

## 【文献レビュー】

# 持続性知覚性姿勢誘発めまい (PPPD) に対する半夏白朮天麻湯の効果

原著論文 Miwa T, Kanemaru S.: Effects of Kampo medicine hangebyakujutsutemmato on persistent postural-perceptual dizziness: A retrospective pilot study. World J Clin Cases. 2022 Jul 16;10 (20) :6811-6824. doi: 10.12998/wjcc.v10.i20.6811.

三輪 徹<sup>1, 2, 3)</sup>、金丸 眞一<sup>1, 2)</sup>

1) 田附興風会医学研究所北野病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 (大阪府)  
2) 京都大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 (京都府)、3) 大阪公立大学 耳鼻咽喉病態学 (大阪府)

持続性知覚性姿勢誘発めまい (PPPD) の病態は未だ明らかにされていないが、その治療法に関しては様々な検討結果が報告されている。半夏白朮天麻湯は体から余分な水分を除去することにより、めまい、頭痛や胃腸虚弱などに対して用いられる漢方薬である。そこでわれわれは、PPPDに対する半夏白朮天麻湯の有効性について非投与例を対照群として検討したところ、投与群においてNPQスコアの有意な改善が認められた。本稿ではさらに半夏白朮天麻湯のレスポンドーを見出すことを目的に後方視的に検討を行い、その結果を踏まえてPPPD患者の治療における半夏白朮天麻湯について考察した。

**Keywords** 持続性知覚性姿勢誘発めまい (PPPD)、半夏白朮天麻湯、NPQ

## 背景

持続性知覚性姿勢誘発めまい (PPPD) は、めまいの原因となる前庭疾患、精神疾患、内科疾患が先行し、それらが軽快したのちにも浮動感、不安定感、非回転性めまいなどの前庭症状が3ヵ月以上持続する疾患である。前庭症状は、①立位、②能動あるいは受動運動、③動くものや複雑な視覚パターンなどの視覚刺激により増悪する<sup>1)</sup>。PPPDの診断には、症状、悪化因子、および病歴の正確な評価が重要であり、臨床検査は現在のところ有用ではない<sup>1)</sup>。PPPDの病態は明らかではないが、姿勢制御、空間識、情動に関わる感覚処理の異常が原因である機能的疾患と考えられており、純然たる器質性あるいは精神疾患ではない。治療法については、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) およびセロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)<sup>2, 3)</sup>、前庭リハビリテーション (VR)<sup>3-5)</sup>、認知行動療法 (CBT)<sup>6)</sup>、電気刺激<sup>7)</sup>が挙げられている。

半夏白朮天麻湯 (HBT) は、本邦で使用されている漢方薬の一つであり、体から余分な水分を除去することにより、めまい、頭痛、および胃腸虚弱に対して使用されている<sup>8, 9)</sup>。東洋医学においては、体内の水分のバランスが崩れることが様々な疾患の原因とされるが<sup>10)</sup>、HBTは余分

な水分の除去と消化改善を促すため12の生薬抽出物で構成される。PPPDの治療法としての可能性に関して、これまでHBTは慢性めまい症の治療法として報告されている<sup>10, 11)</sup>。さらに、オピオイド<sup>12)</sup>やプレガバリン<sup>13)</sup>によるめまいの予防にHBTが有効であるという報告もある。今回われわれは、PPPDに対するHBTの有効性を調査し、HBTの効果がある可能性のあるレスポンドーを見出すことを目的に後方視的に検討を行った。

## 方法

2020年1月1日から12月31日までの間に北野病院耳鼻咽喉科を受診しためまい患者のうち、(i) 20歳から100歳の症例、(ii) めまいに対する漢方薬以外の治療を3ヵ月以上施行後、NPQ (Niigata PPPD questionnaire : PPPDの3つの悪化要因を評価する12項目の質問票<sup>14)</sup>)で27点以上であった症例、(iii) 2020年1月1日から12月31日までの間に3回以上当科を受診した症例を対象とした。

