Nd-YAG レーザーの口腔諸組織に及ぼす影響と創傷治癒に関する基礎的研究

井田 修 司

Fundamental studies on effect and wound healing to oral tissues by Nd-YAG laser

Shūji IDA

第1章 緒 言

レーザーの発明は変遷の著しい医用電子工学の中で、きわめて注目に値するできごとであった。今日、レーザーはあらゆる分野で幅広く利用されており、医学領域においても例外ではなく基礎医学からそれに密接な関連のある臨床医学まで広範囲にわたり研究が行われている。

医学領域においては、おもに高エネルギーを利用した熱作用ならびにレーザー光の組織吸収率と発振波長との相互関係から生ずる選択吸収作用が使用される。これらの作用を利用した外科用レーザー装置は、現在 Argon, CO₂, Nd-YAG (以下 YAG と略す) を活性媒質 (励起物質) とする3種があげられる。すでに明らかなように Argon は小出力で色依存性が強く用途に限られるため、通常 CO₂ と YAG が高頻度で使用される。

頭頸部および口腔領域におけるレーザーの臨床応用は、1972年 Strong と Jako¹⁾ の CO₂ レーザーによる報告以来各種疾患に用いられ²⁻⁸⁾、著者らも多数症例で検討を重ねてきた^{9,10)}。しかしながら、実際に臨床の場で CO₂ レーザーを使用すると、マニピレーターによる慣性や口腔内での操作性など問題とすべき点も多く、改良の余地が残されていると思われる。これに対し YAG レーザーは、optical fiber 内を通過するため慣性も働かず、狭視野な口腔内での操作性も容易である。YAG レーザーのもつ優れた組織凝固能と止血効果は、本領域の種々な疾患、とりわけ軟組織病変の焼灼除去、浸潤性病変の凝固壊死破壊、施術困難な部位からの出血に対する止血手段、血液凝固障害患者の外科的治療など治療面で貢献するところも多い。

このような意味から、著者は顎口腔系で占める YAG レーザーの意義は大きく利用価値も高いと考え、文献検

索を行った。しかしながら、CO₂ レーザーに関する報告は多数見受けられるにもかかわらず¹⁻¹³⁾、口腔外科領域における YAG レーザーの文献は基礎、臨床を通じてあらゆる文献を渉猟してみても2、3見出されるにすぎなかった^{14,15)}。これはとりもなおさず YAG レーザー装置の開発の現状から生じた止むを得ざるものと考えられる。ましてや臨床応用のための指標とすべき基礎的研究は皆無であった。

口腔は他の部位と異なり種々な組織が近接し、複雑な解剖学的構造を保持しているため、レーザー照射の際、照射部の周囲組織に及ぼす影響が特に問題視される。

そこで著者は、YAG レーザーの主作用である熱効果が、組成、吸収率、熱伝導などの異なる口腔諸組織に及ぼす影響、すなわちレーザー照射時の影響因子、レーザー照射後の組織変化とその特性、経日的治癒過程を検討し、重ねて他の装置、とりわけ従来より頻繁に使用されてきた電気メス (Electro Surgical Unit: 以下 ESU と略す) および CO₂ レーザーと対比させ、その差異を把握すれば1指標と成りうるのみならず、ひいては YAG レーザー使用時の問題点も提起でき、臨床応用への布石を成すと考え本研究の遂行を思い立った。

第2章 レーザー照射時の影響因子

レーザーの基本的原理と特性について記述する。

原 理: レーザー (Laser) とは、Light amplification by stimulated emission of radiation の頭文字で誘導輻射による光の増幅を意味している。光は励起状態 (metastable state) からの遷移により自然にある周波数をもった光を放出する (自然放出 spontaneous emission)。しかし、励起状態下の原子や分子にある一定の周波数をもつ光を作用させると、入射光と同じ方向特性および偏光をもつ周波数、かつ位相の揃った光を放出させる (誘導放出 stimulated emission) ことができる。この誘導放出を起させるためには、原子や分子に外部よりエネルギーを供給して pumping を行い反転分布状態 (inverted population) にすることが必要である。これによりレー

東京医科大学口腔外科学教室

(主任: 内田安信教授)

Department of Oral Surgery, Tokyo Medical College (Chief: Prof. Yasunobu Uchida)

受付日: 昭和57年1月22日

写真1 Moleclectron 社製 Nd-YAG
レーザー・コアグレーター
Model 8000

表1 Moleclectron 社製 Nd-YAG レーザー・コア
グレーター Model 8000 仕様表

レーザーパワー	100Wまで連続可変
レーザー波長	1.06 μm
ガスジェットフロー	1秒間に80ccまで調節可能
照射時間	0.1~9.9秒まで0.1きざみで 調節可能
照射数(パルス数)	0~999までカウントでき、リ セット可能
エネルギー測定	0~1.999 W $\cdot$ sec(J)まで測定 でき、リセット可能
パワーメーター	独立・内臓
ガイド光	キセノンライト
光線角度	4°と8°
ガイドライト直径	3.5mm
電 源	208 V 3相, 50, 60 Hz $\cdot$ 40 A
冷 却 水	8l/min, 水圧5 psi (1/3 bar)

ザー物質中で誘導放出が起り、これが trigger となって連鎖反応を生じ、周波数、位相の揃った光波が同一方向に進んでいくことになる。いま、レーザー物質の両端に、反射率のわずかに異なるミラーをレーザー物質に対し直角かつ互いに平行となるような位置に固定すると、光波はミラーの間を往復反射し、強度を増幅しながら反射率の低いミラーより発振する。

レーザー光は同一の周波数、位相をもつことから、(1) 干渉性および指向性が良い、(2) 単色性に優れている、(3) 高輝度である、という特性を有する。このため一般光と異なり、きわめて小さな spot に集光することが可能である。ゆえにレンズの焦点を用いればエネルギー密度が高いため瞬間的に生体組織を vaporize でき、これを移動させれば切開が可能となる。また非焦点においては止血、凝固を行うことができる。

第1節 研究目的

生体組織に対するレーザーの作用機序や組織反応は照射するレーザーの種類により左右される。しかしながら、いずれの場合も組織表面で一部が反射され、残りは吸収されて組織内に入り熱エネルギーに変換する。その際に影響するとみられる因子は大きく分けて、

(1) 器械側因子

出力、beam 径、照射時間、照射方法(連続照射、pulse 照射)、波長など

(2) 生体組織側因子

組織内水分量、血流分布状態、熱伝導度、含有色素などが考えられる。これらの各因子が照射後に起る変化にどのような影響を及ぼしているかを解明することは、臨床の場で経験的にのみ決定していた照射条件に1つの情報を提供できる。すなわち、1指標となりうるばかりか過

去の誤った使用方法を是正し、至適照射条件を決定しうるものである。このような意味から、著者は問題となりうるこれらの点を明らかにするため、実験ならびに分析を行った。

第2節 研究対象、研究方法および使用器械

1) 研究対象、研究方法

体重約10kgの雑種成犬の舌において器械側因子の影響を検討した。すなわち、因子中の各項目ごとに照射諸条件から生ずる凝固壊死部の径と深達度を計測し、その動向に注目した。そして径の実測値を Divergence (以下 Div と略す) より算出した理論値と比較した。次に、生体組織側因子の影響を検索するため、体重約2.5kgの家兎の腹部皮膚、大腿筋、肝臓を対象に、特定の同一照射条件(出力60, 80, 100W, 照射時間3.0, 5.0, 7.0秒)下における各組織の凝固壊死部の径と深達度の値を計測し、これらを分析資料として対比させた。

2) 使用器械

使用した YAG レーザー装置は、米国 Moleclectron 社製 Nd-YAG レーザー・コアグレーター Model 8000 (写真1)で、flexible な quartz fiber を light guide としてレーザー光を先端まで誘導し、先端において4°と8°の Div をもつ太径と細径の2種類を目的に応じて使い分けることができる。仕様を表1に示す。なお quartz fiber は8°を使用し、距離は照射物に対し10mmの位置で垂直固定した。実験に際しては、事故防止のため専用の保護メガネ、ゴーグル、ならびに disposable な手術衣、手袋、マスクを常時装着した。また、飛散組織片、および飛散血液による fiber 先端の汚染防止の目的で gas-jet を併用し、その流量は至適視野が得られる40 cc/sec 以上を使用した¹⁶⁾

表 2 fiber 径と照射距離の違いによる理論値 (mm)

divergence \ f	10	20	30
4°	1.3	2.0	2.7
8°	2.0	3.4	4.8

第3節 研究成績

第1項 器械側因子の影響

さまざまな照射条件下でレーザーを組織に作用させると異なる凝固壊死部が形成される。この凝固壊死部は水平的な広がり（径）と垂直的な広がり（深達度）の変化として現出するため、これらと各照射条件との関係について分析を行った。まず、レーザーが組織表面に照射された時に生ずる凝固壊死部の径の変動を解明するための基準として理論値を算出した。

理論値の算出：Div を θ , fiber の径を dmm, fiber の先端から組織表面までの距離を fmm, 組織表面上の径を Dmm とすれば,

$$D = d + 2f \tan\left(\frac{\theta}{2}\right)$$

と表わされる。d=600 μ m, $\theta=4^\circ, 8^\circ$, f=10, 20, 30 mm を上式に代入し、理論値Dを算出すると表2のようになる。理論的には、レーザー光は光軸方向の光のみが増幅されて1方向に進み、Div のきわめて少ない指向性に優れた高輝度な光束として得られる。このため、距離を除く出力、照射時間、照射方法の変動に対する径は一定不変であり、エネルギー密度のみが変化する。しかし、実際にはレーザー光も波動性をもち回折現象が起るため、Div を0にすることができずわずかな広がりを生ずる。

