

ラット,マウスおよびモルモットの成長に伴う心拍数および興奮 伝導時間の変化

誌名	動物の循環器 = Advances in animal cardiology
ISSN	09106537
著者	大野, 倫代 広瀬, 昶 菅野, 茂
巻/号	20号
掲載ページ	p. 24-32
発行年月	1987年12月



ラット, マウスおよびモルモットの成長に伴う心拍数および興奮伝導時間の変化

大野倫代・広瀬 昶・菅野 茂
東京大学農学部家畜環境生理学教室

Alteration in Heart Rate and Conduction Time During the Growing Process of Rats, Mice and Guinea Pigs

Michiyo OHNO, Hisashi HIROSE and Shigeru SUGANO
*Department of Animal Environmental Physiology, Faculty of
Agriculture, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo
113, Japan*

Abstract In order to elucidate an aspect of the development of cardiac function during the growing process, heart rate and conduction time were measured in rats, mice and guinea pigs 1 to 90 days of age.

1) The heart rates in rats and mice were almost stable within a range of 300 to 400 beats per minutes from birth to 5 days of age. Over a period from 14 to 30 days of age they increased temporarily to 530-620 beats per minute (in rats) and about 750 beats per minute (in mice). On the contrary, the heart rate in guinea pigs tended to decrease slightly with the advance in age.

2) The PQ and QT intervals shortened in rats and mice and prolonged in guinea pigs with the advance in age after 5 days of age. They were correlated positively with the RR interval in these animals, except guinea pigs in which there was a relation between PQ and RR intervals.

3) The QRS complex duration prolonged slightly in each animal species with the advance in age.

4) In the mouse ECG, ST segment could not be discriminated even on the first day after birth. It shortened and disappeared in the rat ECG with the advance in age. On the contrary, it was recognized clearly in the guinea pig ECG throughout the growing stage and adulthood.

緒 言

生後の発育過程における安静時心拍数の推移や心電図波形の変化を調べることは、心臓の成長に伴う機能的あるいは形態的発達経過を知る上で極めて重要な意

味をもっている。この問題に関しては、これまでにウシ¹⁾, ウマ^{1,2)}, ヤギ³⁻⁵⁾, ブタ⁶⁾, イヌ^{4,4,7,8)}, ラット^{6,9)} など各種の動物に関する報告がなされているが、多くの動物に共通する知見が得られている反面^{10,11)}, 明らかな種差も見い出されている^{2,6)}。

われわれは、各種動物の成長ともなる心機能の発達経過を明らかにする目的で種々の検討を重ねているが、今回は、げっ歯類の中でも実験動物として汎用されている、ラット、マウスおよびモルモットを対象に出生後1日齢から成熟するまでの心拍数と興奮伝導時間の推移を調べた結果、興味ある成績を得ることができたので、以下にその概要を報告する。

実験材料および方法

被験動物には、ウイスター系ラット、d d Y系マウスおよびハートレー系モルモットを対象として、それぞれ1, 2, 3, 5, 7, 14, 21, 30, 60および90日齢のものを実験に用いた。なお、ここでいう1日齢とは出生後24時間から48時間までの個体を指す。また、実験にはほぼ標準的な体重を有するもののみを選んで使用し、各日齢毎に最低3例、最高12例の成績を得た。

ラットとマウスは、ウレタン (1g/kg i.p.) で麻酔したのち、スポンジ製の保定台に腹位保定し、ついで針電極を四肢の皮下に刺入後、ビシグラフ (三栄測器製 5 L36ME型, 周波数特性 750 Hz) を用いて標準肢誘導 (I・II・III) 心電図 (時定数 1.5 sec) の記録を行った。モルモットについては1日齢から21日齢

までは、無麻酔、無保定下で、安静状態になるのを待って標準肢誘導心電図の記録を行ったが、30, 60および90日齢の個体はウレタン (1g/kg, i. p.) 麻酔下で、ラット、マウスに準じて記録した。心電図の計測にあたってはすべてII誘導の記録にもとづき、PQ, QT 間隔および QRS 群持続時間を求めるとともに、RR 間隔から心拍数を算出した。

実験結果

3種の新生仔および成熟動物における心電図波形の代表例を Fig. 1 に示した。ラットおよびモルモットの新生仔には認められる ST 部分がマウスの新生仔の心電図では欠如していた。一方、成長後の心電図ではマウスのみならずラットでも ST 部分は判然としなくなるが、モルモットの場合には明瞭に認められていた。

Fig. 2 には3種の動物の生後日齢ともなる心拍数の推移を示した。ラットの1日齢時の心拍数は平均300回/分に満たず、その後7日齢ごろまで緩やかに増加してから14日齢になると約500回/分まで急増した。つづいて30日齢までは平均520回/分のレベルが保たれたが、それ以降は減少して90日齢では400回/分を下回る値を示した。マウスの日齢ともなる心拍数の

