パート３： 熊本加齢医学研究所時代

―患者から生まれた問いは、新たな研究へ。
臨床で培われた泰江イズムが弟子たちへ、そして次の世代へ受け継がれていく。

第 1 話：朝の低血糖と、酸素の記憶――ファロー四徴症 53 歳が語る「逆転の代謝回路」

天草からの電話と、常識外れの臨床データ

2003 年の春。熊本の朝の空気には、まだ冬の名残りが冷ややかに張り付いていた。 静けさを破るように、熊本加齢医学研究所のデスクの黒電話が鋭く鳴り響いた。 受話器を取った泰江の耳に届いたのは、天草地域医療センターの循環器内科部長・境野成次（さかいの・なりつぐ）の声だった。泰江の初期の弟子であり、常に沈着冷静な境野の声に、微かな戸惑いと興奮が混じっていた。 「先生、極めて稀有な……いや、常識では説明のつかない 53 歳の男性患者をご紹介したいのです」

紹介されてやってきたその男性は、痩せ細った体躯をしていた。 生まれてこの方、天草の海を見つめて暮らしてきたという。 「先生、昔から朝起きるとふらついて、甘いもんや白飯を腹に入れないかんのです。それば食べんと、どうにもエンジンがかからんとですよ」 微笑む彼の指先と口唇には、長年のチアノーゼを物語る黒みがかった紫の影が沈着していた。

届いた血液データを検鏡した水野と原田は、検査結果のシートを前に思わず息を呑んだ。 「……BNP が異様に跳ね上がっている。それだけじゃない、空腹時血糖が 40 台……！？」 血糖値 40mg/dL 台。通常なら冷汗、意識朦朧、振戦を起こし、立っていることすら不可能な重篤な低血糖状態だ。しかし目の前の患者は、穏やかな顔でパイプ椅子に深く腰掛けている。 「なぜ耐えられているんだ？ なぜ甘いものをそれほどまでに渇望する……？」 原田が眉根を寄せる横で、泰江の眼鏡の奥の眼光がすっと細くなった。 「低血糖に平然と適応し、糖を猛烈に要求している。……原田君、この人の身体の中で、何かが根本から起きているぞ」

53 歳・未修復ファロー四徴症の衝撃

心エコー検査と、心臓 CT のスライス画像を追っていた原田の足が凍りついた。
画面に映し出されたのは、巨大な心室中隔欠損、大動脈騎乗、肺動脈狭窄、そして著明な右室肥大――。
「ファロー四徴症（Tetralogy of Fallot）……！ まさか、手術も受けずに 53 歳まで生き延びてきたというのか！？」
原田は驚愕のあまり声を上ずらせた。チアノーゼ性先天性心疾患であるファロー四徴症が、未手術のまま天寿を重ねて 50 歳を越えること自体、世界的にも極めて稀な奇跡的症例である。
「この年齢まで生存していた事実だけでも、1 つの症例報告に値します」
水野が唸るように言った。しかし、泰江の視線は心臓の解剖学的異常にとどまらず、その先にある「全身の細胞」を射抜いていた。
「いや、水野君。これは単なる先天性心疾患の延命記録じゃない。我々が今まさに挑んでいる『メタボリックシンドローム』の概念を根底から揺さぶり、再構築するヒントがここにすべて詰まっている」

「反メタボリックシンドローム」という生命の選択

泰江の指示のもと、徹底的な内分泌・代謝プロファイルの洗い出しが行われた。 現れたデータ群は、当時の医学界が提唱し始めた典型的なメタボリックシンドロームと、正反対の鏡像（ミラーイメージ）と重なる部分とを描いていた。

- **著明な低 BMI（削ぎ落とされたやせ型）**
- **空腹時低血糖（朝方の重篤な低血糖）**
- **高アディポネクチン血症**
- **著明な血中 BNP 上昇**
    - **共通部分**
      高トリグリセリド血症および高尿酸血症
      血中遊離脂肪酸（FFA）の著明な上昇

原田がデータを前に腕を組む。 「肥満、インスリン抵抗性、低アディポネクチン、そして高血糖……。メタボリックシンドロームの教科書的定義が、この患者ではことごとく裏返っています。なのにトリグリセリドや尿酸、BNP は極めて高い。このパラドックスは何なんですか？」 泰江は白紙の用紙に、さらさらと細胞内の代謝回路を書き殴った。 「原田君、ミトコンドリアと酸素

の関係を思い出しなさい」 泰江の静かな声が、研究室の空気を引き締める。「ファロー四徴症による右左シャントで、この患者の動脈血酸素飽和度は半世紀もの間、常に低酸素（Hypoxia）に晒されてきた。心筋も骨格筋も、あらゆる臓器が慢性的な酸素飢餓に陥っている。酸素がない環境下で、ミトコンドリアの TCA 回路や脂肪酸β酸化を無理に回せばどうなる？」 原田の脳裏に電流が走った。 「……回せない。酸素が足りなければ電子伝達系は破綻し、過剰な活性酸素種（ROS）が生じて細胞死を招く。だから――！」 「そうです」泰江は力強く頷いた。 「だから細胞は、酸素を大量に浪費する脂肪酸β酸化を拒絶し、**効率は悪くとも酸素を必要としない『解糖系（Glycolysis）』へとエネルギー産生を一気にシフトさせているのです**。彼が朝方に猛烈に糖を欲し、低血糖に陥るのは、全身の細胞が生き延びるために血中のブドウ糖をすさまじい勢いで貪食しているからといえます」 使われなくなった遊離脂肪酸や中性脂肪は血中に余剰となり、解糖系の急回転と低酸素によって尿酸が増加する。そして低酸素誘導因子（HIF-1 α）の持続的活性化が BNP の産生を強力にドライブする――。 「生き残るために、代謝を完全にデザインし直しているんですよ。細胞が選んだ、究極の生存戦略と言えます」

ジャーナルオブ泰江と「症例報告」を越えた内容

「この患者さんの 53 年間の闘いと細胞の適応を、世界に報告しましょう。原田君、すぐに論文にまとめるべきです」 泰江の命を受け、原田は英語論文の執筆に取り掛かった。だが、そこからが真の試練だった。 書き上げたドラフトを持っていくたびに、泰江の赤ペンが容赦なく原稿を真っ赤に染め上げる。「ジャーナルオブ泰江」への投稿の幕開けであった。 「原田君、単に『こんな珍しいファローの症例がいました、代謝異常を伴っていました』では二流の症例報告。慢性低酸素が脂肪酸代謝と糖代謝をどう狂わせるのか、過去の生化学文献を徹底的にレビューして、機序の論理に一片の隙も残差ない」 幾度となく書き直され、泰江の哲学と緻密な病態生理が刻み込まれた論文は、米国専門誌へと投稿された。

数か月後、ジャーナルから届いた通知を開いた原田は、目を丸くした。「……先生、エディターからの返信です。『本論文は一患者の症例報告（Case Report）の枠を遥かに超越しており、低酸素と全身代謝に関する極めて示唆に富む洞察を含んでいる。つきましては、レビュー論文（Review Article）として採択します』と……！」 泰江は満足そうに微笑み、温かい眼差しを天草の空へと向けた。 「査読者たちにも伝わったんだよ。彼らの心臓

