アスピリンの抗血小板作用に及ぼす
非ステロイド性抗炎症薬の影響に関する研究
- ヒト血液添加実験系を用いた検討 -

赤木祐貴*, 柴田健太, 仁尾祐太, 谷中昭典,
樋上賀一, 嶋田修治, 青山隆夫
東京理科大学薬学部

Influence of NSAIDs on Antiplatelet Effects of Aspirin
- *In vitro* Experimental Study Involving NSAID Addition to Human Blood -

Yuuki Akagi*, Kenta Shibata, Yuuta Nio, Akinori Yanaka, Yoshikazu Higami,
Shuuji Shimada and Takao Aoyama

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

[Received January 14, 2010
Accepted March 23, 2010]

Low dose aspirin acts as an antiplatelet agent through irreversible acetylation of platelet cyclooxygenase (COX)-1, which inhibits platelet aggregation. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have a similar mechanism of action to aspirin, and may interact pharmacodynamically with it. In view of this, we performed an *in vitro* experimental study in which 6 NSAIDs with various COX-1 activities were added to human blank blood to investigate the influence of each one on the antiplatelet action of aspirin.

Platelet rich plasma (PRP) was obtained from 8 healthy volunteers (23.3 ± 3.2 years old). After adding aspirin (plasma concn.: 16 µg/mL) and NSAIDs (plasma concn.: maximal concentration in clinical use) to the PRP, aggregation was measured using collagen as the stimulus. We used the platelet-aggregation threshold index (PATI) as the index of aggregation activity for this study.

The PATI of a group in which aspirin was added after ibuprofen (Ibu Asp) and that of a group in which both drugs were added at the same time (Asp + Ibu) were 3.54 ± 0.80 and 3.53 ± 1.01 µg/mL, respectively. These were lower than the PATI for aspirin alone (5.17 ± 1.18 µg/mL), indicating interference with the antiplatelet effect by the NSAID. For the other 5 NSAIDs, the PATI obtained was similar to that for aspirin, regardless of the order of addition. The logarithmic value of the unbound drug concentration of each NSAID (D_i) divided by platelet COX-1 IC_{50} [$\log (D_i / COX-1 IC_{50})$] was correlated with its PATI ($R = 0.817$, $p < 0.001$), suggesting that the interaction between low dose aspirin and NSAIDs may be inferred from the level of inhibition of platelet COX-1 at clinical drug concentrations.

Key words aspirin, antiplatelet, drug interaction, NSAIDs, COX-1, *in vitro*

緒 言

アスピリンの血小板凝集抑制作用が見出されてから¹⁾, アスピリンの抗血小板薬としての有用性は複数の大規模臨床試験によって証明されている^{2,3)}. わが国でも2000年に抗血小板薬として承認され, 現在では主に心筋梗塞・脳梗塞などの既往を有する患者に対して二次予防目的で投与されており, 世界中の多くの国で使用されている.

アスピリンを低用量で用いた場合, 血小板に常在する

シクロオキシゲナーゼ 1(COX-1)のアラキドン酸代謝作用が阻害されるため, 血小板凝集作用をもつトロンボキサン $A_2(TXA_2)$ の合成が抑制される. その機序として, アスピリンが疎水性のチャネルを介して血小板の COX-1 内部に入り込み, 529 位のセリン残基を不可逆的にアセチル化すると⁴⁾, アラキドン酸は COX-1 の活性中心へ結合できなくなることが知られている. 一度アスピリンによって血小板の COX-1 がアセチル化されると, その血小板が寿命を終えるまで(約 7 ~ 10 日)反応性が回復することはないため, アスピリンの影響を受けていない血小板が新たに産生されるまでは抗血小板作用が持続する

* 千葉県野田市山崎 2641 ; 2641, Yamazaki, Noda-shi, Chiba, 278 8510 Japan

と考えられている⁵⁾。

一方、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)は、解熱・鎮痛目的に多種多様に用いられている。NSAIDsはアスピリンとは異なり、COX-1の活性化部位を可逆的に阻害することでプロスタグランジン E_2 (PGE₂)合成を阻害する。アスピリンとイブプロフェンとを併用した場合、アスピリンの抗血小板作用が減弱することが知られており^{4,6)}、アスピリンとイブプロフェンの双方の医薬品添付文書においても注意喚起がなされている。一方、COX-2選択的阻害薬であるセレコキシブやジクロフェナクナトリウムでは、この相互作用がみられない可能性が報告されているが^{4,7)}、その他のNSAIDsにおけるアスピリンとの相互作用への影響はよくわかっていない。

