

## 特別寄稿

## 信州大学を去るに当たって： 患者さんに寄り添い、学生時代の夢の実現に向けて

池田 修 一

信州大学医学部附属病院難病診療センター特任教授  
前信州大学医学部第三内科教授



### I はじめに

定年退官はおめでたいことで、欧米では“happy retirement”として祝福します。これは定年までの職責を全うしたことへの賛辞であろうと私は解釈しております。私はあえてその道を選ばず、63歳で第三内科の教授を辞し、一年間の非常勤ポジションである附属病院難病診療センター特任教授を経て、平成30年3月末で信州大学を去ることにいたしました。定年前に辞める身勝手な行動に対して、御批判もありましょうが、私は随分前から研究、診療を中心とする教室運営を20年以上に渡って担うことが困難であると認識しておりました。こうした考え方に至った経緯を踏まえて、本稿では私が信州大学で歩んだ道筋を述べさせていただきます。

### II 創設期の第三内科へ入局。神経内科医ではなく、総合内科医を目指した

第三内科が開設されたのは1972年であり、その一周年記念会で東京大学医学部第三内科の元教授で、塚越廣先生（第三内科の初代教授）の恩師である沖中重雄先生が講演されました。私は学生として、御高名な沖中先生のお話を拝聴しました。沖中先生は、わが国で神経学を内科学の一部として本格的に導入された方です。先生が強調されたことは、内科医とは幅広い知識と経験が必要であること、決して木を見て森を見ずのような専門医になってはいけないということでした。その時以来、私の心の片隅に“裾野の広い内科医”という自分の将来像が焼きつきました。尚、第三内科には沖中記念図書として Handbook of Clinical Neurology の一連のシリーズが揃えられておりますが、この名前は塚越先生が沖中先生に講演の謝礼をお渡ししようと

したところ、沖中先生が教室の充実に当てるようにと残されていかれたことに由来しているそうです。

第三内科は当初から神経学を専門とすることを目指して設立されました。当時、脳研究所または脳研究施設の中に神経学を専門とする臨床部門が新潟大学、東京大学、九州大学にありましたが、国立大学医学部におけるナンバー内科としては、信州大学医学部第三内科の存在が先駆的でした。私が第三内科へ入局した1978年は教室開設から6年目でしたが、当時の学内外の雰囲気は専門性（professionalism）を前面に出す医師は受け入れがたく、幅広い疾患に対応できる医師が良いイメージでした。このため、附属病院内科外来の新患は週6日を一、二、三内科で均等に分けて診療しており、第三内科は水曜日と土曜日がその担当でした。また、その日に受診した胃・大腸の検査希望者は第三内科がバリウム検査と内視鏡を行うことが義務付けられておりました。しかしあの頃の第三内科には、こうした内科全般の診療が高いハードルに映りました。

私は神経学に興味があったから第三内科へ入局した訳ではありません。当時の第三内科は、フランス留学で Raymond Garcin 教授から臨床神経学の手解きを受けられた塚越廣教授、米国ハーバード大学で Denny-Brown 博士から神経生理学の基礎を学ばれた柳澤信夫助教授がいらっしゃいました。その一方で、両巨頭と医局員の間には指導的立場の教官が少なく、教室の内科的基盤を作り上げるのに、自分が将来何か一役を担えるのかなと感じたので、門を叩きました。

今でいう研修医時代の私は、内科一般の実践的知識と技能を他科の先輩に聞きまくる毎日でした。特に内視鏡手技は飯田高校の先輩である第二内科の嶋倉勝秀先生（後に飯田で開業）に教えを請い、また、血液の塗抹標本観察は小児科の小宮山淳先生にご指導いただ

きました。小宮山先生が顕微鏡を観察しながら「この標本では eosino が baosino に見えるな！」と言われました。第三内科の病棟では May-Giemsa 染色を行う際に pH 調整されたリン酸緩衝液を使用しておらず、私は染色液を水道水で薄めて使用していたような記憶です。このお二人から学んだ消化器内視鏡と血液病学は後に大変役立ちました。

### Ⅲ 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)

#### 患者さんとの出会い

第三内科の病棟には数年間入院を継続している40歳代の患者さんが二名おりました。受け持ち医は朝夕の二回、これら患者さんの臀部から大腿後面に広がる深い褥瘡の処置をするのが日課でした。また両患者さんは数日の周期で激しい嘔吐発作を繰り返し、その嘔咽が病棟中に響き渡ることもありました。学生時代に習ったことも、教科書で読んだこともない悲惨な状態の患者さんの疾患名がFAPでした。

私は新人医師の1978年9月に40歳代後半のFAP患者S氏の主治医となりました。この男性患者さんは人工ペースメーカーを植え込んでおりましたが、植え込み直後からペースメーカーが機能不全に陥り、Stokes-Adams 発作を頻回に起こしておりました。Stokes-Adams 発作を予期する患者さんは、死の恐怖から悲鳴をあげる、そこに疾患本来の嘔吐発作が加わり、患者さんには恐ろしくて近寄り難い状態でした。S氏は同年11月に死亡して、剖検が行われました。この剖検により、第三内科ではFAPの全身的なアミロイド沈着を初めて観察することができました。

