

[原著] 百日咳ワクチン投与ラットにおけるヒスタミン誘発高カルシウム血症とそのヒスタミン増感に対する関係

波 多 奈 美 代\*

(昭和47年1月12日受付)

要 旨

百日咳ワクチンによるヒスタミン感受性増強の機序を、ラットについて検討した。

1. 百日咳ワクチン投与ラットのヒスタミン致死機序は、副腎摘除ラットのそれと異質であった。

2. 百日咳ワクチン投与ラットのヒスタミンによる初期動脈血圧下降の閾値量、および、降圧の大きさとヒスタミン投与量との関係は、正常対照群と変らなかった。しかし、多量のヒスタミン (10 mg/kg) を投与すると、降圧の回復がみられず、脈圧減少も著しく、数分後に心室性期外収縮、あるいは心室粗細動の出現を過半数においてみた。この不整脈の出現が致死の主因と考えられる。

3. 百日咳ワクチン投与ラットでは、心、肝のカルシウム含量の増加がみられ、そこへヒスタミンを投与すると、肝、腎のカルシウム含量の減少と、急激な血清カルシウム濃度の上昇が観察された。この心筋カルシウム含量の増加、および血清カルシウム濃度の上昇は、ワクチン投与後4日目に最高に達した。これは不整脈出現頻度のピーク、およびヒスタミン致死増感のピークとも一致した。また、百日咳ワクチンを投与しないラットを高カルシウム状態にすると、ヒスタミンにより不整脈が再現された。以上のことから、不整脈出現の主な誘因は、血清カルシウム濃度の急激な上昇にあると考えられる。

4. 上記の現象は、かなり精製されたヒスタミン増感因子によっても観察された。

**Keywords:** 百日咳ワクチン, ヒスタミン増感, 不整脈, 高カルシウム血症。

**略語一覧:** Adrenx.: adrenalectomized rats      BP: blood pressure  
LD<sub>50</sub>: median lethal dose                      RR: respiratory rate  
D.W.: dry weight                                      HR: heart rate  
F.F.D.W.: fat free dry weight                  i.p.: intraperitoneally  
HSF: histamine-sensitizing factor              i.v.: intravenously

ま え が き

1948年 Parfentjev and Goodline<sup>1)</sup> が、マウスに百日咳ワクチンを投与すると、ヒスタミンに対する致死率

が非常に増大することを報告した。その後、多くの研究者はこれを追試し、ヒスタミン抵抗性の動物であるマウス、ラットが、ヒスタミンのみならず、セロトニン、その他種々のストレスに対しても、副腎摘除動物と同様

\* 千葉大学医学部第2生理学教室

NAMIYO HATA: Histamine-induced hypercalcemia in Bordetella pertussis-treated rats and its relation to histamine hypersensitivity.

Department of Physiology, School of Medicine, Chiba University, Chiba.

Received for publication, January, 12, 1972.

に、感受性が增大することを確認した<sup>2,3,4)</sup>。

この百日咳ワクチンの増感機序に関しては、副腎機能との関係<sup>2)</sup>、組織の histaminase 活性の減少<sup>5,6)</sup>、histidine decarboxylase 産生増大<sup>7)</sup>など、多くの仮説が提唱された。最近では、Fishel et al.<sup>3,8)</sup> や Munoz and Bergman<sup>4)</sup> により、 $\beta$ -adrenergic blocking 作用が支持されている。しかし、定説となるものはまだない。

本研究は、百日咳ワクチン投与ラットについて、ヒスタミンによる致死機序を追求し、副腎摘除ラットと比較検討した。そして、百日咳ワクチン投与ラットにのみ、ヒスタミン誘発性不整脈の出現することに注目、その出現機序、および、ヒスタミン増感因子との関係を検討した。

## 実験方法

### 1. 実験動物および処置

体重 150 g 前後の Wistar 系ラットを使用した。ただし、動脈血圧測定には、体重 200 g 以上のものを選んだ。百日咳ワクチン（東京大学医科学研究所製）は、 $2 \times 10^{10}$  organisms/150 g を腹腔内に注入した。両側副腎を摘除し、さらに、百日咳ワクチンを投与する群は、手術後 2 日目に、ワクチン量を  $1/4$  に減量して投与した。HSF 投

与群は、各分画 protein 2.5 mg/kg を腹腔内に注入した。いずれの群も、処置後 4~6 日目に実験を行なった。

### 2. 測定条件

致死量測定は無麻酔で、他は Nembutal 麻酔 (30 mg/kg, 腹腔内注入) 下で行なった。動脈血圧測定は、総頸動脈に挿入した polyethylene tubing (Adams Clay, PE 50) を介して、電気血圧計 (日本光電製) で記録した。呼吸は plethysmograph により、心電図は標準肢誘導により記録した。採血は、心臓穿刺によるか、または、総頸動脈に挿入した tubing から行なった。ヒスタミンは、塩酸ヒスタミン (E. Merck AG., Germany) を目的濃度 (10 mg/kg 注入の場合は histamine base 10 mg/ml) に生理食塩水で溶解し、1 ml/kg を尾静脈より 15 秒で注入した。血圧下降反応測定の場合の注入は、股静脈に挿入した tubing より行なった。

### 3. 化学操作

HSF の分離精製は、東京大学医科学研究所の緒方の方法に従った。Fig. 1, 2 にその概略を示す。カルシウム定量は、Geyer and Bowie<sup>9)</sup> の方法により flame photometer (島津光電分光光度計 QR-50 型、炎光付属装置付) で測定した。透析性カルシウムは、Toribara et al.<sup>10)</sup> の方法を採用し、透析膜に入れた血清を、5%

