

平成19年度 病理学（第2病理）試験問題

2008. 2. 14 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。(15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. 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5点、計75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) 細胞診について

- 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. 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。
- c. 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。
- d. 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。

(2) 白血病について

- a. FAB分類は、ペルオキシダーゼ染色により、慢性白血病を分類したものである。
- b. 白血病の急性と慢性の区別は、増殖細胞の分化・成熟段階によって分けられる。
- c. 急性リンパ性白血病では、小児の方が予後がよい。
- d. 急性骨髄性白血病では、フィラデルフィア染色体が出現する。

(3) 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。

(4) 顕微鏡技術について

- a. Numerical Aperture は集光能の指標で、これが大きいほど分解能が高くなり、像も明るくなる。乾燥系レンズでは 1 を超えないが、油浸系レンズでは最大 1.4 となる。
- b. 蛍光タンパクとしてオワンクラゲから単離された GFP は樽形の側板を形成する β 構造を持ち、内部に活性発色団が埋まっている。
- c. イギリスの Robert Hooke は単式顕微鏡を用いてコルクの断面に細孔を発見し、これを「cell」と命名した。
- d. 二光子励起顕微鏡は近赤外レーザーの二光子励起現象を利用したもので、エネルギーの低い短波長のレーザーを使用できるところに利点がある。

(5) 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る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。

(6) 循環障害について 1

- 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。

(7) 循環障害について2

- a congestion は小動脈の拡張により末梢で局所的に血液量が増加することである。
これに対し、hyperemia は末梢組織における毛細血管や静脈内で静脈血が停滞することである。
- b 空気塞栓症は 100cc 以上の空気で発症し、その 1 つである潜函病は、外気圧の急激な低下により血液中の窒素が気泡化して起こる。
- c Ischemia とは動脈における血流低下により起こる可逆的な機能障害である。
心筋細胞・腎臓尿細管上皮・小脳プルキンエ細胞では壊死に陥りやすく注意を要する。
- d ショックは cardiogenic・hypovolemic・septic に主に分類される。septic shock にはグラム陽性桿菌の産生するエンドトキシンが主な原因として挙げられる。

(8) 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。

(9) 結核について

- a 結核菌は、喀痰中の好酸菌を Ziehl-Neelsen 染色、または小川培地で培養することで同定され、最近では PCR 法も利用される。
- b 粟粒結核とは、結核菌が血管内に侵入し血行性に散布され、さまざまな臓器や組織に多数の小さい粟粒大の結核結節を形成した状態のことである。
- c 肺結核症は乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫がみられ、類上皮細胞の間に Langhans 型巨細胞が出現する。この菌は Ziehl-Neelsen 染色で青く染まる。
- d. 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。

(10) 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

(1 1) 血小板について

- a 抗血小板薬が作用する血小板刺激ポジティブフィードバック機構には、cyclooxygenase と thromboxane synthetase がある。
- b 血小板の 3 大顆粒とは、 α 顆粒、濃染顆粒、リボソームのことである。
- c Bernard Soulier 症候群は膜糖蛋白 GPIb-IX 複合体の遺伝的異常による疾患で、血小板の血管への粘着が阻止される。
- d 血小板は骨髓中のトロンボポエチンにより成熟した巨核球の胞体が分裂して血中に放出されることによって生成される細胞で、出血した血管の内皮下コラーゲンに直接、または von Willebrand 因子を介して粘着する。

(1 2) 悪性リンパ腫について

- a リンパ球系腫瘍の総称で、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫に大別され、後者はさらに T 細胞リンパ腫、B 細胞リンパ腫、NK 細胞リンパ腫に分けられる。
- b 精巣部の腫脹をきたす疾患では胚細胞腫瘍に次いで多く、50 代以降に好発する。
- c 甲状腺に原発する悪性リンパ腫のほとんどは B 細胞性リンパ腫で、節外辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT 型リンパ腫) とびまん性大細胞型リンパ腫に大別される。
- d Burkitt lymphoma は胚中心の明調域に存在する B 細胞に由来する。これは、t (14;18) (q24;q32) の染色体転座によって生じた切断が誤って 8 番染色体の c-myc 遺伝子と head-to-head (5'-5') 結合したためと考えられる。

(1 3) 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。

(1 4) 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。

(15) 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。

(16) 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、Ⅱa、Ⅱb、Ⅱc、Ⅲ型に分けられるが、早期胃癌でもっとも多いのはⅡc(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。

(17) 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 ともよばれ、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。

(18) 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。

(19) 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。

(20) 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。

(21) 神経疾患について

- a. 脳ヘルニアとは、腫瘍などで脳容積が増加して脳の一部が裂孔から脱出してより圧の低い方へ移動したものである。生じた部により帯状回ヘルニア、鉤ヘルニア、小脳扁桃ヘルニアなどに分類される。
- b. Parkinson disease では、黒質ドーパミンニューロンなどに Lewy 小体が出現する。この疾患の4大症候とは、企图振戦、無動、筋固縮、姿勢反射障害である。
- c. Alzheimer disease では、大脳皮質に老人斑、神経原線維変化がみられ、前者はβアミロイド、後者にはリン酸化タウ蛋白が含まれる。
- d. prion disease は prion と呼ばれる脳のタンパク質がその正常な高次構造 (PrP^c) から異常なもの (PrP^{sc}) に変換された結果起こる疾患である。

(22) 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。

(23) 神経変性疾患について ~~(b,cが正しい)~~

- a. ハンチントン病では尾状核の肥大・側脳室の縮小がみられる。
- b. 筋萎縮性側索硬化症では、脊髓前角と脳幹運動性神経核の大型運動神経細胞が変性し、脱落する。
- c. アルツハイマー痴呆では、大脳皮質の神経細胞の萎縮と脱落があり、アミロイドを中心とする老人斑と呼ばれる構造物が出現する。
- d. 多発性硬化症では、灰白質を中心に膠様に変色した脱髄斑がみられる。

(24) 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。
- 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。

(25) 皮膚について

- a. Allergic contact dermatitis は、表皮に海綿状浮腫があり、遅延型アレルギー反応が関与し、接触部位に一致して湿疹病変がみられる。
- b. 皮膚病理診断の 3 要素とは、診断に最小限必要な所見 (Common denominator)、特定の疾患を示唆する特徴的所見 (Clue)、共通する所見を持つ疾患の区別 (Differential diagnosis) である。
- c. Pilomatricoma は小児の顔面、頭部に好発する毛球部の毛母基、毛幹への分化を示す良性腫瘍で、かつては calcifying epithelioma と呼ばれていたものである。
- d. 皮膚病理診断はもともと「絵あわせ診断」により行われていたが、病理所見と臨床診断が一致しない場合が多いため、Ackerman は「パターン分類とアルゴリズム解析」により実践的かつ論理的な診断法を提唱した。

<<The end of exam>>