FAPは1952年にポルトガルのC. Andrade博士が、一漁村の特異な足の病気とみなされていた疾患を、遺伝性全身性アミロイドーシスとして英国の神経学誌へ報告したのが疾患認知の始まりです (Brain 75:408-427, 1952)。日本では1968年に九州大学の荒木淑郎先生 (現熊本大学名誉教授) が、熊本県荒尾市の2家系を米国の神経学誌へ報告しており (Arch Neurol 18:593-602, 1968)、1972年には、R. Andersson博士がスウェーデン北部にFAPの集積地があることを見出しております (Acta Med Scand 191:233-239, 1972)。同じ頃FAP家系が長野県上水内郡小川村近辺にあるということが、東京女子医科大学内科におられた鬼頭昭三先生 (後の広島大学医学部第三内科教授) により、日本臨床へ報告されております (日本臨床 31:170-182, 1973)。本報告の中には、「患者の発生集落は古

くから癩病の多発地域として、周囲から疎外されてきた」との記述があります。しかし長野県のFAPに関しては、その病態や成因は全く不明でした。特に shooting または burning pain と呼ばれる足の激痛や周期性の嘔吐発作は心因反応とみなされておりました。

FAPの基本的な障害は末梢神経障害と自律神経障害ですが、後者の自律神経障害を客観的に観察する方法がほとんどありませんでした。私は内視鏡下に生検した直腸粘膜に分布するカテコラミン含有神経線維を観察する方法を確立し、FAP患者では同線維が発病早期から高度に脱落していること (Neurology 33:1055-1058, 1983)、胃粘膜生検の方が直腸粘膜生検より高率にアミロイド沈着を見出し易いことを報告しました (Neurology 32:1364-1368, 1982)。また、過去に信州大学医学部附属病院、長野赤十字病院、安曇総合病院 (現北アルプス医療センターあづみ病院)、市立大町総合病院、厚生連新町病院へ入院したFAP患者さんの臨床データ69名分をまとめて、英国の神経学誌へ報告しました (Brain 110:315-337, 1987)。この中で、本疾患では末梢神経障害に加えて、心臓・腎臓等の内臓器官の障害を伴い易いこと、また臨床像の多様性があることを強調しました。こうした臨床研究が一段落した時に、九州大学・熊本大学の研究グループにより、FAPの遺伝子診断が実用化されました (Biochem Biophys Res Commun 125:636-642, 1984, Neurology 36:298-301, 1986)。臨床現場への遺伝子診断の導入は医学会の脚光を浴びましたが、信州大学の若輩者である私がこうした最先端領域に踏み込むことは不可能であり、第三内科にてFAP研究を行うことの虚しさをつくづく感じました。

### Ⅳ アミロイドーシス研究の本質を学ぶために米国UCSDへ留学

UCSDには、アミロイドーシス研究の権威者であるGeorge G. Glenner博士がAlzheimer Brain Bankを設立し、アルツハイマー病患者脳から分離したばかりのアミロイドβ蛋白 (Aβ) の生物学的意義の研究を集中的に行っておりました。私は1986年7月に留学して、免疫電顕、組織化学的方法を駆使し、Aβがアルツハイマー病患者脳へ沈着するアミロイドの主成分であることを明らかにしました (Lab Invest 57:446-449, 1987, Lab Invest 60:113-122, 1989)。またダウン症候群、家族性アルツハイマー病の脳の検索から、脳内へAβが染み出すように沈着する病変がアルツ

ハイマー病の初期変化であることを報告しました (Lab Invest 61:133-137, 1989, Hum Pathol 21:1221-1226, 1990)。これらのデータが基礎となり、アルツハイマー病の成因である  $A\beta$  cascade が確立され、現在に至っております。

Glenner 博士から2年数か月間に教え込まれたことは、“研究は王道を進むべきであり、脇道へ逸れてはいけない”ということでした。また、米国と日本の研究環境のあまりの違いに驚き、米国では普通に仕事をしていても一流誌へ投稿できる研究成果が得られると実感しました。一方、生活面では、私が研究室の duty として通った英会話のチューターである老夫婦と非常に親しくなり、私を“our Japanese son”と呼んで、UCSD に permanent position を提供してくれると言われました。私はこの申し出を断り帰国しましたが、御夫妻の資金で UCSD には、Edith & William M Perlman's Cardiac Emergency Building が建っております。

#### V FAP の画期的治療、生体肝移植

1988年10月に第三内科へ戻り、まず FAP の遺伝子診断法に取り組みました。この研究では当時、細菌学講座の助教授であった飯田高校の後輩、林哲也先生 (現九州大学医学部細菌学講座教授) に随分と指導を受けました。また、夜間には故寺脇良郎教授とビールを飲みながら何度も談笑しました。FAP の遺伝子診断法が何とか軌道に乗った頃に、スウェーデンで FAP 患者の根治療法として肝移植が開始されたことを知りました (Clin Genet 40:242-246, 1991)。FAP では遺伝子異常に起因してアミノ酸置換を伴う変異型トランスサイレチンが肝臓で産生され、このアミロイド惹起蛋白が全身にアミロイド細線維として沈着します。このアミロイド前駆蛋白の体内における産生を阻止する目的で、異常遺伝子が発現する病的肝を正常肝に取り替えるという大胆な治療法です。

