

私の歩んだ研究の道とそこからの教訓③⑤

SWAN (syndrome without a name) が
教えてくれたこと

谷内江 昭 宏*

I. コロナの時代に

2019年に金沢大学小児科主任教授を辞した後、金沢大学附属病院の医療安全担当副病院長として5年間臨床医としての生活を続けることになりました。その最中に、2020年からのCOVID-19パンデミックに遭遇し、ふとしたきっかけで石川県内のコロナ対応に責任者の一人として深く関わることとなりました。

COVID-19感染拡大には当初より注目しており、2020年2月からはFacebookに関連記事をしばしば掲載していました¹⁾。当時さまざまな言説が飛び交うなかで、また行政の対応が混乱するなかで、比較的俯瞰的に眺めて感じていたのは、確かな事実だけを真正面から捉えて、最善の選択をしないとイケない、ということでした。誰もが経験のない未知との遭遇のなかで、決して専門家であろうとせずにあるがままに現象を分析し理解することが大切だということです。それでも、今から振り返ると、多くの反省点が積み重なって見えてきます。

次のパンデミックを想定して、今は行政とともに当時はなかった仕掛けを構築しようと進めているところです。私自身が小児科医として、研究者として歩んできた道は、コロナ対応と同様の試行錯誤の繰り返しであり、そのなかで大切にできたことが、①事実を捉え本質を見極めること、②安易にラベルを貼ることによる思考停止に陥らないこと、の2点でした。

若い頃のお話を記述する前に、まずは記憶に新しいコロナの時代のことを先にお話しさせていただきます。以下、Aug 27, 2022 Facebookに記載した文章を引用します。

病気を診断することの意味について

2022年2月の埼玉新聞に掲載された記事を引用します。医師としてこれほど残念なことはありません。胸が押しつぶされそうになりました。

『埼玉県さいたま市は16日、新型コロナウイルスに感染した市内の10代後半の男子学生が9日、県内の医療機関で死亡したと発表した。基礎疾患はなかったとしている。県などによると、県内で最も若い死亡例で、10代の死亡例は県内で初めて、全国で5人目とみられる。市保健所によると、男性は2日に発熱し、3日に市内の医療機関を受診して抗原検査で陽性が判明。その後も40度前後の高熱が6日まで5日間続き、6日に震えや発熱があったことから家族が救急要請した。救急隊が駆けつけ、血圧や血中酸素飽和度、意識レベルなどに問題がないと判断して搬送しなかった。同日、救急隊から保健所に照会があり、発生届が提出されていなかったため、保健所が市内医療機関に提出を要請。直後に発生届を受理して、保健師が容体を聞き取り、入院の必要はないとしたが、高熱が続いていたため、保健所による健康観察を行うと判断した。男性は7日朝に容体が急変し、家族が119番。意識レベルの低下がみられ、医療機関5カ所に断られ、6カ所目で市外の

*金沢大学理事・副学長/能登里山里海未来創造センター長

医療機関への搬送が決まり、搬送まで約2時間かかった。男性は9日午後、搬送先の医療機関で死亡した。死因はコロナに伴う播種（はしゅ）性血管内凝固症候群（DIC）と診断された。がん、白血病、細菌感染症の患者に発生することが多いという。男性は昨年10月にワクチンを2回接種していた。感染経路についてはわかっていない。』

- ・やはり新型コロナウイルス感染症は怖い
- ・若い人でも重症化することがある

というのが、この記事を書いた記者の理解でしょうし、一般の多くの方々の平均的な感想なのかと思います。でも、そうではありません。

この記事に書かれたような出来事の本当の怖さは、『コロナと診断して、安易にすべてをそれで説明することの怖さ、呼吸器症状（酸素飽和度）だけで病態の重症度を判断しようとする、思考停止の態度』です。

