

表3 HRTに関する国際閉経学会の見解のまとめ(2004年10月)

1. 閉経移行期に開始したHRTが悪いとする根拠はなく、更年期障害、泌尿生殖器症状、骨粗鬆症、皮膚萎縮に対して勧められる。
2. 閉経移行期にHRTを始めた場合は、心血管系疾患、認知症の予防的効果も得られる可能性が大きい。
3. 十分なインフォームドコンセントに基づき、患者が継続を希望すれば、HRTの投与期間を制限する必要はない。
4. 高齢化社会に向けて、HRTは寿命延長とQOLの維持に重要性を増していくであろう。

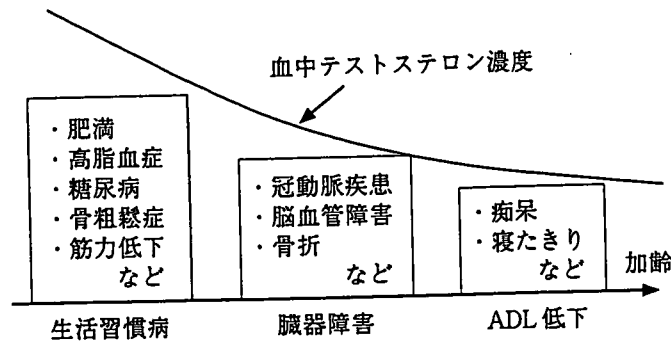


図2 男性におけるテストステロンの経年的低下とそれに伴う疾患状態

女性とはかなり特徴が異なることに注意が必要である。

2. HRTの適応

WHIの結果を受けて、evidence based medicineの観点から学会などの指針は、①HRTは更年期障害の改善を主な目的とし長期投与は避ける、②心血管疾患の予防および治療目的のみでHRTを行ってはならない、③リスクとベネフィットは症例ごとに検討する(北米閉経学会など)、と慎重な立場に変更された。しかし、臨床研究や基礎研究で積み重ねたエストロゲンの効果をすべて否定してしまうほど確実な根拠に乏しく、WHIには上述したような弱点があることも確かである。特に用量・投与方法や対象の問題は工夫の余地が十分にある。2004年に改訂された国際閉経学会の指針でもHRTに対して前向きな姿勢が表れている(表3)。具体的には、半量(もしくは隔日)投与および貼付剤によるHRTは考慮してもよいだろう。喫煙、肥満、糖尿病、高血圧、心血管疾患の既往、血栓性疾患、がんの既往・素因を有していない閉経後間

もない女性では、十分なインフォームド・コンセントのもとにHRTを実施することに大きな問題はないと思われる。また、更年期障害に対してはHRTが唯一の有効薬剤であり、その場合に高コレステロール血症の改善効果も期待できる。ただし、実施する場合には子宮癌、乳癌の定期的チェックが必要であるし、できれば凝固・線溶系も血液検査で経過観察するべきである。

3. 高齢男性に対するアンドロゲン補充療法

男性の血中アンドロゲン濃度は、20歳ごろをピークに加齢とともに次第に低下する。近年の研究で、このようなアンドロゲンの低下が様々な疾病を引き起こすことがわかり、late-onset hypogonadism(LOH)症候群という概念が提唱されている。古くから若年性性腺機能低下症に対してテストステロン製剤によるARTが行われていたが、LOH症候群にもARTが行われるようになり、より一般的な治療法となった。我が国でも、日本泌尿器科学会・日本Men's Health医学会により'LOH症候群診療ガイドラ

イン'が作成されている。

アンドロゲン低下が関係する病態として、勃起障害(ED)、抑うつ、筋力低下が以前から指摘されているが、最近では更に骨粗鬆症、認知症、動脈硬化やメタボリックシンドロームも関連することが報告されている(図2)。ただ、女性の閉経と異なり、男性におけるアンドロゲン低下

