

# 抗がん剤投与による副作用軽減，化学療法誘発性脱毛予防 —新たな頭部冷却キャップによる 抗がん剤による頭髪脱毛予防への検証—

河野範男<sup>1</sup> 竹村真寿美<sup>2</sup> マクレラン明以子<sup>3</sup> 田中真理子<sup>3</sup>  
菱田昌代<sup>3</sup> 竹内奈津子<sup>4</sup> 吉村慶子<sup>1</sup>

大阪済生会中津病院 乳腺外科<sup>1</sup> たけ鍼灸院<sup>2</sup> 神戸海星病院 看護部<sup>3</sup> 大阪済生会中津病院 看護部<sup>4</sup>

## 抄録

乳がんの生存率向上に殺細胞性抗がん剤（以下抗がん剤）が果たした役割は大きい。近年さらに分子標的薬，免疫チェックポイント製剤さらに抗体薬物複合体など新たな治療薬が次々と登場しつつある中でも，抗がん剤治療はがん治療戦略の中心をなしている。抗がん剤投与に伴う合併症対策は支持療法の発達で時に重篤な状態となる副作用が軽減され，多くの症例で計画された投与量が達成され奏効率，生存率の向上に寄与している。ところが乳がんに対する抗がん剤治療ではほぼ必発の脱毛に対しては有効な予防法がなかった。近年ようやく化学療法誘発性脱毛（chemotherapy-induced alopecia: CIA）に対し頭部冷却が有効であることがある程度証明されてはいるが，予防効果は限定的であり，機器が高価であることから費用面で患者負担が大きく，すべて患者がその恩恵に浴することができてはいない。そこで，廉価で日本人頭部形態に適した頭部圧迫を意識した冷却Cap開発を試み，希望者に試着し良好な結果が得られたので考察と今後の展開を報告する。

## 緒言

日米欧によるヒトゲノム解析は2003年に解読終了しがん治療戦略は2019年当時のアメリカ合衆国オバマ大統領の米国一般教書演説 Precision Medicine Initiativeにおいてがん患者一人ひとりのゲノムの特性に応じた，最適な治療を実現するとする施策が述べられ，癌の遺伝子異常あるいは特定の分子に対する治療薬の開発が加速度的に高まり現在も進行中である。乳がんにおいては当初予後不良マーカーであったHER2蛋白陽性症例は，HER2抗体trastuzumabの出現によりHER2陽性乳がんの予後が劇的に改善されたことからその後の乳がん治療に多数の分子標的剤が登場する突破口となった<sup>1)</sup>。近年の癌生存率向上はそれら分子標的薬など新規薬剤による全身療法の発展が寄与するところである。

古い歴史を持つ抗がん剤は抗体薬物複合体のペイロードとして，また新規分子標的薬のパートナー薬として

使用され現在でも全身療法の中心を担っている。

抗がん剤の治療効果は計画された抗がん剤投与量がほぼ達成された症例は副作用などにより計画投与量が十分投与されなかった症例に比べ予後において良好であることが証明されている<sup>2,3)</sup>。抗がん剤投与に伴う発熱性好中球減少症，嘔気，嘔吐などの副作用が種々支持療法の進歩により多くの症例で計画された抗がん剤投与量が達成されるようになったことも，近年多くのがん種で予後改善に寄与していると考えられる<sup>4-6)</sup>。しかしながら抗がん剤副作用の中で，化学療法誘発性脱毛（chemotherapy-induced alopecia: CIA）はlife threateningでなく，抗がん剤終了後個人差は大きいものの時間経過とともに発毛が認められることからあまり注目されてこなかったが，精神的負担，well-beingの観点によるアピアレンスケアの浸透とともに重要視されてその対策に関心が寄せられてきている。近年海外で開発されたCIA予防のための頭部冷却装置

は、欧米人対象の試験のみならず日本人でもその有効性が検証されており、日本人は海外報告より本装置による脱毛予防効果は低いものの重篤な副作用は無く効果は安全性を含めある程度証明されている<sup>7-10)</sup>。現在、わが国では本装置使用によるCIA予防は医療サービスとして認められてはいるが保険適応されておらず混合診療には当たらないが、自己負担で別途請求されている。本機器を用いたCIA予防費用は自費でSNS上では施設により多少の差はあるものの初回費用約10万円、冷却回数ごと約1万5千円と高額で、多くの方々に広く利用され、その恩恵に浴するには大きな障害となっている。そこで廉価で化学療法誘発性脱毛に対し日本人の頭蓋形状に即した鉢巻状に圧迫する頭部圧迫冷却キャップを共同著者竹村に製作依頼し試作したものを3名に試験的に使用した結果を報告する。

