

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23390189

研究課題名(和文)心因性発熱の治療法の確立に向けた基礎研究

研究課題名(英文)Basic research for establishing the treatment of psychogenic fever

研究代表者

岡 孝和(OKA, TAKAKAZU)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60291514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,300,000円

研究成果の概要(和文)：心因性発熱に有効な薬物療法を確立することと、その奏効機序を明らかにするために以下の実験を行なった。(1)ウイスターラットに1日1時間の社会的敗北ストレスを21回、繰り返し加えると、ストレスに暴露しなくても、ストレスを加えていた時間帯の腹腔内温(Tc)が、ストレスを加えていないラットのTcより0.5℃高くなったが、選択的セロトニン再取り込み阻害剤であるフルボキサミンを連続投与すると抑制された。(2)急性ストレス性高体温はジアゼパムの単回投与により抑制される。そこでFosの発現が、ストレス性高体温時に上昇し、ジアゼパムによって抑制される脳内部位を調べ、感染症による発熱との違いについて検討した。

研究成果の概要(英文)：The author conducted the following experiments to establish the pharmacotherapy for treating psychogenic fever and to elucidate its possible mechanisms. 1. After exposing Wistar rats to 21 daily 1-hr social defeat stresses, they showed about 0.5℃ higher abdominal temperature (Ta) than the Ta of the control rats. This increase was attenuated by repeated intraperitoneal injection of fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, suggesting the usefulness of fluvoxamine as one of the treatment of psychogenic fever induced by chronic stress. 2. Acute stress-induced hyperthermia is attenuated by single administration of diazepam. Fos expression pattern within the brain was compared between rats exposed to acute stress and those exposed to stress and diazepam treatment. The Fos expression pattern was also compared with those treated by lipopolysaccharide, a model of infectious fever.

研究分野：心身医学

キーワード：心因性発熱 ストレス性高体温症 不明熱 慢性疲労症候群 心身症 ストレス 褐色脂肪組織 体温調節

1. 研究開始当初の背景

心因性発熱は代表的な心身症であるが、ストレスによって体温が上昇する機序、特に脳内機序、は明らかではなく、有効な薬物療法も確立していない。

研究代表者は、ラットを用いて、急性の単回ストレスを加えると一過性に腹腔温 (abdominal temperature, Ta) が上昇し、それはジアゼパムによって抑制されること、繰り返しストレスを加えると、ストレスの負荷のない日でも、微熱程度の体温上昇が生じることを見いだした。後者のモデルはヒトの心因性発熱の病態に近いと、有効な薬物を見いだすことと、その脳内機序を明らかにすることの有用性は大きいと、現在のところ、後者のストレス性微熱を改善する薬はわかっていない。

2. 研究の目的

繰り返しストレスによって生じる、微熱程度の体温上昇を抑制する薬物を見いだす。パイロット研究から、選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるフルボキサミンが有効ではないかと考えられた。そのため、特にフルボキサミンの効果について検討する。

ジアゼパムが、急性単回ストレス性高体温症を抑制する脳内機序を明らかにする。

3. 研究の方法

Ta を測定するための発信器を体内に埋め込んだ雄ウイスターラット (200-250g) を、400-500g の雄ロングエバンスラットのケージに午前 10:30 から 1 時間 (ロングエバンスラットから攻撃を受けたら、ついで仕切る) 入れ、その後、ホームケージに戻すという社会的敗北ストレスをウイスターラットに加えた。このようなストレス負荷を 6 日連続して行い、1 日休むという、ということ

4 回繰り返し、その間の Ta を連続測定した。第 3 週目から第 4 週目の 14 日間は、連日、午前 9:30 にフルボキサミン 10mg/kg、もしくは生理食塩水を腹腔内 (i.p.) 投与した。

雄ウイスターラットを以下の四群に分けて、それぞれの Ta の変化をテレメトリーシステムを用いて観察した。(1) ジアゼパム (4 mg/kg, i.p.) 投与 1 時間後に社会的敗北ストレス (1 時間) を加える。(2) vehicle 投与 1 時間後に社会的敗北ストレスを加える。(3) ジアゼパム (4 mg/kg, i.p.) 投与 1 時間後にシャムストレス (ラットを持ち上げ、自分のケージに戻す) を加える。(4) vehicle 投与 1 時間後にシャムストレスを加える。さらに、これら四群のラットの社会的敗北ストレスもしくはシャムストレス負荷終了 30 分後の脳切片を作成し、Fos (神経活動のマーカー) 染色を行なった。