FAP に対する肝移植は、当時の私にとって雲を掴むような話でした。日本では、1989年に島根医科大学で小児の胆道閉鎖症に生体肝移植が初めて行われました。その後、京都大学と信州大学で、小児の疾患を対象に生体肝移植が本格的に行われるようになりました。私は信州大学医学部附属病院で行われている本手術報道をテレビで観るのみでしたが、1992年末に発病早期の FAP 患者さんとその御家族に接する中で、成人間の生体肝移植という空想を抱くようになりました。こ



図1 医局員が受賞した表彰状

の話を幕内雅敏教授に仲介してくれたのが、当時オーストラリアのブリスベン肝移植センターから信州大学医学部第一外科へ招かれて来た松波英寿先生 (現松波総合病院理事長) でした。松波先生は私の空想を“パンドラの箱を開けるような話だ!”と言って真剣に聴いて下さり、私は松波先生と一緒に厳寒のストックホルムへ、FAP に対する肝移植の実際を見学するために行きました。その後第一外科と第三内科の複数回の合同検討会を経て、1993年11月30日に FAP 患者さんへの成人間生体肝移植が初めて行われ、成功しました (Transplantation 60:301-303, 1995)。1999年2月28日には、我が国で法的に認められた脳死第一例から摘出された肝臓が信州大学医学部附属病院で FAP 患者さんへ植え込まれました。一連の経験を基に、本疾患に対する肝移植の適応基準を武井洋一君 (現国立病院機構まつもと医療センター臨床研究部長) が国際誌へ報告しました (Ann Intern Med 131:592-595, 1999)。またその概略を平成9年の第93回日本内科学会総会で発表し、内科学会奨励賞を授与されました (図1A)。私が在任中に肝移植を受けた FAP 患者さんは52名であり、最長生存者は24年を超えております。こうした



図2 信毎賞授賞式

FAP 患者さんへの診療実績に対して、私は2012年に第19回信毎賞を受賞しました(図2)。

#### VI 日本人男児に好発する奇異な疾患，成人型シトルリン血症と肝移植

1995年5月に高アンモニア血症が原因で肝性脳症を呈する成人型シトルリン血症(CTLN-2)の25歳男性が、都内の病院から第一外科へ生体肝移植目的に紹介されました。幕内教授から、患者さんは精神症状が主体であり、術前管理は神経内科が適しているから、第三内科で担当するようにとの指示がありました。本疾患の原著は1962年に東京大学脳研究施設の白木博次教授が、「肝脳疾患類癥痕脳型の1剖検例」と記載しております(精神神経誌 64:305-318, 1962)。“類癥痕”とは、脳が癥痕化する程破壊されているとの意味であり、肝性脳症による脳浮腫が激烈であることを意味しております。その後本疾患は肝臓の尿素サイクル異常症と位置づけられていましたが、本質はミトコンドリア関連蛋白である citrin の欠損であることが後日判明しました(Nat Genet 22:159-163, 1999)。この男性患者は生体肝移植が著効して、術後短期間で社会復帰しました(Transplantation 62:1679-1684, 1996)。

成人型シトルリン血症の病態解析研究は、鹿児島大学医学部生化学講座の佐伯武頼教授(現同大名誉教授)と故小林圭子助教授が中心となって進められており、本疾患の確定診断には鹿児島大学における尿素サイクル酵素の分析が不可欠でした。両先生による患者さんの紹介により、信州大学では、短期間で十数例のCTLN-2患者への肝移植を成功させました。私はCTLN-2患者の臨床像と肝移植の治療効果を英国の神経学誌へ報告し(J Neurol Neurosurg Psychiatry

71:663-670, 2001)、本論文により、CTLN-2の疾患概念が国際的に認知されるようになりました。尚CTLN-2患者には、蛋白質と脂質を大量に食する特異な食癖があり(J Nut Sci Vitaminol 57:239-245, 2011)、これを大きく是正することが本疾患発症の契機となることを矢崎正英君(現医学部保健学科教授)と附属病院臨床栄養部の中村未生博士(現杏林大学医学部附属病院)が突き止め、現在は食事療法と薬物の組み合わせが治療法の主体となっております。

#### VII 第三内科の教授に就任して、遺伝子診療部の立ち上げ、内科学教室の再編

1998年4月に44歳で教室運営を担うことになり、医学部教授会、附属病院の科長会へ非常な緊張感の中で出席しました。医学部附属病院では小宮山淳院長の下、特色ある病院作りのスローガンが掲げられておりました。こうした雰囲気の中で、内部措置として2年間活動して来た遺伝子診療部を独立した正規の診療科に昇格させようとの話が持ち上がりました。小宮山山院長の行動は素早く、衛生学の福嶋義光教授と私が原案を作成し、文部科学省へ説明に伺いました。私達が趣旨の概略を述べると、担当者が「東京大学、京都大学にもない診療科をどうして信州大学に作る必要があるのですか?」との発言が飛び出し、これ以上の説明は不要との顔付きでした。福嶋教授が机を叩いて遺伝子診療部の必要性を訴えようとするのをなだめて、その日は帰って来ました。小宮山先生の「まあ最初はこんなもんだ!」の言葉に励まされ、それから文部科学省の担当官を納得させる理論武装を携え複数回上京しました。そして2000年に、わが国で最初の遺伝子診療部が医学部附属病院へ開設されました。

