

## 骨粗鬆症とストレス

熊野 宏昭\*

Hiroaki Kumano

ストレスと骨粗鬆症との関連には以下の3つが想定される。第一はストレスが骨粗鬆症につながる生理的な変化を引き起こすもの、第二はストレスが食行動、飲酒、運動、睡眠などの生活習慣の歪みをもたらし、それが骨粗鬆症を引き起こすものである。そして、第三は骨粗鬆症の結果、不安や抑うつ、社会的役割の喪失や社会的孤立などが引き起こされ、それがさらに新たなストレスを生むことになるという逆の方向の関連である。

特に問題になる性別、年代は、閉経後の女性と若い女性である。閉経後の女性では、エストロゲンの急激な低下が骨の再吸収を助長するが、さらに下流にあるインターロイキン6の増加が、破骨細胞の産生や高齢者の能力低下 (disability) の発症と関連していることが示されている。そして、ストレスとの関わりでは、うつ病やうつ状態が、直接的にIL-6を含む炎症誘発性サイトカインを増加させることが報告されている一方で、ストレスによる易感染性が慢性の感染状態をもたらし、それが間接的に炎症誘発性サイトカインを増大させる可能性も指摘されている。若い女性では、発症や経過に思春期・青年期のストレスとの関わりが想定されている神経性食欲不振症が問題になる。この病態では、体重の低下とともに月経は停止するが、エストロゲン低下に伴う骨の再吸収増加に加えて、栄養低下による骨形成低下が、骨粗鬆症の発症に関わっていると推定されている。

*Osteoporosis and Stress*

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

*Hiroaki Kumano*

There may be three ways of relationship between stress and osteoporosis. The first is that stress induces some physiological changes leading to osteoporosis. The second is that stress induces behavioral distortion of eating, drinking, exercise, and sleep habits, which leads to osteoporosis. The third is that osteoporosis, on the other hand, brings about anxiety, depression, loss of social roles, and social isolation, which leads to stress.

The susceptible sex and age groups are postmenopausal women and young women. The abrupt decrease of estrogen in postmenopausal women promotes reabsorption of bone, and it was also reported that the increase of interleukin-6 (IL-6) that is downstream of estrogen was

\*東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学・助教授(くまの・ひろあき)

related to the production of osteoclast and to the development of disability of the aged. Regarding the association with stress, while it was reported that depression or depressive states directly increased inflammation-induced cytokines including IL-6, it was also pointed out that stress-induced easy infectious may produce chronic infection, which indirectly increases inflammation-induced cytokines. Anorexia Nervosa that is assumed to be associated with adolescent developmental stress is noteworthy in young women. Amenorrhea is always present in this disease, and in addition to bone reabsorption associated with estrogen deficiency, the decrease of bone formation associated with malnutrition may be related to the development of osteoporosis.

■ Key Words : stress, interleukin-6, postmenopausal, Anorexia Nervosa

## はじめに

先日、「現代女性をとりまくストレス・シンドロームと、それに立ち向かい、再生する姿」をテーマとした山本文緒著の『シュガーレス・ラブ』という短編小説集を手にする機会があったが、その第一話が、本稿のテーマである骨粗鬆症の話であったのには、少々驚かされた。読んでみると、やや誇張された内容もあったが、主人公の25歳の女性が、外見重視の生活と極度のダイエットによって1年以上月経が止まり、両足の骨折をしまうという話であり、後述する神経性食欲不振症と共通するメカニズムが説明されており興味深い<sup>1)</sup>。

ストレスと骨粗鬆症との関連を考える場合、以下の3つのルートが考えられる。まず最初の2つは、ストレスが骨粗鬆症の原因と考えられる場合であるが、第一はストレスが骨粗鬆症につながる生理的な変化を引き起こすもの、第二はストレスが生活習慣の歪みをもたらしそれがさらに骨粗鬆症を引き起こすものである。そして、第三のルートとしては、骨粗鬆症の結果、不安や抑うつ、社会的役割の喪失や社会的孤立などが引き起こされ<sup>2)</sup>、それがさらに新たなストレスを生むことになるという逆の方向の関連も考えられる。

