

平成 6 年度 日本体育協会スポーツ医・科学研究報告

No.IX スポーツ活動が免疫に与える影響に関する研究

—第 1 報—

財団法人 日本体育協会
スポーツ科学専門委員会

平成 6 年度 日本体育協会スポーツ医・科学研究報告

No.IX スポーツ活動が免疫に与える影響に関する研究

－第 1 報－

班長 河野 一郎¹⁾
班員 宮坂 信之²⁾ 永富 良一³⁾ 赤間 高雄¹⁾
担当研究員 伊藤 静夫⁴⁾

目 次

I. はじめに.....	3
II. 研究の動向.....	5
III. 急性および慢性のスポーツ活動による液性免疫の変化.....	13
IV. 急性および慢性のスポーツ活動による細胞性免疫の変化とその他の因子の変化.....	21
V. スポーツ活動による免疫系の変化と感染との関連.....	29

1) 筑波大学

2) 東京医科歯科大学

3) 東北大学

4) 日本体育協会スポーツ科学研究所

I. はじめに

報 告 者 河野 一郎¹⁾

ヒトが健康な生活をエンジョイしていくためには、種々のストレスに対する抵抗力が備わっていなければならない。われわれの周りには、太陽光からの紫外線、大気汚染などの物理化学的ストレス、不規則な生活パターンや時差による睡眠障害や体重をコントロールするための空腹感などに抗する生理的ストレスそして現代社会の宿命でもある精神心理的ストレスなどがある。そしてしばしば生命そのものを危うくするものとして細菌やウイルスなどの生物学的ストレスがある。この生物学的ストレスに対する生態防御機構のうち重要な役割を果たしているのが免疫機構である。

免疫機構はヒトが生命を保持し、健康に生活を送って行くうえで不可欠である。健康であることをさして、風邪ひとつしかないということばがしばしば使われる。これは風邪の原因であるウイルスに対する生体防御機能そして免疫機能が十分であることが健康保持に重要であることを間接的に述べたものである。また、風邪は万病のもとといわれるがこれは、免疫機能や生態防御機構が崩れると健康の維持・増進が難しくなることを示唆している。

健康的の維持・増進にスポーツが有用であることは広く受け入れられている。とくに、循環器系、内分泌代謝系の視点からの研究知見は多く、種々の疾病の予防、そして運動療法も積極的に取り組まれている。最近、健康的の維持・増進の土台となるべき免疫機能とスポーツ活動との関係が注目されはじめている。免疫機能の重要性を考えると遅すぎる感さえ受けるが、この理由として免疫に関連する学問領域が最近急速に進歩したことと、ややとつつきにくいと思われていることが関係していると推測される。

本研究はスポーツ医学領域のトピックスとなりつつあるスポーツと免疫のテーマを重視し、日

本体育協会スポーツ科学委員会がパイロットスタディとして計画したものである。

免疫機構（生体防御）の概要

冒頭にも述べたようにスポーツ領域では免疫学は比較的新しい分野であるので、その概要について整理する。生体防御機構を理解するのには我々の周囲に常に存在する微生物に対する防御機構を考えるとわかりやすい。

第一次防御ライン

進入した微生物がまず出会うのが皮膚や粘膜など物理的に防衛する壁である。皮膚の角質の抵抗力は大きい。これはいったん火傷や傷によって皮膚が損傷されると簡単に感染症を起こしてしまうことをみてもわかる。

物理的な防御のつぎには生理学的な因子も働いている。例えは、胃酸は口から進入した微生物を防いでいるし、呼吸器系をおおう纖毛上皮細胞は外来の異物を追い出す機能を持っている。喫煙者ではこの纖毛上皮細胞が傷害されており、この機能が低下している。

皮膚内にある不飽和脂肪酸は殺菌力を持つといわれており、汗の成分も皮膚につく細菌を抑制している。また、涙、唾液の成分であるリゾチームといわれる酵素も殺菌力がある。

排尿は尿路からの微生物の進入を洗い流すことにより尿路の感染を防ぐ働きがある。

第二次防御ライン

もし微生物が第一次防御ラインを突破すると、炎症反応と貪食細胞の食作用が機能し始める。進入した微生物は組織内の貪食細胞に取り込まれて殺されるか、炎症反応を引き起す。炎症反応が起ると、毛細血管が局所で拡大し血液の流れが遅くなり、好中球などの貪食細胞を局所へ誘導し、種々の殺菌因子が分泌される。貪食細胞は微生物

1) 筑波大学

に付着して貪食し、酸や消化酵素によって殺菌する。

局所で殺菌できないとリンパ節へ進入し、そこでマクロファージなどの貪食細胞により防御される。さらに、この防御機構が破られると微生物は血液中に進入することになる。

組織や血液中には可溶性の液性因子が数多く存在し、微生物の増殖を抑えたり、殺すのに役立っている。これらの液性因子には補体やインターフェロンなどがある。

第三次防御ライン

上記のような防御ラインが破られると、第三次防御として狭義の免疫機構が働くことになる。この第3時防御ラインは特異的免疫機構とも呼ばれ、極めて強く効率のよい防衛力を発揮している。この防御ラインの特徴は、外来異物をしっかりと認識して、進入されたことの記憶をもとに機能する点である。通常免疫というと、この狭義の免疫機構をさす。

この免疫機構は液性免疫機能と細胞性の免疫機能に大別される。液性の因子の代表的なものとして抗体があげられる。この抗体にはいくつかの種類があり、予防接種などで日常生活においてもなじみが深い。細胞性免疫機能はリンパ球が主体となり機能している。リンパ球には機能のちがう数種類のリンパ球があり、このうちでもTリンパ球と呼ばれるリンパ球がコントロールタワーとして

重要な働きをしている。

この免疫機能を制御する因子として、サイトカインとよばれる物質が存在しており、スポーツによる免疫機能の変化にも何らかの働きをしていると考えられる。

以上のように生体の防御機構は幾重にもそのラインを引いており、ライン間の情報交換も活発であり、極めて巧緻に機能するようにデザインされている。

本研究の構成

本研究ではスポーツ活動が免疫に与える影響についての知見についての現状を把握するために文献的研究を行った。

最近の研究の傾向を把握するために、オンラインデータベースを利用し本テーマに関する研究の動向について整理した。

・スポーツと感染症のかかわりは比較的ふるくより注目されているので、生体の免疫機能を反映する感染症に対するスポーツ活動の影響についてフィールドおよび実験レベルでの知見について永富班員がまとめた。

基本的な免疫機能の1つである液性の免疫機能については赤間班員が、研究の現状を整理した。

免疫系の中心となる細胞性の免疫については宮坂班員がその意味付けを含め現時点での知見を整理し今後の展望をまとめた。

II. スポーツ活動が免疫に与える影響に関する研究の動向について

報 告 者 赤間 高雄¹⁾ 河野 一郎¹⁾

研究協力者 秋本 崇之¹⁾

はじめに

データベースのオンラインによる文献検索はパソコン用コンピュータの普及に伴って急速に利用が進んでいる。特にネットワークの整備によって、端末から手軽に検索することが可能になり、研究者にとって、いちはやく研究の動向を知るうえで非常に有効な手段となっている。今回オンラインで利用できる大型データベースをもとに、スポーツ活動が免疫に及ぼす影響に関する研究の動向を調査した。

データベースを利用して“免疫”という語に関する検索を行なう場合、“免疫”という語は既存のデータベース上では1つの領域にカテゴライズされていない。代表的な大型データベースであるEM BASEを使用し検索を行った場合、free term(思いついた語)による検索では recall ratio(再現率)が低くなり、EM TAGS(オンライン検索用に開発された一般的概念の語句)による検索では relevance ratio(適合率)が低くなる(図-1参照)。これは MEDLINE についても同様である。

そこで、まず既存の大型データベースの構造と機能を理解することによって、より再現率が高く、より適合率の高い検索を可能にする論文検索方法を検討した。また、その検索方法を用いて、スポーツ活動が免疫に及ぼす影響に関する研究の現状を概略的にとらえるために、それらに関する論文の増減の年次変化を検討した。

論文の検索方法について触れる前に文献の検索に使用した大型データベースの基本構造について概説する。

1. EM BASEについて

Excerpta Medica (EM) とは、世界中のあらゆる言語で発表された、すべての重要な基礎研究の成果や症例報告等を、医学とその関連分野の専門家に提供し、医学知識の進歩を促進することを目的として1947年に設立された機関で、Excerpta Medica が提供しているデータベースが EM BASE である。

EM BASE の対象主題範囲は生物医学、つまり人間を対象とする医学とその関連分野、医学に関係のある基礎生物科学である。

収録文献のうち約98%が雑誌論文である。収録対象誌は Excerpta Medica で収集している3500誌とオランダの専門図書館で所蔵している雑誌のうち1000誌である。また、収録件数は約300,000件/年である。

EM BASE は1988年以降の文献を収録している(それ以前の Excerpta Medica 収蔵文献は、EMO BASE というデータベースに収録されており、EM BASE とは若干、検索法が異なる)。

(1) MALIMET

EM に収蔵されている文献は Master List of Medical Terms(MALIMET) と呼ばれる600,000語が収録されているリスト(theesaurus シソーラス)から選ばれた、文献の主題を表す語句、つまり descriptor(統制語) を持っている。

一般に、1つの論文には約10個の統制語が EM の管理を行なっている categorists(分類者)によって付与される。これら統制語はこれらいずれのキーワードを検索した場合でも目的とする情報に近いものが得られるよう索引されたキーワードである。したがって逆に、これら以外の検索語では適切な検索を行なうことは困難である。

つまり EM BASE で検索を行なう場合、

1) 筑波大学

図1 適合率と再現率

$$\text{再現率} = \frac{\text{検索された適合情報の数}}{\text{情報集合中の適合情報の数}}$$

$$= 1 - \frac{\text{検索漏れ情報数}}{\text{情報集合中の適合情報の総数}}$$

$$\text{適合率} = \frac{\text{検索された適合情報の数}}{\text{検索された情報の総数}}$$

$$= 1 - \frac{\text{ノイズ情報の数}}{\text{検索された情報の総数}}$$

表1 EM BASE シソーラス
EM TREE-Tree structure

*	immunological parameters	E8.440 Antibody blood level Antibody titer Complement blood level Immunoglobulin blood level
**	Blood compatibility	E8.440.100
**	Blood group	E8.440.110 Blood group A Blood group AB Blood group B Blood group O Blood group rh
TREE構造におけるこの語の階層を示す。（＊が少ないほど上位語）		この統制語の階層分類コード
***	Complement	G.2.440.170.170
***	Complement component c1	G.2.440.170.170.170 Complement component c1q Complement component c1r Complement component c1s
* ***	Complement component c2	G.2.440.170.170.180
* ***	Complement component c3	G.2.440.170.170.190 Complement component c3a Complement component c3b Complement component c3c Complement component c3d
**	Histocompatibility	G.2.440.385 Autologus mixed lymphocyte reaction H2 system Histoincompatibility Mixed lymphocyte reaction See also : D4.65.50.385 D4.65.865. D24.15.50.385 D24.15.865 G2.440.40.50.385 G2.440.40.865 G2.440.385.40 H2 restriction Major histocompatibility complex restriction
***	Allogeneic restriction	Histocompatibility はこれらのコードを持ち、それぞれの階層にも存在する。

MALIMET を使うことによって free term で検索する場合に比べ、より適合率の高い検索が可能である。具体的にはタイトル、アブストラクトなどに統制語としてではなくフリータームとして使われている検索語が、主題とは無関係に抽出される noise (ノイズ) を減らすことができる。

(2) EM TREE 分類コード

MALIMET では上位概念・下位概念を考慮した検索ができないため、これを補うために開発されたのが文献の主題を表す階層分類 (EM TREE) である。分類はコードで行なわれており、このコードは数字のつながりによって階層分けされている。

例えば、表-1 は EM BASE のシソーラスであるが、この表から EM BASE の TREE 構造が理解できる。この表で complement の階層分類コードは G2.440.170.170 である。また、complement component c1 は G2.440.170.170.170 であり、G2.440.170.170 までは complement のコードと同じであるが、その後の 170 という数列が complement のコードに追加されている。つまり complement component c1 のコードは complement の下位語ということになる。

しかし、この階層分類コードは、統制語自体に階層が存在するのではなく、後から便宜上、付加的に MALIMET に割り当てられたものである。このため概念の広い語などは複数の階層コードが 1 つの統制語に対応していることもある。表-1 でも histocompatibility などの語は階層分類コードが G2.440.385 の他に D4.65.50.385, D4.65.865 など 8 つも存在する。以上の理由から、関連語句の TREE 構造を理解したうえで検索を行わなければ、再現率を高めることができないことになる。具体的には再現率を高めると検索漏れを減らすことができる。

2. スポーツ活動と免疫に関する論文の検索

(1)検索語の選択

原則として、論文検索の再現率を高めるために上位語から下位語、下位概念を含めた検索方法が必要である。一方、適合率を高めるために統制語

を使った検索が必要である。

このため、まず始めに検索を行なう際にキーワードとなる検索語を選び出す必要がある。

前述のように“免疫”に関する語は EM TREE 上では複数の領域に分類されているため、“免疫”に関連がある語を含んでいる可能性がある領域を、書籍の形で提供されている EM BASE のシソーラス (EM TREE 1993 Volume 2-Tree Structure) からまずピックアップし、その領域のなかから 1 つ 1 つのキーワードを拾い出した。EM TREE の領域の分類を表-2 に示す。今回の検索に使用すべきキーワードは A12, A13, A15, D24, E8, G1, G2 に分類されていると考えた。

EM BASE では統制語に階層分類コードが割り当てられているが、階層分類コードは 1 つの統制語について 1 つのコードが対応しているのではなく、1 つの統制語に対していくつかのコードがいくつかの階層にまたがって存在するため、統制語自体に多元的な階層が存在すると考えなければならない。このため、キーワードを拾いだすと同時に EM BASE のシソーラスで統制語間の位置関係 (関連、同義、上位、下位)、1 つ 1 つの統制語が含む概念を正確に把握し、キーワードのなかでノイズとなるような下位語を省く必要がある。

このような目的のために我々は EM BASE のシソーラス (表-1) の右端にある non-explosion term (字づらには現われないそのコードの含む意味) を 1 つ 1 つの統制語について検討し、ノイズとなるような下位語を省いた。具体的な事例を挙げると、表-1 で immunological parameters (コード E8.440) という統制語は antibody blood level, antibody titer などの概念も含んでいることを意味している。また、immunological parameters の下位概念として blood compatibility (コード E8.440.100), blood group (コード E8.440.110) がある。immunological parameters は検索語として必要であるが、下位概念はノイズとなる可能性が高いので検索語から省かなければならない。

下位語を含めて検索する場合は、コードの後に @ を付ける加えることによってそれ以下のコードを含んだ検索ができる。その結果、表-3 に示すように、最も簡便で有効性の高い検索語を選び出

表2 EM TREEの領域・下位領域

領域・下位領域

Facet A (下位領域A1~A19)	Anatomical concepts
A12	fluids , extra and secretions
A13	immune system
A15	hemic and lymphatic systems
Facet B (B1~B8)	Organism
Facet C (C1~C7)	Physical diseases , disorders and abnormalities
Facet D (D1~D40)	Chemicals and drugs
D24	biologic factors and agents acting on the immune system
Facet E (E1~E8)	Analytical , diagnostic and therapeutic techniques , equit and parameters
E8	parameters of measurement and analysis
Facet F (F1~F5)	Psychological and psychiatric phenomena
Facet G (G1~G4)	Biological phenomena and functions
G1	biological phenomena and functions concerning the entire organism
G2	biological phenomena and functions concerning organ systems
Facet H (H1~H3)	Chemical , physical and mathematical phenomena
Facet I (I1~I2)	Society and environment
Facet J (J1~J2)	Types of article of study
Facet K (K1~K4)	Geographic names
Facet L (L1~L4)	Groups by age and sex
Facet M (M1~M3)	Named groups of persons
Facet N (N1~N6)	Health care
Facet Q (Q1~Q12)	Biomedical disciplines , science and art

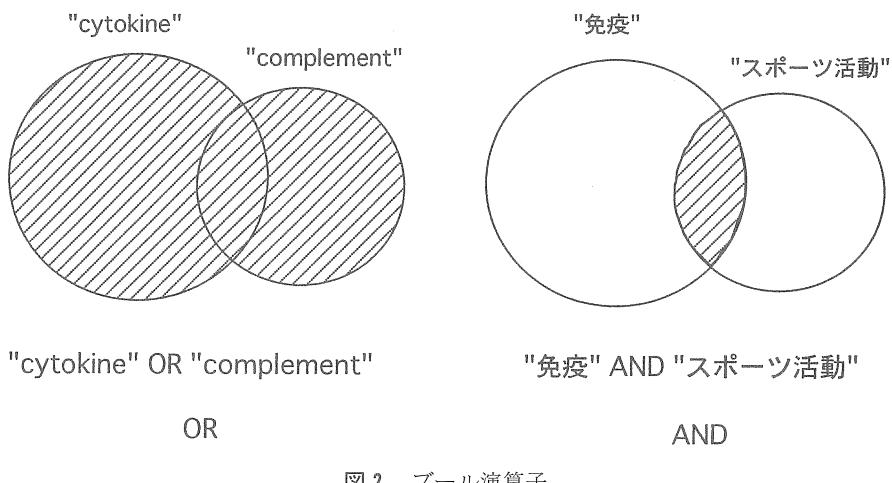


図2 ブール演算子

した（別表-3参照）。

以上のように階層構造を利用することにより、検索の再現率を高め、同時に統制語を使うことによって適合率を高めた。

(2)論文の検索法

表-3に示した階層分類コードを用いてスポーツ活動が免疫に与える影響に関する検索を行った。

EM BASEでは統制語を入力して検索を行うと下位概念を含んだ検索ができないため、階層分類コードを入力し、検索を行わなければならない。"免疫"と"スポーツ活動"に関する論文をすべ

表3 EM BASE 検索キーワード

1. 免疫関係のkey words

key words	階層分類コード
leukocyte	A12.100.20.30.490@ A13.490@ A15.10.30.30.490
lymphoid tissue	A13.500@ A13.530
mast cell	A13.670.70@ A15.20.40
phagocyte	A15.20.40.500
lymphoid cell	D24.15@ D24.20.390
lymphocyte	D24.25.25@ D24.25.440
antigen	D24.35.150
histamine h1 receptor antagonist	D24.35.180@ D24.35.190@
antibody	D24.35.540
immunoglobulin	D24.35.540.360
chemotactic factor	D24.40.910@ E8.440
complement	E8.510
cytokine	G1.560.90.65
mitogenic agent	G1.560.320.300
growth factor	G1.560.670.600
vaccine	G1.560.925.800
immunological parameters	G2.315.385
lymphatic parameters	G2.315.490@ G2.315.515
bacterial immunity	G2.315.530
fungus immunity	G2.315.680@ G2.440@
parasite immunity	
virus immunity	
leukocyte function and characteristics	
lymphocytosis	
macrophage function	
phagocytosis and related phenomena	
immunity	

2. スポーツ関係のkey words

key words	階層分類コード
physical activity , capacity & performance	G1.690@

@ . . . Tree構造上の下位概念を含む。

て抽出する場合に、まずはじめに免疫に関するキーワードのコードを、布尔演算子(boolean operator) の1つである論理和“or”を用いて、キーワードのカバーする領域すべてを抽出し、重複がないようにした(図-2参照)。その中で、スポーツ活動に関する論文(検索語は表-3参照)を論理積“and”を用いて抽出した(図-2参照)。

(3)論文数の年次変化

論文数の年次変化を調査することにより、この分野での研究の現状の概略を検討した。まず“免疫”に関する論文をデータベースから抽出し、その中で、かつスポーツ活動に関する論文を抽出した。その後、論文数の年次変化を検討するために、

表4 論文数の年次変化と変化率

スポーツと免疫に関する論文数の推移

発行年	スポーツと免疫に関する論文数	免疫に関する論文数	全論文数
1987	8	6341	65474
1988	30	27496	270064
1990	65	32126	310392
1991	96	39383	387237
1992	204	50092	316797
1993	311	65393	348911
1994	333	69237	362869
1995	344	66201	332195

スポーツと免疫に関する論文の増加率の推移

発行年	スポーツと免疫に関する論文数の増加率	免疫に関する論文の増加率	全論文数の増加率
1988	1.00	1.00	1.00
1990	2.17	1.17	1.15
1991	3.20	1.43	1.43
1992	6.80	1.82	1.17
1993	10.37	2.38	1.29
1994	11.10	2.52	1.34
1995	11.47	2.41	1.23

増加率（倍）

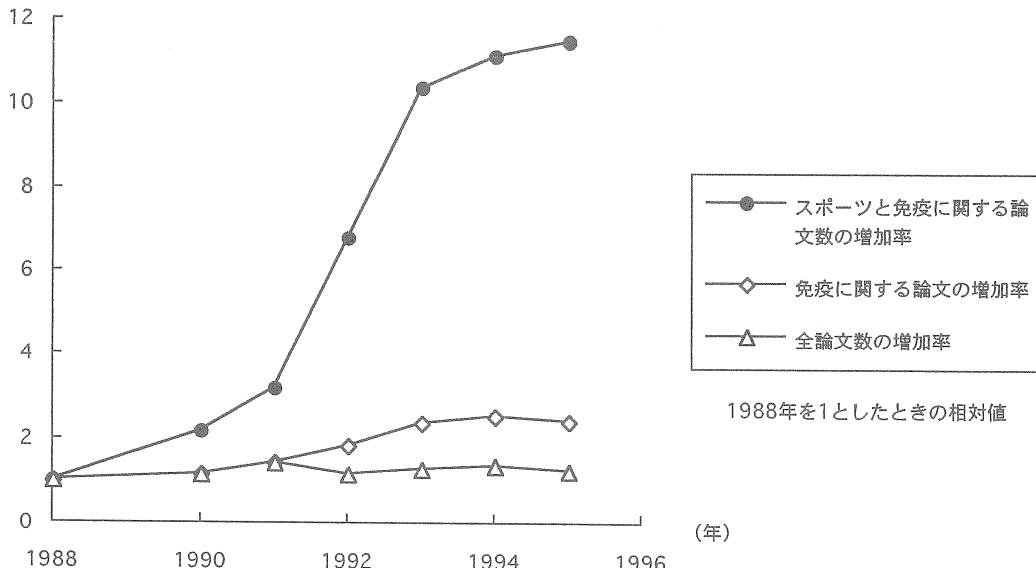


図3 スポーツ活動と免疫に関する論文の増加率

抽出論文のなかから論文の発表年ごとに再抽出を行った。また、全論文数の変化については論文の発表年ごとの抽出のみを行った。

表-4及び図-3はEM BASEに収録された全論文数と、スポーツ活動と免疫に関する論文数の年次変化を表したものである。図-3では増加率

を見るため、1988年の論文数を1とした相対値で表してある。縦軸は論文数の増加率を表し、横軸は論文の発表年を表している。

EM BASEにおける年間収録論文数にはあまり変化がないのに対し、スポーツ活動と免疫に関する論文数には顕著な増加傾向が認められる。このこ

とからスポーツ活動と免疫に関する分野が近年、非常に関心を持たれていることが分かる。このような傾向は文献レベルのみでなく、学会や研究会におけるシンポジウムやワークショップ等で、1つの重要なトピックスとしてとりあげられるようになってきていることからも分かる。例えば、1992年度の体力医学会における教育講演(河野一郎「運動と免疫」)、1994年度の体育学会におけるシンポジウム(赤間高雄「運動による免疫機能の変化」)、体力医学会における免疫セッションの新設などがある。

このような傾向の要因の1つとしては“免疫学”的発展が考えられる。免疫学自体の論文数が近年、増加傾向にあり、基礎分野の発展に伴って応用分野である体育、臨床といった分野も関心を集めていると考えられる。

参考文献

- 1) EM TREE 1993 Volume 1- Alphabetical Index, 1993.
- 2) EM TREE 1993 Volume 2- Tree Structure, 1993.
- 3) EM BASE USER MANUAL, 1993.
- 4) 日本医学図書館協会、米国国立医学図書館 分類法、第4版 日本語版、1981.
- 5) 情報科学技術協会、オンライン検索ガイドブック、1988.
- 6) 筑波大学学術情報処理センター、UTOPIA EM データベース利用手引き、1989.
- 7) 筑波大学学術情報処理センター、UTOPIA EMO データベース利用手引き、1989.
- 8) 筑波大学医学図書館、CD-ROMによるMEDLINE 検索マニュアル、1990.

III. 急性および慢性のスポーツ活動による液性免疫の変化

報告者 赤間 高雄¹⁾

研究協力者 秋本 崇之¹⁾

急性および慢性のスポーツ活動による液性免疫の変化として、血清免疫グロブリン濃度の変化、唾液分泌型 IgA 濃度の変化、血清補体の変化、および血清サイトカイン濃度と可溶性サイトカインレセプター濃度の変化について今までに報告された結果をまとめる。

1. 血清免疫グロブリンの変化

免疫グロブリンは抗体として機能し、免疫系における主要な液性因子である。血清中の免疫グロブリンは主にimmunoglobulin G (IgG), immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin M (IgM)の3つのクラスに分けられる。

(1) 急性のスポーツ活動による変化

(a) 漸増最大運動負荷

急性の漸増最大運動負荷によって血清免疫グロブリン濃度は増加すると報告されている。この増加の原因は運動による血漿量の減少である（みかけ上の増加）とする報告が多い（表1）。

Stephenson ら¹⁾は5人を対象にトレッドミルで最大負荷を行い、IgG 濃度が有意に上昇することと、IgA, IgM 濃度が有意ではないが上昇傾向のあることを報告している。ただしこの原因としては最大運動による血漿量の減少を考えている。

Nieman ら²⁾は、11人のマラソン選手と9人の運動習慣のない対照者にトレッドミルで漸増最大運動負荷を行った。血中の IgG, IgA, IgM 濃度は運動前、運動中、運動後のいずれもマラソン選手群と対照者群で有意な差がなかった。運動前に比較して運動直後の IgG 濃度と IgM 濃度は有意に上昇し、IgA 濃度も有意ではないが上昇傾向を示した。しかし、この上昇は血漿量の減少によるものであろうと結論されている。

しかし、Poortmans³⁾は28人のオリンピック選手に自転車で最大運動をさせ、IgG と IgA 濃度が血漿量の減少で説明される以上に上昇したと報告している。

(b) 最大下運動負荷

最大下運動負荷では血清の免疫グロブリンは増加する傾向がある。概ね40km 以上の長距離で長時間の走行では運動後に免疫グロブリンが低下する傾向がある（表1）。

Eberhardt⁴⁾は、7人を対象に自転車で1300kgm/min を20分間負荷し、運動直後の IgG 濃度は運動前に比較して変化せず、IgA 濃度と IgM 濃度は増加したと報告した。しかしこの変化は統計学的に有意なものではなく、血漿量の変化については考慮されていない。

Hanson ら⁵⁾の報告では6人に13km を72% VO₂ max で走らせ、IgG 濃度と IgA 濃度は変化せず、IgM 濃度は増加したが有意な変化ではなかった。この報告も血漿量の変化については考慮されていない。

Nieman ら⁶⁾は10人のマラソン選手に3時間のトレッドミル走をマラソンレースのペースで行わせた。この実験では血漿量に有意な変化はなかった。IgG 濃度と IgA 濃度は運動前に比較して運動後1.5時間には低下し、21時間後には前値まで回復する傾向を示したが、有意な変化ではなかった。IgM 濃度は運動中に有意に上昇し、運動後には前値に戻った。これらの変化はコルチゾールやカテコールアミンの変化とは相關しなかった。

Israel⁷⁾らは45km と75km の走行で IgG, IgM, IgA 濃度が運動後に低下し、回復に4日間を要したと報告している。Poortmans ら⁸⁾の報告でも100km 走行の直後には IgG 濃度は上昇したが、その1日後には IgG 濃度と IgA 濃度は低下傾向を示している。

1) 筑波大学

表1 急性スポーツ活動による血清免疫グロブリンの変化

報告者	年	運動負荷	結果			血漿量
			IgG	IgA	IgM	
Stephenson	1985	maximal	↑	(↑)	(↑)	←減少で説明可
Nieman	1989	maximal	↑	(↑)	↑	←減少で説明可
Poortmans	1970	maximal	↑	↑		←減少で説明不可
Eberhardt	1971	1300kgm/min,20min ergo	→	(↑)	(↑)	
Hanson	1981	13km,72%VO2max running	→	→	(↑)	
Nieman	1991	3hr,treadmill running	(↓)	(↓)	↑運動中 運動後	変化なし
Israel	1982	45km,75km running	↓	↓	↓	
Poortmans	1979	100km running	↑ ↓	↓	運動直後 1日後	
Nieman	1991	60%VO2max,45min walking	↑	↑	(↑)	変化なし

→変化なし、 ↑有意な上昇、 (↑) 上昇傾向、 ↓有意な低下、 (↓)低下傾向

さらに軽い強度の運動負荷として, Nieman ら⁶⁾は12人の女性で60% VO₂max45分間の歩行を行わせた。血漿量の変化はなかったにもかかわらず, 血清の IgG と IgA 濃度が運動直後に有意に上昇し, 運動後1.5時間で前値に戻った。IgM 濃度も同様の傾向が認められた。これは運動によってリンパ液の環流が増加して免疫グロブリンが増加したのではないかと推定している。

B 細胞の抗体産生能については急性の運動負荷では変化しないとする報告が多い。

Tvede ら⁹⁾は運動習慣のない20人を対象に自転車で80% VO₂max で60分間の運動負荷を行い, 運動中から後2時間において IgG, IgA, および IgM 分泌細胞数の減少を認めている。B 細胞数自体には変化なく, 分離したB細胞では分泌の抑制がみられない。彼らは単球による抑制機序を推定している。

Eskola ら¹⁰⁾はマラソンレース直後の4人の選手に破傷風の予防接種をおこない, 抗体産生能は障害を受けなかつたことを報告している。

MacKinnon ら¹¹⁾は8人の自転車競技選手に自転車で90% AT による2時間の運動負荷を行い, 末梢血B細胞の IgG, IgA 産生能は変化しなかつたと報告している。

(2)慢性のスポーツ活動による変化

(a)スポーツ選手と一般人の安静時の比較

スポーツ選手の安静時の血清免疫グロブリン濃度は運動習慣のない一般人と差がないという報告が多い。

Green ら¹²⁾はマラソン選手の血清免疫グロブリン濃度が一般人と差がないことを報告している。

Nieman ら²⁾は, 11人のマラソン選手の IgG, IgA, IgM 濃度は9人の運動習慣のない対照者と比較して有意差がないと報告している。

しかし, トップレベルのスポーツ選手が大きな大会に向けての厳しいトレーニング中に血清免疫グロブリンの著しい低下を来たしたことが報告¹³⁾されている。過酷な慢性運動負荷は血清免疫グロブリンを低下させる可能性が考えられる。

(b)スポーツ選手と一般人の急性運動負荷に対する反応の比較

前述のように Nieman ら²⁾は, 11人のマラソン選

手と9人の運動習慣のない対照者とに漸増最大運動負荷を行い, IgG, IgA, IgM 濃度の変化は両群間で有意差がないと報告している。

(c)慢性運動負荷実験による変化

Nehlsen-Cannarella ら¹⁴⁾は運動習慣のない女性を対象に心拍数予備能の60%の運動強度で歩行を1回に45分間行わせ, これを週5回で15週間続けた。その結果, IgG, IgA, および IgM 濃度が運動開始前に比して上昇した。適度なトレーニングは血清免疫グロブリンを増加させると考えられる。

2. 分泌型 IgA の変化

分泌型 IgA (secretory IgA : sIgA) は, 唾液腺, 鼻粘膜, 消化管などから分泌され, 粘膜局所の感染防御に役立っている。唾液中の sIgA は咽頭粘膜の感染防御, 即ち上気道感染症の防御に重要であると考えられ, また, 比較的採取しやすいので分泌型 IgA の測定の際に検体として用いられることが多い。

(1)急性のスポーツ活動による変化

長時間の急性運動負荷は唾液 IgA 濃度を低下させるという報告が多い¹⁵⁾⁻²⁵⁾ (表2)。

Schouten ら¹⁵⁾は漸増最大運動負荷を女性91人と男性84人に行い, 唾液 IgA は女性で10%減少し, 男性では10%増加したと報告している。

Tomasi ら¹⁶⁾は一流のクロスカントリースキー選手で競技後に唾液 IgA 濃度が低下することを報告した。

MacKinnon ら¹¹⁾は8人の自転車競技選手で2時間の70~75% V O₂max 自転車による負荷を行い, 唾液 IgA 濃度の低下を報告している。

(2)慢性のスポーツ活動による変化

慢性的運動負荷は唾液 IgA 濃度を低下させるという報告や変化がないとの報告がある(表3)。それらの結論の相違が運動負荷の量によるのか, あるいは適当なトレーニングにより唾液 IgA 濃度を上昇させることができるという問題は未解決である。

Tomasi ら¹⁶⁾は一流のクロスカントリースキー選手では対照に比較して安静時の唾液 IgA 濃度が低いことを報告した。

MacKinnon ら¹¹⁾は8人の自転車競技選手では対

表2 急性スポーツ活動による分泌型 IgA の変化

Acute effect				
AUTHOR	JOURNAL	SUBJECTS	EXERCISE	RESULTS
Tomasi T.B. 1982	J.Clin.Immunol.	8 nationally ranked Nordic skiers	20km or 50km national Nordic race	slgA conc. ↓
Mackinnon L.T. 1987	Adv.Exp.Med.Biol.	8 well traind male competitive bicyclists	bicycle ergometer 70-75%VO2max	slgA conc. ↓↓ slgM conc. ↑↑
Schouten W.J. 1988	Int.J.Sports Med.	175 young healthy adults (84, 91)	running exhaustion test	slgA conc. men ↑ slgA conc. women ↓↓
Tharp G.D. 1990	J.Appl.Physiol.	21 male (univ. swim team)	2-hours training sessions	slgA conc. ↓
Tharp G.D. 1991	Eur.J.Appl. Physiol.	prepubescent boy (27) postpubescent boy (23)	game sessions practice sessions	IgA conc. practice 1 < 2 < 3 game 1 < 2 < 3
McDowell S.L. 1991	Eur.J.Appl. Physiol.	9 college men	treadmill runs of 15, 30, 45 min at 60%VO2max	slgA conc. →
		9 college men	run for 20 min at 50 , 65, 80%VO2max	slgA conc. 50% < 65% = 80%
Housh T.J. 1991	Int.J.Sports Med.	9 adult male	incremental treadmill test to exhaustion, 30min treadmill run (80%VO2max) in environmental chamber	slgA conc. →
McDowell S.L. 1992	Int.J.Sports Med.	24 adult male	incremental treadmill test to exhaustion, 10 weeks run training at 3 intensity (CO, L, H)	slgA conc. ↓
McDowell S.L. 1992	J.Sports Med. Phys.Fitness	29male	incremental treadmill test to exhaustion	slgA conc. ↓
Mackinnon L.T. 1993	Med.Sci. Sports Exerc.	12 male	five 60-s bouts of exercise at 0.075g/body mass on a cycle ergometer	slgA, IgM , TP ↓ flow rate ↓
Mackinnon L.T. 1993	Eur.J.Appl. Physiol.	8 elite male kayakers	3 on-water training sessions	slgA flow rate ↓ flow rate session1 > 2 > 3 slgA conc. ↓
Mackinnon L.T. 1994	Int.J.Sports Med.	recreational joggers(10) & endurance athletes(8)	treadmill run 50, 75%VO2max 40, 90 min	slgA conc. ↓ (non significant)
		7 competitive marathon runners	90 min 75%VO2max treadmill run	IgA secretion rate ↓
		14 elite swimmers	2-hours training sessions	slgA conc. →

表3 慢性スポーツ活動による分泌型 IgA の変化

Chronic effect		SUBJECTS	EXERCISE	RESULTS
AUTHOR	JOURNAL			
Tomasi T.B. 1982	J.Clin.Immunol.	8 nationally ranked Nordic skiers	rest	slgA conc. skiers < controls T+B cell skiers > controls
Tharp G.D. 1990	J.Appl.Physiol.	21 male (univ. swim team)	2-hours training sessions during 4 months (consecutive 4 intensity)	training intensity ↑ ↓ slgA conc. ↓
McDowell S.L. 1992	Int.J.Sports Med.	24 adult male	10 weeks run training at 3 intensity (CO, L, H)	slgA conc. →
Mackinnon L.T. 1993	Med.Sci. Sports Exerc.	12 male	8 weeks training program	slgA conc. →
Mackinnon L.T. 1993	Eur.J.Appl. Physiol.	8 elite male kayakers	3 on-water training sessions during 3 weeks	slgA flow rate ↓ flow rate session1 > 2 > 3 slgA conc. ↓
Mackinnon L.T. 1994	Int.J.Sports Med.	7 competitive marathon runners	90 min 75%VO ₂ max treadmill run on 3 consecutive day	IgA secretion rate cumulative ↓ (N.S.)
		14 elite swimmers	2-hours training sessions during 6 months	slgA conc. well-trained > stale

照に比較して安静時の唾液 IgA 濃度は差がないと報告している。

3. 血清補体の変化

血清の補体に関しては報告が少ない。急性運動負荷では補体の古典経路の活性化がおこるとする報告がある。慢性負荷では、血清中の補体の低下が報告されている。

(1)急性のスポーツ活動による変化

Dufaux ら²⁶⁾は、11人を対象に自転車で漸増最大運動負荷をおこなった。C3a と C4a の血漿濃度は運動直後に上昇し、30分後には運動前値に戻った。同時に凝固線溶系の因子も測定し、短時間の最大運動によって補体系と凝固線溶系が活性化されると報告している。

Thomsen ら²⁷⁾は運動習慣のない14人を対象に自転車で75% VO₂max, 60分間の負荷を行い、赤血

球の補体レセプター(CR1), 循環免疫複合体, C3c と C3d 濃度に有意な変化を認めなかった。

Smith ら²⁸⁾は運動習慣のある26人に有酸素運動を負荷し、C3a と C4a の上昇と C4溶血活性の低下を認めている。

(2)慢性のスポーツ活動による変化

Thomsen ら²⁷⁾は、赤血球の補体レセプター(CR1), 循環免疫複合体, C3c と C3d 濃度を測定し、運動習慣のある自転車選手29人と運動習慣のない14人とで有意な差を認めなかった。

Nieman ら²⁹⁾は、11人のマラソン選手と9人の運動習慣のない対照者にトレッドミルで漸増最大運動負荷を行った。血中の C3 と C4 濃度は運動前、運動中、運動後のいずれもマラソン選手群が対照者群よりも有意に低かった。

Smith ら²⁸⁾は運動習慣のある群は運動習慣のない群に比較して C3 と C4 溶血活性とが有意に低いと報

表4 急性および慢性スポーツ活動による液性因子の変動

	急性スポーツ活動		慢性スポーツ活動	
	適度	過度	適度	過度
血清免疫グロブリン	(↑)	(↓)	→, ↑	(↓)
唾液分泌型IgA		↓	→, ↓	
血清補体		活性化		(↓)
血清サイトカイン				
IL-1		→, ↑		(↑)
TNF		→, ↑		
IL-2		↓, →, ↑		

告している。

4. 血清サイトカイン濃度および可溶性サイトカインレセプター濃度の変化

サイトカインは免疫担当細胞間での機能調節に作用している生理活性物質である。免疫細胞は組織で機能しているから、サイトカインも組織で産生されて組織で作用している。しかし、組織中のサイトカインの変動を直接観察するのは容易ではない。血中のサイトカインは組織での反応を正確に反映するとは限らないが、採血によって測定検体を得ることができ、身体全体の反応を総合的に判断するのには有力な情報になると考えられる。

血清サイトカイン濃度は非常に低いため、通常の酵素免疫測定法では測定限界以下であることが多い。血清中には測定結果に影響を与える物質も存在するため注意が必要である。

血清にはサイトカインの可溶性レセプターがサイトカイン自体よりも大量に存在し、酵素免疫測定法での測定が容易である。可溶性サイトカインレセプターは、対応するサイトカインの産生が刺激される場合に増加することが多い。

(1)急性のスポーツ活動による変化

Cannon²⁹⁾らは自転車で60% VO₂max の1時間の運動負荷で interleukin-1 (IL-1) 活性の増加を報告している。しかし、Smith³⁰⁾らは同様の負荷では IL-1 β , interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF α) の濃度に変化はみられなかったと報告している。

interleukin-2 (IL-2) については、Espersen ら³¹⁾が5 km 走行において直後の血漿濃度の低下とその後の上昇を報告している。Sprenger らは20km 走行負荷で血漿 IL-2 濃度を測定したが検出できなかった。Dufaux³²⁾らはトレッドミルで2.5時間負荷を行い、可溶性 IL-2 レセプターの上昇を報告している。

IL-6 と TNF α の血中濃度は、中等度の運動負荷では変化がみられない。マラソン程度の強い負荷をかけると、TNF α の血中濃度が上昇することが報告されている³²⁾。

(2)慢性のスポーツ活動による変化

Evans ら³³⁾は運動習慣のある群の方が運動習慣のない群に比較して安静時の血漿中 IL-1 が高いと報告している。両群に急性運動を負荷すると運動

習慣のない群のみで IL-1 の上昇がみられた。

5. ま と め

スポーツ活動による液性免疫の各種因子の変動について今までの報告をまとめた(表 4)。大幅な変動を示す因子はない。しかし、急性と慢性のどちらのスポーツ活動においても、適当な運動負荷によって免疫系が活性化され、過剰な運動負荷によって免疫系の機能がかえって低下する傾向があると思われる。

文 献

- 1) Stephenson L.A., Kolka M.A., et al. : Effect of exercise and passive heat exposure on immunoglobulins and leucocyte concentrations. In Dotson C.O. & Humphrey J.H.(Eds) Exercise physiology : current selected research, 145-157, AMS Press, New York, 1985
- 2) Nieman D.C., Tan S.A., et al. : Complement and immunoglobulin levels in athletes and sedentary controls. INT. J. SPORTS MED. 10 : 124-128, 1989.
- 3) Poortmans J.R. : Serum protein determination during short exhaustive physical activity. J. Appl. Physiol. 30 : 190-192, 1970.
- 4) Eberhart A. : Influence of motor activity on some serologic mechanisms of nonspecific immunity of the organism. Acta Physiologica Polonica 22 : 201-212, 1971.
- 5) Hanson P.G., Flaherty D.K. : Immunological responses to training in conditioned runners. Clinical Science 60 : 225-228, 1981.
- 6) Nieman D.C.; Nehlsen-Cannarella S.L. : The effects of acute and chronic exercise on immunoglobulins. SPORTS MED. 11 : 183-201, 1991.
- 7) Israel S., Buhl B., et al. : Die konzentration der immunglobuline A,G und M im serum bei trainierten und untrainierten sowie nach verschiedenen sportlichen ausdauerleistungen. Medizin und Sport 22 : 225-231, 1982.
- 8) Poortmans J.R., Haralambie G. : Biochemical changes in a 100km run : proteins in serum and urine. European Journal of Physiology 40 : 245-254, 1979.
- 9) Tvede N., Heilmann C., et al. : Mechanisms of B-lymphocyte suppression induced by acute physical exercise. J. Clin. Lab. Immunol. 30 : 169-173, 1990.
- 10) Esaola J., Ruuskanen O., et al. : Effect of sport stress on lymphocyte transformation and antibody formation. Clin. Exp. Immunol. 32 : 339-345, 1978.
- 11) Mackinnon L.T., Chick T.W., et al. : The effect of exercise on secretory and natural immunity. Adv. Exp. Med. Biol. 216A : 869-876, 1987.
- 12) Green R.L., Kaplan S.S., et al. : Immune function in marathon runners. Ann. Allergy 47 : 73-75, 1981.
- 13) Pershin B.B., Kuzmin S.N., et al. : Simultaneous disappearance of IgA and IgG from the serum of the sportsman trying to break world record. Immunologiya 1 : 43-45, 1994.
- 14) Nehlsen-Cannarella S.L., Nieman D.C., et al. : The effects of moderate exercise training on immune response. Med. Sci. Sports Exerc. 23 : 64-70, 1991.
- 15) Schouten W.J., Verschuur R., et al. : Habitual physical activity, strenuous exercise and salivary immunoglobulin A levels in young adults : the Amsterdam growth and health study. Int. J. Sports Med. 9 : 289-293, 1988.
- 16) Tomasi T.B., Trudeau F.B., et al. : Immune parameters in athletes before and strenuous exercise. J. Clin. Immunol. 2 : 173-178, 1982.
- 17) Tharp C.D., Barnes M. : Reduction of saliva immunoglobulin levels by swim training. Eur. J. Appl. Physiol. 60 : 61-64, 1990.
- 18) Tharp G.D. : Basketball exercise and secretory immunoglobulin A. Eur. J. Appl. Physiol. 63 : 312-314, 1991.
- 19) McDowell S.L., Chaloa K., et al. : The effect of exercise intensity and duration on salivary immunoglobulin A. Eur. J. Appl. Physiol. 63 :

- 108–111, 1991.
- 20) Housh T.J., Johnson G.O., et al. : The effect of exercise at various temperatures salivary levels of immunoglobulin A. Int. J. Sports Med. 12 : 498–510, 1991.
 - 21) McDowell S.L., Hughes R.A., et al. : The effects of exercise training on salivary immunoglobulin A and cortisol responses to maximal exercise. Int. J. Sports Med. 13 : 577–580, 1992.
 - 22) McDowell S.L., Hughes R.A., et al. : The effect of exhaustive exercise on salivary immunoglobulin A. J. Sports Med. Phys. Fitness 32 : 412–415, 1992.
 - 23) MacKinnon L.T., Jenkins D.C. : Decreased salivary immunoglobulins after intense interval exercise before and after training. Med. Sci. Sports Exercise 25 : 678–683, 1993.
 - 24) MacKinnon L.T., Ginn E., et al. : Decreased salivary immunoglobulin A secretion rate after intense interval exercise in elite kayakers. Eur. J. Appl. Physiol. 67 : 180–184, 1993.
 - 25) MacKinnon L.T., Ooper S. : Mucosal (Secretory) immune system responses to exercise of varying intensity and during overtraining. Int. J. Sports Med. 15 : S179–S183, 1994.
 - 26) Dufaux B., Order U. et al. : Effect of a short maximal physical exercise on coagulation, fibrinolysis, and complement system. INT. J. SPORTS MED. 12/SUPPL. : S38–S42, 1991.
 - 27) Thomsen B.S., Rodgaard A., et al. : Levels of complement receptor type one (CR1, CD35) on erythrocytes, circulating immune complexes and complement C3 split products C3d and C3c are not changed by short-term physical exercise or training. INT. J. SPORTS MED. 13 : 172–175, 1992.
 - 28) Smith J.K., Chi D.S., et al. : Effect of exercise on complement activity. ANN. ALLERGY 65 : 304–310, 1990.
 - 29) Cannon J.G., Evans W.J., et al. : Physiological mechanisms contributing to increased interleukin-1 secretion. J. Appl. Physiol. 61 : 1869–1874, 1986.
 - 30) Smith J.A., Telford R.D., et al. : Cytokine immunoreactivity in plasma does not change after moderate endurance exercise. J. APPL. PHYSIOL. 73 : 1396–1401, 1992.
 - 31) Espersen G.T., Elbaek A., et al. : Effect of physical exercise on cytokines and lymphocyte subpopulations in human peripheral blood. APMIS 98 : 395–400, 1990.
 - 32) Dufaux B., Order U. Plasma elastase- * gal- antitrypsin, neopterin, tumor necrosis factor, and soluble interleukin-2 receptor after prolonged exercise. INT. J. SPORTS MED. 10 : 434–438, 1989.
 - 33) Evans W.J., Meredith C.N., et al. : Metabolic changes following eccentric exercise in trained and untrained men. J. Appl. Physiol. 61 : 1864–1868, 1986.

IV. 急性および慢性のスポーツ活動による細胞性免疫を始めとする諸因子の変化

報 告 者 宮坂 信之¹⁾

は じ め に

すでに紀元前300年、アリストテレスは『運動せざるものは病を得やすい』といっている。このように、古来よりスポーツ活動と生体の防御機構である免疫とは密接な関係にあることが推測されてきた¹⁾。

また一方では、阪神大震災の被災者の間にインフルエンザが大流行をしたことや、あるいは運動選手がオーバートレーニングにより病気がちとなることなどより、過度の精神的および肉体的ストレスが免疫系の疲弊をもたらすことも注目されている²⁾。

このように、免疫系、神経系、内分泌系は常に運動しており、このようなバランスの上に生体の恒常性が保たれている(図1)。したがって、スポーツ活動と免疫を考える上でも、ただ単に両者との関係をみるのではなく、少なくともスポーツ活動を上記の3つの系との関連性で考える必要があるのはいうまでもない。

また、ひとことにスポーツ活動といっても、その内容は多様である。少なくとも、1) 素人が週末に楽しむ程度の時間の限られた急性のトレーニング、2) スポーツ愛好者が習慣的に継続して行っている慢性かつ間欠性のトレーニング、3) スポーツ選手がシーズン中に行う激しい慢性のトレーニング、4) 一流のスポーツ選手が競技中に経験する激しい運動、などに大別され、それぞれによって、免疫系などに対する影響も異なる。

本稿では、これらの点を考慮しながら、スポーツ活動の免疫系に及ぼす影響について、特に細胞性免疫系を中心にして文献的に考察をしてみたい。

1. スポーツ活動による免疫機能の変化

1) 白血球

激しい運動の後に白血球数が増加することは、1902年の Larrabee ら³⁾の報告を嚆矢とする。彼らはボストンマラソンの完走者の血中の白血球数が異常に増加することに初めて気がつき、これを'violent leukocytosis'として報告している。このような増加の原因としては、血管床などの marginal pool に付着していた白血球がカテコラミンなどにより血中に動員してきたものと理解されている。

最近の報告では、激しい運動後には末梢血中の白血球数は二相性の変化をするとされる^{4),5),6)}。すなわち、運動直後には全白血球数は50~100%上昇し、増える内訳は好中球とリンパ球が半々である。しかし、30分以内にリンパ球は運動前の30~50%に減少し、3~6時間この状態が続く。一方、好中球はこの間も多いままである(図2)⁷⁾。このような一過性のリンパ球減少と持続性の好中球增多は血中コレチゾールの上昇によるところが大であると考えられている^{8),9)}。

好中球機能については、中等度の運動では殺菌活性は増加するが、強度の運動では逆に低下する。たとえば60% VO₂max の運動1時間施行後には、好中球殺菌能は6時間にわたって増加することが知られている¹⁰⁾が、20km走の直後には殺菌能は低下し、約3日持続することが報告されている¹¹⁾。

一方、慢性の運動負荷による白血球数や機能の変動については、ほとんど報告がみられない。

2) リンパ球

運動後における一過性のリンパ球減少は上述のとおりであるが、リンパ球分画が変化することも知られている。末梢血リンパ球はT細胞、B細胞およびそのいずれにも属さないNK細胞などに大

1) 東京医科歯科大学

別される。さらにT細胞は、その表面にCD4抗原を有する helper/inducer 細胞と、CD8抗原を有する suppressor/cytotoxic 細胞とに二分される。急激な運動後には、CD4/CD8比が一過性に減少するが、この原因は CD8陽性T細胞の増加が著しいことによる^{7),12)}。これに対して、B細胞数はほとんど影響を受けない（図2）。

さらに、AIDS患者ではHIV感染によりCD4陽性T細胞数は著しく減少してCD4/CD8比は減少するが、患者に適度の運動をさせることにより、

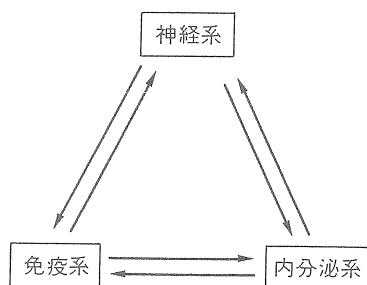


図1 神経系・免疫系・内分泌系の相互作用

不安やうつ状態の改善と共にCD4陽性T細胞数が増加し、CD4/CD8比も上昇することが報告されている¹³⁾。

*in vitro*におけるリンパ球の増殖能は、強度の運動後には低下し、中程度の運動では影響を受けないとされる。たとえば、急激な強度の運動の1~2時間後には concanavalin Aに対する末梢血リンパ球の増殖反応は約50%減少する^{4),14)}。しかし、60% VO_{2max}で45分程度歩行する程度では、全く影響をうけない¹⁵⁾。これに対して、42kmのマラソンを完走した場合には、数時間後でも末梢血リンパ球増殖反応は低下している^{16),17)}。

このようなリンパ球増殖反応の低下の原因としては、エピネフリン^{18),19)}、コルチゾール⁸⁾、プロスタグランジンなどの増加、あるいは後に述べるNK細胞数の一過性の増加、などが挙げられている。

また、加齢では免疫能の低下することが知られているが、適度の運動負荷は高齢者のリンパ球増殖能やIL-2産生能を増加させることが報告されている²⁰⁾。

3) NK細胞

NK(natural killer)細胞は、その細胞傷害活性

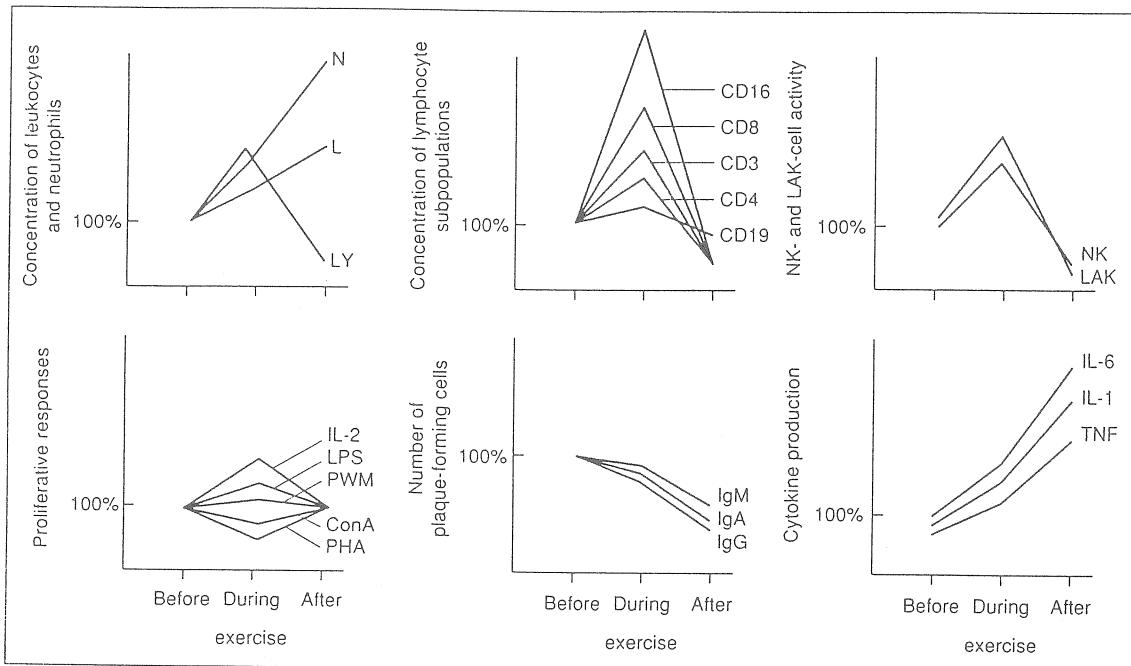


図2 運動負荷による各種負荷パラメーターの変動⁷⁾

表1 サイトカインの特徴

-
- 1) 糖蛋白である。
 - 2) 極めて微量でその作用を発揮する。
 - 3) 細胞表面にある特異的レセプターと結合することにより、初めて生理活性が発揮される。
 - 4) いったん産生されると、HLA のバリアーを越えて非特異的に作用する。
 - 5) 作用の多重性、相乗性があり、サイトカインネットワークが存在する。
-

よりウイルス感染や癌に対する防御能を担っていると考えられている。T細胞が腫瘍細胞を傷害する場合には『免疫学的記憶』(メモリー)が必要であるのに対して、NK細胞の細胞傷害活性にはこのような機構は存在しない。このため、NK細胞はT細胞が動員されるまでの間の生体防御を担っていることが推測されている。NK細胞特異的な表面抗原としては、CD16, CD56などがある。

急激な強い運動後には、NK細胞数は著しく増加する(150~300%) (図2)²¹⁾。これはNK細胞が細胞表面に β_2 adrenergic receptor を多く発現しており、運動によって増加したエピネフリンに強く反応できることによるものと考えられている。また、運動によって産生される β エンドルフィンもNK活性を上昇させることができており^{22),23)}、内因性のオピオイドペプチドの作用も無視できない。

NK細胞活性も強度の運動直後には40~100%増加し、1~2時間後には運動前より25~35%低下するとされる(図2)^{24),25),26)}。このようなNK細胞活性の上昇は、末梢血へのNK細胞のリクルートメントによるNK細胞数の増加によるところが大である。これに対して、中等度の運動では、NK細胞活性は影響を受けない。

慢性の運動では、週5回、45分間の歩行を15週間にわたって行うと、NK細胞活性は有意に上昇する^{26),27),28),29)}。同様のデータは、マウスを用いた実験でもみられる^{30),31)}。この傾向は高齢者においても同様であり、加齢に応じて低下するNK活性が、運動負荷によりその低下傾向が抑制される³²⁾。

末梢血リンパ球をインターロイキン-2(IL-2)で刺激をすると、lymphokine-activated killer(LAK)細胞が誘導される。LAK細胞はNK細

胞よりさらに広範囲の標的細胞に対して強い細胞傷害活性を示すことより、癌に対する防御機転の一つとして注目されている。実際に、癌患者に対してLAK細胞を移入するLAK療法も臨床的に開始されている。LAK細胞活性も運動負荷により、NK細胞とほぼ同様の挙動を取ることが報告されている(図2)³³⁾。

(4) 单球・マクロファージ

单球はTリンパ球に抗原提示能を有するとともに、結核菌などを貪食する能力を有する。单球が組織中に移行したものをマクロファージと呼ぶ。单球・マクロファージは、プロスタグランジン、活性酸素、インターロイキン1(IL-1)や腫瘍壊死因子(TNF α)などのサイトカインや、エンドセリン、一酸化窒素などのさまざまなメディエーターを産生することより、生体内のさまざまな反応の正あるいは負の調節を行っている。

運動負荷後には、末梢血中の单球数は一過性に増加するが、きわめて短時間に正常化する。

運動のマクロファージ機能に及ぼす変化については、貪食能はヒトでは低下あるいは無変化であるのに対して、マウスでは増加するとされ、一定の傾向はみられない³⁴⁾。これは、実験系の違いや、用いる細胞集団の違いに起因するものと思われる。マクロファージの抗腫瘍活性については、マウスに中等度あるいは高度の運動を負荷することにより、上昇することが明らかにされている^{35),36),37),38)}。

(5) サイトカイン

サイトカインとは、各種の細胞から産生される生理活性物質の総称である。サイトカインの特徴を表1に示す。サイトカインは細胞間相互作用に必須の役割を果しており、生体の恒常性維持に深く係わっている。しかし一方で、サイトカインは

各種の疾患で大量に産生され、さまざまな病態の成立や遷延に寄与していることも明らかにされている³⁹⁾。

スポーツ活動との関連で注目されているサイトカインとしては、IL-1, TNF α , IL-6などが挙げられる。これらはいずれも多彩な生理活性を有している(図3)。これらのサイトカインは生体に侵襲が加わるとすみやかに産生されることより、'alarm cytokines'とも呼ばれている⁴⁰⁾。また炎症に際して産生されることより、炎症性サイトカイン(proinflammatory cytokines)とも総称される⁴¹⁾(表2)。

これらのサイトカインの産生細胞や産生調節機構はかなり共通しているために、ここではIL-1

を例にとって説明する。IL-1の産生細胞は主として単球・マクロファージ系細胞とされているが、実際には生体内のさまざまな細胞によって産生されている(表2)。IL-1の産生を負に調節しているのは、脳-副腎皮質系である(図4)。IL-1が脳に作用することにより、視床下部→脳下垂体→副腎の順に指令が送られ、副腎皮質ホルモンが産生され、その結果、IL-1産生が抑制される。これがIL-1産生の負のフィードバック機構である。この他、生体内にはIL-1活性を抑制するさまざまな拮抗物質が存在し、IL-1インヒビターとして知られている。その中で代表的なものは、IL-1レセプターアンタゴニスト(IL-1RA)である。IL-1RAは、IL-1がIL-1レセプターに結合するのを競合的に阻害する物質であり、IL-1の特異的インヒビターである。

一方、IL-1を中心としたサイトカイン・ネットワークも存在する(図5)。IL-1の産生が、ついでTNF α , IL-6, IL-8, GM-CSFなどのサイトカイン産生を誘導する。さらに、産生されたTNF α はIL-1産生を誘導するという正のフィードバック機構も存在する。炎症病巣では、この

表2 炎症性サイトカイン

IL-1	EGF
IL-6	FGF
IL-8	PDGF
GM-CSF	IFN γ
TNF α	MCP-1
TGF β	RANTESなど

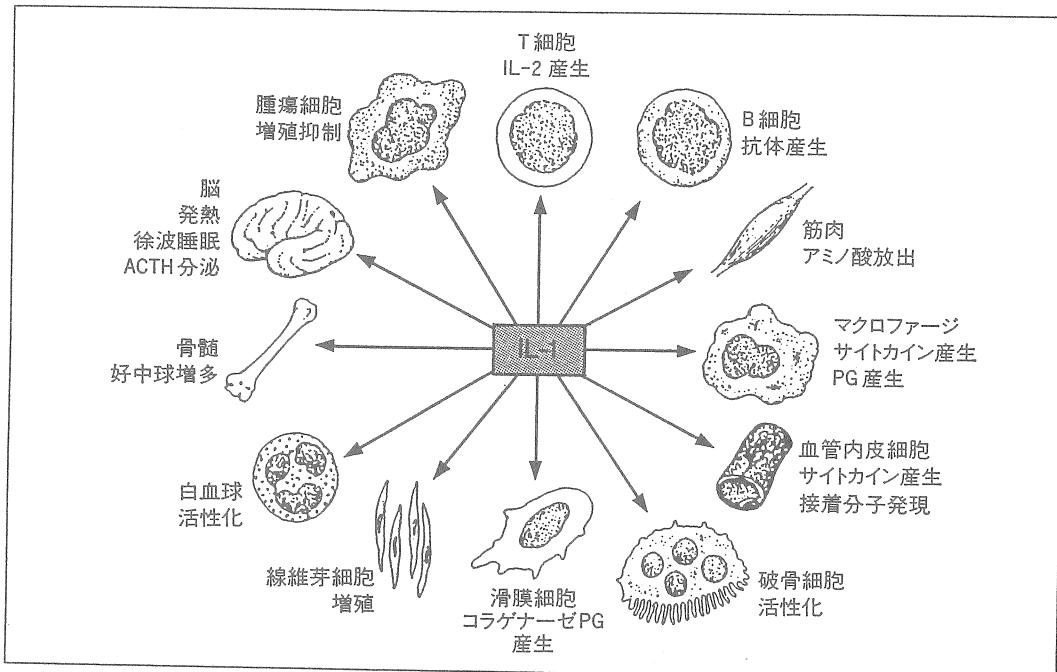


図3 IL-1の多様な生理活性

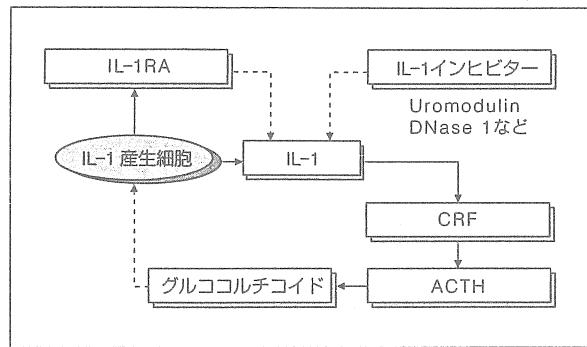


図4 IL-1 產生の負の調節機構
（→促進 →抑制）

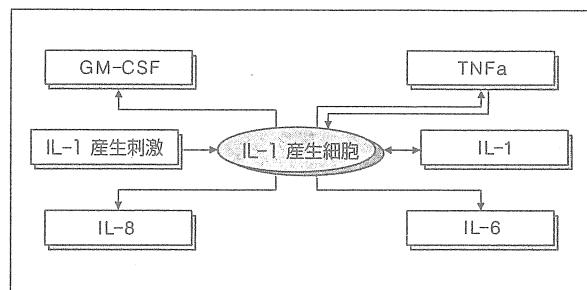


図5 IL-1を中心としたサイトカインネットワーク

ような機構が作動して炎症の遷延に関与しているものと思われる。

運動負荷とサイトカインとの関係については、未だ十分なデータはない。中等度あるいは高度の運動負荷後には血漿 IL-1 濃度は変動しないが⁴²⁾、血漿あるいは尿中の TN F α 、IL-6 値は増加する^{43),44),45),46)}。一方、十分にトレーニングを積んでいない場合には、過度の運動によって血漿 IL-1 値が上昇するという報告もある⁴⁷⁾。これらのサイトカインが体内のどの細胞によって産生されているかは明らかではないが、運動によって誘発された組織傷害によって単球・マクロファージが活性化された結果であるとも解釈される。また、激しい運動後には筋肉組織からの IL-1 產生が持続的に亢進していることも報告されている⁴⁸⁾。しかし、運動負荷後に血漿中に産生されるサイトカイン量は敗血症などの病態に比較するときわめて低く、產生された微量のサイトカインが実際に何らかの生理活性を發揮しているかどうかは不明である⁴⁹⁾。

またサイトカイン測定にあたって留意しておか

なければならないのは、レセプターアンタゴニストや可溶性レセプターなどのさまざまなサイトカインインヒビターの存在である⁵⁰⁾。これらの物質が測定検体中に共存することによって、正確なサイトカイン定量がきわめて困難であることも最近の研究で指摘されている⁵¹⁾。運動負荷とサイトカイン产生との関連性を論ずる上で、上記の点を無視することはできない。

おわりに

一般的には、適度のスポーツ活動は免疫能を賦活化するが、過度の場合には逆に免疫能を抑制してしまう、という傾向は間違いないものと思われる。しかし一方で、それぞれの実験系における運動の強度、回数、施行期間などは全く統一されておらず、未だ画一的な結論が導き出せるには至っていないのが現状である。さらに、免疫能をみる指標もきわめて多様であり、研究者間においてどの指標を用いるかのコンセンサスも得られていない。同時に、免疫系を神経系、内分泌系との連動

との観点から再評価することも忘れてはならない。上記の問題点を解決するためには、スポーツ学者のみならず、免疫学、分子生物学、神経学、内分泌学など各分野の学者を包括した学際的かつ国際的な研究組織を確立することが急がれる。このような研究の積み重ねにより、はじめて各人に応じたスポーツ活動の『処方箋』を書くことが可能になることが期待される。

文 献

- 1) Mackinnon,L.T. : Current challenges and future expectations in exercise immunology : back to the future. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 26 : 191-194, 1994.
- 2) 河野一郎：運動と免疫。体力科学。41 : 139-146, 1992.
- 3) Larrabee,R.C. : Leucocytosis after violent exercise. *J.Med.Res.*, 7 : 76-82, 19024. Field, C.J., Gougeon,R., Marliss,E.B. : Circulating mononuclear cell numbers and function during intense exercise and recovery. *J.Appl.Physiol.*, 71 : 1089-1097, 1991.
- 5) Gabriel,H., Urhasen,A., Kinderman,W. : Circulating leukocyte and lymphocyte subpopulations before and after intensive endurance exercise to exhaustion. *Eur.J.Appl.Physiol.*, 63 : 449-457, 1991.
- 6) Hansen,J.B., Wilsgard,L., Osterud,B. : Biphasic changes in leukocytes induced by strenuous exercise. *Eru.J.Appl.Physiol.*, 62 : 157-161, 1991.
- 7) Hoffman-Goetz,L., Pedersen,B.K. : Exercise and the immune system : a model of the stress response? *Immunol.Today*, 15 : 382-387, 1994.
- 8) Cupps,T.R., Fauci,A.S. : Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. *Immunol.Rev.*, 65 : 133-155, 1982.
- 9) Tonnesen,E., Christensen,N.J., Brinklov,M. M. : Natural killer activity during cortisol and adrenaline infusion therapy in healthy volunteers. *Eur.J.Clin.Invest.*, 19 : 497-503, 1987.
- 10) Smith,H.A., Telford, R.D., Mason,I.B., et al. : Exercise, training and neutrophil microbicidal activity. *Int.J.Sports Med.*, 11 : 179-187, 1990.
- 11) GERMAN RESEARCHERS : Effect of long-distance running on polymorphonuclear neutrophil phagocytic function of the upper airways. *Int.J.Sports Med.*, in press.
- 12) Nieman,D.C. : Exercise, upper respiratory infection, and the immune system. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 26 : 128-139, 1994.
- 13) LaPerriere,A., Ironson,G., Antoni,M.H., et al. : Exercise and psychoneuroimmunology. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 26 : 182-190, 1994.
- 14) Fry,R.W., Morton,A.R., Keast,D. : Acute intensive interval training and T-lymphocyte function. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 24 : 339-345, 1992.
- 15) Nehlsen-Cannarella,S.L., Nieman,D.C., Jessen, J., et al. : The effects of acute moderate exercise on lymphocyte function and serum immunoglobulin levels. *Int.J.Sports Med.*, 12 : 391-398, 1991.
- 16) Eksola,J., Ruuskanen,O., Soppi,E., et al. : Effect of sport stress on lymphocyte transformation and antibody formation. *Clin.Exp.Immunol.*, 32 : 229-345, 1978.
- 17) Gmunder,F.K., Lorenzi,G., Bechler,B., et al. : Effect of longterm physical exercise on lymphocyte reactivity : similarity to space-flight reactions. *Aviat.Space Environ.Med.*, 59 : 146-151, 1988.
- 18) Crary,B., Borysenko,M., Sutherland,D.C., et al. : Decrease in mitogen responsiveness of mononuclear cells from peripheral blood after epinephrine administration in humans. *J.Immunol.*, 130 : 694-699, 1983.
- 19) Van Tits,L.J., Michel,M.C., Grosse-Wilde,H., et al. : Catecholamines increase lymphocyte beta 2-adrenergic receptors via a beta 2-adrenergic, spleen-dependent process. *Am.J.Physiol.*, 258 : E191-202, 1990.

- 20) Nieman,D.C., Henson,D.A. : Role of endurance exercise in immune senescence. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 26 : 172—181, 1994.
- 21) Pedersen,B.K., Ullum H. : NK cell response to physical activity : possible mechanisms of action. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 26 : 140—146, 1994.
- 22) Harber,V.J., Sutton,J.R. : Endorphins and exercise. *Sports Med.*, 1 : 154—171, 1984.
- 23) Chappelli,F., Yamashita,N., Faisal,M., et al. : Differential effect of beta-endorphin on three human cytotoxic cell populations. *Int.J.Immunopharmacol.*, 13 : 291—297, 1991.
- 24) Berk,L.S., Nieman,D.C., Youngberg,W.S., et al. : The effect of long endurance running on natural killer cells in marathoners. *Med.Sci. Sports Exerc.*, 22 : 207—212, 1990.
- 25) Brahmi,Z., Thomas,J.E., Park,M., et al. : The effect of acute exercise on natural killer cell activity of trained and sedentary human subjects. *J.Clin.Immunol.*, 5 : 321—328, 1985.
- 26) Pedersen,B.K., Tvede,N.,Karllund,K., et al. : Indomethacin in vitro and in vivo abolishes post-exercise suppression of natural killer cell activity in peripheral blood. *Int.J.Sports Med.*, 11 : 127—131, 1990.
- 27) Nieman,D.C., Nehlsen-Cannarella,S.L., Mar-koff,P.A., et al. : The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int.J.Sports Med.*, 11 : 463—473, 1990.
- 28) Crist,D.M., Mackinnon,L.T., Thompson,R.F., et al. : Physical exercise increases natural cellular-mediated tumor cytotoxicity in elderly women. *Gerontol.*, 35 : 66—71, 1989.
- 29) Kusaka,Y., Kondou,H.,Morimoto,K. : Healthy lifestyles are associated with higher natural killer cell activity. *Rev.Med.*, 21 : 602—615, 1992.
- 30) MacNeil,B., Hoffman-Goetz,L. : Chronic exercise enhances in vivo and in vitro cytotoxic mechanisms of natural immunity in mice. *J. Appl.Physiol.*, 73 : 388—395, 1993.
- 31) Simpson,J.R., Hoffman-Goetz,L. : Exercise stress and murine natural killer function. *Proc. Soc.Exp.Biol.Med.*, 195 : 129—135, 1990.
- 32) Fiatarone,M.A., Morley,J.E., Bloom,E.T., et al. : The effect of exercise on natural killer cell activity in young and old subjects. *J.Gerontol.*, 44 : M37—45, 1989.
- 33) Tvede,N., Kappel,M., Halkjzr-Kristensen,J., et al. : The effect of light, moderate and severe exercise on lymphocyte subsets, natural and lymphokine activated killer cells, lymphocyte proliferative response and interleukin 2 production. *Int.J.Sports Med.*, 14 : 275—282, 1993.
- 34) Hoffman-Goetz,L. : Exercise, natural immunity, and tumor metastasis. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 26 : 157—163, 1994.
- 35) Deuster,P.A., Morrison,S.D., Ahrens,R.A. : Endurance exercise modifies cachexia of tumor growth in rats. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 17 : 385—392, 1985.
- 36) Newton,G. : Tumor susceptibility in rats : Role of infantile manipulation and later exercise. *Psychol.Rep.*, 16 : 127—132, 1965,
- 37) Baracos,V.E. : Exercise inhibits progressive growth of the Morris hepatoma 7777 in male and female rats. *Can.J.Physiol.Pharmacol.*, 67 : 864—870, 1988.
- 38) Daneryd,P.L.E., Hafstrom,L.R., Karlberg,I. H. : Effects of spontaneous physical exercise on experimental cancer anorexia and cachexia. *Eur.J.Cancer* 26 : 1083—1088, 1990.
- 39) 宮坂信之：サイトカインとは。感染症. 24 : 77, 1994.
- 40) Haumann,H., Gauldie,J. : The acute phase response. *Immunol.Today*, 15 : 74, 1994
- 41) 宮坂信之：炎症とサイトカイン。感染症24 : 117, 1994.
- 42) Smith,J.A., Telford,R.D., Baker,M.S., et al. : Cytokine immunoreactivity in plasma does not change after moderate endurance exercise. *J.*

- Appl.Physiol., 73 : 1396–1401, 1992.
- 43) Sprenger,H., Jacobs,C., Nain,M., et al. : Enhance release of cytokines, interleukin-2 receptors, and neopterin after long-distance running. Clin.Immunol.Immunopathol., 63 : 188–195, 1992.
 - 44) Cannon,J.G., Meydani,S.N., Fielding,R.A., et al. : Acute phase response in exercise. II. Associations between vitamin E, cytokines, and muscle proteolysis. Am.J.Physiol., 259 : R1235–R1240, 1991.
 - 45) Espersen,G.T., Elboek,A., Ernst,E., et al. : Effect of physical exercise on cytokines and lymphocyte subpopulations in human peripheral blood. Acta Pathol.Microbiol.Immunol.Scand., 98 : 395–400, 1990
 - 46) Northoff,H., Berg,A. : Immunologic mediators as parameters of the reaction to strenuous exercise. Int.J.Sports Med., 12 : S9–S15, 1991.
 - 47) Evans,W.J., Meredith,C.N., Cannon,J.G., et al. : Metabolic changes following eccentric exercise in trained and untrained men. J.Appl.Physiol., 61 : 1864–1868, 1986.
 - 48) Cannon,J.G., Fielding,R.A., Fiatarene,M.A., et al. : Increased interleukin 1 beta in human skeletal muscle after exercise. Am.J.Physiol., 26 : R451–R455, 1989. 49. Woods,J.A., Davis, J.M. : Exercise, monocyte/macrophage function, and cancer. Med.Sci.Sports Exerc., 26 : 147–157, 1994.
 - 50) Arend,W.P. : Interleukin 1 receptor antagonist. J.Clin.Invest., 88 : 1445, 1991. 51. Arend, W.P. : Binding of IL-1 α , IL-1 β , and IL-1 receptor antagonist by soluble IL-1 receptors and levels of soluble IL-1 receptors in synovial fluids. J.Immunol., 153 : 4766, 1994.

V. スポーツ活動による免疫系の変化と感染との関連

報 告 者 永富 良一

は じ め に

生体は外部環境の変化に適応する。このとき個体の諸機能は内部環境の恒常性を維持するべく変化する。スポーツ活動は社会的、あるいは文化的な欲求から、積極的に外部環境に働きかけ、個体と外部環境の相互関係を変化させる人間特有の行動である。従ってスポーツ活動は、自らの意志で積極的に生体の内部環境を調整することが可能な所作であり、また一方で望むこと望まないに関わらず内部環境の変化が引き起こされる活動であるといえる。

生体の諸機能のうち、免疫系はウイルス、細菌などの非自己成分、あるいは癌などの変異した自己成分を効率よく排除することにより、内部環境の恒常性の維持をはかる重要なシステムである。したがって免疫系の変化を知ることは感染防御能力、あるいは発癌抑制能力そのものを明らかにすることに他ならない。健康スポーツの立場からは、どのような条件がこれらの能力を向上させるかに焦点がおかれる、競技スポーツの立場からは、どのようにして不慮の感染を防ぐことができるかに关心が集まっている。これらの能力を直接評価することは、必ずしも容易ではないが、これまでに疫学的研究、あるいは動物を用いた感染実験などが数多く行われてきている。

しかし疫学的研究について言えば、環境因子、心理的因子、栄養因子などさまざまな因子が運動と同等、あるいはそれ以上に免疫系に影響を及ぼす。したがって疫学的な研究を行って得られた結果が、はたして運動あるいはスポーツに起因するものなのか、他の要素の影響によるものなのか、十分かつ慎重な検討が必要になる⁶⁾。一方、動物実験についていえば、病原性微生物を排除するシステムは単一ではない。例えば同じ細菌でも、ブド

ウ球菌とサルモネラ菌では異なるシステムが発動する。ある細菌を排除する能力に変化があつても、他の細菌について同じことが当てはまるとは限らない。したがって得られた結果をそのまま一般化することはできない⁶⁾。

また免疫系の解析がすすむにつれ、ex vivo の材料を用いた定量性のある検査法も数多く行われるようになってきた。細胞の分布の変化、増殖能、免疫関連物質の定量など年々検討される項目は多様化している。しかしこれらの方法に共通する最大の欠点は、運動が免疫系に影響するか否かを明らかにすることはできるが、はたして個体全体にとって「よい」のか「わるい」のかが単独では明らかにならないことである。なぜなら免疫系は高度に分化した、多重のフィードバック機構とフェールセーフ機構を備えた複雑なネットワークを形成している。そのため、その一断面の事象を測定しても、全体としてそれが正負いずれになるかは、ネットワーク全体を評価しないと明らかにならないからである。たとえばプロスタグラジンE2はマクロファージなどが分泌する炎症反応を促進する物質であるが、他方、炎症の行き過ぎを抑制し、Tリンパ球の増殖を強く抑制する作用がある。また活性酸素などのフリー・ラジカルは殺菌に役立つ一方、組織のダメージにもつながる物質である。さらに感染実験の一例として原虫であるトキソプラズマをマウスに接種した実験がある¹²⁾。これは接種後に水泳を毎日行わせた効果を観察しているが、水泳を行うと、体重、食欲の回復が早くなるとしている。このとき水泳を行っている群の方が、TNFの血中濃度が低く、これが早期の回復に関連していると結論づけている。また感染経過中に脾臓の腫大が起こるが、水泳群では抑制されていた。この実験での免疫系細胞群の応答は、水泳によって抑制的になっていたと考えられるが、個体にとっては過剰な反応が抑制された結果、都合がよかつたものと考えられる。したがってこれ

1) 東北大学

らの in vitro あるいは ex vivo の方法を用いる場合は、個体全体の利益、不利益を明らかにする実験、あるいはネットワーク全体を評価する方法と組み合わせた検討を行うことを考慮するべきである。

以上のような背景をふまえ、本稿では、これまで、特にここ数年之間に行われてきた感染防御に及ぼすスポーツ活動の影響に関する研究を総括し、今後の研究の方向性を明らかにしていきたい。

スポーツ活動と感染症の疫学

ここ数年スポーツあるいは運動により感染因子に対する感受性が変化するか否かについて、関心が集まり、多数の総説が発表されている。特に健康維持・増進の立場から、スポーツ選手の急性上気道感染症のリスクについて疫学的な調査を中心にまとめたものが多い^{4,19,20,38,48,51)}。他にスポーツ活動に伴って皮膚感染症、例えば白癬、単純ヘルペスなどのリスクが高くなることが知られているが、これは主にスポーツ活動に伴う外的因子、例えば高温多湿、集団性、他人との接触などが原因になっている^{1,4,14,30)}。したがって本稿の主旨に合致しないため、詳細はこれらの総説にゆずる。

疫学的調査は retrospective な調査、および prospective な調査に大別できる。これらの疫学的な研究のうち、これまでに行われている retrospective な調査は、被験者に過去数週間から数ヵ月さかのぼって自覚症状を思い出させて、アンケートあるいは電話による質問に答えさせるものである。

Nieman らは日常的にトレーニングを行っている長距離走者をレース前 2 カ月間のトレーニング走行距離により分類し、この間の急性上気道感染症症状の頻度を比較している。273名を対象にした調査では、1 週間の走行距離が 25km 以下（平均 12 km）の群の 34.3% の被験者が上気道感染症症状を訴えたのに対して、25km 以上（平均 42km）の群の有症状者の比率は 25% であり、カイ 2 乗検定で有意な差があることがわかった³⁹⁾。この調査では 5 km, 10 km ロードレースあるいはハーフマラソン前後の有症状率の比較も行っているが、レース前後では特に差はなかったとしている。

一方、ロサンゼルスマラソン参加者 2311 名を対

象にした調査では、ランナーをトレーニング走行距離別に 6 群にわけ、上気道感染症の発症率を調べた。走行距離が最も多い 1 週間に 97km 以上の群では最も少ない 32km 以下の群に比べて発症確率は約 2 倍であった。またマラソン後には発症率は約 6 倍に増加した⁴⁰⁾。一見矛盾するようであるが、Nieman は負荷強度が高いと逆に感染しやすくなると結論づけている³⁸⁾。しかしこれらの研究は、いずれも群間での被験者のマッチングが行われていないことから、トレーニング量、試合への参加以外の要因が結果に影響を与えていた可能性も考えられる。

以上 2 つの報告は普段トレーニングを行っている長距離走者を対象にした研究だが、オランダの Schouten らはスポーツ種目を限定せず、平均年齢 21 ± 0.7 才、男性 92 名、女性 107 名を対象にした retrospective な調査を行った。アンケートにより過去 3 カ月間の身体活動量と 6 カ月間の上気道感染症の有無を調査し、双方の関係を調べている。彼らは身体活動量を METS に換算し、全活動量、そのうちスポーツに費やした量、上気道感染症の発症率、有症状期間などの相互の関連を調べた。彼らはこの年齢層のごく平均的な集団を対象にし、集団全体の感染症発症率が、オランダ医師会の報告する発症率とほとんど差がないことを確認している。この調査で得られた結論は、女性群でスポーツ活動量と発症率に有意な、しかし非常に弱い負の相関があった以外は、明らかな差ではなく、全体として若年者層では身体活動量と上気道感染症の発症頻度には関連あるという根拠は得られなかったと結論づけている⁴⁶⁾。彼らはスポーツ活動以上に、被験者の個人的要因あるいは環境要因の方が発症率に対する影響が強いと考えている。

しかし retrospective な調査の中で特に症状の有無は、被験者の記憶に頼るため、必ずしも正確とはいえない。この欠点を補うことができるるのは、prospective な調査である。以下の 2 つの報告は、予め被験者に日誌を渡しておき、数ヵ月から 1 年ほどの調査期間に、自覚症状の有無を連日記載させ、運動との関連を分析している。自覚症状は、表 1 あるいは、それに準じたコード表に従って記載されている²¹⁾。急性上気道感染症の判定は感冒症

表1 自覚症状^{(21)を改変}

コード	症状
1	感冒症状（鼻水、のどの痛み、または咳）
2	アレルギー症状（目のかゆみ、鼻づまり）
3	頭痛
4	発熱
5	消化器症状（吐き気、嘔吐、下痢）
6	倦怠感、疲労感
7	筋、関節、骨に関連する症状、またはケガ
8	生理痛
9	その他（ ）
10	なし

状（コード1）単独、あるいはコード3、4、5、6をともなうものが少なくとも2日以上続くものとし、感冒症状が3日以上の間隔をおいて改めて出現した場合は新規の発症とみなしている。慢性のアレルギー症状あるいは呼吸器症状がある場合には、その被験者は調査から除外することとしている。

この方法を用いて、Heathらは530名のランニング爱好者を対象に分析を行った。上気道感染症の危険因子として一週間のランニング頻度、一日の走行距離、年間の走行距離、競技歴、マラソン参加歴、さらにランニング以外の危険因子として、性別、年齢、婚姻状態、喫煙歴、飲酒歴、朝食摂取の有無、ビタミン服用の有無、補助食品使用の有無、睡眠時間、同居人数、ケガや病気で仕事あるいは学校を欠席した日数そしてBMI(Body mass index)を検討の対象とした。その結果、上気道感染症発症に年間走行距離が多いこと、男性、一人暮らし、BMIが大きいことが関係していることから、この集団では年間走行距離が、急性上気道感染症の重要な危険因子になっていると結論づけている²¹⁾。

一方 Niemanらは36名の軽度肥満で普段運動をしない閉経前の女性を無作為に運動群と非運動群の2群にわけ、運動群に15週間の運動プログラムを実施させ、非運動群にはこの間、日常必要な活動以外の運動は禁止した。運動プログラムは決められたコースを週5回、45分間、60%心拍予備の強度で実施された。強度は心拍モニターで確認しながら行った。この結果、実験期間中の上気道感

染症の発症頻度は両群で差はなかったものの、1回の罹患についての有症状期間は非運動群で7.0±1.4日に対して運動群では3.6±0.7日と有意に短かった。すなわち、低強度から中等度の運動を継続している方が、運動を行わないよりも、風邪の罹病期間が短くなると結論づけている⁴¹⁾。

上気道感染症のチェックの仕方は異なるが、Petersらは90kmのウルトラマラソンレース後には上気道感染症の発症率が上昇するという前提の下に、ビタミンCの服用がこれを予防できるか否か検討した。被験者は84名のウルトラマラソン参加者および年齢をマッチさせた73名のレース不参加者で、レース後2週間の上気道感染症状を電話インタビューにより調査している。ビタミンC製剤投与の有無は無作為に決定され、二重盲検法により非服用群にはプラセボが投与された。この結果、ウルトラマラソン参加者は対照群に比べて発症率が有意に高いこと、ビタミンCの服用によりマラソン参加群、対照群双方の発症率を有意に低下したことが明らかになった⁴⁴⁾。しかしこの研究ではマラソン参加者、対照群いずれもレース前の運動量や他の背景が明らかにされていないため、ビタミンCの効果はともかく、前提となっているレースによる発症率の増加がはたしてレースそのものによるのか、あるいはそれ以前のトレーニング量によるのかは定かではない。

他にも prospective に運動と上気道感染症の関連を調べた報告がいくつかあるが、その結論はまちまちである。日本では入手困難な報告も含めてまとめた Brennerらの総説によれば、鍛錬者が上気道感染症発症のリスクが高いとする報告、リスクは特に変わらないとするもの、リスクが減少したという報告いずれも数編ずつある⁴。しかしリスクが高いという報告の対象となったスポーツはマラソン、競泳、漕艇、オリエンテーリングなど運動強度の比較的高い種目であり、リスクが減少したという報告は上述の Nieman の報告を含めて、コンディショニング程度の比較的運動強度の低い運動を行った結果である。以上の結果から、疫学的研究の結果はほぼ次のようにまとめられる。即ち上気道感染症のリスクは、中等度の強度、量のスポーツ活動を行っている者は、スポーツを行

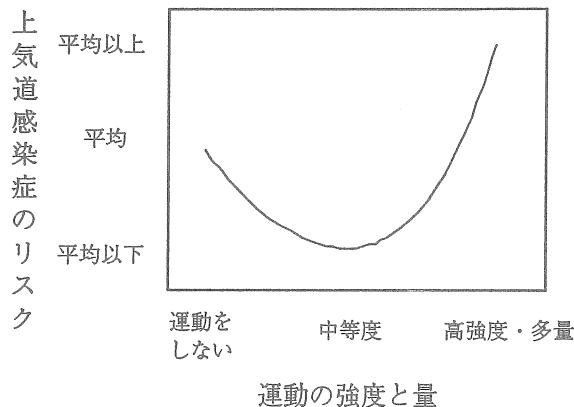


図1 上記道感染症の危険率と運動の量・強度との関係（文献38より改変）

わないので、一方で高強度、高頻度にスポーツを行う高い競技レベルの者は逆にリスクが高くなる、いわゆる運動量と感染リスクのJ字型の関係である（図1）^{38,50)}。このことから激しい運動は免疫抑制的で、適度な運動は健康によいと言われている。

ただしこの結論について必ずしも問題がないわけではない。まず第1に無作為に対照群をおいた研究が少ない⁵¹⁾。Cohenらは394名の健康なボランティアのストレス度を調査した上で、かれらに5種類の急性上気道感染症の起因ウイルスを接種し、各ウイルスについての感染症の発症率を調べた。その結果、心理、社会的なストレス度が大きいほど発症率は高く、ウイルスの種類による相違はみられず、運動状況、喫煙、飲酒、食習慣、睡眠、白血球数、免疫グロブリン濃度などとの関連はみられなかったとしている¹³⁾。このように上気道感染症に及ぼす心理的、社会的なストレスの効果を考えると、単に年齢、性別のみをマッチさせただけでは不十分であり Heathらのような詳細な背景調査が必要である。

第2に大半の報告は、マラソン、ロードレースなどのランナーについての報告であり、リスクの高低を身体運動全般に一般化するのは必ずしも適当とはいえない。確かに上述したように高リスクと結論づけている報告の中には水泳、漕艇、オリエンテーリングなど他のスポーツ種目を対象にしたものも含まれている。長距離走を含めて、これらの種目は運動強度、運動量の定量性という点で

比較的精度が高く、また個人差もそれほど大きくないことから検討対象としやすく、また単一の運動種目故に、運動の形態による影響を最小限にすることができるメリットがある。しかし運動量、運動強度が高い個人のほとんどは競技を行っており、競技にともなう心理的、社会的なストレスの影響を強く受けている可能性が高く、生理学的な視点から考えれば、疫学的研究の限界と言わざるを得ない。一方、先に紹介した Schoutenらのスポーツ活動全般を説明変数とした研究は、運動の定量についての信頼度は高いものの、運動種目の違いによる影響を含んでいる。特に個人スポーツと異なり、チームスポーツはその集団性故に、ウイルスの伝播が容易に起こる。飛沫感染するライノウイルスの感染リスクは保因者のそばにいる時間が長いほど高くなることが知られている¹⁶⁾。また特に選手同士の接触が多い、ラグビー、アメリカンフットボール、レスリングなどでは、ヘルペスウイルスなどの皮膚感染症のリスクが高くなる³⁰⁾。現場での感染症対策にはこのようなスポーツ活動に起因する環境因子の変化をおさえることが、重要であるが、疫学的な研究においては、変量としておさえられていない場合、重大なバイアスになる可能性があり、結果の解釈には十分な注意が必要である。

第3に、もっとも重要な問題は、疫学的な報告のほとんどは、上気道感染症の評価を上述のような症候、自覚症状で行っていることであり、感染因子あるいはそれに対する特異抗体などの定量を

表2 呼吸器感染ウィルスと臨床症状 (45)を改変)

ウイルス群	血清型	臨床症状
ライノウイルス	110以上	感冒
コクサッキーA	23	急性上気道感染症
コクサッキーB	6	感冒
エコーワイルス	31	感冒
アデノウイルス	33	急性上気道および下部気道感染症
コロナウイルス	?	感冒
RSウイルス	1	急性上気道感染症、細気管支炎、肺炎
インフルエンザ	3	インフルエンザ(急性上気道感染症)
パラインフルエンザ	1	急性上気道感染症
ヘルペス(EB)ウイルス	1	伝染性単核球症

行っていない点である。上気道感染症のほとんどはウイルス感染症である¹⁵⁾。表2に急性上気道感染症の原因となるウイルスの一覧を示すが、この中で特に多くみられるのが、ライノウイルスによる感染である⁴⁵⁾。

急性上気道感染症時のライノウイルスの排泄と自覚症状は日常生活レベルにおいてよく対応する¹⁶⁾。しかし上気道感染症の諸症状は生体の防御反応に起因する。たとえば咽頭痛は、局所に炎症細胞が集積し、血管の透過性が亢進し、浮腫による腫脹がおこる結果である。また発熱はウイルス排除のために始動したサイトカインネットワークにより起こることが知られている。IL-1, TNF alpha, IFN alpha/beta などは生体に投与すると発熱反応を惹起する。特に IL-1は視床下部に働き、PGE2の合成を高め、発熱反応を起こすことが知られている。全身倦怠感、易疲労感も IFN alpha/beta の投与により出現する。このように、これらの症状のほとんどはウイルスに直接起因するものではない。一方、運動時には IL-1の分泌が起こることが知られている^{7,8)}。また筋組織の損傷をともなうような運動負荷を行うと、IL-1のみならず、IL-6, TNF alpha などが血中に検出できるようになる^{10,11)}。IL-1beta は筋組織中の好中球浸潤部位に一致して検出されることが報告されている¹⁸⁾。このように感染がなくても上気道感染症の一部を引き起こすことができるサイトカインは分泌される。これらの

事実は、ウイルス感染がなくても、運動後には、上気道感染症に類似する自覚症状が、十分起こりうることを示唆している。たしかに比較的大人数の被験者を対象とする疫学的研究では、ウイルスあるいはその抗体価の定量は経済的にも、また手間を考えても必ずしも容易なことではない。しかし特に運動強度が高く、運動量の多い集団では、運動自体で症状が起きている可能性があり、今後何らかの方法でウイルス学的な指標を含めた調査研究が必要と考えられる。

動物モデルを用いた運動と感染症の関係

ヒトを対象とした疫学的な調査には上述したような限界がある。この限界を越え、身体運動と感染症との相互作用を明らかにするために動物を用いた感染実験が行われている。特に純系の動物を用いることにより、少なくとも個体差の原因となる因子は大幅に減少する。また感染因子を確実に個体に投与することができため、特に感染成立後の感染因子排除機能の評価に適している。ただし感染ルートは「生理的」なルートではない実験が多い。この場合、発症の防御機構の評価はできず、疫学的な研究での発症リスクとは必ずしも対応しないため、結果の解釈には十分な注意を要する。

動物実験のもう一つのメリットは、ヒトを対象にした研究と異なり、組織レベル、細胞レベルあ

るいはそれ以下の解析が比較的容易に行える点である。したがって再現性のある変化がとらえられた場合、その背景にあるメカニズムを追求することが可能である。

一方、動物実験の最大の問題点は、対象がヒトではないという点である。動物によっては、運動の基本的なメカニズムは共通であっても、筋繊維組成の違い、脂肪組織量の違いなどがあり、代謝面だけから考えても、異なる適応状態にある。またヒトに高い運動強度の運動を行わせるのは、比較的容易であるが、動物に高い運動強度あるいは長時間の運動を行わせ、その効果を観察するのはきわめて困難である。なぜなら動物に高い運動強度あるいは長時間の運動を行わせるには、拘束、痛覚刺激などの強い刺激が不可欠だからである。これらの刺激はそれ自体、視床下部一下垂体一副腎皮質系、あるいは交感神経系の強いストレス反応を惹起することが知られており、免疫応答の変化が起り、ウイルスに対する防御反応に大きく影響する^{2,3,17,49)}。また野生種に比べると、実験に用いられる動物はその飼育環境の点でも、活動量が極めて少ないことが推測され、sedentary controlはむしろ low activity の実験群と考えることもできる。当然のこととはいえ、実験計画段階、また結果の解釈に十分な注意を払う必要がある。

動物に対する運動負荷は、トレッドミル、回転ケージ、水泳などがよく用いられる。しかしそれぞれ動物に対して運動以外のストレスが加わるために十分な注意を要する³⁷⁾。また免疫系、感染防御機構に対する効果は、用量依存性があることが重要であるが、上述した理由により、生体側の負担度、特に運動強度を測定することは難しい。現状では運動した時間、ケージの回転数、トレッドミルの回転スピードなどを指標にしている。必ずしもヒトと同じ指標を用いる必要はないが、なんらかの方法で運動の条件を標準化し、できればヒトに置き換えた時にどのような意義があるかを考慮にいれておくことが望ましい。

ウイルスを用いた感染実験はマウスを対象にいくつか行われている。コクサッキーウィルスは急性上気道感染症の原因ウイルスのひとつであるが、心筋炎を起こすことがあるため、臨床的に特に運動との関連が問題になるウイルスである⁴⁵⁾。このウイルス心筋炎に及ぼす運動の影響を明らかにする目的で行われたのが、感染後に毎日水泳負荷を行った Cabinian の実験と、単発のトレッドミル負荷を行った Ilback らの実験である^{5,24)}。いずれもウイルス接種後に運動を行わせると心筋炎が悪化し、死亡率も高くなるという結果である。Cabinian らはサイクロスボリンを投与し T 細胞機能を抑制すると死亡率が低下することを見いだしており、Ilback らは運動群において心筋に集積している MHC classII 陽性リンパ球すなわち細胞傷害性 T 細胞が増加していることを見いだしている。ただし、いずれも水泳、あるいは疲労困憊にいたるようなトレッドミル運動を行わせているので、痛覚、あるいは拘束ストレスの影響は無視できないように思われる。

一方 Ilback らは連日疲労困憊にいたるような水泳負荷を行ったマウスにインフルエンザウイルスを投与すると心筋の傷害が軽減され、死亡率が低下したと報告している²⁵⁾。また感染成立後に運動させると、逆に死亡率が高くなることも見いだしている。

細菌については、Cannon らが回転ケージで 2 週間あまり飼育しておいたマウスに 50% 致死量のネズミチフス菌を投与すると、運動を行わなかった対照群に比べてわずかではあるが有意に生存率が高かったことを報告している⁹⁾。また Ilback らは水泳トレーニングを行ったマウスに野兎病菌を投与しても死亡率は対照群と変わらず、菌投与後に運動をさせても死亡率の悪化はみられなかったと報告している²⁵⁾。この実験は上述のインフルエンザウイルスを投与したものと同じ実験であり、ウイルスと細菌に対する反応の違いが示されている。またラットについて行った Ilback の細菌感染実験は単発の高強度の運動を野兎病菌あるいは肺炎球菌を投与前に行うと、死亡率が低下し、投与後に行うと死亡率が高くなったと報告している²³⁾。しかし 4 週間の水泳トレーニングを行った群の肺炎球菌に対する死亡率は対照群と同じであった²⁶⁾。われわれもネズミチフス菌と同じ細胞内寄生細菌であるリステリア菌をトレッドミルトレーニングを行ったマウスに接種すると、3 週間以上トレーニン

グを行うと生存率の改善がみられることを報告している⁷⁴⁾。このときのトレッドミル走行は低速で行い、マウスへの電気刺激を含めた痛覚刺激はいっさい行わなかった。

以上の細菌あるいはウイルスの感染実験をまとめると、感染成立後の運動は感染によるダメージを増強し、感染前の運動は感染による傷害を軽減する場合がある。もちろんこれらの実験は感染因子を強制的に体内に投与しているため、発症予防に運動が役立つという結論にはならない。疫学的研究の結果とあわせて考えると、強度の高くない運動を常に行っていれば、感染は起こっても、傷害を軽減することができ、その結果症状の持続時間が短縮されると考えられる。

感染防御に関連する免疫系の変化

運動にともなう免疫系の変化は多数報告されているが、感染防御に直接関連づけることができる変化はほとんど明らかになっていない。Cannon らはトレーニングを行ったマウスの実験的ネズミチフス菌感染症に対する死亡率が低下する事を報告しているが、この時トレーニングを行ったマウスの腹腔マクロファージの抗腫瘍活性が高まっていることを報告している⁹⁾。われわれはトレーニングを行ったマウスは実験的リステリア菌感染症に対する死亡率が低下することを明らかにしているが、

このとき脾細胞のレクチンに対する活性化能、インターフェロンガンマの產生能には変化がないものの、インターフェロンで活性化させた腹腔マクロファージの活性酸素產生能がトレーニングを行ったマウス由来の細胞において有意に高いことを報告している³⁷⁾。マクロファージの機能の亢進を何らかの方法で阻害することにより、感染死亡率が対照群と変わらなくなれば、マクロファージの直接的な関連を明らかにすることができる。しかしながらなぜマクロファージが運動によって機能が亢進するのか、いままだ明らかでないため、現状ではまだこの機能をブロックすることはできない。

ヒトを対象にした実験では、末梢血を材料にNK 細胞の数、あるいは抗腫瘍細胞活性や末梢血中のリンパ球などの亜分画の比率の測定などが様々な運動プロトコールの前後で行われている^{29,42)}。特にNK 細胞数あるいは活性は、NK 細胞が発癌予防、腫瘍の増殖抑制、ウイルスや細菌感染防御に関与することが知られるようになってから注目されるようになった。Pedersen らは運動と NK 細胞に関する研究をまとめ、次のような仮説を提唱している⁴³⁾。すなわち NK 活性はその強度に関わらず運動中は一過性に上昇する。しかし運動強度が高い場合には、NK 活性は運動終了後に運動前に比べて著しく低下する。この低下している時間は感染因子に対して無防備になるといいういわゆる Open

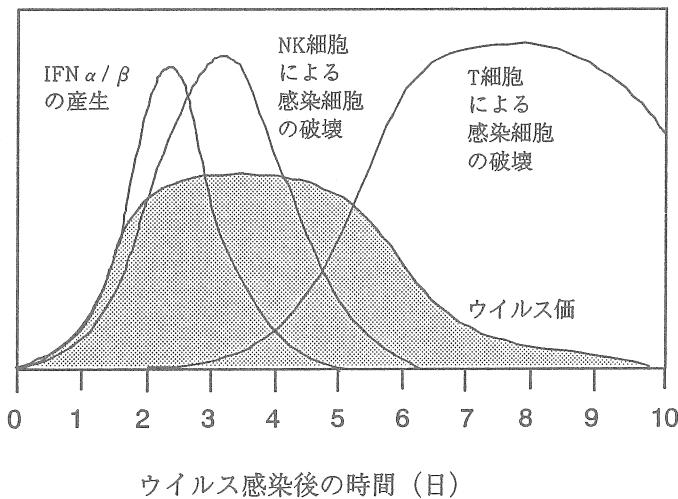


図2 ウィルス感染防御におけるNK細胞の関与（文献28より改変）

window theory である。しかし NK 細胞はそのメカニズムを考えると、感染が成立してから機能する細胞群である。図 2 はウイルス感染時のウイルス濃度と防御反応の時間経過を示した模式図である²⁸⁾。ウイルスが侵入した細胞は IFN beta を產生する、IFN beta は細胞内でのウイルスの増殖を抑制する一方 NK 細胞の活性を高める。正常細胞では MHC class I 分子は NK 細胞の Ly49 抗原を介して抑制シグナルを送り、NK 細胞の攻撃を受けないが、ウイルス感染細胞は class I 分子の合成が低下したり、細胞表面への輸送が阻害されるため正常な class I の発現が妨げられる結果、NK 細胞の標的となり破壊される。NK 細胞は感染細胞を破壊するだけで、ウイルスを破壊することはできない。ウイルスを破壊するのはウイルス抗原に特異的な CD8 陽性 T 細胞が誘導されてからである。このように NK 活性のピークは感染が成立したのちであり、たとえば急性上気道感染症を例にとれば、すでに喉が痛くなり、分泌物の量が増えてからである。したがって疫学的研究の結果との関連を考えると、NK 活性の高低が、もし関与するとしても、それは症状の持続期間の長短に対する効果であり、発症率の高低に対する効果とは結びつきにくいと考えられる。一方 NK 活性の低下は運動に限らず、ストレスを加えたときにも観察されている^{27,35)}。このことは NK 活性の変化は必ずしも運動に特異的でないことを示している。

またリンパ球の亜分画についても CD4/CD8 比の変化やレクチンに対する増殖能の変化が多数報告されている²⁹⁾。CD4/CD8 比が 1.5 以下になると免疫抑制になり、易感染状態になることが引用されている⁴⁷⁾。たしかに HIV 感染症によるいわゆる AIDS 患者においては CD4/CD8 比が 1.5 以下になると感染リスクが高まることが知られている。これは HIV により直接 CD4 陽性リンパ球が破壊されるためであるが、生理的な範囲での CD4 細胞あるいは CD8 細胞の分布の変化による比の変動が易感染性に結びつくかどうかについては、いまのところ確証はない。また AIDS の免疫不全の特徴は日和見感染を起こすこと、あるいは感染するとなかなか治らず重症化することにあり、運動後の易感染性とは明らかに異なることを忘れてはならない。

それでは疫学的な情報と対応しうる免疫系の変化はないのであろうか。発症率が変化することを考えると、ウイルスなどの感染因子が生体に最初に侵入する粘膜面での防御の方が、いわゆる白血球を中心とする古典的な免疫系よりも重要だと考えられる。粘膜面に分泌される防御物質のひとつに分泌型の IgA がある、唾液中の IgA を運動前後に測定した報告がいくつかある。Housh らは中等度の運動強度のトレッドミル運動（30 分）では温度条件を変えても唾液中の IgA 濃度は変わらないと報告している²²⁾。これは運動強度の点では 80% 最大酸素摂取量までのトレッドミル運動（15 から 45 分）では変化がみられなかった McDowell らの結果と一致している³³⁾。一方最大負荷を行うと IgA は減少することが複数報告されている^{31,32,34)}。これらは直接感染症との関連を検討した報告ではないが、高強度運動での易感染性を考えると重要な知見である。一方、Muens らは鼻腔洗浄液中の多核白血球（好中球）の数と、これにオプソニン化した大腸菌を貪食させて貪食細胞の比率をフローサイトメーターで測定している。その結果 20km のロードレース後には好中球数は倍増するものの、貪食細胞の比率は半減し、また一細胞あたりの貪食数も半減しており、回復には 1 週間ほどかかったと報告している³⁶⁾。これも易感染性、あるいは感染予防の立場からは重要な知見である。

以上のように感染防御に直接結びつく運動による免疫系の変化の解析は十分とはいえない。ヒトでは上述したように易感染性に関連するような知見がいくつかあるが、中等度の運動の継続が感染率を低下させた、あるいは有病期間が短かったという、いわゆる感染防御に「よい」背景についての解析は甚だ不十分である。動物実験による解析がすすみ、感染防御に関わる変化およびそのメカニズムを明らかにし、得られた知見をヒトに適用して解析がおこなわれることが必要である。

今後の展望

最近免疫学の分野では、gamma-delta 型の T 細胞が粘膜防御の初期に関与していると考えられている。またウイルスはそれぞれ宿主の細胞の特定の構造物に接着し、侵入する。この構造はウイル

スレセプターといわれている。近年さまざまなウイルスレセプターが同定されている。たとえばライノウイルスは免疫反応の始動に重要な接着分子ICAM-1をレセプターとして認識し、細胞に侵入することが知られている。HIVがCD4をレセプターとしていることは周知である。またこれまでCD4はヘルパー細胞、CD8はサプレッサー細胞としてとらえられてきたが、細胞の機能および構造解析が進むにつれ数年前からCD4でも提示される抗原の量によってはIL-10など分泌して抑制的に働くものがあること、また逆にCD8でもIL-2、IFNgammaを分泌して促進的に働く集団があることが明らかになっている。運動というダイナミックな状態での生体防御機構の適応を探ることは、これまで安静レベルにとどまっていた医学の進歩には不可欠であり、免疫学など関連学術分野の進歩に遅れることなく、あたらしい知見を十分ふまえた解析を行うべきである。特に日本では多数の小グループが小規模の実験、調査を行っているにすぎず、特に疫学的な調査に関しては日本からの報告は皆無である。今後複数の施設の協力の下に、共通のプロトコールを用いた研究を積極的に進めるべきだと考える。

参考文献

- 1) Bergfeld, W.F. : Dermatologic problems in athletes. *Prim Care.* 11 : 151, 1984.
- 2) Bonneau, R.H., Sheridan, J.F., et al. : Stress-induced modulation of the primary cellular immune response to herpes simplex virus infection is mediated by both adrenal-dependent and independent mechanisms. *J Neuroimmunol.* 42 : 167, 1993.
- 3) Bonneau, R.H., Sheridan, J.F., et al. : Stress-induced suppression of herpes simplex virus (HSV)-specific cytotoxic T lymphocyte and natural killer cell activity and enhancement of acute pathogenesis following local HSV infection. *Brain Behav Immun.* 5 : 170, 1991.
- 4) Brenner, I.K., Shek, P.N., et al. : Infection in athletes. *Sports Med.* 17 : 86, 1994.
- 5) Cabinian, A.E., Kiel, R.J., et al. : Modification of exercise-aggravated coxsackievirus B3 murine myocarditis by T lymphocyte suppression in an inbred model. *J Lab Clin Med.* 115 : 454, 1990.
- 6) Cannon, J.G. : Exercise and resistance to infection. *J Appl Physiol.* 74 : 973, 1993.
- 7) Cannon, J.G., Evans, W.J., et al. : Physiological mechanisms contributing to increased interleukin-1 secretion. *J Appl Physiol.* 61 : 1869, 1986.
- 8) Cannon, J.G. and Kluger, M.J. : Endogenous pyrogen activity in human plasma after exercise. *Science.* 220 : 617, 1983.
- 9) Cannon, J.G. and Kluger, M.J. : Exercise enhances survival rate in mice infected with *Salmonella typhimurium*. *Proc Soc Exp Biol Med.* 175 : 518, 1984.
- 10) Cannon, J.G., Meydani, S.N., et al. : Acute phase response in exercise. II. Associations between vitamin E, cytokines, and muscle proteolysis. *Am J Physiol.* 260 : R1235, 1991.
- 11) Cannon, J.G., Orencole, S.F., et al. : Acute phase response in exercise: interaction of age and vitamin E on neutrophils and muscle enzyme release. *Am J Physiol.* 259 : R1214, 1990.
- 12) Chao, C.C., Strgar, F., et al. : Effects of swimming exercise on the pathogenesis of acute murine *Toxoplasma gondii* Me49 infection. *Clin Immunol Immunopathol.* 62 : 220, 1992.
- 13) Cohen, S., Tyrrell, D.A., et al. : Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N Engl J Med.* 325 : 606, 1991.
- 14) Conklin, R.J. : Common cutaneous disorders in athletes. *Sports Med.* 9 : 100, 1990.
- 15) Couch, R.B. : The common cold: control? *J Infect Dis.* 150 : 167, 1984.
- 16) Dick, E.C., Jennings, L.C., et al. : Aerosol transmission of rhinovirus colds. *J Infect Dis.* 156 : 442, 1987.
- 17) Dobbs, C.M., Vasquez, M., et al. : Mechanisms of stress-induced modulation of viral path-

- ogenesis and immunity. *J Neuroimmunol.* 48 : 151, 1993.
- 18) Fielding, R.A., Manfredi, T.J., et al. : Acute phase response in exercise. III. Neutrophil and IL-1 beta accumulation in skeletal muscle. *Am J Physiol.* 265 : R166, 1993.
 - 19) Fitzgerald, L. : Overtraining increases the susceptibility to infection. *Int J Sports Med.* 12 : S5, 1991.
 - 20) Goodman, R.A., Thacker, S.B., et al. : Infectious diseases in competitive sports *JAMA.* 271 : 862, 1994.
 - 21) Heath, G.W., Ford, E.S., et al. : Exercise and the incidence of upper respiratory tract infections. *Med Sci Sports Exerc.* 23 : 152, 1991.
 - 22) Housh, T.J., Johnson, G.O., et al. : The effect of exercise at various temperatures on salivary levels of immunoglobulin A. *Int J Sports Med.* 12 : 498, 1991.
 - 23) Ilback, N.G., Crawford, D.J., et al. : Does exercise stress alter susceptibility to bacterial infections? *Ups J Med Sci.* 96 : 63, 1991.
 - 24) Ilback, N.G., Fohlman, J., et al. : Exercise in coxsackie B3 myocarditis : effects on heart lymphocyte subpopulations and the inflammatory reaction. *Am Heart J.* 117 : 1298, 1989.
 - 25) Ilback, N.G., Friman, G., et al. : Modifying effects of exercise on clinical course and biochemical response of the myocardium in influenza and tularemia in mice. *Infect Immun.* 45 : 498, 1984.
 - 26) Ilback, N.G., Friman, G., et al. : Effects of training on metabolic responses and performance capacity in *Streptococcus pneumoniae* infected rats. *Med Sci Sports Exerc.* 23 : 422, 1991.
 - 27) Jain, R., Zwickler, D., et al. : Corticotropin-releasing factor modulates the immune response to stress in the rat. *Endocrinology.* 128 : 1329, 1991.
 - 28) Janeway, C.A. and Travers, P. : Natural killer cells serve as an early defense against certain intracellular infections. In : *Immunobiology : the immune system in health and disease*, Current Biology Ltd./Garland Publishing Inc., London/New York, Section 9-10, 1994.
 - 29) Keast, D., Cameron, K., et al. : Exercise and the immune response. *Sports Med.* 5 : 248, 1988.
 - 30) Levine, N. : Dermatologic aspects of sports medicine. *J Am Acad Dermatol.* 3 : 415, 1980.
 - 31) Mackinnon, L.T., Ginn, E., et al. : Decreased salivary immunoglobulin A secretion rate after intense interval exercise in elite kayakers. *Eur J Appl Physiol.* 67 : 180, 1993.
 - 32) MacKinnon, L.T. and Jenkins, D.G. : Decreased salivary immunoglobulins after intense interval exercise before and after training. *Med Sci Sports Exerc.* 25 : 678, 1993.
 - 33) McDowell, S.L., Chaloa, K., et al. : The effect of exercise intensity and duration on salivary immunoglobulin A. *Eur J Appl Physiol.* 63 : 108, 1991.
 - 34) McDowell, S.L., Hughes, R.A., et al. : The effect of exercise training on salivary immunoglobulin A and cortisol responses to maximal exercise. *Int J Sports Med.* 13 : 577, 1992.
 - 35) Morrow, T.J., McGlone, J.J., et al. : Consequences of restraint stress on natural killer cell activity, behavior, and hormone levels in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Psychoneuroendocrinology.* 18 : 383, 1993.
 - 36) Muens, G. : Effect of long-distance running on polymorphonuclear neutrophil phagocytic function of the upper airways. *Int J Sports Med.* 15 : 96, 1994.
 - 37) Nagatomi, R., Tamagawa, A., et al. : Does physical exercise contribute to health? - Improvement of host resistance to bacterial infection in mice by physical exercise -. *Jpn J Biochem Exerc.* 5 : 8, 1993.
 - 38) Nieman, D.C. : Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med Sci Sports Exerc.* 26 : 128, 1994.
 - 39) Nieman, D.C., Johanssen, L.M., et al. : Infec-

- tious episodes in runners before and after a roadrace. *J Sports Med Phys Fitness*. 29 : 289, 1989.
- 40) Nieman, D.C., Johanssen, L.M., et al. : Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *J Sports Med Phys Fitness*. 30 : 316, 1990.
- 41) Nieman, D.C., Nehlsen, C.S., et al. : The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med*. 11 : 467, 1990.
- 42) Pedersen, B.K. : Influence of physical activity on the cellular immune system : mechanisms of action. *Int J Sports Med*. 1991.
- 43) Pedersen, B.K. and Ullum, H. : NK cell response to physical activity : possible mechanisms of action. *Med Sci Sports Exerc*. 26 : 140, 1994.
- 44) Peters, E.M., Goetzsche, J.M., et al. : Vitamin C supplementation reduces the incidence of post-race symptoms of upper-respiratory-tract infection in ultramarathon runners. *Am J Clin Nutr*. 57 : 170, 1993.
- 45) Roberts, J.A. : Viral illnesses and sports performance. *Sports Med*. 3 : 298, 1986.
- 46) Schouten, W.J., Verschuur, R., et al. : Physical activity and upper respiratory tract infections in a normal population of young men and women : The Amsterdam growth and health Study. *Int J Sports Med*. 9 : 451, 1988.
- 47) Shephard, R.J., Rhind, S., et al. : Exercise and the immune system : Natural killer cells, interleukins and related responses. *Sports Med*. 18 : 340, 1994.
- 48) Shephard, R.J. and Shek, P.N. : Infectious diseases in athletes : New interest for an old problem. *J Sports Med Phys Fitness*. 34 : 11, 1994.
- 49) Sheridan, J.F., Feng, N.G., et al. : Restraint stress differentially affects anti-viral cellular and humoral immune responses in mice. *J Neuroimmunol*. 31 : 245, 1991.
- 50) Sparling, P.B., Nieman, D.C., et al. : Selected scientific aspects of marathon racing. An update on fluid replacement, immune function, psychological factors and the gender difference. *Sports Med*. 15 : 116, 1993.
- 51) Weidner, T.G. : Literature review : Upper respiratory illness and sport and exercise. *Int J Sports Med*. 15 : 1, 1994.

