

. 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¹⁾、三村 治²⁾、若倉雅登³⁾、稲谷 大⁴⁾、中澤 徹⁵⁾、白神史雄⁶⁾；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 ¹⁾神戸大学大学院医学研究科眼科学分野，²⁾兵庫医科大学眼科学教室，³⁾井上眼科病院，⁴⁾福井大学医学部眼科学教室，⁵⁾東北大学大学院医学系研究科眼科学分野，⁶⁾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 Nakamura¹⁾, Osamu Mimura²⁾, Masato Wakakura³⁾, Masaru Inatani⁴⁾, Toru Nakazawa⁵⁾, Fumio Shiraga⁶⁾
8. 英文所属名 Division of Ophthalmology, Kobe University Graduate School of Medicine, ²⁾Department of Ophthalmology, Hyogo Medical College, ³⁾Inoue Eye Hospital, ⁴⁾Department of Ophthalmology, Faculty of Medical Science, University of Fukui, ⁵⁾Department of Ophthalmology, Tohoku University Graduate School of Medicine, ⁶⁾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
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
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

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¹⁾⁻⁵⁾。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。

レーベル遺伝性視神経症認定基準

1. 主要項目¹⁾⁻⁴⁾

(1) 主兆候

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。

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)。

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

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)⁵⁾⁻⁸⁾。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⁶⁾⁷⁾。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。

急性期には眼窩部CT/MRIで球後視神経に異常を認めない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³⁾(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¹⁾²⁾。

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⁹⁾¹⁰⁾。

(2) 好発年齢と性別

若年(10歳台~20歳台)の男性に好発する¹⁾⁻⁴⁾。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⁷⁾。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¹⁾⁻⁴⁾⁷⁾。

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¹¹⁾。

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¹⁰⁾¹²⁾。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、ベグル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¹³⁾。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¹⁴⁾。

(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¹²⁾。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

layer; cpRNFL) の肥厚を認める¹⁵⁾。病期とともに cpRNFL は菲薄化する¹⁶⁾。スペクトラル・ドメイン光干渉断層計による黄斑部内層網膜厚測定によれば、網膜神経節細胞を含む内層の菲薄化は、cpRNFL の菲薄化に先行する¹⁷⁾。

(7) 病理検査

数少ない剖検眼では炎症細胞浸潤を伴わない網膜神経節細胞の喪失、視神経の後篩状板部有髄神経内に腫大したミトコンドリアの集積、オリゴデンドロサイトの構造異常、乳頭黄斑線維束を中心とした網膜内層の菲薄化を認める³⁾⁴⁾¹⁰⁾。上記(4)と(5)とあわせ、レーベル遺伝性視神経症では形態覚や色覚を司る X 網膜神経節細胞ないし parvocellular 層が選択的に障害されると考えられている³⁾⁴⁾¹⁰⁾。

(8) 眼外症状

心筋、骨格筋、外眼筋にミトコンドリアの空胞化などの異常病理所見、心電図上での不整脈、軽度の小脳失調症状や感音性難聴などのサブクリニカルな眼外症状を伴うことがある¹⁸⁾。しかし、他のミトコンドリア病¹⁹⁾²⁰⁾と異なり、赤色ぼろ線維(ragged red fiber)などの典型的な病理変化を示さない。

(9) 発症誘引因子

若年男性の場合、特に誘引なく発症することが多いが、中高年や女性では、頭部や眼窩部の打撲、大量飲酒・喫煙、糖尿病の罹患、視神経炎(多発性硬化症)などを契機に発症することがある²⁾³⁾¹⁰⁾¹¹⁾。とりわけ、喫煙は本疾患発症の危険因子であることが疫学的に示されている¹⁰⁾²¹⁾。

(10) ミトコンドリア遺伝子変異と臨床症状

複数のレーベル遺伝性視神経症家系で、上記3箇所以外のミトコンドリア遺伝子変異が同定されている(表1)¹⁰⁾²²⁾。いずれもミトコンドリアの酸化的燐酸化複合体を構成する蛋白をコードする遺伝子領域内の変異である⁴⁾¹⁰⁾²²⁾。

