

総 説

Leber 遺伝性視神経症

高井 康行^{1)*}, 山上 明子¹⁾, 石川 均²⁾

1) 井上眼科病院眼科

2) 北里大学医療衛生学部視覚機能療法学

要旨: Leber 遺伝性視神経症 (Leber's hereditary optic atrophy, 以下 LHON と略記) は, 若年男性に多いとされるが, 小児から高齢までに発症しうる遺伝性の視神経症である。主な原因はミトコンドリア遺伝子変異で, ミトコンドリア内の電子伝達複合体 I の機能不全に関連している。急性から亜急性の視力低下を来し, 片眼発症が多いが, 数週間から数ヶ月で両眼性に進行する。視力の低下は著しく, 多くの患者で矯正視力 (0.1) 以下になる。LHON は視神経炎の鑑別診断として重要であり, 対光反射や蛍光眼底造影検査, MRI 検査などが有用である。正確な診断と適切な治療のために, 脳神経内科医と眼科医の連携が重要である。

Key words: Leber 遺伝性視神経症, 視神経炎, ミトコンドリア病

はじめに

Leber 遺伝性視神経症 (Leber's hereditary optic atrophy, 以下 LHON と略記) は, 壮年男性に多いが小児から高齢まで発症しうる遺伝性の視神経症である¹⁾²⁾。3 万人に 1 人の割合で発症するとされており, ミトコンドリア内の呼吸複合体 I サブユニットに影響を与える遺伝子変異である m.11778G>A 変異, m.14484T>C 変異および m.3460G>A 変異が約 90% を占める³⁾。ただし, 家族歴が確認できない症例も認められる。

典型的な経過としては, 両眼同時あるいは片眼発症では月単位で傍眼の発症に至る亜急性の経過をたどることが多い。ほとんどの症例で矯正視力 (0.1) まで悪化する予後不良の疾患である。急性から亜急性に視神経乳頭の発赤・腫脹を来し, 中心暗点を伴う視機能障害を認めるため, 視神経炎との鑑別が必要である。視神経炎として加療され, 治療反応性が乏しく, 最終的に LHON と診断された症例も報告されており⁴⁾。難治性視神経炎などの視神経疾患の鑑別診断として LHON を考慮することは重要である。今回は LHON の臨床的特徴を中心に解説し, 視神経炎との鑑別点を考察する。

病 態

LHON はミトコンドリア遺伝子障害で発症する。細胞内では通常, 電子伝達系を通して電子が運搬され, ATP (アデノシン三リン酸) が産生される。LHON では遺伝子変異により電子伝達複合体 I に機能不全が生じる。ミトコンドリア呼吸鎖において電子の運搬が滞り, 活性酸素が生じることによりアポトーシスが誘導されることが LHON の発症に関わると言われている⁵⁾。特に LHON の遺伝子変異として 90% 以上を占める m.11778G>A 変異, m.14484T>C 変異, m.3460G>A 変異では, ミトコンドリア

異常が電子伝達複合体 I に発現すると考えられ病態に大きく関与している³⁾。網膜神経節細胞の著明な喪失が見られ, それにつながるように網膜神経線維層や視神経の障害を伴う⁶⁾。組織学的には, 黄斑乳頭繊維に由来する中心部の小径軸索繊維の障害が強く, 周辺部に由来する大径軸索繊維の障害は比較的軽く, ミトコンドリアによるエネルギー需要の大きさに関連すると考えられている⁷⁾。

一つの細胞内には数千個のミトコンドリア DNA が存在する。多彩な症状を来す慢性進行性外眼筋麻痺 (chronic progressive external ophthalmoplegia, 以下 CPEO と略記) やミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様エピソード (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes, 以下 MELAS と略記), 赤色ぼろ線維・ミオクロームスてんかん症候群 (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers, 以下 MERRF と略記) では, 変異型ミトコンドリア DNA と正常の野生型ミトコンドリア DNA が混在する状態であり, これをヘテロプラスミーと呼ぶ。これらは各組織における変異型ミトコンドリア DNA の量が発症の有無や症状の程度と相関する。しかし, LHON の場合は変異型ミトコンドリア DNA のみを有するホモプラスミーである⁸⁾。ミトコンドリア DNA の変異には点変異と構造異常 (欠失・重複) がある。点変異は転移リボ核酸領域と, リボソーム RNA および蛋白領域で起こりうる。転移 RNA 領域の変異をもつ場合は多彩な症状を持ち, その症状の差がみられ, 筋病理でミトコンドリア形態異常を伴いやすい。その一方で LHON は転移 RNA の点変異ではなく, 筋病理では異常所見に乏しく, 他のミトコンドリア病よりも比較的均一な臨床症状を示す⁹⁾。LHON では稀ながらヘテロプラスミーの症例は報告されているが, ヘテロプラスミーの症例と比較して発症しにくい可能性は指摘されているが, 発症後の症状や予後は変わ

(Received September 15, 2023; Accepted December 3, 2023; Published online in J-STAGE on April 20, 2024)

This article is available in Japanese with an abstract in English at www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi.

