

第12回 信州 NeuroCPC

平成26 (2014) 年 3 月 11 日

信州大学医学部附属病院 東病棟 9 階会議室

主催：信州大学医学部神経難病学講座・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科

症例 1 臨床診断：副腎白質ジストロフィー

- ・臨 床：三木 淳，田畑賢一* (佐久総合病院・神経内科，*現：たばたクリニック)
- ・剖検・病理診断：石亀廣樹 (佐久総合病院・病理部) (紙上報告)
- ・神 経 病 理：小柳清光 (信大・神経難病学)
- ・司 会：高 昌星 (信大・生体情報検査学)
- ・質問/コメント：稲葉雄二 (信大・小児医学)
吉田邦広 (信大・神経難病学)

臨床所見

死亡時52歳，男性。主訴は歩行障害と認知症。既往歴に特記すべきことなし。家族歴では，上の弟が Adrenomyeloneuropathy。下の弟が幼児期に死亡 (Schilder 氏病と言われた)。

病歴：高校生まで運動障害のエピソードはなかった。高校を卒業後は専門学校に進学した。その後，数年ほど就労した後に家業である農業に従事した。27歳頃より両下肢が突っ張ってしまい，歩き難くなり，性格は強情となった。歩行障害は進行し39歳頃には歩行不能となり，屋内も這って移動するようになった。尿失禁も出現した。43歳の時には立位保持も不能となり，寝たきりとなった。43歳時に当院神経内科に精査目的で入院した。

43歳入院時現症：一般身体所見では，身長 165 cm，体重 70.5 kg，血圧 117/70 mmHg，脈拍 84 bpm，体温 36.4 °C，皮膚色やや浅黒く，臀部と両足部に褥瘡あり，その他一般身体所見に特記すべきことなし。神経学的所見では，意識清明，神経心理学検査 WAIS：IQ71，言語性 IQ72，動作性 IQ78，前頭葉機能検査で著しい機能低下あり，脳神経障害なし，上肢の筋トーンスは正常で筋力は正常，下肢は屈曲し痺性麻痺。徒手筋力検査：腸腰筋 3/3，大臀筋 3/3，大腿四頭筋 2/2，大腿伸筋 2/2，前脛骨筋 1/1，腓腹筋 1/1。上肢に失調なし，下肢は評価不能。深部腱反射は上肢亢進，下肢で高度亢進，Babinski 徴候陰性，感覚障

害は両下肢遠位優位の全感覚低下，歩行，起立とも不能，尿意，便意の低下あり。検査所見では，WBC 6800/ μ l，Hb 13.4 g/dl，Ht 38.3 %，Plt 20万/ μ l，TP 7.2 g/dl，Alb 3.8 g/dl，ZTT 8.2 U，T -

第12回
信州 NeuroCPC

症例 1 臨床診断：副腎白質ジストロフィー
(症例：52歳，男性)

主治医：三木 淳 (佐久総合病院・神経内科)
一般病理：石亀 廣樹 (佐久総合病院・病理部) (紙上報告)
神経病理：小柳 清光 (信大・神経難病学)
司 会：高 昌星 (信大・生体情報検査学)

症例 2 臨床診断：副腎白質ジストロフィー
(症例：76歳，男性)

臨 床：山本 寛二 (長野市民病院・神経内科)
一般病理：大月 聡明 (長野市民病院・病理診断科，現：信大)
神経病理：大月 聡明 (信大・臨床検査部)
小柳 清光 (信大・神経難病学)
司 会：吉田 邦広 (信大・神経難病学)

レビュー：
成人発症リソソーム病の臨床スペクトラム

演 者：池田 修一 (信大・脳神経内科)
司 会：稲葉 雄二 (信大・小児医学)

日時：2014年3月11日 (火) 午後5時30分から
場所：信州大学医学部附属病院 東病棟 9階 会議室

医師、学生のどなたでも参加できます。症例の光顕標本を展示しております。
観覧ご希望の方は下記まで予めお問い合わせ下さい。
問い合わせ：信州大学医学部 神経難病学講座 小柳 (ayumi) 清光
電話：0263-37-3185 (内線 5731)
電子メール：k123ym@shinshu-u.ac.jp
主催：信州大学医学部 神経難病学講座・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

図 1 第12回信州NeuroCPCポスター

Bil 0.2 mg/dl, AST 18 IU/l, ALT 16 IU/l, LDH 350 IU/l, ALP 149 IU/l, γ GTP 31 IU/l, AMY 257 IU/l, T.Chol 180 mg/dl, TG 153 mg/dl, BUN 11 mg/dl, Cre 1.0 mg/dl, UA 3.5 mg/dl, Na 141 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Cl 107 mEq/l, CK 92 IU/l, CRP 0.69 mg/dl, FBS 88 mg/dl, IgG 1650 mg/dl, IgM 124 mg/dl, IgA 500 mg/dl, C3 96.0 mg/dl, C4 44.9 mg/dl, コルチゾール 16.8 μ g/dl (基準値4.9-18.3), テストステロン 587 mg/dl (基準値250-1100), rapid ACTH test: 0分 28.3 μ g/dl, 30分 33.2 μ g/dl, 60分 38.7 μ g/dl (前値高値で反応なし)。極長鎖脂肪酸 (新潟大学依頼) C24: 0/22: 0 = 1.274 (Control: 1.677 \pm 0.105 ALD: 1.345 \pm 0.184), C25: 0/22: 0 = 0.0338 (Control: 0.0141 \pm 0.0032, ALD: 0.0472 \pm 0.0103), C26: 0/22: 0 = 0.0171 (Control: 0.0056 \pm 0.0013, ALD: 0.0244 \pm 0.0072)。胸部 XP: 正常, 心電図: 正常, 頭蓋骨, 脊椎 XP: 正常, 腹部 CT: 副腎萎縮なし, 脳波: θ 波頻発, 運動神経伝導速度: 右正中神経: 55.2 m/s, 右脛骨神経: 27.7 m/s, 感覚神経伝導速度: 右正中神経 手指-手首 52.6 m/s, 手首-肘 53.9 m/s, 頭部 CT: 両側前頭葉側脳室の前角周囲白質に对称性の低吸収域, MRI: 脊髄は全体に萎縮。両側前頭葉深部白質, 脳梁膝部, 内包前脚, 左小脳半球に周囲が Gd で造影される T1強調画像で低信号, T2強調画像で高信号, 脳血流シンチ: 右前頭葉と側頭部に軽度集積低下。

経過: Adrenoleukodystrophy と診断し経過観察とした。運動障害, 認知症は進行。48歳時, 胃瘻を造設し施設入所となった。尿路感染症, 誤嚥性肺炎を繰り返した。52歳, 誤嚥性肺炎のため逝去。

剖検・病理学的診断

病理診断: Adrenoleukodystrophy (ALD)

A. 主病変

1. Adrenoleukodystrophy

- 肉眼的に, 大脳~中脳にかけて著しい萎縮。
- 大脳白質は脱髄し神経線維が脱落している。脳梁の線維も細い。灰白質の神経細胞は比較的保たれている。
- 淡蒼球は保たれているが, 線条体・視床・小脳歯状核の神経細胞は脱落。
- 左右副腎は著しく萎縮しており, 特に皮質が萎縮。

B. 関連病変

- Chronic bronchitis
- Chronic pyelonephritis

C. 副病変

- 虫垂に adenoma
- 精嚢に亜急性炎症
- 副腎に萎縮 (特に皮質)
- 動脈にアテローム硬化症
- 心筋線維間に脂肪化 (特に右室)

(2000年における検索と報告)

神経病理学的所見

副腎皮質には腫大した泡沫状の細胞が多数見られる (図2A)。睾丸では精細管における精子形成はほとんど廃絶し (図2B アステリスク), 間質に Touton 型巨細胞が認められる (図2B 矢印)。

脳重は830 g と記録されている。神経系のマクロ所見としては, 脳と脊髄の外表写真のみが保存されており, それらの写真では, 大脳は小型であるが脳溝の拡大は見られない。円蓋部を覆うクモ膜が軽度白色調を増している (図2C)。小脳と脳幹は, 小型な大脳に比較してもさらに萎縮してみえる (図2D)。これらの萎縮した大脳, 小脳, 脳幹に比して, 動眼神経, 三叉神経などの脳神経は比較的保たれて見える (図2D 矢印)。

今回の「信州 NeuroCPC」に際し, 佐久総合病院に保存されていた染色標本と, 神経難病学講座で作成した免疫染色標本などを用いて検索を進めた。

前頭葉, 頭頂葉では, ごく一部のUファイバーが保存されているが, 半卵円と脳回白質の殆どは空洞状となり, 疎なグリオーシスに置き換わっている (図2E)。その所見は側頭葉でも同様であるが, 海馬は比較的良く保存されている。後頭葉は, 前頭葉や頭頂葉よりは病変が軽度で, Uファイバーは明瞭に保存され, 脳回部分の白質も比較的保たれて見える (図2F)。脳梁は紙状に薄くなり (図2G 矢印), 前交連は完全に変性している。一方, 視床下核と, 視床下核と脳幹を結ぶ線維束は極めて良く保たれている (図2G アステリスク)。大脳脚は萎縮し, 橋底の横走線維と下行路および中小脳脚は変性, 萎縮している。内側毛帯, 内側縦束, 上小脳脚は中等度の変性を示す (図2H)。延髄では錐体が極度に萎縮して殆ど大きさを失っている (図2I アステリスク)。下オリーブ核も萎縮している。頸髄では, 前および外側皮質脊髄路, 背側脊髄小脳路, 薄束が強く変性している (図2J)。小脳白質は, 小脳回の先端部が比較的保たれて見えるのみで, 広範に変性している (図2K アステリスク)。