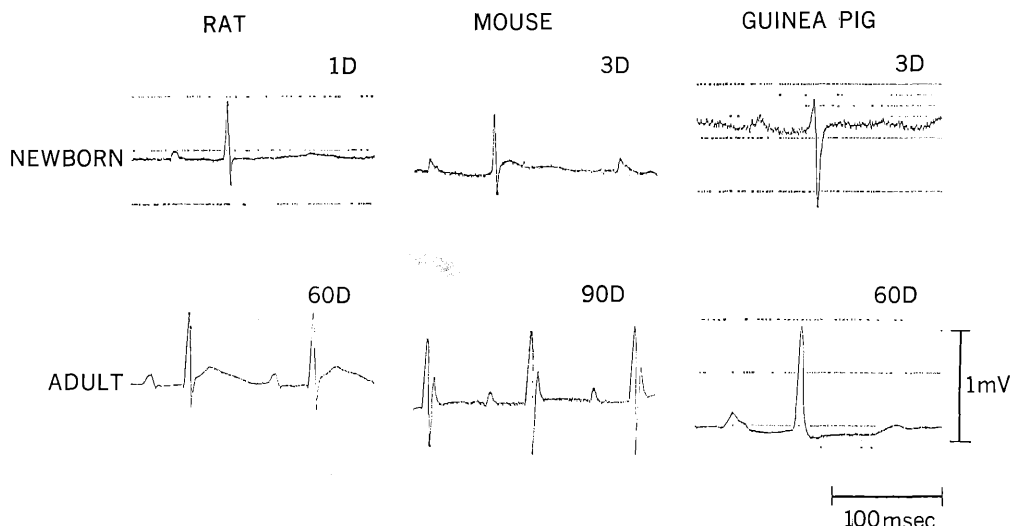


Fig. 1 Typical patterns of ECGs in newborn and adult rats, mice and guinea pigs. D: days of age, ECGs were recorded by limb lead II.

ラット、マウス、モルモットの成長と心拍数

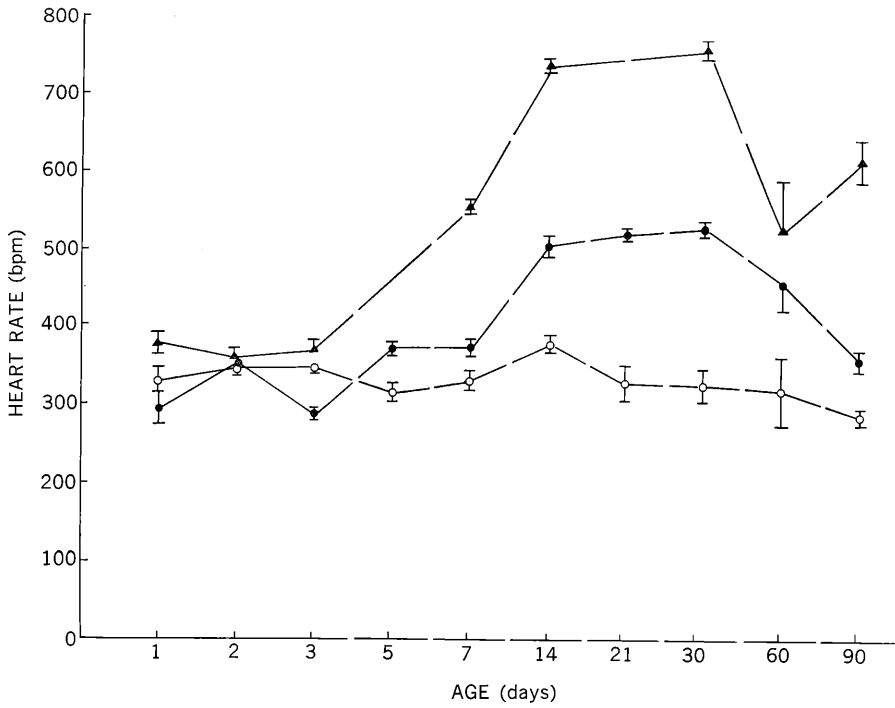


Fig. 2 Changes in heart rate in rats, mice and guinea pigs with the advance in age. ● : rat, ▲ : mouse, ○ : guinea pig. Each symbol and vertical bar represent a mean \pm S.E. of 3 to 12 animals.

