

連載 ❖化学療法副作用対策❖

# CAP療法による脱毛とその対策

---

東京女子医科大学産婦人科 助教授

滝沢 憲

---

---

滝沢 憲：CAP療法による脱毛とその対策

癌治療と宿主 3：203-210, 1991

メディカルレビュー社

## ❖化学療法の副作用対策❖

## CAP 療法による脱毛とその対策

東京女子医科大学産婦人科 助教授

たきざわ けん  
滝沢 憲

## はじめに

婦人科癌化学療法で繁用される CAP 療法は卵巣癌にきわめて有用で、患者の予後改善に寄与していることは論をまたない。しかしながら、抗療剤は同時に副作用も引き起こす。CAP 療法では、3 剤に共通な骨髄障害のほか、CDDP の腎障害、消化管障害、doxorubicin の心障害が有名で、これらを克服するため、さまざまな工夫がなされてきた。さて、治癒に導くためには多少のことは致し方ないとする考えではなく、患者の quality of life を重視するようになると、脱毛に対する対策も重要な課題になってきた。脱毛は一時的であり、また可逆的なものであるとの認識から、従前は甘んじて我慢しなければならぬとされてきた。しかし、当科看護婦のアンケート調査によれば、女性患者にとって脱毛は、嘔吐、悪心について第 3 位に嫌悪すべき副作用とされており、脱毛のために自室に引き込み、面会も避けるという結果も得られている。

本稿では、頭皮毛器官の特性、抗癌剤による脱毛の機序を概説し、ついで当科で試みた脱毛防止法とその結果を述べ、若干の考察を加える。

1. 頭皮毛器官の特性<sup>1)</sup>

ヒトは乳腺と毛を有するがゆえに哺乳動物に属するといってもよい程、身体中毛に被われている。被髪頭部(頭皮)や外陰部、腋窩などは硬毛で被われていてよく目立つ。一見すると体毛に被われていないような前額、眼瞼、はげあがった頭部にも、よくみると軟毛が生えている。これらの毛は毛胞から作り出される(正確には毛胞内の毛母細胞から分化成長する)が、この毛胞は出生直前には、身体中のすべての部位に分化し備わっているという。各毛胞には、その部位に応じた特有な毛周期(hair-growth cycle)があるが、頭皮毛器官(毛胞)は、ほかのどの部位の毛器官より成長の速度が速く、期間も長くて(したがってどの部位よりも長い毛になる)、しかも成長期にある毛胞の割合が高いという特性がある。

頭皮毛器官は、青壮年期には 10~15 万個あり、85~90%が成長期、1%が中間期、9~14%が休止期にあるとされ、その毛周期は、成長期 2~6 年(成長速度はおよそ 0.4 mm/日)、中間期 2 週間、休止期 3~4 ヶ月とされている。成長期の毛は毛球(毛胞の主体をなす)部で固定

されているので抜け難いが、休止期になると抜けやすくなり、また自然に脱毛する。10万個の毛器官のうち10%が休止期にあって、休止期が100日あるとすれば、最高限度1日あたり $100,000 \times (10/100) / 100 \text{日} = 100 \text{本/日}$ 、通常50本~100本/日抜けるのは生理的な範囲と思われる。

## 2. 抗癌剤による脱毛の機序<sup>2)</sup>

頭皮毛器官は、ほかの部位の毛器官より生物学的活性が著しく高いため、骨髄・リンパ組織、消化管粘膜上皮組織とならんで抗癌剤による副障害を受けやすい。抗癌剤による脱毛の正確な

機序は判明していないが、抗癌剤が毛胞内毛母細胞を障害する結果であることは間違いない。毛母細胞機能に対する障害が強いと、成長がそこで中断し、毛球は変性して毛が脱落する(これを成長期性脱毛 anagen shedding という)。毛母細胞に対する障害が軽い場合は、毛器官は急速に休止期に移行して脱毛する(これを休止期性脱毛 telogen shedding という)。

抗癌剤を静注する場合、その投与量、投与時間に依存して血中濃度が上昇し、また頭皮毛器官に達する抗癌剤の量も増加する。婦人科領域で繁用される抗癌剤のうち、doxorubicin, actinomycin-D, VP 16 は脱毛を起こしやすい