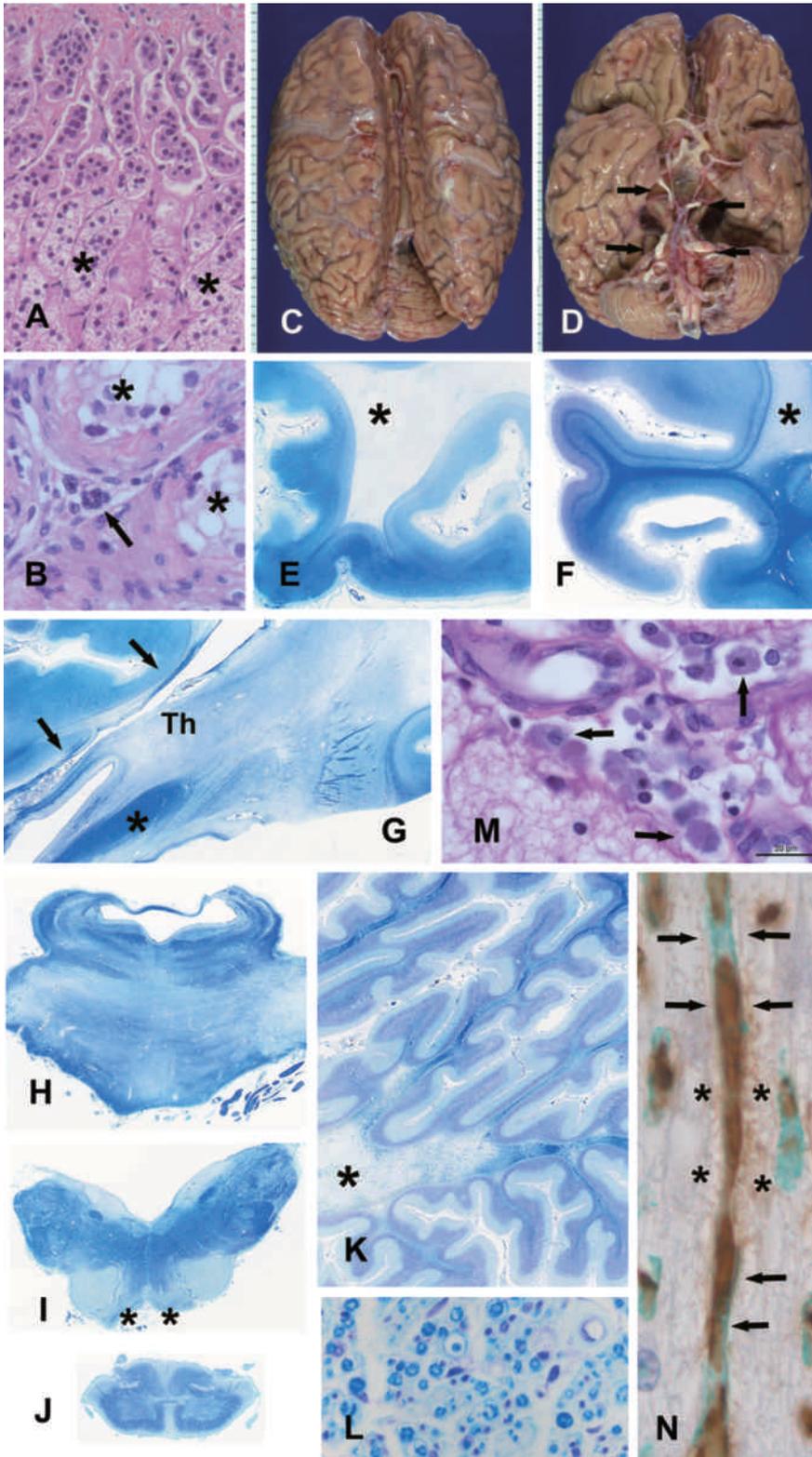


図2 症例1。A：副腎皮質の泡沫状細胞（アスタリスク）。B：睾丸。精細管での精子形成は殆ど廃絶し（アスタリスク）、間質には Touton 型巨細胞（矢印）が見られる。C, D：脳の外表所見。大脳は小型であるが脳溝の拡大は見られず、円蓋部を覆うクモ膜が軽度白色調を増している（C）。小脳と脳幹は、小型な大脳に比較してもさらに萎縮（D）。動眼神経、三叉神経などの脳神経は比較的保たれて見える（D 矢印）。E：前頭葉。ごく一部の U ファイバーが保存されているが、半卵円と脳回白質の殆どは空洞状（アスタリスク）となり、疎なグリオーシスに置き換わっている。F：後頭葉。深部白質は空洞状となっているが（アスタリスク）、U ファイバーは明瞭に保存され、脳回部分の白質も比較的保たれて見える。G：脳梁は紙状に薄くなり（矢印）、視床（Th）では強い神経細胞脱落が見られる。一方、視床下核と、視床下核と脳幹を結ぶ線維束は極めて良く保たれている（アスタリスク）。H：橋底の横走線維と下降路および中小脳脚の変性、萎縮。内側毛帯、内側縦束、上小脳脚は中等度の変性を示す。I：延髄では錐体が極度に萎縮（アスタリスク）。下オリブ核も萎縮。J：頸髄では、前および外側皮質脊髄路、背側脊髄小脳路、薄束が強く変性。K：小脳白質は、小脳回の先端部が比較的保たれて見えるのみで、広範に変性（アスタリスク）。L：後根の大径有髄線維の中等度の脱落。M：前頭葉白質の血管周囲性のマクロファージ。N：後頭葉白質。ごく一部で、軸索が残った「節性脱髄様の所見」が少数認められる。A, B, M：HE 染色，E-L：クリューバーパレラ染色。N：緑は髄鞘（矢印，ミエリン塩基性蛋白免疫染色），アスタリスクは髄鞘の脱落部分。茶は軸索（リン酸化神経細糸免疫染色）。

大脳白質では、有髄線維のみならず無髄線維も脱落し、白質のほぼ全体が線維性のグリオシスに置き換わっている（図2E, F）。マクロファージは血管周囲腔に少数認められるだけである（図2M矢印）。側頭葉白質にCD3免疫染色陽性のリンパ球が少数見られる。軸索が残った「脱髄」は、ごく限られた部位で、少数認められたのみである（図2N：大脳白質の有髄線維）。脊髄後根で大径線維が中等度減少している（図2L）。

大脳皮質の神経細胞脱落は見られない。このほか神経細胞脱落が見られない部位は、視床下核、黒質、脳神経核、脊髄前角である。一方、尾状核、視床（図2GのTh）、淡蒼球、プルキンエ細胞、歯状核、橋核、下オリブ核などでは神経細胞脱落が認められる。

神経病理学的所見のまとめ

1. Adrenomyeloneuropathy (AMN)

- a. 萎縮脳・脊髄（脳重：830 g）
- b. 軸索脱落：
 - 1) 高度：大脳・小脳白質，脳梁，錐体路，前交連
 - 2) 中等度：脊髄後根，視索
- c. 神経細胞脱落：
 - 1) 高度：尾状核，視床，淡蒼球，プルキンエ細胞，歯状核，橋核，下オリブ核
- d. 比較的保存箇所：海馬，大脳皮質，視床下核，黒質，脳神経核，前角細胞
- e. 副腎の萎縮と皮質の腫大泡沫状細胞の出現
- f. 精巣の精子形成の廃絶。Touton型巨細胞の出現

神経病理学的考察

1. 大・小脳白質，錐体路，後根などの有髄線維の脱落と大脳皮質の保全傾向は成人発症のAMNに一致する。本症例では、症例2と異なり，大・小脳白質は疎なグリオシスに置き換わって空洞状になっており，マクロファージは血管周囲腔に少数見られるに過ぎない。また，軸索だけが残った「脱髄」と言える所見はごく一部で見られるに過ぎず，病変の主体は，軸索も髄鞘も脱落した「変性」である。これも，成人発症のAMNの所見として矛盾しない。
2. 視床やプルキンエ細胞，橋核，下オリブ核などが強く障害された所見もAMNで見られる所見である。しかし，視床下核や黒質，脳神経核などが比較的保全されることなど，本症例の神経病理学的所見の全てが，ALDやAMNで言われている，「ペルオキシゾームへの物質移送障害により分解できな

くなり，脂質代謝が活発な細胞では極長鎖脂肪酸が蓄積して細胞障害が起き易い」というメカニズムで説明可能か，は今後の検討課題と思われる。

討 論

臨床所見について

高：この方は兄弟3人とも同じ病気を発症しているようですが，ご両親から異常遺伝子が来たということでしょうか。

三木：両親にはこのような神経症状はありませんでしたが，恐らく母親が保因者だったのではないかと推測されます。

稲葉：小児ですと，ALDは視覚障害から来ることが多いのですが，視覚・聴覚の障害はいかがでしたでしょうか。

三木：カルテにはそのような記載はありませんでした。この方は，高校卒業後，一旦は就職しておられるので，その当時には認知症はなかったと思います。その後は家業の農作業を手伝っていたようですので，自宅での作業だと神経症状などがあってもそれを医師の立場から客観的に推定することは難しいと思います。

