

# 女性の薄毛とアデノシンによる改善効果\*<sup>1</sup>

江浜 律子\*<sup>2</sup>, 岩瀨 徳郎\*<sup>2</sup>, 飯野 雅人\*<sup>2</sup>,  
中沢 陽介\*<sup>2</sup>, 出田 立郎\*<sup>2</sup>, 辻 善春\*<sup>2</sup>,  
大浦 一\*<sup>3</sup>, 荒瀬 誠治\*<sup>4</sup>, 岸本 治郎\*<sup>2</sup>

株式会社資生堂 リサーチセンター\*<sup>2</sup>, 徳島大学医学部 皮膚科\*<sup>3</sup>,  
徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 皮膚科学\*<sup>4</sup>

最も一般的な女性の薄毛は“female pattern hair loss (FPHL)”に分類され、男性ホルモン依存性脱毛 (androgenetic alopecia : AGA) とは異なる特徴を示す。AGA では頭頂部や前頭部が顕著に薄毛化するのに対し、FPHL ではより広範囲にわたってびまん性に毛髪密度が低下し、髪の生え際の後退は認められない。アデノシンは細った毛髪を太く成長させることにより太い毛の割合(太毛率)を高めて男性における AGA を改善することが示されている。本研究では女性の薄毛改善に対するアデノシンの有効性を検討した。薄毛女性を対象とした 12 カ月間連用試験の結果、アデノシン配合ローション使用群ではプラセボ群に比較して太毛率が有意に高くなった。さらにアデノシンに加えてパナックスジンセンも配合したローションの 6 カ月連用試験の結果、連用前後の比較で毛髪密度の増加が認められた。いずれの試験においても副作用は観察されなかった。以上の結果より、アデノシンは男性のみならず女性の QOL (quality of life) をも改善する安全で効果的な育毛剤として有益であることが示された。

## 1. 緒 言

近年、女性で薄毛や加齢に伴う頭髪の減少や細りを悩みと感じる方が増加している。女性における薄毛の多くは、頭部中央を中心に毛髪密度が減少し、組織学的には一部の毛包の縮小とともに薄毛部における休止期毛の割合が増加することが知られ<sup>1)</sup>、男性の薄毛で広く認められる男性型脱毛 (androgenetic alopecia : AGA) と区別して female pattern hair loss (FPHL) とよばれている。AGA では典型的には進行に伴って前頭部から頭頂部にかけて徐々にヘアラインが後退していくのに対し、FPHL では前頭部のヘアラインは維持されつつ、頭部中

央の毛髪密度がびまん性に低下し、薄毛部位が頭部全体に広がることはまれである<sup>2)</sup>。また FPHL においては、AGA の主な原因である男性ホルモン量増加との相関が認められず、男性ホルモン非依存的な機構の存在が示唆されている<sup>3)</sup>。田島らは、日本人女性の薄毛を詳細に解析し、40 代以降で頭部中央の毛髪密度がびまん性に低下する FPHL が日本人女性においても一般的であることを明らかにした。さらにこの毛髪密度減少は、1 本毛群の割合が増え多本毛群の割合が減少することが主な要因であることが示唆された。また毛髪径の減少、つまり頭髪の細りも観察されたが、AGA で特徴的に認められるうぶ毛様の頭髪の増加はほとんど認められないことも報告している<sup>4)</sup>。

育毛剤の有効成分として知られているミノキシジルは毛包上皮の増殖促進作用を有し、その作用機構の一部である血管内皮増殖因子 (VEGF) の発現亢進において、アデノシンレセプターを活性化することが報告されている<sup>5)</sup>。また、アデノシンを培養毛乳頭細胞に作用させると、VEGF のほかにも線維芽細胞増殖因子 7 (FGF-7)

\*<sup>1</sup> 2010. 3. 26 受付, 2010. 7. 16 採用

\*<sup>2</sup> 〒224-8558 横浜市都筑区早渕 2-2-1 : 2-2-1, Hayabuchi, Tsuzuki-ku, Yokohama 224-8558, Japan

