

Insights into Pathology and Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 from a  
Histopathological and Immunological Perspective

Iida S, Arashiro T, Suzuki T.

JMA J. 2021 Jul 15;4(3):179-186. doi: 10.31662/jmaj.2021-0041.

抄読会

**要旨**

COVID19 は最初に Wuhan で報告された新興の感染症である。SARS-CoV-2 は瞬く間に世界中に拡大して、世界規模の感染症になった。多くの人命が失われ、本邦でも感染者は 400,00 人を超え、死者数は 8,000 人を超えている。

COVID19 の COVID19 は気管枝上皮や肺上皮の表面に産出する ACE2 の結合することによって感染する。死因の多くは肺病変によることが判明しているが、その病態は ARDS に近似している。ARDS の肺病変の特徴は diffuse alveolar damage (DAD) であるが、滲出期、基質化、線維期の順に進行することが知られている。COVID19 の肺病変の特徴は肺内の場所によって所見が異なることであるが、これは肺内で同時に感染する訳ではなく時期をずらして感染する様式を示唆している。SARS-CoV-2 が肺胞上皮に陽性シグナルがあっても、組織学的所見がないこともある。これは SARS-CoV-2 に感染しても炎症反応が即座に反応しないことを示唆している。肺以外の病変として血栓形成があ

る。血栓形成が見られる臓器としては、肺、心臓、腎臓が多いと言う。血栓形成に先行して内皮障害があることが指摘されているが、血栓形成を示す全ての臓器に指摘できる訳ではない。最近の報告では内皮細胞にも ACE2 のレセプターがあることが明らかになってきた。COVID19 では腎臓障害も重要である。急性腎障害が通常であるが、これが悪化すると死因になることがある。病理学的には尿細管障害が典型である。近位尿細管細胞には ACE2 が発現していることが知られているが、検出頻度は一般に高くない。次に心筋障害が発生することが知られているが、心筋細胞にウイルスが発見される頻度は高くない。しかし突然死の原因になることが知られているが、心筋炎の頻度はかなり低いと推定されている、心筋障害の機序について十分に解明されていない。血管内皮にウイルス感染が明らかにされていることから、COVID19 は全身性の血管内皮障害 (endotheliopathy) が最も特徴的な所見であることが指摘されている。

COVID19 では種々の神経症状が発生するが、その理由は不明である。Brain autopsy の結果では 1) 嗅神経の炎症、2) 延髄のミクログリアの結節形成、が重要とされている。神経障害の機序はウイルスの直接障害ではなく免疫反応が重要とされている。最後にウイルスの垂直感染 (胎盤を介して) は 2-3% 程度の可能性とされている。実際の胎盤で検出されるウイルスは極めてまれとされて

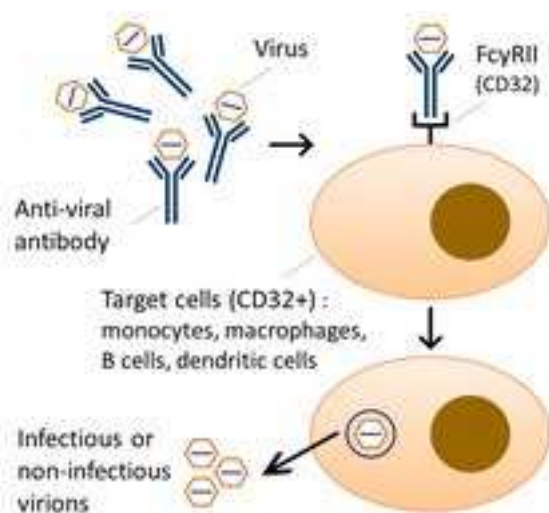
いる。COVID19 の病理学的死因としては第一に肺病変、次にお心筋、腎臓が重要である。

