

## アスピリンと血小板

松岡 功\* 中畑 則道\*

## I. はじめに

血小板は、外傷や血管の損傷に起因する様々な刺激に反応し、粘着、形態変化、細胞内顆粒含有物の放出という一連の反応を伴って凝集するとともに、血漿中の凝固因子の活性化の場を提供して止血機構における中心的役割を果たしている。近年、循環器系疾患の増加にともない、血管内での血小板の活性化が心筋梗塞や脳梗塞などの血栓性疾患の誘発に深く関与するとして注目されている。このため、血小板機能を抑制し血栓性疾患の予防や再発を防止しようとする抗血小板療法が試みられている。特に、血小板活性化時に産生されるアラキドン酸のシクロオキシゲナーゼ代謝物であるトロンボキサン (TX) $A_2$  が強力な血小板凝集、血管収縮作用を持つことから、シクロオキシゲナーゼ阻害剤であるアスピリンの血栓性疾患への有用性が検討されている。

本稿では、まず血小板機能および血栓形成へのアラキドン酸代謝物の関与についてふれ、続いてアスピリンの作用ならびに抗血小板薬としての臨床評価について概説する。

## II. 血小板機能とアラキドン酸代謝

正常な血管内壁には数々の血栓形成防御機構を持つ単層の内皮細胞が存在し血小板の粘着凝集を防いでいるが、内皮細胞が何らかの原因により損傷を受けると、コラーゲン、エラスチン、基底膜などの内皮下組織が露出し、血小板の粘着が始まる。粘着した血小板はその形態を変え内皮損傷面を覆うとともに細胞内顆粒成分の放出を起し、

放出された ADP など周囲の血小板が活性化され相互に反応し凝集塊が形成される。一方、外因性凝固系の亢進とともに、活性化された血小板のリン脂質-蛋白質複合体により内因性凝固系が活性化しトロンピンが生成され、この働きでフィブリンが形成されるとともに、血小板の凝集がさらに促進して完全な血栓が形成される。このような血管内での血栓形成過程には、血小板と血管壁におけるアラキドン酸シクロオキシゲナーゼ代謝物が重要な役割を果たしていると考えられている。

アラキドン酸は各種組織の細胞膜リン脂質、特にホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミンおよびホスファチジルイノシトールの2位にエステル結合して存在している。細胞に様々な刺激が加わると、主としてホスホリパーゼ (PLase) $A_2$  の作用で遊離し、各細胞に存在するシクロオキシゲナーゼやリポオキシゲナーゼにより速やかに代謝される。シクロオキシゲナーゼはアラキドン酸からのプロスタグランジン (PG) および TX 合成の最初の過程に働く酵素で、アラキドン酸に酸素2分子を添加し PGG $_2$  を生成する脂肪酸シクロオキシゲナーゼ反応と、PGG $_2$  から PGH $_2$  を生成する PG ヒドロペルオキシダーゼ反応の二つを触媒する。こうして生成した PGH $_2$  はあらゆる PG, TX の共通の前駆体となり各組織に特有な PG または TX に変換される。

血小板では、PGH $_2$  の大部分が TX 合成酵素の作用で TXA $_2$  に変換され、同時に12-ヒドロキシ-5,8,10-ヘプタデカトリエン酸とマロンジアルデヒドが産生される。このうち TXA $_2$  は強力な血小板活性化作用と血管収縮作用を持つが、 $t_{1/2}$  が32±2秒という不安定な物質で速やかに失活して TXB $_2$  となる。そこで、最近では TXA $_2$  の安定

\*福島県立医科大学薬理学講座

な誘導体を用いてその作用機序が調べられている。TXA<sub>2</sub> は血小板細胞膜に存在する特異的な受容体に結合しイノシトールリン脂質の代謝回転を亢進させることが明らかにされている<sup>1)</sup>。すなわち、TXA<sub>2</sub> 受容体刺激は、トロンビン、ADP および platelet activating factor (PAF) など他の血小板アゴニストと同様に、イノシトールリン脂質に特異的な PLase C を活性化しイノシトールリン脂質、特にホスファチジルイノシトール-4,5-ニリン酸 (PIP<sub>2</sub>) の加水分解を促進してイノシトール-1,4,5-三リン酸 (IP<sub>3</sub>) と1,2-ジアシルグリセロール (DG) を産生する。生成した IP<sub>3</sub> は細胞内の Ca 貯蔵部位より Ca<sup>2+</sup> を遊離させ、細胞内 Ca<sup>2+</sup> の上昇を起し、一方の DG はCキナーゼ (C kinase) を活性化し機能蛋白質をリン酸化し、両者の相乗作用で血小板の生理機能発現が促進される<sup>2)</sup> (図1)。また、TXA<sub>2</sub> 自身のアラキドン酸遊離作用は弱い、コラーゲンなどによるアラキドン酸遊離を著明に促進することが知られている<sup>3)</sup>。

