

高オルニチン血症の病態に関する研究

多 田 啓 也
(東北大学医学部小児科)

網脈絡膜の gyrate atrophy (脳回転状萎縮) は古くから知られていた遺伝病であり、進行性の視力障害 (全盲に至る) と夜盲を特徴とし多くの症例で近視を伴なう。

本症にみられる眼底所見は特異で、島状あるいは地図状の萎縮巣が融合してあたかも脳表面を思わせるような像を呈する。1973年 Simell らにより本症患者の血中オルニチンの高値が見出され、次いで1977年 Senger, Kennaway らにより ornithine-ketoacid transaminase (OKT) の欠損に基づくことが明らかにされた。

われわれは最近本症の四家系を経験し種々検索の結果、以下の興味ある知見を得た。

表 1 高オルニチン血症々例

	症 例 1	症 例 2	症 例 3	症 例 4
出身	山 形 県	宮 城 県	鹿 児 島 県	鹿 児 島 県
年 齢	2 歳	7 歳	17 歳	23 歳
性 別	男	男	男	男
主 訴	言語発達遅延 赤 髪	近 視 夜 盲	近 視 夜 盲	夜 盲 視力低下 視野狭窄
眼症状の発症		5 歳	6 歳	6 歳
両親の血族関係	認 め る	認 め ない	認 め る	認 め ない

表 1 に症例の概要を示した。症例 1 は言葉のおくれを主訴として来院、アミノ酸尿のスクリーニングにより発見されたもので未だ視力障害は認められないが、症例 2, 3, 4 はいずれも視力障害を主訴として眼科を受診、眼底に特異な gyrate atrophy 像が認められ、血中アミノ酸分析の結果本症と診断された。視力障害の初発は 5~6 歳である。

表 2 は本症患者の血清アミノ酸値であり、オルニチンの特異の上昇が認められる。尿中アミノ酸分析ではオルニチンの著明な増量の他にリジン、アルギニンの増量も認められる。リジン、アルギニン (二塩基性アミノ酸) はオルニチンと腎尿細管における輸送機構が共通である故、多量のオルニチン存在下で二次的に再吸収が障害されるためと考えられる。

図 1 はオルニチン経口負荷テスト (100 mg/kg) の成績であり、患者ではオルニチン負荷後の血中オルニチンの著明な高値と復帰遅延が認められた。同時にプロリン値を測定したのが図 2 であり、対照ではオルニチン負荷後プロリンの上昇がみられるが、患者ではプロリンの増加は全く認められない。これらの負荷テストの成績は本症においてオルニチンからプロリンの転

表2 Free Amino Acid Levels in Serum (mg/100ml)

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	normal	
					mean	range
Ornithine	8.48	12.95	6.92	13.22	0.96	0.36~1.56
Lysine	1.06	1.49	2.15	1.70	2.23	1.49~2.97
Histidine	1.61	1.74	1.73	2.01	1.38	1.04~1.72
Arginine	1.03	2.06	1.26	2.06	1.25	0.49~1.72
Threonine	0.96	1.48	2.20	2.65	1.30	0.78~1.82
Serine	1.94	1.76	2.48	2.64	1.66	1.14~2.18
Glu. + Glutamine	6.51	8.25	9.22	10.34		
Glycine	1.71	2.01	2.67	3.43	2.03	1.23~2.83
Alanine	3.16	3.27	2.93	4.78	3.28	1.70~4.86
Citrulline			0.27	0.48	0.37	0.09~0.65
Valine	2.27	2.71	3.19	2.92	2.62	1.50~3.74
Cystine	0.88	1.26	0.49	0.35		
Methionine	0.54	0.41	0.44	0.57	0.34	0.20~0.48
Isoleucine	0.88	0.83	0.98	0.90	0.86	0.32~1.44
Leucine	1.76	1.78	2.22	2.19	1.64	0.66~2.60
Tyrosine	1.12	1.38	1.10	1.36	1.16	0.62~1.70
Phenylalanine	1.12	1.04	1.38	1.58	1.27	0.69~1.85
Proline	1.30	0.95	2.87	2.78	1.66	0.82~2.50

