

## **Holy Grail or Double Edged Blade: Statins for Hyperlipidemia, CVS, and Cancer**

王治元 醫師

亞東紀念醫院 內科部

台大醫學院 內科

自從 1960 年代開始，心臟血管疾病開始受到西方醫學界的重視，在許多危險因子中，高膽固醇血症 (Hypercholesterolemia) 被認定為造成血管內皮細胞傷害及動脈硬化的主要原因。早期的藥物治療，配合飲食的控制，確實可以達到某種程度降低膽固醇的療效，但是一直到了膽固醇的分類出現高密度脂蛋白 (HDL-C、好的膽固醇)及低密度脂蛋白(LDL-C、壞的膽固醇)之後，才發現 1970 年代藥物治療的效果其實對於心臟血管疾病的預防，效果相當有限。

1970 年代末，劃時代的藥物，Statin，出現在日本的研究中，在黴菌的菌株中發現的化合物可以用來治療高膽固醇血症。但是，新的藥物出現後，必須經過一段時間的使用，確認其安全性之後，才會受到醫師及病患的信任。由於 Statin 的藥物特性中，對特定病患的肝功能及橫紋肌穩定度，有相當負面的影響，所以許多的醫師及病患採取觀望的方式，期望安全性的報告出爐。

1989 年的 Tennessee Medicine 的十年藥物安全報告出現後，許多的醫師開始廣泛的使用此類藥物治療高膽固醇血症的病患，也得到了相當好的療效。從 1990 年到 2006 年，進一步的大型研究報告，也指出 Statin 的安全性是很高的，但是 2002 年 Pravastatin 之 PROPER 研究，研究者 Shepherd 等的報告卻首次呈現了一個令人擔憂的現象，因為 PROSPER 研究的病患年齡為 75 歲以上的病患，雖然使用 Pravastatin 的安全性是肯定的，但是癌症出現的比率卻是統計上有意義的增加。事實上，2004 年針對糖尿病患者的 CARD (Atorvastatin) 研究，以及 2005 年針對高血脂症的 TNT (Atorvastatin) 研究，也出現了需要解釋的疑點，就是使用 Statin 後，心臟血管疾病的併發症及死亡率的確明顯降低，但是總體疾病死亡率 (Total Mortality)，卻未見統計上有意義的降低，這是否在長期使用 Statin 降低心臟血管疾病的併發症及死亡率的同時，出現另一種增加病患致命疾病的模式，應該是值得深究的事實。

2007 年 7 月的美國大學心臟醫師期刊，刊登出一個需要注意的結果，就是在 Meta-analysis 的大型研究分析中，經過至少一年以上反覆的演算，發現當膽固醇的數值降的過低時，癌症的比率確實是呈有意義增加的趨勢，但是癌症的增加究竟是因為使用 Statin 的結果，抑或是膽固醇降的過低的效應，尚有待進一步的分析。事實上，在動物實驗中，Statin (Lovastatin)可以表現出雙相的效應，在不同的劑量下，Statin (Lovastatin)可以加速腫瘤的生長，或造成腫瘤的萎縮凋亡。因此，未來針對 Statin 的安全性，特別是高劑量 Statin 治療的研究是需要被持續觀察的方向。