低用量アスピリンを服用している患者が、関節炎などの整形外科領域の疾患でNSAIDsを長期服用する場合、これらの相互作用の有無やその回避方法に関する情報は非常に重要である。そこで本研究では、COX阻害能の異なる6種類のNSAIDsを対象として、アスピリンの抗血小板作用に対する各NSAIDsの影響を、健康成人の血液への添加実験により検討した。また、各NSAIDs単独添加群間の比較において、抗血小板作用とCOX-1選択性との間の関連性について調査し、アスピリンとの相互作用の程度を予測する因子について考察した。

方 法

1. 試薬

アスピリン(aspirin, Lot. No. TSH 5399)は和光純薬工業株式会社製特級を、イブプロフェン(ibuprofen, Lot. No. TSG 6469)、インドメタシン(indomethacin, Lot. No. SDP 7339)、ジクロフェナクナトリウム(diclofenac sodium, Lot. No. DPE 3177)、エトドラク(etodolac, Lot. No. PEH 6344)、メロキシカム(meloxicam, Lot. No. LTN 7548)は和光純薬工業株式会社製生化学用を用いた。ロキソプロフェン SRS(loxoprofen-SRS, ロキソプロフェンナトリウムの活性代謝物, Lot. No. L-0179-046-T)は第一三共株式会社より供与されたものを使用した。ジメチルスルホキシド(DMSO, Lot. No. 809W1065, 911W1022)は関東化学株式会社製特級を用いた。血小板凝集惹起剤として用いたコラーゲン(Lot. No. C 003)はアイ・エム・アイ株

式会社より購入した。その他の試薬はすべて特級を使用した。

2. 多血小板血漿の調製

本研究には、健康成人ボランティア男女8名(23.3±3.2歳)の血液を用いた。ボランティアの中に喫煙者はいなかった。採血日には、2週間以内にアスピリンを、1週間以内にその他の医薬品(NSAIDsを含む)を服用していないことを確認し、服用していた場合は採血日を調整した。被験者は、採血前日の夕食以降はアルコールおよび脂肪分の多い食事を控え、血小板凝集能に影響しないよう、ホウレン草、ニンニク、ニラ、玉ねぎなどを大量に食べることを避けた。採血4時間前からは飲食を控えた(水のみ摂取可)。21Gの針を用い、1回につき20~30 mLを採血した。3.8% クエン酸ナトリウム水溶液(1/9量)を加えて混和後、5 mL ずつチューブに分取し、遠心分離(200×g, 10分, 室温)して上層の多血小板血漿(platelet rich plasma: PRP)を得た。さらに残渣を遠心分離(1700×g, 15分, 室温)して上層の乏血小板血漿(platelet poor plasma: PPP)に分取した。PRPの凝集能は、採血の1~3時間後が最も安定であるため⁸⁾、その時間帯で添加実験を行った。なお本研究は、東京理科大学ヒト材料研究に係る倫理委員会において承認されたプロトコルに基づき行われた。

3. 薬物添加

3.1. 添加溶液の調製

アスピリン、イブプロフェン、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェン SRS、エトドラク、メロキシカムをそれぞれ少量のDMSOに溶解させ、0.1% アルブミン溶液で最終濃度の10倍の濃度となるように希釈した。なお、アスピリン以外の各NSAIDsの最終濃度は医薬品添付文書に記載されている1回服用量における最高血漿中濃度(C_{max})に設定した(Table 1)。アスピリンの最終濃度は、添加実験系で十分な抗血小板作用がみられる濃度(16μg/mL)とした。また、コラーゲン溶液の濃度は5, 20, 50, 100μg/mL(PRPに添加後の濃度として0.5, 2, 5, 10μg/mL)とした。

3.2. 実験条件

6種類のNSAIDsそれぞれにおいて、コントロール

Table 1. Final drug concentration of aspirin and NSAIDs in platelet rich plasma (PRP).

