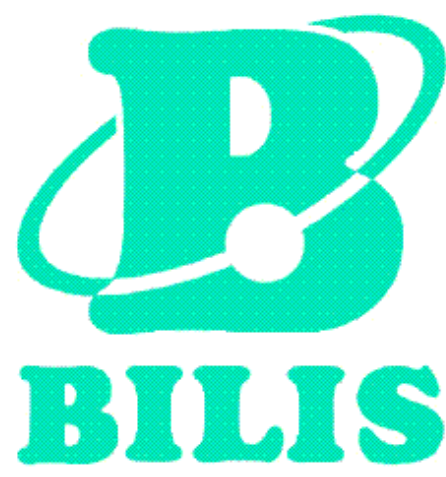


テレメトリーシステムを用いた覚醒下ラットにおけるカルシウム拮抗薬の循環動態に及ぼす影響

○松本 美奈、長尾 友子、福田 好造、池田 博信
日精バイリス株式会社 滋賀研究所



Effects of calcium antagonists on cardiovascular parameters of conscious rats using a telemetry system

○Mina Matsumoto, Tomoko Nagao, Yoshizo Fukuda, Hironobu Ikeda
NISSEI BILIS Co., Ltd., Shiga Laboratory

目的

テレメトリー法を用いた心血管系モニタリング法は、無拘束覚醒下で血圧、心拍数、心電図及び体温などの様々な心血管パラメータをモニターすることが可能なため広く非臨床試験において採用されている。テレメトリー法は幅広い動物種で利用可能であるが、ラットは測定例数を一度に多く確保することが容易であるため、長時間連続的な測定を複数例同時に実施する事が可能である。本試験では高血圧の治療薬として広く使用されているカルシウム拮抗薬をラットに投与し、テレメトリーシステムを用いて循環動態に及ぼす影響を確認することを目的とした。

材料及び方法

全ての実験操作は日精バイリス株式会社の動物実験規程に従って実施した。

使用動物及び飼育条件

- 使用動物 Crl:CD(SD) 雄性 12匹（測定時12週齢）
- 飼育条件 温湿度：20～26℃、35～75%
照明時間：12時間/日（7:00～19:00）
ケージ：プラスチックケージ
飼料：MF固型飼料（自由摂取）
飲水：水道水（自由摂取）

試験群

媒体（0.5%MC）	－	4匹
ニカルジピン塩酸塩	3 mg/kg	4匹
ニカルジピン塩酸塩	30 mg/kg	4匹

投与

10 mL/kg、経口投与

テレメトリー送信器の埋め込み方法

1. 酒石酸ブトルファノール2 mg/kgを皮下投与
2. イソフルラン麻酔（導入1.5%、維持1.5%）
3. 左鼠径部及び腹部を剃毛・消毒
4. 塩酸リドカインにて鼠径部及び腹部正中を局所麻酔
5. 鼠径部及び腹部正中を切開
6. テレメトリー送信器（HD-S10、Data Sciences International）に接続された血圧測定用のカテーテルを大腿動脈に挿入し、先端を腹部大動脈に到達させて固定
7. テレメトリー送信器本体を腹腔内に留置
8. 切開部を縫合

測定

- 測定方法
埋め込み手術から4週間以上経過し、測定日までに蒸留水を強制経口投与し馴化させた動物を使用した。データは埋め込んだテレメトリー送信器から送られてくる血圧の信号を受信ボード（RPC-1、Data Sciences International）で受信し、慢性実験テレメトリー自動計測システム（Ponemah Physiology Platform 5.5、Data Sciences International）にて連続的に取得した。
- 測定項目
収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍数及び体温
- 測定回数
Pre測定（群分け測定：投与5日前）及び投与日の2回

データ処理

血圧、心拍数及び体温について1分間の平均値から30分間の中央値を30分毎に算出した。

解析

投与5日前（群分け）及び投与日の測定結果を用いて、各時間帯における血圧のばらつきを算出した。投与日においては、30分間の中央値から各ブロック（投与後0～4時間、4～8時間、8～12時間、12～16時間、16～20時及び20時～24時間）の平均値を算出した。さらに個体ごとに各時点と投与当日のベースライン（投与前値）の差を求めた後、同時間帯のVehicle群の平均値との差を求めた。ベースライン及びVehicleで補正した値を用いて、上記の各ブロックの平均値を算出し、95%信頼区間を算出した。