\*<sup>3</sup> 〒770-8503 徳島市蔵本町 3 : 3, Kuramoto, Tokushima 770-8503, Japan

\*<sup>4</sup> 〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15 : 3-18-15, Kuramoto, Tokushima 770-8503, Japan

などの増殖因子の発現が促進されることが明らかになっている<sup>6)</sup>。さらに AGA を呈する日本人男性 102 名を対象に実施したアデノシン含有ローション適用により、対照のニコチン酸アミド配合ローション群に比較して有意な改善が認められている<sup>7)</sup>。

ここでは、日本人女性の薄毛に対するアデノシンの有効性と安全性についての研究結果を報告する。

## 2. 実 験

### 2.1. 被験者と試験デザイン

#### 2.1.1. アデノシンの有効性試験

皮膚科専門医により female-pattern hair loss (FPHL) と診断された 22~53 歳 (平均 38.9 歳) の日本人女性を対象に、プラセボ対照ランダム化二重遮蔽並行群間比較試験によりアデノシンの有効性を評価した。試験内容について予め十分な説明を行い、文書による同意を得た志願者の薄毛スコアを、薄毛の進行に伴い値が増加する 1~6 までの 6 段階のスコア (1 は「薄毛なし」) で表示した基準写真<sup>4)</sup>に基づき 0.5 刻みで判定した。薄毛スコアが 1.5 以上で、内科的疾患を呈していない被験者 30 名を選択し、年齢および薄毛スコアの分布が同等になるよう 15 名ずつ 2 群に分け、それぞれアデノシン 0.75% 含有ローションまたはプラセボローションのいずれか 3 mL を 1 日 2 回、12 カ月間頭皮に適用した。各被験者につき開始時、6 カ月後、12 カ月後の計 3 回、フォトリコグラムによる観察と皮膚科専門医による改善度判定を行った。さらに皮膚科専門医は各被験者の頭皮状態 (紅斑、浮腫、湿疹、脂漏症、落屑など) を観察し、被験者のカルテに記録した。

#### 2.1.2. アデノシンおよびパナックスジンセン配合ローション適用試験

FPHL では毛髪径の減少とともに毛髪密度の低下が大きく寄与することが知られており<sup>1)</sup>、より効果的な育毛剤の開発に向け、アデノシン (0.75%) に加えて医薬部外品の有効成分として認められている発毛促進剤パナックスジンセンも 0.5% 配合した被験ローションによる薄毛改善効果の評価を行った。薄毛の悩みを有する 43~56 歳 (平均 50.3 歳) の日本人女性 37 名を対象に、アデノシンに加えて医薬部外品有効成分として発毛促進効果が知られているパナックスジンセンエキスを配合したローションの連用前後比較試験を実施した。被験ローションは全員 1 日 2 回、6 カ月間毎日頭皮に適用した。各被験者につき適用開始前と適用 6 カ月後に、フォトリコグラムによる観察を行って太毛率および毛髪密度を解析した。

## 2.2. 有効性評価

### 2.2.1. 皮膚科専門医による改善度評価

皮膚科専門医は各被験者について各観察時における薄毛スコアを前述のとおり判定し、経時における薄毛スコアから開始時の値を差し引いた値が、-1.0 以下の場合「改善」、-0.5 の場合「やや改善」、0 の場合「不変」、0.5 の場合「やや悪化」、1.0 以上の場合「悪化」とした。