©2024 Japanese Society of Neurology



りないと報告されている¹⁰⁾。

遺伝子変異キャリア女性からの浸透率は家系ごとに異なるが、概ね男性で 50%，女性では 10%と言われ、また発症患者の 40%程度に LHON の家族歴はない⁷⁾。遺伝子以外の環境因子も発症に関わると言われており、代表的なものとしてアルコール、喫煙がある¹¹⁾。栄養欠乏¹²⁾、抗生剤（マクロライドやアミノグリコシド、エタンブトール、抗レトロウイルス薬など）の使用¹³⁾¹⁴⁾、頭部外傷¹⁵⁾などが発症の契機に関連した報告もある。

疫学

多くは青年期の男性に発症する。発症の平均年齢は 20~30 代に多く発生し、男女比は欧米では 5:1 程度と報告されているが、日本では男性が 9 割程度占めると報告されている¹⁶⁾。男性発症が多いが、女性発症例もあり、男性例より発症年齢が遅く平均年齢が 49.5 歳との報告もある¹⁷⁾。また、2 歳から 87 歳の間で発症が報告されており¹⁸⁾、特に日本では少子高齢化の影響で高齢発症の症例も増えている¹⁶⁾。遺伝子変異は欧米では m.11778G>A 変異が 70%を占め、m.14484T>C 変異は 14%，m.3460G>A 変異は 13%程度、他の希少変異が数%と報告されている¹⁴⁾。日本人はじめアジア地域では、m.11778G>A 変異が 87%を占め、m.14484T>C 変異が 9%，m.3460G>A 変異が 4%との報告があり、m.11778G>A 変異が多く、m.3460G>A 変異が少ない¹⁹⁾。3 大変異以外は希少変異として報告されており、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タンパク質をコードする遺伝子領域内の変異である¹⁾。最近では常染色体劣性遺伝形式の核遺伝子変異を伴う LHON も稀ながら報告されている²⁰⁾。診断には遺伝子検査が必要であるが、保険収載ができず専門機関での測定となるため容易ではないのが現状である。

臨床症状

急性から亜急性の無痛性の視力低下で発症する。両眼発症は約 25%程度で認め、片眼発症した場合（約 75%）は多くは 1 年以内に反対眼が障害されるが、そのほとんどが 6~8 週以内である¹³⁾。視力は症状発現から亜急性に低下し続け、その後半年ほどかけて矯正視力（0.1）以下と著しく低下しプラトーに達する²¹⁾。遺伝子変異別の最終矯正視力は、欧米での検討で平均 32.5 ヶ月の観察期間にて、m.11778G>A 変異で 1.46LogMAR（小数視力で 0.03 相当）、m.14484T>C 変異で 0.97LogMAR（小数視力で 0.1 相当）、および m.3460G>A 変異で 1.52LogMAR（小数視力で 0.03 相当）と報告されており、m.14484T>C 変異が最も視力予後良好とされる²²⁾。また一部の症例では自然経過で視力回復することが知られており、m.11778G>A 変異では 4%程度、m.14484T>C 変異では 37-58%，m.3460G>A 変異では 20%程度で部分的な回復を来す¹⁴⁾。20 歳以下の若年発症であること²³⁾、亜急性の経過²⁴⁾、視神経乳頭が大きいこと²⁵⁾、などが視力良好因子と報告されている。自然経過での視力改善までの期間は多くは 1 年以内に回復し、8 割の症例で発症 2 年以内であるが、回復は限定的である²⁶⁾。

視野障害は発症間もない症例や subclinical な状態では、耳側有意のわずかな感度低下を示す症例があるが²⁷⁾、視神経障害を反映して中心暗点を示すことが多い（Fig. 1A, B）。視力低下が

著しい症例では、中心部 30°以上が絶対暗点を示すような巨大なものや周辺部にわずかに視野が残存するのみのものがみられる（Fig. 1C, D）。視野障害の変化は、発症 4 ヶ月前より起こり、その後増悪し発症後 6~8 ヶ月でプラトーに達したと報告される²¹⁾。