### 対 象

試作品使用にあたり事前にCIA予防に対する頭部冷却の要点を以下説明し了解を得た。CIA予防のための頭部冷却の試みは1970年代より行われていてある程度有効性は証明されている。本品は基本的に日本人に合わせ一部改良されてはいるがほぼ同じコンセプトで試作された冷却Capで、CIA予防効果を確認するための試験であること、試作品によるCIA予防効果と安全性は検証されていないが、先行する医療機器として認められている頭部冷却装置では重篤な副作用は報告されていない。上記説明に対し本試験の趣旨を理解され、積極的に本試作品試着を希望された乳癌化学療法施行症例3例に対して行った。

(3名は連続する無作為抗がん剤投与候補者で本試験を提示したところ全員試着を積極的に希望された。)

### 方 法

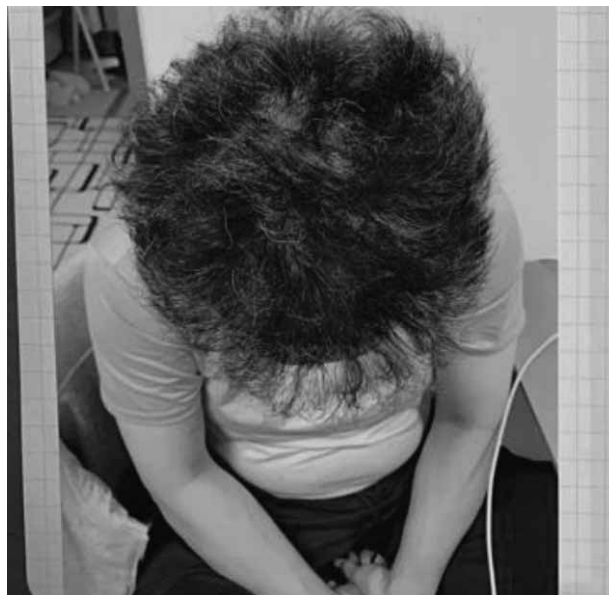
化学療法30分前に装着 cooling開始 化学療法中 Cooling継続 化学療法終了後60分以上装着した。ゲル状の冷却剤は30分毎に交換した。

### 結 果

効果判定はCTCAE v5.0で判定した。Grade 0 ほぼ脱毛なし、Grade 1 遠くからではわからないが近くで見るとわかる50%未満の脱毛、Grade 2 他人にも容易にわかる50%以上の脱毛、かつらやヘヤーピースが必要を判定基準とした<sup>11)</sup>。

### 症 例

1) 図1 55歳 4Q エリブリン (ハラベン®) 1.4 mg/m<sup>2</sup> 2投1休 直後 4Q終了時 ほぼ100%毛髪は維持されている  
投与後 Grade 0



2) 図2 58歳 Dose dence エピルビシン (ddEC 90mg/600mg/m<sup>2</sup>) 4Q後 パクリタキセル80mg/m<sup>2</sup> 毎週投与 x 12 投与直後  
投与後 Grade 1



3) 図3 60歳 Dose dence エピルピシシ (ddEC 90mg/600mg/m<sup>2</sup>) 4 Q後 パクリタキセル80mg/m<sup>2</sup> 毎週投与 x 12 投与直後 ddEC X4 投与直後 投与後 Grade 2



試作した本冷却帽は3例で使用し軽度の頭重感等は認められたが重篤な副作用なくある程度の効果が認められ試着者の感想も良好であったため次のステップとして症例を重ね検証する価値があると考えられ、さらに20例ほどで有効性を検証する予定である。

### 考 察

CIAは乳がん患者にとって精神的にも社会的にも多くの負担となる女性の身体的イメージを損なう副作用である<sup>12,13</sup>。抗がん剤投与を必要とする乳がん患者のうちCIAの副作用があるため抗がん剤治療を避け他の療法を求め最良の治療ができない場合も報告されており<sup>14</sup>そのような症例にCIA予防が行えることにより的確な抗がん剤治療を提供できる生存率向上の一助になると考えられる。

CIAのリスクは抗がん剤の投与量投与期間種類により異なるが乳がんで頻用されるpaclitaxelなど微小管阻害薬はCIA80%以上、doxorubicineなどトポイソメラーゼ阻害薬60-100%、cyclophosphamideなどのアルキル化剤では60%を超えるとされ、乳がん治療に使用される抗がん剤ではCIAはほぼ避けられない副作用である<sup>15</sup>。日本人を対象としたPaxman Hair Loss Prevention Systemを頭部冷却装置として用いたHOPE試験はAC (doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup> + cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>)あるいはTC (docetaxel : DTX 75mg/m<sup>2</sup> + cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>) 4サイクルがなされた時点で冷却しないコントロール