ミトコンドリアは一つの細胞に多数存在するが、ほとんどのレーベル遺伝性視神経症患者ならびに保因者の白血球は変異型のミトコンドリア遺伝子のみを有する(homoplasmy)ことが知られている³⁾⁴⁾¹⁰⁾²³⁾。

北東イングランドでは8000人に一人が上記三箇所のミトコンドリア遺伝子変異のうち少なくとも一つを有するが、実際に発症する割合は半分以下とされる⁹⁾¹⁰⁾。また、浸透率は男性でおおむね50%、女性で10~20%である(男女比は3460変異例で1.73、11778変異例で5.13)。また、3460変異例ではミトコンドリアDNAハプログループKに、11778と14484変異例では同ハプログループJに属すると、発症のオッズ比が上昇する¹⁰⁾²¹⁾。

視機能の自然回復は11778変異では数%にしか見られないが、14484変異では数10%

に見られる³⁾。

このような低浸透率、性差、組織特異性、非罹患組織（白血球など）の変異ミトコンドリア遺伝子の homoplasmy な状態などは、上記のミトコンドリア遺伝子変異以外の核遺伝子や環境因子、epigenetic な因子によって、レーベル遺伝性視神経症の発症が制御されていることを示している³⁾¹⁰⁾。X 染色体連鎖遺伝子²⁴⁾、性ホルモン²⁾²⁵⁾、ミトコンドリア量の増加程度²⁶⁾などがその候補と考えられている。

（11）治療可能性

副腎皮質ホルモンは無効である¹⁰⁾。

酸化的リン酸化過程に関与するコエンザイム Q₁₀ 誘導体（イデベノン）の早期投与²⁷⁾²⁸⁾により、視力改善を得られたとする多施設前向きランダム化試験が報告²⁹⁾されている。また、新たな創薬手法（digital biochemical information transfer and sensing compound）で開発された第三世代キノン、EPI-743 が、少数ながら有効であったとするパイロット研究が報告されている³⁰⁾。

その他、シクロスポリンなどの免疫抑制、遺伝子治療、幹細胞治療、胚細胞治療などが研究されている¹⁰⁾³¹⁾。

3．レーベル遺伝性視神経症の診断

確定例（definite LHON）：1．主要項目（1）の と もしくは と を満たし、かつ（2）の ~ の全てを満たす。

確実例（probable LHON）：1．主要項目（1）の もしくは を満たし、かつ（2）の と を満たす。

疑い例（possible LHON）：1．主要項目（1）の もしくは と（2）の を満たし、詳細な家族歴で母系遺伝が明らかであるが、ミトコンドリア遺伝子変異を検出できないもの。

保因者（LHON carrier）：確定例、確実例、または疑い例の患者を母系血縁として有し、1．主要項目（2）の に該当する視機能無兆候者。または、視神経炎や圧迫性視神経症など視機能障害を呈する他疾患で発症する患者のうち（2）の を満たすもの。この場合、（2）の に反してもよい。

注記：

(1)慢性期に臨床的視神経萎縮所見を呈するには少なくとも一ヶ月以上の期間が経過する。最終診断まで診断を保留すると、片眼発症から両眼性に移行するまでの期間、すなわち僚眼が無兆候の段階での治療が遅れる恐れがある。参考事項(11)に記載したとおり、今後レーベル遺伝性視神経症の治療が開発されることが期待されるが、最も良いアプローチは僚眼の無兆候時の発症抑制と考えられる。また、網膜神経節細胞のアポトーシスによる細胞死が視機能障害の推定原因である以上、両眼性に移行後であっても速やかに治療することが望ましい。これを念頭に主要項目(1)の に診断の比重を置いた。一方で、原因不明のまま視神経萎縮に陥ったレーベル遺伝性視神経症の患者を社会的に救済することも重要である。これを念頭に、診断基準に主要項目(1)の を盛り込んだ。

