

学位論文

「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」

DM13039 吉竹 俊裕

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程
臨床医科学群 形成外科・美容外科学
指導教授 武田 啓

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

論文要旨

1. 目的

本邦における男性型脱毛症の治療は、2005年に経口フィナステリド錠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とされたフィナステリド内服療法は本邦でも広く認知・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。我々は経過を5年間追跡し、その効果について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、男性型脱毛症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が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、非効果群に陥る背景因子を解析した。統計解析にはエクセル統計2012®を使用した。

3. 結果

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($p < 0.001$)。5年後の有効率は進行抑制効果も含めると100%で、“軽度”以上の改善率は99.4%であった。MGPA scoreはフィナステリド投与開始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)の経過はN-H分類IIIとIVの間に位置していた。

各背景因子の相互作用を補正した多変量解析においてフィナステリド“非効果群”に陥る背景因子は、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, $p = 0.025$)が独立して有意であった。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%)であった。しかし23例全例が一旦服用を中止しても副作用消失後再開を希望し服用を継続した。5年後にも訴えが持続した症例はなかった。

4. 考察

男性型脱毛症患者に対するフィナステリド投与の長期成績はアジア地域において調査されていなかった。本調査では5年後の有効率は進行抑制効果も含めると100%で、少しでも改善した割合は99.4%であったが、高い効果を実感したため5年間の投与が継続できたとも考えられる。2002年の白人に対するKaufmannらの研究において、フィナステリドによる改善度は投与開始24か月後でピークに達し3~5年後は若干の進行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。この違いの理由として以下の2点が考えられた。1) 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。2) 白人と比較して日本人の頭髮は密度が低く、毛髪径は太く黒いため色のコントラストがつきやすく、わずかな改善も高く評価される傾向がある。

高N-H分類群ほど各年度の改善度は低くなる傾向があり、治療5年後の評価も低い傾向があった。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フィナステリドの成長期期間改善作用の機序から妥当であると考えた。

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。

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。Whitingら、Olsenらは白人において治療開始年齢は低いほど改善度は高いと報告しているが、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。

2010年に報告されたAGAに対するフィナステリドのSystematic Reviewでは、有害事象の性的機能低下によって治療が中断するリスクはないとしている。2014年のNetwork meta-analysisでも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いる。本調査の有害事象の発生率は23/903例(2.5%)であり、そのうち全例が投与再開した。これは、治療開始日から5年後に治療経過が観察されている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完全に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くと、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が、きわめて低値である。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。

目次

	頁
1. 序論 -----	1
2. 方法 -----	1
2-1. 倫理 -----	1
2-2. 対象患者 -----	1
2-3. フィナステリド投与レジメン -----	2
2-4. 有効性評価 -----	2
2-5. 安全性評価 -----	2
2-6. 統計解析 -----	2
3. 結果 -----	3
3-1. 対象患者の特徴 -----	3
3-2. 有効性評価 -----	3
3-3. “非効果群”に属するための予測因子 -----	3
3-4. カットオフ値と予測因子の正確 -----	4
3-5. 安全性評価 -----	4
4. 考察 -----	4
4-1. フィナステリド投与に関する調査文献 -----	4
4-2. 有効性評価 -----	5
4-3. “非効果群”に属するための予測因子 -----	6
4-4. 安全性評価 -----	6
5. 総括 -----	7
6. 今後の課題 -----	7
7. 謝辞 -----	7
8. 引用文献 -----	8
9. 業績目録 -----	10
10. 図表 -----	11

1. 序論

男性型脱毛症(Androgenic alopecia: 以下 AGA と表記)とは、遺伝的素因を持つ思春期以降の男性において頭頂部および前頭部の毛髪が徐々に薄くなる病態を指す。脱毛の原因は毛包の成長期が短縮され、硬毛が軟毛化することである。AGA には民族間差があることが知られ、日本人は Caucasian より 10 歳遅く発症する(1)。頭部の薄毛と脱毛は患者にとって美容面、心理面で大きな負担であり、生活の質の低下につながることが多い。20~69 歳の日本人男性 6,509 名のアンケート調査および厚生統計協会による将来人口推計によれば、1,260 万人が頭部脱毛を自覚しており、800 万人がそれを気にしている(2)。したがって日本における頭部脱毛症治療への関心は非常に高いといえる。

男性において Dihydrotestosterone (以下 DHT と表記)は AGA を進行させる役割を果たすことから、DHT の産生阻害は治療に有効と考えられている。選択的 5α 還元酵素 II 型阻害薬である Finasteride(以下フィナステリドと表記)は、テストステロンから DHT への変換を阻害することで AGA の進行を抑制する効果があるとされた。経口フィナステリドは 2005 年 12 月に AGA 治療のための医療用医薬品として日本国内で発売された (PROPECIA®: MSD, Japan)。

東京メモリアルクリニック平山で 2006 年 1 月~2009 年 6 月に 3.5 年間のフィナステリド投与を行った 3,177 例の有効性・安全性を評価した研究では、87.1%の改善率を示し、治療期間が長くなるほど改善率は上昇した(3)。一方、大規模集団で 5 年以上の長期にわたって日本人男性に対する経口投与の効果を検査した研究は我々が渉猟した限り認められない。

