HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	総説　乳癌患者における疲労感、疼痛、免疫能へ及ぼす身体運動の効果
Author(s)	水野 (松本), 徳子; 水野, 眞佐夫; 森谷, 潔
Citation	北海道大学大学院教育学研究科紀要, 88, 121-129
Issue Date	2003-02
DOI	10.14943/b.edu.88.121
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/28879
Type	bulletin (article)
File Information	88_P121-129.pdf

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

北海道大学大学院教育学研究科
紀 要 第88号 2003年2月

総説 乳癌患者における疲労感，疼痛，免疫能へ及ぼす身体運動の効果

水野(松本)徳子*1,2・水 野 眞佐夫*3・森 谷 絜*4

Effects of Physical Exercise on Fatigue, Pain, and Immune System in Patients with Breast Cancer (Review)

Tokuko MATSUMOTO-MIZUNO, Masao MIZUNO and Kiyoshi MORIYA

【要約】治療下及び術後の乳癌患者において，1) 疲労感，2) 疼痛，3) 体重増加の三点が，生理的・心理的主症状における最も重要な問題点として挙げられる。疫学的研究により乳癌の発症に関して身体運動の予防的効果が高いことは明白である。一方，乳癌と診断された患者における生理的心理的主訴の軽減および病態改善に対する臨床的研究の成果は，未だ十分とは言えない。身体運動トレーニングは乳癌患者の疲労感と疼痛を軽減して，効果的な体重コントロールを実施できることがこれまでの研究により示唆されている。さらに動物実験により身体運動は癌細胞の転移を抑制するという結果が報告されているので，治療下および術後の乳癌患者に対して身体運動トレーニングを処方することにより，病態の進行が抑制され，また，改善される可能性が高い。ヒトでの研究において，生理学的，病理学的そして免疫学的観点から乳癌患者における主訴の原因の究明と身体運動トレーニングによる効果についてのメカニズムの解明が，今後の重要な研究課題であると考えられる。
【キーワード】乳癌，疲労感，疼痛，身体運動，免疫

1．はじめに

デンマークにおける女性の乳癌による死亡率は，総癌（女性）死亡者数の約5割を占めており，調査された世界50ヶ国中で最も高い値である。[1] 日本人女性においても，乳癌による死亡率は，総癌（女性）死亡者数の第3位（1997）を占めており毎年約2万人が乳癌と診断されている。[2] 2000年には，日本女性の部位別罹患率において，乳癌が第1位となっている。乳癌の発症率が極めて高い欧州，北米先進国と比較すると，日本を含めた東アジア諸国や発展途上国では発症率が低いことが明白である。興味深いことに，国による発症率の違いは最大で約3倍の格差があるにも関わらず，乳癌発症率の低い国から高い国へ移住した際には，移住国に適応した

＊1 デンマーク・リーベ県立エスベャグ中央病院臨床生理学研究部研究員
＊2 同病院理学療法部理学療法士
＊3 デンマーク・リーベ県立エスベャグ中央病院臨床生理学研究部部長
＊4 北海道大学大学院教育学研究科教授

発症率になる。[3] この発症率の可動性は，乳癌の発症に対して，環境，食生活，身体活動などを含む生活様式が強く影響していることを示唆している。[4] 身体運動が乳癌の発症に対して高い予防効果を持つことは，これまでの多くの疫学的研究により明確となってきている。[3] 一方，治療下，および術後乳癌患者における生理学的，心理学的，及び免疫学的諸問題に対する身体運動の効果に関する臨床的研究は比較的少ない，という現状がある。

本稿では，まず診断後の乳癌患者の病態を簡結にまとめて患者の主症状における問題点としての疲労感，疼痛そして体重増加について解説を行った。次に，これら生理学的心理学的問題点に対する身体運動の効果に関するこれまでの臨床的研究の知見をまとめてみた。さらに，乳癌患者における身体運動が癌細胞の転移，増殖，そして免疫系へどのような影響を与えるかに関するこれまでの実験的，臨床的研究の成果の概略をまとめて，今後の研究課題を提言することを本稿の目的とした。