群では100%ほぼ完全脱毛状態であった一方冷却グループ群では脱毛予防効果ありと判断されたGrade 0, 1は<sup>11</sup>26.7% (8/30)に認めるものの欧米に比べ予防効果は低かった。しかし12週後の頭髪復帰状態は冷却グループがはるかに良好であり、さらに頭部冷却による副作用は軽微であったと報告されている<sup>9</sup>。Ohsumi Sらは同様のCoolig systemを用いて日本人へのCIA予防効果を検証している。対象の抗がん剤治療は主にTC (DTX + CPM) × 4, AC or EC × 4 followed by (f/b) taxane × 4が投与されており予定された投与量を終了された後の1カ月の状況はTCおよびAC f/b taxan 完遂群両群ともに60%を超える高度の脱毛率でありCooling systemによる脱毛予防効果は日本人では欧米に比べ限定的であるが同様に顕著な副作用は認めていない<sup>10</sup>。

Coolingによる脱毛効果は冷却による血管の収縮により頭皮への血流量減少による抗がん剤の毛根への流入量減少とともに毛包の代謝低下による抗がん剤によるダメージを低下させることによる<sup>15,16</sup>。前臨床では毛根の細胞周期をG0/G1に留めHeat shock protein 70 (HSP 70)の産生により毛根細胞をストレスから保護しアポトーシスの減少させることが示されている<sup>17</sup>。

頭部冷却によるCIA予防への試みは古く1970年代始まり<sup>18</sup>長い間海外では"Penguin Cold Cap,"が使用されていた<sup>19,22</sup>。同capは有効な冷却温度を保つため30分毎の冷却剤の交換が必要で現場は煩雑であったが英国のビールサーバーメーカーPaxman Coolers社が開発したPaxman Hair Loss Prevention SystemとスウェーデンのDignitana社製冷却装置DigniCapはともに冷却剤を循環させて低温保持のため数10分毎に冷却剤を交換する手間が省かれており米国、FDAでは2015年承認されている。我が国では2019年3月にPaxman Hair Loss Prevention Systemが国内で初めて医療機器として承認されてDigniCapは2020年3月に同じく承認されているがともに保険適応になく医療サービスとして提供されている。現在この2つの機器の導入施設は限られておりさらに費用が高額であるとともにその効果も良好とされる頭髪の温存率も50%を超えることはなく限定的であることから費用に見合った効果とはいえない。そこでより廉価で同等の効果が得られ、日本人頭部形状に適応でき頭部を圧迫することにより血流を抑えつつ冷却する冷却Capを試作したところある程度効果が得られた。次のステップで

ある日本人に適した冷却Cap実用化に向け症例の集積を行い、本Cooling Capが医療サービスとして多くの乳がん抗がん剤治療患者のwell-being向上に寄与したいと考えている。