本研究は上記の報告で実施された方法(3)を踏襲し、フィナステリドの長期的な有効性と安全性を評価する。

2. 方法

2-1. 倫理

本研究は、人間を対象とする医学研究の倫理的原則(ヘルシンキ宣言)に則り、事前に薬剤情報に基づいてフィナステリドの薬理作用、期待できる治療効果、発現する可能性のある副作用をすべての患者に口頭および文書で詳細に説明した。同意が得られた患者のみを本研究の対象患者とした。

2-2. 対象患者

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めて受診し、AGA の診断後、フィナステリド 1 mg 錠を投与された男性 903 例を本研究の対象とした。有効性評価対象は、ベースライン(初診)時の評価と全研究期間(5 年間)において治療後評価がある 801 例とした。

AGA の脱毛パターンは問診と頭部写真撮影を基に、Modified Norwood-Hamilton 分類(以下 N-H 分類と表記)(1)(6)(7)に従って分類した。ヘアラインを残して前頭部から頭頂部にかけて脱毛する、アジア人に特有のパターンは N-H 分類ではどの進行期にもあてはまらない

ため、このような症例はびまん型(Diffuse type)として分類した(16)。

2-3. フィナステリド投与レジメン

フィナステリド錠 1 mg 錠の投与は 1 日 1 回としたが、断続的投与となっている症例も含めた。ただし、3 年間を超えて中断期間があるものは有効性評価対象から除外した。

2-4. 有効性評価

治療開始前および 3 か月~6 か月毎に当院で問診と写真撮影を行った。有効性は Modified Global Photographic Assessment 法(4)(5)により評価した。評価には頭頂部と所定の頭皮部位の写真 2 枚を使用した。毛髪の改善状態は複数の皮膚科・形成外科医師がベースラインと治療開始後の写真を比較して総合的に検討し、7 段階の標準化評価尺度(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)で評価した。

フィナステリド 1 mg/日の投与を開始してから 1 年毎の Modified Global Photographic Assessment 法による評価スコア(以下 MGPA score と表記)を解析に使用した(4)(5)。評価スコアの頻度は有効性評価対象の患者群で計算した。改善の程度は初診日(投与開始前)の写真を 4(=不変)と設定し、各症例における 1 年毎の評価スコア(1~7)を抽出した。該当期間(各年度の前後 3 か月)に受診がなかった場合は、その直前の受診日の評価を採用した。

2-5. 安全性評価

安全性評価は、ベースライン(初診)から連続した 5 年間の経過観察ができなかった 102 例(全研究期間中 MGPA score の評価なし 54 例、一旦 drop out したが 5 年後に再診し評価のあるもの 29 例、頻回の中断で評価不能 6 例、中断により 5 年後の評価がないもの 10 例、低用量から始めて後に 1mg 錠に変更したもの 2 例、家族の代理受診が多く写真評価ができていないもの 1 例)を含め、フィナステリド 1 mg 錠を 1 回以上投与された全例(903 例)を対象とした。有害事象を抽出し、その内容と経過を記録した。

2-6. 統計解析

データは平均±標準偏差(以下 SD と表記)または数値で表記した。フィナステリド導入前と後の MGPA score を各 N-H 分類の群において Wilcoxon の符号付順位検定で比較した。3 群以上の連続変数の平均値はデータの性質によって、分散分析(ANOVA)で解析し有意差が認められれば Fischer の最小有意差法を用いて多重比較を行うか、Kruskal-Wallis 検定で解析し有意差が認められれば Sheffe の多重比較検定を行った。Person の相関係数 r は二つの変数の関係を決定するために使用した。

対象患者のうち治療開始 5 年後の MGPA score が 6 未満の患者を“非効果群(Insufficient group)”、6 以上の患者を“効果群(Sufficient group)”に分類した。2 群の比較を連続変数は独立 t 検定で、カテゴリ変数は Fischer の直接確率検定またはカイ二乗検定で行った。

フィナステリドの治療が“非効果群”に分類される予測因子を同定するために二項ロジスティック回帰分析を行った。治療開始年齢は 40 歳以上、発症時年齢は 30 歳以上、罹患期間は 10 年間以上、初診時のストレスありを 1 群とし、他方をもう 1 群として 2 群に分類した。N-H scale I~III には 1~3 点を与え、Diffuse type には 4 点、N-H scale IV~VII

には5～8点を与えてコード化した。ロジスティック回帰モデルの適切さを確認することとフィナステリド治療“非効果群”に属する予測因子である説明変数のカットオフ値を同定するために、受信者動作特性曲線(以下 ROC 曲線と表記)による解析を行った。統計処理には Excel 統計 2012 version 1.11 と IBM SPSS version 18 を使用した。P 値は 0.05 未満で有意とした。

