

## 小腸虚血・再灌流障害発生に関する実験的研究

東邦大学第2外科, 同 病院病理\*

池田 正視 高木 純人 山形 邦嘉  
原 彰夫 吉田 宏重 上田 一夫  
柴 忠明 竹内 節夫 辻本 志朗\*

近年, 小腸虚血・再灌流障害の発生因子として, 活性酸素が注目されている。著者らは, 血小板活性化因子 (PAF), ロイコトリエン (LTB<sub>4</sub>・C<sub>4</sub>) などの chemical mediator も重要な因子と考え報告してきた。これらは再灌流後に活性酸素とともに粘膜障害を引き起こすが, 虚血中にも出現し何らかの障害を誘発すると考えている。そこで小腸虚血・再灌流犬を作製し, 内視鏡を用い虚血中より粘膜を経時的に観察するとともに, PAF, LTB<sub>4</sub>・C<sub>4</sub>を測定し検討した。小腸虚血中に PAF が組織中に増量し, 再灌流後門脈血中に PAF, LTB<sub>4</sub>・C<sub>4</sub>が出現した。内視鏡的観察では, 小腸虚血・再灌流障害は虚血とともにその準備状態が始まり, 再灌流によりさらに顕著なものとなった。一方, 高濃度酸素投与下虚血・再灌流では虚血中 PAF の増量はなく粘膜障害も軽度であった。小腸虚血・再灌流の全経過を通じ PAF の果たす役割は重要であることを強調したい。

**Key words:** intestinal ischemic-reperfusion injury, platelet activating factor, leukotrienes, dogs experimental study

### I. 目的

小腸虚血・再灌流障害は移植などの際に重要な問題点とされており, 近年さまざまな方面からその病態の解明がなされている。現在, その成因として再灌流時に流入する酸素による Xanthine-Oxidase (以下, X-O と略記) 系を介した活性酸素が特に注目されている。われわれは以前より再灌流障害発生過程には活性酸素以外に chemical mediator の担う役割も重要であると考え検討を重ねている。特に血小板活性化因子 (platelet activating factor: 以下, PAF と略記), ロイコトリエン (leukotriene: 以下, LT と略記) は再灌流後の障害発生因子であると同時に虚血時においても再灌流障害の準備状態を引き起こしている可能性を想定している。今回は内視鏡を用い虚血時より経時的に粘膜を観察すると同時に PAF, LT を測定することにより, 小腸虚血・再灌流障害と chemical mediator の関連性を検討し, 若干の知見を得たので報告する。

### II. 方法

#### 1. 実験材料

##### 1) 実験動物

体重約10kg の雑種成犬を用いた。

##### 2) 内視鏡

胃内視鏡 (OLYMPUS GIF TYPE P3, CLE-3, SC16-3) を使用した。

##### 3) PAF 拮抗剤

CV3988 (武田薬品) を使用した。

##### 4) LTs 合成阻害剤

AA861 (小野薬品) を使用した。

#### 2. 実験方法

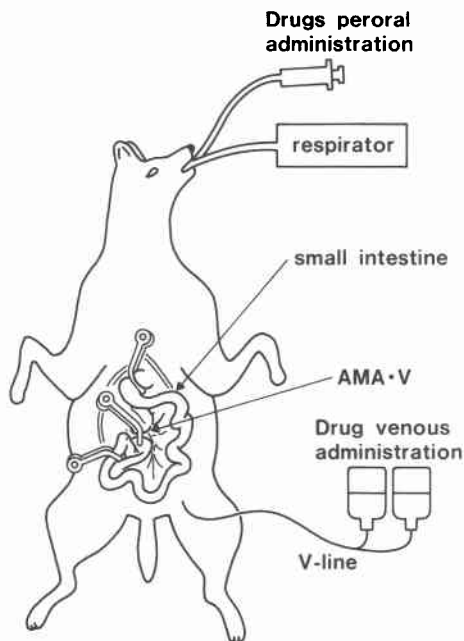
##### 1) 実験犬の作製

ラボナール静注麻酔下にて筋弛緩剤 (ミオブロック) を静注し, 正中切開にて開腹術を施行し, 以下に示す実験を施行した。

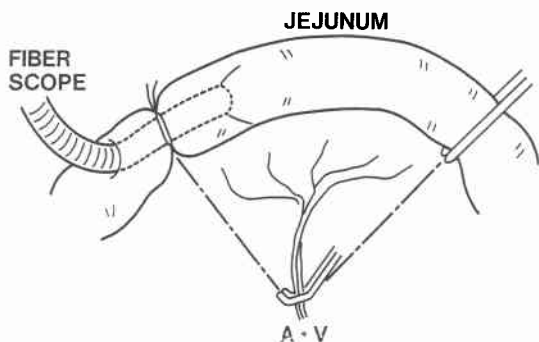
なお, 呼吸管理は気管内挿管により, 動物用人工呼吸器 (MODEL SN480-3) を用い, 1 回換気量 10ml/kg, 呼吸数 25 回/分の調節呼吸とした。

