



~彰化基督教醫院罕見疾病電子報~

第四十期

發行單位：彰基罕見疾病照護委員會，彰基罕病關懷暨研究小組，遺傳諮詢中心，罕病防治中心，彰基原力醫學院

**【彰基罕見疾病照護委員會-訊息分享】：**

▶**院內訊息：**

109年第九次罕見疾病課程- Diamond-Blackfan Anemia

講師：彰基王士忠醫師

時間：09/07(一)中午12：00-13：30

地點：教學研究大樓 5樓 圖書館會議室

網址：<http://eform2.cch.org.tw/eduweb/index.html>

▶**會議訊息：**

2020 臺灣粒線體醫學暨研究學年會開始報名

(一)日期：：11/4-15 日(六~日)

(二)主辦單位：臺灣粒線體醫學暨研究學會、花蓮慈濟醫學中心

(三)地點：花蓮慈濟醫院協力講堂

(四)報名網址：<http://www.tsmrm.com/Seminar/Default.asp>

T-SfN2020 – Interdisciplinary Neuroscience Congress Meeting Schedule

(一)日期：09/11-13 日(五~日)

(二)主辦單位：台灣神經科學聯盟 (Taiwan Neuroscience Alliance)

(三)地點：中央研究院

(四)報名網址：<https://tsfn.neuroscience.org.tw>

**1.罕病介紹**

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：H47.2

◎雷伯氏視神經萎縮症 (Leber's hereditary optic neuropathy, LHON)

**彰化基督教醫院諮詢顧問醫師：彰化基督教醫院眼科 陳彥廷醫師**

疾病影音介紹：<https://www.lhon.org/>



## 疾病發展與遺傳診斷現況

### 病徵:

彰基眼科部 陳彥廷醫師

雷伯氏視神經萎縮症 Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)是一種由於粒線體基因異常，所導致的視網膜神經節細胞病變疾病。患者發病的年紀多屬於年輕成人階段，或甚至是在青春期的發病，大多數患者發病的年紀介於15-35歲[1]，但事實上從2-80歲的發病年紀都被報告過。患者發病時多半會以急性或亞急性的速度，出現無痛性的視力下降情況(這點與典型視神經炎不同)，初期常常都是視線中心區域出現視野障礙(central scotoma or cecocentral scotoma)，由於中心區域首當其衝，患者的視力會非常快速的下降，常常可在兩周內從1.0下降至0.05以下，甚至僅能見手動的程度。有些患者可能因受損神經節細胞的種類因素，會有視野內出現特殊色塊的現象。隨著病情的進展，後期視野缺損範圍常常更加擴大。

多數患者雙眼常常都在接近的時間發病，這意味著很多患者是雙眼同時發病；即使一開始是單眼發病的患者，對側眼也常常在2-6月內接著發病。經統計已經單眼發病的患者，對側眼在一年內發病的機率大於97%。通常這些患者在劇烈運動導致體溫升高後，會有症狀加劇的現象，稱為Uhthoff's phenomenon，此現象亦可見於多發性硬化症。

其他患者的非特異性症狀包括頭痛、眼睛不舒服、光線閃爍感、肢體感覺異常、頭暈等現象。若LHON患者合併出現動作障礙、顫抖及心臟傳導缺陷 (cardiac conduction defects)等症狀，就會被稱為LHON plus syndrome.

### 盛行率:

關於盛行率的部分，目前未有台灣自己的資料，但英國東北英格蘭盛行率是每十萬人口中有3.22位因LHON而視力受損，且分析東北英格蘭帶有LHON相關粒線體基因突變的盛行率是每十萬人口中有11.82位[2]。而丹麥的盛行率資料是每54000位丹麥人中有一位LHON的發病患者[3]。

### 原因:

LHON的發病原因主要是粒線體中的酵素NADH dehydrogenase發生異常。粒線體的呼吸作用需要一系列位在粒線體內膜上的蛋白質結構來傳遞電子，這些Complex I~ Complex IV共同構成了瀉縣體的電子傳遞鍊(electron transport chain)，而NADH dehydrogenase就是其中的Complex I成員。真核生物中的NADH dehydrogenase的生成需要幾個由粒線體染色體基因所coding的酵素次單位(subunit)一同組成，這些次單位被命名為ND1-ND6，而LHON患者多半是因為粒線體染色體11778位置上的G to A mutation導致ND4基因異常所引起，其他較為常見的類型還有3460 G to A mutation造成的ND1基因異常，以及由14484 T to C mutation所引起的ND6基因異常。其中以11778型最為常見，此型占了歐洲70%的個案以及亞洲90%的個案，且11778型也是LHON患者中預後最糟的一型。

