

# 新型コロナウイルス感染後遺症治療としての上咽頭擦過療法 (EAT) と鼻内翼口蓋神経節刺激法 (INSPGS) の効果と作用機序仮説、および鼻うがいの COVID 予防効果

医療法人永成会 田中耳鼻咽喉科  
認定 NPO 法人日本病巣疾患研究会

田中 亜矢樹



## はじめに

SARS-CoV-2感染後に、PCR でウイルスが検出されなくなったのちにも数カ月以上に及ぶ多彩な症状が後遺症として持続することが知られており、Long COVID (LC)、Long-haul COVID、Post-COVID syndrome、Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) などと呼ばれている。症状は倦怠感、疲労感、思考力低下、ブレインフォグ、抑うつ、不安感、頭痛、頭重感、筋肉痛、関節痛、胸痛、首・背部痛、呼吸困難感、動悸、息切れ、脱毛、嗅覚・味覚障害、めまい、耳鳴、胃酸逆流、咽頭痛、咳、鼻閉、微熱、睡眠障害など多岐にわたる<sup>1</sup>。COVID-19急性期の代表的な病態として肺炎が挙げられ、肺炎後の肺組織の線維化など器質的変化を伴う後遺症もあるが、上記後遺症状の有症状例でも諸検査で器質的変化を発見し得ない場合も少なくない。

COVID-19以前から、ウイルス感染後に疲労が持続する病態がウイルス感染後疲労症候群 Post viral fatigue syndrome (PVFS) として知られており、LCの一部はPVFS類似病態と考えられる。筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome : ME/CFS) は特定のウイルスは同定されていないものの、ウイルス感染後に発症することがあり、PVFSはME/CFSの一亜型と考えることができる。

インフルエンザウイルスやSARS-CoV-2の増殖部位であり、PCRや抗原迅速検査の検体採取部位である上咽頭は、ウイルス感染によって急性上咽頭炎として粘膜下に鬱血、浮腫、リンパ流鬱滞が生じるが、慢性上咽頭炎ではウイルス消退後にも上咽頭粘膜にその状態が慢性的に持続する。上咽頭は脳のリンパ流出路が深頸部リンパ節に流入する経路の要衝に位置し、同部位の慢性

表1 EATおよびINSPGS施行のLC症例(12例)

年齢：14歳～48歳 平均32.75歳±10.75歳
性別：男性6例、女性6例
EAT施行例：12例
INSPGS施行例：7例
PCRでのCOVID-19確定診断例：9例

<b>【VAS評価】</b> 各症状について、想像できる最もつらい状態を100とし、その症状が全くなく過ごせる状態を0として自己評価してレポートを依頼した。
---

2020年初頭にPCR検査を希望するも受けられず、他院コロナ後遺症外来でLCと診断された3例を含む。

症状の内訳	
倦怠感、疲労感	10例
息苦しさ	9例
頭痛、頭重感	9例
胸痛、酸逆流	5例
思考力低下、ブレインフォグ	4例
嗅覚障害	5例
味覚障害	2例
微熱	4例
筋肉痛、筋肉のこわばり	7例
首、肩、背中の痛みや凝り	5例
関節痛	5例
抑うつ、不安	3例
めまい、ふらつき	4例
痺れ	4例
鼻閉	4例
筋力低下	1例
耳鳴	4例
睡眠障害	4例
咽頭痛、咽頭違和感	5例
咳	2例

鬱血、リンパ流鬱滞は脳の代謝廃物の排出を障害し脳機能障害を引き起こすと推察される。慢性上咽頭炎に対する治療法である上咽頭擦過療法（Epipharyngeal Abrasive Therapy：EAT。イート）はME/CFSに対しての有効性が報告<sup>2,3,4</sup>されており、本稿ではLCにおけるEATおよび鼻内翼口蓋神経節刺激法（Intranasal Sphenopalatine Ganglion Stimulation：INSPGS。インスピグス）の効果と鼻うがいによる新型コロナウイルス感染予防効果、感染後の重症化予防効果の可能性について述べる。

