

## 上咽頭擦過療法 (EAT) が自律神経系活動に及ぼす経時的効果

伊藤宏文

キーワード：EAT, 経時的効果, 能動的起立試験, 副交感神経抑制, 圧受容器反射

EAT, effects over time, active standing test, parasympathetic inhibition, baroreceptor reflex

**抄録：**慢性上咽頭炎に対して上咽頭擦過療法 (EAT) が行われている。EAT が自律神経機能に及ぼす経時的効果の検討を行なった。慢性上咽頭炎 39 名に能動的起立試験を行い、心拍変動解析を行った。起立試験は安静座位時を phase 1, 起立時を phase 2, 立位時を phase 3, 着席座位時を phase 4 とした。評価項目として HR, CVRR, ccvHF, L/H, SBP, MAP, DBP を 4 つの phase 毎に求めた。治療開始前と治療後を比較して統計学的検討を行なった。結果、EAT の経時的効果として副交感神経活動の抑制が認められた。血圧変動の比較から EAT には圧受容器反射を改善して血圧の恒常性を保つ作用があると考えられた。EAT による自律神経刺激作用と免疫刺激作用は、相互に影響を及ぼしあい、効果を発現していると考えられた。

(自律神経, 61 : 159-168, 2024, doi: 10.32272/ans.61.159\_168)

### はじめに

<sup>67</sup>Ga シンチグラフィーを行うと健常者でも上咽頭に集積を認めることから、上咽頭は生理的炎症状態にあると考えられている。慢性上咽頭炎は局所の炎症にとどまらず、多彩な疾患、症状への関与が示唆されている。その疾患を病態別に分類すると①後鼻漏、咽頭痛、咽頭異常感、頭痛、首こり、肩こり、慢性咳嗽などの局所炎症そのものによる関連症状、②全身倦怠感、眩暈、睡眠障害、起立性調節障害、慢性疲労症候群、線維筋痛症、機能性胃腸症、過敏性腸症候群、記憶力・集中力の低下などの自律神経障害を中心とした神経、内分泌系障害による全身症状、③ IgA 腎症、IgA 血管炎、ネフローゼ症候群、掌蹠膿疱症、関節炎、胸肋鎖骨関節過形成症など自己免疫機序を介した疾患、症状の 3 群に大別される。慢性上咽頭炎はこれらの病態が重なり合い、多彩な症状を発現していると考えられる。まだその発症頻度、発症機序については不明な部分が多い<sup>7)</sup>。

慢性上咽頭炎に対して塩化亜鉛を用いた上咽頭擦過療法 (Epipharyngeal Abrasive Therapy, 以降 EAT と略す) が行われている<sup>27)</sup>。EAT の効果発現機序に関しては、①塩化亜鉛の直接的な粘膜収縮、殺菌作用、抗炎症作用、②瀉血による局所循環改善作用、③迷走神経刺激作用などが考えられている<sup>7)</sup>。現在までのところ EAT には安全性に

関しての問題点を指摘する報告はなされていない。

木村は薬液を用いない物理的上咽頭擦過治療による有効率は著効例 81% であると報告した。薬液を用いなくても塩化亜鉛と同等の治療効果があり、作用機序は物理的刺激による循環障害の改善が考えられると報告した<sup>12)</sup>。また EAT には迷走神経刺激作用があると報告されているが<sup>7)</sup>、迷走神経などへの強い刺激や炎症関連因子などによる持続性刺激が加わると病的自律神経反射が引き起こされ、自律神経過剰刺激症候群 (Reilly 現象) が誘発される可能性があることが知られている。経口的擦過時には咽頭反射 (pharyngeal reflex) が誘発して、交感神経系への刺激作用が認められる<sup>9)</sup>。これら相反する EAT の自律神経刺激効果がどのようにして治療効果の発現に関連しているのかを検討する必要があると考えられる。しかし現在までに、EAT の自律神経刺激作用について検証を行った報告は少ない。

原田は上咽頭刺激による指尖血管運動神経反射 (Finger Vasomotor reflex) の解析を行った。EAT により血管運動神経反射が正常化されることを報告した<sup>5)</sup>。香取は耳垂血管容積脈 Mecholy Test による解析を行った。慢性上咽頭炎による潜在性持続性刺激が自律神経症状を発現し、EAT が自律神経症状を改善することを報告した<sup>11)</sup>。伊藤は EAT 自律神経反射を心拍変動解析を用いて解析を行った。EAT では交感神経活動と副交感神経活動が交互に刺激されることを報告した<sup>8)</sup>。

EAT には起立性調節障害 (orthostatic dysregulation : OD) や体位性起立頻脈症候群 (postural orthostatic

医療法人社団徳照会 とう耳鼻咽喉科

〒274-0824 千葉県船橋市前原東 4-13-3 やつや本社ビル 3 階  
(受付日：令和 5 年 5 月 31 日 / 受理日：令和 6 年 1 月 16 日)

tachycardia syndrome : POTS), 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome : ME/CFS) などの自律神経障害症状に対する治療効果があることが報告されている<sup>7) 28)</sup>ことから, EAT は心循環器系自律神経活動に影響を及ぼして治療効果を発現していると考えられる。

本研究は慢性上咽頭炎症例に対して反復して EAT を行った場合の自律神経活動への経時的効果を解明することを目的として行った。能動的起立試験 (Active Standing test : AS test) を行い, 心拍変動解析を用いて解析した。EAT が圧受容器反射 (baroreceptor reflex : BR) に及ぼす影響について検討を行なった。EAT の自律神経刺激作用を明らかにすることは, EAT の治療効果発現機序の解明に有用であると考えて報告する。