これに対し、深達度は照射する組織の光吸収特性に影響され、同時に本研究で使用した YAG レーザーは、組織内部で起る散乱が無視できないため、深達度の目安となる消散長（extinction length 入射光強度が10%に減衰する長さ）も、生体組織の実測値と理論値ではかなり異なる。生体組織の70~80%は水分であるから、生体組織の光吸収特性は水の同特性としてとえることができる。水における光吸収の波長特性を波長 1.06 μ m と 10.6 μ m において観察した場合、消散長はそれぞれ約 80 mm, 0.03 mm であるといわれている¹⁷⁾。しかし、実際の生体組織における深達度は、1.06 μ m の YAG レーザーで 0.8 mm, 10.6 μ m の CO₂ レーザーで 0.05 mm と報告されている¹⁸⁾。このように、CO₂ レーザーではほとんど差がみられないにもかかわらず、YAG レーザーの場合顕著な差として現われる。この原因は、とりもなおさず組織中で起る散乱により、光強度が著明に減衰したためと推定される。加えて、各組織内は均質でなく、介在する要素も多数あり、理論的に深達度を求

図 1 距離の変動に対する径と深達度の関係

図 2 出力の変動に対する径と深達度の関係

図 3 照射時間の変動に対する径と深達度の関係

めることはできても、仮定上の域を脱しえず、実際は正確に求めることは至難である。

表 3 理論値と実測値の比較

距 離 (mm)	理論値 (mm)	実測値の平均 (mm)			理論値に対する倍率		
		60	80	100 (W)	60	80	100 (W)
10	2.0	5.51	7.11	7.32	2.76	3.56	3.66
20	3.4	8.99	11.34	12.16	2.64	3.34	3.58
30	4.8	9.08	12.33	14.62	1.89	2.57	3.05

表 4 照射方法と凝固壊死部の径および深達度の関係 (mm)

照射方法	連続照射	0.2 秒 24 回照射	0.6 秒 8 回照射
径	3.7	3.6	3.2
深 達 度	3.2	1.2	計測不能

1. 各照射条件に対する実測値

1) 距 離

凝固壊死部の径と深達度が明瞭に現出する照射条件として、出力60, 80, 100W, 照射時間3.0秒を設定した。距離10, 20, 30 mm における径と深達度の関係は、図1に示すように径の増大に伴い深達度は浅くなるという近似的に反比例の関係が成り立ち、かつ、距離の変動は深達度よりも径に対してより強く影響を与えることが示唆された。また、距離10 mm における径は各出力間で差が認められないものの、遠距離ほどその差は顕著となり、出力の影響を受けることが明らかとなった。おのこの値を理論値と比較した結果は表3に示すように、高出力ほど、また近距離ほど理論値に対する倍率が大きくなることが判明した。すなわち、高出力かつ近距離ほど、エネルギー密度が大きく、周囲に対し影響を及ぼしやすく、とりわけ径の増大する傾向が強く現れることが明示された。

2) 出力と照射時間

出力と照射時間は因果関係にあるため、照射条件の設定を行う必要がある。そこで出力が変動する場合照射時間を3.0, 5.0, 7.0秒に、また照射時間が変動する場合出力を60, 80, 100 W に設定した。以上の条件下で出力と照射時間の影響に関する実験を行い、計測値をグラフ上に plot (図2, 3)してみると、これらの結果からそれぞれ特有の傾向が窺われた。すなわち、出力の増加に伴い、径が近似的に比例して大きくなり、一方深達度は緩やかなカーブを描くのが認められた。加えて、高出力(60~100 W)時には深達度に顕著な差がみられなかった。これに対し、照射時間を長くすると深達度がほぼ比例して深くなり、径はカーブを描くというまったく逆の傾向が成立した。

3) 照射方法

照射時の総エネルギー量が同一であっても、照射方法

により異なった様相を呈するものである。そこで総エネルギー量を240ジュールと定め、

- (1) 出力50W, 照射時間4.8秒, 連続照射
 - (2) 出力50W, 照射時間0.2秒, 2秒間隔24回照射
 - (3) 出力50W, 照射時間0.6秒, 2秒間隔8回照射
- の3方法を用いて実験を行い、径と深達度を計測した。表4の結果から、繰り返し pulse 照射は連続照射と比較して同程度の凝固壊死部の径をもつにもかかわらず、深達度をコントロールできることが明らかとなった。また、同じ繰り返し pulse 照射でも照射回数の少ない0.6秒8回照射は、0.2秒24回照射に比べ表層に局限したきわめて軽度な障害で済むことが確認された。

第2項 生体組織側因子の影響

生体組織が受ける障害はレーザーの波長によって異なる。YAG レーザーはCO₂ レーザーに比べ吸収率が小さいにもかかわらず、組織内への透過性に優れているという性質もっている。透過度の目安となる光の消散長は、

$$L=X\left(\log_{10}\frac{I_0}{I}\right)^{-1}$$

L: Extinction length

X: Transmitted length

I₀: Incident light intensity

I: Light intensity of X

と表わされるが、上式は照射物質を均一とみなしているため、複雑な組織構造をなす生体組織に当てはめることは問題である。

そこで著者は、組成の異なるほぼ均質な組織である皮膚、筋肉、肝臓を対象に、同一照射条件下における生体組織側因子の影響を実験的に分析した。照射条件は出力を60, 80W, 照射時間を3.0, 5.0, 7.0秒と定めた。これらの照射条件下における各組織の凝固壊死部の径と深達度の値を分析資料として、グラフ上に plot したのが図4と図5である。これらの結果から径は、皮膚において最も顕著であり続いて暗褐色の肝臓で、他より水分量

図4 同一照射条件下における凝固壊死部の径の比較

図6 口腔諸組織における凝固壊死部の径の比較

図5 同一照射条件下における凝固壊死部の深達度の比較

が多い筋肉は最も小さかった。また、いずれの組織も照射時間が増せば径も増大し、かつ同傾向の増加率を呈した。一方、深達度は、径が最も大きい皮膚で一番浅く、含有色素によるレーザー光の吸収率が高い肝臓では早期に vaporization を生ずるため深達性も高かった。これに対し筋肉は vaporization が起るまで比較的長時間を要し、肝臓より低値を示した。

第3章 口腔諸組織におけるレーザー照射後の変化

第1節 研究目的

口腔諸組織におけるレーザー照射後の組織変化は、照射部位の組織学的構造、形態、解剖学的位置関係などにより様々な様相を呈する。それゆえ、吸収された熱により生ずる局所的な組織変化に精通しておくことは、実際の臨床の場で適切な外科療法を施す上で必要不可欠な条件となる。それと同時に病変に対するレーザー外科の適応、必要な照射条件の選定、熱の伝導様式や分布状態、

さらに照射後に追従して起る組織の侵襲程度から、レーザー光に対する感受性、障害組織部の賦活性ならびに腫瘍組織などの壊死巣の範囲を相当把握しうることができ、ひいては至適パラメータ算出の強力な手がかりともなりうると考えられた。また、出力、照射時間、エネルギー密度をコントロールすれば種々な効果も期待できる¹⁹⁻²³⁾。そこで著者は、口腔諸組織における特異的な変化を定量的に比較検討するとともに、レーザー照射部および周囲の温度上昇度と時間的温度変化の推移も計測した。さらに、その時の障害程度を肉眼的ならびに病理組織学的に観察し対比させて検討を加えた。

第2節 研究対象および研究方法

体重約 2.5 kg の家兎の背部皮膚および口腔諸組織、とりわけ舌、頬粘膜、口蓋粘膜を対象に同一条件（出力 40, 50, 60W, 照射時間 2.0秒, 距離 10 mm）下における YAG レーザー照射後の組織変化を計測した。レーザー照射部および周囲の照射後に生ずる温度上昇度と時間的温度変化は、下記の計測点において測定した。なお、表面温度変化は赤外線放射温度計（Thermo spot 6 T 16 三栄測器製）で、組織内温度変化は 1 mm φ の C-A (Chromel-Alumel) thermo couple を所定の組織内に埋設固定し、Digital thermo meter TD 210（芝浦電子製）に接続して計測し recorder に記録した。同時に肉眼的、病理組織学的に観察し、同一照射条件下における各組織の特異性を検索し比較した。採取した組織は 10% formalin 液に固定し、通法に従って標本作製を行い、Hematoxylin & Eosin (H-E) 染色で観察した。

計測点

組織表面：照射部中心より 0, 3, 5 mm の部位

組織内：照射部直下 3 mm の位置で照射部中心より 0, 3, 5 mm の部位

第3節 研究成績

第1項 同一照射条件下におけるレーザー照射後の障害程度の比較

同一照射条件下から生じた各組織の凝固壊死部の径は図6に示すように舌が他の組織に比べ約 1.5 倍の高値を

表 5 凝固壊死部の径の実測値（平均値±標準偏差 mm）

組織	条件	60W—2.0秒	50W—2.0秒	40W—2.0秒
	皮膚	4.4 ±0.08	3.97±0.12	3.13±0.05
	舌	6.33±0.12	6.03±0.12	4.37±0.09
	頬 粘 膜	4.24±0.12	3.77±0.05	3.03±0.05
	口 蓋	4.23±0.05	3.77±0.05	3.07±0.05

表 6 一定照射条件下での同一部位における温度上昇の推移

条 件：50W—2.0秒
対 象：舌
計測点：照射部直下 3 mm

実験回数	同一部位での照射回数		
	1 回	2 回	3 回
	(°C)		
1	53	71	74
2	51	67	72
3	56	72	77
4	53	70	75
5	56	71	75
平 均	53.8±1.94	70.2±1.72	74.6±1.62

