

201114037A

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業

治療抵抗性統合失調症に対する抑肝散の有用性と安全性に関する  
多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 堀口 淳

平成 24(2012)年 3 月



厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業

治療抵抗性統合失調症に対する抑肝散の有用性と安全性に関する  
多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

平成 23 年度 総括研究報告書  
研究代表者 堀口 淳

平成 24 (2012) 年 3 月

# 目 次

I. 総括研究報告	
治療抵抗性統合失調症に対する抑肝散の有用性と安全性に関する 多施設共同二重盲検ランダム化比較試験	
研究代表者 堀口 淳 .....	5
II. 分担研究報告	
なし	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	31
(添付資料1) キックオフミーティング（北陸・東海地区）資料	
(添付資料2) 中間検討会資料	
(添付資料3) 平成24年度臨床研究推進研究事業 中間・事後評価委員会資料	
(添付資料4) 研究実施計画書 Ver.1.2	
(添付資料5) 試験薬の管理に関する手順書 Ver.1.0	

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業

治療抵抗性統合失調症に対する抑肝散の有用性と安全性に関する  
多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

平成 23 年度 総括研究報告書  
研究代表者 堀口 淳

平成 24 (2012) 年 3 月

# 目 次

I. 総括研究報告	
治療抵抗性統合失調症に対する抑肝散の有用性と安全性に関する 多施設共同二重盲検ランダム化比較試験	
研究代表者 堀口 淳 .....	5
II. 分担研究報告	
なし	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	31
(添付資料1) キックオフミーティング（北陸・東海地区）資料	
(添付資料2) 中間検討会資料	
(添付資料3) 平成24年度臨床研究推進研究事業 中間・事後評価委員会資料	
(添付資料4) 研究実施計画書 Ver.1.2	
(添付資料5) 試験薬の管理に関する手順書 Ver.1.0	

# I . 統括研究報告



## 治療抵抗性統合失調症に対する抑肝散の有用性と安全性に関する 多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

研究代表者 堀口 淳 島根大学医学部 精神医学教授

### 研究要旨

統合失調症は精神疾患の中でも最も主要な疾患の一つである。現在、統合失調症の治療は抗精神病薬による薬物療法が主流である。しかし、抗精神病薬による治療にもかかわらず、病状が改善しない難治性や予後不良の治療抵抗性統合失調症の患者が約 20～25%程度存在する。今後、新たな発想からの治療薬開発や治療戦略の必要性が指摘されている。2005 年、漢方薬の抑肝散が認知症周辺症状に対して有効であることが報告され、我が国の臨床でも広く用いられるようになった。抑肝散はその作用スペクトルの広さから、認知症周辺症状に留まらず、今や広く精神神経領域への応用が考えられている。これまで我々は抑肝散の、境界性パーソナリティ障害の衝動性や攻撃性の軽減への有効性、遅発性ジスキネジアへの治療効果、難治性統合失調症の症状改善への有効性をオープン試験で明らかにして報告した。抑肝散は複数の生薬から構成されるため、これらの治療効果を基礎薬理的に解明することは困難であった。しかし、現在、様々な研究機関においてその作用機序の解明のための基礎研究がなされ、抑肝散には神経保護作用がある可能性が示唆されている。そこで本研究においては、統合失調症の治療薬として臨床的にも抑肝散が有用であるかを無作為化二重盲検試験で検討することを研究目的とする。

プラセボを用いた、全国多施設共同の二重盲検ランダム化群間比較対照試験にて抑肝散の有効性を客観的に評価する。本研究には統合失調症の臨床研究の世界的権威である複数の研究者と、ランダム化比較試験のために疫学・生物統計学専門家が参加する。平成 22 年度にはプロトコルの企画・立案、IRB 申請・承認、試験開始、患者エントリーを行い、平成 23 年度以降は患者エントリーの継続、結果収集とデータ解析を行う。

倫理面ではヘルシンキ宣言に基づく倫理原則を遵守し、臨床試験審査委員会において審査を受け、実施時には同意説明文書を用いて十分な説明と同意を書面で得る。また健康被害等に対する補償のため、臨床研究に関する臨床研究保険に加入する。

本研究の成果が得られれば、漢方薬医療のエビデンス創出法の範となるばかりではなく、統合失調症の治療抵抗化に伴う医療資源・コストの節減、頻回の入院や長期入院などの患者とその家族の負担が軽減され、患者の社会復帰の可能性も向上する。また、抗精神病薬の多剤大量処方を抑制し、その適正使用による医療経済的効果は極めて大きい。

現在、34 施設で本研究を実施しており、平成 24 年 3 月 16 日現在、84 例（平成 23 年度 80 例）の登録（進行率 70%）があり、これまでに研究計画の変更を必要とする有害事象は報告されていない。