(2)保因者に「視神経炎や圧迫性視神経症など視機能障害を呈する他疾患で発症する患者のうち(2)の を満たすもの」という条件を設けたのは、参考事項(9)で述べたように、レーベル遺伝性視神経症には様々な発症誘発因子があるため、当初の視機能障害の原因が視神経炎や圧迫性視神経症など別に存在し、家族歴がない患者においても、ミトコンドリア遺伝子変異を有することが判明した場合、将来レーベル遺伝性視神経症を発症する可能性があり、継続的な経過観察が必要と考えられるからである。

4.重症度分類

視力がよいほうの眼の矯正視力が0.3未満のものを対象とする。

5 . 除外診断

特発性視神経炎

脱髄性視神経炎（多発性硬化症を含む）

視神経脊髄炎（抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎を含む）

虚血性視神経症

圧迫性視神経症

中毒性・栄養障害性視神経症

外傷性視神経症

他の遺伝性視神経症

黄斑ジストロフィ

非器質性視覚障害

・ミトコンドリア病認定基準改定について

本稿を脱稿後、2015 年 1 月にミトコンドリア病の難病認定基準の改定が発表された（表 2）²⁰。これは、ミトコンドリア病の診断と治療に関する調査研究班（研究代表者：後藤雄一氏）の答申をもとに策定されたものである。すでに上述したように、レーベル遺伝性視神経症はヒトで初めてミトコンドリア遺伝子変異との関連が見出された疾患であり、ミトコンドリア病の一つと考えて何ら矛盾しない疾患であったにも関わらず、以前のミトコンドリア病の中には含まれていなかった。今回、上記調査研究班が改定基準を策定する最終段階において日本神経眼科学会が研究協力する機会を得て、レーベル遺伝性視神経症もミトコンドリア病の中に含まれることになったことは、本疾患を罹患する患者が公的医療補助を受ける機会を持てるようになった点において画期的成果といえる。

まず、診断についてであるが、表 2 のなかで、1.主要項目（1）主症状のなかの「強度視力低下、網膜色素変性などの眼症状」、ならびに（2）検査・画像所見のなかの「眼底検査にて、急性期においては蛍光漏出を伴わない視神経乳頭の発赤・腫脹、視神経乳頭近傍毛細血管蛇行、網膜神経線維腫大、視神経乳頭近傍の出血のうち一つ以上の所見を認めるか、慢性期（視力低下の発症から通常 6 か月以降）における視神経萎縮所見を両眼に認める」と同じく「ミトコンドリア DNA の質的、量的異常」という記載がレーベル遺伝性視神経症に該当する。（1）と（2）のとを全て持てば確実例に、（1）のをもちが、（2）の もしくは の一つしか持たなければ疑い例となる。

また、重症度分類としては、評価法のセクション1～3についてはこれらの平均で、セクション4～9については各セクション単独で評価を行い、どちらかが中等度以上の場合、公的補助の対象となると記載されている。他のミトコンドリア脳筋症と異なり、レーベル遺伝性視神経症では視神経以外の障害がほとんど顕在化しないため、セクション1～3の平均では軽症以下の判定となってしまう。したがって、セクション4「視覚」の評価において判定することになる。セクション4のうち「3．TVをみることができない」に相当すれば中等度、「4．ADLに著しく影響し、視力がほとんどない」に相当すれば重度と判定され、公的補助の対象とされるが、「2．標準拡大の活字が読めない（眼鏡が必要）」に相当するか、あるいはそれより軽い場合は軽症と判定され、公的補助の対象にはならない。

策定にむけてのすりあわせをする時間的余裕がなかったこともあり、眼科医の立場からみれば今後整合性を高めていく改定が必要と思われる事項もあるが、まずは患者の救済の第一歩となった点で高く評価できよう。

