複数の唾液腺に生じた 線維素性唾液管炎 (Kussmaul's disease) の 1 例

森 啓輔¹⁾・松尾悠未¹⁾・合島怜央奈¹⁾
森 槇子²⁾・檀上 敦¹⁾・山下佳雄¹⁾

A case of sialodochitis fibrinosa (Kussmaul's disease) involving multiple salivary glands

MORI Keisuke¹⁾・MATSUO Yuumi¹⁾・AIJIMA Reona¹⁾
MORI Makiko²⁾・DANJO Atsushi¹⁾・YAMASHITA Yoshio¹⁾

Abstract: Sialodochitis fibrinosa is a relatively rare disease characterized by repetitive salivary gland swelling and fibrinous plug discharge and was reported in 1879 by Kussmaul. Here, we describe a patient who had sialodochitis fibrinosa in multiple salivary glands.

A 31-year-old woman was referred to our department for examination and treatment of swelling in the right submandibular region. At the initial visit, swelling and tenderness were observed in the right submandibular region. However, computed tomography and magnetic resonance imaging assessments revealed no abnormal findings. Therefore, we consulted an internist, an otolaryngologist, and a dermatologist, but the cause remained unknown. Gradually, the symptoms disappeared, and the patient discontinued medical follow-up. After 2 years, the symptoms recurred, and the patient returned to our hospital. The swollen area had spread beyond the right submandibular region into the bilateral subparotid regions. We again examined the patient, and noted characteristic findings such as fibrinous plug discharge; therefore, we diagnosed sialodochitis fibrinosa. We provided medical treatment with corticosteroids and antihistamine drugs, and her symptoms improved. The disease has remained stable for 3 years since the initiation of treatment.

Key words: sialodochitis fibrinosa (線維素性唾液管炎), multiple salivary glands (複数の唾液腺), antiallergic drug (抗アレルギー薬)

緒 言

線維素性唾液管炎は、1879 年に Kussmaul¹⁾ によって初めて報告された唾液腺管を主座とする炎症性疾患であり、唾液腺の発作性、反復性腫脹と唾液腺開口部からの線維素塊の排出を特徴とする比較的まれな疾患である。発症誘因としてアレルギーの関与が示唆されており、好発年齢は 30

歳以上とされている。なかでも耳下腺または顎下腺単独に発症する報告が多く、耳下腺・顎下腺と複数部位に併発する症例は少ない。

今回われわれは、両側耳下腺、右側顎下腺に発生した線維素性唾液管炎を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者: 31 歳, 女性.

初 診: 2014 年 4 月.

主 訴: 反復性の右側顎下部の腫脹.

既往歴: 慢性蕁麻疹, アレルギー性鼻炎 (他院にてフェキソキナジン塩酸塩錠 60mg 2 錠 / 日内服).

家族歴: 特記事項なし.

現病歴: 2014 年 2 月に右側顎下部腫脹の精査を目的に当科を受診した. CT, MRI にて明らかな異常所見を認めず,

¹⁾ 佐賀大学医学部歯科口腔外科学講座
(主任: 山下佳雄教授)

²⁾ 佐賀大学医学部内科学皮膚科
(主任: 成澤 寛教授)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Medicine, Saga University (Chief: Prof. YAMASHITA Yoshio)

²⁾ Division of Dermatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saga University (Chief: Prof. NARISAWA Yutaka)

受付日: 2019 年 9 月 10 日

採択日: 2019 年 12 月 24 日

写真1 顔貌写真

A, B: 右側顎下部 (A), 左側耳下部 (B) に腫脹を認める (矢頭).

C: 患者が持参した顔面写真; 右側耳下部に腫脹を認める (矢頭).

当院総合診療部, 耳鼻咽喉科, 皮膚科に対診を行ったが, 原因不明のままいったん症状が消失したため終診となっていた. 2016年3月に症状再燃し, 再度当科受診となった.

現 症:

全身所見; 体格は中等度, 栄養状態は良好であった.

