

# 慶應義塾大学病院におけるレーベル遺伝性視神経症の遺伝子診断の現状

山田 恵子, 真島 行彦, 緋田 芳樹, 小口 芳久

慶應義塾大学医学部眼科学教室

## 要 約

**目的:** 慶應義塾大学病院眼科においてレーベル遺伝性視神経症の遺伝子診断を行った症例を見直し、レーベル遺伝性視神経症の遺伝子診断の意義を検討した。

**対象と方法:** 1990年から1998年の8年間に、慶應義塾大学眼科外来を受診し、臨床的にはレーベル遺伝性視神経症が疑われたか、またはレーベル遺伝性視神経症との鑑別が必要であった87例と、全国の医療施設22施設から遺伝子検査を依頼された137例で、合計224例を対象とした。全症例に対してインフォームド・コンセントを得た後、ミトコンドリアDNAの11778番変異、3460番変異、9804番変異、13730番変異、および14484番変異の有無をスクリーニングした。変異があった症例となかった症例で、性差、発症年齢、家族歴の有無を検討した。また、変異がなかった症例の検査施行時の臨床診断を検討した。

**結果:** 遺伝子診断の結果、変異が確定された症例は

224例中72例(32%)で、11778番変異が63例(88%)、14484番変異が6例(8%)、3460番変異が3例(4%)であった。遺伝子診断でレーベル遺伝性視神経症と確定診断された患者では、男性患者の割合は89%、平均発症年齢は24.3歳、家族歴を有する患者は42%であった。変異がなかった症例では、両眼性の原因不明の視神経萎縮例において原因検索の1つとしての遺伝子検査が多かった(53%)。

**結論:** レーベル遺伝性視神経症の遺伝子検査の有用性は非常に高いが、臨床的特徴をしっかりと把握した上で遺伝子検査を行うことも重要であると考えられた。

(日眼会誌 105: 608-613, 2001)

**キーワード:** レーベル遺伝性視神経症, 遺伝子検査, 11778変異, ミトコンドリアDNA

## DNA Diagnosis of Leber's Hereditary Optic Neuropathy Performed at Keio University Hospital

Keiko Yamada, Yukihiro Mashima, Yoshiki Hiida and Yoshihisa Oguchi

Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine

### Abstract

**Purpose:** To learn the clinical value of DNA diagnosis for Leber's hereditary optic neuropathy (LHON), we reviewed the results of DNA diagnosis performed at Keio University Hospital.

**Methods and Patients:** Included were 224 patients, 87 patients at Keio University Hospital and 137 patients from other clinics, with bilateral optic neuropathy who were suspected of having LHON. With informed consent, the 3460, 9804, 11778, 13730, and 14484 mutations of mitochondria DNA (mtDNA) were examined from 1990 to 1998. Percentage of male patients, age at onset of the disease, and percentage of familial history were compared between patients with and without the mutations. The clinical diagnosis at the time of DNA analysis were examined in patients without the mutation.

**Results:** Seventy two (32%) of the 224 patients had one of the five mtDNA mutations, 63 (88%) patients

had the 11778 mutation, 6 (8%) had the 14484 mutation, and 3 (4%) had the 3460 mutation. In 72 patients with one of the LHON mutations, 89% of the patients were male, the average age of the disease onset was 24.3 years, and 42% of the patients had a familial history of the disease. Eighty (53%) of 152 patients who did not have one of the 5 mutations were diagnosed as having bilateral optic atrophy with unknown causes.

**Conclusion:** Although DNA diagnosis of LHON is a useful clinical test, we must know the clinical characteristics of the disease, before taking advantage of this analysis. (J Jpn Ophthalmol Soc 105: 608-613, 2001)

**Key words:** Leber's hereditary optic neuropathy, DNA diagnosis, 11778 mutation, mitochondria DNA

別刷請求先: 160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部眼科学教室 真島 行彦  
(平成 12 年 10 月 31 日受付, 平成 13 年 3 月 29 日改訂受理)

Reprint requests to: Yukihiro Mashima, M.D. Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

(Received October 31, 2000 and accepted in revised form March 29, 2001)

