

男性更年期専門外来の受診患者像に関する検討： 5年間の臨床統計と年次における変遷

河 源, 谷口 久哲, 木下 秀文, 松田 公志
関西医科大学泌尿器科学教室

ANALYSIS OF THE STATUES OF PATIENTS VISITING OUR SPECIALIZED CLINIC FOR HYPOGONADAL MEN: 5-YEAR EXPERIENCE

Gen KAWA, Hisanori TANIGUCHI, Hidefumi KINOSHITA and Tadashi MATSUDA
The Department of Urology and Andrology, Kansai Medical University

A specialized clinic for middle-aged and elderly hypogonadal men was established in our institution five years ago. A retrospective study of the 511 patients who attended our clinic during this period was conducted and the issues involved in treating these patients were identified. The patients' age distribution, symptoms, serum testosterone values, treatment, and course were examined. The patients' mean age was 54.0 years (range, 35 to 74 years); approximately half of the patients were in their fifties. Most patients complained of decline in libido, general fatigue, and erectile dysfunction. The patients' mean serum free testosterone was 9.28 pg/ml; 40.3% of patients had a serum free testosterone value of less than 8.5 pg/ml, which is the threshold value for the initiation of androgen replacement therapy (ART) in Japan. ART was given to 220 (43.1%) patients, and it was considered effective in 100. It appears that male climacteric disorder and late-onset hypogonadism have become commonly recognized in Japan. There will be an increasing need for specialized clinics for such men in the future.

(Hinyokika Kiyo 55 : 87-92, 2009)

Key words : Late-onset hypogonadism, Androgen replacement therapy, Testosterone, Statistic analysis

緒 言

中高年男性においても女性と同様、性ホルモン分泌の減少に伴い更年期障害と呼ばれるさまざまな症状が生じうことは以前より指摘されているが¹⁾、本邦において男性更年期障害の概念が医療者の間で広まり始めたのは比較的最近といえる。われわれの施設においては2002年初頭より男性更年期外来との名称で、更年期障害が疑われる中高年男性の診療を開始したが、ほぼ時を同じくして男性更年期を題材とした著書やテレビ番組の放映など、マスメディアを通じて世間にも広くこれらが認知され始めた。その結果、専門外来には多数の患者が文字通り押し寄せる形となる一方、当初は疾患としての概念、あるいは診断方法が充分確立されていない中での診療となっていた面は否定出来ない。その後、日本 aging male 研究会を基に日本 men's health 医学会が発足し、2007年には「加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) 診療の手引き」²⁾ がこれら学会を中心に編纂され、診療の方向性が示され始めた。今後はこの手引きを土台として、他疾患と同様にエビデンスに基づいた診断ならびに治療に向けた知見の集積が求められる状況と考えられる。

今回われわれは、本邦中高年男性における更年期障

害の実情と、診療上の問題点を明らかにするために、過去5年間に男性更年期専門外来を受診した患者の臨床的検討項目についての解析を行い、受診者の患者像の変化について考察した。

対 象 と 方 法

2002年9月から2007年9月の間に当科専門外来(2005年12月末までは関西医科大学附属病院(現:附属滝井病院)泌尿器科男性更年期外来、2006年1月以降は関西医科大学附属枚方病院同専門外来)を受診した患者を対象とした。専門外来への受診は、まず泌尿器科初診として受診した際に問診票、各種質問紙に回答してもらい、後述の血液検査施行の後に、後日予約の上で行った。

問診票として、われわれが独自に作成した男性更年期外来専用問診票を用いた。問診内容として、症状の発現時期、仕事や家庭での大きな出来事、精神科または心療内科受診歴、その際の診断名、治療内容、治療効果の有無、現在の仕事の内容、同胞者、子供の有無などに加え、倦怠感や性欲の低下などの男性更年期症状として考えられうる主なもの(30項目)を列記し、当てはまる症状すべてにチェックを加える方式とした。

