

尿路奇形を合併し急激に発症したインスリン依存性糖尿病 -若年発症成人型糖尿病 MODY 5 の 1 例-

財前行宏[†] 依藤 亨¹⁾ 玉川信吉²⁾ 天田浩司³⁾
 大津達也 河野 宏⁴⁾ 安藤ゆみ子⁵⁾ 島津 章⁶⁾

IRYO Vol. 68 No. 5 (230-235) 2014

要 旨

症例は21歳、男性、全身倦怠感、体重減少、口渇、多飲、多尿で来院した。検査にて随時血糖値 516 mg/dl、HbA1c 17.2% (NGSP) を呈し糖尿病と診断、精査・加療目的で入院した。8歳時に水腎症で手術。西別府病院受診の2カ月前より口渇多飲、頻尿、1週間前には食欲が亢進し食べても痩せてきた。入院後の検査で、インスリン 0.6 μU/ml、尿中Cペプチド 30.4 μg/day とインスリン分泌能は低下していた。腹部CTで、左腎縮小(術後)、左腎嚢胞、前立腺嚢胞が認められた。両親と兄・妹の5人家族、父親が2型糖尿病、肥満歴のない若年者に糖尿病が急に発症しており、家族歴もあって腎尿路奇形を呈したため若年発症成人型糖尿病 MODY 5 が疑われた。同意を得て遺伝子検査を実施したところ、*HNF1B* (*hepatocyte nuclear factor*) の片アレルの全欠失を認め、MODY 5 (Maturity-onset diabetes of young) と確定診断した。MODY の多くが遺伝子診断を受けないまま治療を受けているという報告もある。腎形態異常が若年発症糖尿病患者に見られた場合は本症が疑われる。家族も遺伝子検査を実施することにより、健康管理や糖尿病の発症予測に寄与できる可能性がある。

キーワード MODY 5, *HNF1B*, インスリン依存性糖尿病, 腎尿路奇形

緒 言

本邦では、糖尿病患者数は増え続け、2013年12月19日公表の厚生労働省「国民健康・栄養調査」(<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000032074.html>)

によると2012年の患者数は約950万人に上り、その半数以上が適切な治療を受けていないと推定されている。

国立病院機構西別府病院 内科、1) 大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科、2) 大阪市立総合医療センター遺伝子診療部、3) 国立病院機構西別府病院 循環器科、4) 国立病院機構西別府病院 呼吸器科、5) 国立病院機構西別府病院 放射線科、6) 国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター †医師
 別刷請求先：財前行宏 国立病院機構西別府病院 内科 〒874-0840 大分県別府市鶴見4548
 e-mail : zaizeny@nishibeppu-hp.hosp.go.jp

(平成25年10月9日受付、平成25年12月13日受理)

Sudden Onset of Diabetes Mellitus Associated with Urinary Tract Anomaly: A Case of Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY) Type 5

Yukihiro Zaizen, Tohru Yorifuji¹⁾, Nobuyoshi Tamagawa²⁾, Kouji Tenda³⁾, Tatsuya Ohtsu, Hiroshi Kawano⁴⁾, Yumiko Ando⁵⁾, and Akira Shimatsu⁶⁾, Department of Internal Medicine, NHO Nishibeppu Hospital, 1) Department of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Children's Medical Center, Osaka City General Hospital, 2) Clinical Research Center, Children's Medical Center, Osaka City General Hospital, 3) Department of Cardiovascular Medicine, NHO Nishibeppu Hospital, 4) Department of Respiratory Medicine, NHO Nishibeppu Hospital, 5) Department of Radiology, NHO Nishibeppu Hospital, 6) Clinical Research Institute, NHO Kyoto Medical Center

(Received Oct. 9, 2013, Accepted Dec. 13, 2013)

Key Words: MODY 5, *HNF1B*, Insulin dependent diabetes mellitus, Urinary tract anomaly

表 1 主な MODY の種類と特徴²⁾

MODY Subtype	原因遺伝子 (略)	機能	臨床的特徴	頻度 (%) (国外)
MODY1	<i>Hepatocyte nuclear factor-4A (HNF4A)</i>	転写因子	巨大児, 新生児低血糖, 進行性の β 細胞機能障害	5
MODY2	<i>Glucokinase (GCK)</i>	解糖系酵素	出生時から軽度の高血糖状態が継続	10 - 80
MODY3	<i>Hepatocyte nuclear factor-1A (HNF1A)</i>	転写因子	進行性の β 細胞機能障害, 尿糖排泄閾値が低値	20 - 50
MODY4	<i>Insulin promoter factor 1/Pancreas-duodenum homeobox protein (IPF1)</i>	転写因子	まれ	< 1
MODY5	<i>Hepatocyte nuclear factor-1B (HNF1B)</i>	転写因子	進行性の β 細胞機能障害, 腎嚢胞を含む泌尿生殖器奇形, 肝障害, 腎機能障害, 高尿酸血症	- 5
MODY6	<i>Neurogenic differentiation 1 (NEUROD1)</i>	転写因子	まれ	< 1

