

男性型および女性型脱毛症診療ガイドライン 2017 年版

男性型および女性型脱毛症診療ガイドライン作成委員会

眞鍋 求¹ 坪井良治² 板見 智³ 長田真一⁴ 天羽康之⁵ 伊藤泰介⁶
 乾 重樹⁷ 植木理恵⁸ 大山 学⁹ 倉田荘太郎¹⁰ 幸野 健¹¹ 齊藤典充¹²
 佐藤明男¹³ 下村 裕¹⁴ 中村元信¹⁵ 成澤 寛¹⁶ 山崎正視¹⁷

ガイドラインの概略

1. 背景と目的

男性型脱毛症 (male pattern hair loss, androgenetic alopecia) は思春期以降に始まり徐々に進行する脱毛症である。脱毛は生理的な現象ではあるが、外見上の印象を大きく左右するので QOL (Quality of life) に与える影響は大きい。近年、男性型脱毛症の病態解明が進むとともに有効な外用、内服の治療薬が開発され、皮膚科診療においても積極的に使用されるようになってきた。しかし、それでもなお皮膚科医の立場からは無効といえる科学的根拠に基づかない民間療法が社会的に横行し、無効な治療法を漫然と続ける患者も少なくなかった。

2010 年の男性型脱毛症診療ガイドラインにより、科学的根拠に基づいた情報を選び出し、医師、患者双方にとって標準的治療法を提示することで、本邦における男性型脱毛症診療水準を向上するという当初の目的

を果たしたものと考えている。

その後、新しい治療薬や治療手段が登場したこと、女性の男性型脱毛症に対する概念の変化があったことなどより今回のガイドラインの改訂に至った。また未承認の毛髪再生医療に関する社会的話題も多く、これについても言及することとなった。

2. 診療ガイドラインの作成手順

「日本皮膚科学会男性型脱毛症診療ガイドライン 2010」の作成は、日本皮膚科学会と毛髪科学研究会 (Society for Hair Science Research : SHSR) の共同事業として発足し、2010 年に日本皮膚科学会から発表された。今回の改訂も前回と同じく毛髪疾患の診療に詳しい SHSR 会員がコアメンバーとなり、日本皮膚科学会から策定委員会の委員構成について承認を受けて改訂に着手した。この改訂作業は日本皮膚科学会の事業である。会合では、第 1 版で選定された Clinical question (CQ) の取捨選択、追加についてまず議論し、役割分担を決定した。各委員は担当分野のエビデンスを初版以降も含めて収集し、構造化抄録を作成し、推奨度・推奨文を執筆した。複数回の会合で意見の集約を図り、策定委員会として統一見解をまとめた。最終的に日本皮膚科学会代議員による外部評価 (パブリックコメント) を受けた。

3. エビデンスの収集

使用したデータベースは Medline, PubMed, SCIRUSSCOPUS, 医薬中央雑誌 Web, Cochrane database systemic review と個々の委員が集積した論文である。データベースは 2016 年 12 月までに検索可能であった文献を収集した。採択基準はランダム化比較試験 (Randomized controlled trial : RCT) のシステマティック・レビュー、個々の RCT の論文を優先した。これらの高い水準の根拠が収集できない場合には、非ランダム化比較試験や症例集積研究も参考にした。基

- 1) 秋田大学大学院医学系研究科皮膚科学・形成外科学講座 (委員長)
- 2) 東京医科大学皮膚科学分野 (副委員長)
- 3) 大阪大学大学院医学系研究科皮膚・毛髪再生医学寄附講座 (副委員長)
- 4) 秋田大学大学院医学系研究科皮膚科学・形成外科学講座 (事務局長)
- 5) 北里大学医学部皮膚科学講座
- 6) 浜松医科大学皮膚科学講座
- 7) 心齋橋いぬい皮フ科
- 8) 順天堂東京江東高齢者医療センター
- 9) 杏林大学医学部皮膚科学教室
- 10) 別府ガーデンヒルクリニックくらす医院
- 11) 日本医科大学千葉北総病院皮膚科
- 12) 横浜労災病院皮膚科
- 13) 東京メモリアルクリニック平山
- 14) 山口大学医学部皮膚科学講座
- 15) 産業医科大学皮膚科学教室
- 16) 佐賀大学医学部皮膚科学教室
- 17) 上尾中央総合病院皮膚科

礎的研究や動物実験の文献は採用しなかった。

4. エビデンスのレベルと推奨度の決定基準

日本皮膚科学会編「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第2版」で採用されたエビデンスレベル分類と推奨度の分類基準に準拠した。

A. エビデンスのレベル分類

- I システマティック・レビュー/メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験
- III 非ランダム化比較試験
- IV 分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究）
- V 記述研究（症例報告や症例集積研究）
- VI 専門委員会や専門家個人の意見

B. 推奨度の分類

- A. 行うよう強く勧める
(少なくとも1つの有効性を示すレベルIもしくは良質のレベルIIのエビデンスがあること)
- B. 行うよう勧める
(少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベルIIか良質のレベルIII, あるいは非常に良質のレベルIVのエビデンスがあること)
 - C1. 行ってもよい
(質の劣るIII~IV, 良質な複数のV, あるいは委員会が認めるVIのエビデンスがある)
 - C2. 行わないほうがよい
(有効のエビデンスがない, あるいは無効であるエビデンスがある)
- D. 行うべきではない
(無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある)

ただし、本文中の推奨度が必ずしも上記の判断基準に一致しないものがある。その理由は、この分野では国際的にもエビデンスが不足している状況、日本の歴史的背景や特殊事情、さらに診療ガイドラインの実用性も考慮して、委員会のコンセンサスに基づき推奨度を決定した項目があるからである。

5. 資金提供者、利益相反

このガイドラインの策定に要した費用は、日本皮膚科学会ガイドライン策定委員会の研究費を用いた。なお、委員が特定薬剤や治療法の開発、発表に関与した場合には、当該治療の推奨度判定には直接関与しないこととした。これ以外に各委員はガイドライン策定に

あたって、明らかにすべき利益相反はなかった。

6. 公開方法

このガイドラインは、日本皮膚科学会ホームページ上に公開するとともに日本皮膚科学会雑誌に発表する予定である。

7. ガイドラインの改訂

このガイドラインは第2版であるが、今後とも定期的に改訂していく予定である。

8. 免責事項

この診療ガイドラインは臨床皮膚科医の視点に立って、現段階における医療水準を客観的事実から記載したものである。診療ガイドラインは個々の症例に応じて柔軟に使うものであって、医師の裁量権を規制し治療方針を限定するものではない。そのため、このガイドラインを医事紛争や医療訴訟の資料として用いることは、本来の目的から大きく逸脱するものであって、ガイドライン作成委員会としては容認できない。

この診療ガイドラインでは、保険診療上認められていない治療法や、治療薬であっても既に本邦や海外において医学的根拠のある場合には取り上げ、推奨度も書き加えた。保険適応外使用についても記載した部分もある。ガイドラインとは医学的根拠に基づく記載であり、保険診療の手引き書ではないからである。しかし、保険適応外治療や未承認薬の使用にあたっては、各医療機関の承認や、患者あるいは家族のインフォームド・コンセントが前提となる。

疾患概念・病態と診断、治療

1. 疾患概念

男性型脱毛症とは、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病態の基盤とし、臨床的には前頭部や頭頂部の頭髪が、軟毛化して細く短くなり、最終的には頭髪が皮表に現れなくなる現象である^{2)~7)}。この病態は男女を問わず同一で有り、休止期脱毛と異なり、パターン化した脱毛が特徴である。

日本人男性の場合には20歳代後半から30歳代にかけて著明となり、徐々に進行して40歳代以後に完成される。25年前の本邦における男性型脱毛症の統計から、日本人男性の発症頻度は全年齢平均で約30%と報

告されている⁸⁾。この発症頻度は現在もほぼ同程度であり、20代で約10%、30代で20%、40代で30%、50代以降で40数%と年齢とともに高くなる⁹⁾。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¹⁰⁾、遺伝的背景としてはX染色体上に存在する男性ホルモンレセプター遺伝子の多型や常染色体の17q21や20p11に疾患関連遺伝子の存在が知られている¹¹⁾。

一方、女性では男性と異なり、頭頂部の比較的広い範囲の頭髪が薄くなるパターンとして観察される。発症時期についても男性とは異なり、更年期に多発するようになる¹²⁾。また後述する男性ホルモン依存性では病態が説明できない場合も有り¹³⁾、現在では男性型脱毛症より「女性型脱毛症 (female pattern hair loss)」という病名を用いることが国際的にも多くなってきている。以上のような病態の違いを考慮して、今回の診療ガイドラインでは病名として女性型脱毛症を用いることとした。

