

歯肉の逆伝導性血管拡張に関する研究

—レーザードプラー血流計による検討—

栗和田 しづ子

東北大学歯学部口腔診断・放射線学講座（指導：三条大助教授）

〔受付：平成元年5月12日〕

Antidromic vasodilatation in the cat gingiva as measured by laser Doppler

Shizuko Kuriwada

Department of Oral Diagnosis, Tohoku University School of Dentistry,
4-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980, Japan
(Director: Prof. Daisuke Sanjo)

〔Accepted publication: May 12, 1989〕

Key words: Gingival blood flow / inferior alveolar nerve / vasodilatation / substance P / laser Doppler velocimeter

Abstract: The present study was designed to investigate the mechanism of gingival vasodilatation induced by electrical stimulation of the inferior alveolar nerve (IAN) in cats. A total of 55 young cats (2-4 kg) were anesthetized with pentobarbital sodium (30 mg/kg, i.v.). After IAN was surgically exposed, gingival blood flow (GBF) was continuously measured with the noninvasive technique of using a laser Doppler velocimeter (LDV). The systemic blood pressure was monitored during the experiment.

Electrical stimulation of the distal end of the cut IAN led to a GBF increase with no alteration of the blood pressure in guanethidine treated cats. These increases were dependent on both the stimulus intensity (20-80 V) and the stimulus duration (0.2-5 sec). The GBF increases observed were reproducible for 100 min, when a resting period of 10 min was allowed between stimulations. The GBF increase by electrical stimulation of IAN was significantly inhibited by $66.8 \pm 7.3\%$, $51.1 \pm 3\%$, $37.8 \pm 4.6\%$ (mean $\pm$ S.E.M.) after i.v. injection of (D-Pro², D-Try^{7,9})-substance P, tripeleennamine or methysergide, respectively. I.v. injection of atropine, propranolol, hexamethonium or cimetidine, on the other hand, had no effect on the GBF increase by electrical stimulation of IAN.

These results suggest that gingival vasodilatation following electrical stimulation of IAN in cats is initiated by the peripheral release of substance P from sensory nerves, and that the substance P released, in turn, stimulates the mast cells to release histamine or serotonin which causes the vasodilatation.

緒 言

感覚神経は感覚受容器から情報を求心性に中枢へ伝達する神経である。しかし、痛覚を伝えるポリモデル侵害性C線維を末梢性に刺激すると、

受容野の皮膚に血管の拡張（逆伝導性血管拡張）antidromic vasodilatation^{1,2)}や血管の透過性亢進 neurogenic plasma extravasation^{3,4)}が起こることが報告されて以来、炎症への侵害性感覚神経の関与が指摘されている。また近年、モルモットや新生児ラットでポリモデル侵害性C線維の感受性を低下させると、支配領域の皮膚や角膜に退行

性変化や障害を生じてくることが報告され⁵⁻⁷⁾、感覚神経が組織の構造と機能の維持に大きな役割を果たしている可能性が示唆されている。

口腔領域では感覚神経の遠心性効果に関する報告は極めて少ない。しかし、皮膚や角膜と同様に感覚神経は種々の口腔疾患の成立と組織の恒常性の維持に関与していると思われる。

従来、感覚神経による血管拡張に関する実験は血液灌流法や RI クリアランス法で行われているが、これらの方法は 1. 測定部位の侵襲が大きい、2. 血流反応に対する応答性が悪い、3. 応答の再現性が悪い等の欠点を有している。

そこで本実験では、非観血的に瞬時の血流変化を測定できるレーザードプラー血流計を用いて、歯肉の血管拡張における感覚神経の役割およびその機序を明らかにすることを目的とし、ネコの下歯槽神経に末梢性の電気刺激を加えた時の歯肉血流の変化について検討した。

材料および方法

実験には体重2.0~4.0kg の成猫55匹を用いた。交感神経の影響を検討する実験以外では予め前日にグアナチジン 50 mg/kg を皮下注射した。実験動物はケタラル 50mg/kg 筋注による導入麻酔後、静脈を確保し、ペントバルビタールナトリウム(ネンブタール)30mg/kg を静注して全身麻酔下で気管を確保し、必要に応じ人工呼吸や麻酔薬の追加投与を行った。

A. 下歯槽神経の電気刺激

実験動物の下顎下縁部皮膚を切開して下顎骨を露出し、歯科用エンジンで下顎管に達するまで骨を除去した後、実体顕微鏡下で下歯槽神経を切断し、その末梢側断端を双極刺激電極に設置し、流動パラフィンで神経の乾燥を防ぎながら電気刺激を行った。

電気刺激には日本光電社製 Electronic Stimulator SEN 7103 を用い、特に記載しない時以外は刺激条件は 2 ms の矩形波、頻度 5 Hz、強度 40-100 V、刺激時間 3 秒に設定し、5 分間隔で下歯槽神経を末梢性に電気刺激した。

B. 血流測定

歯肉の血流測定には MED PACIFIC 社製 La-

ser Doppler Velocimeter LD5000を用い、測定部位は電気刺激を行う神経と同側の下顎犬歯付着歯肉とした。血流計のプロブは、下顎犬歯を固定源とし歯科用即時重合レジンで、歯肉上 0.5mm 前後で最も大きな値を示す位置に保持し⁸⁾、歯肉血流量を測定した (Fig. 1)。刺激を行う前に電極を記録電極に切り換え、触刺激に応答することにより測定部位が神経の支配領域であることを確認した。

血流量は、刺激に対する応答性をみる実験 (Figs. 2 and 3) では Baab et al.⁹⁾ の方法に従いレーザードプラー血流計の出力値 (mV) で示し、変化量を比較する実験 (Figs. 4-6) では時間的因子を考慮し WACOM 社製プランメーター WT 3000による面積の相対値で示した。

血圧は、日本光電社製圧トランスデューサー TP-200T を用い大腿動脈から持続的にモニターした。

なお得られたデータは、Student t-検定により有意差の検定を行った。

実験1 レーザードプラー血流計による歯肉血流の測定

頸部交感神経と総頸動脈を露出し、まず総頸動脈を20秒間および40秒間結紮した。次に頸部交感神経を 2 ms, 50 V, 5 Hz で 6 秒間電気刺激し、各々の刺激の歯肉血流へ及ぼす影響を観察した (Fig. 2)。

次に下歯槽神経を末梢性に電気刺激し、歯肉血流の変化を測定した。はじめに電気刺激量との関係を知るため、刺激強度のみを 20V, 40V, 60V, 80V (2 ms, 5 Hz, 6 秒, 10 分間隔) に、続いて刺激時間のみを 0.2 秒, 1 秒, 3 秒, 5 秒 (2 ms, 60V, 5 Hz, 10 分間隔) に順次変えて電気刺激を行った (Fig. 3)。ついで血流応答の再現性を検討するため、刺激間に 10 分の間隔をおき電気刺激 (2 ms, 80V, 5 Hz, 6 秒) を繰り返した (Fig. 4)。

