

Title; Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study

Luca Carsana, Aurelio Sonzogni, Ahmed Nasr, Roberta Simona Rossi, Alessandro Pellegrinelli, Pietro Zerbi, Roberto Rech, Riccardo Colombo, Spinello Antinori, Mario Corbellino, Massimo Galli, Emanuele Catena, Antonella Tosoni, Andrea Gianatti, Manuela Nebuloni

Lancet Infect Dis 2020; 20: 1135–40 Published Online June 8, 2020

2019年12月の中国での症例の最初の報告以来、世界中の国々がCOVID-19の発生に直面しています。临床上、COVID-19は無症候性であるか、発熱と咳を伴う軽度の上気道疾患として現れる可能性があります。重症の場合は肺炎を引き起こし、入院患者の約15%で急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を引き起こす可能性があります。

（2020年5月3日）までに、COVID-19肺病変の病理学的特徴は、中国と他の国の両方からの小さな症例集や孤立した症例からのものでした。これらの報告では、主な組織学的特徴は、しばしば微小血栓を伴う、大規模な毛細血管うっ血を伴う滲出性びまん性肺胞損傷で構成されていました。SARS-CoV-2感染と重症呼吸不全に関連する主な顕微鏡的肺病変を報告することを目的として、イタリア北部で、COVID-19で死亡した多数の患者からの肺の組織病理学的所見について説明します。

2020年2月29日から3月24日までの間にCOVID-19で死亡した38人の患者の肺組織サンプルを組織学的に分析しました。すべての患者は、入院時に採取された咽頭スワブサンプルのリアルタイムPCR分析によってSARS-CoV-2感染が確認されました。患者は33人の男性と5人の女性で、平均年齢は69歳でした。既往疾患に関しては、31人の患者のデータが利用でき、18人（58%）が高血圧症、9人（29%）が糖尿病でした。4人（13%）に過去の悪性腫瘍、11人（35%）に心血管障害、3人（10%）に軽度の慢性閉塞性肺疾患がありました。入院時、すべての患者は間質性肺炎の臨床的および放射線学的特徴を持っていました。肉眼検査では、すべての患者の肺は重く、鬱血し、浮腫性であり、斑状の病変がありました。すべての場合において、組織学的検査により、びまん性肺胞損傷の滲出性および初期または中期の増殖期に対応する特徴が明らかになりました（図1）。壁の線維症や微小嚢胞性蜂巣肺などのびまん性肺胞損傷の線維化期を示す特徴が限局性であることが観察され、おそらく疾患の期間が短かったために、患者の誰も線維化期に進行しなかったものと考えられました。

Lung histological findings in patients who died from COVID-19 (n=38)

	Absent	Rare	Focal	Multifocal	Plurifocal	Diffuse
Main morphological aspects						
Capillary congestion	0	0	0	24 (63%)	1 (3%)	13 (34%)
Interstitial and intra-alveolar oedema	1 (3%)	0	19 (50%)	10 (26%)	5 (13%)	3 (8%)
Alveolar haemorrhage	5 (13%)	1 (3%)	20 (53%)	8 (21%)	2 (5%)	2 (5%)
Hyaline membranes	5 (13%)	1 (3%)	19 (50%)	5 (13%)	3 (8%)	5 (13%)
Dilated alveolar ducts plus collapsed alveoli	2 (5%)	0	16 (42%)	18 (47%)	2 (5%)	0
Endothelial necrosis	9 (24%)	1 (3%)	7 (18%)	21 (55%)	0	0
Increased megakaryocytes	5 (13%)*	0	25 (66%)	4 (11%)	3 (8%)	1 (3%)
Alveolar granulocytes	6 (16%)	1 (3%)	14 (37%)	14 (37%)	2 (5%)	1 (3%)
Loss of pneumocytes	0	0	11 (29%)	20 (53%)	3 (8%)	4 (11%)
Platelet–fibrin thrombi	5 (13%)	0	16 (42%)	4 (11%)	13 (34%)	0
Type 2 pneumocyte hyperplasia with epithelial atypia	0	0	14 (37%)	9 (24%)	8 (21%)	7 (18%)
Squamous metaplasia with atypia	17 (45%)	1 (3%)	12 (32%)	7 (18%)	1 (3%)	0
Interstitial myofibroblast reaction	13 (34%)	0	18 (47%)	6 (16%)	1 (3%)	0
Alveolar granulation tissue	16 (42%)	1 (3%)	13 (34%)	3 (8%)	4 (11%)	1 (3%)