患者を、HBT (クラシエ半夏白朮天麻湯エキス細粒、7.5g/日/2回) を2ヵ月間経口投与した群 (HBT群) と、投与していない群 (非HBT群) に分けた。患者に対しては、抗めまい薬を含め他の薬剤の使用を制限しなかった。

すべての患者に対しては初診時に平衡機能検査(重心動揺ラバー負荷検査<sup>15)</sup>、フーラージュテスト(定量的足踏み試験)<sup>16-18)</sup>、半規管機能を評価するためのCaloric試験<sup>19)</sup>、耳石器機能を評価するための前庭誘発筋電位(VEMP)<sup>20, 21)</sup>、自律神経機能障害に関連するODを評価するためのヘッドアップティルト(HUT)<sup>22)</sup>、眼振検査を行った。

また、質問紙には、NPQ、DHI<sup>23)</sup>、HADS<sup>24)</sup>、起立性調節障害(OD)アンケート<sup>25)</sup>、Graybiel's動揺病スコア<sup>26)</sup>、およびピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)<sup>27)</sup>を用い、初診時、1ヵ月後、2ヵ月後の受診時に質問紙を記載してもらった。

統計分析には、対応のないt検定、Fisherの正確確率検定、Wilcoxonの符号順位検定、一元配置分散分析(ANOVA) post hoc Tukey検定、多変量回帰分析を用いた。p値は0.05未満を有意とした。すべての統計分析には、GraphPad Prism 8.0.0(GraphPad Software, CA, USA)を使用した。

## 結果

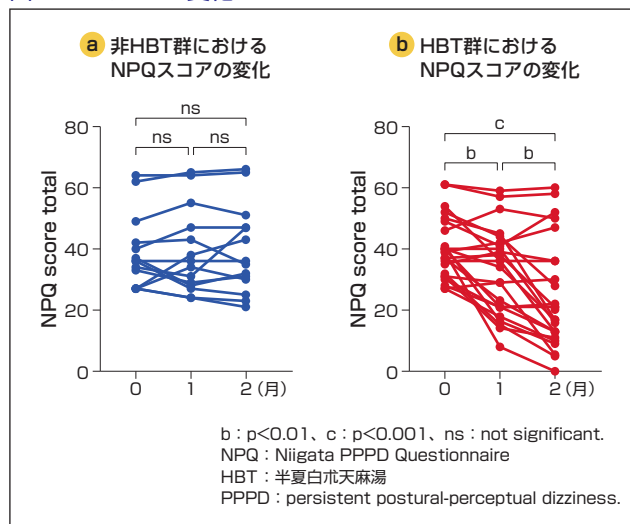
非HBT群は14名(男性3名、女性11名;63.5±15.9歳)、HBT群は24名(男性1名、女性23名;58.2±18.7歳)。性別、年齢、前庭疾患などの特徴に、2群間で有意差はなかった(表1)。

表1 各群の臨床的特徴

	非HBT群(n=14)	HBT群(n=24)	p値
年齢(歳±SD)	63.5±15.9	58.2±18.7	0.19 <sup>a)</sup>
性別(男:女)	3:11	1:23	0.21 <sup>b)</sup>
先行疾患	Meniere's disease: 12 BPPV: 2	Meniere's disease: 23 BPPV: 1	0.23 <sup>b)</sup>

a): 対応のないt-test, b): Fisherの正確確率検定。  
HBT: 半夏白朮天麻湯, SD: 標準偏差, BPPV: 良性発作性頭めまい症

図 NPQスコア変化



非HBT群では、統計的に有意なNPQの変化は観察されなかった(図a)が、HBT群ではNPQは統計的に有意な減少を示した(図b)。他の要因に対するHBTの効果を調べるために、ベースライン、1ヵ月、および2ヵ月での質問紙の結果を比較したところ、DHI、HADS、ODスコア、動揺病スコア、PSQIにおいては、2群間に統計的に有意な差は認めなかった(表2)。

