Nd-YAG レーザーの口腔外科応用に関する基礎的研究

——抜歯創の止血について——

工藤 泰一

Fundamental studies on application of Nd-YAG laser to oral surgery

——Hemostasis of teeth extraction wounds——

Taiichi KUDOH

緒 言

出血性素因を有する患者においても口腔外科領域の観血的処置を要する機会はまれでなく、このためにさまざまな全身的、また局所的対応が講じられている。近年進歩をとげた全身療法、特に成分輸血や補充療法は多くの出血性素因患者に恩恵をもたらし、健常人とほぼ変らない処置、手術が可能となった。しかし、口腔という解剖生理学的特殊性を有する手術野は、単に全身療法のみでこと足りるわけではなく、同時に的確な局所処置を必要とすることが多い¹⁻⁵⁾。なかでも頻度の高い抜歯に関して、諸家により、多くの研究がなされ、それぞれの基礎疾患に対応した全身療法が行われることを原則として、抜歯創の局所止血法はほぼ確立された感がある^{1,4)}。しかし、あらゆる場合に全身療法が期待できるとは限らず、局所止血処置に困難をきわめる場合にもときとして遭遇する⁶⁻¹⁰⁾。また、いかに熟練した術者といえども患者個々の病態、年齢などによって常的に確、有効な局所処置が可能であるとは限らず、特に低年齢層では困難である¹¹⁾。したがって、局所止血処置の効果が十分でなかったり有効に持続しないときは、出血の危険を増し全身療法の負荷を増大させる結果にもなる。ゆえに、全身療法の進歩した今日でもなおより確実性の高い局所止血法の開発が望まれている。

1975年 Ackermann ら¹²⁾は、13例の出血性素因患者における計43回の口腔内小手術に Nd-YAG レーザーを局所止血法として用い、特別な全身療法は必要とせず良好な成果をおさめたと報告した。さらに1977年 Grasser と Ackermann¹³⁾は同様の150回の処置に Nd-YAG レー

ザーを用い、軽症ないし中等度の血友病(因子活性4%以上)では補充療法なしに抜歯が可能であると述べている。

Nd-YAG レーザーは、ネオジウム(Nd^{3+})を活性イオンとして含むイットリウムアルミニウムガーネット($Y_3Al_5O_{12}$ 略称 YAG)の結晶をレーザー媒質とした固体レーザーで、1964年 Geusic らが連続発振に成功した¹⁴⁾。今日医学応用される Nd-YAG レーザーは波長1.06 μm (近赤外)の連続波がおもで、optical fiber を通すことから多くは内視鏡と組み合わせ、消化器、呼吸器、泌尿器等の病変に適応されている¹⁵⁻¹⁷⁾。特に上部消化管出血に対する臨床応用は1975年 Kiefhaber ら¹⁵⁾により開始され、本邦でも1978年以降基礎ならびに臨床的研究が行われるようになった¹⁸⁻²⁰⁾。1980年辻村と Kiefhaber²¹⁾によれば、消化性潰瘍、食道静脈瘤など重症例を多く含む急性消化管出血 663例での止血成功率は93.2%である。このような Nd-YAG レーザーのすぐれた組織凝固、止血作用は内視鏡下での応用に止まらず実質臓器を扱う外科領域でも注目されつつあるが²²⁻²⁴⁾、一方、顎口腔領域における Nd-YAG レーザーの研究ははるかに少なく、その主たるものは歯牙硬組織に対する研究である²⁵⁻²⁹⁾。1982年井田³⁰⁾ははじめて口腔軟組織に対する Nd-YAG レーザーの作用を基礎的に検討し報告した。しかし、特に口腔領域における止血手段として Nd-YAG レーザーを考えた基礎的研究はいまだみられず、前述の Ackermann ら^{12,13)}の報告も臨床例だけであるため術後の経過についても肉眼的観察までに止まり、その治療過程の詳細や周囲組織への影響、あるいは適応条件など不明な点も少なくない。そこで著者は、以上のような未解決の部分の究明するため、動物実験において Nd-YAG レーザーの止血効果と安全性について検討したので、その詳細について報告する。

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11月25日

写真1 Nd-YAG レーザー装置 (SL-114)

第1編 実質性および動・静脈性出血に対する Nd-YAG レーザーの止血効果

まず Nd-YAG レーザー（以下レーザー）の止血効果を、エネルギー密度、照射時間などの器械側因子から検討するため、家兎の舌および腸間膜血管においてレーザーの作用を観察した。あわせて組織変化も観察し、レーザーによる止血の機序について考察した。

1. 実験材料および方法

実験動物：体重約3kgの白色家兎を用いた。

使用器械：使用したレーザー装置は NEC（日本電気）SL-114（写真1）で、本機は実験用のため1関節ミラー方式によりレーザー光を手術野へ導き、先端において焦点距離50mmのレンズで集束している（図1）。

実験方法：家兎はベントバルビタール・ナトリウム（Nembutal：大日本、以下 Nembutal）30mg/kg 静脈内麻酔下に固定、耳静脈より補液を行い、頸動脈にカテーテルを留置し、血圧をモニターしながら正常血圧を維持している間で実験を行った。舌に実験的出血創を作製する場合は、血液流入による気道閉塞を防止するため気管切開を行った。

レーザー照射条件は装置調整上の都合から出力15Wを用い、1回照射時間を1, 2, 3, 4, 5秒の5段階で変化させ、照射距離は図1に示すような focus（焦点位）および defocus（焦点外）で5段階設定した。各照射スポット径を実測したところ、それぞれの位置におけるパワー密度は図1のとおりである。

図1 SL-114のレーザー・ビーム

図2 実験的出血創における出血量

1) 実質性出血に対するレーザーの止血効果

まず家兎にヘパリン200u/kgを静注後、舌尖部5mmを鋭利な剪刀で切断し実験的出血創を作製した。この経時的な出血量の推移をしらべると図2のとおりで、これより創作製1分後に上記条件のレーザーを各3回照射して、照射前後各1分間の出血量から、照射後の変化率を求めた。

2) 動・静脈性出血に対するレーザーの止血効果

家兎の腸間膜血管を露出し、動・静脈の外径をスケール・ルーペで計測後2か所をクレンメではさみ中間を剪刀で切断、この血管断端に上記条件のレーザーを照射してクレンメをはずした際の出血の有無を観察した。

以上の実験において、レーザー照射直後の変化を肉眼的ならびに病理組織学的に観察した。病理組織標本は通法により作製、H-E染色を行った。

2. 実験成績

1) 実質性出血に対するレーザーの止血効果

1回照射時間2秒で、各照射距離における出血量の変化率を図3に示す。最も出血量が減少したのは defocus 3cm（照射スポット径5.6mm、パワー密度61W/cm²）であった。defocus 3cmで、各照射時間における出血

図3 照射距離による出血量の変化率
(15W 2秒 照射)

図4 照射時間による出血量の変化率
(15W defocus 3 cm)

量の変化率を図4に示す。照射時間が増すにつれて照射部の焼灼創は拡大する傾向がみられたが、出血量の減少傾向は緩徐であった。写真2にレーザー照射直後の実験的出血創を示す。肉眼的には電気焼灼と類似の熱性変化を呈し、照射部中心は乾燥し一部に炭化もみられ、周囲をびまん性の凝固壊死でとり囲まれている。同部位の病理組織所見では、表層に炭化のみられる凝固壊死巣、その周囲の浮腫、線維の膨化および血管壁の膨化肥厚と内皮細胞の核の濃縮を認めた(写真3, 左)。

2) 動・静脈性出血に対するレーザーの止血効果

1回照射時間2秒で、各照射距離における止血し得た腸間膜血管外径を図5に示す。血管断端の止血に最も適した照射距離は defocus 2 cm(照射スポット径2.8 mm、

写真2 レーザー照射前後の実験的出血創(家兎舌尖部) 上:照射前 下:照射直後

パワー密度 $244\text{W}/\text{cm}^2$)であった。defocus 2 cmで、各照射時間における止血し得た腸間膜血管外径を図6に示す。2秒以上の照射時間においては、止血しうる血管外径に著明な差はみられなかった。

写真4にレーザー照射直後の腸間膜血管を示す。断端における変形収縮が著明である。同血管の病理組織所見では、内皮細胞の核が濃染し、血管内腔は狭小となり、内部に変質した血液成分を認めた(写真3, 右)。

3. 小 括

レーザーはその照射条件により、同一のエネルギー量であっても組織に与える影響は異なる様相を呈する。したがって、レーザーは適用される目的に応じ最も適した条件が考慮されねばならない。

実験的出血創よりの実質性あるいは小血管性出血において、出力15 Wのレーザーはパワー密度 $61\text{W}/\text{cm}^2$ 前後で最高の止血効果を示したが、1回照射時間は2秒以上の延長において効果に著明な変化がみられなかった。同様に動・静脈性出血においてはパワー密度 $244\text{W}/\text{cm}^2$ 前後が最高の止血効果を示したが、1回照射時間は2秒以上延長しても効果に明確な差異はみられなかった。

