

図1．萎縮型加齢黄斑変性の標準的眼底写真

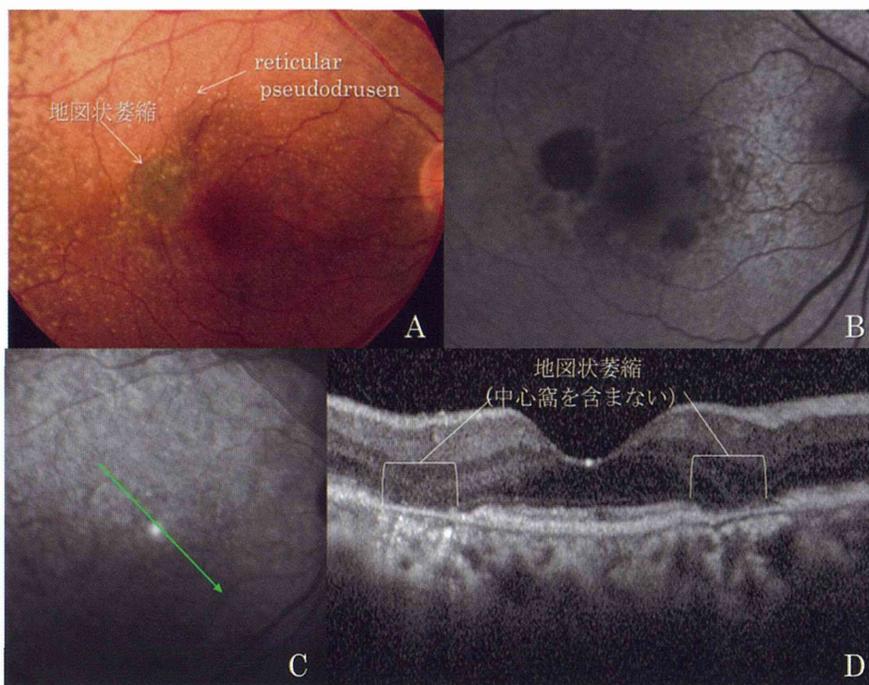


図2．萎縮型加齢黄斑変性の画像診断所見(図1A症例)