以下、本稿では、高齢者と若年者それぞれの場合に、ストレスが骨粗鬆症を引き起こすメカニズムの概説を行いたいと思う。

## 高齢者の場合

特に女性では、閉経とともにエストロゲンが急激に低下することが骨の再吸収を助長することになるわけであるが、エストロゲンの下流には Interleukin-6 (IL-6) などの炎症誘発性サイトカインが関与していることが示されている。17β エストラジオールは、IL-6 の mRNA (messenger ribonucleic acid) を減少させ、さらに、IL-6 に対する中和モノクローナル抗体で、破骨細胞の産生が抑制される<sup>3)</sup>。また、ベースライン時には何ら能力障害 (disability) を有さない高齢者を対象にして、障害を発症した 283 人と障害のない 350 人とを前向きに比較した研究において、血中の IL-6 高値が高齢者の能力障害の発症と関連していることが示されている<sup>4)</sup>。また、IL-6 の過剰産生は、骨粗鬆症や能力低下以外にも、心血管系疾患、関節炎、2 型糖尿病、癌、歯周病など加齢に伴うさまざまな障害の原因のひとつになることが報告され<sup>5)</sup>、健康者において CRP (C-reactive protein) とともに高値を示すことが、後の死亡率の高さと関連していることも示されている<sup>6)</sup>。

そして、本稿のテーマと関連して重要なことは、ストレスで血中のIL-6が増加することが示されていることである。うつ病やうつ状態が、直接的にIL-6を含む炎症誘発性サイトカインを増加させることが報告されている一方で、ストレスによる易感染性が慢性の感染状態をもたらし、それが間接的に炎症誘発性サイトカインを増大させる可能性も指摘されている<sup>7)</sup>。そして、実際に、高齢配偶者の介護をするという慢性のストレス状態に置かれた者では、加齢に伴うIL-6の上昇率が介護をしていない者の4倍にも達し、その傾向は被介護者の死後数年経っても変化しないという報告は注目すべきであろう<sup>8)</sup>。

### 若年者の場合

若年者(特に女性)の場合、骨粗鬆症は、ステロイドの慢性投与、長期の無月経、神経性食欲不振症、慢性関節リウマチ、そしてカルシウムやビタミンDの代謝に影響を与える病態と関連している<sup>9)</sup>。ここでは特に、ストレスとの関連という意味から神経性食欲不振症の場合について概説する。

神経性食欲不振症は、若い女性で、自分の価値を体型や体重によって判断してしまう傾向がベースにある場合に、思春期・青年期のストレス状況の下でダイエットにのめりこみ、不食、過食、嘔吐などの食行動異常とともに極度のやせをきたす病気である。通常、体重の低下とともに月経は停止し、その状態が長く続くと、骨密度の低下が起こってくるが、特に過食や嘔吐を伴う場合にその程度がはなはだしいことが報告されている<sup>9)</sup>。

広報によって新たに募集した130人の神経性食欲不振症の女性患者を対象にした研究では、その92%がWHOの骨減少症の基準を満たし、38%が骨粗鬆症の基準に合致していた。多くの身体部位の骨密度と最も強く関連していたのは体重であったが、初経年齢や最終月経からの経過期間などでエストロゲン欠乏を示す所見と骨密度が有意に関

連していたのは、一部の身体部位においてのみであった。そして、このような結果から、神経性食欲不振症では、エストロゲン低下に伴う骨の再吸収増加に加えて、栄養低下による骨形成低下が骨粗鬆症の発症に関わっていると推定されている<sup>9)</sup>。

### おわりに

以上、骨粗鬆症とストレスの関わりに関して、高齢者と若年者(特に閉経後の女性と若年女性)の場合に分けて考察してきた。ストレスはエストロゲン、IL-6などの生理的要因に直接影響を及ぼすとともに、食行動、飲酒、運動、睡眠などの生活習慣を介しても骨代謝に大きな影響を与える。また、高齢者では、骨粗鬆症による骨折などの結果、不安や抑うつなどの精神症状や社会的孤立などが引き起こされ、それがさらにストレスとなって骨代謝に悪影響を与えるといった悪循環も想定される。今後、骨粗鬆症の予防におけるストレス管理の重要性の認識とともに、治療において具体的な心理社会的サポートを含めていくことが望まれる。

