

COVID-19の肺病理—びまん性肺胞傷害と血栓症—

中島典子*, 鈴木忠樹

Pulmonary pathology in COVID-19 —diffuse alveolar damage and thrombosis—

Noriko NAKAJIMA, Tadaki SUZUKI

要約: COVID-19の死亡者の多くは、ウイルス性肺炎に急性呼吸速迫症候群を併発し、呼吸不全で亡くなっている。ウイルスの肺胞上皮細胞への感染に加え、血管内皮細胞への作用と血栓形成が重症化の一因となると考えられている。COVID-19関連死亡例の主たる肺病理像は、びまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage: DAD) であり、進行度の異なるDAD病変が混在している。免疫機能が正常の場合、SARS-CoV-2ゲノムは、肺組織から発症4週間頃まで検出され、ウイルス抗原は、肺組織の肺胞上皮細胞、単球/マクロファージに発症2週間頃まで検出されたが、血管内皮細胞には検出されなかった。肺内フィブリン血栓は動脈系の血管と毛細血管に多くみられ、国内の院外死亡例で33%、院内死亡例で10%に観察され、発症早期から形成されていた。COVID-19組織標本の分子病理学的解析によりSARS-CoV-2の血管内皮細胞への作用と血栓形成機序が明らかになり、重症化の予防ならびに治療の開発につながることを期待される。

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, histopathology, diffuse alveolar damage, thrombus

はじめに

COVID-19 (Coronavirus disease 2019) は、2019年12月、中国湖北省で初めて集団感染が報告された後、世界中へ急速に拡大し2020年3月に世界的大流行 (パンデミック) となった。日本では、2020年1月に最初の患者が報告され、2021年8月現在、累積感染者数は130万人、死亡者数は15,500人を超えている¹⁾。COVID-19は、新型コロナウイルスであるSARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) を原因病原体とする新興感染症である。死亡者の多くが肺炎に急性呼吸速迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) を併発し、呼吸不全あるいは多臓器不全で亡くなっている。また凝固異常による血栓形成が重症化の一因となることがわかってきた。自宅隔離中あるいは自宅療養中に急

変し、死亡する例もあり、重症化の病態を解明することが急務となっている。COVID-19患者の組織検体を用いた病理学的解析により、SARS-CoV-2の臓器・組織における局在とともに、宿主免疫応答 (炎症反応) に伴う組織傷害が明らかになってきている。COVID-19の重症化の主たる要因であるARDSの併発ならびに血栓形成等の凝固異常の発症機構について解明することが、重症化の予防と治療のプロトコルの開発のために求められている。

本稿では、我々が経験した国内COVID-19の病理解析結果と海外から報告されているCOVID-19の病理解析結果を提示しながら、COVID-19の肺病理と肺内血栓について解説する。

1. COVID-19関連死亡例の病理報告

2020年2月に中国からCOVID-19の病理解析結果²⁾が報告されて以降、相次いでアメリカ³⁻⁵⁾、イタリア⁶⁾、スイス⁷⁾、ドイツ⁸⁾、ブラジル⁹⁾、イギリス¹⁰⁾、オランダ¹¹⁾などからCOVID-19死亡例の病理解析結果が報告された。

*責任者連絡先:

国立感染症研究所・感染病理部
〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1
Tel: 03-5285-1111, Fax: 03-5285-1189
E-mail: tenko@nih.go.jp

我々は、安全に COVID-19 の剖検を行うために、科学的根拠に基づき、①施設・設備、②个人防护服、③作業手順の3つの観点から COVID-19 の剖検における感染予防策を提案している¹²⁾。国立感染症研究所では、病理解剖を行っていないが、国内の医療施設や監察医務院から依頼を受け、疑い例も含め、SARS-CoV-2 感染者の剖検、ネクロプシー、生検で採取された組織検体のウイルス検索を行っており、現在までに延べ64例の COVID-19 関連死亡例の肺組織検体のウイルス検索を行った。このうち、剖検例は46例(院外死亡例は15例)、ネクロプシー例は18例である。4症例についてはすでに報告されている¹²⁻¹⁶⁾。

