

文献

- 1) Kiecolt-Glaser JK, et al: Stress, inflammation, and yoga practice. *Psychosom Med* 72: 113-121, 2010.
- 2) Streeter CC, et al: Yoga Asana sessions increase brain GABA levels: a pilot study. *J Alt Compl Med* 13: 419-426, 2007.
- 3) Streeter CC, et al: Effects of yoga on the autonomic nervous system, gamma-aminobutyric-acid, and allostasis in epilepsy, depression, and post-traumatic stress disorder. *Med Hypotheses* 78: 571-578, 2012.
- 4) Bussing A, et al: Effects of yoga on mental and physical health: a short summary of reviews. *Evid Based Complement Alternat Med* 165410, 2012.
- 5) Balasubramaniam M, et al: Yoga on our minds: a systematic review of yoga for neuropsychiatric disorders. *Front Psychiatry* 3: 117, 2013.
- 6) Ward L, et al: Yoga for functional ability, pain and psychosocial outcomes in musculoskeletal conditions: a systematic review and meta-analysis. *Musculoskeletal Care* 23300142, 2013.
- 7) Chuang L-H, et al: A pragmatic multicentered randomized controlled trial of yoga for chronic low back pain: economic evaluation. *Spine* 37: 1593-1601, 2012.
- 8) 岡 孝和, 他: 気管支喘息 (心身症) に対するヨガ療法の試み. 第一報 - 肺機能と自覚症状との関連性 -. *呼吸器心身研誌* 5: 137-140, 1989.
- 9) 岡 孝和, 他: 気管支喘息患者に対するヨガ療法の試み(2) - 呼吸抵抗に及ぼす影響の検討 -. *呼吸器心身研誌* 6: 141-144, 1990.
- 10) 岡 孝和, 他: 気管支喘息患者に対するヨガ療法の relaxation response に関する検討. *呼吸器心身研誌* 7: 81-85, 1991.
- 11) 岡 孝和, 他: ヨガが有効であった痙性斜頸の1例. *心身医* 28: 627-631, 1988.
- 12) 岡 孝和, 他: 心身医学的治療が著効を示した難治性胃潰瘍の2例. *心身医療* 2: 1744-1748, 1990.

特集/微熱・高熱・不明熱

心因性発熱と詐熱

岡 孝 和

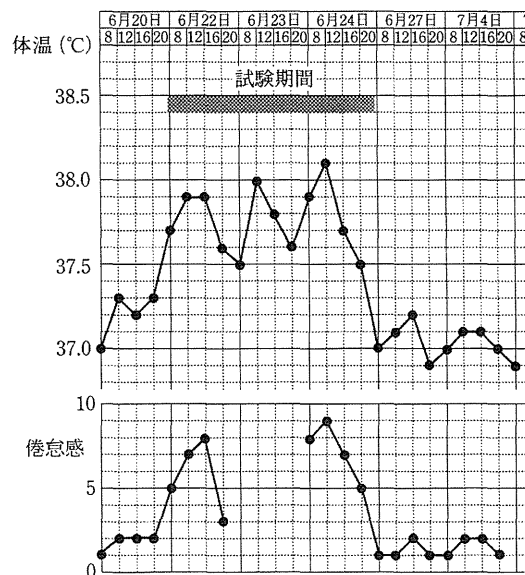
発熱を主訴とする患者で、原因疾患を見いだせない場合に考慮すべき疾患として、心因性発熱と詐熱がある。心因性発熱は急性・慢性の心理社会的ストレス反応として生じる高体温であり、詐熱は疾病利得や周囲の注目を引くことを目的として、患者が意図的に作り出す発熱（高体温）である。

I. 心因性発熱

恒温動物では、多くの精神的ストレスが核心温を上昇させる。例えば学生が試験を受ける直前の核心温は、試験のない日の同じ時刻の核心温より高い。このようなストレス性高体温(stress-induced hyperthermia, SIH)は健常人でもみられる現象であるが、体温上昇の程度はわずかであり、体温が上昇しても無症状であるため、臨床上問題になることはない。しかしながら、登校時に限って39℃近い体温になり、それが何度も繰り返す(図1)、もしくは37℃前半のわずかな高体温ではあっても、その状態が何ヵ月も持続しているなど、高体温の存在が日常生活を著しく障害している場合、患者は発熱(高体温)を主訴に医療機関を受診する。そのような患者の高体温を、筆者は機能性高体温症(心身症)と呼ぶのが適切と考えているが、歴史的に「心因性発熱」と呼んでいる。

心因性発熱はあらゆる年齢層で見られるが、13歳前後にピークのある疾患である。心因性発熱にはいくつかのサブタイプが存在する。一つ目は、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(新生児の場合)、もしくは過換気発作や解離反応に伴ってなど、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(39℃以上に

なることもある)を生じるタイプで小児でよくみられる。二つ目は長期間に及ぶ介護生活や時間外労働、学校でのいじめなど、慢性ストレス状況のなかで、その人の平熱の体温よりわずかに高い体温(37~38℃)が持続するようになり、ストレス状況が改善した後も、なかなか平熱化しないタイプである。三つ目は、第1と第2のタイプがあわさったもので、微熱程度の高体温が続く中で、何か情動的なイベントがあるとさらに体温が高くなるタイプである。第2と第3のタイプは成人でよくみられる。



8時、12時、16時、20時の腋窩温と倦怠感の程度(10を最強とする)を示す。患者の体温は普段37℃前半であったが、精神的に緊張するとしばしば38℃台になった。一例として—印に示した試験期間中の体温を示す。起立性調節障害(体位性頻脈症候群)もあり遅刻することが多く、また38℃を超すと先生から帰宅する様に言われ、進級のために必要な出席日数が足りなくなった。タンドスピロンの投与後、高体温は生じにくくなった。文献7より引用。

図1 14歳女兒にみられた心因性発熱

II. 心理的ストレスが体温に及ぼす影響

ラットやマウスに不安を惹起したり、覚醒レベルが上昇するようなストレスを負荷すると急性、一過性の高体温を生じる。この急性 SIH は感染・炎症によって生じる高体温、つまり発熱とは異なり、炎症のメディエーターである炎症性サイトカインやプロスタグランジン E₂ (PGE₂) に依存しない機序によって体温が上昇する¹⁾。そのため解熱剤（非ステロイド抗炎症薬や副腎皮質ステロイド）では抑制されず、ジアゼパムやセロトニン (5-HT)1A 受容体アゴニストなどの抗不安作用を持つ薬物および β_3 受容体拮抗薬で抑制される。神経解剖学的研究からも急性 SIH には精神的ストレス—交感神経— β_3 受容体を介した褐色脂肪組織での非ふるえ熱産生が重要な役割を演じることが示されている²⁾。ただ急性 SIH は、ストレスの原因となるような状況が取り去られれば、ほどなく消失する一過性の生理的な反応である。同じ動物に急性 SIH を惹起するようなストレスを長期にわたって繰り返し負荷すると、心因性発熱患者に似た特徴を示すようになる³⁾。つまりストレス負荷を繰り返してゆくと、(1) 実際にはストレスが負荷されていなくても、ストレス負荷を受けていた時間帯になると体温が上昇する（条件づけによる高体温）、(2) さらにストレス負荷を繰り返すと、昼夜ともに非ストレス時より体温がわずか（0.2~0.5℃）に高い状態が持続するようになり、この時、動物は抑うつ状態を呈する、(3) 新奇なストレスや交感神経刺激に対して、ストレスを受けていない動物より顕著な急性 SIH 反応を示す、(4) このような慢性 SIH の特徴はストレスから解放されても、しばらく消失しない、などである。慢性 SIH の詳細な機序については、いまだ明らかではないが、筆者らは慢性 SIH には選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) が有効であることを見いだしている。

1. 診 断

まず担当医が、炎症反応のみられない発熱疾患のなかに、心因性発熱という病気（ストレスによって発熱の目安となる体温以上の高体温になること）があることを知っておくことが重要

である。次に心因性発熱と診断するための除外診断と積極診断を行う。

除外診断：感染症、悪性腫瘍、膠原病などの炎症性疾患、甲状腺機能亢進症などの内分泌疾患と同時に、詐熱を鑑別する。

積極診断：①解熱剤が無効であることを確認する。そのために筆者は、パファリン®などの解熱薬を投与し、投与時と非投与時の熱型を比較するようにしている。具体的には、2日間は解熱薬を飲まずに、2日間は解熱薬を飲んでもらい、1日4回（8時、12時、16時、20時）体温を記録して持参してもらう。両者に差がなければ PGE₂ 非依存性の高体温である。②発症に先行するストレス状況を確認する。そのために、発症前3~6ヵ月間にストレスとなり得る心理社会的状況（家庭、職場、学校での葛藤、過重労働の有無など）について詳しく聞く。明らかに精神的ストレスになりうる心理社会的状況が存在すれば心因性発熱が疑われる。ストレス負荷試験により体温が上昇する、入院などストレスから避難できる状況で体温が下がる、向精神薬の服用によって高体温が抑制されれば、診断は確実となる。③対処行動を評価する。ストレス要因が明らかでない場合、「病気に負けてはならない、鍛えなければならない、熱があるうと忙しくしているのが自分らしい」など、患者の人生観や行動規範に基づく慢性緊張状態がストレス性高体温を遷延化させていることがある。そのため著者は、初診時に患者のストレス対処行動のパターンをチェックするようにしている⁴⁾。④臨床症状から推測する。生体が感染症や炎症性疾患に罹患している時は、炎症性サイトカインと PGE₂ によって、発熱以外にも倦怠感、食欲低下、行動抑制、睡眠誘発などの sickness behavior を生じる。そのため患者の重篤感が伝わってくる。その一方で心因性発熱は、ストレス反応の一表現形であり、不安感や緊張状態、不眠などのストレス性の症状、他のストレス疾患を合併していることが多い。心因性発熱は sickness behavior を伴わないため、患者が抑うつ状態でない限り、医師には熱にみあった重篤感が伝わってこないことが多い。

