

Ranitidine Reduces Olanzapine-Induced Weight-Gain

Yoshiaki KIYOHARA¹⁾, Naoki UCHIDA¹⁾, Koji OGOMORI¹⁾,
Jyunya TSUKADA¹⁾, Michihiko MATSUSHITA¹⁾,
Kazuhiko YOSHINAGA²⁾, Ryoji NISHIMURA¹⁾

¹⁾ *Department of Psychiatry, Fukuoka University Faculty of Medicine*

²⁾ *Research Laboratory for Social Medicine, Fukuoka University School of Medicine*

Abstract : Pronounced weight gain is a known side effect of the atypical antipsychotic agent olanzapine. In contrast, certain H₂-blockers are reported to have an inhibitory effect on weight gain. However, there are yet to be any studies that confirm whether or not ranitidine can inhibit the weight gain induced by olanzapine. In an experiment to ascertain whether or not H₂-blocker ranitidine has an inhibitory effect on weight gain induced by olanzapine, we explored differences in the weight changes between two groups of patients taking olanzapine, one group given ranitidine, and the other not. We also investigated difference in the effect of ranitidine on baseline BMI.

First, we instituted an 8-week observation period for schizophrenia patients taking olanzapine. Patients in the ranitidine group were assigned to take ranitidine 300 mg/day. Patients with BMI ≥ 25.0 were designated the obese group and those with a BMI <25.0 the non-obese group.

We obtained informed consent from 66 patients, of which 34 were assigned to the non-ranitidine group and 32 to the ranitidine group. A total of 50 patients were eligible for analysis after 8 weeks of treatment, 23 in the ranitidine group and 27 in the non-ranitidine group. An inhibitory effect on weight gain was evident in the ranitidine group, with a weight gain of 3.1 ± 3.3 kg in the non-ranitidine group versus only 1.0 ± 2.8 kg in the ranitidine group. Analysis of the inhibitory effect on weight gain by baseline BMI showed that ranitidine clearly exerted an inhibitory effect on weight gain in the obese group, but not in the non-obese group. Furthermore, many patients in the non-ranitidine group reported increased appetite.

This research demonstrated that ranitidine can significantly inhibit weight gain induced by olanzapine therapy. Furthermore, this inhibitory effect on weight gain was manifested in obese patients, but not in non-obese patients.

Key words : Olanzapine, Weight gain, Ranitidine, Inhibitory effect on weight gain

Olanzapine 療法に伴う体重増加に対する ranitidine の抑制作用

清原 義明¹⁾, 内田 直樹¹⁾, 尾籠 晃司¹⁾,
塚田 淳也¹⁾, 松下 満彦¹⁾, 吉永 一彦²⁾,
西村 良二¹⁾

¹⁾ 福岡大学医学部精神医学教室

²⁾ 福岡大学医学部社会医学系総合研究室

要旨 : 非定型抗精神病薬である olanzapine は副作用として体重増加が著しいと言われている。一方ある種の H₂-blocker には体重増加の抑制作用があるといわれている。しかし ranitidine をヒトに投与して

olanzapine 誘発性の体重増加を抑制しうるかどうかを確認した試験はまだない。そこで今回 olanzapine を服用している患者で ranitidine 併用群と非併用群を比較して体重変化の仕方に差があるかどうかを評価し、ranitidine が olanzapine による体重増加の抑制作用を有しているかどうかを確認することにした。またベースライン時の BMI が及ぼす ranitidine の効果への違いも検討した。

初めて olanzapine を服用する統合失調症患者を対象とし、8 週間の観察期間を設定した。併用群は 300mg/day の ranitidine を服用することとした。BMI については 25.0 以上の患者を肥満群、それ未満の患者を非肥満群とした。

66 名の患者から同意を得ることができ、34 名が非併用群に、32 名が併用群に割り付けられた。解析の対象となったのは 8 週間治療を継続できた併用群 23 名、非併用群 27 名の計 50 名である。併用群の体重増加抑制作用は明らかで、投与 8 週間目では非併用群が $3.1 \pm 3.3\text{kg}$ 体重増加したのに対し併用群は $1.0 \pm 2.8\text{kg}$ の体重増加にとどまった。ベースライン時の BMI 別の体重増加抑制作用に関して、肥満群では併用群の体重増加抑制作用は明らかであったが、非肥満群では ranitidine による体重増加抑制作用は認められなかった。また ranitidine 非併用群の方が食欲の亢進を訴えた患者が多かった。