瞳孔運動の異常を伴わず、対光反射が正常であることが特徴である。視神経炎などの急性の視神経障害では、障害側に相対的求心性瞳孔反応欠損（relative afferent pupillary defect, 以下 RAPD と略記）を認めることが多いが、LHON では認めないことが多い。これは、いくつかのサブタイプに分かれている網膜神経節細胞のうち、LHON では対光反射に関わるメラノブリン含有の内因性光感受性網膜神経節細胞が残存するためと考えられている²⁸⁾。他のミトコンドリア病でも基本的には瞳孔運動の障害は認めない。CPEO でみられるような眼球運動障害は LHON では典型的な所見ではないが、後述する Leber Plus では併発する場合もある。

眼底所見では、急性期に視神経乳頭の発赤・腫脹、乳頭周囲毛細血管拡張や網膜神経線維層の腫脹を認め、蛍光眼底造影検査では蛍光漏出を伴わないことが特徴である⁵⁾。ただし、急性期に視神経乳頭が全く正常にみえる症例が 20%程度存在することも注意すべきである。また、発症前のキャリアの状態であっても、15%程度の症例で乳頭部の変化を認める²⁹⁾。発症半年以降で徐々に耳側から視神経萎縮に至り、視神経乳頭は全体的に蒼白になっていく。光干渉断層撮影（optical coherence tomography, 以下 OCT と略記）による視神経乳頭や網膜神経線維層の所見では、急性期に視神経乳頭周囲網膜神経線維層の腫脹を伴う。OCT における視神経乳頭周囲網膜神経線維層は、発症 4~6 ヶ月前より腫脹し、発症時にピークを迎え、その後は萎縮していくが、その程度は個々により異なる経過と報告されている²²⁾。MELAS や MERRF では視神経萎縮を伴う場合があり、また MELAS や MERRF、CPEO などでは網膜・黄斑変性を伴う場合がある³⁰⁾。いずれの場合も視機能障害を伴っていない場合も多く、スクリーニング検査として眼底検査が有用な場合もある³¹⁾。頭部 MRI では、通常視神経の異常所見や造影効果を伴わないが、一部の症例で MRI 異常を伴ったと報告されている。Blanc らは急性期の MRI にて、視交叉や視神経近位部に T₂ 高信号を認めた 28 例の報告をしている³²⁾。同報告で MRI 異常の度合いは遺伝子変異や発症 3 ヶ月以内の急性期と 3~12 ヶ月の亜急性期の間で違いは認めなかった。病態として軸索萎縮や脱髄、グリオーシスなどが指摘されている。視交叉付近の造影効果を伴う症例も報告されており、炎症や血液脳関門の破綻の関与も指摘されている⁴⁾。ただし、MRI 異常を伴う場合は稀でほとんど症例報告であり、特徴的な所見とまでは言いがたいのが現状である。

ミトコンドリア病の特徴的な検査所見として、血液中や髄液中の乳酸・ピルビン酸の上昇がある。また筋病理所見の変化も診断に有用とされている。しかし、LHON では乳酸・ピルビン酸の上昇はなく、筋異常や筋生検の変化も伴わない。視神経・網膜に局限した所見を呈することが知られており、基本的には低身長や糖尿病などの他のミトコンドリア病でみられる所見も示さない⁹⁾。