4. 研究成果

(1) はじめて社会的敗北ストレスに暴露されたラットは、午前 11 時から午後 1 時にかけて、ストレスを受けていないコントロールラットより Ta が高くなった。Ta 上昇は 11:30 頃に最も顕著で、コントロールラットより 2 の上昇がみられた。社会的敗北ストレスの負荷を繰り返してゆくと、ストレス群の第 21 日目、第 28 日目 (ストレスの負荷されていない日) の午前 10:00-12:00 の Ta は、コントロール群より 0.5 高くなった。

生理食塩水とフルボキサミンを前投与した群での比較では、第 21 日目、第 28 日目の 11 時前後の Ta は、生理食塩水を投与してストレスを負荷しない群では、午前 9 時とほぼ変わりなかったが、生理食塩水を投与したストレス群では午前 9 時に比べ 0.5 上昇した。その一方で、フルボキサミン投与しストレス負荷した群では、Ta 上昇の程度は軽度であった。

つまり、繰り返しストレスに暴露されるこ

とによって、ストレス負荷のない時においても生じるわずかな体温上昇に対して、フルボキサミンは抑制作用を持つことを見いだした。フルボキサミンは慢性ストレスによって生じる心因性発熱の治療薬として有効かもしれない。

単回の社会的敗北ストレスによって Ta は 2 上昇したが、ジアゼパム投与群では 1 に抑制された。活動性が Ta の変化と同じように変化した脳部位、つまり社会的敗北ストレスによって Fos の発現が増加し、ジアゼパム投与によって抑制された脳領域には、情動、覚醒、自律神経反応、神経内分泌に関連する多くの領域が含まれた。具体的には、大脳皮質(前頭前野、感覚および運動皮質)、中隔核、内側扁桃核、視床下部(内側および外側視索前野、室傍核小細胞性領域、背内側核、脳弓周囲核、結節乳頭核)、視床(連合核、正中核群、髄板内核)、内側および背側縫線核であった。その一方で、リポポリサッカリド発熱時に Fos の発現が増加する腹内側視索前野、終板器官、扁桃体中心核には、社会的敗北ストレスによって Fos は増加しなかった。この結果から、ジアゼパムは、少なくともストレス性高体温反応に重要な役割を演じる視床下部背内側核の活動性を抑制することが示された。また、この結果をもとに、研究代表者は、これまで関与が知られていなかった結節乳頭核のヒスタミン神経系がストレス性高体温に関与しているのではないかと考え、ヒスタミン受容体アンタゴニストをラットに前投与したところ、ストレス性高体温が抑制されることを見いだした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13 件)

1) Lkhagvasuren B, Oka T, Nakamura Y, Hayashi H, Sudo N, Nakamura K: Distribution of Fos-immunoreactive cells

in rat forebrain and midbrain following social defeat stress and diazepam treatment. *Neuroscience* 272,34-57,2014.

査読有

DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.047

2) Lkhagvasuren B, Tanaka H, Sudo N, Kubo C, Oka T: Characteristics of the orthostatic cardiovascular response in adolescent patients with psychogenic fever. *Psychother Psychosom*

83,318-319,2014. 査読有

DOI:10.1159/000360999.

3) Oka T, Kanemitsu Y, Sudo N, Hayashi H, Oka K: Psychological stress contributed to the development of low-grade fever in a patient with chronic fatigue syndrome: a case report. *Biopsychosocial medicine*

7,7,2013. 査読有

DOI:10.1186/1751-0759-7-7.

4) Lkhagvasuren B, Masuno T, Kanemitsu Y, Sudo N, Kubo C, Oka T: Increased prevalence of postural orthostatic tachycardia syndrome in psychogenic fever patients. *Psychotherapy and Psychosomatics*

82,269-270,2013. 査読有

DOI: 10.1159/000345171.

5) Oka T: Influence of psychological stress on chronic fatigue syndrome. *Adv Neuroimmune Biol* 4,301-309,2013. 査読有

6) 岡孝和: 心因性発熱と詐熱. *臨床と研究* 90,1085-1088,2013. 査読無

7) 岡孝和: 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. *心身医* 53,993-1000,2013. 査読無

8) 岡孝和: 心因性発熱のメカニズム. *児心身誌* 22,295-305,2014. 査読無

9) Oka T, Oka K: Mechanisms of psychogenic fever. *Adv Neuroimmune Biol* 3,3-17,2012. 査読有

10) 岡孝和: 慢性疲労症候群患者にみられる

ストレス性高体温症とその治療。日本疲労学会誌 7,42-48,2012. 査読無

11) Lkhagvasuren B, Nakamura Y, Oka T, Sudo N, Nakamura K: Social defeat stress induces hyperthermia through activation of thermoregulatory sympathetic premotor neurons in the medullary raphe region. Eur J Neurosci 34,1442-52,2011. 査読有 DOI:10.1111/j.1460-9568.2011.07863.x.

