

特集 肺高血圧症の展開 2014

## Topics 2

# 肺動脈性肺高血圧症および 肺静脈閉塞症/肺毛細管腫症の 病理

—最近の知見から—

大郷 恵子<sup>a</sup>/植田 初江<sup>a</sup>/大郷 剛<sup>b</sup>

要旨：肺高血圧症臨床分類の第1群である肺動脈性肺高血圧症では、外径500 μm未満の筋性肺動脈に閉塞性病変および叢状病変を含む複合病変（pulmonary arteriopathy）がみられるのが特徴である。一方1'群に分類される肺静脈閉塞症/肺毛細管腫症は、それぞれ肺静脈、毛細管を病変の首座とする。前者は肺静脈の線維性閉塞を主とするが、二次的な毛細管増生をきたすと後者と組織学的に類似してくる。いずれも後毛細管性肺高血圧をきたすので、血管拡張薬の使用に際し注意を要する。本稿ではこれらの典型的な病理像を最近の知見や問題点とともに解説する。

キーワード：肺動脈性肺高血圧症，肺静脈閉塞症，肺毛細管腫症，叢状病変，膠原病  
Pulmonary arterial hypertension,  
Pulmonary veno-occlusive disease,  
Pulmonary capillary hemangiomatosis,  
Plexiform lesion, Collagen vascular disease

連絡先：大郷 恵子

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

<sup>a</sup> 国立循環器病研究センター臨床検査部臨床病理科

<sup>b</sup> 同 心臓内科部門肺循環科

(E-mail: keikogo@ncvc.go.jp)

## はじめに

肺高血圧症のなかでも病変の場が肺動脈(前毛細血管)側である肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension: PAH)は、近年の特異的治療薬登場により治療成績の向上が著しく、長期生存も可能となってきた。一方、肺静脈閉塞症(pulmonary veno-occlusive disease: PVOD)は、病変の首座が肺静脈にある疾患で臨床的PAHの約10%<sup>1)</sup>といわれ、進行性で予後不良の疾患である。PAH特異的治療薬によりかえって致死性の肺水腫を起こすリスクがあるなど、現在においても肺移植のみが確立した治療である。また肺毛細管腫症(pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH)は、肺実質の肺胞壁の毛細管増生を特徴とするさらにまれな疾患であるが、肺静脈閉塞もきたすためPVODとの臨床的・病理学的なオーバーラップが指摘されている。これらをふまえPVODとPCHは第4回世界会議のダナポイント分類(Dana Point, 2008)以降、1群PAHのサブクラスとして1'群にまとめられ、ニース分類(Nice, 2013)<sup>2)</sup>でも踏襲されている。PVOD/PCHでは、通常肺動脈楔入圧は正常範囲であるが、組織学的には毛細管以後の閉塞が主体であり、血管拡張薬の使用には注意を要するとともに、肺移植の考慮の必要性から臨床的に早期の診断が望まれる。生検に伴うリスクのため剖検以外で病理の確定診断は得られにくいのが、近年PVODにおける臨床的知見の集積<sup>3,4)</sup>により、かなりの症例で臨床的にPVODの診断を考慮することが可能となってきた。我が国でも早期診断の一助となるよう難治性疾患事業として臨床診断基準案を提案しているところである<sup>5)</sup>。本稿では、PAHとPVOD/PCHの典型的な病理所見について概説し、病理学的所見を臨床所見や問題点と関連づけながら最近のトピックスも加えて解説する。

## 血管病理分類

PAHはジュネーブでの第1回世界会議以来四半世紀を経て開催されたエビアン会議(Evian, 1998)の臨床分類で、それまでの原発性・二次性肺高血圧症に代わり示された名称である。特発性、家族性、薬剤性に加え、基礎疾患に関連するものを1群にPAHとしてまとめるといったコンセプトは、これらの疾患が有名な叢状病変

(plexiform lesion)を代表とする病理組織像を共有していることが背景にある。臨床分類は実用的なもので5年おきに改訂されているが、肺高血圧症の血管病理分類は2003年の会議で提案されたものが最新である<sup>6)</sup>。これによると肺高血圧症の血管病変は(適当な日本語訳がないものは英文のまま記載)、

1: pulmonary arteriopathy (PAHに相当)

1a: 1に肺静脈・細静脈の変化が共存

2: pulmonary occlusive venopathy (PVODに相当)

