

トミンスター大寺院に移し、エリザベスの隣に廟所を設けたのでした。直系の子孫であるスチュアート王家はチャールズ1世、チャールズ2世、ジェームズ2世、そしてその娘のメアリ2世、アンの6代、150年で断絶しますが、ジェームズ1世の長女エリザベスがバイエルン公家に嫁いだことから、その血脈はハノーヴァー王朝に伝わり、現代のウインザー王家にも流れています。

※ National Portrait Gallery のホームページ
<http://www.npg.org.uk/live/index.asp>

文献

- 1) 森 護：英国王国史話，中央公論社，2002.
- 2) 森 護：スコットランド王国史話，中央公論社，2002.
- 3) 早川 智：青い血のカルテ，アンリ2世の頭部外傷．産と婦 71：932-937，2004.
- 4) Morton P: Prodigious abstinence, 1689. Quoted in Three hundred years of psychiatry, 1535-1860. (Hunter R, MacAlpine I Eds) Oxford University Press, London, pp230-232, 1963.
- 5) Gull W: Anorexia nervosa. Transactions of the Clinical Society of London, 7, 22-28, 1874.
- 6) Lasegue EC: De l'anorexie hysterique. Arch Gen de Med 1:385-403, 1873.
- 7) Grinspoon S, et al.: Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 81:3861-3863, 1996.
- 8) Casanueva FF, et al.: Serum immunoreactive leptin concentrations in patients with anorexia nervosa before and after partial weight recovery. Biochem Mol Med 60:116-120, 1997.
- 9) Quinton ND, et al.: Single nucleotide polymorphisms in the leptin receptor gene: studies in anorexia nervosa. Psychiatr Genet 14:191-194, 2004.
- 10) Gorwood P, et al.: The 5-HT (2A)-1438G/A polymorphism in anorexia nervosa: a combined analy-

sis of 316 trios from six European centres. Mol Psychiatry 7:90-94, 2002.

- 11) Kahl KG, et al.: Cytokine mRNA expression patterns in the disease course of female adolescents with anorexia nervosa. Psychoneuroendocrinol 29:13-20, 2004.
- 12) Vaisman N, et al.: Changes in cytokine production and impaired hematopoiesis in patients with anorexia nervosa: the effect of refeeding. Cytokine 26:255-261, 2004.
- 13) Nedvidkova J, et al.: Adiponectin, an adipocyte-derived protein. Physiol Res 15 ; [Epub ahead of print] , 2004.
- 14) Peters A, et al.: The Selfish brain: competition for energy resources. euroendocrine Biobehav Rev 28:143-180, 2004.

参考映画

- 1) 古い映画ですが、Mary Queen of Scots (邦名：クイーンメリー・愛と哀しみの生涯) Hal B Wallis 監督，1971年，英作品。今からみると細かい考証に問題はあるようですが、名女優バネッサ・レッドグレイブ Vanessa Redgrave (Natasha Richardson のお母さん) が孤高のメアリ女王を好演し、アカデミー賞主演女優賞にノミネートされています。Vanessa は撮影時 32 歳で実際の女王よりは年上でしたが、高名なシェイクスピア俳優 Sir Michael Redgrave 令嬢という毛並みの良さや美貌、長身、そして気品があり、まさに適役です。敵役のエリザベス女王には性格俳優の Glenda Jackson (後に政治家に転身し、最近まで労働党の輸大臣等を歴任)、脇役マリ伯に Patrick McGoohan (ブレイブ・ハート [1995] で英国王エドワード1世)、ダンリー卿に Timothy Dalton (二代目ジェームズ・ボンド、嵐が丘 [1995] のヒースクリフ)、レスター伯ロバート・ダドリーに Daniel Massey、英国宰相でバーリー卿ロバートセシルに Trevor Howard と芸達者がそろっています。
- 2) 敵役のエリザベスの若き日を描いたのが Shekhar Kapur 監督の Elizabeth エリザベス (1998)。エリザベス1世役が才女 Cate Blanchet (この映画

でゴールデン・グローブ賞受賞，ロード・オブ・ザ・リング/王の帰還ではフロドに玻璃瓶を贈ったロスロリアンの女王ガラドリエル)，レスター伯が Joseph Finnes (恋に落ちたシェイクスピアで主役，セシル卿がかの名監督 Richard Attenborough，辣腕の警察長官ウォルシンガムに Geoffrey Rush，この映画でエリザベスはカトリックを敵視せず「わたしたちが等しく神を信じているというだけでは十分ではないのですか？なぜ血を流さなければいけないの」といっています。エリザベスが制定した「統一法」は，エドワード6世時代の1549年に発布された「一般祈禱書」をもとに，教義の面ではプロテス

タント(カルヴァン派)に近いものの，聖職位階制や御ミサなど，カトリックの習慣を残すというものでした。複数の廷臣の派閥抗争もうまくあしらい，恋人だったレスター伯も王位への野心をみせると早速宮廷から遠ざけるなど，恋と信仰に生きたメアリとは対照的です。

●著者連絡先

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1
日本大学医学部先端医学講座
(感染制御科学)
早川 智



生殖免疫の話

●早川 智 佐藤和雄 著 ●新書判・152頁・定価(本体1,800円+税)

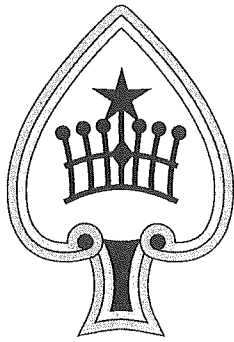
特色

●胎児が免疫を備えた母体の中で，拒絶反応を誘起することなしに発育することは未だに大きな謎であるが，その破綻は異常妊娠や不妊などの病的状態の原因となる。その母体の胎児に対する免疫寛容機構とその破綻に基づく病態について，歴史や身近なことを引用しながら，免疫による生体調節の観点から新たな解析を，分かりやすく，かつユーモアあふれる語り口で書いた珠玉のエッセイ集。



診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2山王グランドビル4F
電話 03(3580)2770(営業) FAX 03(3580)2776



SERIES 16

青い血のカルテ

女教皇ジョヴァンナの伝説

はや かわ さとし
早川 智 日本大学医学部先端医学講座

昨年より筆者の所属は基礎医学になりましたが、あいかわらず週2～3回は外来に出ています。一応、専門としているHIV、HPVなどウイルス感染や、自己免疫疾患などの方もおられますが、それ以外にもさまざまな患者さんがいらっしやいます。紹介の方はもちろん、そうでない方も時間が許す限り診ています。それは、検体や臨床データがとれるというせこい理由よりも、患者さんを診ることによりMD researcherとしてidentityが保てると思うからです。空腹感と「医の世に生活するは人のためにて己がためにあらず」という緒方洪庵の言葉を天秤にかけながら午後遅くまで診療しているときに、“看護婦”さんが飲み物やお菓子などを差し入れてくれるとほっとします。ところが、男女雇用機会均等法により、看護婦さんが“看護師”さんになってからどうもお茶など頼みにくくなってしまいました。欧米では第二次大戦後、日本に先駆けて職業上の男女差別は撤廃されています。もとより、知的能力に男女差があるわけではなく（むしろ、女性の方が勤勉でしょう）多くの科学者や芸術家のみならず男性の牙城であった政治家、官僚、経済界にもすぐれた女性がおられます。しかし、女性の進出を許さない西洋最大の組織があります。2000年の伝統を持つカトリック教会です。カトリックの聖職者は叙階の秘跡を受けた独身の男性に限

られています^{注1)}。

ところが、9世紀に女性の教皇が在位し、分娩時の出血で死亡したという伝説が残っています^{1)~3)}。いうまでもなく、ローマ教皇はカトリック教会の頂点にあります。その根拠はイエスが12人の弟子の筆頭者である聖ペテロに「我はまた汝に告ぐ、汝はペテロなり、我この磐の上に我が教會を建てん、黄泉の門はこれに勝たざるべし。われ天國の鍵を汝に與へん、凡そ汝が地にて縛ぐ所は天にても縛ぎ、地にて解く所は天にても解くなり」（マタイ伝16章19節、新約聖書、文語譯1917年〔大正6年〕改正譯新約聖書、日本聖書協会）と告げたことによるそうです。現在のヨハネ・パウロ2世まで265代294人（39人の対立教皇や自称教皇を含む）の教皇が登位しています。教皇の地位は終生で死の後に、枢機卿の互選（コンクラヴェ）により後任者が決定されます。当然高德で人格識見ともすぐれた方が選ばれるのでしょうか、他の世界同様、政治力も重要でしょう。権力闘争に明け暮れた中世やルネッサンスの教皇選挙では買収や武力を背景とした投票強要は日常茶飯事だったようです。しかし、後に聖人に列せられた104代レオ4世の後継を決める855年の選挙はきわめてスムーズに1回の投票で決定しました。33歳と若年ながら、イングランド出身の修道院長ジョヴァンニ

