耳下腺術後唾液瘻に対する塩酸ミノサイクリン 局所注入療法

岩 井 大¹⁾ 鈴木 健 介¹⁾ 星 野 勝 一²⁾
友 田 幸 一³⁾ 稲 葉 宗 夫²⁾

要旨：耳下腺術後の唾液瘻は比較的稀な手術合併症であるが、穿刺や圧迫を繰り返しても治癒しがたく入院や外来通院の延長につながる場合がある。今回我々は、これまでに認めた4例の術後唾液瘻に対しミノサイクリン局所注入を行い、良好な結果を得たので報告した。手技としては、3方活栓付き注射器を用い、唾液瘻吸引後直ちにミノサイクリン溶液を注入するという簡単なものである。本剤は高い酸性度および細胞毒性を持ち、局所に癒着を起こすことが知られ、頭頸部領域では嚢胞やリンパ瘻の硬化療法に使われてきた。今回の合併症としては、本剤注入時の一時的な局所疼痛のみで、顔面神経麻痺等の重篤なものは認められなかった。したがって、術後唾液瘻の治療として、本剤の使用が一選択肢になるのではないかと考える。

キーワード：唾液瘻，唾液嚢胞，耳下腺，ミノサイクリン，硬化療法

Summary Effectiveness of injection of minocycline solution on salivary fistula and sialocele after parotid surgery:

Hiroshi Iwai¹⁾, Kensuke Suzuki¹⁾, Shoichi Hoshino²⁾, Koichi Tomoda³⁾ and Muneo Inaba²⁾. ¹⁾ Kansai Medical University, Takii Hospital, the Department of Otolaryngology, ²⁾ Kansai Medical University, Takii Hospital, the First Department of Pathology, ³⁾ Kansai Medical University, Hirakata Hospital, the Department of Otolaryngology, Head & Neck Surgery

Salivary fistula and sialocele are rare diseases that occur especially after parotid surgery. They can be generally treated with local oppression and/or drainage; however, they show a delay in healing occasionally. We herein report four cases where local injection of a minocycline hydrochloric acid solution was effective for persistent diseases after parotid surgery. There no severe complications, including facial nerve paralysis, were observed in this therapy. Minocycline has been used as a sclerotherapy for chylous fistula following neck dissection, renal cyst, etc. Therefore, our minocycline procedure may be considered as the initial treatment modality for patients suffering from prolonged salivary fistula or sialocele after parotid surgery.

Key words: salivary fistula, sialocele, parotid gland, minocycline, sclerotherapy

[Received Apr. 13, 2009, Accepted Sep. 14, 2009]

¹⁾ 関西医科大学滝井病院耳鼻咽喉科

²⁾ 関西医科大学滝井病院病理学講座第1

³⁾ 関西医科大学枚方病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

[平成21年4月13日受付，平成21年9月14日受理]

はじめに

唾液瘻 (salivary fistula) は、唾液腺のうち主に耳下腺で生じる。先天性と後天性とに分けられ、このうち先天性瘻はまれな疾患で外耳道などの耳下腺周辺の皮膚に交通し、後天性瘻は耳下腺の外傷や手術が原因で生じる。また唾液瘻には、皮膚面に瘻孔が形成される外瘻と、口腔内に開口する内瘻とがあるが、臨床上問題となるのは外瘻である。主管 (ステノン管) が完全に離断されていれば完全瘻、主管の障害が一部にとどまり唾液が瘻孔と本来の排泄管の両方から排泄していれば不完全瘻とされる。さらに、管の障害が腺内であれば腺瘻、腺外での主管の障害であれば管瘻とされる¹⁾。瘻孔が盲端で唾液が皮下に貯留した場合、厳密には唾液嚢胞 (sialoceles) として狭義の唾液瘻とは区別されるが、ここで唾液瘻とは、瘻 (孔) と嚢胞とを含めた広義の意で用いる。

唾液瘻は、顔面神経麻痺・Frey 症候群と並ぶ耳下腺手術の 3 大合併症の 1 つである。耳下腺実質が残る耳下腺部分切除術に際して生じ、その発症率は施設によって異なるが、およそ数～12% である^{2,3)}。一般にはドレナージと圧迫で早期に治癒するとされるが、時に難治となり、入院期間の延長や長期の圧迫治療など、患者の QOL 低下を招く結果となる⁴⁾。術後唾液瘻症例中の難治性唾液瘻発生率について明確に述べた報告は我々の検索しえた限りでは認められないが、最近では 2 報告 4 症例で本疾患が認められている^{4,5)}。

