

マラリアに関する病態生理学的研究

II. *Plasmodium berghei* 感染ハムスターにおける 血液酸素親和性の変化とその意義

大友 弘 士¹⁾ 日置 敦 巳¹⁾ 吉野 昌 孝²⁾

(昭和60年4月17日 受領)

Key words: malaria, *Plasmodium berghei*, golden hamster, pathophysiology, hypoxia

はじめに

著者らは重症マラリアの発症機序を解明すべく、感染によって惹起される低酸素症の病態生理学的意義についての検討を重ねているが、ddY マウスと *Plasmodium berghei* NK65との感染系における血液酸素親和性の変動とその要因に関してはすでに第1報で報告した(大友ら, 1984)。しかし、この感染系をヒトの熱帯熱マラリアの病態モデルとした場合、赤血球の age とそれへの原虫の侵入態度には類似性がみられるが、parasitemiaの上昇とpH低下の度合いが大きすぎるため、その経過中に宿主の代償機構が十分発動されない可能性があるものと考えられた。そこで、今回は感染から死亡までの日数がマウスでのそれより長く、しかもその間におけるparasitemiaの上昇が比較的緩徐に進行するとされているハムスター(Wright, 1968; Rest and Wright, 1979)を用いて血液酸素親和性の変動とその意義について検討したので、成績の概要について報告する。

材料と方法

1) 原虫と動物

通常、7日毎に感染血液を ddY 雄マウスへの腹腔内接種により継代維持しているマラリア原虫 (*Plasmodium berghei* NK65) ならびに生後3週齢と12週齢のゴールデンハムスター (*Mesocricetus auratus*) を本実験に供した。

本研究の一部は昭和56年度および昭和57年度文部省科学研究費一般C(課題番号56570160, 57570158)の補助を受けて行われた。記して謝意を表する。

¹⁾ 岐阜大学医学部寄生虫学教室 ²⁾ 横浜市立大学医学部生化学教室

2) 原虫の接種

感染マウスから心臓穿刺により採血したヘパリン血の赤血球数とその原虫寄生率を速やかに測定し、生食水でその0.1ml中に 10^7 個の感染赤血球を含有するように希釈・調整した。この希釈感染血をハムスターの腹腔内に体重35g 当り0.1mlの割合に接種して感染させた。なお、上記の採血から接種までの操作に要する時間は1時間以内にとどめた。また、ハムスターは温度24~26°C、湿度40~60%の条件下で飼育した。

3) Parasitemia の経日的変動

予備実験として3週齢と12週齢のハムスター各6匹に原虫を接種し、以後経日的に尾部から採血して parasitemia の変動を観察した。

4) 採血と生化学的パラメータの測定

つぎに12週齢のハムスターに原虫を接種し、4, 6, 8, 10, 12, 14, 16日後の7:00~9:00 a.m.に前報(大友ら, 1984)のマウスにおけると同様にネブプタール麻酔下で頸動脈から全採血して、そのpH, P_{50} (酸素飽和度50%における P_{O_2} 値)、赤血球感染率、ヘマトクリット(Ht)、ヘモグロビン(Hb)、血中乳酸、ATPおよび2,3-ジホスホグリセリン酸(2,3-DPG)などの生化学的パラメータ値を測定した。なお、一部の個体については赤血球数とHt値から平均赤血球容積(MCV)を算出したほか、その薄層塗抹標本の鏡検によりマイクロメータで赤血球直径を測定してPrice-Jones曲線を作成し、併せてニューメチレン青染色により網赤血球の観察も行った。

成 績

1) 予備実験

3週齢のハムスターは原虫接種後6~8日(平均7.4

日)で死亡したのに対し、12週齢のハムスターは10~24日(平均15.9日)後に死亡した。また、その間の parasitemia の経過は Fig. 1 に示したごとく、3週齢ハムスターのそれは ddY マウスの場合と同様に急速に上昇し、すべて60%以上となったが、12週齢ハムスターではその上昇が緩徐かつ軽度で、最高でも50%を越えた例はみられなかった。

