

男性型脱毛症の内科的治療

東京メモリアルクリニック・平山
北里大学医学部 寄附講座 再生医療形成外科学
佐藤 明男

男性型脱毛症の診療ガイドラインは2010年に日本皮膚科学会から公表された。それによると推奨度Aとしてフィナステリド (Finasteride) 内服治療とミノキシジル (Minoxidil) 外用療法が掲載されている。両者の治療法効果の違いを述べ、近年話題になっている Post Finasteride Syndrome に関して解説を試みた。

I. フィナステリド内服治療

我々はAGAの日本人における経過を5年間にわたって観察した。2000年1月から08年11月の間に東京メモリアルクリニック平山を初診し、フィナステリド (1mg/day) を投与した903例を対象とした。治療開始時とその後5年間の継続した801例を有効性評価対象とし、N-H分類 (図1) に従って集計した。治療開始前および3か月に問診と写真撮影を行い、有効性は Modified Global Photographic Assessment score (以下 MGPA score) (図2) により評価した。統計解析にはエクセル統計® を利用した。5年間の治療経過の推移のうち有効性評価対象の患者背景因子を表1に、N-H分類別のMGPA score 平均値の推移を図3に示す。効果不十分症例の予測因子5年後のMGPA score < 6の症例を Insufficient group (効果不十分群) に、MGPA score ≥ 6の症例を Sufficient group (効果十分群) に分類し、患者背景因子を比較した (表2)。治療開始年齢、発症年齢、罹患期間、治療開始時のストレスの有無および N-H 分類と全ての項目で2群間に有意差が認められた。各種統計解析の結果、フィナステリドの効果不十分例に対する独立して有意な予測因子は、治療開始年齢40歳以上、N-H 分類IV以上、Negative な予測因子としてストレス有り、であった。有害事象は23例 (2.5%) で、その内訳は性欲低下が4例、体毛の減少が4例、頭皮の異常が3例、血性精液が2例、肝機能障害2例、精液減少・勃起時違和感・女性化乳房・前額部発毛・初期脱毛・蕁麻疹・眠気・尿量増加が各1例であった。しかし23例全例が最大でも数か月の中止後に副作用が消失したので服用を再開、継続した。5年後にも訴えが持続した症例はなかった。フィナステリド効果不十分症例に対する予測因子として治療開始年齢

40歳以上、発症時年齢30歳以上、罹患期間が10年以上、治療開始時のN-H分類進行度が高いほど、および治療開始時ストレスなし群の方がフィナステリドは効果不十分になる傾向が認められた。

II. ミノキシジル外用治療

1999年に国内発売された1% ミノキシジル外用剤 (リアップ®, 大正製薬(株))、は2009年に5% ミノキシジル外用剤 (リアップ X5®) となり世界標準の濃度に達した。両者の効果の違いは24週間のランダム化試験の結果5% ミノキシジルが優位に効果的であり両者の副作用発現率に有意差はなかった。しかし、ミノキシジルの長期成績の報告がないことより、効果の推移や長期的副作用などが不明である。本邦では薬局にて販売されているので臨床医がミノキシジル外用治療に関わることは少ない。

