

## 最近のトピックス

## 顔面痛発症のメカニズムについて On the mechanism of facial pain

新潟大学歯学部附属病院 歯科麻酔科  
瀬尾憲司

Dept. of Dental anesthesia

Kenji Seo

痛みは病気の一症状であるばかりではなく、それ自体が病気の本質である場合もある。そうした場合、検査上明らかに異常を示すものがなく、その原因が同定できぬまま、結局痛みを訴えている患者の精神状態の異常として処理されていることもある。歯科におけるペインクリニックでは、カリエスも歯周病もみられず、レントゲン上も問題はないのに痛みを訴え続けているという症例も多い。患者は次第に痛みがあることで、歯科医によって精神神経的な異常者として扱われていき、誰にも理解してもらえない苦しみに耐えかねて次第に心身的に衰弱するようになり、ついには本当に鬱病としての治療が必要になることもある。顔面部に生ずる痛みには神経性、筋性または血管性の痛みなどもあるが、その多くはやはり歯または歯肉に基づく炎症であることは間違いない。従って痛みの診断を行う場合、通常フローチャートに乗っ取り診断を進めることも重要であるが、たとえその痛みを説明できる病変がみられないとしても決して精神異常ではなく、痛み自体がその病気の本質となってしまうこともあることを忘れてはならない。

顎関節症という疾患、症候群<sup>2)</sup>があり、いまや国民病のひとつとも考えねばならないほど多くの人が罹患している。原因と考えられるものとしていろいろな分類があげられているが、本当にそうした症状、特に顔面部に生じた痛みが顎関節からくると感じている人がどれだけいようか<sup>3)</sup>。いまだに咀嚼筋の運動機能の失調またはアンバランスが、脳というブラックボックスを通して不定愁訴的な<sup>4)</sup>痛みを醸し出しているなどと考えている歯科医も少なくはないだろう。確かに、この領域における痛みの研究は実際のところあまり進んでいるとは言い難いが、そのメカニズムにも最近徐々に解明のメスが入ろうとしている。

関節に生ずる痛みに関しては Mense<sup>1)</sup>らが、かなり早くからその発症のメカニズムについて knee joint を用いて説明している。多くの臨床家にとっての関節の痛みとはリウマチ性のものであり、これを何とかすることが重要な問題であったと思われる。一方、痛みの研究には

様々な発痛物質が用いられており、代表的なものではフォルマリン、カラギナン、Freund's Adjuvant などが有名である。特にフォルマリンをラットの後ろ足に注射し、その後の熱に対する反応などは痛みに対して独特な 2 相性の反応を示すことが知られ、フォルマリンテストと呼ばれ、今や代表的な痛みの研究モデルとして知られている。

マスタードオイル（イソチオシアン酸アリル）という催炎性物質があり、これは強烈な刺激臭を持つもので、体内に注射もしくは皮膚に塗布しただけでも即座に強烈な痛みとともに炎症を生じさせる。このマスタードオイルは C 線維を選択的に興奮させ、中枢の知覚過敏状態を進行させることを示していると考えられている。トロント大学口腔生理学教室の Sessle, Hu らは三叉神経領域にこのマスタードオイルを注射すると、反射性に咬筋や顎二腹筋に筋電図活動の増加が認められることを報告し (fig. 1)、三叉神経領域の疼痛モデルとしてその疼痛伝達経路の解明に有用であると考えた<sup>2)</sup>。この筋電図活動の増加はマスタードオイル注射の 1 ないし 2 分後に最大に達し、その後は徐々に減少する。この筋電図活動の増加はマスタードオイルの注射部位に予めリドカインの注射による浸潤麻酔により消失することから、神経性に伝達された結果生ずる反応であると考えられる。三叉神経脊髄路核尾側亜核は顔面部領域の侵害刺激が一次ニューロンを経てここに達して二次ニューロンに伝達されることがわかっており、いわば侵害刺激の中継核として知られている。この三叉神経脊髄路核尾側亜核に神経細胞を破壊するイボテン酸を注射しておいてからマスタードオイルを同側の顎関節に注射すると、反応性の筋電図活動の増加が認められなくなることから、注射された顎関節と同側の脊髄路核で中継されて筋電図反応が生じていると考えられる。以上を総合すると、顎関節に投与したマ

