

1. 論文種別 ☐ 原著論文 ・ ☒ 総説論文 ・ ☐ 短報 ・ ☐ 談話室 ・ ☐ その他 ()
2. 論文標題 改定 Leber 遺伝性視神経症認定基準
3. 簡略標題 改定 Leber 病認定基準
4. 著者名 中村 誠¹⁾、石川 均²⁾、林 孝彰³⁾、山上明子⁴⁾、大久保真司⁵⁾、上田香織¹⁾、近藤峰生⁶⁾、辻川明孝⁷⁾; 網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班・日本神経眼科学会
5. 所属名 ¹⁾神戸大学大学院医学系研究科眼科学分野, ²⁾北里大学医療衛生視能矯正学, ³⁾東京慈恵医科大学眼科, ⁴⁾井上眼科病院, ⁵⁾おおくぼ眼科クリニック, ⁶⁾三重大学大学院医学系研究科眼科学, ⁷⁾京都大学大学院医学研究科眼科学
6. 英文論文標題 Revised designation criteria for Leber's hereditary optic neuropathy
7. 英文著者名 Makoto Nakamura¹⁾, Hitoshi Ishikawa²⁾, Takaaki Hayashi³⁾, Akiko Yamagami⁴⁾, Shinji Ohkubo⁵⁾, Kaori Ueda¹⁾, Mineo Kondo⁵⁾, Akitaka Tsujikawa⁶⁾, Epidemiological and Clinical Research on Retinal, Choroidal, and Optic Nerve Atrophy Group and The Japanese Neuro-Ophthalmology Society
8. 英文所属名 Division of Ophthalmology, Kobe University Graduate School of Medicine, ²⁾ Orthoptics and Visual Science Course, Kitasato University School of Allied Health Science, ³⁾Department of Ophthalmology, the Jikei University, ⁴⁾ Inoue Eye Hospital, ⁵⁾Ohkubo Eye Clinic, ⁶⁾Department of Ophthalmology, Mie University Graduate School of Medicine, ⁷⁾Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine
9. corresponding author
〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1 神戸大学大学院医学系研究科外科系講座
眼科学分野 中村 誠 manakamu@med.kobe-u.ac.jp
10. corresponding author の英文
Makoto Nakamura, Division of Ophthalmology Department of Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan
11. 著者校正宛先 〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1 神戸大学大学院医学研究科外科系講座眼科分野 中村 誠, 電話: 078-382-6048, FAX: 078-382-6059, E-mail: manakamu@med.kobe-u.ac.jp
12. 有料別刷希望部数 [0]部
13. 送付論文の構成

タイトルページ 2 枚	要約, キーワード 1 枚	
Abstract, Key words 1 枚	本文 13 枚	文献 7 枚
図の説明文 1 枚	カラー図 1 枚	モノクロ図 0 枚
表 2 枚	その他 0 枚	
著作権譲渡同意書 3 枚	利益相反に関わる報告書 1 部	
原稿の電子ファイル 1 部		
14. 倫理委員会による審査と承認の有無 ☐ あり ・ ☒ なし
15. UMIN 等公開データベースへの登録 ☐ あり(登録番号) ・ ☒ なし

16. 著者プロフィールの掲載 ☐ 希望する(☐ 顔写真と文章 ・ ☐ 文章だけ) ・ ☒ 希望しない

17. 目次要約

Leber 遺伝性視神経症の認定基準を改定した。

15. 図の印刷色について ☒ 承諾します

1 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改定した。主な改定点は、実情にそぐわなくなっている家族歴聴取による母系遺伝の証明要件の削除、初診時視神経萎縮期患者の認定漏れを防ぐための眼窩部 MRI 要件の緩和、新規保険収載となったミトコンドリア遺伝学的検査に対する記載整備である。改定に当たっては、すでに指定難病に認定されている患者の認定に影響が出ないように配慮するとともに、日本ミトコンドリア学会との意見調整にも努めた。検査項目の主な記載修正内容は、眼窩部 CT の削除、光干渉断層計ならびに MRI 所見の修正、ミトコンドリア遺伝子病的バリエーション一覧の更新である。さらに、保因者の定義を修正した。本改訂は、より時代に適合した認定基準を提供できる。

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

Abstract

A joint committee of the Research Group for Retino-Choroidal and Optic Atrophy under the Ministry of Health, Labour and Welfare and the Japan Neuro-Ophthalmology Society has revised the designation criteria for Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON). The primary revisions include: The removal of the requirement to prove matrilineal inheritance through family history, which had become inconsistent with clinical reality. The relaxation of orbital MRI requirements to prevent patients in the optic atrophy stage at their initial visit from being overlooked for certification. The refinement of descriptions regarding mitochondrial DNA testing, which is now covered by national health insurance. In drafting these revisions, care was taken to ensure that the status of patients already certified with a designated intractable disease remains unaffected, and efforts were made to coordinate opinions with the Japan Society of Mitochondrial Research and Medicine. Key modifications to the designation items include the deletion of orbital CT scans, updates to optical coherence tomography (OCT) and MRI findings, and an updated list of pathogenic mitochondrial DNA variants. Furthermore, the definition of 'carrier' has been refined. This revision provides designation criteria that are better suited to the current era

Key words : Leber's hereditary optic neuropathy, designation criteria, designated intractable disease, mitochondrial DNA

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病的バリエーションの関与が示された疾患である¹⁾⁻⁵⁾。他のミトコンドリア病とは異なり、網膜・視神経にほぼ限局した病変を示す。病態解明と治療法開発が精力的に進められているが、未だ大半の患者が不可逆的な両眼の中心視機能障害に苦しむ難病である。

