

Paris, May 12th, 2020

Ref: PRECOIP project :

PREvention of COVid Infection with Physiotherapy / Prévention du COVid et Infections par Physiothérapie

理学的補助療法における COVid 感染の防止プロジェクト。

皆様こんにちは。

私達は、COVID-19 の感染拡大、及び病態的特徴などについて多くの医学論文を読み、特に生理学的鼻呼吸の回復に対する補完的予防、及び/または、ウイルス感染への理学的補助療法について、いくつかの仮説を立てました。

空気中のウイルスは、痰、特に呼吸で吐き出されたエアロゾルによって広がります。口から息が出る時の水分量は鼻から出る量の1, 5倍です (1)。口から出る息は、非常に湿気があり強力で、鼻から出る息よりもウイルスの拡散力は強いです。

口呼吸では、(構造的かつ機能的な) 鼻の解剖・組織学的及び生理学的特徴による器官として自然に備わっているバリア機能、その過程、及び機能、特に副鼻腔での高濃度の一酸化窒素 (NO と呼びます) の継続的な産生 (2, 3) を、介すことができません(回避します)。更に、鼻呼吸では防御マスク (バルブ有無に関わらず) を着用している間、最適な保護を維持するために役立ちます。

試験管内での実験によると、NO は SARS-CoV1 のウイルスサイクルを阻害します (4)。このことは、NO の吸入治療による SARS 患者の状態の改善を説明し、更に肺血管拡張に対する影響も示唆されます (5)。これら SARS-CoV1 と SARS-CoV 2 との間で、同分類のウイルスの感染メカニズムで類似点があります (6)。特定の COVID-19 の患者に対する長期の非侵襲的換気が無効であった場合、(7)、医師は NO 吸入を選択するでしょう。

尚、これらの手段については 3 つの臨床試験において既に検証中です。

SARS-CoV2 の侵入の鍵となる ACE2 レセプターは、消化管 (8) そして、舌にも多数存在する事を示しており、経口による感染リスクが増加すると供給者は強調しています (9)。これはお

そらく COVID-19 関連腸管感染症を説明づけることができるでしょう。

更に、NO は、内皮細胞のアポトーシスの阻害によって血管新生を促進させ、VEGF の発現が増加し、つまりアンジオテンシンのアップレギュレーションに影響します。(10)

更に、殆どの COVID-19 の重症患者が閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSA) に関連する合併症に苦しんでいます: 高血圧 (AHT)、過体重、糖尿病、老化…就寝中の口呼吸は、OSA の症状であり、OSA の増悪因子でもあります (11)。OSA では、全身性炎症や睡眠の質の低下を誘発し、免疫力を低下させます。(12, 13) さらに、OSA と口呼吸は、AHT と因果関係があります。(14) そして、その他の OSA との因果関係が知られる心臓血管系疾患は、アンジオテンシンとそれらのレセプター群に関与する血管拡張剤としてのメカニズムである自発的吸入 NO の欠陥に関連すると考えられます(15)。

最後に、NO は、血小板の一時的な反応制御剤です (16)。これは、Covid-19 ウイルスによって引き起こされる初期の動脈血栓症に有益な影響を与える可能性があります (17)。

これらの知見は、自然ではない口呼吸の役割と上気道や消化器管からのウイルス感染の発生と重症度について、特に SARS-CoV2 については問題を提起します。

TongueLab は、カスタムメイドの舌再教育装置 Tongue Right Positioner (TRP) を開発しています。TRP を用いた治療の予備的結果は、患者の持続可能な鼻通気性の正常化において、非常に迅速や効果が示されることもあります (18)。

TRP は鼻の役割である粒子や異物 (感染性物質、アレルゲン、汚染物質) に対するフィルター及びバリア機能など、口呼吸では欠如する働きを取り戻すことを可能にします。TRP ではまた、OSA を有意に改善します (19)。

TRP または他の代替ソリューションによって生理的鼻呼吸を獲得することで、現在流行中の Covid-19、または将来的に新たなパンデミックが発生したときの予防が各個人で対策できると私達は仮定しています。

この疑問に答えるために、私たちは COVID-19 に感染した患者の口呼吸の割合を識別するプロジェクトを立ち上げ、Covid-19 を治療中の患者に対する、外用の NO 補充の有益性を評価したいと考えています。