2．乳癌患者の病態と問題点

乳癌の最も重要な発癌因子はエストロゲン（卵胞ホルモン）であり，エストロゲン分泌の亢進により腫瘍細胞の増殖が加速化することが報告されている。[5] さらに出産経験の有無および回数，初経時期，閉経時期などが危険因子とされている。乳癌にはエストロゲンに対して感受性の強い癌（ホルモン感受性乳癌）と感受性の低い癌との2種類に大別されている。[2] 治療法は，外科的療法（腫瘍の摘出），化学療法（抗癌剤），放射線療法，ホルモン療法（抗エストロゲン剤）が上げられる。治療下の乳癌患者における主要症状として，更年期症状様の熱感，夜間の発汗，動悸，気分の動揺が現れる。特に，化学療法，放射線療法，ホルモン療法において最も多い副作用は疲労感であり，治療下にある患者の約9割が訴えていることが報告されている。[6] この疲労感は，QOL（Quality of Life）に強く影響を与える要因であり，乳癌患者の中には治療完了後数ヶ月から数年に渡り，ひどい疲労感を持続していることが明らかになっている。[7]

疲労感と並ぶ重要な症状の一つが疼痛である。疼痛の原因として，癌の骨転移，癌組織が神経を圧迫・炎症，神経因性，手術後の組織の癒着，頻回の抗癌剤投与による障害が考えられている。[8] 疼痛緩和を目的として，外科的・整形外科的手術，神経ブロック，局所麻酔，放射線療法，薬物療法（オピオイド系鎮痛剤，非ステロイド系抗炎症剤，あるいはステロイド剤）などの治療が試みられている。疼痛を訴える患者の最大の問題は，疼痛を制御する度に鎮痛剤の投与量が段階的に増加して，副作用も並行して増大する点である。

乳癌患者におけるその他の特徴として，体重増加があげられる。特に化学療法中における乳癌患者は，体脂肪率と体脂肪量の増加に加えて筋量・骨量の低下をともなった体重の増加が明らかにされており，この体重増加の背景に身体活動量の低下が原因の一つとして考えられている。[9]

このように，治療下及び術後の乳癌患者において，1）疲労感，2）疼痛，3）体重増加の三点が，生理的・心理的主症状における最も重要な問題点であるとまとめることができる。

3．乳癌患者における身体運動が生理的・心理的主症状へ及ぼす効果

3－1　疲労感に対する身体運動の効果

全身における慢性的な疲労感は，化学療法，放射線療法，ホルモン療法を受けている多くの乳癌患者で認められている。また，薬物等で改善が期待できる疼痛や嘔気と比較すると，乳癌患者はむしろ疲労感をより苦痛と感じていることが報告されている。[7] 疲労感に対する治療法として，運動療法，疲労についての教育・カウンセリング，栄養指導，睡眠療法，エリスロポイエチン投与（貧血が疑われる場合）あるいは薬物療法（抗うつ剤）が試みられている。[7] 疲労感を訴える患者の多くは，各種治療による副作用と，治療に多くの時間を割かれる結果，一日の身体活動量が著しく低下している。これらの要因が，患者を疲労しやすい状態させている，と推察されている。[7]

疲労感の改善に対して試みられた身体運動は，歩行，自転車運動，運動の種類を自由に選択する，などで運動強度が低強度から中程度のものが多く，実験室内あるいは在宅で行われたものが報告されている。期間は6週間から6ヶ月程度までと様々ではあったが，化学療法，放射線療法，ホルモン療法などの治療継続中と並行して運動を実施して，いずれも疲労感は有意な減少を示した[6,7]。また，疲労感を訴えていない治療下の患者に対して試みられた身体運動の効果として，嘔気の減少，不安感や抑うつの減少，身体運動能力の向上，QOL の増加が明らかにされている。[7] 治療下の患者において，いつ疲労感が出現するかについては一定性が認められていないが，治療直後出現群とその他の期間出現群とに大別される。この疲労感出現の両群の患者において，在宅での身体運動を8週間にわたり毎日継続して実施した結果，疲労感の減少が認められている。[10]