男性更年期症状の有無およびその程度を問う質問紙として、Morley らの ADAM 質問紙³⁾を用い、2003年2月以降には Heinemann らの aging males symptom's (AMS) rating scale⁴⁾を加え、この合計スコアおよび3つのサブスケール(身体的因子、心理的因子、性機能因子)について、点数ならびにそれにより区分される4段階の重症度(正常、軽症、中等症、重症)に分けて評価した。性機能については国際勃起機能スコア5(IIEF5)⁵⁾による評価を行った。抑うつ症状の評価のために自己評価式抑うつ性尺度(SDS)⁶⁾、2004年8月からは精神疾患簡易構造化面接法(MINI)⁷⁾のうち、大うつ病エピソードに関する9項目の質問事項を追加して用いた。

われわれが独自に作成した問診票は初回診察時に記入してもらい回収した。その他の各質問紙は、それぞれ初回診察時に手渡し、自宅にて回答記入してもらい、次回診察時に回収した。なお、これらの質問紙の回答欄に欠落または誤記があった場合は集計解析から除いた。

血液検査として、末梢血血算、一般生化学的検査、LH、FSH、総テストステロン、フリーテストステロンを同時に測定したが、テストステロンの測定にあたっては、初診時に採血時間が午前11時を過ぎるようであれば、後日改めて11時以前に施行するようにした。また、精神科などで抗うつ薬としてスルピリドが処方され内服していた場合は、これら薬剤の一時中止の是非を精神科医に確認した上で、最低1カ月の休薬の後にテストステロンを測定した。これらにより得られた各テストステロン値について、年齢との相関関係を検討した(Pearson's correlation coefficient test)。

血液検査の検査結果が判明する段階で男性更年期専門外来を受診してもらい、テストステロン値をもとに男性ホルモン補充療法(ART)の適応を決定した。当初は過去にISSAMの提唱していた基準値である総テストステロン3.17 ng/ml未満である場合に、2007年4月以降は原則的にフリーテストステロンが8.5 pg/ml未満である場合にARTの施行を考慮することとした。上記に当てはまらない場合でも、患者の希望が強く、睡眠時無呼吸症候群などの除外基準に該当しない場合はARTを施行した。施行前には前立腺特異抗原(PSA)測定ならびに直腸前立腺指診を行い、PSAが2.5 ng/ml以上あるいは直腸診にて異常所見を認めた場合にはARTの施行を見合わせることにした。

男性ホルモン補充療法(ART)として、エナント酸テストステロン(エナルモンデポー®)250 mgを原則として3週間ごとに筋肉内投与とした。エナント酸テストステロンの3回目の投与から3週間経過した時点で治療効果判定を行うことにした。判定は診察医による問診により、症状改善効果が明確に自覚できたか、

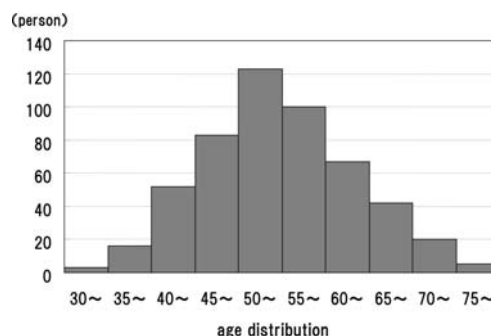


Fig. 1. Age distribution of patients visiting our clinic ($n=511$). Average age is 54.0 years old.

