

心因性発熱のメカニズム

岡 孝和

九州大学大学院医学研究院心身医学

【要旨】

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

キーワード 心因性発熱, ストレス性高体温, 不明熱

I 感染に伴う発熱の機序と特徴

1) 発熱のメカニズム

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

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

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

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

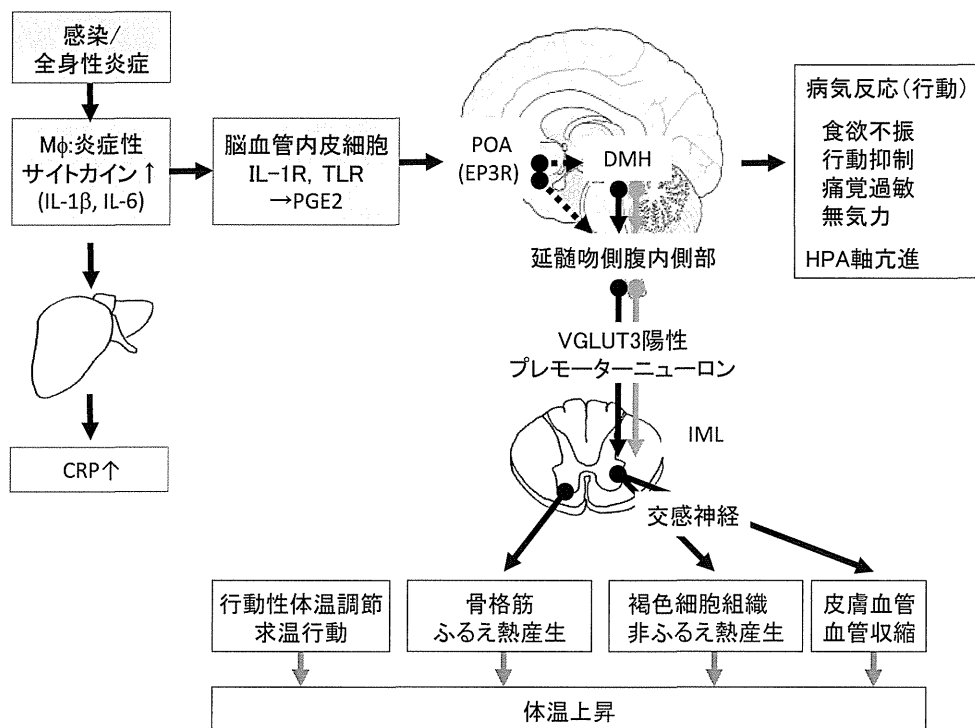


図1 感染症によって発熱が生じる機序

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

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

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

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

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

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

2) 発熱の意義と特徴

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

(1) 発熱は急性相反応(acute phase response)を伴う

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

(2) 発熱は病気行動(sickness behavior)を伴う

生体が感染症や炎症性疾患に罹患したときには, 病原

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

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

(3) 発熱は解熱薬が有効である

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

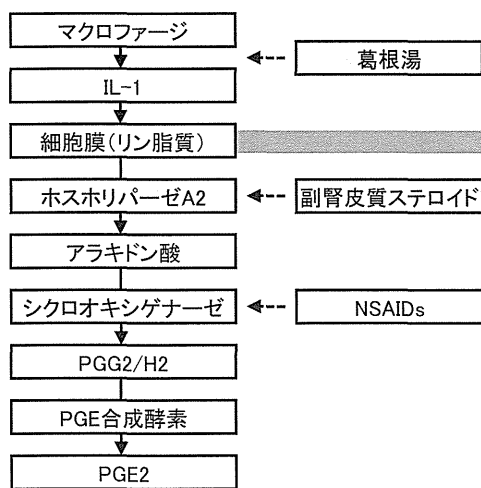


図2 解熱薬の奏効機序（本文参照）

II 心理的ストレスが体温に及ぼす影響

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

1) 急性ストレス性高体温

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

(1) 急性SIHの個体差

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

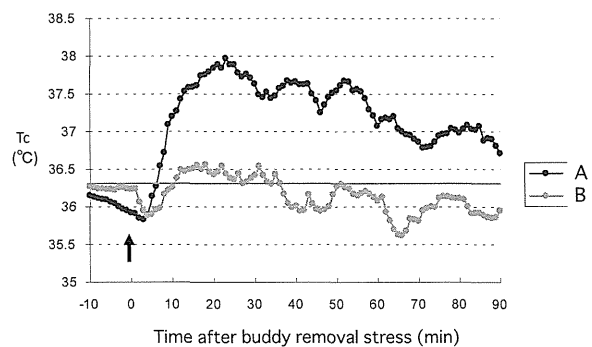


