

## 複雑性尿路感染症を合併した MODY5 の 1 例

東京女子医科大学医学部内科学（第三）

\*東京女子医科大学泌尿器科

アオキ	エマ	タキザワ	ミホ	ヤナギサワ	ケイコ	ハラダ	マヤ	ハナイ	コウ
青木	絵麻	滝澤	美保	柳沢	慶香	原田	真耶	花井	豪
イシイ	アキコ	ヤゴ	リエ	イワサキ	ナオコ	イワモト	ヤスヒコ		
石井	晶子	家後	理枝*	岩崎	直子	岩本	安彦		

(受理 平成 22 年 12 月 28 日)

## A Case of MODY5 Associated With a Complicated Urinary Tract Infection

Ema AOKI, Miho TAKIZAWA, Keiko YANAGISAWA,  
 Maya HARADA, Ko HANAI, Akiko ISHII,  
 Rie YAGO\*, Naoko IWASAKI and Yasuhiko IWAMOTO

Department of Medicine III, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

\*Department of Urology, Tokyo Women's Medical University

We report a case of a 50-year-old woman with maturity onset diabetes of young (MODY) type 5 associated with urinary tract infection. The patient was given a diagnosis of diabetes mellitus at the age of 25 and began insulin therapy. However,  $\beta$ -cell function remained during the early years of disease, and method of treatment changed to oral hypoglycemic agents after one year. However, the insulin secretion capacity of the patient continued to decrease gradually and insulin therapy was introduced again at the age of 28. Currently, the patient's insulin secretion cannot be detected. Since she showed urogenital malformations, we suspected MODY5 and computed tomography and magnetic resonance imaging images were further evaluated. Images revealed an atrophy of the left kidney, hydronephrosis and right urinary pelvic junction obstruction (UPJO) and because she had a family history of diabetes, genetic testing was performed. Test results showed deletion of *hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$*  indicating she had MODY5. The patient was admitted to our hospital for loss of appetite, fever, ketosis and severe general fatigue, and right pyelonephritis were diagnosed. UPJO worsened on the tenth hospital day and progressed to acute renal failure. A double-J ureteral catheter was inserted for treatment of ureteral stenosis. One month later, she underwent pyeloplasty. A treatment resistant complicated urinary tract infection seemed to be the partial caused for UPJO and hydronephrosis associated with MODY5. It is noteworthy to suspect MODY5 in cases of juvenile onset diabetes with  $\beta$ -cell dysfunction accompanied by urogenital malformations.

**Key Words:** MODY5, *HNF-1 $\beta$* , urinary pelvic junction obstruction, urinary tract infection

## はじめに

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) とは 1970 年代に Tattersall および Fajans により提唱された常染色体優性遺伝形式をとる若年発症成人型糖尿病であり、全糖尿病患者の数%に認められる<sup>1)~3)</sup>。現在 6 種類の MODY 原因遺伝子が同定されており、それぞれに臨床的特徴を有することが知ら

れている。MODY5 の原因遺伝子は *hepatocyte nuclear factor (HNF)-1 $\beta$*  であり、多発腎嚢胞、膀胱萎縮、生殖器奇形を合併することが多く、英国では MODY のうち 4% が MODY5 であるとされている<sup>4)</sup>。我々は腎奇形を伴う MODY5 に複雑性尿路感染症を発症し、腎盂形成術を施行した 1 例を経験したので報告する。