Leber 遺伝性視神経症認定基準は、2015 年に日本神経眼科学会と厚生労働省網脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班が合同で作成・公開した⁶⁾。公開後、二回の新規発症患者数全国調査結果が報告され^{7,8)}、またレジストリ事業も開始された。認定基準の策定により、指定難病の認定を受けた患者がいた一方で、認定基準が現実にはそぐわない点があることも指摘されるようになった。

一方で、Leber 遺伝性視神経症はミトコンドリア病のひとつとしても難病の認定を受けており、令和 6 年度 4 月に改訂されたミトコンドリア病診断基準の中にも含まれている⁹⁾。ミトコンドリア病におけるミトコンドリア DNA(mtDNA)の病的バリエーション検出のためのミトコンドリア病遺伝子パネルシーケンス検査は遺伝学的検査として保険収載されたが、Leber 遺伝性視神経症への適用は十分普及していない。これは、ミトコンドリア病の診断基準が、ほぼ視覚に障害が限局し、特有の眼底所見を持つ Leber 遺伝性視神経症の臨床像を必ずしも正確に反映していないこと、眼科医のミトコンドリア病診断基準とパネルシーケンス検査への理解が浸透していないこと、ならびに本検査の保険点数が 8,000 点と高額であること等によると思われる。

一方、令和 8 年度の診療報酬改定に伴い、Leber 遺伝性視神経症として、ミトコンドリア遺伝子の三か所の主要病的バリエーションの検出が保険適用となった。主に本疾患を診断する眼科医にとっては、遺伝学的検査をオーダーするハードルが低くなる一方、ミトコンドリア病としての遺伝子パネルシーケンス検査との棲み分けを考える必要も生じてきた。

このように、従前の Leber 遺伝性視神経症認定基準ならびにミトコンドリア病診断基準の実臨床との乖離に対する論点整理が必要であること、また、新たに保険収載された Leber 遺伝性視神経症診断における遺伝学的検査ならびにミトコンドリア病の遺伝子パネル検査とのすみわけを追記する必要があることを踏まえ、今回、認定基準の改定を行うこととした。

II 改定 Leber 遺伝性視神経症認定基準

1. 主要項目⁶⁾

(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、数週から数ヶ月を経て、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一つ以上を認める(図 1 A)。

③ 慢性期に乳頭黄斑線維束を中心とした、様々な程度の視神経萎縮を呈する。

(2) 検査所見

① 特定の塩基対におけるミトコンドリア遺伝子ミスセンスバリエーションを認める(表 1)^{5)-8,10)}。塩基対番号 3460, 11778, 14484 の塩基置換が大半を占め、中でも我が国では 11778 番のグアニンからアデニンへの置換を示す例が、同定された患者の 90%に見られる^{7,8,10,11)}。特定の塩基対における病的バリエーションの同定は、本疾患の確定診断および他疾患との鑑別において必須の検査である。なぜなら、加速する核家族化の影響により家族歴の確認が困難な症例が増加している現状において、遺伝学的検査は客観的な診断根拠として不可欠であるからである。

② 急性期には眼窩部 MRI で、視神経炎のような明瞭な高信号ないし造影効果は見られな

い³⁾。ただし、視神経から視交叉に至るまで淡い高信号ないし造影所見が認められることがある¹²⁻¹⁴⁾。

③ 急性期のフルオレセイン蛍光眼底造影検査で、拡張蛇行した視神経乳頭近傍毛細血管からの蛍光色素漏出がない^{3,6)} (図 1 B)。視神経乳頭腫脹を呈する他の疾患では同検査で蛍光色素漏出を示すため、極めて特異度の高い検査所見である。

2. 参考事項

(1) 遺伝的特徴と有病率

孤発例の場合と家族歴を有する場合がある。後者では母系遺伝形式を呈し、男性発症者の子孫には発症者は現れない¹⁾²⁾。

二度の全国調査により、我が国における有病率は 50,000 人に一人と推計されている^{7,8)}。海外の報告によれば、有病率は 10 万人に 3.22 人 (男性に限れば 7.11 人、すなわちおよそ 14,000 人に一人) と言われており、概ね同等と考えられる¹⁵⁾。

(2) 好発年齢と性別

従来、若年 (10 歳台～20 歳台) の男性に好発するとされてきた¹⁾⁻⁴⁾。実際、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¹¹⁾。二度にわたる全国調査においても、男性患者の割合は 90% を超えた^{7,8)}。ただし、全国調査によれば、学童期 (10 歳未満) に発症する例や中高年で発症する例もあり、とくに、少子高齢化の影響を受け、日本では発症年齢が従来の報告よりやや高齢寄りにシフトしている^{7,8)}。

(3) 視機能障害

視力はおおむね 0.1 以下、多くの場合 0.01 ないし手動弁程度まで低下するが、光覚まで失われることは稀である^{1)-4),6-8)}。

視野障害も中心 30°以内に限局することがほとんどである。静的視野検査では中心耳上側の暗点から始まることが多い¹⁷⁾。

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¹⁸⁻²⁰⁾。
とくに視野は暗点内部にモザイク状に良好な感度を示す領域が現れる（穴あき、ドーナツ、
ツ、ベール暗点などと呼称される）。10歳未満で発症した例では回復しやすい。

（４）対光反射

片眼発症時には、発症眼に相対的瞳孔求心路障害（relative afferent pupillary defect: RAPD）
を認めるが、他の視神経疾患と異なりその程度は小さい。また、病期を通じて、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極めて軽い²¹⁾。メラノブシンを
産生する内因性光感受性網膜神経節細胞（intrinsically photosensitive retinal ganglion cells,
ipRGC）が障害を免れており、視細胞を介さず ipRGC が直接反応する青色光刺激による対
光反射や刺激後縮瞳維持時間が健常者と同等である可能性が報告されている^{22,23)}。

