

## カレントレビュー

## 1. 内分泌

## a. 多毛症の診断と治療

## Hirsutism—Diagnosis and Treatment

玉 舎 輝 彦

Teruhiko TAMAYA

## はじめに

多毛は思春期における女性がよく気にする問題である。この場合、多くの女性は正常内分泌環境にある。個人個人によって問題として感じる多毛の程度は異なる。また人種によっても毛深さは異なり、日本人女性など蒙古人種は最も毛深くない。白人は毛深く、その多くの女性は多毛についてあきらめているが、その10%の女性は医学的治療を求めにくるとされている<sup>1)</sup>。

内分泌的な異常を伴うものでは男性型多毛症(hirsutism)と多毛症(hypertrichosis)とがあり、2つの鑑別が大切である。多毛症はアンドロゲン非依存性の軟毛の過剰発育であり、非性器外に顕著で、代謝性疾患や投薬(非アンドロゲン性)で起こる。

一方、男性型多毛症はアンドロゲン感受性の高いところに起こる男性型の終毛の過剰増殖であり、アンドロゲン過剰による皮膚徴候である。アンドロゲン感受性のある毛包皮脂腺単位(pi-

loseaceous unit : PSU)を有する身体各部に多毛が起こる。その程度によりスコア化がなされている(図1)<sup>2)</sup>。8点以上を男性型多毛症といい、閉経前の女性の5%にみられるとされている。

## 発毛

ヒトの毛包は3つの型に分けられる。軟毛包は浅く、小さい構造で、軟毛を有し、頭皮、眉毛、まつげ以外の身体各部にみられる。中間毛包は軟毛包より深く、大きい構造をし、上腕、下脚、頭皮のような毛すじに沿った移行部位に生じる。終毛包は、大きい毛包で、厚い濃い毛を生じる。終毛包は頭皮、成人男女の腋窩や恥骨部位や男性の顔・胸にみられる。

毛包は発育相、退行相(毛包の退化)、休止相の毛周期を有し(図2)<sup>3)</sup>、発毛部位やホルモン感受性の違いで異なった周期を有する。例えば頭皮では発育相は3年、休止相は3カ月、顔では発育相は4カ月、休止相は2カ月である。

顔、下腹部、大腿前部、胸部、乳房、恥骨部位、腋窩などの性毛の発育は性ステロイド、内因性の生体リズム、遺伝因子によって変わる<sup>3)</sup>。性毛包と皮脂腺とは機能的単位、PSUを形成し、真皮乳頭が発毛の中心となる。

性毛と皮脂腺の発育にはアンドロゲンが必要

岐阜大学医学部女性生殖器学

〒500-8705 岐阜市司町40

Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University School of Medicine, Tsukasa-cyo 40, Gifu, 500-8705 Japan