## I 緒 言

1988年に、Wallaceら<sup>1)</sup>がレーベル遺伝性視神経症(以下、レーベル病)患者のミトコンドリア DNA(mtDNA)の11778番塩基であるグアニンがアデニンに変異していることを初めて報告して以来、レーベル病の診断は大きな変革を来した。この点突然変異は、電子伝達系の酵素複合体Iを形成するサブユニット4遺伝子内にあり、それによりアミノ酸はアルギニンからヒスチジンに変化している。それ以前は、レーベル病は急性期では、特徴ある眼底所見、臨床所見および家族歴により診断されていた<sup>2)</sup>。すなわち、若い男性患者において、乳頭は発赤、腫脹し、視神経線維層も腫脹、混濁する。乳頭周囲には拡張性の微細血管症が多数存在するのが特徴で、この血管症は蛍光眼底造影で著明となり、全経過を通じて色素の漏出がないことで、乳頭炎と鑑別される<sup>3)</sup>。慢性期においては、両眼性の視神経萎縮と家族歴によりレーベル病が疑われる。いずれにしても、明らかな母系遺伝を示す両眼性の視神経症または視神経萎縮という臨床的診断に頼るしかなかったが、遺伝子診断により家族歴が不明であっても、確定診断を下すことが可能となった。また、高年齢で発症した例<sup>4)~6)</sup>や急性期に前述の眼底所見に乏しい症例など非典型例の診断も可能である<sup>7)</sup>。

現在までに11778番塩基変異以外にも、レーベル病の発症に強く関与する、いわゆる“primry mutation”はmtDNAの6か所以上報告<sup>8)~10)</sup>されている。そのうちの3460番変異、11778番変異、14484番変異の3つの変異で、レーベル病患者の90%近くを占める<sup>11)12)</sup>。

慶應義塾大学眼科では、臨床的にレーベル病が疑われる症例に対して、1990年以降mtDNA変異の有無を調べ遺伝子診断を行ってきた<sup>13)~18)</sup>。また、同時期に全国の多数の医療施設からもレーベル病の遺伝子診断の依頼を受け、協力してきた<sup>18)</sup>。発症の早期にレーベル病を確定診断できれば、治療方針を決める上で大変意義がある。すなわち、レーベル病と診断されれば、視神経炎で一般的に行われている大量のステロイドのパルス投与を回避することができる。これまで10年間にわたりレーベル病の遺伝子診断を行ってきたが、特有のmtDNA変異が同定されず、レーベル病と診断されなかった症例が多数あった。今回、我々は遺伝子診断を行った症例を見直し、レーベル病と診断された症例、確定されなかった症例の比較、検討を行い、レーベル病の遺伝子診断の意義を検討した。

## II 対象と方法

対象は1990~1998年に、慶應義塾大学眼科外来を受診し、両眼性(両眼の発症は必ずしも同時ではない)に急性または亜急性に視力低下を来した視神経症や両眼性の視神経萎縮症例で、臨床的には原因不明またはレーベル

表 1 レーベル遺伝性視神経症の遺伝子診断を行った症例

	慶應大学症例	依頼症例	合計
症例数	87(例)	137	224
男性患者の割合	73.6% (64例)	71.5 (98)	72.3 (162)
平均発症年齢(歳)	27.7±14.3	24.7±11.9	25.9±12.9
家族歴	24.1% (21例)	16.7 (23)	19.6 (44)

平均値±標準偏差

病が疑われたか、またはレーベル病との鑑別が必要であった87例と、全国の医療施設22施設から慶應義塾大学眼科に遺伝子検査を依頼された137例で、合計224例を対象とした。遺伝子診断を行った224例の男性患者の割合、平均発症年齢、家族歴の有無を表1に示す。家族歴を有する症例は20%程度であった。