冒頭にも述べましたように、附属病院内科の診療は第一内科、第二内科、第三内科、老年科(現内分泌・糖尿病内科)が独立に担当しており、相互間の連携は乏しい状況にありました。特に循環器診療はこれら四診療科がいずれも心臓カテーテル検査を実施しておりました。1999年3月末に第一内科の故関口守衛教授が退官され、後任の教授選考を開始するにあたり、内科の臓器別診療体制を確立することが論議されました。第二内科の清澤研道教授が、第二内科では循環器診療を辞め、同診療グループのメンバーを第一内科へ移すとの提案がなされました。これが鶴の一声となり、第三内科の大和真史先生(現諏訪赤十字病院長)をリーダーとする循環器グループも第一内科へ異動しました。

当時の第三内科の病棟では、神経内科と循環器内科の病床利用状況が6:4でしたので、循環器グループが抜けた後をどうするかが緊急課題として浮上しました。

第三内科には神経免疫の研究グループがあり、免疫・膠原病に関連した神経疾患を診療して来た実績がありました。また私の専門であるアミロイドーシス研究にはリウマチとアミロイドーシスという主要分野があり、この領域であれば私が学位の責任を持つことができます。そこで第三内科の神経内科以外の subspecialty としてリウマチ・膠原病を掲げることにしました。早速、アミロイドーシス研究の仲間であり、米国リウマチ学会の専門医である高杉潔先生が理事長を務める道後温泉病院リウマチセンターへ松田正之君（現佐久総合病院副院長）、次いで高梨哲生君（現丸の内病院リウマチ科科長）、岸田大君が国内留学し、石井亘君（現長野赤十字病院膠原病リウマチ内科部長）は筑波大学附属病院膠原病内科と米国インディアナ大学へ、下島恭弘君が米国スタンフォード大学へ留学し、現在の教室内スタッフが揃いました。また長野県内にリウマチ・膠原病の常勤医を派遣している関連病院も三カ所となりました。

#### Ⅷ 特色ある研究の推進、神経内科に伝わる豊倉康夫先生の格言を体験

医学部ならびに附属病院のスタッフは教育、研究、診療の三つの義務を負わされますが、大学人として真の評価を受けるのは研究実績のみです。私は自分の得意なアミロイドーシスと遺伝性代謝病の領域から研究成果をだし、研究領域を広げる中で、自分に実績のない神経変性疾患の研究に着手しようと考えました。

##### A FAP におけるアミロイド構成蛋白の dynamic turn-over

肝移植後の FAP 患者さんでは、腹壁吸引生検組織上のアミロイド沈着量が徐々に減少することが判明し、鈴木彩子君が国際誌へ報告しました (Liver Transpl 14:563-570, 2008)。同時に平成27年第111回日本内科学会総会で発表して、内科学会奨励賞を授与されました (図1B)。アミロイド前駆蛋白の産生を阻止すれば、患者体内に沈着していたアミロイドが退縮するという事実は衝撃的な発見でした。この点をさらに検索する目的で、肝移植前後で継時的に採取してあった胃粘膜組織を用いてアミロイド構成蛋白を分析したところ、移植前は変異トランスサイレチンが主成分でしたが、移植後のアミロイドにおいては本蛋白成分が徐々に減

少して、野生型（正常型）トランスサイレチンの割合が増えていることが判りました (Amyloid 20:156-163, 2013)。アミロイド沈着は不可逆性病変との先入観がありましたが、アミロイド構成蛋白が常に代謝回転しており、有効な治療により病変を消退させることができる根拠が得られたことは大きな成果でした。こうした一連の研究指導は矢崎正英君が行ったものであり、彼の微量蛋白分析法は今後のアミロイドーシス研究において、一層重要になると考えられます。また私の内視鏡技術は、この研究でも役立ちました。

##### B 免疫グロブリン関連（原発性）アミロイドーシスに対する化学療法

全身性アミロイドーシスの中で最も頻度が高い疾患は、免疫グロブリン軽鎖関連 (amyloidogenic light chain: AL) アミロドーシスであり、その基礎疾患は形質細胞異常症です。本疾患の予後は、確定診断後十数カ月と不良でありましたが、1990年代の後半に欧米では、根治を目指して自己末梢血幹細胞移植を併用したメルファラン大量静注療法が開始されました。わが国では2003年に信州大学医学部附属病院で本治療が開始され (Amyloid 11:245-326, 2004)、国内の他施設へ広がりました。第三内科における AL アミロドーシス診療の中心は松田正之君であり、自己末梢血幹細胞移植の導入に当たっては、小児科学教室の小池健一教授に直接御指導を受けました。その後、加藤修明君が米国メイヨークリニックの M. Gertz 博士の診療部門へ留学し、この領域の最新の研鑽を積んで戻っております。全身性 AL アミロドーシス患者の診療実績は250名を超えており、日本人における本疾患の臨床像を松田正之君がまとめております (Intern Med 53:403-412, 2014)。