（５）限界フリッカ値

視力障害や視野障害が重篤となっても、限界フリッカ値（critical flicker frequency: CFF）
は正常域に留まる、ないしは回復する例が少なくない²⁰⁾。運動視を司る Y 網膜神経節細胞
および外側膝状体 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(OCT)と OCT 血管撮影(OCTA)

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²⁴⁾。病期とともに cpRNFL、とりわけ耳側の乳頭黄斑線維束
（papillomacular bundle: PMB）領域が菲薄化する^{24,25)}。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^{26,27)}。

また、OCTA では、放射状乳頭周囲毛細血管（radial peripapillary capillaries: RPCs）の耳
側領域（PMB 領域）²⁸⁻³¹⁾と黄斑部の表層毛細血管叢（superficial capillary plexuses: SCP）な
らびに深層毛細血管叢（deep capillary plexuses: DCP）の鼻側の網膜血管密度(VD)が減少す
る^{29,30)}。

（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、ミエリンを形成するオリゴデンドロサイトの構造異常、乳頭黄斑線維束を中心とした網膜内層の菲薄化を認める³⁾⁴⁾¹⁸⁾。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 網膜神経節細胞および parvocellular 層が選択的に障害されと考えられている³⁾⁴⁾¹⁸⁾。

（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³²⁾。しかし、他のミトコンドリア病³³⁾と異なり、赤色ぼろ線維（ragged red fiber: RRF）などの典型的な病理変化を示さない。振戦、不整脈、筋制御不能などの神経徴候が加わることもあり、LHON plus と呼ばれる。その中には、中枢神経系の脱髄性病変を来すことがあり、多発性硬化症と LHON の関連が示唆される³⁴⁾。

（９）発症誘因因子

若年男性の場合、特に誘因なく発症することが多いが、中高年や女性では、頭部や眼窩部の打撲、大量飲酒・喫煙、糖尿病の罹患、視神経炎（多発性硬化症）などを契機に発症することがある²⁾³⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。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¹⁸⁾³⁵⁾。

（10）ミトコンドリア遺伝子病的バリエーションと臨床症状

複数の Leber 遺伝性視神経症家系で、上記 3 箇所以外のミトコンドリア遺伝子病的バリエーションが同定されている（表 1）¹⁸⁾³⁶⁾。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をコードする遺伝子領域内のバリエーションである⁴⁾¹⁸⁾³⁶⁾。

ミトコンドリアは一つの細胞に多数存在するが、ほとんどの Leber 遺伝性視神経症患者ならびに保因者の白血球では、バリエーション型のミトコンドリア遺伝子のみを有する（homoplasmy）ことが知られている³⁾⁴⁾¹⁸⁾³⁷⁾。

北東イングランドでは 8,000 人に一人が上記三箇所のミトコンドリア遺伝子病的バリエーション

ントのうち少なくとも一つを有するが、実際に発症する割合は半数以下とされる¹⁵⁾¹⁸⁾。また、浸透率は男性でおおむね 50%、女性で 10~20%である（男女比は 3460 バリアント例で 1.73、11778 バリアント例で 5.13）¹⁵⁾。また、3460 バリアント例ではミトコンドリア DNA ハプログループ K に、11778 と 14484 バリアント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¹⁸⁾³⁵⁾。

視機能の自然回復は 11778 バリアントでは数%にしか見られないが、14484 バリアントでは数 10%に見られる³⁾。

このような低浸透率、性差、組織特異性、非罹患組織（白血球など）の病的バリアントの homoplasmy な状態などは、上記のミトコンドリア遺伝子病的バリアント以外の核遺伝子や環境因子ならびに 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³⁾¹⁸⁾。X 染色体連鎖遺伝子³⁸⁾³⁹⁾、性ホルモン²⁾⁴⁰⁾、ミトコンドリア量の増加程度⁴¹⁾などがその候補と考えられている。また、近年、海外では、常染色体潜性遺伝形式をとる核遺伝子バリアントが、酸化リン酸化複合体の修復・交換に関与することで Leber 遺伝性視神経症を発症するという、症例報告が散見されるようになっている（42,43）。日本でも同様の事例があるのか、今後の検討課題である。

令和 8 年の診療報酬改定により、上記の三つの主要病的バリアントの有無を調べる検査が保険診療(D006-4 遺伝学的検査, 1.処理が容易なもの(3,880 点))となった⁴⁴⁾。ただし、保険診療を行う場合は、臨床遺伝学の診療に係る経験を 5 年以上有する常勤の医師が 1 名以上配置されている施設で、厚生労働省への施設基準の届出を行い、承認を得ている必要がある。検査そのものは、関係学会の作成する遺伝学的検査の実施に関する指針を遵守し検査を実施していることが公表されている衛生検査所（検査会社）であれば、委託可能である。

（11）治療可能性

副腎皮質ホルモンは無効である¹⁸⁾。

酸化リン酸化過程に関与するコエンザイム Q10 誘導体(イデベノン)の早期投与⁴⁵⁾⁴⁶⁾

により、視力改善を得られたとする多施設前向きランダム化試験が報告 47)された。その後の実臨床のビッグデータを用いた解析で、長期投与による累積効果が高まることが報告された。さらに、還元酵素である NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1(NQO1)の遺伝子多型が、とりわけ 3460 バリエーション患者におけるイデベノンの感受性に影響を与えるとの報告も見られる 48)。欧州では、発症直後から少なくとも 1 年以上イデベノンを投与し、効果があれば内服を継続することが推奨されている 49,50)。日本でも単群試験で、限定的ではあるが、イデベノンの視機能改善効果の可能性が示唆された 51)。