．おわりに

レーベル遺伝性視神経症は、一眼が発症後、僚眼が発症するまでの間に時間差がある。一方で、遺伝性疾患であるにもかかわらず、頻度は少ないながらも自然寛解する例が存在する。これらの事実は、将来、レーベル遺伝性視神経症が治療できるようになる可能性を示している。当面、レーベル遺伝性視神経症認定基準には、難病指定対策としてのミトコンドリア病認定基準に含有されるものと本認定基準のダブルスタンダードが存在することになる。本認定基準は、学問的により厳密であり、正しい診断と現在行っているレーベル遺伝性視神経症患者推計調査等の疫学調査や、治療対象の選択を行う上での基準、ミトコンドリア病改定認定基準は患者救済のための医療政策上の基準と考えて頂きたい。両基準のすりあわせ作業は今後の課題であろう。いずれにせよ、レーベル遺伝性視神経症が確実に診断されるようになるとともに、当該患者がより一層福祉と科学の進歩の恩恵を受けられるようになることを期待する。

謝辞

本認定基準策定に当たっては、平成26年度厚生労働科研（難治性疾患等政策研究事業：網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究）から一部補助を得た。また、本認定基準の執筆・改定には日本神経眼科学会評議員各位のご協力を得た。ここに深甚なる感謝の意を表す。

文献

1. Leber T: Uber hereditare und congenital-angelegte Sehnervenleiden. Graefe's Archiv Ophthalmol 17: 249-291, 1871.
2. 井街 謙: レーベル氏病 . 附 優性型幼児性視神経萎縮症 . 日眼会誌 77: 1685-1735, 1973.
3. Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA: Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. Prog Retin Eye Res 89: 53-89, 2004.
4. Farrar JG, Chadderton N, Kenna PF, Millington-Ward S: Mitochondrial disorders: aetiologies, models systems, and candidate therapies. Trend in Genet 29: 488-497, 2013.
5. Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AMS, et al: Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. Science 242: 1427-1430, 1988.
6. Nakamura M, Ara F, Yamada M, Hotta Y, Hayakawa M, Fujiki K, et al: High frequency of mitochondrial ND4 gene mutation in Japanese pedigrees with Leber hereditary optic neuropathy. Jpn J Ophthalmol 36: 56-61, 1992.
7. 堀田喜裕, 藤木慶子, 早川むつ子, 中島 章, 金井 淳, 真島行彦, 他: ミトコンドリア遺伝子の 11778 番塩基対変異をもつ日本人のレーベル病の臨床像 . 日眼会誌 99 : 721-727, 1995 .
8. Hudson G, Carelli V, Spruijt L, Gerards M, Mowbray C, Achilli A et al: Clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy is affected by the mitochondrial DNA-haplogroup background. Am J Hum Genet 81: 228-233, 2007.
9. Man PY, Griffiths PG, Brown DT, Howell N, Turnbull DM, Chinnery PF: The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. Am J Hum Genet 72: 333-339, 2003.
10. Yu-Wai-Man P, Votruba M, Moore AT, Chinnery PF: Treatment strategies for inherited optic neuropathies: past, present and future. Eye 28: 521-537, 2014.
11. Pfeffer G, Burke A, Yu-Wai-Man P, Compston DA, Chinnery PF: Clinical features of MS associated with Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations. Neurology. 81:2073-2081, 2013.
12. Newman NJ, Biousse V, Newman SA, Bhatti MT, Hamilton SR, Farris BK, et al: Progression of visual field defects in Leber hereditary optic neuropathy: Evidence of