高：高校では普通の生活を送っていたということは，精神発達遅滞は無く，その後認知症を来したと考えてよいでしょうか。

三木：小中学校の成績が不明ですが養護学校ではなく通常の高校を卒業しています。それまでは通常の生活をされて部活動もしていたということです。高次脳機能障害は，その後出てきた認知症だと推定されます。小柳：患者さんは27歳頃に両下肢が突っ張り，走りにくいことや，33歳頃から歩行障害がありましたが，これら責任病巣としてはどこをお考えでしたでしょうか。

三木：脊髄ではないかと思えます。カルテに知的な発達についての記載がないので，小さい頃の状況が全く分かりません。足の突っ張りは27歳頃には明らかになったとのことですので，もっと以前から歩行障害があったのではないかと思えます。

小柳：亡くなる10年位前にコルチゾール，テストステロンを計測しておられ，正常範囲でした。亡くなる直前にこれらのホルモンの検索はされましたか。

三木：亡くなる前の数年間は寝たきり状態で施設にあり，検査されていません。

剖検・病理診断について

高：副腎の重量はどれくらいだったのですか。

三木：通常の半分から1/3ぐらいでした。皮質に萎縮がありました。

神経病理学的所見について

吉田：通常 ALD の脳の画像所見では、頭頂葉から後頭葉優位に白質変性が来ると書かれていますが、この症例は後頭葉で少し残っているとのことでした。そうすると、大脳白質の部位別の障害はどこが強いとか弱いとかは言えないのでしょうか。

小柳：ALD では大脳白質の変性は後頭葉で強い、と教科書等に記載されていますし、小生がこれまで経験した ALD の剖検所見でもそうでした。しかし本症例では、後頭葉では脳回の白質が比較的保たれていましたが、前頭葉では U ファイバーも含めて殆どの白質が変性し空洞化していました。画像などでフォローされれば、本症例も後頭葉から始まっていたかも知れませんが、死亡時点の所見では前頭葉の変性が強く、後頭葉がやや軽い所見でした。

高：副腎白質ジストロフィーでは、基本的に初期には脱髄が起き、その後軸索が脱落するのか、軸索が脱落してから髄鞘が無くなるのか、それとも同時に起きるのでしょうか。

小柳：この症例の白質では、髄鞘と軸索の脱落、すなわち変性が広範にみられます。この所見からは、軸索、髄鞘、どちらが先かはわかりません。ただ、部分的には節性脱髄に類似した所見が見られますので、そのような部位では脱髄が先だったか、と考えられます。

高：白質で軸索が広範に脱落しており、グリオシスが起き、抜けている部分がありますね。それは脂肪でしょうか。

小柳：それは脂肪ではなく、細胞外液だと思います。本症例の大脳白質は空洞化し、非常に目の粗いアスト

ロサイトの突起が蜘蛛の巣のように張り巡らされています。先生のご質問は蜘蛛の巣の糸と糸の間に何かあるのかというご質問だと思います。パラフィン切片を作るときには有機溶剤を使いますので、脂肪は溶け去り無くなってしまいますが、ここにはマクロファージはおりませんし、脂肪ではなく、細胞外腔に水が貯留していたのだと思います。

高：今回の症例には後根の有髄線維の脱落があるということですが、AMN の末梢神経自体に異常が来ることはあるのでしょうか。

小柳：この症例では前根と後根しか標本化されていないので末梢神経全体の所見は分かりません。一方これまで成人発症の AMN の剖検例を 2 例拝見しましたが、これらの症例では末梢神経に脱髄と軸索脱落の所見がありました。

吉田：大脳では広汎に軸索も髄鞘も脱落しているようですが、ミクログリアの反応は余り無かったのでしょうか。

小柳：本症例では、経過が長いせいかな病変は殆ど完成して大脳白質は空洞化し、剖検時にはミクログリアの反応は軽度で、マクロファージは少数血管周囲に残存するだけでした。一方症例 2 ではマクロファージが貪食したまま死んで病変に止まる、という特異な所見です。症例 2 ではミクログリア/マクロファージの反応は非常に高度で、症例 1 との相違は疾患の本質の様に思われます。ミクログリア/マクロファージの反応の差が臨床経過の長さなど、疾患の本体に反映している様にも考えられました。

症例 2 臨床診断：成人大脳型副腎白質ジストロフィー

- ・ 臨床 床：山本寛二（長野市民病院・神経内科）
- ・ 剖検・病理診断：大月聡明*，保坂典子（長野市民病院・病理診断科，*現：信大・臨床検査部）
- ・ 神経病理：大月聡明（信大・臨床検査部）
小柳清光（信大・神経難病学）
- ・ 司 会：吉田邦広（信大・神経難病学）
- ・ 質問/コメント：稲葉雄二（信大・小児医学）
高 昌星（信大・生体情報検査学）
矢崎正英（信大・加齢生物学）
池田修一（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）

臨床所見

初診時76歳，死亡時77歳，男性。無職（以前は歯科

技工士）。60歳代から高血圧症，脂質異常症あり。65歳から右三叉神経痛あり，72歳で微小血管減圧術（そ

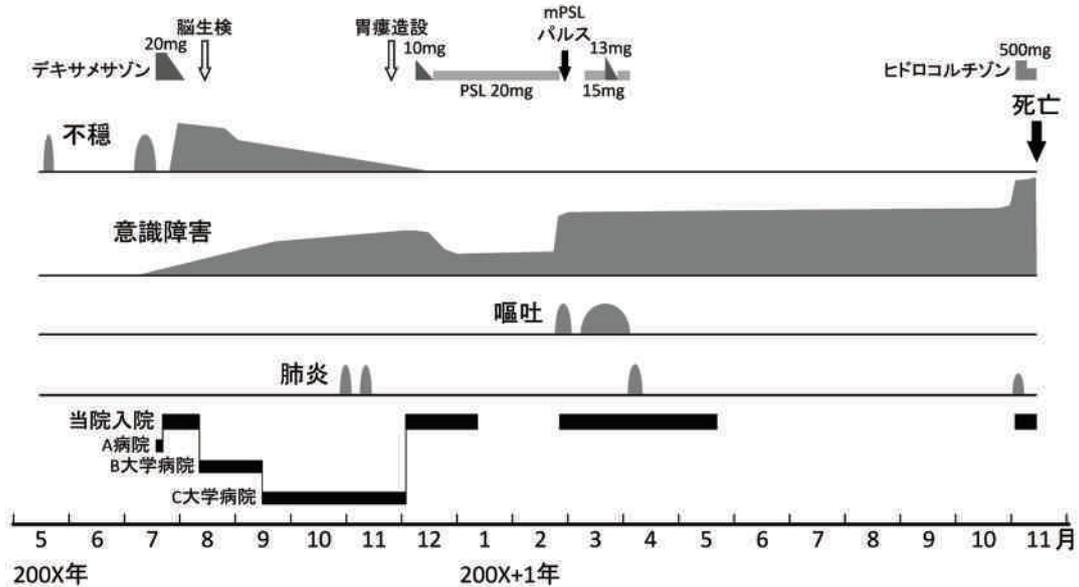


図3 症例2の経過

の後から右顔面神経麻痺あり), 73歳でガンマナイフ療法。家族歴に近親婚なし。父親は脳卒中, 母親は老衰で, いずれも80歳代で死亡。本人以外の兄弟6人(男性3人, 女性3人)に類似疾患なし。子は娘1人で健康。

現病歴(図3): 200X年5月から夜間不眠で, 不安感が強く, 近医でトラゾドンを処方された。7月中旬, 留守番中に家族がいないと外を探し回り, 隣人に連れ戻されることが2回あった。7月18日昼食中に突然興奮状態になり, その後傾眠状態となり, 幻視も出現した。7月21日A病院に入院。MRIで白質病変あり, デキサメサゾン20mg/日が投与された。7月24日当院当科に転院した(第1回入院)。

入院時現症: 体温 36.9°C, 血圧 156/80 mmHg, 脈拍 90/分, 胸腹部に異常所見なし。意識 JCS II-20, 瞳孔正円同大, 眼球運動正常, 眼振なし。右顔面感覚鈍麻および右顔面神経麻痺あり。挺舌は正中だが, 構音障害あり。四肢に明らかな麻痺はなく, 摺り歩行可能。深部腱反射は上肢で軽度亢進, 下肢は正常。Babinski 徴候は両側とも陰性。

検査所見: 血液検査は, WBC 19,710/ μ l (好中球 92.8%), Hb 12.7 g/dl, Plt 23.0 \times 10⁴/ μ l, TP 5.8 g/dl, Alb 3.3 g/dl, AST 33 IU/l, ALT 27 IU/l, LD 301 IU/l, ALP 234 IU/l, TC 236 mg/dl, UN 14 mg/dl, Cre 0.5 mg/dl, Na 135 mEq/l, K 3.7 mEq/l, Ca 7.8 mg/dl, CRP < 0.02 mg/dl, 血糖 206 mg/dl, NH₃ 47 μ g/dl, VitB1 33 ng/

ml, CH50 31 U/ml, 抗核抗体 \times 40, リウマトイド因子 (-), PR3-ANCA < 10EU, MPO-ANCA < 10EU, 抗TPO抗体 < 0.3 U/ml, 抗サイログロブリン抗体 < 0.3 U/ml, sIL-2R 367 U/ml, fT3 2.03 pg/ml, f-T4 1.41 ng/dl, TSH 0.28 μ IU/ml。髄液検査では, TP 52 mg/dl, Alb 37.3 mg/dl, IgG 6.1 mg/dl, IgG index 0.48, Glu 85 mg/dl, ミエリン塩基性蛋白 48 pg/ml, oligoclonal band (-), 細胞数 2/ μ l (多型核細胞)。細菌培養陰性。髄液細胞診は Class I で, 少数の赤血球, リンパ球, 好中球, マクロファージが散見された。胸部レントゲンに明らかな異常所見なし。頭部MRIでは, 両側頭頂葉皮質下から側脳室後角周囲の脳梁膨大部を含めた白質にT2高信号病変が見られ, 造影T1画像では深部白質を中心に不均一な増強効果を認めた(図4B)。また脳血流シンチで, 頭頂葉に軽度の血流低下が疑われた。脳波は, 14~22 Hzの β 波をびまん性に認め, 5~7 Hzの θ 波が散見されたが, 突発異常波は見られなかった。

