

## 総 説

## 侵害受容性歯痛, 関連痛および神経因性歯痛

松本 範雄

岩手医科大学歯学部口腔生理学講座

(主任: 北田泰之教授)

(受付: 2008年4月10日)

(受理: 2008年4月24日)

**Key words** : nociceptive toothache, referred pain, neuropathic toothache

## はじめに

厚生労働省による平成10年の国民生活基礎調査によると歯痛を訴えている人は男性で2.36%, 女性で2.53%であり, 頭痛や腹痛などより高い数値を示している<sup>1)</sup>。これほど多くの人々を苦しめている歯痛の原因は, これまで歯髄・象牙質や歯根膜などの末梢組織のみに求められてきた。しかし近年, これらの部位に分布する痛覚受容器が興奮しなくても感覚神経(末梢神経)や中枢神経の機能異常によって痛みが発生することが明らかになってきた。このような痛みに関連痛と神経因性歯痛があり, まとめて非定型歯痛(atypical toothache)あるいは突発性歯痛(idiopathic toothache), 幻歯痛(phantom tooth pain)などと呼ばれている。このような歯痛は歯や歯周組織の治療では軽減することはなく歯科医にとってはやっかいなものとなる。本総説の目的はこれら2種類の痛み,

すなわち痛覚受容器の興奮によって起こる侵害受容性歯痛と痛覚受容器が直接関わらない非定型歯痛のメカニズムを, 体幹や四肢を支配する脊髄神経や脊髄後角の感覚細胞で明らかになった知見を基礎に発展させて平易に解説することである。この内容は平成16年に歯科医師を対象に行った第9回岩手医科大学歯学部附属病院セミナーでの講演「歯痛の末梢および中枢神経機序」の内容に加筆し改めてまとめ直したものである。

## 歯痛の伝導路

歯髄, 象牙質および歯根膜に分布する痛覚受容器(自由神経終末)が様々な痛み刺激によって活動電位を発生し興奮すると, その興奮は三叉神経節に細胞体を持つ2種類の一次求心性線維(感覚神経線維)を通して中枢に運ばれる。有髄神経線維のなかで最も細いA $\delta$ 線維と無髄のC線維であり, これらの求心性線維は橋から延髄にかけて存在する三叉神経感覚核内の二

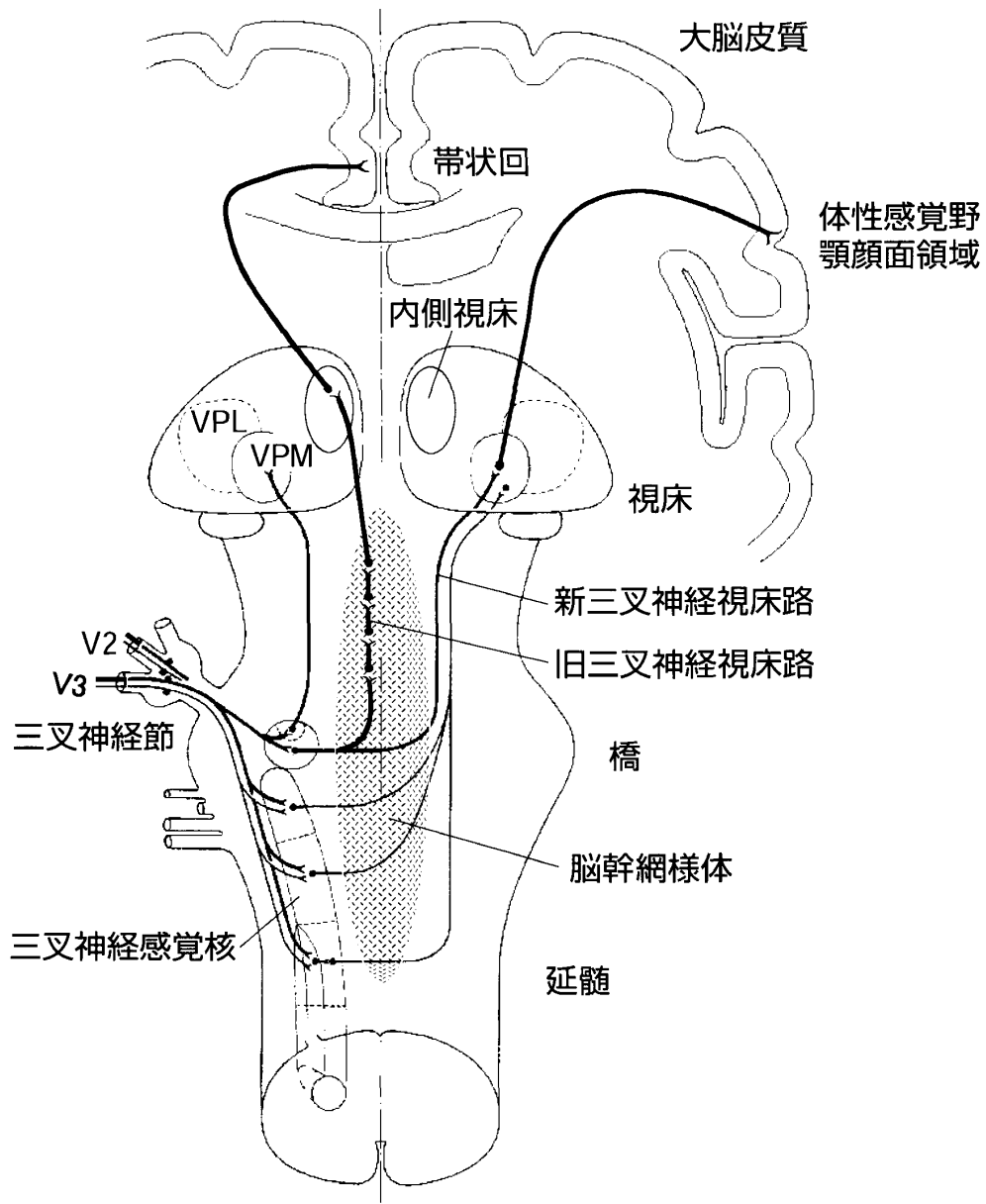
Nociceptive toothache, referred pain and neuropathic toothache

Norio MATSUMOTO

Department of Oral Physiology, School of Dentistry, Iwate Medical University, 1-3-27 Chuo-dori, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

岩手県盛岡市中央通1丁目3-27 (〒020-8505)

Dent. J. Iwate. Med. Univ. 33 : 39-57, 2008



**Fig. 1.** 三叉神経系からの2種類の痛覚伝導路：新三叉神経視床路と旧三叉神経視床路。V2：上顎神経，V3：下顎神経，VPM：後内側腹側核，VPL：後外側腹側核（Nieuwenhuys *et al.*, 1979<sup>2)</sup>を改変）。

次ニューロンに興奮を伝達する。二次ニューロンの興奮が複数のシナプスを経て大脳皮質に伝えられてはじめて痛覚あるいは情動が生じる。

三叉神経主知覚核と3つの三叉神経脊髄路核（吻側核，極間核，尾側核）から構成される三叉神経感覚核内で歯髄や歯根膜からの痛覚情報を受ける侵害受容ニューロンには，痛覚情報のみを受けると特異的侵害受容（nociceptive specific:

NS）ニューロンと触・圧覚などの非侵害情報をも受け取る広作動域（wide dynamic range: WDR）ニューロンがある。これらの二次ニューロンは2つの伝導路を通して大脳皮質の2つの部位に興奮を伝える。1つは二次ニューロンの軸索（神経線維）が正中を越えて反対側を上行し，視床の後内側腹側核（nucleus ventralis posteromedialis: VPM）に達する系で，この神

経路は発生学的に若いので新三叉神経視床路 (neo-trigeminothalamic tract), あるいは形態学的位置から外側三叉神経視床路 (lateral trigeminothalamic tract) と呼ばれている。視床で興奮を受け取った三次ニューロンは大脳皮質頭頂葉の中心後回にある第一体性感覚野 (first somatosensory area: SI) の最外側部の顎顔面領域に投射する<sup>2)</sup>。興奮が SI の細胞に到達して、痛みの質 (温度, 機械的あるいは化学的) や部位, 強さ, 時間経過などが認識されるので, この系は痛みの感覚/弁別的側面に関わっていると考えられる (Fig. 1)。

もう一つの伝導路は, 三叉神経感覚核の二次ニューロンからの痛覚情報が脳幹網様体で多数のシナプスを經由して内側の視床, 例えば髄板内核群, 正中中心核一束傍核 (CM-Pf) や背内側核に投射する系である。この系は旧三叉神経視床路 (paleo-trigeminothalamic tract) あるいは内側三叉神経視床路 (medial trigeminothalamic tract) と呼ばれる。視床のこれらの部位は, 不快感や不安などの情動および逃走や攻撃などの情動行動の発現に関わる大脳辺縁系や前帯状皮質 (anterior cingulate cortex) に投射することから, この系は痛みの動機づけ/情動的側面に参与していると想定されている。これら2種類の伝導路以外に三叉神経感覚核から三叉神経視床下部路, 三叉神経中脳路, 三叉神経網様体路などが知られている。これらの伝導路の生理学的特徴については文献<sup>3)</sup>を参照して頂きたい。

### 歯痛の種類

歯痛を発生原因から4つに分類した。

1. 侵害受容性歯痛: 歯や歯根膜に原因があって生じる歯痛。
2. 関連痛: 歯以外あるいは痛いと感じる歯以外に原因があって生じる歯痛。
3. 神経因性歯痛: 末梢神経あるいは中枢神経の機能異常によって生じる歯痛。
4. 心因性歯痛: 心理的原因によって生じる歯痛。

### 1. 侵害受容性歯痛 (nociceptive toothache) = 歯原性歯痛 (odontogenic pain)

齲蝕や歯髄炎・歯根膜炎などによる通常の痛みで, 種々の刺激によって歯髄・象牙質や歯根膜の痛覚受容器である自由神経終末が興奮して起こる。この興奮は前記の2種類の痛覚伝導路を通して大脳皮質に運ばれ痛覚や情動行動などを引き起こす。この痛覚は生体が異常事態に曝されていることを知らせると警告信号としての役割を担っている。このような痛みは抜歯や抜髄によってその原因が除去されると消失する。

#### 1) 歯髄・象牙質の痛覚受容器

根尖孔から歯髄内に入る感覚神経の一部は A $\beta$  線維であるが大部分は A $\delta$  線維と C 線維であり, それらの末梢端が自由神経終末 (free nerve ending) となって痛覚受容器 (nociceptor) の役目を果たす。A $\delta$  線維由来の自由神経終末の大部分は高閾値機械受容器 (high-threshold mechanoreceptor) で歯髄・象牙質境界領域に分布して, 象牙質に与えた機械的刺激, エアドライ, 高張液などに応答するが, 内因性化学物質には応答しない。A $\delta$  線維の興奮伝導速度が 15 m/秒と速いので, これらの痛覚受容器は象牙質に加わった刺激によるすばやい鋭い歯痛に関わっていると考えられる。一方, C 線維由来の自由神経終末は歯髄の内側部に分布し, 象牙質への刺激には応じないが歯髄への温度刺激や機械的刺激, ヒスタミンやブラジキニンなどの内因性化学物質, すなわち種々の刺激の様式 (modality) に応答するポリモーダル (polymodal) 受容器である<sup>4-6)</sup>。この C 線維由来のポリモーダル受容器の興奮は歯髄の炎症時に起こる鈍い痛みを誘発すると考えられている (Figs. 2 & 3)。

#### 2) 象牙質の痛覚発現機序

象牙質に与えられた刺激によって A $\delta$  線維由来の自由神経終末が興奮し痛覚が発現するが, 刺激がどのように受容され, それがどのようにして自由神経終末を興奮させるのかについて現在次の4つの仮説が提唱されている。

