**09.器官系別試験対策２**

**血液・造血系Ⅱ**

はじめに

もはや恒例化した（？）過去問を担当先生毎に再編集する作業を、春休み中に行いました。新しい過去問の保管場所「スカイ・ドライブ」も整理が完了しましたので、年度毎の問題が必要な場合はそちらをダウンロードして頂くことになります。

本書では08,07年度に出題された全問題と、06〜01年度に出題された問題の中から08、07年度にも担当している先生の出題問題を掲載しました。

00年度は東原先生の出題が有りませんので、掲載を見送りました。

本書の特徴

担当の先生毎に現存する過去問を整理し直しています。

また、複製問題であるため、完全に複製されている問題から問題として成立していないものまで様々でしたので、「完全複製問題」と「部分複製問題」に分類し、部分複製問題の内問題として成立していないものは僭越ながら著者が推測し（メモが存在するものはそれを参考に）復元しています。

**血液・造血系は東原先生が全問題を作成する為、担当先生範囲毎ではなく、出題年度毎の掲載となります。**

**（08年度出題）**

1. **次の写真における赤血球の異常形態所見について述べよ。**

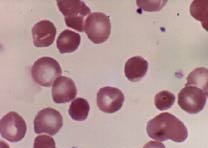
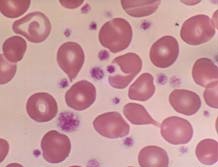
**図１****図２**

図１：球状赤血球

　　　赤血球が球状（通常は中央に凹みあり）を呈する為、赤血球の大小

　　　不同として見られる。（遺伝性球状赤血球症）

図２：涙滴赤血球（骨髄線維症）

**図１の治療でしばしば脾臓を摘出することがあるが、以下の脾臓に関する問に答えよ。**

1. **正常脾臓の平均重量（　　　）ｇ**

80g〜120g

1. **脾摘後に見られる赤血球の異常細胞を答えよ。**

Howell-Jolly小体

赤芽球の核の遺残で、通常、脾臓で処理される。

末梢血に出現すると、脾臓に何らかの障害があることが考えられる。

1. **巨脾を呈する疾患を３つ挙げよ。**

* 慢性骨髄増殖性疾患
* 慢性骨髄性白血病（CML）
* 特発性骨髄線維症（MF）
* 真性多血症（PV）
* 本態性血小板血症（ET）
* 特発性門脈圧亢進症
* マラリア

1. **脾摘患者では肺炎球菌ワクチンを接種することが多いがその理由を述べよ。**

脾臓は肺炎球菌、髄膜炎菌等の莢膜を持った細菌に対して有効な以下の防御機能を保持している。

* 脾臓の類洞（洞様毛細血管）に存在する細胞による細菌の食作用
* IgM型オプソニン抗体の産生

従って、脾摘患者には特に肺炎球菌・髄膜炎菌・インフルエンザ菌感染症に罹患すると増悪する恐れがある為、予め脾摘が予想される患者には、脾摘前にワクチンを接種し、肺炎球菌に対する特異的な免疫能を高めておく必要がある。

1. **巨脾患者はわずかな量の食事をしただけで満腹感を訴えることが多いが、その理由について考察せよ。**

巨脾は血液疾患では慢性骨髄性白血病、特発性骨髄線維症、真性多血症等、慢性骨髄増殖性疾患に見られる症状の１つである。

脾臓は左上腹部の胃裏側に存在する。

各種血球の増加（白血球、赤血球、血小板）や髄外造血（脾臓造血を含む）により脾機能亢進（異常増加した血球の処理、代謝速度亢進により寿命が短くなった血球の処理等）が生じ、脾臓は腫大化する。

この腫大化した脾臓（巨脾）が胃を圧迫することで、満腹感、腹部膨満感が生じる。

**Point!**

**脾臓の機能**

* 血液、血球成分の貯蔵
* 老化した赤血球・血小板の破壊・処理
* 血液中の抗原や蛋白の捕捉・処理
* 免疫反応

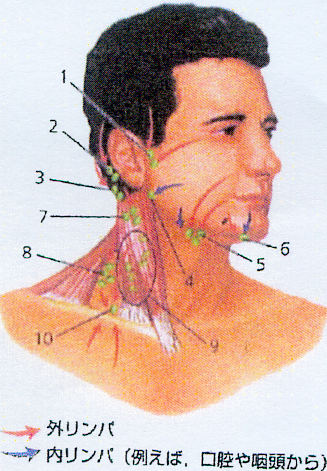
**脾腫の判定**

CT 1 cmスライスで11 slice以上を脾腫ありと判定する。

**慢性骨髄増殖性疾患と血球の関係**

* 慢性骨髄性白血病→白血球の増加
* 真性多血症→赤血球の増加
* 本態性血小板血症→血小板の増加
* 特発性骨髄線維症→髄外造血

1. **左図1、5、9、10のリンパ節の名称を答えよ。（東原先生範囲）**



**図１（　　　）**

**図５（　　　）**

**図９（　　　）**

**図10（　　　）**

**解答**

**１）**耳介前リンパ節（耳の前方）

**２）**耳介後リンパ節（乳様突起の表面）

**３）**後頭リンパ節（頭蓋底の後側）

**４）**扁桃リンパ節（下顎角）

**５）**顎下リンパ節

**６）**おとがい下リンパ節（下顎骨の先端）

**７）**浅顎リンパ節（胸鎖乳突筋の表面）

**８）**後頸リンパ節（僧帽筋の前端に沿う）

**９）**深頸リンパ節鎖（胸鎖乳突筋の深部、触診不可）

**10）**鎖骨上リンパ節（鎖骨と胸鎖乳突筋によって作られる角にある凹み）

1. **左図のフローサイトメトリー所見を示す疾患を選べ。（米山先生範囲）**

**左図掲載無し（CD20陽性、CD3陰性）**

**び慢性大細胞型B細胞性リンパ腫**

**濾胞性リンパ腫**

**マントル細胞リンパ腫**

**末梢T細胞リンパ腫**

**成人T細胞リンパ腫**

CD20陽性：B細胞

CD3陽性：T細胞

B細胞腫瘍：

・び慢性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）（悪性度：aggressiv（高度悪性））

・マントル細胞リンパ腫（MCL）（悪性度：aggressiv（高度悪性））

・濾胞性リンパ腫（FL）（悪性度：indolent（低度悪性））

・MALTリンパ腫（悪性度：indolent（低度悪性））

T細胞腫瘍：

・成人T細胞リンパ腫（ATLL）（悪性度：aggressiv（高度悪性））

・末梢T細胞リンパ腫（PTCL）（悪性度：aggressiv（高度悪性））

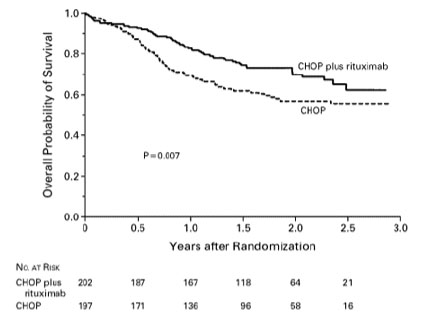
**解答**

び慢性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）

マントル細胞リンパ腫（MCL）

濾胞性リンパ腫（FL）

1. **左図は悪性リンパ腫におけるR-CHOP療法とCHOP療法の生存曲線を示したものである。化学療法を行うに先立ち、患者に生存曲線dataを基に、１）予後について、及び２）化学療法に伴う合併症についてどの様に説明すべきか、まとめなさい。（角田先生範囲）**

****

1. **予後について**

CHOP療法にリツキシマブを併用するR-CHOP療法の方が、CHOP療法より良好な治療成績を挙げている。。

悪性リンパ腫の予後因子と治療

* Aggressive lymphoma（中悪性度リンパ腫）

悪性度：中等度

進行度：月単位

ex. DLBCL（び慢性大細胞型B細胞リンパ腫）

国際予後因子（IPI）：ALPSE（アルプスと覚える）

* Age：≧61歳
* 血清LDH：＞正常値（検査法によって異なる）
* Perforomance Status（PS）：Grade2〜4
* Stage：Ⅲ,Ⅳ
* Extranodal（節外病変）：≧2

Low risk（低危険群）：予後因子数０、１

Low-Intermediate risk（低中危険群）：予後因子数２

High-Intermediate risk（高中危険群）：予後因子数３

High risk（高危険群）：４、５

* 60歳以下ではPLSのみで判定する。

この場合L：０、LI：１、HI：２、H：３となる。

治療法：R-CHOP

R：リツキシマブ

C：シクロフォスファミド

　　副作用→出血性膀胱炎、二次性白血病

H：ドキソルビシン

　　副作用→心毒性

O：ビンクリスチン

　　副作用→末梢神経障害（麻痺性イレウス、便秘）

　　　　　　＊腹部自律神経障害による

　　　　　　内分泌異常（SIADH）

P：プレドニゾロン

　 副作用→高血糖、肥満、易感染症

* Follicular lymphoma（濾胞性リンパ腫）

悪性度：低い

進行度：年単位

ex.CL（慢性リンパ性白血病）、FL（濾胞性リンパ腫）

国際予後因子（FLIPI）：

* Nodes（リンパ節病変）＞4
* 血清LDH：＞正常値（検査法によって異なる）
* Age：≧60歳
* Stage：Ⅲ,Ⅳ
* Hb：＜12 g/dl

Good（低危険群）：予後因子数０、１

Intermediate（中危険群）：予後因子２

Poor（高危険群）：≧３

治療法：R-CHOP（治療せず経過観察という選択も可能）

* advanced Hodgkin lymphoma（進行期ホジキンリンパ腫）

ex.ホジキンリンパ腫

国際予後因子（IPS）：

* Lymphocytes（リンパ球）減少：＜600 /μl又は白血球数の8％未満
* Age：≧45歳
* WBC（白血球数）≧15000 /μl
* CS（臨床病気）：Ⅳ
* ALB（血清アルブミン）：＜4.0 g/dl
* Sex：男性
* Hb：＜10.5 g/dl

上記７つが予後不良因子であり、幾つ該当するかである程度予後を予測出来る。

治療法：ABVD

A：ドキソルビシン

　　副作用→心毒性

B：ブレオマイシン

　　副作用→間質性肺炎

V：ビンブラスチン

　　副作用→末梢神経障害

D：ダカルバジン

1. **化学療法（CHOP療法）の合併症について**

C：シクロフォスファミド

　　副作用→出血性膀胱炎、二次性白血病

H：ドキソルビシン

　　副作用→心毒性

O：ビンクリスチン

　　副作用→末梢神経障害（麻痺性イレウス、便秘）

　　　　　　＊腹部自律神経障害による

　　　　　　内分泌異常（SIADH）

P：プレドニゾロン

　　副作用→高血糖、肥満、易感染症

他に腫瘍崩壊症候群や、化学療法による好中球減少により生じる

　 易感染性を来す。

**Point!**

**成人T細胞白血病リンパ腫（ATLL（別称：成人T細胞白血病（ATL））**

概要：

・HTLV-Ⅰ（レトロウイルス）の垂直感染（母乳）から長期潜伏期間を経て発症

　する。（発症率：5％以下）

・CD4陽性リンパ球（感染細胞）の単クローン増殖

・臨床病型：急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型

・臨床症状：皮膚病変、リンパ節腫大、肝脾腫、発熱、全身倦怠、高Ca血症等

・検査所見：末梢血花弁様細胞（Flower cell）、ATL抗体価、

　　　　　　HTLV-Ⅰの単クローン性取り込みを証明（サザン）

・ATLLの予後因子：age＞40歳、PS、総病変数、Ca、LDH

・合併症：細胞性免疫低下による日和見感染、高Ca血症

・発症は西日本特に九州出身者（他に北海道等）に多い（HTLV-Ⅰキャリア分布

　と一致）

・予後不良（悪性リンパ腫の中で最も予後が悪い）

治療方針：

・化学療法：CHOP、LSG15

・造血幹細胞移植：

　適応：allo-HSCT（骨髄破壊的同種造血幹細胞移植療法）

　　　　allo-NST（骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植療法）

　不適応：自己末梢血幹細胞移植（移植後の再発や感染症の合併を好発）

・分子標的療法：NF-κB抑制剤等

1. **以下の薬剤の治療効果について作用機序と適応疾患に触れながら述べよ。（東原先生範囲）**
2. **ベサノイド（all trans retinoic acid）**

名前：トレチノイン；ビタミンA誘導体レチノイド（ATRA）

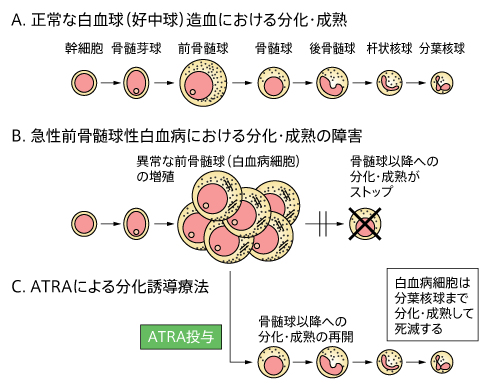
　　　（商品名：ベサノイド）

適応疾患：APL（急性前骨髄球性白血病）

治療効果：

APLは染色体相互転座（t(15;17)）により形成されたPML-RAR-αキメラ遺伝子が、第17番染色体上のレチノイン酸受容体（RAR-α）遺伝子と第15染色体上のPML遺伝子双方が持つ、好中球系細胞を前骨髄球から分葉好中球へ分化させる分化誘導作用をブロックし、ALP細胞が前骨髄球以降に分化することを阻止している。

ベサノイドはキメラ遺伝子の抑制機構を崩し、前骨髄球からの正常分化誘導の促進とアポトーシスの誘導を行う作用がある。

****

副作用：レチノイド症候群

ATRA投与中に発熱、呼吸困難、PaCO2低下、胸部X-Pスリガラス様陰影を伴う呼吸促拍症候群の出現が生じる。

多くは白血球増加時に発症し、ステロイド有効性を示す。

**Point!**

**その他の急性前骨髄性白血病（APL）治療薬**

三酸化ヒ素（商品名：トリセノックス）

適応疾患：再発・難治性急性前骨髄球性白血病

治療効果：

PML蛋白に結合しPML-RARαを分解して、APL細胞を分化させる。

副作用：QT延長

1. **グリベック（イマチニブ）**

名前：イマチニブ（商品名：グリベック）

適応疾患：CML（慢性骨髄性白血病）

　　　　　GIST（KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍）

治療効果：

CMLは9番染色体と22番染色体の相互転座により生じたBCR-ABL遺伝子により細胞増殖、形質転換、アポトーシス抑制に関わる様々な細胞内シグナル伝達を活性化し、腫瘍化する。

グリベック（イマチニブ）はBCR-ABLタンパク質のチロシンキナーゼのATP結合部位に競合的に結合しブロックすることで、基質のリン酸化に続くシグナル伝達を阻害する。こうして細胞増殖の抑制、アポトーシスの誘導が起こり、CML細胞が選択的に傷害されることで抗腫瘍効果を発揮する。

また、イマチニブはBCR-ABLチロシンキナーゼの他にc-kitチロシンキナーゼやPDGF（血小板由来増殖因子）レセプターの自己リン酸化も阻害する為、GISTにも効果を示す。

**Point!**

**CML（慢性骨髄性白血病）の機序**

　　　　CMLは多能性造血幹細胞の腫瘍化により、主に顆粒球が不可逆的に無

　　　　制限に増加する疾患であり、フィラデルフィア（Ph）染色体と呼ばれ

　　　　る疾患特異的な遺伝子異常を認める。Ph染色体は9番染色体と22番染

　　　　色体の相互転座t(9;22)(q34;q11)で生じる異常染色体である。この転座に

　　　　より、9番染色体上のABL遺伝子と22番染色体上のBCR遺伝子の融

　　　　合（キメラ）遺伝子（BCR-ABL遺伝子）が、短くなった22番染色体

　　　　上に形成される。この融合遺伝子から産生される転写産物や翻訳タン

　　　　パク質は、質的にABL遺伝子のものとは異なる。

　　　　ABL遺伝子にチロシンキナーゼ活性はほとんど認められないが、

　　　　BCR-ABLキメラ遺伝子はBCRのもつ重合能力により４量体を形成し、

　　　　分子間で相互にリン酸化するので、BCR-ABLチロシンキナーゼは常に

　　　　活性化された状態になる。

* チロシンキナーゼ：タンパク質のチロシン残基を特異的にリン酸化する

　　　　　　　　　酵素で、細胞内標的蛋白へのシグナル伝達に関与す

　　　　　　　　　る。

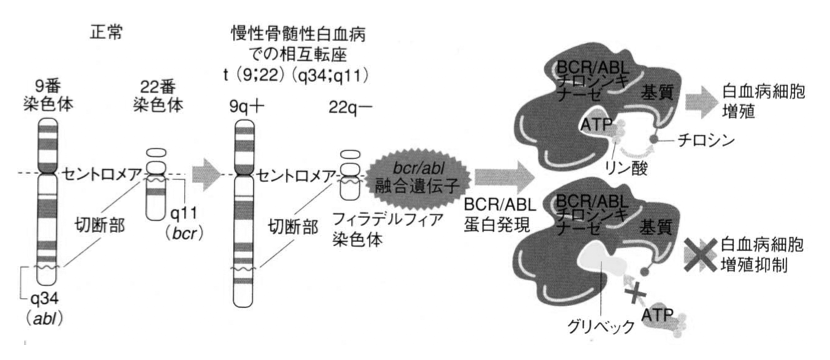
　　　　BCR-ABLチロシンキナーゼは、細胞内基質や自己をリン酸化し、細胞

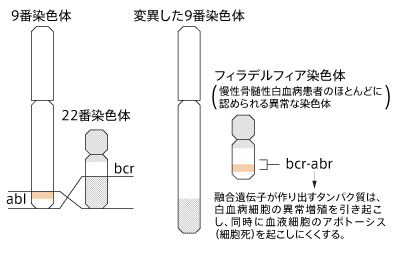
　　　　増殖、形質転換、アポトーシス抑制に関わる様々な細胞内シグナル伝

　　　　達を活性化する。

　　　　CMLはこの様な機序で腫瘍化し、BCR-ABLチロシンキナーゼ活性は

　　　　その発症に大きく関与している。



****

1. **マイロターグ（抗がん性抗生物質結合抗CD33モノクローナル抗体；ゲムツズマブ）**

名前：ゲムツズマブ（商品名：マイロターグ）

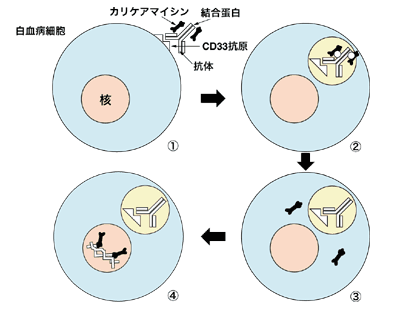
適応疾患：CD33陽性の再発性/難治性AML（急性骨髄性白血病）

治療効果：

CD33に対する抗体1分子あたり抗がん剤（カリケアマイシン）2分子を結合させた薬剤である。

白血病細胞表面に発現するCD33にマイロターグは結合し、2〜4時間で抗体は抗がん剤と共に細胞内に取り込まれる。抗がん剤は細胞内で抗体から外れ、核に移行し、核酸合成阻害することで抗腫瘍効果を発揮する。（ミサイル療法）