12) 岡孝和: 熱(心因性発熱)がおさまらない子ども。教育と医学 59,194-200,2011. 査読無

13) 岡孝和: ストレスと体温調節反応-心因性発熱の機序に関する最近の進歩-。自律神経 48,196-198,2011. 査読有

[学会発表](計 27 件)

1) Battuvshin Lkhagvasuren, Hidetaka Tanaka, Nobuyuki Sudo, Chiharu Kubo, Takakazu Oka: Characteristics of the Orthostatic Cardiovascular Response in Adolescent Patients with Psychogenic Fever. American Psychosomatic Society, 73rd annual scientific meeting, (2015, 3.18-21. Savannah, USA).

2) 岡孝和: シンポジウム「適応としての心身症: そのプラスの側面」心因性発熱。第 54 回日本心身医学会九州地方会 (2015,1.24, 北九州)。

3) 高橋昌稔、林田草太、本間洋州、兒玉直樹、岡孝和、足立弘明: 繰り返し社会的敗北ストレス性慢性高体温症に対するマレイン酸フルボキサミンの効果。第 54 回日本心身医学会九州地方会 (2015,1.24, 北九州)。

4) ルクハバスレン バトトプシン、岡孝和、須藤信行、中村佳子、中村和弘: ストレス性高体温症には視床下部背内側核の活性化を伴う: ジアゼパムの効果を含めて。第 19 回日本心療内科学会総会・学術大会 (2014, 11.29 東京)。

5) ルクハバスレン バトトプシン、岡孝和、

須藤信行、田中英高: 思春期の心因性発熱患者における起立時心血管反応の特徴。第 19 回日本心療内科学会総会・学術大会 (2014, 11.29 東京)。

6) 千々岩武陽, 岡孝和, 須藤 信行: ラットに慢性社会的ストレスを加えると poly I:C による機械的アロディニア、抑うつ行動が遷延化する。第 55 回日本心身医学会総会ならびに学術講演会 (2014, 6.6.千葉)。

7) 千々岩武陽, 岡孝和, 須藤 信行: 心理社会的ストレスの違いが poly I:C による sickness behavior に及ぼす影響の検討。第 10 回日本疲労学会(2014, 5.31, 大阪)。

8) Takakazu Oka, Yoshio Kanemitsu, Nobuyuki Sudo, Kae Oka: Remarkable stress-induced hyperthermia observed in a patient with chronic fatigue syndrome. Neuroscience 2013 (2013,11.12, San Diego, USA)。

9) Takakazu Oka, Yoshio Kanemitsu, Nobuyuki Sudo, Haruo Hayashi, Kae Oka: Psychological stress exacerbated low-grade fever in a patient with chronic fatigue syndrome: a case report. 22nd World Congress on Psychosomatic Medicine (2013.9.14, Lisbon, Portugal)。

10) Battuvshin Lkhagvasuren, Takakazu Oka, Yoshiko Nakamura, Haruo Hayashi, Nobuyuki Sudo, Kazuhiro Nakamura: Neural circuitry of psychological stress-induced hyperthermia. 22nd World Congress on Psychosomatic Medicine (2013.9.14, Lisbon, Portugal)。

11) Takakazu Oka, Kae Oka: Stress-induced hyperthermia in human subjects. 22nd World Congress on Psychosomatic Medicine (2013.9.14, Lisbon, Portugal)。

12) ルクハバスレン バトトプシン, 岡孝和, 須藤信行, 林晴男: 心因性発熱患者は体位性頻脈症候群を呈する者が多い。第 54 回

日本心身医学会 (2013, 6.25. 横浜).

13) 岡孝和: シンポジウム 疲労と疲労病態の生理学, 脳科学. 慢性疲労症候群にみられる微熱の機序. 第9回日本疲労学会総会 (2013, 6.7, 秋田).

14) ルクハバスレン バトトブシン, 岡孝和, 須藤 信行, 中村和弘, 中村佳子, 林 晴男: 心理的ストレスによる体温上昇には淡蒼縫線核交感神経プレモーターニューロンが関与する. 第17回日本心療内科学会総会・学術総会 (2012, 11.17, 福岡).