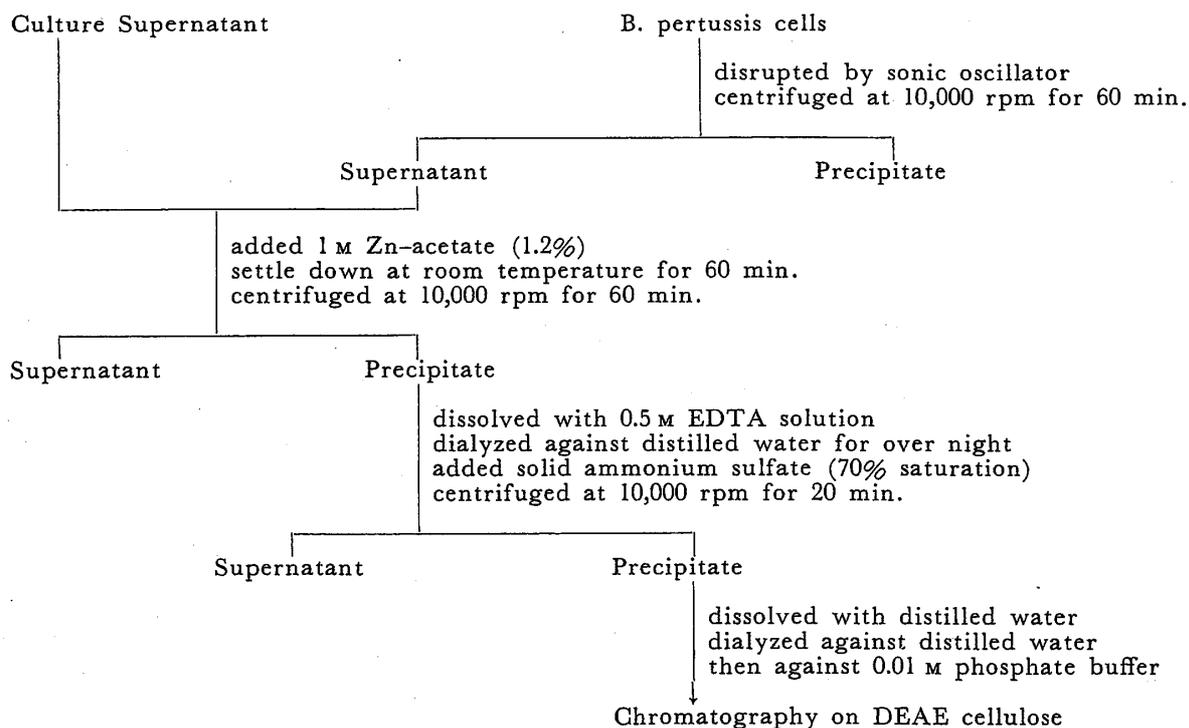


Fig. 1. Schematic diagram of preparation of HSF fraction.

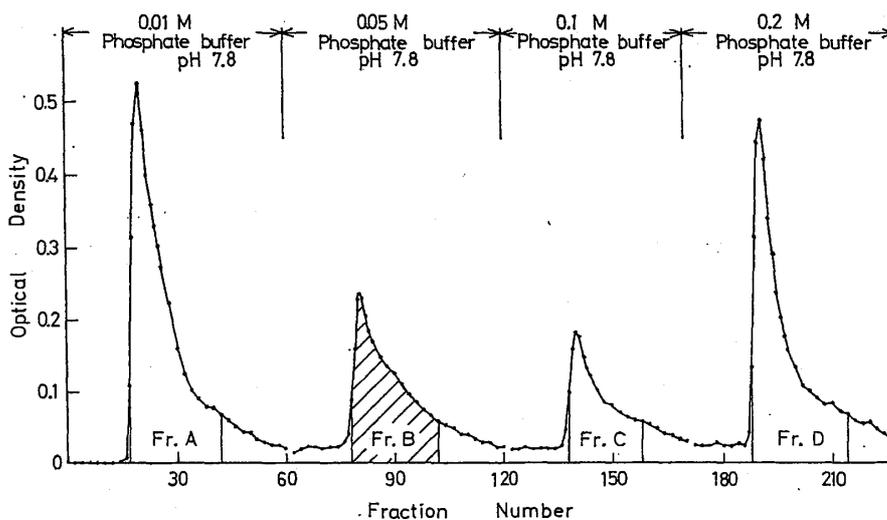


Fig. 2. Chromatogram of crude HSF fraction on DEAE cellulose. Column size, 6.6 cm<sup>2</sup> × 40 cm; fraction volume, 10 ml. Lowry's method for protein was employed.

CO<sub>2</sub> の存在のもとに、3000 rpm で 2 時間遠心沈殿し、透析されたものについて測定した。

実験成績

1. ヒスタミンによる致死経過

a. 致死率

ヒスタミン用量—死亡率曲線を Fig. 3 に示す。百日

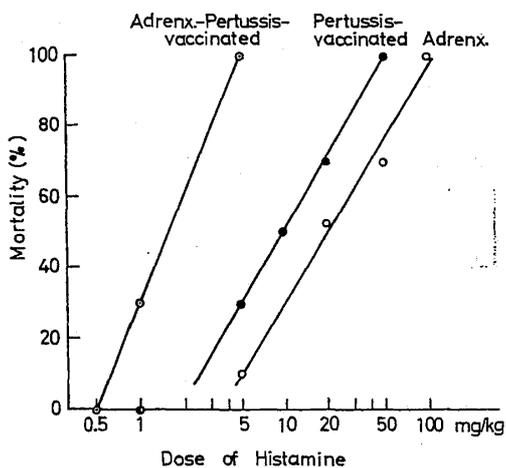


Fig. 3. Dosage-mortality curve. Sampled from total 146 unanesthetized rats of 3 groups; adrenalectomized-pertussis-vaccinated group, pertussis-vaccinated group, adrenalectomized group. Histamine dihydrochloride in saline solution was injected intravenously into 10-18 rats at each level of dose. Abscissa: histamine dose expressed as the base on the log scale. Ordinate: % mortality.

