

学位論文の要旨

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)

March, 2024

(2024年3月)

Hiromichi Iwashita

岩下 広道

Department of Pathology

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 病態病理学

(Deputy Doctoral Supervisor : Satoshi Fujii, Professor)

(代行指導教員 : 藤井 誠志 教授)

(Supervisor : Koji Okudela, Professor, Saitama Medical

University)

埼玉医科大学 病理学教室

(研究指導教員 : 奥寺 康司 教授)

## 学位論文の要旨

### 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、線維化を伴う肺泡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を期待される。

### 【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。

## 引用文献

Borczuk, AC. (2021), Pulmonary pathology of COVID-19: a review of autopsy studies, *Curr. Opin. Pulm. Med*, 27, 184–192.

Fan, Y., Wang, X., Zhang, J., Mo, D., and Xiao, X. (2021), The risk factors for the exacerbation of COVID-19 disease: a case-control study, *J. Clin. Nurs*, 30, 725–731.

Hatabu, H., Hunninghake, GM., and Lynch, DA. (2019), Interstitial lung abnormality: recognition and perspectives, *Radiology*, 291, 1–3.

Hatabu, H., Hunninghake, GM., Richeldi, L., Brown, KK., Wells, AU., Remy-Jardin, M., Verschakelen, J., Nicholson, AG., Beasley, MB., Christiani, DC., San José Estépar, R., Seo, JB., Johkoh, T., Sverzellati, N., Ryerson, CJ., Barr, RG, Goo, JM., Austin, JHM., Powell, CA., Lee, KS., Inoue, Y., and Lynch, DA. (2020), Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a position paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir. Med*, 8, 726–737.

河端美則, 福島一雄, 内山隆司, 杉田博宣, 木村文平 (2001), 限局性 usual interstitial pneumonia の存在は diffuse alveolar damage の重要な危険因子 -限局性 UIP 例の急性増悪-, *日呼吸会誌*, 39, 316-321.

Kondoh, Y., Taniguchi, H., Kawabata, Y., Yokoi, T., Suzuki, K., and Takagi, K. (1993), Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases, *Chest*, 103, 1808–1812.

## 論文目録

### I 主論文

Frequency of subclinical interstitial lung disease in COVID-19 autopsy cases: potential risk factors of severe pneumonia

Iwashita, H., Kawabata, Y., Hayashi, H., Matsushita, S., Yamashiro, T., Matsumura, M., Yoshimura, Y., Kataoka, T., Mitsui, H., Suzuki, T., Misumi, T., Tanaka, T., Ishijima, S., Fukuoka, J., Iwasawa, T., Ogura, T., and Okudela, K. :

BMC Pulm Med. (2023) 23(1): 408. doi:10.1186/s12890-023-02692-1.

### III 参考論文

Earliest histopathological changes in COVID-19 pneumonia with comprehensive gene expression analyses: A case series study

Okudela, K., Hayashi, H., Yoshimura, Y., Sasaki, H., Miyata, N., Iwashita, H., Kataoka, T., Matsumura, M., Mitsui, H., Hatayama, Y., Yamashiro, T., Ryo, A., and Tachikawa, N. :

Histol Histopathol. (2023) 38(6): 623-636. doi:10.14670/HH-18-557

A case of lung carcinoma with a unique biphasic feature: Implications for histogenesis of “fake mucoepidermoid carcinoma” developing in the peripheral lung

Kumagai, E., Matsumura, M., Kato, I., Arai, H., Suzuki, T., Sugiyama, M., Sekiya, M., Mitsui, H., Kataoka, T., Iwashita, H., and Okudela, K. :

Pathol Int. (2023) 73(9): 463-468. doi:10.1111/pin.13368

An autopsy case of COVID-19-like acute respiratory distress syndrome after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccination

Yoshimura, Y., Sasaki, H., Miyata, N., Miyazaki, K., Okudela, K., Tateishi, Y., Hayashi, H., Kawana-Tachikawa, A., Iwashita, H., Maeda, K., Ihama, Y., Hatayama, Y., Ryo, A., and Tachikawa, N. :

Int J Infect Dis. (2022) 121: 98-101. doi:10.1016/j.ijid.2022.04.057

Pathological criteria for multiplex gene-panel testing using next-generation sequencing in non-small cell lung cancer

Mizote, S., Matsumura, M., Sekiya, M., Sugiyama, M., Sekine, A., Kobayashi, N., Kataoka, T., Iwashita, H., and Okudela, K. :

Cancer Treat Res Commun. (2022) 32:100614. doi:10.1016/j.ctarc.2022.100614

Succinate dehydrogenase B-deficient renal cell carcinoma: A case report with novel germline mutation

Iwashita, H., Okudela, K., Matsumura, M., Yamanaka, S., Sawazumi, T., Enaka, M., Udaka, N., Miyake, A., Hibiya, T., Miyake, N., Matsumoto, N., Makiyama, K., Yao, M., Nagashima, Y., and Ohashi, K. :

Pathol Int. (2017) 67(11):585-589. doi:10.1111/pin.12587