ミノサイクリン (塩酸ミノサイクリン) はテトラサイクリン系抗生物質であり、抗生物質として用いられる一方で、腎嚢胞・甲状腺嚢胞・副甲状腺嚢胞などの嚢胞性疾患に対する硬化療法⁶⁻⁸⁾、リンパ節郭清後のリンパ瘻・乳糜瘻治療⁹⁻¹¹⁾ などに用いられてきた。

今回我々は、耳下腺手術の合併症として生じた唾液瘻の 4 症例に対し、ミノサイクリンの局所注入療法を行い良好な結果を得た。そこで、これらの症例について報告するとともに、本治療の有用性につき検討する。

対象と方法

2003 年から 2006 年までの 6 年間に、当

科で耳下腺部分切除術を受けた耳下腺腫瘍症例は 249 例であり、このうち術後に唾液瘻を生じた 4 例 (1.6%) を対象とした。

方法としては、ミノサイクリンの 1V (100mg) を生理食塩水 20ml に溶解して用いた。3 方活栓を利用して、唾液瘻から液を吸引したのち、直ちに、採取液と同量あるいはそれ以上のミノサイクリン溶解液を注入した。本剤の治療におけるインフォームドコンセントについては、患者にミノサイクリンの抗生剤以外の硬化剤としての作用や、少ないながら副作用の可能性が考えられること、唾液瘻に対するほかの治療法につき、過去の文献を踏まえて口頭で説明し同意を得た。

症例 1：17 歳女性。左耳下腺多形腺腫 (深葉。3.2 × 3.1cm)。

平成 15 年 3 月、深葉部分切除術を施行した。創部は残存浅葉組織で被覆した。

術後 10 日目に退院した。

21 日目に左耳介後部の腫脹を自覚し、第 23 日目に来院した。同部の液性貯留を認め穿刺したところ、黄色透明液 15ml を採取した。局所のガーゼ圧迫を行った。採取液の菌検査は陰性であった。

28 日目に受診し、3.5ml を穿刺吸引し、圧迫処置を行った。

32 日目に受診し、1 ml を穿刺吸引し、圧迫処置を行った。

39 日目に受診し、4 ml を穿刺吸引し、圧迫処置を行った。

42 日目に受診したところ、局所は穿孔し瘻孔を形成していた。

46 日目に受診した際にはまだ瘻孔の開鎖は認められなかった。瘻孔から 0.2ml の液を採取するとともに、瘻孔にミノサイクリン溶解液を注入した。5 ml を注入したところで穿刺部位から逆流を認めたためこの量で注入を終えた。

53 日目に受診したところ、局所の瘻孔や腫脹は消失していた。その後再発を認めていない。

症例 2：65 歳男性。右耳下腺ワルチン腫瘍 (下極～浅葉。3 × 4.5cm)。

平成 18 年 6 月、耳下腺部分切除術を施行した。耳下腺断端は胸鎖乳突筋弁にて被覆した。

術後 6 日目に創部が離開し浸出液が認められた

ため、壊死組織切除とハイドロサイトの貼付をし
圧迫処置を行った。

20日目には創は閉鎖し、退院となった。

24日目に右耳下部の腫脹を認め来院した。同
部の穿刺にて2mlの黄色透明液を吸引した。同
時にミノサイクリン溶解液2mlを注入した。採
取液の菌検査は陰性であった。

28日目に来院した際、同部の腫脹は消失して
おり、以後再発を認めていない。

症例3：64歳男性。右耳下腺多形腺腫（浅葉頭

側。3×3cm）。

平成18年10月に耳下腺浅葉部分切除術を行
い、創部は胸鎖乳突筋にて被覆した。

術後8日目に退院した。

20日目に右耳前部の腫脹を認め来院した。穿
刺にてやや粘稠な淡血性液1mlを吸引し、同時
にミノサイクリン溶解液1mlを注入した。採取
液の菌検査は陰性であった。

27日目に再診した際、同部の柔らかな腫脹が
認められたが、様子観察とした。

38日目に受診したところ、局所の腫脹は消失
していた。その後再発を認めていない。

症例4：66歳女性。左耳下腺多形腺腫（浅葉。
1.5×1.5cm）

平成20年8月、耳下腺浅葉部分切除術を施行
し、創部は胸鎖乳突筋にて被覆した。

術後9日目に退院となった。

27日目に右耳後部の腫脹にて来院した（図1）。
超音波検査で、乳様突起前方に嚢胞様腫瘍を認め
た（図2）。同部の穿刺にて黄色透明液2mlを吸
引した。同時にミノサイクリン溶解液2mlを注
入した。この際、局所の一過性軽度の疼痛を訴え
た。採取液の菌検査は陰性であった。

