

第 105 回 日本眼科学会総会 特別講演 I

レーベル遺伝性視神経症の過去、現在、未来

小口 芳久

慶應義塾大学医学部眼科学教室

共同研究者

真島 行彦, 大出 尚郎, 緋田 芳樹, 佐賀 正道, 山田 恵子, 篠田 啓,
 中西 真美, 窪田 良, 足忍 和浩, 吉野 真美, 今村 裕, 長沢 朱美,
 北 和典(慶應義塾大学医学部眼科学教室), 清水 信義, 工藤 純(慶應義
 塾大学医学部分子生物学教室), 志賀 逸夫, 百島 祐貴(慶應義塾大学医学部放
 射線診断部)

要 約

レーベル病は、1871年に Theodor Leber により報告された家族性に視神経萎縮を来す疾患である。以来 130 年余りが経過したが、近年になりその病態、原因、遺伝様式に関していくつかの新しい知見が得られた。特に、1988年に Wallace らによりレーベル病におけるミトコンドリア DNA (mtDNA) の 11778 番塩基の変異が明らかにされたことにより、レーベル病の研究が飛躍的に進歩した。1990 年以降に教室が行ったレーベル病に関する臨床的な研究をまとめる。

1. 遺伝子診断と臨床

1990~1998 年までの 8 年間に当科の患者を含め 224 例の検査を行った。224 例中 72 例がレーベル病と診断された。Primary mutation として、3460 変異が 3 例 (4%), 11778 変異が 63 例 (88%), 14484 変異が 6 例 (8%) であった。遺伝子診断を依頼された理由として、臨床的にレーベル病が疑われた症例の確定診断のためと、原因不明の視神経萎縮例において原因検索の一つとしての検査が多かった。Secondary mutation に関しては、欧米人患者にみられる多型であることが確認された。mtDNA 変異の特徴にヘテロプラスミーの問題があるが、我々は polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism (PCR-SSCP) 法を用いてヘテロプラスミーを定量する簡便かつ正確な方法を見出した。一部の家系では、末梢血レベルではあるが mtDNA 変異が 60% 以下ではレーベル病を発症しにくい。レーベル病にみられる 3 つの変異については、0.3 以上の視力回復例は 11778 変異では 7% にすぎないが、3460 変異では 38%, 14484 変異では 50% であった。このように変異の種類により、視機能の予後が異なる。

2. 視覚誘発電位 (VEP) の特徴

フラッシュ刺激による VEP では、急性期は潜時の延長はなく振幅の低下が著明であった。一方、急性期視神経炎では、潜時は延長し、振幅は低下していた。レーベル病の急性期では、視神経線維の脱髄が主体ではなく黄斑乳頭線維の消失を反映している可能性がある。パターン刺激による VEP では、早期から軽度の潜時の延長と著明な振幅の低下がみられた。

3. 視神経の画像診断

高速スピネコー法核磁気共鳴画像 (MRI) により T2 強調画像が短時間で撮像できるようになり、視神経の画像を明瞭に得ることが可能になった。レーベル病急性期は MRI 画像上ほぼ正常の所見が得られた。しかし、時間の経過とともに T2 協調像では視神経の信号強度は高くなり、萎縮期では視神経自体が細くなった。レーベル病の病態の主体は球後よりも眼球内であることが推定された。

4. 現在での治療の可能性

イデベノン (CoQ₁₀ 誘導体)、ビタミン B₂ と C、および視神経乳頭部血流改善を考えウノプロストン点眼薬を用いて急性期のレーベル病患者を治療した群と未治療症例群において視力回復を比較検討した。0.3 以上に視力が回復した症例数は、両群には差がみられなかった。しかし、0.3 までに回復するまでの期間は治療群の方が有意に短く、治療により自然回復するのを助長するのではないかと考えられた。10 代発症のレーベル病患者 15 例において、15 例中 8 例 (53%) で、少なくとも片眼が 0.3 以上に視力が回復した。視力が回復した 8 例中、薬物治療例は 5 例であった。一方、薬物治療例は 6 例に行われ、そのうち 5 例で視力が回復した。若年発症のレーベ

別冊請求先：160-9882 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部眼科学教室 小口 芳久
 (平成 13 年 8 月 17 日受付, 平成 13 年 9 月 17 日改訂受理)

Reprint requests to: Yoshihisa Oguchi, M.D. Department of Ophthalmology, Keio University, School of Medicine,
 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-9882, Japan

(Received August 17, 2001 and accepted in revised from September 17, 2001)

ル病患者は視力回復傾向が強いといわれているが、薬物治療により助長している可能性が考えられた。

5. 視力回復後の視機能

レーベル病の視力回復では、いわゆる fenestrated central scotoma が特徴である。すなわち、絶対中心暗点の中の一部に感度の良い領域が出現することにより視力が回復する状態である。この所見は、視力が回復しても VEP が改善しないことと一致する。視力が良いか悪いかは、中心部全体の感度の改善よりも、ごく中心部の感度の良い領域の存在の有無によることがわかる。視力が回復した 8 例の Humphrey 静的視野検査 10-2 プログラムでは、中心より鼻側の方が耳側よりも感度が良かった。また、視力回復のごく初期は走査レーザー検眼鏡 (SLO) の microperimetry によりこの感度の良い領域が検出可能であったが、この領域の拡大とともに Humphrey 視野計 10-2 により検出は可能となった。

6. 遺伝子治療への挑戦

我々は神経節細胞特異的に発現する遺伝子、網膜アミンオキシダーゼをクローニングした。そのプロモーターを利用して、神経節細胞に特異的に発現するベクターを開発している。レーベル病では自然回復症例が存在する事実は、一部の黄斑乳頭神経線維が細胞死していない可能性がある。レーベル病はアポトーシスにより神経節細胞が消失していくとも考えられているので、発症直後にアポトーシス阻害遺伝子を導入して神経節細胞を保護し、アポトーシスによる細胞死を抑える治療の可能性もある。(日眼会誌 105:809-827, 2001)

キーワード：レーベル遺伝性視神経症，ミトコンドリア病，ヘテロプラスミー，画像診断，視覚誘発電位

A Review

Past, Present, and Future in Leber's Hereditary Optic Neuropathy

Yoshihisa Oguchi

Department of Ophthalmology, Keio University, School of Medicine

Abstract

Leber's disease is a disease of optic atrophy first reported by Theodor Leber in 1871. Since then, 130 years have passed. Recently, several new findings about the pathology, causes, and heredity of this disease have been made. In 1988 Wallace and others reported a new mutation of 11778 base pairs of mtDNA of patients with Leber's disease. Since then, the study of this disease has progressed remarkably. In this review clinical studies on Leber's disease which were carried out in our department from 1990 are summarized.

1. Genetic diagnosis and clinics

Two hundred and twenty-four cases were examined, including patients at our hospital, for the 8 years between 1990 and 1998. Among them, 72 cases were diagnosed as Leber's disease. There were 3 cases (4%) of 3460 mutations, 63 cases (83%) of 11778 mutations, and 6 cases (8%) of 14484 mutations as primary mutations. The reasons for performing the genetic diagnosis were mostly the need for a definite diagnosis of Leber's disease and research on the genesis of optic nerve atrophy of unknown origin. Concerning the secondary mutations, it was confirmed that these mutations were polymorphic as seen in European and American patients. There is a problem of heteroplasmy about the mtDNA mutation. We developed a simple and exact method to evaluate heteroplasmy by using polymerase chain

reaction-single strand conformation polymorphism (PCR-SSCP). In a study of peripheral blood samples in one family, Leber's disease does not appear under conditions of less than 60% mtDNA mutation. As for the three kinds of mutation in Leber's disease, cases of recovery of a visual acuity of 0.3 and above were only 7% in 11778 mutations, but 38% in 3460 mutations and 50% in 14484 mutations. It is assumed that visual prognosis depends on the kind of mutation.

2. Characteristics of visual evoked potential (VEP)

In pattern VEP in the acute stage, latency was not delayed very much, but the amplitude was low. On the other hand, in the acute stage of optic neuritis, the latency was very much delayed and the amplitude was diminished. Therefore, I deduced that not only demyelination of the optic nerve fibers but also papilla-macula bundle defects may play an important role. In flash VEP, only the amplitude was low, but latency was normal.

3. Image analysis of the optic nerve

In high resolution T2-weighted fast spin-echo magnetic resonance imaging (MRI), the image of the optic nerve can be clearly demonstrated within a short operation time. In MRI in the acute stage of Leber's disease, the image of the optic nerve appeared almost normal. But in the course of time, patients with Leber's disease showed markedly high signals

in the optic nerve on the T2-weighted fast spin-echo MRI, and in the atrophic stage the image of the optic nerve showed thinning. The results in this study support the hypothesis that a primary lesion in Leber's disease may be intraocular.

4. Possibility of therapy at the present time

The effectiveness of using idebenone combined with vitamin B₂, vitamin C, and isopropyl unoprostone (Rescula®) for recovery of the circulation of the optic nerve head for patients in the acute stage was compared with untreated patients. In patients with visual acuity of 0.3 and more, there was no statistical difference between the two groups. The recovery interval up to 0.3 was significantly shorter in the treated group than in the untreated group. I suggest that this kind of treatment may aid spontaneous recovery. Among 15 cases of Leber's disease which occurred in the patients teens, at least one eye in 8 cases (53%) recovered to 0.3 or more. Among the 8 recovered cases, 5 cases were from the treated group. On the other hand, 6 cases were treated and 5 cases recovered visual acuity. It is said that the patients developing the disease at younger ages have a tendency toward visual recovery. Pharmacological treatment can aid recovery.

5. Visual function after the recovery of visual acuity

The recovery of visual acuity in Leber's disease has the characteristics of fenestrated central scotoma. The visual acuity can be recovered by the appearance of a small part of sensitive area inside the absolute central scotoma. This phenomenon

coincides with the results of VEP which does not recover in spite of recovery of vision. Good visual acuity or bad visual acuity depends not only on the recovery of the total area of the central part but on the existence of an area with good sensitivity. In the results of a Humphrey visual field analyzer (10-2) obtained from 8 recovering patients, the part nasal to the fovea was more sensitive than the temporal area. In the early stage of visual recovery, scanning laser ophthalmoscope (SLO) microperimetry can detect this sensitive area, and with the enlargement of this sensitive area, the Humphrey visual field analyzer (10-2) can also detect this recovery area.

6. Strategy for gene therapy

We have succeeded in cloning a human retina-specific amine oxidase gene which was found specifically in retinal ganglion cells. By using this promoter, we are now developing a vector specific to the ganglion cells. The fact that there is spontaneous recovery shows the possibility that some papillomacular bundle may exist. In Leber's disease, retinal ganglion cells may die from the mechanism of apoptosis. Therefore it may be possible to treat this disease by transferring the apoptosis block gene to ganglion cells for protection, and to protect the cells from death by apoptosis. (J Jpn Ophthalmol Soc 105 : 809-827, 2001)

Key words : Leber's hereditary optic neuropathy, Mitochondrial disease, Heteroplasmy MRI, VEP

I 緒 言

レーベル遺伝性視神経症 (Leber's hereditary optic neuropathy) は, 主として 10 代から 20 代にかけて両眼性に急性あるいは亜急性の視力低下で発症し, 通常 1 年以内に高度の視神経萎縮に至る予後不良の遺伝性疾患である. Leber¹⁾ が 1871 年に最初に報告して以来, その病態, 遺伝形式, 治療法などにつき国内外で種々報告されてきた. 特に 1980 年代後半から本症の原因遺伝子が発見されたことにより, 新たに分子遺伝学的研究が行われるようになった. 今回, 本疾患に対して教室で取り組んできた研究を含めて, 本症の過去, 現在, 未来につき述べる. 本症は一般にレーベル病と呼称されているので, 以下この名称を用いる.

