

記事

咽喉外皮研磨療法（EAT）は、長時間のCOVID治療のための新しい方法として期待される

今井一彰¹、山野貴史²、西壮一郎³、西龍志郎³、西達郎^{3, 4}、田中宏明⁵。
角田俊之⁶、吉本祥平⁷、田中彩希⁸、廣松健司⁹、白澤仙二⁶、
中川隆¹⁰、西健介^{2, 3, 4, *}



- ¹みらい クリニック、〒812-0013 福岡県福岡市中央区、imakazu@mirai-iryuu.com
- ² 福岡歯科大学医学部耳鼻咽喉科学教室 〒814-0193 福岡県福岡市博多区錦町1-1-1; yamano@college.fdcnet.ac.jp
- ³西 耳鼻咽喉科医院、福岡814-0031、日本; nishi2416@outlook.jp (S.N.)。
ryushiro0324@icloud.com (r.n.); t.nishi.ir@adm.fukuoka-u.ac.jp (t.n.)
- ⁴ 福岡大学医学部耳鼻咽喉科学教室 〒814-0180 福岡県福岡市中央区楠町1-1-1
- ⁵田中 宏明クリニック、福岡県〒814-0142; amdb9@goo.jp
- ⁶ 福岡大学医学部細胞生物学教室 (〒814-0180 福岡県福岡市中央区); tsunoda@fukuoka-u.ac.jp (T.T.); sshirasa@fukuoka-u.ac.jp (S.S.)
- ⁷ 生命医科学専攻形態生物学講座病理学分野。
福岡歯科大学、〒814-0193 福岡県福岡市中央区、yoshimoto@college.fdcnet.ac.jp
- ⁸田中 耳鼻咽喉科医院 〒553-0006 大阪府大阪市中央区日本橋兜町1番1号; tuvajp@gmail.com
- ⁹ 福岡大学医学部微生物・免疫学教室、〒814-0180 福岡県福岡市中央区麴町1-1-1、
khiromatsu@fukuoka-u.ac.jp
- ¹⁰九州大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科学教室。
福岡812-8582、日本; nakagawa.takashi.284@m.kyushu-u.ac.jp
- *対応 : knishi@college.fdcnet.ac.jp; Tel:+81-928010411

オープンアクセス記事です。



引用元今井和彦、山野哲也、西聡明、西亮太、田中宏樹、角田忠司、吉本茂、田中晃、廣松和彦、他。

Epipharyngeal Abrasive Therapy (EAT) は長い COVID 治療のための新しい方法として可能性を持っている。 *Viruses* **2022**, *14*, 907.

<https://doi.org/10.3390/v14050907>

アカデミック・エディターダニエレ・フォコシ

受領しました。2022年4月16日
受理：2022年4月26日
発行：2022年4月27日

出版社からのコメント：MDPIは、出版された地図や機関提携における管轄権の主張に関して中立的な立場をとっています。



著作権：© 2022 著者によるものです。ライセンス：MDPI, Basel, Switzerland.この記事は、クリエイティブ・コモンズ表示 (CC BY) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) の条件に従って配布されたオ

要旨: COVID-19は、しばしば初期回復後に後遺症を引き起こすことがあり、これを総称してlong COVIDと呼んでいる。Long COVIDは、COVID-19急性感染後の慢性炎症の持続が原因と考えられている。我々は、long COVID患者全員にコロナウイルスの重要な複製部位である上咽頭に炎症が残存しており、long COVIDの症状の一部は慢性上咽頭炎に伴うものと類似していることを見いだした。本邦における慢性上咽頭炎の治療法として、抗炎症剤である塩化亜鉛を上咽頭粘膜に塗布する上咽頭研磨療法（EAT）

がある。今回、我々は長時間のCOVIDに対するEATの治療効果を検討した。対象は、外来で週1回、1カ月間EATを実施したlong COVID患者58名（平均年齢 38.4 ± 12.9 歳）であった。長引くCOVIDの症状として頻繁に報告される疲労、頭痛、注意障害の強さをEATの前後でVAS（visual analog scale）を用いて評価した。EATは咽頭上部の炎症を抑制し、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群（ME/CFS）に関連すると思われる疲労、頭痛、注意障害の強度を有意に改善した。これらの結果は、EATが長期のCOVID治療のための新しい方法として可能性を持っていることを示唆しています。

キーワード: ロングCOVID、上咽頭研磨療法（EAT）、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群（ME/CFS）、慢性上咽頭炎

1. はじめに

ロングCOVIDとは、SARS-CoV-2の感染後4週間以上経過してから現れる一連の健康被害を指します[1,2]。系統的レビューとメタアナリシスにより、患者の80%が、疲労、頭痛、注意力障害、脱毛、喉の痛み、呼吸困難などの1つ以上の長期症状を発症していることが明らかになりました[3]。筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群（ME/CFS）は、長いCOVIDの症状としてよく言及されます[4]。COVID-19による炎症亢進は、ME/CFSを引き起こす可能性があります

