

特 集

—新型コロナウイルス感染症 2019—

## コロナ禍における病理解剖～動向と現状～

獨協医科大学 病理診断学

石田 和之

### 要 旨

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019, COVID-19) のパンデミック当初は病理解剖そのものを控える傾向にあったが、現在は通常どおり行われている。しかし、病理部門は、未固定の検体を扱う点で感染の危険性が高い。病理解剖の感染対策は、標準予防策を基本として、バイオセーフティレベル2以上を最低限想定している。接触感染、飛沫感染は個人防護具の着用により防ぐことが可能であるが、結核、麻疹、水痘などによる空気感染は、施設の換気設備の整備とN95マスクあるいは電動ファン付き呼吸用保護具の着用が必須である。COVID-19の病理解剖は、結核と同様に標準予防策に加えて空気感染対策が求められており、この対策がとられていれば病理解剖従事者の感染の危険性は低く、濃厚接触者にもあたらない。現在、臨床上にCOVID-19が疑われない場合は、病理医と担当医が合議の上、標準予防策で病理解剖を行っている。従って、結核など他の感染症と同様に、診療科からの感染の情報は非常に重要である。各診療科や他部門と連携し、十分な感染対策を行いながら病理解剖を施行しなくてはならない。

### 1. はじめに

2021年9月現在、新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) によるパンデミックはいまだ収まっていない。新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019, COVID-19) は到死的な感染症であるため、他の疾患と同様に病理解剖 (剖検) を行い、その病態を解明することは非常に重要である。パンデミックの初期は病理解剖そのものを控える傾向がみられたが、現在は通常通り行われており、COVID-19病理解剖例の報告もみられている<sup>1)</sup>。一方で、実際に病理解剖を行うためには十分な感染対策が必要で、かつ診療科や他部門との連携が不可欠である。病理部門 (病理診断科、病理部) がCOVID-19の患者に直接対応する可能性は低いものの、病理部門の特殊性から、感染の対応は厳重に行うことが求められる。

本稿では、コロナ禍における病理解剖について、感染対策の視点から述べる。

### 2. 病理解剖 (剖検) の意義

病理解剖 (剖検) “autopsy” は、ギリシャ語の “see for oneself” 「自分で見る」を語源としている。病理解剖の主な目的は、1) 死因の究明、2) 臨床診断の妥当性・正

確性の検証、3) 治療効果の判定、4) 教育・研究、5) 社会への医学的情報の提供などであり、その意義は今も変わっていない。アメリカ病理医協会 (CAP) は、病理解剖の意義を、“aiding the living by understanding death” 「死を理解することによって生を助けること」と述べている。

### 3. 病理部門の特殊性

病理部門は、感染の可能性のある未固定検体を扱う中央診療部門であり、感染した場合は周囲へ広げてしまう危険性を有している。各診療科から提供される患者の感染情報は非常に重要である。

#### ① 病理部門は感染のリスクがある

手術中の迅速診断では患者から採取された未固定の組織検体を扱うため、標本作製時の感染のリスクが高い。近年増加している迅速出張細胞診 (rapid on-site cytologic evaluation, ROSE) では、ベットサイドで細胞診標本作製と鏡検を行うため、医師や看護師と同様の感染リスクを有する。病理解剖室では病気で亡くなったご遺体を扱うため、死亡時に予期せぬ感染症に罹患している場合も多い。

病理解剖における感染は、代表的な空気感染の原因菌

表1 病原体等のリスク群による分類

分類	リスクの程度
リスク群1	ヒトあるいは動物に疾病を起こす見込みのないもの
リスク群2	ヒトあるいは動物に感染すると疾病を起こし得るが、病原体等取扱者や関連者に対し、重大な健康被害を起こす見込みのないもの。また、実験室内の曝露が重篤な感染を時に起こすこともあるが、有効な治療法、予防法があり、関連者への伝播のリスクが低いもの
リスク群3	ヒトあるいは動物に感染すると重篤な疾病を起こすが、通常、感染者から関連者への伝播の可能性が低いもの。有効な治療法、予防法があるもの
リスク群4	ヒトあるいは動物に感染すると重篤な疾病を起こし、感染者から関連者への伝播が直接または間接に起こり得るもの。通常、有効な治療法、予防法がないもの

文献8の別表1, 付表1-1より抜粋

である結核のケースが最も多い。1974年 Teppo らは、病理解剖に携わる医師の結核発症率は10%で、呼吸器を専門とする医師の発症率4%よりも高かったことを報告した<sup>2)</sup>。当時の一般的な内科医の結核発症率は1%程度である<sup>3)</sup>。また、後述する感染予防策の一つである普遍的予防策(ユニバーサル・プレコーション)の概念が既に存在した1995年にも、Templeton らは病理解剖に関連した結核の職業感染を報告している<sup>4)</sup>。しかし、感染対策への理解が深まった現在では、一般的な感染経路別予防策を理解し実践していれば、決して病理解剖は危険なものではない。病理解剖従事者が最も注意しなくてはならないのは、死後だからといって感染への感覚が麻痺してしまうことである。

