

マルホ皮膚科セミナー

2022年1月17日放送

「第120回日本皮膚科学会総会 ⑧ 教育講演17-4

男性型・女性型脱毛症治療アップデート」

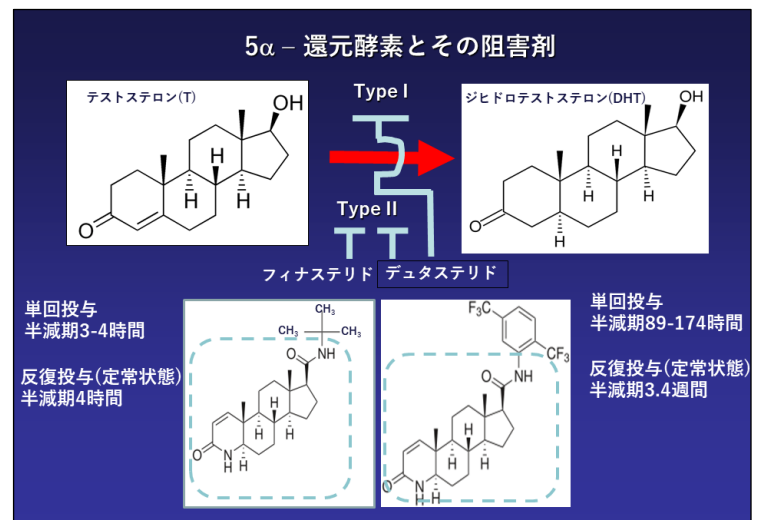
心齋橋いぬい皮フ科
院長 乾 重樹

はじめに

今日は男性型および女性型脱毛症治療アップデートとして、2つの事柄についてお話ししたいと思います。1つ目は、フィナステリドとデュタステリド内服薬の使い分けについてです。もう1つはミノキシジル内服薬の臨床データについてお話しします。フィナステリドは2005年に男性型脱毛症の治療薬として上梓されました。それより約10年の後、デュタステリド内服薬が発売されました。ここにおいて我々は治療薬の選択が広がったわけですが、同時に個々の患者さんにどちらの薬剤を用いればいいのか、という問題が生じたわけですから、そこでこの問題について議論したいと思います。

フィナステリドとデュタステリド内服薬の使い分け

まずフィナステリドとデュタステリドの作用機序についてお話しします。血中をめぐっている弱い男性ホルモンであるテストステロンは毛乳頭細胞のようなホルモンの標的細胞に到達し、その細胞質に存在する5- α 還元酵素により、より強力な男性ホルモンであるジヒドロテストステロン(DHT)に変換されます。フィナステリドはII型の5- α 還元酵素のみを阻害しますが、デュタ

