

総説（循環器病予防総説シリーズ17：記述疫学編7）

我が国の大動脈疾患の疫学と時代的推移

木原 朋未^{*1,2}山岸 良匡^{*2,3,4,5}高田 碧^{*1,5}磯 博康^{*1}

I. はじめに

我が国における大動脈疾患（大動脈瘤と大動脈解離）発症に関する調査は皆無であり、その実態は不明である。一方で、人口動態統計によると大動脈疾患による死亡率は増加しているが、急性死と判定された症例の中に多くの大動脈疾患死亡例が含まれている可能性があり、大動脈疾患発症・死亡の時代的推移に関しても断定できない状況にある。大動脈疾患の中でも急性の経過をたどる、大動脈瘤破裂と急性大動脈解離は、致死率が高く、予防や治療の対策の重要性が高い疾患群であるが、我が国での大動脈疾患の疫学的知見は少ない。本稿では、これまでに日本人を対象に行われてきた、大動脈瘤破裂と急性大動脈解離の医療機関ベースの研究や遺体解剖による死因研究成果を概説する。また人口動態統計による死因に基づいた、大動脈疾患死亡に関わる要因探索に関する研究成果も取り上げた。

II. 大動脈疾患の概要

大動脈疾患には様々な疾患が含まれるが、ここでは主要な疾患である大動脈瘤と大動脈解離を取り扱う。大動脈瘤と大動脈解離はともに大動脈壁の損傷によって引き起こされるが、その病態や臨床経過は異なる。

1. 大動脈瘤

大動脈瘤は、瘤がある部位によって胸部大動脈瘤（横隔膜より上）と腹部大動脈瘤（横隔膜より下）に分類され、胸部から腹部の広範囲に広がるものは胸腹部大動脈瘤と呼ばれる。後述の通り、胸部と腹部では死亡率の動向が異なっており、疫学像も異なる可能性が指摘されている。また、大動脈瘤には様々な成因があり、動脈硬化性、外傷性、炎症性、感染性、先天性等があるが、現在は動脈硬化性大動脈瘤が最も多いと考えられている¹⁾。

大動脈瘤が破裂した場合（大動脈瘤破裂）、大量出血に伴い、激痛、ショック、心肺停止等を引き起こし、突然死の原因ともなる。大動脈瘤破裂や切迫破裂（瘤が破裂しなかった状態）は緊急手術の適応となるが、多くの例は病院にたどり着く前に死亡する¹⁾。

一方、破裂前の大動脈瘤は多くの場合は無症状であり、胸部 X 線写真や腹部触診等により偶然に発見される。疼痛等の症状が認められた場合には瘤破裂や解離の兆候の可能性がある。大動脈瘤の大きさ・形状や症状から破裂のリスクが高いと判断した場合には、破裂を引き起こす前に待機的に侵襲的治療（外科手術や血管内治療）が行われる¹⁾。

2. 大動脈解離

大動脈解離は、大動脈壁が中膜のレベルで二層に剥離した状態である。瘤形成を認めた場合には解離性大動脈瘤ということがある。大動脈解離の分類として、Stanford 分類や DeBakey 分類があり、Stanford 分類は上行大動脈に解離がある場合を A 型、ない場合を B 型に分けるもので、DeBakey 分類は解離の範囲と入口部（内膜亀裂）の位置により I 型、II 型、III 型（a, b）に分類する。多くの場合は、前触れもなく急に発症し、激しい疼痛が認められる。

*1 大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学

*2 筑波大学医学医療系社会健康医学

(〒305-8575 つくば市天王台1-1-1)

