綜 説

血小板をめぐる 2, 3 の話題

山中 學*

Recent aspects on platelets

Manabu YAMANAKA*

Key words : platelets, platelet factor 3, platelet factor V, antiplatelet dgs

はじめに

血栓症の発症に、血小板が大きな役割を演じていることが明らかになり、その予防や治療に、抗血小板作用を有する多数の薬剤を用いて臨床効果の検討が、広く行われ、かつての抗凝血薬療法に代わって、抗血小板療法は、にわかに注目されてきた。

血小板 Blutpättchen¹⁾ という名が与えられた血液中の小さい細胞成分は、またの名を栓球というように、血管壁の損傷に対して、血小板凝集塊を形成し、血小板血栓として、血管壁の開口部を塞ぐが、他方、血液凝固学では、血小板は、外因系凝固反応における組織トロンボプラスチンに対応して、部分トロンボプラスチンといわれる物質の供給源として、内因系凝固反応に不可欠なものとされている²⁾。

近年、血小板に関する基礎的臨床的研究の目覚ましい成果が蓄積されつつあるが、血小板粘着・凝集の機序あるいは抗血小板剤といわれる薬物の作用機序の解明に焦点が絞られた感がある。

これらは広汎かつ膨大であるが、時にふれ、種々の場で紹介されている。ここでは、比較的

取り上げられることの少ないと思われる 2, 3 の話題について述べてみたい。

I. 血小板第 3 因子をめぐる

血小板には種々の凝固因子が吸着している。血小板には活性 X 因子 (Xa) によるプロトロンビンの活性化 (解裂) を促進する、血漿中の V 因子と同じようなプロトロンビン活性化促進因子の有ることが分かっていた³⁾。この V 因子活性は、血漿中の V 因子が吸着したものと考えられていたが⁴⁾⁵⁾、近年血小板の α 顆粒中にある、血漿 V 因子と分子的に同じものであることが明らかにされた⁶⁾。

この血小板 V 因子は、血小板の活性化の過程で、血小板表面に利用可能になるという⁷⁾。すなわちトロンビン、コラゲン、カルシウム、ADP、エピネフリン、アラキドン酸、カルシウムイオノファ A 23187、あるいは血小板活性化因子 platelet activating factor (PAF) により、顆粒より膜面に放出され、血漿中の V 因子と同じく、血小板膜に結合して、Xa の特異的なレセプターとなる⁸⁻¹⁰⁾。この V 因子とトロンビンによって活性化された活性 V 因子 (Va) は、血

* 東京大学医学部付属病院中央検査部 (〒113 東京都文京区本郷 7-3-1), Clinical Central Laboratory, The University of Tokyo Hospital, The University of Tokyo, Tokyo, Japan.

Table 1 Effect of collagen stimulation on platelet factor V activity and release

Sample	Rate Thrombin Formation (NIH units/mL/min)	Reciprocal Lag Thrombin Formation (min ⁻¹)	Release of Factor V (units/10 ⁹ plts)	Release of LA-PF ₄ (μg/10 ⁹ plts)
No collagen	0.67	0.13	0.24	0
Collagen 136 μg/mL	1.30	0.36	4.75	66
Collagen 136 μg/mL antimycin 8.3 μg/mL deoxyglucose 16.7 mM	0.30	0.09	0.15	7
ADP 20 μm (no fibrinogen)	0.70	0.13	0	—

Representative of 4 studies

(Chesney, C. McI. et al. 1983)

血小板の low-affinity site に結合するが, Va はさらに high-affinity site にも結合する. 血小板からの V 因子放出は, 代謝阻害剤により阻止されることから, エネルギー依存性と考えられている¹¹⁾ (表 1).

この Va は Xa の特異的レセプターとしての機能のほかに, プロトロンビンの解裂を増強する¹²⁾.

血小板膜の磷脂質については, 多くの研究があるが, van Zutphen¹³⁾らは, ホスファチジルセリンが最も強い凝固作用を持つ脂質であることを示した. これは血小板膜の細胞質側に局在しているが, 血小板の活性化により, 外側にあらわれ, 同時に血小板の Va が膜面に露出するという.

さてこの磷脂質は, 従来血小板第 3 因子の本質的な作用物質とみなされていたが, その作用機序については, 必ずしも明確ではなかった.

