原	著
---	---

伝導速度の異なる歯髄神経線維の応答特性

池 田 英 治 山 本 寛
砂 川 光 宏 須 田 英 明

東京医科歯科大学歯学部第3 歯科保存学教室 (主任: 須田英明教授)

(1991年3月30日 受付)

Response Properties of Pulpal Nerve Fibers with Different Conduction Velocities

Hideharu Ikeda, Hiroshi Yamamoto, Mitsuhiro Sunakawa
and Hideaki Suda

Department of Endodontics, Faculty of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University
(Chief: Prof. Hideaki Suda)

Tapering and branching of the nerve fibers cause the conduction velocity (CV) along the axon to be unequal. The purpose of this study was to investigate the response properties of the myelinated and unmyelinated nerve fibers in the cat tooth pulp. Electrophysiological recordings were made from the functional single fibers innervating the lower canine tooth pulp in 25 adult cats anesthetized with pentobarbital sodium after the application of four types of stimuli to the canine tooth. A total of 272 single pulpal nerve fibers was identified. A-fibers ($n=215$) were divided into two groups: One (Ac, $n=55$) consisting of the fibers whose intrapulpal CVs were less than 2m/s and the extrapulpal CVs of more than 2m/s, and the other (At, $n=160$) consisting of the fibers whose CVs were more than 2m/s both inside and outside the tooth pulp. Fifty-seven C-fibers (C) were also found. None of C, 47% of At and 46% of Ac responded to the rapid elevation of the temperature. None of At, 38% of Ac and 53% of C responded to the continuous heat. None of C, 20% of At and 20% of Ac responded to the hydrostatic pressure. None of At, 86% of Ac and all of C responded to bradykinin. These results suggest that the functional difference between the pulpal A- and C-fibers is not clear and that the Ac-fibers may complicate the dental and pulpal pain.

I. 緒 言

歯痛を司る歯髄支配の感覚神経線維は血管とともに根尖孔から歯髄腔に入り、歯冠部へと進むに従い軸索数を増して、象牙芽細胞下神経叢および辺縁神経叢をつくる。そのなかには象牙細管の中に入っていくものも存在し^{1,2)}、1本の軸索が100本以上の象牙細管に侵入していることもラットで確かめられている³⁾。そして、これらの神経線維は、途中で先細りと分岐をしながら髄鞘を失って

いくので、伝導速度も一様ではない^{4,5)}。また、歯髄内ではA- β 、A- δ 、C線維の存在が確認されている^{6,7)}。これらの神経線維群のうち、A- δ 線維は局在の良い鋭い痛みを、C線維は局在の悪い鈍い痛みを司っていることが、皮膚における痛覚受容機構では明らかにされている^{8,9)}。しかし、歯髄神経線維の大部分を占めるにもかかわらず²⁾、C線維についての研究は技術的な困難性のために、なかなか進展しなかった。

しかし最近になって、伝導速度の相違に基づく

歯髄神経線維の機能分類が行われるようになってきた。すなわち、Jyväskylä は正常歯髄に加えられた温度刺激に対して、A- δ 線維が動水力学説に基づく機序で一次痛を司り、C 線維が二次痛を司ることを示唆している¹⁰⁾。Närhi らも、歯髄そのものに加えられた温熱刺激および化学物質刺激 (bradykinin および histamine) の両方に応答する C 線維を報告し、炎症との関連性について述べている¹¹⁾。また、池田は歯髄組織に傷害を及ぼすような物理的あるいは化学的な刺激を加えると、伝導速度の大きい神経線維の応答性が低下した後でも、伝導速度の小さい神経線維は応答性を維持することを報告した¹²⁾。

そこで、歯痛に関連する数種類の外来刺激を歯髄に加え、その際にみられる歯髄神経線維の興奮性を、伝導速度の相違に基づいて明らかにすることを目的として本研究を行い、臨床で観察される多様な歯痛の発現との関連を考察した。