*3 筑波大学ヘルスサービス開発研究センター

*4 茨城県西部メディカルセンター

*5 大阪がん循環器病予防センター

受付日 2019年11月29日・受理日 2020年2月21日

また、解離によって血管の拡張や狭窄、時に破裂や閉塞を起こし、その生じている部位によって多様な病態を呈する。上行大動脈に解離がある Stanford A 型では、心タンポナーデ等の重篤な病態を呈しやすく、致死率も高いため、積極的に外科的治療（緊急手術）が行われるが、Stanford B 型は比較的予後が良く、臓器虚血等の合併症が無い場合は原則的に保存的管理を行う¹⁾。急性期を過ぎると慢性大動脈解離と呼ばれるが、まれに無痛または非典型的な症状であったために発症時期が不明の場合もある。

Ⅲ. 大動脈疾患の発症数に関する報告

日本における大動脈疾患の発症に関する正確な疫学データは皆無である。無症状の大動脈瘤患者を全数把握することは不可能であり、また、大動脈瘤破裂や急性大動脈解離で突然死となった場合も死後 CT や剖検をしない限り把握が難しいため、大動脈疾患の発症の調査は容易ではない。しかしながら、医療機関ベースでの発症数の報告は散見される。

東京都では、急性心筋梗塞を中心とする急性心血管疾患に対して、心血管集中治療施設（CCU）へ搬送するネットワーク機構が1978年に設立され、東京都 CCU ネットワークという名称で運用されている²⁾。さらに、その東京都 CCU ネットワーク加盟施設を基盤に、急性発症した大動脈疾患に対する搬送先決定のシステムが構築され、2010年11月に東京都大動脈スーパーネットワークとして発足した³⁾。東京都 CCU ネットワークでは、東京都における急性大動脈疾患の発生数について集計を行っており、東京消防庁の協力を得て、東京都 CCU ネットワークの非加盟病院からもデータを収集している⁴⁾。2016年1月～12月の東京都の急性大動脈疾患の緊急診療患者数は、急性大動脈スーパーネットワーク41施設の1,656例に、非参画病院だが多数例を扱う31施設の症例305例を加え、1,961例（急性大動脈解離1,567例、大動脈真性瘤破裂394例）であった。また、院内死亡率は、急性大動脈解離が15.7%、真性瘤破裂が30.2%であった。他の急性心血管疾患の院内死亡率は、急性心筋梗塞が5.5%、急性心不全が7.2%であり、これらと比較すると、大動脈疾患の致死率が特に高値であることがわかる。

Ⅳ. 剖検での報告

大動脈瘤破裂や急性大動脈解離は急に発症し致死率も高いが、日本では剖検の実施率が低く、原因不明の突然死と診断される場合も多いと考えられる。

神戸市は監察医制度を行う数少ない地域の一つであり、剖検の実施率が高い。神戸市の中核病院において、院外心肺停止患者を対象とし、診療した救急医による臨床的死因推定（剖検が実施されない場合に、死亡診断書に記載する死因にほぼ相当）と監察医の解剖所見を比較した報告では、死因解明のため監察医制度にのっとり解剖が実施された100症例のうち、解剖前の臨床的死因推定で大動脈疾患と考えられたのは5症例であったが、解剖の結果では大動脈疾患が11症例であった（結果の一致率は明記されていない⁵⁾。すなわち剖検が実施されない場合の死亡診断書では、見逃されている大動脈疾患死亡が一定数ある可能性が示唆される。

東京特別区でも監察医制度を実施しており、東京都監察医務院が、東京23区内で発生したすべての原因不明の急性死や事故死について、死体の検案および解剖を行っている。1949～1988年の解剖数75,557例のうち、大動脈解離による死亡は1,328例（1.83%）であり、症例数は少なくとも1988年までは増加傾向にあった⁶⁾。