### EAT および INSPGS の LC における効果

2021年4月から10月28日までにEATおよびINSPGSをLC46例に施行し、46例全例に擦過診断と経鼻内視鏡診断で慢性上咽頭炎の併発を確認した。46例中、VAS評価で各人の各症状のレポートを2021年10月

28日までに提出した12例では、全12例で症状の一部ないし全てに改善を自覚している（表1）。

表2に37歳男性の（LC症例1）を提示する。EAT開始2カ月後には頭痛、倦怠感、集中力低下、嗅覚障害、抑うつの全症状で改善を認める。

表3に25歳女性の（LC症例2）を提示

表2 （LC症例1）37歳男性

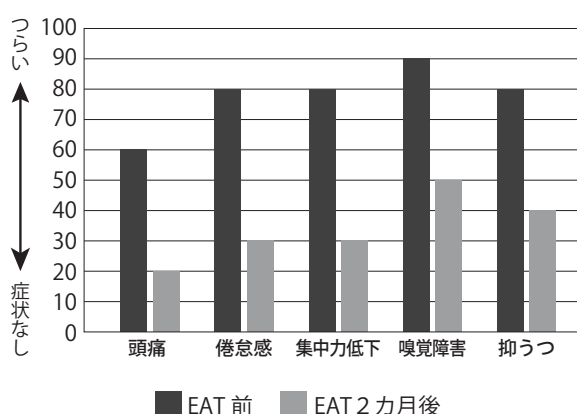
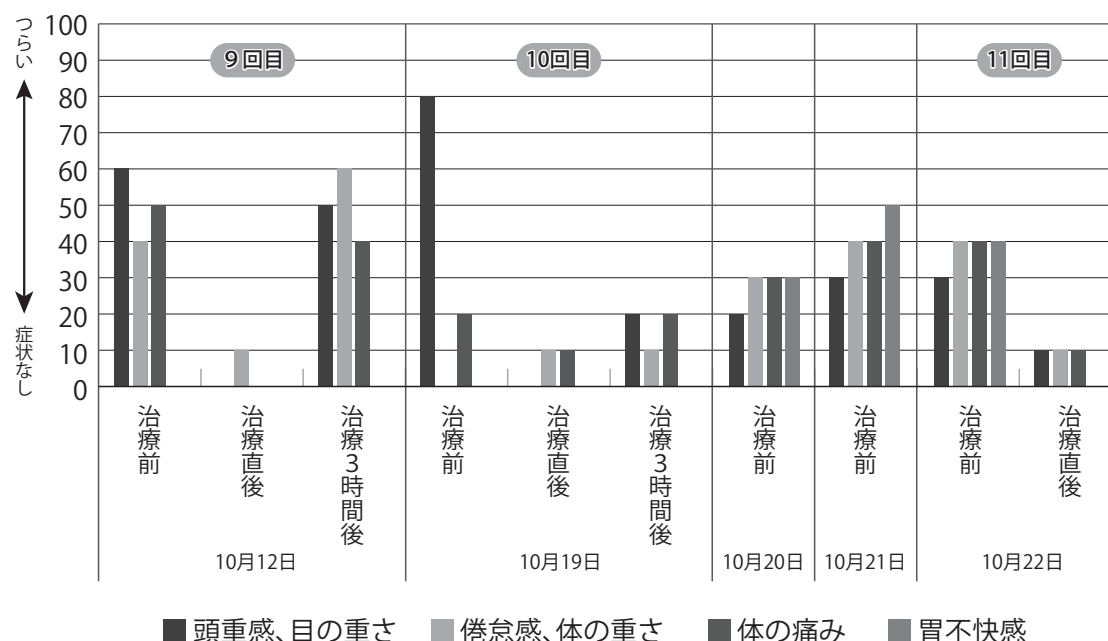


表3 (LC症例2) 25歳女性  
2021年9月4日初診。10月12日時点で9回目の治療(EAT+INSPGS)



