

け（例えば小学校低学年の時だけ）の出来事を思い出せない人は、はやめに担当医に、その旨を伝えるようにと指示している。このような患者では、過去の心的外傷体験を忘れるため、考えないようにするために、わざと忙しくして疲労していることが多いからである。

**自律訓練法:**覚醒レベル亢進状態、視床下部-交感神経・副腎髄質系機能亢進状態を改善する目的で自律訓練法を指導している。

**自尊心、自己肯定感を高めるような医療スタッフの対応、配慮、心理面接:**入院治療が必要となるようなCFS患者の中には、自尊心が低く、頑張っていること、他人に負けないことだけが、アイデンティティを保つ手段となっている者がいる。そのような患者に対しては、患者自身が、ありのままの自分を受け入れ、認めることができるような援助が必要である。入院の場合、医療者の態度が温かいものとなるよう配慮する。

4) **段階的運動療法:**患者が散歩できるようになったら、毎日30分以内の病院敷地内の散歩を1日、2、3回まで行なう。

5) **退院後の環境調整:**就労者であれば退院前に、職場の上司、産業医に連絡をとり、病状を説明し、退院後の生活について見通しをつける。

このような治療は、心身症、ストレス性疾患に対する治療として、従来、当科で行なわれてきたものを、CFS患者にも適応したものである。このような入院治療は、咽頭痛を訴えたり、頸部リンパ節に圧痛がみられるなど、ウイルス感染を疑わせる患者よりも、ストレスが関与するCFS患者に対してより有効である。

## ◎まとめ

我々はラットを用いた動物実験で、急性ストレスは急性、一過性の高体温を、慢性（繰り返し）ストレスは微熱程度の慢性高体温と抑うつ状態を生じることを明らかにした。この繰り返しストレスラットモデルはCFSの病態（抑うつを伴う微熱）を理解するのに有用なモデルと考えられる。

さらに、CFS患者の呈する微熱にストレス性高体温（心因性発熱）の機序が関与する症例が存在することを示した。

## ◎関連用語解説

ストレス性高体温症 (stress-induced hyperthermia) :

ラットやマウスを新奇な環境に暴露する、直腸内に体温計を挿入するなどの心理的、身体的ストレスを加えると、急性、一過性の体温上昇を生じる。この現象を stress-induced hyperthermia と呼ぶ。

social defeat stress :

ラットやマウスを、自分よりも大きく攻撃的な動物のケージの中に入れ、攻撃を受けて服従行動を示した時点で、両者を金網で区切るが、その後も一定時間、2匹の動物を同じケージの中に置いておくと言うストレス。弱い方の動物が受ける身体的ストレスは最小限であるが、心理的ストレスは持続する。二個体の力関係によって生じる心理社会的ストレスで、人間社会でみられるストレスに近いストレスモデルとして注目されている。

## ◎文献

- 1) Oka T, Oka K, Hori T. Mechanisms and mediators of psychological stress-induced rise in core temperature. *Psychosom Med.* 2001; 63(3): 476-86.
- 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.* 2011; 34(9): 1442-52.
- 3) Hayashida S, Oka T, Mera T, Tsuji S. Repeated social defeat stress induces chronic hyperthermia in rats. *Physiol Behav.* 2010; 101(1): 124-31.
- 4) 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.
- 5) [http://okat.web.fc2.com/page02\\_01\\_1.html](http://okat.web.fc2.com/page02_01_1.html)
- 6) 高見武志：本態性高血圧患者の workday における血圧上昇および心肥大に及ぼす抗不安

薬と N&L 型 Ca チャンネル拮抗薬 cilnidipine  
の影響. 日本臨床内科医学会雑誌 2001 ; 16  
(1) : 73-78.

- 7) 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.* 2009; 71(9): 932-6.
- 8) 岡孝和 : ストレス性微熱および心因性発熱の機序と治療. 日本心療内科学会誌 2005 ; 9(3) 117-21.

## 特別講演 2

# ストレス性疾患に対する 心身医学と東洋医学の融合

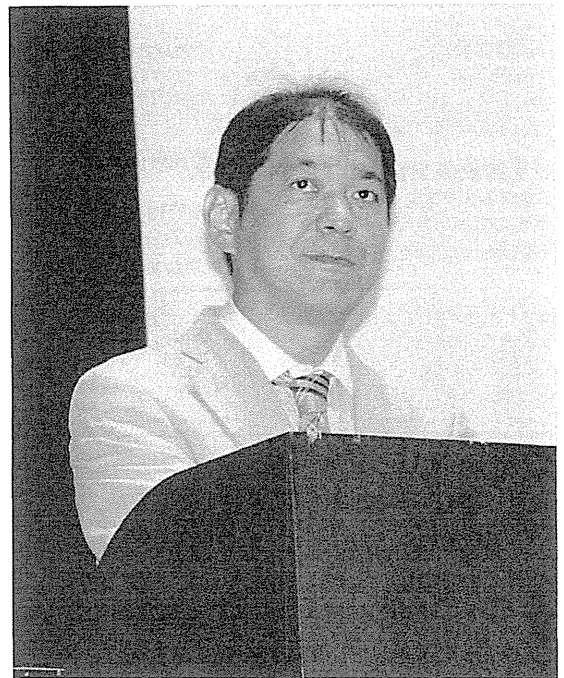
岡 孝和 (九州大学大学院医学研究院心身医学 准教授)

### 【1】ストレス性疾患に対する最近の考え方

生体に心理社会的ストレスが加わると、それに対処するために、生体内部では様々な変化が生じる(図1)。おしなべて呼吸器、循環器、代謝系の機能は亢進し、消化器、生殖、免疫系の機能は抑制される。その反応を媒介する代表が①青斑核 - 交感神経・副腎髄質系、②視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系である(図1)。これらの反応は一過性に終息すれば、適応的で合目的な反応であるが、ストレス状態が長期に及んだり、不適切な状況で生じたり、もともと生体に臓器障害がある場合、健康を損なう原因となる。例えば、交感神経・副腎髄質系の亢進は、血圧を上げたり呼吸数を増加させるだけでなく、マクロファージ系の細胞に作用して炎症性サイトカインの産生を促したり、マスト細胞を活性化し、炎症性疾患を増悪させる。視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系の持続的亢進は記憶を障害し、うつ状態を惹起する。

心理社会的ストレスが大きく関与する疾患には、気分障害(うつ病など)、不安障害(パニック障害など)、睡眠障害(不眠症など)、適応障害などの精神疾患や、心身症(消化性潰瘍などの器質的疾患、過敏性腸症候群などの機能的疾患)と総称される身体疾患がある。さらに統合失調症などの精神疾患、癌や変性疾患などの身体疾患もストレスの影響を受けるので、広い意味では、ストレスが関与しない病気はほとんどないと言っても良い。

併存症:さらに、ストレスによって精神だけ、もしくは身体だけが、別々に障害を受けることもありえない。たとえば我々は、悩み事があるとしばしば食欲がなくなり、無理に食べようとしてもすぐお腹がいっぱいになるが、この時、精神状態としてはしばしば抑うつ状態を、身体的には消化管運動機能の低下と、場合によっては胃粘膜損傷など、精神的な変化と身体的変化が、同時に生じている。それらの程度が精神疾患病名(うつ病)と身体疾患病名(機能性ディスペプシア、胃潰瘍)がつく場合、一方の病気を他方の併存症(comorbidity)と呼ぶ(例:胃潰瘍にうつ病が併存している)。併存症という概念ができることで、精神疾患と身体疾患の相互作用に関する研究が急速に進んだ。例えば、片頭痛患者におけるうつ病とパニック障害の併存率は、うつ病が15-20%、パニック障害が32-50%と報告されている。そして片頭痛の存在は大うつ病発症のリスク要因となり、逆に大うつ病の存在は新たな片頭痛出現のリスク要因となる。さらに抑うつ、不安障害が併存する患者の片頭痛は、これらの精神疾患のない患者に比べて難治化、遷延化することが多い、などが知られている。頭痛だけで



なく、糖尿病、虚血性心疾患、機能性消化管障害など多くの身体疾患において、併存する精神疾患が身体疾患の発症、重症度、予後に影響を及ぼすことが明らかになっている。

幼少時のストレスの特殊性:最近、新聞、テレビで、子供の虐待のニュースを聞くことが多くなってきた。幼少時のストレスは、その時だけでなく、成人期のストレス反応にも影響を与え、ストレス性疾患発症の閾値を下げる点で、他の時期のストレスにない特徴を持つ(表1)。例えば新生児期に母仔分離を受けた仔ラットは成人期になっても、コントロールラットに比べて、過敏性腸症候群様の症状を呈したり性機能が低下する。またストレスに対して視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系が過剰に反応し、不安や抑うつ状態が強くなり、学習能力が低下し、エタノール嗜好が高まる<sup>1)</sup>。母仔分離などの精神的ストレスだけでなく、新生児期の感染症、炎症性疾患の罹患という身体的ストレスでも同様の現象が生じる。逆に、幼少時、よく養育されたラットはストレス性疾患になりにくい。さらに、自分の仔に対しても養育的な行動をとるようになる<sup>2)</sup>。

心身症患者のストレス反応:ストレスは、外部および内部環境の変化に対する生体反応であるので、ヒトはある意味、生きている限りストレス状態にある。それではなぜ、ストレスによって、特定の人だけが特定の疾患になり、通常の治療では難治となるのだろうか。蕁麻疹の症例を例に紹介する。