PPPD患者の中でHBTのレスポンスを特定するために、多変量回帰分析を実行した。重心動揺検査、半規管機能検査、自律神経機能検査、DHI、HADS、およびPSQIは、HBTの効果に関して重要な因子であることがわかった(表3、4)。

表2 各質問紙の変化

	非HBT群(n=14)	HBT群(n=24)	p値 <sup>a)</sup>	
DHI	ベースライン	49.6±24.6	50.8±20.1	0.44
	1ヵ月	45.7±25.8	43.0±23.0	0.37
	2ヵ月	42.7±25.0	38.8±24.3	0.32
HADS	ベースライン	15.8±8.3	15.0±7.3	0.39
	1ヵ月	15.6±7.8	13.8±8.6	0.25
	2ヵ月	15.6±8.6	13.0±9.5	0.19
ODスコア	ベースライン	6.1±2.2	7.8±5.4	0.08
	1ヵ月	5.9±2.6	5.9±2.9	0.48
	2ヵ月	5.6±3.0	5.6±2.6	0.48
動揺病スコア	ベースライン	26.0±11.0	25.8±11.2	0.47
	1ヵ月	19.3±7.6	19.9±8.4	0.41
	2ヵ月	23.3±12.4	18.1±6.9	0.08
PSQI	ベースライン	8.9±3.5	10.0±3.4	0.19
	1ヵ月	8.6±3.0	9.0±4.6	0.37
	2ヵ月	8.5±3.1	9.6±4.1	0.19

a): Wilcoxonの符号順位検定

表3 平衡機能検査を説明因子とした多変量解析

	Estimate	SE	t value	p value	
(Intercept)	-0.18	0.31	-0.58	0.571	
重心動揺検査	ACF	-0.01	0.005	-2.53	0.02 <sup>a)</sup>
	VRF	-0.3	0.19	-1.55	0.14
	ARF	0.33	0.11	2.99	0.01 <sup>a)</sup>
	VFCF	0.33	0.14	2.29	0.03 <sup>a)</sup>
	AFCF	-0.09	0.04	-2.34	0.03 <sup>a)</sup>
フーラージュテスト	FT value in closed eye	-0.03	0.02	-1.29	0.21
半規管機能、耳石器機能検査	CP(%) of caloric test	0.004	0.002	2.28	0.03 <sup>a)</sup>
	AR(%) of cVEMP	0.005	0.003	1.46	0.16
	AR(%) of oVEMP	-0.008	0.005	-1.47	0.16
自律神経検査	OD	0.77	0.11	6.65	<0.001 <sup>b)</sup>

a): p<0.05, b): p<0.001  
Residual standard error =0.20(df=13; multiple R-squared=0.81; adjusted R-squared=0.67).  
F-statistic=5.77(df, 10 and 13; P value=0.002, AIC=-68.7)

表4 質問紙を説明因子とした多変量解析

Variables	Estimate	SE	t value	p value
(Intercept)	1.28	0.22	5.59	0.00002 <sup>c)</sup>
DHI-E	0.03	0.01	2.56	0.01 <sup>a)</sup>
DHI-F	-0.02	0.01	-1.86	0.07
HADS-A	-0.05	0.01	-3.30	0.003 <sup>b)</sup>
PSQI	-0.05	0.01	-2.80	0.01 <sup>a)</sup>

a) : p<0.05, b) : p<0.01, c) : p<0.001  
 Residual standard error=0.27(df=19); multiple R-squared = 0.51;  
 adjusted R-squared=0.41; F-statistic=5.02(df, 4 and 19); P value=0.006;  
 AIC=-57.4