2. 病態

一般的に男性ホルモンは骨・筋肉の発達を促し、髭や胸毛などの毛を濃くする方向に働く。しかし、前頭部や頭頂部などの男性ホルモン感受性毛包においては逆に軟毛化現象を引き起こす。男性ホルモン感受性毛包の毛乳頭細胞には男性ホルモン受容体が存在するが、髭や前頭部、頭頂部の毛乳頭細胞に運ばれたテストステロンはII型5 α -還元酵素の働きにより、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髭では細胞成長因子などを誘導し成長期が延長する。逆に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 やDKK1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¹⁴⁾。

3. 診断

男性型脱毛症の診断は問診により家族歴、脱毛の経過などを聴き、視診により額の生え際が後退し前頭部と頭頂部の毛髪が細く短くなっていることを確認する。拡大鏡やダーモスコピーの使用も診断の手助けとなる。

わが国では男性型脱毛症の分類として緒方の分類⁹⁾、欧米ではNorwoodの分類があるが⁴⁾、現在わが国ではNorwoodの分類に高島分類の頭頂部が薄くなるII vertexを加えた分類が広く使用されている⁸⁾。女性型

脱毛症の分類としてはLudwig分類が知られているが、より早期からの診断や鑑別診断を考慮した診断基準が提唱されている¹⁵⁾¹⁶⁾。

男性型脱毛症の診断は比較的容易であるが、ゆっくと頭髪が抜け、頭部全体が疎になる円形脱毛症の亜型、女性型脱毛症においては、慢性休止期脱毛、膠原病や慢性甲状腺炎などの全身性疾患に伴う脱毛、貧血、急激なダイエット、その他の消耗性疾患などに伴う脱毛、治療としてのホルモン補充療法や薬剤による脱毛などを除外することが大切である。

4. 治療

わが国における男性型脱毛症の治療については、以下のClinical Question (CQ)で検証する(表1参照)。参考資料として、海外で発表された男性型脱毛症の治療手順やガイドラインを列挙する²⁾³⁾⁵⁾⁶⁾。

文献

- 1) 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン作成委員会：皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン，日皮会誌，2007；117：1855-1925。
- 2) Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al: Guidelines of care for androgenetic alopecia, *J Am Acad Dermatol*, 1996; 35: 465-469.
- 3) Shapiro J, Price VH: Hair regrowth: therapeutic agents, *Dermatol Clin*, 1998; 16: 341-356.
- 4) Olsen EA: Current and novel methods for assessing efficacy of hair growth promoters in pattern hair loss, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 48: 253-262.
- 5) Olsen EA: Pattern hair loss in men and women. In: Olsen EA, ed. *Disorders of hair growth: diagnosis and treatment*, 2nd Ed, New York: McGraw-Hill, 2003: 321-362.
- 6) Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J, et al: Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss, *J Am Acad Dermatol*, 2005; 52: 301-311.
- 7) 坪井良治：男性型脱毛症，日皮会誌，2008；118：163-170。
- 8) Takashima I, Iju M, Sudo M: Alopecia androgenetica. Its incidence in Japanese and associated condition. In: Orfanos CE, Montagna W, Stuttgen G, eds. *Hair Research*, Berlin: Springer Verlag, 1981; 287-293.
- 9) 板見 智：日本人成人男性における毛髪 (男性型脱毛) に関する意識調査，日本医事新報，2004；4209：27-29。
- 10) Hamilton JB: Male hormone stimulation is a prerequisite and an incitant in common baldness, *Am J Anatomy*, 1942; 71: 451-480.
- 11) Li R, Brockschmidt FF, Kiefer AK, et al: Six novel susceptibility Loci for early-onset androgenetic alopecia and their unexpected association with common diseases, *PLoS Genet*, 2012; 8: e1002746.
- 12) Birch MP, Messenger JF, Messenger AG: Hair density, hair diameter and the prevalence of female pattern hair loss, *Br J Dermatol*, 2001; 144: 297-304.

No	Clinical Question	推奨度
CQ1	フィナステリドの内服は有用か？	A (男性型脱毛症) D (女性型脱毛症)
CQ2	デュタステリドの内服は有用か？	A (男性型脱毛症) D (女性型脱毛症)
CQ3	ミノキシジルの外用は有用か？	A
CQ4	植毛術は有用か？	自毛植毛術は B (男性型脱毛症), C1 (女性型脱毛症) 人工毛植毛術は D
CQ5	LED および低出力レーザー照射は有用か？	B
CQ6	アデノシンの外用は有用か？	B (男性型脱毛症) C1 (女性型脱毛症)
CQ7	カルプロニウム塩化物の外用は有用か？	C1
CQ8	t-フラバノンの外用は有用か？	C1
CQ9	サイトプリンおよびペンタデカンの外用は有用か？	C1
CQ10	ケトコナゾールの外用は有用か？	C1
CQ11	かつらの着用は有用か？	C1
CQ12	ビマトプロストおよびラタノプロストの外用は有用か？	C2
CQ13	成長因子導入および細胞移植療法は有用か？	C2
CQ14	ミノキシジルの内服は有用か？	D

- 13) Cousen P, Messenger A: Female pattern hair loss in complete androgen insensitivity syndrome, *Br J Dermatol*, 2010; 162: 1135-1137.
- 14) Inui S, Itami S: Androgen actions on the human hair follicle: perspectives, *Exp Dermatol*, 2013; 22: 168-171.
- 15) Ludwig E: Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex, *Br J Dermatol*, 1977; 97: 247-254.
- 16) Harries M, Tosti A, Bergfeld W, et al: Towards a consensus on how to diagnose and quantify female pattern hair loss—The Female Pattern Hair Loss Severity Index (FPHL-SI), *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016; 30: 667-676.

CQ1：フィナステリドの内服は有用か？

推奨度：A (男性型脱毛症), D (女性型脱毛症)

推奨文：男性型脱毛症にはフィナステリドの内服を行うよう強く勧める。一方、女性型脱毛症には行うべきではない。

解説：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 還元酵素に対する阻害剤である¹⁷⁾。フィナステリド内服の有用性に関して、男性型脱毛症に対する 1 件のシステマティック・レビューと 12 件のランダム化比較試験、また女性型脱毛症に対する 1 件のランダム化比較試験が実施されている^{17)~29)}。

まず男性型脱毛症に関しては、12 件のランダム化比較試験を解析した、3,927 名の男性被験者を対象とした観察期間 12 カ月~24 カ月以上のシステマティック・レビューにおいて、脱毛部 1 cm²あたりの硬毛数は投

与 6 カ月後 (p<0.001)、投与 24 カ月後 (p<0.001) のいずれの時点でもフィナステリド投与群がプラセボ群より有意に増加していた²⁹⁾。また、性機能障害については相対危険度が 1.39 (95% CI, 0.99~1.95) とフィナステリド投与群がプラセボ群より上昇する傾向があるとしている²⁹⁾。

さらに、フィナステリド (1 mg/日, 0.2 mg/日) を用いた、414 名の「日本人」男性被験者を対象とした観察期間 48 週間のランダム化比較試験において、頭頂部の写真撮影による効果判定では、1 mg/日では 58% が軽度改善以上の効果があり、0.2 mg/日では 54% が軽度改善以上の効果が²⁶⁾。引き続き 1 mg/日投与を継続した非ランダム化比較試験では、2 年間および 3 年間の内服継続により、軽度改善以上の効果が各々 68% および 78% の症例で得られ、その率は増加傾向を示した²⁷⁾。

別の 801 名の「日本人」男性被験者を対象とした観察研究において、フィナステリド (1 mg/日) 5 年間の内服継続により写真評価において効果が 99.4% の症例で得られた²⁸⁾。40 歳未満の症例、重症度の低い症例でより高い効果を示した。

さらに、フィナステリド (1 mg/日) を用いた、27 名の男性被験者を対象とした観察期間 6 カ月の観察研究において、患者の Quality of life (QOL) を示す Visual Analog Scale (VAS) や Dermatology Life Quality Index (DLQI) は 21.4 から 44.8 (P<0.0001)、5.74 から 3.40 (P<0.01) といずれも改善した³⁰⁾。

フィナステリドの副作用に関して、フィナステリド (1 mg/日, 0.2 mg/日) を用いた, 414 名の「日本人」男性被験者を対象とした観察期間 48 週間のランダム化比較試験に続く 374 名の「日本人」男性被験者を対象としたフィナステリド (1 mg/日) を用いた観察期間 2 年間の非ランダム化比較試験において, 0.2 mg/日から 1 mg/日, プラセボから 1 mg/日に移行した患者で性機能に関する副作用はなく, プラセボから 1 mg/日に移行した患者で 1 例ずつ出現した, 胃潰瘍, 大腸ポリープに関しても, 因果関係は不明としている²⁷⁾. 重要な副作用として, 頻度は明らかではないが, まれに肝機能障害があらわれることがある.

さらに, フィナステリド (1 mg/日) を用いた, 355 名の男性被験者を対象とした観察期間 48 週間のランダム化比較試験において³²⁾, 前立腺癌のマーカーである血清 PSA 濃度が約 50% 低下することが示された. そのため, フィナステリドを投与中の男性型脱毛症に対し, 前立腺癌診断の目的で血清 PSA 濃度を測定する場合は, 2 倍した値を目安として評価すべきである.

