

新光藥訊

101年12月第120期

綜合維他命可以 降低罹癌風險嗎?

一、前言

劉人瑋

綜合維他命是最暢銷的非處方藥品，在美國，將近三分之一的成人正在使用綜合維他命，在臺灣，綜合維他命已經被歸類為食品，各大藥局甚至是便利商店都可以買到，但是，長期使用綜合維他命到底可以給我們帶來什麼好處呢？之前許多研究試圖探索綜合維他命在預防許多疾病的效果，但大多數是失敗的，尤其是心血管疾病。直到今年，由美國哈佛大學的研究者們，與美國癌症機構 (National Cancer Institute; NCI)合作，進行了一項目前最大型的臨床研究，希望能夠為這個長久以來的問題提供更多答案。

本期要目

綜合維他命可以降低罹癌風險嗎?

劉人瑋藥師 P1

常見藥物過量之處置

林明燊藥師 P5

淺談骨髓造血不良症候群 Myelodysplastic Syndrome

林子瑄藥師 P10

新光吳火獅紀念醫院101年10、11月藥品異動總覽

編輯室 P15

藥物不良反應相關公告

編輯室 P16

本院ADR通報專線
#2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

二、醫師健康研究

這項研究稱為醫師健康研究 (Physician Health Study; PHS)，顧名思義，收納族群是美國的醫師們，且這項研究收納的是男性醫師。這項研究從1999年開始對多達25萬名美國醫師寄出邀請函與問卷，直到2001年，總共有4萬多名男性醫師回覆，其中一萬多名有興趣且符合收納條件納入試驗。這項研究根據受試者的年齡、是否有癌症病史、心血管疾病病史等條件進行分層隨機分派。這些受試者每天服用綜合維他命或安慰劑，且接受問卷調查服藥順從性、不良反應、是否發生試驗終點與相關危險因子。這項研究的後續追蹤率非常高，介於98.2%~99.9%之間。

研究主要試驗終點為所有癌症 (total cancer)，這些癌症病例都必須經過試驗終點判斷委員會判定，其中96.9%的癌症病例是根據病理切片或細胞學檢驗報告確診，其他癌症病例則是透過影像學或實驗室檢驗值確診。

研究結果發現，在後續追蹤達11.2年時，所有癌症發生率顯著下降達8% [HR 0.92 (0.86-0.998); P=0.04]，進一步檢視，發生的癌症中絕大多數是攝護腺癌 (prostate cancer)，但長期使用綜合維他命並沒有顯著降低攝護腺癌發生率 [HR 0.98 (0.88-1.09); P=0.76]，相對的，非攝護腺癌發生率卻顯著降低 [HR 0.88 (0.79-0.98); P=0.02]。以癌症發生位置來看，長期使用綜合維他命並沒有顯著降低單一位置癌症發生率，包括肺癌、膀胱癌等等。

死亡率方面，不論是所有原因死亡率或癌症相關死亡率 (cancer-related

mortality)，實驗組與對照組之間皆沒有顯著差異 (表一)。

次組分析中，有癌症病史受試者，再次罹癌 (非原先位置) 風險顯著較低 HR 0.73 (0.56-0.96); P=0.02，但對無癌症病史受試者則沒有顯著差異。這項研究發現在美國癌症研究學會 (American Association for Cancer Research; AACR) 年會中發表，並線上刊登在美國醫學會期刊 (Journal of the American Medical Association; JAMA) 後，立刻引起國外媒體的報導，包括 Multivitamins May Lower Cancer Risk in Men - Medscape、Multivitamin Use Linked to Lowered Cancer Risk - NY Times、Vitamins may reduce cancer risk in men, study finds - BBC News 等等。這項研究會改變我們的執業習慣嗎? (最近這句話很常出現)，證據等級呢? 我們應該相信他嗎?

三、PHS II 研究可能的問題

項研究值得我們思考的問題如下: (1) 綜合維他命 (multivitamin)，既然是綜合，就很難看出是誰是功臣，這項研究中使用的綜合維他命為國內也有販售的銀寶善存 (Centrum Silver)，成份相當多 (表二)，過去許多研究顯示，部份維他命甚至可能增加罹癌、甚至是死亡風險。

(2) 所有癌症 (total cancer) 就不知道是哪一種癌症，合併終點 (composite endpoints) 一直是許多研究的問題，因為降低所有癌症 (total cancer) 發生率不等於降低每一種癌症發生率，事實上，當這些癌症拆開來看時，長期使用綜合維他命並沒有顯著降低任何一種癌症發生率；細究後，這項研