1976年 Stenflo¹⁴⁾ がプロトロンビンの N 末端から 40 個のアミノ酸のうちに 10 個の従来知られていなかった γ-カルボキシグルタミン酸の存在を明らかにし, この γ-カルボキシグルタミン酸が Ca²⁺ を介して磷脂質と結合すること, またグルタミン酸が γ-カルボキシグルタミン酸に転化するにはビタミン K を必要とすることを明らかにした. 他のビタミン K 依存性凝固因子である VII, IX, X 因子も γ-カルボキシグルタミン酸を持ち, Ca²⁺ を介して磷脂質と結合することがわかった. 磷脂質として血液中で利用されるのは, 血小板第 3 因子である.

血小板活性化により膜面に露出した磷脂質は, Ca²⁺ の存在下で IXa と X 因子をその面上

Fig. 1 血小板上での Va, Xa, プロトロンビン, Ca⁺⁺ の反応

に結合させ, VIII 因子はこの IXa による X 因子の活性化を促進する. 微量のトロンビンで修飾された VIII 因子は, さらにその効果を促進する. そして活性化された X 因子 (Xa) は, 同時に磷脂質面上で磷脂質に結合したプロトロンビンをトロンビンに転化する. この Xa によるプロトロンビンの活性化は, V 因子により促進される. この際 Xa は 2 つの部位で血小板膜面に結合することになる (図 1). その 1 つは Xa 分子にある γ-カルボキシグルタミン酸による Ca を介しての血小板膜に露出した磷脂質との結合であり, もう 1 つは α 顆粒より放出され血小板膜面に露出した Xa のレセプターとしての V 因子との結合である.

X 因子の活性化は, 血小板のない血漿中では natural inhibitor の存在のために起こらず, 血小板膜面上のみで起こるとされ, 血小板膜面上の Xa はかなり安定であり, また血漿中の抗

Table 2 Activation-rate consequences of pairwise and combined interactions in the prothrombin activator

Activator	Substrate	Relative Rate
[Xa, Ca ²⁺]	Prothrombin	1
[Xa, Ca ²⁺]	Abnormal prothrombin*	1
[Xa, Phospholipid, Ca ²⁺]	Prothrombin	50-100
[Xa, Phospholipid, Ca ²⁺]	Abnormal prothrombin	1
[Xa, Va, Ca ²⁺]	Prothrombin	350
[Xa, Va, Ca ²⁺]	Abnormal prothrombin	300-350
[Xa, Va, Phospholipid, Ca ²⁺]	Prothrombin	20,000
[Xa, Va, Phospholipid, Ca ²⁺]	Abnormal prothrombin	†

* Abnormal prothrombin is the plasma protein isolated from the plasma of cattle fed warfarin and which does not contain the modified (γ -carboxy) glutamyl residues of normal prothrombin.

† Abnormal prothrombin is not activated in ordinary one-or two-stage assay systems.
(Jackson, C.M.& Suttie, J.W. 1977)

Table 3 血小板膜 Xa 結合能低下による出血性素因

E. N. 女性 34歳

17歳 抜歯後出血

21歳 扁桃摘出後 2日出血 2単位輸血

24歳 強度の出血のため 子宮摘出 手術後 多量輸血

31歳 後腹膜血腫

理学的所見 正常 遺伝関係 無

出血時間 血小板, 同形態 血小板凝集, 粘着, 放出, 代謝: 正常

血小板第3因子, 磷脂質: 正常

血清プロトロンビン時間, 血小板第3因子利用 (20~30%): 異常

第X因子結合正常の25%: 異常

(Weiss, et al., Miletich, et al., 1979)

Xaの影響を受けないという。これはIXaについても同様で血小板膜面上のIXaは抗IXaによる破壊から免れる¹⁵⁾。さらにトロンビンやコラゲンにより血小板から放出された血小板第4因子(PF4)がヘパリンを中和し、抗Xaのヘパリンによる増強が阻止される。

表2はXaとCa²⁺のみのプロトロンビン活性化を1としたときに、Xa, Va, 磷脂質, Ca²⁺が揃えばその20,000倍ものプロトロンビン活性化が起こることを示し¹⁶⁾、またMiletichら¹⁰⁾は溶液中のXaにくらべて血小板膜面上のXaによるプロトロンビンの活性化速度が30万倍も速いことを示した。Chesneyら⁶⁾は、このXaとVaの複合体と血小板膜面の磷脂質が血小板の第3因子活性であると考えた。したがってこれらの組合せで、あるいはそれぞれの因子、

