

## 犬糸状虫症

北川 均<sup>†</sup> 佐々木栄英 西飯直仁 鬼頭克也

岐阜大学応用生物科学部共同獣医学科 (〒 501-1193 岐阜市柳戸 1-1)

## Dirofilariasis

Hitoshi KITAGAWA<sup>†</sup>, Yoshihide SASAKI, Naohito NISHII and Katsuya KITOH\* *Cooperative Department of Veterinary Medicine, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu, 501-1193, Japan*

日本では犬糸状虫の寄生予防が広く実施され、犬糸状虫症の症例が減少したことは、予防獣医学の大きな成果の一つである。しかし、犬糸状虫の感染地域は、世界的にみても拡大する傾向にあり、キツネ等の野生動物が宿主となる [1] こともあって、犬糸状虫症の症例がなくなることはなさそうである。症例は減っているが、犬糸状虫症の病態発生については未解明の部分も多く、現在でも複雑かつ扱いの難しい病態である。

犬糸状虫症は犬糸状虫の寄生に伴う寄生虫疾患であるが、獣医内科学の教科書では犬の重要な循環器疾患として位置づけられている。この小論では、これまで行われてきた議論を振り返り、循環器疾患としての犬の犬糸状虫症について考察する。犬糸状虫成虫の通常の寄生部位は肺動脈である。特殊な病態である caval syndrome では、犬糸状虫が右心房～右心室に移動し、奇異塞栓症ではシャントを通して、または右心房圧が高くなった時に開口する卵円孔を通して動脈系に移動する。また、ミクロフィラリアの寄生に伴う異常や幼虫の体内移行に伴う病態もあるが、ここでは最も一般的な犬糸状虫症の病態である犬糸状虫の成虫の肺動脈の寄生に伴う病態について記載する。

寄生虫疾患は、寄生虫が寄生することと、寄生に対する宿主の反応によって病態が成立する。犬糸状虫症の場合は、寄生虫は犬糸状虫であり、宿主は犬である。寄生虫と宿主の関係については、寄生虫は寄生しても宿主に障害を及ぼさないことが究極の姿である。犬糸状虫と犬は友好的で、犬糸状虫が活着しているうちは明瞭な臨床症状を認めない場合が多い。しかし、寄生虫の身体はそれなりの容積があり、宿主にとって異物である。犬糸状虫

成虫が血管内（肺動脈）に寄生することを考えると、寄生に伴う物理的な影響や免疫学的な影響は避けたい。さらに犬糸状虫も生き物であり、4～5年とされている寿命 [1] が尽きれば死に至る。寄生虫自身が死ぬば、子孫を残す等のために宿主にできるだけ危害を与えないようにする必要はなくなる。犬糸状虫は、寄生部位が血管内であるので、虫が死ぬと血液を通じて虫の体液成分が拡散し、直接的または免疫学的な反応等が起こり、さらに血管は、消化管のように出口がないために、虫の残骸が肺動脈を詰まらせることになる。異物を処理しようとする生体反応も起こる。犬糸状虫が死ぬことによって宿主が受ける影響は、血管内ということもあり、かなり大きいと考えられる。

犬糸状虫症の病態発生を考えると、犬糸状虫成虫が生きた状態で寄生することによる反応と、死虫に対する反応がある。生きた成虫が生体に及ぼす影響としては、犬糸状虫が肺動脈に存在することによって物理的に血液の流れを妨げ、肺動脈圧を上昇させることがある。生きた犬糸状虫の寄生が肺動脈圧の上昇に直接関与することは、①犬糸状虫寄生犬において、フレキシブル・アリゲーター鉗子を用いて生きた犬糸状虫を肺動脈から摘出すると摘出直後に肺動脈圧は低下すること、②生きた犬糸状虫を肺動脈に戻すと肺動脈圧が上昇すること (図 1) [2] によって確認されている。このことは、肺動脈から犬糸状虫を摘出すると肺循環が改善すること、すなわち犬糸状虫摘出が犬糸状虫症の直接的な治療法であることを示す。しかし、犬糸状虫摘出後も肺動脈圧が正常範囲まで低下しない症例もあり、肺高血圧には後述の肺動脈塞栓病変の影響もあることを示す。

<sup>†</sup> 連絡責任者：北川 均 (岐阜大学応用生物科学部共同獣医学科)