ME/CFS に関連する原因臓器は特定されておらず、標準的な治療法も開発されていない[4-8]。COVID-19の初期段階では、咽頭上部がSARS-CoV-2の複製の主要な標的となっている[9]。咽頭上部の活性化したリンパ組織は、病原体の除去のために様々な炎症性サイトカインを産生し、この免疫活性化がME/CFSの病態の1つと考えられている[10-12]。慢性上咽頭炎とME/CFSの関係は既に確立されており、日本では慢性上咽頭炎に対する治療法である上咽頭研磨療法 (EAT) がME/CFSに有効であると報告されている[9,13-15]。今回、我々はCOVIDが長い患者全員に上咽頭の炎症が残存していることを内視鏡的に確認した。ME/CFSと類似した症状を持つlong COVIDに対してEATが有効かどうかを検討するために、EATの前後で疲労、頭痛、注意障害などの症状の強さをVisual analog scaleで評価しました。その結果、慢性上咽頭炎の軽減と上咽頭末端の迷走神経への刺激による神経調節を介して、継続的なEATが長引くCOVIDの症状の強さを有意に改善することがわかりました。急性感染後半年経過しても約70%に後遺症が残るが、EATは1ヶ月でlong COVIDの症状を軽減したと報告されている[16]。本結果から、EATはlong COVIDに対して有効な治療法である可能性が示唆された。

2. 材料と方法

2.1. 患者様

研究期間は、2021年8月から2021年11月までとした。本研究の対象者は、リアルタイム逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) によりSARS-CoV-2と確定診断され、疲労、頭痛、注意障害などのCOVID症状が2カ月以上 (平均 \pm 113.6 76.4日、中央値: 81日) 続いた13~68歳 (平均年齢: 38.4 12.9歳)、長期COVIDで専門外来を受診した58人の連続COVID-19患者であった。このうち、のどの痛みと鼻汁後を自覚していたのはそれぞれ25名と14名であり、すなわち半数以上の患者はのどの症状を自覚していなかった。参加者全員がインフォームド・コンセントを書面で提供した。本研究は、ヘルシンキ宣言および米国連邦規則集第45編第46章「人体の保護」(2001年12月13日発効)に従って実施された。

2.2. 頭蓋咽頭研磨療法(EAT)

0.5% ZnCl₂ 溶液を、週1回、外来患者の咽頭上皮粘膜に、滅菌した直鼻綿棒と咽頭綿棒を用いて塗布した(図1)。EATの効果を高めるためには、綿棒で咽頭上皮壁を十分にこすることが重要である。EATの薬液としては、ZnCl₂ 溶液が一般的に使用されている[9,13,15,17]。

2.3. 慢性上咽頭炎の診断とグレーディング

初診時およびEAT投与1ヶ月後に全例に内視鏡検査を実施した。これらの内視鏡所見に基づき、慢性上咽頭炎を診断し、グレード分けを行いました。慢性上咽頭炎の炎症グレードは、0~6のスケールでスコア化しました(0:なし、1~2:軽度の炎症、3~4:中程度の炎症、5~6:重度の炎症)の炎症(図2)。

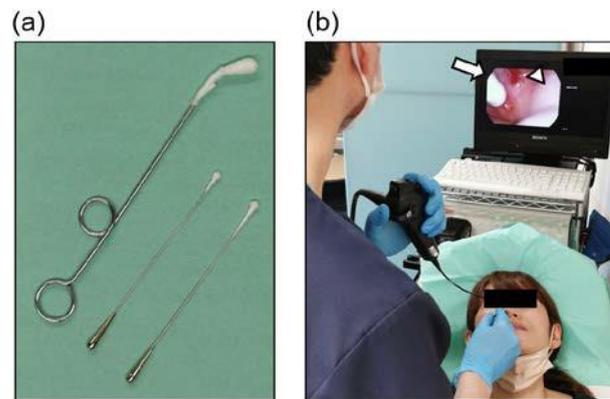
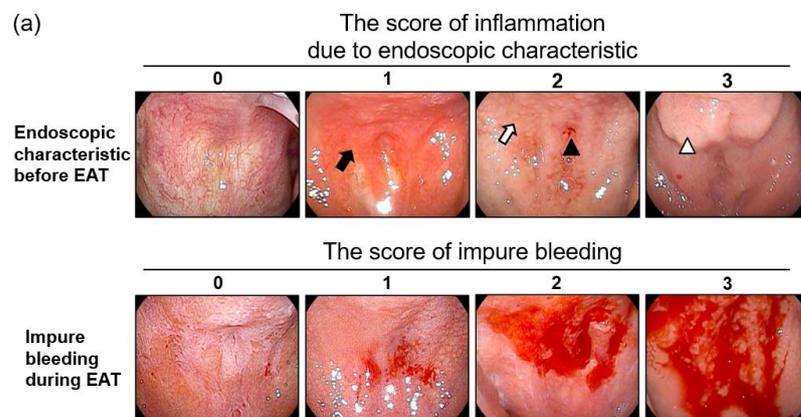


図1.頭蓋咽頭研磨療法（EAT）。(a)EAT用綿棒。(b)内視鏡的EATの方法。0.5% ZnCl₂ 溶液に浸した滅菌直鼻綿棒を用いて、上咽頭壁全体を擦過する。白矢印は滅菌直鼻綿棒を示す。白い三角形は不純物の多い出血を示す。



(b) The inflammation grade of chronic epipharyngitis

		(X)The score of inflammation due to endoscopic characteristic			
		0	1	2	3
(Y)The score of impure bleeding	0	0	1	2	3
	1	1	2	3	4
	2	2	3	4	5
	3	3	4	5	6