またはこれらの結合の機序に異常があれば、出血の原因となることが考えられるのである。事実Weissら¹⁷⁾、Miletichら¹⁸⁾は、血小板のXaレセプターの異常による出血性素因の1例を報告している。

それは表3に示すように34歳の女性で、3歳のとき虫垂切除は何事もなく終えたが、17歳のとき、抜歯後に出血があり、21歳、扁桃摘出後2日間出血し、2単位の輸血を受けた。分娩後の異常出血で24歳のとき子宮摘出を受けたが、このときも輸血を必要とした。31歳のとき腹痛を訴え、後腹膜下血腫を試験開腹で発見した。その後血小板輸血で抜歯を無事に行うことができた。さらに両側卵巣摘出で輸血を受けたが、異常出血はなかった。理学的所見や血液形態学的検査では特に異常は無く、家族には、出血性

Fig. 2 Specific ^{125}I -factor Xa binding to control and binding-site-deficient patient (Miletich, et al., 1979)

素因は無い。

止血検査では、表3にみるように、血清プロトロンビン時間が明らかに短縮し、血小板第3因子利用試験は異常を示したが、他の血液凝固因子、血小板機能、血小板V因子、磷脂質などは総て正常範囲内にあった。この患者は、Miletichらにより、さらにくわしく検査された。

図2に示すように、Xaの結合能は無処置の場合に比べて、V因子を除いた対照の血小板ではほとんどみられなくなるが、これに対照のあるいは患者の血小板から得たV因子を添加すると、Xa結合能は旧に戻る。このことは、患者血小板のV因子は正常な機能を持つことを示している。血小板V因子活性は、患者血小板では、無処置でも対照の約1/3の結合能しかないが、V因子を除いた患者血小板に、患者あるいは対照の血小板から得たV因子を添加しても、前値には回復していない。

すなわちXaの結合は、正常の血小板の20～25%しか起こらない。他方異種接合では正常の75%であり、正常範囲と区別できない値である。患者の血小板第3因子利用試験の不良や、血清プロトロンビン時間の短縮は、血小板膜でのプロトロンビン活性化の異常があることを示している。トロンビンにより血小板から放出さ

れた血小板V因子活性は、患者で血小板 10^8 個当たり0.75単位で対照の0.56単位と差はない。また正常血小板での結合Xa量は、血小板 10^8 個当たり 1.65 ± 0.40 ng (1.1～2.3 ng)である。患者では0.3 ng ^{125}I -Xaで、そのときの対照の血小板では、1.2 ngであった。このように血小板膜面上でのXaのレセプターであるVaへの結合の異常による出血性素因の存在を示したのである。

V因子に関連して忘れてならないものに、protein Cがある。protein Cのトロンビンにより活性化されたprotein Caは、血小板第3因子にたいして濃度依存的な失活化作用を示すという¹⁹⁾。放出反応後のXaの血小板への結合は、protein Caの添加で阻害される²⁰⁾。しかし非活性形のprotein Cにはこの作用はみられない。このことは血管内における血小板結合性Vaの失活作用による凝固反応への制御機構にprotein Cが重要な役割を果たしていることを示している。

II. 抗血小板剤をめぐる

血栓症や動脈硬化性疾患患者の増加は、これの予防に重点がおかれ、従来の抗凝血薬療法に代って抗血小板療法が近年とみに盛んになって

Fig. 3 Diagram of action of non-steroidal anti-inflammatory agents
(Hoak, J.C., 1983)

Fig. 4 Effects of ibuprofen (Ibu) and aspirin (ASA) on thrombin-stimulated platelet TXB₂ production
(Hoak, J.C., 1983)

きた。この中でアスピリンは最も早くから用いられてきた。このアスピリンの効果はトロンボキサン (TX) A₂ 産生阻害の結果と考えられており、それは血小板のサイクロオキシゲナーゼ阻害によることが明らかにされた。

スルフィンピラゾン (アンツールン) も多くの臨床試験で抗血小板剤として抗血栓効果があるとされている²¹⁾。この効果の一部はサイクロ

オキシゲナーゼ活性を阻害し、その結果 TXA₂ の放出を抑制するためとされている。他の臨床試験では、スルフィンピラゾンは無効と報告されている²²⁾。しかしその不一致については十分説明されていない。アスピリンでも同じであるが、対象となる疾患の状態、重症度、効果の臨床的判断の定義などの差異によると考えられるが、もう一つは併用薬剤との相互作用による変