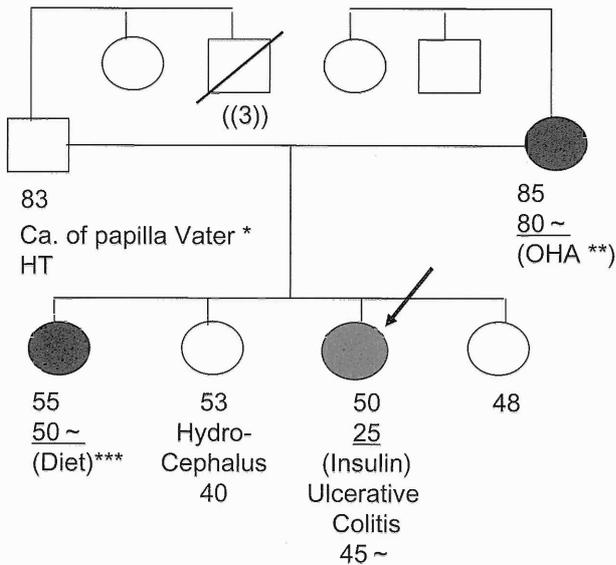


Fig. 1 Pedigree

Her mother was diagnosed as having diabetes in her 70s and started oral hypoglycemic agents (OHA). She has three siblings. Her eldest sister had diagnosed as having diabetes at 50 years of age and had been treated by diet. The second sister was diagnosed with hydrocephalus at 40 years of age.

■●: Affected individual, Age at test denoted, ●: MODY5 with large deletion,  $\square/\square$ : Deceased individual, (( )): age at death, 40: age at diagnosis, An arrow indicates the proband, ( ): current therapy for diabetes. \*Ca. of papilla vater: carcinoma of papilla vater, \*\*OHA: oral hypoglycemic agents, \*\*\*diet: diet therapy.

## 症 例

患者：50歳女性。

主訴：発熱，嘔吐。

既往歴：18歳 左膝靭帯損傷，25歳，44歳 十二指腸潰瘍，45歳 潰瘍性大腸炎。

家族歴：父 Vater 乳頭癌，高血圧，母 糖尿病（70代後半に発見，80歳から内服治療），高血圧，脂質異常症，脳梗塞，長姉 75gOGTTで境界型（4人姉妹中，本人は3女）(Fig. 1)。

