

201215009A

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 24 年度 総括研究報告書  
研究代表者 堀口 淳

平成 25(2013)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 24 年度 総括研究報告書  
研究代表者 堀口 淳

平成 25 (2013) 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 ..... 25

(添付資料1) 試験の概要について

(添付資料2) PANSS

(添付資料3) EDC システムデモンストレーション資料

(添付資料4) 中間検討会資料

(添付資料5) 成績報告会資料

(添付資料6) 研究実施計画書 Ver.1.4

(添付資料7) 試験薬の管理に関する手順書 Ver.1.0

# 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 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。

最終年度である平成 24 年度においては、新規に 36 例の登録があり、当初の予定よりも半年以上早く、目標症例数を達成することが出来た。

解析結果については、プライマリーエンドポイントである PANSS の総点ならびに各項目（陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理尺度）のいずれにおいても、抑肝散投与群がプラセボ群に比較し症状の改善傾向が高かった。また、プラセボ・実薬ともに重篤な副作用は認められなかった。

## 研究分担者

遠山正彌 近畿大学東洋医学研究所 客員教授  
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  
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〔神経精神医学〕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 鳥根大学医学部 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、医療経済的效果は極めて大きい。

## 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 近畿大学東洋医学研究所 客員教授

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

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〔神経精神医学〕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 近畿大学東洋医学研究所 客員教授

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

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〔神経精神医学〕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

### (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、紘仁病院、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) 効果安全性委員会等の委員会関連

- 効果安全性評価委員会の設置に関する手順書
- 効果安全性評価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

13) 承認フロー

- SOP 承認フロー

14) 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の原則、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

最終年度である平成 24 年度については、症例登録推進の為に、中間検討会を実施すると共に、研究参加施設の訪問ならびに試験担当医師との打合せを行った。また、データマネジメント担当者、疫学・生物学的統計学者との綿密な打合せを行い、データクリーニング・症例固定・キーオープンを経て、平成 25 年 1 月より解析業務に取り掛かった。

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途中経過を評価した。

加えて、平成 25 年 1 月に成績報告会を実施し、粗解析データについて、研究分担医師・試験担当医師より専門的見地からの意見を頂いた。

### （２）研究の進捗状況

実施医療機関 34 施設の先生方のご尽力により、当初の予定よりも半年以上早く、目標症例である 120 例（平成 24 年度 36 例）に到達することが出来た（平成 24 年 8 月 15 日）。11 月には症例固定を行い、12 月にはキーオープンを実施し、平成 25 年 3 月現在、解析を実施中であるが、PANSS 総点、PANSS 陽性尺度、PANSS 陰性尺度、PANSS 総合精神病理尺度のいずれにおいても、抑肝散投与群がプラセボ群に比較し症状の改善傾向が高かった。更に、G14「衝動性の調節障害」、G4「緊張」、N6「会話の自発性と流暢さの欠如」の下位項目では有意な有効性を示した。また、プラセボ・実薬ともに重篤な副作用は認められなかった。

(3) 会議開催状況

No.	日 時	会 議 名	場 所
1	平成 24 年 4 月 13 日 (金) 18:00 ~	平成 24 年度厚生労働科研島根大学 堀口班 中間検討会	ホテルグランヴィア広島 (広島市)
2	5 月 1 日 (火) 16:00 ~	平成 24 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)
3	5 月 19 日 (土) 15:00 ~	平成 24 年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	正光会宇和島病院 (宇和島市)
4	5 月 25 日 (金) 11:00 ~	平成 24 年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	札幌産業振興センター (札幌市)
5	5 月 25 日 (金) 12:00 ~	平成 24 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	札幌産業振興センター (札幌市)
6	5 月 25 日 (金) 13:00 ~	平成 24 年度厚生労働科研島根大学 堀口班 中間検討会	札幌産業振興センター (札幌市)
7	6 月 8 日 (金) 17:00 ~	平成 24 年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	財団新居浜病院 (新居浜市)
8	6 月 9 日 (土) 17:00 ~	平成 24 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)
9	6 月 13 日 (水) 18:00 ~	平成 24 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 (松江市)
10	8 月 7 日 (火) 15:00 ~	平成 24 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)

