

精神科受診歴を有する加齢男性性腺機能低下症候群外来受診者の検討

長野赤十字病院泌尿器科

天野俊康*・松本侑樹・下島雄治

鈴木智敬・今尾哲也

抄録:

加齢男性性腺機能低下 (LOH; Late-onset hypogonadism) 症候群として当科を受診した 588 名を対象として、初診時の Aging Males' Symptoms (AMS) スコアと年齢および遊離型テストステロン (FT) 値との関連性を検討したところ、AMS スコアは年齢と有意な負の相関が認められ、FT とは相関関係が認められなかった。FT 値は加齢により有意に低下するが、LOH 症状の自覚症状は若年層の方が強く、LOH 症候群外来受診者の症状は、加齢による FT 値以外の要因も重要なのではないかと推察された。そこで精神的な面を考慮して、588 名の対象者を当科受診時と同様の症状のため精神科的加療を受けた 230 名 (39.1%, A 群) と、精神科治療歴がなく当初から LOH として当科を受診した 358 名 (60.9%, B 群) とに分けて検討を行った。その結果、A 群は B 群に比して、有意に若年であったが、AMS および FT には有意差はなかった。さらに 1 カ月以上アンドロゲン補充療法 (ART) を行い治療効果が確認できた A 群 95 名と B 群 116 名につき比較検討したところ、奏効率は A 群 71.6%, B 群 76.7% で、両群間に有意差はなかった。従って、ART の効果は、精神科的疾患の前治療の有無には影響がないものと考えられた。(西日泌尿. 82:88-92, 2020)

キーワード: LOH 症候群, 遊離型テストステロン, AMS スコア, 精神科受診歴, アンドロゲン補充療法

緒

言

対象と方法

加齢に伴う男性ホルモンの低下によって生じる加齢男性性腺機能低下 (LOH; Late-onset hypogonadism) 症候群の症状として、(1) 精神心理症状、(2) 身体症状、(3) 性機能関連症状が特徴的な症状である。ただ LOH 症候群外来の受診者は、前期更年期ではストレス性心身症状が多く、後期更年期では男性ホルモン低下による症状が主体となるとされ、LOH 症候群の臨床現場では、比較的若年層においては特に精神心理症状への配慮が必要である¹⁾。今回、LOH 症候群の精査・加療を目的とした当科受診者における症状の程度と年齢および遊離型テストステロン (FT; free testosterone) 値との関係につき解析を行った。さらに、LOH 症候群受診者の精神的な側面が影響していないかを解析するために、精神科受診歴の有無という観点で分類し、両群間の患者背景やアンドロゲン補充療法 (ART; androgen replacement therapy) の効果につき比較検討を行った。

LOH 症候群の精査・加療を目的に当科外来を受診した 588 名全体を対象とし、症状の重症度を示す Aging Males' Symptoms (AMS) スコア²⁾ と、FT 値および年齢につき相関関係を検討した。

次いで、上記の 588 名のうち、すでに抑うつや双極性障害などとして精神科にて診断・治療を受けていた 230 名 (39.1%; A 群) と精神科の受診歴のない 358 名 (60.9%; B 群) に分類し、臨床的特徴および ART に対する効果などの比較検討を後方視的に行った。AMS が 27 点以上で LOH 症候群の症状を有していることが確認され、FT 値が 8.5 pg/ml 未満の場合 ART の適応ありとし¹⁾、本人の同意が得られた場合に施行した。ART の効果は、ほぼすべての症状が消失～改善された場合は著効、症状の改善は認められたがまだ一部の症状が不変～継続では有効、症状の改善がなし～ごく軽度を無効～不変とする 3 段階とし、本人から直接聞き取ることで判定した。

統計学的解析は、Stat View for Windows version 5.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。AMS スコア、FT 値および年齢との相関分析の相関係数は Pearson の相関係数、A/B 群間の臨床的特徴の差の有

* 〒380-8582 長野市若里 5 丁目 22-1
TEL 026-226-4131, FAX 026-228-8439
E-mail: amanot@nagano-med.jrc.or.jp

無は Mann-Whitney の U 検定, 両群の奏効率の差に関しては Chi-squared test を用いて行い, p 値 <0.05 を有意差ありと判定した。