を動かしたのは、僕たちの理屈じゃない。あの天草の患者さんが身をもって示してくれた、人体の神秘ですね」

静かなる生命への敬意

その後、大学病院への紹介を通じて外科的手術（根治術）の選択肢も慎重に提示された。50 歳を過ぎてからの開心術には相応のリスクも伴う。
外来の診察室で、彼は穏やかに微笑みながら首を横に振った。
「先生方、よう調べてくれてありがとうございます。ばってん、私はこの心臓と一緒に、天草の海を見ながら 53 年、普通に暮らしてこれたとです。無理に直さんで、この身体のまんま、できることをして静かに生きていきたかです」
その言葉を聞いたとき、泰江は深く、ゆっくりと頭を下げた。
「……よく分かりました。その決断を支持します。あなたが 53 年間かけて築き上げてきたその生命の調和を、私たちが全力で守り、支えましょう」
男性は日焼けした目尻を細め、穏やかに笑った。
まるで長い嵐の航海を終えた老巧な船乗りが、静まり返った入江に船を錨降ろしたときのように。

研究所の窓から差し込む春の光の中、原田は確信していた。
目の前の患者が語る言葉、そして細胞が発する微小なシグナルに耳を澄ませること――。
その臨床の原点こそが、未来の医学を切り拓く唯一の光なのだと。

（了）

第 2 話：笑顔の 93 歳――漢方とステロイドの罠（偽性アルドステロン症の真実）

異変の電話と、崩れ落ちたバイタル

熊本の春。加齢医学研究所の窓辺に差し込む朝の光が、まだ柔らかくレースのカーテンを透かしていた。
静謐な医局の空気を切り裂くように、内線電話がけたたましく鳴り響いた。
受話器を取った伊藤の耳に飛び込んできたのは、研究所の事務長・丸山の切迫した声だった。
「伊藤先生……！ 整形外科病棟に入院中の私の祖母が、急におかしくなったんです。手足がまったく動かないと言っていて……呼吸もおかしいんです！」
普段は滅多に感情を表に出さず、音を立てずに静かに歩く丸山が、受話器を握りしめて激しく狼狽していた。

その患者は 93 歳になる女性だった。小柄でいつも柔和な微笑みを絶やさず、スタッフからは親しみを込めて「丸山ばあちゃん」と呼ばれ慕われていた。もともとは両膝の激しい疼痛と腫脹、38.4℃の発熱による歩行困難で、偽痛風の疑いとして整形外科に入院していた。関節穿刺を受け、右膝関節内にデキサメタゾン 4mg の局所ステロイド注射を受けた後、炎症と痛みは数日で寛解したはずだった。だが、入院 7 日目――。病室に駆けつけた伊藤、水野、原田の前に横たわっていた彼女は、別人のように衰弱していた。血圧は 180/80 mmHg まで急上昇し、下肢から始まった脱力は瞬く間に四肢全体へと波及し、完全な弛緩性麻痺（flaccid paralysis）に陥っていた。腱反射は完全に消失し、低カルシウム・電解質異常を疑わせるトルソー徴候（Trousseau sign）が陽性を示していた。

戦慄の検査値――K 1.3 mEq/L、呼吸筋麻痺の危機

緊急で採取された動脈血ガス分析と生化学検査の結果がプリントアウトされた瞬間、伊藤と原田は凍りついた。

- 血清カリウム（K）：1.3 mEq/L（致死的な超重症低カリウム血症）
- CK（CPK）：4,120 U/L ピーク時 9,280 U/L
- 血漿ミオグロビン：1,445.8 ng/mL / 尿中ミオグロビン：1,641.2 ng/mL（著明な筋融解）

- 動脈血ガス：pH 7.614、HCO_3^- 47.2 mEq/L、BE +22.6 mEq/L（高度の代謝性アルカローシス）
- pCO_2 47.6 mmHg、pO_2 69.5 mmHg（低酸素血症および高炭酸ガス血症）

「K が 1.3……！？ 心電図に巨大な U 波と著明な ST 低下が出ている！ いつ致死性不整脈が起きてもおかしくない！」 原田が叫んだ。さらにデータは恐るべき事態を告げていた。血中 CK は数千から 1 万近くまで跳ね上がり、尿は赤褐色のミオグロビン尿で染まっていた。超重度の低カリウム血症によって骨格筋の細胞膜が破綻し、全身の横紋筋融解症（Rhabdomyolysis）が進行していたのだ。伊藤が息を呑む。 「四肢麻痺だけじゃない……横紋筋融解が横隔膜や肋間筋などの『呼吸筋』にまで及んでいる。呼吸不全で換気が抑制され、炭酸ガスが体内に蓄積し始めているんだ」

泰江の慧眼――「ステロイド」と「甘草」のミッシングリンク

騒然とする一同の背後から、白衣を羽織った泰江が静かに歩み寄り、検査シートを手に取った。泰江の鋭い視線が、内分泌データの一点に落ちる。 「伊藤君、ホルモンの値はどうなっていますか？」 「……それが不可解なんです。高血圧とこれほどの重症低カリウム血症、代謝性アルカローシスが揃っていれば、原発性アルドステロン症を疑うのがセオリーです。しかし、血漿レニン活性（PRA）は 0.1 ng/mL 未満、血漿アルドステロンも 25 pg/mL と、どちらも極限まで抑制（Low Renin / Low Aldosterone）されています」 副腎 CT を撮っても、両側副腎に腫瘍などの異常は一切認められなかった。腎臓でのカリウム排泄を計算した伊藤が眉根を寄せる。 「低カリウム下にもかかわらず、尿中 K 排泄は 40 mEq/day 以上、経尿細管カリウム濃度勾配（TTKG）は 4.8 以上を維持しています。身体が枯渇しているにもかかわらず、腎皮質集合管からカリウムが猛烈に漏出している……。まるで、アルドステロンが大量に作用しているかのような振る舞いです」

泰江は眼鏡のブリッジを指先で押し上げ、静かに呟いた。 「……体の中に、アルドステロン以外の“ステロイドの嵐”が吹き荒れているのだと思いますよ」 「ステロイド……ですか？」伊藤が振り返る。 「丸山君を呼んでください。おばあちゃんが普段口にしていたものを、もう一度最初から洗ってみましょう。特に――甘草（カンゾウ）が入った漢方薬を常用していなかったかどうかをね」

病室の外で待機していた丸山に問いただすと、決定的な事実が浮き彫りになった。 「祖母は胃腸の弱さと風邪予防のために、近医から処方された漢方薬を2種類……『人参湯（にんじんとう）』と『柴胡桂枝湯（さいこけいしとう）』を、もう7年間も欠かさず毎日飲み続けていました」「1日あたりの甘草の量は？」「合わせて……1日5グラムになります」泰江の瞳の奥が閃いた。 「すべてが繋がりましたね。甘草、そして今回の偽痛風の炎症とデキサメタゾンです」