糖尿病は進行性の疾患であり, 高血糖の状態を放置していると, 神経障害・腎障害・眼障害をはじめとするさまざまな合併症が全身に出現する。糖尿病を一旦発症すると薬を服用して治るという訳ではなく, 血糖コントロールをすることで合併症の出現を予防することが糖尿病の治療である。

糖尿病発症には生活習慣が影響しており, 複数の遺伝子異常も関与しているが, まれに単一遺伝子異常によるものもある。単一遺伝子病タイプとして, インスリン遺伝子, ミトコンドリア遺伝子, MODY (Maturity-onset diabetes of the young・若年発症成人型糖尿病) 遺伝子などが知られている。このうち, MODY については, 肥満がなく, 常染色体優性遺伝形式をとる 25 歳未満で診断される糖尿病とされている。現在までに 12 種類の MODY 原因遺伝子が同定され, それぞれに臨床的特徴を有している。主要な MODY 1~6 の特徴を表 1 に示す¹⁾。

このうち MODY 5 の原因遺伝子は, *hepatocyte nuclear factor (HNF) 1B* である。臨床的特徴として, 腎嚢胞等の泌尿生殖器奇形, 腎機能障害, 脾の形態異常, 進行性の β 細胞機能障害, 肝障害等がある。海外では MODY のうち 5% 程度が MODY 5 とされている。今回, 急激に発症した若年のインスリン依存性糖尿病患者で, 腎嚢胞をとまなう腎奇形を有し, 遺伝子診断で MODY 5 と診断した症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 21歳, 男性。主訴: 全身倦怠感^{るいそろ}, 口渇, 多飲, 多尿。嗜好: 飲酒歴なし, 喫煙なし。既往歴: 3歳で左水腎症と診断され, 次第に水腎症が拡張し8歳時に手術。拡張した腎外腎盂除去のため腎盂尿管移行部を切断する腎盂形成術 (Anderson-Hynes pyeloplasty) を施行。頭痛で2-3年前に西別府病院受診。家族歴: 父母, 兄弟3人, 兄・本人・妹。父親が2型糖尿病の診断で内服治療を継続している。父親は大量飲酒者。本人・父親以外に家族に糖尿病なし。現病歴: 今までに糖尿病と診断されたことはなかった。当院受診の2カ月位前より口渇が続き多飲, 頻尿となった。さらに1週間位前から食欲が亢進, 大量に食べても痩せてきた。甘い物も欲しくなったがソフトドリンクの多飲はしなかった。全身倦怠感が続き当院を受診した。受診時検査で, 血糖 516 mg/dl, HbA1c 17.1% (NGSP) と著増しており, 全身倦怠感も継続するため, そのまま当院入院となった。入院時現症: 身長 176.0 cm, 体重 38.9 kg, BMI 12.5 kg/m², 体表面積 1.45 m², 体温 36.7℃, 血圧 100/64 mmHg, SpO₂ 98%。心音: I s(→), II s(→), III s(-), IV s(-), 整。心電図: 心拍数 56 bpm, 時計回転。呼吸音正常。体幹: 左側腹部手術痕, 脊柱側弯症。検査所見 (表 2): 尿検査で著明な尿糖と血尿を認めた。血液検査で血算は正常であった。生化学検査では, AST,

表2 入院時検査所見

Urinalysis	
比重	1.01
pH	6.0
タンパク	-
潜血	3+
糖	4+
ケトン	-
Urinary excretion	
糖	191 g/day (3,800 ml)
アルブミン	4.9 mg/day
Renal function	
クレアチニンクリアランス	93.2 ml/min
Hematology	
白血球数	8,200 / μ l
赤血球数	5,880,000 / μ l
Hb	16.8 g/dl
Ht	47.0%
Blood chemistry	
CRP	0.03 mg/dl
ALP	708 IU/l
AST	31 IU/l
ALT	57 IU/l
BUN	18.4 mg/dl
UA	3.6 mg/dl
Cre	0.64 mg/dl
Na	133 mEq/l
K	3.1 mEq/l
Cl	86 mEq/l

γ -GTP は基準範囲内で、ALP と ALT は増加していた。尿素窒素、クレアチニン、尿酸値は正常、また、腎機能も正常であった。電解質については、Na, K, Cl とも低値。糖尿病関連検査（表3）では、インスリン分泌能はほぼ枯渇しており、インス

リン依存性糖尿病と診断した。抗GAD抗体、抗IA-2抗体はともに陰性であった。画像所見（図1）：左腎は手術切除で半分の大きさ。左腎嚢胞、前立腺嚢胞を認めた。脾その他腹部臓器には異常を認めなかった。