そして、感染予防リスクの予防、無症候性及び軽症 Covid-19 の重症化を避けるために、TRP 装置の潜在的な有効性を評価したいと考えております。

私達はこの研究に賛同し、コラボレーションできるパートナーを探しています。

ご興味のある方は以下までご連絡下さい。

precoip-project@tonguelab.com

Dr Karim Atroun, Clinique Pasteur, France

Dr Abdelmadjid Belattar, Polyclinique de la Roseraie, France

Dr. Mohammed Charki, Tongue Lab, France

Cl. Prof. Sandra R Coulson, Coulson Institute, USA

Dr Richard A Coulson, Past President of Colorado Orthodontic Association, USA

Mr. Thierry Gouzland, PEAS - Clinique Bel-Air, France

Dr. Jean Guilleminot, APHP, France

Dr. Ayako Inoshita, Juntendo University, Japan

Mr. Michael Karegeannes, Freedom PT, USA

Ass. Prof. Takatoshi Kasai, Juntendo University, Japan

Dr Stephanie Köhler, Sleepclinic.be, Belgium

Dr. Sangmin Lee, Shiningyou dental clinic, S Korea

Mr. Jean-Michel Mauclair, Tongue Lab, France

Dr. Yann Saint Georges Chaumet, Tongue Lab, France

Pr Morio Tonogi, Nihon University, Japan

Mr. Frederic Vanpouille, CETOF, France

Dr. Björn Winter, Tannami Klinik, Norway

Dr. Paul Wulleman, Sleepclinic.be, Belgium

1. Svensson S, Olin AC, Hellgren J. Increased net water loss by oral compared to nasal expiration in healthy subjects. *Rhinology* [Internet]. 2006 Mar;44(1):74–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16550955>
2. MacMicking J, Xie Q, Nathan C. NITRIC OXIDE AND MACROPHAGE FUNCTION. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 1997 Apr 28 [cited 2020 Apr 9];15(1):323–50. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.immunol.15.1.323>
3. LUNDBERG JON, LUNDBERG JM, SETTERGREN G, ALVING K, WEITZBERG E. Nitric oxide, produced in the upper airways, may act in an ‘aerocrine’ fashion to enhance pulmonary oxygen uptake in humans. *Acta Physiol Scand* [Internet]. 1995 Dec [cited 2018 Jun 21];155(4):467–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8719268>
4. Keyaerts E, Vijgen L, Chen L, Maes P, Hedenstierna G, Van Ranst M. Inhibition of SARS-coronavirus infection in vitro by S-nitroso-N-acetylpenicillamine, a nitric oxide donor compound. *Int J Infect Dis*. 2004;8(4):223–6.
5. Chen L, Liu P, Gao H, Sun B, Chao D, Wang F, et al. Inhalation of Nitric Oxide in the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome: A Rescue Trial in Beijing. *Clin Infect Dis*. 2004;39(10):1531–5.
6. Wang H, Yang P, Liu K, Guo F, Zhang Y, Zhang G, et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res*. 2008 Feb 29;18(2):290–301.
7. Sterberate bei Beatmungspatienten gibt Rätsel auf [Internet]. *Die Welt*. 2020 [cited 2020 Apr 13]. p. 1. Available from: <https://www.welt.de/vermischtes/article207221877/Corona-Pandemie-Sterberate-bei-Beatmungspatienten-gibt-Raetsel-auf.html>
8. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004 Jun;203(2):631–7.
9. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr 1;8(4):420–2.
10. Cooke JP, Losordo DW. Nitric Oxide and Angiogenesis. *Circulation* [Internet]. 2002 May 7 [cited 2020 Apr 20];105(18):2133–5. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000014928.45119.73>
11. McNicholas WT. The nose and OSA: variable nasal obstruction may be more important in pathophysiology than fixed obstruction. *Eur Respir J* [Internet]. 2008 Jul [cited 2014 Nov 13];32(1):3–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18591332>
12. Aldabal L, Bahammam AS. Metabolic, endocrine, and immune consequences of sleep deprivation. *Open Respir Med J* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Sep 3];5:31–43. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3132857&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Cubillos-Zapata C, Avendaño-Ortiz J, Hernandez-Jimenez E, Toledano V, Casas-Martin J, Varela-Serrano A, et al. Hypoxia-induced PD-L1/PD-1 crosstalk impairs T-cell function in sleep apnoea. *Eur Respir J* [Internet]. 2017;50(4):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00833-2017>
14. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Nov 10;353(19):2034–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16282178>
15. Lundberg JO. Nitric Oxide and the Paranasal Sinuses. *Anat Rec Adv Integr Anat Evol Biol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2017 Apr 12];291(11):1479–84. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ar.20782>
16. Gresele P, Momi S, Guglielmini G. Nitric oxide-enhancing or -releasing agents as antithrombotic drugs. Vol. 166, *Biochemical Pharmacology*. Elsevier Inc.; 2019. p. 300–12.
17. Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr;
18. Mauclair C, Vanpouille F, Belattar A, Saint-Georges-Chaumet Y. Importance of the lingual reeducation by the tongue right positioner on the upper airways permeability in young orthodontic patients. *Sleep Med* [Internet]. 2017 Dec;40(2017):e288. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389945717312790>
19. Wulleman P, Belattar A, Coulson S, Vanpouille F, Saint-Georges-Chaumet Y. Facteurs favorisant le traitement rééducatif des troubles respiratoires du sommeil par Tongue Right Positionner. *Médecine du Sommeil* [Internet]. 2020 Mar;17(1):51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1769449319303917>