実験 1: 小腸の支配血管である前腸間膜・辺縁動静脈および小腸両端を room air 下で 1 時間遮断後, 1 時間再灌流させた I 群。II 群は PAF 拮抗剤 (CV3988) 5mg/kg を小腸虚血・再灌流と同時に大腿静脈より点滴静注, III 群は LTs 合成阻害剤 (AA861) 40mg/kg を経口で虚血前に投与し, room air 下で I 群と同様に小腸虚血・再灌流施行した。IV 群は 100%O<sub>2</sub> を虚血前 30 分

**Fig. 1** Method of intestinal ischemic-reperfusion in the dog.



**Fig. 2** Technique of endoscopic observation during jejunal ischemic-reperfusion.

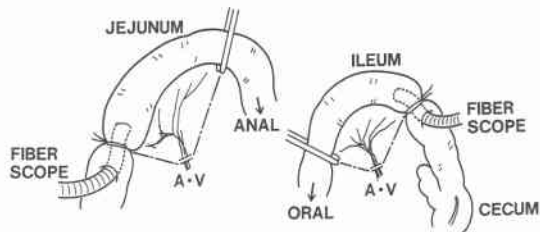


より投与しつつ I 群と同様に小腸虚血・再灌流施行した (Fig. 1).

実験 2 : Treitz 靱帯より肛側約 20~40cm の空腸の支配・辺縁動静脈およびその両端を I 群は room air, II 群は 100%O<sub>2</sub> 投与下で 1 時間遮断後 1 時間再灌流させた。なお約 5cm 口側の腸管に小切開を加え、虚血・再灌流腸管に経時的粘膜の変化を観察する目的で内視鏡を挿入した (Fig. 2).

実験 3 : Treitz 靱帯より肛側約 10~30cm の空腸お

**Fig. 3** Technique of endoscopic observation during intestinal ischemia.



よび回盲弁より口側約 10~30cm の回腸のおのおの支配・辺縁動静脈と腸管両端を、I 群は room air 下で、II 群は 100%O<sub>2</sub> 投与下において 2 時間遮断し、虚血腸管を作製した。空腸は約 5cm 口側、回腸は約 5cm 肛側の腸管に小切開を加え、虚血腸管の経時的粘膜変化を観察するため、内視鏡を挿入した (Fig. 3).

2) 測定および観察項目

(1) 血中 PAF : 血液を 4 倍量のエタノールにて処理後 Bligh-Dyer の脂質抽出法にて抽出後 BondeluteNH<sub>2</sub> カラムにて精製しさらに薄層クロマト (HPTLC) にて精製後、RIA (アマシャム社製) にて測定した<sup>1)2)</sup>.

実験 1 では虚血前より再灌流後 1 時間まで経時的に全群で門脈から採血した。実験 2 では虚血前より再灌流後 1 時間まで経時的に門脈から採血して測定に供した。

(2) 血中 LTB<sub>4</sub> および C<sub>4</sub> : 血液を 4 倍量のエタノールにて処理後、Sep-Pak C18 column を用い抽出し流出液 (Eluent) を凍結乾燥し、RIA (DCC 法) にて測定した<sup>3)4)</sup>.

実験 1 では虚血前より再灌流後 1 時間まで経時的に全群で門脈から採血し、実験 2 では虚血前より再灌流後 1 時間まで経時的に門脈から採血し測定に供した。

(3) 組織中 PAF : 虚血空腸および回腸を 5mm<sup>2</sup> 採取し 10 倍量のリン酸バッファーにてホモジナイズ後、Bligh-Dyer の脂質抽出法にて抽出後 BondeluteNH<sub>2</sub> カラムにて精製し、さらに薄層クロマト (HPTLC) にて精製後、RIA (アマシャム社製) にて測定した<sup>1)2)</sup>.

実験 3 において、虚血前より 2 時間まで 30 分間隔で経時的に虚血空腸および回腸より採取し測定に供した。

(4) 呼吸ガス : 大腿動脈および門脈に挿入したカテーテルより採血し、ABL-2 型 (ラジオメーター社) を用い電極法にて測定した。

実験2のI群, II群において虚血前, 再灌流直前, 直後および再灌流1時間後に経時的に測定した。

(5) 内視鏡的検討: 腸管に挿入した内視鏡を用いて観察した。

実験2では, 両群とも虚血前, 虚血後30分, 再灌流直前, 直後, 30分, 60分と経時的に空腸粘膜を観察した。

実験3は, 空腸, 回腸で両群ともに, 虚血前, 虚血後30分, 60分, 90分, 120分と経時的に粘膜観察を施行した。

(6) 病理組織学的検討: 実験1で実験終了後全群実験犬を屠殺し全小腸を肉眼的に観察した。実験3では両群で空腸, 回腸の一部腸管を虚血1時間後に採取し組織学的に比較検討した。