2. 治 療

必要なのは解熱薬ではなく、患者個々のストレスとストレス反応の軽減である。

①病態説明：原因不明の病気や詐病ではなく、心理社会的ストレスによる高体温であることを説明し、患者の不安感や医療不信を軽減する。「検査データに異常はなく、平熱よりわずかに高いだけなので心配いりません」という保証は役に立たないばかりか、医療不信を増大させる原因となることが多いので注意する。心因性発熱患者の中には、0.3℃程度のわずかな体温上昇でも倦怠感などの身体症状が増悪する者がある。患者は、その身体的苦痛を含めて「熱がある」と表現し、その苦痛を解決してほしいため「熱を下げてほしい」と訴えているからである。

②生活指導：ストレス性に生じている身体反応に対しては、ストレス、ストレスの評価と認知、ストレス対処行動（コーピング）、身体的ストレス反応、それぞれに対する指導が必要である。まず日常生活のペースダウンと、睡眠時間を十分確保するよう指導する。著者は、成人患者に対しては「その日にすることの優先順位を決めて、すべてをやろうとしない。2つのことを同時にやろうとしない。こまめに休憩する。休息する時には身体を横にして目を閉じる。休む時には脳を休める。この時期に鍛えようと考えない。」などの注意点を書いたシート⁴⁾を渡すようにしている。

③心理療法、リラクゼーショントレーニング、環境調整：患者の中には慢性緊張状態でありながら、それに気づいていない者が少なくない。緊張状態に気づき、交感神経の緊張状態を改善するために自律訓練法などのリラクゼーショントレーニングを指導する。ゆったりしようとすればするほど、頭の中でいろいろな考えが巡り、落ち着けない患者に対しては「整える療法」⁴⁾（臍下の気持ちが落ち着く場所を見つけ、そこに気持ちを保持したまま呼吸を整える。首筋を伸ばし、眉間を人差し指で軽く数回こすると、意識化しやすい。）を指導している。自分一人の力では解決できない葛藤を抱えている患者も多いので、それを解決・軽減できるよう援助を行いながら、必要な環境調整を行う。小児では言語を介した心理療法が困難なことがあり、その場合は、絵画療法、箱庭療法などの非言語的治療と環境調整を優先する。また小児の場合、高体温は依存欲求（甘えたい）、承認欲求（認めてほしい）、過剰適応努力による疲弊（いい

子でいたいけど、もう頑張れない）などのメッセージであることが多い。大人がそのメッセージを理解してあげることも大切である。

④薬物療法：ベンゾジアゼピン系抗不安薬、塩酸クロミプラミンなどの三環系抗うつ薬、クエン酸タンドスピロン（セロトニン-1_A受容体アゴニスト）、SSRI、補中益気湯を含む柴胡剤と総称されるグループの漢方薬、βブロッカーなどを試みる。不眠を訴える患者には睡眠薬を投与する。薬剤の選択にあたっては併存疾患に注意する。例えば双極性障害患者や易怒性の高い患者では抗うつ薬は用いない。血圧の低い患者ではβブロッカーは用いない。

⑤併存症の治療：思春期の患者では起立性調節障害（特に体位性頻脈症候群）や片頭痛、成人では不安障害、気分障害（うつ病）、身体表現性障害などの精神疾患が併存していることが少なくないので、併存症に対する治療もあわせて行う。

⑥難治例は心療内科医に紹介する。

なお慢性疲労症候群患者のなかにも心理社会的ストレスによって微熱が増悪、遷延化している者がいる⁵⁾。その場合、心因性発熱に準じた治療を行うことで、微熱だけでなく疲労感も改善することがある。なお筆者が成人の心因性発熱の診療（診断、ストレス対処行動の評価、患者への病態説明、日常生活の注意点の説明）の際に活用しているシートの一部を文献4に、患者向けの病気の解説と日常生活での注意点をホームページで紹介している⁶⁾ので活用していただければ幸いである。

Ⅲ. 詐

熱

心因性発熱が、心理社会的ストレスによって本人の意思と関係なく生じる高体温であり、患者は体温を下げてもらいたいと考えているのに対して、詐熱は、疾病利得を得るために患者が意図的に作り出す高体温で、患者は熱が存在することを必要としている。

詐熱には二つのタイプがある。一つ目のタイプは、学校や職場を休む、保険金や障害年金をもらうなどの疾病利得を得るために、体温計を操作し熱があるようにみせかけるもので、実際の患者の体温は高くないものであり、詐病の一部である。もう一つのタイプは、他者の注目を

引くことを目的に、発熱をきたす異物を自己注射したり、アレルギー反応をおこす薬物を摂取して、実際に発熱を誘発するもので、虚偽性障害に分類される精神疾患である。

1. 詐 病

医学的に不自然な経過（好きなどころに出かけることが決まると数分の間に熱が下がったと言う）や所見（体温計が高熱を示すのに、身体に熱感や発汗がなく、頰脈がみられないなど）、奇異な行動（診察の前に体温計を持って頻りにトイレに行く。検査入院中の高熱患者が、楽しくテレビをみたり隣の患者と話しているなど）がみられれば詐熱を疑う。患者の持参した体温計の体温を記録した後、腋窩を診察しカイロなどを挟んでいないか、事前に温めていないかをチェックし、監視下で複数の部位（左右の腋窩温、鼓膜温、口腔温）の体温を測定し比較すれば、詐熱かどうか診断できる。ただし患者から体温計を受け取るときには、体温を示す数字が患者の目に入らないよう配慮する。患者が平熱の数字を目にすると、自分が嘘をついていると認めざるをえなくなるからである。医療の目的は、患者が嘘をついていることを暴くことではない。小児や未熟なパーソナリティーの若者の場合は、家族に対して、熱はないので心配いらないことを説明すると同時に、熱があると言わざるをえない家庭の状況、学校もしくは職場での不適応を解決してゆくことが大切である。難しいケースでは児童精神科医の助けを借りる。

2. 虚偽性障害

原因の明らかでない菌血症や皮下膿瘍を繰り返す患者の中には、牛乳や細菌を含む液体を自己注射したり、点滴の接続部や刺入部を汚染したりすることで感染、発熱させている者がいる。このような手技に知識のある医療従事者、特に女性に多くみられる。この場合、感染症に対する身体的治療が必要ではあるが、虚偽性障害が疑われた時点で、なるべくはやく精神科医にコンサルトすべきである。

なお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））の補助を受け行われた。

文 献

- 1) Oka, T., Oka, K.: Mechanisms of psychogenic fever. *Advances in Neuroimmune Biology*, 3: 3-17, 2012.
- 2) Lkhagvasuren, B., Nakamura, Y., Oka, T., Sudo, N., Nakamura, K.: Social defeat stress induces hyperthermia through activation of thermoregulatory sympathetic premotor neurons in the medullary raphe region. *Eur J Neurosci*, 34: 1442-1452, 2011.
- 3) Hayashida, S., Oka, T., Mera, T., Tsuji, S.: Repeated social defeat stress induces chronic hyperthermia in rats. *Physiol Behav*, 101: 124-131, 2010.
- 4) 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.
- 5) Oka, T., Kanemitsu, Y., Sudo, N., Hayashi, H., Oka, K.: Psychological stress contributed to the development of low-grade fever in a patient with chronic fatigue syndrome: A case report. *Biopsychosocial medicine*, 2013, 7. 7.
- 6) http://okat.web.fc2.com/page02_01_1.html
- 7) 岡孝和: 熱（心因性発熱）がおさまらない子ども. *教育と医学*, 59: 194-200, 2011.



教育講演

心理的ストレスは慢性疲労症候群患者の微熱に関与する

岡 孝和*

抄録: 慢性疲労症候群 (chronic fatigue syndrome: CFS) 患者はしばしば微熱を訴えるが, CFS 患者の微熱の機序は明らかではない。しかしながら, CFS 患者の中には, 平日の体温が休日の体温より高いという就労日高体温症 (workday hyperthermia) を呈したり, 心理面接によって 1°C以上体温が上昇するなど, 心理的ストレスが微熱の成因に関与していると考えられる症例が存在する。そこで本稿では心理的ストレスが体温に及ぼす影響について概説し, 心理的ストレスによって修飾された微熱を伴う CFS 患者の治療について述べた。

Key words: ストレス, 慢性疲労症候群, 心因性発熱, ストレス性高体温症, 不明熱

はじめに

慢性疲労症候群 (chronic fatigue syndrome: CFS) 患者はしばしば微熱を訴えるが, CFS 患者の微熱の機序は明らかではない。

心理的ストレスは体温に影響を与え, 多くの場合, 核心温を上昇させる。この心理的ストレスによる体温上昇反応は健常人でもみられる生理的反応であるが, 心因性発熱患者ではより顕著である。筆者は CFS 患者の中にも, 心理的ストレスが関与していると考えられる微熱症例をしばしば経験している。

そこで本稿では, まず心理的ストレスが体温に及ぼす影響について概説し, 次に心理的ストレスによって修飾された微熱を伴う CFS 患者の治療について考察する。

心理的ストレスによる体温上昇の特徴と, その機序

恒温動物では多くの心理的ストレスが核心温を上昇させる。急性の心理的ストレス負荷によって生じる核心温上昇反応は stress-induced hyperthermia (SIH) と呼ばれている。SIH の発生機序および薬理学的特徴は, 感染症や炎症性疾患に伴って生じる体温上昇反応 (発熱) とは異なっている (Fig. 1)。最大の相違点は, SIH は発熱のメディエーターであるプロスタグランジン E₂ や炎症性サイトカインが関与しない機序によって生じる点である¹⁾。

例えばラットを, 自分より大きく攻撃的な動物のホームケージの中に置く (ただし, 攻撃を受けた時点で金網で仕切る) というストレス (social defeat stress) に 1 時間曝露すると, ラットの核心温は 30 分以内に 2°C 近く上昇する。この SIH は解熱薬である indometacin では抑制されないが, 抗不安薬である diazepam, β_3 受容体拮抗薬である SR59230A によって抑制される (Fig. 2)²⁾。つまり SIH の少なくとも一部は, 交

*九州大学大学院医学研究院心身医学 (連絡先: 岡 孝和, 〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1)

