

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

堀田 喜裕¹⁾, 藤木 慶子¹⁾, 早川むつ子¹⁾, 中島 章¹⁾, 金井 淳¹⁾, 真島 行彦²⁾
 緋田 芳樹²⁾, 篠田 啓²⁾, 山田 恵子²⁾, 小口 芳久²⁾, 石田みさ子³⁾, 築島 謙次³⁾
 若倉 雅登⁴⁾, 石川 哲⁴⁾, 中村 誠⁵⁾, 坂井 譲⁵⁾, 山本 節⁵⁾, 林 公子⁶⁾
 三谷 一三⁶⁾, 宮崎 茂雄⁶⁾, 下奥 仁⁶⁾, 井街 譲⁶⁾, 国吉 直美⁷⁾, 長瀧 重智⁷⁾
 伊佐敷 靖⁸⁾, 大庭 紀雄⁸⁾

¹⁾順天堂大学医学部眼科教室, ²⁾慶應義塾大学医学部眼科学教室

³⁾国立リハビリテーションセンター眼科, ⁴⁾北里大学医学部眼科学教室

⁵⁾神戸大学医学部眼科学教室, ⁶⁾兵庫医科大学眼科学教室

⁷⁾琉球大学医学部眼科学教室, ⁸⁾鹿児島大学医学部眼科学教室

要 約

ミトコンドリア遺伝子(mtDNA)の11778番のGからAへの変異をもつ日本人のレーベル病について調査した。全国の大学にアンケート調査を依頼し、64施設から回答を得た。mtDNAの11778番塩基対の異常が確認された79家系89例の患者を対象にその臨床像について検討した。89例中男性が82人(92.1%)、発症時年齢は7~59歳(平均23.4歳)、幼児期に1眼が感染症で失明した1例を除く全例が両眼の発症であった。左右の発症の間隔は最長17か月(平均2.5か月)で、左右同時から6か月以内が91.3%を占めた。視力は177眼中0.1以下が152眼(85.9%)で、0.6以上に回復したのはわずかに6眼であった。視力低下は0(ほとんど瞬時に視力低下が

終了)から48か月続き、平均6.2か月であった。中心視野の異常は168眼中162眼(96.4%)で、経過中、視神経乳頭浮腫、視神経乳頭の発赤、網膜毛細血管瘤、網膜血管の蛇行などの異常所見を全く認めない症例は22.8%を占めた。ステロイドを使用した症例は85例中45例(52.9%)で、投与後に視力が回復した症例はわずかに2例(4.4%)であった。全身合併症はまれであるが、不整脈、神経、筋肉の障害を認めた。(日眼会誌 99: 721-727, 1995)

キーワード: レーベル病, ミトコンドリアDNA, 11778番点突然変異, 多施設調査, 臨床像

Clinical Features of Japanese Leber's Hereditary Optic Neuropathy with 11778 Mutation of the Mitochondrial DNA

Yoshihiro Hotta¹⁾, Keiko Fujiki¹⁾, Mutsuko Hayakawa¹⁾, Akira Nakajima¹⁾,
 Atsushi Kanai¹⁾, Yukihiko Mashima²⁾, Yoshiki Hiida²⁾, Kei Shinoda²⁾,
 Keiko Yamada²⁾, Yoshihisa Oguchi²⁾, Misako Ishida³⁾, Kenji Yanashima³⁾,
 Masato Wakakura⁴⁾, Satoshi Ishikawa⁴⁾, Makoto Nakamura⁵⁾, Joe Sakai⁵⁾,
 Misao Yamamoto⁵⁾, Tomoko Hayashi⁶⁾, Ichizou Mitani⁶⁾, Shigeo Miyazaki⁶⁾,
 Masashi Shimo-oku⁶⁾, Jo Imachi⁶⁾, Naomi Kuniyoshi⁷⁾, Shigetoshi Nagataki⁷⁾,
 Yasushi Isashiki⁸⁾ and Norio Ohba⁸⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, School of Medicine, Keio University

³⁾Department of Ophthalmology, National Rehabilitation Center for Disabled

⁴⁾Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University

⁵⁾Department of Ophthalmology, Kobe University School of Medicine

⁶⁾Department of Ophthalmology, Hyogo College of Medicine

⁷⁾Department of Ophthalmology, University of Ryukyus Faculty of Medicine

⁸⁾Department of Ophthalmology, Kagoshima University Faculty of Medicine

別刷請求先: 113 東京都文京区本郷3-1-3 順天堂大学医学部眼科学教室 堀田 喜裕

(平成6年8月29日受付, 平成7年1月17日改訂受理)