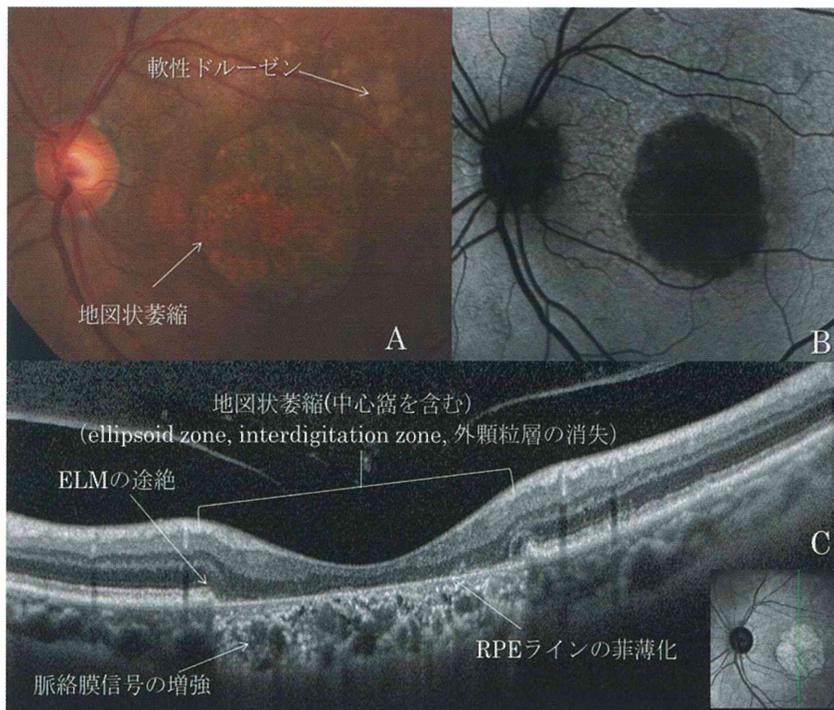


図 3. 萎縮型加齢黄斑変性の画像診断所見

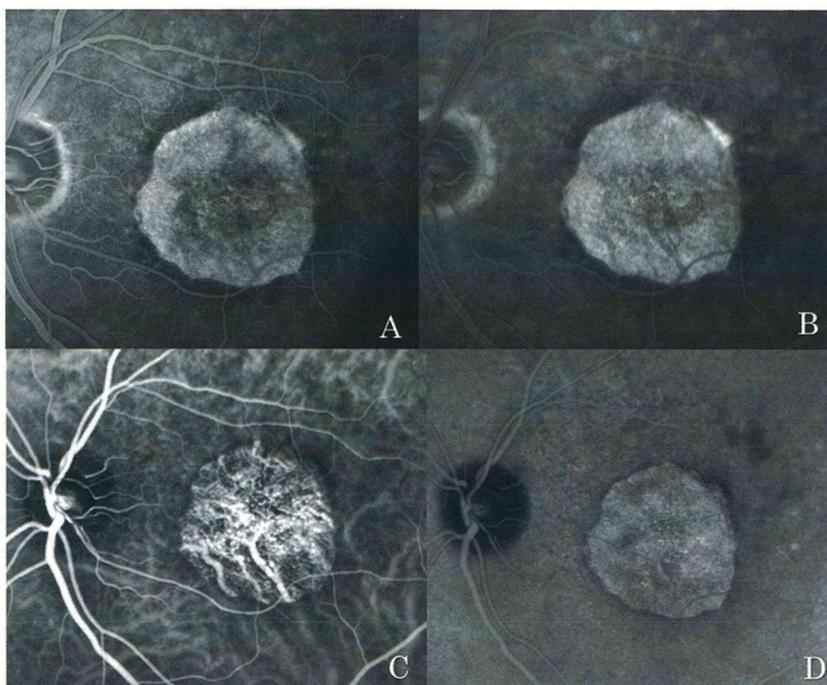


図 4. 画像所見

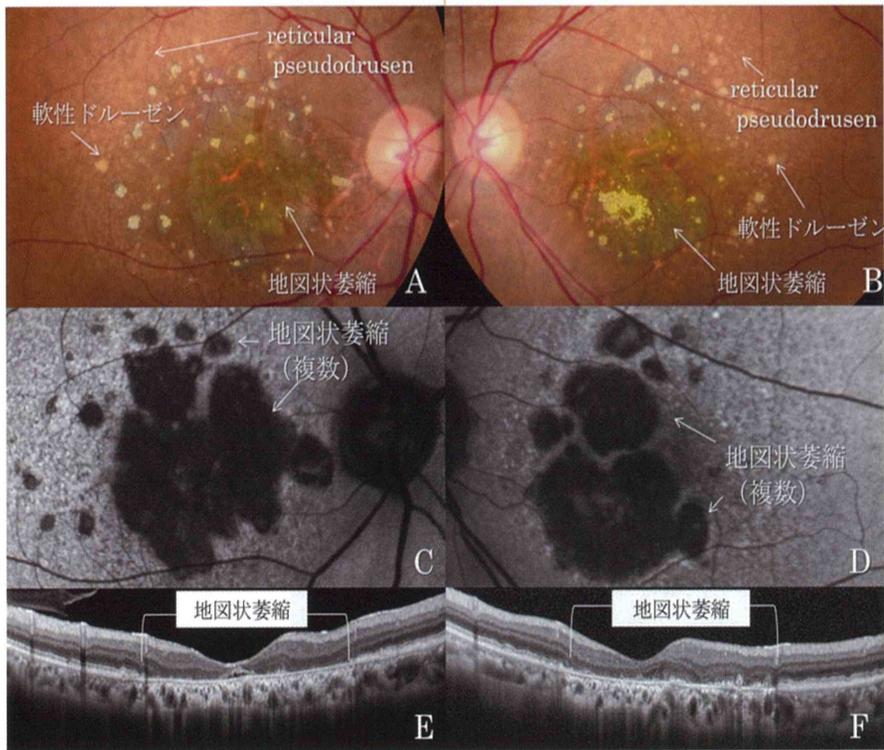


図5. 両眼性萎縮型加齢黄斑変性症例の画像所見

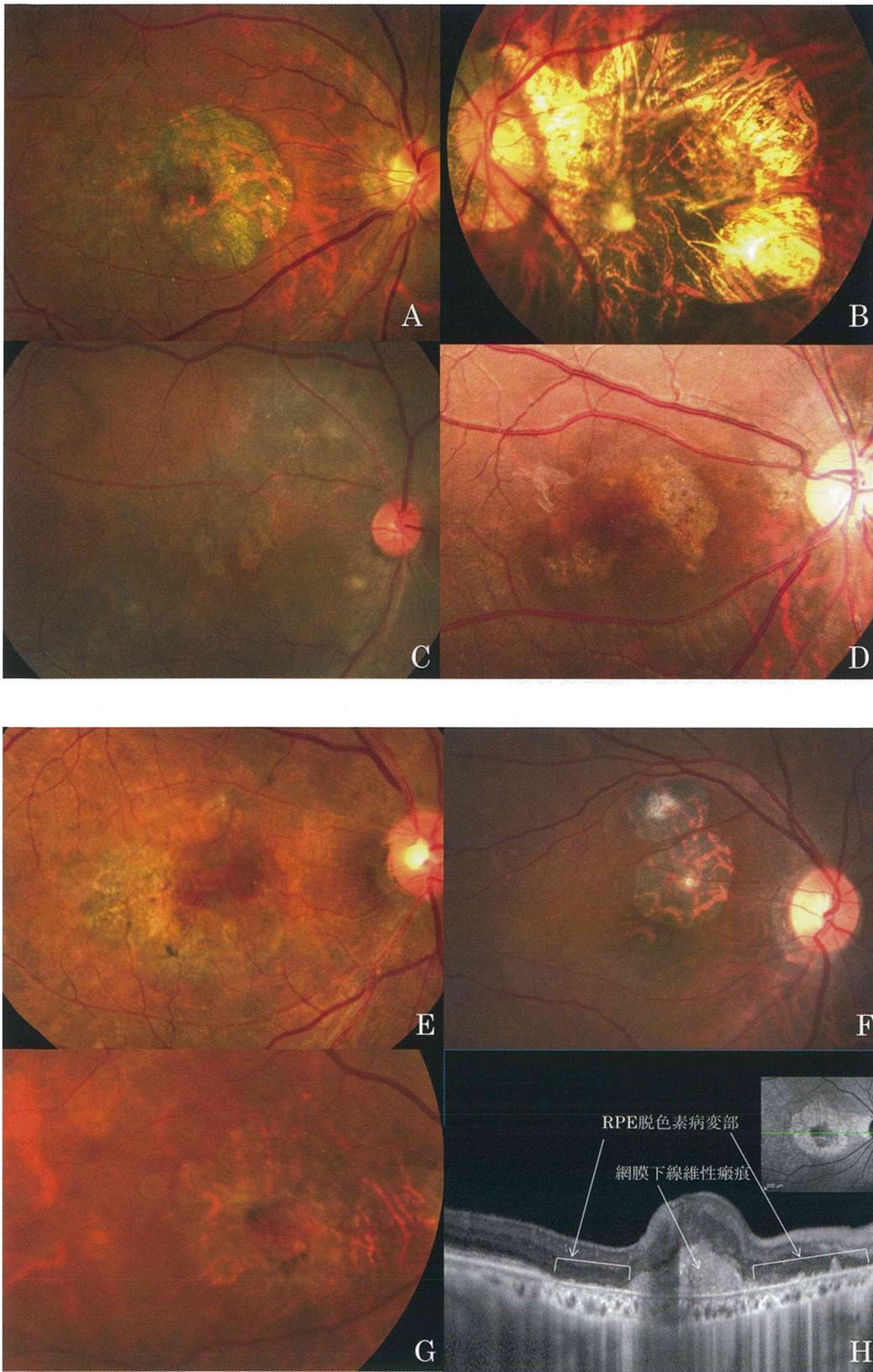


図 6. 除外規定

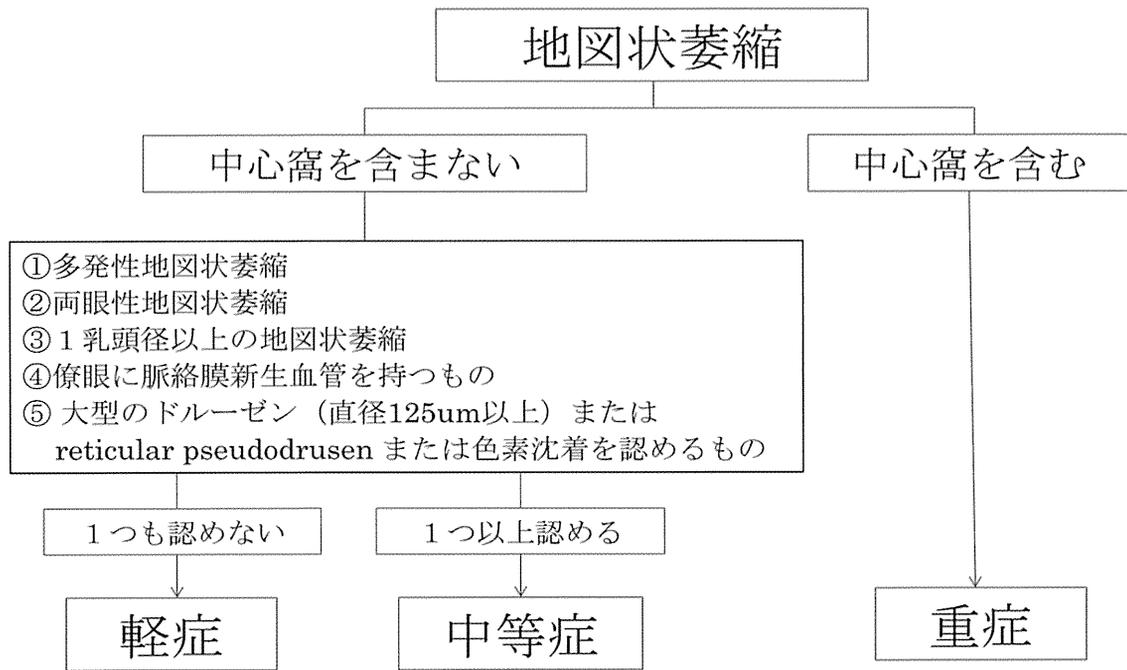


図7. 萎縮型加齢黄斑変性の重症度分類

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業  
分担研究報告書

網膜色素変性に関する調査研究

研究分担者 山本 修一 千葉大学大学院医学研究院眼科学 教授  