3: pulmonary microvasculopathy (PCHに相当)

4: 分類不能

に分類される。臨床的PAHの多くは1: pulmonary arteriopathyである。しかし純粋な肺動脈病変ばかりではなく肺静脈の閉塞性病変をしばしば合併することが報告され、病態や薬剤反応性に関与する可能性があることからサブクラスの1aが追加され、改めて肺静脈病変合併への注意が喚起された。しかしヒト肺では肺静脈の特異的マーカーが確立されていないこともあって、肺静脈病変合併の実態についてはいまだ知見が不足しており、ニース会議の病理・病態生理部門でも引き続き重要な課題としてあげられている<sup>7)</sup>。PVODとPCHについては、臨床的・病理学的なオーバーラップから同一疾患のスペクトラムの可能性も指摘されていた<sup>8)</sup>が、最近同一の遺伝子異常が相次いで発見されたので<sup>9,10)</sup>、後述する。

### 1. PAH (pulmonary arteriopathy) の病理

PAHでは細葉内外の外径500 $\mu$ m未満の細小肺動脈を主たる病変の場として、閉塞性変化が起こる。このため肺動脈造影では枯れ枝状になるが、CTなどの画像検査では直接の変化はとらえにくく、主に二次的な形態、あるいは機能的変化をみていることになる。このレベルの動脈は、内弾性板と外弾性板にはさまれた平滑筋からなる中膜をもつ筋性動脈で、大きさは伴走する気管支とほぼ同じ径である(図1a)。低圧系を反映して、体動脈系と異なり内腔が広く壁が薄いのが特徴である。外径100 $\mu$ m以下では徐々に平滑筋が消失し、毛細管へ入る直前には弾性板1層の細動脈となる(図1a, インセット)が、形態からは毛細管後細静脈との鑑別が難しい。中膜肥厚と、より近位の弾性動脈の拡張や内膜の粥腫は病因に関わらず肺高血圧症全般にみられる共通の所見である。肺高血圧とは関係なく、気道や間質病変に伴っても局所的に中膜肥厚や内膜肥厚を認める。また中膜肥厚のない内膜肥厚は、老化に伴い特に上葉で多くみられる。