	Absent	Rare	Focal	Multifocal	Plurifocal	Diffuse
Septal collagen deposition	23 (61%)	0	13 (34%)	1 (3%)	1 (3%)	0
Alveolar loose plugs of fibroblastic tissue	27 (71%)	1 (3%)	7 (18%)	3 (8%)	0	0
Capillary proliferation	20 (53%)	0	14 (37%)	3 (8%)	0	1 (3%)
Organised alveoli plus dilated alveolar ducts	29 (76%)	0	6 (16%)	3 (8%)	0	0
Pleural involvement	38 (100%)	0	0	0	0	0
Mural fibrosis	14 (37%)	0	12 (32%)	10 (26%)	1 (3%)	1 (3%)
Microcystic honeycombing	23 (61%)	0	9 (24%)	6 (16%)	0	0
Further associated lesions						
Interstitial inflammatory infiltrate	7 (18%)	0	5 (13%)	12 (32%)	10 (26%)	4 (11%)
Alveolar inflammatory infiltrate (macrophages)	14 (37%)	1 (3%)	13 (34%)	8 (21%)	0	2 (5%)
Alveolar multinucleated giant cells	19 (50%)	6 (16%)	9 (24%)	1 (3%)	1 (3%)	2 (5%)

Tissues were categorised on the basis of the percentage of tissue involved, as follows: absent (0%), rare (<5%), focal (5–25%), multifocal (26–50%), plurifocal (51–75%), or diffuse (>75%).

*Absent was defined as fewer than four cells per 25 high-power fields.

