

くの基礎実験も、テストステロンの動脈硬化促進作用を支持するものであった。しかし最近では、高齢男性におけるアンドロゲン濃度の低下が動脈硬化など、心血管疾患の危険因子であることを示唆する報告が多くみられるようになり、アンドロゲン補充療法の効果を検討する試みも行われている。

本稿では、高齢男性におけるアンドロゲン低下と、それに対するアンドロゲン補充療法がどのように心血管系に影響するかについて、テストステロンを中心に解説する。

### ■ アンドロゲン濃度低下と心血管疾患

アンドロゲンの血中濃度は加齢により徐々に低下し、同様に心血管疾患も加齢とともに増加するため、両者の関連は年齢という交絡因子を考慮して解釈する必要がある。心筋梗塞慢性期の中年男性患者を同年齢の対照群と比べた研究<sup>1)</sup>では、血中総テストステロン濃度は心筋梗塞群で低値であり、脳梗塞急性期の高齢男性患者でも総テストステロンおよび遊離テストステロン濃度は疾患群で低値であった<sup>2)</sup>。また、40～70歳の男性1,709名を対象とした Massachusetts Male Aging Study という疫学研究の横断調査<sup>3)</sup>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の dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) 低値は独立した心疾患の危険因子であった(図1)。大規模な縦断研究によりアンドロゲン低値が心血管疾患のリスクとなることを示した報告はないが、日本人中高年男性患者120名(平均47歳)を追跡した筆者らの研究では、各種危険因子で調整後も遊離テストステロン濃度の低値はその後の心血管疾患(脳卒中、心筋梗塞など)発症と関連していた(図2)。

アンドロゲンの低下が心血管疾患に関係する要因としては、動脈硬化に対する影響が大きいと考

えられる。実際、アンドロゲン低下と動脈硬化指標との関連についてはいくつか研究があり、冠動脈疾患患者において血管造影上の冠狭窄率と遊離テストステロン濃度との間に負の相関関係を認めたと、エコーにより定量した頸動脈内膜・中膜肥厚が総テストステロン濃度の低値と関連したことが報告されている。ロツテルダム研究という疫学研究<sup>4)</sup>では、総テストステロンおよび活性型の bioavailable テストステロン値が腹部大動脈石灰化の程度と関連したのみならず、平均6.5年の追跡期間における石灰化の進行にも関連した、つまり、テストステロン低下が動脈硬化の原因となり得ることを示している。血管内皮機能障害は動脈硬化の初期変化として重要な指標であり、主に一酸化窒素(NO)の利用障害に基づくと考えられる。筆者らの検討では、内皮依存性血管拡張反応である上腕動脈の血流依存性血管拡張能は血清テストステロン濃度と正相関した(図3)。両者の関連は年齢および高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙といった危険因子で補正してもかわらず、テストステロンが直接血管内皮に作用する可能性を示唆した。

一方、テストステロン低下に伴う代謝性変化として、HDL-コレステロール低下、トリグリセリド(中性脂肪)増加といった脂質変化に加え、インスリン抵抗性、内臓脂肪蓄積が指摘されており、動脈硬化の進行に関わると考えられる。前述した Massachusetts Male Aging Study では、テストステロン低値がその後の2型糖尿病発症につながることを報告している。さらに、男性ではテストステロン低値が高血圧と関連することを示唆する報告もある。最近話題のメタボリックシンドローム(MetS)は、内臓肥満を基盤としてこれらの代謝性異常が蓄積した病態であり、アンドロゲンの低下と関連することが最近報告されている<sup>5)</sup>。筆

DHEA-S : dehy-droepiandrosterone-sulfate, MetS : メタボリックシンドローム, NO : 一酸化窒素

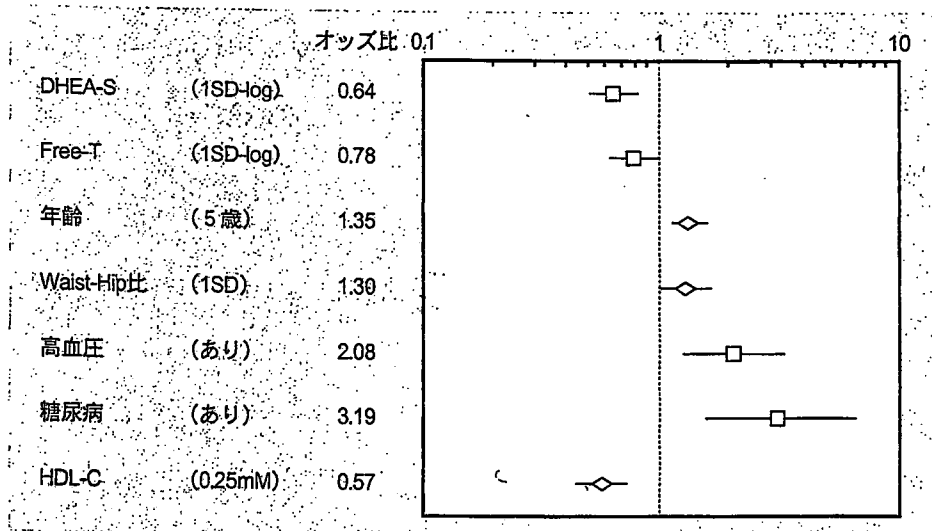


図1 中高年男性におけるアンドロゲン濃度と心疾患の発症

(Massachusetts Male Aging Study, 40 ~ 70 歳の男性 1,709 名の横断研究)

従来型の危険因子に加えて, DHEAS および Free-T の低下が心疾患の発症に関連していた。  
 DHEA-S : Dehydroepiandrosterone-sulfate, Free-T : 遊離テストステロン  
 HDL-C : HDL コレステロール

(文献3より引用)

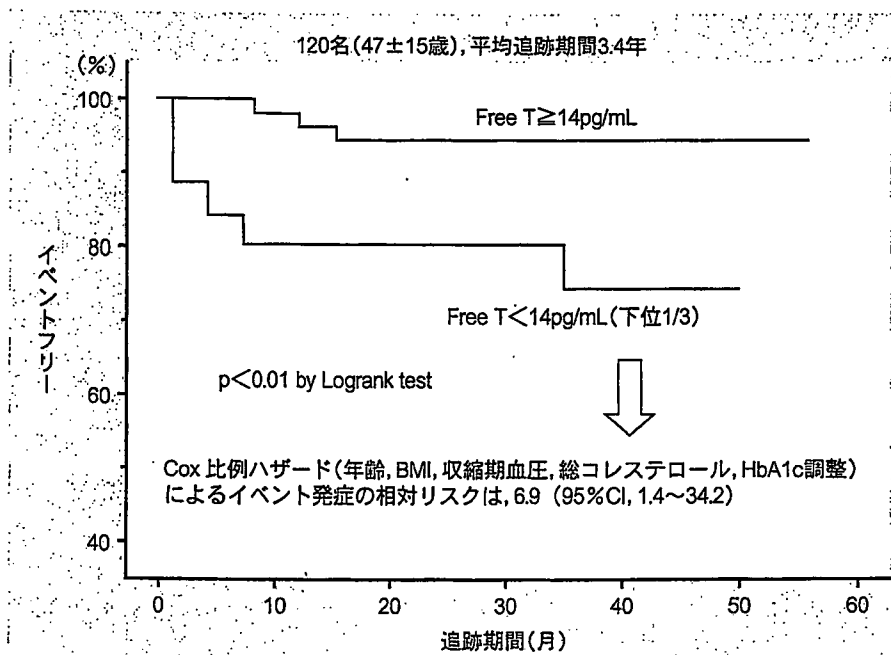


図2 日本人中高年男性における遊離テストステロン (Free-T) 濃度と心血管疾患の発症

Free-T の相対的低値 (集団内の下位 1/3) は, その後の動脈硬化性疾患 (脳卒中, 心筋梗塞など) 発症に関連していた。

BMI : body mass index, HbA1c : Hemoglobin A1c

(筆者作成)