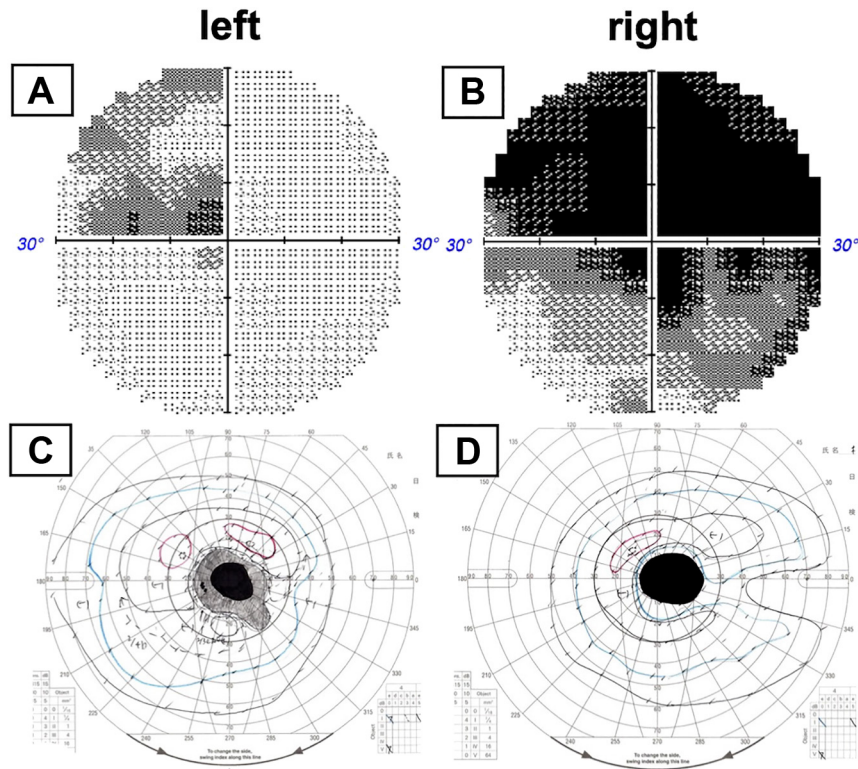


Fig. 1 Visual field findings in Leber's hereditary optic neuropathy.

While the disorder is mild, there may be only mild visual field defects on the temporal side, but visual field defects often become central scotoma from the onset (A, B: evaluated by Humphrey visual field test). In the chronic stage, the large central scotoma extending 30° is observed (C, D: evaluated by Goldmann visual field test).

鑑別診断

急性の乳頭浮腫を来す疾患として、LHON 以外に視神経炎がある。他には、頭蓋内占拠性病変や脳静脈洞血栓症に伴ううっ血乳頭や、虚血性視神経症やぶどう膜炎などの眼科疾患に伴うものがある。うっ血乳頭に関しては頭部 MRI や MRV 検査にて鑑別が可能であり、眼科疾患によるものは眼科診察・検査にて鑑別を行う。その中でも特に視神経炎は若年～壮年期に好発する視神経腫脹を伴う疾患として鑑別が必要となる。LHON と視神経炎の違いとしては、LHON では眼痛を認めないこと、対光反射の異常がでないため RAPD が陰性であることなどがある。また両疾患とも視神経乳頭腫脹や発赤を認めるが、LHON では蛍光眼底造影検査で蛍光漏出を認めないことが鑑別点となる (Fig. 2A~D)。また、MRI 検査では、LHON は通常は視神経の異常を伴わないため、視神経炎やうっ血乳頭などの他疾患の除外も含めて、重要な検査である。ただし前述のように MRI による視神経異常を伴う症例は稀ながら存在するため注意が必要である。難治性の視神経炎と判断された場合は、複数回のステロイドパルス療法や免疫グロブリン大量静注療法、血漿交換療法などの治療が必要になることがある。LHON では副腎皮質ステロイドは無効であるため³³⁾、視神経炎として治療反応性が悪い場合も再度鑑別を考える必要がある。メジャーな疾患ではないため一般眼科医でも見逃す可能性もあり、鑑別の場合は神経眼

科医との連携も必要である。

LHON は通常視神経に局限した疾患であるが、ジストニアやミオクローヌス、脳症などを合併する場合があり、総じて Leber Plus と呼ばれる⁷⁾。中でも脱髄性疾患を合併する症例を Harding 症候群と言われる³⁴⁾。多発性硬化症様の頭蓋内白質病変や脊髄病変を伴い、oligoclonal bands 陽性例もある。遺伝子変異は m.11778G>A 変異に多いが 3 大変異全て起こり、また発症は女性に多く、片眼発症から僚眼発症まで期間が平均 1.6 年と比較的長いため、LHON としては非典型的である³⁵⁾。視神経病変は無痛性で視力予後も悪く、多発性硬化症の視神経炎としては非典型的である。視神経脊髄炎様の脊髄長大病変を合併した m.14484T>C 変異陽性の LHON の報告例がある³⁶⁾。最近では抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体陽性の LHON の報告もされているが、MOG 抗体陽性例としては治療反応性に乏しく視力予後不良であった³⁷⁾。LHON の類縁疾患として、慢性経過を示す優性遺伝性視神経症 (dominant optic neuropathy, 以下 DOA と略記) があるが、DOA に多発性硬化症様の頭蓋内病変を併発した症例も報告されている³⁸⁾。頭蓋内病変を伴う場合に脱髄性疾患として非典型的な視神経症の鑑別として考慮が必要である。