### 2.2.2. フォトリコグラム

アデノシンの有効性試験では、各観察時において頭部の正中線から右耳または左耳方向に 4 cm 離れた部位の毛髪を約 6 mm 角の範囲で 1 mm 長程度に短く切り、ビデオマイクロスコープ (VHX-100, キーエンス社製) を用いて 30 倍の倍率で観察画像を取得した。アデノシンおよびパナックスジンセン配合ローション適用試験では、頭部の正中線から右耳または左耳方向に 2 cm 離れた部位の毛髪を、同様に短く切り観察画像を取得した。観察視野内の毛髪の本数を数えて、毛髪密度 (本数/cm<sup>2</sup>) を算出した。また、毛髪径が 80 μm 以上の毛髪の本数が観察視野内の毛髪総数に占める割合を「太毛率」として表した。毛髪密度、太毛率とも各経時における各群の平均値±標準偏差で表した。

### 2.2.3. 被験者による自己評価

6 カ月後と 12 カ月後に各被験者は開始前と比較した自分自身の薄毛の状態について、以下の項目についてアンケート票による自己評価を実施した。

- 1) 前頭部、または頭頂部それぞれの薄毛部の範囲の大きさの改善 (5 段階評価)
- 2) 頭髪の外観改善 (7 段階評価)
- 3) 頭髪量の変化 (7 段階評価)
- 4) 脱毛を遅らせる効果 (4 段階評価)
- 5) 前頭部の生え際、頭頂部、全体それぞれに対する満足度 (5 段階評価)
- 6) 薄毛部の毛髪の太さ (5 段階評価)
- 7) 薄毛部の毛髪が伸びる速さ (5 段階評価)
- 8) 薄毛部の毛髪のハリコシの変化 (5 段階評価)

### 2.2.4. 統計解析

プラセボ対照二重遮蔽試験における改善度、および自己評価の群間比較ではマン・ホイットニー U 検定を用いた。フォトリコグラムによる毛髪密度および太毛率の経時変化については対応のある t 検定、群間比較については対応のない t 検定を行った。いずれの検定でも p 値が 0.05 未満であった場合を有意と判定した。アデノシンの有効性試験では、皮膚科専門医による改善度を主要評価項目とした。

### 3. 結 果

#### 3.1. 二重遮蔽法によるアデノシンの有効性試験

試験に参加した被験者 30 名を 15 名ずつに分けた 2 群間で開始時の年齢と薄毛スコア分布に有意差は認められなかった ( $p>0.2$ )。被験ローションの使用開始前に各群から 1 名ずつ、またアデノシン適用群の 1 名が 12 カ月目でそれぞれ個人的な理由により脱落したため、最終的にアデノシン適用群 13 名、プラセボ群 14 名で、有効性の評価を行った。

皮膚科専門医による観察の結果、開始時との薄毛スコアの比較で 12 カ月後にアデノシン適用群で 13 名中 11 名 (84.6%) に「改善」または「やや改善」が認められたのに対し、プラセボ群では 14 名中 5 名 (35.7%) のみであり、両群間の比較によりアデノシン適用群で有意な改善が認められた (Fig.-1)。

太毛率は、開始時に両群間で有意な差は認められなかったが、プラセボ群では 12 カ月間の観察期間中に開始時に比較して有意な低下を示した (Fig.-2, 6 カ月後  $p=0.006$ , 12 カ月後  $p=0.002$ )。一方、アデノシン適用群ではほぼ不変であり、12 カ月の試験終了時の群間比較ではアデノシン適用群で有意に太毛率が高くなった (Fig.-2,  $p=0.041$ )。

被験者による頭皮・頭髮状態の自己評価では、アデノシン適用群はプラセボ群に比較して概して高評価が得られた。特に「外観の変化」、「脱毛を遅らせる効果」、「薄毛部の毛髪のハリコシ」の各項目について、12 カ月後にアデノシン適用群はプラセボ群に比べて有意な改善を感じていることが明らかになった (Fig.-3)。また、「頭