図3 ケージ仲間を外に出すという心理的ストレスを加えたときのマウスの核心温（Tc）の変化
時間0（↑の時間）でケージ仲間4匹を1分ごとにケージの外に出した。

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

(2) 急性SIHと発熱の違い

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

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

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

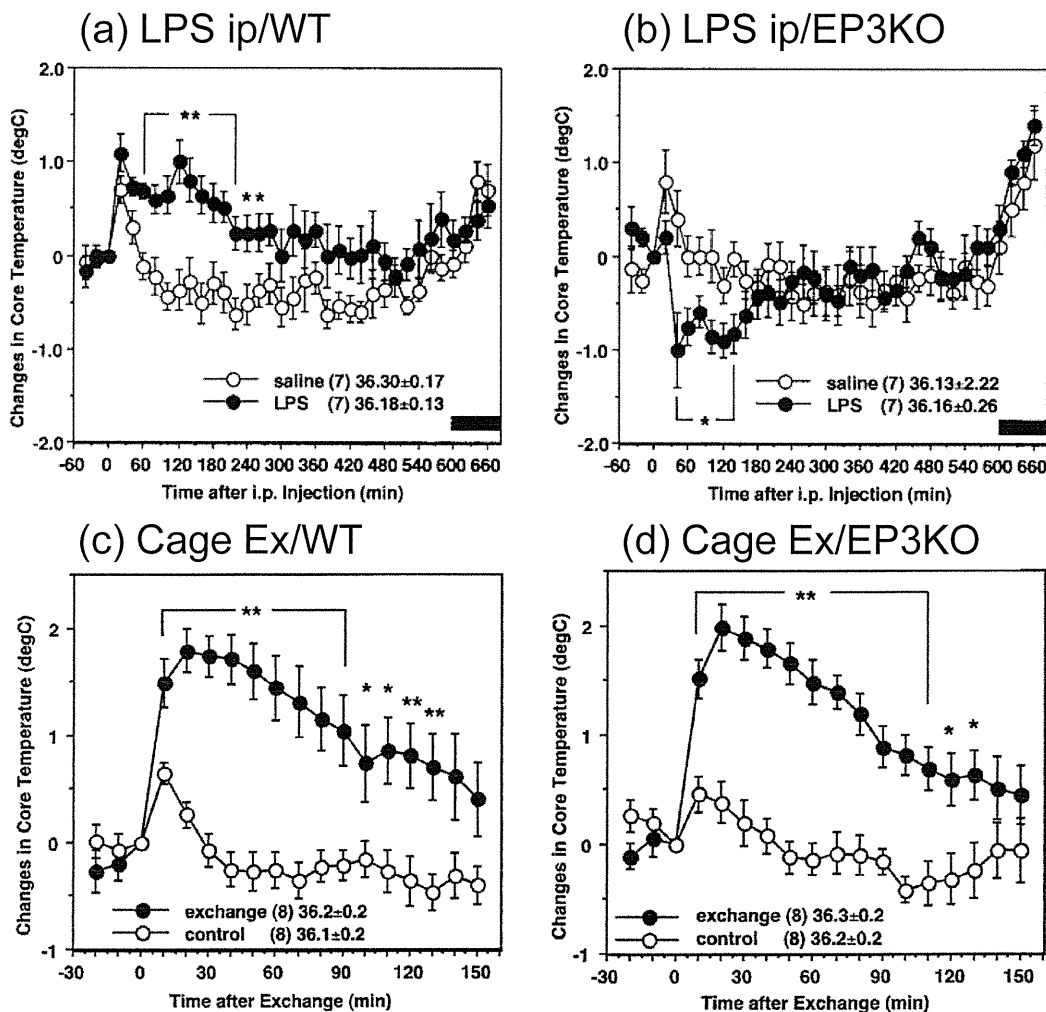


図4 LPSを腹腔内 (ip) 投与した時、およびケージ交換後の核心温 (Tc) の変化

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

*p < 0.05, **p < 0.01。(文献3)を一部改変して引用)

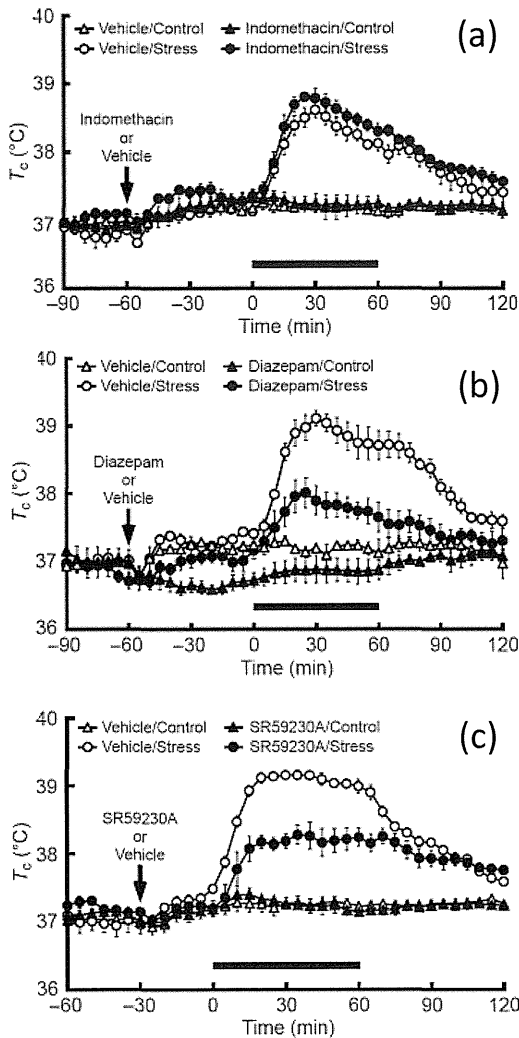


図5 社会的敗北ストレスによる核心温 (T_c) 上昇反応に対する (a) インドメタシン (シクロオキシゲナーゼ阻害薬), (b) ジアゼパム (ベンゾジアゼピン系抗不安薬), (c) SR59230A ($\beta 3$ 受容体アンタゴニスト) の効果。ラットに \downarrow で薬剤を腹腔内投与したのち、 \blacksquare 部の60分間、社会的敗北ストレスを加えた。(文献4) を一部改変して引用)

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

(3) 急性 SIH と発熱に共通する遠心路

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

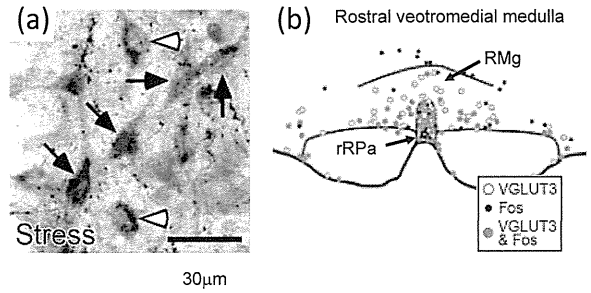


図6 心理的ストレスによる延髄吻側腹内側部の VGLUT3 陽性交感神経プレモーターニューロンの活性化。

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

(b) 延髄吻側腹内側部において活性化した VGLUT3 陽性細胞の分布。

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

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

2) くり返し/慢性ストレスの影響

(1) 体温に及ぼす影響

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

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

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

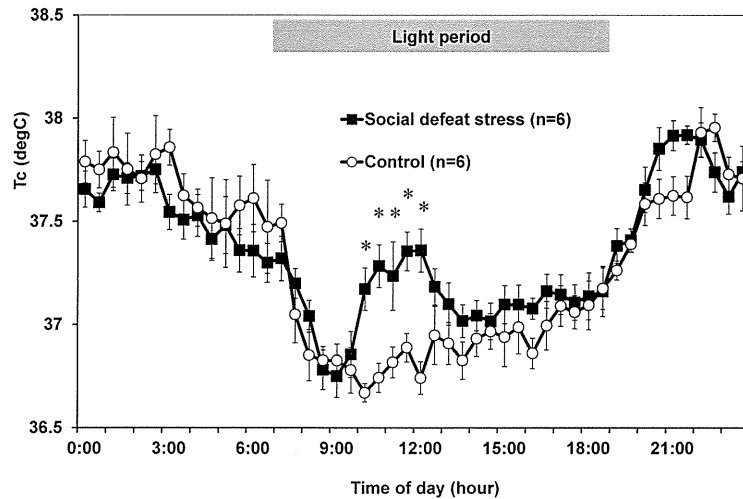


図7 くり返しストレスの核心温 (Tc) に及ぼす影響 (1)