する。2021年9月4日当科初診、10月12日時点で9回目のEATおよびINSPGSを施行している。10月12日には治療直後には頭重感、目の重さ、および体の痛みは消退し、治療3時間後には徐々に各症状が再燃している。10月19日の10回目の治療時には治療前の頭重感、目の重さはVASで80程度だが治療直後には消退(VASで0)し、治療3時間後には20程度に戻っている。10月20日、10月21日は治療を行わず、10月22日に11回目の治療を行ったが、治療前にVASで30-40だった症状は治療直後には0-10程度に改善している。

LCにおいてはEAT単独施行、EAT+INSPGS施行のいずれの場合でも、この症例2のように各症状の寛解増悪を繰り返しながら徐々に症状が改善していく場合が経験上多い。しかしEATやINSPGS、または他院での漢方などの治療によって倦怠感・疲

労感が改善した例でも、PEM (Post Exertional Malaise。労作後の悪化) を起こす場合があり慎重な対応が求められる。

#### EATによるLC例での上咽頭粘膜の帯域制限光内視鏡での経時的変化

LC例での帯域制限光経鼻内視鏡による上咽頭粘膜の経時的変化の観察では、

1. 敷石顆粒状変化<sup>5</sup>が減少
2. 繊毛上皮が塩化亜鉛溶液による収縮作用により、扁平上皮化生を起こしたために生じる経時的白色化現象<sup>5</sup>が出現
3. 上咽頭粘膜をEATで擦過した際の出血の減少

の内視鏡的所見が得られ、非LCの慢性上咽頭炎例でのEATによる上咽頭粘膜炎症改善の所見と同様の経時的変化であることを確認している。

## EATによる上咽頭粘膜の病理組織学的変化とSARS-CoV-2感染予防法としての可能性

福岡歯科大学耳鼻咽喉科の西憲祐先生らによると、気道繊毛上皮である上咽頭にはSARS-CoV-2の侵入因子であるACE2、TMPRSS2が高発現している。一方で口腔の扁平上皮細胞にはACE2発現を認めず、最近の研究では扁平上皮を介した感染はないと報告されていると述べている。EAT未施行7例とEAT施行11例の免疫組織染色におけるACE2とTMPRSS2の2つの蛋白の発現量をスコア化して比較し、ACE2とTMPRSS2のいずれもがEATによって減少することを検証し、EATがSARS-CoV-2侵入因子発現を低下させることから、EATがSARS-CoV-2感染予防法として有用である可能性に言及した。これらの研究は福岡歯科大学倫理審査委員会から研究認可を受け、2022年1月に『in vivo』誌に原著論文として掲載<sup>6</sup>された。

## 慢性上咽頭炎の歴史とその関連症状

わが国で発祥した疾患概念である慢性上咽頭炎の歴史について述べる。

大阪医大耳鼻咽喉科初代教授の山崎春三先生は「鼻咽頭症候群<sup>7</sup>」を提唱し、肩こり、首こり、のどの違和感、後鼻漏、嚔声/鼻声、鼻閉、目のかすみ、胃部不快感、便秘不整、焦り、憂鬱、取り越し苦労、怒りやすいといった症状が起こることを既に1920年代から述べている。そして東京医科歯科大学耳鼻咽喉科初代教授の堀口申作先生は「鼻咽腔炎<sup>8</sup>」を提唱し、頭痛、眩暈、低血圧、自律神経失調症、神経症、チック症、関

節リウマチ、扁桃炎、糖尿病、膠原病、アレルギー（花粉症、アトピー）、喘息、口内炎、歯痛、歯槽膿漏、胃潰瘍、レイノーといった症状に関与することを述べている。

これらの症状は①慢性上咽頭炎による局所症状（後鼻漏など）、②神経・内分泌障害、③自己免疫疾患に分類することができる。

山崎教授は1964年に、堀口教授は1966年にそれぞれ日本耳鼻咽喉科学会で宿題報告を行うなど、当時は慢性上咽頭炎の概念が普及する兆しがあった。ちなみに上咽頭擦過療法EATは以前から俗にBスポット療法と呼ばれてきたが、その呼称の由来は堀口教授が定年退官したのち、一般向け書籍<sup>9</sup>を発行する際に、鼻咽腔炎（biinkuuen）のBの音から出版社の発案で名付けられたとされる。