示し、頬粘膜と口蓋粘膜は平均値の比較で近似値を得た。しかしながら、舌以外の組織間にはほとんど差は認められなかった（表 5）。これらの結果から口腔諸組織が YAG レーザー照射時の熱作用によって受ける障害は、組織ごとに特有の障害程度を示すものの、とりわけ舌が顕著であり、他の組織間にはほとんど差がなく同程度であることが明らかにされた。

第 2 項 レーザー照射後における表面および組織内温度上昇度と時間的溫度変化

1. 温度測定法の再現性

温度測定法の再現性を確認するため、舌の同一計測点において出力 50W、照射時間 2.0 秒の照射条件下で 20 秒間隔ごとに 3 回照射を行い、温度上昇度を Digital thermo meter TD 210 で計測した。結果は表 6 から明らかなように照射回数を増すごとに温度上昇が認められ、平均 1 回目で 53.8±1.94°C、2 回目で 70.2±1.72°C、3 回目で 74.6±1.62°C となり十分な再現性を有することが確認された。なお、実験に際してはあらかじめ Thermo spot 6 T 16 の monitor 値と Digital thermo meter 値が一致するように調整しておいた。

2. 各組織の熱伝導波形と温度上昇度

頬粘膜、口蓋粘膜は菲薄で、その解剖学的構造および

図 7 組織表面における熱伝導波形（時間的溫度変化）

位置の関係から温度上昇を計測することがきわめて困難である。そこで、温度測定が可能な皮膚と舌を計測対象として表面および組織内の各計測点における熱伝導波形（時間的溫度変化）、ならびに温度上昇度を測定した。

1) 表面温度測定

(1) 熱伝導波形（時間的溫度変化）

出力 50W、照射時間 2.0 秒における YAG レーザー照射後の時間的溫度変化の推移を組織ごとに示し分析した（図 7）。

皮膚：照射部中心では照射開始と同時に急激な温度上昇を生じ、約 3 秒後に最高値に達し、続いて著しい温度下降が 10 秒前後認められた。以後緩徐な勾配の下降が長時間にわたり持続し、約 4 分後に照射前の温度に復帰した。3 mm および 5 mm 外側においては、照射部中心に比べ温度上昇の開始から最高値に至るまでにやや時間を要し、温度上昇度も平均値の比較で中心部の約 1/2.65、1/5.34 であり、計測点により多少異なる傾斜曲線、温度上昇度が認められた。

舌：照射部中心における照射開始から最高値に達するまでの温度上昇曲線は皮膚に比べ緩徐で、皮膚より約 5 秒遅れて最高温度に達した。以後皮膚で見られる著明な温度下降も認められず、緩徐な温度下降状態を呈し、照射前の温度への復帰時間は約 5 分を要した。3 mm および 5 mm 外側の温度上昇度は平均値の比較で皮膚の 1.7 倍、2.26 倍と高かった。これらの結果から、舌表面での変化は顕著でいずれの計測点においても照射後の熱の蓄

表 7 各計測点における表面温度上昇度
(平均値±標準偏差 °C)

		皮 膚	舌
(W)	0 (mm)	48.3±2.62	52.7±1.70
60	3	20.7±1.70	29.3±1.25
	5	11.3±1.25	19.7±2.05
	0	44.3±2.05	47.3±1.70
50	3	16.7±0.94	28.5±1.50
	5	8.3±0.47	18.75±0.25
	0	35.7±1.70	36.7±1.25
40	3	7.7±1.25	23.3±2.49
	5	4.67±0.47	11.3±1.25

表 8 各計測点における組織内温度上昇度
(平均値±標準偏差 °C)

		皮 膚	舌
(W)	0 (mm)	50.3±1.25	36.7±1.25
60	3	25.7±0.94	5.67±0.47
	5	2.67±0.47	2.3±0.47
	0	45.63±1.24	34.0±1.63
50	3	22.6±0.63	2.3±0.47
	5	2.3±0.47	1.67±0.47
	0	40.7±1.25	28.0±0.82
40	3	19.0±0.82	1.67±0.47
	5	1.67±0.47	1.33±0.47

図 8 各計測点における表面温度上昇度

積がみられ、皮膚と比べ熱の影響を強く受けていることが確認された。

(2) 温度上昇度

表 7 は同組織表面における異なる部位の同一計測点で 3 回温度測定を行ったその平均値で、出力別に、また計測点別に表した。図 8 にそれらのおおの値を plot した。いずれの計測点においても皮膚より舌の温度上昇度が高かった。照射部中心では両者間にほとんど差がみられないものの、3 mm および 5 mm 外側においては顕著な差を認め、皮膚の温度上昇度が著しく低値を示すのに対し、舌ではなお高い温度を維持していた。また、距離が離れるほど、同出力間における温度差が顕著となる傾向を窺わせた。

以上の結果から、舌は皮膚に比べいずれの計測点でも温度上昇度が高く熱の影響を外方まで受けるのに対し、皮膚は中心部でこそ舌と同程度の温度上昇度を認めるも

図 9 組織内における熱伝導波形 (時間的溫度変化)

の、3 mm および 5 mm 外側ではきわめて影響の少ないことが明らかとなった。このことは、とりもなおさず凝固壊死部の径の測定結果を裏付けるものと考えられた。

2) 組織内温度測定

(1) 熱伝導波形 (時間的溫度変化)

同条件下における YAG レーザー照射後の時間的溫度変化の推移を組織ごとに図示する (図 9)。

皮膚：照射部中心直下の温度は照射開始より急激に上昇し、約 2 秒後に最高値に達した。照射終了後著しい下降を生じ、さらに緩やかなカーブを描いて照射前の温度に近似の値がしばらく続き、約 3 分後に照射前の温度に復帰した。3 mm 外側の最高温度上昇値は平均値の比較で中心部の約 1/2 であり、5 mm 外側においてはほとんど温度上昇を認めず、組織内で受ける影響が少ないことが明らかにされた。

舌：照射部中心直下の変化は皮膚と同様照射開始直後より著しい温度上昇がみられ、約 2 秒後に最高値を示した。以後急激な温度下降と緩やかなカーブを生じ、照射前の温度に近似の値が長時間続き、約 6 分後に照射前の

図 10 各計測点における組織内温度上昇度

温度に復帰した。3 mm 外側の測定では皮膚に比べ著しく低値を示し、上昇と下降も緩徐で熱による影響はほとんど認められなかった。最高温度上昇値までの所要時間は約 9 秒で、吸収された熱の影響がわずかな時間のズレとして生じている。また、組織内温度までの復帰時間は約 3 分 30 秒であった。5 mm 外側での温度上昇度はさらに小さく、皮膚における同一計測点の値と差がなかった。これらの結果から、照射部中心直下においては両者とも同波形であるが、3 mm 外側では舌の温度上昇度がきわめて低くすでに熱による影響がみられない様相を呈しているのに対し、皮膚ではいまだ高い温度上昇が認められた。しかしながら、5 mm 外側の温度上昇度は両組織間でほとんど差がなく熱による不可逆的変化のないことが示された。

(2) 温度上昇度

表 8 および図 10 は表面温度測定と同様、同組織内における異なる部位の同一計測点で 3 回計測を行いその平均値を出力別に、また計測点別に表わしたものである。いずれの計測点においても皮膚の温度上昇度は舌より高く、表面温度測定とまったく逆の結果を得た。すなわち結果から明らかなように、皮膚ではいまだ 3 mm 外側で中心直下 1/2 の温度上昇を認めたにもかかわらず、舌ではすでに 5 mm 外側の値とほぼ同じ低値を示した。また 5 mm 外側の温度上昇度は両組織間で差がなく、熱の影響もほとんど受けないことが確認された。

第 3 項 同一照射条件下におけるレーザー照射後の組織変化

出力 50W、照射時間 2.0 秒、距離 10 mm の照射条件下における各組織の肉眼的、病理組織学的所見を記述する。

肉眼的所見

皮膚は、照射開始直後から照射部中心に向かう収縮が起り隆起型を呈した (写真 2-(1))。また舌における変

写真 2-(1) 肉眼所見 (皮膚) (左上)

照射直後

写真 2-(2) 肉眼所見 (舌) (右上)

照射直後

写真 2-(3) 肉眼所見 (頬粘膜) (左下)

照射直後

写真 2-(4) 肉眼所見 (口蓋粘膜) (右下)

照射直後

写真 3-(1) 病理組織所見 (皮膚) (左上)

照射直後 (H-E 染色, ×10)

写真 3-(2) 病理組織所見 (舌) (右上)

照射直後 (H-E 染色, ×10)

写真 3-(3) 病理組織所見 (頬粘膜) (左下)

照射直後 (H-E 染色, ×10)

写真 3-(4) 病理組織所見 (口蓋粘膜) (右下)

照射直後 (H-E 染色, ×10)

化は他の組織に比べ顕著で、帯白色の陥凹型を呈し、障害範囲も大きく熱の影響を強く受ける所見が認められた (写真 2-(2))。これに対し、頬粘膜と口蓋粘膜はいずれも帯白色の平坦型で、類似の所見を呈した (写真 2-(3), (4))。

病理組織学的所見

皮膚：照射部直下には組織欠損を認め、表層部の基底層と固有層は剝離していた。また、皮下組織から筋層の一部にかけての垂直的組織変性像がみられ、付属器も変性に陥っていた (写真 3-(1))。