口腔外所見; 右側顎下部・左側耳下部の腫脹・軽度圧痛を認めた (写真 1A, B). また, 診察時には確認できなかったが, 患者が持参した写真にて当科再診以前に右側耳下部にも腫脹があったことが確認された (写真 1C).

口腔内所見; 右側耳下腺, 右側顎下腺からの唾液流出は認めたが, 右側顎下腺開口部は不明瞭であった. 双指診に

て顎下腺に軽度の腫脹を認めた.

血液検査所見: 好酸球 9.5%, アミラーゼ 261 U/L, IgE 418 IU/mL と高値を示した. 特異的 IgE 抗体検査ではハウスダスト・スギが Class3, ハンノキ・トマトが Class2, ヒノキ・エビが Class1 であった.

画像所見: CT 画像では右側顎下腺に軽度の腫大を認めたが, 明らかな腫瘤性病変や唾石などの所見は認めなかった. MR 画像でも右側顎下腺に軽度の腫大はあるものの, 内部信号は対側と比して左右差は認めなかった. 唾液腺由来の疾患を疑い, 他院にて唾液腺造影撮影を施行したところ, 右側耳下腺主管～二次導管に拡張を認めた (写真 2).

写真2 唾液腺造影画像
右側耳下腺主導管の拡張を認める（矢印）。

なお、右側顎下腺は開口部明示が困難であり、唾液腺造影検査は実施できなかった。

病理組織学的所見：診察時には確認できなかったが、後日の再来時に口底部から排出した線維素塊を患者が持参した（写真3A）。持参された線維素塊に対して病理組織学的検査を施行したところ、H-E染色で好酸球、リンパ球浸潤を伴うフィブリン塊が認められた（写真3B）。

臨床診断：線維素性唾液管炎。

処置および経過：上記診断のもと、再度、皮膚科に対診を行った。自験例では、複数の唾液腺に症状が生じていたため、薬物療法を提案し、皮膚科に投与を依頼した。2016年6月から皮膚科にて投与を開始し、当科では症状の経過観察を行った。既往歴の慢性蕁麻疹に対して内服していたフェキソキナジン塩酸塩錠は継続とした。まず、ブロムヘキシン塩酸塩錠12mg/日の投与を1か月間行ったが、症状改善を認めなかったため、同年7月よりプレドニゾロンの投与を開始した。5mg/日より開始し、10mg/日まで増量した時点で顎下腺および耳下腺の反復性腫脹の頻度が減少したため、その後漸減し、同年12月にプレドニゾロン投与を終了した。2017年1月よりフェキソフェナジンとプレドニゾロンの併用療法からレボセチリジン塩酸塩錠の投与に移行し、5mg/日に開始したが、反復性腫脹の頻度が増加したため、10mg/日に増量したところ、症状出現の頻度は減少した。再度5mg/日に減量したが、症状が増悪したため、10mg/日が至適量と考え、2018年2月以降、レボセチリジン塩酸塩錠10mg/日の投与を継続している。レ

写真3 右側顎下腺開口部からの排出物および
その病理組織像（H-E染色 ×500）

A：排出物は長さ約16mmで糸状を呈する。

B：病理組織像：好酸球、リンパ球浸潤を伴い線維素塊を認める。

ボセチリジン塩酸塩錠投与開始後2年11か月経過した現在、症状消失には至っていないが、日常生活に支障なく経過している。

考 察

われわれが渉猟し得た過去44年間（1975～2019年）の本邦における線維素性唾液管炎の症例報告は35例であった²⁻²⁷⁾（表1）。その内訳は、男性12例（34.3%）、女性23例（65.7%）と女性に多く、発生年齢は30歳以上が32例（91.4%）であった。発生部位では耳下腺が17例（両側9例、片側8例）、顎下腺が14例（両側11例、片側3例）、耳下腺・顎下腺に併発した症例は自験例を含め4例であった。

本疾患の特徴として村上ら⁴⁾は、1）唾液腺の発作的反復性腫脹、2）主管より塊状物が排出され、そのなかに多数の好酸球を含む、3）血中好酸球やIgEの増加、4）他のアレルギー疾患を合併することが多い、5）唾液腺造影所見での唾液腺主導管の狭小、腺陰影の淡化、不規則拡張像、

