

I . 治療編

第1章 化学療法

		総論	
化学療法	脱毛	CQ1	化学療法誘発脱毛の予防や重症度軽減に頭皮クーリングシステムは勧められるか
		FQ2	化学療法中の脱毛予防や化学療法後の頭髪の再発毛促進にミノキシジル外用薬は勧められるか
		FQ3	化学療法後の睫毛の再発毛促進にビマトプロストは勧められるか
		FQ4	化学療法による脱毛の再発毛の促進に、非薬物療法の治療は勧められるか（マッサージなど）
	色素沈着	FQ5	化学療法による皮膚色素沈着の予防や治療としてビタミンCの投与は勧められるか
		FQ6	化学療法による皮膚色素沈着に対する予防・治療としてトラネキサム酸の投与は勧められるか
		FQ7	化学療法による皮膚色素沈着に対してハイドロキノン外用は勧められるか
	手足症候群	CQ8	化学療法による手足症候群の予防や重症度の軽減に保湿薬の外用は推奨されるか
		FQ9	化学療法による手足症候群に対する治療として副腎皮質ステロイド外用薬は勧められるか
		CQ10	化学療法による手足症候群の予防や発症を遅らせる目的で、ビタミンB6を投与することは勧められるか
	爪障害	FQ11	タキサン系薬剤による爪障害の予防に冷却療法は推奨されるか

化学療法 総論

はじめに

殺細胞性化学療法による外見変化として脱毛は代表的であるが、その他にも多くの外見変化を伴う副作用がある。その多くは生命にかかわるものではないため、疼痛などの身体症状をきたしたり、機能的な変化を生じたりしなければ、見落とされたり、過小評価される可能性がある。しかし、脱毛以外の外見関連の副作用も、社会生活を送るうえで患者の生活の質に影響しうるため、留意すべきである。

本章では、頭髮と睫毛の脱毛のほか、殺細胞性化学療法による爪変化、色素沈着、手足症候群（手掌・足底発赤知覚不全症候群）についての対処方法についてのエビデンスを評価した。総論では、代表的な外見変化である脱毛と色素沈着の作用機序や、浮腫についての対応等も記載している。薬剤性皮疹に関しては、皮膚科的な対応が必要となるため、本章では扱わない。

なお、今回検討した殺細胞性化学療法の外見関連副作用に対する対処方法は、実地臨床で漫然と行われている可能性があるが、いずれもがん患者を対象にして実施された前向き臨床試験のエビデンスが乏しいか、臨床試験があっても有用性の検証に結びついていないのが現状であり、今後、副作用の病態解明や対処方法の開発が急がれる。

参照：表）本章で取り扱う副作用の CTCAE ver 5.0-JCOG*によるグレード評価

*有害事象共通用語規準 v 5.0 日本語訳 JCOG 版

脱毛について

化学療法による脱毛は成長期脱毛の 1 つである。成長期脱毛は悪性腫瘍への抗がん剤による化学療法や放射線療法、その他 colchicine, タリウム, 水銀, 銅などの重金属, boric acid (ホウ酸), ヒ素などによって成長期毛包細胞の増殖, 分化が抑制され傷害された成長期毛が抜けて 1~3 週間の比較的急性に頭部のびまん性脱毛を引き起こす (表 1)。残存する毛髪のほとんどは傷害されずに残った休止期毛である¹⁾。

化学療法による脱毛は外見上も大きな変化を来すためその心理的影響は大きい。抗がん剤そのものにより身体的ダメージに加えこのような心理的に大きなダメージを受けることは患者にとって非常に大きな負担である。一般的には一過性で抗がん剤使用中止とともに症状は改善するが、完全に回復しない場合もある。この脱毛に対する効果的な予防法や治療法そして日常の頭皮ケアやヘアケアの方法、さらに QOL を改善させる方策など幅広い対策が確立されることが望まれる。

表 1 成長期脱毛の原因¹⁾

-
- ・悪性腫瘍への抗がん剤による化学療法
 - ・放射線療法
 - ・Cholchicine
 - ・タリウム, 水銀, 銅などの重金属
 - ・Boric acid (ホウ酸)
 - ・ヒ素
 - ・Loose anagen syndrome ほか
-

【疫学】

化学療法による脱毛は65～80%の患者に生じる。脱毛の程度は抗がん剤の種類、投与量、投与スケジュールによって決定される。抗がん剤の中でも脱毛を生じやすい薬剤と時に脱毛を生じる薬剤、脱毛を生じにくい薬剤とに分類される(表2)²⁾³⁾。また主な4つの抗がん剤のグループによって脱毛を生じる頻度は異なる。Antimonotubule agents(例：パクリタキセル)では80%以上の患者に、抗トポイソメラーゼ薬(例：ドキシソルビシン)では60～100%、アルキル化薬(例：シクロフォスファミド)では60%以上、抗代謝拮抗薬(例：5-FU)では10～50%の患者に脱毛を生じると報告されている。またいくつかの薬剤を組み合わせ治療を行った場合には脱毛を生じる割合は高くなり、症状も重症化する。またレジメン別の脱毛の頻度と程度について表3に示す⁴⁾。渡辺らの行った乳癌患者に対するアンケート調査では、脱毛の有無に関し回答のあった1458名のうち99.8%が抗癌剤治療により脱毛がみられたと回答している⁵⁾。

表2 脱毛を生じる薬剤²⁾³⁾

脱毛を生じやすい薬剤	時に脱毛を生じる薬剤	脱毛を生じにくい薬剤
Adriamycin	Amsacrine	Carboplatin
Cyclophosphamide	Bleomycin	Capecitabine
Daunorubicin	Busulphan	Carmustine
Docetaxel	Cytarabin	Cisplatin
Doxorubicin	5-Fluorouracil	Fludarabine
Epirubicin	Gefitinib	Methotrexate
Etoposide	Gemcitabine	Mitomycin C
Idarubicin	Lomustine	Mitroxantrone
Ifosfamide	Melphalan	Procarbazine
Irinotecan	Teniposide	Raltritrexate
Paclitaxel	Thiotepa	6-Mercaptopurine
Topotecan	Vinblastine	Steptozotocin
Topotecan	Vincristine	
Vindesine		
Vinorelbine		

表3 レジメン別脱毛の頻度

がん種	レジメン	全 Grade	Grade1	Grade2
悪性リンパ腫	R-CHOP	97		39
ホジキンリンパ腫	ABVD			24
大腸癌	mFOLFOX6		17.2	8.2
	FOLFIRI		32.7	21.8
	IRIS	59.8		
	XELOX	4		

胃癌	S-1 + CDDP		12.8	
	SOX		4.4	
	PTX (weekly)	83		
	Tmab + XP	56.1		
	Rmab+wPTX	50.8		1.2
	weekly nabPTX	82.6		
食道癌	FP	9		
	DTX	93.9		
膵臓癌	FOLFIRINOX	66.7		11.4
	nabPTX+GEM	76		
乳癌	EC	85		
	AC		3	69.5
	DTX	91.2		
	weeklyPTX	97.1		
	PTX+BV	98		
	TC (DTX+CPA)	100	1.9	98.1
	エリブリン	45		
	ペルツズマブ+Tmab+DTX	60.9		
	T-DM1	2.2		
卵巣癌	TC		7	89
	DC		18	75
	PLD		24.3	0
子宮頸癌	weeklyCDDP	25.7		
子宮体癌	AP		6	69
非小細胞肺癌	CDDP+PEM			11.9
	PTX + CBDCA + BV	86.5		45
	PEM + CBDCA + BV	6.6		
	DTX+CBDCA	68.3		
	nabPTX+CBDCA	55.8		0.4
	ニボルマブ	0.04		
小細胞肺癌	CPT-11 + CDDP			31
	ETP+CDDP	44.4		
	AMR	70.4		
前立腺癌	DTX+DEX	65.1		

【機序】

近年、マウスやラットの動物モデルを用いて化学療法による脱毛の機序を明らかにするための研究が進み、シクロフォスファミドや塩酸ドキシソルピシンによる脱毛の機序が解明されつつある。その研究から毛乳頭周囲の毛包細胞に発現した Fas と Fas ligand を介した p53 依存性のアポトーシスが、抗がん剤による脱毛に重要な役割を果たすことが明らかにされてきている⁶⁾⁷⁾。

【特徴】

毛包は活発に増殖する上皮成分で構成され、毛球部では特に活発に細胞が増殖する。抗がん剤は活発に増殖する細胞に作用するため、成長期毛は傷害を受けやすい。抗がん剤により傷害を受けた毛髪では毛幹は狭小化し、毛上皮が破壊される。脱毛は抗がん剤投与開始 1～3 週間後に生じる。通常頭髪の 90% 以上は成長期毛であるため、多くの毛髪が傷害を受け、頭髪のほとんどが脱落する。脱毛は髭や睫毛、眉毛、腋毛、陰毛にも生じる。通常脱毛は一過性であり、化学療法が終了してから 3～6 カ月後には毛髪の再発毛がみられる。ただし再伸長した毛髪の質や色調が脱毛する前の毛髪と異なる場合がある。毛髪の形態は縮毛となり、白毛となっていることがある。ただしこの変化は通常一過性である⁸⁾。永久的な脱毛は、busulfan や骨髄移植後にシクロフォスファミドを使用した場合、慢性的な graft-versus-host reaction や事前に X 線照射を行った症例などで報告されている⁹⁾。前述の渡辺らの報告によると、脱毛は抗がん剤開始から平均 18.0 日後に始まり、治療終了から平均 3.4 カ月で発毛が診られるとされている。

【QOL に対する影響】

化学療法による副作用には様々なものがある。QOL に及ぼす影響については過去にいくつかの報告があり脱毛は常に 1 位から 3 位の上位に位置する。2002 年の Carelle らの報告によると化学療法を受けたがん患者の苦痛のなかで「脱毛」は「家族や配偶者に対する悪影響」について 2 番目に高い¹⁰⁾。また前述の渡辺らのアンケートによると脱毛は化学療法中に感じた苦痛の中で最も多いと報告されている⁵⁾。

色素沈着について

【機序】

色素沈着は主に表皮または真皮におけるメラニンの増加によって生じる。殺細胞性化学療法は、皮膚の基底細胞の細胞分裂や増殖を阻害し、メラノサイトを活性化することで色素沈着をきたすと考えられているが、詳細な機序の報告は乏しい。

【特徴】

アルキル化剤、白金製剤、代謝拮抗薬などの殺細胞性化学療法では特徴的な色素沈着をきたすことが報告されている¹¹⁾。

アルキル化剤のなかではシクロフォスファミド、イフォスファミド、チオテパなどが色素沈着となりうる。シクロフォスファミドによる色素沈着は投与後 4 週ごろから手掌、足底、爪や歯牙に出現し、治療終了後 6–12 カ月で消退する¹²⁾。イフォスファミドによる色素沈着は屈曲部位に多く、1 コースだけの投与でも出現することがあれば、何か月も投与してから出現することもある¹³⁾。チオテパによる色素沈

着も屈曲部位に多い¹⁴⁾。

白金製剤についてはシスプラチンの投与を受けた患者の 7 割程度が色素沈着をきたし、限局性であることもあれば、不規則に出現することもあり、毛髪や爪、口腔粘膜にも出現しうる¹⁵⁾。

代謝拮抗薬のなかでも 5FU 系薬剤 (5FU, カペシタビン, テガフルなど) は色素沈着をきたすことが多い。カペシタビンとテガフルは末端性の色素沈着が多いが、皮膚の折れ目に沿った色素沈着、斑状の色素沈着などもきたす¹¹⁾。またその他の薬剤では、ブレオマシでは投与後 12-24 時間から 6 か月後にかけて 20-30%の患者に線状の紅色調の色素沈着をきたす¹¹⁾。

手足症候群 (手掌・足底発赤知覚不全症候群) について

【機序】

手足症候群の詳細な機序の報告は乏しい。特に、殺細胞性化学療法が、同じ手足症候群をきたすメカニズムによるという根拠はないが、最も可能性の高い原因として直接的な毒性であろうと考えられている。特に、ペグ化リポソームドキシソルビシン (PLD) は、エクリン汗腺への薬物濃度の集積を伴って、表皮角質層へ浸透することが報告されている。

【特徴】

当初、患者は手掌や足底にチリチリするような感覚をきたす。その後、手掌や足底の紅斑を認め、重症化すると水疱を認める。発症は通常投与から 2-21 日以内とされるが、継続的な投与を受けた患者では例えば 10 ヶ月を超えてから発症する場合もある。

シタラビン、カペシタビン、ドキシソルビシン、PLD、5FU、ドセタキセルなどがほうこくされており、多くの薬剤は用量依存性に頻度が増えるとされる。ポーラス投与よりも持続投与やリポソーム化による表皮への抗がん剤濃度の増加が、影響すると考えられる。発生率は 6%から 64%の範囲で報告されているが、薬剤ごとに頻度はことなる (表 4)¹⁶⁾。投与を受けた患者の手足症候群の頻度は、カペシタビンで 4-5 割程度、PLD で 5-6 割程度とされている。

【対応】

手足症候群に対する最も効果的な対応方法は、治療中断または用量の減量であり、症状は典型的には 1~2 週間で改善する。その他の治療法としては、対象療法であり、抗炎症作用に期待した局所ステロイド軟膏、炎症と感染を予防するための創傷治療、保湿剤塗布などが行われる。予防がこれまで数多くの前向き研究で検討されているが、冷却は PLD やドセタキセルによる手足症候群の減少が報告されている^{17,18)}。また、カペシタビン投与時のセレコキシブが発症予防に役立ったとする大規模ランダム化比較試験もある¹⁹⁾。

表 4 レジメン別の手足症候群の頻度¹⁶⁾

エージェント	発生率(すべてのグレード)	発生率(高いグレード)
ドキシソルビシン+ 5FU 時続投与	89%	24%
ドセタキセル+カペシタビン	56%-63%	24%-26%

エージェント	発生率(すべてのグレード)	発生率(高いグレード)
ペグ化リポソームドキソルビシン	40%-50%	1%-20%
カペシタビン	50%-60%	11%-24%
ドキソルビシン	22%-29%	
シタラビン	14%-33%	
5FU (持続注入)	34%	7%
5FU (ボラス投与)	6%-13%	0.5%
ドセタキセル	6%-58%	0%-4%

*5FU; 5-フルオロウラシル

トピック : リンパ浮腫

浮腫は皮下組織に余分な水分が貯留した状態であり、心疾患、腎疾患、肝疾患、低栄養等さまざまな病態で生じうる。患者から、外見上の問題として訴えられる場合もあるが、身体的な問題が背景にある可能性があるため、がん治療中に生じた浮腫については、十分な医学的な鑑別診断を要する。

ここでは殺細胞性化学療法による副作用として生じる浮腫について述べる。なお、手術や放射線療法に起因する四肢のリンパ浮腫については、一般社団法人 日本リンパ浮腫学会による「リンパ浮腫診療ガイドライン 2018」(金原出版, 東京, 2018) に詳しいため、そちらを参照されたい。

【機序と病態】

殺細胞性化学療法薬が直接の原因となって浮腫をきたす薬剤としてタキサン系薬剤が知られている。タキサン系薬剤による浮腫は血管透過性の亢進が原因であり、累積投与量が増加とともに全身性浮腫を起こすリスクが高まる。浮腫は下肢から発現し、体重増加を伴う全身性浮腫になる場合があるが、一般に急性の乏尿や低血圧は伴わず、ドセタキセルの投与を中止すると、浮腫は徐々に軽快する。