## 対象・方法

### 対象

2017 年 7 月～2019 年 11 月に, 後鼻漏, 嘔声, 異常感, 頭痛, 眩暈, 慢性疲労などを主訴に当院を受診し, 田中の診断基準<sup>27)</sup>により慢性上咽頭炎症と診断したのは 1,173 症例であった。その中で, EAT 治療開始前と治療後に自律神経機能検査を行ったのは 39 症例であった。この 39 症例を対象として性別, 年齢, 罹病期間, 治療期間, 治療回数, 自覚症状の変化, 他覚的所見の変化について診療録調査を行なった。

本研究は新たに試料・情報を取得することはなく, 既存の診療録情報に基づく後ろ向き観察研究である。「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」(令和 4 年 3 月 10 日一部改正)を遵守して行った。全ての患者に口頭と書面によるインフォームド・コンセントを行った。研究実施に係るデータ類等を取り扱う際は秘密保護に十分配慮し, 研究結果を公表する際は対象者を特定できる情報を含まないようにした。本研究は倫理審査委員会の承認を受けている (千葉県保険医協会倫理委員会承認番号 20210601008)。

### 方法

慢性上咽頭炎の診断および治療は帯域制限光内視鏡システム (ペンタックス社製ビデオプロセッサ EPK-i7000, ビデオスコープ VNL11-J10 先端外径  $\phi$  3.5 mm) を用いて行った。本研究で行った標準的 EAT 手順は, 最初に鼻腔内の疼痛予防のため 1%キシロカインで麻酔を行い, アドレナリン 0.01% 溶液で鼻腔粘膜の充血, 腫脹を取り除いた。安静待機後に, 経鼻的に内視鏡を挿入して上咽頭を観察しながら 1%塩化亜鉛溶液をしみこませたルーツェ綿棒にて経鼻的 EAT を行った。続いてツェルマック咽頭捲綿

子を用いて経口的 EAT を行い, 内視鏡を抜去して終了とした。

心電図は II 誘導で導出した。心電図記録は心拍数モニタ (アームエレクトロニクス社製メモリー心拍計 LRR-03, 東京) を用いた。血圧計は生体情報モニタ (株式会社エー・アンド・デイ社製 Circlemates, 東京) を用いた。心電図はサンプリング周波数 1,000 Hz で R 波ピーク間隔を検出して, 最大エントロピー法による心拍変動連続解析を行った<sup>10)</sup>。心拍変動解析は心拍変動解析ソフト (クロスウエル社製きりつ名人, 横浜) を用いた。

自律神経機能評価指標として心拍数 (heart rate : HR), 高周波数成分 (high frequency : HF), 低周波数成分 (low frequency : LF), 自律神経活動 (Coefficient of Variation on R-R interval : CVRR) を計測し, coefficient of component variance high frequency (ccv HF) と LF/HF 比 (L/H) を求めた。HF は 0.15 ~ 0.40 Hz, LF は 0.04 ~ 0.15 Hz とした。CVRR は HF, LF などの集合体であり, 自律神経活動の総和の指標として用いた。ccv HF は早野らが定義した HF のゆらぎ係数<sup>6)</sup>であり, 副交感神経機能の指標として用いた。LF を HF で除した LF/HF 比 (L/H) は交感神経機能の指標として用いた<sup>19)21)</sup>。

AS test を行い EAT が BR に及ぼす影響を検討した<sup>21)30)</sup>。EAT 初回治療前に 1 回目の AS test を行い, EAT 治療を約 1 か月間以上, 約 10 回以上を目標として行った後に, EAT 治療前に 2 回目の AS test を行った。

最初に安静座位を 2 分間保持した後に起立した。起立後は立位を 2 分間保持した。次に着席して座位を 1 分間保持した。AS test 期間中は連続的に心電図, 血圧変動を記録した。記録区間は起立直前 1 分間を phase 1, 起立直後から 1 分間を phase 2, 起立 1 分後から 1 分間を phase 3, 着席から 1 分間を phase 4 とした。30 秒のデータ長をもとに, 1 心拍ごとに連続移動で最大エントロピー法にて周波数解析と時間領域解析を行った。各 phase における自律神経機能評価指標の測定値の平均値を求めた。血圧は収縮期血圧 (systolic blood pressure : SBP), 平均血圧 (mean arterial pressure : MAP), 拡張期血圧 (diastolic blood pressure : DBP) を各 phase において求めた。HR, CVRR, ccv HF, L/H は各 phase 区間における平均値を求めた。変化量の評価指標として phase 1 と phase 2 の平均値の差, phase 1 と phase 3 の平均値の差, phase 1 と phase 4 の平均値の差を  $\Delta$ HR,  $\Delta$ CVRR,  $\Delta$ ccv HF,  $\Delta$ L/H として求めた。

対象者 39 症例の 1 回目の AS test の測定値について Smirnov-Grubbs 検定を行い, 1 症例を外れ値として除外した。統計学的解析は 38 症例について行った。最初に 38 名の基本統計量を求めた。次に 2 回目の AS test 評価時の

自覚症状と他覚的所見の改善度調査を行った。EAT による自覚症状の改善度は、主訴の症状程度を3段階（改善した、不変、増悪した）で評価した。他覚的所見は擦過時の出血程度を3段階（改善した、不変、増悪した）で評価した。

38症例の1回目のAS test時のphase 1における各測定値について、Kolmogorov-smirnov検定を行い正規分布をしていることを確認した。38症例の1回目と2回目のAS test時のphase 1におけるHR, CVRR, ccv HF, L/Hおよび $\Delta$ HR,  $\Delta$ CVRR,  $\Delta$ ccv HF,  $\Delta$ L/Hの計測値の比較をpaired t-testで行った。

2回目のAS testにおいて4つのphaseにおける経時変化を全て記録することが出来たのは35症例であった。35症例の各測定値の治療前後の時間変化による比較を反復測定分散分析 (repeated measures ANOVA : rm ANOVA)で行った。多重比較はBonferroni法にて補正を行った。