## 考察

PPPDの正確な病態生理学は未だ解明されていないが、最近の研究により以下のメカニズムが明らかになっている。前庭障害が発症した後に、前庭入力よりも視覚や体性感覚を優先するように空間方向情報が処理され、そのプロセスを調節する際に高次皮質において調節不全が生じる<sup>28, 29)</sup>。不適応な認知行動反応は、一般に、転倒恐怖症、不安障害または抑うつ障害、機能的歩行異常などの二次的な心理的および機能的病的状態を惹起する<sup>30, 31)</sup>。したがって、PPPDの治療戦略は、戦略1：前庭疾患を含む併存疾患の治療、戦略2：姿勢の感覚的な再重み付け、戦略3：脱感作による知覚刺激(視覚・体性感覚)の耐性の増加ということになる。SSRIとSNRIはCNSのセロトニン作動性経路に作用し<sup>32)</sup>、戦略1と2に対応する。VRは、慣らしのエクササイズとリラクゼーション技術を使用してこの過敏症を軽減することを目的とする<sup>6)</sup>。そのため、VRは戦略2と3に対処する可能性がある。CBTは、身体的、感情的、心理社会的レベルでの自己観察を導き、不適応な認知行動サイクルから抜け出す役割を果たす<sup>33)</sup>。したがって、CBTは戦略3に対応する。

われわれの今回の研究結果は、HBT群でNPQが有意に改善したことから以上の戦略のいずれかに対応する可能性がある。

HBTは、半夏、白朮、蒼朮、陳皮、茯苓、天麻、麦芽、黄耆、人參、沢瀉、黄柏、生姜により構成されている。HBT全体としては、ラットモデルにおける内耳障害および神経因性疼痛のラットモデルにおけるプレガバリンに起因する平衡障害<sup>13)</sup>を軽減することが示されている。HBTの構成生薬は、めまい/吐き気に様々な薬理効果をもつことが知られている。半夏、白朮および生姜は、胃食道の迷走神経結節C線維に影響を与え、めまいが発生したときの吐き気および胃腸の不快感を緩和する<sup>34-36)</sup>。白朮、蒼朮、茯苓および沢瀉には、利尿効果があり<sup>37, 38)</sup>、内耳の内リンパ水腫を軽減する可能性をもつ。黄柏に含まれる

Berberineは、Prostaglandinの合成に重要な役割を果たし、抗炎症作用をもたらすCyclooxygenase-2に影響を与え<sup>39)</sup>、神経細胞の生存と抗酸化活性の大幅な増加<sup>40)</sup>を示す。これにより、内耳損傷による神経細胞の損傷を防ぐことが可能とする。さらに、天麻、人參、白朮には抗うつ効果があり<sup>36, 41)</sup>、PPPD症状の悪化を防ぐことができる。陳皮、白朮、人參は、海馬のサイクリックAMP応答配列結合タンパク質(CREB)/脳由来神経栄養因子(BDNF)経路を活性化し<sup>36, 41, 42)</sup>、セロトニン作動性神経伝達(5-HT-CRF経路)に対するSSRI/SNRIの薬理学的作用<sup>43)</sup>を示すことにより、グレリンシグナル伝達が増加し、大脳皮質と前庭核のBDNF/TrkB/CREB経路が活性化される<sup>44)</sup>。したがって、PPPD患者では、戦略1と一致して、HBTは内耳で利尿効果を有すると仮定される。さらに、海馬、大脳皮質、および前庭核でのCREB-BDNF活性化は、SSRI/SNRIと同じ作用を示し<sup>43)</sup>、戦略2および3と一致する。さらに、HBTによる胃食道迷走神経の活性化<sup>45)</sup>は、視床下部の自律神経系を介して体性感覚抑制をもたらすフィードバックを生成する可能性があり<sup>46, 47)</sup>、その結果、バランスを確立するための感覚の再重み付けと、知覚された刺激に対する耐性の増加をもたらされる(すなわち、戦略2および3)。

さらにわれわれは重回帰分析を実行し、HBT治療によく反応したPPPD患者の因子を特定した。前庭、視覚、または体性感覚因子に関連する平衡機能障害<sup>48)</sup>、半規管麻痺、不安、および睡眠の質の低下が、HBTレスポonderの特徴であった。特に、自律神経機能に深く関係する検査はHBT反応性の重要な因子であった。これらの結果から、PPPD患者においては、先行する前庭疾患および気分障害によって修飾された自律神経機能障害をHBTが改善させることで症候を改善させる効果がある可能性が示唆された。