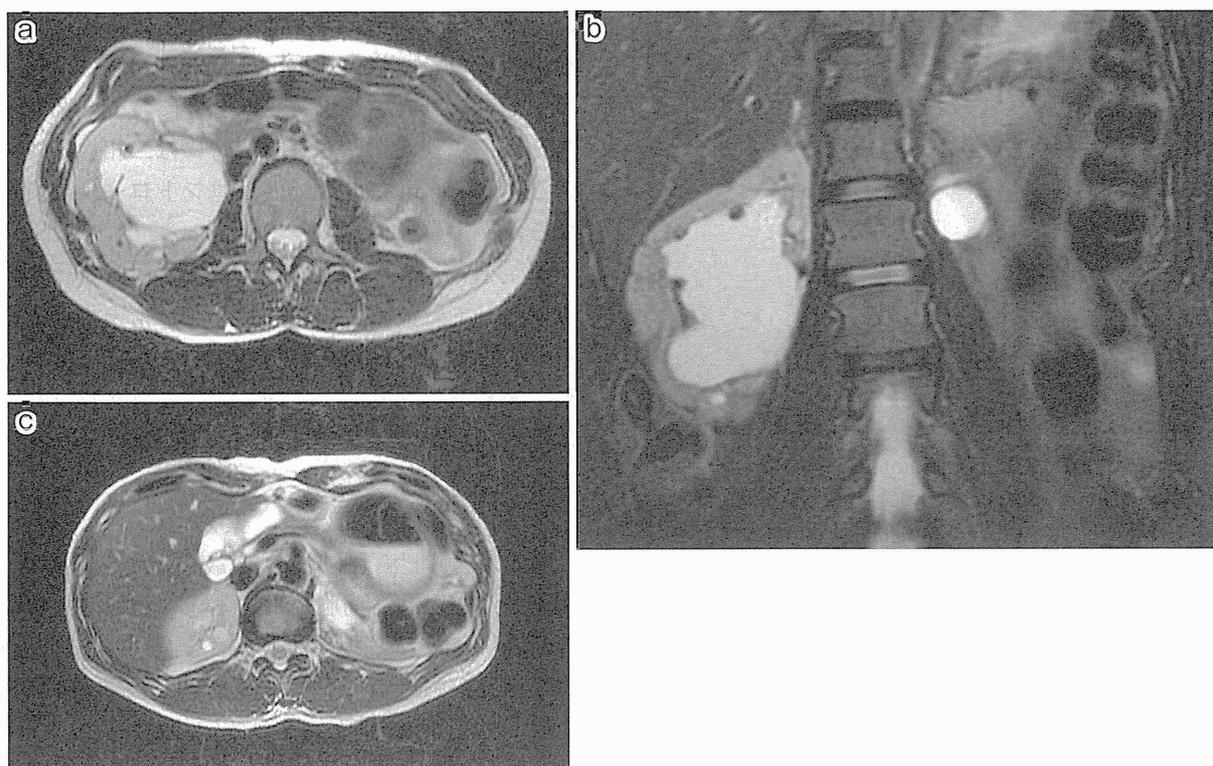
生活歴：飲酒，喫煙歴はない。

現病歴：肥満歴はなく，毎年の検診を受けていたが異常は指摘されなかった。

25歳時，会社の健診で尿糖陽性を指摘され近医を受診した。体重46kg（BMI 18.6kg/m<sup>2</sup>）であり，50gOGTTを施行され，負荷前血糖値133mg/dl，120分血糖値395mg/dlで糖尿病と診断された。食事療法1,440kcalを指導され，インスリン1回法（中間型インスリン8単位/日）を開始した。同時に左腎萎縮，両腎嚢胞を指摘された。1ヵ月後，当院での治療を希

望し，1985年7月に初診した。身長157cm，体重43.5kg（BMI 17.6kg/m<sup>2</sup>），中間型インスリン10単位/日投与下でHbA1c 7.9%であった。蛋白尿陰性であったが，血清Cr 1.4mg/dl，24時間CCr 41.8ml/minと腎機能障害を認めたため腎臓病食1,760kcalを指導し，中間型インスリン8単位/日の継続で血糖コントロールはほぼ良好となった。内因性インスリン分泌は食事負荷試験で空腹時CPR 0.3ng/ml，60分値2.0ng/ml，120分値3.3ng/mlと保たれ，家族歴を認めることから2型糖尿病と診断された。26歳時，HbA1c 7.0%台であり，インスリンからグリベンクラミドの内服に変更された。その後，血糖コントロールは悪化し，28歳時に空腹時血糖198mg/dlと高値となったため再びインスリン療法に変更された。33歳時には，食事負荷試験で空腹時CPR 0.9ng/ml，60分値1.7ng/ml，120分値1.1ng/mlとインスリン分泌の低下が認められ，二相性インスリン2回法に変更された。35歳時の食事負荷試験で空腹時CPR 0.5ng/ml，60分値1.5ng/ml，120分値2.2ng/ml，37歳時の食事負荷試験で空腹時CPR 0.5ng/ml，120分値1.5ng/mlと徐々にインスリン分泌能の低下を認めたが，インスリン製剤や投与量の調節でHbA1c 5~6%台で経過した。また，腎機能についても血清Cr 1mg/dl前後で経過していた。49歳時に腹部超音波検査で右水腎症を指摘され，インスリン分泌不全型の若年発症の糖尿病で肥満がなく，家族歴を有することからMODY5を疑い，精査のためにMRI，CT検査を施行した。その結果，左腎萎縮，水腎症，右腎盂尿管移行部狭窄，右腎嚢胞，膀胱尾部萎縮を認めた（Fig. 2）。50歳時にインフォームドコンセントに基づいて遺伝子診断を実施した結果，MODY5であることが判明した。50歳時の5月中旬頃から頭痛と嘔気のため食事の摂取ができなくなり，インスリン注射を自己中断していた。5月下旬に受診し，血糖548mg/dl，HbA1c 7.5%，総ケトン体6,440μmol/L，白血球9,200/μl，CRP 13.77mg/dl，肉眼的血尿，尿沈査で白血球を認め，糖尿病性ケトosisおよび尿路感染症と診断され，同日緊急入院となった。