一方、慢性上咽頭炎の関与する病態が広大で全容の把握が容易でないこと、上咽頭擦過療法がなぜさまざまな全身疾患に対して効果をもたらすのかという機序について仮説を立てること自体が困難だったことなどから耳鼻咽喉科医の間でも広くは普及しなかった。

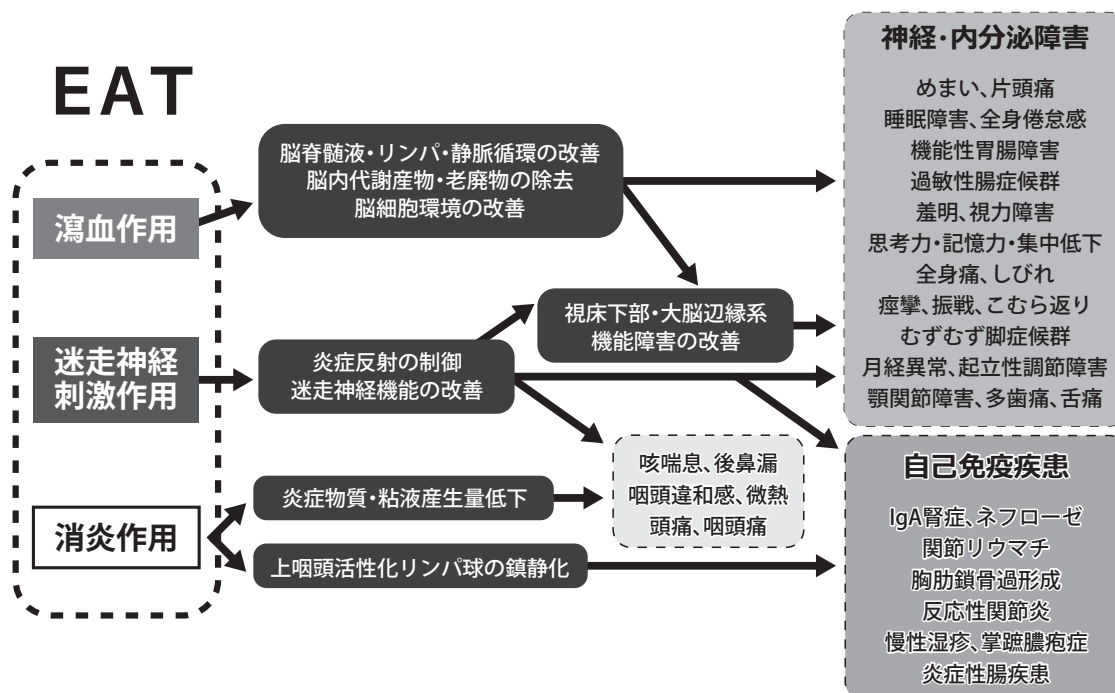
しかし近年、慢性上咽頭炎の内視鏡診断<sup>5,10</sup>の可能性が論じられ、内視鏡下にEATを行うEndoscopic EAT(E-EAT)が開発<sup>5,11</sup>されたことなどから、耳鼻咽喉科医の間でも再評価の機運が高まり、2019年11月に日本口腔・咽頭科学会内に上咽頭擦過療法検討委員会が発足するなど診断・治療の標準化に向けて活動が開始されている。

## EATの作用機序

KJ.Tracyは2002年『Nature』誌に「The



図1 上咽頭擦過療法 (EAT)による多彩な効果発現のメカニズム



Inflammatory Reflex<sup>12)</sup> (炎症反射) を発表した。人体には迷走神経求心路と遠心路からなる反射弓が存在し、生命を過度な炎症から保護するために機能していること、従来独立していると考えられてきた神経系と免疫系が関連し、神経系の刺激によって免疫系を制御しうることを証明した。その理論を基に、頸部迷走神経求心路に電極を巻き付け胸部皮下に埋め込んだパルスジェネレーターで神経に電気刺激を与える迷走神経刺激治療 (Vagus Nerve Stimulation: VNS) というバイオエレクトリック治療が生まれ、既に米国では難治性鬱に対してFDA (アメリカ食品医薬品局) によって認可され、関節リウマチやクローン病、慢性心不全、線維筋痛症に対してVNSの有効性が示唆されている。そしてCOVID-19とLCに対しても既にVNS治療が試みられている (Vagus Nerve Stimulation for Chronic COVID-19 Symptoms: <https://www.youtube.com/watch?v=YKsIOOrMsgAk>)。

