USE OF SINTERED HYDROXYL APATITE IN MIDDLE EAR SURGERY

KAZUHIKO MATSUMOTO, M. D., KOZO KUMAKAWA, M. D.,
HIROAKI FUNAI, M. D., TATSUJIRO USHIJIMA, M. D.
and SOTARO FUNASAKA, M. D.

Department of Otolaryngology, Tokyo University Branch Hospital, Tokyo

A closed technique of the middle ear surgery for cholesteatoma has been widely used because an open method has disadvantage to form a wide cavity and debris accumulation. However, elimination of the bony bridge is sometimes necessary for complete removal or debridement of the cholesteatoma matrix. In such a procedure, it becomes important to reconstruct the bridge which can protect postoperative retraction of the ear drum and succeeding so-called pocket formation. For the purpose of bridge reconstruction, we try to use sintered hydroxyl apatite ceramic.

Preceding the clinical application, an animal experiment was performed, that is, the apatite was embedded in the tibia of the rabbit and postoperative course was observed. The experiment revealed that the apatite did not cause inflammatory or foreign body reaction in the surrounding tissue and adhered strongly to the host bone and the covering soft tissue.

Following this animal experiment, we applied the porous apatite with 55% of pore rate, the same as used in the animal experiment, to the middle ear surgery. The apatite plate has a curvature to fit the external canal wall. After trimming of the apatite plate, it was inserted to the site of removed bridge and covered by fascia at the canal side. Mastoid cavity was obliterated by collagen sponges.

Our 1 and 1/2 years experience with the use of the apatite is limited to 16 cases. Although the follow-up on these cases was too short for final evaluation, the initial results showed a satisfactory condition without infection or extrusion. We propose that this material can be valuable in the reconstruction of bony defect in the external ear canal.

A86-0288-22194

中耳手術におけるアパタイトの応用

東京大学医学部附属病院分院耳鼻咽喉科

松 本 和 彦, 熊 川 孝 三, 船 井 洋 光,
牛 嶋 達 次 郎, 船 坂 宗 太 郎

は じ め に

真珠腫性中耳炎の手術に際して、病変の徹底除去は必須の条件である。そのために外耳道後壁や実際の手術時における bridge (いわゆる骨橋) を除去せざるを得ない

場合も少なくない。このような部分に欠損が生じた場合、あるいはすでに真珠腫によって欠損を生じているような場合に、乳突洞閉鎖を兼ねてこの部を再建することは創腔の管理、鼓室の再建などの点で患者に多くの利点

をもたらすものである。このため従来から、自家骨、骨膜、筋膜、有茎筋弁などを用いた再建術が試みられているが、再建部位の変形や retraction pocket 形成などが少なからずみられ、必ずしも満足するものではない。そこで、われわれはこの部の再建と、術後の retraction pocket 形成の防止という 2 つの目的を満足させるために、合成のアパタイト焼結体を用いることを試みた。幸い現在までに一応の成果をあげているので以下に報告する。

基 礎 実 験

臨床应用到先立ちアパタイトと生体の骨、とくに緻密骨との結合や軟部組織、とくに皮膚との親和性や異物反応の有無などを確かめるために家兎を用いて動物実験を行い検討した。

方法： 成熟雄家兎 10羽に対し、厚さ 1 mm、大きさ 5×10mm で気孔率 55%という多孔質のアパタイトを用いた（図 1）。ラボナール静脈麻酔後脛骨粗面を露出し、この部の緻密骨をバーを用いて骨髓組織が出ないように注意深く、かつ上記のアパタイトがちょうど埋植されるような大きさに削った。これは、臨床で応用する場合には側頭骨の緻密骨部分にアパタイトが埋植されることになることを想定してのことである。アパタイト埋植後、創を順層的に縫合閉鎖した。