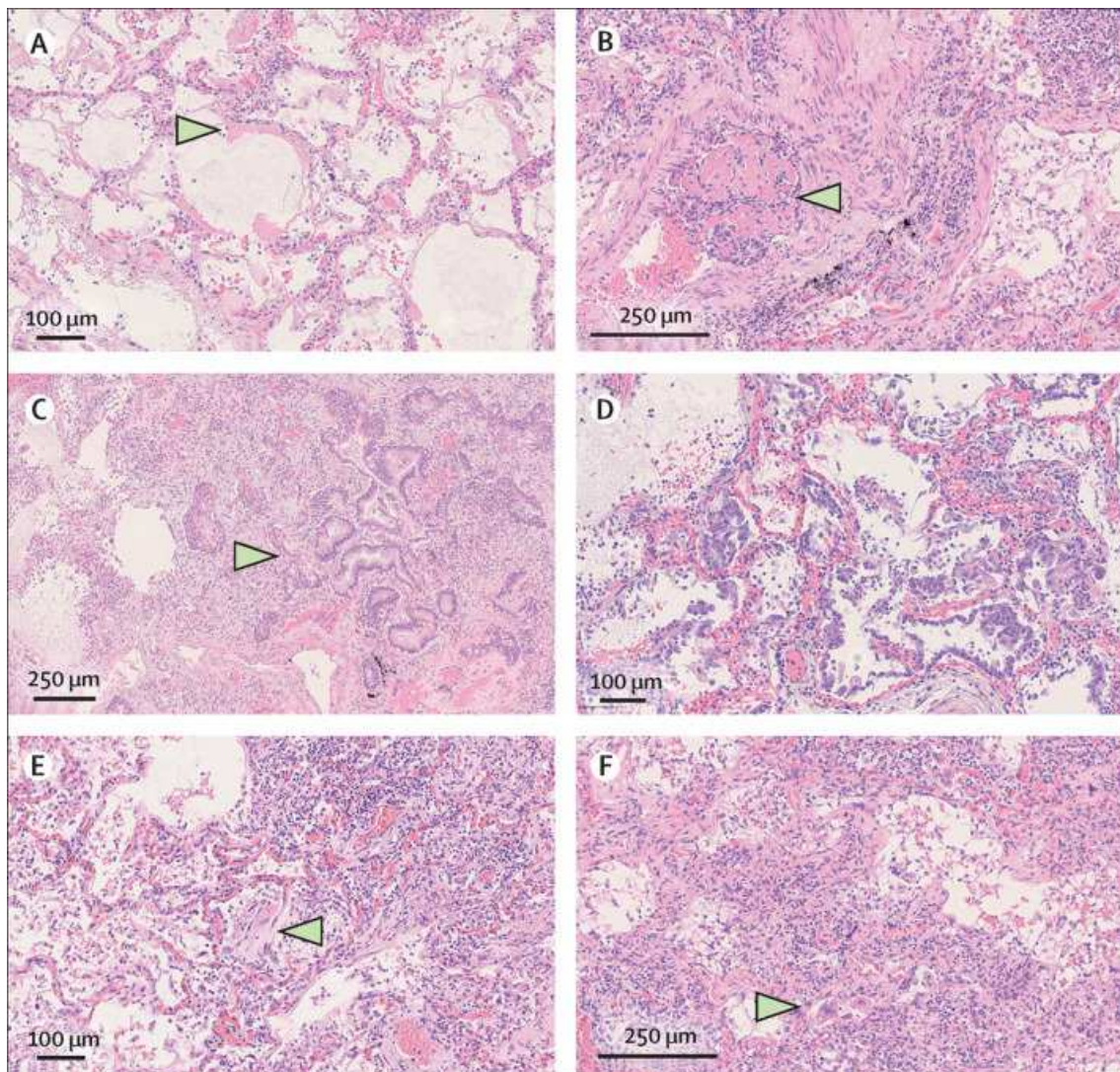


Figure 1: Haematoxylin and eosin-stained sections from representative areas of lung parenchyma with diffuse alveolar damage (A) Exudative phase of diffuse alveolar damage with hyaline membranes (arrow). (B) Organising microthrombus (arrow). (C) Concomitant interstitial pneumonia, intra-alveolar scattered multinucleated giant cells (top, left), and outstanding epithelial proliferation around a bronchiole with plurifocal squamous differentiation and mild atypia (arrow). (D) Early proliferative phase of diffuse alveolar damage with many hyperplastic, and rarely atypical, type 2 pneumocytes. (E) Intermediate phase of diffuse alveolar damage with initial organising aspects (arrow) and interstitial pneumonia with marked lymphocytic infiltrate. (F) Advanced proliferative phase of diffuse alveolar damage with interstitial myofibroblastic reaction, diffuse lymphocytic interstitial infiltrate, and residual scattered hyperplastic type 2 pneumocytes (arrow). (A, D, E) Original magnification $\times 20$. (B, C, F) Original magnification $\times 10$.

電子顕微鏡検査（図2）は、分析された10例のうち9例（90%）でウイルス感染を示唆する粒子を明らかにしました。粒子の平均直径は約82nmで、突起の長さは約13nmでした。ビリオンと推定される粒子は、他のコロナウイルスのように、主に原形質膜に沿って細胞質液胞内に局在していました。感染細胞は1型および2型肺胞上皮細胞でした。しかし、2つのケースでは、粒子はほとんどではありませんが、肺胞マクロファージで観察されました。ビリオンに似た粒子は内皮細胞で検出されませんでした。