は徐々に起こり、かつ個人差や環境要因も大きい。そのため、年齢やホルモン濃度だけでLOH症候群の発症を予測することは困難である。一方、ARTにより上記病態が改善するかどうかについて大規模な検討はなされておらず、前立腺癌など有害事象も含めて今後の検討が必要である。

参考文献

- 1) Grodstein F, et al: Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 336: 1769-1775, 1997.
- 2) Rossouw JE, et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321-333, 2002.
- 3) Hulley S, et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 280: 605-613, 1998.
- 4) Anderson GL, et al: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291: 1701-1712, 2004.
- 5) Shumaker SA, et al: Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 289: 2651-2662, 2003.
- 6) Rossouw JE, et al: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 297: 1465-1477, 2007.

男性ホルモン補充療法の効果

3) 血管機能と動脈硬化に対して

秋下 雅弘*

エストロゲンの血管保護作用に対して、テストステロンは動脈硬化に促進的に作用すると考えられてきた。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の危険因子であることを支持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。今後は、理論的裏付けとなる基礎研究の成果と大規模臨床試験のような臨床研究のエビデンスを積み上げることが必要である。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血管組織および動脈硬化に対してどのように影響するかについて、最近の研究報告をまとめて解説する。

Hormone replacement Up-to-date.

Effects of androgen replacement therapy on vascular function and atherosclerosis.

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

Masahiro Akishita

It has been postulated that testosterone is atherogenic in contrast to vasoprotective action of estrogen. Recent studies, however, have shown that partial androgen deficiency is associated with cardiovascular disease in the aging male. Although the results of some small-scale studies support the cardioprotective effects of androgen replacement therapy, clinical trials and investigations on the mechanism of action will be required to elucidate the application of androgen replacement therapy. This article illustrates the current concept on the role of testosterone in the cardiovascular system and disease in men.

はじめに
従来、エストロゲンの心血管保護作用に対して、テストステロンは心血管組織に病的に作用す

ると考えられてきた。実際、筋肉増強目的など、健康人のテストステロン服用はアンドロゲン過剰状態を作り出し、循環・代謝異常を来す。また多

*東京大学大学院医学系研究科加齢医学・准教授 (あきした・まさひろ)

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¹⁾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²⁾。また、40～70歳の男性1,709名を対象とした Massachusetts Male Aging Study という疫学研究的横断調査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こと、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。ロッテルダム研究という疫学研究⁴⁾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⁵⁾。筆

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

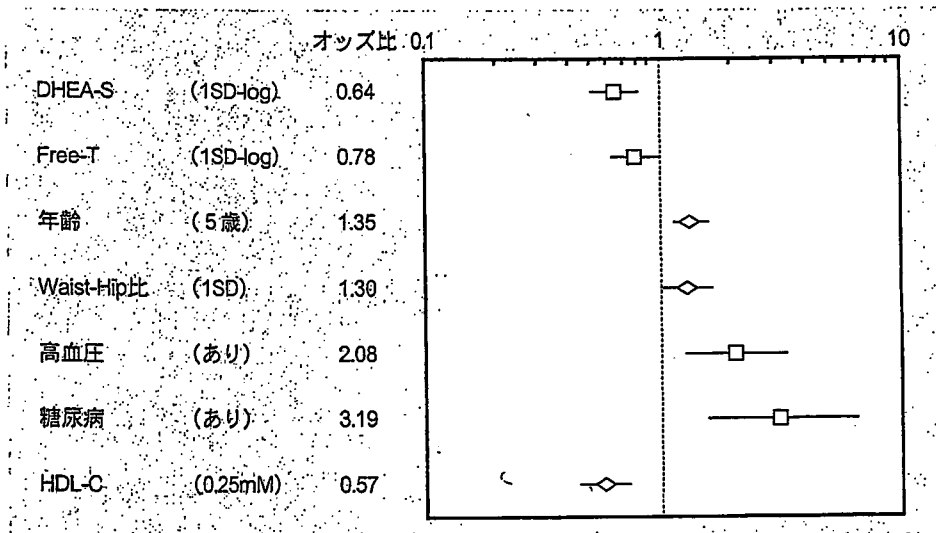


図1 中高年男性におけるアンドロゲン濃度と心疾患の発症

(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)