II 歴 史

レーベル病の歴史に重要な報告を 6 項目列挙する. 1 番目は Leber による本症の報告で, 論文題名は Albre-

cht von Graefes Archiv fur Ophthalmologie に掲載された「Ueber hereditare und congenitale-angelegte Sehnervenleiden」¹⁾である. この論文の中で 4 家系 15 例の失明者のうち, Leber 自身が診察したのは 9 例で, 恩師 von Graefe²⁾ が 1858 年に報告した 1 家系 3 例を含めた 5 家系 18 例を加えて種々なる観点から詳しく報告している. レーベル病は両眼性に発症するが時期は同一でないことが多い. 若い人に発症することが多く, 男性は女性に比べて 9 倍の発症頻度である. また, 眼底所見の経過なども詳細に報告している. 2 番目は Nettleship³⁾ による 'Leber's Disease' の命名である. これ以降, 本症はレーベル病と呼ばれるようになった. 3 番目はレーベル病の遺伝形式に関するものである. 本症は家族性に発症することがわかっており, いくつかの遺伝形式の説が唱えられてきた. 主なものでは, X 染色体劣性遺伝説, 常染色体優性遺伝説, 常染色体 2 優性遺伝子説, 細胞質遺伝説などがある. この中で注目すべきは 1936 年に Imai⁴⁾ が報告した細胞質遺伝説である. 彼らは

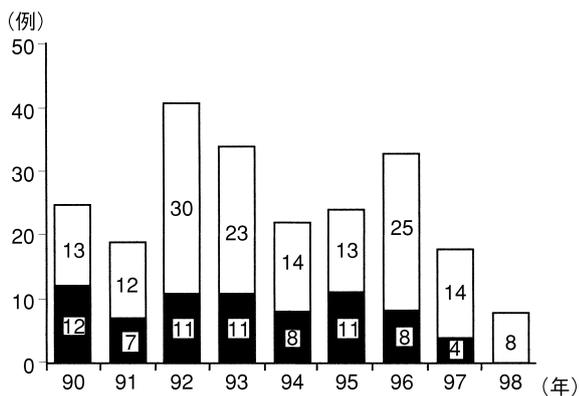


図1 レーベル病の遺伝子診断を行った年度別症例数と確定診断数。

■：遺伝子変異(3460変異, 11778変異, または14484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(文献13より引用)

表1 レーベル病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
レーベル病(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
その他	2	4	6
合計	55	97	152

レーベル病が Lossen の法則(男性患者の子孫には発症しない)および北島の法則(保因者の女性が産んだ娘は保因者となる)を満たすことを細胞質遺伝で説明し, レーベル病が細胞質遺伝説をとることを提唱した。4番目と5番目は, Smithら⁵⁾や Nikoskelainenら^{6)~8)}による蛍光眼底造影所見を中心としたレーベル病の視神経乳頭および神経線維層の解析である。6番目は1988年に Science に報告された Wallaceら⁹⁾のミトコンドリア DNA (mtDNA) の11778番塩基の点突然変異(340番目のアミノ酸はアルギニンからヒスチジンに変化)の発見である。これにより本症の遺伝子診断が可能になった。

その他, 我が国では井街¹⁰⁾の業績がある。井街は1973年の日本眼科学会の特別講演で多くの家系を調査し, 本症の遺伝は細胞質遺伝をとることを強く主張し, 同時に本症の治療につき開頭術が効果のあることを示した。

III 日本人レーベル病患者における分子遺伝と臨床

1. 慶應義塾大学病院で施行された遺伝子診断の現状
慶應大眼科では1990年¹¹⁾¹²⁾からレーベル病の遺伝子

表2 レーベル病に関連するミトコンドリア DNA (mtDNA) 変異

変異	遺伝子	アミノ酸変化	%レーベル病 頻度	%正常人 頻度
nt 3460	ND 1	Ala → Thr	8-25%	0%
nt 4160	ND 1	Leu → Pro	1家系	0
nt 9804	CO 3	Ala → Thr	3家系	0
nt 11778	ND 4	Arg → His	40-90%	0
nt 14459	ND 6	Ala → Val	3家系	0
nt 14484	ND 6	Met → Val	10%	0
nt 3394	ND 1	Tyr → His	4%	1-2
nt 4216	ND 1	Tyr → His	38%	7-13
nt 4917	ND 2	Asp → Asn	17%	3-4
nt 5224	ND 2	Gly → Ser	1家系	0
nt 7444	CO 1	ter → Lys	2家系	1
nt 9438	CO 3	Gly → Ser	数家系	0.04
nt 13708	ND 5	Ala → Thr	31%	5-6
nt 15257	CYTB	Asp → Asn	7-9%	0.3
nt 15812	CYTB	Val → Met	4%	0.1

ND: Complex I, CO: Complex III, CYTB: Complex IV
下線から上が primary mutation, 下が secondary mutation
を示す。

診断を開始した。図1は, 1990~1998年の8年間に当科で施行したレーベル病の年度別の遺伝子検査数である¹³⁾。総計224例中, 当科の症例が87例, 他施設からの依頼件数が137例あった。黒の部分 primary mutation を持った患者でレーベル病と確定診断された数である。1992~1993年に一つのピークがあるが, 1990年には11778番変異だけの検査であったが, その後3460変異¹⁴⁾や14484変異¹⁵⁾が報告され, その検査依頼の増加によるものである。1996年にもう一つのピークがあるが, これは当時多発性硬化症(MS)の中の予後不良例にレーベル病の遺伝子変異を持つ症例が報告¹⁶⁾¹⁷⁾されたことにより, 依頼検査が増えた。本邦でも同様の報告¹⁸⁾がされている。報告の224例中, レーベル病と診断されたのは72例(32.1%)で, 慶應義塾大学の症例では32例(36.8%), 他施設からの依頼では40例(29.2%)であった。

レーベル病の遺伝子変異がみられなかった152例の検査時の臨床診断を表1に示す。最も多かったのは原因不明の視神経萎縮で80例(53%)であった。これは, 原因検索のための一つの検査に遺伝子診断が行われたことを意味する。その次が, 急性視神経炎の症状がありレーベル病が疑われた症例であった(32例, 21%)。一方, レーベル病と遺伝子診断で確定診断された症例は, ほとんどが臨床的にレーベル病が疑われた症例であった。したがって, 当科で行われた224例のレーベル病の遺伝子診断の目的は, ①臨床的にレーベル病と診断されている症例の確定診断, ②家族歴がない症例でレーベル病が疑われた患者の確定診断, ③原因不明の視神経萎縮症例の原因検索の一部としての検査, ④レーベル病を除

表 3 日本人レーベル病患者に関連する mtDNA の頻度

家系数	Primary mutations			Secondary mutations				
	np 3460	np 11778	np 14484	np 3394	np 4216	np 7444	np 9438	np 13708
3	2(0)*	+	-	-	-	-	-	-
	1(1)	+	-	-	-	+	-	-
59	51(24)	-	+	-	-	-	-	-
	3(1)	-	+	-	+	-	-	-
	2(2)	-	+	-	-	+	-	-
	1(1)	-	+	-	-	-	+	-
6	2(0)	-	+	-	-	-	-	+
	5(1)	-	-	+	-	-	-	-
	1(1)	-	-	+	+	-	-	-
90 (正常対照数)	0/90	0/90	0/90	3/90	2/90	0/90	0/90	1/90

()*: 家族歴のある家系数

表 4 レーベル病の変異型別による臨床所見の特徴

	11778 変異 (69 人/59 家系)	3460 変異 (5 人/3 家系)	14484 変異 (9 人/6 家系)
男性患者の割合 (男性:女性)	84% (58:11)	100 (5:0)	89 (8:1)
平均発症年齢(範囲)	24.6 歳(4-50)	18.7(14-23)	24.3(18-28)
最低視力	光覚-0.1	0.01-0.04	0.01-0.1
最終視力 0.1 以下の眼数(%)	108/124 眼(86%)	5/8(63)	8/16(50)
視力回復眼数†(%)	9/124 眼(7%)	3/8(38)	8/16(50)
視力回復までの平均期間 (範囲)	23 か月(10-48)	22(20-24)	19(8-38)
家族歴を持つ家系の割合(数)	47%(28/59)	33(1/3)	33(2/6)

†: 最終視力 0.3 以上

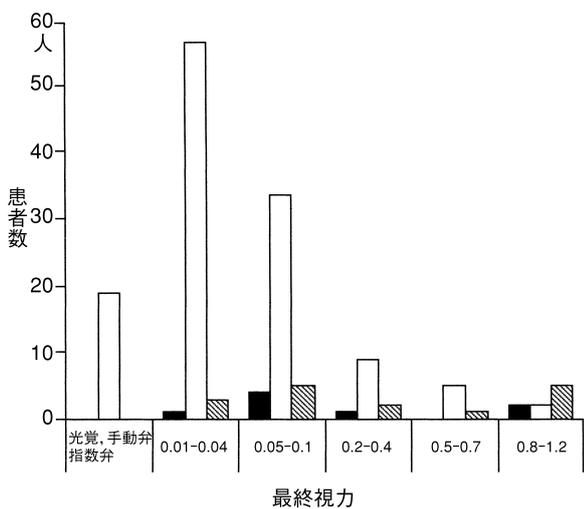


図 2 レーベル病患者の最終視力。

■: 3460 変異 □: 11778 変異 ▨: 14484 変異(文献 21 より引用)

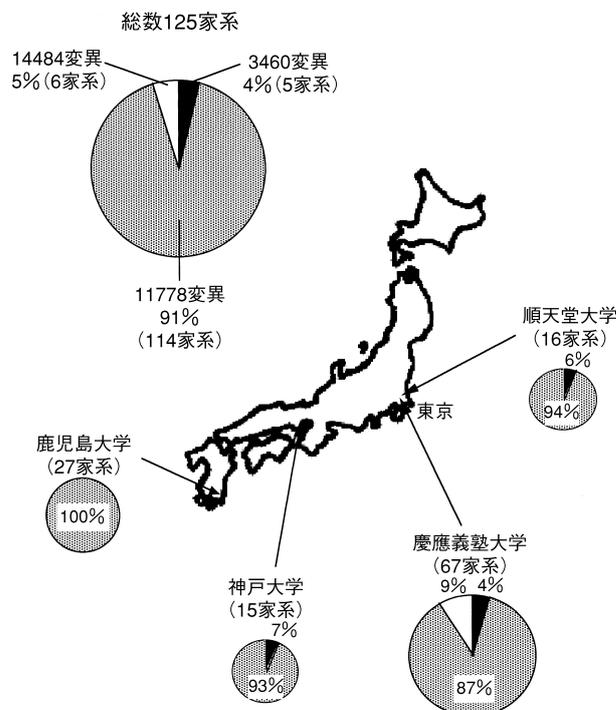


図 3 4 施設におけるレーベル病患者の変異別頻度。

外するための遺伝子診断であった。

1988 年に 11778 変異⁹⁾が報告されて以来, これまでに表 2 に示すようなレーベル病の発症に直接関連する, いわゆる primary mutation が 6 種類と, レーベル病の発

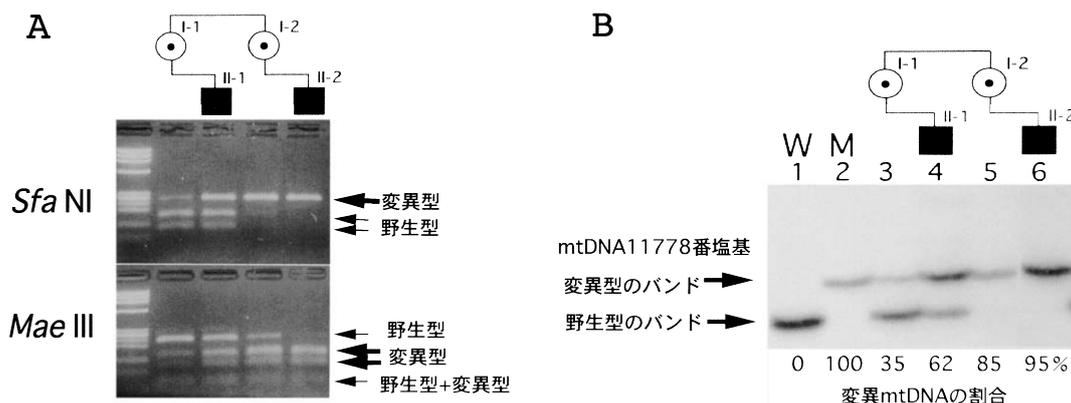


図4 ミトコンドリア DNA 11778 変異のヘテロプラスミーの定量。

A: PCR/制限酵素法による解析. B: polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism 法による解析(文献 33 より引用)