35歳のAさんは、X年になり蕁麻疹に悩むようになった。複数の皮膚科で投薬を受けたがよくならな

## 急性（心理的）ストレスによる生体反応

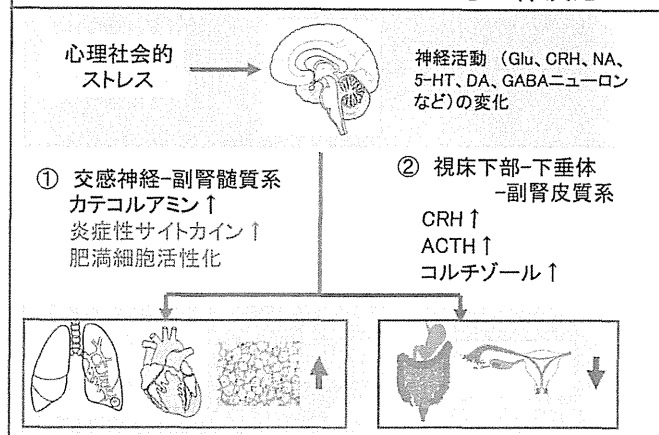


図 1

い。そのため心療内科を紹介され受診した。AさんはX-5年に結婚したが、X-2年より夫の実家の近くに家を建てた。すると義理の両親が突然、家を訪ねてきたり、郵便物を勝手に開封するなど、イライラすることが増えたが、良い嫁と思われたいので、我慢することが多かった。X-1年、夫の浮気がわかり、体調を崩し、それまで勤めていた会社を退職。X年になり、出社しないと解雇になると言われ、会社に出勤するようになったが、その間に上司が代わり、新しい上司には自分を理解してもらえていないと感じる日々が続いた。職場でも家庭でもくつろげない日々が続くようになり精神的にも追いつめられていった。その頃から蕁麻疹ができるようになり、一端でるとなかなかひかなくなっていた。Aさんはイライラすると蕁麻疹がでやすいことに気づいていた。しかし、かゆみそのものがイライラの原因にもなるので、イライラするのはよくないとわかっていても、どうしてよいか途方に暮れていた。

Aさんに、心理的ストレス負荷試験として、10分間、鏡映描写試験（鏡を見ながら星印をなぞってもらう試験）を行なってもらくと、血中のヒスタミン値はストレス負荷前2.3 nmol/Lから負荷20分後には10.0 nmol/Lに顕著に増加し、蕁麻疹が出現した。健常人では、血中ヒスタミン値は< 2.0 nmol/Lであり、鏡映描写試験を行なってもヒスタミン値が正常範囲内を越えることはなく、蕁麻疹ができることもない。鏡映描写負荷試験で蕁麻疹が出現したことは、Aさんの蕁麻疹の成因に心理社会的ストレスが関与していることをあらわしていると同時に、Aさんはストレスに対して、健常人よりも過剰な反応を示す状態であったことを示している（図2）。

Aさんの抱えるストレスは、我々も同じ状況におかれれば、体調を壊してもおかしくないと思えるほど辛いものである。しかもストレスは一つだけでなく、長期にわたって次々と襲ってきている。このような状態が続いたことで、ストレスに対して過剰反応を示す下地ができあがったと考えられる。

ストレスによって交感神経が刺激されると、交感神経終末

表 1  
新生児期の母仔分離が仔ラットに及ぼす影響

新生児期に母仔分離を受けた仔ラットは成人期になっても、コントロールラットに比べて、

- 1) 腸管の知覚過敏、
- 2) 腸管運動機能の亢進 過敏性腸症候群様症状
- 3) 腸管透過性亢進。
- 4) 室傍核でのCRH、視床下部-下垂体-副腎皮質系(HPA軸)の持続高値とストレスに対するHPA軸過剰反応性、
- 5) 不安反応の増強、アンヘドニア(抑うつ)
- 6) 学習機能、認知機能の低下
- 7) 脳内のアセチルコリンエステラーゼ活性の低下。
- 8) エタノール嗜好性
- 9) 性行動の低下(オス)

生後2-14日の間はstress hyporesponsive period (SHRP)、つまりストレスに対する副腎反応がない時期。仔ラットのSHRPの維持には母の要因が重要。この時期の母仔分離は生理的な抑制を崩し、HPA軸の長期におよぶ過剰反応性を生じる。

Barreau F et al., *Pediatr Res* 62:240-245,2007.

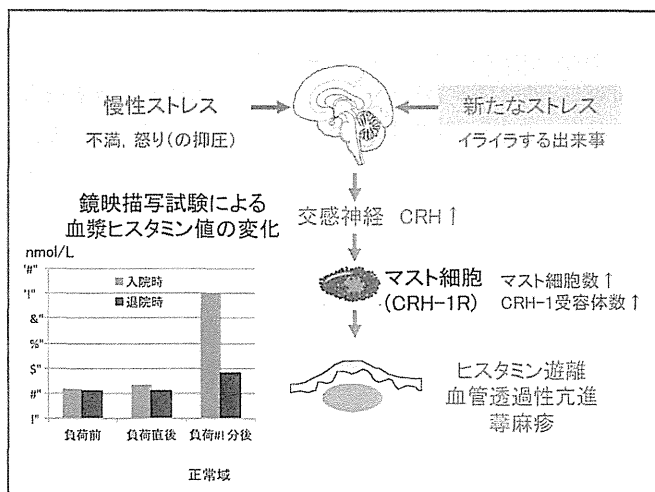


図 2

よりCRHが放出される。CRHはマスト細胞のCRH-1受容体に作用し、脱顆粒を促す。ヒスタミンなどのケミカルメディエーターが遊離され、血管透過性の亢進を招き蕁麻疹となる。その一方で、ストレスは皮下のマスト細胞数、マスト細胞のCRH受容体の数を増加させる。Aさんは、繰り返すストレスに暴露された結果、マスト細胞の数やCRH受容体の数が増加したため、心理的負荷が加わったときのヒスタミン上昇反応が健常人より過剰に生じるようになった可能性が考えられる。Aさんは、薬物療法に加え、心理療法、後述する自律訓練法の練習によって治療した結果、退院時にはストレス性ヒスタミン放出反応は軽減し、蕁麻疹も生じにくくなった<sup>3)</sup>。

心理社会的ストレスによる炎症増悪：マスト細胞は全身に存在する。さらにマスト細胞がCRHによって刺激されると、ヒスタミンだけでなくインターロイキン-6などの炎症性サイトカインも放出し、局所の炎症を増悪させる。したがって交感神経-マスト細胞活性化というストレス反応は、蕁麻疹だけでなく、気管支喘息、動脈硬化、片頭痛、炎症性腸疾患、多発性硬化症などのストレス性増悪にも関与している。また心理的ストレスはミクログリア、マクロファージを活性化するこ

とも炎症を増悪させる。このように心理的ストレスによる器質的疾患（炎症性疾患）が発症、増悪する機序が、次第に明らかになりつつある。

【2】機能性身体症候群

心筋梗塞のように、明らかにストレスが引き金になっている疾患でも、急性期治療は循環器内科医の手にゆだねられ、心療内科医が関与することはほとんどない。心療内科医が診療にあたる疾患で、圧倒的に多いのは、内科的な精査を行なっても異常が見いだせない機能性の身体疾患である。最近、様々な機能性の身体疾患を、機能性身体症候群（functional somatic syndrome）と言う一つの症候群として、まとめて考えてはどうかという提案がなされている。機能性身体症候群とは、訴えられる症候、苦悩や障害の程度が、確認できる組織障害の程度に比して大きいと言う特徴をもつ症候群<sup>4)</sup>を指し、過敏性腸症候群、慢性疲労症候群、線維筋痛症などの疾患を含む概念である（表2）。これらの疾患の中には、すでに症候単位として概念が確立しているものもあるが、多くの疾患を一つの問題でまとめて考えるのには、各症候群の定義が似通っている、ある症候群の診断をすると、同時に別の症候群の診断基準を満たす、疫学調査をすると、各症候群が同じ特徴を有している、各症候群が同じ治療によく反応するなどの共通項があるからである。実際、これらの身体疾患は、疫学的には不安や抑うつ<sup>1)</sup>の合併が多い、女性に多い、虐待の既往を持つ者が多い、などの共通点がある。病態としては、身体感覚（interoception, 内受容）に対する過敏性、自律神経機能異常、感覚情報を破局的に捉える傾向が強いなどの共通点がある（図3）。

例えば、疲労感や疼痛は、ありふれた身体症状であるが、慢性疲労症候群患者や線維筋痛症患者では、身体感覚に対して過敏であるがゆえに、これらの症状を強く感じ、さらに破局的に捉える（客観的にはそうでなくても、「この症状があるから、自分は何もできない」などと考える）傾向にある。また自律神経機能異常があるため、起立などのわずかなストレス負荷に対しても心拍数が異常に高くなり、動悸、息苦しさ、頭のフワフワ感などを生じる。すると、必要以上に活動を避け臥床状態のことが多くなる→長期臥床によるデコンディショニング状態になる→病状が悪化→体力が低下し疲労感を感じやすくなり、それをますます破局的に捉える、という悪循環が病気を悪化、遷延させ、苦痛なものとしていることがある。このような機序によって複雑化している病態に対しては内科的治療だけでは限界があり、心理療法、デコンディショニングを防ぐ運動リハビリが必要になってくる。事実、段階的運動療法は慢性疲労症候群、線維筋痛症、体位性頻脈症候群（これらの患者に多く見られる自律神経機能異常）のいずれに対しても、高いエビデンスのある治療として推奨されている。

