

JOURNAL OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE

OPEN ACCESS

ACVIM

American College of **Veterinary** Internal Medicine

OXFORD

The Official Journal of
the American College of Veterinary Internal Medicine,
the European College of Veterinary Internal Medicine -
Companion Animals,
the European College of Veterinary Neurology, and
the European College of Equine Internal Medicine

【著作権】

All rights reserved. 本文書のいかなる部分も、書面による出版者の事前の許可なく、電子的、機械的、複写、録音、その他いかなる形式や手段によっても、複製、検索システムへの保存または送信することを禁じる。

【免責事項】

本稿に記載されている薬剤の名称及び用量、実験結果並びに臨床所見について、著者、編集者及び発行者らは妥当と考えられるあらゆる予防措置を講じて正確性の確認に努めた。表明された意見は著者らのものであり、必ずしも編集者や発行者の見解を代表するものではない。本稿に記載されている薬剤の使用及び用量並びに記載内容の解釈に関する最終的な責任は、医療従事者本人にあり、編集者及び発行者はそれらに起因する損害賠償の請求に対して一切の責任を負わないものとする。誤記に関しては編集者まで連絡のこと。

本資料はOxford University Press社による翻訳権の許可を得て、ロイヤルカナニージャパン合同会社により日本語に翻訳されました。

監訳者：福島建次郎（獣医師、米国獣医内科学専門医（内科））



ACVIM 承認ステートメント：犬の慢性炎症性腸症の診断及び治療ガイドラインに関するコンセンサス・ステートメントとシステマティック・レビュー

Romy M. Heilmann^{1,*}, Albert E. Jergens², Aarti Kathrani³, Karin Allenspach⁴, Silke Salavati Schmitz⁵, Simon L. Priestnall⁶, Julien R. S. Dandrieux⁵, Annette M. O'Connor⁷

¹ ドイツ・ライプツィヒ（郵便番号：SN 04103）ライプツィヒ大学獣医学部小動物科

² 米国アイオワ州エイムズ（郵便番号：50010）アイオワ州立大学獣医学部獣医臨床科学科

³ 英国ハットフィールド（郵便番号：AL9 7TA）王立獣医学校獣医臨床科学サービス部

⁴ 米国ジョージア州アセンズ（郵便番号：30530）ジョージア大学獣医学部病理学科

⁵ スコットランド・エディンバラ・イースターブッシュ（郵便番号：EH25 9RG）エディンバラ大学王立獣医学校

⁶ 英国ハットフィールド（郵便番号：AL9 7TA）王立獣医学校病理生物学・集団科学部

⁷ 米国ミシガン州イーストランシング（郵便番号：48824）ミシガン州立大学獣医学部大動物科学科

*連絡責任著者：Romy Heilmann, Department for Small Animals, College of Veterinary Medicine, University of Leipzig, Leipzig, SN 04103, Germany (romy.heilmann@kleintierklinik.uni-leipzig.de)

要旨

この 10 年間で、犬の慢性炎症性腸症の診断を可能にした優れた試験デザインの研究や治療選択肢の検討を行った臨床試験による成果が得られた。本ガイドラインでは、内視鏡、生検、病理組織、疾患分類等の診断アプローチ及び本症の管理に用いられるバイオマーカーに関する検討を行った。食事療法の選択肢についても、第一選択の食事療法とともに用いられる複数の治療方法の影響とともに評価を行った。

キーワード 犬・診断アルゴリズム・特発性・メタアナリシス・試験的治療

略語 ACTH, 副腎皮質刺激ホルモン; ACVIM, 米国獣内科学会; AES, ACVIM 承認ステートメント; AIEC, 接着性侵入性大腸菌; AMT, 抗菌薬療法; α_1 PI, α_1 -プロテイナーゼインヒビター; AST, 経口活性炭吸着剤 (クレメジン: AST-120); BCS, ボディコンディショニングスコア; BUN, 血中尿素窒素; CABI, 国際農業生物科学センター; CBC, 全血球計算; Cbl, コバラミン (ビタミン B₁₂); CCECAI, 犬の慢性腸症臨床活動性指標; CD, CD 抗原分類; CE, 慢性腸症; CES, 犬の内視鏡スコア; CEUS, 造影超音波検査; CI, 信頼区間; CIBDAI, 犬の炎症性腸疾患活動性指標; CIE, 慢性炎症性腸症; cPL, 犬特異的リパーゼ; CR, 完全寛解; CRP, C 反応性蛋白; CSES, 犬の簡易内視鏡スコア; CT, コンピュータ断層撮影; DTA, 検査の精度; EF, エンテロコッカス・フェシウム; Enrol, 治療介入群に登録された頭数; FISH, 蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション; FMT, 糞便微生物移植; Foxp3, フォークヘッド・ボックス p3; Tregs, 制御性 T 細胞; FR, 食物反応性; GC, 肉芽腫性結腸炎; GI, 消化管; GIC, 肉芽腫性回結腸炎; HE, ヘマトキシリン・エオジン染色; HCY, ホモシステイン; hyd, 加水分解; IBD, 炎症性腸疾患; IMD, 免疫調整剤; IgG, 免疫グロブリン G; IgY, 免疫グロブリン Y, IHC, 免疫組織化学; IL, 腸リンパ管拡張症; IL-1, インターロイキン-1; IR, 免疫抑制剤反応性; lim, 原材料を制限した; LR, 低残渣の; LT, 長期 (> 3 ヶ月); MCS, マッスルコンディショニングスコア; miR, マイクロRNA; MMA, メチルマロン酸; MTZ, メトロニダゾール; NF-KB, 核因子カッパ軽鎖活性化 B 細胞増強因子; NOD2, ノド2 結合オリゴマー化ドメイン 2; NR, 無反応; PARR, ポリメラーゼ連鎖反応法 (PCR) による抗原受容体遺伝子再構成解析; PAS, 過ヨウ素酸シッフ染色; PICO, 対象-介入-比較対照-評価項目; PIT, 対象-指標-検査; PLE, 蛋白喪失性腸症; POCUS, ポイント・オブ・ケア超音波検査; PR, 部分奏功; QOE, エビデンスの質; qPCR, 定量 PCR; RCT, 無作為化比較試験; Resp, 治療介入に反応を示した頭数; RFX, リファキシミン; RMBD, 生肉食; RoB, バイアスリスク; RR, リスク比 (相対危険度); SD, 標準食; SI, 小腸; SOR, 推奨の強さ; ST, 短期 ($\leq$ 3 ヶ月); TD, 療法食; Th, ヘルパー T 細胞; TLI, トリプシン様免疫活性; TLR, Toll 様受容体; tx, 治療; TYL, タイロシン; UPC, 尿蛋白・クレアチニン比; var, 変種; VCE, ビデオカプセル内視鏡検査; WSAVA, 世界小動物獣医師会

前文：米国獣内科学会による ACVIM 承認ステートメント（コンセンサス・ステートメント、エビデンスに基づく診療ガイドライン及びシステマティック・レビュー）は、臨床的に重要な動物の疾患の病態生理、診断及び治療に関する最新情報を獣医療界に提供することを目的にしている。関連トピックの選択、各トピックに関してステートメントの草案作成を行うことができる専門知識を有するパネル委員の選定、プロセスの完全性を保証するために必要なその他の事項については、ACVIM 理事会が統括及び管理を行っている。本稿のステートメントは、可能な限りエビデンスに基づく医学から導き出されるものだが、エビデンスが不十分な場合や矛盾している場合は、パネル委員会の解釈によるコメントが示される。草案については、パネル委員会が作成を行ったのち、ACVIM 会員からの意見を求め、必要に応じてこれらの意見がステートメントに反映される。続いて Journal of Veterinary Internal Medicine 誌に投稿を行い、発表前に再度編集が行われる。本ステートメント文書の内容については、著者が責任を負うものとする。

各著者の役割：Romy M. Heilmann 及び Albert E. Jergens は、ACVIM 承認ステートメント (AES) の共同委員長であり、筆頭著者として同等の貢献を行った。Annette M. O'Connor は、AES の手法に関する責任者である。Aarti Kathrani, Karin Allenspach, Silke Salavati Schmitz, Simon L. Priestnall 及び Julien R.S. Dandrieux は AES パネル委員である。

緒言

犬の慢性的な消化器症状は、一次及び二次診療において多く認められる受診理由であり、小動物の病院受診件数の最大 20~30% が嘔吐と下痢のいずれかまたは両方に関連している¹。この 10 年間、基礎研究及び臨床研究では犬の慢性腸炎の診断及び治療戦略の発展に集

点が当てられてきた²。

犬の慢性腸炎の病理発生機序は複雑であり、現在の知見によると食物や微生物叢を含む腸管内容物のほか、遺伝や免疫、環境因子が関与している。これらの点については他の文献にまとめられ、レビューが行われている²。

2010 年の ACVIM コンセンサス・ステートメントは、慢性腸炎が

受付：2025 年 9 月 29 日 修正稿提出：2025 年 10 月 8 日 受理：2025 年 10 月 8 日

©The Author(s) 2026. Published by Oxford University Press on behalf of the American College of Veterinary Internal Medicine.

本稿は、クリエイティブ・コモンズ・ライセンスの非営利表示規定のもと (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)、原作の引用が適正に行われることを条件にその再利用、頒布及び複製が形式にかかわらず無制限に許可されているオープンアクセス論文である。営利目的での再利用を行う場合は、別刷り及び別刷りの翻訳権について reprints@oup.com まで問い合わせること。その他の許可については、当社サイトの本論文掲載ページにある「Permissions」リンクより RightsLink サービスに申請を行うこと。その他の情報については journals.permissions@oup.com まで連絡すること

疑われる小動物に対し、より標準化されたアプローチを実践していく上で重要な節目となった³。犬の慢性腸炎の分類、診断及び治療におけるさらなる重要な進歩を受け、この15年前に発表されたコンセンサス・ステートメントを改訂する必要性が生じた^{2,3}。

近年、ACVIM承認ステートメント（ACVIM-endorsed statements：AES）に新たな分類体系とアプローチが採用されることになった⁴。本ガイドラインの作成は、ACVIMの新方式の採用前に開始されたが、新たなAES方式も部分的に取り入れることとなった。したがって、本ステートメントの作成にあたっては、新たに作成されたAESの標準操作手順及び特定プロトコル（補足資料S1）の多くに準拠し、関連する獣医学文献やシステマティック・レビュー（エビデンスレベルI~III）の徹底的な検討とパネル委員会による繰り返しの議論を通じた合意形成を行ったのち（補足資料S2）、完全なコンセンサスに至るまでパネル委員会の匿名投票を実施した（デルファイ法^{5,6}）。

材料及び方法

用語に関するコンセンサスは、疾患を特徴づける用語の検索に続いてデルファイ法によりこれらの情報を統合するという2段階のプロセスで実施した（補足資料S3）。シグナルメント（症例の背景因子）に関する情報は、コホート研究及び症例対照研究から得た。本症の診断については、パネル委員会が決定した慢性炎症性腸症（chronic inflammatory enteropathy：CIE）の標準的な診断基準として、試験的治療に対する反応または内視鏡検査後の病理組織検査のいずれかまたは両方とした。

推奨される診断アプローチの確定を行うため、PIT（population-index-test：対象-指標-検査）フォーマットにてPubMed及び国際農業生物科学センター（Centre for Agriculture and Bio-science International：CABI）のデータベースを用い（2024年6月19日アクセス；補足資料S4-1）、文献の包括的かつ体系的な調査を実施した。検索実施後（生物種、疾患、診断基準及び検査に関連する用語を検索）⁷、DistillerSR（<https://www.distillersr.com>；カナダ・オンタリオ州オタワ）にアップロードし、重複の除外を行い（発行日制限なし）、重要な文献が含まれているか検証した（補足資料S4-2）。DistillerSRのAIツール（補足資料S4-3）を用いて表題及び要旨のスクリーニングを行い（レベル1）、続いて関連性のある表題の文献の本文の評価を行った（レベル2）（補足資料S4-4）。検査精度（diagnostic test accuracy：DTA）比較研究の試験デザイン分類法を用いて⁸、試験デザインの特長^{9,10}及びスペクトラム（範囲）バイアスだけに基づくバイアス評価（補足資料S5）を行った^{11,12}。検査精度のパラメータ（補足資料S6）を用いて、症例にとって重要なアウトカムの評価を行った¹³⁻¹⁶。意見の不一致があった場合には、パネル委員会でディスカッションを行い、デルファイ法によりコンセンサス形成を行った。推奨される診断アプローチのフローチャート（図1）、全体的なエビデンスの質（quality of the evidence overall：QOE）（「非常に低」「低」「中」「高」にランク付け）と結果として得られた推奨の強さ（strength of the recommendation：SOR）（「強」「弱」「条件付き」にランク付け）を合わせて表示した¹⁵。

治療方法については、PICO（population-intervention-comparison-outcome：対象-介入-比較対照-評価項目）フォーマット

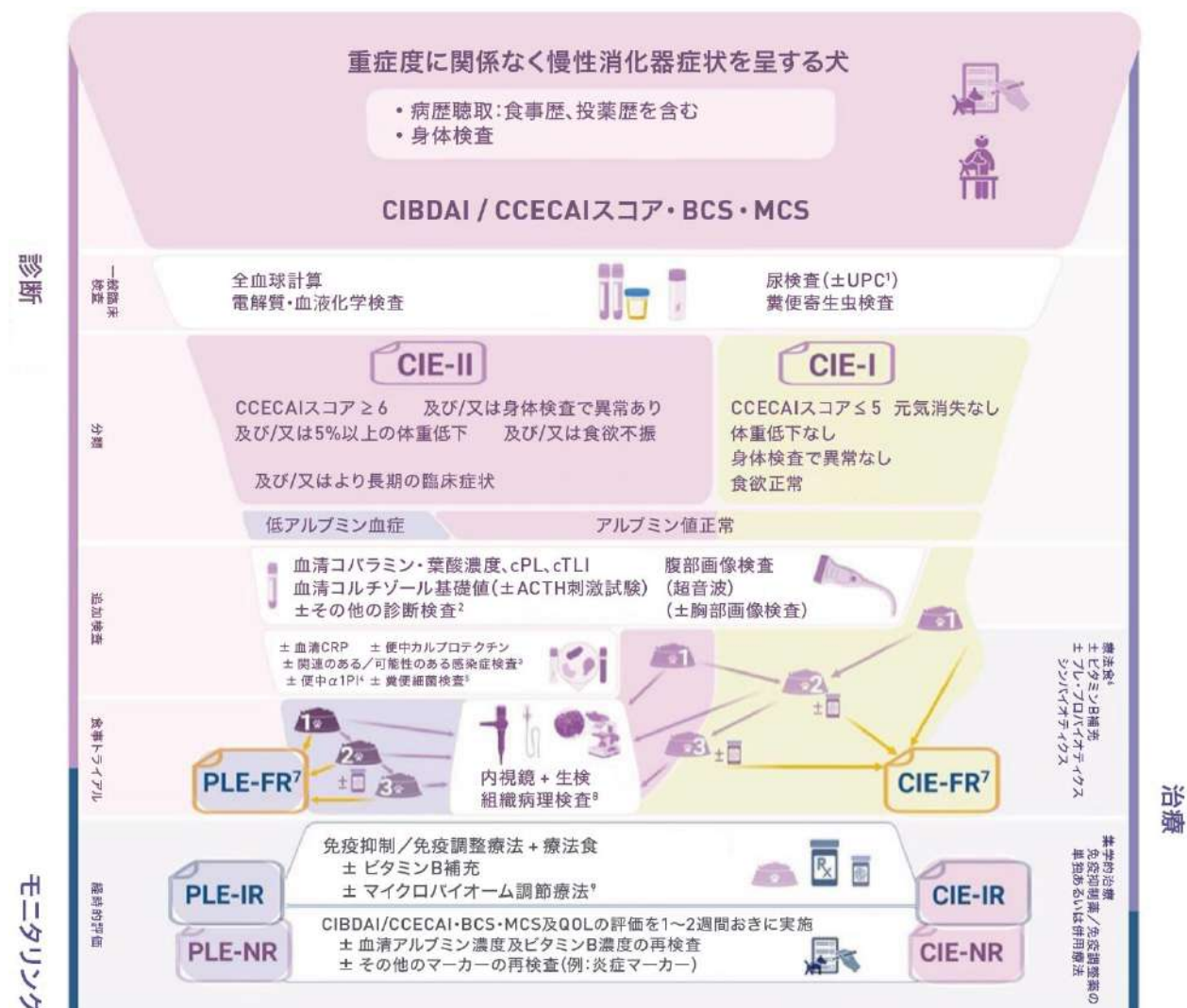
にてPubMed及びCABIのデータベースを用い（2025年1月12日アクセス；補足資料S7-1）、文献の体系的な調査を実施した。検索（生物種と疾患、治療介入に関する用語を検索）及びDistillerSRへのアップロードを行ったのち、重複文献の除外と重要な文献が含まれているか検証を行い（補足資料S7-2）、2名のパネル委員がレベル1のスクリーニングを行った（補足資料S7-3）。関連性のある文献についてレベル2のレビューを行い（補足資料S7-3）、PICO、試験デザイン及び無作為化比較試験（randomized controlled trial：RCT）デザインのバイアスリスクに関する情報を抽出した¹⁷。全体的なエビデンスのランク付け（エビデンスレベル）に基づき推奨される治療と診断的治療（食事介入）のパートを作成した（補足資料S7-3）。

パネル委員会は、幅広い状況（例：一般診療、二次診療、リソースが豊富または限られている環境）に適用できるガイドラインの作成を目標とし、典型例の画像と診療に役立つスコアリングシートのテンプレート補足資料として含めた。

推奨及び根拠

用語及び対象集団（シグナルメント）

慢性炎症性腸症（CIE）という用語を用いることで合意に達した（補足資料S3）。パネル委員会は、類似しているが同一ではない人の消化器疾患と区別するため、炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease：IBD）という用語を避けるよう提案する¹⁸⁻²⁰。



¹ とくに低アルブミン血症の犬。

² 適応と考えられる、または疑われる場合 (例: 胆汁酸刺激試験、凝固検査)。

³ 居住地域や旅行歴による。

⁴ とくに PLE 好発犬種や重度の筋量低下が認められる犬。

⁵ 肉芽腫性結腸炎 (GC) や肉芽腫性回結腸炎 (GIC) が疑われる場合やリスク因子がある場合 (例: 一般的でない食事)。

⁶ 飼い主に指導を行った上で 2〜3 週間以上。食事歴と関連所見に応じて選択。

⁷ 寛解に役立った食事を 12〜14 週間以上継続 (PLE の場合は長期必要な可能性あり)。

⁸ GC または GIC が疑われる場合は、結腸生検検体の培養検査を含む (± 感受性試験)。

⁹ 主にプレバイオティクス、プロバイオティクスまたはシンバイオティクス (例: DSF)。抗菌薬の投与は厳密に適応症だけに限る。FMT は CIE-NR の補助療法として考慮。

黄色い矢印: 完全寛解 (CIBDAI または CCECAI スコアの減少率 > 75%)

赤い矢印: 部分奏功 (CIBDAI または CCECAI スコアの減少率 25〜75%) または反応なし (CIBDAI または CCECAI スコアの減少率 < 25% または増加)

図 1 犬の CIE の診断に推奨される検査の流れ。症例のシグナルメント、疾患の重症度と慢性度に基づき、2 種類 (臨床評価により CIE-1 または CIE-II に分類) のアプローチが推奨される

犬の CIE は、持続的なあるいは再発性の消化器症状とさまざまな程度の粘膜の炎症を特徴とする消化器疾患群である^{2,21-23}。犬においては、蛋白喪失性腸症 (protein-losing enteropathy: PLE) 及び肉芽腫性結腸炎 (granulomatous colitis: GC) が CIE とはまったく別

の疾患であるというエビデンスが現在得られていないことから、PLE 及び GC は CIE の延長上にある表現型の 1 つと考える。下痢、嘔吐、食欲の変化、体重低下等の臨床症状は、影響を受けた腸管の部位及び粘膜の炎症の程度によってさまざまである^{2,21}。慢性炎症性

腸症は、おそらく宿主の免疫状態、遺伝的素因、腸内微生物叢、環境因子等の多因子が関与する疾患である^{2,24,25}。これらの因子がさまざまに相互作用し、多様な疾患像を生み出している²。腸内微生物叢の多様性の低下、エンテロバクター科細菌の増加^{24,26-29}及び胆汁酸代謝異常³⁰⁻³⁵を特徴とするディスバイオーシス（腸内微生物叢の乱れ）については数多くの報告がある。CIEの犬では粘膜のサイトカインパターンに変化が見られるが、ヘルパーT細胞（T helper：Th）のいずれのサブタイプ（Th1、Th2またはTh17）が優勢なのかはまだはっきりしていない^{24,36}。腸内微生物叢の代謝の変化（例：短鎖脂肪酸の産生低下等）、宿主の防御因子の低下（例：消化管の粘液層）及び腸上皮バリアの破綻は免疫系の異常な応答に寄与し、消化管の慢性的な炎症を引き起こす^{2,24,27,29,37}。

本症は中齢期の犬に多いが、若齢期に生じることもあり、とくに食物反応性CIEは若い犬で認められることがある^{21,23,38}。性差は報告されていない²²。CIEはどの犬種でも認められるが、ジャーマン・シェパード・ドッグ、ソフトコート・ウィートン・テリア、シャー・ペイ等の好発犬種も報告されている^{24,39,40}。慢性炎症性腸症は世界中で有病率が高く、2つの研究で小動物の病院受診の原因の20-30%が、嘔吐、下痢、もしくはその両方であることが報告されている^{1,23}。

診断アプローチと予後

CIEの診断は除外診断が重要だが、いくつかの検査所見はこの疾患を特徴づけるものであり、それらの結果を統合することで診断や予後に関する情報を得ることができる。

一般的に診断検査の特徴を紹介する場合は、比較対象試験に基づいた疾患の検出感度や特異度について述べることが多いが、パネルメンバーはここでは診断にも有用で、予後因子としても報告されている検査の特徴について触れることとした。原著論文として報告されている研究の多くは統計学的検出力に乏しいかコホートの選択が適切ではなく（例：健康な対照群との比較によるスペクトラム・バイアス等）、また、エビデンスにも乏しく、比較対象がないケースシリーズも認められる（補足資料S5）。したがって、パネル委員会は、診断アプローチに関しては限られたエビデンスしか得ることができなかった。

臨床検査

身体検査

推奨：動物病院を訪れるすべての症例に対して丁寧な身体検査を行うべきである。CIEが疑われる症例に対しては、診断の一環として、栄養不良状態を評価することを目的にボディコンディションスコア（body condition score：BCS）及びマッスルコンディションスコア（muscle condition score：MCS）、そして低アルブミン血症の徴候（例：腹水、末梢浮腫）がないか確認すべきである（SOR＝強）。

