013)。這些倖存的蟲經過幾代的繁衍可以成為抗藥性亞群體。

體外測定已發現對於所有高劑量的巨環內酯藥物敏感性都較低的微絲蟲(Blagburn et al, 2010, 2011)。這些微絲蟲有跟大部分的群體都不同的P糖蛋白等位基因。隨後利用源自於這類微絲蟲的L3做的體外幼蟲移入抑制試驗(LMIA)，已證明了與對藥物具敏感度的病原株在藥物敏感性上並無差異 (Evans, 2011)。這表示LMIA所測試的外顯性與抗藥性無關，或這些預防藥失效的族群並非具有抗藥性，或還有其他未知的因素存在。

好幾篇已發表的研究審查了最初在喬治亞州東北部收集到的MP3分離株（也稱為MP3種1）對各種心絲蟲預防劑的敏感性。一項研究比較了ivermectin與milbemycin單次口服給予標準預防劑量在14隻實驗室飼養的狗身上感染50隻MP3第三期幼蟲的功效 (Snyder et al, 2011b)。大約700隻L3中，ivermectin與milbemycin治療組分別有一隻成蟲長成。第二個研究比較單次以標準預防劑量給予八隻實驗犬口服的ivermectin與milbemycin，或是一次外部用藥的moxidectin與selamectin的功效差異，給藥後每隻狗經由實驗感染100隻L3 (Blagburn et al, 2011)。在此第二個研究中，8隻狗約800隻L3中，在7隻狗發現共有23到24隻心絲蟲成蟲，在ivermectin, milbemycin和selamectin組中存活下來。沒有蟲能在moxidectin組中存活下來。第三個研究則是用40隻MP3分離株L3去感染10隻狗，再給予為期三個月，每個月一次milbemycin的治療 (Snyder et al, 2011a)。結果沒有蟲可以生存下來。

綜觀這三個實驗的結論，它證明了MP3分離株對於單次給予每月劑量的ivermectin、milbemycin與selamectin敏感性下降，但是對於連續三個月給予每月劑量的milbemycin，以及單次外部給予的moxidectin敏感性是好的。有趣的是如果給予兩倍量的L3感染實驗動物，就會有20倍的成蟲存活數量。這個結果可以假設感染的量可能跟LOE有關，而在密西西比河流域(MRV)發生的問題應該是多因子的。基因上，MP3分離株跟密西西比河流域(MRV)野外分離株所發現的P糖蛋白基因在等位基因的表現並不相同，而MRV野外分離株微絲蟲對於巨環內酯的敏感性也有降低，這表示有多個基因影響抗藥性 (Bourguinat et al, 2011a)。

數個體內研究採用從心絲蟲感染狗收集到的微絲蟲，餵食蚊子，其中許多狗都已接受殺微絲蟲劑量的巨環內酯作為預防，因此預設這些微絲蟲對巨環內酯具抗藥性 (Bowman et al, 2013; Kaminsky et al, 2013; Pulaski et al, 2013)。接著收集這些蚊子體內的L3，再注射到實驗

犬隻，並讓犬隻接受各種預防藥物。這些研究顯示在這些實驗犬隻中，具抗藥性亞族群心絲蟲的存在。目前在市面上，各種使用方式的心絲蟲預防藥物（口服，外部和非經口），都有至少一篇研究顯示無法達到完美的預防。儘管抗藥性會影響所有巨環內酯，但是各種產品中不同的有效成分、劑量、產品配方的差異也會導致不同的預防失敗率 (Blagburn et al, 2013)。

另一個可能會導致LOE的原因是宿主與寄生蟲之間的關係。巨環內酯在預防性劑量時確切的作用機制並不是完全被了解。一份*Brugia malayi*，一種會引起人體淋巴絲蟲病的絲線蟲的研究顯示ivermectin會破壞蟲體從分泌囊泡分泌免疫調節蛋白，使微絲蟲遭受宿主的免疫反應攻擊 (Moreno et al, 2010)。這一發現顯示，巨環內酯可能可與宿主的免疫系統一起運作，來消除*Brugia*的微絲蟲。另一項研究顯示，當ivermectin存在的時候，在全血中白血球會黏附在*Dirofilaria immitis*的微絲蟲上 (Vatta et al, 2014)。在未治療的全血中並未發現這種白血球的黏附現象。此外，調查人員發現當沒有血清存在的時候，雖然有ivermectin的存在，但白血球也不會附著到微絲蟲上。在其他的研究中，這些相同的細胞附著現象也在*D. immitis*幼蟲上發生 (Abraham and Grieve, 1990; Abraham et al, 1988)。整合這些數據使我們相信ivermectin，可能還有其他的巨環內酯，會影響*D. immitis*微絲蟲和幼蟲抑制宿主免疫識別的能力，使它們暴露於免疫系統中而被清除。

許多研究還正在進行要找出LOE主要發生在MRV區域的原因。每一個新的研究增加了我們的基礎知識，提高我們的理解，但也產生了新的問題。寄生蟲複雜的生物學、環境條件變遷對媒介族群的影響、宿主群體的動態（野生或是眷養）、甚至人類與寵物的互動改變也與此有關。在面對這麼多可變因素時，關鍵是獸醫院的全體同仁要確保飼主了解心絲蟲感染的後果，以及在他們所在區域的感染風險，並確保飼主全年都給予他們的寵物心絲蟲預防。巨環內酯仍然是預防心絲蟲最佳和唯一選擇，要更努力的提高犬隻接受化學預防的數量。提醒系統需要落實，以幫助飼主能夠及時地購買和使用產品。

現在大多接受零星抗藥性心絲蟲事件的發。散播的廣度，散播的程度，及抗藥性的原因都還無法理解且具爭議。大家都同意，飼主的順從度經常是預防失敗的最大要素。目前普遍認為，實驗中對大量感染的抗藥性是令人擔憂的，而現在所存在的產品仍相當有效，應照製造商所建議的方法繼續使用。

### 第一線診斷篩檢

為確保預防有持續達到效果，每年定期篩檢是必要的。假若感染被診斷出來，可以提供更及時的治療，以減少病理

<sup>1</sup>種這個名詞是用來形容在實驗室中培育維生的寄生蟲族群。更精確地來說，這個族群應該被形容為被繁殖的分離株。在這個族群中有許多公蟲和母蟲，他們每一隻蟲都有獨特的基因組成，且會互相交配出擁有其獨特基因組成的後代。種其實比較適合形容無性生殖的族群，像是細菌。

變化及降低篩選出抗藥性亞族群的潛在可能。

### 最佳檢測時機

現今使用的心絲蟲抗原檢測是偵測由心絲蟲母成蟲分泌的蛋白質(Courtney and Cornell, 1990); 最有效的微絲蟲檢測則是將微絲蟲藉由modified Knott test或過濾測試等方法濃縮, 以達到更高的敏感性(Georgi and Georgi, 1992; Knott, 1939)。最早能夠偵測到心絲蟲抗原的時間為感染後五個月, 微絲蟲則是感染後六個月。抗原血症通常在微絲蟲出現前發生, 但有時會延到微絲蟲出現的幾週後。而在母蟲感染數量非常低的犬隻, 抗原可能不會或偶而才會被測出(Atkins, 2003; McCall, 1992)。此外, 若感染犬隻正在服用環內酯化學預防藥物, 其抗原血症可能被抑制到感染後九個月才出現(McCall et al, 2001)。在決定最佳檢測時機時, 應考慮可能感染時間到可被檢測時間之間的檢驗空窗期, 合理來說大約是七個月的時間。因此, 七月齡以下的犬隻不需也沒有理由去檢測心絲蟲抗原和微絲蟲。

### 微絲蟲及抗原檢測

不論是對沒有臨床症狀的犬隻做篩檢, 或是想確診懷疑感染的犬隻, 抗原檢測是最敏感的診斷方式。不過目前仍建議抗原檢測及微絲蟲檢測應同時進行, 尤其是在高度懷疑感染或心絲蟲預防史不明的犬隻(例如: 從收容所認養的犬隻), 因為目前已知抗原抗體複合物的形成可能導致抗原檢測結果呈偽陰性, 這些犬隻可能呈抗原陰性、微絲蟲陽性。有一篇針對美國東南部收容所犬隻的研究指出, 此發生率為7.1% (Velasquez et al, 2014)。檢測出並治療這些犬隻, 對於避免篩選出抗藥性亞族群是很重要的。而感染犬隻的抗原及微絲蟲檢測也有可能皆呈陰性。

