

アナフィラキシーに関する薬理学的研究

(第4報) 卵白アナフィラキシーと自律神経機能

および副腎機能の相関について

東邦大学医学部薬理学教室 (指導: 戸木田菊次教授)

国立衛生試験所薬理部 (指導: 池田良雄部長)

高 見 勝 衛

(普掲受付: 2月13日, 1961)

まえがき

さきに東邦大学薬理学教室においては戸木田の提唱する自律神経機能調節機構^{1)~5)}の解明に卵白アナフィラキシー, ウマ血清 アナフィラキシー ジフテリトキソイド (D T O) アナフィラキシー等の生体反応を適用して, その正当性を裏書きせんと画てた. 戸木田の見解によれば, これらの生体反応は自律神経そのものには直接の連がりはなく, 神経末端とその支配下にある臓器細胞および体液の三者のかけひき現象であるという面において, 間接的な役割を果しているにすぎない. したがって現実的な生体反応の機構解明には自律神経機能のほかに直接作用としての生体反応を体液および臓器細胞の面から解明するよりほかない. こういう観点から, さきに教室の志村⁶⁾はD T Oによるアナフィラキシーの解明を心電圖学的に解明し, 同時に戸木田⁷⁾らも中樞との関係を解明し, さらに渡邊⁸⁾は生体反応と Schultz-Dale 反応の相関について解明を行なつた. 戸木田らはアナフィラキシー・ショックの種々の生体反応は臓器の至る処に発現する抗原抗体反応の結果ひき起こされる臓器反応であつて, 生命の生死の最大の要因をなすものは中樞における抗原抗体反応の結果血圧の下降, ケイレン, 呼吸ケイレン等による現象であり, 二位が心臓の至る処における抗原抗体反応の爲におきる心筋傷害であり三位が気管肺における edema であると結論した.

著者はこれら生体におけるショック反応発現に自律神経および副腎機能がいかに関与するかについて検索を加えたのでその結果について報告する.

抗体産生に副腎がいかに関与するかについては幾多の報告⁹⁾が存在し, かつアナフィラキシー現象に関しても副腎摘出はこれを強力に増強することが報告せられてい

る¹⁰⁾. この際, 副腎が抗体産生に関与するか抗体の作用そのものに関与するかあるいは抗原抗体反応によつておきる生体現象に関与するか等は極めて困難な問題である. 一面副腎の摘出は動物の生命維持を困難ならしめるのみならず, 生体反応を増強せしめることから副腎摘出とアナフィラキシーとの相関には極めて慎重な判断を下すべきはいうをまたない.

筆著はホルモットの片側副腎を摘出して副腎機能の低下を来たさしめ, もつてアナフィラキシー現象にいかに関与するかについて検索を加えた. 片側副腎摘出はホルモットの生命に何らの影響も及ぼすことなく正常状態を保つていつまでも生存する.

副腎機能の減退が生体反射機能を減退せしめることについては既に教室でも幾多の報告¹¹⁾¹²⁾¹³⁾が存在する. アナフィラキシーの症状としてはショック症状のほか心電圖, 臨床症状 Schultz-Dale 反応 (S.D. 反応) および生死等を目標にして, これら現象の相互関係を究明し, 副腎機能の低下がこれらの現象といかなる関与を持つかについて検討を加えた.

ウサギによる卵白アナフィラキシー・ショック実験

体重2 kg前後の健常なるウサギに10倍卵白溶液 5 mlを腹注し3週間後に卵白ショックの実験を行う. ウサギにウレタン麻酔 (1 g/kg) を施し固定台に背位に固定し, 気管カヌーレおよび呼吸タンブールを介して呼吸運動を水銀マンノメーターを介して頸動脈血圧を煤煙紙上に描畫せしめ, 呼吸および血圧の安定するのをまつてからそれぞれ実験を行う.