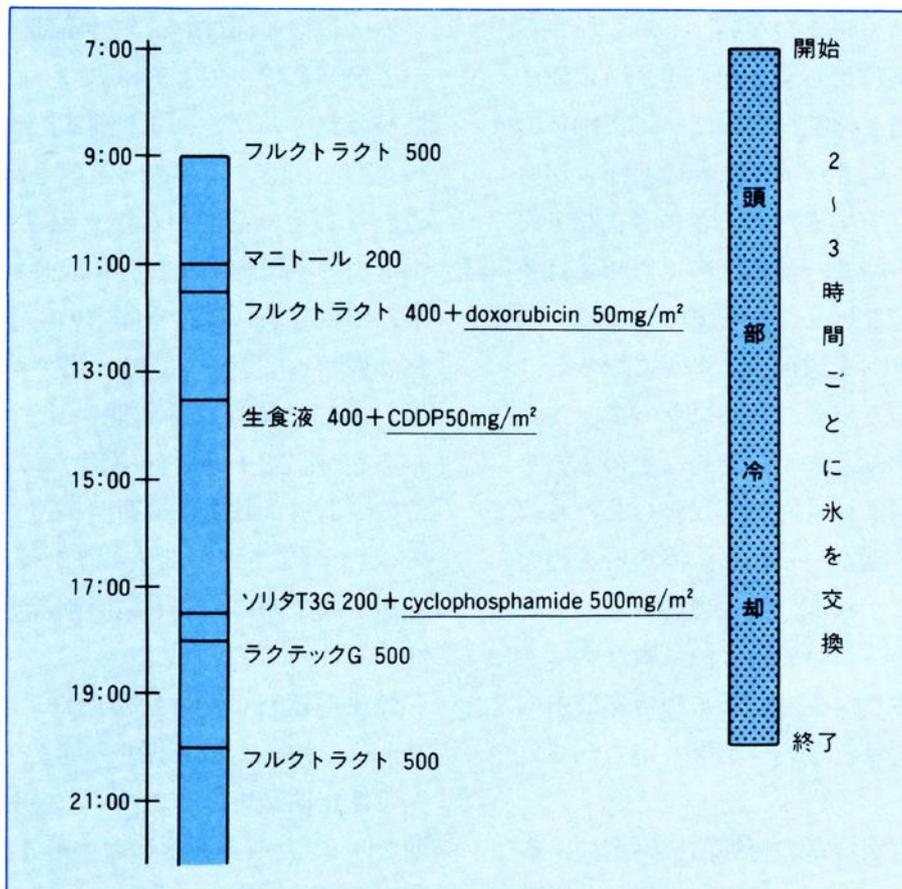


図1. CAP投与法と頭部冷却のSchedule

が、これらは成長期性および休止期性脱毛機序により著しい脱毛を発現させる。ただし通常は、毛母細胞が完全に障害されて無になることはないため、抗癌剤による脱毛は一過性、可逆性であり、約半年もすれば毛胞から新しい毛が再生してくる。

### 3. 当科で試みた脱毛防止法とその結果

#### i) 頭部冷却単独(1987年6月から1988年3月)

卵巣癌患者 10 症例に CAP 療法 (CDDP 50 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>) を試みたさいに被髪頭部を冷却した。頭部冷却は図 1 に示すように、CAP 療法当日の朝 7 時より開始し、doxor-



図2. 頭部冷却法

ubicin, CDDP, cyclophosphamide 投与終了約 2 時間後までの合計 13 時間実施した。頭部冷却方法は当科看護婦の創意工夫によるもので、図 2 のように三角布、氷けい、氷枕により被髪頭部全体を冷却した。この方法による頭皮温度は 7 症例の平均で 15.8±2.8°C であり、冷却効果を維持するために少なくとも 2 時間に 1 度は氷を交換した。

脱毛の評価は表 1 のように患者本人の訴えと、外観より 3 段階に評価した。すなわち、第 I 度は普段より少し多く抜ける程度で、第 III 度はカツラを要する程度であり、両者の中間を第 II 度とした。なお、評価はコース終了 1 ヶ月後の時点で行った。この分類は日本癌治療学会の脱毛の副作用分類に一致している。

10 症例で 2 コース以上の CAP 療法に頭部冷却を単独で実施したが、第 1 ならびに第 2 コース後の脱毛は表 2 のような結果であった。第 1 コース終了後、第 2 コース直前の評価で、すでに第 II 度が 6 人であり、第 2 コース後 (doxorubicin 累積投与量 100 mg/m<sup>2</sup>) 1 ヶ月を経ると