【頻度】

乳がん術後薬物療法としてドセタキセル 75mg/m² の 3 週 1 回投与を検討した NSAS-BC02 試験では、グレード 3/4 の浮腫の発現率は、ドセタキセル 8 回投与群で 12.6%であったが、4 回投与で 1.1%であった²⁰⁾。一方、ドセタキセル 60-70mg/m² および支持療法としてデキサメサゾン 8mg/day 3 日間で投与された転移乳がん患者 77 人を対象とした後方視的研究では、約半数に浮腫を認めたが、グレード 3 以上の浮腫の出現は 4 名にとどまった²¹⁾。またドセタキセル 70mg/m²+プレドニゾン併用療法を受けたホルモン療法抵抗性前立腺がん患者 55 人を検討した後方視的研究においても、約半数に浮腫の発現を認めえたが、グレード 3 以上の浮腫の出現は 1 名であった²²⁾。

【対応】

ドセタキセルの浮腫の予防についてはランダム化比較試験によりステロイドが有効であることが示されている²³⁾。

浮腫に対する治療としては、利尿薬が多用されている。利尿薬はヘンレループや遠位尿管に作用し、体内血液量を減少させ、その結果間質液を減少させることが期待される。しかし、科学的根拠としてはゲムシタビン投与後の末梢浮腫が利尿薬投与にて軽快したとの症例報告がある程度であり²⁴⁾、投与においては慎重に判断する必要がある。また浮腫に対する治療としてのステロイド投与の有用性も確立していない²⁵⁾。ステロイドや利尿剤は、それぞれ副作用があるため、病態に応じて慎重に用いられるべきである。

【参考文献】

- 1) 天羽康之. 毛包幹細胞から考える薬剤性脱毛の病態. 北里医学 ; 44 : 1-5, 2014
- 2) Trueb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Semin Cutan Med Surg* ; 28(1): 11-4, 2009
- 3) Caroline Y, Elise AO. Hair Disorders Associated with Anticancer Agents. *Skin Care Guide for People Living With Cancer*.
- 4) 高原悠子 がん薬物療法によるレジメン別脱毛頻度 *がん看護* 23 巻 7 号 : 705-7,2018
- 5) Watanabe T, Yagata H, Saito M, et al. A multicenter survey of temporal changes in chemotherapy-induced hair loss in breast cancer patients. *PLoS One*. 2019 Jan 9;14:e0208118.
- 6) Sharov AA, Siebenhaar F, Sharova TY, et al. Fas signaling is involved in the control of hair follicle response to chemotherapy. *Cancer Res* ; 64 : 6266-70, 2004
- 7) Hendrix S, Handjiski B, Peters EM, et al. A guide to assessing damage response pathway of the hair follicle: lessons from cyclophosphamide-induced alopecia in mice. *J Invest Dermatol* ; 125 : 42-51, 2005
- 8) Trueb RM. Chemotherapy-induced hair loss. *Skin Therapy Letter* ; 15(7) : 5-7, 2010.
- 9) Vowels M, Chan LL, Giri N, et al. Factors affecting hair regrowth after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* ; 12(4) : 347-50, 1993.
- 10) Carelle N, Piotto E, Bellanger A, et al. Changing Patient perceptions of the Side Effects of Cancer Chemotherapy. *Cancer* ; 95(1) : 155-63, 2002.
- 11) Gmenez Garcia RM and Molina SC. Drug-induced hyperpigmentation: Review and Case Series. *J Am Borad Fam Med* 2019;32:628-638.
- 12) Youssef M, Mokni S, Belhadjali H, et al. Cyclophosphamide-induced generalised reticulated skin pigmentation: a rare presentation. *Int J Clin Pharm* 2013;35:309–312.
- 13) Yule SM, Pearson AD, Craft AW. Ifosfamide-induced hyperpigmentation. *Cancer* 1994;73:240–241.
- 14) Horn TD, Beveridge RA, Egorin MJ, et al. Observations and proposed mechanism of N, N', N"-triethylenethiophosphoramidate (thiotepa)-induced hyperpigmentation. *Arch Dermatol* 1989;125:524–527.
- 15) Al-Lamki Z, Pearson P, Jaffe N. Localized cisplatin hyperpigmentation induced by pressure. A case report. *Cancer* 1996 15;77:1578–1581.
- 16) Miller KK, Gorcery L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71: 787-94.
- 17) Bun S, Yunokawa M, Tamaki Y, et al. Symptom management: the utility of regional cooling for hand-foot syndrome induced by pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer. *Support Care Cancer*. 2018; 26: 2161-2166.
- 18) G. Mangili, M. Petrone, C. Gentile, et al. Prevention strategies in palmar-plantar erythrodysesthesia onset: the role of regional cooling. *Gynecol Oncol*, 2008; 108: 332-335.

- 19) R.X. Zhang, X.J. Wu, D.S. Wan, et al. Celecoxib can prevent capecitabine-related hand-foot syndrome in stage II and III colorectal cancer patients: result of a single-center, prospective randomized phase III trial. *Ann Oncol*, 2012; 23: 1348-1353.
- 20) Watanabe T, Kuranami M, Inoue K, et al. Comparison of an AC-taxane versus AC-free regimen and paclitaxel versus docetaxel in patients with lymph node-positive breast cancer: Final results of the National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 02 trial, a randomized comparative phase 3 study. *Cancer* 2017; 123:759-768.
- 21) Hosonaga M, Ito Y, Tokudome N, et al. A lower dose of docetaxel at 60 mg/m² could be continued longer for controlling peripheral edema in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2012; 12; 329-334.
- 22) Miura N, Numata K, Kurihara Y et al. Docetaxel–Prednisolone Combination Therapy for Japanese Patients with Hormone-refractory Prostate Cancer: a Single Institution Experience, *JJCO* 2010, 40:1092-1098.
- 23) Piccart MJ, Klijn J, Pridaens R, et al. Corticosteroids significantly delay the onset of docetaxel-induced fluid retention: final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Investigational Drug Branch for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3149-3155.
- 24) Shitara K, Ishiguro A, Munakata M et al. A case of pancreatic cancer complicated by gemcitabine-induced peripheral edema. 2005; 32: 1981-1984.
- 25) Katsenos S, Psara A, Panagou C. Premetrexed-induced cellulitis: a rare toxicity in non-small cell lung cancer treatment. *J Oncol Pharm Pract.* 2013; 19:93-94

CQ1 化学療法誘発脱毛の予防や重症度軽減に頭皮クーリングシステムは勧められるか

推奨

化学療法誘発脱毛の予防や重症度軽減に対する頭皮クーリングシステムは、周術期化学療法を行う乳癌患者に限定して、行うことを弱く推奨する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：B（中），合意率 100%（18/18）〕

背景・目的

脱毛症は化学療法の副作用の一つであり、患者の QOL に影響を与える。化学療法誘発脱毛の低減を目的とした頭皮冷却は 50 年ほどの歴史がある。しかしながら、温度を均一に保ち、冷却時間を明確に規定したシステムとしての頭皮冷却は、FDA の承認をめざした 2 システム (DigniCap, Paxman) の臨床試験を機に、ようやく科学的根拠と呼べるデータが蓄積され始めるようになった。Rugo らのシステマティックレビュー¹⁾は、2017 年 2 月までの 10 件の研究が解析され、654 人の患者から構成された。その 523 人（80%）が乳がん患者であり、全体の 432 例 [66%] は主にアントラサイクリン系薬剤の投与を前向き、後ろ向きで解析しているが、経時的に一定の温度が保てない古典的な冷却方法（Gel cap, Cryogel bag, Chemocap, Spenco hypothermia cap など）が 8 件（80%）であり、RCT は 1 件のみ⁵⁾であった。以上より、化学療法誘発脱毛の予防や重症度軽減に頭皮クーリングシステムが推奨されるかを検証した。

解説

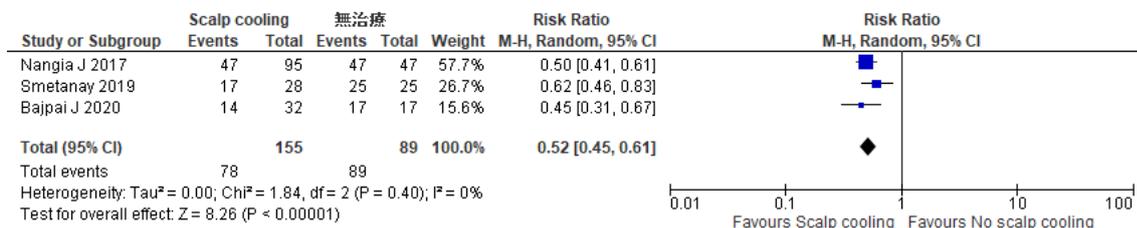
化学療法誘発脱毛の予防や重症度軽減に頭皮クーリングシステムが勧められるかという CQ に対して、合致する RCT が 3 本見つかった。これらの試験で使用された頭皮クーリングシステムは DigniCap が 1 試験、Paxman が 2 試験であり、実施されたクーリング時間は化学療法前に 30 分、化学療法中、化学療法後 60-120 分であった。対象患者は全て初期の乳がん患者であり、対象となったレジメンはアントラサイクリンとタキサン、アントラサイクリンまたはタキサンであり、そのうち 1 試験はタキサンから投与するレジメンを含んでいた。評価法は CTCAEv4.0 または Dean Scale が用いられていたが、どちらも 50% 未満の非脱毛を成功と定義していた。

検討が可能であったアウトカムは①脱毛の予防及び脱毛発症後の重症度の低減について②QOL であった。この他、再発毛も促進する可能性も示唆されたが、メタアナリシスに耐えられる研究結果の蓄積を待ちたい。以下にアウトカムごとに解説する。

① 脱毛の予防及び重症度の低減について

3 試験について、50%以下の脱毛を成功と定義した場合の脱毛予防をアウトカムとして、メタアナリシスを実施した（図 1）。この結果、リスク比（RR）は 0.52(95%信頼区間（CI）；0.45-0.61)と、頭皮クーリングシステム使用により、脱毛成功割合が有意に高いことが示された。また、Nangia らの試験によると、頭皮クーリングシステム使用により、5 例 5.3%の無脱毛も期待できる。

図 1, 頭皮クーリングシステムによる脱毛予防の成功割合のメタアナリシス



重症度に関しては、客観的指標（撮影写真を、外部評価者⁵⁾もしくは研究責任者⁷⁾によるCTCAEv4.0のgradingで、grade0-1)と主観的評価²⁾(Dean Scale ; Grade 0-2,あるいはWigなどを必要としたかで評価)が存在しており、Smetanayの論文は非直接性に影響があることが考えられたが、メタアナリシスの結果は、頭髮全体の50%以上の脱毛は、頭皮冷却を実施しない全ての症例に起こり、頭皮冷却によって52%に抑えられる可能性が示されたことになる。評価時期に関して、1サイクル後、4サイクル後、6週以内、12週以内という短期の観察であったが、レジメン別の特徴もある程度明らかになった。

② QOL について

大規模RCTであるNangiaらの試験では、QOLは、EORTC, QLQ-C30, HADS, BISの尺度を用いて評価されたが、頭皮冷却をして脱毛回避が成功した人と、頭皮冷却をしても脱毛を招いた人と、冷却をしなかった人の間に有意差はなかった。Smetanayらの試験では、QOLは、EORTC QLQ-C30とBR23を用いて調査され、両群に有意差を認めなかった。Bajpaiらの試験では、QOLはEORTC R23を用いて調査されたが、冷却群で有意に高かったのは、唯一脱毛に関するスケールであった。

Limitationについて；盲検化に関していえば、実施が困難である上、ここで取り上げた研究で使用された化学療法レジメンでは、対照群が100%の脱毛を誘発するものである故、非盲検が科学性を失うという懸念は最小限と考えてよいと判断した。頭皮冷却システムは、有意差をもって化学療法誘発脱毛を改善したが、レジメン依存性でもあった。興味深いことに、タキサンを先行させた場合の方が、アントラサイクリンを先行させるより、有意に成功率が高いという結果(13/17(77%):5/15(33%)(=0.0307))が示されている。リアルワールドにおいては、装着技術やそのほかの設定条件(温度、冷却時間)に依存する可能性がある。またこれを運用するためには、設備と人と時間と場所を確保する必要があり、また保険制度が適用できない環境においては、患者の費用負担の面で、経済性も課題がある。これらの制約の中、現時点では、広く活用することに限界がある。QOL調査で、冷却群と対照群にほとんど有意差が出なかったことも、アピアランスに関するQOLを十分に反映できる尺度が無いということかもしれないが、課題の一つである。更に、取り上げた3つのRCTは、対象が全て女性の早期乳癌であり、1

年以内の短期的な観察結果が示されたにとどまっていた。長期的な有効性や、晩期の有害事象は今後の課題である。頭皮転移に関しては、Rugo らの systematic review⁸⁾の結果は、negative であったが、今後他の臓器への転移も含めて、頭皮冷却システムが長期的にも安全で有効であるか否かを検証することは重要課題である。

頭皮冷却システムの有害事象については、使用回数に基づく有害事象頻度であり、試験ごとに評価方法が異なっており、メタアナリシスは実施できなかった。重篤な有害事象は無く、全ての試験で、寒気と頭痛が最も多く、他にめまい、悪心、しびれなどの報告もあった。脱落例については、Nanjia の試験で 95 例中 6 例が脱落し、理由としては 4 例が装置の冷たさと不快感、1 例が不安、1 例が閉所恐怖症であった。他 2 試験では有害事象や脱毛が原因であった。

エビデンスは 1 つの大きなランダム化比較試験があるが、2 つについては小規模ランダム化比較試験のため、最終的なエビデンスの強さは中とした。益は脱毛予防について示されているが、有害事象、脱落例、などを勘案し、益が勝ると考えた。そして介入の手間と保険適用の問題もあり、患者の意向のばらつきも存在すると考えられる。

推奨決定会議の投票では 1 回目の投票で合意率 100% (18/18)であった。

化学療法誘発脱毛には、一部の患者集団（固形がん（特に早期乳癌）、脱毛を誘発する化学療法を受ける患者）において、脱毛予防や重症度軽減に頭皮クーリングシステムが有効であることを支持する強いエビデンスがある。しかし、益と害のバランス、患者の希望などを勘案し、推奨は「化学療法誘発脱毛の予防や重症度軽減に対する頭皮クーリングシステムは、周術期化学療法を行う乳癌患者に限定して、行うことを弱く推奨する。」とした。

検索キーワード・参考にした二次資料

PubMed, Cochrane, Cinahl, 医中誌にて, "Antineoplastic Agents", " Alopecia or Hair loss or Hair regrowth ", " Scalp Cooling or Hypothermia or Cryotherapy "等のキーワードを用いて検索した。

前回アピアランスの手引き 2016 年版の検索以後、検索期間は 2015 年 1 月から 2020 年 7 月 14 日までとし、48 件がヒットした。うち RCT は 6 本であった。二次スクリーニングによりそのうち 3 本は、クーリングの条件設定（温度設定 4）、冷却時間設定 3)6)）に関するものであり、本 CQ に見合った RCT に限定した場合 3 本 2)5)7)となった。さらに総説 1 本⁹⁾を加え、合計 4 論文をもとに、定性的・定量的システマティック・レビューを行った。