久山町研究は、1960年代から続く疫学研究であり、剖検率が高いことが知られる。1962～2009年の約50年間の剖検データにおける、突然死の頻度及び死因の推移についての報告では、1962年から2009年の間に剖検が実施された1,934人（剖検実施率78.5%）のうち、突然死（急性症状発現から24時間以内の死亡）は204人で、突然死の原因が大動脈解離であったものが15人、大動脈瘤破裂であったものが9人であった⁷⁾。1962-73年、1974-85年、1986-97年、1998-2009年の4つの期間において、剖検例に対する突然死全体の性・年齢調整割合は13.1%、13.4%、15.0%、14.6%で、大きな変化は認められなかったが、剖検例に対する大動脈疾患による突然死の割合（性・年齢調整）は0.2%、1.2%、2.9%、2.8%と増加傾向であった。また、死亡例全体に対する大動脈疾患による突然死の性・年齢調整割合は、0.4%、1.3%、2.2%、2.6%と、同様に増加傾

向が認められた。

V. 我が国における大動脈疾患の死亡の動向

我が国における大動脈疾患の時代的推移を明らかにするため、厚生労働省による人口動態調査から得られた、大動脈疾患（大動脈瘤及び解離）の死亡数および粗死亡率（人口10万対）の推移を表1に示す⁸⁾。なお、粗死亡率は、人口動態統計の年次・性別人口に基づき著者が計算した。1980年は死亡数が1,714人であったが、2015年には死亡数が16,887人となっており、35年間で死亡数が約10倍に増加した。2017年の大動脈疾患死亡者数は年間19,126人であり、全死亡者数の1.4%を占めている。2017年の

大動脈疾患粗死亡率は人口10万人当たり男性では16.0、女性では14.7であった。大動脈疾患死亡者数・粗死亡率は高齢化に伴って男女とも年々増加傾向にある。大動脈瘤と大動脈解離を分けて見た場合（図1）、大動脈解離の粗死亡率は年々増加傾向にあるが、大動脈瘤は2011年以降、男女ともに横ばいとなっている。また、大動脈瘤は一貫して男性の方が粗死亡率が高いが、大動脈解離は近年女性の粗死亡率の増加が著しく、2011年以降は男性よりも女性の方が粗死亡率が高くなっている。人口動態統計では年齢調整していないため、高齢化の影響を受けている可能性に注意する必要があるが、粗死亡率で大動脈瘤と大動脈解離とで異なる推移を示していることから、大動脈瘤と大動脈解離では病態や関連する因子が異なる可能性がある。また、大動脈瘤は破裂する前に外科手術や血管内治療を行うことで破裂を未然に防ぐことができるようになってきたため、死亡者数が抑えられている可能性も考えられる。

粗死亡率では年齢構成を考慮していないため、大動脈疾患の年齢調整死亡率（人口10万対）の推移を図2に示す。なお、年齢調整死亡率は、昭和60年人口をモデル人口として、人口動態統計の年次・性別人口に基づき著者が計算した。大動脈瘤の年齢調整死亡率は減少傾向であるが、大動脈解離の年齢調整

表1 大動脈疾患（大動脈瘤および解離）の死亡数および粗死亡率（人口10万対）の推移

年	死亡数	粗死亡率
1980	1,714	1.47
1985	2,611	2.17
1990	4,043	3.29
1995	6,214	5.00
2000	8,214	6.54
2005	11,392	9.03
2010	15,209	12.03
2015	16,887	13.48
2017	19,126	15.34

