

網脈絡膜萎縮を伴うオルニチン血症の病態と治療に関する研究

多 田 啓 也

斎 藤 峻

(東北大学医学部小児科)

水 野 勝 義

早 坂 征 次

(東北大学医学部眼科)

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、幼児および学童期より夜盲や近視が始まり、視力障害は次第に進行し最終的には40〜50代で盲目となる。身体精神発育は通常侵されない。1973年 Simell および Takki によって本症患者の血中にオルニチンの増量が発見され、さらに1978年 Shih らにより本症患者の皮膚線維芽細胞においてオルニチン・ケト酸トランスアミナーゼ (OKT) の欠損が証明された。

本症はフィンランドにおいて多く報告されているが、わが国でも最近10家系以上の報告が相次いでおり、フィンランドの住民のフィン族がアジア系である点から、わが国にもかなり遺伝子頻度が高い可能性が推測される^{1)~4)}。

昨年度の報告でわれわれは本症の四家系について種々病態生化学的検索を行ない、OKT が眼球の網膜色素上皮、毛様体、虹彩に特異的高値を示すことから⁵⁾、OKT はおそらくオルニチンからプロリンを生成することにより、生理的に重要な役割を果しているものと考えられ、眼の病変部位におけるプロリンの欠乏が本症の特異な網脈絡膜萎縮を来すものと推測した⁴⁾⁵⁾。

最近われわれはイミノ・グリシン尿症を伴う非定型脳回転状網脈絡膜萎縮症を経験した⁶⁾。

症例は44才の女性で、5〜6年前より夜盲と視力低下を訴えて来院、眼底検査で非定型的 gyrate atrophy が見出された。

血清アミノ酸分析ではオルニチンは正常範囲であり、他のアミノ酸にも著変は認められなかった。培養皮膚線維芽細胞の OKT 活性も正常範囲であった。ところが尿中にプロリン、ヒドロキシプロリンおよびグリシンの排泄増量が見出され (表1)、本症例はイミノ・グリシン尿症を伴っていることが判明した。

表2は本症例のアミノ酸腎クリアランス値を測定した成績であり、プロリン、ヒドロキシプロリン、グリシンのクリアランス値の著明な上昇が認められた。

考 察

gyrate atrophy は高オルニチン血症を伴ない OKT 欠損に基づくことが明らかにされてい

表1 血清アミノ酸 (mg/dl)

アミノ酸	本症例	正常対照 平均(範囲)
アスパラギン酸	0.56	0.36 (0.08~0.64)
スレオニン	1.27	1.30 (0.78~1.82)
セリン	1.55	1.66 (1.14~2.18)
グルタミン酸	2.79	
グルタミン	6.32	
グリシン	1.93	2.03 (1.23~2.83)
アラニン	4.28	3.28 (1.70~4.86)
シトルリン	0.41	0.37 (0.09~0.65)
バリン	2.98	2.62 (1.50~3.74)
シスチン	0.27	
メチオニン	0.39	0.34 (0.20~0.48)
イソロイシン	1.04	0.86 (0.32~1.44)
ロイシン	2.18	1.64 (0.66~2.60)
チロシン	1.33	1.16 (0.62~1.70)
フェニルアラニン	1.52	1.27 (0.69~1.85)
オルニチン	1.51	0.96 (0.36~1.56)
リジン	3.05	2.23 (1.49~2.97)
ヒスチジン	1.38	1.38 (1.04~1.72)
アルギニン	1.60	1.25 (0.49~1.72)
ヒドロキシプロリン	0.16	0.20 (0~0.4)
アスパラギン	1.40	1.19 (0.83~1.55)
プロリン	1.89	1.66 (0.82~2.50)

表2 アミノ酸腎クリアランス値
(ml/分/1.73M²)

アミノ酸	本症例	正常対照
スレオニン	1.0	0.8~1.5
グリシン	21.8	2.7~5.8
アラニン	1.0	0.3~0.9
バリン	0.1	0.1~0.3
メチオニン	0.5	<1.1
ロイシン	0.1	0.2~0.9
チロシン	1.4	1.0~1.7
フェニルアラニン	0.6	0.7~1.4
オルニチン	0.2	痕跡
リジン	2.1	0.2~1.9
ヒスチジン	10.6	4.7~9.0
ヒドロキシプロリン	16.5	0
プロリン	4.1	0

る。しかし高オルニチン血症を示さない gyrate atrophy の例も少数ながら散見され本症例は OKT 活性正常の例であった。

イミノ・グリシン尿症はアミノ酸（プロリン、ヒドロキシプロリン）とグリシンの尿中への特異的排泄増加を示す疾患であり、1965年多田ら^{7,8)}により最初に記載された。イミノ酸およびグリシンの輸送は共通の系により行われることが知られており⁹⁾、本症では腎尿細管におけるイミノ酸・グリシンの輸送系の遺伝的障害により、尿中に多量にイミノ酸およびグリシンが排泄される。イミノ・グリシン尿症は小児では一般に無症状とされているが、44才の本症女性に gyrate atrophy の所見が認められたことは興味深い。イミノ・グリシン尿症では尿細管および腸管のプロリン輸送に欠陥がある故^{7,8)} 潜在的にプロリン欠乏状態にあると考えられる。かかるハンディキャップが、長い間に眼の病変をもたらしたのではなかろうか。また別の可能性としては、眼の局所細胞へのプロリン輸送系も本症で障害されており、局所細胞内のプロリン欠乏が網脈絡膜の萎縮を導いたとも考えられる。