## 研究分担者

遠山正彌 大阪大学大学院 神経機能形態学〔解剖学第二〕教授  
澤 芳樹 大阪大学大学院 外科学〔心臓血管外科〕教授  
大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 教授  
大門貴志 兵庫医科大学 医学統計学 講師  
名井 陽 大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 准教授  
江副幸子 大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 特任講師  
森 則夫 浜松医科大学 精神神経医学 教授  
三辺義雄 金沢大学 脳情報病態学〔精神神経医学〕教授  
伊豫雅臣 千葉大学大学院 精神医学 教授  
上野修一 愛媛大学大学院 脳とこころの医学 教授  
宮岡 剛 島根大学医学部 精神医学 准教授



## A. 研究目的

統合失調症は生涯罹患率が約 0.8%であり、精神疾患の中でも最も主要な疾患の一つである。1950 年代に抗精神病薬が開発されて以来、統合失調症の治療は抗精神病薬による薬物療法が主流となった。さらに近年、新規抗精神病薬が開発されその有効性が期待されていた。しかし、抗精神病薬による治療にもかかわらず、病状が改善しない難治性や予後不良の治療抵抗性統合失調症の患者が約 20～25%程度存在する。治療抵抗性統合失調症症例には、脳室の拡大や大脳皮質の萎縮などの脳器質変化が強く認められ、その脳器質変化は進行性のものであることが明らかになりつつある。従って、脳器質変化の進行の阻止を目的とした神経保護作用に重点を置いた治療薬開発や治療戦略の必要性が指摘され始めている。2005 年、岩崎らの報告以来、漢方薬の抑肝散が認知症周辺症状に対して有効であることが世界的に注目され、我が国の臨床でも広く用いられるようになった。抑肝散はその作用スペクトルの広さから、認知症周辺症状に留まらず、今や広く精神神経領域への応用が考えられている。我々は抑肝散が、境界性パーソナリティ障害の衝動性や攻撃性の軽減に有効であったこと、遅発性ジスキネジアに治療効果があったこと、難治性統合失調症の症状改善に有効であったことをオープン試験で明らかにして報告してきた。また様々な研究機関においてその作用機序の解明のための基礎研究がなされるようになり、抑肝散には神経保護作用がある可能性が示唆されている。本研究においては、統合失調症の治療薬として臨床的にも抑肝散が有用であるかを無作為化二重盲検試験で検討することを研究目的とする。このような統合失調症を対象とした臨床研究はこれまでではなく、独創的といえる。

プラセボを用いた、全国多施設共同の二重盲検ランダム化群間比較対照試験にて抑肝散の有効性を客観的に評価する。本研究には統合失調症の臨床研究では世界的権威である複数の研究者と、ランダム化比較試験のために疫学・生物統計学専門家が参加する。

本研究の成果が得られれば、漢方薬医療のエビデンス創出法の範となるばかりではなく、統合失調症の治療抵抗化に伴う医療資源・コストの節減、頻回の入院や長期入院などの患者とその家族の負担が軽減され、患者の社会復帰の可能性も向上する。また、抗精神病薬の多剤大量処方を抑制し、その適正使用による、医療経済的効果は極めて大きい。

## B. 研究方法

統合失調症の治療抵抗化の問題の根本は、多剤大量に投与されている抗精神病薬によって生じる重篤な副作用が生じることであり、これによって患者の QOL が大きく低下してしまうことである。漢方薬の一つである「抑肝散」は、西洋医学の薬剤では代替できない、QOL や神経保護作用の効能をもつ独特な薬剤であり、過去の研究においても神経保護作用能の改善作用が報告されている。本研究の目標は治療抵抗性統合失調症患者における精神行動障害の改善を目的として、従来の抗精神病薬療法を中心とした統合失調症治療に抑肝散を併用投与する、統合医療の治療効果の臨床的有用性をエビデンスとすることである。

全国多施設共同二重盲検ランダム化群間比較対照試験にて、抑肝散の可能性を客観的に評価し、日本発の独創的研究成果として国内外に発信していく。

研究代表施設は島根大学精神医学講座で、事務局も担当する。WEB 登録システムの整備と登録センターは大阪大学医学部附属病院未来医療センターにて実施し、試験計画・結果の統計学的分析も担当する。

さらに、過去に行われた再評価試験でのプラセボ製造の経験から株式会社ツムラより実薬ならびにプラセボの供給を受けた。また、漢方の薬効薬理や毒性などの情報提供を受ける必要があるため、株式会社ツムラ ツムラ研究所を協力施設として加えた。

本研究は、森則夫（浜松医科大学）、伊豫雅臣（千葉大学）、三辺義雄（金沢大学）、上野修一

(愛媛大学)をはじめとした、我が国の統合失調症診療のオピニオン・リーダーが中心となり、症例数の多い研究協力施設において実施する。各研究分担者は何れも、我が国の精神医学ひいては統合失調症診療の専門医である。こうした日本を代表する施設、医師により遂行される独創的な結果は、今日の我が国でしかエビデンスを作り得ないものであり、日本発の全く新しい治療法として海外に広く受け入れられる研究となりうる。