## 結論

本研究は、HBTがPPPDの効果的な補助療法であることを実証した研究である。HBTのいくつかの生薬は、内耳の利尿状態、脳内のCREB-BDNF経路の機能、および消化機能障害を改善し、PPPDに関与するシステムのバランスを確立するために感覚の再重み付けをもたらすという仮説を成立させる。HBTレスポonderであるPPPD患者は、先行する前庭障害および気分障害によって修飾された自律神経機能障害を有することから、これらの特徴をもつPPPD患者へはHBTの投与を検討するべきである。



## 【参考文献】

- 1) Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, Jacob R, Strupp M, Brandt T, Bronstein A. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the classification of vestibular disorders of the barany society. *J Vestib Res Equilib Orientat* 2017; 27: 191–208. [PMID: 29036855 DOI: 10.3233/VES-170622]
- 2) Popkirov S, Stone J, Holle-Lee D. Treatment of Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) and Related Disorders. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2018; 20. DOI:10.1007/s11940-018-0535-0
- 3) Staab JP. Chronic subjective dizziness. *Contin. Lifelong Learn. Neurol.* 2012; 18: 1118–1141.
- 4) Nada EH, Ibraheem OA, Hassaan MR. Vestibular Rehabilitation Therapy Outcomes in Patients With Persistent Postural-Perceptual Dizziness. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2019; 128: 323–329. [PMID: 30607985 DOI: 10.1177/0003489418823017]
- 5) Yamaguchi T, Miwa T, Tamura K, Hospital K, Inoue F, Umezawa N, Maetani T, Hara Medivr Shin-Ichi M, Kitano K, Research H. Temporal virtual reality-guided, dual-task, body trunk-balance training in a sitting position improved persistent postural-perceptual dizziness: proof of concept. *J Neuroeng Rehabil* 2021; PREPRINT (. [DOI: 10.21203/RS.3.RS-801139/V1]
- 6) Yardley L, Barker F, Muller I, Turner D, Kirby S, Mullee M, Morris A, Little P. Clinical and cost effectiveness of booklet based vestibular rehabilitation for chronic dizziness in primary care: Single blind, parallel group, pragmatic, randomised controlled trial. *BMJ* 2012; 344. [PMID: 22674920 DOI: 10.1136/bmj.e2237]
- 7) Eren OE, Filippopoulos F, Sönmez K, Möhwald K, Straube A, Schöberl F. Non-invasive vagus nerve stimulation significantly improves quality of life in patients with persistent postural-perceptual dizziness. *J Neurol* 2018; 265: 63–69. [PMID: 29785522 DOI: 10.1007/s00415-018-8894-8]
- 8) Kimura T, Yamanaka N, Kuki K, Saito T, Yoda J, Hotomi M, Kawaue A, Tamaki K, Shimada J, Fujiwara K, Nishimura H, Arai H, Tamura S, Jinnin T, Yamamoto R, Samukawa T, Kunimoto M, Togawa A. Clinical effects of a Chinese herbal (Kampo) medicine, Hangebakujyutsu-tenma-to, on patients with dizziness. *Jibi to Rinsho* 1999; 45: 443–449. [DOI: 10.11334/jibi1954.45.5\_443]
- 9) Takahashi Y, Okamura R, Ishii T. Effect of TSUMURA & Co. Hanka-hakujyutsu-tenma-to (TJ-37) for vertigo. *Prog Med* 1993; 13: 1683–1684. [https://jglobal.jst.go.jp/en/detail?JGLOBAL\\_ID=200902118404060603](https://jglobal.jst.go.jp/en/detail?JGLOBAL_ID=200902118404060603). Accessed 3 February 2021
- 10) Murakami A, Kobayashi D, Kubota T, Zukeyama N, Mukae H, Furusyo N, Kainuma M, Shimazoe T. Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) of the association of the Japanese Kampo concept ‘Suidoku’ (fluid disturbance) and the body composition of women. *BMC Complement Altern Med* 2016; 16. [PMID: 27770788 DOI: 10.1186/s12906-016-1373-9]
- 11) Yamagiwa M, Inagaki M, Harada T, Ukai K, Sakakura Y, Miyoshi Y. Chinese Herbal Therapy (Kanpo) for Vertigo and Dizziness. *Pract Otorhinolaryngol (Basel)* 1983; 76: 3267–3279. [DOI: 10.5631/jibirin.76.3267]
- 12) Hamaguchi S, Egawa H, Ozawa H, Numata Y, Terashima T, Kimura Y, Ktajima T. Hangebyakujyutsutenmato can Decrease the Adverse Effects of Opioids in Chronic Pain Patients: Two Case Reports. *Kampo Med* 2015; 66: 327–330. [DOI: 10.3937/kampomed.66.327]
