

■ 総 説

臨床発毛医学の現状と展望 2018

松山 淳^{1,2,3,4)}

■ Review

Current State and Future of Clinical Hair Growth Medicine 2018

Jun Matsuyama

要 旨

健康長寿社会が進む現代社会において、アンチエイジングという概念も様々な分野で浸透し、健康長寿は勿論、近年、「見た目の若さ」も重要な要素となってきた。中でも、薄毛や脱毛は男女共通の悩みとして、関心を集めている。本稿では脱毛症の基礎、現在の治療法、今後の治療の発展や可能性などについて臨床的観点から述べたい。

Key words 男性型脱毛症、女性型脱毛症、臨床治療、発毛効果

(WAARM Journal, 2018; 1: 25-30)

髪の毛の総本数はおよそ10万本で、ヘアサイクルから考えると1日50~100本くらいは抜けても生理的範囲内である。この生理的範囲を超えて抜けると毛髪は薄くなったり、ある部分がまとめて抜けたりして、脱毛症と呼ばれる病態となる。

脱毛症には男性型脱毛症(AGA)、女性のびまん性脱毛症(FAGA)、円形脱毛症、枇糠性脱毛症、脂漏性脱毛症、牽引性脱毛症、癬痕性脱毛症、分娩後脱毛、甲状腺疾患など内科的疾患による脱毛症、薬剤や放射線による脱毛症、トリコチロマニア(抜毛症)、頭部白癬等による脱毛等実に様々なものがある(図1)。

中でも、男性型脱毛症(AGA)と女性型脱毛症(FAGA)、及び円形脱毛症、抗ガン治療後脱毛症は多くの人を悩ませている近年患者数、治療数ともに増えつつある疾患といえる。さらに、男性型脱毛症は原因の解明と診断・治療がある程度確立し、ガイドラインも整備され、治療方法も進んできた脱毛症であり、まずはこれらを中心に現在の治療と展望

について述べてみたい。

男性型脱毛症(AGA)

男性型脱毛症(AGA:Androgenetic alopecia)は思春期以降に始まり、徐々に進行し続ける進行性の疾患である。病態的には毛周期を繰り返す過程で成長期が短くなり、休止期にとどまる毛包が多くなることを基盤とし、臨床的には前頭/角額部と頭頂部の頭髮から薄くなり、最終的には後頭部と側頭部を除いて脱毛が進行してゆく。硬毛の軟毛化が引き起こされる(毛が細く短くなる)のも特徴である¹⁻³⁾(図2)。

日本人の場合では20歳代後半から30歳代に発症し、徐々に進行して40歳代以後に完成される。なお、女性の場合(FAGA)では男性と異なり、頭頂部の比較的広い範囲の頭髮が薄くなるのが一般的である。

本邦における男性型脱毛症の統計では、発症頻度は全年齢における平均は約30%と報告されている。

¹⁾ 国際抗老化再生医療学会理事長

²⁾ 臨床医学発毛協会会長

³⁾ (医)松寿会 松山医院 群馬統合医療センター 理事長/院長 〒371-0026 群馬県前橋市大手町2-4-5

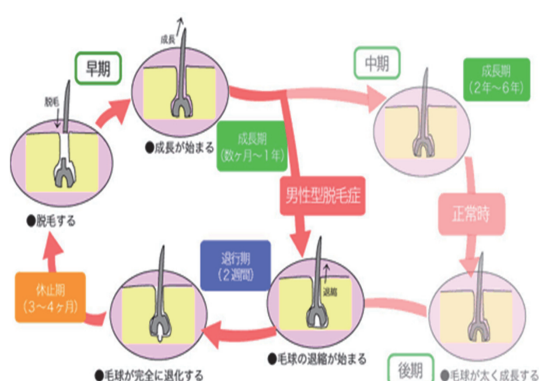
Medical Corp.Syojyu-Kai 〒371-0023, 1-1-3-1F, Hon-Machi, Maebashi-shi, Gunma-Ken, Japan E-mail: youngerjp1@yahoo.co.jp