今回 ranitidine が olanzapine 療法による体重増加を有意に抑制できることが明らかになった。またその体重増加抑制作用は非肥満群には現れず、肥満患者に現れることが確認できた。

キーワード：Olanzapine, 体重増加, Ranitidine, 体重増加抑制作用

はじめに

1952 年に chlorpromazine が臨床に導入されて以来統合失調症の薬物療法の進歩はめざましい。1958 年には haloperidol が合成され、さらに統合失調症の治療は前進した。近年は risperidone や quetiapine, olanzapine といった非定型抗精神病薬が次々に導入され、統合失調症の薬物療法は新時代を迎えた。非定型抗精神病薬の出現により定型抗精神病薬の最大の副作用であった錐体外路症状の軽減が可能になった。^{1,2)} ところが非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬に比べて食欲が亢進しやすく、体重も増えやすいことも指摘されている。^{3,4)} 体重増加は服薬中断の原因となり、症状の再発を招きかねない。そのためこれらの副作用の背後にある機序を明らかにすることが重要である。特に olanzapine は非定型抗精神病薬の中でも最も体重増加が著しいと言われている。^{5,6)} Kinon らの報告によると olanzapine 療法開始後約 1 年間は体重増加が続き、やがてプラトーになるといわれている。⁷⁾ 従って olanzapine 療法開始後早期の体重増加の抑制は重要であり、それはアドヒアランス向上につながる可能性がある。

一方、ある種の H₂-blocker には体重増加の抑制作用があるといわれている。Stoa らはラットを用いた実験で H₂-blocker を投与された群は投与されていない群よりも体重増加が少なく、また投与する H₂-blocker の種類によってその体重増加抑制の効果が異なると報告した。⁸⁾ その報告では H₂-blocker である cimetidine や famotidine, ranitidine が体重増加を抑制していた。ま

た近年 Patrizia らは olanzapine を服用中の患者に体重増加を予防する目的で H₂-blocker である nizatidine を 300mg/day 投与して体重増加の抑制に一時的な効果があったが最終的には有意差はなくなったと報告している。⁹⁾ Ranitidine はラットの実験では体重増加の抑制作用が報告されているが、⁸⁾ 我々の知る限り同薬をヒトに投与して olanzapine 誘発性の体重増加を抑制しうるかどうかを確認した試験はまだない。

そこで今回我々は olanzapine を服用している患者で ranitidine を併用する群と ranitidine を併用しない群を比較して体重変化の仕方に差があるかどうかを評価し、ranitidine が olanzapine による体重増加の抑制作用を有しているかどうかを確認することにした。

また olanzapine 服用時における体重増加の予測因子に関する研究は多い。^{10, 11, 12)} Kinon らはベースライン時の BMI が低いほど体重増加が起りやすいと報告している。⁷⁾ そのため薬物療法による体重変化にはベースライン時の BMI が関与している可能性が考えられる。そこで olanzapine 療法中の患者の体重増加に ranitidine が与える影響について、肥満かそうではないかによる分類を行いさらに詳細に調べることにした。同時に両群の精神症状の変化や錐体外路症状、血糖値なども検討し、体重以外への ranitidine の影響と有害事象についても調査することでその忍容性を検討することにした。

対象と方法

1. 1) 対象

2002 年 5 月から 2006 年 3 月までの期間に福岡大学

病院で加療をおこなった患者で、ICD-10により統合失調症の診断基準を満たす患者を対象とした。以前にolanzapineを服用したことがある患者、1年以内に電気けいれん療法を受けたことがある患者、糖尿病合併患者、糖尿病の既往のある患者は除外した。また、体重減少をきたしうる身体疾患にかかっていたもの、体重に明らかな影響を与える薬剤を服用しているもの、減量プログラムを施行したことがあるもの、BMI 40.0kg/m²以上のものも除外した。

患者と家族に文書および口頭で本研究についての十分なインフォームドコンセントを行い、自由意志に基づく同意を得た患者を対象とした。なお、本研究は福岡大学病院の臨床研究審査委員会の承認を得て行われている。

