

# 学位論文要旨

氏名 吉竹 俊裕



論文題目

日本人の男性型脱毛症に対するフィナステリド長期投与の  
801例調査

指導教授承認印

武田 啓



# 日本人の男性型脱毛症に対するフィナステリド長期投与の

## 801 例調査

氏名 吉竹 俊裕

(以下要旨本文)

### 1. 目的

本邦における男性型脱毛症 (Androgenetic Alopecia: 以下 AGA と表記) の治療は、2005 年に経口フィナステリド錠 (プロペシア®、MSD (株)) が登場して大きく変化した。2010 年に日本皮膚科学会が公表した“男性型脱毛症診療ガイドライン”でも推奨度 A とされたミノキシジル外用、フィナステリド内服の治療法は本邦での発売から約 10 年が経過し、広く認知・忍容されてきている。

しかし日本人に対するフィナステリド投与において 5 年間以上の長期成績は報告されていない。我々はその経過を 5 年間追跡した結果と、関連する患者背景因子について統計解析を行い、一定の見解を得たため報告する。

### 2. 対象と方法

2000 年 1 月から 2008 年 11 月の間に東京メモリアルクリニック平山を初診し、AGA と診断しフィナステリドを 1mg/day 投与した 903 例を対象とした。治療開始時とその後 5 年間の継続した治療評価がある 801 例を有効性評価対象とし、Modified Norwood-Hamilton 分類 (以下 N-H 分類) に従って、進行度を I~VII に分類して集計した。ヘアラインに軟毛化を認めず頭頂部全体に脱毛するパターンは、びまん型 (Diffuse hair loss type) として分類した。患者背景因子として、治療開始年齢、発症年齢、罹患期間、治療開始時ストレスの有無、治療開始時 N-H 分類を設定した。治療開始前および 3 か月~6 か月毎に同院で問診と写真撮影を行い、有効性を 7 段階の標準化評価尺度 Modified Global Photographic Assessment score (以下 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) により評価した。5 年後の MGPA score 6 以上を“効果群”に、6 未満を“非効果群”に分類し両群の患者背景因子に二項ロジスティック回帰分析を実施した。統計解析にはエクセル統計®を使用した。

### 3. 結果

#### A. 5 年間の治療経過の推移

有効性解析集団全体で、フィナステリド投与前と比較して 5 年間にわたって MGPA score の有意な上昇が認められた ( $p < 0.001$ )。MGPA score は Finasteride 1mg/day 投与開始 1 年後が最も改善度が高く 4 年後以降はほぼ平衡状態になる傾向があった。N-H 分類ごとの評価は進行しているほど (VII に近いほど) 低い傾向が認められ、びまん型 (D) の評価は N-H 分類 III と IV の間に位置していた。

## B. 非効果症例の予測因子

5年後のMGPA score < 6の症例を”非効果群”に、MGPA score  $\geq 6$ の症例を”効果群”に分類し、患者背景因子を比較すると、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。各背景因子の相互作用を補正した多変量解析ではフィナステリド“非効果群”に属する条件として、治療開始年齢40歳以上 (odds ratio [OR]: 2.21,  $p=0.021$ )、N-H分類の進行度 (OR: 1.36,  $p<0.001$ )、negativeで治療開始時ストレスの存在あり (OR: 0.47,  $p=0.025$ ) が独立して有意な予測因子であった。

## C. 有害事象

本調査では、フィナステリド 1mg/day 投与された全例 (n=903) のうち、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例全例が長くと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。

## 4. 考察

### A. 5年間の治療経過

フィナステリド投与例の長期成績はRossiらにより2011年にイタリア国内で追跡調査され、フィナステリド 1mg/day を10年間継続投与した113名のAGA患者のうち、改善したのは24名 (21%)、毛髪が維持されたのは74名 (65%)、進行し増悪したものは15名 (14%)であった。すなわち10年後の進行抑制効果を含む有効率は86%と報告している。最初の1年間の改善度が良好な群、および治療開始年齢が20代よりも30代以降の群が10年後の改善度は良いと述べている。しかしこの母集団はRome大学の受診患者に限られており、小規模で人種も限定的である。大規模な報告で代表的なものは、Kaufmannらによる2002年の多施設多国籍で実施された研究であるが、この研究対象にはイスラエルを除くアジアの施設は含まれていない。

本調査では有効性解析集団 (n=801) において5年後の有効率は進行抑制効果も含めると100%で、軽度でも改善した割合は99.4%であった。高い改善率のため5年間の投与が継続できたとも考えられる。経過中に患者理由で一定期間脱落した29例を無効例とみなすと、進行抑制効果を含めた有効率は $801/801+29=96.5\%$ で川島らの報告した日本人に対する3年間の研究結果 (98%) に類似した。2002年Kaufmannらの研究はGlobal Photographic Assessment法による7段階評価で、改善度は投与開始24か月後でpeakに達し3~5年後は若干の低下を認めているのに対し、本調査では3,4年後でも改善傾向が認められた。この違いの理由の一つは、白人より日本人男性の方がフィナステリドの効果が高く持続することと推察される。また、頭髪はCaucasianと比較して密度は低く、毛髪径が太く黒いため色のコントラストがつきやすく、わずかな変化も確認しやすい。したがって改善度が高く評価されやすく3,4年後でもその変化が持続しやすく評価が高くなる傾向があったためと考えられる。

