

## Leber 遺伝性視神経症認定基準

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

<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

## 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 Leber 遺伝性視神経症の認定基準を作成した。主徴候 3 つと検査所見 3 つからな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。主徴候は時間差をお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なる。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、Leber 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。(日眼会誌 119 : 339-346, 2015)

キーワード : Leber 遺伝性視神経症, 認定基準, 難病, ミトコンドリア遺伝子

## Review Article

## Designation Criteria for Leber's Hereditary Optic Neuropathy

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> and Fumio Shiraga<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Ophthalmology, Department of Surgery Related, Kobe University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Hyogo Medical College

<sup>3)</sup>Inouye 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

## 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) of Japan 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, both 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 in Japan. Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc) 119 : 339-346, 2015.

Key words : Leber's hereditary optic neuropathy, Designation criteria, Intractable disease, Mitochondrial DNA

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  
 (平成 26 年 11 月 4 日受付, 平成 27 年 1 月 9 日改訂受理) E-mail : manakamu@med.kobe-u.ac.jp

Reprint requests to : Makoto Nakamura, M.D. Division of Ophthalmology, Department of Surgery Related, Kobe University Graduate School of Medicine. 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan

(Received November 4, 2014 and accepted in revised form January 9, 2015)

## I はじめに

Leber 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・視神経には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、Leber 遺伝性視神経症もミトコンドリア病の一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膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班が合同で、Leber 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 Leber 遺伝性視神経症認定基準

### 1. 主要項目<sup>1)~4)</sup>

#### 1) 主徴候

- 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、数週から数か月を経て、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1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、さまざま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センス変異を認める<sup>5)~8)</sup>(表1)。塩基対番号3,460, 11,778, 14,484の塩基置換が大半を占め、なかでも我が国では11,778番のグアニン(G)からアデニン(A)への置換を示す例が、同定された患者の90%にみられる<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 computed tomography (CT)/magnetic resonance imaging (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、きわ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>1)2)</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14,000人に1人、ないし10万人に3.22人(男性に限れば7.11人)といわれる<sup>9)10)</sup>。

### 2) 好発年齢と性別

若年(10代~20代)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Leber 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。

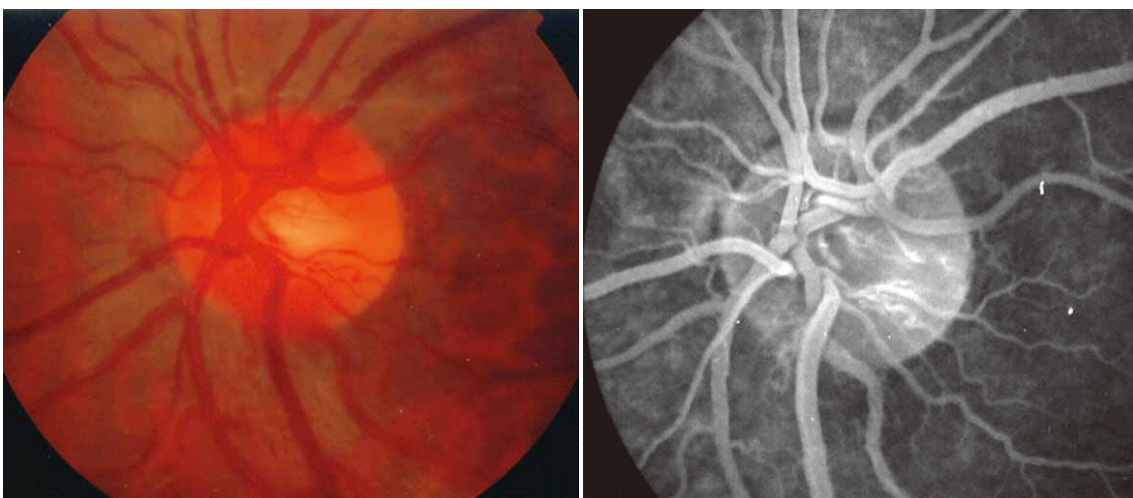


図1 急性期 Leber 遺伝性視神経症の眼底所見。

A: 眼底写真。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: フルオレセイン蛍光眼底造影写真。蛍光色素の漏出を認めない。