- the LHON treatment trial. *Am J Ophthalmol* 141: 1061-1067, 2006.
13. Nakamura M, Yamamoto M: Variable pattern of visual recovery of Leber's hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 84: 534-535, 2000.
 14. Wakakura M, Yokoe J: Evidence for preserved direct pupillary light response in Leber's hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 79: 442-446, 1995.
 15. La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Sadun AA, Hannibal J, Munarini A, Mantovani V, et al: Melanopsin retinal ganglion cells are resistant to neurodegeneration in mitochondrial optic neuropathies. *Brain* 133: 2426-2438, 2010.
 16. Barboni P, Carbonelli M, Savini G, Ramos Cdo V, Carta A, Berezovsky A, et al: Natural history of Leber's hereditary optic neuropathy: longitudinal analysis of the retinal nerve fiber layer by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 117: 623-627, 2010.
 17. Akiyama H, Kashima T, Li D, Shimoda Y, Mukai R, Kishi S: Retinal ganglion cell analysis in Leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmology* 120: 1943-1944, 2013.
 18. Sorajja P, Sweeney MG, Chalmers R, Sachdev B, Syrris P, Hanna M, et al: Cardiac abnormalities in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *Heart* 89: 791-792, 2003.
 19. Carta A, Carelli V, D'Adda T, Ross-Cisneros FN, Sadun AA: Human extraocular muscles in mitochondrial diseases: comparing chronic progressive external ophthalmoplegia with Leber's hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 89: 825-827, 2005.
 20. ミトコンドリア病認定基準 . 難病情報センター .
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1680>
 21. Sadun AA, Carelli V, Salomao SR, Berezovsky A, Quiros PA, Sadun F, et al: Extensive investigation of a large Brazilian pedigree of 11778 / haplogroup J Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 136: 231-238, 2003.
 22. Wakakura M, Hayashi E, Toyooka Y, Yamabe H, Wada C, Ohtani H, Ishikawa S: Bilateral optic neuropathy with mitochondrial DNA 9804 mutation detected by non-isotopic single-strand conformational polymorphism. *Neuro-ophthalmology* 19: 7-12, 1998.
 23. Nakamura M, Fujiwara Y, Yamamoto M: Homoplasmic and exclusive ND4 gene mutation in Japanese pedigrees with Leber's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34: 488-495, 1993.

24. Shanker SP, Fingert JH, Carelli V, Valentino ML, King TM, Daiger SP, et al: Evidence for a novel X-linked modifier locus for Leber hereditary optic neuropathy. *Ophthalmic Genet* 29: 17-24, 2008.
25. Giordano C, Montopoli M, Perli E, Orlandi M, Fantin M, Ross-Cisneros FN, et al: Oestrogens ameliorate mitochondrial dysfunction in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 134: 220-234, 2011.
26. Giordano C, Iommarini L, Giordano L, Maresca A, Pisano A, Valentino ML, et al: Efficient mitochondrial biogenesis drives incomplete penetrance in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 137: 335-353, 2014.
27. Mashima Y, Hiida Y, Oguchi Y: Remission of Leber's hereditary optic neuropathy with idebenone. *Lancet* 340: 368-369, 1992.
28. Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, Rizzo G, Carbonelli M, De Negri AM, et al: Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 134: e188, 2011.
29. Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, Rouleau J, Heck S, Bailie M, et al: A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 134: 2677-2686, 2011.
30. Sadun AA, Chicani CF, Ross-Cisneros FN, Barboni P, Thoolen M, Shrader WD, et al: Effect of EPI-743 on the clinical course of the mitochondrial disease Leber hereditary optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 69: 331-338, 2012.
31. Tachibana M, Amato P, Sparman M, Woodward J, Sanchis DM, Ma H, et al: Towards germline gene therapy of inherited mitochondrial diseases. *Nature* 493: 627-631, 2013.

表 1 . レーベル遺伝性視神経症患者に同定されたミトコンドリア DNA 変異

	ミトコンドリア 遺伝子	塩基変異
普遍的変異 (~ 90%)	<i>MTND1</i>	m.3460G>A*
	<i>MTND4</i>	m.11778G>A*
	<i>MTND6</i>	m.14484T>C*
希少変異 (~ 10%)	<i>MTND1</i>	m.3376G>A,m.3635G>A*,m.3697G>A,m.3700G>A*, m.3733G>A*,m.4025C>T,m.4160T>C,m.4171C>A*
	<i>MTND2</i>	m.4640C>A,.5244G>A
	<i>MTND3</i>	m.10237T>C
	<i>MTND4</i>	m.11696G>A,m.11253T>C
	<i>MTND4L</i>	m.10663T>C*
	<i>MTND5</i>	m.12811T>C,m.12848C>T,m.13637A>G,m.13730G>A
	<i>MTND6</i>	m.14324T>C,m.14568C>T,m.14459G>A*,m.14729G>A, m.14482C>A*,m.14482C>G*,m.14495A>G*, m.14498C>T,m.14568C>T*,m.14596A>T
	<i>MTATP6</i>	m.9101T>C
	<i>MTCO3</i>	m.9804G>A*
	<i>MTCYB</i>	m.14831G>A