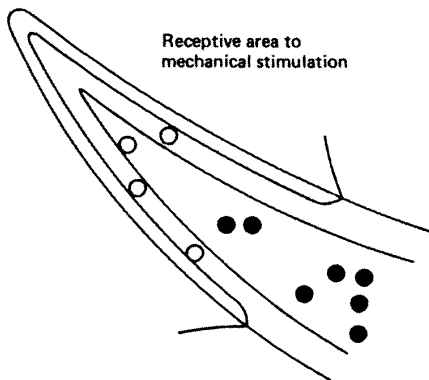


Fig. 2. 歯髄を支配する A  $\delta$  線維と C 線維の機械刺激に対する受容野。A  $\delta$  線維 (○) は歯牙の表層の刺激に応じ、C 線維 (●) は歯髄深部の刺激に応じることを示す (Jyväsjärvi and Kniffki, 1987<sup>41</sup>)。

#### a. 動水力学説 (hydrodynamic theory)

冷水, 温水, 化学溶液, 高張液などの刺激によって象牙細管内液が移動し, それによって歯髄や象牙細管内に分布している自由神経終末が歪む<sup>7)</sup>。その歪みによって機械刺激依存性 Na<sup>+</sup>チャネルが開き, 細胞外液から神経終末内に Na<sup>+</sup>が流入することによって脱分極を引き起こす。この脱分極を受容器電位と呼ぶ。この電位が閾電位に達すると脱分極したときに開く電位依存性 Na<sup>+</sup>チャネルが開放し, 細胞外の Na<sup>+</sup>が流入することによって活動電位が発生する (Fig. 4A と Fig. 5)。この活動電位が求心性神経線維 (感覚神経線維) を伝導する。1967 年

Brännström によって提唱された現在最も有力な説である<sup>9,10)</sup>。

#### b. 象牙芽細胞受容器説

(odontoblastic transduction theory)

象牙細管内の象牙芽細胞の突起が痛覚受容器として働き, 刺激によって細胞内に生じた脱分極性の受容器電位がシナプスあるいはギャップ結合を介して歯髄内の感覚神経線維に伝えられるという説である<sup>11)</sup> (Fig. 4B)。しかし, 象牙芽細胞内における神経伝達物質の存在, 象牙芽細胞と神経線維との間にシナプス様構造やギャップ結合が確認されていない。最近, Allard *et al.* はヒトの象牙芽細胞が TTX (テトロドトキシン) 感受性 Na<sup>+</sup>チャネルを有し活動電位を発生することを確認し, 象牙芽細胞と神経終末との間にシグナル伝達が存在する可能性を形態学的に示唆している<sup>12)</sup>。

#### c. 象牙細管内神経分布説 (neural theory)

象牙細管内に痛覚受容器である自由神経終末が分布し, これが直接刺激によって興奮するという説である<sup>13)</sup> (Fig. 4C)。エナメル象牙境やセメント象牙境隣接部で無髄の神経終末が確認されてはいる<sup>14)</sup>。しかし, 露出した象牙質表面に KCl, アセチルコリン, ヒスタミンなどの発痛物質を作用させても痛みは誘発されず, 象牙質表面に局所麻酔薬を作用させても痛みは軽減しないことなどから, この説は否定的に受け取られている<sup>15)</sup>。

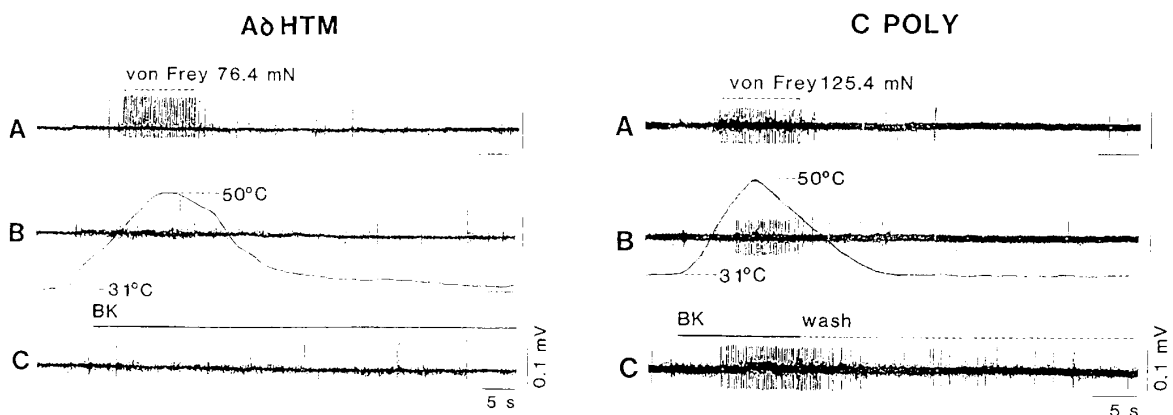


Fig. 3. 歯髄内の 2 種類の痛覚受容器の性質。左は A  $\delta$  線維由来の高閾値機械受容器で von Frey 毛での刺激に応じる (上段) が温度刺激 (中段) やブラジキニン(BK)などの発痛物質には応答しない (下段)。それに対して右の C 線維由来のポリモーダル受容器は 3 種類の刺激いずれにも応答している (Toda *et al.*, 1998<sup>61)</sup>)。

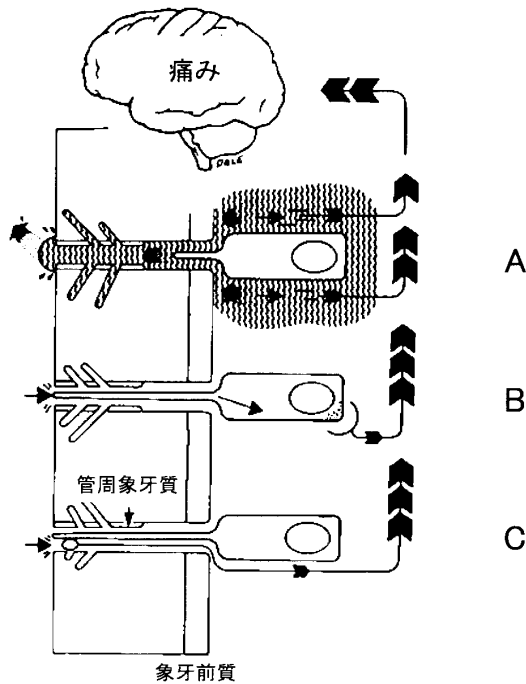


Fig. 4. 象牙質の痛覚発生機序についての3つの仮説。  
A: 動水力学説、B: 象牙芽細胞受容器説、C:  
象牙細管内神経分布説 (Nanci, 1998<sup>8)</sup> を改変)。

d. 知覚受容複合体説

(mechanoreceptive complex theory)

刺激によって起こった象牙芽細胞突起の形態変化が象牙質内あるいは象牙前質で突起に接触している自由神経終末を興奮させるとする説である<sup>16)</sup> (Fig. 4 には示されていない)。Lundy and Stanley (1969) は象牙芽細胞が変性しても痛みを感じることを報告していることから、象牙芽細胞が痛覚の発現に直接関わっているとは考えにくい<sup>17)</sup>。

3) 炎症による疼痛

細菌感染などによって生じる歯髄炎の痛覚発生機序は複雑な反応から成っている (Fig. 6)。炎症による組織障害によって血漿中のプレカリクレインが活性型のカリクレインになることから始まる。カリクレインがキニノーゲンをブラジキニン (bradykinin) に変え、この物質が発赤、局所発熱、腫脹、疼痛などの炎症症状を発現させる。ブラジキニンの発痛作用は次のように起こる。ブラジキニンが自由神経終末の B<sub>2</sub> 受容体 (リセプタ) に結合すると、G タンパク

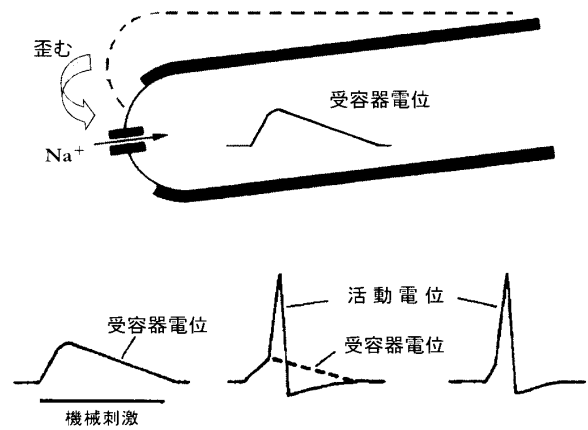


Fig. 5. 歯髄内の自由神経終末 (痛覚受容器) の興奮。象牙細管内液の移動によって自由神経終末 (痛覚受容器) が歪み、機械刺激依存性 Na<sup>+</sup>チャネルが開く。Na<sup>+</sup>が細胞外液から流入して受容器電位を引き起こす。この電位が閾電位に達すると活動電位を発生する。

を介してホスホリパーゼ C (PLC) を活性化し、PLC が細胞膜のホスファチジル・イノシトール二リン酸 (PIP<sub>2</sub>) をジアシルグリセロール (DAG) とイノシトール三リン酸 (IP<sub>3</sub>) に分解する。DAG によって活性化されたプロテインキナーゼ C (PKC) は Na<sup>+</sup>チャネルをリン酸化することによって開き、その結果 Na<sup>+</sup>が細胞外から流入して自由神経終末が脱分極し興奮が生じる。また、ブラジキニンは更に不活性型ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> を活性型に変えることによって細胞膜のリン脂質からアラキドン酸を遊離させる。アラキドン酸からシクロオキシゲナーゼ (COX) という酵素によってプロスタグランジン E<sub>2</sub> や I<sub>2</sub> が産生される。これらの物質は細胞外に出て自由神経終末のそれぞれの受容体に結合し、G タンパクを介してアデニル酸シクラーゼを活性化する。この酵素は ATP からサイクリック AMP の産生を促進し、サイクリック AMP はプロテインキナーゼ A を活性化して K<sup>+</sup>チャネルをリン酸化する。その結果 K<sup>+</sup>チャネルが閉鎖して K<sup>+</sup>の流出が止まり自由神経終末が脱分極し、閾電位を越えると活動電位を発生する。このようにしてプロスタグランジン E<sub>2</sub> や I<sub>2</sub> は強力な発痛増強作用を発揮する。