⁴⁾ (医)きらり 紀尾井町プラザクリニック診療部長

主な脱毛症

- ・ 男性型脱毛症 (AGA)
- ・ 女性型 (びまん性) 脱毛症 (FAGA)
- ・ 円形脱毛症
- ・ 粧糠性脱毛症/脂漏性脱毛症
- ・ 分娩後脱毛症 ・ 内分泌疾患に伴う脱毛 ・ 膠原病など疾患による脱毛
- ・ 抜毛症 (トリコチロマニア) ・ 真菌等感染症による脱毛
- ・ 牽引性脱毛症、瘢痕性脱毛症 ・ 医原性 (抗がん剤・放射線等)

図 1



AGAに於けるヘアサイクルの変化

図 2

年代別では 20 代で約 10%, 30 代で 20%, 40 代で 30%, 50 代以降で 40 数%となっている¹⁾。

診 断

AGA の診断は問診による家族歴の確認, 発症時期や進行などの経過を聴き, 視診により額の生え際の後退, 前頭部と頭頂部の毛髪の軟毛化, 短毛化, 毛髪数の減少等を注意深く確認する。ダーモスコピーやルーペを使用すると診断しやすい。可能な限り, 治療前後の確認の為に, デジタルカメラでの記録もしておく。進行度分類の記載には現在わが国では Norwood の分類に日本人, アジア人に多い頭頂部が薄くなる高島分類の vertex タイプを加えた分類が広く使用されている。

上記を踏まえ, 家族歴があり, 実際の症状が合致すれば, 男性型脱毛症の診断は比較的容易であるが, 図 1 で示した各疾患を除外することも大切である。

また, 近年, 日本で行われている男性型脱毛症遺伝子検査は, 主にアンドロゲンレセプター (AR) 上の三つの塩基が繰り返す数, 「CAG リピート」と

「GGC リピート」数の合計を調べる検査が安価で普及している。GAG リピート数+GGC リピート数の基準値を 38 とし, それより少ない場合は「AGA リスク大」, 多い場合は「AGA リスク小」と判定される⁴⁾。ただし, 現在でも議論があるところである。

治 療

現在行われている主な治療としては図 3 の通りである。

内服療法としては, フィナステリド, デュタステリド等の国内承認薬, ミノキシジル等の国内未承認薬 (臨床では薬監証明にて輸入処方可能)・ミレット & リジン等のサプリメントが挙げられる。

外用療法としてはミノキシジル, フロジン外用液 (塩化カルプロニウム), トフラバノン, アデノシンなどが用いられている。

局所 (注射) 療法としては近年では再生医療が中心で, ヒト線維芽細胞由来成長因子でスタンプ法にて施術する BENEV, 培養脂肪幹細胞由来サイトカイン製剤で施注も可能な HARG が国内でも医師個人輸入薬として主に局所施注に用いられている。補助的療法としてビオチン, マルチビタミン等やプラセンタエキスの局所注射も行われている。

その他, 自家植毛, エクステンション増毛やかつらの利用など外表面を取り繕う手法も挙げられる。

内服療法

男性型脱毛症の発症には遺伝と男性ホルモンが関与するが, 主な機序については男性ホルモンとして知られるテストステロン (T) から 5α リダクターゼ

主な男性型脱毛症の治療手段

方法	種類
外用	ミノキシジル (A)
	トフラバノン (C1)
	アデノシン (C1)
	サイトプリン・ペンタデカン (C1)
	ケトコナゾール (C1)
	ガゴメ昆布フコイダン
	5-アミノレブリン酸
	フラレーン
	等
内服	フィナステリド (♂A・♀D)
	デュタステリド
	ミレット & リジン
	等
注射	HARG
	BENEV
	プラセンタ
	等