## 研究組織

### (1) 組織名：厚労科研費研究 堀口班

研究代表者：

堀口 淳 島根大学 精神医学 教授

研究分担者：

遠山 正彌 大阪大学大学院 神経機能形態学〔解剖学第二〕教授

澤 芳樹 大阪大学大学院 外科学〔心臓血管外科〕教授  
大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 教授

大門 貴志 兵庫医科大学 医学統計学 講師

名井 陽 大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 准教授

江副 幸子 大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 特任講師

森 則夫 浜松医科大学 精神神経医学 教授

三辺 義雄 金沢大学 脳情報病態学〔精神神経医学〕教授

伊豫 雅臣 千葉大学大学院 精神医学 教授

上野 修一 愛媛大学大学院 脳とこころの医学 教授

宮岡 剛 島根大学 精神医学 准教授

### (2) プロトコール作成委員会

遠山 正彌 大阪大学大学院 神経機能形態学〔解剖学第二〕教授

澤 芳樹 大阪大学 外科学〔心臓血管外科〕教授

大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 教授

大門 貴志 兵庫医科大学 医学統計学 講師

江副 幸子 大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 特任講師

上野 修一 愛媛大学大学院 脳とこころの医学 教授

宮岡 剛 島根大学 精神医学 准教授

### (3) 効果安全性評価専門委員会

森 則夫 浜松医科大学 精神神経医学 教授

三辺 義雄 金沢大学 脳情報病態学〔精神神経医学〕教授

伊豫 雅臣 千葉大学大学院 精神医学 教授

田子 久夫 財団法人磐城済世会舞子浜病院 名誉院長

### (4) 薬剤割付責任者

大門 貴志 兵庫医科大学 医学統計学 講師

### (5) 統計解析責任者

大門 貴志 兵庫医科大学 医学統計学 講師

### (6) データマネジメント

澤 芳樹 大阪大学 外科学〔心臓血管外科〕教授

大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 教授

名井 陽 大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 准教授

江副 幸子 大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 特任講師

### (7) 参加施設

竹田総合病院、松江青葉病院、こなんホスピタル、三原病院、松田病院、光の丘病院、己斐ヶ丘病院、三次病院、児玉病院、リフレまえた病院、財団新居浜病院、豊岡台病院、牧病院、久米病院、西条道前病院、くろだ病院、堀江病院、秋田病院、富田病院、桜木病院、

馬場病院、御荘病院、宇和島病院、聖ヶ丘病院、双岩病院、宮崎若久病院、十全病院、医王ヶ丘病院、岡部病院、桜ヶ丘病院、絃仁病院、静岡県立こころの医療センター、清水駿府病院、海星病院（34施設）

(8) 研究事務局

島根大学医学部 精神医学

(9) WEB登録センター／薬剤管理事務局／データ管理事務局

大阪大学医学部附属病院 未来医療センター

(10) 大阪大学における医師主導臨床研究実施体制について

本臨床研究の事務局を担当する大阪大学医学部附属病院未来医療センターは、臨床試験部との連携のもとに大阪大学医学部附属病院における臨床研究、企業治験、医師主導治験、及び高度医療の推進・支援業務を行っている。

大阪大学では、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、薬事法、同施行令、同施行規則、GCP省令、GCP省令に関する通知を遵守して行うために以下の規程、および手順書を作成し、それらに基づいた治験の実施体制を備えている。

1) 治験事務局関連

- 治験審査委員会規程
- 医師主導治験取扱規程
- 臨床試験部業務分掌規程
- 医師主導治験に係わるモニタリング・監査に関する手順書

2) 治験薬管理業務関連

- 治験薬の管理に関する手順書

3) 自ら治験を実施する者による業務関連

- 医師主導治験取扱規程

4) プロトコール、治験薬概要書、総括報告書等文書作成関連

- 治験実施計画書及び症例報告書の見本の作成に関する手順書
- 治験薬概要書作成に関する手順書

5) モニタリング関連

- 医師主導治験に係わるモニタリング・監査に関する手順書
- モニタリングの実施に関する手順書

6) 効果安全性評価専門委員会等の委員会関連

- 効果安全性評価専門委員会の設置に関する手順書
- 効果安全性評価専門委員会の審議に関する手順書

7) 安全性情報の管理関連

- 安全性情報の取扱いに関する手順書

8) データマネジメント関連

- データマネジメントに関する標準業務手順書
- 症例登録に関する標準業務手順書

9) 統計解析関連

- 統計解析に関する標準業務手順書

10) 教育／研修関連

- 治験責任医師・分担医師・協力者の指名について
- 臨床試験部が指定する講習会について

11) 記録保存関連

- 記録の保存に関する手順書

12) 監査関連

- 監査の実施に関する手順書



### 1 3) 承認フロー

- SOP 承認フロー

### 1 4) その他

- 治験調整委員会への業務委嘱に関する手順書
- 治験調整委員会の業務に関する手順書
- 説明文書作成に関する手順書
- 被験者の健康被害補償に関する手順書

## 試験対象者

DSM-IV-TR により統合失調症と診断された治療抵抗性症例（抗精神病薬による治療にもかかわらず6週間以上病状の改善が認められない症例で、文書による同意を取得でき、下記の選考基準に合致した症例を対象とする）。

