

不明熱症例における心因性発熱の検討

櫻庭 美耶子¹ 佐藤 研¹ 櫻庭 裕丈^{1,2}
平賀 寛人^{1,3} 佐竹 立¹ 福田 眞作^{1,2}

¹ 弘前大学医学部附属病院 消化器血液膠原病内科

² 弘前大学大学院医学研究科 地域医療学講座

³ 弘前大学大学院医学研究科 大館北秋田地域医療推進学講座

要 旨：心因性発熱は、機能性高体温症とも呼ばれ、炎症性疾患等の除外後、ストレスとなりうる心理社会的要因が想定され、さらに心理的ストレス負荷により体温が上昇すれば診断が確実になる。本疾患の主訴は発熱のため、不明熱の鑑別疾患のひとつである。2014年1月から2016年7月までに当科に不明熱として受診した40症例について、最終診断を含む臨床的特徴を解析し、さらに心因性発熱についてその特徴を詳細に検討した。入院精査を要した症例は11例であった。内訳は、感染性心内膜炎1例、ペーチェット病3例、皮膚筋炎1例、成人スチル病1例、側頭動脈炎（+リウマチ性多発筋痛症）1例、薬剤熱疑い1例、家族性地中海熱疑い1例、心因性発熱1例、不明1例であった。心因性発熱の診断においては、鑑別診断を十分に行う必要があり、診断における問題点は、客観的な指標がないこと、ストレスで悪化する自己免疫疾患との鑑別、発熱の原因となるストレスの同定である。

索引用語：不明熱；心因性発熱；機能性高体温症；鑑別診断；膠原病

はじめに

心因性発熱は機能性高体温症とも呼ばれる。診断については、以下のような診断手順が提唱されている¹⁾。初めに除外診断として、炎症性疾患、詐病等の鑑別を行う。次に、積極診断として、①解熱剤が無効であることを確認する。②発症に先行するストレス状況の存在とそれによる体温上昇を確認する。具体的には、発症前3～6ヵ月間に患者が置かれた心理社会的状況（家庭、職場、学校での葛藤等）について詳しく聴取する。ストレスが推測

できたら、再現性があること（心理的ストレス負荷により体温が上昇すること）を確認、もしくは、ストレスインタビュー（ストレスと感じる内容や状況を、患者の精神的負担にならない程度で思い出して話してもらう）によって深部体温が上昇することを確認する。また、治療的診断として、入院など、ストレスから避難できる状況、心理療法や向精神薬の服用によって高体温が改善することが挙げられている。

本疾患の主訴は発熱のため、不明熱として受診するケースが殆どであると思われるが、不明熱の鑑別

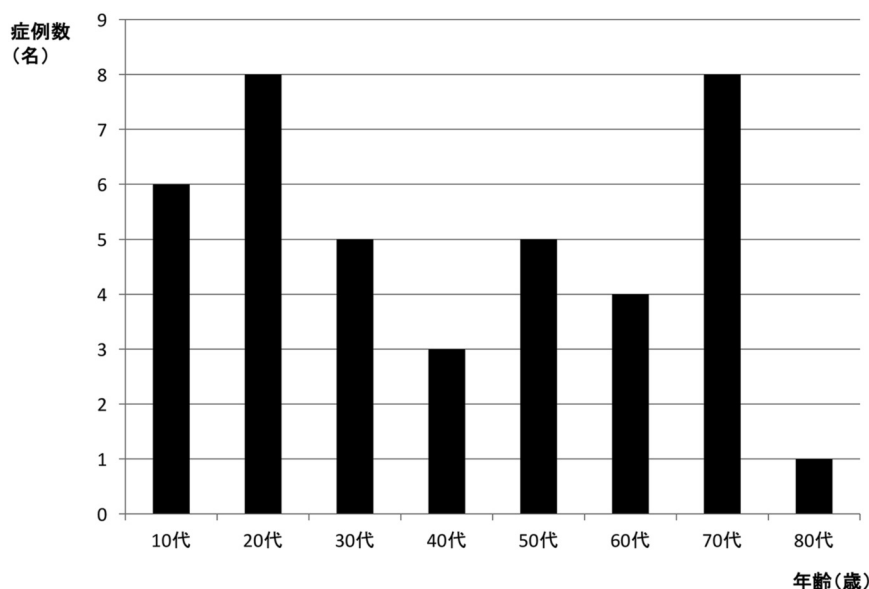


図1 不明熱患者の年齢分布(全40名)

には様々な疾患を除外する必要がある、確定診断のために様々な検査を施行しても原因が特定できない症例も少なくない。

今回、入院精査を要した心因性発熱1例に外来症例1例を加えた心因性発熱の2例と、原因が特定された不明熱の症例の比較を行い、心因性発熱の診断における問題点や鑑別診断について検討した。

なお、症例の個人情報については個人が特定できないよう配慮するとともに、心因性発熱の検討に必要な情報以外は扱わないよう配慮した。

方 法

2014年1月から2016年7月までの間に、当科に不明熱で紹介となり、入院あるいは外来精査を要した症例を抽出し、発熱の原因について検討した。また、心因性発熱の症例については、その特徴や診断のプロセスを詳細に検討した。

なお、古典的不明熱の定義は、①発熱が3週間以上持続、②口腔内温38.3℃以上の発熱を3回以上認める、③1週間の入院精査でも診断が確定しない、とされている²⁾。その後、Durackらは、この

古典的不明熱を基に「3回の外来受診あるいは3日間の入院精査でも原因不明なもの」と改めて定義し、院内における不明熱、好中球減少に伴う不明熱、HIV関連不明熱を追加した³⁾。

今回は、「3回の外来受診あるいは3日間の入院精査でも原因不明なもの」を基準として、「原因不明の発熱」を主訴に当科紹介となった症例を対象とし、腋下温37.0℃以上の症例も不明熱に含めた。

結 果

不明熱で当科を受診した症例は男性9例、女性31例の計40例であり、年齢は20歳台と70歳台をピークとした二峰性の分布であった(図1)。40症例の内訳を表1に示す。

膠原病およびその類縁疾患が18例で最も多く(リウマチ性多発筋痛症8例、ベーチェット病5例、全身性エリテマトーデス1例、顕微鏡的多発血管炎1例、皮膚筋炎1例、成人Still病1例、深在性エリテマトーデス1例)、感染症が5例(感染性心内膜炎1例、マイコプラズマ感染症1例、パルボウイルスB19感染症1例、リンパ節炎1例、膀胱炎1

表 1 不明熱患者の疾患分類 (全 40 名)

膠原病およびその類縁疾患	18 例 (45%)	その他	6 例 (15%)
・リウマチ性多発筋痛症	8	・家族性地中海熱	3
・ベーチェット病	5	・薬剤熱	1
・全身性エリテマトーデス	1	・心因性発熱疑い	1
・顕微鏡的多発血管炎	1	・マクロファージ再活性症候群	1
・皮膚筋炎	1	不明	9 例 (22.5%)
・成人 Still 病	1	・自然軽快	3
・深在性エリテマトーデス	1	・認知症, てんかんあり, 薬剤熱疑いも診断に至らず	1
感染症	5 例 (12.5%)	・身体表現性障害を合併	1
・感染性心内膜炎	1	・適応障害, てんかん性精神病	1
・マイコプラズマ感染症	1	・線維筋痛症, うつ状態を合併	1
・パルボウイルス B19 感染症	1	・不安障害を合併	1
・リンパ節炎	1	・仕事に行くと発熱	1
・膀胱炎	1		
悪性腫瘍	2 例 (5%)		
・腎癌	1		
・乳癌	1		

表 2 入院精査を要した症例 (全 11 名)

診断名	年齢	性別	臨床経過
感染性心内膜炎	26	女	VSD あり, エコーで疣贅無も, PCG 開始で解熱。 (血培 Enteroc. Faecalis 陽性)
ベーチェット病	16	女	関節痛あり。コルヒチンにて軽快。
ベーチェット病	37	女	当初悪性リンパ腫疑われるも画像所見なく, その後結節性紅斑出現し, 改善と増悪の繰り返しあり。
ベーチェット病	22	女	リンパ節腫脹あり, HLA-B51 陽性。BD に合併した壊死性リンパ節炎の診断で PSL+コルヒチンで加療。
皮膚筋炎	19	男	皮疹, 肺炎像認め, 当初 BALF および TBLB にて悪性リンパ腫が疑われた。胸腔鏡下部分肺切除で間質性肺炎の組織学診断。PSL+FK506 で加療。
成人 Still 病	78	女	蜂窩織炎 → 薬疹疑われ PSL 投与されるも, 再度熱発。その後肝障害, フェリチン上昇出現。
側頭動脈炎 (+PMR)	72	女	頭痛, CRP 高値あり。IV-CY+PSL にて加療。
薬剤熱疑い	21	男	ロキソプロフェンによる薬剤熱疑い。(DLST 陽性)
家族性地中海熱	51	男	9 年前から発熱を繰り返していた。コルヒチンにて周期的な発熱は消失。MEFV 遺伝子変異あり。
心因性発熱疑い	10 代	男	別紙参照。
不明	75	女	MGUS が背景疾患として認められたものの, 発熱の原因は不明。自然軽快。

VSD: ventricular septal defect, PCG: penicillin G, PSL: prednisolone, BALF: bronchoalveolar lavage fluid, TBLB: transbronchial lung biopsy, IV-CY: intermittent pulse intravenous cyclophosphamide therapy, PMR: polymyalgia rheumatica, DLST: drug lymphocyte stimulation test, MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance

例), 悪性腫瘍が2例(腎癌1例, 乳癌1例), その他が6例であった(家族性地中海熱3例, 薬剤熱1例, 心因性発熱疑い1例, マクロファージ再活性化症候群1例)。

また, 9例は確定診断に至らず, 診断不明とした(自然軽快3例, 認知症, てんかんあり, 薬剤熱疑いも診断に至らず1例, 身体表現性障害を合併1例, 適応障害・てんかん性精神病を合併1例, 線維筋痛症・うつ状態を合併1例, 不安障害を合併1例, 仕事に行くと発熱1例)。

また, 外来, 入院別の検討では, 外来で精査を行った症例は29例, 入院精査を要した症例は11例であった。

入院症例の内訳は, 感染性心内膜炎1例, ベーチェット病3例, 皮膚筋炎1例, 成人スチル病1例, 側頭動脈炎合併リウマチ性多発筋痛症1例, 薬剤熱疑い1例, 家族性地中海熱1例, 心因性発熱疑い1例, 不明1例であった。表2に入院を要した症例の臨床経過の概略を示す。

症例提示

次に心因性発熱の2症例を提示する。

〔症例1〕

症例：10代, 男性

主訴：発熱, 全身倦怠感, 頭痛

既往歴：気管支喘息(小児期, 現在は症状・治療なし)

現病歴：X-1年秋頃から38~39℃の発熱が頻回となり近医受診。しかし血液検査で異常なく, 解熱剤などで一時的に軽快するも発熱を繰り返すため, 同年の冬に当科紹介受診となった。外来で行った諸検査でも原因不明であり当科初回入院となった。

家族構成：祖母, 父(会社経営), 母, 同胞。

生育歴：特記事項無し。中学までは成績優秀。地元の進学校へ入学。

心理テスト：CMI 領域Ⅱ, SDS 45点, STAI 状態不安32点; 特性不安37点, 一般性自己効力感12点, Y-G 右下り型, EGOGRAM (TEG-Ⅱ) CP 16; NP 16; A 11; FC 17; AC 0

入院後は38℃台の発熱はなかったが, 検査前になると37.5℃前後の発熱がみられた。末梢血, 生化学検査では異常なく, 全身CTや下部消化管内視鏡検査等の検索でも発熱の原因は不明であったため, 心因性発熱疑いとして当科心療内科外来受診となった。当初, ストレスの存在については否定していたが, 徐々に, 高校入学後, 勉強についていけなくなったということを話すようになり, 心因性発熱疑いとして外来フォローとなった。その後も月に1~2回程度は38℃~39℃台の発熱があったが, 1~数日で解熱していた。しかし, 発熱の頻度が増えたため当科2回目入院となった。入院後は速やかに解熱し, 各種検査でも異常は認められなかった。そこで詳しく話を聞くと, 入院する前に出席単位の不足問題が浮上していたことが明らかになった。入院によって出席単位が得られ, 疾病利得とも考えられた。発熱時においても炎症反応を認めないが, 念のため家族性地中海熱を除外するため, MEFV (familial Mediterranean fever gene) 遺伝子検索を行った。結果, 変異は認めなかった。

その後, 学校の長期休暇中には一度も発熱がなかったことにより, 本人および家族も, ストレスによる発熱という病態を受け入れた様子が窺えた。患者は, 周囲が自分の思い通りにならないと怒りを爆発させる傾向にあり, 他者のみならず, 中学の時に優秀であったが高校入学後は勉強についていけなくなった自分を認められない, という心情が窺えた。「勉強についていけない」のではなく, 「熱があるから勉強できない, やればできるのに」という理由づけをして, 現実を直視しないようにしているように思われた。理想の自分(過去の自分)と現実の自分のすりあわせを行い, 本人および家族も含めて, 今の患者自身を受け入れていく必要があると考えられた。

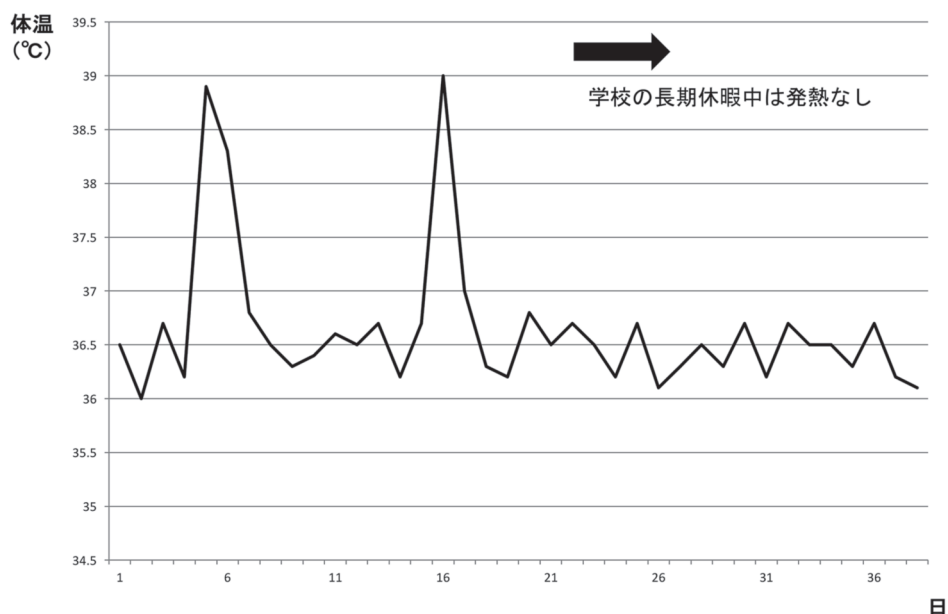


図2 症例1の熱型(経過の一部)

経過の一部を図2に示す。

〔症例2〕

症例：40代，女性

主訴：発熱

既往歴：特になし

現病歴：X年秋頃から37.0～38.0℃の発熱が出現し，1ヵ月以上続くため前医受診。

不明熱として当科紹介受診となった。理学所見は異常なく，採血・画像診断でも所見がなかったため，心因性発熱を疑われて当科心療内科受診となった。サプリメントや薬剤の内服はなく，薬剤熱も否定的であった。

家族構成，家族歴：夫，子供2人と4人暮らし。夫は精神科通院中であるが，診断名は聞かされていない。夫の同胞は統合失調症で長期入院中であり，夫の親は宗教に依存している。

心理社会背景：20代で初婚したが離婚。30代で現在の夫と再婚。X-7年に家を立てたこともあり経済的に厳しかったが，X-5年に夫が転職し給料が大幅に減った。X年夏，単身赴任していた夫が戻り，

同居となった。夫は浪費家で，実質的な暴力はないが患者の言うことを無視したり，急に怒り出して手がつけられなくなったりすることが多く，大きいストレスとなった。

心理テスト：CMI 領域 I，SDS 41点，STAI 状態不安 44点；特性不安 39点，一般性自己効力感 14点，Y-G A混合型，EGOGRAM (TEG-II) CP 15；NP 13；A 15；FC 14；AC 5

本症例は単身赴任していた夫が戻ってきた数ヵ月後より37.5℃前後の微熱が生じ，夫や，夫の親との間に生じるストレス負荷により，体温が上昇する傾向がみられ，心因性発熱の診断となった。

環境調整のため，断れずに引き受けていた役員等の仕事を整理するよう助言した。また，認知療法的なアプローチの受け入れがあり，受診時には，発熱とストレスの関連についての心身相関について取り上げ，支持的に接した。補中益気湯やSSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) などの内服薬を併用したが無効であり，眠剤のみの処方とした。その後，定期的に通院するなかで，発熱のことが話題に上ることは殆どなくなり，日々のストレス

が話題の大半を占めている。こちらから問えば、「そういえば熱があるときもあります」という程度であり、以前と比べて、発熱は少なくなり、発熱により QOL が阻害されることは少なくなっている。

考 察

本邦では、総合診療科を受診した不明熱患者 215 症例の解析報告があり、それによると感染症 102 例 (47.4%)、非感染性炎症性疾患 40 例 (18.6%)、悪性疾患 14 例 (6.5%)、その他 21 例 (9.8%)、原因不明 40 例 (17.7%) であった⁴⁾。今回の検討では、当科は膠原病内科を標榜していることから、膠原病の割合が多くなったと思われ、特にリウマチ性多発筋痛症が多くみられた。年齢分布については、報告例と同様の傾向であった。

また、2 週間以上続く 37℃ 以上の発熱を訴えて受診した患者で、特に原因となり得る所見を認めなかった 83 症例のうち、40 例 (48%) は心因性発熱であったという報告がある⁵⁾。今回報告した 40 症例のうち原因不明は 9 例であったが、そのうちの 5 例は、精神的な問題を抱えており、いずれも長引く微熱 (症例によっては 38℃ 前半まで上昇) を主訴としていた。そのうち 1 例はストレスによる体温上昇を自覚しており、心因性発熱の疑いが強かった。また、半数で体温上昇と精神神経医学的問題の関与が疑われた。

心因性発熱の診断は、まず発熱の原因となり得る異常所見がないことを確認する必要があるが、除外診断は容易ではない。金田らによる 55 名の心因性発熱患者の報告では、年齢は 10 代が 14 名、20 代が 14 名、30 代が 13 名であり、10 代のみならず、20~30 代に多くみられているが⁶⁾、家族性地中海熱の発症年齢は 21 ± 16 歳 (非典型例では 27 ± 19 歳)、ベーチェット病の発症は 10 代後半から 30 代前半に多く、好発年齢が一致する。また、いずれもストレスが発作や症状悪化の誘因となること、発作

間欠期および非活動期といった症状に乏しい期間が存在することから、診断まで長期の観察期間を要するケースも多く存在する。そのため、発熱以外の症状を詳細に聴取、診察し、慎重に除外診断を行う必要がある。

心因性発熱の体温上昇のメカニズムは十分に解明されていないが、炎症性サイトカイン、プロスタグランジン E2 (PGE2) に依存しない機序によって生じるため、解熱剤では解熱しないとされる^{1,7)}。一方、心因性発熱の除外診断の 1 つである家族性地中海熱においては、発熱時に C-reactive protein (CRP)、血清アミロイド蛋白 (SAA) などの急性期蛋白の増加を伴う。治療介入によって炎症を沈静化し、アミロイドーシスの合併を予防することが治療の目的である。しかし、心因性発熱においては、機序が異なるため、治療の目的は、患者が発熱する (体温が上昇する) ことの意味を理解することに重点が置かれる。したがって、心因性「発熱」という用語よりは、ストレス性高体温症または心因性高体温症、機能的な高体温症という用語がふさわしいのではないかと、という意見もある^{7,8)}。

今回の検討では、心因性発熱の症例を 2 例提示した。心因性発熱には、情動ストレスに反応して一過性に顕著な高体温 ($\sim 41^\circ\text{C}$) を生じる場合と、慢性ストレス下にある状態で 37~38℃ の微熱程度の高体温が持続する場合がある¹⁾。症例 1 は前者、症例 2 は後者のパターンと考えられる。どちらも患者にとってはつらい状況であると思われるが、なかでも、体温が頻回に 40℃ を超えると、医療従事者でさえ、「このような熱が果たして何の器質的原因もなく起こるのだろうか」と疑問を覚えるのは自然であり、ましてや患者の家族にとってはなおさらである。もちろん患者自身においても、まずは、発熱の原因について器質的な原因を考えるのも無理がない。そのため、詳細な検査による十分な除外診断を行い、心因性発熱が疑われる症例では、なおさら、家族も含めて丁寧に説明することが重要であると考