また、副作用として骨髄抑制以外に静脈閉塞性肝疾患（SOS）がある。

****

**おまけPoint!**

**リツキサン（リツキシマブ）**

名前：リツキシマブ（商品名：リツキサン）

適応疾患：B細胞性リンパ腫

治療効果：

リツキシマブ（商品名＝リツキサン）はCD20が発現している全てのB細胞リンパ腫に有効な抗体療法の治療薬で、キメラ型抗CD20抗体である。

B細胞リンパ腫では腫瘍細胞にCD20が発現しており（CD20陽性が〜95％）、抗CD20抗体はCD20と結合し、補体依存的又は抗体依存的に腫瘍細胞を傷害、アポトーシスへの誘導、もしくは直接的に細胞増殖抑制を行う。

1. **同種幹細胞におけるGVHD（Graft Versus Host Disease）とGVL（Graft Versus Leukemia）効果について述べよ。（栂野先生範囲）**

GVHD（移植片対宿主病）：

同種移植を受けた場合生じる合併症で、移植片に含まれるドナーリンパ球が宿主を異物と認識し、攻撃する免疫反応のこと。

急性GVHDでは皮膚、消化管、肝臓が標的になることが殆どであり、それぞれ、皮疹、消化器症状（粘膜が剥がれ、下痢が悪化する）、肝機能障害を生じる。

慢性期GVHDでは、皮疹、眼症状、肝機能障害、口腔粘膜・消化管障害、呼吸機能低下（→気管支炎）、関節症状といった膠原病様症状を来す。

GVL（Graft-versus-leukemia Effect：移植片対白血病）効果：

症例により、リンパ腫の場合は「移植片対リンパ腫効果」、多発性骨髄腫の場合は「移植片対骨髄腫効果」、その他のがんの場合は「移植片対腫瘍効果」と呼ぶ為、一括してGraft-versus-tumor Effect （GVT効果）とも言う。

同種移植でのみ認められる、移植後に白血病等の再発が抑えられる抗がん効果のことである。

ドナーリンパ球が宿主を異物と認識し、攻撃する移植片対宿主病（GVHD）の際にがん細胞も同時に攻撃し、この攻撃によってがん細胞は縮小・消滅に至ると考えられおり、同種造血幹細胞移植によってがんが治癒する為の重要な現象である。

つまり、GVHDとGVTはもろ刃の剣の様であり、GVHDを押さえ込み過ぎても免疫療法的効果であるGVTを打ち消してしまう為、管理が非常に難しいといえる。

**Point!**

**GVHD（移植片対宿主病）の機序**

強力な移植前治療（全身放射線照射や大量化学療法）により、腸管粘膜に傷害が引き起こされ、腸内細菌由来のリポ多糖類（LPS）等が体内に侵入する。また同時に、移植前治療によって、他の組織から種々の物質（炎症性サイトカイン）が放出される。

これらが、移植片に含まれるドナーＴ細胞や、宿主由来の抗原提示細胞（樹状細胞）を強く刺激し、樹状細胞が宿主のアロ抗原（ドナーが保持していない抗原；マイナー抗原）をドナー由来のＴ細胞に提示することで、Ｔ細胞の活性化が生じる。

活性化したヘルパーＴ細胞から、IL2やIFNγといったサイトカインが放出され、細胞傷害性Ｔ細胞やマクロファージに変異が生じ、皮膚、消化管、肝臓の３臓器を主に傷害する。これら一連の流れを同種免疫反応と呼び、アロ抗原に特異的な反応である。

また、特徴的な免疫反応に付随して生まれた種々のサイトカインの中には、TNF-αに代表されるそれ自体が臓器を傷害する力を持ったものがあり、それらによる組織障害は抗原非特異的に生じる。この様に、宿主体内で起こる急性移植片対宿主病（急性GVHD）は複雑なメカニズムにより発症する。

**急性GVHDの症状**

移植後100日以内（通常14〜40日）に頻発する。

・皮疹

・消化器症状

・肝機能障害

**慢性GVHDの症状**

移植後100日以降に生じる。

・皮疹

・眼症状

・肝機能障害

・口腔粘膜、消化管障害

・呼吸機能低下（気管支炎）

・関節症状

1. **次の特異的な病型染色体に対応する病名を答えよ。（壇原先生範囲）**
2. **t(8;21)(q22;q22)**

AML(M2)（急性骨髄性白血病（分化型））

1. **t(15;17)(q22;q34)**

AML (M3)（急性前骨髄球性白血病）

1. **Inv(16)(p13;q22)**

AML (M4Eo)（急性骨髄単球性白血病（亜型））

1. **t(8;14)(q24;q32)**

バ－キットリンパ腫

1. **del(5q)**

MDS（骨髄異形成症候群）

1. **t(11;14)q(13;32)**

マントル細胞リンパ腫

1. **t(14;18)q(32;21)**

濾胞性リンパ腫

1. **次の疾患に関する予後因子、検査項目について重要なものを下記一覧表の中から選びなさい。**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **網赤血球** | **顆粒球数** | **アルブミン** | **免疫グロブリン** | **PT** |
| **PS** | **Hb値** | **血小板数** | **SIL-2r** | **aPTT** |
| **血清K** | **血清Ca** | **AST** | **ALT** | **LDH** |
| **クレアチン** | **総蛋白** | **CRP** | **出血時間** | **血清EPO値** |

1. **再生不良性貧血の重症度診断項目：（　　　）（　　　）（　　　）**

血小板数、網赤血球、顆粒球数

＊顆粒球数：好中球・好酸球・好塩基球数を示すが、重症度診断項目

　　　　　　に利用されるものは好中球である。

1. **非ホジキンリンパ腫のaggressiv lymhomaの予後規定因子：（　　　）（　　　）**

LDH、PS

1. **多発性骨髄腫の臨床病期分類項目：（　　　）（　　　）（　　　）**

血清Ca、Hb、免疫グロブリン

1. **DIC（播種性血管内凝固症候群）の診断項目：（　　　）（　　　）**

血小板数、PT

1. **関係のあるCDの番号を書きなさい。**
2. **自己末梢血幹細胞採取時に幹細胞として認識される抗原：**

**CD（　　　）**

CD34

1. **IL-2受容体：CD（　　　）**

CD25

1. **ホジキン細胞に発現し、非ホジキン細胞に発現しない抗原：**

**CD（　　　）**

CD30

1. **以下の問に答えなさい。**
2. **特発性血小板減少性紫斑病（慢性型）の治療戦略を述べなさい。（東原先生範囲）**
3. 血小板減少（10万/μl以下）が見られた場合、偽性血小板減少症、二次性血小板減少症等の除外診断を行う。
4. 出血症状の判定

* 陰性及び紫斑のみの場合→ピロリ菌検査・除菌を行う
* 紫斑とその他の出血→血小板数の測定

　　　　　　　　　　血小板数5万/μl以下→ピロリ菌検査・除菌

　　　　　　　　　　血小板数5万/μl以上→再度除外診断

　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　経過観察

1. ピロリ菌検査・除菌（有効）→経過観察

ピロリ菌検査・除菌（陰性・無効）：

血小板数3万/μl以上→経過観察

血小板数2〜3万/μl→経過観察orスタンダード治療

血小板数2万/μl以下or出血症状あり→スタンダード治療

＊スタンダード治療：ステロイド療法、脾摘、免疫抑制剤

・ステロイド療法

方法：プレドニゾロン（1 mg/kg）を開始し、4〜6週持続した後、

　　　減量（5 mg/1週間）。

副作用：長期投与による副作用・合併症として、白内障、骨粗鬆

　　　　症、感染症、消化管出血、糖尿病、精神神経症状、満月

　　　　様顔貌が挙げられる。

・脾摘

方法：術前に99mTc-シンチグラム又はCTにより副脾の有無を確認

　　し（ITP全体の15〜20％にみられる）手術時に同時に摘出す

る。手術不適の場合は、部分的脾動脈塞栓術や脾臓放射線照

　　射が効果的な場合がある。

術前：血小板数が5万/μl以下の場合、術前にγ-グロブリン大量

　　　療法を行い、血小板数を上昇させておく。

　　　術前２週間前までに、肺炎球菌ワクチン（欧米では肺炎球

　　　菌ワクチン、インフルエンザ菌ワクチン、髄膜炎球菌ワク

　　　チン）の接種を行う。

副作用：脾摘後、敗血症や髄膜炎等の重篤な感染症に罹患し易く

　　　　なる。

・免疫抑制剤

方法：ステロイド減量と共に血小板が減少する場合、脾摘が出来

　　　ない場合、アザチオプリン或いはシクロフォスファミドを

　　　毎日1〜2 mg/kg経口を併用する。少なくとも４週間継続す

　　　る。

副作用：二次性発癌（急性白血病、MDS等）、間質性肺炎、易感

　　　　染性（アザチオプリンによる）、不妊（シクロフォスファ

　　　　ミドによる）がある。

1. スタンダード治療無効→サルベージ療法

＊サルベージ療法：Vinca alkaloid、ダナゾール療法、DDS、

　　　　　　　　　抗Rh(D)血清等

方法：難治性ITPの場合に試みられるが効果の多くは一過性のも

　　　のである。

**Point!**

**特発性血小板減少性紫斑病（ITP）**

抗血小板自己抗体や免疫複合体が血小板に結合した結果、網内系細胞や組織マクロファージにより貧食、破壊されて血小板減少を生じ、出血傾向を来す疾患である。

**急性ITPの治療**

急性ITPは６ヶ月以内に90％以上は自然軽快する為、治療は発症２週間以内の高度血小板減少による出血症状への対応、臓器出血の予防に主眼が置かれる。

* ステロイド療法（慢性ITPに準じる）
* ステロイド・パルス療法
* γ-グロブリン大量療法

1. **発作性夜間血色素尿症（PNH）の病態と診断について述べなさい。**

**（宮崎先生範囲）**

病態：

PNH赤血球では、GPIの生合成を支配するX染色体上のPIG-A遺伝子に後天的変異が生じた結果、GPIアンカー型膜蛋白（CD55,CD59 etc）の欠如が生じている。

つまり、PNHはPIG-A遺伝子に後天的変異を持った骨髄幹細胞が、クローン性に拡大した結果生じる、補体による血管内溶血を主徴（表面蛋白の欠失により補体に対し脆弱になる）とする造血幹細胞疾患である。（全系統の異常）

再生不良性貧血を代表とする造血不全疾患としばしば合併・相互移行する。また、特徴的な合併症として血栓症（静脈血栓症）が挙げられる。

診断：

* 一般的な検査
* 血球減少
* 血管内溶血：

ID-Bil↑：間接ビリルビン値の上昇（肝臓での処理が出来なくなる）

LDH↑：乳酸脱水素酵素の上昇

Hapt↓

ヘモグロビン尿：朝一番の尿がコーラ色を呈す。

ヘモジデリン尿：尿細管でHb→ヘモジデリンに変異する。

　　　　　　　（全体の1/3くらいの患者に発現）

* NAP score↓：好中球アルカリフォスファターゼ染色（NAP）が弱

　　　　　　染色を呈す。

* PNHに特異的な検査
* Ham test：溶血試験（酸を加え溶血度10％以上でPNHと診断）
* Sucrose hemolysis test：砂糖水試験
* 蛍光抗体法（FACS法）でCD59,CD55の減少を認める。
* フローサイトメトリー：異常クローンの存在

**Point!**

**PIG-A遺伝子の後天的変異と表面蛋白質**

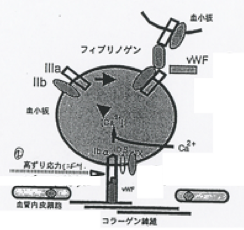
PIG-A遺伝子の後天的変異により、PNH血球細胞に脂質の側鎖が結合出来ず、結果、本来脂質の側鎖に結合する筈の表面蛋白質が欠失した状態になる。

**PNHの治療**

* 対症療法：輸血（洗浄赤血球、濃厚赤血球（MAP）（←通常こちら））
* ステロイド
* その他：ATG、シクロスポリン、G-CSF等
* 骨髄幹細胞移植：自己、同種、一卵性双生児
* 遺伝子治療：PIG-A geneを標的（余り成功していない）
* 血栓症治療薬：ヘパリン、ウロキナーゼ

1. **血小板無力症とフォンビレブランド病では、幼少時から出血傾向が見られる理由を述べなさい。下図を参考にして説明しなさい。**

**（東原先生範囲）**

****

* 血小板無力症

CD41に起因した、先天的な GPⅡb/Ⅲa複合体の量的あるいは質的異常の為、血小板の凝集反応が障害され、出血傾向に陥る。

正常な血小板がADPやトロンビンなどによって活性化されるとGPIIb/IIIa複合体は構造変化を起こし、血小板のフィブリノゲンとの結合部位を露出させるので、血小板同士がフィブリノゲンによって架橋され互いに凝集する。

血小板無力症ではGPIIb/IIIa複合体の量的あるいは質的異常の為、コラーゲンに対する血小板凝集能が低下し、結果、出血傾向に陥るのである。

* フォンビレブランド病

vWFの量的あるいは質的欠陥に起因し、血小板粘着機能及び凝固内因系が共に障害され、出血傾向に陥る。

vWFは血管内皮細胞で産生され、血漿に分泌される。その機能は一次止血（血小板膜上の糖タンパク GPIb と露出した血管内皮のコラーゲンとの双方に結合し、血小板を血管内皮へと粘着させる）において血小板の粘着と担うと共に、Ⅷ因子と結合して内因凝固系を活性化（Ⅷ因子と結合し、これを活性化することで凝固内因系を作動）する作用も併せ持つ。

つまり、vWFが欠損するとⅧ因子が遊離型となって分解されるので、血小板による一次止血機構ならびに凝固内因系が障害され出血傾向に陥る。

**Point!**

**止血機構**

１：血管壁が損傷すると、血管内皮細胞下組織のコラーゲンが露出し、コラー

　　ゲンに、血漿中のvon Willebrand因子（vWF：フォンビレブランド因子）

　　が結合する。（vWFは血小板結合部位、コラーゲン結合部位、フィブリノ

　　ゲン結合部位を持つ）

この様に、血液中の凝固因子が血管内皮細胞下組織のコラーゲンに接触すると、内因系血液凝固が開始される。

このvWFに、血小板が血小板膜糖蛋白のGPIb受容体（GPIb-V-IX）或いはGPIIb/IIIa受容体のα鎖を介して繋がれ、血小板は血管内皮細胞下組織（コラーゲン線維）に粘着し停滞する一次凝集を形成する。

２：粘着した血小板は、刺激伝達機構が働き活性化する。

　　活性化された血小板ではCa2+流入や貯蔵Ca2+の放出が起こり、細胞内Ca2+濃

　　度が上昇する。その結果、脱顆粒が起こり、ADPやセロトニン、そしてホ

　　スホリパーゼA2活性化によりTXA2が細胞外に放出される。

　　こうして、最初に活性化された血小板周囲の血小板も、二次的に活性化さ

　　れ、二次的に活性化された血小板表面に、血小板膜糖蛋白のGPIIb/IIIa受容

　　体が発現する。

３：血小板のGPIIb/IIIa受容体どうしを血漿中のvon Willebrand因子（vWF）

　　やフィブリノゲンが繋ぎ、血小板が凝集する。

４：血流のずり応力により、vWF（やフィブリノゲン）により繋がれた血小板

　　は引っ張られて刺激され、GPIIb/IIIa受容体を介するvWFとの結合を盛ん

　　に行うことで、血小板の凝集は亢進する。

こうして血小板凝集により形成された血栓を一次血栓（白色血栓）と呼ぶ。

一次血栓は不安定で剥がれ易い。

５：血小板凝集で形成される血小板血栓は不安定なので、一次血栓上で血液凝

　　固因子が活性化されフィブリン線維を形成し、フィブリン線維の網が、一

　　次血栓を覆うことで血栓を強化し、二次血栓（フィブリン血栓）を形成す

　　る。二次血栓（フィブリン血栓）は、強固で剥がれ難く、血管壁の損傷が

　　修復されるまで再出血を防ぐ。

**予想問題１**

**以下の問に答えなさい。**

1. **トロンビンの失活のメカニズムを説明しなさい。**

トロンビン失活にはアンチトロンビンⅢ（ATⅢ）が関わるものと、トロンボモジュリン（TM）が関わるものの２種類がある。

アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）：

ATⅢは肝臓で産生される物質である。トロンビンとモル比1:1で結合し複合体を形成することでトロンビンを失活させる。この失活は血管内皮細胞に存在するグリコサミノグリカン（ヘパラン硫酸）と複合体を形成して発現する為、ヘパリンを投与することで不活化作用の速度を速めることが出来る。

トロンビンは第Ⅺ,Ⅶ,Ⅴ因子をポジティブフィードバックにより活性化するので、トロンビンを失活させることは、凝固カスケードを停止させることになる。

トロンボモジュリン（TM）：

血管内皮細胞表面のTMは血管内凝固で生じたトロンビンと結合し、トロンビンの凝固活性を直接阻害する。

また、形成されたトロンビン-TM複合体はプロテインC（PC）を活性化し、活性化プロテインC（APC）にする。APCは活性化第Ⅴ因子（Ⅴa因子）と活性化第Ⅷ因子（Ⅷa因子）を不活性化させることで凝固反応抑制を行う。

1. **t-PAによる血栓溶解のメカニズムを説明しなさい。**

t-PA（組織プラスミノゲンアクチベーター）は血管内皮細胞で産生され、循環血液中に分泌される。プラスミノゲンを活性化しプラスミンにすることで、プラスミンによるフィブリン分解（フィブリン→フィブリン分解産物；FDP）を誘導し、結果血栓を溶解する線溶系制御物質として作用している。

1. **PC,PSによる凝固抑制を説明しなさい。**

PCは肝臓で産生され、合成にはビタミンKが必要である。

PCは、血管内で生成したトロンビンが血管内皮細胞上のTMに結合した複合体のトロンビンにより血管内皮細胞表面において分解を受け、活性化される。活性化PC（APC）は補因子であるPSと結合し、血小板や血管内皮細胞上で、Ⅴa因子、Ⅷa因子を不活性化し（Ⅴa、Ⅷa→Ⅴi、Ⅷi）、血液凝固反応を遅滞させる。

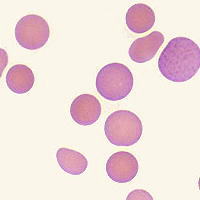
APCレジスタンスでは、Ⅴa因子、Ⅷa因子を不活性化することが出来ず、凝固系が亢進（活性化）状態のままになっている。

**（08年度（再）出題）**

1. **以下の問に答えなさい。**
2. **遺伝性球状赤血球症、多発性骨髄腫、骨髄線維症の赤血球を図示し、特徴を説明せよ。（宮崎先生範囲、）**

* 遺伝性球状赤血球症：球状赤血球を呈す。

　　正常赤血球　　　　　球状赤血球

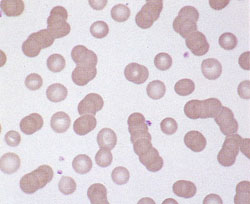
**　**

　　　　＊正常赤血球は中心部が凹んでいるが、球状赤血球は球状（大小不同

　　　　　として認識）を呈する。

* 多発性骨髄腫：赤血球連銭形成を呈す。

赤血球連銭形成



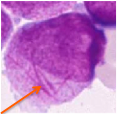
* 骨髄線維症：涙滴赤血球を呈す。

　涙滴赤血球



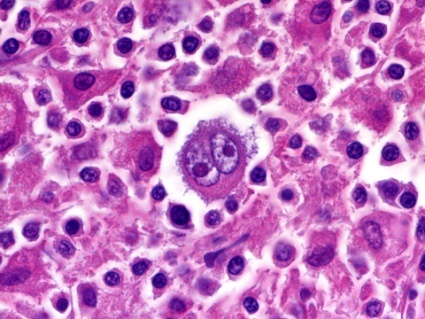
1. **アウエル小体、Reed-Sternberg細胞を図示せよ。**

* アウエル小体が見られる骨髄芽球

****

* Reed-Sternberg細胞

好酸性の大型核小体を持つ多核巨細胞で、核が左右対称形（mirror image）である。



1. **以下の問に答えなさい。**
2. **ITP治療におけるピロリ菌除菌の位置づけと、脾摘が有効な理由を述べよ。（東原先生範囲）**

* ピロリ菌除菌の位置づけ

ヘリコバクター・ピロリ陽性例では、標準的な除菌療法を行うことにより、半数近くの症例で血小板数の増加がみられる。その為、ヘリコバクター・ピロリ陽性例では副腎皮質ステロイド療法の前に除菌療法を試みる。