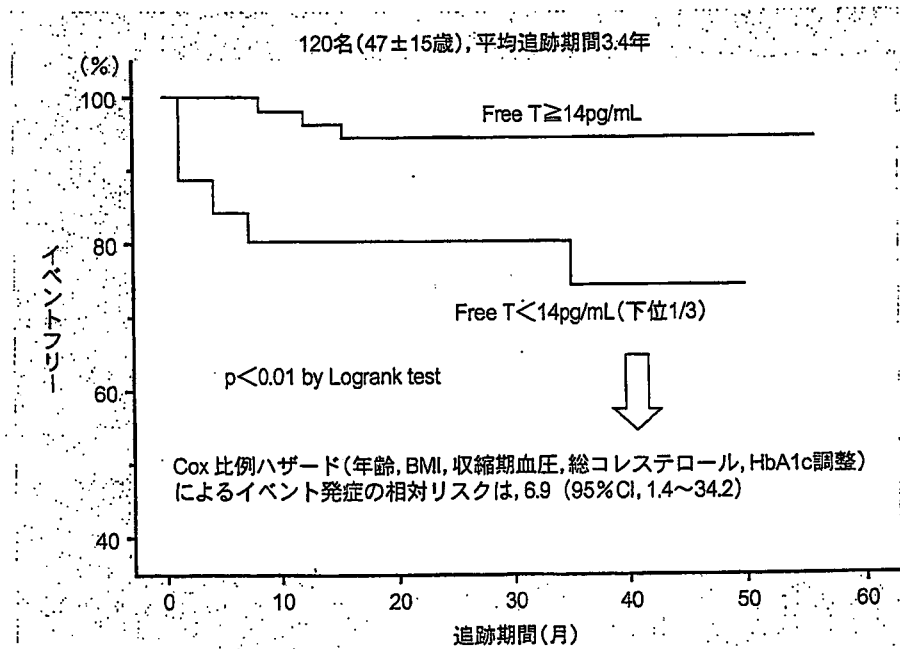


図2 日本人中高年男性における遊離テストステロン (Free-T) 濃度と心血管疾患の発症

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)

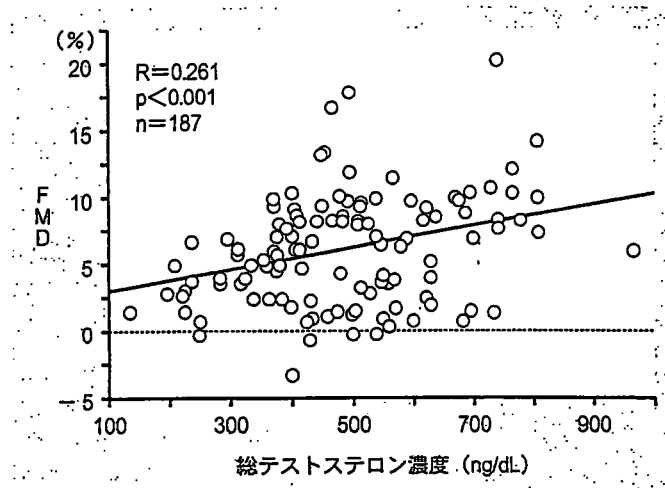


図3 中高年男性患者（平均 47 歳）におけるテストステロン濃度と血管内皮機能

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)

