

東京女子医大病理部門における筋組織検体のホルマリン固定 パラフィン包埋標本を用いた病理診断

¹東京女子医科大学医学部病理学（第一）

²東京女子医科大学病理診断科

³東京女子医科大学卒業臨床研修センター

⁴東京女子医科大学女性医師再教育支援センター

シバタ	ノリユキ	ヒロイ	アツコ	イノセ	ユリ	カワグチ	モトコ	エザキ	ジロウ
柴田	亮行 ^{1,2}	廣井	敦子 ^{1,2}	猪瀬	悠理 ¹	川口	素子 ^{1,2}	江崎	治朗 ³
ホリイ	チヒロ	ヤマモト	トモコ	サワダ	タツオ	マスダ	アキヒロ	ニシカワ	トシオ
堀井	千裕 ⁴	山本	智子 ^{1,2}	澤田	達男 ^{1,2}	増田	昭博 ^{1,2}	西川	俊郎 ²

（受理 平成26年1月28日）

Diagnostic Pathology of Common Striated Muscle Diseases at Tokyo Women's Medical University Hospital, Using Formalin-fixed, Paraffin-embedded Sections

Noriyuki SHIBATA^{1,2}, Atsuko HIROI^{1,2}, Yuri INOSE¹, Motoko KAWAGUCHI-NIIDA^{1,2},
Jiro EZAKI³, Chihiro HORII⁴, Tomoko YAMAMOTO^{1,2}, Tatsuo SAWADA^{1,2},
Akihiro MASUDA^{1,2} and Toshio NISHIKAWA²

¹Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

²Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University

³The Medical Training Center for Graduates, Tokyo Women's Medical University

⁴Professional Reentry Support Center for Women Physicians, Tokyo Women's Medical University

At Tokyo Women's Medical University Hospital, similar to other medical facilities, clinicians often experience cases of striated muscle diseases. For pathological diagnosis, pathologists are required to handle suitably prepared tissue specimens obtained during biopsies, surgeries, and autopsies. In the present article, we summarize the staining methodologies used to characterize and differentiate various lesions in formalin-fixed paraffin-embedded sections. We also present an outline of common striated muscle diseases as well as functional anatomical features of peripheral nerves and striated muscles, other than the myocardium.

Key Words: formalin-fixed, paraffin-embedded material, striated muscle disease, pathologic diagnosis, staining methodology

はじめに

東京女子医科大学病院において、病理医が横紋筋の病変に遭遇する機会は少なくない。ここでいう横紋筋組織とは、骨格筋に加え頭頸部に分布する外眼筋、鼓膜張筋、アブミ骨筋、表情筋、咽頭喉頭筋、舌筋、横隔膜などを指し、心筋を除く¹⁾²⁾。これらは、生検、手術あるいは剖検で採取された組織をもとに作製された標本の中に観察される。しかし、必ずしも横紋筋組織の病理学的変化だけをみて病態の全容

を把握できるとは限らない。診断の確定には、臨床像、検査所見、画像所見などを考慮に入れた総合的評価が必要である。横紋筋疾患は、病因よりもむしろ病態に重点を置いて分類される。本稿では、横紋筋組織の機能解剖とホルマリン固定パラフィン切片を用いた病理学的解析法について述べるとともに、病理医のみならず臨床医も心得ておくべき横紋筋の common diseases³⁾⁴⁾を概説する。

