



OPEN

Chronic widespread musculoskeletal pain shares a highly heritable latent pathway with atherosclerosis and arterial stiffness

Maryam Kazemi Naeini^a, Marina Cecelja^a, Maxim B. Freidin^{a,b}, Isabelle Granville Smith^a, Pirro Hysi^a, Christopher Sivert Nielsen^{c,d}, Frances M. K. Williams^{a,*}

佐藤 英恵

Introduction

- ・一般人口の5～15%が慢性広範性筋骨格痛(Chronic widespread musculoskeletal pain: CWP)を有している
- ・メタ解析によるとCWP患者の心血管疾患(CVD)による死亡率リスクが3.24倍上昇することがわかった
- ・従来のリスク因子では説明できない心血管疾患のメカニズム解明が重要

本研究の目的

CWPと動脈硬化・動脈スティフネス(血管の硬さ)との関連性と
その遺伝的基盤を明らかにすること

本研究のためのプチ解説

動脈硬化

- ・動脈の壁が厚くなり、弾力性が低下する状態の総称
- ・血管の「構造的な変化(プラーク形成や壁の肥厚)を指す

動脈スティフネス

- ・動脈壁の硬さ(弾力性の低下)そのものを指す機能的な指標
- ・動脈硬化の一部であり、特に「血管の弾力性の喪失(硬直)」に着目した概念

Methods

研究デザイン・対象集団

- ・Twins UK (イギリスの双子3000名、92%が女性、中央値年齢59歳)を対象とした観察研究
- ・再現性検証のためUK Biobank (大規模疫学データベース)も活用

Methods 評価項目

・慢性広範性筋骨格痛(CWP)

…Twins UK: 自己記入式質問票を用いて評価

3か月以上持続し、左右両側・横隔膜上下に広がる筋骨格痛、または医師による

線維筋痛症診断歴→CWP

痛みが3か月未満、または範囲が限定的な場合→コントロール群

…UK Biobank: 「3カ月以上全身に持続する痛み」を自己申告した場合→CWP

該当しない場合→コントロール群

・動脈スティフネス(cfPWV)

…Twins UK: 頸動脈―大腿動脈パルス波速度(cfPWV)を測定、10m/秒以上を異常と定義

…UK Biobank: 指先容積波形からStiffness Index(SI)を算出し、身長で補正

・動脈硬化指標

…頸動脈超音波で内膜中膜厚(cIMT)、プラークの有無を評価

Methods 統計解析方法

関連性評価

- ・CWPとcfPWV、cIMT、プラークの関連を、年齢・性別・BMI・平均動脈圧・双生児関係を共変量としてGEEロジスティクス回帰モデルで解析
- ・cfPWV異常リスク、プラーク存在リスクに対するCWPのオッズ比を算出

遺伝・環境要因の検証

- ・Cholesky分解と多変量パスウェイ双生児モデルを用い、CWP・cfPWV・プラークに共通する潜在因子の遺伝的・環境的寄与率を推定
- ・遺伝率や共通潜在因子の割合を算出

因果関係の検証

- ・2サンプル・メンデルランダム化(MR)解析を実施し、CWPと冠動脈疾患の因果的関連を評価

Results

- ・CWP患者は動脈スティフネス(cfPWV上昇、OR=1.35, $p=0.012$)や頸動脈プラーク(OR=1.45, $p=0.00008$)のリスクが有意に高かった
- ・双生児モデル解析では、CWP、cfPWV、プラークに共通する潜在的な遺伝的経路が存在し、CWPや動脈硬化指標の個人差のうち、それぞれ68%、90%が遺伝的要因で説明される
- ・MR解析でもCWPが冠動脈疾患リスクを高める因果的関連が示唆された
- ・UK Biobankでは、CWPとcfPWVの関連は50歳以上女性でのみ再現され閉経や加齢の影響も示唆された

Discussion

1. 主な発見の意義

慢性広範性筋骨格痛(CWP)と動脈硬化・動脈スティフネス(血管の硬さ)は、共通の遺伝的要因を強く共有していることが明らかになった

→CWPが単なる痛みの疾患ではなく、心血管疾患のリスク因子としても重要である可能性あり

2. 既存研究との比較

これまでCWPと心血管疾患リスクの関連は報告されていたが、共通の遺伝的基盤まで示したのは本研究が初めてであり、動脈スティフネスや動脈硬化は、加齢や生活習慣病だけでなく、慢性疼痛とも遺伝的に結びついていることが示唆される

3. 臨床的・社会的インパクト

CWP患者は、心血管リスク評価や予防的介入の新たなターゲットとなるべき

痛みの診療だけでなく、血管の健康管理も並行して行う多職種連携の重要性が強調される

特に高齢女性では、閉経後のホルモン変化も影響している可能性がある

Discussion

4. メカニズムの考察

慢性炎症や自律神経の異常、ストレス反応などが、痛みと血管病変の双方に影響している可能性がある
遺伝子レベルでは、炎症やストレス応答に関わる経路が共通している可能性も示唆される

5. 研究の限界

主に白人女性を対象としたため、他の人種や男性への一般化は慎重に行う必要がある
疼痛や血管指標の評価時期が一致していないこと、観察研究であるため因果関係の断定はできない

6. 今後の展望

他人種・男性・若年層での再検証や、分子メカニズムのさらなる解明が必要
CWP患者に対する心血管疾患予防プログラムの開発・介入研究が期待される

Conclusion

慢性広範性筋骨格痛を有する人は
動脈硬化や動脈スティフネスを合併しやすいことが明らかになった

- ・これらの関連には共通した遺伝的要因が強く関与していることが大規模な双生児研究で示された
- ・CWPは心血管疾患の新たなリスク因子となりうる
- ・今後はCWP患者の診療において心血管リスク評価や予防的介入を積極的に行うことが重要である

Limitation

対象集団の偏り

研究の主な対象はイギリスのTwinsUKコホートであり、その大部分が白人女性のため、男性や他の人種・民族への結果の一般化には注意が必要である

観察研究の性質

本研究は観察研究であり、CWPと動脈硬化・動脈スティフネスの関連が「因果関係」とは断定できない

評価時期の不一致

CWPや動脈硬化指標(cfPWV、プラークなど)の評価が同時期ではない場合があり、時間的なズレが因果推論や関連性の解釈に影響を与える可能性がある

自己申告データの限界

CWPの診断や症状評価は自己記入式アンケートや自己申告に依存しているため、主観的バイアスや誤分類のリスクがある

サンプルサイズの制約

双生児コホートという特殊な集団であり、サンプルサイズが限定的なため、統計的な検出力や希少な副次的アウトカムの評価には限界がある

未調整の交絡因子

一部の生活習慣や社会経済的要因、他の慢性疾患など、十分に調整できていない交絡因子が関連解析に影響を与えている可能性がある