



## AAAS 遺伝子に c.463C>T 変異を認めた triple A (Allgrove) 症候群の 1 例

廣澤 宏昭<sup>1)</sup> 小西 宏史<sup>1)</sup> 温井 孝昌<sup>1)\*</sup>  
林 智宏<sup>1)</sup> 道具 伸浩<sup>1)</sup> 中辻 裕司<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は 47 歳女性である。幼児期から進行する四肢筋力低下の精査目的に入院した。食道アカラシアに対して手術歴がある。入院時、無涙症に加え、神経学的異常所見として腱反射亢進と四肢の筋萎縮、四肢遠位優位の感覚低下、自律神経障害を認めた。副腎皮質機能不全を認めないが、AAAS 遺伝子に c.463C>T 変異 (p.R155C) を認め、triple A (Allgrove) 症候群と診断した。副腎皮質機能不全を認めない triple A 症候群の成人例はまれである。副腎皮質機能不全を欠く症例でも triple A 症候群は否定しきれず、臨床経過次第では遺伝子検査を検討すべきである。

**Key words：**triple A 症候群、食道アカラシア、無涙症

### はじめに

Triple A (Allgrove) 症候群は AAAS 遺伝子変異により発症する常染色体劣性遺伝疾患である<sup>1)</sup>。染色体 12q13 上にある AAAS 遺伝子は alacrima-achalasia-adrenal insufficiency neurologic disorder (ALADIN) 蛋白をコードする遺伝子である<sup>2)</sup>。本邦で遺伝子検査にて変異を認め triple A 症候群と診断された症例は 8 例にとどまり、病態については未解明な点が多い<sup>3)4)</sup>。また triple A 症候群は多様な神経障害を合併することが多い<sup>5)</sup>。今回、我々は幼少期から食道アカラシア、無涙症に加え多様な神経障害を有し、副腎皮質機能不全を有さないが、遺伝子検査にて AAAS 遺伝子に c.463C>T 変異 (p.R155C) をホモ接合性に認め、triple A 症候群の 1 例を経験したので報告する。

### 症 例

**症例：**47 歳、女性

**主訴：**歩行障害

**既往歴：**食道アカラシアに対して 24 歳時に Toupet 手術、42 歳時に経口内視鏡的筋層切除術。低血糖発作の既往歴なし。

**家族歴：**両親は従兄弟婚。兄は他院で triple A 症候群疑いとして経過観察されているが、本人の希望により遺伝子検査は未施行である。

**現病歴：**1978 年 (6 歳)、嚥下困難感と眼の乾燥を自覚し、徐々に涙が出なくなった。10 歳代に起立時にふらつきを、20 歳代に歩行困難感を自覚し、杖歩行となった。嚥下困難感の精査で食道アカラシアを指摘され、1996 年 (24 歳) に Toupet 手術、2016 年 (42 歳) に経口内視鏡的筋層切除術を施行されたが症状の改善には至らなかった。その後嚥下障害のため食形態はペースト食となった。2019 年 (47 歳) には自力歩行が困難になり、車いすで移動するようになった。2019 年 9 月当科に精査入院した。

**入院時現症：**身長 158.6 cm、体重 49.75 kg。バイタルサインに異常はなかった。神経学的所見は意識清明で Mini Mental State Examination (MMSE) は 30 点 (30 点満点) であった。脳神経領域では構音障害、嚥下障害、舌萎縮を認めた。徒手筋力検査では頸部筋で 4-、上肢近位筋両側 4、上肢遠位筋両側 3+、下肢近位筋両側 4、下肢遠位筋両側 3- と遠位筋優位に筋力低下と筋萎縮を認めた (Fig. 1A)。握力は右 5 kg、左 3 kg であった。アキレス腱反射が両側で消失、上腕二頭筋反射、腕橈骨筋反射、膝蓋腱反射が両側で亢進していた。また Babinski 徴候・Chaddock 徴候は陰性だが、Hoffmann 徴候・Trömner 徴候は両側で陽性だった。下肢痙性を認めた。感覚系では四肢遠位優位に表在感覚・振動覚・位置覚の低下を認めた。指鼻試験や膝踵試験は正常であった。排尿困難に加え、起立負荷試験では安静時血圧 124/83 mmHg・脈拍 78/分であったが起立直後に血圧 100/70 mmHg・脈拍 84/分と血圧低下を認めた。

\*Corresponding author: 富山大学学術研究部医学系脳神経内科 [〒 930-0152 富山県富山市杉谷 2630]

<sup>1)</sup> 富山大学学術研究部医学系脳神経内科

(Received January 21, 2022; Accepted May 2, 2022; Published online in J-STAGE on August 26, 2022)