OKT 欠損症とイミノ・グリシン尿症における gyrate atrophy を来す共通の生化学的機作としてはプロリン欠乏が考えられるのである。

本症例にプロリン 2g を毎日内服させたところ、図1に示すように ERG の改善が認められている。

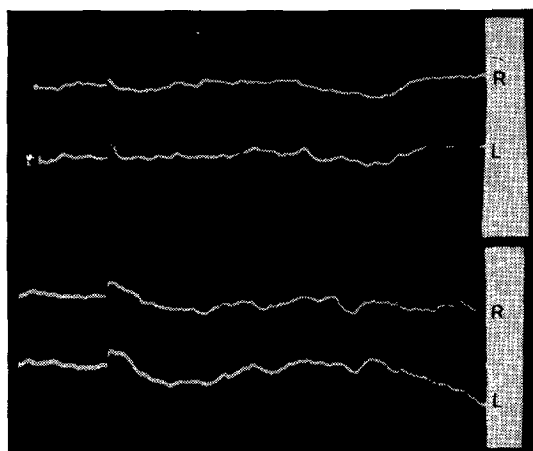


図1 プロリン投与前後のERG

上段：プロリン投与前のERG

下段：プロリンを毎日2g投与し、4カ月後のERG
(プロリン投与により振幅の増大がみられた)

R：右眼 L：左眼

結 語

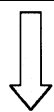
高オルニチン血症を伴わず、イミノ・グリシン尿症を伴った非定型網脈絡膜萎縮症の1例を発見し、その発症機構として眼の組織内プロリン欠乏を推定した。

文 献

- 1) 水野勝義・遺伝性網脈絡膜変性症の臨床と病態, 日本眼科学会誌, **85**:1864, 1981.
- 2) 斉藤 峻, 大村 清, 館田 拓, 多田啓也: 網脈絡膜の gyrate atrophy を伴った高オルニチン血症の2例. 日本小児科学会誌, **84**:813, 1980.
- 3) Tada, K., Saito, T., Omura, K., Hayasaka, S. and Mizuno, K.: Hyperornithinemia associated with gyrate atrophy of the choroid and retina: In vivo and In vitro response to vitamin B₆. J. Inherit. Metab. Dis., **4**:61, 1981.
- 4) Saito, T., Omura, K., Hayasaka, S., Nakajima, H., Mizuno, K. and Tada, K.: Hyperornithinemia with gyrate atrophy of the choroid and retina. A disturbance in de novo formation of proline. Tohoku J. Exp. Med., **135**:395, 1981.
- 5) Hayasaka, S., Shino, T., Takaku, Y. and Mizuno, K.: Ornithine ketoacid transaminase in the bovine eye. Inv. Ophthalm. Vis. Sci., **19**:1457, 1980.
- 6) Saito, T., Hayasaka, S., Yabata, K., Omura, K., Mizuno, K. and Tada, K.: Atypical gyrate atrophy of the choroid and retina and iminoglycinuria. Tohoku J. Exp. Med., **135**:331, 1981.
- 7) Tada, K., Morikawa, T., Ando, T., Yoshida, T. and Arakawa, T.: A new tubular defect in transport of proline and glycine. Tohoku J. Exp. Med., **87**:133, 1965.
- 8) Morikawa, T., Tada, K., Ando, T., Yoshida, T., Yokoyama, Y. and Arakawa, T.:

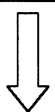
Prolinuria. Defect in intestinal absorption of imino acids and glycine. Tohoku J. Exp. Med., **90** : 105, 1966.

- 9) Morikawa, T. and Tada, K. : A transport common to imino acids and glycine. Tohoku J. Exp. Med., **93** : 31, 1967.



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,幼児および学童期より夜盲や近視が始まり,視力障害は次第に進行し最終的には 40~50 代で盲目となる。身体精神発育は通常侵されない。1973 年 Simell および Takki によって本症患者の血中にオルニチンの増量が発見され,さらに1978年Shihらにより本症患者の皮膚線維芽細胞においてオルニチン・ケト酸トランスアミナーゼ(OKT)の欠損が証明された。

本症はフィンランにおいて多く報告されているが,わが国でも最近 10 家系以上の報告が相次いでおり,フィンランドの住民のフィン族がアジア系である点から,わが国にもかなり遺伝子頻度が高い可能性が推測される。

昨年度の報告でわれわれは本症の四家系について種々病態生化学的検索を行ない,OKT が眼球の網膜色素上皮,毛様体,虹彩に特異的高値を示すことから,OKT はおそらくオルニチンからプロリンを生成することにより,生理的に重要な役割を果しているものと考えられ,眼の病変部位におけるプロリンの欠乏が本症の特異な網脈絡膜萎縮を来すものと推測した。

最近われわれはイミノ・グリシン尿症を伴う非定型脳回転状網脈絡膜萎縮症を経験した。

症例は 44 才の女性で,5~6 年前より夜盲と視力低下を訴えて来院,眼底検査で非定型的 gyrate atrophy が見出された。

血清アミノ酸分析ではオルニチンは正常範囲であり,他のアミノ酸にも著変は認められなかった。培養皮膚線維芽細胞の OKT 活性も正常範囲であった。ところが尿中にプロリン,ヒドロキシプロリンおよびグリシンの排泄増量が見出され(表 1),本症例はイミノ・グリシン尿症を伴っていることが判明した。表 2 は本症例のアミノ酸腎クリアランス値を測定した成績であり,プロリン,ヒドロキシプロリン,グリシンのクリアランス値の著明な上昇が認められた。