その他の手段: 自毛植毛術 (B)・かつらやエクステンション増毛等
() 内アルファベットは日本皮膚科学会男性型脱毛症ガイドライン 2010年版の推奨度

日皮ガイドライン2010版推奨度

A 行うよう強く勧められる B 行うよう勧められる

C1 行うことを考慮してもよい D 行わない (無効又は有害)

図 3

の作用により転換された、より強力な作用を有するジヒドロテストステロン (DHT) が主役となる。

主に前頭部や頭頂部などに分布する毛包において毛乳頭細胞に運ばれたテストステロンはⅡ型 5 α -リダクターゼの働きにより、さらに活性が高いジヒドロテストステロン (DHT) に変換されて受容体に結合する。DHT の結合した男性ホルモン受容体は前頭部や頭頂部の男性ホルモン感受性毛包においては、DHT の結合した男性ホルモン受容体は TGF- β などを誘導し毛母細胞の増殖が抑制され成長期が短縮することが報告されている⁵⁾ (図2)。

フィナステリド

フィナステリドは、テストステロンをより強力なジヒドロテストステロン (DHT) に変換するⅡ型 5 α -リダクターゼに対する阻害剤である⁶⁾。

フィナステリドは日本では「プロペシア」が発売して10年を経過、175万人以上が使用しているとされ、抜け毛の進行抑制や発毛効果を発揮するファーストライン治療薬として君臨してきた。また、そのジェネリックも最近発売され安価な事から更に使用者数が増えていると考えられる。長期投与により、進行抑制だけでなく、症状の改善 (発毛) に対するエビデンスも報告され始めている。日本人 AGA 患者 3177 例を対象としたフィナステリド 1mg3 年間投与した研究⁷⁾では、写真評価において 87.1% の毛髪状態完全効果が報告され、更に 5 年間に及ぶ 801 例の国内長期投与でも年を経過する毎に毛髪改善効果が顕著になっているという報告もある⁸⁾。

フィナステリドの問題点： PFS と前立腺がんの悪性化

最近米国での高濃度フィナステリド長期投与後、ポストフィナステリド症候群 (Post-Finasteride Syndrome) PFS と呼ばれる状態になる患者の報告があった。

米国の AGA 治療薬プロスカー (フィナステリド 5mg という日本のプロペシアの 5 倍のお薬) を長年内服している患者で、内服を中止しても神経内分泌の以上が継続し、リビドー消失、勃起不全、ペイロニー病、うつや自殺企図などになやまされるというもので、最近 NIH の遺伝病希少病のリストに追加された (図4)。

また、NIH の報告によると長期にわたりプロスカーなどの高濃度フィナステリドを内服していると、高悪性度の前立腺癌発生のリスクが高まるという報告が出され、長期にわたる高濃度フィナステリドの継続投与の是非が問われている⁹⁾。

ただ、日本での承認薬フィナステリド 1mg についての長期予後についての危険性については未だ明らかでは無い。本邦の 5 年までの連続投与では PFS や前立腺がん悪性化などの報告は無いようである。

デュタステリド

近年、5 α リダクターゼⅡ型のみならず、Ⅰ型も同時に阻害するデュタステリド製剤、「ザガーロ」も日本国内認可された。Ⅰ型は、皮脂腺に作用し皮脂分泌過剰を引き起こし、薄毛を悪化させるとされ、Ⅰ型・Ⅱ型双方の 5 α リダクターゼを阻害する

Table 1: Reported symptoms of Post-Finasteride Syndrome¹

Prescriber Update 37(1): 8-9 March 2016 545引[周]

Sexual Symptoms	Physical Symptoms	Mental and Neurological Symptoms
Decreased or complete loss of sex drive	Female-like breast development and enlargement	Severe memory/recall impairment
Erectile dysfunction, impotence	Chronic fatigue, listlessness	Slowed thought processes
Loss of morning and spontaneous erections	Muscle atrophy, weakness	Impaired problem solving, decreased comprehension
Sexual anhedonia, loss of pleasurable orgasm	Decreased oil and sebum production	Depression
Decreased semen volume and force	Chronically dry, thinning of skin	Anxiety
Penile shrinkage and numbness	Melasma	Suicidal ideation
Peyronie's disease	Tinnitus	Emotional flatness and anhedonia
Scrotal shrinkage and numbness	Increased fat deposition, obesity and elevated body mass index	Insomnia
	Decrease in body temperature	
	Reduced HDL cholesterol, raised fasting glucose and triglycerides	
	Attempted suicide	
	Completed suicide	