統計解析には統計ソフトウェアEZRバージョン2.6.2を使用した。危険率5%未満を統計学的有意差ありと判定した。

## 結果

38名の基本統計量を表1に示す。男性8名、女性30名、男女比1対3.75であった。38名の平均年齢は43.3 ± 14.5歳、平均罹病期間13.9 ± 20.0か月、平均治療期間は2.1 ± 0.9か月、平均治療回数は10.2 ± 5.7回であった。自覚症状の変化は、改善症例が26名、不変症例が12名であり、改善率は68.4%であった。他覚的所見の変化は、改善症例が23名、不変症例が14名、増悪症例が1名であり、改善率は60.5%であった。

治療前後のHR, CVRR, ccv HF, L/Hの測定結果を図1に示す。EAT治療によりccvHFは有意な減少を認めた。HR, CVRR, L/Hは有意な変動を認めなかった。治療前後のphase 1とphase 2の $\Delta$ HR,  $\Delta$ CVRR,  $\Delta$ ccv HF,  $\Delta$ L/Hの結果を図2に示す。phase 1とphase 3の $\Delta$ HR,  $\Delta$ CVRR,  $\Delta$ ccv HF,  $\Delta$ L/Hの結果を図3に示す。phase 1とphase 4の $\Delta$ HR,  $\Delta$ CVRR,  $\Delta$ ccv HF,  $\Delta$ L/Hの結果を図4に示す。いずれの $\Delta$ HR,  $\Delta$ CVRR,  $\Delta$ ccv

HF,  $\Delta$ L/Hも有意な変化を認めなかった。

次に、AS test施行時のHR, CVRR, ccv HF, L/Hの4つのphaseにおける変化を図5に示す。SBP, MAP, DBPの4つのphaseにおける変化を図6に示す。rm ANOVAの結果、HR, CVRR, ccvHF, L/H, SBP, MAP, DBPの経時的変動には有意差が認められたが、EAT治療がHR, CVRR, ccvHF, L/H, SBP, MAP, DBPに及ぼす影響については一定の傾向は認められなかった。すなわちEATとの交互作用は明らかではなかった。AS test時の各評価指標の変化に対するEATの影響は明らかではなかった。血圧変動に関しては、EAT施行前にはSBP, MAP, DBPにおいて有意な経時変化が認められたが、EAT施行後にはDBPにおいてのみ有意な経時変化が有認められた。

## 考察

本研究は、EATの心循環器系自律神経活動への経時的効果を明らかにすることを目的として行った。心拍変動解析を用いて、自律神経機能評価指標の変化について統計学的解析を行った。本研究の新規性はEATが自律神経活動に及ぼす影響を副交感神経活動と交感神経活動に分けて解析を行い、その経時的な治療効果について評価を試みたことである。またEATがBRに及ぼす経時的効果について、AS testを用いて評価を試みたことである。結果、EAT刺激による経時的効果として副交感神経活動が有意に抑制された。EATによりAS test時の血圧変動が抑制される傾向が認められたことから、EATはBRを賦活化している可能性が考えられた。

対象とした38名の自覚症状の改善率は68.4%、他覚的所見の改善率は60.5%であった。大野はEATを週1~2回、10回前後行うと、主訴の改善率が79.5%、局所所見の改善率が87.7%であると報告した<sup>23)</sup>。本研究は大野の報告と同様の治療期間、治療回数で自律神経機能の評価を行ったものと考えられる。本研究の改善率の評価方法は3段階評価であり、大野論文は4段階評価法で行われている。評価方法が異なるため、本研究の改善率はやや低い値を示したと考えられる。

血管運動反射には血管収縮反射と血管拡張反射があ

表1 38症例の基本統計量

	男性 (n=8)	女性 (n=30)	全体 (n=38)
平均年齢 (year)	44.5 ± 16.1	42.9 ± 14.3	43.3 ± 14.5
平均罹病期間 (month)	8.6 ± 9.0	15.3 ± 22.0	13.9 ± 20.0
平均治療期間 (month)			2.1 ± 0.9
平均治療回数 (times)			10.2 ± 5.7

mean ± SD.

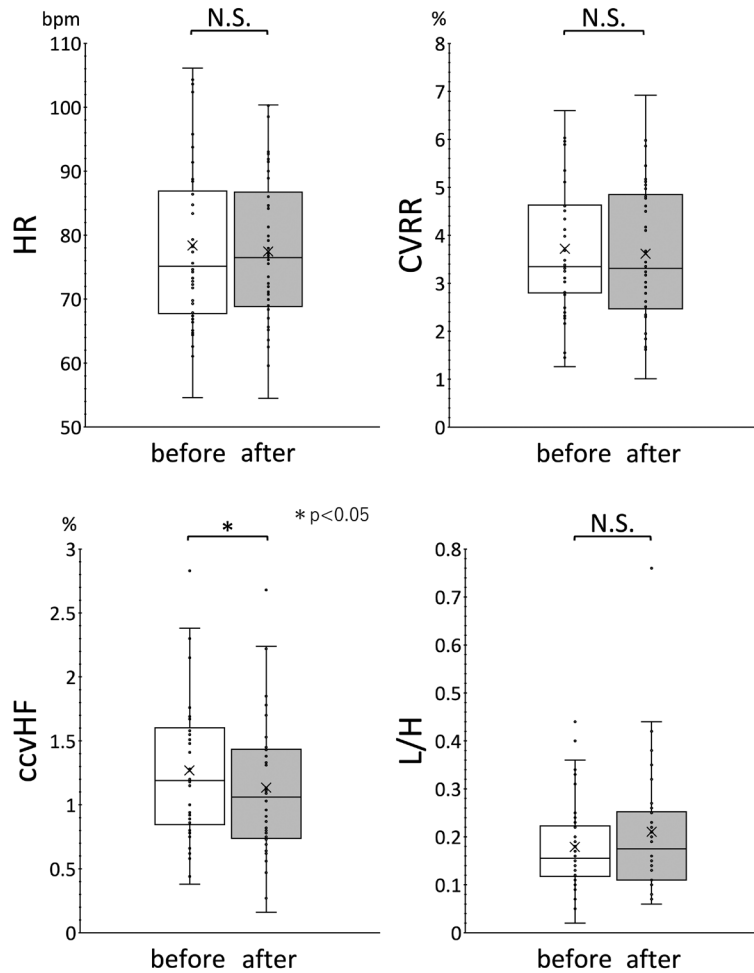


図1 EAT 治療前と EAT 治療後の phase 1 における HR, CVRR, ccv HF, L/H 計測値の比較。データ分布を箱ひげ図で示す。ひげの一番下が最小値、箱の下部の辺が第 1 四分位数 (25% 目のデータ)、真ん中の線が第 2 四分位数 (中央値)、箱上部の辺が第 3 四分位数 (75% 目のデータ)、ひげの一番上が最大値を示す。箱の中の横線は中央値、平均値は×で示す。ccv HF は EAT 治療後に有意な低下を示した。