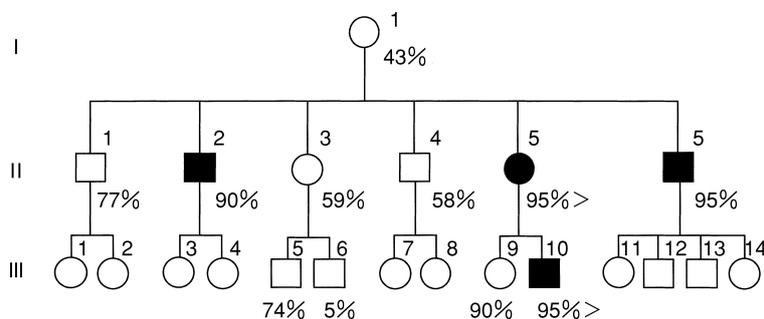


図5 11778 変異ヘテロプラスミーを呈したレーベル病の1家系。

数字は変異ミトコンドリア DNA の割合を示す。●, ■が発症者で, ○, □が未発症者を示す。○が女性で, □が男性を示す。(文献 35 より引用)

症に二次的に関連するとされる, いわゆる secondary mutation の 9 種類が報告¹⁹⁾された。欧米では, レーベル病の発症に直接関連する変異の中で, 3460 変異, 11778 変異, そして 14484 変異の 3 つがレーベル病患者の 90% 近くを占めると報告²⁰⁾されている。

2. 遺伝子変異型と臨床型との関連

表 3 は, 慶應義塾大学病院, 北里大学病院, 東海大学病院に通院中の 68 家系のレーベル病において遺伝子変異と臨床型を調べた結果である²¹⁾。3460 変異は 3 家系あり²²⁾, 1 家系に secondary mutation である 7444 変異がみられた。11778 変異は 59 家系あり, 51 家系にはいわゆる secondary mutation はなく, 8 家系に secondary mutation である 3394 変異, 4216 変異, 9438 または 13708 変異がみられた。14484 変異は 6 家系あり²³⁾, 5 家系には secondary mutation はなく, 1 家系にのみ secondary mutation である 3394 変異がみられた。Secondary mutation とは, 1991 年頃欧米人レーベル病患者において報告された変異で正常人にも存在する¹⁹⁾²⁴⁾。しかし, レーベル病患者に有意に多くみられる変異で, それ単独では本症を発症するまでには至らないという性質のものである。この secondary mutation の意味はあまり明らかではなかったが, 1997 年頃から, mtDNA

のハプロタイプの研究により, secondary mutation は欧州人のある特有のグループに多くみられる多型であることが明らかとなった²⁵⁾²⁶⁾。我々の研究結果では日本人患者に少ないことから, 欧米人の多型であることは明らかである。また, primary mutation を持つレーベル病患者において, 欧米人²⁷⁾²⁸⁾と以下に述べる日本人とでは臨床所見は変わらないことから, 臨床的には意義は低いと考えられる。しかし, これらの secondary mutation をもつ欧米人のある特有のグループ(ハプロタイプ J)ではレーベル病患者の発症率が高いことが報告²⁵⁾²⁶⁾されており, 欧米人においては視神経症発症の危険因子であると思われる。

表 4 に, レーベル病 68 家系 83 例の遺伝子変異別の臨床所見を示す。3 つの変異について最も異なるのは視機能の予後である。最終視力の分布を図 2 に示す。11778 変異では 86% が 0.1 以下であるが, 3460 変異と 14484 変異では約 50% が 0.1 以下である。0.3 以上の視力回復例は 11778 変異では 7% にすぎないが, 3460 変異では 38%, 14484 変異では 50% であった。このように変異の種類により, 視機能の予後が異なることがわかる。この結果は欧米人のレーベル病患者とほぼ同じである²⁷⁾²⁸⁾。レーベル病の場合, 急性期に乳頭炎様の所見や眼底

表 5 5 家系のレーベル病患者 3 世代における mtDNA ヘテロプラスミーの変化

世代	ヘテロプラスミーを持つ人数(%)	%変異 mtDNA
第一世代	6/7 (86%)	70%
第二世代(発端者)	8/12(67%)	89%
第三世代	0/3 (0%)	100%

所見に乏しい場合があるが、例えば家族歴がない 14484 変異の患者の場合、視力が回復した場合にはレーベル病とは診断されず乳頭炎や MS などの診断がつけられている可能性がある²³⁾²⁹⁾。その場合、急性期にステロイド剤が投与されていれば、その効果により視力が回復したと判断されていると思われる。乳頭炎との鑑別は蛍光眼底造影検査で、レーベル病では蛍光色素の漏出がないことが特徴である⁷⁾。

慶應義塾大学、順天堂大学、神戸大学、および鹿児島大学で遺伝子診断されたレーベル病の分布を図 3 に示す。鹿児島大学はすべて 11778 変異で、神戸大学と順天堂大学は 11778 と 3460 変異が、慶應義塾大学は 3 種類の変異が検出された。4 つの大学の症例を合わせた 125 家系中、11778 変異は 114 家系(91%)、3460 変異は 5 家系(4%)、14484 変異は 6 家系(5%)であり、本邦では 90% の患者が 11778 変異を持っている³⁰⁾。したがって、本邦においてはレーベル病が疑われた場合、11778 変異の有無を検査すれば 90% の確率で診断できることになる³¹⁾。また、mtDNA はコピー数が多いため、極少量の検体である 1 滴の血液でも遺伝子解析ができるため、例えば濾紙に血液をしみ込ませたものを検査施設へ郵送することでも可能である³²⁾。

4. レーベル病における mtDNA ヘテロプラスミーの意義

1 つの細胞内に mtDNA は数千個存在し、最初はこの中の 1 つの mtDNA が変異し、その後数を増して行き、1 つの組織において変異型の mtDNA と正常の野生型の mtDNA が混在する形になる。この状態をヘテロプラスミーと呼び、一方、どちらか片方の場合はホモプラスミーと呼ぶ。ミトコンドリア病では、各組織における変異型 mtDNA の量により発症の有無、程度が関連している。

我々は mtDNA 変異のヘテロプラスミーの定量を polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism(PCR-SSCP)法を用いて行う方法を新たに開発した³³⁾。図 4 A は、従来の PCR 産物を制限酵素で消化後、電気泳動で分離し、各フラグメントの濃度を定量する方法である。これには、酵素反応が完全に行われななど幾つかの問題があり、半定量的であるので、我々は図 4 B のように、PCR 産物に制限酵素反応を行うことなく、SSCP 法で野生型と変異型を分離し、濃度

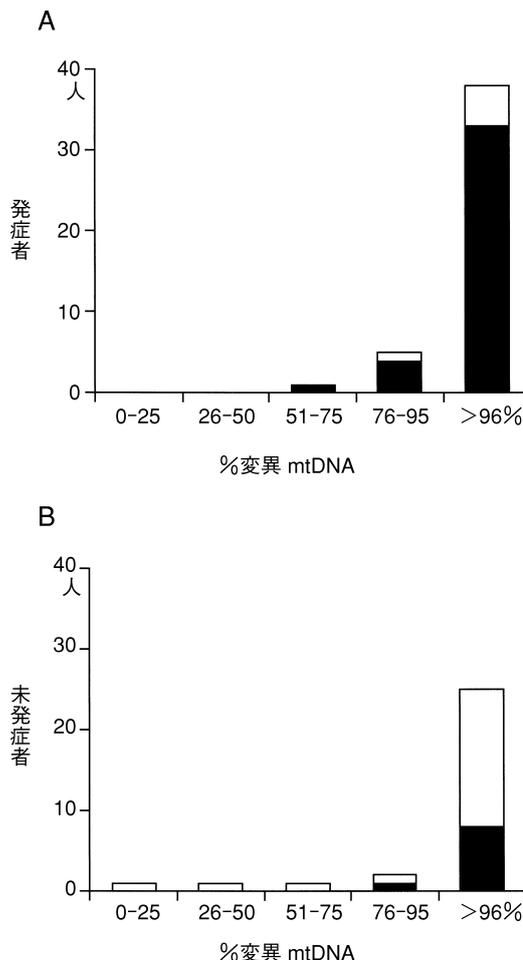


図 6 レーベル病発症と 11778 変異ヘテロプラスミーの関係。 ■：男性，□：女性(文献 33 より引用)

をイメージアナライザーで定量した。レーン 1 は野生型、レーン 2 は変異型できれいに分離される。レーン 3 ~6 はヘテロプラスミーの家系であるが、2 つのバンドの濃度から正確に定量される。図 4 A では、制限酵素 Sfa NI と Mae III の 2 種類で 11778 変異を検出しているが、Sfa NI は 11778 変異により酵素認識部位が変化し、PCR 産物が消化されなくなる。この場合、11779 変異でも消化されず偽陽性のことがあるので、必ず Mae III (11778 変異により PCR 産物が消化される)による消化も行うことが重要である³⁴⁾。

図 5 に、11778 変異のヘテロプラスミーの 1 家系を示す。PCR-SSCP 法による解析結果により、第 2 世代では、レーベル病未発症者の 11778 変異 mtDNA の量が 77, 59, 58% であるのに対し、発症者では 90, 95% 以上、95% と差がみられる³⁵⁾。この結果は末梢血レベルでの解析結果で、実際に視神経でのヘテロプラスミーを必ずしも反映しているわけではない。したがって、この方法で得られたヘテロプラスミーの程度だけで発症の有無を論ずることは難しいと考えられるが、参考データにはなると思われる。

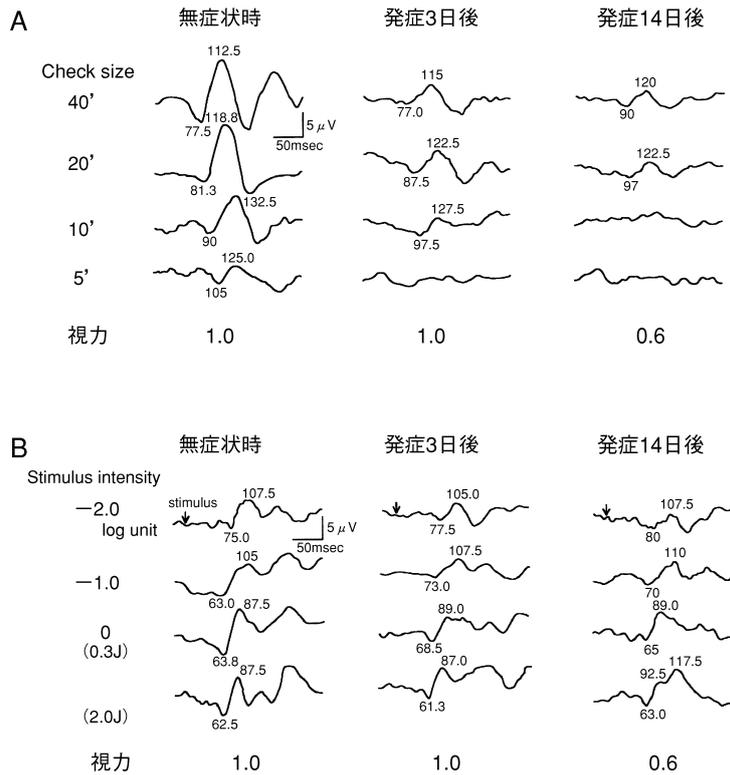


図 7 レーベル病急性期における視覚誘発電位 (VEP).
A: パターン刺激 VEP, B: フラッシュ刺激 VEP (文献 38 より引用)