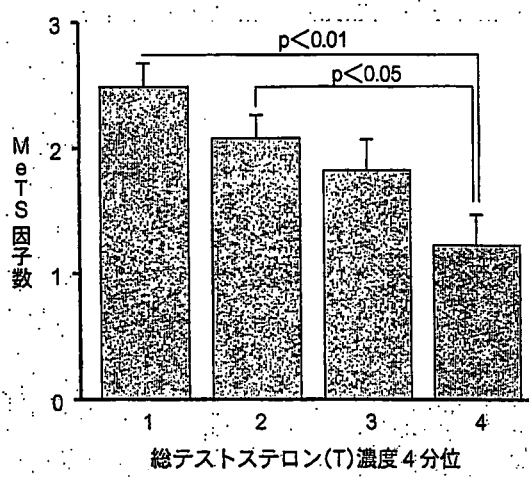


図4 中高年男性におけるテストステロン濃度とメタボリックシンドローム (MetS) の関連

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)。

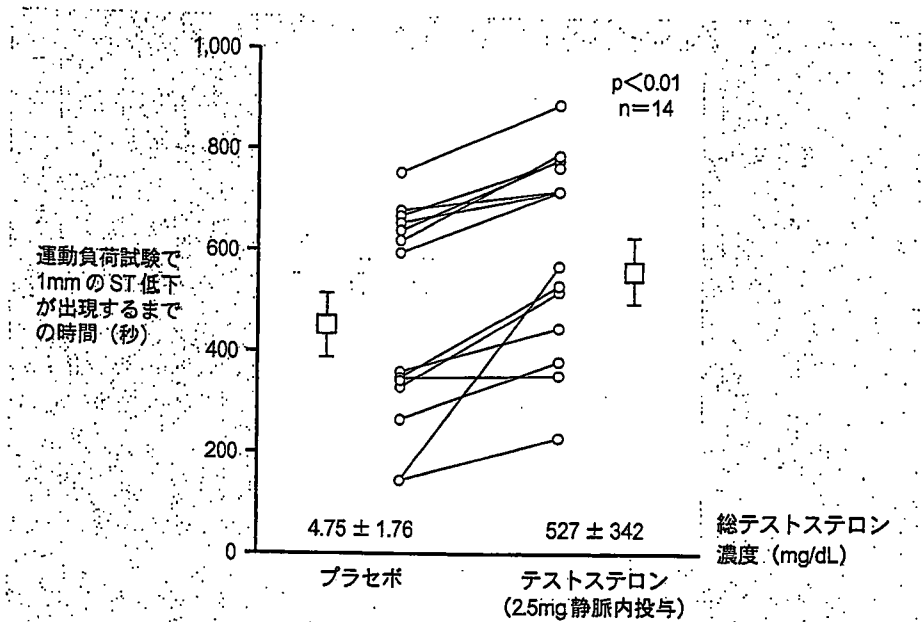


図5 冠動脈疾患患者に対するテストステロン投与の心虚血改善効果
 テストステロン 2.5 mg iv 投与により、運動負荷試験における虚血性心電図変化の出現が遅延した。
 (文献6より引用)