り<sup>29)</sup>、血管壁の硬度、弾性などの影響も受ける<sup>13)</sup>。原田は経鼻的 EAT を行った際の指尖血管運動反射を解析した。EAT により最初は交感神経活動の亢進による血管収縮反射が誘発され、次に交感神経活動の抑制による血管拡張反射が誘発された。上咽頭炎の治療により自律神経症状が改善すると、交感神経反射活動が改善されることを報告した<sup>5)</sup>。原田論文から EAT には交感神経活動と副交感神経活動を調整し、血管運動反射を正常化する働きがあると考えられる。

伊藤は EAT 刺激時の唾液アミラーゼ活性の変化を検討し、EAT には交感神経刺激作用があることを報告した<sup>9)</sup>。本研究では EAT には副交感神経活動を抑制する効果が

認められたことから、EAT には病的な血管迷走神経反射 (Vasovagal reflex) を抑制する効果があるのではないかと考えられる。

AS test 時には BR が誘発されるが、自律神経調整機能の乱れは血圧、心拍数の異常となって現れる<sup>30)</sup>。すなわち BR の異常反応が OD や POTS, ME/CFS などの症状発現につながっているのではないかと考えられる。本研究では EAT 治療前は SBP, MAP, DBP 共に有意な変動が認められたが、EAT 治療後は DBP のみに有意な変動が認められ、血圧変動が少なくなる傾向が認められた。EAT 治療により BR が賦活化されて血圧変動が抑制され、血圧を維持する恒常性が保たれたのではないかと考えられ

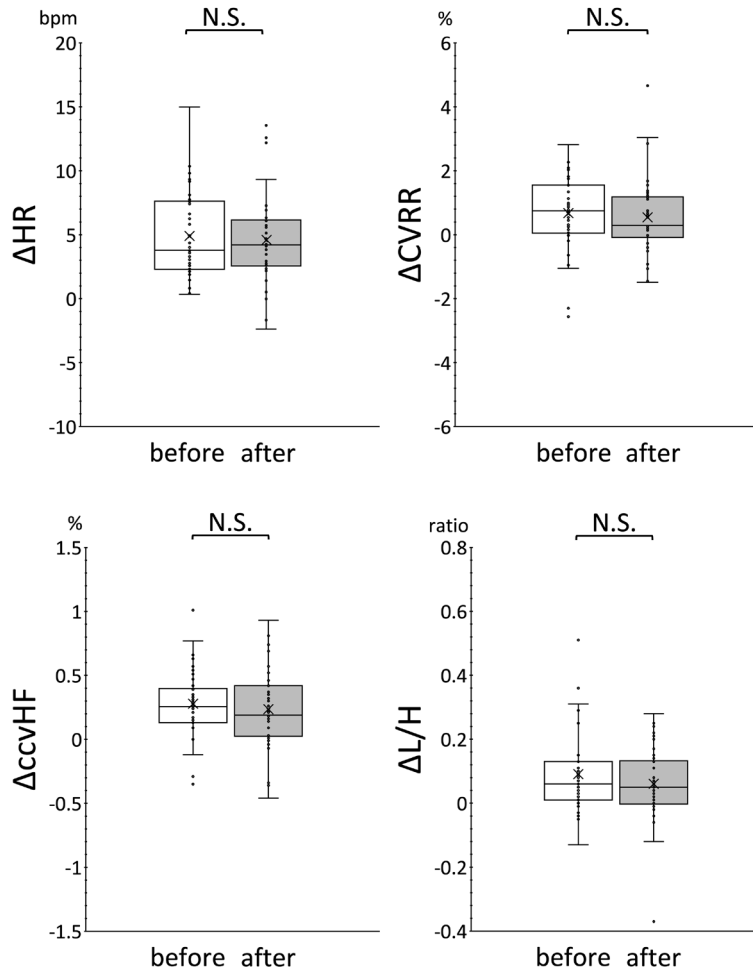


図2 EAT治療前とEAT治療後のphase 1とphase 2の $\Delta HR$ ,  $\Delta CVRr$ ,  $\Delta ccv HF$ ,  $\Delta L/H$ の比較. phase 1とphase 2の $\Delta$ 値に関しては, EAT治療前とEAT治療後の計測値間に有意差を認めなかった.

る. EATにはBRを賦活化する働きがあり, この作用がODやPOTS, ME/CFSなどの症状緩和に働いているのではないかと推測される.

EAT刺激は鼻腔粘膜, 上咽頭粘膜に分布する内臓求心性線維を刺激して中枢神経系に情報入力する. 三叉神経求心性線維は三叉神経脊髄路核に入力し, 中間亜核は血管拡張反応に関与する. 尾側亜核は血管収縮反応に関与する. 降圧あるいは昇圧という, 相反する循環応答の違いは, 刺激条件や動物種, 個体間によっても違いが認められる<sup>14)</sup>. EATは血管運動中枢や上位中枢を介してBRを促進していると考えられる. EATがAS testへ及ぼす影響に関しては交互作用が認められなかった. 今回の研究では対象とした症例の治療前の重症度や自律神経症状の程度評価が考慮されていなかったことが原因として考えられる.