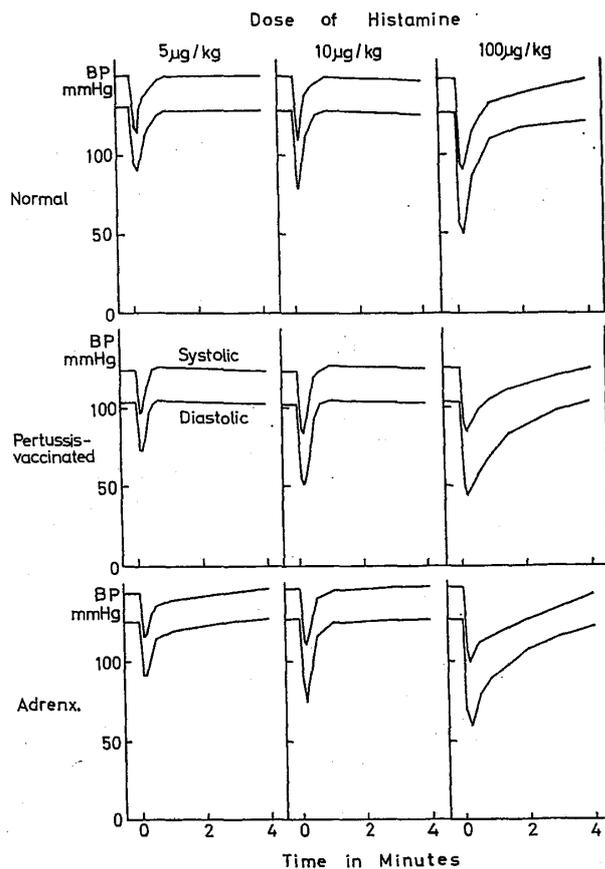


Fig. 4. A drop of the arterial blood pressure induced by i.v. injection of histamine. Although 1 μg/kg of histamine did not change blood pressure, histamine over 5 μg/kg (threshold) produced a fall of blood pressure. Abscissa: time course in min. Ordinate: blood pressure in mmHg. The upper trace is systolic blood pressure; the lower diastolic.

咳ワクチン非投与の正常対照群 (n=5) では、ヒスタミン 500 mg/kg 静注によっても死亡例がなかった。しかし、百日咳ワクチン投与群 (n=52) では、ヒスタミンに対する著明な致死増感が認められる。すなわち、LD<sub>50</sub> が 9.7 mg/kg であった。この値は、副腎摘除群 (n=61) の LD<sub>50</sub> 20.7 mg/kg より遙かに低い。副腎摘除に百日咳ワクチン投与を合併した群 (n=33) では、LD<sub>50</sub> が 1.4 mg/kg とさらに低くなる。すなわち、副腎欠損を合併すると、百日咳ワクチンによるヒスタミン増感が増大する。

#### b. 初期動脈血圧下降

正常対照群、百日咳ワクチン投与群、副腎摘除群、以上3群を通じ、ヒスタミン 1 μg/kg 静注では、動脈血圧下降は起らなかった。5 μg/kg 静注では、同程度の縮期圧、および弛期圧の下降があった。10 μg/kg、100 μg/kg と静注量を増すと、初期動脈血圧下降は漸増する (Fig.4)。その降圧の大きさ、および回復経過は、3群を通じてほとんど差がない。

#### c. 致死経過

ヒスタミン 10 mg/kg 静注時の動脈血圧、呼吸数、心拍数の変化を Fig. 5 に示す。Nembutal 麻酔下では、百日咳ワクチン投与群、および副腎摘除群は 100% 死亡

するので、以後の実験にはこの量を便宜的に使用した。ヒスタミン静注直後の降圧は、3群を通じ差が認められない。正常対照群では、5分後より血圧の回復がみられ

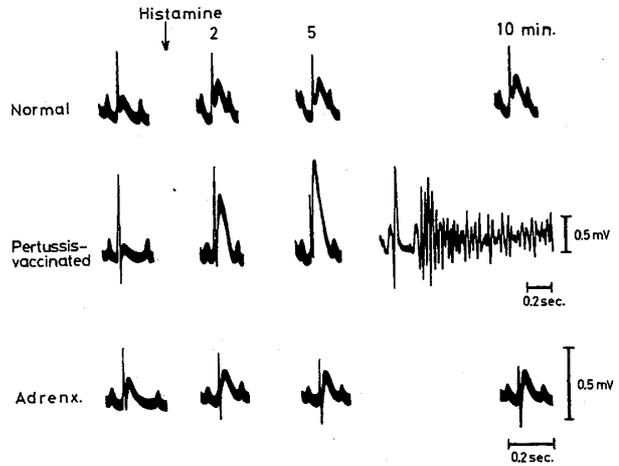


Fig. 6. Change in the electrocardiogram (Lead II) following i.v. injection of histamine (10 mg/kg). In vaccinated rat, enlargement of the T wave appeared and serious cardiac arrhythmia followed. Fibrillation is traced in 1/2 scale. Details, see text.