〒 501-1193 岐阜市柳戸 1-1 ☎ 058-293-2950 FAX 058-293-2964 E-mail : hkitagaw@gifu-u.ac.jp

<sup>†</sup> Correspondence to : Hitoshi KITAGAWA (Cooperative Department of Veterinary Medicine, Gifu University)

1-1 Yanagido, Gifu, 501-1193, Japan TEL 058-293-2950 FAX 058-293-2964

E-mail : hkitagaw@gifu-u.ac.jp

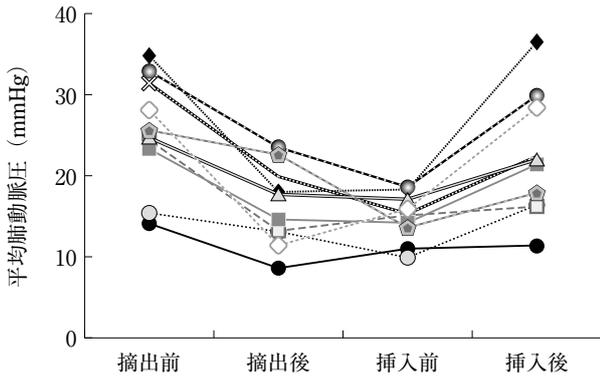


図1 犬糸状虫寄生犬において犬糸状虫を肺動脈から摘出した直前直後と挿入した直前直後の肺動脈圧の変化  
文献 [2] から改変. 肺動脈圧は犬糸状虫摘出直後に低下し, 挿入直後に上昇する.



図2 犬糸状虫寄生犬における肺動脈内膜増殖

犬糸状虫が寄生している部位の肺動脈内膜は著しく増殖する (図2). 虫体が存在することによる機械的な刺激や犬糸状虫から遊離する物質に反応する血小板や内皮細胞から放出される種々のサイトカイン等が関与していることが推察される. 犬糸状虫抗原が, 血管内皮細胞を活性化するという報告 [3] がある. 犬糸状虫寄生に伴って, 血管が収縮または弛緩し [4, 5], 血流が変化する可能性があるという報告もある. 犬糸状虫寄生に伴う物理的・化学的な刺激によって, 血小板が活性化し, 血小板から放出されるさまざまな物質が血管に作用して, 内膜が増殖すると考えられている [6]. 肺動脈内膜病変も犬糸状虫症における肺高血圧に関与すると考えられている. 人では肺高血圧症における肺動脈病変を1~6度に分類し, 肺高血圧は中膜の肥厚を介して内膜の増殖とともに進行し, 3度以上になると病変が自動的に進行して, 肺動脈が閉塞すると報告している [7]. しかし, 犬糸状虫症ではこのような現象は確認されておらず, 重度の肺動脈塞栓に対する肺動脈内膜病変の関与は不明である. 肺動脈内膜の病変を改善するためには, アスピリンが有効であると考えられていた. アスピリンの作用機序は, シクロオキシゲナーゼ (COX-1 と COX-2) の作用をアセチル化によって阻害し, トロンボキサン<sub>A2</sub> (TXA<sub>2</sub>) の生成阻害を通じて血小板凝集を抑制する [8]. しかし, アスピリンについては American Heartworm Society のガイドライン (<http://www.heartwormsociety.org/pdf/2014-AHS-Canine-Guidelines>) は “The use of aspirin for its antithrombotic effect or to reduce pulmonary artery inflammation is not recommended for heartworm infected dogs. There is no scientific evidence that there is clinical benefit and may be, in fact, contraindicated.” とコメントしており, 現在はアスピリンを犬糸状虫症の治療に用いることはほとんどないと思われる.

犬糸状虫が死ぬと, 虫の体液成分が放出される. 体液成分は血液を通じて全身に拡散し, 直接的または免疫学的な反応を起こす. 実験的に犬糸状虫の抽出液を犬に投与すると, 重篤なショック症状と血液凝固不全を引き起こす [9, 10]. ショックを含む種々の原因によって右心系を流れる血流の量と流速が減少すると, 犬糸状虫が本来の寄生部位である肺動脈から三尖弁口部に移動して caval syndrome (直訳すれば “大静脈症候群” であるが, 病態としては “三尖弁症候群” がより正確である) を発症する [11, 12]. 犬糸状虫の死に伴って放出される体液によって引き起こされるショックに伴う静脈還流量の低下 [13] が, 犬糸状虫が移動して caval syndrome を発症する原因の一つとして重要であると考えられる [14]. Caval syndrome の好発年齢は4~5年であるが, これが犬糸状虫の寿命 [1] にはほぼ一致することも, 犬糸状虫が死ぬことと, それに伴う循環の変化が caval syndrome の発症と関係することを推察させる.

