

平成18年度 病理学（第2病理）試験問題

2007.2.16 分子細胞病理学分野

I. 早期胃癌と進行胃癌の違いを記載し、進行胃癌の肉眼分類について病理学的に記載せよ。(10点)

II. 良性腫瘍と悪性腫瘍の違いについて、病理学的に説明せよ。(10点)

III. 以下の問題1-5に記号で答えよ。(計17点)

問題1 循環障害 (3点)

急性な循環障害により血圧が低下し、全身の細胞や組織が低酸素状態となり、正常な代謝が障害されるような循環状態をショックと言うが、以下の3種類のショック(1, 2, 3)の原因として考えられる疾患(病態)を下のa, b, cから選択せよ。

1. Cardiogenic shock () 2. Hypovolemic shock () 3. Septic shock ()

a. Hemorrhage b. Myocardial infarction c. Bacterial infection

問題2 移植病理 (3点)

次の肝移植の症例に関して明らかに誤った対応を含む文を選び記号で答えよ。

【症例】35歳の女性。原因不明の劇症肝炎。

- a. 初期の内科的治療が効を奏さず、生体肝移植の可能性を家族に示唆。
- b. 最終的に移植適応と判断され、慎重なドナーの選択、評価など所定の手続きを経て、夫をドナーとして生体肝移植を行った。

C. 移植後の経過は順調であったが、術後15日目に肝機能が上昇し、肝生検

⊗を行った。

d. 病理では、正確な診断を期して3日間の十分なホルマリン固定を行い、免疫染色や特殊染色を繰り返し、生検7日後に「高度の急性細胞性拒絶」と診断を行った。

e. 病理診断は臨床医も参加し、議論の上、最終結果とした。

問題3 悪性リンパ腫 (完全解答: 3点)

悪性リンパ腫に関するa-eの文章の中で、誤った文が1つ以上あるが、全て記号で答えよ。

- a. 悪性リンパ腫の分類は予後と関連し、重要なものである
- b. MALTリンパ腫は予後不良なタイプとして知られる
- c. バーキットリンパ腫は急速な増大を示すが、治療によく反応する
- d. 免疫染色が組織診断に極めて重要である
- e. 正常リンパ節ではリンパ濾胞はB細胞が多く、濾胞間領域はT細胞が主体である。

問題4 細胞診 (3点)

a-e の文章で正しいものはどれか、その組み合わせを記号1-5から選択せよ。

【組み合わせの選択肢】

1. a、b 2. b、c 3. c、d 4. d、e 5. a、e

- a. 1927年に初めて細胞診による悪性腫瘍の診断の可能性を提唱したのは、Dr Papanicolaouで、翌年続けて提唱し”細胞診の開祖”といわれたのがDr Babesである。
- b. わが国の細胞診検査では、日本臨床細胞学会が認定した細胞診に精通する臨床検査技師である細胞検査士が最終的に悪性細胞を診断している。
- c. 組織診検査に対する細胞診検査の優位性は、検体の採取の際に患者に苦痛を与えることが少ないので繰り返し行える事であり、劣位性は反映する範囲が狭くスクリーニング検査に向かないことである。
- d. パパニコロウ染色では必ず湿固定をする。また特徴は細胞質を分化度(成熟度)により染め分けることであるが、それには色素分子の大きさと細胞質の構造の疎密が大きく関与している。
- e. 悪性細胞の核は、基本的にヘマトキシリンを用いた染色では濃染するが、真正クロマチンを多く有する悪性細胞では淡染する事がある。

問題5 凝固線溶系について、(1)から(5)にあてはまる最も適切な語句を選択肢のa-kの中から選び記号で答えよ。(各1点、合計5点)

血栓止血系において主要な役割を果たす血小板は豊富に膜糖タンパクを発現する。その先天的欠損により出血傾向が生じると同時に、膜糖タンパクは抗血栓治療薬の標的候補でもあり、事実、欧米では臨床使用が認可されている薬物もある。血流で生じるずり応力(=せん断応力)存在下に von Willebrand 因子の受容体となる膜糖タンパク複合体は(1)である。また、この複体の先天性欠損により生じる症候群は(2)である。さらに、この症候群における、血小板の体積は通常に比して(3)である。また、細胞骨格系の別の細胞内タンパクの先天的異常でも同様の体積の異常が認められる。この細胞内タンパクは(4)である。また、血小板数の減少およびその体積の低下、さらに免疫異常と湿疹を主症状とする症候群は(5)である。

- 【選択肢】 a. 抗原抗体 b. 免疫 c. Wiskott-Aldrich 症候群
d. Bernard-Soulier 症候群 e. 巨大 f. 微小 g. 約1.2倍 h. GPIb/IX 複合体
i. ミオシン重鎖ないしは myosin heavy polypeptide 9 (MYH9) j. アクチン k. チュブリン