の学識と指導力が郡を抜いていたからです。彼は即位してヨハネス8世となりました。

さて、ヨハネス8世が女性であったというスキャンダルが最初に記録されたのは修道士 Jean de Mailly による1250年の手記ですが、13～16世紀まで多くの公式・非公式記録に残っています。なかでも名高いのはフランチェスコ派の修道士で歴史家でもあった Martin Polanus の Chronicon Pontificum et Imperatum (教皇と皇帝の年代記) です。このなかで彼は「教皇レオの後を継いだのがマインツ生まれの英国人 John である。この教皇は2年7カ月4日在位した。この教皇の突然の死後1月、教皇位は空位となった。教皇はアテネで研鑽を積んだ名高い学者であったが、女性であったとされている。アテネには愛人に連れられて行っていたという。高い学識で大変尊敬され、神学については並ぶものがなかった。しかし、教皇位についた後、従者と関係をもち妊娠した。教皇はサンピエトロ大聖堂からサン・ジョヴァンニ・イン・ラテラノ大聖堂への行幸の途中、コロッセウムとサン・クレメント教会の間にある路地で出産し、出血のためその場で亡くなった」亡骸はその場所に葬られていると伝えられ、彼女の名を冠した礼拝堂が近くにあったそうです。その後、教皇行列がこの道を避けるのはこのスキャンダルを嫌ったため、彼女の名前は歴代教皇の正式のリストには省かれているそうです。激昂したローマ市民に石を投げて虐殺されたとか処刑されたという異説もあるようですが、いかに野蛮な中世とはいえ出産ただけで殺されたとは考えられません。

デカメロンで知られるルネッサンス時代の文学者ボッカチオ Boccaccio は教皇ジョヴァンニ8世の本名は Gilberta という女性であった話を De Claris Mulieribus (名婦伝) に記しています。同時代の詩人ペトラルカ Petrarch は、

教皇の死後フランスに6枚の羽をもつ蝗の大群(普通は4枚なのでホメオボックスの一つである Bithrax 遺伝子が重複したのでしょうか)が現れたとしています。16世紀の宗教改革以降、プロテスタント側では教皇庁を批判するため多くの歴史家を取り上げていますが、カトリック教会ではその存在は伝説に過ぎないとして否定しています。実際、9世紀当時の歴史書には記載がなく、13世紀になって初めて出てきたというのも変な話ではあります。しかし、ただの伝説として片付けてしまうと今月のエッセイが書けなくなってしまいますので、実在であったという仮定のもとに進めることにします。女性しか出産はできませんので、教皇ヨハネス8世は生物学的には女性であったと考えられます。では、なぜ、彼女は男性として振るまい、また、同時代の誰もが男性と信じていたのでしょうか？

米国の小児科医 Maria New は、ヨハネス8世は21 hydroxylase 欠損症ではなかったかという仮説を提唱しました⁴⁾⁵⁾。先天性副腎過形成の大部分を占めるこの疾患は常染色体劣性遺伝をきたす遺伝疾患で、21水酸化酵素の欠損によりコルチゾールおよびアルドステロンの合成が障害されます。すると、フィードバックにより ACTH の分泌過剰を生じることでアンドロゲンの過剰分泌をきたします。その結果、女性の場合は陰核の肥大や乳房発育不全などの女性仮性半陰陽と早発思春期がみられます。この患者では同年齢の小児に比べて高身長であるとされています(骨端線板の閉鎖が早いいため、最終的には低身長となることもある)。中世には男女の身長差が現代より大きかったと考えられますので、修道院長ジョヴァンニが男性なみの体格で同僚修道士に伍して祈りと労働をこなしていたことは不思議ではありません。本疾患ではコルチゾールおよびアルドステロンの分泌

低下により、低ナトリウム・高カリウム血症・代謝性アシドーシスなどの電解質異常をきたすこと、嘔吐・下痢・色素沈着も報告されています。しかし、ヨハネス8世にはそのような症状の記載はありませんので、他のタイプを考えるべきかもしれません。鑑別診断をするうえで、次に多いのが11 β -hydroxylase 欠損症です。この場合は、グルココルチコイド合成の停滞によりACTHが過剰分泌され、アンドロゲン、11-deoxycorticosterone, 11-deoxycortisolの産生が亢進するために男性化徴候に加えて二次性高血圧となります。また、電解質コルチコイドの産生が過剰となり、低カリウム血症・代謝性アルカローシスを呈するとされています。また、17 α -hydroxylase 欠損症では副腎アンドロゲンの減少によって女性では男性化症状よりも無排卵性の無月経となるので当てはまりません。むしろ、弱いアンドロゲン作用のあるDHEAまでが合成される3 β -hydroxysteroid dehydrogenase 欠損症では、中等度の男性化をきたすものの女性としての生殖能力は保たれており、もっとも可能性が高いといえるでしょう。ヨハネス8世が現在の患者さんであれば、尿中の17-KS、血中のDHEAを測定することやDNA診断で簡単に診断がつきますが、性分化の機構やステロイド代謝経路が明らかにされたのは20世紀の後半であり、9世紀ではなんとも診断のしようがありません。

先天性副腎皮質過形成はいずれも常染色体劣性遺伝で、その90%は21 β 脱水素酵素(CYP21)欠損症です。CYP21は6番染色体単腕HLA class Iとclass IIの間に存在し、3Kbにわたり10のexonより形成されますが、遺伝子重複による98%相同性のpseudogene CYP21Pが隣合って存在します。遺伝子の完全欠失のほかP30L, I2g, del 8-bp, I172N, E6cluster, V281L,

1761insT, Q318X, R356Wなどの点突然変異、挿入、部分欠失が知られておりますが、日本ではI2g (53%), R356W (21.2%)といった変異の頻度が高く、さらにcodon246Aの欠失というあらたな変異が今年になって報告されました⁶⁾。尿中17-OHPによる新生児のマススクリーニングは世界的に普及し、その結果から推測される疾患頻度は15,000人に一人(保因者は0.4%)とされています。しかし、この方法で検出できない非定型的な変異がDNAレベルで診断できるようになり、中部ヨーロッパにおける患者・保因者はおのおの人口の1%, 9.5%と⁷⁾、従来考えられていたよりもはるかに多いとされています。欧米、特に中欧では日本に比べて頻度が高いことから進化のうで何らかの選択圧が働いたのかもしれません。本疾患の性比は従来1:1と考えられてきましたが、ジョヴァンナの故郷である英国で女性患者が男性患者の4倍多いことが報告され⁸⁾、男児では臨床的に症状がみられないことがあるのかもしれません。さて、ここで問題となるのが先天性副腎皮質過形成の患者さんにおけるGenderの問題です。本疾患に限らず半陰陽や性分化異常の患者さんでは思春期以降に大なり小なり自己の所属する性について深刻な悩みを持つ方が少なくありません。Newの論文では性生活も含めて社会的には完全な男性として振舞った女性症例を報告しています。

筆者の推測ではありますが、ジョアンナの場合にも自己の所属するgender identityの悩みから聖職者の道を選び、学問に励んだのではないかと思います。もともと知性の高い女性であったのであろうが、悩みを勉学に昇華して誰にも負けない高僧智識となったのであろう。副腎皮質過形成では無月経や月経不順となることがまれではありませんが、最終的に妊娠したわけですから排卵はあったと思われます。そうし