根拠：CIEの犬（とくにPLE）は消化器疾患のため栄養不良状態になりやすい。小腸（small intestine：SI）のCIEではBCSの低下が認められ⁴¹⁻⁴⁵、免疫抑制剤反応性のCIE（immunosuppressant-responsive CIE：CIE-IR）の犬では、診断時のBCSの低下が治療への反応、死亡率及び長期寛解に関する予後不良因子であることが、ある多施設共同前向きコホート研究により報告されている⁴⁶。PLEの犬の約3分の2では、診断時にBCSが低く、筋萎縮が認められる⁴⁷。慢性炎症性腸炎、あるいは腸リンパ管拡張症によるPLE

の犬では、軸上筋の筋量低下の重症度と被毛の状態が、診断から6ヶ月以内の治療抵抗性（臨床的寛解に至らないこと）と関連することが示唆されている⁴⁷。腹水または浮腫の存在は、栄養素の吸収障害またはPLEを示唆している可能性があり、疾患の悪化と予後不良との関連性を示すことが一般的である²¹。BCS、MCS、腹水及び末梢浮腫は、疾患の臨床症状の重症度と転帰の指標となることから、診断（訳注：CIEの分類）にも有用である（QOE＝中）。

疾患の臨床的重症度分類

推奨：CIEが疑われる全頭について、臨床検査の一環として疾患の臨床的重症度分類を行うべきである（犬の炎症性腸疾患活動性指標[Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index：CIBDAI]、または、血清アルブミン濃度の測定を行った場合は犬の慢性腸症臨床活動性指標[Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index：CCECAI]を用いる）（補足資料S8）（SOR＝強）。

根拠：CIBDAI及びCCECAIのスコア判定システムは、CIEの診断に非特異的な評価基準も含まれているが、CIEが疑われる犬と健康な犬の区別に有効である^{45,48-51}。いずれのスコア判定システムも疾患の臨床的重症度を評価するものであり、CIBDAIは臨床所見⁵²と病理組織所見⁵³⁻⁵⁸との関連性が示されている。CCECAIは、CIBDAIに3種類の評価項目（血清コバラミン濃度、血清アルブミン濃度及び搔痒）を追加することで予後に関連した検出力も高められている^{41,59}。CCECAIと十二指腸、結腸の組織病変との関連性については、一貫したデータは得られていない^{58,60}。

CIBDAI^{27,31,51,53,57,61-65}とCCECAI^{46,65-67}の両方のスコア判定システムから得られた累積スコアは、治療とともに低下することから、診断にも利用できると推測される。CIBDAI^{21,34,63,68}及びCCECAI^{21,38,50,69,70}は、治療への反応性に基づくCIEの分類との関連性が示されている。食物反応性CIE（food-responsive CIE：CIE-FR）の犬はスコアがもっとも低く、CIE-IRではもっとも高くなるが、すべての研究でCIBDAIとCCECAIによるCIE-FRとCIE-IRの区別が可能であると確認されているわけではない^{67,71}。CCECAIスコアにはアルブミンが項目として含まれているため、PLEの症例ではCCECAIスコアが高くなる傾向にあるが、CCECAIスコアの高値自体が、疾患がより重度であることを反映している場合もある^{37,68,72-75}。ベースラインと比べてスコアが低下した場合は臨床的な改善を示唆し（<25%：反応なし；25%～75%：部分奏功；>75%：完全奏功または寛解）^{44,62}、CIBDAI^{41,76}及びCCECAI^{21,46,50,77,78}の両方において、スコアの高さが予後不良または死亡（非生存）と相関することが示されている。ベースラインのCCECAIとPLEの転帰の関連性に関する報告はまちまちであり、差はないと報告する研究もあれば⁷⁹⁻⁸²、死亡リスクの上昇との関連性を示した比較的大規模な研究もある⁷⁴。CCECAIの改善に伴う生存期間の延長を示した研究もある^{73,79}。

CIEと消化器型リンパ腫全体を比べると、CIBDAI^{48,83}にもCCECAI⁴⁸にも差がないが、高グレードの消化器型リンパ腫全体⁸⁴及び消化管がん⁸⁵ではCIEと比べてスコアが高くなる。

その他の診断マーカーとスコアを組み合わせることで、CIEの診断精度と治療への反応の予測がさらに向上する可能性がある。便中カルプロテクチン^{57,69,86}及びC反応性蛋白（C-reactive protein：CRP）^{51,53}は、疾患の重症度判定とCIE-IRの区別にさらに役立つ可能性が示唆されている。血清コバラミン濃度については、一貫した研究結果は得られていない^{87,88}（QOE＝中）。

臨床病理

一般臨床病理検査

推奨：CIE が疑われる全頭について、血液学的検査、電解質を含む血液化学検査、糞便寄生虫検査及び尿検査〔低アルブミン血症の場合は尿蛋白・クレアチニン比（urine protein-to-creatinine ratio：UPC）を含む〕を並行して、あるいは臨床的に妥当な順序で実施し、CIE でよく認められる消化器症状と同様の症状を示す他臓器の疾患を除外し、症例の状態の全体的な評価（例：CIE の合併症等）を行うべきである（*SOR* = 強）。

根拠：CIE の犬の 12～19% で非再生性正球性正色素性貧血が生じる^{41,72,89}。血中の好中球リンパ球比の上昇は、疾患の重症度（CCECAI スコア）と関連性を示し、治療に対する反応性に基づいた CIE の分類に役立つ（CIE-FR 対 CIE-IR）⁸⁹⁻⁹²。重度の CIE は血小板増多症^{42,93,94}を伴うことがあり、凝固亢進（PLE の犬の 63～100% で認められる）により血栓塞栓症が起りやすくなると考えられている^{77,94}。

PLE の結果として低アルブミン血症と汎低蛋白血症が生じることがあり、これらの重症度は予後因子となる^{21,41,46,71-74,76,79,95}。PLE では低カルシウム血症、低マグネシウム血症及び低コレステロール血症も認められることがあり^{41,51,74,76,79,80,96,97}、血中尿素窒素（blood urea nitrogen：BUN）の上昇は予後不良因子である^{73,74,79}。電解質異常は、CIE の犬の 5～19% で生じ、重度の異常が認められる場合もある⁷³。内部寄生虫症は CIE と同様の症状を示すことがあるが⁴¹、ジアルジア抗原の（訳注：糞便中への）排泄は健康な犬でも CIE の犬でも認められる⁹⁸（*QOE* = 中）。

その他の臨床病理検査

推奨：CIE-II が疑われる犬では（図 1）、コバラミン（ビタミン B₁₂）、膵臓疾患マーカー（膵リパーゼ、トリプシン様免疫活性〔trypsin-like immunoreactivity：TLI〕）、血清基礎コルチゾール濃度の検査を行い、疾患の重症度評価と併発症の可能性と同様の消化器症状を示す他臓器疾患の除外を行うべきである（*SOR* = 強）。

一部の犬については、胆汁酸検査や副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotrophic hormone：ACTH）刺激試験、葉酸（ビタミン B₉）濃度、ビタミン D 濃度、血液凝固検査を行うこともできる（*SOR* = 条件付き。適応、他疾患の疑い、併発症による）。

根拠：低コバラミン血症は予後不良因子であり、CIE の犬の 19～61% で認められるが^{21,31,41,60,69,70,72,78,87,96,99-103}、コバラミン濃度が正常だからといって CIE が除外できるわけではない^{41,70,87,104}。血清コバラミン濃度が正常範囲低めでも、細胞内コバラミン欠乏症が生じている可能性がある¹⁰⁴⁻¹⁰⁶。低葉酸血症は、CIE の特徴の 1 つであり、罹患犬の 1～47% で報告されているが^{31,41,69,70,72,74,78,88,96,100,102}、CIE に特異的というわけではなく、腸内ディスバイオーシスや低コバラミン血症に続発して見かけ上の正常値または高値が認められることがある^{88,104}。肝疾患、膵外分泌不全及び慢性膵炎は、CIE と重複する症状を示すことがある^{41,88}。血清中の膵特異的リパーゼの活性または濃度の上昇は、膵炎の併発を示唆しており、CIE の犬の予後不良因子である¹⁰¹。ナトリウム及びカリウムの濃度が正常な副腎皮質機能低下症（以前は非定型副腎皮質機能低下症と呼ばれていた）も CIE と同様の症状を示すことがある¹⁰⁷。低ビタミン D 血症は、CIE の犬の最大 35% で検出され（とくに PLE）、負の転帰との関係が示され

ている^{76,80,97,100,108,109}（*QOE* = 中）。

疾患バイオマーカー

推奨：CIE-II に分類される犬では、適切な食事療法試験の実施歴の有無にかかわらず、炎症性マーカー（CRP、便中カルプロテクチン）または消化管内蛋白漏出マーカー（便中 α_1 -プロテイナーゼインヒビター： α_1 PI）の検査を考慮する（*SOR* = 条件付き。CIE や PLE が示唆される、または疑われる場合）。

根拠：血清 CRP 濃度は、CIE の犬において疾患の進行と治療への反応の評価に用いることができるが^{21,51,53,57,66,69,110}、2.7 倍以上の変化が認められる場合しか意義はない¹¹¹。血清 CRP 濃度は、CIE の犬が免疫調整剤による治療を必要とするかどうかの判定に役立つ可能性が示唆されているが²⁶、疾患の重症度とは必ずしも結びついていない^{21,51}。便中カルプロテクチンは^{37,57,72,86,95,99,110}、犬の CIE の重症度の指標となり^{57,69,86,95}、治療への反応の予測にも役立つ可能性がある⁶⁹（*QOE* = 中）。

1 歳以上の犬における便中 α_1 PI 濃度の上昇は、血清アルブミン濃度とは関係なく腸管内蛋白漏出のサインであり、PLE と一致する組織病変が認められる場合がある^{60,72}。その他、CIE の犬において、炎症や免疫介在性疾患^{37,51,54,57,69,72,78,84,95,99,102,112-126}、腸機能^{66,127-130}の複数のバイオマーカーやゲノムマーカー^{37,54,85,119,120,131-133}の研究が行われているが（補足資料 S6）、まだ利用できないか診断精度に関するデータがないため、現在のところはまだ臨床的には重要性がない（*QOE* = 低）。

局所または全身性の感染症の検査

推奨：CIE が疑われる犬では、原因として関連性の高い感染症（例：*Histoplasma capsulatum*、*Heterobilharzia americana*、*Leishmania infantum*）の流行地に住んでいる、あるいは訪問歴がある場合、臨床評価の一環としてこれらの検査を行うことを考慮する（*QOE* = 条件付き。地理的条件による）。

根拠：特定の地域において認められる感染症（例：腸ヒストプラズマ症）の CIE の犬における有病率は不明だが¹²⁵、感染性の原因の見落としは、とくに免疫抑制剤による治療を行う際に重大な影響を及ぼす可能性がある（*QOE* = 低）。

細菌検査

推奨：CIE が疑われる犬では、特定のリスク因子（例：GC の疑い、生肉を与えている）がある場合に粘膜または糞便の培養検査を考慮する（*SOR* = 条件付き。GC や生肉食等のリスク因子が疑われる、または特定された場合）。糞便中の腸内細菌叢解析は個別の症例に応じた治療アプローチの参考にできる可能性がある（*SOR* = 弱）。

根拠：CIE の原因として細菌感染を支持するエビデンスはないが^{21,134}、生肉の給与はリスク因子であり（例：カンピロバクター等）、人獣共通感染のリスクもある^{21,41}。GC は、CIE の独特の病態の 1 つだが、粘膜接着性侵入性大腸菌（adherent and invasive *Escherichia coli*：AIEC）を特徴とする。薬剤耐性率が高いため、粘膜の培養と感受性試験を必要とする¹³⁵。CIE の犬における糞便微生物叢の変化は、CIE-IR と CIE-FR でいくつかの相違点が認められており、^{27,31,45,136}、機能レベルでの変化を示唆するメタボローム（代謝産物）パターンとの関連が示されている^{27,31,34,37,44,64,65,70,84,102,119,128,136-146}。糞便ディスバイオーシス指数は、CIE の犬で頻繁に変化が認められ、腸内細菌叢全体の異常を反映すると考えられている 7 種の細菌

群の変化¹⁴⁷に加えて、総菌数に基づいて腸内微生物叢の評価を行う^{27,31,45,48,62,143} ($QOE = 低$)。

アレルギー特異的免疫グロブリン

推奨：現在、血清を用いたアレルギー検査の CIE の犬におけるエビデンスは欠如しており、以前に食事療法試験を適切に実施していない CIE の犬において、適切に計画された除去食試験を進めることを検討した方がいいと思われる ($SOR = 条件付き$ 。利点が実証されていない)。

根拠：食物アレルギー特異的免疫グロブリンの濃度は、犬の CIE の診断や管理に役立つことが確認されていない ($QOE =$ エビデンスなし)。

画像診断

一般画像検査

推奨：CIE が疑われる場合は、どのような犬であっても診断目的の腹部超音波検査 (腸壁、所属リンパ節及び他臓器の評価と腹水の有無の確認) を実施し、CIE と同様の症状を示す疾患を除外する必要がある。とくに、中程度から顕著な臨床症状 (CIBDAI あるいは CCECAI スコアが 6 以上)、体重低下 (5%以上) または低アルブミン血症が認められる場合や食事療法に反応を示さない場合 (「[診断目的の試験的治療](#)」を参照) に推奨される ($SOR = 強$)。

胸部画像検査は、CIE の影響が胸部に及んでいると考えられる場合 (例：PLE による胸水) または他の鑑別疾患や併発症が疑われる場合 (例：心疾患、腫瘍、ヒストプラズマ症、プラストミセス症等の感染症) に考慮すべきである ($SOR = 条件付き$ 。胸部への波及または併発症が疑われる場合)。

根拠：CIE の犬において、B モードの超音波検査は (図 2) 主に他の基礎疾患の除外に用いられる^{21,50,66,73,77,83,99,100,107,109,117}。腸壁の肥厚は (補足資料 S9) CIE でよく認められるが^{100,148}、炎症を示唆するわけではない^{149,150}。粘膜のエコー源性的変化、小腸の皺形成及び累積超音波スコアの上昇は、症候性の CIE^{148,149} と関連性を示すが、病理組織学的な重症度との関連性はない^{72,151}。CIE の犬で小腸の粘膜が正常な低エコー源性を示す場合、80%以上の感度と特異度で CIE-FR を示唆する所見だとされているが、CIE のその他のサブタイプでも重複して認められる所見である¹⁴⁹。いくつかの二次的な所見 (例：リンパ節腫大、波状の小腸) は、CIE ではなく消化器型リンパ腫を強く示唆する^{148,149}。PLE の犬の最大 93%が小腸の超音波検査で変化を示すが⁷²、このような変化には、腹水 (73~79%^{72,82,96})、粘膜の線状または斑状の病変 (47~91%^{72,82,96})、リンパ節腫大 (18~40%^{72,82,96}) 小腸の運動機能障害または拡張 (10~23%^{96,150}) が含まれる。これらは PLE の重症度や治療の必要性とは関係していないが^{72,96,150}、転帰に関連している可能性がある¹⁵⁰。高エコーの線状病変は、PLE の原因となる腸管リンパ管拡張症に 75%の感度と 96%の特異性を示すが¹⁵⁰、高エコーの斑状病変は非特異的な所見である¹⁴⁹ ($QOE = 中$)。

レントゲンは CIE の診断では副次的な役割を持ち、閉塞や肉眼レベルの腹腔内の異常を除外し^{73,150}、胸水 (PLE の場合) や CIE 以外の疾患の確認に主に用いられる ($QOE = 非常に低$)。

高度画像診断

推奨：文献のレビューにより、造影超音波検査 (contrast-enhanced

ultrasonography : CEUS)、コンピュータ断層撮影 (computed tomography : CT) または MRI による腸画像診断 (MR エンテログラフィ) による犬の CIE の診断に関連性のある情報はほとんど得られなかった。しかしながら、臨床獣医師はこれらの手法を自分の判断で選択してもよい ($SOR = 条件付き$ 。適応による)。

根拠：造影超音波検査は症候性 CIE の犬と健康な犬を区別することができ、検査結果は臨床的及び組織学的な重症度と相関性を持つことが示されている¹⁴⁸。ただし、リンパ腫や CIE のサブタイプを区別することはできない ($QOE = 低$)。他の高度画像診断法は、犬の CIE における検討がまだ行われていない ($QOE = 非常に低$)。

診断目的の試験的治療

診断的治療の第一選択

推奨：CIE は除外診断で診断され、治療に対する反応によってサブタイプに分類されることから (CIE-FR または CIE-IR)、試験的治療の有効性は診断の一段階として捉えることもできる。食事療法試験は、CIE が疑われ、臨床的に安定しており食欲低下や食欲廃絶が認められない犬において、侵襲的な検査を行う前に推奨される診断的治療の第一選択である (「[内視鏡検査と生検及び病理組織学的検査](#)」を参照) ($SOR = 強$)。

根拠：CIE の犬の 38~89%は食物反応性であり^{38,41,134,153}、多くが食事療法のみで長期 (>3 ヶ月) にわたり臨床的寛解を維持できることから^{21,38,134,153-155}、試験的治療としての食事療法は、適切な治療の (診断の) スタートポイントである¹⁵² (「[食事療法](#)」を参照) ($QOE = 高$ ；食事療法を初期治療に用いた RCT 及び非 RCT がある)。

食事療法試験

推奨：完全な食事療法試験とは、療法食 (高消化性療法食、原材料を制限した新奇タンパク食、加水分解タンパク食、アミノ酸食、高繊維食、低脂肪~超低脂肪食、手作り食) だけを少なくとも 2 週間以上給与することをいう。食事歴 (補足資料 S10)、消化器症状、重要な身体検査所見及び検査結果に基づき療法食を選択する (「[食事療法](#)」を参照)。可能であれば、異なる療法食を用いて少なくとも 3 回の試験を考慮するべきである。療法食試験を適切に実施できるよう飼い主の指導を行い、臨床反応のモニタリングを少なくとも週 1 回行う (CIBDAI または CCECAI を用いる) ($SOR = 強$)。

臨床的寛解が得られた療法食を他の食事に切り替える前に少なくとも 12 週間継続する。ただし、PLE の場合は、効果を示した食事で長期間の維持を行った方がよいかもしれない ($SOR = 条件付き$ 。食事療法に対する反応による)。

根拠：CIE の犬では、特定の消化器症状及び食事歴^{21,33,38,66,77,82,134,153-170} によってはいくつかの種類の食事が有効な場合があり、可溶性食物繊維の最適化は腸内の恒常性に役立つことがある^{154,164}。通常、臨床的反応は、食事療法の開始後 10~14 日で見られるようになることが多いが^{21,33,55,134,153,154,156,162,168,171}、臨床症状が間欠的に認められている場合には、効果の発現までにさらに時間がかかることもある。なお、高消化性療法食では、長期寛解が得られる可能性が低い (17%) ことが報告されている^{153,154,172}。良好な反応には、三大栄養素の量、種類または供給源、抗原の制限¹⁵⁴、その他の栄養因子 (例：消化性、給与の頻度) が関係していることがある。したがって、CIE の犬では (PLE の有無に関わらず) 反応が認めら

れるまでに 3 種類以上の食事療法が必要になることがある^{155,167} (*QOE* = 高)。

寛解が 12~14 週間持続した後、療法食から切り替えても CIE の犬の 31~79% で臨床的な寛解が持続することが示されているが^{21,153}、オーナーの食事に関するコンプライアンスが低い PLE の犬では再発率が高いことが報告されている¹⁷³ (*QOE* = 中)。

その他の診断的治療

推奨：厳密な食事療法を 2 週間継続し（「[モニタリング](#)」を参照）、奏功が得られた場合に食事反応性の CIE と確定できる（「[食事療法](#)」を参照）。CIE が疑われる犬（PLE 有りまたは無し）及び食事療法のみに対する反応が不完全な場合には、プレバイオティクス、プロバイオティクスまたはシンバイオティクスによる追加療法を考慮することができる（「[プレバイオティクス、プロバイオティクス、シンバイオティクス及び糞便微生物移植](#)」を参照）（*SOR* = 条件付き。食事療法への反応による）。

適切な食事療法を 3 回実施しても反応が得られなかった犬では、次の治療（免疫調製剤等の治療選択肢の使用）に進む前に、可能であればまず腸の炎症に関する確認と評価を行う（内視鏡検査と生検。「[内視鏡検査と生検及び病理組織学的検査](#)」を参照）。AIEC による GC や肉芽腫性回結腸炎（granulomatous ileocolitis : GIC）を含め、CIE が疑われる症例に対して、経験的抗菌療法を行うことは推奨されない（「[抗菌療法](#)」を参照）（*SOR* = 強）。

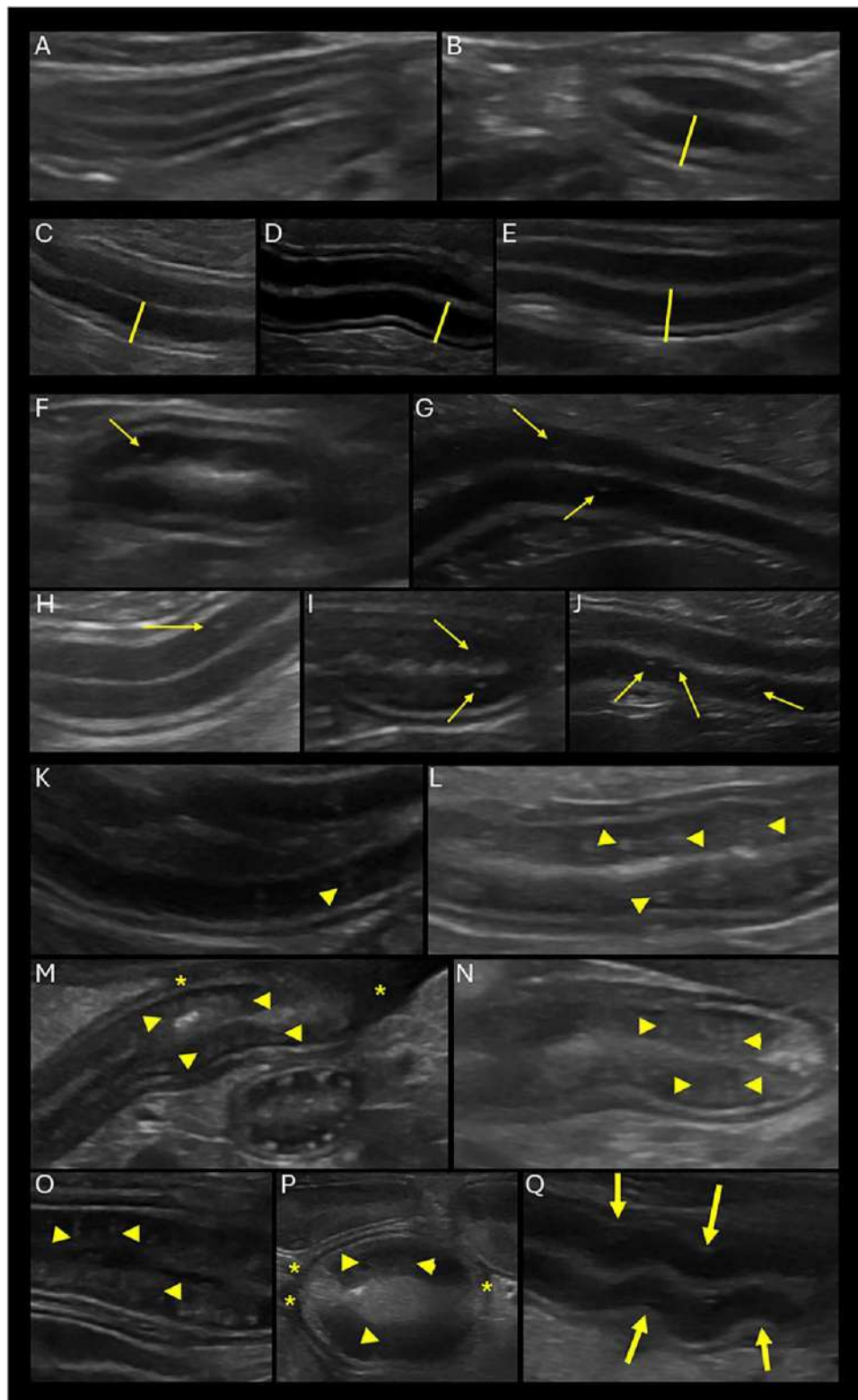


図2 CIEの犬における特異的な超音波検査画像 (A) 正常な小腸壁 (B-E) さまざまな程度の腸壁及び粘膜層の肥厚 (黄線) (F-J) 粘膜層で認められたさまざまな数の高エコー斑状病変 (矢印) (K-P) 重症度に応じて多く認められる高エコーの線状病変 (矢頭) (Q) 波状の腸壁 (矢印) (M, P) 腹腔内の貯留液 (アスタリスク)。

