

Ⅱ. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

3、急性大動脈症候群に対する予防治療の指針作成に向けた基礎研究  
その遺伝リスク解明

研究分担者： 所属施設 東京大学大学院医学系研究科健康医科学創造講座  
特任准教授  
氏 名 森田啓行

**研究要旨**

「急性大動脈症候群」に特徴的な大動脈壁破綻・拡張のリスク素因検討をおこない、リスクコントロール、最適治療選択、予防治療開発のための基礎データを得ることが本研究の目的である。当分担者は特に大動脈瘤患者の遺伝リスク解明を中心に研究を進めた。東京大学医学部附属病院入院・通院中の大動脈瘤患者からゲノム DNA を収集し、平滑筋ミオシン(MYH11)、平滑筋アクチン(ACTA2)の遺伝子に関して変異解析をおこなったところ、昨年度までに 30 例から平滑筋ミオシン遺伝子 Gln1658His 変異および Arg1799Gln 変異を各 1 例ずつ同定している。今年度は、さらに 6 例を追加解析する一方、大動脈瘤を有するマルファン症候群患者でフィブリリン遺伝子変異陰性 16 例の解析もおこなった。今年度の解析では遺伝子変異を検出できなかったが、昨年度までの解析と併せると、一般の大動脈瘤患者 36 例中、2 例に平滑筋ミオシン変異を同定したことになる。大動脈瘤症例の遺伝子解析を進めることは、大動脈瘤の遺伝の本質を明らかにするだけでなく、予後予測のためのマーカー確立に貢献する。

**A.研究目的**

「急性大動脈症候群」は急性大動脈解離及び大動脈瘤破裂・切迫破裂の総称であり、突然発症する生命予後がきわめて不良な病態であるが、希少性疾患のため大動脈壁の破綻につながるメカニズムは不明であり、効果的な予防治療方法は未確立であった。大動脈解離及び大動脈瘤の発生から進展、最終的に大動脈破裂にいたる臨床像を詳細に検討し、大動脈破裂に至るリスク因子を同定、発症予測因子を明らかにすることを

目的に本研究を進めた。本研究のもうひとつの目的は、基礎研究・ゲノム解析を併行し、「急性大動脈症候群」に特徴的な大動脈壁破綻・拡張のメカニズム解析・リスク素因検討をおこない、リスクコントロール、最適治療選択、予防治療開発のための基礎データを得ることである。

当分担者は特に大動脈瘤患者の遺伝リスク解明を目的とする。

**B.研究方法**

「大動脈多発家系」で同定された遺伝子変異をヒントに「一般の」大動脈瘤の遺伝リスクを考える。すなわち、「大動脈多発家系」という極端な例が「強い」遺伝子変異で起こるとするならば「一般の」大動脈瘤はそれよりは「やや弱い」遺伝子変異で起こるはず、という作業仮説に基づいて遺伝子解析を進める。この進め方は、心肥大や脂質異常症の遺伝子解析では既報である。

「大動脈多発家系」では平滑筋ミオシン(MYH11)、平滑筋アクチン(ACTA2)の遺伝子変異が報告されている(Nat Genet 2006, 2007)。本研究では大動脈瘤患者を対象にして平滑筋ミオシン(MYH11)、平滑筋アクチン(ACTA2)の遺伝子変異検索をおこなった。昨年度までに東京大学医学部附属病院に入院・通院中の大動脈瘤患者 30 例から採血しゲノム抽出、遺伝子解析を完了している。今年度はさらに 6 例を追加、また、大動脈瘤を有するマルファン症候群患者でフィブリリン遺伝子変異陰性の 16 例も解析対象に加えた。平滑筋ミオシン遺伝子(MYH11)には 40 個、平滑筋アクチン遺伝子(ACTA2)には 8 個のエクソン領域が存在する。それらをすべて個別に PCR 増幅し、ダイレクトシーケンス法で全塩基配列を解読した。

(倫理面への配慮)

本解析は東京大学医学部附属病院の倫理委員会承認を得ている。対象患者から文書による承諾を得た上でおこなわれた。

### C. 研究結果

平滑筋ミオシン遺伝子(MYH11)の解析

においては 9 個の SNPs(Ala588Ala, Ser694Ser, Ile743Ile, Ala831Ala, Ala1241Thr, Ala1421Ala, Lys1820Lys, Leu1833Leu, Asn1906Ser)が同定された。これらはいずれも理化学研究所が既にウェブサイト上に公開している SNPs に該当した。

平滑筋アクチン遺伝子(ACTA2)には変異が検出されなかった。昨年度までの検討で平滑筋ミオシン遺伝子(MYH11)には Gln1658His 変異、Arg1799Gln 変異が各 1 例ずつ検出されたが、今年度追加した 6 例および、大動脈瘤を有するマルファン症候群患者 16 例からは変異が検出されなかった。

### D. 考察

「大動脈多発家系」という極端な例が「強い」遺伝子変異で起こるとするならば「一般の」大動脈瘤はそれよりは「やや弱い」遺伝子変異で起こるはず、という作業仮説に基づいて遺伝子解析を進めた。「大動脈多発家系」で遺伝子変異が報告されている平滑筋ミオシン(MYH11)、平滑筋アクチン(ACTA2)に着目し、一般の大動脈瘤患者ゲノムを解析した。

今年度の症例からは変異を検出できなかったが、昨年度までに報告した平滑筋ミオシン遺伝子(MYH11)Gln1658His 変異と Arg1799Gln 変異をあわせると、36 症例中 2 例で平滑筋ミオシン遺伝子(MYH11)変異を検出したことになる。本研究班の他の研究分担者が「動脈瘤の家族歴を有する腹部大動脈瘤患者は瘤破裂のハイリスク群とみ

なすべき」という結論を得ており、それと  
考え合わせると、大動脈瘤の遺伝リスク解  
明はきわめて有用な瘤破裂予測マーカーと  
して期待できる。本研究で同定された変異  
が大動脈瘤をきたす機序に関しては今後の  
検討が必要であるが、臨床マーカーとして  
の有用性に期待が持てる。

大動脈瘤を有するマルファン症候群患者  
でフィブリリン遺伝子変異陰性の 16 例か  
らは平滑筋ミオシン遺伝子(MYH11)、平滑  
筋アクチン遺伝子(ACTA2)の変異が検出さ  
れなかった。マルファン症候群による大動  
脈瘤は一般の大動脈瘤と別箇の遺伝要因が  
関与しているのかもしれない。

## E. 結論

本研究プロジェクトで集積した大動脈瘤  
患者 6 例、大動脈瘤を有するマルファン症  
候群患者でフィブリリン遺伝子変異陰性の  
16 例を対象に、平滑筋ミオシン遺伝子  
(MYH11)、平滑筋アクチン遺伝子(ACTA2)  
の解析をおこなったが、今年度は遺伝子変  
異を同定できなかった。昨年度までに平滑  
筋ミオシン遺伝子(MYH11)には  
Gln1658His 変異、Arg1799Gln 変異を検  
出しており、一般の大動脈瘤 36 症例中 2  
例で平滑筋ミオシン遺伝子(MYH11)変異  
を検出したことになる。遺伝子解析は大動  
脈瘤の遺伝の本質を明らかにするだけでな  
く、予後予測のためのマーカー確立に貢献  
する。