(1) 対照実験

対照実験としてこれに10倍卵白液 0.5ml を静注する

と血圧は直後から降下しはじめ、2'～3' 後には零になつて死亡する。心搏数は30'' 後には半減し呼吸も半減し次第に停止する。

ウレタン麻酔を施してあるのでケイレンは左程顯著でない。5 例全例同様の経過をもつて死亡した。

(2) 神経切断の影響

卵白前処置ウサギをウレタン麻酔 (1 g/kg) 後両側迷走神経切断星状節摘除等を施行した。すなわち心臓の種々の反射経路を切断してから10倍卵白液 0.5ml/kg を静注しても、対照時と同じく血圧の急下降、心搏緩除、呼吸停止等をもつて数分以内に死亡した。

(3) 人工呼吸の影響

卵白前処置後20日経過せるウレタン麻酔ウサギに人工呼吸を施行し乍ら卵白液 0.5ml/kg の誘発静注を行つたが同じく著明な shock をひきおこして死亡した。

(4) Adrenaline 溶液 (Adr) (10万倍) の持続注入の影響

Adr 液持続注入は頸静脈を介し自動的持続注入器を用いて1分1ml の速度で注入する。

誘発注射として10倍卵白液 0.5ml/kg 静注して血圧が下降し始めて直ちに Adr 液の持続注入を開始し同時に人工呼吸を行なうときは血圧は急上昇し、生命は救助することが出来る。勿論生命救助が出来ない場合もある。

(5) 総括と考察

以上卵白アナフィラキシー・ショックの際は血圧の急下降、呼吸の停止、心搏緩除と不整脈を来たして死亡する。心臓反射神経を切断しても徐脈も消失しないし、生命救助もできないことからアナフィラキシー・ショックは反射によるものでない。

人工呼吸だけではショック死亡を救助することは出来ない。ショック死の最大の要因は血圧下降であつて中枢をふくめて血管系統各部臓器組織における抗原抗体反応の結果血圧下降を来たすものと考えられる。

自律神経機能とアナフィラキシー

正常状態ではウサギに卵白を静注しても何らの反応もおきないに関らず卵白前処置ウサギに誘発注射を行なうときはショックをひきおこす。

これは抗原抗体反応の結果生体各臓器組織細胞にX物質が発生する爲であろうと思われるが、此の際の抗体やX物質は何故にそしていかにして何処で生成されるか興味ある問題である。

またこういう動物は他の生体現象に対しては何らの反応も示さないかどうか等も興味ある問題である。この場合薬理学的に考えられる最大の要因は自律神経機能の

unbalance である。中村博士⁹⁾は此の点を早くから指摘してられるが戸木田教授等の自律神経機能調節機構に関する一連の研究はアナフィラキシーあるいはそのショックの解明に自律神経系が基本的に関与しているというデータは何ら見出されていない状況である。

筆著は此の点に関しなさか実験を試みたのでそのデータを記載する。

ショックの際に血圧が急下降し不整脈徐脈を来たし呼吸停止を来たすことは結果的には自律神経と関係があることは明らかであるが、原因的には関係がないことは志村⁹⁾の実験でも明らかであり、かつ抗体の生成が滑平筋細胞内に存在し抗原抗体反応も血液内だけでなく細胞の中でおきるとすれば、狭い意味の自律神経外の問題になる。いい換えれば素質の問題になる。したがつて筆者はいつでもアナフィラキシー・ショックをひきおこし得る状態において自律神経機能の unbalance は無いかどうかについて検索を加えた。その方法として最も手近かに考えられる方法は、卵白で前処置せるウサギの血圧および心搏呼吸機能が Adr や acetylcholine (Ach) に対していかなる反応を示すかを対照正常ウサギのそれと比較することである。

(1) 実験方法

2-3 kg体重の卵白前処置ウサギ (10倍卵白液 5-10 ml 腹注後3週経過す) にウレタン麻酔 1 g/kgを施して血圧呼吸を媒煙紙上に描畫せしめ、心搏数はキモグラの廻轉速度を早めることによつて 6''-12''間の心搏数を測定した。このウサギに卵白を静注すればショック死するが、その前に Adr 15 γ/kgおよび Ach 1 γ/kg静注して血圧心搏の変化を記録して、多数例ウサギのデータを集計し対照正常ウサギのそれと比較した。

(2) Adrenaline 血圧作用 (圖1)

