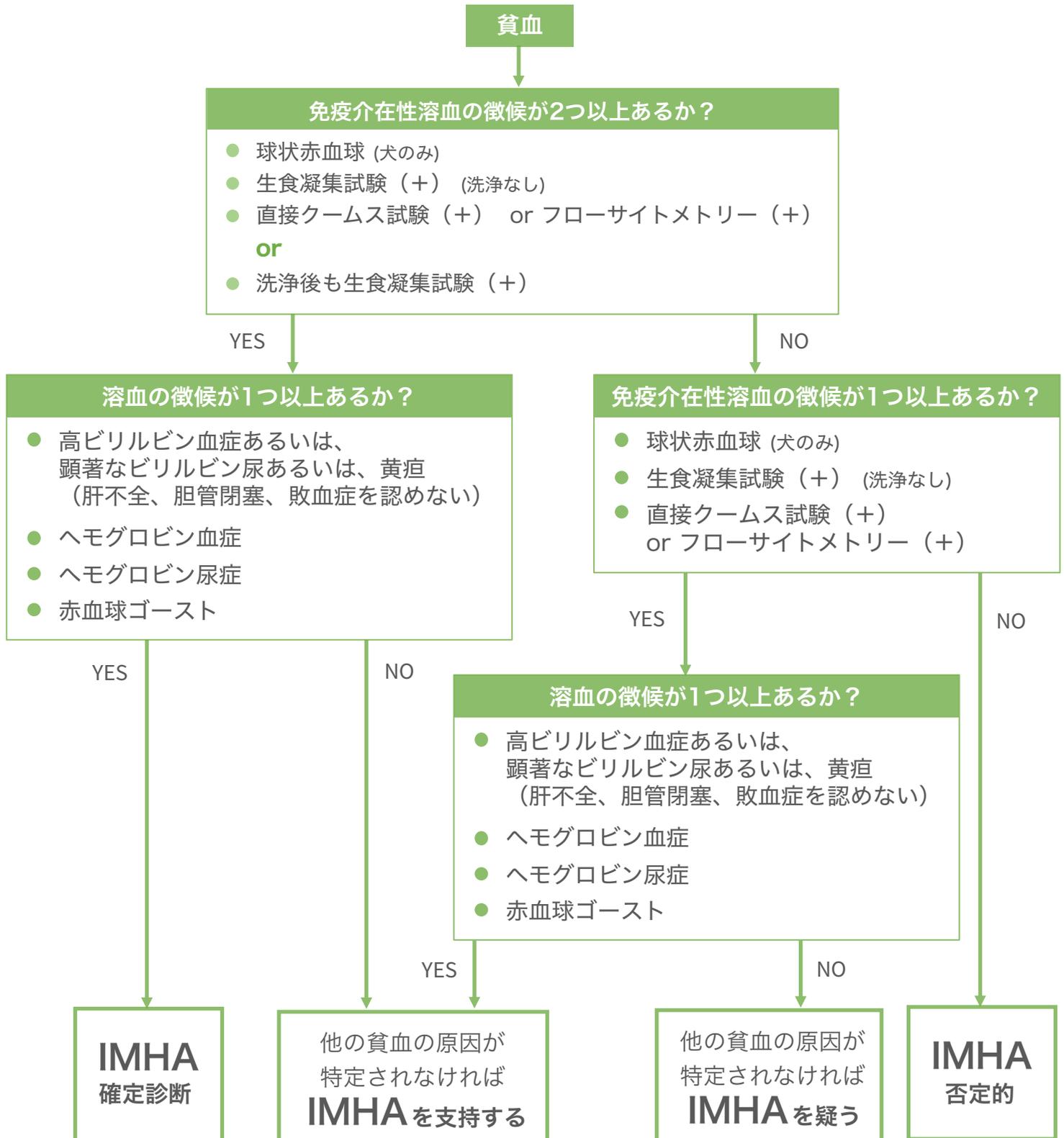


CONSENSUS STATEMENT

ACVIM consensus statement on the diagnosis of immune-mediated hemolytic anemia in dogs and cats

IMHAの診断アルゴリズム



| 貧血

- ▶ 凝集が存在する場合、計測されたヘマトクリット値が信頼できない可能性があり遠心した PCV が推奨。
- ▶ 再生像の欠如は IMHA を除外しない。約 30% は初診時に非再生性である。

| 免疫介在性溶血の徴候

▶ 顕著な球状赤血球症

≥ 5 球状赤血球/×100

- 10 視野の平均で評価
- 他の球状赤血球の原因がなければ、≥3、4 球状赤血球/×100 も IMHA と一致
- 犬の IMHA の診断において、
 - ≥5 球状赤血球/×100 は感度 63%、特異度 95%
 - ≥3 球状赤血球/×100 は感度 74%、特異度 81% (Paes G. *Acta Vet Scand.* 2013)

- ・ 犬にのみ用いられる診断基準。
- ・ 輸血後の球状赤血球の評価には注意。保存された血液製剤は効率に球状赤血球を含む、あるいは輸血性溶血反応が生じうる。
- ・ 報告のある非免疫介在性球状赤血球の要因あるいは形態学的に類似の pyknocyte(核濃縮細胞)は除外されるべきであり、酸化障害(亜鉛、アセトアミノフェンなど)、毒物、脾機能亢進(肝脾リンパ腫など)、ピルビン酸キナーゼ欠乏症、赤血球断片化に関連する異常(心内膜炎、血管肉腫を含む微小血管障害性溶血、または溶血性尿毒症症候群)、異常赤血球産生症などを含む。

▶ 生食凝集試験陽性

生食：血液 = 4：1 で希釈することが適切な凝集判定の方法

- 生食 4 滴と血液 1 滴による生食凝集試験が犬の IMHA の診断において特異度 100%。(Paes G. *Acta Vet Scand.* 2013)
- 曖昧な結果(稀な小凝集)、顕著な TP 増加、Fib 濃度増加、連戦形成には赤血球洗浄(生食：血液=4：1)を 3 回実施した後の凝集の持続を確認することを推奨する。
- 生食は室温～37℃であるべき。(4℃における洗浄赤血球が凝集する報告あり)

▶ 抗赤血球抗体の証明

・ 直接クームス試験(DAT)