Reprint requests to: Yoshihiro Hotta, M.D. Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine, 3-1-3 Hongo Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

(Received August 29, 1994 and accepted in revised form January 17, 1995)

Abstract

We investigated Japanese Leber's hereditary optic neuropathy with A to G transition of nucleotide position (nt) 11778 of the mitochondria DNA (mtDNA). Genetic and clinical data of 89 cases (79 families) were obtained from 64 Japanese institutes. The male-to-female ratio in the affected was 82:7 (92.1% male). The age at onset of visual loss ranged from 7 to 59 years (mean 23.4 years). All cases were bilateral except for one blind eye which had suffered from the ocular infection in childhood. Onset interval between the two eyes ranged from simultaneous to 17 months (mean 2.5 months) and was under 6 months in 91.3% of the cases. Visual acuity was 20/200 or worse in 152 out of 177 eyes (85.9%) and over 20/40 in only 6 eyes. Progression of visual loss ranged

from 0 to 48 months (mean 6.2 months). Central visual field abnormality was observed in 162 out of 168 eyes (96.4%). Nonsuspect fundus at the ophthalmoscopic examination was seen in 22.8% of the cases. A Corticosteroid was given in 45 out of 85 cases (52.9%), but visual acuity was improved in only 2 cases (4.4%). Arrhythmia, and neurological and muscular abnormalities were observed as rare general complications. (J Jpn Ophthalmol Soc 99:721-727, 1995)

Key words: Leber's hereditary optic neuropathy, Mitochondrial DNA, 11778 mutation, Multi-institutional trial, Clinical feature

I 緒 言

1989年, Wallaceら¹⁾によってレーベル病 (leber's hereditary optic neuropathy) とミトコンドリア DNA (mtDNA) の nucleotide position (nt) 11778 番塩基対の変異 (以下, 11778 番変異) が報告され, レーベル病におけるこの塩基対が注目された。そして, レーベル病に 11778 番変異が合併する頻度は民族によって差があるが²⁾⁻⁶⁾, 本邦では 8~9 割に 11778 番変異が認められる⁷⁾⁸⁾。アメリカ人における 11778 番変異²⁾, 3460 番塩基対変異 (以下, 3460 番変異)⁹⁾, 14484 番塩基対変異 (以下, 14484 番変異)¹⁰⁾, 15257 番塩基対変異 (以下, 15257 番変異)¹¹⁾のそれぞれをもつレーベル病の臨床像についてはすでに報告があるが, 本邦における報告¹²⁾¹³⁾はまだ少ない。本邦に多い 11778 番変異については, 一般の関心も高まり, 本邦でも症例報告¹⁴⁾⁻²²⁾も増えてきたので, 11778 番変異をもつレーベル病について全国調査を行い, 臨床

像を明らかにした。

II 方 法

すでに報告²³⁾したように, 全国の医学部のある大学にアンケート調査を依頼した。症例の生年月日と, イニシアルとの記載を求め, できるだけ症例の重なりのないように留意した。64 施設から回答をいただき, mtDNA の 11778 番変異が確認された 79 家系 89 例の患者を対象とした。以上の対象について, 性差, 発症年齢, 発症眼, 視力, その他の臨床像の各項目を調査した。また, アメリカ人における 11778 番変異をもつレーベル病の報告²⁾と比較した。