治療・予後

コエンザイム Q10 製剤は抗酸化作用を有し、ミトコンドリア

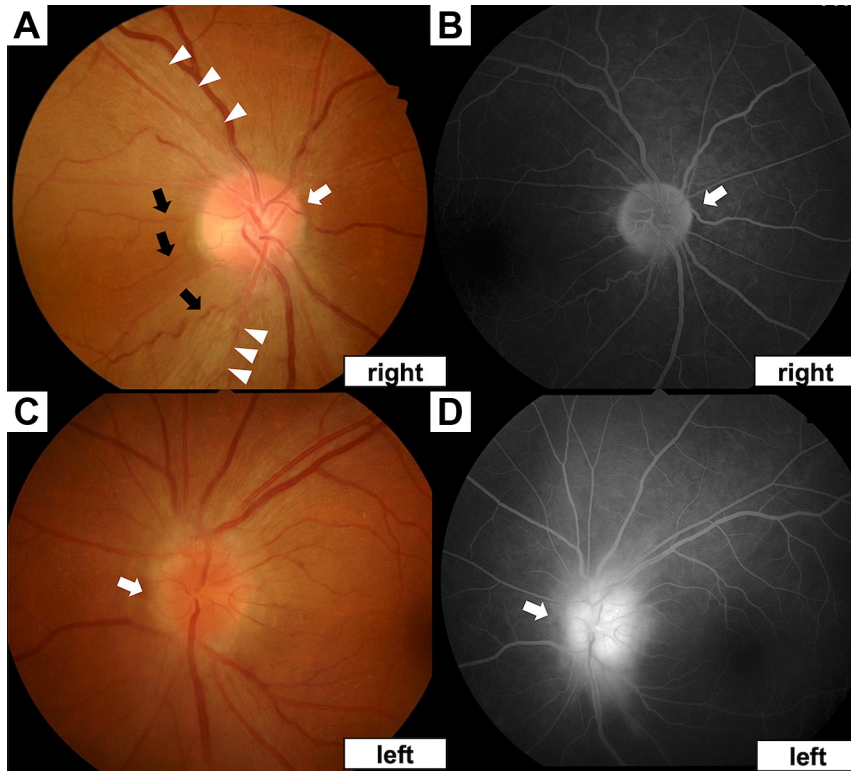


Fig. 2 Optic disc findings and fluorescence funduscopy findings in Leber's hereditary optic neuropathy and optic neuritis.

In Leber's hereditary optic neuropathy, the optic nerve disc is reddish and mildly swollen (A: white arrow). It is accompanied by peripapillary vascular telangiectasia (A: black arrows) and swelling of the retinal nerve fiber layer (A: white arrowheads). However, despite the optic disc swelling, fluorescence leakage is not seen on fluorescence funduscopy examination (B: white arrow). In optic neuritis, the optic disc swelling is strong (C: white arrow) and is accompanied by vigorous fluorescence leakage on fluorescence funduscopy examination (D: white arrow).

内の代謝改善作用がある。しかし、脂溶性が高く吸収に難がある。イデベノン(idebenone)は短鎖コエンザイム Q10 として開発されたが、ミトコンドリア内への輸送効率が上昇し、血液脳関門を通過することができる。85 例を対象としたイデベノン 900 mg/日の内服を 24 週行った多施設前向き無作為抽出比較試験では、メインアウトカムの最終視力値の有意差は認めないものの、視力改善例はイデベノン使用群で有意に多かった³⁹⁾。イデベノンの安定性や有用性に関する報告は他にもされており⁴⁰⁾⁴¹⁾、欧米では治療選択肢となっているが、本邦では使用できないのが現状である。他にも遺伝子治療や EPI-743 製剤⁴²⁾ の有用性が報告されている。遺伝子治療としてアデノ随伴ウイルスベクター (adeno-associated virus vector, 以下 AAV vector と略記) を用いて正常ミトコンドリア遺伝子を核内へ導入し、機能を発現させる手法が用いられている。海外ではシャム比較無作為化二重盲検多施設第 3 相試験が行われている。m.11778G>A 変異を有する LHON 患者に対し、片眼に正常ミトコンドリア遺伝子を搭載した AAV vector を硝子体注射して経過をみたものであり、視機能の改善が報告され⁴³⁾⁴⁴⁾、長期経過でも最高矯正視力の改善が持続していることが報告されている⁴⁵⁾。また LHON は指定難病に含まれており、視機能障害が著しい場合は、障害者手帳や障害年金等の制度を活用することも可能である。