結 果

588 名全体における更年期障害の症状を示す AMS スコアは, 51.5 ± 11.8 と高値で, FT 値は 7.55 ± 2.92 pg/mL と低値であった。加齢による男性ホルモン値の低下により種々の症状を呈する LOH 症候群であるが, 588 名全体においては, LOH 症候群の症状の重症度を表す AMS スコアと FT との間に相関関係は認められなかった (Fig. 1, $p=0.593$, Pearson の相関係数)。AMS スコアと年齢との相関関係は有意な負の相関が認められ, 若年者ほど LOH 症候群の症状が強かった (Fig. 2, $p=0.0075$, Pearson の相関係数)。また, FT と年齢とは有意な負の相関関係が認められ, 高齢になるほど FT は低下していた (Fig. 3, $p<0.0001$, Pearson の相関係数)。

次いで, 対象となった 588 名の精神的な精査・加療

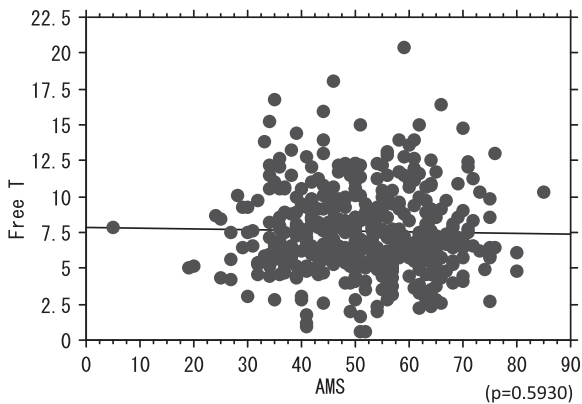


Fig. 1 Correlation between AMS and free testosterone
No correlation was observed between AMS score and free testosterone levels in 588 LOH patients.

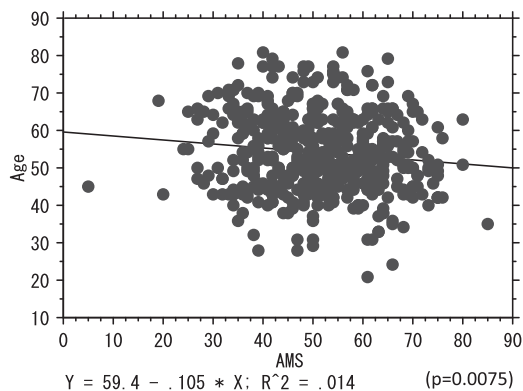


Fig. 2 Correlation between AMS and age
AMS score and age obtained from 588 LOH patients were significantly correlated with each other ($p=0.0075$).

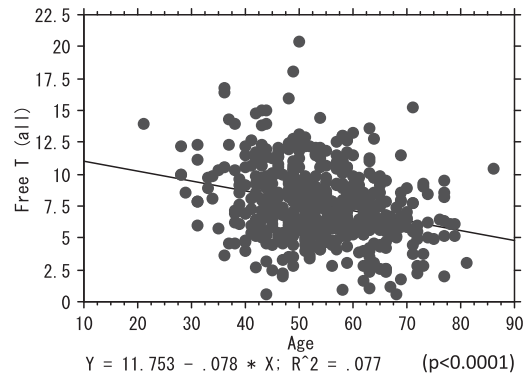


Fig. 3 Correlation between age and free testosterone
Serum free testosterone levels decreased significantly with aging in 588 LOH patients ($p<0.0001$).

歴の有無を検索したところ, 39.1%に当たる 230 名は当科受診以前にすでに精神科の受診歴があり, ほぼ全例において抗精神薬による治療を受けていた (A 群)。一方, 60.9%の 358 名は精神科の受診歴はなく, 抗精神薬などによる治療は受けていなかった (B 群)。A 群と B 群とを比較検討したところ (Table 1), A 群の平均年齢は 52.5 ± 10.8 歳, B 群は 55.0 ± 10.5 歳であり, A 群の年齢は, B 群に比べて有意に若年であった ($p=0.0119$, Mann-Whitney の U 検定)。また, 精神科受診歴のある A 群の AMS スコアは 52.9 ± 11.7 であったが, B 群では 50.9 ± 12.0 であり, A 群は B 群に比べて有意に AMS スコアが高い傾向にあったが有意差はなかった ($p=0.0732$, Mann-Whitney の U 検定)。FT 値に関しては, A 群は 7.42 ± 2.97 pg/mL, B 群では 7.64 ± 2.89 pg/mL で, 両群間に有意差はなかった ($p=0.3444$, Mann-Whitney の U 検定)。