2. COVID-19 の肺病理

海外からの報告と同様、国内例でも COVID-19 関連死亡例のほとんどが、ARDS の病理像であるびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage: DAD) 像を呈していた。重症 COVID-19 における ARDS 発症の主たる要因は、SARS-CoV-2 が肺胞上皮細胞に感染して引き起こされるウイルス性肺炎である。SARS-CoV-2 は血行性ではなく、経気道的に肺に侵入、感染し炎症を惹起するため、同一患者でも肺組織切片によって正常に近い組織像から進行度が異なる DAD 像まで混在してみられる。

DAD は ARDS 発症からの時間的経過により滲出期、増殖期 (あるいは器質化期)、線維化期に分類されている¹⁷⁾。ARDS 発症からおおよそ7日目までは滲出期で、その特徴として硝子膜の形成、うっ血、水腫、間質に軽度な炎症細胞の浸潤、肺胞腔内に剥離した肺胞上皮細胞と単球マクロファージがみられる (図 1-a)。COVID-19 肺炎に ARDS が併発した場合、SARS-CoV-2 に感染した肺胞上皮細胞は剥離し、血管内皮細胞の透過性が亢進し、I 型肺胞上皮細胞、基底膜、毛細血管内皮細胞から構成される血液空気関門 (blood-air barrier) が破綻し、血漿成分や壊れた肺胞上皮細胞成分を含んだ滲出液が肺胞道に沿って漏出し、硝子膜を形成する。後述するが、この時期に死亡した例ではウイルス抗原やウイルスゲノムが硝子膜や肺胞上皮細胞、単球・マクロファージに検出されることが多い。

増殖期 (7~21日) になると、硝子膜は器質化し、間質に炎症性細胞がさらに浸潤し、線維芽細胞の増生が増強してきて間質が肥厚する (図 1-b)。肺胞腔内は剥離した上皮細胞と単球・マクロファージ、析出したフィブリンで埋められ、気腔は減少してくる。標本によって所見の強度や頻度は異なるが、うっ血と肺胞出血、II 型肺胞上皮細胞の過形成、II 型肺胞上皮細胞の腫大・異形化、多核巨細胞 (図 1-b、枠内)、肺胞腔内のフィブリンボールやマッソン体 (器質化滲出物) (図 1-d)、扁平上皮化生 (図 1-e)、血球貪食像などがみられる。フィブリン血栓 (図 2-a, b, c)、巨核球 (図 2-d)、については、滲出期、増殖期の両方でみられた。

ARDS 発症から3週間、COVID-19 発症からおおよそ28日経過すると線維化期病変が顕著となり、膠原繊維が増生し線維化がさらに進む。気腔は消失し、肺胞構造のリモデリングがみられる。

DAD 以外の病理所見として、肺胞内に好中球の浸潤を伴う細菌性肺炎像 (図 1-f) がみられた例があった¹⁴⁾。真菌やサイトメガロウイルスが検出される例もあり、患者の基礎疾患や治療による免疫低下状態が影響している可能性が考えられた。

3. SARS-CoV-2 検索の材料と方法

1) SARS-CoV-2 検索の方法

リアルタイム RT-PCR (rRT-PCR) 法によるウイルスゲノムの検出、免疫組織化学 (免疫染色) によるウイルス抗原の検出、*in situ* ハイブリダイゼーション法によるウイルスゲノムの検出を行っている。症例によっては、電子顕微鏡によるウイルス粒子の観察、組織からのウイルス分離等を試みる場合もある。

2) SARS-CoV-2 検索に用いる検体

凍結組織検体、ホルマリン固定パラフィン包埋 (formalin-fixed paraffin-embedded: FFPE) 組織検体に加え、凍結保存した鼻咽頭ぬぐい液、気管ぬぐい液、血液、心嚢液などを解析検体としている。気管からのウイルス検出においては、固定、包埋の過程で気管の上皮が剥離してしまうことが多く、FFPE 切片からよりも気管ぬぐい液からのほうが確実にウイルスを検出、解析できる。