粗死亡率は、人口動態統計の年次・性別人口に基づき著者が計算

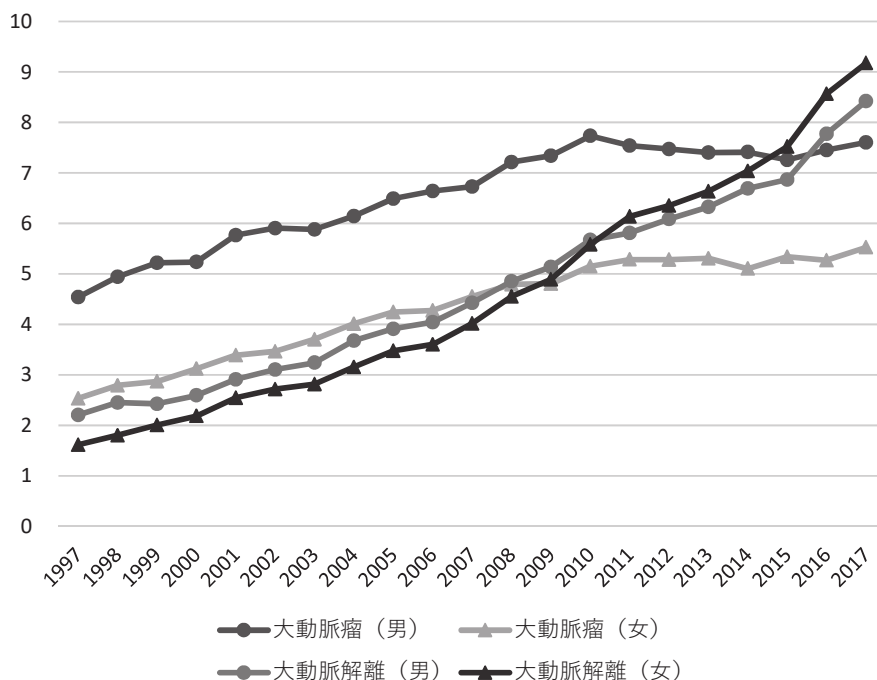


図1 大動脈疾患の病型別、男女別に見た粗死亡率（人口10万対）の推移

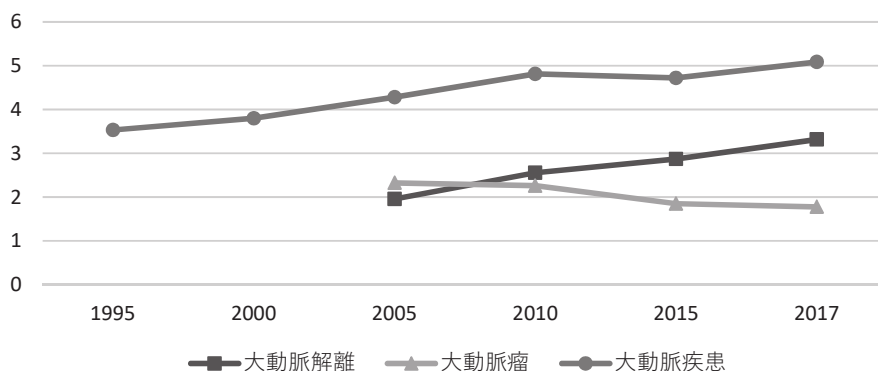


図2 大動脈疾患（大動脈瘤および解離）の年齢調整死亡率（人口10万対）の推移

死亡率は増加傾向にあり、大動脈解離の増加には、高齢化以外の理由があることが示唆される。増加の背景として、1) 真に疾患発症数が増加した、2) 従来は見過ごされていた急変者が救急体制の整備によって3次救急施設に搬送される機会が増加した、3) CT装置やオートプシー・イメージングの普及によって、従来は診断されなかった急死症例が大動脈疾患と正確に診断される症例が増加した、などの可能性が推測される。

VI. 国際的な大動脈疾患の死亡の動向

日本を含む19か国の腹部大動脈瘤の年齢調整死亡率をまとめた結果では、1994~2010年にかけて、腹部大動脈瘤の年齢調整死亡率は多くの国で減少傾向にあった⁹⁾。日本では、男性は減少傾向であったが、女性は横ばいであった。国ごとのリスク因子の経時的な変化と、腹部大動脈瘤死亡率の経時的な変化を生態学的に比較した結果では、収縮期血圧や血中コレステロールの平均値、および喫煙率の低下が大きい国ほど腹部大動脈瘤死亡率の低下が大きかった。逆に、Body mass index (BMI) に関しては、その平均値の増加が大きい国ほど腹部大動脈瘤死亡率の低下が大きかった。