**Key words :** Hirsutism · Diagnosis · Treatment

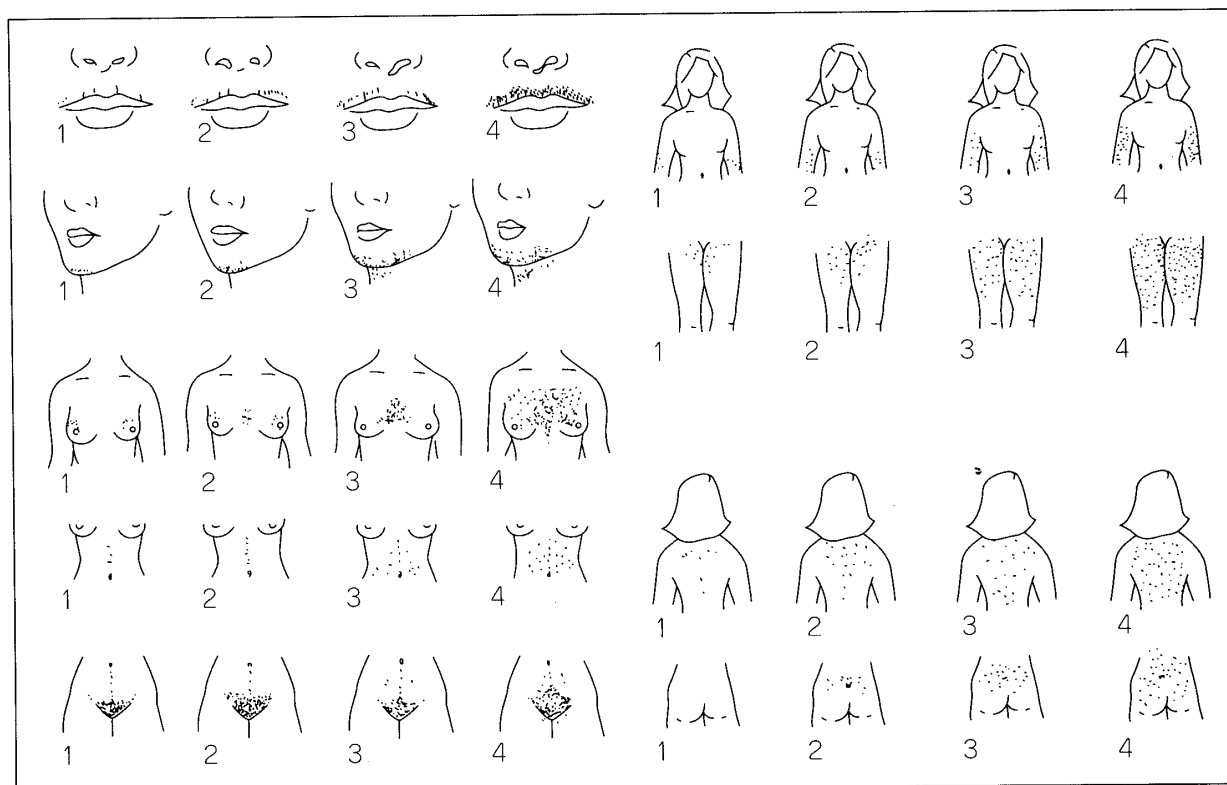


図1 男性型多毛症のスコア化

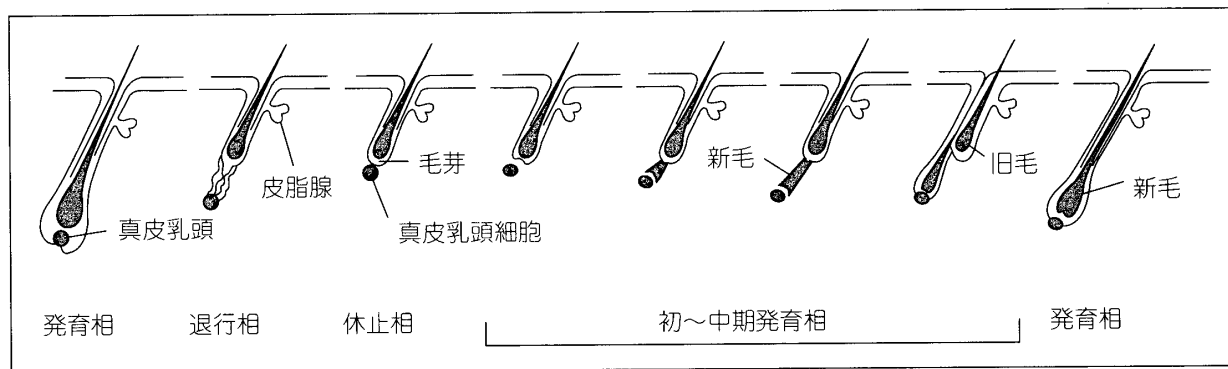


図2 毛包の周期変化

である。女性におけるテストステロンの由来は、25%が副腎から、25%が卵巣から生じる。残りの50~60%は副腎(1/2)と卵巣(1/2)とに由来するアンドロステンジオンと大半が副腎由来であるデヒドロエピアンドロステン(DHEA)から末梢(肝, 脂肪, 皮膚)で、代謝により生じる。

PSUでもDHEAやアンドロステンジオンか

らアンドロゲン(テストステロンやその活性型代謝物ディヒドロテストステロン)やエストロゲンへ変換される。

インスリン様増殖因子(insulin-like growth factor)と相互作用し、アンドロゲンは思春期前の毛包と皮脂腺から成るPSUに作用し、軟毛包を終毛包か、皮脂腺(皮脂腺成分が増殖し、毛が