## 選考基準

- (1) 経口投与が可能な症例
- (2) 主要臓器機能が保たれている症例
- (3) 治療の必要な重篤でコントロール困難な合併疾患（心機能、呼吸機能、腎機能など）がないこと
- (4) 年齢 20 歳以上 59 歳以下の症例

## 試験デザイン

プラセボと WEB 登録方式を用いた、多施設共同・二重盲検無作為化群間比較対照試験

## 試験方法

- (1) 治療法
  - A 群：標準的治療に抑肝散を併用投与
  - B 群：標準的治療にプラセボ薬を併用投与
- (2) 試験薬の用法用量：7.5 g / 日、分3食後
- (3) 投与期間：4 週間
- (4) 客観的測定項目：下記の項目について、投与前、投与中、投与後に検討する。
  - 1) 精神症状評価項目
    - ・ Positive and Negative Syndrome Scale
    - ・ Clinical Global Impressions-Severity
    - ・ Global Assessment of Functioning Scale

### 2) 錐体外路系副作用評価

- ・ Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale

### 3) 血液学的検査・血液生化学的検査・内分泌学的検査・理学検査

### 4) 副作用の有無

(5) 調査予定数：A 群、B 群とも各 60 症例

(6) 倫理面への配慮

#### 1) ヘルシンキ宣言の遵守

本試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、本試験実施計画書を遵守して実施する。

#### 2) 対象者への不利益・危険性の排除

本試験は治療抵抗性統合失調症の従来型の一般治療に併用して、無作為的に抑肝散を使用するものであり、本研究に参加することにより一般的治療が受けられなくなる等の不利益は生じない。また抑肝散は従来から一般臨床の場において、広く小児に使用されている安全性の確立した薬剤である。

しかし、健康被害等に対する補償のため、臨床研究に関する臨床研究保険に加入する。

#### 3) 臨床試験審査委員会による審査・承認

本試験は予め医療機関の臨床試験審査委員会において本試験実施計画書の内容、試験責任医師および試験担当医師の適格性等について審査を受ける。試験は臨床試験審査委員会の実施を承認した後に実施する。実施時は同意説明文書を提示して十分なインフォームドコンセントを文書で得た患者に対して研究を実施する。

#### 4) 臨床研究登録制度への登録

「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、本試験が開始し、第1例目の症例が登録されるまでに「大学病院医療情報ネットワーク (UMIN)」の臨床研究登録システムに本試験を登録する。

## 各年度の研究実施内容

平成 22 年度：研究実施計画書（プロトコール）の決定、臨床研究の登録、各参加施設の IRB 申請・承認、賠償責任保険へ加入、試験実施、患者エントリー

平成 23 年度：試験実施、結果収集

平成 24 年度：試験実施、結果収集と解析、論文提出

## 期待される効果

我が国では、西洋医学を中心とした医療の中に、漢方薬を取り入れた独自の統合医療が発展しつつある。漢方薬が既に広く使用されている中国や韓国においては、西洋医学とは独立した漢方医が独自の医療体系を形成しており、西洋医学との統合医療エビデンスが形成される土壌にはない。

一方我が国においては、保険適応の漢方エキス製剤が多数あり、日常的に西洋医学と併用されていることから、西洋医学と漢方製剤の統合医療のエビデンスを形成出来るのは我が国だけである。今回の研究は、統合医療分野においても、プラセボ薬による二重盲検ランダム化比較試験によって、その有効性を客観的に評価できることを確立することにある。

この研究成果は（1）漢方製剤治療のエビデンス創出法の範となるばかりでなく、西洋医学の粹である抗精神病薬治療の限界を呈している治療抵抗性統合失調症例に対しての、漢方薬併用の統合医療が確立される。（2）統合失調症の治療抵抗化に伴う医療資源・コストの節減につながるものである。また、このことは患者とその家族の負担が軽減されるものである。さらに（3）抗精神病薬の濫用を抑制し、その適正使用を推進することは、抗精神病薬によって誘発される副作用の減少にも寄与するものとなり、その医療経済的効果は極めて大きい。