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

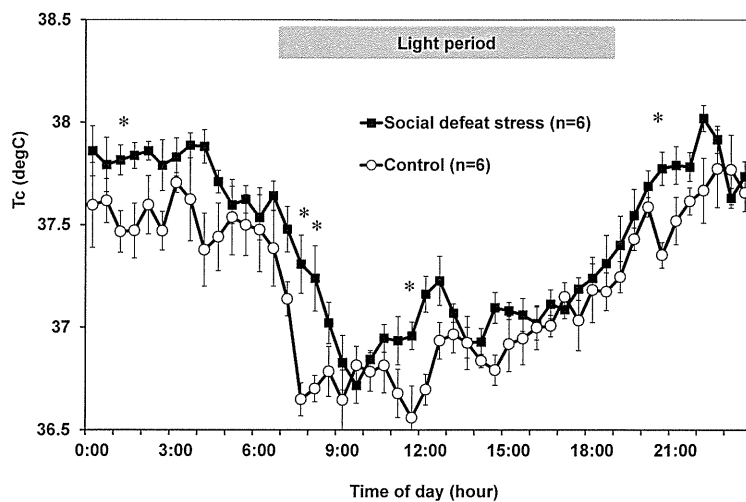


図8 くり返しストレスの核心温 (Tc) に及ぼす影響 (2)

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

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

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

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

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

(2) くり返しストレスを受けた動物が顕著な急性SIHを生じるメカニズム

4週間にわたって拘束ストレスを受けたラットとコン

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

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

(3) 急性および慢性SIHを呈する動物の他のストレス反応

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

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

3) SIHに対する薬物療法

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

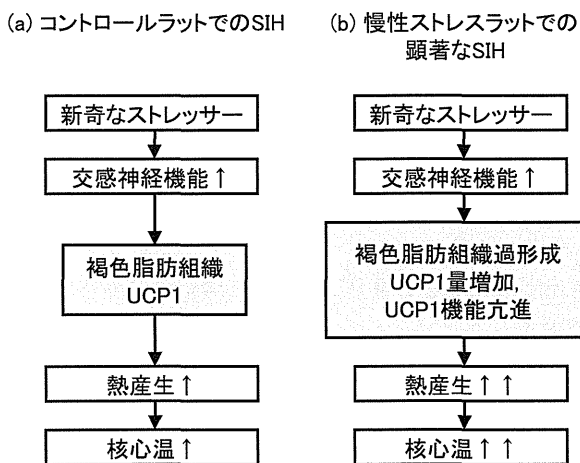


図9 新奇なストレスナーに暴露されたとき、慢性ストレスラットがコントロールラットより顕著なストレス性高体温を生じる機序 (脱共役タンパク質1: UCP1)

表1 LPS発熱、急性ストレス性高体温、慢性ストレス性高体温の特徴

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

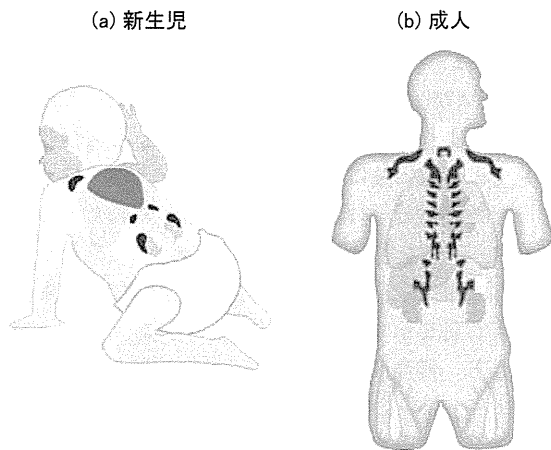


図10 ヒトでの褐色脂肪組織の分布
(文献11)を一部改変して引用)

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

III ヒトの急性SIH

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

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

IV ヒトの心因性発熱

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

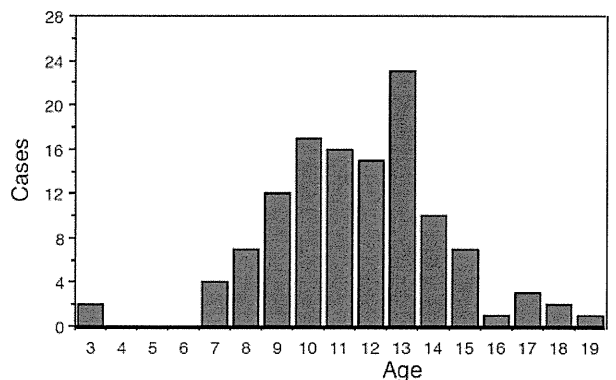


図11 わが国における心因性発熱患者の年齢分布
(文献13)を一部改変して引用)

1) 疫学

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

2) サブタイプ

心因性発熱患者の高体温は、いくつかのパターンに分類できる。

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

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

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

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

これらヒトの心因性発熱は、動物で示された急性

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

3) 心因性発熱の症例

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

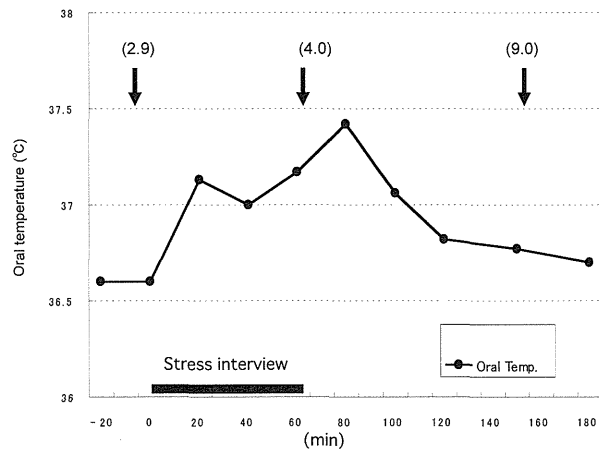


図12 心因性発熱の13歳女児にストレス面接時を行なったときの口腔温の変化 () 内は血清IL-6レベル (pg/ml). (文献14)を一部改変して引用)

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

4) 心因性発熱の特徴

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

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

表2 感染時の発熱と心因性発熱の違い

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

*ただし, 理由はよく分かっていない.