根拠：プレバイオティクス、プロバイオティクスまたはシンバイオティクスは、食事療法や免疫調製剤との併用で有益なことがあるが、単独では臨床的反応に有意な影響を及ぼさないことが多くの研究で示されている^{157,174-187}。ある RCT において、特定の多菌株（8 種）プロバイオティクス（デシモーネ配合）（「**プレバイオティクス、プロバイオティクス、シンバイオティクス及び糞便微生物移植**」を参照）によりプレドニゾン・メトロニダゾール併用療法と比べて（やや時間はかかるものの）同程度の臨床的寛解が得られ、さらなる利点として粘膜免疫寛容が認められたことが報告されている¹⁷⁵（*QOE* = 弱）。

経験的抗菌療法（例：タイロシン）に対する反応は短期間に限られることが多く、中止後の再発率が高く、重度の腸内ディスバイオーシスが長期間持続することが知られている^{38,103,188-190}（*QOE* = 中）。

通常、免疫調製剤に対する反応は早い（グルココルチコイドで中央値 5 日間）^{21,175,191}、炎症は他の原因により二次的に生じている場合があり（CIE と同様の症状を示す疾患）、これらの中には免疫抑制剤の使用によって悪化したり（例：消化管ヒストプラズマ症等の感染症）、予後が悪化したりする疾患もある（例：リンパ腫等の消化管腫瘍）（「**局所または全身性の感染症の検査**」「**細菌検査**」及び「**その他の治療について**」を参照）。現在のところ、食事療法と短期的抗炎症薬の併用を支持するエビデンスはない。AIEC による GC や GIC が疑われる場合は、確定診断に侵襲的な検査（内視鏡検査と生検）を必要とし、粘膜組織生検検体を用いて感受性試験を行い、抗菌薬の選択を行う。他にも腸内細菌叢への介入として有効な方法がある（例：糞便微生物移植¹⁹²⁻¹⁹⁶）、推奨できるようになるにはさらなる研究が必要である（*QOE* = 弱）。（「**プレバイオティクス、プロバイオティクス、シンバイオティクス及び糞便微生物移植**」を参照）。

内視鏡検査と生検及び病理組織学的検査

内視鏡検査実施前の検査

推奨：CIE が疑われる犬では、適切な食事療法試験や消化管内視鏡検査を実施する前に、身体検査（CIBDAI、CCECAI、BCS 及び MCS の評価を含む）、一般臨床検査（血液学的検査、電解質を含む血液化学検査、尿検査、糞便寄生虫検査）、消化管及び膵臓の詳細な検査（血清中のコバラミン、葉酸、膵リパーゼ、TLI 及び基礎コルチゾールを含む）や腹部画像診断を実施し、CIE と同様の症状を示す疾患を除外する必要がある（図 1）。ベースラインの検査結果、症例の特徴、地域に応じて、胆汁酸刺激試験（肝胆疾患が疑われる場合）、ACTH 刺激試験（基礎コルチゾール濃度が低い場合）、感染症の検査（例：*H. americana* の PCR 検査、*Histoplasma* 属の尿抗原検査）、腹部の高度画像診断等の検査を追加で行う。消化管内視鏡検査に進む前に、これらの検査結果が陰性を示すか（内部寄生虫や非定型副腎皮質機能低下症等の CIE と同様の症状を示す疾患を除外）、あるいは CIE の診断と一致するかを確認する（例：低コバラミン血症または超音波検査で腸壁の肥厚が認められる）（*SOR* = 強）。

根拠：CIE は除外診断によって診断されるため、消化管内視鏡検査に進む前に複数の検査によって CIE と同様の症状を示す疾患を除外し、CIE の可能性があるかどうか絞り込むことができる。消化管以外の疾患（例：膵炎、肝胆疾患、慢性腎臓病、全身性の感染症）と消化管感染症及び腫瘍を除外し^{21,43,117,145,197,198}、吸収障害や PLE の

症例では栄養素の漏出の有無を確認することが目的である^{72,96}。鑑別すべき疾患を考慮すると^{41,107}、これらの検査には、CBC、血液化学検査、尿検査、TLI、膵特異的リパーゼ、血清基礎コルチゾール濃度、糞便寄生虫検査（ジアルジア抗原検査を含む）、血清コバラミン・葉酸濃度及び腹部超音波検査が一般的に含まれる。それほど一般的ではないが、副腎皮質機能低下症を除外するために ACTH 刺激試験を行ってもよい¹⁰⁷。CRP^{21,53}、便中カルプロテクチン等の他のマーカー及び全身性の感染症の検査（例：リーシュマニア症、エールリヒア症、ヒストプラズマ症⁸⁷）については、臨床獣医師の判断、検査が利用可能であるか、及び地域における蔓延率に応じて推奨することができる。PLE が疑われる場合は、血清アルブミン濃度^{21,72,74,79}、UPC、血清総カルシウム・イオン化カルシウム濃度、血清マグネシウム濃度、胸部画像検査またはポイント・オブ・ケア超音波検査（point-of-care ultrasonography : POCUS）^{72,96}、腹部 CT（例：脂肪肉芽腫性リンパ管炎等）などの特定の検査が重要になる。

画像検査所見によっては（リンパ節腫大、腹水、腫瘍、消化管以外の臓器の変化）、CIE と腸または多中心性（訳注：多発性）の腫瘍（多くはリンパ腫）の鑑別を行うために、腹腔内の構造、組織または貯留液の経皮的穿刺吸引細胞診を含めたさらなる検査を行う必要がある。多くの症例では、消化管内視鏡検査を実施する前に、適切な食事療法への反応が認められないことを確認するべきである^{46,145,197,198}。食欲低下や食欲廃絶のために試験的食事療法を実施できない場合は、消化管内視鏡検査により CIE に伴う消化管の炎症の確認を行う（*QOE* = 高）。

内視鏡検査のタイミングと判断

推奨：CIE が疑われており（身体検査、臨床病理検査及び画像診断によって）、CIE と同様の症状を示す疾患が除外され、（理想的には）3 種類以上の適切な食事療法で臨床症状が解消しなかった場合（「**食事療法試験**」を参照）、臨床検査の一環として、内視鏡検査により粘膜を視覚的に確認し（食道・胃・十二指腸内視鏡検査または回腸・結腸内視鏡検査）、内視鏡生検により検体を採取し、病理組織学的検査の実施を行うべきである。消化管内視鏡検査を実施すべきかの判断は、症例の来院歴、シグナルメント、慢性度、臨床症状の重症度、一般臨床検査の結果（例：顕著な低アルブミン血症）に基づき、個々の症例ごとに行う（*SOR* = 強）。

根拠：消化管の内視鏡検査は、一般的に安全な手技だが（消化管穿孔は非常にまれで、予後も良好^{199,200}）、全身麻酔と絶食を必要とするほか、回腸結腸内視鏡検査では大腸の準備（複数回の浣腸、結腸洗浄、緩下剤の投与またはこれらの組み合わせ）が必要になる。内視鏡検査により消化管粘膜の病変を視覚的に検査し

^{21,43,87,117,197,198,201}、各病変のグレード評価により（**補足資料 S11**）

²⁰¹、予後を予測できる情報が得られる可能性がある^{21,46,96}。画像やビデオを保存することで、後日再評価する際に役立つことがある。消化管内視鏡には絶対的な禁忌はないが、顕著な低アルブミン血症または重度の臨床症状や全身性の合併症が認められる症例は、全身麻酔や術前の絶食に適していないかもしれない^{21,72}。外科手術による生検検体の採取が必要になることはほとんどないが、消化管内視鏡検査で確定診断ができなかった場合（例：消化器型リンパ腫が疑われるが確定できない）または病変が内視鏡で届かない場合（例：空腸など消化管内視鏡の届かない部位の病変）に選択肢となる。

内視鏡検査は、病変を狙って生検検体を採取するのに非常に有用

だが、組織学的所見によって食事療法と他の治療方法のどちらに反応するかが判定できるわけではなく²¹、多くの犬は食事療法試験に反応を示す^{21,38,41}。しかしながら、低アルブミン血症または重度の臨床症状が認められるが、臨床的に安定している犬では、生検採取と食事療法試験を並行して行うことを考慮することもできる。低アルブミン血症の犬は、臨床症状の進行が早いことがあり、組織学的所見により特異的な治療を検討できる可能性がある^{21,72,96} ($QOE = \#$)。

内視鏡検査の手順

推奨：CIE が疑われ、内視鏡検査により粘膜の視覚的検査と生検検体の採取を行い、病理組織学的検査を実施する場合、上部消化管（食道、胃、十二指腸及び近位空腸の検査を行う食道胃十二指腸内視鏡検査）及び下部消化管（回腸、盲腸及び結腸の検査を行う回腸結腸内視鏡検査）の両方の内視鏡検査を行うべきである（[補足資料 S11](#)）（[図 3](#)）。病理組織学的検査に十分な大きさ、質及び量の生検検体を各部位から採取する（理想的には腸の各部位につき 10~15 検体ずつ）（ $SOR = \text{強}$ ）。CIE の犬にビデオカプセル内視鏡検査（video capsule endoscopy : VCE）を推奨するには、現在の情報は限られている。

根拠：消化器症状の存在と重症度は、内視鏡でどの部位を検査すべきか判断するのに役立つ²⁰²。上部消化管内視鏡検査では、胃、十二指腸及び近位空腸（小型犬の場合）の視覚的評価と病変を狙った粘膜の生検を行うことができる^{21,72,87,96,197}。PLE がある場合は、小腸粘膜の生検により腸管への血漿蛋白漏出の原因がわかることがある^{96,197}。腸リンパ管拡張症の犬では、腹部超音波検査によりリンパ管拡張を示唆する高エコー線状病変が小腸で確認できることがある¹⁴⁹。低コバラミン血症や顕著な低葉酸血症が認められる場合も、消化管内視鏡検査が適応となり、近位小腸（十二指腸）または遠位小腸（回腸）に栄養の吸収に影響する単状またはびまん性の粘膜病変が見つかる可能性がある^{21,31,41,60,69,70,72,74,78,87,88,96,99-102,154}。

回腸の内視鏡検査を行いたい場合は、結腸内視鏡を必要とし、びまん性腸疾患（CIE、腸管リンパ腫、リンパ管拡張症）が疑われる場合や大腸疾患に全身症状（例：食欲廃絶、体重低下）が合併している場合は、上部消化管内視鏡検査も同時に実施する。回腸の生検によって十二指腸生検では検出されなかった疾患が診断できる場合があり、回腸の生検検体では十二指腸の生検検体とは異なる病理組織病変が認められることがある¹⁵¹。内視鏡が回盲弁を通過できない場合の回腸の盲目的生検については、慎重に検討を行う必要がある¹⁵¹。

結腸内視鏡検査は、慢性または再発性の大腸性下痢を呈し、通常の療法食試験に反応を示さない場合に適応となる。各部位に推奨される十分な内視鏡生検検体数は、胃（6 検体）、十二指腸（10~15 検体）、回腸（3~5 検体）及び結腸（9~12 検体）である^{202,203}。粘膜の脆弱性、粒状変化、潰瘍またはびらん、白色の斑点状または点状病変（[図 3](#)）及び腫瘍は、病理組織学的な異常な所見としばしば関連している^{197,202}。粘膜の肉眼的な異常は、公表されているスコア判定法で評価を行い^{3,201}、標準的な内視鏡検査報告書を用いて症例のカルテに記録を行い（[補足資料 S11](#)）³、組織学的検査の参考にな

るよう病理担当者に提供する。ある研究において CIE の犬で消化管の VCE が実施されているが、健康な対照犬と比べて粘膜病変に有意な差はなかったと報告されている²⁰⁴ ($QOE = \text{高}$)。

病理組織学的検査

推奨：CIE が疑われる犬で、内視鏡による消化管生検検体の採取が行われた場合、一般的な病理組織学的検査として、各部位の切片のヘマトキシリン・エオジン染色（hematoxylin/eosin : HE）を行い、世界小動物獣医師会（World Small Animal Veterinary Association : WSAVA）または改変 WSAVA 法の評価基準に従い（[補足資料 S12](#)）、炎症と病変の形態的重症度の評価を行う（[図 4](#)）。臨床的に疑われる場合や一般病理組織検査の所見に応じて、炎症マーカーや白血球の特定を行う免疫組織化学染色

（Immunohistochemistry : IHC）、病原体の特定を行う特殊染色（例：過ヨウ素酸シッフ染色 [periodic acid-Schiff : PAS]）、ディスプレイオーシスの特徴の評価（例：蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション [fluorescence in situ hybridization : FISH]）または重度 CIE と消化器型リンパ腫（例：PCR による抗原受容体遺伝子再構成解析 [PCR for antigen receptor rearrangements : PARR]）や他の消化器腫瘍との鑑別を行う分子診断検査を考慮する（ $SOR = \text{強}$ ）。

根拠：内視鏡による消化器生検検体の病理組織学的検査は、WSAVA 法²⁰⁵または改変（簡易）WASAVA 法²⁰⁶のガイドラインに概ね従って進められる。これらのガイドラインは、胃（幽門洞及び胃底部）、十二指腸及び結腸の形態的及び構造的な所見と炎症性変化の重症度を数値的にスコア評価するための基準を示している。最初のガイドラインには含まれていなかったが²⁰⁵、十二指腸の基準を応用した回腸のスコア評価も報告されている²⁰⁶。小腸の検体の向きは、正確な評価を行うために重要であり、絨毛全長と粘膜から粘膜筋板まで含まれているのが理想的である。WSAVA ガイドラインは、病理組織学的評価を包括的にまとめ、標準化した最初の方法だが、他の研究では、一部の評価項目について病理医による観察者間の一致率が低いことが報告されており、病理医の間で再現性が高く、犬の CIE の臨床活動性と有意な相関性を示した簡易法が提案されている²⁰⁷。

胃（幽門洞及び胃底部）については、形態的及び構造的な評価項目としてスコア化を行うのは線維化の程度のみである（0~3 点：正常~重度の変化）。線維化は、腺構造の消失とコラーゲンによる置換を反映している。十二指腸及び回腸については、絨毛の短縮（萎縮）、陰窩の拡張、乳糜管の拡張及び表層上皮の損傷がスコア評価の行われる形態の評価項目である。結腸では、表層上皮の損傷、陰窩の拡張と伸展、線維化及び杯細胞数が形態の評価項目としてスコアリングされる（2014 年に正式に導入された²⁰⁶）。すべての組織について炎症関連のパラメーターとして評価および定量が行われる項目として、粘膜固有層におけるリンパ球、形質細胞、好酸球及び好中球の浸潤（0~3 点：正常/予期される範囲~著明な増加）が含まれる。これに加えて胃については、上皮内のリンパ球についても評価とスコア化が行われる。

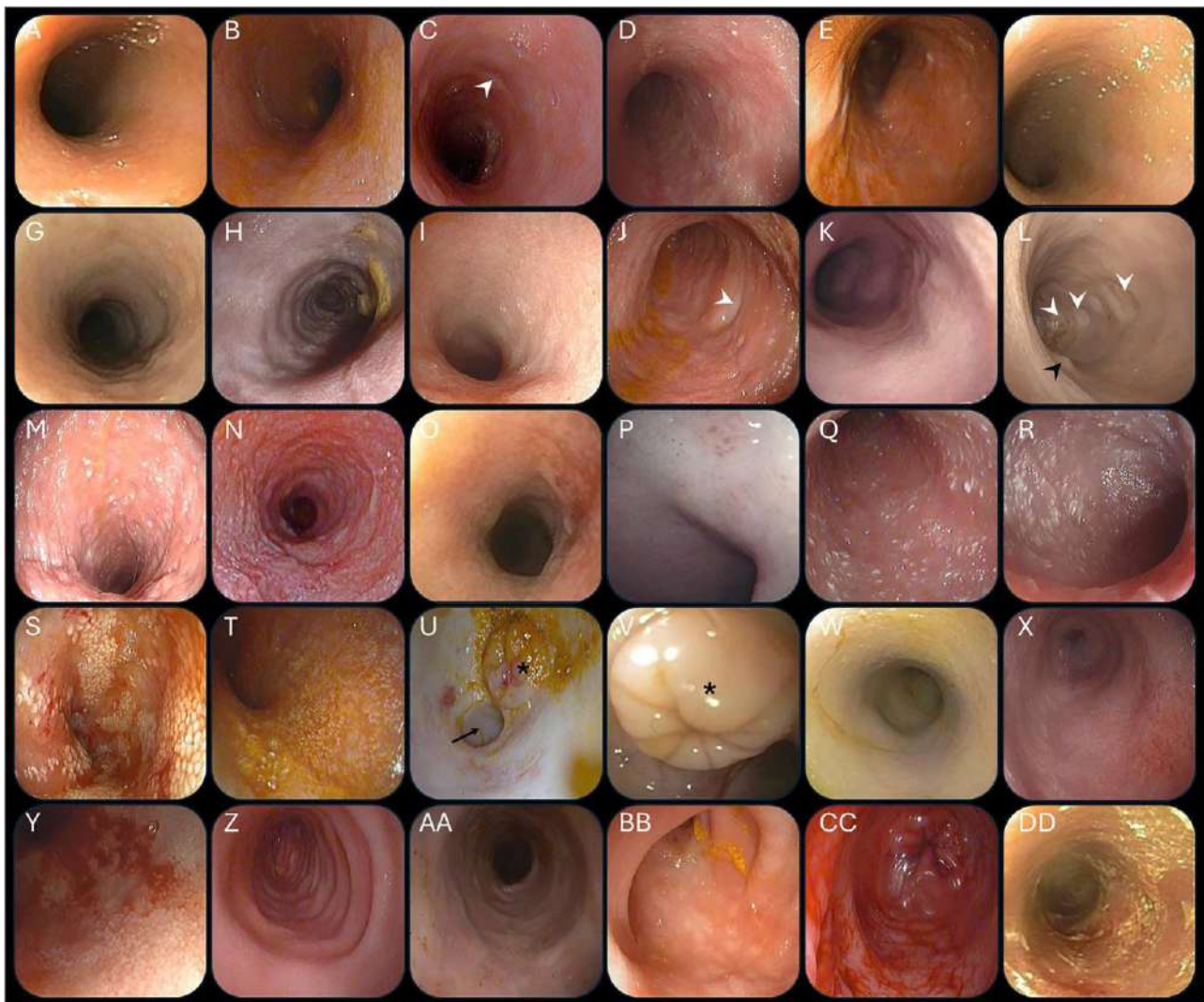


図 3 CIE の犬で認められる典型的な内視鏡所見画像。(A,W) 正常な小腸粘膜 (Z) 正常な結腸粘膜 (B-U, X-Y, AA-DD) さまざまな程度の粘膜病変 : (B-E, AA, BB) 紅斑 (D-I, BB) 浮腫 (D, J, K-M) 粒状病変の増加 (N, X, Y, CC) 脆弱性 (O, P, DD) びらん・潰瘍 (Q-T) リンパ管拡張。(L) の黒い矢頭は十二指腸乳頭を示す。(C, J, L) の白い矢頭で示した境界明瞭な陥没部位はパイエル板を示す。(U, V) のアスタリスクは回盲弁を示す。(U) の矢印は回盲接合部。

回腸と十二指腸における炎症の組織病理学的診断における一致率が決定的に低い (例 : 好酸性腸炎では 17% しか一致しない)¹⁵¹、可能であれば両方の部位を含む組織病理学的評価を行う。HE 染色は、すべての病理組織学的検査において用いられる一般的な組織化学染色法である。現在のところ、感染性因子の検出に用いられる PAS 染色、線維化の評価を行うマッソン・トリクローム染色等の他の染色法を、一般的な HE 染色でできる評価やスコア判定に加えて実施すべきであるというエビデンスは限られている。

腸生検と病理組織学的検査は、CIE における粘膜炎症と構造的病変の確定に現在でも用いられる標準法だが、ディスバイオシスの特徴の評価や重度の CIE と腸リンパ腫及び他の消化器腫瘍の鑑別に分子学的検査を用いることもできる。罹患犬における免疫調節不全の分子マーカーには、粘膜における核因子カッパ軽鎖活性化 B 細胞増強因子 (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-

cells : NF- κ B)、Ki-67 蛋白及び toll 様受容体 2 (Toll-like receptor 2 : TLR2) mRNA の発現亢進、mRNA 及び蛋白における腸管インターロイキン-1 (interleukin-1 : IL-1) 受容体アゴニスト (IL-1 receptor antagonist : IL-1Ra) /IL-1 β 比の減少、炎症組織におけるヌクレオチド結合オリゴマー化ドメイン 2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2 : NOD2) mRNA 及び NF- κ B 活性の上昇などが含まれる^{55,132,208,209}。粘膜固有層における自然免疫系の細胞数 (マクロファージ、樹状細胞 [CD11c⁺]) 及び獲得免疫系の細胞数 ((CD3⁺ T 細胞、免疫グロブリン G) の上昇は、炎症プロセスに関与している^{121-123,210-212}。これらは疾患発生機序の解明には役立つ情報だが、多くは研究目的で用いられる検査であり、民間の検査機関や院内検査で利用することはできない。