近年、睡眠中に脳のグリア細胞が縮んで

機能的リンパ管として働き脳代謝廃物を排出する経路として機能することが示されグリンパティック系と呼ばれるようになり、硬膜リンパ管の存在も明らかになった。そして脳脊髄液は鼻咽頭リンパ管を介して深頸部リンパ節に流入することが明らかになっており、上咽頭はその経路の要衝に位置する。

上咽頭は迷走神経・舌咽神経の投射部位であり、上咽頭を経鼻綿棒や経口咽頭捲綿子で擦過し刺激するEATはVNS類似の迷走神経刺激による第1の作用機序を持つと考えられている。慢性上咽頭炎では上咽頭粘膜下のリンパ流路の鬱滞と炎症性メディエーターの滞留が起こり脳代謝廃物の排泄経路の機能障害を引き起こすと考えられる。EATによる上咽頭の局所的瀉血とリンパ流鬱滞解除、粘膜下の炎症性メディエー

ター排出は第2の作用機序と推察される。

EATに用いる塩化亜鉛溶液の殺菌作用や収斂作用による上咽頭炎の鎮静化は第3の作用機序として考えられている。

これら3つの機序を介してめまい、頭痛、思考力低下、全身倦怠感、起立性調節障害などの神経内分泌障害、IgA腎症や反応性関節炎など免疫を介した疾患、後鼻漏、咽頭違和感などの上咽頭直接症状に効果を発現していると考えられる(図1<sup>13)</sup>)。LCにおいては全身倦怠感、ブレインフォグ、頭痛、関節痛、筋肉痛、咽頭違和感などの多彩な症状を呈するがこれらの機序によってEATが効果を発現している可能性が示唆される。

### INSPGSの作用機序仮説

翼口蓋神経節(Sphenopalatine Ganglion: SPG)は三叉神経第2枝の分枝からなる神経節であり、翼口蓋神経節性疼痛はワシントンの耳鼻科医Sluderが報告<sup>14</sup>したことに由来し、Sluder neuralgia(スルーダー神経痛)と呼ばれる。スルーダー神経痛は鼻根部、眼周囲、上顎、下顎、歯、頬部、耳、頸部、肩部に関連痛を起こす。国際頭痛分類第3版では群発頭痛もスルーダー神経痛もTACs(三叉神経性の自律神経症状を伴う頭痛)に分類される。同分類では従

表4 非Long COVID症例でのINSPGS有効例  
ME/CFS、FM(線維筋痛症)合併例 48歳女性

		全身疼痛	全身疲労感	全身倦怠感
EATやINSPGS以前		80~100	80~100	80~100
EAT開始後	治療直後	40~50	40~50	40~50
	数日後	60~80	60~80	60~80
EAT+INSPGS	治療直後	0~20	0~20	0~20
	半日後	10~30	10~30	20~40
	数日後	40~60	60~80	60~80

1回目のEAT+INSPGS後の変化: 帰路片道2時間中、疲労感、全身疼痛、全身倦怠感が全く出なかった。過去4年間で初めての経験。  
2回目のEAT+INSPGS後の変化: スーパーマーケットで普段は常に冷え、寒さ、光と音過敏が起こるが、それが生じなかった。