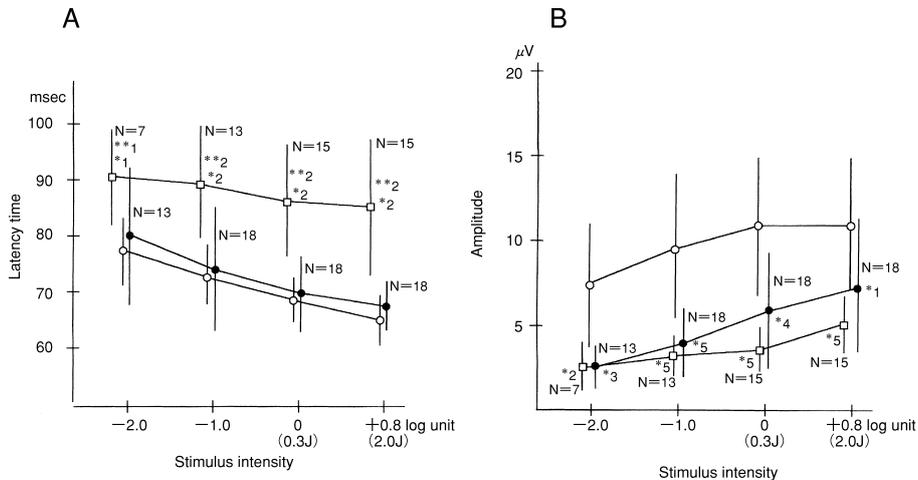


図 8 レーベル病急性期におけるフラッシュ刺激視覚誘発電位.
○: 正常人, ●: レーベル病患者, □: 視神経炎患者. A: 刺激強度-潜時曲線. 視神経炎患者の潜時は, 正常人(*1: $p=0.0006$, *2: $p<0.0001$)やレーベル病患者(**1: $p=0.0242$, **2: $p<0.0001$)よりも有意に延長している. B: 刺激強度-振幅曲線. 視神経炎患者およびレーベル病患者の振幅は, 正常人に比べ有意に低下している(*1: $p=0.0027$, *2: $p=0.0023$, *3: $p=0.0003$, *4: $p=0.0001$, *5: $p<0.0001$). 視神経炎患者とレーベル病患者の振幅は, 有意の差はない($p>0.05$). (文献 38 より引用)

我々はレーベル病 36 家系 74 例の 11778 変異ヘテロプラスミーを PCR-SSCP 法で解析した³³⁾. このうち発症患者は 44 例(男性は 38 例, 女性は 6 例)である. 未発症者は 30 例(男性は 9 例, 女性は 21 例)である. 36 家系のうち, ヘテロプラスミーがみられた 5 家系 18 例において, 3 世代でのヘテロプラスミーの定量を行った. 結果は, 発端者の親の世代では 11778 変異 DNA の割合は

平均 70% であるが, 発端者の世代では 89%, その子供の世代では 100% と世代を経るにつれて, 変異 mtDNA の量が増加していった(表 5). 家族歴のないレーベル病の場合には, 世代によりヘテロプラスミーの程度が異なるという現象がみられる可能性がある. 図 6 A は, レーベル病患者 44 例における mtDNA 変異の定量結果である. 黒が男性患者, 白抜きが女性患者である. 男性の

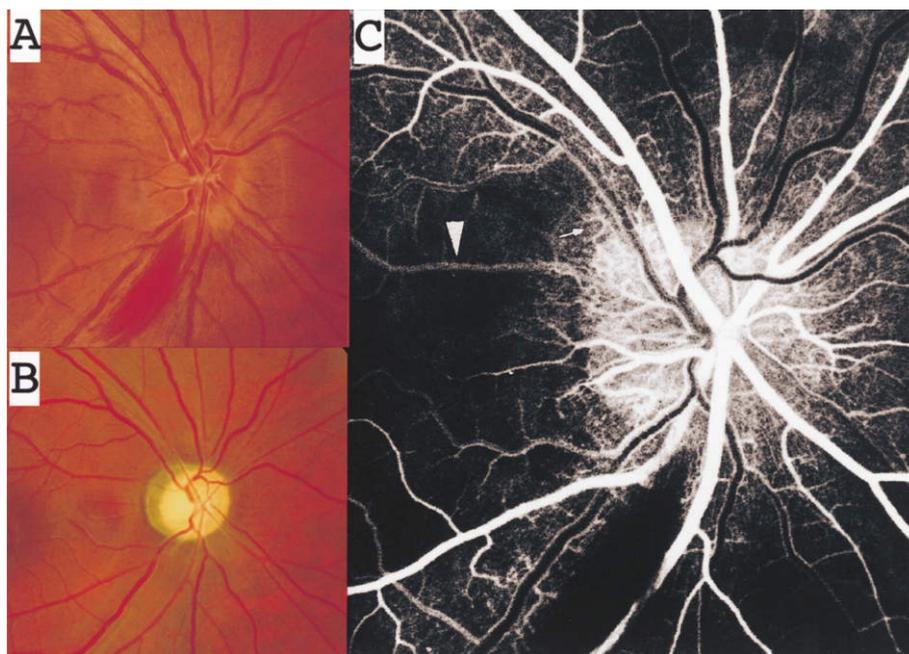


図 9 レーベル病の眼底所見.

A : 急性期の眼底写真, B : 急性期の蛍光眼底造影(A の症例), C : 2 年後の眼底写真(A の症例)

場合, 変異 mtDNA の量が 60% 以下であれば発症していないことを示す. 図 6 B は, レーベル病未発症 30 例における mtDNA 変異の定量結果である. 黒が男性, 白抜きが女性である. 女性では変異 mtDNA をほぼ 100% 持っていて発症しにくいことがわかる. なぜ, 女性は変異をもっているにもかかわらず発症しないのか不明であるが, これが解明されれば, 新たな治療法, 予防法が開発される可能性がある.

IV 電気生理学的検査による病態解明

レーベル病は時に視神経炎と鑑別が困難で, ステロイド治療が過去には多く試みられたが, いずれも効果がみられなかったのが現状である. そこで, 視神経炎との鑑別に視覚誘発電位 (VEP) が有用であるかを検討するとともに, パターン刺激とフラッシュ刺激での VEP の振幅と潜時につき検討し本症の病態につき考察する.

図 7 A は, 23 歳男性のミトコンドリア 11778 点突然変異のレーベル病患者の右眼のパターン刺激の VEP (P-VEP) の結果を示す. 左眼はすでに本症が発症しており波形はノイズレベルであった. 右眼は無症状期で視力は 1.0 である. 無症状期の右眼 VEP は 4 つの刺激サイズにおいて波形は正常である. 発症後 3 日目で視力は 1.0 であるが, 各刺激サイズで N80, P100 潜時の延長は軽度であるが振幅は著明に低下している. 発症後 14 日目では大きな刺激サイズのみ反応が得られ, 振幅の低下が著明で N80, P100 潜時の遅延も明らかとなっている. 同様の結果がこれまでも報告されており, レーベル病では視神経線維の軸索の伝導障害 (脱髄と視神経線維の

消失) が考えられている³⁶⁾³⁷⁾. 図 7 B は, 同じ患者のフラッシュ刺激の VEP (FVEP) の波形を示す. PVEP ほど著明ではないが, 低輝度刺激では視力の低下した発症から 14 日目では VEP 振幅は明らかに低下していた. しかし, N80 や P100 潜時の遅延はなかった.

図 8 は, 発症後 1 か月以内のレーベル病患者 12 例 18 眼と視神経炎の患者 16 例 18 眼の FVEP の結果である³⁸⁾. 4 段階の強さ刺激強度と N80 潜時, および振幅との関係を示す. 視神経炎の患者の中には 8 例の MS 患者が含まれている. 対象として年齢補正をした正常成人 30 例 30 眼を選出した. 刺激方法³⁹⁾はフラッシュ刺激で 4 段階の強さの輝度の振幅を示す輝度-振幅曲線を図の左側に, 輝度と N80 潜時の関係を示す輝度-潜時曲線を右側に示す. 振幅に関してはレーベル病と視神経炎では正常群に比較して有意に低振幅であるが, N80 潜時に関しては視神経炎では潜時の遅延をみるが, レーベル病では正常人の潜時とほぼ同様であり遅延はなかった. これらの結果から, 急性期のレーベル病においては脱髄性の障害よりも, 限局性の黄斑-乳頭線維の軸索障害を現していると考えられた⁴⁰⁾.

レーベル病の急性期には乳頭炎の所見を呈し, しばしば視神経乳頭炎と診断されて副腎皮質ステロイド薬が投与されることが過去には多かった. 特に家族歴のないレーベル病においてはこのような傾向がみられた. 現在ではミトコンドリア遺伝子を検索することで本症の診断は容易となってきた. 一方, 視神経乳頭炎や MS においては, VEP の N80 や P100 潜時の遅延が報告⁴¹⁾⁴²⁾されて, 本症の診断にも応用されてきた. 視神経炎の場

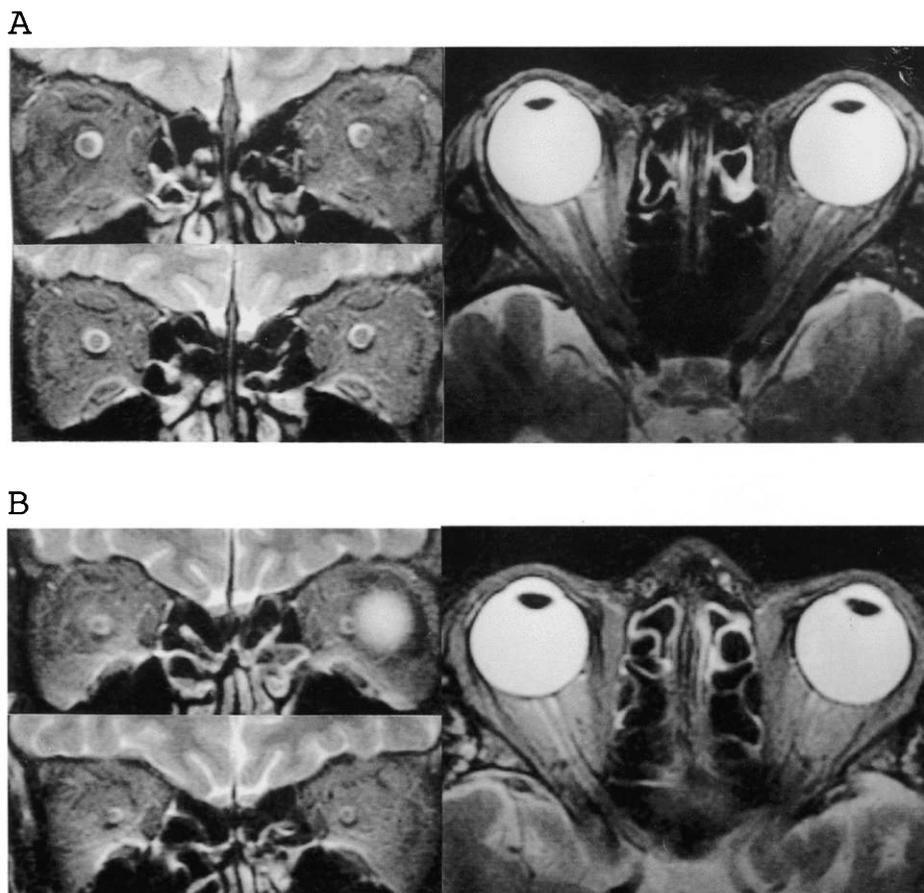


図 10 高速スピネコー法による視神経核磁気共鳴画像(MRI)(T2強調画像)。

撮像条件は TR 4000 msec, TE 104 msec, データ数 256×192, 加算回数 2 回, スライス幅 4 mm で, 撮像時間は 2 分 12 秒である。装置は General Electric 社 Signa 1.5 T を使用。A: 正常人, B: 視神経萎縮患者