## ② 病理部門は多くの診療科に関係する

病理部門は中央診療部門であり、多くの診療科と関わっている。感染が判明した場合、部門全体が濃厚接触者扱いになる可能性があり、病院の病理機能が損なわれてしまう危険性がある。病理学会の「新型コロナウイルス感染症を含む病理解剖について(2020年4月27日)」の声明では、患者が無症候感染者で臨床的にも感染を疑わず、PCR検査をせずに病理解剖を行い、複数の有症状者が出た場合には病理解剖での感染が否定できず、病理部門全体あるいは担当の診療科が閉鎖になる可能性があることが指摘されている<sup>5)</sup>。COVID-19の潜伏期間などを考慮すると、最短でも2週間程度、病院の病理機能が停止あるいは低下するものと予測される。手術中の術中迅速診断、通常の組織診断や細胞診断が行えず、対応する診療科そして患者へ与える影響は少なくない。

## 4. 病理解剖における基本的な感染対策

標準予防策(スタンダード・プレコーション)、バイオセーフティレベル、感染経路別予防策を基本的事項として理解しておきたい。

### ① 標準予防策(スタンダード・プレコーション)

HIV(human immunodeficiency virus)の出現により、1985~1988年頃には感染症の有無に関わらず、血液、体液はすべて感染の可能性があるとの考えに基づいた普遍的予防策(ユニバーサル・プレコーション)が導入された。ほぼ同じ時期に、普遍的予防策では対象外の便、尿、吐物、痰、涙、粘膜、傷口など湿性生体物質はすべて感染の危険性があるものとみなす生体物質隔離予防策(ボディサブスタンス・アイソレーション)も知られるようになった。1996年には感染症に罹患している、いなくにかかわらず、すべての湿性生体物質を感染リスクありとみなす標準予防策(スタンダード・プレコーション)の概念へと発展した<sup>3,6)</sup>。病理解剖は未固定の臓器を扱っていることから、病院内で行われる他の処置と同様、標準予防策を原則として施行すべきである。

### ② バイオセーフティレベル

世界保健機関(World Health Organization, WHO)は、実験室の感染性微生物取り扱いの指針(実験室バイオセーフティ指針)を示している<sup>7)</sup>。本邦では、国立感染症研究所バイオリスク管理委員会が、WHOの指針も参考に、バイオセーフティレベルの考えに基づく病原体等安全管理規定を策定した<sup>8)</sup>。この病原体安全管理規定では、ヒトへのリスクを基準として病原体等のリスク群による分類がなされており(表1)、病原体等を取扱う実

表2 病原体等を取り扱う実験室のバイオセーフティレベル

病原体等のリスク群	BSL	使用目的	安全機器
1	基本実験室-BSL1	教育, 研究	特になし(開放型実験台)
2	基本実験室-BSL2	一般診断検査, 研究	病原体の取扱いはBSCで行う
3	封じ込め実験室-BSL3	特殊診断検査, 研究	病原体の取扱いの全操作をBSCあるいは, その他の一次封じ込め装置を用いて行う
4	高度封じ込め実験室-BSL4	高度特殊診断検査	クラスⅢBSCまたは, 陽圧スーツとクラスⅡBSCに加え, 両面オートクレーブ, 給排気はフィルター過

文献8の別表1, 付表2より抜粋

BSL, biosafety level; BSC, biological safety cabinet (生物学用安全キャビネット)

験室では, このリスク群分類を参考にバイオセーフティレベルが決定される(表2)。臨床検体及び診断用検体の取扱いは通常バイオセーフティレベル2で行い, 臨床診断等からよりリスクの高い病原体等が原因として疑われるときは, より高いバイオセーフティレベルで扱うことを考慮すると明記されている(病原体等安全管理規定, 付表1-2のリスク評価項目註釈)<sup>8)</sup>。病理解剖は, 臨床検体を扱っている場合と同等に, バイオセーフティレベル2以上を最低限度定して行わなければならない。