##### C 家族性地中海熱が日本人に多数発生している

家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever: FMF) は、疾患名のごとく地中海沿岸の民族に発生する遺伝性周期熱であり、欧米では反応性（続発性）AA アミロイドーシスの基礎疾患としてよく知られております。数日間持続する発熱と多発漿膜炎（胸膜炎、腹膜炎）が主症状であり、炎症反応である CRP が高値を示し、こうした状態が周期的に出現します。2003年、発熱、腹痛、手足の湿疹を繰り返す30歳代前半の女性が入院して来ました。私の印象は非定型的なベーチェット病でしたが、後日、原因となる *MEFV* 遺伝子の解析が第三内科で行われ、変異が見出され、FMF と確定診断されたことの報告を受けました。その後土

屋彩子（現鈴木彩子）君、矢崎正英君が中心となって全国的な疫学調査を行い、116名の患者データを基に、日本人のFMFは臨床像と遺伝子変異の様式が地中海沿岸の民族とは異なることを報告しました（*J Rheumatol* 36:1671-1676, 2009）。また、平成21年第105回日本内科学会総会で発表し、内科学会奨励賞を授与されました（図1C）。本研究は現在、岸田大君に引き継がれ、不明熱の鑑別の一環として全国から多数の遺伝子解析の依頼が来ているようです。

#### D 老人性全身性（心）アミロイドーシスの初発症状は手根管症候群である

東京大学脳研究施設神経内科の初代教授である豊倉康夫先生の格言的教えに、①「今までに見たことのないビックリすることを一度見たら、頭の隅に置きなさい」、②「そのビックリした同じことを二度見たら、しっかり頭の中に記憶しなさい」、③「そのビックリした同じことを三度見たら、これは只事ではないと思いなさい」があります。神経内科領域には眼前に従来記載のない疾患概念の患者さんがいるから、常に注意しなさいとの教えです。私はある時、両手の高度な筋萎縮を呈した75歳男性を手根管症候群と診断しました。この患者さんには心不全による入院歴が二回ありましたが、高血圧歴はなく、心エコー、心筋シンチグラム所見より心アミロイドーシスが疑われました。手根管解放術で得た組織にはトランスサイレチン関連アミロイドの沈着が見られましたが、トランスサイレチン遺伝子の変異はありませんでした。野生型トランスサイレチン由来のアミロイド沈着であり、老人性全身性アミロイドーシスの診断に至りましたが、本疾患と手根管症候群の合併は知られていませんでした。その後相次いで2名の類似な患者さんを経験して、「老人性全身性アミロイドーシスの初発症状は10数年先行する手根管症候群である」ことを確証するようになりました。この仮説は、関島良樹君が整形外科との共同研究でエビデンスを高め（*Hum Pathol* 42:1785-1791, 2011）、最終的に中川道隆君が全体像をまとめてくれました（*Amyloid* 23:58-63, 2016）。

老人性全身性アミロイドーシスは心臓のアルツハイマー病と呼ばれるがごとく頻度が高く、高齢者の心臓にアミロイドが蓄積して、心機能を低下させます。この疾患を手根管症候群の段階で発見し、抗アミロイド薬で治療することができれば予後が大きく改善されます。

#### IX 寄附講座「神経難病学」の設置, Nasu 病との再会

私の研究はアミロイドーシス、遺伝性代謝病が中心であり、神経内科の王道である神経変性疾患の研究へ踏み込むことができませんでした。それを補ってくれたのが吉田邦広君であり、彼は長野県内の遺伝性脊髄小脳変性症（SCA）患者さんを丹念に診察し、また同時に遺伝子解析を行って膨大なデータを集積していました（*J Hum Genet* 49:610-616, 2004）。さらに新たなSCAの臨床病型を見出して、剖検所見との対比も行おうとしていました。一方、長野県南部地域には家族性筋萎縮性側索硬化症（FALS）の大家系が存在することが、塚越教授時代の疫学調査から判明しておりました（*臨床神経* 19:91-97, 1979）。しかしこのFALS家系の遺伝子異常と神経病理学的所見については手付かずの状態でした。私は神経内科を専門とする医師として、自分の在任中にこの課題に決着をつけたいと考えておりました。そこで外部から神経病理の専門家を招聘する目的で、寄附講座を設立することを計画しました。幸いにもキッセイ薬品工業株式会社様よりご支援を受けることができ、2010年に「神経難病学講座」を立ち上げました。そして分子遺伝学部門教授へ吉田邦広君が就任しました。また、分子病理学部門教授へ東京都神経科学研究所より着任された小柳清光先生の主導により、長野県南部地方のFALS家系の病態全貌が明らかになり、日根野晃代君が念願の大作をまとめました（*J Neurol Sci* 319:63-74, 2012）。

