

学内グラント 終了時報告書

平成20年度 学内グラント報告書

サブスタンス P による血小板凝固活性亢進の分子機構と 痛み治療の役割の検討

研究代表者 東 俊晴(埼玉医科大学 医学部 麻酔科)

研究分担者 菊地 博達*, 成田 弥生*, 塚本 真規*

緒 言

科学的根拠に基づいた疼痛の制御は麻酔科診療の根幹をなしている¹⁾。今日では麻酔・疼痛治療が周術期の短期的・長期的予後に影響を与える可能性が示唆されており、神経ブロックによる鎮痛は静脈血栓塞栓症(VTE)などの血栓症に起因する周術期の致命的合併症を有意に減少することなどが報告されている²⁾。

周術期VTEの本邦における発症頻度は2762件に1件であり、現在ではそれほど稀な合併症ではないと認識されている。死亡率は21.8%であり、発症すると救命は甚だ困難である³⁾。そのため、現在の周術期診療では血栓の発生予防に管理上の重点が置かれている。周術期VTEの原因となる深部静脈血栓症(DVT)を予防するためには、抗凝固薬の使用がもっとも有効であるが、脊椎手術など一部の術式では周術期の抗凝固治療は推奨されていない。また前述のように、神経ブロックによる疼痛治療はVTEに由来する周術期合併症の発生を減少するが、神経ブロックにともなう医原性血腫の発症リスクは抗凝固治療により劇的に増大するため、これらの併用は禁忌である。これらのことから、麻酔・疼痛治療が止血機能を修飾するのであれば、よりよい疼痛管理は周術期の致命的合併症を減少させる有効な手段となりえる。

最近、痛みの伝達物質であるサブスタンスP(SP)の受容体(NK1受容体)アンタゴニストは開腹術後の腹腔内癒着を有意に抑制することが、動物実験により示された⁴⁾。NK1受容体は血小板にも存在し、血小板凝集を惹起することも報告されている^{5,6)}。しかしながら、痛みやSPがどのような分子薬理学的機序によりフィブリン形成や止血機能を修飾するか、についての詳細は未だ不明である。

血小板機能のひとつに、血小板表面に特定のリン

脂質(ホスファチジルセリン)を表出させ血液凝固を促進する作用である、血小板凝固活性(platelet procoagulant activity)が知られている⁷⁾。われわれは血小板凝固活性を定量評価するための測定系を構築し、実験的研究を継続してきた。これまで得られた知見から、(1)SPは血小板凝固活性を亢進すること、(2)SPが血小板凝固活性を亢進する作用はNK1受容体を介して起こること、(3)そこに白血球が関与すること、などが確認されている^{8,9)}。

また、若干の周術期患者ならびにペインクリニック診療中の患者から得られた知見により、(1)SPによる血小板凝固活性の亢進には個人差があるが、(2)SPによる血小板凝固活性の亢進と全血中NK1受容体のmRNA発現レベルとの間に関連があり、(3)NK1受容体のスプライスバリエーションの中でも、炎症により誘導される全長(full-length)NK1受容体の発現が重要であること、(4)手術や急性炎症を介してSPに対する反応性を獲得する患者がいること、などを確認し報告している¹⁰⁾(研究成果リスト2-6,8,9)。

SPの血中レベルは疼痛によって増加するため、周術期の疼痛に関連するVTEの発生に対して、SPによる血小板凝固活性の亢進作用が重要な役割を演じている可能性は高い。そこで、われわれは現在進行中の本研究により、周術期VTEを予防するための薬理学的疼痛管理法を探索中である。この報告書では、現時点で得られている所見から、周術期の麻酔管理とNK1受容体を介する血小板凝固活性亢進との関連について中間報告する。