入院時現症：意識清明。身長158.0cm，体重45.2kg，BMI 18.0kg/m<sup>2</sup>。脈拍105/分 整，呼吸24/分，体温39.1℃，血圧110/75mmHg。眼底に糖尿病網膜症は認めず，頭頸部にも異常を認めなかった。胸・腹部，四肢に異常所見なく，背部の叩打痛は明らかではなかった。神経学的所見では両側アキレス腱反射の減弱と四肢振動覚の低下を認めた。



**Fig. 2** Abdominal MRI

a, b: Atrophy, hydronephrosis and renal cysts were observed in the left kidney. Severe hydronephrosis accompanied with urethral stenosis was observed in the right kidney. The MRI was taken at the age of 49 without any subjective complaint.  
c: Pancreatic tail was shown to be atrophic.

**Table 1** Clinical findings at admission

Urinalysis		Serum chemistry	
Color	dark red	TP	6.4 g/dl
Protein	3+	Alb	3 g/dl
Glucose	4+	T-Bil	0.6 mg/dl
Occult blood	3+	AST	17 IU/L
Acetone	-	ALT	10 IU/L
		LDH	259 IU/L
Sedimentations		ALP	437 IU/L
RBC	≥100 /HF	γ-GTP	66 IU/L
WBC	≥100 /HF	AMY	19 IU/L
		BUN	29.7 mg/dl
Blood cell count		Cr	1.81 mg/dl
WBC	19,020 /μl	UA	8.0 mg/dl
Neutro	84 %	Na	125 mEq/L
Lymph	5 %	K	4.5 mEq/L
RBC	4.55 × 10 <sup>6</sup> /μl	Cl	82 mEq/L
Hb	13.2 g/dl	CRP	13.77 mg/dl
Ht	37.6 %		
Plt	34.6 × 10 <sup>4</sup> /μl		

検査所見 (Table 1): 尿検査では暗褐色尿, 蛋白 3+, 糖 4+, 潜血反応 3+ を認め, 沈査では赤血球, 白血球共に 100/HF 以上であった. 血算では, 白血球

**Table 2** Clinical data for diabetes mellitus

Plasma glucose at admission	548 mg/dl	
HbA1c	7.5%	
Keton body	6,440 μmol/L	
GAD antibody	0.6 U/ml	
Meal tolerance test	Plasma glucose (mg/dl)	CPR (ng/ml)
Fasting	51	<0.2
60分	139	
120分	143	0.4

数 19,020/μL, 好中球 84% であった. 生化学検査では, AST, ALT, LD は基準範囲内であったが, ALP 437U/L, γ-GTP 66U/L と軽度上昇していた. BUN 29.7mg/dl, Cr 1.81mg/dl, 尿酸 8.0mg/dl, eGFR 24.4 ml/分/1.73m<sup>2</sup> と腎機能障害を認めた. CRP 定量 13.77mg/dl と上昇していた. 電解質については, Na 125mEq/L と低下を認めた. 動脈血ガス分析ではアシドーシスは認めなかった. 糖尿病関連検査では, 入院時, 血糖 548mg/dl, HbA1c 7.5%, 総ケトン体 6,440μmol/L であった (Table 2). 食事負荷試験で



Fig. 3 Abdominal CT

Right hydronephrosis which was worsened compared to the MRI study at the age of 49 is shown. Hypertrophy of the right renal cortex and perinephric opacity are observed. Many cysts and high intensity area which was thought to be complicated cysts were observed. Atrophy and hydronephrosis of the left kidney were observed.