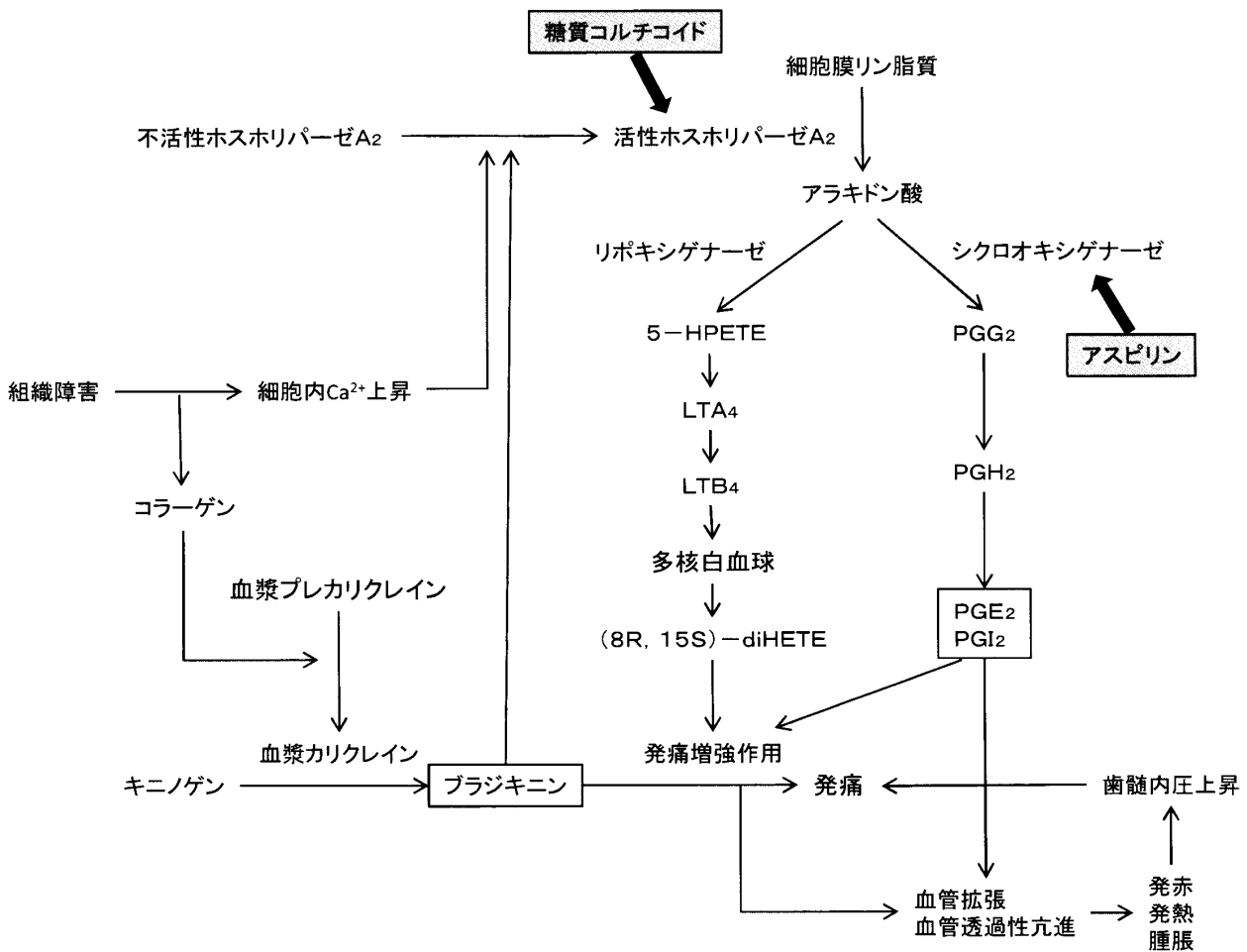


Fig. 6. 歯髄炎におけるブラジキニンとプロスタグランジン (PGE<sub>2</sub>とPGI<sub>2</sub>)の作用。ステロイド性抗炎症薬 (糖質コルチコイド) は活性ホスホリパーゼA<sub>2</sub>の働きを、また非ステロイド性抗炎症薬 (アスピリン) はシクロオキシゲナーゼ (COX) の働きを阻害することをも合わせて表す。diHETE:ジヒドロキシエイコサテトラエン酸, HPETE:ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸, LT:ロイコトリエン, PG:プロスタグランジン (横田<sup>18)</sup>を改変)。

同時に、C線維が興奮すると神経終末からサブスタンスPとカルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide: CGRP) が放出される。これらの物質とブラジキニン、プロスタグランジンは血管透過性を高進する。その結果、血漿タンパクであるアルブミンが滲出して組織液の膠質浸透圧が上昇するので組織液が増加して歯髄内圧が高まる。この内圧の上昇によって歯髄を支配する自由神経終末が興奮して痛みが生じる。詳細は文献<sup>18)</sup>を参照頂きたい。

## 2. 関連痛 (referred pain)

### (異所性歯痛 heterotopic toothache)

関連痛とは“痛みの真の原因から離れた領域あるいは部位に起こっていると感じられる痛み”と定義されている。歯に原因があって離れた皮膚に起こる関連痛はよく知られている。例えば、上顎第二小臼歯に原因があってこめかみに、上顎第一大臼歯では眼下領域の皮膚に痛みを感じる。歯に起因して皮膚に感じられる関連痛の発生頻度について三条等 (1979) は歯痛を訴える患者の52%と報告している<sup>19)</sup>。これとは反対に歯以外の部位に原因があって歯に痛みを感じることや歯痛を感じる歯以外の歯に原因が有ることが知られている。

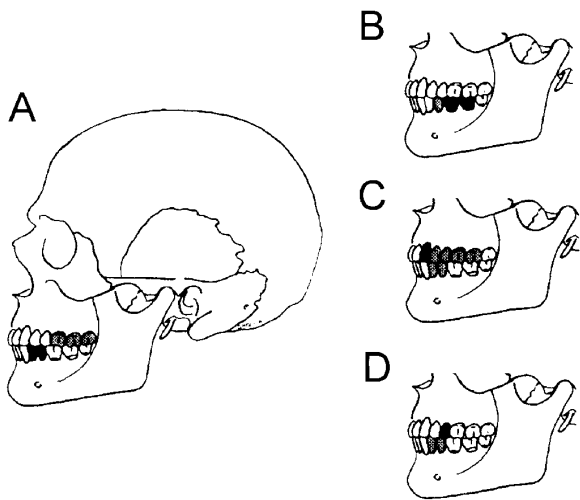


Fig. 7. 歯痛錯誤。原因歯（黒色）が他の歯（灰色）に関連痛を起こす（Glick, 1962<sup>20)</sup>を改変）。

1) 歯に感じられる関連痛

a. 歯痛錯誤（false localization of toothache）

原因となる歯とは異なる歯に痛みを感じることで、原因歯と関連痛を感じる歯の間には一定のパターンがあり、下顎小臼歯→上顎大臼歯、下顎第一・第二大臼歯→下顎第一小臼歯、上顎犬歯→上顎小臼歯・上顎第一二大臼歯・下顎小臼歯、上顎第二小臼歯→下顎小臼歯という関係が認められる（Glick, 1962<sup>20)</sup>（Fig. 7）。通常は正中線を越えて対側にこのような関連痛が起こることはない。

b. 筋性歯痛（muscular toothache）あるいは筋膜性歯痛（myofascial toothache）

咀嚼筋あるいはその筋膜に異常があって、その痛みが歯に感じられる場合がある。トリガーポイントと呼ばれる筋組織の過敏領域から発生

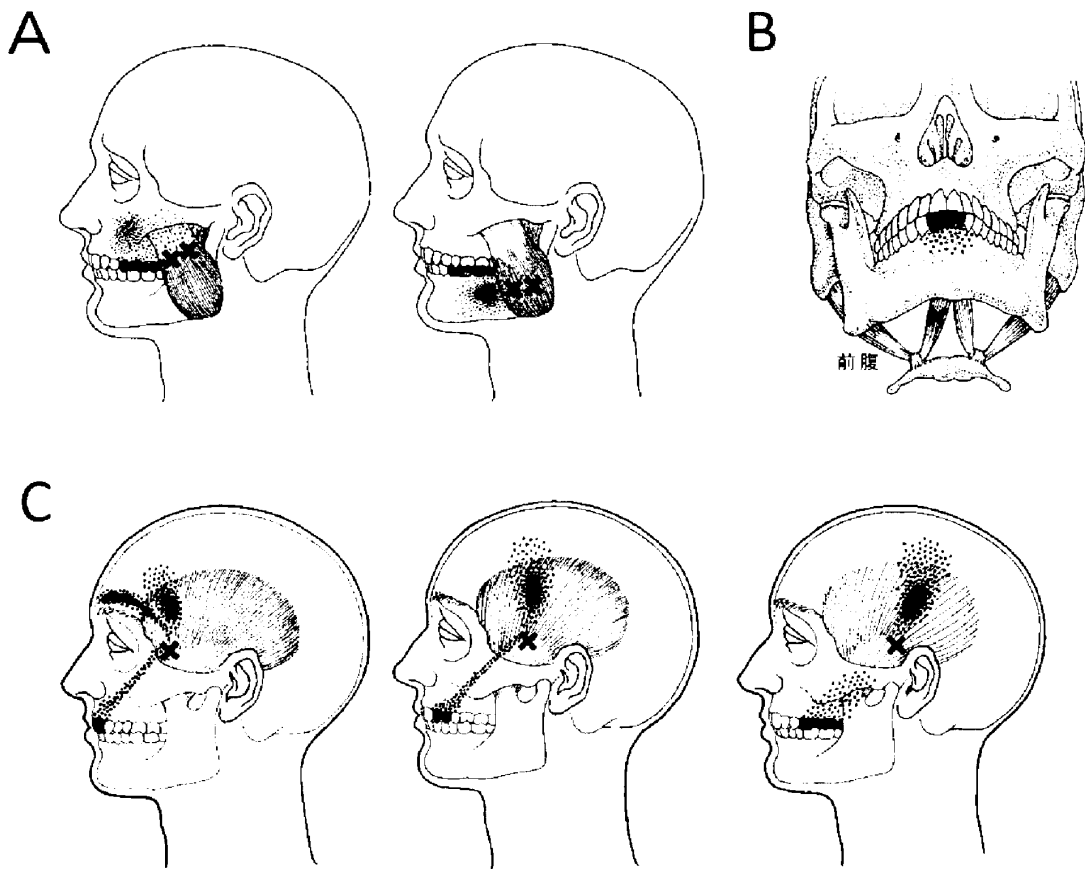


Fig. 8. 筋性歯痛。咀嚼筋の異常によって歯に関連痛を起こす。咬筋（浅層部の上部と中間部）が原因で上下顎の小臼歯と大臼歯に(A)、顎二腹筋前腹が原因で下顎の中切歯に(B)、側頭筋（前腹と中腹）が原因で上顎歯 (C) に関連痛が起こる。×はトリガーポイントを示す（Travell and Simon, 1983<sup>21)</sup>を改変）。

する筋膜痛 (myofascial pain) は関連痛として歯痛を引き起こす頻度が高い<sup>21)</sup>。例えば、咬筋表層トリガーポイントの関連痛として上下顎の臼歯 (Fig. 8A), 顎二腹筋前腹の関連痛として下顎切歯 (Fig. 8B), 側頭筋の関連痛としてすべての上顎歯 (Fig. 8C) などが知られている。臨床的特徴として、トリガーポイントへの圧刺激によって歯痛が悪化すること、また、痛みを感じる歯への局所麻酔は効果がなく、トリガーポイントへの局所麻酔によって歯痛が減ることなどが知られている。通常は同側のみに現れる。

#### c. 心臓由来の歯痛 (toothache of cardiac origin)

心臓疾患を持つ患者が歯痛を訴えることがある。Kreiner *et al.* (2007)<sup>22)</sup> は心筋梗塞患者の4.2%で両側の歯牙に起こることを報告している。この歯痛の特徴として周期性、運動負荷によって増強、狭心症発作治療薬であるニトログリセリンによって減弱、胸・腕・頸などに痛みを伴うことなどが挙げられている<sup>23)</sup>。心臓由来の歯痛の神経機序は明らかになっていないが、第一・第二頸髄の後角で迷走神経と交感神経を通して心臓からの痛覚情報を受ける細胞の大多数が頭部・頸・肩などから体性感覚入力を受けることが確認されている<sup>24)</sup>。このように頭部と心臓からの感覚情報の収斂を受ける頸髄の細胞が心臓由来の関連痛の発現に関わっていると考えられる。

#### d. 神経血管性歯痛 (neurovascular toothache)

大脳や大脳を包む膜に分布する血管は三叉神経によって支配され、この感覚神経が何らかの原因によって興奮すると神経の末梢端からサブスタンスPが放出される。この物質は血管を拡張して透過性を亢進し炎症を起こすことによって頭痛が発生すると考えられている。このような機序によって起こる片頭痛や群発頭痛などの神経血管性頭痛のときに関連痛として歯痛が生じることがある<sup>25, 26)</sup>。このため、群発頭痛患者の43%が歯科医を訪れ、意味のない治療を受けていることが報告されている<sup>27)</sup>。