究中最常被發現的是攝護腺癌 (prostate cancer)，因為這項研究追蹤時間非常長，在這段時間，最進步的就是利用攝護腺特異抗原 (prostate-specific antigen; PSA) 進行攝護腺癌篩檢，而這些研究的受試者，全都是高知識分子，尤其是對健康相關知識的男性醫師，自然而然在這段時間內，發現了大量的早期攝護腺癌。進一步分析，長期使用綜合維他命，並未顯著降低攝護腺癌發生率 (代表攝護腺癌的早期發現，增加了事件數，但沒有拉開兩組之間的差異)，但顯著降低非攝護腺癌的發生率。傳統上，合併終點的選擇，經常是學理上相關的，例如心肌梗塞、中風，這兩者之間的關係，就是都可能肇因於缺乏運動，但，透過一個綜合維他命，可以降低各式機轉不同的癌症發生率，可能難以取信於大眾。例如，肺癌的病理機轉，可能與肝癌、大腸癌、皮膚癌、腎細胞腎癌等等都不同，如何透過一個共同機轉 (因為試驗藥物是相同的) 同時降低不同病理機轉的疾病風險？

統計分析部分，雖然危險比值 (hazard ratio; HR) 為 0.92 (可以以降低 8% 風險表示) 但實際上，所有癌症發生率，在兩組之間僅差距每 1000 人每年 1.3 件 (17 件 相較於 18.3 件)，可以換算為 NNT 約為 81 人 (以原始數據計算)，更重要的，這項研究進行了非常多統計檢驗，令人

擔心多重檢定 (multiplicity) 的問題，雖然主要試驗終點是重大心血管事件與所有癌症發生率，但次要試驗終點非常的多，這可能降低推論可信度，當然，這些專家學者一定有考慮到這些連我都知道的事情，只是，0.04 的 P 值，在校正多重檢定後，還會達到顯著差異嗎？

最後，常理來說，要證實一個藥物有效，劑量反應關係 (dose-response) 是蠻重要的一件事情，但是在這項研究的次組分析中，順應性高的受試者，相較於順應性差的受試者，罹癌風險並沒有顯著差異，雖然這並非關鍵，但也削弱了我們對這項研究結果的信心。

當然，每次都會提到的，過去絕對不只這一篇研究，但這一篇研究將是目前最大型、最嚴謹的研究，會不會改變目前的執業方式，如果您認為會，請注意這項研究鎖定的是 "營養狀態普遍較佳、順應性與健康認知高的男性醫師"。

過去許多相關研究的結果不一，例如補充維生素 E 並不能降低重大心血管事件、心肌梗塞、整體癌症，甚至是白內障風險，同樣的，在補充維生素 C 的研究報告中同樣發現這項介入並未改善臨床預後。雖然大多數研究針對補充特定維生素，但都受限於年代久遠或研究設計上的缺失。

在這項研究刊登的同時，JAMA 的主編評論同樣認為根據目前獲得最佳的證據，在這項研究刊登的同時，JAMA 的主編

評論同樣認為根據目前獲得最佳的證據，要建議“一般大眾”透過長期使用綜合維他命來減少罹癌機會並不切實際，因為這篇研究收納的對象相對特殊，要應用在營養狀態可能較差的中下階層，或罹癌危險

因子、種類、流行病學特徵完全不同的女性都是這項研究無法解答的課題。因此，回歸到有多少證據說多少話的訴求，目前並沒有辦法指出與本研究特徵相符的中老年男性，長期使用綜合維他命能夠降低哪些癌症的風險。

表一、PHS II研究中主要研究發現(資料來源JAMA. 2012;308(18):1871-1880.)

試驗終點	危險比值 (HR)	95%信賴區間	P值
所有癌症	0.92	0.86-0.998	0.04
除了攝護腺癌外之所有癌症	0.88	0.79-0.98	0.02
攝護腺癌	0.98	0.88-1.09	0.76
大腸直腸癌	0.89	0.68-1.17	0.39
肺癌	0.84	0.61-1.14	0.26
整體死亡率	0.94	0.88-1.02	0.07

表二、PHS II研究中使用之綜合維他命成分及含量(節錄可能與降低或增加罹癌風險相關之成分)

成分	含量
維生素E (α-tocopherol)	400IU
維生素C (ascorbic acid)	500 mg
貝他胡蘿蔔素 (beta-carotene)	50 mg

附註:貝他胡蘿蔔素在過去研究中曾經被證實可能增加部分癌症風險

四、參考資料

1. Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, et al; Multivitamins in the Prevention of Cancer in MenThe Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2012;308(18):1871-1880.