

図④ 脈波伝播速度 (PWV) の加齢変化と性差

血圧正常で動脈硬化危険因子をもたない7,881名の性別、年代別 brachial-ankle PWV. 60歳以上では性差がみられなくなる

(文献1より引用)

どのような機序によって血管の老化が起きるのかは解明されていない。血管壁細胞は生理的状态ではほとんど分裂・増殖しないが、炎症やストレスによって傷害を受けると、細胞死とそれに置き換わる細胞の増殖が起こる。分裂を繰り返した内皮細胞や平滑筋細胞は大型化し、 β ガラクトシダーゼや plasminogen activator inhibitor-1 を高発現する老化細胞様形質を示す。実際、高齢者の血管内皮細胞を培養すると、同様な形質を示すことがわかっている。このような老化形質は、粥状硬化好発部位で特に顕著に認められ、粥状硬化病変ではテロメアが短縮していることも報告されている。骨髄由来前駆細胞が血管再生に寄与する点が注目されているが、動脈硬化進行例では年齢以上に前駆細胞の老化も進んでいたとの報告がある。したがって、動脈硬化は血管老化そのものであるとの考えがあり、血管老化の研究が最近盛んな所以である。

血管老化の分子機構についても、少しずつ研究成果が出てきた。他の細胞老化と同様に、インスリンシグナルと PI3キナーゼ/Akt経路が関係することが報告されている。

また、klotho や osteoprotegerin の欠損マウスでは、早期老化の表現として骨粗鬆症と顕著な血管石灰化が認められ、両分子が血管老化にかかわる可能性がある。

動脈硬化の性差

図①をみると、虚血性心疾患の発症には加齢の影響のほかに、明確な性差が存在することがわかる。すなわち、どの年代でも男性に比べて女性の方で頻度が低く、加齢変化にも約10歳のずれがある。特に、若い年代では性差が大きく、高齢者では性差が縮小する。危険因子にも同様に性差があり、若年層では脂質(図②)、血圧(図③)ともに男性に比べて女性の方が低い。PWV(図④)および血流依存性血管拡張反応(図⑤)にも同様な現象がみられる。

1. エストロゲンと動脈硬化

虚血性心疾患や危険因子、血管機能の性差は、内分泌

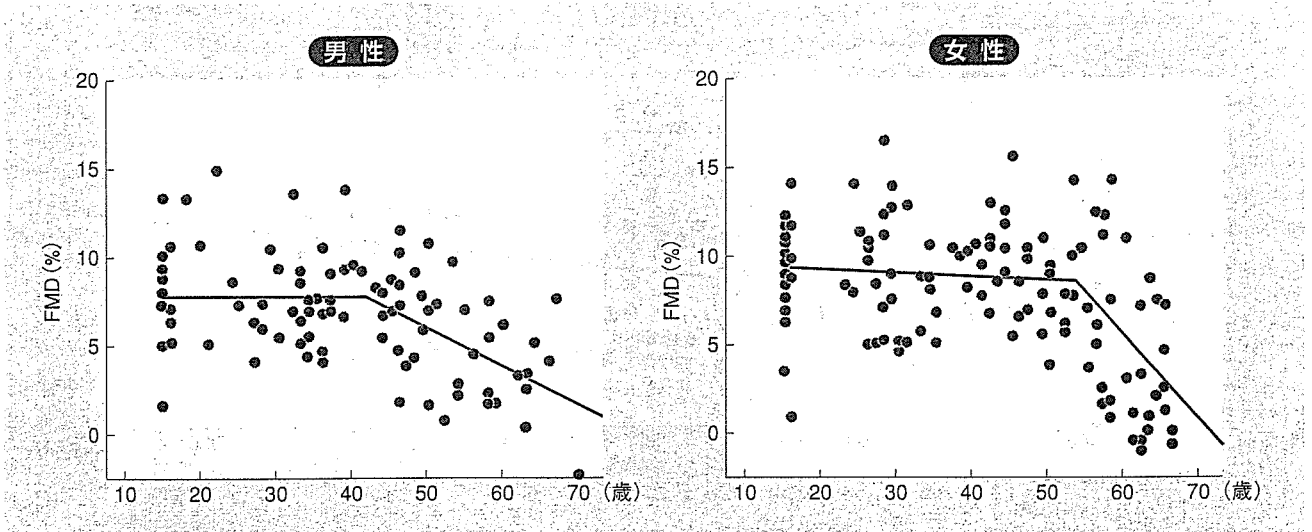


図5 血管内皮機能の加齢変化と性差

上腕動脈の血流依存性血管拡張反応(FMD)を超音波装置により評価した。男性では40歳以降、女性では50歳以降に加齢に伴う減少がみられ、特に女性では急勾配であった (文献2より引用)

環境、特にエストロゲンの影響が大きいと考えられている。実際、閉経と心疾患の発症の関係を調べたフラミンガム研究によると、どの年代でも閉経している女性の方が閉経していない女性に比べて心疾患の発症は多かった。

各種研究の結果によると、エストロゲンは脂質代謝、血圧、肥満といった動脈硬化の危険因子に対する作用と血管に対する直接作用を有し、少なくとも内因性エストロゲンは動脈硬化抑制的に作用していると思われる。一方、凝固・線溶系亢進や催炎症作用など、エストロゲンの作用には動脈硬化に好ましくないものもある(表)。実際、米国で行われた大規模試験Women's Health Initiativeでは、高齢女性に対するエストロゲン補充療法は虚血性心疾患を減らすことができなかったが、用法・用量を工夫しないと有害作用が前面に出ることもあると考えられる。

2. アンドロゲンと動脈硬化

従来、エストロゲンに対してアンドロゲンは動脈硬化促進的に作用し、それが動脈硬化の性差の一因になっていると考えられていた。ところが最近では、高齢男性における

アンドロゲンの低下は、むしろ動脈硬化を助長するという報告が次々となされ、Partial Androgen Deficiency in the Aging Male (PADAM)あるいはLate-Onset Hypogonadism (LOH)という疾患概念の一部として捉えられるようになった。

たとえば、中高年男性を対象としたMassachusetts

表 虚血性心疾患に関係するエストロゲンの作用

	好ましいもの	好ましくないもの
脂質	LDL-C減少 HDL-C増加	トリグリセリド増加 small, dense LDL増加
凝固・線溶系	PAI-1低下 フィブリノゲン低下	プロトロンビンフラグメント増加 VII因子増加 アンチトロンビンIII低下
炎症/接着	接着分子低下	CRP増加
血圧/心血管	ACE活性低下 内皮依存性血管拡張作用 NO増加 ET-1低下, PGI ₂ 増加 平滑筋細胞遊走・増殖抑制	アンジオテンシンノーゲン増加

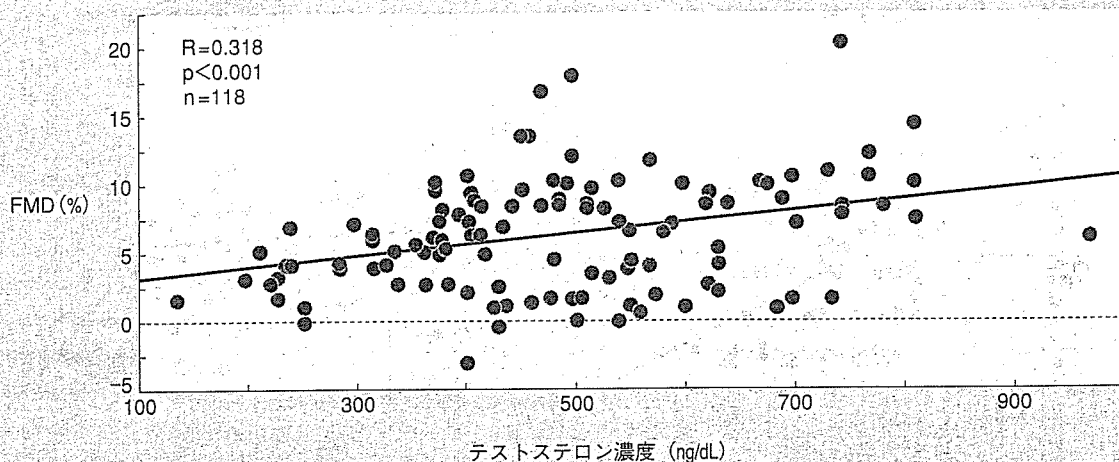


図6 中高年男性患者(年齢 51 ± 14 歳)におけるテストステロン濃度と血管内皮機能

上腕動脈血流依存性血管拡張反応(FMD)と血清総テストステロン濃度との関連を散布図と回帰直線で示す。年齢および高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙の有無で補正しても関連に影響しなかった