全例に対してレーベル病の遺伝子検査に関するインフォームド・コンセントを得た後、末梢血から全DNAを抽出した。点突然変異を含んだDNA領域を増幅するプライマーを用いて、polymerase chain reaction法によりDNA断片を増幅し、このDNA断片を制限酵素を用いて、mtDNAの11778番変異、3460番変異、14484番変異の有無をスクリーニングした<sup>18)</sup>。1990~1992年までは11778番変異だけを検査していたが、1993年以降は、さらに、3460番変異<sup>19)</sup>と14484番変異<sup>20)</sup>の3つを検査した。1993年以前の症例に関しては、1993年以降にこの2つの変異を検索した。1995年以降はさらに、9804番変異<sup>21)</sup>と13730番変異<sup>22)</sup>の検査も加え、1994年以前の症例も再検した。

検索した5つのmtDNA変異の1つが同定され、レーベル病と診断された群と変異が同定されなかった群において、男性患者の割合、平均発症年齢、家族歴の有無を検討した。5つのmtDNA変異が確定されなかった症例は、検査施行時の病名を検討した。

## III 結 果

1990~1998年までの各年ごとに検査した症例数を図1に示す。1992年と1996年にピークがみられたが、徐々に減少傾向であった。1996年に依頼検査が多かったのは11778番変異以外に、3460番変異や14484番変異の検索の依頼が多かったことと、後で述べるが多発性硬化症との関連で検査依頼が増えたことによる。

遺伝子診断の結果、変異が確定された症例は、224例中72例(32%)であった(図2)。変異の内訳は、慶應義塾大学病院眼科の症例(32例)では、11778番変異が27例、14484番変異が3例、3460番変異が2例であった。依頼された症例では(40例)、11778番変異が36例、14484番変異が3例、3460番変異が1例であった。全体では、

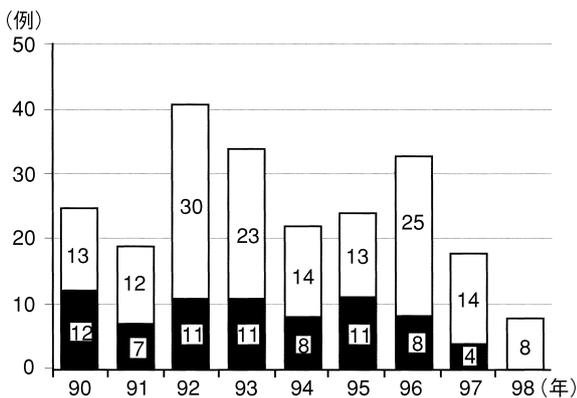


図 1 レーベル遺伝性視神経症の遺伝子診断を行った年度別症例数と確定診断数。

■：遺伝子変異があった症例 □：遺伝子変異がなかった症例。

数字はそれぞれの症例数を示す。

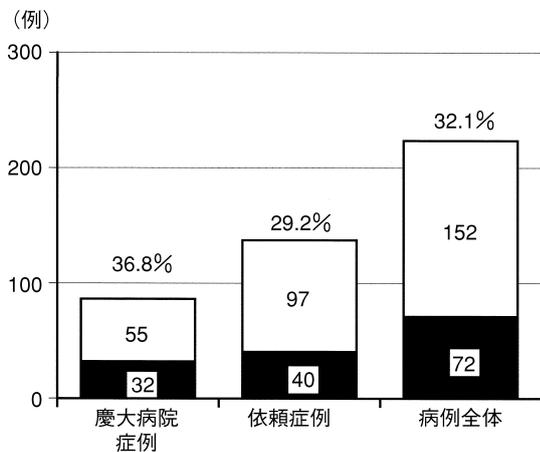


図 2 遺伝子診断によりレーベル遺伝性視神経症と診断された症例の割合。

■：遺伝子変異があった症例 □：遺伝子変異がなかった症例。

数字はそれぞれの症例数を示す。

11778 番変異が 63 例(87.5%)，14484 番変異が 6 例(8.3%)，3460 番変異が 3 例(4.2%)であった。1996 年までは確定診断症例は毎年ほぼ 10 人前後であった(図 1)。

変異が確定した症例群と確定しなかった症例群別に，男性患者の割合，平均発症年齢，家族歴の有無を表 2 に示した。遺伝子診断でレーベル病と確定診断された患者のうち，家族歴は約 40% にみられたにすぎない。