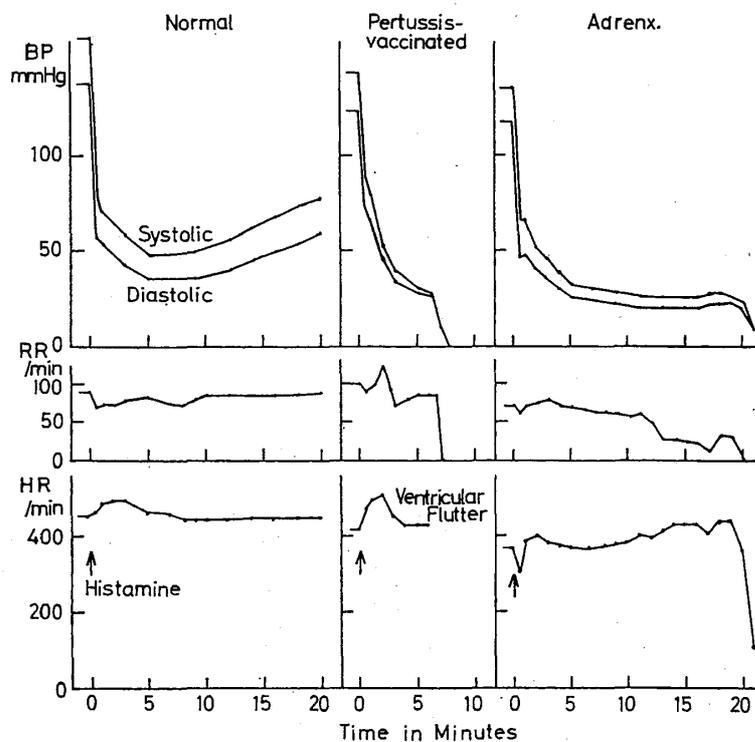


Fig. 5. Effect of histamine (10 mg/kg, i.v. injection) on the arterial blood pressure (BP in mmHg), respiratory rate (RR in number/min) and the heart rate (HR in number/min).

る。一方、百日咳ワクチン投与群、および副腎摘除群では、回復がみられず、降圧が進行する。特に、過半数の百日咳ワクチン投与群では、脈圧の減少が著明で、ヒスタミン静注数分後に心室性期外収縮、あるいは心室粗細動が出現し、急速な降圧をきたし死亡する。心室粗細動の出現しない例では、降圧の進行は10分から20分の経過をとり、血圧 20 mmHg に到り呼吸停止する。副腎摘除群では、降圧の経過がやや長く、同様に血圧 20 mmHg で呼吸停止する。

心電図の変化を Fig. 6 に示す。百日咳ワクチン投与群では、ヒスタミン静注後、ただちに顕著なT波の増高が出現し、T波の増高が最高になる5分を過ぎると、期外収縮が出現し、頻回の期外収縮について心室粗細動への進行をみる。一方、正常対照群では、わずかなT波の増高がみられるが、副腎摘除群では、ほとんどT波の変化は認められない。期外収縮の出現、および、心室粗細動による死は、正常対照群、および、副腎摘除群では認められなかった。

2. ヒスタミン誘発性不整脈の出現機序

a. ヒスタミン誘発高カルシウム血症

ヒスタミン静注後のヘマトクリット値、および、心電図に影響を与える可能性のある血清カリウム、およびカルシウム濃度の変化を測定した。血液濃縮は、百日咳ワクチン投与群、および副腎摘除群において著明である (Fig. 7 A)。血清カリウム濃度も、百日咳ワクチン投与、

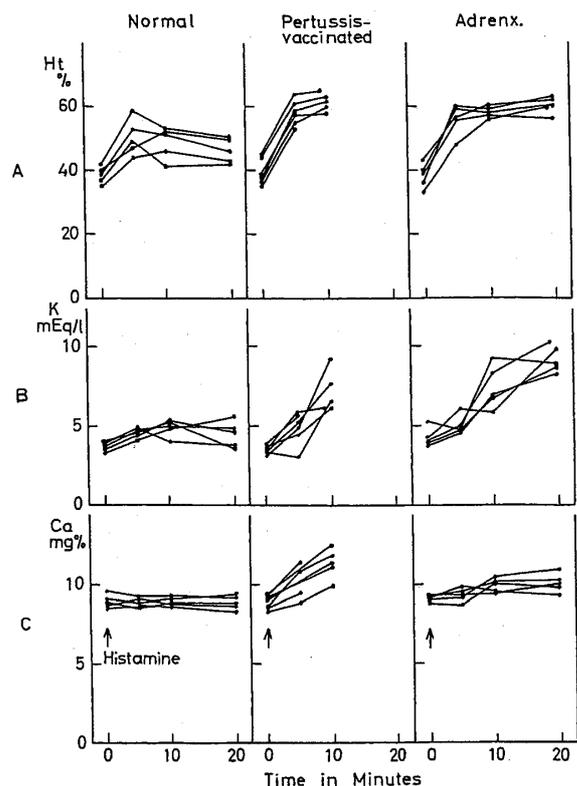


Fig. 7. Changes in hematocrit (Row A), serum potassium levels (Row B) and serum calcium levels (Row C) following i.v. injection of histamine (10 mg/kg). Arrows show the start of histamine injection.

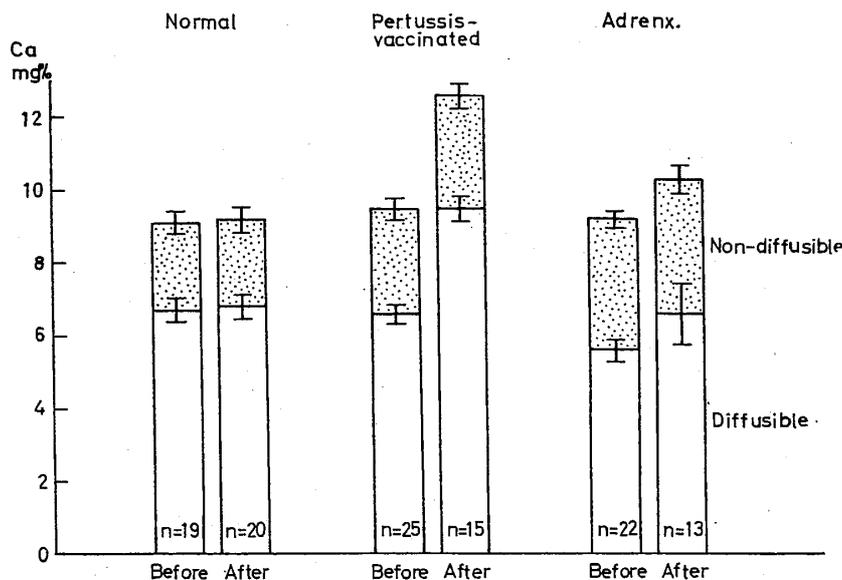


Fig. 8. Difference of serum calcium levels between control (Before) and 10 min after i.v. injection of 10 mg/kg histamine (After). "Non-diffusible" (upper column): total Ca—Ca in ultrafiltrate; "Diffusible" (lower column): Ca in ultrafiltrate. Bars indicate confidence limit (p=0.05).