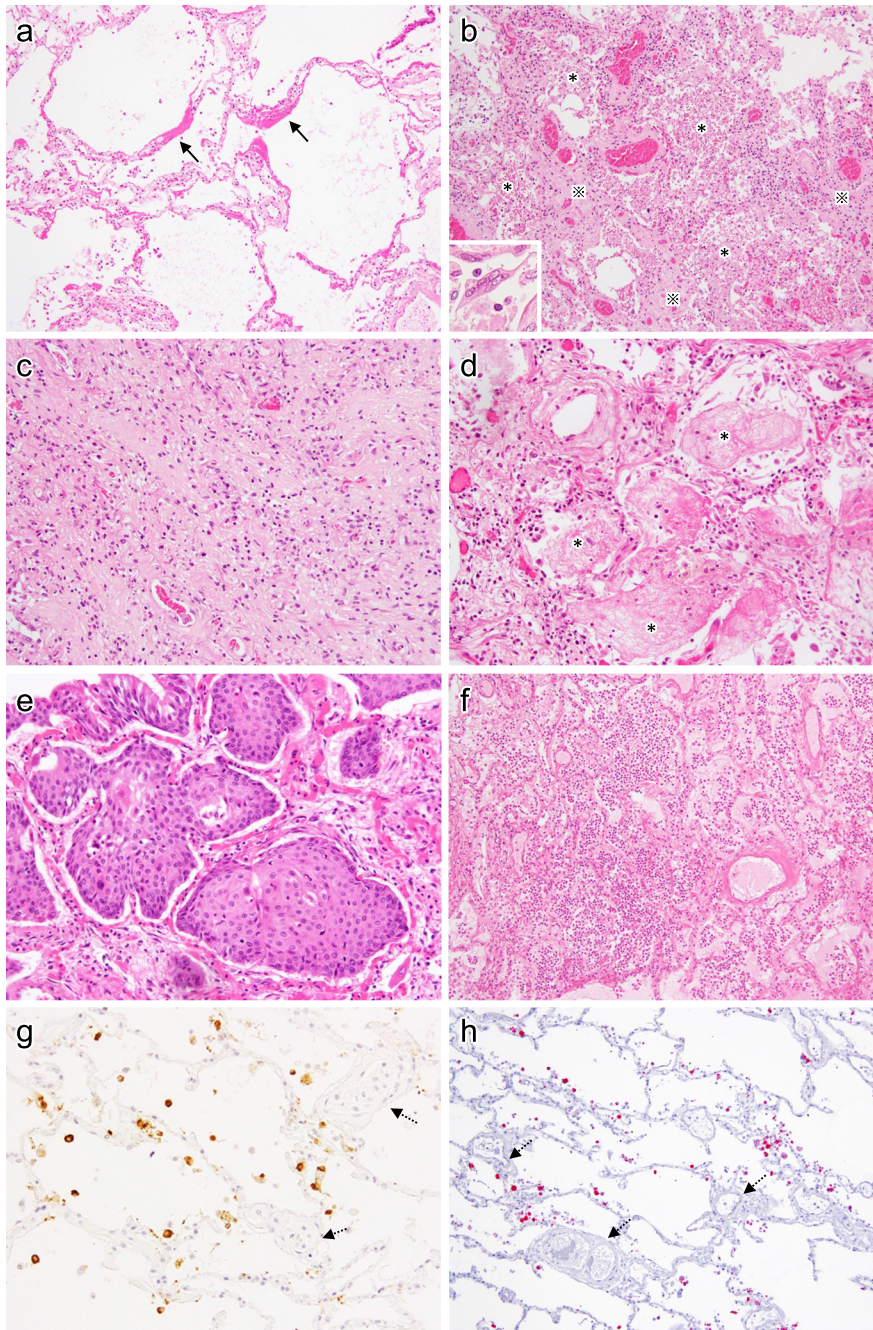


図1 COVID-19肺炎の病理像

a-f: ヘマトキシリンエオジン染色, a: びまん性肺胞傷害 (DAD) の滲出期像: 肺胞腔に沿って硝子膜 (矢印) が形成され, 肺胞壁はやや肥厚している. b: DAD の増殖期像: 肺胞腔内 (*) は剥離した肺胞上皮細胞, 単球・マクロファージ, 赤血球, フィブリンで満たされ, 間質 (※) にリンパ球, 形質細胞, 線維芽細胞の浸潤がみられる. うっ血が目立つ. 多核巨細胞 (小枠) c: 線維化期像: 膠原線維が増生し気腔に乏しい. 肺胞構造が破壊されている. d: 肺胞腔内のフィブリン含滲出物. フィブリンボール (*). e: 扁平上皮化生. f: 肺胞腔内に好中球が充満している細菌性肺炎像. COVID-19 との重複感染. g: 免疫組織化学: ウイルス抗原 (茶色) は, 肺胞腔内の肺胞上皮細胞や単球・マクロファージに検出されたが, 血管内細胞 (矢印) には検出されなかった. h: *In situ* ハイブリダイゼーション法: SARS-CoV-2 NP ゲノム (赤色) は, 肺胞腔内の肺胞上皮細胞や単球・マクロファージに検出されたが, 血管内細胞 (矢印) には検出されなかった.