圖1に示すように Adr 15 γ/kg 静注による血圧上昇は8例平均43.1mmHg×2で、対照25例の平均値は43.6mmHg×2であつて左程大きな差異は見られない。Adr 静注後血圧は急上昇して次第に下降し対照時 (Adr 注前) よりも下降する。此の血圧下降は一種の生体反射¹⁾であつて、卵白前処置ウサギでは8例平均16.9mmHg×2の下降を示すに対し対照健康時ウサギでは25例平均16.6mmHg×2の下降であつて両者に特別大きな相違は見られない。

(3) Adrenaline 徐脈作用 (圖2)

Adr 15 γ/kg静注による心搏緩徐は Vagus を介する反射によるものであつて^{11,5)}、Adr 静注前の心搏数を100とし、静注後の最低心搏数を%に換算して心搏徐脈

図1 卵白前処置ウサギの Adr 血圧作用

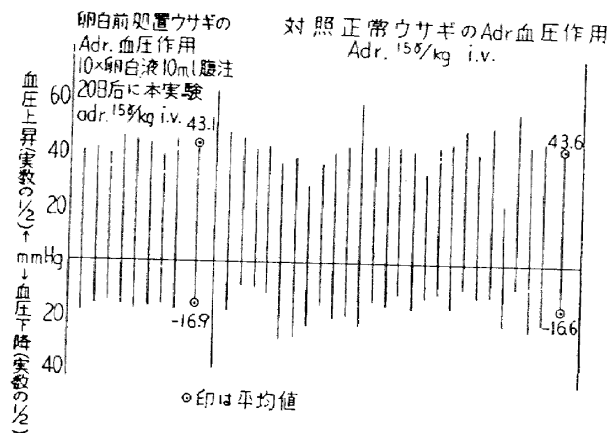


図2 卵白前処置ウサギの Adr 徐脈作用

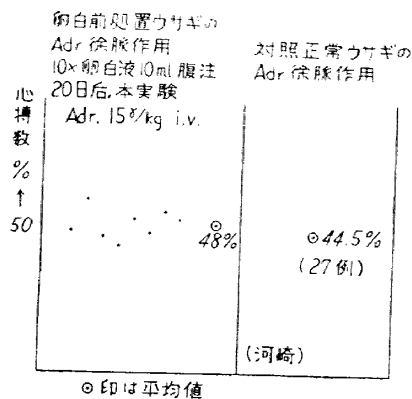
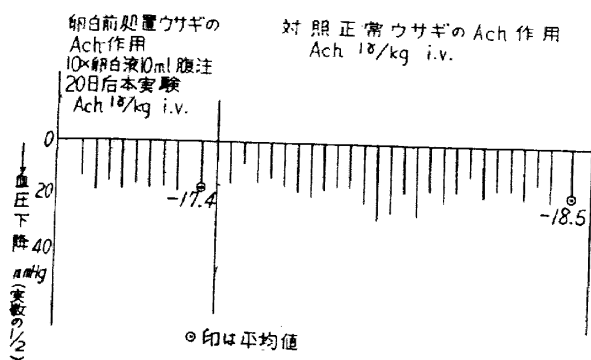


図3 卵白前処置ウサギの Ach 作用



度を計測する。

図1に見るように、卵白前処置ウサギの Adr 徐脈は8例平均48%であつて、対照正常ウサギの Adr 徐脈度27例平均44.5%と大して変りが見られない。

(4) Ach 作用 (図3)

Ach 1 γ/kg 静注すると血圧は急下降するが、卵白前

処置ウサギでは8例平均17.4mmHg×2の下降を示すに対し、対照正常ウサギでは25例平均18.5mmHg×2の下降を示す。両者に余り大きな差異は見られない。

(5) 小 括

以上の実験データから卵白前処置ウサギでは自律神経機能に特別な異常や unbalance が存在するとは思われない。

卵白アナフィラキシーと副腎

前項目において、卵白アナフィラキシーおよびショックには自律神経系の関与は極めて少ないことを記載し、ショック現象は組織細胞と体液の相関に深い連りがあることを述べた。これらと最も深い関係のあるものは副腎である。副腎の欠除は抜歯現象⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾でもジギタリス L.D⁽¹⁷⁾でも Histamin L.D⁽¹⁸⁾でもすべての生体反応を増悪せしめる。いい換えれば副腎はいわゆる解毒機構に大きく関与している。