合には, フラッシュ刺激でもパターン刺激の場合でも潜時の遅延がみられる⁴³⁾。一方, レーベル病に関して Dorfman ら⁴⁴⁾は PVEP を 2 例の患者につき記録した結果, 発病初期 1 か月では潜時は正常であるが, 発病 1 か月を過ぎると振幅の低下とともに潜時の遅延がみられたと報告している。Carroll ら⁴⁵⁾も本症の PVEP を検討し, P100 潜時の遅延は僅かであるが, 振幅の低下は大きいことを報告している。我々は発病 1 か月以内の PVEP が記録可能な症例を検討した結果, 振幅に関して正常被検者ではチェックサイズ(空間周波数) vs 振幅曲線では逆 U 字形をとるのに対して, レーベル病では直線的な傾向を示し, チェックサイズ 10, 20, 40 分のいずれの反応も正常群より有意に低下していた。一方, P100 潜時に関しては 10, 20 分のチェックサイズで有意に潜時の遅延をみた。しかし, 視神経炎の潜時の遅延に比較すると軽度であった。

以上をまとめると, レーベル病発病初期においては, PVEP では振幅の低下と軽度の潜時の遅延がみられるのに対して, FVEP では振幅の低下はみられるが潜時の遅延はみられない。このように同じ VEP でも, パターン刺激とフラッシュ刺激では反応が異なるのは何故

であろうか。Kothe ら⁴⁶⁾は PVEP の潜時に遅延のみられる症例に critical frequency of photic driving(CF-PD)の検査を行い, luminance 刺激の CFPD では反応は正常であることを報告した。また, Nakamura ら⁴⁷⁾は光刺激による閉瞼反応を検討した結果, 視神経炎では遅延を来すが, 本症では正常の反応であったことを報告している。Wakakura ら⁴⁸⁾はレーベル病の対光反応につき検討し, 本症では直接反応は障害されにくいと報告している。対光反射は W 網膜神経節細胞由来であるので, レーベル病では同細胞が選択的に障害を免れると考えられている。したがって, luminance 刺激の FVEP では潜時の遅延はみられず, PVEP では軽度の潜時の遅延がみられると考えられる。

V 画像診断による病態解明

1980 年代に Nikoskelainen ら⁸⁾は急性期のレーベル病の視神経乳頭部周辺の病態を, 蛍光眼底造影により詳細に検討し, 本態は視神経乳頭部拡張性微細血管症による神経線維障害であると提唱し, レーベル病を 'Leber hereditary optic neuroretinopathy' として報告した。図 9 は, 急性期のレーベル病患者の眼底写真(A)と蛍光

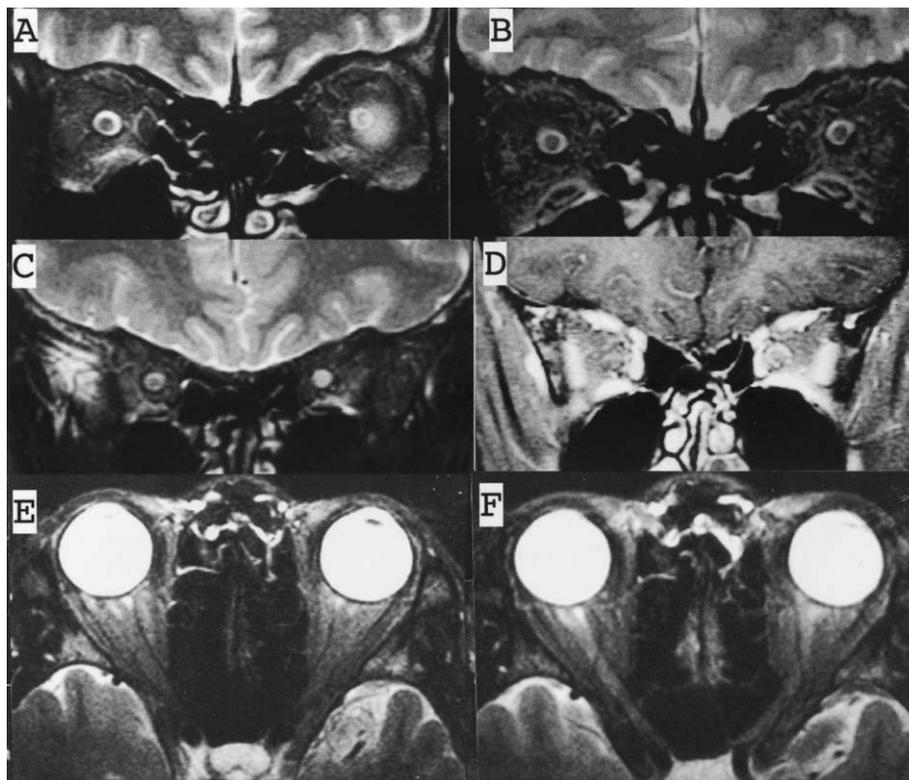


図 11 レーベル病の高速スピエコー法による視神経 MRI (T2 強調画像).

A: レーベル病急性期, B: 正常人, C: 左眼視神経炎患者, D: 左眼視神経炎患者の Gd-DTPA 造影による T1 強調画像 (C の症例), E: レーベル病急性期の水平断画像, F: レーベル病発症 3 か月後の水平断画像 (E の症例)

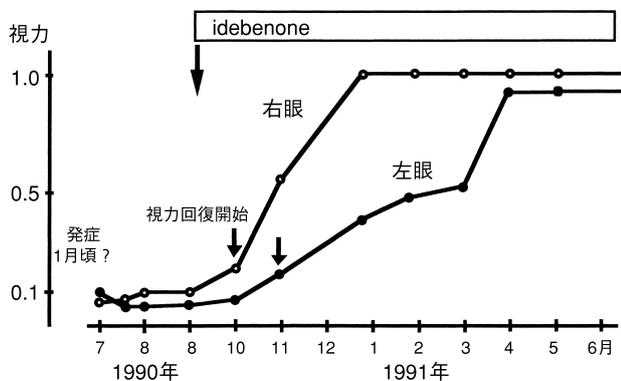


図 12 視力が回復したレーベル病患者の回復経過.

眼底造影写真 (C), および発症後 2 年で視神経萎縮になった状態を示す (B). 蛍光眼底造影で, 乳頭上の表在性毛細血管の著明な拡張がみられる. 通常は, 網膜中心動脈はその口径比が 2:3 で, 静脈が太いが, 急性期には動脈が拡張し, 口径比がほぼ 1:1 となっている. また, 乳頭黄斑領域の動脈の充盈遅延がみられる. 急性期の眼底写真では乳頭に線状 (火焰状) の出血がみられ, Nikoskeleinen らのいう, 循環障害を示唆する所見と思われる. また, 蛍光色素の漏出がみられないことから, 乳頭炎とは鑑別は可能である. そこで, 急性期レーベル病の病変の主体が球後か眼内かを検討するために, 我々

は核磁気共鳴画像 (MRI) による画像診断を検討した.

慶應義塾大学病院では, 1990 年頃 MRI の T2 強調画像は高速スピエコー法および脂肪抑制法の併用により撮像していたが, 当時は T2 強調画像を得るには約 12 分かかっていた. 高速スピエコー法は撮像時間が約 2 分でできるため, 体動による影響がほとんどなく, 視神経が明瞭に描出され, 画期的な検査技術であった⁴⁹⁾⁵⁰⁾. 図 10 A は, 正常人の MRI T2 強調画像である. くも膜下腔と視神経を明瞭に画像でとらえることができる. 図 10 B は, 視神経萎縮の患者で, 萎縮した細い視神経およびその分広がったくも膜下腔が観察される. 図 11 はレーベル病の MRI 所見であるが, T2 強調画像ではレーベル病の急性期 (A, E) は, 正常人 (B) とほとんど所見に変化はない. 中段は左眼の急性期の視神経炎の症例である. T2 強調画像で視神経は高輝度となり (C), ガドリニウムによる T1 強調画像では髄鞘が白く描出され (D), レーベル病とは明らかに異なる所見である. F は E と同じ症例で発症 3 か月後の視神経乳頭の所見である. 乳頭耳側は蒼白となり, 画像では視神経自体の輝度が高くなっていることを示す. この所見は球後の視神経の萎縮の変化を反映しているものと考えられる. これらの所見から, 急性期のレーベル病の病変の主体が眼内であるとはいえないが, 少なくとも球後の病変を支持する所見は得られなかった⁵¹⁾.

表 6 レーベル病の視力回復

薬物非投与群 (自然視力回復例)	発症から視力回復が始まるまでの期間	発症から視力 0.3 までの期間
3460 変異：2/4 眼(50%)	13, 14 か月	46, 48 か月
11778 変異：1/20 眼(5%)	24	48
14484 変異：4/4 眼(100%)	12, 12, 22, 25	17, 19, 26, 37
	17.4±5.9 か月	34.4±13.7
薬物投与群	発症から視力回復が始まるまでの期間	発症から視力 0.3 までの期間
3460 変異：1/2 眼(50%)	13 か月	22 か月
11778 変異：6/22 眼(27%)	8, 9, 10, 12, 14, 22	10, 11, 15, 24, 26, 33
14484 変異：2/4 眼(50%)	6, 6	8, 9
	11.1±4.8*	17.6±9.0**
	* : p=0.03, ** : p=0.01 平均値±標準偏差	

VI 治療の可能性

レーベル病の治療に関しては、薬物療法と手術療法が過去には報告されているが確固たる治療法はない。ミトコンドリアの電子伝達系の CoQ 10 誘導体であるイデベノンを用いた治療にイデベノンを検討した。イデベノンは側鎖の分子量が小さいため脳への移行が良く、脳ミトコンドリアの電子伝達系に作用し、呼吸活性を賦活する。さらに脂質過酸化反応の抑制、フリーラジカルの消去作用を持つ。

症 例：10 歳，男児。

主 訴：両視力低下。

現病歴：1990 年の始め頃から、母親は子供が何となく見えていないのではないかと感じていたが、特に生活上の問題がなかったため、様子を見ていた。5 月の学校検診で視力不良を指摘され、近医を受診したところ、矯正視力は両眼ともに 0.1 で、心因性視力障害が疑われて 7 月に慶應義塾大学病院眼科へ紹介された。

既往歴：特記することなし。

家族歴：母方の叔父 2 人と祖母に視神経萎縮の既往がある。

初診時所見：

視力：右眼=0.06(0.08×+0.5 D○cyl-1.0 D A 180°)，左眼=0.08(0.1×+0.5 D○cyl-1.0 D A 180°)。

前眼部，中間透光体：異常なし。

対光反応：正常。

眼底：両側視神経乳頭はやや耳側が蒼白であったが、視神経乳頭の発赤はなく、乳頭周囲の網膜血管もほぼ正常であった。

遺伝子検査：mtDNA の 11778 番の点突然変異がホモプラスミーで検出された。

経 過：両親から治療についての強い要望があり、イ

表 7 10 代で発症した 11778 変異レーベル病視力予後

症例	性	発症年齢	治療	最低視力	最終視力
1	M	10	+	0.07/0.08	1.0/1.0
2	F	12	-	0.1/0.1	1.0/1.0
3	M	14	+	0.04/0.03	1.0/1.0
4	M	14	-	0.08/指数弁	0.5/0.06
5	M	16	+	0.01/0.01	1.0/1.0
6	M	17	+	0.07/0.06	0.3/0.2
7	M	19	+	手動弁/0.07	1.0/0.9
8	M	中学生?	-	?	0.8/1.0
9	M	14	-	0.03/0.02	0.03/0.04
10	M	14	-	0.01/0.01	0.01/0.01
11	M	14	-	手動弁/0.02	手動弁/0.02
12	M	15	-	0.02/0.02	0.02/0.02
13	M	15	-	0.01/0.06	0.01/0.06
14	M	16	-	0.01/0.01	0.01/0.01
15	M	17	+	0.04/0.03	0.04/0.04