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

なお,成人例での治療の実際については文献15)を参照していただきたい。

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

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

文 献

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

ABSTRACT

Mechanisms of psychogenic fever

Takakazu Oka

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

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

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

Interoceptive sensitivity predicts sensitivity to the emotions of others

Yuri Terasawa^{1,2,3}, Yoshiya Moriguchi^{2,4}, Saiko Tochizawa⁵, and Satoshi Umeda⁵

¹Japan Society for the Promotion of Science (JSPS), Tokyo, Japan

²Department of Psychophysiology, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

³Global Centre for Advanced Research on Logic and Sensibility, Keio University, Tokyo, Japan

⁴Integrative Brain Imaging Center, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

⁵Department of Psychology, Keio University, Tokyo, Japan

Some theories of emotion emphasise a close relationship between interoception and subjective experiences of emotion. In this study, we used facial expressions to examine whether interoceptive sensibility modulated emotional experience in a social context. Interoceptive sensibility was measured using the heartbeat detection task. To estimate individual emotional sensitivity, we made morphed photos that ranged between a neutral and an emotional facial expression (i.e., anger, sadness, disgust and happy). Recognition rates of particular emotions from these photos were calculated and considered as emotional sensitivity thresholds. Our results indicate that participants with accurate interoceptive awareness are sensitive to the emotions of others, especially for expressions of sadness and happy. We also found that false responses to sad faces were closely related with an individual's degree of social anxiety. These results suggest that interoceptive awareness modulates the intensity of the subjective experience of emotion and affects individual traits related to emotion processing.

Keywords: Interoception; Emotion; Facial expression; Anxiety.

The relationship between subjective emotion and the associated somatic responses has long been a subject of interest for psychologists. William James (1884) claimed that our feeling of bodily changes as they occur is the emotion and emphasised the

importance of actually feeling bodily changes for the fulfilment of emotional experience. The theory of emotion proposed by James (1884) and Lange (1885/1992) is commonly known as the peripheral theory of emotion. Numerous studies have used it

Correspondence should be addressed to: Yuri Terasawa, Department of Psychophysiology, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawa-higashi-cho, Kodaira, Tokyo 187-8553, Japan. E-mail: yterasawa@ncnp.go.jp

This work was supported by the JSPS KAKENHI, Grant Numbers [23700318], [12J10119], by the MEXT of Japan. We would like to thank Riko Sato for helping to conduct the experiments.

This article was originally published with errors. This version has been corrected. Please see Corrigendum <http://dx.doi.org/10.1080/02699931.2014.903081>.

as a basis to examine the mechanisms of emotional experience, and the validity of its hypothesis has been tested often over the past several decades (Critchley, Wiens, Rotshtein, Ohman, & Dolan, 2004; Damasio, 1994; Ekman, Levenson, & Friesen, 1983; Levenson, Ekman, & Friesen, 1990; Plutchik & Ax, 1967; Rainville, Bechara, Naqvi, & Damasio, 2006; Schachter & Singer, 1962).

Researchers have identified both psychological and neural correlates of the subjective experience of emotion, leading to influential models such as the somatic marker hypothesis (Damasio, 1994). The findings of psychological and brain-imaging studies have indicated that we refer to our internal bodily state when we are aware of our emotional state, and that our internal state modulates our emotional experience (Bechara, Tranel, Damasio, & Damasio, 1996; Dunn et al., 2010; Lane, 2008; Pollatos, Kirsch, & Schandry, 2005; Terasawa, Fukushima, & Umeda, 2013; Terasawa, Shibata, Moriguchi, & Umeda, 2013).

The perception of afferent information arising from within the body has been termed “interoception” (Cameron, 2001; Sherrington, 1906). Several methods have been established to measure the interoceptive ability of an individual. These include the heartbeat detection task (HDT) (Schandry, 1981) and the water load test (Herbert, Muth, Pollatos, & Herbert, 2012). In addition, there are several questionnaires for evaluating interoceptive awareness (Mehling et al., 2009) such as the Autonomic Perception Questionnaire (Mandler, Mandler, & Uviller, 1958), the Body Perception Questionnaire (Porges, 1993) and the Modified Somatic Perceptions Questionnaire (Main, Wood, Hollis, Spanswick, & Waddell, 1992).

Although we feel our heartbeat and body temperature increase when engaging in cardiovascular exercise, we do not usually have a vivid awareness of our internal bodily state when at rest. However, researchers have found that when people are asked to attend to their internal organs (such as the heart and stomach) clear individual differences appear in the perception of internal states, even when at rest. The effects of interoceptive awareness on regulating negative emotional responses have been shown in a series of studies using

methods incorporating mindfulness or meditation (Farb, Segal, & Anderson, 2013; Kirk, Downar, & Montague, 2011). Conversely, individuals with high levels of interoceptive sensitivity have been shown to feel salient emotions (Wiens, Mezzacappa, & Katkin, 2000) and focus on the arousal aspects of emotional experiences (Barrett, Quigley, Bliss-Moreau, & Aronson, 2004). Studies in the fields of psychiatry and cognitive neuroscience have consistently reported on the coexistence of high levels of interoceptive sensitivity and high levels of anxiety (Domschke, Stevens, Pfeleiderer, & Gerlach, 2010). Questionnaires have revealed that individuals with high levels of Anxiety Sensitivity (AS), panic disorders or other anxiety-related disorders are hyperaware of their bodily sensations (Anderson & Hope, 2009; Ludewig et al., 2005; Olatunji, Cisler, & Tolin, 2007). In addition, studies using the HDT have reported a close relationship between high levels of anxiety and high levels of sensitivity to one’s own heartbeat (Dunn et al., 2010; Pollatos, Traut-Matthaus, Schroeder, & Schandry, 2007; Stevens et al., 2011). Based on these results, we hypothesize that excessive attention to one’s internal bodily state and close connections with the emotional reappraisal process can lead to salient negative emotions and enhanced anxiety.