実験2 逆伝導性血管拡張に対する自律神経、感覚神経、ヒスタミンおよびセロトニンの関与

下歯槽神経を 5 分間隔で繰り返し電気刺激し安定した血流変化が得られたところで、副交感神経遮断剤アトロピン (Iwaki Pharmaceuticals,

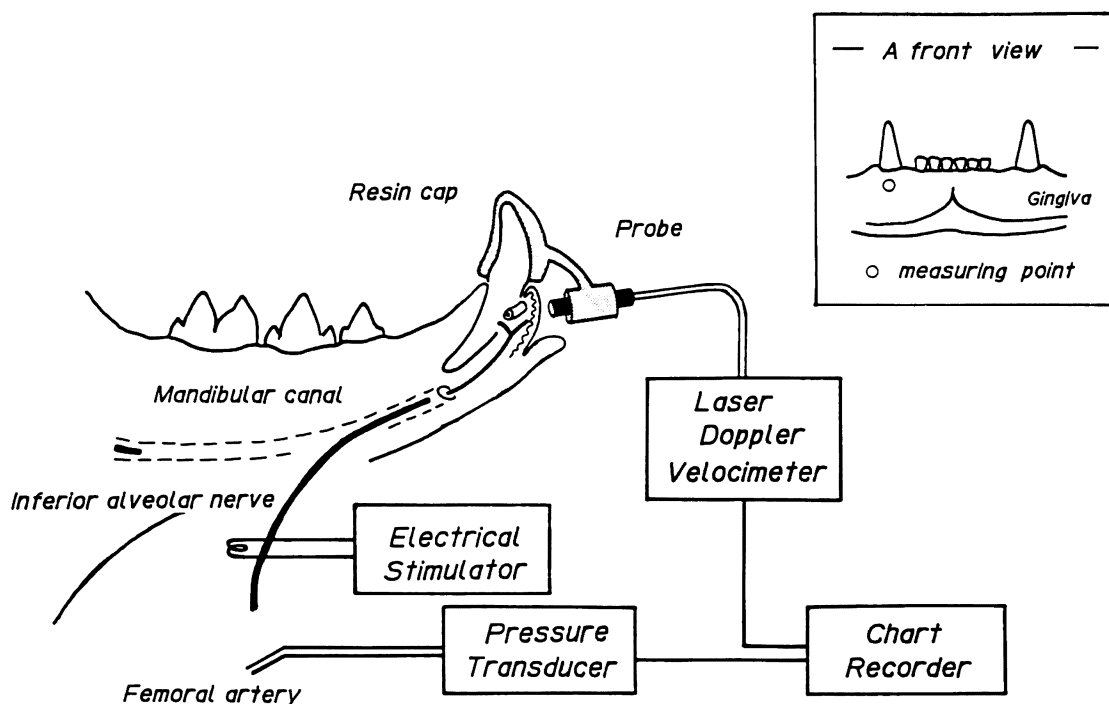


Fig. 1 Schematic representation of the experimental model used to study the antidromic vasodilatation in the gingiva following electrical stimulation of the cut inferior alveolar nerve of the cat. Gingival blood flow was measured with a laser Doppler velocimeter. Systemic blood pressure was monitored from a femoral artery during the experiment.

Tokyo, Japan), サブスタンス P の拮抗薬 (D-Pro², D-Trp^{7,9})-サブスタンス P (Peptide Institute, Inc. Osaka, Japan), ヒスタミン H₁-レセプター遮断剤トリペレナミン (Ciba-Geigy, Hyogo, Japan), ヒスタミン H₂-レセプター遮断剤シメチジン (Sigma, St. Louis, MO, U.S.A.), およびセロトニンレセプター遮断剤メチセルジド (Sandoz Pharmaceuticals, E. Hanover, NJ, U.S.A.) を各々静注し、投与前後における神経の電気刺激による歯肉血流の変化を比較検討した (Fig. 5)。

交感神経の影響については、実験前日にグアナチジン処理を行わないネコを用い、交感神経 β 遮断剤プロプラノロール (Sigma, St. Louis, MO, U.S.A.) と神経節遮断剤ヘキサメトニウム (E-R-Squibb & Sons, New Brunswick, NJ, U.S.A.) を各々静注し、同様に比較検討した (Fig. 5)。

結 果

実験 1 : レーザー ドブラー血流計による歯肉血流の測定

総頸動脈の結紮により歯肉血流は減少し、結紮の解除に伴い血流は一過性に増加した後、刺激前の血流値まで回復した (Fig. 2A)。

頸部交感神経の電気刺激で歯肉血流は急激に減少したが、刺激終了後徐々に刺激前の血流値まで回復した (Fig. 2B)。

下歯槽神経を末梢性に電気刺激 (2 ms, 80V, 5 Hz, 6 秒) すると、歯肉血流の増加が観察された。この時、血圧の変動はみられなかった。電気刺激条件のうち刺激強度のみを変えると、刺激前の血流値 (170mV) に対して刺激強度 20V で血流値は 260mV, 40V で 373mV, 60V で 418mV, 80V で 422mV と増加し、60V で応答は飽和した (Fig. 3A)。