III 結 果

1. 性 差

89 例中, 男性が 82 例 (92.1%), 女性が 7 例 (7.9%) と, 圧倒的に男性が多かった。

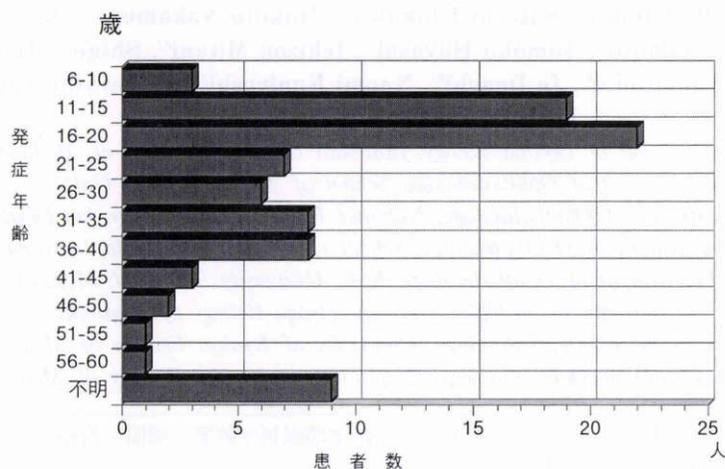


図1 発症年齢。

89 例の発症年齢を 5 歳間隔で集計。幼少期から成人期まで広く分布するが, 10 代に大きなピークと 30 代に小さなピークがある。

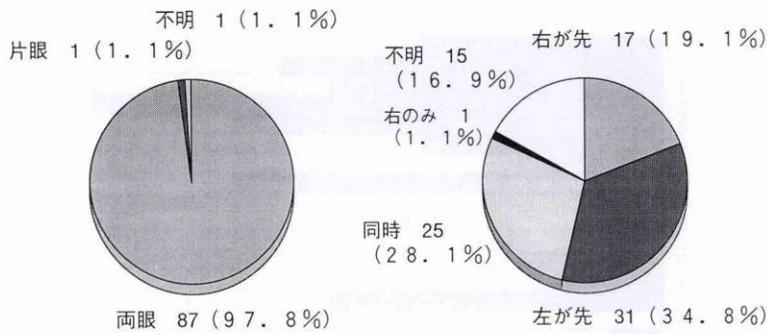


図2 発症眼。

左に示すように、89例中、ほとんどすべてが両眼の発症であった。また、右に示すように、89例中、左右同時発症が28.1%を占めた。

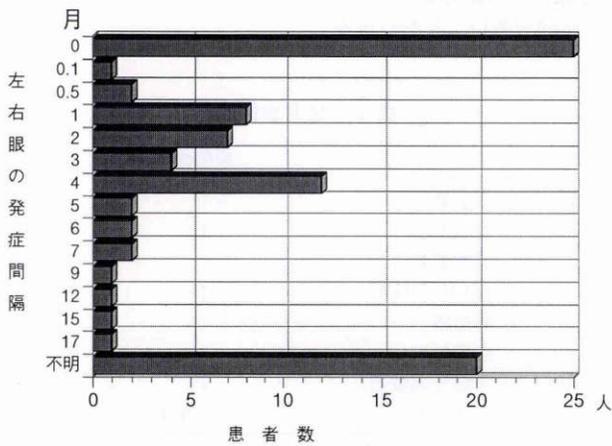


図3 左右の発症の間隔。

89例中、左右の発症の間隔の平均は2.5か月で、左右同時から6か月以内が91.3%とほとんどを占めている。

2. 発症年齢(図1)

発症時の年齢は最小7歳から最高59歳で、10~30代に集中していた。そして、10代に大きなピークと30代に小さなピークがあった。

3. 発症眼(図2, 3)

不明の1例を除く88例中、小児期に感染症で1眼が失

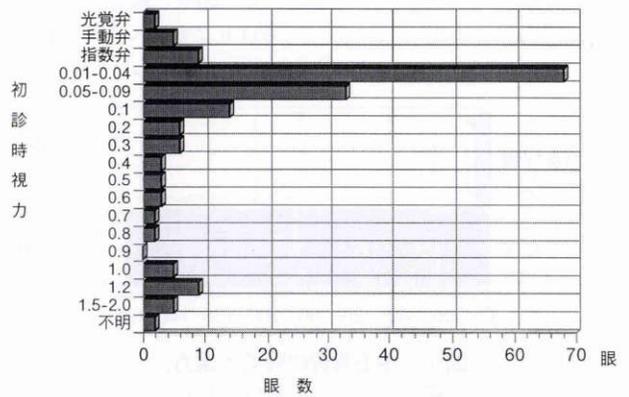


図4 177眼の初診時の視力。

すでにかなり不良であることがわかる。

明している1例を除くすべてが両眼の発症であった(図2)。また、89症例中、左右同時発症が25症例(28.1%)、右眼が先に発症したのが17例(19.1%)、左眼が先に発症したのが31例(34.8%)、不明が15例(16.9%)であった。また、図3に左右の発症の間隔を示すが、最長は17か月の症例があるが、平均は2.5か月で、左右同時から6か月以内が91.3%とほとんどを占めていた。

4. 視力(図4~6)