Social interaction is a prominent situation known to produce anxiety. Social interaction is generally an unavoidable aspect of life. It is for this reason that this type of interaction can be very stressful. Social anxiety disorder or social phobia involves a fear or avoidance of social situations. It is a well-known problem and is listed as a subtype of anxiety disorder in the DSM-V. Social anxiety disorder appears to be related to the biased processing of emotional information obtained from others (Joormann & Gotlib, 2006) as well as heightened self-focused attention in social situations (Clark & Wells, 1995; Stevens et al., 2011). Highly accurate interoceptive awareness, measured by the HDT, can be taken as evidence of self-focused attention in individuals with high levels of social anxiety (Domschke et al., 2010; Stevens et al., 2011). Highlighting this point, a recent clinical study reported on the effectiveness

of redirecting attention from internal to external information, when in social situations for reducing anxiety in individuals suffering from anxiety disorders (Bögels & Mansell, 2004). Together, these studies provide substantial support for the essential connection between sensitivity to interoceptive information and the interpretation of emotional information obtained from others.

While several studies have suggested that increased interoceptive perception can predict heightened emotional experiences (Dunn et al., 2010; Pollatos et al., 2005; Wiens et al., 2000), the number of studies that have examined the relationship between interoceptive sensitivity and the sensitivity to the emotions of others is still rather small. The mirror neuron system has been implicated in empathy (Carr, Iacoboni, Dubeau, Mazziotta, & Lenzi, 2003), and neural networks analogous to those activated when experiencing one's own emotions appear to underlie the empathetic process (Jabbi, Swart, & Keysers, 2007; Singer et al., 2004). This similarity between one's own emotions and the emotions of others indicates that interoceptive processing may be important in processing empathy. This is supported by findings from neuroimaging studies of empathy, which have reported enhanced activation of the anterior cingulate cortex and insular cortex when participants empathise with the pain of others (de Vignemont & Singer, 2006; Singer et al., 2004). These regions are known as essential areas for interoception, and thus the results of such studies indicate that interoceptive processing is involved in feeling the emotions of others. Bird et al. (2010) and Silani et al. (2008) focused on the relationship between empathy and interoceptive processes through the alexithymic trait and the activation of neural correlates of interoception. They found a negative correlation between the alexithymic trait and the activation of anterior insular cortex, suggesting that interoceptive deficits may lead to difficulties in describing and experiencing emotions. Fukushima, Terasawa, and Umeda (2011) revealed that experiencing the emotions of others enhanced responses on a neural index of interoceptive processing, which comprised a surface electroencephalographic pattern

termed a heartbeat-evoked potential (HEP). The researchers also reported a close association between HEP amplitude and empathetic traits. These findings also support the notion that interoceptive awareness plays an essential role in processing the emotions of others.

The findings from these previous studies indicate that interoceptive sensitivity predicts sensitivity to one's own emotions and to the emotions of others. Cognitive or perceptual distortions towards the emotional responses of others, such as excessive sensitivity to others' emotions, may be connected with occurrences of social anxiety or social phobia, and thus may influence social function (Joormann & Gotlib, 2006; Sutterby, Bedwell, Passler, Dep-tula, & Mesa, 2012). Based on these findings, we hypothesise that interoceptive sensitivity has a large impact on individual cognitive traits for processing the emotional responses of others, as well as levels of social anxiety. In the present study, we examine this hypothesis and attempt to disentangle the triadic interaction among interoceptive sensitivity, individual cognitive traits for processing the emotional responses of others and levels of social anxiety. A deeper understanding of the relationship between primary interoceptive awareness and social cognition would facilitate the treatment and understanding of individuals with social anxiety.

METHODS

Participants

Thirty undergraduate and graduate students participated in this study [13 male and 17 female; mean age 21.4 years \pm 1.80 standard deviations (*SDs*)]. No participants reported currently having any psychiatric disorders or taking any medication. All participants were right-handed. The experiment was performed with the approval of the Keio University Research Ethics Committee (No. 09006). Before participating in the study, all individuals read and signed a written informed consent form explaining (1) the purpose and procedure of the study and (2) that they were able to cease their participation in the study at any time. All participants completed the experiment.

Procedures

The experimental tasks and questionnaires used in the current study are as follows: two personality questionnaires (described below), a measure of resting heart rate (3 minutes), the HDT (Schandry, 1981) and the emotional sensitivity task.

Questionnaires

The anxiety traits of the participants were assessed using the following questionnaires: the Social Anxiety Disorder Scale (SADS) (Kaiya, 2009) and the Japanese version of the Manifest Anxiety Scale (MAS; Taylor, Abe, & Takaishi, 1985). SADS is a Japanese questionnaire that assesses traits of social anxiety on four subscales: social fear, avoidance, somatic symptoms and daily life interference. MAS is based on the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) and is commonly used as a general indicator of anxiety. The scale contains lie (L) scale items to improve validity by eliminating possible influences of social desirability. Participants completed all questionnaires individually.

The HDT

We used the HDT to examine individual interoceptive sensitivity. The task was based on a task developed by Schandry (1981) and Ehlers and Breuer (1992), which has been used in many studies. Heartbeats were measured using a pulse oximeter (Polymate AP1542, TEAC, Tokyo) during specific periods of time (2 × 35s, 2 × 25s and 2 × 45s). During the HDT, participants were asked to count the number of times they felt their own heartbeat during the measurement period. They were instructed not to predict their heart rate. The pulse oximeter probe was gently placed on their fingertips to prevent participants from feeling the pressure of their pulse. They were seated in a comfortable chair and instructed not to touch any part of their body during the task. Each trial began 3 s after the experimenter said “ready”.

HDT error rates were calculated based on the discrepancy between the number of reported and

actual heartbeats during the measurement period. The formula used to calculate the HDT was based on that used by Ehlers and Breuer (1992): $(\text{actual heartbeats} - \text{reported heartbeats}) / \text{actual heartbeats} \times 100$. Six HDT error rates were obtained for each participant and averaged to obtain the individual HDT error rates.