臨床経過

入院後、口渇の訴えが続いた。入院後、持効型インスリン1日1回、超速効型インスリン1日3回注射をスライディングスケールで実施。血糖値は改善し、口渇も少なくなった。受診時17.1%であったHbA1c (NGSP) は、2カ月後に7.0%となった。

若年発症で肥満がなく、親兄弟に糖尿病が認められる場合はMODYタイプの糖尿病が疑われる。さらに、脾島関連自己抗体である抗IA-2抗体・抗GAD抗体はともに陰性であり、腎泌尿器系の発生異常、尿路奇形の合併からMODY5が疑われた。入院後、インフォームドコンセントを得て遺伝子検査（MLPA法）を実施したところ、*HNF1B*の片アリの全欠失が認められ、MODY5と確定診断した。

当院で約2週間入院し、退院後もインスリン強化療法で血糖コントロールし、定期的な外来受診、検査・診療を継続している。現在HbA1c(NGSP)は6.6%前後で推移し、入院時にみられた電解質異常については、Na 140 mEq/l, K 3.4 mEq/l, Cl 99 mEq/l前後で経過。今のところ、糖尿病合併症はみられていない。

考 察

糖尿病が若年者に発症する場合、通常は急性発症1型糖尿病が多く、主に自己免疫による脾 β 細胞破

表3 糖尿病関連の検査所見

Biochemistry		normal range
FBS	273 mg/dl	(- 110)
HbA1c (NGSP)	17.1%	(4.6 - 6.2)
抗GAD抗体	< 1.3 U/ml	
抗IA-2抗体	< 0.4 U/ml	
インスリン	0.6 μ U/ml	(2.2 - 12.4)
血中Cペプチド	0.6 ng/ml	(0.8 - 2.5)
尿中Cペプチド	30.4 μ g/day	(22.8 - 155.2)



A. 左腎嚢胞 (矢印)



B. 前立腺嚢胞 (矢印)

図1 入院時腹部単純CT

壊による。通常 HLA などの遺伝因子に感染や過食などの誘因が加わって発症し、他の自己免疫疾患との合併も多い。

若年発症成人型糖尿病である MODY は常染色体優性遺伝形式をとり、全糖尿病患者の数%に認められる。通常の糖尿病が多因子疾患であるのに対して、MODY は単因子疾患であることが大きな特徴である。本症例は、若年発症の肥満歴のないインスリン依存性糖尿病で、家族に糖尿病を認めたため、MODY が疑われた。MODY は、その種類によっていろいろな臨床的特徴を有しており (表1)、その特徴からサブタイプを推定することになる。本例では、水腎症の既往、腎嚢胞、前立腺嚢胞を認め、MODY 5 が疑われた。遺伝子検査で *HNF1B* の片アレル全欠失を確認、MODY 5 と確定診断した。

HNF1B 遺伝子は、肝臓、腎臓、膵臓、胆管、生殖管などに発現、膵臓の発達、 β 細胞機能の形成に寄与している²⁾。また、*HNF1B* 遺伝子異常による腎の異常は、腎嚢胞はじめ、低異形成腎、単腎、などさまざまであり、腎障害の程度にも違いがある³⁾。*HNF1B* 遺伝子異常で、生殖器異常、肝機能障害、高尿酸血症などが合併することもある⁴⁾。また、*HNF1B* 遺伝子は男性ホルモンとの協同で前立腺癌の発症に関与している⁵⁾。さらに、*HNF1B* 遺伝子は卵巣上皮癌において、プロモーター領域におけるメチル化パターンの相違により、悪性度や組織学的サブタイプのマーカーとなることも報告されている⁶⁾。

今回の症例では画像から膵の萎縮等の変化は認めなかったが、内因性インスリン分泌能は糖尿病発現時には枯渇している状態である。小児期に水腎症で手術を受けていることから、先天的な腎形態異常であり非糖尿病性腎障害となる。左腎嚢胞、前立腺の

ミューラー管嚢胞を認めたが、生殖器異常はなかった。肝臓に画像上の異常はなく、明らかな肝機能障害も認められていない。

同一遺伝子異常があっても、臨床症状はさまざまで、同一家系内でも MODY 5 の表現型は異なっており、*HNF1B* とヘテロダイマーを作る *HNF1A* など他の遺伝子の影響がある、また、生後も遺伝子はそのままだでも環境要因によって遺伝子発現の時期や部位、それに働き方が左右される^{7,8)}。

本例のような MODY 5 症例では、糖尿病による易感染性に加えて、腎尿路奇形があり尿が滞留しやすく難治性の尿路感染を発症しやすい。尿路の形態異常から腎障害の進行をきたし手術が必要になる場合もある⁹⁾。そのため、今後も定期的な管理が必要である。