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 52)。

加えて、アメリカ、欧州、中国では遺伝子治療の治験が相次いで行われた。開発メーカーや使用薬に違いはあるものの、原理はおおむね同じである。すなわち、アデノ随伴ウイルス(AAV)2 ベクターに酸化リン酸化複合体Iのサブユニット 4(すなわち 11778 番塩基対をターゲットにしている)の正常塩基配列を組み込み、網膜神経節細胞に感染させる。核内で転写後、細胞質内で正常型のサブユニット 4 を翻訳産生させるが、その際、ミトコンドリア標的シーケンス(MTS)も同時に発現させる。この MTS に誘導され、細胞質からミトコンドリア内に産物を移送するという戦略である。このように、いったん細胞質に発現させてから、ミトコンドリアへ輸送させるので、allotopic expression 法と呼ばれている。治験の結果の解釈は複雑であり、最近のメタ解析結果によれば、最終的な視機能は、自然経過で logMAR 1.6 (小数視力で 0.025) 程度であるのに対して、イデベノン内服で、logMAR 1.4 (小数視力 0.04) 程度、遺伝子治療で logMAR 1.3(小数視力 0.05)程度となると報告されている 53)。

その他、シクロスポリンなどの免疫抑制、電気刺激治療、幹細胞治療、生殖細胞系列遺伝子治療 (胚細胞治療) などが研究されている 18)54),60)。

210 3. Leber 遺伝性視神経症の診断

211 診断には、(1)症状、(2)検査所見、(3)鑑別診断の全てを検討する必要があるが、特に類
212 似の視力障害を呈する他疾患を除外し確定診断を得るために、(2)-①に基づき、ミトコン
213 ドリア遺伝子病的バリエーションの同定を必須とする。以下の各病型の診断基準を表2にま
214 める。

215 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)
216 の①～③の全てを満たす。

217 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
218 を満たす。

219 疑い例 (possible LHON) : 1. 主要項目 (1) の①もしくは③と (2) の②を満たし、詳
220 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病的バリエーションを検出で
221 きないもの。

222 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.
223 主要項目 (2) の①に該当する視機能無徴候者。

224

225 4. 重症度分類

226 I度 : 視力のよい眼の矯正視力 0.7 以上

227 II度 : 同 0.3 以上

228 III度 : 同 0.1 以上

229 IV度 : 同 0.01 以上

230 V度 : 同 0.01 未満

231 III度以上、すなわち視力の良い眼の矯正視力が 0.3 未満の場合、指定難病対象とする。

232

233 5. 除外診断

234 特発性視神経炎

- 235 脱髄性視神経炎（多発性硬化症を含む）
- 236 視神経脊髄炎スペクトラム障害（抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎を含む）
- 237 抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白抗体関連疾患
- 238 虚血性視神経症
- 239 圧迫性視神経症
- 240 中毒性・栄養障害性視神経症
- 241 外傷性視神経症
- 242 神経梅毒を含む感染性視神経症
- 243 浸潤性視神経症（アスペルギルス症や悪性リンパ腫等）
- 244 他の遺伝性視神経症
- 245 黄斑ジストロフィ
- 246 非器質性（機能性）視覚障害
- 247 注記：本疾患の初期症状は、特発性視神経炎や視神経脊髄炎スペクトラム障害、中毒性視
- 248 神経症等の諸疾患と極めて類似しており、臨床症状および一般的な眼科的検査のみでは誤
- 249 診のリスクが排除できないため、遺伝学的検査による確定診断が必須である。また、抗ミ
- 250 エリンオリゴデンドロサイト糖蛋白抗体関連疾患の診断に必要な抗ミエリンオリゴデンド
- 251 ロサイト糖蛋白抗体の測定は保険適用外の検査である。
- 252
- 253 III. ミトコンドリア病認定基準との整合性について
- 254
- 255 2015 年に策定した Leber 遺伝性視神経症認定基準には、ミトコンドリア病のひとつとし
- 256 て Leber 遺伝性視神経症も含まれるようになった経緯を記載している⁶⁾。その後、日本ミ
- 257 トコンドリア学会は、令和 6(2024)年 4 月にミトコンドリア病の改定診断基準を公表した
- 258 ⁹⁾。改定ミトコンドリア病診断基準においても、Leber 遺伝性視神経症がミトコンドリア病
- 259 のひとつであるという立場は引き継がれている。しかしながら、前回に比べ、少なくとも

260 眼科医の視点から見れば、その境界はむしろ曖昧になったように思われる。

261 というのも、「診断について」の項では、2015 年時点の基準は、主要項目（１）主症状
262 の「⑤強度視力低下、網膜色素変性などの眼症状」と（２）検査・画像所見の「③眼底所
263 見」「⑥ミトコンドリア DNA の質的、量的異常」の組み合わせにより、（１）⑤に加え（２）
264 ③と⑥をとともに満たせば確実例、（２）③または⑥のいずれか一方のみであれば疑い例と判
265 定され、確実例・疑い例のいずれもが指定難病の対象となっていた。

266 これに対して、2024年改訂版では、１．主要項目（１）主症状「⑤ 強度視力低下、網
267 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。」、ならびに（２）検査・
268 画像所見のなかの、「① ミトコンドリアDNA の質的、量的異常 又は ミトコンドリア関
269 連分子をコードする核遺伝子変異を認める」と「⑥ 眼底検査にて、急性期においては蛍光
270 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
271 大、視神経乳頭近傍の出血のうち一つ以上の所見を認めるか、慢性期（視力低下の発症か
272 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」という条件のうち、(1)の⑤
273 かつ(2)の①を満たす（２条件）か、(1)の⑤かつ(2)の⑥プラス①以外のひとつ（３条件）を
274 満たすものがdefiniteと改定されたのである。