犬糸状虫が死ぬことが原因で起こる異常については, ボルバキア (*Wolbachia pipientis*) の影響も考慮する必要がある. ボルバキアは, 昆虫類, クモ・ダニ類, 糸状虫類と共生する細胞内寄生細菌である [15]. テトラサイクリン系の抗生物質によってボルバキアを除去すると, 糸状虫は生存できなくなるか, あるいは生殖不能となる [16]. また, マクロライド系の予防薬 (イベルメクチンやミルベマイシン) はマイクロフィラリアの発生を阻害する [17, 18]. 犬糸状虫をゆるやかに殺す目的でドキシサイクリンとイベルメクチンの併用投与が実施されている [19]. ボルバキアは, 菌体成分としてエンドトキシンを含むため, 犬糸状虫が死ぬとこのエンドトキシンが放出され, ショックを含むさまざまな症状を引き起こす可能性がある. エンドトキシンと犬糸状虫抽出液を投与して各種所見を比較した研究 [20, 21] では, 犬糸状虫抽出液とエンドトキシンのショックは若干異なるとの所見を得ており, 犬糸状虫体液放出に伴うショックの発症機序についてはエンドトキシンのみが原因であ

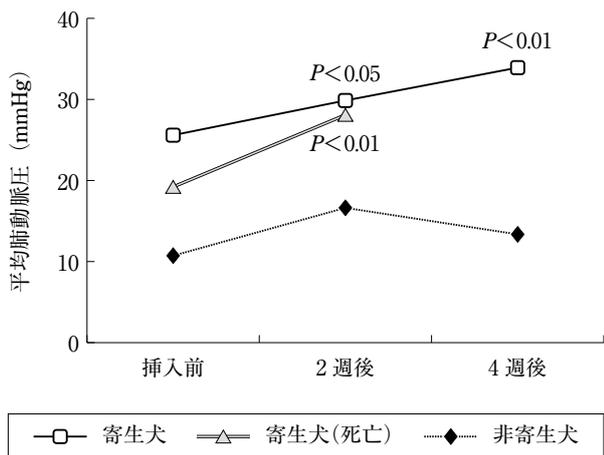


図3 犬糸状虫死虫を肺動脈に挿入した後の肺動脈圧  
犬糸状虫非寄生犬では、2週後に上昇した肺動脈圧が、4週後には低下する。寄生犬では、肺動脈圧は4週後も上昇し続ける。寄生犬の一部は循環障害が重度となって死亡する。



図4 犬糸状虫死虫を挿入した肺動脈の断面  
左：非寄生犬 右：寄生犬  
非寄生犬では虫体の周囲に間隙があって血流が維持されているが、寄生犬では肺動脈が完全に塞栓している。

るという単純なことではなさそうである。また線虫が関与するショックについては、古くから人において回虫の寄生に伴う異常が報告されており [22]、寄生虫病学における課題となっている。

犬糸状虫の寄生部位は肺動脈であり、末端は肺の毛細血管となるために出口がない。犬糸状虫が死ぬとその虫体そのものによる物理的な閉塞と、異物を処理しようとする生体の反応によって肺動脈が塞栓する。肺動脈塞栓は、肺動脈圧を上昇させ、肺を通過する血液量を減ずるとともに右心系にうっ血をもたらし、心臓のみならず肝臓や腎臓など全身臓器の異常（右心不全症状）の原因となる。犬糸状虫症において肺動脈圧は塞栓病変の程度と有意に相関することが確認されており [23]、肺動脈塞栓は、犬糸状虫症における循環障害の最も重要な原因であるといえる。肺動脈に犬糸状虫の死虫を挿入すると、肺動脈の内膜増殖がない犬糸状虫非寄生犬では、2週後