図4に初診時の視力、図5に最終観察時の視力を示す。

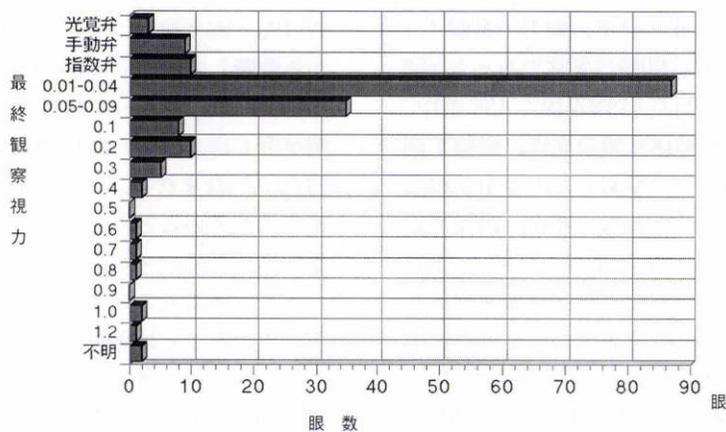


図5 177眼の最終観察時の視力。

初診時にみられた視力良好な眼もほとんどが不良となっていることがわかる。

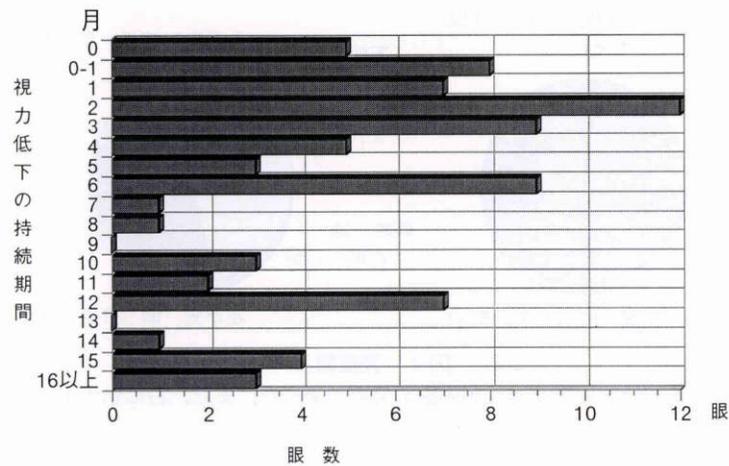


図6 解答のあった80眼の視力低下の持続時間。
平均は6.2か月であるが、6か月以内の症例が多いことがわかる。

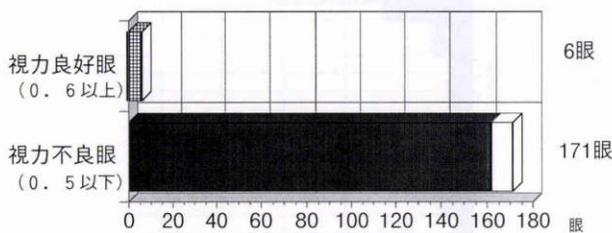


図7 中心視野の異常と視力。
網コラム：中心視野が良好
黒コラム：中心視野が異常
白コラム：不明を示す

表1 全身合併症

合併症	症例数
小脳萎縮	1
てんかん	1
心房細動	1
WPW 症候群	1
胃潰瘍	1
副腎腫瘍	1
大腿骨頭壊死	1
ミオパチー	2 (同一家系)

WPW: Wolff-Parkinson-White

初診時にみられた良好な視力眼もほとんどが視力不良となっていることがわかる。最終観察時の視力は177眼中0.1以下が152眼(85.9%)で、0.6以上に回復したのはわずかに6眼であった。また、図6に視力低下の続いた期間を示す。視力低下は0(ほとんど瞬時に視力低下が終了)から最長48か月続き、平均は6.2か月であった。図6からは、6か月以内が多くを占めることがわかる。

5. その他の臨床像 (図7)