275 (2)の①に関しては、参考事項の（ア）遺伝学的検査に、「*POLG*、*PDHAI*、*SURFI*など
276 のミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子の病的バリエーション」を上げ、さらに、「病
277 的バリエーション」として、m.11778G>Aも含まれており、Leber遺伝性視神経症を念頭にして
278 いると考えられる。病的バリエーションがない場合、(2)の⑥以外の要件が必須となっているが、
279 基本的にLeber遺伝性視神経症では眼外症状は乏しいため、こちらの基準を適用することが
280 できない。

281 さらに、2024年版ミトコンドリア病診断基準では、Probableとして、(１)の⑤はあるが、
282 mtDNAバリエーションがない場合、(２)⑥に合わせて、もう一項目が必要で、典型的なLeber
283 遺伝性視神経症は該当しない。一方、Possibleでは、(１)⑤と(2)⑥があればよく、Leber遺
284 伝性視神経症に該当はする。しかし、指定難病に認定されるのは、definiteかprobableのみ

であり、possibleは含まれないため、結局、definiteで(1)⑤と(2)①をもつものしか、改定ミトコンドリア病診断基準ではLeber遺伝性視神経症は指定難病に認定されないことになった。(2)⑥はLeber遺伝性視神経症において、非常に特徴的な臨床所見であるにもかかわらず、その診断的価値が相対的に下がったことになる。

重症度については、セクション4「視覚」のうち「3. TVをみることができない」に相当すれば中等度、「4. ADLに著しく影響し、視力がほとんどない」に相当すれば重度と判定され、公的補助の対象とされる一方、「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ことに変更はない。しかしながら、Leber遺伝性視神経症の場合、中心視機能は低下しても周辺視機能が残存する例が多いため、項目4に該当することはほとんどなく、また、項目3については、何をもってTVをみることができないと判断するかは恣意的な要素に左右されうる。また、最近のデジタルデバイスやソーシャル・ネット・サービス(SNS)の爆発的な普及により、そもそもTVを視聴せず、SNSをデジタルデバイスで利活用する生活スタイルに変わっているため、これらのツールを用いて、ロービジョンを補完している場合、非該当となってしまう。加えて、指定難病の視覚疾患のほとんど（網膜色素変性を除く）において、良好な視機能の眼の矯正視力が0.3未満という明確な基準があるのと不整合である。

繰り返しになるが、令和8年度診療報酬改定で、Leber 遺伝性視神経症に対する、3460、11778、14484 バリエントの検査が遺伝学的検査のうち処理が容易なものとして、保険適用となった。しかしながら、上述のごとく、三大病的バリエント以外の病的バリエントも存在する。この場合、mtDNA の全周解析を含む包括的遺伝子解析が必要となる。現時点で、順天堂大学が、施設間契約を交わしたうえで、「ミトコンドリア病疑い」として、8,000 点の保険診療でこの解析を行っている 59)。したがって、Leber 遺伝性視神経症を診断するにあたり、まずは、三大病的バリエントに関して、「処理が容易なもの(3,880 点)」の遺伝学的検査を行い、いずれの病的バリエントも検出されなかった場合は、ミトコンドリア病遺

伝子パネルシーケンス(8,000 点)に進むという手順を踏むことになるであろう。

IV. おわりに

Leber 遺伝性視神経症認定基準の策定と指定難病に登録されて 10 年余りが経過した。この間、有病率の推計やレジストリ事業が進んでいる。診断に不可欠な遺伝学的検査も、一定の施設要件を満たせば、主要三か所の病的バリエーションの検査は保険適用となった。この間、ミトコンドリア病の診断基準も改定され、臨床的特徴に関して、実臨床と乖離する部分が生じた感がある。一方で、希少病的バリエーションの検出目的に、ミトコンドリア病疑い診断で、包括的なミトコンドリア病遺伝子パネルシーケンス検査を保険診療として行えるようになってきている。本認定基準とミトコンドリア病診断基準を有効に活用することで、遺伝学的検査を効率的かつ確実に行える体制が整った。イデベノンを含め、今後有効な治療も開発される機運が高まっているなか、本改訂が、Leber 遺伝性視神経症患者の一層正確な認定に用いられることを期待する。

謝辞

本認定基準策定に当たっては、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（26FC1044））から一部補助を得ました。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ました。また、帝京大学医学部小児科 三牧正和教授には、ミトコンドリア病診断基準ならびに遺伝学的検査について貴重なご意見を頂戴しました。ここに深甚なる感謝の意を表します。

331 文献

332

333 1. Leber T: Ueber hereditäre und congenital-angelegte Sehnervenleiden. Graefe's Archiv
 334 Ophthalmol 17: 249-291, 1871.

335 2. 井街 譲: Leber 氏病. 附 優性型幼児性視神経萎縮症. 日眼会誌 77: 1685-1735,
 336 1973.

337 3. Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA: Mitochondrial dysfunction as a cause of optic
 338 neuropathies. Prog Retin Eye Res 23: 53-89, 2004.

339 4. Farrar JG, Chadderton N, Kenna PF, Millington-Ward S: Mitochondrial disorders:
 340 aetiologies, models systems, and candidate therapies. Trend Genet 29: 488-497, 2013.