髪量の変化」「脱毛を遅らせる効果」については 6 カ月後でも、アデノシン適用群で有意に改善効果を感じていた (データ示さず)。

また、いずれの被験者においても副作用は認められなかった。

#### 3.2. アデノシンおよびパナックスジンセン配合ローション適用試験

アデノシンに加えて医薬部外品の有効成分として認められている発毛促進剤パナックスジンセンも配合した被験ローションを 6 カ月連用した結果、フォトリコグラムによる解析から、毛髪密度は被験ローション使用開始前の  $161.7 \pm 36.5$  本/cm<sup>2</sup> から  $166.3 \pm 37.6$  本/cm<sup>2</sup> へと有意な増加が認められた。太毛率についても  $36.2 \pm 23.3\%$  から  $38.6 \pm 23.8\%$  へと増加の傾向が認められた (Fig.-4)。Fig.-5 に著効例を示す。また、いずれの被験者においても副作用は認められなかった。

### 4. 考 察

これまでの研究からアデノシンは男性の AGA を改善することが示されている<sup>7)</sup>。その作用機構としてはアデノシンが毛乳頭細胞における FGF-7 などの増殖因子発現を促進することが示されており<sup>6)</sup>、その結果、ヘアマトリックスなどの毛包上皮細胞の増殖を亢進して毛成長を促して、細ってしまった毛髪径を回復、すなわちミニチュア毛の太毛化を促進することで外観を改善すると考えられている。

今回のプラセボ対照ランダム化二重遮蔽並行群間比較試験において、皮膚科専門医の判定によりアデノシンが AGA のみならず FPHL の外観改善にも有効であること

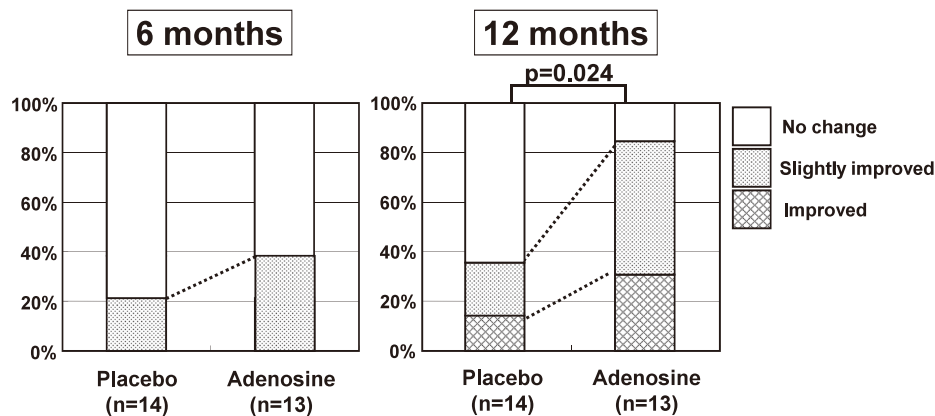


Fig.-1 Dermatologist assessment of female pattern hair loss (FPHL) improvement by adenosine in a double-masked, randomized, placebo-controlled study. Adenosine treated subjects ( $n=13$ ) showed significant improvement at 12 months compared to the placebo-treated subjects ( $n=14$ ).  $p=0.024$ , Mann-Whitney  $U$  test.



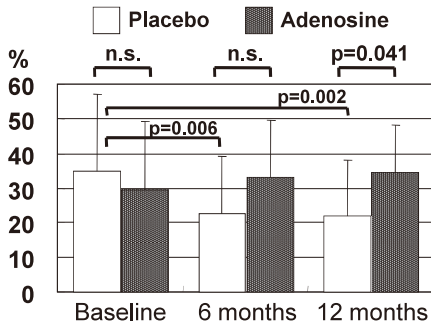


Fig.-2 The change in the thick hair ratio analyzed by phototrichograms.

Thick hair ratio is a ratio in the number of thick hairs defined as 80  $\mu$ m and over in diameter to the total number of hairs in the observed field.