10数年悩み続けた首、肩、肩甲骨、腕の付け根の痛みが一気に軽い凝り程度に変化した。そのためリハビリに行く必要性を全く感じなくなった。

#### 【VAS評価】

各症状について、想像できる最もつらい状態を100とし、その症状が全くなく過ごせる状態を0として自己評価してレポートを依頼した。

来血管系の障害と考えられてきた片頭痛についても三叉神経と三叉神経血管系が関与していることが記載されている。

上咽頭天蓋の数mm鼻腔側にある蝶形骨洞自然口下方はSPG支配領域であるが、この部位に経鼻EATに準じて鼻内から綿棒(症例の疼痛感受性に応じて濃度を薄めた塩化亜鉛溶液やリドカインを沁みこませる)で刺激を行うINSPGSをLC患者や非LC患者に行い、有効な症例を経験している。特に頭痛や倦怠感、疲労感、ブレインフォグ、羞明、スルーダー神経痛に有効な印象がある。表4に非LC症例でME/CFSとFM(Fibromyalgia: 線維筋痛症)合併の48歳女性のINSPGS有効例を示す。

脳神経科医の米田はSPG支配領域の中鼻

甲介後端に4%リドカイン綿球を留置するブロックが、群発頭痛患者50例において12日後で63%の有効率とブロック後少なくとも3カ月後までの有意の効果持続と満足度が得られたと報告<sup>15</sup>しており、Naチャンネルを介したリドカインの効果だけでは長期間の効果持続が説明できないと考察している。

Schoenenは電気デバイスを埋め込むSPG電気刺激が群発頭痛に有効と報告<sup>16</sup>し、KhuranaはSPG電気刺激が急性虚血性脳卒中の脳血流改善に有効と報告<sup>17</sup>している。HosseiniやSaverは急性虚血性脳卒中に対して発症後8～24時間でSPG電気刺激を開始し、5日間継続するというランダム化比較試験を行い、SPG電気刺激が急性虚血性脳卒中に有効と報告<sup>18</sup>し、その機序として①側副血行路の増強、②血液脳関門の安定化、③直接的な神経保護、④脳可塑性の増強の4つのメカニズムを挙げている。Cheyuo<sup>19</sup>らは副交感神経、特に迷走神経がどのように脳内で神経投射しているかを示し、迷走神経求心路→孤束核→上唾液核→翼口蓋神経節→前・中・後大脳動脈と脳底動脈に投射された節後線維がNO作動性に脳血流調節を行うことを明らかにした。

SPGを鼻内から機械的に刺激するINSPGSは、Saverらの報告するSPG電気刺激治療の4つの作用機序と類似の作用機序によって脳血流改善に関与し、その臨床効果を発現している可能性が示唆される。

VNSもSPG電気刺激治療もバイオエレクトリック治療として注目されているが、非侵襲的VNSとして耳介に電気刺激装置を装着するtaVNSが臨床応用されてはいるものの、基本的には電気デバイスを体内に埋

め込む必要があり、日本では臨床応用への敷居が高いと思われる。EAT、INSPGSは経鼻的、経口的に上咽頭や翼口蓋神経節支配領域である蝶形骨洞自然口下方を綿棒や捲綿子で刺激する方法であり、医師であれば容易に施行できる点もメリットである。

Porgesは哺乳類以降の高等生物で発生した腹側迷走神経と爬虫類以下の下等生物にも存在する背側迷走神経との2つの迷走神経が存在するという多重迷走神経理論<sup>20</sup>を提起した。

多重迷走神経理論では疑核・三叉神経運動核・顔面神経核を合わせて腹側迷走神経複合体を形成するとしており、INSPGSの刺激は三叉神経求心路から疑核に入力するが、この腹側迷走神経複合体を介して迷走遠心路から出力するVNSと類似の機序を持つ可能性があると考えられる。

## EAT と INSPGS 施行における要点

図2にEATとINSPGS施行上の要点を示す。内視鏡を用いないシンプルEATやINSPGSは非耳鼻科医でも容易に施行することが可能な手技である。

表5にEATとINSPGSの効果発現機序仮説のまとめを示す(39頁)。

## 鼻うがいの COVID-19感染予防効果と感染後の重症化予防効果

エジンバラ大学からは鼻うがいについて3つの論文が報告されている。要点は「鼻うがいは風邪の症状を軽くする効果がある」「従来型コロナウイルス、ヘルペスウイルス、RSウイルスは食塩水の濃度依存性にその増殖が抑制される」「従来型コロナウイル