Male Aging Studyという疫学研究³⁾では、遊離テストステロン低値および副腎由来アンドロゲンdehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S)の低値は、独立した心疾患の危険因子であった。アンドロゲン低下は、HDLコレステロール低下、トリグリセリド増加、インスリン抵抗性、内臓脂肪蓄積、2型糖尿病、高血圧に関与することが報告されており、これらの危険因子を介して動脈硬化の進行にかかわると考えられる。また、アンドロゲンは直接血管に作用することも知られており、われわれの検討では、年齢や危険因子とは独立して血清テストステロン濃度は上腕動脈血流依存性血管拡張能と関連した(図6)。アンドロゲン補充療法による危険因子改善作用も報告されているが、心筋梗塞や脳卒中など心血管イベントに対する効果は不明である。

3. その他

X染色体、Y染色体といった遺伝子やその発現の性差も動脈硬化に影響しているのかもしれないが、まだよくわかっていない。

一方、虚血性心疾患患者という視点で性差を捉えるとまったく話が異なるため、診療に際しては注意を要する。つまり、女性患者の方が高齢で、発見が遅く、糖尿病などの合併症も多い。その結果、一般に女性患者の予後は男性患者より悪い。また、女性患者は男性より抑うつ的でQOLも低下しており、受療行動にも消極的であるとされる。

文献

- 1) Tomiyama H, Yamashina A, Arai T et al: Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement—a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis* **166**: 303-309, 2003
- 2) Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ et al: Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* **24**: 471-476, 1994
- 3) Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB et al: Low dehydroepiandrosterone sulfate and heart disease in middle-aged men: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. *Ann Epidemiol* **8**: 217-228, 1998



Does the Aging Males' Symptoms scale assess major depressive disorder?: A pilot study

Nahoko (Miyasaka) Yoshida^{a,b,*,1}, Hiroaki Kumano^{a,1}, Tomifusa Kuboki^a

^a Department of Psychosomatic Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan

^b Biomedical Engineering Institute for Advanced Science and Medical Care, Waseda University, Tokyo, Japan

Received 29 January 2005; received in revised form 29 March 2005; accepted 4 April 2005

Abstract

Objectives: The objectives of the study were to find the prevalence of major depressive disorder (MDD) in male climacteric outpatients in Japan, and to determine whether symptoms on the Aging Males' Symptoms (AMS) scale scores differed between patients with and without MDD, with the aim of increasing the specificity of future symptoms scales for partial androgen deficiency of the aging male (PADAM).

Methods: Eighty-three patients aged 40–70 who visited the male-climacteric services as outpatients were assessed using three items: a self-administered questionnaire corresponding to diagnosis for MDD, the Beck Depression Inventory, and the AMS scale.

Results: Almost half the patients had MDD. The total AMS score, the scores on the AMS psychological, somatic and sexual subscales, and the scores for all except three questionnaire symptoms were higher in patients with MDD. There were strong correlations between the AMS scale and the Beck Depression Inventory.

Conclusions: There is a higher prevalence of MDD in male-climacteric outpatients and scores on most items of the AMS scale were higher for patients with MDD. We suggest that only those symptoms whose scores did not differ between patients with and without MDD are used to assess symptoms of PADAM in the presence of MDD, or that the current AMS is used only after diagnosis of MDD and elimination of these patients. Then the relevance of each item of the AMS to testosterone levels should be simultaneously examined in the future study, which will determine the items highly specific to PADAM symptoms.

© 2005 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Major depressive disorder; Aging Males' Symptoms scale; Partial androgen deficiency of the aging male

1. Introduction

The phrase 'partial androgen deficiency of the aging male (PADAM)' has been used to describe syndromes with partial androgen deficiency in aging males and other incidental symptoms [1]. The Aging Males'

* Corresponding author. Tel.: +81 3 5272 1206;

fax: +81 3 5272 1208.

E-mail address: napo@waseda.jp (N. (Miyasaka) Yoshida).

¹ These authors contributed equally to this work.

Symptoms (AMS) scale has been used to evaluate the severity of PADAM, in addition to use of the levels of total, free or bioavailable testosterone for this purpose [1,2]. The AMS scale is well accepted internationally for assessment of symptoms of aging. The test-retest coefficients of the total score range between 0.8 and 0.9, and the internal consistency coefficients range between 0.7 and 0.8 [3]. The construct validity is thought to be sufficiently acceptable, except for two items ('Feeling that you have passed your peak' and 'Decrease of beard growth'), and comparisons with other scales for aging males or screening instruments for androgen deficiency have shown good correlations [3].

Affective symptoms have been proved to be associated with low testosterone levels in elderly men; for example, depressed mood is significantly correlated with low concentrations of bioavailable testosterone [4,5]. The AMS scale also involves many depression-related symptoms ('Sleep problems', 'Increased need for sleep, often feeling tired', 'Anxiety', 'Physical exhaustion/lacking vitality', 'Depressive mood', 'Feeling burnt out, having hit rock-bottom', and 'Decrease in sexual desire/libido'). Depression includes a diverse pathogenesis besides low testosterone levels; for example, endogenomorphic, stressor-induced, endocrine-related, poststroke, or drug-induced depression, and the AMS has the potential to be used to assess many kinds of depression, as well as to indicate the presence of PADAM. When the score for a particular symptom differs between patients with and without depression, this symptom may be indicative of a depressive state or depression. The symptoms affected by depression would not be proper even in assessing the therapeutic effect such as hormone replacement therapy. However, no studies have examined the AMS symptoms, which are related to depression.

To increase the specificity of scales for PADAM, it may be of importance to scrutinize symptoms related to depression, and only to include symptoms whose scores differ between patients with and without low testosterone levels. Hence, as an initial step in this process, the objectives of the present study were (1) to find the prevalence of major depressive disorder (MDD), the most common form of depression, in male climacteric outpatients in Japan, and (2) to determine symptoms on the AMS scale whose scores differ between patients with and without MDD, using the same subjects.

2. Material and methods

The subjects for the study were 83 consecutive new male outpatients, aged between 40 and 70 years (31 patients aged 40–49, 33 aged 50–59, and 19 aged 60–69). All the patients visited the male-climacteric services of the department of urology at seven university hospitals (Kansai Medical University, Kyorin University, Nippon Medical School, Okayama University, Osaka University, Teikyo University and Toho University), of a urology hospital (Sanjukai Hospital), or of a urology clinic (Kanda Ishin Clinic) in Japan for various complaints between August and October 2004.

The subjects were interviewed by physicians and gave answers to questions about their age and current medication (psychotropic agents and testosterone replacement therapy) during their first visit. Following this, they completed a self-administered questionnaire based on module A of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I., Japanese version), the Beck Depression Inventory (BDI), and the AMS scale.

Module A of the M.I.N.I. is used for diagnosis of MDD [6]. Nine symptoms are assessed in the module: (1) 'Depressed mood for at least 2 weeks', (2) 'Loss of interest or pleasure in nearly all activities for at least 2 weeks', (3) 'Changes in appetite or weight', (4) 'Sleep disturbance', (5) 'Changes in psychomotor activity', (6) 'Decreased energy', (7) 'Feelings of worthlessness or guilt', (8) 'Difficulty thinking, concentrating, or making decisions', and (9) 'Recurrent thoughts of death or suicidal ideation, plans, or attempts'. A patient can be diagnosed as MDD when he or she answers positively to symptoms (1) and/or (2), and gives positive answers for at least 5 of the 9 symptoms.

The BDI is a self-administered questionnaire for depressive symptoms [7]. Total scores range from 0 to 63 and are calculated by summing the scores for each of the 21 items. Scores above 30 indicate severe depression, while scores of 10–30 suggest moderate depression. The reliability and validity of the Japanese version have been well established [8].

The AMS scale was designed as a self-administered scale to (a) assess symptoms of aging (independent from those which are disease related) between groups of males under different conditions, (b) evaluate the severity of symptoms over time, and (c) measure changes pre- and post-androgen therapy [3]. It was

developed in response to the lack of fully standardized scales for measurement of the severity of aging symptoms. Although the reliability and validity of the Japanese version have not been established, the consensus on the forward and backward translation into Japanese was achieved, and we analyzed the AMS data according to the original version [2]. The AMS consists of 17 items and has three subscales: psychological ('Burned out', 'Depressive, more', 'Irritability, increased', 'Anxiety, more', and 'Nervousness, more'), somatic ('Joint complaints, more', 'Muscular weakness', 'Physical exhaustion', 'Sweating, increased', 'Sleep disturbances, more', 'Sleep, need for more', and 'Well-being, impaired'), and sexual ('Decrease of beard growth', 'Libido, disturbed', 'Morning erections, less', 'Passed peak', and 'Sexual potency, impaired'). The score increases point by point with increasing severity of subjectively perceived symptoms in each of the 17 items (1–5 points: none=1, mild=2, moderate=3, severe=4, and extremely severe=5) [2,3]. The cut-off score of 27 was proposed: PADAM negative (<27) and positive (27 and more) [9].