方 法

1. 対象の割り付けと麻酔管理法

全身麻酔下に腰部脊柱管狭窄症に対する脊椎手術を計画された患者を対象とした。倫理委員会の承認を得た後、文書による承諾を受けた12人を無作為にレミ

* 埼玉医科大学 医学部 麻酔科

フェンタニル使用群 (R) と非使用群 (C) の二群に割り付けた。手術室入室後、仰臥位で末梢静脈ラインを確保し、クエン酸採血管 (終濃度 0.38%) ならびにパクスジーン RNA 採血管を用いて麻酔前採血を行った (第一相, Ph1)。通常監視装置 (心電図, 非観血的血圧測定, パルスオキシメトリー, カプノメトリー) の他, 鎮静レベルの指標として bispectral index (BIS) センサーを装着した後, フェンタニル 0.2 mg とプロポフォールの静脈投与 (IV) で全身麻酔導入を行い, ロクロニウム (0.6 mg/kg 体重, IV) で筋弛緩を得た後気管挿管を行った。プロポフォールはコンピューターを内蔵する専用シリンジポンプを用いた血中濃度予測により, 3–5 µg/ml を維持する target-controlled infusion を行った。レミフェンタニルは R 群のみ導入開始時にシリンジポンプを使用して 0.25 µg/kg/min の持続投与 (IV) を開始し, 術野の閉創まで継続した。気管挿管が適切であることを確認した後は, 出来る限り速やかに腹臥位に体位変換した。その際, プロポフォールの持続投与を終了し, セボフルランによる維持を開始した。セボフルランは BIS 値 45–50 を目標に調節した。平均動脈圧 60 mmHg を維持できない場合, エフェドリン 4 mg (IV) を使用した。エフェドリンが無効と判断された場合フェニレフリン 0.1 mg (IV) を使用した。一方, 手術に不適切な高血圧であると判断した場合, ニカルジピン 0.5–1 mg (IV) を使用した。手術の主要操作が終了し, 創洗浄を開始した際に二度目の採血を行った (第二相, Ph2)。

2. 下肢静脈超音波画像診断

術前 DVT の有無を検索するため, 手術の 1–3 日に下肢静脈超音波画像診断を施行した。膝窩部より中枢に血栓が認められた場合, 除外症例とし専門医への紹介を優先した。麻酔導入後と手術終了後にも大腿部から膝窩部まで超音波画像診断を施行し, 高リスク DVT の術中発生の有無を確認した。

3. 血小板凝固活性

血小板凝固活性の指標として, クエン酸化全血のカルシウム再加とセライト刺激に続く経時的粘弾性変化をソノクロット (Science 社製) を用いて既報の方法に従い測定した⁹⁾。測定開始直前に専用キューベット内でクエン酸化全血 (250 µl) と各種試薬 (98 µl), 塩化カルシウム (2 M, 2 µl) をセライト粉末と混合した。クロットシグナル (0–200 arbitrary unit, au) は, 試料に浸漬した 1 µm, 200 Hz で振動するディスプレイブルプローブの機械的インピーダンスを電気信号に変換したものであり, これを試料の混合から 15 分間記録した。Ph1 と Ph2 で得られたクエン酸化全血に SP (10^{-8} M) を添加した試料と, SP と同時に NK1 受容体アンタゴニストである Spantide (10^{-6} M) を添加した試料を測定し比較した。フィブリンゲル強度の指標としてクロットシグナルの経時変化を記録した波形下部面積 (AUC) を算

出し使用した。フィブリンゲル形成速度の指標としてクロットシグナルが 20 au に達する時間 (T20) を使用した。また dAUC を (SP を添加した検体の AUC) – (同じ血液試料から得られ SP + Spantide を添加した検体の AUC) と定義し, NK1 受容体を介する SP 刺激によるフィブリンゲル強化の指標とした。dT20 を (SP を添加した検体の T20) – (同じ血液試料から得られ SP + Spantide を添加した検体の T20) と定義し, NK1 受容体を介する SP 刺激によるフィブリンゲル形成促進の指標とした。

ソノクロットにおいて, 血小板ピークは, 血液試料の粘弾性を経時的に記録する際, 単峰性あるいは多峰性の上に凸のカーブとして現れる (図 1)。NK1 受容体を介する SP による血小板ピーク出現の加速の有無を記録し, 後述する full-length NK1 受容体の mRNA レベルの発現と比較した。

4. リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR)