血小板には、他に強い12-リポオキシゲナーゼ活性が存在し、アラキドン酸は12-ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸を経て12-ヒドロキシエイコサテトラエン酸 (12-HETE) に変換される。血小板にアラキドン酸を負荷した場合の12-HETE の産生量は TXA<sub>2</sub> 産生量よりはるかに多い。しかし、12-HETE の生理作用としては多核白血球の化学走化や血管平滑筋遊走化促進が

知られているものの、血小板機能におよぼす直接作用は知られていない。

一方、血管組織、特に血管内皮細胞では PGH<sub>2</sub> は PGI<sub>2</sub> 合成酵素的作用により生物活性の強い PGI<sub>2</sub> に変換されるが、この物質も不安定で6-ケト-PGF<sub>1α</sub> に分解されて失活する。PGI<sub>2</sub> の作用は TXA<sub>2</sub> のそれと全く逆で、強い血小板機能抑制、血管拡張作用を持つ。PGI<sub>2</sub> が血小板細胞膜受容体に結合するとアデニレートシクラーゼ (A cyclase) が活性化し著しい cyclic AMP の蓄積がおこる<sup>4)</sup>。Cyclic AMP は cyclic AMP 依存性蛋白質リン酸化酵素 (A kinase) を活性化して機能蛋白質をリン酸化することにより、細胞内 Ca 貯蔵部位への Ca<sup>2+</sup> 取り込みを促進して細胞内 Ca<sup>2+</sup> 濃度を低下させるほか、PLase A<sub>2</sub> や PLase C への抑制作用も示唆されている<sup>5)</sup> (図1)。

### III. 血栓性疾患における血小板とアラキドン酸代謝物の関与

血小板と血管内皮細胞で産生される TXA<sub>2</sub> と PGI<sub>2</sub> が互いに逆の作用を有することから、TXA<sub>2</sub> の産生亢進ならびに PGI<sub>2</sub> の産生低下の条件下では血小板凝集・血管攣縮が誘発され血栓性疾患の原因になると考えられる。このような状態をもたらす基礎疾患としては血管壁での PGI<sub>2</sub> 合成能が低下する粥状動脈硬化があげられる。すなわち、狭心症、心筋梗塞などの虚血性心疾患の発症には、内在する動脈硬化病変の粗面と血小板の接触により血小板凝集、TXA<sub>2</sub> 産生が亢進し、併発する血管攣縮が関与すると考えられている。

臨床成績では、労作性、異型および不安定狭心症のいずれにおいても狭心症発作時の患者末梢血中の TXB<sub>2</sub> 値の上昇が認められている。Robertson ら<sup>6)</sup> は異型狭心症の冠動脈攣縮発作時に一過性に冠静脈血中の TXB<sub>2</sub> 量の増大とともに多数の血小板凝集塊が出現すると報告している。また、静脈洞血中の TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> の値が大きいほど血管収縮物質に対する冠動脈の反応性が高く、TXA<sub>2</sub> と PGI<sub>2</sub> のアンバランスが冠動脈の反応性に関する可能性が示唆されている<sup>7)</sup>。

心筋梗塞では、発症後の検査で冠血管内での激しい血小板活性化をうかがわせる成績が報告されている。すなわち、梗塞発作時には著しい血小板の消費亢進が観察され<sup>8)</sup>、血中 TXB<sub>2</sub> の値は、梗

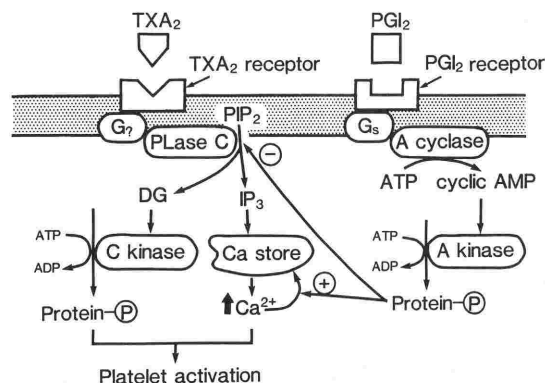


図1 TXA<sub>2</sub> および PGI<sub>2</sub> による血小板機能調節機構  
Gs; 促進性 GTP 結合蛋白質, G<sub>7</sub>; 存在が想定されている GTP 結合蛋白質, その他については本文参照。