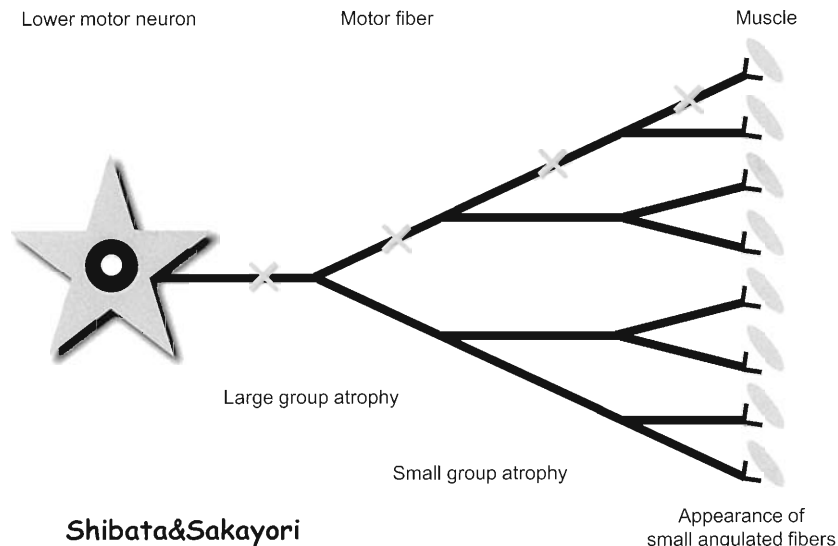


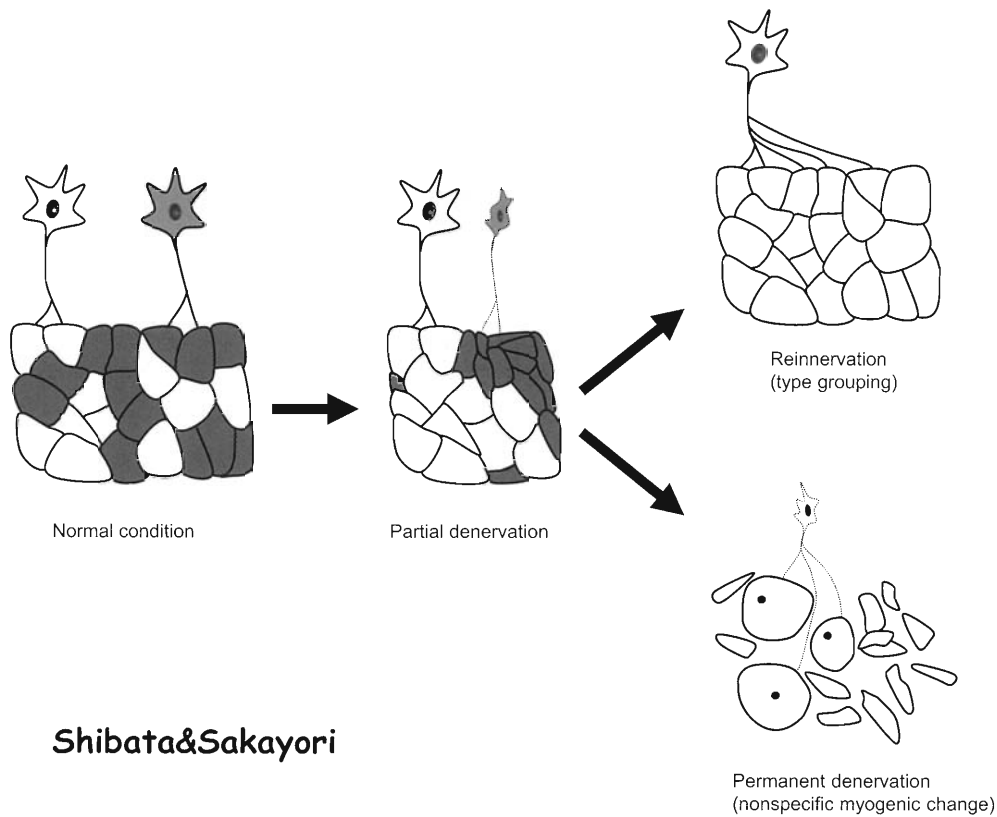
Fig. 1 Schematic diagram of a lower motor neuron projecting its branches onto muscle fibers

The spatial relationship between injured axons and areas of denervated muscle fibers is indicated.

横紋筋の機能解剖

心筋を除く狭義の横紋筋（本稿ではこれを横紋筋と呼称する）は、関節運動に関わる骨格筋と関わりをもたない非骨格筋とに分けられる¹⁾。例えば、頸部、体幹および四肢の運動を担うのは骨格筋であり、外眼筋、表情筋、咽頭喉頭筋、舌筋、肛門括約筋などは非骨格筋である。狭義の横紋筋は、心筋と決定的に異なる構造的特徴を有する。すなわち、心筋では胞体の中心部に核が配列する筋細胞同士が緩やかに接しているのに対し、健全な横紋筋では胞体の辺縁部に核が配列する筋細胞が緻密に接している。組織学的にみると、横紋筋は機械的強度に優れた緻密性結合組織からなる筋膜で被包されており、筋膜には痛覚線維が豊富に分布している²⁾。「寝違え」や「ギックリ腰」で局所に発生する疼痛の大部分は、この筋膜損傷に起因する。神経、血管およびリンパ管は筋膜を貫通して、それらの枝を内部に縦横無尽に張り巡らしている。筋膜の内側では、筋線維が束状に配列する筋束を形成しており、各筋束の周りを筋周膜と呼ばれる粗性結合組織が取り巻いている。筋線維とは筋細胞が多核の合胞体を形成したものであり、辺縁部すなわち細胞膜直下には筋鞘核と呼ばれる複数の核が分布し、その内側の細胞質にはアクチンやミオシンなどの収縮蛋白からなる筋原線維ならびにミトコンドリアや筋小胞体などの細胞内小器官がぎっしりと詰まっている。筋線維はおおまかに、グリコーゲンに乏しくミトコンドリアに富み好気性エ

ネルギー代謝を営む赤筋（タイプ1筋線維＝遅筋）とグリコーゲンに富みミトコンドリアに乏しく嫌気性エネルギー代謝を営む白筋（タイプ2筋線維＝速筋）に分けられる。赤筋が赤く見えるのは、ミトコンドリアがチトクロームに代表されるヘム蛋白や鉄硫黄クラスターと呼ばれる鉄含有蛋白を豊富に含んでいるためである。横紋筋にはタイプ1筋線維とタイプ2筋線維が混在しているが、部位による運動様式の違いを反映して、両タイプの配合率は筋により様々である。例えば、傍脊柱筋、大腿四頭筋、下腿三頭筋などのような抗重力筋群はタイプ1筋線維優位であり、疲労物質を蓄積しにくい。これに対し、三角筋、上腕二頭筋、前脛骨筋などのような非抗重力筋はタイプ2筋線維優位であるため疲労しやすい。タイプ1筋線維とタイプ2筋線維の配合比は常に一定という訳ではなく、後述のごとく状況により変化する。横紋筋組織は、運動神経（ α 線維・ γ 線維）、感覚神経（I/II線維・C線維）および自律神経線維によって多重支配されている。筋紡錘（Fig.5L）は筋緊張を調節する装置であり、中枢からの遠心性インパルスは γ 線維を介して、中枢への求心性インパルスはI/II線維を介して、それぞれ伝えられる。自律神経線維は筋線維と細動脈に分布し、これらの緊張度に影響を与える。C線維は筋膜と血管の痛覚を感受する。



Shibata&Sakayori

Fig. 2 Schematic diagram of the effects of denervation, reinnervation, and permanent denervation processes on striated muscle tissue

White and gray lower motor neurons and similarly colored muscle fibers are used to distinguish between muscle fiber types and their neurons. The lower motor neurons project their axons on the respective muscle fibers. Degeneration of the gray neuron is responsible for denervation followed by group atrophy of the gray muscle fibers. If the affected muscle fibers are reinnervated by the white neuron, both of them along with the intact muscle fibers exhibit white type grouping. In case of permanent denervation, the muscle fibers show nonspecific myogenic changes as a result of disuse atrophy.