No.	日 時	会 議 名	場 所
11	8月23日(木) 18:00～	平成24年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	豊岡台病院 (四国中央市)
12	9月13日(木) 10:00～	平成24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)
13	9月15日(土) 16:00～	平成24年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	コラッセふくしま (福島市)
14	9月17日(月) 12:00～	平成24年度厚生労働科研島根大学 堀口班 研究打ち合わせ	松山全日空ホテル (松山市)
15	10月5日(金) 17:30～	平成24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	リーガロイヤルホテル小倉 (北九州市)
16	11月24日(土) 18:00～	平成24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)
17	平成25年 1月26日(土) 17:00～	平成22-24年度厚生労働科研島根大学 堀口班 成績報告会	出雲ロイヤルホテル (出雲市)

## 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。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。

最終年度の平成24年度は、試験実施、結果収集と解析、論文提出を最終課題としたが、各研究協力施設の尽力により、当初の予定よりも半年以上早く、目標症例に到達することが出来た。また、関連部門の方々のご協力により、滞りなくデータクリーニング・症例固定・キーオープンを実施し、解析業務に取り掛かることが出来た。その結果、抑肝散が「衝動性の調節障害」、「緊張」、「会話の自発性と流暢さの欠如」の症状に対し有効であること、抑肝散が安全な薬剤であることを客観的に明らかにすることが出来た。

今後は、本研究成果について、権威のある国際的なジャーナル及び学会において、研究成果を発表し、治療抵抗性統合失調症に対する抑肝散投与の臨床的意義を明らかにしていきたい。

## 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

Wake R, Miyaoka T, Inagaki T, Furuya M, Ieda M,

Liaury K, Kishi K, Horiguchi J: Yokukansan(TJ-54) for irritability associated with pervasive developmental disorder in children and adolescents: A 12-week prospective, open-label study *Journal of Child and Adolescent* 2013 (in press)

Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Fukushima M, Ishihara K, Araki T, Hashioka S, Horiguchi J: Yokukansan(TJ-54) for treatment of very-late-onset Schizophrenia-like psychosis: An Open-Label Study Authors 2012 (in press)

Furuya M, Miyaoka T, Yasuda H, Yamashita S, Tanaka I, Otsuka S, Wake R, Horiguchi J: Marked improvement in delirium with ramelteon: five case reports. *Psychogeriatrics*. 2012 12(4): 259-62.

Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Taki M, Ishihara K, Araki T, Horiguchi J: Minocycline as adjunctive therapy for patients with unipolar psychotic depression: an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012 1;37(2):222-6.

Furuya M, Kunishige K, Miyaoka T, Wake R, Liaury K, Sadakuni F, Horiguchi J: Augmentation with ramelteon to achieve remission in geriatric major depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2012, 66(1): 81-82.

Iwasaki K, Kosaka K, Mori H, Okitsu R, Furukawa K, Manabe Y, Yoshita M, Kanamori A, Ito N, Wada K, Kitayama M, Horiguchi J, Yamaguchi S, Takayama S, Fukuhara R, Ouma S, Nakano S, Hashimoto M, Kinoshita T: Improvement in delusions and hallucinations in patients with dementia with Lewy bodies upon administration of yokukansan, a traditional Japanese medicine. *Psychogeriatrics* 2012, 12(4):235-

241.

堀口淳：脳には東も西もない—われら臨床医のこの一手，漢方薬，患者の幸せ．精神医学 2012,54(3) : 249-267.