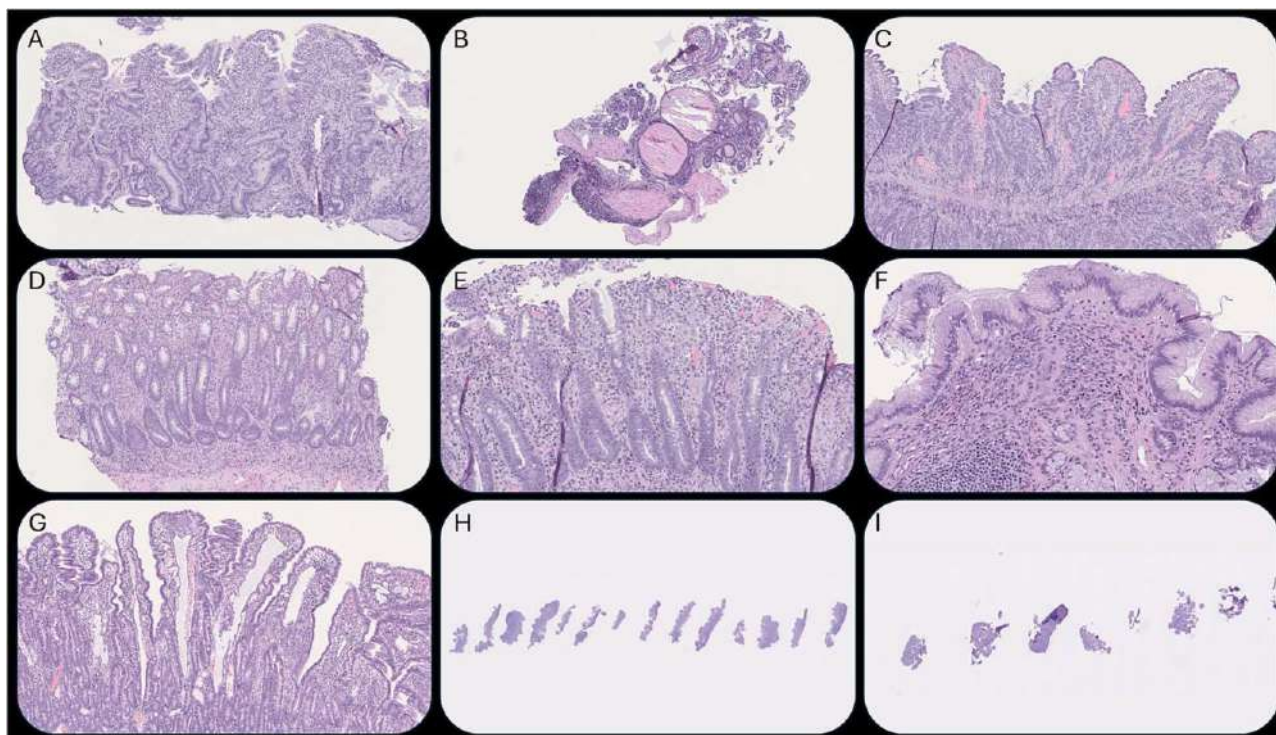


図 4 CIE の犬で認められる典型的な病理組織学的所見画像 (A) 十二指腸：中程度のリンパ形質細胞性炎症 (2 点) を伴う広範な絨毛萎縮 (2 点)。検体の向きは良好。(B) 十二指腸：大型の陰窩膿瘍 (3 点) が確認できるが、検体の質は不良 (小さく不完全)。(C) 十二指腸：びまん性の顕著なリンパ形質細胞性炎症 (3 点) と中程度の絨毛萎縮 (2 点)。検体の向きは良好。(D) 結腸：広範で中程度から顕著な (2~3 点) 組織球性及び好中球性 (1 点) の結腸炎。杯細胞の喪失 (Dec2 点) も認められる。(E) 結腸：(D) と同様に表層の潰瘍が認められる (2 点)。濃く染色されている部位は、標本作成時に組織が折り重なってできたアーチファクト。(F) 胃の幽門洞：多巣性の中程度から重度 (2~3 点) の好酸球性胃炎。(G) 回腸：広範で顕著なリンパ管拡張 (3 点)。(H) 十二指腸：数 (n = 14) 及び向きともに優れた検体。(I) 十二指腸：数が少なく (n = 6) 向きも不適切で断片的な検体。多くは絨毛先端しか含まれておらず、十分な評価を行うことができない。

CIE の犬においてディスバイオーシスと腸の炎症には、否定できない関連性がある。異なる分子学的手法 (イルミナシーケンシング FISH 及び qPCR による糞便ディスバイオーシス指数) により、生物学的検体中のプロテオバクテリア門の細菌の増加やフソバクテリウム属、クロストリジウム綱、バクテロイデス科の細菌の減少を伴う多様性の低下といった一般的なディスバイオーシスのパターンが確認されている^{83,147,180}。GC や GIC の犬では、FISH 法を用いて結腸粘膜の炎症部位に AIEC が見つかった^{83,135,213}。

分子学的検査 (補足資料 S6) は、腸管リンパ腫 (小細胞性) と重度の CIE の鑑別に役立つことがあり、HE 染色に続いて、免疫表現型検査、Ki-67 検査及び PARR を順次行うか、腫瘍組織におけるフォークヘッド・ボックス p3 陽性 (Forkhead box p3-positive : Foxp3⁺) 細胞 (制御性 T 細胞 [regulatory T cell : Treg] の増加を確認する^{214,215}。マイクロ RNA (microRNA : miR) については、糞便中 (miR-451・miR-223・miR-27a) 及び血清中 (miR-20b・miR-148a-3p・miR-652) における特定の miR 発現が、犬の CIE と消化管腫瘍を識別する非侵襲的なマーカーとして役立つ可能性がある⁸⁵ (QOE = 中)。

内視鏡検査と病理組織学的検査による経過観察

推奨：病理組織学的検査で CIE と診断され、初期段階の治療 (適切に計画した試験的治療) の開始後も臨床症状が解消しない、または悪化した場合、初期検査で消化器型リンパ腫が見逃されていないか確認するための再検査の一環として内視鏡による消化器粘膜の検査 (または、全層生検や他の腹部臓器の検体採取が必要と考えられた場合は試験的開腹あるいは腹腔鏡検査) と生検を再び実施し、病理組織学的検査に提出する (SOR = 条件付き)。

根拠：消化管内視鏡検査と病理組織学的検査を繰り返し、CIE の犬の粘膜の治癒とより安定した寛解の確認を行うことの利点 (例：組織学的な炎症の改善) についてはほとんど報告がない^{66,180,216}。内視鏡検査と粘膜生検を再び行うこと的主な利点は、初回の検査で見落とされた可能性がある消化器型リンパ腫や他の消化管腫瘍の除外を行うことである (QOE = 低)。

治療アプローチ

どのような症例に対しても、それぞれの臨床症状に合わせた対症療法 (例：制吐剤) を行うべきである。

食事療法

推奨：犬の CIE では複数の種類の食事が効果を示すことがあり、可能な限り最初に行うべき治療である。最低でも 3 種類の異なるカテゴリーの療法食を用い、1 種類ずつ少なくとも 2 週間以上給与する試験を数回行う (*SOR = 強*)。詳細な食事歴の聞き取りを行い (添付)、特定の消化器症状を考慮に入れ、当該の犬にはどの食事を優先すべきかを判断する。食事療法だけで寛解が得られなかった場合は、追加治療を取り入れ、臨床症状の軽減にもっとも役立った食事を継続すべきである。

根拠: ある RCT において (図 5)、消化器用療法食は寛解を誘導することができたが⁸ (8 頭中 6 頭; 75%)、大豆ベースの加水分解タンパク食 (短期奏効率 67% 及び長期奏効率 79%) と比べると長期の奏効率が低い (17%) ことが報告されている (補足資料 S7-3D)¹⁵³。また別の RCT では、CIE の犬の短期奏効率は 88% で、寛解率が 31% と報告されている¹⁵⁷。ある非対照研究では、軽度～中程度の CIE の犬 15 頭中 12 頭 (80%) において、消化器用療法食試験の開始から中央値 13 日で臨床寛解が得られたと報告されている¹⁶²。

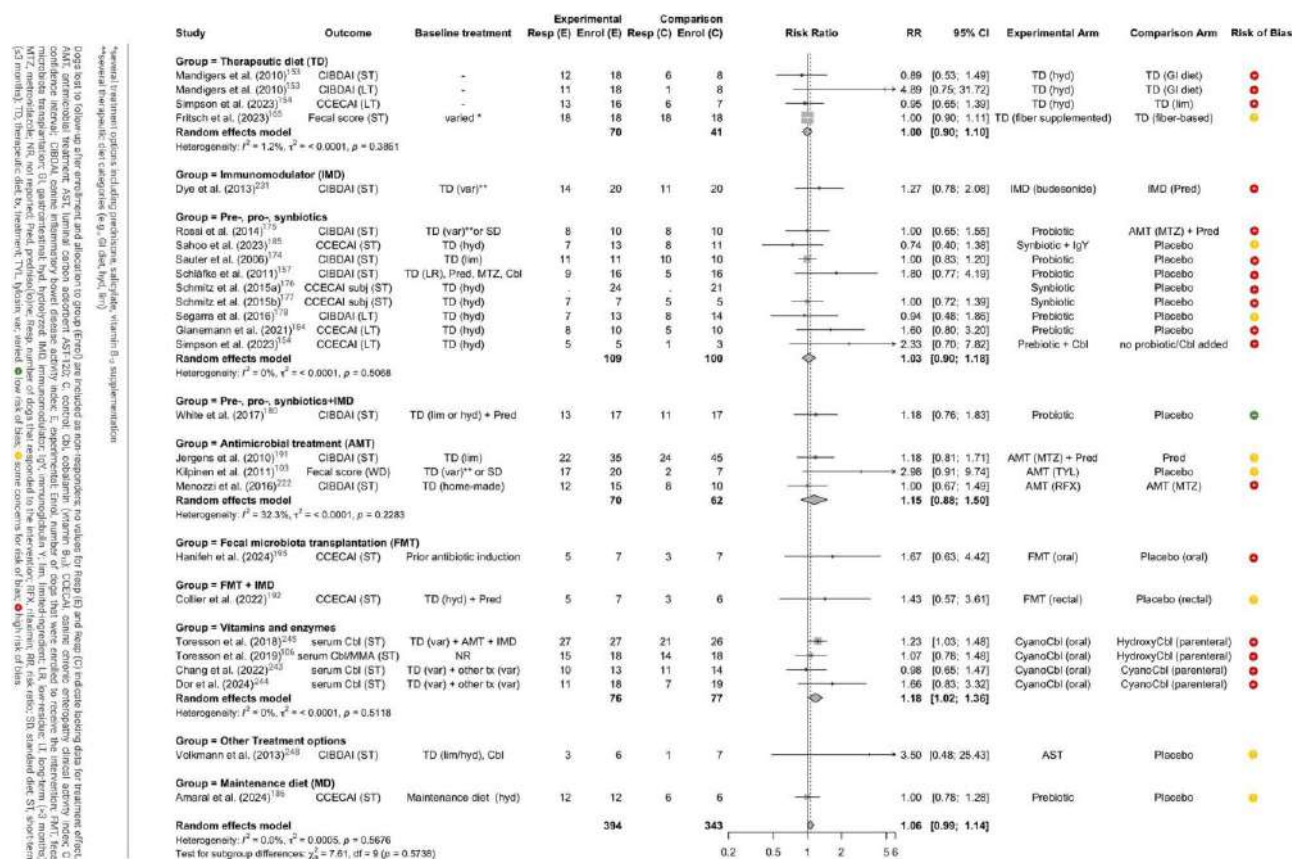


図5 24報の無作為化比較試験から抽出されたデータとメタ分析の概要を示したフォレストプロット

加水分解タンパク食は、二次診療施設において 64～89%の寛解率が報告されており、療法食の開始から 2 週間以内にもっとも有意な臨床症状の改善が認められている^{33,38,66,153,154,156}。しかしながら、これらの研究のうち RCT だったのは 2 報だけであり、それぞれの治療群への割付け後に追跡不能になっている症例もいることからバイアスリスクが高い(補足資料 S7-3D) (図 5)。この種類の療法食では、腸の特定の組織学的評価項目^{66,156}、微生物叢の構成及び便中の二次胆汁酸濃度の改善も報告されている³³。CIE の犬 23 頭 (PLE なし) を対象にしたある RCT では、魚蛋白由来の加水分解食と加水分解されていない鶏肉及び魚を用いた対照食の間で奏効率に違いがなく、83%の犬が給与されていた食事に奏功を示した¹⁵⁴。ある回顧的 2 群コホート研究では、新奇タンパク食ではなく加水分解タンパク食を給与した CIE の犬で有意な臨床的改善が認められたと結論づけ

ているが¹⁶⁰、また別の回顧的研究では、これら2種類の療養食の間に有意差は示されなかった³⁸。これらの回顧的コホート研究では、割り付けられた療養食が適応による交絡の影響を受けており、選択バイアスのリスクが高い。

CIE が十分にコントロールされていない犬において、アミノ酸療法食のみの給与により 23 頭中 16 頭（70%）で臨床症状の改善が報告されている¹⁶⁸

CIE の犬 70 頭を対象にした前向き 2 群コホート試験では、新奇タンパク食（サーモン及びライス）に対し 56% で良好な反応が認められ、31 頭（79%）では 14 週間の除去食試験後、元の食事に切り替えても最長で 3 年後まで再発がなかった²¹。CIE の犬においてサーモンとライスベースの療法食の評価を行った 2 種類の異なる単群コホート試験では、10 日間の給与後、それぞれ 26 頭中 10 頭（38%）

及び 65 頭中 39 頭 (60%) で奏功が認められた^{55,171}。2 つの非無作為化比較試験では、サーモンとライスベースの療法食に切替えた後、腸粘膜病変の組織学的グレードに改善は認められなかった^{216,217}。昆虫ベースまたは動物性タンパク質不使用の療法食に関するデータは限られている²¹⁸。

低脂肪食 (100 kcal 当たりの脂肪量 2 g 未満) は、リンパ管拡張症 (intestinal lymphangiectasia : IL) を伴う PLE に有効である^{158,159,161,169,219}。低脂肪食の影響を評価した RCT は実施されていない。PLE が疑われたヨークシャー・テリア 11 頭を対象にした回顧的非盲検化単群コホート研究と PLE が疑われ超音波検査で IL の所見が得られた犬 14 頭を対象にしたもう 1 つの前向き単群コホート研究において、一部の犬 (後者の研究で 55%) が低脂肪食だけの治療に反応を示したことが報告されている^{161,169}。ある非盲検化単群コホート研究では、プレドニゾロンに反応を示さなかったか、プレドニゾロンの漸減により再発が認められた IL の犬において脂肪制限食 (訳注: 超低脂肪食) が有効だったことが示されている (24 頭中 19 頭; 79%)¹⁵⁸。

慢性特発性大腸性下痢を呈し、CIE の定義に該当する犬 37 頭を対象とし¹⁶³、消化性の高い療法食に中央値で 1 日大さじ 2 杯からサイリウム (オオバコ種皮) の添加を開始した非盲検化単群コホート研究では (高食物繊維食)、「非常に良好」または「優れた」反応が認められており、サイリウムの量を増やした (1 日大さじ 4 杯) 非盲検化単群コホート研究では 15 頭の罹患使役犬で有意な改善が認められた²²⁰。ある RCT では、抗酸化ポリフェノール成分を含む特定の植物性食物繊維を配合した療法食を 18 頭の犬に給与しており、療法食の開始から 1 日以内に慢性大腸性下痢の症状の有意な改善が認められ、56 日目までに 68% の犬で完全寛解が得られた¹⁶⁴。良好にコントロールされた慢性胃腸炎の犬 39 頭を対象にしたある回顧的非盲検化単群コホート研究では、ポリフェノール成分が豊富な食物繊維の添加により 100% の割合で寛解が維持された¹⁶⁵。

CIE の犬 18 頭にヤシ油を添加した手作り食を給与した試験では、全頭で良好な反応が認められ、臨床的改善が確認された¹⁷⁰。低脂肪の手作り食も、PLE 及び IL に効果的であることが示されている^{158,219}。しかし、ドライフードの療法食と比べると手作り食はコストが高く、時間がかかることも考慮にいれる必要がある¹⁶⁶。グルココルチコイドと比べると、食事療法は臨床的重症度スコアをより大きく低下させ、全般的に良好な転帰を得ることができる^{21,38,82,221}。

一部の CIE の犬では、反応が見られるようになるまでに最大で 3 種類の療法食による試験が必要になることがある¹⁶⁷。皮膚症状と間欠的な消化器症状がともに認められる犬では、食事療法の開始から 2 週間以内に反応が認められることもあるが^{21,33,66,134,154,156,168}、効果の判定を行うまでにより長期の時間を要する可能性がある¹⁷²。新奇タンパク食 (サーモンとライス) を 14 週間給与したのち、元の食事に切り替えても 80% (39 頭中 31 頭) の犬で寛解が維持できることが報告されており²¹、中央値で 90 日後 (範囲 43~223 日)、大豆ベースの加水分解タンパク食を給与していた 16 頭中 11 頭 (69%)、消化器用療法食を給与していた 6 頭中 4 頭 (67%) では、元の食事に切り替えてから 1 週間以内に再発が認められた¹⁵³。このように、一部の犬は療法食からその他の食事に切り替えることができるが、最適な給与期間はわかっていない。CIE または IL による PLE の犬については、再発を防止するために長期にわたり食事療法を維持するべ

きである¹⁷³。食事療法のみで寛解が得られない場合は、もっとも臨床症状の改善が認められた食事療法を続け、追加治療を行うと、必要な薬剤の投与量を減らし、将来的には投薬を中止するのに役立つ可能性がある^{155,158}。

微生物叢を調節する治療

抗菌療法

バイアスリスクが中程度から高い 2 つの RCT 試験 (補足資料 S7-3C-D) において、試験的食事療法に反応を示さなかった犬に抗菌薬の投与が行われている^{103,222}。2 群コホート試験または回顧的単群コホート研究として実施された試験も 12 報あるが、アウトカム、非盲検化、追跡不能及び適応の交絡作用に関するリミテーションがある^{135,188-190,213,223-229}。

エビデンスと推奨 I: 試験的食事療法に反応を示さなかった CIE の犬において、タイロシン (25 mg/kg・24 時間毎・7 日間)、メトロニダゾール (10~15 mg/kg・12 時間毎・21 日間)、リファキシミン (25 mg/kg・12 時間毎・21 日間) 等の抗菌薬は、慢性下痢を呈する犬において短期間の部分的または完全な奏功に有効である可能性がある (85~100%)。 ($QOE = \text{中}$ ^{103,188,222,225})。ただし、これらの治療を検討した質の高い研究はほとんどない (臨床成果に関するデータを S07-3C-D 及び図 5 に示す)。これらの研究の一部では、追跡不能となった症例数が相当数存在し、これらは控えめに見ても反応がなかったことを示していると考えられる。タイロシンに反応を示した CIE の犬については、より低用量 (5~16 mg/kg・24 時間毎) で同程度の治療奏功が得られる可能性が示唆されている ($QOE = \text{中}$ ¹⁸⁹)。オキシテトラサイクリン (10 mg/kg・8 時間毎・4 週間) も有効である可能性を示す報告もある ($QOE = \text{低}$ ²²⁵)。

しかしながら、複数の研究において抗菌薬の投与中止後すぐに消化器症状が再発し、抗菌薬は深刻かつ長期にわたる腸内ディスバイオーシスを引き起こすことがあるため、抗菌薬適正使用の観点から、*抗菌薬の使用は他のあらゆる治療を試みたが効果を示さなかった症例に服するべきであること強く推奨する* ($QOE = \text{中}$ ^{38,103,188-190})。

エビデンス及び推奨 II: 組織学的検査で AIEC による GC または GIC と確認された犬については、エンロフロキサシン (4.8~12.8 mg/kg・24 時間毎・4~19 週間) を開始すべきである ($QOE = \text{中}$ ^{135,213,224,227,228})。他のフルオロキノロン系薬剤を検討することでも、同程度の効果を示す可能性がある ($QOE = \text{低}$ ^{213,228})。AIEC による GC では薬剤耐性が多く認められることから、抗菌薬による治療を開始する前に結腸生検検体を用いて感受性試験を実施するべきであり、結果に従って抗菌薬の再検討を行うべきである ($QOE = \text{中} \sim \text{強}$ ^{135,213,227-229})。GC の AIEC に対して *in vitro* で認められた効果は必ずしも *in vivo* の有効性とは一致しないことに留意して抗菌薬の選択を行うべきである ($QOE = \text{中}$ ^{135,229})。

薬剤耐性が疑われる、または確認された場合は、アミカシン、セファゾリン、ドキシサイクリン及びクロラムフェニコールは、エンロフロキサシンの代用になる可能性があると経験的にいわれている ($QOE = \text{低}$ ^{135,223,226,229})。糞便微生物移植 (fecal microbiota transplantation : FMT) が代替の治療選択肢となるかどうかについては¹⁹⁴、さらなる研究が必要である。

プレバイオティクス、プロバイオティクス、シンバイオティクス及び糞便微生物移植

推奨：プレバイオティクス、プロバイオティクス及びシンバイオティクスは、CIE の治療における役割は限られているが、忍容性は良好だと思われる (*SOR* = 条件付き)。試験的食事療法に反応を示さなかった CIE の犬には、ある特定の多菌株 (8 種) プロバイオティクス (デシモーネ配合 [De Simone formulation : DSF] 凍結乾燥菌 $112 \sim 225 \times 10^8$ 個/kg・経口・24 時間毎) を検討してもよい (*SOR* = 条件付き。食事療法に対する反応による)。PLE がない CIE の犬では、臨床症状の改善の一助として、プロバイオティクス (例：サッカロミセス・ブラウディ) と免疫抑制剤の併用を考慮することができる (*SOR* = 弱)。糞便微生物移植は、他の治療で臨床的寛解が得られなかったまたは維持できなかった CIE の犬の補助療法として考慮してもよい (*SOR* = 条件付き。治療への反応による)。