筋病理の基礎

1. 横紋筋標本作製の実際

横紋筋標本を作製する場合、横断面と縦断面の両方が観察できるようにしなければならない。横断面は筋線維の形態変化（形と大きさ）を観察するのに適しており、縦断面は横紋構造の評価に適している⁴⁾。免疫組織化学で汎用されるマーカーは、チトクロームcオキシダーゼ（CCO）（ミトコンドリア）（Fig. 4K；5J）、スーパーオキシド・ジスムターゼ2（SOD2）（ミトコンドリア）、カタラーゼ（ペルオキシソーム）、ポドプラニン（リンパ管内皮細胞）、ビメンチン（線維芽細胞）、リン酸化ニューロフィラメント蛋白（p-NFP）（筋内神経軸索）、S-100蛋白（筋内神経シュワン細胞）などである。ミエロペルオキシダーゼ（MPO）、Iba1/CD68、CD20/CD79a、CD3/CD45RO、CD4（Fig. 4I）、CD8（Fig. 4F）、CD31、フォ

ン・ヴィルブランド因子（vWF）および α -平滑筋特異的アクチン（SMA）とミオシン（SMM）の意義については、末梢神経の項で述べたのと同様である。

以上の他にも、伝統的に使用されている有用ないくつかの染色法がある。ゴモリ・トリクローム（GT）染色は、筋細胞の細胞質を均一な緑色に描出し、ネマリン小体や赤色ボロ線維（Fig. 4J）を赤紫色に描出する。PAS染色は、筋細胞のグリコーゲン（Fig. 5K）や血管内皮細胞基底膜を赤紫色に描出する。マッソン・トリクローム（MT）染色、マロリー・アザン（MA）染色およびリントングステン酸ヘマトキシリン（PTAH）染色は、筋線維の縦断面における横紋構造を、それぞれ赤白（Fig. 3B；5C）または紫白の縞模様として描出する。MT染色は筋線維細胞質を海老茶色に染め、筋線維間の線維化を青色に染める（Fig. 3H；5I）。PTAH染色は微小血栓の検出にも役

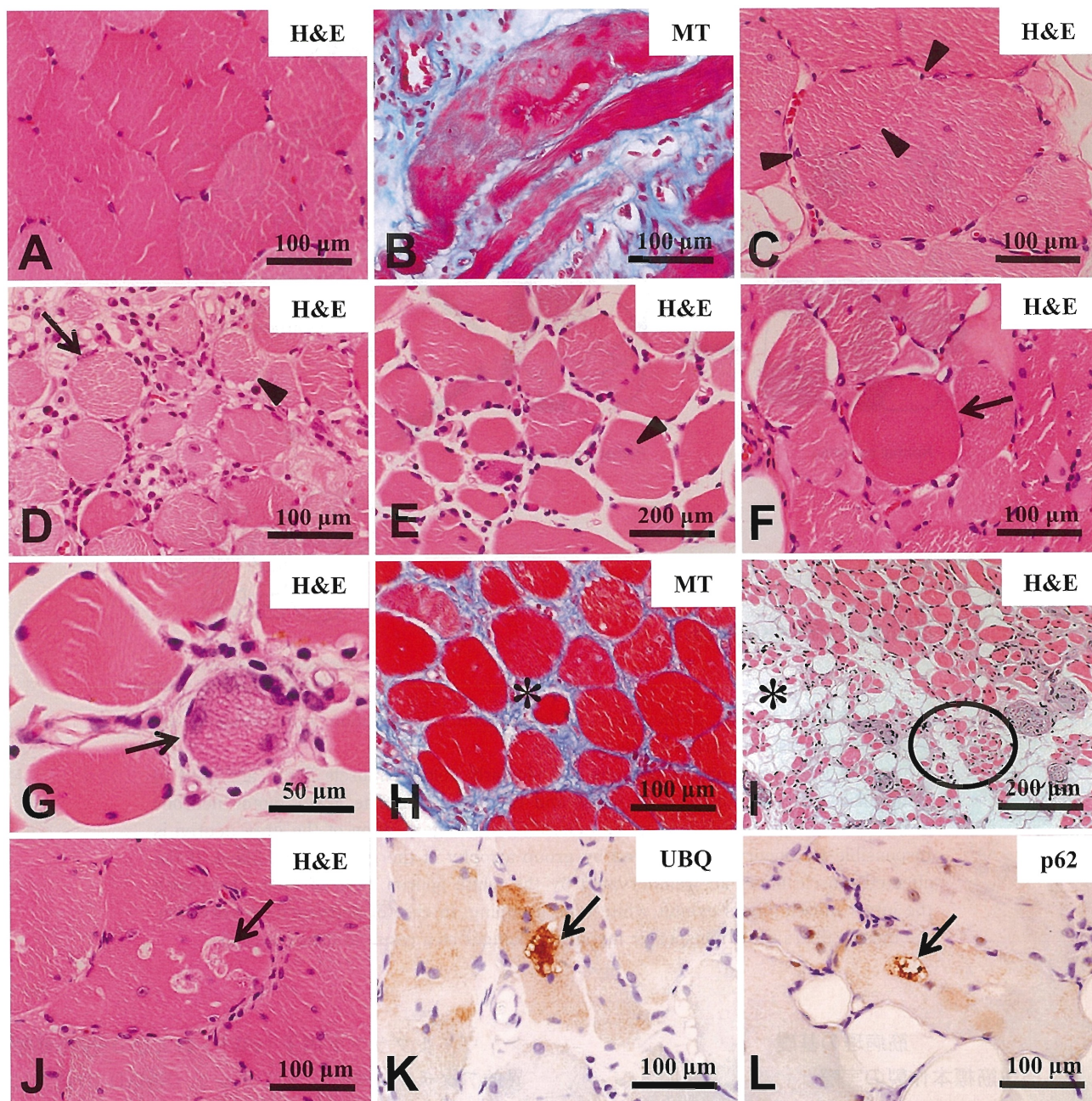


Fig. 3 Microphotographs of formalin-fixed paraffin-embedded sections of muscle tissues (part 1)

[A] An axial section of morphologically intact biceps muscle. [B] A longitudinal section of the iliopsoas muscle, which was involved in rhabdomyolysis. [C-H] Axial sections of the quadriceps muscle involved in DMD, showing rapidly progressive myogenic changes evidenced by fiber splitting (arrowheads) (C), round figure formation (arrow), and various diameters of muscle fibers (arrowhead) (D), central nucleus formation (arrowhead) (E), appearance of a swollen eosinophilic "opaque fiber" (arrow) (F), a basophilic regenerating fiber (arrow) (G), and endomesial stromal fibrosis (asterisk) (H). [I] An axial section of the gastrocnemius muscle involved in SMA, showing slow progressive neurogenic changes evidenced by group atrophy (open circle), endomesial adipose cell infiltration (asterisk), and nonspecific myogenic changes as a result of disuse atrophy (I). [J-L] Axial sections of the pectoralis muscle forming rimmed vacuoles (arrows), from a patient with OPMD. Polymer-immunocomplex method using the chromogen DAB and hematoxylin counterstaining (K, L).

