

Figure 3 Change of stress-related urinary biomarkers by 12 weeks of yoga training. Box plot representing the stress-related urinary biomarkers of the yoga-training group ($n = 23$) before (Pre) and after (Post) yoga training with reference control (Cont) and long-term yoga groups (Long). The 25th and 75th percentiles are represented by the lower and upper borders of the grey box. The dark line within the grey box represents the median. The whisker error bars represent the 10th and 90th percentiles. **(A)** The urinary 8-Hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) concentration after 12-weeks of yoga training showed a significant increase compared with that before starting yoga training. The urinary 8-OHdG concentration of the yoga-training group before yoga training was significantly lower than that of the control group from our previous study. **(B, C)** No significant changes were observed in the levels of urinary biopyrrin and cortisol after the 12 weeks of yoga training. Statistically significant differences are shown: * $P < 0.05$ (Wilcoxon signed-rank test), ## $P < 0.01$ (Mann-Whitney U-test).

lower back pain improvement with yoga training [25,26]. However, low back pain is only one of the 12 somatization score items on the SCL-90-R. A few studies have demonstrated that mindfulness training improves somatization symptoms [9,10]. Meditation is a major component of mindfulness. However, the participants of our study practiced a combination of classical postures, breathing exercises, and meditation. Therefore, our findings show that this combination of yoga practices also has the potential to improve somatization symptoms.

Yoga has been reported to be effective with respect to negative psychological symptoms, such as anxiety [3,27-29], anger/hostility [29], and depression [29-31]. Our previous study also suggested that long-term yoga training can improve negative psychological symptoms such as anxiety and anger [6]. Our current results using the POMS and SCL-90-R questionnaires confirm these previous findings that negative psychological symptoms, such as anxiety, anger/hostility, depression, and confusion, are improved by yoga.

As for the relation between mood and somatization, previous study showed that only anxiety, not depression nor anger, had a direct effect on the somatic symptoms of anxiety disorder patients, whereas anxiety and depression, not anger, had a direct effect on the somatic symptoms of somatoform disorder patients [32]. However, in healthy people there were no significant correlations between the changes in mood (tension-anxiety, depression, anger-hostility, vigor, fatigue, and confusion in POMS) and the changes in somatization. Our results suggested that anxiety, depression, and anger are not intimately linked to somatic symptoms in healthy people.

Contrary to our expectation, the level of urinary 8-OHdG after 12 weeks of yoga training showed a significant increase compared with that before starting yoga training. In Figure 3A, the urinary 8-OHdG level of the participants before starting yoga was significantly lower than that of the control group from our previous study [6] ($p < 0.01$; Mann-Whitney U-test). Before being corrected based on the urine creatinine concentration, the average urinary 8-OHdG level of the participants before starting yoga (7.0 ng/mL) was lower than the reference value for women (10.3 ng/mL) described in the document for the ELISA kit we used that appears on the manufacturing company's website (http://www.jaica.com/guidance_8ohdg/index.html) Japanese. It is unclear why the urinary 8-OHdG level before starting yoga was lower than that of the control group. It is possible that the yoga-training group had an atypical background in terms of their daily activity. A previous study suggested that a heavy burden of work in addition to daily domestic roles increases urinary excretion levels of 8-OHdG [33]. We speculate that the participants in the yoga-training group, in contrast with the others, had sufficient time to attend and continue the 12 weeks of training sessions. Most of them may have been working-women without daily domestic roles. Viewed in this light, through the practice of yoga, their activity levels may have increased and approached the activity levels of the long-term yoga group. Further studies are needed to elucidate the relationship between urinary 8-OHdG and psychosomatic distress that include the activity level.

The analysis of urinary biopyrrin in our previous cross-sectional study of yoga indicated no significant differences in the level of urinary biopyrrin between the

control and long-term yoga groups [6]. The current results also showed no significant change in urinary biopyrrin levels after 12 weeks of yoga training. This may be because it is difficult for healthy people to reduce their concentration of urinary biopyrrin by yoga training because their urinary excretion of biopyrrins is already stable at a lower concentration. Our results suggest that biopyrrin is suitable for studies of clinical populations, but not suitable for studies of healthy people.

Cortisol is an accepted, objective stress-related biomarker, because dysregulation of the level of cortisol is related to pathologies associated with stress-related symptoms, such as anxiety, depression, and negative affect [34-36]. However, a previous cross-sectional study of meditation and our previous cross-sectional study of yoga demonstrated that the baseline cortisol level of long-term practitioners was almost the same as that of a control group [6,37]. Our present results also showed no significant change in urinary cortisol level by 12 weeks of yoga training. Although it has been reported that chronic stress causes a high basal cortisol level, the basal cortisol level of most healthy participants may be stable at a lower concentration. Another possibility is that we did not get the accurate peak cortisol level of all participants because we did not take into consideration differences in the participant's sleep/wake schedules, although urine was collected between 6:00 and 9:00 am. Circadian rhythm should be tracked leading up to the urine collection to more accurately measure the cortisol level.

This study has some limitations. The first is the small sample size. However, we were able to demonstrate significant differences in somatization and psychological scores because there were more participants than the calculated sample size necessary to insure significance. The second limitation is that there is a lack of a comparison group. By using the previous data as a reference, we were able to show that the data of the yoga-training group before yoga training were almost the same as the data of the control group, except for the level of 8-OHdG. Also, the data of the yoga-training group after yoga training were almost the same as the data in the long-term yoga group. These data indicate that the changes of somatization and psychological symptoms in the yoga-training group compared with the "true" control group would have remained significant if an RCT has been used. Despite these limitations, the present findings suggest that yoga training can reduce the somatization score and scores related to mental health indicators, such as anxiety, depression, anger, and fatigue. Yoga training may affect both physical and mental well-being and be useful for preventing somatization and mental disorders. Further studies that measure psychosomatic symptoms and stress-related biomarkers of patients with somatization using yoga intervention compared with controls without yoga

intervention, taking into consideration differences in their sleep/wake schedules using methods such as 24 hr urine collection, and/or sleep/wake logs, are needed to verify the effect of yoga.

Conclusions

Yoga training has the potential to reduce the somatization score and scores related to mental health indicators, such as anxiety, depression, anger, and fatigue. The present findings suggest that yoga can improve somatization and mental health status and has implications for the prevention of psychosomatic symptoms in healthy women.

Abbreviations

POMS: Profile of mood state; SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised; 8-OHdG: 8-hydroxydeoxyguanosine; RCT: Randomized control trial; SD: Standard deviation; H.S.: High school.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests. Our interpretation of the data and presentation of the information was not influenced by the Japan Yoga Therapy Society, which funded our study.

Authors' contributions

K.Y. conceived the study, participated in the design of the study, carried out data collection, performed the statistical analysis and drafted the manuscript. T.H. participated in the design of the study and carried out data collection. T.O. and N.S. evaluated the results of the study and reviewed the manuscript. C.K. participated in the design and coordination of the study and reviewed the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

This study was supported by grants from the Meiji Yasuda Life Foundation of Health and Welfare and a Japan Yoga Therapy Society Research Grant. We would like to thank Mr. Izuru Shioji of Shino-Test Co., Inc. for measuring the urinary biopyrrin and creatinine concentration and Ms. Hisako Wakita, Ms. Fumiyo Tomioka, Ms. Shizuyo Yonemura, Ms. Takako Imamura, Ms. Keiko Tsukamoto, Ms. Akiyo Shimizu, Ms. Sachie Furuta, Ms. Atsuko Takeshima, Ms. Aiko Kishi, Ms. Miwako Yoshii, Ms. Yumiko Yoshihara, Ms. Misako Ebisawa, Ms. Emiko Tsuno, Ms. Keiko Tsukamoto, Ms. Toako Fukumitsu, Ms. Hiromi Tanaka, Ms. Tomoko Ueno, Ms. Naoko Tokunaga, Ms. Mieko Honbu, and Ms. Akiko Nakano for teaching yoga to the participants or cooperating in the recruitment of participants.

Received: 7 February 2013 Accepted: 24 December 2013

Published: 3 January 2014

References

1. Granath J, Ingvarsson S, von Thiele U, Lundberg U: Stress management: a randomized study of cognitive behavioural therapy and yoga. *Cogn Behav Ther* 2006, **35**:3-10.
2. Kirkwood G, Rampes H, Tuffrey V, Richardson J, Pilkington K: Yoga for anxiety: a systematic review of the research evidence. *Br J Sports Med* 2005, **39**:884-891. discussion 891.
3. Smith C, Hancock H, Blake-Mortimer J, Eckert K: A randomised comparative trial of yoga and relaxation to reduce stress and anxiety. *Complement Ther Med* 2007, **15**:77-83.
4. Michalsen A, Grossman P, Acil A, Langhorst J, Ludtke R, Esch T, Stefano GB, Dobos GJ: Rapid stress reduction and anxiolysis among distressed women as a consequence of a three-month intensive yoga program. *Med Sci Monit* 2005, **11**:CR555-CR561.
5. Lavey R, Sherman T, Mueser KT, Osborne DD, Currier M, Wolfe R: The effects of yoga on mood in psychiatric inpatients. *Psychiatr Rehabil J* 2005, **28**:399-402.
6. Yoshihara K, Hiramoto T, Sudo N, Kubo C: Profile of mood states and stress-related biochemical indices in long-term yoga practitioners. *Biopsychosoc Med* 2011, **5**:6.