舌：感覚器である乳頭という特殊な構造に分化した上皮をもつ舌は、結合組織が筋周膜と強固に結合し、同時に密な筋層構造を呈するため²⁴⁾、上皮下で水分の沸騰が起り、基底層、固有層の剝離を生ずる。一方、強靱な舌腱膜の存在も関係して照射部下層の変性像は少なく、とりわけ水平方向の上皮剝離が強く認められた。そのため、照射部直下の筋層の障害よりむしろ上皮下における水平的変化が顕著であり、しかも、正常上皮細胞と壊死細胞の境界は比較的明瞭であった(写真3-(2))。

頬粘膜：口腔前庭の大部分を構成する頬粘膜も他の組織同様、基底層と固有層の剝離および変性像が認められ、その周囲に浮腫もみられた。また粘膜は非薄で、粘膜下はほとんど疎性結合組織で占められるため、表層よりもむしろ深部で広範囲にわたる変性が認められた(写真3-(3))。

口蓋粘膜：上皮の剝離は舌ほど顕著でなく、照射部周囲には再生能のある上皮細胞が粘膜下組織に付着して多数みられた。深部への障害は、照射部に一致した範囲で粘膜下組織に及ぶ変性像と浮腫がみられた(写真3-(4))。

第4章 レーザー照射後の経日的治癒経過

第1節 研究目的

レーザーによる組織障害に対しては、凝固壊死から組織の修復、再生に至る創傷治癒経過が重要な問題となる。一般に口腔組織は他の臓器と比較して、治癒能が優れ経過も速やかであるといわれている。口腔組織におけるレーザー照射後の変化は組織構造や照射部位により異なるため、障害と表裏一体の関係にある創傷治癒も組織間で相違がみられると思われた。そこで、口腔組織におけるYAGレーザー照射後の組織再生の特異性を明らかにするため、家兎の口腔諸組織、背部皮膚を対象に創面積縮小率を用いて治癒経過を定量的に計測するとともに、組織変化を経日的に観察し、組織障害の発現から治癒に至る一連の経過を解析した。また、ESUやCO₂レーザーと対比させながら、臨床上的問題となる治癒遅延についての差異も比較し、その有用性を検討した。

第2節 研究対象および研究方法

家兎の口腔諸組織(舌、頬粘膜、口蓋粘膜)および背部皮膚を実験対象とし、YAGレーザー光に対する組織吸収率を同一にするため黒色に着色した。出力15W、照射時間2.0秒、距離10mmの照射条件下で2日、7日、14日、21日後の径を計測し、経日的創面積縮小率を求めて定量的に治癒経過を追跡した。また、肉眼的観察を行い病理組織像も比較検討した。

次に、照射条件の違いによる治癒経過を検討するため出力6、9、12、15、30、45W、15秒照射および出力15W、10、20秒照射の各YAGレーザー規格創を背部皮膚に作成し、同期間同方法にて観察し比較した。

図11 口腔諸組織および皮膚におけるレーザー創の経日的治癒経過

また、外的刺激を受けにくい背部皮膚を用いて、YAGレーザーとESU、CO₂レーザーの治癒過程を比較する実験を行った。まず肩甲、腸骨稜間の皮膚を脱毛後、1cm²の規格創を作成した。レーザーとESUはエネルギーの伝導様式が異なり同出力による組織障害を同一視することができないため、可及的に近似の組織焼灼を示すとみられる出力rangeを互いに4段階選択し設定した。すなわち、YAGレーザー、CO₂レーザー(レオ・ゴールド社製レオ・レーザー)は6、9、12、15Wの各出力を距離10mmから15秒間照射し、ESU(瑞穂医科工業製電気手術器:solid state TRC-500ss)は400KHz、変調16KHzの凝固波形を用い、16、24、32、40Wの各出力を10秒間棒状平板チップで接触させた。それぞれの創面積縮小率を同期間、経日的に求めるとともに、2次癒合による組織治癒経過を肉眼的、病理組織学的に観察し3者を対比させた。

第3節 研究成績

第1項 口腔諸組織におけるYAGレーザー創の経日的治癒経過

1. 創面積縮小率による定量的観察

図11は、各組織におけるYAGレーザー創の治癒経過を創面積縮小率を用いて比較したグラフである。2日後では、各組織とも直後より創は拡大し、組織間の差も認めた。とりわけ頬粘膜が顕著であった。7日後でもいまだその差は著しく、14日後において僅少となった。頬粘膜と舌は皮膚と同程度まで治癒したが、口蓋は、術後2日目でも創面積は拡大せず、速やかな治癒経過をとった。21日後では各組織とも瘢痕治癒し、程度差は認められなかった。

2. 照射組織変化の経日的観察

肉眼的所見

2日後では、皮膚は照射部周囲に軽度の発赤を認めたのみで直後とはほぼ同様の所見を呈した。しかし、口腔組織においては組織ごとに特徴的な所見が認められた。す

写真 4-(1) 肉眼所見 (舌) (左上)
2 日後
写真 4-(2) 肉眼所見 (頬粘膜) (右上)
2 日後
写真 4-(3) 肉眼所見 (口蓋粘膜) (左下)
2 日後

写真 6-(1) 病理組織所見 (皮膚) (左上)
2 日後 (H-E 染色, $\times 50$)
写真 6-(2) 病理組織所見 (頬粘膜) (右上)
2 日後 (H-E 染色, $\times 10$)
写真 6-(3) 病理組織所見 (舌) (左下)
2 日後 (H-E 染色, $\times 20$)

写真 5-(1) 肉眼所見 (舌) (左上)
7 日後
写真 5-(2) 肉眼所見 (頬粘膜) (右上)
7 日後
写真 5-(3) 肉眼所見 (口蓋粘膜) (左下)
7 日後

写真 7-(1) 病理組織所見 (口蓋粘膜) (左)
14 日後 (H-E 染色, $\times 10$)
写真 7-(2) 病理組織所見 (舌) (右)
14 日後 (H-E 染色, $\times 20$)

なわち、舌では浸出液や壊死組織が存在し、頬粘膜は他の組織に比べ凝固壊死の範囲が大きく、すでに痂皮形成がみられた。口蓋粘膜においては凝固壊死部も小さく、粘膜下の凝血や痂皮形成を認めた(写真 4-(1), (2), (3))。7 日後には、皮膚の組織欠損部も肉芽組織で充たされ、周囲の発赤は消退傾向にあった。舌では線維素で被われた被苔の下層から肉芽組織の増殖がみられ、頬粘膜と口蓋粘膜においては著しく創面が縮小し、粘膜下の凝血は吸収されて着色の消退もみられた(写真 5-(1), (2), (3))。14 日後で、皮膚は肉芽組織の増殖により壊死組織が分離脱落し始めるのに対し、舌、頬粘膜、口蓋粘膜の創面はほぼ肉芽で充たされ、すでに壊死組織の分離脱落がみられた。皮膚、頬粘膜、口蓋粘膜は21日後に

は、変形をきたすことなく瘢痕治癒したが、舌ははまだ肉芽組織増殖が十分でなく、緩慢な治癒状態を呈していた。

病理組織学的所見

照射部位から採取した材料のパラフィン切片、H-E染色標本で光顕的に観察を行った結果、若干の部位的特性と考えられる差異が認められた。すなわち、皮膚では表層の炭化、壊死物質の剝離が遅延し痂皮の下側において周囲から上皮の進入再生が起りそのまま被覆が大部分完了した。これに対し、舌、頬粘膜、口蓋粘膜においては照射後2日目で、いずれも表層の変性層が剝離せずに潰瘍を形成しており、皮膚とはやや趣きを異にしていた(写真 6-(1), (2), (3))。潰瘍形成した粘膜のうち頬粘膜においては2日後で、口蓋および舌粘膜においては7日後に創面周囲から上皮の再生がみられた。再生上皮が創面を完全に被覆するのは頬粘膜で21日後、口蓋および舌粘膜で14日後であった。頬粘膜ならびに口蓋粘膜の再生粘膜上皮は、ともに上皮脚を欠き基底膜が平坦であるのに対し、舌粘膜では上皮脚が大きく固有層内に延長、陥入していた(写真 7-(1), (2))。いずれの壊死巣

写真 8-(1) 病理組織所見 (頬粘膜) (左)
21日後 (H-E 染色, $\times 50$)
写真 8-(2) 病理組織所見 (舌) (右)
21日後 (H-E 染色, $\times 50$)

図 12 出力の変動に対する YAG レーザー創の経日の治癒経過

周囲にも照射直後から2日後まで浮腫がみられた。舌では壊死層周辺部における帯状の壊死性好中球浸潤層の周囲に著しい浮腫がみられ、その部は necrobiotic になっており、さらにその周囲にもう1つの広汎著明な好中球浸潤層がみられた。皮膚に比べ壊死層周囲の滲出性変化がより著しく、周囲組織との境界はより不鮮明であった。21日後では、頬粘膜において膠原線維を主とした線維増生がみられるのに対し、舌ならびに口蓋粘膜では線維芽細胞および線維細胞に富む比較的若い肉芽組織がみられた (写真 8-(1), (2))。

第2項 皮膚における YAG レーザー創の経日の治癒経過

1. 創面積縮小率による定量的観察

図12は出力6, 9, 12, 15, 30, 45W, 照射時間15秒の特定照射条件下における YAG レーザー創の面積縮小率を経日的に追跡した結果である。15W以下では程度の差はあるものの経日的に面積が漸次縮小し、術後21日目で癒合した。しかも各出力間における創面積縮小率の差は最大15%で著明な差は認められなかった。それに比べ30W以上の出力では直後と比較して2日後に約15~20%の一時的な創面積縮小がみられるものの、7日目には20~30%拡大した。14日後でもわずかな縮小を示すのみでいまだ大きな障害が残る、21日後により著しい

