

マルホ皮膚科セミナー

2017年1月12日放送

「第115回日本皮膚科学会総会 ⑬」

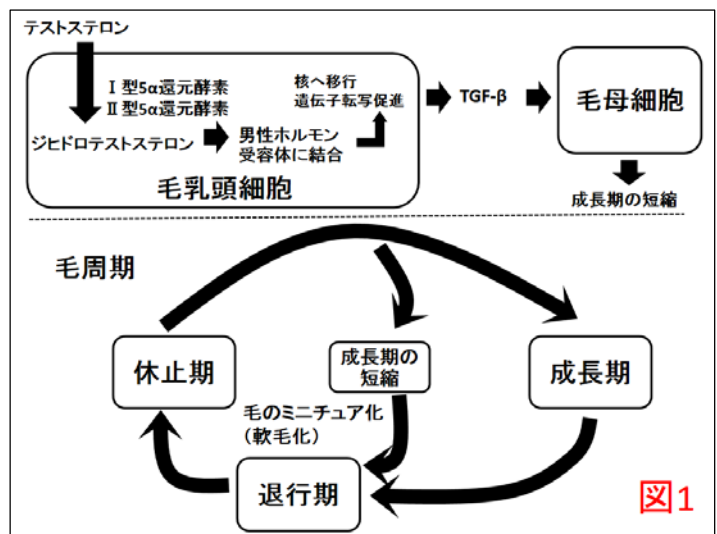
教育講演 37-2 男性型脱毛症治療の新しい展開

東京女子医科大学 皮膚科
准教授 常深 祐一郎

男性型脱毛症

男性型脱毛症 (androgenetic alopecia: AGA) は思春期以降に始まり徐々に進行する脱毛症で、額の生え際や頭頂部の頭髮が薄くなり、パターン化した脱毛を生じます¹⁻⁴⁾。その病態は成長期の短縮による、毛包のミニチュア化で、頭髮が軟毛化して細く、短くなります。家族歴を有することも多いです。

一般的に男性ホルモンは髭や胸毛などの毛を濃くする方向に働きますが、前頭部や頭頂部などの毛包においては逆に軟毛化現象を引き起こします。これらの毛包の毛乳頭細胞には男性ホルモン受容体が存在しますが、髭や前頭部、頭頂部の毛乳頭細胞に運ばれたテストステロンは5 α 還元酵素により、さらに活性が高いジヒドロテストステロンに変換されて受容体に結合します。ジヒドロテストステロンの結合した男性ホルモン受容体は、標的遺伝子の転写を促します。髭では Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) などの細胞成長因子が産生され成長期が延長します。逆に前頭部や頭頂部においては、ジヒドロテスト



テロンの結合した男性ホルモン受容体は Transforming Growth Factor- β (TGF- β) などを誘導し毛母細胞の増殖が抑制され成長期が短縮します (図 1)。

5 α 還元酵素には I 型と II 型の 2 種類があり、I 型はほとんどの毛の毛乳頭細胞に存在しますが、II 型は男性ホルモン作用を強く受ける髭や前頭～頭頂部の毛乳頭細胞に発現しています。

胎児期においては、テストステロンやジヒドロテストステロンは男性としての発達に必要です。一方、成人ではテストステロンは精子形成や性欲、筋肉や骨格の発達に働きますが、ジヒドロテストステロンは重要な役割がないとされています。

男性型脱毛症治療ですが、日本皮膚科学会の男性型脱毛症診療ガイドラインでは、ミノキシジルが男性の男性型脱毛症と女性の男性型脱毛症に推奨度 A (行うよう強く勧められる)、フィナステリドが男性の男性型脱毛症に推奨度 A、女性の男性型脱毛症に推奨度 D (行わないよう勧められる) となっています¹⁾。そのほかの各種外用薬や医薬部外品等は推奨度が C1 (行うことも考慮してよいが、十分な根拠がない) か、C2 (根拠がないので勧められない) です。植毛術では、自毛植毛術が推奨度 B (行うよう勧められる)、人工植毛術が推奨度 D です。ここでは推奨度 A の治療に触れたあと、最近登場したデュタステリドについて述べます。デュタステリドは今後ガイドラインで推奨度 A として勧められる治療になるはずですが。