埋植後 1～35週の間には適当な間隔で脛骨を摘出し検索した。組織学的に検索するために、摘出後直ちに 5%グルタルアルデヒドで固定したのち、リゴラックで包埋し、硬組織薄切装置で非脱灰標本を作製し、0.1%トリジン・ブルー染色を行った。

結果： 埋植 1 週間後には、すでにアパタイト周囲にわずかながら自家骨の新生がみられ、軽度の異物巨細胞の出現と反応性の細胞浸潤がみられる。3 週になると、新生骨の増生が盛んにみられ細胞浸潤は消失してきている。6 週になると、骨梁も太くしっかりとアパタイトに密着してきており、アパタイトの孔内にも骨新生がみられ、また Havers 管の形成もみられる。一部では骨髓組織も形成されている。また、この頃になると所見は一応固定される傾向がみられる（図 2）。15 週をすぎると、アパタイトの孔の中の新生骨にも石灰化が進み、全体としてしっかりと周囲の緻密骨に囲まれてくる。埋めたアパタイトが脛骨の緻密骨にかわって脛骨の一部を形成するようになる。アパタイトを覆う線維層もきれいに配列している（図 3）。35 週では、さらにしっかりと固着され

図 1 動物実験(左)および臨床(右)に用いた多孔質のアパタイト、右は外耳道と同じ曲面をもつように作ったものである。

図 2 家兎脛骨埋植後 6 週の非脱灰標本、アパタイト縁に対して緻密骨の grow up がみられる。

図 3 家兎脛骨埋植後 15 週の非脱灰標本。アパタイト孔の中にも新生骨の形成がみられる。

図 4 家兎脛骨埋植後35週の非脱灰標本，
脛骨緻密骨にがっちりと固定されている。

表 1 アパタイトを用いた手術症例一覧表

症例	年齢	性別	疾患名	手術時 骨橋	経過 (月)	備考
1	12	男	右真珠腫性中耳炎再発	なし	18	*
2	47	男	左 " "	"	16	
3	38	女	右真珠腫性中耳炎	残存	16	
4	32	男	右真珠腫性中耳炎再発	"	15.5	**
5	41	女	右真珠腫性中耳炎	"	14.5	
6	42	女	" "	"	12.5	
7	34	男	右中耳根治術後感染	なし	12.5	
8	42	男	右真珠腫性中耳炎	残存	12	
9	38	女	左 " "	"	11.5	
10	32	男	" "	"	11.5	*
11	34	男	" "	"	8.5	
12	37	男	" "	"	8	
13	33	女	右 " "	"	6	
14	31	女	左真珠腫性中耳炎再発	"	5	*
15	28	男	右真珠腫性中耳炎	"	3.5	*
16	40	男	" "	"	2	

*: 外耳道後壁の軽度変形

**：アパタイトの一部露出

たものとなり、強度的にも安定した状態となっていることが想像された(図4)。肉眼的には、埋植後局所は軽度～中等度、ときに高度の腫脹がみられるものの、膿瘍形成や骨髄炎、さらには異物としてアパタイトが排除されたものは一例もなく、切開創の治癒も良好であった。

臨床応用

動物実験により良好な結果を得たので、引き続き臨床応用を試みた。

対象：昭和56年2月から昭和57年8月までの間に当科で耳手術を行った症例のうち16例にアパタイトを用いた。疾患別では、真珠腫性中耳炎 初回手術 11例(68.8%)，真珠腫性中耳炎再発例4例(25.0%)，そして真珠腫性中耳炎のため保存的中耳根治術をうけていたもの1例(6.3%)であった。年齢は12歳から47歳(平均35.1歳)，男性 10例(62.5%)，女性 6例(37.5%)であった(表1)。

これらの症例のうち、3例は真珠腫病変あるいは前回の手術によりすでに骨橋が消失していたが、残りの13例(81.3%)においては骨橋除去がなされた。そして、この部の再建にアパタイトを用いた。使用したアパタイトは動物実験に用いたものと同じ気孔率約55%の多孔質のもので、厚さはおおよそ2mmで外耳道と同じ曲面をもつように作られたものである(図1)。