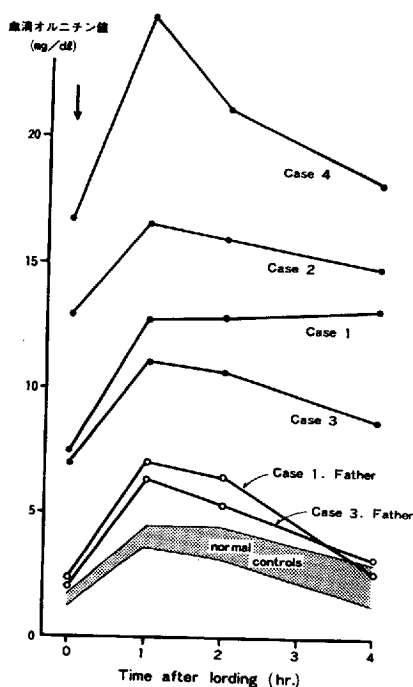


図1 オルニチン経口負荷試験後の血清オルニチン値

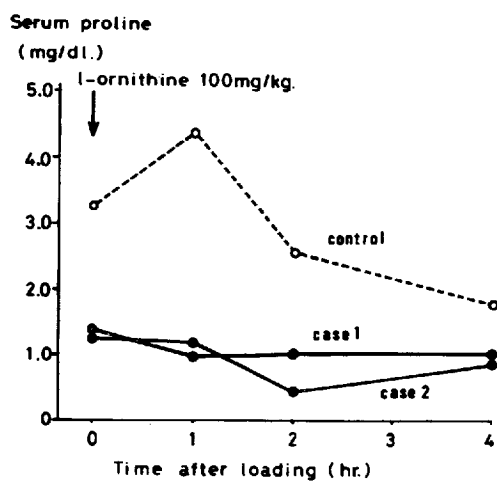


図2 オルニチン経口負荷後の血清プロリン値

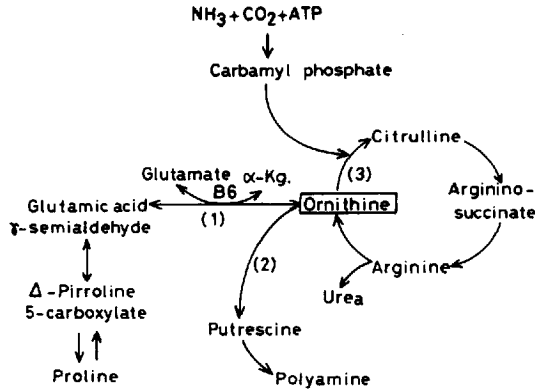


図3 オルニチンの代謝経路

表3 Ornithine-Ketoacid Aminotransferase Activity

	Enzyme Activity	
	PHA-transformed Lymphocytes (a)	Cultured Skin Fibroblasts (b)
Family 1		
Patient (Case 1)	0.045	not detectable
Father	1.075	
Mother	1.538	
Family 2		
Patient (Case 2)	0.011	not detectable
Father	0.535	
Mother	0.945	
Sister	1.028	
Family 3		
Patient (Case 3)		not detectable
Family 4		
Patient (Case 4)		not detectable
Controls		
Mean ± S.D.	2.02 ± 0.29	148 ± 26

(a) n moles/mg protein/hr

(b) n moles/mg protein/30 min

化が障害されており、オルニチンの代謝経路の中プロリンへ転化する経路が生理的に major pathway であることを示唆する (図3)。

表3は皮膚培養線維芽細胞ならびに PHA 添加培養リンパ球における OKT 活性を測定した結果であり、患児では OKT 活性は殆ど認められない。両親は患児と対照との中間値 (略50%) を示し、本症の遺伝形式が常染色体劣性であることを裏付けるものである。

