

歯科領域における LLLT のエビデンス

— システマティックレビューとランダム化比較試験による現在の評価 —

渡 辺 聡 高 野 晃 本 郷 智 之
八 尾 香 奈 子 興 地 隆 史

東京医科歯科大学 (TMDU) 大学院医歯学総合研究科医歯学系専攻
口腔機能再構築学講座歯髄生物学分野

(受付 : 2018 年 1 月 23 日, 受理 : 2018 年 8 月 3 日)

A Review of LLLT in Dentistry: Current Evidence from Systematic Reviews and Randomized Clinical Trials

Satoshi WATANABE, Akira KOUNO, Tomoyuki HONGO,
Kanako YAO and Takashi OKIJI

Department of Pulp Biology and Endodontics, Division of Oral Health Sciences,
Medical and Dental Sciences Track, Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo, Japan

(Received: January 23, 2018, Accepted for Publication: August 3, 2018)

Abstract: Low reactive level laser therapy (LLLТ) has been applied to a variety of oral disorders, and efforts to prove its effectiveness have been conducted in various basic and clinical studies. Thus, clinical efficacy of LLLT in pain attenuation, wound healing, bone remodeling and neural regeneration, together with clinical safety, has been being recognized. Although no consensus still exists in the literature regarding the parameter and clinical protocol to use in LLLT, higher quality clinical studies, such as randomized clinical trials with placebo controls and systematic reviews with a meta-analysis, have been reported. The aim of this article is to review current evidence on the clinical efficacy of LLLT to various oral disorders, based on the results of recent randomized clinical trials and systematic reviews.

(J. Jpn. Soc. Laser Dent. 29 : 10 ~ 25, 2018 Reprint requests to Dr. WATANABE)

Key words=LLLТ, dental field, review

キーワード=LLLТ, 歯科領域, 総説

はじめに

1960 年に Maiman によって最初のレーザー発振が報告¹⁾されて以来, 50 数年の年月が流れた。レーザーの医療分野への応用は Zaret らを端緒とし²⁾, その嚆矢は Mester らの報告に遡る³⁾。歯科治療への応用は Goldman らの報告に始まっている⁴⁾。低出力レーザー治療 (Low reactive Level Laser Therapy ; LLLT) は, 照射による合併症や副作用がほとんどない光生物学的活性化反応を利用した治療法であり, 1988 年に T. Ohshiro らが LLLT の臨床的な概念と定義を発表し⁵⁾, その後 cold/cool laser, soft laser,

low power laser, biostimulation 等ともいわれてきたが, 2016 年 6 月に更新された米国レーザー医学会 (The American Society for Laser Medicine and Surgery ; ASLMS) の見解では photobiomodulation と表記することが提唱されている⁶⁾。ただし本稿では LLLT と表記する。

LLLТ は, 疼痛制御, 抗炎症作用, 創傷治癒促進, 血流改善, 神経機能の回復促進などを期待して臨床応用されており, これらは従来法には達成できない治療効果も含まれる。

LLLТ の一般的照射条件としては, 600 ~ 1,000nm の波長を用いて 50 ~ 200mW, 10 ~ 100Hz あるいは連続照射の出力にて 5 ~ 55mW/cm² の照射密度, 30 ~ 60 秒間の範

週に2～3回の治療を数週間行うことで臨床効果を得られるとされるが、照射対象によってはプラセボや従来法より効果が劣る結果も報告されている。LLLTの副作用はほとんど報告されておらず、FDA(米国食品薬品管理局)は目への直接照射以外は安全と認めている。ところが適切な条件を超えて照射してしまった場合は、LLLTの効果を十分に得られないこともある。

さらに対象疾患、照射部位、照射条件等は幅広く、患者の疼痛閾値、治癒能力などの相違もあり、術式の確立は容易と言えない。しかしながら近年では、プラセボ対照を用いたランダム化比較試験、あるいはシステマティックレビューおよびメタアナリシス解析を用いた、より質の高い調査研究においてもLLLTの有効性が示され始めている。

本稿では歯科領域におけるLLLTについて、ランダム化比較試験やシステマティックレビューの論文を中心に、現在の位置づけと評価を解説したい。

1. 顎関節症治療の疼痛緩和と機能改善

顎関節症は顎関節や咀嚼筋の疼痛、関節雑音、開口障害、あるいは顎関節運動異常を主要症候とする障害の包括的診断名であり、原因は顎関節の障害、咀嚼筋の障害、両方に由来するもの、全身疾患に由来するものに分類され⁷⁾、近年増加傾向を呈している。

従来法では鎮痛薬、筋弛緩薬等の薬物療法、外科治療、口腔習癖是正指導、機能訓練、スプリント等による改善を期待する。LLLTについては、顎関節あるいは筋、およびその両方に照射することで血流や炎症の改善およびCOX2阻害による疼痛誘発因子であるPGE2阻害が期待されている⁸⁾。

顎関節症に対するLLLTの影響に関して7編のシステマティックレビュー論文が発表されており⁸⁻¹⁴⁾、その中でメタアナリシスを含むものは4編である^{8,9,12,14)}。これらの中で1編のシステマティックレビュー論文⁹⁾のみLLLTは顎関節症に有効でなかったと結論づけているのに対して、4編^{8,11-13)}では顎関節症に有効と結論されている。さらに2編のシステマティックレビュー論文^{10,14)}は、LLLTの顎関節症疼痛への効果は限定的であるものの、顎関節機能(最大開口量、関節変位改善量)への効果は有意に促進されたとしている。これら7編のシステマティックレビュー論文から抽出された論文は、全部で16編のランダム化比較試験論文¹⁵⁻³⁰⁾から構成されていた。そのうち6編の論文^{17,19,21,24,26,30)}がLLLTはプラセボと同等、10編の論文^{15,16,18,20,22,23,25,27-29)}がプラセボと同等以上という結果であった(表1)。

また、最近のランダム化比較試験では、慢性顎関節症を有する患者82人に対し、LLLT+機能訓練、LLLTプラセボ+機能訓練、LLLT単独群に分け、780nm半導体レーザー60mW40sec、60J/cm²を照射し、顎関節および筋の

圧痛、顎関節状態筋機能状態を評価したところ、どの群も治療後に改善が認められ、LLLT+機能訓練群はLLLTプラセボ+機能訓練群およびLLLT単独群よりも有意に改善傾向を示したことが示されている³¹⁾。

顎関節症に対して、従来法にLLLTを併用することで、特に顎関節機能改善が促進される見込みがあるものの、顎関節症の疼痛軽減に関しては、より厳密な盲検化された疼痛評価やより詳細な顎関節症の病態に分けて、LLLTの有効性の有無の比較検討することが必要であると考えられる。

2. 薬剤関連顎骨壊死(Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MRONJ)治療

ビスホスホネート系薬剤は破骨細胞を抑制することにより骨吸収を阻害する薬剤で、骨粗鬆症や骨転移を有するがん等に対して有効性が高く、広く使用されている^{32,33)}。

しかしながら、ビスホスホネート系薬剤を服用した患者に対して顎骨に外科的侵襲が加わる治療を行った際に、難治性の顎骨壊死が生じることから^{32,33)}、国際的にその機序や予防に向け研究が行われている。顎骨への外科的侵襲として特に抜歯後に顎骨壊死を生じる割合が高まるとされる。またビスホスホネート以外の薬剤でも顎骨壊死が生じることもあり、米国口腔顎顔面外科学会(AAOMS)のポジションペーパーでは薬剤関連顎骨壊死(Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MRONJ)という名称を提唱し³³⁾、また顎骨壊死のステージ分類を0-3に分けている³³⁾。顎骨壊死に対して薬物療法や保存的的外科治療が選択されているものの、ステージ3では腐骨除去、搔爬等の保存的な外科処置の予後成績は27%と著しく低く、顎骨辺縁切除、区域切除等の積極的かつ侵襲の多大な外科処置も必要と考えられるようになってきた³⁴⁾(表2)。

Weberら³⁵⁾は、外科的あるいは非外科的顎骨壊死に対する治療の有効性の比較、およびEr:YAGレーザー(High Level Light Treatment: HLLT)とNd:YAGレーザー(LLLT)の有効性を検討したシステマティックレビューを報告している。ここでは10編のランダム化比較試験論文が抽出され、治癒率が示された論文は8編³⁶⁻⁴³⁾であった。LLLTを使用あるいは併用することで70～100%の治癒率が得られており、外科処置単独よりもレーザーを使用することにより、それぞれ治癒率の同等もしくは増加を認めている(表3)。LLLTは骨有機質と骨芽細胞の分化増殖を促進および分化した骨芽細胞が活性化され、骨形成を促進するとされる³⁸⁾。