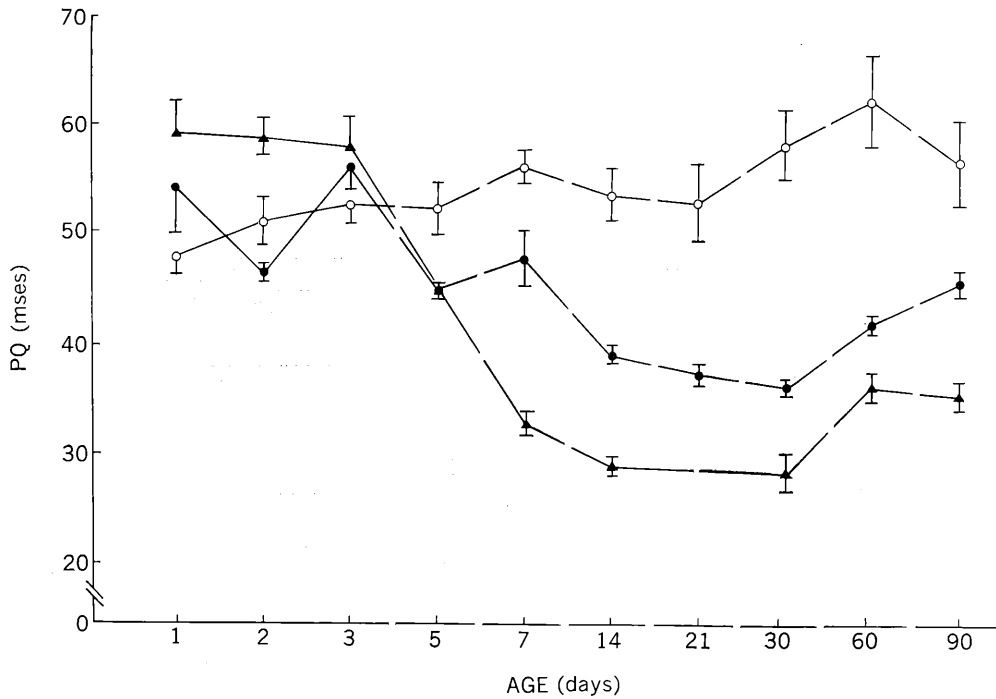


Fig. 3 Changes in PQ interval in rats, mice and guinea pigs with the advance in age. For the explanations of figure, see those of Fig. 2.

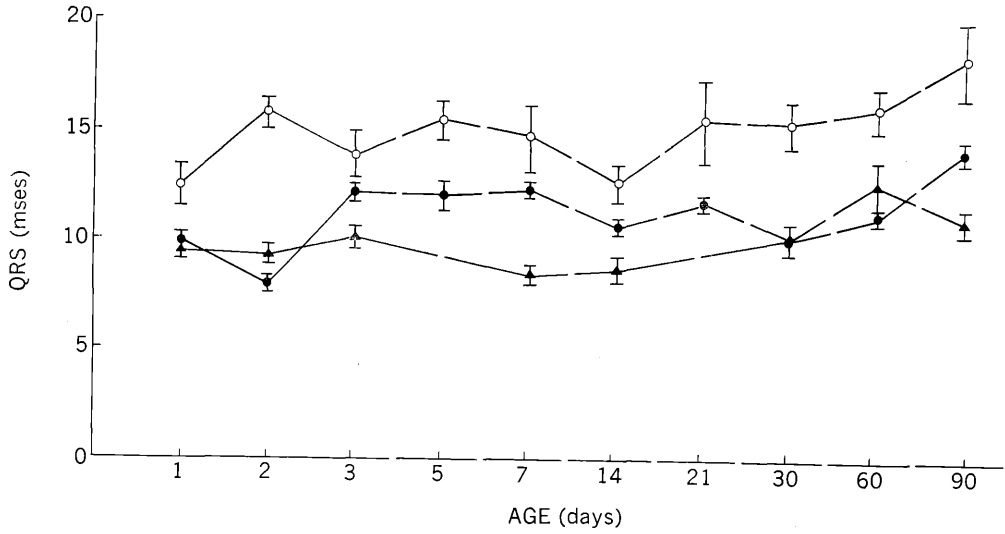


Fig. 4 Changes in QRS complex duration in rats, mice and guinea pigs with the advance in age. For the explanations of figure, see those of Fig. 2