コロナ前の時代であれば、若い男性の高熱が5日間続いた状況で、きちんとした病因検索の試みがされていたでしょうし、おそらく入院による精査の対象となっていたと思います。一旦コロナ感染症と診断されたがために、コロナとしての呼吸器症状は軽く、重症化リスクもないと判断され、保健所での健康観察対象となってしまう。実際にこの方のDIC病態がコロナ感染で引き起こされた可能性は否定できませんが、その他の背景要因があった可能性もあります。さらに、このような病態は、コロナ以前であれば、通常の医療が行われている状況であれば、早くに病態を診断して治療介入が可能であった気がしてなりません。何かがおかしいのです。すべてがコロナで始まり、コロナで終わる（説明しようとする）現状を何とかする必要があります。コロナの感染拡大の最も怖い部分は、コロナ感染そのものではなく、患者さん一人ひとりの病態をきちんと診なくなっている、あるいはみられなくなっていることの危険です。

コロナと診断することによる『思考停止』です。

コメント：COVID-19と診断すること（診断したつもり）による思考停止。この頃、医療者と

しての仕事の放棄が多くみられるようになりました。コロナ診療の最前線で格闘する医療者の努力は賞賛されましたが、一方でコロナ以外の疾患についてきちんと診断し治療することができたかについては、謙虚に反省する必要があります。行政の縛りのなかではそれはある程度制限されても仕方がないという言い訳はいくらでもできます。しかしそうであれば、医療者自らが声をあげて医療資源の再配分のための工夫と努力を行うべきであったと思います。誰がリーダーシップをとって行うべきであったのかという鋭い問いかけは、常に問いかけを発した者自身に戻ってきます。同様に報道のあり方も随分と考えさせられました。報道リテラシーの課題に向き合っ、報道の当事者が何を行うことが可能であったかについて、きちんと検証が行われる必要があるでしょう。さらに、行政のあり方も厳しく検証すべきことだと思います。現場の担当者が必死の努力を続けたことは事実ですが、それらが無駄なく統括されていたかどうか、反省すべき点は多くあります。すべての関係者が反省して、ではなく、誰が何をどのように反省して、次のために課題を解決する責任をもっているかが問われています。

長々と引用しましたが、コロナパンデミックが始まった当初から、ずっと抱えていた違和感と義憤が、この出来事によって噴き出たようです。以下に記します私自身の研究の原点と深く関わることでした。

II. 黒よりも黒い研究生活

1979年、医学部を卒業する際に、迷いに迷った末に小児科を選択しました。すぐに大学院に入学して、所属する研究グループを選択することとなりました。この時なぜ、臨床の部門としては圧倒的にマイナーな、免疫不全を研究するチームに加わったかについては、いささか複雑な背景があります。金沢大学医学部を受験する時に私は能登半島北部の輪島市から金沢市に出向いて宿泊する必要がありました。全く土地勘のなかった私は、中学の同級生で金沢市内の高校に進学していた友人の下宿に居候することとしました。その下宿に

医学生として住んでいたのが、後に私自身の研究を指導してメンターとなる故宮脇利男先生（元富山大学小児科教授）でした。当時学4（教養課程2年終了後の医学部専門課程4年生、大学生としては最終学年の6年生）だった宮脇先生は友達と進路について悩んでおられ、小児科も選択肢の一つとなっていました。その宮脇先生が、受験前夜最後の仕上げ勉強をするつもりだった田舎の高校生をつかまえて延々と話を始めました。説教のような自論展開のような、聞いているほうは早く解放されたくなる長話でした。おかげでまともな勉強ができずに夜を過ごしてしまったという強烈な経験を今でも思い出します。

その宮脇先生と再会したのが7年後（途中で米国の大学に国費留学したため1年遅れの卒業となりました）、小児科に入局した時でした。相変わらずおしゃべりでやや強引な展開で話が進む宮脇先生でしたが、そのまま大学院では当時立ち上げたばかりの免疫グループに勧誘されました。何とも消極的な、発達免疫学選択の理由です。