村上 晶 順天堂大学医学部眼科 教授  
高橋 政代 理化学研究所多細胞システム形成研究センター  
プロジェクトリーダー  
東 範行 国立成育医療研究センター眼科・視覚科学研究室  
医長・室長  
池田 康博 九州大学病院眼科 講師  
辻川 明孝 香川大学医学部眼科学 教授  
寺崎 浩子 名古屋大学大学院医学系研究科眼科学 教授  
研究協力者 川崎 良 山形大学大学院医学系研究科公衆衛生学 准教授

研究要旨：難病認定のための網膜色素変性の診断基準を策定した。また網膜色素変性の診療ガイドラインの骨子を定め、作成中である。

A. 研究目的

網膜色素変性は、遺伝子変異が原因で網膜の視細胞及び色素上皮細胞が広範囲に変性する疾患である。初期には、夜盲と視野狭窄を自覚する。徐々に進行し、老年に至って社会的失明（矯正視力約0.1以下）となる例も多いが、生涯良好な視力を保つ例もある。進行に個人差が大きい。

本疾患は難病に指定されているが、診断基準が古く、実際の臨床からの乖離がみられている。本研究の目的は、網膜色素変性の診断基準を改訂し、あわせて網膜色素変性診療ガイドラインを作成する

ことである。

B. 方法

従来の網膜色素変性の診断基準を参考に、最近の診断方法の変化や臨床現場からの意見を参考に改訂を行った。

網膜色素変性の診療ガイドライン作成にむけてその骨子を策定した。

診断基準改定と診療ガイドラインの策定であるので、倫理的問題は生じない。

C. 結果

診断基準の自覚症状に羞明（または昼盲）を加えた。臨床検査所見のうち眼底

所見には、多発する白点、視神経萎縮、黄斑変性を追加した。網膜電図の異常は減弱型、陰性型、消失型の三つに分類した。またアレルギー反応の危険が伴う蛍光眼底造影検査は診断基準から削除し、代わりに眼底自発蛍光と光干渉断層像を参考所見として追加した。また視野狭窄の定義を明確にした。