表1. 脱毛の評価

第 I 度	普段より少し多く抜ける。
第 II 度	脱毛が多いが、カツラを要しない。
第 III 度	カツラを要する。

コース終了 1 ヶ月後の時点での評価

表2. 頭部冷却単独による CAP 療法時の脱毛程度

CAP 回数	第 I 度	第 II 度	第 III 度
1 回	4	6	0
2 回	0	1	9 (90%)

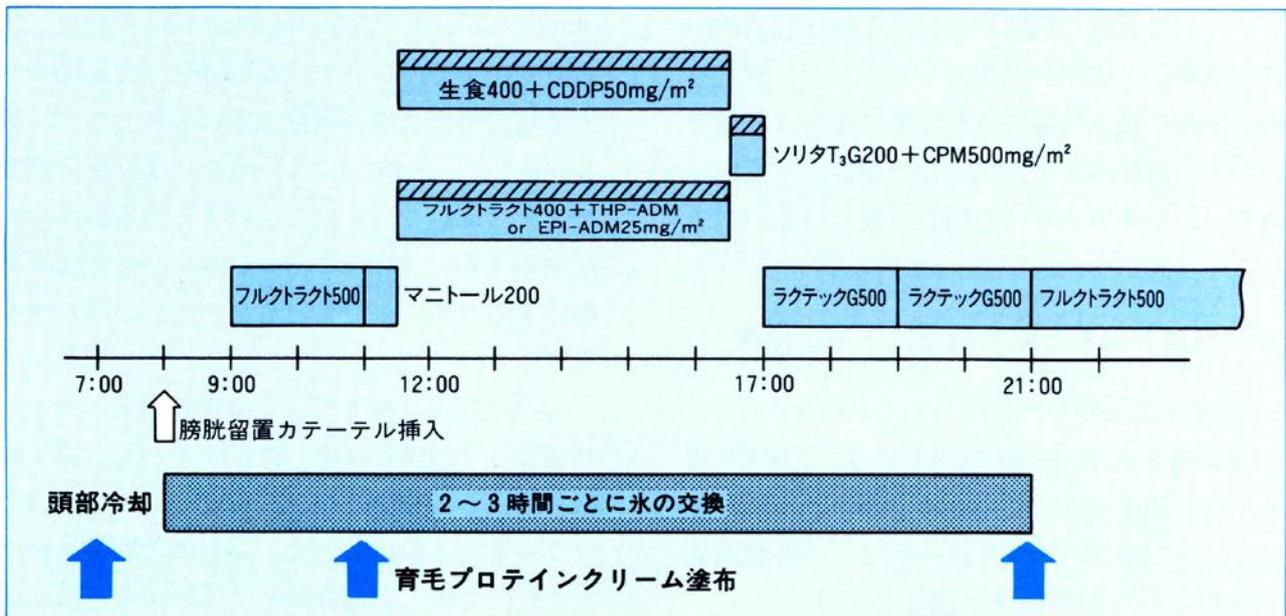


図3. CAP投与方法と脱毛予防法のSchedule  
—頭部冷却と育毛クリーム併用—

第III度9人(90%),第II度1人と,脱毛防止に関しては惨たんたる結果であった。頭部冷却単独での脱毛予防効果はまったく認め難かった。

ii)頭部冷却,育毛プロテインクリーム塗布併用  
(1988年8月から1989年8月)

卵巣癌患者14症例にCAP療法(図3にその詳細を示すがdoxorubicinをpirarubicin(THP-ADM)に変更し,投与量も50mg/m<sup>2</sup>から25mg/m<sup>2</sup>に減量した。さらに,投与時間についても2時間から5時間に延長した)を実施したさいに,頭部冷却に加えて育毛プロテインクリーム塗布を併用した。

育毛プロテインクリーム(テタリス:三恵製薬<sup>注1</sup>)は乳白色透明なクリーム状で,1チューブに3g含まれている(1包装21チューブ入り)。

注1:三恵製薬:東京都港区南麻布2丁目9番16号  
Tel 03.3444-2671  
テタリス711 ヘアークリーム

表3. CAP療法4コース後の脱毛の評価  
—頭部冷却と育毛クリーム併用—  
(pirarubicin累積投与量100mg/m<sup>2</sup>)