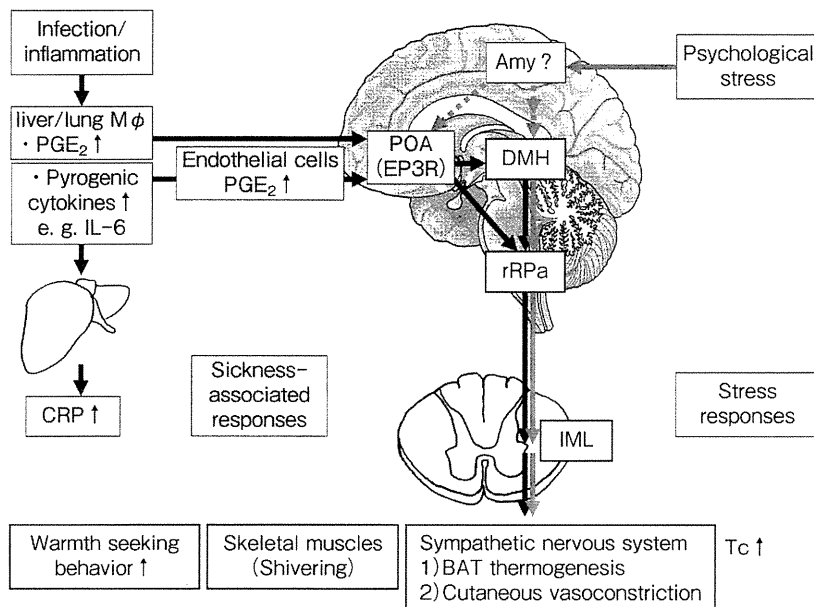


Fig. 1 感染, 炎症による体温上昇反応と, 心理社会的ストレスによる体温上昇反応の相違点と共通する機序

Amy : amygdala BAT : brown adipose tissue CRP : C-reactive protein DMH : dorsomedial hypothalamic nucleus EP3R : E type prostaglandin 3 receptor IML : intermediolateral cell column IL : interleukin Mφ : macrophage PG : prostaglandin POA : preoptic area rRPa : rostral raphe pallidus nucleus Tc : core body temperature
文献 1 より引用

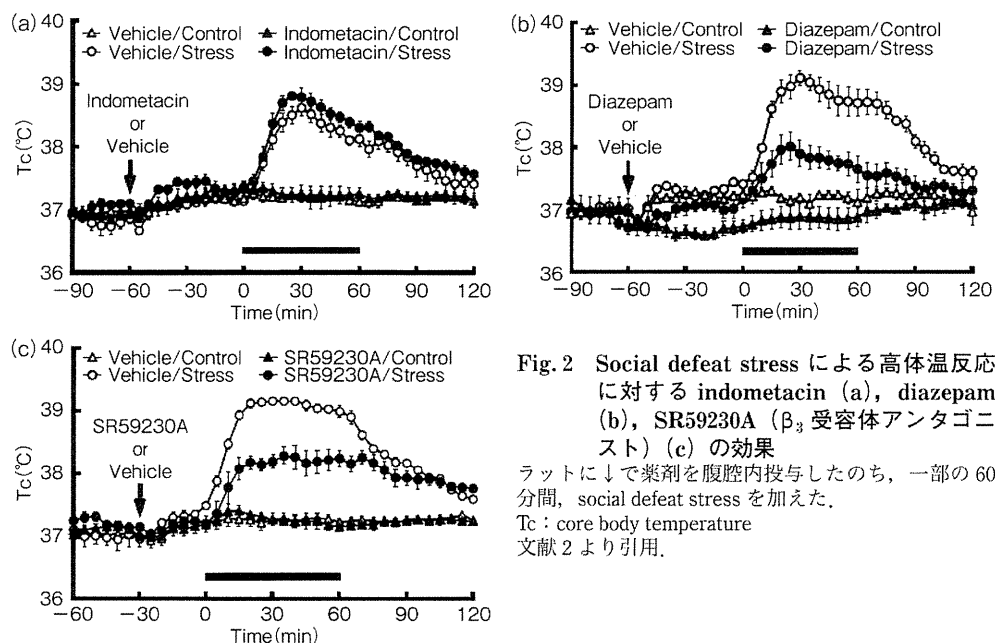


Fig. 2 Social defeat stress による高体温反応に対する indometacin (a), diazepam (b), SR59230A (β_3 受容体アンタゴニスト) (c) の効果

ラットに↓で薬剤を腹腔内投与したのち, 一部の60分間, social defeat stress を加えた.
Tc : core body temperature
文献 2 より引用.

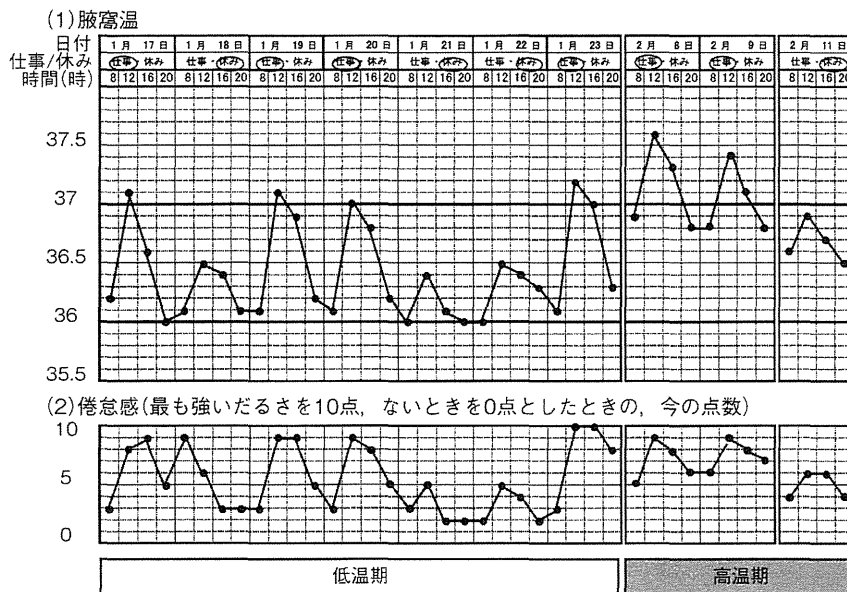


Fig. 3 慢性疲労症候群患者(症例 1, 24 歳, 女性)でみられた workday hyperthermia 文献 7 を一部改変

感神経が β_3 受容体を介して褐色脂肪組織による非ふるえ熱産生を亢進させることによって生じると考えられる。褐色脂肪組織はラットやマウスなどの小動物では肩甲間部によく発達している。その一方で、ヒトにおいては、つい最近まで、新生児では肩甲間部に褐色脂肪組織が存在するものの、成人では消失すると考えられていた。しかし 2009 年、褐色脂肪組織は成人においても頸部周辺(鎖骨上部, 甲状腺や気管周囲)や縦隔, 腎臓周囲などに存在し、寒冷時の熱産生に関与していることがわかった³⁾⁴⁾。成人の SIH にも、ラットと同様、褐色脂肪組織が関与する可能性が高い。

単回のストレス負荷による SIH は急性、一過性の反応であり、ストレスの原因となるような状況が取り去られれば、ほどなく消失する。しかしそのストレスが繰り返されたり、長期間に及ぶと、実際にはストレスは負荷されていなくても、ストレス負荷を受けていた時間帯になると体温が上昇したり(条件づけされた高体温反応)、ストレスを受けていないコントロールラットより昼夜を問わず、わずかに(0.2~0.5°C)

体温が高い状態が持続するようになる。この高体温はストレスから解放された後も、すぐには平熱化しない⁵⁾。さらに慢性ストレスを受けた動物では、新奇のストレスやノルアドレナリンの投与による体温上昇反応の程度が、ストレスを受けていない動物より大きくなる¹⁾⁶⁾。

CFS 患者の微熱に心理社会的ストレスが関与することを示唆する所見

慢性ストレスが体温に及ぼす影響に関する動物実験の研究結果から、健康人であれば体温に影響を及ぼさないような、わずかなストレスであっても、慢性ストレス状況で発症した CFS 患者では、顕著な体温上昇を引き起こす可能性が考えられる。実際、CFS 患者の中には、次のような現象が観察される。

1. 就労日高体温症(workday hyperthermia)

CFS 患者の中には、仕事をしている平日の体温が休日の体温より高い者がいる。Fig. 3 は 24 歳, 女性 CFS 患者(症例 1)の, 8 時, 12 時, 16 時, 20 時の腋窩温と倦怠感の記録である⁷⁾。

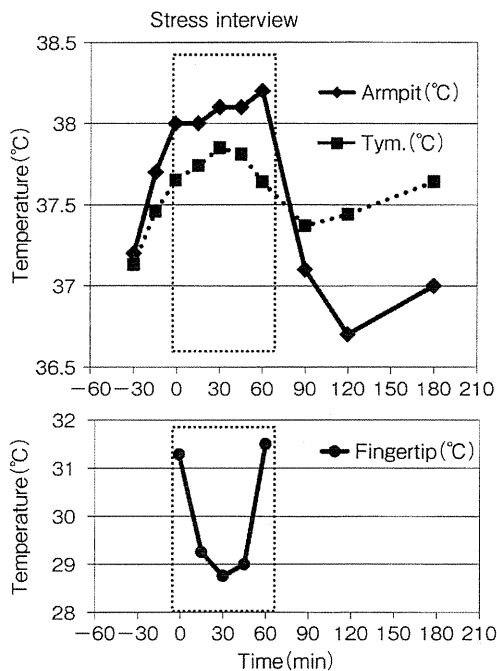


Fig. 4 慢性疲労症候群患者（症例2, 26歳, 女性）にストレスインタビューを1時間（0～60分）行ったときにみられたストレス性高体温反応
 腋窩温（◆：armpit）、鼓膜温（■：Tym.）、指尖温（●：fingertip）。文献8より引用