PAHでは上記の共通の所見に加え、中膜・内膜肥厚

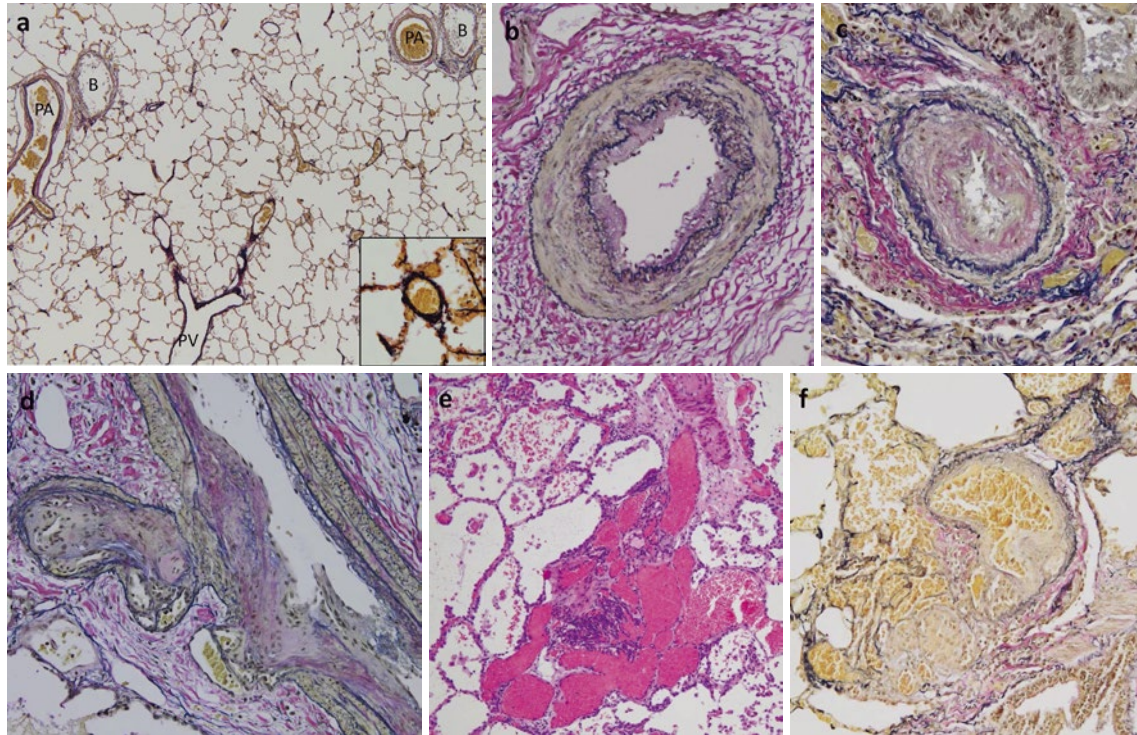


図1 正常肺動・静脈とPAHの肺血管病変。(a) 正常肺 [Elastica van Gieson 染色 (EvG), ×40]. インセット内は前毛細管肺細動脈. B: 細気管支, PA: 肺動脈, PV: 肺静脈. (b) IPAH 例. 筋性動脈の中膜肥厚 (EvG, ×400). 中膜が外径 (200 μm 程度) の約 25% を占めている. 軽度の内膜肥厚を伴う. (c) IPAH 例. 筋性動脈 (外径 150 μm 程度) の高度線維性内膜肥厚 (EvG, ×400). (d) IPAH 例. 複合病変: 筋性動脈から瘤状に突出する 2 つの叢状病変 (EvG, ×200). 高度の線維性内膜肥厚を伴う. (e) IPAH 例. 複合病変: 血管腫様病変 (拡張病変) を伴う叢状病変 [ヘマトキシリン・エオジン染色 (hematoxylin and eosin : HE), ×100]. (f) SLE 例にみられた複合病変 (EvG, ×200). この症例では肺静脈病変もみられた.

による「閉塞性 (収縮性) 病変」(constrictive lesion) と、特徴的な叢状病変 (plexiform lesion) を含む「複合病変」(complex lesion) が、さまざまな程度にみられるのが特徴である<sup>6)11)</sup>(図 1b~f)。「閉塞性病変」は従来知られる Heath-Edwards (H-E) 分類<sup>12)</sup>の 1~3 度に、「複合病変」は 4~6 度に相当する. H-E 分類は先天性シャント性心疾患 (主に心室中隔欠損症) による肺高血圧において根治手術による肺血管病変の可逆性を探るため進行度を示そうとしたもので、同じ病変が特発性 PAH にもみられたことから pulmonary arteriopathy の基盤となっている. 簡便で理解しやすいため現在も病変を表すのにしばしば使われる. 簡単に説明すると, 1 度は中膜肥厚のみ, 2 度, 3 度はそれぞれ細胞性内膜肥厚, 線維性内膜肥厚が加わった状態, 4 度は叢状病変の出現, 5 度は拡張病変とヘモジデローシス, 6 度は壊死性血管炎である. 中膜肥厚の

み (1 度) は特に血管収縮の関与が大きく, 血管拡張薬による反応性が期待され小児ではしばしばみられるが, 成人の剖検例や移植例ではごくまれである<sup>13)</sup>. 3 度では線維性内膜肥厚による閉塞機転が強くなり, びまん性に起こると血管抵抗の上昇に寄与する (図 1c)。「複合病変」である 4 度以上はいずれも進行病変で予後に差はない. 6 度の壊死性血管炎は, いまでは叢状病変の前駆病変と考えられている. 特発性 PAH ではみられる頻度が低い. 叢状病変 (図 1d~f) は体動脈にはみられない, PAH の hallmark といわれる特殊な病変である. 筋性動脈が, 内外の弾性板と壁の破壊を伴い囊状に拡張した内部に内皮細胞性の無秩序な微小血管を入れ, しばしば微小血栓を伴う<sup>6)13)</sup>. 一見血栓の再疎通像に似るが, その場合血管壁が保たれている点が鑑別点となる. 叢状病変には, 細胞成分や細胞外基質に富み増殖性が認められる形態と,



それらが減り血管チャンネルが成熟した形態がみられ、経時的变化を示唆している。しばしば周りに静脈様に拡張した血管（拡張病変）を伴い、これが叢状病変を探す際の目印になる。高度なものは血管腫のようにみえる（血管腫様病変，図 1e）。