### 抗原檢測

酵素連結免疫吸附分析法(ELISA)和免疫層析檢測技術(immunochromatographic test)可檢測血液中的心絲蟲抗原, 這些檢驗方式都已被證實臨床上是有幫助的。現今的心絲蟲抗原檢測工具可以偵測大部分“潛伏”的感染(有心絲蟲成蟲但血液中沒有微絲蟲), 只要感染至少一隻母成蟲即可測出, 且專一性接近100% (Atkins, 2003; Courtney and Zeng, 2001; Lee et al, 2011), 但敏感度的差異仍存在, 特別是對感染蟲量較低或低抗原血症的犬隻。目前仍沒有工具可檢測出只感染公成蟲的犬隻。

為得到可靠且可再現的結果, 檢測流程須嚴格遵守製造廠商的建議, 所有臨床的心絲蟲檢驗精準度都會跟是否嚴格遵守操作建議及檢體與套組的保存有關。即使許多廠商已盡量簡化操作步驟並將部分流程自動化, 偽陰性及偽陽性結果仍可能發生。若檢測結果不符預期, 應重複測試; 若仍有疑問, 則應與獨立的參考實驗室聯繫, 確認檢測結果。在抗原檢測呈弱陽性的病例, 也可用微絲蟲濃縮檢測、胸腔放射學影像或超音波下看見蟲體等方式做確認; 而在暴露風險低且無症狀的病例, 在開始殺滅成蟲前, 建議先確認抗原檢測呈陽性。

抗原試劑檢驗結果的顏色深淺並無法可靠的來評估感染的蟲量。雖然血液中抗原的數量和母成蟲的數量約略呈正比, 但卻是不準確的(Courtney, 1987)。免疫層析檢測技術無法定量, 酵素連結免疫吸附分析法則可依抗原檢測的呈色強度反映抗原濃度。近期蟲體的死亡會導致血中抗原數量暫時增加, 另外當存在的母成蟲數量較少或感染的是年輕母成蟲時, 即使存在的總蟲體數量很多, 也可能使檢測出的血中抗原是低的, 以上原因都會使利用酵素連結酶聯免疫吸附分析法試驗來評估寄生程度受到限制(Grieve and Knight, 1985; Wang, 1998)。因此, 抗原檢測結果的定量分析, 需合併其他相關資訊一起做評估, 舉例來說: 若放射學影像下看到典型慢性心絲蟲感染會發生的嚴重肺動脈疾病, 而抗原檢查呈弱陽性或陰性時, 顯示曾經有被治療或蟲體自然死亡的先前感染。

偽陰性的結果最常見於輕微感染、母蟲尚未成熟、只有公蟲、或未確實依照廠商建議操作檢測套組等情形。也有些病例是因抗原抗體複合物干擾抗原檢測, 造成偽陰性。實驗室研究指出, 將血清加溫可分離複合物、釋出抗原, 得到更準確的結果(Velasquez et al, 2014)。但目前不建議例行將血液檢體加溫, 因為違背建議的操作指示, 另外也可能干擾其他合併檢測的結果, 包括使用抗體檢測的其他傳染病。基於這些可能的干擾因素及其他上述考量, 心絲蟲的檢測結果只應紀錄為陽性或未檢測到抗原(NAD), 而非“陰性”。應小心判讀抗原檢測結果, 同時考量其他相關的臨床資訊。然而整體來說, 最好還是要相信陽性的抗原檢測結果, 而不是駁回這結果。

### 微絲蟲檢測

在心絲蟲感染盛行率高的區域, 許多(約20%)感染心絲蟲的犬隻沒有微絲蟲血症的, 此比例在使用巨環內脂類預防藥物的犬隻會更高(McCall, 2005)。大部分的時候可以透過滴一滴新鮮的血液在蓋玻片下, 用顯微鏡去尋找微絲蟲或其游動時所造成的血球移動, 偵測出有微絲蟲血症的犬隻(Rawlings, 1986)。那些在原地運動而非位移運動的蟲通常屬於*Dirofilaria*類, 在美國幾乎都是*D. immitis*。另外在毛細管中也可看到微絲蟲在血沉棕黃層(buffy coat)下移動。在微絲蟲數量低(50-100/mL)的狀況, 這些都不是敏感的檢測; 然而這些病患在投予殺微絲蟲藥後, 引起嚴重不良反應的風險通常很低, 且他們較不易成為心絲蟲的傳染源, 造成威脅(Georgi and Georgi, 1992; Knott, 1939)。較為精確的微絲蟲檢測於仰賴濃縮技術(modified Knott test或過濾測試), 其中又以前者較能觀察到蟲體形態及測量蟲體長度, 以區分*D. immitis*及非病原性絲蟲類, 像是*Acanthocheilonema* (之前稱之*Dipetalonema*) *reconditum*。

Modified Knott test是取1mL的EDTA抗凝血液與9mL的2%福馬林均勻混和在離心管中, 來回顛倒離心管數次, 使血液和福馬林混合, 造成紅血球溶解。再來將離心管放入離心機, 以每分鐘1100-1500轉速離心5-8分鐘, 去除上清液後, 加入一滴甲基藍與沉澱物混合, 把染色後的沈澱物放在載玻片上, 蓋上蓋撥片。顯微鏡下用100倍視

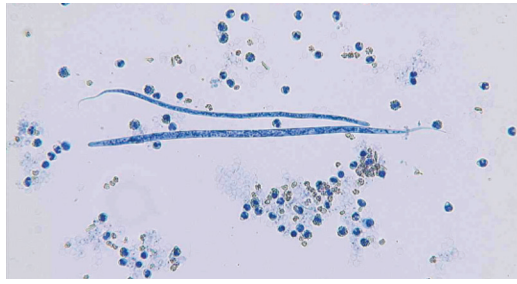


圖3. *Acanthocheilonema reconditum*(上方)和*Dirofilaria immitis*(下方)。圖片提供: Byron Blagburn, PhD。

野尋找微絲蟲。要觀察蟲體形態，則要在高乾鏡頭（400倍）下才可。心絲蟲的微絲蟲長度為295-325 $\mu\text{m}$ ，形狀很長，頭部呈錐狀；而*Acanthocheilonema reconditum*的微絲蟲長度為250-288 $\mu\text{m}$ ，頭部鈍圓且尾巴彎曲（圖3 (Rawlings, 1986)。

所有犬隻都應做微絲蟲檢測，微絲蟲血症可驗證血清學檢測結果，當犬隻因產生抗原抗體複合物而導致抗原檢測偽陰性時，也可辨識出可能成為傳染源的病患，更可提醒獸醫師微絲蟲的數量很多，可能在給予殺微絲蟲藥物後，會引起嚴重不良反應。

#### 未按時投藥或換產品後的檢測考量

未按時投藥或更換心絲蟲預防藥廠牌或種類時，檢測犬隻是否感染心絲蟲是很重要的。在開始投予或更換藥物前，犬隻應進行抗原及微絲蟲檢測。陽性結果表示已有感染。每隻狗都必須在6個月後再次檢測(圖四)，若此時結果呈陽性，很有可能是在開始或恢復投予預防藥前就感染的，然而在少數狀況下，先前的感染有可能被遺漏診斷(例如：主要感染未成熟成蟲或蟲量較低導致偽陰性)。抗原及微絲蟲檢測應在第一次檢驗後的一年後再做一次，並接下來每年定期篩檢。

#### 其他診斷工具

其他檢測方法可協助確診及評估心絲蟲病症嚴重程度。

#### 放射學

評估心肺的狀況對評估預後是很有幫助的。放射學可最客觀的評估心絲蟲感染所引發的心肺疾病嚴重程度。典型(病理性)心絲蟲血管病徵包括周邊肺小葉內及肺小葉間的肺動脈分支血管擴大、扭曲、縮短截平，特別是在膈(後)肺葉(圖5)。這些血管病變會伴隨著不同程度的肺實質病變。最早且最細微的肺動脈變化最常在膈肺葉的後背側。隨著感染的嚴重程度及慢性病程的惡化，可在較大

肺動脈分支看到肺動脈症狀(圖6)。在最嚴重的病例，則可見右心肥大 (Bowman and Atkins, 2009; Calvert and Rawlings, 1988; Rawlings, 1986)。