### 2) 関連痛のメカニズム

Coda and Bonica (2001)は関連痛の生じるメカニズムとして次の4つを挙げている<sup>28)</sup>。

#### a. 収斂-投射説

(convergence-projection theory)

前記した痛覚伝導路のどこかのレベルで、同一ニューロン群に歯からの求心性線維と皮膚からの求心性線維が収斂し、それぞれの入力がこのニューロン群を興奮させ得る。通常、このニューロン群はもっぱら皮膚から送られてくる情報によって興奮する。たまたま歯に異常が生じて、そこから痛みの原因となる情報が送られてきてこのニューロン群が興奮すると、大脳皮質で通常このニューロン群に情報を送る皮膚に痛みがあると判断する結果、関連痛が生じる。Fig. 9Aは延髄の三叉神経感覚核の二次ニューロンレベルでの収斂を示している。Ruch (1979)によって提唱されたこの説は歯に原因が

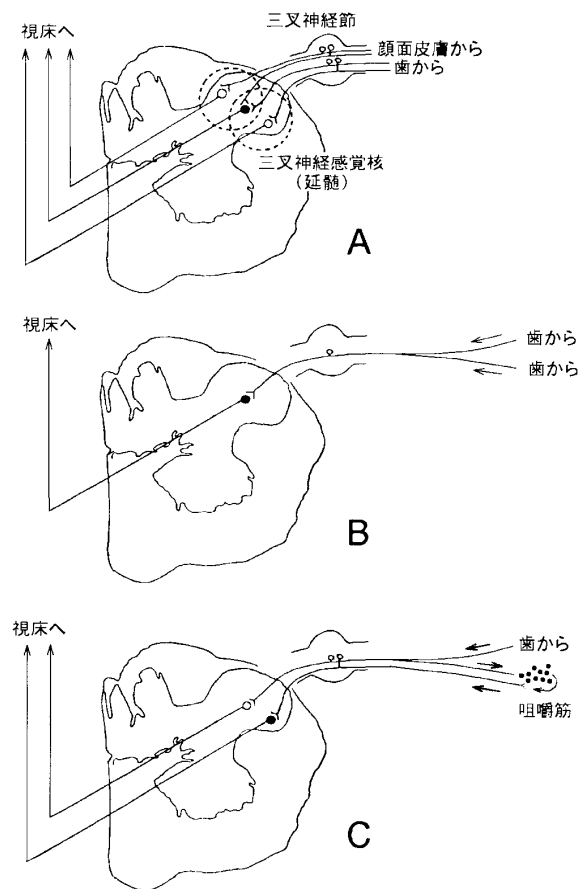


Fig. 9. 三叉神経系におこる関連痛のメカニズム。A: 収斂-投射説(Ruch, 1979<sup>29)</sup>を改変), B: 末梢神経線維の分岐, C: 軸索反射。



あって皮膚に関連痛が生じる例にはよく適合する<sup>29)</sup>。

咀嚼筋に原因があって歯痛を感じる筋性歯痛には、咀嚼筋と歯からの入力収斂する二次ニューロン群が関係すると考えられる。咀嚼筋のトリガーポイントに分布する感覚神経の中樞末端から持続的にニューロペプチドが放出されている。それによって咀嚼筋と歯からの入力収斂する二次ニューロン群の興奮性が高まっている状態の時に歯からの情報がこのニューロン群に到達すると、ただちに興奮する。同様なメカニズムが神経血管性歯痛に関わっている可能性が高い。

b. 末梢神経の分岐

(branching of sensory nerve)

1本の末梢神経線維が分岐して2つの構造物を支配する場合、一方の異常によって起こった興奮が中枢に伝えられると他方の痛みと誤認して起こる関連痛である。1本の感覚神経線維が

枝分かれして歯髄と歯肉、歯髄と歯根膜、あるいは異なる歯牙の歯髄を支配することはよく知られている。歯痛錯誤はこの仮説で説明しやすい (Fig. 9B)。

c. 軸索反射 (axonal reflex)

1本の末梢神経線維が分岐して離れた2つの部位を支配すると、一つの部位に起こった刺激(病変)によるインパルスは感覚神経線維を順行性に中枢に伝えられると同時に逆行性にもう一つの部位に伝えられる。そうすると神経末端からニューロペプチドが放出され、この部位の侵害受容器が興奮しやすくなる。この機序が歯痛によって起こる咀嚼筋や皮膚の関連痛の発生に関わっている可能性がある (Fig. 9C)。

d. 反射性筋収縮 (reflex muscle contraction)

末梢の傷害部位から起こったインパルスが中枢に伝わり反射的に持続的な筋収縮を誘発する。それによって筋の侵害受容器が興奮して感覚神経線維にインパルスを発生し中枢に伝えら

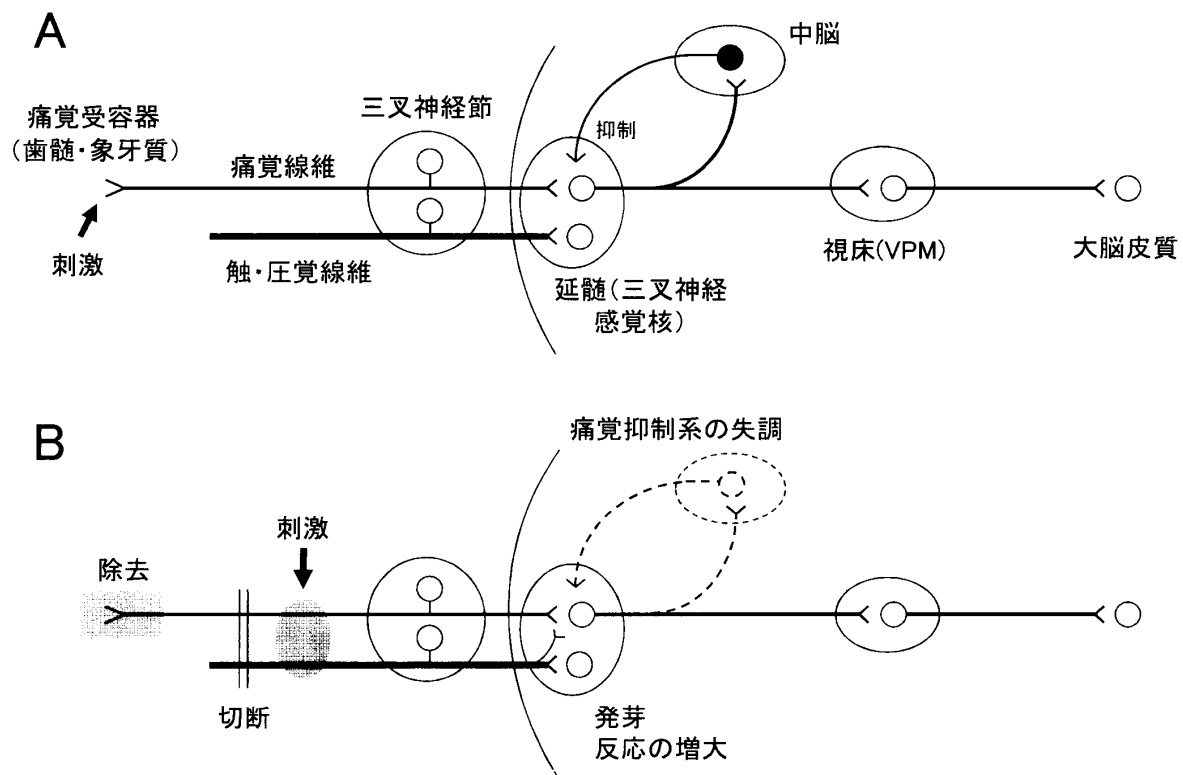


Fig. 10. 痛覚受容器が刺激されて起こる侵害受容性歯痛 (A) と痛覚受容器が関わらない神経因性歯痛 (B)。後者は抜髄や抜歯による痛覚線維の除去、歯周外科治療による末梢神経線維の切断や損傷、または慢性炎症による長期間の過剰な刺激などによって起こる。二次ニューロンの神経線維より上位中枢での神経因性歯痛の原因は示されていない。

れる。大脳は傷害部位ではなく筋の痛みと認識する。この仮説は歯痛が原因で起こる筋・筋膜疼痛の一部を説明するであろう。

### 3. 神経因性歯痛 (neuropathic toothache)

神経因性歯痛の定義は“神経系の一次損傷や機能異常がきっかけまたは原因となって生じる歯痛”である。前述した侵害受容性歯痛は歯髄・象牙質または歯根膜の侵害受容器が刺激されて発生するのに対し、非定型歯痛 (atypical odontalgia) と言われる関連痛や神経因性歯痛は痛みを感じる部位の侵害受容器が興奮しなくても起こる歯痛である。関連痛による歯痛には痛みを感じる歯や歯根膜以外の部位の侵害受容器の興奮が関与するが、神経因性歯痛には侵害受容器の興奮はまったく関わらない。このような歯痛は抜髄、抜歯、歯周外科治療による末梢神経損傷や慢性炎症による長期間の過剰な刺激などによって起こる末梢神経線維や中枢神経の異常興奮によって生じる (Fig. 10 参照)。この神経因性歯痛は神経線維の損傷が治癒した後でも持続し、警告信号としての役割を持たず、生体にとってはむしろ有害である。また種々の異常な感覚を伴うことが多い。正常では痛みを生じない強さの刺激によって痛みを引き起こすアロディニア (allodynia)、自発的あるいは誘発されて起こるきわめて不快な感覚である異常感覚 (dysesthesia)、あるいは正常で痛みを引き起こす刺激がより強い痛みを引き起こす痛覚過敏 (hyperalgesia) などがこのような感覚に当たる。歯内治療を受けた患者における神経因性歯痛の発生頻度を Marbach *et al.* (1982) は男性 5%、女性 9% と報告している<sup>30)</sup>。神経因性歯痛は起因となる部位によって末梢神経性と中枢神経性に分けられる。

#### 1) 末梢神経性

末梢神経、特に感覚神経と自律神経を構成するニューロンの損傷や切断によって、それらのニューロン自体の興奮性や遺伝子の表現型が変化することによって起こる歯痛である。

#### a. 末梢性感作 (peripheral sensitization)

下歯槽神経の損傷や結紮によって痛覚線維である A  $\delta$  線維などの太い痛覚線維の自発発火頻度の増加や圧刺激に対する応答の発火頻度の増加、また閾値の低下が観察されている<sup>31,32)</sup>。このような神経線維の損傷による興奮性の増加原因として交感神経系あるいはカテコールアミンの関与が示唆されている。また、Kitagawa *et al.* (2006) は神経因性疼痛の実験モデルと考えられる下歯槽神経の絞扼性神経損傷を施したラットから分離した三叉神経節の大型ニューロンにおいて静止膜電位の上昇および活動電位の持続時間の延長を観察している<sup>33)</sup>。これらの知見は交感神経系の関与が無くとも神経損傷によって感覚神経細胞の興奮性が上昇することを意味する。このような感作がアロディニアや痛覚過敏の起因になり得る。

#### b. 神経腫 (neuroma)

抜髄、抜歯、手術などによる感覚神経線維の切断や断裂あるいは損傷は神経終末部に神経腫を生じることがある (Fig. 11)。神経腫は触刺激や圧刺激などの機械刺激に対して非常に反応しやすい。その理由は神経腫には電位依存性 Na<sup>+</sup> チャンネルが高密度に存在するからである。