表1 本邦における線維素性唾液管炎 35 例

検討項目		症例数	%
年 齢	0 ～ 9	1	2.9
	10 ～ 19	0	0
	20 ～ 29	2	5.7
	30 ～ 39	7	20.0
	40 ～ 49	7	20.0
	50 ≤	18	51.4
発生部位	顎下腺 片側	3	8.5
	両側	11	31.5
	耳下腺 片側	8	22.9
	両側	9	25.8
	耳下腺・顎下腺併発	4	11.5
性 別	男	12	34.3
	女	23	65.7
アレルギー性疾患の既往の有無			
	有	21	60.0
	無	14	40.0

(1975 ～ 2019 年：原著論文あり^{2～27)})

漏洩像，正常像，6) 病理組織像での主管の肥厚，管周囲間質の浮腫，リンパ球，好酸球浸潤，の6項目を提唱している。自験例においては前述した1～4)の特徴に該当したことから，線維素性唾液管炎と診断した。唾液腺に反復性の腫張をきたす疾患には唾石症や反復性耳下腺炎，軟部好酸球性肉芽腫症（木村氏病）など多岐に渡るが，線維素塊の流出は本疾患の特徴的な症状であることから，比較的診断は容易と考えられる。しかし，まれではあるが唾石や唾液腺内の石灰化像を併発した症例も報告されている^{25, 27)}。

本疾患の発症におけるアレルギーの関与が示唆されており，今回の検討でも35例中21例(60.0%)にアレルギー疾患の既往を認めた。既往にアレルギー疾患がなくとも，特異的IgE抗体検査や皮膚テストにおいて何らかの抗体をもつ症例を4例認めた^{3, 6, 10, 11)}。アレルゲンとして食物の関与を示唆する報告が多いことから，導管のアレルギー反応が本疾患の要因と推測している報告もある^{21, 28)}。原因アレルゲンを特定し，アレルゲンを除いた食事療法や減感作療法により症状が消失したとの報告も散見される^{29～31)}。また，単一の唾液腺に発症した11例と複数の唾液腺に発症した24例を比較した場合，アレルギー疾患の合併は前

者において3例(27.3%)，後者においては18例(75.0%)と複数の唾液腺に併発した症例において高い傾向にあった。しかし，原因となるアレルゲンの特定に至らないことも多く，自験例においても血液検査にて複数のアレルゲン候補が検出されたが，いずれも症状出現とアレルゲン暴露との相関が確認されず，原因アレルゲンの特定には至らなかった。一方で，アレルギー疾患の合併や特異的IgE抗体が検出されない症例も存在し，本疾患の病因が必ずしもアレルギーのみではないと指摘する報告もある²¹⁾。今回の検討において，10例はアレルギー疾患の合併やアレルゲンの検出を認めなかった^{2, 5, 7, 15, 18, 20, 21, 23)}。

そのため，本疾患の治療は主に対症療法となり，保存的治療と外科的治療がある。保存的治療として唾液腺マッサージ，薬物療法，導管洗浄療法，減感作療法などがあり，外科的治療としては腺体摘出や導管摘出などが報告されている。本検討では35例中27例(77.1%)に保存的治療が施行され，その結果，症状消失が10例(37.0%)，症状軽快が16例(59.3%)，無効が1例(3.7%)であった。保存的治療の大半は薬物療法であり，なかでも抗アレルギー薬が17例(63.0%)に使用されていた(表2)。その他の薬剤として，副腎皮質ステロイド薬や粘液溶解薬，抗菌薬などが使用されていた^{2～27)}。

投与された薬物別の奏効率として，抗アレルギー薬の単独使用で9例中9例が有効(症状軽快または症状消失)であった。他の薬剤または治療法と併用した8例では7例が有効，1例のみ無効であった^{3, 4, 7, 11, 14, 16, 17, 20～22, 26, 27)}。