症例	第I度	第II度	第III度
14	14(100%)	0	0

その主成分はアルブミン,グロブリン,メチオニン,酢酸トコフェロールなどで,1回の塗布に1チューブを用いた。原則として,CAP投与日の2日前より塗布を開始し,1日3回の割合で頭皮にすり込むように塗布した。CAP終了後2週間までは1日3回塗布を続けたが,それ以後つぎのCAPまでは1日2回に減らして続行した。CAP療法の全治療期間(原則として5コース,5ヵ月間以上)は,育毛クリーム塗布を続けたが,頭皮に対する不快な刺激作用,発疹はなく,全例安全に塗布を継続し得た。

14 症例すべてに CAP 療法を 4 コース以上 (pirarubicin 累積投与量 100 mg/m<sup>2</sup>以上) 施行したので、第 4 コース終了 1 ヶ月後の時点で脱毛の程度を評価した。表 3 に示すように 14 例すべてが、普段より少し多く抜けるという第 I 度

で済んだ。14 例中 12 例は、引き続き同様な方法で CAP 療法を 5 コース以上 (最高 12 回累積投与量 300 mg/m<sup>2</sup>) 施行したが第 II 度以上の脱毛は認めなかった。

表 4. doxorubicin とその誘導体の常用使用量を静脈内投与した時の副作用の比較

	Pirarubicin	Doxorubicin	Epirubicin
脱 毛	10.6%	61.6%	65.1%
白血球減少	73.8%	43.4%	78.9%
血小板減少	17.2%	15.6%	22.8%
心電図異常	4.5%	12.1%	3.2%

(日本医薬情報センター, 日本医薬品集1989年)

表 5. CAP 療法 5 コース以上を実施した 12 症例の脱毛の経時的評価  
— 頭部冷却と育毛クリーム併用 —  
(epirubicin 累積投与量 125mg/m<sup>2</sup>以上)

	CDDP IPの 有無		CAP 療法の回数							
	1	2	1	2	3	4	5	6	7	8
1. S. H.	○	○	I	I	I	I	I			
2. H. K.	○	○	I	I	I	I	I	I		
3. F. Y.	×	×	I	I	I	I	I			
4. K. Y.	○	○	I	I	I	I	II	II		
5. T. K.	×	×	I	I	I	II	II			
6. T. N.	○	○	I	I	I	II	II	II	II	II
7. T. U.	○	○	I	I	II	II	II	II	II	
8. K. Y.	○	○	I	II	II	II	II			
9. S. A.	○	○	II	II	II	II	II			
10. T. M.	○	○	I	I	II	III	III			
11. M. I.	○	○	I	I	II	II	III	III		
12. M. T.	○	○	II	II	II	III	III	III	III	

CDDP IP: CDDP 150mg/body を腹腔内投与した場合は○。

I, II, III は表 1 の脱毛評価法を参照。

iii) 頭部冷却, 育毛プロテインクリーム塗布併用  
(1989年9月から1990年9月)

pirarubicin を用いた CAP 療法では, 頭部冷却と育毛プロテインクリーム塗布併用で脱毛を大体予防し得た。しかし, pirarubicin は doxorubicin と比べると心毒性とともに脱毛作用も少ない(表4)<sup>3)</sup>ので, 脱毛予防効果を検討するには不適當と思われた。そこで, 脱毛に関しては doxorubicin と大体同様な副作用を有する(表4)epirubicin(EPI-ADM)25 mg/m<sup>2</sup>を用いて CAP 療法を行い脱毛予防効果を検討した。

頭部冷却と育毛クリーム塗布を併用した CAP 療法(図3)を5コース以上(epirubicin 累積投与量 125 mg/m<sup>2</sup>以上)実施した12症例の脱毛の経時的評価を表5に示した。なお当科では卵巣癌(中間群も含む)手術後には原則として CDDP 150 mg/body を2回腹腔内投与(累積投与量 300 mg/body)している。12症例中症例3と5を除く10例では, CAP 療法に先行して CDDP の腹腔内投与を施行したのでそれも表示した。

CAP 第1コース終了後で2例(症例9と12)はすでに第II度の脱毛を示し, 第3コース終了後には半数の6例が第II度の脱毛を示した。しかし, 第III度の脱毛は第4コース終了後以降に発現しており, 第4コース後2例(17%), 第5コース後3例(25%)であった。CAP 療法による脱毛には個体差があるが, CAP の累積効果も明らかに認められた。第II度の脱毛で済んだ9例(75%)は, カツラを用いる必要がなく, 頭部冷却を希望し, また育毛クリーム塗布を自発的に継続している。