参考文献

- 1) Rugo HS, Voigt J. Scalp Hypothermia for Preventing Alopecia During Chemotherapy. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Breast Cancer 2018;18(1):19-28. [PMID:28939291]SR (メタ)
- 2) Smetanay K, Junio P, Feißt M, et al. COOLHAIR: a prospective randomized trial to investigate the efficacy and tolerability of scalp cooling in patients undergoing (neo)adjuvant chemotherapy for early breast cancer. Breast Canc Res Treat 2019;173:135-143. [PMID:30255454]ランダム
- 3) Komen MMC, van den Hurk CJG, Nortier JWR, et al. Prolonging the duration of post-infusion scalp cooling in the prevention of anthracycline-induced alopecia: a randomised trial in patients with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. Supportive Care in Cancer 2019;27:1919-1925. [PMID:30206728]ランダム
- 4) Chan A, Bauwens A, Pontre S, et al. Efficacy of scalp cooling in reducing alopecia in early breast cancer patients receiving contemporary chemotherapy regimens. Breast 2018;41:127-132. [PMID:30048865]ランダム
- 5) Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer The SCALP Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317(6): 596-605. [PMID:28196254]ランダム
- 6) Komen MMC, Breed WPM, Smorenburg CH, et al. Results of 20- versus 45-min post-infusion scalp cooling time in the prevention of docetaxel-induced alopecia. Support Care Cancer 2016;24:2735-2741. [PMID:26805558]ランダム
- 7) Bajpai J, Kagwade S, Chandrasekharan S, et al. Randomised controlled trial of scalp cooling for the prevention of chemotherapy induced alopecia. Breast 2020;49:187-193. [PMID: 31865282]ランダム
- 8) Hope S, Rugo, Susan A, Melin, Jeff Voigt. Scalp cooling with adjuvant/neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and the risk of scalp metastases: systematic review and metaanalysis. Breast Cancer Res Treat. 2017;163:199-205. [PMID: 28275922]レビュー

FQ2 化学療法中の脱毛予防や化学療法後の頭髪の再発毛促進にミノキシジル外用

薬は勧められるか

【ステートメント】

化学療法中の脱毛予防に関しては、ミノキシジルは効果がないと考えられる。化学療法後の頭髪の再発毛促進に関しては 2-5%のミノキシジル外用薬が有用である可能性があるが、現時点では明確なエビデンスがあるとは言えない。

背景・目的

化学療法後に毛髪量や髪質が元に戻らず、長期間薄毛等に悩む患者が存在する¹⁾。特に前額部や頭頂部は再発毛の程度が弱くなりやすい部位²⁾であるが、薬剤によって再発毛が促進されれば患者の QOL の向上が期待される。ミノキシジルは発毛作用があるとされ、本邦でも一般医薬用の育毛剤(外用薬)として市販されている。ミノキシジルが脱毛を予防する効果があるのか、また化学療法誘発脱毛に対して発毛促進作用があるのか文献的に検討した。

解説

ミノキシジル外用薬の化学療法に対する脱毛予防効果に関しては以下の二つが報告されている。婦人科癌を対象とした Granai らの研究³⁾は、婦人科疾患の患者 20 名を 2 群に分け、2%ミノキシジルを化学療法の 1-2 週前から 1 日 2 回頭皮に塗布しはじめ、対照群は何も介入をしないというものである。本研究は比較試験ではあるが、ランダム化されたものではなかった。いずれも 10 人中 5 人に脱毛を認めた。また、Rodriguez らの報告⁴⁾は、ドキシソルビシンが投与された 48 例が対象で大半が乳癌患者というランダム化比較試験の結果である。化学療法の 24 時間前から 2%ミノキシジルを頭皮に塗布開始する群は 24 例で、うち脱毛が生じたのは 21 例であった。対照群 24 例はプラセボを塗布し、脱毛は 22 例に認められた。Shin ら⁵⁾は、化学療法誘発脱毛に関するシステムティック・レビューとメタ解析を行い、上記³⁾⁴⁾の研究がミノキシジルの脱毛予防効果を証明できなかったと述べている。

化学療法後のミノキシジルによる再発毛促進効果に関しては、以下の報告がある。Duvic らの研究⁶⁾は、化学療法を終了した乳癌症例 22 例を対象とし、2%ミノキシジルの再発毛の促進効果を見ることを目的としたランダム化比較試験であるが、ミノキシジル群はプラセボ群に比して、再発毛までの期間が 50.2 日短縮できたという結果であった。Freites-Martinez⁷⁾らは小規模の観察研究を行った。54 人の化学療法終了後 6 ヶ月後の再発毛が不十分な状態の患者(持続性化学療法誘発性脱毛症, persistent chemotherapy-induced alopecia, pCIA)に対し 5%ミノキシジル外用剤で治療した結果、67%の患者に中等度から有意な改善が見られたと報告している。

以上から、2%ミノキシジル外用の化学療法誘発脱毛への予防効果は、婦人科および乳癌など女性患者に関して臨床試験が試みられているが、その有効性が証明されていない。一方、再発毛までの期間短縮や、化学療法後の再発毛不良症例に対する発毛促進に関して、ミノキシジルが有用である可能性がある。

しかし、いずれの試験も登録人数が少ないこと、脱毛や再発毛に関して評価の客観的な指標が確立されていないため高いエビデンスとは言えないのが現状である。なお、化学療法誘発性脱毛症の治療に関する研究の難しさは、以前より指摘されており¹⁾、脱毛と発毛を評価するための標準化された方法論がないことが大きな理由となっている。もちろん、脱毛の評価には世界保健機構（WHO）の化学療法誘発性脱毛症の分類など既存の尺度がいくつか存在するが、例えば WHO 分類は非定量的であるため報告者間のばらつきが大きくなるなどの問題がある。従って今後、本領域の研究のためには研究の方法論の開発も重要である。

最近 Sharma⁸⁾らにより、脱毛症に対するミノキシジルの経口投与のレビューが報告された。ミノキシジルの経口投与(1日 0.25-5mg)は適応外使用ではあるが男性型脱毛症や円形脱毛症に有用であり、さらに外用ミノキシジルには反応しなかった化学療法後の薄毛に対しても増毛が認められた症例を報告しており、今後の研究が待たれるところである。

検索キーワード・参考にした二次資料

「アピアランスケアの手引き 2016年版」の同クエスションの参考文献に加え、PubMed, Cochrane, Cinahlにて、”chemotherapy”, “alopecia”, “minoxidil”等のキーワードを用いて検索した。医中誌 Webにて、”化学療法”, ”脱毛”, ”発毛”, ”ミノキシジル”等のキーワードを用いて検索した。前回アピアランスの手引き 2016年版の検索以後、検索期間は2015年1月から2020年7月14日までとし、44件がヒットした。重複を除いたうえで、二次スクリーニングにより内容が適切ではないと判断した論文を除外し、さらにハンドサーチでも関連論文を検索した。

参考文献

- 1) Yeager CE, Olsen EA. Treatment of chemotherapy-induced alopecia. *Dermatologic Therapy*. 2011;24:432-42.[PMID: 21910801]レビュー
- 2) Watanabe T, Yagata H, Saito M, et al. A multicenter survey of temporal changes in chemotherapy-induced hair loss in breast cancer patients. *PLOS ONE*. 14(1): e0208118.2019.[PMID: 30625139] ケースシリーズ
- 3) Granai CO, Frederickson H, Gajewski W, et al. The use of minoxidil to attempt to prevent alopecia during chemotherapy for gynecologic malignancies. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991;12:129-32.[PMID: 2055226] 単群試験
- 4) Rodriguez R, Machiavelli M, Leone B, et al. Minoxidil as a prophylaxis of doxorubicin-induced alopecia. *Ann Oncol*.1994;5:769-70.[PMID: 7826913] ランダム
- 5) Shin H, Jo SH, Kim DH, et al. Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy-induced alopecia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2015;136:E442-54.[PMID: 25081068] SR (メタ)
- 6) Duvic M, Valero V, Hymes SR, et al. A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:74-8.[PMID: 8682968] ランダム
- 7) Freitas-Martinez A, Chan D, Sibaud V, et al. Assessment of quality of life and treatment outcomes of patients with persistent postchemotherapy alopecia. *JAMA Dermatology*, 2019;155:724-28.[PMID: 30840033] コホート
- 8) Sharma AN, Michelle L, Juhasz M, et al. Low-dose oral minoxidil as treatment for non-scarring alopecia: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2020;59:1013-9.[PMID: 32516434] SR

FQ3 化学療法後の睫毛の再発毛促進にビマトプロストは勧められるか

【ステートメント】

抗がん剤による睫毛脱毛に対して、ビマトプロストは有用である可能性がある。

背景・目的

抗がん剤による脱毛に対しビマトプロストを使用した場合の症状改善効果につきその有用性を検証した。

解説

ビマトプロスト(Bimatoprost, 商品名: グラッシュビスタ) は睫毛貧毛症を治療する目的で開発された薬剤である。この合成プロスタグランジン構造誘導体はプロスタマイドとして知られ、これまで開放性隅角緑内障および高眼圧症の患者の治療に用いられてきた。緑内障および高眼圧症の患者の臨床試験でビマトプロストの使用による副作用として睫毛の成長が認められており、この機序は毛包でのビマトプロストとプロスタマイド感受性受容体との相互作用によって生じる影響とされている。ビマトプロストの使用方法は片目ごとに1日1回、1滴を専用のブラシに滴下し、上眼瞼の辺縁部に塗布する。Hariri¹⁾らは、抗がん剤による睫毛貧毛例36例をビマトプロスト使用群、プラセボ群の2群に分け、2重盲検試験によりその有効性を日本人用画像解析数値化ガイド付き総合的睫毛評価スケール(GEA)により評価した。結果はビマトプロスト使用群では88.9%、プラセボ群では27.8%の症例がベースラインから4カ月までにGEAスコアにて1段階以上の改善が認められ、両群間に有意差を認めた。Wirta²⁾は抗がん剤による睫毛貧毛症130例を無作為にビマトプロスト使用群、プラセボ群の2群に分け、GEAスコアの1段階以上の改善だけでなく、睫毛満足度質問票(Eyelash Satisfaction Questionnaire, ESQ)で満足度の改善が得られた割合を評価した。その結果、治療後4ヶ月(37.5%対18.2%, p=0.041)と6ヶ月の時点(46.9%対18.2%, p=0.004)でビマトプロスト使用群での改善割合が有意に高かった。さらに、Glaser³⁾も抗がん剤による睫毛貧毛症130例に対し二重盲検ランダム化比較試験を行い、プラセボ群に比してビマトプロスト使用群でのGEAスケールの改善割合が有意に高かったと報告している。

ビマトプロストの安全性に関してはWirta⁴⁾が報告している。2007年4月から2012年5月の間に実施された6つの臨床試験に参加しビマトプロストを使用した睫毛貧毛症680例の解析では、比較的多い有害事象として結膜充血(6.3%)、眼瞼そう痒症(3.4%)、眼瞼色素沈着(3.4%)、鼻咽頭炎(3.4%)、眼瞼紅斑(3.2%)、穿刺性角膜炎(3.2%)などがあった。有害事象の多くは治療の初期に発生し、比較的軽症で治療部位に限局し、治療の中止により可逆的であった。なお、ビマトプロストは睫毛の長さも増加させるが、使用をやめると睫毛の長さはもとにもどるので注意が必要である³⁾。

検索キーワード・参考にした二次資料

「アピアランスケアの手引き 2016年版」の同クエスションの参考文献に加え、PubMed, Cochrane, Cinahlにて、”chemotherapy”, ”hair loss”, ”eyelashes”, ”Bimatoprost”等のキーワードを用いて検索した。医中誌Webにて、”抗がん剤”, ”脱毛”, ”睫毛”, ”ビマトプロスト”等のキーワードを用

いて検索した。前回アピアランスの手引き 2016 年版の検索以後，検索期間は 2015 年 1 月から 2020 年 7 月 14 日までとし，44 件がヒットした。重複を除いたうえで，二次スクリーニングにより内容が適切ではないと判断した論文を除外した。

参考文献

- 1) Harii K, Arase S, Tsuboi R, et al. Bimatoprost for Eyelash Growth in Japanese Subjects: Two Multicenter Controlled Studies. *Aesth Plast Surg* ; 2014;38 : 451-60. [PMID: 24643895] ランダム
- 2) Wirta D, Baumann L, Bruce S, et al. Safety and Efficacy of Bimatoprost for Eyelash Growth in Postchemotherapy Subjects. *J Clin Aesthet Dermatol*;2015;8:11-20. [PMID: 26060513] ランダム
- 3) Glaser DA, Hossain P, Perkins W, et al. Long-term safety and efficacy of bimatoprost solution 0.03% application to the eyelid margin for the treatment of idiopathic and chemotherapy-induced eyelash hypotrichosis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;172:1384-94. [PMID: 25296533] ランダム
- 4) Wirta D, Pariser DM, Yoelin SG, et al. Bimatoprost 0.03% for the Treatment of Eyelash Hypotrichosis: A Pooled Safety Analysis of Six Randomized, Double-masked Clinical Trials. *J Clin Aesthet Dermatol*;2015;8:11-20. [PMID: 26203317] レビュー

FQ4 化学療法による脱毛の再発毛の促進に、非薬物療法の治療は勧められるか（マッサージなど）

【ステートメント】

化学療法による脱毛の再発毛の促進に対する治療として、マッサージ等の非薬物療法の有用性についてはエビデンスがなく、今後の検討が待たれる。

背景・目的

がんにおける化学療法では、抗がん剤の種類により高頻度に脱毛が生じる。脱毛が及ぼす QOL への影響は大きく⁽¹⁾、患者は早期に治療前の状態に戻ることを望んでおり、化学療法による脱毛の再発毛の促進に、非薬物療法の治療は有効かを検討した。

解説

化学療法後の再発毛開始は治療後、平均 3 か月と報告されている一方で⁽²⁾、治療前の状態に戻っていない患者が 1 年で 47.3%、2 年までで 36%、3 年までで 37.2%、4 年までで 35.7% 存在している⁽³⁾。このような状況において、患者は少しでも早い発毛を望むとともに、再発毛の促進にマッサージやスキンケアなどの非薬物療法に期待する患者も多い。

検索の範囲で、化学療法による脱毛の再発毛の促進に有効な非薬物療法の効果を示す報告は認められなかった。現時点において、化学療法による脱毛の再発毛の促進に対する治療として、マッサージ等の非薬物療法を推奨する科学的根拠はない。

一方で、健常人における頭皮マッサージの効果を研究した文献は 3 件が該当した。それぞれ、頭皮マッサージによる身体的・心理的影響を調査した研究⁽⁴⁾、頭皮マッサージによる血中ホルモン濃度等の身体的影響を調査した研究⁽⁵⁾、ヒトの頭皮に 6 か月間マッサージを行い、毛髪の数・毛径・伸長速度を客観的に計測した研究⁽⁶⁾であった。

頭皮マッサージによる身体的および精神的影響を調査した横断観察研究⁽⁴⁾では、30 名の成人女性を対象に身体的効果（唾液中のコルチゾール、分泌型 IgA と心拍、皮膚温）と精神的効果（Visual Analogue Scale (VAS) と Profile of Mood States-Short Form test (POMS-SF)) を検討していた。唾液中のコルチゾール、分泌型 IgA はストレス評価としてよく使用されるバイオマーカーである。頭皮マッサージは、10 分間の洗髪を含み、3 分 30 秒のプレマッサージ、5 分間の揉みほぐし、5 分間のリフトアップマッサージ、洗い流した後に 30 分 30 秒の追加マッサージを実施するという内容であった。これらの頭皮マッサージの結果、コルチゾール値はマッサージ前と比較してマッサージ後に有意に低下した ($p < 0.001$)。一方、唾液中の分泌型 IgA 値はマッサージ後に有意に増加した ($p < 0.001$)。心拍は 11 分後と 16 分後の間で有意な減少 ($p < 0.001$) を認めたが、それ以外は有意差がなかった。精神的効果としては、VAS による評価ではマッサージ後に覚醒・良好な感情・疲れの軽減・リラックス状態にあること、POMS-SF の結果では緊張—不安、抑うつ—落込み、怒り—敵意、疲労、混乱の項目において、マッサージ後で有意に低下が