表2 機能性身体症候群と考えられている主な病態

消化器系	過敏性腸症候群、機能性ディスペプシア
心臓系	非心原性胸痛
呼吸器系	過換気症候群
リウマチ系	線維筋痛症
アレルギー系	化学物質過敏症、シックハウス症候群
感染・炎症系	慢性疲労症候群
神経内科系	緊張型頭痛
産婦人科系	月経前緊張症、慢性骨盤痛
歯科口腔外科系	顎関節症、非定型顔面痛
耳鼻咽喉科系	咽喉頭異常感、めまい
整形外科系	反復過多損傷または頸肩腕症候群、慢性腰痛、むちうち症
その他	豊胸手術後遺症、湾岸戦争症候群

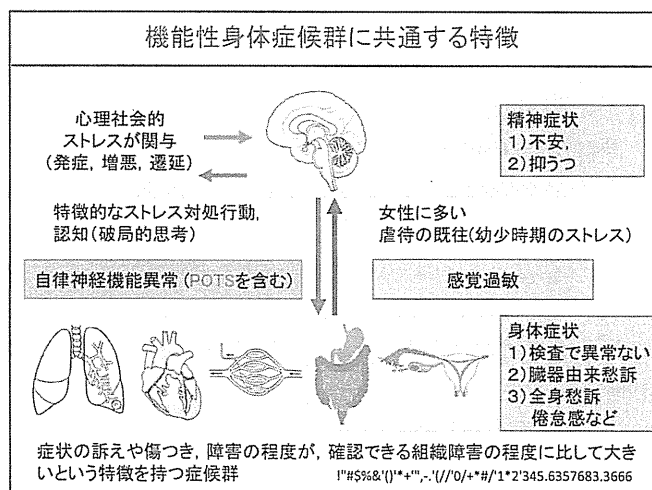


図3

【3】心身医学、東洋医学と統合医療

このように、ストレスで増悪する機能性身体症候群に対しては、従来の治療だけでは不十分で、新たな発想の治療体系が求められている。目を転じてみると、我々の周囲には、近代西洋医学以外に、伝統医学、自然療法、ハーブ（薬草）療法、心身療法、芸術療法、音楽療法、温泉療法など、多くの医療が存在する。これら近代西洋医学以外の医療を相補・代替医療（Complementary and Alternative Medicine, CAM）と呼ぶ。近代西洋医学にこれらの相補・代替医療を統合して、患者中心の医療を行おうというのが統合医療であり、国は統合医療を押し進めている<sup>5)</sup>。この見解に立つと、統合医療は心身医学や東洋医学より広い概念であり、心療内科で用いる技法や、鍼灸などの手技療法も、統合医療を実践する上での一技法と言う位置づけになる。

【4】心身相関療法の一例

相補・代替医療の中の心身相関療法には瞑想、様々なリラクゼーション法が含まれる。この範疇の技法として、心療内科医は、ストレス性疾患の治療法として自律訓練法標準

表 3

自律訓練法標準練習の心理・生理的効果	
心理、内受容	不安↓、抑うつ↓、怒り↓、疲労感↓
脳	左前頭前皮質、左島皮質の活性化 α波の増加、β波の減少
骨格筋緊張	低下、不随意運動の低下  (心臓)交感神経活動抑制↓、迷走神経活動↑ 皮膚血流量 増加 血圧、心拍数 低下 呼吸数 減少 (消化管)ストレス性迷走神経過剰反応の抑制
自律神経系	
機械的疼痛閾値	上昇
内分泌	ストレスホルモン↓ カテコラミン↓、副腎皮質ホルモン↓
免疫	白血球数↓

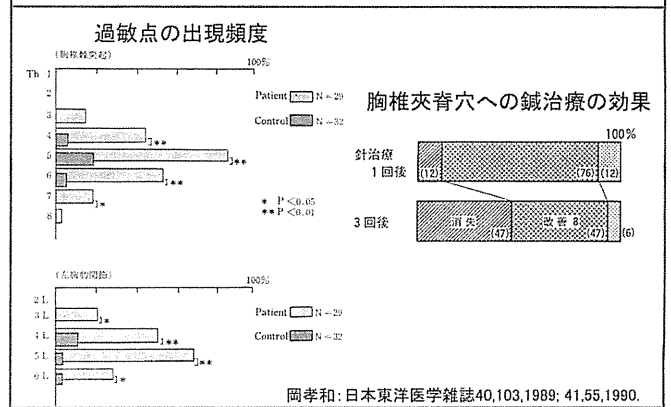
岡孝和：心身医学52,25-31,2012

練習 (autogenic training, AT) をよく用いる。AT は楽な姿勢をとった後に閉眼し、「気持ちが落ち着いている」という背景公式と、「両腕が重い」(第一公式)、「両腕が温かい」(第二公式)、「心臓が規則正しく打っている」、「楽に呼吸をしている」、「胃のあたりが温かい」、「額が涼しい」の6つの公式を、それぞれの身体感覚に注意を向けながら(受動的注意集中)、数分間、心の中で繰り返し唱えるという簡単な訓練法である。最初は、このような公式を心の中で唱えたところで手が温かくなることはほとんどないが、繰り返し練習してゆくうちに、数分のうちに手の皮膚温は上昇するようになる。つまり精神的にリラックスしようと考えた時に、リラックスした生体反応(筋弛緩と末梢血管拡張)が生じるようになる。その他にもATによって図のような心理生理的变化が生じることが知られている(表3)。この生体の変化はストレス反応に拮抗するものであり、ストレス性疾患に対して治療促進的に作用するため、心療内科の臨床では広く用いられている<sup>6)</sup>。近年、脳機能画像研究<sup>7)</sup>によって、AT中、左前頭前皮質、頭頂皮質、島皮質が活性化し、特に左島皮質の活性化の程度はAT練習の年数と正の相関を示すことが見いだされた。島皮質は痛み、動悸などの内受容と情動体験、恒常性の維持に重要な部位である。この結果は、ATを何年も練習すると、内受容とその情動処理が次第に変化してくることを示唆している。

【5】心身医学と手技療法を結ぶもの

トリガーマカニズム：機能性身体症候群による身体症状にトリガーマカニズムが関与している場合がある。例えば、狭心症様胸痛を訴えながらも心電図に異常のない患者をよく触診してみると、第4、5左肋軟骨部、第4-6胸椎棘突起部に過敏点を認めることが多い<sup>8)</sup>。そこで、同レベルの夾脊穴に針を刺入したところ、わずか3回の治療で約半数の患者での胸痛が消失した<sup>9)</sup>(図4)。このようにトリガー機序によって生じている身体愁訴に対しては、例えストレス状況で生じた身体愁訴であっても、心療内科的な治療よりも、針灸療法が即効的である。

非心原性狭心症様胸痛に対する背部圧痛点(愈穴)の意義と鍼治療の効果



岡孝和：日本東洋医学雑誌40,103,1989; 41,55,1990.

図 4

表 4 ストレス性疾患治療としてみた現代医療とCAMの比較

	現代医療	!#\$ (%#, ヨーガ)
主たる従事者	医師	心理士! ヨーガ:ヨーガ指導者!
医学知識!	豊富!	乏しい!
疾患増悪時の対応!	可能!	困難 (弱点)!
エビデンス	豊富	乏しい!
治療の形体!	受け身的!	能動的、健康創造的!
人材、資源!	あり!	あり! (利点)!
医療費(国家負担)	必要	不要!

これまでのCAM: 現代医療と比較して優劣を競っていた。  
これからのCAM: "両者の特性を生かした流れ"の医療を!

Tactile C fiber を介した快刺激：鍼灸、指圧、マッサージなどの手技療法の効果は、自覚症状の存在部位とは一見関係のない、離れた場所に存在する圧痛点(経穴)に刺激を与えることによって痛みなどの自覚症状が改善すると言う、圧痛点(経穴)特異的な効果だけでなく、施術によって生じる心地よい感覚も大きな要素であろう。“癒し”と称される快刺激は、非特異的なストレス軽減効果を発揮する。この非侵害性機会刺激による快感を伝える神経繊維として、tactile C 繊維の存在が明らかになった。

ヒトの皮膚の上を柔らかくブラッシングする時、C-tactile 線維が反応する。C-tactile 線維の活動は、ヒトが心地よいと感じる 1-10 cm/sec の速さでブラッシングする時に最も活発であり、心地よさの程度と神経活動の程度は正の相関を示す<sup>10)</sup>。触刺激のうち、速く伝わる識別的な感覚は大脳体性感覚野(SI, SII)に伝えられるが、愛撫のような、優しい、びまん性の快刺激はC-tactile 線維を介して島皮質を活性化する<sup>11)</sup>。近年、新生児に対するカンガルーケア<sup>12)</sup>のように、皮膚への心地よい刺激の持つホメオスターティックな作用(抗ストレス作用、鎮痛作用)が注目されている。ソマレゾンによる非侵害性の機械的刺激による鎮痛作用には求心性C線維が関与し、脊髄で分節性にオピオイドを放出