先天性心疾患に伴う肺高血圧症例を用いた三次元構築による解析では、叢状病変は主に線維性内膜肥厚による閉塞部の手前で過剰動脈（supernumerary artery：気管支と伴走せずにはほぼ直角に分枝する細い側枝）の起始部に最もよく認められ、拡張病変、さらに肺胞壁内に伸びる sinusoid 様の血管を通じて毛細管や気管支動脈系と連続することから、バイパス型の側副血行路と考える説がある<sup>14)</sup>。また叢状病変は、筋性動脈の2分岐部で内膜肥厚性閉塞病変と関連して血管内に生じることも示されている<sup>15)</sup>。叢状病変の病態機序として異常な内皮細胞の増殖（抗アポトーシス性やモノクローナル性）や、異常な血管新生などが指摘されるとともに、壊死を伴わないレベルの血管炎や血管周囲の炎症細胞浸潤も重要な病態機序として注目されており<sup>6)11)</sup>、我々も炎症の関与を指摘している<sup>16)</sup>。また、特異的治療による修飾に関して、これら複合病変は特異的治療後の移植例や剖検例でも依然として認められることが自験例を含めわかっている<sup>17)</sup>が、血行動態著明改善例の前後の組織は通常得られないので、特異的治療薬によるリバーシリモデリングがあるのか、あるとすればどの程度起こるかについてはいまだ不明である。

【最近の話題 1】 膠原病（結合組織病）に関連する PAH と静脈病変。

膠原病には種々の病態（間質性肺疾患や左心不全、血栓・塞栓など）が関わっているが、臨床的に肺高血圧の原因が説明できない前毛細管性肺高血圧を呈するものがあるため 1 群にあげられ<sup>2)</sup>、予後が悪いことが知られる。組織学的所見については知見が乏しいが、我が国では従来混合性結合組織病や全身性エリテマトーデス（SLE）などで叢状病変を含む肺動脈病変を有する（図 1f）ことが指摘されてきた。近年、膠原病関連 PAH に PVOD 様の肺静脈病変が高率（75%：8 例中 6 例，対照の特発性 IPAH では 17%：29 例中 5 例）にみられることが報告された<sup>18)</sup>。また特に強皮症では叢状病変はみられず、動静脈ともに細小血管が線維性に閉塞する small vessel disease を呈しやすいことも報告された<sup>19)</sup>。我々の施設でも過去の膠原病関連 PAH の剖検例を再検討したところ、11 例中 10 例（91%）に肺静脈病変の合併を認め、うち複

合病変を認めなかった強皮症 3 例を含む 6 例は PVOD に近い型と考えられた。残りの 4 例は複合病変と肺静脈病変の両者がみられる混合型で、純粋な PAH 型は SLE の 1 例だけであった。肺静脈病変の合併は膠原病関連 PAH の治療不応性・予後不良の一因となっていることが示唆され、さらなる検討を要する。

## 2. PVOD (pulmonary occlusive venopathy) の病理 (図 2)

PVOD の病変の首座は主に隔壁内の肺静脈と細葉内の肺細静脈であるが肺静脈はヘマトキシリン・エオジン染色では観察が難しく、特殊線維染色を行って初めて認識できる場合もあり、これまであまり注目されず見過ごされてきたのが実情である。肺動脈は細葉の中心を気管支と伴走するのに対し、肺静脈は毛細管からの血液を集めながら辺縁を走り細葉間、小葉間隔壁へと流れるという位置関係が重要である（図 1a）。毛細管前後のレベルでは細動脈と細静脈の鑑別は困難であることや特異的マーカーがヒトで確率されていないことから、正確な定量的評価が難しい<sup>7)</sup>。肺静脈は老化によってもある程度疎な内膜肥厚を認めるが、完全閉塞や再疎通像は通常みられない。また少数の肺静脈がつぶれても血流は迂回するため、肺高血圧はきたさない。