1. 2) 研究デザイン

同意取得後にベースライン時の評価を行い、仮説の検証を行うために対象者をolanzapineのみを服用しranitidineを服用しない群（以下、非併用群）とolanzapineとranitidineを服用する群（以下、併用群）に封筒法を用いて無作為に割り付けた。なお、Patriziaらの研究ではnizatidineを300mg/dayと十分量を投与した群では体重増加抑制効果がみられたが、150mg/day投与した群では同様の効果がみられなかったため、⁹⁾今回使用するranitidineも300mg/dayと十分量を投与することとした。またranitidineの体型による効果を比較するため、ベースライン時BMIにより各患者を肥満群と非肥満群に分けた。BMIのカットオフポイントはStoaらの先行研究^{13,14)}を参考にしてベースライン時BMIが25.0 kg/m²以上の患者を肥満群、25.0 kg/m²未満の患者を非肥満群とした。

Olanzapineを1日1回夕食後に投与し、投与量については患者の症状に応じて決定し適宜増減した。Ranitidineは300mg/dayを朝食後および就寝前に分服することとした。Olanzapine以外の抗精神病薬の前投薬がある場合には本剤に単剤化していくこととし、それ以外の抗精神病薬を新たに投与しないこととした。また体重や耐糖能に大きく影響を与えることがわかっている薬剤（ステロイドなど）を投与した場合もその時点で試験を中止することとした。錐体外路症状の起こった患者には抗コリン薬を、不眠が出現した患者にはベンゾジアゼピン系の睡眠薬を追加することとした。

1. 3) 方法

今回の研究の調査期間はStoaらの研究¹⁴⁾と同じく8週間とした。体重測定および血液検査、精神症状と錐体外路症状の評価を本剤投与前と投与後2週目、8週目に行った。精神症状の評価にPositive and Negative Syndrome Scale（以下、PANSS）、錐体外路症状の評価

にSimpson & Angusを用いた。血液検査では空腹時血糖値を毎回測定し、HbA_{1c}はベースライン時と8週間後に評価を行った。

入院中の患者の採血は午前6時に朝食前に行った。外来患者については朝食等を摂取していない空腹状態で午前中に採血を行った。また採血施行時に同時に体重測定を行うこととした。調査者は研究開始時に詳細な同内容の説明を受け、体重測定の方法は一致させている。体重測定は簡素な着衣のうえ靴を脱いだ状態で行った。

1. 4) 解析

検定は両側で行い5%以下を有意とした。介入前後の群間の経時的な差を求めるときには反復測定分散分析を行った。その際にはまずMauchlyの球面性の検定を行い、仮説が棄却されたときには被験者内効果の検定の有意確率をGreenhouse-Geisserのイプシロンを用いて修正している。2群間の1時点での比較にはt検定を用いた。統計解析にはSPSS Ver.12.0 for Windowsを用いた。

結 果

1. 1) 患者背景

66名の患者から同意を得ることができ、34名が非併用群に、32名が併用群に割り付けられた。併用群の年齢は35.7 ± 18.3（平均値 ± 標準偏差；以下同）歳で男性20名、女性12名、非併用群の年齢は28.9 ± 13.0歳で男性17名、女性17名であった。8週間最後まで治療を継続できたのは併用群23名、非併用群27名の計50名であった。併用群で9名、非併用群で7名がドロップアウトした。ドロップアウトした患者の内訳は、観察期間中に外来通院を中断して追跡不能となった患者が5名、副作用に耐えられなかった患者が4名（過鎮静が2名、眼瞼下垂が1名、血圧上昇が1名）、治療介入後精神症状が悪化したためolanzapineの投与を中止した患者が3名、olanzapineの効果が不十分であった患者が2名、処方したが服用しなかった患者が2名であった。両群のドロップアウトした患者の年齢、初回olanzapine投与量、投与前PANSS総得点、投与前Simpson & Angus得点、投与前体重には有意差は認められなかった。抗精神病薬の前投薬があった患者はすべて観察期間内にolanzapineに単剤化を完了した。

ドロップアウトした患者を除いた解析の対象となる各群のベースライン時の特徴を表1に示した。ベースライン時の併用群の体重は62.4 ± 14.0kg、非併用群の体重は59.4 ± 9.8kgであった。初回olanzapine投与量は併用群で8.0 ± 4.5mg/day、非併用群で7.2 ± 2.5mg/dayであった。これらの平均体重や投与量も2群間で有意な差は認められなかった。併用群で抗精神病薬の前投薬