### 3) 実験成績の評価

血中 PAF, LTB<sub>4</sub>・C<sub>4</sub>の実験成績の表示に際しては, 実測値とともに各実験犬について個体差を認めたため, 前値を100%としてその後の測定値を百分率で換算し表記し, 組織中 PAF, 血液ガス分析は実測値のみで表記した。すべて平均値 (M) ± 標準誤差 (SE) で表示した。なお, 測定値の統計処理は一元配置法による分散分析にて施行した。

## III. 成 績

### 1. 実験1

#### 1) 小腸粘膜肉眼所見

I・III群は, 全小腸粘膜に出血, うっ血, びらんがみられ, III群が軽度であった。II・IV群は, 全小腸に粘膜障害を認めなかった。(Fig. 4)。

#### 2) 門脈血中 PAF の変動

I群において再灌流直後に180.7±5.3%と有意に (p<0.01) 増加し1時間後には330.7±137.8%とさらに増加傾向を呈した。II群は再灌流直後154.5±67.6%, 1時間後198.5±69.5%であったが有意な増加は呈さなかった。III群では再灌流直後287.8±134.6%と増加傾向を呈し, 15分後は108.8±0.7%と有意な (p<0.01) 増加を認めた。IV群では再灌流後減少傾向を呈し前値の30分後75.7±16.6%, 1時間後82.0±15.8%であった (Fig. 5)。

#### 3) 門脈血中 LTB<sub>4</sub>・C<sub>4</sub>の変動

I群は LTB<sub>4</sub>・C<sub>4</sub>ともに再灌流後より増加傾向を示した。LTB<sub>4</sub>は再灌流直後に132.2±11.2% (p<0.05), 30分後に144.8±11.0% (p<0.01) と有意に増加した。LTC<sub>4</sub>は再灌流後195.9±76.9%と増加し, いったん減少した後再度増加した, 30分後は192.7±31.9%と有意に (p<0.05) 増加を呈した。

II群は LTB<sub>4</sub>が再灌流直後に144.7±52.4%とやや

Fig. 4 Photograph of mucosal lesions in digestive tract after ischemic-reperfusion.

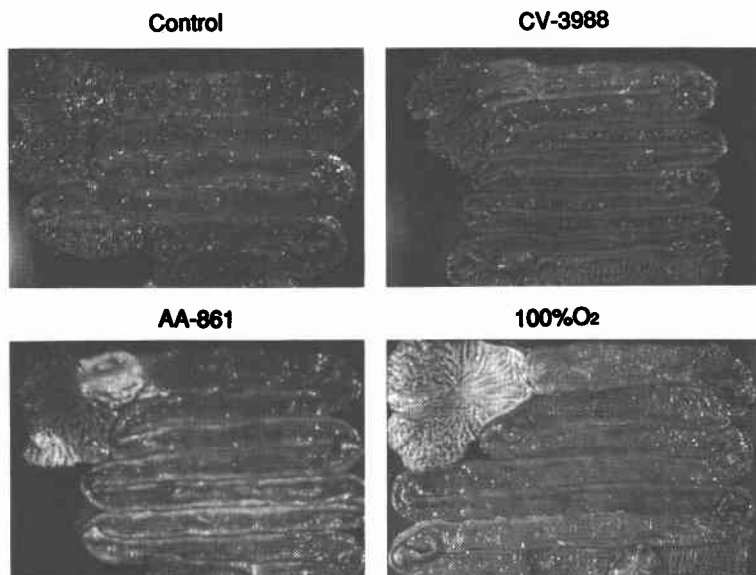
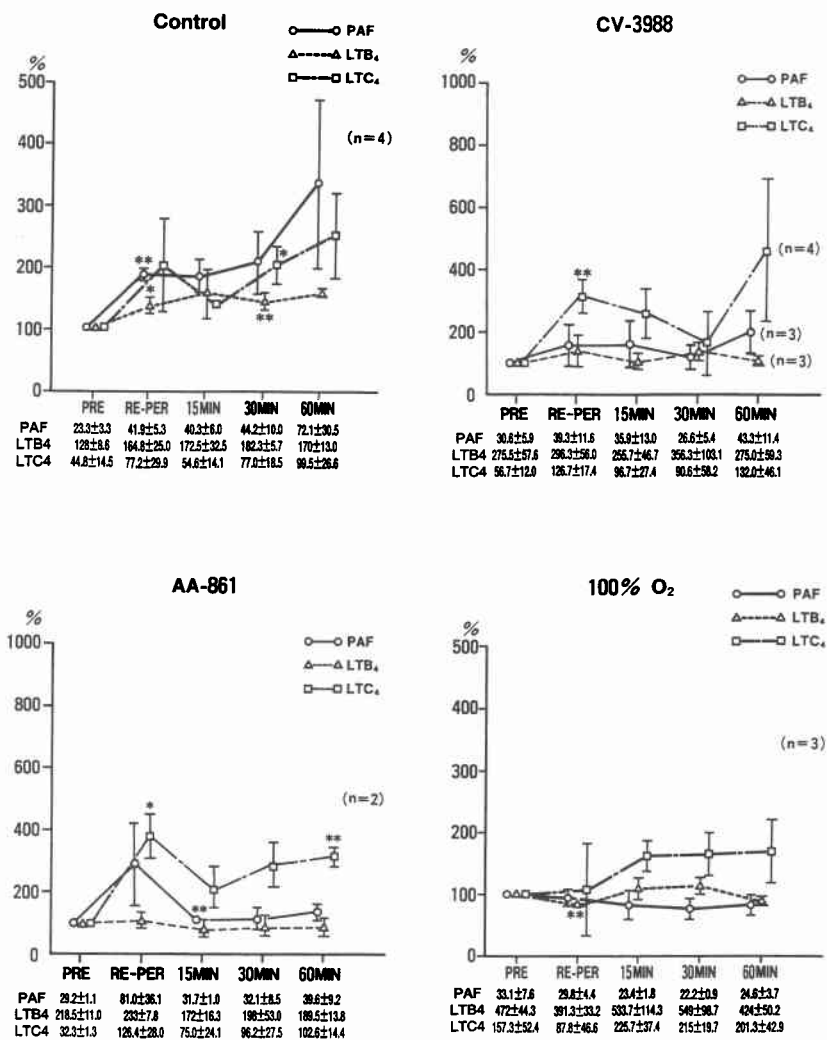