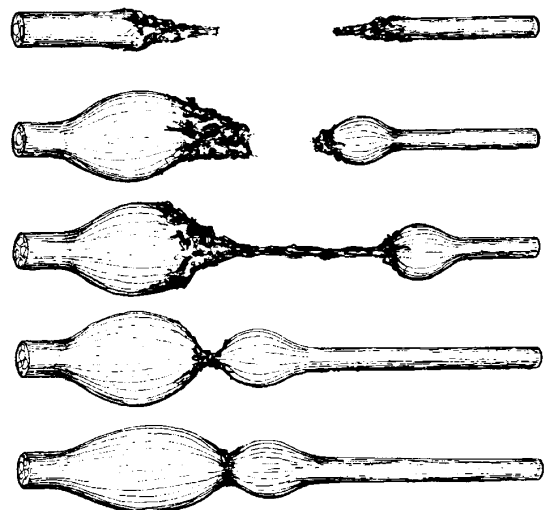


Fig. 11. 神経束に生じた神経腫 (Sunderland, 1978<sup>34)</sup> を改変)。神経束が繋がっている状態あるいは切断された断端に認められる神経腫 (=バルブ bulb) の一般的な形。このような神経腫が三叉神経の損傷や切断によって生じる可能性がある。

細胞膜には機械刺激依存性  $\text{Na}^+$  チャンネルがあり, 機械刺激によってこのチャンネルが開き  $\text{Na}^+$  が細胞外から流入すると脱分極が起こる。その結果, 電位依存性  $\text{Na}^+$  チャンネルが開き活動電位が発生し, 痛覚を誘発する。同様に電位依存性  $\text{Na}^+$  チャンネルの増加は神経腫の自発性興奮を起しやすくする。また, 神経腫には  $\alpha$  受容体が新たに出現し<sup>35)</sup>, 交感神経系が緊張して節後線維の末端からノルアドレナリンが放出されると, この受容体に結合して神経線維に脱分極を誘発する (Fig. 13 参照)。神経腫でのチャンネルや受容体の増加によって興奮性が増し, その結果アロディニアや痛覚過敏が生じると考えられる。

### c. エファプス伝達 (ephaptic transmission)

正常時では, 1本の神経線維を伝導する興奮は隣の神経線維には伝わらないという法則 (絶縁性伝導) が成立する。しかし, 人工歯根埋入時, 智歯抜歯時あるいは根管充填薬や貼薬剤の漏洩などによる末梢神経の損傷によって神経線維を包んでいるシュワン細胞から成るミエリン鞘が変性して脱髄し絶縁が悪くなることがあ

る。そうすると神経線維間で興奮のやりとりが可能となる。このような神経線維間での興奮伝達はエファプス伝達と呼ばれている<sup>36)</sup> (Fig. 12)。正常では歯肉に与えられた触刺激による興奮を  $A\beta$  線維が三叉神経感覚核に伝える。一次求心性線維でエファプス伝達が起こると  $A\beta$  線維の興奮が歯髄を支配する痛覚線維である  $A\delta$  線維や  $C$  線維に伝えられる。そうすると, 歯肉への触刺激によって歯髄を支配する痛覚線維が興奮し, この興奮が中枢に伝達されて歯痛と感じられる。また同様に, エファプス伝達によって血管に分布する自律神経などの遠心性線維の興奮が歯髄を支配する感覚神経 (求心性) 線維に伝わることも考えられる。

### d. 交感神経が関わる痛み

末梢神経が損傷されると感覚神経線維の神経終末に神経腫が形成され, 特にポリモーダル受容器の神経腫において  $\alpha_2$  受容体が著明に増加あるいは  $\alpha_2$  受容体の感受性が増大する。その結果, 精神的ストレスが負荷された時のような交感神経興奮時に交感神経の節後ニューロンからノルアドレナリンが放出されるとこれらの受

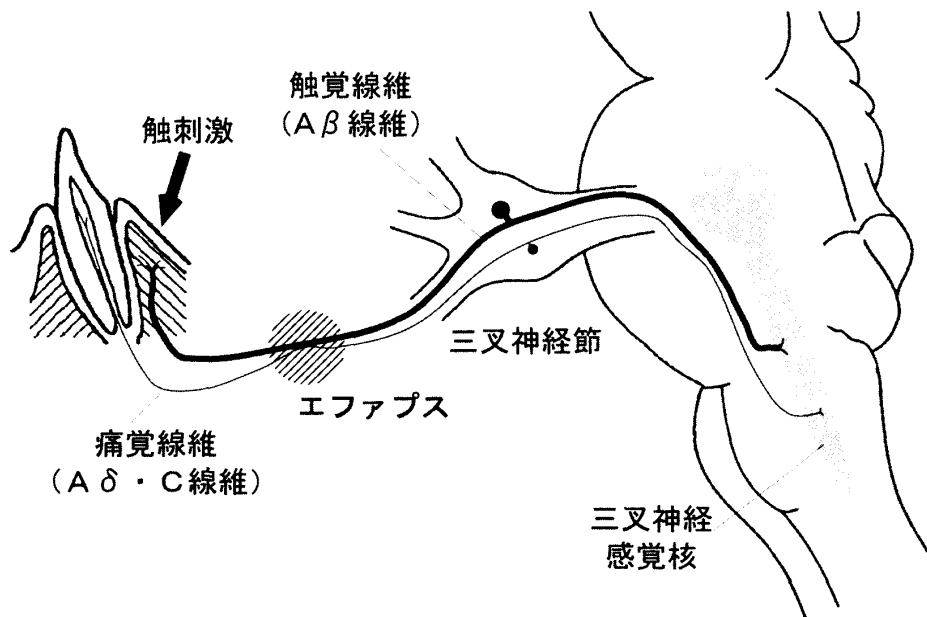
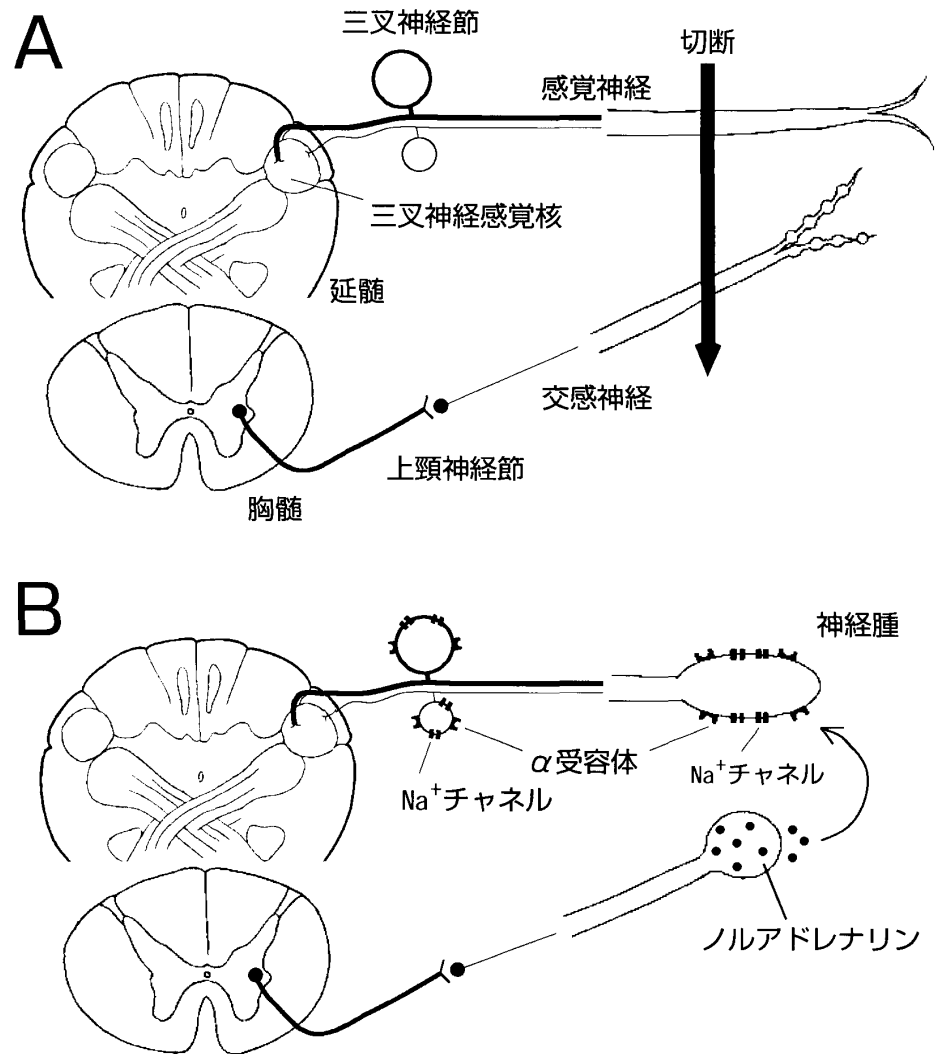


Fig. 12. 三叉神経系におけるエファプス伝達。歯肉の触・圧覚情報を伝える太い有髄の神経線維の興奮がエファプス伝達によって痛みを伝える細い線維に伝わる。このような伝達によって歯肉への触刺激が歯痛を引き起こすことがある。



**Fig. 13.** 神経線維の切断（損傷）による痛みの発生と交感神経の関わり。顎顔面領域を支配する感覚神経の細胞体は三叉神経節にあり、交感神経の節前細胞は胸髄の側角に節後細胞は上頸神経節にある。A：正常な状態，B：Aの矢印で神経線維が切断された状態。切断あるいは損傷されると感覚神経線維および自律神経線維の末端に神経腫が形成される。感覚神経の細胞体と神経腫に $\alpha$ 受容体が出現し、交感神経の節後線維から放出されるノルアドレナリンによって興奮するようになる。また、同部位では $\text{Na}^+$ チャンネルが多く作られ興奮しやすくなる。神経線維の末梢端を拡大して示している。

容体に結合して線維が興奮し、痛覚線維の支配領域に痛覚を引き起こす (Fig. 13)。

脊髄神経では後根神経節にある感覚神経の細胞体に交感神経から発芽によって側枝が伸びていくことが知られている。脊髄神経が損傷を受けると後根神経節にある一次求心性線維（痛覚神経）の細胞体に $\alpha_2$ 受容体の発現が増加し、その細胞体に交感神経節の節後ニューロンからの

側枝がのびてシナプスを作る<sup>37)</sup>。そうすると、上記と同様に交感神経が興奮すると神経末端からノルアドレナリンを放出し、それが $\alpha_2$ 受容体を介して痛覚神経を興奮させ痛みを誘発するようになる。しかし、脊髄神経とは異なって三叉神経損傷によって三叉神経節への交感神経の発芽が起きないことが確認されている<sup>38,39)</sup>。三叉神経節と口腔顔面領域を支配する交感神経の細

胞体が存在する上頸神経節との間隔が長いことが原因であろう。

交感神経が関わるこれら痛みのメカニズムは複合性局所疼痛症候群 (Complex Regional Pain Syndrome: CRPS) の一種である抜歯後カウザルギー (causalgia) の発生機序の一つと考えられる<sup>40)</sup>。この疾患は抜歯後にしばしば血管運動障害や発汗異常を伴った持続性の灼けつく痛みを誘発する。このような歯痛あるいは歯肉の痛みは交感神経系の興奮によって悪化し、頭部を支配する交感神経の節前線維が通過する星状神経節のプピバカインによるブロックによって軽減する。また非定型歯痛がフェントールアミンなどの $\alpha$ 阻害薬の投与によって抑えられることが報告されている<sup>41, 42)</sup>。