患者は電話オペレーターの仕事をしているが、強い倦怠感のため、しばしば仕事を休まなければならなかった。この患者は1月4日と2月13日に生理が始まっているので、1月17日から23日は低温期、2月8日から11日は高温期と予想される。図から低温期、高温期ともに、平日の最高体温は休日に比べて0.5～0.6°C高いことと、平日の日内変動（約1°C）は休日（約0.4°C）より大きいことがわかる。仕事の性質上、患者は昼間はほとんど座った姿勢を保っており、この体温の差は活動量の差によるものではないと考えられる。またこの図から、患者の倦怠感、体温が上昇するにしたがって増悪することがわかる。CFS患者の訴える微熱と疲労感の間には、共通する機序があると考えられる。

2. ストレス面接時の顕著な体温上昇反応

Fig. 4は26歳、女性（症例2）CFS患者に心理面接を行ったときの腋窩温、鼓膜温、左指尖部の皮膚温の変化を示したものである⁸⁾。患者は看護師をしていたが、「看護師長と話すときなど、仕事で緊張したときに身体がカーっとなって、実際に体温が上がる」と訴えたため、情動ストレスが体温に及ぼす影響を調べるために、入院中、1時間のストレスインタビューを行った。インタビューの中では、看護学生するとき、CFSになり退学せざるを得なかったこと、その際、先生たちには「都合のいい病気ね」といわれ、理解してもらえず、つらかったこと、それでも看護師になる夢を捨てきれず、体調が良くなって、再度、看護学校に入り、就職できたと思ったらCFSが再燃し、休職したことなどが涙ながらに語られた。この患者の腋窩温は、インタビュー開始前は37.2°Cであったが、1時間のインタビュー終了直後には38.2°Cへと1.0°C上昇した。インタビュー終了後は速やかに低下し、1時間後は36.7°Cであった。インタビュー中、血中ノルアドレナリン値が上昇し、心拍数が増加したことから、 β 受容体を介した交感神経機能が亢進したことが示唆される。それに従って褐色脂肪組織による非ふるえ熱産生も亢進し体温が上昇した可能性がある。さらに末梢皮膚温が低下したことより、 α 受容体を介した交感神経機能の亢進により放熱反応が抑制され、これも核心温上昇に貢献したと考えられる。興味深いことに、ストレス性の変化は、鼓膜温よりも腋窩温のほうが顕著に観察された。褐色脂肪組織による非ふるえ熱産生がストレス性高体温反応の主要な要因であるとするならば、褐色脂肪組織の体内分布を考えると、この結果はうなずける。ストレスによる影響を観察するためには鼓膜温より腋窩温のほうが適しているかもしれない。

CFS患者では、なぜこのような顕著な高体温反応が生じるのだろうか。健康な人でも、試験などの情動ストレスは体温を上昇させる。しか

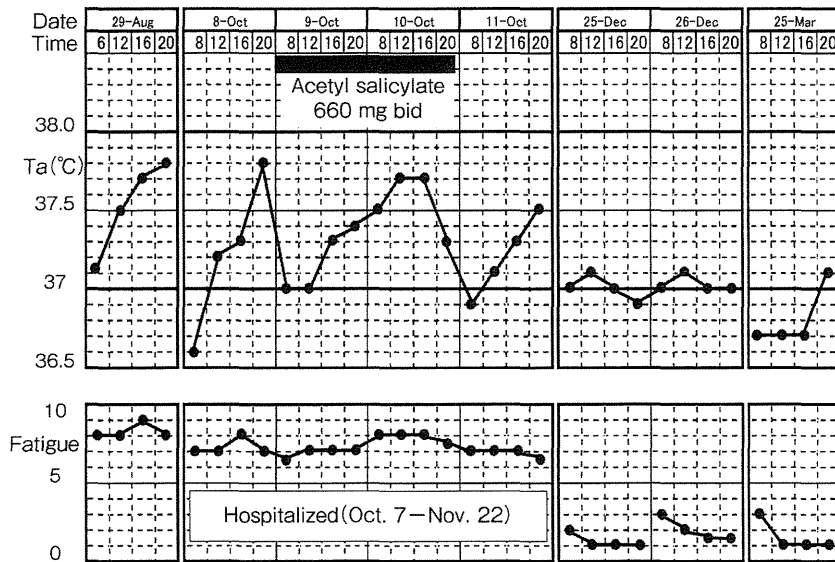


Fig. 5 慢性疲労症候群症例2の微熱と倦怠感の経過

10月9日, 10日に acetyl salicylic acid 660 mg を内服したが体温は低下しなかった. 倦怠感の強さは, ないときを0, 最もつらいときを10としたときの numerical rating scale で示した. Ta: 腋窩温. 文献8より引用

しながら, この患者のような顕著なものではない. 例えば 26~33 歳のレジデントの医師が試験を受ける直前の腋窩温は, 2, 3 週間後の同じ時間帯の腋窩温より 0.6°C 高い 37.0°C であった⁹⁾. 18~27 歳の学生が試験を受ける直前の口腔温は, 試験終了 3 日後の同じ時間帯の温度より 0.18°C 高い 37.4°C であった¹⁰⁾ という報告がある. ところが症例 2 (26 歳, 女性) では, 1 時間の面接で 38.2°C まで腋窩温が上昇した. 動物実験では, 繰り返しストレスは急性 SIH の程度を増大させることが示されている. 例えば, 繰り返し拘束ストレスを受けた後のラットでは, コントロールラットに比べて, ノルアドレナリン誘発性の核心温上昇, 褐色脂肪組織の温度上昇, 酸素消費量の増大反応が顕著であった⁶⁾. この結果は, 繰り返しストレスに曝露されると, 交感神経性産熱反応が増大することを示している. したがって CFS 患者の中には, 発症に先行する慢性ストレスによって, 患者が情動的な出来事に曝露されたとき, 健常人よりも顕著な高体温反応を生じる者がいるのだろう.

3. CFS 患者にみられる微熱の治療

Fig. 5 に, 症例 2 の治療経過を記した. 患者は 9 月, 当科を紹介されて受診した. 受診時にはすでに休職して自宅療養中であった. 補中益気湯, trazodone などによる薬物療法が行われたが, 病状は改善しないため, 10 月 7 日, 入院となった. 文献 11 に記したストレス対処行動に関する質問紙から, 患者は疲労を感じたときに, 疲れに負けてはいけない, と自分を励ましたり, いくら疲れても最後までやりとげようと, 自らを鼓舞するという対処行動をとるために, 適切な休息行動がとれていないことがわかった. また, 「忙しくしていないと不安だ, いやなことを考えてしまいそうだ, 忘れたいことがあるのでわざと忙しくする」と答えるなど, 回避の手段として, わざと忙しくしていることがわかった. 入院後の面接で, これらの行動様式は, 完璧な看護師である母親から, 褒められたことがない (そのため愛してもらっていると感じたことがない) ことに由来する自尊心の低さと, 認められたいための過剰な努力に由来することが

わかった。

入院治療は文献 11 のプロトコールに基づいて行った。つまり、入院時、十分な安静、休養を促すために、面会、通信を禁止し、テレビやラジオの視聴、読書を制限することと、その意味を説明した。そして「不安に感じたとき、疑問をもったとき、つらいことを思い出したとき、誰かに話を聞いてほしいときには、遠慮なく医療スタッフに話してください。泣きなくなったときに泣くことも大切な治療です」と、患者の気兼ねを最小限にし、抑圧感情を吐露しやすい下地を作るための働きかけを行った。また治療スタッフ全員で、この質問項目の答えを共有し、患者の低い自尊心に対しては、医療者の態度が温かい（と患者が感じる）ものになるよう配慮し、患者自身が、ありのままの自分を受け入れ、認めることができやすいような働きかけを行うことで統一した。

患者に対しては、入院中に取り組む課題をシートにして渡した。①食事をするときは、味わいながら、ゆっくりと食べてください、②散歩するときには、景色を楽しみながらゆっくり歩いてください、③脳疲労のサインを理解し、脳が疲れたらこまめに休息してください、④脳のアイドリング状態に気づいて、気づいたら、気持ちが整う状態に戻しましょう、などである。特に①②は、この患者のように、がむしゃらに頑張っただけで体調を崩した患者には重要で、ゆったりすることによって、世界が変わって見えること、疲れを忘れようとしてきたことによって抑制されていた、本来の身体感覚がよみがえってくることで、それが克服すべき不安を惹起すべきものではなく、心地よいものであることを体験してもらおうと同時に、それを習慣化してもらうためである。外部刺激を制限すると、頭の中で反芻している問題がクローズアップしてくるので、疲労がある程度改善した段階で、不要な反芻を解決するために、担当医が定期的に面接すると同時に、「整える療法」を行ってもらう。

緊張の強い患者に対しては自律訓練法を指導する。つまり、入院期間中に行う治療としては、刺激統制、治療スタッフの対応についての取り決めなどを含む治療の枠組み作り、薬物療法、心理療法（適応的でない認知や行動の修正、抑制していた感情表出の受容など）、段階的な運動療法（散歩）、整える療法や自律訓練法の指導などが挙げられる。この症例のような CFS 患者に対する心理療法は、他の疾患患者に比べて 2 つの点で難しい。第一点目は、疲労、集中力低下が著しい疾患である点にある。心理療法という治療が患者を疲弊させてはいけない。第二点目は、失感情、失体感傾向の強い者が多い点である。このような患者に対しては言語的心理療法が難しいことが多い。積極的な心理療法を導入する前に、筆者は①～④を指導するようにしている。

以上の複数の治療を、患者の疲労を増悪させることなく、段階に応じて、短期間で行う必要がある。そのため筆者は、微熱を伴う CFS 患者の入院治療をプロトコール化しており、患者に対しても治療段階に応じて、取り組むべきこと、注意点について書いたシートを配布することで、研修医でも一定の治療ができるよう、工夫している。

このような治療を行うと、これまで疲れを感じないようにすることで社会適応してきた患者は、どつと疲れを感じるようになり、最初の 1 週間は疲労感が増悪した。しかし、その後は、Fig. 5 のように、微熱、疲労感ともに改善した。本症例では、あわせて TAS-20 得点は 66 点から 51 点に、失体感症尺度¹²⁾は 73 点から 61 点に低下し、失感情症、失体感症の状態も改善した。