#### 心臟超音波

心絲蟲成蟲的體壁在超音波下為高回音性，當影像切面橫截環繞的蟲體時，會呈現具有特異性的兩條短平行線，像是”等號”的圖像。心臟超音波可協助確診心絲蟲感染，也可評估此疾病對心臟結構及功能的影響程度(圖7)。但心臟超音波並不是個有效率的診斷方式，尤其在輕微感染的犬隻，因為此時蟲體大多存在於周邊肺動脈分支，並非心臟超音波可偵測範圍。當心絲蟲數量較多時，較常出現在肺動脈主幹、右側及左側近端小葉間分支或右心內，此時較容易在超音波影像下發現蟲體。在有血紅素尿的犬隻，若在三尖瓣口看見蟲體，即可確診為腔靜脈症候群 (Badertscher et al, 1988; Moise, 1988; Venco et al, 2001)。

#### 成蟲治療前的評估

成蟲治療前的評估，其所需的檢測取決於每個病患的臨床狀況。這些臨床或實驗室的檢測，是用來補足病史、理學檢查、抗原及微絲蟲檢測所缺乏的資訊。必須注意的是，有些造成成蟲治療後血栓併發症的可能因子，或影響治療成效的關鍵因素，並不容易在標準診斷程序中被明確測量，其中包含1) 病犬的活動量 2) 併發肺部血管疾病的嚴重程度 3) 感染的嚴重程度(蟲量的多寡)。

病犬的高度活動是造成成蟲治療後併發症最重要的因素之一 (Dillon et al, 1995; Fukami et al, 1998)。在治療前，應詳細確認飼主是否具備有效限制病犬活動量的能力及意願。限制運動必須嚴格執行，因為激烈運動、興奮及過熱，都是造成併發症的重要因子。

胸腔放射學檢查可以幫助評估動物的心肺狀況，也可協助評估成蟲治療後發生併發症的風險 (Calvert and Rawlings, 1988; Rawlings, 1986)。血栓症較常發生在放射學上呈現嚴重肺動脈阻塞，尤其是有已臨床症狀的動物身上 (Rawlings et al, 1993b)。然而無論放射學呈像如何，對於所有能承受蟲體死亡反應的病患，雖然不一定要立刻處理，但都必須要進行殺蟲治療。

在成蟲治療中被殺死的心絲蟲數量愈多，造成阻塞的機率和發炎反應愈大 (Venco et al, 2004)。不幸的是，目前並沒有任何一個檢測(或綜合多個檢驗)可以準確判斷被感染的心絲蟲數量。不論感染蟲量多寡，病犬均可能完全沒有臨床症狀，且只有很少的影像學變化。所以即使有眾

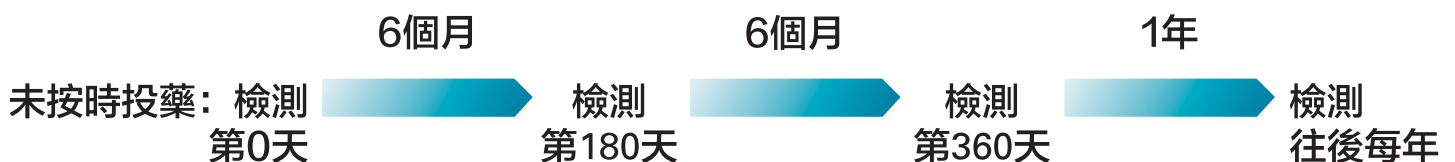


圖4. 已知未按時投藥後的檢測計畫，包括第一年檢測三次，之後每年檢測。

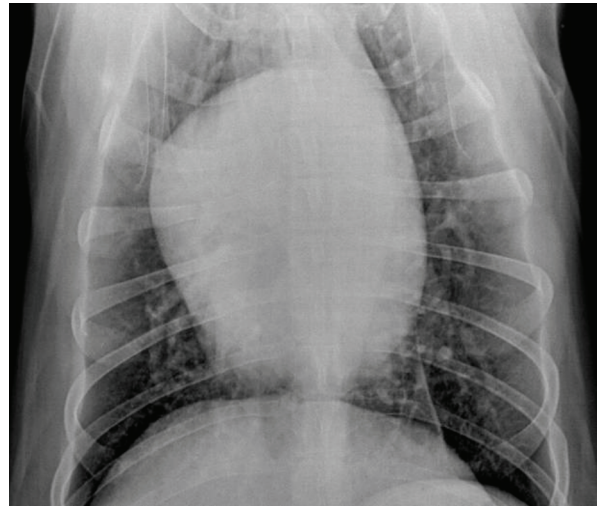
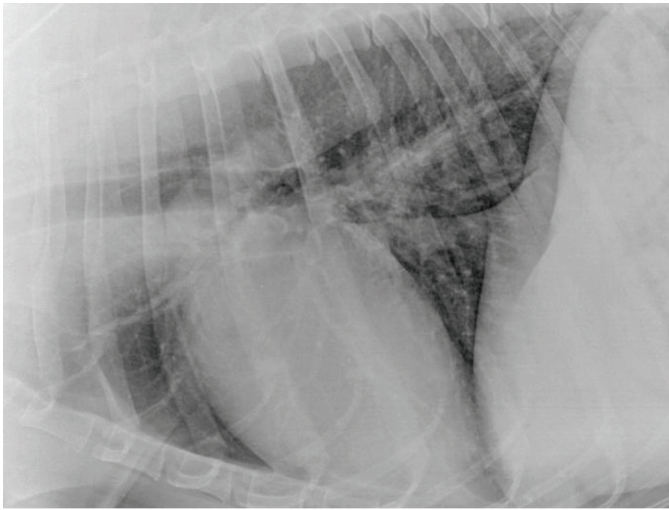


圖5. 中度心絲蟲病症。放射學影像提供：C. Thomas Nelson, DVM。

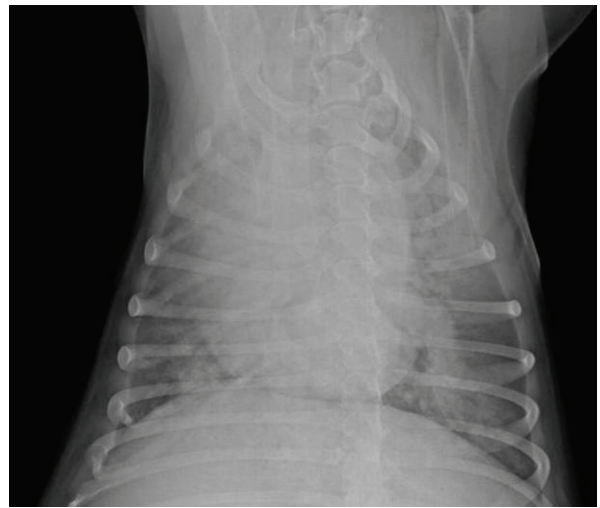
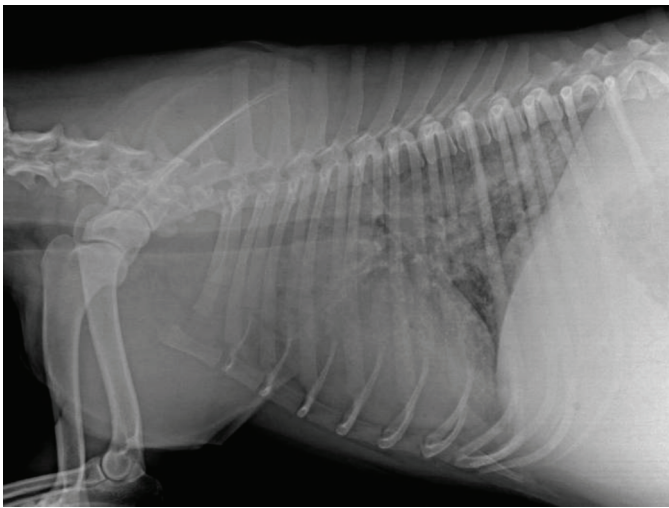


圖6. 嚴重心絲蟲病症。放射學影像提供：C. Thomas Nelson, DVM。

多的診斷工具，仍然難以預測成蟲治療後的併發症。因此在治療時，永遠必須假設成蟲治療後的併發症可能發生，並將每個病患都當作有大量蟲體感染的狀況或有可能出現對死亡或將死的蟲體出現嚴重免疫反應來治療。