次いで女性型脱毛症に関しては, フィナステリド (1 mg/日) を用いた, 137 名の女性被験者を対象とした観察期間 1 年のランダム化比較試験において 1 cm² あたりの硬毛数はフィナステリド投与群で -8.7, プラセボ群で -6.6 といずれも減少し, フィナステリド投与群とプラセボ群の間で有意差はなかった³³⁾. さらにデュタステリド同様, 妊婦に投与すると DHT の低下により男子胎児の生殖器官等の正常発育に影響を及ぼす恐れがあり, 妊婦または妊娠している可能性のある女性, 授乳中の女性への投与は禁忌である.

以上のように, 男性型脱毛症に対するフィナステリド内服の発毛効果に関して, 高い水準の根拠があるので, 内服療法を行うよう強く勧める. 他方, 女性型脱毛症には内服療法を行うべきではない.

ただし, 海外の臨床試験は 18 歳以上の男性に対し行われ, 安全性が確認されているが, 国内の臨床試験は 20 歳以上の男性を対象に行われたので, わが国では 20 歳未満に対する安全性は確立していない. また, 少なくとも 6 カ月程度は内服を継続し効果を確認すべきである³¹⁾. なお, 内服を中止すると効果は消失する.

文献

17) 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*,

1999; 41: 550-554.(レベル II)
 18) Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, et al: Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia, *J Am Acad Dermatol*, 1998; 39: 578-589.(レベル II)
 19) Leyden J, Dunlop F, Miller B, et al: Finasteride in the treatment of men with frontal male pattern baldness, *J Am Acad Dermatol*, 1999; 40: 930-937.(レベル II)
 20) Roberts JL, Fiedler V, Imperato-McGinley J, et al: Clinical dose ranging studies with finasteride, a type 2 5 α -reductase inhibitor, in men with male pattern hair loss, *J Am Acad Dermatol*, 1999; 41: 555-563.(レベル II)
 21) Van Neste D, Fuh V, Sanchez-Pedreno P, et al: Finasteride increases anagen hair in men with androgenetic alopecia, *Br J Dermatol*, 2000; 143: 804-810.(レベル II)
 22) Group TFMPHLS: Long-term (5-year) multinational experience with finasteride 1mg in the treatment of men with androgenetic alopecia, *Eur J Dermatol*, 2002; 12: 38-49.(レベル II)
 23) Stough DB, Rao NA, Kaufman KD, Mitchell C: Finasteride improves male pattern hair loss in a randomized study in identical twins, *Eur J Dermatol*, 2002; 12: 32-37.(レベル II)
 24) Whiting DA, Olsen EA, Servin R, et al: Efficacy and tolerability of finasteride 1 mg in men aged 41 to 60 years with male pattern hair loss, *Eur J Dermatol*, 2003; 13: 150-160.(レベル II)
 25) Price VH, Menefee E, Sanchez M, Kaufman KD: Changes in hair weight in men with androgenetic alopecia after treatment with finasteride(1mg daily): three- and 4-year results, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55: 71-74.(レベル II)
 26) Kawashima M, Hayashi N, Igarashi A, et al: Finasteride in the treatment of Japanese men with male pattern hair loss, *Eur J Dermatol*, 2004; 14: 247-254.(レベル II)
 27) 川島 眞, 溝口将之, 五十嵐敦之ほか: 男性型脱毛症 (AGA) に対するフィナステリドの長期投与 (3 年間) 試験成績 多施設共同オープン試験, *臨床皮膚科*, 2006; 60: 521-530 (レベル III)
 28) Yoshitake T, Takeda A, Ohki K, et al: Five-year efficacy of finasteride in 801 Japanese men with androgenetic alopecia, *J Dermatol*, 2015; 42: 735-738.(レベル III)
 29) Mella JM, Perret MC, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G: Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: a systematic review, *Arch Dermatol*, 2010; 146: 1141-1150.(レベル I)
 30) Yamazaki M, Miyakura T, Uchiyama M, et al: Oral finasteride improved the quality of life of androgenetic alopecia patients, *J Dermatol*, 2011; 38: 773-777.(レベル III)
 31) Price VH, Menefee E, Sanchez M, Kaufman KD: Changes in hair weight in men with androgenetic alopecia after treatment with finasteride(1mg daily): three- and 4-year results, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55: 71-74.(レベル II)
 32) D'Amico AV, Roehrborn CG: Effect of 1 mg/day finasteride on concentrations of serum prostate-specific antigen in men with androgenetic alopecia: a randomised controlled trial, *Lancet Oncol*, 2007; 8: 21-25.(レベル II)
 33) Price VH, Roberts JL, Hordinsky M, et al: Lack of

efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia, *J Am Acad Dermatol*, 2000; 43: 768-776.(レベル II)

CQ2：デュタステリドの内服は有用か？

推奨度：A（男性型脱毛症），D（女性型脱毛症）

推奨文：男性型脱毛症にはデュタステリド内服を行うよう強く勧める。一方，女性型脱毛症には行うべきではない。

解説：デュタステリドは，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5- α 還元酵素のI型，II型両者に対する阻害剤である³⁴。男性型脱毛症に対するデュタステリド内服の有用性に関して，1件のメタアナリシス³⁵，3件のランダム化比較試験³⁴⁾³⁶⁾³⁷，1件の非ランダム化比較試験³⁸が実施されている。また，女性型脱毛症に対するデュタステリドの臨床試験は実施されていない。

16件のランダム化比較試験を解析した，4,950名の男性被験者を対象とした観察期間6～60カ月のシステムティック・レビュー³⁵において，頭髪写真評価で毛量増加を示した被験者比率を比較したところ，デュタステリド0.5 mg/日内服群はプラセボ群に対して優れた効果を示した（オッズ比16.38，95%信頼区間9.32～33.29）。

また，症例数が最も多い本邦を含めた国際臨床試験³⁷で，デュタステリド0.5 mg/日とフィナステリド1 mg/日を用いた，917名の男性被験者を対象とした観察期間6カ月のランダム化比較試験において，全毛髪数と毛直径の増加についてはデュタステリドの方が優れた効果を示したが，直径60 μm 以上の硬毛数では両者間に有意な差がなかった。さらに，頭頂部および前頭部の写真評価のため，著明悪化-3から著明改善+3の7ポイントスコアリングが行われ，治験担当者のスコアリングでは両群間に有意な差はなかったが，3名のエキスパートパネルによる評価ではデュタステリドの方が優れた効果を示した。しかし，その点数差は頭頂部では0.14，前頭部では0.24とわずかなものであった。したがって，両者の効果差については今後さらなる検討を要する。

国内で実施されたデュタステリド0.5 mg/日を用いた，120名の男性被験者を対象とした観察期間52週間の非ランダム化試験において³⁸，直径30 μm 以上の非軟毛数，硬毛数，非軟毛直径が52週に各々13.5/cm²，15.2/cm²，6.5 nm増加した。皮膚科医のパネル3名に

よる頭頂の写真評価（7ポイントスコアリング）では，26週に1.34，52週に1.50といずれもベースラインより有意に毛量が増加した。しかし，26週から52週にかけて有意な改善があったかどうかは統計学的に明らかではない。

デュタステリドの副作用に関して，前述の国際臨床試験において³⁷，有害事象頻度はリビドー減少3.3%，インポテンツ5.4%，射精障害3.3%，韓国の712例，平均観察期間204.7日の市販後調査³⁹では，リビドー減少1.3%，インポテンツ1%，射精障害0.1%であった。他方，前述の国内非ランダム化試験（120例，52週間）³⁸では，リビドー減少8.3%，インポテンツ11.7%，射精障害5.0%と比較的高率であった³⁸。以上より，投与にあたっては添付文書の記載をよく読んだ上で，性機能障害を含めた副作用についても十分な説明と同意が必要である。また，デュタステリドを投与中の男性型脱毛症患者において，前立腺癌診断の目的で血清PSA濃度を測定する場合は，2倍した値を目安として評価すべきである⁴⁰。さらに，フィナステリド同様，妊婦に投与するとDHTの低下により男子胎児の生殖器官等の正常発育に影響を及ぼすおそれがあり女性への投与は禁忌である。

以上のように，男性型脱毛症に対するデュタステリド内服の発毛効果に関して，高い水準の根拠があるので，内服療法を行うよう強く勧める。他方，女性型脱毛症には内服療法を行うべきではない。

ただし，本邦男性については，ランダム化比較試験のうち1件の国際臨床試験で20歳以上の男性を対象に行われたので，20歳未満に対する安全性は確立していない。さらに，上記の臨床試験では1年を超える長期投与での効果や投与中止後の毛髪量変化については検討されていない。

文献

- 34) Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, et al: The importance of dual 5 α -reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55: 1014-1023.(レベル II)
- 35) Gupta AK, Charrette A: The efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors in androgenetic alopecia: a network meta-analysis and benefit-risk assessment of finasteride and dutasteride, *J Dermatolog Treat*, 2014; 25: 156-161.(レベル I)
- 36) Eun HC, Kwon OS, Yeon JH, et al: Efficacy, safety, and