図 13 照射時間の変動に対する YAG レーザー創の経日の治癒経過

写真 9-(1) 肉眼所見 (皮膚) (左)
14日後 左より30・45W15秒照射
写真 9-(2) 肉眼所見 (皮膚) (右)
21日後 左より30・45W15秒照射

縮小を認めた。しかしながら、この状態下でも直後の80%治癒率であり、癒合治癒するにはさらに時間を要するものと思われた。次に、出力15W, 照射時間10, 15, 20秒の特定照射条件下における創傷治癒経過を観察した。その結果を図13に示す。照射時間が15秒以内では創面積の漸減的な縮小を認めるが、20秒以上では2日後に一時的な縮小をみるものの7日後で直後の大きさまで拡大し、以後段階的に縮小し21日後で癒合治癒する経過を示した。

2. 照射組織変化の経日的観察

肉眼的所見

出力15W以下、照射時間15秒以内の YAG レーザー創は2日後まで周囲に軽度の発赤がみられるのみで著明な変化は認められず、7日後には創周囲の一部が剝離し、14日後で完全に脱落し再生上皮と肉芽組織が被覆して、21日後に癒合治癒した。これに対し15W, 20秒照射および30W, 45W, 15秒照射の YAG レーザー創では14日目でも再生上皮の被覆が完全に認められず、21日後によりややく上皮と肉芽組織で充たされ明らかな創遅延を呈した (写真 9-(1), (2))。

病理組織学的所見

組織障害度は出力および照射時間が大きくなるほど、また延長するほど治癒経過も遅れるが、15W以下、15秒

表 9 創面積縮小率の比較 (%)

種類 出力(W) 日数	Nd-YAG レーザー					CO ₂ レーザー					ESU				
	6	9	12	15	平均	6	9	12	15	平均	16	24	32	40	平均
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2	81.0	79.4	87.4	90.9	84.68 ±4.68	71.02	65.61	81.34	69.37	71.84 ±5.83	87.05	98.53	94.23	119.7	99.88 ±12.16
7	68.0	77.4	75.4	80.4	75.3 ±4.57	65.24	65.02	54.66	58.23	60.79 ±4.52	79.55	84.66	81.49	94.92	85.16 ±5.9
14	30.0	30.9	34.5	45.9	35.33 ±6.33	12.48	13.58	15.13	32.52	18.43 ±8.19	30.14	38.34	46.99	54.45	42.48 ±4.56
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5.69	9.32	10.0	6.25 ±3.96

以内では2日目より、30W以上、20秒以上では7日目より創周囲の上皮の再生が認められた。また、12～15Wの出力を境界として真皮に膠原線維を主とした線維増殖および付属器管の再生修復が認められる場合と、依然、線維芽細胞および線維細胞を主体とする若い肉芽組織がみられ付属器管の再生修復も認められない場合に分別された。

第3項 皮膚における YAG レーザー創、CO₂ レーザー創、ESU 焼灼創の経日的治癒経過

元来、伝導様式の異なるレーザーと ESU を比較することは妥当ではない。しかし、従来より臨床面で頻繁に使用されてきた ESU との差異を論ずることは、同じ熱作用を有するレーザーにとって有意なことであり1つの指標にもなりうる。さらに非接触性で小焦点に集光でき ESU では到達し得ない範囲にも容易に操作を加えることが可能である。そこで著者は、YAG レーザーと現在使用頻度の高い CO₂ レーザー、ESU を家兎皮膚の創傷治癒について対比させ、検索を試みた。

1. 創面積縮小率による定量的観察
可及的に同程度の組織焼灼をなすレーザーと ESU の各出力 range を選択し、経日的な創面積縮小率を計測した結果およびその平均値の推移を表9、図14に示す。
各装置とも経日的に創面積が漸次縮小し治癒傾向を示すものの、2日後には装置間で差がみられ、同程度の出力でも受ける障害は大きく異なることが示唆された。つまり、ESU 焼灼創には創面積縮小を認めなかったが、レーザー創では明らかな創面積縮小がみられ、特に CO₂ レーザー創で著しく、YAG レーザー創は両者の中間に位置した。術後2～14日までは3者の創面積縮小率が近似的で、皮膚における治癒率が同一であることを示すものと思われる。21日後ではレーザー創は瘢痕治癒したが、ESU 焼灼創はいまだ完全に治癒しておらず明らかな遅延を認めた。これらの結果から、ESU 焼灼創はレ

図 14 創面積縮小率の比較

ーザー創に比べ術後の障害が大きく予後も不良で、YAG レーザー創と比べても6～15%の遅延が明らかとなった。これに対しYAG レーザー創とCO₂ レーザー創は約15%の差を認めるにもかかわらず、両者とも21日後には瘢痕治癒した。

2. 照射組織変化の経日的観察
肉眼的所見
2日後ではいずれの創も差を認めなかったが、7日目でレーザー創に収縮と創周縁の剝離がみられた。これに対しESU 焼灼創では収縮のみであった。14日後にはレーザー創に壊死組織の脱落と上皮化が認められたが、ESU 焼灼創にはいまだ壊死組織が存在していた。また21日目でレーザー創は瘢痕治癒したのに対し、ESU 焼灼創は壊死組織の脱落は完了しているものの上皮化は不完全で、レーザー創と比較して1段階ずつ遅延し瘢痕治癒にはなお時間を要するものと思われた。

病理組織学的所見
出力9W、照射時間15秒の条件下で皮膚におけるCO₂

写真 10-(1) 病理組織所見 (左上)
CO₂ レーザー照射 2 日後
(H-E 染色, ×10)

写真 10-(2) 病理組織所見 (右上)
YAG レーザー照射 2 日後
(H-E 染色, ×10)

写真 10-(3) 病理組織所見 (左下)
ESU 焼灼 2 日後
(H-E 染色, ×10)

写真 12-(1) 病理組織所見 (左)
CO₂ レーザー照射 14 日後
(H-E 染色, ×50)

写真 12-(2) 病理組織所見 (右)
YAG レーザー照射 14 日後
(H-E 染色, ×20)

写真 13-(1) 病理組織所見 (左上)
CO₂ レーザー照射 21 日後
(H-E 染色, ×20)

写真 13-(2) 病理組織所見 (右上)
YAG レーザー照射 21 日後
(H-E 染色, ×20)

写真 13-(3) 病理組織所見 (左下)
ESU 焼灼 21 日後
(H-E 染色, ×50)

レーザー創, YAG レーザー創および ESU 焼灼創の回復状態を, 経過を追ひ光顕的に観察し比較検討した。

CO₂ レーザー創, YAG レーザー創, ESU 焼灼創 3 者いずれも照射 2 日後では, 表層が炭化した壊死物質に覆われ上皮再生はみられなかった。真皮の線維性結合組織および毛嚢等の付属器は変性に陥っていた。また, 好中球が表層の炭化, 壊死巣周囲に帯状に集簇して分画を形成しその多くは壊死に陥っていた。CO₂ レーザー創は YAG レーザー創, ESU 焼灼創に比べ凝固壊死が表層に限局し, より高度に認められ分画形成もより明確で周囲組織との境界もかなり鮮明であった。これに対し YAG レーザー創, ESU 焼灼創では, 壊死巣周囲の細胞浸潤はややびまん性であり浮腫も明らかであった (写真 10-(1), (2), (3))。照射後 7 日目では, 3 者ともに表層がいまだ炭化ないし壊死性組織塊で覆われているものの, それらの直下では周囲の健常被覆上皮から創面中

心に向かって上皮再生を始めていた (写真 11-(1), (2))。特に CO₂ レーザー創ではこの時点ですでに上皮の再生は完了しており, 付属器も周囲の障害の少ない真皮においてはほぼ正常な状態で認められるものもあった。壊死巣直下の真皮では CO₂ レーザー創も含めてなお多少の変質を示すものが多く, 健常真皮との移行部や周囲の付属器には好中球にかかわってリンパ球浸潤がみられるようになる。ことに CO₂ レーザー創ではこの時点で形質細胞の浸潤も軽度ながら認められた。照射後 14 日では, CO₂ レーザー創はすでに障害部表面が正常な再生上皮で覆われ, 真皮には線維芽細胞, 線維細胞の増殖が盛んで, 付属器も結合組織増生のためか数は少ないが再生修復により正常な毛嚢も観察された (写真 12-(1))。これら付属器周囲および表皮下層では炎症性細胞浸潤は認められなかった。これに対し YAG レーザー創および ESU 焼灼創では表層が依然, 壊死物質に覆われており, その直

下での上皮の再生も完了していなかった。壊死巣周囲の真皮では CO₂ レーザー創同様、線維芽細胞、線維細胞の増殖が認められるものの、付属器は退行性変化を示し再生修復は明らかでなかった(写真 12-(2))。浸潤細胞はリンパ球および好酸球がおもであった。照射後21日では、3者とも完全に上皮の再生が完了し、炎症性細胞浸潤はみられなかった。しかし、CO₂ レーザー創および YAG レーザー創では、真皮に膠原線維を主とした線維増生がみられたのに対し、ESU 焼灼創では依然、線維芽細胞、線維細胞が主体をなし線維増生は著しくなかった(写真 13-(1), (2), (3))。付属器も CO₂ レーザー創および YAG レーザー創では再生修復が行われていたが、ESU 焼灼創では障害部位に正常な付属器は認められなかった。以上のように、CO₂ レーザー創は YAG レーザー創と比べ壊死物質の剝脱による病巣表面の清浄化により早く起り、表皮の再生もより早期からみられた。CO₂ レーザー創と ESU 焼灼創の差はさらに顕著で、YAG レーザー創は ESU 焼灼創とかなり類似していた。