37日目に再診した際には、局所の腫脹は消失

図1 唾液瘻（唾液嚢胞）肉眼所見（症例4）
左耳介後方の腫脹（矢印）を認める。

図2 ミノサイクリン溶解液注入前と注入後の唾液瘻（唾液嚢胞）超音波所見
ミノサイクリン溶解液を注入する直前の所見（a、矢印。後方エコー増強を示
す嚢胞様腫瘍）と注入10日後の所見（b）。乳様突起（矢頭）

表 1 唾液瘻の消長とミノサイクリン溶解液注入時期

症例	術後から唾液瘻発症までの 期間 (日)	ミノサイクリン溶解液 注入量 (ml)	ミノサイクリン溶解液注入後、 唾液瘻消失までの期間 (日)
1	21	5	7
2	6, 24*	2	4
3	20	1	28
4	27	2	10
平均	18.5, 23.0*	2.5	12.25

*術後 6 日目に唾液瘻を認め、一時閉鎖したが、24 日目に再び唾液瘻（唾液嚢胞）として発症した。

していた（図 2）。その後再発を認めていない。

4 症例の経過と合併症

上記 4 症例における唾液瘻の消長とミノサイクリン溶解液注入時期をまとめると表 1 のごとくである。症例 2 では、術後 6 日目に唾液瘻を認め、一時閉鎖したが、24 日目に再び唾液瘻（唾液嚢胞）を発症した。したがって、術後から唾液瘻発症までの 4 症例の期間は、平均 18.5 日と 23.0 日であった。ミノサイクリン溶解液は平均 2.5ml であり、注入後から唾液瘻消失までの期間は平均で 12.25 日であった。

ミノサイクリン溶解液注入の合併症として、症例 4 において注入時の一過性の局所痛を認めたが、顔面神経麻痺や局所の色素沈着、発熱などの副作用は認めなかった。4 症例で術後半年以内に胸部レントゲンが撮影されたが、術前と変化なく、間質性肺炎は認められなかった。

考 察

唾液瘻が局所の圧迫やドレナージで治癒せず難治となった場合の対策として、抗コリン剤投与、耳下腺への 5% ピオクタニン注入による硬化療法、放射線照射や、耳下腺分泌神経切断術（Leriche 氏手術）、管瘻症例の管形成術が行われてきた^{4, 12)}。しかるに抗コリン剤は効果が低く全身への副作用が懸念され、ピオクタニンは炎症を惹起する欠点があり、放射線照射は発癌性が問題となる¹²⁾。外科的治療に関しては、当初の目的である腫瘍切除とは無関係な手術を追加することに、医療側も患者側も抵抗感が大きいと考えられ、より簡便・低侵襲な治療法が望まれてきた。

今回我々は、唾液瘻に対し初めてミノサイクリ

ンを注入し、その有効性を認めた。第 1 例日は退院後に発症した唾液瘻の 17 歳の症例であった。退院し通学中であったため外来での治療を求められるも難治性であり、治療法に窮し、ミノサイクリンの使用に踏み切った。その後は唾液瘻と考えられた症例に対し、早期にミノサイクリンの注入を行い、治療効果を確認できた。唾液瘻へのミノサイクリン局所注入を選択するに際して参考にしたのが、治療法として唾液瘻と同じくドレナージと圧迫が選択されるリンパ瘻にミノサイクリンを局所注入する古宇田らの報告¹¹⁾であった。この報告でのミノサイクリン投与法は、1 回 1 V (100 mg) 全量注入とし、1 日 1 回の割合で、リンパ瘻が停止するまで毎日注入するものであった。投与期間は、報告された 8 例中リンパ瘻停止効果のあった 6 例において 2～6 日間で注入されていた。一方、ミノサイクリン 1 V を溶解する生理食塩水量は 5～100ml であり、濃度は症例によって様々であった。頭頸部領域以外での本剤使用においても、その調製法は一定していない⁶⁻¹⁰⁾。我々は、リンパ管腫などの硬化療法に用いられる OK432 の注入法¹³⁾ のごとく、ミノサイクリン濃度を一定に調製（100mg を生理食塩水 20ml に溶解）し唾液吸引量と同量の溶解液を注入した。ただし症例 1 では自壊して瘻孔を形成していたため、吸引量が少なく瘻孔の容積がつかめなかったため、注入して溶解液が逆流するまでの量を投与した。投与回数は 1 回のみであったが、本剤の効果が低い場合は、リンパ瘻でのミノサイクリンやリンパ管腫での OK432 と同様に複数回の注入がよいかもしれない。

