医療系研究科博士課程用

学 位 論 文 要 旨

氏 名　　柳澤　正之　　印

論 文 題 目

「Long-term (10-year) efficacy of finasteride

in 532 Japanese men with androgenetic alopecia」

（男性型脱毛症の日本人男性 532 症例における

フィナステリド治療についての長期間（10 年間）有効性調査）

指 導 教 授 承 認 印
武田 啓　印

「Long-term (10-year) efficacy of finasteride in 532 Japanese men with androgenetic alopecia」

（男性型脱毛症の日本人男性 532 症例における フィナステリド治療についての長期間（10 年間）有効性調査）

氏　名　　柳澤　正之

INTRODUCTION

男性型脱毛症（Androgenetic Alopecia: AGA）は思春期以降の男性において頭髪が進行性に薄くなる脱毛症である。AGA はテストステロンがⅡ型 5α 還元酵素により変換されるデヒドロテストステロン（DHT）の影響で進行する。フィナステリドはⅡ型 5α 還元酵素を阻害し、DHT 産生を抑制することで AGA の治療に用いられる。フィナステリドは AGA の治療薬として 2005 年に日本で認可、処方開始された。現在では広く世界 60 か国以上で認可、処方され、300 万人以上が内服している。AGA に対するフィナステリド(1mg/日)の効果と安全性については複数の大規模研究、長期間研究が報告されているが、知り得る限り日本において 5 年以上の治療報告はなく、また世界的にも 10 年を超える治療報告は稀である。本研究の目的は、日本においては初となり、また世界的にも少ない大規模かつ長期間(10 年)のフィナステリド治療の有効性と安全性を評価することであり、また今後の AGA 治療の指標となる事も目指している。また本研究では、AGA 治療成績評価として、医師による頭髪写真の客観的評価だけでなく、被験者のアンケートによる自身の主観的評価についても評価を行った。AGA 治療の被験者の主観的評価を調査した研究は世界的にも数が少なく、また長期間の AGA 治療に追従した主観的評価は他に例を見ない。なにより、被験者の長期間 AGA 治療に対する意見を得られる研究として意義を持つと考えられる。

METHODS

我々は 2005 年 12 月から 2009 年 1 月の間に東京メモリアルクリニック平山(以下、当院)を受診し AGA と診断され、10 年間フィナステリド 1 mg/day 内服治療を継続して行った日本人成人男性 532 症例のうち AGA 長期治療についてのアンケートに回答した症例を対象に調査を行った。全ての患者から、研究参加の同意を得られた。客観的な有効性は Norwood-Hamilton 分類（N-H 分類）と頭髪写真について 7 段階評価を行う modified global photographic assessment score (MGPA) を用いて評価した。(MGPA: 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 分類については、II、IIa、IIv は II へ、III、IIIa、IIIv は III へ、IV、IVa は IV へ、V、Va は V へ、それぞれ統合して評価した。MGPA については、初診時と 1 年毎の頭髪写真を評価し、またそれぞれの MGPA を初診時 N-H 分類ごとに分けて評価も行った。主観的な有効性は、長期 AGA 治療アンケートを Numerical Rating Scale (NRS)によって数値化して評価した。(NRS : 0-3 軽度、4-6 中等度、7-10 高度)アンケート項目は以下の通り。

Q1:AGA 長期治療についての満足度。Q2:AGA 長期治療による頭髪の改善度。Q3:今後の治療継続希望。Q4:治療開始前における同年代他者と比べた自己頭髪の評価。Q5:10 年間治療後における同年代他者と比べた自己頭髪の評価。数値化された結果は(mean ±SD)で示し、また効果の評価としてウェルチの t-テストによる比較を行い、P<0.05 を統計的に有意とした。

RESULTS

対象症例は日本人 AGA 男性 532 例、治療開始時の年齢は 20 歳から 69 歳、平均年齢は 37.8±10.0 years(mean±SD)だった。10 年間治療後の MGPA について、MGPA≧5：(軽度改善以上）を改善例とすると全体の 91.5%（487/532 例)に治療の有効性を認め、また、MGPA≧4（不変以上)を進行予防例とすると、全体の 99.1%（527/532 例)に治療の有効性を認めた。客観的な評価の結果として、MGPA は治療開始時のベースライン(MGPA：4)と比較して、治療 1 年目から 10 年目にかけて継続的に改善した。MGPA をグラフ化すると、各 N-H 分類群ごとの MGPA は進行度順に並び、治療開始時に AGA 進行度を示す N-H 分類が早期なほど、より治療効果が高かった。また全体群の MGPA グラフは N-H:III 群と N-H:IV 群との間に位置した。10 年治療後の MGPA≧5 を改善例、MGPA<5 を非改善例として ROC 曲線解析を行うと、カットオフ値は N-H:III となった。（AUC：0.746）治療 10 年目の MGPA について、AGA 早期群（N-H：I、II、III 群）はそれ以外（N-H：Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ群）と比べて有意に改善した。(p＜0.001）また、AGA 早期群（N-H：I、II、III 群）の MGPA はそれ以外の群と異なり、治療 5 年目から 10 年目にかけて有意に改善した。(p＜0.001）また、N-H 分類を数値化して評価すると、治療前(3.35±1.11)から治療後(2.55±1.30)にかけて有意に改善し、10 年間の AGA 治療で N-H 分類は約 1 グレード改善した。主観的な評価として、AGA 長期治療アンケートの回答を NRS を数値化すると、「Q1:AGA 長期治療についての満足度(7.09±1.78)」「Q2:AGA 長期治療による頭髪の改善度。(6.95±1.82)」「Q3:今後の治療継続希望。(8.26±1.84)」はいずれも高い自己評価を認めた。また、「Q4:治療開始前における同年代他者と比べた自己頭髪の評価(3.41±2.12)」「Q5:10 年間治療後における同年代他者と比べた自己頭髪の評価(4.93±2.21)」との間の治療前後を比べた評価についても有意な差を認めた。(p<0.001) またすべての質問項目について、初診時 N-HⅠ/Ⅱ/Ⅲ群と初診時 N-HⅣ/Ⅴ/Ⅵ/Ⅶとの間に有意な差を認めた。[Q1, Q2, Q4, Q5: (p<0.001). Q3: (p<0.05)] 患者へのアンケートによる主観的評価についても AGA 早期群(N-H：I、II、III 群)はそれ以外の群と比べ、有意に改善した。有害事象は 10 年間の研究期間中において全体の 6.8%(36 例/532)に訴えを認めた。内訳はリビドー低下：30 例 5.6%(30/532)、ED：16 例 3.0%(16/532)であり、重複例も認めたが、全て軽度でかつ一過性であり、その他にも重篤な有害事象は認めなかった。