以後の実験成績はすべて12週齢ハムスターを用いて行ったものである。

2) Parasitemia ならびに赤血球形態の変化

測定に供したハムスターの parasitemia は Table 1 に示したごとく、接種14日後に平均22.1%、最高41.8%に達した。また10日以後、赤血球の原虫感染率が1%以上を呈した血液の塗抹標本では感染赤血球の膨大化と多染性が顕著に認められた (Fig. 2)。なお、Fig. 3 に非感染対照群と接種8, 12, 16日後の Price-Jones 曲線を示したが、それらの MCV は $59.7 \pm 2.6 \mu\text{m}^3$ (n=5), $63.0 \pm 2.9 \mu\text{m}^3$ (n=4), $67.0 \pm 1.7 \mu\text{m}^3$ (n=4), $85.6 \pm$

$7.5 \mu\text{m}^3$ (n=4) であった。さらに、Giemsa 染色で多染性を示した赤血球はニューメチレン青で染色した場合の網赤血球とは必ずしも一致しないことが判明し、接種8

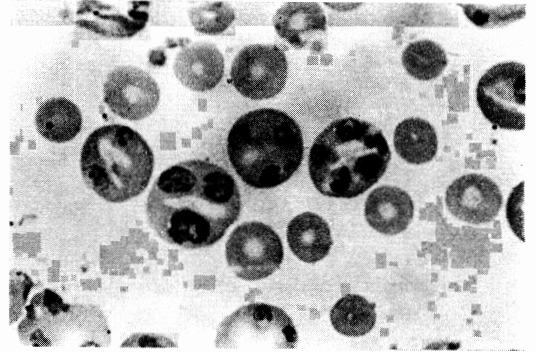


Fig. 2 Photomicrograph of the thin blood film of hamster 16 days after *Plasmodium berghei* inoculation.

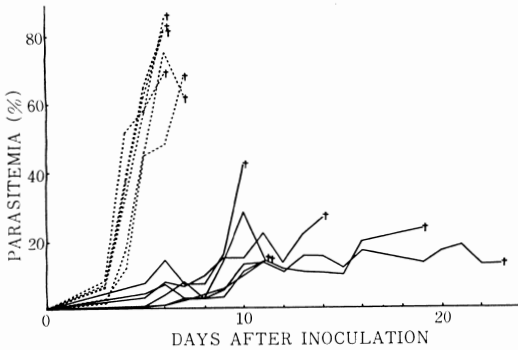


Fig. 1 Degree of parasitemia in 3-week-old (···) and 12-week-old (—) hamsters infected with *Plasmodium berghei*.

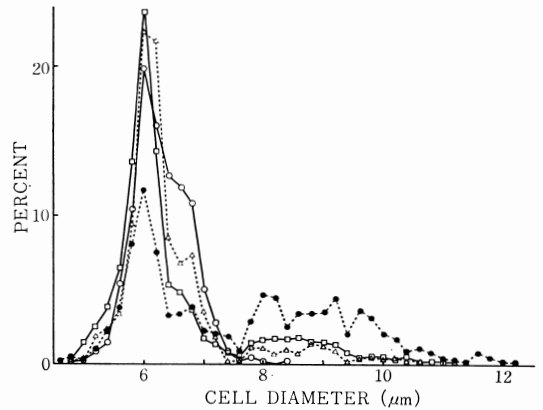


Fig. 3 Price-Jones curve of hamster red cells for control (○—○), 8 (△···△), 12 (□—□) and 16 (●···●) days after *Plasmodium berghei* inoculation.

Table 1 Time course of changes in parasitemia, hemoglobin, hematocrit and mean corpuscular hemoglobin concentration in control and *Plasmodium berghei* infected hamsters

	Control	Days after inoculation						
		4	6	8	10	12	14	16
Number of hamsters used	9	8	8	9	9	9	9	9
Parasitemia (%)	—	0.2 ± 0.1	2.9 ± 1.1	6.0 ± 0.6	13.4 ± 3.8	16.2 ± 2.5	22.1 ± 4.2	19.4 ± 2.4
Hb (g/dl)	17.1 ± 0.2	17.3 ± 0.3	17.2 ± 0.3	12.6 ± 1.2	11.3 ± 1.3	7.1 ± 1.0	6.1 ± 0.9	6.3 ± 0.7
Ht (%)	49.6 ± 0.6	50.6 ± 0.4	50.2 ± 0.8	37.8 ± 2.7	37.0 ± 2.8	22.7 ± 2.9	20.5 ± 2.4	21.5 ± 2.2
MCHC (%)	34.4 ± 0.1	34.1 ± 0.5	34.2 ± 0.1	30.9 ± 0.9	30.2 ± 1.3	30.8 ± 0.8	29.1 ± 1.1	29.5 ± 0.8