II. 材料と方法

1. 実験動物と麻酔

実験には重度の破折、咬耗、あるいは歯周疾患のみられない右側下顎永久犬歯を有する成熟ネコ 25匹を用い、pentobarbital sodium (Nembutal, ABBOTT) 40mg/kg を腹腔内投与した後、大伏在静脈にカニューレを挿入固定した。なお、必要に応じて同薬剤を 5mg/kg ずつ静脈内に追加投与して、麻酔を維持した。呼吸は気管カニューレを挿入して自発呼吸を行わせ、実験中は温度計 (DIGIMULTI D611, TAKARA) を腹腔内に挿入して体温を $37.0 \pm 1.0^\circ\text{C}$ に保った。また、開窓させた前頭洞に真鍮棒を挿入して、歯科用即時重合レジン (OSTRON 100, GC) で固定し、金属製実験台に取付けたマグネティッククランプに接続することによって、頭部右側を上向きに固定した。さらに、同レジンにて顎間固定も行った。

2. 機能的単一歯髄神経線維の分離同定 (図 1)

右側下顎犬歯の歯頂部と歯頸部に歯科用バーを用いて注水下で小窩洞を形成し、銀線を銀・塩化銀泥にて加圧充填して固定し、歯牙電極 (S_1) と

図1 機能的単一歯髄神経線維の分離同定

S_1 : 歯牙刺激電極

S_2 : 下歯槽神経刺激電極

R: 記録電極

した。そして、右側下歯槽神経を下顎管外と歯根尖から10〜20mmの二つの部位で周囲組織より分離して流動パラフィンで満たしたプール中に浸した。同神経を顎舌骨筋神経の分岐部付近で切断した後、双眼実体顕微鏡 (M650, WILD HEERBRUGG) 下で、シングルファイバー用ピンセット (DUMONT No. 5) を用いて機能的単一神経線維あるいはそれに近くなるまで下歯槽神経束中から分離した。

この神経線維を白金双極電極 (R) 上に乗せた後、 S_1 に刺激強度 1mA、刺激時間 1ms の単一矩形波電気刺激を加えた。本研究ではRから全か無の法則に従って一定潜時で発火した神経線維を実験対象とした。また、歯根尖から10〜20mmの部位に設置した電極 (S_2) を電気刺激して、Rより得られる応答の潜時も計測し、計算によって S_1 - S_2 間の伝導速度 (CV: S_1 - S_2 , m/s) と S_2 -R間の伝導速度 (CV: S_2 -R, m/s) を算出した。

3. 各種外来刺激

1) 持続的な温熱刺激 (図 2-A)

内径 8mm のシリコン製チューブを歯冠中央に取付け、歯面との間を歯科用セメントで封鎖した後、チューブ内に室温の水道水を流した。その後、60℃の恒温槽に入った水道水を徐々に合流させることによって、チューブ内を流れる水温を約30秒かけて上昇させて、最終的に60℃の温水を恒温槽から1分間流し続けた。観察は刺激終了後最長3分間まで行った。

2) 急な温熱刺激 (図 2-B)

図2 各種外来刺激

- A ; 持続的な温熱刺激
B ; 急な温熱刺激
C ; 静水圧刺激
D ; bradykinin による刺激

歯冠中央に象牙質窩洞を注水下で形成し(2mm φ), この窩洞を包みこむようにシリコン製チューブを取付け, 歯質との間は歯科用セメントで封鎖した。このチューブ内に室温の生理食塩液を入れておき, 素早く40~42℃の生理食塩液と置換した。観察は10秒間行った。

3) 静水圧刺激(図2-C)

2)の窩洞を注水下で実体顕微鏡の観察の下に, 歯髄が薄紅色に透けてみえる深さまで切削した。次にポリエチレン製チューブ(内径0.8mm)内に生理食塩液を満たして, その一端を窩洞内に挿入して歯科用レジンで歯質との隙間を封鎖した後, 歯科用セメントで固定した。もう一端は注射筒に接続してピストンを引くことにより減圧した。なお, 途中で圧力計を接続することにより, 加えられた圧力を計測した。圧力は最大50mmHgとした。観察は10秒間行った。

4) Bradykinin による刺激(図2-D)

右側下顎犬歯の歯冠中央にアクリル製の開窓キ

ャップを歯科用レジンで3)の窩洞を覆うように装着した。残存象牙質を有鉤探針で除去することにより露髄させた後, キャップ内に100µg/mlのbradykinin溶液を注入した。観察は10秒間行った。

なお, 1)~4)の各刺激は20分間の間隔をおいて与えた。

III. 結 果

本研究では, 合計272本の機能的単一歯髄神経線維が分離同定できた。おのこの線維について, S_1-R 間と S_2-R 間の二つの部位で得られた潜時と伝導距離から, 伝導速度($CV : S_1-R, S_1-S_2, S_2-R$)を算出した。