第5章 総括ならびに考案

レーザーの発振波長領域は、現在 0.158 μm の極紫外領域から 774 μm の遠赤外領域に至る広範囲域に達し²⁵⁾、それに追従してレーザーの医学的応用のための研究も基礎から臨床まで幅広く行われている。優れた集束性をもつレーザーと光学系を利用して、Klein²⁶⁾ は各種細菌に Ruby レーザーを照射しその増殖抑制効果を、Kochen と Baez²⁷⁾ は毛細血管に Ruby, Nd³⁺ ガラスレーザーを照射し血球破壊や血栓形成を検討している。腫瘍に対する基礎的研究も早くから実施され、Mc Guff²⁸⁾ はハムスターに移植した黒色腫に Ruby レーザーを照射してその有効性を、Minton²⁹⁾、Klein ら³⁰⁾ は腫瘍細胞の種類、照射エネルギー量の違いから生ずる影響について観察している。最近、早田³¹⁾、Kato ら³²⁾ が肺癌治療の1手段として Hematoporphyrin derivative (HPD) を体内に注入し、630 nm の Argon dye レーザーを用いて photoradiation therapy を検討している。口腔領域においても口腔粘膜に発生した良性腫瘍、巨舌症、前癌病変、限局性悪性病変などの治療にレーザーが使用され、好結果を得たという報告が数多くみられる^{3,4,6-10)}。

一般的に、腫瘍が小さい場合腫瘍自体に照射して vaporize させ消失を計るが、腫瘍が大きい場合は周辺から徐々に vaporize し、リンパ管や細血管を sealed させながら除去するのが良いとされている。しかし、実際にレーザー装置を使用する場合、レーザー側の出力、照射時間、照射方法などの選定が問題視され、さらに組成、色、熱伝導性などが異なる組織に照射するとなれば、初心者とはもとより熟練者でもかなりの経験を必要とする。ましてや精密さを要求される手術では、そこに介

在するさまざまな要素を考慮に入れ、レーザー光による障害程度を推測して照射しなければならない。菱本³³⁾によれば、従来報告されているレーザー手術は盲目的な切開、切除、凝固の域を出ず、適切な手技を行うためには手術の目的対象に応じ必要十分にして最少量のレーザーエネルギーを用い、最少の組織障害で有効な手術ができるようなパラメータを至適に選択することが必要であり、そのために多くのパラメータの相互関係を十分に調査しておくことが必須であるとして、菱本—Rockwell の公式を導き出している。また、ナロン³⁴⁾は手術に使用する power は手術部位、年齢などにより異なるとして、動物実験および臨床経験から各組織の手術に適した power を求めている。しかしながら、狭視野で歯牙、骨、軟組織が緊密化した形態をもつ口腔は、さらに限定された条件が加味されなければならない。すなわち、口腔の特殊性とレーザーの特性から、照射時の深達度および周囲組織への影響を十分に考慮することが必須となる。このためには照射後の障害を軽減し、より効果的な照射量、照射方法の選定が必要であると同時に、照射後の組織変化も十分把握しておかなければならない。

1964年、Geusic ら³⁵⁾が連続発振させた YAG レーザーは、現在のところさまざまな改良が行われているにもかかわらず³⁶⁾、メスとして使用するには多くの問題を含んでいるため、切開よりむしろ優れた凝固能と止血効果を十分に生かそうとする試みがなされている。YAG レーザーは細く自在に曲げうる optical fiber の利用が可能である。このため本領域での操作性も容易で既述の疾患の切除、凝固にも適応でき、さらに tunable や giant pulse 発振も可能で多目的に使用できる。このような意味から、著者は YAG レーザーに関するあらゆる文献を検索したが、口腔組織に対する YAG レーザー照射後の変化を研究した指標となるべき報告は、1例も見出し得なかった。そこで、YAG レーザー照射時の影響因子、口腔諸組織における照射時の特性と組織変化、経日的変化と予後を把握し、従来より使用されてきた装置と対比させれば、今後の1指標になりうると考え実験を遂行した。

レーザー照射時に影響する因子として、第1にレーザー装置の器械側因子が考えられる。因子中の各項目(照射時の出力、時間、距離、方法)の相互関係に精通しておくことは、レーザー装置の特性を十分に発揮し安全性を確保する上で重要となる。池田ら³⁷⁾は、YAG レーザーに関して照射の出力、時間、CW と pulse 波の差異を検討した結果、これを適宜組み合わせることで選択することが必要であり、特に同一ジュール数の場合、照射出力は深達度と関係が高く、pulse 照射間隔を適当に選択した pulse 照射が蛋白変性層の厚さを制御できると報告している。また、葛西ら³⁸⁾も、連続照射においては出力を増すほど障害が大きくなるが、pulse 照射では pulse 間隔

の長短により壊死層、炭化層の形成傾向が異なる。さらに、平均出力の等しい CW と Q-SW pulse 波を比較した場合、表面の広がりや CW より低い周波数の Q-SW pulse 波で大きく、より優れた凝固作用をもっていたと報告している。著者はこれをさらに詳細に検討するため、各項目ごとに分析を行った。

特定照射条件下で行った研究結果から、距離の変動による径と深達度の関係は近似的に反比例の関係がなり立ち、距離の変動は深達度より径に対しより強い影響を与えることが明らかとなった。また、遠距離ほど出力間における径の差が著明となった。すなわち、高出力かつ近距離ほどエネルギー密度が大きくなり、周囲への影響も強く、とりわけ径に与える影響の大きいことが確認された。

出力と照射時間の変動における径と深達度の関係は、出力が増加した場合、径は近似的に比例して深達度は緩やかなカーブを描き、照射時間が延長した場合、逆に径は緩やかなカーブを描き深達度にはほぼ比例して深くなる傾向にあった。

著者は、これらの結果を次のように解釈すれば妥当であるとの考えをもつに至った。すなわち、出力が増大した場合、既述のようにエネルギー密度も大きくなるから一定の照射時間のもとでは距離と同結論に達するはずである。事実、これらは、近似的に比例するという同結果を得た。一方、照射時間が長くなる場合、エネルギー密度は不変で、おもにレーザー光の指向性に優れた特性が十分に発揮され、おのずと深達度の増加に影響を及ぼすことになる。また、緩やかなカーブを描く理由は、YAG レーザーの光吸収特性から起る組織内での散乱と照射組織の生体組織側因子によるものと解釈される。

照射方法における結果から、繰り返し pulse 照射は連続照射と比較して、同程度の凝固壊死部の径をもちながら深達度が少なかった。また、同じ繰り返し pulse 照射でも、0.6秒8回照射は、0.2秒24回照射に比べ表層に限局した軽度の障害で済むことから、1回照射時間が多少長くても照射回数の少ない照射方法の方が有利であることが示唆された。

第2に、照射される生体組織側の因子が問題視される。均一物質では一定波長の光の透過性は Lambert-Beer の法則に従うとされている。しかし、この法則は光の散乱を考慮に入れていないため、散乱が無視できない生体においては当てはめることができない。とりわけ30~40%の散乱を生ずる YAG レーザーにおいてはなおさらであり、身体部位によっても構造や厚さが変わるため、求めた値は理論的な推測の域を出ないことになる。

そこで著者は、生体組織側因子の異なるほぼ均質な組織（皮膚、筋肉、肝臓）を用い、これらが同一照射条件下で呈する組織変化を検討した。これらから YAG レー

ザーによる凝固壊死部の深達度は肝臓が最大で、筋肉、皮膚は遙かに小さく、径は皮膚が最も大きく、次いで肝臓、筋肉の順であった。

以上のごとく、組織によって異なる変化は表面色調によるレーザー光の吸収特性の差や、組織構造の違いに由来すると考えられる。すなわち、肝臓は YAG レーザーを最もよく吸収する暗赤色であるため、レーザーの熱作用を強く受け、深達度も径も大きくなる。肝臓に比べ、筋肉、皮膚の色調は YAG レーザーの散乱が多く、凝固壊死部の範囲もそれだけ狭いことになるが、皮膚においては上皮が存在するため、皮下組織との間で水分の沸騰による上皮剥離が生じ、特に水平方向に広がった組織変化を生じている。一般的には、さらに組織特有の水分含有量、血流分布、熱伝導性、解剖学的特徴などが微妙に関与しているものと推測される。都川ら³⁹⁾も、生体組織5つを選び CO₂ レーザーを照射した際の組織に与える生物物理学的变化を観察したところ、組織内の水分の多い粘膜グループと水分の少ない組織との間で端的な差を確認し、この差が組織内水分の含有量と組織そのものの違いから生ずるものであろうと述べている。

上条⁴⁰⁾は口腔粘膜を機能に応じた構造上の差異によって、咀嚼粘膜（歯肉、硬口蓋粘膜）、保護粘膜（歯肉、硬口蓋、舌背粘膜を除いた口腔粘膜）、特殊粘膜（舌背粘膜）の3型に大別している。著者は、口腔組織における YAG レーザー照射後の変化をこれら各粘膜の代表的部位、すなわち硬口蓋粘膜、頬粘膜、舌背粘膜で観察し、背部皮膚と比較検討した。その結果、各組織の YAG レーザー照射後の組織変化は組織の種類、解剖学的構造により特有の様相を呈し、各組織の熱に対する感受性の相違を現出させた。病理組織学的検索から、レーザー光の熱作用による組織破壊は、上皮や筋組織よりも疎性結合組織で強く生じるが、筋肉、骨など熱許容量の大きい組織がある場合、熱に対して防禦壁となるとみられた。実際、他の3者よりも粘膜下組織に富んでいる頬粘膜では、深部まで広範囲にわたり組織障害が及び、厚い上皮層と複雑に入り組んだ筋層をもつ舌や密な粘膜下組織をもつ口蓋においては、深部の障害も比較的少なかった。また、同程度の障害をみた舌と口蓋でも、特殊構造の上皮層をもつ舌は、水平的に大きな変性壊死を生じて再生能のない上皮細胞が認められるのに対し、口蓋は照射部周縁において多数の再生能を有する上皮細胞が存在していた。これらの部位特性はすべて組織学的構造の差によるものと考えられる。