香取は慢性上咽頭炎症例の耳垂血管容積脈波を記録しな

がら塩化メタコリン筋注を行い, 薬理的自律神経機能検査を行った. 症状分類を行い, 症例毎の自律神経機能について検討を行なった. 自律神経障害症状を示すめまい型は, 副交感神経機能低下, 交感神経機能亢進を認める症例が多かったが, 副交感神経機能亢進, 交感神経機能低下を認める症例も存在し, 自律神経障害症状は一様ではないことを報告した. めまい型はEATにより自律神経症状が改善されると自律神経機能が正常化されることを報告した<sup>11)</sup>. 慢性上咽頭炎には副交感神経機能優位症例と交感神経機能優位症例が混在していると考えられるが, EATにより過度な自律神経反射は抑制され, 自律神経機能が正常化されたと考えられる. 慢性上咽頭炎には様々な自律神経障害症状を示す症例が存在するので, 治療開始前の自律神経機能を評価することが重要と考えられる.

慢性上咽頭炎の症状として頭痛や咽頭痛があるが,

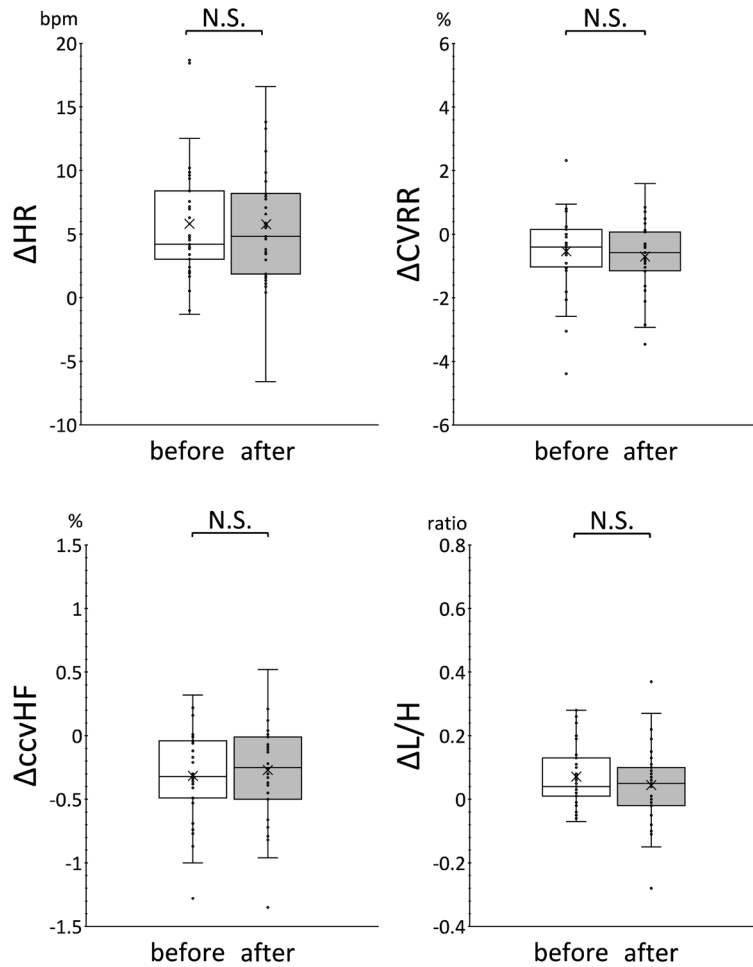


図3 EAT治療前とEAT治療後のphase 1とphase 3の $\Delta HR$ ,  $\Delta CVRR$ ,  $\Delta ccvHF$ ,  $\Delta L/H$ の比較. phase 1とphase 3の $\Delta$ 値に関しては, EAT治療前とEAT治療後の計測値間に有意差を認めなかった.

EATは頭痛や咽頭痛に対しても治療効果を認める。群発頭痛 (cluster headache), Vidian Neuralgia, Sluder's neuralgiaなどは三叉神経・自律神経性頭痛 (Trigeminal autonomic cephalalgias : TACs) として分類される。これらの疾患群は三叉神経の興奮により副交感神経反射が活性化されて頭痛などの症状が発現していると考えられている<sup>22)</sup>。Christineは翼口蓋神経節ブロック (Sphenopalatine Ganglion block : SPG block) により, TACsの症状が改善されることを報告した<sup>3)</sup>。また迷走神経刺激が三叉神経副交感神経反射を抑制することから, TACsの症状緩和にSPGに電気デバイスを埋め込んで電気刺激する翼口蓋神経節電気刺激治療 (SPG-Stim) が臨床応用されている<sup>2)15)</sup>。これらの報告から, 三叉神経活動を刺激あるいは抑制することがTACsの治療法として有用と考えられる。

田中は鼻内翼口蓋神経節刺激法 (Intranasal

Sphenopalatine Ganglion Stimulation : INSPGS) を報告しその作用機序について考察を行った<sup>28)</sup>。翼口蓋神経節 (Sphenopalatine Ganglion : SPG) は三叉神経第2枝の分枝からなり, 副交感神経線維, 交感神経線維の両方が流入する。INSPGSは副交感神経と交感神経の両方を刺激していると考えられる。EATで上咽頭天蓋付近の粘膜を擦過するとSPG支配領域の求心性神経が刺激されて, INSPGSと同様の効果を発現して, 頭痛などの症状が制御されていると考えられる。

Cheyuoは迷走神経求心路は脳幹の弧束核 (nucleus tractus solitarius : NTS) に投射し, NTSから更に前・中・後大脳動脈と脳底動脈に投射して, NO作動性に脳血流調節を行うことを明らかにした<sup>4)</sup>。EATによる副交感神経刺激作用はNO作動性神経伝達を活性化して脳血流改善をもたらす自律神経中枢の機能を改善している可能性が