は、インスリン分泌はほぼ枯渇しており、GAD抗体は陰性であった。

入院後経過：入院時所見およびMODY5症例であったことより尿路感染症を疑い、腹部CTを施行した。CT画像では、右水腎症、腎皮質の腫大と軽度の周囲脂肪織混濁が見られ、右腎盂腎炎に合致する所見であった(Fig. 3)。そのほか、多数の嚢胞やcomplicated cystと思われる高吸収域を認め、左腎は萎縮し水腎症を認めた。また、腎以外の所見としては、尾部優位の腓萎縮、肝内胆管の軽度拡張を認めた。以上から右腎盂腎炎と診断し、尿路奇型を伴う複雑性尿路感染症と考え、PIPC/TAZ 9gの投与を開始した。尿培養では、Escherichia coliが検出され、第6病日から感受性のあるCEZ 3gに変更した。第8病日にはWBC 7,600/ $\mu$ l、CRP 1.04mg/dlと炎症反応は改善し、CEZ 300mg内服に変更した。しかし、第10病日より右背部痛と、尿閉が出現し、BUN 23.6 mg/dl、血清Cr 2.04mg/dlと腎機能の悪化を認めた。CT検査で右水腎症の増悪が認められた。炎症に伴う尿管浮腫により右腎盂尿管移行部狭窄が悪化し、腎後性腎不全を発症したと判断し、同日double-Jカテーテル留置術を施行した。術後排尿良好となり、腎機能もBUN 15.1mg/dl、血清Cr 1.04mg/dlと改善を認め炎症反応陰性となり退院した。

血糖管理に関しては、入院当初は感染症に伴う高血糖、ケトシスが認められ、食事摂取が困難であっ

たため、スライディングスケールによるインスリン投与を行った。経口摂取可能となった後は、レギュラーインスリン、インスリンデテミルでの強化インスリン療法から開始し、退院時には二相性インスリン2回法(15単位/日)で血糖コントロールは良好となった。

退院1ヵ月後、泌尿器科で右腎盂尿管移行部の狭窄に対して腎盂形成術を施行した。術中所見では、右腎盂下極が一部前面に折りたたまれているような形で癒着しており、二次的な変化と考えられた。腎盂形成術施行1ヵ月後にdouble-Jカテーテルを抜去され、その後の経過は良好である。

### 考 察

本症例は、肥満歴のない25歳発症の糖尿病で、家族歴として母親、同胞3人中1人に糖尿病を認め、腎嚢胞、水腎症、腓尾部萎縮を認めたことからMODY5が強く疑われ、遺伝子診断の結果HNF-1 $\beta$ 変異が確認され、MODY5の確定診断に至った。今回は、腎盂腎炎のため入院治療を行い、合併していた右腎盂尿管移行部の狭窄に対して右腎盂形成術を施行した。

HNFは肝臓の特異的遺伝子の転写因子として同定され、HNF-1 $\alpha$ 、HNF-1 $\beta$ はPOUドメインとホモオドメインを含むDNA結合領域を持ち、ホモ2量体またはヘテロ2量体を形成して標的遺伝子プロモーター結合して転写を調節している<sup>9)</sup>。HNF-1 $\beta$ は、肝臓、腎臓、腓臓、胆管、生殖管などに発現しているが、腎臓において最も強く発現し、腎や腓の発達に関与している<sup>6)~8)</sup>。

MODY5は糖尿病以外に腎嚢胞をはじめとする腎形態異常を合併することから、renal cysts and diabetes(RCAD)症候群ともいわれている<sup>9)</sup>。HNF-1 $\beta$ は当初、MODY5の原因遺伝子として同定されたが<sup>10)</sup>、多様な腎尿路形態異常を示す先天性腎尿路奇形congenital anomalies of the kidney and urinary tract(CAKUT)症例にHNF-1 $\beta$ 異常が報告され、HNF-1 $\beta$ はCAKUTの原因遺伝子のひとつとも考えられている<sup>11)</sup>。Edghillらは、腎疾患を持つ160人のHNF-1 $\beta$ 遺伝子解析を行ったところ、23人にHNF-1 $\beta$ 変異を認めたが、そのうち糖尿病は11人であり<sup>12)</sup>、HNF-1 $\beta$ 遺伝子異常に耐糖能障害は必須ではなかった。