化である。

事実多くの臨床試験でスルフィンピラゾンはトランキライザー、抗凝血薬、降圧剤、抗脂血剤などの種々の薬剤と併用されている。最近ワルファリン、アスピリンあるいはサリチル酸などとの併用がスルフィンピラゾンの抗血栓効果を変化させるらしいという報告がでてきた²³⁻²⁵⁾。

Wong ら²⁶⁾は、治療量以上のサリチル酸がスルフィンピラゾンの血漿よりの消失率を増加させることをラットで見出し、そしてサリチル酸が血漿蛋白との結合部位でスルフィンピラゾンと置き代わっていることを明らかにした。Buchanan ら²⁷⁾は、アスピリンの24時間前投与の有無によるスルフィンピラゾンの分布と消失率に差はみられなかったが、アスピリン投与で末梢血流からのスルフィンピラゾンのクリアランスの増加があり、これは、両剤1週間併用したときにさらに明瞭になったという。Wong らの報告のように、アスピリンやサリチル酸が血漿蛋白からスルフィンピラゾンを置き代えてしまっているのが妥当ではないかと説明している。

もしそうなら、遊離のスルフィンピラゾンが多量に循環し、アスピリンの存在下では、肝臓の代謝を受けやすくなっていると考えられるが、アスピリンとの併用でスルフィンピラゾンの効果がみられたという Canadiann Co-operative Study Group²²⁾の報告があり、スルフィンピラゾン療法は、アスピリンとの併用で完全となるのではないかといっている。

もう一つ Hoak²³⁾の説明がある。アスピリンはサイクロオキシゲナーゼの活性部位のセリン残基をアセチル化することによって、その阻害作用を発揮する。そしてその作用は非可逆的である。ところで他の非ステロイド性抗炎症剤も血小板のサイクロオキシゲナーゼ活性の阻害剤であるが、その作用は可逆的である。これらは基質の親和性を低下させる部位で酵素と結合する。しかし基質の結合部そのものへの結合ではない。すなわち図3にみるように酵素活性をブロックする部位で結合し、基質の酵素の活性部位への結合を妨げている。そしてこの結合は

可逆的であるという。

Hoak はイブプロフェンを用いて、イブプロフェンがサイクロオキシゲナーゼを可逆的に阻害するばかりでなくアスピリンのサイクロオキシゲナーゼへの作用を阻害することを報告している。図4に示すように、 10^9 個の血小板をトロンビンと30分間インクペイトしたときのTXB₂の生成をみている。トロンビンがない場合は、血小板のTXB₂生成は20 pmol 以下である。トロンビン添加で3,500 pmol のTXB₂が生成される。100 μ M のイブプロフェン添加ではTXB₂の生成はほとんど0になり、あらかじめイブプロフェンを加え、ついでこれを除くと、TXB₂生成量は3,800 pmol と回復し、イブプロフェンの作用が可逆的であることが示された。ところがアスピリンでは、これを除いても、TXB₂の生成は回復しない。すなわち非可逆的である。そしてイブプロフェンとアスピリンを同時に添加すると、TXB₂の生成量は2,500 pmol を示し、アスピリンの効果がイブプロフェンにより阻止されることを示した。

このことは、同じ血小板サイクロオキシゲナーゼ阻害作用を持つ薬剤の併用は、効果の上で問題のあることを推定させる。このHoak らの説明は大変魅力的であるが、前述のBuchananの報告もあり、その理由はまだ完全に解明されたとはいえないのである。

なお、アスピリンは、血小板のみならず、血管内皮のサイクロオキシゲナーゼへも作用し、プロスタサイクリン(PGI₂)生成を阻害するが、血小板のサイクロオキシゲナーゼは、血管内皮のそれよりアスピリンへの感受性が強く²⁹⁾、また内皮のサイクロオキシゲナーゼ活性は、アスピリンが除かれれば、回復しやすい。これは、多分新しくサイクロオキシゲナーゼ生成を反映すると考えられる蛋白合成能力に依存するという³⁰⁾。事実少量のアスピリンで血小板のTXA₂生成を阻止できるし、毎日0.45 mg の7日間投与で尿中6-ケト-PGF_{1 α} の排泄の減少をみることなく、血小板のTXA₂生成を抑えることができる³¹⁾。