#### e. 表現型の変化 (phenotype switching)

末梢神経線維の傷害によって細胞体でのチャネル, 受容体あるいは伝達物質の合成の変化, すなわち遺伝子の表現型が変化することが知られている<sup>43, 44)</sup>。脊髄神経線維の切断1週間後に後根神経節の一部の大型細胞でサブスタンスPやCGRPが発現するようになること, また炎症によってA $\beta$ 線維が痛覚線維であるC線維のようにサブスタンスPを発現するようになることが明らかになってきた<sup>45)</sup>。これらの知見は正常では触・圧覚情報を伝える太い神経線維を持つ非侵害受容ニューロンが神経損傷や炎症時には中枢側の末端からサブスタンスPやCGRPを放出し, 痛覚情報を伝える二次ニューロンを興奮させる可能性を提示している。

### 2) 中枢神経性

末梢神経の損傷に引き続いて中枢神経内の一次求心性線維の終末あるいは二次ニューロンの可塑的变化によって生じる歯痛である。

#### a. 発芽 (sprouting)

この現象は1992年 Woolf *et al.*が脊髄後角の形態的観察で発見した可塑的变化である<sup>43)</sup>。脊髄後角と三叉神経尾側核は相同関係にあるので同じような現象が三叉神経系でも起こっていると考えられる。正常動物では三叉神経支配領域からの痛覚情報は三叉神経感覚核の特に尾側核

(延髄後角)の辺縁層と内側の網様重核に存在する侵害受容ニューロンに伝達されるのに対して, 触・圧覚情報はそれらの中間に位置する大細胞層のニューロンに伝達される。末梢神経線維が切断されると, 触・圧覚情報を運ぶA $\beta$ 線維の一部が脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) の存在下で発芽を起こして侵害受容ニューロンが存在する表層の辺縁層に枝を伸ばす<sup>46, 47)</sup>。そうすると, 触・圧覚刺激によるA $\beta$ 線維の興奮によって侵害受容ニューロンが発火して痛みを誘発することとなる (Fig. 14)。一次求心性線維内のA $\beta$ 線維が辺縁層の侵害受容ニューロンとシナプスを形成するようになることは電顕的観察でも確かめられている。このような可塑的形態変化は触刺激によって痛みが誘発されるアロディニアの発生機序の一つと考えられる。このような細い痛覚線維からの興奮を受ける侵害受容ニューロンへの太い神経線維の発芽にはC線維の変性脱落が不可欠であり, 脱落によって分泌される物質がA $\beta$ 線維の発芽を誘導すると考えられる。

#### b. ワインドアップ (wind-up) 現象

痛覚線維であるC線維を繰り返し刺激すると, 脊髄や延髄の二次侵害受容ニューロン, とくに広作動域 (WDR) ニューロンの反応性が徐々に増加する現象をワインドアップ現象と言う<sup>48)</sup>。歯髓の電気刺激によるワインドアップ現象は延髄の三叉神経感覚核内の侵害受容ニューロンで記録されている<sup>49)</sup> (Fig. 15)。刺激によって誘発される緩徐な脱分極が加重されて活動電位を発生するようになると考えられる。この現象にはグルタメイトのNMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体が関わっている<sup>50)</sup>。この受容体はチャネルを形成しており, 細胞が興奮していない静止膜電位レベルではMgによってチャネルが塞がれている。細胞が何らかの刺激によって脱分極するとMgがチャネルから外れて細胞内へCaイオンが流入し, 更に細胞を脱分極する。この脱分極によって更にチャネルからMgが外れるので細胞は自己再生的に脱分極し, 電位が閾電位に達すると活動電位を発生す

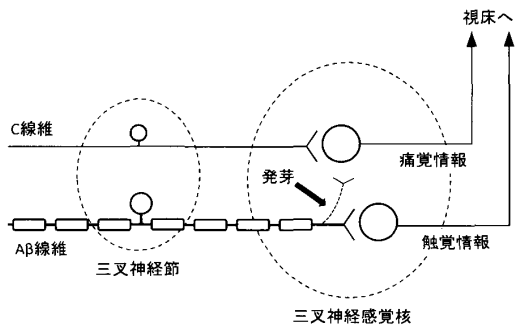


Fig. 14. 発芽。三叉神経線維が切断あるいは損傷を受けると太い有髄神経が発芽して正常ではC線維からの痛覚入力を受ける二次ニューロンに側枝を伸ばす。発芽によって触刺激が痛みを誘発するようになる。

る。炎症時などに末梢からの痛み入力を持続すると三叉神経感覚核内の侵害受容ニューロンに可塑的な興奮性の増大あるいは過敏状態が作られる。この現象が痛覚過敏の発生機序の一つと考えられる。

c. 長期増強 (long term potentiation: LTP)

1993年 Randic *et al.* は幼若ラット脊髄スライス標本の脊髄後角細胞でこの現象を観察した。感覚神経線維から成る後根を電気刺激すると脊髄の後角細胞に脱分極性の興奮性シナプス後電位 (excitatory post-synaptic potential: EPSP) が発生する<sup>51)</sup>。あらかじめ後根を高頻度で刺激すると、その後の後根刺激に対するEPSPの振幅が増大し、その増大が数時間持続する現象を

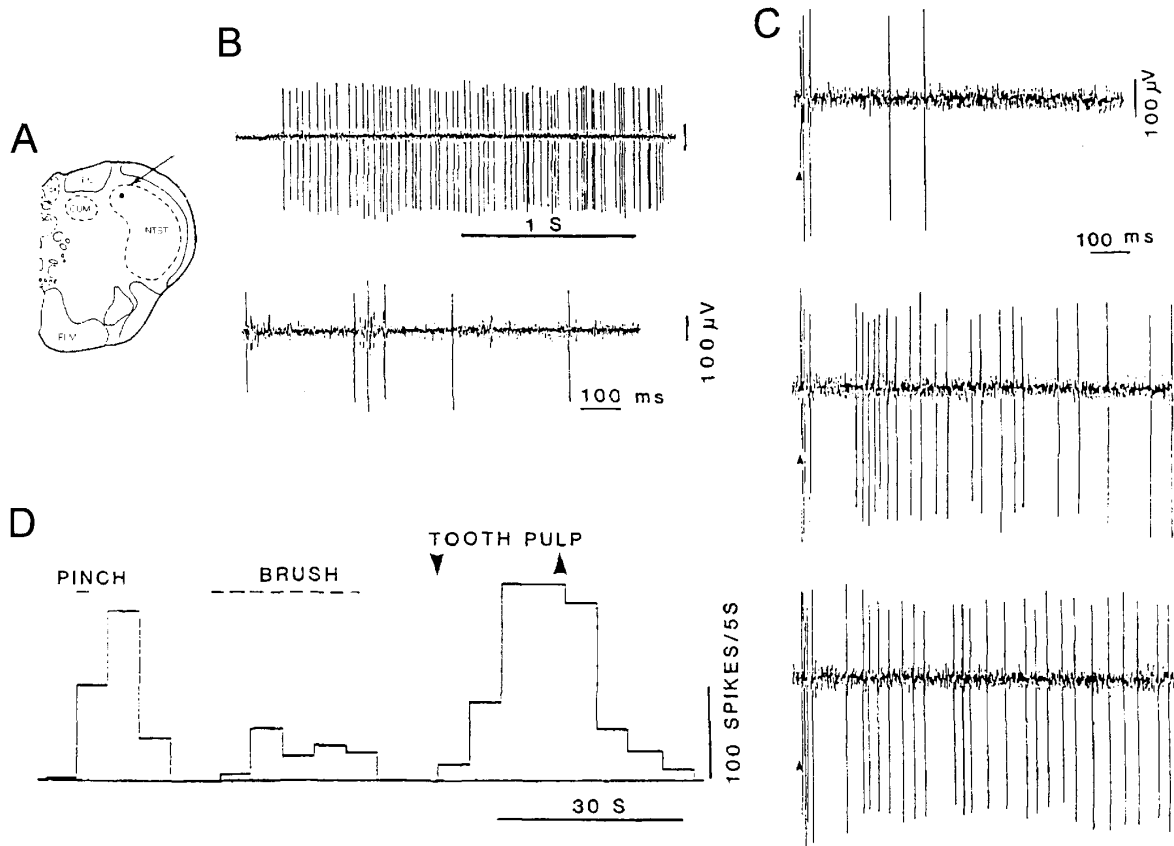
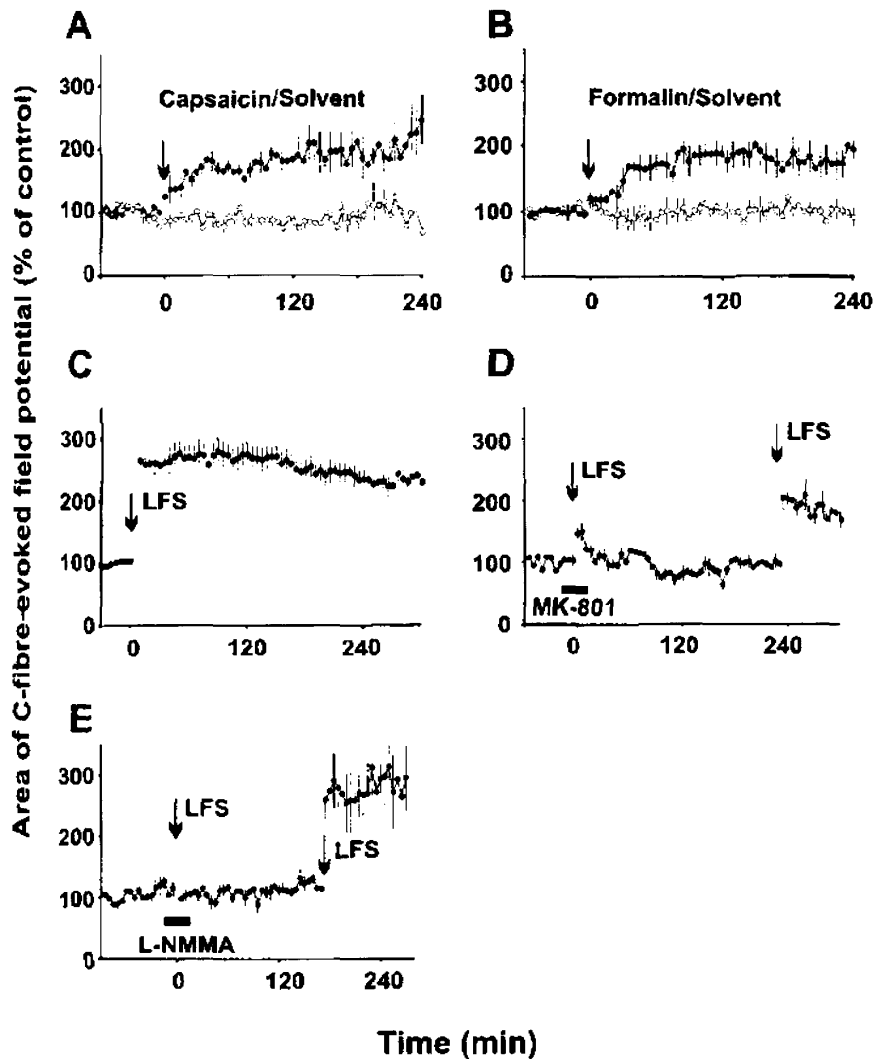


Fig. 15. 歯髄刺激によるwindアップ現象。三叉神経脊髄路核尾側核内の背側部で記録された広作動域(WDR)ニューロンで観察された。A: 矢印で示した・が記録部位。CUM: 内側楔状束核, FC: 楔状束, FLM: 内側縦束, NTSP: 三叉神経脊髄路核尾側核。B: ピンチ (上) とブラッシング刺激 (下) に対する応答。C: 同側下顎切歯の歯髄の電気刺激に対するwindアップ現象。1 Hzで歯髄を刺激すると刺激回数が増すごとに応答のスパイク数の増加と潜伏時間の短縮が認められる。上から1回目, 7回目, 17回目の応答を, また▲が刺激時点を示す。D: ピンチ, ブラッシングおよび歯髄の電気刺激 (1 Hzで20回連続) に対するスパイク応答のヒストグラム。縦軸は5秒間のスパイク数を示す (Hamba *et al.*, 1992<sup>49)</sup>)。