まとめ

今回紹介した症例のように、CFS 患者の中には、微熱の発症、増悪に心理社会的ストレスが関与する症例が存在する。CFS 患者における顕著なストレス性体温上昇反応は、発症前に慢性

的なストレス状態が存在する症例に多い。したがって、本稿の中で紹介した治療は、ウイルス感染を疑わせる患者よりも、ストレスの関与の大きい CFS 患者に対してより有効な治療法と考えられる。

なお本論文で紹介した研究成果は科研費 22590671, 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〕）の補助を受け行われた。

文献

- 1) Oka T, Oka K : Mechanisms of psychogenic fever. *Adv Neuroimmune Biol* 3 : 3-17, 2012
- 2) 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
- 3) van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al : Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 360 : 1500-1508, 2009
- 4) Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, 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
- 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) Nozu T, Okano S, Kikuchi K, et al : Effect of immobilization stress on in vitro and in vivo thermogenesis of brown adipose tissue. *Jpn J Physiol* 42 : 299-308, 1992
- 7) 岡 孝和 : 慢性疲労症候群患者にみられるストレス性高体温症とその治療. *日本疲労学会誌* 7 : 42-48, 2012
- 8) Oka T, Kanemitsu Y, Sudo N, et al : Psychological stress contributed to the development of low-grade fever in a patient with chronic fatigue syndrome : A case report. *Biopsychosoc Med* 8 : 7, 2013
- 9) Marazziti D, Di Muro A, Castrogiovanni P : Psychological stress and body temperature changes in humans. *Physiol Behav* 52 : 393-395, 1992
- 10) Briese E : Emotional hyperthermia and performance in humans. *Physiol Behav* 58 : 615-618, 1995
- 11) 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
- 12) 有村達之, 岡 孝和, 松下智子 : 失体感症尺度(体感への気づきチェックリスト)の開発—大学生を対象とした基礎研究—. *心身医* 52 : 745-752, 2012

Influence of Psychological Stress on Chronic Fatigue Syndrome

Takakazu Oka*

Department of Psychosomatic Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Higashi-ku, Fukuoka, Japan

Abstract. This article reviews the influence of psychological stress on chronic fatigue syndrome (CFS). Studies have demonstrated that psychological stress is involved in the CFS onset, exacerbation, and/or relapse, while early life stress acts as a risk factor toward the development of CFS in later life. CFS patients may have disrupted stress systems, including HPA axis hypofunction and ANS alterations characterized by sympathetic overactivity and low vagal tone. Individuals with CFS respond to psychological stress differently from healthy subjects in that CFS patients show a blunted (or similar) activation of the HPA axis and SNS and attenuation of proinflammatory cytokine induction, whereas psychological stress increases cytokine levels in healthy subjects. It is not fully understood how such disrupted stress systems and differential stress responsiveness contribute to the pathophysiology of CFS. Further studies are necessary to determine whether laboratory stress can fully replicate typical daily stress and how stress responsiveness is related to psychological stress-induced exacerbation of CFS symptoms. This article also reviews the role of psychological stress in low-grade fever in CFS and the role of adaptive or maladaptive coping in the severity of CFS symptoms.

Keywords: Chronic fatigue syndrome, psychological stress, stress-induced hyperthermia

INTRODUCTION

Chronic fatigue syndrome (CFS) is characterized by persistent or relapsing debilitating fatigue for at least 6 months. The fatigue is accompanied by specific symptoms, such as impaired memory or concentration, sore throat, tender cervical or axillary lymph nodes, muscle pain, joint pain, headaches, unrefreshing sleep, post-exertion malaise [1], and low-grade fever [2].

The pathophysiological mechanisms underlying CFS are still poorly understood. However, recent studies suggest that psychological stress is associated with the onset, exacerbation, or recurrence of CFS and also acts as a risk factor for developing CFS. Psychological stress is mainly relayed from the brain to the body via two major pathways, i.e., the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis with the resultant release of cortisol and the sympathetic nervous system (SNS) with the

resultant release of catecholamines (noradrenaline and adrenaline), with both pathways affecting the immune system [3]. This article reviews the characteristics of the stress systems of CFS patients and how psychological stress affects these systems. It also discusses possible mechanisms by which psychological stress influences CFS.

STRESS SYSTEMS OF CFS PATIENTS

Neuroendocrine systems such as the HPA axis and the autonomic nervous system (ANS), particularly the SNS, are key regulatory systems for organisms to cope with stressors and to adapt to environmental changes.

In CFS patients, a dysfunction of the HPA axis is hypothesized. Such dysfunction includes a reduced 24-hour urinary free cortisol, attenuated evening plasma cortisol levels, reduced cortisol responses to adrenocorticotropic hormone (ACTH) administration, and/or blunted ACTH responses to oral corticotropin-releasing hormone (CRH) in CFS patients versus control subjects [4–6]. Although there are contradictory reports [7–10], a recent meta-analysis revealed

*Correspondence to: Dr. Takakazu Oka, Department of Psychosomatic Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan. Tel.: +81 092 642 5317; Fax: +81 092 642 5336; E-mail: oka-t@cephal.med.kyushu-u.ac.jp.

that the cortisol awakening response (CAR), a surge of cortisol levels upon awakening, is attenuated in CFS patients compared to control subjects [11–13]. This suggests that an attenuation of cortisol diurnal variability, not total cortisol output, is important in relation to fatigue in CFS. In CFS patients, an autonomic dysfunction is also suggested. For example, CFS patients have a higher heart rate (HR) and higher plasma levels of adrenaline or noradrenaline versus healthy subjects at rest and even during sleep [14–17], whereas cardiac vagal tone is lower compared to healthy subjects [18, 19]. These findings suggest a sympathetic ANS predominance in CFS patients. Furthermore, at least some CFS patients may have an immunologic dysfunction [20–23], which includes a slight increase in proinflammatory cytokines such as interleukin-1 (IL-1), IL-6, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) [24, 25] along with other inflammatory parameters such as nuclear factor- κ B (NF- κ B) [26] or C-reactive protein [27]. Thus, HPA axis hypofunction, ANS alterations characterized by sympathetic overactivity and low vagal tone, and immune abnormalities may play a role in CFS.

INFLUENCE OF PSYCHOLOGICAL STRESS ON CFS

Several lines of evidence suggest that psychological stress influences CFS. First, childhood trauma is

demonstrated to be an important risk factor for CFS [28]. Such trauma includes sexual, physical, and emotional abuse as well as emotional and physical neglect. Exposure to such trauma was associated with a 3 – 8-fold increased risk for CFS [28, 29]. Furthermore, experience of childhood trauma is associated with greater CFS symptom severity in later life [28]. As individuals with CFS who had experienced childhood trauma, but not those with CFS without trauma, had an attenuated CAR compared to controls, early life trauma may lead to dysregulated stress systems in CFS [29].

Secondly, development of CFS is often predated by stressful life events [30–32]. Several studies have demonstrated that negative life events are related to CFS onset [31, 32], exacerbation, and relapse [30], whereas positive life events may contribute to the process of recovery after the establishment of CFS (Fig. 1) [33].

EFFECTS OF LABORATORY PSYCHOLOGICAL STRESS ON STRESS AND IMMUNE SYSTEMS IN CFS PATIENTS

If psychological stress is related to CFS vulnerability, development, exacerbation and/or relapse, psychological stress may lead to CFS symptoms via affecting stress systems. So far, however, studies are limited on how psychological stress in daily life affects

Psychological stress acts as..

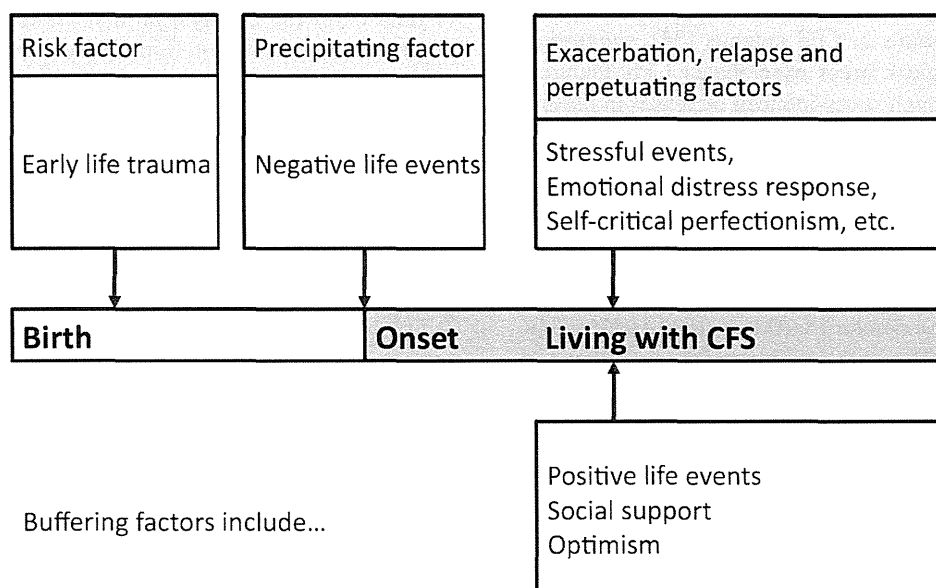


Fig. 1. Possible influences of psychological stress on CFS.

Table 1

Characteristics of neuroendocrine, autonomic, and immune systems at rest and following experimental stress in CFS patients when compared with healthy subjects

(a) Basal	(b) Response to acute psychological stress
HPA axis: Hypofunction	HPA axis: Weaker ACTH increase. Similar cortisol increase vs. healthy subjects
ANS: Sympathetic overactivity. Low vagal tone	ANS: Weaker or similar HR increase. Similar BP increase vs. healthy subjects
Immune: Pro-inflammatory. Increase in proinflammatory cytokines and inflammatory parameters	Immune: Suppression of cytokine production (cf. in healthy subjects, increase in cytokine production)

CFS patients. Therefore, for a greater understanding of this interaction, I summarized the effects of laboratory psychological stress on neuroendocrine, autonomic, and immune functions in CFS patients and healthy subjects in Table 1. Considering the stress system characteristics and enhanced inflammation in CFS patients, it is possible to hypothesize that psychological stress may induce insufficient HPA axis activation, greater sympathetic nervous system responses, and more production of proinflammatory cytokines in CFS patients when compared to healthy subjects, which may lead to an exacerbation of CFS symptoms.