7. Lipowski ZJ: Somatization: the concept and its clinical application. *Am J Psychiatry* 1988, **145**:1358–1368.
8. Barsky AJ, Orav EJ, Bates DW: Somatization increases medical utilization and costs independent of psychiatric and medical comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 2005, **62**:903–910.
9. Rosenzweig S, Greeson JM, Reibel DK, Green JS, Jasser SA, Beasley D: Mindfulness-based stress reduction for chronic pain conditions: variation in treatment outcomes and role of home meditation practice. *J Psychosom Res* 2010, **68**:29–36.
10. Franco C, Manas I, Cangas AJ, Moreno E, Gallego J: Reducing teachers' psychological distress through a mindfulness training program. *Span J Psychol* 2010, **13**:655–666.
11. Telles S, Singh N, Yadav A, Balkrishna A: Effect of yoga on different aspects of mental health. *Indian J Physiol Pharmacol* 2012, **56**:245–254.
12. Inoue A, Kawakami N, Ishizaki M, Tabata M, Tsuchiya M, Akiyama M, Kitazume A, Kuroda M, Shimazu A: Three job stress models/concepts and oxidative DNA damage in a sample of workers in Japan. *J Psychosom Res* 2009, **66**:329–334.
13. Yasukawa R, Miyaoka T, Yasuda H, Hayashida M, Inagaki T, Horiguchi J: Increased urinary excretion of biopyrrins, oxidative metabolites of bilirubin, in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007, **153**:203–207.
14. Yamaguchi T, Shioji I, Sugimoto A, Yamaoka M: Psychological stress increases bilirubin metabolites in human urine. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, **293**:517–520.
15. Shigenaga MK, Gimeno CJ, Ames BN: Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biological marker of in vivo oxidative DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, **86**:9697–9701.
16. Miyaoka T, Yasukawa R, Yasuda H, Shimizu M, Mizuno S, Sukegawa T, Inagaki T, Horiguchi J: Urinary excretion of biopyrrins, oxidative metabolites of bilirubin, increases in patients with psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005, **15**:249–252.
17. Ross A, Friedmann E, Bevens M, Thomas S: National survey of yoga practitioners: mental and physical health benefits. *Complement Ther Med* 2013, **21**:313–323.
18. Subramanya P, Telles S: A review of the scientific studies on cyclic meditation. *Int J Yoga* 2009, **2**:46–48.
19. Yokoyama K, Araki S, Kawakami N, Tkakeshita T: [Production of the Japanese edition of profile of mood states (POMS): assessment of reliability and validity]. *Nihon Koshu Eisei Zasshi* 1990, **37**:913–918.
20. Tomioka M, Shimura M, Hidaka M, Kubo C: The reliability and validity of a Japanese version of symptom checklist 90 revised. *Biopsychosoc Med* 2008, **2**:19.
21. Manocha R, Marks GB, Kenchington P, Peters D, Salome CM: Sahaja yoga in the management of moderate to severe asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2002, **57**:110–115.
22. Sareen S, Kumari V, Gajebasia KS, Gajebasia NK: Yoga: a tool for improving the quality of life in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007, **13**:391–397.
23. John PJ, Sharma N, Sharma CM, Kankane A: Effectiveness of yoga therapy in the treatment of migraine without aura: a randomized controlled trial. *Headache* 2007, **47**:654–661.
24. Raghavendra RM, Nagarathna R, Nagendra HR, Gopinath KS, Srinath BS, Ravi BD, Patil S S, Ramesh BS, Nalini R: Effects of an integrated yoga programme on chemotherapy-induced nausea and emesis in breast cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007, **16**:462–474.
25. Tilbrook HE, Cox H, Hewitt CE, Kang'ombe AR, Chuang LH, Jayakody S, Aplin JD, Semlyen A, Trehwala A, Watt I, et al: Yoga for chronic low back pain: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011, **155**:569–578.
26. Sherman KJ, Cherkov DC, Erro J, Miglioretti DL, Deyo RA: Comparing yoga, exercise, and a self-care book for chronic low back pain: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005, **143**:849–856.
27. Waelde LC, Thompson L, Gallagher-Thompson D: A pilot study of a yoga and meditation intervention for dementia caregiver stress. *J Clin Psychol* 2004, **60**:677–687.
28. Telles S, Singh N, Joshi M, Balkrishna A: Post traumatic stress symptoms and heart rate variability in Bihar flood survivors following yoga: a randomized controlled study. *BMC Psychiatry* 2010, **10**:18.
29. Shapiro D, Cook IA, Davydov DM, Ottaviani C, Leuchter AF, Abrams M: Yoga as a complementary treatment of depression: effects of traits and moods on treatment outcome. *Evid Based Complement Alternat Med* 2007, **4**:493–502.
30. Pilkington K, Kirkwood G, Rampes H, Richardson J: Yoga for depression: the research evidence. *J Affect Disord* 2005, **89**:13–24.
31. Woolery A, Myers H, Sternlieb B, Zeltzer L: A yoga intervention for young adults with elevated symptoms of depression. *Altern Ther Health Med* 2004, **10**:60–63.
32. Koh KB, Kim DK, Kim SY, Park JK, Han M: The relation between anger management style, mood and somatic symptoms in anxiety disorders and somatoform disorders. *Psychiatry Res* 2008, **160**:372–379.
33. Ishihara I, Nakano M, Ikushima M, Hara Y, Yoshimine T, Haraga M, Nakatani J, Kawamoto R, Kasai H: Effect of Work Conditions and Work Environments on the Formation of 8-OH-dG in Nurses and Non-Nurse Female Workers. *J Univ Occup Environ Health* 2008, **30**:293–308.
34. Greaves-Lord K, Ferdinand RF, Oldehinkel AJ, Sondeijker FE, Ormel J, Verhulst FC: Higher cortisol awakening response in young adolescents with persistent anxiety problems. *Acta Psychiatr Scand* 2007, **116**:137–144.
35. Mannie ZN, Harmer CJ, Cowen PJ: Increased waking salivary cortisol levels in young people at familial risk of depression. *Am J Psychiatry* 2007, **164**:617–621.
36. Jacobs N, Myin-Germeys I, Derom C, Delespaul P, van Os J, Nicolson NA: A momentary assessment study of the relationship between affective and adrenocortical stress responses in daily life. *Biol Psychol* 2007, **74**:60–66.
37. Cooper R, Joffe BJ, Lamprey JM, Botha A, Shires R, Baker SG, Seftel HC: Hormonal and Biochemical Responses to Transcendental Meditation. *Postgrad Med J* 1985, **61**:301–304.

doi:10.1186/1751-0759-8-1

Cite this article as: Yoshihara et al.: Effect of 12 weeks of yoga training on the somatization, psychological symptoms, and stress-related biomarkers of healthy women. *BioPsychoSocial Medicine* 2014 **8**:1.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



心因性発熱のメカニズム

岡 孝和

九州大学大学院医学研究院心身医学

【要旨】

心因性発熱 (psychogenic fever) は小児によくみられる心身症である。心理社会的ストレスによって高熱を生じる患者が存在することは、少なくとも1900年代初めには知られており、その後、このような高体温は臨床家の中で心因性発熱もしくは神経性発熱 (neurogenic fever) と呼ばれてきた。しかしながら心理的ストレスがどのようにして体温を上昇させるのか、心理的ストレスによる高体温と感染症による発熱とは、どこが異なるのかなどの点について、詳しく研究されるようになったのはごく最近のことである¹⁾。そこで本稿では、まず感染症に罹患したときの発熱反応のメカニズムについて概説し、次に心理的ストレスが体温に及ぼす影響に関する基礎研究を紹介する。そしてそれを基に、小児の心因性発熱のメカニズムについて考察したい。

キーワード 心因性発熱, ストレス性高体温, 不明熱

I 感染に伴う発熱の機序と特徴

1) 発熱のメカニズム

われわれが風邪を引いたときの発熱反応を例に説明する (図1)。生体に細菌やウイルスが侵入すると、マクロファージ系の細胞からインターロイキン (interleukin; IL)-1やIL-6などの炎症性サイトカインが放出される。炎症性サイトカインは肝臓に作用するとC反応性蛋白 (C-reactive protein; CRP) などの急性期蛋白の産生を促す。その結果、炎症のマーカーとして知られる血中CRPレベルが上昇する。骨格筋に働くと蛋白質分解反応を引き起こすため、筋肉痛が生じたり筋肉がやせてくる。炎症局所ではポリモーダル受容器を興奮させて、痛覚過敏を引き起こす。さらに炎症性サイトカインは脳にも信号を送り、発熱、徐波睡眠時間延長、摂食抑制、行動抑制、視床下部-下垂体-副腎皮質軸の亢進などをもたらす。

末梢組織で産生された炎症性サイトカインは脳血管内皮細胞のサイトカイン受容体に作用すると、発熱のメディエーターであるプロスタグランジンE₂ (prostaglandin E₂; PGE₂) の産生を促す。PGE₂が体温調節の中枢である視床下部視索前野 (preoptic area; POA) のEP3受容体 (PGE受容体の1つ) に作用すると、熱産生反応 (骨格筋でのふるえ熱産生、褐色脂肪組織での非

ふるえ熱産生など) が亢進し、放熱反応が抑制 (皮膚血管収縮) される。さらに厚着をするなどの行動性体温調節反応 (ただし、行動性体温調節反応の中核については明らかではない) が加わり、体温が上昇する。これが発熱である。脳血管内皮細胞以外にも、肺や肝臓のマクロファージで産生されるPGE₂、迷走神経や体性感覚神経からの求心性信号、さらに末梢の炎症によって生じるミクログリアやアストロサイトの活性化も、上述の機序を介して発熱に関与する。

発熱反応に大きな役割を演じる褐色脂肪組織での非ふるえ熱産生と皮膚血管収縮は、交感神経活動の亢進によって生じる。発熱に関与する交感神経は、胸髄から上位腰髄レベルの脊髄中間外側核 (intermediolateral nucleus; IML) から始まる節前ニューロンが交感神経節でシナプスを作った後、節後ニューロンが褐色脂肪組織や皮膚血管などの効果器官に達する。交感神経節前ニューロンを上位から制御する交感神経プレモーターニューロンは延髄吻側腹内側部に存在する小胞性グルタミン酸輸送体3 (vesicular glutamate transporter 3; VGLUT3) を発現するグルタミン酸作動性ニューロンである。延髄吻側腹内側部とは吻側淡蒼縫線核 (rostral raphe pallidus nucleus; rRPa) や大縫線核 (raphe magnus; RMg) を中心とする領域を指す。この延髄吻