	感度	特異度
犬	61 – 82 %	94 – 100 %
猫	82 %	95 – 100 %

・ フローサイトメトリー

感度 67-100%、特異度 87.5-92%

- ・ パネルメンバー5/8 が DAT を選択し、3/8 が DAT とフローサイトは同等に有用とした。
- ・ 洗浄後にも凝集が持続し、DAT が実施不可なら、貧血、溶血、持続的な凝集により IMHA と診断。
- ・ 免疫抑制療法は直ちには DAT を陰性にはしない。輸血前に DAT のサンプルを採取すべき。
- ・ 犬においてバベシア症、バルトネラ症、リーシュマニア症、犬糸状虫症はクームス試験 (+) になりうる。

| 溶血の証拠

▶ 球状赤血球症

- ・ 犬において球状赤血球は溶血の証拠となる。
- ・ 球状赤血球の脆弱性増加の結果、脾臓内で捕捉され血管外溶血となる。

▶ 高ビリルビン血症

- ・ 肝機能低下、閉塞性胆汁うっ滞、敗血症がない場合において、高ビリルビン血症は溶血の根拠となる。
- ・ 高ビリルビン血症は以下の1つが証拠となる。
黄疸、総血清(血漿)ビリルビン濃度が基準値以上、ビリルビン尿(猫)、尿試験紙にてビリルビン $\geq 2+$ (犬)

▶ ヘモグロビン血症/ヘモグロビン尿症

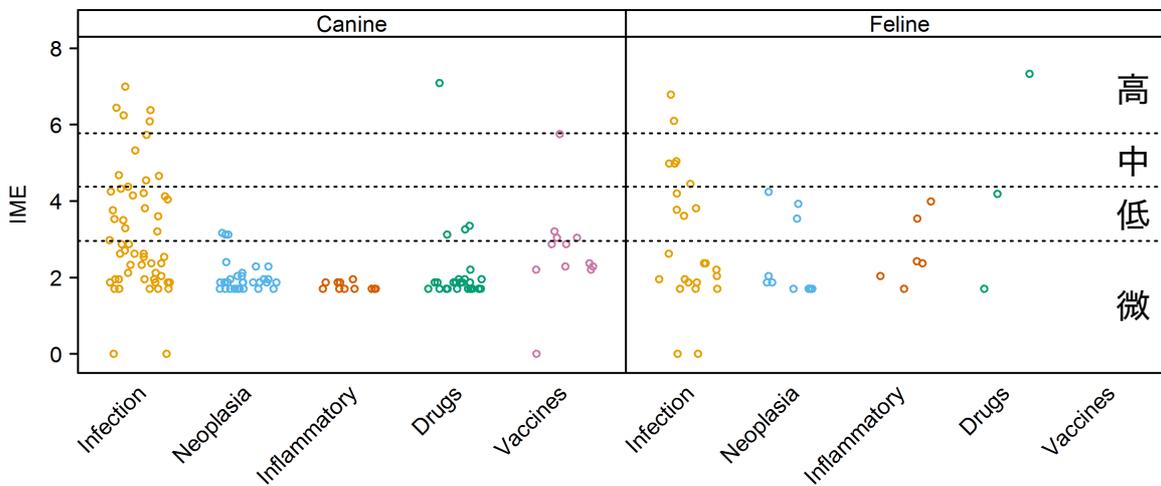
- ・ ヘモグロビン血症は血漿の目視検査か cell-free ヘモグロビンの測定によって特定できる。
- ・ 人為的溶血は除外しなければならない。(冷凍保存、静脈カテーテルからの採血、真空採血管使用、高脂血症(赤血球の脆弱性増加))
- ・ ヘモグロビン尿症：
尿が赤くなり、遠心分離によっても変色が消えない場合、または顕微鏡沈渣物検査にて赤血球がない状態で尿試験紙にてヘム反応(+)

▶ 赤血球ゴースト

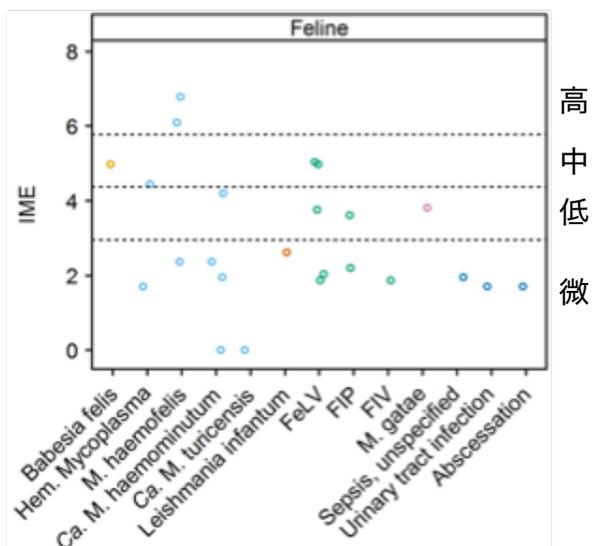
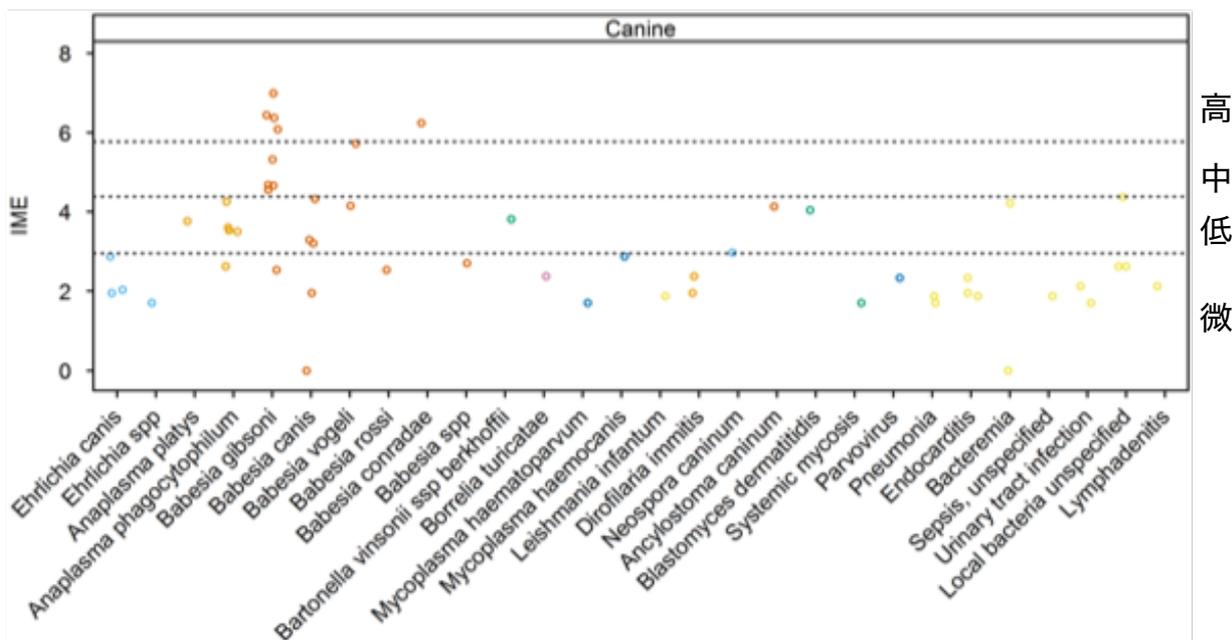
- ・ 採血直後の血液塗抹における血管内容血の証拠。