モルモットの場合両側副腎を摘除すれば割合に早期にときには摘出当日死亡することもあるが、ショックの判定を困難ならしめる場合が多い。したがって筆者はモルの左側副腎だけを摘出してアナフィラキシー・ショックがいかなる様相で発現するかについて検討を加えた。

教室の神田⁽¹⁹⁾の実験によれば副腎を摘出した直後の Digoxin L.D は片側の場合でも両側の場合でも同じであつた。したがって片側副腎の摘除は摘除1-2日間は動物全体としての機能低下が存在する事は明確である。日を経るにつれて反対残存副腎の機能が旺盛になって足らざるを補うであろうことはクッシング氏病においても見られることである。

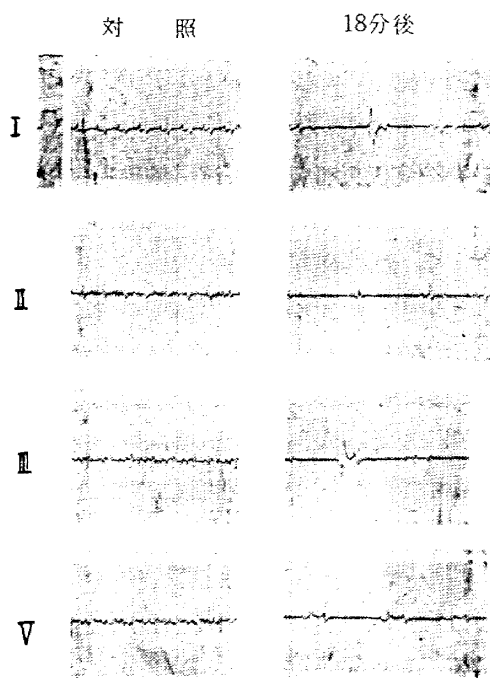
筆者は卵白アナフィラキシーウサギの左副腎を摘除してから卵白ショック実験を行つて同時にこれと同じ条件のもとに、他の卵白前処置モルによる S.D. 反応の実験を行つて shock 反応 S.D. 反応の相関を究めんと試みた。アナフィラキシー・ショックは生体各臓器における抗原抗体反応の結果ひき起こされる各臓器反応の集積であり、S.D. 反応は腸管だけの反応を現わすものであつて、両者は必ずしも平行的関係に存在しないことは当然のことである。また動物の種類によつて各臓器反応の現われかたが多少づつ異なることは当然と云わねばならない。

実験方法および計量

体重 400~500g の健康雄性モルモットに10倍卵白液

表1 左副摘モルモットの卵白 anaphylaxis

動 的 No.	処 置	卵 白 注 射 後 の 経 過 日 数	処 置	本 実 験	症 状										副 腎 量 重 比
					痙 攣	振 せん	静 止	様 臥	よろ ろ	すい 眠	流 涙	生 死 ○×	心 計 脈	電 徐 度	
1	ナシ	15日	ナシ									×	卅		L 100 ・ 84 (平均値)
2												×	卅		
3				卵白腹注	+	+	+	+	+	+	+	×			
4					卅	+	+	+	+	+	+	○			
5				5 ml	+	+	+	+	+	+	+	○			
6	ナ	21	ナシ		+	+	+	+	+	+	+	○		10/10	
7					+	+	+	+	+	+	+	○			
8	シ	日		10×	+	+	+	+	+	+	+	○			
9					+	+	+	+	+	+	+	×			
10					+	+	+	+	+	+	+	○			
11			1 h 後	卵白腹注	—	—	—	—	—	—	—	○			9/4
12			Scheroson 0.2ml/ 100 g 2 h後		—	—	—	—	—	—	—	○			
13	ナシ	15日	左副腎摘出 Syncorta 0.2ml/ 100 g 2 h後	5 ml	—	—	—	—	—	—	—	○			
14			Scheroson 0.2ml/ 100 g 5日間 連注	10×	—	—	—	—	—	—	—	○			
15			まねのみ 1 h後		+	+	+		+	+	+	○	卅		
16			1 h 後卵白静注		+	+	+		+	+	+	○			

図4 卵白 anaphylaxis の心電図 モルモット
(対照卵白誘発注射後18分) 300 g ♀図5 モルモット anaphylaxis 反応に及ぼす左側
副腎摘出の影響