臨床神経 2022;62:740-743

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001743

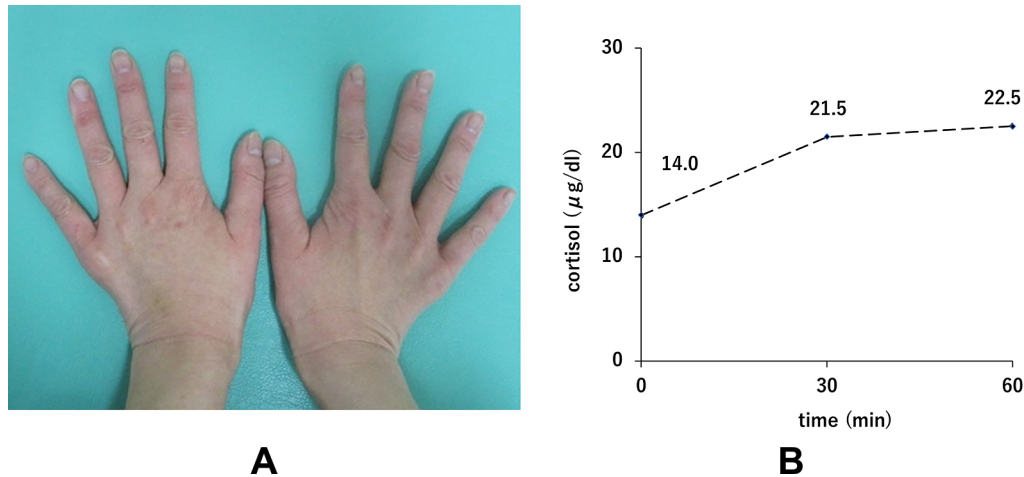


Fig. 1 Clinical picture (A) and result of hormone stimulation test (B).

A) Atrophy of both hand muscles. B) Changes in cortisol after intravenous ACTH (250  $\mu\text{g}$ ) injection.

Table 1 Nerve Conduction Study.

Nerve	MCS				SCS		
	Distal motor latency (ms)	CMAP amplitude (mV)	Conduction velocity (m/s)	F-Frequency (%)		SNAP amplitude ( $\mu\text{V}$ )	Conduction velocity (m/s)
Rt. Median	4 (<4.2)	3.3 (>3.5)	43.5 (>38)	50	Rt. Median	2.5 (>19)	40.6 (>44)
Rt. Ulnar	2.9 (<3.4)	1.7 (>2.8)	41.8 (>49)	0	Rt. Ulnar	5.8 (>18)	56.6 (>44)
Rt. Tibial	N.E.	N.E.	N.E.	0	Rt. Sural	N.E.	N.E.
Rt. Peroneal	N.E.	N.E.	N.E.	0			

MCS: motor conduction study, SCS: sensory conduction study, CMAP: compound muscle action potential, SNAP: sensory nerve action potential, N.E.: not evoked. Rt: right, ( ) indicates normal range.

検査所見：一般血液検査では明らかな異常を認めなかった。CK 44 IU/l で、甲状腺機能は正常であった。ACTH は 38.5 pg/ml (正常 7.2~63.3 pg/ml)、空腹時コルチゾールは 14.6  $\mu\text{g/dl}$  (正常 4.5~21.1  $\mu\text{g/dl}$ ) であった。抗核抗体は 40 倍以下、抗 ds-DNA 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA はいずれも陰性であった。髄液検査は無色透明、細胞数 0/mm<sup>3</sup>、蛋白 48 mg/dl、糖 63 mg/dl (同時血糖 101 mg/dl)、ミエリン塩基性蛋白は正常範囲内、オリゴクローナルバンドは陰性、IgG index は 0.42 であった。呼吸機能検査では、%VC 85.2%、FEV1% 76.6%と肺活量低下はなかった。心エコー検査に異常はなかった。心電図 R-R 間隔の変動係数 (CV R-R) は安静時で 1.52%と低値であった。右上下肢で施行した針筋電図では、僧帽筋で安静時に線維自発電位と陽性鋭波がみられ、僧帽筋・上腕二頭筋・大腿四頭筋で運動単位電位は高振幅を呈し、神経原性変化を認めた。神経伝導検査 (nerve conduction study) では、運動神経系で複合筋活動電位の低下を認め、両側腓骨神経と脛骨神経は導出不能であった。また感覚神経系では、複合感覚神経電位の低下を認め、腓腹神経は導出不能であった (Table 1)。

Triple A 症候群が鑑別に挙がり、施行したシルマー試験は右 3 mm、左 3 mm と陽性だったが、迅速 ACTH 負荷試験は異常を認めなかった (Fig. 1B)。本人の同意をえて遺伝子診断をおこなった。目的遺伝子領域をハイブリダイゼーションキャプチャー法で濃縮して、illumina 社の次世代シーケンサー NextSeq500 を用いて塩基配列の解析をおこなった。その結果、AAAS 遺伝子に c.463C>T 変異 (p.R155C) をホモ接合性に認め、triple A 症候群と診断するに至った。バリエントの depth は 959 であった。次世代シーケンサーでリード数が 20 に満たない箇所はサンガー法で補完するが、本例のバリエントの検出グレードは特異性が 100%であることがすでに確認できており未施行である。

## 考 察

Triple A 症候群は 1978 年に Allgrove らによってはじめて報告された、食道アカラシア、無涙症、副腎皮質機能不全を 3 徴とする常染色体劣性遺伝疾患である<sup>1)</sup>。ALADIN 蛋白をコードする染色体 12q13 に存在する AAAS 遺伝子の変異が原因と