することが鎮痛作用の機序とされているが、他に上位中枢にも影響することが示唆されている<sup>13)</sup>。ソマレゾンによる刺激には、島皮質を介した作用もあるのではないかと推測する。

#### 【6】私の考える統合医療の形

多くのCAM療法は“癒し”と総称される非特異的ストレス軽減効果を発揮する。優れた施術者による針治療、マッサージ、指圧は、我々の医療行為よりも心地よいことは、私自身も十分体験している。しかしCAMの担い手は医療従事者でないことが多く、CAM従事者が必ずしも十分な医学的知識を持ち合わせていない、CAM自体に医学的なエビデンスが少ない、などの理由もあり、医療のなかで、CAMの特性や人的資源を十分に生かせていないように思う。私はストレス関連疾患の治療法としての統合医療のあり方は、

CAMと現代医学の優劣を競うのではなく、ストレス関連疾患患者は、まず医療施設において現代医学的な検査によって十分評価された後に、現代医学的な治療を開始され、ある程度コントロールできた時点で、医療従事者とCAM指導者が連携しながら、CAMを導入、併用し、その後、CAMをもとにした健康管理を患者自身が推し進めてゆく、という両者の特性を生かした“流れの治療”が望ましいのではないかと考えている。そうすれば、医療従事者、CAM従事者、そして患者のためにも、ひいては医療経済的にも、よりよい医療の形が出来上がるのではないだろうか(表4)。私は現在、この仮説に基づいて、自律訓練、ヨガを例として、この流れによる統合医療モデルの安全性、有用性、経済性に関する研究を行なっている(厚生科研)。

#### 文献

- 1) Barreau F et al., *Pediatr Res* 62,240-245,2007.
- 2) Feder A et al., *Nat Rev Neurosci* 10,446-457,2009.
- 3) 林田草太ら, *心身医* 46,907-913,2006.
- 4) Barsky AJ et al., *Ann Intern Med* 130,910-921,1999
- 5) 統合医療に対する厚生労働省の取組について(統合医療プロジェクトチーム第2回会合, 2010)
- 6) 岡孝和ら, *心身医* 52,25-31,2012
- 7) Schlamann M, et al., *Int J Clin Exp Hypn* 58,444-456,2010.
- 8) 岡孝和ら, *日本東洋医学雑誌* 40,103-108,1989.
- 9) 岡孝和ら, *日本東洋医学雑誌* 41,55-59,1990.
- 10) Loken LS et al., *Nature Neurosci* 12,547-548.2009.
- 11) Bjornsdotter M et al., *Exp Brain Res* 207,149-155,2010
- 12) Moore ER et al., *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, 003519, 2007.
- 13) 堀田晴美. ケア・ワークモデル研究会学術総会講演集 4, 13-19,2011.

#### 略歴

- 1985年3月 広島大学医学部卒業
- 1985年6月 九州大学医学部附属病院臨床研修医に採用、心療内科に入局(九州大学附属病院第三内科、第一内科、心療内科で研修)
- 1987年4月 唐津赤十字病院内科勤務
- 1988年4月 国立京都病院消化器科、臨床研修医に採用
- 1989年4月 九州大学医学部心療内科医員に採用
- 1991-1995年3月 九州大学大学院医学研究科内科系(精神身体医学講座)修了
- 1995年4月 小倉愛和病院内科、内科部長として勤務
- 1996年10月 九州大学医学部心療内科助手
- 1998-2002年1月 Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Visiting Associate Professor in Neurology
- 2002年2月 太平メディカルケア病院内科勤務
- 2002年4月 産業医科大学神経内科講師に採用、神経内科講師、心療内科チーフ
- 2004年10月 産業医科大学病院メンタルヘルスセンター副部長兼任
- 2008年6月 九州大学大学院医学研究院心身医学准教授 現在に至る

#### 所属学会活動、役員など

- 日本心身医学会評議員研修指導医、日本心療内科学会心療内科専門医
- 日本東洋心身医学研究会理事「日本東洋心身医学研究」編集長、消化器心身医学研究会幹事
- 日本東洋医学会経穴の主治研究委員会委員、日本東洋医学会評議員、漢方専門医、指導医
- 日本自律訓練学会評議員、日本生理学会評議員

CASE REPORT

Open Access

# Psychological stress contributed to the development of low-grade fever in a patient with chronic fatigue syndrome: a case report

Takakazu Oka<sup>1\*</sup>, Yoshio Kanemitsu<sup>1,2</sup>, Nobuyuki Sudo<sup>1</sup>, Haruo Hayashi<sup>3</sup> and Kae Oka<sup>4</sup>

## Abstract

**Background:** Low-grade fever is a common symptom in patients with chronic fatigue syndrome (CFS), but the mechanisms responsible for its development are poorly understood. We submit this case report that suggests that psychological stress contributes to low-grade fever in CFS.

**Case presentation:** A 26-year-old female nurse with CFS was admitted to our hospital. She had been recording her axillary temperature regularly and found that it was especially high when she felt stress at work. To assess how psychological stress affects temperature and to investigate the possible mechanisms for this hyperthermia, we conducted a 60-minute stress interview and observed the changes in the following parameters: axillary temperature, fingertip temperature, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart rate, plasma catecholamine levels, and serum levels of interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-6 (pyretic cytokines), tumor necrosis factor- $\alpha$  and IL-10 (antipyretic cytokines). The stress interview consisted of recalling and talking about stressful events. Her axillary temperature at baseline was 37.2°C, increasing to 38.2°C by the end of the interview. In contrast, her fingertip temperature decreased during the interview. Her heart rate, systolic and diastolic blood pressures, and plasma levels of noradrenaline and adrenaline increased during the interview; there were no significant changes in either pyretic or antipyretic cytokines during or after the interview.

**Conclusions:** A stress interview induced a 1.0°C increase in axillary temperature in a CFS patient. Negative emotion-associated sympathetic activation, rather than pyretic cytokine production, contributed to the increase in temperature induced by the stress interview. This suggests that psychological stress may contribute to the development or the exacerbation of low-grade fever in some CFS patients.

**Keywords:** Chronic fatigue syndrome, Stress-induced hyperthermia, Psychogenic fever, Stress interview, Cytokine

## Background

Patients with chronic fatigue syndrome (CFS) frequently exhibit low-grade fevers [1], but the mechanisms responsible for this phenomenon are poorly understood. We hypothesize that psychological stress contributes to the development or the exacerbation of low-grade fever in these patients. Some CFS patients experience workday hyperthermia even at sedentary jobs, exhibiting higher axillary temperatures on working days compared with holidays [2]. Many studies have demonstrated that psychological stress affects core body temperature in laboratory animals, with

acute stress inducing transient hyperthermia [3,4] and repeated, chronic stress inducing persistent low-grade hyperthermia [5,6] and facilitating a hyperthermic response to a novel stressor [7]. For a review of this topic, please see Oka et al. (2001), as well as Oka and Oka (2012) [8,9].

So far, however, there have been no reports demonstrating that psychological stress can directly affect the body temperature of CFS patients. We present a patient with CFS in whom a stress interview increased axillary temperature by up to 1.0°C. To our knowledge, this is the first case report demonstrating that a stress interview actually increased body temperature in a CFS patient. Furthermore, this is also the first report to document changes in pyretic and antipyretic cytokines during a stress interview in a CFS patient.

\* Correspondence: oka-t@cephal.med.kyushu-u.ac.jp

<sup>1</sup>Department of Psychosomatic Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan  
Full list of author information is available at the end of the article



## Case presentation

Patient: A 26-year-old woman.

Chief complaints: Low-grade fever, general fatigue, arthralgias, myalgias, photophobia, and difficulty concentrating.

Family history: No family history of CFS or depressive disorders.

Past medical history: Necrotizing lymphadenitis at the age of 20 years. Endometriosis diagnosed at the age of 20 years, with oral contraceptive use since that time.

## History of present illness

The patient visited an outside hospital at the age of 20 years, when she was a nursing student, with the complaint of fever, around 38°C, and general fatigue. She was diagnosed with necrotizing lymphadenitis and treated accordingly. Although her physician considered her disease cured, her low-grade fever and fatigue persisted and strong malaise, particularly post-exertional, caused her to abandon her studies. At the age of 22, she was hospitalized in our department and diagnosed with CFS after a thorough medical examination. Active psychiatric and medical diseases were excluded and she fulfilled both the 1988 working definition of CFS given by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [10] and the CDC's 1994 Fukuda definition of CFS [11]. Her condition gradually improved with antidepressant therapy. As her fatigue improved to 1–2 on a numerical rating scale (NRS), with 10 representing the worst fatigue in her experience and 0 representing no fatigue, she began another nursing program. She graduated at the age of 26 and began work as a nurse in an intensive care unit, but 4 months later she stopped work due to exacerbation of her fatigue and low-grade fevers. Her symptoms persisted despite 2 months of rest, and she was referred again to our department where she was hospitalized. On admission, she complained of persistent fatigue and fevers. She scored the severity of her fatigue as 6–8 and demonstrated an injected pharynx; tenderness was present in her right cervical lymph nodes. Again, she satisfied both CDC definitions of CFS.

