緩和ケア抄読会　2015/11/25

がんプロフェッショナルコース大学院２年　横江隆道

Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in woman receiving tamoxifen: a population based cohort study
Catherine M Kelly et al. BMJ 2010; 340: c693

【背景】
・乳癌は、女性の癌で最も罹患率が高く、2010年では150万人の罹患があると推定されている。
・タモキシフェン（Tamoxifen）は選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）であり、30年以上もの間、乳癌治療で使用されている。
・早期のホルモン陽性乳癌に対し、タモキシフェン投与を行うことで、再発リスクは半分に軽減され、乳癌による死亡は1/3軽減されることが知られている。

・Tamoxifenはプロドラッグであり、肝臓のcytochrome P450により、活性体である4-hydroxytamoxifenと4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen(endoxifen)に分解される。どちらもエストロゲン受容体への親和性を持つ（親化合物の100倍）。Endoxifenの血中濃度が高くなることから、こちらの活性体がより重要と考えられている。
・Endoxifenへの分解は、主にcytochrome P450 isoenzyme 2D6(CYP2D6)が行っている。
・CYP2D6の変異により、乳癌のTamoxifen投与中の再発リスク上昇が報告されている。

・25%の乳癌患者が、抑うつを経験している。
・多くの抗うつ薬が、tamoxifen投与患者の抑うつだけでなく、hot flushなどの副作用に対して処方されている。
・抗うつ薬であるSelective serotonin reuptake inhibitors（SSRI）は、程度の差はあれ、CYP2D6を阻害することが知られている。特にparoxetineは、CYP2D6に対して不可逆的な構造変化をもたらすため、新しいCYP2D6が産生されるまで、機能を失う。

【目的と方法】
・抗うつ薬によるCYP2D6の抑制が、tamoxifen投与中の患者に与える影響は未だ知られていない。この影響を調べるため、SSRIとtamoxifenの相互作用について、コホート研究を行った。

・後ろ向きコホート研究。対象は、カナダのオンタリオ州で、66歳以上の女性で、1993年1月1日から2005年12月31日の間にtamoxifen投与開始となった患者。
・処方歴を、Ontario Public Drug Benefit Programより参照。
・乳癌女性は、Ontario Cancer Registryより参照した。
・その他、入院歴はCanadian Institute of Health Informationから、死亡日時等のカルテ情報はOntario Health Insurance databaseから参照した。

【試験デザイン】
・乳癌の診断が確定しており、Tamoxifen治療開始が66歳の誕生日以降で、tamoxifen使用歴のない患者を対象とした。

・Tamoxifenの処方日数が、初回の処方日から最終の処方日までのうち80%を超えるものを対象とした。また、SSRIはtamoxifenn治療期間に１種類のもの（paroxetine, fluoxetine, sertraline, citalopram, or fluvoxamine）とした。研究当時にまだ効果が証明されていなかったduloxetineとescitalopramは本研究に含まれていない。
・初回の解析では、乳癌死亡または研究終了（2007/12/31）時まで患者をフォローした。２次解析では、乳癌死亡以外に他病死も含む解析を行った。
・Primary outcomeは、乳癌死亡とした。
・各SSRIについて、ハザード比を推定し、95%信頼区間を計算した。
・その他、SSRIとtamoxifenの投与が重なった期間と乳癌死亡率の比較についても検討した。

【結果】
①患者背景
・研究期間13年間に、66歳以上でtamoxifenを開始した女性を24,430例同定した。そのうち7,489 (30.6%)例が、tamoxifen治療中に抗うつ薬を１剤以上処方されていた。初回解析では、SSRIの処方がない症例または多数処方例・内服コンプライアンスが悪い症例・死因不明例を除いた2,430例を対象とした。
・Paroxetineが最も多く処方されていた（n=630; 25.9%）。
②メインの解析結果
・研究終了時に1,074例（44.2%）の死亡例があり（平均フォローアップ2.38年、SD 2.59）、374例（15.4%）が乳癌死亡であった。
・初回解析では、paroxetineがtamoxifenと併用されている群で、死亡リスクの上昇を認めた。
・両薬剤の併用期間が全期間の25%、50%、75%と増加するにつれ、paroxetineによる死亡リスクは、24%、54%、91%と有意に上昇した（p=0.0028）。その他のSSRIでは、有意な差は認めなかった。
・Venlafaxineは死亡リスクを低減する傾向にあった。
③絶対リスク：５年後の乳癌死亡は、paroxetineとtamoxifenの併用により、41%の同時投与で19.7人に1人、100%の同時投与では6.9人に１人増加する。

【考察】
・乳癌女性でparoxetineとtamoxifenを併用した患者は、乳癌死亡および全死亡のリスクを上昇させることがわかった。これは、paroxetineによる不可逆的なCYP2D6阻害の影響によりtamoxifenの生存延長効果が抑制されることが原因と考えられる。
・この知見は臨床においても重要である。うつ病と診断される早期乳癌患者は通常女性の２倍であり、診断時において特に高いことが知られている。
・本研究の結果は、分子学的にも説明がつき、選択バイアスではないと考えられる。
・乳癌のステージは加味されていないが、paroxetineの投与期間と関連はないと考えられる。
・Venlafaxineは死亡リスクを低減する傾向にあったが、tamoxifenによるhot flash（予後がよいとされる）に対して使用されることを反映している可能性がある。
・FluoxetineはCYP2D6を強力に阻害するが、予後に関係ないという結果であった。これは、症例数が少ないことが影響していると考えられる。

【結論】
Tamoxifen治療中の乳癌患者では、抗うつ薬の選択が生存に関して重要な影響を及ぼす。