私は信州大学に何とか神経病理学を根付かせたいと思いました。そんな中で新潟大学脳研究所にて育った神経病理学者の真骨頂を垣間見る研究がありました。私が5年間経過観察をしており、入院時には多発脳梗塞等が疑われた51歳女性患者に遺伝歴があることが判明して、若年性認知症疑いで脳生検を施行しました。小柳先生の診断はspheroidを伴うaxonal dystrophyであり、これに吉田君の卓越した遺伝子解析が加わり、遺伝子異常が同定されたhereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroid (HDLS)の本邦第一例目が確定し、木下通亨君が報告しました（*J Neurol Sci* 318:115-118, 2012）。この疾患の発生にはミクログリア細胞の機能異常が関与しており、Nasu-Hakola病との共通性があることを、小柳先生が検索を開始しました。私が学生の頃、当時の第二病理の教授であられた故那須毅先生が後にNasu-Hakola病と名付けられた疾患（その頃はmembranous lipodys-



図3 主催した日本アミロイドーシス研究会のポスター

trophy, Nasu と呼んでおりました) の病理像と発生機序について、非常に熱く語られておりました。小柳先生は国内の異なる施設から HDLS 10 例, Nasu-Hakola 病 8 例の剖検脳を集めて、詳細な比較検討を行い、両疾患の類似性と差異を国際誌へ報告しました (Brain Pathol 27:748-769, 2017)。Nasu 病が見出された信州大学医学部において、この研究を短期間で成し遂げられたことをお見事と賞賛するしかありません。

#### X 日本アミロイドーシス研究会の立ち上げ

アミロイドーシスは長年、不治の病と見なされてきましたが、最近10数年の研究進歩により、治療可能な疾患との認識が医療界でも芽生えてきました。特に血液内科の専門医が積極的にアミロイドーシス治療に参加してくれるようになったことは特筆に値します。そこでアミロイドーシスに関する学術交流を目的に、平成24年12月に日本アミロイドーシス研究会を立ち上げ、初代の代表幹事として私が就任しました (図3)。事務局を第三内科に置き、実質的に運営しているのは関島良樹君ですが、血液内科、神経内科、腎臓内科医を中心に現在の会員数は162名に達しております。

#### XI バイオメディカル研究所の立案と発足

私は学生時代に軟式テニス部の交流戦で近隣の大学へ出かける中で、「新潟大学には脳研究所があり、金沢大学には癌研究所があるのに、信州大学にはどうして医学系の研究所がないのだろうか?」と思いました。そうした疑問にある教官が「信州大学は二期校だから

だよ」と答えてくれました。この返答の“二期校”が“二流”と響き、当時の受験難易度とは別に大学間の評価尺度からすると、信州大学医学部は自分が思っているより相当低く世間から見られているのだと知り、愕然としました。その頃から本学医学部に研究所が欲しいと漫然と思うようになりました。

私が教授に就任して足掛け15年目の2012年12月初めに、医学部の概算要求として“アミロイドーシスの研究・診断・治療センター”構想を提出しました。その背景には、私が第三内科で行ってきたアミロイドーシスの臨床的研究に加えて、学内には医学系研究科加齢生物学において樋口京一教授がアミロイドーシスの基礎的研究を熱心に行っており、彼の「アミロイドーシスは伝播する」という学説は国際的に高い評価を得ております。両者を結合して特色ある研究センターを作りたいとの思いでした。この書類を提出した翌々日に当時の山沢清人学長から直接電話があり、「現在、信州大学では学部横断的研究組織の構築を計画している。君のアミロイドーシス研究センター構想ともう一つのシナプス研究を合体させて、一つの構想に至急まとめなさい」とのお話でした。シナプス研究構想は医学系研究科神経可塑性学の鈴木龍雄教授の発想でした。私はこの年の12月中旬迄に神経難病研究 (アミロイドーシス領域、シナプス領域) をまとめて本部へ提出しました。

この原案を基に信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所構想が立ち上がり、バイオ領域として農学部有志から成る代謝ゲノミクス部門が、生体・医工学部門には保健学科の齋藤直人教授が加わりました。また従来の疾患予防医科学系専攻の一部が先端疾患予防部門として組み込まれました。複数回の準備会議を経て、2014年3月にバイオメディカル研究所が正式に発足しました。私が長年心に描いていた信州大学における医学系研究所がやっと立ち上がりました。

#### XII 医学部長・副学長として何ができたか

2014年6月16日付けで医学部の第25代学部長に就任しました。私はこの役職を受ける段階で、第三内科を実質的に去ることを心の中で決めていました。私は第三内科の教授として、入院中の40数名の患者さんの申し送りを連日受けており、神経内科、リウマチ・膠原病のいずれに対しても必要な指示を出しておりました。このためには病棟の患者さんを頻回に診察しており、自分の得た所見を基に毎週火曜日の総回診を行って来

ました。第三内科は教室内での subspecialty 別の診療体制を敷いておらず、病棟医とその指導医は神経内科とリウマチ・膠原病の両方の患者さんを受け持っていました。したがって週一回の総回診での方針決定が非常に重要であり、また日々の診療においても最終責任者である教授の指示への依存度が大きい傾向にありました。そんな中で私は医学部長職と病棟回診を同時平行で行うことは出来ないと判断し、また、教室内には私に代わってその役割を果たすことができる人材が十分育っていると考えて、日々の病棟回診と総回診から身を引きました。