塞発症後早期に上昇し24時間で増大となった後に漸減する<sup>9)</sup>。また、梗塞発症後採取した尿中 TXB<sub>2</sub> の値が高いほど梗塞サイズが大きいことが示されている<sup>9)</sup>。ただ、このような血小板活性化が疾患の原因であるか結果であるかは結論が得られておらず、今後の重要な検討課題である。

以上のような血小板活性化に伴う臨床像を背景にして、血栓性疾患の予防や再発防止にアスピリン、ジピリダモール、スルフィンピラザンなどの血小板機能を抑制する薬剤が用いられるようになった。以下ではシクロオキシゲナーゼを阻害し TXA<sub>2</sub> 産生を阻害して血小板機能を抑制するアスピリンについて述べる。

IV. アスピリンの薬理作用

アスピリンは古くから抗炎症および解熱鎮痛薬として用いられてきたが、1971年の Vane によるアスピリンなど抗炎症薬の PG 合成阻害作用発見により、PG の炎症、発熱、発痛における役割が明らかになり、これらの薬物の主な作用機序として PG 合成阻害が考えられるようになった。その後の研究により、アスピリンは PG 合成の最初の過程に作用するシクロオキシゲナーゼの活性中心部に存在するセリン残基をアセチル化し、不可逆的に酵素活性を阻害することが明らかとなった。また、このようなシクロオキシゲナーゼのアセチル化はアスピリンの特異的な作用で、同じようにシクロオキシゲナーゼの阻害作用を持つインドメタシンなど他の抗炎症薬では認められていない。しかし、インドメタシンにはアスピリンによるシクロオキシゲナーゼのアセチル化を競合的に抑制する作用があり、アスピリンとインドメタシンは作用形態が違うものの作用部位は共通であるといわれている<sup>10)</sup>。なお、アスピリンやインドメタシンによるシクロオキシゲナーゼの阻害は脂肪酸シクロオキシゲナーゼ反応 (アラキドン酸→PGG<sub>2</sub>) に限られ同一酵素上に存在するとされる PG ヒドロペルオキシダーゼ活性 (PGG<sub>2</sub>→PGH<sub>2</sub>) には影響しない。

ところで、アスピリンによる抗炎症作用には PG 合成抑制が大きく関与することに異論はないが、局所の炎症部位ではアスピリンの体内分解物であるサリチル酸が作用している可能性も指摘されている<sup>11)</sup>。サリチル酸にはシクロオキシゲナー

ゼ阻害作用が非常に弱いにも関わらずアスピリンに匹敵する抗炎症作用が知られている。最近、白血球活性化時に、ホスファチジルコリンに特異的な PLase C の作用でコリンリン酸と DG が生成され、続いて DG リパーゼにより DG からアラキドン酸遊離が起こることが示された。そして、アスピリンやサリチル酸が 1μM という低濃度でこの PLase C によるホスファチジルコリンの分解を特異的に抑制することが見いだされ、抗炎症作用の新しい機序として注目されている<sup>12)</sup>。

V. 抗血小板薬としてのアスピリンの作用

アスピリンの血小板機能抑制作用は1967年に見いだされたが、この作用にはシクロオキシゲナーゼ阻害による TXA<sub>2</sub> 産生抑制が主体を占めている。このため、アスピリンは TXA<sub>2</sub> が関与する ADP やアドレナリンによる二次凝集およびアラキドン酸や低濃度のコラーゲンによる血小板の凝集を強く抑制するが、ADP やアドレナリンの一次凝集およびトロンビンや PAF による凝集には無効である。生体内に投与されたアスピリンは上記のように血小板のシクロオキシゲナーゼを不可逆的にアセチル化して阻害するが、核を持たず蛋白質の新生が起こらない血小板ではその体内寿命 (7-10日) がつきるまで TXA<sub>2</sub> の合成が起こらない。一方、生体内でのアスピリンによるシクロオキシゲナーゼ阻害は血小板だけに限らず血管内皮細胞でも起こり、PGI<sub>2</sub> 産生が抑制されてしまう。この問題はアスピリンジレンマとして取り沙