根拠：CIE の犬において複数の製品の試験が行われている。用いられた製品、対象集団及び評価項目が異なり、統計学的検出力が低いため効果はさまざまで、再現性も認められないことが多い^{157,174-187}。CIE-FR の犬を対象とし、プレバイオティクス^{178,184,186}及びプロバイオティクス^{174,175,180}の有効性の検討が行われた RCT が複数報告されている (補足資料 S7-3D ; 図 5)。これらすべての研究において、プレバイオティクスやプロバイオティクス、プラセボの投与なしで除去食のみを給与した群と比べて臨床的反応に改善は認められなかったが^{174,178,184,186}、硫酸コンドロイチンとプレバイオティクスを給与した犬において組織学的スコアの改善が認められた¹⁷⁸。その他、CIE-IR の犬において 8 種の菌株を配合したプロバイオティクス (乳酸菌 4 株 [*Lactobacillus paracasei* DSM 24733・*L. plantarum* DSM 24730・*Lactobacillus acidophilus* DSM 24735・*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* DSM 24734]、ビフィズス菌 3 株 [*Bifidobacterium longum* DSM 24736・*B. breve* DSM 24732・*B. infantis* DSM 24737] 及び *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* DSM 24731 1 株) の効果を検討した試験が 2 報ある^{175,180}。1 つ目は、除去食にプレドニゾロン及びメトロニダゾールを併用し、プロバイオティクス投与と比べた 60 日間の無作為化オープンラベル試験であった¹⁷⁵。いずれの試験群においても CIBDAI が正常化した。プレドニゾロンとメトロニダゾールを併用した群の方がスコアの低下が早かった。しかしながら、DSF プロバイオティクスを投与した犬では、腸管粘膜においてリンパ球数の低下と好ましい制御性 T 細胞数の増加を特徴とする粘膜免疫寛容の誘導が確認された¹⁷⁵。2 つ目の RCT では、CIE の犬に除去食とプレドニゾロンの併用または除去食、プレドニゾロン及び DSF プロバイオティクスの併用が 8 週間行われた¹⁸⁰。いずれの試験群でもすみやかな臨床的寛解が得られている。組織レベルでの炎症に改善は認められなかったが、プロバイオティクスの投与とタイトジャンクション蛋白の発現亢進との関連性が示されている¹⁸⁰ (*QOE* = 中)。CIE の犬においてプロバイオティクスの *Bifidobacterium animalis* NCIMB 41199 株をプラセボと比較した RCT では、臨床的評価項目に群間での違いは報告されなかった¹⁵⁷。また別の比較試験では、CIE の犬 20 頭 (これらのうち 8 頭は PLE) を対象にプロバイオティクスとして *Saccharomyces boulardii* の評価が行われており、抗炎症薬とともに *S. boulardii* またはプラセボの 60 日間の投与が行われた¹⁸¹。*S. boulardii* が併用されていた犬では、プラセボと比較して臨床的活動

性、糞便の性状及び BCS に改善が認められている¹⁸¹ (*QOE* = 中)。

RCT 2 報において、*Enterococcus faecium* (EF) NCIMB 10415 E1707 株、フラクトオリゴ糖、アラビアゴム (シンバイオティック EF) を含むシンバイオティックの検討が行われている^{176,177}。1 つ目の試験では、CIE-FR の犬に加水分解タンパク食とともにシンバイオティック EF ($n = 7$) またはプラセボ ($n = 5$) の投与が 6 週間行われたが、臨床スコア、組織学的所見、粘膜の炎症及びサイトカイン関連遺伝子の発現に差は認められなかった¹⁷⁶。2 つ目の試験では、インフラマソームに対するシンバイオティック EF の作用の検討が行われている。シンバイオティック EF 及び加水分解タンパク食の処理を *ex vivo* で 6 週間行った際の遺伝子発現に影響は認められなかったが、除去食を給与した犬では IL-1 β 蛋白の発現が低下した¹⁷⁷。CIE の犬 20 頭を対象にした別の RCT では、6 週間にわたり加水分解タンパク食に加えてシンバイオティック・免疫グロブリン Y (多菌株プロバイオティクス、マンナンオリゴ糖及び免疫グロブリン

[immunoglobulin Y : IgY] を給与した犬 ($n = 11$) またはプラセボを給与した犬 ($n = 9$) で臨床スコア及び内視鏡スコアに違いは認められなかった¹⁸⁵。試験終了時に便中カルプロテクチン及び血清 CRP 濃度が低下し、粘膜細菌叢に好ましい変化が認められたのは、シンバイオティックを投与していた犬だけだった¹⁸⁵。CIE-FR の犬 12 頭に加水分解タンパク食とシンバイオティック EF を 6 週間にわたり給与し、プラセボと比較したあるケースシリーズでは、加水分解タンパク食を給与していた健康な犬と比べて糞便微生物組成に違いが認められなかった¹⁸² (*QOE* = 中)。

CIE の犬における FMT の効果が 2 報の RCT で検討されている^{192,195}。1 つ目の試験では、タイロシン反応性の犬を経口 FMT ($n = 7$) またはプラセボ ($n = 7$) のいずれかに無作為で割り付け、4 週間の治療が行われた。治療効果に群間差は認められなかったが、FMT を行った犬では、 α -多様性の上昇が認められた¹⁹⁵。2 つ目の RCT では、CIE の犬 13 頭に加水分解タンパク食または新奇タンパク食のいずれかを給与し、グルココルチコイドを投与したのち、FMT ($n = 7$; 直腸洗腸) またはプラセボ ($n = 6$) が 30 日間実施されたが、やはり臨床スコア (CCECAI) に試験群間で差は認められなかった¹⁹²。別の回顧的ケースシリーズでは、内科的治療及び食事療法との併用で 5 頭に経口 FMT カプセルの投与が行われ、41 頭で洗腸による FMT が実施されており、治療反応性に乏しい一部の CIE 犬において有用な補助療法になる可能性が示されている¹⁹⁴。その他、洗腸による FMT が 1 度¹⁹⁶実施された犬 7 頭中 6 頭 (86%) と凍結乾燥した経口 FMT¹⁹³を投与した 27 頭中 20 頭 (74%) で CCECAI が改善したとの報告もある (*QOE* = 弱)。

免疫調整療法

推奨：PLE の有無にかかわらず適切な食事療法 (プロバイオティクス有りまたは無し) に部分奏功しか示さなかった犬、またはまったく反応を示さなかった CIE の犬には、導入療法として、プレドニゾロンまたはプレドニゾンの投与 (初期用量 $1 \sim 2$ mg/kg・経口・24 時間毎または > 25 kg の犬²³⁰の場合は $20 \sim 40$ mg/m²・経口・24 時間毎で 2~3 週間。その後は臨床反応に応じて漸減)、デブソニドの投与 (3 mg/m²; $3 \sim 7$ kg : $0.5 \sim 1$ mg・経口・24 時間毎; $7 \sim 15$ kg : $1 \sim 2$ mg・経口・24 時間毎; $15 \sim 30$ kg : $2 \sim 3$ mg・経口・24

時間毎；> 30 kg：3～5 mg・経口・24 時間毎で 3～4 週間以上²³¹。その後は臨床反応に応じて漸減¹⁵⁵）、プレドニゾロンまたはプレドニゾンとシクロスポリンの併用（3～5 mg/kg・経口・12～24 時間毎で 6 週間以上。プレドニゾロンまたはプレドニゾンを先に漸減する）のいずれかを行うべきである。ある療法食で部分寛解が得られている場合には、それを併用し、免疫抑制剤の投与終了後も継続すべきである（*SOR* = 強）。

食事療法で奏功を示さなかった PLE の犬は、グルココルチコイドによる免疫調節療法（用量は上述のとおり）が有効な可能性があるが、筋萎縮及び血栓塞栓のリスクを考慮に入れた上で治療する必要がある（*SOR* = 強）。コルチコステロイドの投与に反応を示さなかった PLE の犬には、シクロスポリン（5 mg/kg・経口・24 時間毎で 6～10 週間）を単剤で用いるかプレドニゾロンまたはプレドニゾンを併用する。あるいは、クロラムブシル（2～4 mg/m²・経口・24 時間毎）とプレドニゾロンの併用を考慮すべきである。（*SOR* = 強）。クロラムブシルの投与を行う際には、肝酵素の誘導及び骨髄抑制のモニタリングを行う。

根拠：ある RCT において²³¹、プレドニゾン（1 mg/kg・経口・12 時間毎で 3 週間投与後、半減して 3 週間継続）とブデソニド（サイズに合わせて 1～5 mg/頭・経口・24 時間毎）の比較が、また別の RCT¹⁹¹ ではプレドニゾン（1 mg/kg・経口・12 時間毎で 3 週間）とプレドニゾンとメトロニダゾール（10 mg/kg・経口・12 時間毎で 3 週間）の比較が行われており、治療の種類に関係なく 69%以上の犬が 2～3 週間以内に寛解に達した。蛋白異化作用による筋萎縮²³²、凝固系亢進による血栓塞栓のリスク等²³³のコルチコステロイドによる有害作用については、ブデソニド群とプレドニゾン群の間で差は認められなかった²³¹（*QOE* = #）。

食事療法を単独で行い、奏功を示さなかった CIE の犬を対象とした前向き非対照（単群）試験及び回顧的研究において、食事療法とプレドニゾンの併用⁶²、プレドニゾン、メトロニダゾール及び食事療法の併用²³⁴、プレドニゾロン、プレドニンまたはブデソニドとメトロニダゾールまたはシクロスポリンの併用²⁷による良好な有効性が報告されており、3～4 週間以内に全頭で寛解が得られた（*QOE* = #）。直接的な比較は行われておらず、療法食をさらに継続したことで改善に結びついた可能性もあることから、これらの効果が確実に免疫抑制療法によるものとはいえない。ただし、食事療法試験は免疫抑制剤の投与前に行われている。

また、食事療法に反応しなかった CIE の犬にブデソニドを推奨するための弱いエビデンスが 2 つのケースシリーズのうち 1 つから得られている^{235,236}。1 つ目の試験では、11 頭中 8 頭（73%）で臨床的寛解が得られたが²³⁵、2 つ目の試験で臨床的寛解が得られたのは 14 頭中 0 頭だった²³⁶。CIE の犬 6 頭にブデソニド（3 mg/m²・経口・24 時間毎）を投与したある前向き単群コホート研究では、下垂体-副腎軸の有意な抑制が報告されており、ブデソニドの投与を行った犬ではプレドニゾロンと同様の全身作用が認められる可能性が示唆されたが、臨床的な副作用は（プレドニゾロンと比較して）やや軽度である可能性がある²³⁷。

食事療法に反応を示さなかった PLE の犬については、前向き及び回顧的比較試験において、プレドニゾロンの単剤療法か（1～2 mg/kg・経口・24 時間毎で導入）、あるいは、シクロスポリン（3～5 mg/kg・経口・24 時間毎で 6～8 週間）^{96,238,239} またはクロラムブ

シル（2～4 mg/m²・経口・24 時間毎）²⁴⁰との併用で 74%以上の奏効率が示されている。シクロスポリンとプレドニゾロンの併用は、プレドニゾロン単剤と同程度の効果を示すという弱いエビデンスもある⁹⁶。

食事療法及びプレドニゾロンの投与（2 mg/kg・経口・24 時間毎・10 日間で導入後、10 週間かけて漸減）に反応を示さなかった PLE の犬 10 頭中 7 頭（70%）において、シクロスポリン単剤療法（5 mg/kg・経口・24 時間毎・10 週間）で反応が得られ、シクロスポリン投与中止後も 3 年間にわたり寛解が続いたという中程度のエビデンスがある²¹。

あるケースシリーズでは²⁴¹、脂肪肉芽腫性リンパ管炎による PLE の犬 6 頭中 4 頭（67%）でプレドニゾロンとメトロニダゾールの併用で部分奏功または完全奏功が認められ、別の 4 頭では食事療法と内科療法で奏功が報告されている²⁴²。

ビタミン剤及び酵素剤

推奨：血清ビタミン B₁₂ 濃度が推奨濃度よりも低い場合、コバラミンの経口または非経口投与を行い、投与終了後、コバラミン濃度の再測定を行うべきである（*SOR* = 強）。ビタミン B₉ 欠乏または低カルシウム血症を伴うビタミン D 欠乏の補正を目的としたサプリメントの給与は、慎重な検討が推奨される（*SOR* = 条件付き）。酵素素製剤が役立つというエビデンスは現在のところ得られていない（*SOR* = 弱）。

根拠：4 つの RCT において、軽度から重度の CIE の犬 126 頭がシアノコバラミンの経口投与（25 μg/kg・84 日間；n = 68）またはビタミン B₁₂ の皮下投与（ヒドロキシコバラミンとして 0.25～1.2 mg/頭・n = 14 またはシアノコバラミン 25 μg/kg；n = 44・42 日間）を用いた補助療法のいずれかに無作為に割り付けられた（**補足資料 S7-3D**；**図 5**）^{106,243-245}。その結果、3 つの研究において、全頭で血清コバラミン濃度の正常化、細胞内コバラミン欠乏のマーカー（ホモシステイン [homocysteine：HCY] とメチルマロン酸 [methylmalonic acid：MMA] のいずれかまたは両方）の改善または正常化が認められた^{106,243,244}。いずれの犬においても有害作用は報告されなかった^{106,243-245}。飼い主の投薬遵守と満足度は、経口投与で 100%であり、非経口投与で 97%だった²⁴⁴。CIE（PLE なし）の犬 16 頭及び PLE の犬 8 頭に魚由来加水分解タンパク食を 12 週間給与し、反応を検討した RCT では、ドッグフードへのビタミン B₁₂（10 mg/kg または 0.06 mg/kg）の添加も可能であることが示されたが、血清ビタミン B₉（葉酸）濃度が並行して減少する可能性が示唆された²⁴⁵。51 頭を対象にした非比較試験でも、毎日の経口投与（0.25～1.0 mg/頭・20～202 日間）で血清コバラミン濃度の正常化が示された（**補足資料 S7-3E**）²⁴⁶。

2 つの回顧的コホート研究において、PLE の犬で低ビタミン D 血症が確認され²⁴⁷、治療への反応と転帰の解析により予後を決する因子であることが示されたが⁸⁰、CIE の犬におけるビタミン D の投与についてはまだ報告がない。ビタミン E やビタミン K の投与または酵素素補充療法の利点に関する研究は発表されていない。

その他の治療について

推奨：現在のところ、腸管内で作用する物質（活性炭吸着剤、胆汁酸捕捉剤）、間葉系幹細胞移植、運動プログラムの導入等の代替療法

や補助療法を CIE に推奨するには限られた情報しかない (*SOR* = 条件付き)。

PLE の犬に対して検討できるその他の治療法には、抗凝固剤の投与が含まれるが、理想的な血栓予防方法の推奨を行うには、現在のところエビデンスが不十分である。その他の治療選択肢 (例: オクトレオチド) については、PLE の犬においてさらなる研究が必要である (*SOR* = 条件付き)。

根拠: 軽度から中程度の CIE の犬 10 頭を対象にしたある RCT において、経口活性炭吸着剤 (AST-120 [クレメジン] 0.1 g/kg・経口・12 時間毎・3 週間) の投与は、プラセボと比べて (5 頭中 1 頭で反応あり) 高い奏効率 (5 頭中 3 頭で反応あり) との関連性は示されなかった²⁴⁸。軽度から中程度の CIE の犬 31 頭に対し、同種脂肪組織由来の間葉系幹細胞を投与した非比較試験において短期的及び長期的な奏功 (寛解率 81~100%) が報告されている²⁴⁹⁻²⁵²。ほとんど運動をしておらず標準治療を実施中の CIE の犬において、6 週間の有酸素運動及び筋力トレーニングを含む計画的な運動療法を取り入れることで、臨床症状に有意な改善が認められている²⁵³。あるケースシリーズでは、胆汁酸捕捉剤 (コレステラミン 40~60 mg/kg・経口・12~24 時間毎) による 5~11 ヶ月の補助療法が難治性 CIE の犬 2 頭で奏功を示し、有害作用は認められていない²⁵⁴。

標準的な抗凝固剤投与法はまだ確立されていないが、PLE の症例では血栓塞栓のリスクが高いため^{77,94,255}、治療計画への導入を検討する必要がある (例: リバーロキサパン、クロビドグレル)。しかしながら、推奨される薬剤の選択肢、用量及び投与期間、臨床評価項目、モニタリング方法を定めるには、さらなる研究が必要である。ヒト血清アルブミン (25%) による補助療法は、難治性 PLE の犬 21 頭で 81% の奏効率が報告されているが、10% で急性アレルギー反応が、11% で遅延型アレルギー反応が認められている²⁵⁶。オクトレオチド (4~39 μ g/kg・皮下・24 時間毎) は、ある回顧的研究において、食事療法及び免疫抑制剤投与中の難治性 PLE の犬 12 頭中 6 頭 (50%) で臨床的な改善との関連性が報告されている²⁵⁷。

モニタリング

CIE は除外診断で診断される疾患であるため、現在どの段階の検査や治療を行っているかにかかわらずいくつかの症例のパラメーターについてモニタリングを行うことが推奨される。BCS、MCS、体重、臨床的重症度 (CIBDAI または CCECAI スコア)、糞便スコア、薬剤の有害作用の可能性、全体的な生活の質を 1~2 週間おきに確認し、経時的な評価を行う。診断時に消化管機能 (血清コバラミン濃度を含む)、炎症及び蛋白質漏出のマーカーのベースライン値が得られている場合は、治療中にモニタリングを行ってもよい。PLE の症例では、少なくとも初期には血清アルブミン濃度の再検査を頻繁に行い (1~2 週間おき)、アルブミン濃度が正常化し臨床的に安定化した後は、間隔を空けて継続する (2~3 ヶ月おき)。粘膜の再検査 (内視鏡と生検及び病理組織学的検査) は、最初の診断で見逃された可能性がある他の鑑別疾患 (例: 消化器型リンパ腫) を除外したい場合に検討することができる。

当パネル委員会では、CIBDAI または CCECAI スコアの低下率に基づき「> 75% (寛解)」「25~75% (部分奏功)」あるいは「25%未満 (不応)」に臨床的反応を分類することを推奨するが^{180,191,222}、CIBDAI または CCECAI スコアの低下が「> 50% (奏功)」あるいは

「 $\leq$ 50% (不応)」の少なくとも 2 段階評価を行うことが推奨される^{168,176,177,248}。

今後の研究と展望

この十年間で犬の CIE に対する多くの新しい検査方法の評価が行われ、期待できる成果が得られてきたが、その多くについては、単独または診断アルゴリズム (例: バイオマーカーパネル) の一部としてさらなる臨床有用性の評価が必要とされる。現在利用できる臨床スコアと客観的な検査マーカーに加えて、このようなアルゴリズムには、他の予後因子 (例: 再発予測因子)、臨床的に安定した寛解の指標、生活の質の指標、行動学的バイオマーカー (例: 行動のサインに基づく不快感の検出) などが含まれていく可能性がある。将来的には、デジタル健康ツールや人工知能モデルも CIE の犬の管理にますます重要な役割を果たし、CIE の寛解のコンセンサスの再定義にも役立つだろうと期待される。

近年、粘膜免疫系における相互作用と微生物叢と宿主の相互作用に加えて、これらにかかわる代謝経路の理解が進み、個々の症例に合わせてカスタマイズすることができる新たな治療戦略の開発につながっているのではないかと期待されている (例: 腸内微生物叢の調節、胆汁酸の捕捉・排泄、経路特異的モノクローナル抗体等の治療)。まだあまりわかっていない点としては、犬の CIE における消化管内分泌経路や消化管運動機能障害の役割などが含まれる。犬の CIE のさまざまな治療選択肢を検討した RCT は現在のところ数が少ないことから、今後犬の消化器学をさらに発展させ、この重要な研究のための戦略とリソースを最適化していくためには、適切に計画された多施設共同臨床試験に取り組んでいくことが極めて重要である。

結論

CIE の診断は、系統立てた段階的アプローチを必要とし、症例の病歴、臨床症状、身体検査、段階的な検査 (臨床病理検査値) 及び画像診断を組み合わせるミニマムデータベースとし、CIE と同様の症状を示す疾患の除外を行う。個々の症例に対する診断及びモニタリングのアプローチは、症例のシグナルメント (年齢、犬種) と病歴 (臨床症状の慢性度と重症度、投薬歴及び食事歴) に基づいて決定し、疾患または臓器に特異的な非侵襲的検査を臨床判断のアルゴリズムに組み入れてもよい。これに次いで、安定している犬については、侵襲的な検査 (例: 生検を含む消化管内視鏡検査と病理組織学的検査; 図 1) を実施する前に、異なる診断的介入 (試験的治療) を順次取り入れることが推奨される。CIE を確実に診断することは免疫抑制療法を開始するための前提条件であり、そのためには CIE が疑われる犬に対し、より侵襲的な診断検査を実施し、及び標準化された内視鏡的・病理組織学的スコアリングシステムを利用することが有用である。治療への反応性は、もっとも大きな予後の指標である。

謝辞

2024 年 6 月 6 日にミネソタ州ミネアポリスで開催された 2024 年 ACVM フォーラムにて本ガイドラインの作成手順の発表を行い、2025 年 6 月 19 日にケンタッキー州ルイビルで開催された 2025 年 ACVIM フォーラムにてコンセンサス・ステートメントの発表を行った。パネル委員会は、顧問委員会のメンバーである Jenessa A.

Winston 及び Adam J. Rudinsky（米国オハイオ州コロンバス オハイオ州立大学）、Linda Toresson（スウェーデン・ヘルシンボリ エビデンシア動物高度医療病院）及び Marnin A. Forman（米国コネチカット州コーネル大学獣医専門病院）に感謝の意を表する。また、Frédéric P. Gaschen（米国ルイジアナ州バトンルージュ ルイジアナ州立大学）及び Sarah Totton（カナダ・ゲルフ オンタリオ獣医科大学）の支援に感謝する。

補足資料

補足資料は、*Journal of Veterinary Internal Medicine* 誌のオンライン版で公開中。

利益相反の開示

ACVIM 承認ステートメントに関連する利益相反事項は次のとおりである。

Romy M. Heilmann：助成・研究 — モリス動物基金（MAF）、犬健康基金、欧州獣医内科学会コンパニオアニマル部門（ECVIM-CA）臨床研究基金（CSF）、セバ、Bühlmann ラボラトリー（スイス）、ピュリナペットケア（ドイツ）；コンサルタント業務 — IDEXX、VETmAb Biosciences、MAF、WDT；講演 — アメリカ獣医内科学会（ACVIM）、英国小動物獣医師会（BSAVA）、ドイツ獣医師会（DVG）、Dechra、ロイヤルカナン、Heel 社、Laboklin
Albert E. Jergens：助成・研究 — 犬健康基金、MAF、ロイヤルカナン、獣医臨床科学（VCS）研究奨励金、ExeGi Pharma 社；コンサルタント業務 — Zomedica、ExeGi Pharma 社、VETmAb Biosciences；講演 — ACVIM

Aarti Kathrani：助成・研究 — ロイヤルカナン、PetPlan 慈善信託、PetSavers、ウォルサム、ピュリナ；コンサルタント業務 — Carus アニマルヘルス、セバ、ロイヤルカナン、Lintbells；講演 — ACVIM、ECVIM-CA、ペット・サイエンス・ウィーク、ギリシャ小動物獣医師会（ギリシャ）、フィンランド獣医師協会、ピュリナ研究所、国際猫医学会（ISFM）、BSAVA、トルコ小動物獣医師協会、VetPD、ロンドン・ペット・ショー、Vet South、Vet North、Fennovet、ロイヤルカナン、英国動物リハビリテーション・スポーツ医学会

Silke Salavati Schmitz：助成・研究 — 英国バイオテクノロジー・生物科学研究会議（BBSRC）、英国 Protexin 社、Petplan、PetSavers、比較消化器病学会、ネスレピュリナ、欧州比較消化器病学会；コンサルタント業務 — マース・ウォルサム、セバ、Carus アニマルヘルス、Biome、Pawsense；講演 — ヒルズ、IDEXX、Synlab、VetPlus、Omendes、Wizzvet、Edra 出版、VetCPD

Karin Allenspach：助成・研究 — 米国国立衛生研究所（NIH）、米国国立科学財団、セバ（フランス）、Heel 社；コンサルタント業務 — セバ（フランス）、ベールンガーインゲルハイム、3D Health Solutions 社、ヒルズ、ピュリナ、ロイヤルカナン；創業者・株主 — 3D Health Solutions 社

Simon L. Priestnall：助成・研究 — PetPlan 慈善信託；コンサルタント業務 — テキサス A&M 大学消化器研究所、VETmAb Biosciences；講演 — ACVIM、ECVIM-CA、Davis Thompson 基金、RCPath、欧州獣医病理学会（ECVP）、

Julien R.S. Dandrieux：助成・研究 — ACVIM レジデント研究助

成、atmo®、ネスレピュリナ、欧州比較消化器病学会、PetPlan；講演 — ACVIM、BSAVA、ピュリナ、VetCPD

Annette M. O'Connor：コンサルタント業務 — ACVIM、ゾエティス、メルクアニマルヘルス

助成

本ガイドラインの作成に関して特定の資金援助は受けていない。

抗菌薬の適応外使用に関する宣言

抗菌薬の適応外使用は一切行っていない。

動物の管理と使用に関する倫理審査委員会等の承認

動物の管理と使用に関する倫理委員会等の承認は必要としなかった。

人権倫理審査委員会の承認

人権倫理審査委員会の承認は必要としなかった。

参考文献

1. O'Neill DG, Church DB, PD MG, Thomson PC, Brodbelt DC. Prevalence of disorders recorded in dogs attending primary-care veterinary practices in England. *PLoS One*. 2014;9:e90501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090501>
2. Jergens AE, Heilmann RM. Canine chronic enteropathy—current state-of-the-art and emerging concepts. *Front Vet Sci*. 2022;9:923013. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.923013>
3. Washabau RJ, Day MJ, Willard MD, et al. Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals. *J Vet Intern Med*. 2010;24:10-26. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0443.x>
4. Hinchcliff KW, Morley PS, DiBartola SP, Taylor SD, Harrell KA. ACVIM-endorsed statements: consensus statements, evidence-based practice guidelines and systematic reviews. *J Vet Intern Med*. 2023;37:1957-1965. <https://doi.org/10.1111/jvim.16869>
5. Hsu C-C, Sandford BA. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract Assess Res Eval*. 2007;12:1-8. <https://doi.org/10.7275/pdz9-th90>
6. Thangaratinam S, Walker P, Freeman-Wang T, Luesley D, Cruickshank M, Redman CEW. Identifying the performance criteria for appraisal of colonoscopists: benchmarking Delphi. *BJOG*. 2007;114:1288-1291. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01442.x>
7. Devillé WL, Buntinx F, Bouter LM, et al. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines. *BMC Med Res Methodol*. 2002;2:9.