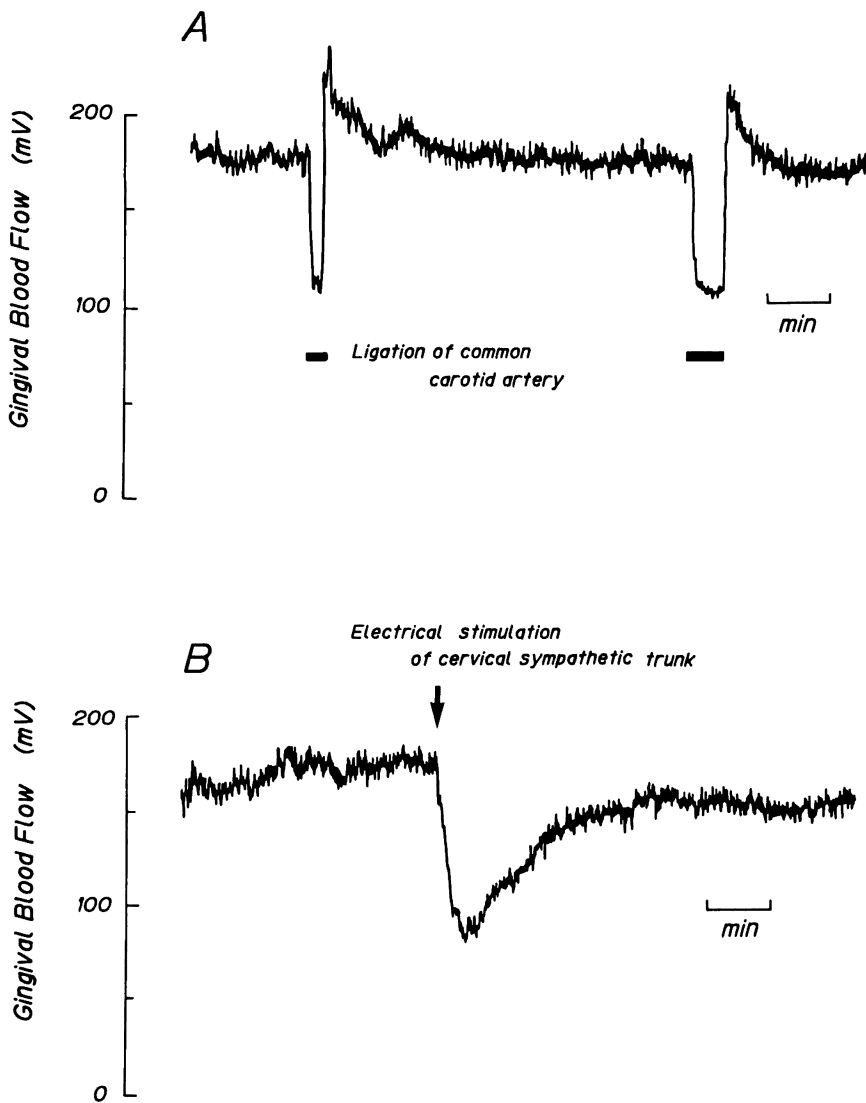


Fig. 2 Changes of gingival blood flow recorded with the laser Doppler velocimeter
(A) During ligation of common carotid artery for 20 and 40sec.
(B) Induced by electrical stimulation (train pulses: 2ms, 5Hz, 50V, 6sec) of the cervical sympathetic trunk.

続いて刺激強度を一定とし刺激時間を変えると、刺激前の血流値 (170 mV) に対して 0.2 秒で 224 mV, 1 秒で 376 mV, 3 秒で 440 mV, 5 秒で 490 mV となり刺激時間に応じて血流は増加した (Fig. 3B)。

10分の間隔をおき電気刺激を繰り返すと、各々の刺激に対して安定した血流の増加を示し、100

分後の電気刺激では一回目の98%の増加を示した (Fig. 4)。

血圧の変動はこれらの実験中に観察されなかった。

実験 2-a 逆伝導性血管拡張に対する自律神経の関与

下歯槽神経の電気刺激による歯肉血流の増加

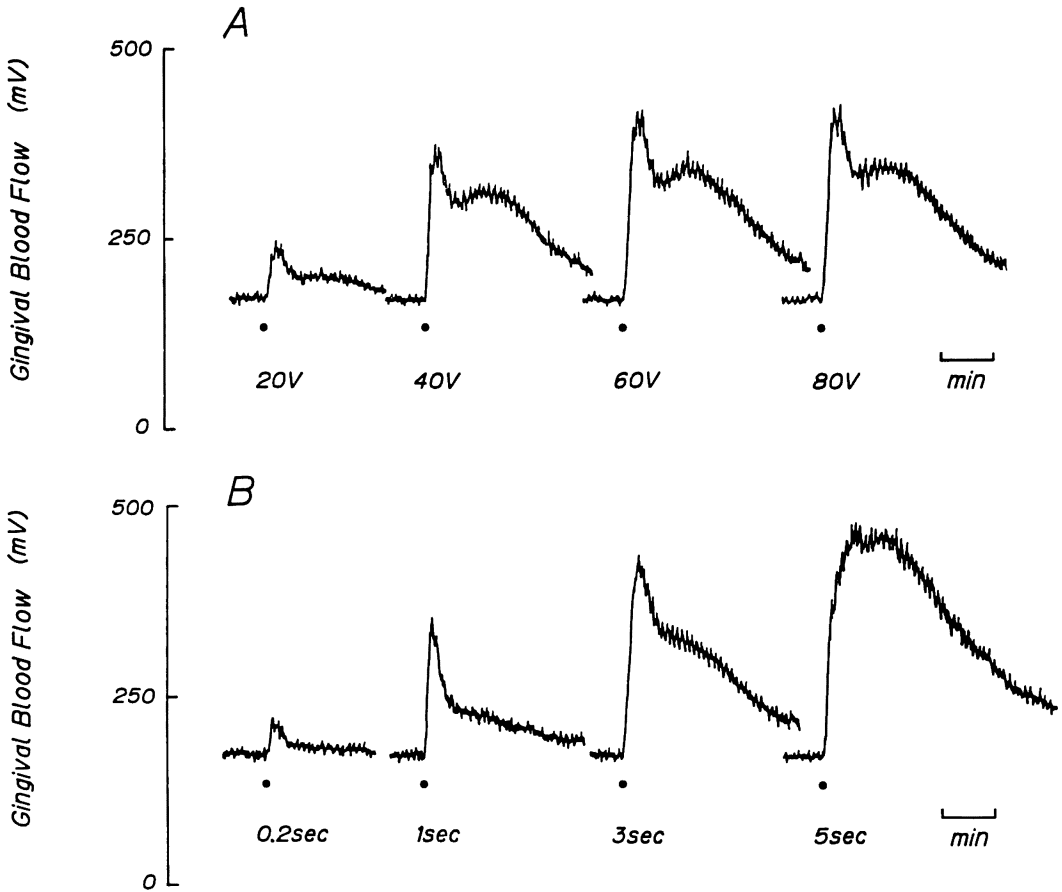


Fig. 3 Dose-response increase of gingival blood flow (GBF) following electrical stimulation of the cut inferior alveolar nerve (IAN) in the cat. (A) The stimulus intensity was altered from 20v to 80v (2ms, 5Hz, 5sec). (B) The stimulus duration was altered from 0.2sec to 5sec (60V, 2ms, 5Hz). IAN was electrically stimulated as indicated by solid circles.