副腎摘除両群において、同程度の著明な上昇を示し、正常対照群の上昇は軽度である (Fig. 7 B)。血清カルシウム濃度は、Fig. 7 C に示すように、正常対照群ではほとんど変動を認めないが、百日咳ワクチン投与群では、5分後に急激な上昇が出現する。副腎摘除群では上昇度は軽度で、百日咳ワクチン投与群と差が認められる。

さらに、血清カルシウム濃度上昇を確認するため、ヒスタミン静注後 10 分に心臓穿刺により採血し、血清総カルシウムと透析性カルシウム濃度を測定し、Fig. 8 に示す。正常対照群では、ヒスタミンによる変化が認められない。副腎摘除群では、有意 ( $p < 0.05$ ) の上昇を認めるが、その上昇度は低い。百日咳ワクチン投与群では、上昇度ははるかに大きく、副腎摘除群との差は高度に有意 ( $p < 0.01$ ) である。なお、総カルシウム濃度の増加は、透析性カルシウム濃度の増加と平行している。

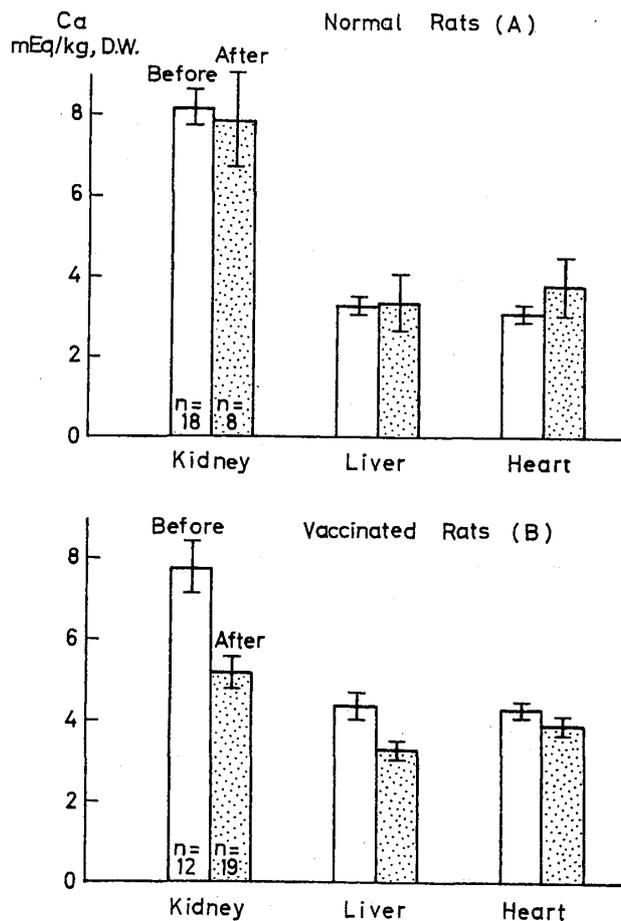


Fig. 9. Difference of tissue calcium contents between control (Before) and 10 min after i.v. injection of 10 mg/kg histamine (After). Row A: normal (non-vaccinated) rats, Row B: vaccinated rats. Bars indicate confidence limit ( $p = 0.05$ ).

b. 高カルシウム血症をきたすカルシウム放出源としての軟組織

正常対照群、および百日咳ワクチン投与群の、腎、肝、および心のカルシウム含量を測定した成績を Fig. 9 “Before” に示す。百日咳ワクチン投与群では、腎で変化なし、肝、および心で有意 ( $p < 0.05$ ) の増加を認める。

さらに、それぞれの群にヒスタミンを静注し、10分後にそのカルシウム含量を測定した。正常対照群では、ヒスタミンによる変化を認めないが (Fig. 9 A)、百日咳ワクチン投与群では、心は不変であるが、腎、および肝で有意 ( $p < 0.05$ ) の減少を認める (Fig. 9 B)。

c. 経時変化

ヒスタミン静注後の不整脈出現頻度 (Fig. 10 A)、お

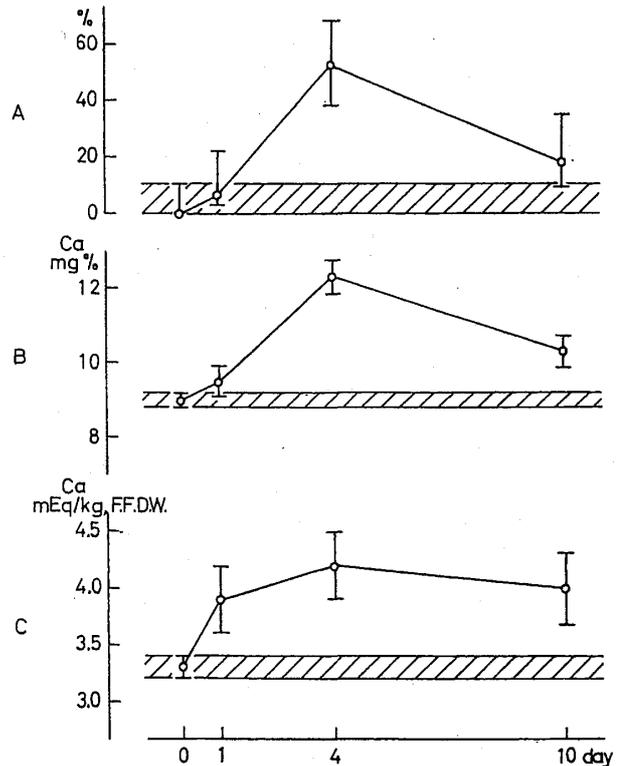


Fig. 10. Time course of three events after vaccination. Shaded bars of each row indicate confidence limit of the control (Row A,  $p = 0.10$ ; Row B and C,  $p = 0.05$ ). Row A: frequency of rats in which cardiac arrhythmia appeared after i.v. injection of histamine (10 mg/kg). 18-30 rats were tested at each day, totally 95 rats. Row B: serum calcium levels 10 min after histamine injection. 10-40 rats were tested at each day, totally 86 rats. Row C: calcium content of heart. 10-29 rats were tested at each day, totally 67 rats.