問題は、このような少量のアスピリン投与で抗血栓効果が得られるか、この効果の総てが血

小板のサイクロオキシゲナーゼ阻害によるものかという点である。わが国では、前川ら³²⁾は、家兎の実験でコラゲン凝集の抑制がみられたときは、抗血栓作用が認められる³³⁾こと、また臨床例で 300 mg のアスピリンの 3 日毎日の服用で、血小板のマロンディアルデヒド (MDA) 産生を抑え、コラゲンによる血小板凝集を十分抑制することを観察し、コラゲン凝集抑制を目処に少量のアスピリンを間欠投与することが好ましいといっている。

ところで、Buchanan ら³⁴⁾は、アスピリンには、2 種類の血小板機能抑制作用があつと報告した。すなわち少量のアスピリンと、多量のアスピリンによるものである。多量のアスピリンの抗血小板効果の機序は明らかではないが、TXA₂ の生成低下と同時にアラキドン酸も 1 つの代謝経路であるリボキシゲナーゼにより生成される 12-hydroxyeicosatetraenoic acid (12-HETE) の生成低下によるのではないかという。12-HETE は血小板凝集解離阻止に重要とされている³⁵⁾。アスピリンは 12-hydroperoxyeicosatetraenoic acid からの 12-HETE への過酸化を阻害する。したがって多量のアスピリンが TX と一緒に 12-HETE 産生を抑える可能性があり、これが抗血小板作用効果を示すと考えるのである。リボキシゲナーゼ経路についての研究は、まだ十分でなく、今後が期待される。

III. 男と女をめぐって、動脈硬化とアスピリン効果

血栓発症の基盤として動脈硬化が重要視されているが、疫学的に閉経前の女性は、同年齢の男性に比して、動脈硬化性疾患の出現頻度が低いとされており、女性ホルモンの抗動脈硬化作用が推定されている。張³⁶⁾³⁷⁾は、血管の PGI₂ と TXA₂ のバランスに対する女性ホルモンの作用を系統的に検討している。ラットにエストラジオールあるいはテストステロンを投与した後に、大動脈における PGI₂ 生成と血小板の TXA₂ の合成能を比較した。いずれも血小板の TXA₂ の生成には影響を与えなかったが、大動脈の PGI₂ 合成に対しては、エストラジオ

Table 4 Effects of estradiol and testosterone on prostacyclin production

Group	No. of rats	Prostacyclin production ng/mg dry aorta
Control	7	47.6±4.4 (100)
Estra 0.1 mg/kg	6	62.4±6.0* (131)
diol 0.5 mg/kg	7	76.1±6.1** (160)
Control	13	53 ±2.9 (100)
Testosterone	13	35 ±2.0** (64)
* p<0.001 **p<0.01		(Chang 1983)

ールは促進的に、テストステロンは抑制的に作用することを明らかにし、血小板が動脈硬化の発症に重要な役割を果たすという考え方³⁸⁾からいえば、TXA₂ とのバランスにおいて PGI₂ の減少は、血管壁における凝集塊形成に傾き、動脈硬化性変化を惹起し、これを促進するであろう。張の成績は、性ホルモンによる動脈硬化症発生の差異について、1 つの解答を与えている。(表 4)

アスピリンの抗血栓効果が、男性に限られたと、Canadian Cooperative Study Group²²⁾が報告している。なぜアスピリンが男性だけに有効なのか、次のような報告がある。

Coppe ら³⁸⁾は、女性は男性より血小板数が多く、血小板凝集能も強く、またアスピリン投与後でも、高値が続き、血清アセチルサリチル酸濃度が高いことを示した。Kelton ら³⁹⁾は、血漿アセチルサリチル酸濃度、血漿サリチル酸濃度が女性では、男性より高いが、コラゲン刺激 TXA₂ 生成の抑制には差がないとした。Buchanan ら⁴⁰⁾は、動物実験で、血小板のコラゲン凝集、TXB₂ 放出、血管壁の PGI₂ 産生等への阻害は、雌雄間で差はないが、人への投与では、女は男よりアスピリンの吸収が早く、かつ半減期が短く、水解速度の速いことを明らかにして、アスピリンの臨床効果の性差は、アスピリンの血小板への作用の差ではなく、アスピリンの吸収、排泄速度の差ではないかといっている。いずれにせよ、抗血小板剤の臨床効果判定には、種々の条件を考慮に入れる必要があることは、スルフィンピラゾンの場合と同様である。