以上より、レーザーによる止血のための照射条件に

写真 3 レーザー照射直後の病理組織所見
左：家兎舌尖部，×80
右：腸間膜血管（静脈），×100

写真 4 レーザー照射前後の腸間膜血管
上：照射前 下：照射直後

は，出血の状況に応じ至適なパワー密度があり，それより高すぎても低すぎても止血効果は低下すると考えられた。すなわち，パワー密度が高すぎる場合は組織の coagulation（凝固）とともに vaporization（気化）を生じ，近接する血管壁を破綻するとかえって出血を招くこととなる。パワー密度が低すぎれば当然止血効率も著し

図 5 レーザーにより止血し得た腸間膜血管の外径（照射距離別累積度数）（15W 2秒 照射）

図 6 レーザーにより止血し得た腸間膜血管の外径（照射時間別累積度数）（15W defocus 2cm）

く低下する。

照射時間に関してもただ長ければよいというものではなく，一定時間以上は無用にして有害となりうることも示唆された。井田³⁰⁾によると，レーザー照射時間の延長は凝固壊死部の径よりもむしろ深達度を増大させる傾向が強いという。すなわち，同一部位で一定以上の照射時間に明らかな効果の変化がないときは，止血目的のためには無意味な深部組織まで凝固していることになる。

臨床応用に際しては，出血部位や組織，出血程度，創の状況などに応じて有効，的確な照射条件が選択しうよう，前もってさまざまな場合の至適な照射条件を実験

的に検討しておくことが重要であろう。

レーザーによる止血機序は、血管壁ならびに周囲組織の変性、腫脹が血管内腔を圧迫し、狭小化あるいは閉塞することと考えられた。本研究のような急性実験では明らかな血栓形成はみられなかったが、Geboes ら³¹⁾ はレーザー照射後に血小板血栓を認めており、以上のような血管系の変化に引き続く血栓形成も止血効果に関与しているものと思われる。

第2編 抜歯創に対する Nd-YAG レーザーの止血効果ならびに治癒過程に及ぼす影響

前編ではレーザーの器械側因子による止血の至適な条件が示唆された。そこで本編では、犬の抜歯創においてその止血効果を確認するとともに、レーザーが抜歯創治癒過程のうえに及ぼす影響について検討した。

1. 実験材料および方法

実験動物：本学動物実験センターにて約1週間の検査後異常を認めなかった雑種成犬のうち、永久歯の萌出程度、咬耗、歯石沈着程度などより推定年齢2～3歳を目標に50頭(体重6.8～15.1 kg)を選出した。飼育は、可及的清潔を保つよう金属ケージ内で個別飼いとし、飼育繁殖用固形飼料 CD-5 (日本クレア) と水道水を与え、室温 24°C、湿度 50% の一定条件とした。

使用器械：使用したレーザー装置は Molecron Medical (U.S.A.) model 8000 (写真5) でレーザー光は直径600 μ, 全長約2 m の quartz fiber により導かれ、先端における divergence (ビーム開口角) は8°を用いた。

実験方法：犬は Nembutal 25～30 mg/kg 静脈内麻酔下に、口腔内を0.05% ヒビテン・グルコネートで消毒後、上・下顎の第3切歯(以下 I₃)を抜歯。この抜歯創においてレーザーの作用を検討した。抜歯に際しては可能なかぎり緩徐な挺子操作で若干の脱臼を加えてから、鉗子により注意深く抜去した。副損傷を避けるため挺子操作はあえて十分なまでには行わず、そのために歯根破折等の偶発症を生じたものはすべて除外した。

レーザーの照射条件は、出力15W、1回照射時間2秒以下の間欠照射で、quartz fiber 先端から目標組織までの距離は1～4 cm とした。このときの照射スポット径およびパワー密度を図7に示す quartz fiber 先端の汚染防止のため、同軸のテフロン・チューブより30 ml/sec の gas-jet (room air) を流した。周囲組織への誤照射あるいは反射、散乱等による影響は極力及ばさぬよう注意したが、プロテクター、その他の具体的な防護策は特に講じなかった。

1) 抜歯創の止血に要するレーザー照射総エネルギー量およびレーザー照射後の経過

14頭の犬において、ヘパリン 200 u/kg を静注後前記の条件で実験を行った。うち半数の抜歯創で綿花型酸化

写真5 Nd-YAG レーザー装置
(Molecron model 8000)

クォーツ・ファイバー

	照射距離	照射 スポット径	パワー密度 (15W時)
①	1cm	2.0	478
②	2cm	3.4	165
③	3cm	4.8	83
④	4cm	6.2	50
		(mm φ)	(W/cm ²)

図7 Molecron model 8000のレーザー・ビーム

セルロース (Oxycel 綿型: パーク・デービス三共、以下 Oxycel) を抜歯窩内に挿入したうえレーザー照射を行った。これらの抜歯創において、レーザーにより完全止血が得られるまでに要した照射総エネルギー量 (J) を算出した。

$$J = W \cdot \text{sec}$$

J: エネルギー量 (joule)

W: レーザー出力 (watts)

sec: 照射時間総計 (秒)

照射後の抜歯創は約1か月、肉眼的に観察した。

2) レーザーにより止血した抜歯創における後出血状況ならびに治癒過程の病理組織学的検討

36頭の犬において、Quick 1 段法によるプロトロンビン時間（以下 PT）が健常値の2倍を目標にワルファリン・カリウム（Warfarin: エーザイ、以下 Warfarin）を経口投与した。Warfarin 投与量は初回10 mg、翌日から PT を監視しながら1~2 mg を毎日~隔日投与した。PT が目標域に入ったところで実験を行った。全抜歯創で Oxytel を使用し、必要に応じガーゼによる圧迫止血を併用しながら I_{13} に対し総エネルギー量を500 J と定め、レーザー照射を行った。 I_{13} を対照とした。なお Warfarin 投与期間は抜歯後1週間とし、この間連日後出血の有無を観察した。PT がほぼ目標域にあり全身状態も比較的良好に経過している個体について、抜歯後1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 21, 28, 42日目に Nembutal 深麻酔により屠殺、抜歯創を病理組織学的に観察した。組織標本は抜歯創および隣在歯を含む面とし、Plank-Rychlo 法により脱炭、通法によりパラフィン包埋し薄切、H-E 染色を行った。

2. 実験成績

1) 抜歯創の止血に要するレーザー照射総エネルギー量およびレーザー照射後の経過

ヘパリン200 u/kg 静注後速やかに全血凝固時間は60分以上に延長し、この状態は約1時間持続した。この間抜歯創はガーゼによる圧迫を続けても、ガーゼを除去すると絶えず新鮮血の流出が認められる状態が持続した。図8に抜歯創の完全止血に要したレーザー照射総エネルギー量を示す。Oxytel を併用しない場合は上顎 I_3 抜歯創で801~3,140 J（平均1,976.5 J）、下顎で470~2,050 J（平均1,317.0 J）、Oxytel を併用した場合は、上顎558~2,990 J（平均1,573.7 J）、下顎151~885 J（平均432.2 J）であった。すなわち、Oxytel を併用することにより大幅に照射総エネルギー量を削減することができた。

レーザー照射により止血された抜歯創（以下照射創）の肉眼的所見は、抜歯創口は血液の炭化物で占められ、創口の辺縁歯肉にやや白濁した色調を呈する凝固壊死がみられた。写真6は Oxytel を併用しない照射創で、照射総エネルギー量は上顎1,980 J、下顎1,292 J である。写真7は Oxytel を併用した照射創で、照射総エネルギー量は上顎820 J、下顎449 J である。明らかに Oxytel を併用したほうがレーザー照射量が少ない分だけ創表面の凝固壊死の範囲も狭い。

照射総エネルギー量500 J 前後ないし、それ以下の抜歯創は比較的速やかな治癒経過をたどり、抜歯後1~3日にかけて創口の炭化物は徐々に脱落し、周囲歯肉から創口にかけて偽膜様の壊死物質が表面を被った。7日目頃にはこの壊死物質もほぼ消失し創口の縮小傾向がみられた（写真8）。約10日から14日を要し創口の上皮化は完了した。しかし、レーザー照射量の増加に伴い治癒は著しく遷延するようになり、特に照射総エネルギー量が1,000 J 前後を越えると、早ければ抜歯後1日、遅い場合でも

図8 I_3 抜歯創の止血に要するレーザー照射総エネルギー量(J) (ヘパリン200 μ /kg I-V)

7日前後に歯肉粘膜全層が壊死、脱落し、歯槽骨辺縁の露出がみられた（写真9）。露出した骨は腐骨として分離されるまで抜歯創は完全な上皮化がみられず、長い場合は3週間でお分離されない腐骨片を創の上に認めた。腐骨が完全に脱落した後の上皮化は速やかであった。

2) レーザーにより止血した抜歯創における後出血状況ならびに治癒過程の病理組織学的検討

表1に、実験犬の術後経過概要を示す。このうち代表的な No. 2, 7, 9, 13, 14について PT の推移と後出血の有無を要約し図9に示す。すなわち、PT が健常値の2~3倍の間では抜歯後4日目まで対照創に出血がみられたが、照射創では出血がみられなかった。写真10は、No. 2の抜歯後2日目で PT は60秒以上と測定不能であった。上・下顎の対照創からは持続的な出血がみられるが、照射創では上顎に軽度の出血をみるものの、下顎には出血はみられない。なお、No. 2は同日全身の皮下出血、大量の下血を伴い死亡した。写真11はNo. 9の3日目で PT は18.8秒であった。上顎の対照創に出血がみられるが照射創には全く出血がみられない。

