

視力障害を伴う高オルニチン血症 の病態と治療に関する研究

多 田 啓 也

大 村 清
(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、幼時期ないし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 ら¹⁾ 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1976年 Senger ら²⁾ 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・トランスアミネース (OKT) の欠損が報告された。

表1は OKT 欠損症の自験例の初発年齢および初発症状を示したものである。症例1はたまたま言語発達の遅れを主訴として来院、アミノ酸尿のスクリーニングの結果発見されたものであり、2才時点で視力障害は見られず眼底も正常であった(言語の遅れもその後 catch up した)。他の4例は5~7才頃より近視や夜盲の症状が現われ検査時点で何れも典型的な gyrate atrophy の眼底像を示した。血清アミノ酸分析ではオルニチンの特異的増量がみられ(表2)、OKT 活性は培養線維芽細胞およびリンパ球を用いて測定した結果、患者では殆んど活性がなく両親は正常の約50%活性を示した。すなわち、常染色体劣性の遺伝形式に一致した。

表1 OKT 欠損に基づく高オルニチン血症 (自験例)

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Age (Y)	2	7	17	23	32
Sex	♂	♂	♂	♂	♀
Chief Complaints	Speech retardation	Myopia Night Blindness	Myopia Night Blindness	Myopia Night Blindness	Myopia Night Blindness
Onset of eye symptom	Not yet	5Y	6Y	6Y	7Y

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

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Normal	
						mean	range
Ornithine	8.48	12.95	6.92	13.22	11.59	0.96	0.36~1.56
Lysine	1.06	1.49	2.15	1.70	1.11	2.23	1.49~2.97
Histidine	1.61	1.74	1.73	2.01	1.31	1.38	1.04~1.72
Arginine	1.03	2.06	1.26	2.06	2.05	1.25	0.49~1.72
Threonine	0.96	1.48	2.20	2.65	1.80	1.30	0.78~1.82
Serine	1.94	1.76	2.48	2.64	1.73	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	1.80	2.03	1.23~2.83
Alanine	3.16	3.27	2.93	4.78	2.23	3.28	1.70~4.86
Citrulline			1.27	0.48	0.59	0.37	0.09~0.65
Valine	2.27	2.71	3.19	2.92	2.06	2.62	1.50~3.74
Cystine	0.88	1.26	0.49	0.35	1.03		
Methionine	0.54	0.41	0.44	0.57	0.36	0.34	0.20~0.48
Isoleucine	0.88	0.83	0.98	0.90	0.72	0.86	0.32~1.44
Leucine	1.76	1.78	2.22	2.19	1.24	1.64	0.66~2.60
Tyrosine	1.12	1.38	1.10	1.36	0.86	1.16	0.62~1.70
Phenylalanine	1.12	1.04	1.38	1.58	0.90	1.27	0.69~1.85
Proline	1.30	0.95	2.87	2.78	1.79	1.66	0.82~2.50

本症において何故眼に特異な変性萎縮が起こるのか不明である。一般にオルニチンの増量が眼病変を惹起するものと推測され、低アルギニン療法が試みられているがその効果は否定的である⁷⁾。

われわれは以下の理由により、網脈絡膜におけるプロリンの欠乏が本症の病変を惹起するという仮説を提示した⁸⁾⁹⁾。

1) 高オルニチン血症を呈する病態として HHH 症候群 (高オルニチン血症, 高アンモニア血症, ホモントリリン尿症) がある⁴⁾。臨床症状は蛋白不耐症, けいれん, 知能障害などであり, 眼底所見は正常であり視力障害はみられない。本症候群はオルニチンのミトコンドリアへの転送機構に障害があるものと推測されている。われわれの経験例 (35才男子) でも血中オルニチンは 6~12 mg/dl と増量 (gyrate atrophy の患者と同様のレベル) を示したが視力は正常であり, 眼底にも全く異常は認められない。OKT 活性も正常であった。したがって血中オルニチンの増量が gyrate atrophy を惹起すとは考え難い。

2) 牛眼を用いて各組織の OKT 活性を測定した結果, 網膜色素細胞ならびに毛様体に高活

表3 Specific activities of ornithine ketoacid transaminase and the other enzymes involved in the conversion between ornithine and proline in bovine ocular tissues

Tissues	Ornithine ketoacid transaminase*	P5C reductase**	P5C dehydrogenase**	Proline oxidase**	Arginase**
Cornea	14 ± 9	8.38 ± 0.69	0.09 ± 0.02	0	0
Lens	0	4.88 ± 1.50	0	0	0
Iris	96 ± 9	0.44 ± 0.15	1.63 ± 0.40	0	5.58 ± 0.93
Ciliar body	107 ± 17	0.29 ± 0.15	1.16 ± 0.33	0	7.10 ± 1.26
Vitreous body	0	0	0	0	0
Neuro-retina	71 ± 17	14.74 ± 0.87	0.07	0	10.86 ± 2.11
Retinal pigment epithelium	113 ± 24	2.60 ± 0.87	0.36 ± 0.10	0	1.06
Choroid	14 ± 5	0.18 ± 0.07	0.30 ± 0.11	0	12.50 ± 0.86
Blood	0				
Liver	12 ± 5				

* nmol of pyrroline-5-carboxylate formed per 30 min per mg of protein.