#### 4. 考察

doxorubicin は脱毛作用の最も強い抗癌剤の1つであるため, 頭部冷却などの脱毛防止に関するデータも多い。日本婦人については, 1回投与量が0.3~0.6 mg/kg の4日連続投与(60~120 mg/50 kg)後10日で全例に著しい脱毛がみられたとする報告<sup>4)</sup>や1回投与量が10 mg と少量でも総投与量が60 mg を超えると脱毛がみられたとする報告<sup>5)</sup>がある。静注された doxorubicin の血液中濃度は10分以内に peak 値に達した後急減して10~30分で大部分は肝で代謝された後排泄される<sup>6)</sup>。Doxorubicin のクリアランスはきわめて早い, 静注後の短時間に毛器官内毛母細胞が障害される結果, 成長期性および休止期性脱毛を発現する。

頭部冷却の原理は, doxorubicin 静注前後を通じて約60分間, 頭部を20°C未満に冷却して, 頭皮の豊富な毛細血管網を収縮阻血させて毛器官(毛胞)内毛母細胞への doxorubicin の流入を減少させることにある。この頭部冷却の効果については, 小西らは, ダンクールキャップ(ダンロップホームプロダクツ社製)を-70°C以下に冷却して頭蓋を被い, doxorubicin 投与前後を通じて約50分頭部を冷却した結果, 頭皮温度は20°C未満になり, 総投与量100 mg 以下の11例中10例, 200 mg 以上の7例中6例でほぼ完全に脱毛を防止できたと報告している<sup>7)</sup>。これに対し, 頭部冷却の脱毛防止には doxorubicin の1回投与量が関連しており, 1回投与量60 mg/body を超えると頭部冷却による脱毛防止は不可能であったとの報告もある<sup>8)</sup>。

われわれの最初のトライアル(3, i)では, 三角布, 氷けい, 氷枕による頭部冷却法を単独で

施行した。冷却はCAP療法前後を通じて13時間行い、頭皮温度を20°C未満に保持したが、CAP第2コース後には90%が完全脱毛した。これは、doxorubicinの1回投与量が50 mg/m<sup>2</sup> (60~75 mg/body)と多量であったことが主な原因と考えられる。

われわれの第2のトライアル(3, ii)では、頭部冷却に加えて育毛プロテインクリーム塗布を併用したが、CAP療法にも大きな変更があった。すなわちdoxorubicinの著しい骨髄障害と脱毛を改善するために、当時臨床使用可能となったdoxorubicinの誘導体pirarubicin(THP-ADM)を導入した。また投与量を50 mg/m<sup>2</sup>から25 mg/m<sup>2</sup>に減量し、投与時間も2時間から5時間に延長した。pirarubicinの脱毛作用はdoxorubicinに比べると明らかに改善されているので、CAP4コース以上、pirarubicin総投与量100 mg/m<sup>2</sup>以上でも、全例に脱毛が軽微であったことの意義づけは難しいと考えられた。すなわち、脱毛作用の弱いpirarubicinを用いた場合、育毛クリームを用いずに、頭部冷却のみでも脱毛防止ができた可能性も強いと思われた。

われわれの第3のトライアル(3, iii)では、脱毛作用についてはdoxorubicinと同様に強いepirubicin(EPI-ADM)を用いたCAP療法に頭部冷却と育毛クリーム塗布を併用した。脱毛には個体差が認められたが、CAPコースごとに脱毛程度が増悪しているため、epirubicinの脱毛は明らかにpirarubicinに比べて強く、また用量依存性のあることが示された。第III度の脱毛は第4コース後(epirubicin累積投与量100 mg/m<sup>2</sup>以上)に初めて出現したが、第5コース後でも12症例中3例(25%)にとどまった。累積投与量が同じ100 mg/m<sup>2</sup>のdoxorubicin-

CAPに頭部冷却併用では90%が第III度の脱毛を発現したのに対し、epirubicin-CAPに頭部冷却と育毛クリーム併用では25%にとどまったことは、育毛クリーム塗布が脱毛予防効果を有意に増強したと考えることもできよう。しかし、最初のトライアルでは1回投与量が50 mg/m<sup>2</sup>であったのに対し、第3のトライアルでは25 mg/m<sup>2</sup>に減量されていたので、累積投与量が同じでも脱毛発現作用が弱かった可能性がある。つまり第3のトライアルでも、頭部冷却のみのグループを設定して比較するべきであった。