Values are means \pm SE. Hb : hemoglobin, Ht : hematocrit, MCHC : mean corpuscular hemoglobin concentration.

Table 2 Relationship between polychromatophilic erythrocytes and reticulocytes in control and *Plasmodium berghei* infected hamsters

	Control	Days after inoculation		
		8	12	16
Number of hamsters used	5	4	4	4
Polychromatophilic erythrocytes (%)	0.2±0.0	7.5±0.6	17.5±4.3	31.8±4.3
Reticulocytes (%)	1.5±0.1	6.1±0.4	15.1±3.7	35.1±3.6

Values are means±SE.

日後と12日後の血液では前者の方が多かったのに対し、16日後の血液ではその逆の傾向が認められた (Table 2).

3) Hb, Ht, 平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)

Table 1 に示したごとく、Hb および Ht は接種 8 日後より減少し ($p < 0.01$), 12 日後にはその平均が非感染対照群の $1/2$ 以下となった。また、MCHC は接種10日後以降は低下し ($p < 0.05$), 非感染対照群の平均34.4%に対し、10日後以降は平均29.9%であった。

4) P_{50}

Fig. 4 に示したごとく、 P_{50} の変動をその平均値で見ると、非感染対照群の27.4mmHg から接種 6 日後には28.3mmHg と増加し ($p < 0.05$), 14 日後には41.3mmHg と著増を認めたが、16 日後には31.1mmHg と低値を示した ($p < 0.01$).

5) 2,3-DPG, ATP, 血液 pH, 血中乳酸

Table 3 に示したごとく、2,3-DPG は全血当り、あるいは Hb 1g 当りに換算して比較した場合のいずれも接種 4 日後には増加傾向がみられ、6 日後には明らかに有意の増加を認めた ($p < 0.01$). さらに、その後の変

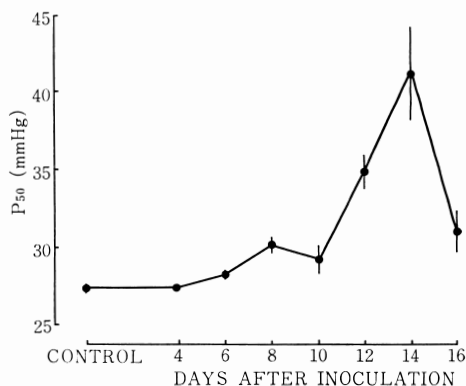


Fig. 4 Change of P_{50} value in infected hamsters. Values are means ± SE.

動を Hb 1g 当りに換算した 2,3-DPG 濃度で見ると、接種 6 日後と 8 日後に高値を示した後は漸減した。

ATP は Hb 1g 当りの値に換算して比較した場合、接種 6 日後に減少したが ($p < 0.01$), 8 日後から増加し、16 日後には非感染対照群のおよそ 2 倍に達する増加がみられた。

Table 3 Blood metabolite concentrations and pH in control and *Plasmodium berghei* infected hamsters

	Control	Days after inoculation						
		4	6	8	10	12	14	16
Number of hamsters used	9	8	8	9	9	9	9	9
2,3-DPG ($\mu\text{mol/gHb}$)	15.9 ±0.4	16.9 ±0.5	17.9 ±0.3	18.3 ±0.6	16.9 ±0.8	15.3 ±1.1	15.1 ±1.4	14.6 ±1.8
ATP ($\mu\text{mol/gHb}$)	4.45 ±0.09	4.22 ±0.10	4.12 ±0.06	4.64 ±0.29	6.72 ±0.81	7.96 ±0.58	8.24 ±0.66	9.00 ±0.68
pH	7.43 ±0.01	7.46 ±0.01	7.42 ±0.01	7.36 ±0.01	7.33 ±0.05	7.32 ±0.03	7.23 ±0.03	7.39 ±0.03
Lactate (mmol/l)	4.12 ±0.27	3.61 ±0.12	4.22 ±0.28	4.31 ±0.68	7.00 ±1.23	7.51 ±0.64	9.98 ±0.77	7.09 ±0.69

Values are means±SE. 2,3-DPG : 2,3-diphosphoglycerate.