腹部大動脈瘤以外の大動脈疾患について18か国のデータをまとめて解析した結果を見ると、1994~2010年にかけて、日本では胸部大動脈瘤、大動脈解離の年齢調整死亡率はともに増加傾向であったが、他の多くの国では減少傾向であった¹⁰⁾。胸部大動脈瘤に関しては、収縮期血圧、血中コレステロールの平均値の低下、BMIの平均値の増加が大きい国ほど、大動脈解離に関しては、男性で収縮期血圧の平均値の低下、女性でBMIの平均値の増加が大きい

国ほど、それぞれの死亡率の低下が大きかったことが報告されている。国ごとの喫煙率の変化は胸部大動脈瘤、大動脈解離のいずれの死亡率の変化とも相関はなかった。腹部大動脈瘤とそれ以外の大動脈疾患（すなわち、胸部大動脈瘤と大動脈解離、いずれも主に胸部の病変）で異なる結果であることは、胸部と腹部では危険因子が異なる可能性を示唆する。また、日本の胸部大動脈瘤と大動脈解離の年齢調整死亡率が他の諸外国と異なり増加傾向であることには、注意を要する。

VII. 我が国における大動脈疾患死亡の危険・抑制因子

大動脈疾患は動脈硬化性疾患と位置づけられるが、脳梗塞や心筋梗塞とは異なり血管そのものが血栓により閉塞する病態ではない。動脈硬化以外の機序として、結合組織の変性や炎症等の関与が考えられており、大動脈疾患には遺伝性疾患（Marfan 症候群、Loeys-Dietz 症候群、血管型 Ehlers-Danlos 症候群）や炎症性疾患（大動脈炎症候群、巨細胞性大動脈炎、ベーチェット病、高安病）が関与することも知られている^{11),12)}。また前述の通り、病型（大動脈瘤と大動脈解離）、あるいは部位（腹部と胸部）で異なる死亡率の動向が示されており、危険・抑制因子も異なる可能性がある。

先行研究では大動脈疾患のリスク因子として、これまで、主に海外から年齢、男性、喫煙、高血圧、肥満、多量飲酒、家族歴等が報告されているが、その全容は未だ明らかになっていない^{12),13)}。日本人を対象とした疫学研究は極めて少なく、疾病発症に影響するリスク要因検討研究は皆無であるが、大動脈

表2 本邦における大動脈疾患の危険因子についての研究

危険因子	研究名(地域)	対象集団	追跡期間	結果
高血圧	Otakiら(日本16都道府県の特健診)	40-74歳の男女 276,197人	3.8年	高血圧者(血圧 140/90 mmHg 以上または降圧剤内服)で、非高血圧者と比べて、大動脈疾患死亡のリスク比が4.35 (95%信頼区間 2.48-8.20)
喫煙・受動喫煙	JACC study (日本45地域)	40-79歳の男女 48,677人	19年	現在喫煙者および受動喫煙の高曝露者(家庭内ではほぼ毎日2時間以上の曝露または家庭外ではほぼ毎日の曝露)で、受動喫煙の低曝露者(受動喫煙が家庭内・家庭外ともにほとんどない人)と比べて、大動脈疾患死亡のリスク比はそれぞれ4.09 (95%信頼区間 1.99-8.39)、2.35 (95%信頼区間 1.09-5.09) 受動喫煙の程度を、家庭内と家庭外に分けた分析では、受動喫煙の低曝露群と比較した、高曝露群の大動脈疾患死亡ハザード比(95%信頼区間)は家庭内で1.81 (0.83-3.93)、家庭外で2.44 (1.02-5.85)
飲酒	JACC study (日本45地域)	40-79歳の男性 34,720人	18年	軽度~中等度の飲酒をする者(エタノール量 30 g/日以下)で、非飲酒者と比べて、全大動脈疾患、大動脈解離死亡のリスク比はそれぞれ0.46 (95%信頼区間 0.28-0.76)、0.16 (95%信頼区間 0.05-0.50)
魚類摂取	日本の8つのコホート研究のプール解析	40-103歳の男女 366,048人	11-22年	魚類をほとんど食べない者で、週に1-2回食べる者と比べて、全大動脈疾患・大動脈解離死亡のリスク比はそれぞれ1.93 (95%信頼区間 1.13-3.31)、2.48 (95%信頼区間 1.12-5.46)