- 13) Watanabe K, Moriyama K, Tokumine J, Yoroze T. Effect of hangebyakujyutsutenmato on pregabalin-induced dizziness in a rat model of neuropathic pain. *Tradit Kampo Med* (e-pub ahead of print 2019; doi:10.1002/tkm2.1218) .
- 14) Yagi C, Morita Y, Kitazawa M, Nonomura Y, Yamagishi T, Ohshima S, Izumi S, Takahashi K, Horii A. A Validated Questionnaire to Assess the Severity of Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD): The Niigata PPPD Questionnaire (NPQ). In: *Otology and Neurotology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2019: E747–E752.
- 15) Tjernström F, Björklund M, Malmström E-M. Romberg ratio in quiet stance posturography—Test to retest reliability. *Gait Posture* 2015; 42: 27–31. [PMID: 25891528 DOI: 10.1016/j.gaitpost.2014.12.007]
- 16) Miwa T, Yasuda T, Sunami K, Kunihiro T, Yasuda K. The Foulage Test: Proof of Concept of a Novel Stepping Test Using a Stabilometer. *Cureus* 2022; 14. [PMID: 35676978 DOI: 10.7759/CUREUS.24763]
- 17) Yasuda T, Miwa T. Foulage test. protocols.io. 2021; : webpage.
- 18) Miwa T, Yasuda T. Dynamic Equilibrium Examination Utilizing a Six-axis Sensor during the Foulage Test. *Equilib Res* 2020; 79: 80–87. [DOI: 10.3757/jser.79.80]
- 19) Midorikawa C, Takahashi M, Tsujita N, Hoshikawa H. A simple cold caloric test. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1984; 87: 1111–1119. [PMID: 6520644 DOI:10.3950/jibiinkoka.87.1111]
- 20) Murofushi T, Kaga K. Vestibular evoked myogenic potential: its basics and clinical applications. Tokyo: Springer Japan DOI:10.1007/978-4-431-85908-6
- 21) Chihara Y, Iwasaki S, Ushio M, Murofushi T. Vestibular-evoked extraocular potentials by air-conducted sound: Another clinical test for vestibular function. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 2745–2751. [PMID: 17905655 DOI: 10.1016/j.clinph.2007.08.005]
- 22) Fedorowski A, Melander O. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. *J Intern Med* 2013; 273: 322–335. [PMID: 23216860 DOI: 10.1111/joim.12021]
- 23) Masuda K, Goto F, Fujii M, Kunihiro T. Investigation of the Reliability and Validity of Dizziness Handicap Inventory (DHI) Translated into Japanese. *Equilib Res* 2004; 63: 555–563. [DOI: 10.3757/jser.63.555]
- 24) Hatta H, Higashi A, Yashiro H, Ozasa K, Hayashi K, Kyota K, Inokuchi H, Ikeda J, Fujita K, Watanabe Y, Kawai K. A validation of the hospital anxiety and depression scale. *Japanese J Psychosom Med* 1998; 38: 309–315. [DOI: 10.15064/jjpm.38.5\_309]
- 25) Tanaka H, Fujita Y, Takenaka Y, Kajiwara S, Masutani S, Ishizaki Y, Matsushima R, Shiokawa H, Shiota M, Ishitani N, Kajiuira M, Honda K. Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. *Pediatr Int* 2009; 51: 169–179. [DOI: 10.1111/j.1442-200X.2008.02783.x]
- 26) Graybiel A, Wood CD, Miller EF, Cramer DB. Diagnostic criteria for grading the severity of acute motion sickness. *Aerosp Med* 1968; 39: 453–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5648730>. Accessed 2 May 2017
- 27) Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M, Kim K, Shibui K, Kamei Y. Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. *Psychiatry Res* 2000; 97: 165–172. [PMID: 11166088 DOI: 10.1016/S0165-1781(00)00232-8]
- 28) Indovina I, Riccelli R, Chiarella G, Petrolo C, Augimeri A, Giofrè L, Lacquaniti F, Staab JP, Passamonti L. Role of the insula and vestibular system in patients with chronic subjective dizziness: An fMRI study using sound-evoked vestibular stimulation. *Front Behav Neurosci* 2015; 9. [DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00334]