は、アトロピン0.3mg/kg および 3 mg/kg の投与後では、それぞれ投与前の増加量の $100.2 \pm 3.15\%$ ($n = 5$), $86.4 \pm 4.56\%$ ($n = 5$) になり、プロプラノロール0.5mg/kg および 1 mg/kg の投与では、それぞれ $90.5 \pm 3.26\%$ ($n = 5$), $85.3 \pm 2.89\%$ ($n = 5$) に、ヘキサメトニウム 5 mg/kg の投与では、 $94.5 \pm 1.82\%$ ($n = 5$) になり、いずれも薬物投与前の増加量と有意の差はみられなかった (Fig. 5)。薬物投与による血圧の変動も観察されなかった。

実験 2-b 逆伝導性血管拡張に対する感覚神経の関与

下歯槽神経の電気刺激による歯肉血流の増加は

(D-Pro², D-Trp^{7,9})-サブスタンス P 0.2mg/kg 投与後の電気刺激では、投与前の増加量の $66.8 \pm 7.3\%$ ($n = 7$) に低下し有意に抑制された ($P < 0.01$) (Fig. 5)。血流増加の抑制は投与20分後の電気刺激で 91 % まで回復した (Fig. 6A)。(D-Pro², D-Trp^{7,9})-サブスタンス P 投与による血圧の変動は観察されなかった。

実験 2-c 逆伝導性血管拡張に対するヒスタミンおよびセロトニンの関与

下歯槽神経の電気刺激による歯肉血流の増加はトリペレナミン 1 mg/kg および 5 mg/kg の投与で、それぞれ投与前の増加量の $74.2 \pm 2.86\%$ ($n = 7$), $51.1 \pm 3\%$ ($n = 6$) となり有意に抑制さ

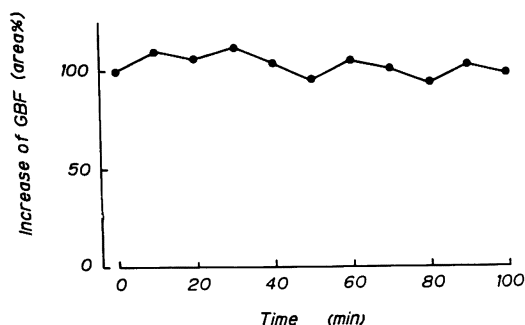


Fig. 4 Reproducible increase of gingival blood flow (GBF) following electrical stimulation of the cut inferior alveolar nerve (80V, 2ms, 5Hz) for 5sec. The increase of GBF caused by the first electrical stimulation was considered as 100% (control). The resting period of 10min was allowed between stimulations. Increase of GBF represents the relative ratio of GBF increase against the control (area %).

れた ($p < 0.001$) (Fig. 5)。血流増加の抑制効果は用量依存性で、1 mg/kg および 5 mg/kg 投与で共に実験中に抑制の回復はみられなかった (150 分間以上) (Fig. 6B)。

一方、シメチジン 1 mg/kg および 5 mg/kg 投与後の神経刺激による血流増加は、それぞれ投与前の増加量の $94.7 \pm 2.33\%$ ($n = 3$)、 $89.9 \pm 2.84\%$ ($n = 3$) になり投与前と有意の差はみられなかった (Fig. 5)。

メチセルジド 0.1 mg/kg、0.5 mg/kg および 1 mg/kg の投与後の神経刺激による血流増加は、それぞれ投与前の増加量の $78.2 \pm 4.55\%$ ($n = 6$)、 $53.8 \pm 4.42\%$ ($n = 6$) および $37.8 \pm 4.6\%$ ($n = 5$) となり、いずれも有意に抑制された ($p < 0.01$, $p < 0.001$ および $p < 0.001$) (Fig. 5)。この抑制効果は用量依存性で、0.1mg/kg では投与 15 分後の電気刺激で回復がみられ、0.5 mg/kg では投与 25 分後の電気刺激で 78 % まで、1 mg/kg

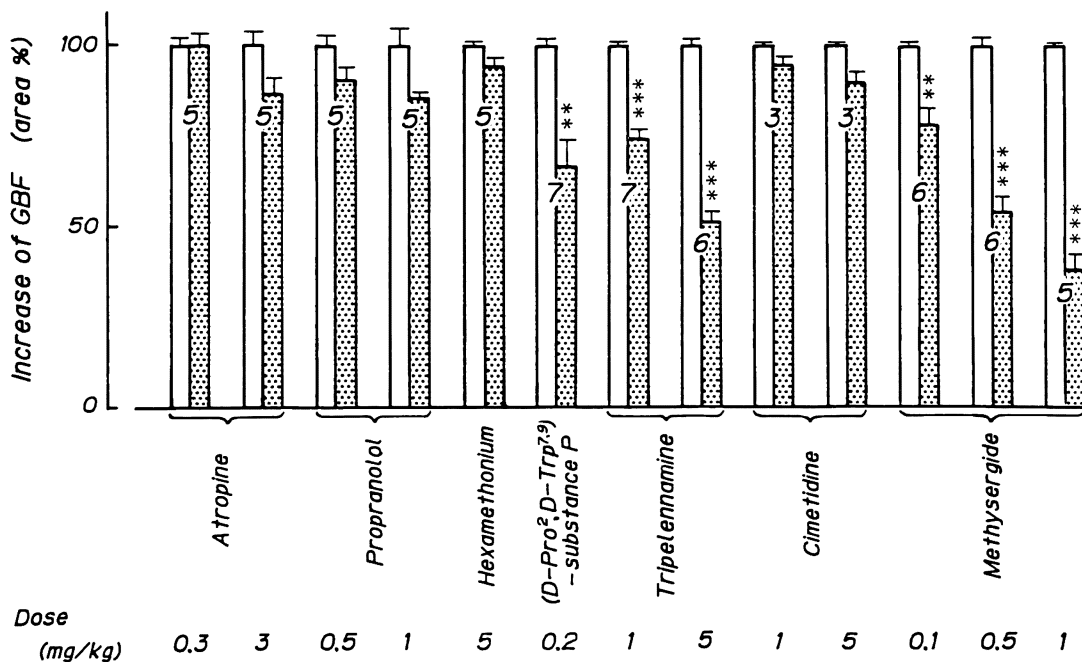


Fig. 5 Effects of various compounds on the increase of gingival blood flow (GBF) induced by electrical stimulation of the cut inferior alveolar nerve (40-100V, 2ms, 5Hz) for 3-6sec. Increase of GBF represents the relative ratio of GBF increase in the absence (□) and in the presence (▨) of the compounds (area%). The figures in the columns show the number of experimental animals. The results are expressed as mean $\pm$ S.E.M., * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