血液 pH はその平均値でみると、非感染対照群の7.43 に対し、接種8日後より低下がみられ ($p < 0.01$), 14日後には7.23となった。また、個体別では接種の10日後および14日後に各1匹が7.08を示したのが最低であった。

血中乳酸は接種10日後より増加傾向を呈し、12日後には有意の高値を示した ($p < 0.001$)。

考 察

本研究に用いたゴールデンハムスターと *Plasmodium berghei* NK65 の系は ddY マウスとそれとの系に比し、原虫接種から死亡までの期間が10~24日間と長く、parasitemia の進行が緩徐で最大でも50%に達せず、しかもその間の pH は最低で7.08を示したものの接種12日後と14日後の平均 pH が7.32と7.23であったことなどを考えると、ヒトにおける熱帯熱マラリアの病態モデルとしてより有用な実験系といえるかも知れない。しかし、その感染経過をみると、個体間のバラツキの程度が大で、これは予備実験からも示唆されたごとく、加齢によるもののほか、ハムスターがマウスのように近交系の実験動物として確立されたものではないことに起因するものであろう。

一方、上記のバラツキの程度を調べるため、全採血を行った70匹の個体における parasitemia, Hb, Ht, P₅₀, pH, 乳酸, 2,3-DPG, ATP の測定値をもとにして相関行列を作成して主成分分析を実施したが、その結果は Fig. 5 に示した通りである。すなわち、原虫接種後の日数別にみた場合、全体としては接種10日後を境にしてその前後のグループに大きく二分される傾向がみられた。そのため、この程度のバラツキであれば、2日毎の経日的変動として解析することが可能と考えられた。

同一個体における parasitemia の経日的変動 (Fig. 1) をみると、接種10日後以降はほぼ横這いになっている。このことは、血中 Hb の減少が少なくとも原虫の増殖に不利な状態をもたらす一因になっているものと示唆される。

Hb は接種8日後より漸減し、12~16日後には非感染対照群の1/2以下にまで減少した。しかし、Ht の変動をみるとその低下は Hb のそれよりも一般に軽微であり、これには接種10日後以降の血液塗抹標本に鏡検された感染赤血球の著明な膨大がその要因になっているものと考えられる。したがって、MCHC はこの影響によって10日後以降は低下を示したのであろう。さらに、このこと

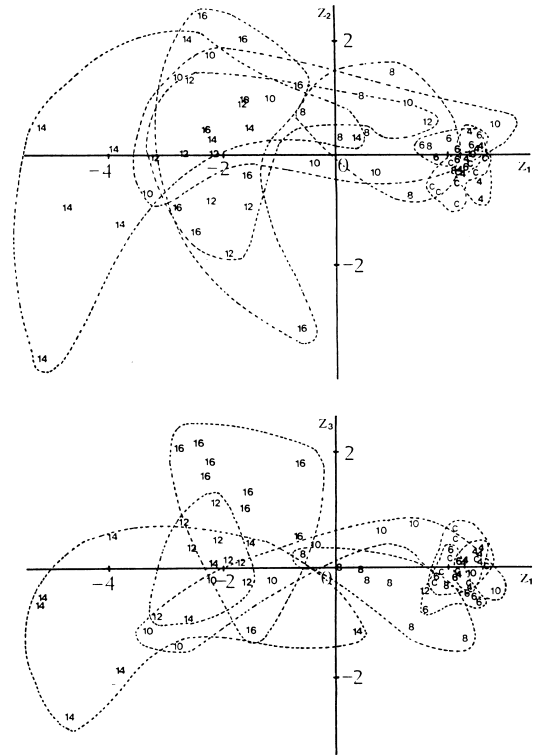


Fig. 5 Principal component analysis of *Plasmodium berghei* infection in hamsters. Eigenvalue and contribution ratio of each factor are as follows:

Factor	Eigenvalue	Contribution ratio
1(z ₁)	5.38	67.29%
2(z ₂)	1.01	12.62%
3(z ₃)	0.74	9.27%

は2,3-DPG と ATP の変動を赤血球 1 ml 当りの換算値と比較すると、Hb 1 g 当りに換算したときに比し、その変動値が小さくなることを意味するものである。確かに Hb 1 g 当りに換算する場合においても Hb の測定値にはメトヘモグロビンも含まれるため、同じような影響は排除しえないものと考えられる。そのため、KCN addition method (Van Kampen and Zijlstra, 1965) を用いてメトヘモグロビン量を測定したところ、非感染対照群では1.0±0.7% (n=5)であったのに対し、接種群では8日後3.0±0.7% (n=4), 12日後4.8±1.3% (n=4), 16日後には9.4±4.9% (n=4)となり、その影響は MCV から推測した赤血球 1 ml 当りの換算値におけるよりも小さいと考えられたため、本研究では2,3-DPG と ATP の変動を Hb 1 g 当りに換算して比較

することにした。

P_{50} の経目的な変動をみると、接種6日後以降は非感染対照群より増加をみたが、16日後の P_{50} は14日後のそれに比し著しく低値を示している。これには後述の P_{50} に影響を及ぼす因子のほか、接種16日後まで生存しつづけている個体では感染が比較的 mild に経過しているものもあるということ考慮に入れておく必要がある。

なお、接種6日後以降に認められた P_{50} の増加機転に関しては、本研究では Hem-O-Scan ヘモグロビン酸素平衡曲線自動作成装置 (Aminco 社) を用いていることから、 P_{50} 変動の主因となる pH, 2,3-DPG, ATP, MCHC などの影響についても考慮する必要がある (Bellingham *et al.*, 1971; Hlastala and Woodson, 1983). すなわち、pH と $\log P_{50}$ との間には明らかな逆相関が認められ ($r = -0.715$, Fig. 6), マウスの場合と同様に pH が P_{50} 変動の最大要因になっていることが示唆される。この相関から得られた回帰直線 $y = -0.4706x + 4.9567$ の傾きは 2,3-DPG ならびにその他の因子を無視した場合の Bohr 係数に相当することになるが、Ulrich *et al.* (1963) の報告では、ゴールデンハムスターにおける Bohr 係数は $-0.41 \Delta \log P_{50} / \Delta \text{pH}$ とされている。

一方、今回のハムスターを用いた実験系では、2,3-DPG の増加を認めたことがマウスを用いたこれまでの実験成績 (Ali and Fletcher, 1974; Deslauriers *et al.*, 1982) と異なるところであるが、全個体について 2,3-

DPG と P_{50} との関係を見ると必ずしも 2,3-DPG の増加に P_{50} の増加が随伴しているとは思えない (Fig. 7). また、非感染対照群と接種6日後を比較した場合、2,3-DPG と P_{50} の平均はともに増加しているが、各個体のそれを少し詳しく検討してみると、2,3-DPG と P_{50} の変動には相関を認めず ($r = 0.4663$), さらには非感染対照群と接種6日後までの個体について、pH が非感染対照群における信頼係数95%の区間である $7.407 \sim 7.462$ の範囲にあったもののみについてみても同様であり ($r = 0.4998$), 本実験系では 2,3-DPG の P_{50} 増加への影響は少ないことになる。なお、Hb 1g 当りに換算した 2,3-DPG を Hb 値との関連からみると、Hb の減少がみられない病期でも感染血では 2,3-DPG が増加しており、これはマラリア原虫の寄生により赤血球の酸素運搬能が低下したことに対する宿主の防御的な適応によるものと示唆される。すなわち、parasitemia の進行と赤血球の原虫寄生率がマウスの場合ほど高度でないため、血液 pH は急速には低下せずマラリア原虫の寄生に伴う deoxy Hb の増加によって赤血球内の pH が上昇し、それに関連して 2,3-DPG の増加が助長されるのであろう (Duhm and Gerlach, 1971). しかし、その後は原虫増殖に伴って 2,3-DPG を多く含む若い赤血球も漸次感染