- 29) Sohsten E, Bittar RSM, Staab JP. Posturographic profile of patients with persistent postural-perceptual dizziness on the sensory organization test. *J Vestib Res Equilib Orientat* 2016; 26: 319–326. [PMID: 27392836 DOI: 10.3233/VES-160583]
- 30) Riccelli R, Passamonti L, Toschi N, Nigro S, Chiarella G, Petrolo C, Lacquaniti F, Staab JP, Indovina I. Altered insular and occipital responses to simulated vertical self-motion in patients with persistent postural-perceptual dizziness. *Front Neurol* 2017; 8. [DOI: 10.3389/fneur.2017.00529]
- 31) Lee JO, Lee ES, Kim JSJH, Lee YB, Jeong Y, Choi BS, Kim JSJH, Staab JP. Altered brain function in persistent postural perceptual dizziness: A study on resting state functional connectivity. *Hum Brain Mapp* 2018; 39: 3340–3353. [PMID: 29656497 DOI: 10.1002/hbm.24080]
- 32) Staab JP, Rohe DE, Eggers SDZ, Shepard NT. Anxious, introverted personality traits in patients with chronic subjective dizziness. *J Psychosom Res* 2014; 76: 80–83. [PMID: 24360146 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2013.11.008]
- 33) Holmberg J, Karlberg M, Harlacher U, Rivano-Fischer M, Magnusson M. Treatment of phobic postural vertigo: A controlled study of cognitive-behavioral therapy and self-controlled desensitization. *J Neurol* 2006; 253: 500–506. [PMID: 16362533 DOI: 10.1007/s00415-005-0050-6]
- 34) Kudoh C, Arita R, Honda M, Kishi T, Komatsu Y, Asou H, Mimura M. Effect of ninjin'yoeito, a Kampo (traditional Japanese) medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation. *Psychogeriatrics* 2016; 16: 85–92. [PMID: 25918972 DOI: 10.1111/psyg.12125]
- 35) Huang Y, Patil MJ, Yu M, Liptak P, Udem BJ, Dong X, Wang G, Yu S. Effects of ginger constituent 6-shogaol on gastroesophageal vagal afferent C-fibers. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31. [PMID: 30947399 DOI: 10.1111/nmo.13585]
- 36) Izumi H, Sasaki Y, Yabuki Y, Shinoda Y, Fujita N, Yomoda S, Fukunaga K. Memory Improvement by Yokukansankachimpihange and Atractylenolide III in the Olfactory Bulbectomized Mice. *Adv Alzheimer's Dis* 2016; 05: 35–45. [DOI: 10.4236/aad.2016.52003]
- 37) Wang P, Song T, Shi R, He M, Wang R, Lv J, Jiang M. Triterpenoids From *Alisma* Species: Phytochemistry, Structure Modification, and Bioactivities. *Front. Chem.* 2020; 8: 363.
- 38) Nie A, Chao Y, Zhang X, Jia W, Zhou Z, Zhu C. Phytochemistry and Pharmacological Activities of *Wolfiporia cocos* (F.A. Wolf) Ryvarden & Gilb. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 1399.
- 39) Kuo CL, Chi CW, Liu TY. The anti-inflammatory potential of berberine in vitro and in vivo. *Cancer Lett* 2004; 203: 127–137. [PMID: 14732220 DOI: 10.1016/j.canlet.2003.09.002]