Resting heart rates were recorded for three minutes. Participants were then asked to report their usual heart rate in beats per minute (BPM) in their daily life. If they could not report their daily BPM, then they were asked to make an estimate. The error rate of each reported heart rate was calculated using the above formula.

The time estimation task

While participants were instructed not to predict their heart rate in the HDT, it is possible that they estimated the passage of time, thus affecting the HDT data and contaminating our measure of interoception. If this were the case, then HDT error rates should correlate with time estimation ability. However, Dunn et al. (2010) overcame this possible contamination issue by demonstrating that HDT error rates did not correlate with time estimation accuracy. We addressed this possibility by having participants complete a time estimation task. In the task, participants were seated in a comfortable chair and asked to relax. They were then asked to count the number of seconds during a given period, and then the reported length was compared with the actual duration. We conducted six trials (2 × 23s, 2 × 40s, 2 × 56s) and time estimation error rates were calculated in a manner similar to that of the HDT error rate. Each trial began 3 s after the experimenter said “ready”, and participants reported their estimated duration immediately after each trial.

Emotional sensitivity task

The task stimuli were prepared using photos selected from the Advanced Telecommunications Research Institute International (ATR) Facial Expression Database (DB99). The database includes several sets of photos of Japanese males

and females, categorised by facial expression. We selected five photos each of a male (M01) and female (F03), with the following facial expressions: angry, sad, disgusted, happy and neutral. We also created morphed photos combining a neutral facial expression with one of the above-mentioned facial expressions, such as happy-neutral, sad-neutral, disgusted-neutral and angry-neutral. These morphed photos were made in eight variations, with each variation having different percentages of the neutral and emotion expressions, ranging from 100% neutral to 100% of each emotion, such as 100–0%, 90–10%, 80–20%, 70–30%, etc. This was done using the Popims Animator (<http://www.popims.com/popims/licences/popims-animator>) (see Figure 1a). A control computer running SuperLab version 4.5 generated the stimuli. Half of the participants were shown the photos of the male and half were shown the photos of the female. Combinations of the gender of the participants and the gender of the individual shown in the photos were counterbalanced. (Figure 1)

Each trial had the following sequence: (1) a stimulus was presented for 2s, (2) a screen appeared with text asking the participant to make a judgement about whether the stimulus made them feel an emotion and (3) if participants responded “Yes” to this question, then four options were presented on the screen: anger, sadness, disgust and happy. Participants were asked to choose the most appropriate option for the emotion that had been elicited by the stimulus. If participants selected “No”, i.e., they did not feel any emotion from the stimulus, then the emotion options were not presented, and a fixation point was shown for 5s, after which the next trial began (Figure 1b). Participants responded using a computer keyboard. Each stimulus was presented five times in random order, with a total of 200 trials (4 emotion × 10 steps × 5 times). To maintain the attention of the participants, a short break was inserted between the former and the latter 100 trials. Stimuli that fully expressed a certain emotion (e.g., 100% anger) were labelled as having an

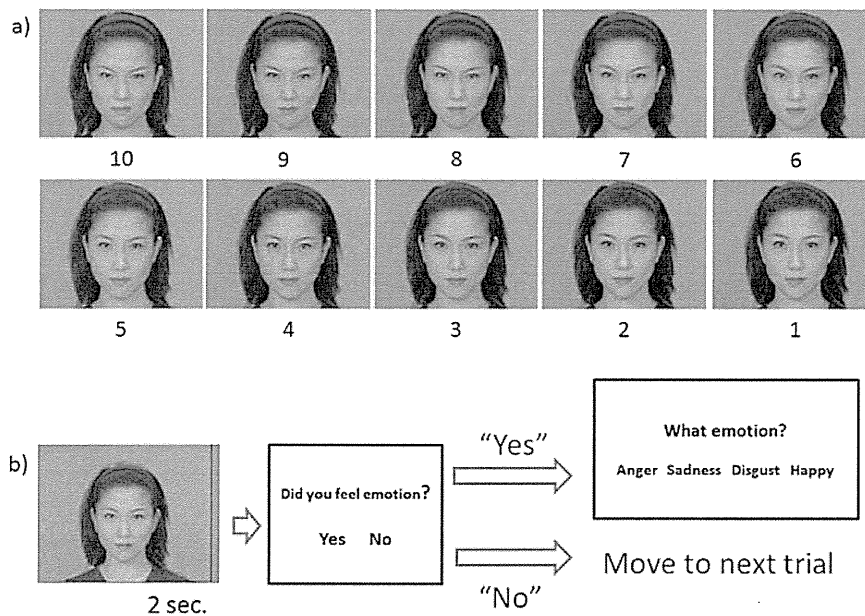


Figure 1. Stimuli used in the task (a) and outline of a trial (b). (a) Morphed photos ranging between neutral (stimulus 1) and 100% of each facial expression (stimulus 10), i.e., angry. (b) A stimulus was followed by a judgement about whether the stimulus elicited an emotion. If participants responded “yes”, options were presented and they were asked to choose the most appropriate emotion category. Reproduction of this figure is prohibited.

“emotion value of 10”, and neutral stimuli (e.g., 100% neutral) were labelled as having an “emotion value of 1”. Each step between emotion value 10 and 1, that is, from 9 to 2, was labelled depending on the percentage of the emotional value present in the photo (see Figure 1b). The emotion value thus increased according to the intensity of the facial expression.

To estimate the emotional sensitivity of the participants, we calculated the number of times that they reported feeling emotions as a result of viewing each stimulus. We classified those stimuli that elicited an emotional response in a participant at least three times out of five (i.e., at least 60% of the trials) as having sufficient emotional value to consistently produce an emotional response. We posited that the threshold of emotional value was located near the midpoint between stimuli with low-emotional values (i.e., stimuli that do not produce an emotional response) and stimuli with high-emotional values (i.e., stimuli that do produce an emotional response). When participants reported that they felt an emotion three times when viewing a stimulus with an emotion value of six and two times when viewing the stimulus with an emotion value of 5, we considered their threshold for emotional response to be 5.5. Using this method, we calculated individual emotional response thresholds for each of the four emotions (anger, sadness, disgust and happy) for all participants. Participants with higher levels of emotional sensitivity were expected to exhibit lower thresholds for emotional response.