Fig. 5 Changes in PAF, LTB<sub>4</sub> and LTC<sub>4</sub>. Percentage changes from control. (\*p<0.05, \*\*p<0.01) (M+SE) Actual value is shown in table (pg/ml).



増加したが有意な変動はなかった。LTC<sub>4</sub>は再灌流直後312.7±52.7%, 1時間後458.2±228.9%と増加傾向が認められた。III群はLTB<sub>4</sub>が再灌流後ほとんど変動を呈さず1時間後87.8±10.8%であった。LTC<sub>4</sub>は再灌流直後385.5±70.6% (p<0.05), 1時間後315.0±31.5% (p<0.01)と有意な増加を呈した。IV群ではLTB<sub>4</sub>は再灌流直後に前値の82.7±1.19%と有意に(p<0.01)減少を呈した以外あまり変動を呈さなかった。LTC<sub>4</sub>は再灌流15分後に前値の161.6±24.4%と増加傾向を認めたがその後は変動を呈さなかった (Fig. 5).

## 2. 実験 2

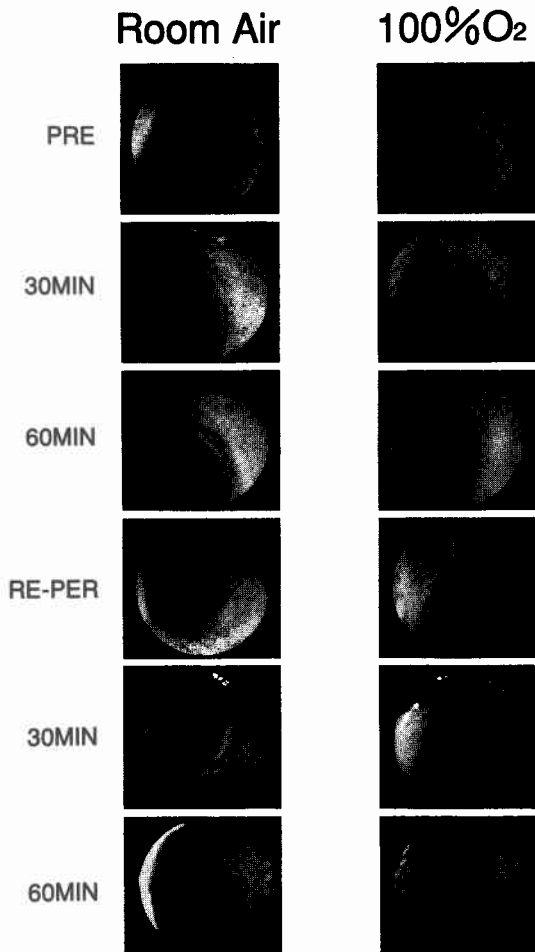
### 1) 空腸粘膜の変化

両群とも虚血と同時に粘膜に退色性変化を認めたが、II群は軽度であった。I群は再灌流直後より出血、うっ血が出現し経時的に増強した。II群は再灌流直後より同様に出血、うっ血が観察されたが全経過を通じ軽度であった (Fig. 6).

### 2) 血液酸素分圧の変動

大腿動脈血中酸素分圧はII群において全経過を通じてI群に比べ有意に高値を呈した。虚血前は253.7±49.8mmHg (p<0.05), 再灌流直後は339.2±57.8 mmHg (p<0.05)であった。門脈血中酸素分圧は全経

**Fig. 6** Photograph of jejunal mucosal lesions during ischemic-reperfusion.



過を通じてII群がI群に対して高値を呈したが、有意に高値であったのは再灌流直前までであった。虚血前は $154.3 \pm 12.1$  mmHg ( $p < 0.01$ ), 再灌流直後は $136.2 \pm 39.2$  mmHgであった (**Fig. 7**).