またEr:YAGレーザーによるHLLTでは殺菌性を有し、最小限の侵襲で正確な骨の蒸散と生体刺激作用を期待できるとされている^{38-40,43)}。

MRONJに対する外科的治療法あるいは薬物療法の有効性の比較、およびこれらの治療法との併用療法として

表 1 顎関節症に対する LLLT の効果に関するランダム化比較調査論文

	患者数	レーザーの種類	照射条件				照射部位	結果
			エネルギー密度 (J/cm ²)	平均出力 (mW)	照射時間 (s)	治療回数 (回)		
Conti (1997) ¹⁵⁾	20	AsGaAl: 830	3.5	79	40	3 (3回/週)	顎関節・筋	LLLT > placebo
Kulekciouglu (2003) ¹⁶⁾	32	AsGa: 904	3	17	NR	15	顎関節・筋	LLLT > placebo LLLT = placebo
Venancio (2005) ¹⁷⁾	30	AsGaAl: 780	6.3	30	10	6 (2回/週)	顎関節	LLLT = placebo
Mazzetto (2007) ¹⁸⁾	48	AsGaAl: 780	89.7	70	10	8 (2回/週)	顎関節	LLLT > placebo
Cunha (2008) ¹⁹⁾	40	AsGaAl: 830	100	500	20	4 (1回/週)	顎関節・筋	LLLT = placebo
Carrasco (2008) ²⁰⁾	14	AsGaAl: 780	105	70	60	8 (2回/週)	顎関節	LLLT > placebo LLLT = placebo
Emshoff (2008) ²¹⁾	52	HeNe: 632.8	1.5	30	120	16 ~ 24 (2 ~ 3回/週)	顎関節	LLLT = placebo
Shirani (2009) ²²⁾	16	InGaAl: 660 AsGa: 890	6.2 1	17.3 1.8	360 600	6 (2回/週) 16 (2回/週)	筋	LLLT > placebo
Santos (2010) ²³⁾	50	AsGaAl: 830	100	40	16	1	顎関節・筋	LLLT > placebo
Vanezian (2010) ²⁴⁾	48	AsGaAl: 780	25 60	50 60	20 40	16 (2回/週) 8 (2回/週)	筋	LLLT = placebo
Marini (2010) ²⁵⁾	69	AsGa: 904	NR	45,000	1,200	10 (2回/週)	顎関節・筋	LLLT > placebo
Sattayut (2012) ²⁶⁾	20	AsGaAl: 830	21.4	60	40	NR	顎関節・筋	LLLT = placebo
da Silva (2012) ²⁷⁾	30	AsGaAl: 780	105	70	60	10 (2回/週)	顎関節・筋	LLLT > placebo
Ferreira (2013) ²⁸⁾	40	AsGaAl: 780	112.5	50	90	12 (1回/週)	顎関節・筋	LLLT > placebo
Demikol (2014) ²⁹⁾	20	Nd:YAG: 1064	8	250	20	10 (2回/週)	顎関節	LLLT > placebo
Ahrari (2014) ³⁰⁾	20	AsGaAl: 830	3.4	80	120	12 (3回/週)	筋	LLLT = placebo

表 2 MRONJ のステージ分類とその治癒率 文献 33, 34) より改変

ステージ	臨床症状・画像所見		治療方法	治癒率		
	臨床症状	画像所見		薬物療法	保存的 外科処置	積極的 外科処置
0	骨露出・壊死なし 口腔粘膜潰瘍	歯槽骨硬化・抜歯窩残存	抗菌性含嗽剤, 洗浄, 局所抗菌薬塗布等の 保存的薬物療法	33% (5/15)	72% (26/36)	87% (27/31)
1	無症状で感染を伴わない 骨露出・壊死・瘻孔	歯槽骨硬化・抜歯窩残存	長期複数抗菌薬投与 腐骨除去, 壊死骨搔爬, 顎骨切除	24% (13/55)	79% (149/189)	96% (114/119)
2	疼痛・発赤・排膿感染等 を伴う骨露出・壊死・瘻孔	歯槽骨から顎骨に及ぶびまん性硬 化・骨溶解混合像, 骨膜反応, 腐骨 形成, 上顎洞炎, 下顎管の肥厚	腐骨除去, 壊死骨搔爬, 感染源歯牙抜歯, 点滴による栄養維持, 顎骨辺縁, 区域切除	0% (0/7)	27% (3/11)	81% (50/62)
3	歯槽骨を超えた骨露出・ 壊死	周囲骨への硬化・骨溶解像, 骨膜反応, 上顎洞底骨溶解, 下顎骨病的骨折				

の Nd:YAG レーザーによる LLLT の有効性を検討した Vescovi らの報告⁴⁴⁾ では, BRONJ 罹患患者 (101 名 151 部位) を薬物療法群, 薬物療法+LLLT 群, 外科的治療群, 外科的治療+LLLT 群に分け, 少なくとも 6 ヶ月以上

の予後成績が評価されている。

この際, Nd:YAG レーザー照射 (LLLT) は 1.25W, 15Hz, 268.81W/cm² の条件で行われ, また外科的治療+LLLT 群では Er:YAG レーザーによる腐骨・不良肉芽除去 (HLLT):

表 3 MRONJ のランダム化比較調査の治癒率

治療	患者数 (人)	レーザーの 種類 (nm)	照射条件				照射回数 (回)	照射部位	結果 (成功率)
			エネルギー 密度 (J/cm ²)	平均出力 (mW)	照射時間 (s)				
Vescovi (2007) ³⁶⁾	薬物療法	3						33.3%	
	薬物療法+外科処置	7						42.9%	
	薬物療法+非外科処置 + LLLT	2	Nd:YAG	167.94	1,250	300	2 (術中/ 薬物療法時)	軟組織	100%
	非外科処置+外科処置 + LLLT	7	Nd:YAG	167.94	1,250	300	2 (薬物療法/ 外科時)	軟組織	85.7%
Vescovi (2008) ³⁷⁾	薬物療法	8						12.5%	
	薬物療法+外科処置	6						66.6%	
	薬物療法+ LLLT	6	Nd:YAG	167.94	1,250	300	2 (術中/ 薬物療法時)	骨・軟組織	50%
	薬物療法+外科処置 + LLLT	8	Nd:YAG	167.94	1,250	300	2 (薬物療法/ 外科時)	骨・軟組織	75%
Atalay (2011) ³⁸⁾	外科処置	10						40%	
	HLLT + LLLT	10	Er:YAG Nd:YAG	NR 6.25	4,000 250	NR 60	1 (術中) 1 (術中)	骨・軟組織 骨・軟組織	70%
Manfredi (2011) ³⁹⁾	薬物療法	5						40%	
	薬物療法+ LLLT	7	Nd:YAG	268.57	1,250	300	1 (術中)	骨・軟組織	57.1%
	外科処置	4						100%	
	外科処置 (HLLT) + LLLT	6	Er:YAG Nd:YAG	NR 268.57	NR 1,250	NR 300	1 (術中) 1 (術中)	骨・軟組織	100%
Vescovi (2012) ⁴⁰⁾	薬物療法	32 (部)						18.7%	
	薬物療法+ LLLT	37 (部)	Nd:YAG	268.57	1,250	300	1 (術中)	骨・軟組織	29.7%
	外科処置	17 (部)						64.7%	
	外科処置+ LLLT	39 (部)	Nd:YAG	268.57	1,250	300	1 (術中)	骨・軟組織	74.3%
	HLLT	41 (部)	Er:YAG	50 ~ 60	5,000 ~ 9,000	NR	1 (術中)	骨・軟組織	92.6%
Martins (2012) ⁴¹⁾	薬物療法	3						33.3%	
	薬物療法+外科処置	5						60.0%	
	薬物療法+外科処置 + LLLT + PRP	14	InGaAlP: 660nm	6	40	6	1 (術中)	骨・軟組織	85.7%
Vescovi (2013) ⁴²⁾	薬物療法	13 (部)						0.0%	
	薬物療法+ LLLT	17 (部)	Nd:YAG	268.57	1,250	300	1 (術中)	骨・軟組織	41.2%
	外科処置	13 (部)						46.2%	
	HLLT + LLLT	12 (部)	Nd:YAG Er:YAG	268.57 50 ~ 60	1,250 5,000 ~ 9,000	300 NR	1 (術中) 1 (術中)	骨・軟組織 骨・軟組織	83.3%
Vescovi (2012) ⁴³⁾	薬物療法	12 (部)						16.6%	
	薬物療法+ LLLT	27 (部)	Nd:YAG	268.81	1,250	300	1 (術中)	骨・軟組織	33.3%
	外科処置	17 (部)						52.9%	
	HLLT + LLLT	45 (部)	Nd:YAG Er:YAG	268.81 50 ~ 60	1,250 5,000 ~ 9,000	300 NR	1 (術中) 1 (術中)	骨・軟組織 骨・軟組織	73.3%

250～300mJ, 25～30Hz, 50～60W/cm²) が併用されている。その結果、有効率は薬物療法群 25%, 薬物療法+LLLT 群 66.6%, 外科的治療群 52.9%, 外科的治療+LLLT 群 73.3%であり, Nd:YAG レーザーによる LLLT を併用することで薬物療法および外科的治療 (HLLT 含む) とも成功率が向上する可能性が示唆されている⁴⁴⁾。

しかしながら, 今後より厳密な MRONJ のステージに応じたランダム化比較試験および長期予後調査が必要である。

3. 矯正治療における歯の移動促進と疼痛緩和

矯正治療は不正咬合患者の顎や歯を再構築し, 正常咬合に誘導することで機能的, 形態的, 審美的な障害を取り除くことを目的として行われ⁴⁵⁾, 通常は治療に長期間を要し, 歯の移動を促進させる目的で LLLT 照射の有効性が示唆されている⁴⁶⁾。矯正の歯体移動は骨の吸収と添加によるものであり, LLLT は骨芽細胞と破骨細胞のミトコンドリアでの ATP 産生を促進し, 細胞活性を賦活化することによりその矯正速度を亢進すると考えられている⁴⁶⁻⁴⁹⁾。

矯正の歯体移動の促進効果に関するシステマティックレビュー⁴⁶⁾では, 9 編のランダム化比較調査論文のうち 6 編⁴⁷⁻⁵²⁾が適格なランダム化比較調査した論文であった (表 4)。その結論として低めの LLLT 照射出力 (5～8J/cm²) では高めの LLLT 出力 (20～25J/cm²) よりも有効である結果になりやすく, LLLT を併用した矯正治療は従来法よりも歯の移動が促進される可能性があるとしている。

また, 治療中に機械的な力 (矯正力) が歯に加わることからしばしば疼痛を伴うが LLLT の組織内の抗炎症作用を応用することで疼痛緩和を図られている⁵³⁾。コクランライブラリーのシステマティックレビューでは, プラセボ群に

対して 6 時間, 1 日後, 3 日後, 7 日後で比較したところ, 6 時間, 3 日後, 7 日後で LLLT 群が矯正治療時の疼痛を有意に緩和したとの結果から有効性が示唆されている⁵⁴⁾。

