

## ミノキシジル

帝京大学医学部薬理学 中木敏夫

ミノキシジルは 1965 年に降圧薬として開発されました。降圧薬として米国では承認されていますが、本邦ではされていません。降圧薬として作用するためにはミノキシジルが肝硫酸化酵素によって硫酸基が結合する必要があるので、ミノキシジルはプロドラッグです。ミノキシジルが生体内で代謝を受けて生じた活性代謝物が ATP-感受性 K チャンネルを活性化することにより、細胞形質膜が過分極し、血管平滑筋が弛緩します。この結果血圧が低下します。ミノキシジルの血管拡張作用は動脈に主として作用し、静脈には作用しません。そのため、動脈側で増えた血流量は静脈で緩衝されることなくそのまま静脈環流量として心臓にもどってきますので心拍出量が著明に（通常の数倍）増加します。これに見合うだけの酸素供給がない場合には、狭心症発作を起こします。皮膚、骨格筋、消化管、心臓の血管は良く拡張するが、脳血管は余り拡張しません。ミノキシジルによって血圧が急激に低下すると、反射的に交感神経系が活性化されますから、このことも心収縮力と心拍出量が増加する要因になります。

降圧薬として使用した患者に、多毛という副作用が生じることがわかっていました。顔、背部、腕あるいは足に多毛が生じ、この作用機序については、ATP-感受性 K チャンネルを活性化すること、およびその結果生じる局所の血流の増加と説明されています。この副作用を主作用として承認を取ったのが今話題になっている発毛薬（商品名リアップ）です。しかし、ミノキシジルはプロドラッグですから、代謝される必要があります。ミノキシジルを局所投与しても、遠隔部位には発毛を見ないことから、（1）肝臓における代謝は重要ではないか、もしくは（2）肝臓による代謝物と局所投与したミノキシジルの相乗作用が必要かということになると思います。いずれにせよ、発毛作用の機序は良く分かっていないのです。局所に適応した患者の中には狭心発作を起こす人もいることにより、たとえ局所投与であっても吸収されて肝臓で代謝されていることが分かります。

米国の臨床試験において、ミノキシジルの著明な効果があったのはわずかに 0.7%の患者で、中程度もしくは僅かな効果があった患者は約 30%でした。すなわち、全く効果がなかった患者が約 70%もいたということになります。特に効果が期待できるのは、40 歳以下で、禿歴は 10 年未満であり、禿面積は直径 10cm 以下の患者であることが分かっています。女性の方がよく反応します。現在我が国で多くの方が試みていると思いま

すが、使用してから 8 ヶ月後に再び青春の頭髪を取り戻せる幸運な人は約 3 割であり、残りの 7 割の人は大きな失望を味わうことに終わるものと推定できます。さて、どうなることでしょうか。

ところで抗癌薬の副作用のひとつに脱毛があります。また、痛風発作の治療薬のコルヒチンの副作用の一つに脱毛があります。これらの脱毛にミノキシジルは効くのでしょうか。まず、これらの薬による脱毛のメカニズムについて考えてみます。抗癌薬は細胞周期に作用して増殖を阻害し、コルヒチンは微小管の機能を阻害することにより白血球の遊走を阻害することが痛風発作に有効な理由ですが、微小管は細胞分裂の際にも働きますので、結局コルヒチンも細胞増殖を阻害し、脱毛をきたすことになります。一方、ミノキシジルの発毛機序は今のところ、その K チャンネル活性化に基づく血管拡張作用とされています。したがって、ミノキシジルが毛根の細胞周期を直接活性化するのではない限りは、抗癌薬やコルヒチンの脱毛に有効である可能性は極めて低いと推定できます。