### 参考文献

- 1) 山本文緒: シュガーレス・ラブ: 集英社文庫, 集英社, 東京, 2000.
- 2) Gold DT: The nonskeletal consequences of osteoporotic fractures. Psychologic and social outcomes. *Rheum Dis Clin North Am* 27 (1): 255-262, 2001.
- 3) Girasole G, Jilka RL, Passeri G, et al: 17 beta-estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest* 89 (3): 883-891, 1992.
- 4) Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, et al: Serum IL-6 level and the development of disability

- in older persons. *J Am Geriatr Soc* 47 (6) : 639-646, 1999.
- 5) Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, et al : Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 (15) : 9090-9095, 2003.
- 6) Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al : Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 106 (5) : 506-512, 1999.
- 7) Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, et al. Psychoneuroimmunology : psychological influences on immune function and health. *J Consult Clin Psychol* 70 (3) : 537-547, 2002.
- 8) Gourlay ML, Brown SA : Clinical considerations in premenopausal osteoporosis. *Arch Intern Med* 164 (6) : 603-614, 2004.
- 9) Grinspoon S, Thomas E, Pitts S, et al : Prevalence and predictive factors for regional osteopenia in women with anorexia nervosa. *Ann Intern Med* 133 (10) : 790-794, 2000.



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

Nahoko (Miyasaka) Yoshida<sup>a,b,\*,1</sup>, Hiroaki Kumano<sup>a,1</sup>, Tomifusa Kuboki<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychosomatic Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan

<sup>b</sup> 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](mailto:napo@waseda.jp) (N. (Miyasaka) Yoshida).

<sup>1</sup> 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*
Libido, disturbed	3.00 ± 1.23	3.83 ± 1.13*

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, Kritz-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] Ansseau 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-

## 精神神経症状から見たPADAM

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の他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。

key words : 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年以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

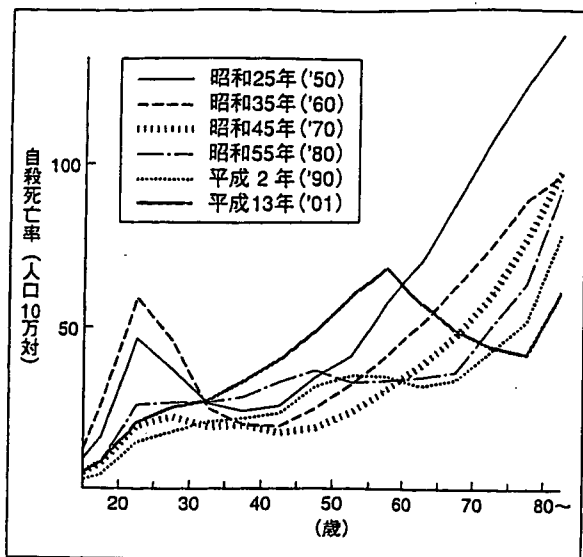


図1 日本人男性の年齢別自殺率 (厚生労働省人口動態統計)

う事実には端的に示されている (図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。

## II. うつ病・うつ状態

それでは、次に、PADAM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、PADAM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DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition) 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 (Mini International Neuropsychiatric Interview) 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1に示した。この方法では、まず書いてある通りに読み上げ、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。大うつ病は、うつ病の中でもっとも頻度が高い病態であり、当然、PADAM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名の初診患者さんを対象に質問紙調査を実施した結果、実に44名 (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、PADAMと合併する大うつ病に加えて、特に中年では実際にはPADAMを伴わない大うつ病患者でも、かなりの数の者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剤投与の方が効果的と予想される。

気分変調性障害のMINIによる構造化面接の手順を表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

表1

**A. 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)

A1	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
A2	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
A1, または A2 のどちらかが「はい」である		⇒	いいえ	はい

A3 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？ 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ヵ月間に体重の±5%、つまり70kgの人の場合、±35kgの増減)？ <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考えましたか？	いいえ	はい	9

A1～A3の回答に、少なくともA1とA2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 A4に進む、それ以外は、モジュールBに進む。

A4	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？	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ヵ月間、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

**大うつ病エピソード**

**過去**

上の高齢者で、大うつ病、気分変調性障害、健康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>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、PADAM