3 つの変異が確定されなかった症例について，検査依頼時の疾患名を表 3 にまとめた。特に両眼性の原因不明の視神経萎縮例において原因検索の 1 つとしての検査が多かった(53%)。次に，臨床的に急性期にレーベル病が疑われた症例が多かった(21%)。しかし，急性期にレーベル病が疑われた 32 例のうち，後に特発性視神経炎と診断された症例は慶應義塾大学では 5 例，依頼では 2 例あり，また，後にシンナー中毒が確認された症例が慶應

表 2 レーベル遺伝性視神経症の遺伝子診断で変異の有無による臨床像

	変異が確定した症例 (72 症例)	変異が確定しなかった症例 (152 症例)
男性患者の割合	88.9% (64 例)	64.5 (98)
平均発症年齢(歳)	24.3±10.1	29.9±15.5
家族歴	41.6% (30 例)	9.2 (14)

表 3 レーベル遺伝性視神経症の遺伝子診断で変異が確定されなかった症例の検査時の臨床診断

	慶應大学 症例	依頼症例	合計
原因不明の視神経萎縮	17(例)	63	80
レーベル遺伝性視神経症(急性期)	18	14	32
家族性視神経萎縮	8	3	11
多発性硬化症	6	10	16
心因性視力障害	2	2	4
正常眼圧緑内障	2	1	3
シンナー中毒	1	1	2
外傷性視神経症	0	2	2
エタンプトール使用	1	0	1
Infantile bilateral stiral necrosis	0	1	1
合計	55	97	152

義塾大学では 1 例，虚血性視神経症と診断された症例が依頼で 2 例あった。家族性視神経萎縮，多発性硬化症，エタンプトールによる視神経症，シンナーの中毒性視神経症，正常眼圧緑内障(片眼性に中心暗点を来した症例)，心因性視力障害はレーベル病との鑑別のために検査を行った。

#### IV 考 按

現在レーベル病の遺伝子診断は，慶應義塾大学病院眼科だけでなく，本邦においては幾つかの大学や検査依頼会社が行っている。mtDNA の 3460 番変異，11778 番変異，14484 番変異は，正常人や他の視神経疾患においてはみつかっておらず，これらの変異をもっていればレーベル病と確定診断できる。レーベル病の非典型例や原因不明の視神経萎縮に至った例に，これらの変異が検出されレーベル病と診断できた症例も，本邦においても多数報告され，確定診断としての遺伝子診断の重要性は高い<sup>23)~32)</sup>。欧米においては，90% 以上のレーベル病患者がこの 3 種類の変異のうち 1 つをもち，mtDNA の 3460 番変異，11778 番変異，14484 番変異の各々の頻度は 15~25%，50~70%，15%と報告<sup>11)12)33)</sup>されている。今回のレーベル病の遺伝子診断の結果では各々の頻度は，4，88，8%であった。また，全国 4 施設の結果を合計した日本人レーベル病患者における mtDNA 変異の頻度は，それぞれ 4，91，5%であった<sup>34)</sup>。これらの頻

度は人種によって異なるが、日本人患者においては約 90% の患者が 11778 番変異を持つので、レーベル病の可能性がある場合、まず、11778 番変異の有無を調べることも遺伝子診断に有効である。検査依頼会社が mtDNA の 11778 番変異のみを行っているが、レーベル病であれば、90% の患者は診断できることになる。当科では 1997 年以降依頼検査が減少しているのは、民間の臨床検査会社 (SRL, 三菱化学ビーシーエル) でも 11778 番変異に関しては検査できるので、レーベル病の遺伝子検査の有用性が認識されてきたことで、一般の医療施設でも検査会社を利用するようになったことも関係していると思われる。最近では、費用や時間もかかるが、3460, 11778, 14484, 15257 番変異のセットで臨床検査会社 (SRL) に依頼することも可能となっている。ただし、15257 番変異は現在ではレーベル病に特異的ではないことが明らかになっている<sup>35)</sup>。