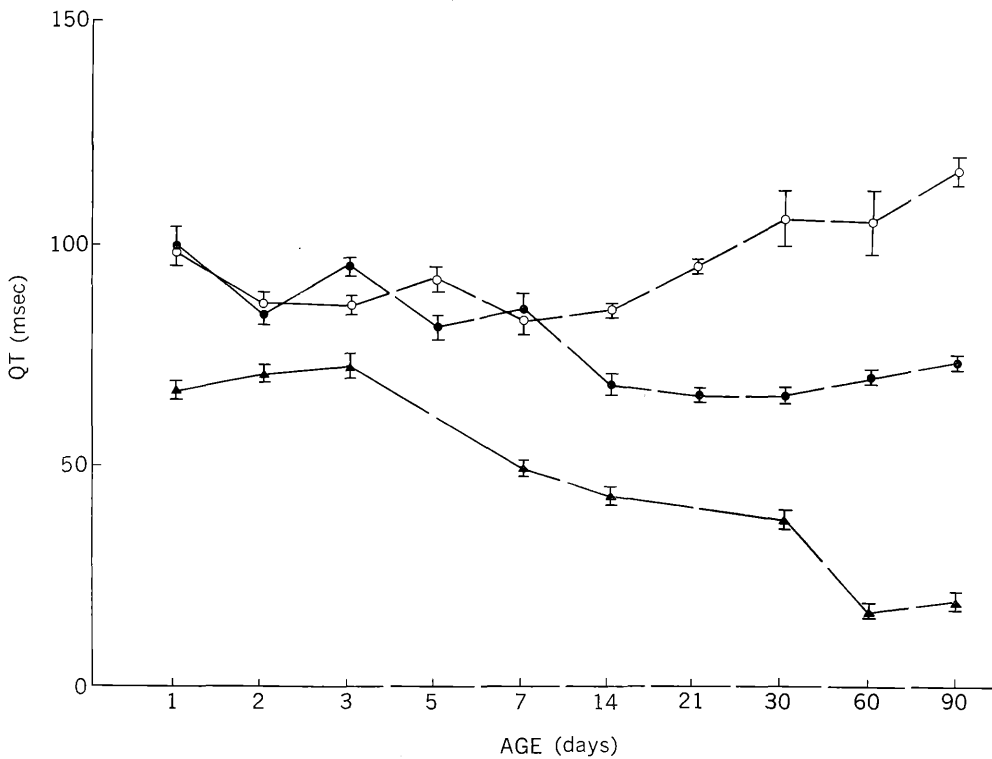


Fig. 5 Changes in QT interval in rats, mice and guinea pigs with the advance in age. For the explanation of figure, see those of Fig. 2.