暴かれた分子病態――11β-HSD2のシャットダウンと受容体のハイジャック

泰江はそばにあったA4用紙を見つけ、腎集合管上皮細胞の分子回路を淀みなく描き出した。 「伊藤君、ミネラルコルチコイド受容体（MR）の特異性を説明してみてください」 「はい……！ MRは本来、アルドステロンとコルチゾールに対して『全く同等の親和性』を持っています。そして血中の遊離コルチゾール濃度は、アルドステロンの実に1000倍近くも高い。正常な生体では、腎集合管に存在する酵素『11β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素2型（11β-HSD2）』が、活性型コルチゾールを速やかに不活性型のコルチゾンへと変換することで、コルチゾールがMRに結合するのを水際で防いでいます」「その通りです」泰江はペン先を強く打ち付けた。「甘草の主成分であるグリチルリチン酸は、体内でグリチルレチン酸となり、この11β-HSD2を強力に不可逆的阻害します。するとどうなるでしょうか？ 守り手を失ったMRに、1000倍の濃度を誇るコルチゾールが怒涛のごとく雪崩れ込み、受容体をハイジャックしてしまうのです」

「ですが泰江先生」伊藤が疑問を口にした。 「患者さんはこの漢方を過去7年間も問題なく内服していました。なぜ今になって、横紋筋融解や呼吸筋麻痺を起こすほどの壊滅的な急性破綻が起きたのでしょうか？」泰江は深く頷いた。 「それこそが、今回の症例が我々に突きつけている真の医学的メッセージだと思いますよ。引き金を引いたのは、偽痛風による強烈な急性炎症とストレスです」泰江の解説が熱を帯びる。 「38度を超える発熱と激痛という急性の全身性炎症ストレスが、視床下部-下垂体-副腎皮質系（HPA軸）を過剰に刺激し、内因性コルチゾールのサージを引き起こしたのです。さらに近年の報告では、炎症性サイトカインそのものが11β-HSD2の活性を直接阻害することも判明しています。そこに追い討ちをかけるように、膝へのデキサメタゾン局所注射が重なりました。7年間の甘草内服によって11β-HSD2の代謝余白

を削り取られていた 93 歳の身体に、ストレス由来の高コルチゾールが直撃したわけですね。その結果、MR シグナルが暴走し、尿細管からの猛烈な K 排泄と Na 貯留が引き起こされた――『偽性アルドステロン症（Pseudoaldosteronism）』の極限形です」

劇的な救命と、世界へ放たれた警告

病態の全貌が解明されるや否や、泰江の指揮のもとで電光石火の治療が開始された。 直ちに 2 種類の漢方薬は完全中止された。 末梢静脈ラインから 4 時間あたり 10 mEq の塩化カリウム（KCl）が慎重に持続投与され（1 日 60 mEq）、経口カリウム（アスパラカリウム）の補充が併用された。 そして治療の要として投入されたのが、MR 拮抗薬『スピロノラクトン（50 mg/日）』であった。暴走する MR の受容体ポケットに先回りして蓋をし、コルチゾールの結合を物理的に遮断したのである。

治療の反応は劇的だった。 投与開始後、血清カリウム値は速やかに上昇へと転じ、1 週間で 2.5 mEq/L、2 週間後には 4.1 mEq/L と完全に正常域へ回復した。 崩壊しかけていた CK 値は日を追うごとに低下し、3 週間後には完全に正常化（36 U/L）。呼吸不全の兆候は霧散し、四肢の筋力は見事に回復した。 180 mmHg を超えていた血圧も、過剰な体液貯留が抜けると同時に 120〜130 mmHg 台へと落ち着いていった。

退院の日。 93 歳の「丸山ばあちゃん」は、自らの足でしっかりと大地を踏みしめ、病棟の廊下を歩いていた。 見送る伊藤、原田、水野の手をその温かい両手で包み込み、満面の笑みを浮かべた。 「先生方、本当にありがとうねぇ……。また歩けるようになりました」 その屈託のない笑顔に、張り詰めていた医局の空気は一気にほどけ、春の光のような温かさに包まれた。

エピローグ――「身体の声を拾う耳」

伊藤が筆頭著者となり、泰江の徹底的な推敲を経てまとめられた論文は、日本内科学会の英文誌『Internal Medicine』2007 年号に掲載された。

"Severe Hypokalemia, Rhabdomyolysis, Muscle Paralysis, and Respiratory Impairment in a Hypertensive Patient Taking Herbal Medicines Containing Licorice"

（甘草含有漢方薬内服中の高血圧患者に生じた重症低カリウム血症、横紋筋融解症、筋麻痺および呼吸障害）

論文には、11β-HSD2 阻害、コルチゾールによる MR 過剰刺激、そして「高齢者の潜在的脆弱性に炎症ストレスが加わった際の危険性」が、克明かつ端正な論理で刻み込まれた。漢方薬＝安全という世間の盲信に対し、警鐘を鳴らす貴重な学術的報告となった。

別刷りの論文を嬉しそうにめくる伊藤の横で、泰江は窓の外の青空を見つめながら静かに語りかけた。 「伊藤君、病気というのはね、どんなに複雑に見えても、自らの病態を生化学と生理学の言葉で必ず語っているものなんですよ」 泰江は穏やかな、しかしどこまでも深い眼差しを弟子たちに向けた。 「問題はね、患者さんの身体が発しているその微かな叫びを、先入観を捨てて拾い上げられる『耳』を、医師である私たちが持っているかどうかなのだと思いますよ」

伊藤は深く一礼し、原田もまた尊敬の念をさらに深めるのであった。 93 歳の笑顔の裏に隠されていた生命の危機のドラマは、彼らの心に「臨床に潜む生化学の真理」として、深く、永遠に刻み込まれた。

（了）

第 3 話：幻の高血圧――心のストレスとホルモンの罠（異所性 ACTH 様病態と受容体インバランス）

3 剤抵抗性高血圧と、夜の幻影

2010 年、熊本の春。加齢医学研究所の窓際で、原田はカルテの束を前に深い溜息をついていた。差し込む朝の陽光は柔らかく、まだ冬の名残りをどこかに引きずっていた。彼の頭を離れないのは、紹介されて入院してきた 91 歳の女性患者のデータだった。

「降圧薬 3 剤を最大量併用中。それでも収縮期血圧は 190〜200 mmHg を超え、一向に下がらない」

カルシウム拮抗薬（エホニジピン 40 mg/日）、アンジオテンシン受容体拮抗薬（バルサルタン 160 mg/日）、サイアザイド系利尿薬（トリクロルメチアジド 1 mg/日）――ガイドラインが推奨するクラスの異なる 3 剤を最適用量で叩き込んでいるにもかかわらず、血圧は 194/82 mmHg と吹き上がったままである。典型的な「治療抵抗性高血圧（Resistant Hypertension）」の基準を完全に満たしていた。

さらに家族の問診記録には、不可解な記述が並んでいた。数か月前から同居する嫁との間に深刻な家庭内葛藤があり、強い精神的ストレスに苛まれていたという。そして入院前 3 か月間で体重が 42kg から 38kg へと激減し、夜になると「天井に誰かが見える」「声がする」と口走るなど、抑うつ状態と幻覚・妄想（hallucination and delusion）が出現、抗不安薬のエチゾラムが処方されていた。

「認知症の周辺症状か、それとも高齢者の老人性精神病なのか……」 原田が眉間を揉んでいたそのとき、白衣を翻して入ってきた泰江が、机の上の検査シートにふと目を留めた。泰江の指先が、ある一列の数値の上でピタリと止まった。