過去由於部分飼主及收容所的經費有限，很多成功的成蟲治療案例在治療前並沒有做過太多檢查。雖然詳細的檢查可以在判斷心絲蟲的病程上提供重要資訊，但每個治療計畫均應兼顧每個動物及飼主的狀況。針對成蟲治療前的檢驗，目前並沒有一套固定的標準流程，醫師應考量每個診斷工具所能帶來的效益及其必要性，以決定要作多少檢查。

心絲蟲成蟲對病犬是一個嚴重威脅。他們留在動物體內愈久，對心血管系統造成的傷害愈大，且造成疾病和死亡的風險愈高。因此，在缺乏其他診斷工具的狀況下進行成蟲治療仍是可行的，雖然並不理想，但仍比飼主拒絕治療來得好。

### 治療原則

只要限制運動，治療無症狀或輕微症狀的心絲蟲病患通常不會有太大問題。而中度到嚴重的心絲蟲症（表1）或合併其他疾病的病患，其治療則往往較具挑戰性。

心絲蟲治療的目標是改善動物的臨床症狀，並且在最少併發症的狀況下清除所有階段的心絲蟲（微絲蟲、幼蟲、年輕成蟲、成蟲）。有出現嚴重臨床症狀的心絲蟲患犬，在成蟲治療前應先穩定其狀況。可能會需要給予類固醇、利尿劑、血管擴張劑、強心劑以及輸液治療。

若想有效治療所有心絲蟲病例，就必須對宿主-寄生蟲之間的關係有全盤的了解。如同一般人所預期的，蟲體的數量確實會影響疾病的嚴重程度，但是病犬的活動量對於疾病的影響也具有同等的重要性。經過對照研究顯示，以手術植入50隻心絲蟲造成人工感染，並給予限制運動的病犬，相較於感染14隻心絲蟲並且給予中度活動量的病犬，要較長時間才會發展出臨床疾病，肺部血管的病變也較少 (Dillon et al, 1995)。同樣的證據也出現在另一個自然感

染的研究上，顯示肺臟血管阻力與蟲體的數量並沒有關連性，這表示宿主-寄生蟲之間的交互作用在影響疾病的嚴重程度上扮演了重要的角色 (Calvert, 1986)。另一篇後續的研究，在使用melarsomine治療的患犬身上也得到類似的結果 (Fukami et al, 1998)。

雖然活著的心絲蟲，主要在後肺動脈，可造成動脈內膜炎與動脈壁肌肉肥厚，但瀕死或已死亡的心絲蟲所造成的病變，在臨床疾病上往往佔了很大部分。當心絲蟲因為自然因素或成蟲治療而死亡，蟲體會分解成碎片並隨著血流到後肺葉的遠端肺動脈及微血管床，造成血流阻塞。這些蟲體碎片伴隨所引起的發炎反應及血小板聚集會造成血栓症。當運動或活動量增加時，更多的血流來到這些阻塞的血管，便會造成微血管剝離、破裂以及後續的纖維化 (Case et al, 1995; Dillon et al, 1995; Hoskins et al, 1985; Rawlings et al, 1993a)，進而使肺部血管阻力上升，最終可能導致右心衰竭。由此可知，病犬的活動量與疾病的嚴重程度是有直接的關連性的。

## 成蟲治療

### Melarsomine Dihydrochloride

Melarsomine，注射入腰椎間的深部肌肉內（第3到第5腰椎之間），是唯一被FDA（美國聯邦食品暨藥物管理局）認可的成蟲治療藥物。注射後數天內可能會出現注射部位的輕微腫脹或疼痛，但若能在抽藥後更換全新的針頭，並依照動物體型選用適當的針頭長度及內徑，確實將藥物注射入腰椎深層肌肉中，如此便可有效減少腫脹及疼痛的情形。使用時必須嚴格遵守仿單上的指示。患犬在恢復期必須限制運動，這對於減少心肺系統的併發症是非常重要的（參照 肺栓塞 段落）。

過去Melarsomine被認為對4個月齡以下的蟲體無效 (Dzimianski et al, 1990, 1989)，但最近一些未公布的資料顯示，Melarsomine對於年輕成蟲的治療可能比過去認為的更有效 (McCall et al, 2010)。根據Melarsomine仿單用於治療第1級和第2級的心絲蟲症的兩次注射療法（注射2.5 mg/kg，兩次間隔24小時），大約只能清除90%的成蟲。而三次注射療法（先注射一次2.5 mg/kg，至少1個月後，再給予兩次間隔24小時，相同劑量的注射）則用於治療第3級的心絲蟲症，可清除約98%的蟲體 (Keister et al, 1992; Vezzoni et al, 1992)。這些統計數據代表的是在整組實驗犬中被殺死的成蟲數量百分比，並非完全被清除心絲蟲的犬隻所佔的百分比，後者的數字會比前者低很多。三次注射法因第一次melarsomine注射已殺死大部份成蟲，而第二與第三次注射將剩餘的蟲殺死，因此能減少併發症機率與增加安全性。

將疾病分級並使用兩次注射療法往往不足以確保治療成功。因此，美國心絲蟲協會建議，不論疾病嚴重程度（除了腔靜脈症候群以外）皆應選用三次注射療法，因為其效力及安全性皆較高。

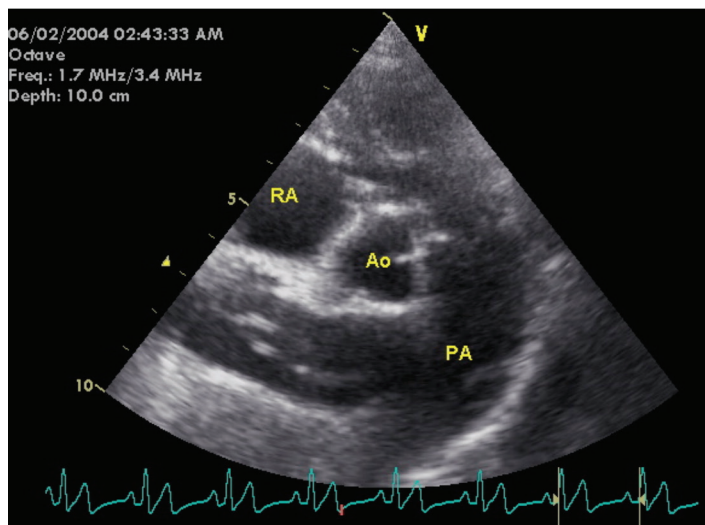


圖 7. 心臟超音波影像。圖片由Matthew Miller, DVM提供。

## 肺血栓栓塞症

肺血栓栓塞症是成功的成蟲治療中無法避免的結果，若感染蟲量很多且有廣泛的肺動脈病變，栓塞症可能更嚴重。栓塞症的症狀（輕微發燒、咳嗽、咳血、右心衰竭惡化）通常在成蟲治療後7-10天內出現，但偶爾可能延遲到完成成蟲治療4週後才出現 (Hirano et al, 1992)。在相對健康的肺部區域，輕微栓塞可能沒有明顯臨床症狀。若想減少發生血栓併發症的風險，最關鍵的因子就是「嚴格」限制運動。

## 輔助治療

### 類固醇

給予漸減式消炎劑量的類固醇可以幫助控制肺血栓栓塞症的臨床症狀 (Atwell and Tarish, 1995)。雖然有研究顯示，同時給予類固醇會降低砷苯醯胺 (arsenical thiacetarsamide) 的效果 (Rawlings et al, 1984)，但也有一個研究顯示同時給予prednisone並不會降低melarsomine的療效 (Dzimianski et al, 2010)。在高流行疫區，動物較可能有大量蟲體感染，可給予prednisolone等類固醇治療。Prednisone的劑量通常在第一週給予一天兩次0.5 mg/kg (BID)，第二週給予一天一次0.5 mg/kg (SID)，之後兩天給一次0.5 mg/kg (EOD，持續一到兩週)。

### 非固醇類消炎藥/ 阿斯匹靈

過去在經驗上可能會利用阿斯匹靈達到抗血栓效果或減少肺動脈炎，但這在感染心絲蟲的患犬上並不建議使用 (Boudreaux et al, 1991)。因為沒有明確證據證明其有明顯的益處，且有部分研究認為阿斯匹靈的投予是禁忌的。

## Doxycycline

許多線蟲類，包含心絲蟲，都帶有絕對細胞內寄生、革蘭氏陰性、隸屬於Wolbachia屬（立克次體

表1 犬心絲蟲症的臨床症狀摘要

輕微	無症狀或咳嗽
中度	咳嗽、運動不耐、異常肺音
嚴重	咳嗽、運動不耐、呼吸困難、異常心肺音、肝腫大、暈厥（大腦灌流減少造成暫時失去意識）、腹水（腹腔積液）、死亡
腔靜脈症候群	突發性的嚴重嗜睡及虛弱，伴隨血紅素血症及血紅素尿