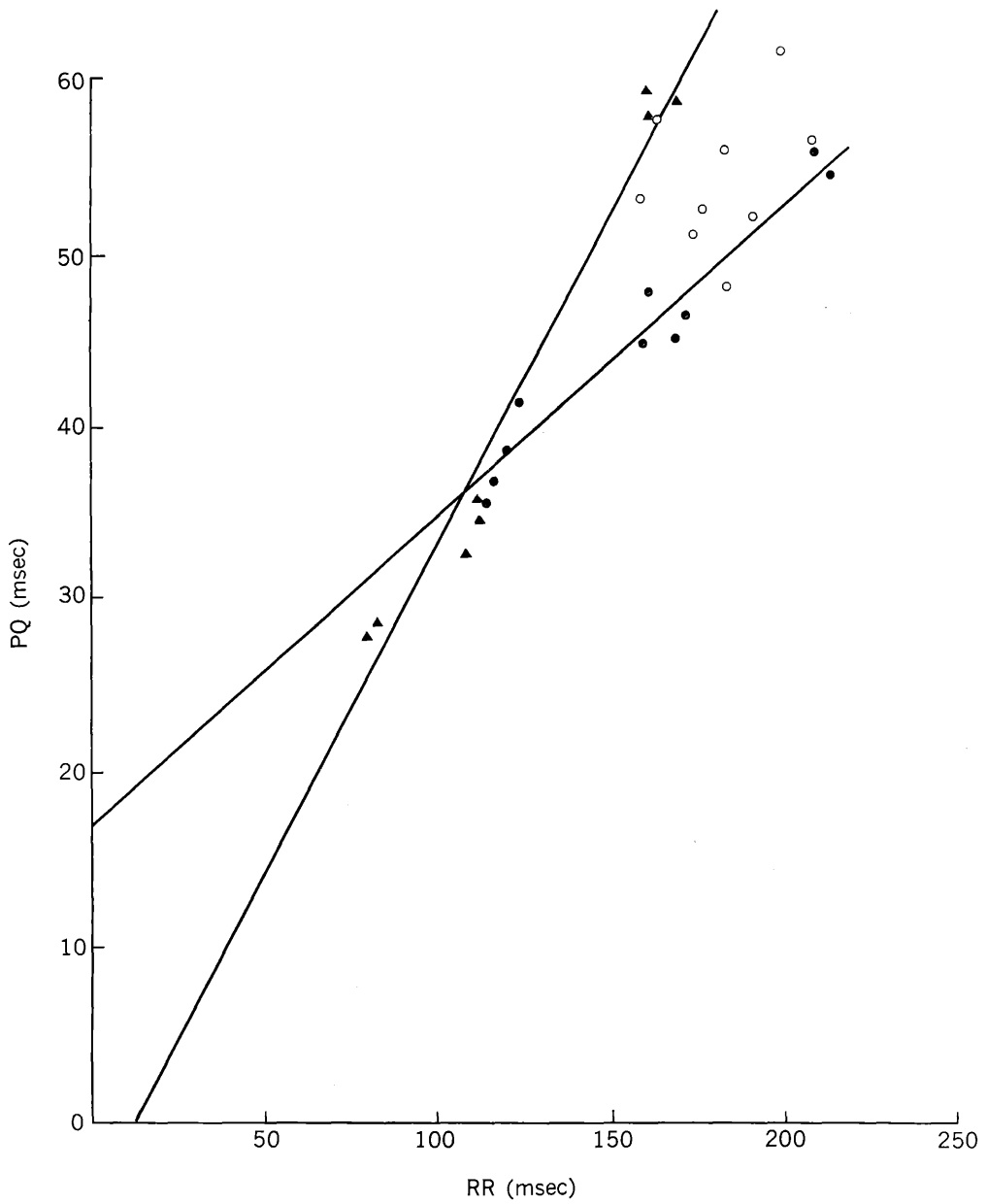


Fig. 6 Correlation chart between RR and PQ intervals in ECGs of rats, mice and guinea pigs.

- : guinea pig ($r=0.29$, not significant; $p>0.05$)
- : rat ($r=0.97$, significant; $p<0.05$; regression line: $Y=0.18X+17$)
- ▲ : mouse ($r=0.98$, significant; $p<0.05$; regression line: $Y=0.38X-5$)

推移のパターンもラットのそれとおおむね類似していたが、14～30日齢では約750回/分まで増加し、その後の減少によっても60～90日齢時に530～620回/分のレベルが維持されていた。一方、モルモットの場合は日齢にともなう目立った心拍数変動が認められず、その変動幅は300～400回/分におさまっていた。

PQ 間隔の日齢にともなう推移は Fig. 3 のようであった。いずれの動物も生後3日齢までは比較的安定に推移し、45～60 msec の範囲にあったが、ラットお

よびマウスでは7日齢以降著明に短縮し、60日齢から再び延長するという、ちょうど心拍数変動と逆のパターンを示した。一方、モルモットでは、出生後60日齢まで緩やかに延長する傾向にあったが、その変動幅は心拍数同様、ラット、マウスに比べて小さかった。

Fig. 4 には QRS 群持続時間の日齢にともなう推移を示した。測定値の大きさはモルモット、ラット、マウスの順で身体の大きさに比例していたが、いずれも日齢にともなって緩やかに延長する傾向を示してい