よび血清カルシウム濃度 (Fig. 10 B) は, 百日咳ワクチン投与後第1日目には有意の増加がないが, 第4日目には最高に達し, そして, 第10日目には最高時の値と比べ有意 ( $p < 0.05$ ) の減少をみる。心筋カルシウム含量 (Fig. 10 C) は, 第1日目から有意 ( $p < 0.05$ ) の増加があるが, 第4日目にやはり最高に達し, 前者と同様の経時変化を示す。そして, これらの経時変化は, ヒスタミン致死増感の経時変化<sup>4)</sup>に一致する。

#### d. 人工的高カルシウム血症とヒスタミン誘発性不整脈

等張 (1.2%)  $\text{CaCl}_2$  を 20 ml/kg 腹腔内に注入すると, 血清ナトリウム, およびカリウム濃度はほとんど変化しないで, 血清カルシウム濃度は, 注入後 30 分で 16.2 mg% に達し, 心電図上にわずかながら T 波の増高が認められるようになる。高カルシウム血症状態となったこの時点で, ヒスタミンを静注すると, 百日咳ワクチン投与群にみられたと同様な著明な T 波の増高が出現する。その後数分で, 期外収縮が出現し, 遂には, 散発的に心室粗細動も出現するようになる (Fig. 11)。この不整脈

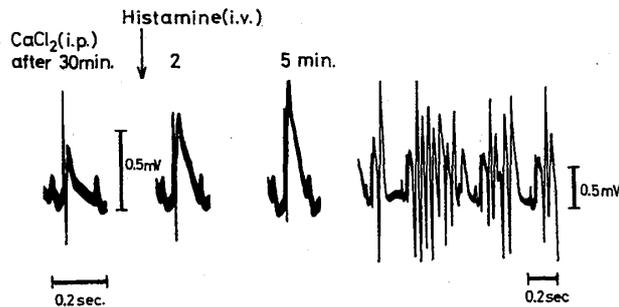


Fig. 11. Cardiac arrhythmia evoked by i.v. injection of histamine (10 mg/kg) under hypercalcemic condition. The rat was premedicated before 30 min by i.p. injection of  $\text{CaCl}_2$  (1.2% water solution, 20 ml/kg).

出現頻度も, 百日咳ワクチン投与のものに匹敵している (Table 1)。

一方, 等張 (0.154 M) L-アスパラギン酸カリを 30 ml/kg 腹腔内注入後 30 分に, ヒスタミンによる不整脈出現の有無を検討したが, 陽性例はなかった ( $n=10$ )。しかも, T 波の増高ははるかに低く, ST 部の延長を伴う波型の変化は, ワクチン投与群に観察される心電図上の変化と異なっていた。

#### 3. ヒスタミン増感因子 (HSF) による反応

百日咳ワクチンは種々な生物活性物質を含む。そのひとつである HSF が, 百日咳ワクチン投与ラットの, ヒスタミン誘発性不整脈の出現機序に関与している可能性がある。この推測を確かめるために, 精製 HSF を用い検討した。Fig. 2 に示した各分画をそれぞれ単独に投与した場合, ヒスタミン致死量 ( $\text{LD}_{50}$ ) は, 分画 B 投与群 ( $n=10$ ) では 59 mg/kg, 分画 C 投与群 ( $n=10$ ) では 135 mg/kg であった。一方, 分画 A 投与群 ( $n=10$ ), および分画 D 投与群 ( $n=10$ ) では 200 mg/kg で死亡例皆無であった。

ヒスタミン 20 mg/kg 静注後の不整脈は, HSF 活性が陽性の分画 B, および C 投与群で出現し, HSF 活性が陰性の分画 A, および D 投与群ではまったく出現しない (Fig. 12 A)。ヒスタミン静注 10 分後の血清カルシウム濃度も, 分画 B, および C 投与群では有意 ( $p < 0.05$ ) の上昇を示すが, 分画 A, および D 投与群では上昇を示さない (Fig. 12 B)。心筋カルシウム含量は, 分画投与群すべてにおいて有意 ( $p < 0.05$ ) の増加を示すが, その増加度は, 分画 B, および C 投与群で高く, 分画 A, および D 投与群では低い (Fig. 12 C)。なお, 心筋カリウム含量は, 分画投与群すべてにおいて有意の変化がなかった。

Table 1. ECG changes after intravenous injection of histamine (10 mg/kg) in pertussis-vaccinated and  $\text{CaCl}_2$  injected rats.

Cardiac arrhythmia	Pertussis-vaccinated	$\text{CaCl}_2$ injected*
Appeared	16 (53%)	20 (53%)
Ventricular extrasystoles	10	13
Extrasystoles + Fibrillation	6	7
Non appeared	14 (47%)	18 (47%)
Total cases	30	38

\* 1.2%  $\text{CaCl}_2$  solution (20 ml/kg) was given intraperitoneally 30 minutes before histamine injection.