ますと、毎月の月経発来、ましてや妊娠の成立は彼女にとって針の筵であったでしょう。カトリック教会からはその存在を完全に無視されていますが、彼女を哀れんだ民衆は彼女の死に場所に法王冠をかぶった母子像を建てて菩提を弔いました。しかし、1585年、ローマ市内の整備を進めていた時の教皇シクストゥス5世(天正少年使節が拝謁した法王)が撤去してしまいました。プロテスタントによる宗教改革とカトリック教会批判、さらに、過激なイエズス会による反宗教改革の狭間にあって、カトリックの頂点にある教皇には教会に不利なものはそれがたとえ俗説であっても許せなかったのだと思われます。しかし、民衆は彼女の伝説を忘れず、その後もタロットカードの中に法王の三重冠を頂いて乳飲み子を抱える女性の図柄として残されています。また、シクストゥス5世の権力が及ばなかったトスカナの大公国シエナの大聖堂にある歴代ローマ教皇胸像の中に1600年クレメンス6世が撤去するまでは女性法王ジョヴァンナの胸像があったそうです。さらに、ヴァチカン宝物館には椅子の中央に(某国の特殊浴場のように)深い切込みがある教皇即位のための椅子があり、判定役の僧侶が手を入れて厳かに“Testicula habet et pendente”(あえて日本語訳は略す)と叫ぶ習慣が1527年までは続けられていたそうです。

さて、現在セックスチェックがもっとも厳しいのはスポーツの世界だと思えます。男女の体格や体力の差から、記録に差が出るのは当然だからです。国際オリンピック委員会では細胞遺伝学の臨床応用が始まった1968年のメキシコ大会から女性選手にgender verificationを求め、1990年代には非常に厳格でY染色体あるいはY染色体上の遺伝子(SRYやZfy)で性を決めていました。そうなりますと、アンドロゲン・レセプターの欠損である精巣女性化

症候群や染色体モザイク、転座の患者さんがスポーツ選手となった場合の扱いが難しくなってしまいます。2000年のシドニー大会では半陰陽の方の人権を考慮してgender verificationは廃止され⁹⁾、2004年のアテネ大会では性同一性障害で手術を受けた方に関してもケース・バイ・ケースで医師団との協議により条件付ながら出場を許可するようになりました¹⁰⁾。今世紀にはおそらくすべての世界で男女の差別をなくす、あるいは自己の望む性を社会が許す方向に進んでゆくのでしょうか、長い伝統を持つ王家や宗教の世界だけはまた別のようです。

注1)

プロテスタントでは女性の聖職者を認めています、これは神父さんが一般信者と神とのとりなしを行うカトリックと違い、牧師さんはあくまで信徒の仲間の第一人者に過ぎないという考えによるものだそうです。資料の信憑性に問題がありますが、2世紀に書かれてそのまま封印され、20世紀になって発見された「ナグ・ハマデイ写本」ではキリストの神性の否定とともにマグダラのマリアがイエスが生前に指名した筆頭弟子(妻)で、その子孫もいるという記載があります。もちろん、カトリックもプロテスタントも認めておりませんが、昨年ベストセラーになったダン・ブラウンの小説「ダヴィンチ・コード」では作中でこの仮説を紹介しています。

文 献

- 1) Stanford P: The Legend of Pope Joan: in search of the truth. Berkley Publishing Group, Penguin Books, 2000.
- 2) Rosemy and Darrol Pardoe: The female popo: the mystery of Pope Joan. www.users.globalnet.co.uk/~pardos/PopeJoanHome.html
- 3) 塩野七生: 女法王ジョヴァンナ(愛の年代記), 新潮社, 1975(小説ながら時代の雰囲気と教会の対応がよくまとまっています)

- 4) New MI, Kitzinger ES: President's address Pope Joan: A recognizable syndrome. J Clin Endocrinol Metab 76:3-13, 1993.
- 5) New MI, Pope Joan: a recognizable syndrome. Trans Am Clin Climatol Assoc 104:104-122, 1992.
- 6) Koyama S, et al.: Genetic analysis of Japanese patients with 21-hydroxylase deficiency: identification of a patient with a new mutation of a homozygous deletion of adenine at codon 246 and patients without demonstrable mutations within the structural gene for CYP21. Clin Endocrinol Metab 87:2668-2673, 2002.
- 7) Baumgartner-Parzer S, et al.: Carrier frequency of Congenital Adrenal Hyperplasia (21-OH-deficiency) in a Middle European population. Clin Endocrinol Metab 90:775-8, 2005.
- 8) Nordenstrom A, et al.: Female Preponderance in Congenital Adrenal Hyperplasia due to CYP21 Deficiency in England: Implications for Neonatal Screening. Horm Res; 63:22-28, 2005.
- 9) <http://www.isna.org/drupal/node/view/90>
- 10) <http://www.skatelog.com/olympics/sex-change-consensus.htm>

著者連絡先

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1
日本大学医学部先端医学講座
(感染制御科学)
早川 智



はじめての国際学会

—発表準備から旅行計画へ—

早川 智 著

●A5判 132頁 定価(本体1,900円+税) ISBN4-7878-1199-1

●国際学会を楽しく有意義に過すため、筆者の経験談に雑学を加え、出発から帰国までに直面するあらゆる事項につき、具体的にアドバイス。



診断と治療社

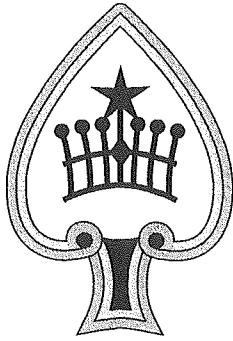
〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2山王グランドビル4F

電話 03(3580)2770 FAX 03(3580)2776

<http://www.shindan.co.jp/>

E-mail: eigyobu@shindan.co.jp

新 2001.06.04



SERIES 17

青い血のカルテ

平清盛の高熱

はやかわ さとし
 早川 智 日本大学医学部先端医学講座

日本でも西洋でも従来の権力構造を打ち破り、新しい時代を作った人物はしばしば独裁者として悪役にされることが多いようです。古くはアレクサンダー大王、ユリウス・カエサル、フェデリーコ（フリードリッヒ）2世、近世以降ではオリヴァー・クロムウェル、ロベス・ピエール、そしてナポレオンなどが誰しも思い浮かぶところでしょう。日本史では、平安末期に武家としてはじめて太政大臣となり、藤原氏による摂関政治、院政から江戸時代まで600年続く武家政治を開いた平清盛もその一人に数えられると思います。実際、有名な平家物語の冒頭では、秦の趙高、漢の王莽、梁の周伊、唐の安禄山とならぶ謀反人にされています。しかし、実際には従来の藤原氏同様、せいぜい天皇の外祖父としての権力は握ったものの、後の足利義満のように天皇家自体に取って代わろうとする意図はなく、かなり、誇大に描かれているようです。

平清盛は中級公家であった平忠盛の長男として、1118年に生まれました（西洋史ではスペインのアラゴン王国がサラゴサをイスラムから奪回し、エルサレムでは十字軍のボードワン1世が激闘を繰り返していた頃です）。保元の乱・平治の乱で源氏をおさえ、絶大な武力と宋との貿易で培った莫大な経済力を背景に中央政界に進出、1167年に太政大臣となり、娘の徳

子を高倉天皇の後（中宮）としています。さらに、徳子の生んだ幼い安徳天皇を即位させ、一族を朝廷の高位高官につけて西国30余国を知行国とし、500の荘園と大輪田泊（神戸港）による貿易を独占しました。しかし、晩年には彼と一門の強権政治に朝廷や公家が反感をもち、各地で源氏が挙兵するさなか、熱病で死去しています。

平家物語第六巻の入道死去では「入道相国、病つき給いし日よりして、水をだに喉へも入れ給わず。身の内の熱きこと火を焚くが如し。（中略）比叡山より千手井の水を汲み出し、石の船にたたへて、それに降りて冷え給へば、水おびただしく沸きあがって程なく湯にぞなりにける」とあります。高熱を癒すために水風呂に入れるとお湯になったというのです。平家物語はフィクションであり、たぶんに脚色がなされていると考えるのが自然でしょうが、当時右大臣だった（後に摂政）九条兼実（1149～1207）は日記「玉葉」で「治承5年2月27日禅門（清盛）頭風を病む。3月3日禅門所悩殊に進む。同4日、夜に入りて伝え聞く、禅門、既に薨去すと云う」としており、藤原定家（1162～1241）は日記「名月記」で「去夜、戌時（午後八時）入道前太政大臣既に薨するの由、所々より之を告ぐ。あるいは云、臨終に動熱のため悶絶せし由」としています。