IMHA誘発因子のエビデンスレベル

| IMHA 誘発因子のエビデンスレベル



| IMHA と感染症のエビデンスレベル



[犬]

[中~高] *Babesia gibsoni*

[低] *Anaplasma Phagocytophilum*

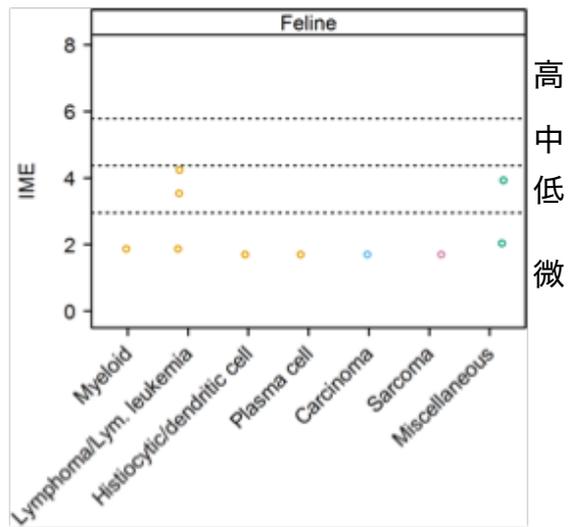
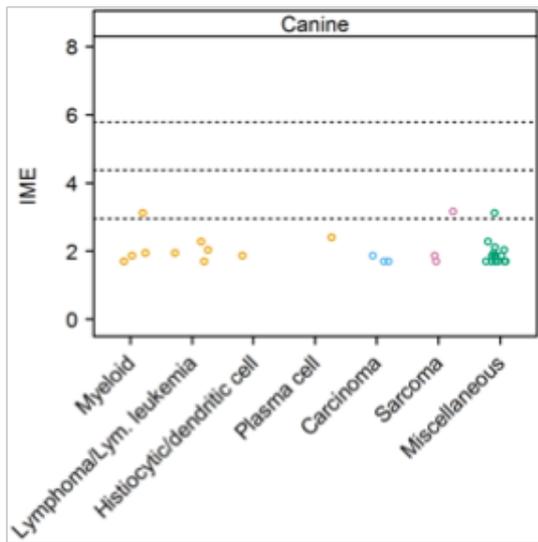
[微] その他のベクター媒介感染症、原虫、他の病原微生物

[猫]

[高] *Mycoplasma haemofelis*

[中] *Babesia felis*

| IMHA と腫瘍のエビデンスレベル



[犬]

- ▶ ほとんどの論文のエビデンスレベルが軽微～低。

[低] MCT、クロム親和性細胞腫、未分化肉腫、平滑筋肉腫、血管肉腫

[微] 上皮癌、悪性組織球症、造血腫瘍、骨髄腫瘍、多発性骨髄腫、種々の未分類肉腫

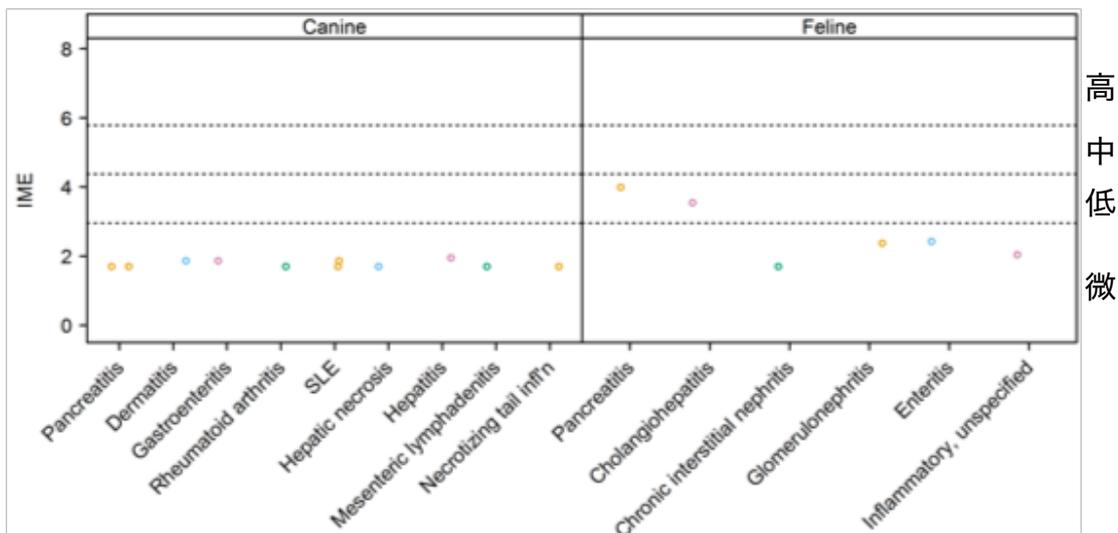
[猫]

- ▶ ほとんどの論文のエビデンスレベルが軽微。

[低] リンパ腫

[微] 多発性骨髄腫、赤白血病、非特異的骨髄腫瘍性疾患、組織球肉腫、未分化肉腫、胃の未分類癌
未分類腫瘍

| IMHA と炎症性疾患のエビデンスレベル



IMHA誘発因子のスクリーニング

| 包括的スクリーニングの推奨

▶ 最適なミニマムデータベース

ヒストリー	予防接種、渡航歴、ノミ・ダニへの曝露、ノミ・ダニ予防、糸状虫の検査・予防
身体検査	網膜検査を含む徹底した身体検査
臨床検査	CBC、血液塗抹検査、血液生化学検査、尿検査、尿培養、糞便浮遊検査 腹部レントゲン検査（亜鉛中毒）、 腫瘍のスクリーニングのための画像・追加検査（臨床医の裁量により）