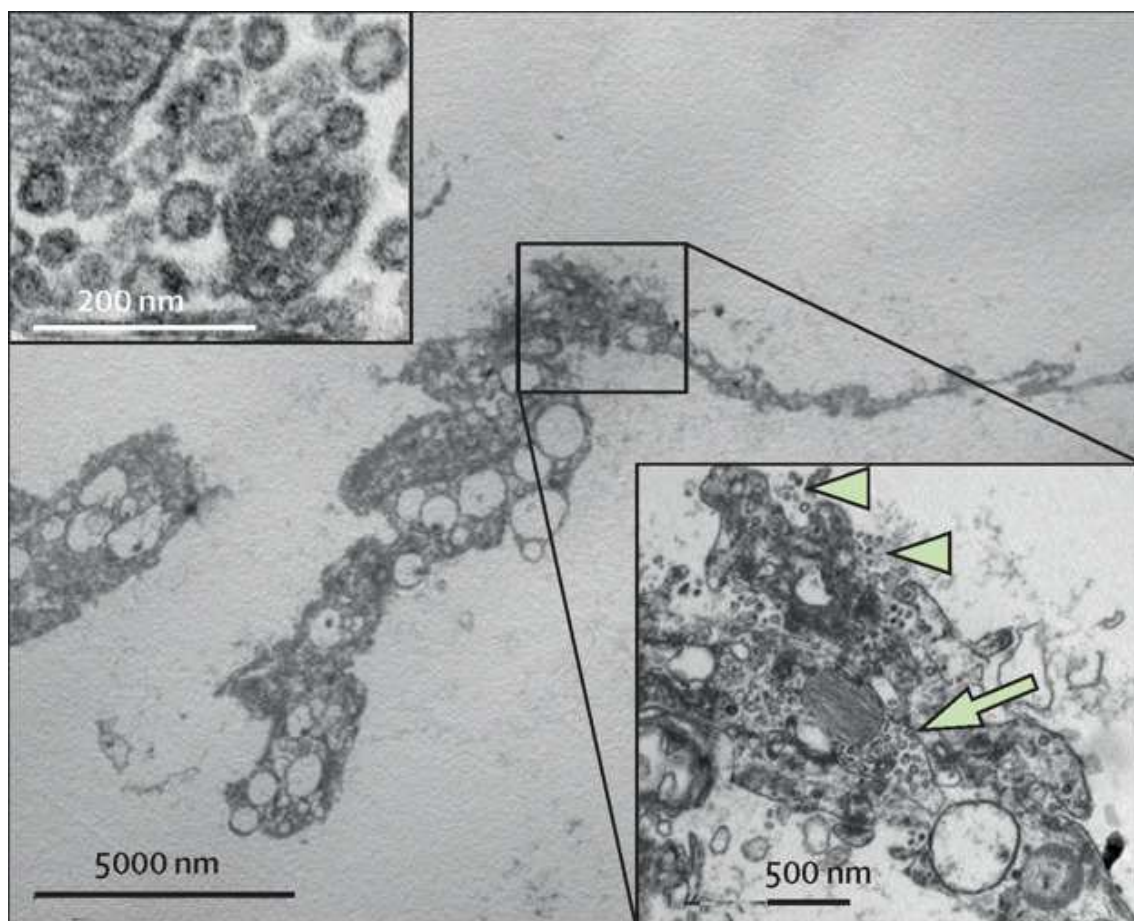


Figure 2: Electron microscopy of a representative case Flat type 2 pneumocyte without lamellar electron-dense bodies of surfactant free in the alveolar space, containing numerous virions (inset bottom right) in cytoplasmic vacuoles (arrow) and along the plasma membrane (arrow heads). Virions had an average diameter of 82 nm, and viral projection about 13 nm in length (inset upper left, original magnification $\times 85000$).

すべてのサンプルで、びまん性肺胞損傷の滲出期および初期増殖期のびまん性パターンが見られましたが、線維化期はめったに観察されませんでした。特徴的な組織病理学的所見は、非定型肺細胞（反応性異型）および末梢小血管のびまん性血栓症でした。COVID-19の患者のARDSを特徴づける血管微小血栓は、びまん性肺胞損傷の領域でし

ばしば識別され、びまん性内皮損傷に関連しています。さらに、 $1 \mu\text{g} / \text{mL}$ を超える D-ダイマー値は、COVID-19 患者の致命的な結果と関連しています。これらの理由から、抗凝固剤の使用が提案されています。

また、この研究では、患者のサブセットでビリオンを探し、ビリオンに似た粒子が、まれではありますが、肺細胞とマクロファージの細胞質に存在することを発見しました。症例数が少ないにもかかわらず、これらの発見は、ウイルスが少量であっても肺組織に何日も留まり、肺の損傷を引き起こして進行させる可能性があることを示唆しています。

まとめ

COVID-19 の患者の肺病変の病理学的特徴は、びまん性肺損傷と末梢小血管のびまん性血栓症である。

抄読者 伊藤 勇馬