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も考慮する必要があるだろう。

表 2

B. 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。			
B1	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
B2	この2年間の中で、2ヵ月以上、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
B3	ほとんどずっと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
	B3の回答に2つ以上「はい」がある？	いいえ	はい
B4	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
	B4が「はい」である？	いいえ はい 気分変調症 現在	

うつ状態やうつ病の症状スコアとしては、Self-rating for Depression Scale (SDS), 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ヵ月未満の持続期間）、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。

### Ⅲ. 自律神経失調症の身証

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

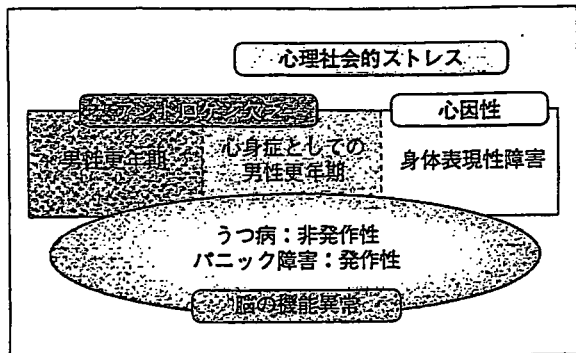


図2 中高年男性の自律神経失調症状の原因疾患

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。その上で、上記の男性更年期外来での質問紙調査の際に、PADAMの症状を尋ねた複数の項目のうち、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は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分かる。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PADAM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%程度の罹患率である）、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が、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、PADAM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」を心身症と言うが、「PADAMの特徴」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PADAM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ないと言ってよいだろう。

#### IV. 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上で、PADAM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、ガイドラインにそって、自覚的または他覚的にPADAM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を治療選択肢の一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、抗うつ剤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。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でなくても使いやすい。しかし、それらの薬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ヵ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）、少量から投与することが勧められる。

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、PADAM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協力の下での治療を進めることを考慮する必要があるだろう。

## 文 献

- 1) 熊本悦明：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)。MINI-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 18(9): 1102-1106, 2005
- 6) Seidman SN, Araujo AB, Roose SP, et al. Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. Am J Psychiatry 159(3): 456-459, 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

# 男性ホルモン補充療法の効果

## 2) 脳機能に対して

熊野 宏昭\*

アンドロゲン補充療法が、脳機能に対してもつ効果について、認知機能とうつ状態にフォーカスを当てて概説した。認知機能に関しては、高齢男性に対して、脳内でエストロジオールに変換されないようにしても空間認知を改善する効果があり、アルツハイマー病及び軽度認知障害患者に対しても空間記憶を改善する効果が報告されている。また、性腺機能低下に伴ううつ状態、精神疾患としてのうつ病の双方に対して改善効果が示されている。さらに、最近の2つの研究で、テストステロン投与によって、認知機能や性機能の改善と並行して、形態や色彩を処理する腹側神経経路、中脳・上前頭回・背側前帯状回の賦活が報告されており、これらの変化がうつ状態の改善にも関与している可能性が考えられる。

**Hormone replacement Up-to-date.**

### *The effects of androgen replacement therapy on brain function.*

*The University of Tokyo, The Department of Psychosomatic Medicine*

*Hiroaki Kumano*

The effects of androgen replacement therapy on brain function were reviewed focusing on cognitive function and depressive state. Testosterone replacement improved spatial cognition aside from estradiol converted from testosterone in the brain in elderly men, and also improved spatial memory of the patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Testosterone supplementation improved depressive state induced by hypogonadism as well as depressive disorder. Furthermore, two recent studies showed that testosterone activated ventral stream related to the processing of form and color and midbrain, superior frontal gyrus and dorsal anterior cingulate gyrus along with the improvement of cognitive and sexual function, which can have a positive effect on depressive state.