IV. 下の(1)から(20)の設問で正しい文章の組み合わせを選択し、1-5の記号で答えよ。(各3点, 計63点)

【組み合わせの選択肢】

1. a, c, d 2. a, b 3. b, c 4. dのみ 5. 全て

(1) 顕微鏡技術の基礎から応用について

- a. 位相差顕微鏡は光の回折と干渉により無染色標本にコントラストを与えるが、可視光を用いるため解像度の限界は100 nmから200 nm程度である。
- b. 一般染色法として汎用されるヘマトキシリン-エオジン染色では、細胞質がピンク色、核が紫色に染まる。
- c. 蛍光物質が発する光は励起光より長波長である。
- d. 緑色蛍光蛋白質 (Green Fluorescent protein, GFP) と蛍光共鳴エネルギー移動 (Fluorescence resonance energy transfer, FRET) の原理を組み合わせることにより、生細胞での分子間相互作用を画像化することが出来る。

(2) 癌遺伝子の歴史について

- a. 最初の腫瘍ウイルスは1911年 Rousによってニワトリに肉腫を生じさせるろ過性病原体として発見された。
- b. 癌遺伝子産物は、細胞の増殖を制御する蛋白質が変異したものである場合が多く、現在ではチロシンキナーゼが活性化されるとその下流でRasなどのGTP/GDP交換反応を促進する低分子量G蛋白質が活性化されることが知られている。
- c. 1960年 Hanafusaによってvirusから見出された世界最初の癌遺伝子srcはの翻訳産物は、タンパク質のGTP/GDP交換反応を促進する。
- d. 1980年 Weinbergは、ヒト膀胱癌からDNAを抽出し、マウスの線維芽細胞内へのトランスフェクションした。その結果、得られた癌遺伝子はHarvey肉腫virusが持っていた遺伝子と同一であった。この遺伝子の翻訳産物はMYCタンパク質ともよばれ、チロシン残基をリン酸化する酵素である。

(3) 循環障害について

- a. いわゆるeconomy class syndromeでは、過凝固状態となっており、心筋梗塞を発症する頻度が高い。
- b. 塞栓症には血栓塞栓症、脂肪塞栓症、空気塞栓症、羊水塞栓症などがあるが、分娩時に起こりやすいのは脂肪塞栓である。
- c. 肝硬変患者では肝臓での蛋白産生量が低下するため、血中蛋白量が増加して、全身の浮腫が生じることが多い。
- d. 浮腫状態は組織中に体液が貯留することであるが、比重が1.015以上、蛋白含有量が4%以上であるのは、滲出液であり、逆に比重が小さく蛋白含量が低いものは漏出液である。

(4) エキノコックスについて

- a. エキノコックスには多包虫と単包虫の2種類が知られるが、北海道で多いのは単包虫症である。
- b. 肉眼所見・組織所見は特徴的であって、肉眼所見では多数の膿瘍の形成が見られる。組織では、膿瘍は凝固壊死で、その中に多数のシストが認められる。シストを囲むクチクラ層はマッソントリクローム染色で赤紫色の陽性像を示し、診断に重要な所見となる。
- c. エキノコックスの最終宿主はキツネなどであるが、ヒトは中間宿主であるため、ヒトからヒトの感染に注意が必要である。
- d. 臨床的には、感染後10年以上の潜伏期を経て、肝腫大、腹痛、黄疸、貧血、発熱、腹水貯留症状を呈する。治療の第1選択は駆虫薬である。

(5) 結核について

- a. 近年では肺結核患者は殆ど発症せず、過去の疾患となりつつある。
- b. 肺結核の病理像として特徴的な所見は、乾酪壊死、類上皮肉芽腫、ラングハンス型巨細胞である。
- c. 粟粒結核とは、肺を含め、骨、脾臓、肝臓などに結核病巣が播種したものを言う。
- d. 肺結核は画像上、空洞を伴った病変を形成することが多いため、腫瘍と間違えられることは殆どない。

(6) 感染症について

- a. サルコイドーシスは若年成人の肺門リンパ節腫大として発見される場合が多いが、その病理組織像は乾酪壊死、類上皮型肉芽腫がみられることから、結核との鑑別にはZiehl-Neelsen染色によって、結核菌の有無の確認が必須である。
- b. EBウイルスは、幼小児期に初感染したときは大半が不顕性感染に終わるが、若年期・思春期に感染すると約半数に悪性リンパ腫が起こる。また、その感染経路ゆえにkissing diseaseともよばれる。
- c. 伝染性単核球症の病理所見は悪性リンパ腫に酷似していることから、病理生検に出す前にまず血清学的検査を行い、IgE型の抗EBV抗体価の上昇を確認することが重要である。
- d. 結核の病理所見としては、乾酪壊死、類上皮型肉芽腫がみられ、ラングハンス型巨細胞の出現が特徴的である。