H&E, hematoxylin-eosin; MT, Masson-trichrome; DMD, Duchenne type muscular dystrophy; SMA, spinal muscular atrophy; OPMD, oculopharyngeal muscular dystrophy; DAB, 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride.

立つ。ヘマトキシリン・エオジン(H&E)(Fig. 3A, C-G, I, J; 4A-E, G, H, L; 5F-H, L), MA, EVG/EM およびコンゴ赤の各染色は、末梢神経標本におけるのと同様の意義を有する。病原体を検出するための染色法やポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: PCR) 法も汎用される。さらに、病理検査室では通常行われない凍結切片を用いた酵素組織化学のうち、NADH テトラゾリウム還元酵素 (NADH-TR) 染色はタイプ1線維のミトコンドリアを藍色顆粒状構造物として描出し、ルーチンアルカリ ATPase 染色はタイプ2線維の細胞質を暗褐色で均一に描出する。しかし、ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いたCCO免疫染色(タイプ1線維)やPAS染色(タイプ2線維)によっても、大雑把にタイプを同定することは可能である (Fig. 5J, K)。

2. 横紋筋の変性と再生

代表的な横紋筋の変性は、筋原性変化と神経原性変化である⁴⁾。両者に共通して、損傷を受ける筋組織の量が多いほど、筋細胞から漏れ出す諸物質の血中濃度が上昇する。その代表は、筋型クレアチン・キナーゼ (creatine kinase muscular isozyme; CK-M), クレアチン, アルドラーゼなどである。健全な横紋筋組織を横断面で観察すると、筋線維は多角形の輪郭を有し、ほとんど隙間なく配列している (Fig. 3A)。筋線維の消失が急速な場合は、病巣にまず肉芽組織反応が起こり、その後徐々に膠原線維が増加して線維化が進む (Fig. 3H; 5I) が、筋線維の消失が緩徐な場合は、残存筋線維間に脂肪細胞が出現する (Fig. 3I)。筋ジストロフィーでは、罹患筋における脂肪細胞の過度の増殖 (仮性肥大) や島状に残存する筋組織の膨隆 (筋球形成) がしばしばみられる。筋線維が太くなる現象 (肥大) は、もっぱら当該筋への運動負荷による。

筋原性変化とは、横紋筋自体に一次的な異常が発生して起こる病理像 (筋線維の大小不同・円形化・中心核形成) (Fig. 3D, E) である。これらは特に横断面で観察しやすい。また、横断面で観察される筋細胞の過剰収縮による筋線維の好酸性増強と直径の拡大 (オパーク線維出現) (Fig. 3F) および縦断面で観察される横紋と細胞核の消失ならびに細胞質の好酸性化 (筋細胞壊死) も筋原性変化に位置づけられる。筋細胞壊死が広範囲に亘って生じる現象は横紋筋融解 (Fig. 3B) と称され、熱中症、クラッシュ症候群、肉離れ、コンパートメント症候群、悪性過熱熱症、悪性症候群、虚血、後天性栄養代謝障害 (後述) な

どを背景とする。筋細胞が再生する過程で、細胞質はリボソーム RNA に富む粗面小胞体の発達を反映して好塩基性を呈し (Fig. 3G)、肥大して筋線維分離 (Fig. 3C) に至ることもある。一般に、傷害を被った筋線維が自己修復する過程で、縁取り空胞 (rimmed vacuole) と呼ばれる H&E 染色で不整形な構造物を形成することがある (Fig. 3J)。免疫組織化学的手法を用いると、縁取り空胞はユビキチン (UBQ) (Fig. 3K) や p62 (Fig. 3L) を含んでいることから、オートファジーとプロテアソーム系の関与が窺われ、さらに共存する A β やリン酸化タウ (p-Tau) が標的となっている可能性が示唆される。オートファジーは本来、細胞内に蓄積した変性劣化蛋白や細胞内小器官をリン脂質二重膜構造で包み込み、ライソソームを融合させて酵素的に消化し、構成分子を再利用するシステムである。しかし、大量に蓄積する難溶性物質の処理に手こずり、オートファゴソームの形成に関わる p62 が蓄積すると、カスパーゼ系の活性化によりアポトーシスの誘導が起こる。縁取り空胞を生じる疾患は、封入体筋炎、遠位型ミオパチー、咽頭型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーのように多岐に亘るため、特異度は低いだが、補助的情報としては重要である。

神経原性変化とは、運動神経線維軸索の消失による脱神経の結果である (Fig. 1, 2)。運動ニューロンの軸索は、筋組織に入ってから分岐し、複数の筋線維を支配する。したがって、軸索が末梢側で傷害された場合は、単一の筋線維が三角形に萎縮して小径角化線維 (Fig. 5G) を呈するに過ぎないが、傷害部位が細胞体に近いほど、隣接するより多くの線維が萎縮に巻き込まれて群生萎縮を呈する (Fig. 5H-K)。残存運動ニューロンの軸索に再生力がある場合は、一旦脱神経に陥った萎縮筋線維が、再支配により直径がもとの太さに戻る。その際、筋線維のタイプは運動ニューロンの性質に依存するので、再支配筋線維群は、同一のタイプで構成される (タイプ群化) ことになる (Fig. 2)。これらは、活動時の震え (少ない残存ニューロンで筋活動を行うことによる干渉作用の減少の結果) のような神経症候や giant spike & polyphasic pattern という神経生理学的所見の発生基盤となる。一方、神経再支配が永久に絶たれると、筋線維は廃用性萎縮に至る。筋原性、神経原性を問わず、高度の筋力低下により廃用性萎縮に至った筋組織は、非特異的な筋原性変化とタイプ2優位を呈する。