目) 的內共生細菌 (Kozek, 2005; Taylor et al, 2005)。  
doxycycline可作用在所有階段的心絲蟲體，減少其共生的 *Wolbachia* 數量。在實驗感染心絲蟲後的前一到兩個月給予 doxycycline，可造成第3及第4期的心絲蟲幼蟲死亡 (McCall et al, 2011)。此外，感染心絲蟲成蟲的犬隻，doxycycline可緩慢地抑制微絲蟲血症 (Bazzocchi et al, 2008; McCall et al, 2008a)。經過 Doxycycline 治療後的病犬，其血中的微絲蟲被蚊子攝入後可發育成外觀及蠕動性都正常的第3期幼蟲，但無法繼續發育成成蟲，因此減少了篩選出抗藥性亞族群的風險 (McCall et al, 2008a, 2014b)。

*Wolbachia* 的代謝產物可能也參與了絲蟲病的致病機轉 (Bouchery et al, 2013; Kramer et al, 2005)。近期的研究顯示，*Wolbachia* 的主要表面蛋白 (WSP) 會在心絲蟲的宿主體內誘發特異性的 IgG 反應 (Kramer et al, 2005)。實驗假設 *Wolbachia* 可能藉由主要表面蛋白造成肺臟及腎臟的發炎反應。結果顯示，實驗感染的心絲蟲陽性犬在接受 melarsomine 治療前，事先投予 ivermectin 和四環黴素可減少因蟲體死亡所造成的肺部病變 (圖8) (Kramer et al, 2011; McCall et al, 2008a)。

如果要將四環黴素納入心絲蟲的治療計畫中，應在注射 melarsomine 前就先給予四環黴素，如此才能在蟲體死亡及崩解時，使 *Wolbachia* 及其代謝產物減少或消失。四環黴素的劑量是 10 mg/kg BID 投與 4 週。研究顯示四環黴素在絲蟲類的 *Wuchereria bancrofti* 感染時，可清除超過 95% 的 *Wolbachia*，且長達 12 個月都沒有微絲蟲血症 (Hoerauf et al, 2003)。由於胚胎形成必須有 *Wolbachia* 存在，因此由前述資料可推測 *Wolbachia* 已被完全清除，或僅有非常少的數量。在心絲蟲 (成蟲及微絲蟲) 的資料中也顯示，在投予 doxycycline 後的至少 12 個月內，*Wolbachia* 的數量都非常少 (Rossi et al, 2010)。

Minocycline 有被證實對清除絲線蟲 *Onchocerca gutturosa* 的 *Wolbachia* 非常有效 (Townson et al, 2006)。目前針對心絲蟲病並沒有研究進行，但依據現有的藥理學和零星的病例報告，若是沒有 Doxycycline 時可以使用 Minomycin 來替代。藥物的劑量跟 Doxycycline 是一樣的。

## 巨環內酯

在心絲蟲陽性患犬體內的蟲體，從少於 1 個月齡或大至 7 歲齡都有可能。由於 Melarsomine 對於年輕成蟲的效力不完整，可能導致無法完全清除所有蟲體。由圖 9 可見巨環內酯及 Melarsomine 之間的感受性空窗期。

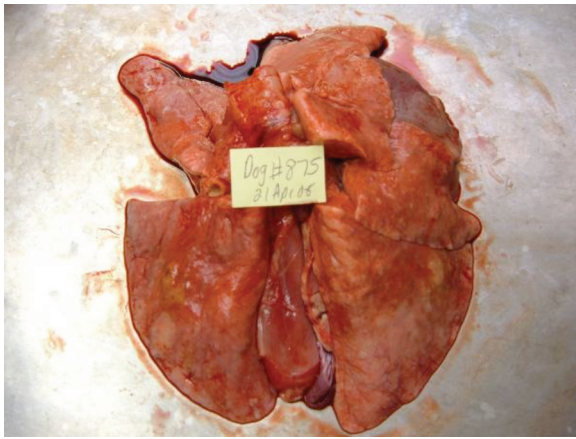
在施打 Melarsomine 前，給予 2 個月的巨環內酯預防藥物，可將感受性空窗期減到最小。這可減少新的感染，清除既有具感受性的幼蟲，並讓較成熟的蟲 (2 到 4 個月齡之間) 可以發育到對 Melarsomine 更具感受性的階段。同時投予 30 天的 doxycycline 也可以幫助減少感受性空窗期，基本上可清除感染後最初 60 天所有發育中幼蟲。

若將巨環內酯用於殺滅微絲蟲，可能會造成微絲蟲數量快速減少，對於體內有大量微絲蟲的病犬必須小心使用。在治療前先給予抗組織胺及類固醇可以有效減少不良反應。外部投與 Moxidectin 的方式現已被 FDA 認可，用於清除心絲蟲陽性犬體內的微絲蟲。在 FDA 審核這項仿單建議時，不論在實驗室研究或田野調查中，皆沒有出現因大量微絲蟲所造成的不良反應 (McCall et al, 2014)。

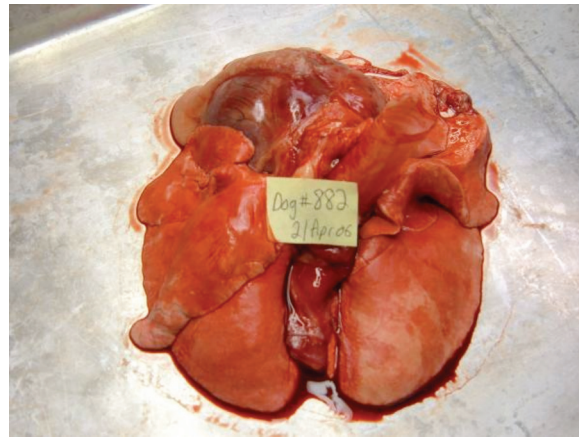
## 巨環內酯/ Doxycycline

特定幾種巨環內酯與 doxycycline 併用，即可抑制心絲蟲成蟲的胚胎形成並使成蟲虛弱。如同先前所提到的，doxycycline 可作用在所有階段的心絲蟲體，減少其共生的 *Wolbachia* 的數量 (Kozek, 2005; Taylor et al, 2005)。研究顯示，合併使用 doxycycline 及 Ivermectin，相較於單獨使用 Ivermectin，可較快殺滅成蟲，而相較於單獨使用 doxycycline，也可較快減少 *Wolbachia* 的數量 (Bazzocchi et al, 2008; McCall et al, 2008a)。A. 零星的傳聞報告指出，其他具有殺滅成蟲效力的巨環內酯藥物也有類似的實驗結果，但目前還未有真正確認的研究發表 (McCall et al, 2008a, 2014b)。

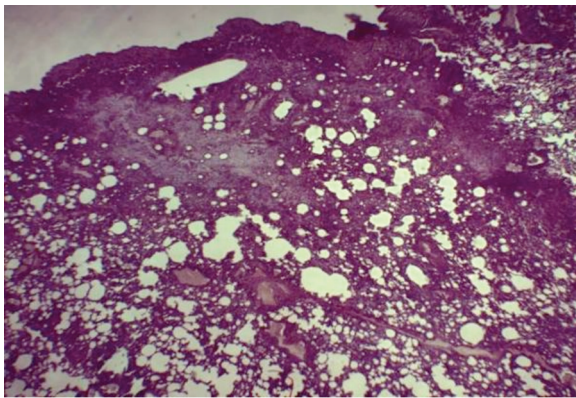
在一些無法使用砷治療或使用砷治療為禁忌的病例，可以考慮每個月給予心絲蟲預防藥，合併投予 4 週 10 mg/kg BID 的 doxycycline。患犬應每 6 個月作一次抗原檢測，直到連續兩次心絲蟲抗原檢測結果都是 NAD (未檢出抗原)，才可確認心絲蟲已被清除。若使用此療法一年後