表1 患者背景 (平均値±標準偏差)

	併用群 (N=23)	非併用群 (N=27)
年齢 (歳)	34.1 ± 16.0	29.9 ± 13.1
性別	男性 16 女性 7	13 14
投与前体重 (kg)	62.4 ± 14.0	59.4 ± 9.8
投与前 BMI (kg/m ²)	22.9 ± 4.6	22.9 ± 3.9
初回 Olanzapine 投与量 (mg)	8.0 ± 4.5	7.2 ± 2.5
PANSS 総得点	104.2 ± 20.9	123.0 ± 27.8
Simpson & Angus 得点	1.1 ± 2.0	3.7 ± 4.9

表2 投与後の経過と検定 (平均値±標準偏差) ; 併用群 : N=23, 非併用群 : N=27

	Ranitidine の有無	投与前	2 週間後	8 週間後	交互作用の検定
体重 (kg)	併用群	62.4 ± 14.0	62.7 ± 13.7	63.3 ± 12.7	^a F (1.37, 65.5) =4.89; p < 0.05
	非併用群	59.4 ± 9.8	60.4 ± 10.3	62.5 ± 10.8	
BMI (kg/m ²)	併用群	22.9 ± 4.2	23.0 ± 4.5	23.2 ± 4.1	^a F (1.37, 65.5) =4.63; p < 0.05
	非併用群	22.9 ± 3.9	23.3 ± 4.0	24.0 ± 4.3	
PANSS 総得点	併用群	104.2 ± 20.9	88.5 ± 28.0	84.4 ± 27.4	^a F (1.36, 65.0) =3.00; p=0.08
	非併用群	123.0 ± 27.8	96.6 ± 19.4	81.1 ± 23.4	
Simpson & Angus 得点	併用群	1.1 ± 2.0	3.0 ± 4.4	3.0 ± 4.4	^a F (1.29, 61.8) =2.55; p=0.11
	非併用群	3.7 ± 4.9	3.0 ± 3.7	2.9 ± 3.6	
空腹時血糖値 (mg/dl)	併用群	89.6 ± 10.9	88.4 ± 9.3	89.9 ± 7.6	^a F (1.61, 77.2) =0.56; p=0.54
	非併用群	96.5 ± 16.0	91.0 ± 8.3	94.0 ± 15.6	
HbA1C (%)	併用群	4.7 ± 0.5		4.9 ± 0.5	F (1, 48) =1.80; p=0.19
	非併用群	4.7 ± 0.3		4.9 ± 0.3	

^a 有意確率を Greenhouse-Geisser のイプシロンを用いて修正

があった患者は 10 名で、非併用群で抗精神病薬の前投薬があった患者は 12 名であり、その chlorpromazine 換算量に有意な差は認められなかった。PANSS 総得点や Simpson & Angus 得点にも 2 群間で有意な差はみられなかった。

1.2) 投与後の経過

Olanzapine 投与後の各群の体重および、PANSS, Simpson & Angus の経過を表 2 に示す。

ベースライン時の併用群と非併用群の体重には有意差はみられなかったが、両群とも olanzapine 療法開始後は体重増加がみられた。次に体重において ranitidine の有無による群間の経時的な差を求めたところ、交互作用があった (F (1.37, 65.5) =4.89; p < 0.05)。併用群の体重増加抑制作用は明らかで、投与 8 週間目では非併用群が 3.1 ± 3.3kg 体重増加したのに対し併用群は 1.0 ± 2.8kg の体重増加にとどまった。これは BMI で比較しても同様で、ranitidine の有無による群間の経時的な

差を求めたところ、交互作用があった (F (1.37, 65.5) =4.63; p < 0.05)。

精神症状に関しては両群とも olanzapine による治療介入により PANSS が投与前に比べて改善していた。PANSS および Simpson & Angus において ranitidine の有無による群間の経時的な差を求めたところ、ともに有意な差は認められなかった。また空腹時血糖値および HbA_{1c} に関しても群間の経時的な差を求めたところ、同様にともに有意な差は認められなかった。