\*東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学・准教授(くまの・ひろあき)



## はじめに

男性高齢者の多くが程度に差はあっても記憶力低下やうつ状態を呈し、さらに空間記憶と言語記憶を区別した場合に、前者が男性で後者が女性の方で成績がよいことから、男性の加齢に伴う記憶や気分の変化の背景には、アンドロゲンの分泌低下が関わっている可能性が考えられている<sup>1) 2)</sup>。そして実際に、男性高齢者では、性腺機能低下が空間記憶の障害及びうつ状態と関連していることを示す報告もある<sup>3) 4)</sup>。

本稿では、アンドロゲン補充療法が認知機能とうつ状態に関連した脳機能に対してもつ効果について、中高年男性で性腺機能低下が認められる者と、うつ病患者を対象にした場合を中心に述べていきたいと思う。

## 認知機能への影響

認知機能への影響を考察するためには、アンドロゲンの脳内の動態についておさえておく必要がある<sup>2)</sup>。

脳は性ホルモンを合成・代謝することができ、テストステロンは脳内で強力なアンドロゲンであるデハイドロテストステロンと、エストラジオールに代謝される。従って、テストステロンの脳への効果を調べる場合は、女性ホルモンを介しての効果と区別して理解する必要がある。

脳内のアンドロゲンの受容体は、海馬、前頭前野、扁桃体といった学習や記憶に不可欠な脳部位に存在している。そして、これらの部位の神経細胞内で、アセチルコリン、セロトニン、GABA (gamma-aminobutyric acid) などの神経伝達物質の産生や分泌などに関わっていることが示されている。

げっ歯類で性腺摘出によってアンドロゲン欠乏状態を引き起こすと、迷路学習や恐怖条件づけなど海馬に関わる記憶指標のみが悪化するが、その結果はテストステロン補充によって正常化する。

## 1. 認知機能の改善効果

そこで、実際にヒトの場合にも効果があるかどうかを検討した研究を次に紹介する。

プラセボを用いたランダム化比較試験の結果からは、高齢男性に対するテストステロン補充によって、空間記憶の改善がもたらされるという結果が得られている<sup>5)</sup>。しかし、若年男性では同様な結果は得られていない<sup>6)</sup>。また、空間記憶の改善はアロマテース阻害薬を加えてエストラジオールに転換されないようにした条件下でも示されているが、言語記憶の改善はエストラジオールへの転換が可能な場合にのみ認められることも示されている<sup>7)</sup>。

広汎な認知機能障害を起こすアルツハイマー病との関連では、テストステロン低値が危険因子となることが知られており、さらにはβアミロイドの蓄積と関連するという報告もある<sup>8)</sup>。そして、アルツハイマー病や前駆状態としての軽度認知障害にテストステロン補充を行うと、空間記憶や空間認知が改善したとする報告がある<sup>9)</sup>。

## 2. 人の脳機能への影響

認知機能の改善を示す基盤として、テストステロン投与がヒトの脳に及ぼす効果を直接検討した研究はほとんどないが、Zittmann らの PET で糖代謝を測定したものと、Azad らの SPECT で脳血流を測定したものの2つが報告されている<sup>1) 10)</sup>。Zittmann らの研究では、6名の特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症患者を対象にして、テストステロン 250mg を2週間に1回、3カ月間筋肉注射した効果をみている。その結果、心的回転テストの改善度は健常者より有意に大きく、テスト成績が改善した被験者では、視覚情報処理機構のうち形態や色彩を認知する腹側経路に相当する部位(後頭葉～側頭葉)の糖代謝が増加していた<sup>11)</sup>。