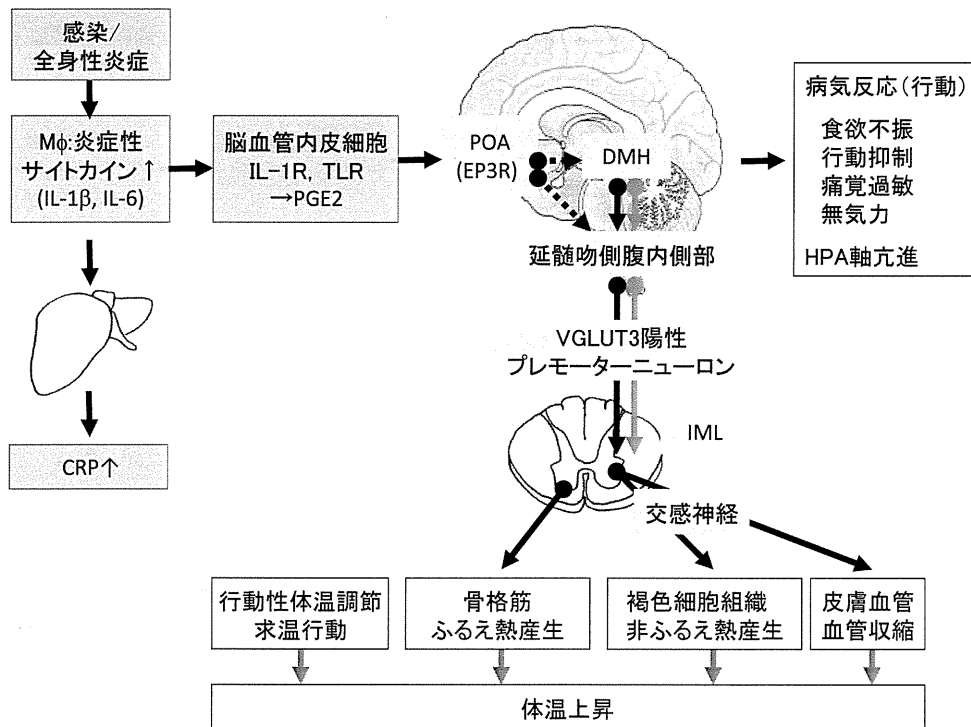


図1 感染症によって発熱が生じる機序

CRP, C-reactive protein; DMH, dorsomedial hypothalamic nucleus; EP3R, E type prostaglandin 3 receptor; HPA, hypothalamic-pituitary-adrenocortical; PG, prostaglandin; IL, interleukin; IL-1R, IL-1 receptor; IML, intermediolateral cell column; Mφ, macrophage; TLR, toll-like receptor; POA, preoptic area; VGLUT3, vesicular glutamate transporter 3.

黒破線部分はGABA作動性抑制性ニューロン。灰色実線部分 (DMH - 延髄吻側腹内側部 - 脊髄中間外側核 (IML) - 交感神経) は発熱, SIHに共通する経路である。(文献1)を一部改変して引用)

側腹内側部ニューロンは視床下部背内側部 (dorsomedial hypothalamus; DMH) より興奮性の入力を受けており, DMHおよび延髄吻側腹内側部ニューロンが興奮すると体温が上昇する。

その一方でPOAには, DMHと延髄吻側腹内側部の神経活動に対してトニックに抑制性制御をするニューロンが存在する (図1の破線部分)。PGE₂がPOAのEP3受容体に作用すると, POAニューロンの活動は低下する。つまり発熱はDMH-延髄吻側腹内側部-交感神経系 (体温を上げようとする神経機構) に対するPOAからの抑制性制御が, PGE₂によって脱抑制されることによって生じる体温上昇といえる²⁾。感染症による発熱だけでなく, 自己免疫疾患, 悪性腫瘍, 外科侵襲やサイトカイン療法による発熱も同様な機序によって生じる。脳炎による発熱は, 脳内で産生されるサイトカインが, 発熱の脳内機序を刺激することで生じる。

生体には体温を上昇させる機構だけでなく, 低下させる内因性機構も存在する。感染時には, 発熱を生じる炎症性サイトカインやPGE₂だけでなく, 発熱に対して抑制作用をもつIL-1受容体アンタゴニスト, IL-10,

α -メラニン細胞刺激ホルモン (α -melanocyte stimulating hormone; α -MSH), アルギニンバズプレッシン, グルココルチコイドなども増加し, 発熱しても一定以上の体温にならないよう, また発熱反応が終息する様, 調節している。

2) 発熱の意義と特徴

発熱は, 生体が感染症に罹患したとき, 脳の指令によって引き起こされる能動的体温上昇である。体温が高くなることによって免疫反応は増強し, 宿主の生存率が高まる。そのために生体は, 多くのエネルギーを使って, わざわざ体温を上げようとするのである。感染によって生じる発熱反応には次のような特徴があり, 心因性発熱との違いを考える上で重要である。

(1) 発熱は急性相反応 (acute phase response) を伴う

発熱時には, 血中白血球の増加, CRP, 血清アミロイドA蛋白, フィブリノーゲンなど急性相蛋白の増加, 血漿中鉄や亜鉛濃度の低下が生じる。これらは感染初期にみられる, 生体の非特異的防御反応である。

(2) 発熱は病氣行動 (sickness behavior) を伴う

生体が感染症や炎症性疾患に罹患したときには, 病原

菌の種類によらず、行動抑制（社会的引きこもり、探索行動や性行動の低下）、食欲不振（摂食行動、飲水行動の抑制）、無気力、アンヘドニアなどの共通した行動を示すようになる。この、病気の時に共通してみられる行動は病気行動もしくは病気反応（sickness associated response）と総称される。sickness behaviorは炎症性サイトカインによって引き起こされる。周囲の者が「この子は病気だ」「この子は具合が悪そうだから、寝かせてあげないといけない」という印象を抱くのは、感染性疾患に罹患して高体温を示す患者がsickness behaviorをとるからである。

日常臨床において医療者は、患者の訴えや容態（sickness behaviorを含む）、血液検査での急性相反応から、患者の高体温が発熱であるかどうか判断している。

(3) 発熱は解熱薬が有効である

感染炎症に伴って生じる発熱に対しては、それを抑制する薬（解熱薬）が開発されている。解熱作用をもつ薬には葛根湯、アセチルサリチル酸などの非ステロイド抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs；NSAIDs）、副腎皮質ステロイドなどがあるが、それぞれ異なる機序によって解熱作用を示す。葛根湯はインフルエンザウイルスの増殖を抑制すると同時に、IL-1産生を抑制することで、NSAIDsはPGE₂産生のための律速酵素であるシクロオキシゲナーゼ活性を阻害することで、副腎皮質ステロイドは炎症性サイトカイン合成を抑制することに加えて、ホスホリパーゼA₂の作用を阻害することで解熱作用を発揮する（図2）。

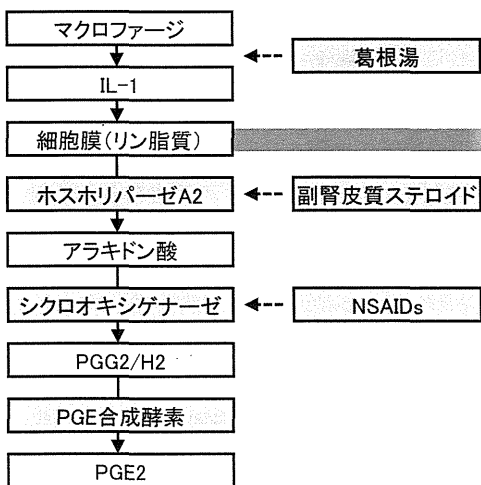


図2 解熱薬の奏効機序（本文参照）

II 心理的ストレスが体温に及ぼす影響

恒温動物では、感染症だけでなく心理的ストレスも核心温（身体の中心部の温度）に影響を与える。しかしながら、その影響の仕方は、ストレスの種類、暴露される期間、個体にとっての意味などによって異なっている。

1) 急性ストレス性高体温

まず単純なストレスモデルを用いて説明する。ラットやマウスにホームケージを交換する、新奇な環境に置くなどの心理的ストレスや、ハンドリングや腹腔内注射をするなどの身体的ストレスを加えると、核心温は30分以内に1.5～2℃上昇し、その後、徐々にベースラインの値に戻ってゆく。このようなストレス性に生じる急性、一過性の体温上昇を、基礎医学者はストレス性高体温症（stress-induced hyperthermia；SIH）と呼ぶ。本稿では、後に慢性ストレスの及ぼす影響について言及するため、急性SIHと呼ぶこととする。

(1) 急性SIHの個体差

図3は、1週間以上にわたって5匹のマウスを1つのケージに飼っておき、実験当日、4匹を1分ごとに取り出したときに、最後までケージのなかに残されたマウスの腹腔温の変化を示したものである。このストレスモデルは「他のマウスの身に何があったのだろう、次は自分の番かもしれない」という不安によって生じる急性SIHモデルとされている。筆者がこのストレスモデルを使って実験していたとき、ほとんどのマウスはマウスAのように、仲間が次々とケージの外に取り出されてゆく間、ケージの中をそわそわと動き回り、腹腔温は上昇した。ただし、1匹だけ、同じようにケージの中を動き回りながらも、体温が徐々に低下したマウスがいた（マウスB）。両者の違いは何であろうか。注意深く観察するとマウスBの背中には攻撃を受けた痕があった。Bは他の4匹からいじめられていたのだ。4匹のマウスがケージの中からいなくなるという環境の変化（ストレス）は、多くのマウスにとっ

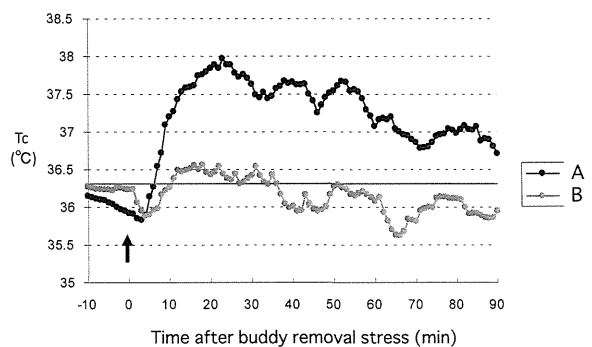


図3 ケージ仲間を外に出すという心理的ストレスを加えたときのマウスの核心温（Tc）の変化
時間0（↑の時間）でケージ仲間4匹を1分ごとにケージの外に出した。

ては仲間がいなくなるという不安を惹起するものであったが、Bにとっては、これでいじめられなくてすむという安堵感、開放感であった可能性がある。このように同じ環境の変化（ストレス）であっても、個体にとってどのような意味をもつかによって、体温に及ぼす影響は異なってくる。以降は、マウスAのように、多くのマウスで生じる現象のメカニズムについて解説する。