乳癌患者において，何故，疲労感が生じるかについての生理学的，病理学的メカニズムは未だ解明されていないが，骨格筋のエネルギー代謝性異常，神経筋機能の異常，心理的ストレスなどが疲労感の生じる原因の一つとして考えられている。[7] また，炎症性サイトカインが活性化されているために，乳癌による疲労感が生じているという指摘があり，[11] 疲労感の発生には生理学的・病理学的な原因が存在することが示唆されている。乳癌の診断後5年間において再発の認められない患者のサイトカインとコルチゾール濃度を測定した結果，疲労感を訴えていない患者と比較すると，疲労感を訴えている患者群は炎症性サイトカイン活性が有意に高く，また，血清コルチゾール濃度とリンパ球数が有意に低いことが報告されている。[11]

疲労感は乳癌患者の最も多い主訴の一つであることから，比較的多くの臨床的研究が疲労感軽減に対する身体運動の効果に着目して，低・中強度の身体運動が疲労感の軽減に有効であることが明らかとなっている。この結果，「乳癌患者の疲労感に関するガイドライン」において，身体運動は患者の疲労感を効果的に軽減できる処方として提言されている。[7] しかしながら，疲労感の生じる原因の究明と身体運動トレーニングによる疲労感軽減の生理学的・病理学的機序についての解明は，未だ十分に取り組まれておらず，今後の重要な研究課題であると考えられる。

3－2　疼痛に対する身体運動の効果

癌による疼痛は，初めて癌と診断された患者の約25%，治療下の患者の約30%，癌が進行している患者の約75%が訴えていることが報告されている。[8] 激しい疼痛に対しては，薬物療法と

してオピオイド系鎮痛剤が集中的に投与される。鎮痛剤投与による治療下の患者においては，疼痛を制御するたびに投与量が段階的に増加することによる副作用の増大が問題として上げられる。「乳癌患者の疼痛に関するガイドライン」において，鎮痛剤による副作用の緩和と心理社会的サポートなどを目的とした身体運動の処方が提言はされているが,[8] 身体運動トレーニングが疼痛制御，副作用緩和へ及ぼす効果を明らかにした臨床的研究は極めて少ない。身体運動が疼痛緩和に対して効果的であることを示唆する研究として，集中的な化学療法を行った直後の癌患者において，自転車走行運動を入院期間中の毎日30分間行った結果が報告されている。[12] この研究では，非運動群と比較すると，運動群において強い疼痛が減少したことが認められている。また，運動群の患者は，化学療法後における好中球と血小板の低下が少ないことが認められて，入院期間が短縮された結果を示した。

乳癌患者における外科的手術や放射線療法による肩関節や上肢への障害といった器質的な変化による疼痛に対しては，運動療法が一定の効果を挙げている。[13,14] 従って，身体運動トレーニングは疼痛の制御，鎮痛剤投与量の減少，副作用緩和に対して効果的である可能性は極めて高く，治療下及び術後乳癌患者を対象とした臨床的，実験的研究による評価が着目されている。

3－3　体重増加に対する身体運動の効果

乳癌患者において体重増加は問題点のひとつである。化学療法を受けている閉経前の初期から中期の乳癌患者の6割において，乳癌の診断後に体重増加が報告されており，一方，体重が減少あるいは変化が認められなかった患者は4割であった。[15] また，平均体重増加量は約4.5kgであり,[16] 患者の25%において11kg以上の体重増加が報告されている。[17] 特に化学療法中における乳癌患者は，体脂肪率と体脂肪量の増加に加えて筋量・骨量の低下を伴なった体重の増加が明らかにされており，この体重増加の背景に身体活動量の低下が原因の一つとして考えられている。[9] 乳癌患者の体重増加を予防することを目的として身体運動の効果について検討した研究では，週に3，4回，運動時間が15分から30分程度の有酸素運動を継続することにより，体重と体脂肪率を効果的に維持できることが認められている。[18]

乳癌と診断された後においても，強度の高いレクレーション的な身体活動を継続することにより乳癌が進行する危険度が下るが，一方，高脂肪食，身体活動量の低下，過体重の状態を継続していると，各々の因子において，この危険度は増加することが，疫学的研究により明白である。[18,19] さらに，診断後乳癌患者において，生存率と脂肪摂取量には逆相関が認められ，抗酸化物質を多く含む野菜，果物の摂取とには正相関が認められている。[15] 生活習慣病の予防と改善を狙った取り組みと同様に，治療下及び術後乳癌患者においても，体重増加の問題に対して，脂肪の取り過ぎを抑えて，筋量・骨量の低下防止ならびに増加させる取り組みが有効であると考えられる。しかし，体重増加を予防する目的として，乳癌患者を対象にした日常生活における栄養摂取と身体運動トレーニングの効果を明らかにした研究はこれまで報告されていない。