これらのうち,

$CV : S_1-S_2 > 2m/s$ かつ $CV : S_2-R > 2m/s$ の線維を At (True A fiber)

$CV : S_1-S_2 < 2m/s$ かつ $CV : S_2-R > 2m/s$ の線維を Ac (C-like A fiber)

CV : S₁-S₂ < 2m/s かつ CV : S₂-R < 2m/s の線維を C

と便宜上呼ぶことにした。本実験では、At は160本、C は55本、Ac は57本が分離同定された (表 1)。

CV : S₁-S₂, CV : S₂-R および CV : S₁-R の平均値と標準偏差を At, Ac, C の各群ごとにヒストグラムに示すと図 3 のようになる。図 4 では、縦軸に CV : S₁-S₂, 横軸に CV : S₂-R を取り、計測した全神経線維を一つずつの点で示した。両者の関係は $y = 0.34x + 1.01$ ($r = 0.84$) の直線で近似された。

図 5 - A, B, C, D には各種刺激に対する応答の具体例を示した。各図において■は At, □およ

表 1 部位別および種類別の平均伝導速度 (m/s) と標準偏差

	At (n=160)	Ac (n=57)	C (n=55)	TOTAL (n=272)
CV : S ₁ -S ₂	14.01	1.44	1.00	8.98
SD	6.88	0.38	0.34	
CV : S ₂ -R	34.31	5.58	1.60	22.16
SD	15.15	1.56	0.41	
CV : S ₁ -R	25.01	3.22	1.39	16.10
SD	11.33	0.87	0.39

図 3 At, Ac, C 群における S₁-S₂, S₂-R, および S₁-R 間の平均伝導速度と標準偏差。縦軸：伝導速度 (m/s)

図 4 機能的単一歯髓神経線維の伝導速度の分布
A. 縦軸；CV : S₁-S₂
横軸；CV : S₂-R
B. A の矢印 (↓) の部分の拡大図
3 種類の神経線維 (At, Ac, C) は、それぞれグラフ中の At, Ac, C の領域に分類される

び△は Ac, ▼は C 線維の応答であることを示す。図 5 - A で示した神経線維では At (■) が急な加温, 静水圧に, C (▼) が bradykinin に応答したものの, Ac (□) は電気刺激以外には応答しなかった。図 5 - B で示した神経線維では At (■) が急な加温, 静水圧に, 一つの Ac (□) が持続的温熱, 静水圧, bradykinin に, 別の Ac が (△) 持続的温熱, 急な加温, bradykinin に応答した。図 5 - C, D で示した神経線維では At (■) が急な加温, 静水圧に, Ac (□) が急な加温, 静水圧に, C (▼) が持続的温熱, bradykinin に対して応答した。

こうして調べた各種刺激に対する応答の有無をまとめると表 2 のようになった。持続的な温熱刺激に対しては C と Ac の一部が, 急激な温度上昇

図5 各種刺激に対する応答の実例

- a ; S_1 , S_2 電気刺激による R からの記録 (S_1 -R, S_2 -R)
 b ; 4 種の刺激による応答 (SH ; 持続的な温熱刺激, RH ; 急な温熱刺激,
 HP ; 静水圧刺激, BK ; bradykinin による刺激)
 c ; b の下線部を拡大したもの
 ■は At 線維, □と△は Ac 線維, ▼は C 線維を示す
 なお, 図の C, D は同時に記録された

刺激に対しては At と Ac の一部が, 歯髄に対する静水圧刺激に対しては At と Ac の一部が, そして, bradykinin 刺激に対しては C のすべてと Ac の大部分が応答した。すなわち, At は急な温熱と静水圧のみに, C は持続的な温熱と bradykinin のみに応答した。これに対して Ac はいずれの刺激にも応答するものがあつた。

IV. 考 察

1. A 線維と C 線維の境界としての Ac 線維について
- 1) Bradykinin 刺激

Bradykinin は Armstrong ら¹³⁾ が生体における pain producing substance として取り上げた物質であり, 歯においても, Ahlquist ら^{14, 15)} がヒトの露髄部分に bradykinin を投与した際に, 鈍痛を生ずることを報告している。