### 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まれである<sup>1)~4)7)</sup>。

視野障害も中心 30° 以内に局限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>。特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、全病期を通じて、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きわめて軽い<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)は正常域にとどまる、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 layer : cpRNFL)の肥厚を認める<sup>15)</sup>。病期の進行とともに cpRNFL は菲薄化する<sup>16)</sup>。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<sup>17)</sup>。

### 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<sup>3)4)10)</sup>。上記 4) と 5) とあわせ、Leber 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外側膝状体 parvocellular 層が選択的に障害されると考えられている<sup>3)4)10)</sup>。

### 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<sup>18)</sup>。しかし、他のミトコンドリア病<sup>19)20)</sup>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<sup>2)3)10)11)</sup>。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<sup>10)21)</sup>。

### 10) ミトコンドリア遺伝子変異と臨床症状

複数の Leber 遺伝性視神経症家系で、前述 3 か所以外のミトコンドリア遺伝子変異が同定されている<sup>10)22)</sup>(表 1)。いずれもミトコンドリアの酸化的リン酸化複合体を構成する蛋白質をコードする遺伝子領域内の変異である<sup>4)10)22)</sup>。

ミトコンドリアは 1 つの細胞に多数存在するが、ほとんどの Leber 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<sup>3)4)10)23)</sup>。

北東イングランドでは 8,000 人に 1 人が前述 3 か所のミトコンドリア遺伝子変異のうち少なくとも 1 つを有するが、実際に発症する割合は半分以下とされる<sup>9)10)</sup>。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 3,460 変異例で 1.73, 11,778 変異例で 5.13)。また、3,460 変異例ではミトコンドリア DNA ハプログループ K に、11,778 と 14,484 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<sup>10)21)</sup>。

視機能の自然回復は 11,778 変異では数パーセントにしかみられないが、14,484 変異では数十パーセントにみられる<sup>3)</sup>。

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、Leber 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<sup>3)10)</sup>。X 染色体連鎖遺伝子<sup>24)</sup>、性ホルモン<sup>2)25)</sup>、ミトコンドリア量の増加程度<sup>26)</sup>などがその候補と考えられている。

### 11) 治療可能性

副腎皮質ステロイドは無効である<sup>10)</sup>。

酸化的リン酸化過程に関与するコエンザイム Q<sub>10</sub>誘導体(イデベノン®)の早期投与<sup>27)28)</sup>により、視力改善を得られたとする多施設前向き無作為抽出比較試験が報告<sup>29)</sup>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<sup>30)</sup>。

その他、シクロスポリンなどの免疫抑制薬、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<sup>10)31)</sup>。

表 1 Leber 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
普遍の変異 (~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, *MTATP*: mitochondrial adenosine triphosphate 遺伝子, *MTCO*: mitochondrial cytochrome C oxidase 遺伝子, *MTCYB*: mitochondrial cytochrome b 遺伝子

\*: 独立した2つ以上の Leber 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, Leber 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 22 の報告を踏まえ, 確定的変異とみなしてまとめている.

### 3. Leber 遺伝性視神経症の診断

確定例(definite LHON): 1. 主要項目 1) の ① と ② もしくは ① と ③ を満たし, かつ 2) の ①~③ のすべてを満たす.

確実例(probable LHON): 1. 主要項目 1) の ① もしくは ③ を満たし, かつ 2) の ① と ② を満たす.