その他の薬剤では，副腎皮質ステロイド薬は6例中4例に有効，2例は無効であった^{3, 9, 10, 19, 23)}。粘液溶解薬は4例中2例に有効^{2, 13, 16)}，抗菌薬は4例中3例で無効，1例は抗アレルギー薬と併用されて，有効であった^{10, 14, 20, 24)}。以上のことから，奏効率の高い薬物療法としては抗アレルギー薬および副腎皮質ステロイド薬の適用が考えられる。抗アレルギー薬は本疾患に対して一定の効果が認められており，さらに長期投与における有害作用は低いとされている。今回の検討症例においても内服期間に関しては4か月～数年以上と幅はあるが，長期間内服している症例が大半であった。一方，副腎皮質ステロイド薬は強力な抗炎症作用をもつが，副作用の観点から長期内服を行うべきではない。本疾患は慢性の経過をたどることが多く，投与期間も長期に渡るため，副腎皮質ステロイド薬の使用を選択する場合には注意が必要である。自験例においても，短期間の副腎皮質ステロイド薬の内服にて病勢を抑え，症状改善に至った後，抗アレルギー薬に変更した。実際，治療効果は副腎皮質ステロイド薬より弱い印象であるが，日常生活に支障を来さない程度に維持できている。

唾液腺マッサージや導管洗浄療法の有用性も報告されて

表2 本邦における抗アレルギー薬を用いて保存的治療が行われた線維素性唾液管炎 17 例

報告年	報告者	年齢	性別	部位	治療内容	経過
1981	宮崎ら ³⁾	40	男	両側耳下腺	薬物療法 (抗ヒスタミン薬, ステロイド, ノイトロビン, ヒスタグロビン) 導管洗浄 (不明)	薬物療法 (抗ヒスタミン薬, ステロイ ド) では有効であったが, 中止すると 症状再燃. その後, 薬物療法 (ノイ トロビン, ヒスタグロビン) + 導管洗浄 を行ったが効果なし.
1982	村上ら ⁴⁾	39	女	両側耳下腺	薬物療法 (抗ヒスタミン薬, ヒスタグロビン) 導管洗浄 (ステロイド)	薬物療法で無効⇒ 導管洗浄に移行し症状軽快.
1995	小川ら ⁷⁾	54	女	左耳下腺 両側顎下腺	薬物療法 (抗ヒスタミン薬) 導管洗浄 (ステロイド)	薬物療法にて軽快. その後導管洗浄を併用, 最終的に抗 ヒスタミン薬のみにて軽快.
1998	本杉ら ¹¹⁾	37	男	両側耳下腺 両側顎下腺	薬物療法 (抗ヒスタミン薬)	症状消失
2003	堤ら ¹⁴⁾	52	女	両側耳下腺	薬物療法 (抗菌薬, 蛋白分解酵素, 抗ヒスタミン薬)	抗菌薬は無効⇒蛋白分解酵素 + 抗ヒスタミン薬併用にて軽快.
2006	根本ら ¹⁶⁾	58	女	両側顎下腺	薬物療法 (粘液溶解薬, ロイコトリエン受容体拮抗薬) 導管洗浄 (ステロイド)	粘液溶解薬は無効⇒ロイコトリエン 受容体拮抗薬 + 導管洗浄にて軽快.
2006	大塚ら ¹⁷⁾	61	女	両側耳下腺	薬物療法 (抗ヒスタミン薬)	症状消失
		66	女	両側顎下腺	薬物療法 (抗ヒスタミン薬)	症状軽快
2011	小泉ら ²⁰⁾	57	女	左耳下腺	薬物療法 (抗菌薬 + ロイコトリエン受容体拮抗薬, Th2 サイトカイン阻害薬)	症状消失
2012	土屋ら ²¹⁾	69	女	両側耳下腺	薬物療法 (抗ヒスタミン薬) + 耳下腺マッサージ	症状軽快
		49	女	両側耳下腺	薬物療法 (抗ヒスタミン薬 + トロンボキサン A2 拮抗薬)	症状軽快
		48	女	左耳下腺	薬物療法 (抗ヒスタミン薬)	症状軽快
2016	坂口ら ²²⁾	62	女	両側顎下腺	薬物療法 (抗ヒスタミン薬) + 導管洗浄 (生食) + 顎下腺マッサージ	症状消失
2017	大塚ら ²⁶⁾	7	女	両側顎下腺	薬物療法 (抗ヒスタミン薬)	症状軽快
2019	直井ら ²⁷⁾	76	女	両側顎下腺	薬物療法 (抗ヒスタミン薬)	症状消失
		73	男	左顎下腺	薬物療法 (抗ヒスタミン薬)	症状消失
2020	自験例	31	女	両側耳下腺 右顎下腺	薬物療法 (粘液溶解薬, ステロイド, 抗ヒスタミン薬)	粘液溶解薬は無効⇒ステロイドにて 症状消失したが, 副作用を考慮し, 抗 ヒスタミンに変更し症状は軽快.