4. インプラント治療におけるオッセオインテグレーション促進

インプラント治療は歯の欠損に対して歯槽骨内に外科的にインプラント体を植立し, これに支持された上部構造を用いて咬合機能と審美的回復を図ることを目的とする⁵⁵⁾。

インプラント体の多くはチタンであり, 骨組織とインプラント体の接触性結合 (osseo-integration; オッセオインテグレーション) を図る⁵⁵⁾。この結合を促進する事を目的として, LLLT の応用の有効性が動物実験および臨床研究で検討されている⁵⁶⁻⁵⁸⁾。LLLT は骨有機質と骨芽細胞の分化増殖を促進および骨芽細胞数が活性化し, 結果として骨形成を促進によるオッセオインテグレーション促進が生じると考えられる⁵⁶⁾。

これまで発表されたシステマティックレビューでは, 動物を用いた研究⁵⁶⁾では LLLT がインプラントの安定性を高めるとされているものの, 臨床研究では LLLT の有効性について肯定⁵⁷⁾, 否定⁵⁸⁾ 双方の見解がみられる。いずれにしても, これらの報告は照射条件の異なる少数の論文に基づいており, 統計学的解析も適切と言えないことから, 現時点での評価は難しいと考えられる。しかしながら, オッセオインテグレーションを促進する従来法も存在しないため, 今後の臨床研究が望まれる。

5. 象牙質知覚過敏症治療

生活歯において象牙質の露出をきたし, 同部への様々な

表 4 矯正治療の歯体移動の LLLT の効果に関するランダム化比較調査論文

	患者数	レーザーの波長 (nm)	照射条件				結果			
			エネルギー密度 (J/cm ²)	平均出力 (mW)	照射時間 (s)	治療回数 (回)	1 週後	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後
Limpanichkul (2006) ⁴⁷⁾	12	AsGaAl: 860	25	100	184	9 (3 回/月)	NR	LLLT = placebo	LLLT = placebo	LLLT = placebo
Doshi-Mehta (2012) ⁴⁸⁾	30	AsGaAl: 810	20	80	100	28 (4 回/15 日)	NR	NR	NR	LLLT > placebo
Cruz (2004) ⁴⁹⁾	11	AsGaAl: 780	5	20	100	8 (4 回/月)	NR	NR	LLLT > placebo	NR
Wang (2007) ⁵⁰⁾	17	AsGaAl: 780	5	20	100	8 (1 回/週)	NR	NR	LLLT > placebo	NR
Souza (2011) ⁵¹⁾	13	AsGaAl: 780	5	20	100	12 (3 回/月)	NR	LLLT > placebo	LLLT > placebo	LLLT > placebo
Fujiyama (2008) ⁵²⁾	90	CO ₂	NR	2,000	60	1 (術後)	LLLT > placebo	NR	NR	NR

表 5 象牙質知覚過敏に対する LLLT の効果に関するランダム化比較調査論文

	患者数	レーザーの波長 (nm)	照射条件				結果
			エネルギー 密度 (J/cm ²)	平均出力 (mW)	照射時間 (s)	治療回数 (回)	
Dilsiz (2010) ⁶⁵⁾	24	AsGaAl: 880	2	100	25	1 (術中)	LLLT > placebo
Gentile (2004) ⁶⁶⁾	32	InGaAl: 670	4	15	120	1 (術中)	LLLT = placebo
Gerschman (1994) ⁶⁷⁾	71	AsGaAl: 830	1.8	30	620	1 (術中)	LLLT > placebo
Orhan (2011) ⁶⁸⁾	16	AsGaAl: 655	4	25	160	1 (術中)	LLLT > placebo
Sicilia (2009) ⁶⁹⁾	45	AsGaAl: 810	NR	1.5 ~ 2.5	60	1 (術中)	LLLT > placebo
Vieira (2009) ⁷⁰⁾	30	InGaAl: 660	1.5	30	120	1 (術中)	LLLT = 薬剤塗布 = placebo
Yilmaz (2011a) ⁷¹⁾	48	AsGaAl: 810	NR	30	60	1 (術中)	LLLT > placebo
Yilmaz (2011b) ⁷²⁾	72	AsGaAl: 810	NR	500	60	1 (術中)	LLLT > placebo

刺激による一過性の疼痛を主症状とする疾患を象牙質知覚過敏症という⁵⁹⁾。通法では露出した象牙質を薬剤にて封鎖する方法や欠損部を修復する方法が行われている。レーザーの応用については、作用機序は完全に明らかにはなっていないが、①半導体レーザー等の透過型レーザーによる LLLT 作用により歯髄神経を鈍麻させる⁶⁰⁾、あるいは象牙質内に存在する象牙芽細胞の生体活性を高め、第三象牙質の添加を促進する機序⁶¹⁾、②Er:YAG レーザーや CO₂ レーザー等の表面吸収型レーザーを低出力で使用し、象牙細管内容液のタンパク質を凝固させる機序⁶⁰⁾、③CO₂ レーザーを高出力にて照射、あるいは黒インク等を塗布後に Nd:YAG レーザーを高出力にて照射し、象牙質表面を融解し封鎖することにより刺激を遮断させる⁶²⁾、あるいは C 線維や Aβ 線維の直接的な神経遮断する機序⁶³⁾ が考えられている。

象牙質知覚過敏症に対する LLLT の影響について、プラセボと比較してどの程度影響があるかについて調べたシステマティックレビューにおいて⁶⁴⁾、抽出された 8 論文から LLLT とプラセボ間に有意差を認めたという報告⁶⁵⁻⁷²⁾ (表 5) がある一方で、プラセボの影響も小さくなく、薬剤塗布による従来法と比較して有意差がなかったという報告⁷³⁾ もあり、現時点において、簡易に行える従来法の代替として推奨されるものではないと考えられる。

6. 感染根管治療後の疼痛緩和

感染根管とは種々の要因により、持続的な細菌性刺激が根管を經由して根尖歯周組織に波及し、これに対する生体防御反応として根尖性歯周炎が発症する⁷⁴⁾。感染根管治療は根尖性歯周炎の治療を目的として、根管を切削 (根管形成)、殺菌消毒した後、緊密に充填材料で封鎖する治療法である⁷⁵⁾。

感染根管治療では種々の刺激により術後痛が生じること

があり、これを LLLT の組織内の抗炎症作用を応用することで疼痛緩和により緩和しようとする試みがなされている^{76,77,79,80)} (表 6)。ランダム化比較試験において 36 人の患者に対して、根管形成後、根尖部周囲に 970nm 半導体レーザーを 0.5W、30 秒間照射した群とプラセボ群に分けて VAS 値を比較したところ、術後 1 ~ 4 日までは LLLT 照射した群が有意に低い VAS 値を示し、その後 5 ~ 7 日後に有意差は認めなかった⁷⁶⁾ という報告や、50 人の患者に対して 800nm 半導体レーザーを 80 秒間照射した群とプラセボ群に分けて VAS 値を比較した際、術後 4 時間から 8 時間後で LLLT 照射した群において有意に VAS 値が低く、術後 1 ~ 3 日後に有意差は認めなかったという報告⁷⁷⁾ がなされている。

また、通常感染根管治療が奏効しない症例において、根尖切除術が選択されることもある。この外科手術後の疼痛緩和を目的に術野に LLLT を行ったコクランライブラリーのシステマティックレビュー⁷⁸⁾ では、1 編のランダム化比較試験論文⁷⁹⁾ が抽出されている。すなわちこの論文では、直径 5 mm 以内の根尖病変を有する根尖切除術の必要な患者 72 人を実験群、プラセボ群、対照群の 3 群に分け、実験群では 680nm 半導体レーザー 75mW を術中に根管窩洞内および骨窩洞内に 1 分間照射し、さらに術後 1, 3, 7 日後に合計 3 ~ 4 J/cm² 照射し術後疼痛の評価が行われている。その結果、LLLT 群およびプラセボ群は対照群よりも有意に疼痛が小さいが、LLLT 群とプラセボ群に有意差を認めなかったと報告している⁷⁹⁾。

他のランダム化比較試験では根尖病変を有する根尖切除術の必要な患者 52 人に対し、実験群、プラセボ群に分け、LLLT 群では根尖切除術後縫合部に対して 810nm 半導体レーザーを同部から 10mm の位置に固定して 50mW、150 秒間、合計 7.5J/cm² 照射し術後疼痛の評価しており、LLLT 群はプラセボ群よりも術後 1 日目のみに有意に疼痛が小さ

表 6 根管治療および根尖切除術に対する LLLT の効果に関するランダム化比較調査論文

治療	患者数	レーザーの波長 (nm)	照射条件				結果	
			エネルギー密度 (J/cm ²)	平均出力 (mW)	照射時間 (s)	治療回数 (回)		
根管治療	Arslan (2017) ⁷⁶⁾	36	AsGaAl: 970	NR	500	30	1 (術後)	LLLT > placebo (術後 1 ~ 4 日), LLLT = placebo (術後 5 ~ 7 日)
	Pawar (2014) ⁷⁷⁾	50	AsGaAl: 800	NR	NR	80	1 (術後)	LLLT > placebo (術後 4 ~ 8 時間), LLLT = placebo (術後 1 ~ 3 日)
根尖切除術	Payer (2005) ⁷⁹⁾	72	InGaAl: 660	3 ~ 4	75	60	4 (術中, 1, 3, 7日後)	LLLT = placebo > control
	Kreisler (2004) ⁸⁰⁾	52	AsGaAl: 810	7.5	50	150	1 (術後)	LLLT > placebo (術後 1 日), LLLT = placebo (術後 2 ~ 7 日)

かった (2 ~ 7 日では有意差なし) と報告⁸⁰⁾している。

感染根管治療および根尖切除術後の疼痛緩和に関して現在報告されている LLLT の有効性については、照射方法が論文間で異なり論文数も少ないことから評価は困難である。その有効性の評価は、質の高い多数のランダム化試験が報告された後、行われるべきである。