Liaury K, Miyaoka T, Tsumori T, Furuya M, Wake R, Ieda M, Tsuchie K, Taki M, Ishihara K, A J Tanra, Horiguchi J: Morphological features of microglial cells in the hippocampal dentate gyrus of Gunn rat: a possible schizophrenia animal model. *Journal of Neuroinflammation* 2012 9: 56.

堀口淳：認知症の症候学的診断．精神神経学雑誌 2012,114(3): 251-254.

堀口淳：認知症およびその周辺症状の漢方治療：最新のエビデンス—われら臨床医のこの一手，抑肝散，認知症以外も含めて．医学のあゆみ 2012,241(12): 925-933.

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)精神神経学雑誌 2012,114(6): 708-718.

Ieda M, Miyaoka T, Kawano K, Wake R, Inagaki T, Horiguchi J: May Salivary Alpha-Amylase Level Be a Useful Tool for Assessment of the Severity of Schizophrenia and Evaluation of Therapy? A Case Report. *Case Reports in Psychiatry* 2012,747104 doi: 10.1155/2012/747104.

Kawabe K, Ueno S, Hosoda Y, Horiguchi J: Nocturnal eating/ drinking syndrome with restless legs syndrome caused by neuroleptics improved by Yi-Gan San add-on treatment: a case report. *Clin Neuropharmacol* 2012 35(6):290-291.

Tsuchie K, Miyaoka T, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Wake R, Horiguchi J, Takechi M: The effects

of antipsychotics on behavioral abnormalities of the Gunn rat (unconjugated hyperbilirubinemia rat), a rat model of schizophrenia. *Asian Journal of Psychiatry*, 2012 (in press)

堀口淳：抑肝散の臨床応用と投与実態調査～境界性人格障害などのさまざまな精神神経疾患への効果～稲永和豊編集：精神科・心療内科に用いられる漢方薬、医薬ジャーナル社、大阪 2012,168-193.

Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Inagaki T and Horiguchi J: Yokukansan (TJ-54) for Treatment of Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified and Asperger's Disorder: A 12-Week Prospective, Open-Label Study. *Journal: BMC Psychiatry* 2012 12(1):215.

堀口淳：COMMENT 2(阪上由香子，田中稔久，工藤喬，武田雅俊：怠薬により症状増悪し難治化した統合失調症の一症例). *Schizophrenia Frontier* 2011,11(4): 43.

Iwasaki K, Kosaka K, Mori H, Okitsu R, Furukawa K, 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 LEWY BODIES. *Journal of the American Geriatrics Society* 2011,59(5): 936-938.

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.

森和彦，堀口淳：(特集：長期予後を見据えた薬物療法—統合失調症の再発・再燃を少なくする工夫)統合失調症における錐体外路症状と長期予後との

関連. 臨床精神薬理 2011,14(10): 1649-1653.

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) —第一線の臨床現場における投与実態—. PROGRESS IN MEDICINE 2011,31(11): 212-219.

(分担研究者) 遠山 正彌

遠山正彌: 新たな医療モデルの構築と漢方の科学的実証の推進. Science of Kampo Medicine.2013,37(1):4-7.

遠山正彌、宮田信吾: 「抑肝散が認知症に有効である」ことを支持する科学的証左. 脳 21 2012,15(2):201-206.

宮田信吾、遠山正彌、植田高史、鶴川眞也、島田昌一: 統合失調症に有効な抑肝散成分の解析. 脳 21 2012,15(3):346-349.

宮田信吾、遠山正彌: ストレス応答に対する抑肝散の効果. 脳 21 2012,15(4):519-524.

Takamura H, Koyama Y, Matsuzaki S, Yamada K, Hattori T, Miyata S, Takemoto K, Tohyama M, Katayama T: TRAP1 controls mitochondrial fusion/fission balance through Drp1 and Mff expression. PLoS One. 2012 (in press)

Ishikawa T, Miyata S, Koyama Y, Yoshikawa K, Hattori T, Kumamoto N, Shingaki K, Katayama T, Tohyama M: Transient expression of Xpn, an XLMR protein related to neurite extension, during brain development and participation in neurite outgrowth. Neuroscience. 2012; 214: 181-191.