代表症例

難治性視神経炎としてステロイドパルス療法、血漿交換療法を行うが効果無く、LHON と診断された例である。症例は 17 歳男性。右眼の霧視を自覚し、徐々に進行したため発症 1 ヶ月後に前医眼科を受診した。矯正視力は右眼 (0.06)、左眼 (1.2) と右眼の視力低下を認めた。右眼の視神経乳頭発赤を認めたが、対光反射は左右差無く迅速で、RAPD も陰性であった。視野検査では右眼の中心暗点を認めていた。抗 MOG 抗体、抗 aquaporin4 抗体は陰性、髄液検査、MRI でも異常は認めなかった (Fig. 3)。前医にて右眼視神経炎の疑いでステロイドパルス療法 3 クール、さらに血漿交換を行うも改善はなかった。視力はさらに低下し、視野障害も増悪したため、発症 4 ヶ月後に当院へ紹介となった。当院初診時は右眼 (0.04)、左眼 (1.2) と右眼の視力低下を認めており、視神経乳頭は右眼蒼白化していた。対光反射は迅速で、RAPD は陰性であった。右眼は中心暗点が拡大しているが、左眼の障害は認めていなかった (Fig. 4A)。視神経障害に伴う視力障害の割に対光反射は良好であり、ステロイド反応性も乏しいこと、MRI に異常所見を認めないことから、LHON を考え遺伝子検査を行ったところ m.11778G>A 変異を認めた。LHON の診断で経過観察となったが、X+1 年 6 月 (右眼発症 8 ヶ月後頃) に左眼霧視を自覚した。左眼視力 (0.6)

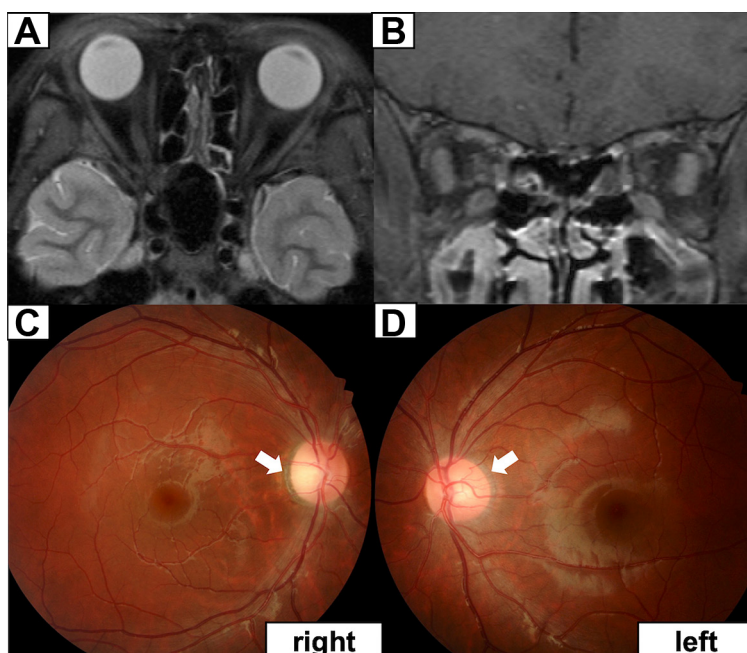


Fig. 3 Clinical findings of representative cases.

Orbital MRI at onset showed no abnormal lesions of the optic nerve on fat-suppressed T₂-weighted images (A) and no contrast effect on post-contrast T₁-weighted images (B). The optic disc was slightly pallor on the temporal side in the right eye (C: white arrow), and the left eye had mild redness but no clear swelling (D: white arrow).

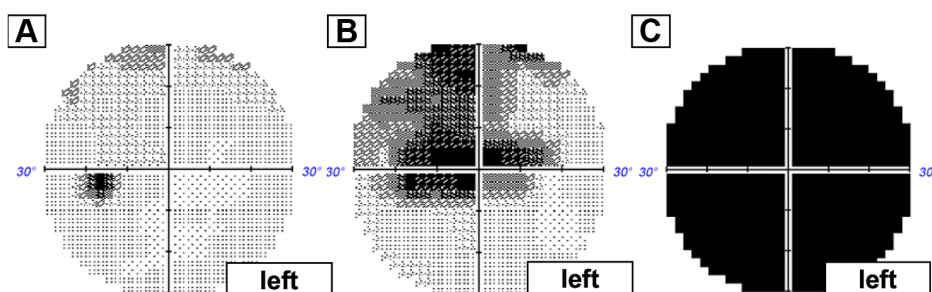


Fig. 4 Course of left eye visual field disorder in a representative case.

The patient was evaluated with the Humphrey visual field test, which evaluates within 30° of the center. At the time of the patient's first visit to our clinic (4 months after onset), there was no visual field defect in the left eye, and the corrected visual acuity was 1.2 (A). Eight months later, a central scotoma appeared in the left eye, and the corrected visual acuity was 0.6 (B). Two months later, the central scotoma worsened and the corrected visual acuity decreased to 0.02 (C).