照射創における治癒過程の病理組織学的所見を写真12~23に示す。

1日目：照射創では、創口周囲の表層に比較的境界明瞭な限局した上皮および上皮下結合組織の層状の凝固壊死がみられ、特に扁平上皮の表層は一部炭化を伴う空胞化崩壊を示している。層状凝固壊死の周囲、すなわち隣接歯牙に接する付近では中等度の浮腫、線維の膨化、多核白血球の浸潤とその壊死傾向がみられる（写真12、左）。表面より2~3 mm 以上深部の組織や隣在歯髄には、対照との間に著しい差異はみられない。抜歯窩内は Oxytel で満たされ、抜歯窩側壁における多核白血球浸潤はほとんど認められない。抜歯窩底部に出血、線維素析出がみられる（写真13、左）。

写真 6 レーザーによる止血直後の抜歯創 (Oxycel なし)
上: 照射量, 1,980 J 下: 照射量, 1,292 J

写真 7 レーザーによる止血直後の抜歯創 (Oxycel あり)
上: 照射量, 820 J 下: 照射量, 449 J

写真 8 レーザーにより止血した抜歯創の治癒経過 (照射量500 J)

左上: 抜歯後 1日 右上: 抜歯後 3日
左下: 抜歯後 5日 右下: 抜歯後 7日

写真 9 レーザーにより止血した抜歯創の治癒経過 (照射量1,027 J)

左上: 抜歯後 1日 右上: 抜歯後 3日
左下: 抜歯後 5日 右下: 抜歯後 7日

対照創では、創口周縁の結合組織に中等度の浮腫と多核白血球の浸潤がみられる (写真12, 右). 正常扁平上皮は抜歯創縁付近までみられ、抜歯窩内は Oxycel を含んだ血餅で満たされ、特に底部で線維素析出が著しい (写真13, 右).

2日目: 照射創では、創口周縁における凝固壊死物質は一部脱落しているが、大部分はまだ残存しており、多

核白血球の浸潤も微弱である。抜歯窩内の多核白血球の浸潤は明らかである。抜歯窩側壁の幼若結合組織の増生は軽微である (写真14, 左).

対照創では、辺縁歯肉から創口への扁平上皮の伸長がみられる。抜歯窩内は多核白血球浸潤が著しい。血餅の一部に幼若な肉芽組織が侵入している。抜歯窩側壁に繊細な結合組織の増生がみられる (写真14, 右).

表 1 全個体別抜歯後経過概要

犬 No.	性 別	体 重 (kg)		注-1) 術前 PT (秒)	PT (秒)/後出血の有無 (照射側) (対照側)							備 考		
		注-1) 前	注-2) 後		抜歯後 1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日			
1	♂	11.2	11.0	7.4	301/⎧ ⁺ ₊ ⎫									下血, 嘔吐, 暗血 1 日目死亡
2	♂	13.0	11.0	7.2	301/⎧ ⁺ ₊ ⎫	601/⎧ ⁺ ₊ ⎫								下血, 全身皮下出血 2 日目死亡
3	♀	8.3	6.5	7.2	27.0/⎧ ⁺ ₊ ⎫	/⎧ ⁺ ₊ ⎫								下痢 (血性) 2 日目死亡
4	♂	10.5	9.6	7.0	24.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫	29.0/⎧ ⁺ ₊ ⎫								下血, 嘔吐 (血性) 3 日目死亡
5	♀	10.0	9.0	7.1	14.2/⎧ ⁻ ₊ ⎫	15.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫	18.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫	24.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫						嘔吐, 下痢 5 日目死亡
6	♀	6.9	6.5	7.5	13.7/⎧ ⁻ ₊ ⎫	14.7/⎧ ⁻ ₊ ⎫	21.8/⎧ ⁻ ₊ ⎫	18.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫	16.5/⎧ ⁻ ₊ ⎫	11.2/⎧ ⁻ ₊ ⎫				食欲不振, 衰弱 6 日目死亡
7	♀	8.8	8.5	8.2	15.5/⎧ ⁻ ₊ ⎫	20.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫	18.8/⎧ ⁻ ₊ ⎫	17.6/⎧ ⁻ ₊ ⎫	14.4/⎧ ⁻ ₊ ⎫	10.4/⎧ ⁻ ₊ ⎫	8.2/⎧ ⁻ ₊ ⎫			7 日まで食欲不振 14 日目病理標本
8	♀	6.8	6.9	7.0	10.5/⎧ ⁻ ₊ ⎫	11.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫	9.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫	7.8/⎧ ⁻ ₊ ⎫	7.7/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	7.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫			14 日目病理標本
9	♂	14.2	15.0	6.5	12.7/⎧ ⁻ ₊ ⎫	9.8/⎧ ⁻ ₊ ⎫	10.5/⎧ ⁻ ₊ ⎫	10.8/⎧ ⁻ ₊ ⎫	9.3/⎧ ⁻ ₊ ⎫	8.5/⎧ ⁻ ₊ ⎫	8.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫			21 日目病理標本
10	♀	8.0	7.7	7.2	13.3/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	12.6/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	11.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	10.3/⎧ ⁻ ₊ ⎫			21 日目病理標本
11	♂	12.4	13.0	7.1	11.2/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	12.9/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	14.5/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	14.2/⎧ ⁻ ₊ ⎫			嘔吐 28 日目病理標本
12	♀	15.1	15.0	7.4	10.6/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	9.8/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	10.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	9.5/⎧ ⁻ ₊ ⎫			28 日目病理標本
13	♀	15.0	15.2	7.0	25.2/⎧ ⁺ ₊ ⎫	27.2/⎧ ⁺ ₊ ⎫	20.6/⎧ ⁺ ₊ ⎫	18.5/⎧ ⁺ ₊ ⎫	13.5/⎧ ⁺ ₊ ⎫	9.9/⎧ ⁺ ₊ ⎫	8.8/⎧ ⁺ ₊ ⎫			下痢 (血性) 42 日目病理標本
14	♂	14.7	15.0	7.2	16.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫	14.8/⎧ ⁻ ₊ ⎫	14.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫	16.8/⎧ ⁻ ₊ ⎫	14.3/⎧ ⁻ ₊ ⎫	13.5/⎧ ⁻ ₊ ⎫	11.7/⎧ ⁻ ₊ ⎫			10 日間食欲不振 42 日目病理標本
15	♀	9.5	9.5	7.7	16.1/⎧ ⁻ ₊ ⎫									1 日目病理標本
16	♂	10.5	10.2	7.8	16.8/⎧ ⁻ ₊ ⎫									1 日目病理標本
17	♀	7.5	7.5	8.0	15.7/⎧ ⁻ ₊ ⎫	14.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫								2 日目病理標本
18	♂	7.0	6.3	6.9	13.7/⎧ ⁻ ₊ ⎫	14.3/⎧ ⁻ ₊ ⎫								2 日目病理標本
19	♂	6.6	6.2	8.1	15.8/⎧ ⁻ ₊ ⎫	15.1/⎧ ⁻ ₊ ⎫	19.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫							3 日目病理標本
20	♂	8.5	8.5	7.5	15.3/⎧ ⁻ ₊ ⎫	14.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫	11.9/⎧ ⁻ ₊ ⎫							3 日目病理標本
21	♀	11.0	10.4	7.6	14.5/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	21.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫	20.2/⎧ ⁻ ₊ ⎫						4 日目病理標本
22	♀	11.5	11.2	7.1	14.5/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	11.8/⎧ ⁻ ₊ ⎫	15.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫						4 日目病理標本
23	♂	14.0	12.8	6.5	11.6/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	12.2/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	11.5/⎧ ⁻ ₊ ⎫					5 日目病理標本
24	♀	8.5	8.6	7.1	15.2/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	13.9/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	9.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫					5 日目病理標本
25	♀	13.3	12.9	7.2	14.6/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	16.5/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	16.1/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	7.2/⎧ ⁻ ₊ ⎫			7 日目病理標本
26	♀	9.5	8.8	7.9	18.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	14.0/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	13.7/⎧ ⁻ ₊ ⎫	/⎧ ⁻ ₊ ⎫	7.2/⎧ ⁻ ₊ ⎫			7 日目病理標本

注-1) Warfarin 投与前測定 注-2) 抜歯後 7 日あるいは死亡時測定 注-3) 出血: (+), 止血: (-)

3 日目: 照射側では, 表層の壊死物質はすべて脱落している。抜歯窩は創口から底部にかけいたるところで多核白血球浸潤が著しい。底部に血餅がみられ, 一部にやや繊弱な肉芽組織の侵入がみられる (写真15, 左)。

対照側では, 辺縁歯肉からの扁平上皮の伸長がさらに進行している。抜歯窩は多核白血球浸潤が著しく, 底部に血餅が残存し肉芽組織の侵入の傾向がみられる (写真15, 右)。

4 日目: 照射側では, 抜歯窩内および浅部側壁に多核白血球の浸潤が著しい。抜歯窩側壁では線維芽細胞増生, 毛細血管の新生が明らかである。底部に肉芽形成が

みられる (写真16, 左)。

対照側では, 周囲歯肉からの上皮細胞の伸長, 被覆が明らかである。線維芽細胞増生, 毛細血管の新生は著しい。抜歯窩内の多核白血球浸潤は著明であるが, 主として残存 Oxytel より浅部に限局しており, 底部には血餅が残存し肉芽形成がみられる (写真16, 右)。