She had been checking her own temperature and noted that, before hospitalization, her axillary temperature was 37.5–38.0°C in the afternoon; antipyretic medications such as acetaminophen failed to reduce this low-grade fever. She noticed that her axillary temperature reached 38.5°C at work, especially when she was in a situation of psychological stress such as a meeting with her head nurse. After hospitalization, her axillary temperature decreased to 37.0–37.5°C in the afternoon. On the 8th day of hospitalization, we conducted a 1-hour stress interview to assess how psychological stress affected her body temperature, and the possible mechanisms for this effect. We investigated the involvement of sympathetic activation and of the pyretic

cytokines interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-6 and the antipyretic cytokines IL-10 and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  [12].

## Stress interview

At 9:00 AM on the day of the interview, a soft cannula for blood collection was inserted in a vein in the patient's right forearm. The 1-hour stress interview began at 2:00 PM; this time was chosen for the interview because her axillary temperature had shown little change between 2:00 PM and 5:00 PM since admission. At 1:30 PM, she entered an interview room which was maintained at 23°C. This room was familiar to her because she had already visited it several times for psychotherapy. An electronic manometer cuff was placed around her left upper arm and thermal probes were placed in her left ear and on her left index fingertip. Her axillary body temperature, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and heart rate (HR) were measured at fixed time intervals. During the interview, we asked her to tell us about difficulties in her life. She was also informed that we would stop the interview at any point, if she so desired.

After the interview was completed, she was asked to stay in the room for a further 30 minutes, for a total of 90 min from the start of the interview. She then returned to her own room. Tympanic membrane and fingertip temperatures were monitored once every minute during her stay in the interview room. Her axillary temperature, SBP, DBP, and HR were measured every 15 minutes, from 0 min to 60 min after the start of the interview and again at 90 min, 120 min, and 180 min after starting the interview. Blood samples were collected at baseline (–15 min) and at 30 min, 60 min, 120 min, and 180 minutes. Blood samples were stored at –80°C until the catecholamine and cytokine measurements were performed.

The following is a transcription of the stress interview questions and answers.

Doctor (Dr): Could you tell me how you felt when you had to leave the first nursing school? (0–15 min)

Patient (Pt): My friends graduated from school and became nurses but I couldn't (starts to sob). I envied my friends. And I felt sorry for my parents.

Dr: Could you tell me more detail about how you felt for your parents? (16–30 min).

Pt: My mother came to the hospital to see me every other day but I didn't tell her anything about how I felt. When I had to be absent from school for hospitalization, I told my teacher about my diagnosis. She said ironically, "chronic fatigue? It's a good name. I always feel fatigue but I have to work." She was a nurse, of course. I couldn't believe she would say that. At that time, I thought nobody could understand me, including my mother. So I didn't tell her anything.

Dr: You didn't give up your dream to be a nurse and went to another school, right? How was your second school life and the hospital where you worked? (31–45 min)

Pt: I thought I couldn't fail this time. So I studied feverishly but I forgot many things the next day. I had to set my goals very low.

Dr: What was the hardest time in your life? Could you tell me how you thought about this disease? (46–60 min)

Pt: When I left the first school, because I had enough credits to graduate. I don't think this disease is curable.

During the interview, the patient talked with tears in her eyes about how hard her situation had been. She reported gradually feeling hot as the interview proceeded, but never felt cold.

### Measures

SBP, DBP, and HR were recorded by an electronic sphygmomanometer (Nico PS501, Parama-Tech Co. Ltd., Fukuoka, Japan). The tympanic membrane temperature was monitored with a DBLT-1/WL thermal probe (Ymatic Ltd., Tokyo, Japan), the fingertip temperature was monitored using a ProComp Infiniti probe (Thought Technology, Ltd., Montreal, Canada), and the axillary temperature was measured with a MC-440 probe (Terumo Medical Corporation, Tokyo, Japan). Plasma catecholamine levels were measured by high-performance liquid chromatography. Serum cytokine levels were measured by a quantitative sandwich enzyme immunoassay technique using Quantikine HS immunoassay kits (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA) for IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$ . IL-10 was assayed using a human IL-10 Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay kit (Bioscience Europe S.A., Brussels, Belgium). The minimum detectable concentrations of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , and IL-10 were 0.125 pg/mL, 0.156 pg/mL, 0.5 pg/mL, and 2 pg/mL, respectively. Subjective severity of fatigue was scored on a NRS, with 10 representing the worst fatigue possible and 0 representing no fatigue.

### Changes in body temperature and fatigue levels

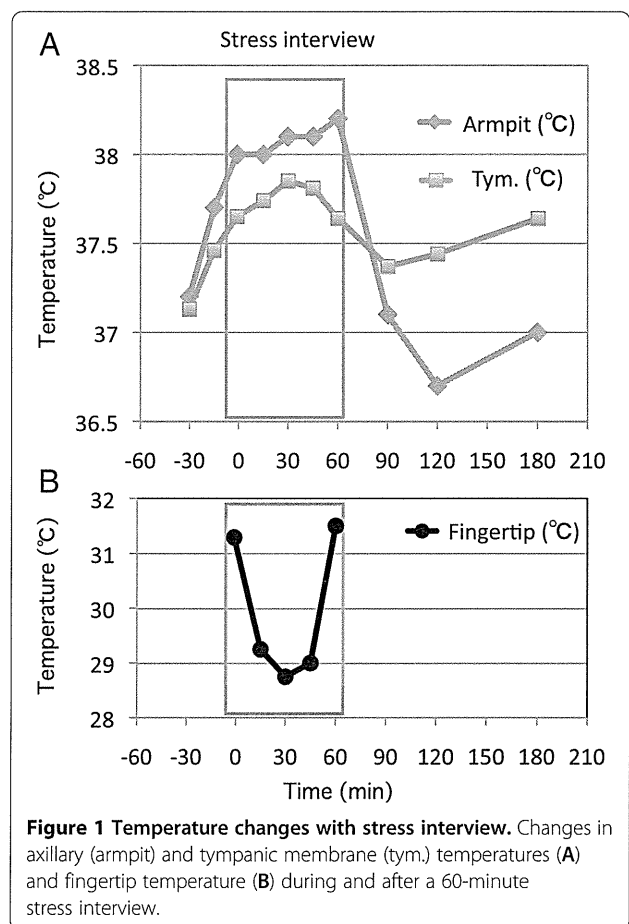
The patient's axillary temperature was 37.1°C at 9 AM, and 37.2°C when she entered the interview room at 1:30 PM. It gradually increased, reaching a maximum of 38.2°C at the end of the 60-min interview, then decreased to the pre-interview level of 37.1°C, 30 min after completion of the interview (90 min from the interview's start). The tympanic membrane temperature also increased, but the magnitude of this increase was less than that of the axillary temperature. Her tympanic membrane temperature was 37.1°C when she entered the interview room, reached a maximum of 37.9°C, 30 min after starting the interview, and gradually decreased to 37.4°C, 30 min after the end of the interview (90 min from the interview's start). Her fingertip temperature was 31.3°C before the interview, 28.7°C–29.2°C during the interview, and 31.5°C at the end of the interview (Figure 1). The severity of her fatigue on the NRS was 7 at 9 AM and 6 at 1:30 PM. It had increased

to a level of 9 by the end of the interview and decreased to 6 at 5 PM (180 min from the interview's start).

In comparison, the patient's axillary temperature at noon, 2 PM, and 4 PM were 37.4°C, 36.8°C, and 37.3°C, respectively, two days after the stress interview when she didn't feel any stress. The patient remained seated during the interview. The observed increase in axillary and tympanic membrane temperatures during the interview were therefore not due to diurnal body temperature changes or changes in activity.

### Changes in cardiovascular parameters, peripheral cytokines, and catecholamine levels

Plasma levels of noradrenaline and adrenaline increased during the stress interview at 30 min and 60 min, and returned to their pre-interview values 1 hour after the interview (120 min). The patient's SBP, DBP, and HR were also higher during the interview than at 9 AM, than during the pre-interview period (-15 min), and than 2 hours after the interview (180 min). In contrast, neither pyretic nor antipyretic cytokines showed significant changes during the interview. Rather, IL-6 and TNF- $\alpha$  were slightly suppressed during the interview and 1 hour afterwards (IL-6 suppressed at 30 min and 60 min; TNF- $\alpha$  suppressed



**Figure 1** Temperature changes with stress interview. Changes in axillary (armpit) and tympanic membrane (tym.) temperatures (A) and fingertip temperature (B) during and after a 60-minute stress interview.

**Table 1 Changes in cardiovascular parameters, cytokines, and catecholamines during and after a 60-min stress interview**

	9 am	pre	30 min	60 min	120 min	180 min
IL-1 $\beta$ (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- $\alpha$ (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

at 60 min and 120 min), and returned to pre-interview levels 2 hours after the interview (180 min). IL-10 remained under the minimum detectable level throughout the observation period (Table 1).