しかし, 電気生理学的研究によって, すべての感覚神経線維が bradykinin に対する感受性を有しているわけではないことがわかっている。すなわち, 熊澤ら¹⁶⁾ により伝導速度の大きい mechanoreceptor は bradykinin に対して感受性がないことが *in vitro* で明らかにされている。ま

た, Guildbaud ら¹⁷⁾ は bradykinin をネコ大腿動脈に投与した後, 下肢に興奮性の機械的刺激受容野を有する脊髄後角インターニューロンの興奮性を調べている。結果は求心性A線維のみを受ける細胞の興奮性は全く変化がなかったが, 求心性A線維と求心性C線維の両方の入力を受ける後角細胞は自発放電が増強され, 興奮性受容野は拡大した。この sensitization はA線維入力の cold block を行っても, 変わらず同様に生じた。また, 求心性C線維のみの入力を受ける後角細胞も bradykinin 投与後にその応答性を強めた。すなわち, bradykinin 投与後にみられる脊髄後角イ

ンターニューロンの興奮性の増大はA線維によらないことが示された。

これとは別に, Lang ら¹⁸⁾ はラット伏在神経を用いて, bradykinin 感受性がC線維のみでなく A- δ 線維にも存在することを明らかにした。以上を考慮すると, bradykinin の受容器は無髄神経線維, すなわちC線維に存在するが, C線維のみでなく, A線維末端の無髄部分にも存在する可能性が考えられる。

歯髄神経については, Närhi ら^{11, 19, 20)} は露髄面に作用させた bradykinin と histamine に対する応答性を調べ, とともにすべてのC線維で応答が

表2 各種刺激に対する応答率 (%)

	At	Ac	C
SH	0	38	53
RH	47	46	0
HP	20	20	0
BK	0	100	86

SH ; 持続的な温熱刺激

RH ; 急な温熱刺激

HP ; 静水圧刺激

BK ; bradykinin による刺激

みられるにもかかわらず, A- δ 線維では全く認められないことを報告している。さらに Jyväskylä ら²¹⁾は, 26 μ g/ml の bradykinin を露髄部分に投与すると, 6本のC線維中3本に応答が存在したことを報告している。本実験ではAcに属する線維の中にも bradykinin 感受性のあるものが存在することを確認したが, これらはいわゆるA- δ 線維に含まれるものである。この相違の原因は記録電極の位置の違いと神経線維の tapering にあると思われる。Närhi らの実験は下歯槽神経から単一歯髄神経を分離する部位を下顎体部, すなわち, 歯根尖から下顎孔の間で行う²¹⁾のに対して, 本実験では咬筋下の顎舌骨筋神経の分岐部

位付近で行った。その距離の相違は約 2~3cm あると考えられる。また、下歯槽神経は伝導速度が一樣ではなく、末梢に進むに従い先細りする^{4,5)}。さらに歯髓腔内では次第に分岐しながら、髓鞘を失って、伝導速度の低下が一層進む^{4,5)}。したがって、Närhi が記録した神経線維も記録部位を下歯槽神経束上でさらに中枢側に求めると、A- δ 群に属するものがあると考えられ、われわれの実験結果と矛盾しない。なお、本研究でも、At 線維は bradykinin に対して応答するものがなかった。これらのことから、神経線維全体としての伝導速度が A 線維か C 線維のどちらの範疇に入るかということは、先細りのある歯髓神経線維においては二義的なことでしかなく、その境界上の神経線維には、伝導速度上は A 線維に入るものの、bradykinin 受容部位をその末端に有する神経線維が存在するものと考えられる。

今後は、At 線維も象牙質近傍では無髄になるにもかかわらず、bradykinin に対して Ac と C のみが発火した理由、および、bradykinin 濃度が発火する線維の割合にどう影響を及ぼすかについて解明されなければならない。

2) 温熱刺激

ネコを用いた本研究では、すでに報告^{11, 22~25)}があるように、At 線維は急な温熱刺激に数秒の潜時で応答したものの、C 線維は応答しなかった。さらに持続性の温熱刺激に対しても、Närhi らの研究結果²⁴⁾と同様、C 線維は応じるものの At 線維は応答しなかった。

ヒトを用いた研究でも、Ahlquist らは歯牙電極を取付けた被験歯に熱いガッタパーチャを当てた後に感じられる痛みには、潜時 3~5s でバースト状の神経発火と同時にみられる早い相と、いったん痛みが治まった後に平均潜時 58s で徐々に増大する痛みがあること、すなわち、温熱刺激によって生ずる double pain を報告している¹⁵⁾。同様の知見は寒冷刺激においてもヒトで報告されている^{10, 11)}。