7. 歯周病治療の歯周ポケットの改善と歯周外科治療後の疼痛緩和

歯周病は歯周病原細菌等によって歯周組織に起こる炎症性破壊性疾患であり、その治療 (歯周治療) は原因除去を主体とした歯周基本治療、歯周外科治療等で構成される⁸¹⁾。LLLT を併用した歯周治療では炎症関連サイトカインの産出、放出を抑制することで局所免疫応答を変化させると考えられている⁸²⁾。関連するシステマティックレビュー⁸²⁾では、8 編のランダム化比較試験論文が最終的に抽出されている⁸³⁻⁹⁰⁾ (表 7)。それらの報告では歯周基本治療に対する LLLT の併用は 1 ~ 2 ヶ月後における歯周ポケットの改善に有効であったものの、3 ~ 6 ヶ月後の歯周ポケットの改善には従来法と有意差はなかったとされており、より長期に渡る有効性を備え照射手法の確立が望まれる。

また、歯周外科治療は、歯周基本治療を行っても深い歯周ポケットが残存している場合、あるいは軟組織および硬組織の形態異常により口腔内清掃不良や歯周炎の再発が起りやすい場合等に適用される⁸¹⁾。歯肉を剥離したのち明視下で歯石および炎症性肉芽組織を搔爬し、歯周ポケットの除去もしくは減少を目的とするフラップ手術、あるいは歯周ポケットの減少や除去を目的とした歯肉切除術の必要な患者において、LLLT の組織内の抗炎症作用、細胞活性を賦活化作用の応用により早期の創傷治癒や疼痛緩和に有効であったとの報告がみられる⁹¹⁻⁹⁸⁾。

遊離歯肉移植 (歯肉の一部を切離し必要部位に移植する手術法) においても、LLLT が術後の疼痛緩和および創傷

治癒に有効であったという報告⁹⁹⁾がなされている一方で、疼痛緩和や創傷治癒に有効でなかったという報告¹⁰⁰⁾もある。より大規模な患者数によるランダム化比較試験、スプリットマウスデザイン (同一患者の左右顎による比較) の適用、より適切な照射条件の追究などが必要と考えられる。

8. 下顎埋伏智歯抜歯後の疼痛緩和

下顎埋伏智歯の抜歯では歯槽骨の切削や歯牙の分割を行うことが多く、術後痛や開口障害、腫脹を生じることがある¹⁰¹⁾。LLLT はサブスタンス P、ヒスタミン、ドーパミンおよび PGE2 (COX2 阻害) 等の疼痛誘発因子を抑制することで炎症性疼痛を緩和すると考えられており¹⁰²⁾、LLLT の応用による疼痛緩和を図る試みがなされている¹⁰³⁻¹⁰⁹⁾。

システマティックレビュー¹⁰²⁾では 6 編のランダム化比較試験論文¹⁰³⁻¹⁰⁸⁾が抽出され術後 1 ~ 3 日、7 日で LLLT は有意に疼痛、開口障害、腫脹を緩和するとしている (表 8) が、他の報告¹⁰⁹⁾では LLLT は開口障害には有効であるものの疼痛、腫脹には有効でないという結果が提示されている。今後さらに数多くのランダム化比較試験研究が望まれる。

9. 口腔灼熱症候群の疼痛緩和

口腔灼熱症候群 (burning mouth syndrome) とは、3 ヶ月以上 1 日 2 時間を超えて連日再発を繰り返す口腔内の灼熱感、あるいは異常感覚で、臨床的に明らかな原因病巣を認めないものとして定義され、その原因は不明なことも多く、末梢および中枢反射弓経路や皮質興奮過程の機能障害等による中枢神経の問題、心因的な問題が関連していると考えられている^{110,111)}。口腔灼熱症候群の治療に関して LLLT によって鎮痛効果を有する β エンドルフィンやエンケファリンの合成および放出の増加、C 繊維の脱分極を阻害し、ブラジキニン分泌を減少させる、あるいは ATP 合成の増強等により疼痛緩和が生じると考えられている¹¹¹⁾。口腔灼熱症候群の疼痛緩和を試みたシステマティックレビュー¹¹¹⁾

表 7 歯周病治療および歯周外科治療に対する LLLT の効果に関するランダム化比較調査論文

治療	患者数	レーザーの波長 (nm)	照射条件				結果	
			エネルギー密度 (J/cm ²)	平均出力 (mW)	照射時間 (s)	治療回数 (回)		
Angelov (2009) ⁸³⁾	60	InGaAl: 630 ~ 670	1.875	25	15	5, 10 (術後 5, 10 日間)	SRP + LLLT > SRP	
Pesevska (2012) ⁸⁴⁾	60	InGaAl: 630 ~ 670	1.875	25	15	5, 10 (術後 5, 10 日間)	SRP + LLLT > SRP	
Aykol (2011) ⁸⁵⁾	36	AsGaAl: 808	4	250	10 ~ 20	3 (術後 1, 2, 7 日後)	1, 2ヶ月 SRP + LLLT > SRP	
Calderin (2013) ⁸⁶⁾	27	InGaAl: 670	NR	200	60	8 (8回 / 3ヶ月)	2ヶ月 SRP + LLLT > SRP	
Lai (2009) ⁸⁷⁾	14	He-Ne: 632	1.7	200	600	8 (8回 / 3ヶ月)	3, 6ヶ月 SRP + LLLT = SRP	
非外科的歯周治療								
Makhlouf (2012) ⁸⁸⁾	16	AsGaAl: 830	3	100	60	3 (術後 1, 2, 7 日後)	1ヶ月 SRP + LLLT > SRP 3, 6ヶ月 SRP + LLLT = SRP	
Qadri (2005) ⁸⁹⁾	17	InGaAl: 635	4.5	10	90	6 (術後 6回 / 6週)	SRP + LLLT > SRP	
		AsGaAl: 830	8.75	250	10 ~ 20	6 (術後 6回 / 6週)	SRP + LLLT > SRP	
Ribeiro (2008) ⁹⁰⁾	10	AsGaAl: 780	35	70	20	3 (術前, 1, 2 日後)	LLLT = Control	
		InGaAl: 635	8.8	35	10	3 (術前, 1, 2 日後)		
Amorim (2006) ⁹¹⁾	外科的歯周治療	20	InGaAl: 685	4	50	10 ~ 20	7 (術後, 3 日後, 5回 / 5週)	LLLT > Control (3日, 3, 4 週後)
Ozcelik (2008) ⁹²⁾	歯肉切除・整形術	20	588	4	120	600	4 (術後 3, 7, 15 日後)	LLLT > Control
Sobouti (2014) ⁹³⁾	歯肉切除術	30	940	NR	900	30	1 (術後 2 時間後)	LLLT > Control
Ozturan (2011) ⁹⁵⁾	歯肉弁歯冠側移動術	74	588	4.28	120	600	7 (術後 7回 / 週)	LLLT > Control
Sanz-Moliner (2012) ⁹⁸⁾	フラップ術	13	810	4	100	40	1 (術直後)	LLLT > Control
Moslemi (2014) ⁹⁹⁾	遊離歯肉移植術	12	660	NR	200	32	1 (術直後)	LLLT > Control
Almeida (2009) ¹⁰⁰⁾		10	AsGaAl: 660	10	40	20	1 (術直後)	LLLT = Control

では 10 編の論文¹¹²⁻¹²¹⁾ が抽出されており、その中でランダム化比較試験論文は 5 編¹¹²⁻¹¹⁶⁾ であったが、うち 4 編¹¹²⁻¹¹⁵⁾ で LLLT 照射が痛みの減少に有効であったと報告されている。さらに 3 編の臨床調査¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾ および 2 編の症例報告^{120, 121)} では、LLLT 照射が 47 ~ 80.4% の症例で痛みを減少させたとの結果が得られている (表 9)。

また、照射条件や波長を変えて比較したランダム化比較

試験では、1 回 / 1 週間計 10 回照射よりも 3 回 / 1 週間計 9 回照射した群が有意に痛みを減少させ、635nm よりも 810nm の波長の半導体レーザーの方が効果を認めたとの結果が報告されている¹²²⁾。

口腔灼熱症候群においても他に有効な治療方法が少ないこともあり、照射条件等を検討し今後のさらなる質の高い臨床調査が期待される。

表 8 下顎埋伏智歯の抜歯後疼痛に対する LLLT の効果に関するランダム化比較調査論文

研究者数	レーザーの波長 (nm)	照射条件				治療回数 (回)	疼痛改善値 (VAS)	結果						
		エネルギー密度 (J/cm ²)	平均出力 (mW)	照射時間 (s)	開口改善量 (mm)			腫脹減少量 (cm)						
					3日以内			7日後	3日以内	7日後	3日以内	7日後		
Kazancioglu (2013) ¹⁰³⁾	AsGa:Al: 808	4	100	120	4 (術直後, 1, 3, 7日後)	LLL T > control (1, 3日後)	LLL T > control	LLL T > control	LLL T > control	LLL T > control	LLL T > control	LLL T > control	LLL T > control	LLL T > control
Ferrante (2013) ¹⁰⁴⁾	980	NR	300	180	2 (術直後, 1日後)	LLL T > control (1, 2, 3日後)	LLL T = control	LLL T = control	LLL T = control	LLL T = control	LLL T = control	LLL T = control	LLL T = control	LLL T = control
Lopez-Ramirez (2012) ¹⁰⁵⁾	AsGa:Al: 810	4	400	32	4 (術直後, 1, 2, 3日後)	LLL T = control	LLL T = control	LLL T = control	LLL T = control	LLL T = control	LLL T = control	LLL T = control	LLL T = control	LLL T = control
Amarillas-Escobar (2010) ¹⁰⁶⁾	AsGa:Al: 810	4	100	NR	4 (術直後, 1, 2, 3日後)	LLL T > control (1, 2日後)	LLL T = control	LLL T = control	LLL T = control	LLL T = control	LLL T = control	LLL T = control	LLL T = control	LLL T = control
Aras (2010) ¹⁰⁷⁾	AsGa:Al: 810	4	100	120	1 (術直後)		LLL T > placebo	LLL T > placebo	LLL T > placebo	LLL T = placebo	LLL T = placebo	LLL T = placebo	LLL T = placebo	LLL T > placebo
Roynedal (1993) ¹⁰⁸⁾	AsGa:Al: 830	NR	40	NR	2 (術直後, 術後)	LLL T = placebo (1日後)	LLL T > placebo	LLL T > placebo	LLL T > placebo	LLL T = placebo	LLL T = placebo	LLL T = placebo	LLL T = placebo	LLL T > placebo