図2.慢性上咽頭炎の炎症グレード。(a)慢性上咽頭炎の内視鏡所見。上段は上咽頭研磨療法（EAT）前の内視鏡所見を示す。炎症のスコアは内視鏡的特徴を用いて評価した。黒矢印は粘膜の発赤を示す。白矢印は石ころのような粒状の変化を示す。黒い三角形は粘膜下出血を示す。白い三角形は重度の粘膜腫脹を示す。下図はEAT時の不純物出血を示し、炎症の強さと相関がある。不純物出血の程度をスコアで評価した。(b)慢性上咽頭炎の炎症グレードは、(X)内視鏡的特徴による炎症のスコアと(Y)不純物出血のスコアで算出した。慢性上咽頭炎の炎症グレードは0～6のスケールでスコア化した（0：なし、1～2：軽度の炎症、3～4：中程度の炎症、5～6：重度の炎症）。

2.4. 慢性上咽頭炎およびロングCOVIDに対するEATの有効性解析

有効性の解析は、慢性上咽頭炎の炎症性グレードと、疲労感、頭痛、倦怠感の重症度を表すVAS（Visual Analog Scale）を用いて行いました。

注意障害（0：症状なし、10：最も重い症状）を1ヶ月間のEATの前後で比較した。統計解析は、対または対なしの両側Studentのt検定を用いて行われた。0.05より小さいp値はすべて統計的に有意であるとみなした。Wilcoxon符号順位検定が行われ、EATの効果量（Cohenのd；小（0.2）、中（0.5）、大（0.8）、または超大（1.2）に分類）と一緒に報告された。

3. 結果

3.1. EATは咽頭上皮の炎症を抑制した

COVIDが長い患者はすべて慢性上咽頭炎であり、週1回、1ヶ月間EATを行った。EATにより、発赤、上咽頭粘膜の玉石様粒状変化が減少し、炎症の強さと相関するEAT中の不純物出血の程度が減少した（図3a）。EATにより、炎症のグレードが統計的に有意に改善されました（ $p = 5.4 \times 10^{-7}$, $d = 0.92$ （大）；表1）。これらの結果は、EATが長いCOVIDを持つ患者の咽頭上部の残存炎症を軽減することを示唆しています。

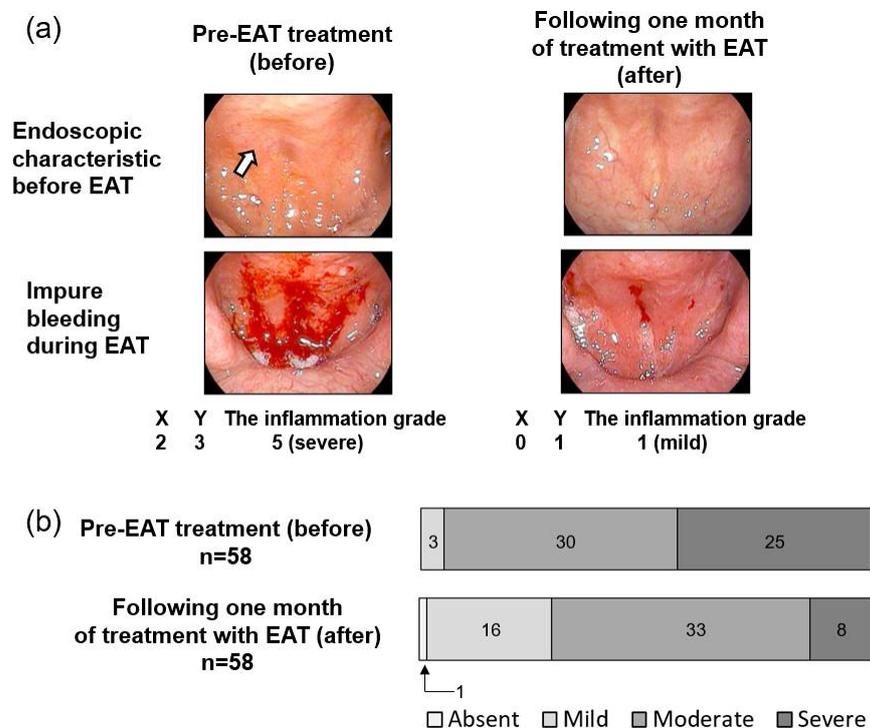


図3.慢性上咽頭炎に対する上咽頭研磨療法（EAT）の効果 (a) 患者の上咽頭の経鼻内視鏡写真。左図はEAT治療前の咽頭上部の写真。右図はEAT投与1ヶ月後の咽頭上皮。白矢印は石ころのような粒状の変化を示す。炎症グレード= (X) 内視鏡的特徴による炎症のスコア+ (Y) 不純物出血のスコア。(b) EATによる炎症グレードの変化。全例に週1回EATを実施。上段は初診時の炎症度。下図は、EATを1ヶ月間投与した後の炎症度合いを示しています。慢性上咽頭炎の炎症度は、0～6のスケールでスコア化しました（0：炎症なし、1～2：軽度の炎症、3～4：中等度の炎症、5～6：重度の炎症）。

表1.上咽頭研磨療法 (EAT) 治療前 (before) とEAT治療1ヶ月後 (after) の差と効果量の有意差。

一々平均	プレ・イート処理 (前)		EATの1ヶ月投与後 (after)			差の有意性	効果サイズ	
	パラメ	中央値	標準偏差	平均値	中央値	標準偏差	p値 ^a	コーエンのd ^b
炎症グレー	4.69		1.13	3.57		1.31	$5.4 \times 10^{-7} *$	-0.92
のVASスコアの疲労感	53.64	65	31.54	33.24	23	30.24	$1.6 \times 10^{-7} *$	-0.66
のVASスコアの頭痛	45.48	49	30.05	23.57	11	27.38	$5.7 \times 10^{-7} *$	-0.76
のVASスコアの注目乱れ	53.43	52	29.79	36.12	36	29.66	$1.6 \times 10^{-4} *$	-0.58