これは、受容部位の局在で説明できよう。すなわち、いわゆる A 線維では象牙質・象牙前質、お

よび象牙前質直下に感覚神経自由終末が存在するのに対し、C 線維ではより深層に存在することによると考えられる¹⁰⁾。そのため、急な温熱刺激が加えられた際、象牙細管内容液は移動するものの、歯髓深部に温熱が十分に伝わらないときには、もっぱら A 線維の終末が変形を受けて活動電位を発生する。しかし刺激が持続的に加わり、熱そのものが歯髓深部の神経線維に直接作用するようになると、より深部に存在すると考えられる C 線維が活動電位を発生すると考えられる²⁰⁾。

こうしたことを考慮すると、本実験における Ac 線維の中には、多様に分岐した終末の一部を歯髓表層にも有するために、動水力学的に神経線維の変形が生じて発火し、かつ温熱刺激そのものをも受容しうる神経線維の存在が示唆される。

すなわち、温熱刺激実験では Ac 線維は A 線維と C 線維の中間的な性質を有していると考えられた。

3) 静水圧刺激

A 線維は、hydrodynamic theory^{26, 27)}に基づいて、細管内容液の移動に対して神経自由終末が変形することによって応答すると考えられている。すなわち、mechanosensitive な線維といえる²⁰⁾。

本研究では、C 線維には静水圧刺激に対して応答するものがなかった。これは他の研究結果と一致している²⁸⁾。また穿孔部歯髓に静水圧刺激を加えたとき、発火する神経線維はすべて A 線維であったことも報告されている²²⁾。しかし、Jyväsjärvi ら²¹⁾は露髄後に外向きか内向きの静水圧刺激を加えると C 線維の 21 本中 11 本で応答がみられ、さらにその内の 8 本は温熱刺激に対しても応答したことを報告している。

これは C 線維の刺激受容部位が歯髓の深部に存在するので、機械的刺激で神経線維を発火させるには露髄の必要があり、さらに露髄部に加わった圧は髓室内に均一に加わるのではなく、距離に応じて減少するためと考えられる²²⁾。なお、本研究で用いた静水圧刺激が陰圧であったのは、陽圧に応答する神経線維は陰圧に対しても応答するとい

う報告²⁸⁾に基づくものである。また、応答した At, Ac 線維の割合が小さかったのは、刺激が加わる領域がきわめて狭かったためと考えられる。

本研究の結果を考慮すると、厳密な意味で A 線維と C 線維の機能上の境界は明らかではなく、Ac 線維の存在がいわゆる象牙質痛と歯髄痛を複雑にしていると考えられる。Ac に分類される線維は branching によって歯髄内での終末が多様であり、それに伴って刺激受容部位が歯髄・象牙境や歯髄深部に存在すると思われる。

Byers らと Närhi ら^{29~31)}は光頭、電頭、あるいは放射性物質によるラベリングといった手段で、長時間の象牙質切削、気銃乾燥は歯髄・象牙境の感覚神経終末の構造を大きく変化させるが、この変化が生じた後でも、象牙質刺激に対する神経線維の感受性は不変であることを示している。しかし本研究では、同一歯を用いて四つの刺激を順に加えることによる歯髄内神経線維の応答性への影響を最小限にするため、各刺激間、特に持続的な温熱刺激の後には十分な間隔を置いた。しかし、露髄させた後の bradykinin 刺激ではすべての変化が可逆性とは考えられないので、これを最終刺激とした。

2. 歯髄内 C 線維の機能について

C 線維は歯髄内神経線維の大部分を占めることが形態学的に知られている^{2, 32)}。しかし、末梢での単一歯髄神経線維の分離同定における技術的な困難性のために、分離される割合は小さい^{33~37)}。

歯髄内 C 線維については、象牙質に対する切削、擦過、気銃乾燥、高張液刺激には応答しないことが報告されている^{11, 25, 28)}。また、露髄させて歯髄に機械的刺激を直接与えると、A 線維と同様に C 線維も応答する^{10, 21, 23)}ものの、その刺激受容部位が深部にあるために、発火にはより強い刺激が必要であると述べられている^{21, 34)}。さらに、皮膚に分布する多種侵害受容 C 線維のように、物理的侵害刺激と化学的侵害刺激の両方に応答する C 線維を Närhi は報告し、他部位の侵害受容機構と同様に Polymodal の語で表現している²⁰⁾。