3. 結果

3-1. 対象患者の特徴

有効性評価対象の 801 例の患者背景因子を Table 1 に示す。

3-2. 有効性評価

Table 2 に有効性評価対象 801 例の 5 年間の Modified Global Photographic Assessment 法(4)(5)による 7 段階の標準化評価尺度(MGPA score: 1=著明進行、4=不変、7=著明改善)の推移を示す。フィナステリド投与開始時の基準値 (0Y = score 4) に比して、1 年後から 5 年後まで MGPA scores は有意に上昇した(Figure 1)。1=著明進行、2=中等度進行を記録した症例はなかったが 5 例は 5 年後の MGPA score が 4=不変 であった。よって、進行抑制効果を含めた改善率(MGPA score \geq 4)は 100%で、軽度改善(MGPA score \geq 5)以上の改善率は 99.4%であった。

Table 2 と Figure 2 に N-H 分類(1)(6)(7)別の MGPA score の推移を示す。N-H I と VII はいずれも 4 例しかなく、MGPA score の有意な変動はみられなかったが、他のすべての群において、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(いずれの群の投与後のすべての年度で $P < 0.001$)。びまん型(Diffuse type)の MGPA score は N-H III と IV の間に位置していた。

フィナステリド治療 5 年後の MGPA score を N-H 分類別に比較した (Figure 3)。5 年後の MGPA score には群間差が認められ、Diffuse type を除いた N-H I ~ VII の群では、分類上の進行度が高いほど、5 年後の MGPA score は低い傾向が認められた。びまん型(Diffuse type)の 5 年後の MGPA score は N-H III と IV の間にあり、両群間ともに有意差は認められなかった。

3-3. “非効果群”に属するための予測因子

治療開始 5 年後の“非効果群(Insufficient group)”と、“効果群(Sufficient group)”の患者背景因子を比較した(Table 3)。治療開始年齢、発症年齢、罹患期間、初診時のストレスの有無および N-H 分類の全ての項目で 2 群間に有意差が認められた。

次にフィナステリド治療“非効果群”に属するための予測因子を同定するために、二項ロジスティック回帰分析を行った(Table 4)ところ、単変量解析(Univariate analysis)では Table 3 の 2 群比較同様に全ての患者背景因子が有意な予測因子として、その odds ratio (OR)および 95%CI が算出され、治療開始年齢 40 歳以上 (OR: 3.16)、発症時年齢 30 歳以上 (OR: 1.64)、罹患期間は 10 年間以上 (OR: 2.57) および N-H 分類 (OR: 1.83) はフィ

フィナステリド”非効果群”の有意な予測因子であったが、ストレスありはネガティブな予測因子であった (OR: 0.46)。各背景因子を補正した多変量解析(Multivariate analysis)の結果、フィナステリド”非効果群”に属する独立して有意な予測因子は治療開始年齢 40 歳以上 (OR: 2.21)、N-H 分類 (OR: 1.66)、ネガティブな予測因子としてストレス有り (OR: 0.47) であり、発症時年齢 30 歳以上、罹患期間 10 年以上の有意性は消失した。

3-4. カットオフ値と予測因子の正確性

N-H 分類のカットオフ値はIVで、的中率を示す area under the curve (以下 AUC と表記) は 0.738 であった。同様に、治療開始年齢のカットオフ値は 40 歳で、AUC は 0.676 であった(Figure 4)。

3-5. 安全性評価

フィナステリド 1 mg 錠を 1 回以上投与された全例(n=903)を安全性評価の対象とし、有害事象を記録した。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。(1 名が肝機能障害と体毛減少を別の時期に発症し、他の 1 名が精液減少と女性化乳房を別の時期に発症したため、これを各々 2 例として扱った。) しかし 23 例全例が 5 年間の投与を継続し、5 年後にも有害事象の訴えが持続した症例はなかった。

4. 考察

4-1. フィナステリド投与に関する調査文献

我々が渉猟した限りフィナステリド投与症例の最も長期間の研究はイタリア・ローマ大学の Rossi らによるもので 118 例の AGA 患者に対し、フィナステリド 1mg/日 投与を 10 年間継続した。10 年の経過観察を成し得た 113 例のうち、男性型脱毛症が改善したのは 24 名(21%)、改善はしなかったものの維持されたのは 74 名(65%)、進行し増悪したのは 15 名(14%)であった。しかしこの母集団はイタリア国内に限られており、小規模である(8)。大規模なものは、2002 年に報告された米国内 33 施設およびその他 15 か国 27 施設で実施された研究で 18~41 歳の AGA 患者 1,553 例に対してフィナステリド 1 mg/日かプラセボの投与が行われた。その後ベースライン(初診)の写真と治療開始後の連続写真を 7 段階の標準化尺度で評価し、頭髪の状況を総合的に検討したところ、60 か月後に著明改善、中等度改善、軽度改善が認められた患者の割合はフィナステリド 5 年連続投与群(n=279)48%、プラセボ 5 年連続投与群(n=16)6%であった。毛髪の改善率の差は統計学的に有意であった ($P<0.001$)。しかし、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(9)。日本人を対象としたフィナステリド投与症例の大規模な報告は、2006 年に川島らによる 1 年を超えて実施された AGA の日本人 414 例に対する臨床試験の報告(4)とそれを 3 年後まで延長した多施設共同オープン試験で、フィナステリド 1mg/日 の 3 年間の服用(n=374)によって 98%の症例に進行抑制または脱毛改善効果が認められた(10)。また、佐藤・武田が 2012