## C. 研究結果

（1）会議開催、施設視察および研究説明

本研究は当初の予定通り進捗している。プラセボを用いた全国多施設共同の二重盲検ランダム化群間比較対照試験を厳密にかつ円滑に実施するための研究体制を確立するために統合失調症の臨床研究の世界的権威である研究者およびランダム化比較試験のために生物統計学専門家による綿密な打ち合わせとして、プロトコール作成委員会、効果安全性評価専門委員会、研究分担者会議を開催した。

同時に協力施設選定に当たり個別に施設視察と研究説明を行い、本研究を十分に遂行可能であると判断された協力施設として 26 施設を選定し登録することが出来た。

またプロトコールの企画立案は、プロトコール作成委員の活発な議論の結果、順調に進み完成に至った。本プロトコールは、IRB 申請後、島根大学医の倫理委員会において平成 22 年 9 月 27 日に承認され、当初の予定通り平成 23 年 3 月から研究開始をすることが出来た。しかしながら、当初の計画では 26 施設において、本研究を実施する予定であったが、東日本大震災の影響により、症例登録の遅れが予想された為、新たに 8 施設を追加することにした。追加施設においても倫理審査委員会等の手続きを完了し、現在研究を開始している。

更に本研究は、抑肝散の実薬とプラセボの非盲検下での比較検討である為、独立した効果安全性評価専門委員会を設置して途中経過を評価している。

## （2）研究の進捗状況

実施医療機関 34 施設（新規追加 8 施設）において、本研究を実施しており平成 24 年 3 月 16 日現在 84 例（平成 23 年度 80 例）の登録（進行率 70%）があり、これまでに集積したデータにおいて、直ちに研究計画の変更を必要とする有害事象は報告されていない。

## (3) 会議開催状況

No.	日 時	会 議 名	場 所
1	平成 23 年 4 月 14 日 (木) 18:30 ~	平成 23 年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	島根大学医学部精神医学講座 (出雲市)
2	6 月 1 日 (水) 17:30 ~	平成 23 年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	富田病院 (徳島県海部郡美波町)
3	6 月 9 日 (木) 17:30 ~	平成 23 年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	光の丘病院 (福山市)
4	6 月 11 日 (土) 16:00 ~ 18:00	平成 23 年度厚生労働科研島根大学 堀口班 北陸地区試験概要説明会	金沢大学附属病院 神経科精神科医局 (金沢市)
5	6 月 15 日 (水) 18:00 ~ 19:00	平成 23 年度厚生労働科研島根大学 堀口班 第 1 回 効果安全性評価専門委員会	八重洲倶楽部 (東京)
6	6 月 22 日 (水) 16:00 ~	平成 23 年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	松江青葉病院 (松江市)
7	6 月 23 日 (木) 14:00 ~	平成 23 年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	己斐ヶ丘病院 (広島市)
8	6 月 28 日 (火) 17:10 ~	平成 23 年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	児玉病院 (広島市)
9	7 月 6 日 (水) 17:00 ~	平成 23 年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	こなんホスピタル (松江市)
10	7 月 10 日 (日) 13:00 ~	平成 23 年度厚生労働科研島根大学 堀口班 東海地区試験概要説明会	浜松医科大学医学部 精神神経医学講座 (浜松市)



No.	日 時	会 議 名	場 所
11	7月20日(水) 17:30～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	久米病院 (松山市)
12	7月29日(金) 15:00～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	松田病院 (広島市)
13	7月30日(土) 13:30～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	絃仁病院 (名古屋市)
14	8月19日(金) 17:30～19:00	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	リフレまえだ病院 (岩国市)
15	8月25日(木) 15:00～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	ターミナルホテル松山 (松山市)
16	9月17日(土) 9:00～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	島根大学医学部精神医学講座 (出雲市)
17	9月21日(水) 18:30～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	島根大学医学部精神医学講座 (出雲市)
18	9月22日(木) 17:00～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	堀江病院 (松山市)
19	10月7日(金) 17:00～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 第2回 効果安全性評価専門委員会	沖縄県市町村自治会館 (那覇市)
20	10月20日(木) 15:30～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	牧病院 (松山市)
21	11月11日(金) 18:00～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	秋田病院 (三好市)

No.	日 時	会 議 名	場 所
22	11月12日(土) 13:00～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 中間検討会	新大阪ステーションホテル アネックス (大阪市)
23	12月16日(金) 10:00～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	西条道前病院 (西条市)
24	12月20日(火) 18:30～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 中間検討会	島根大学医学部精神医学講座 (出雲市)
25	平成24年 2月3日(金) 15:30～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	桜ヶ丘病院 (金沢市)
26	2月3日(金) 17:30～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	医王ヶ丘病院 (金沢市)
27	2月4日(土) 18:00～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 第3回 効果安全性評価専門委員会	八重洲倶楽部 (東京)
28	2月9日(木) 13:00～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 施設説明会	清水駿府病院 (静岡市)
29	2月9日(木) 14:30～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 施設説明会	静岡県立こころの医療センター (静岡市)
30	2月10日(金) 13:30～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	絃仁病院 (名古屋市)
31	2月16日(木) 18:00～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 中間検討会	メルパルク松山 (松山市)
32	2月26日(日) 9:30～	平成23年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	愛媛大学大学院医学系研究科 脳とこころの医学 (松山市)