熱による温度上昇は、熱伝導度、比熱、含水量、レーザー光反射などの種々な因子が関与する。生体組織において組織内水分や血流分布の豊富な組織では、一般に、これらによる冷却効果のため熱容量が大きくなり、組織内の温度上昇が低く障害も少ないといわれている。鈴木ら⁴¹⁾は、YAG レーザーの照射条件を一定に保ち、消化

図 15 熱による組織変化と肉眼的特徴⁽⁴⁵⁾

管粘膜の血流の変動による照射効果を検討した。そして、胃粘膜下血流が増加している場合には、YAG レーザーの深達度も妨げられ、血流が低値であるほど深達することを組織学的に観察している。また若木ら⁽⁴²⁾は、ブタ、ウサギ、ハムスターを用いて皮膚、内臓での温度測定を CO₂ レーザーを用いて行い、動物別、臓器別の違いはみられなかったと報告している。一方、三橋⁽⁴³⁾は、CO₂ レーザー照射に基づく組織内温度変化を測定し、さらに温度変化曲線と組織変化の関係も検討している。これによると、辺縁より 600 μm 内では CO₂ レーザー照射時の直接照射と組織よりの熱伝導があり、温度変化曲線は急速に上昇したのち、ただちに下降期に移行して徐々に組織内温度に戻るが、600 μm を超えると組織を通じての伝導のみで、温度変化曲線もより長いなだらかな上昇期ののち、一定の平衡期を経てゆるやかなスロープを呈して組織内に戻るとしている。著者は、皮膚および舌を対象に YAG レーザーにおける経時的温度変化を設定した各計測点で測定した結果、外側にいくほど波形も傾斜も緩徐となり、最高温度に達するまでの時間を要し、吸収された熱が照射部中心より外方に向かって散乱を繰り返しながら減弱し流れていくことが確認された。また組織表面および組織内の各計測点における温度上昇度測定から、組織表面では、いずれの計測点においても皮膚より舌の温度上昇度が高く、外方まで熱の影響を受けるとみられた。しかし、皮膚では、3 mm 外側においてすでに障害が軽度であった。組織内における測定結果から、皮膚は直下および 3 mm 外側まで熱の影響が及んでいたのに対し、舌では直下のみ著しい影響を受け、3 mm 外側ではほとんど変化がみられなかった。さらに 5 mm 外側では組織間の温度上昇度に差異がなく、問題視される不可逆的变化もみられなかった。すなわち、組織ごとに、また計測部位別に特有の温度変化波形および温度上

昇度を示し、これらは熱伝導の差異から生じたものとの結論を得た。Stachler ら⁽⁴⁴⁾は、治療的に使用される照射範囲の組織温度は 60~65 °C であると述べ、Hofstetter と Frank⁽⁴⁵⁾ は、熱による組織変化と肉眼の所見との関係を図15のように記載している。著者の得た研究結果からも、表面中心部、組織内直下を除く組織周囲の計測点における温度は 65 °C 以下で、不可逆的变化を呈さないことが確認された。

創傷治癒でみられる組織の修復と再生は、各組織特有の経過を取るものである。著者も口腔組織における YAG レーザー照射後の経日的治癒経過を観察した結果、同一照射条件でも組織ごとに特有の治癒経過をとり、照射直後に認められた肉眼的障害は経日的に観察すると徐々に変化し、比較的広い範囲にまで熱の影響が及んでいたことが明示された。このため照射に際しては、各組織の治癒経過の特性を十分考慮に入れることが肝要であると推察される。しかしながら、いずれも術後21日目で瘢痕治癒し、口腔組織の再生能の高さを窺わせた。また、皮膚を対象に経日的治癒経過を観察した結果、12~15W の低出力を用い、照射時間を 15 秒以内に抑制すれば、創面積を拡大させることなく病理組織学的にも速やかに治癒に向かわせることが可能であり、これにさまざまな冷却方法を併用すればさらに障害を少なくすることができ、臨床応用に際しても 1 つの有用な照射基準となるものと思われた。

YAG レーザーの有用性を検索するためには、従来より使途されてきた装置と比較検討する必要がある。菱本⁽³³⁾は、2 × 2 cm² の正方形の皮膚開放創を作成し、CO₂ レーザーと ESU の経日的治癒の速さを各創の創面積測定で比較した結果、CO₂ レーザー創と ESU 焼灼創に有意の差はなかったと述べている。また、Goldman ら⁽⁴⁶⁾は、白人男子の背部に長さ 2 cm の切開縫合創を作

成し、CO₂ レーザー、鋼刃メス、ESU の治癒経過を比較した結果、鋼刃メス、CO₂ レーザー、ESU の順であったと報告している。しかしながら、技術の進歩とともに装置も精密となったため、従来の結果の再検討を行う必要があり、さらには CO₂ レーザーと YAG レーザーの治癒経過を比較した研究もいまだみられていないため、著者は、YAG と CO₂ の2種のレーザーと ESU を比較検討した。その結果、2日後より装置間で差がみられ、同程度の出力でも受ける障害は大きく異なり、肉眼的にも定量的にも明らかに ESU 焼灼創の創遅延が認められ、障害の大きいことが示唆された。すなわち、術後21日目ではレーザー創が癒着しているのに対し、ESU 焼灼創は上皮化は完了しているもののいまだ肉芽組織が存在しており、レーザー創に比べ1段階ずつ遅れる傾向を明示した。病理組織学的検索から比較すると、いずれも壊死巣周囲に分画形成がみられるようになり、次いで周辺部から壊死物質の剥離が進行する。それに伴い周囲の正常扁平上皮の伸長、浸入が起り創面全体を肉芽組織が被覆する。再生した上皮直下には幼若な結合組織の増生が認められ、経日的に線維化が起り癒着して治癒する。真皮層においては、レーザー創で膠原線維を主とした線維化が認められるのに対し、ESU 焼灼創では依然、線維芽細胞、線維細胞を主体とする線維化であった。また、皮膚付属器管においても、レーザー創は周囲の健常器管からの進入、増生がみられるのに対し、ESU 焼灼創ではみられず、真皮層に正常な皮膚付属器管も認められなかった。3者を組織障害の程度と深さ、炎症性細胞浸潤と浮腫、上皮の再生被覆の3点について比較すると、CO₂ レーザー創は YAG レーザー創、ESU 焼灼創に比べ表層で限局性の高度な凝固壊死層を認めた。また、周囲正常組織との間に明瞭な帯状の炎症性細胞浸潤がみられ、分画による壊死物質剥脱とともに創表面の清浄化と上皮再生が早期に起る。一方、YAG レーザー創、ESU 焼灼創における壊死巣周囲の炎症性細胞浸潤は、ややびまん性で浮腫も明らかであり、障害の幅は比較的緩徐に深部まで及んでいた。以上、著者が行った治癒経過に関する研究結果から、肉眼的にも病理組織学的にもレーザーは ESU に比べ治癒が早く、とりわけ CO₂ レーザーの治癒が速やかであり、YAG レーザーは CO₂ レーザーより遅延するものの ESU よりも早かった。

これら一連の研究から、YAG レーザーの本領域への導入に対し先がけともなるべき研究がなされ、その有用性が検討されたことは、今後、臨床におけるレーザー治療の1指標になりうると信ずる。

第6章 結 語

YAG レーザーの口腔諸組織に及ぼす影響ならびに創

傷治癒経過に関する研究を行った結果、次の結論を得た。

1. 1) YAG レーザー照射時に器械側因子が及ぼす影響を検討した結果、(1) 凝固壊死部径の理論値に対する実測値の倍率は、組織表面に近距離ほど大きく、周囲組織への熱影響も強かった。(2) 出力の増加に伴い径がほぼ比例して拡大し、照射時間の延長に伴い深達度も比例して強くなった。しかし、60~100W の高出力時には深達度に大差を認めなかった。(3) 繰り返し pulse 照射は連続照射に比し組織障害が少なく、とりわけ深達度を control でき広範囲の凝固が可能であった。また、同じ繰り返し pulse 照射でも、照射時間0.6秒8回照射は、total で同じ0.2秒24回照射に比し、軽度な限局性の組織障害を認めた。

2) 生体組織側因子が及ぼす影響を検討した結果、部位、組織構成の違いによって異なる組織障害変化が観察され、これは表面色調によるレーザー光吸収特性や熱を減衰する組織構造、水分含有量、血流分布などの差異に因るものと考えられた。

2. 口腔諸組織における YAG レーザー照射後の障害、温度上昇度、その時間的溫度変化の推移は、組織別、計測部位別に特有な変化や熱伝導波形を呈することが明らかとなった。すなわち、YAG レーザーによる組織破壊は疎性結合組織でより強く、骨組織のごとく熱許容量大なる組織では、熱に対して防禦壁となり障害も少ないことが観察できた。

3. 同一照射条件下における口腔諸組織の各 YAG レーザー創の治癒過程は、特有な経日的組織変化、すなわち、頬粘膜は2日後、口蓋、舌は7日後より上皮再生が起り、その際の頬粘膜、口蓋の上皮は上皮脚を欠き基底膜が平坦であるのに対し、舌では上皮脚が大きく固有層内に延長、陥入しているという部位の特性が認められた。