年に報告した 3.5 年間のフィナステリド 1mg/日 投与を行った研究で、AGA の日本人 2561 例に 87.1%の改善率を示し、Modified Global Photographic Assessment 法による評価で高い毛髪改善効果を認めた患者の治療期間は有意に長いことが明らかとなった(3)。しかし、我々が渉猟した限りフィナステリドを日本人に 5 年間以上長期投与した大規模な報告はない。

4-2. 有効性評価

本研究では有効性評価対象(n=801)において 5 年後の改善率は進行抑制効果も含めると 100%で、軽度改善以上では 99.4%と高かった。これは 5 年間の観察が可能であった症例のみの結果であり、経過中に効果を感じずに脱落した症例は含まれていない。また、本研究ではフィナステリド 1mg/日 投与開始後 1 年が最も改善度が高く、2 年後以降は改善度が緩やかになり、4 年後以降はほぼ一定になる傾向があった(Figure 1, 2)。これは先述した 2002 年、米国他 15 か国での 5 年間の Global Photographic Assessment 法による 7 段階の尺度による評価が示した傾向とは異なっている(9)。この研究の GPA score による改善度は投与開始 24 か月後で peak に達し、3~5 年後は若干の低下を認めた(9)。この研究の対象にはイスラエルを除くアジアの施設は対象になっていなかったため、本研究により、日本人と Caucasian では長期の治療経過が異なる傾向が認められることが明らかとなった。日本人において 3, 4 年後でも改善傾向が持続している理由として、単純に日本人に対するフィナステリドの効果が Caucasian と比較して持続的であることが考えられるが、他には日本人男性の頭髪の特徴が挙げられる。日本人男性の頭髪は 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(11)(12)(13)(14)(15)。したがって改善のペースが鈍くなった 3, 4 年後でもその変化が捉えやすく、評価を高くつける傾向があることが考えられる。

本研究では、治療開始時の N-H 分類ごとの、MGPA score の経時的変化を追跡した。治療開始時に N-H 分類上進行している症例ほど、改善は乏しくなる傾向があった(Figure 2, 3)。5 年後の最終的な改善度も、大まかに分類すると治療開始時 N-H 分類 I~IV で MGPA score 6 以上、V~VII は MGPA score 6 未満であり(Figure 2)、AGA が進行しているほど低い傾向があった(Figure 3)。フィナステリドの薬理作用はあくまでまだ生き残っている毛包に対する毛周期の改善であるため、脱毛症が進行し毛周期に不可逆的な変化が起きてしまった N-H 分類の進行度の高いグループが改善しにくいことは理論上妥当であると考えられる。まだ進行しないうちにフィナステリド投与を開始し継続することが、長期的な改善に寄与すると考えられる。

アジア人に多くみられるいくつかの脱毛パターンは N-H 分類に該当しないため、新たな脱毛パターンとしてびまん型が提案されている(16)。本研究では 90 例がびまん型と分類され、その改善度は N-H 分類 III と IV の中間に相当した。この結果はびまん型の治療予後の推測に有用であり、びまん型の N-H 分類における位置づけを示唆している。

4-3. ”非効果群”に属するための予測因子

治療開始5年後のMGPA scoreを対象に、フィナステリド”非効果群”の予測因子を二項ロジスティック回帰分析で検討した結果、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10年以上、治療開始時のN・H分類進行例、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の効果が不十分にな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(Table 4)。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と考えられ、参考程度に認識しておくことが妥当と考える。一方、N・H分類の進行度は低いほど、治療開始年齢は低いほどフィナステリドの効果が高い点が本研究結果の特徴である。年齢と改善度との関連については、Whitingら(17)、Olsenら(18)により治療開始年齢が低いほど改善度は高いことが報告されている。Olsenらの研究では18歳~60歳までの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(18)。本研究の結果から、5年後の評価でも同様の傾向があてはまることがわかった。未治療例においてN・H分類の進行度は年齢とともに高くなることを考えると(8)(17)(18)、フィナステリドの効果を十分に発揮するためには、Table 4やFigure 3, 4で示されたように、治療開始年齢が40歳未満で、N・H分類はIV未満であることが望ましい。この結果は、今後AGA診療にフィナステリドを用いる際の重要な指標になると考える。

初診時のストレスの有無は、2012年に報告された日本人3,177例のフィナステリド投与の有効性を解析した研究では、MGPA scoreに影響しないとされた(3)。しかし、本研究では、ストレスありの(P=0.015)ORは多変量解析でも0.47(95%CI: 0.24–0.91)であった。今回は2012年の報告(3)とは解析方法が異なるため単純に比較はできないが、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、内服のコンプライアンスが高い可能性を考えた。この薬は一定期間継続してから効果を示す特徴があり、コンプライアンスの違いは服用年数が長いほど結果に差を生むと考えられる。