以後も治療を継続して受ける強い希望があるか、などを根拠にして有効あるいは無効の二者択一式の判定を行った。なお、判定の際には治療経過中に施行した各種質問票の回答内容は参考にはしなかった。治療有効と判定した患者に対しては、さらに3カ月間(合計約6カ月)の投与を継続することとした。

結 果

対象期間中に511名の受診患者があった。平均年齢は54.0歳(35~74歳)で50歳代が全体の43.6%を占めた(Fig. 1)。受診患者数の年別推移をみると、受診患者数は専門外来開設年である2002年が4カ月間の集計で126名あり、月平均にすると31.5名と最も多く、翌2003年は大きく減少したものの、マスコミに紹介される機会のあった2004年には急増がみられ、その後は年ごとに漸減し、2007年の月平均受診患者数は4.1名であった(Fig. 2)。

受診患者のうち、過去に精神科や心療内科の受診歴を有する者が65.8%あり、そのうち何らかの治療を受けた者の68.0%が、少なからずこれらの診療科における治療の有効性を自覚したと回答した。年次別に精神科あるいは心療内科の受診歴の有無をみると、2002年は74.0%であり、その後は2003年62.2%、2004年72.4%、2005年62.2%、2006年43.1%、2007年51.6%と、マスコミでの紹介などで受診者が多かった2002年と2004年で割合が高く、年次における差異が比較的大き

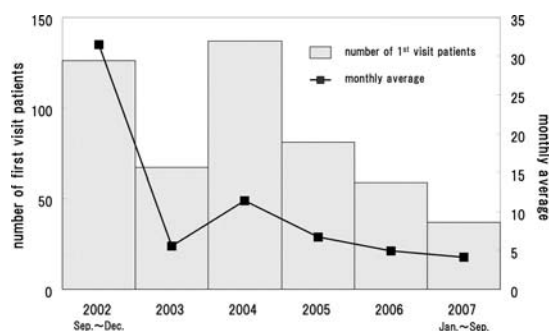


Fig. 2. Annual change of number and monthly average of first visiting patient from September 2002 to December 2007.

Table 1. Positive rate of symptoms in our original questionnaire

Category	Symptom	Positive rate (%)
Somatic	Sleeplessness	51.3
	Loss of muscle strength	50.2
	Stiff neck	47.6
	Urinary disturbance	39.0
	Stagger	36.6
	Feel heavy-headed	36.4
	Addiction of narcotic	36.4
	Buzzing	35.3
	Over sweating	33.6
	Chill of limbs	32.0
	Heartthrob	31.6
	Irregular bowel movement	31.6
	Headache	31.4
	Hot flush	31.1
Psychological	Worthlessness feeling	81.6
	Decline of drive	72.4
	Downskilling	52.9
	Decline of concentration	52.2
	Emotional instability	39.3
Sexual	Decline of libido	78.3
	Erectile dysfunction	69.3

(n = 456)

かった。

専門外来受診時において配偶者を有する者は86.0%, 子供を持つ者は82.5%であった。

われわれが用いている問診票について, 456名から記入漏れのない回答を得た。最も頻度の高かった症状は倦怠感, 易疲労感で81.6%が自覚ありと回答した。次いで性欲の低下が78.3%, 気力の低下が72.4%, 勃起力の低下が69.3%と, 精神神経的症状や性機能に関する症状を自覚する者が多く, 一方で身体的症状に関しては, 睡眠障害および筋力の低下を自覚する者がそれぞれ5割を超えるが, それ以外の症状に関しては5割に及ばなかった (Table 1)。症状ありと回答する者の割合が多かった上記の項目のうち, 倦怠感および易疲労感と, 性欲の低下の2項目に関しては, 自覚なしとする者とありとする者の2群に分けた場合, 自覚ありとする群で統計学的有意にフリーテストステロン値が低かった (Student's t-test, $p < 0.05$, Table 2)。

Morley らの ADAM 質問紙の回答結果をみると, 提唱されている診断基準³⁾を当てはめた場合, 417名中410名 (98.3%) が更年期障害ありと判定された。

AMS rating scale では318名の欠落のない回答が得られ, 総スコアの平均は48.9であった。重症度分類⁴⁾についてみた場合, 総スコアでは121名 (38.1%) が中等症 (スコア37~49), 152名 (47.8%) が重症 (スコア50以上) と判定される更年期障害を有することとなり,

Table 2. Comparison of free testosterone value between positive and negative symptom groups

Symptom	Free testosterone (pg/ml)		p value
	Yes	No	
Worthlessness feeling	9.17	10.11	0.012*
Decline of libido	9.15	10.04	0.011*
Decline of drive	9.31	9.43	0.707
Erectile dysfunction	9.26	9.53	0.400

*: statistical significant as $p < 0.05$, Student's t test.