**Clinical course**

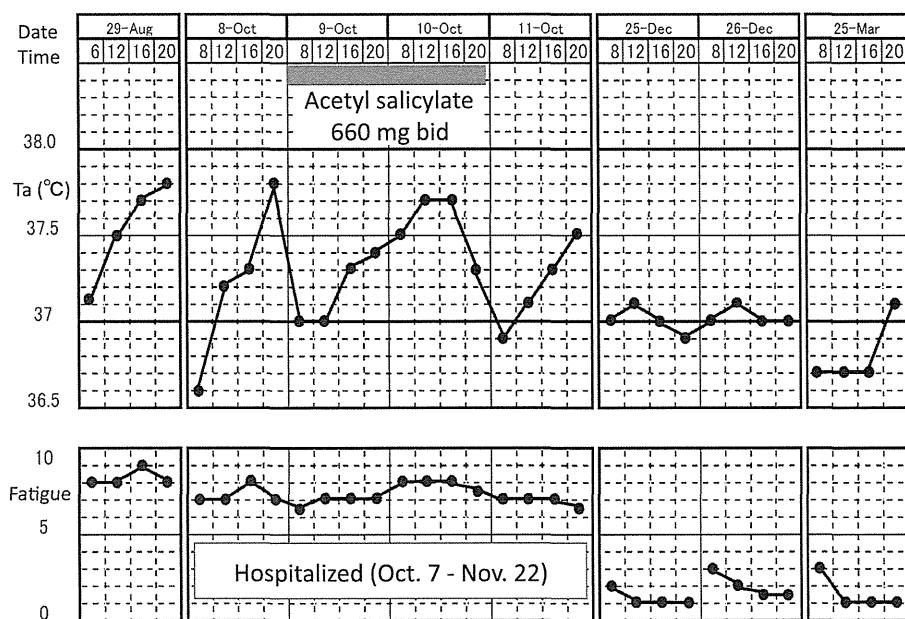
During her hospitalization, the patient was treated with combination biomedical and psychosocial therapy. She was housed in a calm inpatient setting, amenable to self-reflection. After a period of bedrest, she was asked to take the time to be mindful, fully tasting her food and taking relaxed walks, hearing the birds, watching the trees and flowers, and feeling the wind. The aim was to facilitate

the restoration of interoceptive awareness, previously suppressed by her extreme exertions to overcome fatigue. We also wanted to replace her coping mechanisms, which led to exacerbation of her fatigue. Her treatment also involved (1) pharmacotherapy including hochuekkito (a Japanese herbal medicine), mirtazapine, and meco-balamin; (2) cognitive and behavioral intervention focusing on noticing thresholds that worsen her fatigue and changing work habits and cognition patterns when tired; (3) relaxation training, including group sessions on autogenic training, followed by self-practice; (4) emotional disclosure during supportive psychotherapy; (5) graded exercise therapy; (6) reconstructing her relationship with her mother; and (7) making environmental arrangements at her workplace. Her low-grade fever and fatigue gradually improved and she returned to work (Figure 2).

**Conclusions**

This study demonstrates that a stress interview may increase the axillary and tympanic membrane temperatures of a patient with CFS. Both temperatures began to increase 30 min before starting the interview; this may have been caused by anticipatory stress, as has been shown in animal models [13]. This study also demonstrates that the pyretic and antipyretic cytokines are not involved in stress interview-induced hyperthermia.

Activation of the sympathetic nervous system is known to increase core body temperature by increasing thermogenesis, including non-shivering thermogenesis in brown adipose tissue, and by decreasing heat loss with peripheral vasoconstriction [8,9]. Considering that the increase in



**Figure 2 Clinical course.** Axillary temperature was measured 4 times daily; at 8:00AM; 12:00PM; 4:00PM; and 8PM. Fatigue was scored by using a numerical rating scale with 10 representing maximum fatigue and 0 representing no fatigue.

axillary and tympanic membrane temperatures and the decrease in finger temperature were associated with an increase in blood catecholamine levels, sympathetic activation could play an important role in these temperature changes.

This study showed that a 1-hour stress interview was able to induce a robust increase in axillary temperature of up to 1.0°C (to 38.2°C). The psychological stress-induced hyperthermic response exists not only in this patient but also in healthy human subjects. However, the available studies suggest that the magnitude of the response in our patient is much larger than that typically seen [14,15]. For example, the mean axillary temperature of psychiatry residents between 26 and 33 years of age, taken 10 to 15 minutes before an examination (37.0°C), is 0.6°C higher than the axillary temperature taken 2 to 3 weeks later in the same room (36.4°C), when the subjects are in a calm situation [14]. Another study showed that the oral temperature measured in students between 18 and 27 years of age immediately before an examination (37.4°C) is 0.18°C higher than the oral temperature taken 3 days after the examination (37.22°C), at the same hour of the day [15]. Animal studies have demonstrated that sympathetic thermogenic action is enhanced in a repeated/chronic stress situation compared with a non-stressful situation [16]. It is possible that our patient's difficult life situation acted as a chronic stressor, leading her to exhibit a robust increase in axillary temperature as an acute stress exposure.

In this patient, we found that the magnitude of the stress-induced axillary-temperature increase was larger than the tympanic-membrane temperature increase. Animal studies have demonstrated that non-shivering thermogenesis, taking place in brown adipose tissue, plays a crucial role in the development of stress-induced hyperthermia [4]. In human adults, brown adipose tissue is densely distributed in the paracervical and supraclavicular regions [17,18]. If a stress interview activates brown adipose thermogenesis, resulting in hyperthermia, it is reasonable to presume that the increase in temperature will be more evident in the axilla, which is at closer proximity to brown adipose tissue than the tympanic membrane. This study suggests that the axillary temperature may be a better index for assessing the effect of stress on the body temperature of CFS patients.

The results described in this case report suggest that psychological stress contributes to the development or exacerbation of low-grade fever in some CFS patients, possibly via sympathetic activation. Peripheral cytokines may not be involved in this process.

### Consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

### Abbreviations

A: Adrenaline; CFS: Chronic fatigue syndrome; DA: Dopamine; DBP: Diastolic blood pressure; Dr: Doctor; HR: Heart rate; IL-1 $\beta$ : Interleukin-1 $\beta$ ; IL-6: Interleukin-6; IL-10: Interleukin-10; Min: Minutes; NA: Noradrenaline; Pt: Patient; SBP: Systolic blood pressure; TNF- $\alpha$ : Tumor necrosis factor- $\alpha$ .

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Authors' contributions

TO designed the study protocol, treated the patient, analyzed the data, and drafted the manuscript. YK, HH, and KO helped with assays and advised on data analysis. NS looked over the study. All authors read and approved the final manuscript.

### Acknowledgements

This study was supported in part by Grants-in-Aid for Scientific Research from the Japan Society for the Promotion of Science (22590671 to HH and 23390189 to TO) and a Health and Labour Sciences Research Grant for integrative medicine (H24-Iryo-Ippan-025 to TO).

### Author details

<sup>1</sup>Department of Psychosomatic Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan. <sup>2</sup>Section of Psychosomatic Medicine, Department of General Medicine, Fukuoka Dental College, Fukuoka, Japan. <sup>3</sup>Division of Psychosomatic Medicine, Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health, Iseigaoka 1-1, Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan. <sup>4</sup>Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine, Asahi-machi 67, Kurume 830-0011, Japan.

Received: 17 October 2012 Accepted: 1 March 2013

Published: 8 March 2013

### References

1. Komaroff AL, Fagioli LR, Geiger AM, Doolittle TH, Lee J, Kornish RJ, Gleit MA, Guerriero RT: An examination of the working case definition of chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1996, **100**:56-64.
2. Oka T: Stress-induced hyperthermia observed in chronic fatigue syndrome patients and its treatment. *Nihon Hirou Gakkaishi (in Japanese)* 2012, **7**:42-48.
3. Oka T, Oka K, Kobayashi T, Sugimoto Y, Ichikawa A, Ushikubi F, Narumiya S, Saper CB: Characteristics of thermoregulatory and febrile responses in mice deficient in prostaglandin EP1 and EP3 receptors. *J Physiol* 2003, **551**:945-954.
4. 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**:1442-1452.
5. Hayashida S, Oka T, Mera T, Tsuji S: Repeated social defeat stress induces chronic hyperthermia in rats. *Physiol Behav* 2010, **101**:124-131.
6. Endo Y, Shiraki K: Behavior and body temperature in rats following chronic foot shock or psychological stress exposure. *Physiol Behav* 2000, **71**:263-268.
7. 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**:13-24.
8. Oka T, Oka K, Hori T: Mechanisms and mediators of psychological stress-induced rise in core temperature. *Psychosom Med* 2001, **63**:476-486.
9. Oka T, Oka K: Mechanisms of psychogenic fever. *Adv Neuroimmunol Biol* 2012, **2**:1-15.
10. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, Jones JF, Dubois RE, Cunningham-Rundles C, Pahwa S, et al: Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988, **108**:387-389.
11. 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**:953-959.