- tolerability of dutasteride 0.5 mg once daily in male patients with male pattern hair loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 63: 252-258. (レベル II)
- 37) Gubelin Harcha W, Barboza Martínez 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, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 70: 489-498. (レベル II)
- 38) Tsunemi Y, Irisawa R, Yoshiie H, et al: Long-term safety and efficacy of dutasteride in the treatment of male patients with androgenetic alopecia, *J Dermatol*, 2016; 43: 1051-1058. (レベル III)
- 39) Choi GS, Kim JH, Oh SY, et al: Safety and tolerability of the dual 5-alpha reductase Inhibitor dutasteride in the treatment of androgenetic alopecia, *Ann Dermatol*, 2016; 28: 444-450. (レベル III)
- 40) Andriole GL, Marberger M, Roehrborn CG, et al: Clinical usefulness of serum prostate specific antigen for the detection of prostate cancer is preserved in men receiving the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride, *J Urol*, 2006; 175: 1657-1662. (レベル II)

CQ3：ミノキシジル外用は有用か？

推奨度：A

推奨文：ミノキシジル外用を行うよう強く勧める (男性型脱毛症：5%ミノキシジル, 女性型脱毛症：1%ミノキシジル)。

解説：ミノキシジルの有用性に関して、男性型脱毛症に対する14件のランダム化比較試験^{41)~54)}と1件のシステマティック・レビュー⁵⁵⁾、女性型脱毛症に対する10件のランダム化比較試験^{56)~65)}と1件のシステマティック・レビューが実施されている⁶⁶⁾。

まず男性型脱毛症に関しては、2%ミノキシジル液を用いた5件のランダム化比較試験^{41)~45)}を解析した、924名の男性被験者を対象とした観察期間24週のシステマティック・レビューにおいて⁵⁵⁾、2%ミノキシジル群ではプラセボ群に比べ、脱毛部の総毛髪数がベースラインより平均で20.90本(95%信頼区間9.07~32.74)と有意に増加した。

2%および5%ミノキシジル液を比較したランダム化比較試験は2報あり⁴⁹⁾⁵⁰⁾、そのうち症例数が多い393名の男性被験者を対象とした、観察期間48週までのランダム化比較試験において、脱毛部1cm²内の非軟毛(nonvellus hair)数のベースラインからの増加は、プラセボ群が平均3.9本、2%ミノキシジル群が平均12.7本、5%ミノキシジル群が平均18.6本で、5%ミノキシジル群で他の2群に比し有意に(対プラセボp<0.001,

対2% p=0.025)増加した⁵⁰⁾。

また、国外ではフォーム(泡)型のミノキシジルも使用されている^{51)~53)}。フォーム(泡)型5%ミノキシジルを用いた、症例数が最も多い352名の男性被験者を対象とした観察期間16週までのランダム化比較試験において、脱毛部1cm²内の毛髪数のベースラインからの増加は、プラセボ群が平均4.7本だったのに対し、フォーム(泡)型5%ミノキシジルは平均20.9本と、有意(p<0.0001)に増加した⁵¹⁾。

国内では、1%、および5%ミノキシジル液を用いた、300名の男性被験者を対象とした観察期間24週までのランダム化比較試験が行われ⁵⁴⁾、脱毛部1cm²内の非軟毛数のベースラインからの増加は、1%ミノキシジル群が平均21.2本、5%ミノキシジル群が平均26.4本と、5%ミノキシジル使用群で有意(p=0.02)に増加した。

次いで女性型脱毛症に関しては、1%、2%、および5%ミノキシジルを用いた8件のランダム化比較試験を解析した、1,242名の女性被験者を対象とした観察期間24~32週のシステマティック・レビューにおいて、ミノキシジルの有効性が明らかになった⁶⁶⁾。すなわち、ミノキシジル群では、プラセボ群に比べ、脱毛部1cm²内の毛髪数が平均で13.18本(95%信頼区間10.92~15.44)と増加した。有害事象については、4件、計725名のランダム化比較試験を解析した結果、1%ミノキシジル群で相対危険度1.12(95%信頼区間0.61~2.06)、2%ミノキシジル群で相対危険度1.24(95%信頼区間0.82~1.87)、5%ミノキシジル群で相対危険度2.05(95%信頼区間0.96~4.37)だった⁶⁶⁾。

また、2%ミノキシジルと5%ミノキシジルを用いた3件のランダム化比較試験を解析した、631名の女性被験者を対象とした観察期間26~52週のシステマティック・レビューにおいて、2%ミノキシジル群では5%ミノキシジル群に比べ脱毛部1cm²内の総毛髪数が平均で2.12本少なかった(95%信頼区間5.47~1.23)が、両者の間に有意差はなかった⁶⁶⁾。また、有害事象についても4件、計1,006名のランダム化比較試験を解析した結果、相対危険度1.02(95%信頼区間0.91~1.20)で両者の間に有意差はなかった⁶⁶⁾。しかし、以上の毛髪数の増加、および有害事象の解析のエビデンスの質は低く⁶⁶⁾、さらなる検討が必要である。

なお、国内では2%ミノキシジル液を用いた臨床試験はなされていないが、1%ミノキシジル液を用いた、280名の女性被験者を対象とした観察期間24週までの

ランダム化比較試験が行われ、脱毛部 1 cm² 内の非軟毛数のベースラインからの増加は、プラセボ群が平均 2.03 本、1%ミノキシジル群が平均 8.15 本と、1%ミノキシジル群はプラセボ群に対して有意な ($p < 0.001$) 発毛促進効果を示した⁶⁴⁾。

ミノキシジルの有害事象として、男女を通して痒疹、紅斑、落屑、毛包炎、接触皮膚炎、顔面の多毛などが報告されている。2%および5%ミノキシジル液を比較した、393名の男性被験者を対象とした、観察期間48週までのランダム化比較試験では⁵⁰⁾、痒疹、接触皮膚炎といった皮膚症状の出現率は5%ミノキシジル群で6%と、2%ミノキシジル群(2%)、プラセボ群(3%)より高かった。

また、2%ミノキシジル(1日2回)および5%ミノキシジル(1日2回)を用いた、381名の女性被験者を対象とした観察期間48週までのランダム化比較試験において、皮膚症状の出現率は5%ミノキシジル群で14%と、2%ミノキシジル群(6%)、プラセボ群(4%)より高かった⁶²⁾。一方、2%ミノキシジル(1日2回)および5%ミノキシジル(1日1回)を用いた、113名の女性被験者を対象とした観察期間24週までのランダム化比較試験では、皮膚症状の出現率は5%ミノキシジル群の方が2%ミノキシジル群より有意に ($p = 0.046$) 低かった⁶⁵⁾。そのため、両者の有害事象については、まだ見解が一致していない。

ミノキシジル外用による有害事象例で成分パッチテストまで行った例は非常に少ない。上述の393名の男性被験者を対象としたランダム化比較試験において、5%ミノキシジルで接触皮膚炎症状を呈した10名のうち、パッチテストまで施行したのは3名のみであり、うち2名は溶媒であるプロピレングリコールにも陽性を示した⁵⁰⁾。このように、ミノキシジル外用による有害事象は必ずしもミノキシジルだけの作用によるとは言えない。一方で、男女ともにミノキシジル外用初期に休止期脱毛がみられることがあり、これが外用中止につながる恐れがあるため、患者への説明が必要である⁶⁷⁾。

以上のように、ミノキシジル外用の発毛効果に関して、高い水準の根拠があるので、男性型脱毛症に5%ミノキシジル、また女性型脱毛症に1%ミノキシジルを外用するよう強く勧める。

文献

41) Olsen EA, DeLong ER, Weiner MS: Dose-response study

of topical minoxidil in male pattern baldness, *J Am Acad Dermatol*, 1986; 15: 30-37.(レベル II)

42) Civatte J et al: Topical 2% minoxidil solution in male pattern alopecia. The initial European experience, *Int J Dermatol*, 1988; 27: 424-429.(レベル II)

43) Petzoldt D et al: The German double-blind placebo-controlled evaluation of topical minoxidil solution in the treatment of early male pattern baldness, *Int J Dermatol*, 1988; 27: 430-434.(レベル II)

44) Dutrée-Meulenberg ROGM, Nieboer C, Koedijk FHJ, Stolz E: Treatment of male pattern alopecia using topical minoxidil in the Netherlands, *Int J Dermatol*, 1988; 27: 435-440.(レベル II)

45) Anderson CD et al: Topical minoxidil in androgenetic alopecia. Scandinavian and middle east experience, *Int J Dermatol*, 1988; 27: 447-451.(レベル II)

46) Katz HI, Hien NT, Prawer SE, Goldman SJ: Long-term efficacy of topical minoxidil in male pattern baldness, *J Am Acad Dermatol*, 1987; 16: 711-718.(レベル II)