表 9 口腔灼熱症候群の疼痛緩和に対する LLLT の効果に関するランダム化比較調査論文

	患者数	レーザーの種類	照射条件				結果	
			エネルギー密度 (J/cm ²)	平均出力 (mW)	照射時間 (s)	治療回数 (回)	VAS	OHIP (Quality of life)
Sugaya (2016) ¹¹²⁾	23	AsGaAl: 790	6	20	50	4 (2回/週)	LLLT > placebo	NR
Arbabi-Kalati (2015) ¹¹³⁾	20	InGaAl: 630	NR	30	10	8 (2回/週)	LLLT > placebo	LLLT > placebo
		830	176	100	50	10 (1回/週)	LLLT > placebo	LLLT > placebo
Spanemberg (2015) ¹¹⁴⁾	78	830	176	100	50	9 (1回/週)	LLLT > placebo	LLLT > placebo
		635	72	35	58	27 (3回/週)	LLLT = placebo	LLLT > placebo
Arduino (2016) ¹¹⁵⁾	33	AsGaAl: 980	10	300	10	10 (2回/週)	LLLT > clomazepam	NR
Pezlj-Ribaric (2013) ¹¹⁶⁾	40	AsGaAl: 790	3	30	100	20 (5回/週)	LLLT = control	NR

表 10 神経障害性疼痛の緩和に対する LLLT の効果に関するランダム化比較調査論文

	患者数	レーザーの波長 (nm)	照射条件				結果	
			エネルギー密度 (J/cm ²)	平均出力 (mW)	照射時間 (s)	治療回数 (回)	VAS	
Bashiri (2013) ¹²⁶⁾	60	780	2.5	NR	600	8 (2週)	LLLT > placebo	
Zinman (2004) ¹²⁷⁾	50	905	9	60	600	8 (2週)	LLLT > placebo	
Artés-Ribas (2012) ¹²⁸⁾	3	830	8 ~ 15	70	NR	9 (2週)	LLLT > placebo	
Ali-Asgarzadeh (2011) ¹²⁹⁾	12	980	NR	200	1,200	12 (2週)	LLLT > placebo	

10. 神経障害性疼痛 (ニューロパシクペイン) の緩和

神経障害性疼痛は体性感覚神経系の擲傷や疾患によって引き起こされる痛みと定義され、障害された末梢神経あるいは中枢神経の可塑的な変化が関与し、障害された末梢神経のイオンチャネルやレセプターの発現や分化の変化が誘導されて生じる¹²³⁾。LLLTはフィブリノゲン量、浮腫および炎症性細胞の減少に影響を与え、炎症を抑制して疼痛緩和を図り、エンドルフィン増加、化学的メディエーターの調節、血管拡張、コルチゾル合成の増加をもたらすと考えられている¹²⁴⁾。

神経障害性疼痛に対する LLLT の組織内の抗炎症作用を応用させた影響についてのシステマティックレビュー¹²⁴⁾では抽出された論文のうち5編が臨床試験¹²⁵⁻¹²⁹⁾であり、そのうち4編¹²⁵⁻¹²⁸⁾で改善を認めたと報告されている(表10)。また抽出された論文の照射出力平均は70mW、照射されたレーザーの波長は532~980nmであり、ほとんどの論

文で LLLT が神経障害性疼痛の緩和に有効であったと結論づけられている¹²⁴⁾。

神経障害性疼痛は三環系抗うつ薬等の維持療法によって疼痛緩和が図られることも多い¹²³⁾が、口渇、ふらつき、薬剤性QT延長等の副作用を考えると、LLLTによる治療が確立されることは有用と考えられる。しかし、臨床における照射方法にばらつきもあり、再現性のある術式でより多くの報告のランダム化比較試験が望まれる。

11. 扁平苔癬の疼痛緩和と治療

扁平苔癬は口腔粘膜の慢性炎症性角化病変で、病因は完全には解明されていないものの、T細胞を媒介とした自己免疫現象の関連した内因性または外因性抗原が発症誘因として関与しているとされ、治療法としてステロイド軟膏塗布がしばしば適用されるものの、難治性の症例もある¹³⁰⁾。LLLTは疾患に関連する炎症反応を調節することで代替あるいは補助療法として研究がなされている¹³¹⁻¹³³⁾。

LLLTの組織内の抗炎症作用を応用した3編のランダム化比較試験¹³¹⁻¹³³によると、630/660nm半導体レーザーあるいはCO₂レーザーを用いてLLLTを単独あるいはステロイド軟膏塗布との併用にて適用したところ、ステロイド塗布塗布単独治療群よりも有意に疼痛緩和および病変部の改善に有効あるいは同等であったと報告されている¹³¹⁻¹³³。しかし、扁平苔癬は病因自体が不明で主に対症療法となることから、LLLTによる治療評価は現時点では難しいと考えられる。

12. 唾液分泌減少症および口腔乾燥症の治療

唾液分泌減少症および口腔乾燥症は、放射線治療、化学療法、口腔粘膜炎症等々の要因により唾液線から唾液分泌が障害され、う蝕、歯周病リスク、舌痛症、義歯不適等を生じさせる¹³⁴。本疾患への対応法として、口腔の保湿（頻回の含嗽や保湿剤の適用）、塩酸ピロカルピン塩酸塩等の唾液分泌改善薬の投与などが行われている。LLLTの唾液分泌症への機序は完全に解明されていないものの、抗炎症効果を始めた血管の障害組織の再上皮化、唾液腺の血液微小循環、抗アポトーシスタンパク質発現を増加させ、唾液腺細胞増殖を促進し、唾液分泌を促進に寄与すると考えられ、治療が試みられている¹³⁵⁻¹³⁷。

化学療法による唾液分泌障害患者24名に対して630nm半導体レーザーを30mW、5Jずつ10秒照射したランダム化比較試験報告¹³⁵、および放射線療法による重度唾液分泌障害患者60名に対して685nm半導体レーザーを35mW、30J/cm²、0.8Jずつ25秒照射したランダム化比較試験報告では、いずれもプラセボ群に比較して有意な唾液量の増加を示したことが報告されている¹³⁶。

しかしながら、放射線療法が行われている重度唾液分泌障害の患者23名に対して830nm半導体レーザーを100mW、71J/cm²、3.57W/cm²ずつ20秒2回/1週間計12回照射したランダム化比較試験報告¹³⁷では、唾液量分泌改善に至らなかったと結論づけられており、LLLTの有効性について見解の一致が得られていない。

13. 口腔粘膜炎の治療と予防

口腔粘膜炎は頭頸部がん治療におけるもっとも頻繁に早期に生じる副作用のひとつである¹³⁸。発症機序は解明されていないが、口腔粘膜の基底細胞がフリーラジカルおよびTNF- α 、IL-6等サイトカインの産生を介した細胞障害により潰瘍性炎症を起こし口腔内細菌感染等による口腔粘膜炎が生じると考えられている¹³⁹。

本疾患には従来、ビタミンC/E、亜鉛製剤内服、口腔ケアと水溶性アズレン等の含嗽などの対応が行われている¹³⁸。LLLTの口腔粘膜炎の機序は完全に解明されていないが、筋線維芽細胞の促進を通して粘膜の治癒に寄与すると考え

られている¹⁴⁰。口腔粘膜炎に対するLLLTの有効性はコクランライブラリーによって示されて¹⁴¹、さらに、国際がん支持療法学会（Multinational Association of Supportive Care in Cancer/international Society of Oral oncology: MASCC/ISOO）がん治療に伴う粘膜障害に対するエビデンスに基づいた臨床診療ガイドライン¹⁴²においても、「望ましい介入として推奨（Recommendation）するもの」として“大量化学療法を併用する造血幹細胞移植（全身放射線照射の有無を問わない）を受ける患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、LLLT（波長650nm、出力40mW、1cm四方の領域各々を照射エネルギー密度2J/cm²で治療）を推奨する（エビデンスレベル2）”および「望ましい介入として提言（Suggestion）するもの」として“化学療法を併用しない放射線治療を受ける頭頸部がん患者に対し、口腔粘膜障害の予防のため、低出力レーザー治療（波長約632.8nm）を提言する（エビデンスレベル3）”が挙げられており、口腔粘膜炎に対するLLLTの有効性が確立されつつあると言える。

14. 慢性再発性アフタ（アフタ性口内炎）の疼痛緩和

慢性再発性アフタ（アフタ性口内炎）は口腔粘膜病変のなかで最も頻度が高いもので口唇、頬粘膜、歯肉に好発し、原因としてウイルス説、細菌感染説、病巣感染説、アレルギー説、自己免疫説等の単一あるいは複合要因が考えられているが、いまだ定説をみないため、治療も対症療法を中心に行われており、副腎皮質ホルモン剤、テトラサイクリン系抗菌薬軟膏および含嗽、ステロイド軟膏、漢方薬等が使用されているが、有効な治療法は確立されていない¹⁴³。

LLLTの組織内の抗炎症作用を応用することで疼痛緩和を試みた3編のランダム化比較試験論文があり¹⁴⁴⁻¹⁴⁶、慢性再発性アフタ患者20名に対して波長670nm、3J/cm²、50mWの条件で症状が消失するまで毎日照射した群とステロイド軟膏群との間に有意差がなかったという報告¹⁴⁴がみられる一方で、40名の患者に対して波長810nm、6.3J/cm²、60mWで80秒間照射したところ、プラセボ群と比較して有意に痛みが減少したという報告¹⁴⁵や、30名の患者に対して0.5W、45秒LLLT照射した群はプラセボ群に比較して早期に疼痛が改善した（それぞれ3.05±1.10日、8.90±2.45日）という調査¹⁴⁶もある。照射条件によってはLLLTの有効性が期待される。

まとめ

LLLTは歯科臨床において多様な疾患に適用されており、その一部では、単独あるいは従来法との併用で治療効果を示すことが確認されているため、有効な治療選択肢の一つと位置付けられている。特に、LLLT以外の治療方法で達成できない疼痛緩和や治癒促進効果、生体刺激効果は、歯