* 脾摘が有効な理由

血小板膜蛋白に対する自己抗体の発現により、主に脾臓における血小板（血小板（Plt）＋IgG）の破壊が亢進し、血小板減少を来すことから、脾摘により血小板数の増加を図る。

1. **血小板無力症の病態と治療を述べよ。（東原先生範囲）**

病態：

先天的な GPⅡb/Ⅲa複合体の量的あるいは質的異常の為、血小板の凝集反応が障害され、出血傾向に陥る。

正常な血小板がADPやトロンビンなどによって活性化されるとGPIIb/IIIa複合体は構造変化を起こし、血小板のフィブリノゲンとの結合部位を露出させるので、血小板同士がフィブリノゲンによって架橋され互いに凝集する。

血小板無力症ではGPIIb/IIIa複合体の量的あるいは質的異常の為、コラーゲンに対する血小板凝集能が低下し、結果、出血傾向に陥るのである。

治療：

血小板輸血を行う以外の治療法無し。

1. **多発性骨髄腫の治療を述べよ。**

２期・３期の合併症又は進行性を示すもののみ治療対象。

* 化学療法（多剤併用療法）

MP療法：寛解を目指す第一選択治療

* メルファラン
* プレドニゾロン

CP療法：寛解を目指す第一選択治療

* シクロフォスファミド
* プレドニゾロン

MP療法・CP療法により薬剤耐性が獲得された場合、以下の２治療法を選択。

VAD療法： 生存年数３〜４年

* ビンクリスチン
* アドリアマイシン（別名：ドキソルビシン）
* デキサメタゾン
* 自家造血幹細胞移植（適合者のみ）：生存年数４〜５年
* 支持療法

高Ca血症、骨痛：

* ビスホスホネート
* ループ利尿薬＋生食輸液
* 鎮痛薬
* 放射線照射

＊高Ca血症を助長する為、サイアザイド利尿薬は禁忌。

貧血：

* EPO投与
* 輸血

過粘調度症候群：

* 血漿交換療法

1. **血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）に関して、ADAMTSU-13の働き、TTPの病因、破砕赤血球が見られる原因を述べよ。**

**（東原先生範囲）**

* ADAMTSU-13の働き

ADAMTS-13(a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13)は、止血因子である血漿von Willebrand 因子(vWF)の特異的切断酵素(vWF-cleaving protease, vWF-CP)の別名である。

vWFはその殆どが血管内皮細胞で産生され血中に放出されるが、産生直後のvWFは超巨大分子構造を持ちunusually large vWF multimer （UL-vWFM）と呼ばれている。UL-vWFMは高い生物学的活性があるため、微小血管などで生じる高ずり応力によって過剰な血小板凝集を起こし、血栓にて血管を閉塞する。

ADAMTS13はその遺伝子が染色体9q34にあり、肝星細胞（旧　伊東細胞）で主に産生され血中に放出される。この酵素は1427アミノ酸残基からなる１本鎖糖蛋白で、分子内マルチドメイン構造を持つ。

ADAMTS-13は、Tドメインを介して血管内皮細胞膜蛋白CD36に結合し細胞表面に固相化され、一方では、Cys/Spドメインを介して基質UL-vWFMを捕捉しMPドメインで基質サブユニットのTyr1605-Met1606結合を適切に切断することで、vWFを止血因子として働くことが可能な状態にする。

* TTPの病因

TTPでは、ADAMTS-13遺伝子異常（先天性TTP（別名：　Upshaw-Schulman）又は同酵素に対するIgGあるいはIgM型の中和ないし非中和自己抗体の発生（後天性TTP）によりADAMTS-13活性が喪失し、切断されないUL-vWFM（産生直後の高分子構造vWF）が細小動脈などの高ずり応力が生じる部位で血小板凝集を起こし病的血小板血栓の原因となる。

* 破砕赤血球が見られる原因

赤血球が血栓により狭くなった血管（微小血管）を通過する際に、機械的障害を受け切断・断片化され破砕赤血球となり、末梢血へ出現する。

**Point!**

**血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）**

症状：最小動脈・毛細血管の血小板血栓が引き金となり、臓器の微小

　　　循環障害を来す。

・血小板減少

・微小血管障害性溶血性貧血

・精神神経障害

・腎障害（軽度）

・発熱

病理所見：全身臓器の小動脈、細動脈、毛細血管にエオジン好性の血

　　　　　栓と内皮下沈着物。（血栓は、血小板と少量のフィブリン）

TTP治療の基本戦略：

* UL-vWFMを切断するメタプロテアーゼ（ADAMTS-13）が遺伝的に欠損している症例（ADAMTS-13遺伝子異常：USS）

→FFP（新鮮凍結血漿）の輸注により、酵素ADAMTS-13を補充。

* メタプロテアーゼ（ADAMTS-13）に対する自己抗体産生症例

→IgG及び巨大vWFマルチマーの除去を目的とした血漿交換療法

　免疫抑制剤の投与（ステロイド、リツキシマブ等）

禁忌：血小板投与

1. **発作性夜間血色素尿症の病態と診断について述べよ。**

＊08年度本試験問題10（２）と同問題。

1. **輸血（赤血球輸血、血小板輸血）について知ることを述べよ。**

**（角田先生範囲）**

○赤血球輸血（赤血球輸血はA,B,O式を合わせる）

目的：高度の貧血時や循環血液量不足により末梢循環不全に陥っている時

　　　に赤血球輸血を行い、末梢への酸素運搬能を改善する目的。

赤血球製剤の種類：

・濃厚赤血球

成分：採取した血液から血漿及び白血球層の大部分を除去した後、保存用

　　　添加液（MAP液）を添加。

有効期間：採血後21日

適応：通常の貧血

・洗浄赤血球

成分：採血した血液から血漿の大部分を除去した後、生理食塩水で洗浄し

　　　たもの。

有効期間：製造後24時間

適応：血漿蛋白が原因で起こる輸血副作用時

・合成血（BET）

成分：O型の赤血球にAB型の血漿を添加

有効期間：製造後24時間

適応：ABO不適合、新生児溶血性疾患、血液型不明時等

非適応症例（薬剤治療が可能な症例）：

・腎性貧血（→エリスロポエチン投与）

・Vit B12欠乏性貧血（→Vit B12投与）

・自己免疫性溶血性貧血（→ステロイド）

・鉄欠乏性貧血（→鉄剤投与）

副作用：

・溶血性副作用

・抗HLA抗体の産生

　混入した白血球により産生→現在は全ての製剤が白血球を除去している。

・鉄の沈着

　輸血によるFeの過剰→ヘモジデローシス、ヘモクロマトーシスを生じる。

・肺水腫

　急速な輸血→心原性肺水腫を生じる。

○血小板輸血（血小板輸血はHLAの型を合わせる）

目的：血小板の量的、質的異常による出血の予防と治療。

血小板製剤の種類：

・血小板濃厚液（PC）

１単位で2×1010個以上の血小板を含有

・HLA適合血小板

HLA抗原の登録された献血者から供給。

適応：抗HLA抗体（子供が母親の胎内に居る間に、父親由来のHLAに対

　　　し抗体を作る）を保有し、血小板輸血不応状態になった患者に対し

　　　有効。

相対的禁忌：

・TTP/HUS（血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症症候群）

・ヘパリン起因性血小板減少症

血小板輸血不応状態：

・抗HLA抗体

・抗HPA抗体

・脾腫

・DIC

・重症感染症、発熱

副作用：

・非溶血性発熱反応

　混入した白血球により産生された、発熱性サイトカインにより発症。

・アレルギー・アナフィラキシー反応

　原因不詳。（血漿中のサイトカインが原因か？）

・細菌感染

　血小板採取時の細菌感染による。

**他３題は、08年度問題5,7,8と同問題である。**

**＊再試験前に東原先生が用意してくださった、プリントの内容。**

**１．疾患に特異的な血球の形態を総復習する。**

**講義スライドにでてきたものを中心に。**

**２．血栓止血分野（東原の講義内容）**

**病態や治療でホットな話題を話した疾患を総復習する。**

**３．血液悪性腫瘍の治療で治療効果をあげている抗がん剤を総復習する。**

**特に、その薬の作用機序を理解する必要がある。**

**また、どのような疾患に有効なのかも含む。**

1. **主要な血液疾患の診断と治療のポイントは理解する必要がある。**

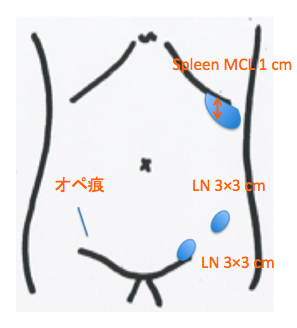
**総復習しておく**

1. **本試を解答出来るようにしておく。（本試問題が配付）**

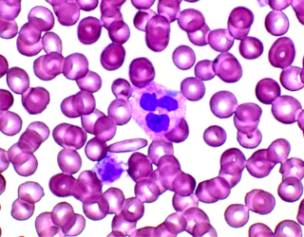
**（07年度出題）**

1. **次の小問に答えなさい。**
2. **次の身体所見を下図に記載しなさい。**

**「脾臓は左季肋部に1 cm触知。左鼠径部に3×3 cm大のリンパ節を２個触知。虫垂炎の手術痕を認める。」**

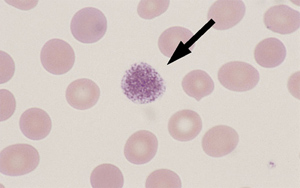
****

1. **以下は、ある患者の末梢血像である。血球①、②の名称及び異常所見を説明し、考えられる疾患名を１つ挙げなさい。**

****

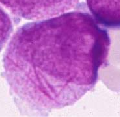
**左：血球①　　　　　　　　右：血球②**

**血球①の拡大図**

****

* 血球①：血小板（巨大血小板）
* 血球②：白血球（細胞質内封入体：写真右上細胞質内の青染色部分）
* 疾患名：巨大血小板異常症

1. **ファゴット細胞を図示しなさい。**

****

ファゴット細胞は、束状のアウエル小体を含む。

1. **NAP（好中球アルカリフォスファターゼ）スコアはどの様に計算するかを説明しなさい。また、低値となる疾患を３つ挙げなさい。**

NAPスコア：

末梢血の成熟好中球のアルカリフォスファターゼ（ALP）活性の程度を末梢血液標本のALP染色による陽性顆粒の密度から判定量に測定し、スコアとして表したもの。

計算方法は、好中球アルカリフォスファターゼ染色を行い、好中球100個の染色性スコアの合計を求める。

染色性のスコアは0〜5の6段階に分類する。

（最高：500、正常：200〜300）

低値となる疾患：

* 慢性骨髄性白血病（CML）：NAP合成の不全
* 骨髄異形成症候群（MDS）：NAP合成の不全
* 発作性夜間血色素尿症（PNH）：変異遺伝子（変異PIG-A遺伝子）

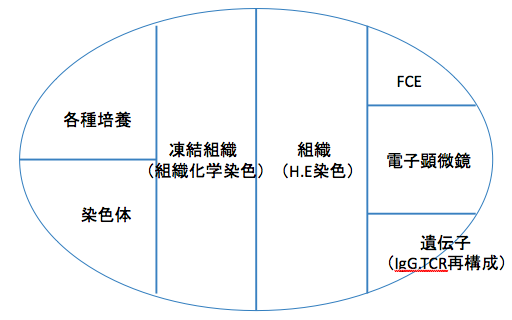
　　　　　　　　　　　　　　　による、GIP結合蛋白（NAPもこ

　　　　　　　　　　　　　　　の中の１つ）の欠乏〜欠如

1. **リンパ節生検で得た検体をどの様な検査に使用し、どの様な情報が得ることが出来るのか説明しなさい。**

半分はホルマリン固定を行い、H.E染色や免疫染色し病理組織学検査を行う。

残りの半分は３〜４個に分割し、染色体や遺伝子の検査、電子顕微鏡、FCMによる表面抗体検査等に用いる。

****

1. **以下の小問に答えなさい。**
2. **遺伝子工学的に作成されたサイトカインの一部は、臨床応用されている。以下のサイトカインが有効であり、保険適応に成っている疾患、あるいは処置名を挙げなさい。血液疾患以外でもよい。**

**・エリスロポエチン（EPO）：（　　）（　　）**

腎性出血、自己血貯留

**・インターフェロンα2b：（　　）（　　）CMLを除く**

多発性骨髄腫、肝炎

**・G-CSF：（　　）（　　）（　　）**

周期性好中球減少症、発作性夜間血色素尿症（PNH）、

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群

1. **下図は、血小板造血のスキームである。小問に答えなさい。**

**幹細胞→巨核球系前駆細胞→未熟巨核球→成熟巨核球**

**IL-3 ←（　　　A　　　）→**

1. **巨核球分化に重要なサイトカイン（　A　）の名称を答えなさい。**

トロンボポエチン（TPO）

**Point!**

**分化に重要なサイトカイン**

好中球→G-CSF

赤芽球→エリスロポエチン

1. **該当するCDの番号を数字で答えなさい。**

* **多能性幹細胞に発現している膜蛋白で、末梢血幹細胞採取の指標にするのはCD（　　）。**

CD34

* **成熟巨核球に発現し、血小板無力症で欠損するのはCD（　　）。**

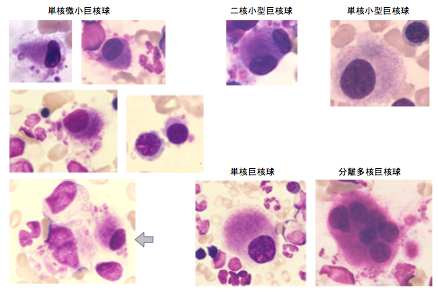
CD41

* **血小板凝集惹起物質ADPを分解させる作用をもち、血管内皮細胞に発現する蛋白はCD（　　）。**

CD39

1. **骨髄異形成症候群（MDS）の患者に見られる異型性をもつ骨髄巨核球とは、どの様な形態のことか、説明しなさい。**

* 微小巨核球（診断特異度が高い）
* 単核巨核球
* 分離多核巨核球



異常巨核球の同定基準

微小巨核球：前骨髄球以下のサイズ（単核又は２核）

小型巨核球：前骨髄球の２倍〜性状巨核球の1/2程度（主に単核）

分離多核巨核球：小型〜正常巨核球（3〜10の分離した円形核）

1. **成熟巨核球が骨髄中に著増する疾患を１つ挙げなさい。**

本態性血小板血症、特発性骨髄線維症

1. **疾患に特異的な染色体異常を答えなさい。**
2. **急性前骨髄球性白血病：（　　）**
3. **急性骨髄性白血病（FAB分類M2）：（　　）**
4. **慢性骨髄性白血病：（　　）**
5. **急性骨髄性白血病（FAB分類M4Eo）：（　　）**

**選択肢：t(8;21)(q22;q22)　t(15;17)(q22;q21)　Inv(16)(p13;q22)**

**t(9;22)(q34;q11)**

**解答：**

**A）**t(15;17)(q22;q21)

**B）**t(8;21)(q22;q22)

**C）**t(9;22)(q34;q11)

**D）**Inv(16)(p13;q22)

1. **血液悪性腫瘍の治療について小問に答えなさい。**
2. **下図は、30歳、男性。慢性骨髄性白血病（慢性期）の治療戦略をフローで表した。**

**CML（慢性期）→メシル酸イマチニブ→効果があれば継続**

1. **（２）**

**（４）　　　　　　　↓効果なし**

**インターフェロン←　　　　　　　→同種骨髄移植**

**and/or　　　　　　　　　　　　　　（３）**

**ハイドロキシウレア**

1. **メシル酸イマチニブ（グリベック）の薬理作用を説明しなさい。**

＊08年度問題５（２）参照。

1. **効果有り、とはどの様な検査結果が得られることか、検査結果と骨髄検査に分けて説明しなさい。**

○血液学的効果（HR）

・血小板数＜450×109/L

・白血球数＜10×109/L

・白血球分画の正常化（幼若顆粒球の消失かつ好塩基球比率＜5％）

・脾腫（触診）の消失

○細胞遺伝学的効果（CR）

骨髄染色体検査（Gバンド分染法）にて、20個の細胞の分裂像を分析し、Ph染色体の消失度を以下の基準に従い評価する。

原則としてFISH法は変異型Ph染色体などを確認する目的での治療前検査以外には不要である。

・Complete CgR（CCgR）：Ph染色体が完全に消失（消失度100 ％）

・Partial CgR（PCgR）：Ph染色体陽性率が1〜35％に減少

　　　　　　　　　　（消失度65〜99％）

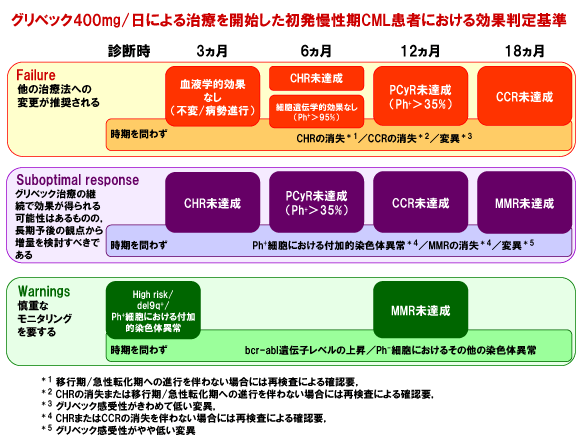
・Minor CgR：Ph染色体陽性率が36〜65％に減少（消失度35〜64％）

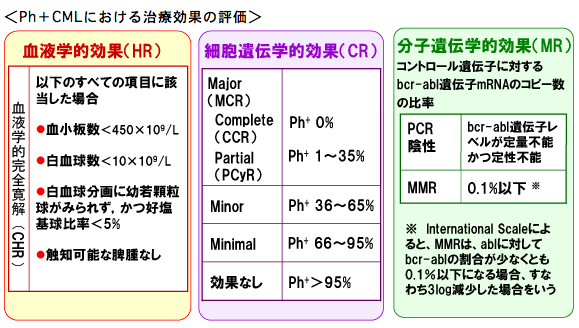
・Minimal CgR：Ph染色体陽性率が66〜95％に減少

　　　　　　　（消失度5〜34％）

・None CgR：Ph染色体陽性率が96～100％に留まる（消失度0〜4％）

**Point!**





1. **HLA完全一致の兄弟から同種骨髄移植を行ったと仮定する。本患者の骨髄幹細胞が、兄弟の骨髄幹細胞に置き換わるまでに、どの様な反応が起こったか説明しなさい。**

骨髄非破壊的移植（ミニ移植）の場合を考える。

従来は、移植された造血細胞が生着する空間（niche）を作る為、骨髄破壊的前処理を行っていた。

現在は、免疫抑制を十分に行い、前処理は骨髄非破壊的あるいは減弱化するミニ移植が増加している。

移植後、宿主とドナー由来の正常造血細胞が混在する混合キメラを生じる。ドナー免疫細胞が、残存する宿主由来の造血細胞と腫瘍細胞を排除し、完全キメラとなり正着する。

1. **インターフェロンの副作用を３つ挙げなさい。**

* インフルエンザ様症状（発熱、全身倦怠感、関節・筋肉痛、頭痛）
* 消化器障害（食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、一過性の下痢）
* 腎機能障害（タンパク尿、低アルブミン血症、BUNやクレアチニンの上昇、腎不全）
* 肝機能障害
* 精神・神経障害（抑鬱、鬱、痙攣、意識障害、知覚障害）
* 発疹、脱毛
* 間質性肺炎（小柴胡湯との併用）
* ショック（タンパク質製剤による、稀）