スによる風邪が鼻うがいで治療期間が短くなる」というものである。それらの事実からRamalingamらは新型コロナウイルス感染症患者にも鼻うがいを行うべきと提言<sup>21</sup>し、イタリア、アメリカからも新型コロナウイルス感染症予防に鼻うがいを励行すべきと提言されている。

オーガスタ大学救急部のBaxterは鼻うがいによってSARS-CoV-2感染後患者の入院リスクを8.4分の1に減少させる、と報告<sup>22</sup>している。薬液は10%ポピドンヨード液と等張重炭酸ナトリウム液を用いたが薬液間に差異は無かった。

Rafaelらは「高張食塩水はNaが細胞内のATPを枯渇させるために、複製にATPを必要とするSARS-CoV-2の複製を阻害する

可能性がある。阻害は細胞内メカニズムによるものでスパイク蛋白とそのヒト受容体の解離によるものではない」と報告<sup>23</sup>している。

認定NPO法人日本病巣疾患研究会では、新型コロナウイルス予防に『みんなで鼻うがいプロジェクト』(<https://jfir.jp/wp/wp-content/uploads/2020/05/8973897eb6ac5a79829afb93e7476114.pdf>)として2020年5月から鼻うがいを提唱してきた。また同研究会理事長の堀田修先生の鼻うがいに関する著書<sup>24</sup>もご参照いただきたい。鼻うがいについてのエビデンスが蓄積されつつある現在、COVID-19予防にも感染後の重症化予防にも役立つ鼻うがいを今日から取り入れていただきたいと思います。

図2 経鼻EATとINSPGSの綿棒挿入のコツ

#### 経鼻 EAT

総鼻道底に沿わせて綿棒を挿入し突き当たりの上咽頭後壁をまず確認する。綿棒は、耳の穴の高さで左右方向は真っ直ぐ。



#### INSPGS

鼻中隔に沿わせ中鼻甲介と鼻中隔の間の細い隙間に綿棒を挿入。耳介上端の高さを目指す。鼻中隔湾曲症例では経鼻 EAT に準じ後壁を確かめ綿棒を手前に引き下方から蝶形骨洞自然口下方(翼口蓋神経節支配部位)に当てる。





表5 EATとINSPGSの効果発現機序仮説のまとめ

### EAT

1. 塩化亜鉛の消炎作用による上咽頭炎症の鎮静化
2. VNS類似の迷走神経刺激作用
3. 局所的瀉血作用による脳代謝廃物排泄経路の機能改善

### INSPGS

1. SPG電気刺激治療類似の脳血管の側副血行路の増強、血液脳関門の安定化、直接的な神経保護、脳可塑性の増強
2. 三叉神経求心路線維を介して疑核に刺激を伝達し、腹側迷走神経複合体の一部である迷走神経遠心路を介してのVNS様作用

### おわりに

2022年1月初旬時点で当院にてEAT、INSPGSを施行したLC症例は60数例にのぼる。EAT、INSPGSは決して難易度の高い治療法ではなく、非耳鼻科医にも施行可能な手技であるが、導入に当たっては図2のコツを理解した上で、実施医療機関の見学や、認定NPO法人日本病巣疾患研究会などで行っている講習会への参加を推奨する。そして、これらの治療法を実臨床に取り入れる医療機関が増えることで、LC患者が近医で容易に治療を受けられるようになることを期待している。

(たなか・あやき)

### 【参考文献】

1. 新型コロナ後遺症 完全対策マニュアル 平畑光一. 宝島社 2021
2. Chronic Epipharyngitis: A missing trigger of chronic fatigue syndrome. Hot ta.O, et al. J Transl Sci, 2018. doi:10.15761/JTS.1000219
3. 筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群 (ME/CFS) における上咽頭擦過療法 (Epipharyngeal Abrasive Therapy: EAT) の有用性と作用メカニズム仮説. 田中亜矢樹他. 日本疲労学会誌. 2021; 15(2): 18-26
4. 筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群患者の上咽頭擦過療法. 申偉秀他. 特集: 病巣疾患 - 診断と治療における最新知見 - 日本臨牀. 2021; 79: 989-994
5. 慢性上咽頭炎における帯域制限光内視鏡診断と内視鏡下上咽頭擦過療法. 田中亜矢樹. 口咽科 2018; 31: 57-67
6. Epipharyngeal Abrasive Therapy Down-regulates the Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors ACE2 and TMPRSS2: Nishi K. et al. in vivo 36: 371-374 (2022) doi:10.21873/in vivo.12712
7. 鼻咽頭症候群および症候と病理組織学的研究. 山崎春三. 耳喉 1961; 33: 97-101
8. 全身諸疾患と耳鼻咽喉科 - 特に鼻咽腔