科分野において今後より注目されていくと思われる。

しかしながら、現時点においてLLLTとして効果が確認されているのは半導体レーザーやNd:YAGレーザー等の透過型レーザーのみであり、炭酸ガスレーザーやEr:YAGレーザー等の表面吸収型レーザーの直接的なLLLT効果についてエビデンスレベルの高い文献は著者らが渉猟した限りでは確認できなかった。

また、LLLTが従来の治療法と比較して有効といえない疾患も、徐々に明らかになってきており、現状のエビデンスを十分に把握した上で、術者の正しい知識と適切な習練が必要不可欠であることは言うまでもない。再現性のある照射条件のもと、大規模な母集団に対して長期経過観察を行ったランダム化比較試験の数が増えることで、歯科領域で推奨されるLLLTの適応症や照射条件はより明確になるであろう。

参考文献

- Maiman TH: Stimulated optical radiation by ruby. *Nature*, 187 : 493-494, 1960.
- Zaret MM, Breinin GM, Schmidt H, et al: Ocular lesions produced by an optical maser (laser). *Science*, 134 : 1525-1526, 1961.
- Mester E, Szende B, Tota JG: Effect of laser on hair growth of mice. *Kiserl Orvostud*, 19 : 628-631, 1967.
- Goldman L, Gray JA, Goldman J, et al: Effect of laser beam impacts on teeth. *J Am Dent Assoc*, 70 : 601-606, 1965.
- Oshiro T, Calderhead RG: Laser Parameters and Power Concept. Oshiro T (eds): *Low Level Laser Therapy: A Practical Introduction*, London, 1988, John Wiley and Sons, 19-31.
- American Society for Laser Medicine and Surgery: Photobiomodulation. <https://www.aslms.org/for-the-public/treatments-using-lasers-and-energy-based-devices/photobiomodulation> (Update June 27, 2016) (accessed January 1, 2018)
- 矢谷博文: 新たに改訂された日本顎関節学会による顎関節症の病態分類(2013年)と診断基準. *日本顎関節学会雑誌*, 27 : 76-86, 2015.
- Bjordal JM, Couppé C, Chow RT, et al: A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. *Aust J Physiother*, 49 : 107-116, 2003.
- Petrucci A, Sgolastra F, Gatto R, et al: Effectiveness of low-level laser therapy in temporomandibular disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Orofac Pain*, 25 : 298-307, 2011.
- Melis M, Di Giosia M, Zawawi KH: Low level laser therapy for the treatment of temporomandibular disorders: a systematic review of the literature. *J Craniomandibular Pract*, 30 : 304-312, 2012.
- Maia ML, Bonjardim LR, Quintans Jde S, et al: Effect of low-level laser therapy on pain levels in patients with temporomandibular disorders: a systematic review. *J Appl Oral Sci*, 20 : 594-602, 2012.
- Tengrungsun T, Mitriattanakul S, Buranaprasertsuk P, et al: Is low level laser effective for the treatment of orofacial pain?: A systematic review. *Cranio*, 30 : 280-285, 2012.
- Herranz-Aparicio J, Vazquez-Delgado E, Arnabat-Dominguez J, et al: The use of low level laser therapy in the treatment of temporomandibular joint disorders. Review of the literature. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 18 : e603-e612, 2013.
- Chen J, Huang Z, Ge M, et al: Efficacy of low-level laser therapy in the treatment of TMDs: a meta-analysis of 14 randomised controlled trials. *J Oral Rehabil*, 42 : 291-299, 2015.
- Conti PC: Low level laser therapy in the treatment of temporomandibular disorders (TMD): a double blind pilot study. *Cranio Clin Int*, 15 : 144-149, 1997.
- Kusnetzow A, Dukkupati A, Babu KR, et al: The photobleaching sequence of a short-wavelength visual pigment. *Biochemistry*, 40 : 7832-7844, 2001.
- Venancio Rde A, Camparis CM, Lizarelli Rde F: Low intensity laser therapy in the treatment of temporomandibular disorders: a double-blind study. *J Oral Rehabil*, 32 : 800-807, 2005.
- Mazzetto MO, Carrasco TG, Bidinelo EF, et al: Low intensity laser application in temporomandibular disorders: a phase I double-blind study. *Cranio*, 25 : 186-192, 2007.
- Cunha LA, Firoozmand LM, Silva AP, et al: Efficacy of low-level laser therapy in the treatment of temporomandibular disorder. *Int Dent J*, 58 : 213-217, 2008.
- Carrasco TG, Mazzetto MO, Mazzetto RG, et al: Low intensity laser therapy in temporomandibular disorder: a phase II double-blind study. *Cranio*, 26 : 274-281, 2008.
- Emshoff R, Bösch R, Pümpel E, et al: Low-level laser therapy for treatment of temporomandibular joint pain: a double-blind and placebo-controlled trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 105 : 452-456, 2008.
- Shirani AM, Gutknecht N, Taghizadeh M, et al: Low-level laser therapy and myofascial pain dysfunction syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci*, 24 : 715-720, 2009.
- Santos TS, Piva MR, Ribeiro MH, et al: Laser therapy efficacy in temporomandibular disorders: control study. *Braz J Otorhinolaryngol*, 76 : 294-299, 2010.
- Venezian GC, Silva MA, Mazzetto RG, et al: Low level laser effects on pain to palpation and electromyographic activity in TMD patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Cranio*, 28 : 84-91, 2010.
- Marini I, Gatto MR, Bonetti GA: Effects of superpulsed low-level laser therapy on temporomandibular joint pain. *Clin J Pain*, 26 : 611-616, 2010.
- Sattayut S, Bradley P: A study of the influence of low intensity laser therapy on painful temporomandibular disorder patients. *Laser Ther*, 21 : 183-192, 2012.
- da Silva MA, Botelho AL, Turim CV, et al: Low level laser therapy as an adjunctive technique in the management of temporomandibular disorders. *Cranio*, 30 : 264-271, 2012.
- Ferreira LA, de Oliveira RG, Guimaraes JP, et al: Laser acupuncture in patients with temporomandibular dysfunction: a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci*, 28 : 1549-1558, 2013.
- Demirkol N, Sari F, Bulbul M, et al: Effectiveness of occlusal splints and low-level laser therapy on myofascial pain. *Lasers Med Sci*, 30 : 1007-1012, 2015.
- Ahrari F, Madani AS, Ghafouri ZS, et al: The efficacy of low-level laser therapy for the treatment of myogenous temporomandibular joint disorder. *Lasers Med Sci*, 29 : 551-557, 2014.
- Machado BC, Mazzetto MO, Da Silva MA, et al: Effects of oral motor exercises and laser therapy on chronic temporomandibular disorders: a randomized study with follow-up. *Lasers Med Sci*, 31 : 945-954, 2016.

- 32) Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*, 61 : 1115-1117, 2003.
- 33) Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*, 72 : 1938-1956, 2014.
- 34) Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, et al: A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncology*, 50 : 1049-1057, 2014.
- 35) Weber JB, Camilotti RS, Ponte ME: Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. *Lasers Med Sci*, 31 : 1261-1272, 2016.
- 36) Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, et al: Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 45 : 628-632, 2007.
- 37) Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, et al: Nd:YAG biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experiences 28 cases. *Photomed Laser Surg*, 26 : 37-46, 2008.
- 38) Altay MA: Low-level laser therapy supported surgical treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws: a retrospective analysis of 11 cases. *Photomed Laser Surg*, 32 : 468-475, 2014.
- 39) Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, et al: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 40 : 277-284, 2011.
- 40) Vescovi P, Merigo E, Meleti M, et al: Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med*, 41 : 214-221, 2012.
- 41) Martins MA, Martins MD, Lascala CA, et al: Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol*, 48 : 79-84, 2012.
- 42) Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, et al: Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd:YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 18 : e680-e685, 2013.
- 43) Vescovi P, Merigo E, Meleti M, et al: Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med*, 41 : 214-221, 2012.
- 44) Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, et al: Early surgical laser-assisted management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 101 treated sites with long-term follow-up. *Photomed Laser Surg*, 30 : 5-13, 2012.
- 45) 飯田順一郎: 矯正歯科治療の意義と目的. 相馬邦道, 飯田順一郎, 山本照子, 他編, 歯科矯正学, 第5版, 東京, 2016, 医歯薬出版, 9-14.
- 46) Ge MK, He WL, Chen J, et al: Efficacy of low-level laser therapy for accelerating tooth movement during orthodontic treatment: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*, 30 : 1609-1618, 2015.
- 47) Limpanichkul W, Godfrey K, Srisuk N, et al: Effects of low-level laser therapy on the rate of orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res*, 9 : 38-43, 2006.
- 48) Doshi-Mehta G, Bhad-Patil WA: Efficacy of low-intensity laser therapy in reducing treatment time and orthodontic pain: a clinical investigation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 141 : 289-297, 2012.
- 49) Cruz DR, Kohara EK, Ribeiro MS, et al: Effects of low-intensity laser therapy on the orthodontic movement velocity of human teeth: a preliminary study. *Lasers Surg Med*, 35 : 117-120, 2004.
- 50) Wang TJ, Liu DX, Dong ZY: Efficacy of low-level laser therapy for accelerating tooth movement in orthodontic treatment. *China Medical Herald*, 4 : 147-149, 2007.
- 51) Sousa MV, Scanavini MA, Sannomiya EK, et al: Influence of low-level laser on the speed of orthodontic movement. *Photomed Laser Surg*, 29 : 191-196, 2011.
- 52) Fujiyama K, Deguchi T, Murakami T, et al: Clinical effect of CO(2) laser in reducing pain in orthodontics. *Angle Orthod*, 78 : 299-303, 2008.
- 53) Hashmi JT, Huang YY, Osmani BZ, et al: Role of low-level laser therapy in neurorehabilitation. *PMR*, 2 : S292-S305, 2010.
- 54) Fleming PS, Strydom H, Katsaros C, et al: Non-pharmacological interventions for alleviating pain during orthodontic treatment. *Cochrane Database Syst Rev*, 12 : Cd010263, 2016.
- 55) 阿部伸一, 伊東隆利, 江藤隆徳, 他: 口腔インプラント治療とは, 公益社団法人日本口腔インプラント学会編, 口腔インプラント治療指針2016, 第2版, 東京, 2016, 医歯薬出版, 1-3.
- 56) Prados-Frutos JC, Rodriguez-Molinero J, Prados-Privado M, et al: Lack of clinical evidence on low-level laser therapy (LLLT) on dental titanium implant: a systematic review. *Lasers Med Sci*, 31 : 383-392, 2016.
- 57) Mandic B, Lazic Z, Markovic A, et al: Influence of postoperative low-level laser therapy on the osseointegration of self-tapping implants in the posterior maxilla: a 6-week split-mouth clinical study. *Vojnosanit Pregl*, 72 : 233-240, 2015.
- 58) Garcia-Morales JM, Tortamano-Neto P, Todescan FF, et al: Stability of dental implants after irradiation with an 830-nm low-level laser: a double-blind randomized clinical study. *Lasers Med Sci*, 27 : 703-711, 2012.
- 59) 池田英治: 象牙質 / 歯髄複合体の生理学的機能, 興地隆史, 石井信之, 小木曾文内編, エンドドンティクス, 第5版, 東京, 2018, 永末書店, 26-31.
- 60) 加藤純二, 篠木 毅, 守矢佳世子: 各種レーザーの特徴と用途を整理する (3) —臨床での問題点—. 歯界展望, 96 : 625-638, 2000.
- 61) Ladalardo TC, Pinheiro A, Campos RA, et al: Laser therapy in the treatment of dentine hypersensitivity. *Braz Dent J*, 15 : 144-150, 2004.
- 62) Birang R, Kaviani N, Mohammadpour M, et al: Evaluation of Nd:YAG laser on partial oxygen saturation of pulpal blood in anterior hypersensitive teeth. *Lasers Med Sci*, 23 : 291-294, 2008.
- 63) Orchardson R, Peacock JM, Whitters CJ: Effect of pulsed Nd:YAG laser irradiation on action potential conduction in isolated mammalian spinal nerves. *Lasers Surg Med*, 21 : 142-148, 1997.
- 64) Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, et al: Lasers for the treatment of dentin hypersensitivity: a meta-analysis. *J Dent Res*, 92 : 492-499, 2013.
- 65) Dilsiz A, Aydin T, Canakci V, et al: Clinical evaluation of Er:YAG, Nd:YAG, and diode laser therapy for desensitization of teeth with gingival recession. *Photomed Laser Surg*, 28 Suppl 2 : S11-S17, 2010.
- 66) Gentile LC, Gregghi SL: Clinical evaluation of dentin hypersensitivity treatment with the low intensity Gallium-