Table 1 Comparison of Groups A and B
Patients in Group A were younger than in Group B, and revealed a high AMS score.

	n	年齢	AMS	FT 値 (pg/mL)
A 群 (精神科受診歴あり)	230 (39.1%)	52.5 ± 10.8	52.9 ± 11.7	7.42 ± 2.97
B 群 (精神科受診歴なし)	358 (60.9%)	55.0 ± 10.5	50.9 ± 12.0	7.64 ± 2.89
p 値 (Mann-Whitney's U test)		0.0119 *	0.0732	0.3444

* : 有意差あり

ART の適応があり, 本人の同意の下にエナント酸テストステロン (エナルモンデポー®)¹⁾ または男性ホルモン軟膏 (グローミン軟膏®)^{3) 4)} が投与され, 自覚症状

に基づいた ART の効果判定を行ったところ、A 群では無効～不変 27 名、有効 32 名、著効 36 名であり、B 群では無効～不変 27 名、有効 39 名、著効 50 名であった。有効および著効を ART の効果があるとする、奏効率は A 群 71.6%、B 群 76.7%であり、両群間に有意差はなかった ($p=0.3942$, Chi-squared test) (Table 2)。

Table 2 Hormone replacement therapy for Groups A and B
Efficacy ratio was 71.6% in Group A and 76.7% in Group B, which showed no significant difference.

	n	無効～不変	有効	著効
A 群 (精神科受診歴あり)	95	27	32	36
B 群 (精神科受診歴なし)	116	27	39	50

効果なし：無効～不変

効果あり：有効+著効

⇒奏効率 A 群 71.6%、B 群 76.7%

Chi-squared test $p=0.3942$ (A・B 群間に有意差なし)

考 察

LOH 症候群の診断は、AMS スコアを中心とした症状とその重症度の判定をすることと、血中男性ホルモン値の低下を確認することが必須である。LOH 症候群・男性更年期障害外来の受診者は、種々の不定愁訴ともいえる症状を自覚して外来受診してくる。さらに、本人としては明らかな原因が不明であり、本人や家族がインターネットなどを検索し、AMS などであらかじめ症状の種類と重症度を確認し LOH 症候群ではないかとして受診することもしばしばある。従って、身体、精神、性機能に関するさまざまな症状に悩まされている当科受診者においては、AMS スコアはほぼ全例高値であり、症状からみると LOH 症候群の範疇に入っている。一方、本邦の健常男性の FT 値は加齢とともに有意に減少する⁵⁾が、ストレスやうつ状態においても FT 値は低下する^{6)~10)}。LOH 症候群においても加齢という要因以外でも低 FT 値の状態が生じ、LOH 症候群の範囲に含まれることになる。

今回の結果やこれまでの検討結果¹¹⁾から、LOH 症候群外来受診者における自覚症状と FT 値の間に有意な関連性は確認できず、FT 値の低下以外にもさまざまな病態が関与しているものと考えられる。LOH 症候群の主な症状は、身体的、精神心理的、性機能関連症状に分類されるが、患者症状を複雑化している要因の 1 つとして、うつ状態や双極性障害など精神科疾患との合併が推測される。

今回の検討では、当科受診者 LOH 外来受診者の約 4 割が既に精神科の受診歴があり、受診歴のない群に比べて低年齢であった。この結果は、LOH 症候群診療ガイドラインの「前期更年期ではストレス性心身症状が多く、後期更年期では男性ホルモン低下による症状が主体」という記述を裏付ける所見と捉えられた¹⁾。LOH 症候群を扱う実臨床において、受診者がストレス性心身症状を有していたり、種々の向精神薬を服用中であつたりしており、精神科領域との関連性に配慮する必要性が高い場合も多々あり、対応に苦慮することもしばしば経験される。しかしながら、LOH 症候群外来の受診者は重度の症状を抱えており、この心身の不調の原因検索や症状改善を強く望んで受診してくることを理解し、丁寧に診療を行わなくてはならない。最大の治療目標としては、原因の探求もさることながら、社会的にも家庭的にも支障を来すさまざまな重度の症状を軽減することといえる。

LOH 症候群の治療原則は ART であり、本邦ではエナント酸テストステロン筋肉注射と男性ホルモン軟膏 (グロミン軟膏[®]) 塗布が主に行われ、LOH 症候群の身体、精神、性機能関連のいずれの症状も改善されることが確認されている^{1) 3) 4) 12)}。また、対症療法としての男性ホルモンの作用を介さない漢方薬治療においても自覚症状の軽減が報告されており^{13) 14)}、男性ホルモンのみですべてが解決されることがないのが LOH 症候群の診療といえる。