▶ 感染症の検査

[犬]

- － *Babesia gibsoni*：血清学検査と PCR 検査の組み合わせ除外を実施すべきである。
- － 犬糸状虫症：貧血とクームス試験（+）を示しうる。
- － その他のベクター媒介疾患をスクリーニングするかはさらなる研究が必要であるが、*Anaplasma* spp、*Bartonella* spp、*Ehrlichia* spp、*Leishmania* spp は考慮しておくべきである。

[猫]

- － *Babesia felis*：流行地域では PCR 検査を実施すべき。
- － *Mycoplasma haemofelis*：全ての IMHA 症例で実施すべき。
- － FeLV、FIV：実施すべき。
- － FIP：IMHA との関連性を示すエビデンスは低いですが臨床検査所見が合致する場合は検査すべき。

▶ 薬剤とワクチン

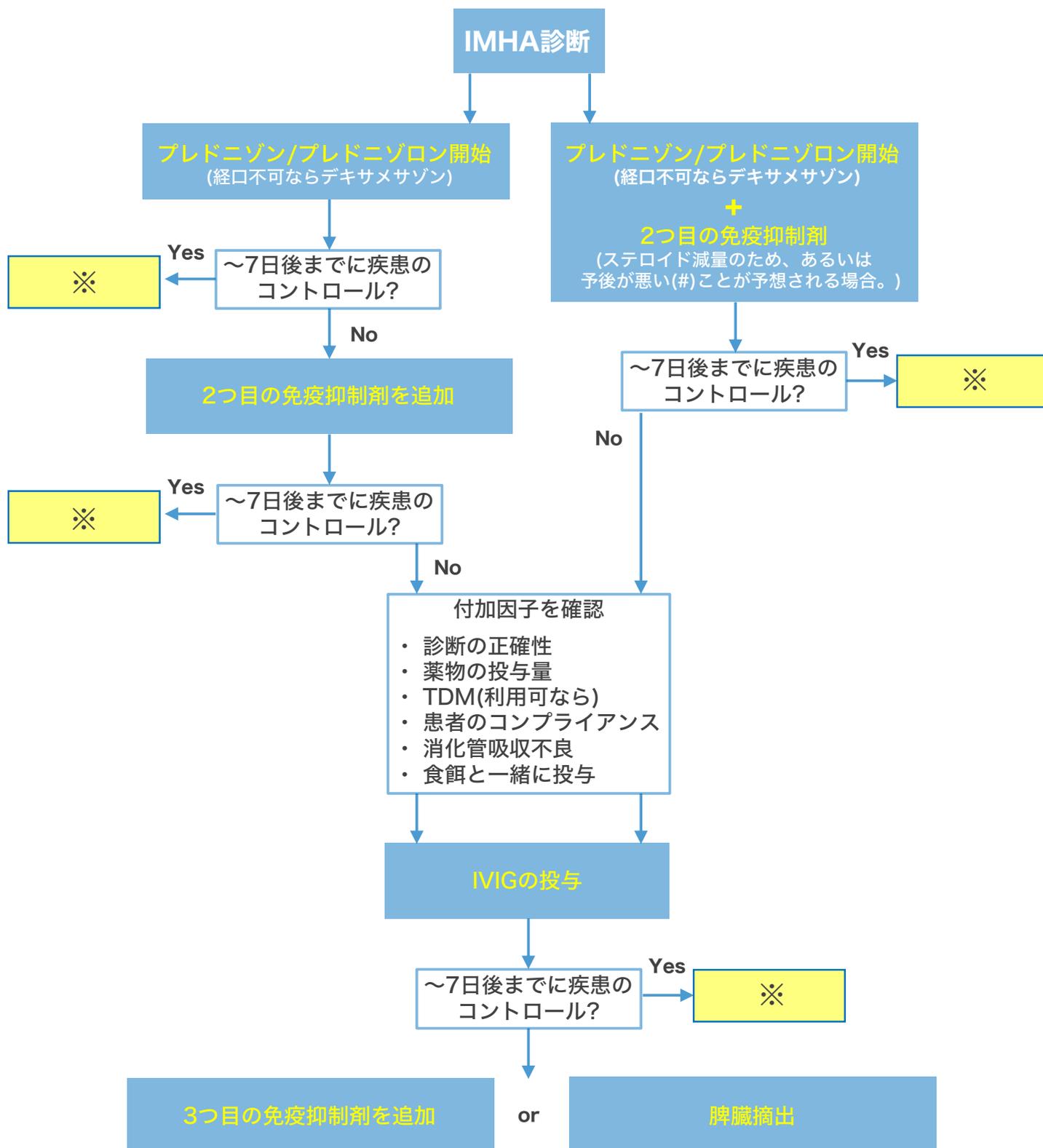
- － IMHA の犬猫にとって必要な薬剤を躊躇するようなエビデンスはない。
- － しかし、免疫疾患との関連性が示唆されている薬物に関しては注意が必要である。

CONSENSUS STATEMENT

Open Access

ACVIM consensus statement on the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs

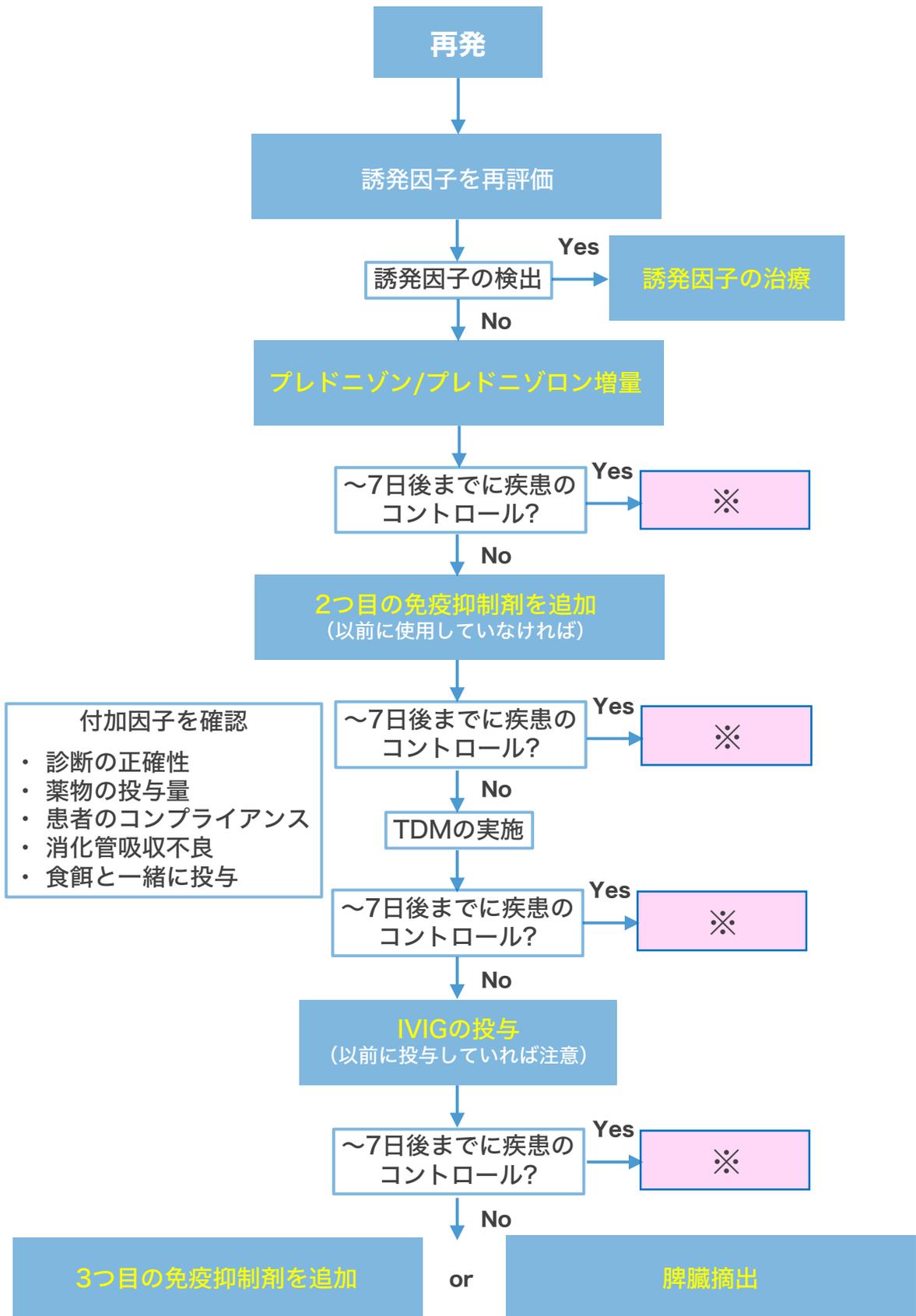
犬IMHAにおける初期治療の推奨アプローチ



※ 下記、免疫抑制療法 [] 内の記載を参照。

犬IMHAの予後因子：血清ビリルビン濃度上昇、BUN上昇、CREA上昇

犬IMHAにおける再発時の推奨アプローチ



※ 下記、再発へのアプローチ ※ 内の記載を参照。

| 治療のタイミング

- ▶ 全ての診断的サンプルが収集された後に開始する。

[推奨強度 強]

| 輸血と血液製剤

- ▶ IMHA の犬において組織内低酸素による臨床症状を示す場合に、濃縮赤血球(pRBC)の投与が推奨されるが、利用できなければ全血が妥当である。

[推奨強度 強]

- ・ 輸血の決定は個々の患者の要因（臨床症状の重症度、乳酸濃度、犬種で期待される正常 PCV/HCT、貧血の発症速度、患者のモニタリングと支持療法が実施できる範囲）によってなされるべきである。
- ・ 臨床症状がない場合、一部のパネルメンバー(2/8)は PCV/HCT が<12%とした(他のメンバーは数値的な基準は設けなかった)。

- ▶ 新鮮 pRBC(7-10 日以内)が推奨される。利用できない場合に古いものを利用することができるが、合併症のリスクが高くなり、死亡率が高くなる可能性がある。

[推奨強度 強]

| 免疫抑制療法

- ▶ 予想どおりに治療に反応しなかった場合には、非関連性(原発性)IMHA の診断基準が満たされているかを検討する必要がある。

- ▶ プレドニゾン/プレドニゾロンを初期投与量 2-3mg/kg/day、あるいは>25kg では 50-60mg/m²/day で投与開始する (SID-BID)。患者が経口投与を許容しない場合、一時的にデキサメサゾン(0.2-0.4mg/kg/day)が IV 投与されるべきである。

[推奨強度 強]

- ・ 一部のパネルメンバー(2/8)がより高用量による副作用を理由にプレドニゾン/プレドニゾロンの初期投与量が 2mg/kg/day、あるいは>25kg では 40mg/m²/day を超えないことを推奨。
- ・ プレドニゾロンを 1 日 2 回に分けての投与がより効果的あるいは消化管を刺激しないという以前の推奨(Behrend EN, 1995、Cohn L, 2005)を補助する研究は現在では不足している。
- ・ ヒトの臨床研究では 1 日 1 回投与がより少ない副作用と関連している。(Czock D, 2005)

- ▶ プレドニゾン/プレドニゾロンの初期投与量が>2mg/kg/day の場合、治療に反応しているようであれば (PCV/HCT の安定あるいは上昇)、最初の 1-2 週間以内に≤2mg/kg/day に漸減する。

[推奨強度 強]

▶ 必要となるグルココルチコイドの投与量を減らすために、治療初期から 2 番目の免疫抑制剤を導入することを提案する。特に以下の状況において。

- － 重篤あるいは直ちに生命に関わる状態に合致した臨床症状の犬。
- － グルココルチコイドによる治療開始 7 日以内に 24 時間以内に PCV/HCT が $\geq 5\%$ 低下する。
- － 治療開始 7 日後にも輸血に依存している。
- － グルココルチコイドの治療により副作用が生じている、あるいは生じることが予想される場合。特に $>25\text{kg}$ の犬では副作用が生じやすい。

[推奨強度 弱]

▶ IMHA 犬において 2 番目の薬剤が投与される場合、以下の選択肢のうち 1 つを選択する。

アザチオプリン	2mg/kg or 50mg/m ² PO q24hr 2-3 週間後、治療が中止されるまで投与間隔の隔日を検討。
シクロスポリン	5mg/kg PO q12hr 用量は TDM によって調節。
ミコフェノール酸モフェチル	8-12mg/kg PO q12hr
上記の薬剤が利用あるいは許容できない場合、以下の薬剤の利用を検討する。	
レフルノミド	2mg/kg PO q24hr 用量は TDM によって調節。

[推奨強度 弱]