PVOD では、末梢の肺静脈にびまん性かつ高度の閉塞所見（後毛細管性）がみられる<sup>4)6)</sup>のが典型的で、報告に差があるが 30~90% の静脈に閉塞がみられる。これにより肉眼像では、左心不全による肺門周囲を中心とするうっ血ではなく、斑状のうっ血・出血像が特徴的である（図 2a）。閉塞性の内膜肥厚は、主に線維性で疎な場合も密な場合もあり、細胞浸潤や、再疎通像（recanalization）もみられることから炎症や血栓の関与も示唆される（図 2b, c, f）。そのほか、肺静脈の中膜が発達し動脈化（arterialization of pulmonary vein）と呼ばれる所見や、静脈壁の弾性線維へのカルシウム沈着がみられる。肺動脈にも中膜肥厚、内膜肥厚を高頻度に認めるが、叢状病変などの複合病変は通常伴わない（図 2d）。肺静脈閉塞部上流の毛細管は斑状にうっ血・拡張・蛇行を示し、これは 1 層までとされるが<sup>4)</sup>、実際には多層化して PCH 様の増生を示すこともある（図 2e, f）<sup>8)11)</sup>。これらは脆弱で潜在性に新旧の出血を伴い、肺胞にヘモジデリンを貪食したマクロファージ（シデロファージ）が多くみられるのが特徴（図 2g）で高度のヘモジデロシスをきたす例もある。この所見は気管支肺胞洗浄液中のシデロファージ増加に現れ、PAH に比し PVOD でみられ

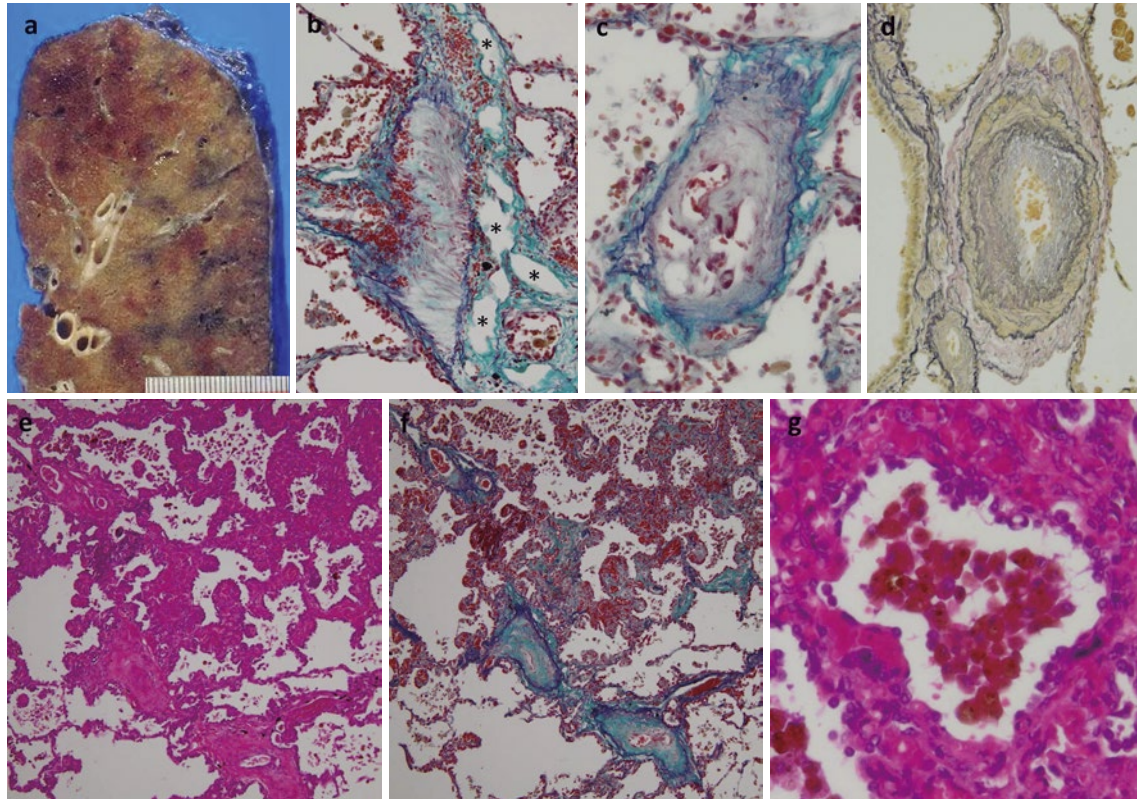


図2 PVOD自験例の肺血管病変(20代男性,剖検例)。(a)剖検肺。斑状うっ血が散在性にみられ,小葉間隔壁肥厚も伴っている。(b)隔壁内肺静脈[Elastica-Masson染色(EM),×200]。淡い線維性内膜による閉塞性病変で周囲にリンパ管拡張(\*)を伴う。(c)小葉内の肺細静脈にみられた再疎通像(EM,×400)。(d)外径約150µmの肺小動脈にみられた,中膜肥厚および線維性内膜肥厚(EvG,×200)。(e)肺細静脈閉塞に伴うPCH様所見(HE,×100)。HE染色では肺静脈閉塞が認識しがたく間質性肺炎と診断されることもある。(f)eと同部位(EM,×100)。密な線維性内膜ではほぼ閉塞した肺静脈と周囲の多層化した毛細管うっ血・拡張・蛇行像が明らかである。(g)シデロファーシ(HE,×400)。肺胞内にヘモジデリン(茶色)を貪食したマクロファージの集積がみられる。肥厚した肺胞壁には拡張・蛇行を伴ううっ血した毛細管がみられる。