大学院生のために講義や勉強の時間が余分に与えられるわけではなく、外来、病棟をこなしてへろへろになりながら医局に戻ると、ようやく研究の時間が始まります。とは言っても貧乏な小児科研究室ですので使い捨ての実験器具をふんだんに購入する余裕はなく、まずは実験器具の洗浄、乾熱滅菌から夜の仕事が始まります。実験に使うパスツールピペットの製作のために、大量に購入してあるガラス管を決まった長さに切断、さらにガスバーナーを用いて中央を加熱して両端を掴んで一気に引き伸ばして細い先端を作製し、真ん中をカット。そうやって作製したピペットも乾熱滅菌します。培養液やPBS（リン酸緩衝生理食塩水）などの緩衝液もすべて自作の上、滅菌する必要がありました。そのような準備を済ませた後で、自分の血液を採取してFicoll-Hypaque液に重層して遠心、リンパ球分離を行います。そのリンパ球をPBSで洗浄して培養液に浮遊、ようやく培養が開始されます。

クリーンベンチはなく、細胞調整はすべて通常の実験台の上で行っていました。幸い1週間程度の培養だったので明らかな細菌や真菌感染はあり

ませんでした。とても細胞株を継代培養できる環境ではありませんでした。免疫不全症疑いの患者さんが入院すると、免疫グロブリン産生能定量のための培養、T細胞比率算定のためのヒツジ赤血球ロゼット法など多様な検査をその日の内に施行する必要がありました。ちなみにヒツジ赤血球ロゼット法のための表面処理（ノイラミニダーゼ処理、のちにAET処理）赤血球もいつでも使えるように、事前に準備しておく必要がありました。

通常の外来・病棟業務に加えて、免疫不全症疑い患者さんの検査、そして本来の大学院生としての基礎免疫研究などが加わると、ほとんど時間は残されていませんでした。さらに、小児科固有の習慣として、家族、特に子供がいる場合は一旦家に戻って家族と一緒に夕食を食べ、子供を風呂に入れてからまた研究室に舞い戻るという生活となっていました。幸い自宅が近かったので10分ほどで帰ることができたのですが、食事とお風呂を済ませて研究室に戻ると、すぐに1時間半くらいは経過します。それから残された仕事の続きが始まりますので、帰宅はいつも早くて午前1時、遅ければ2時、3時となりました。子供のお風呂を済ませて研究室に戻る際に「じゃあ大学に帰るね」と失言して、妻に何度も叱られたことを思い出します。

当時、モノクローナル抗体が登場してまだ市販はされていなかった頃、おそらくわが国で一番早い時期にそれを共同研究ベースで入手してリンパ球解析を始めました。各リンパ球亜群の指標となるモノクローナル抗体を結合させた後に洗浄、さらに蛍光標識二次抗体を結合させて洗浄、それを蛍光顕微鏡で観察して陽性率を算定するという、先進的でしかしアナログな免疫検査法が研究室のルーチンに加わり、仕事量は激増しました。その内、フローサイトメーターが登場、それが大阪市内の製薬会社の研究所に設置されたということをついに聞き、基礎実験の成果を解析するために大阪に通うことが始まりました。臨床が一息ついてから採血しリンパ球を分離、それから一次抗体、二次抗体を反応させて染色、洗浄を繰り返し解析サンプルが完成する頃にはもう真夜中、翌朝到着に向けて出発するにはちょうど良い時間になりま

した。それから車を運転して大阪に向かい、早く着きすぎたら時間を調整して研究所が開くのを待ちました。研究所で解析をさせてもらい、終わってからまた金沢まで車を運転して戻る生活が何度か続きました。

そのような、今の基準では真っ黒な大学院生活でしたが、嫌だったかと問われると必ずしもそうではないようです。確かに肉体的にも、また論文を書いている時には精神的にも辛いことは多かったと思います。一方で、自分たちが新しい発見を次々に生み出しているという自覚が、ある種の高揚感、楽しさを生み出していたことも事実です。研究対象が免疫学であったため、私自身もそして当時の谷口教授や宮脇先生も嫌だった「統計処理をしないとその意味が確認できない」データではなく、とてもわかりやすい可視化されやすいデータが次々と目の前に表れたことで研究のカタルシスが与えられました。