パクスジーン RNA 採血管で採取した全血は, 採血後二時間以上室温に放置された後, RNA 抽出まで –20°C で保管された。内溶液のうち, 3.6 mL を 15-mL コニカルチューブに移し, 3000 g で 10 分間遠沈した後上清を除去した。得られたペレットを NucleoSpin RNA II (Macherey-Nagel 社製) に付属する lysis buffer (350 µl) に溶解し, 添付マニュアルに従い total RNA を抽出した。RNA 抽出後は TaKaRa PrimeScript RT reagent Kit を使用して速やかに逆転写を行った。作成した相補的 DNA (cDNA) は PCR 開始まで –20°C で保存した。リアルタイム PCR は ABI Prism 7900HT (Applied Biosystems 製) を使用した。終量 25 µl の反応溶液を作成し (TaKaRa SYBR Premix Ex Taq, 12.5 µl; sense primer, 10 µM, 0.5 µl; antisense primer, 10 µM, 0.5 µl; cDNA, 1 µl) 95°C • 10 sec で初期変性を行い, 95°C • 15sec, 60°C • 60 sec の条件で 45 サイクルの PCR 反応を行った後, 60°C から 95°C の融解曲線を記録した。表 1 に β -actin と二つの NK1 受容体スプライスバリエーション (truncated と full-length) に対するプライマーを示している。Full-length の NK1 受容体に対する PCR のみ cDNA を 2 µl とした。

5. 統計学的検討

C 群と R 群の比較は対応のない t 検定あるいは χ^2 検定を施行した。ソノクロットの定量的指標である AUC ならびに T20 の評価は多因子分散分析で行い, 水準間比較に Fisher の最小有意差法を施行した。血小板ピークの加速と Full-length NK1 受容体発現の因果関係は χ^2 検定により評価した。有意水準は $P < 0.05$ とした。

結 果

対象患者の背景因子を表 2 に示している。C 群と R 群に属する対象患者の年齢, 男女比, 身長, 体重, 麻酔時間, 手術時間に有意差は認められなかった。両群

のレミフェンタニルを除く麻酔薬使用量, 昇圧薬, 降圧薬の使用率, 輸液量, 出血量, 尿量に有意な差は認められなかった(表3). 術前の下肢静脈超音波画像診断により, VTEの発症リスクが高いとされる膝窩部より中枢の血栓が存在した症例は認められなかったが, R群の一人に右ひらめ筋内のDVTを認めた. 手術前後のDVTスクリーニングで, 新たな血栓の発生が認められた症例はなかった.

ソノクロットで認められる血小板ピーク(図1)の高さは血液試料中に発生したクロットの最大弾性を示し, 血小板数とその機能に依存すると報告されている¹¹⁾. また, ピーク出現までの時間はAnnexin-Vの存在下に遅延する⁹⁾. Annexin-Vは, 血小板細胞膜に豊富に存在するリン脂質であるホスファチジルセリンの阻害薬である. ホスファチジルセリンは血液凝固の最終ステップを触媒するprothrombinase complexと血小板表面で結合し, 血液凝固の足場となる⁷⁾. そのため, ソノクロットにおける血小板ピークの加速は血小板凝固活性を反映していると考えられる⁹⁾. 今回の検討において, SPによる血小板ピークの加速はfull-length NK1受容体のmRNA発現の有無と弱い相関があり($P=0.10$), われわれの過去の報告を支持する結果となった(成果リスト9).

これまでわれわれは, ソノクロット測定において, SPによるNK1受容体を介する血小板ピーク出現の加速と, セライトの添加から一定時間が経過した時点で

のクロットシグナルの変化を評価の対象としてきた⁹⁾. しかしながら, 血小板ピークの発生時間帯は固体ごとに大きなバラつきがある. そこで本研究では, 新たな定量的指標としてAUC(フィブリンゲル強度の指標)とT20(フィブリンゲルの発生速度)を評価した(表4). AUCは麻酔開始前の試料と術中の試料(Ph 1 vs Ph 2)で有意に異なり, Ph 2のAUCはPh 1より有意に低かった. しかし, レミフェンタニルの使用(C群 vs R群)やNK1受容体刺激の有無(SP vs SP + Spantide)に