その後の経過(図3): 脳炎あるいは脳症として精査したが, 原因は明らかとならなかった。デキサメサゾンを漸減中止としたが, 症状に明らかな変化は認めず, むしろMRI所見に悪化傾向を認めたことから, 脳腫瘍の可能性も考慮し生検を検討した。しかし家族の希望があって, 8月11日にB大学病院脳神経外科に転院。8月14日同大学病院で脳生検が行われ, 脳腫瘍は否定された。9月15日にC大学病院神経内科に転院。

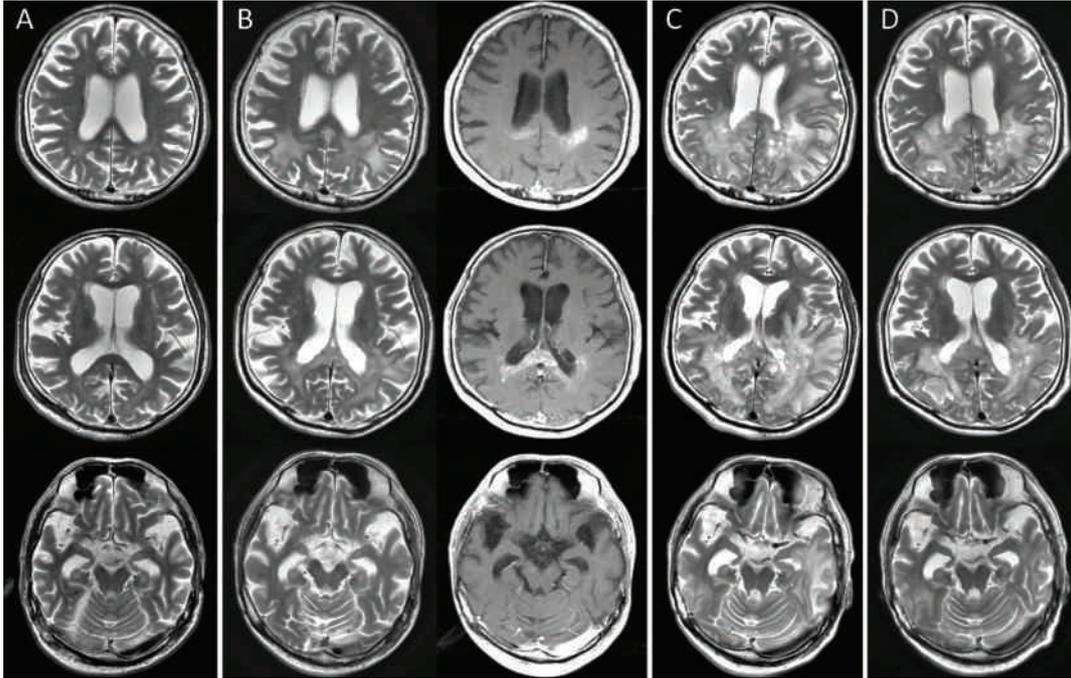


図4 症例2の頭部MRIの経過。A：200X-4年12月8日，T2強調画像。副腎白質ジストロフィー発症以前に三叉神経痛のために撮影されたもの。両側内側側頭葉の萎縮を認める。B：200X年7月31日，(左列) T2強調画像，(右列) ガドリニウム造影 T1画像。両側頭頂葉皮質下から側脳室後角周囲の白質に T2高信号病変を認め，不均一な増強効果を伴う。C：200X年12月7日，T2強調画像。大脳白質を中心とする病変は腫脹を伴って著しく拡大している。D：200X年12月22日，ステロイド療法後，T2強調画像。12月7日に比べて大脳病変は明らかに縮小しており，脳腫脹も軽減している。右後頭葉皮質下に血腫を認める。

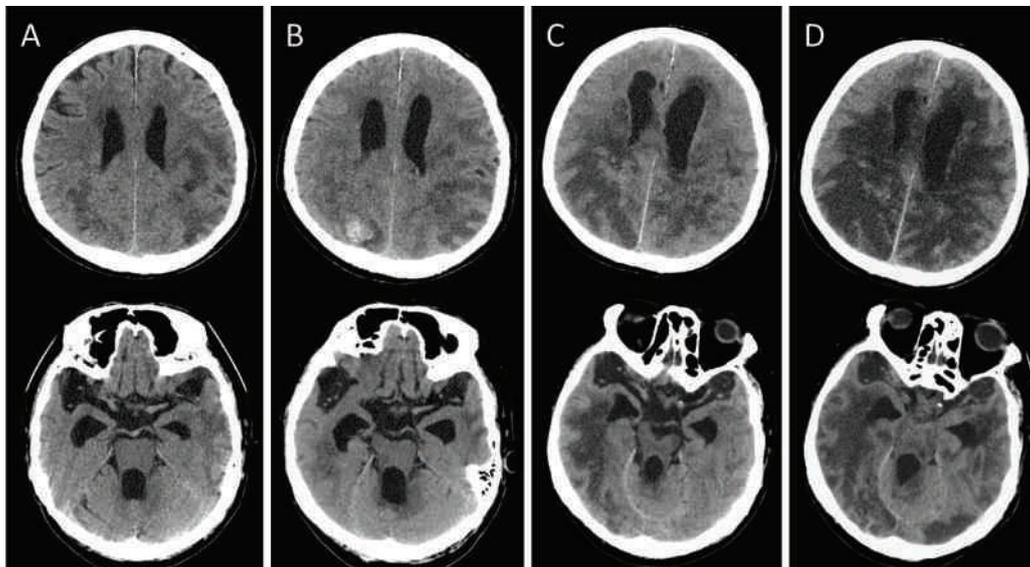


図5 頭部単純CT画像の経過。いずれも200X+1年に撮影。A：2月25日。両側頭頂葉から後頭葉にかけて著しい腫脹を認める一方で，第4脳室は著明に拡張している。B：3月19日。腫脹は大脳全体に及んでいる。右後頭葉皮質下に再び出血を認める。C：8月4日。大脳の腫脹が増強し，脳溝はほとんど消失している。D：11月4日。低吸収域が拡大し皮質にも及んでいる。腫脹はさらに増強し，正中ヘルニアを起こしている。

ABCD1 遺伝子の異常 (p.Arg189Gln) と血漿中極長鎖飽和脂肪酸の増加が確認され、成人大脳型副腎白質ジストロフィーと診断された。同院で誤嚥性肺炎を2回起こしたため、11月24日に胃瘻造設術が行なわれた。

12月2日に当院に転院した(第2回入院)。重度認知障害の状態であったが、簡単な指示動作ができることもあった。また皮質盲があると考えられた。頭部MRIでは、大脳白質を中心とした高信号域が拡大しており(図4C)、デキサメサゾン 10 mg/日を投与し漸減。その後プレドニゾン 20 mg/日を投与した。意識レベルはやや改善し、MRI上の脳病変も縮小を認めた(図4D)ことから、ステロイド療法は一時的に有効と思われた。この時点の血液検査では、コルチゾル 2.9 μg/dl (基準値:6.2-19.4 μg/dl)、ACTH 6.6 pg/ml (基準値:7.2-63.3 pg/ml)で、下垂体性副腎機能低下症が疑われた。また腹部CTでは副腎萎縮の所見はなく、左副腎に結節性病変が疑われた。MRI上脊髄の萎縮は認めなかった。200X+1年1月13日自宅に退院。同年2月25日嘔吐のため再入院(第3回入院)。意識 JCS 200。CT所見(図5A)から、頭蓋内圧亢進症と考えられ、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン 1000 mg/日×3日)を行なった。3月10日に一旦退院するも、3月12日に再度嘔吐のため入院(第4回入院)。グリセオール、デカドロン 13 mg/日を投与し、まもなく嘔吐は消失した。5月20日自宅に退院。しばらく落ち着いた状態が続いたが、11月4日低体温(33.4℃)で浅呼吸となり、当院に再入院(第5回入院)。血圧 93/57 mmHg、心拍数 84/分、意識 GCS E4V1M2。CT上脳浮腫の著しい増悪を認めた(図5D)。グリセオール、ヒドロコルチゾンなどの投与を行ったが、11月13日さらに浅呼吸となり永眠された。全経過は約1年6カ月。

剖検・病理学的診断

剖検診断：副腎白質ジストロフィー

A. 主病変

1. 副腎白質ジストロフィー
 - a. 生前の遺伝子検査で *ABCD1* 遺伝子に変異を検出(他院にて)
 - b. 神経病理学的所見は後述の通り
 - c. 副腎皮質は泡沫状細胞でほぼ置換されている。
 - d. 精巣では Leydig cell が消失し、Touton 型の多核巨細胞が散見される。
2. 前立腺癌
 - a. 左 PZ, 3 × 1 mm, adenocarcinoma,