The perceived emotions in the emotion sensitivity task did not always correspond with the target emotions. For instance, some participants felt anger when viewing the photos of individuals with disgusted expressions. There is clearly a relationship between individual traits and the accuracy of emotion detection. Suzuki and Akiyama (2013) examined emotional sensitivity and age-related cognitive decline using morphed emotional expression photos. They computed the false alarm rate and Cohen’s κ for evaluating the response bias and accuracy of facial expression recognition, respectively. In the current study, we computed the false alarm rate and Cohen’s κ

according to the methods used by Suzuki and Akiyama (2013). False alarm rate was computed using the following formula: (number of false alarms for a given emotion)/150, where 150 is the maximum number of false alarm responses. Cohen’s κ is a correct response rate which corrected response bias, and thus it was computed using the number of correct responses and the number of correct responses expected to occur by chance.

RESULTS

Interoceptive sensitivity and personality scores

Table 1 shows the averages and *SDs* of the HDT error rates (%), the time estimation error rates (%), the personality scores and the emotional sensitivity scores. Averages of the threshold emotion values for each category of emotions were employed as the emotional sensitivity scores. Similar to previous studies, we found individual differences in the HDT error rates. Some participants detected their heartbeats accurately (good perceivers) while some could hardly detect their heartbeats (poor

Table 1. Averages and *SDs* for HDT error rates, time estimation error rates, personality scores, and emotional sensitivity scores

	Mean	SD
<i>The interoception task</i>		
HDT error rates	31.18	17.58
Time estimation error rates	19.66	10.92
<i>Personality scores</i>		
SADS		
Fear	9.40	5.69
Avoidance	7.33	6.96
Somatic symptoms	7.73	5.21
Daily life interference	2.00	4.07
Total	26.47	18.93
MAS		
Anxiety	20.59	8.95
<i>Threshold emotion values</i>		
Anger	3.00	0.86
Disgust	3.30	1.13
Happy	3.18	1.26
Sadness	3.67	1.76

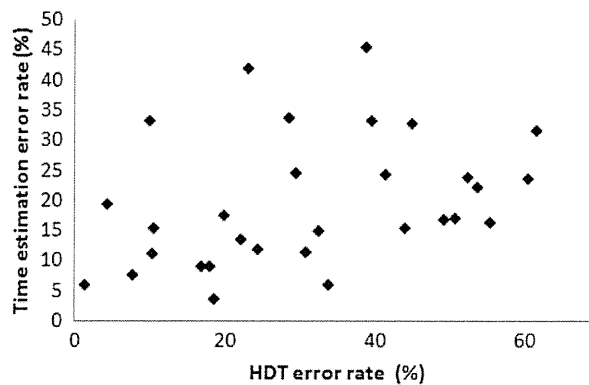


Figure 2. HDT and time estimation error rates. There was no significant correlation between these two error rates.

perceivers) (Figure 2). We calculated the correlation between the HDT error rates and the time estimation error rates to confirm the validity of the heart detection task as a measurement of interoceptive sensitivity. No significant correlations between these two tasks were found, $r(28) = .35$, ns, indicating that participants followed the instructions in the HDT (Table 1 and Figure 2).

We examined the difference in emotional sensitivity between “good perceivers” and “poor perceivers”. Based on the HDT error rates, the highest 10 participants were designated as “poor perceivers” (HDT error rate mean ($\pm SD$) = 51.43 \pm 6.76%), and the lowest 10 participants were designated as “good perceivers” (HDT error rate mean ($\pm SD$) = 11.82 \pm 6.31%). Performance in the HDT, resting heart rates (BPM) and BPM estimation error are shown in Table 2. There was a significant difference between the good perceivers and the poor perceivers in terms of HDT error rate, $F(1,18) = 183.62$, $p < .001$ and estimated BPM error rate, $F(1,17) = 4.70$, $p < .05$. This result indicates that individual differences influence interoceptive sensitivity. Because we found no significant difference in measured BPM between the two groups, $F(1,17) = 1.72$, ns, the observed difference in interoceptive sensitivity does not seem to originate from the difference in heart rate.

We compared the anxiety levels between good perceivers and bad perceivers to examine the association between anxiety and interoceptive

sensitivity. A one-way ANOVA on the total SADS score showed no significant difference between the good and bad perceivers, $F(1,18) = 0.395$, ns. Next we performed a one-way ANOVA on the MAS scores, but again we found no significant difference between the good and bad perceivers, $F(1,15) = 1.368$, ns.

We conducted an ANOVA with emotional sensitivity in the HDT (good vs. poor) as a between-subjects factor and the emotion category (anger, disgust, happy and sadness) as a within-subjects factor. A significant main effect of emotional sensitivity in the HDT was found, $F(1,18) = 4.92$, $p < .05$ (Figure 3). However, we found no main effects of the emotion category, $F(3,54) = 2.29$, ns, or of the interaction between the two

Table 2. Heart rate and HDT performance

	Mean	SD
<i>HDT error rate</i>		
All participants	31.18	17.58
Good perceiver	11.82	6.31 good < poor**
Poor perceiver	51.43	6.76
<i>BPM</i>		
All participants	75.78	8.83
Good perceiver	74.47	6.45 ns
Poor perceiver	81.37	9.56
<i>Reported BPM error</i>		
All participants	16.64	12.59
Good perceiver	14.91	17.57 good < poor*
Poor perceiver	18.58	10.28

* $p < .05$; ** $p < .001$.