1.3) 肥満度による ranitidine の体重増加抑制作用の差

肥満群と非肥満群のベースライン時と 2 週間目、8 週間目の BMI を表 3 に示す。両群とも 8 週間の olanzapine 療法中に体重増加がみられた。BMI の変化に関して肥満の有無において群間の経時的な差を求めたところ有意な差は認められず、BMI の増加の仕方に差は認められなかった。

次に肥満群と非肥満群を別々に併用群と非併用群に分

表3 体型別投与後のBMI (kg/m²) 変化と検定 (平均値±標準偏差)

	Ranitidineの有無	投与前	2週間後	8週間後	交互作用の検定
肥満群 (N=13)		28.6 ± 2.5	28.6 ± 2.5	29.1 ± 2.5	^a F (1.33, 63.9) =0.06; p=0.87
非肥満群 (N=37)		20.9 ± 2.4	21.2 ± 2.6	21.8 ± 2.7	
肥満群	併用群 (N= 7)	28.7 ± 3.3	28.4 ± 3.0	28.1 ± 2.5	^a F (1.46, 16.0) =10.6; p < 0.01
	非併用群 (N= 6)	28.6 ± 1.8	28.8 ± 2.0	30.1 ± 2.2	
非肥満群	併用群 (N=16)	20.4 ± 2.4	20.6 ± 2.4	21.1 ± 2.3	^a F (1.43, 47.6) =0.03; p=0.48
	非併用群 (N=21)	21.3 ± 2.4	21.7 ± 2.7	22.3 ± 2.9	

^a 有意確率を Greenhouse-Geisser のイプシロンを用いて修正

け、BMIの変化に関して ranitidineの有無による群間の経時的な差があるかどうか解析した。その結果肥満群では有意な交互作用があり (F (1.46, 16.0)=10.6; p < 0.01), ranitidine は肥満群の体重増加を抑制していた (図1)。しかし非肥満群で同様の解析を行ったところ有意な差は認められず (図2)、非肥満群の体重増加は抑制できなかった。

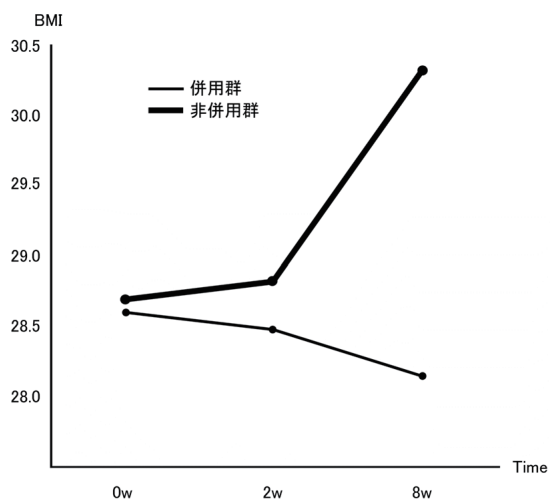


図1 肥満群のBMI (kg/m²) 変化

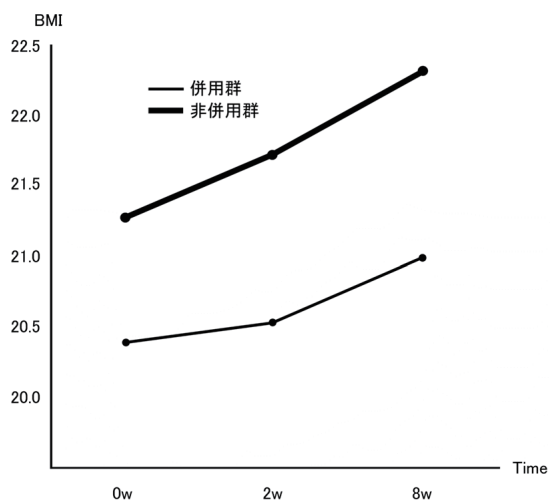


図2 非肥満群のBMI (kg/m²) 変化

1. 4) 有害事象

併用群で食欲が亢進したものは10名 (43.5%) で、非併用群で食欲が亢進したものは19名 (70.4%) だった。また併用群では吐き気が出現したものが3名 (13.0%) いたが、非併用群では吐き気を訴えた患者はいなかった。そのほかの副作用として併用群で頭痛を訴えたものは3名 (13.0%)、非併用群でも3名 (11.1%)、併用群で眠気を訴えたものは8名 (34.8%)、非併用群では3名 (11.1%) であった。