本報告に関し全員開示すべき利益相反はない

### 文 献

- 1) Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al: Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31Clin Oncol. 2011 Sep 1; 29(25): 3366-73. doi: 10.1200/JCO.2011.35.0868. Epub 2011 Jul 18.
- 2) Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al: Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. N Engl J Med 1995 332(14): 901-906. 10.1056/nejm199504063321401
- 3) Zhang L, Yu Q, Wu XC, et al: Impact of chemotherapy relative dose intensity on cause-specific and overall survival for stage I-III breast cancer: ER+/PR+, HER2- vs. triple-negative Breast Cancer Res Treat. 2018 May; 169(1): 175-187. doi: 10.1007/s10549-017-4646-1. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29368311
- 4) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005 365(9472): 1687-1717. 10.1016/s0140-6736(05)66544-0 [PubMed: 15894097]
- 5) Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, et al: Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 1997 89(22): 1673-1682 [PubMed: 9390536]
- 6) Mansour EG, Gray R, Shatila AH, et al: Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: ten-year analysis-an intergroup study. J Clin Oncol 1998 16(11): 3486-3492 [PubMed: 9817265]
- 7) Breed W, van den Hurk C, Peerbooms M. Presentation, impact and prevention of chemotherapy-induced hair loss: scalp cooling potentials and limitations. Expert Rev Dermatol. 2011 6: 109-125.
- 8) 日本がんサポーターブケア学会：がん患者におけるヘアレスケアガイドライン 2021 金原出版
- 9) Kinoshita T, Nakayama T, Fukuma E, et al: Efficacy of scalp cooling in preventing and recovering from chemotherapy-induced alopecia in breast cancer patients: The HOPE study Front. Oncol. 2019 06 August Volume 9: 1-9
- 10) Ohsumi S, Kiyoto S, Takahashi M, et al: Scalp cooling for hair loss prevention in female Japanese breast cancer patients receiving (neo) adjuvant chemotherapy Support Care Cancer 2021 29: 437-443
- 11) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 日本語版 CTCAEv5J\_20220901\_v25\_1.pdf (jcog.jp)
- 12) Hesketh PJ, Batchelor D, Golant M, et al: Chemotherapy-induced alopecia: psychosocial impact and therapeutic approaches. Support Care Cancer. 2004 12(8) 543-549.
- 13) van den Hurk CJ, Mols F, Vingerhoets AJ, et al: Impact of alopecia and scalp cooling on the well-being of breast cancer patients. Psychooncology. 2010; 19(7): 701-709
- 14) Tierney AJ, Taylor J, Closs SJ. Knowledge, expectations and experiences of patients receiving chemotherapy for breast cancer. Scand J Caring Sci. 1992 6:75-80. doi: 10.1111/j.1471-6712.1992.tb00128.x
- 15) Katsimbri P, Bamias A, Pavlidis N: Prevention of chemotherapy-induced alopecia using an effective scalp cooling system. Eur J Cancer 2000 36: 766-771
- 16) Lemenager M, Lecomte S, Bonneterre ME, et al: Effectiveness of cold cap in the prevention of docetaxel-induced alopecia. Eur J Cancer 1997 33: 297-300
- 17) Chen, L.; Xu, Y.; Ye, X.: Low temperature mitigating the paclitaxel-induced damages in mouse cell and hair follicle model. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2022, 603, 94-101
- 18) Dean J C, Salmon S E, Griffith K S Prevention of doxorubicin-induced hair loss with scalp hypothermia N Engl J Med 1979 Dec 27; 301(26): 1427-9 doi: 10.1056/NEJM197912273012605
- 19) Katsimbri P, Bamias A, Pavlidis N: Prevention of chemotherapy-induced alopecia using an effective scalp cooling system. Eur J Cancer 2000 36: 766-771
- 20) Lemenager M, Lecomte S, Bonneterre ME, et al: Effectiveness of cold cap in the prevention of docetaxel-induced alopecia. Eur J Cancer 1997 33: 297-300



- 21) Lemenager M, Genouville C, Bessa EH, et al:  
Docetaxel-induced alopecia can be prevented. *Lancet*  
1995 346: 371-372
- 22) Peck HJ, Mitchell H, Stewart AL: Evaluating the  
efficacy of scalp cooling using the Penguin Cold  
Cap system to reduce alopecia in patients undergo-  
ing chemotherapy for breast cancer. *Eur J Oncol*  
*Nurs* 2000 4: 246-248

## Reduction of side effects of anticancer-drugs, prevention of chemotherapy-induced hair loss - Verification of prevention of hair loss by anticancer drugs using a new head cooling cap -

Norio Kohno<sup>1</sup>, Masumi Takemura<sup>2</sup>, Meiko McClellan<sup>3</sup>, Mariko Tanaka<sup>3</sup>  
Masayo Hishida<sup>3</sup>, Natsuko Takeuchi<sup>4</sup>, Keiko Yoshimura<sup>1</sup>

Department of Breast Surgery Saiseikai Nakatsu Hospital Osaka<sup>1</sup>, Take Acupuncture clinic<sup>2</sup>  
Department of Nursing Kobe Kaisei Hospital<sup>3</sup>, Department of Nursing Saiseikai Nakatsu Hospital Osaka<sup>4</sup>

### Abstract

Cytocidal anticancer drugs have played a major role in improving the survival rate of patient with breast cancer. In recent years, new therapeutic drugs such as molecular targeted drugs, immune check-point agents, and antibody-drug conjugates have appeared one after another. Even as cancer treatment continues to advance, cytocidal anticancer drug treatment still remains the center of cancer treatment strategies. The development of supportive care to prevent complications associated with cytocidal anticancer drug administration has reduced serious side effects, achieved the planned dosage in many cases, and contributed to improved response rates and survival rates.

However, there was no effective preventive method for the hair loss that almost inevitably occurs during anticancer drug treatment for breast cancer. In recent years, it has finally been proven to some extent that head cooling is effective against chemotherapy-induced alopecia (CIA), but in Japanese women, its preventive effect is limited, and the equipment is expensive, making it difficult to use in terms of cost. The burden on patients is heavy, and not all patients are able to benefit from it. Therefore, we attempted to develop a cap for preventing hair loss that is inexpensive, suitable for Japanese women and can be used frequently. We tried it on people who wanted it and found good results, so we will report on our thoughts and future developments.