**nmol NADH consumed or nmol product per min per mg of protein.

Mean ± S.D. of five experiments.

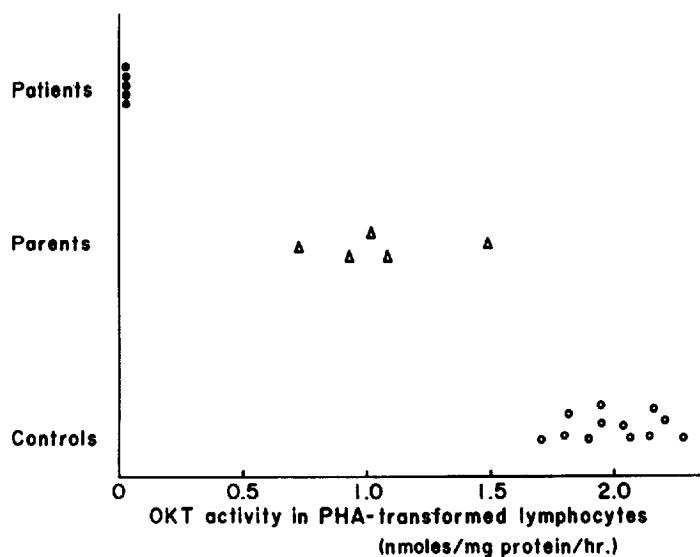


図1 OKT 欠損症患儿並びに両親のリンパ球 OKT 活性

性（肝の約10倍）が見出された。この所見は OKT が眼において生理的に重要な役割を果たしていることを示唆する。表3は OKT およびオルニチン→プロリン代謝系（図2）の酵素の、眼における活性を示したものであり、P5C reductase は P5C dehydrogenase より遙かに活

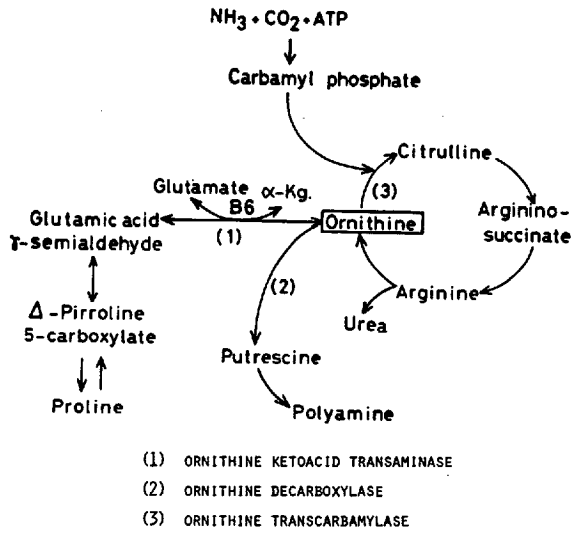


図2 オルニチン代謝経路

Ornithine Catabolism in Bovine Retina

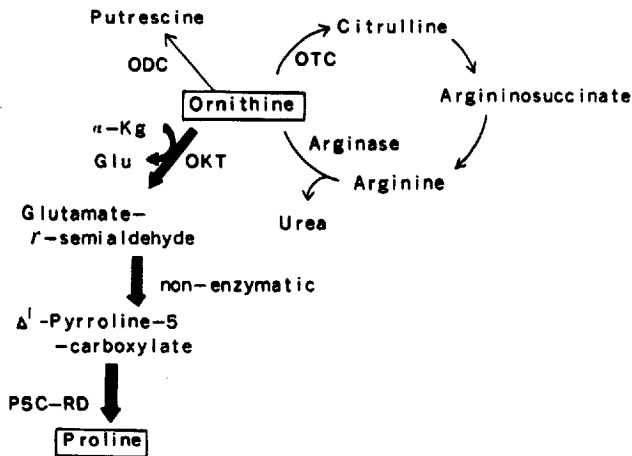


図3 眼におけるオルニチン→プロリン代謝パターン

性が高く, proline oxidase は認められない。したがって眼ではオルニチン→プロリンの一方交通的代謝が活発であり, オルニチンからプロリンの生成が眼組織において生理的に重要であることが推測される (図3)。

