

每福敏（Metformin） 在婦女癌症的定位與詮釋

◎高雄長庚畢業後一般醫學科醫師 黃坤龍

◎高雄長庚婦產部婦癌科主治醫師 蔡景州

● 前言

曹小姐是一位 42 歲女性，身高 164 公分，體重 94 公斤，身體質量指數 BMI 為 35，曾經生過兩個孩子，本身雖患有糖尿病，但因為平常沒有自己測量血糖，故沒有定期回醫院拿藥控制血糖。曹小姐幾乎餐餐外食，吃便當必配一杯含糖飲料，平常又沒有固定的時間運動，因此體重一直減不下來。由於近幾個月來，月經總是不規則，每次來的量也不固定，有時候很多，還合併有血塊，因此到婦產科門診檢查，結果醫師診斷發現是子宮內膜癌。如果您身邊有家人或朋友像曹小姐一樣，矮胖型的身材合併糖尿病，平常又不愛運動，年紀到達 40 歲之後，常常會有因肥胖導致的代謝症候群或是癌症的發生。

糖尿病藥物—每福敏（學名：Metformin）對於治療第二型糖尿病的人來說，是一顆再熟悉不過的藥。通常患有糖尿病的人除了有糖尿病本身以外的疾病，可能同時合併高血糖、高血壓、高血脂，而這些現象統稱為「代謝症候群」。「代謝症候群」是子宮內膜癌和

卵巢癌的危險因子，會使這兩種婦科癌症的發生率增加。

最近有許多科學家利用每福敏能夠治療血液中高胰島素抗性的特性，來研究子宮內膜癌和卵巢癌的病人是否會因為使用每福敏而增加其存活率，因此值得我們進一步去了解它的角色及重要性。

● 何謂代謝症候群？

代謝症候群（metabolic syndrome）指的是體內代謝發生異常，通常對我們的心血管系統有很大的危害，這些危險因子包括高血壓、高血脂、糖尿病、肥胖、尿酸異常、凝血功能有問題等。代謝症候群的定義有好幾種，根據國民健康局 96 年 1 月修正美國膽固醇教育計畫 NCEP ATP III 的定義，公布我國代謝症候群臨床診斷標準包含如下 5 項，其中符合 3 項即可判定為代謝症候群。

1. 中心性肥胖（腰圍：男性 $\geq 90\text{cm}$ 、女性 $\geq 80\text{cm}$ ）
2. 高血壓：收縮血壓 $\geq 130\text{mmHg}$ /舒張血壓 $\geq 85\text{mmHg}$
3. 高血糖：空腹血糖值 $\geq 100\text{mg/dl}$
4. 高密度脂蛋白膽固醇（HDL-C）：男

性< 40m g/dl、女性< 50m g/dl

5. 高三酸甘油酯 (TG) $\geq$ 150mg/dl

● 肥胖、糖尿病、癌症的關係

糖尿病跟癌症兩者之間有關係嗎？其實是很有相關聯性的，根據外國文獻統計，糖尿病與很多癌症的發生是有關係的，例如肝癌、胰臟癌、子宮內膜癌、大腸直腸癌等。糖尿病造成癌症的危險因子包括高胰島素血症、胰島素抗性、肥胖、高血糖、游離脂肪酸過多、暴露過多的自由基、慢性發炎等。這些危險因子當中，尤其是高胰島素血症與胰島素抗性這兩項，因為它們會增加癌細胞膜上的胰島素接受器、促進癌細胞增生。根據 2010 年「Obesity and cancer」期刊，肥胖會增加約 20% 的罹癌率。由 2009 年歐洲癌症期刊中，發現肥胖會增加癌症病人約 24% 的死亡率。從免疫學的角度來看，人體內有一種細胞專門辨識癌細胞並殺死它們，稱為自然殺手細胞，肥胖會減少自然殺手細胞的活性，因此體內的癌細胞不容易被發現及清除。肥胖在糖尿病與癌症中，可以說是一項很重要的危險因子，也是其他代謝疾病的根源，因此減重除了可以減少心血管疾病外，也能夠降低許多致死疾病的發生率。

● 子宮內膜癌、卵巢癌與代謝症候群

子宮內膜癌是子宮內膜或子宮內層發生的惡性病變，是已開發國家中最常

見的婦科癌症。導致子宮內膜癌常見的原因有雌激素濫用、肥胖、從未生育過、初經較早、較晚停經、糖尿病、子宮內膜癌肉等，有這些危險因子的婦女較易得到子宮內膜癌。卵巢癌患者初期沒有明顯症狀，所以早期診斷相當不容易，其危險因子則包括了年紀大、未曾懷孕、家族史、肥胖等，這兩種婦癌的危險因子中，「肥胖」是一個很重要的共同危險因子，而婦產科中與肥胖、子宮內膜癌、卵巢癌相關的疾病中，「多囊性卵巢症候群」是最常被探討的疾病。「多囊性卵巢症候群」常見的症狀有多毛症、月經不規則、肥胖、超音波下呈現多囊性卵巢等。根據多篇論文研究的結果，多囊性卵巢症候群使得罹患子宮內膜癌的風險增加約 2.7 倍，除此之外，也有研究發現多囊性卵巢症候群也與乳癌有關係。因此為了要預防罹患上述常見的婦女癌症，避免過度的肥胖及預防代謝症候群，是非常重要的課題。

● 每福敏在婦癌的應用

「每福敏」是用於治療糖尿病的常見雙胍類 (Biguanide) 藥物之一，其主要的藥理作用是降低肝臟糖分的生產、降低腸胃道對糖分的吸收以及增加胰島素對糖分的充分利用。從 2012 年 Wspolczesna Onkol 其中的一篇研究發現，高胰島素血症和胰島素抗性是增加細胞分裂的重要因子。而為了研究每福敏是否對婦癌病人有降低死亡率的好處，科學家將患有子宮內膜癌、卵巢癌同時合併有

糖尿病的病人投予每福敏治療，研究「每福敏」對於這些婦癌病人的預後是否有改善。根據 2013 年婦癌期刊（Gynecologic Oncology）中的兩篇論文中，將患有子宮內膜癌的病人，分成有糖尿病跟沒有糖尿病兩組，這兩組相比的結果發現，每福敏對於患有子宮內膜癌合併糖尿病的病人，在統計學上有顯著的降低兩倍死亡率。2013 年癌症（Cancer）期刊中的一篇論文，研究對象為卵巢癌合併有糖尿病的病人，並將其分成有服用每福敏和沒有服用的兩組，結果顯示有服用每福敏的這組病人增加約 29% 的存活率，並在統計學上有顯著的差異。此外，由分子生物學的觀點，已有研究發現「每福敏」具有抗細胞分裂增生的特性，而這些癌症的病人

大多數都具有肥胖和高胰島素抗性，而由於血液中過高的胰島素會進而刺激細胞膜上類胰島素生長因子受器，再經過複雜的訊息傳遞後，使得最後細胞會分裂、增生，對於癌症的病人來說這樣的現象是最不樂見的。每福敏能夠直接抑制肝臟糖分的生產、間接阻斷類胰島素生長因子受器的傳遞鍊，並抑制細胞的增生，進而達到抑制癌症的效果，但大多數的科學家仍然相信有很多相關機轉是不明確的，未來需要更深入的研究。

最後提醒大家多關心邁入中年以後的熟女，如有以下危險因子如肥胖、高血壓、糖尿病等，合併有月經不順、不正常出血等婦女症狀，須盡早來婦產科門診檢查是否有相關的問題，才能及早發現疾病及早治療。💡

每福敏改善癌症發生率的可能機轉