手術方法：耳後部切開で乳突洞切開を行い、乳突蜂巣を開放し病変を除去する。さらに上鼓室をも開放し、ついで骨橋を除去し病変の徹底除去をはかる。骨橋を除去することによってツチ骨頭やキヌタ骨体部の内方へ進展した真珠腫の除去も容易に完全に遂行しうる。ここで注意することは、骨橋をバーで除去する際に、この切除縁がアパタイト埋植の際の接点となるので、その際に骨新生の障害とならぬように十分生食水をかけながらcuttingを行うことである。このように骨の過熱を防ぐことが骨新生の障害を予防し、後にアパタイトと骨との結合を順調ならしめることになる。清掃が終了したら、図5に示したように、アパタイトを挿入するために欠損部に合わせてアパタイトをバーで削り整え、生食水で削り滓を十分に洗い落したのち、除去された骨橋部に挿入する(図5、6)。そして、外耳道側に筋膜をあてアパタイトが露出しないようにする。さらに、この上に外耳道皮膚をかぶせ外耳道にガーゼタンポンをする。乳突腔をスポンジ状コラーゲンの小片で充填したのち、切開部を縫合閉鎖する。

術後経過：以上のようにしてアパタイトを挿入した症例16例について1～18カ月(平均15.8カ月)の経過観察を行った。手術直後では感染をおこした症例は1例もなく、したがって異物として排除されたような症例もなかった。1例に外耳道後壁の皮膚が大きく欠損したため、術後にアパタイトが外耳道に露出したが、観察期間中に周囲からの上皮化が進み、最終的にはアパタイトは

図 5 中耳手術におけるアパタイト挿入およびコラーゲン充填のシェーマ。

AP: アパタイト, FA: 筋膜,
COL: コラーゲンスポンジ

図 6 アパタイト使用の実際。骨橋が除去された部分に合うようにバーで形を削り整えて挿入する。

図 7 術後の鼓膜所見（症例 2）
ほぼ自然に近い外耳道が形成されている。

外耳道皮膚に覆われるようになった。そのほか、アパタイトが挿入時の位置からわずかにずれて周囲の骨と癒着したために、外耳道後壁がやや不整になったものが 4 例にみられた。しかし、全例において、観察期間では retraction pocket の形成や耳漏が持続するような症例はなかった。また、術後の耳鏡所見でも自然の外耳道と全くかわりないような外観を呈している（図 7）。

考 察

中耳真珠腫に対する鼓室形成術において、古くは中耳根治手術にのっとった乳突腔の処理、すなわち外耳道後壁や骨橋を除去し、中耳腔から上鼓室、乳突洞を一つの空洞としたいいわゆる open technique が用いられてきた。しかし、乳突腔を広く残す方法は術後創腔面の上皮化に時間がかかること、さらに上皮化完成後創腔に痂皮が形成され、とくに乳突腔尖端部分は外耳道から死角になる場合が少なくなく、十分に清拭しきれないなどの問題がある。また、びらん、肉芽形成などの炎症性反応をひきおこしたり、耳漏が持続したりするいわゆる cavity problem に悩まされる例が少なくない。これらの欠点を除くため、そして、伝音連鎖再建に便ならしめるため、最近では posterior tympanotomy や intact canal wall technique などといわれる外耳道後壁や上鼓室の側壁を保存するいわゆる closed technique がとられるようになってきた。さらに、いわゆる open technique では Mosher³⁾ が提唱し Palva⁴⁾ などによって改善されてきた乳突腔を有茎筋弁で充填する方法が用いられている。しかし closed technique は術後治療が良好で伝音連鎖再建に有利である反面、技術的には複雑で難しく、真珠腫の残存再発、さらには retraction cholesteatoma の発生も懸念される。このため、外耳道の後壁や骨橋部を除去し、真珠腫病変の除去を徹底かつ容易にし、しかるのち乳突腔を充填し、外耳道後壁を再建して伝音連鎖の再建を有利にし、結果的に closed technique となる方法も行われている。乳突腔の充填には、有茎筋弁や脂肪組織、自家骨片さらに Kiel bone などが用いられ、外耳道後壁の再建には、筋膜、骨膜、骨片、Kiel bone などが用いられてきたが、術後の壊死や融解、収縮、異物反応などの問題があり、retraction pocket を形成し真珠腫の再発を惹起することも少なからず見受けられる。