III. 満屋裕明先生との出会い

エイズの原因がまだわかっていなかった頃、私が NIH (National Institutes of Health; アメリカ国立衛生研究所) に研究留学をした翌年に金沢大学小児科の免疫グループが、購入したばかりのフローサイトメーターを駆使して不思議な事実を見出していました。それは血液製剤で補充療法を施行している血友病患者でリンパ球サブセットの異常が認められる、というものでした。おそらくわが国で初めて、血液製剤による HIV 感染で免疫異常 (ヘルパー T 細胞の減少) が起こることを記載した報告だと思います。その後、私自身は遠く離れた米国で満屋裕明先生による抗 HIV 薬開発に深く関わることになるわけですから、数奇な運命を感じます。

満屋先生は私が留学する半年ほど前に先に NIH に到着して研究を開始しておられました。私が家族を連れて到着したばかりの頃に、生活のセットアップに四苦八苦していた日々を助けて頂きました。まもなくエイズの原因ウイルスとして HIV が同定されると、満屋先生は研究室のボスである Samuel Broder の指示で抗 HIV 薬探索のために孤高の研究を開始することになります。そ

の詳細はジャーナリストである堀田佳男氏による「エイズ治療薬を発見した男 満屋裕明」に書かれていますので、機会があれば是非読んでいただきたいと思います²⁾。

渡米前の研究で、私自身は抗原によるブースターで一過性に末梢血に出現する (はずの) 活性化リンパ球 (T 細胞) の可視化を目指していました。繰り返し自らに破傷風トキシイドを注射しつつ、接種直後から数時間おきに採血、モノクローナル抗体を用いて末梢血リンパ球を染色し、蛍光顕微鏡を駆使して解析を続けました。追加免疫を繰り返すうちに、数時間後に一過性に出現する活性化リンパ球を捉えることに成功し、論文とすることができました³⁾。この時の仕事の意義を本当に自分自身で理解するのは、ずっと後で臨床免疫や感染症の病態に深く関わるようになってからのことです。一方で、この時の繰り返すブースター刺激が、抗 HIV 薬開発の一助となるとはもちろん知る由もありませんでした。

満屋先生は抗 HIV 薬開発のために、CD4⁺ヘルパー T 細胞を刺激し増殖させ、その細胞に HIV を感染させる実験系を立ち上げていました。もし候補となる薬剤が HIV 感染を阻止すれば、HIV 感染による細胞死は抑制され、試験管の底には健康な細胞の増殖による集塊が沈殿、白いペレットが肉眼で確認できるという、とても単純でエレガントな実験でした。ただし、そのためには抗原刺激に反応してよく増殖する細胞が必要でした。満屋先生が当時リンパ球刺激のために用いていた抗原が破傷風トキシイドであり、彼は抗原刺激によく反応する細胞を求めて誰彼となく血液を採血して反応性を試していました。そこで採血の標的として私がたまたま現れ、その細胞 (YT 細胞) がとてもよく増殖することを見出してしまったのです。いわば、運命の出会いが実現しました。

それからは私の血液が定期的に採取され、研究に用いられることになりました。詳細は省きますが、結果としてそのこともあって、世界初のエイズ治療薬発見という、輝かしい研究成果が得られることになりました⁴⁾。私自身が治療薬発見の研究に貢献したわけではないのですが、私の研究が結果として満屋先生の偉業に関わることになった



写真1；YT細胞ペレットを観察する満屋裕明博士
(NIH Image Gallery より)

事実は研究者として単純にうれしいことでした。NIHのImage GalleryサイトのHistorical Imagesに、匿名の男性研究者として満屋先生が試験管の底を確認している写真が掲載されています(写真1)⁵⁾。

IV. SWAN との出会い

ヘムオキシゲナーゼ1 (heme oxygenase 1: HO-1) 欠損症男児との出会いは、さまざまな意味で私に大きな影響を与えました。一つにはかつて真っ黒と思っていた研究経験のなかで培われたものの考え方、疑問へのアプローチ、研究手技が、大きな威力を発揮してくれたことです。黒が数えきれない色の集合体であったということを実感しました。もう一つは、これまで会ったことのない研究者の世界、経験したことのない考え方の世界と出会うことができたことです。世界の研究者とかけがえのない友人関係を築くことができました。