事でより強力な DHT 転換阻止効果が期待される。文献上でも、フィナステリド 1mg, デュタステリド 0.02mg, 0.1mg, 0.5mg を用いた二重盲検試験でも 0.1mg 及び 0.5mg 優位性が認められた¹⁰⁾。

起こり得る副作用は双方ともにリビドーの低下、精液減少、肝機能異常等であるが、フィナステリドに関して言えば、実際の臨床ではドーズコントロールや ED 薬併用などで問題なく継続できることが殆どである。またデュタステリドに関しても同成分で異なる適応承認先発薬「アボルブ」での副作用発現率からしても同様に使いやすい、継続しやすい製剤と考えている (図 5)。

ミレットはキビ由来の天然成分で、毛髪の 90% 占めるケラチンの中でも 14~18% を占めるシスチン、メチオニンを豊富に含み、毛ツヤやコシに関連するコラーゲンを束ねるケイ素、抗炎症作用もあるミリアシン、血行促進作用のあるローズマリー酸等を豊富に含む。欧州では抗がん剤や放射線治療後の脱毛の治療にも用いられている。

L-リジンは必須アミノ酸の一つで米国でのトライアルで様々な原因による薄毛・脱毛に有効であるとして特許をとっている成分である。これらの成分を有するサプリメントを補助的に用いた内服療法が日本でも行われるようになっていて円形脱毛や FAGA も含むあらゆる種類の脱毛症に用いられている。

注射療法

前述したように本邦において局所 (注射) 療法としては、ヒト線維芽細胞由来成長因子でスタンプ法にて施術する BENEV、培養脂肪幹細胞由来サイトカイン製剤で施注も可能な HARG が広く行われている。筆者は確実に施注できる点から HARG 療法を専ら用いている。

HARG® 療法に用いられる AAPE® Powder は、脂肪幹細胞培養上清液であり、それを精製し、凍結乾燥した生体タンパク集合製剤である。

脂肪幹細胞から抽出した脂肪由来幹細胞分泌蛋白には各種の増殖因子、サイトカインが多く含まれており、毛乳頭の活性・毛幹の成長・毛包の再生などを増殖因子で促し、抑制因子が暴走をおさえる働きをする¹¹⁾。

この抽出技術は 2006 年あたりからフランス・アメリカ・韓国にて研究開発され、その成果と提携権利、特許を持つ Prostemics 社 (Seoul, Korea) 製造ラボより供給されている。

日本医療毛髪再生研究会によれば、現在までに 170 施設にておよそ 2.1 万例の HARG® 療法がおこなわれているといい、1 例の副作用・アレルギー報告も無いとされており、あらゆる種類の脱毛症に対して、世界的には 10 万例を越える施術が安全にお