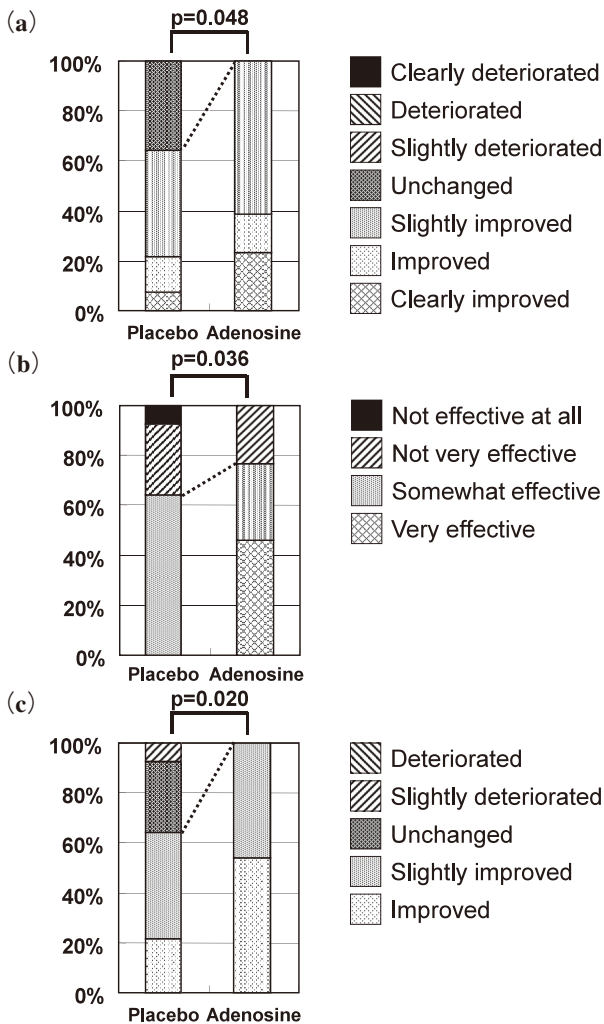


Fig.-3 After 12 months treatment, subjects' self-assessment of (a) change in appearance of hair since the start of the study, (b) effect on slowing down of hair loss since the start of the study, and (c) change in hair rigidity (nature of springy hair) since the start of the study.

が示された。また、被験者のアンケート結果で、「薄毛が改善された」「薄毛の進行が予防された」と感じた被験者がプラセボ群に比較してアデノシン適用群で有意に高く、アデノシンによる薄毛改善効果は被験者自身に認識されるレベルであったと考えられる。

フォトリコグラムによる解析で、プラセボ群では経時で有意に太毛率が低下したが、アデノシン適用群では適用開始 12 カ月後でも明確な太毛率の低下は認められなかった。したがって、太毛率が増加しないまでも、維持されたということはアデノシンによる太毛化の効果であると考えられる。この試験では、アデノシン適用群・プラセボ群いずれの群においても太毛率は 30~40% の範囲であり、田島らの報告<sup>4)</sup>における薄毛者の太毛率 (50~80% 程度) に比較するとかなり低く、もともとの太毛率が比較的低い女性を対象にしていたことがわかる。また、年齢範囲が 22~53 歳 (平均 38.9 歳) と田島らの報告の薄毛者 (40~60 代) より若年であったことから、FPHL の進行が比較的早く、わずか 12 カ月の間にもプラセボ群で太毛率の減少が認められたのではないかと考えられた。

FPHL では男性型脱毛 AGA と同様に薄毛化の進行に伴い毛髪径が減少する<sup>4)</sup>が、頭部中央の毛髪密度がびまん性に低下する点は AGA とは異なる特徴である<sup>1), 2)</sup>。フォトリコグラムによる毛髪密度解析ではアデノシン適用群、プラセボ群とも開始時から 12 カ月後まで 200 本/cm<sup>2</sup> 程度であり、各群の経時変化および群間比較においても明確な変動は認められなかった (データ示さず)。AGA においてもアデノシンの毛髪密度に対する影響は明確に認められておらず、ミニチュア化した毛髪の太毛化が外観の改善に大きく寄与すると考えられている<sup>7)</sup>。今回の試験結果から、FPHL 改善は AGA と同様に主として太毛化の機構により、薄毛の進行に伴う頭髪の細りを防いで、外観的な薄毛の改善に寄与したと考えられる。