表 3. 薬物使用量と水分出納

	C 群	R 群	(P)
レミフェンタニル使用量(mg)	0	2.93 ± 0.72	評価せず
プロポフォール使用量(mg)	245 ± 81	238 ± 77	P = 0.876
ロクロニウム使用量(mg)	48.3 ± 11.3	46.7 ± 8.2	P = 0.775
セボフルラン使用量(%min)	406 ± 180	275 ± 150	P = 0.203
エフェドリン使用量(mg)	6.7 ± 4.8	8.7 ± 9.3	P = 0.650
エフェドリン使用率	5/6 (83%)	4/6 (67%)	P = 1.000
フェニレフリン使用率	2/6 (33%)	0/6 (0%)	P = 0.439
ニカルジピン使用率	3/6 (50%)	0/6 (0%)	P = 0.182
アトロピン使用率	0/6 (0%)	1/6 (17%)	P = 1.000
細胞外液輸液量(ml)	2025 ± 660	1683 ± 513	P = 0.340
出血量(ml)	123 ± 109	29 ± 19	P = 0.063
尿量(ml)	113 ± 140	118 ± 115	P = 0.951

表 1. PCR primers

β-actin		
Sense	5'-GTGGGGCGCCCCAGGCACCA-3'	
Antisense	5'-CTCCTTAATGTCACGCACGATTTC-3'	
NK1 受容体		
Truncated		
Sense	5'-TCTTCTTCCTCCTGCCCTACATC-3'	
Antisense	5'-TGGAGAGCTCATGGGGTTGGGATCCT-3'	
Full-length		
Sense	5'-TCTTCTTCCTCCTGCCCTACATC-3'	
Antisense	5'-AGCACCGGAAGGCATGCTTGAAGCCCA-3'	

表 2. 患者背景

	C 群	R 群	(P)
年齢(歳)	73.7 ± 6.0	64.2 ± 13.9	P = 0.156
性別(男/女)	3/3	4/2	P = 1.000
身長(cm)	154 ± 13	162 ± 15	P = 0.372
体重(kg)	57.8 ± 9.5	64.2 ± 16.4	P = 0.432
麻酔時間(分)	250 ± 57	217 ± 81	P = 0.429
手術時間(分)	166 ± 44	135 ± 76	P = 0.409

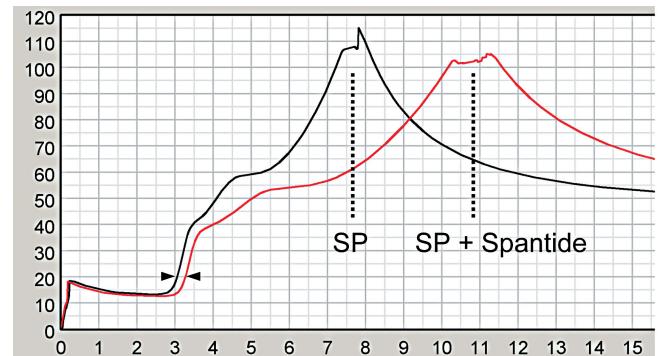


図 1. 典型的なソノクロット波形を示している. 横軸は時間(分). 縦軸はクロットシグナル(arbitrary unit, au). クロットシグナルは試料に浸漬した1 μm, 200 Hzで振動するディスプレイプローブの機械的インピーダンスを電気信号に変換したもの. 専用キューベット内でクエン酸化全血(250 μl)と試薬(98 μl), 塩化カルシウム(2 M, 2 μl)を混合した直後に記録を開始した. この典型例では, 血小板ピークは単峰性の上に凸のカーブとして現れている. サブスタンスP(SP, 10⁻⁸ M)を添加した試料の血小板ピーク(SP)は, SPと同時にSpantide(10⁻⁶ M)を添加した試料の血小板ピーク(SP + Spantide)より早く出現している(血小板ピークの加速). 測定開始からクロットシグナルが20 auを超えるまでの時間をT20(矢印), 測定開始から15分までの波形下部面積をAUCと定義した.

は影響を受けなかった. これらのことから, 周術期に発生する血栓の強度は全身麻酔管理という介入によって弱まるが, 少なくとも今回の研究では術中オピオイドの使用量には強い影響を受けないことが示唆された. T20 も同様に Ph1 と比較して Ph2 で有意に延長したが, C 群と R 群の群間有意差は認められず, NK1 受容体刺激による有意差も認められなかった. これらのことから周術期の血栓形成速度も全身麻酔管理で延長するが, オピオイド使用量には影響を受けないと考えられた.