During their visit, the test protocol and the planned use of their clinical data in the study were fully explained to the subjects, all of whom then gave written informed consent.

2.1. Statistics

Mann-Whitney's U test was used to assess the differences in the scales between patients with and without depression. Correlations between the scores on the BDI and the AMS scale were examined by Spearman's rank correlation coefficient. All analyses were performed using Dr. SPSS II for Windows, version 11.0 (SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan).

3. Results

The self-administered questionnaire based on the M.I.N.I. indicated that 48.2% of the subjects ($N=40$) had MDD; 54.8% ($N=17$) for those aged 40–49, 60.6% ($N=20$) for those aged 50–59, and 15.8% ($N=3$) for those aged 60–69. A suicidal tendency, the severest symptom of depression, was present for 25.0% ($N=10$) of the MDD patients.

Regarding antidepressant agents, 39.8% ($N=33$) of the subjects were orally taking a tricyclic agent, tetracyclic agent, selective serotonin reuptake inhibitor, serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, sulpiride, or several of these drugs. While 66.7% ($N=22$) of patients on antidepressants had MDD, 38.3% ($N=18$) of the patients who were not taking antidepressants also had MDD. None of the patients had undergone testosterone replacement therapy.

The BDI scores and the AMS scores in patients with and without MDD are shown in Table 1. The BDI scores were higher in patients with MDD. As for the AMS, the total score, each subscale score, and scores for all items except 'joint complaints', 'sweating' and 'decrease of beard growth' were higher in patients with MDD.

The correlation coefficients between the total score, the psychological score, somatic score and sexual score, and the score on the BDI were 0.788 ($p<0.001$), 0.793 ($p<0.001$), 0.652 ($p<0.001$) and 0.453 ($p<0.01$), respectively.

4. Discussion

We found a higher prevalence of MDD in male-climacteric outpatients and significant differences in most AMS items between patients with and without MDD. The 48.2% prevalence of MDD was substantially higher than the 13.9% prevalence found in primary care settings [10]. Lifton reported that 18.4% of elderly MDD patients had a suicidal tendency and this severe symptom also showed a high rate (25.0%) in the present study population [11].

It was remarkable that AMS scores were higher in patients with MDD for all except three symptoms. If a patient has both PADAM and MDD, there are several possibilities for the etiology: incidental co-morbidity, changes in testosterone levels caused by MDD, or deterioration of the depressive state due to PADAM [12,13]. Regardless of the comorbidity or its etiology, the present results suggest that the AMS may assess symptoms that are worsened by MDD. The high correlations between the AMS scores (total and subscales) and the BDI scores support this contention. Various patients visit male-climacteric services of departments of urology and symptoms of PADAM often overlap with those of MDD. Thus, proper attention to MDD will

Table 1
The BDI and AMS scores in patients without and with major depressive disorder

	Patients without major depressive disorder (N=43)	Patients with major depressive disorder (N=40)
BDI total score	11.4 ± 5.33	23.2 ± 7.25**
AMS total score	41.1 ± 7.25	57.5 ± 8.21**
Psychological score	9.79 ± 3.11	16.7 ± 3.47**
Somatic score	17.6 ± 3.91	23.6 ± 3.95**
Sexual score	13.6 ± 3.54	17.2 ± 3.61**
17 Items		
Well-being, impaired	2.79 ± 0.77	4.03 ± 0.77**
Joint complaints, more	2.18 ± 0.88	2.58 ± 1.22
Sweating, increased	1.95 ± 0.94	2.10 ± 1.22
Sleep disturbances, more	2.56 ± 1.14	3.63 ± 1.15**
Sleep, need for more	2.56 ± 0.09	3.48 ± 0.99**
Irritability, increased	1.97 ± 0.90	2.93 ± 1.07**
Nervousness, more	2.13 ± 0.95	3.38 ± 1.00**
Anxiety, more	1.74 ± 0.91	2.93 ± 1.19**
Physical exhaustion	2.90 ± 0.99	4.35 ± 0.70**
Muscular weakness	2.55 ± 0.92	3.48 ± 1.01**
Depressive, more	2.31 ± 0.92	3.88 ± 0.82**
Passed peak	2.71 ± 0.90	3.75 ± 0.90**
Burned out	1.68 ± 0.70	3.55 ± 0.88**
Decrease of beard growth	1.44 ± 0.68	1.68 ± 1.00
Sexual potency, impaired	3.15 ± 1.04	4.00 ± 1.04**
Morning erections, less	3.31 ± 1.10	3.98 ± 1.23 ^z
Libido, disturbed	3.00 ± 1.23	3.83 ± 1.13 ^z

All values are shown as mean ± S.D.

* $p < 0.01$, significant difference between patients with and without major depressive disorder.

** $p < 0.001$, significant difference between patients with and without major depressive disorder.

lead to a questionnaire that will allow assessment of PADAM with high specificity.

On the other hand, the AMS scores for 'joint complaints', 'sweating' and 'decrease of beard growth' were not different between patients with and without MDD. As a result, the scores for these three items were considerably lower than those for the 14 other items in patients with MDD. In the present study, testosterone levels were not measured during the first visit of the subjects, and we could not mention the testosterone levels of this study population. Assessment of symptoms of PADAM using symptoms independent of MDD is of importance, and the relevance of these three symptoms to testosterone levels remains to be examined in future studies.

The primary limitation of the present study is therefore the lack of hormonal data. Frequent symptoms with aging (decline in sexual interest and potency, depressed mood, an increase in central and upper body fat deposition, reduced muscle mass and strength, vasomo-

tor disturbance and night sweats, or visuospatial abilities) are related to testosterone levels or growth hormone levels [9,14]. On the other hand, several studies reported that the AMS scores, erectile function, depressive mood, and perception of well-being did not differ significantly between patients classified as having and not having hypogonadism [15–17]. If the relationships between testosterone levels and the severity of PADAM are to be assessed by the AMS, only those items whose scores did not differ between patients with and without MDD would be used, otherwise MDD patients with unclear etiology should be initially eliminated based on the present results.

5. Conclusions

This study showed that there is a higher prevalence of MDD in male-climacteric outpatients and that there are significant differences in most AMS symptoms

between patients with and without MDD. We suggest that only those symptoms whose scores did not differ between patients with and without MDD are used to assess symptoms of PADAM in the presence of MDD, or that the current AMS is used only after diagnosis of MDD and elimination of these patients. Then the relevance of each item of the AMS to testosterone levels should be simultaneously examined in the future study, which will determine the items highly specific to PADAM symptoms.

Acknowledgements

This study was performed by members of the Research Group for Mild Depression, which is supported in part by Asahi Kasei Pharma Corporation. The Authors are grateful for data acquisition provided by Dr. Kumamoto (Professor emeritus at Sapporo Medical University, Hokkaido), Professor Nawata (Kyushu University, Fukuoka), Dr. Yokoyama (Kanda Ishin Clinic, Tokyo), Professor Matsuda (Department of Urology, Kansai Medical University, Osaka), Professor Higashihara and Dr. Ide (Department of Urology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo), Professor Nishimura (Department of Urology, Nippon Medical School, Tokyo), Professor Kumon and Dr. Nagai (Department of Urology, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry Okayama, Okayama), Professor Okuyama and Dr. Tsujimura (Department of Urology, Osaka University Graduate School, Osaka), Dr. Sato (Department of Urology, Sanjukai Hospital, Hokkaido), Professor Horie and Dr. Maruyama (Department of Urology, Teikyo University School of Medicine, Tokyo), and Professor Ishii and Dr. Nagao (Department of Urology, Toho University School of Medicine, Tokyo).