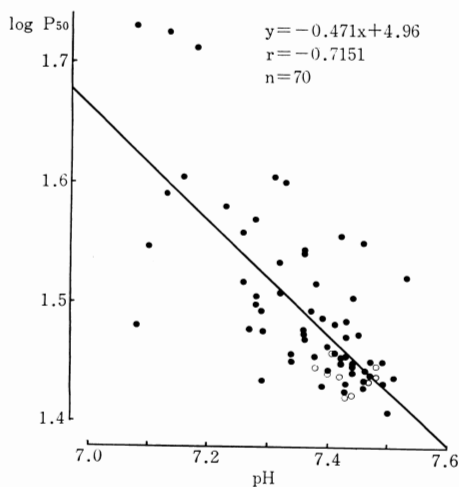


Fig. 6 Correlation between blood pH and $\log P_{50}$ value in non-infected (○) and in infected (●) hamsters.

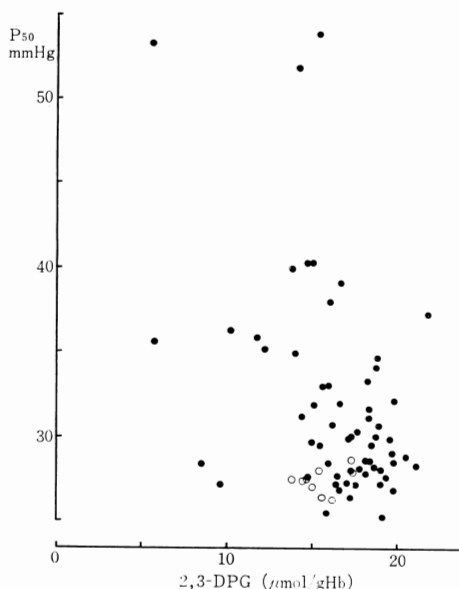


Fig. 7 Correlation between 2,3-diphosphoglycerate concentration and P_{50} value (of the oxygen equilibrium curve) in non-infected (○) and in infected (●) hamsters.

を受けるため2,3-DPGの異化が亢進し、幼若赤血球の増加にも拘わらず、2,3-DPGの減少を招来するものと推測される (Mairbäurl *et al.*, 1983)。

ATP に関しては、Hb 1g 当りの換算値でその変動をみると、接種10日後以降において非感染対照群のそれより増加を示したが、ATP-Mg 複合体は Hb との結合力が弱く、しかも2,3-DPG は逆に減少したことなどを考えると、P₅₀ への影響はないか、またはむしろ減少させることになる (大友ら, 1984)。

MCHC は4~5%の低下を示したが、これによる P₅₀ 減少への影響は2~3mmHg 程度と考えられるため、その変動は軽微である (Bellingham *et al.*, 1971)。

なお、接種16日後の P₅₀ は14日後、あるいは12日後のそれに比して低値を示しており、これにはすでに述べた感染経過が mild であったことがその一因と考えられるが、主成分分析の結果をみると、それだけで説明するのは困難である。また、少なくとも parasitemia と Hb レベルからみれば、接種16日後より感染が mild である12日後に較べても P₅₀ は減少しており (p<0.05)、pH 上昇がその主因になったものと思われる。しかし、個別にみると、両者の間には明らかな相関が認められず、しかもこの pH の上昇が過換気による hypocapnia に起因するものとするならば、Pco₂ が40mmHg に補正されて pH はさらに低くなる筈である。したがって P₅₀ の変動は pH のみでは説明できないだけでなく、メトヘモグロビン形成によって残りの正常ヘモグロビンの酸素親和性が高くなる Darling-Roughton 効果なども関与している可能性が示唆される (Darling and Roughton, 1942)。

