

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 岩 下 広 道

横浜市立大学大学院医学研究科 病態病理学

審 査 員

主 査	横浜市立大学医学部	循環器・腎臓・高血圧内科学	主任教授	田村 功一
副 査	横浜市立大学医学部	公衆衛生学教室	主任教授	後藤 温
副 査	横浜市立大学医学部	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	主任教授	折館 伸彦

Frequency of subclinical interstitial lung disease in COVID-19

autopsy cases: potential risk factors of severe pneumonia

(新型コロナウイルス感染症剖検例における潜在的な間質性肺病変の頻度および重症化の危険因子との関係)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37891495/>

【目的】

新型コロナウイルス感染症(Coronavirus disease-2019 ; COVID-19)は、2019 年末に中国武漢市で初めて報告された、SARS-CoV-2 による感染を原因とした、新興感染症であり、全世界に拡大している。上気道感染に伴う症状が主であるが、感染は一部下気道まで進展し重症化し、急性呼吸窮迫症候群(Acute respiratory distress syndrome ; ARDS)に至り死亡する例も多数存在し、問題となっている。COVID-19 の重症化危険因子は、臨床的な観点では報告されているが(Fan, Y, et al. 2021)、組織学的な危険因子はこれまで報告されていない。また、COVID-19 は病理組織学的にはびまん性肺胞傷害(Diffuse alveolar damage ; DAD)であり(Borczuk, AC, 2021)、これは間質性肺疾患(Interstitial lung disease ; ILD)の急性増悪と相同である(Kondoh, Y, et al. 1993)。本研究の目的は、臨床的に指摘されていない、潜在性の ILD が、COVID-19 の重症化の危険因子であることを示し、かつ重症化は SARS-CoV-2 をトリガーとした、潜在性 ILD の急性増悪であることを示すことである。

【材料と方法】

2020 年 3 月から 2021 年 8 月までに、横浜市立市民病院および横浜市立大学附属病院において COVID-19 重症肺炎により剖検となった 29 例、および対照群として、2017 年 1 月から 2021 年 12 月までに、横浜市立大学附属病院にて COVID-19 感染が確認されていない(以下、非 COVID-19 とする)剖検例 70 例、2017 年 1 月から 2021 年 1 月までに、神奈川県循環器呼吸器病センターにて、非 COVID-19 手術例(肺下葉切除術)52 例の肺組織標本を収集した。

これらはいずれも生前または術前に ILD と診断されていない症例を選択した。いずれの群においても、肺の下葉の前方・側方・後方の 3 方向から検体を採取し、胸膜に対し垂直方向に切り出し、標本を作成し、組織学的な間質性病変の有無を検索した。間質性病変の広がりについては、顕微鏡的な微小病変から、肉眼的に判定可能なものまで様々な大きさのものが確認され、線維化を伴う肺胞虚脱が複数の小葉に及んでいるような病変を、“histological UIP”と定義し、剖検肺においては両側肺に“histological UIP”が見られるものを、手術材料では、片側肺に“histological UIP”が見られた症例を“subclinical/histological ILD(s/hILD)”と定義した。放射線学的な検討も同時に行い、神奈川県循環器呼吸器病センターにて 2020 年 2 月から 8 月までに撮像された、COVID-19 患者 260 例の胸部 CT 画像を対象とした。横浜市立大学倫理委員会(承認番号： A130926004)により本研究は承認された。

【結果】

剖検例のうち、COVID-19 群では 13/27 例(48%)に s/hILD が認められ、対照群では 8/65 例(12%)であり($p=0.0006$, Fisher の正確検定)、COVID-19 剖検例において、背景肺において有意に s/hILD を有することが示された。さらに、COVID-19 剖検例の胸部 CT 画像を検討し、s/hILD が見られた症例では全例で CT 画像でも間質性陰影が確認され、s/hILD は胸部 CT 画像でも検出可能であることが示された。次に、横浜地区で発生した COVID-19 症例の胸部 CT 画像をレトロスペクティブに再検討し、間質性病変の有無と COVID-19 の重症度との関連を解析した。間質性病変は、中等度 II/重症群では 11/15 例(73.3%)に見られ、中等度 I/軽症群では 108/245 例(44.1%)で認められ、中等度 II 以上の COVID-19 肺炎において、放射線学的において背景肺に間質性病変が有意に見られることが示された($p=0.0333$, Fisher の正確検定)。なお、重症度の評価は厚生労働の COVID-19 重症度分類システムに従って評価を行った。

【結論・考察】

s/hILD は COVID-19 の重症化における、組織学的な重要な危険因子であることが示された。この知見を基に、胸部 CT 画像を用いた COVID-19 の重症化に対するリスク評価システム構築につながることが期待される。

【展望】

以前より、急性間質性肺炎(Acute interstitial pneumonia ; AIP)と呼ばれる、組織学的に DAD を示すような症例の背景肺に、微小な間質性病変があることが報告されていた(河端ら, 2001)。COVID-19 重症例の背景に潜在的な ILD が多いことが今回の研究で示されたことで、COVID-19 の重症化は潜在的 ILD の急性増悪を見ている可能性が示された。これらの潜在的な ILD は胸部 CT 画像でも検出可能であり、これは近年提唱されている Interstitial lung

abnormalities(ILA)と呼ばれる概念に相当する可能性がある(Hatabu, H, et al. 2019, 2020). 今回の研究を通じて、このような ILA を有する症例が、今後どのような経過を辿るか(ILD に至るかどうか)、またその頻度についてなど、検討の余地があると考えられる。