Drugs	Aspirin (Asp)	Ibuprofen (Ibu)	Indomethacin (Ind)	Diclofenac sodium (Dic)	Loxoprofen -SRS (Lox)	Etodolac (Eto)	Meloxicam (Mel)
plasma concn. (μg/mL)	16	15	1.0	0.40	0.80	12	1.0

群, アスピリン単独添加群, NSAIDs 単独添加群, アスピリン添加後に NSAIDs を添加する群, NSAIDs 添加後にアスピリンを添加する群, およびアスピリンと NSAIDs とを同時に添加する群の, 6 条件⁹⁾により検討した(Fig. 1, $n=8$). アスピリンや NSAIDs によって COX-1 は瞬時もしくは 5 分以内に阻害されること¹⁰⁾, およびアスピリン添加後の経過時間が一定でないと凝集率が変動しうることを考慮し, アスピリンを添加する各群においては, アスピリン添加から測定開始までの時間を 6 分間に統一した. また NSAIDs 単独添加群は NSAIDs 添加から測定開始までの時間を同様に 6 分間とした.

4. 血小板凝集能の測定

血小板凝集能は Born and Cross の比濁法¹¹⁾に基づいて血小板凝集能測定装置(PRP313M, アイ・エム・アイ(株))を用いて測定した. PRP 100 μ L を測定用キュベットに入れて装置にセットし, 37 ± 0.5 で 3 分間プレインキュベーションした. 各測定条件において指定時間に薬物溶液を 12.5 μ L ずつ PRP に添加し, 次いで血小板凝集惹起剤(コラーゲン溶液)13.8 μ L を加えた後, 血小板凝集率を 5 分間測定した. 薬物を添加していない PRP と PPP の光透過度を各々 0%, 100% としたとき, 凝集惹起剤添加後の PRP の光透過度が血小板凝集率(%)として記録され, その値から測定時間における最大凝集率を求めた.

5. データ解析

5.1. 血小板凝集能の算出

コラーゲンの 4 濃度における 5 分値凝集率(%)を結んで得られた曲線をグーディングカーブとした. 最も高濃度であるコラーゲン 10 μ g/mL における最大凝集率(PRP 凝集)を 100% としたときの, 50% の凝集率とグーディングカーブの交差した点から血小板凝集の閾値濃度(PATI: Platelet aggregation threshold index)を求め¹²⁾, 血小板凝集能の指標とした(Fig. 2).

5.2. 統計処理

各実験条件群で求めた PATI の比較には, Bonferroni 検定を用いた. 6 種類の NSAIDs それぞれにおいて, コントロール群 - アスピリン単独添加群, コントロール群 - NSAIDs 単独添加群, および アスピリン単独添加群 - NSAIDs 単独添加群, アスピリン単独添加群 - アスピリン添加後に NSAIDs を添加する群, アスピリン単独添加群 - NSAIDs 投与後にアスピリンを添加する群, アスピリン単独添加群 - アスピリンと NSAIDs とを同時に添加する群の, 計 6 回の比較を行った.

5.3. 血小板凝集能と COX-1 阻害との関連

血漿中に添加した薬物は, 血漿タンパクと結合した状態(結合型薬物)または結合していない状態(遊離型薬物)で存在する. 遊離型薬物のみが COX-1 を阻害することが考えられ, その濃度 D_f は, 添加薬物濃度を C , タンパク結合率を α とすると, $C(1 - \alpha)$ で求められる. NSAIDs

Fig. 1. Experimental schedule of aspirin (Asp) and/or NSAIDs addition in six conditions. The platelet aggregation was measured in 5 min (0 min = start of measurement). Each symbol represents the addition time($\bullet$: aspirin and/or NSAIDs, $\blacktriangle$: collagen, $\times$: 0.1% albumin).

Fig 2 . Calculation method of platelet-aggregation threshold index (PATI)¹¹⁾.
Light transmission curves were obtained with four experiments (collagen concentration, A : 0.5 , B : 2 , C : 5 , D : 10 μ g/mL).