学生時代から辛くてたまらなかったことは、診断基準とか病型分類といった類のものでした。どうしても理解するのが難しく、なぜ難しいのかその理由が自分でもわからなかったのですが、最近になってようやくその理由が理解できるようになりました。それは、診断基準も病型分類もその根拠となる明確な事実があるわけではなく、誤解を恐れずに言えば、とりあえずの容れ物を決める作業でしかないということです。それはそれで、病態に基づいた治療の選択や、大規模比較試験の際

のエントリー基準を明確にする意義が大きいことは理解できます。しかし、そのような診断や病型分類は決して疾患の本質に迫るものではないので、いつまでも頭の中に靄がかかったようで、フラストレーションが蓄積するばかりでした。

臨床医になってからもそのような状態が続いていましたから、比較的病態が単純で理解しやすかった免疫不全症を研究分野に選んだ理由となったのかもしれませんが。

そんな状況でのちにHO-1欠損症と診断されることになる男児と出会いました。

患者が5歳となった春、前主治医の異動に伴い、診療を引き継ぐ形で私が直接患者と関わることになりました。患者はすでに上記の症状で繰り返し入院しており、医局の誰もがよく知っていました。しかし、いわば傍観者として眺めているのと、当事者として診療に関わるのでは大きな違いがあります。患者を受け持って改めて感じたのは、自身を含めて誰一人この患者の体の中で何が起きているかについて知らないし、理解していないということでした。症状や検査所見からは全身型若年性特発性関節炎(systemic juvenile idiopathic arthritis: sJIA)やCINCA(chronic infantile neurologic cutaneous and articular)症候群(現在のcryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS重症型)などの可能性が検討されましたが、臨床像や検査所見が一致せず、最終診断は下されていませんでした。SWAN(syndrome without a name)だったので。結局“論理的に矛盾のある、どうしても説明しようがない現象”が問題解決の糸口となりました。

その現象とは、持続する溶血とそれと矛盾する検査データの存在でした。患者の血清は採血直後から著しく混濁した茶褐色を示し、高脂血症を反映して厚い脂肪層が血清の上部に形成されました。このような血清の特徴は、採血操作に伴うものではなく、何度採血を繰り返しても同じでした。また、留置針を用いた採血の場合でも常に観察されました。末梢血液像では、破碎赤血球や赤芽球が認められ、凝固・線溶系異常と併せて、血管内皮傷害に基づく血管内溶血の存在が強く示唆されました。



写真2 New York 医科大学での講演後の会食
後ろで立つのが招待者の Prof. Nadar Abraham

しかし、その判断に対して、以下に述べるようにいくつかの重要な疑問が提示されました。

- ①溶血性尿毒症症候群や血栓性血小板減少性紫斑病に匹敵する重篤な血管内皮傷害が（致死とならずに）このような慢性の経過をたどり得るだろうか。
- ②仮にそうであっても、血小板低下ではなく著明な血小板増加が認められるのはなぜか。
- ③血管内溶血が存在するのに血清ハプトグロビンが著しい高値を示すのは何故か。
- ④血清が混濁し茶褐色を示す程の高度の溶血が年余にわたり持続して起こり得るのか。
- ⑤溶血があるのに、血清ビリルビン値が常に低いのは何故か。

このような疑問のいずれにも誰も答えることができず、結局こんな不思議な血管内溶血など存在するはずがない、患者の場合は何らかの要因で採血後に血球が壊れやすい状態になっているのだろうなど、とりあえずの説明がなされるようになりました。しかし、何度採血しても同じように見える血清からは、血管内溶血の疑いを捨てることはできませんでした。何かがおかしい。このことを無視することはできない。

敬愛する免疫学者多田富雄博士が残された言葉に以下のようなものがあります（原文は英語）。

自らの理解を超える問題に遭遇した際に、おおよそ人が取り得る態度には二つある。1) 問題を無視し、あたかもそれがなかったかのように振る

舞う、2) 既成の概念にとらわれずに、それを打ち破ることにより問題を解決する。シャーロック・ホームズを含めて、科学する心は一般には後者の態度をとる。そして、そのような態度によってのみ難問は解決されていく（Tada T: Scand J Immunol 27: 623-624, 1988⁶⁾より引用）。