341 5. Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AMS, et al: Mitochondrial
 342 DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. Science 242: 1427-1430,
 343 1988.

344 6. 中村 誠, 三村 治, 若倉雅登, 稲谷 大, 中澤 徹, 白神史雄, 他: Leber 遺伝性視
 345 神経症認定基準. 日眼会誌 119: 339-346, 2015.

346 7. Ueda K, Morizane Y, Shiraga F, Shikishima K, Ishikawa H, Wakakura M, et al:
 347 Nationwide epidemiological survey of Leber hereditary optic neuropathy in Japan. J
 348 Epidemiol 27: 447-450, 2017.

349 8. Takano F, Ueda K, Godefrooij DA, Yamagami A, Ishikawa H, Chuman H, et al: Incidence
 350 of Leber hereditary optic neuropathy in 2019 in Japan: a second nationwide questionnaire
 351 survey. Orphanet J Rare Dis 17: 319, 2022.

352 9. ミトコンドリア病認定基準. 難病情報センター.
 353 https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/File/021-202404-kijyun.pdf
 354 (2026.04.22)

355 10. Nakamura M, Ara F, Yamada M, Hotta Y, Hayakawa M, Fujiki K, et al: High frequency of

- 356 mitochondrial ND4 gene mutation in Japanese pedigrees with Leber hereditary optic
 357 neuropathy. Jpn J Ophthalmol 36: 56-61, 1992.
- 358 11. 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
 359 リア遺伝子の 11778 番塩基対バリエーションをもつ日本人の Leber 病の臨床像. 日眼会誌
 360 99 : 721-727, 1995.
- 361 12. Vaphiades MS, Phillips PH, Turbin RE: Optic nerve and chiasmal enhancement in leber
 362 hereditary optic neuropathy. J Neuroophthalmol 23: 104-105, 2003.
- 363 13. Chow-Wing-Bom HT, Callaghan MF, Wang J, Wei S, Dick F, Yu-Wai-Man P, et al:
 364 Neuroimaging in Leber hereditary optic neuropathy: State-of-the-art and future prospects.
 365 Neuroimage Clin 36: 103240, 2022.
- 366 14. Takai Y, Yamagami A, Iwasa M, Inoue K, Yasumoto R, Ishikawa H, et al: Optic nerve
 367 MRI findings in Leber's hereditary optic neuropathy. Jpn J Ophthalmol 70: 175-183, 2026.
- 368 15. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Brown DT, Howell N, Turnbull DM, Chinnery PF: The
 369 epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. Am J Hum
 370 Genet 72: 333-339, 2003.
- 371 16. Hudson G, Carelli V, Spruijt L, Gerards M, Mowbray C, Achilli A, et al: Clinical
 372 expression of Leber hereditary optic neuropathy is affected by the mitochondrial
 373 DNA-haplogroup background. Am J Hum Genet 81: 228-233, 2007.
- 374 17. Pfeffer G, Burke A, Yu-Wai-Man P, Compston DA, Chinnery PF: Clinical features of MS
 375 associated with Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations. Neurology 81:
 376 2073-2081, 2013.
- 377 18. Yu-Wai-Man P, Votruba M, Moore AT, Chinnery PF: Treatment strategies for inherited
 378 optic neuropathies: past, present and future. Eye(Lond) 28: 521-537, 2014.
- 379 19. Newman NJ, Biousse V, Newman SA, Bhatti MT, Hamilton SR, Farris BK, et al:
 380 Progression of visual field defects in Leber hereditary optic neuropathy: Experience of the

LHON treatment trial. *Am J Ophthalmol* 141: 1061-1067, 2006.

20. Nakamura M, Yamamoto M: Variable pattern of visual recovery of Leber's hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 84: 534-535, 2000.

21. Wakakura M, Yokoe J: Evidence for preserved direct pupillary light response in Leber's hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 79: 442-446, 1995.

22. 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.

23. Iwaki Y, Ueda K, Mori S, Sakamoto M, Nakanishi-Yamada Y, Kondo M, et al: Difference in pupillary response to red and blue color stimuli between glaucoma and Leber hereditary optic neuropathy patients with comparable central visual dysfunction. *Doc Ophthalmol* doi: 10.1007/s10633-025-10071-w. Epub ahead print

24. 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.

25. Wang D, Liu HL, Du YY, Yuan J, Li X, Tian Z, et al: Characterisation of thickness changes in the peripapillary retinal nerve fibre layer in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 105: 1166-1171, 2021.

26. 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.

27. Hedström J, Nilsson M, Engvall M, Williams PA, Venkataraman AP: Ganglion Cell Complex Thickness and Visual Function in Chronic Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 65: 4, 2024.

28. Matsuzaki M, Hiram Y, Uyama H, Kurimoto Y: Optical coherence tomography angiography changes in radial peripapillary capillaries in Leber hereditary optic neuropathy.

Am J Ophthalmol Case Rep 9: 51-55, 2018.

29. Castillo L, Berrozpe-Villabona C, Miserachs-García S, Haulani H, Gómez-Gutiérrez C, Díaz-García RS, et al: Quantitative assessment of macular and circumpapillary retinal vessel density across all stages of Leber hereditary optic neuropathy using swept source optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol* 100: e1646-e1656, 2022.
30. Yu J, Xu H, Huang Y, Gu R, Zong Y, Zhu H, et al: Changes in retinal perfusion in Leber's Hereditary Optic Neuropathy: An optical coherence tomography-angiography study. *Ophthalmic Res.*64: 863-870, 2021.
31. Quigley C, Stephenson KAJ, Kenna PF, Cassidy L: Peripapillary retinal nerve fibre layer thinning, perfusion changes and optic neuropathy in carriers of Leber hereditary optic neuropathy-associated mitochondrial variants. *BMJ Open Ophthalmol* 9: e001295, 2024.
32. 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.
33. 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.
34. Yu-Wai-Man P, Votruba M, Burté F, La Morgia C, Barboni P, Carelli V: A neurodegenerative perspective on mitochondrial optic neuropathies. *Acta Neuropathol* 132: 789-806, 2016.
35. 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.
36. Wakakura M, Hayashi E, Toyo-oka Y, Yamabe H, Wada C, Ohtani H, et al: Bilateral optic neuropathy with mitochondrial DNA 9804 mutation detected by non-isotopic single-strand conformational polymorphism. *Neuroophthalmology* 19: 7-12, 2009.

