



臺灣血脂異常 防治共識節錄

家族性高膽固醇血症之診斷與治療

2014 年版

出版單位 | 中華民國血脂及動脈硬化學會

家族性高膽固醇血症之診斷與治療

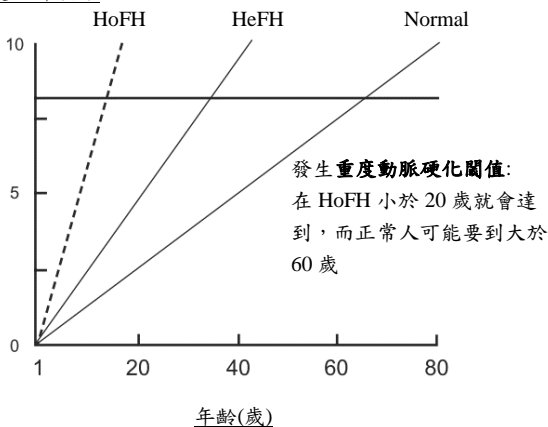
有些人飲食很節制，然而檢驗血中的膽固醇卻高得嚇人。如果還有幾位家族成員血中的膽固醇也異常偏高，就要懷疑是罹患家族性高膽固醇血症 (Familial Hypercholesterolemia; FH)。

家族性高膽固醇血症是自體顯性遺傳。也就是說如果成對的調控膽固醇基因的其中之一發生突變，就足以引起膽固醇升高，稱為異合子突變 (Heterozygous mutation)，這種異合子家族性高膽固醇血症 (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia; HeFH) 的血脂濃度，總膽固醇 (Total cholesterol; TC) 約 350~500 mg/dL 而低密度脂蛋白膽固醇 (Low density lipoprotein- cholesterol; LDL-C) 約 200~400 mg/dL。如果成對的基因兩者皆出現突變，則稱為同合子家族性高膽固醇血症 (Homozygous Familial Hypercholesterolemia, HoFH)。同合子家族性高膽固醇血症患者的膽固醇飆升得更高，病情也更嚴重，TC 可以高達約 650-1000 mg/dL 而 LDL-C 可大於 600mg/dL。相較於正常個體，約 60 歲之後才有較

大機會發生心臟冠狀動脈疾病，HeFH 患者若未經治療，在四十歲左右可能發生心臟冠狀動脈疾病。而 HoFH 患者，甚至可在二十歲不到就發生心血管疾病(圖一)。臨床上部分患者可在手肘、膝蓋或腳後跟的關節部位出現黃色的脂肪瘤(Xanthoma)(圖二)。也可能在眼睛的角膜周圍出現白環(Corneal arcus)(圖三)。

圖一:累積膽固醇濃度-年指數與發生重度動脈硬化之關係。

累積膽固醇
濃度 X 年指數



圖三：角膜白環

目前已知與調控膽固醇直接相關的基因有五：

- (1) 低密度脂蛋白膽固醇接受器基因 (LDL receptor gene, *LDLR*)
- (2) 表面脂蛋白 B-100 基因 (Apolipoprotein B-100 gene, *ApoB-100*)
- (3) PCSK-9 基因 (Proprotein convertase subtilisin/kexin 9, *PCSK-9*)
- (4) 自體隱性高膽固醇血症基因 (Autosomal recessive hypercholesterolaemia, *ARH*)
- (5) 豆固醇血症基因 (Sitosterolemia)

其發病機轉及臨床表徵分述如下：

發病機轉及臨床表徵

1. LDL 受器基因突變(LDL-R mutation)

LDL 受器(LDL receptor; LDL-R)位於人體肝細胞膜的表面。可結合血液循環中的 LDL-C 粒子，並將其帶入肝細胞內，並進一步地代謝分解掉 LDL-C，這是調控血中膽固醇濃度的主要途徑。若 LDL 受器之成對基因的其中之一發生突變，則肝細胞表面將只剩下一半具正常功能的 LDL-R；其廓清血液循環中的低 LDL-C 的能力也下降一半，使得血液中 LDL-C 的濃度升高為平常人的兩倍，約介於 190~350mg/dl 之間，稱為異合子家族性高膽固醇血症(HeFH)。它的疾病發生率很高，約為 1/500。據此推估台灣地區約有四萬六仟名的高膽固醇患者是源於這種遺傳性疾病。由於屬於自體顯性遺傳，因此推估患者的父母、兄弟或子女將有一半的機會，也表現高膽固醇血症。若未經治療，大部分的患者將在 30-45 歲時出現血管粥樣硬化、早發性冠心病或發作急性心肌梗塞的可怕後果。