疑い例(possible LHON): 1. 主要項目 1) の ① もしくは ③ と 2) の ② と ③ 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 ① に該当する視機能無徴候者. 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 ① を満たすもの. この場合, 2) の ② 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 1 か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, すなわち僚眼が無徴候の段階での治療が遅れる恐れがある. 参考事項の 11) で記載したとおり, 今後 Leber 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徴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 ① に診断の比重をおいた. 一方で, 原因不明のまま視神経萎縮に陥った Leber 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 ③ 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 ① を満たすもの」という条件を設けたのは, 参考事項の 9) で述べたように, Leber 遺伝性視神経症にはさまざま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 Leber 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

視力の良い眼の矯正視力が 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)

表 2 ミトコンドリア病改定難病認定基準<sup>20)</sup>

<p>&lt;診断基準&gt;        確実例、疑い例を対象とする。</p> <p>1. 主要項目</p> <p>(1) 主症状</p> <p>①進行性の筋力低下、横紋筋融解症、または外眼筋麻痺を認める。</p> <p>②知的退行、記憶力障害、けいれん、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。または手足のしびれなどの末梢神経障害を認める。</p> <p>③心伝導障害、心筋症などの心症状、または肺高血圧症などの呼吸器症状、または糸球体硬化症、腎尿管機能異常などの腎症状、または強度の貧血などの血液症状、また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。</p> <p>④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。</p> <p>⑤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。</p> <p>(2) 検査・画像所見</p> <p>①安静臥床時の血清または髄液の乳酸値が繰り返して高い、または 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。</p> <p>②脳 CT/MRI にて、大脳基底核、脳幹に両側対称性の病変などを認める。</p> <p>③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1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。</p> <p>④骨格筋生検や培養細胞また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、</p> <p>⑤ミトコンドリア関連酵素の活性低下またはコエンザイム 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。</p> <p>⑥ミトコンドリア DNA の質的、量的異常また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。</p> <p>3. ミトコンドリア病の診断</p> <p>確実例：(1) ①～⑤のうち1項目以上あり、かつ(2)①～⑥のうち、2項目以上を満たすもの(全体で計3項目必要)</p> <p>疑い例：(1) ①～⑤のうち1項目以上あり、かつ(2)①～⑥のうち、1項目以上を満たすもの(計2項目必要)</p>	<p>F. 洗面・入浴</p> <p>0. 正常</p> <p>1. やや緩慢で不器用だが介助不要</p> <p>2. 入浴介助が必要あるいは非常に緩慢で時間を要す</p> <p>3. 洗顔、歯磨き、風呂場に行くのに介助を要す</p> <p>4. 全介助</p> <p>G. 発作症状(片頭痛、けいれんなど)</p> <p>0. なし</p> <p>1. 1回/月未満</p> <p>2. 1回/月～1回/週</p> <p>3. 1回/週～1回/日</p> <p>4. 1回/日以上、けいれん重積</p> <p>セクション 2: 高次脳機能</p> <p>A. 記憶力、見当識</p> <p>0. 正常</p> <p>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)</p> <p>2. 中等度障害(見当識障害はあるが、簡単な対応はできる)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>B. 動機付けと意欲</p> <p>0. 正常</p> <p>1. 何となく気がない</p> <p>2. 気がなく、限定した興味</p> <p>3. 気がなく、日常生活が制限される</p> <p>4. どんな作業でも遂行することができない</p> <p>セクション 3: 運動</p> <p>A. 近位筋の筋力(修正 MRC: modified Medical Research Council scale)</p> <p>0. 正常</p> <p>1. 軽度筋力低下(MRC 4)</p> <p>2. 中等度筋力低下、抗重力運動可能(MRC 3)</p> <p>3. 重度筋力低下、抗重力運動不能(MRC 2)</p> <p>4. 最重度筋力低下(MRC 0～1)</p> <p>B. 上肢の協調運動(修正 ICARS: International Cooperative Ataxia scale)</p> <p>0. 正常</p> <p>1. 軽度協調障害</p> <p>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)</p> <p>3. 重度協調障害(書字不能)</p> <p>4. 最重度協調障害(食事摂取不能)</p> <p>C. 歩行</p> <p>0. まったく問題なし</p> <p>1. 軽度障害(1～2 km 歩行で疲労)</p> <p>2. 中等度障害(健康人について歩くのが困難)</p> <p>3. 重度障害(100～400 m で休息が必要)</p> <p>4. 最重度障害(10 m 以上歩けない)</p> <p>D. 中等度の運動・活動(階段昇降、トイレに行くなど)</p> <p>0. 制限なし</p> <p>1. わずかに制限あり</p> <p>2. 中等度に制限あり</p> <p>3. 高度に制限あり</p> <p>4. 不可能</p> <p>セクション 4: 視覚</p> <p>0. 正常</p> <p>1. 普通の大きさの活字が読めない</p> <p>2. 標準拡大の活字が読めない(眼鏡が必要)</p> <p>3. TV をみることができない</p> <p>4. ADL に著しく影響し、視力がほとんどない</p> <p>セクション 5: 聴覚</p> <p>0. 25 dBHL 以下(正常)</p> <p>1. 25～40 dBHL(軽度難聴)</p> <p>2. 40～70 dBHL(中等度難聴)</p> <p>3. 70～90 dBHL(高度難聴)</p> <p>4. 90 dBHL 以上(重度難聴)</p> <p>※500, 1000, 2000 Hz の平均値で、聞こえが良い耳(良聴耳)の値で判断</p> <p>セクション 6: 心合併症</p> <p>0. 正常心電図、心エコー</p> <p>1. 不整脈、軽度左室機能低下(EF&gt;60%)、無症候性心肥大所見</p> <p>2. 心エコーで心筋症所見があって EF&lt;60%、またはペースメーカー装着</p> <p>3. 中等度心筋症(EF&lt;40～60%)</p> <p>4. 重度心筋症</p> <p>セクション 7: 腎機能</p> <p>0. 正常</p> <p>1. クレアチニンクリアランス&lt;50～90%</p> <p>2. クレアチニンクリアランス 30～50%</p> <p>3. クレアチニンクリアランス 10～30%</p> <p>4. クレアチニンクリアランス&lt;10%、または透析が必要</p> <p>セクション 8: 血液機能</p> <p>0. 正常</p> <p>1. 軽度の貧血</p> <p>2. 中等度の貧血</p> <p>3. 高度な貧血、または汎血球減少症</p> <p>4. 交換輸血、頻回の輸血が必要な貧血</p> <p>セクション 9: 肝機能</p> <p>0. 正常</p> <p>1. AST、ALT の軽度上昇</p> <p>2. AST、ALT の中等度上昇</p> <p>3. AST、ALT の高度上昇、高アンモニア血症または黄疸</p> <p>※なお、症状の程度が上記の重症度分類など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。</p>
---	--