医学部長として直面したことは、財政難と人件費ポイントの大幅な不足でした。両者は当然リンクしており、医学部校費から教室運営費を配分できない、校費から教室運営費の配分を希望する場合には、助教1名の定員削減が前提でした。臨床系教室は病院所属の教官ポジションの運用で何とか乗り切りましたが、基礎系教室には非常に重い負担でした。学部の組織改革を推進するように、大学本部から強い指示がある中で、医学部の小教室制を現状のまま維持していくことが困難であることを教授会で話し合いました。そして一つの方向として基礎系教室の機能的四群化を提唱し、各群に1名の助教ポジションを用意しました。

最も苦労したのは外科学第二教室の教授選考において、専門分野の異なる教授を2名就けることでした。国立大学の医学部では教室の主任教授は1名との慣習が守られておりますが、臨床系教室においては、この制度が現実にもそぐわなくなってきました。外科学第二教室は心臓血管外科、呼吸器外科、乳腺内分泌外科を担当しており、いずれの領域も高度に専門分化した診療が要求されます。こうした三領域に精通して統括できる一人の教授が居るのかと想定しても、答えは当然“No”です。この認識は教授会の多くのメンバーが共有しておりましたが、一教室に複数の教授を置くことの論議になると、なかなか合意が得られませんでした。私は意見を異にする教授に学部長室へおいていただいて、複数回に及ぶ意見交換を行いました。そして心臓血管外科には岡田健次教授が、乳腺内分泌・呼吸器外科には伊藤研一教授が2014年11月より就任されました。

2015年10月に地域医療・地域貢献担当の特命副学長職に就きました。信州大学役員として、医学部を中心に本学の発展のために邁進する思いであり、翌年の10月から信州地域技術メディカル展開センター内に一室

を設け、URA 1名も配置される予定でした。しかしこの構想は幻に終わってしまいました。

### XIII 子宮頸がんワクチンの副反応患者さんの診療、 思わぬ試練

子宮頸がんワクチンはわが国において、2010年に試験的に導入され、2013年4月より予防接種法に基づき、小学6年生から高校1年生を対象に接種が義務付けられました。しかし2カ月後の同年6月には、手足の難治性疼痛・振るえなどの予期せぬ副反応が高率に出現するとの理由で、厚生労働省は同ワクチンの接種勧奨を中止しました。また同時に厚生労働省は、子宮頸がんワクチン接種後の四肢の慢性疼痛の実態調査と成因解明のための研究班を立ち上げ、私はその一つの研究班の統括責任者を依頼されました。私は当時、厚生労働科学研究費補助金、慢性の痛み対策研究事業「難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と診断・治療精度を向上させるための研究」の主任研究者を務めており、本研究関連でこの仕事に携わることになりました。実際には同年9月頃から診療を開始しましたが、車椅子で次々と来院する女児達の症状は客観的所見に乏しく、病態解明の手掛かりを見出せず、難渋しました。しかし半年くらい経過した頃には、起立性低血圧と皮膚温の低下が共通した所見であることが判明しました。そこで私達は44名の患者さんの診療録を基に、子宮頸がんワクチンの副反応は複合性局所疼痛症候群（CRPS）と起立性調節障害が主な病態であり、その発現には末梢性交感神経障害が関与していることを報告しました（Intern Med 53:2185-2200, 2014）。本論文が子宮頸がんワクチンの副反応を体系的に記載した最初であり、国際的に広く引用されております（図1D）。一方、この見解は厚生労働省の専門部会（厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会）の“心身の反応”説とは大きく異なることになりました。私は子宮頸がんまたはワクチン免疫の専門家ではないので、子宮頸がんワクチン接種の賛否に関しては全く言及しておりませんが、ワクチン行政に携わる人達、製薬会社、推進派の学会関係者からは反対派の代表にみなされてしまいました。

2016年6月18日に雑誌 Wedge へ、私が同年3月16日に厚生労働省主催の研究成果発表会と同日夜のTBS-NEWS23で話したマウスのデータは捏造であるとの記事が掲載されました。それからの私は捏造犯として取り扱われました。信州大学では6月28日に研究不

正に関する調査委員会が立ち上がり、予備調査委員会と本調査委員会により長期間に及ぶ調べを受けました。また厚生労働省からも独自の詳細な調査を受けました。結果として、捏造がなかったことが証明されましたが、不正・捏造という嫌疑は研究者に致命的なダメージを与えるものであり、一旦貼られたレッテルはその後どのような新事実が出てきたとしても、簡単には剥がすことができないと感じております。この記事の件は現在、東京地裁へ提訴しており、私は裁判の過程を通じて事実を正していこうと考えております。

いずれにしてもこの事柄は全て私の不徳のいたすところであります。第三内科医局、同窓会および信州大学の研究者の皆様にも多大な御迷惑をおかけしてしまっ

たことを、この誌面をお借りして心からお詫び申し上げます。

子宮頸がんワクチンの副反応については、その後デンマーク、イタリア、コロンビアからも同様な報告が出ております。私達は昨年7月に163名の診療録を基にして、同ワクチン副反応の診断基準、ワクチン接種と副反応発現の時間的経過等を国際医薬品監視機構の機関紙へ報告しました (Drug Saf 40:1219-1229, 2017)。このワクチンの副反応に関しては、国内外の患者集団が裁判所へ提訴しております。私はこの訴訟には一切関与しておりませんが、一連の事象についての司法の判断を静かに見守りたいと思います。