Shingaki K, Taniguchi M, Kanazawa S, Matsuzaki S, Maeda T, Miyata S, Kubo T, Torii K, Shiosaka S, Tohyama M: NGF-p75 and neuropsin/ KLK8 pathways stimulate each other to cause hyperkeratosis and acanthosis in inflamed skin. J Dermatol Sci. 2012; 67(1): 71-73.

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.

(分担研究者) 大門 貴志

Wakabayashi I, Daimon T: Age-dependent decline of association between obesity and hyperglycemia in men and women. Diabetes Care 2012,35(1):175-177.

Teramukai S, Daimon T, Zohar S. A Bayesian adaptive design with two-priors predictive approach in single-arm exploratory clinical trials. Statistics in Medicine 2012 (in press).

Kawamura M, Miyagawa S, Miki K, Saito A, Fukushima S, Higuchi T, Kawamura T, Kuratani T, Daimon T, Shimizu T, Okano T, Sawa, Y: Feasibility, safety, and therapeutic efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte sheets in a porcine ischemic cardiomyopathy model. Circulation 2012 (in press)

Akahori H, Tsujino T, Naito Y, Yoshida C, Lee Kawabata M, Ohyanagi M, Mitsuno M, Miyamoto Y, Daimon T, Masuyama T: Intraleaflet haemorrhage as a mechanism of rapid progression of stenosis in bicuspid aortic valve. International Journal of Cardiology 2012 (in press).

Daimon T, Zohar S, O'Quigley J: Posterior maximization and averaging for Bayesian working model choice in the continual reassessment method. Statistics in Medicine 2011, 30, 1563-1573.

(分担研究者) 森 則夫

Thanseem I, Nakamura K, Anitha A, Suda S, Yamada K, Iwayama Y, Toyota T, Tsujii M, Iwata Y, Suzuki K, Matsuzaki H, Iwata K,



- Sugiyama T, Yoshikawa T, Mori N: Association of transcription factor gene LMX1B with autism. *PLoS One* 2011,6(8):e23738.
- Suda S, Iwata K, Shimmura C, Kamenno Y, Anitha A, Thanseem I, Nakamura K, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Iwata Y, Suzuki K, Koizumi K, Higashida H, Takei N, Mori N: Decreased expression of axon-guidance receptors in the anterior cingulate cortex in autism. *Mol Autism* 2011,2(1):14.
- Kikuchi M, Hirose T, Yokokura M, Yagi S, Mori N, Yoshikawa E, Yoshihara Y, Sugihara G, Takebayashi K, Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Ueki T, Minabe Y, Ouchi Y: Effects of brain amyloid deposition and reduced glucose metabolism on the default mode of brain function in normal aging. *J Neurosci* 2011,31:11193-11199.
- Suzuki K, Suda S, Takebayashi K, Takei N, Ichikawa H, Sugiyama T, Yoshikawa T, Mori N: Effects of brain amyloid deposition and reduced glucose metabolism on the default mode of brain function in normal aging. *J Neurosci* 2011,31:11193-11199.
- Iwata K, Matsuzaki H, Manabe T, Mori N: Altering the expression balance of hnRNP C1 and C2 changes the expression of myelination-related genes. *Psychiatry Res* 2011,30:190 (2-3) :364-366.
- Suzuki K, Matsuzaki H, Iwata K, Kamenno Y, Shimmura C, Kawai S, Yoshihara Y, Wakuda T, Takebayashi K, Takagai S, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N: Plasma cytokine profiles in subjects with high-functioning autism spectrum disorders. *PLoS One* 2011,6(5):e20470.
- Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Tsujii M, Futatsubashi M, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Takebayashi K, Wakuda T, Yoshihara Y, Suda S, Kikuchi M, Takei N, Sugiyama T, Irie T, Mori N: Reduced acetylcholinesterase activity in the fusiform gyrus in adults with autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2011,68(3):306-313.
- Nakamura K, Iwata Y, Anitha A, Miyachi T, Toyota T, Yamada S, Tsujii M, Tsuchiya KJ, Iwayama Y, Yamada K, Hattori E, Matsuzaki H, Matsumoto K, Suzuki K, Suda S, Takebayashi K, Takei N, Ichikawa H, Sugiyama T, Yoshikawa T, Mori N: Replication study of Japanese cohorts supports the role of STX1A in autism susceptibility. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011,35(2):454-458.
- Yokokura M, Mori N, Yagi S, Yoshikawa E, Kikuchi M, Yoshihara Y, Wakuda T, Sugihara G, Takebayashi K, Suda S, Iwata Y, Ueki T, Tsuchiya KJ, Suzuki K, Nakamura K, Ouchi Y: In vivo changes in microglial activation and amyloid deposits in brain regions with hypometabolism in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011,38(2):343-351.
- Iwata Y, Suzuki K, Takei N, Toulopoulou T, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Takagai S, Oshiro M, Nakamura K, Mori N: Jiko-shisen-kyofu (fear of one's own glance), but not taijin-kyofusho (fear of interpersonal relations), is an east Asian culture-related specific syndrome. *Aust N Z J Psychiatry* 2011,45(2):148-152.
- (分担研究者) 三辺 義雄  
Yoshimura Y, Kikuchi M, Minabe Y et al: Language performance and auditory evoked fields in 2- to 5-year-old children. *European J Neuroscience* 2012,35:644-650.
- Hayashi N, Kikuchi M, Minabe Y et al: Algorithm for estimation of brain structural location from