一方、Azad らの研究では、フリーテストステ

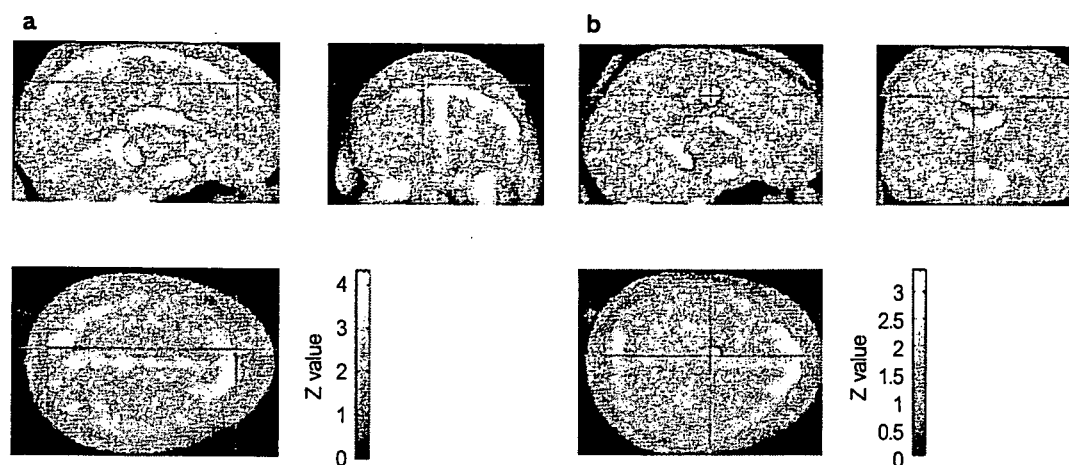


図1 性腺機能低下患者に対するテストステロン補充療法の脳血流に対する効果

aはテストステロン投与開始後3～5週，bは12～14週のSPECT画像。aでは中脳と上前頭回，bでは中脳と背側前帯状回が描出されている。

(文献10より)

ロンが平均  $29.5 \pm 5.8 \text{ pg/mL}$  (正常範囲:  $50 \sim 210 \text{ pg/mL}$ ) で性機能低下症状が認められる以外は健康な58～72歳の男性7名を対象にして、テストステロン200mgを2～3週間に1度、3～5週と、12～14週間投与した効果を報告している。MorleyのADAM (androgen deficiency of aging male: 高齢男性における男性ホルモン低下) 質問紙の平均得点は、投与前57が、3～5週間後14、12～14週間後5とどちらの時点でも有意に低下していた。そして、図1に示したように、3～5週後では中脳と上前頭回 (ブロードマン8野) で、12～14週後では中脳と背側前帯状回 (ブロードマン24野) で、血流増加が認められ、これらの脳部位におけるセロトニン系の動きの高まりが性機能の改善に関与していると考察されている<sup>10)</sup>。さらに、これらの変化は以下で述べるうつ状態・うつ病に対する改善効果にも関わっている可能性があるといえるだろう。

### うつ状態・うつ病への影響

次にアンドロゲン補充療法のうつ状態・うつ病への影響について述べるが、その前提として、テストステロンとうつ状態との間の関連について紹介しておこう。

これまでに、健常者を対象にした大規模な疫学研究は、3つの研究が報告されている。そのうち全年代を対象にした2つの研究では、テストステロンとうつ状態の間に明らかな関連は認められなかった<sup>11)</sup>。

その一方で、更年期から老年期に年代を絞った研究では、フリーテストステロンとうつ状態との間に明らかな負の相関が認められている<sup>4)</sup>。この研究では、50～89歳の男性856名を対象にして、血中のテストステロン、生物学的活性をもつテストステロン、エストラジオール、生物学的活性をもつエストラジオール、ジハイドロテストステロンを測定し、Beck Depression Inventory

ADAM: androgen deficiency of aging male (高齢男性における男性ホルモン低下), BDI: Beck Depression Inventory, GABA: gamma-aminobutyric acid

表1 Rancho Bernardo 研究<sup>4)</sup>

865人の男性を対象に、性ホルモンとうつ状態 (Beck Depression Inventory 総得点)の間の関連を、年齢、体重変化、定期的運動で補正した上で、重回帰分析で解析した結果。

Sex hormone	B	P
Testosterone	- 0.038	0.24
Bioavailable testosterone	- 0.302	0.007
Estradiol	- 0.003	0.57
Bioavailable estradiol	- 0.006	0.42
DHT	- 0.363	0.048

B : 標準化偏回帰係数, P : 危険率

(文献4より)

(BDI) で評価したうつ状態との関連が検討された。その結果、生物学的活性をもつテストステロンと同エストラジオールは年齢とともに低下し、BDIの得点は年齢とともに上昇した。重回帰分析による解析の結果、BDI得点は生物学的活性をもつテストステロンおよびジハイドロテストステロンと、年齢、体重変化、身体活動度や他のホルモン値とは独立に負の相関をもつことがみいだされた(表1)。さらに、臨床的にうつ病と考えられた25人の対象者 (BDIが13点以上か抗うつ剤の服用あり) では、他の対象者よりも生物学的活性をもつテストステロンが17%も低い値を示した。