ンフォームド・コンセントを得た後、9 月から CoQ 10 誘導体であるイデベノンを 1 日 3 錠投与した。右眼は 1 か月後、左眼は 2 か月後から視力回復が始まり、両眼とも 1.0 まで回復した(図 12)⁵³⁾。

本症例では、イデベノン投与からの視力改善までの期間が短かったため、イデベノンはレーベル病の治療に有効ではないかと考え、1992 年にその結果を報告⁵¹⁾するとともにレーベル病に対してイデベノンの投与を試みた。また、全例ではないがイソプロピルウノプロストン(レスキュラ[®])を、眼圧下降と乳頭部での循環改善を期待して使用した。その他、酵素複合体 II の補酵素であるビタミン B₂(ハイボン[®]：60 mg/日)およびチトクロム C に関与し抗酸化作用があるビタミン C(ハイシー[®]：750 mg/日)も併用した。これらの薬物の効果を検討するため、自然経過もしくは急性期にステロイドを投与された患者群を非投与群とし、薬物投与群は発症から 6 か月以内の症例とした。以下の 3 項目につき検討した。① 視力が 0.3 以上に回復した眼数、② 発症から視力回復が始まるまでの期間、③ 発症から 0.3 まで回復するまでの期間である。

表 6 は 3460 変異、11778 変異および 14484 変異患者における視力回復率および視力回復までの期間を示す。各変異において視力回復率は、薬物投与群と自然視力回復例とで統計的には有意差はなかった。11778 変異では、薬物投与群で 27% と自然回復群の 5% より高かったが、有意差がなかったのは症例数が少なかったためと思われる。したがって、これらの薬物が視力回復率を助長する効果については現在のところは不明である。しかしながら、発症から視力回復するまでの期間は、薬物投与群の方が有意に早かったことを考えると、自然回復する傾向にある患者においては、それを助長して視力回復の期間を短くする可能性が考えられた⁵⁴⁾。

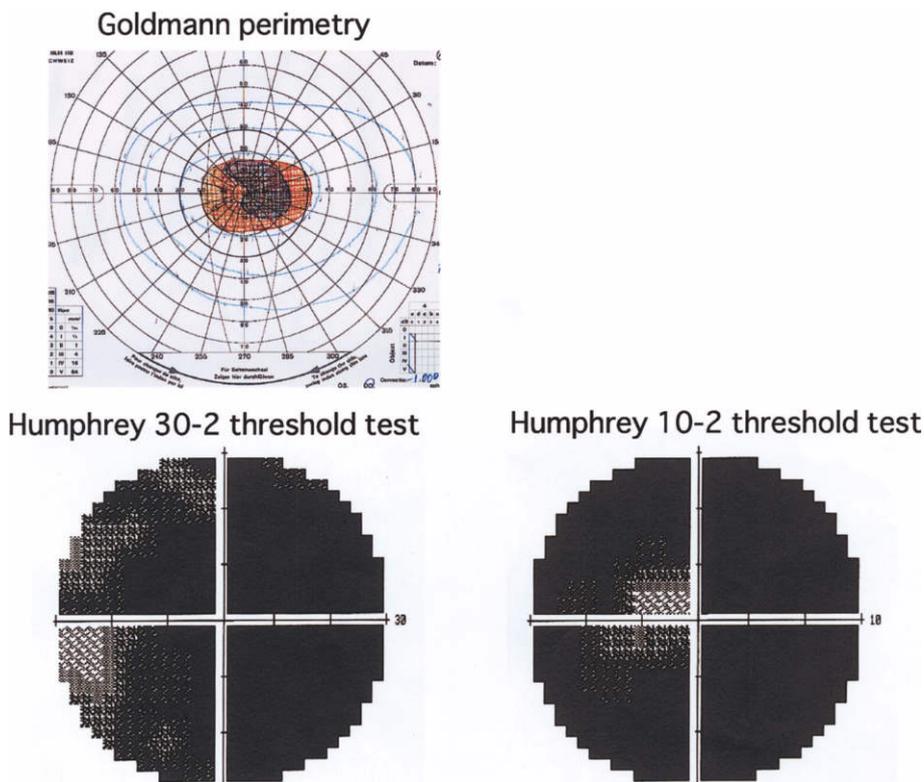


図 13 レーベル病視力回復症例の視野所見(同一症例).
Humphrey 視野検査 10-2 で fenestrated central scotoma が検出される.

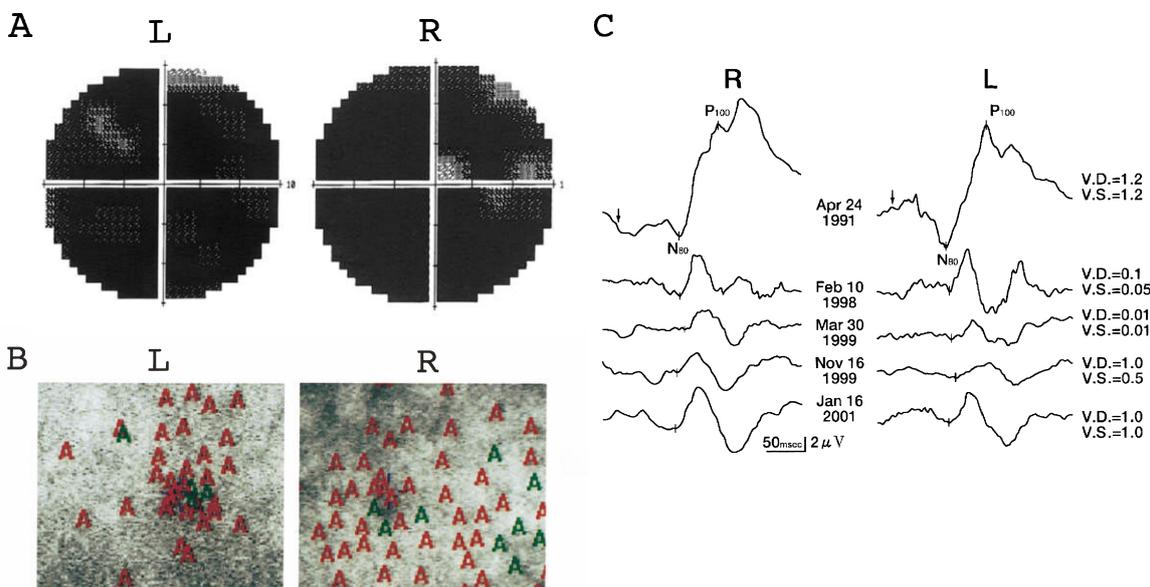


図 14 レーベル病視力回復症例の視野所見(A), scanning laser ophthalmoscope(SLO) microperimetry (B)および視覚誘発電位(C)

(文献 56 より引用)

これまで、10代のレーベル病の患者では3460変異、11778変異および14484変異とも視力が回復しやすいと報告されている。そこで、11778変異を持つ10代発症のレーベル病の患者の視機能予後と視力回復後の視機能を検討した。当科に通院した10代のレーベル病の患者15例の最終視力を表7に示す。症例1~8までが少なく

とも片眼の視力が0.3以上に回復した例で、症例9~15までが両眼とも最終視力が0.1以下の症例である。治療+とは先に述べた、イデベノンとビタミン剤投与の症例である。15例中8例(53%)で、少なくとも片眼が0.3以上に視力が回復した。視力が回復した8例中、薬物治療例は5例であった。一方、薬物治療例は6例に行われ、

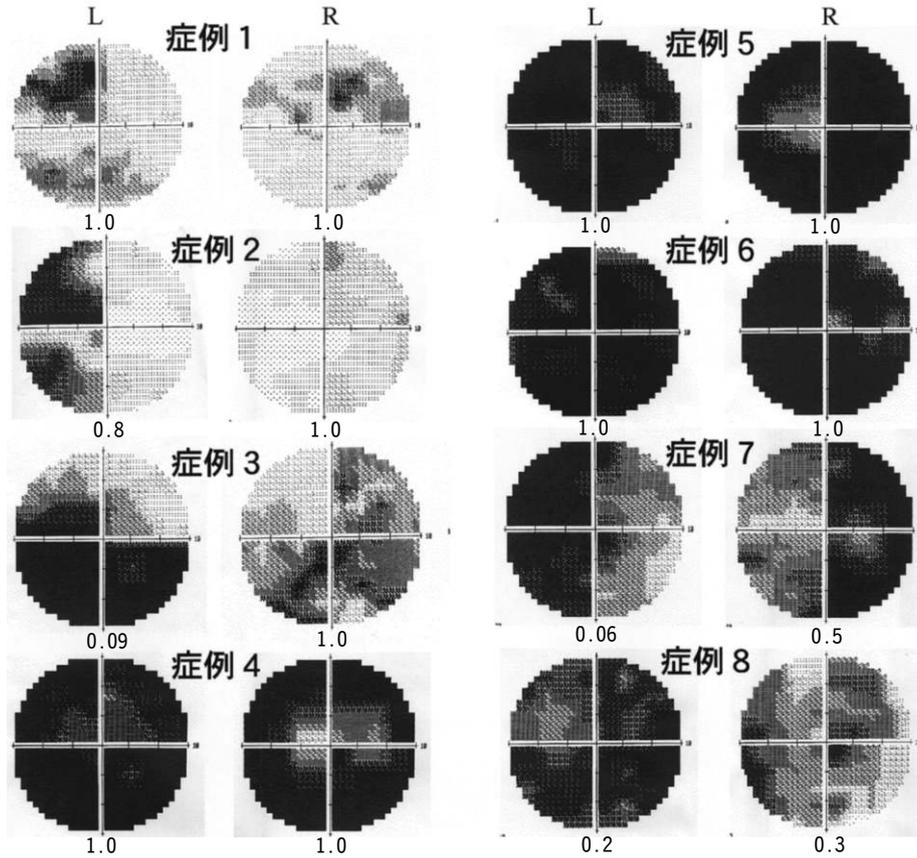


図 15 レーベル病視力回復 8 症例の視野所見。

そのうち 5 例で視力が回復した。11778 変異に関して、我々の結果のように 50% の視力回復率という報告はされていないが、これまでに若年発症患者では自然視力回復傾向が強いとされ⁵⁵⁾、したがって 10 代ではこれらの薬物治療が自然視力回復傾向を助長している可能性を示唆する。現在、イデベノンとは本邦においては販売中止となっているが、イタリアとアルゼンチンでは入手可能である。

VII 視力回復過程の視機能評価

視力が回復したレーベル病では、どのように視機能が回復して行くのかを検討した。図 13 は、右眼の視力が 1.0 まで回復した 15 歳男子の Goldmann 視野検査および Humphrey 静的視野検査(30-2 プログラムと 10-2 プログラム)の結果である。Goldmann 視野検査では中心部は比較暗点(赤)であるが、マリオット盲点につながる傍中心絶対暗点(青)が存在する。10-2 プログラムでは中心の鼻側に感度の良い領域が検出されているが、30-2 では検出されていない。したがって、ごく狭い限られた部分で、感度が回復していることを示している。このような中心暗点は fenestrated central scotoma⁵⁵⁾と呼ばれている。すなわち、中心暗点の中の一部に感度の良い領域がある状態である。