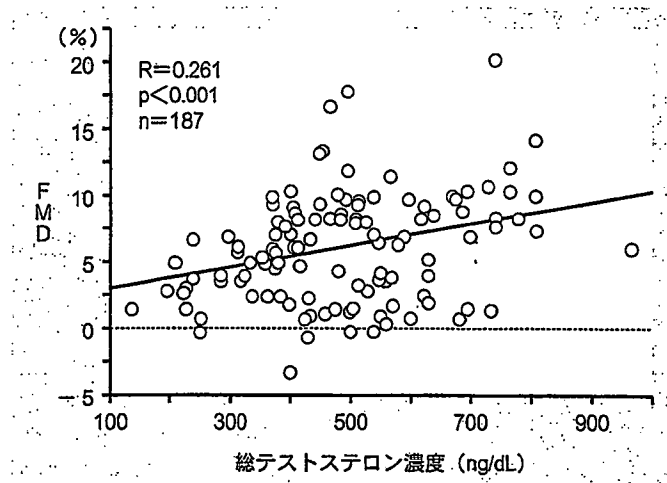


図3 中高年男性患者（平均 47 歳）におけるテストステロン濃度と血管内皮機能

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。

FMD : flow-mediated vasodilation

(Akishita M, et al : Hypertens Res, in press)

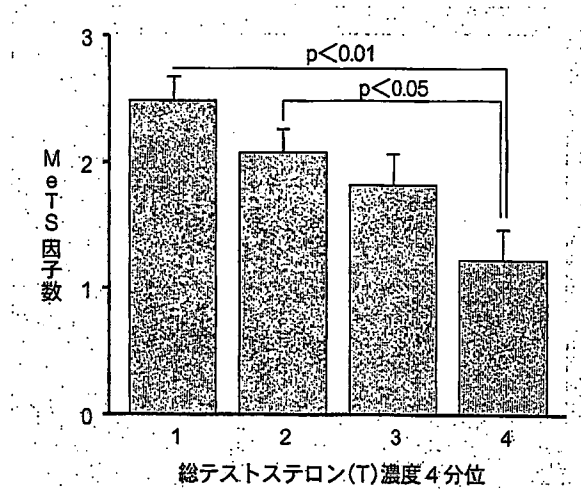


図4 中高年男性におけるテストステロン濃度とメタボリックシンドローム (MetS) の関連

30～69歳の男性 118名。MetS 因子：腹部肥満，血圧高値，脂質異常，血糖高値（各カットオフは日本の診断基準による）。

テストステロン4分位の1階層低下によるMetS診断の年齢調整相対リスク(95%CI)は，1.61(1.11～2.34)であった。

Mets : metabolic syndrome

(筆者作成)

者らの検討でも，総テストステロン濃度の低値群ほどMetS因子の保有数およびMetSと診断される割合が高かった(図4)。

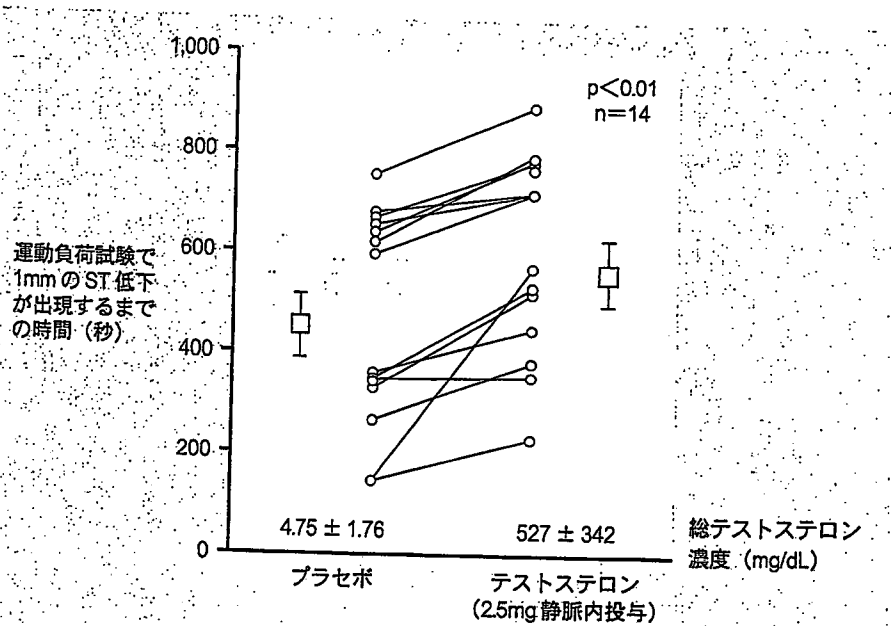


図5 冠動脈疾患患者に対するテストステロン投与の心虚血改善効果  
 テストステロン 2.5 mg iv 投与により、運動負荷試験における虚血性心電図変化の出現が遅延した。

(文献6より引用)

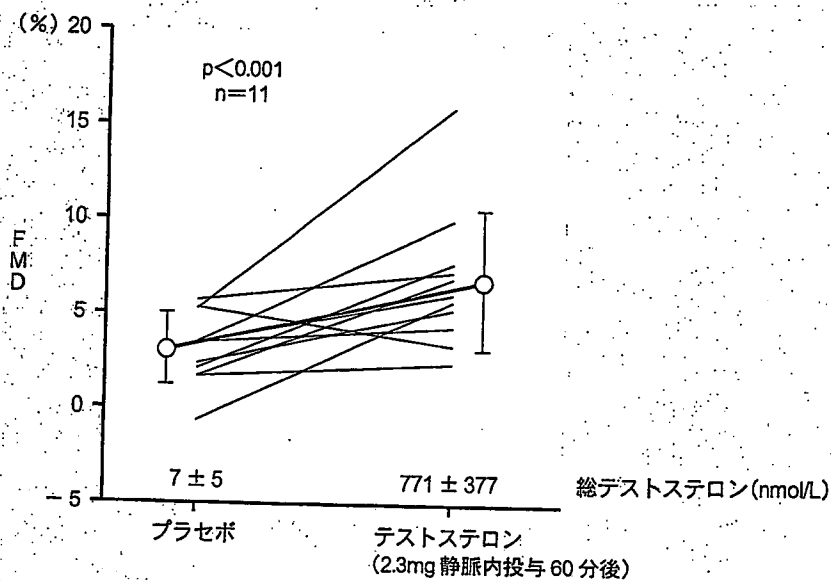


図6 冠動脈疾患患者に対するテストステロン急性投与の血管内皮機能改善効果

テストステロン 2.3mg iv 投与により、FMDは有意に増加した。  
 FMD: flow-mediated vasodilation

(文献8より引用)