まで低下し、軽度の中心暗点を認めたが (Fig. 4B)、その後2ヶ月で左眼視力も (0.01) まで低下し、中心暗点が拡大した (Fig. 4C)。ロービジョンケアを行い盲学校に進学も、現在通院は不定期となっている。

さいごに

LHON に関して解説した。亜急性の視神経障害として視神経炎の鑑別の一つとなる。臨床の特徴や治療反応性も考慮し、視神経炎として非典型的な場合は特に鑑別の再考が必要であり、脳神経内科医と眼科医の密な連携が必要である。

文献

- 1) 中村 誠, 三村 治, 若倉雅登ら. Leber 遺伝性視神経症認定基準. 日眼会誌 2015;119:339-346.
- 2) 二村明德, 小口達敬, 斎藤 悠ら. 神経眼科学 Leber 遺伝性視神経症. 神経眼科 2017;34:190-195.
- 3) Man PYW, Griffiths PG, Brown DT, et al. The epidemiology of leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. Am J Hum Genet 2003;72:333-339.
- 4) 古木美紗子, 大久保卓哉, 太田浄文ら. 亜急性期に視神経に MRI で造影効果と腫脹をみとめた Leber's hereditary optic neuropathy の 50 歳男性例. 臨床神経 2012;52:102-105.
- 5) Carelli V, Rugolo M, Sgarbi G, et al. Bioenergetics shapes

- cellular death pathways in Leber's hereditary optic neuropathy: a model of mitochondrial neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta* 2004;1658:172-179.
- 6) Sadun AA, Win PH, Ross-Cisneros FN, et al. Leber's hereditary optic neuropathy differentially affects smaller axons in the optic nerve. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:223-232.
 - 7) Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res* 2004;23:53-89.
 - 8) 真島行彦. ミトコンドリア遺伝病. *あたらしい眼科* 1997;14:1491-1496.
 - 9) 後藤雄一. ミトコンドリア病. *Equilibrium Research* 2016;75:1-6.
 - 10) Smith KH, Johns DR, Heher KL, et al. Heteroplasmy in Leber's hereditary optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1486-1490.
 - 11) Kirkman MA, Yu-Wai-Man P, Korsten A, et al. Gene-environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain* 2009;132:2317-2326.
 - 12) Pott JWR, Wong KH. Leber's hereditary optic neuropathy and vitamin B12 deficiency. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1357-1359.
 - 13) Pilz YL, Bass SJ, Sherman J. A review of mitochondrial optic neuropathies: from inherited to acquired forms. *J Optom* 2017;10:205-214.
 - 14) Meyerson C, Van Stavern G, McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1165-1176.
 - 15) 林信太郎, 岡本幸一. 頭部外傷を契機に発症した Leber's hereditary optic neuropathy の 1 例. *臨床神経* 2011;51:781-783.
 - 16) Ueda K, Morizane Y, Shiraga F, et al. Nationwide epidemiological survey of Leber hereditary optic neuropathy in Japan. *J Epidemiol* 2017;27:447-450.
 - 17) Takano F, Ueda K, Godefrooij DA, et al. Incidence of Leber hereditary optic neuropathy in 2019 in Japan: a second nationwide questionnaire survey. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17:319.
 - 18) Fraser JA, Biousse V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol* 2010;55:299-334.
 - 19) Mashima Y, Yamada K, Wakakura M, et al. Spectrum of pathogenic mitochondrial DNA mutations and clinical features in Japanese families with Leber's hereditary optic neuropathy. *Curr Eye Res* 1998;17:403-408.
 - 20) Lenaers G, Beaulieu C, Charif M, et al. Autosomal recessive Leber hereditary optic neuropathy, a new neuro-ophthalmogenetic paradigm. *Brain* 2023;146:3156-3161.
 - 21) Hwang TJ, Karanjia R, Moraes-Filho MN, et al. Natural history of conversion of Leber's hereditary optic neuropathy: a prospective case series. *Ophthalmology* 2017;124:843-850.
 - 22) Yu-Wai-Man P, Newman NJ, Carelli V, et al. Natural history of patients with Leber hereditary optic neuropathy—results from the REALITY study. *Eye* 2021;36:818-826.
 - 23) Barboni P, Savini G, Valentino ML, et al. Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in Leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmology* 2005;112:120-126.
 - 24) Barboni P, Savini G, Valentino ML, et al. Leber's hereditary optic neuropathy with childhood onset. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5303-5309.
 - 25) Ramos Cdo V, Bellusci C, Savini G, et al. Association of optic disc size with development and prognosis of Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1666-1674.
 - 26) Moon Y, Kim US, Han J, et al. Clinical and optic disc characteristics of patients showing visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2020;40:15-21.
 - 27) Wakakura M, Fujie W, Emoto Y. Initial temporal field defect in Leber hereditary optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53:603-607.
 - 28) Moura ALA, Nagy BV, La Morgia C, et al. The pupil light reflex in Leber's hereditary optic neuropathy: evidence for preservation of melanopsin-expressing retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4471-4477.
 - 29) Sadun F, De Negri AM, Carelli V, et al. Ophthalmologic findings in a large pedigree of 11778/Haplogroup J Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2004;137:271-277.
 - 30) Chen BS, Harvey JP, Gilhooley MJ, et al. Mitochondria and the eye—manifestations of mitochondrial diseases and their management. *Eye* 2023;37:2416-2125.
 - 31) Birtel J, von Landenberg C, Gliem M, et al. Mitochondrial retinopathy. *Ophthalmol Retina* 2022;6:65-79.
 - 32) Blanc C, Heran F, Habas C, et al. MRI of the Optic Nerves and chiasm in patients with leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2018;38:434-437.
 - 33) Yu-Wai-Man P, Votruba M, Moore AT, et al. Treatment strategies for inherited optic neuropathies: past, present and future. *Eye* 2014;28:521-537.
 - 34) Harding AE, Sweeney MG, Miller DH, et al. Occurrence of a multiple sclerosis-like illness in women who have a Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutation. *Brain* 1992;115:979-989.
 - 35) Pfeffer G, Burke A, Yu-Wai-Man P, et al. Clinical features of MS associated with Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations. *Neurology* 2013;81:2073-2081.
 - 36) McClelland CM, Van Stavern GP, Tselis AC. Leber hereditary optic neuropathy mimicking neuromyelitis optica. *J Neuroophthalmol* 2011;31:265-268.
 - 37) 大和太郎, 毛塚剛司, 高橋利幸ら. 血清中抗 MOG 抗体が陽性であった Leber 遺伝性視神経症の 1 例. *神経眼科* 2023;40:126-131.
 - 38) Yu-Wai-Man P, Spyropoulos A, Duncan HJ, et al. A multiple sclerosis-like disorder in patients with OPA1 mutations. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3:723-729.
 - 39) Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011;134:2677-2686.
 - 40) Klopstock T, Metz G, Yu-Wai-Man P, et al. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2013;136:e230.
 - 41) Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, et al. Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011;134:e188.
 - 42) Sadun AA, Chicani CF, Ross-Cisneros FN, et al. Effect of EPI-743 on the clinical course of the mitochondrial disease Leber hereditary optic neuropathy. *Arch Neurol* 2012;69:331-338.
 - 43) Yu-Wai-Man P, Newman NJ, Carelli V, et al. Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy. *Sci Transl Med* 2020;12:eaaz7423.