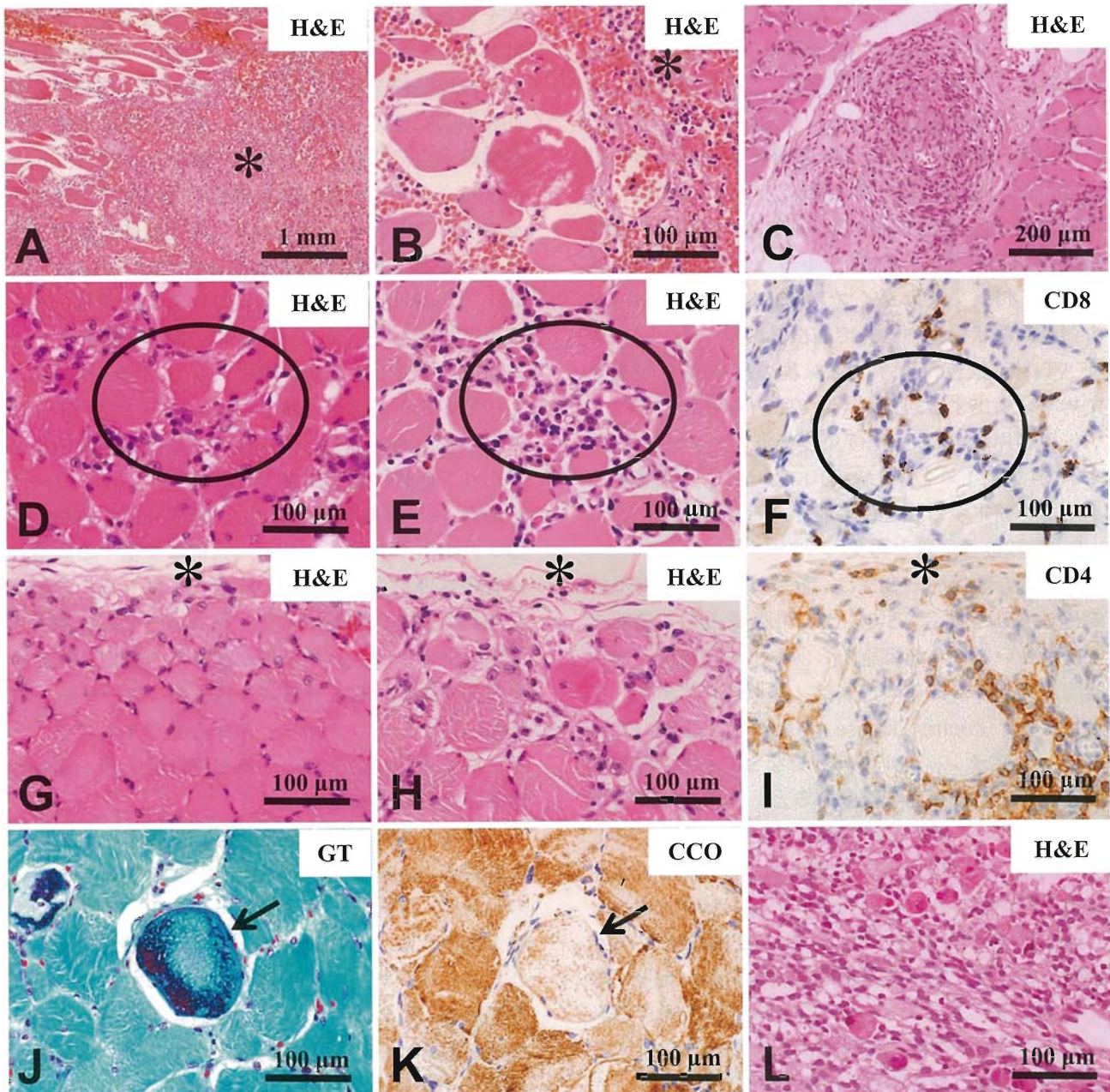


Fig. 4 Microphotographs of formalin-fixed paraffin-embedded sections of muscle tissues (part 2)

[A, B] Axial sections of the iliopsoas muscle forming a sepsis-related abscess, showing foci of abscess formation (asterisks) (A, B). [C] An axial section of the biceps muscle involved in granulomatous angiitis with luminal occlusion, responsible for the surrounding muscular ischemia. [D-F] Axial sections of the quadriceps muscle involved in polymyositis, showing myogenic (endomesial) atrophy (D), exudative inflammation (E), and cytotoxic T lymphocyte infiltration (F), prominent in the endomesium (open circles). [G-I] Axial sections of the deltoid muscle involved in dermatomyositis, showing myogenic (perifascicular) atrophy (G), exudative inflammation (H), and helper T lymphocyte infiltration (I), prominent in the perimesium (asterisks). [J, K] Consecutive axial sections of the biceps muscle involved in MEM, showing a ragged red fiber lacking CCO immunoreactivity (arrows) (J, K). [L] A section of the quadriceps muscle involved in fetal-type rhabdomyosarcoma. Polymer-immunocomplex method using the chromogen DAB and hematoxylin counterstaining (F, I, K).

H&E, hematoxylin-eosin; GT, Gomori-trichrome; CCO, cytochrome c oxidase; MEM, mitochondrial encephalomyopathy; DAB, 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride.