診療ガイドラインは、臨床現場で役立つように網膜色素変性に関する多くの事項を含む包括的内容とし、今年度中の完成を目指している。

#### D. 考案

診断基準の改訂により臨床現場での混乱が減り、また将来のデータベース化に向けて有用な臨床情報の収集が可能になると思われる。

#### E. 結論

診断基準改訂と診療ガイドラインの策定は網膜色素変性患者の福祉の向上に寄与する。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(資料)

## 網膜色素変性の概要、診断基準、重症度分類

### <概要>

#### 1. 概要

遺伝子変異が原因で網膜の視細胞及び色素上皮細胞が広範に変性する疾患である。初期には、夜盲と視野狭窄を自覚する。徐々に進行し、老年に至って社会的失明（矯正視力約0.1以下）となる例も多いが、生涯良好な視力を保つ例もある。進行に個人差が大きい。

視細胞のうち杆体細胞のみの変性を杆体ジストロフィ、杆体細胞と錐体細胞両者の変性を杆体錐体ジストロフィと称する。

#### 2. 原因

遺伝子変異が原因で網膜の視細胞及び色素上皮細胞が広範に変性すると考えられている。

#### 3. 症状

両眼性である。進行は緩徐である。

(1)夜盲

(2)視野狭窄

(3)視力低下

後期には色覚異常や光視症、羞明などを自覚する。

#### 4. 治療法

現時点では治療法が確立されていない。遺伝子治療、人工網膜、網膜再生、視細胞保護治療などについて研究が推進されている。本症に合併する白内障や黄斑浮腫に対しては、通常の治療法が行われている。

#### 5. 予後

病型により異なるが、全て両眼性進行性で、早いものでは40代に社会的失明状態になる。医学的失明（光覚なし）にいたる割合は高くない。60代でも中心に視野が残り視力良好例もあるが、視野狭窄のため歩行など視野を要する動作が困難となり生活に支障を来す。白内障など、合併症による視力低下の一部は手術によって視機能が改善する。

<要件の判定に必要な事項>

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）

27,158 人

2. 発病の機構

不明（遺伝子変異が原因と考えられている）

3. 効果的な治療方法

未確立（根治的治療なし）

4. 長期の療養

必要（徐々に進行）

5. 診断基準

あり（現行の特定疾患治療研究事業の診断基準）

6. 重症度分類

現行の特定疾患治療研究事業の重症度分類を用いて、Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ度の者を対象とする。

<情報提供元>

「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班」

研究代表者 名古屋市立大学医学部眼科 教授 小椋祐一郎

<診断基準>

1 自覚症状

- ① 夜盲
- ② 視野狭窄
- ③ 視力低下
- ④ 羞明（または昼盲）

2 臨床検査所見

(1) 眼底所見

網膜血管狭小

粗造な網膜色調

骨小体様色素沈着

多発する白点

視神経萎縮

黄斑変性

(2) 網膜電図の異常（減弱型、陰性型、消失型）

(3) 眼底自発蛍光所見で網膜色素上皮萎縮による過蛍光または低蛍光

(4) 光干渉断層像で中心窩における IS/OS の異常（不連続または消失）

### 3 診断の判定

① 進行性の病変である。

② 自覚症状で、上記のいずれか1つ以上がみられる。

③ 眼底所見で、上記のいずれか2つ以上がみられる。

④ 網膜電図で、上記の所見がみられる。

⑤ 炎症性又は続発性でない。

上記、①～⑤のすべてを満たすものを、指定難病としての網膜色素変性症と診断する。

#### <重症度分類>

重症度分類のⅡ、Ⅲ、Ⅳ度の者を対象とする。

I 度：矯正視力 0.7 以上、かつ視野狭窄なし

Ⅱ 度：矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり

Ⅲ 度：矯正視力 0.7 未満、0.2 以上

Ⅳ 度：矯正視力 0.2 未満

注 1：矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

注 2：視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマン I-4 視標で 20 度以内とする。

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

## レーベル遺伝性視神経症に関する調査研究

研究分担者 中村 誠 神戸大学大学院医学研究科眼科学 教授  
稲谷 大 福井大学医学部眼科 教授  
中澤 徹 東北大学大学院医学系研究科眼科学 教授  
研究協力者 三村 治 兵庫医科大学眼科学講座 主任教授