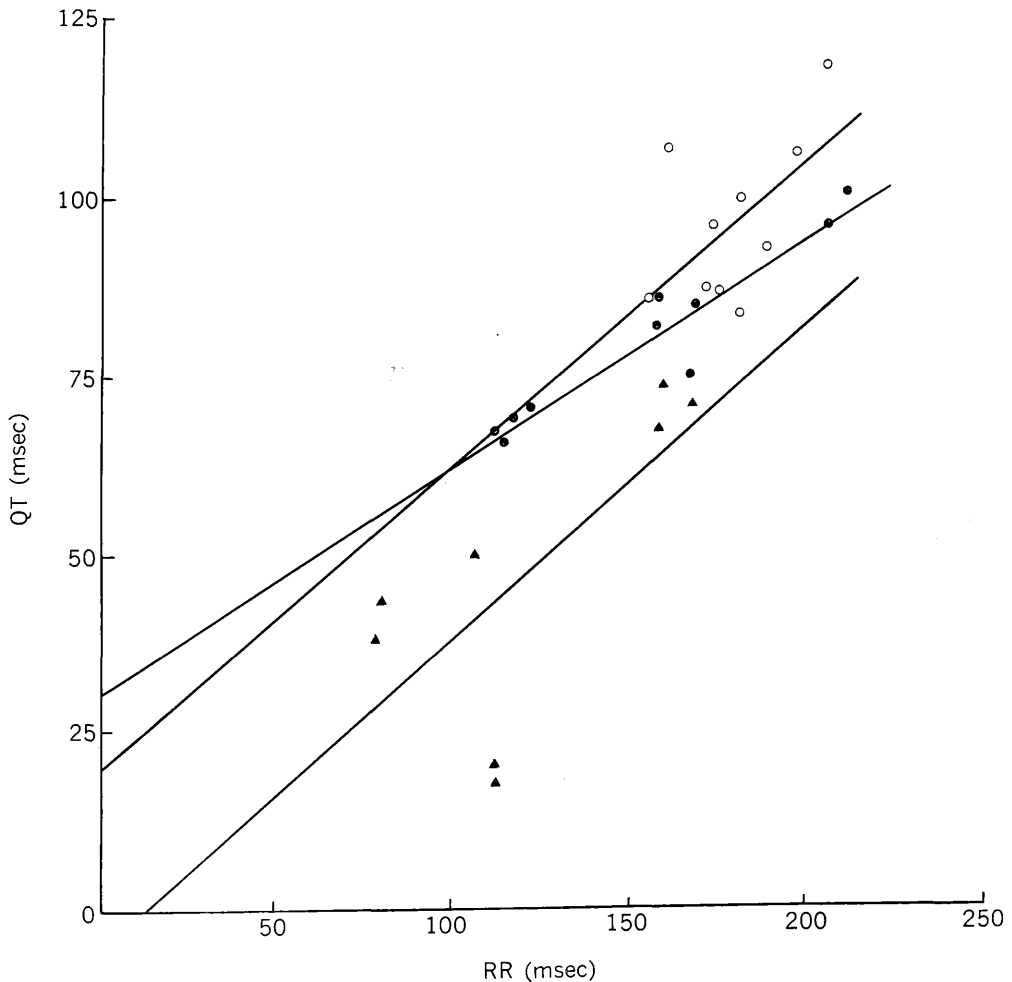


Fig. 7 Correlation chart between RR and QT intervals in ECGs of rats, mice and guinea pigs.

- : guinea pig ($r=0.58$, significant, $p<0.05$; regression line: $Y=0.42X+20$)
- : rat ($r=0.96$, significant, $p<0.05$; regression line: $Y=0.31X+30$)
- ▲ : mouse ($r=0.72$, significant, $p<0.05$; regression line: $Y=0.43X-6$)

た。

Fig. 5 は QT 間隔の日齢にともなう推移である。1日齢では、ラットとモルモットは約 100 msec とほぼ同じ値を示した。以後、いずれも漸次短縮し、ラットでは 21 日齢時に 65 msec まで短縮したのち、延長に転じて 90 日齢には 74 msec となった。これに対して、モルモットでは 14 日齢から次第に延長し、90 日齢では 117 msec に達した。一方、マウスの QT 間隔は 1 日齢において 70 msec と、ラット、モルモットに比べて明らかに短く、5 日齢まではそのレベルを維持していたが、7 日齢以降著しく短縮して 60~90 日齢では約 20 msec までになった。

PQ および QT 間隔と RR 間隔との関係を図示してみると、それぞれ Fig. 6, Fig. 7 のようになった。ラット、マウスにおいては PQ 間隔と RR 間隔の間に、いずれも有意な正の相関関係がみられたが、モルモットではそのような関係は認められなかった。一方、QT 間隔と RR 間隔の間には、いずれの動物種においても有意な正の相関関係が認められた。

考 察

成熟段階では、哺乳類、鳥類の心臓重量と安静時心拍数との間に負の相関関係のあることが知られているが¹⁰⁾、今回の成績でも、心臓が一番大きいモルモットの心拍数をもっとも少なく、心臓が小さくなるほど、ラット、マウスの順に心拍数が多くなることが確かめられた。しかし、成長にともなう心拍数の推移をみると、生後 5 日齢位まではそのような関係は明らかでなく、とくに 14~30 日齢におけるラット、マウスの一時的な心拍数増加が目についた。モルモットには、このような成長のある時期における心拍数増加が認められず、漸減傾向を示して、成熟時心拍数に落ち着いている。

ウシ、ウマ、ブタ、ヤギ、イヌなどの家畜では出生直後、一時的に増加した心拍数がその後は成長とともに一旦著減し、続いて漸減したのち成熟時の値に至ることが報告されている^{1,6,7)}。したがって、初期の著減する時期が認められなかったことを除けば、同じげっ

歯類の中でも、モルモットだけは成長にともなう心拍数の変化様式が上述の家畜のそれに類似しているといえる。

安静時心拍数を決定する因子としては、心臓に固有の洞調律リズム（固有心拍数）に加えて、自律神経緊張度、生理活性物質に対する心筋の感受性などがあり、成長発育過程においてもこれらの要因が複合して、その時点の心拍数が決められるといわれている¹²⁾。とくに、自律神経緊張度については明らかな動物種差が認められ¹³⁾、その成長にともなう推移もブタとラットでは著しく異なること⁶⁾が知られている。ラットの交感神経緊張度が 2 週齢時に著しく高まり、2~4 週齢では固有化心拍数も増加したという報告⁶⁾は、今回のラットの心拍数にみられた一時期の増加現象を説明する根拠の 1 つになり得るものと考えられた。

一方、モルモットは既に胎生期において、交感神経および副交感神経のいずれもが機能的に完成した状態で出生するといわれている¹⁴⁾。このことは、モルモットが同じげっ歯類であっても、ラット、マウスと比べて約 3 倍の在胎期間を示すにもかかわらず、性成熟に至るまでの日数はほとんど変わらない、母親の胎内にあって既に開眼しており、出生時には被毛や歯も生えていて自由に動きまわられるなど、いわゆる早熟タイプであることと¹⁵⁾無関係ではないものと思われる。

以上のように、成長にともなう心拍数の変化様式にみられる動物種差には、心臓そのものばかりでなく、それを調節する自律神経機能面の種差が密接な関わりをもつものと考えられる。