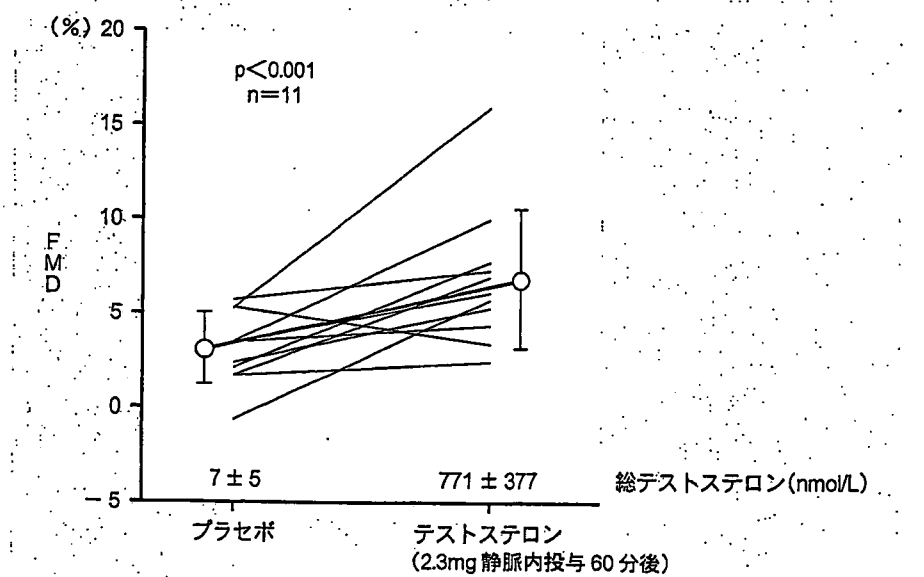


図6 冠動脈疾患患者に対するテストステロン急性投与の血管内皮機能改善効果
 テストステロン 2.3mg iv 投与により、FMDは有意に増加した。
 FMD: flow-mediated vasodilation
 (文献8より引用)

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⁶⁾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⁷⁾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⁸⁾ (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⁹⁾。

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¹⁰⁾。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. *Arte-*

- 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.



精神・神経のはたらき

1 疲れやすくておっくう

52歳のAさんは、奥さんと18歳の息子との3人暮らしですが、大手の某電機会社で課長を務めています。ここ数年、別の会社との合併やリストラなどが進み、以前同じ部署にいた同僚や部下も大部分がいなくなり、自分の仕事内容も開発から営業へと180度変わってしまいました。激動の数年だったので疲れて当たり前と思っていたのですが、ふと思い返してみると、もうずいぶん心の底から楽しいと感じたこともなく、何だかおっくうで仕方がない日がずっと続いている感じがします。以前だったら、職場の若い女性社員たちを連れてよく飲みに行ったものですが、それも面倒でいつの間にか出かけなくなってしまいました。それに最近は、忙しくなるとかえって仕事の能率が落ちてしまい集中力も続かず、仕事がたまってさらに忙しくなるという悪循環にはまりがちになっています。それでも、別に落ち込んでいるわけではなく、食欲も普通なので、怠け病になってしまったのだろうかと思っていました。しかし、1ヵ月くらい前から、どうかすると1時間も2時間も寝付けない日が出てきて、先日ついに朝だるくて起きられず会社を休んでしまうことがあったため、部長に勧められて会社の診療所に相談に行きました。会社の診療所にはちょうど心療内科の担

当医がいたので相談してみると、うつ病の可能性があるとされました。それに、身体面からは男性ホルモンの低下も関係しているかもしれないと言われて、今度朝一番で男性ホルモンの検査も受けることになりました。

Aさんは、気分的にはとくに落ち込むことはないということなのですが、それでもうつ病の可能性があるのでしょうか。うつ病と診断するためには、①抑うつ気分、②興味・楽しみの喪失、③食欲低下や体重減少、④睡眠障害、⑤動作緩慢・焦燥感、⑥疲労感・気力低下、⑦無価値感・罪悪感、⑧集中力・決断力低下、⑨希死念慮の9つのうち5つ以上（ただし、①と②のどちらか一方を必ず含む）が2週間以上にわたって続くことが必要とされています。しかし、比較的軽症の場合には、①、⑦、⑨といった症状は認められないことが多いのです。Aさんにも、②、④、⑤、⑥、⑧の症状が認められますので、うつ病（正確には大うつ病）と診断することが可能です。うつ病の頻度は非常に高く、男性は女性よりもまだ少ないのですが、それでもある時点で一斉に調査したとすれば、4%程度に大うつ病の診断がつくとされています。この大うつ病と男性更年期の関係はどうなっているのでしょうか。

2 男性更年期の特徴

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にして、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（とくにうつ状態）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する言葉です。しかし、性機能低下が認められたとしても、女性の場合のように明確な性ホルモン低下が証明できないケースも多く、性機能低下には、むしろ患者さんの持つ抑