References

- [1] Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males official recommendations of ISSAM. *International society for the study of the aging male. Aging Male* 2002;5:74–86.
- [2] Heinemann LA, Saad F, Zimmermann T, et al. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: update and compilation of international versions. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1: 15–9.
- [3] Daig I, Heinemann LA, Kim S, et al. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: review of its methodological characteristics. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:77–88.
- [4] Barrett-Connor E, Von Muhlen DG, Kritiz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the rancho bernardo study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:573–7.
- [5] Seidman SN, Araujo AB, Roose SP, et al. Low testosterone levels in elderly men. *Am J Psychiatry* 2002;159:456–9.
- [6] Sheehan D, Lecrubier Y. M.I.N.I. Mini-international neuropsychiatric interview (translated into Japanese by Otsubo T, Miyaoka H, Kamijima K), Japanese version, Tokyo, Seiwa, 2000 [in Japanese].
- [7] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–71.
- [8] Kojima M, Furukawa TA, Takahashi H, et al. Cross-cultural validation of the Beck Depression Inventory-II in Japan. *Psychiatry Res* 2002;110:291–9.
- [9] Morley JE, Charlton E, Patrick P, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000;49:1239–42.
- [10] Anseau M, Dierick M, Buntinx F, et al. High prevalence of mental disorders in primary care. *J Affect Disord* 2004;78:49–55.
- [11] Lifton I, Kettl PA. Suicidal ideation and the choice of advance directives by elderly persons with affective disorders. *Psychiatry Serv* 2000;51:1447–9.
- [12] Schweiger U, Deuschle M, Weber B, et al. Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion in male patients with major depression. *Psychosom Med* 1999;61:292–6.
- [13] Carnahan RM, Perry PJ. Depression in aging men: the role of testosterone. *Drugs Aging* 2004;21:361–76.
- [14] Gould DC, Petty R, Jacobs HS. The male menopause—does it exist? *Br Med J* 2000;320:858–61.
- [15] Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, et al. Comparative study on evaluation methods for serum testosterone level for PADAM diagnosis. *Int J Impot Res* 2004;1–5.
- [16] Kaneda Y, Fujii A. No relationship between testosterone levels and depressive symptoms in aging men. *Eur Psychiatry* 2002;17:411–3.
- [17] T'Sjoen G, Goemaere S, De Meyere M, et al. Perception of males' aging symptoms, health and well-being in elderly community-dwelling men is not related to circulating androgen levels. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:201–14.

[1] Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males official recommenda-

4 危険因子のスクリーニング

2 複数の危険因子のスクリーニング

(5) 活力度調査票

杏林大学医学部高齢医学 神崎恒一

【キーワード】 手段的 ADL、基本的 ADL、Lawton、活力度評価、体操三井島システム

—サマリー—

介護予防の目的では手段的 ADL が障害される前の段階で、個人の自立能力を評価する必要がある。36 項目からなる活力度調査票は、介護予防の効果を客観的に評価する指標の 1 つである。「体操三井島システム」の参加者の活力度指標を調べたところ、運動の効果が認められ、高齢者ほど効果が出やすいことがわかった。

虚弱になる前を評価

平成 12 年に導入された介護保険制度は平成 18 年に改正された。これは制度制定後 5 年間に介護認定者が 200 万人から倍増し、特に要支援、要介護 1 といった、「自立支援」を図るべき対象が激増し、「介護保険料の値上げ」が避けられなくなっていることが背景にある。これにより、従来の要支援と要介護 1 を「要支援 1、要支援 2」として新設し、介護保険から切り離し、「介護予防事業」として、身体運動や栄養改善などのサービスを供給するようになった。これは介護保険の給付対象となる“虚弱な高齢者”の増加を防ぐことがねらいである。

虚弱の定義は定まっていないが、現状では、かりに介護保険を受給することが一つの“虚弱”な状態と考えることができるであろう。現在介護保険で賄われている介護は、生活支援と身体介護が主体である。生活支援は、いわゆる手段的 ADL (IADL) を代行するものであり、身体介護は基本的 ADL (BADL) の介助と、床ずれ処置、おむつ交換、摂食介助などといった老年症候群のケアが主体である。

したがって、虚弱は IADL や BADL が障害された状態と考えても差し支えないかもしれない。平成 18 年度から始まった介護予防事業に際して、対象者を選定する際の国のスクリーニング質問の中に IADL に関する質問が 3 項目、転倒を含む運動機能に関する質問が 5 項目あることから、介護予防のために IADL と運動機能が重要であることがわかる。

自立能力もしくは障害について Lawton は階段型の諸段階の概念を提唱した (図 1)¹⁾。この概念図は、社会的役割を最上位にとらえ、状況対応、手段的自立 (IADL) をその下位に、以下、身体的自立、認知、健康度、生命維持が段階的に並べられ、各下位尺度は上部が複雑な要素、下部が単純な要素になっており、互いに独立している。手段的 ADL は手段的自立に、基本的 ADL は身体的自立に相当する。

先に記したように介護予防の目的では、手段的 ADL が障害される前の段階で個人の自立能力を評価する必要がある。われわれは Lawton の階段型の能力 (障害) 諸段

図1 階段型的能力段階評価 (Lawton, 1972)

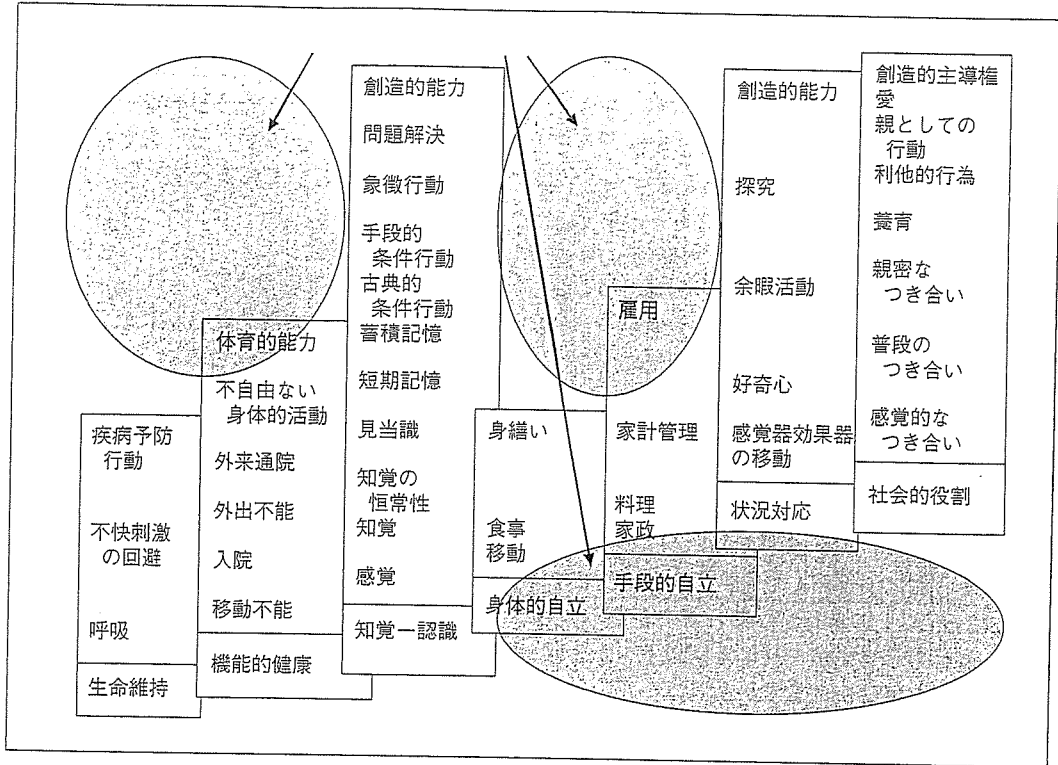


図2 新しい機能評価の考え方

EBM&C	創造的能力	雇用	陽気	創造的主導権
健康活動	問題解決	体育的能力	好奇心	親としての行動
疾病予防行動	行事・冠婚葬祭	旅行	保守的	利他的行為
健康感	動機づけ行動	洗濯	満足	養育
外来通院	手慣れた行動	買い物	退屈	親密なつき合い
老年症候群	言葉減少	薬の管理	適応心	普段のつき合い
	短期記憶障害	金銭管理	怒り	感覚的なつき合い
		電話	恐れ	
		不自由な身体的活動	同情	
			悲しみ	
			うつ	
入院	見当識障害	階段介助	リハ意欲低下	要介護1
Terminal Care	重度認知症	歩行介助	挨拶無反応	2
Vital Signの危機	せん妄	入浴介助	起床意欲	3
	意識障害	起座介助	排尿意欲低下	4
		寝返り介助	食事意欲低下	5
		食事全介助		
生命維持	知覚-認知	身体的・手段的自立	気分・意欲	社会的役割

