

問1. 造血幹細胞移植の移植後合併症は種々あるが, A)急性 GVHD, B)慢性 GVHD, C) TMA(Thrombotic microangiopathy), D)感染症, E)肝中心静脈閉塞症の中から2つを選び, 病理形態学的所見も交えて知るところを簡潔に記せ. 鑑別等もあれば記せ.

解答例

A)B) GVHD: Graft-versus-host disease の略. ドナー(非自己)の免疫系がレシピエントの細胞を異物と認識し生じる反応. 臓器移植拒絶反応に比較して障害はより全身的. 急性型と慢性型がある. 両者は発症時期のみでは区別できない.

A) 急性型(14日から30日での発症が多い): 皮疹(紅斑), 下痢(水溶性下痢で始まる), 肝障害(高ビリルビン血症)を特徴とする. 重症度分類(Przepiorka 等1995)の stage では皮膚では病理組織学的変化の強さよりも症状の範囲が重要とのこと).

病理組織学的変化:

* 急性 GVHD 皮膚所見: grade に分けない記載もおおい.

grade I: 表皮真皮境界部のリンパ球浸潤, 表皮基底細胞の空胞状変化.

grade II: 表皮細胞の好酸性壊死(しばしアポトーシスあり)とこれを囲むリンパ球浸潤, 表皮細胞の海綿状態, 表皮内リンパ球浸潤.

grade III: 表皮真皮間の裂隙形成.

grade IV: 表皮が真皮から剥離.

* 消化管: 病理形態的には腺頸部主体の上皮のアポトーシス.

* 肝: 小葉間胆管・細胆管が主なターゲットで, 変性やリンパ球浸潤あり. 血管内膜炎を呈する.

* 鑑別: 薬剤性, 移植前処置, 生着症候群, 感染症, TMA. hepatic VOD(肝)

B) 慢性型(中期・晩期との分け方もある. その場合前者は30日から100日頃とし, 後者は100日以後とする. 典型的には3ヶ月以後の発症が多い): 自己免疫性疾患に類似(限局型, 全身型). 皮膚(硬皮症に類似; 乾燥, 萎縮, 硬化, 色素沈着等), 口腔内病変(扁平苔癬様), 肝障害(胆汁うっ滞性), 口腔, 眼の乾燥症候群(シェーグレン症候群に類似), 肺変等.

病理形態像は基本構造の萎縮, 繊維化が主となる. 皮膚では角質増生を伴う表皮肥厚, 表皮突起の延長, 真皮線維化, 付属器の萎縮等が加わる. 消化器では口腔粘膜の扁平苔癬様変化, 分泌腺の炎症性細胞浸潤や萎縮. 消化管では粘膜は萎縮し, アポトーシス細胞が散見され, 粘膜固有層には繊維化が目立つという. 肝臓では慢性胆管障害で, 胆管の数や大きさの減少, 胆汁うっ滞を呈する. 肺では閉塞性細気管支炎(B0)や

器質化，肺炎を伴う閉塞性細気管支炎（B00P）がある。

* 鑑別：薬剤性、感染症、TMA. EBVによるリンパ増殖性疾患

C) TMA (Thrombotic microangiopathy)

BMT-TMA：同種骨髄移植後の血管内皮障害により惹起された微小血管内血栓形成に伴う諸病態の総称。病理形態学的には障害臓器の細動脈の血小板血栓を特徴とする。

原因は移植前処理、免疫抑制剤の関与、急性GVHD、CMV感染症などが考えられている。

重症では高血圧、腎障害、神経精神症状、虚血性腸炎、血管漏出、出血傾向等呈し、予後不良。

D) 免疫不全による日和見感染症：

Tリンパ球の回復 100日程度、Bリンパ球の回復 150日～300日であり、移植後の時期により発症し易い病原微生物が特定されやすく、早期の感染症対策が重要である。

早期感染(phase I) (好中球減少と急性GVHDが危険因子)：30日以内，グラム陰性桿菌・グラム陽性球菌，真菌感染（Candida等），ウイルス（単純ヘルペスウイルス等）

中期感染(phase II) (細胞性・液性免疫障害と急性・慢性GVHDが危険因子)：100日以内（顆粒球系の回復），ウイルス感染（CMVによる間質性肺炎等，VZV，ヘルペスウイルス群，adenovirusによる出血性膀胱炎）。原虫、カリニ、EBV関連リンパ増殖症候群等。

後期感染(phase III) (細胞性・液性免疫障害と慢性GVHDが危険因子)：100日以後，中期と同様。その他有荚膜性細菌（肺炎球菌，influenza菌等）