MTND : mitochondrial nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase subunit 遺伝子、*ATP* : adenosine triphosphate 遺伝子、*CO* : cytochrome C oxidase 遺伝子、*CYB* : cytochrome b 遺伝子

* : 独立した二つ以上のレーベル遺伝性視神経症患者家系で同定され、疾患罹患状態と一致して分離していることが示され、レーベル遺伝性視神経症と確定的に関係すると考えられる変異。その他の変異は一家系ないし複数の孤発例にのみ同定された変異。

本表は、文献 10 の Table 1 に基づくが、m.9804G>A 変異に関しては文献 21 の報告を踏まえ、確定的変異とみなしてまとめている。

表2．ミトコンドリア病改定難病基準²⁰

< 診断基準 >

確実例、疑い例を対象とする。

1．主要項目

(1) 主症状

進行性の筋力低下、横紋筋融解症、又は 外眼筋麻痺を認める。

知的退行、記銘力障害、痙攣、精神症状、一過性麻痺、半盲、皮質盲、ミオクローヌス、ジストニア、小脳失調などの中枢神経症状のうち、1つ以上を認める。又は手足のしびれなどの末梢神経障害を認める。

心伝導障害、心筋症などの心症状、又は肺高血圧症などの呼吸器症状、又は糸球体硬

化症、腎尿細管機能異常などの腎症状、又は強度の貧血などの血液症状、又は中等度以上の肝機能低下、凝固能低下などの肝症状を認める。

低身長、甲状腺機能低下症などの内分泌症状や糖尿病を認める。

強度視力低下、網膜色素変性などの眼症状、感音性難聴などの耳症状を認める。

(2) 検査・画像所見

安静臥床時の血清又は髄液の乳酸値が繰り返して高い、又はMRスペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークを認める。

脳CT/MRIにて、大脳基底核、脳幹に両側対称性の病変等を認める。

眼底検査にて、急性期においては蛍光漏出を伴わない視神経乳頭の発赤・腫脹、視神

経乳頭近傍毛細血管蛇行、網膜神経線維腫大、視神経乳頭近傍の出血のうち一つ以上の所見を認めるか、慢性期(視力低下の発症から通常6か月以降)における視神経萎縮所見を両眼に認める。

骨格筋生検や培養細胞 又は 症状のある臓器の細胞や組織でミトコンドリアの病理異常を認める。

必要に応じて、以下の検査を行い、

ミトコンドリア関連酵素の活性低下 又は コエンザイムQ10などの中間代謝物の欠乏を認める。または、ミトコンドリアDNAの発現異常を認める。

ミトコンドリアDNAの質的、量的異常 又は ミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子変異を認める。

3. ミトコンドリア病の診断

確実例 (1) ~ のうち1項目以上あり、かつ(2) ~ のうち、2項目以上を満たすもの(全体で計3項目必要)

疑い例 (1) ~ のうち1項目以上あり、かつ(2) ~ のうち、1項目以上を満たすもの(計2項目必要)

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

評価法

1) セクション1～3について

点数の平均をとり、軽症：平均が2以下、中等症：平均2以上、重症：平均3以上。

尚、小児(6歳以上)で評価が困難な場合は、評価できた項目の平均点を用いる。

2) セクション4～9について

点数3以上のセクションが2つ以上、点数4以上のセクションが1つ以上ある場合は、重症とする。また、点数2以上のセクションが2つ以上、点数3位以上のセクションが1つ以上ある場合は中等症とする。それ以外の場合で、何らかのセクションに点数がある場合を軽症とする。すべてのセクションに点数がない場合を正常とする。