Gleason score 4+3, pT2a, pN0, pM0, stage I

B. その他の病変

1. 脳幹部・脊髄の spongy lesion：クモ膜下腔に細胞増生を伴う
2. 陳旧性心筋梗塞：左心室後壁(8 × 5 mm 径)
3. 粥状動脈硬化：冠動脈に動脈硬化(最大50%狭窄)。総腸骨動脈分岐部で高度の動脈硬化あり
4. 腺腫：上行結腸, 0-Ip型, 7 × 5 mm, low grade tubular adenoma
5. 右腎盂結石(2 mm 大, 複数)
6. 消化管粘膜の浮腫(食道・胃), 粘膜内出血(小腸)

神経病理学的所見

解剖時、脳の軟化が著明で重量測定が困難であった。ホルマリン固定後では、脳重 1,395 g (大脳が1,220 g, 小脳・脳幹部が175 g), 大脳円蓋部を覆う硬膜は 38 g であった。大脳の外観では脳は腫大し、脳回は平坦化して脳溝は狭小化していた。脳表面に出血は認めなかった。

大脳の剖面では、大脳は全体的に腫大しており、そ

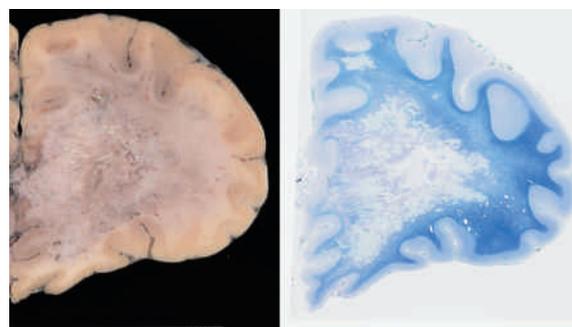


図6 右前頭葉。左：肉眼像, 右：KB染色 白質はほぼ壊死性だが、皮質は保たれている。

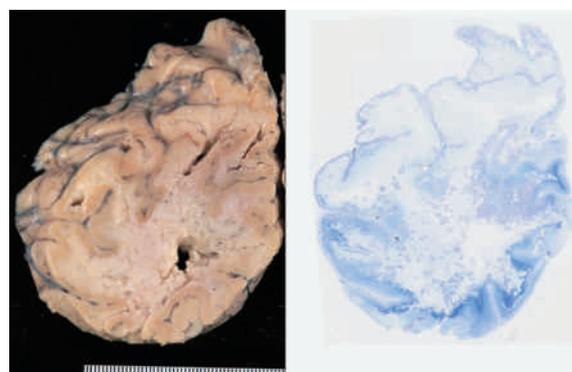


図7 左後頭葉。左：肉眼像, 右：KB染色 白質, 皮質ともに壊死性。

れは左脳でやや優位であった。側坐核レベルから視床レベルで軽度の帯状回ヘルニア（左→右）が見られた。脳室は拡大していた。大脳白質は全体的に壊死性で、脳梁も壊死性で菲薄化していた。前頭葉では壊死性病変はほぼ白質にとどまり、皮質は保たれているようにみえた（図6）。尾状核頭部、被殻、淡蒼球、視床外側核は壊死性。齒状回は保たれる傾向にあるが、海馬傍回は壊死性であった。視床枕より後方のレベルの頭頂葉と後頭葉は、白質のみならず皮質も含め全体が壊死性であった（図7）。これらの壊死性病変は左右対称性に広がっていた。

小脳・脳幹では、黒質の黒色調が軽度減少していた。

萎縮はみられない。橋底は萎縮していた。青斑核の黒色調は確認できなかった。小脳は全体的に小さく、齒状核門は壊死性で白質は萎縮していた。脊髄では胸髄がやや萎縮していたが、腰髄、馬尾は保たれていた。

組織学的には、上述の壊死性病変では多数の泡沫細胞の集簇像を認めた。泡沫細胞の多くはCD68やCD163、Iba1に陽性で、脂質を貪食したマクロファージと考えられた（図8-10）。SMI31（リン酸化ニューロフィラメント；図8C）やMBP（ミエリン塩基性タンパク；図9C）の免疫染色では、散在性に残存する軸索を確認できたが、髄鞘はほとんど認められず、マクロファージの胞体内にMBP取り込み像が観察さ

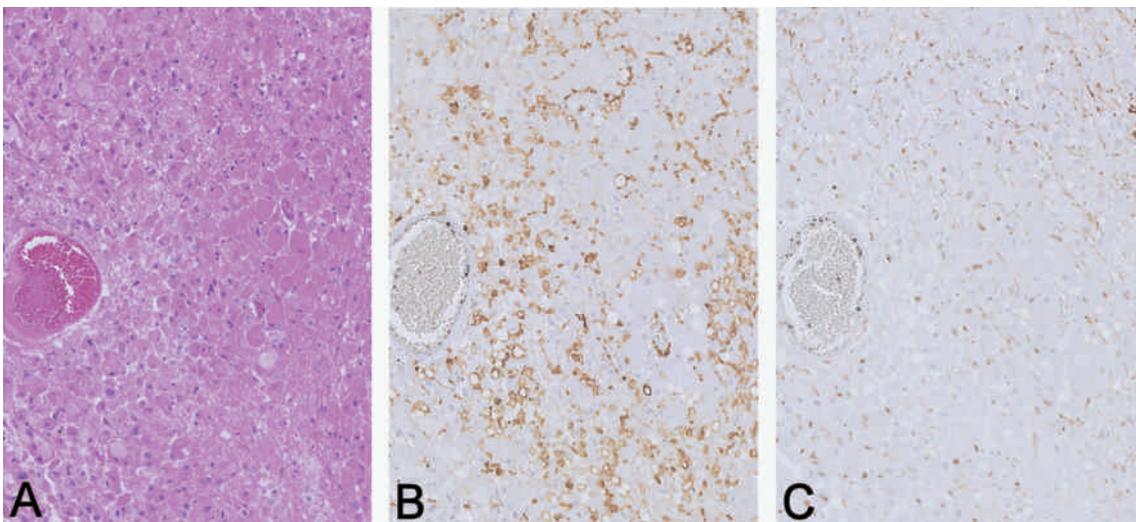


図8 病変部。A：HE染色，B：Iba1（抗ミクログリア抗体）免疫染色，C：SMI31（抗リン酸化ニューロフィラメント抗体）免疫染色。泡沫細胞の一部はIba1陽性。残存する軸索が確認できる（C）。

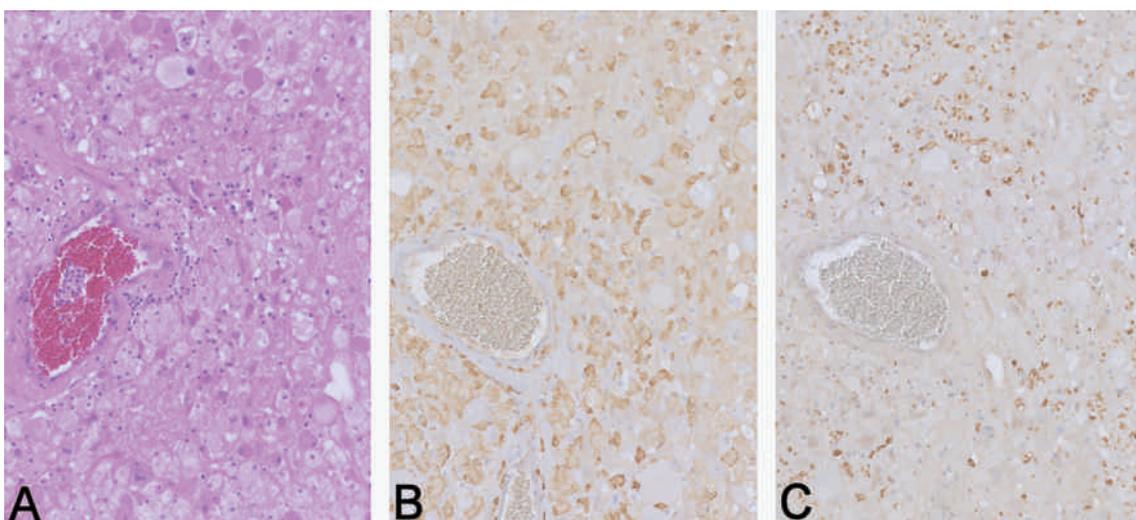


図9 病変部。A：HE染色，B：CD163（マクロファージ/ミクログリアマーカー）免疫染色，C：ミエリン塩基性蛋白（MBP）免疫染色。泡沫細胞の一部はCD163陽性。髄鞘は明らかでなく、泡沫細胞内にMBPの取り込み像がみられる（C）。