百練抄には「入道太政大臣清盛公法名浄海，薨ず。年六十四。天下走り騒ぐ，日来所悩あり，身熱火の如く，世に東大（寺），興福（寺）を焼くの現報の為なり」という記載があります。さらに，平家の屋敷があった六波羅には清盛を冷やしたという井戸や水薬師の泉があることから彼の熱病が巷間にも伝わっていたと考えられます。服部敏良博士は頭風が風邪のことであり，感冒をこじらせて肺炎をきたしたという仮説を提唱し¹⁾，大坪雄三博士は脳出血により視床下部が圧迫され高熱を発したのではないかとしています²⁾。しかし，一般には熱帯医学者の橋本雅一教授³⁾，小説家の吉川英治氏が提唱するように，清盛の異常な高熱の原因としては重症マラリアの末期症状と考えられています。マラリアは熱発作と呼ばれる発熱が主症状で，悪寒や震えを伴った発熱が1時間から2時間みられ，その後，高熱が4時間から5時間続きます。この時に頭痛や吐き気を伴い，重症例では意識混濁を伴うことがあります。熱発作のパターンは初期には不規則ですが，熱帯熱マラリア以外は，マラリア原虫の生活パターンに一致した規則的な熱型になってゆきます。

マラリアは古代より知られる原虫感染症ですが，熱帯熱マラリア，三日熱マラリア，卵形マラリア，四日熱マラリアの4種類が知られています。原因となる原虫はそれぞれで異なります。特に熱帯熱マラリアは重症になりやすいとされています。紀元前323年には，かのアレクサンドロス大王が東方遠征中に熱帯熱マラリアで死亡したとされ（これには異説もありますので，改めて紹介したいと思います），2～6世紀にはローマ帝国のみならず征服者であるゴート族・ウァンダル族の滅亡にも関与しています。ウンブリアやトスカナなど，中部イタリアを旅するとスポレトやアッシジ，ペルージアなど，丘の上に美しい中世都市がありますが，これは

都市間の武力抗争と同時に低湿地の蚊を避ける意義が大きかったようです。18世紀以降，後述のキナそしてこれより抽出されたキニーネの発見が初めて有効な治療法となり，さらに，1880年にはアルジェリア赴任中のフランス陸軍軍医ラヴラン Alphonse Laveran が患者赤血球中にマラリア原虫を発見⁴⁾，1897年には英国陸軍のロス Ronald Ross がインドでマラリア原虫をハマダラカの胃中に発見しています。1943年にはキニーネの誘導体であるクロロキンが化学合成され，世界で広く投与されていますが，1960年代以降，クロロキン耐性熱帯マラリアが出現しています。マラリアは典型的な熱帯病ですが，かつては温帯の広い地域に分布し，日本でも7世紀の大宝令で「瘧」の記載があり，10世紀の『倭名類聚抄』に「衣夜美（えやみ），和良波夜美（わらはやみ）」の名で記載されています⁵⁾。戦前には沖縄，九州のみならず，本州でも発症はまれではありませんでした。公衆衛生の発達により1962年以降の国内報告はありません。しかし，1990年代よりヨーロッパの空港周辺での散発的感染例が報告され，飛行機による熱帯からのハマダラカの持込があるといわれています。

マラリアも感染症ですから，その根源的な対策はワクチンです。しかし，現在までマラリアに対してなかなか有効なワクチンが開発できません。その理由は，マラリアの抗原性が頻繁に変異し，複数の抗原性を持ったタイプが同時に感染することに加えて，原虫自体が宿主の免疫学的拒絶をエスケープするため，TGF- β ⁶⁾やIL-10⁷⁾などの抑制性サイトカインを誘導すること，当初肝に感染したマラリア原虫が血中で増殖する過程で樹状細胞を介したCD8の抑制が生じること⁸⁾，さらにHisaedaらはマラリア感染がCD4⁺CD25⁺の制御性T細胞を介した全身的な免疫抑制をきたすことを報告しま

した⁹⁾。マラリアにおける発熱の原因として血球の破壊に加えてIL-1の関与は1980年代より知られていましたが、Seohらは熱発を伴うマラリア患者と、そうでない患者血中のサイトカインを測定し、熱発患者ではTNF- α 、IFN- γ など、type 1 サイトカインに加え、IL-6、IL-10などのTh2 サイトカインも高値を示すことを明らかにしました¹⁰⁾。まさにサイトカインの嵐が起きている状態といえるでしょう。さらに、マラリアではしばしば重症の貧血をきたし死亡の直接の原因となることがありますが、その原因も溶血に加えてサイトカインによる骨髓毒性が関与するとされています¹¹⁾。また、脳マラリアでは脳血管壁に原虫の感染を受けた赤血球がびっしりと付着して、血流障害や出血をきたします。これが脳幹部に生じると致命的となりますが、これには感染により発現する赤血球表面分子と血管内皮の接着分子間の相互作用が関与すると考えられています。

さて、12世紀に生きた清盛はどのような治療を受けたのでしょうか？ 当時としては最高の医師団が結成されたことは間違いありませんが、その時代の日本の医師はすべて漢方医であり、投薬が必ずしも効かなかったであろうことは想像に難くありません。漢方ではマラリア治療の基本は清熱解毒と考えられていますので、竜骨や牡蠣が投与されます。しかしながら、マラリア原虫に直接作用のあるキニーネの原料キナは南米原産の生薬であり、1630年代にイエズス会士が持ち込むまでは西洋でももちろん東洋でも知られませんでした。慢性状態のマラリアは傷寒論にいう太陽病になりますが、このような状態では、発汗作用のある麻黄剤または桂枝生姜剤は効果がありません。漢方の古典ではこのような場合には柴胡剤が適応としています。柴胡剤にもいろいろな種類がありますが、何を処方すべきでしょうか？ 残念ながら清盛と同

時代の肖像画は残っていませんが、一番近いと思われるものに六波羅蜜寺の木像（重文）があります。これは平安末期から鎌倉時代のもので清盛在世中の印象を留めている可能性が高いとされています。この坐像では彼は中年から初老のやや痩せ型の僧形の人物ですが、筋肉質で、唇は厚く、経文を手にしながら、はるかかなたを見通す視線は鋭く、強い意志が感じられます。漢方でいうところのいわゆる「実証」でしょう。そうすると、大柴胡湯が適応と考えられます。晩年、源氏勢力の勃興が心労となっていたことを考えると、鎮静効果のある柴胡加竜骨牡蠣湯あたりが処方されたのではないかと思います。しかし、マラリア自体に十分な効果は期待できそうにありません。面白いことに、1970年代に中国でマラリアに対して古くから民間薬として使用されてきた青蒿より主用成分Artemisininが分離されました。その作用機序は長く不明でしたが、一昨年、Krishnaらは原虫の生存に不可欠な酵素PfATP6の活性をアルテミシニンが選択的に阻害することを発見しました。PfATP6はマラリア特異的な酵素ですので、特効薬であり、さらに、PfATP6の遺伝的性質が既存の抗マラリア薬に対する耐性獲得機構にも関与する可能性があると考えられています¹²⁾。清盛が開いた福原（神戸）には多数の宋の商人が来航していたでしょうが、青蒿を献上する宋人はいなかったのか、大変に残念です。

文 献

- 1) 服部敏良：英雄たちの病状診断，21世紀図書館，PHP出版，1983。
- 2) 大坪雄三：英雄たちの臨終カルテ，羽衣出版，2001。
- 3) 橋本雅一：世界史のなかのマラリア，藤原書店，1991。
- 4) <http://www.cdc.gov/malaria/history/laveran.htm>

- 5) 富士川游: 日本医史学綱要, 平凡社, 1974.
- 6) Omer FM, et al.: Activation of transforming growth factor beta by malaria parasite-derived metalloproteinases and a thrombospondin-like molecule. *J Exp Med* 15:1817-1827, 2003.
- 7) Plebanski M, et al.: Interleukin 10-mediated immunosuppression by a variant CD4 T cell epitope of *Plasmodium falciparum*. *Immunity* 10: 651-660, 1999.
- 8) Ocana-Morgner C, et al.: Malaria blood stage suppression of liver stage immunity by dendritic cells. *J Exp Med* 197:143-151, 2003.
- 9) Hisaeda H, et al.: Escape of malaria parasites from host immunity requires CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells. *Nat Med* 10:29-30 (Epub 2003) 2004.
- 10) Seoh JY, et al.: Serum cytokine profiles in patients with *Plasmodium vivax malaria*: a comparison between those who presented with and without hyperpyrexia. *Am J Trop Med Hyg* 68:102-106, 2003.
- 11) McDevitt MA et al.: The anemia of malaria infection: role of inflammatory cytokines. *Curr Hematol Rep* 3:97-106, 2004.
- 12) Eckstein-Ludwig U, et al.: Artemisinins target the SERCA of *Plasmodium falciparum*. *Nature* 424: 957-961, 2003.