- 44) Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Carelli V, et al. Efficacy and safety of intravitreal gene therapy for leber hereditary optic neuropathy treated within 6 months of disease onset. *Ophthalmology* 2021;128:649-660.
- 45) Biousse V, Newman NJ, Yu-Wai-Man P, et al. Long-term follow-up after unilateral intravitreal gene therapy for leber hereditary optic neuropathy: The RESTORE study. *J Neuroophthalmol* 2021;41:309-315.

COI : 著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

***Corresponding author** : 高井康行

井上眼科病院眼科 (〒 101-0062 東京都千代田区神田駿河台 4 丁目 3)

Leber's hereditary optic neuropathy

Yasuyuki Takai¹⁾, Akiko Yamagami¹⁾ and Hitoshi Ishikawa²⁾

1) Department of Ophthalmology, Inouye Eye Hospital

2) Department of Orthoptics and Visual Science, School of Allied Health Sciences, Kitazato University

Abstract: Leber's hereditary optic atrophy (LHON) is a genetic optic neuropathy that is more prevalent in young males but can occur from childhood to old age. The primary cause is mitochondrial genetic mutations, which are associated with dysfunction of mitochondrial electron transport chain complex I. It manifests as acute to subacute visual impairment, often starting unilaterally but progressing to involve both eyes within weeks to months. Visual loss is severe, with many patients having corrected visual acuity below 0.1. The differential diagnosis of optic neuritis is essential, and assessments such as pupillary light reflex, fluorescein fundus angiography, and magnetic resonance imaging can be useful for differentiation. LHON should be considered as one of the differential diagnoses for optic neuritis, and collaboration between neurologists and ophthalmologists is crucial for accurate diagnosis and appropriate treatment.

Key words: Leber's hereditary optic neuropathy, optic neuritis, mitochondrial disease

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:326-332

doi: 10.5692/clinicalneurology-001924