また、N-H分類毎の経時的変化では高N-H分類群ほど各年度の改善度は乏しくなる傾向があり、5年後も低い傾向があった。フィナステリドの作用は毛周期の改善であるため、症状が進行し毛

周期に不可逆的な変化が起きてしまった高 N-H 分類群が改善に乏しいことは理論上妥当であると考えた。以上より、

①どの進行度であってもフィナステリドは一定程度の有効性を示す。

②投与開始時の進行度が早期であるほど長期成績は向上することが考えられた。

アジア人に多くみられるびまん型の症例において、治療予後は比較的良いと推論できた。

#### B. フィナステリド非効果症例に対する予測因子

5年後の MGPAscore を対象に、フィナステリド非効果群 (MGPAscore < 6) の予測因子を二項ロジスティック回帰分析で解析した結果、単変量解析では治療開始年齢 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 5 年後フィナステリド非効果群に属する傾向が認められた。しかし、多変量解析で各因子間の補正を行うと発症時年齢 30 歳以上と罹患期間 10 年以上は予測因子としての有意性を失った。発症年齢と罹患期間はあくまで各患者の記憶と薄毛の自覚に依存した値であり客観性に乏しい傾向があるため、参考程度に認識しておくのが妥当と考えた。一方、N-H 分類の進行度と治療開始年齢は低いほどフィナステリドの効果が高いことが明らかになった。年齢と改善度との関連については、Whiting ら、Olsen らが治療開始年齢は低いほど改善度は高いと報告している。Olsen らの研究では 18 歳～60 歳の Caucasian の AGA 患者に 2 年間フィナステリド 1mg/日を内服させたが、41～60 歳群より、18～41 歳群の方が改善度は高いとしている。日本人の 5 年間服用でも同様の傾向が認められることがわかった。未治療例において N-H 分類は年齢とともに高くなることを考えると、フィナステリドの効果を十分に発揮するためには、治療開始年齢が 40 歳未満で N-H 分類が IV 未満であることが望ましい。初診時のストレスの有無は、2012 年に佐藤・武田が報告した研究では MGPAscore に影響しないとされた。しかし、本調査では、ストレスありの ( $p=0.015$ ) オッズ比は多変量解析でも 0.47 (95%CI: 0.24 - 0.91) と有意に Negative であった。理由として治療開始時にストレスを抱えている患者の方が、ストレスと関連して AGA の自覚が強く内服の忍容性が高いと考えられた。この薬は一定期間継続してから効果を示す特徴があり、忍容性の違いは服用年数が長いほど結果に差を生じると推論できた。

#### C. 安全性評価

2010 年に報告された AGA に対するフィナステリドの効果と安全性の Systematic Review において、有害事象としての性的機能低下はフィナステリド投与群がプラセボ群と比較してリスクは増加するが、有害事象によって治療が中断するリスクは有意差がないとしている。2014 年の AGA に対する  $5\alpha$ -reductase の効果と安全性に関する Network meta-analysis ではフィナステリド投与群とプラセボ群で有害事象の発生率に有意差がないことが報告されており、フィナステリドの安全性は高いことが示されている。本研究の有害事象の発生率は 23/903 例 (2.5%) であり、そのうち全例が 5 年間の継続投与が可能であった。これは、治療開始日から 5 年が経過した症例を研究の対象にしたためであって、有害事象を経験して脱落したものは含まれていない。今回 5 年間の連続した経過観察が不可能であった 102 例のうち、脱落症例 29 例をすべて有害事象ありとして扱えば、有害事象の発生率は 52 例/903 例 (5.8%) となり、諸家の報告の結果に近づく。本研究の有害事象の訴えはすべて一過性であり、その結果 5 年間の長期にわたって投与が継続できたともいえる。フィナステリドは日本人に対して 5 年間の長期投与でも安全であると考えた。

## 5. 結論

AGA の日本人 903 例にフィナステリド 1mg/day を投与し、5 年間経過観察した 801 例を対象に、その効果を MGPA score で評価し統計解析を行った。フィナステリドの長期継続投与は AGA の病状改善に持続的な効果を示し進行抑制効果も含めるとすべての患者 (100%) に有効であった。しかし、治療開始年齢 40 歳以上、初診時ストレス環境なし、N-H 分類 IV以上の進行度では、臨床効果が減弱することが判明したため、AGA の進行度、年齢が低いうちに導入することが望ましい。