### 3) 門脈血中 PAF の変動

I 群は再灌流30分後 $53.4 \pm 15.4\%$ と有意に ( $p < 0.05$ ) 漸減し60分後に $112.9 \pm 65.4\%$ とやや増加した。II群は再灌流直後より減少し60分後には $42.3 \pm 8.5\%$ と有意に ( $p < 0.01$ ) 減少した (**Fig. 8**).

### 4) 門脈血中 LTB<sub>4</sub>・C<sub>4</sub> の変動

両群とも LTB<sub>4</sub>は有意な変動は呈さなかった。LTC<sub>4</sub>はI群では再灌流直後より増加傾向を呈し60分後は $146.9 \pm 10.6\%$ と有意に ( $p < 0.01$ ) 増加した。II群は有意な変動は認められなかった (**Fig. 8**).

## 3. 実験3

### 1) 小腸粘膜の変化

I群は空腸・回腸ともに虚血と同時に粘膜の退色性変化が認められ、虚血1時間後より粘膜に発赤斑が出現した。II群では空腸・回腸とも退色性変化が軽度で、発赤斑も認めなかった (**Fig. 9**).

### 2) 小腸の病理組織学的所見

空腸・回腸ともにI群では粘膜内毛細血管の拡張とうっ血が著明であったが、II群は拡張とうっ血が軽度であった (**Fig. 10**).

### 3) 組織 PAF の変動

空腸組織 PAF はI群では漸増し、虚血60分後に前値の約128%, 90分後に約137%となった。II群では虚血60分後に前値の約119%とやや増加を呈したが、90分後には減少を呈し120分後は約47%と有意に ( $p < 0.05$ ) 減少した。回腸組織 PAF はI群では虚血後増加

**Fig. 7** Changes in blood gas analysis. (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ ) (M $\pm$ SE)

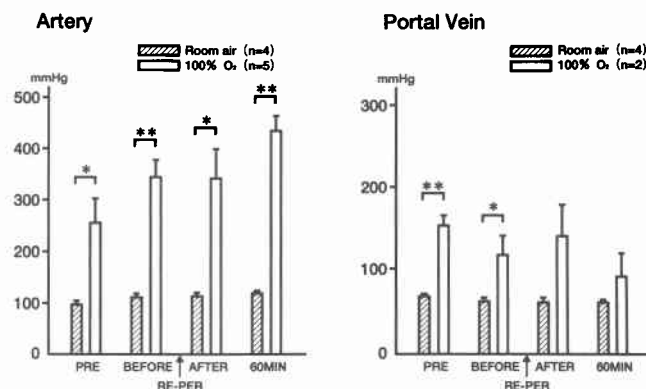


Fig. 8 Changes in PAF, LTB<sub>4</sub> and LTC<sub>4</sub>. Percentage changes from control. (\*p<0.05, \*\*p<0.01) (M±SE) Actual value is shown in table (pg/ml).

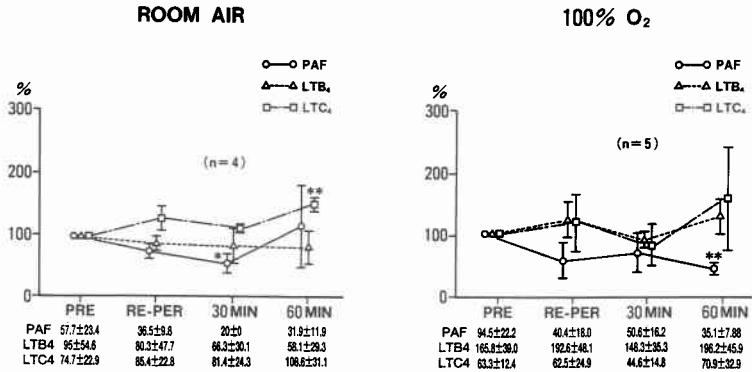
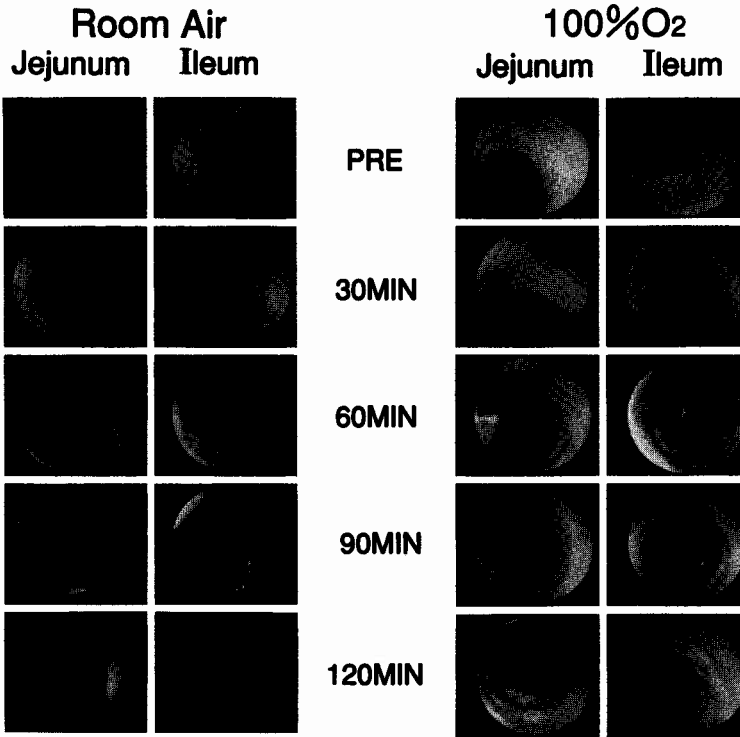