### 遺傳模式:



LHON是一種直接由粒線體基因遺傳的疾病，也因此具有跟多數粒線體疾病相同的母系遺傳形式。帶有突變粒線體基因的女性患者或帶因者可藉由卵子遺傳給下一代的兒子或女兒，而男性患者或帶因者則因精子不含有粒線體的緣故，不會遺傳給下一代的兒子或女兒。也因此常見由帶因女性延伸而來的家族性帶因者群聚情況，唯這些帶因者仍舊不一定會發病，其發病與否受多種因素影響。雷伯氏視神經萎縮症特別的是容易在男性而非女性發病，男性帶因者的發病率是20-60%而女性帶因者只有4-32%。

## 診斷與治療

### 診斷：

LHON發病初期與視神經炎相當類似，除了都容易出現在年輕患者身上外，也都可能有視神經盤腫脹的情況，因此常被當成視神經炎治療，但LHON患者對類固醇治療的效果遠不如典型視神經炎，因此當遇見疑似視神經炎但療效不佳的患者時，需要小心收集家族史等資料以找出這些患者。

臨床診斷上首先眼底鏡觀察可見神經盤輕微腫脹充血、視網膜血管擴張與彎曲現象，為此症狀常常非常輕微，甚至不一定出現。螢光血管攝影下並不會出現螢光滲漏型病灶。光學電腦掃描早期有機會看到神經纖維輕微腫脹增厚，隨後神經纖維厚度會因神經節細胞萎縮而急遽下滑。然而以上臨床工具都只能作為診斷線索，如患者確實有典型症狀表現，欲確診雷伯氏視神經萎縮症，還是需要進行粒線體基因檢測，以確定有無常見的11778 G to A mutation、3460 G to A mutation、14484 T to C mutation，或甚至是更罕見的突變型。

### 治療：

LHON 至今仍未有相當有效的治療方式，傳統上會採用粒線體電子傳遞鍊中的輔酶 coenzyme Q10 (Ubiquinone) 來治療患者，只是療效多半很讓人失望，針對單眼發病患者所進行的測試也顯示 coenzyme Q10 無法有效地阻擋對側眼發病。

也因此有許多採用類似 coenzyme Q10 結構但經過分子修改的 quinone family 新藥被研發出來，其中最有名的是 Idebenone (Raxone)。Idebenone 做為一個替代的電子傳遞鍊傳遞者，可以改善細胞的 ATP 產量，及抑制 lipoperoxide 的形成，原廠所做的試驗也顯示可以一定程度改善患者的預後，而我們自己也有少數患者視力進步的經驗，唯不是每個患者都如此。此藥物目前沒有藥廠申請進口許可證，僅能透過個案方式向衛福部申請專案進口，且藥價昂貴，對患者構成沉重的負擔。

而未來夠有希望的治療方式是基因療法，目前已經進入臨床試驗的基因治療藥物有 Genesight Company 研發的 GS010(Lumevoq)，這是透過玻璃體內注射，以 AAV2 作為載體，將正常的 ND4 gene 送入患者眼內，再透過 mitochondrial targeting sequence 將 wild type ND4 mRNA 送入粒線體內產生效用。此藥物的初期試驗顯示出很高的安全性，且依據目前官方釋出的訊息，確實有觀察到部分功能改善，但仍需待 Phase 3 study 結果的正式發表[4]。



## 中醫之建議：

彰基中醫部 邱重閱 兼任醫師

中國醫藥大學中西醫結合研究所 博士班

LHON 的發病特徵用中醫的角度來分析，有許多值得探討的部分。首先，此疾病好發在男生，中醫認為男子以腎為先天，女子以肝為先天，所以應該是腎精(精是指遺傳狀態)虧損的疾病。第二，容易好發在青壯年時期，此時也正是生殖階段，所以腎精不足者在這時期容易出現症狀。第三，初發生時以視野中心先出現異常，中醫認為視野中心也屬腎所轄。第四，症狀加重容易在劇烈運動到體溫升高之際，這對應中醫來說是陰虛現象。第五，眼底檢查較少出現水腫、滲液，而容易蒼白，表示這疾病不是水濕上泛、而是腎虛老化的病理機轉。

臨床上曾經遇到二位男性個案，確實都容易有疲勞問題，另外也有明顯怕冷現象。粒腺體的疾病本身就容易疲勞，發電量的不足，或者每晚休息後都比別人難充飽電，中醫治療上要以補腎填精為主，並且必須用到水藥來確保藥物劑量足夠，一般科學藥粉力猶未逮。