5 日目: 照射側では, 抜歯窩浅部の多核白血球浸潤は著明であり一部は壊死性である。抜歯窩側壁の肉芽組織の形成は著明で, 抜歯窩底部の血餅の器質化傾向も著しい (写真17, 左)。

対照側では, 扁平上皮の被覆が著明である。抜歯窩内

の多核白血球浸潤は浅部に限局する傾向が強い。肉芽組織の形成は著明であり、拔牙窩内の血餅はかなり少ない(写真17, 右)。

7日目:照射創では、創口周囲より上皮細胞の伸長、被覆がみられるが創口中央部にはなお線維素網と多核白血球の集団が存在し、その部では上皮の被覆はみられな

写真 11 Warfarin 投与中の拔牙創（拔牙後3日）

左上:対照創 I_1 右上:照射創 I_2
左下:対照創 I_4 右下:照射創 I_5

写真 12 拔牙後1日目の病理組織所見, ×100

左:照射創 右:対照創

写真 13 拔牙後1日目の病理組織所見, ×25

左:照射創 右:対照創

図 9 PT の推移と後出血の有無

写真 10 Warfarin 投与中の拔牙創（拔牙後2日）

左上:対照創 I_3 右上:照射創 I_2
左下:対照創 I_4 右下:照射創 I_5

写真 14 抜歯後 2 日目の病理組織所見, $\times 25$
左: 照射創 右: 対照創

写真 15 抜歯後 3 日目の病理組織所見, $\times 25$
左: 照射創 右: 対照創

写真 16 抜歯後 4 日目の病理組織所見, $\times 25$
左: 照射創 右: 対照創

写真 17 抜歯後 5 日目の病理組織所見, $\times 25$
左: 照射創 右: 対照創

写真 18 抜歯後 7 日目の病理組織所見, $\times 100$
左: 照射創 右: 対照創

写真 19 抜歯後 7 日目の病理組織所見, $\times 25$
左: 照射創 右: 対照創

写真 20 抜歯後14日目の病理組織所見, $\times 25$
左: 照射創 右: 対照創

写真 21 抜歯後21日目の病理組織所見, $\times 25$
左: 照射創 右: 対照創

い(写真18, 左)。抜歯窩内は周囲よりの器質化が進行し, 中心部では依然 Oxytel, 血餅が残存しているが, 周辺部では幼若繊細な肉芽から線維性肉芽への変遷がみられる(写真19, 左)。

対照創では, 扁平上皮の伸長は著しいが創口中央部に線維素網と多核白血球の集団が残存し, 被覆はなお完全でない(写真18, 右)。抜歯窩内は, 中心部に依然多核白血球を主とした炎症性細胞浸潤, 血餅, Oxytel の残存がみられるが, 線維性肉芽の形成が著明で周囲からの器質化の進行が明らかである(写真19, 右)。

14日目: 照射創では, 上皮被覆は完了し好中球浸潤は消退している。被覆上皮下の結合組織の線維はやや繊弱である。Oxytel は完全に消失し, 抜歯窩を占める肉芽組織内にわずかな出血と局限性多核白血球浸潤がみられる。抜歯窩側壁には骨芽細胞増生, 骨基質形成がみられる(写真20, 左)。

対照創では, 上皮被覆は完了し, 扁平上皮はやや過形成の状態を示している。抜歯窩は肉芽組織により占められ, わずかな出血がみられる。底部における骨芽細胞の増生, 骨基質の形成は旺盛である(写真20, 右)。

21日目: 照射創では, 被覆上皮下の肉芽組織内に限局的な多核白血球浸潤がみられ, 肉芽組織は線維が比較的繊弱で粗な部分が多い(写真21, 左)。

対照創では, 被覆上皮下に軽度の多核白血球浸潤がみられ, 肉芽組織は大部分の線維が太く密である(写真21, 右)。

28日目: 照射創の被覆上皮下の一部に中等度の多核白血球浸潤がみられる。肉芽組織の線維は太く密である(写真22, 左)。

対照創では, 被覆上皮付近および抜歯窩を占める線維化した肉芽組織内にわずかな多核白血球浸潤がみられる(写真22, 右)。

42日目: 照射創被覆上皮下に, 軽度の多核白血球浸潤

写真 22 抜歯後28日目の病理組織所見, $\times 25$
左: 照射創 右: 対照創

写真 23 抜歯後42日目の病理組織所見, $\times 25$
左: 照射創 右: 対照創

がみられる。抜歯窩は線維性組織で占められ骨新生は著明である(写真23, 左)。対照創抜歯窩も線維性組織で占められ、大部分で骨新生が著明である(写真23, 右)。

3. 小括

抜歯創よりの出血量や止血難易度は多くの要因により左右されるが、本実験では抜歯手技による影響を可能なかぎり回避するため、抜歯が容易で副損傷を与える可能性の少ない単根の I_3 を選んだ。

健康な犬では抜歯後速やかに自然止血がみられるため、レーザーの効果が不明瞭となることを避ける目的でヘパリンを投与した。

レーザーによる止血効果と組織障害は表裏の関係にあるため、照射条件の設定は両者の兼ね合いから決定されねばならない。抜歯創は血液を満たす抜歯窩とその周囲組織よりなり、適するレーザー照射条件を求めるに際してもかなり複雑な要因をはらんでいる。第1編でも明らかに、レーザーによる止血には出血の状況に応じて至適なパワー密度が考慮されるが、抜歯創のような場合にはその幅もさらに広いものと思われる。パワー密度はレーザー出力と照射スポット径により変化するが、スポット径は出血点の大きさにより適宜選択しなければならない。一方、パワー密度は照射時間1秒のエネルギー密度と同値であるから、スポットが変化しても照射時間を増減して同じエネルギー密度を選べばほぼ近似の効果を期待しうる。そこで、犬 I_3 抜歯創の創口径は上顎で約4~5mm、下顎が3~4mm前後であるため図7のようなスポットを用いた。また、抜歯創よりの出血はほぼ実質性出血に準じて扱うことができたため、用いるスポットのうち最大径の場合に、ほぼ実質性出血の至適パワー密度に近い値が得られるレーザー出力として15Wを求めた。照射時間は第1編により、1回2秒以下の間欠照射とした。

実際の抜歯創の止血においては、まず創口径に適合するスポットを選び、1秒前後の照射を繰り返して創口を満たす血液と辺縁歯肉の凝固を行った。これにより創口から血液の溢出をほとんど停止し、小さな出血点が残ればさらに小さいスポットで0.2~0.5秒前後の照射を繰り返し、完全な止血を得た。

抜歯創の完全止血に要する照射総エネルギー量は、局所止血剤や圧迫等の補助的止血処置の併用により大幅な削減が可能であった。Oxycel は抜歯窩底部まで完全にゆきわたり、かつ圧は極力加えないような適量を選んで挿入した。図8はOxycelのみの併用効果を示す分布であるためバラツキが大きい。Oxycelならびに圧迫止血を併用するとほとんどの抜歯創は照射総エネルギー量500J前後で止血可能であった。

照射創の後出血状況を検討するため Warfarin を投与したが、個体差もあり凝血学的な状態を一定に control することは困難であった。PT が健常値の2倍以下、2

倍以上3倍以下、3倍以上の3群に分けてみると、前2者では照射創にほとんど後出血をみない反面、2倍以下の群では対照創でも後出血のみられない例があった。PT が3倍以上に延長した群では照射創にも後出血がみられたが、犬の全身的な衰弱も著しく死亡率が高かった。なお前二者では抜歯後1週間を経過すると照射創、対照創ともに後出血はほとんどみられなくなる。および1週以上の Warfarin 投与はさらに犬の死亡率を高めることから、Warfarin の投与期間は1週間とした。以上、Nd-YAG レーザーの止血効果は照射後も有効に持続することが確認された。

病理組織学的に照射創の治療過程を追うと、抜歯後1日目は表層に炭化ないし空胞化崩壊、核消失、凝固壊死がみられ、対照創に比し出血量、fibrin 析出量は少なく、抜歯窩側壁より抜歯窩内への多核白血球浸潤が少なかった。2日目になると照射創でも多核白血球浸潤、幼若結合組織の増生がみられたが対照創に比しやや軽微で、抜歯窩内血餅の器質化傾向も遅れている印象を受けた。3日目以降5日目までは照射創において壊死物質の脱落とともに多核白血球の浸潤が顕著となり対照創と似た所見を示すようになったが、対照に比し上皮の伸長、被覆は明らかに遅れており、血餅の残存がやや多く、多核白血球の浸潤はむしろ高度で、肉芽組織の形成はやや劣るなど創傷治療過程の遅延がみられた。7日目の照射創では、対照創に比して創口部の上皮の被覆と抜歯窩底部の多核白血球浸潤の消失に遅れがみられたが、深部における肉芽組織の形成については明らかな差異はみられなかった。14日目、照射創と対照創の間に著明な差異は認め難いが、骨芽細胞の増生および骨基質の形成は照射創がいくぶん劣っているような印象を受けた。21日目では、照射創は対照創に比して創口付近の線維化になお若干の遅れがみられたが、28日目以降両者の間に明確な差異はみられず、この時期に至って照射創の治療遅延の傾向は組織学的にも判断し得なくなるものと思われた。