### ■ アンドロゲン補充療法の効果

高齢男性のテストステロン低下に対するテストステロン補充療法の試みも行われている。これらの小規模臨床試験では、筋肉量の増加に対比した体脂肪の減少、インスリン感受性の改善、LDL-コレステロールの低下といった代謝性変化、心筋梗塞や脳卒中の引き金となる凝固系と炎症への作用が報告されているが、効果が認められなかったとする報告も同程度みられる。また、動脈硬化の進展、心筋梗塞や脳卒中など心血管イベント、心臓死といった長期予後に対する効果は不明である。

そのほか、興味ある報告として、冠動脈疾患患者における心虚血の改善効果があげられる。図5に、テストステロン静脈内投与による急性効果<sup>6)</sup>について示すが、4～12週間の慢性投与によるテストステロン貼付剤の有効性を示した小規模無作為二重盲検試験の結果<sup>7)</sup>をはじめ、いくつかの報告がある。これらの心虚血改善効果は、テストステロンの血管拡張作用を示唆するが、基礎的および臨床的実験によりテストステロンが血管内皮および平滑筋に作用することが示されている。テストステロンを静脈内投与すると60分後には内皮依存性血管拡張反応が改善することが報告されている<sup>8)</sup> (図6)、この作用は内皮細胞からのNO分泌を増強した結果と考えられる。

このようなテストステロンの血管作用は、雌雄の違いこそあれエストロゲンの作用と酷似している。血管壁にはアンドロゲン受容体が存在しテストステロンの作用を媒介しうる。一方で、テストステロンはアロマターゼによりエストロゲンに変換されるため、テストステロンの作用の一部は変換されたエストロゲンによるものかもしれない。実際、LDL受容体欠損マウスに高コレステロール食を負荷したモデルでは、テストステロンによる粥状硬化の抑制はアロマターゼ阻害薬で消失した<sup>9)</sup>。

欧米ではサプリメントとして頻用されているDHEAの臨床効果については、逆に対照をおいた

科学的論文が少ないことが難点である。しかし、実験的研究の多くはDHEAの代謝改善作用、動脈硬化抑制作用を支持しており、その点でテストステロンより確実な効果が期待できるかもしれない。DHEAには独自の受容体が見つかっておらず、代謝されてテストステロンやエストラジオールとして作用を発揮する可能性がある。

### ■ おわりに

テストステロン濃度の低下が動脈硬化に結びつくという確証はない。前述した研究のほとんどは横断研究であり、否定的報告も多いことから、テストステロン低値が、しかもどの程度の低値が動脈硬化に関係するのかについて、大規模縦断研究により確認する必要がある。最近の米国の疫学研究ではテストステロンではなくエストラジオールの低値がその後の心血管疾患発症リスクと関連したことが報告されている<sup>10)</sup>。加齢とともに成長ホルモンなどアンドロゲン以外のホルモンも低下し、動脈硬化を含むさまざまな老年疾患に関与するとされる。従って、アンドロゲンと動脈硬化の関係は、これらのホルモンも含めて検討していくことが重要だと思われる。また、閉経後女性に対するエストロゲン補充療法では観察研究と比較試験とで結果が著しく異なったように、アンドロゲン補充療法の効果についても試験デザインに注意しながら評価を定めていく必要がある。

### 文 献

- 1) Sewdarsen M, et al: Abnormalities in sex hormones are a risk factor for premature manifestation of coronary artery disease in South African Indian men. *Atherosclerosis* 83: 111-117, 1990.
- 2) Jeppesen LL, et al: Decreased serum testosterone in men with acute ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 1111-1115, 1999.

- rioscler Thromb Vasc Biol 16 : 749-754, 1996.
- 3) Feldman HA, 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.
  - 4) Hak AE, et al : Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (8) : 3632-3639, 2002.
  - 5) Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al : Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 27 : 1036-1041, 2004.
  - 6) Rosano GM, et al : Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation* 99 : 1666-1670, 1999.
  - 7) English KM, et al : Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina : A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation* 102 : 1906-1911, 2000.
  - 8) Ong PJ, et al : Testosterone enhances flow-mediated brachial artery reactivity in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 85 : 269-272, 2000.
  - 9) Nathan, L, et al : Testosterone inhibits early atherogenesis by conversion to estradiol: critical role of aromatase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 : 3589-3593, 2001.
  - 10) Arnlov J, Pencina MJ, Amin S, et al : Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. *Ann Intern Med* 145 : 176-184, 2006.

## Ⅳ うつ病の診断と治療

### ① うつ病の診断基準

精神疾患としてのうつ病には、大きく分けて、大うつ病性障害（大うつ病）と気分変調性障害の2つがある。60歳以上で、大うつ病群、気分変調性障害群、健常者群のテストステロンを比較すると、気分変調性障害群のみで低かったという報告もあり、LOH症候群との関連を考える場合には、頻度の多い大うつ病とともに気分変調性障害にも注目する必要がある。なお、現在うつ病を診断するためには、アメリカ精神医学会の診断基準であるDSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition)<sup>1)</sup>が使われることが多いが、診断結果の信頼性を高めるためには構造化面接を行うことが望ましく、そのためにはM.I.N.I. (Mini International Neuropsychiatric Interview)<sup>2)</sup>が利用されることが多い。

### ② 大うつ病性障害

大うつ病は、一般人口の5~6%（男性では3~4%）の罹患率を持つ。

「手引き」に示した大うつ病のM.I.N.I.による構造化面接の手順(13ページの表1-5参照)では、まず質問紙通りに項目を読み上げ、意味が通じないような場合に説明を補って、正確な回答を得るようにする。具体的には、最初に色つきの囲み内の2つの質問をし、どちらにも「いいえ」であれば、「大うつ病なし」と判断し、どちらかが「はい」であれば、指示に従って、最後まで診断を進めることになる。

大うつ病は、うつ病の中で最も頻度が高い病態であり、当然LOH症候群症例との合併も多いはずである。平成16年に、全国9施設の泌尿器科男性更年期外来の協力を得て、92名の初診患者を対象に質問紙調査を実施した結果、実に44名(47.8%)が大うつ病と診断された。また興味深いことに、大うつ病と診断されたのは60歳代では2割程度であったが、40歳代、50歳代では6割程度であった<sup>3)</sup>。このことから、男性更年期外来にはLOH症候群と合併する大うつ病に加えて、LOH症候群を伴わない大うつ病患者が、数多く受診している可能性があると考えられる。そのようなケースでは、テストステロン投与よりも抗うつ剤投与の方が効果的であると予想される。

