

氏 名 (本籍)                    なか                    じま                    ひさ                    お  
   中                    島                    久                    雄

学 位 の 種 類                    医                    学                    博                    士

学 位 記 番 号                    医                    第                    1 5 4 6                    号

学 位 授 与 年 月 日                    昭 和 5 9 年 2 月 2 2 日

学 位 授 与 の 要 件                    学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴                    昭 和 5 2 年 3 月  
   東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目                    脳 回 転 状 脈 絡 網 膜 萎 縮 に お け る オ ル ニ チ ン 代 謝 の  
   基 礎 的 臨 床 的 研 究

(主 査)

論 文 審 査 委 員   教 授 水 野 勝 義                    教 授 京 極 方 久

   教 授 吉 沢 善 作

## 論文内容要旨

脳回転状脈絡網膜萎縮 (GA) は夜盲、視力障害、視野狭窄を主訴とする遺伝性眼疾患であり、本疾患の眼底は特徴的で、赤道部に初発する境界鮮明・円形・黄白色の網脈絡膜萎縮巣が進行性に融合し、後極部まで及びあたかも脳表面を思わせる像を呈する。近年本症において血清中オルニチン値の高値ならびに Ornithine ketoacid transaminase (OKT) 活性の欠損等が報告され、アミノ酸代謝異常症として注目されている。そこで本症 4 症例を眼科的・生化学的に検査した。4 症例ともに近視があり、年長の 2 症例には白内障が認められた。症例 1 は 5 才時高オルニチン血症を小児科で指摘されて当科を受診し、両眼眼底の赤道部付近に灰白色の点状網脈絡膜病巣が発見された。その後この病変は萎縮巣となり次第に拡大し数を増しており、GA の眼底病変の初発病巣と考えられ、本症の最も早期の報告例と考えられる。他の 3 症例は典型的な網脈絡膜萎縮巣が赤道部付近に散在し、症例 3 と 4 では後極部まで及んでいた。ERG では全例 subnormal であり、EOG では平坦型を示した。暗順応検査は症例 3 を除いて単相性曲線を示した。毛様体鏡検査では症例 2 では正常であったが、症例 3 と 4 では毛様突起の数の減少がみられ低形成と考えられた。生化学検査では、全症例とも血清オルニチン値は高値を示し、オルニチンの尿中排泄値も高値を示した。OKT 活性は全例低下ないしは欠損しており、症例の両親・兄弟は正常対照と比較して約半分の値を示し彼らはヘテロ接合体と考えられた。オルニチン経口負荷試験では全例ともに初めからオルニチン値が高値を示していたのに対して血清中のプロリン値は上昇しなかった。また全症例に OKT の補酵素であるビタミン B<sub>6</sub> を経口投与したところ症例 3 のみ反応して血清オルニチン値の下降が認められた。症例 3 は眼科的検査でも暗順応曲線が二相性を示すなど視機能障害が著明でなく、高オルニチン血症を呈する GA でも他の 3 症例とは Type の異なる症例と考えられた。つまりこの Type の GA 症例にはビタミン B<sub>6</sub> 投与療法が有効であろうことが示唆された。以上眼科的・生化学的検査結果より 4 症例は OKT 欠損による高オルニチン血症を呈する典型的な GA で、症例 1 の眼底像は GA の初期像と考えられ、症例 3 は Type の異なるビタミン B<sub>6</sub> 反応型であることが判明した。また生化学的検査結果ならびにプロリン尿症を示しかつ眼底像が本症類似像を示す症例の報告があること等から、GA の病因は OKT 活性低下によるプロリン形成不全に関連が深いと考えられた。

次に GA における高オルニチン血症と眼底変化の関連性を調べる目的で白色家兔眼硝子体中に各種アミノ酸溶液を注入し、網膜毒性を組織学的に検討した。実験は高濃度注入群 (1 M 以上, 2,000 mOsm/kg 前後) と家兔硝子体の浸透圧 (322 ± 10 mOsm/kg) より低い低濃度注入群 (0.1 M 以上) の 2 群に分け、アミノ酸は *l*-ornithine, *l*-arginine, *l*-lysine, *l*-glutamate,