いる^{22, 32)}. 本検討でも, 12 例には単独または他の治療法と併用して導管洗浄療法が行われ, 12 例中 10 例が有効であった. 導管洗浄療法の使用薬剤に副腎皮質ステロイド薬が用いられた報告も散見されたが, 局所における使用のため副作用は低いと考えられる. しかし, 自験例のように唾液腺開口部が不明瞭である場合には施行困難で, 頻回な通院も必要となる. 外科的治療に関しては, 保存的治療にて緩解を認めなかった難治症例や唾石を伴った症例に対して

施行されている^{2, 5, 6, 10, 11, 24, 25)}. 本検討においては単一の唾液腺に発症した症例では薬物療法単独または併用での治療が 5 例 (45.5%), 導管洗浄療法や外科的治療のみでの治療が 6 例 (54.5%) であった. 一方, 複数の唾液腺に発症した症例では薬物療法単独または併用での治療が 20 例 (83.3%), 導管洗浄療法や外科的治療のみでの治療は 4 例 (16.7%) であった. 以上より, 本疾患の治療を検討する際には発症部位や症状の程度を考慮して, 治療法を組み合わせ

せることが肝要であるが、奏効率も考慮すると複数の唾液腺に発症した症例においては、薬物療法が第一選択と考えられた。

結 語

われわれは、複数の唾液腺に生じた線維素性唾液管炎患者の治療を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