(2) 急性SIHと発熱の違い

急性SIHは発熱と異なり、炎症性サイトカインやPGE₂に依存しない機序によって体温が上昇する。図4にはPGE₂受容体の1つであるEP3受容体ノックアウト（knockout；KO）マウスとワイルドタイプ（wild type；WT）マウスに細菌内毒素であるリポポリサッカリド（lipopolysaccheride；LPS）を腹腔内投与したとき、心理的ストレスとしてケ

ジ交換を行なったときの核心温の変化を示す³⁾。WTマウスではLPS投与1～4時間後の核心温は生理食塩水投与群より高いが、EP3受容体KOマウスでは、LPS投与を投与しても発熱は生じず、むしろLPS投与1～2時間後の核心温は生理食塩水投与群より低値を示した。その一方で、EP3受容体KOマウスのケージ交換ストレスによる核心温上昇の程度はWTマウスと同程度であった。このことから、LPSによる発熱はPGE₂-EP3受容体を介して生じるのに対して、ケージ交換ストレスによる急性SIHにはPGE₂-EP3受容体は関与しないことが分かる。

図5には、ラットに社会的敗北ストレス（自分より大きく攻撃的な動物のホームケージの中に入れ、攻撃を受けた時点で両者を金網で仕切る）を1時間加えたときの急性SIHに対するインドメタシン5 mg/kg（シクロオキ

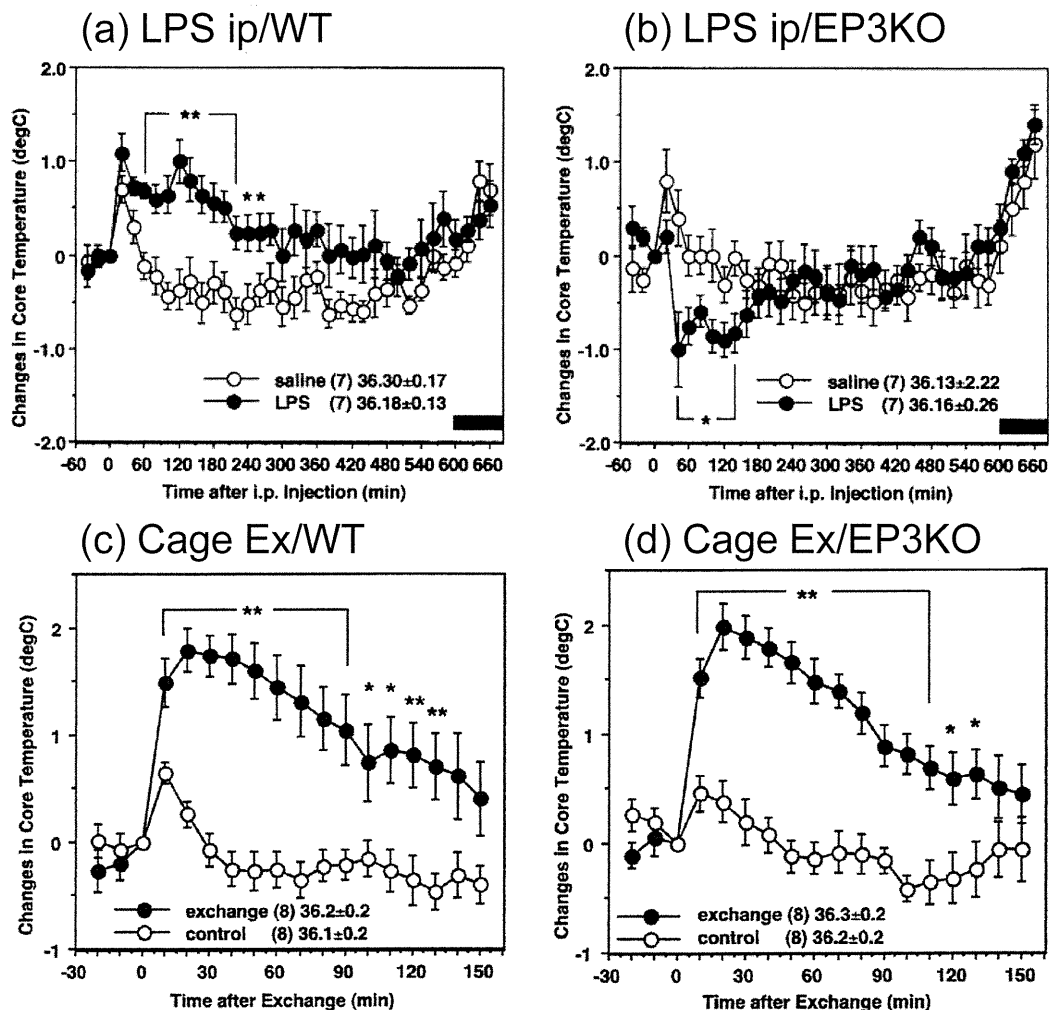


図4 LPSを腹腔内（ip）投与した時、およびケージ交換後の核心温（Tc）の変化

(a,b).0の時点でLPSもしくは生理食塩水を投与した。WTマウス（a,LPS ip/WT）ではLPS投与により発熱したが、EP3受容体KOマウス（b,LPS ip/EP3KO）ではLPSによる発熱はみられず、むしろTcは低下した。（c,d）0の時点でケージ交換（Cage Ex）、もしくは自分のケージに戻した。ケージ交換ストレスによるTc上昇の程度はWTマウス（c,Cage Ex/WT）、EP3受容体KOマウス（d,Cage Ex/EP3KO）同程度であった。

* p<0.05, ** p<0.01。（文献3）を一部改変して引用

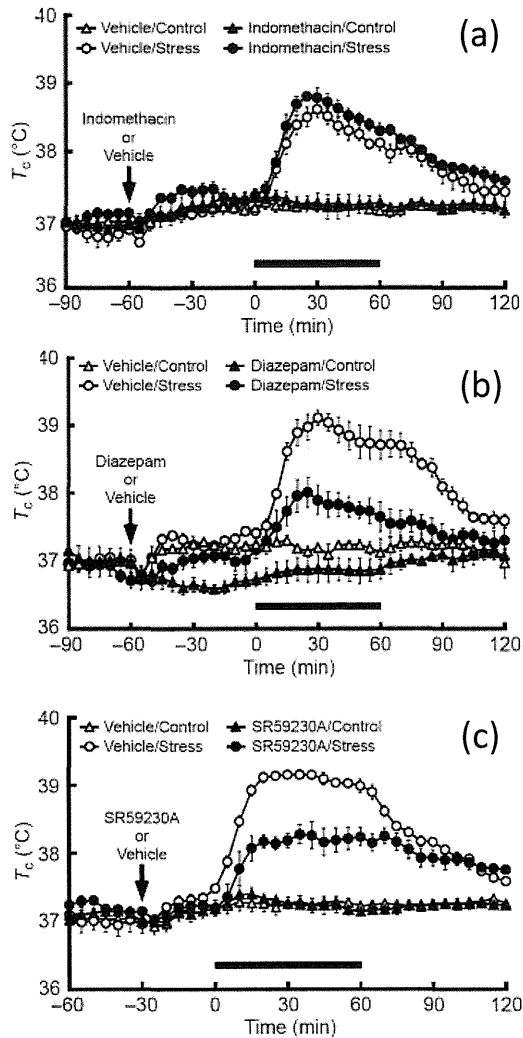


図5 社会的敗北ストレスによる核心温 (T_c) 上昇反応に対する (a) インドメタシン (シクロオキシゲナーゼ阻害薬), (b) ジアゼパム (ベンゾジアゼピン系抗不安薬), (c) SR59230A ($\beta 3$ 受容体アンタゴニスト) の効果。ラットに↓で薬剤を腹腔内投与したのち、—部の60分間、社会的敗北ストレスを加えた。(文献4)を一部改変して引用)

シゲナーゼ阻害薬), ジアゼパム 4 mg/kg (ベンゾジアゼピン系抗不安薬), および SR59230A 5mg/kg ($\beta 3$ アドレナリン受容体拮抗薬) の効果を示す⁴⁾。社会的敗北ストレスによる SIH はインドメタシンでは抑制されず, ジアゼパムと SR59230A によって抑制された。LPS 10 μ g/kg の発熱はこの量のインドメタシンで消失したが, ジアゼパムでは抑制されなかった。このことから, 急性 SIH には交感神経- $\beta 3$ 受容体を介した褐色脂肪組織による非ふるえ熱産生が重要な役割を演じていることが分かる。

(3) 急性 SIH と発熱に共通する遠心路

次に心理的ストレスが, 発熱時と同様, 延髄吻側腹内側部の交感神経プレモーターニューロンを活性化さ

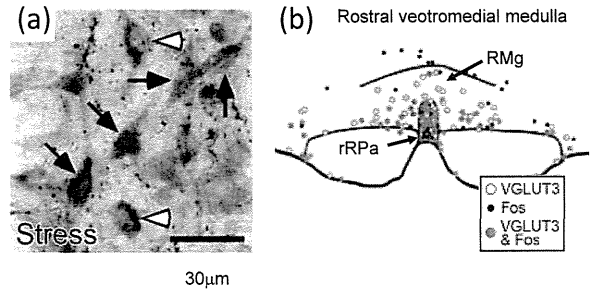


図6 心理的ストレスによる延髄吻側腹内側部の VGLUT3 陽性交感神経プレモーターニューロンの活性化。

(a) 心理的ストレスを受けたラットでは, VGLUT3 陽性細胞 (Δ) に Fos が発現している (\rightarrow)。

(b) 延髄吻側腹内側部において活性化した VGLUT3 陽性細胞の分布。

○ VGLUT3 陽性細胞. ● Fos 陽性細胞. ● VGLUT3 陽性細胞で Fos を発現している細胞. RMg 大縫線核. rRPa 吻側淡蒼線核。(文献4)を一部改変して引用)