考 察

今回 ranitidine が olanzapine 療法による体重増加を有意に抑制できることが明らかになった。Patriziaらは nizatidine を用いて同様の研究を行い、投与開始後3週間目と4週間目に有意な体重増加抑制作用があったと報告した。⁹⁾ しかしその研究では16週間目まで追跡されているが、5週間目以降は体重増加抑制作用は消失していた。今回の研究より ranitidine の体重増加抑制作用は8週間という投与後早期の期間の中では有効であるといえる。Stoaらはラットを用いた実験で H₂-blocker の種類によって体重増加の抑制作用が異なることを報告している。⁸⁾ 今回 ranitidine が8週間目においても体重増加を有意に抑制したため、ranitidine の体重増加抑制作用は nizatidine よりも高い可能性がある。

また ranitidine の体重増加抑制作用は非肥満群には現れず、肥満群に現れることが確認できた。H₂-blocker による体重増加抑制作用に関して Stoaらは肥満以外の疾患を持たないものを対象とした8週間の減量プログラムの中で cimetidine もしくはプラセボを投与し、cimetidine 投与群がプラセボ投与群よりも有意に体重が減少したと報告している。¹³⁾ また Stoaらは2型糖尿病の肥満患者に対する減量プログラムで8週間 cimetidine もしくはプラセボを投与し、cimetidine 投与群ではプラセボ投与群よりも明らかに体重が減少したと報告している。¹⁴⁾ これらの報告に共通するのは肥満患者に H₂-blocker が体重増加抑制作用を持つという事であり、我々

の今回の結果を支持している。しかしこれらの先行研究では肥満群と非肥満群の比較がないため、肥満という因子についての考察はなされていない。Patrizia らの研究でも対象者を肥満群と非肥満群に分けて比較は行っておらず、nizatidine の体重増加抑制作用がどういう対象にみられたかは明らかにされていない。⁹⁾ 我々の知る限り今回の研究は ranitidine の持つ体重増加抑制作用について肥満の有無に焦点を当てた初めての研究である。臨床でさらなる体重増加が問題となるのは肥満患者であり、この点でも ranitidine が olanzapine 療法中の肥満患者の体重増加を抑制する可能性が示唆されたことは有意義であると考えられる。

Ranitidine をはじめとする H₂-blocker がどのようにして体重増加を抑制するか、そのメカニズムは明らかになっていない。Murad らは olanzapine とプラセボを服用している群は体重も増加しレプチンも上昇したが、olanzapine と nizatidine を服用している群は体重も減少しレプチンも低下したと報告している。¹⁵⁾ Nizatidine の投与でレプチンが低下したためレプチン抵抗性が改善され、その結果満腹感が得られやすくなって食欲が抑制された可能性がある。今回の研究でも併用群の方が食欲亢進を訴えた患者が少なく、ranitidine には食欲の抑制作用があったのではないかと考えられる。また Stoa らはラットを用いた実験で H₂-blocker による体重増加抑制作用を報告している。⁸⁾ この研究ではラットの 1g 摂食量あたりの体重増加量は H₂-blocker 投与群も非投与群も同じであるが摂食量が投与群では少なかった。そのため H₂-blocker はエネルギー消費量を増やして体重増加を抑制するのではなく食欲抑制により体重増加を抑制したと結論づけており、この研究も今回の結果を支持している。今回の研究とこれらの先行研究からは、H₂-blocker の体重増加抑制作用には食欲の抑制作用が関与している可能性が示された。

精神症状や錐体外路症状、空腹時血糖値、HbA_{1c} に関しては研究期間中に ranitidine は影響を与えなかった。有害事象に関して併用群では吐き気や眠気の副作用を訴えた患者が多かったがいずれも軽症であり、それを理由にドロップアウトした症例はなかった。過鎮静でドロップアウトした 2 名は共に非併用群であった。ranitidine の忍容性はおおむね良好であると考えられる。

今回の研究にはいくつかの限界がある。まず一般的に統合失調症の治療は長期にわたるが、今回の観察期間は 8 週間であり治療期間に対する観察期間は不十分であることを否めない。次に ranitidine の用量についても今回 1 種類しか試していないため最適の効果が現れたと断言はできない。今後フォローアップとして 16 週間目やそれ以降も各項目をモニターし、また 300mg/day 以外の ranitidine の用量も設定してその効果や副作用をモニ