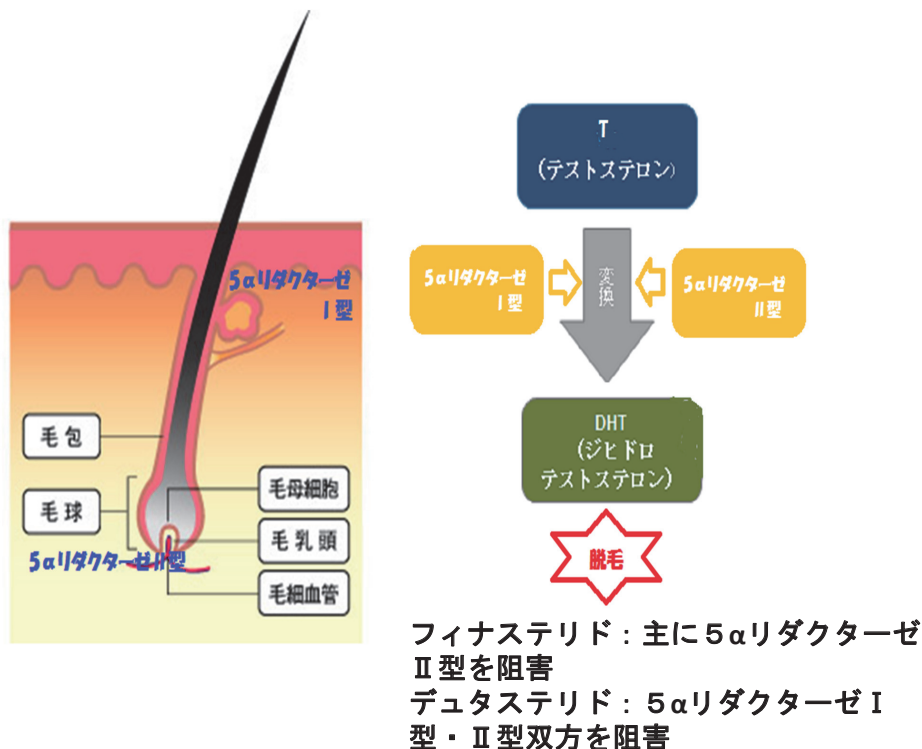


図 5



写真1. HARG療法の施注

行われている¹²⁾.

実際のHARG治療

HARG®療法は、3週間以上の間隔で4~6回1クールにて治療を行う。型の如く調整したAAPE希釈液とビタミンをカクテルにしたHARG液を直接、注射器にてメソ注射（ナパージュ、あるいはパピュラーテクニック）により施注してゆく。疼痛も殆どない（写真1）。

およそ6回の治療で多くの例で効果が実感できるまでに至る（写真2）。

患者リピート率が高い理由は、このようにダウンタイムが殆ど無く、内服、外用だけでは得られない、早期の効果実感が得られるためである。

効果的な治療介入の時期と治療効果の判定時期

効果的に治療を進める為には理想を言えば、治療の開始時期は薄毛が気になり始めたとき、他の疾患同様、早期発見、早期治療が基本となる（図6）²⁾。

初期の目標は抜け毛の進行を遅くし、現状を維持

脱毛症 臨床治療の目安

- まずは抜け毛の進行を遅くし、現状を維持すること
次いで髪の毛を増やし、改善を見る事
- 治療の開始時期は薄毛が気になり始めたときに、
介入し始めるのが最も有効
- 最初の効果判定は抜け毛が減ったかどうかが目安
- 初回の効果判定時期は**6ヵ月の治療継続後**である

Drake LA et al. J Am Acad Dermatol 1996;35(3,pt.1):465-469より改変。

図6



治療前



6回施注後

42歳男性。

写真2

すること。それに次いで、髪の毛を増やし、改善を見る事となる。

最初の効果判定は抜け毛が減ったかどうかが目安となる。臨床的には「シャンプー時の抜け毛が減った。」とか「くしでとかしても抜け毛が減ってきた。」などという声が聞かれるようになるのが目安となる。

初回の効果判定時期は6ヵ月の治療継続後くらいとする。患者は多くの場合、焦っていて、1~2月後にでも「まだ抜け毛が減らない」「さらに進行している。」と不安を訴えてくることも少なくない。その場合、発毛のサイクルが戻るのには一定の時間がかかる旨説明し、出来れば、ダーモスコープ所見などを供覧して、ミクロでの変化を示すのも良いだろう。治療者側も学術的知識を基に、観察も十分行いながら、忍耐と自信を持って接する必要もある。

今後の展望

本邦における脱毛症治療の実際につき、AGAを中心に述べてきた。現状では内服や外用いずれかだけでは、すべての患者に満足できる程の発毛や育毛のスピードやボリューム感があるとは言い難い。また、HARG等の再生医療は一定の効果とスピード感はあるものの、かなり高価であり、多くの人がその恩恵を享受できるものではない。