著者連絡先

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1
 日本大学医学部先端医学講座
 (感染制御科学)
 早川 智

第25回 分娩監視研究会

会 期 平成17年6月4日(土)

会 場 雪印乳業株式会社 9階会議室
 〒160-0003 東京都新宿区本塩町14番地
 TEL 03-3226-3053, Fax 03-3226-3074

会 長 太田孝夫(帝京大学)

担当幹事 松岡 隆(昭和大学産婦人科)

研究会概要 分娩中のモニター判読や、管理方針を中心により良い分娩管理を目的とした研究会です。医師のみならず助産師やコメディカルの参加の多い研究会です。年に2回春・秋に研究会を開催しています。

テ ー マ CTGの新しいよみかたの基準について。

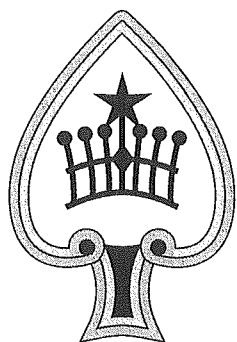
演題募集のお知らせ 一般演題(分娩に関するものであれば内容は問いません)を募集いたします。助産師からの演題も歓迎します。

募 集 規 定 抄録に字数制限はありませんが、症例内容を簡潔にまとめ、CTGを添付してください。CTGはA4の用紙に横に3列並べてください。下記の演題お問い合わせまでe-mail(郵送、FAXも可)、でお送りください。

締 切 平成17年4月末日

連絡先:事務局 〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1
 国立国際医療センター産婦人科内 箕浦茂樹
 TEL 03-3202-7181, Fax 03-3202-1038

演題お問い合わせ 〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8
 昭和大学産婦人科 松岡 隆
 e-mail: ryu@med.showa-u.ac.jp, TEL 03-3784-8551, Fax 03-3784-8355



SERIES 18

青い血のカルテ

淀の方の更年期障害

早川 智 日本大学医学部先端医学講座

今年から、3月3日の雛祭りの前後1週間を「女性健康週間」とすることになりました。産婦人科医とは、妊娠と子宮がん検診以外には縁がないもの？という世間一般の誤解を解くうえで大変大きな意義があったと思います。日本橋の老舗デパートの日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会共催の展示場の片隅でこの原稿を書きながら来場される方々を観察していると、思春期から老年まで多くの方がいらっしゃいますが、50歳前後の方がもっとも熱心に展示をごらんになり、また、質問されているようです。ご自身の身体についていろいろと気になるところが出てくるのでしょう。漢方の古典である「黄内経素問・上古天真論」では女性の一生の生理的変化を論じて「女子は七歳にて、齒更り、髪長す。二七（14歳）にて、腎気盛ん、天癸至り、任脈通じ、太衝脈盛ん、月事時を以って下り、故に子あり。中略 七七（49歳）にて、任脈虚し、太衝脈衰少し、天癸竭し、地道不通で、故に形壊れて子無きなり」と記載しています。現代日本人の平均閉経年齢は49～50歳とされていますので、ヒトという種においては、大昔から体内時計は一定なのでしょう。さて、問題はこの時期の女性を苦しめる更年期障害です。一般的に閉経前後の各5年間、計10年間が更年期とされていますが、この時期に急速に卵巣の内分泌機能が低下し、月経不順、発汗、

動悸を伴うほてり、のぼせ（hot flush）などの血管症状、不眠、抑鬱などの神経症状、排尿異常や尿失禁などが出現するとされています。さらに、エストロゲンの低下によって更年期以降に骨粗鬆症、高脂血症、動脈硬化などの全身的な変化を生ずることが知られています。

近年、各分野で目覚ましい女性の社会進出が見られますが、官公庁や会社、教育機関いずれにおいても、ちょうど40歳代後半から50歳代前半の方が責任ある地位につき、社会的にもっとも活躍する年齢ですので、この時期の女性が更年期障害に苦しみ、仕事の能率が上がらないことは経済的・社会的に大きな損失になると思われま。職業を有する女性でも家庭の主婦でも患者さんの苦痛はまったく同様ですが、組織のトップに立つ女性が更年期障害のために decision making を誤るとその害は計り知れません。

日本の歴史のなかでその典型と思われるのが天下人豊臣秀吉の側室であり、二代め秀頼の生母であった淀の方でしょう。淀の方（通称は淀君であるが、これは徳川家が天下を取った江戸時代の俗称で、あえて敵役を貶めるため遊女につける君をつけた）幼名茶々は、永禄10年（1567年）近江の武将浅井長政と織田信長の妹のお市の方の長女として生まれました。天正元年（1573年）、父長政が織田信長に滅ぼさ

れた時、世継の弟万福丸は寄手の大将羽柴秀吉に殺されましたが、彼女と妹2人は母とともに落城する小谷城から逃れ、伯父信長の庇護下にはいました。しかし、9年後の天正10年(1582年)、信長は家臣明智光秀に本能寺で討たれ、姉妹は母の再婚先となった織田家筆頭家老柴田勝家の居城である越前北庄城におもむきます。しかし、この継父も翌天正11年、天下を争った羽柴秀吉に賤ヶ岳の合戦に破れて北の庄で自害、母お市もこれに殉じたため、今度は姉妹3人で脱出します。当初は叔父織田長益を頼り、後に天下人となった秀吉に養われるようになりました。次妹の初は近畿の名門武将である京極高次、末妹の小督は佐治与九郎(後に離縁し、豊臣秀勝、さらに死別後は徳川秀忠)に嫁いだものの、茶々自身は当時としてはやや婚期の遅い天正17年(1589年)になり、両親と弟の仇である秀吉の側室となりました。もともとお市に対する身分違いの思慕やみがたかった秀吉は、十数人の側室のなかでもとくに茶々を寵愛し、山城の国に淀城を与えました。そのために淀殿と呼ばれるようになったわけです。秀吉の長男鶴松(夭折)を産んでからは秀吉の寵愛を一身に受けるようになり、文禄2年(1592年)からは大坂城二の丸に居住、文禄3年に二男お拾(後の秀頼)を産んでからは世継の生母として実権を握りました。そして、石田三成、長束正家、増田長盛ら浅井家旧臣につながる官僚たちがそのとりまきとなり、秀吉の正室北政所ねねを慕う尾張以来の加藤清正、福島正則らの武将たちと派閥抗争を繰り広げることになります。慶長4年(1599年)の秀吉の死の直後、彼らの対立は表面化し、やがて関が原の合戦へと発展します。この合戦で淀殿派の有力大名の大半が戦死、刑死、あるいは没落し、慶長8年(1603年)に家康が征夷大將軍の宣旨を受けて徳川幕府を開くと、豊臣家自

体も摂津・河内・和泉60万石の中堅大名となってしまいました。しかし、安定した徳川政権の確立を目指した徳川家康は有名な方広寺の鐘銘で言いがかりをつけて、大坂城を攻撃します。この「大坂冬の陣」は天下の名城大坂城と真田幸村や後藤又兵衛ら名将の采配で一進一退の膠着状態となりました。そこで、心理戦に長けた家康はオランダ人の献上品である大砲を大坂城本丸に向かって撃ちかけ、これに怖れをなした淀の方は早急に和平を結ぶことになりました。しかし、講和の条件である総郭の破却と外堀のみならず内堀も埋め立てられ、これの修理を違約とした家康は再び兵を差し向けます。しかし、この時点でも徳川方は、1)秀頼が大坂城を出て大和郡山の小城に移る、2)淀殿を江戸に人質に送る、3)軍資金の譲渡と牢人武将たちを解雇する、の3点を条件に秀頼母子の助命を申し出ましたが、淀の方は一顧だにせず徹底抗戦を図ります。しかし、裸城のうえに多勢に無勢で、大坂方は各戦線で大敗北を喫し、元和元年(1615年)5月8日、ついには燃え上がる大坂城の中で秀頼と共に自刃することになりました。淀殿の享年49歳。秀頼22歳でした。