池田¹²⁾は歯髄に強い刺激が加わると、まず神経

線維に過敏化が生じて、主に有髄神経線維に由来する痛みが生じ、刺激がさらに持続して歯髄が病的状態に陥ると、有髄線維の興奮性は低下するのに反し、無髄線維は興奮性を維持して痛覚情報の伝達に主要な役割を果たすようになることを示唆している。また、Närhi¹¹⁾は、歯髄炎が生じて歯髄内圧が高まり、虚血状態を生じて歯髄腔の酸素分圧が減少すると、A 線維の情報伝達がブロックされ、C 線維のみ伝達しうる状況になると示唆している。Jyväskylä らの報告では、12.5 µg/ml の adrenaline 溶液 1.0 ml を根尖部歯肉に局所投与すると、A-δ 線維の電気刺激に対する発火閾値はいったん上昇した後で回復するという変化を受けるのに対して、C 線維では変化がほとんどみられない^{38, 39)}。虚血状態では、神経線維の活動を司る ATP の合成が妨げられる。神経線維の細胞膜には Ca²⁺ が結合していて、ATP が欠乏すると Ca²⁺ が細胞膜から離れる。その結果、細胞膜の電気抵抗が低下して活動電位が小さくなり、ついには興奮伝導能力をなくす。この障害は太い線維の興奮伝導により早く生ずる⁴⁰⁾。

本研究では持続的な温熱刺激と bradykinin に対して C 線維が応答した。この結果は Närhi らの研究結果²⁵⁾と一致している。また 1 °C/s の温熱刺激に対して応答した C 線維中に、歯髄に対する強い機械的刺激に対して応答したものも報告されている^{25, 33)}。さらに、Jyväskylä ら¹⁰⁾は dichlorodifluoromethane gas を用いて歯髄に寒冷刺激を与えた研究で、歯髄温度の低下速度と強い相関で A 線維が高頻度発火を示すのに対して、C 線維では温度低下速度との相関は弱く、歯髄温があるレベルに達すると発火することも示し、この C 線維には歯髄に対する機械的刺激に対して応答するものがあることを報告している。また、電気刺激による A 線維、C 線維の発火閾値と開口反射発生閾値の三つを比較した研究では、A 線維の発火閾値は C 線維よりも明らかに低く、開口反射の閾値は A 線維の発火閾値のなかでも低い群と一致したことが報告されている³⁶⁾。これらのことから、歯髄内感覚 C 線維は口腔軟組織の感覚神経と

ともに、口腔内に火傷や凍傷を生ずるほどの温度の食物などが入った場合や、炎症による組織傷害の発生の際に、警告信号を伝える役割をしていると考えられる。これに対し、A線維は温度刺激などが象牙質に触れたことを素早く知らせる役割を有するものと考えられる。

V. 結 論

1. 全長にわたって太い歯髄感覚一次神経線維は、急激な温度上昇や、静水圧に応ずる mechanoreceptive な性質をもつ神経線維と考えられた。

2. 全長にわたって細い歯髄感覚一次神経線維には、持続的な温熱刺激や、bradykinin 投与などに応答する polymodal な性質をもつと考えられた。

3. 中枢側では太く有髄であるが先細りと分岐を行い、歯髄内に入る付近で無髄になる線維の中には、持続的な温熱刺激、急激な温度上昇や、静水圧、あるいは bradykinin 投与に応ずるものがみられ、この線維群がA線維とC線維の機能上の境界を補い、臨床にみられる象牙質痛と歯髄痛を複雑にしていると考えられた。