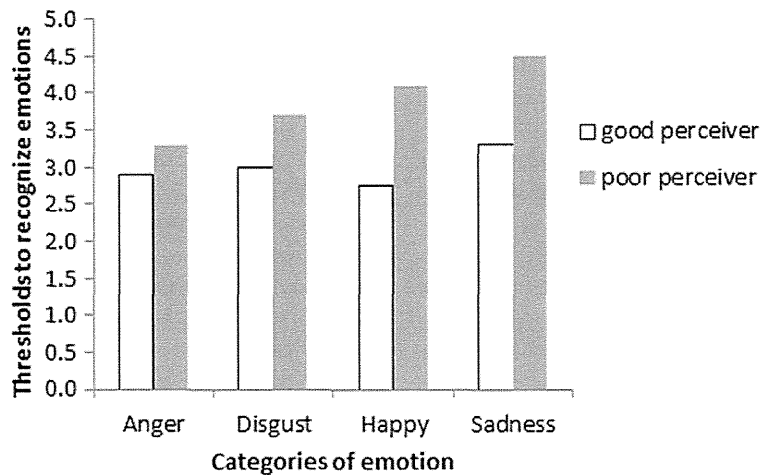


Figure 3. HDT performance and sensitivity to emotional expressions. Good perceivers were more sensitive to emotional expressions than poor perceivers.

factors, $F(3,54) = 0.40$, ns. The ANOVA further revealed that individuals who are sensitive to their own bodily sensations exhibit a lower threshold for emotional response. Based on the findings of previous studies described previously, these individuals are likely to be more sensitive to the emotions of others. (Table 2 and Figure 3).

To examine whether interoceptive sensitivity or other personality traits affect emotional sensitivity, we conducted a stepwise multiple regression analysis using the thresholds for emotional reaction to each type of facial expression. SADS scores, MAS scores, resting heart rates and HDT error rates were entered into the analysis as predictors. If a variable was significant at $p < .05$, then it was retained as a predictor. The analysis revealed that for the sad expression, the HDT error rates alone predicted the thresholds for emotional reaction, $r = .41$, $r^2 = .17$, $F(1,25) = 4.95$, $p < .05$. Similarly, the HDT error rates were the only predictor of the thresholds for emotional reaction when viewing happy faces, $r = .47$, $r^2 = .22$, $F(1,25) = 7.05$, $p < .05$.

False alarm rates and Cohen's κ

Table 3 shows the averages and SDs of the false alarm rates and Cohen's κ . We examined the

relationship between these data and the anxiety traits measured by the questionnaires. The correlation analysis revealed that the false alarm rate and Cohen's κ for the sad expression were positively correlated, $r = .51$, $p < .01$ and negatively correlated, $r = -.38$, $p < .05$, with social anxiety scores, respectively. We found no correlations between personal traits and the other emotion categories (Table 3).

DISCUSSION

In this study, we focused on the relationship between interoceptive sensitivity and emotional sensitivity by assessing responses to emotional facial expressions. Our results indicate that participants who had accurate interoceptive awareness were also more sensitive to the emotions of others

Table 3. False alarm rates and Cohen's κ for each emotion

	False alarm rates		Cohen's κ	
	Mean	SD	Mean	SD
Anger	0.03	0.03	0.69	0.14
Disgust	0.06	0.05	0.54	0.22
Happy	0.01	0.02	0.78	0.10
Sadness	0.02	0.02	0.68	0.22

when viewing photos of individuals with sad and happy expressions. We also found that false positive responses to sad faces were closely connected with an individual's level of social anxiety.

A significant relationship between interoceptive sensitivity and anxiety has been uncovered by measuring saliency or the arousal level of emotional experiences induced by exposure to emotional stimuli, such as movies (Barrett et al., 2004; Domschke et al., 2010; Pollatos et al., 2005; Schandry, 1981; Wiens et al., 2000). While there is an active body of research centred on the relationship between the perception of internal bodily change and subjective emotions, few studies have focused on the interoceptive mechanisms involved in interpreting the emotions of others. Several studies have reported similarities in facial muscle activation patterns and autonomic response patterns between the senders and receivers of emotional signals (Russell, Bachorowski, & Fernandez-Dols, 2003; Weyers, Muhlberger, Hefele, & Pauli, 2006). Additionally, the extent of synchrony of autonomic patterns between two people can predict the levels of empathy between them (Chartrand & Bargh, 1999; Levenson & Ruef, 1992). The relationship between empathy and interoceptive awareness has not yet been thoroughly investigated because it is not clear whether the observed peripheral responses affect subjective experiences of emotion. Fukushima et al. (2011) and Ernst, Northoff, Boker, Seifritz, and Grimm (2012) attempted to resolve this issue. Both studies measured central nervous system activity during the presentation of emotional facial expressions. They found that interoceptive processing enhances empathetic processing. However, there is also evidence of the opposite effect in studies of those with the alexithymic trait; such individuals have been shown to have lower activation in the neural correlates of interoception, such as the insular cortex (Bird et al., 2010; Silani et al., 2008).

Identification of the neural substrates of interoception improved our understanding of empathy, and indicated that internal bodily state is important for understanding the emotions of others. Facial expressions are commonly used in studies

of empathy, and viewing other's emotional expressions has been shown to automatically trigger subtle imitation of the expression (Weyers et al., 2006). Because a shared system for feeling one's own emotions and the emotions of others has been suggested, such an imitation-based process is considered fundamental for empathy (Jabbi et al., 2007; Singer et al., 2004). Although the current study did not measure individual empathic performance directly, an imitation-experience system would help us to understand the emotions of others and, as shown by the results of our study, interoceptive sensitivity would have an impact on such a system.

The results of the current study are highly consistent with previous findings in that they demonstrate a relationship between interoceptive processing and subjective emotions. Our results suggest that subjective emotions and interoception have shared neural substrates, such as the insula and ventromedial prefrontal cortex, and that activations in these areas predict individual disposition in emotional experience (Terasawa, Fukushima, et al., 2013; Terasawa, Shibata, et al., 2013). This link is essential for unearthing the psychological mechanisms underlying emotion. Our procedure for measuring emotional sensitivity, which was based on psychophysical methods, was relatively free from response bias and spontaneous prediction by the participants. Thus, we are confident that our study contains a precise measure of emotional sensitivity. This is supported by our finding of a significant relationship between interoceptive sensitivity and emotional sensitivity, despite potential problems with participant estimation.

The circumplex model of emotion posits that emotions have two dimensions: arousal and valence (Russell, 1980). While some researchers suggest that the dimensions are orthogonal, others suggest that they are oblique (Barrett & Bliss-Moreau, 2009; Bernat, Patrick, Benning, & Tellegen, 2006; Kuppens, Tuerlinckx, Russell, & Barrett, 2012; Tellegen, Watson, & Clark, 1999). Peripheral autonomic responses are mainly known to reflect changes in arousal level; however, in some cases, they also reflect changes in valence