15) Takakazu Oka, Battuvshin Lkhagvasuren, Yoshiko Nakamura, Haruo Hayashi, Kazuhiro Nakamura: Social defeat stress-induced hyperthermia is associated with neuronal activation of the dorsomedial hypothalamus. 第35回日本神経科学大会 (2012, 9.21, 名古屋).

16) Battuvshin Lkhagvasuren, Yoshiko Nakamura, Takakazu Oka, Nobuyuki Sudo, Kazuhiro Nakamura: Psychosocial stress induces hyperthermia through activation of thermoregulatory sympathetic premotor neurons in the medullary raphe. 15th Congress of Asian College of Psychosomatic Medicine (2012, 8.24-25, Ulaanbaatar).

17) 岡孝和, ルクハバスレン バトトブシン, 須藤信行, 林晴男, 中村桂子, 中村和弘: ストレス性高体温には発熱と同様、淡蒼縫線核交感神経プレモーターニューロンが関与する. 第8回日本疲労学会総会 (2012.6.2, 東京).

18) 岡孝和: 心因性発熱、慢性疲労症候群でみられる微熱の機序と、その治療について (教育講演). 第53回日本心身医学会総会、学術講演会 (2012.5.25, 鹿児島).

19) 岡孝和, 金光芳郎, 須藤信行, 林晴男: 慢性疲労症候群患者におけるストレス性高体温反応の機序に関する検討. 第53回日本心身医学会総会、学術講演会 (2012.5.25,

鹿児島).

20) ルクハバスレン バトトブシン, 岡孝和, 須藤信行, 林晴男: ストレス性高体温には淡蒼縫線核交感神経プレモーターニューロンが関与する. 第53回日本心身医学会総会、学術講演会 (2012.5.25, 鹿児島).

21) Kazuhiro Nakamura, Battuvshin Lkhagvasuren, Naoya Kataoka, Yoshiko Nakamura, Takakazu Oka: Social defeat stress-induced hyperthermia involves brown adipose tissue thermogenesis mediated by medullary raphe sympathetic premotor neurons. The 4th International Symposium on Physiology and Pharmacology of Temperature Regulation, (2012, 3.22-25, Rio de Janeiro, Brazil).

22) Takakazu Oka, Battuvshin Lkhagvasuren, Yoshiko Nakamura, Kazuhiro Nakamura: Psychological stress induces hyperthermia through activation of thermoregulatory sympathetic premotor neurons in the medullary raphe region. American Psychosomatic Society, 70th Annual scientific meeting (2012, 3.14-17, Athene, Greece)

23) 岡孝和, 坂本麻衣子, 金光芳郎, 須藤信行: 慢性疲労症候群の微熱ストレス性高体温反応が関与する. 第16回日本心療内科学会総会・学術大会 (2011, 11.26, 東京).

24) Takakazu Oka, Battuvshin Lkhagvasuren, Yoshiko Nakamura, Kazuhiro Nakamura: Social defeat stress induces hyperthermia through activation of thermoregulatory sympathetic premotor neurons in the medullary raphe region in rats. Neuroscience 2011 (2011, 11.15, Washington DC, USA).

25) Takakazu Oka, Battuvshin Lkhagvasuren, Yoshiko Nakamura, Kazuhiro Nakamura: Social defeat stress induces hyperthermia

through activation of thermoregulatory sympathetic premotor neurons in the medullary raphe region. 第34回日本神経科学大会 (2011, 9.15, 横浜).

26) Sota Hayashida, Takakazu Oka, Takashi Mera, Haruo Hayashi, Sadatoshi Tsuji: Repeated social defeat stress induces chronic hyperthermia in rats. The 21st World Congress on Psychosomatic Medicine (2011, 8.25-8, Seoul, Korea).

27) Sota Hayashida, Takakazu Oka, Takashi Mera, Haruo Hayashi, Sadatoshi Tsuji: Repeated social defeat stress induces chronic hyperthermia in rats. The 21st World Congress on Psychosomatic Medicine (2011, 8.25-8, Seoul, Korea).

〔図書〕(計1件)

1)岡孝和：第7章 心因性発熱の機序と治療 感染症に伴う発熱と比較して . 85-101p. ここまでわかった心身相関 科学的にみたところとからだの相互作用 . 久保千春編, 診断と治療社, 東京 (2013年12月11日)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
ストレス性高体温症を媒介する脳内回路に

ついて

<http://okat.web.fc2.com/page02>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡 孝和 (OKA TAKAKAZU)

九州大学・医学(系)研究科・(研究院)・
准教授

研究者番号：60291514

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：