第3編 Nd-YAG レーザー照射に伴う歯槽腔内温度変化

本研究で用いるような出力の連続波レーザーが生体組織に及ぼす作用のおもな機序は熱作用である^{22,23}。抜歯創にレーザーを応用した場合の隣在歯歯髄が受ける熱作用を推測するため、実験的に抜去歯および生活歯の歯槽腔内においてレーザー照射時の温度変化を観察した。

1 実験材料および方法

実験動物：第2編と同じ雑種成犬を用いた。

使用器械：C-A (Chromel-Alumel) 熱電対とデジタルサーモメーター (TD210: 芝浦電子) および自動記録装置 (8 A21: 三栄測器) にて温度変化を記録した。レーザー装置は第2編と同じ Molelectron Medical model

写真 24 レーザー照射時の歯髓腔内温度測定
(写真では金属チューブを装着し、血液を満たしている)

写真 25 Ia 拔牙創に対するレーザー照射時の T_{Ia} , T_{Ib} の歯髓腔内温度測定

図 10 15W連続照射による拔牙歯髓腔内温度変化
(歯面直接照射)

図 11 15W連続照射による拔牙歯髓腔内温度変化
(血液層 5 mm の上より照射)

8000である。

実験方法・1) 拔牙歯におけるレーザー照射時の歯髓腔内温度変化

拔牙直後の下顎 I_3 根尖孔を拡大、ここより C-A 熱電対を冠部歯髓腔まで挿入し、歯冠部（尖頭）に対するレーザー照射時の温度変化を測定した。またこの I_3 歯冠

部に金属チューブを装着し、歯頸部で即時重合レジンにより固定、このチューブ内に血液を入れ、尖頭より 5 mm の血液層を作って同様の実験を行った。レーザー照射条件は出力15W、1～10秒の連続および間欠照射で、quartz fiber 先端と歯面あるいは血液面との距離は1 cm に固定した（写真24）。

図 12 I_3 15W-2 秒間欠照射による抜去歯歯髓腔内温度変化(歯面直接照射)

図 13 15W-2 秒間欠照射による抜去歯歯髓腔内温度変化(血液層 5mm の上より照射)

図 14 I_3 抜歯創へのレーザー照射に伴う I_2 歯髓腔内温度変化

図 15 I_3 抜歯創へのレーザー照射に伴う C 歯髓腔内温度変化

2) 抜歯創に対するレーザー照射時の隣在歯歯髓腔内温度変化

第2切歯(以下 I_2) および犬歯(以下 C)の尖頭をエア・タービンとダイヤモンド・バーにより穿孔, 冠部歯髓腔内に C-A 熱電対を挿入し, I_3 抜歯創に対するレーザー照射時の I_2 および C の歯髓腔内温度変化を測定した。レーザー照射条件は出力15W, 1~10秒の連続および間欠照射で, 照射距離は1cm とした(写真25)。

2. 実験成績

1) 抜去歯におけるレーザー照射時の歯髓腔内温度変化

抜去歯(I_3) 歯冠部に対し, 15W 1~10秒のレーザーを照射した際の歯髓腔内温度変化を図10に示す。深さ5mmの血液層を介して同様のレーザー照射を行った際の温度変化を図11に示す。両者とも, 各温度上昇度は同程度であるが, 血液層を介していると温度変化は緩慢とな

り、特に温度下降の遅延する傾向がみられる。これは繰り返し間欠照射の際により顕著で、15W 2秒反復照射時の歯髓腔内温度変化を図12に、同様に血液層を介したときの変化を図13に示す。

2) 抜歯創に対するレーザー照射時の隣在歯歯髓腔内温度変化

I₃ 抜歯創に対し15W 2～10秒のレーザーを照射した際の、I₃ およびCの歯髓腔内温度変化をそれぞれ図14、15に示す。実験を通じ最大の温度上昇を示したのは、10秒連続照射時のI₃ 歯髓腔であるが、上昇度は4.3℃であった。

以上、いずれの場合も照射部歯牙表面(エナメル質)には肉眼的に何ら変化を認めなかった。

3. 小 括

前編では、レーザーによる抜歯創止血に際して周囲組織に及ぼされる影響を肉眼的、病理組織学的に観察したが、不可逆的な変化をきたすような重篤なものはほとんどみられなかった。しかし歯髓組織の熱に対する反応は比較的小さな温度変化でもみられ³⁴⁻³⁷⁾、Pohto ら³⁵⁾は5～7℃の上昇で歯髓に滲出現象を認め、Zach ら³⁷⁾は5.5℃の上昇で15%、11.1℃の上昇で60%に歯髓壊死を認めている。したがって、レーザー照射時に歯髓が受ける熱作用を調べておくことは重要と考える。

歯にレーザーを照射して歯髓および歯髓腔内の変化を調べた研究は散見するが^{28, 38, 39)}、いずれも条件は一様でなく、一般的な傾向を把握するまでには至っていない。特にレーザーによる抜歯創の止血を目的とした研究は皆無であるため、その照射条件に付随して抜歯創の隣在歯が被ると考えられる状況を想定した実験はなく、またそれに近い条件を与えられた研究結果もみられない。

本研究では、抜歯創に隣接する既萌出歯および、未萌出の後継歯に及ぼす影響について実験的に検討した。

既萌出歯に対し1秒以上の長時間レーザー照射が行われることは通常考えられないが、レーザーの歯質を通じた影響を知るため、1～10秒間の連続および間欠照射時の歯髓腔内温度変化を調べた。用いたパワー密度は、照射部位が平面ではないため厳密でないがほぼ478W/cm²である。ここで、歯髓が影響を受ける下限と考えられる5℃前後^{35, 37)}の温度上昇を生じたのは3秒以上の連続および4秒以上の間欠照射であった。一般に、レーザーの生体組織に対する作用は連続照射より間欠照射のほうが軽微なことが知られている⁴⁰⁾。これは取りも直さず、照射と照射の間隙でレーザーによる熱が冷却され、到達する最高温度が連続照射時より低いことにはかならない。しかし歯髓腔内温度に関しては、連続照射と間欠照射の間にさほど大きな差異はみられなかった。粘膜等の組織の場合、レーザーによる発熱は、空中や周囲組織への放熱および血流による冷却効果が知られている⁴¹⁾が、歯髓では歯質の熱伝導による放熱以外、冷却効果が期待できるよ

うな血流も存在しないため、歯髓腔内における熱の蓄積が考えられる。

抜歯創の下未萌出歯に対する影響を推測するため、歯の上に血液層を置いて同様の実験を行った。ここでも、3秒以上の連続および4秒以上の間欠照射で約5℃の歯髓腔内温度上昇がみられた。最高温度上昇は血液層を介したほうが、介さない場合より、連続照射時はやや高いとはいえないが、同程度で、間欠照射時は明らかに3～4℃高かった。また血液層を介すると温度変化は緩慢で、照射終了後40～50秒で最高温度に達し、下降もゆるやかであった。血液層を介している場合に歯髓腔内の温度を上昇させる過程は、血液層を透過したレーザーによる直接的な作用と、血液層で吸収されたレーザーが熱エネルギーに変換され血液層の温度が上昇し、それが歯質の熱伝導により伝えられる、という二通りが考えられる。図11の曲線はレーザー照射に一致してみられる小さいpeakと、次いで40～50秒後に最高温度に達する大きなpeakの二峰性を示している。前者がレーザーの直接作用で、後者が血液層よりの熱伝導と考えられる。図13でも同様の過程がみられる。すなわち、血液層を介してレーザーが照射されたときの歯髓腔内温度上昇は、血液層が受けた熱作用の二次的な影響が主たる要因といえる。歯質ではレーザー光の透過、散乱および反射率が高い³⁹⁾のに対し、血液はレーザーをはるかに強く吸収して、歯質より格段に高い熱の発生をみるため、歯質の熱伝導を介してもなお歯髓腔内温度は著明に上昇し、歯に対する直接照射よりも高い温度を記録した。さらに血液層の熱蓄積も加わり、間欠照射のほうが連続照射よりかえって高い温度を記録した。温度変化は緩慢となり、高温がより長く持続する傾向を示した。これが生体内にあっては、周囲への放熱や血流等による冷却効果もあるため、本実験結果よりは影響が少ないとも考えられるが、原則として、歯の上に血液層を介し、レーザーが照射されるとその熱作用は増強され、間欠照射であっても十分な冷却間隔あるいは何らかの処置を講じないと、歯髓を障害しうる可能性が示唆された。よって、抜歯創の下に未萌出の後継歯が存在するときは十分な注意が必要と思われる。

抜歯創に対するレーザー照射に際し、両隣在歯に及ぼす熱的影響は軽微であると考えられた。

考 察

レーザー光が生体組織に与える作用のおもな機序には、(1)熱による作用、(2)圧力による作用、(3)光としての作用、(4)電磁界作用などが考えられているが、組織凝固に用いるような出力の連続波レーザーの場合は熱による作用が主体となり、これには数ミリ秒という短時間照射部が200～1,000℃という高温になり蒸発、気