NK1 受容体刺激は AUC と T20 を有意に変化させなかった (表 4). しかしながら前述のごとく, full-length NK1 受容体の発現は血小板凝固活性に影響を与えることが示唆されている. そこで, NK1 受容体を介する SP 刺激による AUC と T20 の変化 (それぞれ dAUC と dT20) に対する full-length NK1 受容体の発現, 測定時相 (Ph1 vs Ph2), レミフェンタニルの使用 (C 群 vs R 群) の影響を検討した. dAUC はこれらの因子による影響を受けなかった. 一方 dT20 は個別の要因による影響は受けなかったが, full-length NK1 受容体の発現と測定時相 (Ph1 vs Ph2) の間に相互作用が認められた ($P = 0.01$). Full-length NK1 受容体が発現している症例では, Ph1 と比較し Ph2 で dT20 の短縮, すなわち, SP によるフィブリンゲル形成の有意な加速が検出された (図 2).

考 察

われわれはこれまでの一連の予備的研究を通して, 痛みの伝達物質である SP が末梢血血小板あるいは白血球の NK1 受容体を介して血小板凝固活性を亢進する可能性を指摘してきた^{8,9)}. 今回の研究では, 血小板凝固活性の生体侵襲による亢進を制御する方法を模索するため, 術中オピオイドの使用に焦点をあてて

表 4. 各要因による AUC ならびに T20 の変化

AUC (au・sec)			(P)
C 群 対 R 群	43316 ± 8925	41437 ± 5620	$P = 0.405$
Ph1 対 Ph2 *	44683 ± 6278	40070 ± 7935	$P = 0.045$
SP 対 SP + Spantide	42115 ± 6887	42638 ± 8090	$P = 0.816$
T20 (sec)			
C 群 対 R 群	212 ± 57	193 ± 24	$P = 0.133$
Ph1 対 Ph2 *	184 ± 20	220 ± 54	$P = 0.007$
SP 対 SP + Spantide	203 ± 38	201 ± 50	$P = 0.866$

ソノクロットで得られた AUC ならびに T20 に対する①レミフェンタニル使用 (C, R), ②測定時相 (Ph1, Ph2), ③刺激薬 (SP, SP + Spantide) の影響. 三元配置分散分析により, 測定時相は AUC ならびに T20 に有意な影響をあたえたが, 他の要因は影響しなかった. Ph1 と比較して Ph2 では AUC は有意に低下し, T20 は有意に延長した (* $P < 0.05$).

検討を行った. 形成される血栓の強度と血栓形成速度は「麻酔を受けること」によって抑制された. このことは, 全身麻酔管理が血栓形成を抑制することを示し, 麻酔による好ましい抗侵襲作用と受け取ることが出来る.

全身麻酔管理において強力な鎮痛薬として使用されるオピオイドは, SP による G 蛋白を介する細胞内情報伝達を抑制する薬理作用を持つことが知られている. しかしながら今回の検討では, レミフェンタニルの術中使用による有意な血栓形成能の変化は検出されなかった. 一方, 今回の研究では, 両群の患者にセボフルランを使用して鎮静管理を行った. 鎮静薬の使用量はオピオイド鎮痛薬によって影響を受ける. そのため, セボフルラン使用量は C 群で $406 \pm 180\%$ min に対し R 群で $275 \pm 150\%$ min ($P = 0.1326$) と統計学的有意に至らなかったが, C 群で平均使用量が多かった. エフェドリンの使用量に有意差は認められなかったが, C 群ではエフェドリンの昇圧効果が不十分のためフェニレフリンを使用した症例が 2 例あった. 逆に, 高血圧のためニカルジピンを使用した症例が C 群に 3 例あったが, R 群ではこれらの薬は使用されなかった. 出血量は C 群で 123 ± 109 ml に対し R 群で 29 ± 19 ml ($P = 0.0617$) と有意水準に至らなかったが, R 群の出血は 50 mL 未満であったのに対して, C 群では 50% の症例で 100 mL を越えた. これらのことから, セボフルラン使用量は患者への侵襲あるいはその制御