### 3 気分変調性障害

---

高齢者の気分変調性障害は、テストステロンの低下を伴う。

「手引き」のなかの気分変調性障害のM.I.N.I.による構造化面接の手順(15ページの表1-6参照)に付記したように、「大うつ病エピソード：現在」の診断を満たす場合には、この診断は考慮しない。

気分変調性障害の罹患率は、一般人口では大うつ病の10分の1程度とされる。しかし、中高年男性では比率が高くなり、60歳以上の高齢者で、大うつ病、気分変調性障害、健常者群のテストステロンを比較すると、気分変調性障害のみで低かったという報告がある<sup>4)</sup>。上記の男性更年期外来を訪れた60歳代患者に大うつ病が少なかったことを合わせて考えると、LOH症候群とより関連が深いのは、大うつ病よりも気分変調性障害である可能性もある。したがって、落ち込みなどがありそうで、大うつ病の診断基準を満たさない場合には、気分変調性障害の診断を考慮する必要があるだろう。

### 4 重症度を評価するための症状スコア

---

症状スコアは、診断をつけた上で、重症度の評価に使用することが適切である。

うつ病の症状スコアとしては、Self-rating for Depression Scale (SDS：表2-5)<sup>5)</sup>、Beck Depression Inventory (BDI-II)<sup>6)</sup>などの自己記入式質問紙がよく用いられる。また、抗うつ薬の治験などでは、医師が評価するHamilton Depression Rating Scale (HAM-D)が使われることもあるが、こちらは自覚症状に加えて他覚的な症状を評価できることが利点である。

ここで注意すべきは、これらの症状スコアが、うつ病の診断には使用できないことである。あくまでも、回答時点でのうつ状態の程度を評価するためのものであることを承知した上で活用すべきである。最も有用な用途としては、治療経過に伴ううつ状態の推移を評価することであろう。このことに関連して、一過性のうつ状態に関しても言及しておく必要があるだろう。明らかなストレス要因が存在している間のみ(通常は6カ月未満の持続期間)、それほど重篤ではない(少なくとも大うつ病の診断基準は満たさない)うつ状態が認められることはよくあることであり、それが臨床的に問題になる場合、DSM-IVでは「抑うつ気分を伴う適応障害」と診断される。この際の、自覚症状の程度を評価するものとしても、この項で述べた症状スコアは有用(逆に言えば、一過性にうつ状態が強くなっても、適応障害の診断が適切かもしれないということ)である。

### 5 うつ病の治療

---

うつ病治療はアルゴリズムに沿って進める。



表2-5 Self-rating for Depression Scale (SDS)

次の質問を読んで、現在のあなたの状態にもっともよく当てはまるところに○をつけて下さい。質問は20問あります。すべての質問に答えて下さい。

	ないか、 たまに	ときどき	かなり の間	ほとんど いつも
1. 気が沈んで憂うつだ				
2. 朝方は一番気分がよい				
3. 泣いたり、泣きたくなる				
4. 夜よく眠れない				
5. 食欲は普通だ				
6. まだ性欲がある (異性に関心がある)				
7. やせてきたことに気がつく				
8. 便秘している				
9. ふだんよりも、心臓がドキドキする				
10. 何となく疲れる				
11. 気持ちはいつもさっぱりしている				
12. いつもとかわりなく仕事ができる				
13. 落ち着かず、じっとしてられない				
14. 将来に希望がある				
15. いつもよりいらいらする				
16. たやすく決断できる				
17. 役に立つ、働ける人間だと思う				
18. 生活はかなり充実している				
19. 自分が死んだほうが他の者は楽に暮らせると思う				
20. 日頃していることに満足している				

(三京房 承認済)

表2-6 国内外で使用されているSSRI, SNRI

薬効分類・成分名	商品名
SSRI マイレン酸フルボキサミン 塩酸パロキセチン fluoxetine hydrochloride セルトラリン	デプロメール®(明治製菓), ルボックス®(ソルベイ=アステラス) パキシル®(GSK) PROZAC® ジェイゾロフト®(ファイザー)
SNRI 塩酸ミルナシプラン	トレドミン®(旭化成ファーマ=ヤンセン)

※国内未承認(2006年12月現在)

うつ病を中心とした気分障害の治療に関しては、薬物治療アルゴリズムが発表されているので、それを参照しながら治療を進めるのがよい<sup>7)</sup>。一般的には、大うつ病は薬の効きはよいとされており、SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)、SNRI(セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬)などの副作用が少ない薬剤(表2-6)は専門家でなくても使いやすい。しかし、それらの薬剤が効果を示さない場合や、自殺念慮などの重篤な症状が認められる場合は、精神科や心療内科などにコンサルトした方がよい。一方、気分変調性障害には薬物療法が効きにくく、カウンセリングなどが必要となることも多いが、SSRIは効果を示すことがあるため、使用を考慮してみてもよい。また、男性ホルモンが低下している場合には、ARTの実施や併用が選択肢に挙がる。

(熊野 宏昭)

## 参考文献

- 1) American Psychiatric Association (編著), 高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸(訳): DSM-IV-TR精神疾患の分類と診断の手引. 医学書院, 2003.
- 2) David V. Sheehan, Yves Lecrubier (著), 大坪天平, 宮岡等, 上島国利(訳): M.I.N.I. 一精神疾患簡易構造化面接法. 星和書店, 2003.
- 3) 熊野宏昭, 吉田菜穂子, 久保木富房: 男性更年期の症状とうつ病の関連. 泌外 18: 1102-1105, 2005.
- 4) Seidman SN, Araujo AB, Roose SP, et al: Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. Am J Psychiatry 159: 456-459, 2002.
- 5) 福田一彦, 小林重雄: SDS-自己評価式抑うつ性尺度(使用手引き), 三京房, 1983.
- 6) 小嶋雅代, 吉川壽亮: 日本版BDI-II ベック抑うつ質問票, 手引き, 検査用紙, 日本文化科学社, 2003.
- 7) 精神科薬物療法研究会(編): 気分障害の薬物治療アルゴリズム. じほう, 2003.