研究要旨：レーベル遺伝性視神経症の認定基準を策定した。レーベル遺伝性視神経症新規発症患者数を推定するために、日本眼科学会専門医認定施設ならびに日本神経眼科学会評議員所属施設に対してアンケートによる疫学調査を開始した。

### A. 研究目的

レーベル遺伝性視神経症は、大半の患者が不可逆的な両眼の中心視機能障害に苦しむ難病である。これまで診断基準がなく、総患者数はおろか一年あたりの新規発症患者数も不明であった。本研究の目的は、壮年期において重篤な視機能障害に陥るレーベル遺伝性視神経症患者の厚生と福祉に資するため、レーベル遺伝性視神経症の診断基準を策定し、新規発症患者数を調査・推計することである。

### B. 方法

ミトコンドリア病認定基準を参考に診断基準を策定した。策定にあたっては、エビデンスレベルの高い30の文献を基にした。2014年1年間の新規レーベル遺伝性視神経症患者数を推計するために、日本

眼科学会専門医認定施設ならびに日本神経眼科学会評議員所属施設に、アンケート調査を行うこととした。

### （倫理面への配慮）

診断基準策定と個人情報の特定されないアンケート調査であるので、倫理的問題は生じない。

### C. 結果

主兆候3つと検査所見3つから成る主要項目の該当数と組み合わせに応じて、最終診断を確定例、確実例、疑い例、保因者に区分するようにした。主兆候は時間差を置いた両眼性中心視機能低下、乳頭黄斑線維束障害、急性期の特徴的視神経乳頭所見から成る。検査所見のうち、特異的ミトコンドリア遺伝子変異につき詳

述した。アンケートは年度内に回収、解析を行う予定である。

#### D. 考案

認定基準の策定により施設間による診断のばらつきが小さくなり、患者の見落としが減じられると思われる。患者数の把握は医療資源配分の根拠となるとと思われる。

#### E. 結論

診断基準策定と患者数把握はレーベル遺伝性視神経症患者の福祉の向上に寄与する。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 論文発表

##### 1. 論文発表

中村 誠他。レーベル遺伝性視神経症認定基準. 日本眼科学会雑誌. 印刷中

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌					
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中村誠、三村治、若倉雅登、稲谷大、中澤徹、白神史雄；網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究 斑・日本神経眼科学会	レーベル遺伝性視神経症認定基準	日本眼科学会雑誌	印刷中	印刷中	印刷中

## V. 研究成果の刊行物・別刷

(別刷)

