

Research Paper

PAIN[®]

Gray matter volume and pain tolerance in a general population: the Tromsø study

Tonje Anita Melum^{a,b,c,*}, Torgil Riise Vangberg^{c,d}, Liv-Hege Johnsen^{c,e}, Ólöf Anna Steingrimsdóttir^{f,g},
Audun Stubhaug^{h,i}, Ellisiv B. Mathiesen^{a,c}, Christopher Nielsen^{h,j}

Web 抄読会

2024.1

佐藤英恵

「一般集団における灰白質と痛覚耐性：トロムソ研究」

The Tromsø Studyとは…

- ・ ノルウェーのトロムソ市で行われている多目的健康調査
- ・ 1974年～2016年にかけて実施された7つの調査がある
- ・ これまで45000人以上が参加
- ・ 健康と病気に関する重要な知識を提供している

Introduction

- ・痛みは脳領域のネットワークによって処理されるため、脳の構造的・機能的状態が、同じ疾患や刺激によっても経験される痛みにも個人差をもたらす重要な要因であると予想される。

- ・痛みへの感受性

低い場合→認識できない心筋梗塞のリスクの増加

高い場合→慢性疼痛状態や鎮痛薬の使用、術後疼痛、むち打ち損傷後の回復

不能の予測

- ・脳は、生活習慣・加齢・脳疾患などの様々な要因によって形態的な変化を示す。

* 本研究の目的

大規模な集団において、灰白質容積と疼痛感受性との関係を研究すること

Methods

2015-2016年に実施された第7回Tromsø Studyの参加者(21,083人)のうち40-84歳の1522人を対象とし、以下を行った。

①質問票の記入

教育レベル、喫煙習慣、DM・HTの有無、慢性疼痛の有無、SCL-10(うつ病の評価)