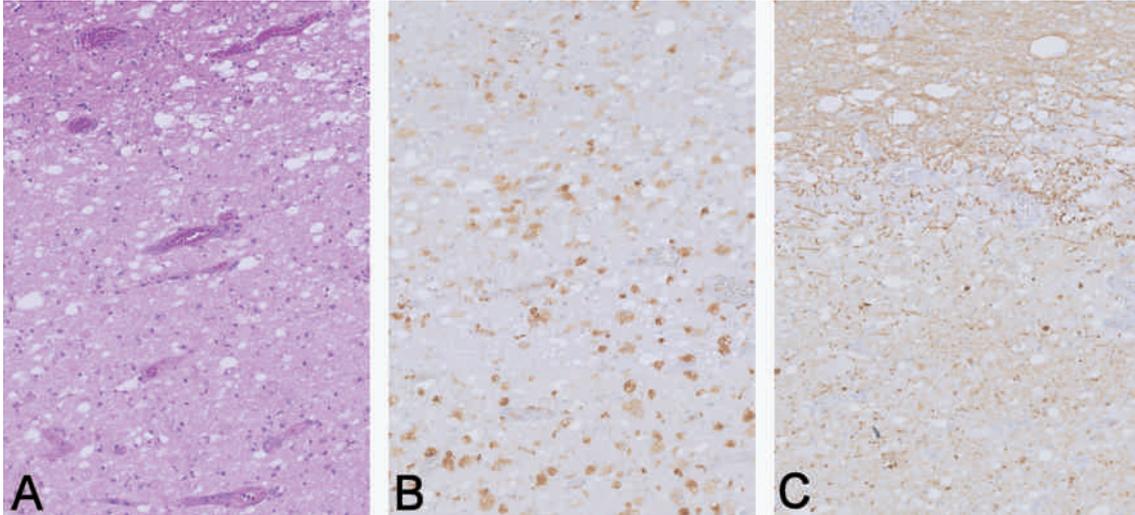


図10 病変部。A：HE 染色，B：CD68（マクロファージ／ミクログリアマーカー）免疫染色，C：GFAP 免疫染色。写真上方は泡沫細胞に置換されていない，比較的保たれた白質領域。病変部では CD68陽性細胞が増加している（B）。一方で，病巣内の GFAP 陽性細胞の増加は明らかでない（C）。

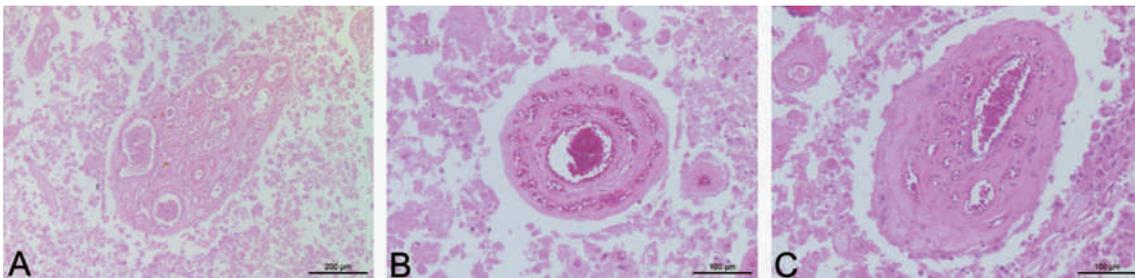


図11 血管内腔の器質化と再疎通像。A：運動野，B：後頭葉，C：後頭葉，A-C：HE 染色

れた（図9B，C）。これらは脱髄を示唆する所見と考える。壊死の範囲と強さに比較して Astrocyte とみられる GFAP 陽性細胞の反応は強くなかった（図10C）。また運動野や後頭葉の病変内には，血管内腔の器質化と再疎通像が散見された（図11）。中脳や橋，小脳の白質領域にも大脳白質と同様の泡沫細胞の集簇像が確認できた（図12B）。小脳ではプルキンエ細胞脱落がみられた。

前述の泡沫細胞の集簇像と別に，脳幹や脊髄では白質に巣状かつ多発性の海綿状病変が散在している（図12A 矢頭，B アステリスク）。同病変の近傍のクモ膜下腔には細胞増生像やヘモジデリンとみられる色素顆粒の沈着像が見られた（図12B，C）。

神経病理学的所見のまとめ

1. Adrenoleukodystrophy (ALD：副腎白質ジストロフィー，脳：1,395 g)
2. 大脳白質の血管内腔の器質化と再疎通像
3. 海綿状病変（脳幹部から脊髄にかけて限局性・散

在性に分布)

神経病理学的考察

本症例は，生前に遺伝子検査 (*ABCD1* ; c.566G>A, p.Arg189Gln) および血清中の極長鎖脂肪酸の値 (C24 : 0/C22 : 0 = 1.133, C25 : 0/C22 : 0 = 0.032, C26 : 0/C22 : 0 = 0.013) から，副腎白質ジストロフィー (ALD) と診断された (他院にて)。病理所見と，発症から短期間 (約1年半) で死亡に至った臨床経過を合わせると，本症例は臨床的な inflammatory ALD に該当する可能性が考えられる。通常，ALD では大脳皮質は保たれるとされているが，本症例は大脳後方で皮質も障害されていた。これに関連し，inflammatory ALD では，脂質を貪食したものの代謝できないマクロファージ (*ABCD1* 遺伝子を発現) が炎症性サイトカインを分泌することによる局所的な炎症反応の増強 (マクロファージを優位とする炎症細胞浸潤) が背景にあると考えられており^{1,2)}，この炎症反応の波及により皮質が障害された可能性も推測さ

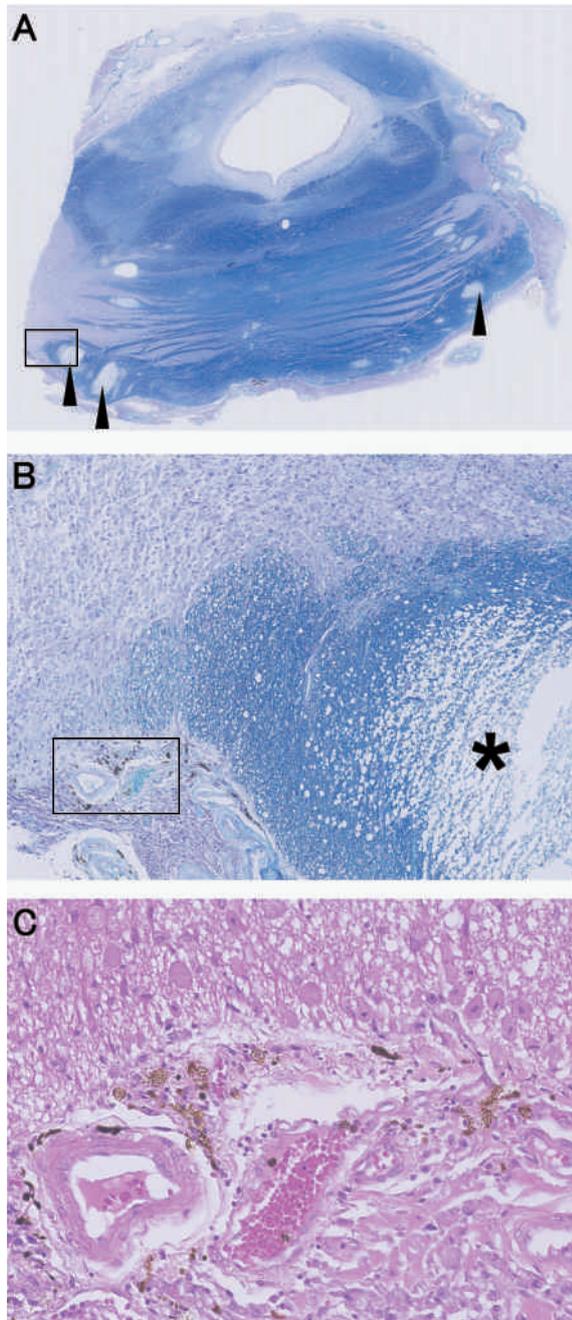


図12 脳幹部の spongy lesion とクモ膜下腔の細胞増生。
 A：橋ルーペ像 (KB 染色), B：A の黒枠の拡大 (KB 染色), C：B の黒枠の拡大 (HE 染色)。泡沫細胞の集簇 (B の上方) のほかに, spongy lesion (A の矢頭と B のアステリスク) とクモ膜下腔の細胞増生 (B の左下方の四角と C) を認める。クモ膜下腔にはヘモジデリンとみられる色素を貪食した細胞も散見される (C)。

れる。しかしながら、病変内に血管の閉塞・再疎通像が散見されることから、虚血性変化を伴っている可能性も否定できない。この血管の閉塞・再疎通像と ALD との関連性は不明である。

脳幹や脊髄では白質の、近傍のクモ膜下腔に細胞増生を伴う、巣状かつ多発性の spongy lesion が見られた。クモ膜下腔の細胞増殖とヘモジデリン沈着は、死亡する半年ほど前の脳出血に関連した病変と考えられるが、spongy lesion との相関については不明である。

本症例は Braak NFT Stage I で, senile plaque は認められなかった。

体幹部の一般臓器には死因に寄与するような病変は確認できず, ALD による中枢神経系の機能障害が直接の死因になったものと考えられる。

参考文献

1. Weber FD, Wiesinger C, Forss-Petter S, Regelsberger G, Einwich A, Weber WH, Köhler W, Stockinger H, Berger J: X-linked adrenoleukodystrophy: very long-chain fatty acid metabolism is severely impaired in monocytes but not in lymphocytes. *Hum Mol Genet.* 2014 Jan 7 [Epub ahead of print].
2. Berger J, Forss-Petter S, Eichler FS: Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie* 98: 135-142, 2014

討 論

臨床所見について

小柳：画像で、白質に加えて、皮質も侵しているような所見はありましたか。

山本：ほとんど白質の病変のように思うのですが、皮質まで及んでいるかどうかを画像で見るのはむずかしいと思います。

稲葉：脳の変化が脱髄か浮腫かという点について、200X 年頃の画像ではまだらな部分や造影効果がある部分が見られます。拡散強調画像の ADC 値の所見はどうだったのでしょうか。

山本：拡散強調で著しい高信号ではなかったと思います。

吉田：脳生検の所見から腫瘍は否定されたということですが、それ以外の診断に寄与するような所見は何かありませんでしたか。

山本：生検は他院でなされ、血管周囲にマクロファージが集積していた、ということしかわかりません。

高：患者さんの脳生検をして血管周囲にマクロファージの集積像があれば、炎症性脱髄疾患ではないかということで、多発性硬化症などの疑いで神経内科を受診されることがしばしばあります。そのような生検結果から炎症性脱髄疾患などは疑わなかったのですか。