健常高齢者を対象にした研究ではあるが，著者らの研究により，筋肉の形態と機能増進にとって運動刺激は言うまでもなく，さらに運動直後の栄養摂取のタイミングが非常に重要であることが明らかにされている。[20] 平均年齢74歳の男性を対象として高タンパク質栄養食品を運動直後と2時間後に摂取する2つのグループにおいて12週間の筋力トレーニングを実施した。その結果，トレーニング前と比較すると，運動直後摂取群では筋線維1本当たりの横断面積が24%，大腿四頭筋の横断面積が7%，そして膝伸展筋力が17%有意に上昇したが，一方，2時間後摂

取群ではこれらの指標に変化が認められなかった。従って，乳癌患者の身体運動トレーニングが及ぼす最も効果的な筋量増加と筋力増強にとって，身体運動後の栄養摂取とそのタイミングを考慮することが重要であることが指摘できる。

4．乳癌患者における身体運動が免疫系へ及ぼす効果

身体運動トレーニングが乳癌患者の疲労感と疼痛を軽減して，効果的な体重コントロールを実施できることが期待されるが，治療下の癌患者にたとえ軽強度であっても身体運動を処方するということは，腫瘍細胞の他の臓器，器官への転移を生じさせないのだろうか？動物実験ではあるが，身体運動は癌細胞の転移を抑制するという結果が報告されている。[21] マウスに8週間の強制走行運動をさせた結果，運動群でのLAK（Lymphokine Activated Killer）細胞活性は非運動群に対して高く，一方，腫瘍の増殖能力は運動群にて低いという結果を示した。さらに腫瘍が転移しているマウスにおいて，運動習慣群は腫瘍細胞の肺でのクリアランスと *in vitro* でのNK（Natural Killer）細胞活性が高く，さらに癌発生率が低いという結果が示されている。[22,23] 一方，運動による転移への影響が認められなかったという結果も報告されている。身体運動によりマクロファージの腫瘍細胞に対する細胞傷害性は *in vitro* では高まるが，運動をさせた癌マウスの実際の転移数は対照群との差が認められなかった。[24]

これまでの研究において，身体運動は癌の転移を促進するという知見は認められておらず，逆に転移を抑制する効果が報告されている。自然免疫系に反応する腫瘍細胞と，逆に全く反応しないか攻撃的になる腫瘍細胞とがあり，そのために身体運動による効果が少ないか，逆に悪影響を及ぼす可能性があると示唆されている。[25] 従って，身体運動トレーニングが乳癌に及ぼす影響を評価する際には，運動形態，質，頻度だけではなく，腫瘍の特性も十分に考慮しなくてならないと考えられる。

身体運動は，乳癌の発癌因子であるエストロゲンの産生を減少させて，癌細胞を殺傷する能力が極めて高いNK細胞活性を高める可能性が指摘されている点は，興味深い。激しい身体運動は，血中のエストロゲンを減少させて，無排卵性月経の頻度を増加させる。[3] NK細胞にはエストロゲン受容体が存在し，高濃度のエストロゲンはNK細胞活性を抑制し，[26] 癌細胞の増殖能を亢進させる。[27] 一方，中等度の運動習慣は安静時のNK細胞活性を上昇させる。[3] 従って，これらの知見は，運動によって起こるエストロゲン産生の低下が，乳癌の癌細胞増殖を抑制することを示唆させるものである。

治療下および術後の乳癌患者を対象として，身体運動が免疫系へ及ぼす効果に着目した研究は極めて少なく，これまで2例が報告されている。[28,29] 乳癌に対する治療を終了した患者を対象として，週に2－3回，7ヶ月間にわたり中強度の自転車走行によるトレーニングを行った結果，安静時のリンパ球数，NK細胞数には変化が認められなかったが，単球の貪食能とNK細胞活性については有意な上昇を示した。[28] 一方，同様な患者6名を対象として週3回，8週間にわたり60分間の歩行（75% HRmax）とレジスタンストレーニングを実施した研究では，リンパ球数，好中球数，NK細胞活性にはトレーニング前後と，非運動群群との比較においても変化が認められなかった。[29] 健常青年男性を対象とした実験的研究ではあるが，被験者間で客観的運動強度が異なっていても快適感を基にした主観的な運動強度設定による運動中および運動後の自然免疫能を著者らは評価した。[30] 運動中の快適感を一定にした運動（快適自己ペース走）後に