### ③ 感染経路別予防策

病理解剖を行う際には, これまで述べてきた標準予防策, バイオセーフティレベルを踏まえた対応に加えて, 感染経路別の予防策も知っておきたい。接触感染, 飛沫感染は個人防護具(personal protective equipment, PPE)を適切に着用することで防ぐことが可能である。空気感染は, 飛沫感染の飛沫核(5 $\mu$ m程度)より小さな飛沫核が長時間空中を浮遊し, 空気の流れによって拡散することによって生じる。結核, 麻疹, 水痘が代表例である。空気感染を防ぐためには施設の換気設備が重要で, その要件は, 1) 周辺区域よりも陰圧の部屋(陰圧室), 2) 1時間12回以上の換気, 3) 独立換気で, 空気を再循環させる場合にはHEPAフィルターの設置が必要である<sup>9)</sup>。加えて, N95マスクの着用は必須である。結核の感染が疑われていなくとも, 呼吸器感染症や免疫不全状態で亡くなった場合には, 換気の整備された部屋でN95マスクを着用して解剖を行うべきである。また, 病理解剖では臓器をとり出して割面まで入れることから, 本来であればP2レベルの安全キャビネットの設置が望ましいが, 当院も含めて整備が行き届いていないのが本邦の現状である。

## 5. COVID-19を考慮した病理解剖の指針

一般社団法人日本病理学会は, COVID-19の特徴と

病理医の労働環境を踏まえた上で, COVID-19を含む病理解剖について指針を示している<sup>5)</sup>。COVID-19は無症候感染者が多い一方で感染力が強く, 主に飛沫による感染が考えられ, 空気感染の可能性も除外できない。また, 基礎疾患がなくとも重症化することがあり, 死亡する者もいることから嚴重な感染対策が求められる。

### ① 病理解剖の実施基準

病理解剖を実施する際には, 解剖前にSARS-CoV-2のPCR検査を原則すべての症例で実施することが推奨された。その後, 臨床的にCOVID-19が疑われない患者の病理解剖は, 病理医と担当医が合議の上, 従来の標準感染予防策で可能とする判断が示された<sup>5)</sup>。当院では, PCR検査が行われていない場合は必ず感染制御センターに相談し, 場合によってはPCR検査で陰性を確認してから病理解剖を行っている。

### ② 病理解剖施行時の具体的な感染予防策

COVID-19例の病理解剖は, 国立感染症研究所感染病理部より発出された「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の剖検における感染予防策」に沿って行われる<sup>5,10)</sup>。主な要点として, 前述の空気感染対策に加えて, 天井から床面に向かうエアーカーテンを作るラミネーターフローシステムを内蔵した剖検台の使用と, 防水シートや防水紙を用いたドライ環境が求められる。個人防護具はタイベック<sup>®</sup>等も使用する。N95マスクもしくは電動ファン付き呼吸用保護具(powered air-purifying respirator, PAPR)の装着は徹底すべきである(表3)。

現時点では, 結核症例の病理解剖と同様に, 標準予防策(スタンダード・プレコーション)に加えて, 空気感染対策を行う環境が必要であり, 当院はこの環境が整備されている。しかし, 解剖を行った後のご遺体の処置や搬送を誰がどのように行うかなど, 課題は多い。

表3 病理解剖時の空気感染予防策

設備	周辺区域よりも陰圧の部屋（陰圧室） 1時間あたり12回以上の換気 独立換気、空気を再循環させる場合にはHEPAフィルターを設置 エアーカーテンを作るラミナーフローシステムを内蔵した剖検台 防水シートや防水紙を用いたドライ環境
術者、介助者	標準予防策に基づいた個人防護具の着用 N95マスクや電動ファン付き呼吸用保護具（PAPR）の装着 タイベック®の使用（適宜）

PAPR, powered air-purifying respirator

### ③ 病理解剖従事者の扱い

COVID-19 感染症患者の病理解剖に携わった病理医及び病理検査技師は、②の感染予防策に従って病理解剖を行った場合は、濃厚接触者には該当しない<sup>5)</sup>。

## 6. COVID-19 病理解剖例の病理所見

本邦から、SARS-CoV-2 陽性者が判明したクルーズ船の乗客であった高齢者の病理解剖所見が報告されている<sup>11)</sup>。肺は急性呼吸促進症候群（acute respiratory distress syndrome, ARDS）の病理像であるびまん性肺胞傷害（diffuse alveolar damage, DAD）の像を呈しており、滲出期、増殖期、器質化期と発症直後の像からやや時間が経過した像までが混在していた。DADの所見に様々な時相がみられる一方で、ウイルス抗原陽性細胞は炎症所見の乏しい部位を中心に検出されていることから、COVID-19 肺炎はウイルス感染による肺胞上皮細胞への直接障害と、ウイルス感染に対する宿主免疫応答による炎症反応が関与している可能性が示唆された<sup>11)</sup>。Edler らによる SARS-CoV-2 陽性者の病理解剖 80 例の報告でも、肺炎および DAD の所見は様々な時期と程度が混在してみられ、症例によりいずれの所見が優位かは異なっていた<sup>12)</sup>。また、致死的な 8 例も含め肺血栓塞栓症は 17 例（21%）にみられ、その全例を含む 32 例（40%）に深部静脈血栓が認められた。Ackerman らは病理解剖例を用いた検討で、血管内皮細胞の細胞膜への SARS-CoV-2 感染が内皮細胞障害を引き起こしていることを示し、インフルエンザウイルス（influenza A virus subtype H1N1）よりも微小血栓形成が 9 倍、微小血管新生が 2.7 倍であったことを報告した<sup>13)</sup>。病理解剖所見は COVID-19 の病態の特徴と多彩さを証明しており、その病態の解明が期待されている。