## D

# 心療内科医の視点から

## 1 男性更年期障害発症の背景

男性更年期障害とは、40代半ばから60代半ばの中年男性において、加齢性のアンドロゲン低下を背景として、女性の更年期障害に類似した自律神経失調症状や精神神経症状（特にうつ状態）が出現し、さらにほとんどの場合に男性性機能低下（性欲減少と勃起障害）を合併するといった病態を意味している。しかし、性機能低下が認められたとしても、性ホルモン低下が目立たない（日本泌尿器科学会・日本 Men's Health 医学会が提案している「LOH 症候群診療ガイドライン」に基づけば、血中フリーテストステロン値が8.5pg/mL以上11.8pg/mL未満、あるいは11.8pg/mL以上になる）ケースも多く、性機能低下には、むしろ症例の持つ抑うつ状態との関連の方が強いということも以前から指摘されている<sup>1)</sup>。

以上より、男性更年期障害を理解するためには、この時期の男性に男性ホルモンの低下以外にどのような心とからだの特徴があるかを知ることが必要になる。本稿は、心療内科医の視点からということで、特に本病態の精神・神経面に焦点を当てて考察を進めるが、それは、男性更年期障害の症状の柱が、1) うつ、いらいら、不安、集中力低下などの精神症状、2) 筋肉や骨・関節の症状、ほてり、異常発汗、動悸など自律神経失調症状、3) 性欲低下、勃起障害などの性機能障害、からなっていることを考えると、大変重要な側面といえるだろう。

男性更年期障害の発症が増えてくる40代半ばは、精神医学や心身医学では、以前から「中年の危機」と呼ばれて注目されてきた。この時期は、社会的にも身体的にもある程度の安定性を獲得する一方で、人生のターニングポイントを通過し老いに向かうことを強く意識する時期であり、それまでの生き方をもう一度振り返り、心の中に少なからず迷いが生じることが多い。それだけでも十分に内的な危機をもたらす年代なのであるが、近年そこに社会の急速な変化や長期にわたる経済の停滞、さらには二極化現象による格差の拡大などの社会的な負荷がかかることになり、これまでにないほどの危機的状況が生まれているといえるだろう。

この過大なストレスによる影響は、1998年以降現れた中高年男性に偏った自殺者数

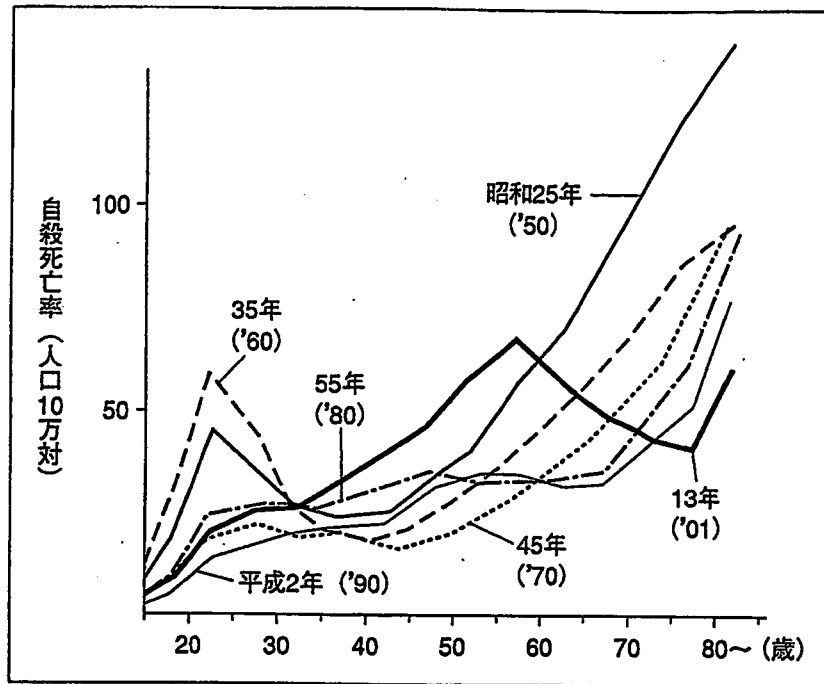


図 I-D-1. 日本人男性の年齢別自殺率 (厚生労働省人口動態統計)

の増加という事実の端的に示されている (図 I-D-1)。過去に自殺者の精神状態を調査した研究では、大部分がうつ病であったと報告されているので、この年代のうつ病患者数はかなりの数に上ると推定できるであろう。また、ストレスが身体面に影響を及ぼし身体疾患を難治化している心身症や、行動面に影響を及ぼした結果のアルコール依存などの問題も当然大きくなっていることが予想される。

## 2 うつ病・うつ状態

それでは、次に、男性更年期障害の主要な症状の1つである精神症状と深い関連を持つうつ状態やうつ病について述べることにする。その際、心身医学的には以下の3つを区別して理解する必要がある。① 男性更年期に発症した大うつ病・気分変調性障害に、男性性機能低下や自律神経失調症状が伴っている場合。② 主に加齢によって生じた男性ホルモンの低下を含む生理的バランスのくずれに伴って、自律神経失調症状やうつ状態などが発症した場合。③ 加齢、糖尿病、高血圧、動脈硬化、脳梗塞、前立腺手術後など、様々な原因で更年期に発症した男性性機能異常 (特に勃起障害) の結果、二次性、続発性に心気・うつ状態などが発症した場合。③に属する患者は、泌尿器科や男性更年期外来などを中心に受診していると考えられるが、精神科や心療内科でも、身体的な基礎疾患の治療、必要に応じた抗うつ薬の投与、シルденаフィルや陰圧式勃起補助具の利用などによって勃起力の回復を図り、性役割、男性性、父性性の

回復をもたらすことが有効であったという報告もある<sup>2)</sup>。しかし、一般的には①や②に属する患者の方が数は多く、男性更年期障害を理解するためには、それらの人々の特徴を知ることが必要である。

まず①に関しては、うつ病についての理解が基本になる。精神疾患としてのうつ病には、大きく分けて、大うつ病性障害と気分変調性障害の2つがある。現在、うつ病の診断のためには、アメリカ精神医学会の診断基準である Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition : DSM-IV が使われることが多いが<sup>3)</sup>、結果の信頼性を高めるためには構造化面接を実施することが望ましく、そのためには Mini International Neuropsychiatric Interview : MINI が利用されることが多い<sup>4)</sup>。

大うつ病の MINI による構造化面接の手順を表 I-D-1 に示した。この方法では、まず書いてあるとおりに読み上げ、意味がよく通じないような場合に説明を補うという形で、正確な回答を得るようにする。具体的には、最初に上の四角の中の2つの質問をし、どちらにも「いいえ」であれば、大うつ病なしと判断し、どちらかが「はい」であれば、指示にしたがって、最後まで診断を進めることになる。この作業によって、現在、大うつ病の診断がつくかどうかと、診断がついた場合に、過去にも同様なエピソードがあった（反復性の大うつ病）かどうかが判定される。大うつ病は、うつ病の中で最も頻度が高い病態であり、当然、男性更年期障害症例との合併も多いはずである。平成16年に、全国9施設の泌尿器科男性更年期外来の協力を得て、92人の初診患者を対象に質問紙調査を実施した結果、実に44人（47.8%）に大うつ病の診断がついた。また興味深いことに、60代では2割程度しか大うつ病と診断されなかったが、40代、50代では60%程度が診断された<sup>5)</sup>。以上の結果からは、男性更年期障害と合併する大うつ病に加えて、特に中年では実際には男性更年期障害を伴わない大うつ病患者でも、かなりの数が男性更年期外来を受診している可能性があると考えられるだろう。そのようなケースでは、テストステロン投与よりも抗うつ薬投与の方が効果的と予想される。