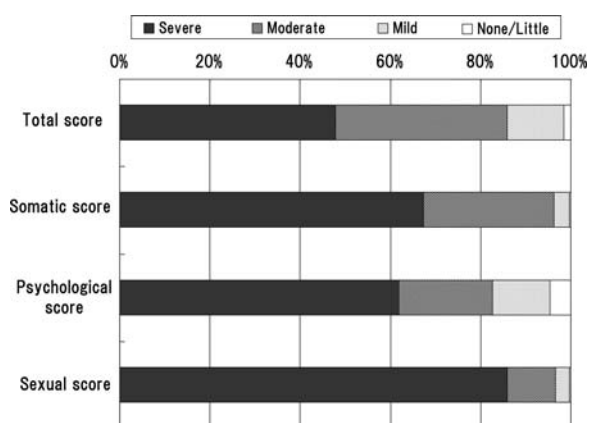


Fig. 3. Distribution of severity of AMS scale ($n = 318$). "Severe": total; 49<, somatic; 18<, psychological; 11<, sexual; 10<, "Moderate": total; 37-49, somatic; 13-18, psychological; 9-11, sexual; 8-10, "Mild": total; 27-36, somatic; 9-12, psychological; 6-8, sexual; 6-7, "None/Little": total; 27>, somatic; 9>, psychological; 6>, sexual; 6>.

ア50以上) と判定される更年期障害を有することとなり, 両者で全体の85.9%を占めた。各サブスケールにおいては, 中等症以上の障害を有するものの割合は身体的因子 (スコア13以上) で96.2%, 心理的因子 (スコア9以上) で82.7%, 性機能因子 (スコア8以上) で96.5%と, 性機能因子において重症である者の割合が最も高かった (Fig. 3)。

IIIEF-5 の有効回答は429名で得られ, 合計スコアの平均は10.1であった。合計スコア9以下を重度の勃起障害とした場合, 54.3%がそれに該当した。

自己評価式抑うつ性尺度 (SDS) について, 380名において欠落のない回答が得られ, 平均スコアは49.2であった。中等症以上の抑うつ傾向ありとされるスコア50以上に該当する者が50.0%存在した。精神疾患簡易構造化面接法 (MINI) に対する有効回答は178名で得られたが, 回答した時点において大うつ病エピソードありと判定されうる者は72名 (40.5%) であった。

総テストステロンの平均値は 3.97 ng/ml であり, 現在欧米において提唱されている基準値⁸⁾である 2.31 ng/ml 未満であったものは452名中45名 (10.0%) で

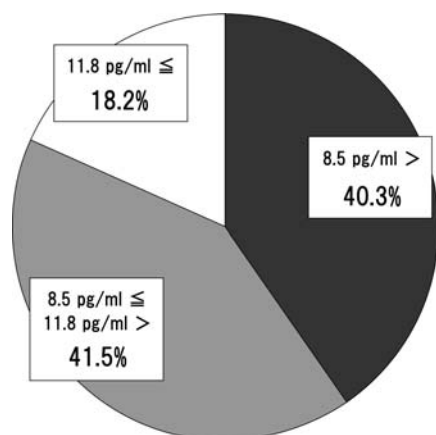


Fig. 4. Proportion of free testosterone range ($n = 490$).