^aパラメトリック・ペアt検定。*^b小 (0.2)、中 (0.5)、大 (0.8)、超大 (1.2) に分類される。

3.2. EATにより長時間のCOVID症状の重症度が低下した。

EATの治療効果は、疲労、頭痛、注意障害のVAS (visual analog scale) スコアをEAT投与前 (Before) とEAT投与1ヶ月後 (After) で比較して評価しました (図4)。治療前では、疲労のVASスコアが3つの症状の中で最も高かった (表1)。EAT投与1ヶ月後では、疲労、頭痛、注意障害のVASスコアの平均値は、EAT投与前と比べてそれぞれ1.61倍、1.93倍、1.48倍低くなった (疲労 : $p=1.6 \times 10^{-7}$, $d=0.66$ (中)、頭痛 : $p=5.7 \times 10^{-7}$, $d=0.76$ (中)、注意障害 : $p=1.6 \times 10^{-7}$, $d=0.58$ (中)、Table 1)。これらの結果から、疲労は長いCOVIDの最も重い症状であり、EATは長いCOVIDの症状の重さを改善することが示唆されました。さらに、EATによるlong COVID症状の改善が上咽頭炎の軽減によるものかどうかを明らかにするため、炎症グレードが1以上改善した35名と改善しなかった23名についてVASスコアの改善を分析した。上咽頭炎が改善した患者の疲労、頭痛、注意障害のVASスコアの平均改善度は、上咽頭炎が改善しなかった患者に比べてそれぞれ2.24倍、1.10倍、1.20倍高かった (疲労 : $p = 0.04$ 、頭痛 : $p = 0.79$ 、注意障害 : $p = 0.72$; 図4と図5)。これらの結果から、EATによる上咽頭炎の軽減は、疲労の改善に最も強く関与していることが示唆されました。

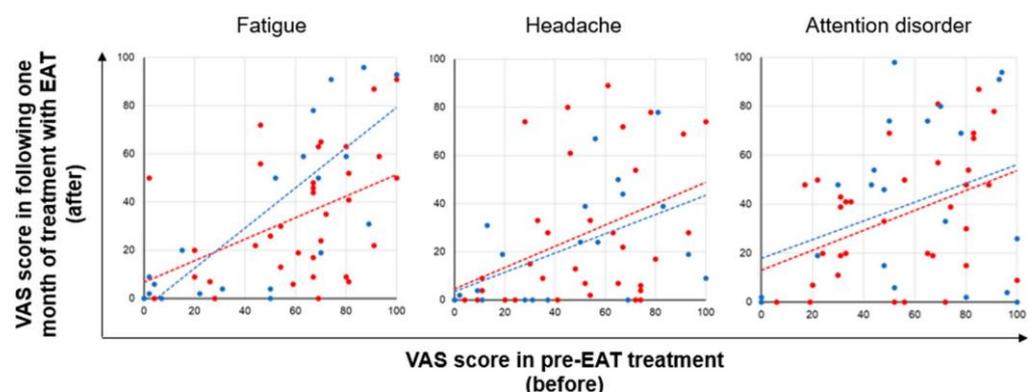
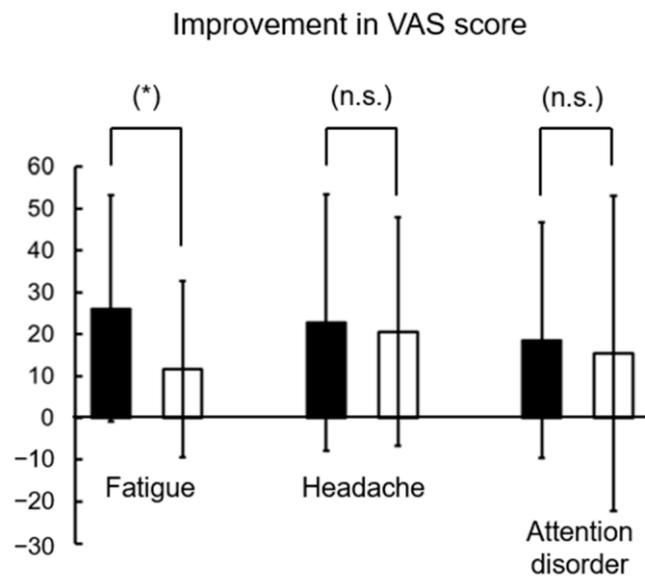


図4.上咽頭研磨療法 (EAT) 治療前 (before) とEAT治療1ヶ月後 (after) のVisual analog scale (VAS) のスコア。赤丸は、炎症のグレードが1以上改善した35名の患者を示す。青丸は、炎症のグレードが改善されなかった23名の患者を示す。破線は視線誘導のために付した。



- patients with an inflammatory grade improvement of 1 or more
- patients without an inflammatory grade improvement