如果成對的 LDL receptor 基因兩者皆發生突變，則肝細胞表面將不具有正常功能的 LDL 受器。血液中的 LDL-C 將無法經由肝臟細胞廓清，而大量

地堆積在血液循環中。患者血中的 LDL-C 的濃度可飆升為正常人的 4 倍以上，約介於 400~1000 mg/dl 之間，稱為同合子家族性高膽固醇血症 (HoFH)。因血膽固醇值過高，許多病患從小可在多處的關節部位見到明顯且大型的脂肪瘤及角膜白環。它的疾病發生率很低，約為百萬分之一，屬於罕見疾病。然而臨床病徵出現的早，患者約在 10-20 歲即出現廣泛且嚴重的動脈粥樣硬化及發作急性心肌梗塞。

目前已知可引起人類 LDL 受器基因功能異常的突變種類已超過一千種以上，大部分為簡單的單核苷酸的單一定點突變，少部分為大片段 DNA 的刪除或插入式突變。目前基因檢測工作以 DNA 定序法或基因晶片掃瞄法都可將基因突變的種類作最精確的分子診斷。

2. 表面脂蛋白 B-100 基因突變 (ApoB-100 mutation)

ApoB-100 為 LDL-C 上唯一的長鏈蛋白質分子。它的蛋白質鏈序列上的第 3500 位置的精胺酸 (Arginine, R)，是 LDL-C 與 LDL-R 結合的重要位點。若此精胺酸發生突變，改變為色胺酸

(Tryptophan, W) 基因型為 R3500W，或麩胺酸 (Glutamine, Q)，基因型為 R3500Q，則血液循環中的 LDL-C 將無法再與 LDL-R 結合，也無法被肝細胞清除，而導致高膽固醇血症。它的臨床表現包括高膽固醇血症、黃色脂肪瘤或早發性心肌梗塞，皆與上述因 LDL-R 基因突變引起的家族性高膽固醇血症一致。因此須經 DNA 定序法或基因晶片掃描法作分子診斷，才得以區分兩者。本疾病的正確診斷病名為家族性缺陷的 ApoB-100 症 (familial defective Apo B-100 or FDB)。它的發生率為 1/700-1/1000。

3. PCSK-9 基因突變 (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin-9 mutation)

臨床上有一部份病人雖出現典型的家族性高膽固醇血症的症狀，但檢查其 LDL-R 基因或 ApoB-100 基因，卻找不出任何突變的證據。因此，科學界一直懷疑應該存有第三個基因的突變，它也可導致自體顯性遺傳型高膽固醇血症。直到 2003 年，科學界才找出並証實 PCSK-9 基因的突變的確也可導致典型的家族性高膽固醇的臨床表現。在肝細胞表面，PCSK-9 分子與低密度脂蛋白膽固醇接

受器結合後，將共同內化進入肝細胞內。與 PCSK-9 分子結合的低密度脂蛋白膽固醇接受器結合，將加速進入 Endosome 胞器內，並被代謝分解，無法再循環回復至肝細胞表面，因此肝細胞表面的低密度脂蛋白膽固醇接受器的數量減少，也減少廓清血液中的低密度脂蛋白膽固醇粒子的能力。某些 PCSK-9 基因上位點的突變可大大增強 PCSK-9 的活性，更促進於其結合的低密度脂蛋白膽固醇接受器的被代謝分解，以及大幅減少肝細胞表面的低密度脂蛋白膽固醇接受器，以致不足以有效地廓清血液循環中的低密度脂蛋白膽固醇粒子，臨床表現也與傳統的家族性高膽固醇血症一樣。

4. 自體隱性高膽固醇症 (Autosomal recessive hypercholesterolaemia, ARH)

這種高膽固醇症非常罕見，為自體隱性遺傳。這是低密度脂蛋白膽固醇接受器適配器蛋白-1 (LDL receptor adaptor protein-1) 產生喪失功能的突變。這會使得低密度脂蛋白膽固醇配體接受器複合體 (LDL ligand-receptor complex) 在肝細胞內的內化作用無法進行，使低密度脂蛋白膽固醇無法代謝分解，使其濃度升高。

5. 豆固醇血症(Sitosterolemia)或稱植物固醇血症
(Phytosterolemia)