クッシング徴候なき「異所性 ACTH 症候群」の影

「原田君、このホルモン採血を見てください。……ACTH が異様に高いですね」 泰江の静かな声が響いた。

- 早朝（6:00 AM）ACTH：84.6 pg/mL / コルチゾール：20.6 μg/dL
- 深夜（11:00 PM）ACTH：60.5 pg/mL / コルチゾール：19.4 μg/dL
- 尿中遊離コルチゾール：168.2 μg/day（正常上限の 2 倍以上へ著増）
- 血清カリウム（K）：2.4 mEq/L（低カリウム血症）
- 動脈血ガス：pH 7.46、HCO_3^- 32 mEq/L（代謝性アルカローシス）
- 血漿レニン活性（PRA）：<0.1 ng/mL/h / 血漿アルドステロン：25 pg/mL（極限まで抑制）
- BNP：316.6 pg/mL

「通常なら夜間に低下するはずのコルチゾールの日内変動が完全に消失し、深夜でも 20 近くまで高止まりしています」 原田がデータを指し示しながら説明する。 「電解質は低カリウム性代謝性アルカローシスを呈し、レニンもアルドステロンも涸れ果てている。この病態は、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）の暴走によるクッシング症候群そのものです」

泰江が指示を出した。 「デキサメタゾン抑制試験を行ってみてください。高用量デキサメタゾン（8mg/日・2 日間）で下垂体のフィードバックがかかるかどうかを確かめましょう」

だが、2 日後の結果は臨床医たちを戦慄させた。 「……先生、高用量デキサメタゾンを投与しても、ACTH は 98.5 pg/mL、コルチゾールは 27.0 μg/dL と、抑制されるどころか跳ね上がっています！」

下垂体からの ACTH 分泌であれば高用量デキサメタゾンで抑制されるはずだ。それが一切効かないとなれば、肺小細胞癌やカルチノイドなどが ACTH を勝手に産生し続ける「異所性 ACTH 産生症候群（Ectopic ACTH syndrome）」が最も疑われる。

しかし、頭部 MRI・CT で下垂体腺腫はなく、胸腹部造影 CT、さらには全身の FDG-PET スキャンや腫瘍マーカー（AFP, CEA, CA19-9, SCC）をくまなく探しても、体内のどこにも腫瘍（悪性腫瘍）は存在しなかった。何より、患者の BMI は 20.8、中心性肥満や満月様顔貌（ムーンフェイス）、皮膚線条といったクッシング特有の身体的所見はどこにも見当たらなかった。

「腫瘍がないのに、異所性 ACTH 症候群と瓜二つの病態を示している……。泰江先生、これは一体何が起きているのでしょうか？」

泰江の病態生理講義――「MR と GR のインバランス」

泰江は穏やかに微笑むと、机の脇に積んであった A4 の裏紙を一枚引き寄せ、胸ポケットから万年筆を抜いた。さらさらと小気味よい音を立てて、紙の上に脳と腎臓、そして受容体の相関図が書き殴られていく。

「原田君、これは腫瘍の仕業ではないと思いますよ。『心のストレス』によって、全身のホルモンと受容体のバランスが崩壊してしまった結果なのだと思います」

「心のストレス……ですか？」 「ええ。重度のうつ病や強い心理的負荷に晒された高齢者では、クッシング症候群と見分けがつかない内分泌異常を呈することがあるのです。仮性クッシング状態（Pseudo-Cushing's state）ですね。鍵を握っているのは、視床下部-下垂体-副腎（HPA）軸における 2 つの受容体の不均衡（Corticoid receptor imbalance）ですよ」

泰江はペンの先で、紙の上に大きな 2 つの丸を素早く描いて囲んだ。

「生体には、コルチゾールを受け止める受容体が 2 つ存在します。 1 つは、コルチゾールへの親和性が極めて高いミネラロコルチコイド受容体（MR）。もう 1 つは、親和性は低いものの、ストレス時の高濃度コルチゾールに反応して強力なネガティブフィードバックをかけるグルココルチコイド受容体（GR）です。 健康な脳では、コルチゾールが上昇すれば GR が作動し、視床下部からの CRH や下垂体からの ACTH 分泌にキュッとブレーキをかけます。ですが、加齢と長期の過酷な家庭内ストレスによって、海馬や視床下部の GR を介したネガティブフィードバック機構が麻痺（GR 抵抗性）を起こしてしまっているのだと考えられますね」

原田の目の前の霧が、音を立てて晴れていった。 「ブレーキである GR が効かないから、高用量デキサメタゾン（GR 作動薬）を入れても ACTH が下がらない。そして行き場を失った大量のコルチゾールが、中枢でも末梢でも MR ばかりを猛烈に刺激し続ける……！」

「その通りだと思います」
泰江は力強く頷き、A4 用紙の余白へ矢印を勢いよく書き足した。

「腎臓の尿細管には 11β-HSD2 という酵素があって、普段はコルチゾールを不活性化して MR を守っています。しかし、これほど大量のコルチゾールに晒され、高齢に伴う腎機能低下（eGFR 36.6）と慢性炎症（CRP 3.82）が加われば、11β-HSD2 の処理能力は完全に飽和（オーバーウェルム）してしまいます。 その結果、コルチゾールが腎臓の MR に直接結合し、ナトリウム貯留と尿中へのカリウム垂れ流しを引き起こすのです。これが、レニンもアルドステロンも出ないのに下がらない高血圧と、重症低カリウム血症のカラクリですね」

泰江はさらにペンを走らせる。

「そして脳の辺縁系や海馬において、過剰な MR 刺激と GR 機能不全が続けば、セロトニン神経系などのバランスが崩れ、感情の抑制が利かなくなって、うつ症状や妄想、幻覚が引き起こされます。身体と精神の崩壊は、すべてこの『MR/GR インバランス』という一本の糸で繋がっているのですよ」

スピロノラクトンの奇跡――暴走する鍵穴を塞ぐ

「では泰江先生、どう治療すべきでしょうか」「答えはひとつだと思います。暴走している MR（緊張の受容体）に先回りしてフタをしてしまうことです。ミネラロコルチコイド受容体拮抗薬――スピロノラクトンを投与してみましょう」

原田は泰江の指示に従い、従来の 3 剤に加えてスピロノラクトン 25mg/日の投与を開始した。副作用と電解質を厳密にモニタリングしながら、投与量を 50mg、75mg へと慎重に漸増させていく。

治療開始から 1 週間。血漿 ACTH とコルチゾールは一時的にさらに上昇する代償反応を見せたが、泰江は「受容体がしっかりブロックされている証拠ですから、動じる必要はありませんよ」と穏やかに見守った。

すると 2 週間後、血圧は 170/62 mmHg へと降下し始め、カリウムは 3.2 mEq/L へ改善。1 か月後には血圧は 132/64 mmHg と見事に正常化し、血清

カリウムは 4.4 mEq/L へと完全復帰した。貯留していた体液が抜けたことで浮腫は消失し、体重は 36.5kg に落ち着いた。

驚くべきことに、従来の降圧薬（カルシウム拮抗薬と ARB）を減量できただけでなく、投与 4 か月後には血漿 ACTH（29.9 pg/mL）、コルチゾール（17.8 μg/dL）、尿中遊離コルチゾール、そして極限まで抑制されていたレニンとアルドステロンまでもが、嘘のように正常値へと還っていったのである。