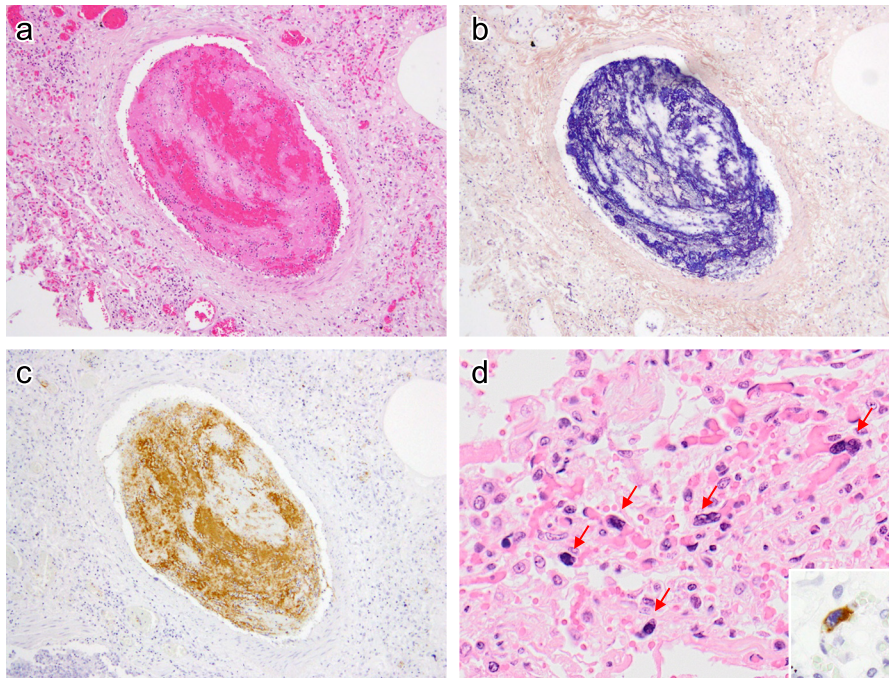


図2 肺のフィブリン血小板血栓と巨核球

a-c: 肺内の動脈系血管の血栓. a: ヘマトキシリンエオジン染色, b: リンタングステン酸ヘマトキシリン (phosphotungstic acid hematoxylin: PTAH) 染色. フィブリンが染色されている (青紫色). c: CD61 の免疫組織化学. 血小板が染色されている (茶色). d: 肺内巨核球. CD61 陽性巨核球 (小粋)

3) 各組織検体から検出された SARS-CoV-2 コピー数

凍結組織並びに FFPE 組織から RNA を抽出しリアルタイム RT-PCR 法で SARS-CoV-2 ゲノムコピー数を調べた結果, ウイルスは, 呼吸器官から多く検出され, 特に肺組織に多いことがわかった^{12,13)}. 呼吸器以外の組織からもウイルス RNA が検出されることはあるが, 肺組織と比較すると微量である. 我々の解析した剖検症例において, RNA の保存状態が良い検体では, 発症からおよそ 4 週間以内の死亡例では, ほぼ全例で肺組織から SARS-CoV-2 ゲノムが検出され, 死亡病日の早い症例ほどコピー数は高かった. 同一症例の肺組織でも肺の部位により検出コピー数にはばらつきがあり, 組織像と照合すると炎症の進行が少ない切片からより多くのウイルスゲノムが検出される傾向があった. ウイルス感染が, 宿主の免疫応答を惹起し肺局所の炎症が増強され, ウイルスが排除されることを示唆している. なお, ネクロプシー標本では, ウイルスゲノムが多い場所を外して採材してしまう場合もあり, 発症から 3 週間目に

死亡した症例でも検出されないこともあり, 非病変部も含めて複数の場所から採材することが重要である.

4) 組織切片上でのウイルス抗原, ウイルスゲノムの分布と陽性細胞の同定

SARS-CoV-2 が組織内でどのように分布しているのか明らかにするために, 各組織切片上でウイルス抗原やウイルス RNA をそれぞれ免疫組織化学, *in situ* ハイブリダイゼーション法で検出することを試みている. 発症からおよそ 2 週間以内に死亡した例では SARS-CoV-2 抗原や SARS-CoV-2 ゲノムを肺組織切片上で検出することが可能であった (図 1-g, h).