みられた。

頭皮マッサージによる血中ホルモン濃度等の身体的影響を調査した前向き観察研究⁽⁵⁾では、女性会社員 34 名を 15 分のマッサージ群 (n=11)、25 分のマッサージ群 (n=11)、コントロール群 (n=12) に分類し、マッサージ群では週 2 回 10 週間のマッサージを行った。ノルエピネフリン・コルチゾール値は、15 分マッサージおよび 25 分のマッサージ前後で有意に減少し (いずれも $p < 0.05$) していた。またマッサージ後の群間比較では、15 分のマッサージ群、25 分のマッサージ群ともにコントロール群と比較してノルエピネフリン・コルチゾールの値が有意に低い値であった。血圧値も、15 分マッサージおよび 25 分のマッサージ前後で収縮期血圧・拡張期血圧は有意に減少した (いずれも $p < 0.05$)。またマッサージ後の群間比較では、15 分マッサージ群と 25 分マッサージ群はいずれもコントロール群と比較して収縮期血圧・拡張期血圧ともに有意に低い結果であった。

ヒトの頭皮に 6 カ月間マッサージを行い、毛髪の数・毛径・伸長速度を客観的に計測した前向き観察研究⁽⁶⁾では、頭皮マッサージマシン (EH-HE96, パナソニック社) を用いて、健常男性 9 名に毎日 4 分間の頭皮伸展マッサージを側頭部 (片側) に 24 週実施した。体側の側頭部をコントロールとして比較した結果、いずれの時期においても毛髪の数、毛径、伸長速度に両群間で有意差は見られなかった。ただし、マッサージ部位では、24 週後にベースライン時よりも毛径が有意に増加しており、頭皮マッサージが毛の本数や伸びに影響は与えないものの、毛髪の太さを増大させる可能性が示唆された。

これらの 3 文献より、頭皮マッサージは疲労を軽減し、精神的な安定と満足感をもたらす可能性が示された。一方で、毛髪数や伸びを調査した研究は 1 件であり、有意差も認めておらず、再発毛が促進されるとはいえない。またいずれの研究も健常人での短時間から 6 カ月間の研究結果であり、頭皮マッサージの具体的方法や至適実施時間には確立した方法やランダム化比較試験のような高いエビデンスの研究は存在しない。以上より、化学療法による脱毛の再発毛に対するエビデンスの蓄積が待たれる。

検索キーワード・参考にした二次資料

PubMed で “antineoplastic agents”, “alopecia”, “hair loss”, “hair regrowth”, “massage”, “skin care” 等, CINAHL で “neoplasms”, “hazardous substances”, “hair loss”, “scalp”, “massage”, “skin care” 等, Cochrane で “neoplasms”, “antineoplastic agents”, “hair loss”, “hair regrowth”, “massage”, “skin care” のキーワードで検索した。医中誌 web にて”抗腫瘍剤”, “脱毛”, “発毛”, “マッサージ”, “頭皮”, “スキンケア” 等のキーワードを用いて検索した。Cochrane Library・Cinahl でも同等のキーワードで検索した。検索期間は 2000 年 1 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日までとし、242 件がヒットした。この中から主要な論文を抽出するとともに、ハンドサーチでも関連論文を検索した。

参考文献

- 1) Lemieux J, Maunsell E, Provencher L. Chemotherapy-induced alopecia and effects on quality of life among women with breast cancer: a literature review. *Psychooncology*. 2008;17(4):317-28. [PMID: 17721909] レビュー
- 2) Franceschini C, Garelli V, Persechino F, et al. Dermoscopy and confocal microscopy for different

chemotherapy-induced alopecia (CIA) phases characterization: Preliminary study. *Skin Res Technol*. 2020;26(2):269-76. [PMID: 31556477] コホート

- 3) Watanabe T, Yagata H, Saito M, et al. A multicenter survey of temporal changes in chemotherapy-induced hair loss in breast cancer patients. *PLoS One*. 2019;14(1):e0208118. [PMID: 30625139] 横断
- 4) Shimada K, Honishi H, Nakano H, et. al. Effects of scalp massage on physiological and psychological indices. *J Soc Cosmet Chem Jpn*. 2013;47(3):202-8. 横断
- 5) Kim IH, Kim TY, Ko YW. The effect of a scalp massage on stress hormone, blood pressure, and heart rate of healthy female. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(10):2703-7. [PMID: 27821918] コホート
- 6) 波間隆則. 頭皮マッサージが毛髪に及ぼす影響. *FRAGRANCE JOURNAL*. 2017;45(2):60-3. コホート

FQ5 化学療法による皮膚色素沈着の予防や治療としてビタミンCの投与は勧められるか

【ステートメント】

化学療法による皮膚色素沈着に対して、ビタミンCに予防及び治療効果があるという報告はない。一般的な色素沈着疾患に対して治療効果を示す報告はあるが、化学療法による色素沈着に応用できるとの十分な根拠はない。

背景・目的

化学療法を行うことで、皮膚の色素沈着をきたすことがある。これは、化学療法薬が基底細胞層に存在するメラノサイトを刺激することによって起こるとされている。

ビタミンCは、メラニン合成やチロシナーゼ、活性酸素を阻害することで炎症後色素沈着を改善すると言われている⁽¹⁾。基礎実験レベルでは、メラノーマ培養細胞に対してビタミンCを投与するとUVA誘導性のメラニン産生を抑制するという報告がある⁽²⁾。また、ラットを対象とした研究で、ミノサイクリンによる皮膚色素沈着に対して、ビタミンCが予防効果を示したという報告もある⁽³⁾。ミノサイクリンによる皮膚色素沈着には、真皮内にミノサイクリンがキレートした鉄の沈着による場合と、表皮のメラニン産生が亢進して認められる機序が混在しており、後者が化学療法による色素沈着の機序と同じであると考えられている⁽⁴⁾。

解説

検索の範囲で、ビタミンCが化学療法による皮膚色素沈着及び健常人を対象とした皮膚色素沈着のいずれに対しても、予防効果を示すという論文も認められなかった。

また、ビタミンCが化学療法による皮膚色素沈着に対して治療効果を示すという論文報告も認められなかった。一方、健常人を対象とした皮膚色素沈着に対してビタミンCの内服投与を行った報告はある。以下、健常人を対象とした皮膚色素沈着に対して、ビタミンCを内服することの意義について検討した臨床データと基礎データについて、概説する。

内服については、本邦からの報告が1件あり、肝斑患者12例に対してトラネキサム酸1,500mg/日とビタミンC3,000mg/日を3カ月投与したところ、1カ月ごとの皮膚の色素濃度評価（著者が独自に開発したSkin Tone Color Scale）が有意に改善したとの報告がある⁽⁵⁾。他には中国からの報告で、肝斑のある患者に対して、無治療30例、ビタミンC300mgを1日3回、ビタミンE20mgを1日3回内服に加えてDiweiクリーム（市販のクリーム）3カ月投与したところ、肝斑の範囲と色素斑のスコア（詳細記載なし）が無治療に比べて有意に改善したとの報告がある⁽⁶⁾。しかしこれらの報告には、ビタミンC単独で肝斑の色素沈着改善効果が得られるかは不明であること、臨床的に意味のある色素沈着の改善効果なのかも評価されていないこと、比較試験ではないなどの問題点がある。よって、これらをもとに、皮膚色素沈着にビタミンCが効果を示すと結論付けることはできない。

外用については、顔面の光損傷に対して10%ビタミンC液またはビヒクルセラム（対照）を顔の半分に3カ月間塗布する試験を実施した報告⁽⁷⁾や、肝斑に対してビタミンCの浸透を高めるためにイオンフォトレシスを用いた報告^(8, 9)があり、いずれも有意な効果を示した。ただし、Huhらによる試験では独自のビタミンC製剤（アスコルビルグルコシド）を用いていること、広スペクトル紫外線A/紫外線B日焼け止め、つばの広い帽子、日焼け回避行動等の厳格な維持管理レジメンを併用していることから、ビタミンCのみの効果を評価することはできない。最近では、ビタミンCの皮膚浸透の悪さと不安定さを改善したビタミンC誘導体の開発が行われている^(10, 11)。しかし、いずれも健常人における一般的な色素沈着疾患を対象としており、化学療法による色素沈着に対する検討はされていない。

ビタミンCの有害事象としては、大量摂取によって急性尿細管間質性腎炎の原因である高シュウ酸尿酸症をきたす（1~10%）。また、1%未満の頻度であるが、めまい、倦怠感、頭痛を感じることもある。

治療薬との相互作用では、ボルテゾミブの効果減弱や、シクロスポリンの血中濃度低下、エストロゲンの血中濃度増加の可能性があるとされている。

なお、医療用ビタミンC内服薬の適応症には、ビタミンC欠乏または代謝障害が関与すると推定される薬物中毒、ならびに炎症後の色素沈着がある。ただし、効果がないにもかかわらず月余にわたって漫然と使用しないこととされている。一般用医薬品としては、しみ・そばかす・日やけ・かぶれによる色素沈着の緩和に内服薬が承認されている。外用薬は医療用および一般用医薬品いずれも認められているものはない。

検索キーワード・参考にした二次資料

「アピアランスケアの手引き 2016年版」の同クエスションの参考文献に加え、PubMedで“antineoplastic agent”, “antineoplastic drug”, “antitumor agent”, “antitumor drug”, “chemotherapy agent”, “chemotherapy drug”, “chemotherapeutic agent”, “chemotherapeutic drug”, “chemo therapeutic”, “anti cancer agent”, “anti cancer drug”, “hazardous substances”, “hazardous drug”, “cytostatic”, “skin pigmentation”, “pigmentation”, “hyperpigmentation”, “cytotoxins”, “cytostatic agents”, “cytotoxic”, “neoplasms/drug therapy”, “neoplasms”, “pigment”, “skin pigmentation”, “pigmentation disorders”, “chromatosis”, “hyperpigmentation”, “skin lightening preparations”, “nail diseases”, “ascorbic acid”, “vitamin C”, “ascorbate”のキーワードで検索した。Cochrane Library・Cinahlでも同等のキーワードで検索した。医中誌では“抗腫瘍剤”, “抗がん剤”, “抗がん薬”, “細胞毒性”, “化学療法”, “薬物療法”, “皮膚色素沈着”, “色素沈着”, “ascorbic acid”, “vitamin c”, “アスコルビン酸”, “ビタミンC”のキーワードで検索した。検索期間は2020年7月までとし、35件がヒットした。そのうち主要な論文を抽出し、さらにハンドサーチでも関連論文を検索した。

参考文献

1. Kurokawa I, Yoshioka M, Ito S. Split-face comparative clinical trial using glyceryl-octyl-ascorbic acid/ascorbyl 2-phosphate 6-palmitate/DL- α -tocopherol phosphate complex treatment for postinflammatory hyperpigmentation, postinflammatory erythema and atrophic scar in acne vulgaris. J Dermatol.

2019;46(10):e347-e8. (PMID: 31149741) (非ランダム)

2. Xiao L, Matsubayashi K, Miwa N. Inhibitory effect of the water-soluble polymer-wrapped derivative of fullerene on UVA-induced melanogenesis via downregulation of tyrosinase expression in human melanocytes and skin tissues. *Arch Dermatol Res.* 2007;299(5-6):245-57. (PMID: 17333222) (記載なし)
3. Bowles WH. Protection against minocycline pigment formation by ascorbic acid (vitamin C). *J Esthet Dent.* 1998;10(4):182-6. (PMID: 9893512) (記載なし)
4. 堀川 達. 異物沈着症. *日本皮膚科学会雑誌.* 2005;115(9):1310-3. (記載なし)
5. Konishi N, Kawada A, Morimoto Y, Watake A, Matsuda H, Oiso N, et al. New approach to the evaluation of skin color of pigmentary lesions using Skin Tone Color Scale. *J Dermatol.* 2007;34(7):441-6. (PMID: 17584320) (非ランダム)
6. Shi HF, Xu B, Guo XC, Qiu XW, Zhang YP, Ding XJ. Effect of Gan-Pi regulatory needling in treating chloasma. *Chin J Integr Med.* 2010;16(1):66-70. (PMID: 20131039) (ランダム)
7. Traikovitch SS. Use of topical ascorbic acid and its effects on photodamaged skin topography. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125(10):1091-8. (PMID: 10522500) (ランダム)
8. Huh CH, Seo KI, Park JY, Lim JG, Eun HC, Park KC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin C iontophoresis in melasma. *Dermatology.* 2003;206(4):316-20. (PMID: 12771472) (ランダム)
9. Taylor MB, Yanaki JS, Draper DO, Shurtz JC, Coglianese M. Successful short-term and long-term treatment of melasma and postinflammatory hyperpigmentation using vitamin C with a full-face iontophoresis mask and a mandelic/malic acid skin care regimen. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(1):45-50. (PMID: 23377327) (非ランダム)
10. Ishikawa Y, Niwano T, Hirano S, Numano K, Takasima K, Imokawa G. Whitening effect of L-ascorbate-2-phosphate trisodium salt on solar lentigos. *Arch Dermatol Res.* 2019;311(3):183-91. (PMID: 30778667) (ランダム)
11. Aboul-Einien MH, Kandil SM, Abdou EM, Diab HM, Zaki MSE. Ascorbic acid derivative-loaded modified aspasomes: formulation, in vitro, ex vivo and clinical evaluation for melasma treatment. *J Liposome Res.* 2020;30(1):54-67. (PMID: 30821553) (記載なし)

FQ6 化学療法による皮膚色素沈着に対する予防・治療としてトラネキサム酸の投与は勧められるか

【ステートメント】

化学療法による皮膚色素沈着に対して、トラネキサム酸に予防・治療効果があるという報告はない。トラネキサム酸は、古くから肝斑に対する治療薬として、内服・外用・注射など様々な検討がなされ、治療効果を示す報告はあるが、肝斑をきたす機序は明らかではなく、化学療法による色素沈着に応用できるかは今後の研究が待たれる。

背景・目的

化学療法によって、皮膚の色素沈着をきたすことがある。これは、化学療法薬が基底細胞層に存在するメラノサイトを刺激することによって起こるとされている。

トラネキサム酸は、プラスミノゲンとケラチノサイトとの結合を阻害することで、ケラチノサイトが分泌するプラスミン（メラノサイト刺激因子）活性を阻害し、メラノサイトのメラニン生成を抑制することが示唆されている^(1, 2)。化学療法の有害事象である皮膚の色素沈着に対してトラネキサム酸により予防または治療が可能かを検討した。

解説

検索の範囲で、トラネキサム酸が化学療法による皮膚色素沈着に対して予防効果を示すという論文報告は認められなかった。健常人の炎症性色素沈着を対象としてトラネキサム酸等を併用した公表されている予防法はあるが、エビデンスに基づいたコンセンサスがなないため、臨床現場で大きく異なっている⁽³⁾。

また、トラネキサム酸が化学療法による皮膚色素沈着に対して治療効果を示すという論文報告も認められなかった。一方、健常人の肝斑や炎症性色素沈着に対する治療にトラネキサム酸が有効との報告はある。以下、健常人を対象とした皮膚色素沈着に対して、トラネキサム酸を内服することの意義について検討した臨床データと基礎データについて、概説する。

肝斑 130 例において、通常局所治療（外用ハイドロキノンと日焼け止め）に内服トラネキサム酸（1 回 250mg 1 日 2 回）を併用する A 群と局所治療単独の B 群に分けて検討した結果、A 群ではベースラインから 8 週目および 12 週目の Melasma Assessment Severity Index (MASI) の平均スコアが有意に低下した⁽⁴⁾。