哺乳動物の心臓において、興奮伝導時間を表わす心電図の PQ, QT 間隔および QRS 群持続時間と心拍数の逆数に相当する P R 間隔との間には、動物種を通じて有意な正の相関関係が存在し、また、同じ動物種でも RR 間隔が延長した時、PQ, QT 間隔および QRS 群持続時間が平行的に延長するといわれている^{10,16)}。本研究でも、ラット、マウスおよびモルモットのいずれにおいても RR 間隔と QT 間隔との間に有意な正の相関が認められた。すなわち、ラット、マウスにお

ける成長にともなう QT 間隔の短縮は RR 間隔の短縮（心拍数の増加）と、モルモットにみられた QT 間隔の延長は RR 間隔の延長（心拍数の減少）とそれぞれ対応しているものと考えられる。

QRS 群持続時間は心室筋の興奮時間（脱分極時間）を表わすが、これはラット、マウス、モルモットともに、いずれも成長にともなって軽度の延長傾向を示しており、明らかな種差は認められなかった。この現象は、単に成長にともなう心臓サイズの増大が、心室全体の興奮する所要時間を遅延させたという動物種すべてにおいて普遍的な結果とみることができるとは考えられない。

QT 間隔とは固有心室筋が興奮を開始してから、すべての心筋細胞が脱分極し、その後興奮消退にともなって心室筋全体が再分極し終るまでの全経過時間を意味しており、上述の QRS 群持続時間の他に、心室筋の興奮極期を示す ST 部分と興奮消退過程にあたる T 波持続時間とから構成される¹⁰⁾。今回のラット、マウスの成績で、成長にともない QRS 群持続時間が軽度の延長を示したにもかかわらず、QT 間隔が明らかに短縮したことは、ST-T 部分の持続時間が成長とともに著明に短縮していることと一致している。この場合の ST-T 部分の持続時間短縮にあたって、ST 部分と T 波持続時間のどちらの要素が主に変化したかを知ることは必要であろう。

これまでの知見によれば、ラットでは出生直後は明瞭な ST 部分を有するが、成長にともなって次第に短縮し、おおむね 3 週齢以降になると、ST 部分を欠如した心電図波形を示すようになる^{17,18)}。このように、出生後しばらくは ST 部分が存在するが、成熟時にはこれが欠如する動物種として、ラットの他に、マウスを含む多くのげっ歯類、有袋類、拳手類などに属する一部の動物があげられ、同じげっ歯類でもモルモットは、ヒト、イヌなど多くの哺乳類同様、成熟時には ST 部分が明瞭に識別されるとされている¹⁹⁾。今回の心電図記録をみると、ラットおよびモルモットについては先人の報告どおりであったが、マウスでは 1 日齢時から

既に ST 部分の識別が困難な波形を示していた。したがって、成長にともなう QT 間隔短縮の要因として、ラットの場合、ST 部分の短縮、欠如と T 波持続時間短縮の両者が、マウスではもっぱら T 波持続時間の短縮のみが関係しているものと考えられる。モルモットにみられた QT 間隔延長には、ST 部分および T 波持続時間延長の両方関わっているものと思われるが、今回の心電図記録では、ST 部分と T 波持続時間を区別する正確な測定が困難であったので確定的なことはいえない。

心電図の QT 間隔は脚ブロックなどの特殊な不整脈の場合を除けば、心室筋の活動電位持続時間と時間的におおむね一致し、活動電位の第 2 相（プラトー相）と ST 部分、第 3 相（再分極相）と T 波がそれぞれ対応するとされている^{18,20)}。事実、ラットでは幼若期から成熟期にかけて活動電位プラトー相の短縮と消失、第 3 相持続時間の短縮が観察されている²¹⁾。

それゆえ、今後、マウスやモルモットについても成長にともなう心室筋活動電位の変化を詳細に検討することにより、QT 間隔の短縮または延長の機序がより明らかになると考えられた。

要 約

実験動物として汎用されているラット、マウスおよびモルモットを対象に、生後の発育過程における心機能の発達経過の一端を明らかにする目的で、1 日齢から 90 日齢までの成長にともなう心拍数および興奮伝導時間の推移を調べた。

- 1) ラットおよびマウスの心拍数は、5 日齢頃までは 300~400 回/分のレベルで比較的安定しているが、14~30 日齢では一時的にそれぞれ 530~620 回/分および 750 回/分前後まで増加した。一方、モルモットの心拍数は成長にともない軽度で漸減する傾向にあった。
- 2) PQ および QT 間隔はラット、マウスの場合、5 日齢以降、成長にともなって短縮し、モルモットでは逆に延長した。これらと RR 間隔との間にはモル