養生原則，最好鼓勵病人練習氣功或太極等養氣練氣的工夫；飲食上要記得補充海鮮、優質肉類，蔬果少量不必多，以免體質過寒；一定要曬太陽，中醫認為太陽是最簡單補陽氣的方法，但不要過度流汗，流汗會讓身體更疲勞；最後一定要早睡、睡飽，睡眠就是充電，良好的睡眠才能儘量把電池充到最飽，延緩退化。

## 治療 LHON 的新發展

彰基粒線體醫學暨自由基研究院 馬逸興 博士

大約 90% 的 LHON 病人會帶有致病性粒線體 DNA 突變並造成粒線體呼吸鏈酵素複合體 I 次單元功能缺損，包括 ND1 (G3460A)、ND4 (G11778A) 或 ND6 (T14484C)。這些缺陷會降低細胞的能量生成和增加活性氧分子(ROS)並造成視網膜神經節細胞受損，最後導致病人的視覺喪失。

Raxone® (Idebenone, Santhera) 是目前唯一獲得歐洲藥物管理局(EMA)核准用於治療 LHON 的小分子藥物，在有條件允許的狀況下持續進行第四期的臨床試驗(NCT02771379)，追蹤已用藥病人的長期安全性和療效。Idebenone 為一種人工合成的短鏈苯醌，可做為 NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1) 的輔因子，用於降低並清除 ROS，降低視網膜神經節細胞氧化損傷。一項回溯性的研究結果亦顯示急性視力受損的 LHON 病人越早開始接受長期治療者越有可能獲得顯著的視力改善[5]。Idebenone 可改善視力但並無法完全修復已受損的視神經節細胞，對治療有反應的病人越有可能回復視力，目前尚無證據顯示 idebenone 可預防未發病病人的視力衰退。

相較於小分子藥物，基因療法在近幾年的發展更為迅速。據統計約有七成的 LHON 病人帶有 G11778A 粒線體 DNA 突變，此突變將 ND4 蛋白中一個具高度保留性的精胺酸改變為組胺酸，



目前的對粒線體 DNA 的編輯技術仍未成熟，因此國際上所研發的基因治療方式皆採用異位表達的系統，包括法國 GenSight 公司的 LUMEVOQ® (GS010)[6]、美國的 Guy 教授[7]和中國的 Neurophth 公司[8]，以單側玻璃體內注射的方式將攜帶正常 ND4 基因的腺相關病毒(adeno-associated virus, AAV)載體帶至病人的視神經節細胞，受感染的細胞可表現正常 ND4 蛋白，其 N 端具有粒線體導引序列可在轉譯的過程中讓新生的 ND4 蛋白進入粒線體並發揮正常的功能。GenSight 公司近期將在 2020 年九月提出歐洲藥物管理局的核可申請。值得注意的是，在不同的團隊的研究中，接受注射生理食鹽水的另一側的眼睛(對照組)皆出現了改善視力的效果[9]，未來研究的重點將是確認最佳的治療時機點。

## 參考文獻

1. Margolin ASGSE: Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482499/> (2020).
2. Man P, Griffiths P, Brown D, Howell N, Turnbull D, Chinnery P. The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. *The American Journal of Human Genetics*. 2003;72 2:333-9.
3. Rosenberg T, Nørby S, Schwartz M, Saillard J, Magalhaes PJ, Leroy D, et al. Prevalence and genetics of Leber hereditary optic neuropathy in the Danish population. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57 3:1370-5.
4. GenSight Biologics reports sustained efficacy and safety among LHON patients three years after LUMEVOQ® treatment – GenSight Biologics [Internet]. [cited Available <https://www.gensight-biologics.com/2020/07/06/gensight-biologics-reports-sustained-efficacy-and-safety-among-lhon-patients-three-years-after-lumevog-treatment/>] (2020).
5. 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*. 2011;134 9:e188-e.
6. Cwerman-Thibault H, Augustin S, Lechauve C, Ayache J, Ellouze S, Sahel J-A, et al. Nuclear expression of mitochondrial ND4 leads to the protein assembling in complex I and prevents optic atrophy and visual loss. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*. 2015;2:15003.
7. Koilkonda RD, Yu H, Chou T-H, Feuer WJ, Ruggeri M, Porciatti V, et al. Safety and effects of the vector for the Leber hereditary optic neuropathy gene therapy clinical trial. *JAMA ophthalmology*. 2014;132 4:409-20.
8. Yang S, Ma S-q, Wan X, He H, Pei H, Zhao M-j, et al. Long-term outcomes of gene therapy for the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy. *EBioMedicine*. 2016;10:258-68.
9. Yuan J, Zhang Y, Liu H, Wang D, Du Y, Tian Z, et al. Seven Years Follow-up of Gene Therapy for Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Ophthalmology*. 2020.