上 昇 度	実験1	実験2	実験3	実験4	実験5
	対照 卵白15分	15分副摘 卵白1h後	卵白→副 0.2ml 摘 Scheroson	卵白→副 0.2ml 摘 Syncorta 2h後	卵白 摘出 まね
cm	10^{-3} 10^{-4} 10^{-5}	10^{-3} 10^{-4} 10^{-5}	10^{-3} 10^{-4} 10^{-5}	10^{-3} 10^{-4} 10^{-5}	10^{-3}
10					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
判定	+	+	+	—	—

5 ml 腹注し、15~20日後に本実験を行った。左副腎摘除はエーテル麻酔のもとに左肋骨下部を切開して副腎を摘除する。さらに腹壁を閉じて1時間後に10倍卵白液

表 2 左副摘モルモットの卵白 anaphylaxis

動物 No.	処置	卵白 注射 後経過 日数	処置	本実験	症 状										副腎重 量比
					痙攣	振せん	喘息	静止	横臥	よろよ ろ	すい眠	流涎	生 ○ 死 ×	心電計 除脈度	
17	ナ シ	18 日	左側 副摘後 3日	卵白 腹注 5ml (10 ×)	—	—	—	+	—	+	—	—	○	°/10 °/10	
18					—	—	—	+	+	+	—	○			
19					—	+	—	+	+	+	—	○			
20					—	—	—	+	—	—	—	○			
21					—	—	—	—	—	—	—	○			
22					—	—	—	—	—	—	—	○			
23					—	—	—	+	—	+	—	○			
24					—	—	—	+	—	+	—	○			
25					—	—	—	—	—	+	—	○			
26					—	—	—	—	—	—	—	○			

5 ml を腹腔内に注入して同時に 対照実験も施行して両者の成績を比較した。また副腎摘出と同時に cortisone acetate を 2.5mg/kg 皮下注射したり、あるいは連日 5 日間皮下注射してから本実験を行ったりした。また副腎摘出のまねだけ行って、即ち腹壁を開けて副腎の周囲をいじくりまわしてから腹壁を閉じて 1 時間後に本実験を行なったりした。

本実験すなわちアナフィラキシー・ショックの実験に際しては誘発注射は 10 倍卵白液を 5 ml 腹腔内に注入し四肢や全身の振せん、静止、よろよろ、横臥、酔眼、流涎、流涎および全身ケイレン等を目標にし数時間経過を観察して生死を判断した。また心電図を撮影して心機能の様相も観察した。しかして死亡せるモルモットの両副腎を摘除して計量し、それぞれの平均値を求めて、摘出せる左側副腎の平均値 100 に対して摘出後右側の副腎の重量が日を逐つて増大していくのが明らかになった。

(1) 対照実験

卵白前処置モルモットに卵白の誘発注射を腹腔内に注入すると、表 1 (1—10) に見るように、すべての症状をひきおこして 10 例中 4 例死亡し、ケイレンも全例顕著に見られ心電図所見も不整脈、徐脈等が顕著であった。心電図は図 4 に示した。副腎の重量は左の方が右よりも重く、左側重量を 100 として右側副腎の重量は 31 例平均 84 であつた。

同じ条件で別のモルモットで行なつた卵白前処置モルの腸管を用いての S.D. 反応は図 5 実験 1 に見るように極めて顕著な腸管収縮が見られる。

(2) 左副腎摘除モルモットの実験

卵白を前処置後 15 日経過せるモルの左副腎を摘除し 1 時間後に卵白の誘発注射を腹腔内に施行すれば、表 1 No. 11 に見るように何らの反応を示さず、同じ条件のモル腸管による S.D. 反応は図 5 実験 2 に見るように腸管収縮は殆んど見られない。さらに副摘動物に副腎ホルモンを投與せるモルでも卵白ショックは見られないし (表 1 No. 12—14) モル腸管の S.D. 反応も図 5 実験 3, 4 に見られるように腸管収縮は見られなかつた。これに対し割腎を摘除するマネを行なつたモルでは卵白の腹腔内注入によつて顕著なアナフィラキシー・ショックが見られ (表 1, No. 15) 同じ条件による腸管の S.D. 反応は図 5 実験 5 に見られるように著明な腸管収縮が現われる。