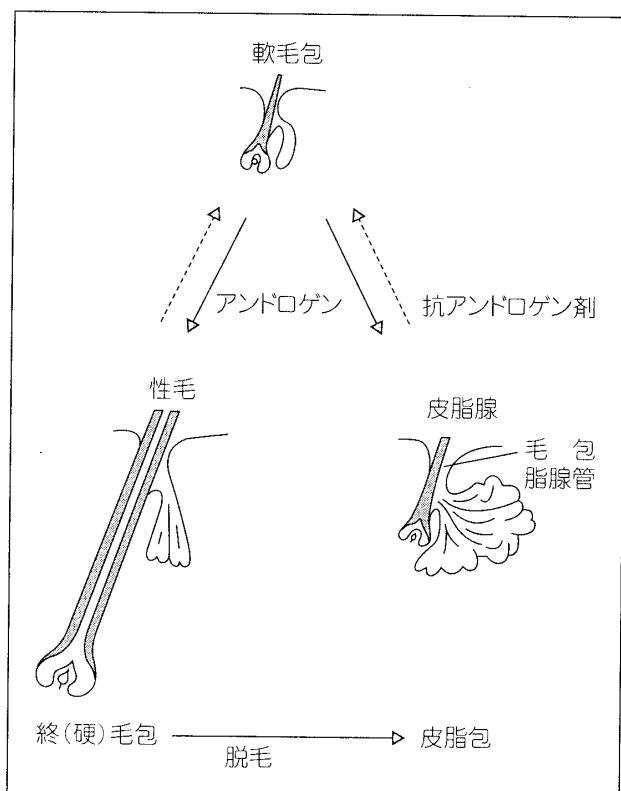


図3 毛包皮脂腺単位 (PSU) のアンドロゲンによる発育

細いまま)に分化する(図3)<sup>4)</sup>。したがって抗アンドロゲン剤はこれを止め、PSUを軟毛状態に戻す。終毛の濃さは、PSUの終毛と軟毛の比による。

アンドロゲンによる脱毛は、終毛包の皮脂包への変化の結果である。

### 男性型多毛症

男性型多毛症は男性化徴候の初期の症状であり、痤瘡(にきび)、月経不順～無月経をみて、漸次、乳房萎縮、女性生殖器萎縮、陰核肥大、男性体型、低音声、禿頭が生じる。これはテストステロン過剰症による。

男性型多毛症のアンドロゲン過剰では、分泌されたテストステロン、アンドロステンジオン、アンドロステンジオール、DHEA、DHEA 硫酸、代謝されたディヒドロテストステロン、アンド

ロスタンジオールが過剰になっている。卵巢腫瘍や副腎腫瘍ではテストステロン、アンドロステンジオンが分泌される。

#### 1) 原因<sup>5)</sup>

生理的

ゴナドトロピン性：思春期、妊娠、閉経、遺伝的

卵巣性

良性アンドロゲン産生卵巣機能亢進

特発性

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)

莢膜細胞増殖症(hyperthecosis)

混合型性腺形成異常症(mixed gonadal dysgenesis)

真性半陰陽

男性化卵巢腫瘍

Sertoli・間質細胞腫瘍(Sertoli細胞腫など)、ステロイド(脂質)細胞腫瘍(Leydig細胞腫など)、黄体腫

副腎性

良性アンドロゲン産生副腎機能亢進

副腎腫瘍、過形成

代謝性疾患

甲状腺機能低下症

晩発皮膚ポルフィリン症

若年性粘液水腫

栄養失調：ストレス、神経性食欲不振症

医原性

非アンドロゲン作用薬：てんかん治療薬(フェニトイン)、サイクロスポリン、アンドロゲン作用薬：テストステロン、タンパク質同化薬(ノルエタンドロロン、エチルエストレノール)、ダナゾール、ノルエチンドロン/ノルゲストレル(高用量)

#### 2) 診断指針

多毛の程度を図1に従ってスコア化し、8点以上が異常とするが、その異常は必ずしも臨床的意義を有しない<sup>6)</sup>。発毛増加が思春期周辺か、最

近の発生か、急速か緩徐な進行かを明らかにする。関係する服薬の有無を答う。

テストステロン(成人女性0.5~0.9ng/ml, 遊離型4.3pg/ml未満)の測定は初期スクリーニングに, 17 $\alpha$ -ヒドロキシプロゲステロンは先天性副腎過形成の晩発型を除外するのに, LH, FSH値はPCOSを除外するのに必要である。しかし, 繰り返しホルモンを測定する臨床的意義は少ない。

