

## 2002 年度病理学 卒試 解答例

### 問題 1

以下の二つの血液疾患のうち一つを選び、その病理学的特徴を述べよ。

- 慢性骨髄性白血病
- 骨髄異形成症候群

### 解答

慢性骨髄性白血病 を選択した場合

慢性骨髄性白血病は、末梢血の中の高度の白血球増多があり、末梢血液中に 10 万個 / cmm 以上であることが多い。

細胞分画では、白血球裂孔を欠き、芽球から成熟細胞まで各分化段階の細胞がみられる。

骨髄は高度の細胞髄で、脂肪細胞は消失し、三系統の増殖から経過とともに、顆粒球系が優勢となる。好酸球、好塩基球が目立つ。

末期は、急性転化し芽球のみが増殖し浸潤する症例、あるいは骨髄線維化により骨髄機能不全に陥る症例、更には輸血性鉄沈着症で死亡する症例など、種々の転帰をとる。

本態としては、多能性造血幹細胞の染色体異常（フィラデルフィア染色体）を伴う白血病化と考えられている。

骨髄異形成症候群 を選択した場合

2 系統ないし 3 系統の血球減少（汎血球減少）および骨髄の過形成とそれに付随する血球の形態異常（異形成）を特徴とする。概念としては難治性貧血（refractory anemia）であるが、急性白血病に移行しやすいという前白血病状態でもある。

末梢血への芽球の出現率は 0 ~ 5 % 以下、骨髄中の芽球の占める % は 5 ~ 29 %、その程度によって RA、RA-RS、RAEB、RAEB-T に分類される。

本症候群は血液幹細胞の異常とされるクローナルな疾患である。

骨髄像では、血液細胞の形態異常として過分葉核あるいは顆粒が少ない顆粒球、巨赤芽球、小型巨核球、巨大血小板など多彩である。形質細胞が増加することが多い。骨髄が低形成のこともある。

### 問題 2

慢性肝炎の組織像と新犬山分類について知るところを記せ。

### 解答

慢性肝炎の組織像は、肝細胞の壊死によっておきる壊死炎症反応と線維化を特徴としている。壊死・炎症反応は、肝実質内の個細胞壊死、巣状壊死、門脈域の piecemeal necrosis (interface hepatitis) などから構成されている。個細胞壊死はアポトーシスに陥った肝細胞であり、巣状壊死、piecemeal necrosis では壊死やアポトーシスにより肝細胞が消失したと思われる部分にリンパ球、組織球の集簇が観察される。壊死の程度が高度になると架橋壊死 (bridging necrosis) がみられる。また実質内の肝細胞壊死に伴い、門脈域に種々の程度のリンパ球浸潤が見られ、リンパ濾胞形成を伴うこともある。壊死・炎症反応が持続すると、線維化が門脈周辺の実質内へと進展し、門脈域間 (portal-portal) や門脈-中心静脈間 (portal-central) の架橋形成をきたす。線維化の進展とともに肝細胞の再生による偽小葉形成が加わり肝硬変へと至る。なお壊死・炎症反応、線維化の他、肝細胞の脂肪化、胆汁うっ滞、胆管上皮の障害などの所見がときに見られる。

新犬山分類では (1) 壊死・炎症反応所見の程度を病変の活動性、(2) 線維化の程度を病変の進展時期としてとらえ、それぞれ 4 段階、5 段階に分類する。

- |                 |                      |
|-----------------|----------------------|
| A0: 壊死・炎症反応なし   | F0: 線維化なし            |
| A1: 軽度の壊死・炎症反応  | F1: 門脈域の線維性拡大        |
| A2: 中等度の壊死・炎症反応 | F2: 線維性架橋形成          |
| A3: 高度の壊死・炎症反応  | F3: 小葉のひずみを伴う線維性架橋形成 |
|                 | F4: 肝硬変              |

従来分類では piecemeal necrosis の有無により活動性、非活動性に分類していたのに対し、新分類では壊死・炎症反応所見を piecemeal necrosis だけでなく、小葉内の細胞浸潤と肝細胞の変性、壊死 (spotty necrosis, bridging necrosis) から総合的に判定する。また線維化が病変の進展を示す指標として、壊死・炎症から独立した項目として重視されるようになった。新犬山分類は、治療効果の判定や発がんの予測など臨床研究で使用されその有用性が示されているが、その一方で診断者間のばらつき、採取部位による組織像の違い (sampling error) など問題点も指摘されている。

### 問題 3

病理診断には形態と同時に、細胞の特性を知ることが大切である。A) の細胞マーカー、あるいは酵素は、B) の診断、治療等に関連する。

A) と B) とで関連あるものを結べ。

そのうち 2 つを選んで、マーカー、酵素等の組織形との関連、あるいは臨症的予後との関連、腫瘍の特性等、知るところを簡潔に述べよ。

- A)
- 1) estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), c-erbB-2, アロマトラーゼ
  - 2) leukocyte common antigen (LCA), CD20, CD3, CD5, 等.
  - 3) human chorionic gonadotropin-beta (hCG-beta), alpha-fetoprotein (AFP), placental alkaline-phosphatase (PLAP) 等.
  - 4) synaptophysin, neuron-specific enolase (NSE), chromogranin A 等