- Aluminum-Arsenide laser - AsGaAl. *J Appl Oral Sci*, 12 : 267-272, 2004.
- 67) Gerschman JA, Ruben J, Gebart-Eaglemon J: Low level laser therapy for dentinal tooth hypersensitivity. *Aust Dent J*, 39 : 353-357, 1994.
- 68) Orhan K, Aksoy U, Can-Karabulut DC, et al: Low-level laser therapy of dentin hypersensitivity: a short-term clinical trial. *Lasers Med Sci*, 26 : 591-598, 2011.
- 69) Sicilia A, Cuesta-Frecho S, Suárez A, et al: Immediate efficacy of diode laser application in the treatment of dentine hypersensitivity in periodontal maintenance patients: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*, 36 : 650-660, 2009.
- 70) Vieira AH, Passos VF, de Assis JS, et al: Clinical evaluation of a 3% potassium oxalate gel and a GaAlAs laser for the treatment of dentinal hypersensitivity. *Photomed Laser Surg*, 27 : 807-812, 2009.
- 71) Yilmaz HG, Cengiz E, Kurtulmus-Yilmaz S, et al: Effectiveness of Er,Cr:YSGG laser on dentine hypersensitivity: a controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 38 : 341-346, 2011 (a).
- 72) Yilmaz HG, Kurtulmus-Yilmaz S, Cengiz E: Long-term effect of diode laser irradiation compared to sodium fluoride varnish in the treatment of dentine hypersensitivity in periodontal maintenance patients: a randomized controlled clinical study. *Photomed Laser Surg*, 29 : 721-725, 2011 (b).
- 73) Corona SA, Nascimento TN, Catirse AB, et al: Clinical evaluation of low-level laser therapy and fluoride varnish for treating cervical dentinal hypersensitivity. *J Oral Rehabil*, 30 : 1183-1189, 2003.
- 74) 興地隆史, 野村由一郎, 村松 敬: 根尖性歯周炎, 興地隆史, 石井信之, 小木曾文内編, エンドドンティクス, 第5版, 東京, 2018, 永末書店, 47-61.
- 75) 松島 潔, 中村 洋: 根尖性歯周疾患の治療, 興地隆史, 石井信之, 小木曾文内編, エンドドンティクス, 第5版, 東京, 2018, 永末書店, 115-122.
- 76) Arslan H, Doganay E, Karatas E, et al: Effect of Low-level Laser Therapy on Postoperative Pain after Root Canal Retreatment: A Preliminary Placebo-controlled, Triple-blind, Randomized Clinical Trial. *J Endod*, 43 : 1765-1769, 2017.
- 77) Pawar SS, Pujar MA, Makandar SD, et al: Postendodontic treatment pain management with low-level laser therapy. *J Dent Lasers*, 8 : 60-63, 2014.
- 78) Del Fabbro M, Corbella S, Sequeira-Byron P, et al: Endodontic procedures for retreatment of periapical lesions. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10 : Cd005511, 2016
- 79) Payer M, Jakse N, Pertl C, et al: The clinical effect of LLLT in endodontic surgery: a prospective study on 72 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 100 : 375-379, 2005.
- 80) Kreisler MB, Haj HA, Noroozi N, et al: Efficacy of low level laser therapy in reducing postoperative pain after endodontic surgery—a randomized double blind clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 33 : 38-41, 2004.
- 81) 五味一博, 栗原英見, 吉江弘正, 他: 歯周病とは / 歯周治療の進め方, 特定非営利活動法人日本歯周病学会編, 歯周治療の指針 2015, 東京, 2015, 医歯薬出版, 8-21.
- 82) Ren C, McGrath C, Jin L, et al: The effectiveness of low-level laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a meta-analysis. *J Periodontol Res*, 52 : 8-20, 2017.
- 83) Angelov N, Pesevska S, Nakova M, et al: Periodontal treatment with a low-level diode laser: clinical findings. *Gen Dent*, 57 : 510-513, 2009.
- 84) Pesevska S, Nakova M, Gjorgoski I, et al: Effect of laser on TNF-alpha expression in inflamed human gingival tissue. *Lasers Med Sci*, 27 : 377-381, 2012.
- 85) Aykol G, Baser U, Maden I, et al: The effect of low-level laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment. *J Periodontol*, 82 : 481-488, 2011.
- 86) Calderin S, Garcia-Nunez JA, Gomez C: Short-term clinical and osteo immunological effects of scaling and root planing complemented by simple or repeated laser phototherapy in chronic periodontitis. *Lasers Med Sci*, 28 : 157-166, 2013.
- 87) Lai SM, Zee KY, Lai MK, et al: Clinical and radiographic investigation of the adjunctive effects of a low-power He-Ne laser in the treatment of moderate to advanced periodontal disease: a pilot study. *Photomed Laser Surg*, 27 : 287-293, 2009.
- 88) Makhlouf M, Dahaba MM, Tuner J, et al: Effect of adjunctive low level laser therapy (LLL) on nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *Photomed Laser Surg*, 30 : 160-166, 2012.
- 89) Qadri T, Miranda L, Tuner J, et al: The short-term effects of low-level lasers as adjunct therapy in the treatment of periodontal inflammation. *J Clin Periodontol*, 32 : 714-719, 2005.
- 90) Ribeiro IW, Sbrana MC, Esper LA, et al: Evaluation of the effect of the GaAlAs laser on subgingival scaling and root planing. *Photomed Laser Surg*, 26 : 387-391, 2008.
- 91) Amorim JC, de Sousa GR, de Barros Silveira L, et al: Clinical Study of the Gingiva Healing after Gingivectomy and Low-Level Laser Therapy. *Photomed Laser Surg*, 24 : 588-594, 2006.
- 92) Ozcelik O, Cenk Haytac M, Kunin A, et al: Improved wound healing by low-level laser irradiation after gingivectomy operations: a controlled clinical pilot study. *J Clin Periodontol*, 36 : 250-254, 2008.
- 93) Sobouti F, Rakhshan V, Chiniforush N, et al: Effects of laser-assisted cosmetic smile lift gingivectomy on postoperative bleeding and pain in fixed orthodontic patients: a controlled clinical trial. *Prog Orthod*, 15 : 66, 2014.
- 94) Cairo F, Pagliaro U, Nieri M: Treatment of gingival recession with coronally advanced flap procedures: a systematic review. *J Clin Periodontol*, 35 : 136-162, 2008.
- 95) Ozturan S, Durukan SA, Ozcelik O, et al: Coronally advanced flap adjunct with low intensity laser therapy: a randomized controlled clinical pilot study. *J Clin Periodontol*, 38 : 1055-1062, 2011.
- 96) Matthews DC, McCulloch CA: Evaluating patient perceptions as short-term outcomes of periodontal treatment: a comparison of surgical and non-surgical therapy. *J Periodontol*, 64 : 990-997, 1993.
- 97) Curtis JW Jr, McLain JB, Hutchinson RA: The incidence and severity of complications and pain following periodontal surgery. *J Periodontol*, 56 : 597-601, 1985.
- 98) Sanz-Moliner JD, Nart J, Cohen RE, et al: The effect of a 810nm diode laser on postoperative pain and tissue response following modified widman flap surgery: A pilot study in humans. *J Periodontol*, 84 : 152-158, 2013.
- 99) Moslemi N, Heidari, M, Fekrazad R, et al: Evaluation of the effect of 660nm low power laser on pain and healing in palatal donor site: a randomized controlled clinical trial. *J Dent Med-Tehran Univ Med Sci*, 27 : 71-77, 2014.
- 100) Almeida AL, Esper LA, Sbrana MC, et al: Utilization of low-intensity laser during healing of free gingival grafts.