図 14 A は、発症時 16 歳の男子で、両眼とも 1.0 ま

で視力回復のみられた 18 歳の症例の Humphrey 静的視野検査 10-2 プログラムの結果である⁵⁶⁾。右眼は、中心から耳側に感度の良い領域が僅かに検出されるが、左側は感度の良い領域は検出されない。これは、固視の問題があると考えられた。したがって、我々は眼底を観察しながら直接網膜を刺激できる scanning laser ophthalmoscope(SLO)microperimetry で、中心部の感度を測定した。赤が 0 dB の刺激光で反応しなかった部位、緑が反応した部位を表す(図 14 B)。左眼は、黄斑部の外側で感度の良い部分が数か所検出された。この結果は、ごく限局された部分で感度が改善されたことを示している。右眼も限局性に黄斑部の外下方で検出され、これは Humphrey 静的視野検査結果と同じであった。視力が 1.0 まで回復した症例でも、FVEP は回復しない(図 14 C)⁵⁶⁾。このことは、視力改善が fenestrated central scotoma であることと一致している。

視力が回復した 8 例の、Humphrey 静的視野検査 10-2 プログラムの結果を示す(図 15)。視野の下の数字は視力である。各 8 例をみると、中心より鼻側の方が、耳側よりも感度が良いと思われる。また、レーベル病の視力回復では、いわゆる fenestrated central scotoma が特徴である。すなわち、中心暗点の中の一部に感度の良い領域が出現することにより視力が回復する状態である。視力が良いか悪いかは、中心部全体の感度の改善より

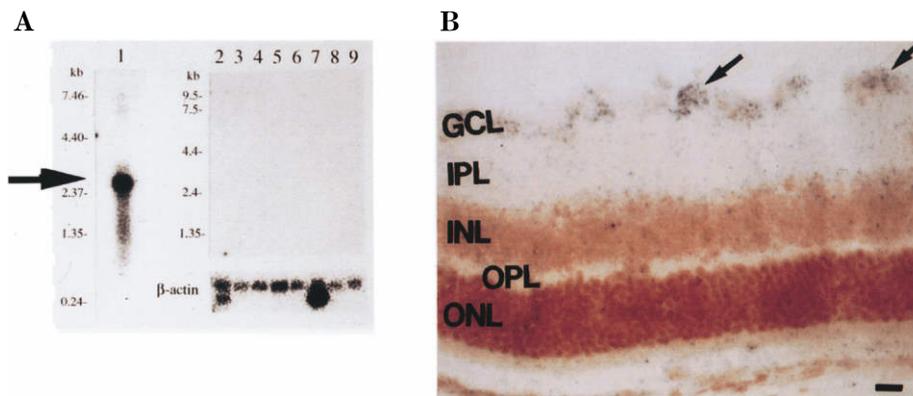


図 16 Retina-specific amine oxidase (RAO) の発現。

A:ノーザンブロット法。1:網膜 2:心臓 3:脳 4:胎盤 5:肺 6:肝臓 7:骨格筋 8:腎臓 9:脾臓。 B: マウス網膜における in site hybridization 法。 GCL: ganglion cell layer, バーは 10 μm

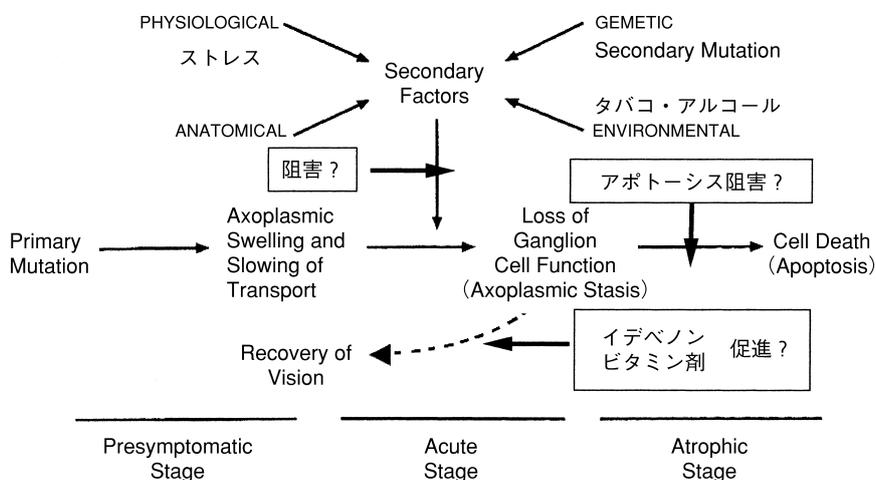


図 17 レーベル病の各ステージにおける視神経障害の仮説。

(Howell N, J Bioenergetics and Biomembranes 29: 165-173, 1997 より改変)

も、ごく中心部の感度の良い領域の存在の有無によることわかる。中心 10 度以内の視野では、中心部から鼻側の方が耳側より感度が高い。

VIII 患者ならびに家族への対応

レーベル病は比較的若い人に発症することから、患者ならびにその家族への対応に苦慮することがある。我々が経験した症例につき述べる。

症例: 18 歳, 男子⁵⁷⁾。

主訴: 両眼視力低下。

現病歴: 1991 年秋頃から両眼の急速な視力低下を自覚し, 某大学病院を受診し, 心因性視力障害の疑いで心療内科を紹介された。同内科では軽度のうつ状態との診断で治療を試みたが, 視力は改善せず, 近医の眼科で紹介された。同眼科で視神経萎縮または弱視が疑われ, 当院に精査目的で紹介され受診した。

既往歴: 左眼不同視弱視があり, 弱視訓練で 0.5 まで視力は改善した。

家族歴: 特記すべきことなし。

現症ならびに経過:

視力: 右眼 0.04 (矯正不能), 左眼 0.01 (矯正不能)。

視野: 両眼の盲中心暗点。

前眼部・中間透光体: 異常なし。

眼底: 右眼乳頭耳側蒼白, 左眼視神経萎縮。

以上の所見からレーベル病を疑い, 遺伝子診断を行ったところ mtDNA 11778 変異が検出され, 診断確定と診断名の告知を患者と母親に行った。患者は診断名の告知後ショックを受け, 悲嘆反応を起こした。本人は「大学に進学しエンジニアとしての将来の夢がたたれ, もう僕の人生はだめになってしまった。死にたい。」といい, 自宅に引きこもり, 家族にはいっさい話をせず, 母親に対しては攻撃的で, 罵声, 暴力を振るうようになった。母親は「今まで母親のいうことをよく聞く手の掛からない子供であった。昨年秋頃までは熱心に受験勉強をしていたのに私のためにこの子の一生を台無しにしてしまった。申し訳ない。」と, 母親も精神的ショックが大きく,

自分を責め罪業感で悲嘆にくれ、うろたえているといった状態であった。また、本来頼りになるべき父親は精神的ショックを受け、うつ状態になり精神科に通院するような状態であった。

本症例の問題点を整理すると、① 急激な視力低下による病的悲嘆、② 自殺企図、③ 暴力的行動、④ 母系遺伝による家族プロセスの変調、などがあげられる。そこで、本症例における対策を立てた。すなわち、医師、看護婦、ソーシャルケースワーカーから成るチーム作りと役割分担である。病名告知後2か月間、悲嘆反応が続き家庭内の関係も破綻状態であった。その後3か月間は軽度のうつ状態が続き、視覚喪失の現実を受け入れられないで、自宅にこもりがちであった。そして、告知後5か月経過しケースワーカーのカウンセリングに応じるようになり、リハビリにも前向きとなった。告知10か月後、拡大ワープロの練習をするようになり、その後約2年間訓練学校や職業訓練所に通い、現在はコンピュータ関係の会社で仕事を続けている。この症例のように、本症は比較的若い男性に発症すること、母系遺伝を示すことなどから、その対応が問題となる。病的悲嘆、自殺企図、母親に対する暴力的行為、両親の不仲、離婚など家族プロセスの変調など問題点が多く起こる可能性がある。医師、看護婦、ケースワーカーなど役割分担を決めて患者ならびにその家族を含めて、暖かく見守り、リハビリに向かうようにすることが我々医療に携わる者の務めではないかと思われる。

IX 遺伝子治療への挑戦

さて本症は今まで述べてきたように、画期的な治療法は残念ながらまだない。我々は将来に向けてこの疾患の治療に新たな挑戦を始めた。レーベル病の病態に関しては、急性期の病理所見はなく、視神経が障害される過程は不明である。Howell⁵⁸⁾は次のような仮説を提唱している。すなわち、primary mutationの存在により視神経線維がsubclinicalに障害され、さらに環境因子など二次的な障害⁵⁹⁾⁶⁰⁾が加わると、レーベル病が発症する。一部の症例では、視力がある程度回復するが、多くはアポトーシスにより神経細胞死となり、視神経萎縮となる。レーベル病においてもアポトーシスによる神経細胞死が考えられている。したがって、一つの治療法として、急性期に神経節細胞にアポトーシス阻害因子を導入することができれば、アポトーシスの進行を止めることができる可能性がある。

我々眼科学教室では、遺伝性眼疾患の病態解明のために1994年から網膜で特異的または優位に発現している遺伝子のクローニングを開始した。その結果、myocilin⁶¹⁾、immunoglobulin superfamily containing leucine-rich repeat (ISLAR)⁶²⁾、およびretina-specific amine oxidase (RAO)⁶³⁾の3つの遺伝子を新たにクローニ

ングした。3番目の網膜特異的アミノキシダーゼ遺伝子(RAO)は、網膜神経節細胞に特異的に発現している遺伝子である⁶⁴⁾。図16Aは、RAO遺伝子の幾つかの組織での発現をノーザンブロット法で調べた結果であるが、網膜だけに発現がみられる。図16Bは、網膜での*in situ* hybridizationでメッセンジャーRNAの発現をみたものであるが、網膜神経節細胞にその発現がみられる。現在、このRAOのプロモーターを利用して、網膜神経節細胞だけに目的の遺伝子を導入するためのベクターを開発している。当教室では、もしこれが成功すれば、網膜神経節細胞のアポトーシスを抑制する遺伝子が導入でき、本症の治療が可能と考えられる。

X 結 語

この10年にわたるレーベル病の臨床研究を通して、我々は種々なことを患者さんから学んだ。臨床医にとって最も重要なことは、難治性疾患の患者さんの診察とともに、十分な心のケアを行いながら、暖かく見守り、注意深く患者さんの臨床像を観察し、さらに常にその時代の先端技術、先端機器を導入して、病態解明、治療の開発という難病に立ち向かう姿勢ではないだろうか。しかし、これらは、患者さんの協力、信頼関係がなければできない。レーベル病は難治性の疾患である。21世紀はポストゲノムシーケンスの時代であるが、分子レベル、蛋白質レベルでの病態解明がすすめば、新たな治療法、予防法が開発されることが期待される。これまでの臨床研究はすべてその患者さんから、長い時間かけて教えられたことであり、これらの患者さんに感謝の意を表したい。

本研究は以下に記述する施設と多くの学外の先生方にご協力を賜った。ここに心より感謝を御礼を申し上げる。

協力施設：鹿児島大学、北里大学、九州大学、神戸大学、東京医科歯科大学、東海大学、東京歯科大学市川総合病院、順天堂大学、産業医科大学、福岡大学、北海道大学、静岡赤十字病院

研究協力者：金井 淳教授(順天堂大)、堀田喜裕教授(浜松医大)、大庭紀雄教授、伊佐敷靖助教授(鹿児島大)、清澤源弘助教授(東京医歯大)、若倉雅登(北里大)、井上眼科病院)、気賀沢一輝助教授(東海大)、秋谷 忍教授、周 正喜先生(産業医大)、中村 誠先生(神戸大)

稿を閉じるに当たり、多くの教室員、また慶應義塾大学医学部分子生物学教室、放射線診断部の先生方の多大なご協力を得た。ここに感謝するとともに、特に本研究の中心的役割を果たした真島行彦助教授に深謝する。

文 献

- 1) Leber TH: Ueber hereditare und congenital angelegte Shenervenleiden. Graefes Arch Ophthalmol 17: 249—291, 1871.