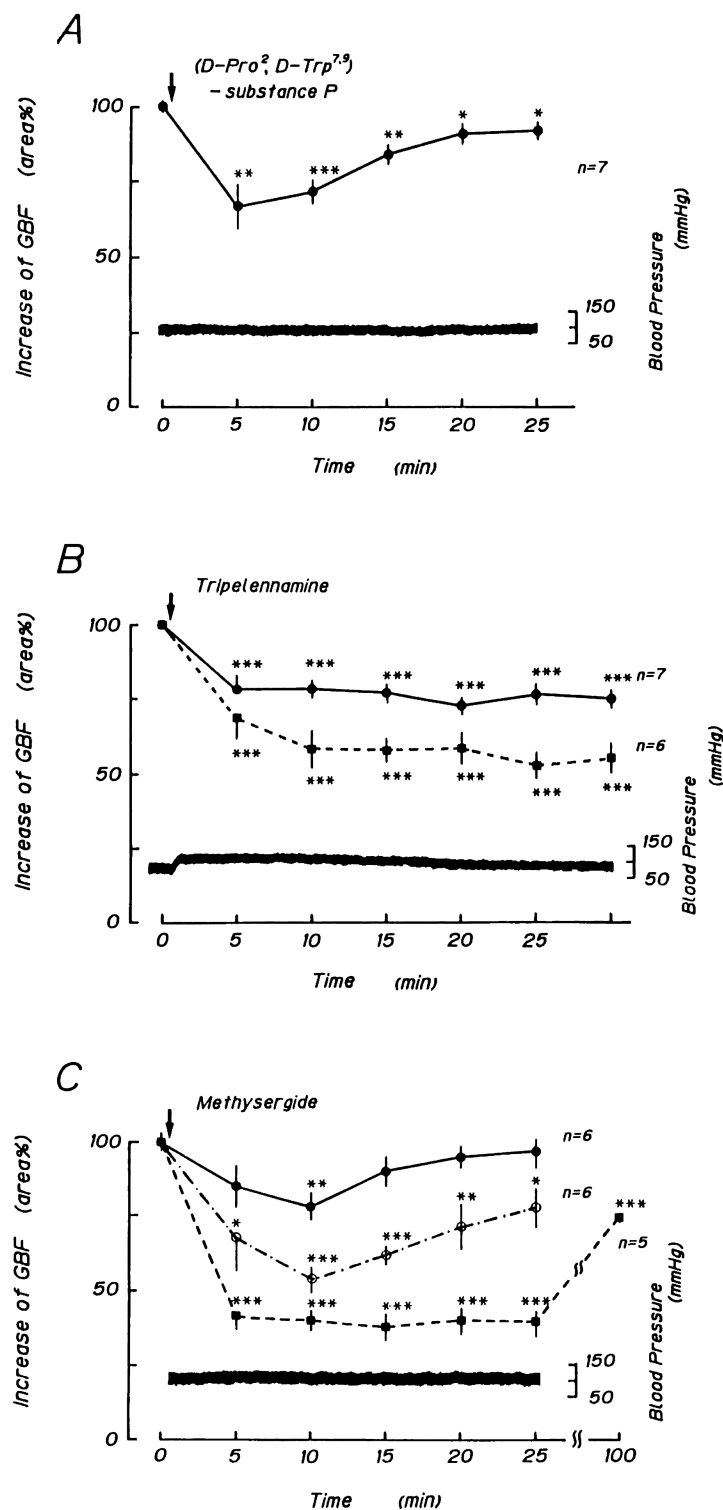


Fig. 6 Time course of effects of (A) (D-Pro², D-Trp^{7,9})-substance P (0.2 mg/kg), (B) Triptelennamine (— 1 mg/kg, --- 5 mg/kg), (C) Methysergide (— 0.1 mg/kg, - · - 0.5 mg/kg, --- 1 mg/kg) on increase of gingival blood flow (GBF) induced by electrical stimulation of the cut inferior alveolar nerve (40-100V, 2ms, 5Hz) for 3-6sec. The mean of GBF increase in the absence of the compounds was considered as 100% (control). Increase of GBF represents the relative ratio of GBF increase against the control (area%). Systemic blood pressure was recorded from femoral artery and was shown when injected at the highest concentration of the compounds. Various compounds were given i.v. as indicated by arrows. The results are expressed as mean $\pm$ S.E.M., * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

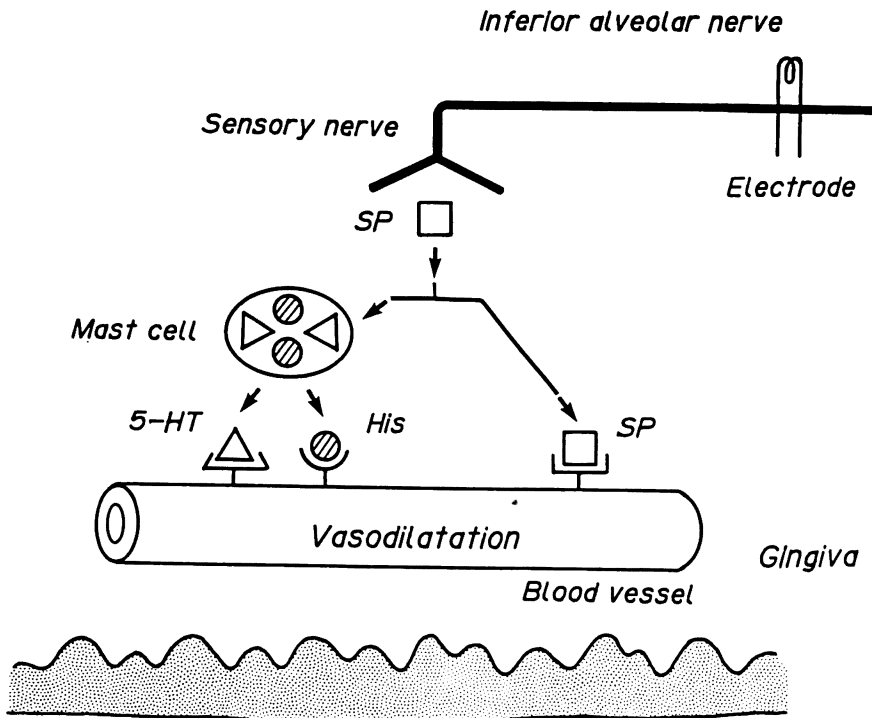


Fig. 7 Hypothetical schema of the antidromic vasodilatation induced by electrical stimulation of inferior alveolar nerve (IAN) in the cat gingiva. Electrical stimulation of IAN leads to release substance P (SP) from the peripheral end of sensory nerves. Substance P induces vasodilatation directly, or stimulates mast cells to release histamine (His) and/or serotonin (5-HT), which then produce gingival vasodilatation.

では 100 分後の電気刺激で 75% の増加まで回復した (Fig. 6C)。

また、トリペレナミン投与により 血圧は一過性に増加したが、シメチジン、メチセルジドの投与では、血圧の変動は観察されなかった (Figs. 6B and 6C)。

考 察

1. レーザードプラー 血流計による歯肉血流の測定

レーザードプラー血流計は Yeh & Cummins (1964)¹⁰⁾ により流速計として開発され、Riva et al. (1972)¹¹⁾ がウサギ眼底の血流量を測定して以来、医学および歯学領域において応用されている^{8,9,12-16)}。

本装置の原理は、運動中の赤血球に当たったレーザー光がドプラー効果によりその運動速度に比例した周波数偏位を生じて反射されることにある。従って得られた測定値は運動粒子によって与えられるドプラー偏位信号であるが、¹³³Xenon 等を用いたクリアランス法で測定した血流量と相関することが報告されている^{16,18)}。本装置のレーザー光の出力は 3 mW で測定深度は皮膚で 1 mm 以内とされている。本実験では、まず装置の応答性を検討するために総頸動脈の結紮および頸部交感神経の電気刺激に対する血流の変化を観察したところ、Fig. 2A に示すように総頸動脈の結紮による歯肉血統の減少と結紮解除に伴う反応性充血 reactive hyperemia がみられ、交感神経の電気刺激では、Fig. 2B に示すように歯肉血流の瞬時