- <https://doi.org/10.1186/1471-2288-2-9>
8. Yang B, Olsen M, Vali Y, et al. Study designs for comparative diagnostic test accuracy: a methodological review and classification scheme. *J Clin Epidemiol.* 2021;138:128-138. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.04.013>
 9. Olsen M, Zhelev Z, Hunt H, Peters JL, Bossuyt P, Hyde C. Use of test accuracy study design labels in NICE's diagnostic guidance. *Diagn Progn Res.* 2019;3:17. <https://doi.org/10.1186/s41512-019-0062-9>
 10. Rutjes AWS, Reitsma JB, Vandenbroucke JP, Glas AS, Bossuyt PMM. Case-control and two-gate designs in diagnostic accuracy studies. *Clin Chem.* 2005;51:1335-1341. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.048595>
 11. Hall MK, Kea B, Wang R. Recognising bias in studies of diagnostic tests part 1: patient selection. *Emerg Med J.* 2019;36:431-434. <https://doi.org/10.1136/emered-2019-208446>
 12. Kea B, Hall MK, Wang R. Recognising bias in studies of diagnostic tests part 2: interpreting and verifying the index test. *Emerg Med J.* 2019;36:501-505. <https://doi.org/10.1136/emered-2019-208447>
 13. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA.* 1999;282:1061-1066. <https://doi.org/10.1001/jama.282.11.1061>
 14. Rutjes AWS, Reitsma JB, Di Nisio M, Smidt N, van Rijn JC, Bossuyt PMM. Evidence of bias and variation in diagnostic accuracy studies. *CMAJ.* 2006;174:469-476. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050090>
 15. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ.* 2008;336:1106-1110. <https://doi.org/10.1136/bmj.39500.677199.AE>
 16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924-926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
 17. Sargeant JM, Brennan ML, O'Connor AM. Levels of evidence, quality assessment, and risk of bias: evaluating the internal validity of primary research. *Front Vet Sci.* 2022;9:960957. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.960957>
 18. Jergens AE, Simpson KW. Inflammatory bowel disease in veterinary medicine. *Front Biosci.* 2012;4:1404-1419. <https://doi.org/10.2741/e470>
 19. Yuan Y, Sedano R, Solitano V, Nardone OM, Crowley E, Jairath V. Heterogeneity of definition of upper gastrointestinal tract in different guidelines of Crohn's disease: a scoping review. *United European Gastroenterol J.* 2024;12:1481-1488. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12697>
 20. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11:649-670. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>
 21. Allenspach K, Wieland B, Gröne A, Gaschen F. Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. *J Vet Intern Med.* 2007;21:700-708. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03011.x>
 22. Cerquetella M, Spaterna A, Laus F, et al. Inflammatory bowel disease in the dog: differences and similarities with humans. *World J Gastroenterol.* 2010;16:1050-1056. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i9.1050>
 23. Dandrieux JRS, Mansfield CS. Chronic enteropathy in canines: prevalence, impact and management strategies. *Vet Med (Auckl).* 2019;10:203-214. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S162774>
 24. Allenspach K. Clinical immunology and immunopathology of the canine and feline intestine. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011;41:345-360. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.01.004>
 25. Siel D, Beltrán CJ, Martínez E, et al. Elucidating the role of innate and adaptive immune responses in the pathogenesis of canine chronic inflammatory enteropathy—a search for potential biomarkers. *Animals.* 2022;12:1645. <https://doi.org/10.3390/ani12131645>
 26. Eissa N, Kittana H, Gomes-Neto JC, Hussein H. Mucosal immunity and gut microbiota in dogs with chronic enteropathy. *Res Vet Sci.* 2019;122:156-164. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.11.019>
 27. Minamoto Y, Otoni CC, Steelman SM, et al. Alteration of the fecal microbiota and serum metabolite profiles in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Gut Microbes.* 2015;6:33-47. <https://doi.org/10.1080/19490976.2014.997612>
 28. Schmitz S, Suchodolski J. Understanding the canine intestinal microbiota and its modification by pro-, pre-and syn-biotics—what is the evidence? *Vet Med Sci.* 2016;2:71-94. <https://doi.org/10.1002/vms3.17>
 29. Ziese AL, Suchodolski JS. Impact of changes in gastrointestinal microbiota in canine and feline digestive diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2021;51:155-169. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.09.004>
 30. Giaretta PR, Rech RR, Guard BC, et al. Comparison of intestinal expression of the apical sodium-dependent bile acid transporter between dogs with and without chronic inflammatory enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2018;32:1918-1926. <https://doi.org/10.1111/jvim.15332>
 31. Guard BC, Honneffer JB, Jergens AE, et al. Longitudinal assessment of microbial dysbiosis, fecal unconjugated bile acid concentrations, and disease activity in dogs with steroid-responsive chronic inflammatory enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2019;33:1295-1305. <https://doi.org/10.1111/jvim.15493>

32. Blake AB, Guard BC, Honneffer JB, Lidbury JA, Steiner JM, Suchodolski JS. Altered microbiota, fecal lactate, and fecal bile acids in dogs with gastrointestinal disease. *PLoS One*. 2019;14:e0224454. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224454>
33. Wang S, Martins R, Sullivan MC, et al. Diet-induced remission in chronic enteropathy is associated with altered microbial community structure and synthesis of secondary bile acids. *Microbiome*. 2019;7:126. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0740-4>
34. O'Reilly EL, Horvatić A, Kuleš J, et al. Faecal proteomics in the identification of biomarkers to differentiate canine chronic enteropathies. *J Proteomics*. 2022;254:104452. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2021.104452>
35. Comito R, Porru E, Interino N, et al. Metabolic bile acid profile impairments in dogs affected by chronic inflammatory enteropathy. *Metabolites*. 2023;13:980. <https://doi.org/10.3390/metabo13090980>
36. Heilmann RM, Suchodolski JS. Is inflammatory bowel disease in dogs and cats associated with a Th1 or Th2 polarization? *Vet Immunol Immunopathol*. 2015;168:131-134. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2015.10.008>
37. Wilke VL, Nettleton D, Wymore MJ, et al. Gene expression in intestinal mucosal biopsy specimens obtained from dogs with chronic enteropathy. *Am J Vet Res*. 2012;73:1219-1229. <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.8.1219>
38. Allenspach K, Culverwell C, Chan D. Long-term outcome in dogs with chronic enteropathies: 203 cases. *Vet Rec*. 2016;178:368. <https://doi.org/10.1136/vr.103557>
39. Kathrani A, Werling D, Allenspach K. Canine breeds at high risk of developing inflammatory bowel disease in the south-eastern UK. *Vet Rec*. 2011;169:635. <https://doi.org/10.1136/vr.d5380>
40. Kathrani A, Lee H, White C, et al. Association between nucleotide oligomerisation domain two (Nod2) gene polymorphisms and canine inflammatory bowel disease. *Vet Immunol Immunopathol*. 2014;161:32-41. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2014.06.003>
41. Volkmann M, Steiner JM, Fosgate GT, Zentek J, Hartmann S, Kohn B. Chronic diarrhea in dogs—retrospective study in 136 cases. *J Vet Intern Med*. 2017;31:1043-1055. <https://doi.org/10.1111/jvim.14739>
42. Mehain SO, Haines JM, Lee PM. Platelet indices as biomarkers for characterization and determination of severity in canine chronic enteropathy. *Vet J*. 2019;248:37-41. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.04.003>
43. Soontarak S, Chow L, Johnson V, et al. Humoral immune responses against gut bacteria in dogs with inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2019;14:e0220522. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220522>
44. Benvenuti E, Pierini A, Gori E, et al. Serum amino acid profile in 51 dogs with immunosuppressant-responsive enteropathy (IRE): a pilot study on clinical aspects and outcomes. *BMC Vet Res*. 2020;16:117. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02334-2>
45. Díaz-Regañón D, García-Sancho M, Villaescusa A, et al. Characterization of the fecal and mucosa-associated microbiota in dogs with chronic inflammatory enteropathy. *Animals*. 2023;13:326. <https://doi.org/10.3390/ani13030326>
46. Benvenuti E, Pierini A, Bottero E, et al. Immunosuppressant-responsive enteropathy and non-responsive enteropathy in dogs: prognostic factors, short- and long-term follow up. *Animals*. 2021;11:2637. <https://doi.org/10.3390/ani11092637>
47. Wootton FE, Hoey CSFK, Woods G, et al. An undernutrition screening score for dogs with protein-losing enteropathy: a prospective multicenter study. *J Vet Intern Med*. 2023;37:1821-1829. <https://doi.org/10.1111/jvim.16794>
48. Omori M, Maeda S, Igarashi H, et al. Fecal microbiome in dogs with inflammatory bowel disease and intestinal lymphoma. *J Vet Med Sci*. 2017;79:1840-1847. <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0045>
49. Karlovits S, Manz A, Allenspach K, et al. Ki-67/CD3 ratio in the diagnosis of chronic inflammatory enteropathy in dogs. *J Vet Intern Med*. 2020;34:92-97. <https://doi.org/10.1111/jvim.15680>
50. Manz A, Allenspach K, Kummer S, et al. Upregulation of signal transducer and activator of transcription 3 in dogs with chronic inflammatory enteropathies. *J Vet Intern Med*. 2021;35:1288-1296. <https://doi.org/10.1111/jvim.16141>
51. Lee J-H, Kim H-S, Lee D, et al. Clinical signs, duodenal histopathological grades, and serum high-mobility group box 1 concentrations in dogs with inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med*. 2021;35:2205-2214. <https://doi.org/10.1111/jvim.16258>
52. Furukawa R, Takahashi K, Hara Y, et al. Clinical characteristics of dogs presenting with vomiting as a gastrointestinal sign of chronic enteropathy. *Vet Anim Sci*. 2022;17:100255. <https://doi.org/10.1016/j.vas.2022.100255>
53. Jergens AE, Schreiner CA, Frank DE, et al. A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med*. 2003;17:291-297. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02450.x>
54. Dandrieux JR, Bornand VF, Doherr MG, Kano R, Zurbriggen A, Burgener IA. Evaluation of lymphocyte apoptosis in dogs with inflammatory bowel disease. *Am J Vet Res*. 2008;69:1279-1285. <https://doi.org/10.2460/ajvr.69.10.1279>
55. Luckschander N, Hall JA, Gaschen F, et al. Activation of nuclear factor-kappaB in dogs with chronic enteropathies. *Vet Immunol Immunopathol*. 2010;133:228-236. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2009.08.014>
56. Wagner A, Junginger J, Lemensieck F, Hewicker-Trautwein

- M. Immunohistochemical characterization of gastrointestinal macrophages/phagocytes in dogs with inflammatory bowel disease (IBD) and non-IBD dogs. *Vet Immunol Immunopathol.* 2018;197:49-57. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.01.011>
57. Otoni CC, Heilmann RM, Garcia-Sancho M, et al. Serologic and fecal markers to predict response to induction therapy in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med.* 2018;32:999-1008. <https://doi.org/10.1111/jvim.15123>
 58. Allenspach KA, Mochel JP, Du Y, et al. Correlating gastrointestinal histopathologic changes to clinical disease activity in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Vet Pathol.* 2019;56:435-443. <https://doi.org/10.1177/0300985818813090>
 59. Münster M, Hörauf A, Bilzer T. Assessment of disease severity and outcome of dietary, antibiotic, and immunosuppressive interventions by use of the canine IBD activity index in 21 dogs with chronic inflammatory bowel disease. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2006;119:493-505.
 60. Heilmann RM, Parnell NK, Grützner N, et al. Serum and fecal canine α_1 -proteinase inhibitor concentrations reflect the severity of intestinal crypt abscesses and/or lacteal dilation in dogs. *Vet J.* 2016;207:131-139. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.10.042>
 61. Dumusc SD, Ontsouka EC, Schnyder M, et al. Cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase in dogs with chronic enteropathies. *J Vet Intern Med.* 2014;28:1684-1691. <https://doi.org/10.1111/jvim.12463>
 62. Atherly T, Rossi G, White R, et al. Glucocorticoid and dietary effects on mucosal microbiota in canine inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2019;14:e0226780. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226780>
 63. Sauter SN, Allenspach K, Blum JW. Cytokine mRNA abundance in intestinal biopsies from dogs with chronic diarrhea. *Vet Med.* 2007;52:353-364. <https://doi.org/10.17221/1876-VETMED>
 64. Spichiger AC, Allenspach K, Zbinden Y, et al. Plasma insulin-like growth factor-1 concentration in dogs with chronic enteropathies. *Vet Med.* 2006;51:35-43. <https://doi.org/10.17221/5515-VETMED>
 65. Riehm MD, Mayhue EJ, Jagan MC. Plasma glucagon-like peptide-2 concentrations are lower in dogs with chronic enteropathies than in healthy dogs. *Am J Vet Res.* 2023;84:1-8. <https://doi.org/10.2460/ajvr.23.06.0149>
 66. Walker D, Knuchel-Takano A, McCutchan A, et al. A comprehensive pathological survey of duodenal biopsies from dogs with diet-responsive chronic enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2013;27:862-874. <https://doi.org/10.1111/jvim.12093>
 67. Martínez-López LM, Perez-Gonzalez A, Washington EA, et al. Hierarchical modelling of immunoglobulin coated bacteria in dogs with chronic enteropathy shows reduction in coating with disease remission but marked inter-individual and treatment-response variability. *PLoS One.* 2021;16:e0255012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255012>
 68. Luckschander-Zeller N, Hammer SE, Ruetgen BC, et al. Clonality testing as complementary tool in the assessment of different patient groups with canine chronic enteropathy. *Vet Immunol Immunopathol.* 2019;214:109893. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2019.109893>
 69. Heilmann RM, Berghoff N, Mansell J, et al. Association of fecal calprotectin concentrations with disease severity, response to treatment, and other biomarkers in dogs with chronic inflammatory enteropathies. *J Vet Intern Med.* 2018;32:679-692. <https://doi.org/10.1111/jvim.15065>
 70. Crisi PE, Luciani A, Di Tommaso M, et al. The fatty acid-based erythrocyte membrane lipidome in dogs with chronic enteropathy. *Animals.* 2021;11:2604. <https://doi.org/10.3390/ani11092604>
 71. Pietra M, Galiazzo G, Bresciani F, et al. Evaluation of prognostic factors, including duodenal p-glycoprotein expression, in canine chronic enteropathy. *Animals.* 2021;11:2315. <https://doi.org/10.3390/ani11082315>
 72. Equilino M, Théodoloz V, Gorgas D, et al. Evaluation of serum biochemical marker concentrations and survival time in dogs with protein-losing enteropathy. *J Am Vet Med Assoc.* 2015;246:91-99. <https://doi.org/10.2460/javma.246.1.91>
 73. Nakashima K, Hiyoshi S, Ohno K, et al. Prognostic factors in dogs with protein-losing enteropathy. *Vet J.* 2015;205:28-32. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.05.001>
 74. Kathrani A, Sánchez-Vizcaino F, Hall EJ. Association of chronic enteropathy activity index, blood urea concentration, and risk of death in dogs with protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2019;33:536-543. <https://doi.org/10.1111/jvim.15448>
 75. Wennogle SA, Priestnall SL, Suárez-Bonnet A, Soontararak S, Webb CB. Lymphatic endothelial cell immunohistochemical markers for evaluation of the intestinal lymphatic vasculature in dogs with chronic inflammatory enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2019;33:1669-1676. <https://doi.org/10.1111/jvim.15545>
 76. Titmarsh H, Gow AG, Kilpatrick S, et al. Association of vitamin D status and clinical outcome in dogs with a chronic enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2015;29:1473-1478. <https://doi.org/10.1111/jvim.13603>
 77. Wennogle SA, Olver CS, Shropshire SB. Coagulation status, fibrinolysis, and platelet dynamics in dogs with chronic inflammatory enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2021;35:892-901. <https://doi.org/10.1111/jvim.16092>
 78. Cabrera-García AI, Protschka M, Alber G, et al.

- Dysregulation of gastrointestinal RAGE (receptor for advanced glycation end products) expression in dogs with chronic inflammatory enteropathy. *Vet Immunol Immunopathol.* 2021;234:110216. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2021.110216>
79. Gianella P, Lotti U, Bellino C, et al. Clinicopathologic and prognostic factors in short-and long-term surviving dogs with protein-losing enteropathy. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2017;159:163-169. <https://doi.org/10.17236/sat00108>
 80. Allenspach K, Rizzo J, Jergens AE, Chang YM. Hypovitaminosis D is associated with negative outcome in dogs with protein losing enteropathy: a retrospective study of 43 cases. *BMC Vet Res.* 2017;13:96. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1022-7>
 81. Kathrani A, Lezcano V, Hall EJ, et al. Indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase-1 (IDO-1) mRNA is over-expressed in the duodenal mucosa and is negatively correlated with serum tryptophan concentrations in dogs with protein-losing enteropathy. *PLoS One.* 2019;14:e0218218. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218218>
 82. Nagata N, Ohta H, Yokoyama N, et al. Clinical characteristics of dogs with food-responsive protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2020;34:659-668. <https://doi.org/10.1111/jvim.15720>
 83. Cassmann E, White R, Atherly T, et al. Alterations of the ileal and colonic mucosal microbiota in canine chronic enteropathies. *PLoS One.* 2016;11:e0147321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147321>
 84. Nakazawa M, Maeda S, Omori M, et al. Duodenal expression of antimicrobial peptides in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease and intestinal lymphoma. *Vet J.* 2019;249:47-52. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.05.006>
 85. Lyngby JG, Gòdia M, Brogaard L, et al. Association of fecal and serum microRNA profiles with gastrointestinal cancer and chronic inflammatory enteropathy in dogs. *J Vet Intern Med.* 2022;36:1989-2001. <https://doi.org/10.1111/jvim.16530>
 86. Grellet A, Heilmann RM, Lecoindre P, et al. Fecal calprotectin concentrations in adult dogs with chronic diarrhea. *Am J Vet Res.* 2013;74:706-711. <https://doi.org/10.2460/ajvr.74.5.706>
 87. Pérez-Merino EM, Cristóbal-Verdejo I, Duque-Carrasco FJ, Espadas-González L, Pastor-Sirvent N, Usón-Casaús FJ. Relationship between serum cobalamin concentration and endoscopic ileal appearance and histology in dogs with chronic inflammatory enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2022;36:957-965. <https://doi.org/10.1111/jvim.16436>
 88. Ullal TV, Marks SL, Huebner SN, Taylor SL, Shelley CD. Association of folate concentrations with clinical signs and laboratory markers of chronic enteropathy in dogs. *J Vet Intern Med.* 2023;37:455-464. <https://doi.org/10.1111/jvim.16681>
 89. Marchesi MC, Maggi G, Cremonini V, et al. Monocytes count, NLR, MLR and PLR in canine inflammatory bowel disease. *Animals.* 2024;14:837. <https://doi.org/10.3390/ani14060837>
 90. Becher A, Suchodolski JS, Steiner JM, Heilmann RM. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a diagnostic marker in dogs with chronic enteropathy. *J Vet Diagn Invest.* 2021;33:516-527. <https://doi.org/10.1177/1040638721992057>
 91. Benvenuti E, Pierini A, Gori E, Lucarelli C, Lubas G, Marchetti V. Neutrophil-to-lymphocyteratio (NLR) in canine inflammatory bowel disease (IBD). *Vet Sci.* 2020;7:141. <https://doi.org/10.3390/vetsci7030141>
 92. Cagnasso F, Borrelli A, Bottero E, et al. Comparative evaluation of peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio, serum albumin to globulin ratio and serum C-reactive protein to albumin ratio in dogs with inflammatory protein-losing enteropathy and healthy dogs. *Animals.* 2023;13:484. <https://doi.org/10.3390/ani13030484>
 93. Pierini A, Esposito G, Gori E, et al. Platelet abnormalities and platelet-to-lymphocyte ratios in canine immunosuppressant-responsive and non-responsive enteropathy: a retrospective study in 41 dogs. *J Vet Med Sci.* 2021;83:248-253. <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0291>
 94. Nagahara T, Ohno K, Nagao I, et al. Changes in the coagulation parameters in dogs with protein-losing enteropathy between before and after treatment. *J Vet Med Sci.* 2021;83:1295-1302. <https://doi.org/10.1292/jvms.21-0137>
 95. Nestler J, Syrjä P, Kilpinen S, et al. Duodenal and colonic mucosal S100A8/A9 (calprotectin) expression is increased and correlates with the severity of select histologic lesions in dogs with chronic inflammatory enteropathy. *BMC Vet Res.* 2024;20:393. <https://doi.org/10.1186/s12917-024-04256-9>
 96. Salavati Schmitz S, Gow A, Bommer N, Morrison L, Mellanby R. Diagnostic features, treatment, and outcome of dogs with inflammatory protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2019;33:2005-2013. <https://doi.org/10.1111/jvim.15571>
 97. Gow AG, Else R, Evans H, Berry JL, Herrtage ME, Mellanby RJ. Hypovitaminosis D in dogs with inflammatory bowel disease and hypoalbuminaemia. *J Small Anim Pract.* 2011;52:411-418. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01082.x>
 98. Perrucci S, Berrilli F, Procopio C, Di Filippo MM, Pierini A, Marchetti V. *Giardia duodenalis* infection in dogs affected by primary chronic enteropathy. *Open Vet J.* 2020;10:74-79. <https://doi.org/10.4314/ovj.v10i1.12>
 99. Heilmann RM, Volkmann M, Otoni CC, et al. Fecal S100A12