1. **B細胞性悪性リンパ腫の治療薬として、抗CD20抗体（リツキシマブ）が認可された。スタンダード治療がCHOP療法からR-CHOP療法に移行してきている。**
2. **CHOP療法よりR-CHOP療法の方が、治療成績が良いのは何故か、考察しなさい。**

リツキシマブはB細胞リンパ腫表面に発現するCD20と結合し、補体依存的又は抗体依存的に腫瘍細胞を傷害、アポトーシスへの誘導、もしくは直接的に細胞増殖抑制を行う。

この様に抗体療法という作用機序が全く異なる治療を加えることで、抗がん剤との相乗効果を得ることが出来る。また、リツキシマブは血液毒性が軽微であるという利点もある。

**Point!**

**抗CD20抗体の作用機序**

・CDC：補体結合による古典的経路活性化（→溶解）

　　　　オプソニン作用による貧食

・ADCC：抗体を認識したT細胞やNK細胞による細胞傷害

・アポトーシス誘導

・直接的な細胞増殖抑制

1. **CHOP療法で使用される薬剤で、注意すべき副作用を簡潔にまとめなさい。**

C：シクロフォスファミド

　　副作用→出血性膀胱炎、二次性白血病

H：ドキソルビシン

　　副作用→心毒性

O：ビンクリスチン

　　副作用→末梢神経障害（麻痺性イレウス、便秘）

　　　　　　＊腹部自律神経障害による

　　　　　　内分泌異常（SIADH）

P：プレドニゾロン

　　副作用→高血糖、肥満、易感染症

1. **以下の小問に答えなさい。**
2. **次の組み合わせで正しければ○、間違っていれば×を解答欄に書きなさい。**
3. **遺伝性楕円状赤血球症　—　コレステロール結石**
4. **多発性骨髄腫　—　Hunter舌炎**
5. **第Ⅶ因子欠乏症　—　プロトロンビン時間延長**
6. **血友病A　—　腸腰筋内出血**
7. **成人T細胞性白血病　—　高カリウム血値**
8. **フォンビルブランド病　—　ADP凝集の欠如**
9. **APCレジスタンス　—　深部静脈血栓症**
10. **発作性夜間血色素尿症　—　CD56発現低下**
11. **脾臓摘出　—　Howell-Jolly小体**

**10）特発性血小板減少性紫斑病　—　ADAMTS-13**

**解答**

1. ×　コレステロール結石→ビリルビン結石
2. ×　Hunter舌炎→腰痛、溶骨性変化（骨打ち抜き像；panched out）

　　　　　　　　造血障害（貧血、血小板減少、白血球減少等）

　　　　　　　　高Ca血症、

　　　　　　　　血漿蛋白異常（正常免疫グロブリン産生低下に

　　　　　　　　より細菌感染や敗血症を起こし易くなる）

　＊Hunter舌炎：悪性貧血等に伴う、舌の腫脹と疼痛や灼熱感、

　　　　　　　　潰瘍形成、舌の萎縮。

1. ○　PT時間延長：Vit K欠乏症、第Ⅶ,Ⅹ,Ⅱ,Ⅰ因子欠乏症

　　　　　　　　肝硬変

1. ○
2. ×　高カリウム血症→高カルシウム血症
3. ×　ADP凝集の低下→リストセチソン凝集低下（or欠如）

　　血小板凝集低下は、血小板無力症で見られる。

1. ○　APCレジスタンスは深部静脈血栓症の先天性病因の１つ。
2. ×　CD56→CD55(OAF)、CD59
3. ○

**10）**○

1. **以下の疾患の診断、予後、重症度の分類に必要な項目を一覧表の中から選択して（　　）に記入しなさい。**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **網赤血球数** | **顆粒球数** | **アルブミン** | **免疫グロブリン** | **slL-2r** |
| **PS** | **ヘモグロビン値** | **血小板数** | **PT** | **aPTT** |
| **血清K** | **血清Ca** | **AST** | **ALT** | **LDH** |
| **クレアチニン** | **総蛋白** | **CRP** | **出血時間** | **血清EPO値** |

1. **再生不良性貧血の重症度分類：（　　）（　　）（　　）**

顆粒球数、血小板数、網赤血球数

1. **非ホジキンリンパ腫のaggressive lymhomaの予後：（　　）（　　）**

PS（Performance status）、LDH

1. **多発性骨髄腫の病期分類：（　　）（　　）（　　）**

Hb、免疫グロブリン、血清Ca

1. **DICの診断：（　　）（　　）**

血小板数、PT時間

1. **小問に答えなさい。**
2. **特発性血小板減少性紫斑病（慢性型）の治療戦略を述べなさい。**

* 08年度問題１０（１）と同問題。

1. **DIC（播種性血管内凝固症候群）を合併した急性前骨髄球性白血病（APL）の治療戦略を述べなさい。**

ビタミンA誘導体レチノイド（ATRA）による分化誘導療法。

治療効果：

APLは染色体相互転座（t(15;17)）により形成されたPML-RAR-αキメラ遺伝子が、第17番染色体上のレチノイン酸受容体（RAR-α）遺伝子と第15染色体上のPML遺伝子双方が持つ、好中球系細胞を前骨髄球から分葉好中球へ分化させる分化誘導作用をブロックし、ALP細胞が前骨髄球以降に分化することを阻止している。

ベサノイドはキメラ遺伝子の抑制機構を崩し、前骨髄球からの正常分化誘導を促進とアポトーシスの誘導を行う作用がある。

* ATRAによる治療はDICにも効果を示し、症状を軽快させる。

（寛解率：90％異常）

1. **多発性骨髄腫と成人T細胞リンパ腫の高Ca血症の病態/機序について説明しなさい。**

* 多発性骨髄腫

Bリンパ球の最終分化段階である形質細胞（plasma cell）が腫瘍化し、正常に機能しない単一の免疫グロブリン（M蛋白、抗体）を大量に産生することが特徴である。

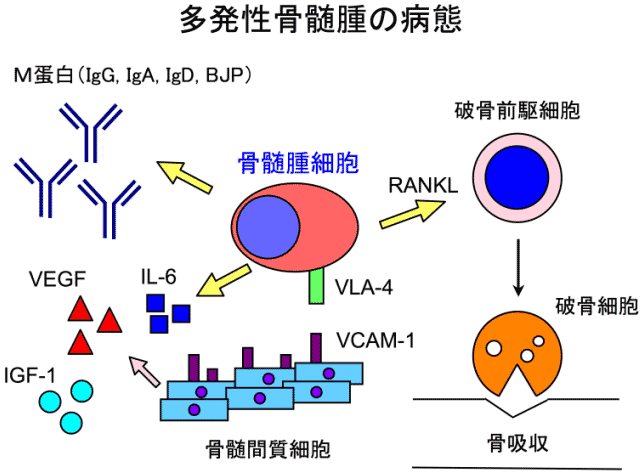
腫瘍化した形質細胞（骨髄腫細胞）は、破骨前駆細胞を活性化する因子（RANKL）を発現し破骨細胞を活性化することにより骨吸収促進状態となり、結果、血中Ca濃度の上昇が生じ、高Ca血症を来す。

また、主要症状として挙げられる腰痛等の有痛性骨病変（溶骨性変化（骨抜き打ち像））も、骨吸収促進による骨融解が原因である。

高Ca血症は、腎障害を起こし易く、重症例の場合意識レベルの低下、悪心、嘔吐を生じる。この腎障害の場合、尿中にベンスジョーンズ蛋白が認められるものが多い。

**Point!**

多発性骨髄腫の病態



・骨髄腫細胞の増殖

　→骨髄での造血（赤血球、白血球、血小板の産生）妨害

・M蛋白（重鎖ではIgG,IgA型を産生するものが多い）の大量産生

　→正常形質細胞で産生される免疫グロブリンの減少

　＊免疫グロブリンの軽鎖のみを産生するベンスジョーンズ蛋白（BJP）型骨髄腫もある。

・VLA-4,VCAM-1等の接着因子を介し他の間質細胞と接着

　→増殖因子であるIL-6,VEGF,IGF-1）の産生

・破骨前駆細胞活性化因子（RANKL）の発現

　→骨吸収の促進

* 成人T細胞リンパ腫（ATL）

CD4陽性リンパ球の単クローン性増殖が認められる。ATL細胞が産生するPTHrP（PTH related protein）により破骨細胞の活性化、腎臓におけるビタミンD活性化による腸管でのCa吸収促進、腎臓でのリン（P）及びHCO3-再吸収抑制により、急速な低リン血症を伴う高Ca血症を来す。

1. **鉄欠乏性貧血と診断された患者について、診断の根拠となる検査所見（血算、生化学・血清、骨髄検査）を列記しなさい。**

血算：MCV↓、MCHC↓

血清・生化学：s-Fe↓、TIBC↑、UIBC↑、フェリチン↓

骨髄：赤芽球過形成・異形成、鉄芽球↓

**（06年度出題）**

1. **次の組み合わせで正しければ○、間違っていれば×を解答欄に書きなさい。**
2. **成人T細胞性白血病（ATL）　—　Pel Ebstein型発熱**
3. **遺伝性球状赤血球症（HS）　—　Ham試験陽性**
4. **APCレジスタンス　—　深部静脈血栓症**
5. **急性前骨髄球性白血病　—　t(15;17)(q22;11)**
6. **Osler病　—　肺動静脈癆**
7. **急性リンパ性白血病　—　minor BCR/ABL**
8. **フォンビレブランド病　—　リストセチン凝集の低下**
9. **ホジキン病　—　Reed-Sternberg細胞**
10. **サラセミア　—　標的赤血球**

**10）播種性血管内凝固（DIC）　—　FDP上昇**

**11）再生不良性貧血　—　血中エリスロポエチン値減少**

**12）急性巨核芽球性白血病　—　CD41陽性**

**13）発作性夜間血色素尿症　—　CD56欠損**

**14）真性多血症　—　リゾチーム高値**

**15）骨髄異形成症候群　—　Pseudo-Pelger anomaly**

**16）第Ⅷ因子インヒビター　—　活性化Ⅶ因子製剤**

**17）G-CSF産生腫瘍　—　好中球増加**

**18）バーキットリンパ腫　—　c-MYC**

**19）血友病A　—　プロトロンビン時間延長**

**20）原発性マクログロブリン血症　—　眼底静脈ソーセージ様怒張**

**解答**

1. ×　成人T細胞性白血病（ATL）→ホジキン病
2. ×　遺伝性球状赤血球症→発作性夜間血色素尿症（PNH）
3. ○　急性前骨髄性白血病（APL（AML-M3））の治療にはATRA（全ト

　　ランス型レチノイン酸；ビタミンA誘導体）の経口投与と化学療

　　法の併用を行う。（PML/RARαのレチノインレセプター（RARα）

　　に高用量レチノイン酸が作用し、骨髄性白血病の幼弱な細胞を芽

　　球レベルから好中球へと分化誘導する）

1. ○
2. ○
3. ×　急性リンパ性白血病→慢性骨髄性白血病
4. ○
5. ○

**10）**○

**11）**×　血中エリスロポエチン値減少→血中エリスロポエチン値増加

**12）**○

**13）**×　CD56欠損→CD55,59欠損

**14）**×　真性多血症→急性骨髄単球性白血病（M4）

**15）**○

**16）**○

**17）**○

**18）**○

**19）**×　PT延長→活性化部位トロンボプラスチン時間延長（APTT延長）

**20）**○

1. **症例問題**

**70歳、女性。貧血の精査の為、紹介受診した。胃切除術の既往はない。**

**主訴：「疲れやすい、動悸、食欲がない、味がしない、舌がピリピリする、歩けない（車椅子で来院）」**

**紹介状の血算データ：**

**Hb：5.8 g/dl　RBC：154 万/μl　Ht：20％　WBC：2400/μl**

**Plt：7.2万/μl**

1. **本患者のMCVを計算しなさい。**

平均赤血球容積（MCV）

＝（ヘマトクリット（Ht）（％）/赤血球数（RBC）（100万/μl））×10

＝（20（％）/1.54（100万/μl））×10

＝129.8≒130（fl）

**Point!**

**貧血の鑑別診断**

1. Hbを測定（男性：＜13 g/dl、女性：＜12 g/dl、妊娠：＜11 g/dl）

→貧血

1. MCV（平均赤血球容積：MCVは赤血球の容積を表す）を計算

→小球性：＜80 fl

　正球性：80≦MCV≦100 fl

　大球性：＞100 fl

1. 各種貧血の鑑別

* 小球性貧血（＜80 fl）

Fe（血清鉄）、TIBC（総鉄結合能）、フェリチンで鑑別。

血清フェリチン低下（≦12 ng/ml）：鉄欠乏性貧血

* 正球性貧血（80≦MCV≦100 fl）

網赤血球（RNAがまだ残存している赤血球）数で鑑別。（赤血球酸性の指標）

網赤血球正常〜低下（≦8万 /μl）：

・Fe↓、TIBC↓、フェリチン↑→慢性疾患に伴う貧血

・腎不全（血清EPO↓）→腎性貧血

・血液像（骨髄穿刺）→骨髄異形成症候群（MDS）

　　　　　　　　　　　再生不良性貧血

　　　　　　　　　　　白血病etc

網赤血球増加（＞8万 /μl）：

・出血のエピソード→急性失血

・ハプトグロビン低下（溶血の指標）→溶血性貧血

* 大球性貧血（＞100 fl）

ビタミンB12、葉酸で鑑別。

Vit B12、葉酸値共に正常〜高値：

・肝疾患あり→肝障害

・肝障害なし（骨髄穿刺）→MDS、白血病、（再生不良性貧血）

Vit B12値低下：

・抗内因子抗体、抗壁細胞抗体（自己免疫疾患）→悪性貧血

・胃切除後→胃切除後のVit B12欠乏

・小腸疾患→吸収不良症候群、blind loop症候群

葉酸値低下：

・食習慣、小腸疾患、薬物服用歴→摂取不足、吸収不良

1. **本患者は汎血球減少症の定義に当てはまる数値を（　　）内に書きなさい。**

**赤血球数400万/μl以下（男性）、350万/μl以下（女性）、白血球数（　1　）/μl以下、血小板数（　2　）万/μl以下を全て満たす。**

**解答**

**１）**4000/μl以上

**２）**10万/μl以下

**Point!**

**汎血球減少症**

赤血球、血小板、白血球の３系統の血球いずれもが減少している状態。

1. **鑑別診断として、骨髄異形成症候群及び巨赤芽球性貧血が挙げられる。**
2. **骨髄異形成症候群について診断と予後因子について説明しなさい。**

診断：

無症状又は慢性の経過（貧血症状、易感染性、出血傾向等）を示し、末梢血検査で大球性貧血や２系統以上の血球減少を認め、骨髄穿刺にて骨髄所見が正〜過形成、種々の血球異形成（微小巨核球等）を呈し、他の血液減少を起こす疾患が認められない場合、骨髄異形成症候群（MDS）と診断する。

予後因子：骨髄での芽球、染色体異常、血球減少

MDSの国際予後予測スコアシステム（IPSS）

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Score | 0 | 0.5 | 1 | 1.5 | 2 |
| 骨髄での芽球（%） | < 5 | 5〜10 |  | 11〜20 | 21〜30 |
| 染色体異常 | 良好群 | 中間群 | 不良群 |  |  |
| 血球減少 | 0/1 | 2/3 |  |  |  |

　　　　　　　染色体

　　　　　　　良好群：正常核型、-Y、del(5q)、del(20q)

　　　　　　　不良群：-7、7ｑ-、3個以上での染色体異常

　　　　　　　中間群：その他

　　　　　　　血球減少　Hb < 10 g/dl、好中球 < 1500 /µl、血小板 < 1 x105/µl

　　　　　　　CMMLで白血球数12000 /µl以上のものは判定より除外

　　　　　　［判定］

　　　　　　　Low：0

　　　　　　　Intermediate-1：0.5〜1.0

　　　　　　　Intermediate-2：1.5〜2.0

　　　　　　　High：≥ 2.5

1. **巨赤芽球性貧血の末梢血及び骨髄で見られる特徴的な血球の異常所見を説明しなさい。**

・巨赤芽球性変化（核が大きく、染色が薄い）

・過分葉好中球（５分葉以上）

1. **本患者では、血清ビタミンB12=32（正常値：220〜900）と低下、葉酸は正常範囲であった。**
2. **ビタミンB12がなぜ低下しているのか、その原因を説明しなさい。**

血算データ

　　　　Hb：5.8 g/dl　RBC：154 万/μl　Ht：20％　WBC：2400/μl

　　　　Plt：7.2万/μl

Hb：5.8 g/dlより貧血傾向、MCV：130 flより大球性貧血である。

汎血球減少（白血球数、血小板数いずれも低値：Vit B12や葉酸の欠乏はDNA合成異常を生じ、結果、無効造血から汎血球減少を来す）、Vit B12低値を示しており、巨赤芽球性貧血の中でもビタミンB12欠乏性貧血を疑う。

主訴に

・味がしない、舌がピリピリする（→Hunter舌炎）

・食欲がない（→胃粘膜萎縮による無胃酸症？）

・歩けず、車椅子で来院（→神経症状？）

とあり、貧血症状、消化器症状、神経症状が見られることから、悪性貧血が最も疑われる。

ビタミンB12低下の理由：

抗内因子抗体や抗壁細胞抗体等の自己抗体による自己免疫機序によって胃粘膜に高度な萎縮が生じる。

結果、内因子の分泌が欠如あるいは低下し、内因子-Vit B12複合体が形成されず、回腸でのVit B12吸収不全が生じ、Vit B12欠乏症に至る

悪性貧血

概念：胃粘膜の萎縮により内因子の分泌が欠如・低下する為、Vit

　　　B12欠乏症となり、巨赤芽球性貧血、亜急性適合性脊髄変

　　　性症、消化器症状を呈す。胃癌の合併が高率に見られる。

病態：自己免疫疾患

・抗内因子や抗壁細胞抗体等の自己抗体が高頻度で見られる

・萎縮した胃粘膜にリンパ球の浸潤

・他の自己免疫疾患（橋本病等）の合併

症状：

・貧血症状

・神経症状：亜急性適合性脊髄変性症、末梢神経症状、精神症状

・消化器症状：Hunter舌炎、食欲不振、心窩部不快感

・その他：軽度の黄疸（無効造血が原因）

　　　　　年齢に不相応な白髪（無効造血が原因）

**Point!**

**正常（成人）末梢血基準値**

○WBC：4000〜9000 /μl

○好中球

・桿状核球：0〜12％

・分葉核球：43〜50％

・好酸球：2〜8％

・好塩基球：0〜1％

・単球：3〜6％

・リンパ球：30〜41％

○RBC：400万〜500万 /μl

○Hb：13〜15 g/dl

　　　（男性：＜13 g/dl、女性：＜12 g/dl、妊婦：＜11 g/dlで貧血）

○ヘマトクリット（Ht）：30〜40％

○血小板（Plt）15万〜35万 /μl

1. **貧血の種類及び神経所見の結果より、「亜急性連合性脊髄変性症」と診断された。典型的な神経所見について説明しなさい。**

神経所見：

・深部感覚障害を伴った失調症状

・痙性対麻痺

・手袋靴下型の表在感覚障害

**Point!**

**亜急性連合性脊髄変性症**

ビタミンB12欠乏症によって起こり、主病変を脊髄側索、後索、末梢神経に持つ。

早期治療を行うと予後は比較的良好、治療が遅れると症状の不可逆性を来し易い。

1. **本患者の口腔内所見の特徴を２つ挙げなさい。**

Hunter舌炎（舌乳頭萎縮、発赤）

1. **急性前骨髄球性白血病について、以下の小問に答えなさい。**
2. **図は、骨髄のFISHの結果である。この結果と本疾患の病態を患者さんに説明しなさい。**