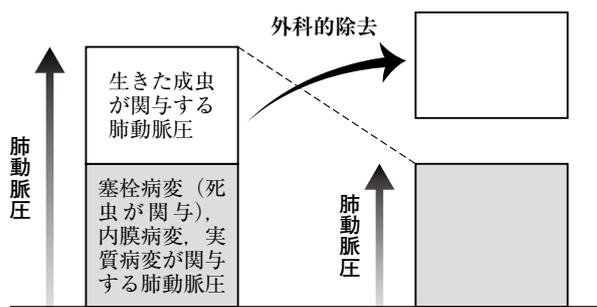


図5 犬糸状虫症の犬における肺動脈圧に関与する要素  
犬糸状虫症において肺動脈圧には生きた犬糸状虫の存在と死虫による塞栓病変、内膜病変、肺実質病変などが関与する。犬糸状虫の摘出によって除去されるのは生きた成虫が関与する部分であり、犬糸状虫の摘出効果は、両者の比率によって決まる。生きた成虫が関与する部分が多い=摘出効果が高い。

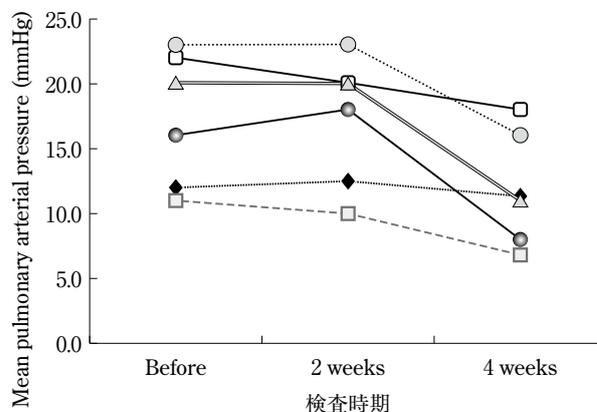


図6 ACE阻害剤投与後の平均肺動脈圧の変化  
ベナゼプリル (0.5 mg/kg 1日1回) を連日経口投与した2週後には肺動脈圧は変化しなかったが、4週後には低下した (P < 0.05)。

には肺動脈塞栓が起こり肺動脈圧が上昇する。しかし、4週後には一部の肺動脈において血流が再開し、肺動脈圧が低下し始める。一方、肺動脈の内膜増殖が著しい寄生犬の肺動脈に犬糸状虫の死虫を挿入すると、肺動脈圧は4週後も上昇し続ける。一部の犬は循環障害が重度となって死亡する (図3) [24]。組織学的な検討では、死虫を挿入した非寄生犬の肺動脈の断面は、多くの部分が塞栓するが、一部の血流が開通している。また、寄生犬に死虫を挿入すると、死虫の周囲を組織がしっかりと取り巻き、血液が通る間隙はまったくなくなる (図4)。寄生犬では、肺動脈内膜の増殖があり、死虫に対する生体反応が激しく、このことが塞栓病変の形成に関与していると考えられる。肺動脈内膜増殖病変が重度である状態で犬糸状虫を殺すことは、重度の塞栓病変を形成する可能性が高く、循環障害の原因となって、生体にとって危険なことであることをあらためて認識させる。

犬糸状虫を外科的に除去することは、有効な治療法の一つである。犬糸状虫症の臨床例においても、犬糸状虫を摘出すると臨床症状 [25] と循環動態 [26] が改善される。腹水を認めるような重症例においても、犬糸状虫を除去すると、およそ半数の犬において肺動脈圧が低下し、腹水が消失して、臨床症状が改善する [27]。腹水症例で犬糸状虫摘出後に臨床症状が改善する症例は、生きた犬糸状虫の寄生数が比較的多く、摘出後に肺動脈圧が低下する。犬糸状虫症における肺高血圧には、生きた犬糸状虫が関与する部分と、死虫による塞栓病変が関与する部分がある (図 5)。同じ程度の肺動脈圧であっても相対的に犬糸状虫の寄生数が多く、肺動脈塞栓病変の程度が軽い症例では、犬糸状虫の物理的な除去 (物理的な除去とは体外への摘出のことであって、血管内で殺すことではない) によって循環が改善され、臨床症状が軽減することになる。一方、犬糸状虫を完全に除去し、臨床症状が消失した後に 10 年間観察した症例でも、肺動脈、右心室及び右心房の拡張は完全には改善されない場合があり (高島 論ら:平成 20 年度日本小動物獣医学会年次大会発表 (2009)), 重度に塞栓した肺動脈を再開通させ、循環を完全に改善することは困難であることを示している。犬糸状虫成虫をフレキシブル・アリゲーター鉗子で除去することは、「肺動脈圧を低下させて循環を改善する」という効果に加えて「肺動脈塞栓病変をそれ以上に形成させない」という効果もあり、犬糸状虫症を発症させないための予防的な処置であるとも考えられる。