本研究は一施設での治療の経過を集計・分析したものである。倫理上プラセボ群を設定できなかったため、プラセボ群のないオープン試験の位置づけである。2008年のKaufmanの報告では、フィナステリドの臨床試験の際、プラセボを長期服用した患者について5年間で26.3%の毛髪密度の減少を認め、全患者の75%が薄毛の進行を認めていると報告されている(19)。今回は治療開始5年後のMGPA scoreが6未満を“非効果群(Insufficient group)”と定義して統計解析を行ったが、この群においても全例がフィナステリド投与によって進行抑制効果(MGPA score ≥ 4)は得られた。効果が不十分であっても、投与しなければAGAが進行する可能性は極めて高く、進行が抑制されるだけでもフィナステリドを投与することには大きな意義があると考えられる。

3-5. 安全性評価

2010年のSystematic Reviewでは有害事象の発生について、フィナステリド投与群はプ

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された(20)。また、2014年の 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(21)、安全性の高さは示されている。

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 drop out 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、drop out したが5年後には再診し評価のある症例29例をすべて有害事象ありとして扱うと、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。(8)(10)本研究の有害事象の訴えはすべて投与継続中に消失しており、結果的に5年間の長期にわたって投与が継続できたとも考えられる。有害事象の訴えも患者の自己申告に依存する部分がほとんどであるので、別の要因によるものを患者がフィナステリドの副作用だと認識して訴えてくるケースが多いと推察される。

5. 総括

AGAの日本人903例にフィナステリドを1mg/日投与し、5年間にわたり継続可能であった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1mg/日の長期継続投与はAGAの病状改善に持続的な効果を示した。しかし、治療開始年齢40歳以上、N-H分類Ⅳ以上の進行度では臨床効果が減弱する傾向が認められたため、進行度、年齢が低いうちにフィナステリドを導入する方が予後良好となる可能性が高い。

6. 今後の課題

フィナステリドは長期間の服用が前提となる薬剤であり、日本で正式に発売されて10年が経過している。今後、さらに長期間の有効性、安全性評価を行う必要があると考える。また、2016年に国内でAGA治療薬として発売された5 α 還元酵素I・II型阻害薬 Dutasteride との比較についても調査を行っていく必要があると考える。

7. 謝辞

本論文の執筆に当たって、ご指導いただいた武田啓教授、佐藤明男特任教授、ご協力いただいた北里大学医学部形成外科・美容外科学の先生方、北里大学病院形成外科・美容外科のスタッフの皆様、東京メモリアルクリニックのスタッフの皆様に厚く御礼申し上げます。

8. 引用文献

- (1) Takashima I, Iju M., Sudo M. (1981). Alopecia Androgenetica -Its incidence in Japanese and associated conditions. (Orfanos CE., Montagna W., Stuetgen G., 共同編集) *Hair Research: Status and Future Aspects.*, 287-293.
- (2) Itami Satoshi. (2004). [Survey on Scalp hair (androgen alopecia) in Japanese men]. *Jpn Med J*, 4209, 27-29.
- (3) Sato, A., & Takeda, A. (2012). Evaluation of efficacy and safety of finasteride 1 mg in 3177 Japanese men with androgenetic alopecia. *Journal of Dermatology*, 39, 27-32.
- (4) Kawashima, M., Hayashi, N., & Igarashi, A. (2004). Finasteride in the treatment of Japanese men with male pattern hair loss. *Eur J Dermatol*, 14(4), 247-254.
- (5) Kaufman, K., Olsen, E., & Whiting, D. e. (1998). Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 39(4 Pt 1), 578-589.
- (6) Hamilton, J. (1951). Patterned loss of hair in men: types and incidence. *Ann NY Acad Sci*, 53(3), 708-728.
- (7) Norwood, O. (1975). Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J*, 68(11), 1359-1365.
- (8) Rossi, A., Cantisani, C., Scarno, M., Trucchia, A., Fortuna, M., & Calvieri, S. (2011). Finasteride, 1 mg daily administration on male androgenetic alopecia in different age groups: 10-year follow-up. *Dermatologic Therapy*, 24, 455-461.
- (9) The Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. (2002). Long-term (5-year) multinational experience with finasteride 1 mg in the treatment of men with androgenetic alopecia. *Eur J Dermatol*, 12, 38-49.
- (10) Kawashima, M., Mizoguchi, M., Igarashi, A., Toda, K., Kitahara, H., Murata, Y., et al. (2006). Long term (3 years) efficacy and safety profiles of finasteride in Japanese men with AGA (androgenetic alopecia). *Jpn J Clin Dermatol*, 60(6), 521-530.
- (11) Otsuka, H., & Nemoto, T. (1988). [Study on Japanese Hair]. *J Jpn Cosmet Sci Soc*, 12(3), 192-197.
- (12) Franbourg, A., Hallegot, P., & Baltenneck, F. e. (2003). Current research on ethnic hair. *J Am Acad Dermatol*, 48(6), S115-S119.
- (13) Hayashi, S., Okumura, T., & Ishida, A. (1976). Preliminary study on racial difference in scalp hair. (T. Kobori, & W. Montagna, Eds.) *Biology and Disease of the Hair*, 555-561.
- (14) Hori Y, Nakagawa H, Kawamura et al M. (1987). [Chapter 7: Hair Color and Melanin Pigments- Racial differences]. (Kobori T, Montagna W, 共同編集) *The Medical Science of Hair*, 148-172.