glycine を用い（低濃度注入群では *l*-proline を加え 6 種とした。）、pH は 7.4 に調整し、コントロールには NaCl を用いた。各種アミノ酸溶液を 0.2 ml を硝子体中央部に注入し、3 日目と 7 日目に眼底検査を行ない、7 日目に眼球摘出した。摘出眼はブアン固定後パラフィン包埋し切片は Hematoxylin-Eosin 染色し光顕にて観察した。高濃度注入群ではコントロールの 1 M NaCl 注入眼でも硝子体混濁を認め、他のアミノ酸注入眼では硝子体出血ならびに網膜剝離が認められた。光顕的にはコントロールでも視細胞層に変性を認め、アミノ酸注入眼では壊死状態を呈する程の著明な網膜変性が認められた。高浸透圧剤を硝子体中に注入すると網膜剝離が生ずるとの報告があり、この高濃度注入群でも同様の結果が生じたことから、これらは浸透圧の影響と考えられた。低濃度注入群では塩基性アミノ酸（*l*-ornithine, *l*-arginine, 及び *l*-lysine）で硝子体出血が著明であり、光顕的にも他のアミノ酸と比べて著明に網膜全層に変性が認められた。*l*-glutamate, glycine および *l*-proline でも光顕的に多少の差はあれ網膜変性が認められた。コントロールの NaCl では異常を認めず、アミノ酸全てで何らかの変性を生じた。つまり本実験系では ornithine にのみ特異的な網膜変性を証明することはできなかった。高オルニチン血症と GA 眼底変化の関連性を考えると、高オルニチン血症を伴わない症例で同様の眼底像を呈する報告のあること、逆に H-H-H 症候群のように高オルニチン血症が存在するのに眼底変化の生じない症例があること、また、塩基性アミノ酸である高アルギニン血症や高リジン血症で眼底変化を伴う報告がないことなどから、両者の関連性は乏しいと考えられる。

## 審 査 結 果 の 要 旨

脳回転状脈絡網膜萎縮症（GA）は稀れな遺伝性眼疾患であり、本邦でGAと確診された症例は11例にすぎない。本症の発病初期は、円形・黄白色・境界鮮明な網脈絡膜萎縮巣が赤道部付近に散在し、互いに融合しあかかも脳表面を思わせる像を呈することから診断は容易である。1973年Takkiらの報告でGAに高オルニチン血症を伴うことがわかり、またornithine ketoacid transaminase（OKT）の欠損が報告され、本症は眼科学のみならず小児学科や遺伝学の分野でも注目されつつある。そこで筆者はGA 4症例を眼科的・生化学的に検討するとともに光顕病理学的にGAと高オルニチン血症について検討した。その結果、症例1の眼底には灰白色・点状の網脈絡膜萎縮巣が赤道部付近に数個散在しており、これは過去に報告がなくGAの最も早期像と考えられた。他の眼科学的検査結果では4症例ともに典型的なGAであることが判明した。生化学的検査では全症例に高オルニチン血症が認められ、OKTも欠損ないしは活性が低下していた。症例の両親・兄弟でもOKT活性は正常者の約半分の値を示し、彼らはヘテロ接合体と考えられた。オルニチン経口負荷試験では全例プロリン値の上昇が認められず、オルニチンからプロリンへの生成経路の障害が示唆された。またOKTの補酵素であるビタミンB<sub>6</sub>投与で症例3のみこれに反応して血清オルニチン値の低下が認められ、本症にビタミンB<sub>6</sub>反応型と非反応型の2つのTypeがあることが認められた。

次にGAの眼底像と高オルニチン血症の関連性を知るために家兎硝子体中に、オルニチンを含む各種アミノ酸を注入し組織学的に検討した。この結果、高濃度（2000 mOsm/kg 前後）ではコントロールを含む全てのアミノ酸注入眼で網膜剥離が認められ、著明な網膜変性が生じた。この変化は浸透圧の影響と考えられた。低濃度（200 mOsm/kg 前後）ではコントロールを除く全てのアミノ酸注入眼で網膜変性が生じ、特に塩基性アミノ酸注入眼で著明であった。つまりオルニチンにのみ特異的な網膜変性は証明できなかった。

以上より臨床的・生化学的にGAを総括することによりGAの診断基準を確立し、またビタミンB<sub>6</sub>反応型GAに対してビタミンB<sub>6</sub>投与療法の可能性を示唆した点で臨床的意義は大きく、更に光顕病理学的に高オルニチン血症とGAの眼底像との間に関連性が乏しいことを示唆した点は、GAの病態の本質に迫る研究であり学位授与に値するものと認める。