ターする、今回の研究を補完する研究が必要である。それでも今回の研究から ranitidine で olanzapine 療法中の体重増加を抑制できる可能性が示唆された。

ま と め

今回 H₂-blocker である ranitidine を用いて olanzapine 療法に伴う体重増加の抑制作用を検討した。8 週間の観察期間において ranitidine による体重増加の抑制作用が確認できた。またその抑制作用は肥満群に対して有効であることがわかった。一方 ranitidine は精神症状や錐体外路症状、血糖値などには影響を与えず、忍容性もおおむね良好であった。

文 献

- 1) Pierre VT, Mary AD, Gary DT, Charles MB, Janet HP, Gerilyn MK : Extrapiramidal Symptoms and Tolerability of Olanzapine Versus Haloperidole in the Acute Treatment of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 58 : 205-211, 1997.
- 2) Gary DT, Charles MB, Roy NT, Pierre VT, Janet HP : Blind, Controlled, Long-Term Study of the Comparative Incidence of Treatment-Emergent Tardive Dyskinesia With Olanzapine or Haloperidole. *Am J Psychiatry* 154 : 1248-1254, 1997.
- 3) JMC Holden : Weight Changes With Schizophrenic Psychosis and Psychotropic Drug Therapy. *Psychosomatics (Vol. II. Nov.-Dec.)* : 551-561, 1970.
- 4) Gary SS, Constance G : Weight Gain Associated with Use of Psychotropic Medications. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl. 21) : 16-19, 1999.
- 5) PAL C, Jan V, Brian S, Jean-Pierre L, Leslie C, Joseph M, Thomas BC, Miranda C, Jeffrey AL. : Antipsychotic-Induced Weight Gain and Therapeutic Response : A Differential Association. *J Clin Psychopharmacology* 22 : 244-251, 2002.
- 6) Jeffrey AL, T Scott S, Joseph PM, Marvin SS, Robert AR, Diana OP, Richard SEK, Sonia MD, Clarence ED, Barry DL, Joanne S, John KH. : Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Eng J Med.* 353 : 1209-1223, 2005.
- 7) Bruce JK, Bruce RB, Julie AG, Gary DT : Long-Term Olanzapine Treatment : Weight Change and Weight-Related Health Factors in Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 62 : 92-100, 2001.
- 8) G. Stoa-B, N. Lovhaug, B. Vonen : H₂-receptor antagonist reduces food intake and weight gain in rats by non-gastric acid secretory mechanisms. *Acta Physiol Scand.* 161 : 489-494, 1997.
- 9) Patrizia C, Yoko T, Suraja MR, Alan B, David BA : Nizatidine for prevention of weight gain with olanzapine : a double-blind placebo-controlled trial. *Euro Psychopharmacology* 13 : 81-85, 2003.
- 10) Bruce RB, Bruce JK, Cindy CT, Keith AS, Julie AG, Gary DT : Factors Influencing Acute Weight Change in Patients With Schizophrenia Treated With Oanzapine, Haloperidol, or Risperidone. *J Clin Psychiatry.* 62 : 231-238, 2001.

- 11) 久米明人, 栗林和彦, 田中洋子 : 日本の精神分裂病患者における olanzapine 治療と体重変化. 臨床精神薬理 4 : 1441-1458. 2001.
- 12) Barry J, Bruce RB, Daniel JW, Ann MKC, Bruce JK : Weight Change and Atypical Antipsychotic Treatment in Patients With Schizophrenia. J Clin Psychiatry 62 (Suppl 2) : 41-44, 2001.
- 13) Grethe SB : Effect of cimetidine suspension on appetite and weight in overweight subjects. BMJ 306 : 1091-1093. 1993.
- 14) G. Sta-B, PN Pause, R. Ganss, OC. Ingebretsen, J Florholmen : Cimetidine reduces weight and improves metabolic control in overweight patients with Type 2 diabetes. Int J Obesity 22 : 1041-1045, 1998.
- 15) Murad A, Murat K, Ertan T, Bilal U : Nizatidine treatment and its relationship with leptin levels in patients with olanzapine-induced weight gain. Hum Psychopharmacol Clin Exp 18 : 457-461, 2003.
(平成 24. 1. 11 受付, 平成 24. 3. 8 受理)