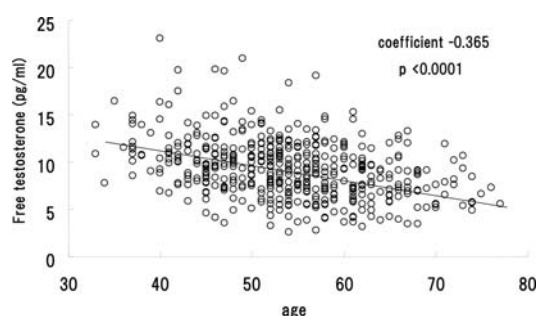


Fig. 5. Correlation of age with free testosterone. There is a significant correlation (coefficient: -0.365 , $p < 0.0001$).

あった。年齢と総テストステロン値には有意な相関関係は認められなかった。

フリーテストステロン値は490名について結果が得られ、平均は9.28 pg/mlであり、8.5 pg/ml未満であるものが40.3%、8.5以上11.8未満の者が41.5%、11.8以上が18.2%であった (Fig. 4)。受診患者において、年齢とフリーテストステロン値には有意な負の相関関係が認められた (相関係数 -0.365 , $p < 0.0001$, Fig. 5)。

エナント酸テストステロンによる ART は220名 (43.1%) の患者に対して施行された。テストステロン低値 (フリーテストステロン 8.5 pg/ml 未満) であったにもかかわらず、様々な理由により ART を見合わせた者が59名あった。それらの理由の一部として、PSA が高値 (2.0 ng/ml 以上) であった者が5名、睡眠時無呼吸症候群と診断されていた者が4名あった。

投与開始から3カ月後の効果判定に至った者は176名 (80.0%) であり、残りの20.0%の患者は、少なくとも1回のエナント酸テストステロンの投与を受けたが、3カ月後の効果判定日までに受診がなかった。効果判定に至った176名のうち、有効と判定したものが100名 (56.8%)、無効が76名 (43.2%) であった。

年次別の ART を受けた者の割合をみると、初年度

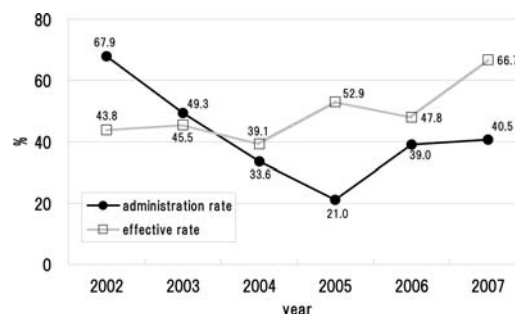


Fig. 6. Annual change of androgen replacement therapy (ART) administration and effective rates.

である2002年は67.9%と最も高く、その後漸減し、この2年間ではほぼ40%で推移している。一方 ART が有効と判定された者の割合は、最初の3年間は40%台で推移していたが、その後は徐々に増加の傾向を認めている (Fig. 6)。

考 察

欧米や東南アジア諸国において、加齢に伴うテストステロンの減少に伴い発生する多彩な症状に対する関心が高まっていた状況に呼応し、われわれの施設において男性更年期障害を対象とする専門外来を開設したのは2002年の初頭であるが、開設当初は散発的に患者が受診するという状況であった。しかし、テレビ全国放送において男性更年期という概念が紹介されるやいなや、多数の患者が来院した⁹⁾。その後も全国紙レベルの新聞や雑誌に男性更年期が取り上げられるたびに受診患者の突発的な増加がみられた。それらが年度別受診患者数あるいは月平均受診患者数が開設当該年に高く、その後減少しているような結果の現れとなっている。過去3年間に限って見た場合には、月平均受診患者数は5名前後で大きな変動はなく、今後もこの程度の患者数で推移していくものと考えている。

受診患者の年齢層は過去の集計においても、常に50歳代前半にピークが認められ、この年齢層においてテストステロンの生理的減少による様々な症状が発生しやすいことが示唆される。この年齢層は、女性における閉経、すなわちエストロゲンの分泌減少時期にもほぼ一致する¹⁰⁾。50歳代以降には、年齢を追うごとに受診患者は減少しているが、他疾患による症状が男性更年期障害による症状を上回り、これらが表面化してこないことや、このような年齢層においては、さらなるテストステロンの減少に伴う身体あるいは心理面における変化が症状として表面化することが少ない可能性などが考えられる。