- 2) **von Graefe A** : Ein ungewohnlicher Fall von hereditare Amaurose. Graefes Arch Ophthalmol 4 : 266—268, 1858.
- 3) **Nettleship E** : A case of family optic neuritis (Leber's Disease) in which perfect recovery of sight took place. Trans Ophthalmol Soc U K 23 : 108—112, 1903.
- 4) **Imai Y, Moriwaki D** : A possible case of cytoplasmic inheritance in man, a critique of Leber's disease. J Genet 33 : 163—167, 1936.
- 5) **Smith LJ, Hoyt WF, Susac JO** : Ocular fundus in acute Leber optic neuropathy. Arch Ophthalmol 90 : 349—354, 1973.
- 6) **Nikoskelainen E, Hoyt WF, Nummelin K** : Ophthalmoscopic findings in Leber's hereditary optic neuropathy : I. Fundus findings in asymptomatic family members. Arch Ophthalmol 100 : 1597—1602, 1982.
- 7) **Nikoskelainen E, Hoyt WF, Nummelin K** : Ophthalmoscopic findings in Leber's hereditary optic neuropathy : II. The fundus findings in the affected family members. Arch Ophthalmol 101 : 1059—1068, 1983.
- 8) **Nikoskelainen E, Hoyt WF, Nummelin K, Schatz H** : Fundus findings in Leber's hereditary optic neuroretinopathy : III. Fluorescein angiographic studies. Arch Ophthalmol 102 : 981—989, 1984.
- 9) **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.
- 10) **井街 譲** : レーベル氏病. 日眼会誌 77 : 1658—1685, 1973.
- 11) **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 optic neuropathy)におけるDNA診断. 日眼会誌 94 : 683—687, 1990.
- 12) **Hiida Y, Mashima Y, Oguchi Y, Uemura Y, Kudoh J, Sakai K, et al** : Mitochondrial DNA analysis of Leber's hereditary optic neuropathy. Jpn J Ophthalmol 35 : 102—106, 1991.
- 13) **山田恵子, 真島行彦, 緋田芳樹, 小口芳久** : 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. 日眼会誌 105 : 608—613, 2001.
- 14) **Houponen K, Vilkki J, Aula P, Nikoskelainen EK, Savontaus ML** : A new mtDNA mutation associated with Leber hereditary optic neuroretinopathy. Am J Hum Genet 48 : 1147—1153, 1991.
- 15) **Johns DR, Neufeld MJ, Park RD** : An ND-6 mitochondrial DNA mutation associated with Leber hereditary optic neuropathy. Biochem Biophys Res Commun 187 : 1551—1557, 1992.
- 16) **Harding AE, Sweeney MG, Miller DH, Mumford CJ, Keller-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.
- 17) **Flanigan KM, Johns DR** : Association of the 11778 mitochondrial DNA mutation and demyelinating disease. Neurology 43 : 2720—2722, 1993.
- 18) **坂本英久, 西岡木綿子, 山本正洋, 猪俣 猛, 水島 明, 真島行彦** : レーベル病と多発性硬化症が合併した1例. 臨眼 53 : 167—171, 1999.
- 19) **Brown MD, Wallace DC** : Spectrum of mitochondrial DNA mutations in Leber's hereditary optic neuropathy. Clin Neurosci 2, 138—145, 1994.
- 20) **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.
- 21) **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.
- 22) **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.
- 23) **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.
- 24) **Johns DR, Berman J** : Alternative, simultaneous complex I mitochondrial DNA mutations in Leber's hereditary optic neuropathy. Biochem Biophys Res Commun 174 : 1324—1330, 1991.
- 25) **Brown MD, Sun F, Wallace DC** : Clustering of Caucasian Leber hereditary optic neuropathy patients containing the 11778 or 14484 mutations on an mtDNA lineage. Am J Hum Genet 60 : 381—387, 1997.
- 26) **Torroni A, Petrozzi M, D'Urbano L, Sellitto D, Zeviani M, Carrara F, et al** : Haplotype and phylogenetic analyses suggest that one European-specific mtDNA background plays a role in the expression of Leber hereditary optic neuropathy by increasing the penetrance of primary mutations 11778 and 14484. Am J Hum Genet 60 : 1107—1121, 1997.
- 27) **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.
- 28) **Riordan-Eva P, Sanders MD, Govan GG, Sweeney MG, Da Costa J, Harding AE** : The clinical features of Leber's hereditary optic neu-

- ropany defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. *Brain* 118 : 319—337, 1995.
- 29) 宮下公男, 真島行彦, 氣賀沢一輝, 藤野 貞 : 急性期にレーベル病の眼底を呈し正常視力に回復した 1 例. *神経眼科* 5 : 197—200, 1988.
 - 30) 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.
 - 31) 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.
 - 32) Mashima Y, Hiida Y, Oguchi Y, Kudoh J, Shimizu N : DNA diagnosis of Leber's hereditary optic neuropathy using dried blood specimens. *Am J Ophthalmol* 116 : 773—774, 1993.
 - 33) Mashima Y, Saga M, Hiida Y, Oguchi Y, Wakakura M, Kudoh J, Shimizu N : Quantitative determination of heteroplasmy in Leber's hereditary optic neuropathy by single-strand conformation polymorphism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36 : 1714—1720, 1995.
 - 34) Mashima Y, Saga M, Hiida Y, Oguchi Y, Kudoh J, Shimizu N : Risk of false-positive DNA diagnosis of Leber's hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 119 : 245—246, 1995.
 - 35) 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.
 - 36) Dorfman LJ, Nikoskelainen E, Rosenthal AR, Sogg RL : Visual evoked potentials in Leber's hereditary optic neuropathy. *Ann Neurol* 1 : 565—568, 1977.
 - 37) Carroll WM, Mastaglia FL : Leber's optic neuropathy : A clinical and visual evoked potential study of affected and asymptomatic members of a six generation family. *Brain* 102 : 559—580, 1979.
 - 38) Mashima Y, Imamura Y, Oguchi Y : Dissociation of damage to spatial and luminance channels in early Leber's hereditary optic neuropathy manifested by visual evoked potential. *Eye* 11 : 707—712, 1997.
 - 39) Mashima Y, Matsuhashi M, Oguchi Y : Simultaneous recording of visual evoked potentials and electroretinograms in patients with unilateral opaque media. *Acta Ophthalmol* 66 : 47—53, 1988.
 - 40) 真島行彦, 氣賀沢一輝, 小口芳久, 藤野 貞 : Leber's optic neuropathy—電気生理学的検討—. *眼紀* 38 : 1046—1053, 1987.
 - 41) Halliday M, McDonald WI, Mushin J : Delayed visual evoked responses in optic neuritis. *Lancet* 1 : 982—985, 1972.
 - 42) Riemslag FCC, Spekrijse H, van Bwalbeek H : Pattern reversal and appearance-disappearance responses in MS patients. *Doc Ophthalmol Proceedings Series* 27 : 215—222, 1981.
 - 43) Oguchi Y : The VEP in optic neuritis. *Jpn J Ophthalmol. Proc of the 16th ISCEV* : 299—305, 1979.
 - 44) Dorfman LJ, Nikoskelainen E, Rosenthal AR, Sogg RL : Visual evoked potentials in Leber's hereditary optic neuropathy. *Ann Neurol* 1 : 565—568, 1977.
 - 45) Carroll WM, Mastaglia FL : Leber's optic neuropathy : A clinical and visual evoked potential study of affected and asymptomatic members of a six generation family. *Brain* 102 : 559—580, 1979.
 - 46) Kothe AC, Lovasik JV, Pace R, Hrynychak PK, Flanagan JG : Visual and neural function in Leber's optic neuropathy. *Optom Vis Sci* 67 : 138—147, 1990.
 - 47) Nakamura M, Sekiya Y, Yamamoto M : Preservation of photic blink reflex in Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37 : 36—43, 1996.
 - 48) Wakakura M, Yokoe J : Evidence for preserved direct pupillary light response in Leber's hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 79 : 442—446, 1995.
 - 49) Imamura Y, Mashima Y, Oshitari K, Oguchi Y, Momoshima S, Shiga H : Detection of dilated subarachnoid space around the optic nerve in patients with papilledema using T2-weighted fast spin-echo imaging. *J Neurology Neurosurg Psychi* 60 : 108—109, 1996.
 - 50) Mashima Y, Oshitari K, Imamura Y, Momoshima S, Shiga H, Oguchi Y : High-resolution magnetic resonance imaging of the intraorbital optic nerve and subarachnoid space in patients with papilledema and optic atrophy. *Arch Ophthalmol* 114 : 1197—1203, 1996.
 - 51) Mashima Y, Oshitari K, Imamura Y, Momoshima S, Shiga H, Oguchi Y : Orbital high resolution magnetic resonance imaging with fast spin echo in the acute stage of Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurology Neurosurg Psychi* 64 : 124—127, 1998.
 - 52) Mashima Y, Hiida Y, Oguchi Y : Remission of Leber's hereditary optic neuropathy with idebenone. *Lancet* 340 : 368—369, 1992.
 - 53) Mashima Y, Hiida Y, Oguchi Y : Lack of differences among mitochondrial DNA in family members with Leber's hereditary optic neuropathy and differing visual outcomes. *J Neuro-Ophthalmol* 15 : 15—19, 1995.
 - 54) Mashima Y, Kigawasa K, Wakakura M, Oguchi

- Y : Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy ? *J Neuro-ophthalmol* 20 : 166—170, 2000.
- 55) **Stone EM, Newman NJ, Miller NR, Johns DR, Lott MT, Wallace DC** : Visual recovery in patients with Leber's hereditary optic neuropathy and the 11778 mutation. *J Clin Neuro-ophthalmol* 12 : 10—14, 1992.
- 56) **Mashima Y, Sato EA, Oguchi Y** : Detection of fenestrated central scotoma by scanning laser ophthalmoscope microperimetry in a patient with Leber's hereditary optic neuropathy after visual recovery. *Neuro-ophthalmol* in press
- 57) **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.
- 58) **Howell N. Leber hereditary optic neuropathy** : respiratory chain dysfunction and degeneration of the optic nerve. *Vision Res* 38 : 1495—504, 1998.
- 59) **吉野真未, 真島行彦, 小口芳久, 藤原隆明** : 頭部外傷により意識消失をきたした患者に発症したレーベル視神経症の 1 例. *眼科* 38 : 1101—1105, 1996.
- 60) **Mashima Y, Saga M, Hiida Y, Imamura Y, Kudoh J, Shimizu N** : Novel mutation in RP 2 gene in two brothers with X-linked retinitis pigmentosa and mtDNA mutation of Leber hereditary optic neuropathy who showed marked differences in clinical severity. *Am J Ophthalmol* 130 : 357—359, 2000.
- 61) **Kubota R, Noda S, Wang Y, Minoshima S, Asakawa S, Kudoh J, et al** : A novel myosin-like protein (myocilin) expressed in the connecting cilium of the photoreceptor : Molecular cloning, tissue expression, and chromosomal mapping. *Genomics* 41 : 360—369, 1997.
- 62) **Nagasawa A, Kubota R, Imamura Y, Nagamine K, Wang Y, Asakawa S, et al** : Cloning of the cDNA for a new member of the immunoglobulin superfamily (ISLR) containing leucine-rich repeat (LRP). *Genomics* 44 : 273—279, 1997.
- 63) **Imamura Y, Kubota R, Wang Y, Asakawa S, Kudoh J, Mashima Y, et al** : Human retina-specific amine oxidase (RAO) : cDNA cloning, tissue expression and chromosome mapping. *Genomics* 40 : 277—283, 1997
- 64) **Imamura Y, Noda S, Mashima Y, Kudoh J, Oguchi Y, Shimizu N** : Human retina-specific amine oxidase : Genomic structure of the gene (AOC 2), alternatively spliced variant, and mRNA expression in retina. *Genomics* 51 : 293—298, 1998.
-