此為一種罕見的體染色體隱性遺傳的脂肪代謝疾病。若染色體 2p21 上的兩個基因 ABCG5(ATP-binding cassette, subfamily G, member 5) 和 ABCG8 (ATP-binding cassette, subfamily G, member 8)發生突變，它們所製造的 ABC 運送蛋白將失去功能，導致腸胃道過度吸收飲食中的植物固醇並且膽汁減少排除植物固醇，進而造成血液中植物固醇及膽固醇大量升高。此症患者臨床表徵非常類似 HoFH 患者，可出現肌腱黃色瘤與早發性動脈硬化，且 LDL-C 數值範圍與 HoFH 患者相當，因此常被誤診為「偽同合子」家族性高膽固醇血症 ("Pseudo-homozygous" FH)。藥物治療方面，膽酸結合樹脂 (如 Cholestyramine, Colestipol) 和 Ezetimibe 可有效的減少患者血清中的膽固醇濃度。

家族性高膽固醇血症的篩檢防治工作

…… FH是相當常見的遺傳性疾病。如果未經治療，將出現嚴重地早發性冠心症及心肌梗塞，尤其是HoFH病患發病年齡極早，對於社會及個人都是巨大的損失。如何在病發早期就能篩檢出高危險及高膽固醇的患者，應是高膽固醇防治工作的重要課題。

目前美國、英國、荷蘭及巴西都已經發展出FH之診斷標準。若評估患者於下表五項評分總和超過8分，則可確定其患有FH, 6-8分為極可能是FH, 3-5分為可能是FH。

表一：台灣 FH 建議診斷標準(修訂自 *Dutch Lipid Clinic Network*)

評估項目	分數
家族史	
一等親有早發性冠狀動脈或血管疾病	1
<u>或者</u>	
一等親之 LDL-C 值 > 160mg/dL	
一等親出現 Xanthoma 且/或 Corneal arcus	2

或者

18 歲以下之一等親 LDL-C 值 > 130 mg/dL

臨床病史

患者出現早發性*冠狀動脈疾病 2

患者出現早發性*腦血管或周邊血管疾病 1

理學檢查

皮膚或肌腱黃色瘤(Xanthoma) 6

角膜環(Corneal arcus) [45 歲前] 4

LDL-C 值 (mg/dL)

≥ 330 8

250 - 329 5

190 - 249 3

155 - 189 1

基因檢測

LDL-R/ ApoB-100/ PCSK9 功能性基因突變 8

*早發性: 男性 < 45 歲, 女性 < 55 歲

[FH 診斷結果]

確定是 (Definite FH) > 8 分

極可能是(Probable FH) 6 - 8 分

可能是 (Possible FH) 3 - 5 分

又若病患進一步符合以下三種臨床徵狀：(1) 皮膚/肌腱黃色瘤、角膜環，(2) 未經藥物治療之 LDL-C > 330 mg/dl 且/或 TC > 500 mg/dl，(3) 父母有高膽固醇血症(未經藥物治療之 TC > 250 mg/dl) 或早發性冠心病；或病患經遺傳基因檢測為同合子家族性高膽固醇血症者，則可診斷屬於同合子家族性高膽固醇血症(HoFH)。

原則上病人的親屬，尤其是第一等親包括父母、兄弟、姊妹及子女們，因有一半的機會罹患同樣的高膽固醇血症，即是高膽固醇防治工作的首要篩檢對象。建議此類病患的家屬都應接受家族基因篩檢(Genetic Cascade Screening)以便早期發現早期治療。透過基因檢驗確定 FH 的指標病人(Index)，再積極地聯繫病人的親屬，來醫院接受血膽固醇的檢測，或基因檢測，即可找出更多的高危險病患。一旦診斷確定，便可開始採飲食指導及降膽固醇藥物的治療，以避免未來出現血管的粥樣硬化及其後遺症的可怕後果。目前歐洲的荷蘭及英國都已將大

規模篩檢家族性高膽固醇血症的工作列入國家疾病防治的重點計畫。

家族性高膽固醇血症的治療

對於 FH 的患者，因其血液中的總膽固醇，尤其是 LDL-C 異常飆高，可為正常人的 2~10 倍。因此需採多重管道的治療方式。除了調整生活型態、避免過胖、多運動及採低膽固醇飲食外，還須合併投以數種高劑量的降膽固醇藥物，才足以控制血膽固醇數值。由於 HeFH 的患者的成對基因中尚有一個保有正常的功能，大部分患者的血膽固醇可藉口服降膽固醇藥物將血膽固醇控制在正常範圍內。臨床上，可考慮先給予中高劑量的 Statin 藥物。若有必要，再合併給予可抑制腸胃道吸收膽固醇的 Ezetimibe 藥物。HoFH 患者的血中膽固醇極高，對於口服降膽固醇藥物 Statin 類的反應有限，有些患者須接受定期的低密度脂蛋白膽固醇去除術 (LDL Apheresis) 治療，或是接受人體肝臟移植手術。可惜施行這兩種治療方式都有其不便及困難之處。因此，HoFH 患者在經飲食生活形態控制，並給予適當最高劑量 Statin 類藥物且/或合併 Ezetimibe 無效者，應及早開始使用以下新型藥物治療。