モットのPQ間隔を除き, すべてに正の相関関係が認められた。

- 3) QRS 群持続時間は, いずれの動物種においても成長にともなって軽度延長した。
- 4) マウスは, 1日齢の時点で既にST部分が識別されず, ラットでは成長にともないST部分の短縮, 消失するのが観察された。一方, モルモットでは成熟段階でも明瞭なST部分が認められた。

文 献

- 1) MATSUI, K., S. SUGANO., I. MASUYAMA., A. AMADA, and Y. KANO (1984): Alterations in the heart rate of Thoroughbred horse, pony and Holstein cow through pre-and post-natal stages. *Jpn. J. Vet. Sci.*, **46**, 505-510.
- 2) MATSUI, K., A. AMADA., H. SAWAZAKI and Y. KANO (1983): Changes in electrocardiographic parameters with growth in Thoroughbred horses and Shetland ponies. *Bull. Equine Res. Inst.*, **No. 20**, 77-86.
- 3) MATSUI, K., H. HIROSE, A. KUWAHARA and H. SAWAZAKI (1977): Alterations in wave form of the QRS complex of domestic animals in the fetal and neonatal stages. *Jpn. J. Vet. Sci.*, **39**, 343-345.
- 4) MATSUI, K. and H. SAWAZAKI (1979): Relationships between the wave form of QRS complex and the formation of specific cardiac muscle in the free ventricular wall of several species of vertebrates in developing stage. *Jpn. J. Vet. Sci.*, **41**, 109-117.
- 5) 須藤有二・菅野 茂・森 裕司・広瀬 昶・加納康彦・沢崎 徹・澤崎 坦 (1979): 小型ヤギいわゆるシバヤギの心電図. *実験動物*, **28**, 381-391.
- 6) KUWAHARA, M., M. D. HUH, H. HIROSE and S. SUGANO (1986): Alteration of the intrinsic heart rate and autonomic nervous tone during the growing process of rats and pigs. *Jpn. J. Vet. Sci.*, **48**, 703-709.
- 7) 久保 智・小野隆久・紺谷 学・竹内徳彦・寺内幸夫・吉田仁夫 (1985): ビーグル種仔犬の心電図. 特に生後90日までの波形の変化について. 動物の循環器, **第18号**, 43-49.
- 8) 川瀬 清・織間博光・内野富弥・一木彦三 (1986): ビーグルの成長に伴う心電図の変化について. 動物の循環器, **第19号**, 84-90.
- 9) 駒柵影義 (1959): 哺乳小動物の心電図と心筋単一細胞の発育にともなう変化の比較研究について. 鹿児島大学医学雑誌, **第11巻**, 203-226頁.
- 10) 澤崎 坦 (1980): 比較心臓学, 28-62頁, 朝倉書店, 東京
- 11) 澤崎 坦 (1984): 動物種による心機能の特性. *実験動物*, **33**, 131-139.
- 12) ADOLPH, E. F. (1967): Ranges of heart rate and their regulations at various ages (rat). *Am. J. Physiol.*, **212**, 595-602.
- 13) MATSUI, K. and S. SUGANO (1987): Species differences in the changes in heart rate and T-wave amplitude after autonomic blockade in Thoroughbred horses, ponies, cows, pigs, goats and chickens. *Jpn. J. Vet. Sci.*, **49**, 637-644.
- 14) ADOLPH, E. F. (1971): Ontogeny of heart-rate controls in hamster, rat, and guinea pig. *Am. J. Physiol.*, **220**, 157-162.
- 15) 前島一淑・江崎孝三郎・篠田元扶・山内忠平・光岡知足・菅野 茂・辻 繁勝・土井邦雄 (1986): 新実験動物学, 162-165頁, 朝倉書店, 東京.
- 16) SAWAZAKI, H. and H. HIROSE (1974): Comparative electrocardiographical studies on the conduction time of heart in vertebrates. *Jpn. J. Vet. Sci.*, **36**, 421-426.
- 17) 山下政三 (1970): シロネズミの心電図. *心臓*, **2**, 141-152.
- 18) DETWEILER, D. K. (1981): The use of electrocardiography in toxicological studies with rats. The rat electrocardiogram in pharmacology & toxicology. (eds. Budden, R., Detweiler, D. K. and Zbinden, G.) pp 83-115 Pergamon Press, Oxford
- 19) GRAUWILER, J. und H. SPÖRRI (1960): Fehlen der ST-T trecke im Elektrokardigram von verschiedenen Saugtierarten. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta.* **18**, c 77-c 78.
- 20) 山本龍生 (1983): 新産仔および成体ラット心室筋の電気的特性. 家畜の心電図, **第16号**, 21-30.
- 21) YAMAMOTO, T., H. HIROSE and H. SAWAZAKI (1983): Alteration with age in cardiac activities of rat. *Jpn. J. Vet. Sci.*, **45**, 53-58.