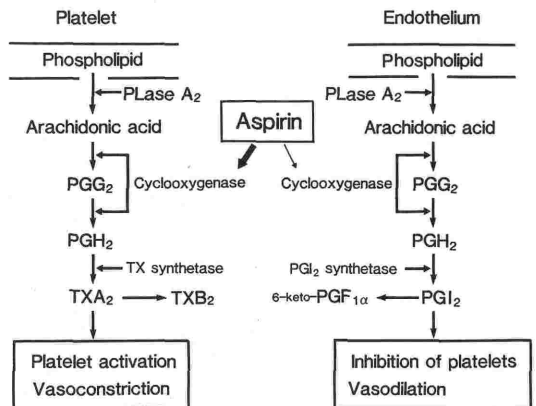


図2 血小板および血管内皮細胞におけるアラキドン酸代謝とアスピリンの作用

汰されたが、アスピリンによる内皮細胞のシクロオキシゲナーゼ阻害が血小板のそれに比べてはるかに弱く、かつシクロオキシゲナーゼ新生による回復が早いことから、適量を用いれば  $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$  のバランスを  $\text{PGI}_2$  優位にすることができると考えられている (図2)。しかし、先天的シクロオキシゲナーゼ欠損症の患者では軽い出血傾向を呈することや<sup>13)</sup>、内皮細胞では  $\text{PGI}_2$  以外に血小板機能を抑制する物質、たとえば、血小板活性化を抑制することが最近示された内皮細胞由来血管平滑筋弛緩因子 (EDRF)<sup>14)</sup> などが産生されることから、アスピリンジレンマにそれほど神経質になることはないかもしれない。とはいえ、副作用を避ける意味でも必要最小量の薬物使用が重要であることは言うまでもない。

それでは、どの程度のアスピリンを用いれば良いのだろうか。これに関しては、アスピリン投与による  $\text{TXA}_2$  と  $\text{PGI}_2$  の体内動態が手がかりになる。Hanley らは静脈瘤手術適応患者の手術前にアスピリンを投与し、手術時に得た静脈切片と血小板にアラキドン酸を負荷して  $\text{PGI}_2$  と  $\text{TXA}_2$  の合成能を比較している<sup>15)</sup>。それによると、アスピリン 80 mg および 300 mg 投与後14時間では静脈標本の  $\text{PGI}_2$  合成能がそれぞれ対照の30%および17%にまで抑制されていたが、40 mg では抑制作用がなかった。これに対して血小板の  $\text{TXA}_2$  産生能は、40 mg, 80 mg および 130 mg のすべてにおいて投与後2時間でほぼ完全に抑制され、96時間後まで抑制が続いていた。また、血小板刺激時のセロトニンの放出は  $\text{TXA}_2$  の産生阻害と対応して抑制されていた。Weksler らは、動脈硬化患者にアスピリン 20 mg/日 を1週間投与して、手術時に得た大動脈と伏在静脈の  $\text{PGI}_2$  合成能がともに50%低下し、血小板の凝集と  $\text{TXA}_2$  産生が90%以上抑制されていることを示した。このとき、手術時の出血量に変化は見られず、アスピリンで抑制された内皮細胞での  $\text{PGI}_2$  の合成能は24時間以内にほぼ完全に回復したという<sup>16)</sup>。また、ごく最近の Knapp らの報告では、53-64才の動脈硬化患者と同年代の健常者および27-36才の健常者の3群の尿中の  $\text{TXA}_2$  と  $\text{PGI}_2$  代謝物を比較すると、動脈硬化患者で両代謝物の排泄量が異常に高く  $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$  比が  $\text{TXA}_2$  優位になっていた。さらに、アスピリン 120 mg 初回投与

後、20 mg×2/日 を1週間続けると  $\text{TXA}_2$  代謝物の排泄量は3群とも80%程度減少したが、 $\text{PGI}_2$  代謝物のそれは動脈硬化患者と高齢者で50%近く減少したのに対し成人の健常者では27%の減少にとどまった<sup>17)</sup>。このことから、高齢者ならびに血管病変を持つ患者では、血管内皮細胞の  $\text{PGI}_2$  産生能がアスピリンで阻害され易いことを考慮する必要がありそうだ。