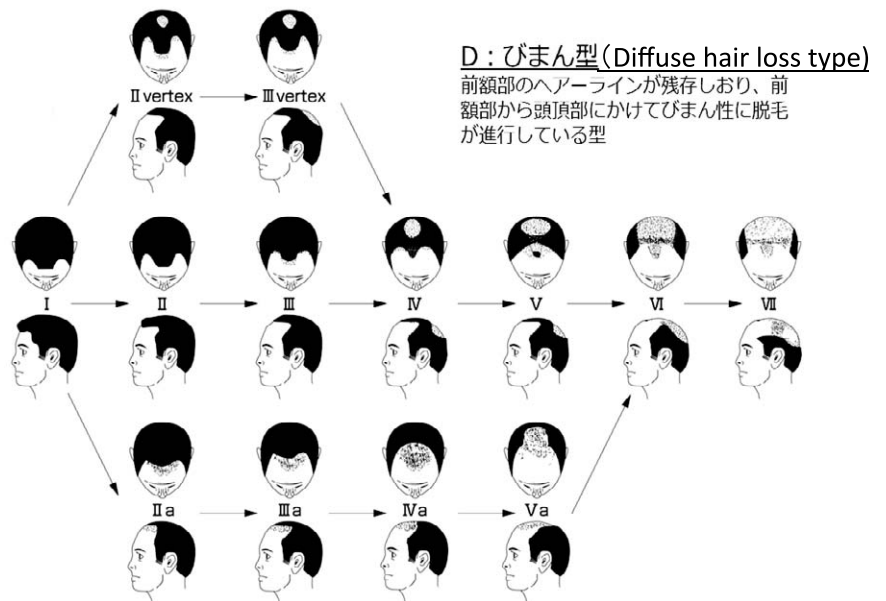
フィナステリドは毛乳頭細胞内で5 α 還元酵素を阻害してテストステロンの Dehydrotestosterone (DHT) への転換を抑制する。一方、ミノキシジルの効果機序は、IGF、HGF、VEGF、FGF、プロスタグランジン系列の賦活作用などと考えられており、DHT作用の抑制効果は無い。Arca E.らはフィナステリドとミノキシジルの48週間の比較試験を行いフィナステリドの方が有意に効果的であることを示した。ミノキシジルの効果はフィナステリドより早く出現するが減弱も早く、長期の治療成績ではフィナステリドの効果に隠れてしまうのではないかと考えられる。これは、ミノキシジルの作用機序にDHTの抑制効果がないことによる。

III. Post Finasteride Syndrome

フィナステリドの副作用は頻度が低い。添付文書上も1-5%未満の性欲減退、1%未満の勃起不全、射精障害、精液量減少はあげられるが、そのほかは頻度不明である。(肝機能障害、過敏症、女性化乳房など)。しかし、フィナステリドによって性機能障害をきたした例のうち、フィナステリドを中断してもその障害が持続する Post Finasteride Syndrome という概念が提唱されている。2011年、Irwigらはフィナステリドを服用した後、性機能障害を新たに発症しフィナステリドを中止してもその症状が3か月以上持続した71名の男性を調査した結果、そのうち94%が性欲の低下、92%が勃起不全を呈するなど、症状が平均約40か月持続していた。フィナステリドが性機能障害を生じる機序はいまだ不明である。血中テストステロンが5 α -reductaseによってDHTに変化するため、5 α -reductaseの阻害薬であるフィナステリドは血中テストステロン濃度を上昇させることはあっても低下させ

ることは考えにくい。また、フィナステリドは脳血流関門を通過できないとされており、中枢神経系に作用し、勃起障害 (ED) やうつ病などの副作用をきたすことも考えにくい。近年の報告ではフィナステリドが脳脊髄液に移行し Neurosteroid を減少させた結果 Post Finasteride Syndrome を生じるとするものも散見されるが、もし因果関係が明らかかなのであれば、発生頻度の低さが説明できない。そもそもEDの罹患率はアジア人で20代15.1%、30代29.6%、40代40.6%、50代54.3%、60代70%、といわれ、テストステロン低下に伴う性腺機能低下症の罹患率は40歳以上で6.0-38.7%にのぼるとされている。フィナステリドの副作用の発生頻度が今回の我々の調査でも2.5%と極めて低く、先述した論文でも placebo 群と比較して統計学的に有意な差はないとしている現状、安全性は高いと考えて良い。しかし、持続的な性機能障害は重大なQOL低下の原因であるため、Post Finasteride Syndrome については今後の研究を慎重に解釈していく必要がある。

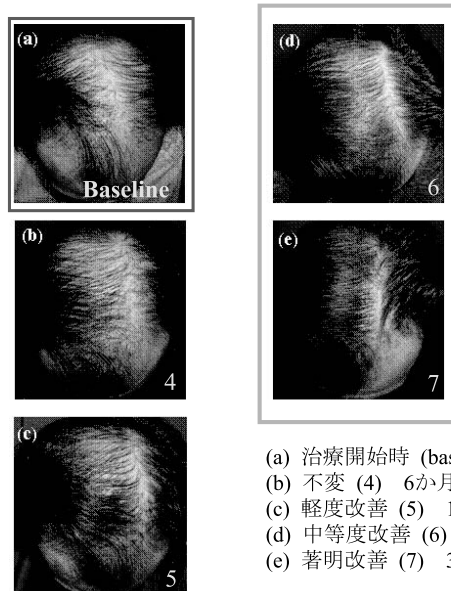
図1. Modified Norwood-Hamilton分類



Norwood, OT.: South. Med. J. 68:1359,1975より作図

図2. Modified Global Photographic Assessment (MGPA)