37. 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.
38. Bu X, Rotter JI: Leber hereditary optic neuropathy: estimation of number of embryonic precursor cells and disease threshold in heterozygous affected females at the X-linked locus. *Clin Genet* 42: 143-148, 1992.
39. Shanker SP, Fingert JH, Carelli V, Valentino ML, King TM, Daiger SP, et al: Evidence for a novel X-linked modifier locus for Leber hereditary optic neuropathy. *Ophthalmic Genet* 29: 17-24, 2008.
40. 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.
41. 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, 2013.
42. Stenton SL, Sheremet NL, Catarino CB, Andreeva NA, Assouline Z, Barboni P, et al: Impaired complex I repair causes recessive Leber's hereditary optic neuropathy. *J Clin Invest* 131: e138267, 2021.
43. Lenaers G, Beaulieu C, Charif M, Gerber S, Kaplan J, Rozet JM: Autosomal recessive Leber hereditary optic neuropathy, a new neuro-ophthalmo-genetic paradigm. *Brain* 146: 3156-3161, 2023.
44. 厚生労働省令和8年度診療報酬改定 12. 重点的な対応が求められる分野（がん・難病・感染症）. <https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/001681130.pdf> (2026.04.22).
45. Mashima Y, Hiida Y, Oguchi Y: Remission of Leber's hereditary optic neuropathy with idebenone. *Lancet* 340: 368-369, 1992.
46. 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.

47. 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.

48. Aleo SJ, Del Dotto V, Romagnoli M, Fiorini C, Capirossi G, Peron C, et al: Genetic variants affecting NQO1 protein levels impact the efficacy of idebenone treatment in Leber hereditary optic neuropathy. *Cell Rep Med* 5: 101383, 2024.

49. Catarino CB, von Livonius B, Priglinger C, Banik R, Matloob S, Tamhankar MA, et al: Real-world clinical experience with idebenone in the treatment of Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 40: 558-565, 2020.

50. Yu-Wai-Man P, Carelli V, Newman NJ, Silva MJ, Linden A, Van Stavern G, et al; LEROS Study Group: Therapeutic benefit of idebenone in patients with Leber hereditary optic neuropathy: The LEROS nonrandomized controlled trial. *Cell Rep Med* 5: 101437, 2024.

51. Ishikawa H, Masuda Y, Ishikawa H, Shikishima K, Goseki T, Kezuka T, et al: Characteristics of Japanese patients with Leber's hereditary optic neuropathy and idebenone trial: a prospective, interventional, non-comparative study. *Jpn J Ophthalmol* 65:133-142, 2021. Erratum in: *Jpn J Ophthalmol* 65: 143, 2021.

52. 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 Neurol* 69: 331-338, 2012.

53. Newman NJ, Biouesse V, Yu-Wai-Man P, Carelli V, Vignal-Clermont C, Montestruc F, et al: Meta-analysis of treatment outcomes for patients with m.11778G>A MT-ND4 Leber hereditary optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 70: 283-295, 2025.

54. 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.

55. Shi Y, Chen B, Niu S, Wang X, Zhang Z: Clinical spectrum, treatment and outcomes of the m.10197G>A mutation in MT-ND3: a case report, systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 20: 59, 2025.
56. Tolomeo D, Rubegni A, Severino M, Pochiero F, Bruno C, Cassandrini D, et al: Clinical and neuroimaging features of the m.10197G>A mtDNA mutation: New case reports and expansion of the phenotype variability. *J Neurol Sci* 399: 69-75, 2019.
57. Smirnov VM, Cuisset JM, Marks C, Debruyne P, Dhaenens CM, Defoort-Dhellemmes S: Variable Presentation of Leber hereditary optic neuropathy in children of a family harboring a rare m.13051G>A mtDNA mutation. *J Neuroophthalmol* 40: 569-571, 2020.
58. Takai Y, Iwasa M, Yamagami A, Inoue K, Yasumoto R, Ishikawa H, et al: A Japanese case of Leber's hereditary optic neuropathy with the m.13051G>A pathogenic variant. *Neuroophthalmology* 48: 51-55, 2024.
59. 順天堂大学医学部附属病院臨床検査部 HP
https://hosp.juntendo.ac.jp/clinic/support/rinsyo_kensabu/mitochondrial/m_genetic_tests.html#/
60. Greenfield A, Braude P, Flinter F, Lovell-Badge R, Ogilvie C, Perry ACF: Assisted reproductive technologies to prevent human mitochondrial disease transmission. *Nat Biotechnol* 35: 1059-1068, 2017.
61. Kieninger S, Xiao T, Weisschuh N, Kohl S, R  ther K, Kroisel PM, et al: DNAJC30 disease-causing gene variants in a large Central European cohort of patients with suspected Leber's hereditary optic neuropathy and optic atrophy. *J Med Genet* 59: 1027-1034, 2022.