図5.炎症性グレードが1以上改善した患者35名と炎症性グレードが改善しなかった患者23名におけるVASスコアの改善度。パラメトリック・アンペアt-test。

* n.s.: 有意差なし。

4. ディスカッション

疲労は、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) と同様に、長いCOVIDの様々な後遺症の中で最も多く見られる症状である[18-20]。米国疾病対策予防センター (CDC) は、ME/CFSを、認知障害、頸部または腋窩リンパ節の圧痛、頭痛、筋肉および多関節痛、喉の痛み、労作後倦怠感 (PEM)、およびリフレッシュできない睡眠という症状のうち少なくとも4つを伴う、少なくとも6ヶ月続く重度の疲労を伴う状態と定義している[21]。ME/CFSの病因はよく分かっていないが、ME/CFSの多くの症例は、上気道感染を含む急性感染が引き金になっていると考えられ、感染後の炎症状態が関与している可能性がある[18,22-24]。同様に、長引くCOVIDは、上気道を介して感染するSARS-CoV-2によって引き起こされ、ME/CFSと長引くCOVIDは、ある基礎的な病理過程を共有しているかもしれないということです [25,26]。実際、6ヶ月以上疲労を経験したロングCOVID患者の14.3%がME/CFSの基準を満たしたことが指摘されている[27]。しかし、高気圧酸素療法、ビタミンC注射、アダプトゲンの経口投与は、長いCOVIDによる疲労に有効な治療法であると報告されているが、現時点では標準的な治療法は報告されていない[28-31]。

今回、long COVIDで専門外来を受診した患者58名全員に対して内視鏡検査を実施し、全員が慢性上咽頭炎を有していることを明らかにした。本研究は、咽頭症状の有無にかかわらず、long COVIDの患者さんに慢性上咽頭炎が存在し、long COVIDの病態生理に関与する可能性を示した初めての報告である。鼻腔の奥に位置する上咽頭は、SARS-CoV-2侵入因子が高発現しており、COVID-19の初期にはSARS-CoV-2の複製の主要な標的である[9]。COVID-19と同様に、ウイルス起源の上気道感染症 (URTI) は上咽頭で始まる [32,33]。URTIに続発する慢性上咽頭炎は、免疫反応の残存と考えられ、点鼻薬後、咽頭痛、咳などの様々な上気道症状だけでなく、慢性疲労、頭痛、全身痛、めまいなどの全身症状も引き起こす[12,13,31,32]。これらの全身症状の一部はMS/CFSと類似しており、慢性上咽頭炎は上咽頭内部免疫を活性化することが報告されており

は、TNF- α 、IFN- γ 、IL-1などの神経興奮性分子を産生し、脳の免疫系を活性化し、ME/CFSに関連する脳の低級炎症をもたらす[12,13,34-37]。本研究では、long COVID患者の90%が中等度または重度の慢性上咽頭炎を有し、全患者が疲労、頭痛、注意障害のいずれか、またはその組み合わせを訴えており、long COVIDに関する他の報告の知見を確認しました(図3、図4)。これらの結果から、long COVID患者に見られるME/CFS様の症状は、SARS-CoV-2感染後に上咽頭の炎症が残存していることが原因である可能性が示唆された。ME/CFSの診断基準には、慢性上咽頭炎で起こりうる咽頭痛が含まれており、今回の結果を支持するものと考えられる[21]。

上咽頭研磨療法(EAT)はもともと日本で開発された治療法で、慢性上咽頭炎に有効であることが知られている唯一の治療法である[9,13]。EATのメカニズムは、ZnCl₂の抗炎症作用、瀉血作用、迷走神経刺激作用であると報告されている[38]。慢性上咽頭炎の診断には、内視鏡による上咽頭粘膜の確認が有効である[15]。非炎症上咽頭粘膜では内視鏡写真で血管が明瞭に確認できるが、炎症上咽頭粘膜では粘膜下浮腫やうっ血により血管が確認できない[39]。我々は、患者の内視鏡的特徴とEAT中の不純物出血を利用して炎症スコアを評価し、炎症の強さと相関させた(図2)。本研究では、58名の患者さん全員が治療に同意した上でEATによる治療を受けました。EATは、従来から報告されているように[9,17]、慢性上咽頭炎を有意に改善し、長いCOVIDの主要症状を改善することを報告しました。EATによる慢性上咽頭炎の軽減は、疲労の改善に最も強く寄与していました。興味深いことに、炎症が改善されなかった患者においても、EATは疲労、頭痛、注意障害の3つの症状を緩和しました。これらの結果から、EATは複雑なメカニズムで長いCOVIDの症状を改善する効果があることがわかりました。粘膜炎の軽減に関しては、我々は以前に、継続的なEATが上咽頭粘膜の扁平上皮と粘膜下層の線維化を誘導し、炎症細胞の局所的な凝集を抑制することを明らかにした[9,40]。これらの組織学的変化は、アレルギー性鼻炎の炎症抑制を目的としたレーザー治療でも観察される[41,42]。EATによる上咽頭の炎症細胞凝集抑制に伴う炎症性サイトカイン分泌の減少が、ME/CFSの基礎的病態を改善することが示唆された。長いCOVIDに関するEATのもう1つの推測されるメカニズムは、上咽頭で終わる迷走神経の刺激による神経調節です[38]。迷走神経刺激(VNS)は、コリン作動性抗炎症経路の活性化を介して、様々な全身症状を引き起こす炎症性サイトカインレベルを抑制することが示されている[43-45]。実際、非侵襲的なVNSは、COVID-19に関連する末梢および中枢の炎症反応、頭痛、精神的苦痛を調節するのに有用であると考えられている[46,47]。すなわち、EATは電気機器を用いずに迷走神経を直接刺激できる治療法であり[38]、この効果により上咽頭の炎症が軽減していない患者でも症状が改善される可能性がある。

急性感染後2カ月で87%、6カ月で76%の後遺症があると報告されているが[16,48]、1カ月の試験期間で、長期にわたるCOVIDに対するEATの有効性を明らかにした。一般にEATは慢性上咽頭炎に対して数ヶ月間実施されるため[9]、さらに継続的にEATを実施することでより良い結果が得られる可能性がある。なお、本研究では対照群を設定していないこと、また、患者の疲労の訴えはME/CSFの定義である6ヶ月よりも短い期間であったことに注意が必要である。