これまでの検査症例を検討してみると、① 臨床的にレーベル病と診断された症例に確認のために確定診断のため検査を行う、② 臨床的にレーベル病が疑われたが家族歴が不明なため診断できない症例に確定診断のために検査を行う、③ 他の視神経疾患が考えられるがレーベル病を除外診断するために検査を行う、④ 原因不明の視神経萎縮例の原因検索の一部として検査を行う、と大きく 4 つの場合があった。今回、mtDNA 変異が確定した 72 例において、家族歴があった患者は約 40% にすぎず、臨床所見だけでは確定診断できなかった症例に遺伝子検査は有効であった。また、これまでに、レーベル病の遺伝子診断の結果、非典型と思われる症例の報告<sup>7)</sup>がなされたため、③ を目的に検査を行うものと思われた。例えば、虚血性視神経症の好発年齢である高年齢での発症例<sup>4)~7)</sup>、半盲様視野欠損を示した例<sup>7)28)</sup>、緑内障の急性悪化例<sup>30)</sup>、心因性視力障害と診断された例<sup>32)36)</sup>など多く報告されている。実際に、今回の検討では③の目的で検査を行い、実はレーベル病であったという症例もあった。また、1992~1996 年にかけて、多発性硬化症とレーベル病の mtDNA 変異との関連が報告<sup>37)~41)</sup>されたが、当時、当施設においても多発性硬化症患者で視神経萎縮に至った予後不良な症例の mtDNA 検査が行われた。

今回の結果では、68% の症例が既知の mtDNA の変異が検出されず、レーベル病と確定診断されなかった。レーベル病と診断された症例は、全例とも最低視力は両眼とも 0.1 以下で、中心暗点を来していたが<sup>18)42)</sup>、変異がなかった症例の中には、視力低下が 0.3~0.6 の症例や中心暗点を来さなかった症例が散見された。発症が 10~20 代の男性患者で中心暗点を来す両眼性の視神経症の症例には、遺伝子診断を考慮する場合、これらの臨床所見はレーベル病を疑う重要性を推定する<sup>42)</sup>。また、レーベル病患者では視力低下の程度の割に対光反射が正

常に近いことが知られている<sup>43)</sup>。シンナー中毒の症例のように、現病歴や既往歴を詳細に調査することの重要性も、今回の検討から推定された。5 つの mtDNA 変異はなかったが、典型的なレーベル病の臨床経過をもつ症例は、未検査(例えば 9101 変異)<sup>9)~10)</sup>あるいは未知の mtDNA 変異による可能性も考えられる。

しかしながら、急性期の患者に遺伝子診断することは、患者にとってはレーベル病と診断が確定されても、予後が不良な疾患というだけであまりメリットはない<sup>44)</sup>。しかし、診断が早期に確定することにより、不要なステロイドの大量投与を回避することができ、それに伴い副作用の発現も回避することになる。レーベル病の場合、ステロイドは無効である。一方、遺伝子診断のメリットとしては、日本人レーベル病患者の最終視力が 0.3 以上に回復した割合は、3460 番変異は 38%、11778 番変異は 7%、14484 番変異は 50% であり、変異の種類によって視機能の予後の予測がある程度可能である<sup>18)20)45)</sup>。もし、遺伝相談が行われる場合、レーベル病は mtDNA の点突然変異のため母系遺伝である点が重要である。すなわち、男性患者の子孫は、遺伝子検査をするまでもなく発症することはない。また、男性患者のいる家系の女性の場合、家系図から保因者(または mtDNA 変異をもっているか)か否かは、遺伝子検査をするまでもなく明らかである。遺伝子検査を開始した当初は、これらに関して遺伝子検査を依頼されることがあったが、最近では事前に相談されるので、実際に行うことはなくなってきた。今後は遺伝子検査を行う側の医師の分子遺伝学に関する教育の必要性も感じられた。さらに、多くのレーベル病患者の末梢血の mtDNA は、ほぼ 100% の点突然変異を持つが(ホモプラスミーという)、一部の家系では点突然変異した mtDNA の割合が 10~100% と世代、同胞により異なる場合がある(ヘテロプラスミーという)。この場合は、変異した mtDNA の割合が少なければ、レーベル病を発症するリスクは低いことになる<sup>47)48)</sup>。しかし、末梢血の mtDNA の割合と視神経の mtDNA の割合は必ずしも一致するとは限らないので、あくまで参考データである。