▶ サイクロフォスファミドを IMHA 犬に投与することは推奨できない。

[推奨強度 強]

▶ 2 種の免疫抑制剤治療に反応しない犬において、静注用免疫グロブリンの 1 回投与(0.5-1g/kg)は救済措置として考慮されるが、通常の治療としては推奨しない。

[推奨強度 強]

- ・ 急速に作用するので魅力的に感じられるが、いくつかの研究では、他の免疫抑制剤と比較して、生存における効果はなかった。
- ・ IVIG 投与が PCV のより早期の回復と関連すること、あるいは輸血の必要性の低減を示唆する研究が存在するが、対照群がなく、統計学的問題があった。
- ・ 推奨治療に対して反応しない場合には、これらのエビデンスは救済措置として IVIG を使用する理論的根拠となる。
- ・ 人では IVIG の投与量は 0.4-0.5 g/kg/day、4-5 日間であるが、犬において 3 日以上の効果と安全性は評価されていない。

▶ 3 剤以上の免疫抑制剤を同時に使用することは避けるべきである。

[推奨強度 弱]

- ・ 臨床経験上、治療に 3 剤以上併用する必要性がまれであること、また複数の併用が日和見感染を含むより重篤な副作用と関連するという研究に基づき推奨されない。
- ・ 複数の免疫抑制剤がより疾患コントロールに効果的であるという報告はない。
- ・ もし 3 剤以上が投与されるならば、AZA と MMF の同時投与は避け、異なる免疫経路を標的とする薬物を併用する。

▶ 治療開始後 PCV/HCT が安定して>30%を 2 週間維持できるなら (球状赤血球、自己凝集、血清ビリルビン、網状赤血球数を含む疾患活動性の指標のほとんどの改善を伴う)、プレドニゾン/プレドニゾロンを 25%減量する。

グルココルチコイドによる副作用を最小限にする目的で 2 つ目の薬剤が導入されているなら、これは減量すべきでないが、治療に対して犬が適切な反応を示していれば、プレドニゾン/プレドニゾロンはさらに減量できるかもしれない(25-50%)

[推奨強度 強]

- ・ プレドニゾン/プレドニゾロンを他の免疫抑制剤と併用していれば、非グルココルチコイド剤による副作用や持続不可能(費用面)であればプレドニゾン/プレドニゾロン漸減の前に徐々に用量を減らすことが可能である。
- ・ しかし、一般的にはプレドニゾン/プレドニゾロンの用量を減量することを推奨する。

▶ PCV/HCT が安定して>30%を維持できていれば (疾患活動性に関わる球状赤血球、自己凝集、血清ビリルビン、網状赤血球数の改善を伴う)、プレドニゾン/プレドニゾロンを 3 週間ごとに 25%ずつ漸減していくことを推奨する。

グルココルチコイドの副作用を最小限にする目的で 2 つ目の薬剤が導入されているなら、これは減量するべきではないが、治療に対する反応が良ければ、プレドニゾン/プレドニゾロンのより多めの漸減(25-33%)や短い漸減間隔(2 週間)が可能かもしれない。

大多数においてプレドニゾン/プレドニゾロンの治療は 3-6 ヶ月、免疫抑制剤は 4-8 ヶ月が予想される。

[推奨強度 強]

▶ プレドニゾン/プレドニゾロンの休薬後、他の免疫抑制剤の投与方法は次のうち 1 つを提案する。

- 他の免疫抑制剤を同用量で 4-8 週間継続して、その後漸減せずに休薬する。
- 上記のプレドニゾン/プレドニゾロンと同様の方法で漸減する。

[推奨強度 弱]

- ・ どちらがより良い予後にするかを指し示したエビデンスはない。
- ・ パネラー 4/8 が上記を採用、3/8 が下記を採用、1/8 がプレドニゾン/プレドニゾロン休薬と同時に免疫抑制剤も休薬

- ▶ 治療に対する反応性を確実にするために、漸減前に PCV/HCT を評価することを推奨する。これらは 1-3 週間ごとに評価されるべきです。さらに疾患活動性評価のための検査(球状赤血球、自己凝集、血清ビリルビン濃度の増加)も定期的に実施することが推奨される。

[推奨強度 強]

| 免疫抑制療法に関連する副作用のモニタリング

▶ グルココルチコイド

- 慎重な身体検査、飼い主の観察結果の確認を行う。
- 尿検査：8-12 週間ごとに考慮（培養 +/-）、あるいは尿路感染症を疑う場合
- 生化学検査：グルココルチコイドの影響を受ける可能性のある項目のベースライン値を治療前に確認することを推奨する。

[推奨強度 強]

- ・ 多飲、多尿、多食、過度なパンティング、嗜眠、筋力低下・萎縮、尿失禁、気性の変化
- ・ 長期的には脱毛、皮膚の菲薄化、皮膚石灰沈着、挫傷に対する感受性、腹部への脂肪再分布、肝腫大、膿皮症・毛包虫症・尿路感染症の素因、心不全の悪化、糖尿病・膀胱炎の素因
- ・ 臨床病理的に白血球のストレス像、ALKP 上昇、赤血球増加症、血小板増加症、高脂血症、高血糖

▶ アザチオプリン

- CBC、関連する生化学検査(特に ALT)は最初の 2 ヶ月間は 2 週間ごと、その後 1-2 ヶ月ごとに実施。

[推奨強度 強]

- ・ 標準的な開始用量(2mg/kg/day)は、通常よく許容される。胃腸障害を伴うことがあるが、通常は軽度。
- ・ 一部の犬で重度の肝毒性または顕著な骨髄毒性を引き起こすことがある。
- ・ 肝毒性は治療開始の数週間で発症しうる。この薬剤が最初の 2-4 週間にわたって忍容性が高ければ、長期的に忍容性が高い可能性がある。
- ・ 顕著な骨髄抑制は稀であるが、長期の使用は時々軽度から中等度の再生不良性貧血を引き起こす。肝毒性とは対照的に治療開始から数ヶ月に生じる。
- ・ 顕著な骨髄抑制、肝毒性を早期に認識し休薬すれば通常は可逆的である。

▶ シクロスポリン

- 胃腸障害と歯肉増生のモニターを推奨する。
- 少数の犬では肝毒性の危険性があるため、2-3 ヶ月ごとに関連する生化学検査を実施する。

[推奨強度 強]