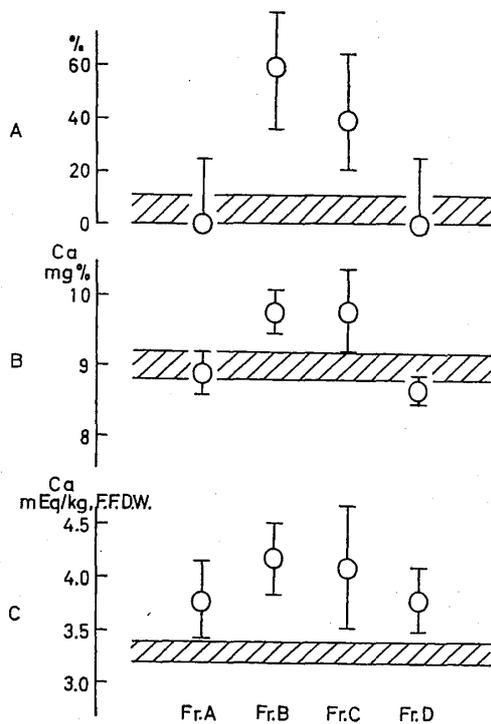


Fig. 12. Different effects of each fraction on three events. Rats were treated with fraction A, B, C and D (protein 2.5 mg/kg, i.p.). LD<sub>50</sub> of histamine was B=59 mg/kg, C=135 mg/kg, A and D had no HSF activity. Shaded bars of each row indicate confidence limit of the control (Row A,  $p=0.10$ ; Row B and C,  $p=0.05$ ). Row A: frequency of rats in which cardiac arrhythmia appeared after i.v. injection of histamine (20 mg/kg). 9-10 rats were tested in each fraction. Row B: serum calcium levels 10 min after histamine. 10 rats were tested in each fraction. Row C: calcium content of heart. 6-8 rats were tested in each fraction.

### 考 察

百日咳ワクチンおよび副腎摘除は、ともにヒスタミン増感作用がある。しかし、その作用機序は異質であると推定されてきた<sup>9)</sup>。本実験により、(1) 百日咳ワクチンは副腎摘除よりも強い増感作用がある、(2) 副腎欠損を合併すると増感作用に加重が起こる、(3) 両者のヒスタミン致死経過が異なる、(4) glucocorticoid または epinephrine 前処置は副腎摘除ラットに著効をみるが、百日咳ワクチン投与ラットには無効である<sup>11)</sup>、以上、両者の作用機序の異なることを支持する結果を得た。

百日咳ワクチン投与ラットのヒスタミンによる降圧の

大きさ、および閾値量は、正常ラットと変らなかった。したがって、百日咳ワクチンによるヒスタミン増感を、単に、血管系のヒスタミンに対する感受性の増大に帰することはできない。むしろ、致死量のヒスタミンによる持続的降圧の際にみられる、血液濃縮 (Fig. 7 A) と脈圧の減少 (Fig. 5) が示すように、循環血液量、および心拍出量の減少が重要因子であると考えられる。したがって、この致死機序が、循環代償反応の阻害にあるとする Bergman and Munoz<sup>12)</sup>の説に賛成する。但し、阻害機序を  $\beta$ -adrenergic blocking 作用とする点には疑問がある。なぜなら、ラットでは、(1) 百日咳ワクチンは epinephrine による心拍数増加を阻止<sup>9)</sup>しない、(2) ヒスタミンにより著しい心拍数増加が出現する、(3)  $\beta$ -adrenergic blocking agent (propranolol) によるヒスタミン増感が認められない、からである。

そこで、百日咳ワクチン投与ラットにのみ、ヒスタミン誘発性不整脈の出現と、粗細動死が観察される点に注目した。その頻度は、百日咳ワクチン、またはヒスタミンの増量により増加する。この現象について Bovet et al.<sup>13)</sup>も認め、心電図上の重大な変化、急速な血圧下降と致死を記載している。彼らは、この原因を血清カリウム濃度の上昇<sup>14)</sup>にあると推論している。しかし、この推論には誤りがあると思われる。第1に、ヒスタミンによる血清カリウム濃度の上昇は、不整脈の出現時 (注射後5分) には、まだ低い範囲にある。第2に、不整脈出現のない副腎摘除ラットでも、同程度の血清カリウム濃度の上昇がある。第3に、人工的高カリウム血症のヒスタミン誘発性不整脈への関与は認められなかった。これに対し、血清カルシウム濃度の上昇は、副腎摘除のものより有意に高く (Fig. 8)、その経時変化は、不整脈出現頻度の経時変化と一致した (Fig. 10)。しかも、人工的高カルシウム血症により、ヒスタミン誘発性不整脈が再現した (Fig. 11, Table 1)。以上のことから、百日咳ワクチン投与ラットにみられるヒスタミン誘発性不整脈は、血清カルシウム濃度の上昇に基づくものであろうと考える。

百日咳ワクチン投与ラットでは、ヒスタミンにより、腎、および肝のカルシウム含量の著明な減少が認められた。このことから、ヒスタミン誘発高カルシウム血症をきたすカルシウム放出源として、腎、および肝の関与が大きいと考える。Ca<sup>45</sup>を使った Mulryan et al.<sup>15)</sup>の血液と組織カルシウムとの平衡に関する成績をみると、平衡に達する時間が、肝、腎、心、肺、皮膚では短い (10分以内) が、骨、脳、筋では極めて長く、数時間から数日にわたる。したがって、カルシウム交換の速い軟

組織が、主な放出源であろうと推定される。

静注されたヒスタミンは、15分後に、腎、および肝に最も多くとり込まれる<sup>16)</sup>。とり込まれたヒスタミンが、組織カルシウムの遊離を起こすのであろうが、その機序は不明である。百日咳ワクチン投与ラットでは、肝、および心のカルシウム含量に増加が認められた。この事実は、百日咳ワクチンが、なんらかのカルシウム代謝の異常を起こすことを示唆する。このカルシウム代謝異常の発現が、ヒスタミンによるカルシウム遊離の機序に関与しているのであろう。