今回の唾液瘻症例はいずれも耳下腺内での手術

に起因することから、唾液瘻の分類のうちの腺瘻と考えられる。ミノサイクリンの硬化作用の機序としては2通り考えられており、pHが2~3.5と強酸性であること^{8,14)}、ミノサイクリン自体に細胞毒性があること⁶⁾が挙げられる。したがって、これらの作用により、ミノサイクリンが耳下腺組織断端の微細な唾液管を変性・閉塞させ、唾液漏出を抑制したものと考えられる。

副作用としては、一過性局所痛、微熱¹⁴⁾、皮膚の色素沈着¹⁵⁾、全身倦怠感⁷⁾、薬剤性間質性肺炎¹⁴⁾が報告されているが、今回の症例ではいずれも投与量が比較的少ないためか、1例に局所痛を認めたのみであった。また、局所変性による顔面神経麻痺を心配したが、4症例いずれにも認められなかった。

テトラサイクリン抗生剤の神経毒性についてこれまでの報告を見ると、実験的研究ではウサギを用いた胸水治療¹⁶⁾と慢性反復性耳下腺炎治療¹⁷⁾の報告がある。前者ではテトラサイクリン(35mg/kg。70kgのヒトで2500mgに相当)を胸腔注入しており、後者ではテトラサイクリン(6.25mg/kg。70kgのヒトで450mgに相当)をステノン管に注入して耳下腺実質全体に作用させている。いずれの実験でも神経麻痺は認められず、特に後者の耳下腺炎治療において、耳下腺腺房細胞の広範な萎縮や腺腔の線維化が著明となったものの、やはり顔面神経麻痺は認められていない。臨床的研究のうち、注入された本剤が局所で神経と直接接触しうる操作を含む報告として、泌尿器科領域の悪性腫瘍に対する骨盤リンパ節切除術後のリンパ瘻治療の論文(6症例でミノサイクリン100mg/生理食塩水5~20mlを1~2回腹腔に注入)¹⁸⁾や、頸部郭清術後のリンパ瘻¹¹⁾・乳糜瘻¹⁹⁾治療の論文(各々ミノサイクリン100mg/生理食塩水5~100mlを2~6回にわたり8症例に投与、および、テトラサイクリン250~500mg/生理食塩水250~500mlを2~3回にわたり3症例に投与。いずれも皮下に注入)がある。後者の乳糜瘻の報告では3例中2例で同側耳下腺全摘術がされている。しかし、上記いずれの症例でも神経麻痺の報告はなく、頸部郭清術の報告においても顔面・迷走・舌下・横隔神経などの神経麻痺の合併症は認められていない。我々の症

例でのミノマイシン投与と顔面神経麻痺合併の可能性について検討すると、局所に使用したミノサイクリンは平均12.5mg(ミノサイクリン100mg/生理食塩水20mlの溶液の2.5ml)であり、上記の投与量の約10分の1あるいはそれ以下である。また、今回の症例でミノサイクリンは皮膚直下の唾液瘻内腔に注入されているが、耳下腺腫瘍切除に際し、生じた耳下腺実質断端や断裂された耳下腺被膜は、互いに縫合するか胸鎖乳突筋あるいは胸鎖乳突筋弁と縫合されており、皮膚直下には顔面神経は存在していない。ミノサイクリンがこうした縫合部を経て顔面神経に浸潤していく可能性はあるが、その場合の量や濃度は小さいと考えられる。以上のごとく、これまでのミノサイクリン・テトラサイクリン局所大量注入治療の報告で神経麻痺が認められず、また、今回のミノサイクリンの注入では、顔面神経に到達するミノマイシンの量・濃度とも低いと考えられる点で、顔面神経麻痺発現は考えにくいと思われる。なお、もし仮にミノサイクリン注入で顔面神経麻痺が生じれば、直ちに洗浄して局所のミノサイクリンを洗い流し、ステロイドホルモンの局所・全身投与を図るのが適当であろう。