以上、現在わが国では余り取り上げられていないと思われる血小板をめぐる 2, 3 の話題に

について紹介した。

文 献

- 1) Bizzozzero, J.: Ueber einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. Virchow's Arch. Path. Anat. u. Physiol. u. für klin. Med., **90**; 261~332, 1882.
- 2) Langdell, R.D., Wagner, R.H., Brinkhous, K.M.: Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting tests. A presumptive test for hemophilia and a simple one-stage antihemophilic factor assay procedure. J. Clin. Med., **41**; 637, 1953.
- 3) Ware, A.G., Fahey, J.L., Seegers, W.H.: Platelet extracts, fibrin formation and interaction of purified prothrombin and thromboplastin. Am. J. Physiol., **154**; 140~147, 1948.
- 4) Hjort, P., Rapaport, S.I., Owren, P.A.: Evidence that platelet accelerator (Platelet factor 1) is absorbed plasma proaccelerin. Blood, **10**; 1139~1150, 1955.
- 5) Walsh, P.N.: Albumin density gradient separation and washing of platelets and the study of platelet coagulant activities. Br. J. Haematol., **22**; 205~217, 1972.
- 6) Chesney, C.H., Pifer, D., Colman, R.W.: Subcellular localization and secretion of factor V from human platelets. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **78**; 5180~5184, 1981.
- 7) Østerud, B., Rapaport, S.I., Lavine, K.K.: Factor V activity of platelets: Evidence for an activated factor V molecule and for a platelet activator. Blood, **49**; 819~834, 1977.
- 8) Tracy, P.B., Peferson, J.M., Nesheim, M.E., McDuffie, F.C., Mann, K.G.: Interaction of coagulation factor V and factor Va with platelet. J. Biol. Chem., **254**; 10354~10361, 1979.
- 9) Kane, W.H., Lindhout, M.J., Jackson, C.M., Majerus, P.W.: Factor Va dependent binding of factor Xa to human platelets. J. Biol. Chem., **225**; 1170~1174, 1980.
- 10) Miletich, J.P., Jackson, C.M., Majerus, P.W.: Properties of factor Xa binding site on human platelets. J. Biol. Chem., **253**; 6908~6916, 1978.
- 11) Chesney, C. McL., Pifer, D.D., Colman, R.W.: The role of platelet factor V in prothrombin conversion. Thrombos. Res., **29**; 75~84, 1983.
- 12) Nesheim, M.E., Taswell, J.B., Mann, K.G.: The contribution of bovine factor V and factor Va to the activity of prothrombinase. J. Biol. Chem., **254**; 10952~10962, 1979.
- 13) van Zutphen, H., Bevers, E.M., Hemker, H.C., Zwaal, R.F.: Contribution of the platelet factor V content to platelet factor 3 activity. Br. J. Haematol., **45**; 121~131, 1980.
- 14) Stenflo, J.: A new vitamin K-dependent protein. Purification from bovine plasma and preliminary characterization. J. Biol. Chem., **251**; 355~363, 1976.
- 15) Walsh, P.N.: Platelet coagulation activities and hemostasis. A hypothesis. Blood, **43**; 597~605, 1974.
- 16) Jackson, C.M., Suttie, J.W.: Recent developments in understanding the mechanisms of vitamin K and vitamin K-antagonist drug action and the consequences of vitamin K action in blood coagulation. Progr. in Hematol. Vol. X p. 333~359, Brown, E.B. ed., Grunne Stratton, New York, 1977.
- 17) Weiss, H.J., Vicic, W.J., Lages, B.A., Rogers, J.: Isolated deficiency of platelet procoagulant activity. Am. J. Med., **67**; 206~213, 1979.
- 18) Miletich, J.P., Kane, W.H., Hofmann, S.L., Stanford, N., Majerus, P.W.: Deficiency of factor Xa-factor Va binding sites on the platelets of a patient with a bleeding disorder. Blood, **54**; 1015~1022, 1979.
- 19) Comp, P.C., Esmon, C.T.: Activated protein C inhibits platelet prothrombin converting activity. Blood, **54**; 1272~1281, 1979.
- 20) Dahlbäck, B., Stenflo, J.: Inhibitory effects of activated protein C on activating of prothrombin by platelet bound factor Xa. Eur. J. Biochem., **107**; 331~335, 1980.
- 21) Margulies, E.H., White, A. M., Sherry, S.: Sulfinpyrazone: a review of its pharma-