Fig. 9 Photograph of jejunal and ileac mucosal lesions during ischemia.



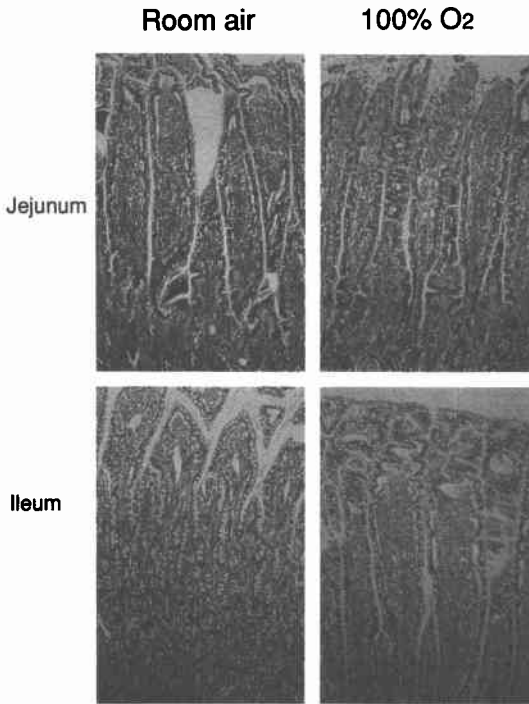
傾向を呈し、60分後やや減少したがその他の時期はすべて増加しており120分後は前値の約159%であった。II群においては減少を呈し、虚血120分後は前値の約52%であった (Fig. 11).

IV. 考 察

小腸虚血・再灌流障害は、小腸移植時をはじめとして重要な問題となっている。従来より再灌流障害の成

因としては、再灌流時に流入する酸素が X-O 系を介して産生する活性酸素が主な原因であると考えられさまざまな方面からの検討がなされてきた。X-O 系の阻害剤である Allopurinol や O<sub>2</sub> の消去物質である Super-oxide dismutase (以下、SOD と略記) が虚血・再灌流障害を抑制すること、また過酸化水素の消去剤である Catalase, Hydroxyl radical の消去剤である

**Fig. 10** Histologic photograph of jejunal and ileac lesions after 1 hour of ischemia.



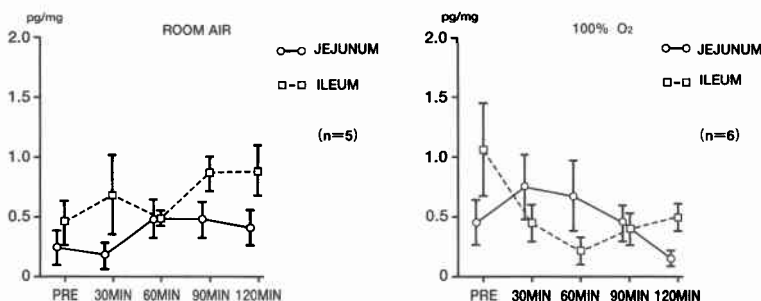
Dimethyl sulfoxide にも同様の作用があること<sup>5)~7)</sup>が確認されるに至り、X-O 系の虚血・再灌流障害発生過程への関与は明らかなものとなった。著者らは以前より小腸虚血・再灌流障害発生の成囚として活性酸素以外に chemical mediator, 特に PAF, LTs に注目してきた。

小腸虚血・再灌流障害時には実験 1 に示すように門脈血中に PAF, LTB<sub>4</sub>・C<sub>4</sub>が増加する。また PAF 拮抗剤を投与すると再灌流後の粘膜障害が回避され、門脈血中 PAF, LTB<sub>4</sub>は増加を呈さなかった。LTs 合成