なお、さきに報告した ddY マウスと *P. berghei* NK65 の系 (大友ら, 1984) では接種5日後から6日後にかけて pH が低下しているにも拘わらず P₅₀ の増加がみられず、しかもこの系では接種5日後には Fansidar (sulfadoxine+pyrimethamine) の経口投与により救命できたのに対し、6日後では救命し得なかったことを考えると (未発表)、かかる病態は宿主の適応能が完全に破綻を来し、2,3-DPG がヘモグロビンと有効に結合せず、P₅₀ が減少を来した状態にあるものと考えられる。いずれにせよ、このような感染末期の急激な P₅₀ の減少はマalaria感染による既存の高度貧血に伴う組織低酸素症を増強させるものと考えられ、宿主が極めて危険な状態にあることを示唆するものであろう。さらに、かかる状態は迅速にアシドーシスの補正を行ったとしても起

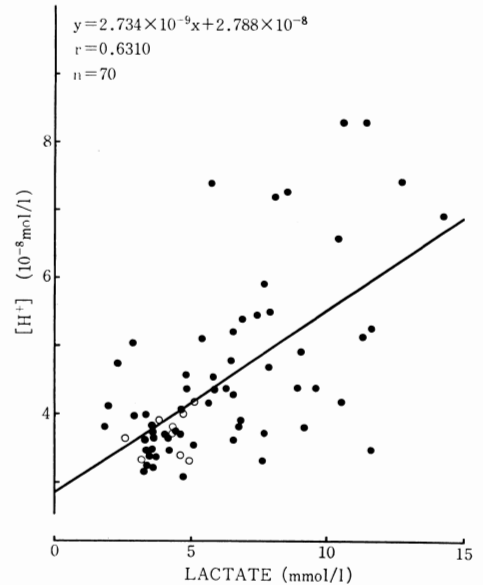


Fig. 8 Correlation between lactate concentration and $[H^+]$ in non-infected (○) and infected (●) hamsters.

るので、治療に際しての留意点にもなっている (Cain and Adams, 1983)。

血中乳酸と水素イオン濃度 $[H^+]$ との間には相関が認められ ($r=0.631$, Fig. 8), ハムスターの場合においても全体としてはマウスの場合と同様に血中乳酸の増加が pH 上昇の最大要因になっているものと考えられた。しかし、接種16日後の乳酸値が平均7.09mmol/l であったにも拘わらず、pH は平均7.39の高値を示した原因に関しては、血液ガス分析などを含む今後の検討にまつべき問題も少なくない。

結 語

ゴールデンハムスターと *Plasmodium berghei* NK65 の系を用いて P₅₀ の変動とその意義を追求し、下記の知見を得た。

1) 12週齢の雄ゴールデンハムスターにその体重35g 当り10⁷ 個の感染赤血球を腹腔内接種したところ、ハムスターは10~24日間で死亡した。また、その間における parasitemia の推移は12日後に平均16.2%、14日後22.1%、16日後には19.4%を呈した。

2) Hb と Ht は接種8日後から減少または低下した。また、接種10日後以降の血液塗抹標本 (Giemsa 染色) には感染赤血球の膨大と多染性が顕著であった。

3) P_{50} は接種6日後以降高値を示したが、16日後のそれは12日後、もしくは14日後の P_{50} より低値であった。感染末期におけるこのような P_{50} の急激な減少は宿主の低酸素症をさらに悪化させることになり、宿主が極めて重篤な状態にあることを示唆するものと考えられた。

4) 2,3-DPG は接種6日後と8日後にその増加を認めしたが、ATP や MCHC の場合と同様に P_{50} の増加に関与している可能性は極めて低いものと思われた。