文 献

- 1) Byers, M. R. : Dental sensory receptors. *Int. Rev. Neurobiol.* 25 : 39-93, 1984.
- 2) Johnson, D. C. : Innervation of the teeth : Qualitative, quantitative, and developmental assessment. *J. Dent. Res.* 64 : 555-563, 1985.
- 3) Byers, M. : Terminal arborization of individual sensory axons in dentin and pulp of rat molars. *Brain Res.* 345 : 181-185, 1985.
- 4) Horiuchi, H. : A study of pulp-nerve excitation through a silver-wire electrode. *J. Dent. Res.* 44 : 1257-1263, 1965.
- 5) Jyväsjärvi, E. and Kniffki, K.-D. : Afferent C fibre innervation of cat tooth pulp : Confirmation by electrophysiological methods. *J. Physiol.* 411 : 663-675, 1989.
- 6) Cadden, S. W., Lisney, S. and Matthews, B. : A- β fibre innervation of tooth pulp in the cat, with a discussion of the functions of nerves supplying tooth pulp. (eds Matthews, B. and Hill R. G.), *Anatomical, physiological and*

pharmacological aspects of trigeminal pain, Amsterdam, 1982, Excerpta Medica, Elsevier, 41-49.

- 7) Cadden, S. W., Lisney, S. and Matthews, B. : Thresholds to electrical stimulation of nerves in cat canine tooth-pulp with A β -, A δ - and C-fibre conduction velocities. *Brain Res.* 261 : 31-41, 1983.
- 8) Torebjörk, E. and Ochoa, J. : Selective stimulation of sensory units in man. *Advances in Pain Research and Therapy*, 5, New York, 1983, Raven Press, 99-104.
- 9) Torebjörk, E. : Nociceptor activation and pain., *Philos. Tran. R. Soc. Lond. B* 308 : 227-234, 1985.
- 10) Jyväsjärvi, E. and Kniffki, K.-D. : Cold stimulation of teeth : A comparison between the responses of cat intradental A- δ and C fibres and human sensation. *J. Physiol.* 391 : 193-207, 1987.
- 11) Närhi, M. V. O. : The characteristics of intradental sensory units and their responses to stimulation. *J. Dent. Res.* 64 : 564-571, 1985.
- 12) 池田英治 : 物理的および化学的刺激に対する歯髄神経線維の応答性の変化. *口病誌* 55 : 570-584, 1988.
- 13) Armstrong, D. A. J., Jepso, J. B., Keele, C. A. and Stewart, J. W. : Pain Producing Substance in Human Inflammatory Exudates and Plasma. *J. Physiol.* 135 : 350-370, 1957.
- 14) Ahlquist, M. L., Franzen, O. G., Edwall, L. G., Fors, U. G. and Haegerstam, G. A. T. : Quality of pain sensations following local application of algogenic agents on the exposed human-tooth pulp : a psychophysiological and electrophysiological study. (eds Fields, H. L., Dubner, R. and Cervero, F), *Advances in Pain Research and Therapy*, New York, 1985, Raven Press, 351-359.
- 15) Ahlquist, M. L., Franzen, O. G., Edwall, G. A., Fors, U. G. and Haegerstam, G. A. : The Relation between Intradental Nerve Activity and Pulpal Pain After Heat Stimulation. *Acta Physiol. Scand.* 127 : 1-7, 1986.
- 16) Kumazawa, T., Mizumura, K. and Sato, J. : Response properties of polymodal receptors studied using *in vitro* tests superior spermatic nerve preparations of dogs. *J. Neurophysiol.* 57 : 702-711, 1987.
- 17) Guilbaud, G., Le Bars, D. and Besson, J. M. : Bradykinin as a Tool in Neurophysiological Studies of Pain Mechanisms. (eds Bonica J. J. and Albe-Fessard, D.), *Advances in Pain Re-*