47) Kreindler TG: Topical minoxidil in early androgenetic alopecia, *J Am Acad Dermatol*, 1987; 16: 718-724.(レベル II)

48) Rietschel RL, Duncan SH: Safety and efficacy of topical minoxidil in the management of androgenetic alopecia, *J Am Acad Dermatol*, 1987; 16: 677-685.(レベル II)

49) Price VH, Menefee E, Strauss PC: Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia, after application of 5% and 2% topical minoxidil, placebo, or no treatment, *J Am Acad Dermatol*, 1999; 41: 717-721.(レベル II)

50) Olsen EA, Dunlap FE, Funicella T, et al: A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men, *J Am Acad Dermatol*, 2002; 47: 377-385.(レベル II)

51) Olsen EA, Whiting D, Bergfeld W, et al: A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men, *J Am Acad Dermatol*, 2007; 57: 767-774.(レベル II)

52) Hillmann K, Bartels N, Kottner J, Stroux A, Canfield D, Blume-Peytavi U: A single-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to investigate the efficacy and safety of minoxidil topical foam in frontotemporal and vertex androgenetic alopecia in men, *Skin Pharmacol Physiol*, 2015; 28: 236-244.(レベル II)

53) Kanti V, Hillmann K, Kottner J, Stroux A, Canfield D, Blume-Peytavi U: Effect of minoxidil topical foam on frontotemporal and vertex androgenetic alopecia in men: A 104-week open-label clinical trial, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016; 30: 1183-1189.(レベル II)

54) Tsuboi R, Arano O, Nishikawa T, Yamada H, Katsuoka K: Randomized clinical trial comparing 5% and 1% topical minoxidil for the treatment of androgenetic alopecia in Japanese men, *J Dermatol*, 2009; 36: 437-446.(レベル II)

- 55) Gupta AK, Charrette A: Topical minoxidil: Systematic review and meta-analysis of its efficacy in androgenetic alopecia, *Skinmed*, 2015; 13: 185-189.(レベル I)
- 56) Price VH, Menefee E: Quantitative estimation of hair growth I. Androgenetic alopecia in women: effect of minoxidil, *J Invest Dermatol*, 1990; 95: 683-687.(レベル II)
- 57) Olsen EA: Topical minoxidil in the treatment of androgenetic alopecia in women, *Cutis*, 1991; 48: 243-248.(レベル II)
- 58) Whiting DA, Jacobson C: Treatment of female androgenetic alopecia with minoxidil 2%, *Int J Dermatol*, 1992; 31: 800-804.(レベル II)
- 59) Jacobs JP, Szpunar CA, Warner ML: Use of topical minoxidil therapy for androgenetic alopecia in women, *Int J Dermatol*, 1993; 32: 758-762.(レベル II)
- 60) DeVillez RL, Jacobs JP, Szpunar CA, Warner ML: Androgenetic alopecia in the female. Treatment with 2% topical minoxidil solution, *Arch Dermatol*, 1994; 130: 303-307.(レベル II)
- 61) Vexiau P, Chaspoux C, Boudou P, et al: Effects of minoxidil 2% vs. cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia: a controlled, 12-month randomized trial, *Br J Dermatol*, 2002; 146: 992-999.(レベル II)
- 62) Lucky AW, Piacquadio DJ, Ditre CM, et al: A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss, *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50: 541-553.(レベル II)
- 63) Blume-Peytavi U, Kunte C, Krisp A, et al: Comparison of the efficacy and safety of topical minoxidil and topical alfatradiol in the treatment of androgenetic alopecia in women, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2007; 5: 391-395.(レベル II)
- 64) Tsuboi R, Tanaka T, Nishikawa T, et al: A randomized, placebo-controlled trial of 1% topical minoxidil solution in the treatment of androgenetic alopecia in Japanese women, *Eur J Dermatol*, 2007; 17: 37-44.(レベル II)
- 65) Blume-Peytavi U, Hillmann K, Dietz E, Canfield D, Garcia Bartels N: A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women, *J Am Acad Dermatol*, 2011; 65: 1126-1134.(レベル II)
- 66) van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Schoones J: Interventions for female pattern hair loss, *Cochrane Database Syst Rev*, 2016; 5: 1-224.(レベル I)
- 67) Lee WS, Lee HJ, Choi GS, et al: Guidelines for management of androgenetic alopecia based on BASP classification-the Asian consensus committee guideline, *J Eur Acad Dermatology Venereol*, 2013; 27: 1026-1034.(レベル II)

CQ4：植毛術は有用か？

推奨度：自毛植毛術は B（男性型脱毛症），C1（女性型脱毛症）。人工毛植毛術は D。

推奨文：男性型脱毛症には自毛植毛術を行うよう勧

める。女性型脱毛症には自毛植毛術を行ってもよい。一方、男性型脱毛症・女性型脱毛症ともに人工毛植毛術を行うべきでない。

解説：自毛植毛術の有用性に関して、男性型脱毛症や女性型脱毛症に対するシステマティック・レビューやランダム化比較試験は実施されていない。しかし、2015 年度において世界全体で 397,048 件（男性 84.7%，女性 15.3%）の自毛植毛術が実施されている⁶⁸⁾。さらに、Beehner は著書の中で複数の報告を検討し、自毛植毛術は 82.5% 以上という高い生着率が得られることを記載している⁶⁹⁾。

一方、人工毛植毛術については、過去に多くの有害事象の報告があるため⁷⁰⁾、米国の食品医薬品局（Food and Drug Administration）は人工毛自体を有害器具として指定し、人工毛の使用を事実上禁じている⁷¹⁾。

また、人工毛植毛術の有用性に関して、1 件の症例集積試験が実施されている。人工毛（biofibre[®]）を用いた、133 名の被験者を対象とした観察期間 3 年間の症例集積試験において⁷²⁾、91.4% の症例では人工毛の脱落が 10% 以下、7.8% の症例で 15%，0.8% の症例で 20% の脱落であったと報告されているものの、長期間にわたり利益が危険性を上回るとする根拠は乏しい。

以上のように、国内外における自毛植毛術の膨大な診療実績を考慮し、フィナステリド及びデュタステリド内服やミノキシジル外用による効果が十分でない症例に対して、他に手段がない状況において、十分な経験と技術を有する医師が施術する場合に限り、男性型脱毛症には自毛植毛術を行うよう勧め、女性型脱毛症には行ってもよいこととする。しかし、日本国内で人工毛植毛術を施行することに医療法上の問題はないが、有害事象の発生を看過できないため、安全性に関する高い水準の根拠が得られるまでは、原則として人工毛植毛術を行うべきではない。

文献

- 68) International Society of Hair Restoration Surgery (ISHRS) 2015 Practice Census: Extrapolated number of hair restoration procedures worldwide. http://www.ishrs.org/sites/.../ishrs_2015_practice_census_fact_sheet_final.pdf International Society of Hair Restoration Surgery, 2015; ISHRS Practice census 2015.(レベル V)
- 69) Beehner ML: Graft survival, growth, and healing studies: studies of hair Survival in grafts of different sizes. In: Unger WP, Shapiro R. eds. *Hair Transplantation*, New York: Marcel Dekker, 2004; 261-279.(レベル V)
- 70) Lepaw MI: Therapy and histopathology of complications

from synthetic fiber implants for hair replacement. A presentation of one hundred cases, *J Am Acad Dermatol*, 1980; 3: 195-204.(レベル IV)

- 71) Sec. 895. 101 Prosthetic hair fibers. Part 895 Banned Devices. Subchapter H-Medical devices. Chapter I-FDA department of health and human services. Title 21-Food and Drugs, 1983; 48 FR 25136, June 3.(レベル VI)
- 72) Serdev N, D Erme AM, et al: Polyamide hair implant (biofibre®: evaluation of efficacy and safety in a group of 133 patients, *J Biol Regul Homeost Agents*, 2015; 29 (1 Suppl): 103-109.(レベル V)

CQ5 : LED および低出力レーザー照射は有用か？

推奨度 : B

推奨文 : LED 及び低出力レーザー照射を行うよう勧める。

解説 : LED 及び低出力レーザー照射の有用性に関して、男性型脱毛症に対する4件のランダム化比較試験^{73)~76)}、1件の非ランダム化比較試験⁷⁷⁾、女性型脱毛症に対する3件のランダム化比較試験⁷⁵⁾⁷⁶⁾⁷⁸⁾が実施されている。

まず男性型脱毛症に関して、655 nm 低出力レーザー・(週3回照射)を用いた、110名の男性被験者を対象とした観察期間26週間のランダム化試験において⁷³⁾、低出力レーザー照射群では照射前に比較して毛髪数は19.8本/cm²増加し、コントロール群(対象赤色光源)では7.6本/cm²減少した。またレーザー照射後の副作用は4例で軽度の照射部の異常知覚、4例で軽度の蕁麻疹が生じた。