以上の論文要旨の説明の後に、以下の質疑応答がなされた。

折館副査より以下のように質問がなされた。

- ① subclinical/histological ILD (s/hILD)と、subclinical/radiological ILD (s/rILD)は同じものを見ているとして、論文中では扱われているようですが、それはどのような根拠により、どの程度担保されるでしょうか。
- ② (①の申請者の回答を受けて)しかし、s/hILD と s/rILD の関係について、s/hILD 陰性かつ、s/rILD 陽性の症例も少数ながら存在しているように見えます。この関係性を、感度・特異度の観点に落とし込んでよいのかは分かりませんが、この結果からは、放射線学的な所見の方が、より広く病変を拾えているようにも捉えられますが、これはどのように解釈されていますでしょうか。
- ③ (②の申請者の回答を受けて) 以前の CT が撮像されているといっても、COVID-19 発症以前の症例が含まれているのではないかと思います。従って、厳密な意味で今回の研究において、COVID-19 の以前から線維化が含まれているかどうかを検討するにあたっては、COVID-19 初期の胸部 CT を用いて、それとの比較検討をするのがよいのではないのでしょうか？（具体的にそういった症例群が集められるかどうかは置いておくことにして）

申請者の回答

- ① 組織学的所見(s/hILD)は、実際検体として得られた肺の構造そのものを捉えることができるため、組織学的に間質性病変として見ることで見ることのできる病変は、理論上は放射線学的にも確認することができる、すなわち、組織学的所見の方が、放射線学的所見よりも一般的に解析精度が高いと考えられます。実際に本研究では、s/hILD がある症例では全例、s/rILD が見られていることから、基本的にはほぼ同一の概念として扱えると考えています。
- ② 今回、COVID-19 剖検検体を用いて、s/hILD の有無と放射線学的な所見との対比を行っております。多かれ少なかれいずれの症例にも胸部 CT 上はすりガラス陰影が広がっており、その程度が高度であるものについては、間質性陰影の判定が難しいものも存在しました。一部の症例については、以前にも通院歴などがあり、COVID-19 発症以前に胸部 CT を撮像している症例があり、それについては以前の CT も参考にしながら評価を行うことができました。しかしながら、多くの症例、特に COVID-19 初期の症例については、胸部 CT がワンポイントであった症例もあり、それらにより評価が難しかった影響を受けている可能性が挙げられます。また、一般的に間質性肺病変の初期病変は、下葉の肺底部から生じやすいことが知られています。多くの場合、s/rILD 陽性の症例において s/hILD が存在していますが、間質性肺病変はまだらに分布していることがあるため、一部の症例では放射線学的に得られた間質性陰影が、採取した組織の中に含まれていなかった可能性なども考慮されると思います。

③ ありがとうございます、現在流行もやや落ち着いてきてしまっているのですが、難しい可能性もありますが、より厳密な比較のためにはご指摘のような手法での検討も必要と思いました。

後藤副査より以下のように質問・示唆がなされた。

- ① 今回の論文のタイトルにも含まれていますが、「危険因子」という用語について、先生はどのような意味合いで用いられているか、教えてください。
- ② (①の申請者の回答を受けて) 医学用語的には今回見られた **s/hILD** があることを危険因子と見做すのは若干違和感のある表現であり、予後因子、予後不良因子などの言い方の方がより適切な可能性があるように思われます。

申請者の回答

- ① 既に分かっている臨床的な危険因子である、高齢者であること、喫煙歴があること、などと同じようなものとして扱いました。すなわち、今回のケースについては、患者背景に **s/hILD** があることが、**COVID-19** の重症化をより起こしやすくするような因子として見做せる、という形で論文を作成しました。
- ② ありがとうございます、正確な用語としての扱いにつきましては、今後同様なケースの場合に、よく吟味して使用させていただきたく思います。

田村主査より以下のように質問・示唆がなされた。

- ① 後藤副査の質問内容とも重複しますが、臨床的な視点で見ると本研究において「危険因子」という用語については違和感があり、**s/hILD** があることが、**COVID-19** 重症化の危険因子とまで言っているかどうかには疑問が残ります。当初、中間審査でも同様な議論がなされていたように見受けられ、“**potential risk**”などの表現の方がより適切ではないかと思いました。
- ② 折館副査からもありましたが、今後の研究のステップとして、病理を超えた話になってしまいかも知れませんが、**COVID-19** 初期の **s/rILD** の有無について、複数科とまたがって協力し、関係性を調べていくことで次に繋がる可能性があるのではないかと思います。

申請者の回答

- ① ありがとうございます。中間審査のあとさまざまなディスカッションを経て、最終的には「危険因子」という用語を用いて論文を執筆致しました。今後同様な場合には、適切な用語を用いるようにしていきたいと思っています。
- ② ありがとうございます。現在流行が緩やかになってきておりますので **COVID-19** の初期像を捕まえることが難しい可能性もありますが、**s/rILD** の有無につきまして、**COVID-19** 初期の場合とも見比べることでより正確な結果が得られると思われしますので、今後検討していきたいです。

【審査結果】

上記の質疑を踏まえて、審査員で学位授与に相当するか協議が行われた。本研究は国内での第1波以来、現在に至るまで引き続いて多数の国民が罹患のリスクにさらされているCOVID-19に罹患して亡くなった患者の剖検での重症肺病変の重症化（DAD）に及ぼす通常型間質性肺炎(s/hILD, s/rILD)の意義について病理組織学的および画像診断的に検討したものであり、因果関係の証明についてはさらなる検討を要すると考えられるものの、現時点での知見も十分に学術的意義があると考えられた。今回の指摘を踏まえた上でさらなる今後の研究の加速化も期待され、発表内容と質疑応答を踏まえ審査員による協議の結果、本研究は博士(医学)の学位授与に値すると判断された。