15番染色体のPML（前骨髄球性白血病蛋白質）遺伝子座を緑色に、17番染色体のRARα（レチノイン酸受容体α）遺伝子座を赤色に染色する染色法により、正常（赤色・緑色それぞれ１対）では見られない黄色のシグナルが認められている。

これはt(15;17)相互転座が生じていることを示しており、結果生じるPML/RARα融合遺伝子により顆粒球系の分化異常（分化が前骨髄球で停止）が生じAPLを発症する。

正常な血球の産生が障害される為、末梢血では赤血球、白血球、血小板が減少し、貧血、易感染、出血傾向を来す。

1. **本疾患は、レチノイン酸を使用した治療を行う。何故、レチノイン酸が効果を示すのか説明しなさい**

ATRA（全トランス型レチノイン酸；ビタミンA誘導体）を大量投与することにより、PML/RARα融合遺伝子に残存している転写活性化能を誘導することで、は血病細胞の分化を誘導する。

1. **レチノイン酸使用中に注意しなければならない合併症を１つ挙げ、臨床所見を説明しなさい。**

レチノイド症候群の臨床所見：

APLのATRA治療中に、発熱、呼吸困難、PaCO2低下、胸部X-Pスリガラス様陰影を伴う、呼吸促迫症候群な出現。

ステロイド治療が有効である。

**Point!**

**急性前骨髄球性白血病のメカニズム**

　　　　t(15;17)相互転座を有するAPL細胞では、細胞分化に必要な転写活性化

　　　　因子であるRARαと、がん化の抑制に必要な転写抑制因子であるPML

　　　　が融合することにより、分化とがん抑制という細胞増殖制御の根幹を

　　　　成すお互いの機能が阻害され、さらに、その異常が細胞内の増殖抑制

　　　　機構や抗がん剤治療によるアポトーシス誘導をも阻害している。

　　　　その結果、前骨髄球系細胞が分化して最終的にはアポトーシスを起こ

　　　　すという正常な過程から逸脱して、コントロール不能に増殖し発症に

　　　　至る。

1. **本疾患はDIC（播種性血管内凝固症候群）を合併し易い。**
2. **DICと診断するとき使用される厚生労働省の基準で、判定に必要な検査項目を４項目挙げなさい。**

* 血清FDP（フィブリン分解産物）値↑
* 血小板数（Plt）↓
* 血漿フィブリノゲン濃度↓
* ％PT↓（PT↑）

1. **本疾患が、他の白血病に比べDICを合併し易いのは何故か、説明しなさい。**

APLでは、アウエル小体（アズール顆粒を豊富に含む前骨髄球）が著増する。アウエル小体の顆粒膜に存在する組織因子が血中に流出し、外因性凝固系が亢進（TF-ⅦaによるⅩ→Ⅹa亢進）し、しばしばDICを引き起こす。

1. **DICの病状が強い時は、抗凝固療法を併用する。最近は、未分画ヘパリンよりも、低分子ヘパリンを使用することが多い。その理由を、薬理作用の違いに言及して説明しなさい。**

低分子ヘパリンはⅩaに対する阻害活性が強く、抗トロンビン活性が弱い為APTT延長が見られず、未分画ヘパリン使用時に時々見られる出血の副作用が少ない。以上の理由から、未分画ヘパリンよりも低分子ヘパリン（分子量2000〜9000）を使用する。

1. **DICの時に末梢血塗抹標本に破砕赤血球が見られる。破砕赤血球が見られる他の疾患を４つ挙げなさい。**

・血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）

・溶血性尿毒症症候群（HUS）

・細小血管症性溶血性貧血（MHA）

・血管腫

・癌の骨髄転移

・人工弁置換術後

・サラセミア

・不安定Hb症

・巨赤芽球性貧血

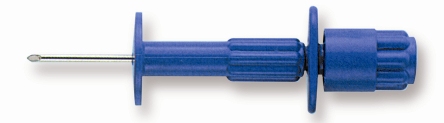
**Point!**

**播種性血管内凝固症候群（DIC）**

何らかの原因により血管内凝固亢進状態が起こり、血管内に播種性に多量のフィブリンが形成される状態で、その結果として、凝固因子消費及び二次線溶が発現し、出血傾向や微小血栓による腎、肺、脳等の多臓器障害が現れる病態。

1. **骨髄検査（穿刺と生検）について小問に答えなさい。**
2. **図（針の長いAと針の短いBの写真）のA針は骨髄生検用、B針は骨髄穿刺用である。A針、B針それぞれの刺す適切な部位をA針は１つ、B針は２つ挙げなさい。**

**図A**

**図B**

A）上前腸骨稜（胸骨中央は禁忌）

B）上前腸骨稜、後腸骨稜、第二肋間胸骨中央

　　＊第二肋間胸骨中央は危険性の問題から現在行われていない。

**Point!**

骨髄穿刺：細胞診に使用

骨髄生検：組織診に使用

1. **骨髄穿刺でdray tapであった。原因を３つ挙げなさい。**

・骨髄低形成

（再生不良性貧血（AA）における脂肪髄（造血幹細胞の減少した骨髄））

・悪性腫瘍の骨髄転移

* 骨髄線維症

（生検像は低形成性骨髄で種々の程度の繊維化と巨核球の増加がある）

・骨髄過形成で細胞の過密から吸引不能

1. **以下の小問に答えなさい。**
2. **正常人の骨髄中の有核細胞数（mm3）はどれくらいか。正しい数値を選びなさい。**

**2,000　20,000　200,000　2,000,000**

**解答：**200,000（10〜25万/mm3）

1. **正常人の骨髄中の巨核球数（mm3）はどれくらいか。一番近い数値を選びなさい。**
   1. **1　10　100　10000**

**解答：**100（50〜150/mm3）

1. **骨髄中の骨髄系細胞（M）と赤芽球系細胞（E）の比をM/Eと呼ぶ。正常人のM/Eは1〜3である。**

* **M/E比＞10となる疾患を２つ挙げなさい。**

慢性骨髄性白血病（CML）、骨髄異形成症候群（MDS）、急性白血病

* **M/E比＜1となる疾患を１つ挙げなさい。**

M6（赤白血病）、巨赤芽球性貧血、真性多血症

1. **再生不良性貧血患者の骨髄生検の所見（ヘマトキシリン・エオジン染色）の特徴を説明しなさい。**

骨髄低形成（骨髄中の造血幹細胞の減少）により、造血幹細胞の減少した骨髄は、脂肪細胞に置換される。（脂肪髄）

1. **幹細胞移植を受けた患者に見られる感染症について説明しなさい。**

* 消化管感染症：ニューキノロン系で予防
* 真菌感染（カンジタ、アスペルギルス）
* ウイルス感染（RSV、インフルエンザ、帯状疱疹、水痘、麻疹）
* サイトメガロウイルス（CMV）感染
* カリニ肺炎
* 敗血症

骨髄占拠性病変の存在と抗癌剤（前処置）による骨髄抑制により、高度易感染を生じる。よって、広域スペクトルの抗生剤投与を行う。

**Point!**

**幹細胞移植による合併症**

* 治療関連毒性（口内炎、皮膚炎、消化管障害（下痢・嘔吐））
* VOD（肝中心静脈閉塞症）
* 感染症
* 間質性肺炎
* GVHD（移植片対宿主病）
* 溶血：TMA（血栓性微小血管障害）

1. **以下の疾患について、治療戦略を簡潔にまとめなさい。**
2. **34歳、男性。慢性骨髄性白血病（慢性期）と診断された。心窩部痛があり、胃内視鏡で胃潰瘍が見つかった。兄弟は居ない。**

慢性期の慢性骨髄性白血病（CML）の治療戦略：

イマチニブ（グリベック）の連日投与が第一選択である。

イマチニブ治療抵抗性或いは不耐用で移植適応のない場合は、インターフェロンα療法を行う。（フィラデルフィア染色体陽性細胞の減少）

CMLの根治を目的とする場合は、造血幹細胞移植を行う。

他治療にハイドロキシウレア（ハイドレア）があるが、これは白血球数のコントロールには有用であるが、細胞遺伝学的効果が得られることはない。

1. **26歳、女性。再生不良性貧血（重症度分類：重症）。24歳の妹、21歳の弟が居る。**

再生不良性貧血（AA）の治療戦略：

重症例、50歳以下では骨髄移植適応。

24歳の妹、21歳の弟双方のHLAを調べ、より近い型の骨髄を移植する。また、移植前にはATG（抗胸腺細胞グロブリン）＋シクロスポリンによる免疫抑制を行うことが多い。

1. **45歳、男性。悪性リンパ腫（び慢性大細胞型Bリンパ腫）、stageⅣ。頭痛があり、脊髄液中にリンパ腫細胞の浸潤が見られた。**

＊07年度問題３（２）参照。

1. **36歳、女性。数年来の血小板減少（Plt＝5万前後）と慢性胃炎がある。諸精査にて特発性血小板減少性紫斑病と診断された。ピロリ菌感染の有無を判定する為、呼気試験を行い結果待ちである。**

特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の治療戦略：

ピロリ菌検査陽性である場合は除菌療法を行う。（除菌療法：アモキシシリン、クラリスロマイシン、プロトンポンプ阻害剤（ランソプラゾール）の３剤を１日２回、同時併用７日間）

ピロリ菌検査陽性又は除菌療法無効時には、スタンダード治療（ステロイド療法、脾摘、免疫抑制剤）を行う。

スタンダード治療無効時には、サルベージ療法としてビンアルカロイド（Vinca alkaloid）、ダナゾール療法、DDS、抗Rh(D)血清等を用いる。

＊詳細は08年度問題１０（１）参照。

**（05年度出題）**

1. **次の組み合わせで正しければ○、間違っていれば×を解答欄に書きなさい。**
2. **骨髄異形性症候群　－　巨赤芽球出現**
3. **遺伝性球状赤血球症　－　ビリルビン結石**
4. **プロテインC欠乏症　－　深部静脈血栓症**
5. **バーナード・スーリエ症候群　－　GPⅡb/Ⅲa発現低下**
6. **成人T細胞性白血病　－　CD25陽性**
7. **急性リンパ性白血病　－　major　BCR/ABL**
8. **フォンビレブランド病　－　リストセチン凝集の欠如**
9. **T細胞性リンパ腫　—　CD20陽性**
10. **胃全摘術　－　Howell-Jolly小体**

**10）DIC　—　血小板減少**

**11）再生不良性貧血　－　エリスロポエチン上昇**

**12）出血性膀胱炎　－　シクロフォスファミド**

**13）G-CSF産生腫瘍　－　血小板増加**

**14）急性単球性白血病　－　リゾチーム高値**

**15）メトヘモグロビン血症　－　アセトアミノフェン**

**16）FAB分類M3　－　t(8;21)**

**17）マントル細胞リンパ腫　－　サイクロンD1陽性**

**18）NK細胞リンパ腫　－　CD56陽性**

**19）第Ⅶ因子欠乏症　－　活性化部分トロンボプラスチン時間延長**

**20）多発性骨髄腫　－　標的赤血球**

**解答**

**１）**×　巨赤芽球出現→無効造血（小さい巨核球）

**２）**○　３主徴として脾腫、黄疸、ビリルビン結石

**３）**○

**４）**×　GPⅡb/Ⅲa発現低下→GPⅠb/Ⅸ発現低下

**５）**○

**６）**×　major→minor

**７）**○

**８）**×　CD20陽性→CD3,4,5

B細胞性リンパ腫ではCD20陽性である。

**９）**×　胃全摘術→脾摘

**10）**○

**11）**○　アルキル化剤：シクロフォスファミド、メルファラン

**12）**×　血小板増加→好中球増加

**13）**○

**14）**○

**15）**○

**16）**×　t(8;21)→t(15;17)

t(8;21)はM2である。

**17）**○

**18）**○

**19）**×　APTT延長→PT延長

**20）**×　標的赤血球→サラセミア

1. **以下の疾患の診断確定のために施行した骨髄検査（骨髄像、染色体分析、遺伝子構成）と血液検査の特徴的な所見を述べなさい。血液検査とは、末梢血を用いた検査で、血算、生化学、血清などを含む。**
2. **慢性骨髄性白血病（慢性期）（CML　慢性期）**

**骨髄検査：**

過形成、M/E比の著明な上昇、t(9;22)陽性

95％以上でPh1染色体（フィラデルフィア染色体）陽性

**血液検査：**

白血病裂孔のないWBC（白血球数）の増加、血小板や好塩基球の上昇

高LDH、高尿酸、Vit B12の上昇、NAP scoreの著明な減少

1. **赤芽球癆**

**骨髄検査：**

赤芽球の著明な低形成、白血球・巨核球には異常なし

**血液検査：**

RBC（赤血球数）の著明な減少、正球性正色素性貧血、Hb低下、

MCV 80〜100fl

1. **特発性血小板減少性紫斑病（ITP）**

**骨髄検査：**

巨核球数の増加、血小板付着像を欠くものが多い

**血液検査：**

血小板数≦10万/μl、PA IgG上昇

1. **発作性夜間血色素尿症（PNH）**

**骨髄検査：**

過形成（赤芽球優位）（AAに移行すると低形成）、

X染色体上のPIG-A遺伝子の変異によりGPIアンカー型膜蛋白の欠損

（CD55,59の欠損）

**血液検査：**

汎血球減少、NAP scoreの減少、高LDH、ハプトグロビン減少、

Ham test陽性、鉄欠乏、血栓症の合併

1. **骨髄異形性症候群（MDS）のRARS**

**骨髄検査：**

過形成（芽球は5％未満）、環状鉄芽球≧15％、無効造血

**血液検査：**

小球性貧血、Fe上昇、フェリチン上昇、

赤血球の形態異常・大小不同など

1. **Hb＝7g/dLで末梢血に異型性細胞が85％あり、その異型性細胞の表面マーカーとその他の検査所見を表に示す。最も疑われる診断名を記載しなさい。AMLの場合はFAB分類で答えなさい。**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **MPO** | **Es二重** | **TdT** | **CD3** | **CD5** | **CD10** | **CD13** | **CD20** | **CD23** | **CD33** | **CD41** |
| **症例1** |  |  |  |  |  |  | **陽性** |  |  | **陽性** |  |
| **症例2** |  |  |  |  | **陽性** |  |  | **陽性** | **陽性** |  |  |
| **症例3** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | **陽性** |
| **症例4** | **陽性** | **陽性** |  |  |  |  | **陽性** |  |  | **陽性** |  |
| **症例5** |  |  | **陽性** |  |  | **陽性** |  |  |  |  |  |

**症例１：**M0

CD13、CD33陽性→急性骨髄性白血病（AML）（顆粒球・単球系）

　　　　光顕的MPO陰性→AML（M0、M5a、M6b、M7）

* 通常光顕的MPO陽性のものを急性骨髄性白血病（AML）、陰性のものを急性リンパ性白血病（ALL）とする。

**症例２：**B-CLL

**症例３：**M7（急性巨核芽球性）

　　　　CD41陽性→血小板、巨核芽球

　　　　光顕的MPO陰性→AML（M0、M5a、M6b、M7）

**症例４：**M4（急性骨髄単球性）

　　　　CD13、CD33陽性→急性骨髄性白血病（AML）（顆粒球・単球）

　　　　エステラーゼ（Es）二重染色（特異的・非特異的）陽性→M4

**症例５：**B-ALL

**Point!**

**FAB分類における特殊検査のまとめ**

AML（M0）：MPO染色（—）

　　　　　　細胞表面マーカー：CD13, CD33

AML（M1）：MPO染色（＋）

細胞表面マーカー：CD13, CD33

AML（M2）：MPO染色（＋）

細胞表面マーカー：CD13, CD33

AML（M3）：MPO染色（＋）

細胞表面マーカー：CD33

AML（M4）：MPO染色（＋）、Es二重染色（＋）

細胞表面マーカー：CD13, CD33, CD14

AML（M5a）：MPO染色（—）、Es染色（特異的（—）非特異的（＋））

細胞表面マーカー：CD13, CD33, CD14

AML（M5b）：MPO染色（＋）、Es染色（特異的（—）非特異的（＋））

細胞表面マーカー：CD13, CD33, CD14

AML（M6a）：MPO染色（＋）PAS染色（＋）

AML（M6b）：MPO染色（—）、PAS染色（＋）

AML（M7）：MPO染色（—）

細胞表面マーカー：CD41（血小板、巨核芽球系）

ALL（L1）：MPO染色（—）

ALL（L2）：MPO染色（—）

　　　　　細胞表面マーカー（上記２つ）：

　　　　　・B細胞系：CD10, CD19, CD20

　　　　　・T細胞系：CD2, CD3, CD5, CD7

ALL（L3）：MPO染色（—）

　　　　　 細胞表面マーカー：CD10, CD19, CD20, slg

1. **次の小問に答えなさい。**
2. **血液悪性腫瘍患者の治療中にみられる腫瘍融解症候群について説明しなさい。**

概念：

血液悪性腫瘍は抗腫瘍薬に感受性が高い為、腫瘍量が多い場合、抗腫瘍薬投与により急速な腫瘍細胞の大量死が起こり、腎障害、電解質異常等を来すことがある。

症状：

高尿酸血症、高K血症、高P血症、低Ca血症、アシドーシス、播種性血管内凝固症候群（DIC）、腎機能障害（高尿酸血症、高P血症による）

検査所見：

GOT,GPT,ALP,LDH等の逸脱酵素↑、BUN,Cre↑（腎機能障害による）

腎障害の予防方法：

* 補液・利尿剤投与により、尿量を100 ml/hr以上に保つ。
* 尿のアルカリ化（尿酸はpHの低下により結晶化するこで、尿のpHを7.0以上に保つ）

←炭酸水素ナトリウム投与及び尿のpHチェック

* 尿酸産生抑制

←アロプリノール投与

1. **輸血療法について下記の解説文の（　　　）に適切な語句や数値を記入しなさい。**

**骨髄抑制により血球が低下した場合、輸血を施行する濃厚赤血球輸血は、Hbが（　1　）g/dl以下で、血小板輸血は血小板数が（　2　）万/μl以下で行う。これらの輸血バッグには、（　3　）を予防するために、前もって放射線照射が行われている。輸血量1単位とは、全血（　4　）mL由来をいう。血液型はABOとRhの適合を確認するが、Rhは陽性と陰性では、（　5　）の方が多い。**

**解答**

**１）**6 g/dl

**２）**5万/μl

**３）**輸血後GVHD

**４）**200 ml

**５）**陽性

1. **メルカゾールを2週間前から服用を開始したバセドー病の25歳女性が、2日前から40℃の熱発があり、緊急受診した。WBC1,600/μl（Seg 4％、Mo 8％、Ly 88％）、Hb=13.2g/dl、Plt＝24万/μlであった。以下の小問に答えなさい。**
2. **血小板減少の原因は何か。**