以上の誘発注射は全部腹注による実験であつたが、これを静注するときは、左副腎摘出 1 時間後でも著明なショック症状をひきおこすことが表 1, No. 16 によつて明らかである。

さらに表 2 No. 17—26 の実験例は左副腎摘出 3 日後に卵白の腹注を行なつたものであるが此の際も軽度の症状は現われているが決定的な Shock 症状は見られない。

これらの一連の実験事実は腹腔内に注入せる卵白が全身に吸収される速度が極めて遅いと見なければならぬ。副腎の摘出は腹腔内からの全身吸収を阻害するものと考えざるをえない。手術による機械的刺激によるものとは考えられない。また S.D. 反応において腹管反応が陰性であるのは滴下する卵白が腸管壁から筋層に浸透しないかあるいは副腎摘除の爲に腸平滑筋が不感症になつたか何れかであろう。何れにしても実験 5 に見るように

腹壁を開いて機械的に副腎をいじくつただけでは S.D. 反応は明確にみられるのであるから片側副摘によつて副腎ホルモンの低下を来したためであると思ふべきであらう。

本実験だけでは副腎機能がアナフィラキシー・ショックにおよぼす役割を徹底的に究明するには至らなかつたが、副腎機能の低下が種々の生体反応に対していろいろな形で影響をおよぼすことだけは明確にいえよう。

総括および考察

以上筆者はウサギによる卵白アナフィラキシー・ショックを薬理学的に検索し、自律神経系との関係を究明し、かつモルモットを用いて副腎機能との相関について検討を加えた。

(1) ウサギの卵白アナフィラキシー・ショックの場合血圧は急下降し著明な心搏緩徐が見られ呼吸停止を来して全身ケイレンをおこして数分以内に死亡する。

(2) Vagus 切断や星状神経節の剔除はショックの軽減を来さない。

(3) 人工呼吸もショック死を救うことはできなかった。

(4) 10万倍 adrenaline 溶液の持続注入を行つて降下せる血圧を上昇せしめるときは生命救助出来る場合がある。

以上ウサギの場合でも血管壁や血管中樞における抗原抗体反応の結果、全身的な血圧下降を来すことが死亡の主たる原因と思われる。

(5) アナフィラキシー・ショックをひきおこすことの出来る状態であるウサギ即ち卵白前処置ウサギは Ach 静注に対する反応 Adr 静注に対する反応から観察して、自律神経機能や反射機能が正常ウサギと比べて異常を来しているとは思われない。

以上アナフィラキシーには自律神経系の直接的な関與を見出すことが出来なかつた。

(6) モルモットの卵白アナフィラキシー・ショックにおいて片側副腎を摘除すれば卵白静注によるショックは発現するに關らず腸管の Schultz-Dale 反応は消失する。

(7) 同じ条件の副腎剔除モルに誘発卵白注射を腹腔内に行えばショックは副摘後 3 日間は発現しない。これは恐らく腹腔内からの卵白吸収が阻害されるからだろうと思われる。

以上のことからアナフィラキシー・ショックは生体各臓器の反応の集結であつて、一つの臓器反応だけで全体のショック反応を律することは不可であり、かつ自律神経系はこれらの反応に二次的に関與しているに過ぎない。

い、また副腎の存在はショックの解毒に関與しているには違いないが副腎欠如の爲に注入薬物や注射卵白等の吸収を阻害する作用も存在するので、これらの際慎重な観察を必要とする。

神経系自身に抗原抗体反応がおきてその結果神経系統や神経を介して臓器に反応をひきおこすことの確認は現在その報告を見ない。

Vagus 等が心臓の反応に関與しているだろうことの報告⁹⁾はあるにはあるが、ショックの根本的な解決はなされていない。戸木田⁷⁾らのモルによるジフテリトキソイドによるアナフィラキシー・ショックの研究で胸髄を切断するときには切断部以下の下肢ケイレンがおきないで、上肢にだけおきことは、切断部以下の脊髄神経細胞には抗原抗体反応としての直接作用が現われないことを意味している。脊髄切断モルでも Cardiazol 静注を行えば、下肢のケイレンも発現することから切断部以下の脊髄神経細胞は健在である筈である。それにも關らずアナフィラキシー・ショックのケイレンが下肢におきないことは脊髄神経内にて抗原抗体反応がおきないことを意味するものである。神経細胞の場合抗原抗体反応は戸木田らの実験に見るように上位中樞、すなわち四丘体下部において発するものと理解すべきであらう。