ミノキシジル

ミノキシジルは外用薬で、OTC 医薬品として販売されています。ミノキシジルは降圧薬として開発されました。ミノキシジルの代謝物であるミノキシジル硫酸抱合体は sulfonylurea receptor を作動させ、ATP 感受性 K チャンネルを活性化することにより、血管平滑筋が弛緩します。しかし降圧薬として使用した患者に多毛という副作用が生じたことから、男性型脱毛症治療薬へと転用されました。作用機序として、毛組織血流改善だけでなく、毛乳頭細胞からの IGF-1 や VEGF など細胞成長因子の産生促進による休止期から成長期への移行、ミトコンドリア ATP 感受性 K チャンネル開放による毛母細胞アポトーシス抑制などが推測されています。成人男性または女性が、1 日 2 回、1 回 1mL を脱毛している頭皮に塗布します。効果判定には 6 ヶ月程度塗布する必要があります。多くのエビデンスを有しますが、本邦における臨床試験も実施されており、男女ともに有効性のエビデンスがあります^{5,6)}。

フィナステリド

フィナステリドは II 型 5 α 還元酵素を阻害することでジヒドロテストステロン産生を抑えます。多数の臨床試験がなされ、エビデンスが豊富です。本邦でも 1 年間の二重盲検ランダム化比較試験で、プラセボと比較して有意に改善が見られています⁷⁾。また複数の長期試験も行われており、効果が持続またはさらに改善例が増えることが示されて

います。フィナステリドには0.2mgと1mgの製剤がありますが、通常1mgが使用されます。1日1回経口投与です。女性に対しての効果はないため適応はない上、本剤のジヒドロテストステロン低下作用により、男子胎児の生殖器官等の正常発育に影響を及ぼすおそれがあるため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人は禁忌です。つまり、女性には内服させてはならないわけです。小児についても男性としての発達に影響を及ぼすため投与してはいけません。効果が確認できるまで通常6ヵ月程度かかることや効果を持続させるためには継続的に服用する必要があることを患者に始めに十分説明しておくことが重要です。肝機能障害を来す可能性がありますが高くないため、私は半年に1回程度の検査を実施しています。実際には健康診断や他院の検査で代用していることが多いです。本剤を内服すると血清PSA濃度が約50%低下するため、本剤投与中に血清PSA濃度を測定する場合は、2倍した値を目安として評価します。特に気になる副作用として性機能障害がありますが、臨床試験ではプラセボと比較して大きな差が見られていません。副作用全般の頻度も低いです。また、実際の臨床でも問題になることは経験しません。

ミノキシジルとフィナステリドを比較した試験では、フィナステリドの方が改善の割合が高く優れています⁸⁾。また、フィナステリドとミノキシジルの併用の相乗効果も複数の試験で示されていますので、患者にアドバイスすることもあります。

デュタステリド

デュタステリドは、テストステロンをジヒドロテストステロンに変換する5 α 還元酵素を阻害してジヒドロテストステロン濃度を低下させます。この作用機序はフィナステリドと同様ですが、フィナステリドと異なりI型およびII型の5 α 還元酵素をともに阻害します。II型5 α 還元酵素についてもフィナステリドと比較して阻害活性が高いです。0.1mgと0.5mgの製剤があり、「男性成人には、通常、デュタステリドとして0.1mgを1日1回経口投与する。なお、必要に応じて0.5mgを1日1回経口投与する。」となっていますが、日常臨床では基本的に0.5mgが使用されます。女性や、小児、肝機能障害、PSAの扱いなど、副作用や注意点もフィナステリドとほぼ同様です。効果発現に6ヶ月程度要する点も同様です。

臨床試験は日本を含む国際共同臨床試験と国内長期安全性試験が行われています。デュタステリドの臨床試験の特筆すべき点は、精度の高い評価です。ベースライン時に頭頂脱毛部を直径2.54cm円形にバリカンで刈り、マクロ写真を撮影し、その円内の毛髪数、毛髪の太さおよび硬毛数を第三者機関で測定し、定量評価しています。