3) 総合評価

セクション1～3とセクション4～9の評価のうち、重症度が高い方を総合的な重症度とする。但し、共に中等度の場合は、少なくとも二つ以上の臓器に中等度障害があると判定できるので、総合的な評価を重症とする。

セクション1：日常生活動作(ADL)

A. 会話

0正常

1軽度障害会話は理解できる

2中等度障害聴きなおされる事がある

3重度障害しばしば聴きなおされる

4最重度障害ほとんど内容が聞き取れない

B. 嚥下

0正常

1まれにむせる

2時にむせる

3刻み食あるいはペースト食

4経管栄養または胃瘻

C．書字

0正常

1軽度障害わずかに小字あるいはゆっくり書字

2中等度障害小さいが判読可能

3重度障害すべてではないが大半が判読不能

4最重度障害ほとんど判読不能

D．食事

0正常

1やや緩慢で不器用だが介助不要

2自分で一口サイズにすることができるが、一部介助は必要

3一口サイズにすると、自分で食べることはできる

4全介助

E．更衣

0正常

1やや緩慢で不器用だが介助不要

2時にボタンや着衣に介助が必要

3多くの介助を要するが自分でできることもある

4全介助

F．洗面・入浴

0正常

1やや緩慢で不器用だが介助不要

2入浴介助が必要あるいは非常に緩慢で時間を要す

3洗顔、歯磨き、風呂場に行くのに介助を要す

4全介助

G．発作症状（片頭痛、けいれんなど）

0なし

11回／月未満

21回／月～1回／週

31回／週～1回／日

41回／日以上、痙攣重積

セクション2：高次脳機能

A．記銘力、見当識

0正常

- 1軽度障害（日常的に問題にならない程度だが、一部に健忘がある）
- 2中等度障害（見当識障害はあるが、簡単な対応はできる）
- 3重度障害（時間や場所の見当識障害があり、日常生活が著しく困難）
- 4最重度障害（人に対する見当識はあるが、日常生活上の対応能力は皆無）

B．動機付けと意欲

0正常

- 1何となく気力がない
- 2気力がなく、限定した興味
- 3気力がなく、日常生活が制限される
- 4どんな作業でも遂行することができない

セクション3：運動

A．近位筋の筋力（修正MRC: modified Medical Research Council scale）

0正常

- 1軽度筋力低下（MRC 4）
- 2中等度筋力低下、抗重力運動可能（MRC 3）
- 3重度筋力低下、抗重力運動不能（MRC 2）
- 4最重度筋力低下（MRC 0～1）

B．上肢の協調運動（修正ICARS: International Cooperative Ataxia Scale）

0正常

- 1軽度協調障害
- 2中等度協調障害、書字に影響はあるものの日常生活動作に問題なし
- 3重度協調障害、書字不能
- 4最重度協調障害、食事摂取不能

C．歩行

0全く問題なし

- 1軽度障害、1～2km歩行で疲労
- 2中等度障害、健常人について歩くのが困難
- 3重度障害、100～400mで休息が必要
- 4最重度障害、10m以上歩けない