(7) エナメル上皮腫について

- a. 中年以降に好発する
- b. plexiform(叢状型)、follicular(胞巣型)の増殖パターンがある
- c. 骨外に発生するものがある
- d. 上顎前歯部に好発する

(8) Burkitt リンパ腫について

- a. 胚中心の明調域に存在する B 細胞に由来する。
- b. 染色体転座 t(8;14)により c-MYC 遺伝子が恒常的に発現されている。
- c. 腫瘍細胞およびその核はかなり均一であり、単調な概観を呈する。細胞分裂活性が高く、核小体も明瞭である。淡染性に染まる正常マクロファージ tingible body macrophage が“星空 starry sky”状に介在する像が見られる。
- d. アフリカ型では EBV の感染が発症に関与する。

(9) 唾液腺について

- a. 多型腺腫は、唾液腺腫瘍の中で最も高頻度のもので全体の半数以上を占める。
この腫瘍は本来良性であるが、まれに再発や悪性化をきたす。
- b. ワルチン腫瘍は、二層性配列をとる上皮性細胞の乳頭状増殖、リンパ球浸潤などの組織学的特徴を有する良性腫瘍で顎下腺に好発する。
- c. 唾液腺悪性腫瘍のうち腺房細胞癌は一般に低悪性度であるが、粘表皮癌は症例により低・中・高悪性度のものがあり、それにより臨床経過も異なる。
- d. 腺様嚢胞癌は、大唾液腺の他、小唾液腺にも好発する。通常、明瞭な線維性被膜を有しているが、しばしば神経線維周囲腔への浸潤が見られる。

(10) 食道について

- a. 逆流性食道炎は、胃酸など消化管内容物の逆流による食道下部の炎症である。
Barrett 食道との関係が指摘されている。
- b. Barrett 食道の続発病変として癌の発生がある。この場合の組織型は一般に腺癌である。
- c. 食道癌の占拠部位としては胸部食道が圧倒的に多いが、その中でも胸部中部食道が最も高頻度である。しばしば粘膜上皮下リンパ管を介しての壁内転移も見られる。
- d. 食道静脈瘤は門脈圧亢進症の合併症として重要である。破裂すると大出血をきたし死亡することもある。

(11) 胃の非腫瘍性疾患について

- a. 胃は体部から幽門側にかけて胃酸を分泌する胃底腺が分布しており、加齢とともに噴門側にも胃底腺領域が拡大していき、胃酸過多状態となるため、中高年では胃潰瘍が多い。
- b. 胃潰瘍の発生原因筋の1つとして重要なものにアニサキス症があり、胃生検にて確定診断がついた後はただちに除菌する必要がある。
- c. 胃潰瘍の原因の1つとして Zollinger-Ellison 症候群があるが、膵原発のインシュリン産生性の内分泌腫瘍に伴うものである。
- d. 自己免疫型胃炎は、悪性貧血を背景に生じることが多く、萎縮性胃炎が基本像としてみられ、神経内分泌細胞の増生あるいはカルチノイド腫瘍の発生を伴うことがある。

(12) 胃の腫瘍病変について

- a. 胃癌の肉眼的分類で 0 型(表在性)の中には I、II a、II b、II c、III 型に分けられるが、早期胃癌でもっとも多いのは II c(表面陥凹型)である。
- b. 印環細胞癌とは、神経内分泌細胞由来の腫瘍であり、分泌顆粒が HE で染まりにくいために白く抜けて見える。
- c. 胃癌のリンパ節への転移は、粘膜筋板を越えた進行癌のみならず、早期胃癌でも見られる。
- d. スキルス胃癌とは著明な潰瘍形成がなく、胃壁の肥厚・硬化を特徴とし、病巣と周囲粘膜との境界が不明瞭な癌である。

(13) 特発性炎症性腸疾患について

- a. 特発性腸疾患に含まれる疾患として Crohn(クローン)病、潰瘍性大腸炎があげられる。
- b. クローン病では病変が飛石状に分布することから区域性腸炎 regional enteritis とよばれ、しばしば、縦走潰瘍がみられる。
- c. 潰瘍性大腸炎の組織学的な特徴は、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の形成である。
- d. クローン病では潰瘍性大腸炎に比して、長い経過中で大腸癌の発生に至ることが多い。