- head surface shape in young children. *Neuroreport*, 2012,3:299-303.
- Ueno S, Okumura E, Minabe Y et al: Spatiotemporal frequency characteristics of cerebral oscillations during the perception of fundamental frequency contour changes in one-syllable intonation. *Neuroscience Letters* 2012,515:141-146.
- Higashida H, Yokoyama S, Minabe Y et al: Social memory, amnesia, and autism: Brain oxytocin secretion is regulated by NAD(+)Metabolites and single nucleotide polymorphism of CD38. *Neurochemical International*, on line 2012,2.13.
- Hirosawa T, Kikuchi M, Minabe Y et al: Oxytocin attenuates feelings of hostility depending on emotional context and individuals' characteristics. *Scientific Reports* 2012,2:384, Epub4.26.
- Georgiev D, González-Burgos G, Kikuchi M, Minabe Y, Lewis DA, Hashimoto T: Selective Expression of KCNS3 Potassium Channel  $\alpha$ -Subunit in Parvalbumin-Containing GABA Neurons in the Human Prefrontal Cortex. *PLoS One* 2012 7(8):e43904. Epub 8.24.
- Volk DW, Matsubara T, Li S, Minabe Y, Hashimoto T, Lewis DA et al Deficits in Transcriptional Regulators of Cortical Parvalbumin Neurons in Schizophrenia. *American J Psychiatry* 2012, Epub9.13.
- (分担研究者) 伊豫 雅臣  
Okamoto H, Chino A, Hirasaki Y, Ueda K, Iyo M, Namiki T: Orengedoku-to augmentation in cases showing partial response to yokukan-san treatment: a case report and literature review of the evidence for use of these Kampo herbal formulae. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013,9:151-5.
- Kanahara N, Sekine Y, Haraguchi T, Uchida Y, Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M: Orbitofrontal cortex abnormality and deficit schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2013,143(2-3):246-252
- Ishima T, Iyo M, Hashimoto K: Neurite outgrowth mediated by the heat shock protein Hsp90  $\alpha$  : a novel target for the antipsychotic drug aripiprazole. *Transl Psychiatry* 2012,2:e170.
- Niitsu T, Iyo M, Hashimoto K: Sigma-1 receptor agonists as therapeutic drugs for cognitive impairment in neuropsychiatric diseases. *Curr Pharm Des* 2012,18(7):875-883.
- Niitsu T, Fujisaki M, Shiina A, Yoshida T, Hasegawa T, Kanahara N, Hashimoto T, Shiraishi T, Fukami G, Nakazato M, Shirayama Y, Hashimoto K, Iyo M: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine in patients with schizophrenia: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 32(5):593-601.
- Yoshida T, Ishikawa M, Niitsu T, Nakazato M, Watanabe H, Shiraishi T, Shiina A, Hashimoto T, Kanahara N, Hasegawa T, Enohara M, Kimura A, Iyo M, Hashimoto K: Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. *PLoS One* 2012 7(8):e42676.
- Sasaki T, Hashimoto T, Niitsu T, Kanahara N, Iyo M : Treatment of refractory catatonic schizophrenia with low dose aripiprazole. *Ann Gen Psychiatry* 2012,3:11(1):12.
- Iyo M, Tadokoro S, Kanahara N, Hashimoto T, Niitsu T, Watanabe H, Hashimoto K: Optimal extent of dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2012 (in press).