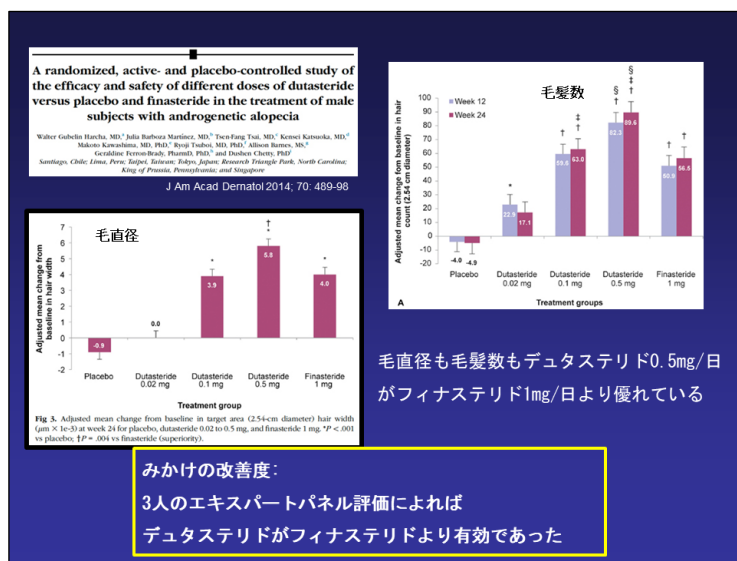


ステリドはI型およびII型の両者を阻害します。さらにフッ素-炭素の強力な結合をもつために、デュタステリドは体内で分解されにくく、半減期が非常に長くなっています。

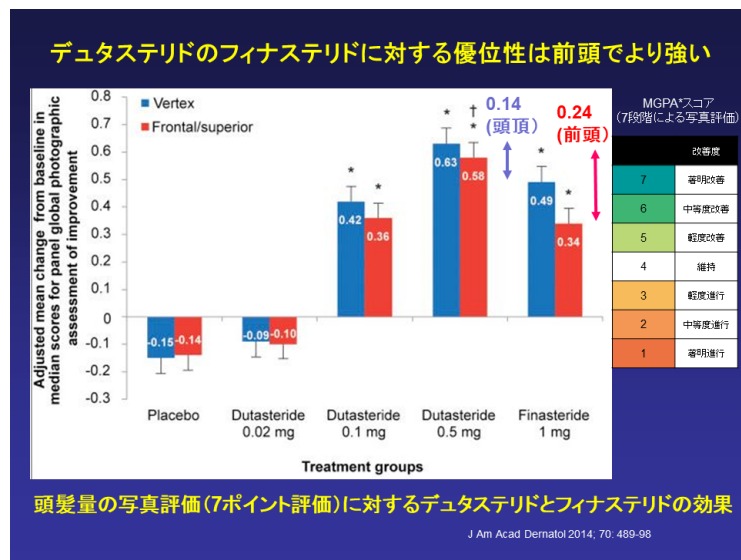
このことから、フィナステリドよりデュタステリドが強い作用をもつことが予想されます。国際臨床試験の結果、毛髪数と毛直径についてデュタステリドがフィナステリドより優れた効果を示すことが報告されました。みかけの改善度ですが、3人のエキスパートパネルによる評価では、デュタステリドがより有効であったとされています。

事実、自験例では、当初4か月フィナステリド投与を行うも満足が得られず、デュタステリドに変更したところ、かなり満足できる効果を得たという経験が得られています。

デュタステリドとフィナステリドの効果の差は前頭部でより強く出ます。男性型脱毛症への効果を7ポイントで評価し、その改善度を比べたところ、頭頂部同士ではその差は0.14に対し、前頭では0.24とより大きな差をもってデュタステリドの優位な効果が示されました。



毛直径も毛髪数もデュタステリド0.5mg/日がフィナステリド1mg/日より優れている



しかし、精子数への影響についてはデュタステリドでは26週投与で約30%の減少がみられたと報告されているのに対し、フィナステリドでは精子数の変化はなかったとされています。ただし不妊治療を行っている男性の場合は、フィナステリド内服を中止すると精子数が増加したというデータもあります。

以上を考え合わせて、わたくしは次に述べるように患者さんの治療薬選択を行っています。すなわち、まず将来にわたって挙児希望があるかどうかをお聞きし、もし希望があつて、かつ、不妊治療中であればミノキシジル外用薬をお勧めします。不妊治療がなければフィナステリドをお勧めします。他方、挙児希望がなく、前頭部への効果に強い希望があればデュタステリドを、そのような希望があまりなければ、フィナステリド・デュタステリド両者どちらでもよいとしています。

ミノキシジル内服薬の臨床データ

さて次にミノキシジル内服薬についてお話しします。すでにちまたでは「ミノタブ」と呼称され、個人使用がされておりますが、日本皮膚科学会ガイドラインでは、推奨度D: 行うべきではない、とされています。国内承認薬でないことはもとより、胸痛、心拍数増加、動悸、息切れ、呼吸困難、うっ血性心不全、むくみ、体重増加など重大な心血管系障害が生じるとされています。