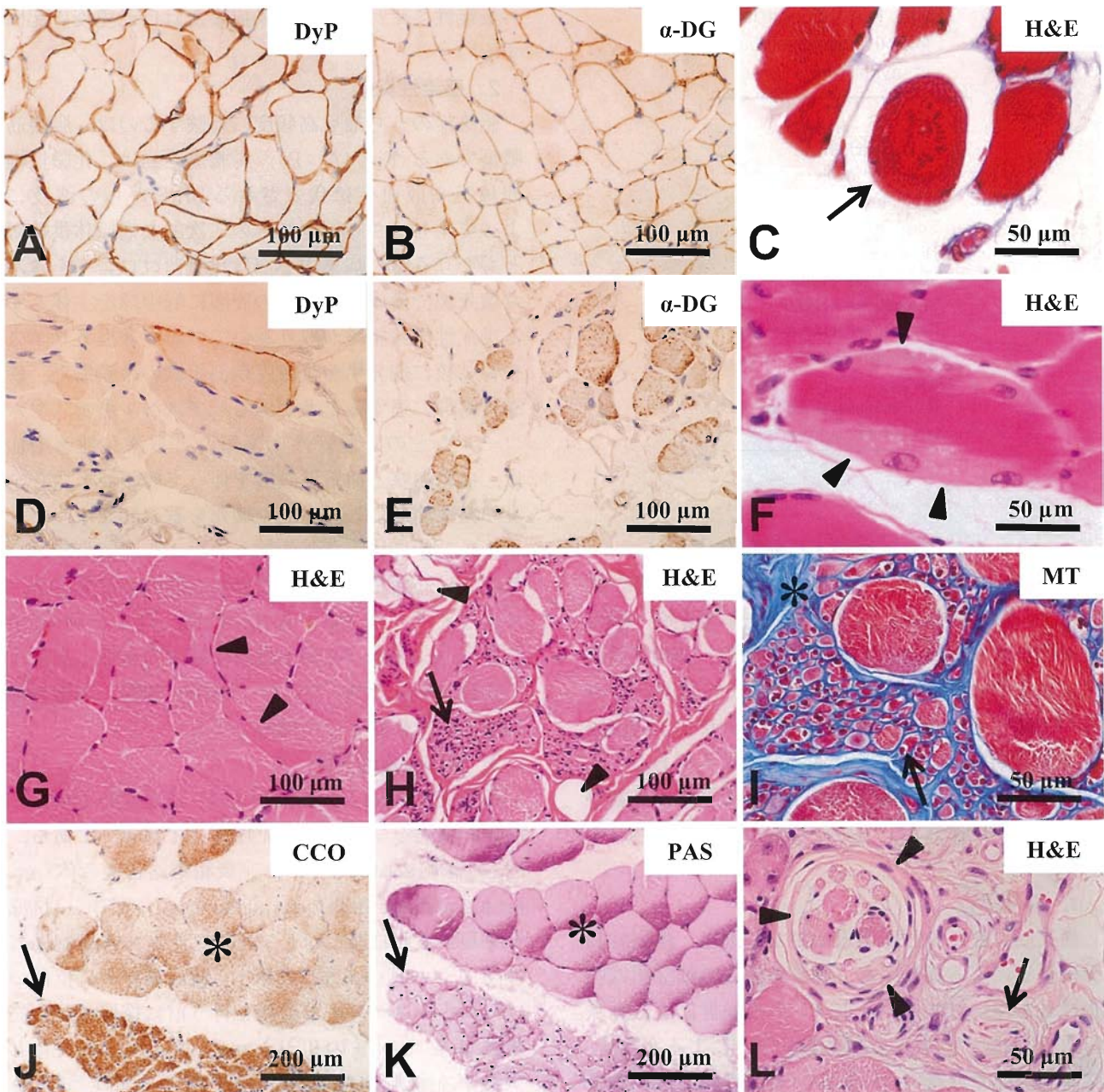


Fig. 5 Microphotographs of formalin-fixed paraffin-embedded sections of muscle tissues (part 3)

[A, D] Axial sections of the quadriceps muscles from a control subject (A) and a DMD patient (D), showing the lack of dystrophin immunoreactivity in DMD (D). [B, E] Axial sections of pectoralis muscles from a control subject (B) and an FCMD patient (E), showing the lack of α -DG immunoreactivity in FCMD (E). [C, F] Axial sections of the gastrocnemius muscle, showing a ring fiber (arrow) (C) and sarcoplasmic mass (arrowheads) (F). [G-I] Axial sections of quadriceps muscles involved in ALS, showing small angulated fibers (arrowheads) (G), group atrophy (arrows) (H, I), endomesial adipose cell infiltration (arrowheads) (H), and stromal fibrosis (asterisk) (I). [J, K] Consecutive axial sections of the iliopsoas muscle involved in ALS, showing type 1 fiber group atrophy (arrows) and type 2 fiber group preservation (asterisks) (J, K). [L] An axial section of the biceps muscle involved in DMD, showing an intact muscle spindle (arrowheads) and an intramuscular nerve bundle branch (arrow). Polymer-immunocomplex method using the chromogen DAB and hematoxylin counterstaining (A, B, D, E, J).

DMD, Duchenne type muscular dystrophy; FCMD, Fukuyama congenital muscular dystrophy; α -DG, alpha-dystroglycan; H&E, hematoxylin-eosin; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; MT, Masson-trichrome; CCO, cytochrome c oxidase; PAS, periodic acid Schiff; DAB, 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride.

Table 1 Clinicopathological manifestations of myopathies

Categories
Spatial distribution
Proximal involvement
Distal involvement
Focal involvement
Diffuse involvement
Chronological profile
Monophasic course
Periodic (repeated) course
Progressive course
Damage
Reversible dysfunction
Irreversible injury

しばしば経験する筋疾患

筋疾患（ミオパチー）は末梢神経疾患と同様、先天奇形、物理的損傷、化学的損傷、循環障害、炎症、後天的栄養代謝障害、遺伝性代謝異常、神経変性疾患、新生物（腫瘍）などに病態分類される^{3)~6)}。これらの中で、先天奇形、物理的損傷および化学的損傷が病理学的解析の対象となることはまれである。ミオパチーの診断は、病変分布、時間的推移、病変が可逆性か不可逆性か、といった観点から進められる（Table 1）。