Kimura H, Kanahara N, Watanabe H, Iyo M: Potential treatment strategy of risperidone in long-acting injectable form for schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophrenia Research* 2013,145(1):130-131.

(分担研究者) 上野 修一

Sangatsuda Y, Nakamura M, Tomiyasu A, Deguchi A, Toyota Y, Goto Y, Nishino I, Ueno S, Sano A: Heteroplasmic m.1624C>T mutation of the mitochondrial tRNA<sup>Val</sup> gene in a proband and his mother with repeated consciousness disturbances. *Mitochondrion* 2012,12(6):617-622.

Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ohnuma T, Iwata N, Ueno S, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, Takeda M: Functional genetic variation at the NRG1 gene and schizophrenia: evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2012,159B:405-413.

Nakataki M, Iga J, Numata S, Yoshimoto E, Kodera K, Watanabe S, Song H, Ueno S, Ohmori T: Gene expression and association analysis of the epithelial membrane protein 1 gene in major depressive disorder in the Japanese population. *Neurosci Lett* 2011,489:126-130.

Yamamura S, Abe M, Nakagawa M, Ochi S, Ueno S, Okada M: Different actions for acute and chronic administration of mirtazapine on serotonergic transmission associated with raphe nuclei and their innervation cortical regions. *Neuropharmacology* 2011,60:550-560.

Shimizu H, Komori K, Fukuhara R, Shinagawa S, Toyota Y, Kashibayashi T, Sonobe N, Matsumoto T, Mori T, Ishikawa T, Hokoishi K, Tanimukai

S, Ueno S, Ikeda M: Clinical profiles of late-onset semantic dementia, compared with early-onset semantic dementia and late-onset Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* 2011,11:46-53.

(分担研究者) 宮岡 剛

Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Fukushima M, Ishihara K, Araki T, Hashioka S, Horiguchi J: Yokukansan(TJ-54) for treatment of very-late-onset schizophrenia-like psychosis: An open-label study. *Phytomedicine* 2013 (in press)

Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Fukushima M, Ishihara K, Araki T, Hashioka S, Horiguchi J: Yokukansan(TJ-54) for treatment of very-late onset Schizophrenia-like psychosis: An Open-Label Study. *Authors* 2012 (in press)

Furuya M, Miyaoka T, Yasuda H, Yamashita S, Tanaka I, Otsuka S, Wake R, Horiguchi J: Marked improvement in delirium with ramelteon: five case reports. *Psychogeriatrics*. 2012 12(4): 259-62.

Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Taki M, Ishihara K, Araki T, Horiguchi J: Minocycline as adjunctive therapy for patients with unipolar psychotic depression: an open -label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012 1;37(2):222-6.

Furuya M, Kunishige K, Miyaoka T, Wake R, Liaury K, Sadakuni F, Horiguchi J: Augmentation with ramelteon to achieve remission in geriatric major depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2012 66(1): 81-82.

Liaury K, Miyaoka T, Tsumori T, Furuya M, Wake R, Ieda M, Tsuchie K, Taki M, Ishihara K, A J Tanra, Horiguchi J: Morphological features of

microglial cells in the hippocampal dentate gyrus of Gunn rat: a possible schizophrenia animal model. *Journal of Neuroinflammation* 2012 9: 56.

Ieda M, Miyaoka T, Kawano K, Wake R, Inagaki T, Horiguchi J: May Salivary Alpha-Amylase Level Be a Useful Tool for Assessment of the Severity of Schizophrenia and Evaluation of Therapy? A Case Report. *Case Reports in Psychiatry* 2012,747104 doi: 10.1155/2012/747104.

Tsuchie K, Miyaoka T, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Wake R, Horiguchi J, Takechi M: The effects of antipsychotics on behavioral abnormalities of the Gunn rat (unconjugated hyperbilirubinemia rat), a rat model of schizophrenia. *Asian Journal of Psychiatry* 2012 (in press)

Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Inagaki T and Horiguchi J: Yokukansan (TJ-54) for Treatment of Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified and Asperger's Disorder: A 12-Week Prospective, Open-Label Study. *Journal: BMC Psychiatry* 2012,12(1):215.

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)—第一線の臨床現場における投与実態—. *PROGRESS IN MEDICINE* 2011,31(11): 212-219.

## 2. 学会発表

堀口淳, 新野秀人: 認知症と睡眠障害. 日本睡眠学会第37回定期学術集会.(パシフィコ横浜) 横浜, 2012

堀口淳: 仁王とレストレスレッグズ. 日本睡眠学会第37回定期学術集会.(パシフィコ横浜) 横浜, 2012

Liaury K, Miyaoka T, Tsumori T, Furuya M,

Wake R, Ieda M, Tsuchie K, Fukushima M, Ishihara K, Tanra A, Horiguchi J: The effects of minocycline on the CD 11b expression of the microglial cells in the dentate gyrus of Gunn rat: a possible animal model of schizophrenia. The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. (Nagoya Congress Center) Nagoya, September 18-21, 2012

宮岡剛: Clinical potential of Yokukansan for the treatment of neuropsychiatric disorders. 第34回日本生物学的精神医学会シンポジウム4. (神戸国際会議場) 神戸, 2012

宮岡剛: Morphological features of microglial cells in the hippocampal dentate gyrus of Gunn rat: A possible schizophrenia animal model. 第34回日本生物学的精神医学会シンポジウム14. (神戸国際会議場) 神戸, 2012

家田麻紗, 宮岡剛, 和氣玲, 古屋智英, Liaury Kristian, 土江景子, 福島美千代, 石原琴美, 荒木智子, 江副智子, 稲垣卓司, 堀口淳: 唾液アミラーゼ・心拍変動を用いた統合失調症における自律神経機能の評価. 第34回日本生物学的精神医学会.(神戸国際会議場) 神戸, 2012

Liaury K, Miyaoka T, Tsumori T, Wake R, Furuya M, Ieda M, Tsuchie K, Fukushima M, Ishihara K, Tanra A, Horiguchi J: The effects of minocycline on the CD11b expression of the microglial cells in the dentate gyrus of Gunn rat: a possible animal model of schizophrenia. 第39回日本脳科学会.(リーガロイヤルホテル小倉) 北九州, 2012

Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Fukushima M, Ishihara K, Araki T, Hashioka S, Horiguchi J: Yokukansan(TJ-54) for treatment of very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an open-label study. 12th Annual Meeting of the International