- ・ 嘔吐、下痢、食欲不振、吐き気などの胃腸障害を除き、副作用は稀である。
- ・ 凍結または食物と一緒に投与すると、胃腸への悪影響を減らすことができる。ただし、食物と一緒に投与すると薬物吸収性に変化が生じる危険性がある。
- ・ まれに肝毒性を引き起こすことがある。

▶ ミコフェノール酸モフェチル

- 胃腸障害のモニターを推奨する。
- CBC を最初の 1 ヶ月は 2-3 週間ごと、その後 2-3 ヶ月ごとに実施すべきである。

[推奨強度 強]

- ・ 一般的にはよく忍容されるが、時々胃腸障害が生じることがある。
- ・ 犬において推奨される開始用量は 10-20mg/kg PO q12h であるが、この用量内の上限量使用によって胃腸障害が生じ減量を必要とすることがある。
- ・ 報告されている下痢の発生率は $\geq 20\%$ で、投与開始 1-2 週間後に発生する。
- ・ 安定した動物での開始用量は 8-12mg/kg PO q12h が推奨される。
- ・ 下痢が発生したら、減量により改善しうる。
- ・ 骨髄抑制作用があるため CBC のモニタリングが推奨される。

▶ レフルノミド

- CBC、生化学検査（特に ALT、ALKP）を最初の 2 ヶ月は 2 週間ごと、その後 1-2 ヶ月ごとにモニターすべきである。

[推奨強度 弱]

- ・ 犬においてよく忍容される。
- ・ 報告されている副作用は食欲不振、嗜眠、嘔吐、下痢、肝酵素上昇（約半数）
- ・ 皮膚薬物反応、肝毒性、肺病変のような重篤な副作用も起きうる。
- ・ 推奨開始用量は 2mg/kg PO q24h が副作用のリスクが低く、効果的でもある。

| 薬物関連骨髄抑制の管理

- ▶ 骨髄抑制が確認され次第、原因薬物の休薬を推奨する。

[推奨強度 強]

- ▶ 無症候性白血球現減少症の管理において、1000-3000/uL では抗生物質は使用しない。
<1000/uL の場合には予防的抗生物質を使用する。

[推奨強度 強]

- ▶ 症候性好中球減少症の管理

- 可能であれば、感染源を特定する。
- 敗血症における臓器灌流低下を補うために推奨投与量の上限量の抗生物質が必要となる。
- 輸液療法と循環動態のモニタリング
- GCSF は骨髄抑制薬の過剰投与を受けた患者、または重度の好中球減少症が 1 週間持続した場合に仕様を検討する。

[推奨強度 強]

- ▶ 好中球減少症から回復した後、さらに免疫抑制治療が必要な場合は、好中球減少症を引き起こした薬物とは異なる薬物の使用を推奨する。 [推奨強度 弱]

| 免疫抑制剤の投与を受ける犬における感染症の管理

- ▶ 感染症が特定された場合、免疫抑制剤の使用方法を調節する必要があるかもしれないが、複数の因子（感染の重症度・原因、IMHAの重症度・治療ステージ、免疫抑制剤の治療計画）によって判断される。感染症が免疫介在性疾患の根本的な原因である可能性も考慮しなければならない。

[推奨強度 弱]

| 治療薬のモニタリング

- ▶ 可能であれば全例、特に実際の問題や問題が予期される場合には適切な TDM を検討することを推奨する。
 - 治療に対する反応が悪い
 - 薬物相互作用の可能性
 - 新たな二次感染

[推奨強度 弱]

| 再発へのアプローチ

- ▶ IMHA の診断アルゴリズムを利用して再発を特定することを推奨する。

[推奨強度 強]

- ・ 再発率は 11-15%との報告

- ▶ 免疫抑制剤を投与されている間に再発が生じた場合、免疫恒常性を乱す可能性がある誘発因子について患者を評価することを推奨する。特に IMHA 誘発因子としての感染症。

[推奨強度 強]

- ▶ 初期のプレドニゾン/プレドニゾロンの漸減以前に再発した場合、免疫抑制剤の導入を推奨する。すでに 2 つの免疫抑制剤を使用していれば、TDM を実施すべきである。

[推奨強度 弱]

- ▶ 免疫抑制剤（ステロイド含む）の漸減中に再発した場合、免疫抑制剤を増量することを推奨する。再発が劇症であった場合、最初の導入プロトコルを再開すべきである。再発が軽度の場合、免疫抑制剤の用量を漸減前の用量まで増量すべきである。

[推奨強度 弱]

- ▶ 寛解が再度得られた場合、漸減過程は以前よりも緩徐にすることを推奨する。寛解から漸減までは倍の期間、さらに漸減間隔も倍の時間をかける。

[推奨強度 弱]

- ▶ 上記の治療にも関わらず、再発を繰り返す場合、可能な限り少ない投与量の免疫抑制剤を用いて寛解を維持することを目標とし、生涯にわたる免疫抑制治療が必要とされる可能性があることを考慮する。

[推奨強度 弱]

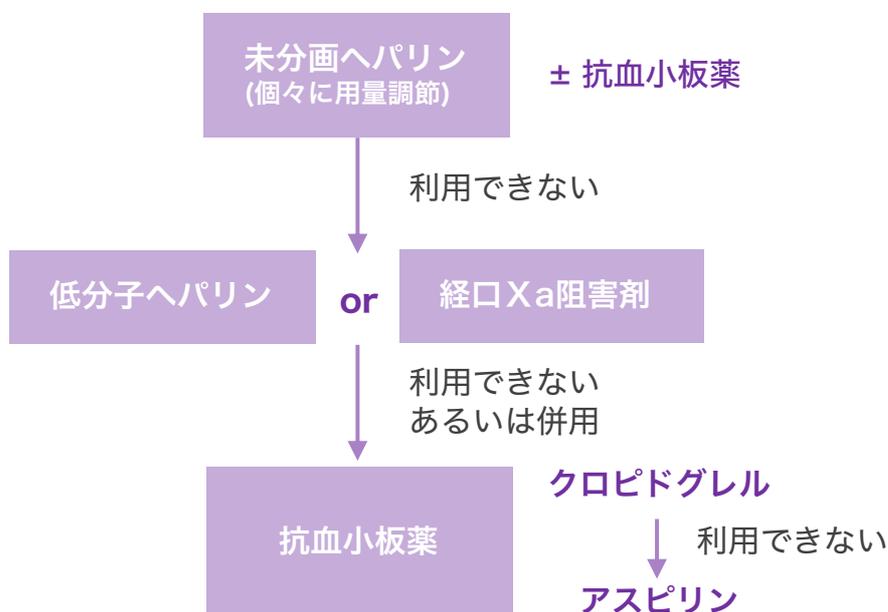
▶ 継続的な免疫抑制剤の治療を必要とする犬において、あるいは再発を繰り返す犬においては、ベクター媒介感染症が除外されていれば、脾臓摘出術を検討する。