なお、病理解剖従事者の感染の危険性については、アンケート調査で、COVID-19 病理解剖 225 例の従事者のうち市中感染の 1 例以外に感染者はいなかった<sup>14)</sup>。前述の SARS-CoV-2 陽性者 80 例の報告でも、解剖従

事者の感染は認められていない<sup>12)</sup>。

## 7. 結 語

患者が一人として同じではないように、病理解剖は病気の多様性を明らかにする。また、医学の基礎である人体の詳細な観察は、病気を解明する礎となる。それは COVID-19 のパンデミックの今でも変わりはない。一方で、COVID-19 に対応できる病理解剖室を有する医療機関は全国的にも少なく、病理解剖室以外にも医療施設面での課題は山積している。病理部門の特殊性から、病理部門だけでは感染の危険性を低減させることは難しく、診療科や他部門との連携が必要不可欠である。特に診療科からの感染の情報は非常に重要であることを強調したい。よりよい信頼関係を築きながら感染対策への意識を高め、この COVID-19 のパンデミックを乗り越えられることを切に願っている。

謝 辞 コロナ禍の中、最前線で COVID-19 に対処している全ての方々、そして病理部門を共に支えるスタッフに心から感謝いたします。

## 文 献

- 1) Sperhake JP : Autopsies of COVID-19 deceased? Absolutely! Leg Med (Tokyo) **47** : 101769, 2020.
- 2) Teppo L, Ojajärvi J, Brander E : The tuberculosis morbidity among pathologists in Finland. Scand J Respir Dis **55** : 257-261, 1974.
- 3) 齊尾征直：“わからん”が“わかる”へ病理解剖。金芳堂、京都市、2011.
- 4) Templeton GL, Illing LA, Young L, et al : The risk for transmission of Mycobacterium tuberculosis at the bedside and during autopsy. Ann Intern Med **122** : 922-925, 1995.
- 5) 一般社団法人：日本病理学会ホームページ <https://pathology.or.jp/>.

- 6) Garner JS : Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* **17** : 53-80, 1996.
- 7) WHO Laboratory Biosafety Manual 3rd. World Health Organization, Geneva, 2004.
- 8) 国立感染症研究所バイオリスク管理委員会 : 病原体等安全管理規定, 第三版. 国立感染症研究所, 東京, 2007.
- 9) Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al : Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 guideline for isolation precautions : preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control* **35** : S65-164, 2007.
- 10) 国立感染症研究所 : 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の剖検における感染予防策 (2020/2/19 更新).
- 11) Adachi T, Chong JM, Nakajima N, et al : Clinicopathologic and immunohistochemical findings from autopsy of patient with COVID-19, Japan. *Emerg Infect Dis* **26** : 2157-2161, 2020.
- 12) Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, et al : Dying with SARS-CoV-2 infection—an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med* **134** : 1275-1284, 2020.
- 13) Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al : Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* **383** : 120-128, 2020.
- 14) Davis GG, Williamson AK : Risk of coronavirus disease 2019 transmission during autopsy. *Arch Pathol Lab Med* **144** : 1445, 2020.

## Pathological Autopsy During COVID-19 Pandemic : Trends and Current Status

Kazuyuki Ishida

*Department of Diagnostic Pathology, Dokkyo Medical University*

At the beginning of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, there was a tendency to refrain from undertaking pathological autopsies, although they are now being performed as usual. However, the risk of infection is high in pathology departments because of the handling of unfixed specimens. Infection control measures for autopsies are based on standard precautions, and biosafety level 2 or higher is recommended as the minimum requirement. While contact and droplet infections can be prevented by wearing personal protective equipment (PPE), airborne infections caused by tuberculosis, measles, and varicella require the maintenance of ventilation facilities and the use of N95 masks or powered air-purifying respirators. In a COVID-19 autopsy, measures against airborne infections are required in addition to standard precautions,

as with tuberculosis. If these measures are taken, the risk of infection to pathologists and technicians is low and they are not estimated as close contacts. Currently, when COVID-19 is not suspected clinically, autopsies are performed using standard precautions after consultation between the pathologist and the clinician in charge. Therefore, as with other infectious diseases, infection information from the department is critical. We must collaborate with each department if we perform autopsies with appropriate infection control measures.

**Key Words** : COVID-19, autopsy, standard precaution, personal protective equipment, measures against airborne infection