4. 皮膚では、各種照射条件のうち12~15W 以下、15秒以内で、創面積を拡大せず病理組織学的にも速やかに治癒を招来し、冷却法の併用によって組織障害をより減少させることが可能であった。

5. レーザー創 (CO₂, YAG) と ESU 焼灼創の治癒経過を比較検討した結果、21日後でレーザー創は癒着したのに対し、ESU 焼灼創は依然不完全で、YAG レーザー創と比し創面横縮小率で6~15%の創傷治癒遅延を認めた。

6. 病理組織学的にレーザー創 (CO₂, YAG) と ESU 焼灼創を比較した結果、CO₂ レーザー創では表層で限局性の高度な凝固壊死層を認め、正常組織との間には明瞭な帯状の炎症性細胞浸潤がみられ、7日後には上皮再生が完了し、14日後に正常な再生上皮で被覆され創表面の清浄化もみられた。YAG レーザー創の壊死巣周囲の炎症性細胞浸潤は、ややびまん性で浮腫も著明であり、

14日後でも依然壊死物質に覆われ、上皮再生も完了せず、再生修復は明らかでなかった。しかし、21日後ではレーザー創の真皮は膠原線維を主とした線維増生が認められ、皮膚付属器管も周囲健全器管からの進入、増生がみられた。これに対し、ESU 焼灼創は線維芽細胞、線維細胞が主体をなし線維増生は著明でなく、皮膚付属器管も認められなかった。

以上より、YAG レーザーは、臨床应用到際して有用な1手段となるものと考えられた。

稿を終えるに臨み、本研究遂行に際し終始ご懇篤なるご指導とご校閲を賜った恩師内田安信教授に深甚なる感謝の意を捧げます。また、ご援助、ご協力を頂いた本学第2病理学教室佐々弘教授、ならびに成田令博助教授、工藤泰一助手を始めとする東京医科大学口腔外科学教室医局員に心から謝意を表します。

なお、本研究の一部は、内田安信教授が受けた文部省科学研究費(昭和55年度一般研究(A)研究課題番号00544078および昭和56年度一般研究(A)研究課題番号00544078)に依ることが大であり、ここに記して謝意を表する次第である。

本論文の要旨は、昭和55年第34回日本口腔科学会総会(岡山)、昭和55年第25回日本口腔外科学会総会(徳島)、昭和56年第4回国際レーザー外科学会(東京)にて口演発表した。

引用文献

- 1) Strong, M.S. and Jako, G.J.: Laser surgery in the larynx. Early clinical experience with continuous CO₂ laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 81: 791 1972.
- 2) Kaplan, I., et al.: Carbon dioxide laser in head and neck surgery. *Am J Surg* 128: 543 1974.
- 3) Shafir, R., et al.: Excision of buccal hemangioma by carbon dioxide laser beam. *Oral Surg* 44: 347 1977.
- 4) Ben-Bassat, M., et al.: The CO₂ laser in surgery of the tongue. *Br J Plast Surg* 31: 155 1978.
- 5) Ben-Bassat, M., et al.: Treatment of hereditary haemorrhagic telangiectasia of the nasal mucosa with the carbon dioxide laser. *Br J Plast Surg* 31: 157 1978.
- 6) Strong, M.S., et al.: Transoral management of localized carcinoma of the oral cavity using the CO₂ laser. *Laryngoscope* 89: 897 1979.
- 7) Strong, M.S., et al.: Transoral resection of cancer of the oral cavity: the role of the

CO₂ laser. *Otolaryngol Clin North Am* 21: 207 1979.

- 8) 福田広志, 他: CO₂ laser を利用した先天性大舌症の一治験例. *日本レーザー医学会誌* 1: 324 1980.
- 9) 成田令博, 他: 口腔外科におけるレーザーの臨床応用. *歯界展望* 56: 969 1980.
- 10) 井田修司, 他: レーザー外科に関する研究—口腔外科領域における CO₂ レーザーの臨床応用—. *日口外誌* 26: 1214 1980.
- 11) Clayman, L., et al.: Healing of continuous-wave and rapid superpulsed, carbon dioxide, laser-induced bone defects. *J Oral Surg* 36: 932 1978.
- 12) Adrian, C.J.C.: Effects of carbon dioxide laser radiation on oral soft tissues: An initial report. *Milit Med* 144: 83 1979.
- 13) Small, I.A., et al.: Observations of carbon dioxide laser and bone bur in the osteotomy of the rabbit tibia. *J Oral Surg* 37: 159 1979.
- 14) Ackermann, K. and Rother, W.: First experiences with wound treatment with Nd-YAG laser for existent hemorrhagic diathesis. In *laser Surgery, Proc 1st Inter Sympo, Jerusalem Acad Press*, 1976.
- 15) Grasser, H. und Ackermann, K.: Anwendungsmöglichkeiten von Laserstrahlen in der Zahnärztlichen Chirurgie. *Dtsch Zahnärztl z* 32: 512 1977.
- 16) 小田切研一, 他: 消化管出血に対するレーザー止血法による基礎的並びに臨床的研究. *日本レーザー医学会誌* 1: 352 1980.
- 17) Kaplan, I., et al.: The scope of laser surgery. In *Laser Surgery, Proc 1st Inter Sympo, Jerusalem Acad Press*: p 150 1976.
- 18) Dwyer, R.M.: Laser phototherapy of upper gastrointestinal bleeding in man. In *Laser Surgery, Proc 2nd Inter Sympo*: p 208 1978.
- 19) Mester, E.: Clinical results of wound-healing stimulation with laser and experimental studies of the action mechanism. In *Laser Surgery, Proc 1st Inter Sympo, Jerusalem Acad Press*: p 190 1976.
- 20) Mc Guff, P.E.: Surgical applications of laser. *CC Thomas Springfield*: p 200 1966.
- 21) Helsen, J.T., et al.: The biological effects of laser energy on human melanoma. *Cancer* 17: 1299 1964.
- 22) Bruma, M.S.: Development of a pulsed laser system for bio-medical research. *Digest of 7th ICMBE*: p 161 1967.
- 23) Sognnaes, R.F. and Stern, R.H.: Laser effect on resistance of human dental enamel to demineralization in vitro. *JS Caf Dent Ass* 8: 31 1965.

- 24) 上條雍彦：図説口腔解剖学，第5巻，第6版，
アナトーム社，東京，1976，1295頁。
- 25) 島津備愛：レーザーとその応用，第7版，産業
出版，東京，1977，26頁。
- 26) Klein, E., et al.: Interaction of laser radiation with biologic systems. III, Studies on biologic systems in vitro. Fed Proc 24: 104 1965.
- 27) Kochen, J.A. and Baez, S.: Laser induced microvascular thrombosis, embolization, and recanalization in the rat. Ann NY Acad Sci 122: 728 1965.
- 28) Mc Guff, P.E., et al.: Discussion of biologic effects of laser radiation. Presented of second laser conference. Northeastern University, Boston, 1963.
- 29) Minton, J.P. and Ketcham, A.S.: A comparison of the effect of microsecond and nanosecond ruby laser radiation on the tissue and mouse melanoma. J Surg Res 4: 281 1964.
- 30) Klein, E., et al.: Interaction of laser radiation with biologic systems. II) Experimental tumors. Fed Proc 24: 143 1965.
- 31) 早田義博，他：ヘマトポルフオリン誘導体およびアルゴン色素レーザー光線照射によるイス中心型肺癌での治療実験，医学のあゆみ 116:203 1981.
- 32) Kato, H., et al.: Laser photoradiation with hematoporphyrin derivative in lung cancer. The 4th congress of the international society for laser surgery, 1981.
- 33) 菱本久美郎：レーザーメスとレーザー外科—現状と未来像— 外科診療 14: 928 1972.
- 34) ナロン・ームサクン：レーザーメスの応用経験，医器学 48: 505 1978.
- 35) Geusic, J.E., et al.: Laser oscillations in Nd-doped yttrium aluminium, yttrium gallium, and gadolinium garnet. Appl Phys Lett 4: 182 1964.
- 36) 鹿島研司，他：接触型レーザーメスの開発，第3回医用レーザー研究会 49 1979.
- 37) 池田茂人，他：YAG レーザーの諸照射条件における基礎的研究，日本レーザー医学会誌 1: 206 1980.
- 38) 葛西康広，他：Nd-YAG レーザーにおける連続波と繰り返し Q-SW パルス波照射の生体を与える影響，第3回医用レーザー研究会 131 1979.
- 39) 都川紀正，他：CO₂ レーザー照射による組織表面構造の比較検討，日本レーザー医学会誌 1: 168 1980.
- 40) 上條雍彦：図説口腔解剖学，第5巻，第6版，
アナトーム社，東京，1976，1294頁。
- 41) 鈴木荘太郎，他：内視鏡的レーザー止血法の基礎的検討—Nd-YAG レーザー照射におよぼす犬胃粘膜下血流の影響—，日本レーザー医学会誌 1: 345 1980.
- 42) 若木守明，他：炭酸ガスレーザーの生体への作用の熱的解析，医用電子と生体工学 17: 686 1979.
- 43) 三橋重信，他：レーザー手術，耳鼻 25: 364 1979.
- 44) Staehler, G., et al.: Dosimetry for neodymium: YAG laser applications in urology. Inter Med Laser Sympo, Detroit 1979.
- 45) Hofstetter, A. and Frank, F.: The neodymium-YAG laser in urology. Roche Switzerland, 1980, p 25.
- 46) Goldman, L., et al.: Laser J. Jan-Feb: 21 1971 (菱本久美郎：レーザーメスとレーザー外科，外科診療 14: 928 1972. より引用)