## G. 研究発表

論文投稿中

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

4、急性大動脈症候群に対する予防治療の指針作成に向けた基礎研究  
冠動脈疾患と大動脈瘤径拡張速度との相関

研究分担者： 所属施設 東京大学大学院医学系研究科健康医科学創造講座  
特任准教授  
氏 名 森田啓行  
研究協力者： 所属施設 東京大学大学院医学系研究科循環器内科  
大学院生  
氏 名 中山敦子

**研究要旨**

「急性大動脈症候群」に特徴的な大動脈壁破綻・拡張のリスク要因検討をおこない、リスクコントロール、最適治療選択、予防治療開発のための基礎データを得ることが本研究の目的である。当分担者は特に冠動脈疾患の有無と大動脈瘤径拡張速度との相関に関して研究を進めた。2003年から2010年に東京大学医学部附属病院および榊原記念病院で待機的手術をおこなった腹部大動脈瘤患者を対象に腹部CT画像上の瘤径推移を検索、術前心臓カテーテル検査における冠動脈疾患の有無との関連を調べた。今年度は、術前に2回以上のCT検査をおこなっている510例を検討対象にした。昨年までの検討と同様、冠動脈疾患のない群でむしろ腹部大動脈瘤の瘤径拡張スピードが速い、という予想に反した結果が得られた。冠動脈疾患と大動脈瘤との合併が多いことはよく知られた事実であるが、冠動脈疾患のない群で大動脈瘤進展がむしろ速い、という事実は、冠動脈疾患と大動脈瘤進展とに異なる病態生理がかかわっていることを示唆する。また、術前スクリーニングのあり方にも大きなインパクトを与える。

**A.研究目的**

「急性大動脈症候群」は急性大動脈解離及び大動脈瘤破裂・切迫破裂の総称であり、突然発症する生命予後がきわめて不良な病態であるが、希少性疾患のため大動脈壁の破綻につながるメカニズムは不明であり、効果的な予防治療方法は未確立であった。

大動脈解離及び大動脈瘤の発生から進展、最終的に大動脈破裂にいたる臨床像を詳細

に検討し、大動脈破裂に至るリスク因子を同定、発症予測因子を明らかにすることを目的に本研究を進めた。

当分担者は特に冠動脈疾患と大動脈瘤径拡張速度との相関に関して検討した。瘤径拡張はサイレントに進行し破裂という致死的事件にいたるまで気づかれないことが多い。したがって瘤径拡張と有意に相関する臨床所見の同定はきわめて重要である。

冠動脈疾患と大動脈瘤との合併が多いことは既によく知られているが、冠動脈疾患があると大動脈瘤の拡張スピードが速いのか否かは不明である。

## B.研究方法

2003年から2010年までの間に東京大学医学部附属病院および榊原記念病院で腹部大動脈瘤(腎動脈分岐部より遠位)に対して待機的な外科的手術を受けた者を対象とした。外傷、感染、炎症性疾患、マルファン症候群によるものは除外、嚢状瘤、解離を伴うものも除外した。冠動脈病変の精査過程で大動脈瘤を指摘された例は除外し、バイアスを小さくするようつとめた。なお、昨年度までの検討では、手術前に最低3回のCT評価をおこなっている、手術前に90日以上フォローをおこなっている、瘤径40mm以下からフォローを開始し、50mm以上までフォローがおこなわれている、を対象に組み入れる際の条件にしていたが、今年度は瘤径の範囲を問わず、手術前に最低2回のCT評価をおこなっている、手術前に90日以上フォローをおこなっている、を条件に対象を設定した。

年齢、性別、BMI、高血圧、脂質異常症、喫煙既往(初回CT評価1ヶ月前までに禁煙)、喫煙、維持透析、Cre値、AAAの家族歴、冠動脈疾患の家族歴、術前冠動脈疾患の有無(術前心臓カテーテル検査による)、脳卒中既往、COPD既往、薬剤内服(ARB、βブロッカー、スタチン)と大動脈瘤径拡張スピードとの関連を調べた。

(倫理面への配慮)

本解析は東京大学医学部附属病院および榊原記念病院の倫理委員会承認を得ている。

## C.研究結果

研究方法に記した基準を満たす、510名の腹部大動脈瘤患者を解析対象にした。いずれも待機的な外科的手術前に最低2回のCT評価による瘤径フォローがおこなわれている。

冠動脈疾患なし群では冠動脈疾患あり群と比較して有意に大動脈瘤径拡張スピードが速いという結果が得られた。当然、瘤径が大きいほど拡張スピードは速くなるが、35-40、40-45、45-50、50-55、55-60mmどの範囲をとっても冠動脈疾患なし群では冠動脈疾患あり群と比較して大動脈瘤径拡張スピードが速かった。

大動脈瘤径拡張スピードが5.0mm/年をこえる症例と有意に逆相関する変数は「冠動脈疾患」( $p<0.01$ )、「脂質異常症」( $p=0.04$ )、「スタチン内服」( $p=0.02$ )であった。現行の喫煙、糖尿病との相関はなかった。「スタチン内服」の有意な逆相関は、「脂質異常症」の有無で補正すると見られなくなった。

## D.考察

大動脈瘤と冠動脈疾患との合併に関する報告は多い。動脈硬化を共通の発症基盤にしていることを考えると当然といえる。しかしながら大動脈瘤径拡張スピードと冠動脈病変との相関に関しては報告がない。文献では、瘤径拡張スピ

ードと喫煙継続が正相関、糖尿病が逆相関、ABI 低下(動脈硬化の程度を反映)が逆相関という報告がみられ、また ARB やβブロッカー、スタチンが瘤拡張を遅らせるという可能性を検証する臨床研究がおこなわれている。しかし、冠動脈病変自体と瘤径拡張スピードとの相関を調べた研究は今までに見られない。今回の検討によって冠動脈疾患がない症例の方が腹部大動脈瘤の拡張スピードが速い、という結果が得られた。動脈硬化という観点から、冠動脈疾患がある例では大動脈瘤拡張も速い、と考えてしまいがちであるが、結果は逆であった。大動脈瘤の発症と進展には別箇の機序がかかわっている可能性がある。少なくとも冠動脈病変と大動脈瘤進展とは別の機序が作用しているのであろう。

このような病態生理への洞察もさることながら、今回の結果が実地臨床に与えるインパクトは大きい。これまで冠動脈疾患がない症例は大動脈瘤のスクリーニング対象になりにくかった。確かに大動脈瘤の合併率は低いかもしれないが、大動脈瘤が一旦できると急速に進行することを念頭にスクリーニングの計画を立てる必要がある。

## E.結論

冠動脈疾患と大動脈瘤との合併が多いことはよく知られた事実であるが、本研究の結果、冠動脈疾患のない群で大動脈瘤進展がむしろ速い、という事実が明らかになった。冠動脈疾患と大動脈瘤進展とに異なる

病態生理がかかわっていることを示唆する。さらに冠動脈疾患のない群でも一旦大動脈瘤ができると急速拡大する可能性が高く、破裂予防の観点からもスクリーニングの計画を立てる必要がある。