霊長類の中で卵巣機能がなくなってからもヒトのように長期間生存するのはきわめてまれのようなようです。ヒト以外で閉経後も長期生存するのは鯨や象など、大きな哺乳類のみであり、他の動物では少なくとも自然環境の中では寿命の尽きるまで排卵を繰り返しているといわれています。日本人女性の平均寿命84.5歳から計算すると35年、ヒトの生存限界年齢である110歳から計算すると60年間をエストロゲン欠乏状態で生きることになります。更年期の生物学的意義について現在のところ定説はありませんが、一説には哺乳類卵子は胎児期に減数分裂中期で休止期に入るため、その後に多くの突然変

異や染色体異常が蓄積し40～50年が限界であるといわれています。個体のレベルでは閉経により乳癌や子宮内膜癌など、ホルモン依存性悪性腫瘍のリスクが減るという報告がある一方、骨粗鬆症による骨折や心血管病変のリスクが増大します。進化のうえで考えると生殖年齢を過ぎた後の生存に有利な形質は、より多くの子孫を残すほうが有利という自然選択の大前提に合致しません。しかしながら、動物行動学的には霊長類は育児に手間がかかるので生殖効率が悪くなった個体が生殖競争に参加するよりは自分の娘の世代の繁殖を手伝うほうがその種の集団としては効率がよい（これをGrand mother hypothesisという）という仮説が有力です。実際、途上国では出生後5年以内に母親が死亡するとその子供も高い確率で死亡することが知られており、閉経は末っ子の生存を保証するものなのかも知れません。

更年期障害の症状の多くはエストロゲン低下によるため、1960年代より欧米では広くエストロゲン補充療法が行われてきました。しかし、エストロゲン単独では子宮内膜癌のリスクが高まるため、1990年代にはエストロゲンにプロゲステロンを加えたホルモン補充療法が主流となりました。しかしながら、2002年WHIは広範な臨床研究から、エストロゲン+プロゲステロンのホルモン補充療法が冠状動脈性心臓病を減少させ、再発を予防するというメリットは証明されず、初期のアルツハイマー病の進行を抑えるという証拠も得られなかったことをJAMAに発表しました。さらに、HRTは血管運動症状や、睡眠障害にはある程度有効であるが鬱症状や排尿障害を改善するという証拠はないこと、一方、HRTによって静脈血栓による肺塞栓症のリスクが高まり、直腸癌、大腸癌のリスクは36%減少するものの乳癌のリスクが増加すること、あらゆる疾患による死亡率は全

体として15%増大することを明らかにしました。これを受けてFDAはHRTの大規模治験自体を中止としてしまいました。何事もすぐに180度方向を変換してしまうのがアメリカらしいといえればアメリカらしいところですが、各国でも適応はかなり限定するべきであるという見方が広まっています。英国のMinelliら⁶⁾は乳癌と心血管障害のリスクを考慮する更年期障害の症状がない女性の場合、HRTを予防的に行うべきではないとし、Colらは更年期障害の症状が重篤であり、なおかつ心血管障害のリスクの少ない患者に限り短期間のHRTを行うことが望ましいとしています⁷⁾。

現在、欧米では短期間のHRTや精神安定剤、抗うつ剤が処方されることが多いようです。

日本や中国、台湾などではこれに加えて多く漢方薬が用いられ精神症状のみならず、血管運動症状にも高い有効性が報告されています。漢方薬の「証」を見るには、熟練した中医のように脈や舌所見を元に八綱弁証することも重要ですが、更年期障害に関していえば大部分の日本漢方の医師が行っているパターン認識に基づく処方でも有効なことが多いようです。淀の方と彼女を取り巻く女性たちの証を分析してみましよう。

まず、織田信長の妹で淀の母であるお市の方、持明院にある肖像画をみると色白で肌はやや浮腫状貧血様で、低血圧や冷えを訴えそうです。このような患者さんに当帰芍薬散が第一選択となるでしょう。とくに冷えを訴える場合には、四物湯や人參四物湯の合方（眠前に服用）や当帰四逆加呉茱萸生薑湯が有効かもしれません。つぎに淀の方のライバル？秀吉の正室、北政所お寧、高台院にある肖像画では色黒の丈夫そうな老婦人です。おねは尾張の下級武士杉原定利の次女として生まれ、足輕頭浅野長勝の養女となり、夫秀吉の出世前は野良仕事も含む半農半

武の暮らしをしていたことや、大病一つせず76歳まで長命を保ったこと、50歳で、ちょうど更年期にあたる1599年に夫を亡くしながら、朝鮮からの撤兵、豊臣政権内の内部抗争、関が原における豊臣方の敗戦処理と、豊臣家子飼いの武将に影響力を残しながら家康への権力の委譲という極めて政治的に難しい状況を理性的に乗り切ったことなどを考えると「実証」であり、かつ感情に流されないしっかりした女性であったと考えられます。ただ、理性的であっても更年期障害は起きてきます。のぼせや頭痛、肩こりなどがあっても不思議はありませんが、侍医は桂枝茯苓丸あるいは桃核承気湯あたりを処方したでしょう。奈良県立美術館にある淀の方の肖像はお市の方に比べると、かなり損傷が激しく「証」をみることは難しいのですが、顔色はやや浅黒く、釣り目で意思が強そうです。虚実中間証で不定愁訴が中心のこのような患者さんには多くの産婦人科医が加味逍遥散患者を第一選択とするでしょう。さらにのぼせに眩暈が重なる場合は女神散、神経過敏、不眠、易怒、イライラなどの神経症状がある場合には柴胡加竜骨牡蠣湯が適応となります(欲求不満も適応の一つです)。この場合、胸脇苦満、臍上悸が腹診所見として重要ですが、淀の方のような貴婦人では恐れ多くて診せてもらえないかもしれません。また、いつも嘆き悲しみ言うことが尋常でない心脾両虚の肝鬱の患者、現代でいうヒステリーには甘麦大棗湯が劇的に奏効することがあります。常識で考えれば大坂夏の陣では内堀、外堀ともに失った城に籠り、戦力的にも関東方の半分の大坂方は敗北必須です。負ければ自分も愛児秀頼も命を失うことは自明ですが、そこをあえて和睦しなかったことや、先の冬の陣では大坂城に大砲が打ち込まれるや周章狼狽して大坂方が優勢であったにもかかわらず和睦したこと、愛児秀頼を過保護の余り20歳まで

大坂城の外に出さなかったことや、さらに最後の決戦というべき大坂夏の陣でも弾に当たると危ないといって前線に出さない等の言動から考えると、淀の方はあまり理性的とは思えません。

家康としても自分の名が源頼朝や足利尊氏と同格の幕府創設者として歴史に残ることはわかっていただいでしょうから、淀の方と秀頼が無条件降伏さえすれば、あえて豊臣家を滅ぼして悪名を残すよりは西国大名たちから切り離して北関東あたりに5万石くらいの小大名として残した可能性が高いと思われます。最高権力者の一人である淀の方には当時最高の名医がついて筆者が想像したような、あるいはさらに高貴な薬を処方していたのかもしれませんが、それが無効ならば、HRTやマイナートランクライザー、抗鬱剤でしょうか。彼女の場合には医師の言うことなどほとんど意に介さず、薬のコンプライアンスも悪そうですが、こういった難しい患者さんの信頼を勝ち得て薬を飲んでもらうのも医師の腕のうちでしょう。

参考文献

- 1) 桑田忠親：淀君，人物叢書 新装版，吉川弘文館，1985。
- 2) 豊臣一族のすべて：別冊歴史読本，新人物往来社，1996。
- 3) Leidy LE: Menopause in evolutionary perspective. in *Evolutionary Medicine*. (Trevathan WR, Smith EO, Mickenna JJ eds), Oxford University Press, 1999.
- 4) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 288:321-333, 2002.
- 5) 日本東洋医学会学術教育委員会編：入門漢方医学，南江堂，2002。
- 6) Minelli C, et al.: Benefits and harms associated

with hormone replacement therapy: clinical decision analysis. *BMJ* 14;328 (7436): 371, 2004.