抗甲状腺薬であるメルカゾールの副作用として顆粒球減少症（≦1500 /μl）又は無顆粒球症（＜200〜300/μl）を生じた為である。

**Point!**

**顆粒球減少症を生じやすい薬剤**

・抗甲状腺薬（投与後数週間以内）：メルカゾール

・抗精神薬（投与後数週間以内）：クロルプロマジン

・アシノピリン（投与後数日or再投与直後）：解熱剤

1. **本患者にすべき対応を簡潔にまとめなさい。**

直ちにメルカゾールの投与を中止し、好中球数が上昇するまで感染症対策として無菌隔離室、うがい、手洗い、G-CSF投与等を行い予防に努める。好中球減少時の発熱（Febrile neutropenia）が見られたら、直ちに広域スペクトル抗生剤の投与を行う。

**４）最近のトピックスは、抗CD20抗体療法、チロシンキナーゼ阻害薬、**

**そして血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の病態に関わる酵素**

**（ADAMTS13）のクローニングである。以下の小問に答えなさい。**

1. **CD20陽性の悪性リンパ腫に、R-CHOP療法がよく施行される。用いられる治療薬の薬理作用を説明しなさい。R：抗CD20抗体（リツキシマブ）、C：シクロフォスファミド、H：アドリアマイシン、O：オンコビン（ビンクリスチン）、P：ブレドニソロン**

**R：抗CD20抗体（リツキシマブ）**

B細胞表面に発現しているCD20に結合し、CDC（補体依存的に腫瘍細胞を傷害）、ADCC（抗体依存的に腫瘍細胞を傷害）、アポトーシスへの誘導、もしくは直接的に細胞増殖抑制を行う。

**C：シクロフォスファミド**

アルキル化剤であり、DNA架橋によりDNA合成を阻害する。

**H：アドリアマイシン**

DNA複製阻害及びフリーラジカルを形成する。

**O：オンコビン（ビンクリスチン）**

βチューブリンに結合し、微小管機能を阻害する。M期に特異的に作用する。

**P：ブレドニソロン**

リンパ芽球に対する細胞毒性作用を持つ。

1. **慢性骨髄性白血病（慢性期）のFirst Choiceにチロシンキナーゼ阻害薬（グリベック）が使用される。この薬剤の使用により、なぜフィラデルフィア染色体をもつ細胞が消失するのか説明しなさい。**

Ph1染色体（フィラデルフィア染色体）のBCR-ABL遺伝子産物であるBCR-ABL蛋白は強いチロシンキナーゼ活性を示す為、造血幹細胞の形質転換、異常増殖を来す。

グリベック（イマチニブ）はBCR-ABL蛋白のチロシンキナーゼのATP結合部位に競合的に結合しブロックすることで、基質のリン酸化に続くシグナル伝達を阻害することにより、細胞増殖の抑制、アポトーシスの誘導を生じる。結果、Ph1染色体を持つ慢性骨髄性白血病細胞（CML細胞）が選択的に傷害されることで、抗腫瘍効果を発揮する。

1. **TTPの病態にADAMTS13がどのように関わっているのか説明しなさい。（図が与えられている）**

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）では、ADAMTS-13遺伝子異常（先天性TTP（別名：Upshaw-Schulman）又は同酵素に対するIgGあるいはIgM型の中和ないし非中和自己抗体の発生（後天性TTP）によりADAMTS-13活性が欠損し、切断されないUL-vWFM（産生直後の高分子構造vWF）が細小動脈などの高ずり応力が生じる部位で血小板凝集を起こすことで、病的血小板血栓を形成する。

結果、紫斑、血小板（Plt）減少を生じると共に、赤血球が血栓により狭くなった血管（微小血管）を通過する際に、機械的障害を受け切断・断片化され破砕赤血球の出現、溶血性貧血を来す。

また、血栓による循環障害が、中枢神経系疾患（CNS）や腎等の臓器障害を引き起こす。

1. **以下の小問に答えなさい。**
2. **下記は血友病についての解説文である。（　　）に適当な語句を書きなさい。**

**血友病は（　1　）遺伝であるが、遺伝性が明らかでない孤発性のものもある。出血は新生児に最も多い。成人になると、症状が軽くなる。血液製剤輸血による感染したウイルスとして（　2　）、（　3　）、（　4　）がある。血友病Aは、第Ⅷ因子の欠乏症、血友病Bは（　5　）因子の欠乏症である。わが国での発生頻度は、血友病A：血友病B＝約（　6　）である。**

**解答**

**１）**伴性劣性遺伝

**２）**HBV

**３）**HCV

**４）**HIV

**５）**Ⅸ因子

**６）**４：１

1. **下図は血友病A患者の血漿あるいは後天性に第Ⅷ因子に対する阻害物質（インヒビター）をもつ患者の血漿を用いて、健康人血漿との混合試験の結果である。第Ⅷ因子インヒビター患者は、AとBのどちらか。**



**解答：**グラフB

Ⅷ（—）・インヒビター（—）＋正常人血漿（Ⅷ（＋））→PT正常化

Ⅷ（±）・インヒビター（＋）＋正常人血漿（Ⅷ（＋））→PT異常

**Point!**

**Mixing test**

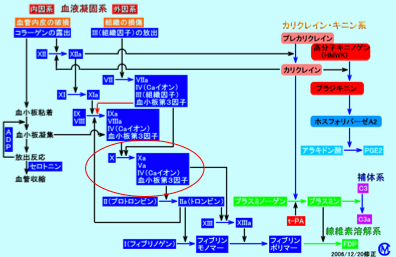
患者血漿と正常人血漿を１：１で混合し、凝固時間が正常化すれば凝固因子欠乏症を、正常化しなければインヒビター（循環抗凝血素）を疑う。さらに、患者血漿と正常人血漿を種々の比率で混合し、凝固時間を測定する。

**インヒビターを疑う条件**

* 出血傾向があり、PTあるいはaPTTの延長が見られる場合、凝固因子の欠乏かインヒビターの存在を疑う。
* 凝固因子補充を行っている患者の場合は、止血効果の減弱が見られた場合、インヒビターの存在を疑う。

1. **第Ⅷ因子インヒビターが生じた患者に対し、活性化第Ⅶ因子投与が有効なことがある。凝固経路を参考に、なぜ有効なのか説明しなさい。（凝固経路図が与えられている）**

第Ⅷ因子インヒビター存在下では、内因性凝固が障害される。



しかし、内因系・外因系共、Ⅹ→Ⅹa活性化以降は同じ経路を辿るので、Ⅸ,Ⅷの低下によるⅩ→Ⅹa活性低下をTF-Ⅶa（活性化Ⅶ因子製剤）により補うことが可能である。つまり、内因系凝固の欠損を外因系凝固により補うことで障害はなくなり、この結果出来るⅩaが外因系をさらに活性化する作用もある。これをバイパス療法（Ⅶa輸注）と呼ぶ。

TF＋Ⅶ→→→TF-Ⅶ→→→→→→TF-Ⅶa

　　　　Ca　　　Ⅹa＋Ca/PL 　↓

　　Ⅹ→Ⅹa

↑

　　　　　　　　　　　　　　　Ⅷa

1. **図は、血友病A患者が腰痛と大腿部痛を訴え、緊急CTを施行した結果である。所見を説明しなさい。**

**（CT画像が与えられている）**

右腸腰筋〜後腹膜腔に出血（血腫）が認められる。

その結果、右の腎臓はかなり前方へ押し上げられている。

腰痛や大腿部痛は、腸腰筋血腫による周辺の神経圧迫や血流障害により生じているものと思われる。

激痛、血腫が消退するまで待つことが基本である。

**（04年度出題）**

1. **次の組み合わせで正しければ○、間違っていれば×を解答欄に書きなさい。**
2. **骨髄異形成症候群（MDS）　—　巨核球円形分離異型細胞**
3. **遺伝性楕円状赤血球症（HS）　—　コレステロール結石**
4. **プロテインS（PS）欠損　—　深部静脈血栓症**
5. **血友病A　—　腸腰筋内出血**
6. **成人T細胞白血病（ATL）　—　PTHrP高値**
7. **急性リンパ性白血病（ALL）　—　major BCR/ABL**
8. **フォンビレブランド病（vWD）　—　ADP凝集の欠如**
9. **ホジキン病　—　Reed-Sternberg細胞**
10. **脾臓摘出　—　Howell-Jolly小体**

**10）播種性血管内凝固（DIC）　—　FDP減少**

**11）再生不良性貧血（AA）　—　ハプトグロビン減少**

**12）出血性膀胱炎　—　シクロフォスファミド**

**13）発作性夜間血色素尿症（PNH）　—　Ham試験陽性**

**14）急性単球性白血病（M4）　—　リゾチーム高値**

**15）メトヘモグロビン血症　—　アセトアミノフェン**

**16）FAB分類**M2**—　t(15;17)**

**17）G-CSF産生腫瘍　—　血小板増加**

**18）NK細胞リンパ腫　—　CD56陽性**

**19）第Ⅶ因子欠乏症　—　プロトロンビン時間延長**

**20）多発性骨髄腫　—　tear drop cell**

**解答**

**１）**○

**２）**×　コレステロール結石→ビリルビン結石

**３）**○

**４）**○

**５）**○

**６）**×　major→minor

慢性骨髄性白血病がmajor BCR/ABLである。

**７）**×　ADP凝集の欠如→リストセチン凝集低下

**８）**○

**９）**○

**10）**×　FDP減少→FDP上昇

**11）**×　再生不良性貧血（AA）→溶血性貧血or発作性夜間血色素尿症（PNH）

**12）**○

**13）**○

**14）**○

**15）**○

**16）**×　t(15;17)→t(8;21)

M3がt(15;17)である。

**17）**×　血小板増加→好中球増加

**18）**○

**19）**○　第Ⅶ因子は外因系に関与する因子

**20）**×　多発性骨髄腫→骨髄線維症（MF）

1. **次の小問に答えなさい。**
2. **血小板１万/μLの精査の為、紹介受診した患者の問診および身体所見のポイントを列記しなさい。**
3. **慢性骨髄性白血病（慢性期）で、以下の検査値を見ることが多い。何故このような値をとるのか病態を説明しなさい。**
4. **NAPスコア低値**

NAP（好中球アルカリフォスファターゼ）スコアとは、末梢血の成熟好中球のアルカリフォスファターゼ（ALP）活性の程度を、末梢血液標本のALP染色による陽性顆粒の密度から判定量に測定し、スコア化したものである。

慢性骨髄性白血病（CML）では造血幹細胞のクローナルな増殖により（主に顆粒球系細胞の増殖が特徴）、末梢血に各分化段階の血球（白血病裂孔のない白血球）の著増が観察される。

これら血球の多くは幼若で異常なものであることから、NAPスコアは低値を示す。

**Point!**

**白血病裂孔**

主に急性白血病で観察される血液の状態のことで、末梢血中の白血球に多数の幼弱細胞（白血病細胞）と少数の正常細胞のみが見られることを呼ぶ。

急性白血病は、造血幹細胞の異常により分化能を失った白血病細胞が幼弱細胞の形態のまま異常増殖し末梢血に出現する為、ある特定の分化段階の血球のモノクローナルな増殖（分化中間段階の細胞は欠落した状態）を示す。この状態を白血病裂孔と呼ぶのである。

・急性白血病→白血病細胞の分化能欠失→特定の分化段階の血球

　のモノクローナルな増殖→白血病裂孔

・骨髄増殖性疾患（慢性骨髄性白血病等）→白血病細胞の分化能

　保持→多能性幹細胞のクローナルな増殖→各分化段階の血球の

　増殖

1. **ビタミンB12高値**

ビタミンB12は、細胞内では結合タンパクと結合し存在している。このタンパクは顆粒球中に多く含まれることから、主として顆粒球系細胞の増殖を示す慢性骨髄性白血病（CML）において高値を示す。

1. **LDH高値**

白血球から逸脱するLDHにより、LDHは高値を示す。

一般に血液悪性疾患ではLDH2,3が高値である。

1. **Hb＝6 g/dLで末梢血に異型細胞（芽球）が85％あり、急性白血病を疑った。以下の検査所見が得られたとき、診断はFAB分類のどれになるか。（例：L1）**
2. **芽球のミエロペルオキシダーゼ染色は陰性。末梢血のフローサイトメトリー（FCM；表面マーカー）検査では以下の所見であった。**

****

ミエロペルオキシダーゼ（MPO）染色陰性

→M0、M7、ALL（急性リンパ性白血病）

FCMよりCD33陽性、CD41陰性

→M0

よってM0である。

**Point!**

**代表的な細胞表面マーカー**

Tリンパ球→CD3（成熟T細胞）、CD4、CD8

＊細胞質内CD3はT-ALLの最も特徴的なマーカーである。（幼弱

　なものは細胞質内しか存在しない）

Bリンパ球→CD20、CD19、CD10、CD79a、CD22、CD23

造血幹細胞→CD34

白血球共通抗原→CD45

血小板、巨核芽球→CD41

顆粒球、単球→CD13、CD33

NK細胞→CD16、CD56

B-ALL（T-ALLでも相当数発現）→CD10

T-ALLの大部分（しばしばdim）→CD5

AML（急性骨髄性白血病）（顆粒球・単球系）→CD13 and/or CD33

AML（急性骨髄性白血病）（単球系）→CD14

ATLL（成人T細胞白血病リンパ腫）（IL-2）→CD25

ホジキンリンパ腫→CD30

形質細胞性腫瘍→CD38

CLL（慢性リンパ性白血病）→CD23＋、CD5＋、dim CD20

MCL（マントル細胞リンパ腫）→CD23—、CD5＋、bright CD20

M0→CD33、CD13＋/—

M4→エラスターゼ二重染色＋、CD33＋/—、CD13＋/—

M7（巨赤芽球性白血病）、→CD41

1. **芽球のミエロペルオキシダーゼ染色は陽性。**

**末梢血像（メイギムザ染色）の写真有り。**

ミエロペルオキシダーゼ（MPO）染色陽性

→M1〜M5

アウエル小体、ファゴット細胞が見られる

→M3

よってM3である。

**Point!**

**アウエル小体**

アズール顆粒が集合し融合することで針状構造を形成したもの。

**ファゴット細胞**

多量のアウエル小体を前骨髄球中に認めるもの。

1. **芽球のミエロペルオキシダーゼ染色は陽性、特殊染色でエステラーゼ二重染色が陽性。**

エステラーゼ二重染色陽性

→M4

よってM4である。

1. **以下の小問に答えなさい。**
2. **下記の疾患で見られる貧血の病態（何故貧血になるのか）を簡潔に説明しなさい。**
3. **赤芽球癆**

赤血球前駆細胞やエリスロポエチンに対する抗体産生（液性因子）或いは、T細胞やNK細胞による赤血球前駆細胞障害（細胞性因子）により、骨髄において赤血球前駆細胞の減少、赤血球の産生低下が生じ貧血が起こる。

1. **急性リンパ性白血病（ALL）**

ALLでは、リンパ球が異常に増殖している為に正常造血が障害され、汎血球減少により赤血球数が減少し貧血を生じる。

1. **自己免疫性溶血性貧血（AIHA）**

AIHAでは、自己の赤血球膜表面に対するIgG抗体が作られ、抗原抗体反応が起こる。脾臓通過時にマクロファージがFcレセプターやC3bを認識し貧食、血管外溶血を来す。

赤血球は産生されても破壊される寿命短縮状態となり、結果、貧血を生じる。

1. **遺伝性球状赤血球症**

遺伝性球状赤血球症では赤血球膜（細胞骨格）の異常により、変形能に乏しい浸透圧脆弱性が亢進している。脾臓循環時には、低pH、低グルコース等のストレスが加わる為、血管外溶血を来す。

結果、赤血球の寿命短縮が生じ、貧血が起こる。

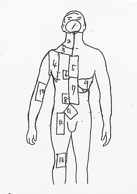
1. **悪性貧血**

悪性貧血は、抗内因子抗体の出現によりビタミンB12欠乏状態となる。ビタミンB12欠乏は核の成熟障害を来し、無効造血、汎血球減少、巨赤芽球性貧血を生じ、結果、貧血となる。

1. **多発性骨髄腫と成人T細胞リンパ腫の高Ca血症の病態/機序について説明しなさい。**

* 07年度問題５（３）と同問題。

1. **悪性リンパ腫について以下の問に答えなさい。**
2. **以下の人体図に解剖学的リンパ節領域とその名称を書き込みなさい。**

**テキストp.101参照**

**１）**ワルダイエル（Waldeyer）輪　　**８）**腸間膜リンパ節

**２）**頸部リンパ節　　　　　　　　　**９）**脾

**３）**鎖骨下リンパ節　　　　　　　　**10）**肘

**４）**液窩リンパ節　　　　　　　　　**11）**腸骨

**５）**縦隔リンパ節　　　　　　　　　**12）**鼠径、大腿

**６）**肺門リンパ節　　　　　　　　　**13）**膝窩

**７）**傍大リンパ節

1. **病期分類（Ann Arbor分類）を説明しなさい。**

StageⅠ：

・横隔膜より上に１つのリンパ節領域又はリンパ系組織の侵襲（Ⅰ）

・リンパ節外臓器或いは部位の１への限局性侵襲（ⅠE）

StageⅡ：

・横隔膜より上又は下のどちらかに留まる２つ以上の侵襲（Ⅱ）

・上記にⅠEに加え、横隔膜で区切った同側の１つ以上のリンパ節領

　　　　　域病変（ⅡE）

＊侵襲病変数３つの場合はⅡ3と表記する。

StageⅢ：

・横隔膜上下に渡る複数のリンパ節領域の侵襲（Ⅲ）

・上記にⅠEを加えた（ⅢE）と脾臓への侵襲を加えた（ⅢS）、又は

　その両方（ⅢSE）

StageⅣ：

・リンパ節病変の有無にかかわらず、リンパ節外臓器（皮膚、骨髄、

　肝臓、中枢神経）や部位のび慢性侵襲

さらに各Stageを以下の症状が有る場合はB、無い場合はAと分類。

・６ヶ月間に-10％以上の体重減少

・１ヶ月間に38℃以上の発熱

・１ヶ月間に夜間盗汗

Bulky disease：

・最大径10 cm以上

・胸部単純X-Pで胸郭の1/3以上

1. **非ホジキンリンパ腫のスタンダード療法にCHOP療法がある。最近はそれに抗CD20抗体を加えた、R-CHOP療法が行われている。**
2. **CHOP療法中に注意すべき合併症・副作用を簡潔にまとめなさい。**

**注意）CHOPとは、シクロフォスファミド、ビンクリスチン、**

**ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ブレドニソロン**

＊08年度問題４（２）、07年度問題３（２）（B）と同問題。

1. **図を参考に、抗CD20抗体（リツキシマブ）の作用機序を説明しなさい。**

****

・CDC：補体結合による古典的経路活性化（→溶解）

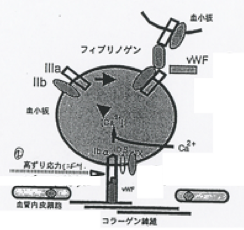
　　　　オプソニン作用による貧食

・ADCC：抗体を認識したT細胞やNK細胞による細胞傷害

・アポトーシス誘導

・直接的な細胞増殖抑制

1. **以下の小問に答えなさい。**
2. **下記の図（血小板の活性化の図）を用いてBernard-Soulier症候群およびvon Willebrand病では何故出血傾向を来すのか説明しなさい。**

****

* Bemard-Soulier症候群

GPⅠb/Ⅸ（vWF受容体）の欠損により一次血栓形成不全が生じ、出血傾向を示す。

高ずり応力（shear stress）下では、血管内皮細胞の損傷により露出したコラーゲンに結合したvWFと血小板GPⅠb/Ⅸ両者に形態変化が起こり、両者は結合する。このシグナルがCa2＋濃度の上昇を誘導し、GPⅡb/Ⅲa複合体を形成する。結果、vWF及びフィブリノゲンが結合した架橋構造が形成され、血小板凝集が生じる。