ウイルスは, 主に II 型肺胞上皮細胞と単球・マクロファージに検出されるが, 気管支上皮や細気管支上皮細胞にも検出される. 我々がこれまで解析した検体で, 肺中のウイルスゲノム量が最も多い切片 (10^7 コピー/切片) であっても, 上皮細胞や単球マクロファージに多数のシグナルが検出されても血管内皮細胞にはウイルスが検出できなかった (図 1-g,

h). 海外からの報告では免疫組織化学や *in situ* ハイブリダイゼーション法で内皮細胞にウイルスゲノムが検出できたという報告^{18, 19)}がある。内皮細胞は SARS-CoV-2 のレセプターである ACE-2 を表出しているため、結合することや取り込まれることはあるのかもしれない。Ackermannらは内皮細胞に透過型電子顕微鏡でウイルス粒子が観察されたと報告²⁰⁾しているが、電顕像で形態学的に SARS-CoV-2 粒子を確定することは容易ではない²¹⁾。免疫組織化学や *in situ* ハイブリダイゼーション法においても、死亡病日、基礎疾患やリアルタイム RT-PCR 法による同一 FFPE 肺組織切片中のウイルスコピー数の結果も併せて陽性シグナルを慎重に判定することが必要である。また、ウイルス抗原やウイルスゲノムが検出されてもその細胞で複製しているかどうかについては別の証拠が必要となる。たとえば単球・マクロファージにウイルス粒子が観察され、ウイルス抗原やウイルスゲノムが検出されても、ウイルス粒子や壊死したウイルス感染細胞を食しているだけで、子孫ウイルスを複製しているかどうかはわからない。内皮細胞においても複製しているかについての証拠はまだない。

肺以外の組織については、リンパ腫の治療中に COVID-19 に罹患し 50 病日に死亡した症例で、ウイルスゲノムコピー数が心臓、肝臓、腎臓、腸管、血清においても高く、心臓と肝臓でウイルス抗原が検出された非常に興味深い症例を経験した¹⁶⁾。

4. COVID-19 の血栓、血管病変

COVID-19 では、高レベルの D-ダイマー、フィブリノゲンの増加を示す患者が多く、肺塞栓症、深部静脈血栓症など多彩な血栓症の合併が高頻度に報告されている。COVID-19 の肺病理所見として肺内に微小血栓がみられた症例の割合と肺内巨核球について記載された海外の論文を抜粋し表 1 にまとめた^{6-11, 18, 21, 22, 24, 25)}。平均すると微小血栓は 47%、肺塞栓は 11% の症例で確認されたことになる。Haririら²⁶⁾は、微小血栓と肺塞栓は COVID-19 でそれぞれ 57% と 15%、2002~2003 年にパンデミックとなった SARS で 58% と 28%、2009 年のパンデミック H1N1

重症インフルエンザで 24% と 6% にみられたと報告している。COVID-19 と SARS では差がみられなかったのは、SARS の病因ウイルスである SARS-CoV のウイルスレセプターも ACE-2 であるからかもしれない。一方インフルエンザと比較すると血栓・塞栓が観察される頻度が高かった。表 1 の論文のうち、6 報で肺内の巨核球について記載があった。肺内の巨核球は COVID-19 に特異的なものではなく、健康な肺においてもみられる。COVID-19 患者における血小板の産生、凝集、消費が活発であることを示唆している可能性はあるが、巨核球の数は COVID-19 以外の DAD と有意差はないと報告されている²⁵⁾。このほか、COVID-19 血栓形成に好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps: NETs) が関与していること²⁸⁾、COVID-19 肺剖検組織で好中球-血小板浸潤 (neutrophil-platelet infiltration) を伴う NET 含有微小血栓が確認されること²⁹⁾などの報告があり、NETs が COVID-19 の病態にどのように関連しているかが明らかになりつつある。