(55歳男性 Finasteride 1日1錠 罹患期間8年 N-H分類V)

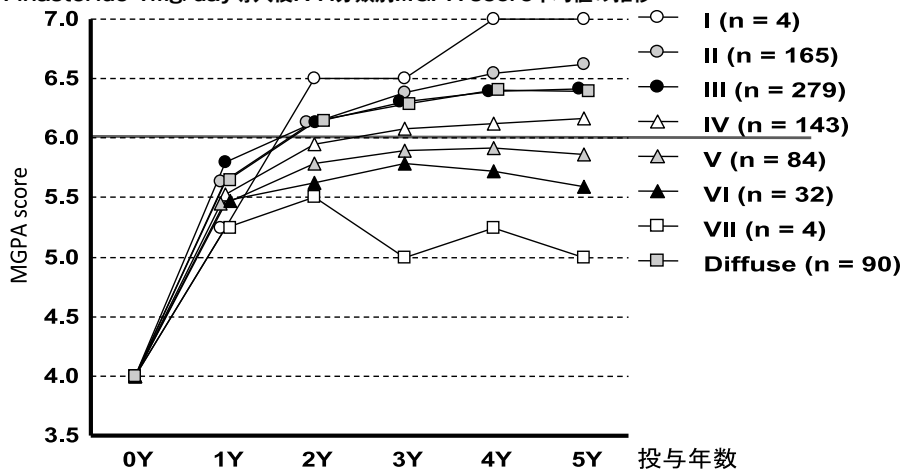


評価対応表(MGPA score)

1	著明進行
2	中等度進行
3	軽度進行
4	不変
5	軽度改善
6	中等度改善
7	著明改善

効果十分と判定するMGPA score : 6 & 7

図3. Finasteride 1mg/day導入後N-H分類別MGPA score平均値の推移



N-H: modified Norwood-Hamilton(subclass (IIa, IIv, IIIa, IIIv, IVa and Va)を含む). D: びまん型Diffuse hair loss type.
 MGPA score: 1:著明進行、2:中等度進行、3:軽度進行、4:不変、5:軽度改善、6:中等度改善、7:著明改善。
 N-H II-VI: Finasteride導入後MGPA scoreはWilcoxonの符号付順位和検定でベースライン(0Y)と比較して有意に増加していた。(p<0.001, all).

表1. 患者背景因子(治療開始時)

	All cases (n = 801)	N-H分類 N-H group (n = 711)	びまん型 Diffuse hair loss group (n = 90)
治療開始年齢 (歳)	37.9 ± 10.8	37.7 ± 10.7	38.8 ± 12.0
発症年齢 (歳)	30.2 ± 9.9	30.0 ± 9.6	31.4 ± 11.9
罹患期間 (年)	7.69 ± 6.08	7.71 ± 6.11	7.49 ± 5.86
治療開始時ストレスあり	162 (20.2)	143 (20.1)	19 (21.1)
N-H 分類 (I/II/III/IV/V/VI/VII)	-	4/165/279/143/84/32/4	-

データは平均±標準偏差(SD)または度数、()内は%。
 N-H:modified Norwood-Hamilton分類(subclass (IIa, IIv, IIIa, IIIv, IVa and Va)を含む)

表2. Finasteride効果不十分群(Insufficient group)と効果十分群(Sufficient group)の患者背景因子の比較

	Insufficient group N = 107	Sufficient group N = 694	P values
Age (years)	44.4 ± 12.5	36.9 ± 10.2	<0.001 ¹⁾
Age at hair loss (years)	32.3 ± 10.8	29.9 ± 9.7	0.017 ¹⁾
Duration of hair loss (years)	12.08 ± 8.71	7.01 ± 5.25	<0.001 ¹⁾
Having stress on baseline	12 (11.2%)	150(21.6%)	0.014 ²⁾
N-H (I/II/III/IV/V/VI/VII/Diffuse)	0/4/26/25/25/16/3/8	4/161/253/118/59/16/1/82	<0.001 ³⁾

データは平均値±SDまたは度数で示した。N-H: modified Norwood-Hamilton scale(II a, II v, III a, III v, IV a, V aのサブカテゴリをメインカテゴリに含む) 1)対応のないt検定, 2)Fisherの直接確率検定, 3)カイ2乗検定