レーベル病において、診断を確定するために遺伝子検査の有効性は非常に高く、民間検査会社がこの遺伝子診断を行っている事実は、眼科に限らず神経領域でもよく行われている遺伝子検査と思われる。しかし、検査目的を明確にしないまま、むやみに遺伝子検査を行うのではなく、レーベル病の臨床的特徴をしっかり把握した上で、レーベル病の疑いの高い場合に遺伝子検査を進めることが重要である。また、最も重要な点であるが、遺伝子診断を臨床上どのように利用するかは、現在各医師の裁量であるが、その目的をはっきり患者に説明して行われるべきと考え、レーベル病の臨床の十分な知識および分子生物学的知識のない医師は慎重に行うべきと思われる。

る。

### 文 献

- 1) **Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AM, et al** : Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 242 : 1427—1430, 1988.
- 2) **Newman NJ** : Hereditary optic neuropathies. In : Miller NR, et al (Eds) : *Walsh and Hoyt's Clinical neuro-ophthalmology*. 5th edition vol 1. Williams and Wilkins, Baltimore, 741—773, 1998.
- 3) **Smith JL, Hoyt WF, Susac JO** : Ocular fundus in acute Leber optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 90 : 349—354, 1973.
- 4) **Borruat F-X, Green WT, Graham EM, Sweeney MG, Morgan-Hughes JA, Sanders MD** : Late onset Leber's optic neuropathy : A case confused with ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 76 : 571—573, 1992.
- 5) 松井淑江, 齊藤伊三雄, 伊佐敷 靖, 大庭紀雄, 大野新治 : 壮年期に発症したレーベル病の孤発症例. *神眼* 10 : 275—280, 1993.
- 6) **Ajax ET, Kardon R** : Late-onset Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neuro-ophthalmol* 18 : 30—31, 1998.
- 7) **Weiner NC, Newman NJ, Lessell S, Johns DR, Lott MT, Wallace DC** : Atypical Leber's hereditary optic neuropathy with molecular confirmation. *Arch Neurol* 50 : 470—473, 1993.
- 8) **Brown MD, Wallace DC** : Spectrum of mitochondrial DNA mutations in Leber's hereditary optic neuropathy. *Clin Neurosci* 2 : 138—145, 1994.
- 9) **Lamminen T, Majander A, Juvonen V, Wikström M, Aula P, Nikoskelainen E, et al** : A mitochondrial mutation at 9101 in the ATP synthase 6 gene associated with deficient oxidative phosphorylation in a family with Leber hereditary optic neuroretinopathy. *Am J Hum Genet* 56 : 1238—1240, 1995.
- 10) **De Vries DD, Went LN, Bruyn GW, Scholte HR, Hofstra RMW, Bolhuis PA, et al** : Genetic and biochemical impairment of mitochondrial complex I activity in a family with Leber hereditary optic neuropathy and hereditary spastic dystonia. *Am J Hum Genet* 58 : 703—711, 1996.
- 11) **Howell N** : Primary LHON mutations : Trying to separate “fruity” from “chaf”. *Clin Neurosci* 2 : 130—137, 1994.
- 12) **Mackey DA, Oostra RJ, Rosenberg T, Nikoskelainen E, Bronte-Stewart J, Poulton J, et al** : Primary pathogenic mtDNA mutations in multi-generation pedigrees with Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Hum Genet* 59 : 481—485, 1996.