[推奨強度 弱]

- ・ 脾摘は2つの回顧的研究で検討されている。
- ・ 1つは6頭の研究で、脾摘後12ヶ月生存率100%、もう1つは9頭の研究で脾摘後30日生存。ただし、脾摘を実施していない対照群を用いておらず、脾摘が予後を改善したかは不明。

| 抗血栓療法

IMHAの犬における抗血栓薬の選択アルゴリズム



▶ 血栓予防は重度の血小板減少症(<30,000/uL)を除くすべてのIMHAの犬に実施されるべきである。

[推奨強度 強]

- ・ 血栓症はIMHAにおいて死因となりうる。
- ・ IMHAにおける血栓症の病態は複雑であり、内皮活性化、血管内組織因子の発現、凝固促進粒子の生成、血小板活性化、プロ抗凝固因子および抗凝固因子の不均衡。
- ・ 抗血栓療法は血管内容血、自己凝集、顕著な白血球増加症、肝酵素活性上昇を伴う犬では特に重要。
- ・ 高用量グルココルチコイド、IMIG投与の犬では血栓症のリスクが上昇しうる。

▶ 抗血栓療法は診断時に開始し、寛解してプレドニゾン/プレドニゾロンの投薬が終了するまで継続することを推奨する。

[推奨強度 弱]

- ・ IMHA による死亡と関連した高リスク期間は治療開始 2 週間である。この期間は血栓症のリスク因子が最大で、輸血の可能性も高く、免疫抑制剤の血栓形成効果が用量に関連して高い治療期である。
- ・ 推奨用量における出血リスクは小さい。
- ・ 寛解を維持するために生涯にわたって低用量のグルココルチコイドが必要な場合があるが、6 ヶ月寛解が維持されており他のリスク因子がなければ抗血栓療法を中止することを推奨する。

▶ IMHA における静脈血栓塞栓症の病態に基づき、診断後最初の 2 週間は抗凝固剤を組み入れた治療法を推奨する。利用可能な抗凝固剤を単独もしくは抗血小板薬と併用しても良い。

[推奨強度 弱]

▶ 個々に用量調節（抗 Xa 活性の測定）した未分画ヘパリンの投与が他の薬剤よりも優先される。個々の調節なしに使用すべきではなく、調節不可なら注射用低分子ヘパリンあるいは経口 Xa 阻害剤の投与を推奨する。注射用低分子ヘパリンの使用時に個々の用量調節が治療用量達成のために有用かもしれない。

- 未分画ヘパリン (IV) : 100 U/kg ボーラス、その後 900U /kg/24h
- 未分画ヘパリン (SC) : 150-300 U/kg q6h
- ダルテパリン (SC) : 150-175 U/kg q8h
- エノキサパリン (SC) : 0.8-1.0 mg/kg q6-8h
- リバロキサバン (PO) : 1-2 mg/kg q24h

[推奨強度 弱]

- ・ IMHA の抗凝固薬に関しては未分画ヘパリンのエビデンスレベルが最も高い。
- ・ 未分画ヘパリンの投与量を個々に調節した群は、非調節群よりも有意に生存期間が長い。抗 Xa 活性 0.35-0.7 U/mL を達成するには 150-566 U/kg q6h の未分画ヘパリンが必要である。
- ・ エノキサパリンやリバロキサバンは安全かつ有効でありうるが無作為化比較試験が不足。
- ・ エノキサパリンに関しては効果の不確実性が残っている。
- ・ ダルテパリンは静脈および動脈の抗血栓療法にとって有効である。血栓予防のための抗 Xa 活性の値は不確かであるが、0.5-1.0 U/mL を指標としている。
- ・ 獣医領域において抗 Xa 活性モニタリングは広く利用可能なわけではない。利用不可ならば、モニタリングに活性化凝固時間 (ACT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT)、トロンビン生成試験 (TGT)、粘弾性試験も利用可能である。

▶ 抗血小板薬が投与される場合、クロピドグレルがアスピリンよりも優先される。

- クロピドグレル : 1.1-4.0 mg/kg PO q24h
維持量の倍あるいは 10mg/kg までの増量は急速に血中濃度を上げるのに有効かもしれない。
- アスピリン : 1-2 mg/kg q24h
クロピドグレルと併用可

[推奨強度 弱]

- ・ クロピドグレルは犬の動脈血栓予防に有効である可能性がある。静脈血栓予防に関してはエビデンス不十分。
- ・ アスピリンは犬の動脈血栓予防に安全かつ有効である。静脈血栓予防に関してはエビデンスレベル不十分。
- ・ アスピリン 0.5mg/kg q24h はグルココルチコイドの併用において安全であるが、 ≥ 2 mg/kg は消化管出血の増加に関わる可能性がある。

| 補助療法と抗生物質治療

▶ 胃保護治療は以下のいずれかでのみ実施することを推奨する。

- － 胃腸潰瘍（メレナなど）の徴候
- － 潰瘍と消化管出血に発展する既知あるいは潜在性リスク因子

[推奨強度 弱]

▶ 胃保護治療はプロトンポンプ阻害薬を一定期間投与し、潰瘍や出血のリスク因子が軽減したらすぐに休薬することを推奨する。

[推奨強度 強]

▶ IMHA の犬においては地理的位置、生活習慣、旅行歴、輸入歴に応じて、個々の感染の危険性（血行性またはベクター媒介性）を評価することを推奨する。病原体の検査結果を待つ間に適切な抗菌薬を経験的に投与することを推奨する。

[推奨強度 強]

| 寛解期の犬のモニタリング

▶ IMHA から完全に寛解し、全ての治療を受けなくなった場合、寛解維持を確認するために4週間にわたってCBCと他の血液学的検査のモニタリングを継続すべきである。この期間を過ぎると、定期的なCBCとその他の血液学的検査は不要であるが、オーナーは貧血に関連する臨床徴候を監視し、観察されれば直ちに獣医師に連絡することを奨励すべきである。

[推奨強度 弱]

- ・ 犬がIMHAから回復し、休薬した後のモニタリングに関するエビデンスはない。
- ・ 経験的にIMHAの再発は急性であり、ルーチンのCBCは再発予測にはあまり役立たない。