ミノキシジルはもともと降圧剤として開発されました。1977年の報告によると、3分の2の症例で、顔、腕、背部を中心に多

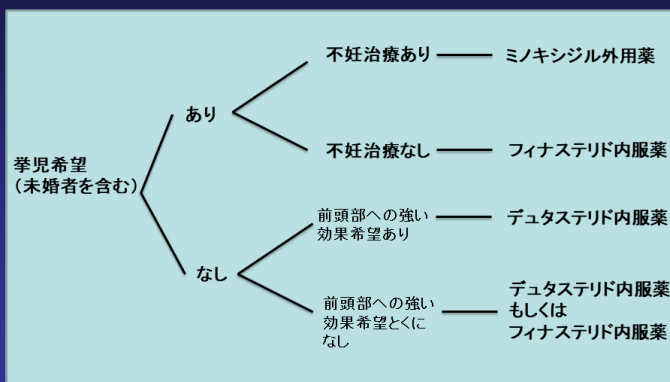
精子数への影響

男性33名にデュタステリド0.5mg/日を26週投与したところ、精子数が28.6%低下
(Amory JK, et al: J Clin Endocrinol 2007.)

男性181名にフィナステリド1mg/日を48週投与したところ、精子数への影響はみられなかった
(Overstreet JW et al: J Urol 1999.)

不妊治療を受けており、かつ、フィナステリドを投与されていた男性27名について、フィナステリド中止によって精子数の著明な増加を認めた
(Samplaski MK, et al: Fertil Steril 2013)

フィナステリドとデュタステリドの使い分け(私案)



Effect of minoxidil on blood pressure and hemodynamics in severe hypertension (重症高血圧における血圧と血行動態へのミノキシジルの効果)

(The American Journal of CARDIOLOGY 1977)

多毛の副作用

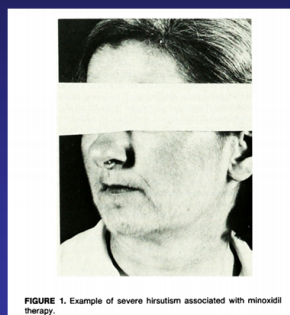


FIGURE 1. Example of severe hirsutism associated with minoxidil therapy.

高血圧 男性11名、女性7名
ミノキシジル内服薬: 10-40mg (平均19.7mg)/日 5mg/日から拡張期血圧が90mmHgに下がるまでdose up

- 1) 12名(2/3)に多毛症
- 2) 顔、腕、背部に生じた。

毛症が発生しました。とくに女性の場合、ひげが生えてくるとなると、重大な副作用となってしまう。その結果、降圧剤としては多くの国で使われなくなりました。

しかし、アメリカの Tosti らは男性型および女性型脱毛症に対するミノキシジル内服薬の効果をレビューしています。

男性型脱毛症については 5 件の前後比較試験があり、使用後に毛量増加が示されています。

また、女性型脱毛症についても同様に 5 件の前後比較試験があり、毛量増加が示されています。

REVIEWS

Oral minoxidil treatment for hair loss: A review of efficacy and safety

Michael Randolph, BS, and Annocella Tosti, MD
Miami, Florida

J Am Acad Dermatol 2021;84:737-46.

AGAに対するミノキシジル内服薬の報告

報告者	報告年	容量	期間	症例数	平均年齢	結果	副作用
Lueangrun et al	2015	5mg/日	24週	30	38歳	頭頂100%改善 冠効43%	
Jimenez-Cauhe et al	2019	2.5-5mg/日	24週	41	33.3歳	頭頂>前頭 90.2% 有効 26.8% 著効 9.8% 不変	4.8% 下肢浮腫
Pirmez and Salas-Callo Jha et al	2019 2020	0.25mg/日 1.25mg/日	24週 24週	25 32	36.2歳 18-45歳	有意な効果なし 43.8% 著効 40.8% 有効	3% 末端浮腫
Sinclair et al	2020	0.45mg/日	24週	33	50.92歳	78% 毛髮数、毛直径増加 抜け毛減少、毛量増加:平均	

FPHLに対するミノキシジル内服薬の報告

報告者	報告年	容量	期間	症例数	平均年齢	結果	副作用
Sicclair et al	2017	0.25mg/日 (+スピロノロクトン25mg/日)	12か月	100	48.4歳	抜け毛、毛量スコア改善	2% 低血圧
Beach et al	2018	1.25mg/日	6か月	13			
Ramos et al	2019	1mg/日	24週	26		12% 毛量増加	
Rodriguez-Barata et al	2020	0.25-2mg/日	24週	148		79.7% 有効 (15.5% 著効)	1.4% 頻脈 0.7% 末端浮腫
Sinclair et al	2020	0.45mg/日	24週	31	50.92歳	抜け毛減少、毛量増加:平均	

J Am Acad Dermatol 2021;84:737-46.