表 活力度調査項目

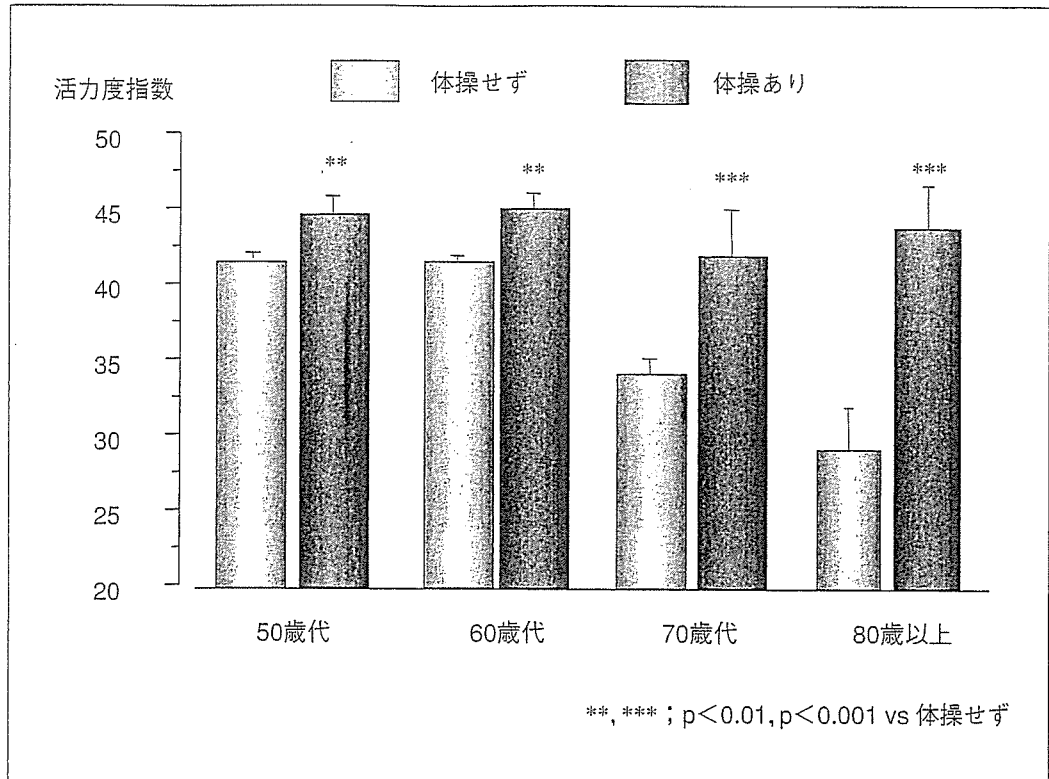
1. 健康診断を受けていますか？ (いつも、ときどき、受けていない)
2. 生活習慣病に対し悪いことを避けていますか？ (日常的に、時々思い出して、気をつけていない)
3. 他人より病弱だと思えますか？ (そう思う、どちらともいえない、そう思わない)
4. まったく健康であると思えますか？ (そう思う、どちらともいえない、そう思わない)
5. 夜間頻尿 (2 回以上) がありますか？ (いつもある、時々ある、まれに or ない)
6. 視力低下がありますか？ (あり、少し、ない)
7. 不眠がありますか？ (いつもある、時々ある、まれに or ない)
8. 腰痛・関節痛がありますか？ (いつもある、時々ある、まれに or ない)
9. 用語が乏しくなった気がしますか？ (気にならない、少し気になる、大分気になる)
10. 物忘れが気になりますか？ (気にならない、少し気になる、大分気になる)
11. 昨日の夕食の内容が思い出せないことがありますか？ (いつもある、時々ある、まれに or ない)
12. 知りあいの名前がとっさに出ないことがありますか？ (いつもある、時々ある、まれに or ない)
13. 同じ話をしたことを指摘されることがありますか？ (いつもある、時々ある、まれに or ない)
14. ゴルフ、テニス、スキーなどスポーツの腕前が (上達した or 変わらない、落ちた)
15. 階段 2 段上がりができますか？ (はい、いいえ)
16. 膝を曲げずかがんで床に指先がつかますか？ (はい、いいえ)
17. 2 km 以上の歩行がつらいですか？ (つらい、少しつらい、つらくない)
18. 旅行をしますか？ (年 4 回以上、2-3 回、1 回以下)
19. 電話を毎日かけますか？ (はい、いいえ)
20. 料理を週に 1 回はしますか？ (はい、いいえ)
21. 庭木の手入れ、大掃除などに人助けが必要と思えますか？ (そう思う、どちらともいえない、そう思わない)
22. 困難な課題に以前と同様取り組みますか？ (はい、少しおっくう、大分おっくう)
23. 新しいことに挑戦したいと思えますか？ (はい、少しおっくう、大分おっくう)
24. 物事を明るく考える方だと思えますか？ (そう思う、どちらともいえない、そう思わない)
25. 夢や希望があると思えますか？ (そう思う、どちらともいえない、そう思わない)
26. 自分からすすんで挨拶をしますか？ (いつも、ときどき、していない)
27. 楽しいことがないと思えますか？ (そう思う、どちらともいえない、そう思わない)
28. 気分の落ち込みがありますか？ (いつもある、時々ある、まれに or ない)
29. 燃え尽き感がありますか？ (いつもある、時々ある、まれに or ない)
30. 疲労感がありますか？ (いつもある、時々ある、まれに or ない)
31. 性欲の減退があると思えますか？ (そう思う、どちらともいえない、そう思わない)
32. ボランティア活動をしていますか？ (定期的に、時に、していない)
33. 自治体行事に参加していますか？ (定期的に、時に、していない)
34. 昔の仲間と会うことが増えましたか？ (増えた、変わらない、減った)
35. 何でも話せる友人がいますか？ (はい、いいえ)
36. 近所づきあいをしていますか？ (定期的に、時に、していない)

階をもとに、現在の高齢社会にマッチした新しい障害のプロセス像をデザインした。すなわち、階段型の機能評価では目の届きにくい部分があると考え (図 1)、より幅広い階層の対象を評価することができる網羅的な評価システムの構築を試みた (図 2)。

Lawton の諸段階と同じく、上部には高次機能が、下部には原始的機能が配置されている。ちなみに、基本的 ADL、意欲の指標、社会保険の介護度を、それぞれ身体的手段的自立、気分/意欲、社会的役割の中で最下層に配置した。この図の中で色で示される部分が虚弱になる前の段階に相当すると考えてよい。

活力度評価のための質問項目は表のようになっている。質問は全部で 36 項目より

図3 体操三井島システムの効果



なり、機能評価図の中で1. 生命維持、2. 知覚-認知、3. 身体的、手段的自立、4. 気分/意欲、5. 社会的役割の下位項目に属する。

- ①生命維持については健康に関する4項目【健康活動（質問項目1）、疾病予防行動（質問項目2）、健康感（質問項目3、4（SF36より抽出））】と、老年症候群に関する4項目（質問項目5～8）
- ②知覚-認知については語彙減少（質問項目9）、短期記憶障害（質問項目10～13）に関する5項目
- ③身体的、手段的自立については体育的能力に関する4項目（質問項目14～17）と手段的ADLに関する4項目（質問項目18～21）
- ④気分/意欲についてはポジティブな部分は質問22～26の5項目で、ネガティブな部分は質問27～31の5項目
- ⑤社会的役割については利他的行為に関する質問32、33と、社会交流に関する質問34～36の計5項目でそれぞれ評価するようになっている。点数が高い方が機能が高い。