結果

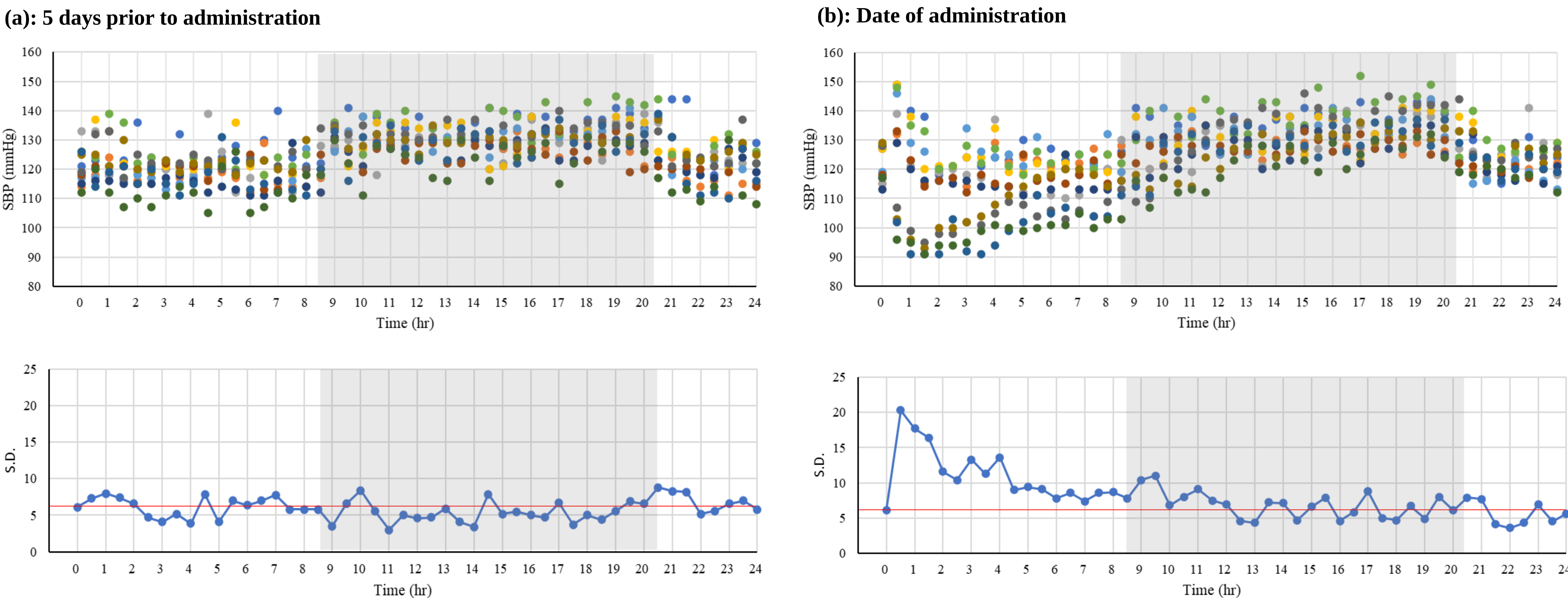


Figure 1 Distribution of systolic blood pressure in conscious rats

Red solid lines represent SD mean 5 days prior to administration.
Gray background color indicated dark phase.

各時間帯における収縮期血圧のばらつきは、投与日における薬剤の影響が考えられる時間帯を除いて、Pre測定及び投与日のいずれにおいても時間帯に関わらずほぼ一定であり、安定した血圧データの取得が可能であった。