- 7) Col NF, et al.: Short-term menopausal hormone therapy for symptom relief: an updated decision model. *Arch Intern Med* 23;164 1634-1640, 2004.

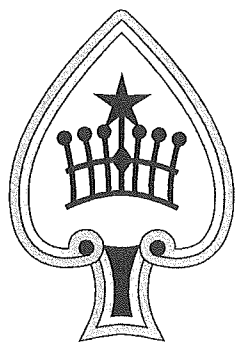
● 著者連絡先

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1
日本大学医学部先端医学講座
(感染制御科学)
早川 智

第41回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会のご案内

テーマ：周産期・新生児医療—QUO Vadis?—

1. 会期 平成17年
7月10日(日)：総会，教育講演，特別講演，会長講演，招請口演，シンポジウム，
会員懇親会
7月11日(月)：一般講演(口演，示説)，シンポジウム，ランチョンセミナー
7月12日(火)：一般講演(口演，示説)，シンポジウム，ランチョンセミナー
2. 会場 シーホークホテル&リゾート 〒810-8650 福岡市ホークスタウン内
Tel 092-844-7878 Fax 092-844-7776
3. 学術集会長 水田 祥代(九州大学病院長・九州大学教授)
4. 学術集会及び会員懇親会への参加申し込み
当日受付のみ 学術集会参加費 15,000円，会員懇親会参加費 5,000円，
学術集会傍聴者参加費 15,000円，学部および大学院生 10,000円
5. 学術集会プログラム
I 招請講演
II 特別講演 「神のメッセージ」—途上国の赤ん坊—
III 教育講演 1. 「国際的普遍性を目指した“妊娠中毒症”(妊娠高血圧症候群)の新しい名称・定義・分類」，2. 「出生前遺伝子診断の進歩」，3. 「未熟児網膜症のあたらしい展開」，4. 「新生児の遺伝子診断と治療への応用」
IV 会長講演 「新生児外科疾患の治療成績と長期予後」
V シンポジウム 1. 周産期・新生児悪性腫瘍，2. 多胎妊娠における諸問題について，
3. Intact Survival からみた極低出生体重児の予後
6. 連絡先 第41回日本周産期・新生児医学会学術集会事務局
〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1 九州大学小児外科内
E-mail: kmasu@pedsurg.med.kyushu-u.sc.jp
TEL: 092-642-5573, FAX: 092-642-5580
総会幹事：田口智章，増本幸二



SERIES 19

青い血のカルテ

武田信玄と^{かく}膈の病

はやかわ さとし
早川 智 日本大学医学部先端医学講座

ベルギーの首都ブリュッセルでは、毎年7月の第一木曜日の夜にオメ GANG というお祭りが開かれます。ブリュッセルの市長や由緒ある騎士の末裔が銀色に輝く鋼鉄の鎧兜と獅子や鷲の紋章の陣羽織に身を固め、街中を行進したあと、古式ゆかしく騎馬試合を演ずるものです。物見高かった若き日の筆者も望遠レンズをつけた愛用のニコンを片手に夢中で見物したものです。しかし、よく考えるとこれはベルギーの“信玄公祭り”だったのだなあとと思うようになりました。日本でも春から秋にかけて各地のお祭りや武者行列を見物して楽しむ外国人観光客がおられますが、まったく同じ事なわけです。調べてみると、こういった催しは戦後、それも昭和40年代以降に始まったものが多く、甲府の信玄公祭りはもっとも伝統あるものの一つです。

綺羅星のような戦国大名の中でも、武略、統治能力ともに傑出した一人として武田晴信（信玄）を挙げることに異議のある方は少ないと思われる。山国である甲斐から信濃を平定し、ライバルであった上杉謙信と4度にわたる川中島の合戦を経て、いよいよ天下取りの上洛の途上に雄図むなしく死を遂げたことについては筆者も含めて大変残念に思う方も多いでしょう。

武田晴信は大永元年11月3日（新暦1521年12月1日）清和源氏新羅三郎義光

を祖とする甲斐源氏18代当主武田信虎の長子として生まれました。20歳の時に家臣団とともに暴虐な父信虎を駿河に追放し、武田家家督を相続、反抗する土豪や親戚衆を抑えて甲斐を固め、信濃に進出して信州南部の諏訪頼重や小笠原長時を滅ぼし、さらに北信の村上義清を追い、領国を接する越後の上杉謙信と川中島において激戦を繰り返します。永禄3年（1560年）には長年の盟友であった駿河の今川義元が織田信長によって討たれると、同盟を破棄して駿河に侵攻、領国は甲斐、信濃、駿河、上野、遠江、三河と美濃の一部に及びました。一方、和歌や漢詩に優れ、信玄堤で知られる治水や民政にも心を注いだ名君とされています。

元龜3年10月3日、天下人信長に傀儡とされた最後の室町将軍足利義昭の教書に応じた信玄は宿年の入洛を目指します。甲府を出ると諏訪を経て青崩峠から天竜川を南下して遠江に侵入、12月22日、徳川家康を三方が原において鎧袖一触に破り、さらに、翌元龜4年には三河に侵入して2月17日に要衝野田城を落としますが、その後は進軍を止めて退却に移り4月12日、53歳で死去します。名高い甲陽軍鑑には「4月11日未の刻より信玄公、御氣相悪御座候而、御脈殊外速く候。又12日の夜、亥の刻には口中にはくさ出来、御齒5ツ、6ツ抜けそれよりは次第に弱り給ふ。既に死脈うち

申候につき信玄公御分別あり」以下、死後に使用する公文書として信玄の花押を書いた紙800枚を取り出し、3年の間死を隠し国力の充実に努めるようにという有名な遺言が続きます。武田信玄の侍医であった御宿監物が宿老小山田左衛門太夫にあてた「御宿監物長状」では「肺肝に苦しむにより、病患たちまち腹心に萌して、安んぜざること切なり。華陀の術を尽くし、君臣佐使の薬を用いるといへども業病さらに癒えず、日を追って病枕に沈む」としています。文字通り肺と肝の疾患とは必ずしもいえないのですが、内蔵に慢性疾患があって体力が低下し死に至ったと考えられます。甲陽軍鑑では「六年先、駿河にご出陣まへ」より信玄に「膈(かく)」の病があったと京より招かれた名医、板倉法印が診断したとしています。膈とは胸膈が痞えて飲食が下らない状態とされ、現代医学では胃癌、食道癌などに相当するでしょう。40代後半から50代にかけてこれらの疾患に罹患したとしても不思議はありません。しかし、6年前の永禄11年から通過障害をきたすような悪性腫瘍があれば、元龜3年に京に向けて出陣できるとは考えられません。そうなりますと、胃や十二指腸の消化性潰瘍や逆流性食道炎による食道狭窄あるいは食道痙攣など、機能的疾患が考えやすいでしょう。実際、この時期信玄は長年の望みであった信濃平定は果たしたものの、越後の上杉、小田原の北条など、実力において拮抗する有力大名との戦いは一進一退であり、また、前年の永禄10年、かねてから不和であった長子武田義信の自刃、長年の信頼を裏切って義信に謀反を示唆した飯富兵部の処刑、妻三条殿の死など、強いストレスにあったと思われる。さしもの英雄であってもストレス潰瘍をきたしても不思議はありません。戦国大名としての地位にあることは交感神経の持続的な緊張状態を余儀ないものとし、血管収縮を介し

て微小血流の減少を引き起こすと同時に攻撃因子のひとつである顆粒球の増加と活性化をもたらしたものでしょう。信玄の死因としては他に、野田城包囲中に笛の音に誘われて濠の前に出たところを鉄砲で狙撃されたという説があり、黒澤明監督の有名な映画「影武者」ではこの説をとっています。信玄の四弟信是や寵妾で勝頼の母となった諏訪の方が20代で死亡していることから結核(労咳)であったという説も有力です。結核は当時不治の病であり、死期を悟った信玄が最後の望みをかけて上洛を決意したとしても不思議はありません。久萬田泰昌氏は、信玄にはもともと肺結核の持病があり、これが悪化したことと、野田城攻めの時に受けた銃撃による両者が死の原因ではないかとしています。すなわち、顔面の銃創により歯が折れ、さらに化膿を生じたことや、鉛弾による急性中毒ではなかったかという診断です。しかし、顔面に銃弾をあびて2カ月余命を保ったことや、十分な遺言を残したことは矛盾します。胃癌あるいは食道癌による上部消化管閉塞は嘔気嘔吐の原因となりますし、結核など慢性疾患による悪液質は歯周病や歯槽膿漏の原因となるので従来の診断でよいのではないかと思います。