## D. 考察 / E. 結論

我が国では、西洋医学を中心とした医療の中に、漢方薬を取り入れた独自の統合医療が発展しつつある。今回の研究は、統合医療分野において、プラセボ薬による二重盲検ランダム化比較試験によって、その有効性を客観的に評価できることを確立することにある。

この研究成果は、漢方製剤治療のエビデンス創出法の範となるばかりでなく、西洋医学の粋である抗精神病薬治療の限界を呈している治療抵抗性統合失調症例に対しての、漢方薬併用の統合医療が確立される。また統合失調症の治療抵抗化に伴う医療資源・コストの節減につながり、患者とその家族の負担が軽減されるものである。さらに抗精神病薬の濫用を抑制し、その適正使用を推進することは、抗精神病薬によって誘発される副作用の減少にも寄与するものとなり、その医療経済的効果は極めて大きいといえよう。

平成 23 年度は試験実施、結果収集を達成課題と設定したが、各研究協力施設の尽力により、1 年間で全体の 2/3 のエントリーを行うことが出来た。また、終了した症例について、随時データの回収を行っており、順調な進捗状況であるといえる。最終年度の平成 24 年度においては、試験実施、結果収集と解析を完了し、論文提出および専門学会での成果発表することを最終課題とする。

## F. 健康危険情報

本項目に該当すべき事項はない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(主任研究者) 堀口 淳

堀口淳: 治療抵抗性統合失調症に対する抑肝散の有用性と安全性に関する多施設共同二重盲検ランダム化比較試験. 平成 22 年度厚生労働科学研究費合同研究成果発表会.( シェーンバッハ・サポー) 東京, 2011.2.24.

Ieda M, Inagaki T, Miyaoka T, Okazaki S, Yasuda

H, Kawamukai T, Utani E, Wake R, Hayashida M, Horiguchi J, Tsuji S: High Salivary Alpha-Amylase Levels in Patients with Schizophrenia. Asian Journal of Psychiatry 4 (Supplement 1) : 2011 , S47-48.

Wake R, Miyaoka T, Kawakami K, Tsuchie K, Horiguchi J: The Finding of Brain Perfusion by 99mTc-ECD Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) in Patients with the Late-onset Schizophrenia. Asian Journal of Psychiatry 4 (Supplement 1) : 2011 , S76.

Yamashita S, Ieda M, Wake R, Tsuchie K, Miyaoka T, Horiguchi J: A Successful Treatment of Aripiprazole in Catatonic Schizophrenia with Paroxysmal Perceptual Alteration. Asian Journal of Psychiatry 4 (Supplement 1) : 2011 , S76-77.

Miyaoka T, Furuya M, Kristian L, Ieda M, Wake R, Tsuchie K, Kawakami K, Horiguchi J: Yokukansan for the treatment of pervasive developmental disorder not otherwise specified and Asperger's disorder: an open-label study. European Neuropsychopharmacology 21 (Supplement 3) : 2011 , S606-607.

Wake R, Miyaoka T, Kawakami K, Tsuchie k, Kristian L, Furuya M, Ieda M, Horiguchi J: Aging effects on the changes of regional cerebral blood flow in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology 21 (Supplement 3) : 2011 , S304.

Kristian L, Miyaoka T, Tsumori T, Wake R, Furuya M, Ieda M, Tsuchie K, Taki M, Ishihara K, Horiguchi J: Morphological features of microglial cells in the dentate gyrus of Gunn rats: possible schizophrenia animal model. The 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society.



(Pacifico Yokohama) Yokohama, 2011.9.14-17.

堀口淳：抑肝散の臨床応用～統合失調症，パーソナリティ障害，ジスキネジアなど～．第107回日本精神神経学会学術総会教育講演11．(ホテル日航東京ほか) 東京，2011.10.26-27.

和氣玲，宮岡剛，河上一公，土江景子，Kristian L，古屋智英，家田麻紗，山下智子，河野公範，長濱道治，宇谷悦子，林田麻衣子，安田英彰，岡崎四方，堀口淳：統合失調症における SPECT 研究～eZIS(easy Z-score imaging system)による解析．第107回日本精神神経学会学術総会．(ホテルグランパシフィック LE DAIBA ほか) 東京，2011.10.26-27.

Kristian L, Miyaoka T, Tsumori T, Wake R, Furuya M, Ieda M, Tsuchie K, Taki M, Ishihara K, Horiguchi J: Gunn ラット (統合失調症モデル動物の可能性ある) の歯状回におけるミクログリア細胞の形態学的特性．第52回中国四国精神神経学会．(高知会館) 高知，2011.11.18-19.