せるかどうかを検討した⁴⁾。社会的敗北ストレスを荷したラットの脳を取り出し, 発熱に与するプレモーターニューロンのマーカーである VGLUT3 陽性細胞に, 神経活動のマーカーである Fos が発現するかどうかを計測したところ, ストレスによって多く (50 ~ 70%) の VGLUT3 陽性細胞が活性化することが分かった (図6)。またジアゼパムにより, VGLUT3 陽性細胞の Fos 発現率は約 10% に抑制された。つまり感染と心理的ストレスでは, 少なくとも延髄吻側腹内側部-交感神経プレモーターニューロン-脊髄 IML-交感神経-褐色脂肪組織での非ふるえ熱産生という機序は共通することが示唆された (図1, 灰色実線部分)。さらに DMH も急性 SIH, 発熱の両方に関与することが示されている (未発表)。しかしながら心理的ストレスが, 発熱のように POA ニューロンを脱抑制するののかという点については不明である。

2) くり返し/慢性ストレスの影響

(1) 体温に及ぼす影響

急性 SIH は, ストレッサーが取り去られれば, 数時間で消失する反応であり, 心理的ストレスがその後の体温に影響を与えることはない。しかしながら, 急性 SIH を惹起するようなストレッサーに繰り返し暴露された動物では, 次のような変化が生じることが知られている。

(a) ストレッサーが弱いものである場合, 急性 SIH の程度は次第に小さくなる (慣れの現象)。

(b) ストレッサーがより強い, コントロールできないものである場合, 慣れの現象は生じず, 逆に実際にはストレスが負荷されなくても, ストレスを受けていた時間帯や, その状況におかれると体温が上昇する (学習された高体温, anticipatory hyperthermia, conditioned hyperthermia)。図7には午前 10 ~ 12 時の間に, 1 時間の社会的敗北ストレス負荷を毎日, 21 回暴露した後のラッ

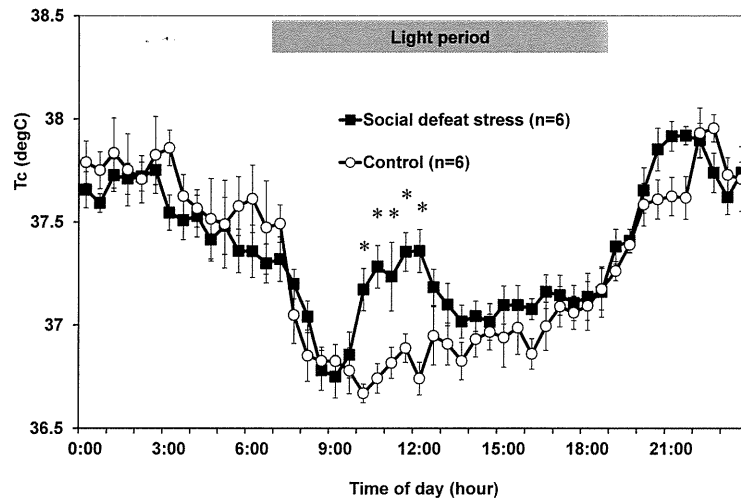


図7 くり返しストレスの核心温 (Tc) に及ぼす影響 (1)

ラットに1日1時間の社会的敗北ストレスを21回加えた後の、ストレスを負荷しない日のTcの変化。ストレス負荷群ラットでは、ストレスが負荷されていた時間帯(10~12時)のTcがコントロールラットより高いことが分かる。
 ■ストレス負荷群, ○コントロール群. * $p < 0.05$. (文献5)を一部改変して引用)

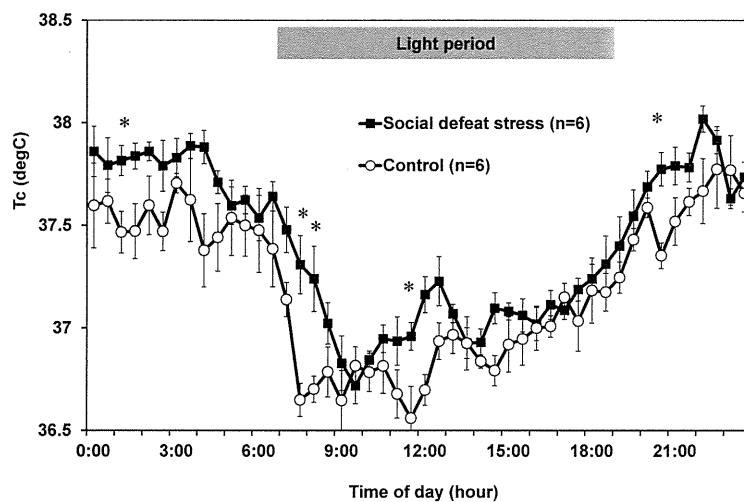


図8 くり返しストレスの核心温 (Tc) に及ぼす影響 (2)

ラットに1日1時間の社会的敗北ストレスを28回加え、ストレス負荷終了8日後のTcの変化。ストレス負荷群ラットでは、コントロールラットに比べて明期、暗期ともにわずかにTcが高いことが分かる。
 ■ストレス負荷群, ○コントロール群. * $p < 0.05$. (文献5)を一部改変して引用)

トの体温を示す。ストレス負荷がないにもかかわらず、ストレスを受けてきたラットの午前10~12時の体温は、コントロールラットより高いことが分かる⁵⁾。

(c) さらにストレス負荷をくり返すと、体温の日内変動の差が小さくなる(主に明期の体温が上昇することによる)、もしくは昼夜ともに、非ストレス時の体温よりわずかに(0.2~0.5℃)に高い状態が持続するようになる(図8)⁵⁾。

(d) 慢性ストレスを受けた動物が新奇なストレスに暴露されると、ストレスを受けていない動物より顕著な急性SIH反応を生じる^{6,7)}。

(e) (c)-(d)で示した特徴は、ストレスから解放されてもしばらく持続する。

(2) くり返しストレスを受けた動物が顕著な急性SIHを生じるメカニズム

4週間にわたって拘束ストレスを受けたラットとコン

トロールラットにノルアドレナリンを静脈内投与すると、両群ともに褐色脂肪組織の温度が上昇するが、その程度は慢性ストレスラットの方が顕著である⁷⁾。SIHには褐色脂肪組織による非ふるえ熱産生が重要な役割を果たすことは前述したが、褐色脂肪組織での熱産生は、交感神経の刺激によってミトコンドリア内に存在する脱共役タンパク質 (uncoupling protein 1; UCP1) が活性化することで生じる。そこで両群の褐色脂肪組織を比較したところ、慢性ストレスラットの方が、コントロールラットより褐色脂肪組織⁸⁾、および褐色脂肪組織中のUCP1量が多く、さらにUCP1の機能が亢進していた⁹⁾。つまり慢性ストレスを受けたラットは、より熱産生しやすいような身体に変化(熱産生に必要な組織と蛋白量の増加に加えて、産熱機能が亢進)することが分かる。このよ

うな変化が、慢性ストレスを受けたラットが顕著な急性SIHを生じる一因と考えられる(図9)。

(3) 急性および慢性SIHを呈する動物の他のストレス反応

前述したように、急性ストレスとくり返し/慢性ストレスとでは体温に及ぼす影響が異なるが、さらにストレスを受けた動物の精神状態や行動にも差がみられる。急性SIHは、不安を惹起したり覚醒レベルを上昇させるストレスによって生じるため、高体温を呈している動物は高い不安行動を示す。その一方でくり返しストレスに暴露され、慢性高体温を呈する動物は抑うつ行動を示す⁵⁾。

感染症による発熱、急性ストレス性高体温、慢性ストレス性高体温の違いをまとめると表1ようになる。

3) SIHに対する薬物療法

ストレスによる高体温をどのような薬が抑制するかについては、主に急性SIHと恐怖条件づけによる高体温反応について研究されているが、慢性SIHについての報告はない。急性SIHは抗ストレス作用や抗不安作用をもつ薬、交感神経機能を抑制する薬によって抑制される。例えば、コルチコトロピン放出ホルモン(corticotropin-releasing hormone; CRH)拮抗薬、ナロキソン、β遮断薬の脳室内投与はSIHを抑制する。このことはSIHに脳内CRH、μ-オピオイド系、ノルアドレナリン神経系が関与することを示している。またベンゾジアゼピン系抗不安薬、セロトニン1A受容体アゴニスト、エタノールなど抗不安作用をもつ薬剤や、β3受容体拮抗薬、α受容体拮抗薬の末梢投与もSIHを抑制する。その一方で、三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI)、抗精神病薬(D2拮抗薬)の単回投与はSIHに対して抑制効果をもたない。ただし、SSRIの連続投与はSIHを抑制する。条件

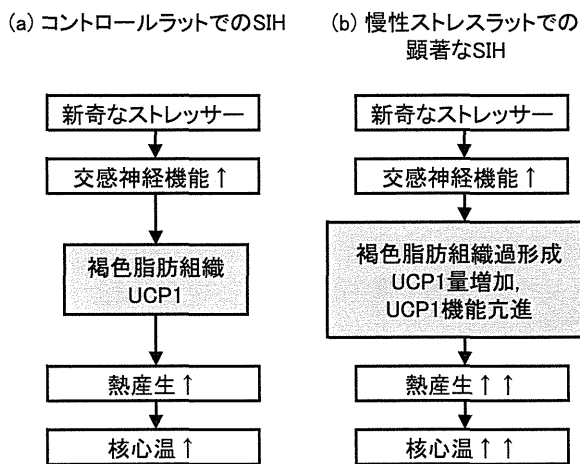


図9 新奇なストレスに暴露されたとき、慢性ストレスラットがコントロールラットより顕著なストレス性高体温を生じる機序 (脱共役タンパク質1; UCP1)

表1 LPS発熱、急性ストレス性高体温、慢性ストレス性高体温の特徴

	LPS発熱	急性ストレス性高体温	慢性ストレス性高体温
特徴	多相性体温上昇	急性、一過性の顕著な体温上昇	慢性(昼夜を問わず)のわずかな体温上昇/概日リズム失調
ストレス暴露終了後		数時間以内に低下	しばらく(数日-数週)持続
炎症反応	あり	なし	なし
併存症	病気行動	急性ストレス反応不安(覚醒↑)	慢性ストレス反応抑うつ
治療	解熱薬(NSAIDs)	抗不安薬	(抗うつ薬?)