高年齢者ほど体操の効果

最近の大規模臨床研究で、社会的交流やアクティビティは認知機能の保持に役立つことが示されている。健康増進を目的として全国的に体操教室を展開している「体操

図4 活力度の経年変化

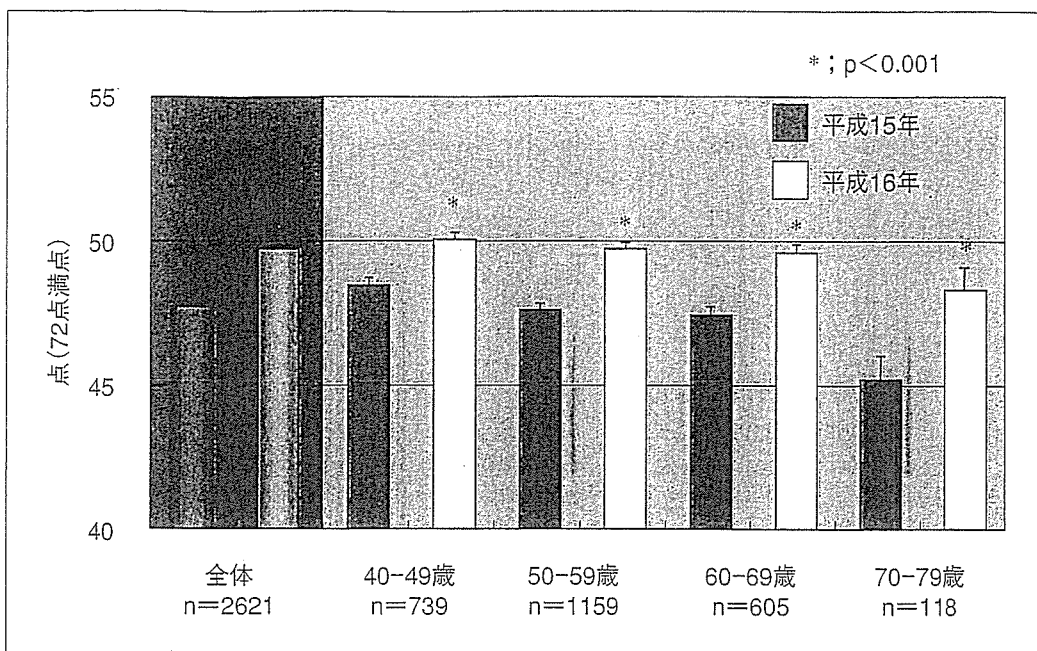
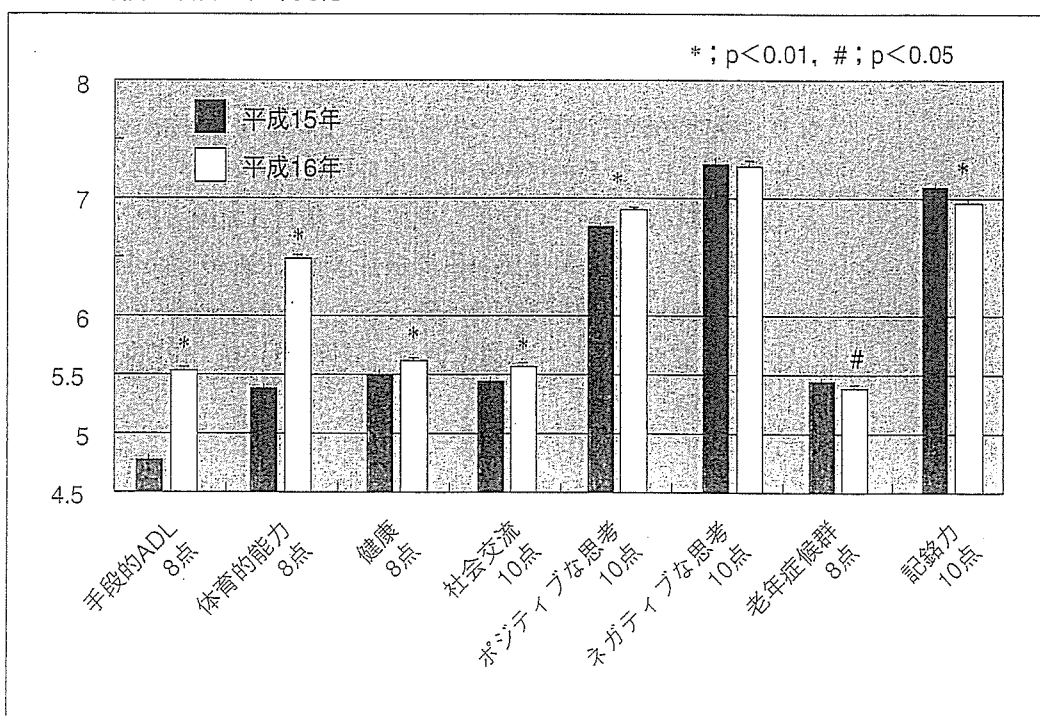


図5 活力度大項目の経年変化



三井島システム」の会員 8,000 人を対象に現在活力度調査を行っている。その結果、体操教室に参加した 4,541 人と対照群である一般市民 395 人（いずれも女性）との間で図3のような違いが認められた²⁾。すなわち、両群とも 70 歳以降活力度指標は低下するが、週 2~3 時間体操をすると活力度の低下が防止できることがわかった。次に、

体操教室参加者のみで平成15年と平成16年に活力度指標を調べたところ、図4のように、40歳代～70歳代のいずれの年代も平成15年の調査時に比べて平成16年の調査時の方が活力度が高いことから運動には継続効果があることがわかった。しかも高齢になるほど両年で活力度指標の数値に開きが見られることから、高齢になるほど体操教室の効果が出やすいと考えられる。

また、各下位項目別に見ても、手段的ADL、体育的能力に関しては顕著な改善効果が認められ、健康、社会交流、ポジティブな思考については軽度ながら有意な改善効果が認められた(図5)。一方、ネガティブな思考、老年症候群、記憶力については体操の効果は認められなかった。

今後、介護予防を目的として高齢者に介入を行うためには、効果を判定するための客観的な評価システムが必要であり、活力度指標は、その目的に合致するものである。

■ 文 献 ■

- 1) Lawton MP : Assessing the competence of older people. Research planning and action for the Elderly, The power and potential of social science, Human Science Press, New York, 122-143, 1972
- 2) 厚生労働科学研究 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 「寝たきりプロセスの解明と主たる因子に対する介入効果に関する研究」平成13～15年度総合研究報告書, 平成16年 p46

6 介護予防の具体的テクニックと効果判定

2 介入方法からみた介護予防

(1) 運動介入

杏林大学医学部高齢医学 神崎恒一

【キーワード】 高齢者総合機能評価、体操三井島システム、QOL、活力度指標

サマリー

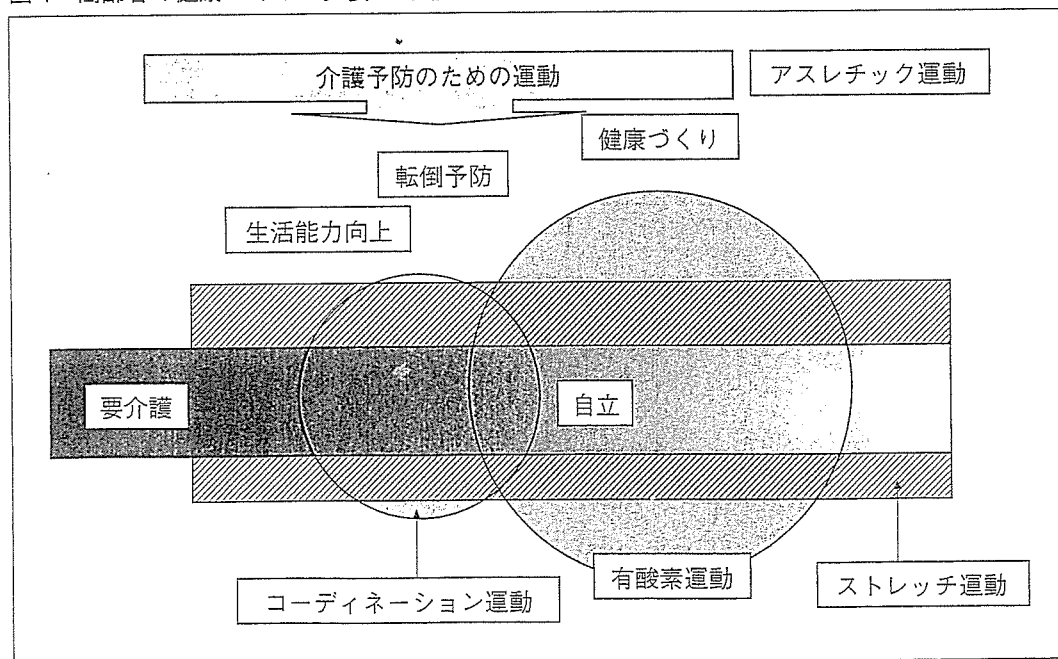
運動の効果は、加齢に伴う老年症候群（頻尿、視力低下、不眠、関節痛）の出現を防ぐほか、体育能力、健康、認知機能、ネガティブな思考に対しても効果があることがわかった。活力度指標、高齢者総合的機能評価、運動機能評価を用いて、高齢者の体力、生活の質をできるだけ客観的に評価できれば、介護予防事業の運動介入効果（アウトカム）を正しく知ることができる。

体操三井島システム

平成 18 年度より虚弱、介護を予防するための「介護予防事業」が始まった。その中には、栄養改善や転倒予防などとともに運動機能向上のための運動介入が含まれている。高齢者は健康度の高い人から介護を要する人まで自立度に大きな隔りがあるので、自立度や身体状況に応じて運動を決める必要がある（図 1、表 1）。