②Cold pressor test (CPT): 冷圧テスト

3°Cの水が入ったバットに利き手はない手と手首を沈め最大120秒まで出来る限り保つよう被験者に求めるテスト

120秒耐えられる場合: 痛みに耐性がある、疼痛感受性が低い

120秒以内に手を水から話す場合: 痛みに敏感、疼痛感受性が高い

③頭部MRI撮影

T1強調画像を使用、Free Surferを用いて頭蓋内・皮質・皮質下容積を推定

Results

CPTの結果

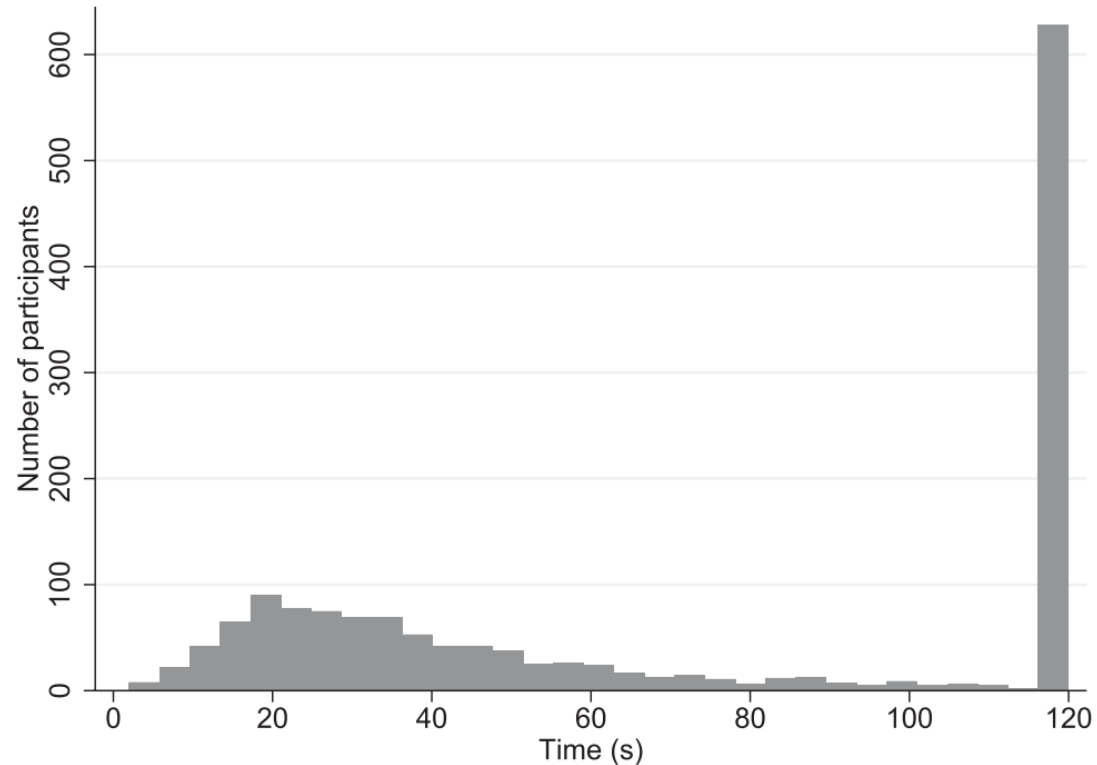


Figure 1. Histogram of cold pressor test tolerance time. The maximum time of the test was 120 seconds.

612人 (40.2%) → 120秒許容できた : 疼痛感受性低い

910人 (59.8%) → 120秒以内に水から手を離した : 疼痛感受性高い

全参加者の統計学的特徴・疼痛耐性の違い

Table 1

Demographic and clinical characteristics of all participants and according to pain tolerance.*

	All participants (n = 1522)	Pain tolerant, n = 612 (40.2%)	Pain sensitive, n = 910 (59.8%)	P
Age in years, mean ± SD	63.0 ± 10.5	63.0 ± 10.5	63.0 ± 10.5	0.997
Female, n (%)	786 (51.6)	270 (44.1)	516 (56.7)	<0.001
Education, n (%)				0.016
Primary/secondary school, up to 10 y	425 (27.9)	151 (24.7)	274 (30.1)	
Upper secondary, 3 y	430 (28.3)	163 (26.6)	267 (29.3)	
College or university, 1-3 y	313 (20.6)	139 (22.7)	174 (19.12)	
College or university, 4 y or more	354 (23.3)	159 (26.0)	195 (21.4)	
Diabetes, n (%)	109 (7.2)	26 (4.3)	83 (9.1)	<0.001
Hypertension, n (%)	799 (52.5)	321 (52.5)	478 (52.5)	0.977
Total cholesterol in mmol/L, mean ± SD	5.5 ± 1.1	5.5 ± 1.1	5.5 ± 1.1	0.867
HDL cholesterol mmol/L, mean ± SD	1.6 ± 0.5	1.6 ± 0.5	1.6 ± 0.5	0.194
BMI in kg/cm ² , mean ± SD	27.2 ± 4.1	27.2 ± 3.9	27.2 ± 4.3	0.761
Current smoking, n (%)	194 (12.8)	69 (11.3)	125 (13.7)	0.158
Total gray volume in mL, mean ± SD	617.4 ± 58.1	626.0 ± 57.9	611.6 ± 57.5	<0.001
Days from pain test to MRI, mean ± SD	368.5 ± 256.5	366.2 ± 254.9	370 ± 257.8	0.767
Chronic pain†	467 (30.7)	188 (30.7)	279 (30.7)	0.842
Depression‡	74 (4.9)	22 (3.6)	52 (5.7)	0.061

* Participants were categorized as pain tolerant if they endured the whole 120 seconds of the cold pressor test and as pain sensitive if they withdrew their hand at an earlier time. P value is for difference between pain sensitive and pain tolerant groups, assessed with t test for continuous variables and with Pearson χ^2 for categorical variables.

† Chronic pain: 146 of the 1522 participants in the sample were missing for this variable, 53 of the pain tolerant and 93 of the pain sensitive.

‡ Depression: 62 of the 1522 participants in the sample were missing for this variable, 26 of the pain tolerant and 36 of the pain sensitive.

BMI, body mass index; HDL, high-density lipoprotein; MRI, magnetic resonance imaging.