の減少が観察された。以上のことから レーザードプラー血流計は 非観血的に非接触状態で持続的に瞬時の血流変化を測定できることが確認された。

一般に レーザードプラー血流計によって測定される組織血流の変化は 2つの要素すなわち血圧と血管径の変化に依存する。実験では 下歯槽神経の末梢性の電気刺激で 血圧の変動がなく、歯肉血流の増加が観察された。このことは 下歯槽神経の末梢性刺激による歯肉血管の拡張に由来すると考えられる。

従来、逆伝導性血管拡張に関する実験は血液灌流法¹⁹⁻²¹⁾ やラジオアイソトープを用いたクリアランス法^{22,23)} で行われてきた。しかし、これらの方法は操作性が煩雑で、測定部分の侵襲が大きく、その上、逆伝導性血管拡張を惹起するためには神経を 2-5 分以上連続刺激する必要があり、刺激による瞬時の血流変化が不明である等多数の問題を有していた。これに対し本実験では、レーザードプラー血流計を用いることによりわずか数秒間の刺激で血流が増加し、神経刺激による瞬時の詳細な血流変化を観察することができた。

さらに 従来の方法では電気刺激量の点から血管系の回復機能が損なわれ、応答の再現性が悪いという欠点があった。Couture et al.¹⁹⁾ は血液灌流法でラット三叉神経の刺激による血流増加を観察し、一回目の電気刺激時と同程度の応答を得るためには次の電気刺激まで60分以上の間隔を必要とした。また、Olgart et al.²²⁾ はネコ下歯槽神経の刺激による歯髄血流の増加が 10-15 分間隔の刺激で 4 回目には観察されなくなったことを報告している。本実験では 10 分間隔の反復刺激で再現性のよい血流増加が 100 分間にわたり観察され、レーザードプラー血流計の使用により優れた再現性が得られた。

以上の結果から レーザードプラー血流計は逆伝導性血管拡張の研究に非常に有用な方法であると思われた。

2-a 自律神経の関与について

末梢組織の血管拡張神経としては一般に副交感神経、交感神経 (β 作用) が知られている。下歯槽神経中には自律神経線維が混在することが報告されており²⁴⁻²⁶⁾、本実験の下歯槽神経刺激による歯

肉血管拡張に自律神経が関与していることが考えられる。しかし副交感神経については本実験で下歯槽神経刺激によるネコ歯肉血流の増加はアトロピンでは影響されず (Fig. 5) 副交感神経は関与しないことが示された。この結果はネコ歯髄²²⁾や鼻粘膜²⁰⁾における逆伝導性血管拡張がアトロピンで抑制されないという報告と一致する。一方ラット前顔面静脈における逆伝導性血管拡張はアトロピンで抑制されるとの報告もあり¹⁹⁾、副交感神経の作用は種や組織の相違により異なる可能性もあると考えられる。

交感神経伝達物質の β -作用については、グアナチジン処理を行わないネコを用いて、 β 遮断剤であるプロプラノロールを静注し検討した。その結果、下歯槽神経刺激による歯肉血流の増加は、プロプラノロール静注により影響されず (Fig. 5)、下歯槽神経の刺激による血管拡張に β -レセプターは関与しないことが示された。これは、ネコ歯髄²²⁾やラット前顔面静脈¹⁹⁾の逆伝導性血管拡張に関する実験と同じ結果であった。

さらに下歯槽神経刺激による歯肉血流の増加は神経節遮断剤であるヘキサメトニウムで抑制されないことから (Fig. 5)、本実験におけるネコ下歯槽神経の電気刺激による歯肉血管拡張は自律神経によるものではないと考えられる。

2-b 感覚神経の関与について

1931年に脳と小腸から発見されたサブスタンス P²⁷⁾ は一次求心神経の神経伝達物質であることが近年報告され²⁸⁻³⁰⁾、Lembeck et al. (1953)²¹⁾ により逆伝導性血管拡張のメディエーターであることが示唆されている。

歯髄の逆伝導性血管拡張においても、サブスタンス P 含有神経が歯髄血管に近接して観察されること^{31,32)}、下歯槽神経の刺激により歯髄でサブスタンス P が遊離されること^{33,34)}、下歯槽神経の電気刺激による血管拡張が (D-Pro², D-Phe⁷, D-Trp⁹)-サブスタンス P によって抑制されること²³⁾等一連の実験から歯髄の逆伝導性血管拡張にサブスタンス P が関与すると考えられている。また、ラット前顔面静脈の逆伝導性血管拡張がサブスタンス P 拮抗薬で抑制されるとの報告がある¹⁹⁾。

本実験でも (D-Pro², D-Trp^{7,9})-サブスタンス P は下歯槽神経刺激による歯肉血流の増加を抑制し (Fig. 5), 下歯槽神経の電気刺激による歯肉血管拡張は感覚神経を介した逆伝導性血管拡張であることが示唆された。

しかし、本実験で検討した以外の神経ペプチドの影響も除外することはできない。例えば、熱刺激を伝達することが報告されているソマトスタチン³⁵⁾、血管周囲に分布し、炎症における血管拡張と血管透過性の亢進に関与すると考えられている VIP (vaso intestinal polypeptide)³⁶⁾、CGRP (calcitonin gene related peptide)³⁷⁾、サブスタンス P と前駆体を共にする NA (neurokinin A)³⁸⁾、上顎神経節由来の NPY (neuropeptide Y)³⁹⁾ 等のペプチドも歯肉の逆伝導性血管拡張に関与する可能性が考えられる。

2-c 肥満細胞の関与について

炎症の初期像は組織の発赤、腫脹、疼痛として特徴づけられるが、この時、皮膚や粘膜に多数存在する肥満細胞からヒスタミンが遊離し、これらの炎症症状の発現に大きな役割を果たしていることが知られている。

サブスタンス P はヒト皮膚で発赤を生じたり⁴⁰⁾ 肥満細胞からヒスタミンを遊離する⁴¹⁻⁴³⁾ という報告があり、一次求心神経の伝達物質であるサブスタンス P が、肥満細胞からヒスタミンを遊離して逆伝導性血管拡張を起こすことが考えられる。

そこで歯肉の逆伝導性血管拡張に対するヒスタミンの関与を検討したところ、シメチジン投与では下歯槽神経刺激による歯肉血流の増加は影響されなかったがトリペレナミン投与で抑制され、ヒスタミン H₁-レセプターを介してヒスタミンが逆伝導性血管拡張に関与することが示唆された (Fig. 5)。この結果はラット前顔面静脈¹⁹⁾や大腿静脈²⁰⁾ の逆伝導性血管拡張にヒスタミンが関与するという報告と一致する。一方、ネコ歯肉の逆伝導性血管拡張は、メピラミンとシメチジンの同時投与により抑制されないという報告がある²²⁾。この結果は実験方法および組織の相違に由来すると思われるが、詳細については現在検討中である。