次に、気分変調性障害の MINI による構造化面接の手順を表 I-D-2 に示した。最初に付記されているように、「大うつ病、現在」の診断を満たす場合には、この診断は考慮しない。気分変調性障害の罹患率は一般人口では大うつ病の10分の1程度とされるが、中高年男性では比率が高くなり、60歳以上の高齢者で、大うつ病、気分変調性障害、健常者群の総テストステロンを比較すると、気分変調性障害のみで低かったという報告がある<sup>6)</sup>。上記の男性更年期外来を訪れた60代患者に大うつ病が少なかった事実と合わせて考えると、男性更年期障害と関連が深いのは、大うつ病よりも気分変調性障害である可能性もある。したがって、落ち込みなどがありそうで、大うつ病の診断基準を満たさない場合には、気分変調性障害の診断も考慮する必要があるだろう。

うつ状態やうつ病の症状スコアとしては、Self-rating for Depression Scale : SDS,

表 I-D-1. 大うつ病エピソード

(⇒では、診断ボックスまで進み、すべての診断ボックスの「いいえ」に○をつけ、次のモジュールに進む)

- |                            |   |          |    |   |
|----------------------------|---|----------|----|---|
| A 1                        | この2週間以上、毎日のように、ほとんど1日中ずっと憂うつであったり沈んだ気持ちでいましたか？  | いいえ      | はい | 1 |
| A 2                        | この2週間以上、ほとんどのことに興味がなくなっていたり、大抵いつもなら楽しめていたことが楽しめなくなっていましたか？  | いいえ      | はい | 2 |
| A 1, または A 2 のどちらかが「はい」である |   | ⇒<br>いいえ | はい |   |
| A 3                        | この2週間以上、憂うつであったり、ほとんどのことに興味がなくなっていた場合、あなたは：   |          |    |   |
| a                          | 毎日のように、食欲が低下、または増加していましたか？<br>または、自分では意識しないうちに、体重が減少、または増加しましたか（例：1カ月間に体重の±5%、つまり70kgの人の場合、±3.5kgの増減）？<br><u>食欲の変化か、体重の変化のどちらかがある場合、「はい」に○をつける。</u> | いいえ      | はい | 3 |
| b                          | 毎晩のように、睡眠に問題（たとえば、寝つきが悪い、真夜中に目が覚める、朝早く目覚める、寝過ぎてしまうなど）がありましたか？   | いいえ      | はい | 4 |
| c                          | 毎日のように、普段に比べて話し方や動作が鈍くなったり、またはいらいらしたり、落ち着きがなくなったり、静かに座っていられなくなりましたか？  | いいえ      | はい | 5 |
| d                          | 毎日のように、疲れを感じたり、または気力がないと感じましたか？   | いいえ      | はい | 6 |
| e                          | 毎日のように、自分に価値がないと感じたり、または罪の意識を感じたりしましたか？   | いいえ      | はい | 7 |
| f                          | 毎日のように、集中したり決断することが難しいと感じましたか？  | いいえ      | はい | 8 |
| g                          | 自分を傷つけたり自殺することや、死んでいればよかったと繰り返して考えましたが？   | いいえ      | はい | 9 |

A 1～A 3 の回答に、少なくとも A 1 と A 2 のどちらかを含んで、5 つ以上「はい」がある？

いいえ はい

大うつ病エピソード  
現在

患者が大うつ病エピソード現在の診断基準を満たす場合 A 4 に進む。それ以外は、モジュール B に進む：

- |       |  |          |    |    |
|-------|--|----------|----|----|
| A 4 a | 現在、憂うつなようですが、今までの人生で、現在の憂うつな期間とは別に、憂うつであったり、ほとんどのことに興味を失っていたり、先ほどまで話してきたような憂うつに関連した問題の多くを認めた2週間以上の期間がありましたか？ | ⇒<br>いいえ | はい | 10 |
| b     | 現在の憂うつな期間と、その前の憂うつな期間の間に、少なくとも2カ月間、憂うつな気分も興味の喪失も認めない期間がありましたか？   | いいえ      | はい | 11 |

大うつ病エピソード  
過去

表 I-D-2. 気分変調症

(⇒では、診断ボックスまで進み、その中の「いいえ」に○をつけ、次のモジュールに進む)  
 もし、患者の症状が大うつ病エピソード 現在の診断を満たす場合、このモジュールは評価しない：

B 1	この2年間、ほとんどずっと、悲しく、沈んで、憂うつであると感じていましたか？	いいえ	はい	17
B 2	この2年間の中で、2カ月以上、特に気分の問題がない期間がありましたか？	いいえ	はい	18
B 3	ほとんどずっと憂うつであると感じていた期間に、あなたは：			
a	明らかに食欲がなかったり、食べ過ぎたりすることがありましたか？	いいえ	はい	19
b	眠れなかったり、寝過ぎてしまうことがありましたか？	いいえ	はい	20
c	疲労を感じたり、気力がないと感じましたか？	いいえ	はい	21
d	自信をなくしていましたか？	いいえ	はい	22
e	物事に集中することや、物事を決断しづらい感じがありましたか？	いいえ	はい	23
f	希望がないと感じましたか？	いいえ	はい	24
	<u>B 3の回答に2つ以上「はい」がある？</u>	いいえ	はい	
B 4	抑うつ症状のために、仕事、社会、その他の重要な場面において明らかな困難や障害がありましたか？	いいえ	はい	25
	<u>B 4が「はい」である？</u>			

いいえ    はい

気分変調症  
現在

Beck Depression Inventory : BDIなどの自己記入式質問紙がよく用いられる。また、抗うつ薬の治験などでは、医師が評価する Hamilton Depression Rating Scale : HAM-Dなどが使われることも多いが、こちらは自覚症状に加えて他覚的な症状も評価できることが利点である。ここで注意すべきは、これらの症状スコアが、うつ病の診断には使用できないことである。あくまでも、回答時点でのうつ状態の程度を評価するためのものであることを承知したうえで活用すべきである。最も有用な用途としては、治療経過に伴ううつ状態の推移を評価することであろう。このことに関連して、一過性のうつ状態に関しても言及しておく必要があるだろう。明らかなストレス要因が存在している間のみ（通常は6カ月未満の持続期間）、それほど重篤ではない（少なくとも大うつ病の診断基準は満たさない）うつ状態が認められることはよくあること

であり、それが臨床的に問題になる場合、DSM-IVでは、「抑うつ気分を伴う適応障害」と診断される。この際の、自覚症状の程度を評価するものとしても、この項で述べた症状スコアは有用である。