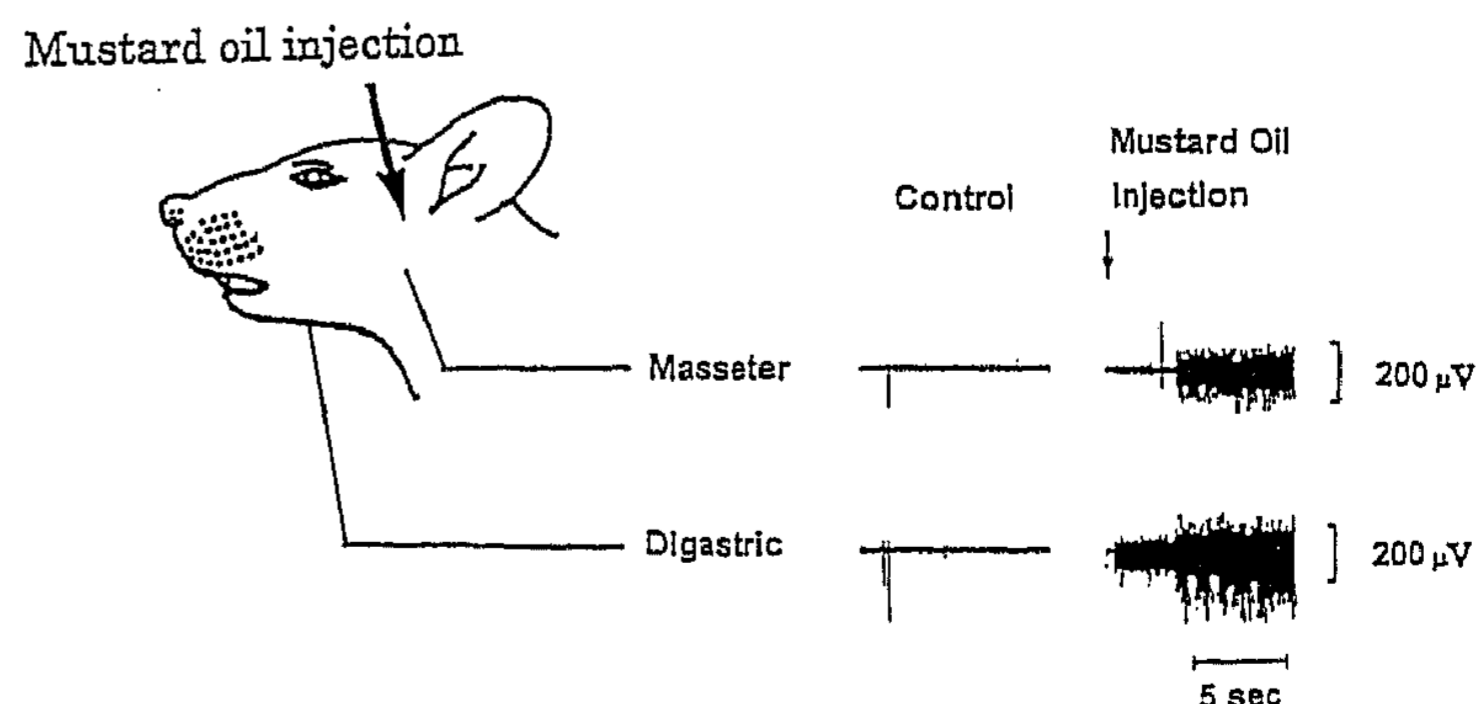


Fig. 1 顎関節内にマスタードオイルを注射すると、即座に咬筋または顎二腹筋に筋電図活動の興奮が誘発される。

マスタードオイルは急性炎症を引き起こすが、一方C線維を介して侵害刺激として脊髄路核尾側亜核に到達し、そこから上位中枢に伝わり、反射的に咀嚼筋の筋電図活動を増加させると考えられる。これは三叉神経領域における急性痛の実験モデルに相当する。

さて、この反射性の筋電図活動の増加はしばらくすると減少するようになるが、その後オピエートの拮抗薬である塩酸ナロキソンを静脈内に投与すると、筋電図活動は再び増加するという現象が誘発される。一方、マスタードオイルの代わりにミネラルオイルを顎関節に注射しても注射直後には筋電図活動には全く増加がみられず、その後ナロキソンを静脈内に投与しても筋電図反応に変化が生じない<sup>3)</sup>。こうした現象は実は顎関節による特異的な反応ではなく、頸部の深部組織や歯髄、また別の実験では脳硬膜などの様々な三叉神経の神経終末を刺激することによっても同様に生ずることも報告されている<sup>4)</sup>。この再増加現象はナロキシソンの投与を行わなければ決して生じないことより、内因性鎮痛系のオピエートがその発現を抑制していたために生じた現象であると考えられる。脊髄路核尾側亜核での二次ニューロン活動は、マスタードオイル投与直後には増加するが次第に減少し、その後再び増加することがないことを考えると、始めのマスタードオイルによる刺激により中枢神経が興奮状態となるが、これを内因性の鎮痛系が抑えることによって、筋電図活動が増加しなかったと考えることができる。