灰白質容積 (GMV) が小さいほど疼痛感受性が高い

疼痛感受性が高い特徴：女性、低い教育レベル、DM

慢性疼痛やうつ病は無関係

GMVの四分位数で層別化したCPT許容時間のKaplan-Maier曲線

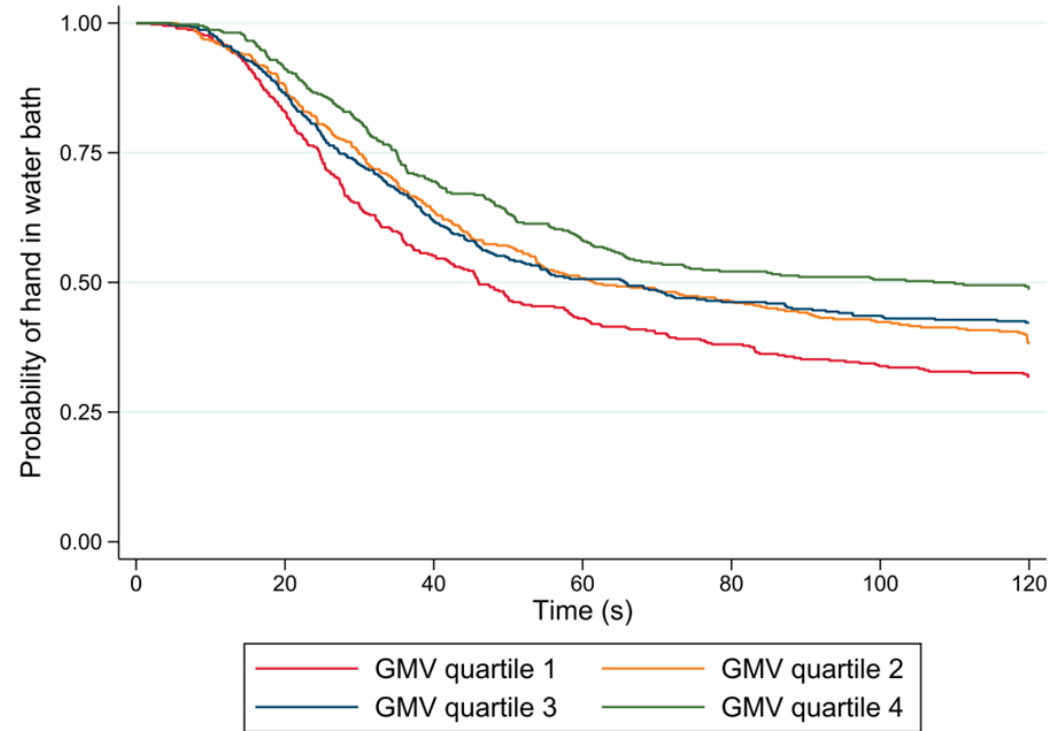


Figure 2. Kaplan–Meier curve of cold pressor test tolerance time stratified by quartiles of total GMV. Participants grouped by quartiles of total GMV. GMV, gray matter volume.

GMVが最も低い参加者群はCPT許容時間が短く、

GMVが最も高い参加者群はCPT許容時間が長かった

⇒GMVが高いほど水から手を離すリスク低下と関連していた

GMVと疼痛許容時間との関連についてのCox回帰分析

Table 2

Cox regression analyses of the association between standardized total gray matter volume and pain tolerance time.

	HR	95% CI	P
Crude (adjusted for ICV as covariate of no interest)	0.87	0.79-0.96	0.004
Adjusted for ICV, age and sex	0.79	0.69-0.90	0.001
Adjusted for ICV, age, sex and education	0.80	0.70-0.91	0.001
Adjusted for ICV, age, sex, education and CVD risk factors*	0.81	0.71-0.93	0.003

Analyses are Cox regression with time with hand in cold-water bath as outcome and GMV, standardized by z-transformation, as independent variable. Hazard ratio below 1 indicates lower hazard of hand withdrawal from cold-water bath, ie, higher pain tolerance, when GMV increases by 1 standard deviation.

* The CVD risk factors included in the model were hypertension, diabetes, total cholesterol, HDL cholesterol, BMI, and smoking.

BMI, body mass index; CI, confidence interval; CVD, cardiovascular disease; GMV, gray matter volume; HDL, high-density lipoprotein; HR, hazard ratio; ICV, intracranial volume; MRI, magnetic resonance imaging.