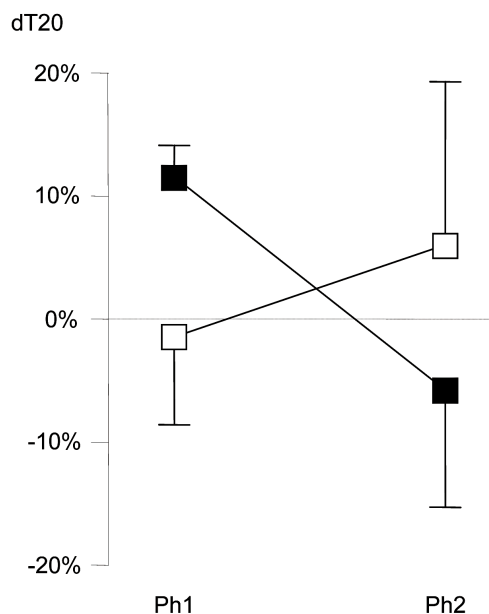


図 2. Full-length NK1 受容体 mRNA が検出された検体 (■) と検出されなかった検体 (□) の二つの測定時相 (Ph1 と Ph2) における dT20. dT20 は (SP を添加した検体の T20) - (同じ血液試料から得られ SP + Spantide を添加した検体の T20) として算出し, SP + Spantide を添加した検体の T20 に対する % の平均値 + 標準偏差として示している.

に対して何らかの影響を与え、オピオイドの効果に対して相互作用を及ぼしている可能性が推測される。これらの疑問を解決するため、現在進行中の同一シリーズの比較試験では、術中に使用する鎮静薬としてセボフルレンと静脈麻酔薬であるプロポフォールと比較検討を行っている。

われわれはこれまでの一連の研究から、full length NK1 受容体の発現がSP 刺激による血栓形成速度に影響を与える可能性を示唆してきた(研究成果リスト9)。今回の研究では、full length NK1 受容体を発現した患者では、SP による血栓形成速度の亢進作用は手術・麻酔によって増強したが、このスプライスバリエントを発現していない患者ではSP による血栓形成速度の変化は認められなかった。

またわれわれは、今回の臨床比較試験と平行してNK1 受容体を介する血小板凝固活性の亢進に関わる分子薬理学的機序の検討作業を進めている。NK1 受容体を介する血小板凝固活性の亢進には、G 蛋白による細胞内情報伝達の介在が示唆されるため、細胞内カルシウム濃度の変化が活性制御に関与すると考えられる。このことに関して、生体内で痛みや温度のセンサーとして機能する細胞膜カルシウムチャネルであるtransient receptor potential (TRP) 受容体が白血球と血小板に発現し、血小板凝固活性に関与するという証拠を得つつある(研究成果リスト11)。今後さらに検討を続けることにより、これらの細胞のNK1 受容体を介した血栓形成の促進ならびに強化の病態生理学的機構を解明し、NK1 受容体スプライスバリエントの発現制御を指標として臨床薬理学的VTE 予防の方法を確立してゆきたい。

引用文献

- Provenzano D, Grass JA. Is epidural analgesia superior to IV-PCA? In: Fleisher LA, editor. Evidence-based practice of Anesthesiology. Pennsylvania: Saunders;2004.p.441-8.
- Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, Zundert AV, et al. BMJ 2000;321:1493-7.
- 黒岩政之, 古家 仁, 瀬尾憲正, 入田和男, 澤 智博, 伊藤 誠, 他. 2004 年周術期肺塞栓症発症調査結果からみた本邦における周術期肺血栓塞栓症発症頻度とその特徴. 麻酔 2006;55:1031-8.
- Reed KL, Fruin AB, Gower AC, Stucchi AF, Leeman SE, Becker JM. A neurokinin 1 receptor antagonist decreases postoperative peritoneal adhesion formation and increases peritoneal fibrinolytic activity. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:9115-20.
- Graham GJ, Stevens JM, Page NM, Grant AD, Brain SD, Lowry PJ, et al. Tachykinins regulate the function of platelets. Blood 2004;104:1058-65.
- Jones S, Tucker KL, Sage T, Kaiser WJ, Barrett NE, Lowry PJ, et al. Peripheral tachykinins and the neurokinin receptor NK1 are required for platelet thrombus formation. Blood 2008;111:605-12.
- Zwaal RFA, Schroit AJ. Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells. Blood 1997;89:1121-32.
- 東俊晴. 白血球NK1 レセプターを介した神経キニンによる止血機能の修飾. 侵襲と免疫 2007; 16:123-30.
- Azma T, Matsubara Y, Kinoshita H, Hidaka I, Shiraishi S, Nakao M, et al. Prothrombotic roles of substance-P, neurokinin-1 receptors and leukocytes in the platelet-dependent clot formation in whole blood. J Thromb Thrombolysis 2009;27:280-6.
- Azma T, Matsubara Y, Yamasaki K, Matsumoto C, Nakao M, Hayashida M, et al. Whole Blood mRNA for Full-Length Neurokinin-1 Receptors in Patients with Chronic Pain Treated with Oral Opioids. In: 13th International Pain Clinic Congress World Society of Pain Clinicians. Bologna: Medimond; 2008.p.127-30.
- Saleem A, Blifeld C, Saleh SA, Yawn DH, Mace ML, Schwartz M, et al. Viscoelastic measurement of clot formation: a new test of platelet function. Ann Clin Lab Sci 1983;13:115-24.