われわれは、真珠腫の徹底除去には骨橋を除去した方が有利であり、かつ術後経過を良好にするために、しかるべき材質で乳突腔を充填し、橋、外耳道後壁を再建す

ることが今迄述べてきた諸問題を解決することになるとの考えから以下のことを試みてきた。まず、乳突洞充填材として、1978年以來、スポンジ状コラーゲンを用いており良好な成績を収めてきている⁵⁾⁶⁾。このスポンジ状コラーゲンは仔牛の真皮層から採取され、ペプシンによりテロペプタイドを消化切断し、免疫活性を除き可溶性としたのち、pH 5.5 のグルタルアルデヒドで処理し、架橋を再形成することによって溶解度を調整したものである。

一方、外耳道後壁の再建には、自家筋膜や骨膜と骨片や軟骨片などの組み合わせやコラーゲン・シートなどを用いて来たが、いずれも十分満足すべきものではなく、術後に変形や retraction pocket を形成し、いわゆる retraction cholesteatoma を形成する症例もみられた。そこで、この部の再建に適する人工材料の追求が始められた。

そもそも、生体修復材料となる人工材料、すなわちインプラント材料として必要かつ十分な条件は、(1) 生体内で膨潤、溶解、吸収されず、(2) 物理化学的变化、とくに機械的強さに変化をおこさないこと、(3) その物性が欠損部分の組織に可及的に等しいこと、(4) 無毒、無刺激で発癌性がないこと、(5) 周囲組織によく organize することなどがあげられている⁷⁾。

ところで、ヒトの骨組織を形成する無機質 (bone salt) の主成分は水酸アパタイト (hydroxyl apatite) であるが、われわれは合成の水酸アパタイト焼結体 (sintered hydroxyl apatite ceramic) が今述べたインプラント材として諸条件を具備していることに着目した。そこで、このアパタイトを用いて骨橋や外耳道後壁の再建および鼓室と上鼓室や、上鼓室と乳突洞との隔絶のために使用することによって、術後にこの部の変形や retraction pocket の発生という二つの目的を満足させようと考えた。

アパタイトとは、 $M_{10}^{2+}(Z^{3+}O_4)_6X_2$ の組成をもつ結晶鉱物の総称であり、語源はギリシア語の「あざむく」に由来するといわれている。そして M には Ca, Ba, Sr, Mg などの金属が、 ZO_4 には、 PO_4 , AsO_4 , SO_4 などが入り、X には F, OH, Cl などが入る。臨床応用の対象となっているアパタイトは M に Ca, ZO_4 に PO_4 が入った磷酸カルシウム系のアパタイトであり、狭義のアパタイトはこれを指す。このうち X に OH が入った水酸アパタイト、 $Ca_5(PO_4)_3OH$ は生体無機構造材すなわち骨や歯の無機質の主成分であり、そのほか唾

石、腎結石の主成分をなすといわれている⁸⁾。

合成アパタイトは粉末状であるが、われわれが使用したものは、これを 1000°C 以上の高熱で焼結した合成のアパタイト焼結体である。通常、石灰化の程度は Ca/P 比で表わされるが、われわれの使用したアパタイトは Ca/P 比が 1.67 であり生体のそれと全く同じである。また X 線回折パターンでも純粋な水酸アパタイトを示しており、これを気孔率 55% の多孔体として焼結したものである。また、組織培養試験の結果でも毒性は全く認められていない。なお多孔体の素材を用いたのは、多孔体の孔の中に肉芽組織が進入し、周囲の骨組織とより強く結合し、かつ周囲の軟部組織との結合がより密になると考えたからである。