臨床医の強みは、患者の訴える症状や臨床データが、嘘偽りのない事実として常に突きつけられることです。不思議な症状も、説明できないデータも、無視すべきものではなく、解明すべき問題の手がかりとして存在します。すべては論理的に説明できなければなりません。そう考えると、まずはこの不思議な現象が何であるかを明らかにしたいと考えました。その後の分析のプロセス、問題解決に至る経過は省きますが、結果的にこれまで記載されたことのない疾患、ヒト HO-1 欠損症であることが確認されました⁷⁾。

論文が出版された直後、世界のヘム研究者の注目を浴び、この世界に否応なしに飛び込むこととなりました。まずは New York 医科大学の Nadar Abraham 博士より連絡があり、同大学で講演を行うこととなりました（写真2）。論文発表直後、1999年4月のことです。貴重な経験をする事になりましたが、集まった研究者はヘム蛋白に関する基礎研究者ばかりであり、とても議論について行けず辛い思いもしました。しかし、これがきっかけとなり、世界中の研究者と共同研究を行うことになりました。

HO-1欠損症が世界最初の症例として報告された時に、その発表に強い関心を示し、その意義を最も良く理解したのは臨床医ではありませんでした。そこにはすでに、長い間ヘム蛋白を研究し、ヘム代謝とその産物の機能的意義について研究し続けていた多くの基礎研究者がいました。臨床の発見に触発されて新たな研究が生まれ、結果として臨床現場で新しい治療のパラダイム・シフトが生まれるきっかけともなることを実感できました。患者との出会いと病態解明の道筋、そして診断確定とその後の共同研究の展開は、臨床医として経験できた幸運な時間としか言いようがありません。

V. 生成 AI の時代に

HO-1欠損症については、研究室を這いずり回るようにしてあらゆる検査を自分自身でこなしながらたどり着いた結論でした。おそらく今の時代であれば、このようなアナログの手法を取らずとも、網羅的遺伝子検査を行うことによって、少なくとも解決の入り口に立つことができたのではないかと思います。また AI の支援を受ければ、容易に鑑別診断の候補として挙げられたかもしれません。それでもなお、安易に診断名のラベルを貼らずに、納得のいくまで病態を探り続けるプロセスはワクワクドキドキの連続であり、臨床医として研究者として得難い経験となりました。どのような時代にも先端の科学の面白さがあります。未知を探る知的興奮の世界が広がっています。そし

てそれは、これまでとは全く異なる新しい臨床の扉を開ききっかけとなるはずですが、臨床医にしか与えられない扉を開く鍵が、若い小児科医の手のひらにそっと載せられることがしばしばあります。その時にはぜひ偶然手にすることになった鍵の意味に気づいて、自分が開けるべき扉を探す旅に出ていただきたいと願います。

文 献

- 1) 谷内江昭宏：「COVID-19 感染拡大と収束の記録」前田書店、2025年7月
- 2) 堀田佳男：「エイズ治療薬を発見した男 満屋裕明」文春文庫、2015年9月
- 3) Mitsuya H, Popovic M, Yarchoan R, et al : Suramin protection of T cells in vitro against infectivity and cytopathic effect of HTLV-III. Science 226 : 172-174, 1984
- 4) Yachie A, Miyawaki T, Uwadana N, et al : Sequential expression of T cell activation (Tac) antigen and Ia determinants on circulating human T cells after immunization with tetanus toxoid. J Immunol 131 : 731-735, 1983
- 5) NIH Image Gallery, Historical Images. <https://www.flickr.com/photos/nihgov/albums/>
- 6) Tada T : But still it moves! An answer to Professor Göran Möller. Scand J Immunol 27 : 623-624, 1988
- 7) Yachie A, Niida Y, Wada T, et al: Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human heme oxygenase-1 deficiency. J Clin Invest 103 : 129-135, 1999

* * *