Bemard-Soulier症候群ではこの過程に障害が生じているのである。

* フォンビレブランド病

vWFの量的あるいは質的欠陥に起因し、血小板粘着機能及び凝固内因系が共に障害され、出血傾向を示す。

vWFは血管内皮細胞で産生され、血漿に分泌される。その機能は一次止血（血小板膜上の糖タンパク GPIb と露出した血管内皮のコラーゲンとの双方に結合し、血小板を血管内皮へと粘着させる）において血小板の粘着と担うと共に、Ⅷ因子と結合して内因凝固系を活性化（Ⅷ因子と結合し、これを活性化することで凝固内因系を作動）する作用も併せ持つ。

つまり、vWFが欠損するとⅧ因子が遊離型となって分解されるので、血小板による一次止血機構ならびに凝固内因系が障害され出血傾向に陥る。

**Point!**

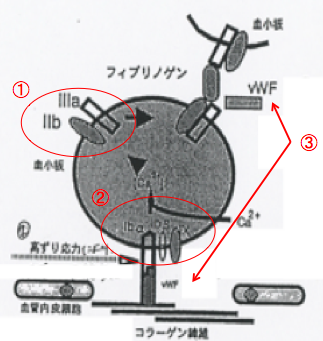
* 血小板無力症

CD41に起因した、先天的な GPⅡb/Ⅲa複合体の量的あるいは質的異常の為、血小板の凝集反応が障害され、出血傾向を示す。

正常な血小板がADPやトロンビンなどによって活性化されるとGPIIb/IIIa複合体は構造変化を起こし、血小板のフィブリノゲンとの結合部位を露出させるので、血小板同士がフィブリノゲンによって架橋され互いに凝集する。

血小板無力症ではGPIIb/IIIa複合体の量的あるいは質的異常の為、コラーゲンに対する血小板凝集能が低下し、結果、出血傾向に陥るのである。

**３疾患（血小板無力症、Bemard-Soulier症候群、フォンビレブランド病）の対比**

****

1. **血小板無力症**

・GPⅡb/Ⅲa（フィブリノゲン受容体）の欠損

・ADP、コラーゲン凝集能低下

1. **Bemard-Soulier症候群**

・GPⅠb/Ⅸ（vWF受容体）の欠損

・リストステチン凝集低下（ADP凝集正常）

1. **フォンビレブランド病（vWD）**

・vWFの欠損

・リストステチン凝集低下

**リストセチン**

抗生物質の一種で、リストセチン自体がフォンビレブランド因子と血小板GPⅠbの構造変化を引き起こし、結合を誘導し凝集を引き起こす。

この凝集は、外液のCa2＋がなくても惹起される。

**後天性vWDの病態**

・血中vWFに対する抗体・免疫複合体形成による、流血中のvWFク

　リアランスの促進。（量的欠陥）

・異常細胞表面へのvWFの吸着。（量的欠陥）

・vWFの産生・放出そのものの障害。（量的欠陥）

1. **血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の病態を説明しなさい。また、血漿交換及び凍結血漿の輸注が有効な理由についても触れなさい。**

病態：

vWF巨大重合体を特異的に切断し、適当な大きさにする酵素であるADAMTS-13（メタプロテアーゼ）の先天的欠損（遺伝子異常）又は自己抗体出現による活性の喪失により、vWF巨大重合体は切断されず、血中で血小板の粘着・凝集促進による微小血栓が形成される。

結果、以下の症状が出現する。

・消費性に血小板減少

　→紫斑、出血傾向

・赤血球が血栓により狭くなった血管（微小血管）を通過

　→破砕赤血球の出現、溶血性貧血

・血栓による循環障害

　→CNSや腎障害等の臓器障害

＊08年度問題２（４）参照。

TTP治療の基本戦略：

* UL-vWFMを切断するメタプロテアーゼ（ADAMTS-13）が遺伝的に欠損している症例（ADAMTS-13遺伝子異常：USS）

→FFP（新鮮凍結血漿）の輸注により、酵素ADAMTS-13を補充。

* メタプロテアーゼ（ADAMTS-13）に対する自己抗体産生症例

→IgG及び巨大vWFマルチマーの除去を目的とした血漿交換療法

　免疫抑制剤の投与（ステロイド、リツキシマブ等）

つまり、血漿交換はIgG等の自己抗体除去及び巨大vWFマルチマーの除去を目的として行い、凍結血漿の輸注は酵素ADAMTS-13の補充を目的として行う。

**（03年度出題）**

1. **次の小問に答えなさい。**
2. **表在リンパ節腫脹の有無を調べるとき、必ずチェックすべき身体の部位が三箇所あるが、それは何処か述べよ。**

頸部、腋窩、鼡径部

1. **血液疾患患者の口腔内の診察で、どのような点をチェックすべきか述べよ。**

* 扁桃腺の腫大と表面の性状
* 硬口蓋の点状出血の有無
* 歯肉の腫脹（単球系の白血病）と出血の有無
* 舌の性状

1. **血液疾患の治療中には、いろいろな電解質異常がみられることがある。下記の異常の時の、自覚症状および心電図異常所見をまとめなさい。**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **自覚症状** | **心電図異常** |
| **高Ca血症** |  |  |
| **高K血症** |  |  |

* 高Ca血症

自覚症状：易疲労感、悪心、嘔吐、多飲、多尿、意識レベルの低下

心電図異常：QT時間の短縮

* 高K血症

自覚症状：筋脱力感、麻痺、痺れ、重篤な不整脈、心停止

心電図異常：T波増高（テント波）、

　　　　　　wide QRS（静止膜電位が浅くなる）

1. **貧血、血小板減少を呈し、末梢血に芽球が40％出現している患者が外来に紹介されてきたので、骨髄穿刺検査を行うことになった。急性白血病が鑑別診断の筆頭にあげられるが、その診断と治療法選択のために、採取された骨髄穿刺液についてどのような検査を行う必要があるか説明しなさい。**

* 有核細胞（ANC）、巨核球数の算定
* 塗抹標本

→メイギムザ染色：アウエル小体が見られれば骨髄性

→MPO染色：MPO陽性 M1〜M5

　　　　　　 MPO陰性急性リンパ性白血病（ALL）、M0、M7

　　　　　エステラーゼ染色M4,M5,M6の鑑別

　　　　　（二重染色、特異的、非特異的）

* 染色体分析（G-バンド法、FISH法等）

→分子標的治療の使用可否、予後予測

* 表面抗原の解析

→M0（CD13,CD33）、M7（CD41）等

1. **造血幹細胞レベルの疾患として再生不良性貧血および骨髄異形成症候群がある。以下の問に答えなさい。**
2. **再生不良性貧血（AA）の病態（病因）について説明しなさい。**

骨髄多能性造血幹細胞が、

* 幹細胞自体の異常
* 造血微小環境の異常
* 免疫学的な異常による幹細胞の障害

により減少することで、骨髄低形成（脂肪髄）状態となり、末梢血では汎血球減少を来す。

1. **骨髄異形成症候群の診断について説明しなさい。**

末梢血所見

* 原因不明の血球減少：Hb＜10 g/dl、好中球数（Neut）＜1500/μl、

　　　　　　　　　　血小板数（Plt）＜10万/μl

* 大球性貧血

骨髄所見

* 正常ないし過形成性骨髄
* 血球の形態異常（異型性）、機能異常
* 骨髄芽球＜30％

染色体異常

* 良好群：正常、del(5q)、del(20q)、del(Y)のいずれか１つを持つもの
* 不良群：３種以上の染色体異常、7番染色体の異常を持つもの
* 中間群：それ以外のもの

**Point!**

**骨髄異形成症候群（MDS）**

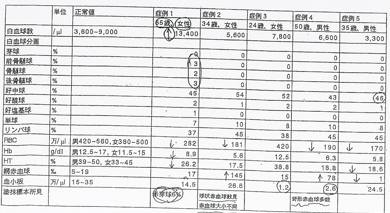
病態生理：

* 多能性幹細胞由来の異常なクローンの増殖（腫瘍性変化）
* しばしば染色体異常が見られる
* 血球の形態異常（異型性）、無効造血が特徴
* 抗がん剤治療、放射線治療後に発症することがある（２次性MDS）

臨床経過：

* 慢性的で不可逆的に進行
* 治療抵抗性がある
* 全てではないが急性白血病に移行する（前白血病状態）
* 不均一な病態の集合体である（症候群である理由）

1. **両疾患の根治的治療法としてHLA一致ドナーからの骨髄移植がある。再生不良性貧血患者にHLA一致骨髄移植について説明する場面を想定して、説明すべき内容を列挙しなさい。**
2. **下表に患者の末梢血（血算）のデータを示す。症例１〜５、それぞれについてどの様な疾患が考えられるか論じなさい。また、血算以外に必要な検査情報についても言及しなさい。１つの疾患に限定しないこと。**

****

症例１：慢性骨髄性白血病（CML）、骨髄線維症（MF）、M6(FAB)を鑑別

末梢血に幼若な白血球、赤芽球が出現していることから、骨髄増殖性疾患と類推できる。

・NAPスコア高値、骨髄穿刺によりdry top

　→骨髄線維症（MF）

・NAPスコア低値、染色体にPh1染色体を有する

　→慢性骨髄性白血病（CML）

・骨髄穿刺により赤芽球数の測定、PAS染色陽性

　→M6(FAB)

症例２：遺伝性球状赤血球症を鑑別

網状赤血球（レチクロ）数の著増、平均赤血球容積（MCV）≒95（MCV＝HT（％）/ （赤血球数RBC（100万/μl）×10）より正常値、以上より溶血性貧血が考えられ、これは赤血球の形態（球状赤血球散見、赤血球大小不同）からも推察される。

他検査として浸透圧脆弱試験、自己溶血試験を行う。

症例３：特発性血小板減少性紫斑病（ITP）が最も疑われるが、他に播種性

　　　　血管内凝固症候群（DIC）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、溶

　　　　血性尿毒症症候群（HUS）、フォンビレブランド病（vWD）、薬剤

　　　　性血小板減少症を鑑別

確定診断には、骨髄穿刺を行い、巨核球の増加、血小板付着像が見られるものが少ないことが必要である。

また、PAIgGの上昇、血清TPO値の計測を行う。

症例４：血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、溶血性尿毒症症候群（HUS）、

　　　　播種性血管内凝固症候群（DIC）の鑑別

平均赤血球容積（MCV）正常値、網状赤血球（レチクロ）数の著増より溶血性貧血が考えられる。

血小板減少と奇形赤血球の存在から上記３疾患を疑う。

症例５：２次性貧血、巨大赤芽球性貧血の鑑別

WBC、RBCの低値。大球性貧血であるが、平均赤血球容積（MCV）値109とほぼ正常値を示していることから、上記２疾患を疑う。

**Point!**

**検査所見の正常値**

****

1. **以下の小問に答えなさい。**
2. **慢性骨髄性白血病（CML）の診断と治療について説明しなさい。以下の用語を必ず使用すること。**

**（染色体分析、腹部エコー、骨髄移植、薬物療法）**

* 末梢血において、白血病裂孔のない各成熟段階の血球の出現と白血球数の増加が見られる。
* 好塩基球数、血小板（Plt）数の高値
* 高尿酸血症、高LDH血症
* NAPスコア低値
* 骨髄過形成（M/N比の著増）
* ビタミンB12高値
* 染色体分析においてt(9;22)と、それによるPh1染色体の存在（95％）
* 腹部エコーによる脾腫の確認

上記所見が見られる場合、慢性骨髄性白血病（CML）を疑う。

CMLは前臨床期→慢性期→移行期→急性転化期と移行するが、移行期に入ると治療が難しくなる。

慢性期治療の第一選択としては、イマチニブ（分子標的薬）を使用した薬物治療が挙げられる。この臨床効果の結果、９割以上でPh1染色体が消えている。

無効症例には、ハイドロキシウレア（HU：DNA合成阻害作用を持つ）やインターフェロンα、骨髄造血幹細胞移植を行う。

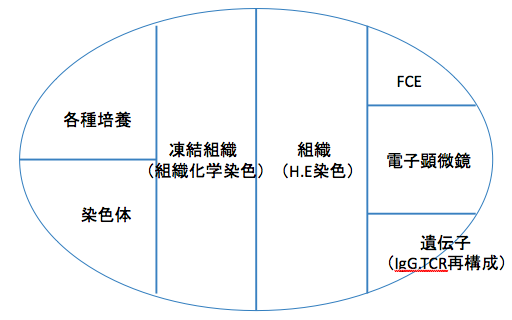
骨髄移植は、急性転化を生じると予後不良である為、HLA適合血縁者からの骨髄の提供を受けるのだが、イマチニブの登場によりその症例は激減している。

また、変異によりイマチニブが無効な症例の場合は、チロシンキナーゼ阻害薬による治療も行われている。

1. **悪性リンパ腫について以下の小問に答えなさい。**
2. **大部分は切除リンパ節を用いて診断される。リンパ節からの診断の為の情報をえる為に、リンパ節をどのような検査に使用するか説明しなさい。**

半分はホルマリン固定を行い、H.E染色や免疫染色し病理組織学検査を行う。

残りの半分は３〜４個に分割し、染色体や遺伝子の検査、電子顕微鏡、FCMによる表面抗体検査等に用いる。

****

1. **病期分類（ステージ分類）の為に必要な検査を列挙しなさい。**

* 画像検査：

・CT

・MRI

・超音波

・Gaシンチ（他に好貯留部位として肝臓（生理的取り込み）、喉周

　　　　　　囲が挙げられる）

・FDG-PET

* 骨髄検査
* その他（場合によっては）：

・上部消化管内視鏡（胃に発現する場合がある）

・髄液検査

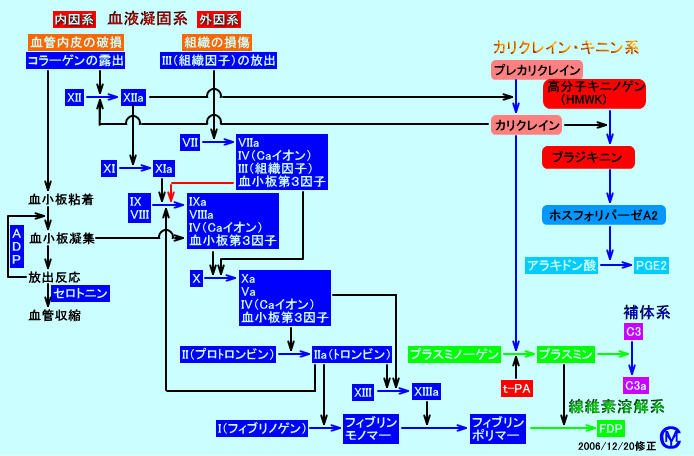
1. **非ホジキンリンパ腫の治療に用いられる抗CD20抗体（Rituximab）の作用機序を説明しなさい。**

＊04年度問題４（３）（B）と同問題。

1. **凝固因子は、ⅠからⅩⅢまで番号がついている。Ⅵは欠番、Ⅲはトロンボプラスチン（リン脂質）、ⅣはCaイオンである。以下の問に答えなさい。**
2. **血算用の採血管の内壁にはEDTA（Caキレート剤）が付着している。この採血管に注入させた血液が凝固しないのは何故か。**

**注）Caキレート剤：Caイオンを吸着してfree Caイオン濃度を低**

**下させる。**



採血管内壁に付着しているEDTAにより、CaイオンはEDTAと結合し、血液凝固カスケードの多くに関与しているfree Caイオン濃度を低下させることで凝固因子の不活性化が生る。結果、凝固カスケードは下流に繋がることが出来ず抗凝固作用を生じる。

1. **凝固因子欠乏症の診断と治療について説明しなさい。**

凝固因子欠乏症：血友病A、血友病B、von Willebrand病等

* 血友病の診断
* 幼少時からの深部出血（関節出血、筋肉内出血等）や粘膜出血（鼻出血や口腔内出血等）及び家族歴（孤発歴もある）。
* 発症初発年齢は１〜３歳。
* aPTTが延長、PTは正常。
* 確定診断は、第Ⅷ凝固因子活性（Ⅷ:C）及び第Ⅸ凝固因子活性（Ⅸ:C）及び因子の抗原量の定量を行う。

血友病A→第Ⅷ凝固因子の欠乏

血友病B→第Ⅸ凝固因子の欠乏

＊頻度はA：B＝４：１

* 重症度分類（第Ⅷ凝固因子活性値で３つに分類）

重症：凝固因子＜1％

中等度：凝固因子＜1〜5％

軽症：凝固因子＞5％

* 血友病の治療（止血管理）

血友病A：

第Ⅷ因子補充療法

* ヒト血漿由来過熱処理濃縮製剤（第Ⅷ因子単独ないしvWF複合体製剤）
* リコンビナント製剤

第Ⅷ因子放出促進療法

* DDAVP療法（軽症〜中等度で有効。重症例では無効。）

＊DDAVP療法：酢酸デスモプレシン投与により血管内皮細胞を

　　　　　　　　刺激し、第Ⅷ因子産生・放出を促進する。

血友病B：

第Ⅸ因子補充療法

* ヒト血漿由来過熱処理濃縮製剤
* 第Ⅸ因子複合体

血友病A,B共に抗線溶薬を併用すると有効である。

副作用：

* インヒビターの発生（血友病Aで10％、血友病Bで5％）
* ウイルス感染（HB（B型肝炎）ウイルス、HCウイルス、HIV）

インヒビターが生じた場合の治療：

* Ⅶaの輸注
* ブタ第Ⅷ因子
* 凝固因子製剤の効果が減弱する。
* von Willebrand病（vWD）の診断
* 症状として鼻出血、口腔内出血、皮下出血、血尿等や外傷、手術後の止血困難を呈す。（関節、筋肉内出血は稀）
* 出血時間の延長
* vWF抗原（vWF;Ag）の存在
* リストセチン・コファクター（RCof）
* 第Ⅷ因子活性（Ⅷ:C）
* 血小板リストセチン凝集（RIPA）
* 血漿高分子vWFマルチマー（アガロースゲル電気泳動で判断）
* von Willebrand病（vWD）の治療

補充療法かDDAVP療法のいずれかを選択する。DDAVP有効症例はDDAVPを第一選択とする。（血液製剤の副作用を考慮）

* DDAVP療法（デスモプレシン療法）：病型により有効性が異なる。

有効：１型

無効：３型

禁忌：２B型、血小板型（血小板凝集を惹起させる為）

有効あるいは無効：２A型、２M型、２N型

* 補充療法（高分子マルチマーに富む加熱Ⅷ因子/vWF濃縮製剤）：全ての病型に有効。

血小板型vWD：少量から投与。血小板輸血を追加する場合もある。

＊補充の目安：出血時間の正常化

　　　　　　　Ⅷ:C＞50％かつRCof＞50％

1. **多発性骨髄腫の合併症である高Ca血症、骨折、腎障害はどのような病態、機序で起きるのか説明しなさい。**

* 高Ca血症・骨折

腫瘍化した形質細胞（骨髄腫細胞）は、破骨前駆細胞を活性化する因子（RANKL）を発現し破骨細胞を活性化することにより骨吸収促進状態となり、結果、血中Ca濃度の上昇が生じ、高Ca血症、骨折を来す。

* 腎障害

ベンスジョーンズ（Bence Jones）蛋白尿の排泄増加による、円柱形成性尿細管障害が中心である。

また、高Ca血症は、Caが尿細管細胞、尿細管基底膜に沈着し変性壊死に陥ることで間質性腎炎といった、高カルシウム血症性腎症を来す。急激な高カルシウム血症の進行は、腎血流量低下、脱水に続いて急性腎不全を招き易く予後不良である。