Del Rosario らは、中等度から重度の肝斑患者（ヒスパニック女性）を対象に、内服トラネキサム酸のプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験を実施した⁽⁵⁾。トラネキサム酸 250mg (TA 群) またはプラセボカプセル（対照群）を 1 日 2 回、3 カ月間投与した。3 カ月目の時点で、ベースラインと比べて TA 群では 49%、対照群では 18% の modified MASI (mMASI) スコアの有意な低下を認めた。

トラネキサム酸の投与量については、Zhu らが多施設ランダム化比較試験（1 日 500mg, 750mg, 1000mg,

1500mg の 4 群) を実施したところ、4 つの用量間の MASI またはメラニン指数に有意な差はなかった⁽⁶⁾。

シンガポールの National Skin Centre において肝斑に対して内服トラネキサム酸 (1 回 250mg 1 日 2 回) を受けた患者 561 例のレトロスペクティブ調査では、有害事象は 40 例 (7.1%) に発生し、ほとんどは腹痛や頭痛等の一過性のものであったが、深部静脈血栓症が 1 例に認められ、この症例は後に家族性プロテイン S 欠乏症と判明している。使用開始前に血栓塞栓症の個人的および家族的危険因子について把握すべきである⁽⁷⁾。

以上のように、経口トラネキサム酸は、低用量 (1 日 500mg) でも短期間 (8~12 週間) で、肝斑に対する有効性が示されており、副作用が少なく安全な治療選択肢であるが、長期的な安全性と有効性を決定するためにはより多くの研究が必要である⁽⁸⁾。トラネキサム酸は血栓塞栓リスクを増加させないことが研究で示されているが、治療を開始する前に禁忌および危険因子としての血栓性素因について慎重に検討されるべきである⁽⁹⁾。

また、これらの報告を元に、化学療法による色素沈着に対する治療効果があると結論付けることはできない。

最近では美容分野で、外用または局所注射が注目されている。2018 年に出された肝斑治療におけるトラネキサム酸についてのメタ分析にも外用及び注射の報告が含まれている⁽¹⁰⁾。

なお、医療用内服トラネキサム酸の適応症には湿疹およびその類症、蕁麻疹、薬疹・中毒疹における紅斑・腫脹・痒痒等の症状があるが、予防投与は基本的に保険対象外である。一般用医薬品としてビタミン C などとの配合薬が肝斑に対して承認されている。外用トラネキサム酸については、医薬部外品に含まれることがしばしばあるが、医療用医薬品として承認されているものはない。

検索キーワード・参考にした二次資料

「アピアランスケアの手引き 2016 年版」の同クエスションの参考文献に加え、PubMed で “antineoplastic agent”, “antineoplastic drug”, “antitumor agent”, “antitumor drug”, “chemotherapy agent”, “chemotherapy drug”, “chemotherapeutic agent”, “chemotherapeutic drug”, “chemotherapeutic”, “anti cancer agent”, “anti cancer drug”, “hazardous substances”, “hazardous drug”, “cytostatic”, “skin pigmentation”, “pigmentation”, “hyperpigmentation”, “cytotoxins”, “cytostatic agents”, “cytotoxic”, “neoplasms/drug therapy”, “neoplasms”, “pigment”, “nail diseases”, “nails”, “pigmentation disorders”, “chromatosis”, “skin lightening preparations”, “tranexamic Acid”, “salicylic acid” のキーワードで検索した。Cochrane Library・Cinahl でも同等のキーワードで検索した。医中誌では “抗腫瘍剤”, “抗がん剤”, “抗がん薬”, “細胞毒性”, “化学療法”, “薬物療法”, “皮膚色素沈着”, “色素沈着”, “tranexamic acid”, “トラネキサム酸” のキーワードで検索した。検索期間は 2020 年 7 月までとし、41 件がヒットした。そのうち主要な論文を抽出し、さらにハンドサーチでも関連論文を検索した。

参考文献

1. Tse TW, Hui E. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. J Cosmet Dermatol. 2013;12(1):57-66. (PMID: 23438143) (SR)
2. Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S, Lahiri K, Mysore V, Ganjoo A, et al. Evidence-based treatment

- for melasma: expert opinion and a review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2014;4(2):165-86. (PMID: 25269451) (SR)
3. Wong ITY, Richer V. Prophylaxis of Post-Inflammatory Hyperpigmentation From Energy-Based Device Treatments: A Review. *J Cutan Med Surg*. 2020;1203475420957633. (PMID: 32929988) (SR)
 4. Karn D, Kc S, Amatya A, Razouria EA, Timalsina M. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2012;10(40):40-3. (PMID: 23575051) (ランダム)
 5. Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata L, Jr., Hernandez K, Tovar-Garza A, Rodrigues M, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):363-9. (PMID: 28987494) (ランダム)
 6. Zhu CY, Li Y, Sun QN, Takada A, Kawada A. Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid on melasma: a multicentre prospective study. *Eur J Dermatol*. 2019;29(1):55-8. (PMID: 30734717) (ランダム)
 7. Lee HC, Thng TG, Goh CL. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):385-92. (PMID: 27206758) (ケースシリーズ)
 8. McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(2):173-225. (PMID: 31802394) (SR)
 9. Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M. Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: A Review. *Dermatol Surg*. 2018;44(6):814-25. (PMID: 29677015) (SR)
 10. Zhang L, Tan WQ, Fang QQ, Zhao WY, Zhao QM, Gao J, et al. Tranexamic Acid for Adults with Melasma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1683414. (PMID: 30533427) (SR (メタ))

FQ7 化学療法による皮膚色素沈着に対してハイドロキノン外用は勧められるか

【ステートメント】

化学療法による皮膚色素沈着に対して、ハイドロキノン外用に治療効果があるという報告はない。健康人における皮膚の色素沈着（肝斑や炎症性色素沈着）に対して治療効果を示す報告はあるが、長期使用に伴う有害反応が懸念されており、非ハイドロキノン製剤の開発が進んでいる。

背景・目的

化学療法による皮膚の色素沈着は、化学療法薬が基底細胞層に存在するメラノサイトを刺激することによって起こるとされている。

ハイドロキノンは、メラニン生成の鍵となる酵素であるチロシナーゼを阻害することでメラニン生成を阻害すると言われている⁽¹⁾。化学療法の有害事象である皮膚の色素沈着に対してハイドロキノン外用により治療が可能かを検討した。

解説

検索の範囲で、ハイドロキノンが化学療法による皮膚色素沈着に対して治療効果を示すという論文報告は認められなかった。一方で、健康人を対象として、皮膚の色素沈着（肝斑や炎症性色素沈着など）に対して、ハイドロキノンが治療効果を示したという報告はある。以下、健康人を対象とした皮膚色素沈着に対して、ハイドロキノンを塗布することの意義について検討した臨床データと基礎データについて、概説する。

肝斑に対するハイドロキノンのプラセボ対照ランダム化比較試験が報告されている（プラセボ：Sun Protection Factor 25を昼間に併用）⁽²⁾。12例を対象に、左右に4%ハイドロキノンとプラセボを3か月間塗布した結果、ハイドロキノン塗布部で76.9%の改善を示したが、副作用として、皮膚の刺激性が25%に認められた。

2010年代から併用療法が検討されるようになり、ハイドロキノンのチロシナーゼ阻害作用によるメラニン生成阻害効果を高めることが期待されるトレチノインとの併用療法が3件報告されている⁽³⁻⁵⁾。従来3か月かかると言われていたハイドロキノンによる肝斑治療であったが、トレチノインと併用することによって4週間で有意な効果を示した（ $P \leq 0.001$ ）とのことであるが、いずれも特定のハイドロキノンケアシステム（Nu-Derm®）を併用した臨床試験であることに注意が必要である。そのうちGrimesらは、参加者20名中3名で治療に関連したと思われる有害事象（乾燥、紅斑、皮剥け、刺すような感覚）を、Rendonらは、39名中1名で紅斑を報告した。Taylorらが報告した2つの大規模多施設試験では、トリプルコンビネーションクリーム（TCC：4%ハイドロキノン、0.05%トレチノイン、0.01%フルオシノロンアセトニド）は、これら成分の2剤併用よりも効果的であり、8週目終了時にTCC群では、2剤併用群と比較して有意に多くの患者が完全治癒を示した（26.1% vs. 4.6%, $P < 0.0001$ ）。すべての群で紅斑、落屑、灼熱、乾燥、そう痒症が認められた⁽⁶⁾。その後、肝斑患者120例を対象として、TCC1日1回または4%ハイドロキノン1日2回（対照）を8週間塗布する非盲検対照試験では、TCCは対照群に比べて4週目以降の効果

が有意に高く（病変が周囲の皮膚とほぼ同等に改善した患者は、対照群 5%、TCC 群 35%）、有害事象は両群で同様であった⁽⁷⁾。以上より、肝斑などの色素沈着症を認めた健常人に対して、TCC は他の治療よりも有効な可能性がある。

ただし、化学療法による色素沈着に、ハイドロキノンが有効であると結論付けることはできない。

2019 年には、ハイドロキノン使用例におけるこれまで報告されていなかった眼の有害事象（角膜後筋や強膜の菲薄化・斑点など）も報告されており⁽⁸⁾、ハイドロキノンの長期使用の安全性に関する懸念が FDA より提起されている。こういった背景を元に、近年、非ハイドロキノン製剤の開発が進められている。2020 年には非ハイドロキノンとハイドロキノンのランダム化比較試験が 2 件報告されている^(9, 10)。

ハイドロキノン是国内では化粧品への 2% までの配合が厚生労働省から認可されているが、医療用医薬品としては未承認である。

検索キーワード・参考にした二次資料

「アピアランスケアの手引き 2016 年版」の同クエスチョンの参考文献に加え、PubMed で“antineoplastic agent”, “antineoplastic drug”, “antitumor agent”, “antitumor drug”, “chemotherapy agent”, “chemotherapy drug”, “chemotherapeutic agent”, “chemotherapeutic drug”, “chemotherapeutic”, “anti cancer agent”, “anti cancer drug”, “hazardous substances”, “hazardous drug”, “cytostatic”, “skin pigmentation”, “pigmentation”, “hyperpigmentation”, “cytotoxins”, “cytostatic agents”, “cytotoxic”, “neoplasms/drug therapy”, “neoplasms”, “pigment”, “pigmentation disorders”, “chromatosis”, “skin lightening preparations”, “hydroquinone”のキーワードで検索した。Cochrane Library・Cinahl でも同等のキーワードで検索した。医中誌では“抗腫瘍剤”, “抗がん剤”, “抗がん薬”, “細胞毒性”, “化学療法”, “薬物療法”, “皮膚色素沈着”, “色素沈着”, “Hydroquinones”, “ハイドロキノン”, “皮膚美白剤”, “美白”のキーワードで検索した。検索期間は 2020 年 3 月までとし、76 件がヒットした。そのうち主要な論文を抽出し、さらにハンドサーチでも関連論文を検索した。

参考文献

- 1) Shimogaki H, Tanaka Y, Tamai H, Masuda M. In vitro and in vivo evaluation of ellagic acid on melanogenesis inhibition. *Int J Cosmet Sci.* 2000;22(4):291-303. (PMID: 18503416) (記載なし)
- 2) Haddad AL, Matos LF, Brunstein F, Ferreira LM, Silva A, Costa D, Jr. A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma. *Int J Dermatol.* 2003;42(2):153-6. (PMID: 12709008) (ランダム)
- 3) Gold M, Rendon M, Dibernardo B, Bruce S, Lucas-Anthony C, Watson J. Open-label treatment of moderate or marked melasma with a 4% hydroquinone skin care system plus 0.05% tretinoin cream. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(11):32-8. (PMID: 24307923) (単群試験)
- 4) Grimes P, Watson J. Treating epidermal melasma with a 4% hydroquinone skin care system plus tretinoin cream 0.025%. *Cutis.* 2013;91(1):47-54. (PMID: 23461059) (単群試験)
- 5) Rendon M, Dryer L. Investigator-Blinded, Single-Center Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of a 4% Hydroquinone Skin Care System Plus 0.02% Tretinoin Cream in Mild-to-Moderate Melasma and

Photodamage. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(4):466-75. (PMID: 23461059) (単群試験)

- 6) Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschen E, et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis*. 2003;72(1):67-72. (PMID: 12889718) (ランダム)
- 7) Ferreira Cestari T, Hassun K, Sittart A, de Lourdes Viegas M. A comparison of triple combination cream and hydroquinone 4% cream for the treatment of moderate to severe facial melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6(1):36-9. (PMID: 17348994) (ランダム)
- 8) Hollinger JC, Angra K, Halder RM. Are Natural Ingredients Effective in the Management of Hyperpigmentation? A Systematic Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(2):28-37. (PMID: 29552273) (SR)
- 9) Kalasho BD, Minokadeh A, Zhang-Nunes S, Zoumalan RA, Shemirani NL, Waldman AR, et al. Evaluating the Safety and Efficacy of a Topical Formulation Containing Epidermal Growth Factor, Tranexamic Acid, Vitamin C, Arbutin, Niacinamide and Other Ingredients as Hydroquinone 4% Alternatives to Improve Hyperpigmentation: A Prospective, Randomized, Controlled Split Face Study. *J Cosmet Sci*. 2020;71(5):263-90. (PMID: 33022197) (ランダム)
- 10) Bronzina E, Clement A, Marie B, Fook Chong KT, Faure P, Passeron T. Efficacy and tolerability on melasma of a topical cosmetic product acting on melanocytes, fibroblasts and endothelial cells: a randomized comparative trial against 4% hydroquinone. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(4):897-903. (PMID: 31858658) (ランダム)

CQ8 化学療法による手足症候群の予防や重症度の軽減に保湿薬の外用は推奨されるか

推奨

細胞障害性抗がん剤投与患者に対して、手足症候群の予防や重症度の軽減に保湿薬の外用を行うことを弱く推奨する。

[推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：D（とても弱い），合意率94%（17/18）]

背景・目的

細胞障害性抗がん剤による手足症候群（HFS）は手掌・足底発赤知覚不全症候群や手掌・足底紅斑，肢端紅斑，手足皮膚反応とも呼ばれ，手掌や足底に疼痛および皮膚変化おもたらず副作用である。症状が進行すると腫脹，水疱，落屑，潰瘍を伴う場合もある。細胞障害性抗がん剤の中でもカペシタビンは高頻度にHFSを起こすことが知られており，その出現頻度は45～68%との報告がある（Heo, 2004; Abushullaih, 2002）^{(1) (2)}。これらの症状の緩和や治療，予防に，保湿剤の使用が推奨されるか検討した。

解説

HFSを引き起こす可能性のある細胞障害性抗がん剤としては，フルオロウラシル，カペシタビン，ドキシソルビシン，シタラビン，ビノレルビン，ドセタキセル，などが知られ，6～67%の出現頻度とされている（nagore, 2000）⁽³⁾。

HFSの明確な発現機序は不明であるが，最も報告が多いフッ化ピリミジン系薬剤で生じるHFSは当初，手掌足蹠・指（趾）腹・足踵にびまん性の浮腫性紅斑を生じ，慢性に経過し，表皮の萎縮（有棘層と角層の菲薄化）による指紋の消失や乾燥の更新のため手足の腹側全体に亀裂や鱗屑を認め，強い疼痛を伴う。また，手足の辺縁部や指趾関節部に色素沈着が目立つようになる。確立した治療法と予防法はなく，HFSの最も確実な処置は原因薬剤の休薬と減量のみとされている（Scheithauer, 2004）⁽⁴⁾。HFSに対する保湿薬の使用に関して，高いエビデンスレベルの文献は少なく，日常臨床ではHFSに対する保湿薬の塗布が行われている。