- (15) Pinkus, F. (1927). [Die Gruppenstellung der Haare]. (J. Jadassohn, Ed.) *Handbuch der Haut-und Geschlechtskrankheiten., B(Teil 1)*, 239-244.
- (16) Lee, W., Ro, B., & Hong, S. e. (2007). A new classification of pattern hair loss that is universal for men and women: basic and specific (BASP) classification. *J Am Acad Dermatol*, 57(1), 37-46.
- (17) Whiting, D., Olsen, E., Savin, R., Halper, L., Rodgers, A., Wang, L., et al. (2003). Efficacy and tolerability of finasteride 1 mg in men aged 41 to 60 years with male pattern hair loss. *Eur J Dermatol*, 13(2), 150-160.
- (18) Olsen, E. A., Whiting, D. A., Savin, R., Rodgers, A., Johnson-Levonas, A. O., Round, E., et al. (2012). Global photographic assessment of men aged 18 to 60 years with male pattern hair loss receiving finasteride 1 mg or placebo. *J Am Acad Dermatol*, 67, 379-86.
- (19) Kaufman, K., Girman, C., Round, E., Johnson-Levonas, A., Shah, A., & Rotonda, J.(2008). Progression of hair loss in men with androgenetic alopecia (male pattern hair loss): long-term (5-year) controlled observational data in placebo-treated patients. *Eur J Dermatol*, 18(4), 407-411.
- (20) Mella, J., Perret, M., Manzotti, M., Catalano, H., & Guyatt, G. (2010). Efficacy and Safety of Finasteride Therapy for Androgenetic Alopecia. *Arch Dermatol*, 146(10), 1141-1150.
- (21) Gupta, A., & Charrette, A. (2014). The efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors in androgenetic alopecia: a network meta-analysis and benefit-risk assessment of finasteride and dutasteride. *Journal of Dermatological Treatment*, 25, 156-161.
- (22) Price VH, Menefee E, Sanchez M et al (2006). Changes in hair weight in men with androgenetic alopecia after treatment with finasteride (1 mg daily): Three- and 4-year results. *J Am Acad Dermatol*, 55, 71-74.

9. 業績目録

(I) 原 著

1. Yoshitake T, Takeda A, Ohki K, Inoue Y, Yamawaki T, Otsuka S, Akimoto M, Nemoto M, Shimakura Y, Sato A : Five-year efficacy of finasteride in 801 Japanese men with androgenetic alopecia. Journal of Dermatology, 42(7) :735~738, 2015.
2. Takagi R, Ishimaru J, Sugawara A, Toyoshima K, Ishida K, Ogawa M, Sakakibara K, Asakawa K, Kashiwakura A, Oshima M, Minamide R, Sato A, Yoshitake T, Takeda A, Egusa H, Tsuji T : Bioengineering a 3D integumentary organ system from iPS cells using an in vivo transplantation model. Science Advances, 2(4) : e1500887, DOI:10.1126/sciadv.1500887, 2016.
3. Yu A, Takeda A, Kumazawa K, Miyoshi H, Kuroyanagi M, Yoshitake T, Uchinuma E, Suzuki R, Kuroyanagi Y : Preliminary Clinical Study Using a Novel Wound Dressing Composed of Hyaluronic Acid and Collagen Containing EGF. Open Journal of Regenerative Medicine, 4:6~13, 2015.

(II) 著 書

なし

(III) 総説・講座

1. 吉竹俊裕、佐藤明男 : 男性型脱毛症の内科的治療. PEPARS、98:48~59, 2015.

(IV) 症例・臨床治験・その他

1. 吉竹俊裕、根本 充、永島和貴、新見裕太、氷見和巳、上原理恵、石川心介、内沼栄樹 : 皮膚筋炎に合併した肘部難治性潰瘍の1例. 形成外科、55(12) :1375~1379, 2012.

Tables.

Table 1. Patient characteristics at baseline

	All cases (n = 801)	N-H group ¹ (n = 711)	Diffuse hair loss group (n = 90)
Age (years)	37.9±10.8	37.7±10.7	38.8±12.0
Age of onset (years)	30.2±9.9	30.0±9.6	31.4±11.9
Duration of hair loss (years)	7.69±6.08	7.71±6.11	7.49±5.86
Presence of stress at first clinic visit	162 (20.2)	143 (20.1)	19 (21.1)
N-H scale (I/II/III/IV/V/VI/VII)	–	4/165/279/143/84/32/4	–

Data are expressed as means±SD or numbers (%).

¹N-H indicates modified Norwood–Hamilton scale including subclasses (IIa, IIv, IIIa, IIIv, IVa and Va).