12. Leon LR: Invited review: cytokine regulation of fever: studies using gene knockout mice. *J Appl Physiol* 2002, **92**:2648–2655.
13. Pardon MC, Kendall DA, Perez-Diaz F, Duxon MS, Marsden CA: Repeated sensory contact with aggressive mice rapidly leads to an anticipatory increase in core body temperature and physical activity that precedes the onset of aversive responding. *Eur J Neurosci* 2004, **20**:1033–1050.
14. Marazziti D, Di Muro A, Castrogiovanni P: Psychological stress and body temperature changes in humans. *Physiol Behav* 1992, **52**:393–395.
15. Briese E: Emotional hyperthermia and performance in humans. *Physiol Behav* 1995, **58**:615–618.
16. 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**:299–308.
17. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, Schrauwen P, Teule GJ: Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009, **360**:1500–1508.
18. 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* 2009, **58**:1526–1531.

doi:10.1186/1751-0759-7-7

**Cite this article as:** Oka et al.: 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.

**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](http://www.biomedcentral.com/submit)



# 慢性疲労症候群

岡孝和

九州大学大学院医学研究院心身医学

慢性疲労症候群 (chronic fatigue syndrome : CFS)

とは、それまで健康に生活していた人が感染症などに罹患したことをきっかけにして、六ヶ月以上の長期にわたって、強い全身倦怠感、微熱、頭痛、筋肉痛、脱力感、思考力の障害、抑うつ気分などの精神神経症状を訴え、社会生活が著しく障害される疾患である。

CFSと同様の病態が存在することは古くから知られていたが、一九八四年、米国で原因不明の疲労を訴える患者が集団発生したことを契機に、一九八八年、米国疾病対策予防センターがはじめてCFSの診断基準を作成した。現在は、この改訂診断基準<sup>(1)</sup>が広く用いられている。わが国では、日本疲労学会による診断基準<sup>(2)</sup>と、厚生労働省研究班による新たな診断基準<sup>(3)</sup>がある。ここでは、厚生労働省研究班による新CFS診断基準(表1)をもとに解説する。

診断

CFSと診断するためには、三つの前提を満たすことが必要である。まず前提Iとして、基本的な検査を行い、表2に示した器質的内科疾患と精神疾患を除外する。また、抗アレルギー薬や降圧薬など副作用として疲労感をきたしやすい薬剤を服用中の者や、肥満者の場合は、その病態が改善され、慢性疲労との因果関係が明確になるまでCFSの診断は保留する。

前提IIとして、慢性疲労が比較的急激に始まったこと、日常生活活動が発症前の半分以下となつていたりすることなど、疲労の性状が四つの項目を満たすことを確認する。さらに前提IIIとして、七項目の自覚症状(労作後疲労感、咽頭痛など)と三つの他覚的所見(微熱、頸部リンパ節腫脹、筋力低下)のうち、五項目以上を認められることを確認する。以上の三つの前提を満たし

たとき、臨床的にCFSと診断する。

病因および精神疾患との異同

現時点で、CFSの病因の全貌は明らかになつていないわけではなく、CFSに特異的なバイオマーカーが存在するわけでもない。しかしながらこれまでの研究から、CFSは単なる神経症的な病態ではなく、神経系、免疫系、内分泌系、代謝系の異常が複雑に絡み合った病態であることが明らかになりつつある。

また、多くのCFS患者がうつ病や線維筋痛症を合併していることがわかつている。そのため本診断基準では、双極性障害や精神病性うつ病を除く気分障害、身体表現性障害、不安障害、線維筋痛症が存在する場合には、これらの併存症をもつCFSと診断するよう求めている。

CFSと気分障害や身体表現性障害などの精神疾患は、果たして異なる病気なのかという疑問を抱く者がいるかもしれないが、個人の経験からしても、CFSは精神疾患から区別されるべきと考えている。たとえば私は、うつ病のため治療を受けた後にCFSに罹患した患者を複数名診療しているが、「うつ病のときの倦怠

表1 慢性疲労症候群臨床診断基準（文献3を一部改変）

---

6 ヶ月以上、疲労が続いている、もしくは繰り返している場合

前提Ⅰ. 病歴、身体所見、臨床検査を精確に行い、慢性疲労をきたす疾患・病態を除外するか、経過観察する。また併存疾患を認める

1. CFS を除外すべきおもな器質的疾患・病態（表2）
2. A. 下記の患者に対しては、当該病態が改善され、慢性疲労との因果関係が明確になるまで、CFS の診断を保留にして経過を十分観察する
  - ①治療薬長期服用者（抗アレルギー薬、降圧薬、睡眠薬など）
  - ②肥満（BMI>40）
- B. 下記の疾患については併存疾患として取り扱う
  - ①気分障害（双極性障害、精神病的うつ病を除く）、身体表現性障害、不安障害
  - ②線維筋痛症
3. 下記の臨床検査を基本的検査として行い、器質的疾患を除外する
  - ①尿検査、②便潜血反応、③血液一般検査（WBC、Hb、Ht、RBC、血小板、末梢血液像）、④CRP、赤沈（またはシアル酸）、⑤血液生化学（TP、蛋白分画、TC、TG、AST、ALT、LD、γ-GT、BUN、Cr、尿酸、血滲解質、血糖）、⑥甲状腺検査（TSH）、⑦心電図、⑧胸部単純X線撮影

前提Ⅱ. 上記の検索によっても慢性疲労の原因が不明で、しかも下記の4項目を満たす

- ①この全身倦怠感は新しく発症したものであり、比較的急激に始まった
- ②十分な休養をとっても回復しない
- ③現在行っている仕事や生活習慣のせいではない
- ④日常生活活動が、発症前に比べて50%以下となっている。あるいは疲労感のため、月に数日は社会生活や仕事ができず休んでいる

前提Ⅲ. 下記10項目のうち5項目以上認める

自覚症状

- ①労作後疲労感（労作後休んでも24時間以上続く）、②筋肉痛、③多発性関節痛、腫脹はない、④頭痛、⑤咽頭痛、⑥睡眠障害（不眠、過眠、睡眠相遅延）、⑦思考力・集中力低下

他覚的所見（医師が少なくとも1ヵ月の間隔をおいて2回認める）

- ⑧微熱、⑨頸部リンパ筋腫脹（明らかに病的腫脹と考えられる場合）、⑩筋力低下

臨床症候による臨床診断

- ①前提Ⅰ、Ⅱ、Ⅲを満たした時、CFS と診断する
- ②感染症後の発病が明らかな場合は感染後CFS と診断する
- ③臨床病型：気分障害、身体表現性障害、不安障害、線維筋痛症などの併存疾患との関連を次のように分類する
  - A群：併存疾患（病態）をもたないCFS
  - B群：経過中に併存疾患（病態）をもつCFS
  - C群：最初の診断時から併存疾患（病態）をもつCFS
- ④以上のすべてに合致せず、原因不明の慢性疲労を訴える場合、特発性慢性疲労（idiopathic chronic fatigue：ICF）と診断し、経過観察する

---

表2 CFS を除外すべきおもな器質的疾患・病態（文献3を一部改変）

---

- ①臓器不全（例：肺気腫、肝硬変、心不全、慢性腎不全など）
- ②慢性感染症（例：AIDS、B型肝炎、C型肝炎など）
- ③リウマチ性、および慢性炎症性疾患（例：SLE、RA、Sjögren症候群、炎症性腸疾患、慢性膵炎など）
- ④おもな神経系疾患（例：多発性硬化症、神経筋疾患、てんかん、あるいは疲労感を惹き起こすような薬剤を持続的に服用する疾患、後遺症をもつ頭部外傷など）
- ⑤系統的治療を必要とする疾患（例：臓器・骨髄移植、がん化学療法、脳・胸部・腹部・骨盤への放射線治療など）
- ⑥おもな内分泌・代謝疾患（例：下垂体機能低下症、副腎不全、甲状腺疾患、糖尿病など。ただしコントロール良好な場合は除外しない）
- ⑦原発性睡眠障害（例：睡眠時無呼吸、ナルコレプシーなど。ただしコントロール良好な場合は除外しない）
- ⑧双極性障害および精神病的うつ病

---

感とCFSの倦怠感は同じですか」との問いに  
対して、患者は全員「違う」と答えた。ある患  
者は、「うつ病のときは、本当に気分がゆうう  
つで、毎日、死ぬことばかり考えていました。  
今は死にたいという考えはまったくありません。  
とにかくくだるいのです」と述べている。

また、以前うつ病を治療に導いた抗うつ薬  
が、CFSに対しては必ずしも十分な効果を発  
揮しなかった例もある。さらに咽頭発赤、リン  
パ節腫脹、微熱といった理学的所見や、急激な  
発症様式（CFS患者の中には「何月何日から  
具合が悪くなりました」と発症日を特定できる  
者もいる）は精神疾患では説明が難しい。

## 治療

薬物療法、認知行動療法、段階的運動療法を  
併用して行う。薬物療法としては、補中益気湯  
などの漢方薬、ビタミン剤（アスコルビン酸、  
メチルコバラミンなど）、抗うつ薬（選択的セ  
ロトニン再取り込み阻害薬、セロトニン・ノル  
アドレナリン再取り込み阻害薬）を試みる。

認知行動療法では、疲労を増悪させたり疲労  
回復を妨げたりするような不適切な認知や行動  
を、望ましいものに改善してゆく。段階的運動  
療法は、デコンディショニング、つまり長期臥  
床による筋力低下や起立時の血行動態の失調  
（CFS患者では、健常人に比べて、起立時に

著しく脈拍が増加する、体位性頻脈症候群を呈  
する者の割合が高いことが知られている）を防  
ぐために行われる。

## 〔文献〕

(1) Fukuda, K., Straus, S.E., Hickie, I. et al.: The  
chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach  
to its definition and study. *Ann Intern Med* 121: 953  
-959, 1994.