その他の腎障害には、腎アミロイドーシス（アミロイドの沈着）、尿酸腎症がある。

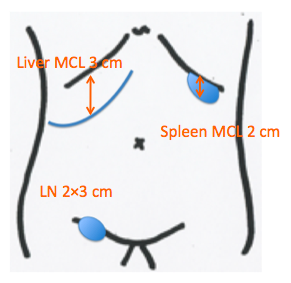
IgD，Bence Jones型骨髄腫に腎障害が多い。

＊07年度問題５（３）参照。

**（02年度出題）**

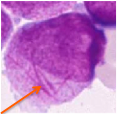
1. **次の小問に答えなさい。**
2. **次の理学所見を下図に記載しなさい。**

**脾腫有り。肝臓は鎖骨中線MCL上3 cm、脾臓は鎖骨中線上2 cm触知。右鼠径部に2×3 cmのリンパ節を１個触知、圧痛あり。**

****

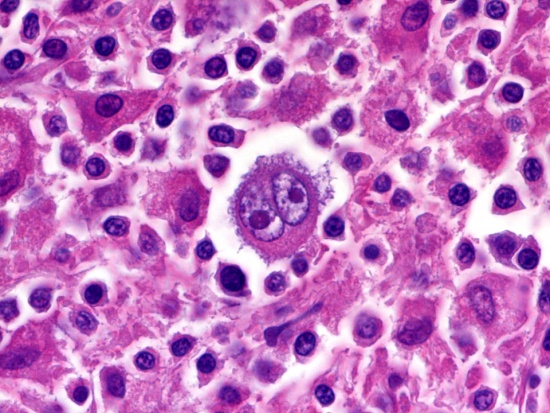
1. **アウエル小体が見られる骨髄芽球とReed-Sternberg細胞をそれぞれ図示しなさい。**

* アウエル小体が見られる骨髄芽球

****

* Reed-Sternberg細胞

好酸性の大型核小体を持つ多核巨細胞で、核が左右対称形（mirror image）である。



1. **血液の表面抗原について、それぞれ最も適切なものを１つ○で囲みなさい。**
2. **FAB分類M7の白血病芽球で陽性である表面抗原**

**CD4　CD8　CD10　CD13　CD20　CD25　CD33　CD41**

CD41

1. **AIDS発症患者で低下するリンパ球の表面抗原**

**CD4　CD8　CD10　CD13　CD20　CD25　CD33　CD41**

CD4

1. **伝染性単核球症で増加する血球の表面抗原**

**CD4　CD8　CD10　CD13　CD20　CD25　CD33　CD41**

CD8（CLT（CD8陽性キラーT細胞）の増殖による）

1. **NAP（好中球アルカリフォスファターゼ）スコアが低値となる血液疾患を３つ挙げなさい。**

* 骨髄異形成症候群（MDS）
* 慢性骨髄性白血病（CML）
* 発作性夜間血色素尿症（PNH）

1. **骨髄穿刺によってどの様な情報が得られるか説明しなさい。**

* 有核細胞数、巨核球数の算定

有核細胞数正常値：10万〜25万

巨核球数正常値：50〜150

* 塗抹標本

ギムザ染色：アウエル小体があれば骨髄性疾患

MPO陽性：M1〜M6（骨髄系細胞）

MPO陰性：M0、M7、リンパ性細胞

エステラーゼ染色（二重染色）：M4

エステラーゼ染色（非特異のみ）：M5

PAS染色陽性：M6赤芽球

鉄染色

* 染色体検査（Gバンド法、SKY法）
* FISH法：転座を検出
* 遺伝子検査（サザンブロット法、PCR法）
* FCM

CD45：WBCの共通抗原

CD38：多発性骨髄腫（MM）

MGUS（意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症）

* 電子顕微鏡

ミエロペルオキシダーゼ（MPO）陽性：M0

血小板ペルオキシダーゼ陽性：M7

1. **次の小問に答えなさい。**
2. **ヘモグロビン濃度の単位を述べなさい。**

g/dl

貧血値：男性＜13 g/dl　女性＜12 g/dl、妊婦＜11 g/dl

1. **鉄欠乏性貧血と自己免疫性貧血（温式）の検査所見の特徴を以下のキーワードを使用して説明しなさい。**

**（平均赤血球容積（MCV）・LDH・ハプトグロビン・血清鉄・フェリチン・TIBC（総鉄結合能）・直接クームス）**

* 鉄欠乏性貧血
* 小球性低色素性貧血

・平均赤血球容積（MCV）＜80（fL）

・平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）≦30（％）

* 血清鉄の低下
* 血清フェリチンの低下（貯蔵鉄の低下を反映）
* TIBC（総鉄結合能）の増加（トランスフェリンの増加）
* PID-T1/2（血漿鉄消失時間：Plasma iron disappearance）の短縮

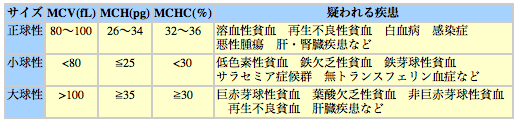
＊放射性鉄の血漿中からの消失時間

**Point!**

**平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）**

MCHC＝Hb（g/dl）/ HT（％）

**MCLとMCHCの正常値**

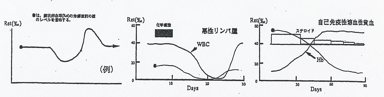


* 自己免疫性貧血（温式）（AIHA）
* 正球性正色素性貧血

・平均赤血球容積（MCV）＝80〜100（fL）

* 網赤血球絶対数の増加（＞8 ml）（RBC産生亢進による）
* ハプトグロビン低下（Hb運搬作用の低下）
* LDH高値
* 間接ビリルビン値の上昇
* 直接Coo mbs試験陽性

1. **網赤血球（Ret）は、骨髄の赤血球造血能の指標になる。治療経過（いずれも治療が有効であった）について、網赤血球率（‰）はどの様な動きをしたことが予想されるか、例にならって図に書き込みなさい。**

****

1. **再生不良性貧血（AA）の診断と治療について説明しなさい。**

診断：

* 一般臨床所見：貧血、出血傾向、発熱を呈する。
* 末梢血所見：汎血球減少（赤血球数、白血球数、血小板数の減少）

上記２所見から再生不良性貧血を疑う。

* 汎血球減少の原因となる他疾患（骨髄異形成症候群、巨赤芽球性貧血、骨髄線維症、癌の骨髄転移、多発性骨髄腫、脾機能亢進、悪性リンパ腫、感染症等）を除外。

確定診断検査所見（所見全てがそろう必要はない）

* 末梢血における相対的リンパ球の増加
* 末梢血の網赤血球絶対数が正常より増加していない
* 骨髄穿刺所見でdry tap（低形成（脂肪髄、細胞数減少））

＊細胞数減少が見られない場合でも、巨核球の減少、リンパ球

　比率の増加を認める。

* 骨髄生検所見で造血細胞の減少
* 血清鉄の上昇、不飽和鉄結合能の低下
* 血漿鉄消失時間（PID-T1/2）の延長
* 赤血球交換率（RIT）の低下
* 赤血球鉄利用率（％RCU）の低下

治療に対する反応等を含めた経過観察によって確定診断に至る。

治療：

* 骨髄移植：重症例の50歳以下で同胞ドナーがない場合は、免疫

　　　　　抑制療法後に非血縁者骨髄移植を行う。

* 免疫抑制療法：抗リンパ球グロブリン療法（ATG、ALG）

　　　　　　　シクロスポリン

* 造血刺激療法：アンドロゲン（軽症例で）
* サイトカイン療法：ATG＋シクロスポリン、G-CSF製剤併用
* 支持療法：RBC輸血（Hb＜8）、血小板輸血（Plt＜5000/μl）

**Point!**

**再生不良性貧血の治療方針**

* 軽症例：経過観察、アンドロゲン
* 中等度症例：免疫抑制療法（ATG＋シクロスポリン）
* 重症例：

50歳以上：免疫抑制療法（ATG＋シクロスポリン）

50歳以下：

・同胞ドナーなし：免疫抑制療法→非血縁者骨髄移植

・同胞ドナーあり：骨髄移植

1. **次の小問に答えなさい。**
2. **特発性血小板減少性紫斑病（ITP）（慢性期）の治療で、第一選択は副腎皮質ホルモン、第二選択は脾摘術である。何故、これらの治療法が本疾患に有効であるのか説明しなさい。**

* 第一選択：副腎皮質ホルモン

抗血小板抗体産生及びマクロファージによる感作血小板の貧食を抑制

* 第二選択：脾摘術

感作血小板が破壊される場である脾臓を摘出することで、血小板数を維持する。

1. **フォンビレブランド病（vWD）及び血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の発症にフォンビレブランド因子（vWF）はどの様に関わっているか説明しなさい。**

* 04年度問題５（１）（２）参照。

1. **次の小問に答えなさい。**
2. **症例：30歳、男性。検診で血小板及び白血球の増加を指摘され、外来受診し精密検査の結果、「慢性骨髄性白血病の慢性期」と確定診断出来た。**

**本患者に検査の結果、病態、治療方法、予後についてどの様に説明するか記載しなさい。**

結果：慢性骨髄性白血病の慢性期

病態：9番と22番染色体の相互転座（Ph1染色体）の結果、通常では

　　　存在し得ないBCR/ABL遺伝子が生じる。

　　　BCR/ABL遺伝子により産生されるタンパクはABLチロシンキ

　　　ナーゼの恒常的活性化を生じさせ、骨髄における細胞増殖の亢

　　　進、アポトーシス抑制を引き起こす。

　　　結果、末梢血において様々な成熟段階の血球が出現する。

　　　これは、検査結果のWBC↑、Plt↑からも明らかである。

　　　慢性骨髄性白血病（CML）は、初めは慢性期の経過を取るが、

　　　平均４年程度で移行期、急性転化に至る。

　　　移行期になると治療が難しくなるので、現在の慢性期での早急

　　　な治療が望ましい。

症状：全身倦怠感、体重減少、脾腫による腹満感があり、胃潰瘍の合

　　　併も見られる場合がある。

治療：慢性期治療の第一選択としては、イマチニブ（分子標的薬：商

　　　品名グリベック）を使用した薬物治療が挙げられる。

　　　無効症例には、ハイドロキシウレア（HU：DNA合成阻害作用

　　　を持つ）やインターフェロンα、骨髄造血幹細胞移植を行う。

　　　骨髄移植は、急性転化を生じると予後不良である為、HLA適合

　　　血縁者からの骨髄の提供を受けるのだが、イマチニブの登場に

　　　よりその症例は激減している。

　　　また、変異によりイマチニブが無効な症例の場合は、チロシン

　　　キナーゼ阻害薬による治療も行われている。

予後：分子標的薬イマチニブを使用した治療法により、９割以上でPh1

染色体が消えている。

　　　骨髄造血幹細胞移植は、同胞のHLA一致ドナーが居る場合、

　　　約80％の患者の長期生存が可能である。

1. **非ホジキンリンパ腫の診断と治療について以下の用語を全て使用して説明しなさい。**

**（病期分類・IPI・sIL-2レセプター・LDH・多剤併用療法）**

診断：

病気分類（Staging）の為に必要な検査項目は以下の通りである。

* 画像検査：CT、MRI、超音波、Gaシンチ、FDG-PET
* 骨髄生検
* その他：場合によっては上部消化管内視鏡、髄液検査等

アナバー（Ann Arbor）分類によりStagingを行う。この分類はホジキン、非ホジキン共に使用可能である。

StageⅠ：

・１つのリンパ節領域又はリンパ系組織の侵襲（Ⅰ）

・リンパ節外臓器或いは部位の１への限局性侵襲（ⅠE）

StageⅡ：

・横隔膜より上又は下のどちらかに留まる２つ以上の侵襲（Ⅱ）

・上記にⅠEに加え、横隔膜で区切った同側の１つ以上のリンパ節領

　　　　　域病変（ⅡE）

＊侵襲病変数３つの場合はⅡ3と表記する。

StageⅢ：

・横隔膜上下に渡る複数のリンパ節領域の侵襲（Ⅲ）

・上記にⅠEを加えた（ⅢE）と脾臓への侵襲を加えた（ⅢS）、又は

　その両方（ⅢSE）

StageⅣ：

・リンパ節病変の有無にかかわらず、リンパ節外臓器や部位のび慢性

　侵襲

さらに各Stageを以下の症状が有る場合はB、無い場合はAと分類。

・６ヶ月間に-10％以上の体重減少

・１ヶ月間に38℃以上の発熱

・１ヶ月間に夜間盗汗

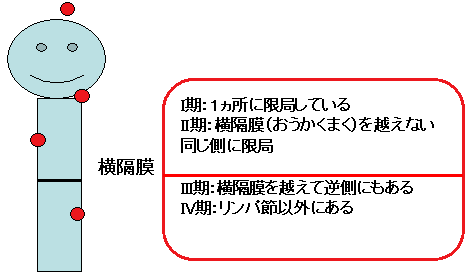
Bulky disease：

・最大径10 cm以上

・胸部単純X-Pで胸郭の1/3以上

**Point!**

**Ann Arbor分類**

****

他にパフォーマンス・ステイタス（PS）の評価を行う。

Grade０：発症前と同じ状態。

Grade１：軽度の症状がある。肉体労働に制限がある。

Grade２：日中の50％以上は起居している。軽労働に制限がある。

Grade３：日中の50％以上は就床している。身の回りのことをするの

　　　　に制限がある。

Grade４：終日就床を必要としている。常に介助が必要である。

PS≧2でリスクファクター１点である。

上記評価を参考に予後分類を行う。

非ホジキンリンパ腫（NHL）における予後分類は国際予後因子（IPI）で表される。

* DLBCL（び慢性大細胞型B細胞リンパ腫）の国際予後因子
* Age≧61
* LDL＞正常値
* PS：2〜4
* Extranodal（節外病変）≧2
* リンパ節の少ない、骨髄、消化管、皮膚、甲状腺、肝臓、中枢神経、肺、泌尿生殖器、骨等にリンパ腫が発生した場合を節外病変と呼ぶ。

脾臓、扁桃を含む咽頭組織（ワルダイエル環）は含まない。

* StageⅢ,Ⅳ

５因子のうち

０or１：Low Risk（R）

２：Low-intermediate（LI）

３：High-intermediate（HI）

４or５：High Risk（H）

なを、60歳以上では予後因子PS、Stage、LDLのみを見て

０：Low Risk（R）（低危険群）

１：Low-intermediate（LI）（低中危険群）

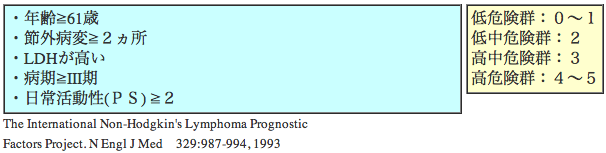
２：High-intermediate（HI）（高中危険群）

３：High Risk（H）（高危険群）

とする。

**Point!**

**DLBCLの国際予後因子（IPI）**



* FL（濾胞性リンパ腫）の国際予後因子
* Nodes＞4
* LDL＞正常値
* Age≧60
* StageⅢ,Ⅳ
* Hb＜12 g/dl

５因子のうち

０or１：Good（低危険群）

２：Intermediate（中危険群）

３以上：Poor（高危険群）

治療：

耐性出現が予測されるので、多剤併用療法が基本であり、抗がん剤や放射線療法に抗体療法を組み合わせたR-CHOP療法を行う。

R-CHOP療法とは、

外来での化学療法を可能にしたCHOP療法である

C：サイクロフォスファマイド（アルキル化）

H：ドキメルビシン・ハイドロクロライド（抗がん作用のある抗生剤）

O：オンコビシン（ビンカアルカロイド）

P：プレドニゾロン（副腎皮質ホルモン）

に、抗CD20抗体であるリツキシマブを使用した抗体療法を組み合わせたものである。

治療指標としては以下の所見を見る。

* 臨床症状、身体所見
* 画像所見
* 血液検査所見（sIL-2R、LDH、ALP等）

また、検査にて可溶性IL-2レセプター（sIL-2R）が高値である場合、HTLV-1ウイルス感染が原因のCD4＋リンパ球の単クローン性増殖による成人T細胞白血病・リンパ腫（ATLL）と診断され、CHOP、LSG15及びNF-κB抑制剤投与を行う。

また、リツキシマブ抵抗性リンパ腫には、アイソトープを結合させたリツキシマブである90Y-ibritumomab（Zevalin）を使用した放射性免疫療法を行う。

＊90Y＝イトリウム-90

1. **次の小問に答えなさい。**
2. **多発性骨髄腫の腎障害になる理由について説明しなさい。**

尿中にベンスジョーンズ（Bence Jones）蛋白が見られるものに多い。

BJPは、免疫グロブリンの軽鎖であり、分子量が小さいことから糸球体において濾過される。その後、BJPは近位尿細管で再吸収されるが、その際、尿細管上皮細胞が障害される。ベンスジョーンズ（Bence Jones）蛋白尿の排泄増加は、尿細管の再吸収能の低下を招き、骨髄腫腎となる。

また、腫瘍化した形質細胞が、破骨細胞を活性化することにより骨吸収を亢進する為、高Ca血症を生じる。

高Ca血症は、Caが尿細管細胞、尿細管基底膜に沈着し変性壊死に陥ることで間質性腎炎といった、高カルシウム血症性腎症を来す。

同時に腎臓の濃縮力が低下することから、多飲、多尿を生じる。

他にも、ALアミロイド（L鎖代謝産物）が腎臓に沈着することで生じる、腎アミロイドーシス等がある。

1. **急性前骨髄球白血病が他の白血病より播種性血管内凝固（DIC）を起こしやすいのは何故か説明しなさい。**

* 06年度問題３（２）と同問題。

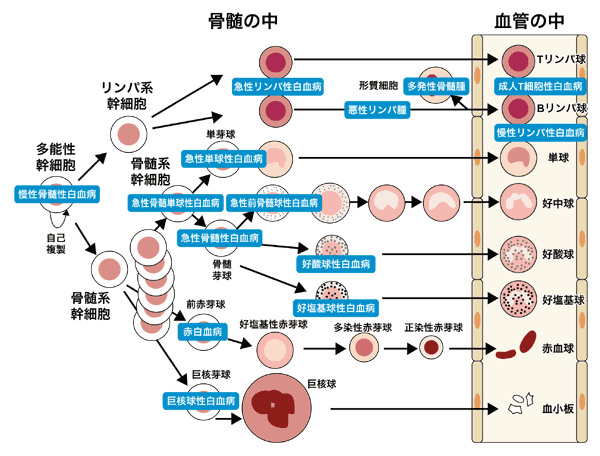
1. **次の薬剤に関し、頻度が高い副作用をそれぞれ１つずつ挙げよ。**

**（インターフェロン・シクロスポリン・アントラサイクリン系・ビンカアルカロイド・ブレオマイシン）**

* インターフェロン
* インフルエンザ様症状（発熱、全身倦怠感、関節・筋肉痛、頭痛）
* 消化器障害（食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、一過性の下痢）
* 腎機能障害（タンパク尿、低アルブミン血症、BUNやクレアチニンの上昇、腎不全）
* 肝機能障害
* 精神・神経障害（抑鬱、鬱、痙攣、意識障害、知覚障害）
* 発疹、脱毛
* 間質性肺炎（小柴胡湯との併用）
* ショック（タンパク質製剤による、稀）
* シクロスポリン
* 腎機能障害
* アンスラサイクリン系（アドリアマイシン等）
* 心毒性
* ビンカアルカロイド（ビンクリスチン等）
* 末梢神経障害
* 便秘
* ブレオマイシン
* 肺線維症

**まとめ**

**造血幹細胞の分化と様々な血液疾患**

****