①多毛症の発来が思春期前に起こるなら先天性副腎過形成, 小児期Cushing症候群, 卵巣腫瘍が原因である。

②多毛症が急速, 進行性で, 月経異常と核肥大を伴うなら, 腫瘍を疑う。

③男性化徴候とテストステロン上昇を伴うなら, 腫瘍である。良性アンドロゲン産生副腎や卵巣の機能亢進では, 多毛症と軽度のテストステロン上昇がみられる。

④多毛症があっても, 正常月経周期がみられるなら, アンドロゲンは軽度に上昇している。多毛症の女性の大半は良性アンドロゲン産生卵巣機能亢進による。

⑤尿中17-ケトステロイド(17-KS)類は通常副腎アンドロゲン代謝物であり, 多毛症では正常~微量上昇するが, 著明上昇する場合は副腎由来(腫瘍, 過形成)である。

⑥尿中17 $\alpha$ -ヒドロキシコルチコステロド(17-OHCS)値の上昇はCushing症候群, 先天性副腎過形成でみられる。

⑦血中テストステロン値の2ng/ml以上の上昇は男性化徴候と多毛症を示す女性の60%にしかみられない。

⑧アンドロスタンジオールとそのグルクロン酸抱合体は多毛症で10倍以上に上昇する。

### 3) 治療

多毛症の治療は困難であるが, 基本的には,

①アンドロゲン過剰症を抑制し, その結果新生する毛の発育を抑制する, ②除毛, ③共存する

肥満の治療を行う。

まず, 原因を定めて治療を始めねばならない。

多毛症と男性化との鑑別は必要である。非腫瘍性のもは多毛症だけを示すことが多い。男性化には多量のアンドロゲンが必要であり, 多毛症に男性化が伴わないときは, 内分泌疾患とはならない。

多毛症の原因の項で述べた, 副腎腫瘍, 過形成, 男性化卵巣腫瘍には手術療法が適応となる。

生理的なもののうち, 妊娠中に毛深くなるのは, 絨毛性ゴナドトロピン(hCG)が卵巣門細胞を刺激して起こる。この多毛症(顔, 手足)は分娩後(2~6カ月以内)消失する。報告されている妊娠中の高アンドロゲン血症は卵巣由来が多く, hCG刺激による黄体腫, 莢膜ルテイン嚢胞のほか, Sertoli・Leydig細胞腫などがある<sup>7)</sup>。同様に, ゴナドトロピン分泌により思春期, 閉経期に生理的に多毛症が起こることがあるが, 治療の必要性は少ない。

良性アンドロゲン産生副腎機能亢進にはグルココルチコイド薬, 良性アンドロゲン産生卵巣機能亢進には経口避妊薬を投与する。

グルココルチコイド薬のデキサメタゾンで副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌を抑制すると多毛症の改善がみられることがあるが, 毛が軟らかくなるだけのことが多い。

PCOSの場合, その卵巣を楔状切除したり, プレドニゾロンと同時にクロミフェンを投与することにより排卵周期が回復することがあるが, 多毛症は依然として残る。これと同じ臨床像を示す特発性多毛症(卵巣の大きさや構造は正常)でも同じことがいえる。

Mixed gonadal dysgenesisや真性半陰陽では, 患者の治療をするよりも, 患者へ疾患の説明が大切となる。代謝性疾患では, 胸, 背中, 足に細い軟毛(ぜい毛様)がはえる。原因を治療するとこの多毛症は治癒する。医原性のもでは原因となる薬剤の投与を中止する。

その他、せい毛様の毛が新生児の外陰部にしばしば認められる。これは早熟、多毛症などとは関係なく、おむつによる刺激と考えられ、放置しておけばよい。

多毛症の大半は治療し得ないので、具体的な治療法は美容的なものである。すなわち、化学脱毛剤の使用、剃る、切る、抜くなど機械的処理、毛の乳頭の電気分解である。特に上唇の上、顔の側面、あごなどの毛は電気分解によって脱毛するとよい。