サブスタンス P は肥満細胞からヒスタミンと同時にセロトニンを遊離する⁴¹⁾。従って逆伝導性血

管拡張にセロトニンが関与することが考えられるが、これまでセロトニンの拮抗薬であるメチセルジドで逆伝導性血管拡張は影響されないことが、ラット前顔面静脈¹⁹⁾や大腿静脈²¹⁾を用いた研究で報告されている。これに反して、本実験ではメチセルジドは下歯槽神経刺激による歯肉血流の増加を抑制し (Fig. 5)、逆伝導性血管拡張にセロトニンが関与することが示唆された。これは、セロトニンの効果が一過性であること、従来の血流量測定方法では瞬時の血流変化を測定することが困難であること、メチセルジドによる血管拡張の抑制はトリペレナミンによる抑制と比較して回復が早いこと (Figs. 6B and 6C) 等に起因すると考えられる。

以上の結果から下歯槽神経の電気刺激による歯肉の血管拡張は、自律神経ではなく、感覚神経によって起こること、すなわち歯肉において逆伝導性血管拡張が生じることが示され、歯肉の炎症に対する感覚神経の関与が示唆された。その作用機序は Fig. 7 に示すように、感覚神経の末端からサブスタンス P が遊離し、サブスタンス P が直接歯肉の血管を拡張したり、肥満細胞に作用して細胞内からヒスタミンやセロトニンを遊離し、これらの化学物質が歯肉の血管を拡張すると考えられる。

結 論

歯肉における血管拡張に対する感覚神経の関与と逆伝導性血管拡張の機序を検討する目的で、ネコの下歯槽神経を末梢性に電気刺激した時に起こる歯肉の血流変化をレーザードプラー血流計を用いて検討した。その結果、下歯槽神経を末梢性に電気刺激すると、血圧の変動を伴うことなく、歯肉血流の増加が観察された。この増加は、

1. 刺激強度 (20V-80V) および刺激時間 (0.2秒-5秒) に比例した。
2. 10分間隔の10回 (100分間) の電気刺激 (2ms, 80V, 5Hz, 6秒) で良好な再現性を示した。
3. 歯肉血流の増加はアトロピン、プロプラノロール、ヘキサメトニウムおよびシメチジンの投与で抑制されず、(D-Pro², D-Trp^{7,9})-サブスタンス P、トリペレナミンおよびメチセルジドの投

与で抑制された。

以上の結果から、感覚神経の逆伝導性刺激により歯肉の血管拡張が起こり、その作用機序にサブスタンスP、ヒスタミン、およびセロトニンが関与していることが示唆された。また、レーザードプラー血流計は逆伝導性血管拡張の研究に有用であることが示された。

謝辞：本稿を終えるにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました口腔診断・放射線学講座三条大助

教授に深甚なる謝意を捧げます。また、御校閲を賜りました口腔生理学講座林治秀教授、研究の実施にあたり終始有益なる御教示と御指導を賜りました刈田啓史郎助教授、和泉博之博士、ならびに口腔診断・放射線学講座笹野高嗣講師に心から深く感謝致します。最後に本研究に御協力頂きました口腔診断・放射線学講座、口腔生理学講座の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

本論文の要旨は、第29回歯科基礎医学会総会（1987年8月28日、札幌市）、及び第36回 JADR 総会（1988年12月3日、広島市）において発表した。

抄録：ネコ下歯槽神経の末梢性電気刺激によって生じる歯肉血流の変化についてレーザードプラー血流計を用いて調べた。グアネチジン前投与後、下歯槽神経の末梢性電気刺激により、血圧変動を伴うことなく神経支配領域の歯肉血流の増加が観察された。歯肉血流の増加は1. 刺激強度(20V-80V)、刺激時間(0.2sec-5sec)に比例した。2. 10分間隔の10回(100分間)の電気刺激(2ms, 80V, 5Hz, 6sec)に良好な再現性を示した。3. 歯肉血流の増加はアトロピン、プロプラノロール、ヘキサメトニウムおよびシメチジンの投与で影響を受けず、(D-Pro², D-Trp^{7,9})-サブスタンスP、トリペレナミンおよびメチセルジドの投与で抑制された。以上の結果から、感覚神経の逆伝導性刺激により歯肉にサブスタンスP、ヒスタミンおよびセロトニン等が関与する血管拡張が生じることが示唆された。

文 献

- 1) Stricker, S.: Untersuchungen über die Gefäß β wurzeln des Ischiadicus. Sitz-Ber. Kaiserl. Akad. Wiss. (Wien.) 3: 173-185, 1876.
- 2) Bayliss, W. M.: On the origin from the spinal cord of the vaso-dilator fibres of the hind-limb, and on the nature of these fibres. J. Physiol. (Lond.) 26: 173-209, 1901.
- 3) Kenins, P.: Identification of the unmyelinated sensory nerves which evoke plasma extravasation in response to antidromic stimulation. Neurosci. Lett. 25: 137-141, 1981.
- 4) Jancso, N., Jancso-Gabor, A. and Szolcsanyi, J.: Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. Brit. J. Pharmacol. 31: 138-151, 1967.
- 5) Gamse, R., Lackner, D., Gamse, G. and Leeman, S.: Effect of capsaicin pretreatment on capsaicin-evoked release of immunoreactive somatostatin and substance P from primary sensory neurons. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 316: 38-41, 1982.
- 6) Shimizu, T., Fujita, S., Izumi, K., Koja, T., Ohba, N. and Fukuda, T.: Corneal lesions induced by the systemic administration of capsaicin in neonatal mice and rats. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 326: 347-351, 1984.
- 7) Buck, S. H., Walsh, J. H., Davis, T. P., Brown, M. R., Yamamura, H. I. and Burks, T. F.: Characterization of the peptide and sensory neurotoxic effect of capsaicin in the guinea-pig. J. Neurosci. 3: 2064-2074, 1983.
- 8) Sasano, T., Kuriwada, S. and Sanjo, D.: Arterial blood pressure regulation of pulpal blood flow as determined by laser Doppler. J. Dent. Res. 68: 791-795, 1989.
- 9) Baab, D. A., Öberg, P. Å. and Holloway, G. A.: Gingival blood flow measured with a laser Doppler flowmeter. J. Periodontal. Res. 21: 73-85, 1986.
- 10) Yeh, Y. and Cummins, H. Z.: Localized fluid measurements with He-Ne laser spectrometer. Appl. Phys. Lett. 4: 176-178, 1964.
- 11) Riva, E., Ross, B. and Benedek, G.: Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. Invest. Ophthalmol. 11: 936-944, 1972.
- 12) Holloway, G. A. and Watkins, D. W.: Laser Doppler measurement of cutaneous blood flow. J. Invest. Dermatol. 69: 306-309, 1977.
- 13) 笹野高嗣, 栗生雄二, 栗和田しづ子, 三条大助: 皮膚, 歯肉および歯髄の血流の比較検討.