中心視野の異常は、不明の9例を除く、168眼中162眼(96.4%)にみられた。0.6以上の視力良好な眼はすべて中心視野が良好なのに対して、0.5以下の視力不良眼171眼は、不明を除くすべての中心視野が異常であった(図7)。また、177眼のうち、不明の41眼を除く136眼中、経過中に視神経乳頭浮腫、視神経乳頭の発赤、網膜毛細血管瘤、網膜血管の蛇行の一つでも認められたのは105眼であった。視神経乳頭浮腫、視神経乳頭の発赤、網膜毛細血管瘤、網膜血管の蛇行のいずれも認めない症例は31眼(22.8%)で、ここには典型的ではない眼底所見を認めた1例2眼も含まれる。全身合併症を表1にまとめた。心房細動やWPW(Wolff-Parkinson-White)症候群などの不整脈、てんかん、小脳萎縮、ミオパチーなどの神経、筋肉の障害を認めた。副腎皮質ステロイド薬を投与した症例は、不明の4例を除く85例中45例(52.9%)であっ

た。投与した45例中、投与後に視力が回復した症例はわずかに2例(4.4%)であった。

IV 考 按

1. 性 差

過去の日本のレーベル病の統計で必ず指摘されることが、欧米に比べて女性が多いことである。川上²⁴⁾の統計(1925年)では男性が59.1%で、井街²⁵⁾²⁶⁾の統計(1973年)では男性が68.1%であり、欧米の80%前後⁴⁾⁵⁾に比べて、男性が少ない。しかし、今回の統計では男性が92.1%と欧米並か、少し多い値であった。確かに臨床像から診断したレーベル病の統計と、11778番変異をもつレーベル病と異なった集団を比べており、前者には孤発例が全く含まれていないのに対して、後者には孤発例が約36%²³⁾含まれる。しかし、日本人のレーベル病に11778番変異が多いこと⁷⁾⁸⁾、以下に述べるように今回の11778番変異をもつレーベル病が今までのレーベル病の臨床像とよく一致することから、男女比のみが以前の統計と大きく異なることは理解しがたい。確かに井街²⁵⁾の調査は、家系の構成員全員の検診という点を含めて詳細であり、問診などでは正常とみなされている中に、軽度の異常の女性が少なからず含まれているのかも知れない。我々も、どちらも発症しているが、重症の兄と視力良好の妹とい

う家系を経験している²²⁾。また、遺伝子診断のなかった時代の統計には、家族歴や、臨床像によって鑑別してきた常染色体優性視神経萎縮の混在の可能性も考えられる。Kjer²⁷⁾によって常染色体優性視神経萎縮の疾患としての認識が深められたが、それまではレーベル病としばしば混同された²⁸⁾。常染色体優性視神経萎縮には大きな性差がないので、常染色体優性視神経萎縮が統計に含まれると、結果として女性の頻度をおしあげることになる。もう一つ考えられるのは、調査した年代の差である。11778 番変異の頻度が大きく変わることは考えにくいので、発症する頻度が変わると考えられるが、もし1925年(59.1%)、1973年(68.1%)と現在(92.1%)と比較して次第に男性が増えていることが本当ならば、欧米化している環境要因と関係があるのかも知れない。また、このことは、環境要因が関与するのではないかとする説²⁹⁾³⁰⁾を支持するかも知れない。

2. 発症年齢

発症年齢は井街²⁵⁾のレーベル病の統計と非常によく一致して、10代と20代前半が圧倒的に多いが、30代にも小さなピークがあった。井街によると、男性は20歳前後の若年者で発症するケースが多く、女性ではある時期に集中して発症する傾向が少ないというが、今回は女性が非常に少ないため男女別に比較することはできなかった。アメリカ人の15257番変異は発症年齢(15~70歳、平均34歳)がやや高いというが¹¹⁾、今回の統計はアメリカ人の11778番変異の統計(8~60歳、平均27.6歳)²⁾よりさらに低かった。したがって、15257番変異に比べて11778番変異の発症年齢は低いと考えられる。

3. 発症眼

小児期に感染症で1眼が失明した1例を除くと、すべてが両眼の発症で、左右の発症の間隔は平均2.5か月で、左右同時から6か月以内が91.3%とほとんどを占めている。これは、アメリカ人の11778番変異の統計²⁾とよく似ている。また、89例中、左右同時発症が25例(28.1%)であったが、右眼が先に発症したのが17例(19.1%)、左眼が先に発症したのが31例(34.8%)、と左眼が先の方が右眼が先より有意に多かった($p < 0.05$)。この理由は