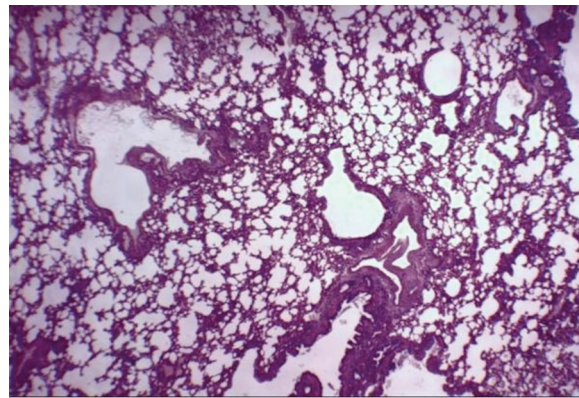
只給Melarsomine



Ivermectin / Doxycycline / Melarsomine



只給 Melarsomine



Ivermectin / Doxycycline / Melarsomine

圖8. 經實驗感染造成心絲蟲陽性的病犬，在施打Melarsomine之前先給予Ivermectin及四環黴素治療，蟲體死亡後所造成的肺部病變。圖片由John McCall, PhD and Laura Kramer, DVM, PhD提供。

患犬的抗原檢測仍是陽性，則應重複一次doxycycline療程。在治療期間，都應嚴格限制運動。

### 美國心絲蟲協會 (AHS) 建議的療法

AHS建議應基於前述的資訊，使用多重模式方法來治療心絲蟲，建議的療法範例如(表2) (Nelson, 2012)。在一個回溯性研究中，將表2的療法與另一個類似但沒有doxycycline的療法作比較，結果顯示納入doxycycline的療法，其呼吸道的併發症較少，死亡率也較低 (Nelson and Sellers, 2013)。

### 外科移除心絲蟲成蟲

#### 腔靜脈症候群 (心絲蟲血紅素尿症)

在有些重度感染心絲蟲的狗，當心絲蟲部分阻塞流經三尖瓣的血流以及干擾三尖瓣關閉時，腔靜脈症候群會快速地形成。此症候群的特色為嚴重的肝臟被動鬱血，三尖瓣逆流的粗收縮期雜音以及頸靜脈搏動。依據嚴重突發的精神不振，呼吸困難，粘膜顏色蒼白以及虛弱，並伴隨著血紅素血症及血紅素尿症來得到診斷 (Atwell and Buoro, 1988; Kitagawa et al, 1986; Venco, 1993)。利用心臟超音波，如看到心絲蟲存於三尖瓣口及後腔靜脈可確診腔靜

脈症候群 (圖10) (Atkins et al, 1988)。如外科移除成蟲不即時進行，病程可能在兩天之內發展成死亡。

手術移除三尖瓣口及右心房內的心絲蟲，建議由右側頸靜脈，在輕微鎮靜 (可能非必要) 和局部麻醉下，使用硬式或軟式鱷魚鉗子 (alligator forceps)，或血管內收取式套環 (intravascular retrieval snare) 進行 (Yoon et al, 2013)。如果可以的話，使用X光透視引導，器械需要反覆的進出血管移除心絲蟲，直到沒有蟲可以被移除為止 (圖11) (Ishihara et al, 1988; Jackson et al, 1977)。手術如成功，心雜音立刻會變得比較小聲或消失；血紅素尿也應該會在12到24小時內消失。在重症及低血量的患犬，為了回復血液動力學及腎臟功能，輸液治療可能是必要的。在手術復原的幾週後，建議使用成蟲化學療法把剩下的蟲清除，尤其是在心臟超音波下依然看到許多蟲的情況。

#### 肺動脈的感染

在X光透視引導的輔助下，軟式鱷魚鉗子能進入到主肺動脈及肺葉分支。使用此技術的術中死亡率很低。在開始成蟲治療前，將可觸及到的蟲盡可能的移除，可大幅度改善肺栓塞高風險患犬整體的存活率及復原率 (Morini et al,

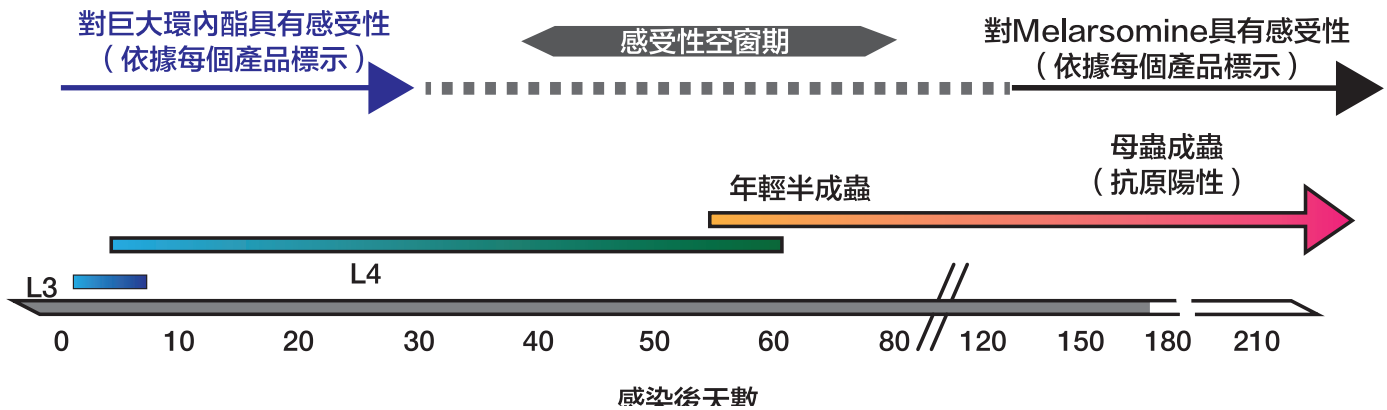


圖9 *D. immitis* 生長時間表，顯示出對巨環內酯和Melarsomine的感受性空窗期。點線代表“治療空窗期”，此時的心絲蟲被視為對兩類藥物治療沒有感受性。

1998)。如設備上允許，針對大部分重度感染及有高風險的患犬，心絲蟲移除是治療的最好方案。然而在選擇這種治療方案之前，需要使用心臟超音波來看清楚右心及肺動脈內可觸及到位置有無足量的心絲蟲。

### 替代治療

#### 長時間給予 Macrocylic Lactone

不建議持續每個月給予任何一種預防劑量的巨環內酯來進行緩殺。儘管心絲蟲年輕成蟲及成蟲的壽命會被有效地縮短，但較成熟的心絲蟲對於這個藥的感受性較低，需要花較長的時間才會死亡。證據顯示持續給予巨環內酯進行成蟲治療，需要花費兩年以上連續投藥才能清除95%的蟲；用這種方式除蟲時，嚴格限制運動的時間點目前並不清楚 (McCall et al, 2001)。在這整段期間，感染還持續存在且病變也持續發展 (Rawlings et al, 2001)。另一個重要考量為每個月僅給予巨環內酯進行單獨藥物治療心絲蟲症，可能會有抗藥性心絲蟲亞族群的產生 (Bowman, 2012; Geary et al, 2011)。

### 藥草療法

沒有任何“天然”或藥草療法顯示能安全而有效的預防或治療心絲蟲症

### 成蟲治療的效力確認

臨床症狀改善，不代表心絲蟲已經被完全移除。成蟲治療後，心絲蟲還是可能存活，存活下來的是會產生抗原的母蟲。多數微絲蟲血症患犬在成蟲治療後如果出現母蟲單性感染，無論是否接受殺微絲蟲治療，會變成微絲蟲隱性達六到九個月，尤其是曾接受doxycycline治療且在成蟲治療期間與之後接受巨環內酯預防藥治療者 (Grandi et al, 2010; McTier et al, 1994)。因此臨床症狀上的改善以及血液中無法檢驗出微絲蟲，並不代表成蟲治療完全的成功。如在成蟲治療期間給予預防藥不確實導致未成熟的蟲轉變成成熟、化學預防使用上的失誤而有新的感染、成蟲清除不完全，上述情況都可能導致六個月後微絲蟲的再復發。

心絲蟲抗原檢測是確認成蟲治療效果最可信賴的方法。在治療後的第六個月，如所有母的成蟲皆已被殺死，理應檢測不出心絲蟲抗原 (Maxwell et al, 2014; McTier et al, 1994)。然而，單單一次的檢測結果，並無法確認心絲蟲在患犬身上是真正的陰性，可能還是有幼蟲或年輕成蟲存在患犬體內，而這些年輕蟲所產生的抗原量可能不足以讓測試呈現陽性反應。尤其與成蟲治療前或成蟲治療時沒有同時開始給予巨環內酯相關。如果患犬檢測出心絲蟲陽性即立刻進行成蟲治療，而在最後一劑成蟲治療後三到四周才給予巨環內酯；這種狀況之下，在開始給予巨環內酯的