一方、Pedersen らはアスピリンの血小板に対する選択的な作用を理解する上で興味深い報告をしている<sup>18)</sup>。アスピリンは経口投与されると胃や上部腸管から速やかに吸収され、投与後約30分で最高血中濃度に達し、代謝分解されて消失してゆく。アスピリン 20 mg を経口投与し経時的にアスピリンの血中濃度と血小板の  $\text{TXA}_2$  産生能を測定すると、末梢血中にアスピリンが出現していない投与5分後に血小板の  $\text{TXA}_2$  産生がすでに40%近く抑制されていたという。このことから彼らは、上部消化管で吸収され血中に入ったアスピリンは、肝臓を通過する前に効率的に血小板シクロオキシゲナーゼを阻害するが、肝臓の初回通過でアスピリンの相当量が分解され、全身循環中への移行が少なくなり血管内皮細胞への作用が小さくなると考えている。

アスピリンの血小板への作用の疑問点に、in vivo での血小板シクロオキシゲナーゼ阻害作用に比べて in vitro での作用が弱いということがある。上記の Pedersen らの成績によると、アスピリン 40 mg の経口投与による最高血中濃度は約  $5 \mu\text{M}$  で、この時に血小板  $\text{TXA}_2$  産生は70%以上抑制されている。同じ効力を in vitro で得るためには  $40-500 \mu\text{M}$  必要とされる。しかし、in vitro でもアスピリン処理時間を3-4時間と長くすると  $3 \mu\text{M}$  という低濃度でコラーゲンによる  $\text{TXA}_2$  産生と凝集がほぼ完全に抑制されることが最近報告された<sup>19)</sup>。

以上のことから、抗血小板作用を目的としたアスピリンの投与量は鎮痛 (1.5 g/日) やリュウマチ (3.0 g/日 以上) の治療を目的とした使用量に比べ、かなり少量で効果を期待できると考えられる。すなわち、1 mg/kg 程度のアスピリンの1日1回投与が血小板での  $\text{TXA}_2$  産生の阻止に十分であり、血管内皮細胞での  $\text{PGI}_2$  産生に与える影響も小さいと考えられる。また、血小板の

表1 抗血小板薬による循環器疾患二次予防に関する25試験の総合評価(文献20)より引用)

対象基準疾患	試験数 (アスピリン使用例)	総症例数	再発減少率(SD) %			
			非致死心筋梗塞	非致死脳卒中	全循環器死亡	全循環器疾患
脳循環疾患	13 (9)	8689	35 (12)	22 (7)	15 (7)	22 (5)
心循環疾患	12 (10)	20384	31 (5)	40 (10)	14 (10)	26 (3)
全循環疾患	25 (19)	29073	32 (5)	27 (6)	15 (5)	25 (3)

TXA<sub>2</sub> 産生阻害の持続性と内皮細胞での PGI<sub>2</sub> 産生能回復の面から、3-6 mg/kg の隔日投与も勧められている<sup>20</sup>。いずれの場合にも胃腸障害、出血時間の延長、過敏症、喘息などの副作用に注意する必要がある。

VI. アスピリンの臨床効果

アスピリンの抗血小板作用は、主に心筋梗塞、狭心症、脳卒中および一過性脳虚血発作 (TIA) などの既往を持つ患者の再発予防に適用されている。また、この二次予防効果を調べるために、多数の大規模介入試験が欧米で行われている。その中には有意な効果を認めるものや無効とされるものがあり、総合的な判断が困難であった。しかし、これまでに報告された血栓性疾患の二次予防に関する25試験の結果(症例の総数は29073におよぶ)がまとめられ、最近報告された<sup>20</sup>。その結果、アスピリンを含む抗血小板薬の投与は循環器疾患以外の原因による死亡率には影響を与えないが、循環器疾患による死亡率を15%、致命的とならない脳卒中、心筋梗塞の再発をそれぞれ30%減少させており、いずれも統計的有意差が認められている(表1)。また、これらの試験の中で使われた抗血小板薬(アスピリン、ジピリダモールおよびスルフィンピラゾン)の間に効果の差はなく、併用による効果の増強もないという。アスピリンが使用されたのは25試験のうち19試験で投与量は300-1500 mgであった。これを300-325 mgをもちいた3試験と900-1500 mgを用いた15試験に分けて比較すると、新たな循環器疾患再発の減少率はそれぞれ24%と23%でほぼ同じなのに対し、900 mg以上使用した場合は消化器障害が多発していることが示された。さらに、この25試験の中に不安定狭心症の二次予防に324 mg/日 および324 mg×4/日のアスピリンを用いた2試験があるが、両試験とも特に著明な予防効果が認められ