**Fig. 16.** 脊髄の後角浅層においてC線維刺激で観察された長期増強(LTP)。縦軸はC線維刺激に対する応答を、横軸は時間(分)を示す。C線維刺激に対する応答が皮膚へのカプサイシン(A)やフォルマリン(B)の投与によって増強される。○がコントロール応答。また、低頻度刺激(LFS)によって長期増強が起こり(C)、その現象がNMDA受容体の拮抗剤であるMK-801の前投与によって抑制されることを示す(D)。低頻度刺激によるLTPは一酸化窒素合成酵素(NOS)拮抗剤であるL-NMMA(NG-monomethyl-L-arginine)によっても阻害される(E)(Ikeda *et al.*, 2006<sup>52)</sup>)。炎症などによる低頻度刺激はLTPを誘発し、そのLTPにはNMDA受容体や一酸化窒素が関わっていることを示唆する。

長期増強という。この現象がカプサイシン刺激やフォルマリンによる炎症によってC線維に誘発されることが確かめられている<sup>52)</sup>(Fig. 16)。A δ線維刺激で認められるLTPは細胞内Caをキレートすると観察されないことからNMDA受容体による細胞内Ca濃度の増加が重要な役目を果たしている。一方、C線維刺激で観察されるLTPにはNMDA受容体とニューロキ

ニン受容体(NK1やNK2)などのタキキニン受容体が関わっている<sup>52,53)</sup>。この現象は炎症時などの持続的な痛み刺激による痛覚閾値の低下や痛覚過敏に関わっていると考えられる。

d. 中枢性感作(central sensitization)あるいは反応性増大(augmentation of responsibility)

抜髄あるいは三叉神経知覚根を切断すると数週間後に三叉神経感覚核ニューロンの自発発火

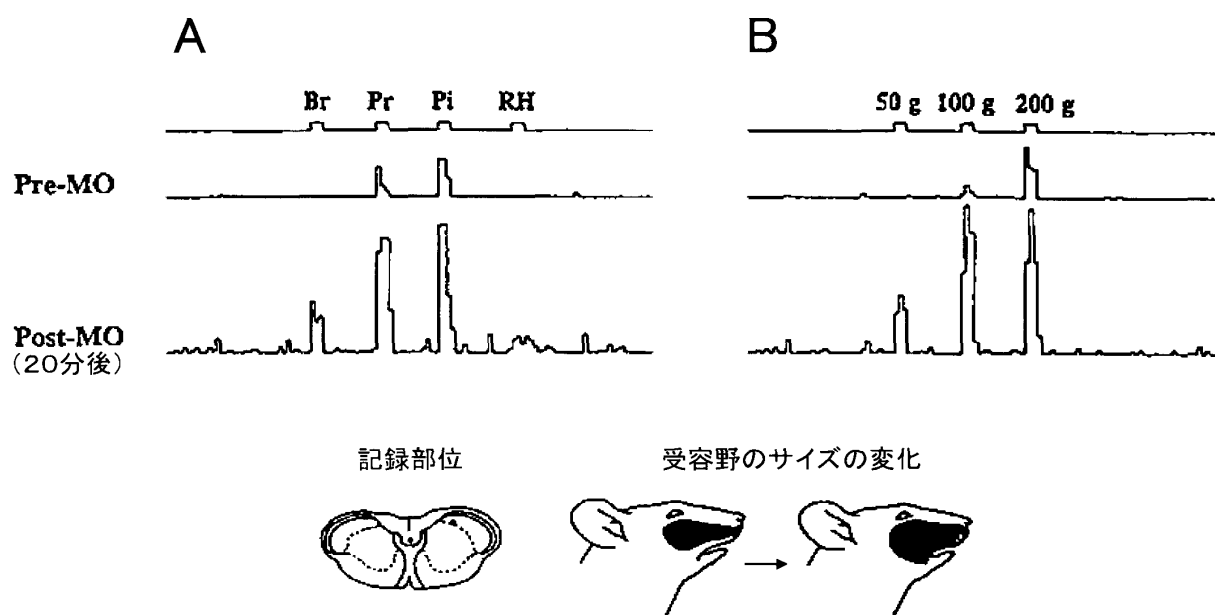


Fig. 17. 三叉神経尾側核の特異的侵害受容 (NS) ニューロンで観察された反応増大。A: 末梢刺激に対する応答。B: ピンチ刺激に対する応答。マスタードオイルを白歯歯髄に投与した後 20 分でそれぞれの刺激に対する応答の増大, 閾値の低下, 受容野の拡大が認められる (下図右)。A B 図のヒストグラムの縦軸は 1 秒間のスパイク数, それぞれの刺激時間は 3 秒。Br: ブラッシング, Pr: 圧刺激, Pi: ピンチ刺激, RH: 熱刺激。下図左は侵害受容ニューロンの記録部位を△で示す。(Chiang *et al.*, 1998<sup>59)</sup>を改変)。

活動が増加することや吻側核で自発発火を示す低閾値機械受容 (low threshold mechanoreceptive: LTM) ニューロンの数が増加することが確かめられている<sup>54-56)</sup>。また, 三叉神経節損傷後に尾側核ニューロンの自発発火が増加することが報告されている<sup>57)</sup>。Iwata *et al.* (2001) は下歯槽神経を切断すると三叉神経尾側核の広作動域 (WDR) ニューロンの自発発火活動が増加し, 刺激に対する反応性が増大することを観察した<sup>58)</sup>。Fig. 17 はマスタードオイルによる歯髄の炎症がわずか 20 分後に三叉神経感覚核の特異的侵害受容ニューロンの反応性の増大を起こすことを示している<sup>59)</sup>。このような二次ニューロンの感作あるいは過興奮は一次求心性ニューロン (感覚神経) の過興奮によるグルタミン酸などの興奮性アミノ酸の放出が増大する結果と考えられる。この仮説は神経線維の傷害による感作がグルタミン酸受容体である NMDA 受容体あるいは AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) 受

容体の拮抗薬によって阻害されることから支持される。

#### e. 内因性痛覚抑制機構の失調

(loss of intrinsic pain inhibitory system)

痛覚伝導路内の二次ニューロンレベルにおいて痛覚情報の上行を抑制する系, すなわち痛覚を弱める働きを持つ内因性痛覚抑制系が存在し, この系にオピオイドが関わっていることが知られている。Besson のグループ (1992) は脊髄の後根の切断や坐骨神経の結紮によって脊髄後角浅層のオピオイド受容体が減少することを示した<sup>60,61)</sup>。同様に, Nishimori *et al.* (1988) は三叉神経系でも, 三叉神経節損傷によって三叉神経尾側核内のエンケファリンを合成する細胞の数が減少することを報告している<sup>62)</sup>。エンケファリンは内因性オピオイドペプチドの 1 種なのでこの結果は内因性痛覚抑制系の働きが低下することを示唆する。また, GABA ( $\gamma$ -アミノ酪酸) という抑制性伝達物質は吻側延髄腹内側部 (rostral ventromedial medulla: RVM) か



らの内因性下降性痛覚抑制系の働きや, 触・圧覚などを伝える太い神経線維の興奮により作動する脊髄内の痛覚抑制系の働きを仲介する。末梢神経の切断によってこの GABA による抑制系の活動が低下し, GABA 含有量が減少することが示されている<sup>63)</sup>。これらの報告は抜髄や抜歯などによる求心路遮断あるいは智歯の抜歯などの際の神経損傷によって内因性痛覚抑制系の働きが低下する可能性を示唆している。

f. 下降性痛覚促進機構の促進 (enhancement of descending pain facilitatory system)

吻側延髄腹内側部 (RVM) 内のある種の細胞群は痛覚情報を伝える脊髄視床路や三叉神経視床路からの側枝を通して侵害入力を受け, そして脊髄へ投射する痛覚促進系を活性化する。炎症や末梢神経損傷によってこの RVM の痛覚促進系が駆動することが示されている<sup>64,65)</sup>。事実, RVM へのリドカイン微量注入によるブロックによってラットの神経因性疼痛は可逆的に抑制される<sup>66)</sup>。

#### 4. 心因性疼痛 (psychogenic toothache)

器質的原因が見つからない, すなわち末梢組織あるいは神経系に異常が認められない歯痛で, 心理的な原因に由来すると考えられている。詳細は文献<sup>67,68)</sup>を参照頂きたい。

### おわりに

歯や歯根膜の痛覚受容器が直接刺激されて起こる侵害受容性歯痛は生体警告系としての意義を持ち, その痛みは原因部位の処置によって取り去ることができる。しかし, 関連痛や神経因性歯痛などの非定型歯痛は警告系としての意義を持たずむしろ有害である。しかも原因の同定が困難なことが多い。特に, 抜歯・抜髄, 長期の炎症などによって起こる神経因性歯痛のメカニズムは複雑で, 末梢神経の感作, 神経腫, エファプス伝達, 交感神経の関与, 表現型の変化および中枢神経 (橋・延髄の三叉神経感覚核) での発芽, ワインドアップ現象, 長期増強, 反応性増大, 内因性痛覚抑制機構の失調, 下降性

痛覚促進機構の促進などが考えられている。神経因性歯痛には二次ニューロンレベル以外により高次の脳, 例えば視床, 大脳皮質, 大脳辺縁系などの関わりが示唆されている<sup>69)</sup>。日頃の治療が功を奏さない難治性の歯痛の原因の一つとして, 痛覚受容器が関わることなく末梢や中枢神経系の機能異常が関与する神経因性歯痛および関連痛を考えて頂ければ幸甚です。

### 謝 辞

御校閲頂いた当講座の北田泰之教授, および御助言を頂いた保存学第一講座の岡田伸男先生に感謝致します。

### 参 考 文 献

- 1) 厚生省大臣官房統計情報部保健社会統計課国民生活基礎調査室: 平成 10 年国民生活基礎調査の概況, 表 3. 性・年齢階級, 症状別にみた有訴者率, 1998.
- 2) Nieuwenhuys, R., Voogd, J. and Van Huijzen, C.: The Human Central Nervous System. A Synopsis and Atlas. 1st ed., Springer-Verlag, Berlin, 1979.
- 3) 松本範雄: 三叉神経系からの痛覚伝導路とそれらの機能. 岩医大歯誌, 21: 117-135, 1996.
- 4) Jyväsjärvi, E. and Kniffki, K. D.: Cold stimulation of teeth: a comparison between the responses of cat intradental A $\delta$  and C fibers and human sensation. *J. Physiol.* 391: 193-207, 1987.
- 5) Närhi, M. V. O.: Intradental sensory units. In: Dynamic Aspects of Dental Pulp. Molecular biology, pharmacology and pathophysiology, ed. by Inoki, R., Kudo, T. and Olgart, L., Chapman and Hall, London, pp137-150, 1990.
- 6) Toda, K. *et al.*: Tooth pulpal nociceptors in the rat lower incisor, an *in vitro* study. *Pain Res.* 13: 57-63, 1998.
- 7) Mumford, J. M.: Orofacial Pain, Aetiology, Diagnosis and Treatment. 3rd ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, pp130-146, 1982.
- 8) Nanci, A.; 川崎堅三監訳, Ten Cate 口腔組織学, 第 6 版, 医歯薬出版, p 219, 2006: Ten Cate's Oral Histology. Development, Structure, and Function; 6th ed., Mosby, 1998.
- 9) Brännström, M. and Aström, A.: The hydrodynamics of the dentine; its possible relationship to dentinal pain. *Int. Dent. J.* 22: 219-227, 1972.
- 10) Brännström, M.: A hydrodynamic mechanism in the transmission of pain-producing stimuli through the dentine. In: Sensory Mechanisms in Dentine. ed.