そして何よりの変化は、患者の精神状態だった。スピロノラクトンが中枢の MR を遮断したことで、過剰なストレス回路が鎮静化し、夜間の幻覚や妄想は跡形もなく消え去った。病室のベッドに腰掛け、穏やかな顔でお茶を飲む彼女は、回診に訪れた原田を見てにっこりと微笑んだ。 「先生……なんだか、頭の中の重い霧がすうっと晴れて、身体が軽くなりました」 原田は胸の奥が熱くなるのを覚えた。

「泰江千本ノック」と、世界へ放たれた臨床の哲学

「原田君、この症例は高齢社会の臨床現場に埋もれている無数の高血圧患者さんを救う鍵になりますよ。一刻も早く論文にまとめましょう」

泰江の号令で始まった論文執筆だったが、ここでも容赦のない「泰江千本ノック」が炸裂した。手元の A4 用紙に次々と赤字が書き込まれていく。

「単に『スピロノラクトンが効いた』と書くだけでは症例報告にはなりませんよ。なぜデキサメタゾンで ACTH が抑制されなかったのか、なぜ中枢の MR をブロックするとうつ病や幻覚が治るのか、神経精神医学と内分泌学の最新知見を紐解いて、受容体インバランスの仮説を完璧なロジックで武装してください」

原田は連日、文献の海を泳ぎ、泰江の赤ペンで真っ赤に染まった原稿を何度も何度も打ち直した。 苦闘の末に完成した論文は、日本内科学会の英文誌『Internal Medicine』2010 年号に掲載された。

"Resistant Hypertension in an Aged Woman Presenting with Clinical Features Simulating Ectopic ACTH Syndrome—Response to Spironolactone—"

（異所性 ACTH 症候群類似の臨床像を呈し、スピロノラクトンが奏効した高齢女性の治療抵抗性高血圧）

論文では、加齢に伴う慢性炎症や腎障害が 11$¥beta$-HSD2 を低下させること、心理的ストレスが HPA 軸を破綻させて MR 優位の受容体不均衡を生むこと、そしてスピロノラクトンがその悪循環を根底から断ち切ることが明快に論証された。

論文の別刷りが届いた午後、研究室のデスクで泰江は静かに語りかけた。
「医者はね、目の前の患者さんを丁寧に診ることは当然の義務です。ですが、一人の医師が生涯で直接診られる患者さんの数には限界があるのですよ。だからこそ、自らが経験した稀有な真理を、学会発表や論文という『世界の共通言語』にして残さなければいけないのです。それが、次の世代の何千、何万という患者さんを救うことに繋がっていくのですからね」

原田は深く頷き、泰江の横顔を見つめた。 「先生、まさに『患者さんに学ぶ』ですね」

泰江は眼鏡の奥の目を細め、春の青空を見上げた。 「答えはね、最初から教科書やデータの中にあるのではないと思いますよ。“なぜこの人だけがこうなったのか”――患者さんの身体が発する悲鳴に、徹底して疑問を投げかけること。その問いの深さこそが、すべての新しい医学の始まりなのだと思います」

窓から差し込む柔らかな春の光が、机の上に残された泰江の走り書きの受容体マップを、黄金色に照らし出していた。

（了）

第 4 話：言葉が、未来を救う――冠攣縮から続く「知の恩返し」

赤ペンに埋もれたカンファレンス室

午後の熊本加齢医学研究所・カンファレンス室には、独特の静けさと共に、乾いた紙と印刷インクの匂いが濃密に漂っていた。長テーブルの上には、連日深夜まで及んだ推敲の跡が散乱している。余白という余白を埋め尽くす万年筆の朱入れ、幾重にも引き直された取り消し線、そして再構成されたアブストラクトの校正刷り。並んだ英単語の群れは、まるで紙の上で呼吸を整え、世界へ羽ばたく瞬間を待っているかのようだった。

伊藤が、幾度もの修正を経てようやく完成形に近づいた論文のドラフトを、安堵と微かな誇らしさを滲ませて机の中央に置いた。 「……なんとか、ここまで漕ぎ着けました」 傍らで自身の研究データを整理していた水野が、手元の原稿から顔を上げて穏やかに頷いた。 「うん、論理の骨格が通って、実に引き締まった良い論文になったね」 伊藤は嬉しそうに照れ笑いを浮かべたが、ふと肩を落として本音を漏らした。 「でも正直なところ……ここまで何ヶ月もかけて、言葉の一字一句に神経をすり減らす必要があったのか、と考えてしまうこともあるんです。地方学会や研究会で症例を発表して、身近な先生方に知ってもらうだけでも、臨床医としての役割は果たせているんじゃないか……と」

原田も、手元の分厚い生化学文献の山を見つめながら、伊藤の言葉に静かに共鳴していた。日々の過密な外来や病棟業務の合間を縫い、深夜までデータ解析と英文校正に追われる日々の過酷さは、誰もが身に染みていたからだ。

40 年前の黄ばんだリプリント――世界の常識を覆した日

ふたりの若手医師のやり取りを黙って聞いていた泰江が、眼鏡の奥の眼光をすっと細めた。 「伊藤君、水野君」 泰江の声は低く、しかしカンファレンス室の隅々にまで染み渡るような温かい重みを持っていた。 「学会発表はね、確かにその場の聴衆へ素早く知識を届けることができます。ですが、それは文字通り“風の噂”のようなものなのですよ。発表が終わって会場の明かりが消えれば、人の記憶から薄れ、やがて消えていってしまいます。どれほど画期的な発見であっても、形に残さなければ、誰かの頭にふと浮かんではすぐに消え去る花火に過ぎないのだと思います」

泰江は静かに立ち上がり、執務机の奥深くの引き出しから、一束の古い抜き刷り（リプリント）を取り出した。大切に保管されてきたその論文の表紙は、長い歳月を物語るように端がセピア色に褪せ、昭和の時代の活字印刷特有の凹凸を帯びていた。表題の上に印字された筆頭著者の欄には、紛れもなく「Yasue H」の名が刻まれていた。

「これはね、40 年前――1970 年代に私が静岡市立病院で循環器の臨床をやっていた頃に書いた論文です」 泰江の皺の刻まれた指先が、黄ばんだ紙面を愛おしそうに撫でた。 「当時、世界中の医学界は『狭心症とは、冠動脈の器質的な動脈硬化狭窄に対して心筋の酸素需要が増大することで起こる』と信じ込んでいました。だから、需要を抑えるβ遮断薬こそが絶対の標準治療だったのです。しかし、私の目の前にいた患者さんたちは違っていました。早朝の安静時、布団の中で発作を起こしていたのですね。心電図を丹念に追い、早朝の運動負荷やアセチルコリン、メサコリンによる誘発試験を繰り返す中で、私は確信したのです。冠動脈が自ら激しく痙攣（スパスム）を起こして血管を閉塞させているのだ、とね」

若き日の泰江は、その事実を日本の地方学会や国内の研究会で何度も熱弁した。だが、返ってきたのは冷ややかな反応ばかりだった。 「『そんな現象は日本の特殊な例外だ』『ただのアーチファクト（見かけの狂い）だろう』と、国内の学会では身内の小さな議論として片付けられ、誰も本気で耳を貸そうとはしてくれませんでしたよ」

英語の査読論文という「世界共通の架け橋」

「そこで私は腹を括ったのです」 泰江の言葉に、伊藤、原田、水野は身を乗り出した。 「どれほど孤立無援であろうと、客観的なデータと揺るぎない病態生理を英語の論理へと昇華させ、世界の査読誌――*Circulation* や *American Journal of Cardiology* へとぶつけたのですね」