## G.研究発表

論文投稿中

## H.知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

5、JCVSD(日本心臓血管外科手術データベース)を用いた、  
胸部大動脈 AAS(破裂+切迫破裂)群と非 AAS 群の比較

—主に瘤径の観点から—

研究分担者： 所属施設 東京大学医学部 名誉教授  
氏 名 高本眞一  
所属施設 東京大学医学部附属病院心臓外科 教授  
氏 名 小野 稔  
所属施設 東京大学医学部附属病院心臓外科 講師  
氏 名 師田哲郎  
所属施設 東京大学医学部附属病院心臓外科 助教  
氏 名 竹谷 剛  
所属施設 東京医科大学外科学第2講座 主任教授  
氏 名 荻野 均  
所属施設 東京大学医学部附属病院医療品質評価学講座  
特任准教授  
氏 名 宮田裕章

研究要旨

急性大動脈症候群(AAS)症例においては、手術に到達せず死亡する症例が多い上、手術到達例においてすら、死亡率が待機的手術に比してはるかに高いことが知られている。待機的手術の成績が向上した現在も諸外国のデータに基づき手術適応径は60mmと提唱されているが、現実に本邦においていかなる大きさの瘤がAASに至っているかに関するデータは少ない。今回我々は、2011年より瘤径が入力項目に加わった日本心臓血管外科手術データベース(JCVSD)を用いて、AAS手術群と非AAS手術群の瘤径データや手術リスクについて検討を行った。250例のAAS症例の手術死亡率は10.7%であり、非AAS症例の3.7倍であった。またAAS症例の50%が瘤径60mm未満であった。またAAS群においても非AAS群においても瘤径 $\geq 60$ mmの subgroup で術前リスク因子、術後合併症ともに多い傾向があった。

60mm未満の動脈瘤が多くAASに至っている現実に鑑み、瘤径以外の因子も考慮しつつ手術適応を決定する必要があると考えられた。また、今後囊状瘤の定義、囊状瘤の大きさの計測法の定義を明確にすることで一層データベースの信頼性を高めていくことが課題である。

A.研究目的

胸部大動脈瘤においては、待機的手術の手

術適応は一般的に 60mm（もしくは

55mm）以上の紡錘状瘤および、囊状瘤・

仮性瘤とされている。しかし、この手術適応径は諸外国における瘤径別破裂頻度のデータを基に提唱されており、本邦において現実に AAS(破裂/切迫破裂)となった瘤の、大きさに関する統計的情報はこれまであまり報告されていない。本研究は瘤径データが 2011 年より入力項目となった JCVSD (日本心臓血管手術データベース) を用いて、AAS および非 AAS 手術症例における瘤径と、瘤径による手術リスクを明らかにすることを目的とする。

## B.研究方法

日本成人心臓血管外科手術データベース (JCVSD) に登録された、2011 年 1 月 1 日から 2011 年 12 月 31 日の間に行われた急性大動脈解離を除く胸部大動脈瘤手術 3,297 例中、瘤径の入力があった 2,938 例を対象とし、術前・術中因子・術後アウトカムを AAS 群 (破裂+切迫破裂) ( $N=250$ ) と非 AAS 群 (非破裂) ( $N=2,688$ ) について、また各群内で瘤径  $\geq$ / $<60$ mm の subgroup 間で比較した。

(倫理面への配慮)

本データベース登録に当たっては全症例から書面による同意の取得が義務付けられており、データベース利用に際しても日本心臓血管外科学会データベース委員会による審査・承認を経ている。また、情報セキュリティなど個人情報管理には細心の注意が払われている。

## C.研究結果

瘤径は AAS 群  $59.21 \pm 17.87$ mm、非 AAS

群  $55.39 \pm 11.34$ mm で、AAS 群で有意に大きかった。AAS 群は 10%が 80mm 以上、15%が 70-79mm、25%が 60-69mm、10%が 55-59mm、10%が 50-54mm、30%が 50mm 未満であった。一方非 AAS 群では 8%が 70mm 以上、22%が 60-69mm、20%が 55-59mm、25%が 50-54mm、25%が 50mm 未満であった。

50-54mm の治療された瘤のうち AAS として治療されたのは 3.7%、55-59mm では 4.7%、60-69mm では 11.6%、70mm 以上で 23.3%であった。また、AAS 群、非 AAS 群ともに高齢患者ほど瘤径  $\geq 60$ mm の割合が増える傾向にあった。手術死亡は AAS 群 10.7%、非 AAS 群 2.9%であった。AAS 群においては、瘤径  $\geq 60$ mm 群で瘤径  $< 60$ mm 群に比べ術前クレアチニン値が有意に高く、対麻痺・腎不全の発生が有意に多かった。非 AAS 群においては瘤径  $\geq 60$ mm 群で年齢・BMI・術前クレアチニン値が有意に高く、手術死亡・腎不全・脳梗塞・長期呼吸管理の発生が有意に多かった。

## D.考察

本データベースは手術症例データベースであるため母集団となる非手術及び経過観察中の症例数のデータがなく、瘤径による AAS 発症の危険性を推測することは困難であるが、一般に手術適応とされる 60mm 未満で AAS を発症した例が全体の 50%を占めており、瘤の形態はもちろん、患者個別のリスク因子を考慮しつつ手術適応を臨機応変に決めていく必要性があることが示唆された。



60mm を超えて拡大するまで手術を待機する症例は年齢、肥満、腎機能障害等何らかのリスク因子を持つため待機することを判断している場合が多いと考えられるが、手術到達例においてすら AAS に対する手術は非 AAS の手術に比較して約 3.7 倍の手術死亡率を伴っていることを考慮しつつ手術適応を決める必要がある。

本データベースの現状の問題点として、瘤の形状（紡錘状/嚢状）に関する入力項目が存在しない、嚢状瘤の大きさをどう計測するかについての指針がないことが挙げられる。また、その前提として嚢状瘤と紡錘状瘤をいかに定義するかも今後の課題である。

#### **E.結論**

本邦において胸部大動脈 AAS にて手術となった症例の半数は瘤径 60mm 未満であった。非 AAS の待機手術の成績には顕著な向上が見られ、瘤径のみに依らない、患者個別のリスクに即して手術のタイミングを決定する必要があると考えられた。

#### **G.研究発表**

なし

#### **H. 知的所有権の出願・取得状況**

なし

Ⅱ. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

6、破裂性腹部大動脈瘤の特質

- 研究分担者： 所属施設 東京大学医学部附属病院血管外科 准教授  
氏名 宮田哲郎  
所属施設 東京大学医学部附属病院血管外科 助教  
氏名 保科克行  
所属施設 東京医科大学外科学第2講座 主任教授  
氏名 荻野 均  
所属施設 埼玉医科大学総合医療センター血管外科 准教授  
氏名 出口順夫
- 研究協力者： 所属施設 東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 大学院生  
氏名 赤井 淳  
所属施設 国際医療福祉大学三田病院外科 教授  
氏名 小櫃由樹生  
所属施設 東京医科大学外科学第2講座 講師  
氏名 小泉信達  
所属施設 東京医科大学外科学第2講座 助教  
氏名 渡部芳子

研究要旨

「急性大動脈症候群」は急性大動脈解離及び大動脈瘤破裂・切迫破裂の総称であり、突然発症する生命予後がきわめて不良な病態である。現在、大動脈解離に関しては発生予測不可能、瘤破裂に関してもせいぜい画像診断での「大動脈瘤径」、「瘤形態」と「拡張スピード」しか予測指標はない。我が国におけるこの疾患の実態を明らかにしつつ、予測因子・メカニズム解明の基礎研究を実施し、発症リスクの増大を予知しその発症を未然に防ぐ予防治療のための指針を作成することは急務である。