当然の事ながら、男性更年期外来受診患者すべてがテストステロン減少による更年期障害あるいは LOH 症候群に合致するわけではなく、実際はうつ病などの精神神経疾患と診断しうる患者も多いと考えられる。

実際に精神科や心療内科などの受診歴を有するものが65.8%と全体の3分の2を占めていた。この傾向は専門外来開設当初の、数多くの患者が受診した時期にさらに顕著で、2002年は74.0%であったが、近年では50%前後となっている。このような受診歴の変化の背景として、精神神経疾患として治療を受けていたものの治療の有効性が自覚出来ない、あるいはさらなる症状の改善を希望する者が、マスコミを通じて初めて耳にした男性更年期障害に本当は自分が該当するのではないかとの疑念を抱き受診に至った例が精神科や心療内科受診歴の高かった年に多かったと考えられ、一方最近では男性更年期障害の概念が広く一般に認知され、最初から自分でこれを疑い受診する場合が多くなってきたことが考えられる。

われわれの専門外来では、男性更年期の症状として考えるものをあらかじめ羅列した問診表に症状の有無を問うているが、その中で最も多くの受診者が自覚ありと回答したのが倦怠感、易疲労感であった。それに続いて性欲の低下や、気力の低下を自覚する者が多く、これら3項目は、それぞれ受診者の約8割が自覚する症状であった。これらの症状については、今回用いたADAM 質問紙あるいはAMS 質問紙にも同様の症状を問う質問があり、男性更年期症状の主症状と位置付けられると考えられる。実際に、性欲の低下あるいは気力の低下を自覚する群において、フリーテストステロン値はこれらを自覚しない群と比して有意に低かった。自覚症状として次いで多かったのが勃起力の低下であるが、テストステロン低下に伴い生じる症候として多くの者が自覚するのは当然と考えられ、前述の3つの症状と並んで男性更年期の代表的な症状と位置付けられるものと考えられた。

ADAM 質問紙の回答結果をみると、受診患者のほとんど(98.3%)が更年期障害ありと診断されている。また、AMS rating scale の結果でも受診患者の85.9%が中等度以上の更年期障害ありと判定されており、サブスケールである性機能因子についてはさらに重症度の割合が高まっていた。IIEF-5 による性機能や、SDS や MINI による抑うつ症状の評価においても、重症度の高さを示すスコアを呈する者がほぼ過半数を占めていた。更年期外来受診患者の側面として、これらの質問紙に対する回答は重症に傾いており¹¹⁾、抱える症状は総じて強いものと考えられた。一方で、テストステロン値についてみると、本邦におけるフリーテストステロンの基準値²⁾とされる8.5 pg/ml 未満であるものは40.3%と決してその割合は高いわけではない。この基準値は、あくまでART 施行の目安として設定されたものであり¹²⁾、男性更年期障害の診断の基準となるわけではないが、更年期外来受診患者の多くは決してテストステロンが低値というわけではない

ことを示している。多くの症状を訴え、その程度も重い傾向にあるものの、テストステロン値は低くない受診患者が少なからず存在することになるが、その多くはうつ関連疾患、あるいは抑うつ症状が主体である者と推察される。このような、実際はうつ関連疾患として治療されるべき患者と、テストステロンの不足により引き起こされる症状を有する患者が更年期専門外来受診患者として混在しているのが現況である。

テストステロンが低値と判定され、ART を施行した者が受診患者の43.1%あり、本邦においてART 施行の基準値とされるフリーテストステロン値8.5 pg/ml 未満であった者の割合(40.3%)を上回ったのは、2007年3月までは総テストステロン値を主に適応の有無の基準としていたことや、実際は基準値をやや上回るものの、患者自身の強い希望により施行した例が存在するためである。専門外来開設から2年間はこれらの理由のためにART を施行した患者の割合が高かったと考えられる。