単独添加群において、このようにして求めた遊離型薬物濃度 D_f ¹³⁻¹⁶⁾を各 NSAIDs の血小板 COX-1 IC_{50} (Table 2)¹⁷⁾で除した値の対数と PATI との相関係数 R を求め、母相関係数の検定により有意性を判定した。この際、血小板凝集能は変動しやすい指標であることを考慮し、6 種類の NSAIDs それぞれにおける添加実験(Fig. 1)における個々の PATI を用いずに、NSAIDs 単独添加群間の比較実験を行って算出した PATI を用いて解析した。

結 果

NSAIDs 単独添加の PATI は、イブプロフェン($3.22 \pm 0.73 \mu\text{g/mL}$)、インドメタシン($5.68 \pm 1.43 \mu\text{g/mL}$)、ジクロフェナクナトリウム($5.71 \pm 1.65 \mu\text{g/mL}$)、ロキソプロフェン - SRS($3.13 \pm 0.79 \mu\text{g/mL}$)において、薬物を添加していないコントロール群と比較して有意に高い値を示し(Fig. 3 6, $p < 0.01$)、抗血小板作用が認められた。エトドラク、メロキシカムではコントロール群と有意差はなかった(Fig. 7, 8)。また、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム添加時の PATI はアスピリンと同程度で

あったが、イブプロフェン、ロキソプロフェン SRS、エトドラク、メロキシカムではアスピリンよりも低い値を示した。

アスピリンと各 NSAIDs の 2 剤を添加した場合の PATI をアスピリン単独添加群と比較した場合、イブプロフェンでは、アスピリン添加後にイブプロフェンを添加した群(Asp + Ibu)の PATI は $4.97 \pm 1.27 \mu\text{g/mL}$ であり、アスピリン単独添加群の PATI($5.17 \pm 1.18 \mu\text{g/mL}$)とほぼ同じであった。イブプロフェン添加後にアスピリンを添加した群(Ibu + Asp)、およびアスピリンとイブプロフェンとを同時に添加した群(Asp + Ibu)の PATI は、それぞれ 3.54 ± 0.80 , $3.53 \pm 1.01 \mu\text{g/mL}$ であり、アスピリンよりも低い値を示した(Fig. 3, $p < 0.05$)。

その他の 5 種類の NSAIDs(インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェン SRS、エトドラク、メロキシカム)における 2 剤添加の検討では、添加順序にかかわらずアスピリン単独添加群と同程度の PATI であった(Fig. 4 8)。

NSAIDs 単独添加群間の比較実験において、遊離型薬物濃度(D_f)を血小板 COX-1 IC_{50} で除した値の対数値〔log

Table 2 . IC_{50} values of aspirin and NSAIDs for human platelet COX-1¹⁷⁾.

Drugs	Aspirin (Asp)	Ibuprofen (Ibu)	Indomethacin (Ind)	Diclofenac sodium (Dic)	Loxoprofen -SRS (Lox)	Etodolac (Eto)	Meloxicam (Mel)
COX-1 IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	0.58	0.62	0.0046	0.012	0.094	35	1.7

Fig 3 . Effect of aspirin (Asp) and/or Ibuprofen (Ibu) addition on platelet-aggregation threshold index (PATI). A line means an average of PATI. (Cont. : Control, * : $p < 0.05$, † : $p < 0.01$, N.S. : Not Significant)

Fig 4 . Effect of aspirin (Asp) and/or Indomethacin (Ind) addition on platelet-aggregation threshold index (PATI). A line means an average of PATI. (Cont. : Control, † : $p < 0.01$, N.S. : Not Significant).

Fig 5 . Effect of aspirin (Asp) and/or diclofenac sodium (Dic) addition on platelet-aggregation threshold index (PATI). A line means an average of PATI. (Cont. : Control, † : $p < 0.01$, N.S. : Not Significant).

Fig 6 . Effect of aspirin (Asp) and/or loxoprofen-SRS (Lox) addition on platelet-aggregation threshold index (PATI). A line means an average of PATI. (Cont. : Control, * : $p < 0.05$, † : $p < 0.01$, N.S. : Not Significant).