1. 論文種別 総説
2. 論文標題 レーベル遺伝性視神経症認定基準
3. 簡略標題 レーベル病の認定基準
4. 著者名 中村 誠<sup>1)</sup>、三村 治<sup>2)</sup>、若倉雅登<sup>3)</sup>、稲谷 大<sup>4)</sup>、中澤 徹<sup>5)</sup>、白神史雄<sup>6)</sup>；網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班・日本神経眼科学会
5. 所属名 <sup>1)</sup>神戸大学大学院医学研究科眼科学分野，<sup>2)</sup>兵庫医科大学眼科学教室，<sup>3)</sup>井上眼科病院，<sup>4)</sup>福井大学医学部眼科学教室，<sup>5)</sup>東北大学大学院医学系研究科眼科学分野，<sup>6)</sup>岡山大学大学院医歯薬総合研究科眼科学
6. 英文論文標題 Designation criteria for Leber's hereditary optic neuropathy
7. 英文著者名 Makoto Nakamura<sup>1)</sup>, Osamu Mimura<sup>2)</sup>, Masato Wakakura<sup>3)</sup>, Masaru Inatani<sup>4)</sup>, Toru Nakazawa<sup>5)</sup>, Fumio Shiraga<sup>6)</sup>
8. 英文所属名 Division of Ophthalmology, Kobe University Graduate School of Medicine, <sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Hyogo Medical College, <sup>3)</sup>Inoue Eye Hospital, <sup>4)</sup>Department of Ophthalmology, Faculty of Medical Science, University of Fukui, <sup>5)</sup>Department of Ophthalmology, Tohoku University Graduate School of Medicine, <sup>6)</sup>Department of Ophthalmology, Okayama University Graduate School of Medicine
9. 別刷請求先 〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1 神戸大学大学院医学研究科外科系講座眼科学分野 中村 誠 [manakamu@med.kobe-u.ac.jp](mailto:manakamu@med.kobe-u.ac.jp)
10. 別刷請求先の英文  
Makoto Nakamura, Division of Ophthalmology Department of Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan
11. 著者校正宛先 〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1 神戸大学大学院医学研究科外科系講座眼科分野 中村 誠，電話：078-382-6048, FAX: 089-382-6059, E-mail: [manakamu@med.kobe-u.ac.jp](mailto:manakamu@med.kobe-u.ac.jp)
12. 有料別刷希望部数 [0]部
13. 送付論文の構成  
タイトルページ1枚、要約、キーワード1枚、Abstract, Key words 1枚、本文7枚、文献4枚、図の説明文1枚、カラー図1枚、モノクロ図0枚、表2枚、その他0枚、著作権譲渡同意書1枚、利益相反に関わる報告書1部、原稿の電子ファイル1部
14. 目次要約  
レーベル遺伝性視神経症の認定基準を作成した。
15. 図の印刷色について 該当せず

## 要約

厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班ならびに日本神経眼科学会合同でレーベル遺伝性視神経症の認定基準を作成した。主兆候3つと検査所見3つから成る主要項目の該当数と組み合わせに応じて、最終診断を確定例、確実例、疑い例、保因者に区分するようにした。主兆候は時間差を置いた両眼性中心視機能低下、乳頭黄斑線維束障害、急性期の特徴的視神経乳頭所見から成る。検査所見のうち、特異的ミトコンドリア遺伝子変異につき詳述し、部位につき別表を設けた。また、主要項目の補足と解説のために、11項目の参考事項を列記した。これら認定基準の策定は、レーベル遺伝性視神経症の疫学調査を促進し、当該患者の福祉の向上に寄与すると思われる。

キーワード：レーベル遺伝性視神経症、認定基準、難病、ミトコンドリア遺伝子

## Abstract

Designation criteria for Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) have been established by a working group for retino-choroidal and optic atrophy funded by the Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW) in collaboration with the Japanese Neuro-ophthalmology Society. The criteria are composed of three major symptoms and three ancillary test findings. According to the number and the combination of these symptoms and findings, subjects are classified into *definite*, *probable*, and *possible LHON cases* and *asymptomatic carriers*. The major symptoms include bilateral involvement with a time-lag, a papillomacular bundle atrophy, characteristic optic disc findings at the acute phase. In the ancillary testings, mitochondrial DNA mutations specific for LHON are detailed with a Table listing the mutation loci being attached. To enhance readers' understanding of description of the major symptoms and ancillary test findings, explanatory remarks on 11 parameters are supplemented. The establishment of the criteria facilitates epidemiological survey of LHON by MHLW and contributes to improvement of welfare for patients with LHON.

Key words : Leber's hereditary optic neuropathy, designation criteria, intractable disease, mitochondrial DNA

## I はじめに

レーベル遺伝性視神経症は、母系遺伝形式をとる、若年男性好発の両眼性視神経症であると同時に、ヒトで初めてミトコンドリア遺伝子変異の関与が示された疾患である<sup>1)5)</sup>。他のミトコンドリア病とは異なり、網膜・視神経にほぼ限局した病変を示す。病態解明と治療法開発が精力的に進められているが、未だ大半の患者が不可逆的な両眼の中心視機能障害に苦しむ難病である。厚生労働省の2015年難病認定基準改定に伴い、レーベル遺伝性視神経症もミトコンドリア病のひとつとして難病の認定を受けることとなった。しかしながら、診断項目と重症度判定は完全ではなく、より正確な認定基準の策定が不可欠である。このたび、日本神経眼科学会と厚生労働省網脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班が合同で、レーベル遺伝性視神経症の認定基準を作成したので、以下のように報告する。