- search and Therapy, 1, New York, 1988, Raven Press, 67-73.
- 18) Lang, E., Novak, A., Reeh, P. W. and Handwerker, H. O. : Chemosensitivity of fine afferents from rat skin *in vitro*. J. Neurophysiol. 63 : 887-901, 1990.
- 19) Närhi, M., Jyväsjärvi, E., Hirvonen, T. and Huopaniemi, T. : Functional differences in intradental A- and C-nerve units in the cats. Pain (Suppl. 2) : S242, 1984.
- 20) Närhi, M. : Intradental sensory units. (eds Inoki, R., Kudo, T. and Olgart, L. M.), Dynamic aspects of dental pulp, London, New York, Tokyo, Melbourne, Madrids, 1990, Molecular biology, pharmacology and pathophysiology, Chapman and hall, 137-149.
- 21) Jyväsjärvi E. and Kniffki, K.-D. and Mengel, M. K. C. : Functional characteristics of afferent C fibres from tooth pulp and periodontal ligament. (eds Hamann, W. and Iggo, A.), Progress in Brain Research, 74, 1988, Elsevier science publishers B. V. (Biomedical Division), 237-245.
- 22) Närhi, M. V. O. : Activation of dental pulp nerves of the cat and the dog with hydrostatic pressure. Proc. Finn. Dent. Soc. 74 (Suppl. V) : 1-64, 1978.
- 23) Närhi, M. V. O., Hirvonen, T. J. and Hakumäki, M. O. K. : Activation of intradental nerves in the dog to some stimuli applied to the dentine. Arch. Oral Biol. 27 : 1053-1058, 1982.
- 24) Närhi, M. V. O., Hirvonen, T. J. and Hakumäki, M. O. K. : Responses of intradental nerves to mechanical and thermal stimulation of dentine and pulp, in Anatomical, physiological and pharmacological aspects of trigeminal pain. (eds Matthews, B. and Hill, R. G.), Elsevier, Amsterdam, 1982, Excerpta Medica, 67-75.
- 25) Närhi, M., Jyväsjärvi, E., Hirvonen, T. and Huopaniemi, T. : Activation of heat-sensitive nerve fibres in the dental pulp of the cat. Pain 14 : 317-326, 1982.
- 26) Gysi, A. : An attempt to explain the sensitivity of dentin. Br. J. Dent. Sci. 43 : 865-868, 1900.
- 27) Brännström, M. : Sensitivity of dentine. Oral Surg. 21 : 517-526, 1966.
- 28) Närhi, M. and Haegerstam, G. : Intradental nerve activity induced by reduced pressure applied to exposed dentine in the cat. Acta Physiol. Scand. 119 : 381-386, 1983.
- 29) Byers, M., Närhi, M. and Mecifi, K. B. : Acute and chronic reactions of dental sensory nerve fibers to cavities and desiccation in rat molars. J. Anatomical Record 221 : 872-883, 1988.
- 30) Närhi, M., Byers, M., Hirvonen, T. and Dong, W. : The effect of external irritation on the morphology and function of pulpal and dentinal nerves, (eds Thylstrup, A., Leach, S. A. and Quist, V.), Dentine and dentine reactions in the oral cavity, Oxford, 1987, IRL Press, 77-84.
- 31) Hirvonen, T. J. and Närhi M. V. O. : The effect of dentinal stimulation on pulp nerve function and pulp morphology in the dog. J. Dent. Res. 65 : 1290-1293, 1986.
- 32) Beasley, W. L. and Holland, G. R. : Quantitative analysis of the innervation of the pulp of the cat's canine tooth. J. Comp. Neurol. 178 : 487-494, 1978.
- 33) Närhi, M., Hirvonen, T., Jyväsjärvi, E. and Huopaniemi, T. : Activation of intradental nerves by electrical stimulation and heating. J. Dent. Res. 60 : 352, 1981.
- 34) Jyväsjärvi, E., Närhi, M. and Huopaniemi, T. : What is the function of the C-fibre group of the dental pulp? Proc. Finn. Dent. Soc. 78 : 111, 1982.
- 35) Närhi, M., Virtanen, A., Hirvonen, T. and Huopaniemi, T. : Conduction velocities of single pulp nerve fibre units in the cat. Acta physiol. Scand. 116 : 209-213, 1982.
- 36) Närhi, M., Virtanen, A., Hirvonen, T. and Huopaniemi, T. : Comparison of electrical thresholds of intradental nerves and jaw-opening reflex in the cat. Acta physiol. Scand. 119 : 399-403, 1983.
- 37) Närhi, M. and Hirvonen, T. : Functional changes in the cat pulp nerve activity after thermal and mechanical injury of the pulp. Proc. Finn. Dent. Soc. 79 : 162-167, 1983.
- 38) Hirvonen, T., Närhi, M., Virtanen, A. and Huopaniemi, T. : Effect of adrenaline on responses of intradental nerve fibre units. Proc. Finn. Dent. Soc. 78 : 110, 1982.
- 39) Jyväsjärvi, E., Närhi, M., Virtanen, A. and Huopaniemi, T. : Differential blockade of intradental A-delta fibres by ischemia. J. Dent. Res. 62 (Spec. Iss.) : no. 135, 1983.
- 40) Maruhashi, J. and Wright, E.-B. : Effect of oxygen lack of the single isolated mammalian (rat) nerve fiber. J. Neurophysiol. 30 : 434-452, 1967.