にもかかわらず、我々はEATが長いCOVID患者さんのME/CFSに関連する主要な症状を改善する可能性があることを示しました。

5. 結論

咽頭症状は臨床的には無症状または軽度であっても、ロングCOVID患者では慢性上咽頭炎がしばしば認められる。EATは、long COVIDの簡便な治療法であると考えられます。

著者の貢献コンセプト立案、K.I.およびK.N.、方法論、K.I.、検証、S.Y.、形式分析、K.I.、調査、H.T., S.N., R.N. およびT.N. (Tatsuro Nishi)、データ キュレーション、K.N. 執筆-原案作成、K.N. 執筆-レビューおよび編集、T.T. 監督、T.Y., A.T., K.H., S.S., T.N. (Takashi Nakagawa); Project Administration, K.N. すべての著者がこの原稿を読み、同意している。

資金提供本研究は、財団法人宗田豊次記念財団の助成を受けた。

インスティテューショナル・レビュー・ボード・ステートメント本研究は、福岡歯科大学倫理委員会の承認を得た (ID : 552、承認日 : 2021年7月12日)。

インフォームド・コンセントの表明この研究に参加したすべての患者から、書面によるインフォームドコンセントを得た。

Data Availability Statement. 該当なし。

利益相反. 著者は利益相反を宣言していない。

参考文献

1. Gorna, R.; MacDermott, N.; Rayner, C.; O'Hara, M.; Evans, S.; Agyen, L.; Nutland, W.; Rogers, N.; Hastie, C. Long COVID guidelines need to reflect lived experience. *Lancet* **2021**, *397*, 455-457. [CrossRef] (英語)
2. Nalbandian, A.; Sehgal, K.; Gupta, A.; Madhavan, M.V.; McGroder, C.; Stevens, J.S.; Cook, J.R.; Nordvig, A.S.; Shalev, D.; Sehwat, T.S.; et al. Post-acute COVID-19 syndrome. (「急性コビド19症候群」)。 *Nat. Med.* **2021**, *27*, 601-615. [CrossRef] [PubMed] (英語)。
3. Lopez-Leon, S.; Wegman-Ostrosky, T.; Perelman, C.; Sepulveda, R.; Rebolledo, P.A.; Cuapio, A.; Villapol, S. COVID-19の50以上の長期効果について。システマティックレビューとメタアナリシス。 *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 16144. [CrossRef] [PubMed].
4. Bansal, R.; Gubbi, S.; Koch, C.A. COVID-19と慢性疲労症候群。内分泌の観点から。 *J. Clin. Transl. Endocrinol.* **2022**, *27*, 100284. [CrossRef] (英語)
5. Hennigs, J.K.; Oqueka, T.; Harbaum, L.; Klose, H. 成人におけるCOVID-19の臓器特異的後遺症について。 *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* **2022**, *65*, 462-470. [CrossRef] (英語)
6. Yong, S.J. Long COVID またはポスト COVID-19 症候群。推定される病態生理、危険因子、および治療法。 *Infect. Dis.* **2021**, *53*, 737-754. [CrossRef] (英語)
7. Ceban, F.; Leber, A.; Jawad, M.Y.; Yu, M.; Lui, L.M.W.; Subramaniapillai, M.; Di Vincenzo, J.D.; Gill, H.; Rodrigues, N.B.; Cao, B.; et al. 長いCOVIDの治療について調査した登録臨床試験：スコープレビューと研究への推奨事項 (仮)。 *Infect. Dis.* **2022**, 2043560. [CrossRef] (英語)
8. Desgranges, F.; Tadini, E.; Munting, A.; Regina, J.; Filippidis, P.; Viala, B.; Karachalias, E.; Suttels, V.; Haefliger, D.; Kampouri, E.; et al. 外来患者のCOVID-19後遺症性。コホート研究。 *J. Gen. Intern. Med.* **2022**, 1-10. [CrossRef] (英語)
9. 西克彦; 吉本 茂; 西 聡; 角田 孝; 大野 順子; 吉村 正也; 廣松 圭; 山野 哲也 上咽頭研磨療法はSARS-CoV-2侵入因子ACE2およびTMPRSS2の発現を低下させることを示した。 *In Vivo* **2022**, *36*, 371-374. [CrossRef] (英語)
10. Patarca, R. Cytokines and chronic fatigue syndrome (サイトカインと慢性疲労症候群)。 *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2001**, *933*, 185-200. [CrossRef].
11. 免疫グロブリンA腎症における糸球体血管炎は、上咽頭-腎臓軸が引き金となる。 *Immunol. Res.* **2019**, *67*, 304-309. [CrossRef] [PubMed]を参照してください。
12. 堀田 修、家入直樹、井上千春、田中明彦 慢性上咽頭炎。慢性疲労症候群におけるミッシングトリガー。 *J. Transl. Sci.* **2018**, *4*, 2-3. [CrossRef] をご覧ください。]
13. 免疫グロブリンA腎症における糸球体活動性病変 (糸球体血管炎) 発症における口蓋扁桃および上咽頭リンパ組織の役割。 *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 727. [CrossRef] [PubMed] (英語)。
14. 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群患者における上咽頭研磨療法。 *Jpn. J. Clin. Med.* **2021**, *79*, 989-994.
15. 内視鏡的経鼻咽頭蓋研磨術 (E-TN-EAT) および内視鏡的経口咽頭蓋研磨術 (E-TO-EAT) の各手法の特殊性。田中明彦 *Stomato-Pharyngol.* **2020**, *33*, 5-16.
16. Huang, C.; Huang, L.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Gu, X.; Kang, L.; Guo, L.; Liu, M.; Zhou, X.; et al. 退院した患者におけるCOVID-19の6ヶ月後の結果。コホート研究。 *Lancet* **2021**, *397*, 220-232. [CrossRef] (英語)
17. 慢性上咽頭炎に対する専門外来の成績。 *鼻腔・喉頭のオーリス* **2021**, *48*, 451-456. [CrossRef] (英語)
18. Komaroff, A.L.; Lipkin, W.I. 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群からの知見は、急性 COVID-19 症候群の病態解明を助けるかもしれない。 *Trends Mol. Med.* **2021**, *27*, 895-906. [CrossRef] (英語)
19. Ceban, F.; Ling, S.; Lui, L.M.W.; Lee, Y.; Gill, H.; Teopiz, K.M.; Rodrigues, N.B.; Subramaniapillai, M.; Di Vincenzo, J.D.; Cao, B.; et al. Post-COVID-19 Syndrome における疲労と認知機能障害について。システマティックレビューとメタアナリシス。 *Brain Behav. Immun.* **2022**, *101*, 93-135. [CrossRef] (英語)