#### a) 薬物療法

一般的に毛の成長周期は大変遅く、発毛部位やホルモン感受性により異なり、薬物療法をする場合、12～18カ月続けて行い、その有効性を評価すべきである。

#### ①卵巣性

(1) 経口避妊薬(ピル, エストロゲンとプロゲステンとの合剤経口薬)(社会保険適用外)

中～高用量ピル(月経異常に社会保険適用を有す)は特発性多毛症, PCOS に有効である<sup>8)</sup>。ピルは下垂体黄体化ホルモン(LH)分泌を抑制し, その結果, 卵巣テストステロンの産生を抑制し, また毛包へ直接, 抗アンドロゲン作用も発揮する。また, ピルに含まれるエストロゲンが肝 SHBG 合成を促進し, より多く結合し, テストステロンが不活性化される。

ピルは月経周期を規則正しくし, また避妊を必要とする女性に排卵抑制する利点を有する。

1～2周期ピルを投与すると, 血中テストステロン値(特に遊離型)は低下する。それを確認して, 1年以上ピルを継続投与する。ピルによりアンドロゲンの抑制は数日以内に起こるが, 終毛発育へのアンドロゲン効果抑制は遅く, 9～12カ月以上必要である。そのため, 12～15カ月間ピルを周期投与し, 3カ月間休薬する。

顔, 身体の毛に発育がみられず, しかも存在する終毛が軟化し, 薄くなり, 除毛の必要性がなくなる。これはピルを服用した女性の約50%

に認められ, 約1/3は除毛の必要性がなくなる。近年使用の低用量ピルは, 含むエストロゲンやプロゲステンは低用量化し, 効果が弱く, PCOS の多毛にピルは無効で(10%以下の有効性)<sup>9)</sup>, しかも, インスリン低抗性を悪化するとされている<sup>10)</sup>。

ピルは40歳以上で, 乳癌の家族歴のある女性には投与しない。ピル服用中は高血圧, 糖尿病のチェックを行う。

(2) 酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)(社会保険適用外)

MPA は20～40mg/日(経口)で視床下部・下垂体系の機能を抑制し, 卵巣性テストステロンやエストロゲンを低下させる。多毛の95%に改善がみられるが, 副作用(無月経, 頭痛, 水分貯留, 体重増加, 肝機能異常, 抑うつ)がみられる<sup>11)</sup>。

(3) GnRH アナログ(社会保険適用外)

ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)アナログは下垂体ゴナドトロピン分泌を抑制し, その結果, 卵巣性アンドロゲン産生を抑制する。6カ月以上の投薬は骨塩量減少のリスクとなるので, 投薬/休薬を繰り返さねばならないという問題点がある。そのため, 長期投与する場合にはエストロゲン補充療法が必要となるが多毛の抑制に影響しない<sup>12)</sup>。副腎からもテストステロンやその前駆ステロイドが産生されているため, GnRH アナログの効果は十分に期待できない。PCOS のように, アンドロゲン過剰症が卵巣由来の場合に GnRH アナログは有効と考えられる<sup>13)</sup>。

(4) PCOS の卵巣楔状切除は卵巣性アンドロステロン, テストステロンの低下を起こすが, 発毛は16%にしか抑制されない<sup>14)</sup>。同様に電気凝固による卵巣被膜穴手術は, アンドロゲンの低下を起こす<sup>15)</sup>。

②副腎性/卵巣性混合型: グルココルチコイド薬

グルココルチコイド薬はPCOS(軽症), 特発性多毛症, 遅発性先天性副腎過形成(まれ)に適応となる。

デキサメタゾン 2~4mg/日, 3~4日投与で, 血中テストステロン(遊離型)の正常化をみるなら, 長期投与(0.25~0.5mg/日, 眠前)を続ける。

プレドニゾロン(5~7.5mg, 眠前服用)で, 夜間副腎皮質ホルモン分泌を抑制する方法が通常用いられている(まれに副作用がみられる)。

月経の正常化やアンドロゲンと関係する痤瘡の改善がよくみられるが, 多毛女性の25%にしかな毛の発育は減少しない。ピルとの併用もできる。

### ③抗アンドロゲン薬(社会保険適用外)

(1) スピロラクトン(カリウム保持性利尿薬, 25~100mg/日): アンドロゲン作用をその合成酵素や受容体の段階で阻止する<sup>16)</sup>。肥満や顔に多毛のある女性に6カ月間服用で70~80%が有効である<sup>17)</sup>。電解質検査が必要で, 腎不全や高カリウム血症患者に本剤は適応とならない。高用量で月経異常がくるが避妊する場合にはピルが併用薬となる。