しかしながら、FPHL では AGA に比べて休止期毛の増加による毛髪密度の減少の程度がより高いことが報告されており<sup>4)</sup>、全体的な FPHL 改善においては AGA 以上に毛髪密度の増加も重要な要素であると考えられた。そこで、こうした女性の薄毛特有の現象に対応して、医薬部外品有効成分の発毛促進剤であり毛包細胞のアポトーシス抑制作用などを有するパナックスジンセン<sup>8)</sup>をアデノシンとともに配合した頭皮ローションで薄毛改善効果を検討した。6 カ月の連用前後比較で毛髪密度の増加が認められ、太毛率についても増加の傾向が示された (対応のある *t*-test で  $p < 0.1$ )。太毛率に関しては、上記

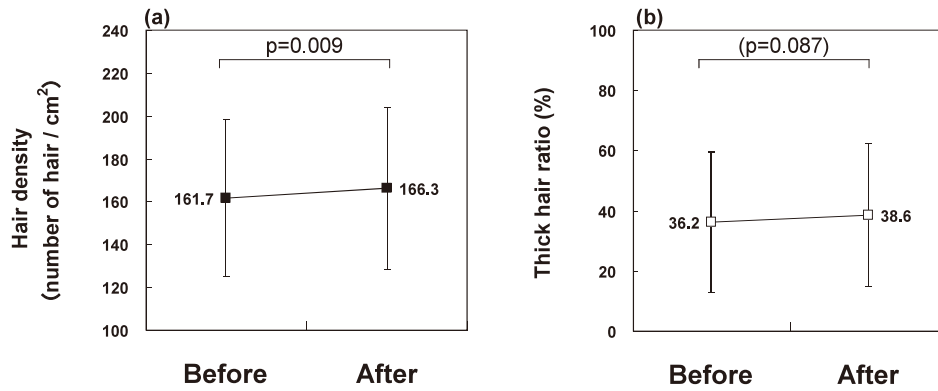


Fig.-4 The comparison of (a) hair density and (b) thick hair ratio between before and after 6 months application period of adenosine and Panax ginseng containing lotion ( $n=37$ ).

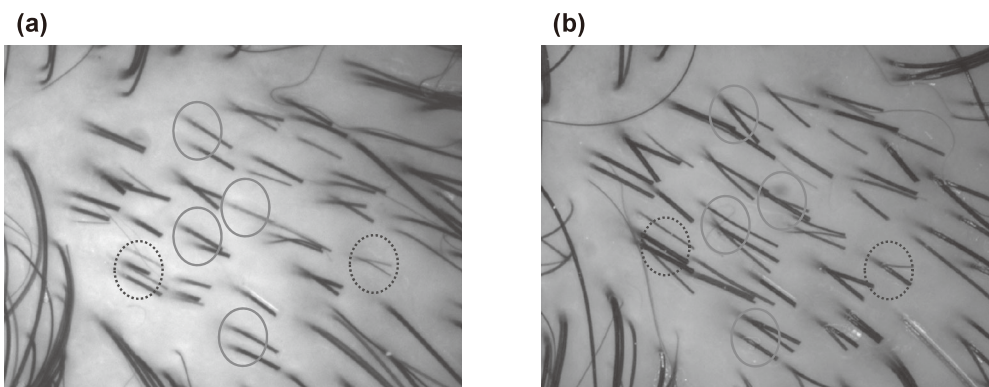


Fig.-5 A representative phototrichogram image of the improved cases : (a) at the start of the study, and (b) after 6 months treatment of adenosine lotion supplemented with Panax ginseng. Circles with continuous line show increased number of hair, and dashed circles show hair with increased thickness.