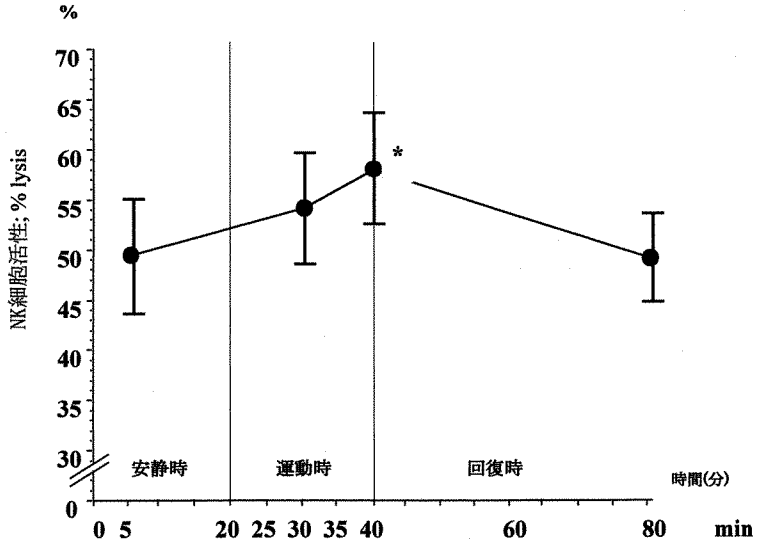

図1　快適自己ペース走における NK (Natural Killer) 細胞活性の応答
主観的至適運動強度による走行（快適自己ペース走）中に NK 細胞活性が有意に上昇し，運動終了40分後では安静時水準を下回らなかった。すなわち運動後の免疫抑制が生じなかったことを示唆している。
Mean±SEM，$n=10$，$^{*}p<0.05$（出典；文献30）

おいて，NK 細胞活性値が有意な上昇を示し，さらに，運動終了後40分後では，NK 細胞活性値は安静時水準を下回らないことが認められた（図1）。超鍛錬者においても，激運動後では免疫抑制状態が起こることは，これまで明らかにされてきたが[31]，主観的至適運動強度による快適自己ペース走後には，運動後の免疫抑制状態を防げることが，著者らの研究により判明した。

身体運動が免疫系へ及ぼす効果について，乳癌患者を対象とした臨床的研究は報告数も少なく身体運動が乳癌の病態改善に有効かどうかについては，未だ明らかではない。一方，動物実験より，運動を行うことは乳癌の増殖や転移を抑制することが明らかにされてきているので，術後および治療下の乳癌患者を対象とした身体運動トレーニングが及ぼす免疫系への効果について，運動形態，強度，頻度を考慮した実験的・臨床的研究の重要性が指摘できる。

5．今後の研究課題

身体運動は，治療下あるいは手術後における乳癌患者の主訴の一つである疲労感を減少させることに有効であることが報告されており，臨床応用のガイドラインとして提言されている。しかしながら，乳癌患者の疲労感がなぜ生じるのか，あるいは身体運動がどのような機序で疲労感軽減に貢献しているのかについては不明な点が多く，今後の重要な研究課題と考えられる。

乳癌患者の疼痛に対する身体運動の効果として，オピオイド系鎮痛剤の投与量と副作用の増加を緩和することが期待されているが，疲労感と同様に臨床応用のガイドラインとして提言されている。しかし，治療下および術後乳癌患者における身体運動トレーニングと疼痛制御に着

目した研究は極めて少なく，この領域の研究の活性化が期待されている。

特に化学療法中の乳癌患者において，健康的な体重コントロールは主要な課題であり，身体運動トレーニングと栄養摂取を組み合わせた取り組みによる科学的評価の積み上げが重要であることが指摘できる。また，乳癌患者における体重増加は，筋量・骨量の低下をともなった体脂肪量の増加が特徴であるので，効果的な筋量増加と筋力増強を目指した運動と栄養摂取のタイミングを考慮した科学的検証が，重要であると考えられる。