(2) シメチジン(H<sub>2</sub>受容体拮抗薬): アンドロゲン受容体活性を阻害する。1錠(400mg)×2/日, 数カ月の投与で効果がみられる(例: タガメット<sup>®</sup>400mg 錠×2/日)とされるが, 無効の報告もある<sup>18)</sup>。

(3) 酢酸シプロテロン(合成黄体ホルモン薬, 早発思春期に社会保険適用を有す): アンドロゲンと受容体結合部位で拮抗的阻害をする<sup>19)</sup>。50~100mg/日+エストロゲンの順次投与により, 60~90%の有効率がみられる(例: アンドロクール<sup>®</sup>50mg 錠, 1~2錠/日×21日+最後の7日間プレマリン<sup>®</sup>1.25mg 錠/日)。副作用は疲労, 体重増加, 性欲減退, 不正出血, 嘔気嘔吐などであり, エストロゲンを付加すると軽減される<sup>20)</sup>。

(4) フルタミド(オダイン<sup>®</sup>): 非ステロイド

薬で, アンドロゲンと受容体結合部位で拮抗的阻害する[1錠(125mg)×3/日で前立腺癌に適用を有す]。250~500mg/日で, 80%の有効率がみられる<sup>21)</sup>。避妊する場合はピルと併用する。

(5) ケトコナゾール(200mg/日, 抗真菌薬, 日本で未認可): アンドロゲン合成酵素を阻害し, アンドロゲン値を低下させる<sup>22)</sup>。

(6) フィナステライド(5mg/日, 前立腺肥大症, 日本で未認可): 5 $\alpha$ -reductase 活性の抑制をする。服薬6カ月で多毛の改善がみられる<sup>23)</sup>。排卵障害を起こさないため, ピル併用が避妊の目的以外に効果を増強させる。

### ④インスリン感受性増強薬

メトフォルミン(糖尿病薬)は肝のグルコース産生を抑制し, 末梢のグルコース利用を促進させる。PCOSはインスリン抵抗性と高インスリン血症が高頻度にみられ, 耐糖能の低下や2型糖尿病を示すことがある。PCOSの多毛症はメトフォルミン(500~750mg/日)で改善され, インスリンの低下や排卵障害の改善(クロミフェンとの併用で90%)もみられる<sup>24)</sup>。副作用は主に胃腸症状であり, 腎不全患者で致死的乳酸アシドーシスを起こすことがある。トログリタゾンは副作用のため製造中止されている。

### b) 肥満の治療

体重の減少により, インスリン, SHBG, アンドロゲン値が低下し, 排卵障害, 不妊症, 多毛症の改善がみられる<sup>25)</sup>。PCOSの50~60%に肥満がみられる。