国内例において、微小血栓は未治療の院外死亡例 (硝子標本 12 例) で 33%、院内死亡例 (硝子標本 39 例) で 10% にみられ、全体ではおよそ 16% で観察された。肺では大中小の動脈系の血管と毛細血管に多くみられた。肺内以外では、腎糸球体¹³⁾、脳の脈絡叢の静脈と動脈、心臓の冠血管にフィブリン血栓がみられた例があった。血栓部分に、リンタングステン酸ヘマトキシリン (phosphotungstic acid hematoxylin: PTAH) 染色陽性フィブリン、赤血球の他、CD61 陽性血小板や好中球がみられる血栓もあった (図 2-a, b, c)。院外死亡例の死亡病日はおよそ 7 病日前後 (遅いものでも 12 病日) であり、血栓が発症早期から形成されることがわかった。ヘマトキシリン染色で高色素性の核をもつ CD61 陽性肺内巨核球は、国内例でも観察された (図 2-d)。

血管病変については、内皮細胞炎、毛細血管炎、血管壁のフィブリノイド変性、血管周囲リンパ球浸潤像を提示している海外の論文^{3, 11, 20, 29-31)}がある。国内においても血管周囲リンパ球浸潤、内膜・中膜の炎症等みられた症例があったが、病変部にウイルスが検出されないことから COVID-19 の関与については臨床情報 (基礎疾患、臨床経過) と合わせて考

表1 COVID-19 死亡 11 例の死亡時に各組織でみられた微小血栓と巨核球

文献番号	国	雑誌名	組織	症例数	微小血栓 (%)	肺内巨核球	備考
22	アメリカ	Modern Pathology	肺	99	34(34%)		肺塞栓は 6 例 (6%)
			脳	58	17(29%)		
			腎臓	94	2(2%)		
			脾臓	86	3(3%)		
18		Histopathology	肺	8	8(100%)	写真有	血栓はすべて CD61 陽性
23		Cardiovascular Pathology	肺	23	6(26%)	写真有	肺塞栓は 5 例 (22%)
6	イタリア	Lancet Infectious diseases	肺	38	33(87%)	87%で陽性	
7	スイス	Histopathology	肺	21	11 例中 5(45%)		肺塞栓は 4 例 (19%) 11 例でフィブリンの免疫組織化学を施行し血栓を同定
8	ドイツ	Annal of Internal Medicine	肺	12	5(42%)		肺塞栓は 4 例 (33%) 深部静脈塞栓は 7 例 (58%)
9	ブラジル	Histopathology	肺	10	8(80%)	全例で陽性 写真有	ネクロプシー標本の解析
10	イギリス	Lancet Microbe	肺	9	8(89%)		肺塞栓は 2 例 (23%) 冠血管塞栓は 1 例 (11%)
			心臓	9	5(56%)		
11		Lancet Microbe	肺	21	15(71%)	骨髓巨核球 写真有	肺塞栓は 2 例 (10%). Neutrophilic plugs, NETs について記載有
24	オランダ	Modern Pathology	肺	129	50(39%)		(42 件の論文の総説)
			心臓	49	0(0%)		
			腎臓	62	6(10%)		
25	スペイン	Virchows Archiv	肺	18	6(35%)	72%で陽性 (増加) 写真有	肺内巨核球数を非 COVID-19 症例と比較. (有意差なし p = 0.063)

察する必要があると考えられた。

おわりに

COVID-19 関連 DAD では、フィブリン血栓を多発する例や、マッソン体など肺胞腔内の器質化病変が顕著な例があることが特徴といえるのではないかと思われた。診断早期からの抗凝固療法と抗ウイルス療法が必要で、ARDS 発症後は強力な抗炎症療法と線維化を予防する治療が必要であることが病理解析より確認できた。血栓症・血管炎の発症機序につい

て死亡時の組織検体の病理解析のみからわかることには限界がある。COVID-19 関連死亡例の剖検解析の集積に加え、動物実験モデル等を用いた解析により COVID-19 の血栓形成機序が解明され、重症化の予防と治療開発に寄与することが望まれる。