## II レーベル遺伝性視神経症認定基準

### 1. 主要項目<sup>1)4)</sup>

#### (1) 主兆候

- ① 急性～亜急性、両眼性、無痛性の視力低下と中心暗点を認める。両眼同時発症の場合もあるが、通常は片眼に発症し、数週から数ヶ月を経て、対側眼も発症する。
- ② 急性期に視神経乳頭の発赤・腫脹、視神経乳頭近傍毛細血管拡張蛇行、網膜神経線維腫大、視神経乳頭近傍出血などの検眼鏡的異常所見のうち一つ以上を認める（図1A）。
- ③ 慢性期に乳頭黄斑線維束を中心とした、様々な程度の視神経萎縮を呈する。

#### (2) 検査所見

- ① 特定の塩基対におけるミトコンドリア遺伝子ミスセンス変異を認める（表1）<sup>5)8)</sup>。塩基対番号3460, 11778, 14484の塩基置換が大半を占め、中でも我が国では11778番のグアニンからアデニンへの置換を示す例が、同定された患者の90%に見られる<sup>6)7)</sup>。これら三大変異は委託検査が可能であるが、その他の変異については遺伝子解析を行っている専門施設に検査を依頼する必要がある。
- ② 急性期には眼窩部CT/MRIで球後視神経に異常を認めない<sup>3)</sup>。
- ③ 急性期のフルオレセイン蛍光眼底造影検査で、拡張蛇行した視神経乳頭近傍毛細血管からの蛍光色素漏出がない<sup>3)</sup>（図1B）。視神経乳頭腫脹を呈する他の疾患では同

検査で蛍光色素漏出を示すため、極めて特異度の高い検査所見である。

## 2. 参考事項

### (1) 遺伝的特徴と有病率

孤発例の場合と、家族歴を有する場合がある。後者では母系遺伝形式を呈し、男性発症者の子孫には発症者は現れない<sup>12)</sup>。

他のミトコンドリア病と同様に、我が国における有病率は不明である。海外の報告によれば発症率は14000人に一人、ないし10万人に3.22人（男性に限れば7.11人）と言われる<sup>9)10)</sup>。

### (2) 好発年齢と性別

若年（10歳台～20歳台）の男性に好発する<sup>1)4)</sup>。1995年に行われた多施設アンケート調査では、我が国のレーベル遺伝性視神経症79家系89例中82例（92.1%）が男性であった<sup>7)</sup>。ただし、学童期や中高年、女性にも発症することがある。

### (3) 視機能障害

視力はおおむね0.1以下、多くの場合0.01ないし手動弁程度まで低下するが、光覚まで失われることは稀である<sup>1)4)7)</sup>。

視野障害も中心30°以内に限局することがほとんどである。静的視野検査では耳上側の暗点から始まることが多い<sup>11)</sup>。

視機能障害は恒久的なことが多いが、発症後半年以上経て自然回復することがある<sup>10)12)</sup>。とくに視野は暗点内部にモザイク状に良好な感度を示す領域が現れる（穴あき、ドーナツ、ベージュ暗点などと呼称される）。10歳未満で発症した例では回復しやすい。

### (4) 対光反射

片眼発症時には、発症眼に相対的瞳孔求心路障害（relative afferent pupillary defect）を認めるが、他の視神経疾患と異なりその程度は小さい。また、病期通じて、視力低下や視野障害の程度に比し、対光反射障害が検出できないか極めて軽い<sup>13)</sup>。メラノプシン産生内因性光感受性網膜神経節細胞が障害を免れているとの説がある<sup>14)</sup>。

### (5) 中心フリッカ値

視力や視野障害が重篤となっても、中心フリッカ値（critical flicker frequency）は正常域に留まる、ないしは回復する例が多い<sup>12)</sup>。運動視を司るY網膜神経節細胞ないしは外側膝状体 magnocellular 層が保全されるためと考えられている。

### (6) 光干渉断層計

発症早期には視神経乳頭周囲網膜神経線維層（circumpapillary retinal nerve fiber