Fig 7 . Effect of aspirin (Asp) and/or etodolac (Eto) addition on platelet-aggregation threshold index (PATI). A line means an average of PATI. (Cont. : Control, * : $p < 0.05$, † : $p < 0.01$, N.S. : Not Significant)

Fig 8 . Effect of aspirin(Asp) and/or meloxicam (Mel) addition on platelet-aggregation threshold index (PATI). A line means an average of PATI. (Cont. : Control, † : $p < 0.01$, N.S. : Not Significant)

($D_f/\text{COX-1 IC}_{50}$)を横軸に、各々の PATI を縦軸にプロットしたところ、 $\log(D_f/\text{COX-1 IC}_{50})$ と PATI との間に正の相関性がみられた($R = 0.817$, $p < 0.001$, Fig. 9)。

考 察

低用量アスピリンによる薬物療法において、イブプロフェンを併用投与すると血小板凝集抑制作用が弱まることが知られており、血小板 COX-1 の阻害作用によって考えられている^{4,6)}。NSAIDs の COX-1 阻害能によって相互作用の程度に違いがみられることが考えられ、COX-2 選択的 NSAIDs (セレコキシブ、ジクロフェナクナトリウム等)との併用ではアスピリンの抗血小板作用に影響しない可能性が報告されているが^{4,7)}、その他の NSAIDs における相互作用の情報は不明であった。本研究では6種類の NSAIDs を用いて添加実験を行い、NSAIDs の種類によってアスピリンとの相互作用の程度が異なることが示唆された(Fig. 3 8)。イブプロフェンにおける2剤添加の検討では、アスピリン添加後にイブプロフェンを添加した群(Asp + Ibu)とアスピリン単独添加群の PATI が同程度であり(Fig. 3)、アスピリン添加後にイブプロフェンに曝露されてもイブプロフェンの影響はほとんど受けないと考えられた。一方、イブプロフェン添加後にアスピリンを添加した群(Ibu + Asp)、およびアスピリン

とイブプロフェンとを同時に添加した群(Asp + Ibu)では、アスピリン単独添加群よりも PATI が低く(Fig. 3)、アスピリン添加前または同時にイブプロフェンに曝露された場合はイブプロフェンにより抗血小板作用が減弱することが示唆された。健康成人を対象とした臨床研究において、アスピリンを服用した2時間後にイブプロフェンを服用しても抗血小板作用は減弱しないが、イブプロフェンを服用した2時間後にアスピリンを服用すると抗血小板作用が減弱することが報告されている⁴⁾。本添加実験ではこの臨床研究の結果と同様な傾向を示し、添加実験系においてアスピリンと NSAIDs との相互作用を推定できる可能性が示された。

その他の5種類の NSAIDs のうち、インドメタシンおよびジクロフェナクナトリウムでは、NSAIDs 単独添加群とアスピリン単独添加群の PATI がほぼ同じであった(Fig. 4, 5)。また NSAIDs 単独添加群間の比較実験において、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウムの $D_f/\text{COX-1 IC}_{50}$ はそれぞれ 10.8, 0.36 を示した(Fig. 9)。このことは添加後の遊離型薬物濃度が血小板 COX-1 の IC_{50} の 10.8 倍、0.36 倍であることを意味するため、臨床用量で COX-1 の阻害がみられるものと考えられる。この値はイブプロフェンと同程度以上であり、アスピリンとの相互作用において、イブプロフェン同様、アスピリンの抗血小板作用を減弱させることが推測される。し

Fig 9 . Correlation of $\log(D_f/\text{COX-1 IC}_{50})$ and platelet-aggregation threshold index (PATI) by each NSAID (Ibu : ibuprofen, Ind : indomethacin, Dic : diclofenac sodium, Lox : loxoprofen-SRS, Eto : etodolac, Mel : meloxicam).