不明である。

4. 視力

アメリカ人の統計における視力回復とmtDNAの変異との関係を見ると、3460番変異では23眼中5眼(20%)⁹⁾、14484番変異では19眼中7眼(37%)¹⁰⁾、15257番変異では19眼中5眼(28%)¹¹⁾に視力の回復が認められた。これに対して、11778番変異では、視力の回復は、136眼中わずか5眼(4%)³¹⁾に認められ、最終視力は0.1以上が109眼中2眼(1.8%)²⁾と、他の変異と比較して視力予後が悪い。今回、日本人における177眼の調査では、0.1以上が23眼(13.1%)で、アメリカ人の11778番変異の統計に比べて若干良好である。その理由としては、民族の差によるものかの判定は難しいが、イデベノン(アバン[®])をはじめとする治療法の効果も考えられる。また、視力低下の続いた時期は0(ほとんど瞬時に視力低下が終了)から最長48か月で、平均は6.2か月とこれはアメリカ人の統計と比べて長かった。しかし、多くの症例では6か月以内の短期間に視力不良に陥る。

5. その他の臨床像

168眼中162眼(96.4%)とほとんどが中心視野に異常を認めた。視力が0.6以上の良好な眼では、すべて中心視野が良好で、運よく中心視野が保たれる場合のみ視力が良好であることがわかる。また、経過中に視神経乳頭浮腫、視神経乳頭の発赤、網膜毛細血管瘤、網膜血管の蛇行などの典型的な眼底所見を全く認めないのは31眼(22.8%)で、アメリカ人²⁾の101眼中42眼(41.6%)より少なかった。

副腎皮質ステロイド薬は、約半数の症例に投与されているが、ほとんど効果がないようである。全身合併症は欧米の報告²⁹⁾に比べてまれであるが、心房細動やWPW症候群などの不整脈、てんかん、小脳萎縮、ミオパチーなどの神経、筋肉の障害を認め、ミトコンドリア遺伝子の異常の関与が示唆された。

11778番変異をもつ日本人のレーベル病の臨床像をまとめると、発症は男性に圧倒的に多く、10~30代にかけて好発し、両眼性で、6か月以内に両眼とも発症する。視力低下はほとんどが6か月以内に終了し、視力予後は

表2 アメリカ人の統計との比較

	アメリカ人 (文献2)	日本人 (今回の検討)
男性の割合	59/72 症例(81.9%)	82/89 症例(92.1%)
年齢	8-60(平均27.6歳)	7-59(平均23.4歳)
左右同時発症	26/47 症例(55.3%)	25/69 症例(36.2%)
左右発症の間隔	0-9(平均1.8か月)	0-17(平均2.5か月)
視力低下の続いた期間	0-24(平均3.7か月)	0-48(平均6.2か月)
視力0.1以下	107眼(98.2%)	152眼(85.9%)
視力0.2以上	2眼(1.8%)	23眼(13.1%)
眼底所見がない*	42/101眼(41.6%)	31/136眼(22.8%)

*経過中に視神経乳頭浮腫、視神経乳頭の発赤、網膜毛細血管瘤、網膜血管の蛇行を認めない。

きわめて不良である。典型的な眼底所見を認めないこともあり、副腎皮質ステロイド薬は効果がない。過去の日本人のレーベル病の臨床像と非常によく似ているが、性差について大きく異なる。また、アメリカ人の11778番変異をもつレーベル病の臨床像ともよく一致したが、視力予後がやや良好である点が異なる(表2)。一方、11778番変異がホモプラスミーの患者とヘテロプラスミーの患者で臨床像を比較してみると、ヘテロプラスミーの患者数(13例)が少ないのではっきりしたことはいえないが、最終観察時の視力がヘテロプラスミーの方が若干よい傾向がある以外は臨床像に差はなかった。

アメリカ人の統計より若干視力予後がよくても、非常に予後不良であることには違いない。イデベノンが有効だとする報告³²⁾³³⁾と、効果がなかったという報告²¹⁾があるが、一般には著効する治療法はまだないと考えられる。しかし、変異した遺伝子を正常にとりかえることは依然として夢である。したがって、異常ミトコンドリアの量的問題がミトコンドリアの呼吸鎖の障害と関係し、これがレーベル病発症の背景にあると考えるなら、イデベノンなどの投与によって電子伝達系の補強をすることがまず試みられていいのではないかと考える。

6. DNA 診断と遺伝相談

DNA 診断によって遺伝相談がどう変わるかについて、11778番変異を男性に認めた場合と女性に認めた場合に分けて考えてみる。男性にこの変異を認めた場合、まだ発症していないときはレーベル病の発症の可能性が考えられるが、必ずしも発症するわけではない。レーベル病の家系であることがわかるが、臨床的にはあまり有用ではない。発症している場合には、診断を確定できるので、あらかじめ視力予後が不良であることがわかる点では有効である。また、子供に遺伝することを患者が心配していることが多いが、男性のレーベル病患者の子孫はほぼ100%問題ないと告げることができる。この点がDNA診断によって大きく進歩した点である。