稿を終るに当り終始御懇篤なる御指導を賜わりし東邦大学戸木田菊次教授および国立衛生試験所薬理部長池田良雄博士に感謝の意を表す。

文 献

- 1) 戸木田菊次たち：総合医学，13，29 (1956).
- 2) "：日循誌，22，89 (1958).
- 3) "：日薬理誌，54，542 (1958).
- 4) "：同誌，54，709 (1958).
- 5) "：最新医学，15，425 (1960).
- 6) 志村明：アレルギー会誌，9，522 (1960).
- 7) 戸木田菊次，志村明，渡辺英子：アレルギー会誌，9，543 (1960).
- 8) 渡辺英子：同誌，9，537 (1960).
- 9) 高石常三郎：慈恵会誌，1303.
- 10) 中村敬三：日本臨床，15，11 (1957).
- 11) 宮本なを：日薬理誌，54，847 (1958).
- 12) 前川平：同誌，55，4，877 (1959).
- 13) 木村武一：同誌，56，1339 (1960).
- 14) 中村直義：同誌，55，5，1070 (1959).
- 15) 寺田耕紀：口外誌，5，275 (1959).
- 16) 門脇昭雄：同誌，5，284 (1959).
- 17) 神田成：日薬理誌，57，66 (1961).
- 18) 戸木田たち：第 6 回グルクロンサン研究発表会，79 (1960).
- 19) 渡辺喜守雄たち：最新医学，13，913 (1958).

Pharmacological Studies on Anaphylaxis. (4th Report) Rôle of Autonomic Nervous System and Adrenal Cortex in Anaphylactic Shock

Katsue Takami

Dept. of Pharmacology (Chief: Prof. K. Tokita),
Tôhō University Medical School, Tokyo

Rabbits and guinea pigs were sensitized with egg-white and shocked by the injection of the antigen. The shock was neither prevented nor weakened by cutting vagal nerves, extirpation of Ggl. stellata or artificial respiration. The death due to shock was sometimes prevented, when the blood-pressure was kept so as not to be fallen by the continuous infusion of 10^{-5} g/ml adrenalin.

These facts suggest that autonomic nervous system may have not an important rôle in anaphylactic shock, but the antigen-antibody reaction in center and wall of blood-vessel may be the main cause of it. In the sensitized rabbit, no evident change was observed before shock in the reaction to adrenaline and acetylcholine. In the guinea pigs extirpated the left adrenal, anaphylactic shock was provoked as severe as in the guinea pig non-extirpated by the intravenous injection of antigen, but the shock was provoked by the intraperitoneal injection. Schultz-Dale's reaction with the intestine of the sensitized guinea pig adrenalectomized was largely weakened than the reaction in the control.

On the Rôle of Bradykinin, SRS-A and Substance-P in Anaphylaxis

Kōzō Suzuki & Yoshio Arai

Dept. of Bacteriology (Director: Prof. Yoshitami Kimura),
Nippon Medical School, Tokyo

Dogs weighing about 10 Kg were sensitized with horse serum and shocked. The change of Bradykinin and SRS-A in the blood-plasma during anaphylaxis were quantitatively determined.

Bradykinin was extracted and determined following to Baraldo's method and SRS-A was determined by the method of Brocklehurst. The results show that the parallel relationship could not be observed between the doses of Bradykinin or SRS-A detected during anaphylaxis and symptoms of the shock. These results suggest that these substances may have not a significant rôle as the shocking agents for producing anaphylaxis.

The change of substance-P in the liver and small intestine in the control and shocked guinea pigs were also quantitatively determined; but not a change was observed in the liver, though a slight increase of the amount of substance P was observed in the small intestine.

From the results obtained, it might be concluded that Bradykinin, SRS-A and substance-P may have not a significant rôle in producing anaphylaxis.