本論文の要旨は第 87 回（公社）日本口腔外科学会九州支部学術集会（2019 年 6 月，長崎）にて報告した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) Kussmaul I : Anfallsweise auftretende Speichelschwulst Folge von chronischer eitrigfibrinöser Entzündung des Stenonschen Ganges. Berlin Klin Wschr 15: 209-211 1879.
- 2) 奥田 稔, 小山 芳春, 他 : Sialodochitis fibrinosa (Kussmaul). 耳鼻と臨 21: 635-639, 1975.
- 3) 宮崎 満, 隅上秀伯, 他 : 線維素性唾液管炎の 1 例. 耳鼻と臨 27: 821-824, 1981.
- 4) 村上信五, 丘村 熙, 他 : 耳下腺にみられた線維素性唾液管炎の 1 症例. 耳鼻咽喉 54: 919-924, 1982.
- 5) 吉田 誠, 鮫島靖浩, 他 : 顎下腺にみられた線維素性唾液管炎の 1 例. 口腔咽喉科 6: 97-102, 1994.
- 6) 渡邊 隆, 鮫島靖浩, 他 : 発症に I 型アレルギーの関与が疑われた線維素性唾液管炎の 1 例. アレルギー領域 2: 662-665, 1995.
- 7) 小川智彦, 吉武一貞, 他 : 線維素性唾液管炎 (クスマウル病) の 2 例. 日口外誌 41: 549-551, 1995.
- 8) 木内康雄, 後藤啓恵, 他 : 線維素性唾液管炎 1 症例. 耳喉頭頸 68: 1082-1085, 1996.
- 9) 谷本啓二, 石井光道, 他 : 顎下腺の線維素性唾液管炎 (クスマウル病) の 1 例. 歯科放射線 37: 151-155, 1997.
- 10) 吉岡由記子, 牧野邦彦, 他 : 耳下腺に発生した線維素性唾液管炎症例. 口腔咽喉科 9: 409-416, 1997.
- 11) 本杉英昭, 伊藤宏文, 他 : 線維素性唾液管炎の 2 症例. 口腔咽喉科 10: 345-349, 1998.
- 12) 木下浩二, 堀 信介, 他 : 線維素性唾液管炎の 1 例. 日口診誌 12: 704-705, 1999.
- 13) 山本一彦, 北山若紫, 他 : 顎下腺に生じた線維素性唾液管炎の 1 例. 日口粘膜誌 8: 29-36, 2002.
- 14) 堤 陽一, 杉山良樹, 他 : 両側耳下腺に発生した線維素性唾液管炎の 1 例. 日口外誌 49: 623-626, 2003.
- 15) 山本忠正, 敷地孝法, 他 : 食事により全身の蕁麻疹を伴って耳下腺腫脹を反復した線維素性唾液管炎の 1 例. 日皮会誌 114: 187-192, 2004.
- 16) 根本敏行, 松井義郎, 他 : 両側顎下腺に生じた線維素性唾液管炎 (Kussmaul's Disease) の 1 例. 日口外誌 52: 81-84, 2006.
- 17) 大塚志穂, 角田和之, 他 : シェーグレン症候群合併症例を含む線維素性唾液管炎の 2 症例. 日口粘膜誌 12: 59-66, 2006.
- 18) 宮城徳人, 野口忠秀, 他 : SLE 患者の耳下腺にみられた線維素性唾液管炎と思われた 1 例. 日口診誌 22: 96-99, 2009.
- 19) 高橋進也, 浜田智弘, 他 : 両側顎下腺に生じた線維素性唾液管炎の 1 例. 日口診誌 23: 291-294, 2010.
- 20) 小泉純一, 山崎徳和 : 線維素性唾液管炎の 1 例. 函館五稜郭病医誌 19: 16-18, 2011.
- 21) 土屋昭夫, 相澤直孝, 他 : 線維素性唾液管炎の 3 例. 口腔咽喉科 25: 173-177, 2012.
- 22) 坂口 修, 藤井誠子, 他 : 両側顎下腺に発生した線維素性唾液管炎の 1 例. 口科誌 65: 44-50, 2016.
- 23) Yamamoto Y, Kimura I, et al : Hydrocortisone Irrigation in the Management of Sialodochitis Fibrinosa. 日有病園誌 23: 80-83, 2014.
- 24) Hayashi K, Onda T, et al : Case of Suspected Sialodochitis Fibrinosa (Kussmaul's Disease). Bull Tokyo Dent Coll 57: 91-96, 2016.
- 25) 生田有樹子, 雨河茂樹, 他 : 唾石を伴った線維素性唾液管炎の 1 例. Hosp Dent Oral-Maxillofac Surg 28: 57-61, 2016.
- 26) 大塚雄一郎, 根本俊光, 他 : 小児の線維素性唾液管炎 (Kussmaul 病) の 1 例. 口腔咽喉科 30: 203-207, 2017.
- 27) 直井勇人, 橘 智靖, 他 : CT にて石灰化陰影を呈した線維素性唾液管炎の 2 例. 耳鼻臨床 112: 99-102, 2019.
- 28) Baer AN, Okuhama A, et al : Eosinophilic sialodochitis: re-definition of "allergic parotitis" and "sialodochitis fibrinosa". Oral Dis 23: 840-848, 2017.
- 29) Mayer HS : Chronic sialodochitis. J Pediat 4: 248-250, 1934.
- 30) Waldbott G, Shea J, et al : Allergic parotitis. J Allergy 18: 51, 1947.
- 31) Swinny B : Allergic parotitis. Ann Allergy 11: 473-474, 1953.
- 32) 沼田 勉 : 線維素性唾液管炎. 日本口腔・喉頭科学会, 口腔咽喉の臨床, 第 2 版, 医学書院, 東京, 2009, 71-73 頁.