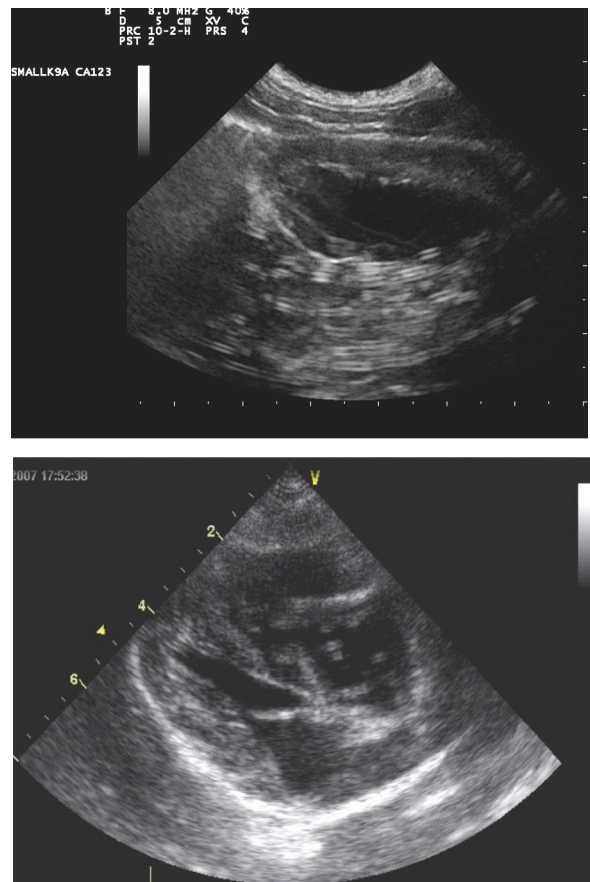


圖10 心臟超音波圖片，由Stephen Jones, DVM (上圖)，Matthew Miller, DVM (下圖) 提供



表2 美國心絲蟲協會建議治療步驟

天數	治療
第0天	<p>病犬被診斷及檢驗出為心絲蟲陽性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 微絲蟲測試及抗原測試，皆檢驗為陽性。</li> <li>• 假設沒有偵測到微絲蟲，使用其他製造商生產的抗原測試，進行第二次抗原檢驗</li> </ul> <p>開始限制運動。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 症狀愈嚴重，越要嚴格限制運動。</li> </ul> <p>如果患犬已出現臨床症狀：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 適當的治療及照護使其狀況穩定</li> <li>• 可使用類固醇0.5 mg/kg 第一週，一天兩次；第二週，一天一次；第三及第四週，每兩天一次。</li> </ul>
第1天	<p>投予心絲蟲預防藥。 還未使用 類固醇的患犬，給予抗組織胺及糖皮質類固醇酮 來減少過敏反應</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 觀察患犬的臨床反應症狀至少8小時</li> </ul>
第1天至第28天	<p>Doxycycline 10 mg/kg, 每天兩次，持續四週</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 減少蟲體死亡造成的相關病變</li> <li>• 中斷心絲蟲的傳播</li> </ul>
第30天	<p>投予心絲蟲預防藥。</p>
第60天	<p>投予心絲蟲預防藥物。</p> <p>第一劑melarsomine 2.5 mg/kg, 肌肉注射</p> <p>可使用類固醇劑量 0.5 mg/kg:</p> <p>第一週，一天兩次；第二週，一天一次；第三及第四週，每兩天一次。</p> <p>更嚴格的限制運動</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 籠飼；如果飼養在院子中，要使用牽繩限制運動。</li> </ul>
第90天	<p>投予心絲蟲預防藥物。</p> <p>第二劑melarsomine 2.5 mg/kg, 肌肉注射</p>
第91天	<p>第三劑melarsomine 2.5 mg/kg, 肌肉注射</p> <p>可使用開立類固醇劑量 0.5 mg/kg, 第一週，一天兩次；第二週，一天一次；第三及第四週，每兩天一次。</p> <p>打完第三劑melarsomine後的6~8週內，持續限制運動</p>
第120天	<p>檢測微絲蟲</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 如呈現陽性，治療微絲蟲並在四週後再次檢測 建立年度心絲蟲預防計畫。</li> </ul>
第271天	<p>在治療計畫完成(及注射第三劑melarsomine)的六個月後，檢測抗原。</p>

七個月後，患犬心絲蟲抗原測試呈現陰性，才能考慮成蟲已被清除。由於成蟲治療後超過一個月左右成蟲仍可能持續死亡，因此治療後六個月內患犬仍可能呈現抗原陽性，應多等一段時間再決定是否需要再一次治療。

### 消滅微絲蟲

給予巨環內酯當做殺微絲蟲劑，可能會造成微絲蟲的數量快速減少，在患有大量微絲蟲的病犬上使用需要格外小心。如患有大量微絲蟲，建議先給予抗組織胺與糖皮質類固醇來降低殺微絲蟲時可能有的不良反應 (Bowman and Atkins, 2009)。外部投與Moxidectin的方式現已被FDA認可，用於清除心絲蟲陽性犬體內的微絲蟲 (McCall et al, 2014)。在FDA審核這項仿單建議時，不論在實驗室研究或田野調查中，皆沒有出現因大量微絲蟲所造成的不良反應。

在過去，微絲蟲的治療通常是在成蟲治療後的三週到一個月開始，當時認為殺微絲蟲需要好幾週的治療，才能完全地消除在血液中循環的微絲蟲 (McCall et al, 2008b)。現在的療程是利用doxycycline合併常規預防劑量的巨環內酯，基本上已排除在殺成蟲治療後清除微絲蟲的需要 (Bazzocchi et al, 2008; McCall et al, 2008a)。當患犬被診斷出有心絲蟲症，理應儘快開始給予巨環內酯。包含之前所述，使用doxycycline，可加速微絲蟲的消滅。

成蟲治療完成的患犬，使用心絲蟲化學預防療程來清除微絲蟲，治療後六個月除了檢驗抗原外，也需要進行微絲蟲測試。在犬族群中減少微絲蟲感染的宿主，已被證實對於控制心絲蟲的傳播很重要也很有效。

### 感染心絲蟲患犬的選擇性手術

獸醫師常會面臨需要判斷，對於心絲蟲陽性患犬，能不能進行某些選擇性手術（如節育手術）。有研究顯示心絲蟲陽性患犬，如沒有或只有輕微的臨床症狀，手術中併發症的風險並不會增加 (Peterson et al, 2014)。但應避免在心絲蟲陽性且有明顯症狀的患犬上執行選擇性手術，而是遵照表二建議的治療方式開始進行心絲蟲治療。假設患犬恢復良好，選擇性手術可在成蟲治療的六個月後進行。

### 参考文献

Abraham D, Grieve RB. Genetic control of murine immune responses to larval *Dirofilaria immitis*. *J Parasitol*. 1990;76:523-528.

Abraham D, Grieve RB, Mika-Grieve M. *Dirofilaria immitis*: surface properties of third- and fourth-stage larvae. *Exp Parasitol*. 1988;65:157-167.

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.

Atwell RB, Buoro IJB. 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*

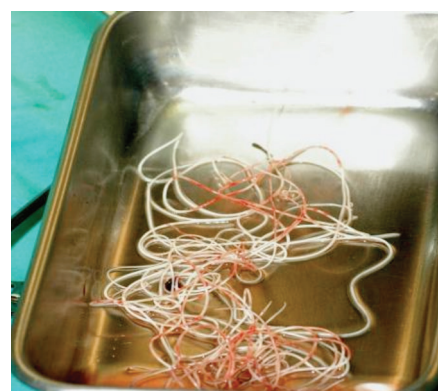
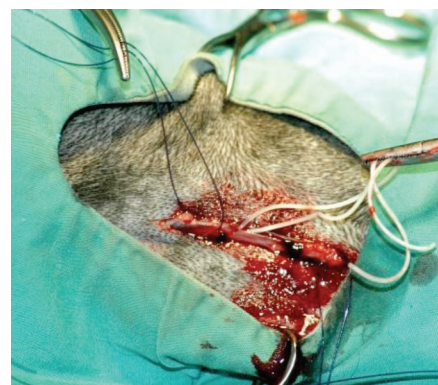
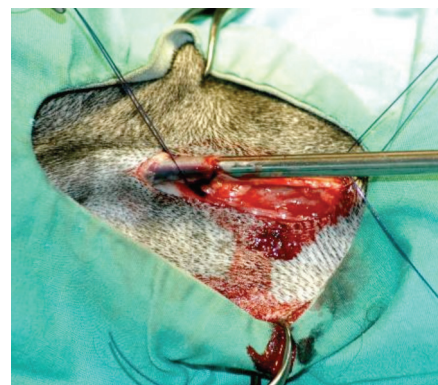


圖11 外科移除成蟲。照片由C. Thomas Nelson, DVM提供

'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.