- concentration predicts a lack of response to treatment in dogs affected with chronic enteropathy. *Vet J*. 2016;215:96-100. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.03.001>
100. Serafini F, Maxwell KM, Zhu X, Lennon EM. Dysregulated serum concentrations of fat-soluble vitamins in dogs with chronic enteropathy. *J Vet Intern Med*. 2024;38:2612-2619. <https://doi.org/10.1111/jvim.17107>
 101. Kathrani A, Steiner JM, Suchodolski J, et al. Elevated canine pancreatic lipase immunoreactivity concentration in dogs with inflammatory bowel disease is associated with a negative outcome. *J Small Anim Pract*. 2009;50:126-132. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00693.x>
 102. Kathrani A, Allenspach K, Fascetti AJ, Larsen JA, Hall EJ. Alterations in serum amino acid concentrations in dogs with protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med*. 2018;32:1026-1032. <https://doi.org/10.1111/jvim.15116>
 103. Kilpinen S, Spillmann T, Syrjä P, Skrzypczak T, Louhelainen M, Westermarck E. Effect of tylosin on dogs with suspected tylosin-responsive diarrhea: a placebo-controlled, randomized, double-blinded, prospective clinical trial. *Acta Vet Scand*. 2011;53:26. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-53-26>
 104. Kather S, Kacza J, Pfannkuche H, et al. Expression of the cobalamin transporters cubam and MRP1 in the canine ileum—upregulation in chronic inflammatory enteropathy. *PloS One*. 2024;19:e0296024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296024>
 105. Berghoff N, Suchodolski JS, Steiner JM. Association between serum cobalamin and methylmalonic acid concentrations in dogs. *Vet J*. 2012;191:306-311. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.03.005>
 106. Toresson L, Steiner JM, Spodsborg E, et al. Effects of oral versus parenteral cobalamin supplementation on methylmalonic acid and homocysteine concentrations in dogs with chronic enteropathies and low cobalamin concentrations. *Vet J*. 2019;243:8-14. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.11.004>
 107. Hauck C, Schmitz SS, Burgener IA, et al. Prevalence and characterization of hypoadrenocorticism in dogs with signs of chronic gastrointestinal disease: a multicenter study. *J Vet Intern Med*. 2020;34:1399-1405. <https://doi.org/10.1111/jvim.15752>
 108. Titmarsh HF, Gow AG, Kilpatrick S, et al. Low vitamin D status is associated with systemic and gastrointestinal inflammation in dogs with a chronic enteropathy. *PloS One*. 2015;10:e0137377. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137377>
 109. Wennogle SA, Priestnall SL, Suárez-Bonnet A, Webb CB. Comparison of clinical, clinicopathologic, and histologic variables in dogs with chronic inflammatory enteropathy and low or normal serum 25-hydroxycholecalciferol concentrations. *Vet Intern Med*. 2019;33:1995-2004. <https://doi.org/10.1111/jvim.15614>
 110. Heilmann RM, Jergens AE, Ackermann MR, Barr JW, Suchodolski JS, Steiner JM. Serum calprotectin concentrations in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Am J Vet Res*. 2012;73:1900-1907. <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.12.1900>
 111. Carney PC, Ruaux CG, Suchodolski JS, Steiner JM. Biological variability of C-reactive protein and specific canine pancreatic lipase immunoreactivity in apparently healthy dogs. *J Vet Intern Med*. 2011;25:825-830. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0729.x>
 112. Sattasathuchana P, Allenspach K, Lopes R, Suchodolski JS, Steiner JM. Evaluation of serum 3-bromotyrosine concentrations in dogs with steroid-responsive diarrhea and food-responsive diarrhea. *J Vet Intern Med*. 2017;31:1056-1061. <https://doi.org/10.1111/jvim.14742>
 113. Sattasathuchana P, Thengchaisri N, Minamoto Y, et al. Serum and fecal 3-bromotyrosine concentrations in dogs with chronic inflammatory enteropathy: clinical parameters and histopathological changes. *Animals*. 2023;13:2804. <https://doi.org/10.3390/ani13172804>
 114. Anfinsen KP, Berghoff N, Priestnall SL, Suchodolski JS, Steiner JM, Allenspach K. Urinary and faecal N-methylhistamine concentrations do not serve as markers for mast cell activation or clinical disease activity in dogs with chronic enteropathies. *Acta Vet Scand*. 2014;56:90. <https://doi.org/10.1186/s13028-014-0090-y>
 115. Berghoff N, Hill S, Parnell NK, Mansell J, Suchodolski JS, Steiner JM. Fecal and urinary N-methylhistamine concentrations in dogs with chronic gastrointestinal disease. *Vet J*. 2014;201:289-294. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.05.016>
 116. Heilmann RM, Otoni CC, Jergens AE, Grützner N, Suchodolski JS, Steiner JM. Systemic levels of the anti-inflammatory decoy receptor soluble RAGE (receptor for advanced glycation end products) are decreased in dogs with inflammatory bowel disease. *Vet Immunol Immunopathol*. 2014;161:184-192. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2014.08.003>
 117. Heilmann RM, Grellet A, Allenspach K, et al. Association between fecal S100A12 concentration and histologic, endoscopic, and clinical disease severity in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Vet Immunol Immunopathol*. 2014;158:156-166. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2014.01.006>
 118. Hanifeh M, Sankari S, Rajamäki MM, et al. S100A12 concentrations and myeloperoxidase activities are increased in the intestinal mucosa of dogs with chronic enteropathies. *BMC Vet Res*. 2018;14:125. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1441-0>
 119. Manchester AC, Ammons DT, Lappin MR, Dow S. Single cell transcriptomic analysis of the canine duodenum in chronic

- inflammatory enteropathy and health. *Front Immunol.* 2024;15:1397590. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1397590>
120. Hirokawa M, Takahashi K, Miyajima M, et al. Expression of genes encoding inflammasome sensor subunits in the duodenal and colonic mucosae of dogs with chronic enteropathy. *J Vet Med Sci.* 2021;83:1161-1166. <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0519>
 121. Hernandez J, Rouillé E, Chocteau F, et al. Nonhypoalbuminemic inflammatory bowel disease in dogs as disease model. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27:1975-1985. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab064>
 122. Mayoral I, Peña L, Rodríguez-Franco F, Sainz A, Tesouro MA, Ynaraja E. Immunohistological study of IgA, IgG and IgM in endoscopic biopsies of dogs with plasmacytic-lymphocytic colitis. *Zentralbl Veterinärmed B.* 1996;43:613-620. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.1996.tb00360.x>
 123. Agulla B, Villaescusa A, Sainz Á, et al. Peripheral and intestinal T lymphocyte subsets in dogs with chronic inflammatory enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2024;38:1437-1448. <https://doi.org/10.1111/jvim.17036>
 124. Florey J, Viall A, Streu S, et al. Use of a granulocyte immunofluorescence assay designed for humans for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies in dogs with chronic enteropathies. *J Vet Intern Med.* 2017;31:1062-1066. <https://doi.org/10.1111/jvim.14774>
 125. Langlois DK, Pritchard JC, Tolbert MK, et al. Clinical utility of an immunoglobulin A-based serological panel for the diagnosis of chronic enteropathy in dogs. *J Vet Intern Med.* 2023;37:446-454. <https://doi.org/10.1111/jvim.16636>
 126. Estruch JJ, Barken D, Bennett N, et al. Evaluation of novel serological markers and autoantibodies in dogs with inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med.* 2020;34:1177-1186. <https://doi.org/10.1111/jvim.15761>
 127. Kobayashi S, Ohno K, Uetsuka K, et al. Measurement of intestinal mucosal permeability in dogs with lymphocytic-plasmacyticenteritis. *J Vet Med Sci.* 2007;69:745-749. <https://doi.org/10.1292/jvms.69.745>
 128. Dinesh N, Slovak JE, Kogan C, Kopper JJ. Preliminary evaluation of serum zonulin in canine chronic enteropathies. *J Small Anim Pract.* 2022;63:679-685. <https://doi.org/10.1111/jsap.13506>
 129. Gerou-Ferriani M, Allen R, Noble PJM, German AJ, Caldin M, Batchelor DJ. Determining optimal therapy of dogs with chronic enteropathy by measurement of serum citrulline. *J Vet Intern Med.* 2018;32:993-998. <https://doi.org/10.1111/jvim.15124>
 130. Sakai K, Hatoya S, Furuya M, et al. Decreased serum zinc concentration in dogs with lymphocytic-plasmacytic enteritis, and its associations with disease severity and prognosis. *J Vet Med Sci.* 2020;82:759-763. <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0109>
 131. Aono K, Azuma Y-T, Nabetani T, et al. Correlation between toll-like receptor 4 and nucleotide-binding oligomerization domain 2 (NOD2) and pathological severity in dogs with chronic gastrointestinal diseases. *Vet Immunol Immunopathol.* 2019;210:15-22. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2019.03.003>
 132. McMahon LA, House AK, Catchpole B, et al. Expression of toll-like receptor 2 in duodenal biopsies from dogs with inflammatory bowel disease is associated with severity of disease. *Vet Immunol Immunopathol.* 2010;135:158-163. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2009.11.012>
 133. Konstantinidis AO, Pardali D, Adamama-Moraitou KK, et al. Colonic mucosal and serum expression of microRNAs in canine large intestinal inflammatory bowel disease. *BMC Vet Res.* 2020;16:69. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02287-6>
 134. Dandrieux JRS, Martinez Lopez LM, Prakash N, Mansfield CS. Treatment response and long term follow up in nineteen dogs diagnosed with chronic enteropathy in Australia. *Aust Vet J.* 2019;97:301-307. <https://doi.org/10.1111/avj.12846>
 135. Craven M, Dogan B, Schukken A, et al. Antimicrobial resistance impacts clinical outcome of granulomatous colitis in boxer dogs. *J Vet Intern Med.* 2010;24:819-824. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0527.x>
 136. Kalenyak K, Isaiah A, Heilmann RM, Suchodolski JS, Burgener IA. Comparison of the intestinal mucosal microbiota in dogs diagnosed with idiopathic inflammatory bowel disease and dogs with food-responsive diarrhea before and after treatment. *FEMS Microbiol Ecol.* 2018;94:2. <https://doi.org/10.1093/femsec/fix173>
 137. Giaretta PR, Suchodolski JS, Jergens AE, et al. Bacterial biogeography of the colon in dogs with chronic inflammatory enteropathy. *Vet Pathol.* 2020;57:258-265. <https://doi.org/10.1177/0300985819891259>
 138. Higuera C, Escudero R, Rebolé A, et al. Changes in faecal and plasma amino acid profile in dogs with food-responsive enteropathy as indicators of gut homeostasis disruption: a pilot study. *Vet Sci.* 2023;10:112. <https://doi.org/10.3390/vetsci10020112>
 139. Higuera C, Sainz Á, García-Sancho M, Rodríguez-Franco F, Rey AI. Faecal short-chain, long-chain, and branched-chain fatty acids as markers of different chronic inflammatory enteropathies in dogs. *Animals.* 2024;14:1825. <https://doi.org/10.3390/ani14121825>
 140. Rubio CP, Martínez-Subiela S, Hernández-Ruiz J, Tvarijonavičute A, Cerón JJ, Allenspach K. Serum biomarkers of oxidative stress in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Vet J.* 2017;221:56-61. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.02.003>
 141. Tamura Y, Ohta H, Kagawa Y, et al. Plasma amino acid

- profiles in dogs with inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med.* 2019;33:1602-1607. <https://doi.org/10.1111/jvim.15525>
142. Walker HK, Boag AM, Ottka C, et al. Serum metabolomic profiles in dogs with chronic enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2022;36:1752-1759. <https://doi.org/10.1111/jvim.16419>
143. Xu J, Verbrugghe A, Lourenço M, et al. Does canine inflammatory bowel disease influence gut microbial profile and host metabolism? *BMC Vet Res.* 2016;12:114. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0736-2>
144. Furukawa R, Furuya M, Hara Y, et al. Expression profiles of TWEAK and Fn14 genes in the duodenal and colonic mucosae of dogs with chronic enteropathy. *Jap J Vet Res.* 2023;71:27-34. https://doi.org/10.57494/jjvr.71.1_27
145. Benvenuti E, Pierini A, Gori E, et al. Serum homocysteine concentration in dogs with immunosuppressant-responsive enteropathy. *J Vet Sci.* 2020;21:e47. <https://doi.org/10.4142/jvs.2020.21.e47>
146. Febo E, Crisi PE, Oddi S, et al. Circulating endocannabinoids as diagnostic markers of canine chronic enteropathies: a pilot study. *Front Vet Sci.* 2021;8:655311. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.655311>
147. AlShawaqfeh MK, Wajid B, Minamoto Y, et al. A dysbiosis index to assess microbial changes in fecal samples of dogs with chronic inflammatory enteropathy. *FEMS Microbiol Ecol.* 2017;93:11. <https://doi.org/10.1093/femsec/fix136>
148. Nisa K, Lim SY, Shinohara M, et al. Evaluation of duodenal perfusion by contrast-enhanced ultrasonography in dogs with chronic inflammatory enteropathy and intestinal lymphoma. *J Vet Intern Med.* 2019;33:559-568. <https://doi.org/10.1111/jvim.15432>
149. Gaschen L, Kircher P, Stüssi A, et al. Comparison of ultrasonographic findings with clinical activity index (CIBDAI) and diagnosis in dogs with chronic enteropathies. *Vet Radiol Ultrasound.* 2008;49:56-64. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2007.00318.x>
150. Ohta H, Nagata N, Yokoyama N, et al. Prognostic value of small intestinal dilatation in dogs with protein-losing enteropathy. *J Vet Med Sci.* 2021;83:378-384. <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0489>
151. Caulfield S, Priestnall SL, Kathrani A. Concordance of the histopathologic diagnosis of concurrent duodenal and ileal biopsy specimens in dogs. *Animals.* 2021;11:2938. <https://doi.org/10.3390/ani11102938>
152. Glasziou P, Rose P, Heneghan C, Balla J. Diagnosis using "test of treatment". *BMJ.* 2009;338:b1312. <https://doi.org/10.1136/bmj.b1312>
153. Mandigers PJJ, Biourge V, van den Ingh TSGAM, Ankringa N, German AJ. A randomized, open-label, positively-controlled field trial of a hydrolyzed protein diet in dogs with chronic small bowel enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2010;24:1350-1357. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0632.x>
154. Simpson KW, Miller ML, Loftus JP, Rishniw M, Frederick CE, Wakshlag JJ. Randomized controlled trial of hydrolyzed fish diets in dogs with chronic enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2023;37:2334-2343. <https://doi.org/10.1111/jvim.16844>
155. Hodel S, Brugger D, Kook PH. Long-term evaluation of the initial response to therapy in 60 dogs with chronic inflammatory enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2024;38:2444-2453. <https://doi.org/10.1111/jvim.17161>
156. Marks SL, Laflamme DP, McAloose D. Dietary trial using a commercial hypoallergenic diet containing hydrolyzed protein f or dogs with inflammatory bowel disease. *Vet Ther.* 2002;3:109-118.
157. Schläpke B. *Effects of Bifidobacterium animalis NCIMB 41199 in dogs with chronic enteropathies* Dr. med. vet. thesis., Germany: Free University of Berlin; 2011.
158. Okanishi H, Yoshioka R, Kagawa Y, Watari T. The clinical efficacy of dietary fat restriction in treatment of dogs with intestinal lymphangiectasia. *J Vet Intern Med.* 2014;28:809-817. <https://doi.org/10.1111/jvim.12327>
159. Simmerson SM, Armstrong PJ, Wünschmann A, Jessen CR, Crews LJ, Washabau RJ. Clinical features, intestinal histopathology, and outcome in protein-losing enteropathy in Yorkshire terrier dogs. *J Vet Intern Med.* 2014;28:331-337. <https://doi.org/10.1111/jvim.12291>
160. Marchesi MC, Timpano CC, Busechian S, Pieramati C, Rueca F. The role of diet in managing inflammatory bowel disease affected dogs: a retrospective cohort study on 76 cases. *Vet Ital.* 2017;53:297-302. <https://doi.org/10.12834/VetIt.566.2700.1>
161. Rudinsky AJ, Howard JP, Bishop MA, Sherding RG, Parker VJ, Gilor C. Dietary management of presumptive protein-losing enteropathy in Yorkshire terriers. *J Small Anim Pract.* 2017;58:103-108. <https://doi.org/10.1111/jsap.12625>
162. Tørnqvist-Johnsen C, Campbell S, Gow A, Bommer NX, Salavati S, Mellanby RJ. Investigation of the efficacy of a dietetic food in the management of chronic enteropathies in dogs. *Vet Rec.* 2020;186:26. <https://doi.org/10.1136/vr.105172>
163. Leib MS. Treatment of chronic idiopathic large-bowel diarrhea in dogs with a highly digestible diet and soluble fiber: a retrospective review of 37 cases. *J Vet Intern Med.* 2000;14:27-32. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2000\)014](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2000)014)
164. Fritsch DA, Wernimont SM, Jackson MI, MacLeay JM, Gross KL. A prospective multicenter study of the efficacy of a fiber-supplemented dietary intervention in dogs with chronic large bowel diarrhea. *BMC Vet Res.* 2022;18:244. <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03302-8>
165. Fritsch DA, Jackson MI, Wernimont SM, et al. Adding a polyphenol-rich fiber bundle to food impacts the gastrointestinal microbiome and metabolome in dogs. *Front Vet Sci.* 2022;9:1039032.

- <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1039032>
166. Kratzer GR, Shepherd M, Delaney SJ, Winston JA, Rudinsky AJ, Parker VJ. Home-cooked diets cost more than commercially prepared dry kibble diets for dogs with chronic enteropathies. *J Am Vet Med Assoc.* 2022;260:S53-S60. <https://doi.org/10.2460/javma.22.07.0284>
 167. Schramm A, Kook PH. A descriptive study on the extent of dietary information obtained during consultations at a veterinary teaching hospital. *Animals.* 2022;12:661. <https://doi.org/10.3390/ani12050661>
 168. Manchester AC, Dow S, Chow L, Gagne J, Lappin MR. Efficacy of an elemental diet in achieving clinical remission in dogs with chronic enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2023;37:2322-2333. <https://doi.org/10.1111/jvim.16846>
 169. Myers M, Martinez SA, Shiroma JT, Watson AT, Hostutler RA. Prospective evaluation of low-fat diet monotherapy in dogs with presumptive protein-losing enteropathy. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2023;59:74-84. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-7248>
 170. Vecchiato CG, Pinna C, Sung C-H, et al. Fecal microbiota, bile acids, sterols, and fatty acids in dogs with chronic enteropathy fed a home-cooked diet supplemented with coconut oil. *Animals.* 2023;13:502. <https://doi.org/10.3390/ani13030502>
 171. Luckschander N, Allenspach K, Hall J, et al. Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody and response to treatment in diarrheic dogs with food responsive disease or inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med.* 2006;20:221-227. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2006.tb02849.x>
 172. Tiffany S, Parr JM, Templeman J, et al. Assessment of dog owners' knowledge relating to the diagnosis and treatment of canine food allergies. *Can Vet J.* 2019;60:268-274.
 173. Green J, Kathrani A. Incidence of relapse of inflammatory protein-losing enteropathy in dogs and associated risk factors. *J Vet Intern Med.* 2022;36:1981-1988. <https://doi.org/10.1111/jvim.16561>
 174. Sauter SN, Benyacoub J, Allenspach K, et al. Effects of probiotic bacteria in dogs with food responsive diarrhoea treated with an elimination diet. *J Anim Physiol Anim Nutr.* 2006;90:269-277. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2005.00595.x>
 175. Rossi G, Pengo G, Caldin M, et al. Comparison of microbiological, histological, and immunomodulatory parameters in response to treatment with either combination therapy with prednisone and metronidazole or probiotic V SL#3 strains in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2014;9:e94699. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094699>
 176. Schmitz S, Glanemann B, Garden OA, et al. A prospective, randomized, blinded, placebo-controlled pilot study on the effect of *enterococcus faecium* on clinical activity and intestinal gene expression in canine food-responsive chronic enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2015;29:533-543. <https://doi.org/10.1111/jvim.12563>
 177. Schmitz S, Werling D, Allenspach K. Effects of *ex-vivo* and *in-vivo* treatment with probiotics on the inflammasome in dogs with chronic enteropathy. *PLoS One.* 2015;10:e0120779. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120779>
 178. Segarra S, Martínez-Subiela S, Cerdà-Cuellar M, et al. Oral chondroitin sulfate and prebiotics for the treatment of canine inflammatory bowel disease: a randomized, controlled clinical trial. *BMC Vet Res.* 2016;12:49. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0676-x>
 179. Rossi G, Cerquetella M, Scarpona S, et al. Effects of probiotic bacteria on mucosal polyamines levels in dogs with IBD and colonic polyps: a preliminary study. *Benef Microbes.* 2018;9:247-255. <https://doi.org/10.3920/BM2017.0024>
 180. White R, Atherly T, Guard B, et al. Randomized, controlled trial evaluating the effect of multi-strain probiotic on the mucosal microbiota in canine idiopathic inflammatory bowel disease. *Gut Microbes.* 2017;8:451-466. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1334754>
 181. D'Angelo S, Fracassi F, Bresciani F, et al. Effect of *saccharomycesboulardii* in dog with chronic enteropathies: double-blinded, placebo-controlled study. *Vet Rec.* 2018;182:258. <https://doi.org/10.1136/vr.104241>
 182. Pilla R, Guard BC, Steiner JM, et al. Administration of a synbiotic containing *enterococcus faecium* does not significantly alter fecal microbiota richness or diversity in dogs with and without food-responsive chronic enteropathy. *Front Vet Sci.* 2019;6:277. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00277>
 183. Isidori M, Rueca F, Massacci FR, et al. The use of *Ascophyllum nodosum* and *Bacillus subtilis* C-3102 in the management of canine chronic inflammatory enteropathy: a pilot study. *Animals.* 2021;11:3417. <https://doi.org/10.3390/ani11123417>
 184. Glanemann B, Seo Y-J, Priestnall SL, et al. Clinical efficacy of prebiotics and glycosaminoglycans versus placebo in dogs with food responsive enteropathy receiving a hydrolyzed diet: a pilot study. *PLoS One.* 2021;16:e0250681. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250681>
 185. Sahoo DK, Allenspach K, Mochel JP, et al. Synbiotic-IgY therapy modulates the mucosal microbiome and inflammatory indices in dogs with chronic inflammatory enteropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Vet Sci.* 2022;10:25. <https://doi.org/10.3390/vetsci10010025>
 186. Amaral AR, Rentas MF, Rosa TCT, et al. Microbiota in mild inflammatory bowel disease (IBD) can be modulated by