疾患の死亡をアウトカムとしたコホート研究がいくつか報告されており、大動脈疾患死亡と正の関連を示すリスク因子として高血圧や喫煙・受動喫煙が、予防的にはたらく因子として魚の摂取頻度や適度な飲酒があげられている(表2)。

1. 高血圧¹⁴⁾

高血圧と大動脈疾患との関連を裏付けるメカニズムとして、アンジオテンシンⅡがインターロイキン6を発現させ、血管壁の中膜の変性を引き起こしたり¹⁵⁾、アルドステロン受容体刺激薬が大動脈瘤の形成に関与したりすることが知られている¹⁶⁾。レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系が活性化されている高血圧者では、動脈硬化や血管壁の障害および活性酸素の上昇が引き起こされ、結果として大動脈壁の変性が生じる可能性がある^{16),17)}。

2. 喫煙・受動喫煙¹⁸⁾

喫煙は動脈硬化を引き起こすのみならず、タンパク質分解経路の活性化を介して、大動脈壁を構成する弾性線維を変性させると考えられている¹⁹⁾。家庭外での受動喫煙の影響が家庭内よりも強かった理由としては、家庭外での受動喫煙は主に職場や飲食店での受動喫煙であり、家庭内よりもより多くの喫煙者の煙にさらされていることが考えられた¹⁸⁾。

3. 飲酒²⁰⁾

適度の飲酒は、その脂質改善作用や抗炎症作用、血小板凝集抑制、線溶系の活性化、アディポネクチン

の上昇により、大動脈疾患死亡に予防的に働く可能性^{21),22)}がある。

4. 魚の摂取²³⁾

魚は抗炎症作用や血小板の凝集抑制、トリグリセライドの低下、血管内皮機能の改善を通じて動脈硬化を抑制したり、血行動態を改善したりすることで大動脈疾患に予防的に働くと考えられている^{24)~27)}。

なお、日本では大動脈疾患の発症に関する疫学研究は未だない。大動脈瘤破裂や急性大動脈解離は致死率が高く突然死を引き起こすため、人口動態統計に原死因として記載される病名の精度は(特に特異度は)、心筋梗塞などと比べれば高いことが想定されるが、我が国の死亡診断の妥当性に関する知見は乏しく、死亡が真に発症の代替指標として用いられるか否かについては議論を要する。

VIII. 結 語

大動脈疾患死亡は国際的には減少傾向にある一方で、日本では大動脈解離や胸部大動脈瘤において年齢調整死亡率の増加傾向が認められており、その対策は急務であるといえる。2018年12月に脳卒中・循環器病対策基本法が成立し、循環器病に対する国の政策はより一層進展すると考えられるが、我が国における疫学的エビデンスは極めて少なく、発症を追跡する研究は皆無である。大動脈疾患に関する疫学研究の推進が必要である。