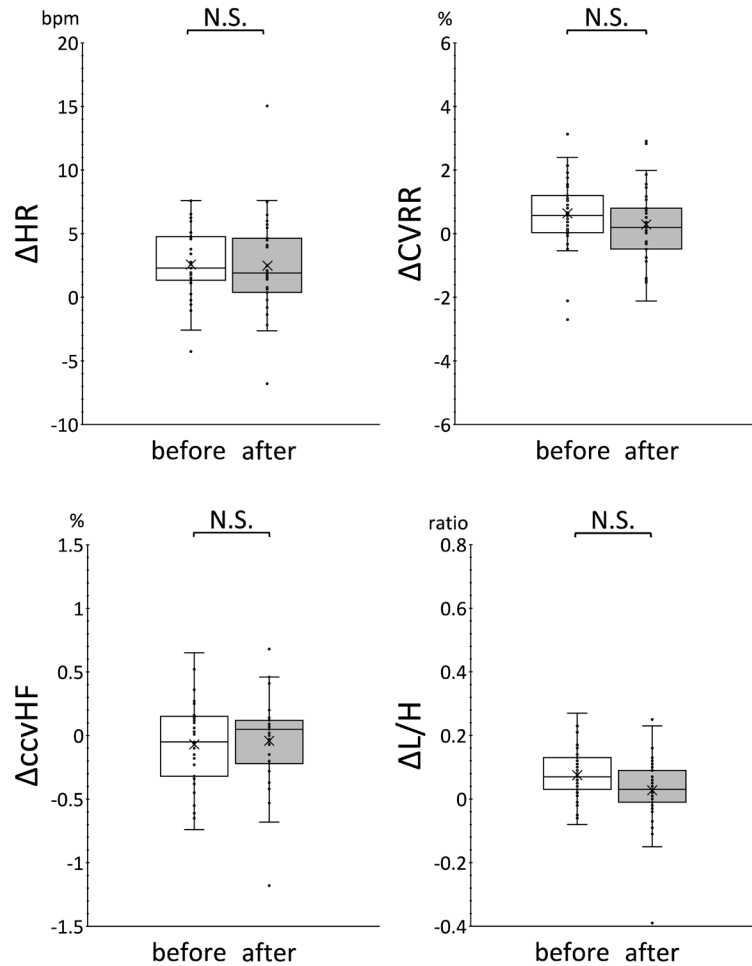


図4 EAT治療前とEAT治療後のphase 1とphase 4の $\Delta HR$ ,  $\Delta CVRr$ ,  $\Delta ccvHF$ ,  $\Delta L/H$ の比較. phase 1とphase 4の $\Delta$ 値に関しては, EAT治療前とEAT治療後の計測値間に有意差を認めなかった.

考えられる.

茂木立はEATにより一酸化窒素濃度 (Fractional exhaled nitric oxide : FeNO) が低下することを見だし, EATが2型炎症に及ぼす効果について報告した<sup>16)</sup>. 2型炎症は2型自然リンパ球により制御されている. 2型自然リンパ球には $\beta 2$ アドレナリン受容体が発現しており,  $\beta 2$ アドレナリン受容体刺激により2型自然リンパ球応答は抑制的に制御されている<sup>17)</sup>. したがってEATによる交感神経刺激は2型炎症を抑制している可能性が考えられる. FeNO低下はEATによる2型炎症抑制作用によるものと考えられる.

Nishi KはEATが上咽頭粘膜のIL-6, TNF $\alpha$ 産生を抑制することを報告し, 免疫組織学的にEATの抗炎症効果を明らかにした<sup>20)</sup>. IL-6の過剰産生は多くの自己免疫疾患や炎症性疾患の発症に関与し, 延髄孤束核でIL-6は圧

受容器反射機能を減衰させる<sup>25)</sup>. 慢性上咽頭炎症例はBRが低下している可能性が考えられる. EATは炎症性サイトカインを制御することにより, BRを改善している可能性が考えられる.

Tracyは神経系の刺激により免疫系が制御される炎症反射 (Inflammatory reflex) について報告した<sup>26)</sup>. 村上らは非免疫系の細胞がIL-6信号により炎症誘導されることを報告した. この非免疫細胞を中心とした炎症形成のメカニズムを炎症回路 (inflammation amplifier) と命名した<sup>1)</sup>. また中枢神経系は血液脳関門により血液中の免疫細胞, 高分子の侵入が制限されているが, 特定の神経回路の活性化が, 特定の血管部位に炎症回路の活性化を誘導して血液脳関門を開放するゲートウェイ反射 Gateway reflexがあることを報告した<sup>24)</sup>. 村上は疼痛ストレスや精神的ストレス, 電気刺激, 睡眠障害などが慢性炎症病態に与え