うつ状態との関連の方が強いということも指摘されています。

そうなってくると、男性更年期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ります。ここでは、とくに精神・神経面に焦点を絞って解説をしていくことになります。男性更年期の症状の柱が、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でしょう。

更年期の始まりに相当する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ました。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す。そこで自然と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になります。それだけでも十分に内的な危機をもたらす年代だったのですが、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ます。

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に偏った自殺者数の増加という事実が一番端的に示されていると思われます(図2-1、p.12)。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ますので、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しょう。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ます。

3 うつ病・うつ状態

それでは、次に、男性更年期の主要な症状の一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説明をしてみましよう。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ります。

①更年期に発症した大うつ病に、男性性機能低下や自律神経失調症状がともなっている場合。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ともなって、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、さまざまな原因で更年期に発症した男性性機能異常（とくに勃起障害）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に属する患者さんは、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ますが、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剤の投与、シルデナ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ります。しかし、一般的には①や②に属する患者さんの方が数が多いと考えられ、男性更年期を理解するためには、それらの方々の特徴を知ることが必要です。

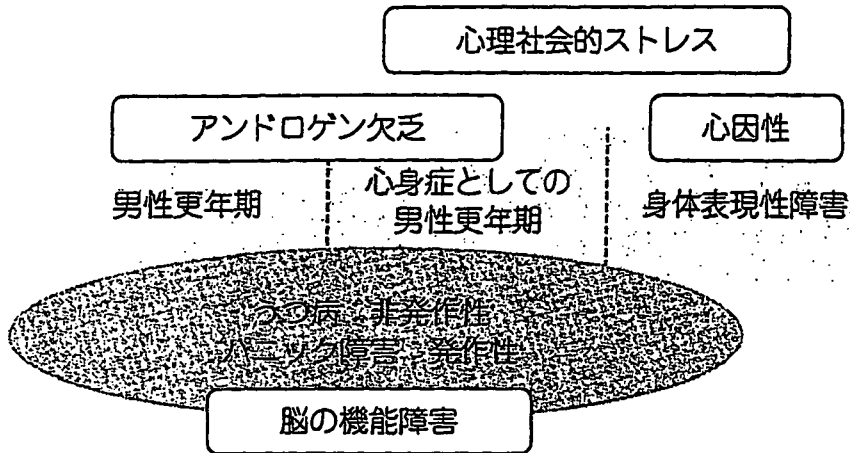
まず①に関しては、男性更年期とされる方々の中に、どの程度大うつ病が含まれているかということがポイントになります。このためにわれわれは、平成16年に、全国9施設の泌尿器科男性更年期外来の先生方のご協力を得て、92名の初診患者さんを対象にした質問紙調査を実施しました。その結果、実に44名（47.8%）の方に大うつ病の診断がつくことが明らかになりました。また興味深いことに、60代の方々では2割程度しか大うつ病と診断されませんでした。40代、50代（いわゆる中年期）では60%程度が大うつ病の診断基準を満たし

ていました。そしてさらには、上記以外にも11名(12%)の方が抗うつ剤の服用をされていまして、直接面接して診断したわけではないことによる不正確さを差し引いても、男性更年期外来に受診される方々の半数程度が大うつ病にり患していると考えられました。東京大学心療内科の初診患者さんの中でも、大うつ病が3割に満たないことを考えれば、この割合が非常に大きいことが分かるでしょう。さらに最も重症の大うつ病患者さんに認められる「自殺念慮」(死にたいとくり返し考えてしまう症状)が、大うつ病と診断された44名の患者さんのうち12名(27.3%)に認められたことも特記すべきことだと思います。