# 線維筋痛症

## 長田賢一

聖マリアンナ医科大学神経精神科学教室

はじめに

線維筋痛症 (Fibromyalgia: 以下FMと略す)  
は、広範囲に慢性疼痛が持続し、体幹部の特異  
的な圧痛点を有し、多彩な身体的・機能的・精  
神的な症状を呈する比較的新しい疾患概念であ  
る。一九九〇年に米国リウマチ学会が作成した  
診断基準では、広範囲におよぶ痛みが三ヶ月以  
上続いていて、全身にある一八カ所の圧痛点を  
四kg/cm<sup>2</sup>の力で押したとき、一一カ所以上に痛  
みが出ることでFMと診断することとされた。  
また二〇一〇年に米国リウマチ学会が新たな診  
断基準を提案し、①定義化された慢性疼痛の広  
がりがある以上あり、かつ臨床徴候重症度スコ

(2) 日本疲労学会「慢性疲労症候群診断基準の改定  
に向けて」『日本疲労学会誌』三巻、一一四〇頁、二〇  
〇八年

(3) 倉恒弘彦研究代表「自律神経機能異常を伴い慢  
性的な疲労を訴える患者に対する客観的な疲労診断法  
の確立と慢性疲労診断指針の作成」『平成二三年度厚生  
労働科学研究 障害者対策総合研究事業(神経・筋疾  
患分野)報告書』一頁、二〇一二年

(おか・たかず/心身医学)

アが一定以上あること、②臨床徴候が診断時と  
同じレベルで三ヶ月間は持続すること、③慢性  
疼痛を説明できる他の疾患がないこと、この三  
項目を満たす場合にFMと診断できるとさ  
れた<sup>1)</sup>。

アメリカでは、女性の三・四%、男性の〇・  
五%、全人口の二%、リウマチ科に通う患者の  
うち一五%がこの病気であるという統計があ  
る。日本では二〇〇七年現在、厚生労働省の調  
査から、有病率は人口の約一・七%、患者数は  
二〇〇万人程度と推定されている。全体の七五  
%以上が女性で、とくに二〇〜六〇歳中高年の  
発生率が高いといわれている。





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 E<sub>2</sub> 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<sup>1)</sup>.

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,  $\beta_3$  受容体拮抗薬である SR59230A によって抑制される (Fig. 2)<sup>2)</sup>. 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)

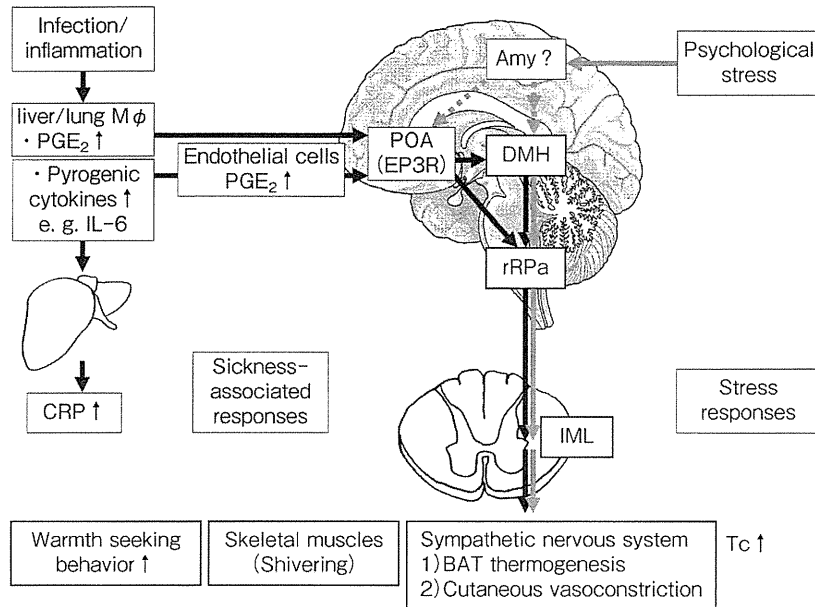


Fig. 1 感染、炎症による体温上昇反応と、心理社会的ストレスによる体温上昇反応の相違点と共通する機序

Amy : amygdala BAT : brown adipose tissue CRP : C-reactive protein DMH : dorso-medial 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

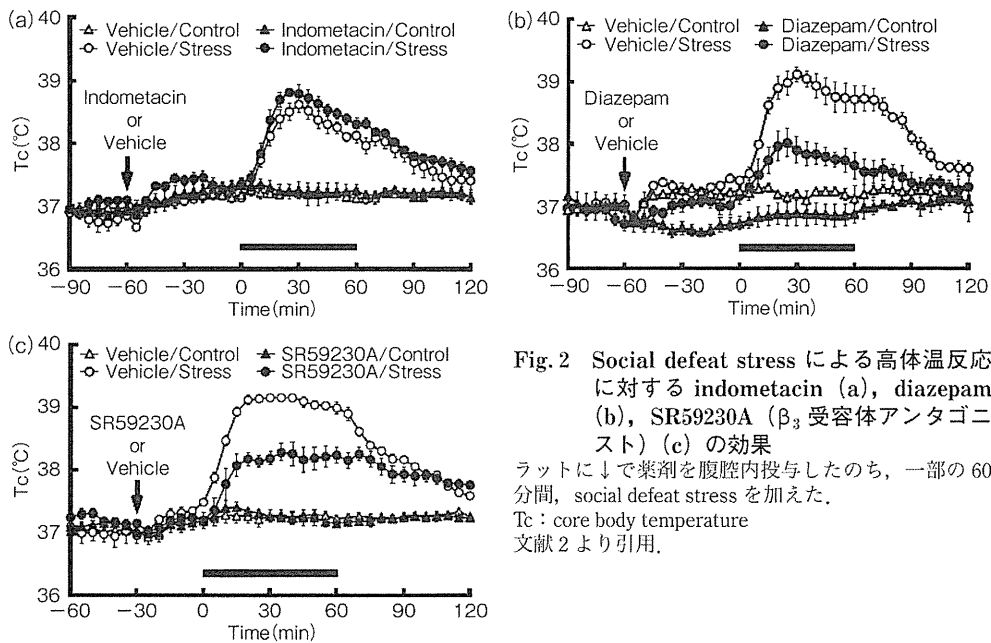


Fig. 2 Social defeat stress による高体温反応に対する indometacin (a), diazepam (b), SR59230A ( $\beta_3$  受容体アンタゴニスト) (c) の効果

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。

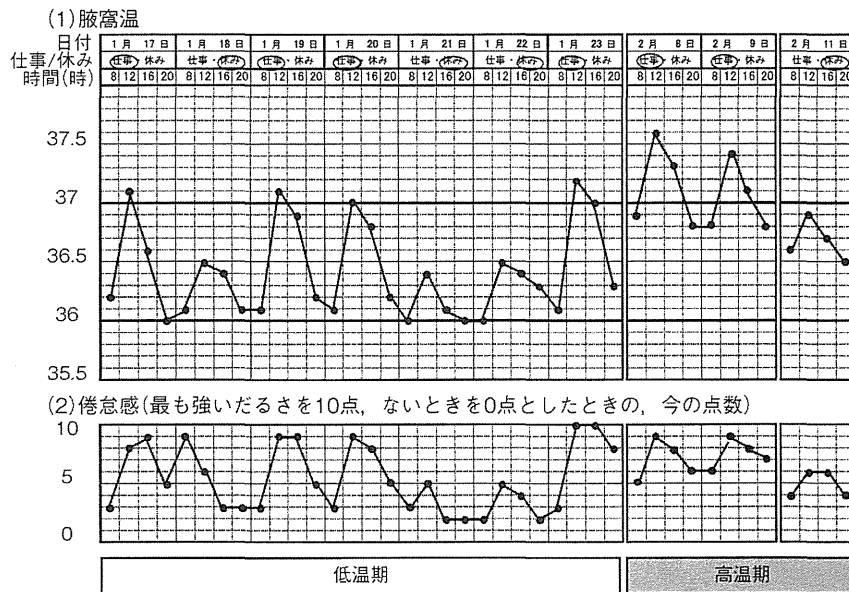


Fig. 3 慢性疲労症候群患者(症例1, 24歳, 女性)でみられた workday hyperthermia  
文献7を一部改変

感神経が $\beta_3$ 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<sup>3)4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>1)6)</sup>。

## 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、健常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<sup>7)</sup>。

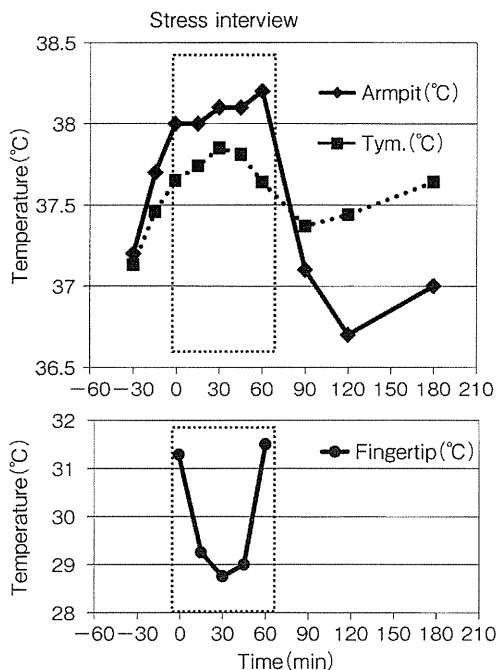


Fig. 4 慢性疲労症候群患者（症例2, 26歳, 女性）にストレスインタビューを1時間（0～60分）行ったときにみられたストレス性高体温反応  
 腋窩温（◆：armpit）、鼓膜温（■：Tym.）、指尖温（●：fingertip）。文献8より引用

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比べて0.5～0.6°C高いこと、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<sup>8)</sup>。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、 $\beta$ 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、 $\alpha$ 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れば、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