される。本邦で遺伝子検査にて確定した triple A 症候群の報告例は 8 例と非常に稀である<sup>3)4)</sup>。Triple A 症候群は神経障害を合併することが多く、中枢神経・末梢神経・自律神経障害などの報告例がある<sup>5)</sup>。Triple A 症候群は鑑別として筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, 以下 ALS と略記) が挙がる場合がある。本例でも上位運動ニューロン徴候・下位運動ニューロン徴候を示唆する所見を認め、当初 ALS も鑑別に挙がったが、経過や感覚障害の合併は非典型的であった。本例では副腎皮質機能不全を欠くが、食道アカラシア、無涙症に加え、遺伝子検査にて AAAS 遺伝子に c.463C>T 変異を認め、triple A 症候群と診断するに至った。家系内で本例以外の遺伝子検査は未施行だが、両親が従兄弟婚であることや検査結果からもホモ接合性であると判断した。また過去の triple A 症候群の腓腹神経生検例では軸索変性や神経線維の減少を認めたとする報告例がある<sup>6)</sup>。本例でも神経伝導検査で軸索障害を示唆する所見を認め、triple A 症候群との関連が疑われる。

Triple A 症候群に伴う副腎皮質機能不全は出生時には認めないが、思春期頃までに発現することが多く、85%に合併するとされる<sup>7)</sup>。また発症年齢が遅い症例では副腎皮質機能不全を欠く場合もある<sup>8)</sup>。Triple A 症候群は未だに未解明な点が多いが、遺伝子変異の変異部位により表現型が異なる可能性がある。AAAS 遺伝子の変異のうち、splice site 変異や frameshift 変異、nonsense 変異を認める報告例は多い。一方で missense 変異例では発症年齢が遅いとされる<sup>6)</sup>。我々が調べた限り、本例とは関連はないが AAAS 遺伝子に c.463C>T 変異を認めた既報告例は 1 例ある。本例と同様に副腎皮質機能不全を欠いており、遺伝子変異部位によって表現型が異なる可能性が示唆される<sup>4)</sup>。副腎皮質機能不全を欠く症例でも

triple A 症候群は否定しきれず、臨床経過次第では triple A 症候群を疑い遺伝子検査を検討するべきである。

本報告の要旨は、第 160 回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, et al. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet* 1978;8077:1284-1286.
- 2) Handschug K, Sperling S, Yoon SJ, et al. Triple A syndrome is caused by mutations in AAAS, a new WD-repeat protein gene. *Hum Mol Genet* 2001;10:283-290.
- 3) Ikeda M, Hirano M, Shinoda K, et al. Triple A syndrome in Japan. *Muscle Nerve* 2013;48:381-386.
- 4) Nakamura J, Hikichi T, Inoue H, et al. Per-oral endoscopic myotomy for esophageal achalasia in a case of Allgrove syndrome. *Clin J Gastroenterol* 2018;11:273-277.
- 5) De Freitas MRG, Orsini M, Araújo APDQC, et al. Allgrove syndrome and motor neuron disease. *Neurol Int* 2018;10:65-68.
- 6) Nakamura K, Yoshida K, Yoshinaga T, et al. Adult or late-onset triple A syndrome: Case report and literature review. *J Neurol Sci* 2010;297:85-88.
- 7) Milenkovic T, Zdravkovic D, Savic N, et al. Triple A syndrome: 32 years experience of a single centre (1977-2008). *Eur J Pediatr* 2010;169:1323-1328.
- 8) Kimber J, McLean BN, Prevett M, et al. Allgrove or 4 "A" syndrome: an autosomal recessive syndrome causing multi-system neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:654-657.

**Abstract****A case of triple A syndrome with c.463C>T mutation in the *AAAS* gene**

Hiroaki Hirose, M.D.<sup>1)</sup>, Hirofumi Konishi, M.D.<sup>1)</sup>, Takamasa Nukui, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Tomohiro Hayashi, M.D.<sup>1)</sup>,  
Nobuhiro Dougu, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Yuji Nakatsuji, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Toyama

A 47-year-old woman was admitted to our hospital for scrutiny of limb weakness and orthostatic hypotension that had progressed from childhood. She had been treated for alacrima and esophageal achalasia from childhood. On admission, she had hyperreflexia of upper and lower extremities, distal predominant muscle atrophy in the lower extremities, decreased sensation of the distal extremities, and autonomic neuropathy. Her blood test results ruled out adrenal insufficiency, but Schirmer's test was positive. Given the lacrimation symptoms, esophageal achalasia, and neuropathy, the patient was diagnosed with triple A syndrome in whom a c.463C>T mutation (p.R155C) was found in the *AAAS* gene by genetic testing. Triple A syndrome is an autosomal recessive inherited disease caused by mutations in the *AAAS* gene. Genetic testing of the *AAAS* gene should be considered in patients with one or two of main symptoms of triple A syndrome.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:740-743)

**Key words:** triple A syndrome, achalasia, alacrima

---