次いで女性型脱毛症に関して、9-beam レーザー照射装置(655 nm)と12-beam レーザー照射装置(6beam-635 nm, 6beam-655 nm)(週3回照射)を用いた、女性122名の被験者を対象とした観察期間26週間のランダム化試験において⁷⁵⁾、成長期毛の数は、女性において9-beam レーザー照射群は20.2本/cm²(コントロール群2.8本/cm²)、12-beam レーザー照射群は20.6本/cm²(コントロール群3.0本/cm²)と有意に増加していた。また男性でも同様に有意にレーザー照射群の毛髪が増加していた。レーザー照射後の副作用は、照射部皮膚の乾燥が5.1%、癢痒が2.5%、圧痛が1.3%、ひりつきが1.3%、温熱感が1.3%であった。

以上のように、LED および低出力レーザーの発毛効果に関しては、有用性を示す十分な根拠があり、副作用も比較的軽微であることから、適切な機材を使用し行うよう勧めることにする。

ただし、上記の機器は国内ではまだ認可されておらず、用いられる光源の種類、波長、出力は報告によって様々ある。

文献

- 73) Leavitt M, Charles G, Heyman E, et al: HairMax Laser-Comb laser phototherapy device in the treatment of male androgenetic alopecia: A randomized, double-blind, sham device-controlled, multicentre trial, *Clin Drug Investig*, 2009; 29: 283-292.(レベル II)
- 74) Lanzafame RJ, Blanche RR, Bodian AB, Chiacchierini RP, Fernandez-Obregon A, Kazmirek ER: The growth of human Scalp Hair mediated by visible red light laser and LED sources in males, *Lasers Surg Med*, 2013; 45: 487-495.(レベル II)
- 75) Jimenez JJ, Wikramanayake TC, Bergfeld W, et al: Efficacy and safety of low-level laser device in the treatment of male and female pattern hair loss: A multicenter, randomized, sham device-controlled, double-blind study, *Am J Clin Dermatol*, 2014; 15: 115-127.(レベル II)
- 76) Kim H, Choi JW, Kim JY, Shin JW, Lee SJ, Huh CH: Low level light therapy for androgenetic alopecia: A24-weeks, randomized, double blind. Sham device-controlled multicenter trial, *Dermatolog Surg*, 2013; 39: 1177-1183.(レベル II)
- 77) Blum K, Han D, Madigan M, Lohman R, Braverman ER: "Cold" X5 Hair laser used to treat male androgenetic alopecia and hair growth: An controlled pilot study, *BMC Res Notes*, 2014; 7: 103.(レベル III)
- 78) Lanzafame RJ, Blanche RR, Chiacchierini RP, Kazmirek ER, Sklar JA: The growth of human scalp hair in females using visible red light laser and LED sources, *Lasers Surg Med*, 2014; 46: 601-607.(レベル II)

CQ6 : アデノシンの外用は有用か？

推奨度 : B (男性型脱毛症), C1 (女性型脱毛症)

推奨文 : 男性型脱毛症にはアデノシンの外用を行うよう勧める。女性型脱毛症には行ってもよい。

解説 : アデノシンの有用性に関して、男性型脱毛症に対する3件のランダム化比較試験と女性型脱毛症に対する1件のランダム化比較試験が実施されている。

まず男性型脱毛症に関して、0.75%アデノシン配合ローションを用いた、101名の男性被験者を対象とした観察期間6カ月間のランダム化比較試験において、毛髪径・軟毛率・太毛率の中等度改善以上の改善率は、アデノシン配合ローション群は51名中41名(80.4%)、対照群は50名中16名(32.0%)であった⁷⁹⁾。

また、0.75%アデノシン配合ローションを用いた、38名の男性被験者を対象とした観察期間6カ月間のランダム化比較試験において、アデノシン配合ローシ

ン群では対照群と比較して、毛髪径 40 μm 未満の軟毛率が有意に減少 ($P=0.0154$)、毛髪径 60 μm 以上の太毛率が有意に増加 ($P<0.0001$)、さらには頭髪の密度も有意に増加していた ($P=0.0470$)⁸⁰⁾。

さらに、0.75% アデノシン配合ローションと 5% ミノキシジルローションを用いた、94 名の男性被験者を対象とした観察期間 6 カ月間のランダム化比較試験において、病変部の太毛率は両剤群で有意差なく、0.75% アデノシン配合ローションは男性型脱毛症の治療薬として市販されている 5% ミノキシジルローションと同等の有用性があることが示唆された⁸¹⁾。

次いで女性型脱毛症に関して、0.75% アデノシン配合ローションを用いた、30 名の女性被験者を対象とした観察期間 12 カ月間のランダム化比較試験において、成長期毛伸長率と太毛率は、アデノシン含有ローション群で軽度改善以上が 13 名中 11 名 (85%) であり、プラセボ群の 14 名中 5 名 (36%) に比較して有意に改善度が増加していた。成長期毛伸長率と毛髪径 80 μm 以上の太毛率は、使用 6 カ月後、12 カ月後の時点で、アデノシン含有ローション群で有意に増加していた⁸²⁾。

以上のように、アデノシンの発毛効果に関しては、男性に対する有効性を示す十分な根拠があるため、外用療法を行うよう勧める。一方、女性に対する有効性を示す根拠はまだ不足しているが、副作用が軽微な点や女性用の製品が販売されている点も考慮し、外用療法を行ってもよいことにする。

文献

- 79) Watanabe Y, Nagashima T, Hanzawa N, et al: Topical adenosine increases thick hair ratio in Japanese men with androgenetic alopecia, *Int J Cosmet Sci*, 2015; 37: 579-587.(レベル II)
- 80) Iwabuchi T, Ideta R, Ehama R, et al: Topical adenosine increases the proportion of thick hair in Caucasian men with androgenetic alopecia, *J Dermatol*, 2016; 43: 567-570.(レベル II)
- 81) Faghihi G, Iraj F, Rajaei Harandi M, Nilforoushzadeh MA, Askari G: Comparison of the efficacy of topical minoxidil 5% and adenosine 0.75% solutions on male androgenetic alopecia and measuring patient satisfaction rate, *Acta Dermatovenerol Croat*, 2013; 21: 155-159.(レベル II)
- 82) Oura H, Iino M, Nakazawa Y, et al: Adenosine increases anagen hair growth and thick hairs in Japanese women with female pattern hair loss: A pilot, double-blind, randomized, placebo controlled trial, *J Dermatol*, 2008; 35: 763-767.(レベル II)

CQ7: カルプロニウム塩化物の外用は有用か?

推奨度: C1

推奨文: カルプロニウム塩化物の外用を行ってもよい。

解説: カルプロニウム塩化物の有用性に関して、男性型脱毛症に対する 4 件の症例集積研究と 1 件の非ランダム化比較試験が実施されている。被験者の中に女性が含まれている試験はあるが、女性型脱毛症に対する臨床効果を検討した試験は実施されていない。

5% カルプロニウム塩化物を用いた、6 名の男性被験者を対象とした観察期間 1 カ月間の二重盲検非ランダム化比較試験において、6 例中 4 例で脱毛減少あるいは発毛がみられ、有効と判断された。一方、カルプロニウムを含まない偽薬では有効例はなかった⁸³⁾。

10% カルプロニウム塩化物外用薬を用いた、4 名の男性被験者を対象とした観察期間 77 日間から 129 日間の症例集積研究では⁸⁴⁾、4 例中 2 例で脱毛の抑制及び軽度の発毛効果を示し、有効と判断されている。

5% カルプロニウム塩化物外用薬を用いた、5 名の男性被験者を対象とした観察期間 3 から 6 カ月間の症例集積研究において、5 例中 3 例でやや有効との結果が報告されている⁸⁵⁾。

また、1% カルプロニウム塩化物にカシュウチンキ、チクセツニンジンチンキの生薬などを添加した外用薬を用いた、30 名の男性型脱毛症を対象とした観察期間 3 カ月の症例集積研究において、有効以上 20%、やや有効以上 60.0% であった。なお本研究には女性患者も含まれているが、男女比の記載はない⁸⁶⁾。さらに 2% カルプロニウム塩化物に上記の生薬とヒノキチオール等を添加した育毛剤を用いた、75 名の男性被験者及び 11 名の女性被験者を対象とした観察期間 24 週間の症例集積研究において、改善率が男性 26.7%、女性 54.5% であった⁸⁷⁾。

以上のように、カルプロニウム塩化物の外用での有用性は、現段階では十分に実証されていない。しかし、5% カルプロニウム塩化物は長年にわたり保険適応となっており、生薬との合剤を含むわが国での膨大な診療実績を考慮し、行ってもよいことにする。

文献

- 83) 渡辺 靖, 永島敬士: 頭部脂漏に対する Methyl N-trimethyl- γ -aminobutyrate chloride の使用経験, 診療と保険, 1968; 10: 41-44.(レベル V)

- 84) 伊崎正勝, 前田正彦, 坂本政禧: 脱毛症に対する Methyl N-trimethyl- γ -aminobutyrate chloride (略称 MTB) 塗布液の治験, 皮膚と泌尿, 1968; 28: 737-746.(レベル V)
- 85) 樋口謙太郎, 幸田 弘: 脱毛症に対するフロジン液の効果—7施設における臨床効果検討会の報告—, 診療と保険, 1970; 12: 1395-1407.(レベル V)
- 86) 戸田 淨, 太田みどり, 石橋康正ほか: 円形脱毛症を中心とする各種脱毛症に対する DS-4737 の臨床評価, 薬理と治療, 1988; 16: 4721-4729.(レベル III)
- 87) 原田昭太郎, 中山樹一郎, 戸田 淨ほか: 壮年性脱毛を中心とする各種脱毛症に対する DH-3923 の臨床評価—多施設共同オープン試験, 臨床医薬, 2004; 20: 351-376.(レベル III)

CQ8: t-フラバノンの外用は有用か?