腹部大動脈瘤患者の検索をベースとして、大動脈破裂に至るリスク因子を同定、発症予測因子を明らかにし予防的治療につなぐことを目的とする。これまでの検討で、動脈瘤の家族歴を有する腹部大動脈瘤患者は本疾患群のハイリスク群であることがわかっている。

A.研究目的

腹部大動脈瘤の拡張速度はもともとの大動

脈径と相関する。女性、持続する喫煙歴、

高血圧は腹部大動脈瘤の急速な拡大の独立

した危険因子として報告されてきた。特に径50mm 径未満の腹部大動脈瘤における瘤径拡張に影響を与える因子を検討した。

## B.研究方法

カルテ（紙ベース、電子カルテ）からの情報による、後ろ向き研究である。対象として、1995年から2008年まで、東京大学血管外科、東京医科大学心臓血管外科、埼玉医科大学総合医療センター血管外科で腹部大動脈瘤と診断された症例のうち、50mm 未満の374症例の分析を行った。

（倫理面への配慮）

カルテ・写真を含めた資料は、直ちに個人情報管理者の補助者によって個人情報を削除（連結可能匿名化）した上で管理した。匿名化の操作はネットワークに接続していないコンピュータを用いて行い、連結可能匿名化の対応表は個人情報管理者の補助者が厳重に管理した。

本研究の成果を学会や論文において公表する場合にあっても、資料提供者個人の特定につながる情報が掲載されないよう十分に配慮した。

## C.研究結果

計374例（男性321例、女性53例）の患者群を平均93ヶ月フォローした。検索当初の平均瘤径は38.9mm、平均拡張率は2.57mm/年であった。発見時（初診時）の瘤径が45mm以上の拡張速度は、それ以下のものより有意に速かった（3.40 vs. 2.38 mm/year;  $P=0.0019$ ）。そのほかに、高血圧（2.82 vs.

2.18 mm/year;  $P=0.01$ ）、家族歴（4.00 vs. 2.54 mm/year;  $P=0.043$ ）が拡張速度に関与していた。ロジスティック回帰分析では、最大内腔径及び、大動脈瘤の家族歴は本邦における小径腹部大動脈瘤拡張の独立した予測因子であった。

## D.考察

腹部大動脈瘤の破裂にいたる、拡張速度に関して、新たな知見が得られた。これまでの報告での家族歴以外に、初診時大動脈瘤径、高血圧が、小径大動脈瘤フォローには重要であると考えられた。

## E.結論

小径腹部大動脈瘤での拡張速度にかかわる因子として、45mm以上の瘤、家族歴が独立した因子として認められた。

## F.健康危険情報

なし

## G.研究発表

【論文発表】

1. Hoshina K. Response to comments regarding “A retrospective study of intravascular ultrasound use in patients undergoing endovascular aneurysm repair: its usefulness and a description of the procedure.” *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011 Jan 28. Epub ahead of print
2. Hoshina K, Kato M, Hosaka A, Miyahara T, Mikuriya A, Ohkubo N, Miyata T. Middle-term results of

endovascular aneurysm repair in Japan: does intraoperative endovascular management against the hostile aneurysmal neck prevent the proximal type I endoleak? Int Angiol 2011;30:467-73

3. Suzuki J, Miyata T, Hoshina K, Okamoto H, Kimura H, Shigematsu K. Surgical Treatment of Patients with Congenital Vascular Malformation-associated Aneurysms. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011;42:517-22

4. Hoshina K, Hosaka A, Takayama T, Kato M, Ohkubo N, Okamoto H, Shigematsu K, Miyata T. Outcomes after open surgery and endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm in patients with massive neck atheroma. Eur J Vac Endovasc Surg (accepted 2011.10.20)

#### 【学会発表】

1. Akai A, Watanabe Y, Hoshina K, Okamoto H, Shigematsu K, Miyata T, Obitsu Y, Shigematsu H. Family history of aortic aneurysm in one of independent risk factors of rapid expansion of AAA in Japan. 12th annual congress of ASVS 2011 Oct, Taipei, Taiwan

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishizaka N, Sohmiya K, Miyamura M, Umeda T, Tsuji M, Katsumata T, Miyata T	Infected aortic aneurysm and inflammatory aortic aneurysm --- In search of an optimal differential diagnoses.	Journal of Cardiology	ofin press		2012
Ishizaka N, Sakamoto A, Yasushi Imai, Fumio Terasaki, Nagai R	Multifocal fibrosclerosis and IgG4-related disease involving the cardiovascular system.	Journal of Cardiology	ofin press		2012
Ikutomi M, Matsumura T, Iwata H, Nishimura G, Ishizaka N, Hirata Y, Ono M, Nagai R	Giant Tumorous Lesions Surrounding the Right Coronary Artery Associated with Immunoglobulin-G4-Related Systemic Disease	Cardiology	120(1)	22-6	2011
Ogawa N, Imai Y, Takahashi Y, Nawata K, Hara K, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Kohro T, Morita H, Taketani T, Morota T, Yamazaki T, Goto J, Tsuji S, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y.	Evaluating Japanese Patients With the Marfan Syndrome Using High-Throughput Microarray-Based Mutational Analysis of Fibrillin-1 Gene.	Am J Cardiol.	108	1801-7.	2011
Suzuki J, Ogawa M, Muto S, Itai A, Isobe M, Hirata Y, Nagai R	Novel IKK inhibitors for treatment of nuclear factor-kappa B-related diseases.	Expert Opin Inv Drug	20	395-405	2011
青木美穂子, 今井靖, 藤田大司, 小川直美, 加藤昌義, 西村敬史, 鈴木淳一, 平田恭信, 永井良三	マルファン症候群では歯周病は極めて高頻度に認められる。	呼吸と循環	59	939-942.	2011
Hasumi E, Imai Y et al.	Diagnostic efficacy of coronary CT angiography as a follow-up modality for procedure-related coronary dissection.	Int Heart J	52	240-242	2011

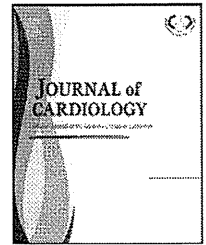
Tsushima K, <u>Imai Y</u> et al.	IRF3 regulates cardiac fibrosis but not hypertrophy in mice during angiotensin II-induced hypertension.	FASEB J	25	1531-43	2011
今井靖、永井良三	IgG4と循環器疾患	呼吸と循環	59(5)	499-505	2011
Nakayama A, Morita H, Miyata T, Ando J, Fujita H, Ohtsu H, Akai T, Hoshina K, Nagayama M, Takanaishi S, Sumiyoshi T, Nagai R.	Inverse association between the existence of coronary artery disease and progression of abdominal aortic aneurysm.	Atherosclerosis	in press		2012
Hoshina K, Hosaka A, Takayama T, Kato M, Ohkubo N, Okamoto H, Shigematsu K, Miyata T.	Outcomes after open surgery and endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm in patients with massive neck atheroma.	Eur J Vasc Endovasc Surg	Epub ahead of print		2012
Suzuki J, Miyata T, Hoshina K, Okamoto H, Kimura H, Shigematsu K.	Surgical Treatment of Patients with Congenital Vascular Malformation-associated Aneurysms.	Eur J Vasc Endovasc Surg	42	517-522	2011
Hoshina K, Kato M, Hosaka A, Miyahara T, Mikuriya A, Ohkubo N, Miyata T.	Middle-term results of endovascular aneurysm repair in Japan: does intraoperative endovascular management against the hostile aneurysmal neck prevent the proximal type I endoleak?	Int Angiol	30	467-473	2011
Hoshina K	Response to comments regarding "A retrospective study of intravascular ultrasound use in patients undergoing endovascular aneurysm repair: its usefulness and a description of the procedure."	Eur J Vasc Endovasc Surg	41	571-572	2011