ART の適応に関して、欧米においては総テストステロン値が参考にされることが多いが⁸⁾、日本人においては総テストステロン値よりもフリーテストステロン値の方が年齢との相関関係がより明確であることが示されている¹²⁾。今回対象となったわれわれの専門外来受診患者においてもこれと同様の傾向が確認された。

ART が有効であったと判定された者は56.8%であったが、効果判定までに来院が途絶えるなどの脱落例が20%あり、その理由は明かではないが、治療効果が自覚出来ないために以後の治療継続を諦めた者も多いと考えられる。これら脱落例を無効例に加えた場合、5年間のART 施行例全体のうち45.5%が有効例となった。一方、ART 有効率を年次別にみると、最初の3年間は40%前後であったが、その後50%程度となり、2007年には66.7%が有効と判定されている。受診患者は年を追うごとに減少している傾向の中で、ART 有効症例が相対的に増加していることになるが、マスコミの影響を受け多数の患者が訪れた専門外来開設から数年は、実際にはうつ関連疾患である者の割合が高かったためにART 有効率が低く、その後徐々にそのような患者が減る一方で、実際に男性ホルモン減少により生じる症候を持つ患者の割合が増えてきたことを示しているものと考えられる。すなわち最近の傾向として、専門外来を受診する者の中で、男性ホルモンの補充を必要とするような有症候性の低テストステロン症患者の割合が高くなっているといえる。

結 語

専門外来開設後5年が経過したが、一時マスコミによる紹介により短期間に多数の患者が受診する状況が

生じたものの、その後受診者は漸減しつつある。受診患者の中には実際はうつ関連疾患と考えられる者も多いが、ARTにより症状が明確に改善する患者もやはり存在する。これらの患者の受診者の中での相対的な割合は年々高まっており、男性更年期専門外来で本来診療すべき患者の割合が増加していることとなる。これは男性更年期障害という概念が広く社会的認知を得つつあることの現れとも考えられ、今後も男性更年期専門外来の社会的必要性は存在するものと考えられた。

文 献

- 1) Vermeulen A: The male climacterium. *Ann Med* **25**: 531-534, 1993
- 2) 「LOH 症候群診療ガイドライン」検討ワーキング委員会：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
- 3) Morley J, Charlton E and Patrick P: Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* **49**: 1239-1242, 2000
- 4) Heinemann L, Zimmermann T, Vermeulen A, et al.: A new 'aging male's symptoms' rating scale. *Aging Male* **2**: 105-114, 1999
- 5) 日本性機能学会用語委員会：国際勃起機能スコア (IIEF) と国際勃起機能スコア 5 (IIEF5) の日本語訳. *IMPOTENCE* **13**: 35-38, 1998
- 6) 福田一彦，小林重雄：日本版 SDS—自己評価式抑うつ性尺度。使用手引，三京房，京都，1983
- 7) 大坪天平，宮崎 等，上島国利：MINI 精神疾患簡易構造化面接法 日本語版 5.0.0. 清和書店，東京，2003
- 8) Nieschlag E, Swerdloff R, Behre H, et al.: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* **48**: 1-4, 2005
- 9) 松田公志，巽 一啓：男性更年期障害の診断と治療. *泌尿器外科* **16**: 831-837, 2003
- 10) Burger H: Physiology and endocrinology of the menopause. *Medicine* **34**: 27-30, 2006
- 11) 河 源，松田公志：男性更年期障害診断用各種質問紙の有用性。男性更年期障害その関連領域も含めたアプローチ。白井將文編。pp 42-46, 新興医学出版社，東京，2008
- 12) 岩本晃明，柳瀬敏彦，高 栄哲，ほか：日本人成人男性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. *日泌尿会誌* **95**: 751-760, 2004

(Received on July 22, 2008)
(Accepted on October 1, 2008)