・ GMVが小さいほど疼痛感受性が高い

・ 女性ほど痛みに敏感だがGMVとCPT許容時間の関係に性別による有意差はなし

転帰：冷水に手を入れていた時間

独立変数：灰白質容積

ハザード比 ≤ 1

= GMVが1標準偏差増加で冷水浴から手を離すハザードが低くなる (=疼痛耐性が高くなる) ことを示す

ICV：頭蓋内容積

CVD：心血管疾患危険因子 (HT、DM、HLP、BMI、喫煙)

CPTと皮質体積推定値との関連

Table 4

Significant clusters for the association between cold pressor test and FreeSurfer cortical volume estimates.

Region	Talairach coordinates			Cluster size (mm ²)	P	HR	95% CI
	x	Y	z				
Left hemisphere							
Insula	-15.2	29.9	-33	648.56	<0.001	0.85	0.78-0.93
Fusiform	-13.5	-4.7	-57.3	568.46	0.002	0.88	0.81-0.95
Postcentral	-34.9	8.7	22.3	384.76	0.003	0.89	0.82-0.96
Inferior parietal	-28.3	-57.8	-2.4	335.87	0.002	0.89	0.82-0.96
Rostral anterior cingulate	36.7	42.6	-32.8	15.37	0.014	0.89	0.82-0.98
Right hemisphere							
Insula	15.3	23.9	-23.1	1432.05	<0.001	0.87	0.80-0.94
Postcentral	39.5	11.8	14.1	326.6	0.003	0.89	0.82-0.96
Posterior cingulate	-31.3	-2.2	30	274.96	0.006	0.90	0.83-0.97
Superior frontal	-31.7	51.4	21.8	218.97	0.001	0.88	0.82-0.95
Precentral	-2.2	6.8	56.4	82.5	0.006	0.91	0.85-0.97
Medial orbitofrontal	-24.7	56	-46	65.89	0.010	0.90	0.83-0.97
Inferior parietal	10.3	-74.4	20	63.38	0.011	0.91	0.84-0.98
Pars opercularis	25.3	35	-8.2	12.6	0.015	0.90	0.83-0.98
Lateral orbitofrontal	-12.6	86.1	-43.1	12.43	0.014	1.10	1.02-1.19
Superior temporal	38.6	-17.6	-16.7	3.73	0.016	0.91	0.83-0.98

Clusters where the association remain significant after FDR correction for multiple testing. Analyses are Cox regression with time with hand in cold-water bath as outcome and GMV, standardized by z-transformation, as independent variable, adjusted for age, sex, intracranial volume, education, hypertension, diabetes, BMI, smoking, cholesterol, and HDL cholesterol.

Clusters were thresholded with a FDR corrected $P < 0.05$, across both hemispheres.

The Talairach coordinates are the most significant vertex in the cluster for which the raw P values are reported.

BMI, body mass index; CI, confidence interval; FDR, false discovery rate; GMV, gray matter volume; HDL, high-density lipoprotein; HR, hazard ratio.

両側視床、両側中心後回、両側下頭頂小葉、左紡錘状回、左前帯状皮質、右後帯状皮質、右上前頭回、右中心前回、右内側・外側眼窩前頭皮質、右下前頭回弁蓋部、右上側頭回において、GMVと疼痛耐性の関連あり