女性の場合にはなかなか難しい。もしこの変異を認め、発症していない場合、レーベル病の発症の可能性は男性ほど高くないが、子孫にこの変異は確実に遺伝する。子孫にほぼ100%変異が遺伝することは保因者にはなかなか話しづらい。発症している場合は、男性の場合と同様に診断を確定できるので、あらかじめ視力予後が不良であることがわかる点では有効である。そして、患者は子供に遺伝することを心配していることが多いが、子孫に変異は必ず遺伝する。ただし、変異は必ず遺伝するが、変異をもっていても必ず発症するわけではないので、レーベル病になる可能性のある子供を作らないことは是非については、十分に論じるべきであろう。以上に述べたように、DNA診断によっても、患者が男性の場合、子供に確実に遺伝しないといえること以外、視力予後が非常に悪いことが予測できることなど、あまり患者に役立つ

進歩はなく、今後さらに病態の解明が進むことが強く望まれる。

下記の先生方から貴重な症例の御協力いただきました。本当にありがとうございました。

太田道孝(帝京大学市原病院), 白井正彦, 野中利衣(東京医科大学), 所敬, 川崎勉(東京医科歯科大学), 増田寛次郎, 大平明彦(東京大学), 安達恵美子, 阿保朗子(千葉大学), 玉城宏一, 上田俊介, 後藤淑子, 佐久間仁(順天堂大学), 阿部春樹, 白井知聡(新潟大学), 河崎一夫(金沢大学), 佐々木一之, 藤沢来人(金沢医科大学), 西田祥藏, 渥美一成(愛知医科大学), 本田孔士, 清水久雄(京都大学), 宇山昌延, 岡見豊一(関西医科大学), 田野保雄, 不二門尚(大阪大学), 長谷川榮一(香川医科大学), 上野脩幸, 福島敦樹(高知医科大学), 猪俣孟, 宇都裕恵(九州大学), 大野新治, 松井淑江(佐賀医科大学), 岡村良一, 堀田明弘(熊本大学), 澤田惇, 尾崎峯生(宮崎医科大学)

また、下記の施設からアンケートの御協力をいただきました。本当にありがとうございました。旭川医科大学, 北海道大学, 札幌医科大学, 弘前大学, 秋田大学, 岩手医科大学, 東北大学, 群馬大学, 筑波大学, 埼玉医科大学, 防衛医科大学校, 日本大学駿河台病院, 帝京大学, 東邦大学第一眼科, 東邦大学第二眼科, 杏林大学, 日本医科大学, 東京女子医科大学, 昭和大学, 昭和大学藤が丘病院, 山梨医科大学, 横浜市立大学, 富山医科薬科大学, 三重大学, 滋賀医科大学, 和歌山県立医科大学, 奈良県立医科大学, 大阪市立大学, 岡山大学, 広島大学, 島根医科大学, 山口大学, 徳島大学, 産業医科大学, 久留米大学, 長崎大学。

また、貴重な御助言を頂きました Nancy J. Newman 先生に深謝いたします。

また、本研究の英語論文は *Jpn J Ophthalmol*, 39: 96-108, 1995 に掲載されている。

文 献

- 1) 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.
- 2) Newman NJ, Lott MT, Wallace DC: The clinical characteristics of pedigrees of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mutation. *Am J Ophthalmol* 111: 750-762, 1991.
- 3) Vilkkii J, Savonatus ML, Nikoskelainen EK: Genetic heterogeneity in Leber hereditary optic neuroretinopathy revealed by mitochondrial DNA polymorphism. *Am J Hum Genet* 45: 206-211, 1989.
- 4) Holt IJ, Miller DH, Harding AE: Genetic heterogeneity and mitochondrial DNA heteroplasmy in Leber's hereditary optic neuropathy. *J Med Genet* 26: 739-743, 1989.
- 5) Poulton J, Deadman ME, Bronte-Stewart J, Foulds WS, Gardiner RM: Analysis of mito-