20. Iqbal, A.; Iqbal, K.; Arshad Ali, S.; Azim, D.; Farid, E.; Baig, M.D.; Bin Arif, T.; Raza, M. The COVID-19 Sequelae.回復後の症状の断面評価とCOVID-19生存者のリハビリテーションの必要性。 COVID-19生存者の回復後の症状とリハビリテーションの必要性に関する横断的評価。 *Cureus* **2021**, *13*, e13080.[[クロスリファレンス](#)].
21. 福田和彦; Straus, S.E.; Hickie, I.; Sharpe, M.C.; Dobbins, J.G.; Komaroff, A. 慢性疲労症候群.その定義と研究の包括的アプローチ:その定義と研究への包括的なアプローチ。国際慢性疲労症候群研究会。 *Ann.Intern.Med.***1994**, *121*, 953-959.[[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
22. Prins, J.B.; van der Meer, J.W.; Bleijenberg, G. Chronic Fatigue Syndrome.*Lancet* **2006**, *367*, 346-355.[[参照](#)] ([CrossRef](#))
23. Naess, H.; Sundal, E.; Myhr, K.M.; Nyland, H.I. Postinfectious and chronic fatigue syndromes.ノルウェーの三次紹介センターでの臨床経験。ノルウェーの三次紹介センターでの臨床経験。 *In Vivo* **2010**, *24*, 185-188.[[PubMed](#)] (英語)
24. コルテスリベラ, M.;マストロナルディ, C.;シルバ-アルダナ, C.T.; アルコス-ブルゴス, M.;リドベリー, BA 筋肉性脳脊髄炎/慢性疲労症候群。包括的なレビュー。 *ダイアグノスティックス* **2019**, *9*, 91.[[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] (英語)。
25. Al-Swiahb, J.N.; Motiwala, M.A. Upper respiratory tract and otolaryngological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19):システマティックレビュー。 *SAGE Open Med.***2021**, *9*, 1-9.[[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
26. Wong, T.L.; Weitzer, D.J. Long COVID と Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) -A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology (体系的レビューと臨床症状と比較)。 *メディシナ***2021**, *57*, 418.[[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
27. Simani, L.; Ramezani, M.; Darazam, I.A.; Sagharichi, M.; Aalipour, M.A.; Ghorbani, F.; Pakdaman, H. COVID-19発生後の慢性疲労症候群と心的外傷後ストレス障害の有病率と相関関係。*J. Neurovirology* **2021**, *27*, 154-159.[[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
28. 長編COVIDの世界的な動向と研究ホットスポット：計量書誌学的分析を発表した。 *J. Environ.*を、 **2022** 年、 *19*, 3742 に発表した。 [[CrossRef](#)] (英語)
29. Robbins, T.; Gonevski, M.; Clark, C.; Baitule, S.; Sharma, K.; Magar, A.; Patel, K.; Sankar, S.; Kyrrou, I.; Ali, A.; et al. 長い COVID 治療に対する高気圧酸素療法：非常に有望な介入の早期評価」。*Clin.Med.***2021**, *21*, e629-e632.[[CrossRef](#)] (英語)
30. Karosanidze, I.; Kiladze, U.; Kirtadze, N.; Giorgadze, M.; Amashukeli, N.; Parulava, N.; Iluridze, N.; Kikabidze, N.; Gudavadze, N.; Gelashvili, L.; et al. 長いCOVID-19患者におけるアダプトゲン類の有効性.Random-quadruple-bind, Placeo-controlled trial in Physics of Adaptogens in Patients with Long COVID-19:無作為化、四重盲検、プラセボ対照試験。 *医薬品* **2022**, *15*, 345.[[クロスリファレンス](#)]
31. Vollbracht, C.; Kraft, K. Viral後疲労の治療におけるビタミンCの実現可能性について、疲労に対するビタミンCの静注に関する系統的レビューに基づき、ロングCOVIDに着目して検討した。 *ニュートリエンツ***2021**, *13*, 1154.[[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] を参照。
32. Hull, D.; Rennie, P.; Noronha, A.; Poore, C.; Harrington, N.; Fearnley, V.; Passali, D. Effects of creating a non-specific, virus-hostile environment in nasopharynx on symptoms and duration of common cold.鼻咽頭における非特異的なウイルス環境の作成と風邪の症状および期間に対する影響。 *アクタOtorhinolaryngol. Ital.***2007**, *27*, 73-77.[[PubMed](#)] (英語)
33. Hilding, D.A. 文献レビュー。一般的な風邪。 *耳鼻咽喉科*.**1994**, *73*, 639-643。 [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
34. Moneghetti, K.J.; Skhiri, M.; Contrepolis, K.; Kobayashi, Y.; Maecker, H.; Davis, M.; Snyder, M.; Haddad, F.; Montoya, J.G. Value of Circulating Cytokine Profiling During Submaximal Exercise Testing in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. (モントリオール市における最大下運動負荷試験中の循環サイトカインプロファイリングの価値)。 *サイエンス・レップ* **2018**, *8*, 2779.[[CrossRef](#)] (英語)
35. 楊斌氏、楊洋氏、王大氏、李慈氏、郭毅氏、石濤氏、博氏、孫子氏、浅川俊一氏：慢性疲労症候群におけるサイトカインの臨床価値。 *J. Transl.Med.***2019**, *17*, 213.[[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]を参照してください。
36. Hornig, M.; Montoya, J.G.; Klimas, N.G.; Levine, S.; Felsenstein, D.; Bateman, L.; Peterson, D.L.; Gottschalk, C.G.; Schultz, A.F.; Che, X.; et al. ME/CFS における血漿免疫シグナルの違いは病気の初期に存在すること。 *Sci. Adv.* **2015**, *1*, e1400121.[[CrossRef](#)] (英語)
37. Maes, M.; Twisk, F.N.; Johnson, C. Myalgic Encephalomyelitis (ME), Chronic Fatigue Syndrome (CFS), and Chronic Fatigue (CF) は正確に区別される。臨床データおよび炎症性データに教師あり学習技術を適用した結果。 *Psychiatry Res.* **2012**, *200*, 754-760.[[CrossRef](#)] (英語)
38. 自己免疫疾患および機能性身体症候群に対する ZnCl₂ 水溶液を用いた咽頭上清療法 (EAT) のメカニズム。*J. Antivir.Antiretrovir.***2017**, *9*, 81-86.[[CrossRef](#)] (英語)
39. 堀田 修、田中 淳、小田 拓也 慢性上咽頭炎。IgA腎症の見逃された背景。 *Autoimmun.Rev.* **2019**, *18*, 835-836.[[CrossRef](#)] (英語)
40. 咽頭アレルギーに対する上咽頭研磨療法 (EAT) の治療効果。*Stomato-Pharyngol.***2022**, *35*, 372-374.
41. Maniaci, A.; Di Luca, M.; La Mantia, I.; Grillo, C.; Grillo, C.M.; Privitera, E.; Vicini, C.; Iannella, G.; Bannò, V.; et al. 難治性アレルギー性鼻炎に対する外科的治療法:最新情報(State of the Art).*Allergies* **2021**, *1*, 5. [[CrossRef](#)].
42. Wise, S.K.; Lin, S.Y.; Toskala, E.; Orlandi, R.R.; Akdis, C.A.; Alt, J.A.; Azar, A.; Baroody, F.M.; Bachert, C.; Canonica, G.W.; et al. Allergy and Rhinologyに関する国際コンセンサス声明(ICCI)。アレルギー性鼻炎。 *Int.フォーラム・アレルギー・サイノロジー(Forum Allergy Rhinol.***2018**, *8*, 108-352.[[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] (英語)。
43. Koopman, F.A.; Chavan, S.S.; Miljko, S.; Grazio, S.; Sokolovic, S.; Schuurman, P.R.; Mehta, A.D.; Levine, Y.A.; Faltys, M.; Zitnik, R.; et al. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis.(迷走神経刺激は、リウマチ性関節炎のサイトカイン産生を抑制し、疾患の重症化を抑制する。 *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* **2016**, *113*, 8284-8289.[[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]を参照。