- Photomed Laser Surg, 27 : 561-564, 2009.
- 101) 永井宏和, 宮本洋二: 抜歯術, 榎本昭二, 道 健一, 天笠光雄, 他監, 最新口腔外科学, 第5版, 東京, 2017, 医歯薬出版, 658-673.
 - 102) He WL, Yu FY, Li CJ, et al: A systematic review and meta-analysis on the efficacy of low-level laser therapy in the management of complication after mandibular third molar surgery. *Lasers Med Sci*, 30 : 1779-1788, 2015.
 - 103) Kazancioglu HO, Ezirganli S, Demirtas N: Comparison of the influence of ozone and laser therapies on pain, swelling, and trismus following impacted third-molar surgery. *Lasers Med Sci*, 29 : 1313-1319, 2014.
 - 104) Ferrante M, Petrini M, Trentini P, et al: Effect of low-level laser therapy after extraction of impacted lower third molars. *Lasers Med Sci*, 28 : 845-849, 2013.
 - 105) Lopez-Ramirez M, Vilchez-Perez MA, Gargallo-Albiol J, et al: Efficacy of low-level laser therapy in the management of pain, facial swelling, and postoperative trismus after a lower third molar extraction. A preliminary study. *Lasers Med Sci*, 27 : 559-566, 2012.
 - 106) Amarillas-Escobar ED, Toranzo-Fernandez JM, Martinez-Rider R, et al: Use of therapeutic laser after surgical removal of impacted lower third molars. *J Oral Maxillofac Surg*, 68 : 319-324, 2010.
 - 107) Aras MH, Gungormus M: Placebo-controlled randomized clinical trial of the effect two different low-level laser therapies (LLLT) -intraoral and extraoral-on trismus and facial swelling following surgical extraction of the lower third molar. *Lasers Med Sci*, 25 : 641-645, 2010.
 - 108) Røynesdal AK, Björnland T, Barkvoll P, et al: The effect of soft-laser application on postoperative pain and swelling. A double-blind, crossover study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 22 : 242-245, 1993.
 - 109) Brignardello-Petersen R, Carrasco-Labra A, Araya I, et al: Is adjuvant laser therapy effective for preventing pain, swelling, and trismus after surgical removal of impacted mandibular third molars? A systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg*, 70 : 1789-1801, 2012.
 - 110) 豊福 明: 歯科心身症, 榎本昭二, 道 健一, 天笠光雄, 他監, 最新口腔外科学, 第5版, 東京, 2017, 医歯薬出版, 431-435.
 - 111) Al-Maweri SA, Javed F, Kalakonda B, et al: Efficacy of low level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 17 : 188-193, 2017.
 - 112) Sugaya NN, Silva NF, Kato IT, et al: Low Intensity laser therapy in patients with burning mouth syndrome: arandomized, placebo-controlled study. *Braz Oral Res*, 30 : e108, 2016.
 - 113) Arbabi-Kalati F, Bakhshani NM, Rasti M: Evaluation of the efficacy of low-level laser in improving the symptoms of burning mouth syndrome. *J Clin Exp Dent*, 7 : e524-e527, 2015.
 - 114) Spanemberg JC, Lopez Lopez J, de Figueiredo MA, et al: Efficacy of low-level laser therapy for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized, controlled trial. *J Biomed Opt*, 20 : 098001, 2015.
 - 115) Arduino PG, Cafaro A, Garrone M, et al: A randomized pilot study to assess the safety and the value of low-level laser therapy versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Lasers Med Sci*, 31 : 811-816, 2016.
 - 116) Pezelj-Ribaric S, Kqiku L, Brumini G, et al: Proinflammatory cytokine levels in saliva in patients with burning mouth syndrome before and after treatment with low-level laser therapy. *Lasers Med Sci*, 28 : 297-301, 2013.
 - 117) dos Santos Lde F, Carvalho Ade A, Leao JC, et al: Effect of low-level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: a case series. *Photomed Laser Surg*, 29 : 793-796, 2011.
 - 118) Kato IT, Pellegrini VD, Prates RA, et al: Low-level laser therapy in burning mouth syndrome patients: a pilot study. *Photomed Laser Surg*, 28 : 835-839, 2010.
 - 119) Yang HW, Huang YF: Treatment of burning mouth syndrome with a low-level energy diode laser. *Photomed Laser Surg*, 29 : 123-125, 2011.
 - 120) Romeo U, Del Vecchio A, Capocci M, et al: The low level laser therapy in the management of neurological burning mouth syndrome. A pilot study. *Ann Stomatol (Roma)*, 1 : 14-18, 2010.
 - 121) dos Santos Lde FD, de Andrade SC, Nogueira GE, et al: Phototherapy on the treatment of burning mouth syndrome: a prospective analysis of 20 cases. *Photochem Photobiol*, 91 : 1231-1236, 2015.
 - 122) Spanemberg JC, Lopez J, de Figueiredo MA, et al: Efficacy of low-level laser therapy for the treatment of burning mouth syndrome: A randomized controlled trial. *J Biomed Opt*, 20 : 098001, 2015.
 - 123) 北川義政: 疼痛の病態生理, 榎本昭二, 道 健一, 天笠光雄, 他監, 最新口腔外科学, 第5版, 東京, 2017, 医歯薬出版, 415-417.
 - 124) de Andrade AL, Bossini PS, Parizotto NA: Use of low level laser therapy to control neuropathic pain: A systematic review. *J Photochem Photobiol B*, 164 : 36-42, 2016.
 - 125) Khamseh ME, Kazemikho N, Aghili, R, et al: Diabetic distal symmetric polyneuropathy: effect of low-intensity laser therapy. *Lasers Med Sci*, 26 : 831-835, 2011.
 - 126) Bashiri H: Evaluation of low level laser therapy in reducing diabetic polyneuropathy related pain and sensorimotor disorders. *Acta medica Iranica*, 51 : 543-547, 2013.
 - 127) Zinman LH, Ngo M, Ng ET, et al: Low-intensity laser therapy for painful symptoms of diabetic sensorimotor polyneuropathy: a controlled trial. *Diabetes Care*, 27 : 92-924, 2004.
 - 128) Ribas ESC, Paiva WS, Pinto NC, et al: Use of low intensity laser treatment in neuropathic pain refractory to clinical treatment in amputation stumps. *Int J Gen Med*, 5 : 739-742, 2012.
 - 129) Ali-Asgarzadeh A, Agha-Mohammadi D, Movasaghi R, et al: Effect of low intensity laser on lower limb neuropathic pain in patients with diabetes mellitus. *JAP*, 1 : 48-60, 2011.
 - 130) 藤林孝司: 口腔扁平苔癬, 榎本昭二, 道 健一, 天笠光雄, 他監, 最新口腔外科学, 第5版, 東京, 2017, 医歯薬出版, 237-239.
 - 131) Dillenburger CS, Martins MA, Munerato MC, et al: Efficacy of laser phototherapy in comparison to topical clobetasol for the treatment of oral lichen planus: A randomized controlled trial. *J Biomed Opt*, 19 : 068002-068009, 2014.
 - 132) Agha-Hosseini F, Moslemi E, Mirzaii-Dizgah I: Comparative evaluation of low level laser and CO₂ laser in treatment of patients with oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 41 : 1265-1269, 2012.
 - 133) Jajarm HH, Falaki F, Mahdavi O: A comparative pilot study of low intensity laser versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus. *Photomed Laser Surg*, 29 : 421-425, 2011.
 - 134) 梅田正博: 唾液分泌機能異常, 榎本昭二, 道 健一, 天笠光雄, 他監, 最新口腔外科学, 第5版, 東京, 2017, 医歯薬出版, 374-375.

- 135) Oton-Leite AF, Elias LS, Morais MO, et al: Effect of low level laser therapy in the reduction of oral complications in patients with cancer of the head and neck submitted to radiotherapy. *Spec Care Dentist*, 33 : 294-300, 2013.
- 136) Arbabi-Kalati F, Arbabi-Kalati F, Moridi T: Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapy-induced mucositis. *Acta Med Iran*, 51 : 157-162, 2013.
- 137) Saleh J, Figueiredo MA, Cherubini K, et al: Effect of low level laser therapy on radiotherapy induced hyposalivation and xerostomia: A pilot study. *Photomed Laser Surg*, 32 : 546-552, 2014.
- 138) 田中 彰：口腔領域に発現する主な薬物有害反応，榎本昭二，道 健一，天笠光雄，他監，最新口腔外科学，第5版，東京，2017，医歯薬出版，546-547.
- 139) Sonis ST: A biological approach to mucositis. *J Support Oncol*, 2 : 21-36, 2004.
- 140) Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, et al: Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*, 48 : 435-440, 2007.
- 141) Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, et al: Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*, 13 : CD000978, 2011.
- 142) Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, et al: Management of Oral and Gastrointestinal Mucosal Injury: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 26 : v139-v151, 2015.
- 143) 草間幹夫：潰瘍を主徴とする疾患，榎本昭二，道 健一，天笠光雄，他監，最新口腔外科学，第5版，東京，2017，医歯薬出版，229-234.
- 144) De Souza TO, Martins MA, Bussadori SK, et al: Clinical evaluation of low-level laser treatment for recurring aphthous stomatitis. *Photomed Laser Surg*, 28 : S85-S88, 2010.
- 145) Albrektson M, Hedström L, Bergh H: Recurrent aphthous stomatitis and pain management with low-level laser therapy: A randomized controlled trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 117 : 590-594, 2014.
- 146) Aggarwal H, Singh MP, Nahar P, et al: Efficacy of low-level laser therapy in treatment of recurrent aphthous ulcers: A sham controlled, split mouth follow up study. *J Clin Diagn Res*, 8 : 218-221, 2014.