われわれは Actiwatch と呼ばれる腕時計型の活動量測定装置を用いて、日中の活動

図 1 高齢者の健康づくりに必要な運動のイメージ



高齢者運動処方ガイドライン（佐藤祐造編）南江堂 17 ページより改変引用

図2 日中活動量と認知機能との関係

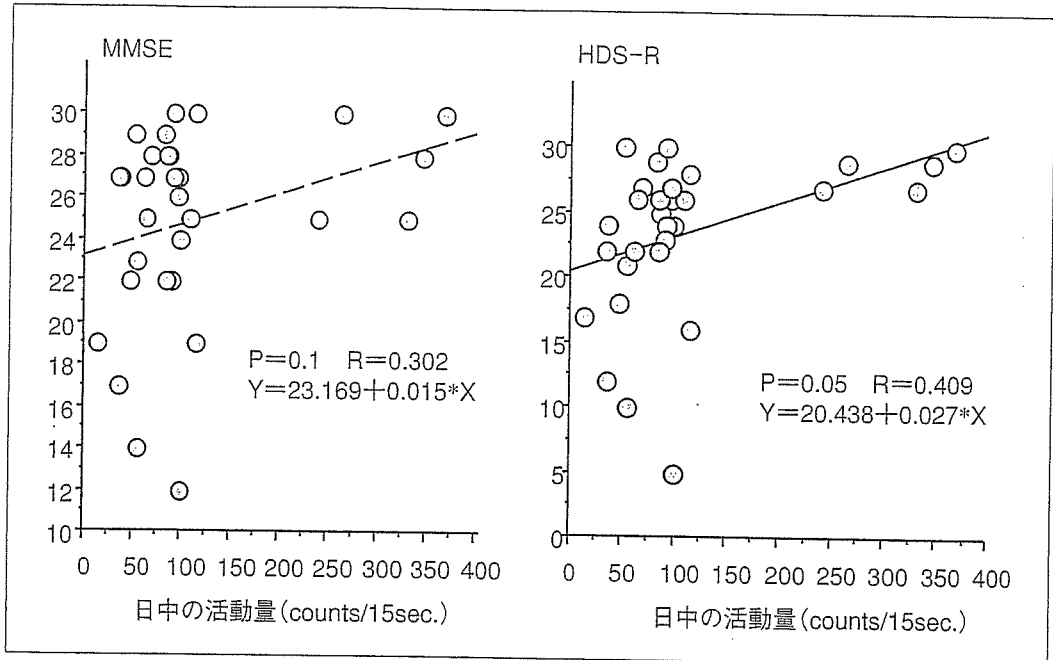
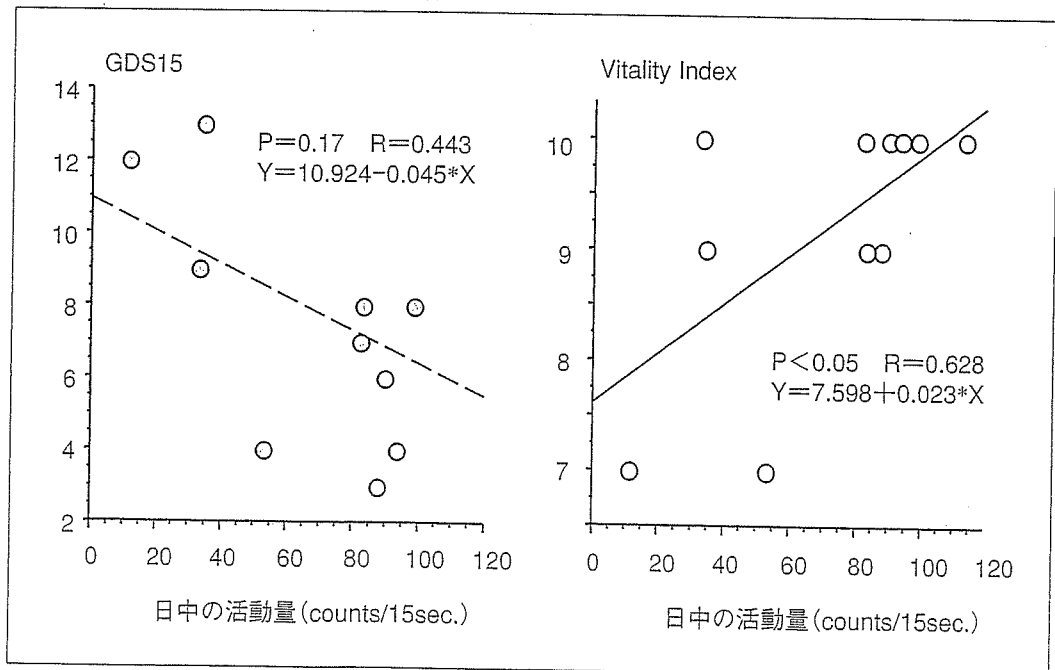


図3 日中活動量とうつ、意欲との関係



量が低い高齢者の方が認知機能が悪く、うつ傾向が強く、意欲が低いことを見出している (図2、3)。

虚弱予防のための運動の効果を示した報告はいくつかあるが、転倒を例にとれば、筋力訓練、バランス運動、太極拳などの運動に転倒予防効果があったことが報告されている (表2)。われわれも長野県木祖村の健常高齢者に対して3か月間運動教室を開

表1 健康づくりに必要な運動の種類

	推奨種目
肥満があったり、足、腰、膝に問題のある人	歩行（散歩、買い物）、水泳、水中歩行 *膝や足関節に負担をかけない運動
肥満がなく積極的に運動ができる人	ジョギング、自転車、水泳、体操（ラジオ体操、太極拳、地域の体操など）、歩行（散歩、買い物）等

表2 転倒骨折予防事業のエビデンス

事業の種類	研究数	対象者数	危険度 (1以下は危険度減少)
筋力訓練・バランス訓練	3	556	0.80
太極拳	1	200	0.51
家庭環境改善	1	530	0.64
向精神薬中止	1	93	0.34
総合機能評価・個別指導	3	1,973	0.73
ヒッププロテクター	6	3,412	0.35

辻一郎：介護予防に対する老年病の役割、日本老年医学会雑誌 2004；41：281-283 より改変引用

図4 体操三井島システムの効果

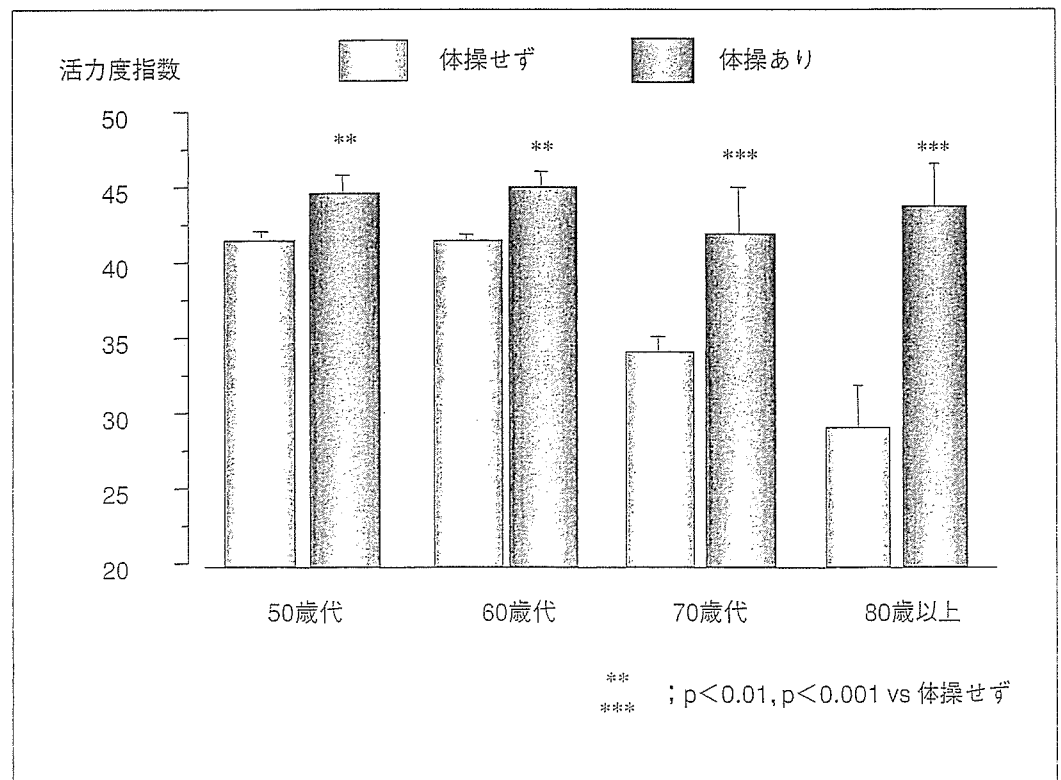
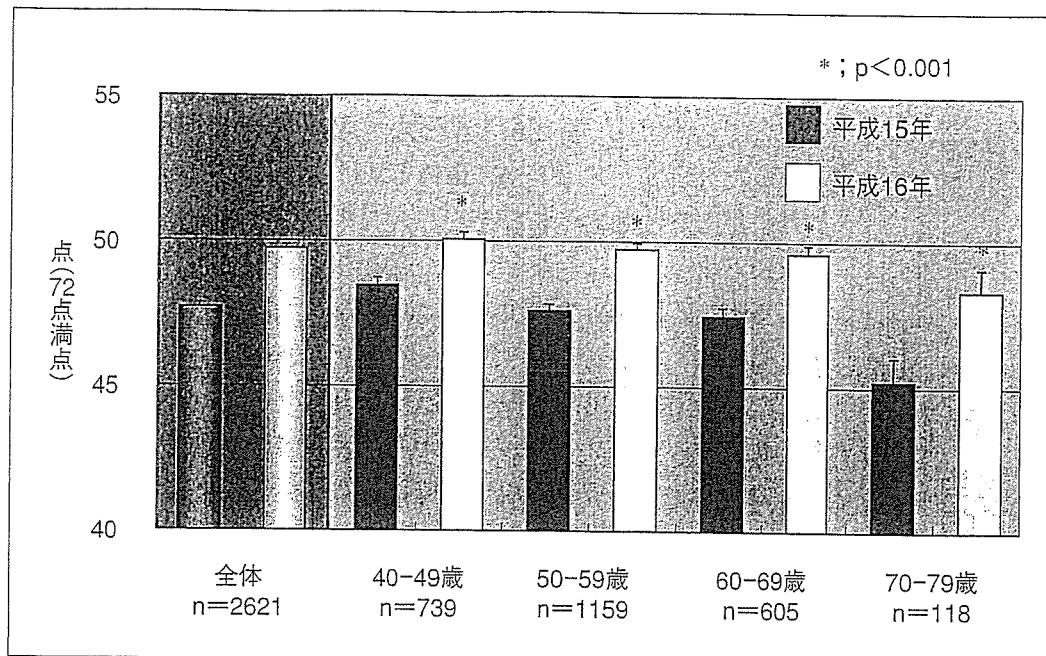