細胞障害性抗がん剤におけるHFSの予防や重症度の軽減のための保湿薬外用について記述された論文は，スクリーニングの結果，4文献であった。この中に，HFSの予防や重症度の軽減のために，保湿剤のありとなしを直接比較した前向き研究は調べた限りでは存在しなかった。一方で，保湿剤の種類によるHFSの予防や重症度の軽減効果を検討した前向き比較試験の論文が含まれていた。

保湿薬使用の効果についての検討は，1本の後ろ向き観察研究（藤井, 2008）⁽⁵⁾がある。カペシタビン2コース以上を実施した乳がん患者66例を調査し，尿素含有軟膏やヘパリン類似物質含有軟膏，市販ハンドクリームといった保湿薬を使用した群と保湿薬を使用しなかった群を比較した。その結果，HFS発生率は保湿薬使用群では48.8%（21/43例），保湿薬使用なし群では73.9%（17/23例）であった。Grade2以上の発生率は，保湿薬使用群では11.6%（5/43例），保湿薬使用なし群では47.8%（11/23例）であった。保湿薬の外用がHFSの発生率や重症度を軽減する可能性はあるが，本研究は後ろ向き研究であり，症

例数も少なく、背景因子も調整されていないため、保湿薬の効果を示すエビデンスが十分であるとはいえない。

後方視的研究が1つだけであり、エビデンスの強さはとても弱いとした。

一方で、益に対して害はほとんどないと考えられた。患者の意向のばらつきは少ないと考えられる。

臨床でよく使用される保湿薬には、油脂性基材製剤（白色ワセリンやジメチルイソプロピルアズレン含有軟膏）、ヘパリン類似物質含有製剤、尿素製剤などがある。保湿剤の種類による効果を比較した3文献は、いずれもRCTであった。使用した保湿剤は、それぞれ①尿素含有保湿薬と保湿クリーム(Wolf, 2010)⁽⁶⁾、②抗酸化薬合剤軟膏と尿素含有クリーム(Hofheinz, 2015)⁽⁷⁾、③抗酸化薬合剤軟膏とプラセボ軟膏（抗酸化薬を配合していない基材のみで構成）(Jung, 2017)⁽⁸⁾であった。これらのうち、Jungらの研究はプラセボ群7例、介入群10例という小規模かつ試験のバイアスリスクに問題のあるランダム化比較試験であったうえ、他の2試験がカペシタビンによるHFSにおける保湿剤の検討がなされていたのに対して、Jungらの研究はドキシソルビシン塩酸塩 リポソーム注射剤に対するHFSの検討であり、統合解析の対象ではないと考えた。さらに、WolfらとHofheinzらの2試験は尿素含有保湿薬を1つの治療群として評価しているRCTであったことから、HFSに対する尿素含有保湿薬の有用性について、定性的および定量的システマティックレビューを行った。抽出された2件(Wolf, 2010; Hofheinz, 2015)^{(6) (7)}は、いずれもカペシタビンによる治療であり、対照群は、保湿クリームもしくは抗酸化薬合剤軟膏であった。検討可能なアウトカムは、①全グレードのHFSの発症割合、②グレード2以上のHFSの発症割合、③HFS発症までの期間、④QOLであった。

全グレードのHFS発症割合のメタアナリシスでは(図1)、リスク比(RR)は、0.83(95%信頼区間(CI): 0.39—1.77)で、尿素含有保湿薬の使用はHFSの発症割合を減少する方向であったが、統計学的に有意差を認めなかった(p=0.63)。

グレード2以上のHFSの発症割合のメタアナリシスでは(図2)、リスク比(RR)は、0.83(CI: 0.41—1.68)で、尿素含有保湿薬の使用はHFSの発症割合を減少する方向であったが、統計学的に有意差を認めなかった(p=0.88)。

発症までの期間については、グレード1以上(Hofheinz, 2015)⁽⁷⁾、グレード2以上(Wolf, 2010)⁽⁶⁾と、報告しているグレードが異なっているため、統合できなかつた。定性的システマティックレビューでは、いずれの報告も発症までの期間に有意差を認めなかった。以上より、尿素含有保湿薬が、尿素を含まない保湿薬に対して、HFSの発症時期が延長するとは結論づけることはできなかつた。

QOLについては、1文献(Hofheinz, 2015)⁽⁷⁾のみの報告であった。European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30)とDermatology Life Quality Index (DLQI)を用いてベースライン・1・2・3週間後および研究終了時の評価を行っていた。回答率は84%であり、EORTC QLQ-C30は両群間で差がなく、全般的な健康関連QOLは同様であった。DLQIの結果では、治療終了時点において尿素を含まない保湿薬が尿素含有保湿薬に比べて、皮膚の状態がQOLへ及ぼす影響が有意に大きいという結果であった(p=0.03)。尿素含有保湿薬は皮膚の乾燥や痒みを改善させる効果がある(横関, 1996)⁽⁹⁾ため、皮膚のバリア機能が改善されたことで、特に良好な皮膚関連のQOLを示した可能性が考えられる。ただし、1文献による報告であり、尿素含有保湿薬の使用がQOL改善に繋がると結論づけることはできない。

しかし、尿素含有保湿薬を評価しているいずれの2件のRCTにおいても、対象疾患（乳がん・大腸がん・肺がん・食道がん）および治療内容（カペシタビン）が限定的であり、注意が必要である。

CQに合致した後ろ向き研究ならびに、尿素含有保湿薬の効果を評価した2件のRCTいずれにおいても、保湿薬塗布が直接影響を及ぼすような副作用の報告はなかった。

HFSの発症については、後方視的解析から、保湿剤を使用する方がしない場合よりも発症割合及び重症度軽減に役立つ可能性があり、保湿剤による有害事象の報告は認められなかった。保湿剤使用はべたつきなどもあり、患者の希望にはばらつきが想定される。

一方で、保湿剤の中で、尿素配合保湿剤を他の保湿剤と比較した場合、HFSの発症予防や重症度の軽減には有益とは言えなかった。一方で、今回の研究では特に有害事象が増えるという報告はなかったが、易刺激性が一般に報告されている。以上より、尿素配合保湿剤は注目されているものの、他の保湿剤と比較して有意に優れているとはいえず、積極的に選択する必要はないと考える。

推奨決定会議の投票では、1回目の投票で合意率94%（17/18）であった。

以上より、エビデンスの程度、益と害のバランス、患者の希望などを勘案し、推奨は「細胞障害性抗がん剤投与患者に対して、手足症候群の予防や重症度の軽減に保湿薬の外用を行うことを弱く推奨する。」とした。

図1 尿素含有保湿剤とその他保湿剤における全グレードのHFSの発症割合

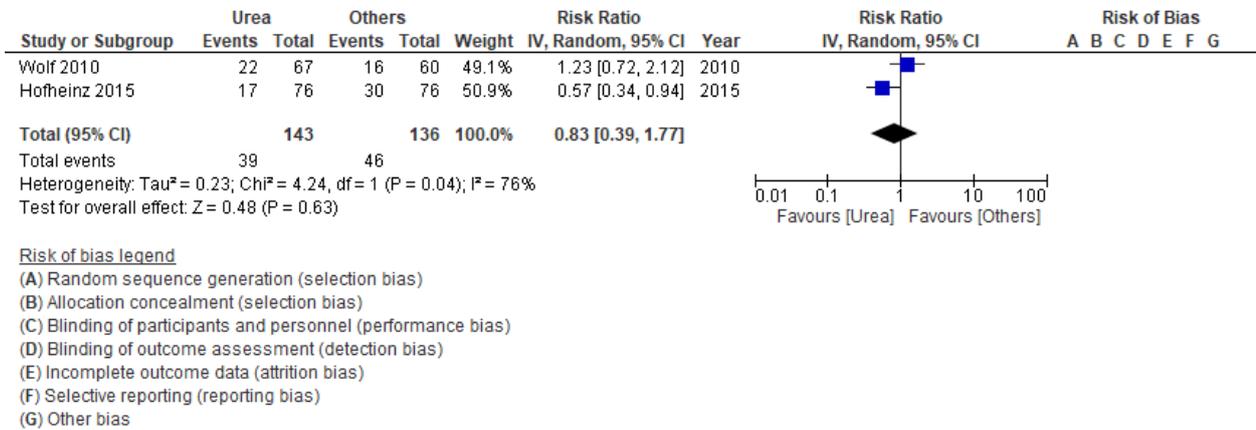
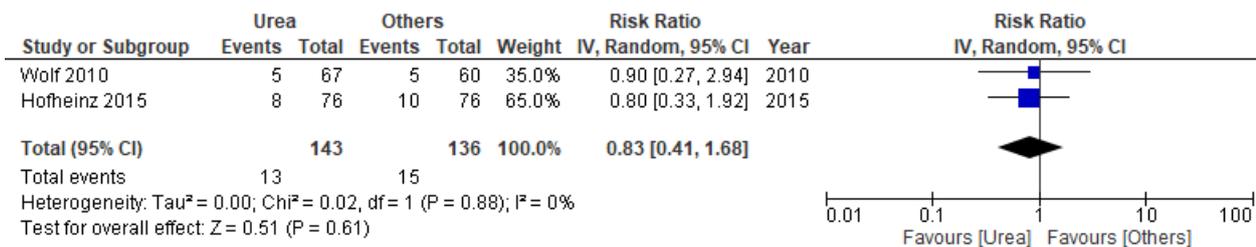


図2 尿素含有保湿剤とその他保湿剤におけるグレード2以上のHFSの発症割合



検索キーワード・参考にした二次資料

「アピアランスケアの手引き 2016 年版」の同クエスションの参考文献に加え、PubMed で “antineoplastic agents”, “hand-foot syndrome”, “ointment”, “cream, ” lotion”, “moisturizer” 等のキーワードで検索した。医中誌 web にて”抗腫瘍剤”, “手足症候群”, “皮膚保湿剤”, “軟膏”, “クリーム”, “ローション” 等のキーワードを用いて検索した。Cochrane Library・Cinahl でも同等のキーワードで検索した。前回アピアランスの手引き 2016 版の検索以後、検索期間は 2015 年 1 月から 2020 年 7 月 31 日までとし、8 件がヒットした。二次スクリーニングにより内容が適切ではないと判断した論文を除外し、前回ガイドライン作成に使用した RCT1 件と後ろ向き観察研究 1 件を加えた 4 件をもとに、定性的・定量的システマティックレビューを行った。

参考文献

- 1) Heo YS, Chang HM, Kim TW, Ryu MH, Ahn JH, Kim SB, et al. Hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine-containing combination chemotherapy. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(10):1166-72. [PMID: 15342618] コホート
- 2) Abushullaih S, Saad ED, Munsell M, Hoff PM. Incidence and severity of hand-foot syndrome in colorectal cancer patients treated with capecitabine: a single-institution experience. *Cancer Invest.* 2002;20(1):3-10. [PMID: 11853000] コホート
- 3) Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1(4):225-34. [PMID: 11702367] レビュー
- 4) Scheithauer W BJ. Coming to grips with hand-foot syndrome. Insights from clinical trials evaluating capecitabine. *Oncology.* 2004;18(9):1161-73. [PMID: 15471200] レビュー
- 5) 藤井千賀, 阿南節子, 藤野美佐子, 安井友佳子, 藤田麻紀子, 井上美樹, 他. Capecitabine 投与患者における手足症候群のマネジメント. *Jpn J Cancer Chemother.* 2008;35(8):1357-60. ケースコントロール
- 6) Wolf SL, Qin R, Menon SP, Rowland KM, Jr., Thomas S, Delaune R, et al. Placebo-controlled trial to determine the effectiveness of a urea/lactic acid-based topical keratolytic agent for prevention of capecitabine-induced hand-foot syndrome: North Central Cancer Treatment Group Study N05C5. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5182-7. [PMID: 21060036] ランダム
- 7) Hofheinz RD, Gencer D, Schulz H, Stahl M, Hegewisch-Becker S, Loeffler LM, et al. Mapiasal Versus Urea Cream as Prophylaxis for Capecitabine-Associated Hand-Foot Syndrome: A Randomized Phase III Trial of the AIO Quality of Life Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33(22):2444-9. [PMID: 26124485] ランダム
- 8) Jung S, Sehoul J, Chekerov R, Kluschke F, Patzelt A, Fuss H, et al. Prevention of palmoplantar erythrodysesthesia in patients treated with pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx®). *Support Care Cancer.* 2017;25(11):3545-9. [PMID: 28653108] ランダム
- 9) 横関博雄 片山一朗, 松永剛, 西岡清, 大滝倫子, 木村京子, 他. 尿素軟膏(ウレパール R)のアトピー性皮膚炎乾皮症に対する臨床効果. *皮膚.* 1996;38(2):276-82. ケースシリーズ

FQ9 化学療法による手足症候群に対する治療として副腎皮質ステロイド外用薬は勧め

られるか

【ステートメント】

化学療法による手足症候群に対する治療として副腎皮質ステロイド外用薬は実臨床でしばしば用いられているが、その推奨度については今後の検討が待たれる。

背景・目的

化学療法による手足症候群(hand-foot syndrome;HFS)は手掌・足底発赤知覚不全症候群や手掌・足底紅斑、肢端紅斑、手足皮膚反応とも呼ばれ、手掌や足底に疼痛および皮膚変化をもたらす副作用である。症状が進行すると腫れ、水疱、落屑、潰瘍を伴う場合もある。抗がん剤のなかでもカペシタビンは高頻度にHFSを起こすことが知られており、その出現頻度は45～68%との報告¹⁾²⁾がある。ドキシソルビシン塩酸塩リポソーム（注射剤）についても、78.3%との報告³⁾がある。これらのHFSの発現機序は明らかになっておらず、有効な治療法はまだない。そのなかで、化学療法によるHFSの治療として副腎皮質ステロイド外用薬（以下、ステロイド外用薬）は勧められるかを検討した。

解説

HFSを起こす可能性のある抗がん剤としては、5-FU、ドキシソルビシン、シタラビン、ピノレルビン、ドセタキセルなどが知られ、6～67%の出現頻度とされている⁴⁾。

HFSの明確な発症機序は不明であるが、最も報告が多いフッ化ピリミジン系薬剤で生じるHFSは当初、手掌足蹠・指（趾）腹、足腫にびまん性の浮腫性紅斑を生じ、慢性に経過し表皮の萎縮（有棘層と角層の菲薄化）による指紋の消失や乾燥の亢進のため、手足の腹側全体に亀裂や鱗屑を認め、強い疼痛を伴う。また手足の辺縁部や指趾関節部に色素沈着が目立つようになる。確立した治療法と予防法はなく、HFSの最も確実な処置は原因薬剤の休薬と減量のみとされている⁵⁾。そのため、日常臨床ではHFSに対して保湿薬の塗布が行われたり、感染予防のための創部ケア等が中心に行われたりしている。

検索の範囲で、化学療法によるHFSの治療として、ステロイド外用薬の有効性を検討した報告は認められなかった。そのため、ステロイド外用薬を積極的に推奨する科学的根拠は乏しい。しかし本邦では、厚生労働省から発表されている重篤副作用疾患別対応マニュアル・手足症候群の中で症状出現時にはステロイド外用薬使用することが記載されている。

HFSの病理組織像は真皮乳頭の浮腫と血管周囲リンパ球浸潤を伴う空砲変性と角化細胞の壊死を認める非特異的皮膚炎所見とされている⁴⁾。このことは、表皮から真皮にかけての炎症と、抗腫瘍剤による作用および手掌・足底への圧迫や物理的刺激による細胞障害の両方の所見が混在していることを示している。ステロイド外用薬はこのうち炎症を抑制する効果はあるものの、細胞障害を抑制する効果は期待できない。したがってHFSの症状をコントロールするためには細胞障害を抑制する外用薬の開発が必要である。今後、新たな機序を持つ外用薬の登場が待たれる。