Miyaoka T, Furuya M, Kristian L, Wake R, Kawakami K, Nagahama M, Kawano K, Ieda M, Tsuchie K, and Horiguchi J: Yi-Gan San for Treatment of Charles Bonnet Syndrome (Visual Hallucination Due to Vision Loss): An Open-Label Study. *Clinical Neuropharmacology* 2011,34(1):24-27.

Iwasaki K, Kosaka K, Mori H, Okitsu R, Furukawa K, PhD, Manabe Y, Yoshita M, Kanamori A, Ito N, Wada K, Horiguchi J, Yamaguchi S, Fukuhara R, Ouma S, Nakano S, Hashimoto M, Kinoshita T: Open label trial to evaluate the efficacy and safety of Yokukansan, a traditional asian medicine, in dementia with Levy bodies. *Journal of the American Geriatrics Society* 2011,59(5) : 936-938.

Shinno H, Ishikawa I, Yamanaka M, Usui A, Danjo S, Inami Y, Horiguchi J, Nakamura Y: Effect of levothyroxine on prolonged nocturnal sleep time and excessive daytime somnolence in patients with idiopathic hypersomnia. *Sleep Medicine* 2011,12: 578-583.

堀口淳：治療抵抗性統合失調症に対する抑肝散の有効性と安全性に関する多施設共同ランダム化二重盲検比較試験．*漢方医学* 2011,35(2) : 124.

堀口淳，宮岡剛，古屋智英：認知症以外の対象に対する抑肝散の臨床応用 (第1報) .*PROGRESS IN MEDICINE* 2011,31:2712-2719.

Inagaki T, Miyaoka T, Tsuji S, Inami Y, Nishida A, Horiguchi J: Adverse reactions to zolpidem: case reports and a review of the literature. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010,12 (6) pill: PCC.09r00849.

Horiguchi J, Miyaoka T, Shinno H: Pathogenesis and symptomatology of hallucinations (delusions) of organic brain disorder and schizophrenia. *Psychogeriatrics* 2009,9 (2): 73-76.

Miyaoka T, Furuya M, Yasuda H, Hayashida M, Nishida A, Inagaki T, Horiguchi J: Yi-gan san as adjunctive therapy for treatment-resistant schizophrenia: an open-label study. *Clin Neuropharmacology* 2009,32: 6-9.

(分担研究者) 遠山 正彌

Miyata S, Koyama Y, Takemoto K, Yoshikawa K, Ishikawa T, Taniguchi M, Inoue K, Aoki M, Hori O, Katayama T, Tohyama M: Plasma corticosterone activates SGK1 and induces morphological changes in oligodendrocytes in corpus callosum. *PLoS One* 2011,6(5):e19859.

- Takemoto K, Miyata S, Takamura H, Katayama T, Tohyama M: Mitochondrial TRAP1 regulates the unfolded protein response in the endoplasmic reticulum *Neurochem Int* 2011,58(8):880-887.
- Matsuzaki S, Hiratsuka T, Kuwahara R, Katayama T. and Tohyama M: Caspase-4 is partially cleaved by calpain via the impairment of Ca<sup>2+</sup> homeostasis under the ER stress. *Neurochem Int* 2010, 56(2):352-36.
- Hiratsuka T, Matsuzaki S, Miyata S, Kinoshita M, Kakehi K, Nishida S, Katayama T. and Tohyama M: Yokukansan inhibits neuronal death during ER stress by regulating the unfolded protein response. *Pros One* 2010,5(10):e13280.
- Miyata S, Mori Y, and Tohyama M: PRMT3 is essential for dendritic spine maturation in rat hippocampal neurons. *Brain Res* 2010,1352:11-20.
- Shingaki K, Matsuzaki S, Taniguchi M, Kubo T, Fujiwara T, Yamamoto A, Tamura H, Maeda T, Ooi K, Matsumoto K, Shiosaka S, Tohyama M: Molecular mechanism of kallikrein-related peptidase 8/neurospine-induced hyperkeratosis in inflamed skin. *Br J Dermatol* 2010,163(3):466-475.
- Hattori T, Shimizu S, Koyama Y, Yamada K, Kuwahara R, Kumamoto N, Matsuzaki S, Ito A, Katayama T, Tohyama M: DISC1 regulates cell-cell adhesion, cell-matrix adhesion and neurite outgrowth. *Mol Psychiatry* 2010, 15(8):778, 798-809.
- Okuda H, Kuwahara R, Matsuzaki S, Miyata S, Kumamoto N, Hattori T, Shimizu S, Yamada K, Kawamoto K, Hashimoto R, Takeda M, Katayama T, Tohyama M: Dysbindin regulates the transcriptional level of myristoylated alanine-rich protein kinase C substrate via the interaction with NF-YB in mice brain. *PLoS One* 2010,5(1):e8773.
- Yamada K, Matsuzaki S, Hattori T, Kuwahara R, Taniguchi M, Hashimoto H, Shintani N, Baba A, Kumamoto N, Yamada K, Yoshikawa T, Katayama T, Tohyama M: Increased stathmin1 expression in the dentate gyrus causes abnormal axonal arborization. *PLoS One* 2010,5(1):e8596.
- Katayama T, Hattori T, Yamada K, Matsuzaki S, Tohyama M: The role of the PACAP-PAC1-DISC1 and PACAP-PAC1-stathmin 1 systems in schizophrenia and bipolar disorder: novel treatment mechanisms? *Pharmacogenomics* 2009,10(12):1967-1978.
- Kubota K, Kumamoto N, Matsuzaki S, Hashimoto R, Hattori T, Okuda H, Takamura H, Takeda M, Katayama T Tohyama M: Dysbindin engages in c-Jun N-terminal kinase activity and cytoskeletal organization. *Biochem Biophys Res Commun* 2009,379 :191-195.
- Miyoshi K, Kasahara K, Miyazaki I, Shimizu S, Taniguchi M, Matsuzaki S, Tohyama M, Asanuma M: Pericentrin, a centrosomal protein related to microcephalic primordial dwarfism, is required for olfactory cilia assembly in mice. *FASEB J* 2009,10:3289-3297.
- Anitha A, Nakamura K, Yamada K, Iwayama Y, Toyota T, Takei N, Iwata Y, Suzuki K, Sekine Y, Matsuzaki H, Kawai M, Thanseem I, Miyoshi K, Katayama T, Matsuzaki S, Baba K, Honda A, Hattori T, Shimizu S, Kumamoto N, Kikuchi M, Tohyama M, Yoshikawa T, Mori N: Association studies and gene expression analyses of the