- 13) 真島行彦, 小口芳久, 植村恭夫, 工藤 純, 堺弘介, 清水信義 : レーベル病 (Leber's hereditary optic neuropathy) の DNA 診断. *日眼会誌* 94 : 683—687, 1990.
- 14) **Mashima Y, Hiida Y, Oguchi Y, Kudoh J, Shimizu N** : High frequency of mutations at position 11778 in mitochondrial ND4 gene in Japanese families with Leber's hereditary optic neuropathy. *Hum Genet* 92 : 101—102, 1993.
- 15) **Mashima Y, Saga M, Hiida Y, Oguchi Y, Kudoh J, Shimizu N** : Risk of false-positive molecular genetic DNA diagnosis of Leber's hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 119 : 245—246, 1995.
- 16) 緋田芳樹, 真島行彦, 佐賀正道, 周 正喜, 秋谷忍, 工藤 純, 他 : ミトコンドリア DNA 3460 変異を有する日本人レーベル視神経症の分子生物学的解析. *日眼会誌* 99 : 728—734, 1995.
- 17) **Yamada K, Mashima Y, Kigasawa K, Miyashita K, Wakakura M, Oguchi Y** : High incidence of visual recovery among four Japanese patients with Leber's hereditary optic neuropathy with the 14484 mutation. *J Neuro-ophthalmol* 17 : 103—107, 1997.
- 18) **Mashima Y, Yamada K, Wakakura M, Kigasawa K, Kudoh J, Shimizu N, et al** : Spectrum of pathogenic mitochondrial DNA mutations and clinical features in Japanese families with Leber's hereditary optic neuropathy. *Curr Eye Res* 17 : 403—408, 1998.
- 19) **Johns DR, Smith KH, Miller NR** : Leber's hereditary optic neuropathy. Clinical manifestations of the 3460 mutation. *Arch Ophthalmol* 110 : 1577—1581, 1992.
- 20) **Johns DR, Heher KL, Miller NR, Smith KH** : Leber's hereditary optic neuropathy. Clinical manifestations of the 14484 mutation. *Arch Ophthalmol* 111 : 495—498, 1993.
- 21) **Johns DR, Neufeld MJ** : Cytochrome c oxidase mutations in Leber hereditary optic neuropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 196 : 810—815, 1993.
- 22) **Howell N, Halvorson S, Burns J, McCullough DA, Poulton J** : When does bilateral optic atrophy become Leber hereditary optic neuropathy? *Am J Hum Genet* 53 : 959—963, 1993.
- 23) 湯口琢磨, 筋野哲也, 海谷忠良, 渥美哲至, 米田誠 : ミトコンドリア DNA の解析によって確定診断しえた家族歴の明らかでなかった Leber 病の 1 例. *臨眼* 45 : 1521—1525, 1991.
- 24) 宇部裕恵, 畑 快右, 江頭淳一, 猪俣 孟, 緋田芳樹, 大塚 誠, 他 : DNA 検査にてレーベル病と診断された 1 症例. *臨眼* 45 : 1823—1827, 1991.
- 25) 伊佐敷靖, 宇都美幸, 大庭紀雄, 中川正法 : レーベル病の遺伝子診断事例 ; 非典型的臨床像を示した症例および孤発症例における Wallace mutation の検出. *あたらしい眼科* 8 : 1827—1834, 1991.
- 26) 寺崎浩子, 粟屋 忍, 三宅養三, 太田由枝, 山本滋隆, 小澤高将 : 遺伝子診断が有用であったレーベル病の 2 家系. *眼紀* 43 : 887—895, 1992.