- 炎について. 堀口申作. 日耳鼻 (補1)  
1966 ; 1-78
9. Bスポットの発見. 堀口申作. 光文社  
1985 東京
  10. 慢性上咽頭炎に対する上咽頭擦過療  
法の治療効果. 大野芳裕. 口咽科  
2019;32:33-39
  11. 内視鏡下上咽頭擦過療法における経  
鼻綿棒法と経口咽頭捲綿子法、それぞ  
れ特性. 田中亜矢樹. 口咽科 2020;  
33:5-16
  12. The Inflammatory Reflex. Tracy KJ.  
Nature 2002 ;420:853-859
  13. 慢性上咽頭炎の関連が示唆される多彩  
な病態と上咽頭擦過療法に関する考察.  
堀田修他. 口咽科 2018 ; 31 : 69-75
  14. The syndrome of sphenopalatine gan  
glion neurosis. Sluder G. New York  
Med J 1910 ; 140 :868-878
  15. 群発頭痛に対する4% lidocaine を用  
いた経鼻内視鏡的翼口蓋神経節ブロッ  
クの有効性. 米田浩基 他. 日本頭痛学  
会誌 ; 2010, 36 (3) 255-259.
  16. Stimulation of the sphenopalatine gan  
glion (SPG) for cluster headache treatm  
ent. Pathway CH-1: A randomized  
sham-controlled study. Schoenen J. et  
al. Cephalalgia 2013;33(10)816-830.  
DOI:10.1177/0333102412473667
  17. Implant for Augmentation of Cerebr  
al Blood Flow Trial-1 (ImpACT-1). A  
single-arm feasibility study evaluating  
the safety and potential benefit of the  
Ischemic Stroke System for treatment  
of acute ischemic stroke. Khurana D.et  
al. PLOS ONE; July 3,2019
  18. Mechanisms of action of acute and su  
bacute sphenopalatine ganglion stimul  
ation for ischemic stroke. Hosseini MB.  
Saver JL. Int J Stroke 2020 Oct;15(8)  
:839-848. doi: 10.1177/17474930209207  
39.
  19. The parasympathetic nervous syst  
em in the quest for stroke therapeuti  
cs. Cheyuo C.et al. J Cerebral Blood  
Flow & Metabolism 31:1187,2011
  20. The Polyvagal Theory. Porges SW.  
p.39,42,48,160-161.2011.
  21. Hypertonic saline nasal irrigation and  
gargling should be considered as a tre  
atment option for COVID-19. Ramalin  
gam S. et al. J Glob Health 2020 Jun;  
10(1):010332.doi:10.7189/jogh.10.010332
  22. Rapid initiation of nasal saline irrigati  
on: hospitalizations in COVID-19 patie  
nts randomized to alkalization or  
povidone-iodine compared to a national  
dataset. Baxter AL. et al. [https://doi.  
org/10.1101/2021.08.16.21262044](https://doi.org/10.1101/2021.08.16.21262044)
  23. Inhibition of Severe Acute Respirato  
ry Syndrome Coronavirus 2 Replicati  
on by Hypertonic Saline Solution in  
Lung and Kidney Epithelial Cells. Rafa  
el RG. et al. ACS Pharmacol. Transl.  
Sci. 2021, 4, 5, 1514?1527. [https://doi.  
org/10.1021/acsptsci.1c00080](https://doi.org/10.1021/acsptsci.1c00080)
  24. 痛くない鼻うがい. 堀田修 KADOKA  
WA 2020東京