皮質領域におけるCPT許容時間とGMVの関連を視覚的に示したもの

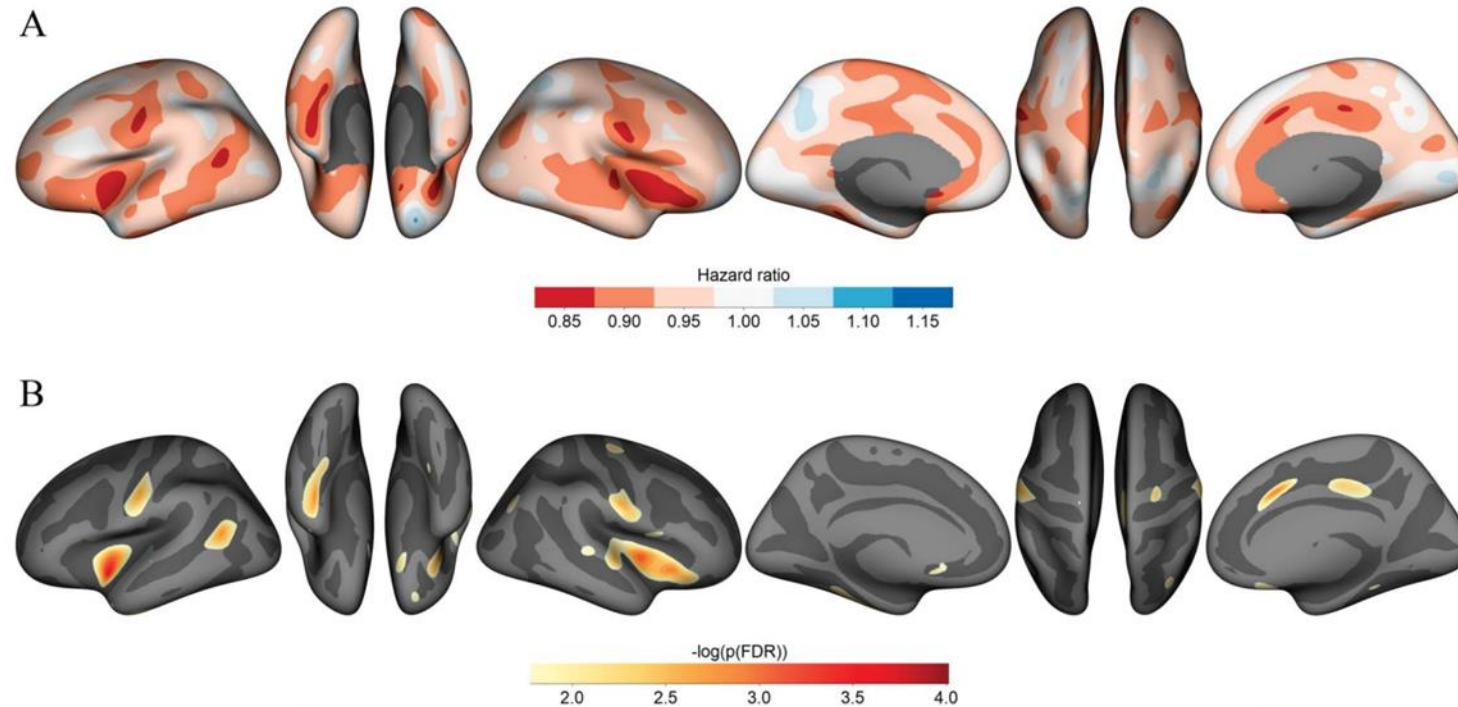


Figure 3. Visual presentation of association between CPT tolerance time and GMV in cortical regions. Vertexwise Cox regression with gray matter volume, standardized by z-transformation, as independent variable and time with hand in cold-water bath as outcome, adjusted for age, sex, intracranial volume, education, hypertension, diabetes, cholesterol, HDL cholesterol, BMI, and smoking. (A) Hazard ratios across cortical regions. Hazard ratio below 1 indicates lower hazard of hand withdrawal from cold-water bath, ie, higher pain tolerance, when GMV increases by 1 standard deviation. (B) Clusters where the association remain significant after FDR correction for multiple testing. The scale is $-\log(P)$. The raw P value for $P(\text{FDR}) < 0.05$ was $P = 0.016$ ($-\log(0.016) = 1.80$). BMI, body mass index; CPT, cold pressor test; FDR, false discovery rate; GMV, gray matter volume; HDL, high-density lipoprotein.