ところで、合成アパタイト焼結体の臨床応用は、すでに歯科補綴、口腔外科領域では人工歯根として用いられており、一応の地位を確保しつつあるものの、わが耳科領域においては未だしの感がある。この種の研究は欧州においては盛んであるとはいえ、耳科手術への応用は未だしである。Grote ら⁹⁾は上鼓室の充填に用いたと報告しているが、詳細については記載されていない。一方、我が国において耳手術に応用されたという報告は未だ見当らない。しかしながら、今迄述べてきたようにアパタイトは生体の骨の無機質そのものであり、欠損した骨組織の修復材料としては最も適切なものの一つと思われる。つまり、耳科手術に限って言えば、骨橋や外耳道後壁を除去した場合のインプラント材として用いることは理に適った用い方といえる。すなわち、純粋な水酸アパタイトであるため生体内では溶解吸収されることがなく、したがって周囲の骨組織と完全に骨性癒合が行われ、術後にこの部の変形や retraction pocket を作る恐れは全くないと考えられる。

ところで、アパタイトをこのように用いるにあたっての実際はどうであろうか。まず第一にわれわれが用いんとするアパタイトと周囲の骨、とくにこの場合は緻密骨となるのだが、これと骨性の癒合がおこなかということである。この問題については、すでにいくつかの実験で⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾、いずれも良好な結果がえられているように、アパタイトと生体の骨との癒合はきわめて自然な形で行われていることが確かめられており、今や、この問題に関しては疑問の余地がないといえよう。事実、われわれの行った動物実験でも、第 2, 3, 4 図に示したように周囲の骨としっかりと癒合することが確かめられ、さらに Denissen ら¹³⁾が観察したようにアパタイト壁への

新生骨ののび上りも認められている。また、われわれが行った臨床例でも、今迄の追跡調査では、アパタイトがグラグラ動くような症例は1例もみられていず、全例しっかりと骨性癒合をしているものと考えられる。次にアパタイトと周囲の骨との間隔の問題だが、金田¹²⁾によれば、理想的な間隔は150 μ 前後であるという。実際応用では、部位によってはこれより大きい間隔が生じ得るが、今までのところ固着上問題はなかった。またアパタイトを挿入する際にトリミングをするが、この際に十分に削り滓を洗い流すことが大切である。最後に、アパタイトとこれを覆う外耳道皮膚との親和性の問題がある。家兎の実験では良好な結果をえたが、臨床的にもまず問題は無い結果となった。しかし、この種の手術に際しては、外耳道皮膚の部分欠損や不足が起こりがちであり、この場合アパタイトが外耳道に露出してしまうことになるので、今回のシリーズでは全例にアパタイトの外耳道側に十分な大きさの筋膜を当て、その上を外耳道皮膚で覆うようにした。万一、外耳道皮膚が不足してもアパタイトがじかに外耳道に露出しないようにとの配慮からである。こうすれば、筋膜は外耳道皮膚に対して under lay になるわけで、いずれは周囲から筋膜上を皮膚上皮がのびてくることが判明した。一時的に筋膜がずれてアパタイトが外耳道に露出した症例もみられたが、最終的には皮膚で覆われる形となった。

以上、材質的には問題のないことが明らかとなったが、技術的には次のことが問題となろう。まず、乳突腔と外耳道との連絡が完全に絶たれるために、万一、乳突腔や上鼓室に真珠腫の残存があった場合には外耳道からは見ることができず、また、外耳道へは現われて来ないので、頭蓋内合併症など重篤な症状をひきおこさないとも限らない。このため、本術式を施行する場合には、乳突洞や上鼓室の真珠腫の徹底除去が必須の条件となり、一方では、より長期にわたり観察を行うことが大切となる。さらに、小児に対する使用や、気孔率が異なったアパタイトではどうなるのか。そして、外耳道皮膚再建に遊離皮弁を用いた場合にもアパタイトと活着する可否かなど、今後検討せねばならぬ問題があり、順次解明してゆきたいと考えている。