XV おわりに

私が当初目指した総合内科医に到達できたかどうかは、私が総編集し金原出版より刊行された単行本「視診・触診でわかる内科疾患の診かた」(図4)を御参照ください。また私が第三内科教授在任期間中に発表



図4 総編集した単行本

表1 First author または corresponding author での英文論文数

雑誌名	IF	論文数
Ann Intern Med	17.202	3
Acta Neuropathol	12.213	3
Brain	10.292	1
Ann Neurol	9.890	1
Neurology	8.320	8
J Neurol Neurosurg Psychiatry	7.349	2
Stroke	6.032	1

(IF: 2016年度数値参照)

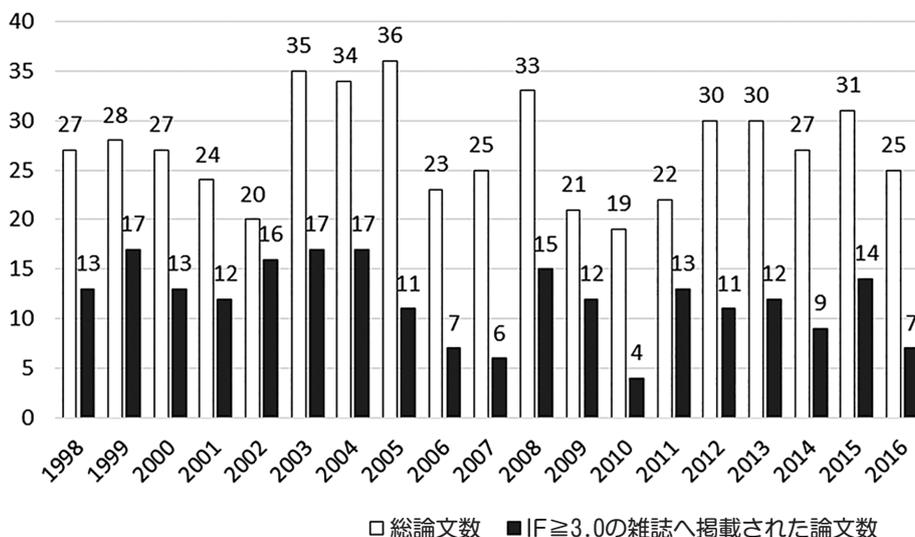


図5 教授在任中の英文論文数 (IF: 2016年度数値参照)



図6 主催した学術集会のポスター

した英文論文数を年次別に提示します(図5)。論文数より研究内容が大事という考え方があり、その意味では国際の一流誌 (impact factor  $\geq 3.0$ ) への掲載が少ないのが残念です。私自身の論文業績に関しては、first author または corresponding author である論文の中から impact factor  $\geq 5.0$  の雑誌へ掲載された論文を選び出しました(表1)。私は信州大学において、日本において、どのような研究が出来るのかを重視してきましたので、米国留学中および英国出張中に作成した論文は除いてあります。合わせて御批評下されば幸いです。

私が主催した学会のポスターを提示します(図6)。内科学の展望では清澤研道先生のお世話で、信州大学医学部附属病院で生体肝移植を受けた河野洋平元衆議院議長へ特別講演をお願いすることができました。その中でドナーとなられた息子さんの河野太郎現外務大臣とその奥様との会話のやりとりを御披露下さり、生体ドナーの選択の難しさを改めて学びました。本来ならば今年度、第29回日本末梢神経学会学術集会を長野市で開催する予定でございましたが、今回の騒動で会長を降ろることを決断し、関係者の皆様に御迷惑をおかけしました。

末筆となりますが、教授職20年を含め、40年間信州大学で仕事を続けてこられたのは、周りの皆様の御協力の賜物であると深く感謝しております。またこの間、家族の強い支えがあったことも合わせて記述し、稿を終わりに致します。

池田修一 略歴

- 1954 (S 29) 年生れ 飯田市出身
- 1978 (S 53) 年 3 月 信州大学医学部卒業
- 1978 (S 53) 年 6 月 信州大学医学部第三内科入局
- 1982 (S 57) 年 4 月 信州大学医学部助手 (内科学第三)
- 1986 (S 61) 年 6 月 医学博士
  - 「家族性アミロイドポリニューロパチーの消化管自律神経病変の研究」
  - 7 月 カリフォルニア大学サンディエゴ校医学部病理学教室 (National Alzheimer's Disease Brain Bank) 留学 (2 年 3 カ月間)
- 1992 (H 4) 年 1 月 信州大学医学部講師 (内科学第三)
  - 6 月 文部省短期在外研究員として英国バルファスト王立大学理学部生化学部門 (3 カ月間)
- 1998 (H 10) 年 4 月 信州大学医学部教授 (内科学第三教室)
- 2014 (H 26) 年 6 月 信州大学医学部長
- 2015 (H 27) 年 10 月 信州大学副学長 (特命戦略: 地域医療・地域貢献担当)
- 2016 (H 28) 年 12 月 信州大学医学部附属病院難病診療センター 特任教授