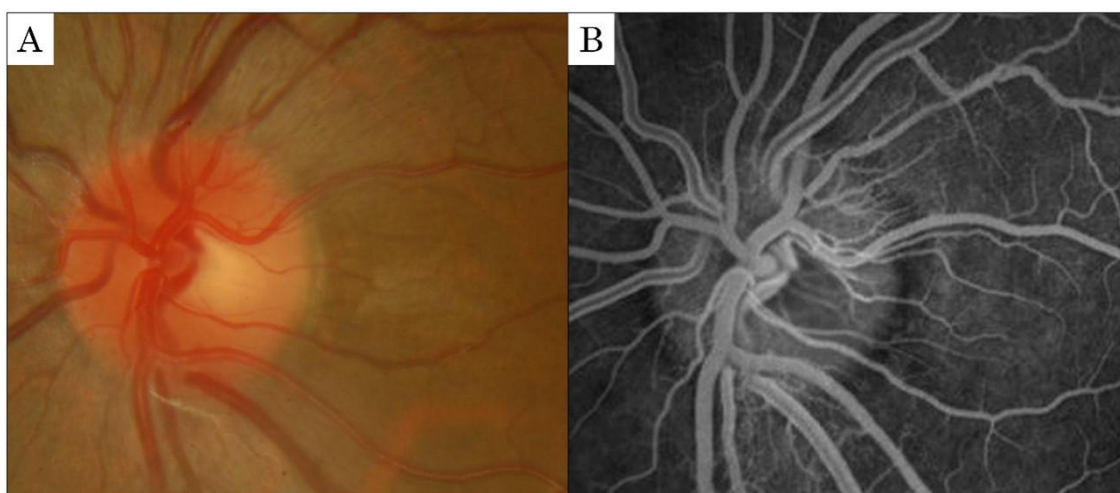
503 図説

504 図 1. 急性期 Leber 遺伝性視神経症の眼底写真 (A) とフルオレセイン蛍光眼底造影写真
505 (B)。A. 視神経乳頭の発赤・腫脹、乳頭近傍毛細血管拡張を認める。B. 蛍光色素の漏出
506 を認めない。

507

508

509 図 1



510

511

512

513

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 バリエーション

ミトコンドリア 遺伝子		塩基バリエーション
普遍的バリエーション (～90%)	<i>MT-ND1</i>	m.3460G>A*
	<i>MT-ND4</i>	m.11778G>A*
	<i>MT-ND6</i>	m.14484T>C*
希少バリエーション (～10%)	<i>MT-ND1</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>MT-ND2</i>	m.4640C>A, m.5244G>A
	<i>MT-ND3</i>	m.10197G>A**, m.10237T>C
	<i>MT-ND4</i>	m.11253T>C, m.11696G>A
	<i>MT-ND4L</i>	m.10663T>C*
	<i>MT-ND5</i>	m.12811T>C, m.12848C>T, m.13051G>A**, m.13637A>G, m.13730G>A
	<i>MT-ND6</i>	m.14324T>C, m.14459G>A, m.14482C>A, m.14482C>G, m.14495A>G, m.14498C>T, m.14568C>T, m.14596A>T, m.14729G>A
	<i>MT-ATP6</i>	m.9101T>C
	<i>MT-CO3</i>	m.9804G>A*
	<i>MT-CYB</i>	m.14831G>A

517 *MT-ND* : mitochondrial nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase subunit 遺伝子、
 518 *MT-ATP* : mitochondrial adenosine triphosphate synthase 遺伝子、*MT-CO* : mitochondrial
 519 cytochrome c oxidase 遺伝子、*MT-CYB* : mitochondrial cytochrome b 遺伝子

520 * : 独立した二つ以上の 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
 521 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バ
 522 リアント。その他のバリエーションは一家系ないし複数の孤発例にのみ同定されたバリエーション。
 523 本表は、文献 10 の Table 1 に基づくが、m.9804G>A バリエーションに関しては文献 36 の報告
 524 を踏まえ、確定的バリエーションとみなしてまとめている。

525 ** : PubMed に 2 報以上の症例報告が収載されているバリエーションのうち、ClinVar
 526 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) で LHON として Pathogenic/Likely Pathogenic、かつ
 527 MITOMAP(<https://www.mitomap.org/foswiki/bin/view/MITOMAP/WebHome>) で TOP19 primary
 528 LHON mutations に分類されているバリエーションを、希少病的バリエーションとして追記した⁵⁵⁻⁵⁸。

529 *** : 常染色体潜性 LHON (autosomal recessive LHON; arLHON)
 530 LHON の原因遺伝子として核遺伝子の関与も報告されており、それらは常染色体潜性遺伝
 531 の形態をとる^{42,43}。ClinVar で LHON として Pathogenic/Likely Pathogenic に分類されている
 532 バリエーションとして、以下のものが挙げられる。

533 *NDUFS2* : c.158A>G, c.268G>A, c.923A>G

534 *DNAJC30* : c.610G>T, c.302T>A, c.293A>C, c.230_232del (p.His77del)⁶¹, c.232C>T, c.152A>G,
 535 c.130_131del

536

537

538 表 2. Leber 遺伝性視神経症の診断基準

分類	主要項目（１）主徴候	主要項目（２）検査所見	備考
確 定 例 （ definite LHON）	①と② もしくは ①と③	①～③すべて	—
確 実 例 （ probable LHON）	① もしくは ③	①	—
疑 い 例 （ possible LHON）	① もしくは ③	②	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病的バリエーションを検出できないものの
保 因 者 （ LHON carrier）	—	①に該当	確定例・確実例・疑い例の患者を母系血縁として有する視機能無徴候者