このような複雑な LOH 症候群診療を整理する一助として、精神科受診歴という側面から検討を行って見たところ、約 4 割が精神科受診歴を有していた。これら A 群の患者は、精神科的治療のみでは自覚症状が十分に改善されていないため、LOH 症候群外来に受診してきたとも解釈される。もちろん単に精神科受診歴の有無で分類することは必ずしも妥当ではないが、A 群においてはほぼ全例において向精神薬の投与がされていたが、B 群においては向精神薬の投与歴が確認されたものはなく、精神科受診歴の有無は、ほぼ向精神薬の投与歴の有無と捉えることができる。すなわち、今回の検討結果から、A 群は低年齢層で有意差はないものの症状が強い傾向があり、向精神薬に抵抗性を示した集団と考えられる。

さらに今回の ART の奏効率をみると、A 群 71.6%、B 群 76.7%で両群間に有意差はなかった。気分変調症やうつなどの精神科的疾患に対するテストステロンの効果は、すべての症例に認められるわけではないが、性腺機能低下、抗うつ剤抵抗性、若年発症のうつなどには有効とされており^{15) 16)}、A 群は LOH 症候群というよりもテストステロンの効果が期待できる精神科的疾患患者とも

解釈され、われわれ泌尿器科医も積極的に ART による治療介入をすべきではないかと考えられる。

男性性機能障害を扱う場合、精神科領域とオーバーラップしていることが多く¹⁷⁾、精神科医との連携は重要な課題である。一方、精神科において選択的セロトニン再吸収阻害剤 (SSRI) が積極的に使用されているが、異なる種類の抗うつ剤を 2 剤以上適切に使用しても十分な効果が得られない治療抵抗性うつ病が約 30% も認められる¹⁸⁾。精神科医は LOH 症候群の症状でもある身体、精神心理症状を訴える患者に対して、男性ホルモン採血など行わずうつ病として治療を開始するという指摘がある¹⁹⁾。実臨床においては、気分障害と LOH 症候群とを合併していることがほとんどであるともいわれ¹⁹⁾、両疾患を区別して診療を行うことは困難である。当科において、これまでは精神科の治療はそのまま継続しながら、ART を add on していく方針をとってきた。治療効果があれば継続し、精神科治療の軽減や中止可能となる場合もあり、このよう場合は LOH 症候群が主体であると判断され、逆に ART の効果が認められない場合はうつが主体との判断が可能である。LOH 症候群外来受診者に対してこのような積極的な治療対応を行うことで特に支障は生じていない。

一方、今回の A 群に対する ART の有効性からみて、精神科の治療を受けていても改善がみられない場合には、FT 値の測定を行い適応であれば ART を行うという選択肢があることを精神科領域にも周知することが重要と思われた。LOH 症候群の診療は泌尿器科と精神科との連携が必須な領域である。実際に両科が連携して診療を行っている施設もあり¹⁹⁾、今後目指すべき重要な方向性を示しているモデルと考えられた。

結 語

今回の検討結果より、LOH 患者の AMS スコアは高値でかつ FT 値は低値であったが、AMS と FT には相関関係は認められず、若年受診者の方に強い症状が認められていた。さらに精神科受診歴のある患者 (A 群) が 39.1% にのぼり、精神科受診歴のない B 群に比べ若年であり、LOH 症候群の症状が強い傾向にあった。ART の奏効率は両群に有意差はなく、精神科的前治療の有無にかかわらず、症状の改善のために ART を積極的に行うことは有意義であると考えられた。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会 / 日本 Men's Health 医学会「LOH 症候群診療ガイドライン」検討ワーキング

委員会：—— LOH 症候群 —— 加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引き. じほう, 東京, 2007.