今回の4症例を唾液瘻と診断したことについては、十分なエビデンスが備わっているとはいえないと考えられる。すなわち、1) 穿刺吸引された液の性状を検討し唾液であることを確認しておらず、また、2) シアログラフィーなどの検査も行っていないので、耳下腺から唾液が漏出していると推定したに過ぎない。ただ、耳下腺術後に術創局所で液性貯留が生じたこと、採取液が淡血性から黄色透明であったこと、菌検査で無菌であったことから、耳下腺損傷に由来する唾液瘻と考えた。

唾液瘻に対するミノマイシン注入治療は、今回の4症例いずれにも効果を示した。また、唾液瘻は退院してのちに発症することが多かったが、局所ガーゼ圧迫などの処置も不要で早期に治療することができたことから(表1)、患者のQOL改善に有効と考えられる。また、顔面神経麻痺などの重篤な合併症も認められず、今後唾液瘻に対し試みられる価値があるのではないかと考えられる。ただし、まだ症例が少なく、その効果や合併症に

ついて断定できる段階とはいえない。今後当院の倫理委員会の審査を経た臨床治験を含め、慎重な検討が必要と考えられる。

本論文の要旨は、第19回日本頭頸部外科学会（平成21年1月29、30日）において発表された。

文 献

- 鈴木春彦, 林崎勝武, 大谷地直樹, 他：耳下腺の唾液瘻. JOHNS, 7 : 791-795, 1991.
- 吉原俊雄：唾液腺手術におけるトラブルの予防と対応. JOHNS, 19 : 393-397, 2003.
- 嶋根俊和, 古谷彩子, 三邊武幸, 他：当科における耳下腺腫瘍の検討. 耳展, 51 : 226-231, 2008.
- 備前麻衣子, 秋庭健志, 玉井好史, 他：難治性術後唾液瘻に対して放射線治療を施行した3例. 日医放, 66 : 224, 2007 (学会報告).
- 徳山英二郎, 宮本義洋, 宮本博子, 他：治療に難渋した耳下腺唾液瘻の1例. 日形外, 28 : 111, 2008 (学会報告).
- Kilinc M, Tufan O, Guven S, et al: Percutaneous injection sclerotherapy with tetracycline hydrochloride in simple renal cysts. Int Urol Nephrol 40 : 609-613, 2008.
- Lee JK, Tai FT, Lin HD, et al: Treatment of recurrent thyroid cysts by injection of tetracycline or minocycline. Arch Intern Med 149 : 599-601, 1989.
- 宮内省蔵, 持田賢治, 田丸正明, 他：ミノサイクリンが著効した副甲状腺嚢胞の1例. 愛媛医学, 18 : 117-120, 1999.
- Metson R, Alessi D, Calcaterra TC, et al: Tetracycline sclerotherapy for chylous fistula following neck dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 112 : 651-653, 1986.
- Liu FS, Hung MJ, Hwang SF, et al: Management of pelvic lymphocysts by ultrasound-guided aspiration and minocycline sclerotherapy. Gynecol Obstet Invest 59 : 130-133, 2005.
- 古宇多寛子, 合津和央, 杉本太郎, 他：頸部郭清術後リンパ瘻に対するミノサイクリン局所注入療法. 日耳鼻, 106 : 160-163, 2003.
- 渡辺一夫, 川端五十鈴, 原田輝一, 他：外傷性唾液瘻の3症例. 耳喉頭頸, 71 : 501-504, 1999.
- 荻野修平：頸部リンパ管腫におけるOK432局注療法. 小児外科, 形成外科, 新外科学体系追補4, 95-103, 中山書店, 東京, 1997.
- 高橋浩一, 藤本佳史, 城 智彦, 他：腎嚢胞に対するミノサイクリン注入後に生じた薬剤性肺炎の1例. アレルギー, 50 : 1171-1174, 2001.
- Green D: Persistent post-sclerotherapy pigmentation due to minocycline. Three cases and a review of post-sclerotherapy pigmentation. J Cosmet Dermatol 1 : 173-182, 2002.
- Sahn SA, Good JT Jr: The effect of common sclerosing agents on the rabbit pleural space. Am Rev Respir Dis 124 : 65-67, 1981.
- Rauch SD, Goodman ML: Intraductal tetracycline therapy for the treatment of chronic recurrent parotitis. ENT J 73 : 262-274.
- Okumura K, Kuriki O, Nakano Y, et al: Minocycline instillation for lymphorrhea after extraperitoneal pelvic lymphadenectomy. Acta Urol Jpn 39 : 529-531, 1993.
- Metson R, Alessi D, Calcaterra TC: Tetracycline sclerotherapy for chylous fistula following neck dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 112 : 651-653, 1986.