やすく診断的価値がある<sup>11)</sup>。また間質の,特に小葉間隔壁には浮腫と引き続く線維化,またリンパ管の拡張,縦隔リンパ節腫大を認める。これらの所見がPVODのCT上のtriadとされる,小葉中心性すりガラス様陰影(ground-glass opacities:GGO),小葉間隔壁の肥厚,縦隔リンパ節腫大に反映されていると考えられ,難治性疾患事業における臨床診断基準案でも重要な所見として取り上げてある<sup>9)</sup>。PVODは特発性のほか,上述の膠原病や骨髄移植後などに関連して類似の病変をきたすことが知られ,重症度に差はあれ潜在的患者が少なくないと思われ,さらなる症例の蓄積が必要である。

### 3. PCH (pulmonary microvasculopathy) の病理

PCHでは,肺胞壁の毛細管様微小血管が多層化して

増生する所見に加え,血管・気管支周囲の間質や,肺実質,胸膜にも病変が及ぶのが特徴とされ,当初は新生物的なものと考えられた<sup>4)6)</sup>。通常肺葉全体に斑状に分布し,低倍率では間質性肺炎や肺うっ血と誤認されることもある。PCH様の所見は非肺高血圧例での偶発的所見としても報告され,また肺移植後の*de novo*発生が報告されるなど不明な点が多い。肺動脈壁にも病変が及ぶほか,肺静脈壁にも毛細管が増生して肺静脈閉塞を起こしPVOD同様,新旧の出血性変化,ヘモジデロシス,間質の浮腫,リンパ管の拡張などがみられPVODとの鑑別が困難な場合がある。PVOD/PCHの組織学的鑑別点として,PCHでは気管支壁や胸膜など間質への侵襲があること,肺静脈閉塞が血管壁への微小血管増生に起因し,PVOD



でしばしばみられる再疎通像はみられないこと、PVODで二次的に拡張・蛇行した毛細血管は1層であることなどがあげられる。臨床的にはCT上のGGOの大きさが鑑別の助けとなる可能性がある<sup>20)</sup>。筋性動脈には、やはり内膜肥厚や中膜肥厚を伴うが通常叢状病変は伴わない。

【最近の話題2】PVOD/PCHにおける遺伝子異常。

PVOD/PCHの鑑別点は上記のとおりであるが、実際には違いがそれほど明確でなくPVODでも肺胞毛細管の多層化がみられるなど所見がオーバーラップする症例の存在から、純粋なPCHはきわめてまれで、多くは一つのentityのスペクトラムではないかとの見かたもされてきている<sup>8)11)</sup>。そのような状況のなか、ごく最近PVODおよびPCHの家族発症例に相次いで同じ遺伝子異常が発見された<sup>9)10)</sup>。Eyriesらによると、家族性PVODは典型的に常染色体劣性形式をとり、調べた13家系すべてにEIF2AK4 (eukaryotic translation initiation factor 2  $\alpha$  kinase 4) 変異を認めた。うち8家系では組織学的(肺移植、生検)に確定診断を得ていたが、興味深いことに1家系の2人は当初PCHと診断されていた。また孤発性の組織学的PVOD例の25% (20例中5例)にも同遺伝子変異が検出され、孤発例のなかにも遺伝性PVODが潜在していることが判明した。しかし、臨床的および画像的に強くPVODが示唆されるが組織学的に確定されていない26例、またBMPR2変異のない家族性PAHの発端者9例にはEIF2AK4変異は同定されなかった。一方、Bestらによると家族性PCHの2家系中、常染色体劣性形式を示した1家系と、孤発例の10例中2例(20%)にPVODと同じ遺伝子の異常が認められた<sup>10)</sup>。これまで、PVODでは遺伝性PAHと共通のBMPR2変異の報告が数例あるのみで、PCHの遺伝子変異は報告がなく、両疾患の部分的なリンクを裏づける画期的な発見といえる。EIF2AK4がコードするキナーゼは、血管新生の調節やストレスに対する遺伝子の調節に関与するとされ、今後この経路を切り口としてPVOD/PCHの病態解明が進むことが期待される。同時にそれ以外の遺伝子変異や環境因子の発見も望まれる。