- beta-glucans and mannanoligosaccharides: a randomized, double-blinded study in dogs. *Vet Sci*. 2024;11:349. <https://doi.org/10.3390/vetsci11080349>
187. Koyama K, Akiyama R, Oda H, et al. Effect of commercial prescription diets containing prebiotics on clinical signs and fecal microbiome in dogs with intestinal disease. *Pol J Vet Sci*. 2024;27:599-610. <https://doi.org/10.24425/pjvs.2024.152950>
 188. Westermarck E, Skrzypczak T, Harmoinen J, et al. Tylosin-responsive chronic diarrhea in dogs. *J Vet Intern Med*. 2005;19:177-186. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2005.tb02679.x>
 189. Kilpinen S, Spillmann T, Westermarck E. Efficacy of two low-dose oral tylosin regimens in controlling the relapse of diarrhea in dogs with tylosin-responsive diarrhea: a prospective, single-blinded, two-arm parallel, clinical field trial. *Acta Vet Scand*. 2014;56:43. <https://doi.org/10.1186/s13028-014-0043-5>
 190. Kilpinen S, Rantala M, Spillmann T, Björkroth J, Westermarck E. Oral tylosin administration is associated with an increase of faecal enterococci and lactic acid bacteria in dogs with tylosin-responsive diarrhoea. *Vet J*. 2015;205:369-374. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.04.031>
 191. Jergens AE, Crandell J, Morrison JA, et al. Comparison of oral prednisone and prednisone combined with metronidazole for induction therapy of canine inflammatory bowel disease: a randomized-controlled trial. *J Vet Intern Med*. 2010;24:269-277. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0447.x>
 192. Collier AJ, Gomez DE, Monteith G, et al. Investigating fecal microbial transplant as a novel therapy in dogs with inflammatory bowel disease: a preliminary study. *PLoS One*. 2022;17:e0276295. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276295>
 193. Innocente G, Patuzzi I, Furlanello T, et al. Machine learning and canine chronic enteropathies: a new approach to investigate FMT effects. *Vet Sci*. 2022;9:502. <https://doi.org/10.3390/vetsci9090502>
 194. Toresson L, Spillmann T, Pilla R, et al. Clinical effects of faecal microbiota transplantation as adjunctive therapy in dogs with chronic enteropathies—a retrospective case series of 41 dogs. *Vet Sci*. 2023;10:271. <https://doi.org/10.3390/vetsci10040271>
 195. Hanifeh M, Scarsella E, Rojas CA, et al. Oral fecal microbiota transplantation in dogs with tylosin-responsive enteropathy—a proof-of-concept study. *Vet Sci*. 2024;11:439. <https://doi.org/10.3390/vetsci11090439>
 196. Pérez-Accino J, Salavati M, Glendinning L, Salavati SS. Effect of a single rectal fecal microbiota transplantation on clinical severity and fecal microbial communities in dogs with chronic inflammatory enteropathy. *J Vet Intern Med*. 2025;39:e17264. <https://doi.org/10.1111/jvim.17264>
 197. García-Sancho M, Sainz A, Villaescusa A, Rodríguez A, Rodríguez-Franco F. White spots on the mucosal surface of the duodenum in dogs with lymphocytic plasmacytic enteritis. *J Vet Sci*. 2011;12:165-169. <https://doi.org/10.4142/jvs.2011.12.2.165>
 198. Benvenuti E, Pierini A, Benali SL, et al. Evaluation of duodenal endoscopic and histologic findings, including counts of forkhead box P3-positive regulatory T cells, in dogs with immunosuppressant-responsive enteropathy. *Am J Vet Res*. 2021;82:218-224. <https://doi.org/10.2460/ajvr.82.3.218>
 199. Irom S, Sherding R, Johnson S, Stromberg P. Gastrointestinal perforation associated with endoscopy in cats and dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2014;50:322-329. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5727>
 200. Woolhead VL, Whittemore JC, Stewart SA. Multicenter retrospective evaluation of ileoceocolic perforations associated with diagnostic lower gastrointestinal endoscopy in dogs and cats. *J Vet Intern Med*. 2020;34:684-690. <https://doi.org/10.1111/jvim.15731>
 201. Slovak JE, Wang C, Sun Y, et al. Development and validation of an endoscopic activity score for canine inflammatory bowel disease. *Vet J*. 2015;203:290-295. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.12.030>
 202. Jergens AE, Willard MD, Allenspach K. Maximizing the diagnostic utility of endoscopic biopsy in dogs and cats with gastrointestinal disease. *Vet J*. 2016;214:50-60. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.04.008>
 203. Willard MD, Mansell J, Fosgate GT, et al. Effect of sample quality on the sensitivity of endoscopic biopsy for detecting gastric and duodenal lesions in dogs and cats. *J Vet Intern Med*. 2008;22:1084-1089. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0149.x>
 204. Holmberg J, Ljungvall I, Pelander L, et al. Video capsule endoscopy findings in dogs with chronic enteropathy and in healthy dogs. *J Vet Intern Med*. 2024;38:2454-2463. <https://doi.org/10.1111/jvim.17168>
 205. Day MJ, Bilzer T, Mansell J, et al. Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from the dog and cat: a report from the world small animal veterinary association gastrointestinal standardization group. *J Comp Pathol*. 2008;138:S1-S43. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2008.01.001>
 206. Jergens AE, Evans RB, Ackermann M, et al. Design of a simplified histopathologic model for gastrointestinal inflammation in dogs. *Vet Pathol*. 2014;51:946-950. <https://doi.org/10.1177/0300985813511123>
 207. Willard MD, Moore GE, Denton BD, et al. Effect of tissue processing on assessment of endoscopic intestinal biopsies in dogs and cats. *J Vet Intern Med*. 2010;24:84-89.

- <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0432.x>
208. Maeda S, Ohno K, Nakamura K, et al. Mucosal imbalance of interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist in canine inflammatory bowel disease. *Vet J*. 2012;194:66-70. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.02.026>
 209. Okanishi H, Hayashi K, Sakamoto Y, et al. NOD2 mRNA expression and NFkappaB activation in dogs with lymphocytic plasmacytic colitis. *J Vet Intern Med*. 2013;27:439-444. <https://doi.org/10.1111/jvim.12082>
 210. Kathrani A, Schmitz S, Priestnall SL, et al. CD11c+ cells are significantly decreased in the duodenum, ileum and colon of dogs with inflammatory bowel disease. *J Comp Pathol*. 2011;145:359-366. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2011.03.010>
 211. Junginger J, Lemensieck F, Moore PF, Schwittlick U, Nolte I, Hewicker-Trautwein M. Canine gut dendritic cells in the steady state and in inflammatory bowel disease. *Innate Immun*. 2014;20:145-160. <https://doi.org/10.1177/1753425913485475>
 212. Dandrieux JR, Martinez Lopez LM, Stent A, et al. Changes in duodenal CD163-positive cells in dogs with chronic enteropathy after successful treatment. *Innate Immun*. 2018;24:400-410. <https://doi.org/10.1177/1753425918799865>
 213. Cochran L, Hill S, Lotti U, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of *E.coli*-associated granulomatous ileocolitis in dogs: five cases (2010-2014). *J Small Anim Pract*. 2021;62:588-598. <https://doi.org/10.1111/jsap.13313>
 214. Carrasco V, Rodríguez-Bertos A, Rodríguez-Franco F, et al. Distinguishing intestinal lymphoma from inflammatory bowel disease in canine duodenal endoscopic biopsy samples. *Vet Pathol*. 2015;52:668-675. <https://doi.org/10.1177/0300985814559398>
 215. Maeda S, Ohno K, Fujiwara-Igarashi A, Uchida K, Tsujimoto H. Changes in Foxp3-positive regulatory T cell number in the intestine of dogs with idiopathic inflammatory bowel disease and intestinal lymphoma. *Vet Pathol*. 2016;53:102-112. <https://doi.org/10.1177/0300985815591081>
 216. Schreiner NMS, Gaschen F, Gröne A, Sauter SN, Allenspach K. Clinical signs, histology, and CD3-positive cells before and after treatment of dogs with chronic enteropathies. *J Vet Intern Med*. 2008;22:1079-1083. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0153.x>
 217. Allenspach K, Steiner JM, Shah BN, et al. Evaluation of gastrointestinal permeability and mucosal absorptive capacity in dogs with chronic enteropathy. *Am J Vet Res*. 2006;67:479-483. <https://doi.org/10.2460/ajvr.67.3.479>
 218. Bresciani F, Minamoto Y, Suchodolski JS, et al. Effect of an extruded animal protein-free diet on fecal microbiota of dogs with food-responsive enteropathy. *J Vet Intern Med*. 2018;32:1903-1910. <https://doi.org/10.1111/jvim.15227>
 219. Wennogle SA, Stockman J, Webb CB. Prospective evaluation of a change in dietary therapy in dogs with steroid-resistant protein-losing enteropathy. *J Small Anim Pract*. 2021;62:756-764. <https://doi.org/10.1111/jsap.13334>
 220. Alves JC, Jorge P, Santos A. The effect of photobiomodulation therapy on the management of chronic idiopathic large-bowel diarrhea in dogs. *Lasers Med Sci*. 2022;37:2045-2051. <https://doi.org/10.1007/s10103-021-03469-w>
 221. Economu L, ChangY-M, Priestnall SL, Kathrani A. The effect of assisted enteral feeding on treatment outcome in dogs with inflammatory protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med*. 2021;35:1297-1305. <https://doi.org/10.1111/jvim.16125>
 222. Menozzi A, Dall'Aglio M, Quintavalla F, Dallavalle L, Meucci V, Bertini S. Rifaximin is an effective alternative to metronidazole for the treatment of chronic enteropathy in dogs: a randomised trial. *BMC Vet Res*. 2016;12:217. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0851-0>
 223. Stokes JE, Kruger JM, Mullaney T, Holan K, Schall W. Histiocytic ulcerative colitis in three non-boxer dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2001;37:461-465. <https://doi.org/10.5326/15473317-37-5-461>
 224. Hostutler RA, Luria BJ, Johnson SE, et al. Antibiotic-responsive histiocytic ulcerative colitis in 9 dogs. *J Vet Intern Med*. 2004;18:499-504. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2004\)18](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2004)18)
 225. German AJ, Day MJ, Ruaux CG, Steiner JM, Williams DA, Hall EJ. Comparison of direct and indirect tests for small intestinal bacterial over growth and antibiotic-responsive diarrhea in dogs. *J Vet Intern Med*. 2003;17:33-43. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2003\)017](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2003)017)
 226. Churcher RK, Watson AD. Canine histiocytic ulcerative colitis. *Aust Vet J*. 1997;75:710-713. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1997.tb12250.x>
 227. Mansfield CS, James FE, Craven M, et al. Remission of histiocytic ulcerative colitis in boxer dogs correlates with eradication of invasive intramucosal *Escherichia coli*. *J Vet Intern Med*. 2009;23:964-969. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0363.x>
 228. Manchester AC, Hill S, Sabatino B, et al. Association between granulomatous colitis in French bulldogs and invasive *Escherichia coli* and response to fluoroquinolone antimicrobials. *J Vet Intern Med*. 2013;27:56-61. <https://doi.org/10.1111/jvim.12020>
 229. Merino-Gutierrez V, Puig J, Feo-Bernabe L. Successful treatment of 3 dogs with fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* associated granulomatous colitis. *Top Companion Anim Med*. 2022;47:100621. <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2021.100621>
 230. Purcell BL, Woodward AP, Leeming MG, Dandrieux JRS.

- Influence of bodyweight on prednisolone pharmacokinetics in dogs. *PLoS One*. 2025;20:e0326586. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0326586>
231. Dye TL, Diehl KJ, Wheeler SL, Westfall DS. Randomized, controlled trial of budesonide and prednisone for the treatment of idiopathic inflammatory bowel disease in dogs. *J Vet Intern Med*. 2013;27:1385-1391. <https://doi.org/10.1111/jvim.12195>
 232. Yoshida K, Matsuoaka T, Kobatake Y, Takashima S, Nishii N. Quantitative assessment of muscle mass and gene expression analysis in dogs with glucocorticoid-induced muscle atrophy. *J Vet Med Sci*. 2022;84:275-281. <https://doi.org/10.1292/jvms.21-0325>
 233. O'Kell AL, Grant DC, Panciera DL, Troy GC, Weinstein NM. Effects of oral prednisone administration with or without ultralow-dose acetylsalicylic acid on coagulation parameters in healthy dogs. *Am J Vet Res*. 2012;73:1569-1576. <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.10.1569>
 234. García-Sancho M, Rodríguez-Franco F, Sainz A, Mancho C, Rodríguez A. Evaluation of clinical, macroscopic, and histopathologic response to treatment in nonhypoproteinemic dogs with lymphocytic-plasmacytic enteritis. *J Vet Intern Med*. 2007;21:11-17. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2007\)21\[11:EOCMH\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2007)21[11:EOCMH]2.0.CO;2)
 235. Pietra M, Fracassi F, Diana A, et al. Plasma concentrations and therapeutic effects of budesonide in dogs with inflammatory bowel disease. *Am J Vet Res*. 2013;74:78-83. <https://doi.org/10.2460/ajvr.74.1.78>
 236. Rychlik A, Kołodziejewska-Sawerska A, Nowicki M, Szveda M. Clinical, endoscopic and histopathological evaluation of the efficacy of budesonide in the treatment of inflammatory bowel disease in dogs. *Pol J Vet Sci*. 2016;19:159-164. <https://doi.org/10.1515/pjvs-2016-0020>
 237. Tumulty JW, Broussard JD, Steiner JM, Peterson ME, Williams DA. Clinical effects of short-term oral budesonide on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in dogs with inflammatory bowel disease. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2004;40:120-123. <https://doi.org/10.5326/0400120>
 238. Jablonski SA, Strohmeyer JL, Buchweitz JP, Lehner AF, Langlois DK. Prednisolone pharmacokinetics in dogs with protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med*. 2025;39:e17277. <https://doi.org/10.1111/jvim.17277>
 239. Allenspach K, Rüfenacht S, Sauter S, et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med*. 2006;20:239-244. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20)
 240. Dandrieux JRS, Noble PJM, Scase TJ, Cripps PJ, German AJ. Comparison of a chlorambucil-prednisolone combination with an azathioprine-prednisolone combination for treatment of chronic enteropathy with concurrent protein-losing enteropathy in dogs: 27 cases (2007-2010). *J Am Vet Med Assoc*. 2013;242:1705-1714. <https://doi.org/10.2460/javma.242.12.1705>
 241. Lecoindre A, Lecoindre P, Cadoré JL, et al. Focal intestinal lipogranulomatous lymphangitis in 10 dogs. *J Small Anim Pract*. 2016;57:465-471. <https://doi.org/10.1111/jsap.12522>
 242. Crisonà M, Tardo AM, Pietra M, et al. Successful clinical management of canine intestinal lipogranulomatous lymphangitis through exclusive medical and nutritional treatment: four cases (2018-2023). *J Small Anim Pract*. 2025;66:52-60. <https://doi.org/10.1111/jsap.13783>
 243. Chang C-H, Lidbury JA, Suchodolski JS, Steiner JM. Effect of oral or injectable supplementation with cobalamin in dogs with hypocobalaminemia caused by chronic enteropathy or exocrine pancreatic insufficiency. *J Vet Intern Med*. 2022;36:1607-1621. <https://doi.org/10.1111/jvim.16528>
 244. Dor C, Nixon S, Salavati Schmitz S, et al. Efficacy and tolerance of oral versus parenteral cyanocobalamin supplement in hypocobalaminaemic dogs with chronic enteropathy: a controlled randomised open-label trial. *J Small Anim Pract*. 2024;65:317-328. <https://doi.org/10.1111/jsap.13705>
 245. Toresson L, Steiner JM, Razdan P, et al. Comparison of efficacy of oral and parenteral cobalamin supplementation in normalising low cobalamin concentrations in dogs: a randomized controlled study. *Vet J*. 2018;232:27-32. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.12.010>
 246. Toresson L, Steiner JM, Suchodolski JS, Spillmann T. Oral cobalamin supplementation in dogs with chronic enteropathies and hypocobalaminemia. *J Vet Intern Med*. 2016;30:101-107. <https://doi.org/10.1111/jvim.13797>
 247. Kimmel SE, Waddell LS, Michel KE. Hypomagnesemia and hypocalcemia associated with protein-losing enteropathy in Yorkshire terriers: five cases (1992-1998). *J Am Vet Med Assoc*. 2000;217:703-706. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.703>
 248. Volkmann M, Wirtherle NC, Beddies GF, Kohn B. Efficacy of AST-120 in dogs with chronic idiopathic enteropathies. *J Vet Intern Med*. 2013;27:1637-1641. <https://doi.org/10.1111/jvim.12212>
 249. Pérez-Merino EM, Usón-Casaús JM, Zaragoza-Bayle C, et al. Safety and efficacy of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for treatment of dogs with inflammatory bowel disease: clinical and laboratory outcomes. *Vet J*. 2015;206:385-390. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.08.003>
 250. Pérez-Merino EM, Usón-Casaús JM, Duque-Carrasco J, et al. Safety and efficacy of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for treatment of dogs with inflammatory bowel disease: endoscopic and histological outcomes. *Vet J*. 2015;206:391-397. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.07.023>

251. Cristóbal JI, Duque FJ, Usón-Casaús J, Barrera R, López E, Pérez-Merino EM. Complete blood count-derived inflammatory markers changes in dogs with chronic inflammatory enteropathy treated with adipose-derived mesenchymal stem cells. *Animals*. 2022;12:2798. <https://doi.org/10.3390/ani12202798>
252. Cristóbal JI, Duque FJ, Usón-Casaús J, Martínez MS, Míguez MP, Pérez-Merino EM. Oxidative stress in dogs with chronic inflammatory enteropathy treated with allogeneic mesenchymal stem cells. *Vet Res Commun*. 2024;48:901-910. <https://doi.org/10.1007/s11259-023-10265-0>
253. Huang H-P, Lien Y-H. Effects of a structured exercise programme in sedentary dogs with chronic diarrhoea. *Vet Rec*. 2017;180:224. <https://doi.org/10.1136/vr.103902>
254. Toresson L, Steiner JM, Suchodolski JS. Cholestyramine treatment in two dogs with presumptive bile acid diarrhoea: a case report. *Canine Med Genet*. 2021;8:1. <https://doi.org/10.1186/s40575-021-00099-x>
255. Goodwin LV, Goggs R, Chan DL, Allenspach K. Hypercoagulability in dogs with protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med*. 2011;25:273-277. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0683.x>
256. Loyd KA, Cocayne CG, Cridland JM, Hause WR. Retrospective evaluation of the administration of 25% human albumin to dogs with protein-losing enteropathy: 21 cases (2003-2013). *J Vet Emerg Crit Care*. 2016;26:587-592. <https://doi.org/10.1111/vec.12484>
257. Jablonski SA, Mazepa ASW, Tolbert MK. Use of octreotide for the treatment of protein-losing enteropathy in dogs: retrospective study of 18 cases. *J Vet Intern Med*. 2024;38:145-151. <https://doi.org/10.1111/jvim.16966>
258. Allenspach K, Bergman PJ, Sauter S, Gröne A, Doherr MG, Gaschen F. P-glycoprotein expression in lamina propria lymphocytes of duodenal biopsy samples in dogs with chronic idiopathic enteropathies. *J Comp Pathol*. 2006;134:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2005.06.003>
259. Galler A, Rütgen BC, Haas E, et al. Immunophenotype of peripheral blood lymphocytes in dogs with inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med*. 2017;31:1730-1739. <https://doi.org/10.1111/jvim.14812>
260. van der Heyden S, Vercauteren G, Daminet S, et al. Expression of P-glycoprotein in the intestinal epithelium of dogs with lymphoplasmacytic enteritis. *J Comp Pathol*. 2011;145:199-206. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2011.01.003>
261. Furukawa R, Hara Y, Furuya K, et al. Expression of genes encoding interleukin 15 and its receptor subunits in the duodenal and colonic mucosae of dogs with chronic enteropathy. *Vet Anim Sci*. 2022;17:100256. <https://doi.org/10.1016/j.vas.2022.100256>
262. Maeda S, Ohno K, Nakamura K, et al. Quantification of chemokine and chemokine receptor gene expression in duodenal mucosa of dogs with inflammatory bowel disease. *Vet Immunol Immunopathol*. 2011;144:290-298. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.08.020>
263. Jergens A, Young J, Moore D, et al. Bcl-2/caspase 3 mucosal imbalance favors T cell resistance to apoptosis in dogs with inflammatory bowel disease. *Vet Immunol Immunopathol*. 2014;158:167-174. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2014.01.004>
264. Hiyoshi S, Ohno K, Uchida K, et al. Association between lymphocyte antigen receptor gene rearrangements and histopathological evaluation in canine chronic enteropathy. *Vet Immunol Immunopathol*. 2015;165:138-144. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2015.03.009>
265. Konstantinidis AO, Adamama-Moraitou KK, Pardali D, et al. Colonic mucosal and cytobrush sample cytokine mRNA expression in canine inflammatory bowel disease and their correlation with disease activity, endoscopic and histopathologic score. *PLoS One*. 2021;16:e0245713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245713>
266. Delaney F, O'Brien RT, Waller K. Ultrasound evaluation of small bowel thickness compared to weight in normal dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. 2003;44:577-580. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2003.tb00510.x>
267. Gladwin NE, Penninck DG, Webster CRL. Ultrasonographic evaluation of the thickness of the wall layers in the intestinal tract of dogs. *Am J Vet Res*. 2014;75:349-353. <https://doi.org/10.2460/ajvr.75.4.349>
268. Makielski K, Cullen J, O'Connor A, Jergens AE. Narrative review of therapies for chronic enteropathies in dogs and cats. *J Vet Intern Med*. 2019;33:11-22. <https://doi.org/10.1111/jvim.15345>
269. Roudebush P, Allen TA, Dodd CE, Novotny BJ. Application of evidence-based medicine to veterinary clinical nutrition. *J Am Vet Med Assoc*. 2004;224:1765-1771. <https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.1766>
270. Ryu MO, Lee SY, Kim SH, Youn HY, Seo KW. Fecal microbiota transplantation via commercial oral capsules for chronic enteropathies in dogs and cats. *J Vet Clin*. 2024;41:150-156. <https://doi.org/10.17555/jvc.2024.41.3.150>