身体運動トレーニングの効果として，乳癌患者における免疫能の亢進を引き起こして病態進行の抑制さらには病態改善をもたらす可能性が，動物実験による研究成果により推察できる。しかし，この点に着目した臨床的研究は極めて少なく，今後の重要な研究課題として，着目されている。運動強度に個人差が生じても被験者にとって快適な運動であれば運動後の免疫抑制を生じないという健常者における知見は，運動強度を主観で設定できるという点において，臨床での応用性が極めて高い。

乳癌研究は，乳癌の予防を目的とした疫学的研究，病態解明についての遺伝子レベルおよび *in vitro* での研究，また，抗癌剤の開発研究など広範囲に進められている。一方，身体運動は，乳癌の予防効果を有するのみならず，すでに乳癌と診断された患者においても，主訴の軽減や病態の改善に有効であることは否めない。すでに発病した乳癌患者が抱える生理学的，心理学的主症状の原因の究明と身体運動の効果のメカニズムの解明に着目した研究の細分化と統合が，今後の研究活動にとって重要であると提言できる。

謝　辞

今年度ご退官の福地先生からは，研究者の立場，研究手法に関するご指導を在学中に賜りました。心より深謝申し上げます。

引用文献

1．International Agency for Research on Cancer WHO, URL: http:// www-dep.iarc.fr.
2．National Cancer Center J, URL: http:// wwwinfo.ncc.go.jp.
3．Pedersen BK and Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 80: 1055－1081, 2000.
4．Stevens PE, Dibble SL and Miaskowski C. Prevalence, characteristics, and impact of postmastectomy pain syndrome: an investigation of women's experiences. *Pain* 61: 61－68, 1995.
5．Persson I. Estrogens in the causation of breast, endometrial and ovarian cancers - evidence and hypotheses from epidemiological findings. *J Steroid Biochem Mol Biol* 74: 357－364, 2000.
6．Winningham ML. Strategies for managing cancer-related fatigue syndrome: a rehabilitation approach. *Cancer* 92: 988－997, 2001.
7．Mock V, Atkinson A, Barsevick A, Cella D, Cimprich B, Cleeland C, Donnelly J, Eisenberger MA, Escalante C, Hinds P, Jacobsen PB, Kaldor P, Knight SJ, Peterman A, Piper BF, Rugo H, Sabbatini P and Stahl C. NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue. *Oncology (Huntingt)* 14: 151－161, 2000.
8．Benedetti C, Brock C, Cleeland C, Coyle N, Dube JE, Ferrell B, Hassenbusch S, 3rd, Janjan NA, Lema MJ, Levy MH, Loscalzo MJ, Lynch M, Muir C, Oakes L, O'Neill A, Payne R, Syrjala KL, Urba S and Weinstein SM. NCCN Practice Guidelines for Cancer Pain. *Oncology (Huntingt)* 14: 135－150, 2000.

9. Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP, Marks L, Aziz N, Marcom PK, Blackwell K and Rimer BK. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 19: 2381−2389, 2001.
10. Schwartz AL. Daily fatigue patterns and effect of exercise in women with breast cancer. *Cancer Pract* 8: 16−24, 2000.
11. Bower JE, Ganz PA, Aziz N and Fahey JL. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med* 64: 604−611, 2002.
12. Dimeo F, Fetscher S, Lange W, Mertelsmann R and Keul J. Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood* 90: 3390−3394, 1997.
13. Bentzen SM, Overgaard M and Thames HD. Fractionation sensitivity of a functional endpoint: impaired shoulder movement after post-mastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 531−537, 1989.
14. Donachy JE and Christian EL. Physical therapy intervention following surgical treatment of carpal tunnel syndrome in an individual with a history of postmastectomy lymphedema. *Phys Ther* 82: 1009−1016, 2002.
15. Rock CL, Flatt SW, Newman V, Caan BJ, Haan MN, Stefanick ML, Faerber S and Pierce JP. Factors associated with weight gain in women after diagnosis of breast cancer. Women's Healthy Eating and Living Study Group. *J Am Diet Assoc* 99: 1212−1221, 1999.
16. Demark-Wahnefried W, Rimer BK and Winer EP. Weight gain in women diagnosed with breast cancer. *J Am Diet Assoc* 97: 519−526, 529; quiz 527−518, 1997.
17. Boyd NF. Nutrition and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 85: 6−7, 1993.
18. Schwartz AL. Exercise and weight gain in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Pract* 8: 231−237, 2000.
19. Breslow RA, Ballard-Barbash R, Munoz K and Graubard BI. Long-term recreational physical activity and breast cancer in the National Health and Nutrition Examination Survey I epidemiologic follow-up study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10: 805−808, 2001.
20. Esmark B, Andersen JL, Olsen S, Richter EA, Mizuno M and Kjaer M. Timing of postexercise protein intake is important for muscle hypertrophy with resistance training in elderly humans. *J Physiol* 535 (Pt 1): 301−311, 2001.
21. Hoffman-Goetz L, May KM and Arumugam Y. Exercise training and mouse mammary tumour metastasis. *Anticancer Res* 14: 2627−2631, 1994.
22. MacNeil B and Hoffman-Goetz L. Exercise training and tumour metastasis in mice: influence of time of exercise onset. *Anticancer Res* 13: 2085−2088, 1993.
23. MacNeil B and Hoffman-Goetz L. Effect of exercise on natural cytotoxicity and pulmonary tumor metastases in mice. *Med Sci Sports Exerc* 25: 922−928, 1993.
24. Woods JA, Davis JM, Kohut ML, Ghaffar A, Mayer EP and Pate RR. Effects of exercise on the immune response to cancer. *Med Sci Sports Exerc* 26: 1109−1115, 1994.
25. Hoffman-Goetz L and Pedersen BK. Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunol Today* 15: 382−387, 1994.
26. Curran EM, Berghaus LJ, Vernetti NJ, Saporita AJ, Lubahn DB and Estes DM. Natural killer cells express estrogen receptor-alpha and estrogen receptor-beta and can respond to estrogen via a non-estrogen receptor-alpha-mediated pathway. *Cell Immunol* 214: 12−20, 2001.
27. Hanna N and Schneider M. Enhancement of tumor metastasis and suppression of natural killer cell activity by beta-estradiol treatment. *J Immunol* 130: 974−980, 1983.

28. Peters C, Lotzerich H, Niemeier B, Schule K and Uhlenbruck G. Influence of a moderate exercise training on natural killer cytotoxicity and personality traits in cancer patients. *Anticancer Res* 14: 1033−1036, 1994.
29. Nieman DC, Cook VD, Henson DA, Suttles J, Rejeski WJ, Ribisl PM, Fagoaga OR and Nehlsen-Cannarella SL. Moderate exercise training and natural killer cell cytotoxic activity in breast cancer patients. *Int J Sports Med* 16: 334−337, 1995.
30. Mizuno T, Oda S, Takeda H, Sugawara M and Moriya K. Immnunological and hormonal responses to comfortable self-paced running in untrained healthy volunteers. *Med Sci Sports Exerc* 33: S303, 1713, 2001.
31. 松本徳子，森谷絜：総説・身体運動と免疫機能との関連，北海道大学教育学部紀要75: 149−158，1998

【Abstract】In patients suffering from breast cancer at postoperation and/or undergoing treatments, three major common symptoms can be identified as 1) fatigue, 2) pain, and 3) weight gain. In contrast to a preventive role of physical exercise against breast cancer demonstrated by a number of epidemiological studies, fewer studies have been performed focusing on reduction and improvement of physiological and psychological symptoms in patients after diagnosis of breast cancer. It has been suggested that exercise training induces reduction in fatigue and pain, and further allows an optimal management of body weight in breast cancer patients. Based on animal experiments that indicate exercise training causing an inhibition of metastasis, a progression of pathological status may potentially be suppressed and further improved by exercise training in breast cancer patients. This review suggests that physiological, pathological, and immunological approaches are of great importance to identify the cause(s) of the common symptoms and the mechanism(s) underlying the beneficial effect of exercise training in breast cancer patients.

【Key words】breast cancer, physical exercise, fatigue, pain, immune system