百日咳ワクチン投与ラットで観察された現象は、HSF投与ラットでも出現した。Fig. 1, 2による精製 HSF は確かに免疫学的に単一の物質ではない<sup>4, 17)</sup>。しかし、HSF 活性の高い分画であり、出現した現象がヒスタミン致死に関与することから、ヒスタミンによる血清カルシウム濃度の上昇、および不整脈出現は、HSF の作用に基づくものと考えられる。

ラットにおける百日咳ワクチンのヒスタミン増感作用の特長は、高カルシウム血症であり、それに起因すると思われる重篤な不整脈の出現は、致死の主因であると考えられる。不整脈の出現をみない場合の致死機序は、本実験からは明らかでないが、高カルシウム血症をきたすカルシウム代謝異常が、なんらかの循環代償不全を起こすものと推定される。かかる高カルシウム血症を中心とする一連のカルシウム代謝異常が、ヒスタミン致死を増大させるのであろう。

稿を終るにあたり、終始ご懇篤なご指導を賜った福田篤郎教授に心から感謝の意を表します。また、東京大学医科学研究所の緒方幸雄博士、ならびに、第二生理学教室員の皆様にお礼申し上げます。

#### SUMMARY

1. The mechanism of sensitization induced by *Bordetella pertussis* vaccine to histamine was studied in rats. This mechanism was found quite different from that induced by adrenalectomy.
2. The threshold dose of histamine for a reduction of the arterial blood pressure was 1-5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  in both non-vaccinated and vaccinated rats.
3. In vaccinated rats, large dose of histamine (10 mg/kg, i.v. injection) evoked immediately a marked rise of the serum calcium concentration

which usually associated with a serious cardiac arrhythmia and eventually sudden death, while in non-vaccinated rats this phenomenon could never be observed.

Further, in the purified HSF-treated rats, a similar phenomenon was observed.

4. The increase in the serum calcium after injection of histamine may be possibly the result of the calcium liberation from both kidney and liver. This phenomenon was quantitatively verified.

5. Since the calcium content of the heart as well as the liver was higher in vaccinated rats, the pertussis vaccine may influence on the metabolism of the tissue calcium.

6. The author conclude that the hypercalcemia induced by histamine in the vaccinated rats is responsible for an induction of serious cardiac arrhythmia which might be the primary cause of acute death.

#### 引用文献

- 1) Parfentjev, I. A. and Goodline, M. A.: Histamine shock in mice sensitized with *Hemophilus pertussis* vaccine., *J. Pharmac. exp. Ther.*, **92**, 411-413, 1948.
- 2) Kind, L. S.: The altered reactivity of mice after inoculation with *Bordetella pertussis* vaccine., *Bact. Rev.*, **22**, 173-182, 1958.
- 3) Fishel, C. W., Szentivanyi, A. and Talmage, D. W.: Adrenergic factors in *Bordetella pertussis*-induced histamine and serotonin hypersensitivity of mice. In: Landy, M. and Braun, W., eds.: *Bacterial endotoxins*, Rutgers University Press, New Brunswick, 1964. pp. 474-481.
- 4) Munoz, J. and Bergman, R. K.: Histamine-sensitizing factors from microbial agents, with special reference to *Bordetella pertussis*., *Bact. Rev.*, **32**, 103-126, 1968.
- 5) Kind, L. S. and Woods, E. F.: Inactivation of histamine by lung tissue from histamine-sensitive and histamine-resistant mice., *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, **84**, 601-603, 1953.

- 6) Niwa, M., Yamadeya, Y., Matsui, T. and Kuwajima, Y.: Reduced activity of histamine in rats sensitized by *Bordetella pertussis*, *Nature (Lond.)*, **183**, 755-756, 1959.
  - 7) Schayer, R. W. and Ganley, O. H.: Relationship of increased histidine decarboxylase activity to *Bordetella pertussis* vaccine sensitization of mice., *J. Allergy*, **32**, 204-213, 1961.
  - 8) Fishel, C. W. and Szentivanyi, A.: The absence of adrenaline-induced hyperglycemia in pertussis-sensitized mice and its relation to histamine and serotonin hypersensitivity., *J. Allergy*, **34**, 439-454, 1963.
  - 9) Geyer, R. P. and Bowie, E. J.: The direct microdetermination of tissue calcium by flame photometry., *Analyt. Biochem.*, **2**, 360-369, 1961.
  - 10) Toribara, T. Y., Terepka, A. R. and Dewey, P. A.: The ultrafiltrable calcium of human serum. I. Ultrafiltration methods and normal values., *J. clin. Invest.*, **36**, 738-748, 1957.
  - 11) Fukuda, T. and Hata, N.: Mechanism of sensitization to the lethal effect of histamine in rats induced by *Bordetella pertussis* vaccine., *Jap. J. Physiol.*, **20**, 198-206, 1970.
  - 12) Bergman, R. K. and Munoz, J.: Circulatory collapse in anaphylaxis and histamine toxicity in mice., *J. Immunol.*, **95**, 1-8, 1965.
  - 13) Bovet, D., Kohn, R., Marotta, M. and Silvestrin, B.: Some effects of histamine in the normal and *Haemophilus pertussis* vaccinated rat., *Br. J. Pharmac. Chemother.*, **13**, 74-83, 1958.
  - 14) Macmillan, W. H. and Vane, J. R.: The effects of histamine on the plasma potassium levels of cats., *J. Pharmac. exp. Ther.*, **118**, 182-192, 1956.
  - 15) Mulryan, B. J., Neuman, M. W., Neuman, W. F. and Toribara, T. Y.: Equilibration between tissue calcium and injected radiocalcium in the rat., *Am. J. Physiol.*, **207**, 947-952, 1964.
  - 16) Rose, B. and Browne, J. S. L.: The distribution and rate of disappearance of intravenously injected histamine in the rat., *Am. J. Physiol.*, **124**, 412-420, 1938.
  - 17) Niwa, M.: Histamine sensitizing factor of *Bordetella pertussis*., *J. Biochem.*, **51**, 222-230, 1962.
-