阻害剤投与では門脈血中の LTB<sub>4</sub>の増加が抑えられ、粘膜障害は軽度であった。虚血・再灌流障害がほとんど認められなかった100%O<sub>2</sub>投与群も含め虚血・再灌流障害を回避しえた群に共通する点は、門脈血中 PAF, LTB<sub>4</sub>の増量が抑えられていた点で、これは小腸虚血・再灌流障害への PAF, LTB<sub>4</sub>の関与を示唆するものと考えられた。しかし LTB<sub>4</sub>が増加を呈さなかった LTs 合成阻害剤投与群で虚血・再灌流障害が軽度出現したことを考えると、現時点では虚血・再灌流障害発生において特に重要な鍵を握るのは PAF と考えられた。LTC<sub>4</sub>は虚血・再灌流障害がほぼ抑えられた群でも増加がみられ、虚血・再灌流障害発生因子として重要とは考えにくい。しかし LTs 合成阻害剤でも虚血・再灌流障害がある程度抑えられたことや、PAF と LTB<sub>4</sub>・C<sub>4</sub>の間には複雑な相互関係が存在していることから、LTB<sub>4</sub>・C<sub>4</sub>の虚血・再灌流障害における役割も無視することはできないと考えている。なお実験 1 で血中に PAF が増加した機序として、虚血・再灌流により全小腸壁内血管の血管内皮細胞内で活性化された PAF が LTB<sub>4</sub>・C<sub>4</sub>, 活性酸素などとも複雑に関与しあって細胞外つまり血中でも計測しえるまで増量したと考えている。これに対し実験 2 において門脈血中で PAF が増加しなかったのは、虚血・再灌流腸管が約 20 cm と全小腸に占める割合が小さく、門脈血中では PAF が計測上有意な変動とならなかったためと考えている。したがって実験 2 で門脈血中に PAF が増量しなかったことは虚血・再灌流障害に PAF が関与したことを否定する根拠とはならないと考えている。

これらの chemical mediator は活性酸素と違い単に再灌流後にのみ出現するとは考え難い。特に注目している PAF はそれ自体で、急性消化管粘膜病変を引き起こすことが知られており<sup>8)</sup>、虚血腸管にて増加するとの報告<sup>9)</sup>もある。実験 2 において虚血・再灌流時の

**Fig. 11** Changes in tissue-PAF. (M±SE)



粘膜を内視鏡を用い経時的に観察すると、再灌流直後より粘膜に出血が出現し、経時的に増強していた。このことは虚血中にすでに粘膜微小血管に障害が発生していることを示唆するものと考えられた。実験3で示したように小腸は虚血後より組織中にPAFが増加し、肉眼所見では1時間後から発赤斑が出現し、組織学的にも微小血管に障害が確認された。これらの結果から虚血・再灌流障害は再灌流後にのみにその問題点が存在するのではなく、虚血中にもPAFにより障害発生母地が作られると考えられた。この虚血中の微小血管障害にはPAFの血管透過性亢進作用、好中球活性化作用による好中球からのNADPH Oxidase系を介した活性酸素の放出や脱顆粒に伴う蛋白分解酵素の組織への漏出<sup>10)</sup>などが関与していると考えられる。また実験3において虚血により組織PAFが増加の傾向のみで有意に増加しなかったことは、組織PAF測定の難しさも関係してくると考えており母集団を増やしてさらに検討を加える所存である。

次に高濃度酸素下での虚血・再灌流について考えてみると、実験2のII群に示されたように組織高酸素濃度下での1時間虚血・再灌流は、再灌流時に高濃度の酸素が流入したにもかかわらず再灌流障害は軽度であった。このことは1つには、高濃度酸素下虚血のため1時間の虚血では細胞内酸素分圧が比較的保たれ room air 下の虚血に比べ、粘膜組織に Hipoxantin の増加などの虚血性変化が発現せず、再灌流後に高濃度の酸素が流入しても X-O 系を介する反応があまり進行しないためと考えられた。また実験3のII群に示されるごとく高濃度酸素下虚血では空腸・回腸ともに組織中PAFは room air 下の場合と逆にやや減少傾向を呈しており組織障害も軽度であり、再灌流後も実験1のIV群に示されたように門脈血中PAFは有意な増加を認めなかった。つまり高濃度酸素下虚血・再灌流は全経過を通じてPAFの増加が認められなかった。そこで高濃度酸素下虚血・再灌流において障害が軽度であったもう1つの原因として、虚血中小腸粘膜にPAFによる再灌流障害準備状態が、再灌流後もPAFによる粘膜障害が出現しなかったことが上げられる。なお100%O<sub>2</sub>投与群では再灌流後LTB<sub>4</sub>・C<sub>4</sub>も有意な増加を呈しておらず、高濃度酸素投与によりPAFを介するLTB<sub>4</sub>・C<sub>4</sub>などの chemical mediator の一連の活性化も生じなかったと考えられた。以上より小腸虚血・再灌流障害を回避するにあたり、高濃度酸素投与は虚血時の粘膜障害発生因子の出現も防止し、非常に

意義のあるものと考えられた。

小腸の虚血・再灌流障害は虚血時より再灌流障害準備状態がすでに出現しており、以前よりその成因として重要視されてきた X-O 系を介する活性酸素は再灌流時に他の因子によりすでに出現している障害を再灌流後さらに増強させる増悪因子の1つに位置づけるべきと考えた。つまり再灌流後に出現する活性酸素はPAFをさらに増量し<sup>11)</sup>、発生したPAFがまたLTB<sub>4</sub>・C<sub>4</sub>などの chemical mediator を連鎖反動的に出現させ<sup>12)13)</sup>、これらが複雑に関与しあい粘膜障害を増悪すると考えられた。