国際共同臨床試験は、プラセボとフィナステリド 1mg を対照に 24 週間実施されました。毛髪数や毛髪の太さの増加で、デュタステリド 0.1mg 群とデュタステリド 0.5mg 群はプラセボより有意に優れ、デュタステリド 0.1mg 群がフィナステリド 1mg 群とほぼ同様、デュタステリド 0.5mg 群はフィナステリド 1mg 群に有意に優れることが示されました (図 2, 3)⁹⁾。国内長期安全性試験では、日本人における 52 週間の試験が実施されました¹⁰⁾。毛髪数や硬毛数は、ベースラインから有意に増加し、それが維持されることが示されました。また、有害事象については、性機能に関連する障害はみられたものの、プラセボと差がないもの、用量依存性がないもの、投与を継続しても投与中に消失するものなどがみられ、また全体としてフィナステリドとも大きな差はありませんでした。よってデュタステリド特有の性機能障害はなく、また重篤になるわけでもないと考えられます。さらに、投与終了時まで持続した一部の有害事象も投与終了後には回復しています。これらのことより、デュタステリドはフィナステリドと同様忍容性は高いと考えられます。投与開始の初期に性機能障害の訴えが多く、投与中に消失することや、オープン試験である長期試験の方が頻度が高いことから、nocebo effect が有ると考えられます。つまり、性機能障害が起こるかもしれないと事前にしっかりと説明されるため、内服を開始すると心理的に障害があるように感じてしまうわけです。投与開始後しばらくたつと大きな障害がないことに気がつき安心して訴えがなくなると推測されます。また、2重盲検試験ではプラセボにあたっている可能性があり、それを意識しますが、オープン試験では全員実薬であることが分かっているため、やはり心理的に訴えが多くなるのかもしれませんが。

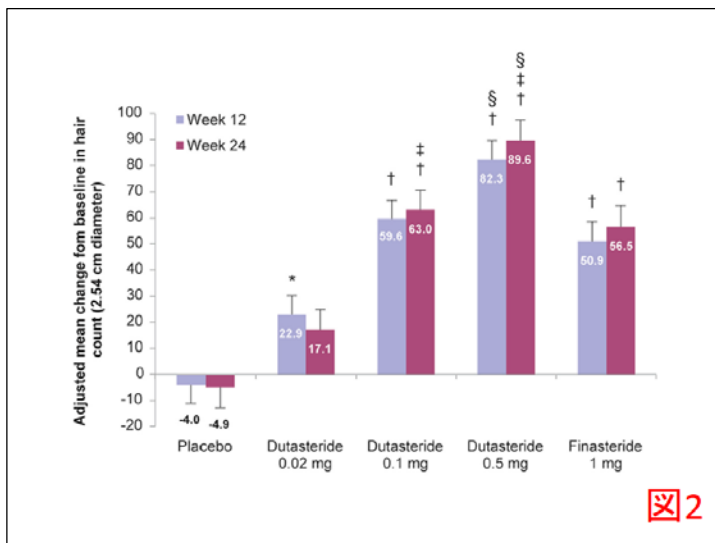


図2

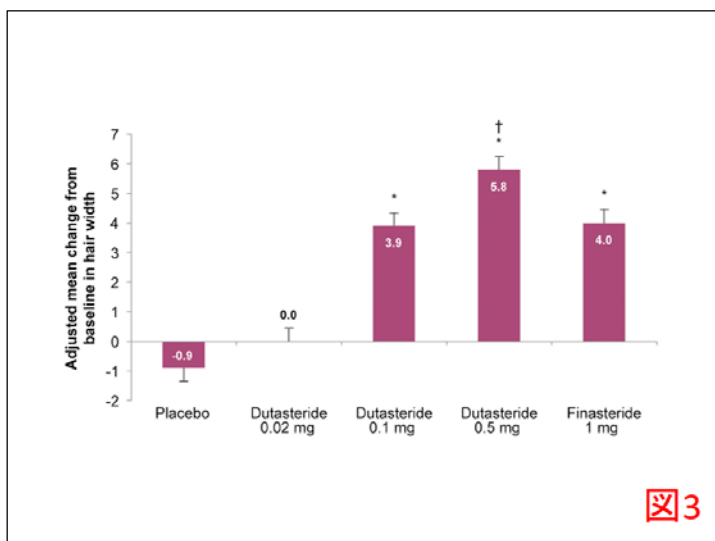


図3

以上、男性型脱毛症の病態と主な治療法について概説しました。デュタステリドが登場し選択肢が増えました。ニーズの多い疾患でもありますので、われわれ皮膚科医は薬剤の特性や注意点をよく理解して、有効かつ安全な治療を提供したいものです。