かしながら、インドメタシンやジクロフェナクナトリウムを添加後にアスピリンを添加した群(Ind Asp, Dic Asp), および同時に添加した群(Asp + Ind, Asp + Dic)においても、抗血小板作用がアスピリン単独添加群と同程度であった。このことは、アスピリンの COX-1 を阻害したインドメタシンやジクロフェナクナトリウム自体が有する抗血小板作用によるものと考えられた¹⁸⁾。

なお、ジクロフェナクナトリウムは COX-2 選択的阻害剤であるにもかかわらず、PATI が上昇し、アスピリン単独添加群とほぼ同じ PATI を示した。ジクロフェナクナトリウムのヒト血小板における COX-1 IC₅₀ は 0.012 µg/mL と低く、他の NSAIDs よりも低濃度で COX-1 を阻害することが考えられるため、臨床用量で COX-1 を十分に阻害していると推察された。

ロキソプロフェン SRS では、NSAIDs 単独添加群の PATI はアスピリン単独添加群よりも低値を示したが、コントロールよりは高値であった(Fig. 6)。またロキソプロフェン SRS の D_i/COX-1 IC₅₀ は 0.64 であり(Fig. 9)、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウムと同様に、臨床用量で COX-1 が阻害されていると考えられ、アスピリンとロキソプロフェン SRS の添加順序にかかわらず、2 剤添加の抗血小板作用はアスピリン単独添加群と同じであった。

エトドラクやメロキシカムでは、NSAIDs 単独添加群の PATI はアスピリン単独添加群よりも低値を示し、コントロールと変わらなかった(Fig. 7, 8)。またエトドラク、メロキシカムの D_i/COX-1 IC₅₀ はそれぞれ 0.01 以下と低く(Fig. 9)、臨床用量では COX-1 は阻害されていない。すなわち、2 剤添加において、アスピリンと NSAIDs の添加順序にかかわらず、アスピリンによる抗血小板作用だけが発現すると考えられる。その結果、抗血小板作用はアスピリン単独添加群と同程度であったと推察された。

本研究における血小板凝集能の測定に用いた比濁法¹¹⁾は、PRP に光を照射すると浮遊している血小板によって光が遮蔽されるが、コラーゲンなどの活性化物質を加えると、血小板が凝集し、血漿の光透過性が増加することを利用した方法である。比濁法は PRP を用いるため、測定の準備が煩雑であることが難点であるが、血小板機能を測定する方法として広く用いられている¹⁹⁾。一方で、血小板凝集能は PRP の作成方法、測定装置、被採血者の体調、日内変動や個人差の影響を受けやすく²⁰⁾、基準値は統一されていない。今回の検討においても、Fig. 3 8 の各コントロール群の PATI は若干異なっていた。血小板凝集能測定は、採血後 1 時間以内の PRP では安定した測定結果が得られにくく、3 時間以上経過すると血小板機能が低下することが知られているため⁶⁾、今回は採血後 1~3 時間に測定作業を行うとともに、各 NSAIDs ごとに、6 つの添加条件(Fig. 1)を同時に測定するようにした。

アスピリンの抗血小板作用に及ぼす NSAIDs の影響が、NSAIDs の血小板 COX-1 阻害能と関連しているかを検討するために、NSAIDs 単独添加群間で PATI を比較した結果、log(D_i/COX-1 IC₅₀)と PATI との間に正の相関性がみられた(Fig. 9)。すなわち、臨床用量での血漿中濃度からタンパク結合率を考慮して遊離型薬物濃度を求め¹³⁻¹⁶⁾、血小板 COX-1 がどの程度阻害されているかを検討することによって、アスピリンと NSAIDs との相互作用を推測できる可能性が示唆された。

結論として、アスピリンの抗血小板作用は、イブプロフェンにおいて、アスピリン添加前または同時にイブプロフェンに曝露された場合は抗血小板作用が減弱することが示唆された。その他の 5 種類の NSAIDs(インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェン SRS、エトドラク、メロキシカム)における 2 剤添加の検討では、アスピリンと NSAIDs の添加順序にかかわらず、抗血小板作用の減弱はみられなかった。また、臨床用量における遊離型薬物濃度から血小板 COX-1 の阻害の程度を検討することによって、アスピリンと NSAIDs との相互作用を推測できる可能性が示唆された。