文 献

- 1) 2010年度合同研究班. 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン (2011年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_takamoto_h.pdf (2019年10月30日アクセス可能)
- 2) 山本剛, 高山守正. 東京都CCUネットワーク. 日本冠疾患学会雑誌 2015; 21: 132-136.
- 3) 高山守正. 大動脈緊急ネットワークの構築と早期診療体制の充実. ICUとCCU 2014; 38: 355-359.
- 4) 高山守正, 下川智樹. 2016年急性大動脈スーパーネットワークの実績報告. ICUとCCU 2018; 42: S10-14.
- 5) 井上彰, 蛭名正智, 渥美生弘, 他. 監察剖検所見からみた院外心肺停止死因臨床診断の課題. 日本救急医学会雑誌 2015; 26: 55-60.
- 6) 村井達哉. 大動脈解離と突然死—東京都監察医務院における1,320剖検例の統計的研究. 日本法医学雑誌 1988; 42: 564-577.
- 7) Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, et al. Temporal trends in sudden unexpected death in a general population: the Hisayama study. *Am Heart J* 2013; 165: 932-938.e1.
- 8) 厚生労働省. 人口動態調査. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html> (2019年10月30日アクセス可能)
- 9) Sidloff D, Stather P, Dattani N, et al. Aneurysm global epidemiology study: public health measures can further reduce abdominal aortic aneurysm mortality. *Circulation* 2014; 129: 747-753.
- 10) Sidloff D, Choke E, Stather P, et al. Mortality from thoracic aortic diseases and associations with cardiovascular risk factors. *Circulation* 2014; 130: 2287-2294.
- 11) Tsai TT, Nienaber CA, Eagle KA. Acute aortic syndromes. *Circulation* 2005; 112: 3802-3813.
- 12) Sakalihasan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 2005; 365: 1577-1589.
- 13) Nordon IM, Hinchliffe RJ, Loftus IM, et al. Pathophysiology and epidemiology of abdominal aortic aneurysms. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 92-102.
- 14) Otaki Y, Watanabe T, Konta T, et al. Effect of Hypertension on Aortic Artery Disease-Related Mortality- 3.8-Year Nationwide Community-Based Prospective Cohort Study. *Circ J* 2018; 82: 2776-2782.
- 15) Tieu BC, Lee C, Sun H, et al. An Adventitial IL-6/MCP1 Amplification Loop Accelerates Macrophage-Mediated Vascular Inflammation Leading to Aortic Dissection in Mice. *J Clin Invest* 2009; 119: 3637-3651.
- 16) Liu S, Xie Z, Daugherty A, et al. Mineralocorticoid receptor agonists induce mouse aortic aneurysm formation and rupture in the presence of high salt. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1568-1579.
- 17) McCormick ML, Gavrilu D, Weintraub NL. Role of oxidative stress in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 461-469.
- 18) Kihara T, Yamagishi K, Iso H, et al. Passive smoking and mortality from aortic dissection or aneurysm. *Atherosclerosis* 2017; 263: 145-150.
- 19) Kakafika A, Mikhailidis D. Smoking and aortic diseases. *Circ J* 2007; 71: 1173-1180.
- 20) Shirakawa T, Yamagishi K, Yatsuya H, et al. Alcohol consumption and mortality from aortic disease among Japanese men: The Japan Collaborative Cohort study. *Atherosclerosis* 2017; 266: 64-68.
- 21) Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, et al. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011; 342: d636.
- 22) Pai JK, Hankinson SE, Thadhani R, et al. Moderate alcohol consumption and lower levels of inflammatory markers in US men and women. *Atherosclerosis* 2006; 186: 113-120.
- 23) Yamagishi K, Iso H, Shimazu T, et al. Fish intake and risk of mortality due to aortic dissection and aneurysm: A pooled analysis of the Japan cohort consortium. *Clin Nutr* 2018; 38: 1678-1683.
- 24) Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, et al. Omega-3 fatty acids, inflammation and angiogenesis: basic mechanisms behind the cardioprotective effects of fish and fish oils. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2010; 56: 59-82.

- 25) Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* 1989; 30: 785-807.
- 26) 今野弘規, 大平哲也, 工藤美奈子, 他. 健常日本人における魚摂取が血小板の機能, 数, 代謝に及ぼす影響. *日本衛生学雑誌* 1999; 53: 601-610.
- 27) Mozaffarian D. Fish, n-3 fatty acids, and cardiovascular haemodynamics. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8: S23-26.
-