44. Li, S.; Qi, D.; Li, J.N.; Deng, X.Y.; Wang, D.X. 迷走神経刺激はコリン作動性抗炎症経路を増強し、STAT3を介して急性呼吸困難症候群の肺損傷を軽減させる。 *Cell Death Discov.* **2021**, *7*, 63.[CrossRef] [PubMed].
45. Staats, P.; Giannakopoulos, G.; Blake, J.; Liebler, E.; Levy, R.M. COVID-19に関連した呼吸器症状の治療に対する非侵襲性迷走神経刺激の使用。理論的仮説と初期の臨床経験。 *Neuromodulation* **2020**, *23*, 784-788.[クロスリード] [CrossRef]
46. Baptista, A.F.; Baltar, A.; Okano, A.H.; Moreira, A.; Campos, A.C.P.; Fernandes, A.M.; Brunoni, A.R.; Badran, B.W.; Tanaka, C; de Andrade, D.C.; et al. Non-invasive Neuromodulation Applications for the Management of Disorders Related to COVID-19 (非侵襲性の神経治療の応用例) .*Front.Neurol* **2020**, *11*, 573718.[CrossRef] (英語)
47. Yuan, H.; Silberstein, S.D. Vagus Nerve Stimulation and Headache (迷走神経刺激と頭痛) .*Headache* **2017**, *57* (Suppl. S1), 29-33.[CrossRef] (英語)
48. Carfi, A.; Bernabei, R.; Landi, F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 (急性COVID-19後の患者の持続的症状) 。 *JAMA* **2020**, *324*, 603-605.[CrossRef] (英語)