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jjcc](http://www.elsevier.com/locate/jjcc)



Review

# Infected aortic aneurysm and inflammatory aortic aneurysm—In search of an optimal differential diagnosis

Nobukazu Ishizaka (MD, FJCC)<sup>a,\*</sup>, Koichi Sohmiya (MD)<sup>a</sup>, Masatoshi Miyamura (MD)<sup>a</sup>, Tatsuya Umeda (MD)<sup>a</sup>, Motomu Tsuji (MD)<sup>b</sup>, Takahiro Katsumata (MD)<sup>c</sup>, Tetsuro Miyata (MD)<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiology, Osaka Medical College, Osaka, Japan

<sup>b</sup> Department of Pathology, Osaka Medical College, Osaka, Japan

<sup>c</sup> Department of Cardiovascular Surgery, Osaka Medical College, Osaka, Japan

<sup>d</sup> Division of Vascular Surgery, Department of Surgery, University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

Received 20 September 2011; received in revised form 24 October 2011; accepted 28 October 2011

## KEYWORDS

Inflammatory aortic aneurysm;  
Infected aortic aneurysm;  
Differential diagnosis;  
Biomarkers

**Summary** Infected aortic aneurysm and inflammatory aortic aneurysm each account for a minor fraction of the total incidence of aortic aneurysm and are associated with periaortic inflammation. Despite the similarity, infected aortic aneurysm generally shows a more rapid change in clinical condition, leading to a fatal outcome; in addition, delayed diagnosis and misuse of corticosteroid or immunosuppressing drugs may lead to uncontrolled growth of microorganisms. Therefore, it is mandatory that detection of aortic aneurysm is followed by accurate differential diagnosis. In general, infected aortic aneurysm appears usually as a saccular form aneurysm with nodularity, irregular configuration; however, the differential diagnosis may not be easy sometimes for the following reasons: (1) symptoms, such as abdominal and/or back pain and fever, and blood test abnormalities, such as elevated C-reactive protein and enhanced erythrocyte sedimentation rate, are common in infected aortic aneurysm, but they are not found infrequently in inflammatory aortic aneurysm; (2) some inflammatory aortic aneurysms are immunoglobulin (Ig) G4-related, but not all of them; (3) the prevalence of IgG4 positivity in infected aortic aneurysm has not been well investigated; (4) enhanced uptake of 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) by 18F-FDG-positron emission tomography may not distinguish between inflammation mediated by autoimmunity and that mediated by microorganism infection. Here we discuss the characteristics of these two forms of aortic aneurysm and the points of which we have to be aware before reaching a final diagnosis.

© 2011 Japanese College of Cardiology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

\* Corresponding author at: Department of Cardiology, Osaka Medical College, Takatsuki-shi, Daigaku-machi 2-7, Osaka 569-8686, Japan. Tel.: +81 72 683 1221; fax: +81 72 684 6598.

E-mail address: [ishizaka@poh.osaka-med.ac.jp](mailto:ishizaka@poh.osaka-med.ac.jp) (N. Ishizaka).

**Contents**

Introduction..... 00  
 Infected aortic aneurysm and infected aortitis ..... 00  
     Prevalence ..... 00  
     Clinical features, laboratory abnormalities, and imaging ..... 00  
     Therapy ..... 00  
         Medical management ..... 00  
         Surgical management ..... 00  
 Inflammatory aortic aneurysm..... 00  
     Prevalence ..... 00  
     Clinical features, laboratory abnormalities, and imaging ..... 00  
     Therapy ..... 00  
         Medical therapy..... 00  
         Surgery ..... 00  
         Endovascular aortic repair ..... 00  
 Differential diagnosis between infected and inflammatory aortic aneurysms ..... 00  
     Imaging..... 00  
     Molecular diagnosis..... 00  
     IgG4 ..... 00  
     Other biomarkers..... 00  
 Conclusions ..... 00  
     Acknowledgments ..... 00  
     References ..... 00

**Introduction**

Along with greater life-expectancy, the prevalence of aortic aneurysm, a potentially life-threatening disorder, is increasing because the aging process promotes aortic remodeling. A spread of imaging modalities, such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), may facilitate the discovery of aortic aneurysm, which may sometimes be asymptomatic, during a medical check-up [1,2]. On the one hand, inflammatory aortic aneurysm represents a specific subset of aortic aneurysm, which is thought to be caused by a pathogenic immuno-inflammatory process, occasionally immunoglobulin G4 (IgG4)-related [3], and corticosteroid and/or immunosuppressive therapies may be effective. On the other hand, for infected aortic aneurysm, another subset of aortic aneurysm, early and timely surgery with perioperative antimicrobial treatment is thought to be mandatory; otherwise, the outcome is in general not favorable. Differences exist between these two forms of aortic aneurysms; however, there are certain similarities in clinical symptoms, laboratory tests, and findings by imaging modalities, which may make differential diagnosis difficult. In this mini review, we discuss these two forms of aortic aneurysm, inflammatory and infected aortic aneurysms, both of which may be under-recognized, underdiagnosed, and sometimes misdiagnosed.

**Infected aortic aneurysm and infected aortitis**

**Prevalence**

Since first reported by Osler in 1885 [4], infected aortic aneurysm remains a life-threatening condition [5–7]. ‘Infected’ aortic aneurysm is sometimes alternatively termed ‘mycotic’ aortic aneurysm; however, only a minor