Antibody-dependent enhancement (ADE)が最近注目されている（図参照）。

ADE はウイルス再感染の際の悪化の免疫学的機序を説明する仮説であるが、

ワクチン接種後の悪化現象の説明にも用いられる。

#### ADE の説明図

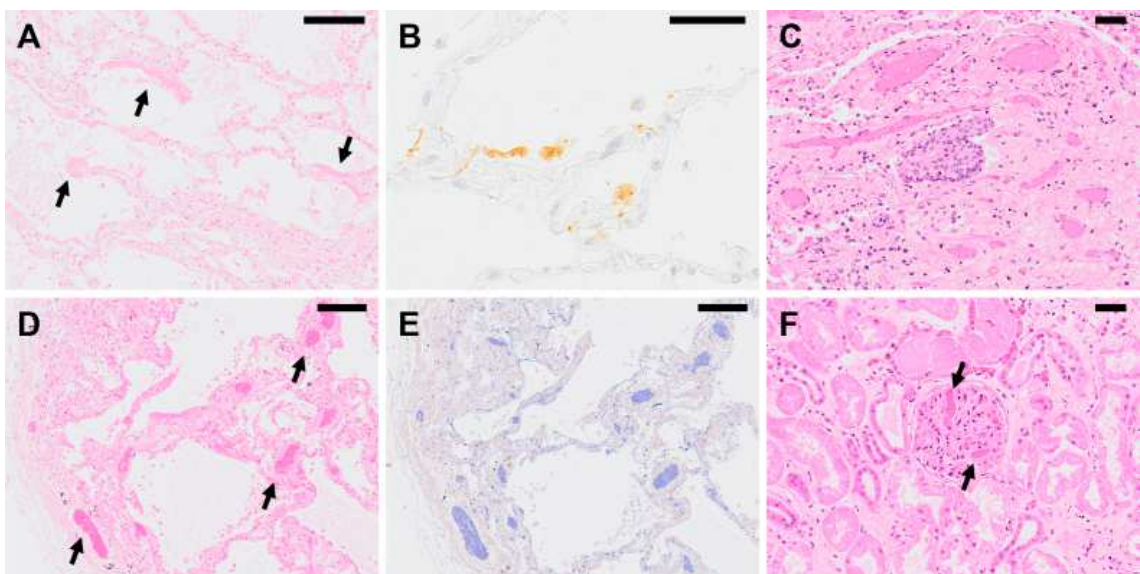


#### Take Home Message

- COVID19 の死因としては肺の ARDS が重要。
- 心筋炎も死因として示唆しているが、その役割ははっきりしない。
- 腎障害は尿細管障害が重要であるが、頻度的には多くはない。

- 神経障害は 1)嗅神経の炎症、2) 延髄のミクログリアの結節形成、が重要とされている。
- COVID19 の病態は全身に内皮障害と考える見解も指摘されている。
- ADE は COVID19 の感染における重要な免疫学的機序と考えられている。

査読者 菅井 有



- Histopathological findings of COVID-19 pneumonia. (A) A lung specimen of COVID-19 pneumonia obtained from an autopsied case showing exudative phase of DAD with formation of hyaline membrane (arrow) along alveolar septa. Hematoxylin & eosin (H&E) staining. Scale bar indicates 200  $\mu$  m. (B) Detection of SARS-CoV-2 antigen in COVID-19 pneumonia by immunohistochemistry using a rabbit

polyclonal antibody against SARS-CoV-2 antigens <sup>(65)</sup>. Positive signals (brown) are observed on alveolar epithelial cell and alveolar macrophages. Scale bar indicates 50  $\mu$  m. Panels A and B are from the same case at the same time. (C) A lung specimen of COVID-19 pneumonia showing organizing phase of DAD with squamous cell metaplasia. H&E staining. Scale bar indicates 50  $\mu$  m. (D) Exudative phase of DAD accompanied with prominent microvascular thrombosis (arrow) observed in COVID-19 pneumonia. H&E staining. Scale bar indicates 200  $\mu$  m. (E) Microthrombi (blue) are highlighted by phosphotungstic acid hematoxylin (PTAH) staining on the same specimen as panel D. Scale bar indicates 200  $\mu$  m. (F) Microthrombi formation (arrow) in a glomerulus of the kidney from a COVID-19 autopsy case. H&E staining. Scale bar indicates 50  $\mu$  m.