* 病理形態学的には，生検・剖検検体での特殊染色、免疫組織化学、PCR等による感染起因微生物の同定

E) 肝中心静脈閉塞症 (hepatic veno-occlusive disease)

通常は20日以内に発症。発症機序は不明であるが、前処置との関連が示唆されている。臨床的には進行性黄疸、肝腫大、急激な腹水を呈する。

病理学的には肝内細静脈の閉塞、その周囲の類洞内皮や肝細胞の障害・壊死（zone 3，centri-lobular area）を呈する。後に繊維化を呈する。その結果門脈圧亢進症を呈する。

* 鑑別疾患：急性GVHD，感染症、心不全、白血病再発等

問2. 原発性硬化性胆管炎に関連した以下の問いに答えよ.

- a) 原発性硬化性胆管炎(PSC)の患者に合併しやすい病変として潰瘍性大腸炎(UC)があげられる. 潰瘍性大腸炎(UC)の活動期の病理学的特徴(肉眼像・組織像)を大腸クローン病との比較で図示し文章でも簡潔に説明せよ(図示はそれぞれの腸管壁の断面の組織像だけでよく,また描写的な図である必要はない).
- b) 原発性硬化性胆管炎(PSC)は肝内にも広範な胆道系に病変を見ることが多い. PSCにおける門脈域の病理組織学的特徴を原発性胆汁性肝硬変(PBC)との比較で簡潔に述べよ. 病期について言及するか, そうでない場合は終末期以前の像について書くこと.

a)に対する解答

図は省略 (参照:ロビンス病理学第7版 p849-851)。

肉眼的特徴:

クローン病は病変が非連続性(skip lesion)で全域に見られるのに対し, UCは直腸に始まりそこから連続性に広がり左結腸優位に生じる。

組織学的特徴:

クローン病では病変が全層性に見られるのに対し, UCの病変の主座は粘膜と粘膜下層にある。クローン病では, 裂溝性潰瘍, 縦走潰瘍, さらに肉芽腫性病変を特徴とする。UCでは, リンパ球, 形質細胞主体の炎症細胞に好中球が混在し, この好中球が大腸粘膜の腺上皮内に浸潤したり(cryptitisという), 腺管内腔に浸潤, 集簇して陰窩膿瘍(crypt abscess)を形成する。炎症が高度になるにつれて腺管密度が低下する。

b)に対する解答

PBC: 肝組織像では中等大の小葉間胆管などに慢性非化膿性破壊性胆管炎(CNSDC)あるいは胆管消失を認める。組織学的病気分類はScheuer分類が広く利用されており, I期:CNSDCなど炎症が門脈域に限局。II期:炎症が門脈域周辺に拡がり偽胆管増生が出現。III期:実質域に線維性隔壁が出現。IV期:肝硬変期。

PSC: 胆管周囲にリンパ球浸潤を伴う同心円状の線維化("onion-skin" lesion)が見られ, 胆管上皮自体には障害像が乏しい。

問3. 以下の4つの続発性腎病変のうち、2つについて、原病との関係、特徴的な組織所見が分かるよう、臨床像、病理学的所見について述べよ。どの腎病変を選択したか記すこと。必要に応じて、光顕・蛍光・電顕レベルでの説明を要する。

- a. ループス腎炎
- b. 糖尿病性腎症
- c. 紫斑病性腎炎
- d. 強皮症腎

a. ループス腎炎

SLEに腎障害を伴ったもの。

腎障害の程度は多様。組織学的にもほとんど変化のないものから高度のものまで多様。WHOの分類ではI型からVI型までに分類されている。MPGN type 2, dense deposit disease以外のすべての原発性糸球体疾患の像を呈する。電顕、蛍光抗体法でもそれぞれの原発性糸球体疾患の像を呈する。

変化の強いものでは糸球体糸球壁にwire-loop lesionと呼ばれるエオジンで濃染される肥厚がみられる。電顕的には内皮下への沈着物。またヘマトキシリン体はループス腎炎に特有な所見。蛍光抗体法ではほとんどすべての例でdepositが糸球体および血管壁にみられる。免疫グロブリン、補体の成分は様々だが、C1qの沈着はループス腎炎の特徴。

成因としては、SLEにおける免疫系の異常が関与していると考えられる他、血栓形成や荷電した抗体が糸球体に結合するなど諸説ある。

b. 糖尿病性腎症

IDDMの25-50%、NIDDMの15-25%に腎障害を呈する。全体の25%以上が終末腎となる。血糖コントロール不良は糖尿病性腎症のリスクを高めると考えられている。IDDMでは発症後15-20年で腎障害を呈する。NIDDMは発症時期がはっきりしないこともあり、5-10年という数字もある。（「日本腎臓学会のガイドライン」に示された糖尿病性腎症の病期(第1期～第5期)の説明は少しなら加えてもよい)