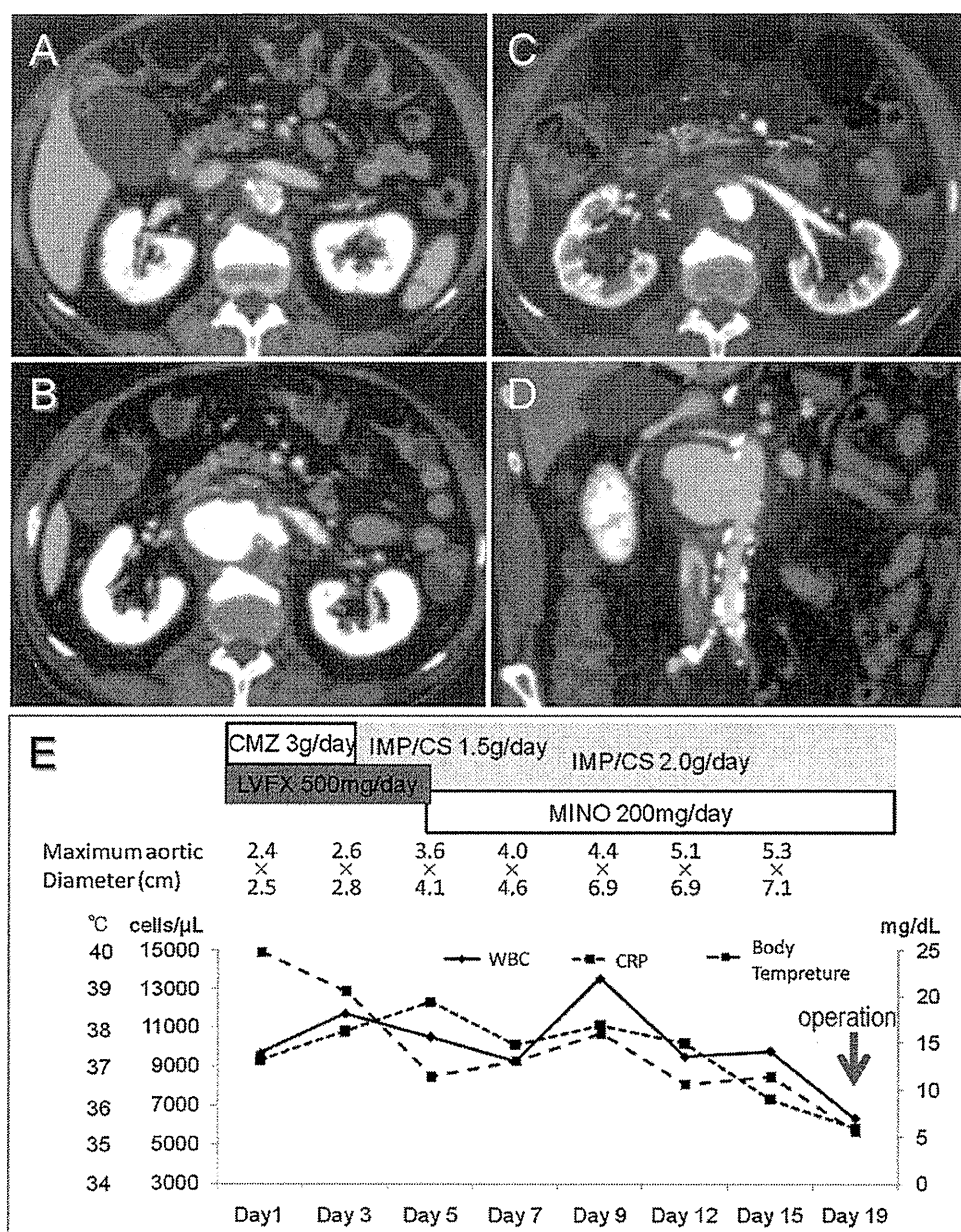
fraction of this disease is actually caused by fungus [8]. Considering that the term ‘mycotic aneurysm’ was initially limited to the development of infected aneurysm secondary to infective endocarditis [9], this terminology may lead to slight confusion. The prevalence of infected aortic aneurysm may not be decreasing recently, and it is considered to comprise 0.7–2.6% of all cases of aortic aneurysm [10], although its true prevalence is unknown. Infected aneurysm may develop from a hematogenous spread of infection from microemboli to a preexisting aneurysm, the contiguous involvement of the vessel wall from an adjacent source of sepsis, or direct infectious inoculation of the vessel wall. Atherogenic risk factors, such as hypertension and diabetes, may be present as predisposing conditions [11]; however, infected aneurysm may commonly involve parts of the aorta that are not commonly involved by atherosclerotic aortic aneurysm [5]; about 70% of the infected aneurysms were found to be located in the thoracic and abdominal aorta at or above the renal arteries [12].

**Clinical features, laboratory abnormalities, and imaging**

The main presenting symptoms are fever and abdominal and severe back, abdominal, or thoracic pain, depending on the location of the aneurysm [7], although some patients with infected aneurysm may be asymptomatic [12]. Blood testing shows evidence of infection, such as leukocytosis, elevated C-reactive protein, and positive blood cultures. In addition to this clinical evidence of infection, the presence of periaortic soft tissue infiltration, as demonstrated by CT or magnetic resonance angiography (MRA) may lead to the diagnosis of infected aortic aneurysm [12]. Although ultrasonography may not be a reliable initial imaging modality for the diagnosis, detection of gas echoes in the aortic wall may lead to suspected infection of the aortic wall [13].

Please cite this article in press as: Ishizaka N, et al. Infected aortic aneurysm and inflammatory aortic aneurysm—In search of an optimal differential diagnosis. *J Cardiol* (2011), doi:10.1016/j.jjcc.2011.10.006



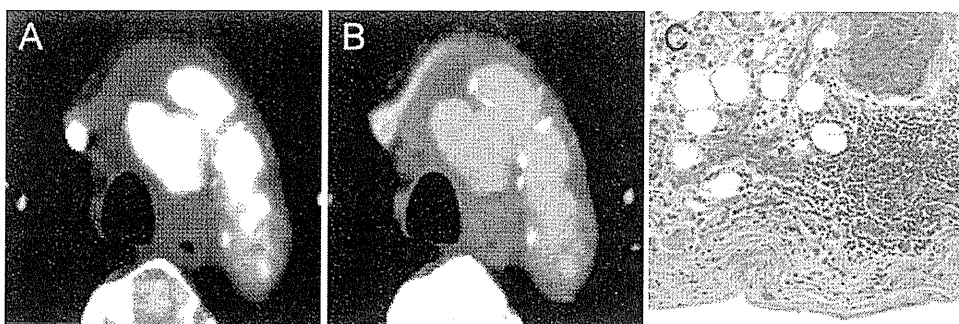


**Figure 1** A 78-year-old man who had been diagnosed to have hypertension and hypertrophic cardiomyopathy was referred to our hospital because of high fever (40°C) and abdominal pain. On day 5 of hospitalization, *Bacteroides thetaiotaomicron* was identified in blood culture. (A–C) Transverse sections of computed tomographic (CT) scanning images. (D) Coronal section of CT image. (A) On the day of admission. (B) 5th hospital day. (C and D) 12th hospital day. The diameter of the aortic aneurysm showed rapid dilatation. (E) Clinical course of the patient. CMZ, cefmetazole; LVFX, levofloxacin; IPM/CS, imipenem/cilastatin; MINO, minocycline; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cell.

Currently, multidetector CT angiography is the imaging modality of choice for the evaluation of suspected infected aneurysms [14]. Gallium scanning and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) may be used to evaluate disease activity [15]. Infected aortic aneurysm appears as a focal, contrast-enhancing dilatation, which may be multilobulated. A mantle sign-like appearance may be present in infected aortic aneurysm [16], suggesting that this sign is not exclusive to inflammatory aortic aneurysm or idiopathic retroperitoneal fibrosis.