Table 2. Changes in modified global photographic assessment (MGPA)¹ scores in each N-H stage group before and after administration of finasteride at 1 mg/day

N-H group	0Y	1Y	2Y	3Y	4Y	5Y
I (n=4)	4.00	5.25±0.98	6.50±0.58	6.50±0.58	7.00±0.00	7.00±0.00
II (n=165) ²	4.00	5.64±0.80	6.13±0.73	6.38±0.65	6.55±0.58	6.62±0.54
III (n=279) ²	4.00	5.80±0.79	6.13±0.65	6.30±0.64	6.39±0.66	6.42±0.68
IV (n=143) ²	4.00	5.53±0.68	5.94±0.65	6.08±0.62	6.12±0.67	6.16±0.72
V (n=84) ²	4.00	5.45±0.73	5.79±0.58	5.89±0.60	5.92±0.66	5.86±0.70
VI (n=32) ²	4.00	5.47±0.76	5.63±0.55	5.78±0.61	5.72±0.58	5.59±0.67
VII (n=4)	4.00	5.25±0.50	5.50±0.58	5.00±0.00	5.25±0.96	5.00±0.82
D (n=90) ²	4.00	5.64±0.83	6.14±0.61	6.29±0.64	6.40±0.61	6.39±0.65
All cases (n = 801) ²	4.00	5.64±0.78	6.04±0.67	6.21±0.66	6.30±0.68	6.31±0.71

Data are expressed as means±SD.

Abbreviations: D, diffuse hair loss; Y, years; N-H, modified Norwood–Hamilton scale including subclasses (IIa, IIv, IIIa, IIIv, IVa and Va)

¹MGPA scores: 1 indicates “prominent disease progression”; 2, “moderate disease progression”; 3, “slight disease progression”; 4, “no change”; 5, “slight improvement”; 6, “moderate improvement”; 7, “prominent improvement”.

²All MGPA scores measured after administration of finasteride were significantly increased compared with those at baseline as determined by Wilcoxon signed-rank test (p < 0.001, all).

Table 3. Comparison of patient characteristics between the “insufficient” and “sufficient” efficacy groups of finasteride treatment outcomes

	Insufficient group N = 107	Sufficient group N = 694	P values
Age (years)	44.4±12.5	36.9±10.2	<0.001 ¹
Age of onset (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
Presence of stress at the first clinic visit	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

Data are expressed as means±SD or numbers.

Abbreviations: N-H, modified Norwood–Hamilton scale including subclasses (IIa, IIv, IIIa, IIIv, IVa and Va)

¹ P values were determined by unpaired t test; ² by Fisher’s exact test; and ³ by chi-square test.

Table 4. Binary logistic regression analysis to identify predictors of insufficient response to finasteride treatment before and after adjustment for other variables

Variables	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	P values	OR (95% CI)	P values
Age ≥ 40 years	3.17 (2.07–4.84)	<0.001	2.21 (1.13–4.33)	0.021
Age of onset ≥ 30 years	1.64 (1.09–2.47)	0.018	0.88 (0.46–1.68)	0.703
Duration of hair loss ≥ 10 years	2.57 (1.70–3.88)	<0.001	1.25 (0.76–2.06)	0.382
N-H scale ¹	1.83 (1.58–2.11)	<0.001	1.66 (1.42–1.94)	<0.001
Present with stress at the first clinic visit	0.46 (0.24–0.86)	0.015	0.47 (0.24–0.90)	0.025

¹ N-H scales I, II, III, IV, V, VI and VII were given 1, 2, 3, 5, 6, 7 and 8 points, respectively; diffuse hair loss was given 4 points.

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidential interval; N-H, modified Norwood–Hamilton scale; MGPA, modified global photographic assessment.

Figure Legends

Figure 1.

Changes in MGPA scores in all cases (n = 801)

There are significant increases at all of evaluated years (1Y to 5Y) after administration of finasteride. MGPA indicates modified global photographic assessment.

Figure 2.

Changes in mean values of MGPA scores in each N-H group before and after administration of finasteride

There are significant increases at all of evaluated years (1Y to 5Y) after administration of finasteride except N-H I and VII group ($p < 0.001$, all, as determined by Wilcoxon signed rank test). MGPA indicates modified global photographic assessment; N-H, modified Norwood-Hamilton scale.

Figure 3.

MGPA scores five years after finasteride treatment in each group classified by the N-H scale

Data were plotted as means \pm SD. MGPA indicates modified global photographic assessment; N-H modified Norwood-Hamilton. The negative regression line in seven N-H groups was indicated as an equation of $Y = -0.307 X + 7.32$ ($r^2 = 0.978$, $p < 0.001$). # $p < 0.001$ vs. IV, \$ $p < 0.001$ vs. V, * $p < 0.05$ and ** $p < 0.001$ vs. VI, & $p < 0.01$ and && $p < 0.001$ vs. Diffuse as determined by ad hoc Sheffe's multiple comparison method after Kruskal-Wallis test.

Figure 4.

ROC curves of the N-H scales and age at onset of hair loss for the insufficient cases

ROC indicates receiver operating characteristics; N-H modified Norwood-Hamilton; AUC, area under the curve. AUC values in each ROC curve demonstrated the availabilities of N-H scales(a.) and age(b.) as a predictor for the insufficient cases. The cut-off level on N-H scales was more than IV and more than 40 years on age.