- 日歯保誌 31 : 140-145, 1988.
- 14) 笹野高嗣, 栗和田しづ子, 三条大助: 歯髄炎の病態とその血流変化に関する定量的研究. 日歯保誌 31 : 1132-1137, 1988.
- 15) 和泉博之, 栗和田しづ子, 刈田啓史郎: 軸索反射性血管拡張. 東北医誌 101 : 159-175, 1988.
- 16) Holloway, G. A.: Cutaneous blood flow responses to injection trauma measured by laser Doppler velocimetry. *J. Invest. Dermatol.* 74 : 1-4, 1980.
- 17) Nilsson, G. E., Tenland, T. and Öberg, P. Å.: Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow. *IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-27* : 597-604, 1980.
- 18) Bonner, R. F., Clen, T. R., Bowen, P. D. and Bowmann, R. L.: Laser-Doppler continuous real-time monitor of pulsatile and mean blood flow in tissue microcirculation. *NATO ASI Series B* 73 : 685-702, 1981.
- 19) Couture, R. and Cuello, C.: Studies on the trigeminal antidromic vasodilatation and plasma extravasation in the rat. *J. Physiol. (Lond.)* 346 : 273-285, 1984.
- 20) Lundblad, L., Ånggård, A. and Lundberg, J. M.: Vasodilation in the cat nasal mucosa induced by antidromic trigeminal nerve stimulation. *Acta Physiol. Scand.* 115 : 517-519, 1982.
- 21) Lembeck, F. and Holzer, P.: Substance P as neurogenic mediator of antidromic vasodilation and neurogenic plasma extravasation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 310 : 175-183, 1979.
- 22) Gazelius, B. and Olgart, L.: Vasodilatation in the dental pulp produced by electrical stimulation of the inferior alveolar nerve in the cat. *Acta Physiol. Scand.* 108 : 181-186, 1980.
- 23) Rosell, S., Olgart, L., Gazelius, B., Panopoulos, P., Folkers, K. and Hörig, J.: Inhibition of antidromic and substance P-induced vasodilatation by a substance P antagonist. *Acta Physiol. Scand.* 111 : 381-382, 1981.
- 24) Anderson, D. J. and Linden, R.W.A.: Sympathetic modulation of intraoral mechanoreceptor activity. *J. Dent. Res.* 56 : D125, 1977.
- 25) Robinson, P. P.: The course, relations and distribution of the inferior alveolar nerve and its branches in the cat. *Anat. Rec.* 195 : 265-272, 1979.
- 26) Matthews, B. and Robinson, P. P.: The course of post-ganglionic sympathetic fibres distributed with the trigeminal nerve in the cat. *J. Physiol. (Lond.)* 303 : 391-401, 1980.
- 27) Euler, U. S. von and Gaddum, J. H.: An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J. Physiol. (Lond.)* 72 : 74-87, 1931.
- 28) Hökfelt, T., Kellerth, J. -O., Nilsson, G. and Pernow, B.: Experimental immunohistochemical studies on the localization and distribution of substance P in cat primary sensory neurons. *Brain Res.* 100 : 235-252, 1975.
- 29) Cuello, A. C., Del Fiacco, M. and Paxinos G.: The central and peripheral ends of the substance P-containing sensory neurons in the rat trigeminal system. *Brain Res.* 152 : 499-509, 1978.
- 30) Randić, M. and Miletić, V.: Effect of substance P in cat dorsal horn neurones activated by noxious stimuli. *Brain Res.* 128 : 164-169, 1977.
- 31) Olgart, L., Hökfelt, T., Nilsson, G. and Pernow, B.: Localization of substance P-like immunoreactivity in nerves in the tooth pulp. *Pain* 4 : 153-159, 1977.
- 32) Wakisaka, S., Nishikawa, S., Ichikawa, H., Matsuo, S., Takano, Y. and Akai, M.: The distribution and origin of substance P-like immunoreactivity in the rat molar pulp and periodontal tissues. *Arch. Oral Biol.* 30 : 813-818, 1985.
- 33) Gazelius, B., Brodin, E. and Olgart, L.: Depletion of substance P-like immunoreactivity in the cat dental pulp by antidromic nerve stimulation. *Acta Physiol. Scand.* 111 : 319-327, 1981.
- 34) Brodin, E., Gazelius, B., Olgart, L. and Nilsson, G.: Tissue concentration and release of substance P-like immunoreactivity in the dental pulp. *Acta Physiol. Scand.* 111 : 141-149, 1981.
- 35) Kuraishi, Y., Hirota, N., Sato, Y., Hino, Y., Satoh, M. and Takagi, H.: Evidence that substance P and somatostatin transmit separate information related to pain in the spinal dorsal horn. *Brain Res.* 325 : 294-298, 1985.
- 36) Uddman, R., Björlin, G., Möller, B. and Sundler, F.: Occurrence of VIP nerves in mammalian dental pulps. *Acta Odontol. Scand.* 38 : 325-328, 1980.
- 37) Uddman, R., Grunditz, T. and Sundler, F.: Calcitonin gene related peptide: A sensory transmitter in dental pulps? *Scand. J. Dent. Res.* 94 : 219-224, 1986.
- 38) Takano, Y., Nagashima, A., Masui, H., Kuromizu, K. and Kamiya, H.: Distribu-

- tion of substance K (neurokinin A) in the brain and peripheral tissues of rats. *Brain Res.* **369** : 400-404, 1986.
- 39) Uddman, R., Grunditz, T. and Sundler, F. : Neuropeptide Y: Occurrence and distribution in dental pulps. *Acta Odontol. Scand.* **42** : 361-365, 1984.
- 40) Hägermark, Ö., Hökfelt, T. and Pernow, B. : Flare and itch induced by substance P in human skin. *J. Invest. Dermatol.* **71** : 233-235, 1978.
- 41) Johnson, A., R. and Erdös, E. G. : Release of histamine from mast cells by vasoactive peptides. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **142** : 1252-1256, 1973.
- 42) Erjavec, F., Lembeck, F., Florjancirman, T., Skofitsh, G., Donnerer, J., Saria, A. and Holzer, P. : Release of histamine by substance P. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **317** : 67-70, 1981.
- 43) Fewtrell, C. M. S., Foreman, J. C., Jordan, C. C., Oehme, P., Renner, H and Stewart, J. M. : The effects of substance P on histamine and 5-hydroxytryptamine release in the rat. *J. Physiol. (Lond.)* **330** : 393-411, 1982.