### 1. 性腺機能低下患者のうつ状態に対するアンドロゲン補充療法の効果

性腺機能低下症患者では、いくつかの研究 (ほとんどがオープントライアル) において、エネルギーレベル、快活さ、リラックス感、幸福感を高め、落ち着かなさ、易刺激性、悲哀感、怒りなどを改善するということが報告されている。しかし、それらの研究では、気分は主観的に評価されているだけであり、ベースラインでの精神医学的な評価もされていないため、効果があると結論づ

けることは難しかった<sup>11)</sup>。

そこで、Wangらは、123名の性腺機能低下患者 (一次性性腺機能低下、二次性性腺機能低下、加齢による低下、成人発症正常ゴナドトロピン性性腺機能低下) を解析対象にして、標準化された気分の指標を用いて、ジェルによるテストステロン投与の42カ月に及ぶ効果をみた。その結果、速やかに性機能と気分の改善が認められ、補充期間中その効果は持続していた<sup>12)</sup>。

一方、性機能正常者では、若い年代の被験者に対するテストステロンの投与による気分の改善が報告されてきたが、複数のランダム化比較試験の結果では気分の改善効果は確認されていない<sup>11)</sup>。

### 2. うつ病に対するアンドロゲン補充療法の効果

標準化された基準によって診断されたうつ病患者を対象にして、系統的・経時的に抑うつ症状を評価しながらアンドロゲン投与の効果をみた研究は、過去30年間に12件報告されている (表2)<sup>11)13)14)</sup>。そのうち、1980年代までに報告された5件の研究では、メステロロンを経口投与しており、過去10年以内に報告された残りの7件の研究では、テストステロンの筋注投与が6件、ジェルによる経皮投与が1件<sup>14)</sup>であった。効果に関しては、5件のオープントライアルでは、すべて明らかな改善が認められている一方で、7件のランダム化比較試験では、5件で明らかな改善、2件でプラセボと同等の改善という結果であった。また、表2の下から4つのHIV (human immunodeficiency virus) 感染者を対象にした研究では、すべてポジティブな結果となっている。

研究対象者の年齢は比較的若いものが多いが、中高齢の患者を対象にした2つのランダム化比較試験<sup>13)14)</sup>では、前者では効果が認められていないが、抗うつ剤と併用している後者では効果が認め

HIV : human immunodeficiency virus

表2 アンδροゲン補充療法のうつ病に対する効果を検討した研究  
背景がブレアの部分の説明は、本文を参照のこと。

著者	発表年	デザイン	治療効果	性腺機能	年齢	疾患と人数
Itil TM	1978	オープン	8人(47%)で改善	-	-	17人の抑うつ患者
Itil TM	1978	RCT	改善	-	-	38人の気分変動患者
Itil TM	1984	RCT	プラセボと同等	-	42.7 (26 ~ 53)	52人の気分変動症、うつ病、躁うつ病患者
Vogel W	1978	オープン	11人(85%)で改善	正常	39	13人の治療抵抗性慢性うつ病患者
Vogel W	1985	RCT	amtryptiline と同等	正常	27 ~ 62	34人の慢性うつ病患者
Seidman SN	1998	オープン	全員が寛解	低下	34 ~ 50	5人 SSRI 抵抗性の大うつ病患者
Seidman SN	2001	RCT	プラセボと同等	低下	52 ± 10	32人の大うつ病患者
Pope HG	2003	RCT	改善	低下	T: 48.9 ± 8.5 C: 49.5 ± 9.8	22人の抗うつ剤服用中の治療抵抗性大うつ病患者
Rabkin JG	1995	オープン	28人(64%)で改善	低下	-	52人の大うつ病・小うつ病を伴う HIV 感染患者
Rabkin JG	1999	オープン	27人(66%)で改善	低下/正常	-	41人の大うつ病及び気分変動性障害を伴う HIV 感染患者
Rabkin JG	2000	RCT	改善傾向(p = 08)	低下/正常	-	26人のうつ病性障害を伴う HIV 症状陽性患者
Grinspoon S	2000	RCT	改善	低下	41.6 ± 1.1	52人のうつ状態を伴う HIV 感染患者

HIV : human immunodeficiency virus, RCT : ランダム化比較試験, SSRI : selective serotonin reuptake inhibitors

(筆者作成)