The mortality in infected aortic aneurysm is higher than that in non-infected aortic aneurysm [5]. A bacterially infected aorta may appear to be within the normal-size range in the initial evaluation; however, dilatation of the aorta may progress rapidly over months [17] or even days [15] (Fig. 1), leading to rupture and death without appropriate diagnosis and treatment [7]. On the other hand, identification of infective microorganisms and clarification of their sensitivity to certain antibiotics provide crucial information for both the diagnosis and the choice of

Please cite this article in press as: Ishizaka N, et al. Infected aortic aneurysm and inflammatory aortic aneurysm—In search of an optimal differential diagnosis. J Cardiol (2011), doi:10.1016/j.jcc.2011.10.006



**Figure 2** A 62-year-old man experienced chest discomfort and sustained high fever. The C-reactive protein level was elevated (3.68 mg/dL), but the IgG4 level was normal (29.6 mg/dL). Following 2 months of antimicrobial therapy, he was treated surgically. Computed tomography of arterial phase (A) and venous phase (B). Periaortic staining was apparent in the venous phase. (C) Hematoxylin-eosin staining of the aortic section. In the adventitia, there was an accumulation of lymphatic cells, which were mostly negative for IgG4 (data not shown). Original magnification, 200 $\times$ . Despite repeated cultures, the causative microorganism could not be identified.

antimicrobials. Among the pathogens, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Campylobacter*, and *Streptococcus* species have been identified most frequently [18], but other microorganisms such as *Escherichia coli*, *Mycobacteria*, and *Bacteroides* species (Fig. 1) have been reported. The pathogens detected may show substantial differences according to the region [5,6,10,19], and period surveyed [20,21]. On the other hand, bacterial identification may not always be possible (Fig. 2), because of difficulties in culture or prior antibiotic treatment [10]. Bennett reported that blood cultures may be negative in as many as 47% of patients with infected aortic aneurysm in a paper published in 1967 [22]. In addition, Oderich et al. have reported that infective organisms were identified in 33 (77%) of 43 patients [5]. Furthermore, Maeda et al. reported that the blood culture was positive only in 1 individual among 11 patients with infected aortic or iliac artery aneurysm [20].

### Therapy

Infected aortic aneurysm may show rapid growth in size, accompanied by a pseudoaneurysm or a perforated or penetrated aneurysm [5], therefore, diagnostic imaging may have to be repeated if the clinical suspicion persists [23]. Non- or delayed treatment of infected aneurysm often leads to a fatal outcome due to fulminant sepsis, aorto-enteric fistula formation, and rupture [14,24].

### Medical management

Purely medical management may be often inadequate because of the possibility of persistent infection and subsequent aneurysm rupture. The conventional strategy for treatment is therefore prompt surgical treatment, followed by long-term suppressive antibiotic therapy. Intensive antibiotic therapy that is started perioperatively and continued for a prolonged period [7,25] is crucial for successful treatment. The required duration of antibiotics has not been well established, however, it commonly ranges from 6 to 8 weeks to lifelong treatment [7]. Although the persistence of infection greatly affects the perioperative outcome [26], whether calming down of the infection can be achieved safely may depend on the condition of each patient.

### Surgical management

Survival is clearly dependent on the state of rupture. Thus, timely surgical treatment is mandatory for the management of infected aortic aneurysm; however, surgical risk and perioperative mortality are not negligible [7]. In addition, late postoperative death may occur due to existing comorbidities. Among 15 patients with infected aortitis, Luo et al. reported that, in addition to two perioperative deaths, there were two late deaths due to brain stem hemorrhage and to heart failure [27]. In addition, Moneta et al. reported that, in their series of 17 patients, the late death of 4 patients occurred at 1.3–6.3 years postoperatively, in addition to the perioperative death of 4 patients [28]. Furthermore, Müller et al. reported the outcome of 33 cases of infected aneurysm of either the aorta or the iliac arteries, among which 12 patients (36%) died perioperatively from cardiac, respiratory, or infectious reasons [7]. In Müller et al.'s series, survival was clearly dependent on the state of rupture. The mortality associated with extraanatomic reconstruction [20] after the primary infection was cured was reported to be 7% [29], and that associated with in situ graft placement was 14–36% [7,14,30], although there has been no strict controlled trial. Whether endovascular aortic repair (EVAR) would be feasible for infected aortic aneurysm has been discussed in several previous papers [31]. At the current moment, however, the efficacy of this new therapeutic modality should be analyzed with caution because non-removal of infected nidi may be aggravated by a foreign body [32].

### Inflammatory aortic aneurysm

#### Prevalence

Inflammatory aortic aneurysms present a minor subgroup with an incidence ranging from 2.2% to 18.1% of the total number of abdominal aortic aneurysms [33–35]. Inflammatory abdominal aortic aneurysm is distinguished as a variant of atherosclerotic aortic aneurysm by a thickened aneurysm wall, accompanied by a dense fibrosis involving adjacent structures such as the duodenum, ureter, and inferior vena cava [36]. Although inflammatory aortic aneurysm

is seen mostly in the infrarenal abdominal aorta, it may occur in the ascending and descending thoracic aorta and aortic arch [37–39]. Patients usually present at a younger age than those with atherosclerotic aortic aneurysm [40]. Male sex and smoking are reported to be strongly associated with this form of aortic aneurysm. Data regarding the incidence of inflammatory aortic aneurysms in the whole population are lacking. Considering that the prevalence of newly diagnosed abdominal aortic aneurysm was reported as 65 per 100,000 person-years [41] and that 2–18% of cases might possess inflammatory features [33–35], the prevalence of inflammatory aortic aneurysm might be comparable or slightly higher than that of idiopathic retroperitoneal fibrosis, which has been reported to have an incidence of 0.1 per 100,000 person-years [42]. It should be noted, however, that inflammatory aortic aneurysm, as well as idiopathic retroperitoneal fibrosis, which has similar fibromatosis-like reactive inflammation associated with fibrosis but also aortic dilatation [43], may be unrecognized and thus underdiagnosed [44,45].

### Clinical features, laboratory abnormalities, and imaging

Clinical symptoms include abdominal or back pain, weight loss, and low grade fever [40], which are, it may be said, similar to those of infected aortic aneurysm. Yin et al. reported that among 11 patients with inflammatory aortic aneurysm, abdominal pain was present in 10 (91%), lumbar pain in 9 (82%), and fever in 8 (72%) [46]. These symptoms contrast with those of the less-symptomatic atherosclerotic aortic aneurysm [46,47]. The prevalence of heavy cigarette smoking is, of note, very high among patients with inflammatory aortic aneurysm [48].

Elevated inflammatory markers, such as erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count, and C reactive protein, are commonly observed [49]. In addition, positivity of anti-nuclear antibody and elevation of IgG4 may be observed in inflammatory aortic aneurysm, suggesting the role of autoimmunity [3,49–51]. IgG4-related systemic disease is a newly recognized disorder that may manifest as inflammatory abdominal aortic aneurysm or retroperitoneal fibrosis [52]; therefore, elevation of serum IgG4 levels and/or infiltration of IgG4-positive plasma cells in the periaortic tissues may help the diagnosis of inflammatory aortic aneurysm. By contrast, Kasashima et al. reported that only about half of inflammatory aortic aneurysm cases are judged to be IgG4-related; however, the clinical picture does not seem to differ substantially between the IgG4-related and non-IgG4-related forms of inflammatory aortic aneurysm [53], indicating that this disease cannot be determined solely on IgG4 positivity and that it may be a heterogeneous disease.

CT scanning displays the aneurysm and the thickened aortic wall with periaortic inflammation and fibrosis, the so-called “mantle sign” (Fig. 3). Periaortic enhancement by contrast medium in CT scanning may, however, mimic rupture, acute intramural hematoma, and extravasation of contrast — findings that sometimes require careful dissociation from impending rupture or dissecting aortic aneurysm, especially in the presence of severe abdominal or back pain

[54]. FDG-PET scanning may be able to illustrate the active inflammation around the aortic wall [55]. Macroscopically, the appearance of white, glistening, perianeurysmal fibrosis is characteristic of inflammatory aortic aneurysm [36,48].