研究成果リスト

原 著

- Azma T, Matsubara Y, Kinoshita H, Hidaka I, Shiraishi S, Nakao M, et al. Prothrombotic roles of substance-P, neurokinin-1 receptors and leukocytes in the platelet-dependent clot formation in whole blood. J Thromb Thrombolysis 2009;27:280-6.

著 書

- 東俊晴. 白血球NK1 レセプターを介した神経キニンによる止血機能の修飾. 侵襲と免疫 2007; 16:123-30.
- Azma T, Matsubara Y, Yamasaki K, Matsumoto C, Nakao M, Hayashida M, et al. Whole Blood mRNA for Full-Length Neurokinin-1 Receptors in Patients with Chronic Pain Treated with Oral Opioids. In: 13th International Pain Clinic Congress World Society of Pain Clinicians. Bologna: Medimond; 2008.p.127-30.

国内招聘

- 東俊晴. 痛みはどのような機構を介して止血機能を亢進するか? 日本麻酔科学会第55回学術集会. 横浜. 2008年6月12日-14日.

海外学会発表

- Azma T, Matsubara Y, Yamasaki K, Matsumoto C,

Nakao M, Hayashida M, et al. Whole blood mRNA for full-length neurokinin-1 receptors in patients with chronic pain treated with oral opioids. 13th International Pain Clinic Congress World Society of Pain Clinicians. Seoul, Korea, 2008/5/29 – 6/1.

- 6) Azma T, Yamasaki K, Matsubara Y, Matsumoto C, Nakao M, Ariyama J, et al. Evaluation of acute inflammatory change in neuropathic pain by mRNA for truncated and full-length neurokinin-1 receptors in whole blood. 12th World Congress on Pain. Glasgow, Scotland, UK, 2008/8/17– 22.

国内学会発表

- 7) 東俊晴, 松原由紀, 小村智子, 白石成二, 中尾正和, 松本千香子. サブスタンスPはNK1受容体を介して全血血液凝固を亢進する. 日本麻酔科学会第53回学術集会. 神戸. 2006年6月1日–3日.
- 8) 東俊晴, 松原由紀, 白石成二, 中尾正和, 松本千香子, 小村智子. 周術期患者のサブスタンスPによる止血機能亢進とNK1受容体 mRNA の関係. 日本麻酔科学会第54回学術集会. 札幌. 2007年5月31日–6月2日.
- 9) 東俊晴, 松原由紀, 中尾正和, 成田弥生, 塚本真規, 菊地博達. サブスタンスPによる止血機能亢進への完全長NK1受容体 mRNA レベル変動の関与. 日本麻酔科学会第55回学術集会. 横浜. 2008年6月12日–6月14日.
- 10) 星島宏, 東俊晴, 塚本真規, 佐藤栄留, 岩瀬良範, 菊地博達. 出血傾向をともなわないAPTTの異常延長を認めた緊急開腹症例に対する周術期輸血治療. 日本臨床麻酔学会第28回大会. 京都. 2008年11月20日–22日.
- 11) 東俊晴, 成田弥生, 塚本真規, 杉本由紀, 中尾正和, 菊地博達. サブスタンスPによる血小板凝固活性亢進は白血球依存性に体温付近で増強する. 日本麻酔科学会第56回学術集会. 神戸. 2009年8月16日–18日.