DISCUSSION

今回我々は日本人に対しては初となる大規模(532 例)かつ長期間(10 年間)のフィナステリドによる AGA 治療有効性および安全性の調査を行った。治療有効性の評価については、診察時の頭髪写真について、多くの AGA 調査で用いられている MGPA と AGA の進行度分類として国際的に用いられる N-H 分類を用いた。客観的指標である MGPA による評価において、改善、もしくは

進行予防として有効性を認めたのは全体の 99.1%であり、高い有効性を認めた。この結果は他の日本人に対する研究報告と同様か、より良い結果だった。AGA の病状進行には人種間差があることが知られている。今回の日本人に対する有効性は他の研究報告と同様に Caucasian に対するものを上回った。その違いの原因としては、日本人男性の毛髪の特徴(低密度、太い毛幹直径、黒い毛髪)によりわずかな変化が記録されやすい事に影響されると報告されている。新たな知見としては初診時 N-HⅠ/Ⅱ/Ⅲの患者と初診時 N-HⅣ/Ⅴ/Ⅵ/Ⅶの患者との間で、改善度に有意な差を認め、AGA 治療は早期から治療を開始した方がより有効であることが示された。また全体群と初診時 N-H:Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ群は MGPA が治療 5 年目から 10 年目にかけても継続的に改善した。以前我々のグループが行った AGA 治療 5 年間調査では、「治療 4 年目以降は治療効果はプラトーに達する」という結果を報告したが、今回の研究におけるより長期間の調査の結果、5 年目以降だけでなく 10 年目にかけても治療効果が継続するという新たな結果が得られた。治療 4 年目以降はプラトーになるという日本人に対する 5 年間の AGA 治療報告とは異なる結果となった。AGA は年齢と共に N-H 分類が進行し、また治療開始年数が若いほど治療効果も高いことがいくつかの研究で報告されており、本研究における N-H 分類が早期の方が治療効果が高く、また長期間治療において継続的に改善する結果と同等であると考えられた。AGA 患者や、医師に対するアンケート調査を行った研究もいくつか報告されている。本研究においては主観的評価として、10 年間治療を継続した AGA 患者に対して長期治療についてのアンケート調査を行った。主観的評価として、すべての質問から高い結果が得られた。特に「Q3：今後の治療意欲」の結果は高く、これは患者がすでに 10 年間治療を続けていることが結果に影響していると考えられた。しかしながら Q4 と Q5 の比較において、治療前後の主観的評価が優位に改善したことから長期治療の有効性が認められた。アンケートによる主観的な評価についても、フィナステリドによる AGA 治療の高い有効性と、初診時 N-H:Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ群と初診時 N-H:Ⅳ/Ⅴ/Ⅵ/Ⅶ群との有効性の違いが認められた。本研究の安全線評価において、有害事象の発生率は 6.8%であり、他の日本人に対する研究よりも若干高い結果となった。これは調査期間が他の研究よりも長く、またその長期間の間に患者自体もより高齢になったことが原因と考えられた。リビドー低下や ED は年齢と共に罹患率が上がることが知られており、40 歳以上のアジア人の調査において、性欲減退の発生率は 6.0 ～ 38.7%、ED の発生率は 40.6 ～ 70.0%と報告されている。いずれにしても、本研究における全ての有害事象は軽度で一過性であり、アジア人の一般的な性欲減退、ED の発生率よりも低かった。いくつかの AGA 治療研究では、プラセボ群と比べて有害事象の発生率に有意な差はない、もしくは有害事象によって治療を中断するリスクの差はプラセボと変わらない、と報告している。まとめると日本人男性に対するフィナステリド 1mg 錠による AGA 長期治療は高い有効性と安全性を認めた。具体的には、フィナステリドによる AGA10 年間治療で、患者の N-H 分類は約 1 グレード改善した。新たな知見として、初診時 NHⅠ/Ⅱ/Ⅲの患者はフィナステリドによる 10 年間の AGA 治療で、(初診時 NHⅣ/Ⅴ/Ⅵ/Ⅶの患者よりも)さらに改善した。AGA 患者はより良い効果を得るために、より早期のうちに（N-H:Ⅰ/Ⅱ/Ⅲのうちに）フィナステリドによる AGA 治療を始めるべきであると推奨する。