- 2) Heinemann, L. A. et al.: A new 'aging males' symptoms' rating scale. *Aging Male*. **2**: 105-114, 1999.
- 3) Amano, T. et al.: Profile of serum testosterone levels after application of testosterone ointment (Glowmin) and its clinical efficacy in late-onset hypogonadism patients. *J. Sex. Med.* **5**: 1727-1736, 2008.
- 4) Amano, T. et al.: The efficacy and safety of short-acting testosterone ointment (Glowmin) for late-onset hypogonadism in accordance with testosterone circadian rhythm. *Aging Male*. **21**: 170-175, 2018.
- 5) 岩本晃明・他：日本人成人男子の総テストステロン、遊離テストステロンの基準値の設定. 日泌会誌. **95**: 751-760, 2004.
- 6) Prasad, S. et al.: Preliminary evidence that acute stress moderates basal testosterone's association with retaliatory behavior. *Horm. Behav.* **92**: 128-140, 2017.
- 7) Booth, A. et al.: Testosterone and men's depression: the role of social behavior. *J. Health Soc. Behav.* **40**: 130-140, 1999.
- 8) Seidman, S. N. et al.: Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. *Am. J. Psychiatry*. **159**: 456-459, 2002.
- 9) Orengo, C. A. et al.: Male depression: a review of gender concerns and testosterone therapy. *Geriatrics*. **59**: 24-30, 2004.
- 10) 石蔵文信：中高年男性のうつ症状とアンドロゲン. *Geriat. Med.* **50**: 461-463, 2012.
- 11) 天野俊康・他：男性更年期障害外来受診患者の aging males' symptoms スコアと遊離型テストステロン値について～加齢男性性腺機能低下症候群との相違？～日性会誌. **25**: 57-60, 2010.
- 12) Shin, Y. S. and Park, J. K.: The optimal indication for testosterone replacement therapy in late onset hypogonadism. *J. Clin. Med.* Feb 7; **8** (2). 209 doi: 10.3390/jcm8020209, 2019.
- 13) Tsujimura, A. et al.: Clinical trial of treatment with saikokaryukotsuboreito for eugonadal patients with late-inset hypogonadism-related symptoms. *Aging Male*. **11**: 95-99, 2008.

- 14) Amano, T. et al.: Clinical efficacy of Japanese traditional herbal medicine (Kampo) in patients with late-onset hypogonadism. *Aging Male*. **13**: 166-173, 2010.
- 15) Amiaz, R. and Seidman, S. N.: Testosterone and depression in men. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. **15**: 278-283, 2008.
- 16) Seidman, S. N. et al.: Effects of testosterone replacement in middle-aged men with dysthymia: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Psychopharmacol*. **29**: 216-221, 2009.
- 17) 天野俊康・他：精神科的疾患を有する男性性機能外来受診者の検討. *日性会誌*. **23**: 19-24, 2008.
- 18) Kennedy, S. H. and Lam, R. W.: Enhancing outcomes in the management of treatment resistant depression: A focus on atypical antipsychotics. *Bipolar Disord*. 5 Suppl. **2**: 36-47, 2003.
- 19) 渡部芳徳・他：男性更年期障害とうつ病. *精神療法*. **44**: 617-623, 2018.

CLINICAL ANALYSIS OF PATIENTS WITH LATE-ONSET HYPOGONADISM ACCORDING TO WHETHER OR NOT THEY HAD UNDERGONE PREVIOUS PSYCHOLOGICAL CONSULTATION

TOSHIYASU AMANO, YUKI MATSUMOTO, YUJI SHIMOJIMA,
CHIIHIRO SUZUKI AND TETSUYA IMAO

Department of Urology, Nagano Red Cross Hospital, Nagano, Japan

Abstract:

Clinical investigations of 588 LOH patients in our outpatient clinic were analyzed. Our present data revealed that the Aging Males' Symptoms (AMS) score significantly decreased according to age, but that there was no significant correlation with serum free testosterone (FT) levels. Although FT significantly decreased with increasing age, LOH symptoms were more severe at a younger age. Thus, there are several factors which induce LOH symptoms besides the decline of serum FT levels.

Furthermore, 230 of the 588 LOH patients had already undergone consultation in a psychological clinic before they visited us (39.1%, Group A). The mean age of Group A was significantly younger than that of the other 358 patients who had not undergone consultation in a psychological clinic (60.9%, Group B). There was no difference in AMS score and serum free testosterone levels between the two groups. Androgen replacement therapy (ART) by testosterone was performed for 95 patients in Group A and 116 in Group B for more than one month, and the efficacy ratio was 71.6% in Group A and 76.7% in Group B, which showed no significant difference. Therefore, previous psychological consultation does not affect ART efficacy in LOH patients.

(Nishinohon J. Urol. **82** : 88-92, 2020)

key words : LOH syndrome, free testosterone, AMS score, psychological clinic consultation, androgen replacement therapy