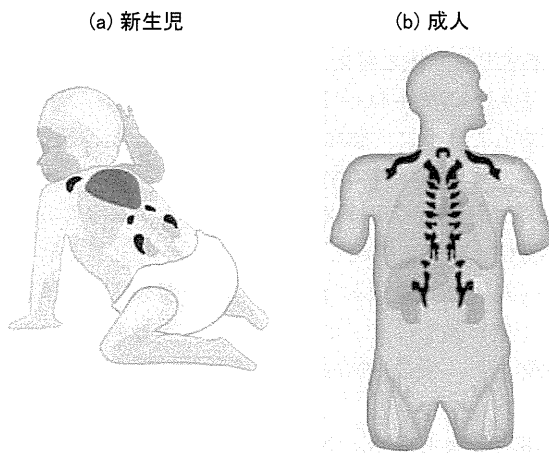


図10 ヒトでの褐色脂肪組織の分布
(文献11)を一部改変して引用)

づけによる高体温もベンゾジアゼピン系抗不安薬や β 遮断薬によって抑制される。

Ⅲ ヒトの急性SIH

実験動物でみられる急性SIHと同様の現象は、健常人においてもみられる。例えばスポーツコンテストや試験前の核心温は、それらのない日の同じ時刻の核心温より高い。このような健常人でみられるSIHは、体温上昇の程度はわずかで、平熱の上限とされる値(37.0～37.7℃)を越えることはほとんどなく、体温が上昇しても無症状であるため、臨床問題になることはない。

ラットやマウスでは急性SIHの発現に褐色脂肪組織が重要な役割を演じているが、現時点で、ヒトのSIHに褐色細胞組織がどれほど関与するかを調べた研究はない。しかしながら、ヒトにも褐色脂肪組織は存在し、少なくとも寒冷暴露時の熱産生、体温維持に関与することが知られている¹⁰⁾。褐色脂肪組織は、新生児ではラットやマウスと同様、主に肩甲骨間部に、成人では胸椎レベルの脊柱の両側、鎖骨上部、および頸部両側などに分布している¹¹⁾(図10)。

Ⅳ ヒトの心因性発熱

心理的ストレスによって核心温が平熱の体温域以上に高くなる人がある。発熱を思わせる高体温のエピソードが何度もくり返す、もしくは遷延化する、高体温以外にもさまざまな愁訴を伴うなど、日常生活に支障が生じるようになると、ヒトは熱の精査と治療を求めて医療施設を受診し、心因性発熱と診断される。このように健常人にみられるSIHと心因性発熱とは、高体温という意味では同じだが、高体温を示すヒトのquality of lifeは決定的に異なっている。

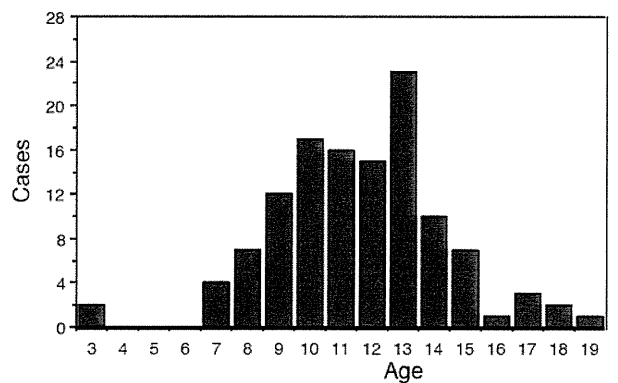


図11 わが国における心因性発熱患者の年齢分布
(文献13)を一部改変して引用)

1) 疫学

心因性発熱は、小児ではよくみられる心身症である。例えば、柱は小児の原因不明の発熱患者の18%が心因性発熱であったと報告している¹²⁾。心因性発熱に関する本邦の報告をまとめてみると、男女比では1:1.2とやや女性の割合が多く、年齢では小学年高学年から中学生、特に13歳前後の報告例が多いことが分かる(図11)¹³⁾。

2) サブタイプ

心因性発熱患者の高体温は、いくつかのパターンに分類できる。

(a) 1つ目は、普段は平熱であるが、登校や試験、手術当日、嫌な人の面会や口論後、養育者との離別、もしくは転換ヒステリー発作に伴ってなど、ストレスが明らかで、それに反応して急激に顕著な高体温を生じるタイプで、動物実験では、急性SIH、とくに慢性ストレスをうけた動物の顕著な急性SIHに相当するものである。小児患者では、とくに高熱を示し、40℃以上に上昇することもある。転換性障害患者の高体温はhysterical feverとも呼ばれる。

(b) 2つ目は学校でのいじめや両親の不仲が続くなかで、また学校や家庭での適応に全く問題はないが、過剰適応努力による消耗状態が続く状況で、その人の平熱の体温よりわずかに高い体温(37～38℃)が持続するタイプである。動物実験では、くり返しストレスをうけた動物の高体温に相当するものである。

(c) 3つ目は、第一と第二のタイプが合わさったもので、微熱程度の高体温が続くなかで、情動的なイベントがあるとさらに体温が高くなるものである。

(d) 心因性発熱は、心理的ストレスだけではなく、感染症の罹患(身体的ストレス)を契機に心因性発熱が顕在化することもある(post-infectious type)。強い疲労感を訴えるものが多く、感染後慢性疲労症候群とも診断可能な場合が多い。

これらヒトの心因性発熱は、動物で示された急性

SIH, くり返しストレス性高体温, 慢性ストレス状態での急性SIH過剰反応, 条件づけられた高体温反応など, 複数の要因が関与し, そしてストレスを個体がどのように認知し, どのような対処行動をとるかによって修飾された高体温反応と理解できるだろう。

3) 心因性発熱の症例

典型的な心因性発熱の症例を示す¹⁴⁾。13歳の女兒は1ヵ月以上にわたって38~39℃の高熱が続くため, 多くの病院で精査を受けた。しかしながら異常所見はみられず, NSAIDsを内服しても熱は下がらなかった。興味深いことに, 彼女の口腔温は精査目的で入院すると数日で平熱になり, 退院すると高熱になるということをくり返した。そのため, 治療目的に当科を紹介され受診した。入院中に, 1時間, 学校や家庭でつらく感じていること

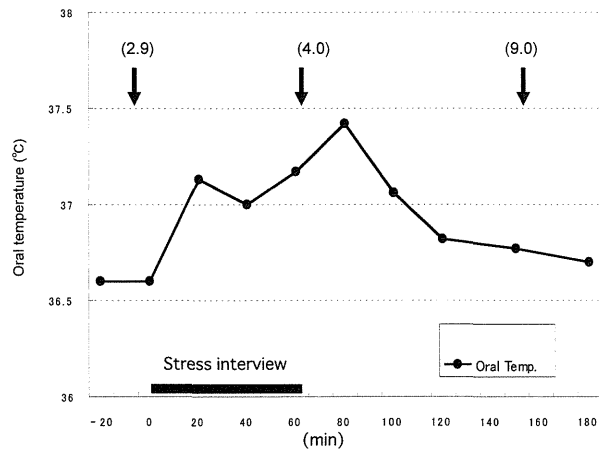


図12 心因性発熱の13歳女兒にストレス面接時を行なったときの口腔温の変化 () 内は血清IL-6レベル (pg/ml). (文献14) を一部改変して引用)

を話してもらい (ストレス面接), その前後での口腔温を測定した。学校では居場所がなく, 家では兄から暴力を受けていることなどが語られた。このストレスインタビューによって口腔温は36.60℃から37.42℃に0.8℃上昇した (図12)。しかしながら血中IL-1レベルに変化はなかった。IL-6はインタビュー後, 徐々に上昇したが, 口腔温の変化とは一致せず, 解熱始めたことに最大値となった。このことより, ヒトの心因性発熱も動物のSIHと同様, 発熱とは異なりPGE₂や炎症性サイトカインは関与しないことが分かる。

4) 心因性発熱の特徴

発熱のメカニズムからみた心因性発熱患者の特徴を表2に示した。心因性発熱は急性相反応と, sickness behaviorを伴わないため, 血液検査を行っても異常がみつからず, 周囲の者に重篤感 (病気でつらそうだ, という感じ) が伝わってこない。ただし, 「重篤感がない」というのは, あくまで周囲の者のもつ印象であり, 患者本人は熱をつらく感じている。かつて私は, 数ヵ月前にインフルエンザにかかった高校生の心因性発熱患者に, 「インフルエンザで39℃になったときと, 心因性発熱で39℃になったときとでは, どちらがしんどいか。」と質問したことがあるが, 心因性発熱の方がしんどいとの答えであった。

さらに心因性発熱患者が発熱域の高体温を呈したり, 数週ないし数ヵ月にわたって微熱が続くということは, 動物実験で示したとおり, 患者が慢性的なストレス状況にあることを意味しているという点を理解しておかねばならない。そのため心因性発熱の小児患者では複数のストレス性疾患が併存していることが少なくない。身体疾患では起立性調節障害 (とくに体位性頻脈症候群), 一次性頭痛, 機能的消化管障害 (機能的腹痛症や過敏性腸

表2 感染時の発熱と心因性発熱の違い

	風邪による発熱	心因性発熱
生体にとっての意義	炎症反応 身体的警告反応 (安静、休息が必要)	ストレス反応 精神的警告反応 (適応的なストレス対処行動、環境調整が必要)
血液検査での異常 (炎症反応)	あり	なし
熱以外の症状	サイトカインによるsickness behavior (眠い、倦怠感、食欲不振等)	ストレス性症状 覚醒レベルの上昇 (不眠) 身体症状 (腹痛、頭痛など) 精神症状 (転換性障害、PTSD、気分障害など)
頻脈	伴う	伴わないことも多い*
周囲が抱く反応	具合が悪そうだ。	重症感がない。本当にそんなに熱がるのか。
解熱薬の効果	あり	なし
必要な治療	総合感冒薬の処方	個々の患者のストレスに対する処方箋

*ただし, 理由はよく分かっていない。

症候群)が、精神疾患では不安障害,気分障害(うつ病),身体表現性障害(転換性障害)が併存していることがある。治療において必要なのは「異常はありません」という安易な保証ではなく,個々の患者のストレスに対する処方箋である。小児では,ストレスに感じることを言語化できない者も少なくないため,言語を用いた心理療法以上に,箱庭,絵画などの媒体を用いた非言語的な治療や環境調整が重要な場合がある。薬物療法ではジアゼパム,ヒドロキシジンなどの頓服,タンドスピロン(セロトニン-1A受容体アゴニスト),三環系抗うつ薬(クロミプラミンなど),SSRI(パロキセチンなど),補中益気湯などの継続投与を試みる。