文献

- 1) 坪井良治, 板見 智, 乾 重樹, 植木理恵, 勝岡憲生, 倉田荘太郎, 幸野 健, 齊藤典充, 真鍋 求, 山崎正視: 男性型脱毛症診療ガイドライン (2010年版) . 日皮会誌 120: 997-986, 2010.
- 2) 板見 智: 男性型脱毛症の治療戦略. 医学のあゆみ 222: 895-896, 2007.
- 3) 乾 重樹: 男性型脱毛症. 日皮会誌 122: 349-353, 2012.
- 4) 乾 重樹: 男性型脱毛症治療-フィナステリドの先にあるもの. J Visual Dermatol 14, 1246-1249, 2015.
- 5) Tsuboi R, Arano O, Nishikawa T, Yamada H, Katsuoka K: Randomized clinical trial comparing 5% and 1% topical minoxidil for the treatment of androgenetic alopecia in Japanese men. J Dermatol 36: 437-446, 2009.
- 6) Tsuboi R, Tanaka T, Nishikawa T, Ueki R, Yamada H, Katsuoka K, Ogawa H, Takeda K: Randomized, placebo-controlled trial of 1% topical minoxidil solution in the treatment of androgenetic alopecia in Japanese women. Eur J Dermatol 17: 37-44, 2007.
- 7) Kawashima M, Hayashi N, Igarashi A, Kitahara H, Maeguchi M, Mizuno A, Murata Y, Nogita T, Toda K, Tsuboi R, Ueki R, Yamada M, Yamazaki M, Matsuda T, Natsumeda Y, Takahashi K, Harada S: Finasteride in the treatment of Japanese men with male pattern hair loss. Eur J Dermatol 14: 247-254, 2004.
- 8) Arca E, Açıkgöz G, Taştan HB, Köse O, Kurumlu Z. An open, randomized, comparative study of oral finasteride and 5% topical minoxidil in male androgenetic alopecia. Dermatology 209: 117-125, 2004.
- 9) Gubelin Harcha W, Barboza Martínez J, Tsai TF, Katsuoka K, Kawashima M, Tsuboi R, Barnes A, Ferron-Brady G, Chetty D. A randomized, active- and placebo-controlled study of the efficacy and safety of different doses of dutasteride versus placebo and finasteride in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia. J Am Acad Dermatol 70: 489-498, 2014.
- 10) Tsunemi Y, Irisawa R, Yoshiie H, Brotherton B, Ito H, Tsuboi R, Kawashima M, Manyak M; ARI114264 Study Group. Long-term safety and efficacy of dutasteride in the treatment of male patients with androgenetic alopecia. J Dermatol 43: 1051-8, 2016.

図の説明

図1: 男性型脱毛症の病態 (板見 智: 医学のあゆみ 222: 895-896, 2007、乾 重樹. 日皮会誌 122: 349-353, 2012、乾 重樹. J Visual Dermatol 14, 1246-1249, 2015 より)

作成)

図 2 : 国際共同臨床試験 : 12 週目と 24 週目におけるベースラインと比較した毛髪数の変化: *P = .009, †P<.001 vs placebo; ‡noninferior to finasteride; §P = .003 vs finasteride (superiority). (J Am Acad Dermatol 70: 489-498, 2014 より引用)

図 3 : 国際共同臨床試験 : 24 週目におけるベースラインと比較した毛髪径の変化: *P<.001 vs placebo; †P = .004 vs finasteride (superiority) (J Am Acad Dermatol 70: 489-498, 2014 より引用)