謝辞 最後に、試薬をご供与いただきました第一三共株式会社に、心より感謝申し上げます。

引用文献

- 1) H. J. Weiss, L. M. Aledort, Impaired platelet-connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion, *Lancet*, **2**, 495 497 (1967).
- 2) H. Yasue, H. Ogawa, H. Tanaka, S. Miyazaki, R. Hattori, M. Saito, K. Ishikawa, Y. Masuda, T. Yamaguchi, T. Motomiya, Y. Tamura, Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) Investigators, *Am. J. Cardiol.*, **83**, 1308 1313 (1999).
- 3) Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group, *Lancet*, **2**, 349 360 (1988).
- 4) F. Catella-Lawson, M. P. Reilly, S. C. Kapoor, A. J. Cucchiara, S. Demarco, B. Tournier, S. N. Vyas, G. A. Fitzgerald, Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin, *N. Engl. J. Med.*, **345**, 1809 1817 (2001).
- 5) J. W. Burch, N. Stanford, P. W. Majerus, Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin, *J. Clin. Invest.*, **61**, 314 319 (1978).
- 6) S. Sohn, K. Kwon, Accelerated thrombotic occlusion of a medium-sized coronary aneurysm in Kawasaki disease by the inhibitory effect of ibuprofen on aspirin, *Pediatr. Cardiol.*, **29**, 153 156 (2008).
- 7) G. Renda, S. Tacconelli, M.L. Capone, D. Sacchetta, F. San-

- tarelli, M.G. Sciulli, M. Zimarino, M. Grana, E. D'Amelio, M. Zurro M, T.S. Price, C. Patrono, R.De Caterina, P. Patrignani, Celecoxib, ibuprofen, and the antiplatelet effect of aspirin in patients with osteoarthritis and ischemic heart disease, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **80**, 264 274 (2006).
- 8) 佐藤金夫, 尾崎由基男, 血小板凝集能検査, *Thrombosis and Circulation*, **12**, 345 348 (2004).
- 9) 川添和義, 水口和生, NSAIDs がアスピリンの抗血小板作用に与える影響の検討, *治療学*, **41**, 1291 1294 (2007).
- 10) H.R. Leonard, E.M.L. William, Structural requirements for time-dependent inhibition of prostaglandin biosynthesis by anti-inflammatory drugs, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **72**(12), 4863 4865 (1975).
- 11) G. V. Born, Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal, *Nature*, **194**, 927 929 (1962).
- 12) A. Tabuchi, R. Taniguchi, K. Takahashi, H. Kondo, M. Kawato, T. Morimoto, T. Kimura, T. Kita, H. Horiuchi, Action of aspirin on whole blood-aggregation evaluated by the screen filtration pressure method, *Circ. J.*, **72**, 420 426 (2008).
- 13) J. H. Lin, D. M. Cocchetto, D. E. Duggan, Protein binding as a primary determinant of the clinical pharmacokinetic properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Clin. Pharmacokinet.*, **12**, 402 432 (1987).
- 14) 緒方宏泰, 増原慶壮, 松本宜明, “臨床薬物動態学 - 薬物治療の適正化のために - ” 緒方宏泰編, 丸善, 東京, 2000, pp.173 177.
- 15) モービック®錠インタビューフォーム, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, 2007 年 4 月改訂(第 5 版)
- 16) ロキソニン®錠インタビューフォーム, 第一三共株式会社, 2007 年 4 月改訂(第 3 版)
- 17) S. Kawai, S. Nishida, M. Kato, Y. Furumaya, R. Okamoto, T. Koshino, Y. Mizushima, Comparison of cyclooxygenase-1 and -2 inhibitory activities of various nonsteroidal anti-inflammatory drugs using human platelets and synovial cells, *Eur. J. Pharmacol.*, **347**, 87 94 (1998).
- 18) J. C. Cheng, L. B. Siegel, B. Katari, S. A. Traynoff, J. O. Ro, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: a comparison of the antiplatelet effects, *Am. J. Ther.*, **4**, 62 65 (1997).
- 19) G. J. Hankey, J. W. Eikelboom, Aspirin resistance, *Lancet*, **367**, 606 617 (2006).
- 20) 上原晋, 井澤英夫, 揚妻広隆, 足立昌由, 稲垣春夫, 慢性期脳梗塞患者における血液凝固能および血小板凝集能の検討 - 日内変動, アスピリンならびに運動の影響について -, 日本臨床生理学会雑誌, **22**, 467 475 (1992).