犬糸状虫寄生犬、特に肺動脈塞栓が形成されている症例では、臨床症状は認められなくても、肺における血流量の減少と肺胞の減少、すなわちガス交換量が減少している [28]。また、犬糸状虫症の犬では、酸素分配量が減少し、組織の酸素消費量が低下している [29]。犬糸状虫症の犬では、少ない酸素供給に対して少ない消費量、すなわち少ない代謝量で対応していることを示し、このことは、身体の予備能力が低い状態にあり、種々のストレスに弱いこと、特に全身麻酔等の呼吸機能や循環機能が抑制される状態は危険性が高いことを示唆している。犬糸状虫症の犬では、不用意な麻酔は危険であり、酸素濃度はもちろん、心拍出量や血圧等の循環動態を維持することを考慮する必要がある。

犬糸状虫症は、主として肺動脈塞栓による肺を通る血液の通過障害が原因となって肺高血圧を発症する。このような病態における内科的治療 (循環器用薬) の使用方法を考察する。犬糸状虫症では、ジギタリスやアミノフィリン等の左室心筋の収縮力を高めて、心拍出量を増加させるような薬剤 (陽性変力作用薬) が使用されていた。しかし、血液が肺を流れてこないような状態では、陽性変力作用薬を使用する意味はない。無理な強

心作用は心臓を疲弊させる可能性があるもので、むしろ危険かもしれない。メルクの Veterinary Manual (<http://www.merckmanuals.com/vet/index.html>) には、「右心不全の患者ではフロセミド、低用量 ACE 阻害剤、減塩食で処置されるべきであり、ジゴキシシン、ジギトキシシン、動脈拡張剤 (ヒドララジン、アムロジピン) は投与されるべきではない。ジゴキシシンは肺性心には無効であり、動脈拡張剤と ACE 阻害剤は低血圧の原因となるようだ。」という記載がある。犬糸状虫症では、心臓の負担を軽減する目的で、多くの症例において血管拡張剤が使用されている。肺の血液通過障害のある犬糸状虫症では、血管拡張、特に動脈系を拡張する薬剤は、低血圧を招く可能性がある。一方、静脈系を拡張する薬剤は、静脈還流量を減らして肺動脈圧を低下させる可能性があり、理論的には有効である。獣医臨床では、動脈と静脈の両方の拡張作用のあるアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤と、おもに静脈系を拡張する硝酸剤が経験的に使用されている。私たちは、ACE 阻害剤について、腹水が貯留するような肝臓障害が著しい重症例でも、経口投与した ACE 阻害剤の前駆体が活性型に十分に変換されること [30]、少数例であるが犬糸状虫症において肺動脈圧を低下させることを確認している (未発表データ、図 6)。また、硝酸イソソルビドも、心臓のサイズを減少させる (未発表データ)。さらに、ACE 阻害剤と硝酸イソソルビドの併用において、まれに低血圧が起こることを経験している。人の肺高血圧症の治療薬として用いられているプロスタサイクリン誘導体、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ-5 阻害薬 (シルデナフィル (バイアグラ)、タダラフィル) 等も犬糸状虫症において肺動脈圧を低下させる可能性があるが、経費や有効性について詳細に検討する必要がある。肺動脈を拡張することは、肺動脈圧を低下させ、右心系のうっ血を軽減する可能性がある。しかし、犬糸状虫症では肺の動静脈シャント率が高く、重度の肺動脈塞栓がある症例ではシャント血管が開いている状態にあると考えられる。血管拡張剤は、肺高血圧を改善する可能性はあるが、ガス交換機能を改善できるかどうかは検討が必要である。

利尿剤は循環血流量を減らす目的で、犬糸状虫症において使用されてきた。特にフロセミドは実際に有効であるが、電解質をモニターしながら使用する必要がある。また、フロセミド等のループ利尿薬は腎毒性の高い薬剤であり、長期・大量投与は避けたいところである。フロセミドの投与量を減らすことと ACE 阻害剤の長期投与におけるアルドステロン ブレイクスルー (エスケープ) 現象 [31] を抑制する目的で、スピロノラクトン等のアルドステロン拮抗剤の併用も考慮する必要がある。