検索キーワード・参考にした二次資料

PubMedにて”Antineoplastic Agents”，”hand-foot syndrome”，”steroid”等のキーワードを用いて過去5年分を検索した。医中誌Webにて，“抗腫瘍剤”，“手足症候群”，“ステロイド外用”等のキーワードを用いて2015年1月から2020年7月16日までを検索した。いずれの検索においてもシステマティックレビュー・二重盲検試験など質の高い論文はヒットしなかった。また前回の手引き文献も引用している。

参考文献

- 1) Heo YS, Chang HM, Kim TW, et al. Hand-foot syndrome in patients with capecitabine-containing combination chemotherapy. *J Clin Pharmacol.* 2004; 44(10):1166-72.【PMID: 15342618】(ケースシリーズ)
- 2) Abushullaih S Saad ED, Munsell M, Hoff PM. Incidence and severity of hand-foot syndrome in colorectal cancer patients treated with capecitabine : a single-institution experience. *Cancer Invest.* 2002;20(1):3-10.【PMID: 11853000】(ケースシリーズ)
- 3) Katsumata N, Fujiwara Y, Kamura T, et al. Phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin (JNS002) in Japanese patients with Mullerian carcinoma (epithelial ovarian carcinoma, primary carcinoma of fallopian tube, peritoneal carcinoma) having a therapeutic history of platinum-based chemotherapy : a Phase II Study of Japanese Gynecologic Oncology Group. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38(11):777-85.【PUBID : 18927230】(単群試験)
- 4) Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000; 1(4):225-34.【PMID: 11702367】(ケースシリーズ)
- 5) Schethauer W, Blum J. Coming to grips with hand-foot syndrome. Insights from clinical trials evaluating capecitabine. *Oncology (Willstone Park).* 2004;18(9):1161-8, 1173;discussion 1173-6, 11841-4【PMID: 15471200】(単群試験)

CQ10 化学療法による手足症候群の予防や発症を遅らせる目的で、ビタミン B6 を投与することは勧められるか。

推奨

細胞障害性抗がん剤投与患者に対して、手足症候群の予防や発症を遅らせる目的のビタミン B6 投与は、明確に有効であるというエビデンスが存在せず、行わないことを弱く推奨する。

[推奨の強さ：3，エビデンスの強さ：B（中），合意率：94%（16/17）]

背景・目的

化学療法による手足症候群（HFS）は手掌・足底発赤知覚不全症候群や手掌・足底紅斑，肢端紅斑，手足皮膚反応とも呼ばれ，手掌や足底に疼痛および皮膚変化をもたらす副作用である。症状が進行すると腫れ，水疱，落屑，潰瘍を伴う場合もある。これらの HFS の発現機序は明らかになっておらず，有効な治療法はまだない。

HFS を起こす可能性のある抗がん剤としては，フッ化ピリミジン系抗がん剤，ドキソルビシン，ドセタキセルなどが知られている¹⁾。抗がん剤のなかでもカペシタビンは高頻度に HFS を起こすことが知られており，その出現頻度は 73%との報告がある^{1) 2)}。ドキソルビシン塩酸塩リポソーム（注射剤）についても，78.3%との報告がある³⁾。HFS の発現機序は明らかになっておらず，有効な治療法はまだない。そのため日常臨床では保湿薬の塗布，感染予防のための創部ケア等が中心に行われているのが現状である。その一方で，HFS はビタミン B6 不足によって発症する肢端疼痛症に類似しているため，カペシタビンによる HFS に対して，経験的にビタミン B6 が用いられてきた背景がある⁴⁾。

今回，HFS の予防や発症を遅らせるために，ビタミン B6 内服が有効であるかについて，検討した。

解説

細胞障害性抗がん剤投与患者の手足症候群の予防や発症を遅らせる目的で，ビタミン B6 を投与することは有効かという CQ に対して，文献検索の結果に基づいて，全症例数が 200 を超える大規模なランダム化比較試験（RCT）2 報，少数例のランダム化比較試験 5 報を対象として，メタアナリシス，定量的または定性的システマティックレビューを実施した⁵⁻¹¹⁾。この試験間で，投与されるビタミン B6 の 1 日用量は 60 mg から 200 mg までの幅があった。また，ベースに投与された細胞障害性抗がん剤は，カペシタビン単剤のみが 3 試験^{7, 9, 10)}，カペシタビン含有レジメンが 3 試験，ドキソルビシン塩酸塩リポソーム単剤が 1 試験⁶⁾であった。

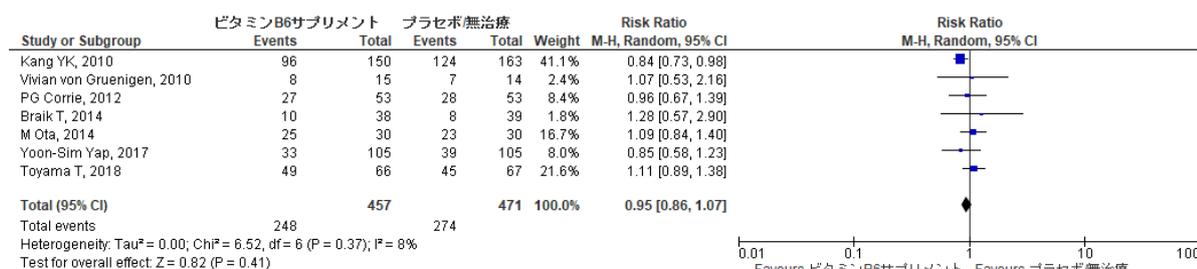
検討が可能であったアウトカムは，①全グレードの HFS の発症割合，②グレード 2 以上の HFS の発症割合，③QOL，④細胞障害性抗がん剤の治療継続率，⑤ビタミン B6 投与による有害事象の追加，⑥HFS の発症までの期間である。

この他，患者の満足度のアウトカムについては，抽出できた文献の中で評価しているものが存在せず，今回検討できなかった。以下に，アウトカムごとに，解説する。

① 全グレードのHFSの発症割合について

全グレードのHFSの発現割合は7つのRCT (Kang YKら, Vivian von Gruenigenら, PG Corrieら, Braik Tら, M Otaら, Yoon-Sim Yapら, Toyama Tら)⁵⁻¹¹⁾を対象として,メタアナリシスを実施した(図1)。この結果,リスク比(RR)は0.95(95%信頼区間(CI);0.86-1.07)と,ビタミンB6併用でHFSの発症割合は減少する方向ではあったが,統計学的に有意差を認めなかった。

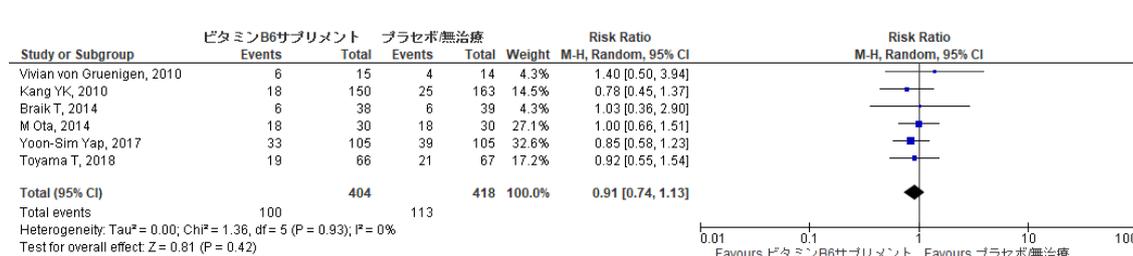
図1,メタアナリシス:ビタミンB6内服の有無による全グレードの手足症候群の割合



② グレード2以上のHFSの発症割合

グレード2以上のHFSの発現割合は6つの試験 (Kang YKら, Vivian von Gruenigenら, Braik Tら, M Otaら, Yoon-Sim Yapら, Toyama Tら)を対象として,メタアナリシスを実施した(図2)。RRは0.91(95%CI;0.74-1.13)とビタミンB6併用でHFSの発症割合は減少する方向ではあったが,統計学的に有意差を認めなかった。

図2,メタアナリシス:ビタミンB6内服の有無によるグレード2以上の手足症候群の割合



③ QOLについて

両群のQOLについては3報 (Vivian von Gruenigenら, PG Corrieら, Yoon-Sim Yapら)^{6, 7, 10)}で報告されているが, Vivian von GruenigenらはFACT-G, PG CorrieらはEORTC QLQ-C30, Yoon-Sim YapらはEQ-5D-3Lを使用しているといったQOL評価スケールが異なっており,これらの3試験の定量的システマティックレビューは実施できなかった。いずれの報告においても,QOLは介入による統計学的な有意差を認めず,ビタミンB6投与がQOLを改善または悪化させるとは結論付けることはできなかった。

④ 細胞障害性抗がん剤の治療継続率について

抗がん剤の継続性は,1試験のみで報告されていた。PG Corrieらの報告⁷⁾では,12週時点での継続割合はビタミンB6群で37%,プラセボ群で23%であり,統計学的な有意差は認めなかった(Hazard ratio(HR)0.59(95%CI,0.29-1.20,P=0.152))。一方で,time to first dose modificationについてはHR

0.512 (95% CI 0.31-0.84, P=0.008) と統計学的に有意にビタミン B6 併用が良好であった。この結果からは、RCT1 報の報告だけであり、細胞障害性抗がん剤の治療継続率に対するビタミン B6 投与の影響については、結論付けることはできない。

⑤ ビタミン B6 投与による有害事象の追加について

安全性については5試験 (Vivian von Gruenigen ら, PG Corrie ら, M Ota ら, Yoon-Sim Yap ら, Toyama T ら) ^{6, 7, 9-11)} で報告されていたが、ビタミン B6 投与群とプラセボまたは無投与群の全有害事象頻度を比較した報告は、1 報も認められなかった。そのため、介入であるビタミン B6 投与で全有害事象頻度が改善するかまたは増加するかについては、評価できなかった。少なくとも、ビタミン B6 の追加使用による HFS 以外の有害事象について、増加が報告されているものはない。

ビタミン B6 過剰摂取による有害事象としては、一般的にはほとんど問題がないものの、厚生労働省における、NIH の説明の翻訳事業『「統合医療」に係る情報発信等推進事業』¹²⁾ においては、感覚性神経障害、痛みを伴い外観を損なう皮膚病変、光線過敏症、消化器症状 (悪心や胸やけなど) があるとされる。

有害事象が報告されていた5試験においては、感覚性神経障害、皮疹、光線過敏症についての報告は認められなかった。このため、2 つ以上の試験で全グレードの悪心の頻度が報告されていた3試験 (Ota ら, Yoon-Sim Yap ら, Toyama ら) ⁹⁻¹¹⁾ について、メタアナリシスを実施した (図 3)。全グレード悪心の発現割合は RR 0.79 (95% CI; 0.52-1.18) と、ビタミン B6 併用で悪心の発症割合は減少する方向であったが統計学的な有意差は認めなかった。これら3試験からは、1 日あたり 60 mg か 200 mg のビタミン B6 併用による、明らかな悪心の頻度上昇は報告されていない。

図 3, メタアナリシス : ビタミン B6 内服の有無による悪心の割合



⑥ HFS の発症までの期間について

HFS の発症時期に関して検討されていたのが3試験 (Kang ら, Yoon-Sim Yap ら, Toyama ら) ^{5, 10, 11)} の報告であったが、それぞれ Capecitabine の累積投与量, G2 の HFS 発現までのサイクル数, 月数といった3つであり報告内容が異なり統合できなかった。そのため、定性的システマティックレビューを行った。Kang らの報告では、HFS 発症までの累積投与量は統計学的に差を認めなかった (全グレード; P=0.205, グレード2以上のHFS; P=0.788)。Yoon-Sim Yap らの報告では、Grade2以上のHFSが出現するまでの期間は、プラセボ群及びビタミン B6 介入でサイクル数はいずれも、median time はいずれも not reached (P=0.73) と、有意差を認めなかった。Toyama らの報告では、median time to onset はいずれも 1.8 カ月 (HR 0.92, 95% CI, 0.61-1.38, P=0.18), グレード2以上のHFS発症までの期間 (HR 0.75, 95% CI, 0.50-1.13, P=0.18) といずれも差を認めなかった。以上より、ビタミン B6 投与により、プラセボまたは不投与に対して、HFS の発症時期が変わるとは結論付けることはできなかった。

その他、HFS の予防に関する報告ではないが、Wiernik らは hexamethylmelamine とシスプラチンの併用療法を受ける卵巣がん患者に対し、hexamethylmelamine による神経毒性の軽減目的でビタミン B6 300mg/m²/日の投与を行ったところ、ビタミン B6 投与なし群と比べて神経毒性を軽減したが、抗腫瘍効果の持続期間を短縮させたと報告しており¹³⁾、抗腫瘍効果減弱の可能性も否定できない。

以上より、細胞障害性抗がん剤による HFS に対する予防や発症を遅らせる目的としてのビタミン B6 内服の効果は、上記で説明した①、②、④、⑥といった有効性に関するアウトカムで定量的なメリットが示されておらず、または、安全性に関しては、③QOL や⑤HFS 以外の何らかの有害事象が変化するという報告もない。そのため、益と害のバランスに関しては、害は殆どないと推定されるが、益が害に勝るとまでは結論付けられない。

小規模な RCT を中心とした報告であること、試験対象がばらついていることなどを踏まえて、エビデンスの確実性は中とした。主アウトカムに置く価値の大きさのばらつきは少ないと考えるが、一部、有害事象の追加が明確でなければ、なんでも行いたいという患者の希望により価値観がばらつく可能性はありうる。内服薬であり、投薬に関する患者の負担はあまりないと考える。

ビタミン B6 製剤は「ビタミン B6 欠乏症の予防および治療（薬物投与によるものを含む）、ならびにビタミン B6 の欠乏または代謝障害が関与すると推定される急・慢性湿疹、脂漏性湿疹、接触皮膚炎」の効能および効果として薬価収載されている。今回の CQ で採用した RCT では、ビタミン B6 は 1 日あたり 60 mg から 200 mg の投与がなされており、（保険の適用前の）薬価総額としては、4 週間投与した場合 3,000 円程度である。

推奨決定会議では、1 回目の投票で、行わないことを弱く推奨するが 94%、行うことを弱く推奨するが 6%であった。

以上より、エビデンスの程度、益と害のバランス、患者の希望などを勘案し、推奨は「細胞障害性抗がん剤投与患者に対して、手足症候群の予防や発症を遅らせる目的のビタミン B6 投与は、行わないことを弱く推奨する。」とした

検索キーワード・参考にした二次資料

PubMed, Cochrane にて、“Antineoplastic Agents”, “hand-foot syndrome”, “pyridoxine”等のキーワードを用いて検索した。医中誌 Web にて、“抗腫瘍剤”, “手足症候群”, “ビタミン B6”等のキーワードを用いて検索した。

前回アピアランスの手引き 2016 年版の検索以後、検索期間は 2015 年 1 月から 2020 年 7 月 11 日までとし、48 件がヒットした。二次スクリーニングにより内容が適切ではないと判断した論文を除外し、前回ガイドライン作成に使用したランダム化比較試験 4 編のうち、1 編は抄録以外にアクセス不可能であり除外した。残り 3 編を本検討の対象とし、今回の新たな検索で見つかったランダム化比較試験 4 編を加えた合計 7 論文をもとに、定性的・定量的システマティック・レビューを行った。