- 40) Kim HJ, Hwang IK, Won MH. Vanillin, 4-hydroxybenzyl aldehyde and 4-hydroxybenzyl alcohol prevent hippocampal CA1 cell death following global ischemia. *Brain Res* 2007; 1181: 130–141. [PMID: 17945203 DOI: 10.1016/j.brainres.2007.08.066]
- 41) Rokot NT, Kairupan TS, Cheng KC, Runtuwene J, Kapantow NH, Amitani M, Morinaga A, Amitani H, Asakawa A, Inui A. A Role of Ginseng and Its Constituents in the Treatment of Central Nervous System Disorders. Evidence-based Complement. Altern. Med. 2016; 2016. DOI:10.1155/2016/2614742
- 42) Ito A, Shin N, Tsuchida T, Okubo T, Norimoto H. Antianxiety-Like Effects of Chimpi (Dried Citrus Peels) in the Elevated Open-Platform Test. *Molecules* 2013; 18: 10014–10023. [DOI: 10.3390/molecules180810014]
- 43) Peng Q, Masuda N, Jiang M, Li Q, Zhao M, Ross CA, Duan W. The antidepressant sertraline improves the phenotype, promotes neurogenesis and increases BDNF levels in the R6/2 Huntington's disease mouse model. *Exp Neurol* 2008; 210: 154–163. [PMID: 18096160 DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.10.015]
- 44) Fujitsuka N, Asakawa A, Morinaga A, Amitani MS, Amitani H, Katsuura G, Sawada Y, Sudo Y, Uezono Y, Mochiki E, Sakata I, Sakai T, Hanazaki K, Yada T, Yakabi K, Sakuma E, Ueki T, Nijima A, Nakagawa K, Okubo N, Takeda H, Asaka M, Inui A. Increased ghrelin signaling prolongs survival in mouse models of human aging through activation of sirtuin1. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 1613–1623. [PMID: 26830139 DOI: 10.1038/mp.2015.220]
- 45) Teratani T, Mikami Y, Nakamoto N, Suzuki T, Harada Y, Okabayashi K, Hagihara Y, Taniki N, Kohno K, Shibata S, Miyamoto K, Ishigame H, Chu PS, Sujino T, Suda W, Hattori M, Matsui M, Okada T, Okano H, Inoue M, Yada T, Kitagawa Y, Yoshimura A, Tanida M, Tsuda M, Iwasaki Y, Kanai T. The liver-brain-gut neural arc maintains the Treg cell niche in the gut. *Nature* 2020; 585: 591–596. [PMID: 32526765 DOI: 10.1038/s41586-020-2425-3]
- 46) Mogilevski T, Burgell R, Aziz Q, Gibson PR. Review article: the role of the autonomic nervous system in the pathogenesis and therapy of IBD. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019; 50: 720–737.
- 47) Kagan R, Kainz V, Burstein R, Noseda R. Hypothalamic and basal ganglia projections to the posterior thalamus: Possible role in modulation of migraine headache and photophobia. *Neuroscience* 2013; 248: 359–368. [PMID: 23806720 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.06.014]
- 48) Fujimoto C, Murofushi T, Chihara Y, Ushio M, Sugawara K, Yamaguchi T, Yamasoba T, Iwasaki S. Assessment of diagnostic accuracy of foam posturography for peripheral vestibular disorders: Analysis of parameters related to visual and somatosensory dependence. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 1408–1414. [PMID: 19520601 DOI: 10.1016/j.clinph.2009.05.002]