D．中等度の運動・活動（階段昇降、トイレに行くなど）

0制限なし

1わずかに制限あり

2中等度に制限あり

3高度に制限あり

4不可能

セクション4：視覚

0正常

1普通の大きさの活字が読めない

2標準拡大の活字が読めない（眼鏡が必要）

3TVをみることができない

4ADLに著しく影響し、視力がほとんどない

セクション5：聴覚

0 25 dBHL 以下（正常）

1 25～40 dBHL（軽度難聴）

2 40～70 dBHL（中等度難聴）

3 70～90 dBHL（高度難聴）

4 90 dBHL以上（重度難聴）

500、1000、2000Hzの平均値で、聞こえが良い耳（良聴耳）の値で判断

セクション6：心合併症

0正常心電図、心エコー

1不整脈、軽度左室機能低下（EF > 60%）、無症候性心肥大所見

2心エコーで心筋症所見があってEF < 60%、またはペースメーカー装着

3中等度心筋症（EF < 40～60%）

4重度心筋症

セクション7：腎機能

0正常

1クレアチンクリアランス < 50-90%

2クレアチンクリアランス30-50%

3クレアチンクリアランス10-30%

4クレアチンクリアランス < 10%、または透析が必要

セクション 8 : 血液機能

0正常

1軽度の貧血

2中等度の貧血

3高度な貧血、または汎血球減少症

4交換輸血、頻回の輸血が必要な貧血

セクション 9 : 肝機能

0正常

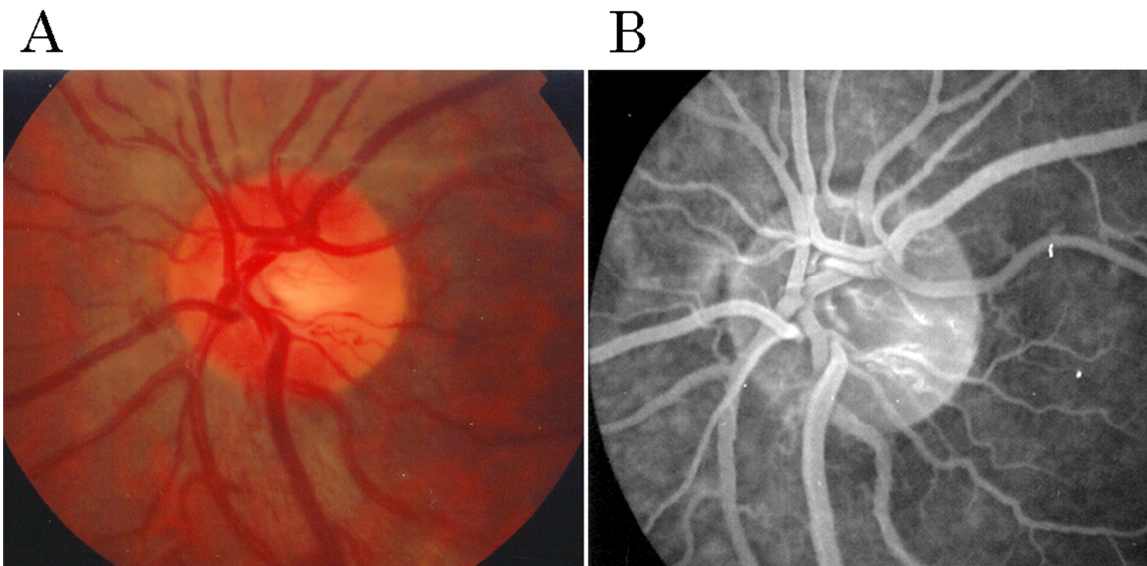
1AST、ALTの軽度上昇

2AST、ALTの中等度上昇

3AST、ALTの高度上昇、高アンモニア血症または黄疸

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。

図1 . 急性期レーベル遺伝性視神経症の眼底写真 (A) とフルオレセイン蛍光眼底造影写真 (B)。



A. 視神経乳頭の発赤・腫脹、乳頭近傍毛細血管拡張を認める。B . 蛍光色素の漏出を認めない。

. プログラム

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究

平成 26 年度 第 1 回班会議

プログラム

日時：平成 26 年 9 月 26 日 15:00～

場所：岡山大学鹿田キャンパス

岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1

TEL 086-235-7297

FAX 086-222-5059

研究代表者 白神 史雄

平成 26 年度 第 1 回班会議 プログラム

平成 26 年 9 月 26 日

- | | |
|-----------------------------|-------------------|
| 1 . 班長挨拶、今年度の活動目標 | 15:00-15:10 |
| | 研究代表者 白神史雄 |
| 2 . 研究活動の進め方、留意点 | 15:10-15:30 |
| | 研究分担者、班会議事務局 森實祐基 |
| 3 .今年度の活動内容について:担当分野別グループ討論 | 15:30-17:00 |
| 4 . 担当分野別討論内容の発表 | 17:00-18:00 |
| | 司会：石橋達朗 |