- chondrial DNA in Leber's hereditary optic neuropathy. *J Med Genet* 28: 765-770, 1991.
- 6) **Kormann BA, Schuster H, Berninger TA, Leo-Kottler B**: Detection of the G to A mitochondrial DNA mutation at position 11778 in German families with Leber's hereditary optic neuropathy. *Hum Genet* 88: 98-100, 1991.
 - 7) **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.
 - 8) **Mashima Y, Hiida Y, Oguchi Y, Kudoh J, Shimizu N**: High frequency of mutation at position 11778 in mitochondrial ND4 gene in Japanese families with Leber's hereditary optic neuropathy. *Hum Genet* 92: 101-102, 1993.
 - 9) **Johns DR, Smith KH, Miller NR**: Leber's hereditary optic neuropathy: Clinical manifestations of the 3460 mutation. *Arch Ophthalmol* 110: 1577-1581, 1992.
 - 10) **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.
 - 11) **Johns DR, Smith KH, Savino PJ, Miller NR**: Leber's hereditary optic neuropathy: Clinical manifestations of the 15257 mutation. *Ophthalmology* 100: 981-986, 1993.
 - 12) **篠田 啓, 緋田芳樹, 真島行彦, 小口芳久**: ミトコンドリア DNA の nt11778 遺伝子変異をもつレーベル視神経症16家系の臨床所見. *臨眼* 47: 1727-1730, 1993.
 - 13) **真島行彦**: 日本における Leber 病. *臨床科学* 30: 369-375, 1994.
 - 14) **Hotta Y, Hayakawa M, Saito K, Kanai A, Nakajima A, Fujiki K**: Diagnosis of Leber's hereditary optic neuropathy by means of polymerase chain reaction amplification. *Am J Ophthalmol* 108: 601-602, 1989.
 - 15) **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: 非定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.
 - 16) **宇都裕恵, 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.
 - 17) **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.
 - 18) **梶浦祐子, 中村 誠, 伊藤美樹, 関谷善文**: 経過中に網膜有髄線維の減少をみたレーベル病の1例. *神眼* 10: 157-162, 1993.
 - 19) **山田恵子, 真島行彦, 緋田芳樹, 小口芳久**: 視力改善を示した nt11778 遺伝子変異をもつレーベル視神経症の2家系. *臨眼* 47: 1739-1743, 1993.
 - 20) **植田真未, 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.
 - 21) **Hotta Y, Hayakawa M, Fujiki K, Shinohara K, Sado K, Kanai A, et al**: An atypical Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mutation. *Br J Ophthalmol* 77: 748-750, 1993.
 - 22) **早川むつ子, 藤木慶子, 堀田喜裕, 金井 淳, 星 昭彦, 中村範行**: 遅発症例と軽快例を認めた Wallace の変異を有するレーベル視神経症の1家系. *眼科* 36: 97-103, 1994.
 - 23) **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番塩基対異常をもつ日本人の検討. *日眼会誌* 99: 715-720, 1995.
 - 24) **川上理一**: 家族性視神経萎縮ノ遺伝. *日眼会誌* 29: 1201-1229, 1925.
 - 25) **井街 讓**: レーベル氏病. *日眼会誌* 77: 1658-1735, 1973.
 - 26) **井街 讓**: 遺伝性家族性視神経萎縮. 植村恭夫, 他(編): *臨床眼科全書*, 第4巻A, 金原出版, 東京, 159-178, 1988.
 - 27) **Kjer P**: Infantile optic atrophy with dominant mode of inheritance. A clinical and genetic study of 19 Danish families. *Acta Ophthalmol* 54 (Suppl): 1-143, 1959.
 - 28) **大庭紀雄**: 遺伝性視神経萎縮症候群. 大庭紀雄(編): *遺伝性眼疾患*. 金原出版, 東京, 299-309, 1988.
 - 29) **Wilson J**: Leber's hereditary optic atrophy: Some clinical and etiological considerations. *Brain* 86: 347-362, 1963.
 - 30) **Wilson J**: Leber's hereditary optic atrophy: A possible defect of cyanide metabolism. *Clin Sci* 29: 505-515, 1965.
 - 31) **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.
 - 32) **Mashima Y, Hiida Y, Oguchi Y**: Remission of Leber's hereditary optic neuropathy with idebenone. *Lancet* 340: 368-369, 1992.
 - 33) **伊佐敷靖, 大庭紀雄, 宇都美幸**: レーベル病の症状固定期における呼吸鎖補完療法. *神眼* 10: 163-167, 1993.