推奨度: C1

推奨文: 行ってもよい.

解説: t-フラバノンの有用性に関して, 男性型脱毛症に対する 2 件の非ランダム化比較試験と 1 件のランダム化比較試験が実施されているが, 女性型脱毛症に対する臨床試験は実施されていない.

t-フラバノン配合育毛剤を用いた, 14 名の男性被験者を対象とした観察期間 6 カ月の非ランダム化比較試験において, 毛髪径が増大し, 特に新生毛の毛径平均値が試験開始時と比較して約 20% 増大していた. また, 外用 4 カ月後と 6 カ月後に抜け毛数が有意に減少し (20% 以下), プラセボでは変化がなかった⁸⁸⁾.

また, t-フラバノン配合育毛剤と市販育毛剤 (成分不明) を用いた, 197 名の男性被験者を対象とした観察期間 30 週間の非ランダム化比較試験において, 軽度改善以上の改善率は, t-フラバノン配合育毛剤群は 53.1%, 市販育毛剤群は 34.8%, プラセボ群は 17.9% であり, t-フラバノンと市販育毛剤群ではプラセボ群より有意な改善効果を示した. 毛髪径 40 μ m 以上の硬毛数は, t-フラバノン配合育毛剤群, 市販育毛剤群では増加するものの, プラセボ群では減少した⁸⁹⁾.

さらに, 0.1% および 0.3% t-フラバノン配合育毛剤を用いた, 77 名の男性被験者を対象とした観察期間 30 週間のランダム化比較試験において, 軽度改善以上の改善率は, プラセボ剤群は約 40%, 0.1% t-フラバノン配合育毛剤群は約 75%, 0.3% t-フラバノン配合育毛剤群は約 70% であった⁹⁰⁾. なお, 女性型脱毛症に対する t-フラバノンの有効性を示す信頼性の高い報告はない.

以上のように, 男性型脱毛症に対する t-フラバノンの発毛効果に関しては, 有効性を示す弱い根拠が存在するので, 外用を行ってもよいことにする. 一方, 女性型脱毛症に対する有効性を示す根拠はまだ不足して

いるが, 副作用が軽微な点も考慮し, 行ってもよいことにする.

文献

- 88) 堀田光行, 芋川玄璽: t-フラバノンの育毛効果, アンチエイジングシリーズ 1 (白髪・脱毛・育毛の実際), 2005; 110-112.(レベル III)
- 89) 堀田光行, 芋川玄璽: t-フラバノンの育毛効果, アンチエイジングシリーズ 1 (白髪・脱毛・育毛の実際), 2005; 113-115.(レベル III)
- 90) Nagasawa A, Wakisaka E, Kidena H, et al: t-Flavanone improves the male pattern of hair loss by enhancing hair-anchoring strength: A randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2016; 6: 59-68.(レベル II)

CQ9: サイトプリンおよびペンタデカンの外用は有用か?

推奨度: C1

推奨文: サイトプリン・ペンタデカンの外用を行ってもよい.

解説: サイトプリンの有用性に関して, 男性型脱毛症に対する 1 件のランダム化比較試験が実施されているが, 女性型脱毛症に対する臨床試験は実施されていない. また, ペンタデカンの有用性に関して, 男性型脱毛症に対する 1 件のランダム化比較試験と女性型脱毛症に対する 1 件の症例集積研究が実施されている.

まず男性型脱毛症に関して, 0.5% サイトプリン (CTP) 配合育毛剤を用いた, 43 名の男性被験者を対象とした観察期間 16 週間のランダム化比較試験において, CTP 群では硬毛疎の状態と軟毛の状態に関して, 硬毛疎の状態の改善例は CTP 群 19%, 対照群 5%. 軟毛の状態の改善例は, CTP 群は 14%, 対照群なしであった. 16 週後の脱落毛の総数および直径 40 μ m 以上の毛数は CTP 群, 対照群ともに開始時よりも減少したが, 有意な減少は CTP 群のみに認められた. 16 週後の毛髪所見および頭皮所見の総合的改善度は, 軽度改善以上が CTP 群 30%, 対照群 7% であった⁹¹⁾.

また, 2.5% ペンタデカン酸グリセリド (PDG) 含有育毛剤を用いた, 75 名の男性被験者を対象とした観察期間 24 週間のランダム化比較試験において, やや有効以上の有用率は PDG 群は 76%, 対照群は 32% であり, PDG 群は対照群と比べ有意に高かった⁹²⁾.

次いで女性型脱毛症に関して, 2.5% ペンタデカン酸グリセリド (PDG), 酢酸トコフェロール 0.2% 含有育

毛剤を用いた、33名の女性被験者を対象とした観察期間6カ月の症例集積研究において、毛髪所見を洗髪時等の抜け毛の量、軟毛の発生、軟毛から硬毛への変化と毛髪所見をもとにした総合的な改善度を5段階で評価し、毛髪外径の変化を根元および根元から6cmの部位の毛髪外径および、両者の比から毛髪外径増加率を評価した。毛髪所見をもとにした総合的な改善度評価で軽度改善以上を有効とする有効率は79%、毛髪所見で軽度改善以上の改善率は、洗髪時等の抜け毛量の変化では76%、軟毛の発生は64%、軟毛から硬毛への変化は76%、毛髪外径増加率は4.1%であった⁹³⁾。

以上のように、サイトプリンとペンタデカンの発毛効果に関しては、有効性を示す弱い根拠があるので、副作用が軽微な点も考慮し、これらを含む育毛剤の外用療法を行ってもよいことにする。

文献

- 91) 三嶋 豊, 利谷昭治, 中山秀夫ほか: 6-Benzylaminopurine (CTP) 配合育毛剤のヒトにおける有効性, 皮膚, 1998; 40: 407-414.(レベル II)
- 92) 武田克之, 荒瀬誠治, 渡辺晋一ほか: LHOP 製剤の男性型脱毛症に対する臨床評価試験, 西日皮膚, 1993; 55: 727-734.(レベル II)
- 93) 渡辺 靖, 横山大三郎, 足立邦明: 女性の男性型脱毛症に対するペンタデカン酸グリセリド配合製剤の臨床効果, 皮膚, 1995; 37: 800-806.(レベル V)

CQ10: ケトコナゾールの外用は有用か?

推奨度: C1

推奨文: ケトコナゾールの外用を行ってもよい。

解説: ケトコナゾール外用の有用性に関して、男性型脱毛症に対する1件の非ランダム化比較試験と2件の症例集積研究が実施されているが、女性型脱毛症に対する臨床試験は実施されていない。

まず2%ケトコナゾール (KCZ) シャンプーと市販のシャンプーを用いた、27名の男性被験者を対象とした観察期間21カ月の非ランダム化比較試験において、pilary index (PI) = 成長期毛率 (A%) × 毛髪直径平均値 (D_{μm}) は、2% KCZ 群では使用開始6カ月より増加し、15カ月目以降はプラトーとなった。一方、対照群 (12名) のPI値は時間経過とともに徐々に減少した⁹⁴⁾。

次いで2%ケトコナゾール (KCZ) 含有ローションを用いた、6名の男性被験者を対象とした観察期間10~12カ月の症例集積研究において、皮膚科医による評価で6例中2例で著明な発毛を認めた⁹⁵⁾。

さらに、2% KCZ ローションを用いた、17名の男性被験者を対象とした観察期間6カ月の症例集積研究において、皮膚科医による改善度評価で、脱毛の程度は投与前には高度10例、中等度7例が、治療6カ月後に高度1例、中等度12例、軽度4例に改善した⁹⁶⁾。

また、2% KCZ シャンプーとフィナステリド内服 (1 mg/日) を併用した、10名の男性被験者を対象とした観察期間12カ月の非ランダム化比較試験において、3人の皮膚科医師の診察による毛髪の成長もしくは脱毛程度を5段階で評価したが、フィナステリド内服 (1 mg/日) のみと、2% KCZ シャンプーとフィナステリド内服 (1 mg/日) の併用群で有意差はなかった⁹⁷⁾。

以上のように、男性型脱毛症に対するケトコナゾール外用の発毛効果に関しては、有用性を示す弱い根拠があるので、外用を行ってもよいことにする。一方、女性型脱毛症に対する有効性を示す根拠は未だ不足しているが、副作用が軽微な点も考慮し、同じく行ってもよいことにする。

なお、国内ではケトコナゾールは育毛剤として認可されていない。

文献

- 94) Pierard-Franchimont C, De Doncker P, Cauwenbergh G, Pierard GE: Ketoconazol shampoo; Effect of long-term use in androgenic alopecia. *Dermatology*, 1998; 196: 474-477.(レベル III)
- 95) Inui S, Itami S: Reversal of androgenetic alopecia by topical ketoconazole; Relevance of antiandrogenic activity. *J Dermatol Sci*, 2007; 45: 66-68.(レベル V)
- 96) 前島英樹, 齊藤典充, 向野 哲, 勝岡憲生, 阿部美知子: 壮年性脱毛患者に対するケトコナゾールローション外用の効果に関する検討, 西日本皮膚科, 2007; 69: 182-185.(レベル III)
- 97) Khandpur S, Suman M, Reddy BS: Comparative efficacy of various treatment regimens for androgenetic alopecia in men. *J Dermatol*, 2002; 29: 489-498.(レベル III)

CQ11: かつらの着用は有用か?