さて、武田信玄の像とされるものは多く残っていますが、大部分は江戸時代以降のもので同時代のものは大変少ないとされています。もっとも名高いのは高野山成慶院にある長谷川信春(等伯)が描いた肖像画です。眼光鋭く体格のよい初老の武将の肖像で、気品と威厳にあふれ、われわれのイメージにある武田信玄としてもっとも相応しいものでしょう。しかし、この肖像については武田家の家紋が有名な四割菱であるのに対してこの肖像画の人物の佩刀には足利家の「二引両」の家紋が描かれていること、武田晴信は39歳で出家し、武田信玄になっているのに、肖像では後頭部に「髻」が残っている

ことなどから長谷川等伯の出身地である能登畠山家の武将がおそらく真の像主ではないかという仮説が提出されています。もうひとつ、在世中のものとされる若い時の肖像（持明院蔵）はやや痩せ型の上品な武将で、いわゆる結核体型です。

結核症は結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) の感染により引き起こされる慢性的感染症です。20世紀になってからBCGによる予防が、戦後になってストレプトマイシン、リファンピシン、INHなど、抗生物質、抗菌薬による治療が可能となりましたが、それまでは西洋医学、東洋医学ともに確実な治療法はありませんでした。元龜天正当時にもどり漢方療法を行った場合、滋陰降火湯や十全大補湯、人参養栄湯など、補剤が投与されたと考えられますが、有効性はあまり期待できません。信玄自身、この時期、自らが死病に罹っていることを認識しており、限られた寿命のうちに念願の上洛を果たそうと兵を挙げたのでしょう。しかし、一方では遠州二股城や別働隊である秋山信友の遠山城攻めなど、主敵である織田信長打倒とは直接関係のない作戦で時間を空費しているのはいささか疑問にも感じられます。上洛を開始した元龜3年の時点で信長は大坂にある石山本願寺、越前の朝倉義景、近江の浅井長政、越後の上杉謙信、さらに、中国の毛利輝元と四方を敵に囲まれて兵力を分散しており、唯一の盟友である徳川家康が三方が原で敗れたあとは孤立無援になっています。壮年期の信玄であれば十分な準備のあとには「風林火山」のたとえ通り、「疾きこと風の如く、また火の如く」信長の本拠地である美濃尾張を侵略したでしょう。現実には信玄の意識はしっかりしていても慢性的な消耗性疾患により体力気力がある程度低下していたことは否めません。もう1～2年早くに兵をあげていればあるいは日本の歴史は変わっていたかもしれませ

ん。ただ、その場合でも53歳で信玄が死亡すれば武田幕府ができたとは考え難いでしょう。

西洋ではヒポクラテス・ガレノスのころに、結核に罹れば気候のよい山中のアスクレピオス神殿やナポリの海岸で牛乳を十分に取って心身の安静をはかるという20世紀前半まで続くサナトリウム療法が始まりました。その後、鱈の肝油やクレオソートの投与や運動療法から国王や高位聖職者による手かざし (royal touch)、瀉血や水銀など、怪しげな民間療法が試みられてきましたが、有効なものはありませんでした。それ以前に結核の原因自体が家系 (遺伝) や星の運行、罹患前の不摂生 (とくに性的不摂生) による気の消耗や瘴気と考えられてきたのでした。

信玄の死後300余年たった1882年、ドイツの細菌学者ロベルト・コッホ Robert Koch は結核性肉芽腫における巨大細胞内に病原菌である結核菌を発見しました。彼以前にも多くの細菌学者、病理学者が検出を試みていたのですが、結核菌細胞壁が多くの脂質を含むため容易に染色されず、見逃されていたのでした。彼はさらに、愛弟子である北里柴三郎とともに、抗結核ワクチンの創出を試み、熱処理した結核菌培養上清のグリセリン抽出物よりツベルクリンを調製しました。ツベルクリンは、結核菌に感染したモルモットに皮内注射することにより、注射部位と感染部位とに激しい壊死を生じました。コッホがラッキーだったのは結核菌の主要抗原である脂質がCD1に提示されるため、ヒトの反応を、実験動物では唯一CD1cを持っているモルモットで証明したことです。これをもたないラットやマウスを使っていたならば見逃したかもしれません。しかし、大変残念なことにツベルクリンあるいはこれから精製されたPPD (tuberculin purified protein derivative) は診断には有用ですが、治療ワクチンと

してはまったく無効でした。その後、1921年になり、コッホ研究所とはライバル関係にあったフランスのパスツール研究所の Calmette と Guerin は 200 代を超える継代培養により弱毒化したウシ結核菌株を製剤化し、969 人の乳児にこのワクチン (Bacilli Calmette Guerin; BCG) を投与したところ、死亡率が対象群の 32.6% に対して 3.9% と激減することを示しました。しかし、BCG の結核感染あるいは発症予防効果については施設により大差があり、80 年を経た現在でも必ずしも評価が確立したとはいえない状況にあります。BCG は、最初の株から分けられた 3 株が世界的にワクチンとして使用されていますが、それぞれ個別の研究施設で維持保存されており、その性質はかなり異なってきたといわれています。現在、BCG ワクチンの代わりにリコンビナントワクチンの開発が試みられていますがまだ、実用化には至っていません。

BCG の開発と平行して、1900 年代初頭には破傷風やジフテリアからアイデアを得て、結核感染者や感染動物血清による血清療法が試みられました。しかしながら、もとより中和抗体活性があるわけではないのでまったく無効でした。逆に瓢箪から駒とはこのことで、遅延型過敏反応が細胞により移入可能であることが証明され、細胞性免疫学の概念が確立したのでした。現在では抗結核免疫の主体を成すものは、マクロファージと T 細胞であること、その機能が複数のサイトカインや接着分子により修飾されること、一方、結核菌も巧妙に免疫系による拒絶から逃れていることが判明しました。結核菌も他の細菌同様に、生体に感染するとマクロファージにより貪食されます。多くの細菌は、マクロファージ内で細菌を含んだ食胞 (Phagosome) と種々の殺菌性蛋白質を含むリソソーム (Lysosome) とが融合 (P-L

fusion) し、殺菌、消化されます。結核菌は補体受容体やマンノース受容体を介しマクロファージ内に貪食されますが、自らが産生するアンモニアの作用やリソゾームの移動抑制、リソゾーム酵素の不活性化、活性酸素阻害などにより、P-L fusion とそれに続く殺菌を阻害すると考えられています。しかし、マクロファージや樹状細胞の活性は IL-12 や IFN- γ など、Th1 型のサイトカインに依存しますので、妊娠や高齢者、担癌状態など、Th2 優位の環境における結核の再発・再燃が説明できるでしょう。逆に、抗結核免疫を維持するためには IL-12 や IFN- γ 産生の誘導、あるいは IL-4 産生の抑制など Th1 細胞を活性化し、Th2 細胞を抑制すればよいのですが、過剰な Th1 細胞の活性化は結核病巣の壊死を引き起こす恐れがあります。結核菌感染樹状細胞を特異的に認識して活性化される CD1 拘束性 CD8 陽性キラー T 細胞は、感染細胞にアポトーシスを誘導し排除するとともに、granulysin という殺菌物質を産生します。BCG の構成成分の中からこれを誘導できるようなワクチンがあればよいわけです。

結核は日本において戦前は国民病とも呼ばれ、死因の第一位でしたが、戦後 BCG 接種による予防と抗結核薬の普及そしてなによりも栄養水準など国民の生活レベルの改善により激減してきました。しかし、世界的にみると途上国では依然として結核が蔓延しており、主要な死亡原因のひとつとなっています。現在、およそ全世界人口の 1/3 が結核菌に感染しており、そのうち約 10% に発症の危険が指摘されています。残る 90% の不顕性感染者においても完全な除菌にはいたらず、細胞性免疫により菌の増殖が抑えられているので、AIDS のような免疫不全、あるいは加齢や悪性腫瘍などにより免疫能が低下すると、結核菌に対する抵抗性が弱まり結核症の発症に至る恐れがあります。武田信玄の場