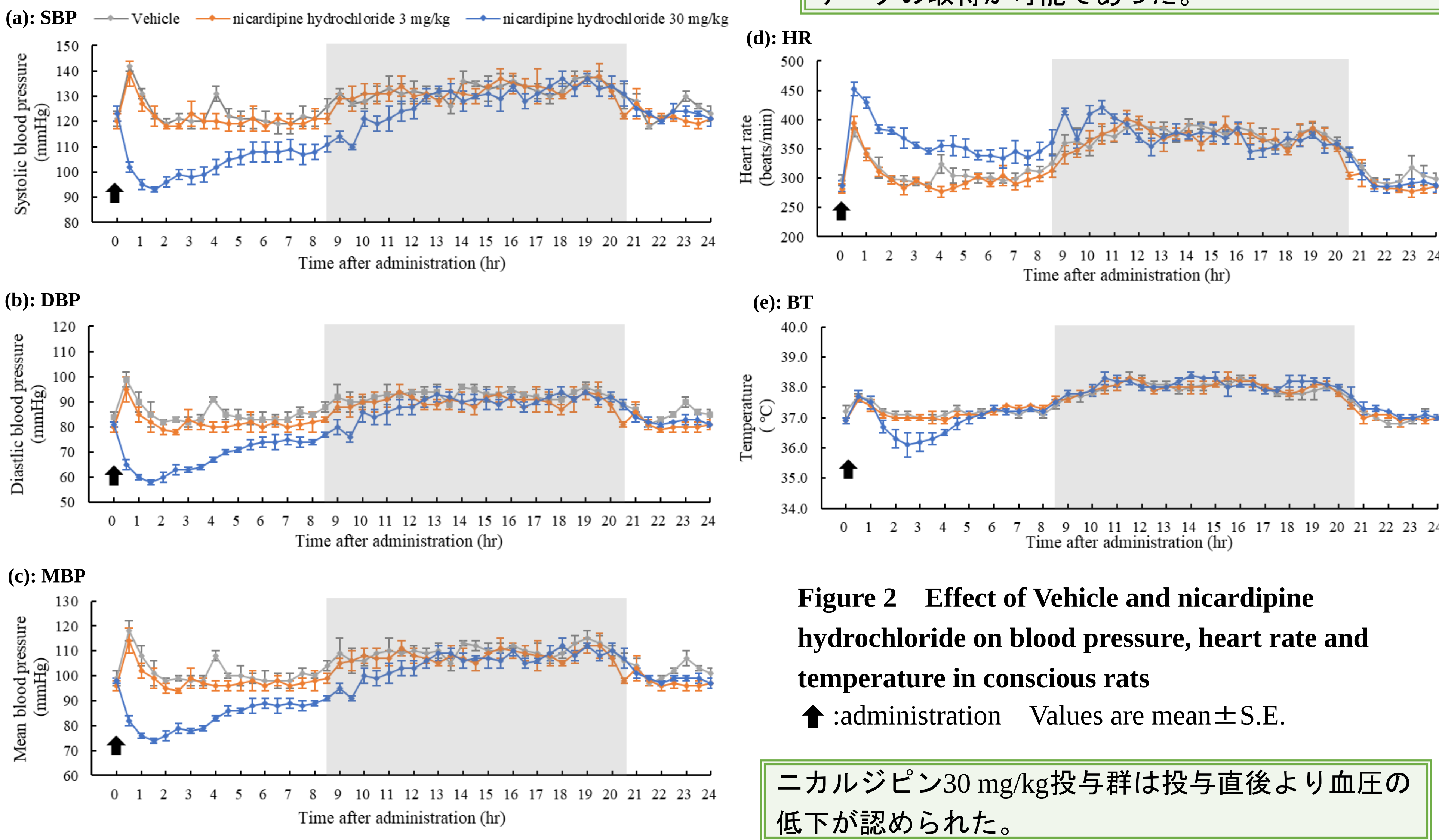


Figure 2 Effect of Vehicle and nicardipine hydrochloride on blood pressure, heart rate and temperature in conscious rats

↑ :administration Values are mean ± S.E.

ニカルジピン30 mg/kg投与群は投与直後より血圧の低下が認められた。

Table 1 Effect of nicardipine hydrochloride on systolic blood pressure and heart rate based on timepoint analysis in conscious rats

Group	No. of animals	SBP (mmHg)							HR (beats/min)						
		baseline	0-4h	4-8h	8-12h	12-16h	16-20h	20-24h	baseline	0-4h	4-8h	8-12h	12-16h	16-20h	20-24h
Vehicle	4	121 ±3	126 ±2	121 ±2	130 ±1	133 ±1	135 ±2	125 ±2	297 ±9	318 ±5	304 ±10	366 ±5	384 ±7	371 ±9	309 ±9
Nicardipine 3 mg/kg	4	120 ±3	124 ±3	120 ±2	129 ±2	132 ±2	134 ±3	122 ±2	282 ±8	310 ±6	295 ±6	365 ±7	375 ±13	367 ±10	289 ±9
Nicardipine 30 mg/kg	4	123 ±3	98 ±2	107 ±3	118 ±2	131 ±3	134 ±2	124 ±2	287 ±9	384 ±1	343 ±13	392 ±9	373 ±8	359 ±7	298 ±7

Each value represents the mean±S.E.

Group	No. of animals	△△SBP (mmHg)					△△HR (beats/min)				
		0-4h	4-8h	8-12h	12-16h	16-20h	0-4h	4-8h	8-12h	12-16h	16-20h
Nicardipine 3 mg/kg	4	-1 (-7 to 5)	1 (-6 to 8)	1 (-4 to 6)	1 (-3 to 5)	1 (-3 to 5)	9 (-5 to 23)	7 (-9 to 23)	14 (-20 to 48)	7 (-42 to 56)	11 (-28 to 50)
Nicardipine 30 mg/kg	4	-30 * (-36 to -24)	-16 * (-24 to -8)	-14 * (-25 to -3)	-4 (-14 to 6)	-3 (-11 to 5)	77 * (49 to 105)	50 * (12 to 88)	37 * (10 to 64)	0 (-9 to 9)	-2 (-18 to 14)

△△: Vehicle- and baseline-corrected
Each value in parenthesis represents 95% confidence intervals. *: Statistically significant at 5% level

ニカルジピン30 mg/kg投与群において、投与後0～4時間で30 mmHgの降圧作用が認められ、その95%信頼区間は-36 mmHgから-24 mmHgであった。またそれらの有意な作用は4～8及び8～12時間後においても認められた。心拍数は降圧作用が認められた時間帯で血圧低下に伴う有意な上昇が認められた。

結論

- 循環動態の評価において考慮すべき要因の一つに個体ごとの生理的変動範囲の相違があげられるが、各時間帯における血圧のばらつきは時間帯に関わらずほぼ一定であり、それらの影響は少ないものと推察された。
- ラットにニカルジピンを投与したところ、テレメトリーシステムを用いて期待された作用を検出することが可能であった。