- by Anderson, D. J., Pergamon Press, London, pp73-79, 1963.
- 11) Scott, D. Jr. and Stewart, G. G.: Excitation of the dentinal receptor of the cat by heat and chemical agents. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 20 : 784-794, 1965.
  - 12) Allard, B. *et al.*: Voltage-gated sodium channels confer excitability to human odontoblasts. *J. Biol. Chem.* 281 : 29002-29010, 2006.
  - 13) Frank, R. M. and Steuer, P.: Transmission electron microscopy of the human odontoblast process in peripheral root dentine. *Arch. Oral Biol.* 33 : 91-98, 1988.
  - 14) La Fleche, R. G., Frank, R. M. and Steuer, P.: The extent of the human odontoblast process as determined by transmission electron microscopy: the hypothesis of a retractable suspensor system. *J. Biol. Buccal.* 13 : 293-305, 1985.
  - 15) Anderson, D. J. and Nayler, M. N.: Chemical excitants of pain in human dentine and dental pulp. *Arch Oral Biol.* 7 : 413-415, 1962.
  - 16) Gunji, T.: Morphological research on the sensitivity of dentin. *Arch Histol. Jpn.* 45 : 45-67, 1982.
  - 17) Lundy, T. and Stanley, H. R.: Correlation of pulpal histopathology and clinical symptoms in human teeth subjected to experimental irritation. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 27 : 187-201, 1969.
  - 18) 横田敏勝：臨床医のための痛みのメカニズム，改訂第2版，南江堂，1997.
  - 19) 三条大助，高橋和裕，小林 健：歯痛に関する診断学的研究(I)，日本歯科保存学雑誌，22 : 550-554, 1979.
  - 20) Glick, D. H.: Locating referred pulpal pains. *Oral Surg.* 15 : 613-623, 1962.
  - 21) Travell, J. G. and Simons, D. G.: Myofascial Pain and Dysfunction. The Trigger Point Manual. Williams & Wilkins, Baltimore/London, 1983.
  - 22) Kreiner, M. *et al.*: Craniofacial pain as the sole symptom of cardiac ischemia. A prospective multicenter study. *JADA* 138 : 74-79, 2007.
  - 23) Okeson, J. P. and Falace, D. A.: Nonodontogenic toothache. *Dent. Clinic. North Amer.* 41 : 367-383, 1997.
  - 24) Qin, C. *et al.*: Responses and afferent pathways of superficial and deeper C1-C2 spinal cells to intrapericardial algogenic chemicals in rats. *J. Neurophysiol.* 85 : 1522-1532, 2001.
  - 25) Moskowitz, M. A.: The neurobiology of vascular head pain. *Ann. Neurol.* 16 : 157-168, 1984.
  - 26) 大久保昌和ほか：歯痛や顔面痛を呈する一次頭痛。ペインクリニック 28 : 781-790, 2007.
  - 27) Bittar, G. and Graff-Radford, S. B.: A retrospective study of patients with cluster headaches. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 73 : 519-525, 1992.
  - 28) Coda, B. B. and Bonica, J. J.: General considerations of acute pain. In: Bonica's Management of Pain, 3rd ed., ed. by Loeser, J. D., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp222-240, 2001.
  - 29) Ruch, T. C.: Pathophysiology of pain. In: Physiology and Biophysics. The Brain and Neural Function. 12th ed. ed. by Ruch, T. C and Patton, H. D., W. B. Saunders Company, pp272-324, 1979.
  - 30) Marbach, J. *et al.*: Incidence of phantom tooth pain: an atypical facial neuralgia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 53 : 190-193, 1982.
  - 31) Robinson, P. P. *et al.*: Peripheral mechanisms for the initiation of pain following trigeminal nerve injury. *J. Orofac. Pain*, 18 : 287-292, 2004.
  - 32) Bongenhielm, V. and Robinson, P. P.: Spontaneous and mechanically evoked afferent activity originating from myelinated fibres in ferret inferior alveolar nerve neuroma. *Pain* 67 : 399-406, 1996.
  - 33) Kitagawa, J. *et al.*: Mechanisms involved in modulation of trigeminal primary afferent activity in rats with peripheral mononeuropathy. *Europ. J. Neurosci.* 24 : 1976-1986, 2006.
  - 34) Sunderland, S.: Consequences of disruption of the endoneurium and perineurium. Neuroma formation. Fibre interaction and the artificial synapse. In: Nerves and Nerve Injuries. 2nd ed., S. Sunderland, Churchill Livingstone, Edinburgh, pp188-200, 1978.
  - 35) Blumberg, H. and Janig, W.: Discharge pattern of afferent fibers from a neuroma. *Pain* 20 : 335-353, 1984.
  - 36) Seltzer, Z. and Devor, M.: Ephaptic transmission in chronically damaged peripheral nerve. *Neurology* 29 : 1061-1064, 1979.
  - 37) Korenman, E. M. D. and Devor, M.: Ectopic adrenergic sensitivity in damaged peripheral nerve axons in the rat. *Exp. Neurol.* 72 : 63-81, 1981.
  - 38) Benolieli, R., Eliav, E. and Tal, M.: No sympathetic sprouting in rat trigeminal ganglion following painful and non-painful infraorbital nerve neuropathy. *Neurosci. Lett.* 297 : 151-154, 2001.
  - 39) Bongenhielm, U. *et al.*: Sympathetic nerve sprouting fails to occur in the trigeminal ganglion after peripheral nerve injury in the rat. *Pain* 82 : 283-288, 1999.
  - 40) Biggs, J. T. and Miranda, F. J.: Dental causalgia: a chronic oral pain syndrome. *Quintessence Int.* 6 : 595-599, 1983.
  - 41) Vickers, E. R. *et al.*: Analysis of 50 patients with atypical odontalgia. A preliminary report on pharmacological procedures for diagnosis and treatment. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 85 : 24-32, 1998.
  - 42) Lynch, M. and Elgegeidy, A. K.: The role of sympathetic activity in neuropathic orofacial pain.

- J. Orofac. Pain* 10 : 297-305, 1996.
- 43) Neumann, S. *et al.*: Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature* 384 : 360-364, 1996.
- 44) Noguchi, K. *et al.*: Axotomy induces preprotachykinin gene expression in a subpopulation of dorsal root ganglion neurons. *J. Neurosci. Res.* 37 : 596-603, 1994.
- 45) Miki, K. *et al.*: Calcitonin gene-related peptide increase in the rat spinal dorsal horn and dorsal column nucleus following peripheral nerve injury: up-regulation in a subpopulation of primary afferent sensory neurons. *Neuroscience* 82 : 1243-1252, 1998.
- 46) Woolf, C. J., Shortland, P. and Coggeshall, R. E.: Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 355 : 75-77, 1992.
- 47) Lekan, H. A., Carlton, S. M. and Coggeshall, R. E.: Sprouting of A $\beta$  fibers into lamina II of the rat dorsal horn in peripheral neuropathy. *Neurosci. Lett.* 208 : 147-150, 1996.
- 48) Mendell, L. M. and Wall, P. D.: Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibers. *Nature* 206 : 97-99, 1965.
- 49) Hamba, M., Hisamitsu, H. and Muro, M.: Wind-up of tooth pulp-evoked responses and its suppression in rat trigeminal caudal neurons. *Brain Res. Bull.* 29 : 883-889, 1992.
- 50) Jęftinija, S. and Urban, L.: Repetitive stimulation induced potentiation of excitatory transmission in the rat dorsal horn: an *in vitro* study. *J. Neurophysiol.* 71 : 216-228, 1994.
- 51) Randić, M., Jiang, M. C. and Cerne, R.: Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *J. Neurosci.* 13 : 5228-5241, 1993.
- 52) Ikeda, H. *et al.*: Synaptic amplifier of inflammatory pain in the spinal dorsal horn. *Science* 312 : 1659-1662, 2006.
- 53) Liu, X. G. and Sandkühler, J.: Characterization of long-term potentiation of C-fiber-evoked potentials in spinal dorsal horn of adult rat: essential role of neurokinin 1 and neurokinin 2 receptors. *J. Neurophysiol.* 78 : 1973-1982, 1997.
- 54) Hu, J. W. *et al.*: Tooth pulp deafferentation is associated with functional alterations in the properties of neurons in the trigeminal spinal tract nucleus. *J. Neurophysiol.* 56 : 1650-1668, 1986.
- 55) Black, R. G.: A laboratory model for trigeminal neuralgia. *Adv. Neurol.* 4 : 651-659, 1974.
- 56) Macon, J. B.: Neuronal responses to amino acid iontophoresis in the deafferented spinal trigeminal nucleus. *Exp. Neurol.* 60 : 522-540, 1978.
- 57) Namba, S. and Nishimoto, A.: Stimulation of internal capsule, thalamic sensory nucleus (VPM) and cerebral cortex inhibited deafferentation hyperactivity provoked after Gasserian ganglionectomy in cat. *Acta Neurochir. Suppl.* 42 : 243-247, 1988.
- 58) Iwata, K. *et al.*: Alteration of medullary dorsal horn neuronal activity following inferior alveolar nerve transection in rats. *J. Neurophysiol.* 86 : 2868-2877, 2001.
- 59) Chiang, C. Y. *et al.*: NMDA receptor mechanisms contribute to neuroplasticity induced in caudalis nociceptive neurons by tooth pulp stimulation. *J. Neurophysiol.* 80 : 2621-2631, 1998.
- 60) Besse, D. *et al.*: Regulation of opioid binding sites in the superficial dorsal horn of the rat spinal cord following loose ligation of the sciatic nerve: comparison with sciatic nerve section and lumbar dorsal rhizotomy. *Neuroscience* 50 : 921-933, 1992.
- 61) Besse, D., Lombard, M. C. and Besson, J. M.: Time-related decreases in  $\mu$  and  $\delta$  opioid receptors in the superficial dorsal horn of the rat spinal cord following a large unilateral dorsal rhizotomy. *Brain Res.* 578 : 115-121, 1992.
- 62) Nishimori, T., Moskowitz, M. A. and Uhl, G. R.: Opioid peptide gene expression in rat trigeminal nucleus caudalis neurons: normal distribution and effects of trigeminal deafferentation. *J. Comp. Neurol.* 274 : 142-150, 1988.
- 63) Castro-Lopes, J. M., Tavares, I. and Coimbra, A.: GABA decreases in the spinal cord dorsal horn after peripheral neurectomy. *Brain Res.* 620 : 287-294, 1993.
- 64) Fields, H. L., Malick, A. and Burstein, R.: Dorsal horn projection targets of ON and OFF cells in the rostral ventromedial medulla. *J. Neurophysiol.* 74 : 1742-1759, 1995.
- 65) Porreca, F., Ossipov, M. H. and Gebhart, G. F.: Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trend. Neurosci.* 25 : 319-325, 2002.
- 66) Pertovaara, A., Wei, H. and Hamalainen, M. M.: Lidocaine in the rostroventromedial medulla and the periaqueductal gray attenuates allodynia in neuropathic rats. *Neurosci. Lett.* 218 : 127-130, 1996.
- 67) 都 温彦 : 舌の痛み, 日本歯科評論, No. 694 : 95-100, 2000.
- 68) 佐久間泰司 : 歯科領域における心因性疼痛, ペインクリニック 26 : 1104-1108, 2005.
- 69) Chen, R., Cohen, L. G. and Hallett, M.: Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience* 111 : 761-773, 2002.