4 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ともなって、自律神経失調症状やうつ状態などが発症した場合、について考えてみましょう。上記の質問紙調査の際、男性更年期の症状をお尋ねした複数の項目のうちで、大うつ病と診断された方とそうでない方の間で差が出なかったものがいくつかありました。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」「手足のしびれやぴりぴり」「ひげの伸びの遅さ」「尿が出にくい」「尿を漏らす」といった項目でしたが、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分かります。一般的に、自律神経失調症は、大うつ病、パニック障害(この後で説明します)などの脳の機能的疾患が原因となって起こることが多いのですが、心因性に(つまり身体的な理由がなく)さまざまな身体症状を来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ります。そして、それに、更年期において認められるアンドロゲンや女性であれ

図 2-4 中高年男性の自律神経失調症状の原因疾患



ばエストロゲンの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わけです（図 2-4）。

パニック障害は不安障害の代表的なものですが、メンタルな障害の中では、大うつ病についでり患率が高く（やはり女性の方が多いのですが、男性でも 1% 程度のり患率があります）、発作的に自律神経失調症状が出現している場合は疑う必要があります。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病気ですが、とく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ありません。

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です）によって影響を受けているもの」を心身症と言いますが、「男性更年期の特徴」の項で述べたように、この年代がとんでもないストレスを受け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はずで。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ますが、男性更年期（障害）が男性ホルモンの低下によって引き起こさ

れる側面があるとすれば、そ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わけです。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、身体的な原因が中核になっていると考えられるケースでも、その大部分は、さまざまな心理社会的要因が複雑に絡み合っただけで男性更年期の症状が出現していると考えて間違いないものと思われま

5 治るものから取り組もう！

最後に、これまで見てきた中年男性のさまざまな精神・神経系の特徴を踏まえた上で、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と思います。まず、大うつ病とパニック障害は、抗うつ剤を中心にした薬物療法が非常によく効く病気ですので、診断可能かどうかを確認すべきでしょう。その際、くり返しになりますが、2週間以上、毎日のようにほとんど1日中落ち込んでいるか、何をしても楽しくないし何にもする気がしない状態が続いているか、のどちらかが当てはまれば、大うつ病の可能性が高く、動悸、息苦しさ、胸部不快感、腹部不快感、ふらつき、などの発作的な自律神経症状がくり返し認められれば、パニック障害の可能性が高いということを入れておくとよいと思います。そして、これらの病気が疑われた場合には、不安や落ち込みが強い場合には選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、意欲の低下が強い場合にはセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SNRI）などの副作用の少ない抗うつ薬を、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬などとともに、少量より開始し様子を見ていくと改善し始めることも多いのですが、専門的な治療のためには精神科や心療内科を受診していただくのがよいと思います。

一方で、明らかな性機能低下が認められる場合は、泌尿器科で男性

ホルモンの検査を受けるのがよいと思います。そこで、遊離型テストステロンや生物活性型テストステロンの著明な低下が認められれば、男性ホルモンの補充が治療の選択肢に入ってきます。一方、低下がそれほど著明でない場合には、話がまた元に戻りますが、大うつ病の診断がつかないかどうか（50歳以上では、男性ホルモンの値とうつ状態の程度とは相関するという大規模な調査報告があります）を検討し、大うつ病やパニック障害などがなければ、漢方薬などがよい適応になる場合もあります。さらには、身体的な原因が強いと思われても、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すし、逆に身体的な原因がはっきりせず、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かもしれません。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、呼吸法などのリラックス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すが、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ご相談いただくことが適切でしょう。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、さまざま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ます。患者さんのみならずご家族や職場の関係者などの協力も重要ですし、医療サイドでも、泌尿器科、内科、心療内科、精神科など各科の専門家が協力して取り組んでいくことが重要と考えています。

(熊野宏昭)

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)¹⁾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)²⁾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³⁾。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⁹⁾。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)⁹⁾、Beck Depression Inventory (BDI-II)⁹⁾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。

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 (異性に興味がある)
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

ないか、 たまに	ときどき	かなり の間	ほとんど いつも

(三京房 承認済)