1. 循環障害

横紋筋に起こる循環障害の主な原因は、閉塞性動脈硬化症による動脈閉塞、体肢外傷後の軟部組織腫脹にもとづいたコンパートメント症候群による動脈圧迫、癌細胞・真菌・骨髄・空気などによる塞栓症、膠原病に伴う血管炎（Fig. 4C）（壊死性結節性多発動脈炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎など）や抗リン脂質抗体症候群、悪性腫瘍に伴うトルソー症候群（凝固亢進による全身性血栓塞栓症）などである。筋組織が虚血に陥ると、病巣は凝固壊死を経て肉芽組織化し、最終的に瘢痕で置換される。また、壊死筋組織から大量のデンジャーシグナル（HMGB1, HSP60, HSP70, ヒアルロナン, フィブリノーゲン, フィブロンectinなど）が静脈血に流入すると、全身の血管内皮細胞や循環単球の表面に発現するToll-like receptor (TLR) との結合を契機に、下流の爆発的な炎症シグナルを介して致死的な全身性炎症反応症候群（SIRS）を惹き起こすことがある⁷⁾。出血傾向を有する場合、筋組織に血腫を形成することがある。

炎症性ミオパチーは感染症または自己免疫に起因する⁴⁾。

2. 感染性炎症

感染症のうち最も高頻度に経験するのは、腸腰筋膿瘍である（Fig. 4A, B）。腸腰筋膿瘍は、化膿性椎間板炎や敗血症に代表されるSIRSからの波及によって生じ、さらに全身への二次的な病原体供給源ともなりうる。病巣中心部は化膿菌コロニーを含んだ壊死塊で構成され、その周囲に好中球を主体とする炎症性肉芽組織が取り巻いている。脊椎カリエスや腎結核に続発する後腹膜軟部組織の冷膿瘍が、傍脊柱筋群に達することがある。アスペルギルスやムコールなどの好血管性真菌類による深在性感染症は、血管閉塞と血管壁破壊を伴って腸腰筋を含む全身の横紋筋を侵し、出血や壊死を惹き起こす。インフルエンザに代表される種々のウイルス感染症は、しばしば筋痛を伴って非特異的な筋炎を併発する。サルコイドーシスは、未知の抗原に対するIV型アレルギーにもとづく類上皮肉芽腫が全身性に出現する疾患であり、肺、肝、リンパ節、髄膜、末梢神経に加え、横紋筋もその標的となる。

3. 自己免疫性炎症

多発筋炎（polymyositis：PM）は近位筋を侵し、筋痛と発熱を呈する自己免疫性ミオパチーである。PMは細胞表面にクラス1主要組織適合複合体（major histocompatibility complex class 1：MHC1）抗原を発現する筋細胞に対して攻撃性を有する細胞傷害性Tリンパ球の出現に起因し、膠原病の中に位置づけられる。ステロイド治療を行う前に採取された筋組織では、CD8+のTリンパ球（Fig. 4F）を主体とする炎症細胞が筋束内筋線維間に浸潤しており（Fig. 4E）、病初期には筋束内筋線維の筋原性変化（壊死、オパーク線維出現、円形化、大小不同、中心核形成など）（Fig. 4D）とMHC1抗原のびまん性強発現が、修復期には筋線維の再生像と筋線維間の線維化がみられる。なお、「多発性筋炎」なる言葉が膠原病関連の学会で使われることがあるが、これを直訳すると“multiple myositis”となり、末梢神経の稿で述べた“poly”の語義とは異なる誤った用語であることは明らかである。是非とも「多発筋炎」と改めて頂きたいものである。皮膚筋炎（dermatomyositis：DM）は、多発筋炎類似の筋症状と特有の皮膚症状（眼瞼のヘリオトロープ疹、前胸部のVネック徴候、頸型腕部のショール徴候、手関節背側面のゴットロン徴候など）を呈する自己免疫性ミオパチーで

ある。DMの背景は不均一であり、膠原病に属するもの、内臓癌に合併するもの、小児全身性血管炎によるものなどがある。DMの筋病変の本質は、筋周膜付近（筋束周辺部）に強調される自己免疫と虚血性損傷にある。すなわち、筋束周辺部の血管周囲にCD4+優位のTリンパ球（Fig. 4I）やCD20+のBリンパ球を主体とする炎症細胞が浸潤するとともに（Fig. 4H）、血管内皮の脱落を伴った微小血管の減少および同領域の筋線維萎縮（perifascicular atrophy）（Fig. 4G）とMHC1抗原強発現が生じる。封入体筋炎（inclusion body myositis：IBM）は中高年に好発し、全身性筋力低下を呈する無痛性の筋疾患である。筋生検では、PMに類似した病理像に加え、筋線維細胞質に前述した縁取り空胞が観察される。

4. 遺伝性ミオパチー

代表的な遺伝性ミオパチーは、筋ジストロフィー、先天性ミオパチー、ミトコンドリア脳筋症（MEM）、脂質代謝異常症、糖原病、筋痙攣症候群、悪性過高熱症などである⁴⁾。筋ジストロフィーは、デュシェンヌ型またはベッカー型（伴性劣性ジストロフィン遺伝子変異）、エメリー・ドレフェス型（伴性劣性エメリン遺伝子変異）、肢体型（常染色体劣性または優性LGMD遺伝子変異）、三好型（常染色体劣性または優性LGMD遺伝子変異）、顔面肩甲上腕型（常染色体劣性4q35遺伝子変異）、眼咽頭型（常染色体優性PABPN1遺伝子変異）、メロシン陰性先天性（常染色体劣性メロシン遺伝子変異）、福山型先天性（常染色体劣性フクチン遺伝子変異）、筋強直性ジストロフィー（常染色体優性DM遺伝子変異）などに分類される。筋強直性ジストロフィーでは、輪状線維（Fig. 5C）やsarcoplasmic mass（Fig. 5F）が観察される。免疫組織化学染色により、デュシェンヌ型やベッカー型では筋細胞膜上のジストロフィン欠損（Fig. 5A, D）が、眼咽頭型では筋細胞核内封入体へのPABPN1集積が、メロシン陰性先天性では筋線維基底膜におけるメロシン欠損が、福山型先天性では筋細胞膜上の糖鎖修飾 α -DG欠損（Fig. 5B, E）が、それぞれ明らかとなる。先天性ミオパチーのうち、ネマリンミオパチーは筋線維細胞質内ネマリン小体（GT染色による赤色桿状構造物の集積像）で、中心核病は筋線維中心部への細胞核集積で、中心コア病は神経再支配に伴って出現する標的筋線維に類似の中心コア形成で、それぞれ診断される。先天性ミオパチーの多くはタイプ1（NADH-TR）優位筋線維萎縮を呈する。代表的なMEMである慢性進行性外眼