さて問題は副作用でございます。ブラジルにおける 435 例の男性型および女性型脱毛症患者における、ミノキシジル内服薬の副作用頻度が報告されています。下肢の浮腫が 6%、めまいが 5%、動悸が 4% であり、失神も 1 例報告があります。本邦における 300 例の 1% および 5% ミノキシジル外用薬の臨床試験では、循環器系副作用が認められなかったことと非常に対照的であります。

Adverse effects of low-dose oral minoxidil for androgenetic alopecia in 435 patients Baltazar Sanabria et al, J Am Acad Dermatol 2021 ブラジル

	男性	女性	合計
Minoxidil dosage (mg/d), No. (%)			
≤0.5	4 (2)	0 (0)	4 (1)
<u>0.6-1.0</u>	<u>195 (91)</u>	22 (10)	217 (50)
1.1-1.5	5 (2)	1 (1)	6 (1)
<u>1.6-2.5</u>	11 (5)	<u>106 (48)</u>	117 (27)
2.6-5.0	0 (-)	91 (41)	91 (21)
Headache, No. (%)	22 (10)	17 (8)	39 (9)
Insomnia, No. (%)	14 (7)	15 (7)	29 (7)
<u>Edema</u> (lower limbs), No. (%)	19 (9)	6 (3)	<u>25 (6)</u>
<u>Dizziness</u> , No. (%)	15 (7)	7 (3)	<u>22 (5)</u>
<u>Palpitation</u> , No. (%)	8 (4)	8 (4)	<u>16 (4)</u>
Nightmares, No. (%)	5 (2)	4 (2)	9 (2)
Increased appetite, No. (%)	5 (2)	3 (1)	8 (2)
Facial edema, No. (%)	2 (1)	3 (1)	5 (1)
Indigestion, No. (%)	2 (1)	1 (1)	3 (1)
<u>Syncope</u> , No. (%)	0 (-)	1 (1)	<u>1 (-)</u>
Dry mouth, No. (%)	0 (-)	1 (1)	1 (-)

本邦における300例のミノキシジル外用薬(1%,5%)では循環器系副作用は認めなかった (Tsuboi R et al J Dermatol 2009)。

そのようなリスクをおかすだけの効果の差が外用と内服にあるのでしょうか？2020年の報告では、女性型脱毛症患者 52名の検討で、外用と内服にはっきりした差がないことが示されています。ミノキシジル内服薬は国内で承認されていないことと考え合わせれば、リスクマネジメント面で十分な注意が必要であることは論を待ちません。

Minoxidil 1 mg oral versus minoxidil 5% topical solution for the treatment of female-pattern hair loss: A randomized clinical trial

Ramos et al: J Am Acad Dermatol 2020

n=52 (26:26)

Category	Oral minoxidil 1 mg			Topical minoxidil 5%			P Value for group comparison*
	Baseline	24 weeks	P value ^c	Baseline	24 weeks	P value ^c	
Hair density per cm ² , mean (SD)							
Total hair	164.6 (48.1)	184.7 (57.1)	<.01	163.2 (46.0)	176.3 (61.5)	<.01	.09
Terminal hair	106.5 (34.2)	112.6 (36.4)	.03	113.3 (41.1)	116.8 (44.9)	.09	.17
Global photograph, n (%)							
Slightly impaired	NA	1 (4)	NA	NA	2 (8)	NA	.16
No change	NA	7 (27)	NA	NA	12 (46)	NA	
Slightly improved	NA	16 (62)	NA	NA	11 (42)	NA	
Greatly improved	NA	2 (8)	NA	NA	1 (4)	NA	
Hair shedding score, median (IQR)	5 (3-5)	3 (2-3)	<.01	4 (3-5)	4 (3-5)	.20	<.01
WAA-QoL, median (IQR)	68 (51-80)	15 (6-36)	<.01	60 (28-77)	25 (11-41)	<.01	.09

外用との比較試験で差が示されていない

国内で承認されていない

副作用面についてリスクマネジメント懸念あり