泰江の瞳に、当時の情熱の炎が宿る。 「世界最高峰の査読者たちとの激しい論戦を経て、英文活字として世に出た瞬間、何が起きたと思いますか？ …… 世界が一変したのですよ。海を越えたアメリカやヨーロッパ、地球の裏側の医師たちから、私の元へ手紙や電報が雪崩のように届きました。『自分の受け持ち患者の不可解な発作も、これだったのか！』『β遮断薬で悪化していた理由がすべて氷解した』とね」

論文という共通言語を得たことで、世界中の臨床現場で眠っていた無数の「原因不明の狭心症」が救われていった。新しく登場したカルシウム拮抗薬が特異的な著効を示すことも証明され、狭心症治療のパラダイムシフトが世界規模で巻き起こったのである。

水野が深く、噛み締めるように呟いた。「学会発表は同時代への『伝達』であり、査読付き論文は未来へ向けた『評価と保存』なのですね」泰江は穏やかに頷いた。「その通りだと思いますよ、水野君。論文にして残すというのは、単に図書館の書架に印刷物を収めることではありません。『第三者の極めて厳しい批判と査読に晒され、学術的な審判を経て真理として公認される』ということなのです。だからこそ、時代や国境を越えて生き続けます。熊本の小さな研究所のベッドサイドで見出した真実であっても、論文になれば、瞬時に世界中の医師たちの共有財産になるのですよ」

熊本の光が、遠い未来の命を照らす

原田は、自分が手掛けている解析データと、机上の原稿に視線を落とした。「……書くということは、目の前の患者さんを、世界中、そして未来の医療と結びつけることなんですね」

「そうだと思いますよ、原田君」泰江は机の脇にあったA4の裏紙を引き寄せると、愛用の万年筆でさらさらと一本の矢印を書き殴った。「我々臨床医はね、毎日の診察や検査を通じて、患者さんから無数の生きた教えを授かっているのです。教科書のどこにも書かれていない人体の神秘を、患者さんが自らの身体を張って教えてくれているのですね。だとしたら、その尊い学びを自分たちだけの胸にしまい込み、一過性の経験として消費してしまうのは、医学の神様に対する裏切りになってしまうと思いませんか？」

泰江が静かにペンを置き、弟子たちを振り返る。「患者さんから学ばせてもらった真理を、一片の曇りもない論文として世界へ解き放つこと。それこそが、病に苦しみながら我々に道を指し示してくださった患者さんに対する、医師としての『最大の恩返し』なのだと思いますよ」

伊藤は、胸の奥底から込み上げてくる熱い震えを感じながら、手元の原稿をぎゅっと抱きしめた。「わかりました、泰江先生。どれほどリジェクトを喰ら

おうと、どれほど書き直しのノックが続こうと、私はこの論文を絶対に書き切ります。これが、いつかどこかの病棟で苦しむ、まだ見ぬ誰かの『突破口』になると信じて」

泰江は満足そうに微笑み、弟子たちの顔をひとりひとり見つめた。 夕暮れが迫り、西の金峰山の稜線が燃えるような朱色に染まっていく。傾いた夕陽の黄金色の光条が、ガラス窓を通り抜け、カンファレンス室のテーブルの上に広げられた何百枚もの論文原稿と、泰江の走り書きが残る A4 用紙を、神々しいまでに眩しく照らし出していた。

ひとつの症例の気づきが、やがて世界の医学を動かす潮流となる。 言葉を紡ぎ、論理を研ぎ澄まし、未来へ遺すこと。 その不屈の意志こそが、熊本の地から世界へ向けて放たれ続ける、泰江とその弟子たちの変わらぬ誓いだった。

（了）

第 5 話：問いは、分岐点に宿る――冠攣縮と動脈硬化の乖離を暴いた若き視線

奈良からの風と、カンファレンスの「違和感」

熊本の冬は、どこか京都や奈良の底冷えとは輪郭が違っていた。凛と澄み渡る朝の空気の中、研究所の玄関をくぐる風は、迷いを抱えた旅人の体温をそっと包み込むような温もりを帯びている。 その年、熊本加齢医学研究所・熊本機能病院の循環器内科の門を叩いたのは、奈良県立医科大学からやってきた一人の若い医師だった。中川仁（なかがわ・ひとし）。

彼を送り出したのは、奈良医大第一内科教授の斉藤能彦だった。斉藤自身、かつて京都大学時代から心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）の画期的な研究に心血を注ぎ、臨床と基礎の狭間で巨大な業績を打ち立ててきたトップランナーであり、若き頃より泰江を深く敬愛し「師」と仰ぎ続けてきた一人であった。その斉藤が、手塩にかけて育てている愛弟子のひとりである中川に対し、旅立ちの朝にこう告げたのである。 「泰江先生のそばに行き、臨床と研究の息づかいを肌で感じてこい。あの方の背中を見つめ、共に考えるだけで、臨床医としての魂が変わるはずだ」

中川は小柄で、声も物腰もどこまでも静かだった。けれど、その澄んだ眼鏡の奥には、濁りのない真っ直ぐな問いの光が宿っていた。師から師へと受け継がれてきた「臨床医学の真髄」を求める熱い情熱を、その胸の奥深くに静かに秘めながら。

ある日の夕方、カンファレンス室。 造影カテーテルのフィルムを見つめ、手元の資料に視線を落としていた中川が、ふと顔を上げた。 「……泰江先生。ずっと気になっていたことがあるのですが、質問してもよろしいでしょうか」 伊藤、原田、そして水野の 3 人が、手元のカルテから同時に顔を上げた。 「アセチルコリン（ACh）負荷で誘発される冠攣縮（スパスム）の画像を何百例と見返しているのですが、**攣縮が起きている部位は、なぜか血管の『分岐部（Branch point）』の直後に圧倒的に多くありませんか？**」

カンファレンス室の空気が微かに揺れた。 冠攣縮性狭心症の患者を何千人と診察し、アセチルコリン負荷試験を日常茶飯事のように行ってきた原田や水野にとっても、それはあまりに日常の光景に溶け込みすぎていて、意識の網の目からすり抜けていた盲点だった。 泰江は眼鏡のブリッジをそっと押し上げ、口元に深い笑みを浮かべた。 「……中川君、非常に鋭いところを見ています

ね。実は私も長い間、血管の分岐と攣縮の関連に引っかかるものを感じていたのですよ。よし、中川君。君の手で徹底的に数字を洗ってみてください」泰江の言葉が引き金となり、未知の領域を拓く探索が始まった。

深夜の暗室、数千枚のアンギオ解析

それからの数ヶ月間、中川の姿は常に医局の暗室モニターの前にあった。 当院でアセチルコリン負荷試験を施行し、冠攣縮が証明された患者群のシネアンギオ（冠動脈造影画像）をすべて掘り起こしたのである。 解析対象となったのは、明らかな器質的狭窄のない「正常造影群（51 例・106 攣縮）」と、25〜90%の動脈硬化狭窄を有する「動脈硬化合併群（47 例・66 血管）」。