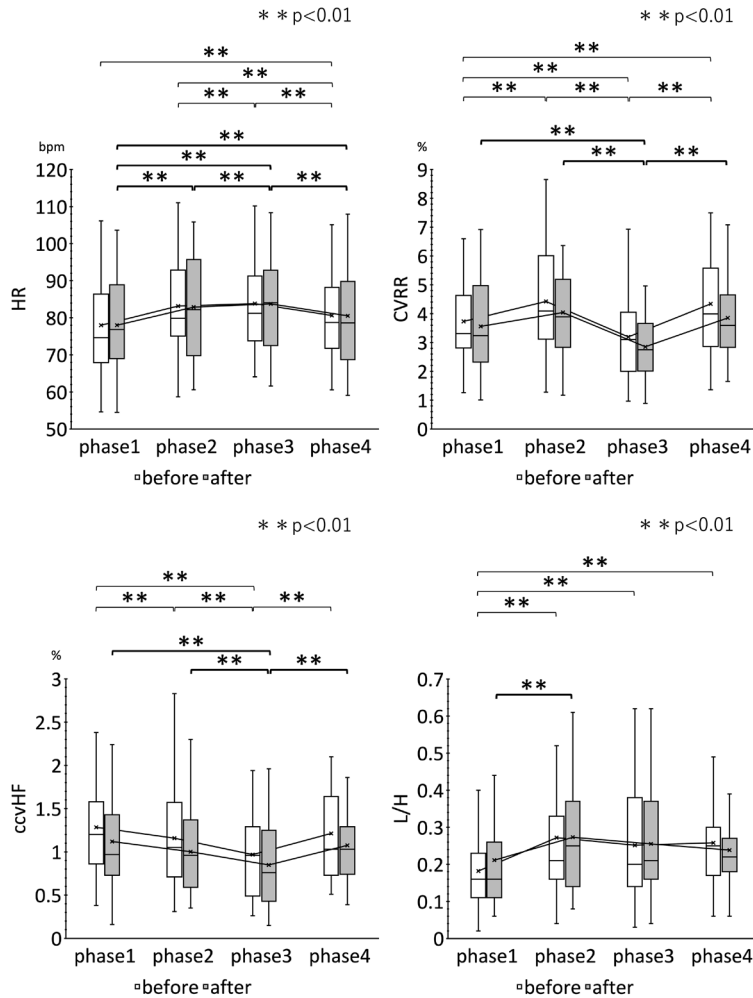


図5 4つのphaseにおけるHR, CVRR, ccv HF, L/H計測値の経時的変化。EAT治療前は白色箱ひげ図, EAT治療後は灰色箱ひげ図で示す。35症例のEAT治療前後の経時的変化の比較をrm ANOVA (Bonferroni correction)で行った。EAT治療前もEAT治療後もHR, CVRR, ccv HF, L/Hはそれぞれ有意な経時的変化を示したが, EAT治療による交互作用は明らかではなかった。ccv HFは各phaseにおいてEAT治療後の計測値が, 治療前に比べて抑制される傾向が認められた。

る影響の分子機構を検討し, 感覚神経や交感神経の活性化が中枢神経系における炎症制御の重要な因子であることを明らかにした<sup>18)</sup>。慢性上咽頭炎は中枢神経系の特定部位に自律神経系や免疫系を介して炎症を誘導し, EATはその部位の炎症を制御している可能性が考えられる。免疫系と自律神経系は相互に影響し合う<sup>12)</sup>。EATは上咽頭局所粘膜に対する抗炎症作用だけではなく, 自律神経刺激作用により中枢神経系や免疫系を賦活化し, 治療効果を発現していると考えられる。

今回検討を行なった心拍変動解析による評価だけで, EATの自律神経刺激作用を結論付けることは出来ないが,

本研究はEATが心循環器系自律神経反射に及ぼす影響について評価を試みた数少ない報告のひとつと考えられる。今後も症例を重ねて検討を行ないたい。

### 結語

EATは即時的には副交感神経と交感神経の両方を交互に刺激するが, 経時的には副交感神経活動を抑制する。OD, POTS, ME/CFSなどへの治療効果の報告から, EATには圧受容器反射を賦活化して血圧変動を抑制し, 血圧を維持する恒常性を保つ働きがあるのではないかと考えられる。EATにはINSPIGS様の作用があり, 交感神経



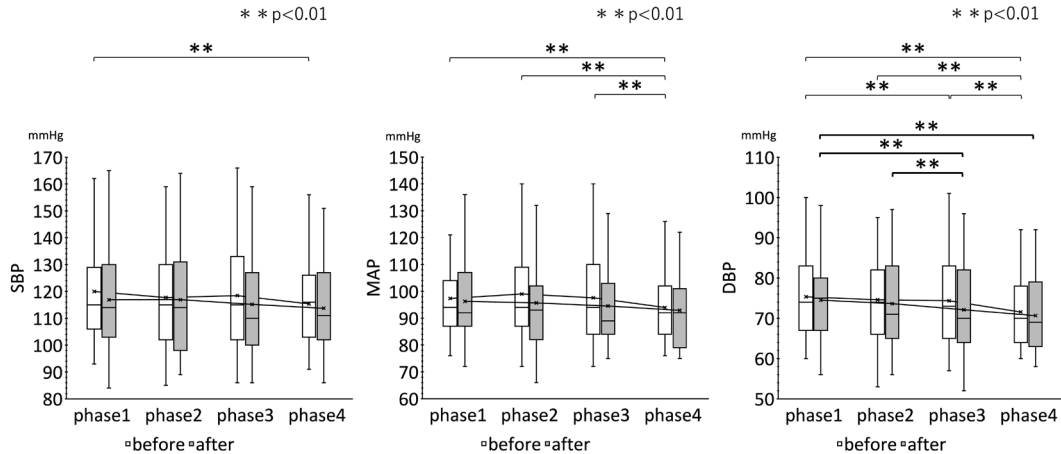


図6 4つのphaseにおけるSBP, MAP, DBP計測値の経時的変化. EAT治療前は白色箱ひげ図, EAT治療後は灰色箱ひげ図で示す. 35症例のEAT治療前後の経時的変化の比較をrm ANOVA (Bonferroni correction)で行った. EAT治療前もEAT治療後もSBP, MAP, DBPはそれぞれ有意な経時的変化を示したが, EAT治療による交互作用は明らかではなかった. EAT治療後は血圧変動が減少する傾向が認められた.

活動と副交感神経活動の両方を刺激して自律神経機能を調整していると考えられる. EATによる自律神経刺激作用と免疫刺激作用は, 相互に影響を及ぼしあい, 効果を発現していると考えられる.

謝辞: EATについてご指導を賜りました, もぎたて耳鼻咽喉科医院院長茂木立学先生に心より感謝申し上げます.

利益相反について: 著者は開示すべき利益相反はない.