Indeed, laboratory psychological stress increases the number and severity of psychological as well as physical symptoms in CFS patients [34], suggesting that psychological stress exacerbates CFS features. However, although stress-induced increases in plasma ACTH in CFS patients were blunted compared to control subjects, the increases in plasma cortisol and salivary free cortisol in CFS patients were not different from healthy subjects [35, 36]. Stress-induced cardiovascular changes in CFS patients were also not different from healthy subjects [35, 37]. Rather, several studies have demonstrated that stress-induced HR responses in CFS patients were weaker versus healthy subjects [38, 39]. One study suggests that patients with the lowest cardiovascular reactivity to stress had the highest rating of CFS symptom severity [39]. In healthy subjects, psychological stress increased LPS-induced IL-6 and TNF- α levels. However, in CFS patients, psychological stress decreased levels of both cytokines [36, 40].

These studies suggest that, in healthy subjects, short-term (several min – 60 min) psychological stress

activates the HPA axis and the SNS and increases proinflammatory cytokine production. In contrast, in CFS patients, psychological stress induces similar or blunted activation of the HPA axis and the SNS and also suppresses proinflammatory cytokine production.

EFFECTS OF PSYCHOLOGICAL STRESS ON BODY TEMPERATURE

Some, but not all [41–43], CFS patients exhibit a low-grade fever or higher body temperature compared to healthy subjects [40, 44–46]. However, the mechanisms for why CFS patients display a low-grade fever are not fully understood and little attention has been paid to the role of psychological stress in the low-grade fever of CFS patients.

Animal studies have demonstrated that many kinds of psychological stress increase core body temperature (Tc) [47, 48]. Acute exposure to anxiety-provoking psychological stress induces a transient, monophasic increase in Tc [49]. Acute stress-induced hyperthermia is, at least in part, regulated by SNS-mediated non-shivering thermogenesis in brown adipose tissue (BAT), not by prostaglandin E₂, a principal fever mediator, or proinflammatory cytokines [47, 50]. Repeated application of psychological stressors slightly elevates Tc (around 0.2–0.3°C) in both light and dark periods [51, 52]. Such slightly higher Tc can be observed even several days after cessation of the final stress exposure [52]. Figure 2 shows the diurnal Tc changes in rats after exposure to repeated social defeat stress (1 hour daily for 28 days) on a stress-free day eight days after the final defeat. Repeatedly stressed animals

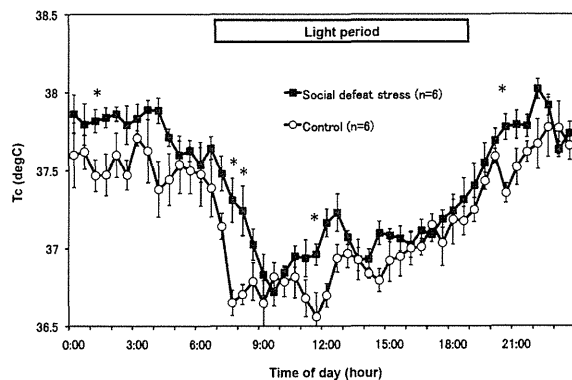


Fig. 2. Effects of repeated psychosocial stress on Tc in rats. Diurnal Tc changes in rats eight days after exposure to repeated (28) social defeat sessions (■, $n=6$) or control rats (○, $n=6$). Data represent mean \pm SEM. * $p < 0.05$ compared with control. (Adopted from [52] with permission).

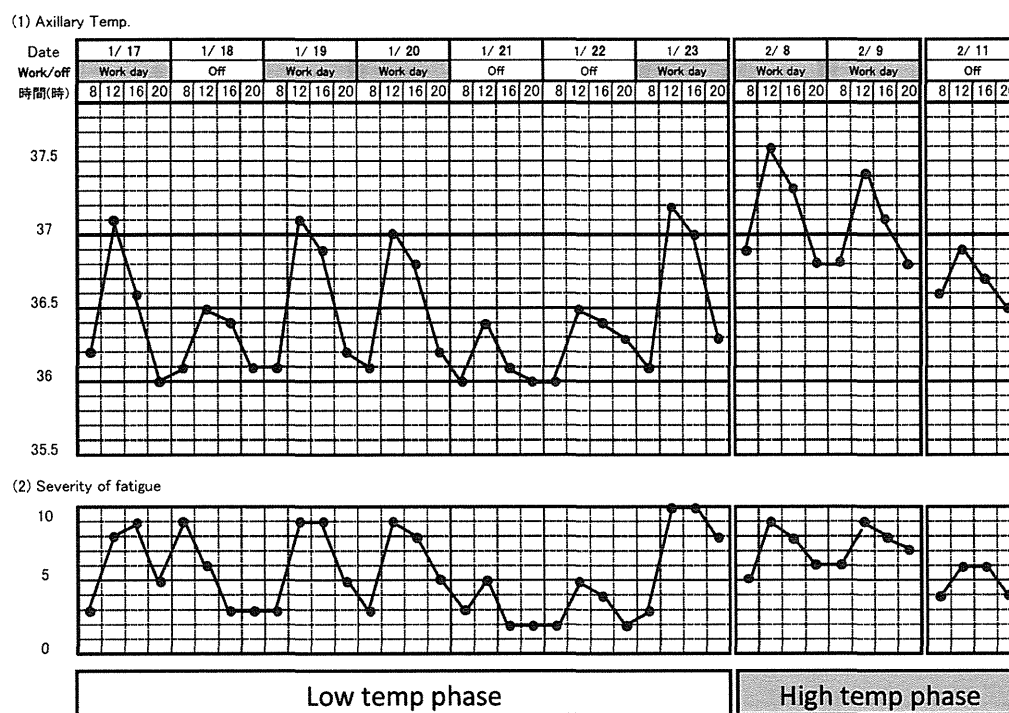


Fig. 3. Changes in axillary temperature and fatigue in a 24-year-old CFS patient. The temperature and severity of fatigue, as assessed by numerical rating scale with the severest fatigue as 10 and no fatigue as 0, was recorded at 8 a.m., 12 a.m., 4 p.m., and 8 p.m. (Adopted from [40] with permission).

also display an enhanced hyperthermic response to a novel stress [53, 54] via enhanced sympathetic nerve-mediated thermogenic actions [55, 56] and also exhibit depressive-like behavior [52].

Stress-induced hyperthermia is observed in human subjects as well. However, in healthy subjects, this phenomenon is less remarkable than that observed in small animals [57, 58]. In contrast, there are CFS patients who clearly show a higher T_c during stressful periods versus non-stressful ones. For example, some CFS patients show "workday hyperthermia", i.e., higher axillary temperatures on working days compared with holidays [46]. Figure 3 shows the record of axillary temperature and severity of fatigue of a 24-year-old woman with CFS. It demonstrates that her axillary temperature and fatigue scores were higher during working days compared to days off. The higher temperature may not be due to increased activity during the working day, but due to psychological strain since, as she was a telephone operator, she remained sitting almost all day but kept concentrating on numerous phone conversations.

Another example is the remarkable emotional stress-induced hyperthermic response in CFS patients. A 26-year-old female nurse with CFS noticed that she had

an especially high axillary temperature (up to 38.5°C) when she felt stress at work. Therefore, to assess how psychological stress affects body temperature and to investigate the possible mechanisms for this hyperthermia, we conducted a 60-minute stress interview. In the interview, we asked her to recall and talk about her difficult life. Her axillary temperature at baseline was 37.2°C, and increased to 38.2°C (a 1.0°C increase) by the end of the interview. In contrast, her fingertip temperature decreased during the interview, indicating an inhibition of heat dissipation (Fig. 4) [40]. During the stress interview, her HR, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and plasma levels of noradrenaline and adrenaline increased. There were no significant changes in pyretic cytokines such as IL-1 β and IL-6, or antipyretic cytokines such as TNF- α and IL-10. Rather serum levels of IL-6 and TNF- α slightly decreased during and after the stress interview (Table 2). Therefore, stress interview-induced remarkable hyperthermia may be mediated by negative emotion-associated SNS activation, not by pyretic cytokine production. Considering the findings on the effects of chronic stress on acute stress-induced hyperthermia in animals, it is possible that the CFS patient's difficult life acts as a chronic stressor, leading the

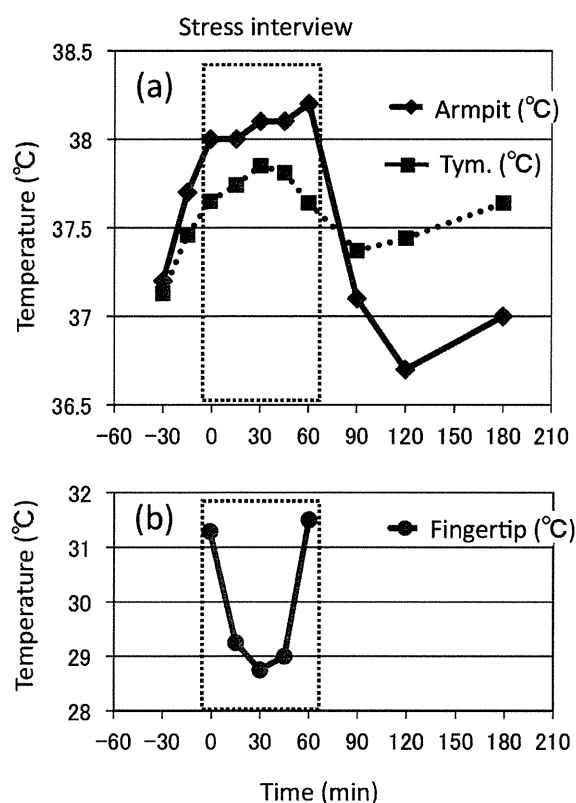


Fig. 4. Effects of stress interview on core and peripheral temperatures in a 26-year-old CFS patient. Changes in axillary (armpit) and tympanic membrane (tym.) temperatures (a) and fingertip temperature (b) during and after a 60-minute stress interview. Stress interview was conducted between 0 min and 60 min. (Adopted from [40] with permission).

patient to exhibit robust increases in T_c when she is exposed to emotional events.