左前下行枝（LAD）、左回旋枝（LCx）、右冠動脈（RCA）。 中川は CAAS II 定量冠動脈造影（QCA）ソフトウェアを用い、分岐部（流速分割点・flow divider の先端から 5mm 以内）の血管径と、攣縮および動脈硬化プラークの局在をミリ単位で丹念に計測していった。 「分岐部か、主幹部か、近位部（Proximal）か、遠位部（Distal）か」 深夜の暗室に、クリック音だけが規則正しく響く。 缶コーヒーを差し入れに訪れた伊藤が、思わず舌を巻いた。 「中川先生の集中力は凄まじいな……。小柄なのに、血管に向き合う熱量は誰よりも熱い」 原田もまた、中川が集積した膨大なデータシートを覗き込みながら、水野と深く頷き合った。 「臨床研究というのは、大掛かりな機器があるから生まれるんじゃない。『これ、なぜだろう？』というベッドサイドの純粋な違和感を、泥臭く形にしていく執念から生まれるんだね」

暴かれた二重のパラドックス――攣縮とプラークの棲み分け

中川がまとめ上げた統計データが出揃った夜、カンファレンス室に集まった泰江、水野、原田、伊藤の前に、驚くべき事実が示された。

【冠攣縮と動脈硬化プラークの好発部位の比較（動脈硬化群 n=61）】

◆ 分岐部（Branch point）への病変局在

・LAD ：スパスム 76.7%　vs　プラーク 23.3% （P < 0.0001）

・LCx ：スパスム 72.7%　vs　プラーク　9.1% （P = 0.039）

・RCA ：スパスム 60.0%　vs　プラーク 10.0%　（P = 0.002）

◆ 近位部（Proximal segment）への病変局在
・LAD ：スパスム 56.7%　vs　プラーク 93.3%　（P < 0.0001）
・LCx ：スパスム 18.2%　vs　プラーク 81.8%　（P = 0.016）
・RCA ：スパスム 15.0%　vs　プラーク 75.0%　（P < 0.0001）

◆ プラークが存在しない部位（Non-plaque site）でのスパスム発生率
・LAD ：73.3%　（P = 0.018）
・LCx ：100.0%（P < 0.0001）
・RCA ：75.0%　（P = 0.041）

「……なんて明瞭なコントラストなんだ」原田が息を呑んだ。 数字は嘘をつかなかった。 冠動脈の 3 枝すべてにおいて、冠攣縮は 60〜76%という圧倒的な頻度で『分岐部』に集中して発生していた。正常造影群でもその傾向は顕著で、LAD で 81.8%、LCx で 94.4%、RCA で 81.0%が分岐部に起きていた。

しかし、動脈硬化プラークは全く逆の振る舞いを見せていた。プラークの 75〜93%は『彎曲した主幹部の近位部（非分岐部）』に局在し、分岐部にはほとんど形成されていなかったのだ。 そして何より、スパスムの 73〜100%は、プラークが存在しないまっさらな部位（Non-plaque site）で発生していたのである。

「つまり……」中川が声を震わせながら結論を述べた。 「世界の教科書は長年『攣縮は動脈硬化プラークの局所で生じる』と信じ込んできましたが、現実は違います。スパスムは、コレステロールの塊ができる場所とは全く異なる場所で起きているのです」

泰江の病態生理講義――「二つの動脈硬化」と流体力学

泰江は穏やかに微笑むと、手元の机にあった A4 の裏紙をすっと引き寄せ、愛用のペンを握った。紙の上に、血管の分岐部と血液の流線がさらさらと力強い筆致で書き殴られていく。

「中川君、実に見事な解析ですね。このデータは、血管生物学の根幹に関わる重大な真実を暴き出していると思いますよ」 泰江の静かで熱い講義が始まった。

「血流が血管内皮に与える流体力学的刺激――せん断応力（Shear stress）を考えてみてください。近位部の彎曲した内側のような部位は、血流が遅くよどむ『低せん断応力（Low shear stress）』領域です。ここでは LDL コレステロールが停滞して内皮下に沈着し、単球が集まり、平滑筋細胞は脂質を取り込んで増殖する『合成型（Synthetic phenotype）』へと変性していきます。これが、我々のよく知る脂質沈着型のアテローム動脈硬化（Atherosclerosis）ですね」

泰江はペンの先で、紙に描いた分岐部の直下をトントンと突いた。

「ですが、血管の分岐点（Branch points）は違います。血流が激しく衝突し、渦を巻き、流れの向きが激しく揺れ動く『振動せん断応力（Oscillatory shear stress）』に絶えず晒されているのです。この乱流と機械的刺激によって局所の血管内皮は傷つき、一酸化窒素（NO）の産生能が著しく障害されます。しかし、ここでは脂質は溜まりません」 水野と原田が目を見張る。

「脂質が溜まらないからこそ、血管中膜の平滑筋細胞は死なず、収縮力を保った『収縮型（Contractile phenotype）』のまま維持されるのですね。内皮の NO というブレーキが壊れ、RhoA/Rho キナーゼが活性化してカルシウム感受性が異常亢進した収縮型平滑筋が、血流の渦巻く分岐部で一気に暴走する――これこそが冠攣縮（CAS）の正体なのだと思います」

泰江は弟子たちをゆっくりと見渡した。 「冠攣縮は、動脈硬化の初期病変なんかではありません。脂質が蓄積するアテローム動脈硬化とは一線を画す、『もうひとつの独立した動脈硬化症（Distinct type of arteriosclerosis）』なのだと思いますよ」

近年の日本で、食事の欧米化に伴い脂質異常症が急増する一方で、なぜか冠攣縮性狭心症の頻度が減少傾向にあるという疫学的な謎も、この機序で見事に説明がついた。脂質沈着が進んで平滑筋が合成型へ変性・線維化してしまえば、血管はむしろ攣縮する力そのものを失ってしまうからである。

世界へ放たれた論文と、分岐点に立つ者たち

「中川君、この成果をいますぐ世界へ問いましょう。アメリカ心臓協会（AHA）のフラッグシップ誌へ送るべきだと思います」 泰江の号令が飛んだ。 論文の執筆が始まると、泰江、水野、原田、伊藤、そして中川が車座になり、机の上の原稿と A4 のメモ用紙を赤字で埋め尽くしながら、英単語のニュアンスひとつに至るまで議論を尽くした。

2009 年、中川を筆頭著者とする論文は、米国心臓協会の専門誌『Circulation: Cardiovascular Interventions』に採択・掲載された。

"Coronary Spasm Preferentially Occurs at Branch Points: An Angiographic Comparison With Atherosclerotic Plaque"

（冠攣縮は分岐部に好発する：動脈硬化プラークとの血管造影学的対比検討）

冠攣縮とアテローム動脈硬化の局在の違いを流体力学と平滑筋生物学の視点から世界で初めて証明したこの論文は、世界の循環器界に大きな衝撃を与えた。

論文が掲載された数日後の夕暮れ時。 研究所の廊下の窓から、金峰山の向こうに沈む茜色の夕陽が差し込み、床を長く朱色に染め上げていた。 白衣のポケットに手を入れ、歩みを止めた泰江が、隣に立つ中川の肩に優しく手を置いた。 「中川君。すべての大きな医学の進歩はね、教科書を疑い、目の前の事象に投げかけられた素朴な『なぜ？』から始まるのだと思いますよ。問いはね、いつも分岐点に宿っているのです」 泰江は西の空を見つめながら、穏やかに言葉を紡いだ。 「血管の分岐点と同じですね。人生にも、医学の探求にも、いくつもの分かれ道があります。分岐点はね、誰かに選ばれるのをずっと待っているのだと思います。『なぜそっちへ流れるのか』『なぜそこで縮むのか』と、立ち止まって耳を澄ませてくれる誰かをね」