3) 最近われわれはイミノ・グリシン尿を伴う非定型脳回転状網脈絡膜萎縮症を経験した⁵⁾。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 gyrate atrophy 類似の所見が認められた。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なかったが尿中にプロリン，ヒドロキシプロリンおよびグリシンの著明な排泄増量が見出されイミノ・グリシン尿症と診断された。培養皮膚線維芽細胞の OKT 活性は正常であった。イミノ・グリシン尿症はイミノ酸（プロリンおよびヒドロキシプロリン）およびグリシンの輸送系の遺伝的障害に基づく疾患であり⁶⁾，小児では一般に無症状とされているが，44才の本症患者に gyrate atrophy の所見が認められたことは両疾患が稀な遺伝病である点より単なる偶然とは見做し難い。イミノ・グリシン尿症ではプロリンの輸送系に欠陥があるため潜在的にプロリン欠乏状態にあると推測され，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可能性が考えられる。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プロリン欠乏が考えられる。

以上の仮説に基づき，われわれは本症にプロリン補充療法を試みている。

結果は表 4 に示す如くで，すでに眼底に典型的 gyrate atrophy 像を来した症例 2，4，5 ではプロリン経口投与（2～3 g/日），1～3 年の観察期間で眼底所見の改善も視力の改善も認められなかった。しかし最幼若例である症例 1 では眼底に小白斑（gyrate atrophy の初期像）が出現した時点（4 才）よりプロリン投与（2～5 g/日）を開始し現在 7 才になるが，眼底所見は病変の進行がくい止められており，視力は向上している。効果の判定にはさらに長期観察が必要であるが本症を早期に発見し，網脈絡膜萎縮を来す以前に治療を開始すれば本症の眼障害の発現を防ぎ得る可能性が示唆される。

結 論

網脈絡膜においてオルニチン→プロリンの代謝系が生理的に重要な役割を果していることを見出し，OKT 欠損症ではこの経路の障害の結果，網脈絡膜におけるプロリン欠乏が gyrate atrophy を惹起するという仮説を提示し，本症の治療として早期プロリン補充療法の可能性を示唆した。

文 献

- 1) Simell, O. and Takki, K. : Raised plasma ornithine and gyrate atrophy of the choroid and retina. *Lancet*, **1** : 1030, 1973.
- 2) Senger, R.C.A., Trijbels, J.M.F., Brussaard, J.H. and Deutman, A.F. : Gyrate atrophy of the choroid and retina and ornithine ketoacid transaminase deficiency. *Pediatr. Res.*, **10** : 894, 1976.
- 3) Valle, D., Walser, M., Brusilow, S.W. and Kaiser-Kupfer, M. : Gyrate atrophy of the choroid and retina : amino acid metabolism and correction of hyperornithinemia with an arginine-deficient diet. *J. Clin. Invest.*, **65** : 371, 1980.
- 4) Gatfield, P.D., Tallei, E., Wolfe, D.M. and Haust, M.D. : Hyperornithinemia, hyperammonemia and homocitrullinuria associated with decreased carbamyl phosphate synthase activity. *Pediatr. Res.*, **9** : 488, 1975.

- 5) 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.
- 6) Tada, K., Morikawa, T., Ando, T., Yoshida, T. and Minagawa, A. : Prolinuria : A new tubular defect in transport of proline and glycine. *Tohoku J. Exp. Med.*, **87** : 133, 1965.
- 7) Berson, E.L., Hanson, A.H., Rosner, B. and Shih, V.E. : A two year trial of low protein, low arginine diet or vitamin B₆ for patients with gyrate atrophy. *Birth Defects, Original Articles Series, Vol. 18*, p. 209, 1982.
- 8) Saito, T., Omura, K., Hayasaka, S., Nakajima, 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.
- 9) Tada, K., Saito, T., Hayasaka, S. and Mizuno, K. : Hyperornithinemia with gyrate atrophy : Pathophysiology and treatment. *J. Inherit. Metab. Dis.* in press.



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、幼時期ないし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 ら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1976年 Senger 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・トランスアミネース(OKT)の欠損が報告された。

表1はOKT欠損症の自験例の初発年齢および初発症状を示したものである。症例1はたまたま言語発達の遅れを主訴として来院、アミノ酸尿のスクリーニングの結果発見されたものであり、2才時点で視力障害は見られず眼底も正常であった(言語の遅れもその後 catch up した)。他の4例は5~7才頃より近視や夜盲の症状が現われ検査時点で何れも典型的な gyrate atrophy の眼底像を示した。血清アミノ酸分析ではオルニチンの特異的増量がみられ(表2)、OKT活性は培養線維芽細胞およびリンパ球を用いて測定した結果、患者では殆んど活性がなく両親は正常の約50%活性を示した。すなわち、常染色体劣性の遺伝形式に一致した。