犬糸状虫症は、単に犬糸状虫の寄生に伴う異常ではな

く、犬糸状虫症の病態発生には、生きた虫と死んだ虫に対する生体反応が複雑に関与している。発症機序が解明されていないということは、発症機序を抑制するような処置、すなわち十分な治療ができないことを意味する。犬糸状虫の除去（ヒ素剤で殺すことは犬糸状虫を除去することではない）は、肺動脈圧を低下させて循環を改善する効果があるが、麻酔と手術侵襲は避けることができないため、対象となる症例には限界がある。さらにフレキシブル・アリゲーター鉗子が市販されていないことも、犬糸状虫摘出の実施を困難にしている。

犬糸状虫に感染することは動物にとって好ましいことではなく、予防が一番であり、犬糸状虫を寄生させないことが最優先の処置である。犬糸状虫症では、予防に優る処置はないが、発症例に対する治療法も検討を続ける必要がある。

岐阜大学における犬糸状虫症に関する研究は、東京農工大学における久米清治名誉教授（故人）、大石 勇名誉教授、早崎峯夫名誉教授（山口大学）、日本獣医畜産大学における黒川和雄名誉教授、宮崎大学における萩尾光美教授、さらに諸外国の優れた研究者による先行研究のもとに、故石原勝也教授から始まり、大学院生及び多くの学部学生の協力によって実施された。ここに記して感謝の意を示したい。

## 引用文献

- [1] 大石 勇：犬糸状虫—寄生虫学の立場から、文永堂出版、東京（1986）
- [2] Kitagawa H, Sasaki Y, Ishihara K, Hirano Y : Contribution of live heartworms harboring in pulmonary arteries to pulmonary hypertension in dogs with dirofilariasis, *Jpn J Vet Sci*, 52, 1211-1217 (1990)
- [3] Morchón R, Rodríguez-Barbero A, Velasco S, López-Belmonte J, Simón F : Vascular endothelial cell activation by adult *Dirofilaria immitis* antigens, *Parasitol Int*, 57, 441-446 (2008)
- [4] Maksimowich DS, Mupanomunda M, Williams JF, Kaiser L : Effect of heartworm infection on in vitro contractile responses of canine pulmonary artery and vein, *Am J Vet Res*, 58, 395-397 (1997)
- [5] Kitoh K, Oka A, Kitagawa H, Unno T, Komori S, Sasaki Y : Relaxing and contracting activities of heartworm extract on isolated canine abdominal aorta, *J Parasitol*, 87, 522-526 (2001)
- [6] Schaub RG, Rawlings CA, Keith JC : Platelet adhesion and myointimal proliferation in canine pulmonary arteries, *Am J Pathol*, 104, 13-22 (1981)
- [7] Heath D and Edwards JE : The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. A description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects, *Circulation*, 18, 533-547 (1958)
- [8] 小森成一, 海野年弘：抗炎症薬, 新獣医薬理学 第三版, 伊藤勝昭, 伊藤茂男, 尾崎 博, 下田 実, 竹内正吉編, 110-115, 近代出版, 東京（2010）
- [9] Kitoh K, Watoh K, Chaya K, Kitagawa H, Sasaki Y : Clinical, hematologic, and biochemical findings in dogs after induction of shock by injection of heartworm extract, *Am J Vet Res*, 55, 1535-1541 (1994)
- [10] Kitoh K, Watoh K, Kitagawa H, Sasaki Y : Blood coagulopathy in dogs with shock induced by injection of heartworm extract, *Am J Vet Res*, 55, 1542-1547 (1994)
- [11] Kitagawa H, Sasaki Y, Sukigara T, Ishihara K : Clinical studies on canine dirofilariasis hemoglobinuria: Changes in right heart hemodynamics inducing heartworm migration from pulmonary artery, *Jpn J Vet Sci*, 49, 485-489 (1987)
- [12] Kitagawa H, Ishihara K, Sasaki Y : Canine dirofilariasis hemoglobinuria: Changes in right heart hemodynamics and heartworm migration from pulmonary artery towards right atrium following  $\beta_1$ -blocker administration, *Jpn J Vet Sci*, 49, 1081-1086 (1987)
- [13] Kitoh K, Mikami C, Kitagawa H, Sasaki Y : Hemodynamic alterations in dogs with shock induced by intravenous injection of heartworm extract, *J Vet Med Sci*, 63, 179-182 (2001)
- [14] Kitagawa H, Sasaki Y, Ishihara K, Kawakami M : Heartworm migration toward right atrium following artificial pulmonary arterial embolism or injection of heartworm body fluid, *Jpn J Vet Sci*, 52, 591-599 (1990)
- [15] Taylor MJ, Voronin D, Johnston KL, Ford L : *Wolbachia* filarial interactions, *Cell Microbiol*, 15, 520-526 (2012)
- [16] Taylor MJ, Hoerauf A : A new approach to the treatment of filariasis, *Curr Opin Infect Dis*, 14, 727-731 (2001)
- [17] Anantaphruti M, Kino H, Terada M, Ishii AI, Sano M : Studies on chemotherapy of parasitic helminths (XIII), Efficacy of ivermectin on the circulating microfilaria and embryonic development in the female worm of *Dirofilaria immitis*, *Jpn J Parasitol*, 31, 517-529 (1982)
- [18] Sasaki Y, Kitagawa H : Effects of milbemycin D on micro-filarial number and reproduction of *Dirofilaria immitis* in dogs, *J Vet Med Sci*, 55, 763-769 (1993)
- [19] McCall JW, Genchi C, Kramer L, Guerrero J, Dzimiński MT, Supakorndej P, Mansour AM, McCall SD, Supakorndej N, Grandi G, Carson B : Heartworm and *Wolbachia*: therapeutic implications, *Vet Parasitol*, 158, 204-214 (2008)
- [20] Kitoh K, Katoh H, Kitagawa H, Nagase M, Sasaki N, Sasaki Y : Role of histamine in heartworm extract-induced shock in dogs, *Am J Vet Res*, 62, 770-774 (2001)
- [21] Kitoh K, Katoh H, Kitagawa H, Sasaki Y : Comparison of heartworm extract-induced shock and endotoxin-induced shock in dogs by determination of serum tumor necrosis factor concentrations, *Am J Vet Res*, 62, 765-769 (2001)
- [22] 小泉 丹：蛔虫毒の研究—その形態学的、生理学的、化学的研究、岩波書店、東京（1954）
- [23] Sasaki Y, Kitagawa H, Hiran, Y : Relationship