ま と め

1. われわれが使用した多孔質の合成アパタイト焼結体は、動物実験において、周囲に感染や異物反応をおこさず、埋植部の骨組織や軟部組織と高い組織親和性を示

すことが確認された。

2. 同じ多孔質のアパタイトを真珠腫性中耳炎症例16例に対して、骨橋や外耳道後壁の再建材料として用いた。その結果、術後早期に感染や異物として排除されるなどの合併症もなく、また最長でも18カ月の経過観察期間ではあるが、今迄のところ満足のゆく結果が得られている。

3. 多孔質のアパタイト焼結体は、耳科手術に際し、骨橋部を含めた外耳道後壁の再建や、乳突洞と鼓室・上鼓室との隔絶材料として有用だと考える。

参 考 文 献

- 1) Jansen C: The combined approach for tympanoplasty. J Laryng Otol 82: 779-793, 1968.
- 2) Sheehy J L: The intact canal wall technique in management of aural cholesteatoma. J Laryng Otol 84: 1-31, 1970.
- 3) Moscher H P: A method of filling the excavated mastoid with a flap from the back of the auricle. Laryngoscope 21: 1158-1163, 1911.
- 4) Palva T: Reconstruction of ear canal in surgery for chronic ear. Arch Otolaryng 75: 329-334, 1962.
- 5) 牛嶋達次郎 船坂宗太郎 松本和彦 奥野秀次: 乳突洞一次閉鎖のための各種コラーゲン製材の使用経験 (第二報) 臨床耳科 7: 30-31, 1980.
- 6) 牛嶋達次郎 船坂宗太郎 松本和彦 船井洋光 大西裕美子: 乳突洞一次閉鎖のための各種コラーゲン製材の使用経験 (第三報) — 外耳道後壁再建症例について — 臨床耳科 8: 38-39, 1981.
- 7) 川原春幸: インプラント材料とセラミックス. セラミックス 10: 442-460, 1975.
- 8) 青木秀希 加藤一男: 生体材料としてのアパタイトセラミックス 10: 467-478, 1975.
- 9) Grote J J, Kuypers W and deGroot K: Use of sintered hydroxylapatite in middle ear surgery. ORL 43: 248-254, 1981.
- 10) Jarco M, Kay J F, Gumaer K I, Dorems R H and Drobeck H P: Tissue, cellular and sub-cellular events at a bone-ceramic hydroxylapatite interface. J Bioengineering 1: 79-92, 1977.
- 11) 小木曾誠: Apatite 焼結体埋入による顎骨組織の経時的推移変化 口病誌 45: 170-221, 1978.

- 12) 金田浩之: Apatite Implant の埋入間隙と骨組織形成との関連性に関する観察 口病誌 47: 57-97, 1980.
- 13) Denissen H W and de Groot K: Tissue response to dense apatite implants in rats. J Biomed Materral Research 14: 713-721, 1980.

稿を終るにあたり、動物実験の標本作製に関し、終始御懇切な御助言ならびに御協力をいただいた東京医科歯科大学歯学第2補綴学教室小木曾誠博士はじめ教室の諸先生ならびに歯学部解剖学教室各位に心から厚く御礼申

し上げます。

なお、合成アパタイト焼結体は旭光学株式会社から提供されたものである。

本論文の要旨は、第82回日本耳鼻咽喉科学会総会および第9回日本臨床耳科学会において発表した。

(原稿受付 昭和57. 10. 21日)

別刷請求先 〒112 東京都文京区目白台 3-28-6

東京大学医学部附属病院分院耳鼻咽喉科

松本和彦