筋麻痺（chronic progressive external ophthalmoplegia：CPEO）、高乳酸血症と脳卒中様発作を伴うMEM（mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episode：MELAS）および赤色ボロ線維の出現を伴うミオクローヌステんかん（myoclonus epilepsy with ragged red fibers：MERRF）では、GT染色により筋線維細胞質辺縁部に変性ミトコンドリアが集積した赤色ボロ線維（Fig. 4J）が検出され、ミトコンドリア異常を反映してCCO免疫活性を欠く（Fig. 4K）。脂質代謝異常症では、凍結切片を用いた脂肪染色標本で筋線維細胞質の脂肪滴形成が証明される。横紋筋を侵す糖原病（ポンペ病、フォーベス病、マクアードル病および垂井病）では、PAS染色により筋線維細胞質のグリコーゲン蓄積が証明される。筋痙攣症候群や悪性過高熱症では、組織学的に特徴的な筋病変を見出すことはできない。

5. 後天性栄養代謝障害

甲状腺機能亢進症（バセドウ病を含む）、甲状腺機能低下症、副腎皮質機能亢進症（クッシング症候群を含む）、長期薬物投与（糖質コルチコイド、スタチン系薬、フィブラート系薬など）、アルコール中毒および低カリウム血症（長期利尿薬・緩下剤・甘草服用による）は、ミオパチーの原因となる⁴⁾。これらのうち、サイアザイド系利尿薬、スタチン系薬ないしフィブラート系薬の長期服用、アルコール中毒および低カリウム血症は、急激に発症する横紋筋融解または慢性に経過する筋細胞崩壊を起こしうる。甲状腺機能亢進症に合併する周期性四肢麻痺では、筋線維細胞質に空胞が出現する。甲状腺機能低下症では、タイプ2線維萎縮とグリコーゲン蓄積を伴う筋線維の筋原性変化および筋線維間結合組織におけるムコ多糖の蓄積が特徴的である。副腎皮質機能亢進症やステロイドミオパチーでは、血中のクレアチンやアルドラーゼ値の上昇に比べCK-M値の上昇が目立たないのが特徴的で、病理学的にはタイプ2線維萎縮および筋線維細胞質における脂肪とグリコーゲンの蓄積が観察される。

6. 筋腫瘍

横紋筋に発生する腫瘍の多くは悪性であり、横紋筋肉腫が代表的である⁴⁾⁵⁾。横紋筋肉腫は、多形性に富む奇怪で大型の核と紡錘形（成人型）ないし類円形（胎児型）の好酸性細胞体からなる腫瘍細胞が、不規則散在性に配列しながら増殖する病理像を呈する（Fig. 4L）。細胞質に横紋（MT染色、PTAH染色）を

観察することは困難な場合が多いが、デスミンやミオグロビンを免疫組織化学的に検出することにより、腫瘍が横紋筋由来であることを特定できる。横紋筋肉腫は、直接浸潤、リンパ行性転移、血行性転移などを介して、全身に進展しうる。良性の横紋筋腫は、フォン・ヒッペル・リンドウ病で合併する心臓でのみ発生する。横紋筋に転移しうる悪性腫瘍の原発巣に一定の傾向はない。

臨床医と病理医に望むこと

東京女子医科大学病院病理診断科に提出される神経筋生検材料の延べ検体数は年間数十例であり、病理解剖で横紋筋組織を検索する機会は年間数十例ほどである。末梢神経の稿でも述べたのと同様に、臨床医や病理医の関心のもち方次第で筋疾患症例数は増える筈である。病理検査室や病理学教室で作製する標本の大半は、ホルマリン固定パラフィン包埋材料をもとにしており、凍結切片を扱うことはまれである。しかし、丁寧な標本作製と組織診断により、臨床医からの要求にある程度対応することはできるであろう。その際、病理医が筋疾患を鑑別するのに必要な最低限の情報を依頼書に記載していただければ幸いである。また、炎症性筋ミオパチーを疑う場合は、ステロイド療法開始前に筋生検を実施するのが望ましいことは、炎症性ニューロパチーで言及した点とも共通している。

おわりに

本学病院でしばしば遭遇する横紋筋疾患とその背景にある基本情報について概説し、ホルマリン固定パラフィン包埋切片で可能な限りの染色法と病理診断法を述べた。臨床医と病理医が協力し合って横紋

筋疾患の診断精度を向上させることは、最終的に患者のためになると確信する。

謝 辞

稿を終えるにあたり、技術的支援をいただいた刈田瑞穂、竹入英幸、坂寄紀子、村松文章、岩崎秀一の各技師に深謝申し上げます。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) **Wigley C**: Section 1. Cells, tissues and systems. *In* Gray's Anatomy, (40th edition). (Standring S ed), pp1-164, Churchill Livingstone Elsevier, London (2008)
- 2) **Crossman AR**: Section 3. Neuroanatomy. *In* Gray's Anatomy, (40th edition). (Standring S ed), pp223-394, Churchill Livingstone Elsevier, London (2008)
- 3) **Bilbao JM, Schmidt R, Hawkins C**: Chaptor 21. Diseases of peripheral nerve. *In* Greenfield's Neuropathology (Seth L, David NL, David WE), 8th edition, Hodder Arnold, London (2008) [Epub online]
- 4) **Sewry CA, Jimenez-Mallebrera C, Brown SC et al**: Chaptor 22. Diseases of muscle. *In* Greenfield's Neuropathology, (8th edition). (Seth L, David NL, David WE eds), pp1-146, Hodder Arnold, London (2008)
- 5) **Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ et al**: Section 14. Peripheral and central nervous system. *In* Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology, (4th edition). pp2213-2428, Churchill Livingstone Elsevier, London (2006)
- 6) **田中恵子**: 傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体. 臨神経 **50**: 371-378, 2010
- 7) **Jeong E, Lee JY**: Intrinsic and extrinsic regulation of innate immune receptors. *Yonsei Med J* **52**: 379-392, 2011