5) 血液 pH は接種8日後から低下し、これが P_{50} 増加の主因になっているものと考えられた。

6) pH 上昇には解糖充進に伴う乳酸の増加が最大要因として関与していることが示唆された。

文 献

- 1) Ali, S. N. and Fletcher, K. A. (1974) : The concentration of 2,3-diphosphoglycerate in malarial blood (*P. berghei* malaria). Int. J. Biochem., 5, 17-19.
- 2) Bellingham, A. J., Detter, J. C. and Lenfant, C. (1971) : Regulatory mechanisms of hemoglobin oxygen affinity in acidosis and alkalosis. J. Clin. Invest., 50, 700-706.
- 3) Cain, S. M. and Adams, R. P. (1983) : O_2 transport during two forms of stagnant hypoxia following acid and base infusions. J. Appl. Physiol., 54, 1518-1524.
- 4) Darling, R. C. and Roughton, F. J. W. (1942) : The effect of methemoglobin on the equilibrium between oxygen and hemoglobin. Am. J. Physiol., 137, 56-68.
- 5) Deslauriers, R., Ekiel, I., Kroft, T. and Smith, I. C. P. (1982) : NMR studies of malaria. ^{31}P nuclear magnetic resonance of blood from mice infected with *Plasmodium berghei*. Biochim. Biophys. Acta, 721, 449-457.
- 6) Duhm, J. and Gerlach, E. (1971) : On the mechanisms of the hypoxia-induced increase of 2,3-diphosphoglycerate in erythrocytes. Studies on rat erythrocytes in vivo and on human erythrocytes in vitro. Pflügers Arch., 326, 254-269.
- 7) Hlastala, M. P. and Woodson, R. D. (1983) : Bohr effect data for blood gas calculations. J. Appl. Physiol., 55, 1002-1007.
- 8) Mairbäurl, H., Humpeler, E., Schwabeger, G. and Pessenhofer, H. (1983) : Training-dependent changes of red cell density and erythrocytic oxygen transport. J. Appl. Physiol., 55, 1403-1407.
- 9) 大友弘士・日置敦巳・吉野昌孝(1984) : マラリアに関する病態生理学的研究. I. 実験マウスマラリアにおけるヘモグロビン酸素親和性の変動とその要因. 寄生虫誌, 33, 525-533.
- 10) Rest, J. R. and Wright, D. H. (1979) : Electron microscopy of cerebral malaria in golden hamsters (*Mesocricetus auratus*) infected with *Plasmodium berghei*. J. Path., 127, 115-120.
- 11) Ulrich, S., Hilpert, P. and Bartels, H. (1963) : Über die Atmungsfunktion des Blutes von Spitzmäusen, weissen Mäusen und syrischen Goldenhamstern. Pflügers Arch., 277, 150-165.
- 12) Van Kampen, E. J. and Zijlstra, W. G. (1965) : Advances in Clinical Chemistry, ed. by Sobotka, H. and Stewart, C. P., Vol. 8, Academic Press, New York and London, 141-187.
- 13) Wright, D. H. (1968) : The effect of neonatal thymectomy on the survival of golden hamsters infected with *Plasmodium berghei*. Br. J. Exp. Path., 49, 379-384.

AbstractPATHOPHYSIOLOGICAL STUDY ON MALARIA
II. CHANGES OF BLOOD OXYGEN AFFINITY AND ITS SIGNIFICANCE
IN HAMSTERS INFECTED WITH *PLASMODIUM BERGHEI*HIROSHI OHTOMO¹⁾, ATSUSHI HIOKI¹⁾ AND MASATAKA YOSHINO²⁾¹⁾ Department of Parasitology, Gifu University School of Medicine, Gifu 500, Japan ;²⁾ Department of Biochemistry, Yokohama City University School of Medicine,
Yokohama 232, Japan)

When male golden hamsters, 12 weeks old, were inoculated intraperitoneally with red blood cells (10⁷/35 g body weight) infected with *Plasmodium berghei* NK 65 on day 0, all of them died 10-24 (mean 15.9) days after the inoculation. Parasitemia just before death was somewhat less than 50 %. Blood of each hamster was collected from the carotid artery on days 4, 6, 8, 10, 12, 14 and 16. Hemoglobin concentration and hematocrit dropped down from day 10, and the parasitized erythrocytes, simultaneously, became markedly enlarged and polychromatophilic. P₅₀ value began to increase from day 6 and reached the peak on day 14, but that on day 16 abruptly dropped down. It is suggested that this abrupt reduction in P₅₀ value, probably caused by the increase in blood pH and methemoglobin, deteriorates the host's hypoxic state. Although 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) increased on days 6 and 8, effect of increased 2,3-DPG on the increase in P₅₀ appeared to be a little. Blood pH dropped down from day 8. There was in general a significant correlation between the decrease in pH and the increase in P₅₀ value. There was a strong positive correlation between the decrease in pH and the production of lactate resulted from activated glycolysis in infected animals.