DISCUSSION

This article demonstrated that psychological factors are involved in the onset, exacerbation, and/or relapse of CFS, and that early life stress acts as a risk factor to develop CFS in later life (Fig. 1).

Previous studies suggest that CFS patients exhibit HPA axis hypofunction, ANS dysfunction characterized by sympathetic overactivity and low vagal tone, and enhanced inflammation. Glucocorticoids inhibit the production and release of proinflammatory cytokines. SNS activation can be both pro- and anti-inflammatory depending on the type of adrenergic receptors activated [59]. Stimulation of the vagus nerve exerts anti-inflammatory actions by inhibiting proinflammatory cytokine release [60, 61]. Thus,

Table 2

Effects of stress interview on cardiovascular parameters, cytokines, and catecholamines. Stress interview was conducted between 0 min and 60 min. (Adopted from [40] with permission)

	9 am	Pre	30 min	60 min	120 min	180 min
IL-1 β (pg/ml)	0.39	0.29	0.3	0.33	0.28	0.37
IL-6 (pg/ml)	2.9	3.1	1.8	1.9	3.6	3.3
TNF- α (pg/ml)	1.5	1.3	1.4	1.1	1	1.5
IL-10 (pg/ml)	<2	<2	<2	<2	<2	<2
A (pg/ml)		36	65	59	36	
NA (pg/ml)		298	409	431	285	
DA (pg/ml)		9	10	14	<5	
SBP (mmHg)	100	116	126	121	122	106
DBP (mmHg)	66	79	97	93	77	75
HR (mmHg)	72	92	103	102	83	86

A: adrenaline; DA: dopamine; DBP: diastolic blood pressure; HR: heart rate; IL-1 β : interleukin-1 β ; IL-6: interleukin-6; IL-10: interleukin-10; min: minutes; NA: noradrenaline; SBP: systolic blood pressure; TNF- α : tumor necrosis factor- α .

stress systems of CFS patients are prone to facilitate increased proinflammatory cytokine production. As proinflammatory cytokines induce sickness behavior such as fatigue and pain [62], which is comparable to CFS symptoms, and psychological stress increases these cytokines [63, 64], it is reasonable to hypothesize that psychological stress may precipitate, perpetuate, or exacerbate CFS symptoms by proinflammatory cytokine production.

However, results from previous studies that investigated the effects of laboratory stress do not necessarily support this hypothesis because several contrasting findings were obtained, i.e., impaired sympathetic activation and decreased cytokine production in CFS patients (Table 3). It could be criticized that the duration of laboratory stress is too short or too weak to replicate the effect of life event stress or daily life stress to which CFS patients are exposed. However, considering that higher ratings of CFS symptom severity were associated with weaker SBP reactivity to psychological stress [39], sympathetic activation and proinflammatory cytokine production may not be the only explanation for the exacerbating effect of psychological stress on CFS. Further studies are necessary to address the biological mechanisms of how psychological stress exacerbates CFS.

This article demonstrated that psychological stress also contributes to low-grade fever in CFS patients. Although a subset of CFS patients exhibit low-grade fever, the role of psychological stress in this phenomenon has not been investigated. Animal studies have demonstrated that chronic stress induces hyperplasia of BAT, a heat-generating tissue [55], and increases uncoupling protein 1 (a heat-generating pro-

Table 3
Effects of laboratory psychological stress on neuroendocrine, autonomic, and immune functions in CFS patients and control subjects

Laboratory stress	Subjects	Parameters	Stress response vs. healthy subjects	Reference
Anagram task stress for 20 min	Adult CFS pt. (mean age, 37 y) vs. muscular dystrophy (MD) pt. and psychiatric pt. (P, anxiety and depressive disorders)	Physical and psychological symptom scores by Symptom-emotion checklist	Increase in physical and psychological symptom scores in CFS and P groups but not in MS group	(34)
Mental arithmetic stress (-17) from four-digit number down to zero	Adult CFS pt. (mean age 33.6 y) vs. healthy subjects	Performance, BP, HR,	Same performance with less mistakes in CFS pts compared with controls. Increase in SBP, DBP, HR in both groups. Delta HR: lower in CFS pts vs. controls. Delta SBP and DBP: n.d.	(38)
Cognitive stress including stroop color/word interference test, symbol digit modalities test, trail making test, and mental arithmetic test (-13 from 100) for 16 min	Female CFS pt. (mean age, 34 y) vs. healthy subjects	BP, HR	Increase in SBP, DBP, and HR in both groups. Delta SBP, DBP, and HR: lower in CFS pts vs. controls. Pts with the lowest cardiovascular reactivity had the highest rating of CFS symptom severity	(39)
Trier social stress test for 14 min	Adult CFS pt. (mean age 36.0 y) vs. healthy subjects	HR, plasma ACTH and cortisol, salivary free cortisol	CFS pts had higher overall HR vs. controls. Increase in HR: n.d. Increase in plasma ACTH and plasma and salivary cortisol in both groups. ACTH response: weaker in CFS pts vs. controls. Plasma and salivary cortisol responses: n.d.	(35)
Trier social stress test for 14 min	Adult CFS pt. (mean age 36.0 y) vs. healthy subjects	(plasma ACTH and cortisol, salivary free cortisol) Number of leukocytes and monocytes. LPS-induced IL-6 and TNF- α	Increase in the number of leukocytes: n.d. The number of monocytes didn't change in both groups. In control, stress increased LPS-induced IL-6 and TNF- α . In contrast, stress decreased these cytokines in CFS pts	(36)
Mental arithmetic stress (-7) for around 80 sec	Adolescent CFS pt. (12-18 y) vs. healthy subjects (12-18 y)	BP, HR, acral skin blood flow (ASBF)	Increase in SBP, DBP, and HR: n.d. Decrease in ASBF: n.d.	(37)
Stress interview for 60 min	26 year old female CFS pt.	BP, HR, plasma CA, temperatures, serum IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10	Increase in SBP, DBP, and HR. Increase in axillary and tympanic membrane temperature. Serum IL-6 and TNF- α were suppressed. IL-1 β and IL-10 did not change	(40)

n.d., not significantly different between CFS patients and control subjects.

tein) expression and its function [56] in BAT. This is one reason why exposure to a novel stressor may induce remarkable hyperthermic responses in chronically stressed rats. Therefore, one possible explanation for psychological stress-induced exacerbation of low-grade fever in CFS patients is that chronic stress produces a vulnerability to hyperthermia when patients are exposed to acute emotional stress.

There is no doubt that psychological stressors influence CFS, and especially the severity of CFS. On the other hand, studies also suggest that the severity of CFS symptoms can be affected by how patients respond to psychological stress or social factors as well. CFS patients respond to and cope with psychological stress

in either an adaptive or maladaptive way. It is suggested that emotional distress responses to stressors are a predictor of the likelihood and severity of CFS relapse and functional impairment [30]. Self-critical perfectionism is associated with the generation of daily hassles [65]. In contrast, optimism and social support buffer the illness burden [30].

CONCLUSIONS

Psychological factors are involved in CFS onset, exacerbation, and/or relapse, while early life stress acts as a risk factor for the development of CFS. CFS

patients respond to laboratory stress in a different way than healthy subjects, i.e., when compared with healthy subjects, CFS patients show a similar or blunted activation of the HPA axis and SNS and suppression of proinflammatory cytokines, whereas psychological stress increases these cytokines in healthy subjects. So far, it is not known how such differences contribute to the pathophysiology of CFS. Further studies are necessary to determine whether laboratory stress fully replicates typical daily stress and how these stress responses are related to psychological stress-induced exacerbation of CFS symptoms.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported in part by Grants-in-Aid for Scientific Research from the Japan Society for the Promotion of Science (23390189) and a Health and Labour Sciences Research Grant for integrative medicine (H24-Iryo-Ippan-025).