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.

Blagburn BL, Bowles J, Loechel R, et al. Evidence of genetic selection following treatment of a heartworm-infected, microfilaremic dog with increasing dosages of ivermectin. In *Proceedings of the AAVP 58th Annual Meeting*. Chicago, IL, 2013, p 64.

Blagburn BL, Dillon AR, Arther RG, et al. Comparative efficacy of four commercially available heartworm preventive products against the MP3 laboratory strain of *Dirofilaria immitis*. *Vet Parasitol.* 2011;176:189-194.

Blagburn BL, Dillon R, Prichard, R, et al. Characterization of heartworm prevention failures in the central United States. In *Proceedings of the 13th Triennial Heartworm Symposium*, Memphis, TN. American Heartworm Society, 2010, p 27.

Blagburn BL, Dillon AR, et al. Comparative efficacy of four commercially available preventive products against JYD-34 laboratory strain of *Dirofilaria immitis*. In *Heartworms Today: Proceedings of the 2013 Triennial Symposium*, New Orleans, LA. American Heartworm Society, 2013.

Blagburn B, Vaughan J, et al. Evaluation of susceptibility of heartworm (*Dirofilaria immitis*) biotypes to macrocyclic lactones using microfilariae-based single-dose and dose-mortality regression assays. *Proceedings of the AAVP 56th Annual Meeting*, St Louis, MO, 2011.

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.

Bourguinat C, Keller K, Bhan A, et al. Macrocyclic lactone resistance in *Dirofilaria immitis*. In *Proceedings of the AAVP 56th Annual Meeting*, St. Louis, MO, 2011a, p 108.

Bourguinat C, Keller K, Prichard RK, Geary TG. Genetic polymorphism in *Dirofilaria immitis*. *Vet Parasitol.* 2011b;176:368-373.

Bowman DD. Heartworms, macrocyclic lactones, and the specter of resistance to prevention in the United States. *Parasites 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, Lee ACY, Harrington LC, et al. Testing the efficacy of an injectable moxidectin formulation (ProHeart® 6) against a field isolate of canine heartworm. In *Proceedings of the AAVP 58th Annual Meeting*. Chicago, IL, 2013.

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.

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 *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, 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. 1. 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.

Evans CC. An *in vitro* bioassay for measuring anthelmintic susceptibility in *Dirofilaria immitis*. Thesis for Master of Science Degree. University of Georgia, Athens, GA, 2011.

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.

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.

Grieve RB, Knight DH. Anti-*Dirofilaria immitis* antibody levels before and after anthelmintic treatment of experimentally infected dogs. *J Parasitol*. 1985;71:56-61.

Guerrero J, McCall JW, Genchi C, et al. Recent advances in heartworm disease. *Vet Parasitol*. 2004;125:105-130.

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, 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.
- 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.
- Ishihara K, Kitagawa H, Ojima M, et al. 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 *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.
- Kaminsky R, Lizundia R, Blagburn B, et al. Efficacy studies in dogs demonstrate resistance of *Dirofilaria immitis* against ivermectin and other macrocyclic lactones. In *Proceedings of the AAEP 58th Annual Meeting*. Chicago, IL, 2013.
- Kartman L. Factors influencing infection of the mosquito with *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856). *Exp Parasitol.* 1953;2:27-78.
- Keister DM, Dzimianski 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.
- 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, Lok JB. Seasonality of heartworm infection and implications for chemoprophylaxis. *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, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lichtenfels JR, Pilitt PA, Kotani T, Powers KG. Morphogenesis of developmental stages of *Dirofilaria immitis* (Nematoda) in the dog. *Proc Helm Soc Wash.* 1985;52:98-113.
- Lok JB, Knight DH. Laboratory verification of a seasonal heartworm transmission model. In *Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium '98*. American Heartworm Society, 1998, pp 15-20.

- 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.
- 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.
- 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, 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.* 2014a;206:5-13.
- McCall JW, Genchi C, Kramer L, et al. Heartworm and *Wolbachia*: therapeutic implications. *Vet Parasitol.* 2008a;158:204-214.
- McCall JW, Genchi C, Kramer LH, et al. 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, 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, 2001, pp 198-200.
- 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.
- 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.
- 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.* 2014b;206(1-2):5-13.
- 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, 2001, pp 97-104.
- 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, McCall JW, Dzimianski MT, et al. 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.
- Mealey KL. Canine *ABCB1* and macrocyclic lactones: Heartworm prevention and pharmacogenetics. *Vet Parasitol.* 2008;158:215-222.
- Moise NS. Echocardiography. In Fox PR (ed): *Canine and Feline Cardiology.* New York: Churchill Livingstone, 1988, pp 113-156.
- 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, 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.
- 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.
- Nelson CT. Heartworm disease. In Greene C (ed): *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 4th ed. Elsevier, 2012, pp 865-877.
- Nelson CT, Sellers EF. Current recommendation for doxycycline in heartworm treatment and its clinical benefits. In *Heartworms Today: Proceedings of the 2013 Triennial Symposium*, New Orleans, LA. American Heartworm Society, 2013, p 26.
- Orihel TC. Morphology of the larval stages of *Dirofilaria immitis* in the dog. *J Parasitol*. 1961;47:251-262.
- 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.
- 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.
- Pratt HD, Moore CD. *Mosquitoes of Public Health Importance and Their Control*. United States Government Printing Office, Washington, DC, 1960.
- Pulaski CN, Malone JB, Bourguinat C. Establishment of macrocyclic lactone resistant *Dirofilaria immitis* isolates in experimentally infected laboratory dogs. *Parasit Vectors*. 2014;7:494.
- Pulaski CN, Malone JB, Ward D, et al. The establishment of macrocyclic lactone resistant *Dirofilaria immitis* isolates in experimentally infected laboratory dogs. In *Proceedings of the AAVP 58th Annual Meeting*. Chicago, IL, 2013.
- Pulliam JD, Seward RL, Henry RT, Steinberg SA. Investigating ivermectin toxicity in Collies. *Vet Med*. 1985;80:33-40.
- 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, 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.
- Rawlings CA, Keith JC Jr, Losonsky JM, McCall JM. An aspirin-prednisolone combination to modify postadulthood lung disease in heartworm-infected dogs. *Am J Vet Res*. 1984;45:2371-2375.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Snyder DE, Wiseman S, Bowman DD, et al. Assessment of the effectiveness of a combination product of spinosad and milbemycin oxime on the prophylaxis of canine heartworm infection. *Vet Parasitol*. 2011a;180:262-266.
- Snyder DE, Wiseman S, Cruthers LR, Slone RL. 2011b. Ivermectin and milbemycin oxime in experimental adult heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection of dogs. *J Vet Intern Med*. 2011b;25:61-64.
- 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, 1988, pp 83-86.

Theis JH, Kass PH, Stevens F. Effects of drought and chemoprophylaxis on heartworm transmission in domestic dogs in California (1983 to 1991). In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1998, pp 37-50.

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.

Vatta AF, Dzimianski 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.

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.

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, 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.

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.

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.

Yoon WK, Choi R, Lee SG, et al. Comparison of two retrieval devices for heartworm removal in 52 dogs with heavy worm burden. *J Vet Intern Med.* 2013;27(3):469-473. infections in dogs. *Vet Parasitol.* 2004;124:259-268.

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.

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.

Yoon WK, Choi R, Lee SG, et al. Comparison of two retrieval devices for heartworm removal in 52 dogs with heavy worm burden. *J Vet Intern Med.* 2013;27(3):469-473.



**AMERICAN  
HEARTWORM  
SOCIETY**  
EST. 1974

這些準則是依據關於心絲蟲的最新資訊寫成的。目的是為了鼓勵社會大眾可以使用標準化心絲蟲的診斷，治療和預防的步驟，當有新的資訊出來時，準則也會被持續更新。