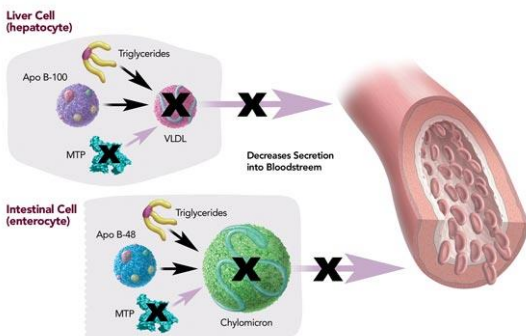
1. MTP 抑制劑(Microsomal triglyceride transfer protein inhibitor):

微體三酸甘油酯轉移蛋白(MTP)的活性在肝臟細胞可促成三酸甘油酯(Hepatic triglyceride)和表面脂蛋白(ApoB)結合，以形成 VLDL。一種罕見的遺傳疾病「無表面 β 脂蛋白血症」(Abeta-lipoproteinemia)即是先天缺乏 MTP 蛋白，這類病患會出現低膽固醇血症、極低的血中三酸甘油酯濃度及腹瀉；也暗示若能以藥物抑制 MTP 蛋白的活性，可達到降低 VLDL 及 LDL 的治療效果。

Lomitapide 是一種小分子口服的 MTP 抑制劑(圖四)。在 23 位 HoFH 病患接受 Lomitapide 治療之第三期試驗顯示，於 26 周及 56 周時 LDL 可分別下降達 50% 及 44%，且在原需要接受低密度脂蛋白膽固醇去除術(LDL apheresis)治療的 HoFH 患者，經 Lomitapide 治療後，能減少甚至不再需要接受 LDL apheresis 的治療。這類的藥物可能暫時性地增加了血中轉胺酶濃度和造成肝臟脂質堆積(Steatosis)，而長期使用的安全性仍尚在臨床試驗觀察中。使用本藥品的患者只須配合低脂飲食即可避免腸胃道副作用。

圖四: MTP 抑制劑可使 TG 無法與 Apo-B 結合, 造成 VLDL 無法生成, 因而降低 LDL-C 濃度。

(<http://www.juxtapid.com/>)



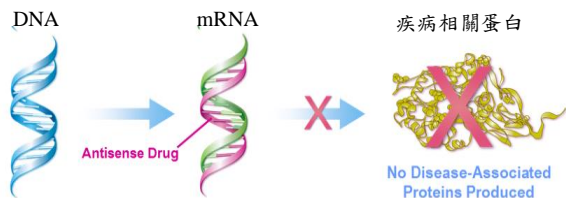
2. 抗表面脂蛋白寡核苷酸 (Apo-B anti-sense oligonucleotide):

表面脂蛋白(Apolipoprotein)是形成極低密度脂蛋白膽固醇(VLDL, LDL的前驅物)的重要物質, 而 Mipomersen 是一種對抗表面脂蛋白 B-100 mRNA 的寡核苷酸(圖五)(Apo-B anti-sense oligonucleotide), 目前進行中的第三期試驗, 每週由皮下注射一次抗 Apo B 的寡核苷酸, 在異合子或同合子家族性高膽固醇血症病患中, 可將 LDL-C

減少 37%。

但 Mipomersen 本身最常見的副作用是皮膚注射部位可能會出現輕中度的紅腫反應，或注射後全身出現類似流感症狀(flu-like symptoms)。另外，有部分病患可觀察到肝臟轉胺酶上升到正常三倍以上及出現脂肪肝現象，但在減少劑量之後，上述病徵是可逆且可恢復正常的現象。