HNF-1 $\beta$ 遺伝子異常による腎の異常は、腎嚢胞、低異形成腎、単腎、家族性若年性高尿酸血症性腎症など多彩であるが<sup>9)12)~15)</sup>、腎嚢胞の頻度が最も高い。ま

た、腎障害の程度も様々で軽症のものから、進行性で腎不全をきたす症例もあり<sup>15)</sup>、胎児期、幼少期から超音波検査ですでに腎嚢胞、低異形成腎を示す例が報告されている<sup>11)15)</sup>。本症例は、25歳、糖尿病診断時にすでに腎障害を認め、同時に左腎萎縮、両腎嚢胞が認められていたことから、腎障害は非糖尿病性であり、先天的に腎形態異常が存在した可能性が高い。また腎盂尿管移行部狭窄に関しては炎症などによる後天的な影響の関与も考えられるが、遺伝子変異との関連も否定はできなかった。

MODY5の耐糖能異常に関しては、他のHNF遺伝子異常はインスリン分泌不全が主体であるのに対し、インスリン抵抗性を示す場合もある<sup>16)~18)</sup>。また、脾の形態異常として、先天的な背側脾の形成不全や脾尾部の萎縮を示した例が報告されている<sup>16)19)</sup>。本症例も脾尾部の萎縮を認め、内因性インスリン分泌能は糖尿病発見時には保たれていたが、次第に低下し現在はほぼ枯渇している状態である。

さらに、HNF-1β異常では糖尿病や腎尿路系奇形のほかにも、生殖器異常、肝機能障害、高尿酸血症、痛風などの合併が認められる<sup>13)15)19)~22)</sup>。本症例では、肝内胆管の軽度拡張を認めたが、明らかな肝機能障害、生殖器異常はみられなかった。

現在まで多数のHNF-1β異常が報告されているが、その多くはエクソン1-4のDNA結合領域での欠失やミスセンス変異などである<sup>23)24)</sup>。さらに2005年にはBellanné-ChantelotらがHNF-1β遺伝子全体の欠失によるMODY5を症例報告した<sup>25)</sup>。本例は遺伝子全体のヘテロ欠失による報告としては本邦で2例報告されており、本例が3例目である<sup>26)</sup>。遺伝子型と表現型の間には明確な関連はなく、同一遺伝子異常内でも同一家系内でもその臨床症状は様々である<sup>27)</sup>。

HNF-1β異常による糖尿病症例では、本例のように糖尿病による易感染性があり、さらに腎奇形により難治性の尿路感染症を併発し、尿路の形態異常により腎障害の進行をきたすという場合もある。本疾患の適切な治療・管理のために、非糖尿病性の腎障害、腎形態異常が若年発症糖尿病患者にみられた場合は積極的に本症を疑う必要がある。