山本：脳生検結果の報告書は当方に届いておりませんので、詳細はわかりません。

小柳：本日の症例1は臨床的にも病理的にも典型的なAMNだと思われませんが、症例2は、短期間の臨床経過などの点で、臨床経過の全体像をABCDI変異に基づくALDである、と括ることはできるのでしょうか。

山本：この患者さんには出血があったり、この年で発症したという報告が無いようですので、最初に見たときにはALDだとは思っていませんでした。しかし後に遺伝子が分かり、それを聞けば、ALDの範囲で括れると考えています。

神経病理学的所見について

矢崎：脳出血は、通常のALDでは頻度は多いのでしょうか。年齢的に高齢ですが、アミロイドの沈着などはなかったのでしょうか。

大月：脳出血の頻度については論文などには記載されていないのでわかりません。本症例の脳の炎症の程度は強く、出血を来しやすい状況にあったのではないかと思います。A β の沈着はありませんでした。

山本：発症以前から海馬付近の側頭葉外側の萎縮が目立っていました。A β の沈着はないようですが、病理学的な所見はありましたか。

大月：歯状回は比較的保たれていましたが、海馬傍回は泡沫状のマクロファージで置換されている状態でした。

池田：70歳代まで普通に生活をしてきた人がこのような急激な経過を辿るのは、この病気だけで起こっているのかと思っていたのですが、中脳の病変は虚血で起きたspongy lesionではないのでしょうか。

大月：病理は結果しか見ていないので分からない部分もありますが、その可能性も考えられると思います。と言いますのは、臨床的にinflammatory ALDとされているものは、脳障害、つまり外傷だとか脳梗塞などを契機に発症することが知られています。inflammatory ALDが起こる一番大事な要素は血液脳関門が破壊されることだと言われているので、外傷や虚血性変化がきっかけになり、炎症に一気に火がついて、お示したような病理像に進行するというシナリオが考えられています。本症例は虚血性の変化から始まったのかもしれませんが、ただ、この方の場合ALDの病変が強すぎて、もとに虚血性の変化があったのかどうか分かりません。また炎症が強いと凝固系が亢進して血栓などを生じ、結果として虚血性の病

変が所々に出てきてもおかしくないと思います。

池田：後頭葉は血管障害で血行力学的に虚血を起こしても回復しやすい領域だと思います。脳の肉眼所見では壊死と浮腫ですし、患者さんは、何らかの代償機序があって70数歳まで生きていたと思われませんが、その代償機序を破るような何かのイベントがあって悪性サイクルに入って激しい病変になったのだと思いました。あの血管の再疎通などはそう簡単に起こる病変ではないのではないかと思います。

吉田：inflammatory ALDは臨床的な概念なのでしょうか、それとも病理学的な所見に基づいた概念なのでしょうか。

大月：臨床的な概念に基づいたものだと思います。

吉田：そうすると、小児でも比較的短い経過でどんどん悪くなって亡くなっていくケースというのは、inflammatory ALDということですか。

大月：そうです。inflammatory ALDは早く手を打たないと一年、二年で亡くなってしまふ症例で、今のところinflammatory ALDに唯一対抗できる治療法は骨髄移植とされています。というのは、炎症の火を付けるというか、火を燃え広がらせる役割を持つマクロファージそのものがABCDI遺伝子を発現していますので、その部分を入れ替えてあげれば効果があるのではないかと考えられているからです。ただし、効果が出るまでには半年から一年半位かかると言われています。inflammatory ALDという診断はMRIで行いますが、病変が急速に広がっていないかどうかを確認していくことが大事で、急速に拡大し始めた時点でinflammatory ALDに移ったと考えられるのではないかと思います。

小柳：症例2は数年前に長野市民病院から検索依頼を受け、すでにスライスされた後の脳でプレインカッティングをしましたが、その脳を拝見して、自分が過去に経験したALDと全く違う所見を目の当たりにしました。教科書でも、私の過去の経験でも皮質は保存されていたのですが、本症例では皮質も含めて壊死性でしたので、本当にこれはALDなのかと思いました。そして今回、典型的な成人発症のAMNを佐久総合病院からご提示していただいて、それらを比べる事が出来たのですが、症例1のマクロファージは、壊れたものをきれいにお掃除し、お掃除が終われば居なくなる能力を持っている、というように、恐らくきちんと働いていたのではないかと思います。しかし症例2では、ものを食べ込んだマクロファージがその場でその

まま死んでいます。また脳病変内のマクロファージに有糸分裂像が多数見られ、核の異型も著明でした。このような所見からしても、症例1のマクロファージと症例2のマクロファージでは、成り立ち、機能が相当違っているのではないかと思いました。

大月：論文では極長鎖脂肪酸はミクログリアを活性化して、且つアポトーシスを引き起こすという記載がありますので、食食後に死んでいるマクロファージの像というのはそれに関連しているかもしれません。

レビュー

成人発症リソゾーム病の臨床スペクトラム

信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科 池田修一

司会：稲葉雄二（信大・小児医学）

I. はじめに

リソゾーム病は細胞小器官であるリソゾームにおいて必要な酵素が遺伝的に欠損しているために発生する先天性代謝病である。酵素欠損はリソゾーム内に代謝されず残った複合糖脂質が蓄積する結果となり、最終的に細胞障害を生じるため、lysosomal storage dis-

easeとも呼ばれる。多くの疾患は新生児・小児の時期に発症するが、稀ながら成人発症の場合がある。近年、Fabry病を代表として、欠損酵素の補充療法が導入されて、一部の疾患は治療可能となった。そこで本講演では当科で過去に経験したリソゾーム病を列挙して、その診断へのアプローチと病態を紹介する。

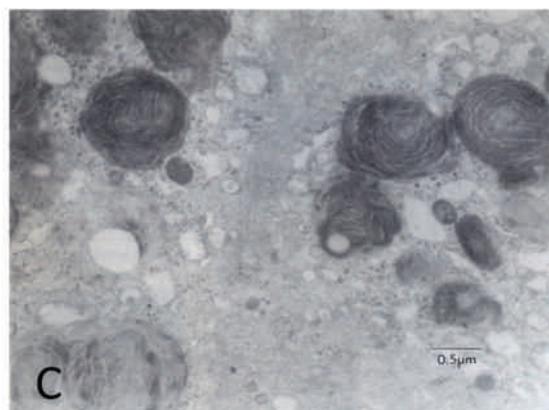
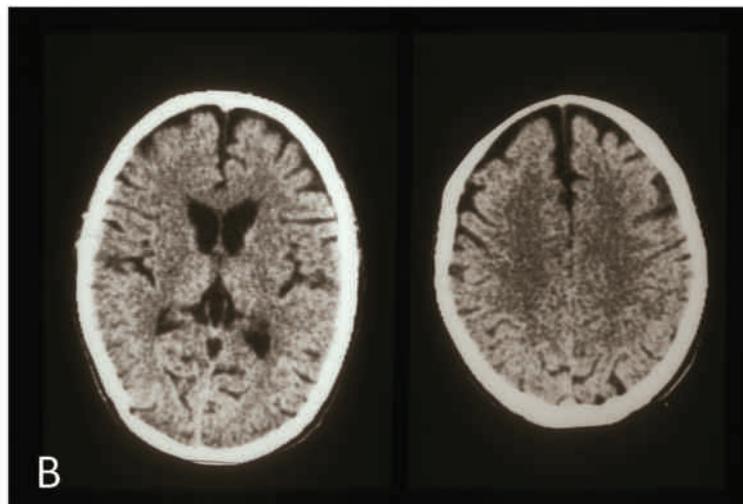


図13 当科で経験した adult GM1-gangliosidosis の典型例。図の説明は本文を参照されたい。

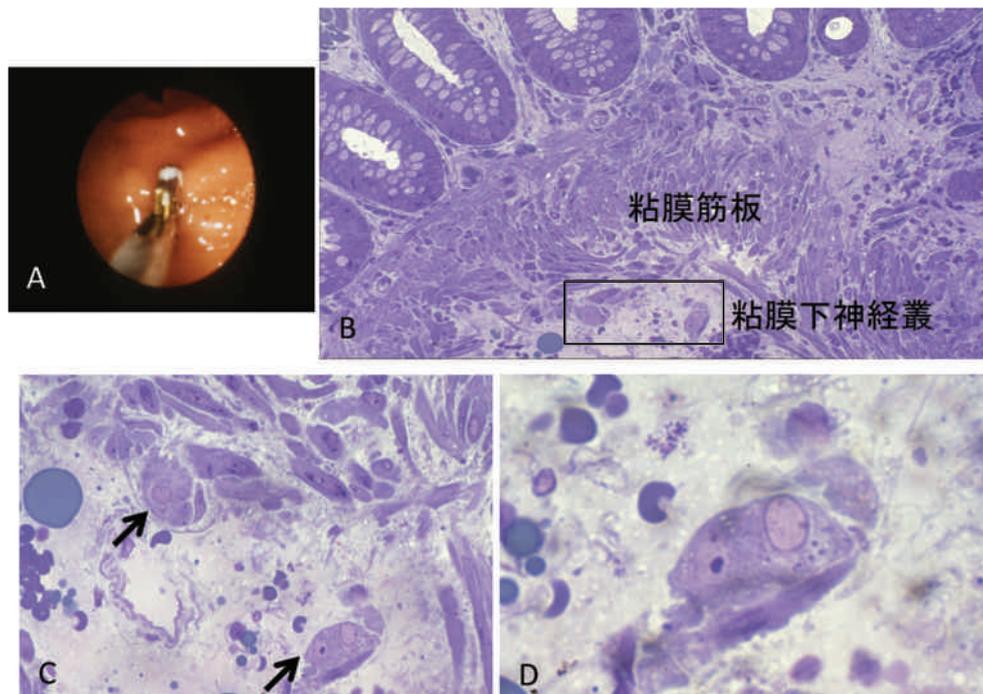


図14 内視鏡的直腸生検法と粘膜下神経叢の同定法。A：内視鏡下で鉗子を用いて直腸粘膜を生検するところ。B：エポキシ樹脂へ包埋した組織の光学顕微鏡所見。図の中で四角く囲った部位の拡大がCであり、矢印で示す部位が粘膜下神経叢である。Dはその一部の拡大であるが、明瞭な核小体を有する細胞が神経節細胞である。トルイジンブルー染色。