## おわりに

多毛症は一般的に日本人女性では訴えが少なく, 多毛と感じるか, 多毛症と診断されるか, さらに諦めるか, 医学的治療を求めるか, などの問題点を含んでいる。

多毛症に対する薬物療法は日本では社会保険適用では認められておらず, 多くの薬物は適用疾患の治療に用い, その副効果に多毛症の治療

が期待できる。

内分泌疾患に伴う場合でも疾患治療が大切であるが、具体的な治療法は美容的なものになる。

#### 文 献

1. Greenblatt RB, Stahl NL. Constitutional hirsutism : Endocrinopathy or genetic course? J Reprod Med 1973 ; 11 : 96—101
2. Ferrimann D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab 1961 ; 21 : 1440—1452
3. Randall VA. Androgens and human hair growth. Clin Endocrinol 1997 ; 40 : 439—457
4. Rosenfield RL. The ovary and female sexual maturation. In Kaplan SA, ed. (2nd ed.) : Clinical Pediatric Endocrinology. Philadelphia ; WB Saunders 1989 ; 259—323
5. 玉舎輝彦. 色素, 発毛の異常. 新女性医学体系 1998 ; 4 : 127—136
6. Barth JH. How hairy are hirsute women? Clin Endocrinol 1997 ; 47 : 255—260
7. McClamrock HD, Adashi EY. Gestational hyperandrogenism. Fertil Steril 1992 ; 57 : 257—274
8. Wiebe RH, Morris CV. Effect of an oral contraceptive on adrenal and ovarian androgenic steroids. Obstet Gynecol 1984 ; 63 : 12—14
9. Rittmaster RS. Medical treatment of androgen dependent hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 1995 ; 80 : 2559—2563
10. Godstland IF, Walton C, Felton C, et al. Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives. J Clin Endocrinol Metab 1992 ; 74 : 64—70
11. Gordon GG, Southern AL, Calanog A, et al. The effect of medroxyprogesterone acetate on androgen metabolism in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1972 ; 35 : 444—447
12. Tiitinen A, Simberg N, Stenman UH, et al. Estrogen replacement does not potentiate gonadotropin-releasing hormone agonist-induced androgen suppression in the treatment of hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 79 : 447—451
13. Morcos RN, Abdul-Malak ME, Shikora E. Treatment of hirsutism with a gonadotropin-releasing hormone agonist 1994 ; 61 ; 427—431
14. Stein I. Duration of fertility following ovarian wedge resection. Stein-Leventhal syndrome. West J Surg Obstet Gynecol 1964 ; 78 : 124—127
15. Armar NA, McGarrigle HHG, Honour JW, et al. Laparoscopic ovarian diathermy in the management of anovulatory infertility in women with polycystic ovaries : endocrine change and clinical outcome. Fertil Steril 1990 ; 53 : 45—49
16. Barth JH, Cherry CA, Wojnarowaka F, et al. Spironolactone is an effective and well tolerated systemic anti-androgen therapy for hirsute women. J Clin Endocrinol Metab 1989 ; 68 : 966—970
17. Rittmaster R. Evaluation and treatment of hirsutism. Infert Reprod Med Clin North Am 1991 ; 2 : 511—545
18. Goldilch IM, Price VH. Treatment of hirsutism with cimetidine Obstet Gynecol 1990 ; 75 : 911—913
19. Jones KR, Katz M, Keyzer C, et al. Effect of cyproterone acetate on rate of hair growth in hirsute females. Br J Dermatol 1981 ; 105 : 695—699
20. Garner PR, Poznanski N. Treatment of severe hirsutism resulting from hyperandrogenism with the reverse sequential cyproterone acetate regimen. J Reprod Med 1984 ; 29 : 232—236
21. Cusan L, Trenblay RR, Dupont A, et al. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism : A randomized controlled trial. Fertil Steril 1995 ; 61 : 281—287
22. Gal M, Orly J, Barr I, et al. Low dose ketoconazole attenuates serum androgen levels in patient with polycystic ovary syndrome and inhibits ovarian steroidogenesis in vitro. Fertil Steril 1994 ; 61 : 823—832
23. Wong L, Morris RS, Chang L, et al. A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women. J Clin Endocrinol Metab 1995 ; 80 : 233—238
24. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, et al. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1998 ; 338 : 1876—1880
25. Futterweit W. An endocrine approach to obesity. In : Simopoulos AP, Vantallie TB, Gullo SP, et al. eds. Obesity : new directions in assessment and management New York ; Charles Press, 1994 ; 96—121

**Abstract**

The excess hair growth is more often observed in the Caucasian than in the Mongolian. Japanese women much less complain of it, yet the necessity of treatment depends upon the individual judgement over the hirsutism scoring after excluding the causative disorders. Hirsutism, androgenic, is differentiated from hypertrichosis, non-androgenic. The causes of excess hair growth are classified as follows ; physiological, ovarian, adrenal, metabolic and iatrogenic. The goal of treatment is to interrupt the steps leading to the increased androgen expression of the pilosebaceous unit, yet mechanical hair removal is practically necessary for cosmetic.

The treatment consists of medical and surgical approaches reducing androgen excess, and weight loss. The medical treatment consists of ovarian targetted drugs (pills, synthetic progestins or GnRH analogues), adrenal targetted drugs (glucocorticoids), anti-androgenic drugs and insulin sensitizers. Those drugs are not approved for the treatment of hirsutism in Japan, being able to be used for the treatment of adapted disorders with coexistent hirsutism. The operative treatment consists of removal of ovarian and adrenal tumors and wedge resection/electrocautery of polycystic ovaries.

---