推奨度 C1

推奨文: かつら着用を行ってもよい。

解説: かつら着用の有用性に関して、2件の症例集積研究が実施されている⁹⁸⁾⁹⁹⁾。

26名の男性被験者を対象とした、かつら使用前後にアンケート調査を実施した症例集積研究において⁹⁸⁾、患者の quality of life (QOL) や満足度を客観的に示す The Psychological Impact of Assistive Device Scale (PIADS) と visual analog scale (VAS) は、PIADS

において、使用前を0として、使用後はtotal score 30.77, competence 1.25, adaptability 1.167, self-esteem 1.125と有意 ($P < 0.001$, Mann-Whitney U-test) に向上していた。また、PIADSのtotal score, competence, adaptability, self-esteemのいずれも、VASによる満足度の変化に正の相関 ($P < 0.05$, Spearman's rank correlation coefficient) を示した。さらに、PIADSのtotal score, competence, adaptability, self-esteemは、Norwood Hamilton分類による重症度と正の相関 ($P < 0.05$, Spearman's rank correlation coefficient) を示した。かつらの着用による副作用は特に報告されなかった。

20名の女性被験者を対象とした、かつら使用前後にアンケート調査を実施した症例集積研究において⁹⁸⁾、患者のQOLを客観的に示すPIADSは、使用前を0として、使用後はtotal score 32.55, competence 1.221, adaptability 1.242, self-esteem 1.306, と有意 ($P < 0.001$, Mann-Whitney U-test) に向上した。VASにより満足度の変化を調べたが、PIADSの評価項目には関連しなかった。また、PIDASとTajima's scoreによる重症度は関連しなかった。女性被験者では、かつらの使用により重症度に関わらずQOLは向上したが、QOLが向上しても満足度が高まる結果ではなかった。かつらの着用による副作用は特に報告されなかった。

以上より、かつら着用は脱毛症状を改善するものではないが、通常の治療により改善しない場合や、QOLが低下している場合に、行ってもよいことにする。

文献

- 98) Inui S, Inoue T, Itami S: Effect of wig on perceived quality of life level in androgenetic alopecia patients, *J Dermatol*, 2013; 40: 223-225. (レベルV)
- 99) Inui S, Inoue T, Itami S: Effect of hairpieces on perceived quality of life in female pattern hair loss patients: Questionnaire based study, *J Dermatol*, 2013; 40: 671. (レベルV)

CQ12: ビマトプロストおよびラタノプロスト外用は有用か?

推奨度: C2

推奨文: ビマトプロストおよびラタノプロストの外用を行わない方がよい。

解説: 本来、緑内障における眼圧降下目的で使用されてきたプロスタミド F2 α 誘導体のビマトプロスト、類似のプロスタグランジン F2 α 誘導体であるラタノプロストはその睫毛発毛促進効果から、睫毛貧毛薬

としても開発されるに至った¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾。本邦ではビマトプロストが市販されている。男性型脱毛症に対するラタノプロスト外用の有用性に関して、1件のランダム化比較試験が実施されている¹⁰²⁾。

0.1%ラタノプロストを用いた、16名(平均年齢23~35歳, Hamilton分類II~III)の男性被験者を対象とした観察期間24週間のランダム化試験において、プラセボ対照との左右比較による発毛効果の評価により、治療群では50%が改善, 44%が変化なし, 6%が悪化した。また画像解析では、治療群の毛密度が上昇していた¹⁰²⁾。

なお、本邦ではラタノプロストは毛包を作用対象とした外用剤として承認されていない。また、これらの薬剤は広範囲に外用する場合の安全性も確認されておらず、高価であり経済的負担も大きい。

ビマトプロストがヒト頭皮由来毛包の器官培養系にて発毛促進効果を示したこと¹⁰³⁾、睫毛以外にも発毛促進効果を示す可能性は否定できないが、未だ臨床試験による検証は実施されていない。

以上のように、ビマトプロスト・ラタノプロスト外用の有用性は、現時点では十分に実証されているとは言いがたいため、行わない方がよいことにする。

文献

- 100) Curran MP: Bimatoprost: a review of its use in open-angle glaucoma and ocular hypertension, *Drugs Aging*, 2009; 26: 1049-1071. (レベルV)
- 101) Tosti A, Pazzaglia M, Voudouris S, Tosti G: Hypertrichosis of the eyelashes caused by bimatoprost, *J Am Acad Dermatol*, 2004; 51: S149-150. (レベルV)
- 102) Blume-Peytavi U, Lonnfors S, Hillmann K, Garcia Bartels N: A randomized double-blind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0.1% on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 66: 794-800. (レベルII)
- 103) Khidhir KG, Woodward DF, Farjo NP, et al: The prostamide-related glaucoma therapy, bimatoprost, offers a novel approach for treating scalp alopecias, *FASEB J*, 2013; 27: 557-567.

CQ13: 成長因子導入および細胞移植療法は有用か?

推奨度: C2

推奨文: 成長因子導入および細胞移植療法は行わないほうがよい。

解説: 毛誘導能をもつ間葉系細胞の直接移植、あるいはその分泌物を含む培養上清からの生成物などを脱

毛症の罹患部に注入し発毛促進効果を期待する治療が試みられようとしている¹⁰⁴⁾。なかでも脂肪組織由来幹細胞の培養上清由来物質、あるいは platelet rich plasma (PRP) の発毛促進効果について、ランダム化比較試験、症例集積研究が実施されている^{105)~107)}。

しかし、これらの臨床試験の多くは、限られた施設における、倫理委員会の承認を必要とする先進医療の段階にあり、安全性なども含め、その有効性は決して十分に検証されているとはいえない。

以上から成長因子導入・細胞移植療法は今後が期待される治療法ではあるものの、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」などの法規に則って施術する必要のあるものも多く、現時点では広く一般に実施できるとは言い難いため、行わない方がよいことにする。

文献

- 104) McElwee KJ, Shapiro JS: Promising therapies for treating and/or preventing androgenic alopecia, *Skin Therapy Lett*, 2012; 17: 1-4.
- 105) Alves R, Grimalt R: Randomized placebo-controlled, double-blind, half-head study to assess the efficacy of platelet-rich plasma on the treatment of androgenetic alopecia, *Dermatol Surg*, 2016; 42: 491-497.(レベル II)
- 106) Fukuoka H, Suga H: Hair regeneration treatment using adipose-derived stem cell conditioned medium: Follow-up with trichograms, *Eplasty*, 2015; 15: e10.(レベル III~V)

- 107) Shin H, Ryu HH, Kwon O, Park BS, Jo SJ: Clinical use of conditioned media of adipose tissue-derived stem cells in female pattern hair loss: a retrospective case series study, *Int J Dermatol*, 2015; 54: 730-735.(レベル III~V)

CQ14：ミノキシジルの内服は有用か？

推奨度：D

推薦文：ミノキシジルの内服を行うべきではない。

解説：ミノキシジル内服の有用性に関して臨床試験は実施されていない。

ミノキシジルは降圧剤として開発されたが本邦では認可されていない。また、男性型脱毛症に対する治療薬としても認可されている国はない。それにもかかわらず、全身の多毛症を起す副作用があることを根拠に、医師が安易に処方したり、一般人が個人輸入で入手し服用することがあるので、医薬品医療機器等法の観点から問題視されている。

多毛症以外のミノキシジル内服薬の副作用の報告は少なく、内服用製剤の添付文書中の市販後調査欄に、胸痛、心拍数増加、動悸、息切れ、呼吸困難、うっ血性心不全、むくみや体重増加などの重大な心血管系障害が生じるとの記載がある。

以上のように、ミノキシジルの内服療法は、利益と危険性が十分に検証されていないため、男性型脱毛症・女性型脱毛症ともに行わないよう強く勧められる。