DISC1-interacting molecules, pericentrin 2 (PCNT2) and DISC1-binding zinc finger protein (DBZ), with schizophrenia and with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009,7:967-976.

(分担研究者) 澤 芳樹

Imanishi Y, Miyagawa S, Fukushima S, Sawa Y: Induced adipocyte cell-sheet ameliorates cardiac dysfunction in a mouse myocardial infarction model: a novel drug delivery system for heart failure. *Circulation*. 2011, 124 (11 Suppl):S10-S17.

Shudo Y, Miyagawa S, Fukushima S, Saito A, Sawa Y: Novel regenerative therapy using cell-sheet covered with omentum flap delivers a huge number of cells in a porcine myocardial infarction model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011,14. PMID:21924436

Junjie Yang, Sawa Y: CD34+ Cells Represent Highly Functional Endothelial Progenitor Cells in Murine Bone Marrow. *PLoS One* 2011,6(5):e20219.

Siltanen A, Sawa Y: hHGF Overexpression in Myoblast Sheets Enhances Their Angiogenic Potential in Rat Chronic Heart Failure. *PLoS One* 2011,6(4):e19161.

Imanishi Y, Miyagawa S, Saito A, Sawa Y: Allogenic skeletal myoblast transplantation in acute myocardial infarction model rats. *Transplantation* 2011,91(4):425-431.

Morishita R, Sawa Y: Phase I/IIa Clinical Trial of Therapeutic Angiogenesis Using Hepatocyte Growth Factor Gene Transfer to Treat Critical Limb Ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*

2011,31(3):713-720.

Miyagawa S, Sawa Y: Tissue-engineered cardiac constructs for cardiac repair. *Ann Thorac Surg* 2011,91(1):320-9.

Kawamura M, Sakaguchi T, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y: Exchange of DuraHeart left ventricular assist device via a subcostal approach. *J Artif Organs* (in press) 2011.

Komoda H, Okura H, Lee CM, Sougawa N, Iwayama T, Hashikawa T, Saga A, Yamamoto A, Ichinose A, Murakami S, Sawa Y, Matsuyama A: Reduction of Neu5GC Xenoantigen on Human ADSC/MSCs lead to Them as Safer and More Useful Cell Sources for Realizing Various Stem Cell Therapies. *Tissue Eng Part A* 2010,16(4):1143-1155.

Imanishi Y, Miyagawa S, Kitagawa-Sakakida S, Taketani S, Sekiya N, Sawa Y: Impact of synovial membrane-derived stem cell transplantation in a rat model of myocardial infarction. *J Artif Organs* 2009,12(3):187-193.

Sekiya N, Matsumiya G, Miyagawa S, Saito A, Shimizu T, Okano T, Kawaguchi N, Matsuura N, Sawa Y: Layered implantation of myoblast sheets attenuates adverse cardiac remodeling of the infarcted heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009,138(4):985-993.

Saito S, Matsumiya G, Ueno T, Sakaguchi T, Kuratani T, Ichikawa H, Sawa Y: Bench replacement of donor aortic valve before orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009,28(9):981-983.