REFERENCES

- [1] Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med.* 1994; 121(12): 953-959.
- [2] Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et al. Chronic fatigue syndrome: A working case definition. *Ann Intern Med.* 1988; 108(3): 387-389.
- [3] Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5(7): 374-381.
- [4] Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, Laue L, Listwak SJ, Kruesi MJ, et al. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73(6): 1224-1234.
- [5] Cleare AJ, Blair D, Chambers S, Wessely S. Urinary free cortisol in chronic fatigue syndrome. *Am J Psychiatry.* 2001; 158(4): 641-643.
- [6] Nater UM, Youngblood LS, Jones JF, Unger ER, Miller AH, Reeves WC, et al. Alterations in diurnal salivary cortisol rhythm in a population-based sample of cases with chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med.* 2008; 70(3): 298-305.
- [7] Wood B, Wessely S, Papadopoulos A, Poon L, Checkley S. Salivary cortisol profiles in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology.* 1998; 37(1): 1-4.
- [8] Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev.* 2003; 24(2): 236-252.
- [9] Inder WJ, Prickett TC, Mulder RT. Normal opioid tone and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome despite marked functional impairment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62(3): 343-348.
- [10] Papadopoulos A, Ebrecht M, Roberts AD, Poon L, Rohleder N, Cleare AJ. Glucocorticoid receptor mediated negative feedback in chronic fatigue syndrome using the low dose (0.5mg) dexamethasone suppression test. *J Affect Disord.* 2009; 112(1-3): 289-294.
- [11] Roberts AD, Wessely S, Chalder T, Papadopoulos A, Cleare AJ. Salivary cortisol response to awakening in chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry.* 2004; 184: 136-141.
- [12] Nater UM, Maloney E, Boneva RS, Gurbaxani BM, Lin JM, Jones JF, et al. Attenuated morning salivary cortisol concentrations in a population-based study of persons with chronic fatigue syndrome and well controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(3): 703-709.
- [13] Powell DJ, Lioffi C, Moss-Morris R, Schlotz W. Unstimulated cortisol secretory activity in everyday life and its relationship with fatigue and chronic fatigue syndrome: A systematic review and subset meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2013; 38(11): 2405-2422.
- [14] LaManca JJ, Peckerman A, Walker J, Kesil W, Cook S, Taylor A, et al. Cardiovascular response during head-up tilt in chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol.* 1999; 19(2): 111-120.
- [15] Peckerman A, LaManca JJ, Dahl KA, Chemitiganti R, Qureishi B, Natelson BH. Abnormal impedance cardiography predicts symptom severity in chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci.* 2003; 326(2): 55-60.
- [16] Boneva RS, Decker MJ, Maloney EM, Lin JM, Jones JF, Helgason HG, et al. Higher heart rate and reduced heart rate variability persist during sleep in chronic fatigue syndrome: A population-based study. *Auton Neurosci.* 2007; 137(1-2): 94-101.
- [17] Wyller VB, Saul JP, Walloe L, Thaulow E. Sympathetic cardiovascular control during orthostatic stress and isometric exercise in adolescent chronic fatigue syndrome. *Eur J Appl Physiol.* 2008; 102(6): 623-632.
- [18] Sisto SA, Tapp W, Drastal S, Bergen M, DeMasi I, Cordero D, et al. Vagal tone is reduced during paced breathing in patients with the chronic fatigue syndrome. *Clin Auton Res.* 1995; 5(3): 139-143.
- [19] Freeman R, Komaroff AL. Does the chronic fatigue syndrome involve the autonomic nervous system? *Am J Med.* 1997; 102(4): 357-364.
- [20] Klimas NG, Koneru AO. Chronic fatigue syndrome: Inflammation, immune function, and neuroendocrine interactions. *Curr Rheumatol Rep.* 2007; 9(6): 482-487.
- [21] Meeus M, Mistiaen W, Lambrecht L, Nijs J. Immunological similarities between cancer and chronic fatigue syndrome: The common link to fatigue? *Anticancer Res.* 2009; 29(11): 4717-4726.
- [22] Lorusso L, Mikhaylova SV, Capelli E, Ferrari D, Ngonga GK, Ricevuti G. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *Autoimmun Rev.* 2009; 8(4): 287-291.
- [23] Bansal AS, Bradley AS, Bishop KN, Kiani-Alikhan S, Ford B. Chronic fatigue syndrome: The immune system and viral infection. *Brain Behav Immun.* 2012; 26(1): 24-31.
- [24] Borish L, Schmaling K, DiClementi JD, Streib J, Negri J, Jones JF. Chronic fatigue syndrome: Identification of distinct subgroups on the basis of allergy and psychologic variables. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102(2): 222-230.
- [25] Moss RB, Mercandetti A, Vojdani A. TNF-alpha and chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol.* 1999; 19(5): 314-316.
- [26] Maes M, Mihaylova I, Bosmans E. Not in the mind of neuras-thenic lazybones but in the cell nucleus: Patients with chronic fatigue syndrome have increased production of nuclear factor kappa beta. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007; 28(4): 456-462.
- [27] Buchwald D, Wener MH, Pearlman T, Kith P. Markers of inflammation and immune activation in chronic fatigue and

- chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol.* 1997; 24(2): 372-376.
- [28] Heim C, Wagner D, Maloney E, Papanicolaou DA, Solomon L, Jones JF, et al. Early adverse experience and risk for chronic fatigue syndrome: Results from a population-based study. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63(11): 1258-1266.
- [29] Heim C, Nater UM, Maloney E, Boneva R, Jones JF, Reeves WC. Childhood trauma and risk for chronic fatigue syndrome: Association with neuroendocrine dysfunction. *Arch Gen Psychiatry.* 2009; 66(1): 72-80.
- [30] Lutgendorf SK, Antoni MH, Ironson G, Fletcher MA, Penedo F, Baum A, et al. Physical symptoms of chronic fatigue syndrome are exacerbated by the stress of Hurricane Andrew. *Psychosom Med.* 1995; 57(4): 310-323.
- [31] Salit IE. Precipitating factors for the chronic fatigue syndrome. *J Psychiatr Res.* 1997; 31(1): 59-65.
- [32] Theorell T, Blomkvist V, Lindh G, Evengard B. Critical life events, infections, and symptoms during the year preceding chronic fatigue syndrome (CFS): An examination of CFS patients and subjects with a nonspecific life crisis. *Psychosom Med.* 1999; 61(3): 304-310.
- [33] Ray C, Jefferies S, Weir WR. Life-events and the course of chronic fatigue syndrome. *Br J Med Psychol.* 1995; 68(Pt 4): 323-331.
- [34] Wood GC, Bentall RP, Gopfert M, Dewey ME, Edwards RH. The differential response of chronic fatigue: Neurotic and muscular dystrophy patients to experimental psychological stress. *Psychol Med.* 1994; 24(2): 357-364.
- [35] Gaab J, Huster D, Peisen R, Engert V, Heitz V, Schad T, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity in chronic fatigue syndrome and health under psychological: Physiological, and pharmacological stimulation. *Psychosom Med.* 2002; 64(6): 951-962.
- [36] Gaab J, Rohleder N, Heitz V, Engert V, Schad T, Schurmeyer TH, et al. Stress-induced changes in LPS-induced pro-inflammatory cytokine production in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology.* 2005; 30(2): 188-198.
- [37] Egge C, Wyller VB. No differences in cardiovascular autonomic responses to mental stress in chronic fatigue syndrome adolescents as compared to healthy controls. *Biopsychosoc.* 2010; 4(1): 22.
- [38] Soetekouw PM, Lenders JW, Bleijenberg G, Thien T, van der Meer JW. Autonomic function in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Auton Res.* 1999; 9(6): 334-340.
- [39] LaManca JJ, Peckerman A, Sisto SA, DeLuca J, Cook S, Natelson BH. Cardiovascular responses of women with chronic fatigue syndrome to stressful cognitive testing before and after strenuous exercise. *Psychosom Med.* 2001; 63(5): 756-764.
- [40] Oka T, Kanemitsu Y, Sudo N, Hayashi H, Oka K. Psychological stress contributed to the development of low-grade fever in a patient with chronic fatigue syndrome: A case report. *Biopsychosoc Med.* 2013; 7(1): 7.
- [41] Williams G, Pirmohamed J, Minors D, Waterhouse J, Buchan I, Arendt J, et al. Dissociation of body-temperature and melatonin secretion circadian rhythms in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol.* 1996; 16(4): 327-337.
- [42] Hamilos DL, Nutter D, Gershtenson J, Redmond DP, Clementi JD, Schmaling KB, et al. Core body temperature is normal in chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry.* 1998; 43(4): 293-302.
- [43] Hamilos DL, Nutter D, Gershtenson J, Ikle D, Hamilos SS, Redmond DP, et al. Circadian rhythm of core body temperature in subjects with chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol.* 2001; 21(2): 184-195.
- [44] Komaroff AL, Fagioli LR, Geiger AM, Doolittle TH, Lee J, Kornish RJ, et al. An examination of the working case definition of chronic fatigue syndrome. *Am J Med.* 1996; 100(1): 56-64.
- [45] Wyller VB, Godang K, Morkrid L, Saul JP, Thaulow E, Walloe L. Abnormal thermoregulatory responses in adolescents with chronic fatigue syndrome: Relation to clinical symptoms. *Pediatrics.* 2007; 120(1): e129-e137.
- [46] Oka T. Psychological stress contributes to the development of low-grade fever in chronic fatigue syndrome patients. *Jpn J Psychosom Med.* 2013; 53: 993-1000.
- [47] Oka T, Oka K, Hori T. Mechanisms and mediators of psychological stress-induced rise in core temperature. *Psychosom Med.* 2001; 63(3): 476-486.
- [48] Oka T, Oka K. Mechanisms of psychogenic fever. *Adv Neuroimmune Biol.* 2012; 3: 3-17.
- [49] Oka T, Oka K, Kobayashi T, Sugimoto Y, Ichikawa A, Ushikubi F, et al. Characteristics of thermoregulatory and febrile responses in mice deficient in prostaglandin EP1 and EP3 receptors. *J Physiol.* 2003; 551(Pt 3): 945-954.
- [50] Lkhagvasuren B, Nakamura Y, Oka T, Sudo N, Nakamura K. Social defeat stress induces hyperthermia through activation of thermoregulatory sympathetic premotor neurons in the medullary raphe region. *Eur J Neurosci.* 2011; 34(9): 1442-1452.
- [51] Endo Y, Shiraki K. Behavior and body temperature in rats following chronic foot shock or psychological stress exposure. *Physiol Behav.* 2000; 71(3-4): 263-268.
- [52] Hayashida S, Oka T, Mera T, Tsuji S. Repeated social defeat stress induces chronic hyperthermia in rats. *Physiol Behav.* 2010; 101(1): 124-131.
- [53] 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.* 2006; 18(1): 13-24.
- [54] 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.* 1992; 42(2): 299-308.
- [55] Kuroshima A, Habara Y, Uehara A, Murazumi K, Yahata T, Ohno T. Cross adaption between stress and cold in rats. *Pflugers Arch.* 1984; 402(4): 402-408.
- [56] 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.* 2003; 53(3): 205-213.
- [57] Marazziti D, Di Muro A, Castrogiovanni P. Psychological stress and body temperature changes in humans. *Physiol Behav.* 1992; 52(2): 393-395.
- [58] Briese E. Emotional hyperthermia and performance in humans. *Physiol Behav.* 1995; 58(3): 615-618.
- [59] Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). *Brain Behav Immun.* 2007; 21(6): 736-745.
- [60] Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest.* 2007; 117(2): 289-296.
- [61] Rosas-Ballina M, Tracey KJ. The neurology of the immune system: Neural reflexes regulate immunity. *Neuron.* 2009; 64(1): 28-32.
- [62] Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: Mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 933: 222-234.