II. 臨床像

我々が最初に経験した例は進行性の姿勢異常（ジストニア）と認知機能の低下を示す38歳女性である（図13）。本患者は第三内科初診時に血清銅とセルロプラスミンの低下があったことから、非定型的ウイルソン病として経過観察されていた。この間、千葉大学の放射線医学研究所を受診して、体内の銅代謝を検索したが、異常は見出されなかった。CTでは尾状核の萎縮がみられ（図13B）、大脳基底核疾患であることが示唆された。同じ頃、佐久総合病院神経内科に勤務していた近藤清彦先生（現兵庫県八鹿病院）がGM1-gangliosidosisの成人同胞例を見出しており、本患者の主治医であった中野武先生（現安曇野赤十字病院）は上記疾患を疑って白血球の β -galactosidase活性の測定を当時の新潟大学脳研究所神経内科の宮武正教授へお願いした。その結果、本酵素活性が正常の10%以下であるとの報告を受け、adult GM1-gangliosidosisが強く疑われた。最終的には筆者が内視鏡的直腸生検で得られた組織内の粘膜下神経叢（Meissner's submucosal plexus）を電子顕微鏡的に観察して、神経節細胞の胞体内にmembranous cytoplasmic body (MCB) 様の異常蓄積物が多数あることを確認した

（図13C）。以上より lysosomal storage disease である adult GM1-gangliosidosis の確定診断¹⁾がなされた。その後類似症例が長野赤十字病院神経内科の牛山雅夫先生（現健和会病院）²⁾と佐久総合病院神経内科の吉川隆子先生（現三輪隆子先生）により相次いで見出された。さらに fucosidosis, neuronal ceroid lipofuscinosis, aspartylglucosaminuria, Nieman - Pick type C などの成人例も当科から報告されるに至った。

III. 診断へのアプローチ、内視鏡的直腸生検法

リソゾーム病を示唆する所見としては眼底所見における cherry-red spot, リンパ球における空胞形成, 骨髄における sea-blue histiocyte の出現などが知られているが、こうした所見を実際に見ることは少ない。通常はリソゾーム病を疑ったならば末梢血中のリンパ球を用いてリソゾーム酵素の活性を測定する。そして活性低下が見出された酵素を candidate enzyme とみなして、その遺伝子解析を行う。しかし原因酵素または遺伝子を直ぐに検索することが困難な疾患もあり、その場合は特徴的な形態学的所見を神経細胞において証明することが有力な診断根拠となる。

リピードシスに代表されるリソゾーム病の診断に際しては直腸生検が教科書的に記述されている。本法は

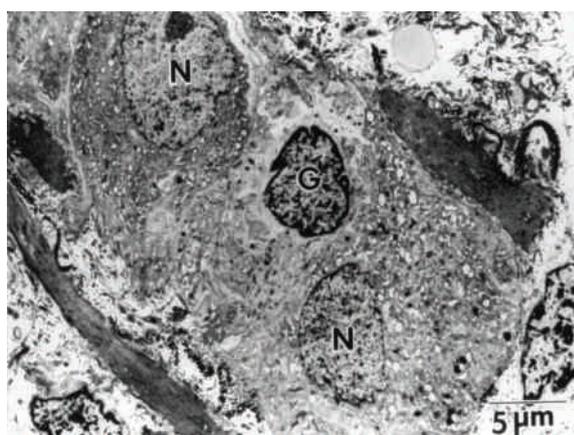


図15 粘膜下神経叢の電子顕微鏡所見。図の説明は本文を参照されたい。

局所麻酔下に直腸を肛門部から引き出し、これを外科的に切除して腸筋神経叢 (Auerbach's plexus) における神経節細胞を形態学的に観察する方法である。しかし実際に本法を行うとなると手技が複雑で、かつ患者への負担も大きいと、一般的にはほとんど行われていない。そこで私は内視鏡下で採取した直腸粘膜組織において粘膜下神経叢 (Meissner's plexus) を同定して、その部位を電子顕微鏡で観察することで比較的容易に神経節細胞における lysosomal storage を診断する方法を確立した。本法はグリセリン浣腸後内視鏡で観察して直腸粘膜を数個採取するのみであり (図14A)、従来の外科的方法に比して患者さんへの負担は非常に軽い。組織を Epon 樹脂へ包埋し、光学顕微鏡で観察して粘膜下神経叢が含まれているブロックを選択する (図14B, C, D)。そして同神経叢が同定されたブロックから連続する超薄切片を作成して、電子顕微鏡で観察すると神経細胞とグリア細胞から構成される粘膜下神経叢の所見が得られる (図15)。本法が非常に有用であった neuronal ceroid lipofuscinosis 患者の所見を図16に提示する。神経節細胞の胞体内には電子密度の濃い不規則な構造物 (electron-dense structure) が観察されて、その部位の拡大では特徴的な finger-print pattern がみられる。

IV. おわりに

リソゾーム病、ペルオキシゾーム病に代表される遺伝性代謝異常症は治療できない疾患とみなされていたが、少数疾患に対しては近年、有効な治療法が確立されつつある。遺伝病だから諦めるという時代ではない。仮に現時点では治療法がなくても、正確な診断が将来

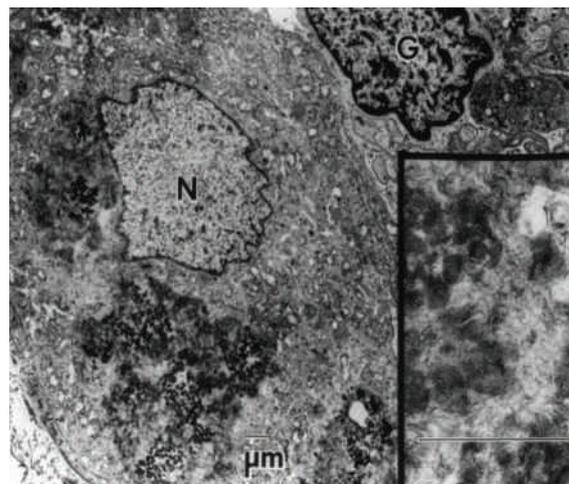


図16 Neuronal ceroid lipofuscinosis 患者の神経節細胞所見。図の説明は本文を参照されたい。

導入されうる新規治療の対象となることも期待される。成人発症リソゾーム病については今後とも注意を払っていく必要があることを強調して、稿を終える。

文 献

1. Nakano T, Ikeda S, Kondo K, Yanagisawa N, Tsuji S: Adult G_{M1} -gangliosidosis. Clinical pattern and rectal biopsy. *Neurology* 35: 875-880, 1985
2. Ushiyama M, Ikeda S, Nakaya J, Yanagisawa N, Hanyu N, Katsuyama T: Type III (chronic) G_{M1} -gangliosidosis. Histochemical and ultrastructural studies of rectal biopsy. *J Neurol Sci* 71: 209-223, 1985

レビューについての討論

質問/コメント：中原亜紗 (信大・医学科6年)
 稲葉：神経系の代謝疾患による神経障害は私共小児科医からするとどんどん蓄積してくるから症状が出てくるのだと思っていますが、成人発症ということを考えたときに、その方の小児期に小児科医はいったい何をしてたのかと考えることがあります。何か引き金があって発症するのか、やはりじわじわと蓄積して発症するのかについて、何かわかりましたら教えていただけないでしょうか。

池田：アミロイドーシスなどを見ていると、代謝蓄積病には代償する機構があります。その代償機構がどこかで破綻するのではないかと思います。それが加齢なのかどうかはわかりませんが、例えば筋ジストロフィーにはジストロフィンを補うユートロフィンタンパクが

ありますし、シトリン欠損症の場合にもシトリンに非常に似たタンパク (aralar) があると思います。それがどこかで破綻することによって発症するのだらうと思います。

稲葉：代謝病をみるには代償機構も一緒に見る必要があるのですね。

中原：副腎白質ジストロフィーでは副腎や大脳白質に病変が出現し易く、アミロイドーシスでも病変が出易い部位があり、ファブリ病ならどこを生検しても病変がある、というお話をされましたが、何がどこに溜まるかというメカニズムについて、何かお考えがあったら教えていただけないでしょうか。

池田：白質がMRIでおかしいというのは、コレステロール代謝がニューロンで異常があるのだと思います。

でもニューロンに何かがたまって、すぐにニューロンが細胞変性を起こすわけではなく、一番先端の軸索の先から変性してくるのだと思います。

以上

信州 NeuroCPC 問い合わせ・連絡先：
信州大学医学部神経難病学講座
(キッセイ薬品寄附講座)

小柳 (おやなぎ) 清光

390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

電話：0263-37-3185 ファクス：0263-37-3186

電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp