運 動 と 免 疫

河 野 一 郎

EXERCISE AND IMMUNE SYSTEM

ICHIRO KONO

「風邪ひとつひかない」とか「風邪は万病のもと」という表現にみられるように、風邪などの感染症に対する抵抗力は健康と結びつけて考えられることが多い。この感染症の原因となるウイルスや細菌に対する生体防御機構の中心として働くのが免疫である。免疫機構は健康の維持に不可欠であり、極めて精緻に構築されている。細菌やウイルスに対する防御も単純ではなく、幾重にも防御網を整えている。

生体防御機構は非特異的なものと特異的なものに分けられる(表1)。広義の免疫とは非特異的防

影響を与えるかについての研究は心肺機能や筋肉系あるいは代謝・内分泌系の研究に比べると歴史が浅く、解明すべき点が多い。運動と免疫のテーマが注目されはじめたのは、免疫学の飛躍的な発展を背景にした主に1980年代になってからである^{1,2)}。

1. 運動による免疫機能の変化

1) 白血球

運動と免疫に関する研究は Larrabee が1901年のボストンマラソン後4人の走者に白血球の増加を認めた報告に端を発している³⁾。白血球には好中球、リンパ球、NK細胞、単球など免疫機能の担い手である主要な細胞が含まれている。急性の運動負荷により白血球のそれぞれの分画が増加する。

(1) 好中球

好中球は多核白血球とも呼ばれ骨髄の骨髄幹細胞から分化する。好中球の寿命は短い骨髄、末梢血中をはじめその数は多い。細菌などの外来異物が侵入した初期過程で異物の排除に重大な役割をするのがこの好中球である。

好中球は運動負荷によりその絶対数が増加するが、通常この増加は一過性で運動後45分から2時間ではほぼ前値に戻る⁴⁾。増加する好中球の多くは成熟型のものである。運動による好中球の増加はトレーニングを積んだものにも、運動習慣のないものにも認められる。

好中球増加の背景にはいくつかの機序が考えられる。第1は細胞外液からの血液中への移動である。第2は血液濃縮。第3は肺や脾臓などの血液

表1. 生体防御機構

非特異的防御機構
1. 機械的防御機構 (皮膚, 粘膜他)
2. 食食細胞 (好中球, 単球他)
3. その他
特異的防御機構
1. 細胞性免疫機構 (リンパ球他)
2. 液性免疫機構 (免疫グロブリン, 補体他)
3. その他

御機構と特異的防御機構の両者を含み、狭義の免疫とは特異的防御機構、なかでも種々の抗原情報の記憶をもとに機能するリンパ球を中心とする機構を意味する。非特異的な食食作用を持つマクロファージは異物食食後その抗原情報を特異的防御機構の中心であるTリンパ球に伝える役割を果たすなど非特異的防御機構と特異的防御機構とはお互いに協同しながら免疫機構をささえている。

運動を始めてから風邪をひかなくなったと喜ぶ人は多い。しかし、運動が免疫機能にどのような

循環量が運動負荷により増加するためにこれらのスペースにある白血球が循環血液中に移動するというもの。第4は運動により上昇するカテコラミンによってマージナルプールから白血球が移動する。第5は運動によって増加するインターロイキン1などサイトカインが好中球の産生を刺激するなどの機序である。運動により増加する好中球が細菌に対する防御に直接役立っているかどうかは不明である。

(2) リンパ球

リンパ球は免疫機構の上で重要な働きをしており、分化の段階でT細胞、B細胞そしてその他の細胞に分かれる。T細胞は胸腺中で成熟し循環する。このT細胞はリンパ球のうちのおよそ80%を占め、免疫応答の制御をはじめリンフォカインの産生そしてB細胞による抗体産生の誘導など免疫機構において中心的な役割を果たしている。このT細胞はサブクラスに分類されている。CD4+細胞は以前はヘルパーT細胞ともよばれ免疫応答を刺激する helper/inducer T細胞と抗体産生を抑制する helper/suppressor T細胞からなる。またまた CD8+細胞は以前サプレッサーT細胞とも呼ばれ抗体産生を阻害するT細胞や細胞障害性T細胞を含んでいる。

運動負荷により末梢血液中のリンパ球は増加する。これは一過性の増加で運動後2時間以内に前値に戻る。運動によるリンパ球上昇の背景として運動により骨格筋中のリンパ液の流れがポンプ作

用により促進されるという機序をはじめ好中球と同様いくつかの機序が考えられている^{5,6)}。

運動によるサブセットの変動は一過性で、ヘルパーT細胞(OKT4+)がやや減少しサプレッサーT細胞(OKT8+)が上昇する(図1)。また、この2つの細胞の比をとると一過性に減少しおよそ2時間以内に前値に戻る⁷⁻⁹⁾。これと一致し、phyto-hemuagglutinin (PHA) に対するリンパ球の幼若化反応は図2のように運動負荷直後には抑制される¹⁰⁻¹²⁾。しかし、変化しない¹³⁾あるいは上昇するという報告もある¹⁴⁻¹⁶⁾。この成績の違いは対象と負荷強度の違いによると考えられる。

週単位の運動負荷継続の影響については、Soppiにより運動習慣を持たない健常人に6週間の運動負荷を継続したところ運動開始前に比較してリンパ球の反応性が亢進したという報告がある¹⁵⁾。また、Watsonらも15週間の運動負荷の継続によりリンパ球の活性の上昇を認めている¹⁶⁾。

運動によるリンパ球機能の変化とオピオイドペプチドの関与が注目されている。ランニングを30分程度続けると、ときに「ランナーズ・ハイ」と呼ぶ気持ちの高揚と多幸福感を経験するものがある。運動によりオピオイドペプチドの1つであるβエンドルフィンが上昇することが報告され、βエンドルフィンが麻薬様活性を持つことからこのオピオイドペプチドがランナーズ・ハイをもたらすのではないかと考えられ多くの研究者の興味を集めた。さらにβエンドルフィンの活性の1つと

図1. 運動負荷による OKT4 および OKT8 陽性細胞出現率の変化

図2. 運動負荷によるリンパ球幼若化反応の変化

して、T細胞の増殖に関与するという免疫系との関係が報告された¹⁷⁾。このような背景から、運動によるリンパ球機能とくにT細胞機能の変化は、 β エンドロフィンの関与を受けているのではないかと推測されている。

(3) NK 細胞

NK 細胞はウイルス感染症や癌に対する防御機能での役割が考えられており、運動によるNK細胞の変化は現在とくに注目されている^{18,19)}。NK細胞活性は運動により一過性に上昇し、運動終了後前値より低下傾向を示す(図3)。その後NK細胞活性は徐々に上昇し20時間後には前値に戻る^{18~20)}。しかし、Pedersen らは運動負荷強度が低い場合にはNK細胞の活性に影響を与えないとしている¹⁹⁾。また、Simpson らはマウスを運動により疲弊させた場合にはNK細胞活性の低下が起こると報告している²¹⁾。

運動負荷によるNK細胞活性の変化の機序として運動負荷により上昇することが知られているアドレナリン、ノルアドレナリンの関与が報告され

図3. 運動負荷によるNK細胞活性の変化

図4. 運動習慣とNK細胞活性

ている。これはNK細胞が持つ *adrenoreceptor* を介しての作用と考えられている^{22~24)}。運動後のNK細胞活性の抑制に関してはコーチゾールによるという成績がみられる^{25,26)}。また、NK細胞の活性の変化に影響するものとして内因性オピオイドや乳酸などの代謝物質の関与も考えられる²⁷⁾。

興味ある点は急性負荷ばかりでなく、運動を継続した際もNK細胞活性が高まると考えられる点である。図4は運動習慣を持つものではNK細胞活性の高いことを示している。Watson らも15週間の運動負荷の継続によりリンパ球の反応性とNK細胞の活性の上昇を認めている¹⁶⁾。

(4) 単球

近年、免疫機構のなかでエフェクター細胞として抗原提示などの役割が重要視されている単球についての知見は少ない。動物実験では運動により腹腔マクロファージを活性化して食食能を高めるという報告がある^{28,29)}。人においてはBieger らにより運動負荷による単球数の増加が報告されている³⁰⁾。

体重階級制がとられている種目では、競技を有利に進めるために減量が日常的に行われている。この減量に失敗した場合には競技成績が良くないばかりでなく、風邪をひくなど生体防御能の低下を経験している選手が多い。競技選手に食事制限による減量を行なわせると単球のサイモザンに対する食食能は低下する³¹⁾。また、生体防御能とくに網内系機能の促進作用があると注目されているフィブロネクチンも減量により低値を示した³¹⁾。スポーツ選手が通常行っている程度の減量でも免疫機能が影響を受けることを考えると、過度の減

量は免疫機能をさらに障害してコンディションを崩すことも推測される。

2) 液性免疫

(1) 免疫グロブリン

B細胞は形質細胞として5つの免疫グロブリンを分泌する。このうちIgMは抗原暴露の初期に働き、続いて細菌などに対する防御に主要な役割を持つIgGが働く。IgGは細菌をオプソニン化して食食細胞の食食を助け、細菌毒素なども中和する。また、IgAは気道や消化管における粘膜の防御に主要な役割を果たしている。

激運動によってもこの免疫グロブリンの血中レベルは変化しないという報告が多い^{32,33)}。また、競技選手の免疫グロブリンのレベルも正常範囲内である³³⁻³⁵⁾。しかし、動物実験では運動により抗体産生が増加するという報告もある³⁶⁾。蛋白同化ステロイドを濫用すると免疫グロブリンのレベルを抑制する³⁷⁾。

また、運動負荷後分泌型IgAが減少するというTomasiらの報告は、IgAが唾液や気管支分泌液など外分泌液中に多量に存在し外界に接している粘膜面で防御機能を発揮していることを考えると運動が局所免疫に与えることを示唆する所見として興味深い³⁸⁾。

(2) 補 体

補体は肝臓やマクロファージによって産生され、活性化されると細菌のオプソニン化や細胞壁への攻撃などに関与して生体防御に働いている。運動と補体についての成績は限られている。競技選手の補体レベルは正常であるとする報告^{34,35)}と、マラソンランナーでは低値であるとする報告³³⁾がある。

3) サイトカイン、インターフェロン

運動による免疫機能の変化と関連して注目されているサイトカインにインターロイキン1がある。

インターロイキン1は主に単球・マクロファージ系細胞により分泌される多様な活性を持つサイトカインであり、とくに免疫に関する活性が注目されている。なかでも、T細胞の分裂の増幅、B細胞による抗体産生の増幅、感染や炎症の際の急

性反応への対応、リンホカインの産生の誘導や増幅、インターロイキン2のレセプターの発現などの活性はまさに免疫機構の維持・調節に欠くことのできない活性である。

さらに興味深いのは下垂体前葉に作用して体温を上昇させることである。このように発熱作用を持つサイトカインとしてTNF(tumor necrosis factor)、インターロイキン6、インターフェロン γ などがある。とくにTNFはインターロイキン1と類似した作用を持つ³⁹⁾。

運動により体温が上がることは、しばしば経験するところである。この点に着目して、Cannonらは運動により血中の発熱物質が産生されることを証明した⁴⁰⁻⁴²⁾。14人の被検者に運動負荷を行い、運動後の被検者の血漿をラットに注射して発熱する活性があることを確認したのである。加えて、運動後の5人の被検者から分離した単球の培養上清中にも同様の発熱活性のあることも報告している。この発熱物質は現在ではインターロイキン1であることが明らかとなっている。

運動によりインターロイキン1は2～6時間上昇しおよそ9時間で前値にもどる³⁹⁾。増加する詳細な機序は明らかとなっていないが、単球の食食機能などには依存していないようである⁴²⁾。インターロイキン1やTNFは免疫賦活作用を持ちかつ発熱作用を持つことは、運動と免疫を考える上で興味深い。

インターフェロンはウイルス感染症の際に産生される物質であり、インターフェロン α は種々の抗ウイルス作用や抗癌作用があり現在治療目的で利用されている。このインターフェロンが運動により増加することが報告される⁴³⁾、運動による生体防御機能の1つとして注目されている。

2. 運動と感染症

免疫機能の低下は細菌やウイルスなどの生物学的ストレスに対する抵抗力の低下を意味し、臨床的には感染症という形をとる。このため当初研究者の関心は免疫機能よりはより直接的な感染症に対する運動の影響という課題に向けられており、初期に興味深い報告が散見される⁴⁴⁻⁴⁶⁾。今世紀半

ばごろには当時社会的にも問題となっていた小児麻痺(ポリオ)を扱った報告が多く、強度の運動が感染症を増悪させるというものである^{47~50)}。

その他動物実験では感染時に強度の運動をするとう感染症が悪化するという報告^{51~53)}ばかりでなく、反対にラットに病原体を接種したあと水泳を行なわせても大きな影響がなかったとする報告もある⁵⁴⁾。また、感染後の運動が易感染を高めるという報告に対して、感染前に適度な運動を行なうと感染症に対する抵抗力が増すという動物実験での成績もみられる⁵⁵⁾。

ひとを対象とした運動による易感染性に関する研究は動物実験とは異なり手法上の制約がある。このため日常激しいトレーニングを行なっている競技スポーツ選手を対象とした報告が多い。Douglas らは強度のトレーニングを行なった大学生選手は一般学生よりも上気道感染の症状を訴える頻度が高いとしている⁵⁶⁾。Peters らもウルトラマラソン選手に上気道症状の多いことを記述している⁵⁷⁾。選手が1年間に訴える上気道感染症の頻度を調査した Lide らの成績では、選手は年間2.5回の感染に比してコントロール群では1.7回とその差は大きなものではない。また、これらの報告とは反対の成績を示している報告もある^{58,59)}。

このように運動による易感染性については必ずしも一定の成績ではない。しかし、トップアスリートを扱う現場ではオーバートレーニングに陥った選手の易感染性が問題となっている。英国の著名なランナーであった Sebastian Coe 選手が感染症のためにソウルオリンピックの英国代表になることができなかったことは関係者の間で話題となった⁶⁰⁾。オリンピックに出場し、よい成績を納めるためには激しいトレーニングを行なわなければならない。このため選手はオーバートレーニングの恐れがでてくるわけである。

事実、わが国のオリンピック代表選手の例をみても、3週間程の大会期間中におよそ4割の選手が医務室を訪れしかもその理由の多くはいわゆる風邪を含む感染症である(図5)⁶¹⁾。オリンピックは通常季節のよい時期に行なわれる。このような時期に日本を代表する若者の内4割が医師を受診

図5. 大会期間中の医務室受診理由

したり感染症に罹患するとは考えられない。多くの選手にとってオリンピックは一生に一度のチャンスである。厳しいトレーニングをつみ万全のコンディションで臨んでいるはずであり、不摂生をしているとは考えられない。厳しいトレーニングと休養のバランスが崩れたための抵抗力の低下、いわゆるオーバートレーニングの状態がこのような易感染性に関与していると推測される。

最近米国プロバスケットボールのスーパースターが AIDS の原因となるウイルスである HIV に対する抗体が陽性であるという理由で引退すると声明して話題となっている。世界中で大きな問題となっているように AIDS は種々の免疫機能が低下し最後に死にいたるという疾病である。引退の理由はプロ選手として激しい運動をすると免疫系にも悪影響を及ぼすということであった。これには現在賛否様々な議論が行なわれている。また、その選手がオリンピックの代表選手にも選考されており、彼がバルセロナオリンピックには参加するという意志表明をしたことから、様々な議論を呼んでいる。

以上述べたように運動が免疫機能に影響を与えることは明らかである。しかし、不明な点も多い。運動による NK 細胞活性亢進効果は癌に対する抵抗力の増大を意味するのか？ 運動-神経-内分泌-免疫の関係はどのように関連しているのか？ など興味深い点が多い。これらの点を解明するためにはスポーツの現場の経験をもとに基礎、臨床、疫学など多方面から研究を進める必要がある。免疫学のさらなる進歩とともに運動と免

疫機能の関係がより明らかとなることが期待される。

文 献

- 1) Simon, HB. : The immunology of exercise. *JAMA* **252**, 2735-2738, 1984.
- 2) Mackinnon, LT. Tomasi : Immunology of exercise. *Ann Sports Med.* **3**, 1-4, 1986.
- 3) Larrabee, RC. : Leucocytosis after violent exercise. *J. Med. Res.* **7**, 76-82, 1902.
- 4) Galun, E., Bunstein, R., Assia, E. et al. : Changes of white blood cell count during prolonged exercise. *Int J. Sports Med.* **8**, 253-255, 1987.
- 5) Lindena, J., Kupper, W. and Trautschold, I. : Enzyme activities in thoracic duct lymph and plasma of anaesthetized, conscious resting and exercising dogs. *Eur J. Applied Physiol.* **52**, 188-195, 1984.
- 6) Landmann, RMA. et al. : Changes of immunoregulatory cells induced by psychological and physical stress : relationship to plasma catecholamines. *Clin Exp. Immunol.* **58**, 127-135, 1984.
- 7) Oshida, Y., Yamanouchi, K. Hayamizu, S. et al. : Effect of acute physical exercise on lymphocyte subpopulations in trained and untrained subjects. *Int J. Sports Med.* **9**, 137-140, 1988.
- 8) Lewicki, R., Tchorzewski, H. Majewska, E. et al. : Effect of maximal physical exercise on T-lymphocyte subpopulations and on interleukin 1 (IL-1) and interleukin 2 (IL-2) production in vitro. *Int J. Sports Med.* **9**, 114-117, 1988.
- 9) Tchorzewski, H., Lewicki, R. and Majewska, E. : Changes in the helper and suppressor lymphocytes in human peripheral blood following maximal physical exercise. *Arch Immunol Ther Exp.* **35**, 307-312, 1987.
- 10) 河野一郎, 松田光生, 柏木平八郎 : 免疫学からみたスポーツ. *最新医学*, **43**, 395-402, 1988.
- 11) Eskola, J., Ruuskanen, AO. Soppi, MK. et al. : Effect of sport stress on lymphocyte transformation and antibody formation. *Clin Exp. Immunol.* **32**, 339-345, 1978.
- 12) Hedfors, E., Holm, G. and Ohnell, B. : Variations of blood lymphocytes during work studied by cell surface markers, DNA synthesis and cytotoxicity. *Clin Exp. Immunol.* **24**, 328-335, 1986.
- 13) Hanson, PG. et al. : Immunological responses to training in conditioned runners. *Clin Soc.* **60**, 225-228, 1981.
- 14) Robertoson, AJ. et al. : The effect of strenuous physical exercise on circulating blood lymphocytes and serum cortisol levels. *J. Clin Lab Immunol.* **5**, 53-57, 1981.
- 15) Soppi, E. et al. : Effect of strenuous physical stress on circulating lymphocyte number and function before and after training. *J. Clin Lab Immunol.* **8**, 43-46, 1982.
- 16) Watson, RR. et al. : Modification of cellular immune functions in humans by endurance exercise training during beta-adrenergic blockade with atenolol or propranolol. *Med. Sci. Spt.* **18**, 95-100, 1986.
- 17) Gilman, SC. et al. : Beta-endorphin enhances lymphocyte proliferative responses. *Proc Natl Acad Sci. USA* **136**, 934-939, 1986.
- 18) Brahmani, Z. 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.
- 19) Pederson, BK. Tvede, N. Hansen, FR. et al. : Modulation of natural killer cell activity in peripheral blood by physical exercise. *Scand J. Immunol.* **27**, 673-678, 1988.
- 20) Fiatarone, MA. Morley, JE. Bloom, ET. et al. : The effect of exercise on natural killer cell activity in young and old subjects. *J. Gerontol.* **44**, M 37-45, 1989.
- 21) Simpson, R. and Hoffman-Goetz, L. : Exercise stress and murine natural killer cell function. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **195**, 129-135, 1990.
- 22) Tonnesen, E. Jonnesen, J. and Christensen, J. : Augmentation of cytotoxicity by natural killer (NK) cells after adrenaline administration in man. *Acta Path Microbiol Immunol Scand Sect C.* **92**, 81-83.
- 23) Hellstrand, K., Hemdsson, S. and Strannergard, O. : Evidence for an adrenoreceptor-mediated re-

- gulation of human natural killer cells. *J. Immunol.* **134**, 4095-4099, 1985.
- 24) Kappel, M., Tvede, N., Galbo, H., Haahr, P.M. et al. : Evidence that the effect of physical exercise on NK activity is mediated by epinephrine. *J. Appl. Physiol.* **70**, 2530-2534, 1991.
 - 25) Cavallo, R., Sartori, M.L., Gatti, G. and Young, A.R. : Cortisol and immune interferon can interact in the modulation of human natural killer cell activity. *Experientia*. **42**, 177-179, 1986.
 - 26) Hoffman, T., Hirata, F., Bugnoux, P. et al. : Phospholipid methylation and phospholipase A2 activation in cytotoxicity by human natural killer cells. *Proc Natl Acad Sci.* **78**, 3869-3843, 1981.
 - 27) Fiatarone, M.A., Morley, J.E., Bloom, E.T. et al. : Endogenous opioids and the exercise-induced augmentation of natural cell activity. *J. Lab. Clin Med.* **112**, 544-552, 1988.
 - 28) Fehr, H.G., Lotzerich, H. and Michna, H. : The influence of physical exercise on peritoneal macrophage functions : Histochemical and phagocytic studies. *Int J. Sports Med.* **9**, 77-81, 1988.
 - 29) Voronina, N.P. and Maianikii, D.N. : Functional rearrangements in macrophages following intensive physical exercise. *Biull Eksp Biol. Med.* **104**, 207-209, 1987.
 - 30) Bieger, W.P., Weiss, M., Michel, G. et al. : Exercise-induced monocytosis and modulation of monocyte function. *Int J. Sports Med.* **1**, 30-36, 1980.
 - 31) Kono, I., Kitao, H., Matsuda, M. et al. : Weight reduction in athletes may adversely affect the phagocytic function of monocytes. *Physician Sports Med.* **16**, 56-65, 1988.
 - 32) Poortmans, Jr. : Serum protein determination short exhaustive physical activity. *J. Appl. Physiol.* **30**, 190-192, 1971.
 - 33) Nieman, D.C., Tan, S.A., Lee, W. et al. : Complement and immunoglobulin levels in athletes and sedentary controls. *Int J. Sports Med.* **10**, 124-128, 1989.
 - 34) Hanson, P.G. and Flaherty, D.K. : Immunological responses to training in conditioned runners. *Clin Sci.* **60**, 225-228, 1981.
 - 35) Green, R.L., Kaplan, S.S., Rabin, B.S. et al. : Immune function in marathon runners. *Ann Allergy.* **47**, 73-75, 1981.
 - 36) Liu, Y.G. and Wang, S.Y. : The enhancing effect of exercise on the production of antibody to *Salmonella typhi* in mice. *Immunol Lett.* **14**, 117-120, 1987.
 - 37) Calabrese, L.H., Kleiner, S.M., Barna, B.P. et al. : The effects of anabolic steroids and strength training on the human immune response. *Med. Sci. Sports Exerc.* **21**, 386-392, 1989.
 - 38) Tomasi, T.B., Trudeau, F.B., Czerwinski, D. et al. : Immune parameters in athletes before and after strenuous exercise. *J. Clin Immunol.* **2**, 173-178, 1978.
 - 39) Simon, H.B. and Swarts, M.N. : Pathophysiology of fever and fever of unknown origin. In Rubenstein E., Federman D. (eds) : *Scientific American Medicine*. New York, Scientific American, 1989.
 - 40) Cannon, J.G. and Kluger, M.J. : Endogenous pyrogen activity in human plasma after exercise. *Science.* **220**, 617-619, 1983.
 - 41) Cannon, J. and Dinarello, C. : Interleukin-1 in human plasma (abstract). *Fed Proc.* **43**, 462, 1984.
 - 42) Cannon, J., Evans, W.J., Hughes, V.A. et al. : Physiological mechanisms contributing to increased interleukin-1 secretion. *J. Appl. Physiol.* **61**, 1859-1874, 1986.
 - 43) Viti, A., Muscettola, M., Paulesu, L. et al. : Effect of exercise on plasma interferon levels. *J. Appl. Physiol.* **59**, 426-428, 1985.
 - 44) Nichollas, E.E. and Spaeth, R.A. : The relation between fatigue and the susceptibility of guinea pigs to infections of type I pneumococcus. *Am. J. Hygiene.* **2**, 527-535, 1922.
 - 45) Oppenheimer, E.G. and Spaeth, R.A. : The relation between fatigue and the susceptibility of rats towards a toxin and an infection. *Am. J. Hygiene.* **2**, 51-66, 1922.
 - 46) Bailey, G.H. : The effect of fatigue upon the susceptibility of rabbits to intratracheal injections of type I pneumococcus. *Am. J. Hygiene.* **5**, 175-195, 1925.

- 47) Levinson, SO., Melzer, A. et al. : Effect of fatigue chilling and mechanical trauma on resistance to experimental poliomyelitis. *Am. J. Hygiene*. **42**, 204-213, 1945.
- 48) Horstmann, DM. : Acute poliomyelitis : relation of physical activity at the time of onset to the course of the disease. *JAMA*. **142**, 236-241, 1950.
- 49) Rosenbaum, HE. and Harford, CG. : Effect of fatigue on susceptibility of mice to poliomyelitis. *Proc Soc. Exp. Biol. Med.* **83**, 678-681, 1953.
- 50) Weinstein, L. : Poliomyelitis- A persitent problem. *N. Engl J. Med.* **288**, 370-372, 1973.
- 51) Elson, SH. and Abelmann, WH. : Effects of muscular activity upon the acute myocarditis of C3H mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Am. Heart J.* **69**, 629-636, 1965.
- 52) Gatmitin, BG., Chason, JL. et al. : Augmentation of the virulence of murine coxsackie-virus B-3 myocardiopathy by exercise. *J. Exp. Med.* **131**, 1121-1136, 1970.
- 53) Reyes, MP. and Lerne, AM. : Interferon and neutralizin antibody in sera of exercised mice with coxsackievirus B-3 myocarditis. *Proc Soc Exp. Biol. Med.* **151**, 333-338, 1976.
- 54) Friman, G., Ilback, N-G. et al. : The effects of strenuous exercise on infection with *Francisella tularensis* in rats. *J. Infect Dis.* **145**, 706-714, 1982.
- 55) Cannon, JG. and Kluger, MJ. : Exercise enhances survival rate in mice infected with *Salmonella typhimurium*. *Proc Soc. Exp. Biol. Med.* **175**, 518-521, 1984.
- 56) Douglas, DJ. and Hanson, PG. : Upper respiratory infections in the conditioned athlete. *Med. Sci. Sports Exerc.* **10**, 55, 1978.
- 57) Peters, EM. and Bateman, ED. : Ultramarathon running and upper respiratory tract infections. *S Afr Med. J.* **64**, 582-584, 1983.
- 58) Osterback, L. and Ovarnberg, Y. : Prospective study of respiratory infections in 12-year-old children actively engaged in sports. *Acta Paediatr Scand.* **76**, 944-949, 1987.
- 59) Schouten, WJ., Verschuur, R. and Kemper, HCG. : 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**, 451-455, 1988.
- 60) Fitzgerald, L. : Exercise and immune system. *Immunology Today.* **9**, 337-339, 1988.
- 61) 第24回オリンピック競技大会報告書.