(14) 大腸癌について

- a. 神経内分泌系腫瘍であるカルチノイド腫瘍は直腸に発生することが多い。
- b. 大腸癌の発癌過程は、遺伝子変異の蓄積により、正常上皮細胞が腺腫となりさらに腺癌へと進行する多段階発癌のメカニズムが明らかとなっており、腺腫であって切除の対象となり、切除段端に腫瘍細胞の残存がないことを病理学的に確認することが重要である。
- c. 米国では大腸癌の分類としては Dukes 分類がしばしば用いられているが、Dukes C とは、リンパ節転移のあるものであり、壁の深達度は無関係である。
- d. 腸管壁から発生する間葉系腫瘍としては、カハールの間質細胞由来の Gastrointestinal stromal tumor があり、c-Kit(CD133)の発現が診断の決め手となる。

(15) 乳癌について

- a. 乳癌の組織型としては、線維腺腫が最も発生頻度が高い。
- b. 葉状腫瘍は葉状肉腫とも呼ばれ、通常は悪性である。
- c. Her2 陽性乳癌には抗体医薬である Rituxan が適用される。
- d. パジェット病では組織学的には豊富で淡明な細胞質と多形性を示す核をもつパジェット細胞が上皮内に散在している。

(16) 乳癌について 2

- a. 線維腺腫は境界の不規則な病変で、中年以後に発症することが多い。
- b. 髄様癌は異型が強く、予後不良とされる。
- c. HER2 は家族性乳癌と関連する遺伝子である。
- d. 乳癌の重要な予後因子は腋かリンパ節転移の有無である。

(17) 傍腫瘍症候群について

- a. 肺小細胞癌などの悪性腫瘍に合併して起こる自己免疫疾患である。
- b. ゆっくりとした経過をとる慢性の神経症状が特徴である。
- c. 患者の血清中に、Hu タンパク質など神経系特異的抗原に対する高力価の自己抗体が検出される。
- d. 癌が原因ではなく、神経障害が原因で死亡することが多い。

(18) 中枢神経系の非腫瘍性病変について

- a. 脳挫傷を起こしたとき蝶形骨の小葉に中大脳動脈があたることにより血管攣縮（スパズム）が起こる。
- b. 前大脳動脈から鋭角的に分岐し、そこで血管が急に細くなっているために脳梗塞・脳出血の好発部位となっている血管はシャルコーの脳出血動脈（外側線条体動脈）と呼ばれる。
- c. 大脳半球の皮質下出血の原因としてはアミロイド血管炎がある。
- d. くも膜下出血の主な原因は、脳動脈瘤と動静脈奇形であるが、外傷でも起きる。

(19) 中枢神経系の変性疾患について

- a. ALS（筋萎縮性側索硬化症）は外側皮質脊髓路の変性と（脊髄）前角細胞の脱落により、上下肢、舌筋などの萎縮が起きる疾患である。
- b. MS（多発性硬化症）は大脳から脊髄まで中枢神経系の様々な箇所脱髄が起きる疾患であり、HTLV-I が原因ウイルスとして同定されている。
- c. パーキンソン病では黒質ドーパミンニューロンなどにレヴィ小体が見られるが、これはαシヌクレインがリン酸化、ユビキチン化されて沈着したものである。
- d. アルツハイマー病の組織像としてはβアミロイド沈着が見られる老人斑や、微小管関連タンパク質のリン酸化により生じる神経原線維変化 NFT, neurofibrillary tangle が特徴的である。

(20) 骨肉腫について

- a. 骨腫瘍の代表的な疾患である。悪性の間質細胞が直接骨や類骨を産生する腫瘍である。
- b. 好発年齢は10代後半であり、好発部位は膝周囲の長管骨の骨幹端である。
- c. 腫瘍組織が成長しを突き破ると骨膜反応により骨形成が起きる。X 線上 Codman 三角といわれる。Codman 三角が形成されることによって、発見される骨肉腫は、画像撮影法の進歩とともに年々増加してきており、90年代以後は早期発見の指標として着目されている。
- d. 悪性度の高い腫瘍で転移先としては肺が最も多い。

(21) 脳腫瘍について

- a. 脳腫瘍は成人と小児で小脳テント上とテント下において発生頻度がことなるが、小児の小脳に後発する悪性脳腫瘍には髄芽腫が知られている。
- b. 神経膠腫(glioma)は、WHO 分類で Grade I から IV に分類されているが、臨床的に Grade I, II が良性、Grade III, IV が悪性として取り扱われることが多い。
- c. 転移性脳腫瘍の原発巣として頻度が高いものは、肺癌、乳癌、胃癌である。

- b d. glioblastoma は代表的な悪性脳腫瘍であるが、その診断根拠として重要なものには、乾酪壊死とそれを取り巻く腫瘍細胞の核の palisading (観兵配列) がある。

<<The end of exam>>