

Effect of aging on QT interval in guinea pigs

○塩谷 元宏, 原田 拓真, 阿部 純子, 浜田 悦昌, 堀井 郁夫

ファイザー株式会社 中央研究所安全性研究統括部

○Motohiro SHIOTANI, Takuma HARADA, Junko ABE, Yoshimasa HAMADA, Ikuo HORII

Worldwide Safety Sciences, Pfizer Global Research & Development

【目的】我々は既にテレメトリー送信機を埋設したモルモットを用いて、ヒトでQT延長作用が知られている薬物によるバリデーション試験を実施してきた(第31回日本トキシコロジー学会発表)。一方、一般にヒトや他の実験動物モデルにおいて、QT間隔は心拍数以外にも加齢、概日リズム等に影響を受けることが確認されている。今回我々はモルモットのQT間隔の特性をさらに明らかにする目的で、加齢がQT間隔に及ぼす影響を検討した。【方法】6週齢(若齢群, n=6)および23カ月齢(老齢群, n=4)のHartley系雌モルモットを用い、テレメトリーシステムで記録した心電図からRRおよびQT間隔を計測し、1. QT間隔の正常値、2. QT間隔の概日リズム、3. 最適QT補正式(QTc算出式)について加齢の影響を検討した。さらに、E-4031 (0.1 mg/kg)またはterfenadine (4 mg/kg)を静脈内投与し、QTcへの影響を比較した。【結果および考察】若齢群ではQT間隔の正常値が 114 ± 3 msecであったのに対し、老齢群では 135 ± 9 msecと、モルモットでもヒトと同様に加齢に伴うQT間隔延長が認められた。しかしながら、両群ともに明瞭な概日リズムは観察されなかった。QT補正式は、両群ともに $QTc = k \times QT/RR^{1/2}$ が最適であったが、係数(k)はQT間隔延長と連動して増加した。E-4031投与では両群ともほぼ同程度のQTc延長を示したのに対し、terfenadine投与では23ヶ月齢でより明らかなQTc延長が認められ、薬物に対する反応性が加齢とともに変化する可能性が示唆された。