著者全員の利益相反 (COI) の開示：
本論文発表内容に関連して開示すべき企業等との利益相反なし

文献

- 1) 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症について 国内の発生状況など 2021年8月20日 <https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html>
- 2) Xu Z, Shi L, Wang Y, et al.: Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* **8**: 420–422, 2020.
- 3) Martinez RB, Ritter JM, Matkovic E, et al.: Pathology and pathogenesis of SARS-CoV-2 associated with fatal coronavirus disease, United States. *Emerg Infect Dis* **26**: 2005–2015, 2020.
- 4) Bradley BT, Maioli H, Johnston R, et al.: Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: A case series. *Lancet* **396**: 320–332, 2020.
- 5) Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al.: Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* **8**: 681–686, 2020.
- 6) Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al.: Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: A two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* **20**: 1135–1140, 2020.
- 7) Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al.: Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* **77**: 198–209, 2020.
- 8) Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al.: Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Ann Intern Med* **173**: 268–277, 2020.
- 9) Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, da Silva LFF, et al.: Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology* **77**: 186–197, 2020.
- 10) Hanley B, Naresh KN, Roufosse C, et al.: Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: A post-mortem study. *Lancet Microbe* **6**: e245–e253, 2020.
- 11) Schurink B, Roos E, Radonic T, et al.: Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: A prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe* **7**: e290–e299, 2020.
- 12) 中島典子, 鈴木忠樹, 足立拓也, 他: COVID-19. *病理と臨床* **38**: 845–851, 2020.
- 13) 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.
- 14) Tsukamoto T, Nakajima N, Sakurai A, et al.: Lung pathology of mutually exclusive co-infection with SARS-CoV-2 and *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis* **27**: 919–923, 2021.
- 15) Tsukada A, Suzuki M, Kishino Y, et al.: A kidney transplant patient who died of COVID-19-associated severe acute respiratory distress syndrome. *Intern Med* **60**: 2297–2300, 2021.
- 16) Nakamura Y, Katano H, Nakajima N, et al.: SARS-CoV-2 is localized in cardiomyocytes: A post-mortem biopsy case. *Int J Infect Dis* **111**: 43–46, 2021.
- 17) Thompson BT, Chambers RC, Liu KD: Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* **377**: 562–572, 2017.
- 18) Sauter JL, Baine MK, Butnor KJ, et al.: Insights into pathogenesis of fatal COVID-19 pneumonia from histopathology with immunohistochemical and viral RNA studies. *Histopathology* **77**: 915–925, 2020.
- 19) Bhatnagar J, Gary J, Reagan-Steiner S, et al.: Evidence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 replication and tropism in the lungs, airways, and vascular endothelium of patients with fatal coronavirus disease 2019: An autopsy case series. *J Infect Dis* **223**: 752–764, 2021.
- 20) 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.
- 21) Bullock HA, Goldsmith CS, Zaki SR, et al.: Difficulties in differentiating coronaviruses from subcellular structures in human tissues by electron microscopy. *Emerg Infect Dis* **27**: 1023–1031, 2021.
- 22) Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, et al.: Pathophysiology of SARS-CoV-2: The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *Mod Pathol* **34**: 1456–1467, 2021.
- 23) Buja LM, Wolf DA, Zhao B, et al.: The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol* **48**: 107233, 2020.
- 24) Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, et al.: A systematic review of pathological findings in COVID-19: A pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol* **33**: 2128–2138, 2020.
- 25) Valdivia-Mazeyra MF, Salas C, Nieves-Alonso JM, et al.: Increased number of pulmonary megakaryocytes in COVID-19 patients with diffuse alveolar damage: An autopsy study with clinical correlation and review of the literature. *Virchows Arch* **478**: 487–496, 2021.
- 26) Hariri LP, North CM, Shih AR, et al.: Lung histopathology in coronavirus disease 2019 as compared with severe acute respiratory syndrome and H1N1 influenza: A systematic review. *Chest* **159**: 73–84, 2021.
- 27) Middleton EA, He XY, Denorme F, et al.: Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood* **136**: 1169–1179, 2020.
- 28) Ackermann M, Anders HJ, Bilyy R, et al.: Patients with COVID-19: In the dark-NETs of neutrophils. *Cell Death Differ* **24**: 1–15, 2021.
- 29) Konopka KE, Nguyen T, Jentzen JM, et al.: Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 Infection is Morphologically Indistinguishable from Other Causes of DAD. *Histopathology* **77**: 570–578, 2020.
- 30) Bösmüller H, Traxler S, Bitzer M, et al.: The evolution of pulmonary pathology in fatal COVID-19 disease: An autopsy study with clinical correlation. *Virchows Arch* **477**: 349–357, 2020.
- 31) Deinhardt-Emmer S, Wittschieber D, Sanft J, et al.: Early postmortem mapping of SARS-CoV-2 RNA in patients with COVID-19 and the correlation with tissue damage. *Elife* **10**: e60361, 2021.