### 3 自律神経失調症・心身症

次に、先ほど示した、② 主に加齢によって生じた男性ホルモンの低下を含む生理的バランスのくずれに伴って、自律神経失調症状やうつ状態などが発症した場合、について考えてみよう。この場合、上記で引用した60歳以上の高齢者で、大うつ病、気分変調性障害、健常者群のテストステロンを比較した研究結果<sup>6)</sup>を踏まえると、大うつ病の合併は少ないが、気分変調性障害の合併は含まれることが予想される。そのうえで、上記の男性更年期外来での質問紙調査の際に、男性更年期障害の症状を尋ねた複数の項目のうちで、大うつ病と診断された者とそうでない者の間で差が出なかったものがいくつかあったことを紹介したい。それは、「ほてり・のぼせ・多汗」「腰痛・手足の関節の痛み」「頭痛・頭重・肩こり」「手足のこわばり」「手足のしびれやびりびり」「ひげの伸びの遅さ」「尿が出にくい」「尿を漏らす」といった項目であったが、ひげの伸びや尿の出に関するものを除けば、いわゆる自律神経失調症の症状と重なるものであることがわかる。この結果は、自律神経失調症状以外の大部分は、実は同年代に発症した大うつ病によって説明されるかもしれないことを示唆しており、むしろ自律神経失調症状の方が男性更年期障害に特異的な症状である可能性があると考えられる。

一般的に、自律神経失調症は、大うつ病、パニック障害などの脳の機能的疾患に伴うことが多いが、さらには、心因性（つまり身体的な理由がなく）身体症状をきたす身体表現性障害によって引き起こされることもよくある。そして、それに、ここで注目している更年期において認められるアンドロゲンや女性であればエストロゲンの

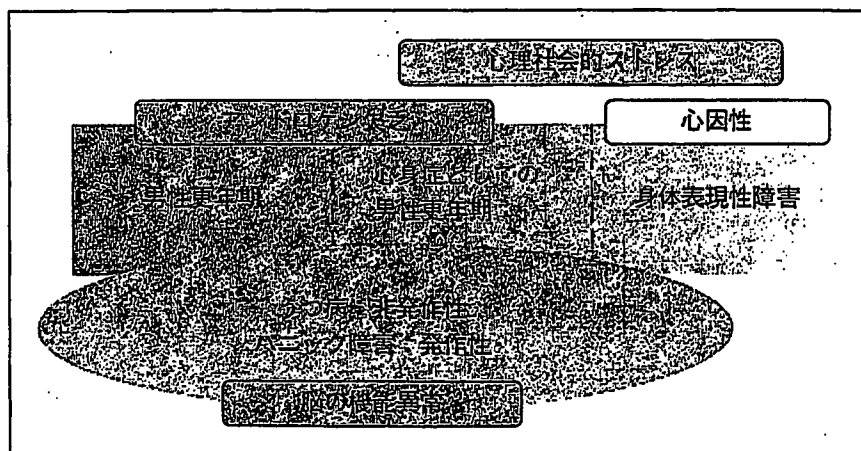


図 I-D-2. 中高年男性の自律神経失調症状の原因疾患



表 I-D-3. パニック障害

(⇒では, E5の「いいえ」に○をつけ, F1に進む)

E 1	a	大抵の人には何でもないような状況で, 突然, 不安, おびえ, 居心地の悪さ, 息苦しさを感ずるような発作を2回以上経験したことがありますか?	→ いいえ	はい	1
	b	その発作は10分以内に頂点に達しましたか?	→ いいえ	はい	2
E 2		今までに経験した発作の中で, 突然で, 予測がつかなかったり, 理由もはっきりしないような状況で起こったものがありましたか?	→ いいえ	はい	3
E 3		そのような発作の後, 次の発作がまた起こるのではないかと恐怖や, 発作の起こる状況についての心配が, 1カ月以上ずっと続きましたか?	いいえ	はい	4
E 4		思い出すことのできる最悪の発作の間に, あなたは:			
	a	動悸や, 脈が速くなったり, 強く打つを感じましたか?	いいえ	はい	5
	b	手のひらに汗をかいたり, 冷や汗をかきましたか?	いいえ	はい	6
	c	身震い, または手足の震えがありましたか?	いいえ	はい	7
	d	息切れ感, または息苦しさを感ずりましたか?	いいえ	はい	8
	e	窒息感, または喉に詰まった感じがありましたか?	いいえ	はい	9
	f	胸の痛み, 胸の圧迫感, または胸に不快感がありましたか?	いいえ	はい	10
	g	吐き気, 胃部の不調, 突然の下痢がありましたか?	いいえ	はい	11
	h	めまい, ふらつき, 頭が軽くなる感じ, または気が遠くなるような感じがありましたか?	いいえ	はい	12
	i	周囲が奇妙で, 現実感がなく, 遠く離れたような, ピンとこない感じがしたり, 自分自身の外にいるような, 自分自身の体から部分的にあるいは全体的に離れてしまったような感覚がありましたか?	いいえ	はい	13
	j	コントロールを失ったり, 気が狂ってしまいそうな恐怖がありましたか?	いいえ	はい	14
	k	死んでしまうという恐怖がありましたか?	いいえ	はい	15
	l	体の一部がうずいたり, しびれたりしましたか?	いいえ	はい	16
	m	ほてったり, 寒気を感ずったりしましたか?	いいえ	はい	17
E 5		<u>E 3が「はい」で, E 4に4つ以上「はい」がある?</u>	いいえ	はい	
				パニック障害 生涯	
E 6		<u>もし, E 5が「いいえ」の場合, E 4に1~3つ「はい」がある?</u>	いいえ	はい	
				症状限定発作 現在	
		<u>もし, E 6が「はい」の場合, F 1に進む.</u>			
E 7		ここ1カ月間に, 今まで述べてきたような発作を2回以上繰り返す, しかもその後発作がまた起こるのではないかと恐怖をずっと感じていましたか?	いいえ	はい	18
				パニック障害 現在	

欠乏といった身体的な原因によって引き起こされるものが加わってくると考えられよう (図 I-D-2)。

パニック障害は不安障害の代表的なものであるが、メンタルな障害の中では、大うつ病について罹患率が高く (やはり女性の方が多いが、男性でも 1.5% 程度の罹患率がある)、発作的に自律神経失調症状が出現している場合には疑う必要がある。この病気は、動悸、発汗、ふるえ、息苦しさ、窒息感、胸部不快感、腹部不快感、めまい・ふらつき、しびれ、冷感・熱感といった 9 つの身体症状と、非現実感、コントロール不能感、死の恐怖といった 3 つの精神症状のうち、4 つ以上が発作的に出現することをくり返すものである。MINI による構造化面接の手順を表 I-D-3 に示した。診断を疑えばパニック障害と評価できる場合でも、特に精神症状がはっきりしない場合には、見逃されていることも少なくなく、男性更年期障害を疑われている症例の中にも一定割合で混入している可能性があると思われる。

一方、「身体疾患の中でその発症や経過が心理社会的要因 (ストレスとほとんど同じ意味) によって影響を受けているもの」を心身症というが、「男性更年期障害の背景」の項で述べたように、この年代が近年非常に強いストレスにさらされていることを考えれば、当然、心身症と考えるべき身体疾患も増えていると考えられる。これは実際に、本態性高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、消化性潰瘍などで確認されているが、男性ホルモンの低下によって引き起こされる男性更年期障害の発症や経過がストレスの影響を受けることも当然予想される。したがって、40代、50代といったストレスの大きな時期には、たとえ大うつ病やパニック障害などの診断がつかず、男性ホルモンの低下が中核になっていると考えられるケースであっても、その大部分には、様々な心理社会的要因が複雑に絡み合いながら影響していると考えて間違いのないといえるだろう。