参考文献

- 1) Johannes J.M. Kwakman Yannick S. Elshot, Cornelis J.A. Punt, Miriam Koopman. Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Oncol Rev.* 2020 May 13;14(1):442. [PMID: 11853000] レビュー
- 2) Kwakman JJM, Simkens LHJ, van Rooijen JM, et al. Randomized phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer Group. (RCT) *Ann Oncol.* 2017 Jun 1; 28(6):1288-1293.[PMID: 28383633] ランダム
- 3) Katsumata N, Fujiwara Y, Kamura T, et al. Phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin (JNS002) in Japanese patients with mullerian carcinoma (epithelial ovarian carcinoma, primary carcinoma of fallopian tube, peritoneal carcinoma) having a therapeutic history of platinum-based chemotherapy: a Phase II Study of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Jpn J Clin Oncol.* 2008; 38(11): 777-85. [PMID: 18927230] 単群試験
- 4) Fabian CJ, Molina R, Slavik M, et al. Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with continuous 5-fluorouracil infusion. *Invest New Drugs.* 1990; 8(1): 57-63.[PMID: 2345070] 単群試験
- 5) Kang YK, Lee SS, Yoon DH, et al. Pyridoxine is not effective to prevent hand-foot syndrome associated with capecitabine therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(24): 3824-9. [PMID: 20625131] ランダム
- 6) von Gruenigen V, Frasure H, Fusco N, et al. A double-blind, randomized trial of pyridoxine versus placebo for the prevention of pegylated liposomal doxorubicin-related hand-foot syndrome in gynecologic oncology patients. *Cancer.* 2010; 116(20): 4735-43. [PMID: 20629022] ランダム
- 7) Corrie PG1, Bulusu R, Wilson CB, et al. A randomised study evaluating the use of pyridoxine to avoid capecitabine dose modifications. *Br J Cancer.* 2012 Aug 7;107(4):585-7. [PMID: 22814578] ランダム
- 8) Braik T, Yim B, Evans AT, et al. Randomized trial of vitamin B6 for preventing hand-foot syndrome from capecitabine chemotherapy. *J Community Support Oncol.* 2014 Feb;12(2):65-70. [PMID: 24971407] ランダム
- 9) Ota, Mitsuyoshi; Tatsumi, Kenji; Suwa, Hirokazu; et al. The Effect of Pyridoxine for Prevention of Hand-Foot Syndrome in Colorectal Cancer Patients with Adjuvant Chemotherapy Using Capecitabine: A Randomized Study. *Hepatogastroenterology.* 2014 Jun;61(132):1008-13. [PMID: 26158157] ランダム
- 10) Yap YS, Kwok LL, Syn N, et al. Predictors of Hand-Foot Syndrome and Pyridoxine for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017 Nov 1;3(11):1538-1545. [PMID: 28715540] ランダム
- 11) Toyama T, Yoshimura A, Hayashi T, et al. A randomized phase II study evaluating pyridoxine for the prevention of hand-foot syndrome associated with capecitabine therapy for advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer.* 2018 Nov;25(6):729-735. [PMID: 29948956] ランダム
- 12) 厚生労働省『「統合医療」に係る情報発信等推進事業』 ビタミン B6 (Vitamin B6) <https://www.ejim.ncgg.go.jp/pro/overseas/c03/15.html> (翻訳公開日: 2021年3月12日, アクセス日 2021年3月15日)
- 13) Wiernik PH, Yeap B, Vogl SE, et al. Hexamethylmelamine and low or moderate dose cisplatin with or without

pyridoxine for treatment of advanced ovarian carcinoma: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer Invest.* 1992; 10(1): 1-9. [PMID: 1735009] ランダム

FQ11 タキサン系薬剤による爪障害の予防に冷却療法は推奨されるか

【ステートメント】

タキサン系薬剤による爪障害の予防として、冷却療法の有効性が検討されている。

背景・目的

タキサン系薬剤による化学療法では、有害事象として爪障害が生じる頻度が高いことが知られており、強い痛みを伴う場合や、爪の剥離あるいは脱落などの影響で細かい作業や安定した歩行ができなくなる場合には、日常生活動作が制限されて QOL の著しい低下を招くことになる。また、特に手の爪は人目につくことから、外見(爪の色調など)のみの変化であったとしても、しばしば精神的なストレスをもたらす。さらに、爪障害の発生によって化学療法を変更(用法・用量やサイクル数)または中止せざるを得なくなれば、それが治療効果に影響して患者の不利益につながる可能性もあるため、爪障害を予防する対策の重要性は高い。近年、タキサン系薬剤による爪障害の予防に、冷却療法が有効であることが報告されている。

解説

化学療法で用いられるタキサン系薬剤(パクリタキセル, ドセタキセル)は、有害事象として爪障害をきたすことが最も多い抗癌剤であり、タキサン系薬剤による爪障害の頻度に関するシステマティックレビューによると、パクリタキセルで 43.7%, ドセタキセルで 34.9%であったと報告されている^{1) 2)}。さらに、爪障害の発現は化学療法のサイクル数と強く関連し、タキサン系薬剤の累積投与量の増加に伴って増えることが知られている²⁾。タキサン系薬剤による爪障害の病態生理はよく分かっていないが、爪母や爪床上皮などへの直接的な細胞毒性や、抗血管新生活性、神経原性炎症の関与などが示唆されている^{3)~5)}。タキサン系薬剤による爪障害として、薬剤の影響が爪母に及べば、爪の色調変化(褐色調や白色調)、爪表面の横溝形成(ボー線条)、爪の脱落などが生じ、爪床上皮に及べば爪の剥離など、そして爪周囲の皮膚に及べば爪囲炎が引き起こされ、さらには爪の下に血種を形成するなどの出血性変化を伴うことも少なくない¹⁾。

化学療法中に生じる脱毛の予防には頭皮の冷却が有効であると報告されている⁶⁾。これは、冷却によって頭皮の血管が収縮して血流が減るため、毛囊へ到達する抗癌剤の量も減るからであると考えられている。同様に、5-FU 投与後の口腔粘膜炎の発生が口腔内の冷却によって抑制されることも報告されている⁷⁾。その後、この考え方はタキサン系薬剤による爪障害の予防にも応用され、手足など局所の冷却療法の有効性に関する報告が増えつつある^{8)~14)}。

タキサン系薬剤による爪障害の予防を目的とした冷却療法の有効性に関しては、2005年に Scotté らが 75mg/m²のドセタキセルを投与する癌患者 45 名を対象として行った多施設臨床試験が皮切りとなった⁸⁾。それぞれの患者において、右手に冷却手袋を着用、左手は着用せずコントロールとし、主要評価項目である爪の剥離の予防効果に関して比較したところ、全グレードの爪障害の発現率は、冷却手袋を着用した側で 11%, 着用していない側で 51%であり (p=0.0001)、グレード 2 に相当する爪の剥離の発現率に至っ

ては、それぞれ 0%と 22%であり ($p=0.0001$)、冷却手袋を着用した側で爪障害の発現率の有意な低下が認められた。また、副次評価項目として皮膚障害の発現率についても比較しており、冷却手袋を着用した側が 24%、着用していない側が 53%であった。一方で、爪障害や皮膚障害が発現するまでの期間については有意差が認められなかった。冷却手袋着用に関する満足度調査も行われており、評価可能であった 43 名のうち 37 名 (86%) の患者が満足と回答している。なお、対象となった 45 名の患者のうちの 5 名が手袋の冷たさに耐えられず脱落している。

Scotté らの報告以降も、タキサン系薬剤による化学療法に際して冷却療法が試みられてきたが、2014 年には McCarthy らによって初めてのランダム化比較試験が行われた¹⁴⁾。Scotté らと同様に、ドセタキセルによる爪障害と皮膚障害の予防として、冷却手袋を着用することの有効性について検討された。冷却手袋の温度を -25°C とした予備試験にて、手袋の冷たさの不快感に耐え切れずに脱落した例が多かったことなどから、本試験では手袋の冷却温度を -4°C とした。本試験の対象はドセタキセルが投与される癌患者 53 名であり、同一患者で冷却手袋を着用した側と着用していない側の比較が行われ、爪障害と皮膚障害いずれの発現率においても有意差が認められないという結果であった。しかし、本試験対象者の 60%に相当する 32 名もの患者が、冷却手袋着用に伴う不快感などを理由に脱落している。

最近報告された、タキサン系薬剤による爪障害の予防法に関するシステマティックレビューならびにメタアナリシス (冷却療法に関しては 1 つのランダム化比較試験と 6 つの前向き試験が対象) では、冷却療法は有効な予防法の 1 つであり、同薬剤による爪障害の発現率と重症度を低下させ、日常生活動作および QOL の改善が得られるとしている¹⁵⁾。ただし、対象となった試験は、サンプル数が比較的少なく、冷却の方法 (手段や温度など) がさまざまであり、有害事象としての爪障害を評価する重症度のスケールが同一ではないことや、脱落症例が多いことなど、複数の問題点があり、不均一性も高い。

以上のように、タキサン系薬剤による爪障害の予防として、冷却手袋に代表される冷却療法が有効であるとする報告は増えつつあるが、実際には解決すべき課題や問題点も少なくない。特に冷却手袋に関しては、冷却温度や着用時間はどのくらいが最適かなど今後検討する必要がある。Scotté らの試験では、冷却手袋 (製品名: Elasto-Gel™) を冷凍庫で -25°C から -30°C に少なくとも 3 時間冷却し、患者はドセタキセル投与の前後それぞれ 15 分間と投与中の 1 時間の合計 90 分間にわたり着用した⁸⁾。そして、冷却温度を一定に保つために、中間にあたる 45 分が経過した時点で新しい手袋に交換されている。Ishiguro らの報告によれば、着用に伴う不快感を軽減させるために手袋を家庭用冷凍庫の設定温度である -10°C から -20°C に冷却した場合でも、特殊用途の冷凍庫で -25°C から -30°C に冷却する場合と比べて有効性への影響はみられなかったが、手袋 (製品名不詳) の冷却温度を -4°C として行われた McCarthy らの試験では爪障害の予防効果が示されず、にもかかわらず半数以上の患者が冷却手袋の不快感を理由に脱落してしまったことを考えると、有効性と忍容性のバランスが取れた最適な冷却温度ならびに着用時間は今後検討すべき重要な課題の 1 つである^{14) 16)}。また、冷却手袋着用中にその冷たさに我慢できなければ、速やかに自己中断することは可能であるものの、凍傷をきたすリスクもあることから安全性への配慮が不可欠となる¹⁷⁾。さらには、Huang らも指摘しているように、製品の入手性 (凍傷事例の発生により、Elasto-Gel™は米国 FDA のリコール対象のため入手不可であり、爪障害予防の効能効果について本邦で薬事承認を受けた冷却用医療機器も今のところ存在しない) やコストの他にも、低温の冷却手袋などを準備しておける設備 (目標温度まで冷却可能な冷凍庫) が整っているか、マンパワーを割く余裕があるかなどといった現実的な問題もクリアする必要がある¹⁵⁾。しかし、日常生活動作および QOL の低下をもたらす爪障

害を予防することのメリットは大きいと考えられ、タキサン系薬剤を減量することなく計画通りの化学療法を遂行するためにも、安全性に十分配慮した上で冷却療法を行うことを考慮してもよいと思われる。

検索キーワード・参考にした二次資料

「アピアランスケアの手引き 2016年版」の同クエスチョンの参考文献に加え、PubMedで、“antineoplastic agents”, “taxoids”, “nail changes”, “nail toxicity”, “onycholysis”, “freezing”, “cooling”, “frozen glove”, “frozen sock”のキーワードで検索した。医中誌 Web で、“化学療法”, “タキサン”, “爪変化”, “爪毒性”, “爪甲剥離”, “冷却”, “クーリング”, “冷却手袋”, “冷却靴下”のキーワードで検索した。Cochrane Library, Cinahl でも同等のキーワードで検索した。検索期間は 2015 年 4 月 1 日～2020 年 6 月 27 日までとし、計 88 件がヒットした。二次スクリーニングにより、内容が適切ではないと判断した論文を除外し、さらにハンドサーチによって収集した関連論文も含め、計 17 件を参考とした。

参考文献

- 1) Sibaud V, Lebœuf NR, Roche H, et al. Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *Eur J Dermatol.* 2016; 26(5): 427-43. [PMID: 27550571] SR
- 2) Capriotti K, Capriotti JA, Lessin S, et al. The risk of nail changes with taxane chemotherapy: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2015; 173(3): 842-5. [PMID: 25704465] SR (メタ)
- 3) Minisini AM, Tosti A, Sobrero AF, et al. Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome. *Ann Oncol.* 2003; 14: 333-7. [PMID: 12562663] レビュー
- 4) Battegay, EJ. Angiogenesis: mechanistic insights, neovascular diseases, and therapeutic prospects. *J Mol Med (Berl).* 1995; 73(7): 333-46. [PMID: 8520966] レビュー
- 5) Wasner G, Hilpert F, Baron R, Pfisterer J. Clinical picture: nail changes secondary to docetaxel. *Lancet.* 2001; 357: 910. [PMID: 11289346] ケースシリーズ
- 6) Katsimbri P, Bamias A, Pavlidis N. Prevention of chemotherapy-induced alopecia using an effective scalp cooling system. *Eur J Cancer.* 2000; 36(6): 766-71. [PMID: 10762750] 非ランダム
- 7) Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol.* 1991; 9(3): 449-52. [PMID: 1999715] ランダム
- 8) Scotté F, Tourani JM, Banu E, et al. Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J Clin Oncol.* 2005; 23(19): 4424-9. [PMID: 15994152] 非ランダム
- 9) Scotté F, Banu E, Medioni J, et al. Matched case-control phase 2 study to evaluate the use of a frozen sock to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the foot. *Cancer.* 2008; 112(7): 1625-31. [PMID: 18286527] 非ランダム
- 10) Sakurai M, Todaka K, Takada N, et al. Multicenter phase II study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity for the breast cancer patients. *Cancer Res.* 2009; 69(2 Suppl): Abstract nr 4093. 非ランダム

- 11) Hayashi T, Fujita T, Mase T, et al. Phase II clinical study of protection of nail change and skin toxicity by using a frozen glove in Japanese patients with early breast cancer treated by docetaxel and cyclophosphamide (TC) [TBCRG-03 Study]. *Cancer Res.* 2009; 69(24 Suppl): Abstract nr 808. 非ランダム
- 12) Matsumoto K, Hino C, Fukuda K, et al. Prospective study of ice gel pack as less expensive alternative for prevention of skin and nail toxicity in patients with breast cancer receiving docetaxel. *Cancer Res.* 2009; 69(24 Suppl): Abstract nr 1114. 非ランダム
- 13) Can G, Aydiner A, Cavdar I. Taxane-induced nail changes: Predictors and efficacy of the use of frozen gloves and socks in the prevention of nail toxicity. *Eur J Oncol Nurs.* 2012; 16(3): 270–5. [PMID: 21784705] 非ランダム
- 14) McCarthy AL, Shaban RZ, Gillespie K, Vick J. Cryotherapy for docetaxel-induced hand and nail toxicity: Randomized control trial. *Support Care Cancer.* 2014; 22(5): 1375-83. [PMID: 24362908] ランダム
- 15) Huang KL, Lin KU, Huang TW, et al. Prophylactic management for taxane-induced nail toxicity: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care.* 2019; 28(5): e13118. [PMID: 31184794] SR (メタ)
- 16) Ishiguro H, Takashima S, Yoshimura K, et al. Degree of freezing does not affect efficacy of frozen gloves for prevention of docetaxel-induced nail toxicity in breast cancer patients. *Support Care Cancer.* 2012; 20(9): 2017–24. [PMID: 22086405] 非ランダム
- 17) Begon E, Blum L, Fraboulet G, Assouad S, Bachmeyer C. Frostbite as a complication of frozen gloves in the prevention of docetaxel-induced onycholysis. *Eur J Dermatol.* 2011; 21(4): 628-9. [PMID: 21697040] ケースシリーズ