## おわりに

肺高血圧、特に成人における病理では、病変を経時的に観察することは通常不可能で、報告の多くは重症例、

進行例、治療不応例の病像をとらえたものである。これらの包括的かつ正確な所見の蓄積が、臨床へのフィードバックや病態解明のために重要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：大郷 剛；講演料 (アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン, グラクソ・スミスクライン)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

- 1) Pietra GG, et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation* 1989; 80: 1198-206.
- 2) Simonneau G, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (25 Suppl) : D34-41.
- 3) Montani D, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 33: 189-200.
- 4) Frazier AA, et al. From the Archives of the AFIP: pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Radiographics* 2007; 27: 867-82.
- 5) 肺静脈閉塞症 (PVOD) の診断基準確立と治療方針作成のための統合研究 平成 25 年度総括・分担研究報告書. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業). 2014.
- 6) Pietra GG, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S) : 25S-32S.
- 7) Tudor RM, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (25 Suppl) : D4-12.
- 8) Lantúejoul S, et al. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. A clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 850-7.
- 9) Eyries M, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46: 65-9.
- 10) Best DH, et al. EIF2AK4 mutations in pulmonary

- capillary hemangiomatosis. *Chest* 2014; 145: 231–6.
- 11) Dorfmueller P. Pathology of pulmonary hypertension. In: Humbert M, et al. ed. *Pulmonary Hypertension*. New York: Informa Healthcare USA; 2009: 20–39.
  - 12) Heath D, et al. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation* 1958; 18: 533–47.
  - 13) Pietra GG. The pathology of primary pulmonary hypertension. In: Rubin LJ, et al. ed. *Primary Pulmonary Hypertension*. New York: Marcel Dekker. 1997; 19–61.
  - 14) Yaginuma G MH, et al. Distribution of arterial lesions and collateral pathways in the pulmonary hypertension of congenital heart disease: a computer aided reconstruction study. *Thorax* 1990; 45: 586–90.
  - 15) Cool CD SJ, et al. Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell-specific markers. Evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth. *Am J Pathol* 1999; 155: 411–9.
  - 16) Ohta-Ogo K, et al. CD44 expression in plexiform lesions of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pathol Int* 2012; 62: 219–25.
  - 17) Stacher E, et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 261–72.
  - 18) Dorfmueller P, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol* 2007; 38: 893–902.
  - 19) Overbeek MJ, et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J* 2009; 34: 371–9.
  - 20) Miura A, et al. Different sizes of centrilobular ground-glass opacities in chest high-resolution computed tomography of patients with pulmonary veno-occlusive disease and patients with pulmonary capillary hemangiomatosis. *Cardiovasc Pathol* 2013; 22: 287–93.

## Abstract

### Pathology of pulmonary arterial hypertension and pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis

Keiko Ohta-Ogo<sup>a</sup>, Hatsue Ishibashi-Ueda<sup>a</sup> and Takeshi Ogo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Pathology, National Cerebral and Cardiovascular Center

<sup>b</sup>Department of Cardiology, Pulmonary Vascular Disease Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center

Vascular lesions in lungs of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) (Group 1 in the WHO updated clinical classification, 2013) occur mainly in pre- and intra-acinar muscular arteries less than 500  $\mu\text{m}$  in diameter and are characterized by variable existence of constrictive (occlusive) lesions and advanced complex lesions (i.e. plexiform lesions, dilatation lesions, and vasculitis). On the other hand, the rare entities of pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) and pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH) involve mainly veins/venules and capillaries, respectively. The fibrotic occlusive changes in pulmonary veins and venules in PVOD can lead to capillary engorgement and even capillary proliferation, often mimicking PCH (PCH-like lesion). The histological and clinical similarities have raised questions about a possible overlap between PVOD and PCH. Therefore both diseases are now classified together as a single subcategory (group 1<sup>\*</sup>). Because of the postcapillary block, caution should be taken with the use of vasodilators. Here we will briefly describe the histopathology of PAH and PVOD/PCH with recent observations.