OKT はピリドキサル燐酸を補酵素とする故、大量 B₆ 投与を試み血中オルニチンの低下を来すや否やを検討した。試みた4例中3例は B₆ 無効であったが、症例3では明らかな血中オルニチンの低下がみられ B₆ 投与中止により再びオルニチンの上昇を認めた (図4)。

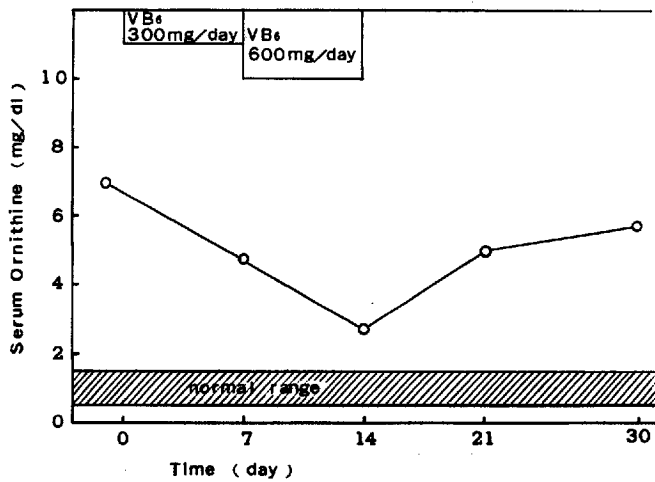


図4 Serum Ornithine Level and Vitamin B₆ in Case 3

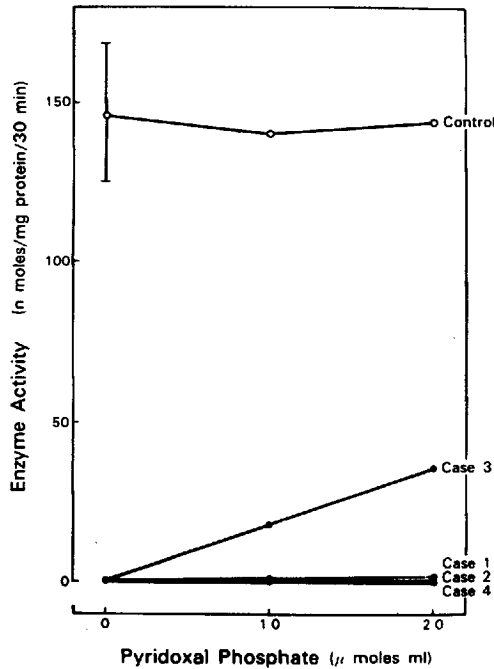


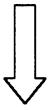
図5 Ornithine-Ketoacid Aminotransferase Activity in the Cultured Skin Fibroblasts

そこでこれら患者由来の培養皮膚線維芽細胞を用いて OKT 活性におよぼす pyridoxal phosphate の影響を検討した。図5に示す如く、B₆ 無効であった症例1, 2, 4では assay system に多量の pyridoxal phosphate を加えても OKT 活性は全く認められなかったが、症例3では多量の pyridoxal phosphate の添加により OKT 活性の上昇(正常の約30%)が見出された。この所見は本症には B₆ 反応性と不応性の2型があり、前者では B₆ 治療が効果を発揮する可能性が期待される。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



網脈絡膜の gyrate atrophy(脳回転状萎縮)は古くから知られていた遺伝病であり,進行性の視力障害(全盲に至る)と夜盲を特徴とし多くの症例で近視を伴なう。

本症にみられる眼底所見は特異で,島状あるいは地図状の萎縮巣が融合してあたかも脳表面を思わせるような像を呈する。1973年 Sime11 らにより本症患者の血中オルニチンの高値が見出され,次いで 1977年 Senger,Kennaway らにより ornithine - ketoacid transaminase(OKT)の欠損に基づくことが明らかにされた。