ている。一方、最近報告された脳血管障害の二次予防に関する英国の試験<sup>21</sup>(2435例、300 mg または 600 mg×2/日)ではTIAの予防に良好な成績が得られているが、デンマークの試験<sup>22</sup>(301例、50-100 mg/日)では確実な予防効果が得られていない。このことから、アスピリンの抗血栓作用を確実に得るためには、80 mg/日以上の投与が必要ではないかと言われている<sup>20</sup>。

その他では、最近症例が多くなった伏在静脈移植冠動脈バイパス術で、術後問題となっている静脈と冠動脈との縫合部位の狭窄が、1日100-300 mgのアスピリンで著明に抑制されると報告されている<sup>23</sup>。この術後の狭窄は血栓でなく内膜の平滑筋増殖に基づく内膜肥厚が原因であることから、ここでのアスピリンの効果は血小板の動脈硬化進展における役割を考える上でも興味深い。

一方、最近健康な医師を対照としてアスピリンの循環器疾患発症の一次予防の効果が検討されほとんど同時に米国と英国から報告された。英国の報告では、5139人の医師が参加し1日500 mgのアスピリン連日投与を6年間行ったが、致命的心筋梗塞にも生存した心筋梗塞にも発症率の変化が認められていない<sup>24</sup>。これに対して、米国ではアスピリンとβ-カロチンおよび両者の併用を1982年より8年間行い、循環器疾患とガンの発症率が調べられている。試験には22071人の医師が参加し、アスピリンは325 mgが隔日投与された。しかし、中間集計でアスピリンの心筋梗塞予防効果が著しく、57カ月の平均追跡期間をもってアスピリンに関する試験が打ち切れ、今回報告された。結果は、致命的心筋梗塞および生存した心筋梗塞の発症はそれぞれプラセボ群の25%および56%と著しい予防効果が得られている<sup>25</sup>。この2つの試験結果は一概に比較はできないが、両者をまとめても心筋梗塞の予防効果は明かである。副作用で

ある胃腸障害の訴えは、米国の試験ではプラセボに比べ0.6%増にとどまったのに対し、英国の試験では8.8%の増加をみており、この薬物の長期服用における投与量および投与方法の点で注目される。しかし、両試験でともに脳卒中の発症率に増加傾向が見られ、これは二次予防の試験でも指摘されている<sup>20)</sup>ことから注意が必要である。

## Ⅶ. おわりに

以上、血小板のアラキドン産代謝とその循環器系疾患への関与、ならびに抗血小板薬としてのアスピリンの現状について概説した。今回紹介したアスピリンの循環器障害に対する試験結果はほとんど欧米のものであり、アラキドン酸含有物を多量に摂取する欧米の食生活を考えると、そこで得られている結果をそのまま胃腸障害や脳出血の頻度が比較的多い我が国の治療に当てはめることはできないと思われる。しかし、不安定狭心症やTIA、ならびにA-Cバイパス術後の狭窄予防などアスピリンの効果が有望な症例があることから、今後、種々の循環器疾患における血小板および血小板で産生されるTXA<sub>2</sub>の意義を明らかにするとともに、アスピリンの作用に関する我が国独自の試験研究を行う必要があるように思われる。