両側上前頭皮質、左後頭頂皮質、左後帯状皮質、右上側頭皮質ではGMVと疼痛耐性との関連あり

皮質下領域におけるハザード比のフォレストプロット

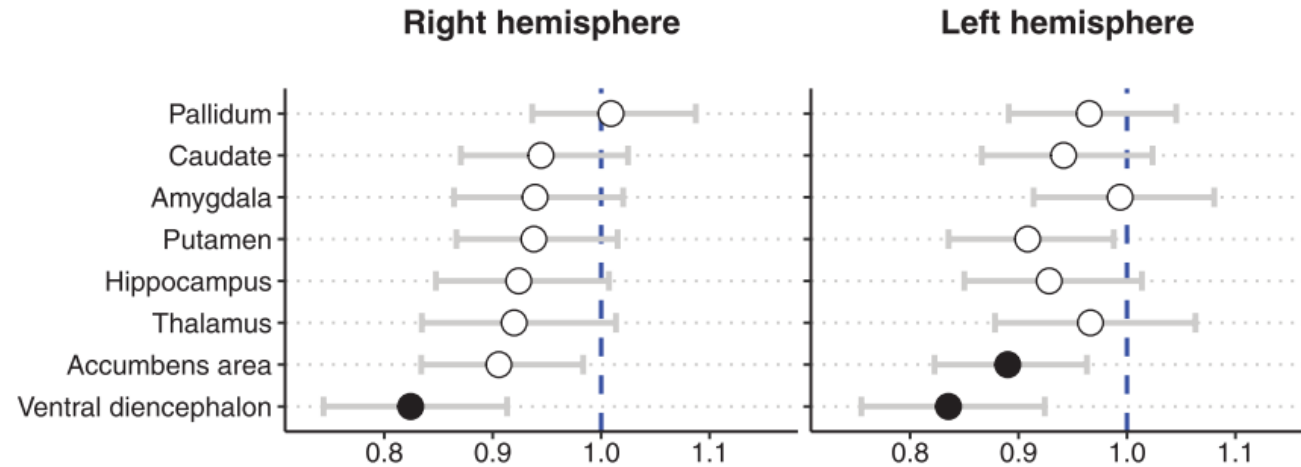


Figure 4. Forest plot of hazard ratios in subcortical regions. Analyses are Cox regression with gray matter volume, standardized by z-transformation, as independent variable and time with hand in cold-water bath as outcome, adjusted for age, sex, intracranial volume, education, hypertension, diabetes, cholesterol, HDL cholesterol, BMI, and smoking. Black/filled circles indicate significant association after FDR correction for multiple testing. BMI, body mass index; FDR, false discovery rate; HDL, high-density lipoprotein.

両側腹側間脳、左側座核ではGMVと疼痛耐性の有意な関連あり

Discussion

本研究によって、GMVがCPT許容時間と関連しており、GMVが小さいほど疼痛感受性が高いことがわかった

・慢性疼痛やうつ病で調整してもGMVとCPT許容時間はほとんど変わらなかった

* 先行研究において、急性疼痛時に活性化されるといわれる領域：

体性感覚皮質、島皮質、前帯状皮質、前頭前皮質、視床

⇒本研究でGMVと関連が認められた領域とほぼ一致した

* 先行研究において、島皮質のGMV低下は以下の2つの結果が得られている

①痛み刺激を用いた研究や痛み耐性の評価の研究では、疼痛感受性の高さに関連

②痛み閾値を評価した研究では、疼痛感受性の低下と関連

- ・ 島皮質は痛みの感覚的側面と情動的側面の両方に関与しており、前帯状皮質とともに機能画像研究において痛み刺激によって最もよく活性化される領域の1つである。

⇒島皮質や前帯状皮質、内側眼窩前頭皮質といった情動処理に関与する脳領域との関係が予想される。

* 本研究では腹側間脳と側座核においてGMVと疼痛耐性に関連を認めましたが、腹側間脳のどの部位が効果に寄与しているのかは特定できなかった

- ・ 腹側間脳は下行性疼痛抑制系に関与する視床下部が含まれている
- ・ 側座核は情報の統合と行動の選択に関連している

* CPTは痛覚の情動的・動機的側面を誘発する可能性が高いテストである

本研究でGMVと疼痛耐性に関連を認めた領域は感情的痛覚処理と痛覚抑制に関連する領域であった。

* 本研究は横断研究であり、因果関係の推論は不可能

⇒今後の研究が望まれる

Conclusion

* GMVの低下は、慢性疼痛の有無とは無関係に、一般集団における疼痛耐性の低下と関連している。

正常な変化、加齢、あるいは脳の変性疾患による総GMVと局所GMVの違いが、痛みの発生、重症度、持続性に寄与している可能性を示唆している。