## 文献

- 1) Atsumi T, Singh R, Murakami M, et al. Inflammation amplifier, a new paradigm in cancer biology. *Cancer Res* 2014; 74: 8-14.
- 2) Alexander DN, Juana CA Marin, Esther T, et al. Initial use of a novel noninvasive vagus nerve stimulator for cluster headache treatment. *Neurology* 2015; 84: 1249-1253.
- 3) Christine MP, Colin LWD, Eugene BK. Sluder's sphenopalatine ganglion neuralgia-treatment with 88% phenol. *Am J Rhinol* 1998; 12: 113-118.
- 4) Cheyuo C, Jacob A, Wu R, et al. The parasympathetic nervous system in the quest for stroke therapeutics. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31: 1187-1195.
- 5) 原田茂雄. 鼻咽喉炎に伴う自律神経症と指尖血管運動反射との関係について. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 1967; 70: 841-856.
- 6) 早野純一郎, 岡田暁宣, 安間文彦. 心拍のゆらぎ: そのメカニズムと意義. *人工臓器* 1996; 25: 870-880.
- 7) 堀田 修, 永野千代子. 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. *口腔・咽喉科* 2018; 31: 69-75.
- 8) 伊藤宏文. 上咽頭擦過療法 (EAT) 自律神経反射の心拍変動解析. *自律神経* 2022; 59: 320-326.
- 9) 伊藤宏文. 上咽頭擦過治療が唾液アミラーゼ活性におよぼす影響. *口腔・咽喉科* 2023; 36: 33-41.
- 10) Kohara K, Nishida W, Maguchi M, et al. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension* 1995; 26: 808-814.
- 11) 香取早苗. 鼻咽喉炎の自律神経学的研究. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 1969; 72: 1728-1758.
- 12) 木村 照. 鼻咽喉治療の追試. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 1979; 82: 1239-1240.
- 13) 熊田 衛. 延髄の血管運動中枢について. *東京女子医科大学雑誌* 1993; 63: 17-25.
- 14) Kumada M, Dampney RA, Reis DJ. The trigeminal depressor response: a novel vasodepressor response originating from the trigeminal system. *Brain Res* 1977; 119: 305-326.
- 15) Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971-979.
- 16) Mogitate M. Effectiveness of epipharyngeal abrasive therapy on chronic epipharyngitis and the exhaled nitric oxide levels. *Intern Med* 2022; 62: 1139-1144.
- 17) Moriyama S, Brestoff JR, Flamar AL, et al.  $\beta$ 2-adrenergic receptor-mediated negative regulation of group 2 innate lymphoid cell responses. *Science* 2018; 359: 1056-1061.
- 18) 中川育磨, 村上正晃. 炎症回路とゲートウェイ反射: 神経による炎症制御機構. *日本臨床免疫学会誌* 2017; 40: 160-168.
- 19) 中川千鶴. 特集③人間工学のための計測手法 第4部: 生体電気現象その他の計測と解析 (5) 自律神経系指標の計測と解析. *人間工学* 2016; 52: 6-12.
- 20) Nishi K, Yoshimoto S, Nishi S, et al. Epipharyngeal abrasive therapy (EAT) reduces the mRNA Expression of Major

- Proinflammatory Cytokine IL-6 in chronic epipharyngitis. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 9205.
- 21) 日本自律神経学会編. 自律神経機能検査 第5版. 文光堂: 東京: 2015. p. 141-198.
  - 22) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会. 国際頭痛分類 第3版. 医学書院: 東京: 2018. p. 28-35.
  - 23) 大野芳裕. 慢性上咽頭炎の重症度分類と上咽頭擦過療法の有効性. *口腔・咽頭科* 2021; 34: 163-172.
  - 24) Sabharwal L, Kamimura D, Murakami M, et al. The Gateway Reflex, which is mediated by the inflammation amplifier, directs pathogenic immune cells into the CNS. *J Biochem* 2014; 156: 299-304.
  - 25) Takagishi M, Waki H, Bhuiyan MER, et al. IL-6 microinjected in the nucleus tractus solitarii attenuates cardiac baroreceptor reflex function in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R183-R190.
  - 26) Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway. *J Clin Invest* 2007; 117: 289-296.
  - 27) 田中重矢樹. 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法. *口腔・咽頭科* 2018; 31: 57-67.
  - 28) Tanaka A, Hotta O. The efficacy of intranasal sphenopalatine ganglion stimulation (INSPGS) in long COVID, and its possible mechanisms. *Sch J Oto* 2022; 8: 860-864.
  - 29) 竹宮敏子, 山口晴子, 三浦明子. 臨床脈波—神経内科領域における応用と発展—. *東京女子医科大学雑誌* 1989; 59: 461-467.
  - 30) 山元敏正. 圧受容器反射をもちいた自律神経機能の評価. *臨床神経学* 2014; 54: 1034-1037.

### Abstract

## Effects of epipharyngeal abrasive therapy (EAT) on autonomic nervous system activity over time

Hirobumi Ito

Tokushokai Ito's ENT Clinic, Chiba 274-0824, Japan

Epipharyngeal abrasive therapy (EAT) is used to treat chronic epipharyngitis. This study aimed to elucidate the effects of EAT on autonomic nervous system function over time. Thirty-nine patients with chronic epipharyngitis performed an active standing test and their heart rate variability was analyzed. Phase 1 of the active standing test was conducted in the resting sitting position, phases 2 and 3 in the standing position, and phase 4 in the sitting position. In each of the four phases, the assessment items were: heart rate (HR), coefficient of variance of R-R intervals (CVRR), coefficient of component variance high frequency (ccvHF), low frequency/ccvHF ratio (L/H), systolic blood pressure (SBP), mean arterial pressure (MAP), and diastolic blood pressure (DBP). Statistical analysis was performed to compare the items' values before and after initiating the EAT treatment. The results show that EAT suppressed parasympathetic activity over time. A comparison of blood pressure fluctuations suggested that EAT exhibits a homeostatic effect by improving baroreceptor reflexes, suggesting that the autonomic and immunostimulatory effects of EAT interacted with one another to exert their effects.

(The Autonomic Nervous System, 61: 159 ~ 168, 2024)