### Therapy

#### Medical therapy

Corticosteroids [47,56] and immunosuppressive agents, such as methotrexate, cyclophosphamide, and azathioprine have also been reported to be effective [34], however, the ultimate efficacy of the anti-inflammatory approach has not been proven [47].

#### Surgery

Although inflammatory aortic aneurysm may be less liable to rupture than atherosclerotic aneurysm [57], open surgical repair is one of the therapeutic options aimed at preventing rupture. Surgical results have greatly improved over the past 35 years [58,59], although the mortality for inflammatory aortic aneurysm may remain slightly higher than that for atherosclerotic aortic aneurysm. Although periaortic inflammation can be improved post-operatively, it may show no change or worsening in some patients [35].

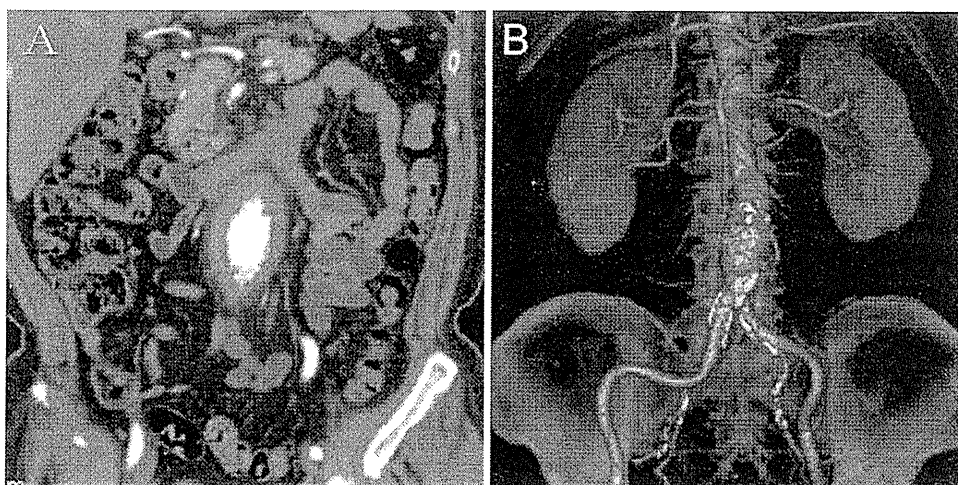
#### Endovascular aortic repair

Although experience of the treatment of inflammatory aortic aneurysm with EVAR has been accumulating, no randomized controlled trials exist comparing open surgical repair and EVAR. Paravastu et al. reported in their systematic review that EVAR is associated with lower 1-year mortality as compared with open surgical repair [60]. On the other hand, both treatments led to regression of periaortic inflammation (73% in the open surgical repair group and 65% in the EVAR group). On the other hand, secondary intervention was found to be required in 22% of patients after EVAR.

The periaortitis seen with inflammatory abdominal aortic aneurysms usually resolves after repair by endovascular techniques such as open surgical repair; however, resolution of the periaortic fibrosis may occur less often after EVAR [59]. Development of de novo retroperitoneal fibrosis after EVAR has been reported, albeit rarely, to occur [61], and EVAR may not offer any benefits for hydronephrosis [62]. EVAR appears to be feasible when the anatomical features are appropriate [59]; however, open surgical repair might be the preferred treatment, especially when inflammatory abdominal aortic aneurysm is complicated by hydronephrosis.

### Differential diagnosis between infected and inflammatory aortic aneurysms

As discussed above, there are similarities between infected and inflammatory aortic aneurysms in terms of their clinical features (e.g. abdominal/back pain), laboratory data (e.g. increased C-reactive protein), and imaging findings (e.g. perianeurysmal soft-tissue mass). In addition to the aorta, vessels of various sizes, including vertebral, coronary, and iliac arteries, may be involved in inflammatory



**Figure 3** A 57-year-old man presented with repetitive epigastralgia. Coronal sections of computed tomography (CT) scanning images. (A) Dense soft tissue surrounding the mildly dilated abdominal aorta can be observed. (B) 3D reconstruction of the CT images. Calcification of the wall of the aorta and common and internal iliac arteries observed. In this patient, corticosteroid therapy reduced clinical symptoms and periaortic soft tissue. Serum IgG4 level was not elevated in this case. Details in this case have been reported elsewhere [77].

aneurysm [51,63,64] and infected aneurysm [65–67]. In addition, similar therapeutic strategies (e.g. open surgical repair, EVAR) may be applied to these two different clinical conditions. There are, however, also differences, such as the indications for medical therapy with corticosteroid or antimicrobial drugs, speed of aneurysm expansion, and perioperative mortality. Considering that periaortic inflammations are becoming more readily and reliably discovered by CT scanning [68], the necessity for a differential diagnosis is increasing.

### Imaging

On CT scan, infected aortic aneurysm appears usually as a saccular form aneurysm with nodularity, irregular configuration, or air in the aortic wall [69], in contrast to inflammatory aortic aneurysm, which typically exhibits a fusiform morphology [70], although a saccular morphology is also possible [71]. Calcification within the aneurysm wall may be less common in infected aneurysm [72], although it can be present (Figs. 1 and 2). In inflammatory aortic aneurysm, the degree of calcification in the aortic wall may differ according to the case [1,56,73]. Hydronephrosis may occur also in the infected aneurysm [74].

As mentioned above, FDG-PET is a useful method for assessing the active inflammation and therapeutic effectiveness in patients with inflammatory aortic aneurysm [75–77]; however, increased FDG-uptake may also be demonstrated in infected aortic aneurysm [15,78] as well as in other types of large-vessel inflammation [79], such as Takayasu arteritis [80]. The ability of FDG-PET to provide a differential diagnosis between inflammatory and infected aneurysm may, therefore, be limited. The value of examining FDG uptake for the assessment of aneurysm wall strength, rupture risk

[81], and effect of medical interventions needs future studies [82].

### Molecular diagnosis

It has been reported that broad-range polymerase chain reaction (PCR) amplification targeting the bacterial 16S rRNA gene, followed by direct sequencing may provide a prompt and facilitated identification of infected bacteria in culture negative cases [83–86].

### IgG4

On the one hand, elevation of serum IgG4 and/or periaortic infiltration of IgG4-positive lymphocytes may be observed in inflammatory aortic aneurysm [87]. On the other hand, serum IgG4 may be elevated in a wide variety of disorders, which may include so-called "IgG4-related disease", such as autoimmune pancreatitis, Mikulicz's disease, and Riedel's thyroiditis [88]. As discussed above, only about half of inflammatory aortic aneurysm cases may show IgG4-positivity [3]. Of note, Kanemitsu et al. have recently reported infiltration of numerous IgG4-positive plasma cells in the thickened periarterial tissue of the aorta with *Enterobacter* infection [89], suggesting the possibility that IgG4-related immune inflammation might also play a role in infected aortitis and that both inflammatory and infected aortic aneurysm may coexist. Further studies should address the incidence of IgG4-positivity in infected aortic aneurysm, for which little information is currently available. Total IgG may also be elevated in inflammatory aortic aneurysm; however, it may also be elevated in atherosclerotic aortic aneurysm, and thus may be a less potent biomarker for the discrimination of inflammatory aortic aneurysm from the non-inflammatory form [53].