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

### Ⅲ ミトコンドリア病難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)<sup>20)</sup>。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。すでに前述したように、Leber 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かかわらず、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、Leber 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)主症状中の「⑤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・画像所見中の「③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1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「⑥ミトコンドリアDNAの質的、量的異常」という記載がLeber 遺伝性視神経症に該当する。(1)の⑤と(2)の③と⑥をすべて持てば確実例に、(1)の⑤を持つが、(2)の③もしくは⑥の1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、どちらかが中等症以上の場合、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、Leber 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」に相当すれば中等症、「4. ADLに著しく影響し、視力がほとんどない」に相当すれば重症と判定され、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。

策定に向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。

### Ⅳ おわりに

Leber 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、Leber 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、Leber 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Leber 遺伝性視神経症患者推計調査などの疫学調査や、治療対象の選択を行ううえでの基準であるのに対して、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いただきたい。両基準のすりあわせ作業は今後の課題であろう。Leber 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。

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。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

### 文 献

- 1) Leber T: Uber hereditare und congenital-angelegte Sehnervenleiden. Graefe's Arch Ophthalmol 17: 249-291, 1871.
- 2) 井街 譲: 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 23: 53-89, 2004.
- 4) Farrar GJ, Chadderton N, Kenna PF, Millington-Ward S: Mitochondrial disorders: aetiologies, models systems, and candidate therapies. Trends 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 11,778 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 (Lond)* 28 : 521-537, 2014.
  - 11) Pfeiffer 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 : experience 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/335>
  - 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, Toyo-oka 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. *Neuroophthalmology* 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) Shankar 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.

---