- cologic properties and therapeutic use. *Drugs*, **20**; 179~197, 1980.
- 22) The Canadian Co-operative Study Group: A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N. Engl. J. Med.*, **299**; 53~59, 1978.
- 23) Ali, M., McDonald, J.W.D.: Interference by sulfinpyrazone and salicylate of aspirin inhibition of platelet cyto-oxygenase activity. *Prostaglandins and Medicine*, **3**; 327~332, 1979.
- 24) O'Reilly, R.A., Gonlast, D.A.: Competitive interaction sulfinpyrazone and phenylbutazone with racemic warfarin. Alteration in vivo of free fraction of plasma warfarin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **219**; 691~694, 1981.
- 25) Cerletti, C., Livio, M., DeGaetane, G.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs react with two sites on platelet cyclooxygenase. Evidence from in vivo drug interaction studies in rats. *Biochim. Biophys. Acta*, **714**; 122~128, 1982.
- 26) Wang, L.T., Butter, H.S., Solomonraj, G., Thomas, B.M.: Effect of salicylate on the fate of [3 H] sulfinpyrazone in rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **66**; 763~768, 1981.
- 27) Buchanan, M.R., Endrey, L., Giles, A.R., Rosenfeld, J.: The effect of aspirin on the pharmacokinetics of sulfinpyrazone in man. *Thrombos. Res. suppl. IV*; 145~152, 1983.
- 28) Hoak, J.C.: Mechanisms of action: aspirin. *Thrombos. Res. suppl. IV*; 47~51, 1983.
- 29) Baenziges, N.L., Dillender, M.J., Majerus, P.W.: Cultured human skin fibroblasts and arterial cell produce a labile platelet-inhibitory prostaglandins. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **78**; 294~301, 1977.
- 30) Czervionke, R.L., Smith, J.B., Fry, G.L., Hoak, J.C.: Inhibition of prostacyclin by treatment of endothelium with aspirin. *J. Clin. Invest.*, **63**; 1089~1092, 1979.
- 31) Patrignani, P., Filibazzi, P., Patrono, C.: Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J. Clin. Invest.*, **69**; 1366~1372, 1980.
- 32) Maekawa, T., Arai, H., Kobayashi, N.: The effect of aspirin on platelets and experimental thrombosis. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, **60** (suppl.); 363~370, 1970.
- 33) 田中昇三, 小林紀夫, 前川 正: 血栓予防のためのアスピリン投与に関する一考察. *北関東医学*, **28**; 293~300, 1974.
- 34) Buchanan, M.R., Rischke, J.A., Hirsh, J.: Aspirin inhibits platelet function independent of the acetylation of cyclo-oxygenase. *Thrombos. Res.*, **25**; 363~373, 1982.
- 35) Dutilh, C.E., Haddman, E., Dan, J.A., Ten Hoor, F.: The role of arachidonate lipooxygenase and fatty acids during irreversible blood platelet aggregation in vitro. *Prostaglandins and Medicine*, **6**; 111~126, 1981.
- 36) Chang, W.C., Nakao, J., Neichi, T., Orimo, H., Murata, S.: Effects of estradiol on the metabolism of arachidonic acid by aortas and platelets in rats. *Biochem. Biophys. Acta*, **664**; 291~297, 1981.
- 37) Nakao, J., Chang, W.C., Murata, S., Orimo, H.: Estradiol-binding sites in rats aortic smooth muscle cells in culture. *Atherosclerosis*, **38**; 75~80, 1981.
- 38) Coppe, D., Weissinger, J.J., Ramsil, B.J., Harris, N., Salzman, E.: Sex difference in platelet response to aspirin. *Thrombos. Res.*, **23**; 1~21, 1981.
- 39) Kelton, J.G., Carter, C.J., Rosenfeld, J., Massicotte-Nolan, M.P., Hirsh, J.: Sex-related differences in the efficacy of acetylsalicylic acid (ASA): the absorption of ASA and its effect on collagen-induced thromboxane B_2 generation. *Thrombos. Res.*, **24**; 163~168, 1981.
- 40) Buchanan, M.R., Rischke, J.A., Butt, R., Turpie, A.G.G., Hirsh, J., Rosenfeld, J.: The sex-related differences in aspirin pharmacokinetics in rabbits and man and its relationship to antiplatelet effects. *Thrombos. Res.*, **29**; 125~139, 1983.