若年発症糖尿病患者では MODY が疑われるが、多くの MODY 患者が遺伝子診断を受けないまま治療を受けているという調査結果がある¹⁰⁾。本家系では、今のところ本人と父親が糖尿病であるが、父親自身は飲酒で糖尿病になったと考えている。家系の遺伝子検査は未実施であるが、検査により家族にも遺伝子異常が見つかる可能性がある。本人・家族の適切な治療・管理のために、遺伝子検査の実施と、検査結果を踏まえた適切な遺伝カウンセリングの必要がある。

腎障害、腎形態異常を有する若年者に本症のような MODY 5 を疑って遺伝子検査をすることも有用である。検査で *HNF1B* 異常が判明した場合、生殖器系の癌のハイリスク群と考えられることから、定期的な検診などにより癌の発症や糖尿病発症の予防に寄与できる可能性がある。

結 語

腎尿路奇形を呈した肥満歴のない若年者が糖尿病を急激に発症，遺伝子検査で *HNF1B* の片アレルの全欠失を認め，若年発症成人型糖尿病 MODY 5 と診断した症例を提示した．MODY の多くが遺伝子診断を受けていないことから，MODY の理解が進むと，家系の遺伝子検査が健康管理や糖尿病の発症予測に役立つことが期待される．

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし．

[文献]

- 1) 岩崎直子, 滝澤美保, 井出理沙ほか. MODY 原因遺伝子の現状と診断の進め方. 医のあゆみ 2013 ; 244 : 1030-4.
- 2) Maestro MA, Cadalda C, Boy SF et al. Distinct roles of *HNF1β*, *HNF1α* and *HNF4α* in regulating pancreas development, cell function and growth. *Endocr Dev* 2007 ; 12 : 33-45.
- 3) Ulinski T, Lescure S, Beaufile S et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1β (*TCF2*) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 497-503.
- 4) Raile K, Klopocki E, Holder M et al. Expanded clinical spectrum in hepatocyte nuclear factor1β-maturity-onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 2658-64.
- 5) Hu YL, Zhong D, Pang F et al. *HNF1b* is involved in prostate cancer risk via modulating androgenic hormone effects and coordination with other genes. *Genet Mol Res* 2013 ; 12 : 1327-35.
- 6) Shen H, Fridley BL, Song H et al. Epigenetic analysis leads to identification of *HNF1β* as a subtype-specific susceptibility gene for ovarian cancer. *Nat Commun* 2013 ; 4 : 1628.
- 7) Gilbert ER, Liu D. Epigenetics: the missing link to understanding β-cell dysfunction in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Epigenetics* 2013 ; 7 : 841-52.
- 8) 安田和基. ゲノム・エピジェネティクスと糖尿病発症. 月刊糖尿病 2013 ; 5(10) : 52-61.
- 9) 青木絵麻, 滝澤美保, 柳沢慶香ほか. 複雑性尿路感染症を合併した MODY 5 の 1 例. 東女医大誌 2011 ; 81(臨増) : E247-52.
- 10) Shields BM, Hicks S, Shepherd MH et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) : how many cases are we missing? *Diabetologia* 2010 ; 53 : 2504-8.

Sudden Onset of Diabetes Mellitus Associated with Urinary Tract Anomaly : A Case of Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY) Type 5

Yukihiro Zaizen, Tohru Yorifuji¹⁾, Nobuyoshi Tamagawa²⁾, Kouji Tenda³⁾,
Tatsuya Ohtsu, Hiroshi Kawano⁴⁾, Yumiko Ando⁵⁾, and Akira Shimatsu⁶⁾

Abstract

A 21-year-old man presented with general fatigue, weight loss, thirst, and polyuria. Laboratory data showed high blood glucose (516 mg/dL) and hemoglobin A1c (17.2%). He was diagnosed as diabetes mellitus, and was admitted. At the age of about eight years, the patient suffered from hydronephrosis to undergo operation. Two months ago, he became drowsy, and polydipsia and urinary frequency occurred. About one week before, he has noticed to lose weight in spite of good appetite. The laboratory examination indicated low serum insulin (0.6 μ U/mL) and low excretion of urinary C-peptide (30.4 μ g/day), suggesting diminished insulin secretion capacity. Computed tomography showed the presence of renal cyst and prostate cyst. The patient's father has diabetes, and the mother and two siblings are living in good health with no known serious illness.

The acute onset of diabetes mellitus with family history of diabetes and degenerative changes at urinary tract is suggestive of maturity-onset diabetes of the young (MODY) type 5. As a genetic analysis revealed the deficiency of allele at *HNF1B*, a diagnosis of MODY 5 was established.

As a part of juvenile-onset diabetes of youth with urinary tract anomaly is thought to be MODY, genetic examinations can substantiate the diagnosis.