えられる。

また、症例2のように、患者自身も強いストレスを自覚し、さらにそれによる体温上昇があるという理解が明確である場合は、比較的、治療導入が行いやすいと思われる。一方、症例1の場合、当初はストレスの存在を否定していた。そのため、発熱とストレスの心身相関の理解、治療導入が困難であった。受診を重ねる中で、徐々に勉強についていけないことを話し始め、認めるようになっていったが、最初に心理的葛藤について話をしてくれた際に、涙をこぼしたことが強く印象に残っている。患者自身がストレスを自覚していない、ストレスと自覚したくない場合もあり、こういったケースにおいては、なおさら、十分な除外診断を行った上で、心身医学的アプローチを行い、時間をかけて信頼関係の構築をはかる必要があると思われる。

結 語

当科における40例の不明熱症例を報告した。

心因性発熱の診断における問題点は、客観的な指標がない除外診断であること、ストレスで悪化する自己免疫疾患との鑑別が時に困難であること、発熱の誘因となるストレスに、患者自身も気づいていないことがあることが挙げられる。

付 記

この論文の要旨は、第21回日本心療内科学会学術大会にて報告した。

文 献

- 1) 岡 孝和：心療内科専門医が不明熱を切る。Modern Physician 36(4): 341-345, 2016.
- 2) Pertersdorf RG, Beeson PB: Fever of unexpected origin: report on 100 cases. Medicine 40: 1-30, 1961.
- 3) Durack DT, Street AC: Fever of unknown origin: Re-examined and redefined. Curr Clin Top Infect Dis 11: 35-51, 1991.
- 4) 大嶋弘子, 内藤俊夫, 久木野純子, 他：総合診療科における不明熱患者215症例の解析。順天堂医学 51: 167-173, 2005.
- 5) Nozu T, Uehara T: The Diagnoses and Outcomes of Patients Complaining of Fever without Any Abnormal Findings on Diagnostic Tests. Internal Medicine 44: 901-902, 2005.
- 6) Kaneda Y, Tsuji S, Oka T: Age distribution and gender differences in psychogenic fever patients. Biopsychosoc Med 3: 6, 2009.
- 7) Oka T: Psychogenic fever: how psychological stress affects body temperature in the clinical population. Temperature 2(3): 368-378, 2015.
- 8) Oliver B: Psychogenic fever, functional fever, or psychogenic hyperthermia? Temperature 2(3): 324-325, 2015.

受付：2017年 7月 31日
受理：2017年 11月 17日

連絡先：櫻庭 美耶子

弘前大学医学部附属病院 消化器血液膠原病内科

〒036-8563 青森県弘前市本町 53

Analysis of the psychogenic fever in the patients with pyrexia of unknown origin

Miyako Sakuraba¹
Ken Sato¹
Hirotake Sakuraba^{1,2}
Hiroto Hiraga^{1,3}
Ryu Satake¹
Shinsaku Fukuda^{1,2}

¹ Department of Gastroenterology and Hematology,
Hirosaki University Graduate School of Medicine

² Department of Community Medicine,
Hirosaki University Graduate School of Medicine

Abstract: The psychogenic fever is called the functional hyperthermia, and is one of the common psychosomatic diseases predominantly seen in young adults. After exclusion of the inflammatory disorders, stress and the psychosociology that it can be assumed during three months to a half year after disease onset, and a diagnosis becomes more certain if temperature increases by psychologic stress. The representative chief complaint of this disorder is fever, and therefore the differential diagnosis diverges into many branches as fever of unknown origin (FUO).

³ *Department of Community Healthcare
Development in Odate and North Akita,
Hirosaki University Graduate School of Medicine*

Keywords: Fever of unknown origin
Psychogenic fever
Functional hyperthermia
Differential diagnosis
Autoimmune disorders

The aim of this analysis is to determine clinical features and a differentiation point of the psychogenic fever in the patients with FUO. About 40 cases that we investigated thoroughly as FUO by July 2016 from January 2014, we analyzed the final diagnosis and clinical features. Furthermore, about the cases of the psychogenic fever, we examined clinical features and the problems in the diagnosis in detail. The case that needed a hospitalization was 11 cases. The cause of FUO was infective endocarditis (n=1), Behcet's disease (n=3), dermatomyositis (n=1), adult onset Still's disease (n=1), temporal arteritis with polymyalgia rheumatica (n=1), drug fever (n=1), familial Mediterranean fever (n=1), psychogenic fever (n=1), unknown (n=1).

The key points in the diagnosis of the psychogenic fever are no evidence of any objective biomarker, differentiation with the autoimmune disorders to worsen by stress, identification of the stress causing fever.