- between pulmonary arterial pressure and lesions in the pulmonary arteries and parenchyma, and cardiac valves in canine dirofilariasis, *J Vet Med Sci*, 54, 739-744 (1992)
- [24] 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*, 54, 897-904 (1992)
- [25] Ishihara K, Sasaki Y, Kitagawa H, Hayama M : Clinical effects after heartworm removal from pulmonary arteries using flexible alligator forceps in dogs with common dirofilariasis, *Jpn J Vet Sci*, 50, 723-730 (1988)
- [26] Ishihara K, Kitagawa H, Sasaki Y, Yokoi H : Changes in cardiopulmonary values after heartworm removal from pulmonary artery using flexible alligator forceps, *Jpn J Vet Sci*, 50, 731-738 (1988)
- [27] Kitagawa H, Kubota A, Yasuda K, Hirano Y, Sasaki Y : Cardiopulmonary function in dogs with serious chronic heartworm disease, *J Vet Med Sci*, 54, 751-756 (1992)
- [28] Kitagawa H, Yasuda K, Sasaki Y : Blood gas analysis in dogs with pulmonary heartworm disease, *J Vet Med Sci*, 55, 275-280 (1993)
- [29] Kitagawa H, Kitoh K, Yasuda K, Sasaki Y : Systemic oxygen delivery and consumption in dogs with heartworm disease, *J Vet Med Sci*, 57, 33-37 (1995)
- [30] Kitagawa H, Ohba Y, Kuwahara Y, One R, Kondo M, Nakano M, Sasaki Y, Kitoh K : An angiotensin converting enzyme inhibitor, benazepril can be transformed to an active metabolite, benazeprilat, by the liver of dogs with ascitic pulmonary heartworm disease, *J Vet Med Sci*, 65, 701-706 (2003)
- [31] The RALES investigators : Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]), *Am J Cardiol*, 78, 902-907 (1996)