X-O系を阻害する Allopurinol や消去物質である SOD を投与することは、再灌流後の増悪因子の1つである活性酸素による一連の悪循環を絶つためと考えられた。

小腸虚血・再灌流時の粘膜障害発生因子として特にPAFをはじめとする chemical mediator の担う役割は重要である。小腸虚血・再灌流時にPAFの増量を抑えることは、虚血時の再灌流障害準備状態を回避することになるとともに再灌流後の障害発生因子をも抑制することになる。PAFは活性酸素とともに虚血・再灌流障害回避の鍵を握る重要な因子であることを強調したい。小腸虚血中のLTB<sub>4</sub>・C<sub>4</sub>の動態に関しては今後さらに研究を重ねていく予定である。

なお本文の要旨は第91回日本外科学会総会、第39、45回日本消化器外科学会総会にて発表した。

#### 文 献

- 1) 黒沢元博, 五十嵐康, 石川 治ほか: 血中プロスタノイドとPAF. *Prog Med* 14: 2458-2462, 1994
- 2) Kurosawa M, Yamashita T, Kurimoto F: Increased levels of blood platelet-activating factor in bronchial asthmatic patients with active symptoms. *Allergy* 49: 60-63, 1994
- 3) 水戸康順: ロイコトリエン. *日臨* 53(臨増): 752-755, 1995
- 4) 栗本文彦: ロイコトリエン. 佐竹辰夫, 信太隆夫編, ケミカルメディエーター定量法の進歩, ライフサイエンス社, 東京, 1991, p52-62
- 5) Granger DN, Rutili G, Mccord JM: Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology* 81: 22-29, 1981
- 6) Perry MA, Wadhwa S, Parks DA et al: Role of oxygen radicals in ischemia-induced lesions in the cat stomach. *Gastroenterology* 90: 362-367, 1986
- 7) Itoh M, Guth PH: Role of oxygen-derived free radicals in hemorrhagic shock-induced gastric



- lesions in the rat. *Gastroenterology* 88 : 1162-1167, 1985
- 8) 池田正視, 柴 忠明, 高木純人ほか: 実験的エンドトキシンショック時の急性消化管粘膜病変の発生に関する研究—血小板活性化因子を中心として—, *外科と代謝・栄* 24 : 550-558, 1990
- 9) Filep J, Herman F, Braquet P et al: Increased levels of platelet-activating factor in blood following intestinal ischemia in the dog. *Biochem Biophys Res Commun* 158 : 353-359, 1989
- 10) 大内和雄, 渡辺雅子, 無江季次: 血管内皮細胞における PAF の役割. *最新医* 45 : 480-485, 1990
- 11) Parnhan MJ, Englberger W: Regulation of the macrophage oxidative burst by mediators: effects of inhibitors. *Agents Actions* 16 : 50-51, 1985
- 12) Konturek SJ, Brzozowski T, Drozdowicz D et al: Role of leukotrienes and platelet activating factor in acute gastric mucosal lesions in rats. *Eur J Pharmacol* 164 : 285-292, 1989
- 13) Lin AH, Morton DR, Gorman RR: Acetyl glyceryl ether phosphorylcholine stimulates leukotriene B4 synthesis in human polymorphonuclear leukocytes. *J Clin Invest* 70 : 1058-1065, 1982

### Experimental Studies for the Mechanism of Intestinal Ischemic-Reperfusion Injury

Masami Ikeda, Sumito Takagi, Kuniyoshi Yamagata, Akio Hara, Hiroshige Yoshida, Kazuo Ueda, Tadaaki Shiba, Setsuo Takeuchi and Shiro Tsujimoto\*  
Second Department of Surgery, Toho University School of Medicine  
Department of Pathology, Omori Hospital\*

Recently, active oxygen has been identified as a factor in intestinal ischemic-reperfusion injury. The authors have reported on chemical mediators such as blood-platelet activating factor (PAF) and leukotrienes (LTB4 • C4) as important factors. These together with active oxygen cause mucous disorders after reperfusion, but, to investigate the injury as it appears during ischemia, we prepared intestinal ischemic-reperfusing dogs. An endoscope was used to observe the mucous membrane during ischemia over a period of time, and PAF and LTB4 • C4 were measured. During intestinal ischemia, PAF increased in the tissue, and after reperfusion, LTB4 • C4 appeared. Endoscopic observation revealed that intestinal ischemic-reperfusion injury showed a state of preparation with ischemia that became more marked with reperfusion. In contrast, during ischemic-reperfusion under the administration of highly concentrated oxygen, there was no increase in PAF during ischemia, and the mucous problem was slight. We emphasize the importance of the role played by PAF during the entire course of ischemic-reperfusion.

**Reprint requests:** Masami Ikeda Second Department of Surgery, Toho University School of Medicine 6-11-1 Omorinishi, Ota-ku, Tokyo, 143 JAPAN