図5 活力度の経年変化



催した結果、認知機能 (MMSE +1.2±2.4 点、HDS-R +1.2±2.6 点)、運動機能 (握力、ファンクショナルリーチ、最大1歩幅) が改善することを見出した。

上記のように必要な運動は個人個人によって異なるので、効果を判定する指標も必然的に違ってくる。木祖村の住民は比較的虚弱に近いレベルの方が多いため、高齢者総合機能評価や虚弱予防のための運動機能評価を行えばよい。

一方、より健常な人を評価しようとするならば、このような評価方法を用いることは適切でない。われわれは運動療法の早期介入と持続効果を検証するために、2004年から10年間縦断調査として、日本全国24都道府県の8,000人を対象に体操教室(体操三井島システム)の効果を検討している。このような健常な人たちの場合、身体的問題だけではなく、QOLを含む幅広い尺度で評価する必要がある。

大きい運動介入効果

そこでわれわれは活力度指標 (p.114 参照) を用いて、運動教室に参加している人たちの生活の質を評価することとした。

活力度調査票は、①生命維持 (健康4項目、老年症候群4項目)、②知覚-認知 (認知機能5項目)、③身体的、手段的自立 (体育能力4項目、手段的ADL4項目)、④気分/意欲 (ポジティブな思考5項目、ネガティブな思考5項目)、⑤社会的役割 (利他的行動・社会交流5項目) —よりなる36の質問票 (各2点配点、72点満点) である。2004年度は、24の都道府県で体操教室に参加した4,541人と、参加していない一般市民395人 (いずれも女性) との間で、活力度の加齢変化に対する運動効果を横断的に検討した。

6

介護予防の具体的な
テクニックと効果判定

その結果、非運動群（一般市民）は70歳以降、急激に活力度が落ちるが、運動群（体操教室参加群）では70歳以降の活力度の低下がほとんど認められなかった（図4）。

また、平成15年と平成16年で経年的な変化をみると、全体ならびに40歳代～70歳のいずれの年代でも運動を続けた平成16年の方が活力度指標が落ちにくいことがわかった（図5）。すなわち、運動を続けるほど活力度が落ちにくく、虚弱に対する予防効果があると考えられる。

次に下位項目別にみたところ、運動の効果は加齢に伴う老年症候群（頻尿、視力低下、不眠、関節痛）の出現を防ぐほか、体育能力、健康、認知機能、ネガティブな思考に対しても、加齢に伴う悪化を防ぐことがわかった。

また、活力度の維持に役立つ運動要因としては、運動継続年数と運動頻度が有意に関与することもわかった。週あたりの運動時間で見た場合でも、50歳代、60歳代は週6時間までの調査範囲内では運動時間が長いほど活力度が高いが、70歳を過ぎると一定時間以上運動するとかえって活力度は落ちてしまうこともわかった。

さらに、運動している人たちだけで、平成15年と平成16年での変化をみると、身体的、手段的自立（体育能力4項目、手段的ADL4項目）は飛躍的な改善効果が認められ、健康、社会的役割、ポジティブな思考についても有意な改善効果が認められた。一方、ネガティブな思考や老年症候群に関しては1年の間で変化はみられず、認知機能はむしろ悪化した。

以上のように、活力度指標や高齢者総合的機能評価、運動機能評価を用いて、高齢者の体力、生活の質をできるだけ客観的に評価することができれば、平成18年度から本格実施された介護予防事業の中の運動介入効果（アウトカム）を正しく知ることができる。

CASE REPORT

Elderly patient presenting with severe thyrotoxic hypercalcemia

Reiko Kikuchi,¹ Satoru Mochizuki,¹ Masahiko Shimizu,¹ Noriko Sudoh,¹
Koichi Kozaki,¹ Masahiro Akishita² and Kenji Toba¹

¹Department of Geriatric Medicine, Kyorin University School of Medicine, and ²Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

An 81-year-old woman with Graves' disease and osteoporosis was referred to the hospital because of anorexia over one month and impaired consciousness. She also presented with low-grade fever and emaciation. Laboratory tests revealed marked hypercalcemia (corrected serum calcium level of 12.4 mg/dL), which was initially suspected to result from vitamin D toxicity, because she had been taking vitamin D3 (alphacalcidol of 0.5 µg/day) for the treatment of osteoporosis. However, discontinuation of vitamin D3 and fluid infusion did not ameliorate hypercalcemia one week later. After excluding hyperparathyroidism and malignancy-related hypercalcemia, hypercalcemia was considered to be attributable to the exacerbation of hyperthyroidism (free T4 of 6.69 ng/dL, free T3 of 13.27 pg/mL and thyroid stimulating hormone (TSH) <0.015 µIU/mL) with increased bone resorption. Finally, the increased dose of thiamazole (30 mg/day) normalized serum calcium level and thyroid function three months later. Laboratory tests suggested that normal bone formation in spite of increased bone resorption contributed to hypercalcemia in hyperthyroid state.

Keywords: deoxyypyridinoline, hypercalcemia, hyperthyroidism, osteoporosis, p-N-telopeptides of collagen cross-links.

Introduction

Hypercalcemia has been associated in approximately 20% of the patients with hyperthyroidism, but is mild in most cases, ranging from the upper normal limit to the slightly elevated level.^{1–3} Consequently, we rarely see hyperthyroidism with symptomatic hypercalcemia. Many genotypes have been associated with Graves' disease.⁴ Also, a small number of studies have shown that polymorphisms in calcium-regulating genes such as calcium-sensing receptor⁵ and vitamin D receptor⁶ may influence calcium metabolism in adults. However, no study has reported the association of those polymorphisms with thyrotoxic hypercalcemia. More studies as well as more polymorphisms including haplotype

analysis should be performed to clarify the underlying mechanism.

Here, we report an elderly patient presenting with severe symptomatic hypercalcemia resulting from hyperthyroidism.

Case report

An 81-year-old woman was admitted to the Department of Geriatric Medicine, Kyorin University Hospital because of hypercalcemia on February 14 2004. She had Basedow's disease and osteoporosis, and had been taking thiamazole 5 mg/day and alphacalcidol 0.5 µg/day. In January 2004, anorexia had gradually developed followed by gait disturbance. When she was referred to the hospital on February 14, she also presented with confusion and low-grade fever of 37.2°C. Her blood pressure was 122/62 mmHg with a pulse rate of 98 bpm. Physical examination showed a soft diffuse goiter and a systolic ejection murmur of Levine II/VI at the apex, while abdominal and neurological findings were normal.

Accepted for publication 15 March 2006.

Correspondence: Dr Kenji Toba, MD, PhD, Department of Geriatric Medicine, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan. Email: toba@kyorin-u.ac.jp