## 4 治療に関する提言

最後に、これまで見てきた中年男性の様々な精神・神経系の特徴を踏まえたうえで、男性更年期障害の治療にどのように取り組んでいけばよいかについて、いくつか提言してみたい。まず、「LOH 症候群診療ガイドライン」にそって、自覚的または他覚的に男性更年期障害症状を呈する 40 歳以上の男性では、フリーテストステロンを測定して、8.5pg/mL 未満であればテストステロン補充療法 (ART) を第一選択の治療法と考え、8.5pg/mL 以上 11.8pg/mL 未満であれば ART を治療選択肢の 1 つと考えることになる。ただし、上記の場合であっても、大うつ病とパニック障害は、抗うつ薬を中心とした薬物療法が非常によく効くので、ホルモン測定と同時に両者の診断がつか

ないかどうかを確認し、その診断が認められる場合には並行してか、少なくとも ART と前後して抗うつ薬を中心とした治療を行うことを考慮すべきである。

うつ病を中心とした気分障害の治療に関しては、薬物治療アルゴリズムが発表されているので、それを参照しながら治療を進めるのがよい<sup>7)</sup>。一般的には、大うつ病は薬の効きはよいとされており、SSRI (選択的セロトニン再取込阻害薬)、SNRI (セロトニン・ノルエピネフリン再取込阻害薬) などの副作用が少ない薬は専門家以外でも使いやすい。しかし、それらの薬の十分量を8週間程度投与しても効果を示さない場合や、自殺念慮などの重篤な症状が認められる場合には、精神科や心療内科などにコンサルトした方がよい。一方、気分変調性障害には薬が効きにくく、カウンセリングなどが必要となることも多いが、SSRI は効果を示すことがあるため、使用を考慮してみてもよい。パニック障害に関しても、SSRI が著効するケースが多いので、投与初期の副作用を抑えるために1カ月程度は胃薬や抗不安薬と併用する点などに注意しながら(これはうつ病の場合も同じ)、少量から投与し漸増していくことが勧められる。

一方で、明らかにテストステロンの低下が認められても、ストレスの関与が大きいと思われる場合には、心身症としてケアすることが有効であることがあり、逆にホルモン低下が目立たず、大うつ病やパニック障害の診断もつかなければ、身体表現性障害として考えるのが適当である可能性もある。いずれの場合にも、生活習慣を規則正しくしたり、毎日の生活の中でウォーキング、音楽鑑賞、呼吸法などのリラクゼーション法を実践したりすることや、ストレスの原因を見出して建設的に対処するといった方法が有効であるが、そういった心がけをしても改善が認められない場合には、やはり心療内科や精神科にコンサルトした方がよいであろう。いずれにしても、男性更年期障害の症状には、心身両面さらには社会的な面も含めて、様々な要因が絡み合って影響を及ぼしていることが多いと思われるので、場合によっては、患者本人のみならず家族や職場の協力を得ることや、泌尿器科を中心として各科の連携を図って治療を進めることを考慮する必要があるだろう。

(熊野 宏昭)

#### ・ 文 献 ・

- 1) 熊本説明：男子更年期序説。ホルモンと臨床，49：783-792，2002。
- 2) 石津 宏・他：心身医学の立場から一性役割からみた男子更年期の精神衛生学的研究。ホルモンと臨床，49：813-823，2002。
- 3) American Psychiatric Association (編著)，高橋三郎，大野 裕，染矢 俊幸(訳)。DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引。医学書院，2003。
- 4) David V. Sheehan, Yves Lecrubier (著)，大坪天平，宮岡 等，上島国利(訳)。MLNI—精神疾患簡易構造化面接法。星和書店，2003。
- 5) 熊野宏昭，吉田菜穂子，久保木富房：男性更年期の症状とうつ病との関連。泌尿器外科，18(9)：1102-1106，2005。
- 6) Seidman SN, Araujo AB, Roose SP, Devanand DP, Xie S, Cooper TB, McKinlay JB：Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. Am J Psychiatry, Mar；159(3)：456-9，2002。
- 7) 精神科薬物療法研究会(編)：気分障害の薬物治療アルゴリズム，じほう，2003。

## 精神神経症状から見たPADAM

能野 大樹

東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学\*

要旨：PADAMの主要な症状には、うつ状態を始めとする精神症状と自律神経失調症状などの神経症状が含まれる。この原因として、男性ホルモンの低下に加えて、大うつ病、気分変調性障害、パニック障害などの合併が想定されるケースは少なくなく、その場合にはホルモン補充療法以外にも適切な薬物療法を行う必要がある。さらに、上記以外にも、多くの場合で、様々なストレスの関与は考慮する必要があると考えられる。

Keywords: うつ状態, 自律神経失調症状, 心身症

### I. PADAM 発症の背景

PADAMとは、40代半ばから60代半ばの中年男性において、加齢性のアンドロゲン低下に基づいて、女性の更年期障害に類似した自律神経失調症状や精神神経症状（特にうつ状態）が出現し、さらにほとんどの場合に男性性機能低下（性欲減少と勃起能障害）を合併するといった病態を意味している。しかし、性機能低下が認められたとしても、性ホルモン低下が目立たない（血中フリーテストステロン値が8.5pg/ml以上11.8pg/ml未満）ケースも多く、性機能低下には、むしろ症例の持つ抑うつ状態との関連の方が強いということも以前から指摘されている<sup>1)</sup>。

以上より、PADAMを理解するためには、この時期の男性に男性ホルモンの低下以外にどのような心とからだの特徴があるかを知ることが必要

になる。本稿は、特に精神・神経面に焦点を絞って考察を進めるが、それは、PADAMの症状の柱が、1) うつ、いらいら、不安、集中力低下などの精神症状、2) 筋肉や骨・関節の症状、ほてり、異常発汗、動悸など自律神経失調症状、3) 性欲低下、勃起障害などの性機能障害、からなっていることを考えると、大変重要な側面と言えるだろう。

PADAMの発症が増えてくる40代半ばは、精神医学や心身医学では、以前から「中年の危機」と呼ばれて注目されてきた。この時期は、社会的にも身体的にもある程度の安定性を獲得する一方で、人生のターニングポイントを通過し老いに向かうことを強く意識する時期であり、それまでの生き方をもう一度振り返り、心の中に少なからず迷いが生じることが多い。それだけでも十分に内的な危機をもたらす年代なのであるが、近年そこに社会の急速な変化や長期にわたる経済の停滞によって、雇用の減少、失業率の増加、離職率の上昇といった社会的な負荷がかかることになり、これまでに無いほどの危機的状況が生まれていると言えるだろう。

この過大なストレスによる影響は、1998年に降現れた中高年男性に偏った自殺者数の増加とい

Neuropsychiatric symptoms in PADAM

Hiroaki Kumano

Department of Psychosomatic Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

key words : depressive state, neurovegetative symptoms, psychosomatic disease

\* 文京区本郷 7-3-1 (03-5800-9808) 〒113-8655