## 参考文献

- 1) Pollock, W. K., Armstrong, R. A., Brydon, L. J. et al.: Thromboxane-induced phosphatidate formation in human platelets. Relationship to receptor occupancy and to change in cytosolic free calcium. *Biochem. J.* 219:833-842, 1984.
- 2) Nishizuka, Y.: Turnover of inositol phospholipid and signal transduction. *Science* 255:1365-1370, 1984.
- 3) Rittenhouse, S. E., Allen, C. L.: Synergistic activation by collagen and 15-hydroxy-9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -peroxydiprostano-5, 13-dienoic acid (PGH<sub>2</sub>) of phosphatidylinositol metabolism and arachidonic acid release in human platelets. *J. Clin. Invest.* 70:1216-1224, 1982.
- 4) Gorman, R. R., Bunting, S., Miller, O. V.: Modulation of human platelet adenylate cyclase by prostacyclin. *Prostaglandins* 13:377-388, 1977.
- 5) Imai, A., Hattori, H., Takahashi, M., Nozawa, Y.: Evidence that cyclic AMP may regulate Ca<sup>2+</sup>-mobilization and phospholipase in thrombin-stimulated human platelets. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 112:693-700, 1983.
- 6) Robertson, R. M., Robertson, D., Friesinger, G. C. et al.: Platelet aggregation in peripheral and coronary-sinus blood in patients with spontaneous coronary artery spasm. *Lancet* 2: 829-831, 1980.
- 7) Tada, M., Kuzuya, T., Yamagishi, M., Abe, H.: Mechanism of vasospasm and thrombosis in coronary artery disease; altered metabolism of thromboxane A<sub>2</sub> and prostaglandin I<sub>2</sub>. In: *Regulation of Cardiac Function* (ed. by Abe, H., Ito, Y., Tada, M.) 239-251, Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1984.
- 8) 青崎正彦: 急性心筋梗塞における血小板、凝固、線溶能の経時変化. *東女医大誌*, 51: 2112-2124, 1981.
- 9) Tada, M., Hoshida, S., Kuzuya, T. et al.: Augmented thromboxane A<sub>2</sub> generation and efficacy of its blockade in acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 8:301-312, 1985.
- 10) Stanford, N., Roth, G. J., Shen, T. Y., Majerus, P. W.: Lack of covalent modification of prostaglandin synthetase (cyclooxygenase) by indomethacin. *Prostaglandins* 13:669-675, 1977.
- 11) Higgs, G. A., Salmon, J. A., Henderson, B., Vane, J. R.: Pharmacokinetics of aspirin and salicylate in relation to inhibition of arachidonate cyclooxygenase and antiinflammatory activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 84:1417-1420, 1987.
- 12) Bomalaski, J. S., Hirata, F., Clark, M. A.: Aspirin inhibits phospholipase C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 139:115-121, 1986.
- 13) Pareti, F. I., Mannucci, P. M., D'Angelo, A. et al.: Congenital deficiency of thromboxane and prostacyclin. *Lancet* 1:898-901, 1980.
- 14) Sneddon, J. M., Vane, J. R.: Endothelium-derived relaxing factor reduces platelet adhesion to bovine endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.* 85:2800-2804, 1988.
- 15) Hanley, S. P., Bevan, J., Cockbill, S. R., Hepinstall, S.: Differential inhibition by low-dose aspirin of human venous prostacyclin synthesis and platelet thromboxane synthesis. *Lancet* 1: 969-971, 1981.
- 16) Weksler, B. B., Tack-Goldman, K., Subramanian, V. A., Gay, W. A.: Cumulative inhibitory effect of low-dose aspirin on vascular prostaglandin and platelet thromboxane production in patients with atherosclerosis. *Circulation* 71:332-340, 1985.
- 17) Knapp, H. R., Healy, C., Lawson, J., FitzGerald, G. A.: Effects of low-dose aspirin on endogenous eicosanoid formation in normal and atherosclerotic men. *Thromb. Res.* 50:377-386, 1988.
- 18) Pedersen, A. K., FitzGerald, G. A.: Dose-related kinetics of aspirin, presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N. Engl. J. Med.* 311: 1206-1211, 1984.
- 19) Sils, D., Rodgers, S. E., Lloyd, J. V. et al.: Inhibition of platelet aggregation and thromboxane production by low concentrations of aspirin in vitro. *Clinical Sci.* 74:491-497, 1988.
- 20) Antiplatelet Trialists' Collaboration: Secondary

- prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br. Med. J.* **296**:320-331, 1988.
- 21) UK-TIA Study Group: United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. *Br. Med. J.* **296**:316-320, 1988.
  - 22) Boysen, G., Sørensen, P. S., Juhler, M. et al.: Danish very-low-dose aspirin after carotid endarterectomy trial. *Stroke* **19**:1211-1215, 1988.
  - 23) Lorenz, R. L., Weber, M., Kotzur, J. et al.: Improved aortocoronary bypass patency by low-dose aspirin (100 mg daily). *Lancet* **1**: 1261-1264, 1984.
  - 24) Peto, R., Gray, R., Collins, R., et al.: Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br. Med. J.* **296**:313-316, 1988.
  - 25) Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Preliminary report; findings from the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N. Engl. J. Med.* **318**: 262-264, 1988.

\* \* \* \* \*

\* \* \* \* \*

\* \* \* \* \*

\* \* \* \* \*