そこでこの内因性の鎮痛系による抑制が二次ニューロンへの中継核である脊髄路核尾側亜核で起こっていることを調べるために、各種神経伝達物質の拮抗物質のクモ膜下腔内投与を行っている。PE-10という細いチューブを後頭骨後縁と第1頸椎の間の硬膜よりクモ膜下腔に挿入し、その先端を三叉神経脊髄路核の直上に留置する。これを通して各種の神経伝達物質の関連物質を微量投与し、マスタードオイルにより生ずるこうした反応へ及ぼす影響を調べることにより、様々な内因性鎮痛機構を検討することができる。

中枢神経における代表的な抑制性伝達物質であるGABAの受容体は、三叉神経脊髄路核尾側亜核にも存在することが報告されている。マスタードオイル投与後、最初に生じた筋電図増加反応が消失した後にGABA受容体拮抗物質をクモ膜下腔内に投与すると、筋電図活動には有意な増加が生じ<sup>5)</sup>、塩酸ナロキシソンの投与後にもゆっくりとした筋電図活動の増加がみられた<sup>6)</sup>。クモ膜下腔へのこうした神経伝達物質関連物質の微量投与によって反応が生じたことは、痛み刺激に対して興奮状態となった脊髄路核尾側亜核での抑制効果が筋電図活動を増加させないように、こうした内因性の抑制系が抑制をかけていたことを示すと考えられる。

こうしたマスタードオイルを使用した実験系で得られた結果を顔面部のペインクリニックの臨床に応用して考えると、以下のようなことが示唆される。第1に、三叉神経領域に生じた痛み刺激に対して反応して生ずる筋電図活動の増加とは、顔面筋または咀嚼筋収縮またはこれらの筋硬直反応の誘発を意味する。すなわち、顎関節中の痛みや炎症が咬筋や顎二腹筋などの、開口筋または閉口筋群における持続的収縮を引き起こし、その結果、筋の痛みを発生させるという生理学的なメカニズムとなる可能性があることを示唆する。また顔面部の痛みや頭痛を訴える患者または外傷性頸部症候群などの頸部の損傷が認められている患者にも、頸部や後頸部の筋の持続的硬直、すなわち肩こりなどの症状を訴えることが多いが、これもマスタードオイルにより生じた咀嚼筋群や頸部筋群の持続的筋収縮という現象によって説明できるかもしれない。第2に三叉神経系においても一度加えられた痛み刺激が中枢神経系に変化を与え、その結果痛覚過敏状態を生じさせるが、内因性のオピエートやGABAなどの抑制系によって押さえられていることを示唆する。しかしこれらの抑制系が何らかの原因で作動しなくなった、もしくは弱くなった場合に、慢性痛としてその症状が生ずるようになるのではないかと推察される。過去において生じた痛みを発生させる病巣が既に存在しなくなっても、中枢神経自体が過敏状態と変わってしまったことで、慢性の痛みが生じることが可能となるのである。したがって、慢性痛の治療にはこうした抑制系を回復させるような方法が必要であるのではないかとともに、急性期の痛みを極力押さえるような治療法が、後に起こる慢性痛を引き起こさない重要なポイントであることを示唆すると考える。

## 参 考 文 献

- 1) Mense, S.: Considerations concerning the neurological basis of muscle pain, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 69, 610-616, 1991.
- 2) Hu, J. W. Tsai, C. M. Bakke, M, Seo, K. Tambeli, C. H. Vernon, H. Bereiter, D. A. and Sessle, B. J.: Deep craniofacial pain: Involvement of trigeminal subnucleus caudalis and its modulation, In Jensen, T. S. Turner, T. S. Wiesenfeld-Hallin, Z. (Eds), *Proceedings of the 8th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management*, Vol. 8, IASP Press, Seattle, 497-506, 1997.
- 3) Yu, X. -M. Sessle, B. J. Vernon, H. and Hu, J. W.: Administration of opiate antagonist naloxone induces recurrence of increased jaw muscle activities related to inflammatory irritant application to rat tempor-

omandibular joint region. *J Neurophysiol.*, 72, 1430-1433, 1994.

4) Hu, J. W. Yu, X. -M. Vernon, H. and Sessle, B. J.: Excitatory effects on neck and jaw muscle activity of inflammatory irritant injections into cervical paraspinal tissues. *Pain*, 55, 243-250, 1993.

5) Seo, K. Someya, G. and Hu, J. W.: GABAergic modulation of jaw muscle activity evoked by mustard

oil application to temporomandibular joint in rat. *Neurosci. Abstr.*, 23, 1813, 1997.

6) Seo, K. Sessle, B. J. Haas, D. A. and Hu, J. W.: 'Rekindling' effect of intrathecal administration of naloxone on jaw muscle activity evoked by mustard oil application to temporomandibular joint in rat: possible involvement of trigeminal subnucleus caudalis (Vc). *Neurosci Abstr.*, 21, 1168, 1995.