なお,成人例での治療の実際については文献15)を参照していただきたい。

心因性発熱という病名についてであるが,私自身は機能性高体温症(functional hyperthermia)と呼ぶ方が,患者や家族のステイグマとならず,より病態を反映した適切な病名であると考えている。

本論文で紹介した研究成果は科研費23390189,および平成24年度厚生労働科学研究費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業(H24-医療-一般-025)の補助を受け行なわれた。

文 献

- 1) Oka T, Oka K: Mechanisms of psychogenic fever. *Adv Neuroimmune Biol* 3, 3-17, 2012
- 2) Nakamura K: Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 301, R1207-1228, 2011.
- 3) Oka T, Oka K, Kobayashi T, et al.: Characteristics of thermoregulatory and febrile responses in mice deficient in prostaglandin EP1 and EP3 receptors. *J Physiol* 551 (3), 945-954, 2003.
- 4) Lkhagvasuren B, Nakamura Y, Oka T, et al.: Social defeat stress induces hyperthermia through activation of thermoregulatory sympathetic premotor neurons in the medullary raphe region. *Eur J Neurosci* 34, 1442-1452, 2011.
- 5) Hayashida S, Oka T, Mera T, et al.: Repeated social defeat stress induces chronic hyperthermia in rats. *Physiol Behav* 101, 124-131, 2010.
- 6) Bhatnagar S, Vining C, Iyer V, Kinni V: Changes in hypothalamic-pituitary-adrenal function, body temperature, body weight and food intake with repeated social stress exposure in rats. *J Neuroendocrinol* 18(1), 13-24, 2006.
- 7) Nozu T, Okano S, Kikuchi K, Yahata T, Kuroshima A: Effect of immobilization stress on in vitro and in vivo thermogenesis of brown adipose tissue. *Jpn J Physiol* 42(2), 299-308, 1992.
- 8) Kuroshima A, Habara Y, Uehara A, Murazumi K, Yahata T, Ohno T: Cross adaptation between stress and cold in rats. *Pflugers Arch* 402, 402-408, 1984.
- 9) Gao B, Kikuchi-Utsumi K, Ohinata H, Hashimoto M, Kuroshima A: Repeated immobilization stress increases uncoupling protein 1 expression and activity in Wistar rats. *Jpn J Physiol* 53, 205-213, 2003.
- 10) Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T, Nio-Kobayashi J, Iwanaga T, Miyagawa M, Kameya T, Nakada K, et al.: High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* 58, 1526-1531, 2009.
- 11) Enerback S: Human brown adipose tissue. *Cell Metab* 11, 248-252, 2010.
- 12) 柱新太郎, 吉野加津哉: いわゆる原因不明の発熱. *小児内科* 19, 77-82, 1987.
- 13) Oka T, Oka K: Age and gender differences of psychogenic fever: a review of the Japanese literature. *Biopsychosoc Med* 1, 11, 2007.
- 14) Hiramoto T, Oka T, Yoshihara K, Kubo C: Pyrogenic cytokines did not mediate a stress interview-induced hyperthermic response in a patient with psychogenic fever: A case report. *Psychosom Med* 71, 932-936, 2009.
- 15) 岡 孝和: 心因性発熱の治療—「整える療法」の紹介を含めて—. *心身医* 52, 845-856, 2012.

ABSTRACT

Mechanisms of psychogenic fever

Takakazu Oka

Department of Psychosomatic Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Psychogenic fever is a psychosomatic disease especially seen in young adults. Patients with psychogenic fever exhibit high body temperature above the normal range in psychologically stressful situations. Some patients develop extremely high fever (up to 40°C) when they are exposed to emotional events, whereas others show persistent low-grade fever (37°C-38°C) during situations of chronic stress. However, the mechanisms underlying how psychological stress causes acute or persistent increases in core body temperature (Tc) in these patients are still poorly understood. Therefore, this article reviews the current understanding of the mechanisms of stress-induced hyperthermia and the distinctive effects of acute, repeated, or chronic stress on Tc in laboratory animals. Animal studies show that psychological stress increases Tc via mechanisms distinct from infectious fever, which requires proinflammatory mediators such as interleukin-1 and prostaglandin E2, and that the sympathetic nervous system, particularly β 3-adrenoceptor-mediated nonshivering thermogenesis, plays an important role in the development of stress-induced hyperthermia. Acute exposure to anxiety-provoking stress induces a transient, monophasic increase in Tc. In contrast, repeated stress induces anticipatory hyperthermia, reduces diurnal changes in Tc, or slightly increases Tc throughout the day. Chronically stressed animals also display an enhanced hyperthermic response to a novel stress. A fearful experience in the past induces conditioned hyperthermia to the fear context. The high Tc that psychogenic fever patients develop may be a complex of these many kinds of hyperthermic responses.

Key Words: psychogenic fever, stress-induced hyperthermia, fever of unknown origin

第5章 心身症の治療

ヨガ・気功

要旨

ヨガや気功は、ストレスによって生じる精神、神経、免疫、内分泌的变化に対して拮抗的な作用を発揮する。そのため、ヨガや気功は健康な人のストレス管理の一環、さらにストレス性疾患の治療法として効果が期待できる。しかしながら、その効果は限定的であるため、現代医学的治療に付加する形で用いるべきである。また、患者がヨガや気功を練習する場合、担当医はその指導者と緊密に連携することが重要である。

はじめに

ヨガや気功は、健康な人のストレスマネジメントの一環としてだけでなく、心身症を始めとするストレス関連疾患の治療法として、広く用いることができる。最近では、奏効機序に関する基礎研究だけでなく、臨床効果に関する無作為化比較対照試験（RCT）も増えてきている。ヨガと気功は奏効機序、医学的効果、そして治療法としての位置付けが似ているため、本稿ではヨガを中心に解説する。

医療としてのヨガ

ヨガの教典である『ヨガ・スートラ』によると、ヨガとは心の作用の抑制である。それは本来、解脱を達成するために必要なものであるが、具体的な方法論として8つの段階が説かれている。この中で、医療として用いられ、また研究されているのは、主にアーサナ（体位法）、プラナヤーマ（呼吸法）、瞑想法の3つ、もしくはそれらを組み合わせたものが多い。

● キーワード

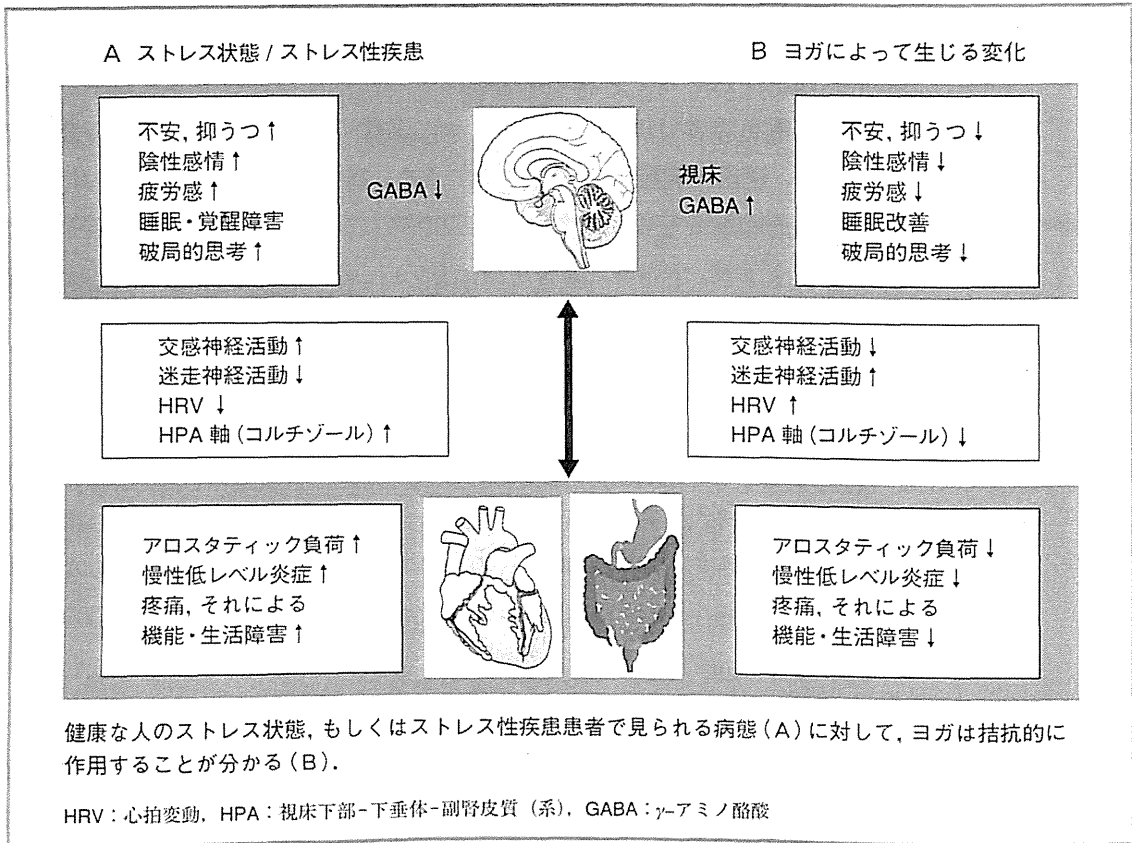
ヨガ
気功
瞑想的運動療法
心身症
ストレス

ヨガによって生じる心理的身体的変化

健康な人がストレスフルな状況におかれたとき、もしくはストレス関連疾患患者では、不安、抑うつ、落胆などの陰性感情、疲労感が増加し、睡眠・覚醒障害が生じる。また、疼痛などの身体症状に対して、破局的な思考をするようになる。さらに、交感神経・副腎髄質系および視床下部-下垂体-副腎皮質（HPA）系の活動が亢進し、迷走神経活動が抑制される。心拍変動（HRV）も低下する。これらの神経・内分泌的变化は、短期的にはストレスに対する適応反応であっても、長期的にはC反応性タンパク（CRP）やインターロイキン-6（interleukin-6：IL-6）などを増加させ、慢性低レベルの炎症が持続、増悪する結果となる。アロスタティック負荷（ストレスフルな外部環境に適應するためのエネルギーの消耗）の状態となり、さまざまな身体疾患が増悪する。特に、痛みが増強すると、それによる機能障害、生活障害も問題となる（図1）。ヨガを練習すると、これらの変化に対して拮抗的な反応が生じる。必ずしもすべての研究結果が一致するわけではないが、ヨガはおおむね、不安、抑うつ、陰性感情、疲労感を減少させ、痛みに対する破局的思考や睡眠障害を改善する。交感神経活動と血中、唾液中コルチゾール値を低下させ、HRVを増加させる。血中CRPやIL-6などの炎症マーカーの値が低下、もしくはストレス性に生じる増加が抑制される¹⁾。筋骨格系の痛みと、それによる機能・生活障害が改善される。