- 27) 西田貴美, 水原宏美, 白川博朗, 金山俊也, 松岡徹, 長谷川榮一: 副腎皮質ステロイド剤に抵抗した難治性視神経炎. 臨眼 46: 1099—1103, 1992.
- 28) 植田真美, 宮崎俊明, 南後健一, 岡見豊一: ミトコンドリア DNA 解析により診断の確定したレーベル病の症例. 臨眼 47: 911—914, 1993.
- 29) 清水久雄, 三住千明, 千原悦夫, 柏井 聡: 頭部外傷後遺症を疑われたレーベル遺伝性視神経症例について. 臨眼 47: 617—620, 1993.
- 30) 大西香代子, 中村 誠, 関谷善文, 辻村まり: 栄養障害性視神経症が疑われた孤発性晩発性レーベル病の 2 症例. 眼紀 45: 891—894, 1994.
- 31) 高山 淳, 大平明彦, 吉岡 敦, 杉浦 毅: 眼圧上昇を契機に発症したと考えられる Leber 病の 1 例. 臨眼 48: 398—399, 1994.
- 32) 中西真美, 真島行彦, 緋田芳樹, 鈴木参郎助, 小口芳久: 心因性視力障害と診断されたレーベル病の 2 症例. 眼科 36: 811—814, 1994.
- 33) Newman NJ: Leber's hereditary optic neuropathy. New genetic considerations. Arch Neurol 50: 540—548, 1993.
- 34) Yamada K, Oguchi Y, Hotta Y, Nakamura M, Isashiki Y, Mashima Y: Multicenter study on the frequency of three primary mutations of mitochondrial DNA in Japanese pedigrees with Leber's hereditary optic neuropathy: Comparison with American and British counterparts. Neuro-ophthalmol 22: 187—193, 1999.
- 35) Oostra RJ, Bolhuis PA, Zorn-Ende I, de Kok-Nazaruk MM, Bleeker-Wagemakers EM: Leber's hereditary optic neuropathy: No significant evidence for primary or secondary pathogenicity of the 15257 mutation. Hum Genet 94: 265—270, 1994.
- 36) 福島雄一郎, 松本拓也, 牧野弘之, 西信元嗣: 心因性視力障害と誤診された壮年期に発症したレーベル病の 1 症例. 眼臨 93: 1164—1167, 1999.
- 37) Harding AE, Sweeney MG, Miller DH, Mumford CJ, Kellar-Wood H, Menard D, et al: Occurrence of a multiple sclerosis-like illness in women who have a Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutation. Brain 115: 979—989, 1992.
- 38) Kellar-Wood H, Robertson N, Govan GG, Compston DA, Harding AE: Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutations in multiple sclerosis. Ann Neurol 36: 109—112, 1994.
- 39) Flanigan KM, Johns DR: Association of the 11778 mitochondrial DNA mutation and demyelinating disease. Neurology 43: 2720—2722, 1993.
- 40) Olsen NK, Hansen AW, Norby S, Edal AL, Jorgensen JR, Rosenberg T: Leber's hereditary optic neuropathy associated with a disorder indistinguishable from multiple sclerosis in a male harbouring the mitochondrial DNA 11778 mutation. Acta Neurol Scand 91: 326—329, 1995.
- 41) Jansen PH, van der Knaap MS, de Coo IF: Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mtDNA mutation and white matter disease resembling multiple sclerosis: Clinical, MRI, and MRS findings. J Neurol Sci 135: 176—180, 1996.
- 42) 小田 仁, 真島行彦, 緋田芳樹, 小口芳久: 40 歳以下で発症した両眼性視神経症の予後不良例の検討. 臨眼 47: 621—623, 1993.
- 43) Wakakura M, Yokoe J: Evidence for preserved direct pupillary light response in Leber's hereditary optic neuropathy. Br J Ophthalmol 79: 442—446, 1995.
- 44) 真島行彦: 遺伝性視神経症と遺伝子診断. 小暮文雄, 浜中輝彦(編): 眼科オピニオン 6 インフォームドコンセント. 中山書店, 東京, 246—249, 1999.
- 45) Oostra RJ, Bolhuis PA, Wijburg FA, Zorn-Ende G, Bleeker-Wagemakers EM: Leber's hereditary optic neuropathy: Correlations between mitochondrial genotype and visual outcome. J Med Genet 31: 280—286, 1994.
- 46) Riordan-Eva P, Sanders MD, Govan GG, Sweeney MG, Da Costa J, Harding AE: The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. Brain 118: 319—337, 1995.
- 47) Mashima Y, Saga M, Hiida Y, Oguchi Y, Wakakura M, Kudoh J, et al: Quantitative determination of heteroplasmy in Leber's hereditary optic neuropathy by single-strand conformation polymorphism. Invest Ophthalmol Vis Sci 36: 1714—1720, 1995.
- 48) Tanaka A, Kiyosawa M, Mashima Y, Tokoro T: A family with Leber's hereditary optic neuropathy with mitochondrial DNA heteroplasmy related to disease expression. J Neuro-ophthalmol 18: 81—83, 1998.