の二重遮蔽試験のプラセボ群で毛髪密度はほぼ変動しなかったにもかかわらず太毛率が低下し、アデノシン適用群でも低下する太毛率を維持するにとどまったことから、この被験ローションにより薄毛者では明らかに太毛率が増加しないまでも、低下しなかったこと自体で薄毛の進行を抑制する効果があったことが示唆される。

いずれの試験においても副作用は認められず、またその薄毛改善機構は性ホルモンの調節とは直接関連しないと考えられることから、アデノシンは男女を問わず安全に使用できる育毛剤として有用性が高いと考えられる。

## 5. 結 論

アデノシンは AGA のみならず、女性の薄毛 (FPHL) 改善においても有効であり、安全かつ女性使用者に対しても満足度の高い育毛剤として有用性が高いと考えられる。

## 引用文献

- 1) E. A. Olsen, J. Am. Acad. Dermatol., 45, S70-80 (2001)
- 2) E. Ludwig, Br. J. Dermatol., 97, 247-254 (1977)
- 3) M. P. Birch, H. Lashen, S. Agarwal, A. G. Messenger, Br. J. Dermatol., 154, 85-89 (2006)
- 4) M. Tajima, C. Hamada, T. Arai, M. Miyazawa, R. Shibata, A. Ishino, J. Dermatol. Sci., 45, 93-103 (2007)
- 5) M. Li, A. Marubayashi, Y. Nakaya, K. Fukui, S. Arase, J. Invest. Dermatol., 117, 1594-1600 (2001)
- 6) M. Iino, R. Ehama, Y. Nakazawa, T. Iwabuchi, M. Ogo, M. Tajima, S. Arase, J. Invest. Dermatol., 127, 1318-1325 (2007)
- 7) 渡辺 靖, 永島敬士, 半澤範朗, 尾郷正志, 石野章博, 中沢陽介, 植村雅明, 田島正裕, 日本皮膚科学会雑誌, 115, 57 (2005)
- 8) S. H. Kim, K. S. Jeong, S. Y. Ryu, T. H. Kim, In Vivo, 12, 219-222 (1998)

## Characteristic Features of Female Pattern Hair Loss and the Improvement by Adenosine<sup>\*1</sup>

Ritsuko Ehama<sup>\*2</sup>, Tokuro Iwabuchi<sup>\*2</sup>, Masato Iino<sup>\*2</sup>, Yosuke Nakazawa<sup>\*2</sup>,  
Ritsuro Ideta<sup>\*2</sup>, Yoshiharu Tsuji<sup>\*2</sup>, Hajimu Oura<sup>\*3</sup>, Seiji Arase<sup>\*4</sup>, Jiro Kishimoto<sup>\*2</sup>

Shiseido Research Center<sup>\*2</sup>, Department of Dermatology, School of Medicine<sup>\*3</sup>,  
Institute of Health Biosciences<sup>\*4</sup>, University of Tokushima

Most common hair loss in women is classified as “female pattern hair loss (FPHL)”, and it is distinguished from androgenetic alopecia (AGA) in men. The fronto-temporal recession is typical and prominent in AGA, whereas FPHL is characterized by a diffuse reduction in hair density in the wider area of central scalp and the frontal hairline is usually preserved. Adenosine has been shown to be effective in thickening hair shafts and improve the condition in AGA in men. Here we studied the efficacy of adenosine treatment to improve hair loss in women. After 12 months’ application of lotion containing adenosine, significant increase in the thick hair ratio was observed as compared with a placebo control. Furthermore, adenosine lotion supplemented with Panax ginseng increased in hair density and thick hair ratio in 6 months’ use as compared with before use. No adverse effects were encountered during the trials. These data suggest adenosine is valuable as a safe and effective hair-growth promoting ingredient to improve the quality of life (QOL) for women as well as for men.

**Key words :** adenosine, female-pattern hair loss, FPHL, woman, hair loss, AGA, thick hair ratio, hair density, hair growth, lotion