近年、ヨガアーサナを1時間行うと脳内でγ-アミノ酪酸（GABA）が増加することが明らかにされた²⁾。GABAは鎮静、抗痙攣、抗不安作用を持つ抑制性神経伝達物質である。脳内GABA系の低下に加え、ストレス性に増悪する、HRVが低値となる、などの共通点を持つ疾患に、てんかん、大うつ病、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、慢性疼痛などがある。ヨガがストレス関連疾患、特にてんかん、不安障害、大うつ病、慢性疼痛に対して有用性を発揮する機序の1つとして、HRVと脳内GABAの増加が示唆されている³⁾。

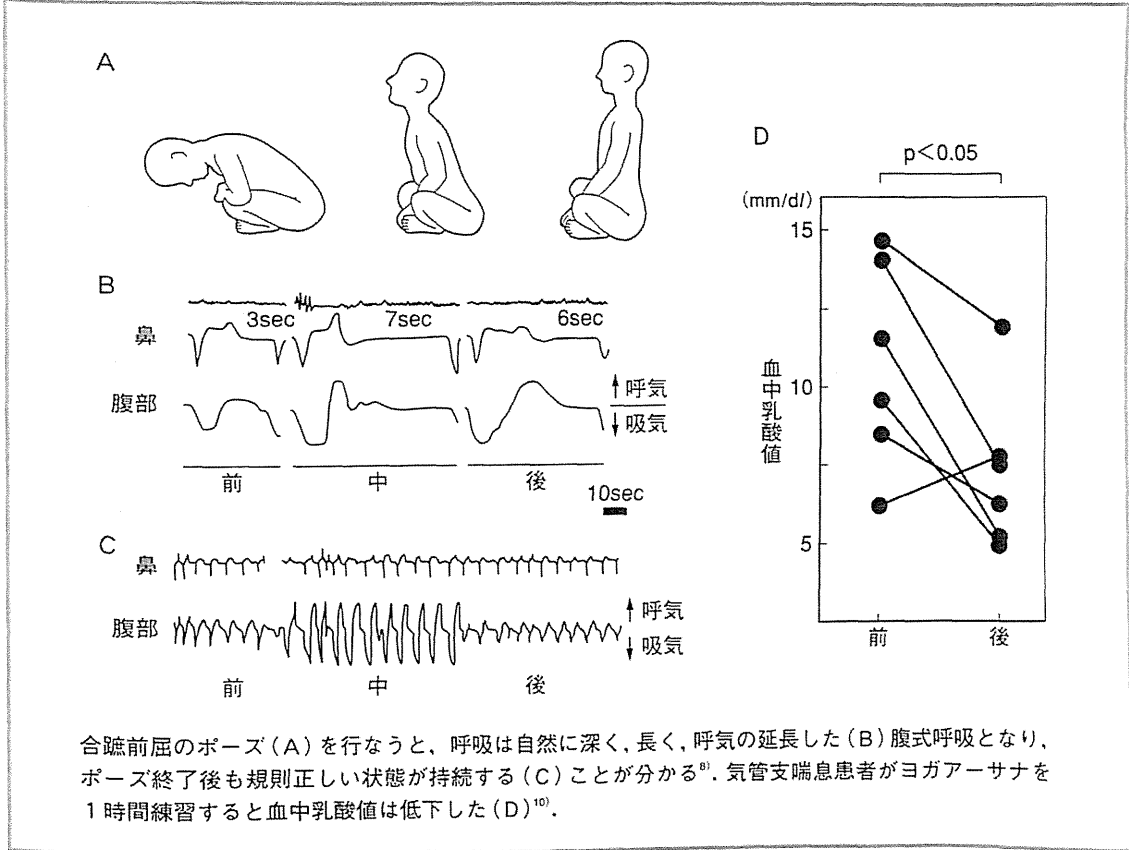
図1 ヨガのストレス性疾患に対する奏効機序



ヨガの臨床効果に関するエビデンス

ヨガに関する RCT, システマティックレビュー, メタアナリシスも増えてきた⁶⁾. ヨガはうつ病, PTSD, てんかん, 統合失調症, 注意欠陥・多動性障害などの精神疾患, がん患者, 多発性硬化症, 線維筋痛症などの身体疾患患者の訴える疲労感や精神的愁訴, 筋骨格系 (骨関節炎, リウマチ, 中等～重度の腰痛症) の慢性疼痛に対して有効であるとする RCT がある. 特に, 腰痛に対しては, ヨガは通常治療群と比較して医療費を抑制できたとする報告がある⁷⁾.

図2 ヨガアーサナは呼吸を深くし、血中乳酸値を低下させる (文献^{8,10)}より引用改変)



ストレス関連疾患、心身症に対する臨床経験

筆者はこれまで、心因の関与する気管支喘息⁸⁻¹⁰⁾、痙性斜頸¹¹⁾、難治性胃潰瘍¹²⁾、慢性疲労症候群患者に対してヨガを指導し、有用性を実感している。気管支喘息患者では、約1時間のヨガ(アーサナ、プラナヤマ)は、肺機能を増悪させたり運動誘発性喘息発作を生じることなく、呼吸困難感を改善した。この改善効果は、肺機能の悪い者でより顕著であった。ヨガアーサナによって、呼吸筋疲労が改善するためではないかと考えられる。痙性斜頸患者では、呼気優位のゆっくりした呼吸とともに両上肢をゆっくり挙上するという練習により、胸鎖乳突筋の表面筋電位が低下し、斜頸が改善した。失体感症傾向の強い胃潰瘍患者では、図2に示したヨガを行うことで、初めてリラックスした感覚をつかむことができ、普段の自分がいかに緊張していたか、

リラックスすると胃痛が軽減することなど、言語的心理療法では難しかった心身相関の洞察が促され、潰瘍が癒痕治癒した。

したがって、浅い不規則な呼吸パターン、呼吸筋疲労が症状形成に関与している患者や、失体感症傾向の強い心身症患者に対して、ヨガは特に試みる価値がある。

治療法としてヨガを導入する際の注意点

ヨガアーサナ（ヨガのポーズ）では、日常動作ではあまり用いない筋肉を使った動作を行い、目的の姿勢（ポーズの完成形）を一定時間、保持する。そのため、アーサナはストレッチ、アイソメトリック運動の要素を含み、ポーズを完成させるためには、ある程度の柔軟性と筋力が求められる。したがって、筋骨格系疾患患者がヨガを行う場合、無理なストレッチ、無理な方向の動作を行うと、痛みが増す危険性がある。実際、慢性疼痛に対して有効であるとする RCT 研究でも、ヨガによってかえって痛みが増した者や、ヨガを導入後、ドロップアウトした者が一定の割合で存在する。疼痛性疾患患者がヨガを行う場合、医療者はヨガ指導者と緊密に連携をとり、痛みを増悪させないように、ポーズを限定、工夫すべきである。また完全癱が強く、それが病態と関連している患者では、アーサナを正確に、完全に行なおうとするあまり、かえって緊張状態を増悪させる場合がある。このような患者の場合、患者がポーズによってリラックスできるように、指導を工夫する必要がある。さらに高血圧、動脈硬化の強い患者においては、逆立ちや頸部の強い屈曲、伸展を伴う動作は避けるほうが良い。精神疾患患者の中で、過去に外傷体験がある者の中には、目を閉じてポーズを行うことに強い恐怖を感じたり、ポーズを直すためにヨガ指導者が患者の背後に回ったり身体的に接触すると、外傷体験を再体験する場合がある。医療者はヨガ指導者に対して、あらかじめ可能な範囲内で病状を説明しておき、このようなことが起らないよう配慮すべきである。

医療の中でのヨガの位置付け

ヨガによって生じる精神・身体的変化は、心身症、ストレス性疾患の予防、治療として好ましいものである。しかしながら、この変化量が臨床効果をもたらすに十分なものかという点については必ずしも明

らかではなく、またヨガ単独による治療が、現代医学的治療より優れているかどうかを検討した報告は限られている。

したがって現時点では、ヨガをストレス関連疾患、身体疾患の治療法として用いるときには、現代医学的治療のアドオンセラピーとして、現代医学に基づく医療に付け加える形で用いるのが良い、と考えられる。

今後の問題点

1. 研究の問題点

これまでの研究で用いられているヨガの内容は、決して均質なものではない。最初に述べたとおり、アーサナとプラナヤーマを用いたプログラムの有効性を検討した研究が多いが、用いたポーズはそれぞれ異なっている。また現時点では、ヨガが臨床効果を挙げるために必要な用量設定、つまり、臨床的に意義のある変化を得るためにはヨガを1日何分、週に何回、何週以上行う必要があるのか、が明らかではない。今後、共通のプログラムを用いた、一層、質の高い臨床研究が必要である。

2. 医療者-ヨガ指導者連携

現在、我が国にはヨガを指導する人的資源は豊富に存在し、国民の多くが、健康増進のためにヨガを活用している。医療機関にかかりながら、ヨガ教室に定期的に通っている患者も少なくない。心身症、ストレス性疾患の治療として現在医学的治療とヨガを併用する場合には、医療者とヨガ指導者が密接に連携することが望ましい。

注：最初に述べたように、気功、太極拳の医学的効能、機序はヨガと共通する部分が多い。そのため、ヨガ、気功、太極拳を、瞑想的運動療法 (meditative movement therapy) と総称して考える研究者もいる。

本研究は平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金 (地域医療基盤開発推進研究事業) (H-24-医療-一般-025) 補助を受けて行なわれた。