圖五：抗表面脂蛋白 B-100 mRNA 寡核苷酸和致病蛋白的 mRNA 結合，使 mRNA 無法轉譯，表面脂蛋白 B-100 無法生成，以此降低血脂濃度。



3. PCSK-9 抑制劑 (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin-9 inhibitor):

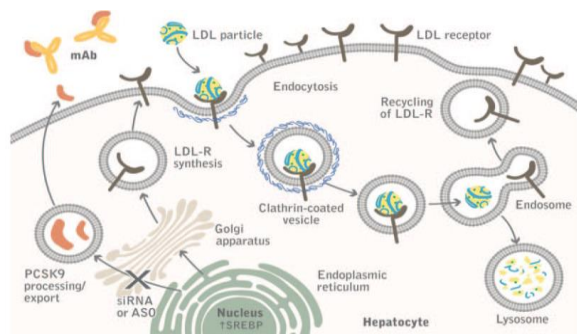
PCSK-9 是一種含精胺酸的蛋白酶，會和 LDL-R 結合並促進接受器在肝細胞內的 Endosome 降解(degradation)。而且經口服 Statin 類藥物的治療，

也會正調控(upregulate)增加 PCSK-9 的濃度，而減輕了 Statin 類藥物的調降低密度脂蛋白膽固醇的功能，若以對抗 PCSK-9 的單株抗體，如 AMG145 治療，AMG145 可防止 PCSK-9 和 LDL-R 的交互作用，間接地還可加強 statin 藥物的降血脂作用(圖六)。

然而因為此類藥物作用需要最少有部分 LDL-R 具正常的功能，因此適合使用在 HeFH 患者，或 LDL-R 尚具有部分功能的同合子家族性高膽固醇血症的病人上。目前此類藥物中的 AMG145 的第二期試驗已經完成，不論是合併 Statin 或單獨使用，皆能使血中促血管粥狀硬化脂質 (pro-atherogenic lipid)，包括總膽固醇、表面脂蛋白 B、非高密度脂蛋白膽固醇等大幅減少。

圖六：正常狀況下 PCSK9 和低密度脂蛋白膽固醇-低密度脂蛋白膽固醇受體複合物在細胞外結合，並能觸發溶小體內將整個複合物分解，以此調控 LDL 受體在肝細胞膜上的量。PCSK9 的單株抗體和 PCSK9 分子結合，抑制了 PCSK 和低密度脂蛋白膽固醇-低密度脂蛋白膽固醇受體複合物的結合。缺乏 PCSK9 的複合物，其 LDL 在細胞內會代謝，而 LDLR 可以循環回到肝細胞膜表面再發揮其

降低血中 LDL 的能力。



4. CETP 抑制劑(Cholesteryl ester transfer protein inhibitor):

CETP 膽固醇酯轉蛋白能將膽固醇酯 (cholesteryl ester) 從高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C) 帶走，並轉移到 LDL-C 上。所以 CETP 缺乏的個體，會有較高的高密度脂蛋白膽固醇濃度。因此抑制 CETP 的活性可能可增加同合子家族性高膽固醇血症病患血中的 HDL 濃度。目前發展中的 CETP 抑制劑中，以 Anacetrapib 配合 statin 類藥物試驗，能降低 LDL-C 到四成，並提高 HDL-C 濃度。是否經 Anacetrapib 治療能真正達到預防冠心病的發生，相關的試驗正在進行中。

不同國家、協會對家族性高膽固醇血症的治療目標有不同標準，如美國 NLA (National Lipid Association)和英國(NICE guide)皆針對家族性高膽固醇血症建議，至少將低密度脂蛋白膽固醇控制在治療前水平的 50%以下；而最新歐洲 ESC/EAS 以及美國 International FH Foundation 皆將治療目標下修為 LDL-C < 100 mg/dL(無危險因子)或< 70 mg/dL(已有 CAD 或其他危險因子)。但研究指出，只有一部分家族性高膽固醇血症病患達到治療目標，且許多病患無法忍受高劑量 Statin 類藥物造成的副作用。因此在新一代的降血脂藥物上市後，針對 HoFH 患者，建議其治療目標設定為 LDL-C < 130 mg/dL(無危險因子)或< 100 mg/dL(已有 CAD 或其他危險因子)。當 HoFH 患者使用可容忍最高劑量之現有藥物或其他治療仍無法達到最終治療目標時，應給予新型降血脂藥物治療。下頁圖七為參考國外血脂異常治療指引加入新一代降血脂藥物後所擬訂之治療流程建議。