#### 文 献

- 1) Tattersall RB, Fajans SS: A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes* **24**: 44-53, 1975
- 2) Tattersall RB: Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* **3**: 339-357, 1974
- 3) Tattersall R: Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med* **15**: 11-14, 1998
- 4) Hattersley AT: 若年発症成人型糖尿病. 「ジヨスリン 糖尿病学」(Kahn CR, Weir GC, King GL ほか編), (金澤康徳, 春日雅人, 柏木厚典 ほか監訳) pp517-531, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京 (2007)
- 5) Mendel DB, Hansen LP, Graves MK et al: HNF-1 alpha and HNF-1 beta (v HNF-1) share dimerization and homeo domains, but not activation domains, and form heterodimers in vitro. *Genes Dev* **5**: 1042-1056, 1991
- 6) Igarashi P, Shao X, McNally BT et al: Roles of HNF-1β in kidney development and congenital cystic diseases. *Kidney Int* **68**: 1944-1947, 2005
- 7) Nammo T, Yamagata K, Tanaka T et al: Expression of HNF-4α (MODY1), HNF-1β (MODY5), and HNF-1α (MODY3) proteins in the developing mouse pancreas. *Gene Expr Patterns* **8**: 96-106, 2008
- 8) Maestro MA, Cardalda C, Boj SF et al: Distinct roles of HNF1β, HNF1α and HNF4α in regulating pancreas development, β-cell function and growth. *Endocr Dev* **12**: 33-45, 2007
- 9) Bingham C, Bulman MP, Ellard S et al: Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1β gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease. *Am J Hum Genet* **68**: 219-224, 2001
- 10) Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M et al: Mutation in hepatocyte nuclear factor-1β gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Gen* **17**: 384-385, 1997
- 11) Ulinski T, Lescure S, Beaufils S et al: Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1β (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol* **17**: 497-503, 2006
- 12) Edghill EL, Bingham C, Ellard S et al: Mutations in hepatocyte nuclear factor-1β and their related phenotypes. *J Med Genet* **43**: 84-90, 2006
- 13) Iwasaki N, Okabe I, Momoi MY et al: Splice site mutation in the hepatocyte nuclear factor-1β gene, IVS2nt + 1G > A, associated with maturity-onset diabetes of the young, renal dysplasia and bicornuate uterus. *Diabetologia* **44**: 387-391, 2001
- 14) Bingham C, Ellard S, van't Hoff WG et al: Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1β gene mutation. *Kidney Int* **63**: 1645-1651, 2003
- 15) Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF et al: Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1β mutations. *Ann Intern Med* **140**: 510-517, 2004
- 16) Fujimoto K, Sasaki T, Hiki Y et al: In vitro and pathological investigations of MODY5 with the R276X-HNF1β (TCF2) mutation. *Endocrine Journal* **54**: 757-764, 2007
- 17) Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR et al: Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1α and -1β mutations. *Diabetes Care* **27**: 1102-1107, 2004
- 18) Brackenridge A, Pearson ER, Shojaee-Moradie F

- et al: Contrasting insulin sensitivity of endogenous glucose production rate in subjects with hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  and -1 $\alpha$  mutations. *Diabetes* **55**: 405–411, 2006
- 19) **Haldorsen IS, Vesterhus M, Raeder H et al**: Lack of pancreatic body and tail in HNF1 $\beta$  mutation carriers. *Diabetic Med* **25**: 782–787, 2008
- 20) **Linder TH, Njolstad PR, Horikawa Y et al**: A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$ . *Hum Mol Genet* **8**: 2001–2008, 1999
- 21) **Raile K, Klopocki E, Holder M et al**: Expanded clinical spectrum in hepatocyte nuclear factor 1B-maturity-onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab* **94**: 2658–2664, 2009
- 22) **Iwasaki N, Ogata M, Tomonaga O et al**: Liver and kidney function in Japanese patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes care* **21**: 2144–2148, 1998
- 23) **Montoli A, Colussi G, Massa O et al**: Renal cysts and diabetes syndrome linked to mutations of the hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  gene: description of a new family with associated liver involvement. *Am J Kidney Dis* **40**: 397–402, 2002
- 24) **Thomas CP, Erlandson JC, Edghill EL et al**: A genetic syndrome of chronic renal failure with multiple renal cysts and early onset diabetes. *Kidney Int* **74**: 1094–1099, 2008
- 25) **Bellanné-Chantelot C, Séverine C, Dominique C et al**: Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  (*TCF2*) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes* **54**: 3126–3132, 2005
- 26) **Iwasaki N, Yamamoto T, Watanabe A et al**: Detection of the whole gene deletion mutation of the HNF-1 $\beta$  gene in Japanese patients with MODY. *Diabetologia* **51**(Suppl): S121, 2008
- 27) **Heidet L, Decramer S, Pawtowski A et al**: Spectrum of HNF-1 $\beta$  mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* **5**: 1079–1090, 2010