B) A)

- a) 胚細胞腫瘍 ( )
- b) 乳癌 ( )
- c) 肺小細胞癌 ( )
- d) リンパ腫 ( )

解答

- a) 胚細胞腫瘍 ( 3 )
- b) 乳癌 ( 1 )
- c) 肺小細胞癌 ( 4 )
- d) リンパ腫 ( 2 )

- a) 胚細胞腫瘍 ( germ cell tumor )、睾丸、卵巣を主たる原発巣とする。セミノーマ(睾丸)、dysgerminoma ( 卵巣 )、卵黄嚢腫瘍、絨毛癌、胎児性癌、奇形腫等の組織形を呈する。組織形態とともに、これらを産生するホルモン、あるいは胎児蛋白により、絨毛癌(hCG-beta)、卵黄嚢腫瘍 ( AFP )、胎児性癌、セミノーマ、dysgerminoma (placental al-P) 等との組織形が推定され、予後の判定、抗がん剤の効果判定、あるいは再発のマーカーとして使われる。
- b) 乳癌。Estrogen Receptor, Progesterone Receptor を有する癌細胞は、これらを標的にした治療に反応する。アロマターゼは脂肪細胞が有し、局所乳腺の脂肪から女性ホルモンを作り出し、乳癌の増殖を促進していると考えられる。c-erbB-2 は癌遺伝子として、細胞増殖の情報伝達に関与すると考えられている。陽性細胞は大型、異型性の強い細胞に陽性で、予後の悪い細胞に属するが、近年はこれを治療対象とした抗がん剤が開発され ( 薬剤商品名、ハーセプチン )、治療に反応性のものが解かってきた。
- c) 肺小細胞癌：核・細胞比の高い小型の腫瘍細胞からなる腫瘍。神経内分泌的なマーカー、synaptophysin, neuron-specific enolase(NSE), chromogranin A 等が陽性で、神経内分泌腫瘍として論じられることがある。扁平上皮癌とともに喫煙との因果関係の明らかな腫瘍。中枢部に発生することが多い。転移浸潤能が高く、発見時にはすでに縦隔リンパ節、あるいは遠隔臓器に転移していることが多い。また腫瘍をあまり形成せず気管支に沿ってびまん性に浸潤することもある。肺癌の中では、他の組織型に比べ予後が極めて悪く、一方内科的治療への反応良好であるので、小細胞癌かそれ以外の組織型 ( 非小細胞がんと総称される ) の癌かの判断は極めて重要。
- d) リンパ腫。LCA は汎リンパ球マーカー、CD20 は B 細胞、CD3、CD5 は T 細胞のマーカー。その他多くのマーカーが発見され、組織化学でも使用可能な抗体もあり、それらを組み合わせることで、細胞を同定し、組織診断、治療、予後を推定する。近年は CD20 を治療対象とした抗がん剤も開発され、組織形と予後との関係が改善されるものが出てきた。

問題 4

潰瘍性大腸炎とクローン病の病理学的相違について肉眼的、組織学的に分けそれぞれ述べよ。

両者とも inflammatory bowel disease (IBD)とされ、その生検組織像として、円形細胞浸潤、好中球浸潤、腺窩構造の乱れ、好中球浸潤による腺窩炎、腺窩あるいは陰窩膿瘍、粘膜疹層のリンパ球集簇、表層性びらん、不整絨毛状表層構造が挙げられる。これらは一般に潰瘍性大腸炎に特異とされることがあるが、IBD 両者に共通する所見である。従って、生検で上記の組織所見があるからといってこれだけで、潰瘍性大腸炎やクローン病との診断は困難である。(Berre NL, et al. J Clin Pathol 48:749-753,1995)

そこで、病理学的鑑別点として肉眼的、組織学的に以下の特に重要な相違点を挙げる。

肉眼所見

	潰瘍性大腸炎	クローン病
病変部位	通常直腸から連続性、左結腸優位	非連続性 (skip lesion)、区域性、全消化管にみられるが、大腸では右優位
直腸病変	ほぼ全例にあり	およそ半数で正常
回腸末端病変	低頻度	30-50% にあり
潰瘍	びまん性。裂溝なし。	縦走、敷石状。裂溝あり。
瘻孔	なし。	通常あり。
炎症性ポリープ	通常広汎に存在	低頻度
肛門病変	低頻度	3/4 の症例にあり (痔瘻、潰瘍、裂肛など)
急性劇症型	中毒性巨大結腸症	なし
悪性変化	低頻度であるが起こる	ごくまれ

組織所見

	潰瘍性大腸炎	クローン病
炎症	通常粘膜および粘膜下層に局限	全層性
線維化	なし	著明
非乾酪性肉芽腫	なし	大部分の症例のあり

こういった鑑別点がなければ、無理に診断せずに IBD とすることが通常である。