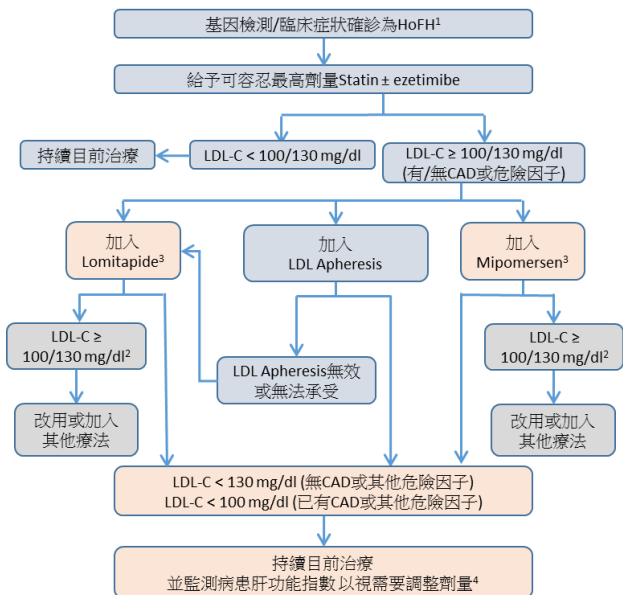
結論

家族性高膽固醇血症的病人因可能出現早發的冠狀動脈血管疾病，因此要提早期診斷與早期治

療，以降低冠狀動脈疾病的風險。追蹤檢測家族成員的血膽固醇，是篩檢出家族性高膽固醇血症病人最有效的方式，可達到早期診斷的目的。傳統的降脂治療有其侷限，因此，新一代的降血脂藥物是迫切需要的。

目前美國 FDA 最新核准之降血脂藥物包括口服 MTP 抑制劑(Lomitapide)及寡核苷酸治療法(Mipomersen)皆有不錯的療效。另外在未來可考慮其它正在研發中的藥物包括 PCSK 9 單株抗體抑制劑，口服 CETP 抑制劑，或仿甲狀腺素(Thyroid mimetics)。

圖七：同合子家族性高膽固醇血症患者之治療流程建議。



1. 中華民國血脂及動脈硬化學會 2013 年 5 月 21-22 日及 2014 年 3 月 22 日專家會議建議診斷 HoFH 須經：(A)遺傳基因檢測為同合子家族性高膽固醇血症；或是 (B)符合以下三種臨床症狀：

(1)皮膚/肌腱黃色瘤、角膜環，(2)未經藥物治療之 LDL-C > 330 mg/dl 且/或 TC > 500 mg/dl，(3)父母有高膽固醇血症(未經藥物治療之 TC > 250 mg/dl)或早發性冠心病。

2. HoFH 建議治療目標為：

- LDL-C < 130 mg/dL (無危險因子) 或
- LDL-C < 100 mg/dL (已有 CAD 或其他危險因子)

3. 使用新一代血脂藥物之符合條件：

- 經基因檢測或臨床症狀確診為 HoFH。
- 依罕病防治法，所有病患皆須個別申請健保給付。
- 中重度肝病患者，慢性腸道疾病患者，孕婦及計畫懷孕者不建議使用。

4. 如遇以下情況則建議停藥：

- 降低劑量或暫時停藥後肝功能指數仍持續升高。
- 懷孕婦女及計畫懷孕者。

參考文獻

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. The metabolic and molecular basis of inherited disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, and Valle D, editors. Familial hypercholesterolemia. New York: McGraw-Hill Companies, 2001:2863-913.
2. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, *et al.* Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-6.
3. Charng MJ, Chiou KR, Chang HM, Cheng HM, Ye ZX, Lin SJ. Identification and characterization of novel low density lipoprotein receptor mutations of familial hypercholesterolemia patients in Taiwan. *Eur J Clin Invest* 2006;36:866-74.
4. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2013;34(13):962-71.
5. Bell DA, Hooper AJ, Watts GF, Burnett JR. Mipomersen and other therapies for the treatment of severe familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag.*

2012;8:651-9.

6. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012;223(2):262-8.
7. World Health Organization. Familial hypercholesterolemia—report of a second WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. (WHO publication no. WHO/HGN/FH/CONS/99.2).
8. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381(9860):40-6.
9. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella Filho A, Araújo DB, Cesena FY et al. [First Brazilian Guidelines for Familial Hypercholesterolemia]. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2 Suppl 2):1-28.
10. Niu DM, Chong KW, Hsu JH et al. Clinical observations, molecular genetic analysis, and treatment of

sitosterolemia in infants and children. *J Inherit Metab Dis.* 2010:437-43.