化する段階と、それに引き続き数秒～数分間45～70°C程度の温度になり組織が凝固、変性するという二段階がある^{32,33}。Nd-YAG レーザーは組織の透過率が大きく、かつ組織内における散乱が多いためその様式もかなり特徴的、かつ複雑で、さまざまな方角から解析が行われている。戸井田ら⁴¹)によると、Nd-YAG レーザーの水および組織におけるエネルギー吸収は表面より深くなるにつれ増加し、約1 mmの深さで最大となり、以下漸減してほぼ10 mmの深さまでエネルギー吸収が行われる。血液においては表面から1 mm近くまで平均したエネルギー吸収があり、1 mm近くでややピークを示すが、以下約10 mm 近くまで漸減してゆくという。小沢ら⁴¹)はコンピューター・シミュレーションによりNd-YAG レーザー照射時の組織内温度分布を求め、組織内で類円形に広がる等温曲線を導いている。これによると温度上昇のピークは表面下0.6～0.8 mmの点であった。菊地ら⁴²)は、レーザー光の生体反応を決定づける因子は生体組織の光学特性にはかならないとし、紫外から赤外領域の広範囲にわたり分光学的検討を加えている。それによると生体構成成分のスペクトル特性では、Nd-YAG レーザーの波長領域1.06 μm 付近における透過率は血液、コラーゲン、メラニンの順に高く約40～30%で、反射率はコラーゲンが10数%、血液とメラニンがほぼ数%であった。また、赤外領域においてその光学特性に最も影響を及ぼすのは、水の吸収スペクトルであり、Nd-YAG レーザーの光消散長(入射光強度の90%が吸収される光路長)は水で80.8 mm、犬の胃が3.95 mm、同じく肝臓1.76 mm、皮膚1.08 mmであったという⁴²)。さらに、胃、肝臓、肺において乾燥前後の光学特性をみると、乾燥することにより透過率は増大し反射率は減少していた⁴²)。すなわち、Nd-YAG レーザーの作用は組織が含有する色素や水分量により大きく左右されている。レーザーの透過率あるいは光消散長が大きいと、照射光束部分の体積エネルギー密度は小さくなり、組織に蒸発あるいは炭化といった強い変化は起こりにくくなる。さらに周囲組織での放熱状態、たとえば血流なども影響⁴¹)してくるため、熱作用の及ぶ範囲を予測することはかなり困難である。これに対し菊地ら⁴²)は、組織貫通に要するパワー密度、照射時間、組織厚み等の関係について定量的実験データの集積からノモグラムを作製し、各組織ごとにこうしたデータを作っておけば臨床的指針になりうると提案している。

以上のような一般的特性がNd-YAG レーザーの生体組織に与える作用機序として知られているが、実際の応用に際してはさらにその適応時の諸条件により、効果はさまざまな修飾を受けることになる。菱本⁴³)はレーザーによる止血効果に影響する諸要因として、

1) レーザー光波長、出力またはパワー密度などのレーザー因子

2) レーザー照射時間、照射方向、スポット径などの手術因子

3) 血圧、血管口径、動脈と静脈の別、血管硬化度、血液凝固性などの生物学的因子

4) 体温、組織密度、潜熱、比熱、反射率、熱伝導度、光吸収率、その他の生物物理学的因子

等をあげ、なかでも特に重要なパワー密度と照射時間の関係をあらかじめ調査し、止血に最適の組み合わせとその止血限界をきわめておくことが必要であるとしている。Nd-YAG レーザーにおいて、井田³⁰)はパワー密度の変化は主として凝固壊死部の径に与える影響が強く、照射時間は深達度に強く影響するとしている。また池田ら⁴⁰)は、繰り返しパルス照射が連続照射より変性層の厚さを制御でき、安全性が高いことを実証している。さらに井田³⁰)は、口腔諸組織における解剖学的構造の差異がレーザーの効果に相違を現出するとして、硬口蓋や舌のように厚い粘膜固有層や筋組織を有する部位よりも、頬粘膜のような疎性結合組織の多い部位で広範囲にわたる影響を認め、生物物理学的因子のなかに口腔領域での特質を指摘している。

このようにNd-YAG レーザーの作用には数多くのパラメータが関与し、その動向も一様ではないので、口腔領域において止血を目的とした至適な照射条件といったものを、一概に決定することは到底不可能である。Nd-YAG レーザーの光消散長以下の距離に軟組織や硬組織を共存するような部位も存在する口腔領域では、前述のノモグラム⁴³)も実用とするには困難な部位も少なくないであろう。当然のことながら、出血部位や組織の種類あるいは創の状況、出血程度などにより臨機に至適な照射条件を選択していかねばならない。そこで一つの選択基準を求めるため、本研究では実験的出血創において、効果的なパワー密度と照射時間を検討した。出力15Wにおいては、実質性出血で61W/cm²前後、腸間膜血管では、244W/cm²前後のパワー密度が最も有効で、1回照射時間は2秒以上に明らかな有効性の変化がみられなかった。すなわち、組織障害を軽減するうえから1回照射時間は2秒以下を用いるべきであろう。出血部位では、レーザーの吸収率はほとんど血液の吸収スペクトル特性に依存すると考えられるため、部位や組織が異なっても表層におけるレーザーの作用はおおよそ似通ったものになる。しかし、いったん止血には成功しても、その周囲組織がどれくらいの障害を被っているかは、照射時の細かな手技の一つ一つ(スポット径の選択、照射時間、照射間隔、冷却処置等)や、補助的止血処置による照射量削減の努力、そして組織の解剖学的特性などによりさまざまに異なってくる。したがって、その臨床応用に際しては以上に述べたようなレーザーおよび組織の光学特性、熱力学特性、解剖生理学的特性等の総合的な判断に基づき、慎重な考慮が必要と思われる。また常にレーザーに

よる止血限界をみきわめ、レーザー単独にとらわれることなく、あらゆる手段を動員して止血効率を高める努力が重要なことはいうまでもない。

Nd-YAG レーザーによる止血機序、特に血管系の変化に対する研究はいくつかみられ^{18,31,47-50}、Leheta ら⁴⁷は家兎腸間膜血管について検討し、直径 5 mm までの血管の凝固に成功している。この場合の至適パワー密度は 100~400 W/cm² で、スポット径は血管外径の 3 倍以上が必要であった。Kiefhaber ら¹⁸は直径 1.5 mm の腸間膜血管で、至適なパワー密度は 300 W/cm² であると述べている。著者の実験では、血管切断端においていたん血流を遮断してレーザー照射を行っているため、条件はやや異なるがほぼ同様の結果をみた。その組織変化では、内皮細胞の核濃縮とともに血管壁の膨化肥厚と内腔の狭小化を認めたが、鈴木ら⁴⁸は犬の胃粘膜で Nd-YAG レーザーによる同様の血管系の変化を報告している。それによると、周囲結合組織の変性や腫脹が小血管を圧迫し、内腔の狭小化をきたすとしているが、明らかな血栓形成は認めていない。Geboes ら⁵¹は、やはり犬の胃粘膜において Nd-YAG レーザーによる血管の変化を光顕および電顕的に観察している。それによると、照射直後は動脈や静脈はその血管壁の構造をよく保っているが、内皮細胞は腫脹し、静脈や毛細血管はむしろ充血、拡張しているものもみられるが、動脈では内腔を狭小化している。電顕的には内皮細胞の障害が明らかで、照射後 1~5 日を経過すると光顕的にも血管壁の障害や多核白血球の浸潤がみられるようになり、すでに 1 日後に器質化した血栓が認められたという。照射条件はやや異なるが、Jain ら^{49,50}は Nd-YAG レーザーの小血管外科への応用に関する基礎的研究を行い、血管壁におけるコラーゲン線維の融解が血管壁の穿孔の修復に寄与しているのではないかと推論している。

抜歯創におけるレーザーの止血機序を考えると、以上のような血管系の変化は創口周囲の軟組織に生じているものと思われる。抜歯後 1 日目の病理組織学的所見では、表面より 2~3 mm 以上の深部にはレーザーによると思われる変化は認められなかったが、抜歯窩を占める血餅あるいは血液炭化物も器械的に抜歯創を塞栓して、止血にあずかっているものと思われる。表層においては、血液と辺縁歯肉がともに炭化することにより互いに固着し、抜歯創の塞栓が強固になっているとも考えられた。後出血の状況を観察すると、対照創では抜歯窩内の Oxygel が脱落し再出血をきたしている場合が何度かみられたが、照射創では抜歯窩内容物の脱出は 1 例もみられなかった。

犬における正常な抜歯創の治癒過程については古くから多くの研究がなされ⁵¹⁻⁵³、その見解もほぼ一致している。すなわち、抜歯後 1~2 日は抜歯窩は血餅で満たされ、2~3 日にかけて器質化がはじまり、上皮の増殖が

みられる。4 日目頃には上皮化はしだいに進み、抜歯窩の線維芽細胞の増殖は旺盛になる。10 日目頃は抜歯の器質化はかなり進行し、底部に骨新生がみられる。7~15 日までに上皮化は完了し、15~30 日までに抜歯窩は新生骨で満たされる。以上を本実験結果と対比してみると、対照創では最初の 2 週間は正常抜歯創とほとんど類似の治癒過程を示したが、2 週以降は骨新生にやや遅延があるような印象を受けた。照射創では最初の 2 週に明らかな治癒遅延が認められたが、2 週目以降は対照と類似であった。

今日、犬の正常な抜歯創治癒過程の病理組織学的研究はすでに完成したとさえいわれる⁵³。全身のおよび局所的に異常な状態を付与された抜歯創治癒過程の研究が今後の課題とされ、さまざまな方面からの検討が行われている⁵⁴⁻⁵⁶。本研究においては、全身的な要件として抗凝固剤投与による凝血障害と、局所的な要件として抜歯窩への Oxygel 挿入、およびレーザーによる創口の凝固が治癒過程を修飾していることになる。凝血障害を有する動物において抜歯創の治癒過程を観察した報告はみられず、また本研究においても、実験で用いたような抗凝固剤の量や期間では、その治癒過程に及ぼされる影響は明らかではなかった。Oxygel は適量を使用するかぎり著しい治癒障害はきたさないとされており⁵⁷⁻⁵⁹、今日一般的な局所止血剤として普及している^{60,61}。しかし、本実験においては照射創、対照創ともに、わずかながら骨新生が遅いような印象が得られ、Oxygel の影響かと思われた⁶²。レーザー照射を行った抜歯創の治癒過程を観察した報告も全くみられないが、レーザーが抜歯創治癒に及ぼす影響のおもな要因は、創表層における熱作用、特に辺縁歯肉の凝固壊死であると考えられる。抜歯創の速やかな治癒のためには、血餅による創面の保護と歯肉による創口の早期の閉鎖が最も重要で⁶¹、創口の閉鎖には初期の歯肉の内翻が重要であるという⁶²。こうした見地からすれば、レーザー照射を受けた抜歯創で創口周囲に健全な辺縁歯肉を欠くことは、治癒過程のうえで明らかに不利な要件といわざるを得ない。しかし、その影響は器質化や上皮化の開始時期に 1~5 日の遅延をきたすものの、抜歯後 14 日目には明らかな差異を残さないものであり、確実な止血という merit のためには、受け入れられる demerit とも考えられた。

全身療法はの進歩、および有効な局所処置の研究、開発から、今日では出血性素因を有する患者においても多くの場合で抜歯が可能である。しかし全身療法は必須であるが、可及的最小限に止める努力を惜しまないことも必要で、そこに局所処置の重要性が強調されている¹。Günther ら⁶³は補充療法に際しての肝炎やインヒビターの発生を防止し、ひいてはどうしても補充療法が必要となときに必要な効果が得られるよう、通常時の補充療法は可能なかぎり節減すべきであるとして、従来からある

局所止血剤により、補充療法なしに抜歯創の局所止血処置を行う工夫を報告している。それによると、二次的治癒を営ませる開放抜歯創の場合は、ゲラチン・レゾルシン・フォルムアルデヒドの混合物による抜歯窩の填塞、および一次閉鎖する抜歯創の場合はトロンビン浸漬ゲラチン・スポンジの填入である。Evans ら⁶⁴⁾は、因子活性1%以下で、かつ100ベセスダ単位のインヒビターを有する重症血友病A患者において、微晶質コラーゲン(Avitene: Alcon 研究所, 以下 MCH)を用いた局所止血処置により、補充療法なしに抜歯を行っている。この場合、抜歯後13日まで多少の後出血があったが、そのつど MCH の追加により control された。Ackermann ら¹²⁾や Grasser ら¹³⁾による Nd-YAG レーザーの応用も、出血性素因患者における全身療法の節減、ないしは全く行わずに抜歯を可能とする点に有意性が強調されている。

確かに補充療法や成分輸血には常に、肝炎やアナフィラキシー、抗体産生といった危険をはらんでおり、また第Ⅷ因子製剤では高フィブリノーゲン血症や、わずかながら含有する抗A、抗B血液型抗体によるO型患者での溶血といった問題も考えられている。Ⅷ、Ⅸ因子に対するインヒビターの発生は補充療法の普及に伴い増加している⁶⁵⁾ともいわれる。インヒビター陽性患者に対する全身療法としては、近年プロトロンビン複合体製剤によるバイパス療法が有望視されるに至ったが⁶⁶⁻⁶⁸⁾、反面Ⅸ因子に対するインヒビターを増強したり⁶⁹⁾、DIC 様の副作用も報告されている⁶⁹⁾。このように、出血性素因患者の全身療法にもさまざまな問題が提起されている。しかし、現在大多数の症例においては的確な全身療法と局所処置により、不快な症状の発現をみることなく良好な抜歯創治癒が営まれているのも事実である。

著者は Nd-YAG レーザーの特性、生体組織における作用等を勘案し、これがただちに現行の処置法にすべて取って代るべきものとは考えていない。その止血効果は確かに強力かつ持続的であるが、ある程度の組織障害も必ず随伴する。しかし、いったん適応条件が決定すれば、その手技ははるかに容易で、協力の得られにくい患者にも可能性が広がる。こうした臨床的利益と付随する欠点をバランス・シートにかけ、適応症を厳選すれば、口腔領域における止血手段としての Nd-YAG レーザーの有用性は最大限に発揮されるものと思える。なんらかの理由で、全身あるいは局所的な止血処置が、従来からの方法では著しく困難な状況に陥った場合には、考慮されてしかるべき手段であると考えられる。

結 語

Nd-YAG レーザーの止血効果に着目し、特に抜歯創への応用を目的として、その作用機序、有効性、抜歯創治癒過程に及ぼす影響ならびに周囲組織への影響につい

て実験的研究を行い、以下のような知見を得た。

1. Nd-YAG レーザーの止血効果はその照射条件および組織により異なり、出力15W時、家兎舌尖部における実質性出血では61W/cm²前後、家兎腸間膜血管では244W/cm²前後のパワー密度が最も有効であった。1回照射時間は2秒程度までが妥当と考えられた。

2. Nd-YAG レーザーによる止血機序の主たる要因は、血管内腔の狭小化や閉塞およびそれに伴う血栓の形成と考えられた。

3. 犬抜歯創における有効かつ安全な照射条件は、出力15W 前後で1回照射時間2秒以下の間欠照射が適当と思われた。

4. Nd-YAG レーザーは、抗凝固剤投与下の犬抜歯創においても有効な止血効果を示したが、完全止血に要する照射総エネルギー量は、局所止血剤(Oxycel)や圧迫等の補助的止血処置の併用により大幅な削減が可能であった。

5. 犬抜歯創(I₂)において照射総エネルギー量が1,000J 前後を越えると組織障害が強くなり、抜歯創の治癒は著しく遅延した。したがって、補助的止血処置や照射条件(パワー密度、照射時間など)を慎重に考慮し、必要最少限の照射に止めるよう努めるべきである。

6. Warfarin 投与下の犬抜歯創を照射総エネルギー量500J で止血すると、PT が健常値の2~3倍の間では対照創に抜歯後4日まで後出血を認めたが、レーザー照射創では後出血はみられなかった。その治癒過程では最初の2週間に遅延を認めたが、それ以降は対照との間に著明な差異はみられなかった。

7. Nd-YAG レーザーによる抜歯創の止血に際し、隣在組織に対する障害はほとんどみられなかった。しかし、同様な照射条件で歯に直接照射を行うと、3秒以上の連続照射および4秒以上の間欠照射で、歯髄障害を生じうる温度上昇が認められ、さらに血液層が歯の上にあるときはその熱作用も増強される傾向がみられ、抜歯創の下に未萌出の後継歯があるときは注意を要することが示唆された。

稿を終えるに臨み、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。病理組織学的所見にご校閲を賜った本学病理学第2講座佐々弘教授に深く感謝いたします。本研究遂行に際し、ご指導頂いた成田令博助教授、ならびにご援助、ご協力頂いた井田修司博士をはじめとする教職員諸兄に心より感謝の意を表します。

なお、本研究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)によるものであり、ここに付記して謝意を表します。

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105回東京医科大学医学会総会(東京), 昭和56年第107回東京医科大学医学会総会(東京), 昭和56年第26回日本口腔外科学会総会(横浜), 昭和56年第4回国際レーザー外科学会(東京)において口演発表した。

引用文献

- 1) 金田敏郎: 血友病における口腔出血管理に関する研究. 日口誌 21: 309 1972.
- 2) 松尾敏明: 口腔出血の緊急止血法. 日歯医会誌 28: 907 1975.
- 3) 小林 厚, 他: 特発性血小板減少性紫斑病患者の抜歯術における止血対策について. 日口外誌 23: 649 1977.
- 4) 松尾敏明: 血友病Aの口腔出血管理に関する研究(1), (2), (3). 日口外誌 24: 175, 441, 661 1978.
- 5) 池田正一, 他: 血友病. 初版, 全国ヘモフィリフ友の会, 名古屋, 1981, 439頁.
- 6) 下山正徳, 他: 抗白血球抗体, 抗血小板抗体の発現とその成分輸血の輸注効果に及ぼす影響. 日本臨床 35: 4146 1977.
- 7) 藤村欣吾, 他: 抗血小板抗体. 臨床医 7: 2542 1981.
- 8) Mulkey, T.F.: Management of dental problems including oral surgery. Proc XI th Cong WFH. Academia press, Tokyo, 1976, p111.
- 9) 小林 厚, 他: 循環抗凝血素 (inhibitor) が発生した血友病B患者の1症例. 日口外誌 24: 1306 1978.
- 10) 松尾敏明: 先天性凝血障害における口腔出血の治療. 歯科ジャーナル 14: 185 1981.
- 11) 金田敏郎, 他: 血友病. 初版, 全国ヘモフィリフ友の会, 名古屋, 1981, 461頁.
- 12) Ackermann, K., et al.: First Experiences with Wound Treatment with Nd-YAG Laser for Existent Hemorrhagic Diathesis. In Laser Surgery (Proc 1st Inter Sympo on Laser Surgery Israel 1975). Jerusalem Academic press, Jerusalem, 1976, p 236.
- 13) Grasser, V.H., et al.: Anwendungsmöglichkeiten von Laserstrahlen in der zahnärztlichen Chirurgie. Dtsch zahnärztl Z 32: 512 1977.
- 14) 霜田光一, 他: レーザーハンドブック 初版, 朝倉書店, 東京, 1978, 10頁.
- 15) Kiefhaber, P., et al.: Endoscopical control of massive gastrointestinal hemorrhage by irradiation with a high-power neodymium-YAG laser. Prog Surg 15: 140 1977.
- 16) 早田義博, 他: レーザーの臨床. メディカル・プランニング, 札幌, 1981, 356頁.
- 17) 天谷龍夫, 他: Nd-YAG laser のヒト膀胱腫瘍に対する影響. 日本レーザー医学会誌 1: 99 1980.
- 18) 水島和雄, 他: レーザーコアグレーターの基礎的検討と臨床への応用. Gastroenterological Endoscopy 21: 983 1979.
- 19) 吉村克納, 他: 実験的上部消化管出血に対するYAG, Argon レーザーの止血効果. 第3回医用レーザー研究会論文集: 95 1979.
- 20) 大下芳人, 他: 消化管出血に対する内視鏡的レーザー止血法の効果と限界. 日本レーザー医学会誌 3: 21 1982.
- 21) 辻村大次郎, 他: 高出力 Nd-YAG レーザーによる消化管出血に対する内視鏡的止血について. 日本レーザー医学会誌 1: 378 1980.
- 22) Dixon, J.A., et al.: Anatomy and techniques in segmental splenectomy. Surg Gynecol Obstet 150: 516 1980.
- 23) Martin, B.D., et al.: Laser scalpel for solid organ surgery. Am J Surg 139: 665 1980.
- 24) 岩崎 清, 他: Nd-YAG レーザーの外科手術への応用. 日本レーザー医学会誌 1: 38 1980.
- 25) Yamamoto, H., et al.: Potential of yttrium-aluminium-garnet laser in caries prevention. J Oral Pathol 3: 7 1974.
- 26) 山本 肇, 他: 超音波Qスイッチ Nd-YAG レーザーによる虫歯予防. 日本レーザー医学会誌 1: 317 1980.
- 27) Ohkubo, T., et al.: Experimental study of laser inhibition of dental caries in rats. In Laser-Tokyo '81(Proc 4th cong inter soc for laser surgery). Inter group, corp. Tokyo, 1981, p 12-5.
- 28) 庄司 茂, 他: Nd: YAG レーザー照射を象牙質表面に与えた時の象牙質及び歯髄の変化. 日本レーザー医学会誌 3: 559 1982.
- 29) 森岡俊夫, 他: 各種レーザー照射によるエナメル質耐酸性向上に関する研究(第1報~第3報). 日本レーザー医学会誌 3: 605, 613, 619 1982.
- 30) 井田修司: Nd-YAG レーザーの口腔組織に及ぼす影響と創傷治療に関する基礎的研究. 日口外誌 28: 652 1982.
- 31) Geboes, K., et al.: A microscopic and ultrastructural study of hemostasis after laser photocoagulation. Gastrointestinal Endoscopy 26: 130 1980.
- 32) 渥美和彦: ME入門講座6 初版, 金原出版, 東京, 1972, 251頁.
- 33) 桜井靖久: レーザ・メスの現況と将来について. 外科治療 29: 570 1973.
- 34) Lisanti, V.F., et al.: Thermal injury to normal dog teeth: in vivo measurements of pulp temperature increases and their effect on the pulp tissue. J D Res 31: 548 1952.
- 35) Pohto, M., et al.: Microscopic observations on living dental pulp. II The effect of thermal irritants on the circulation of the pulp in the

- lower rat incisor. *Acta odonto Scand* 16: 315 1958.
- 36) Postle, H.H., et al.: Pulp response to heat. *J D Res* 38: 740 1959.
- 37) Zach, L., et al.: Pulp response to externally applied heat. *OS OM OP* 19: 515 1965.
- 38) Adrian, J.C., et al.: Pulp effect of neodymium laser. *Oral Surg* 44: 301 1977.
- 39) 長澤明範, 他: レーザーの臨床, メディカル・プランニング, 札幌, 1981, 233頁.
- 40) 池田茂人, 他: YAG レーザー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.
- 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) Kikuchi, M., et al.: Spectral transmittance and reflectance of living tissues and change of their optical characteristics under Nd-YAG laser irradiation. 第3回医用レーザー研究会論文集. 医用レーザー研究会, 東京, 1979, 141頁.
- 43) 戸井田昌宏, 他: レーザーと生体の相互作用の理論的解析. 第3回医用レーザー研究会論文集, 医用レーザー研究会, 東京, 1979, 147頁.
- 44) 小沢康彦, 他: 計算機シミュレーションによるレーザー光と生体組織の相互反応の解析. *日本レーザー医学会誌* 1: 237 1980.
- 45) 菊地 真, 他: レーザーの臨床. メディカル・プランニング, 札幌, 1981, 69頁.
- 46) 菱本久美郎, 他: レーザー医学. 初版, 中山書店, 東京, 1980, 154頁.
- 47) Leher, F., et al.: Coagulation of Blood Vessels by Means of Argon Ion and Nd-YAG Laser Radiation. In *Laser Surgery* (Proc 1st Inter Sympo on Laser Surgery Israel 1975). Jerusalem Academic press, Jerusalem, 1976, p 178.
- 48) 鈴木荘太郎, 他: レーザー光の消化管粘膜に及ぼす影響 第2報: 胃粘膜変化の組織学的検討. *Gastroenterological Endoscopy* 22: 1743 1980.
- 49) Jain, K.K., et al.: Microvascular repair with neodymium-YAG Laser. *Acta Neurochirurgica Suppl.* 28: 260 1979.
- 50) Jain, K.K., et al.: Repair of small blood vessels with the Neodymium-YAG laser. *Surgery* 85: 684 1979.
- 51) 真木亮二: 抜歯創の血管新生に関する実験的研究. *岡山医誌* 72: 153 1959.
- 52) 野間弘康: 抜歯創の血管新生およびその経過に関する実験的研究. *歯科学報* 66: 202 1966.
- 53) 池田恒彦: 最近における抜歯創の治療機転に関する研究の総説. *歯科学報* 70: 1270 1970.
- 54) Meyer, W.: Die Heilung von Extraktionswunden unter abnormen Verhältnissen. *Ztschr Stomatol* 22: 521 1924.
- 55) Shearer, H.T.: Effect of cobalt-60 radiation on extraction healing in the mandibles of dogs. *J Oral Surg* 25: 115 1967.
- 56) Huebsch, R.F., et al.: A histopathologic study of extraction wounds in dogs. *Oral Surg* 28: 187 1969.
- 57) Nathan, A.S.: The use of oxidized cotton in dental hemostasis. *J Oral Surg* 6: 37 1948.
- 58) Gwinn, C.D., et al.: Oral use of absorbable oxidized cellulose in the prevention and treatment of postoperative hemorrhage. *J Am Dent Assoc* 36: 155 1948.
- 59) 田代隆一: 酸化セルロースの歯科口腔外科的応用. *歯科学雑誌* 8: 115 1952.
- 60) 成田令博: 歯科口腔外科の処方と注射. 第2版, 書林, 東京, 1979, 172頁.
- 61) 内田安信: 止血剤の使い方. *歯科ジャーナル* 14: 241 1981.
- 62) Lattes, R., et al.: Absorbable gauze in bone surgery. *Ann Surg* 124: 28 1946.
- 63) Günther, V.R., et al.: Möglichkeiten zur Einsparung gerinnungsaktiver Plasmafraktionen in der chirurgischen Stomatologie. *Stomatol DDR* 30: 384 1980.
- 64) Evans, B.E., et al.: Use of microcrystalline collagen for hemostasis after oral surgery in a hemophiliac. *J Oral Surg* 37: 126 1979.
- 65) 神谷 忠: 成分輸血と抗体産生. *臨床病理* 26: 291 1978.
- 66) Sonoda, T., et al.: Use of prothrombin complex concentrates in the treatment of a hemophilic patient with inhibitor of factor VII. *Blood* 47: 983 1976.
- 67) Yolken, R.H., et al.: Prothrombin complex concentrates. Use in treatment of hemophiliacs with factor VII inhibitors. *Am J Dis Child* 132: 291 1978.
- 68) 福武勝博, 他: Inhibitor 保有友友病患者に対するFEIBAの使用経験と試験管内観察. *日本輸血学会雑誌* 27: 546 1981.
- 69) Stenbjerg, S., et al.: Activated F. IX concentrate (FEIBA) used in the treatment of hemophilic patients with antibody to F. VII. *Acta Med Scand* 203: 471 1978.