Figure 1

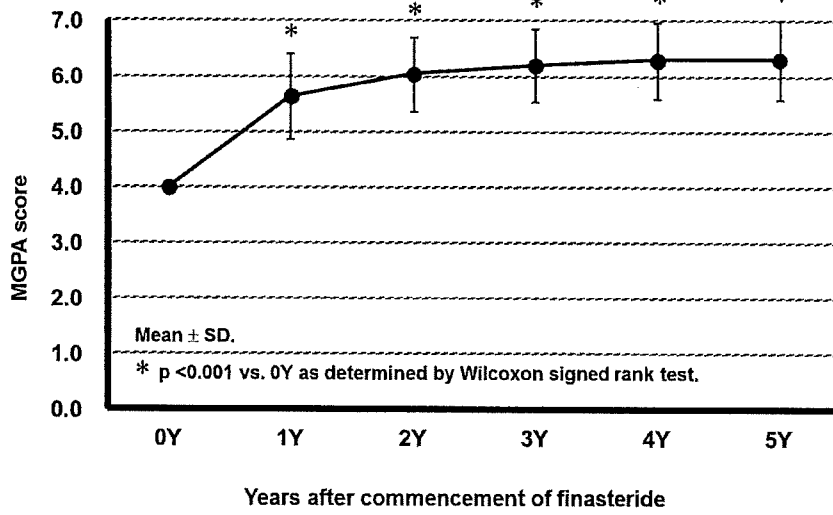


Figure 2

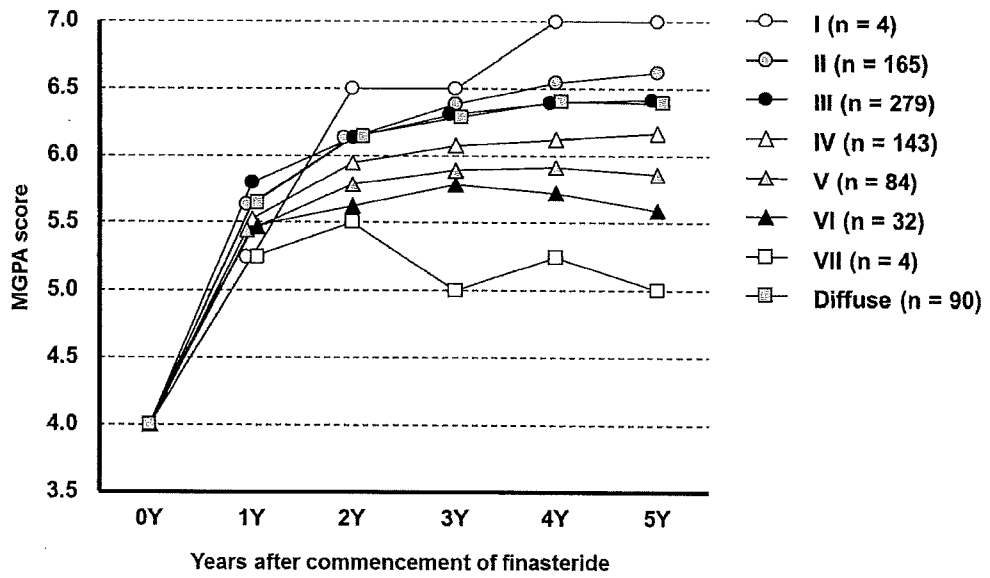


Figure 3

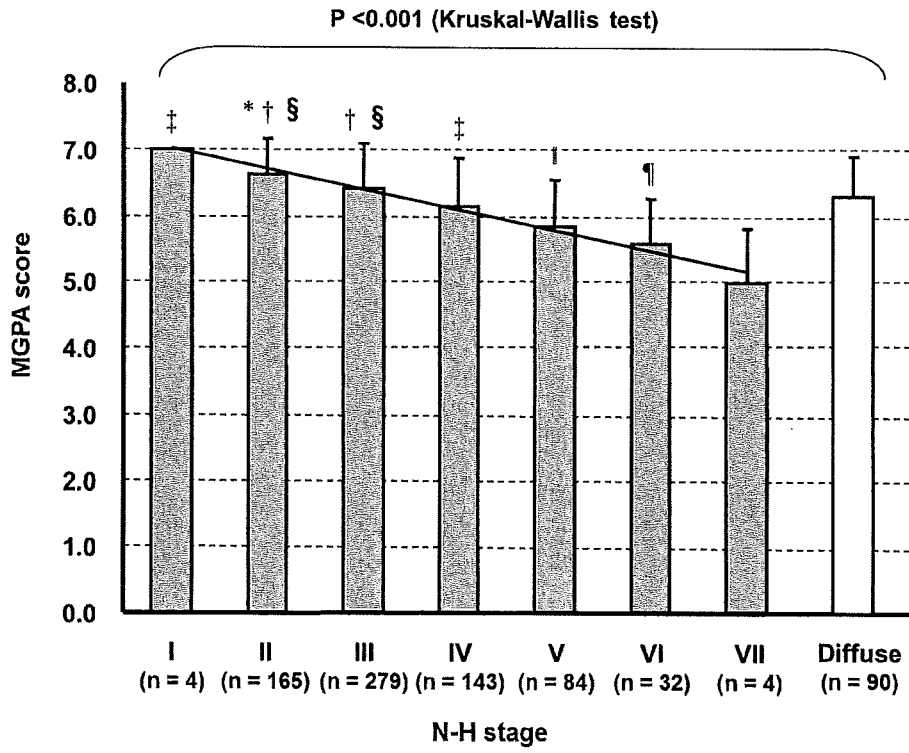


Figure 4