糖尿病による微小血管障害が原因の一つと考えられている。

光顕所見では程度の軽いものではメサンギウムの肥厚がみられ、やや進行するとびまん性のメサンギウム肥厚となる。これをびまん性病変(diffuse lesion)という。約1/4の症例ではメサンギウムの肥厚が分葉状になり、結節性病変(nodular lesion)と呼ばれる。これは糖尿病性腎炎に特徴的。硝子様病変あるいは滲出性病変と呼ばれる変化もよくみられ、輸出入動脈、糸球体毛細血管などにみられる。輸出入動脈にみられたものはhyaline arteriosclerosis、糸球体毛細血管腔内にみられたものはfibrin capと呼ばれる。

電顕は光顕所見の確認程度。蛍光抗体法ではあまり沈着はみられない。

c. 紫斑病性腎炎

紫斑病は主に小児の疾患で男児の方が多い。広く分布する血管炎で特徴づけられる。下肢や臀部に紫斑がみられ、吐血、下血、関節痛などを1/4から1/2の症例で示す。

この紫斑病の半数に腎障害がみられる。Henoch-Schoenlein purpura nephritisとも呼ばれる。肉眼的あるいは顕微鏡的血尿、蛋白尿などがみられ、ネフローゼ症状をしめすものもある。

病理組織所見ではIgA nephropathyと同様の組織像を呈する症例が多く、蛍光抗体法でもIgA, C3の沈着をメサンギウムに認める。電顕ではメサンギウム基質にdense depositがみられる。

紫斑病性腎炎とIgA腎症の相同については議論が残っている。

d. 強皮症腎

進行性全身性硬化症は皮膚の硬化が主症状で、食道、肺、胃、腸、関節など、全身所臓器を侵す。殆どはレイノー現象から始まる。女性に多い。微小血管障害、免疫異常、コラーゲン異常などの説がある。

60-70%の症例で腎障害がある。PSS発症後数年で蛋白尿、高血圧などがあらわれ、次第に腎障害が進行する。多くの場合、ステロイド、免疫抑制剤は無効。

病理組織では、徐々に進行する症例では、病変は弓状動脈、小葉間動脈に局限しており、内膜のムコイド肥厚がみられる。進行の早い症例では輸入動脈のフィブリノイド変性が加わり、糸球体にも変化がみられることもある。基本的には血管変化による乏血性変化を呈する。

電顕は光顕所見の確認程度。蛍光抗体法ではあまり沈着はみられない。

問4. 以下の設問に答えよ.

- 1) 内視鏡的胃粘膜切除によって切除された材料を病理学的検査するために, 切除材料をどのように処理するのが適切か, 記せ.
- 2) 肺癌を例にとり, 術中迅速診断が必要な場合とその目的を列挙せよ.
- 3) 臨床医学における剖検の意義について述べよ.

1) 内視鏡的胃粘膜切除の取り扱い

過度の収縮を避け, 粘膜断端の観察を容易にするため, 粘膜筋板下の結合織を外科用の小さいハサミで細かく切断した後, 粘膜を軽く伸展しながら, 多数の虫ピンでゴム板あるいは発泡スチロールの板に張り付ける. 固定後は, 実態顕微鏡写真を撮影する. 約 2mm 幅で一定方向に割を入れ, すべてを標本にする.

2) 肺癌における術中迅速診断.

1. 病変の診断: 診断が術前についていない場合に確認ために行われる. 「腫瘍か非腫瘍か」, 腫瘍とすれば, 良・悪性, さらに肺原発か他臓器からの転移か, など.
2. リンパ節転移の有無の確認: 郭清リンパ節の範囲を決定.
3. 切除断端への癌浸潤の有無の確認: 切除範囲の決定.
4. 術前診断で気づかれなかった腫瘍性病変の性状の診断: 胸膜播種の確認など.

3) 臨床医学における病理解剖の意義について述べよ.

不幸にして患者さんが亡くなった場合, その疾患の原因や経過の全てが正確に把握されているとは限らない. 例えば, 極めて急性の経過をとったため症状の観察や検査が不十分な例, 症状は目立っているが特定の疾患として診断できない例, また, 異常な症状と経過を示した例などがある. 病理解剖を行うことによって, 死亡の原因となった疾患の探求や治療効果の判定などが可能となる. 病理解剖の結果は, 臨床病理検討会(Clinicopathological conference: CPC)などの機会に臨床の担当医と討議され, 症例の全経過を振り返り, 反省の材料となったり, 新たな病態の発見の契機となる.