比較試験のなされていない現時点では、育毛プロテインクリーム塗布が真に有用であると評価するのは慎重でありたい。

抗癌剤の生物活性はきわめて強いので、脱毛が単に、毛母細胞の分裂が速いために障害されやすい結果として発現するならば、どの抗癌剤を用いても同様な脱毛が発現してもおかしくない。しかし、実際には、DNAをターゲットとする5-FU, methotrexate, mitomycin-C, bleomycin, cyclophosphamide, CDDPなどの脱毛作用は弱い<sup>9)</sup>。反対に、DNAのみならず細胞質内RNAもターゲットにしているdoxorubicin<sup>10)</sup>, actinomycin-D<sup>11)</sup>や、細胞内酵素トポイソメラーゼをターゲットとしているVP-16<sup>12)</sup>の脱毛作用が著しく強いことは興味深い。

育毛クリームがどのような機序で脱毛を防止するかはまだ判然としていない。近い将来、脱毛発現機序が判明すれば、より特異的な脱毛予防法も開発される可能性があるだろう。特異的な脱毛防止法のない現在、頭部冷却により頭皮毛根へ分布する抗癌剤を減少させ、また、育毛クリームにより毛母細胞の抗癌剤に対する抵抗性を

増して脱毛予防を企画することは医療の1つとして許されると考える。

稿を終わるに臨み、化学療法を受けた多くの患者を励まし、患者の側に立って少しでも脱毛を防止できるように、頭部冷却や育毛クリーム塗布に積極的に努力して下さった婦人科病棟・菅原正子元婦長、赤星京子婦長、林さつ子主任など看護婦諸姉に深甚なる謝意を表します。

#### ●文 献

- 1) Montagna, W., 荒尾龍喜 訳：毛の医学 第2章 毛胞一毛とその成長. 小堀辰治, Montagna, W. 監修, 文光堂, 東京, 1987, pp. 15-39
- 2) 佐藤良夫：II皮膚付属器官疾患. 2, 脱毛. 現代皮膚科学大系. 15. 色素異常, 皮膚付属器官疾患. 山村雄一, 久木田淳, 佐野榮春, 清水 眞編, 中山書店, 東京, 1983, pp. 167-199
- 3) 日本医薬品集. 日本医薬情報センター編, 薬業時報社, 東京, 1989：塩酸エピルピシン 196-197, 塩酸ドキシソルピシン 731-732, ピラルピシン 910-911
- 4) 藤岡成徳：成人急性白血病の Cyclophosphamide, Adriamycin, 6 MP, Prednisolone 4者併用間歇投与療法による寛解導入. 臨床血液 **16**(1)：1-7, 1975
- 5) 牧野卓麿, 小篠武明, 久光正太郎ほか：白血病に対する Adriamycin の効果. 血液と脈管 **4**(7)：859-863, 1973
- 6) 根岸嗣治, 高平汎志：The absorption, excretion, distribution and metabolism of adriamycin (Adriamycin の生体内動態). 基礎と臨床 **7**(3)：425-431, 1973
- 7) 小西 豊, 黒木輝夫：Adriamycin 療法時の強冷凍キャップ頭部冷却法による脱毛防止について. 癌と化学療法 **15**(11)：3081-3085, 1988
- 8) Dean, J. C., Salmon, S. E. and Griffith, K. S.：Prevention of doxorubicin-induced hair loss with scalp hypothermia. *N. Engl. J. Med.* **301**(26)：1427-1429, 1979
- 9) 滝沢 憲, 横尾郁子, 島由実子ほか：抗癌剤の腹腔内投与によるマウス卵巣卵細胞破壊・毒性の定量的研究. 日産婦誌 **41**(6)：715-722, 1989
- 10) Lown, J. W., Sims, S., Chen, H.：Hydroxyl radical production by free and bound aminoquinone antibiotics and its role in DNA degradation. Electron spin resonance of hydroxyl radicals by spin trapping. *Can. J. Biochem.* **56**：1042, 1978
- 11) 高見沢裕吉, 工藤純孝, 須藤弘毅ほか：制癌剤の核酸代謝に及ぼす影響. 産婦の世界 **19**：597, 1967
- 12) 高橋克俊, 岩淵 実：Etoposide のマウス白血病 P 388 細胞に対する殺細胞様式. 癌と化学療法 **12**：2190, 1985