より安価で高濃度な脂肪幹細胞上清材料やその他のサイトカイン治療材料の提供が期待される。

また、現状では完全に毛根がなくなった部分、元から毛がない部分に関しては自毛植毛やかつらといった方法しか選択の余地がない。

抗がん剤や放射線治療が進歩する中、その副作用

で生じるがん患者の医原性脱毛も難治性で今後も大きな課題となるであろう。

その面では、多機能幹細胞を用いた、毛髪再生医療は毛根が消失した部分、毛がない部分にも自由に毛髪を増やせるという利点があり期待したい分野である¹³⁾。

また、最近の毛髪再生医療としては、東京医科大学、東邦大学大橋病院、資生堂の3者が共同で自家「毛球部毛根鞘（しょう）細胞」の培養と移植による毛髪再生の臨床試験開始を明らかにした。これは毛根が消失した部分にも大きな採取手術を行わずに培養で増やした毛根を移植し再生できるという画期的な治療として期待される¹⁴⁾。

より高齢化が進むにあたり、加齢制御医学、抗老化医学の進歩に伴い、元気で若さあふれる高齢者も数を増し、「見た目のアンチエイジング」効果として毛髪の回復を求め、手軽で安価、効果が早く魅力的な外用薬や内服薬、高機能サプリメントの開発が更に望まれるところであろう。更には白髪の改善なども含め、育毛、毛髪再生医療分野は今後共、大きな市場となり続けるものと思われる。

稿を終えるに当たり、ご協力を頂いた、紀尾井町プラザクリニックのスタッフにも感謝の意を述べたい。

参考文献

- 1) 男性型脱毛症診療ガイドライン. 日皮会誌. :120:977-986 (2010)
- 2) Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. Guidelines of care for androgenetic alopecia. J Am Acad Dermatol.35:465-469 (1996)
- 3) Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. Long-term (5-year) multinational experience with finasteride 1mg in the treatment of men with androgenetic alopecia.12:38-49 (2002)
- 4) Sawaya ME, Shalita AR. Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne. J Cutan Med Surg.3:9-15 (1998)
- 5) Itami S, Inui S. Role of androgen in mesenchymal epithelial interactions in human hair follicle. J Invest Dermatol Symp Proc.10:209-211 (2005)
- 6) Drake L, Hordinsky M, Fiedler V, et al. The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia. J Am Acad Dermatol.41:550-554 (1999)
- 7) Sato A, Takeda A. Evaluation of efficacy and safety of finasteride 1mg in 3177 Japanese men with androgenetic alopecia. J Dermatol.39:27-32 (2012)
- 8) Yoshitake T, Takeda A, Ohki K, et al. Five-year efficacy of finasteride in 801 Japanese men with androgenetic alopecia. J Dermatol.42:735-738 (2015)
- 9) Thompson IM Jr, Goodman PJ, Tangen CM, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. N Engl J Med.369:603-10 (2013)
- 10) Gubelin Harcha W, Barboza Martinez J, Tsai TF, et al. A randomized, active- and placebo-controlled study of the efficacy and safety of different doses of dutasteride versus placebo and finasteride in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia. Am Acad Dermatol.70:489-498 (2014)
- 11) 福岡大太郎. 脂肪由来幹細胞分泌蛋白を利用した毛髪再生治療. 雑誌「形成外科」53 (10) :1095-1104 (2010)
- 12) 日本医療毛髪再生研究会告示 <http://www.jp-harg.jp/information/>
- 13) Gnedeva K, Vorotelyak E, Cimadamore F, et al. Derivation of hair-inducing cell from human pluripotent stem cells. PLoS One.10:e0116892 (2015)
- 14) プレスリリース. 東京医科大学, 東邦大学医療センター大橋病院. 株式会社資生堂. 2016年6月27日