伊藤が微笑み、水野と原田が深く頷いた。 奈良からやってきた一人の若き医師の澄んだ疑問が、熊本の地で情熱の炎となり、世界の医学を照らし出す確かな灯火となった。 問い続ける意志がある限り、彼らの紡ぐ臨床と真理の物語に、終わりは決して訪れない。
（了）

第 6 話：汗が語る、見えないホルモンの声――原発性アルドステロン症と「生命の塩」

整形外科病棟からの SOS

その日、熊本機能病院を包む春の光は、青空と微かな湿り気が柔らかく溶け合っていた。午後の外来を終えた循環器内科の医局で、原田の PHS が鳴った。「原田先生、整形外科病棟です。膝半月板損傷で入院された 41 歳の女性患者さんなのですが、血圧がどうしてもコントロールできず、相談に乗っていただけないでしょうか」

患者は清田（仮名）、41 歳。自宅での作業中に膝を痛め、内視鏡下手術の目的で入院していた。問診票によれば、32 歳の頃から健診で高血圧を指摘されていたが、20 代の二度の妊娠期には妊娠高血圧症候群などの異常は一切なかったという。しかし 39 歳の春、耐え難い頭痛と嘔気で近医に駆け込み、収縮期血圧 200 mmHg の異常高血圧を指摘されて降圧薬の内服を開始していた。病室に赴いた原田は、ベッドサイドの血圧計を見て眉をひそめた。降圧薬を内服しているにもかかわらず、血圧は 172/102 mmHg と依然として高止まりしていた。

電解質と内分泌のシグナル――PAC/PRA 比「4100」の衝撃

循環器科へ転科搬送された後、直ちに詳細な血液・内分泌検査が走った。検査部から上がってきた数値に、原田と伊藤は目を見張った。

- 血清カリウム（K）：3.5 mEq/L（アルダクトン A、ロンゲス、ケーシーエル 6 錠内服下でなお低値）
- 血漿レニン活性（PRA）：<0.1 ng/mL/h（極限まで抑制）
- 血漿アルドステロン濃度（PAC）：410 pg/mL（著明な高値）
- PAC/PRA 比（ARR）：4100（基準値 200 を遥かに超越）
- 血清 Na：140 mEq/L、Cl：106 mEq/L
- 腹部 CT：左副腎に境界明瞭な低吸収域腫瘤（腺腫像）

「原発性アルドステロン症（PA）……！ それも極めて活動性の高いアルドステロン産生腺腫（APA）です」原田が興奮を抑えきれずに言った。さらに 24 時間自由行動下血圧測定（ABPM）を行うと、食塩 10g/日摂取・休薬下で、

昼間血圧 164/95 mmHg、夜間血圧 154/89 mmHg と、夜間血圧が十分に下がらないノンディッパー型の典型的な食塩感受性高血圧を示していた。食塩を 3g/日に制限するだけで昼間 149/87 mmHg へと急峻に低下することからも、体液過剰が病態の中核にあることは明白だった。

カテーテル室で行われた副腎静脈サンプリング（AVS）が、その局在を決定づけた。 「左副腎静脈のアルドステロン値……8,630 pg/mL！ 右副腎静脈の 363 pg/mL、下大静脈の 721 pg/mL と比較して 20 倍以上の圧倒的な左右差です」 左副腎の腺腫が、自律的にアルドステロンを全身へ放流し続けている元凶であることは疑いようがなかった。

泰江のベッドサイド問診――「汗は、サラサラですか？」

確定診断が下り、回診の列が清田の病室を訪れたときのことだった。若手医師たちが画像やカテーテルのデータを並べて報告する中、泰江は一言も遮ることなく静かに耳を傾けていた。そして報告が終わると、泰江は清田のベッドサイドに歩み寄り、穏やかな笑みをたたえて彼女の目を見つめた。

「清田さん。ひとつ、お伺いしてもいいですか？」「はい、何でしょう、先生？」「あなたは普段、汗をかいたとき……その汗は『サラサラ』していますか？ それとも、塩分で『ベタベタ』したり、乾いた後に服に白い塩が吹いたりしますか？」

清田は一瞬きょとんとした表情を浮かべ、次いでハッとしたように目を見開いた。 「……先生、どうしてそれを？ 実は 30 歳を過ぎた頃から、いくら動いて大汗をかいても、汗が水みたいにサラサラで、服に塩が吹くことが全くなくなったんです。周りの人は『汗でベタつく』と嫌がっているのに、私だけは不思議と肌がサラッとしていて……体質が変わったのかなと思っていました」

泰江は深く頷き、満足そうに微笑んだ。 「ええ、それでよく分かりました。あなたの身体の中で、ホルモンが何をしていたのかがね」

カンファレンス室の生理学講義――エクリン汗腺と大航海時代の記憶

病棟を出た後、カンファレンス室の長机に泰江、水野、原田、伊藤が集まった。 原田が尋ねた。 「泰江先生、なぜ汗の性状を問われたのですか？ アル

ドステロンといえば、腎臓の遠位尿細管や皮質集合管での Na 再吸収・K 排泄ばかりに目が行っていました」

泰江は手元にあった A4 の裏紙をすっと引き寄せ、愛用の万年筆で上皮性ナトリウムチャネル（ENaC）の模式図をさらさらと書き殴った。 「原田君、ミネラロコルチコイド受容体（MR）と ENaC が存在するのは、腎臓の尿細管だけではないのですよ」 泰江の声が穏やかな熱を帯びる。 「全身の皮膚に数百万個ある『エクリン汗腺』の導管部上皮細胞にも、腎臓と全く同じ MR と ENaC がびっしりと発現しているのです。血液から作られた原汗が汗腺の導管を通過する際、アルドステロンは汗腺上皮の ENaC を強力に駆動させ、原汗の中からナトリウムと塩素（NaCl）を徹底的に再吸収して体内に引き戻します。その代償としてカリウムを汗の中へ捨てるのですね」

一同が息を呑む。 「つまり、高アルドステロン血症の患者さんでは、尿中だけでなく汗腺からのナトリウム排泄も極限まで阻止されます。その結果、皮膚表面に出てくる汗は塩分が極端に薄まり、蒸発しやすい『真水に近いサラサラの汗』になるのだと思いますよ。彼女が 30 代から経験していた汗の変化は、左副腎の腺腫がアルドステロンを出し始めた時期と完全に一致しているわけです」

泰江はペンを置き、窓の外の青空へ静かに視線を投げた。 「……大航海時代から奴隷貿易の時代にかけてね、西アフリカから過酷を極める奴隷船で運ばれる人々を買い付ける際、奴隷商人たちにはある奇妙な選別法があったそうです。船倉から引きずり出した人間の『首筋や額の汗を舌で舐めて』、航海を生き延びられるかどうかを見極めたというのですね。その様子を描いた記録画が、いまもヨーロッパに残されています」

水野と伊藤が思わず息を呑み、泰江の横顔を見つめた。 「汗を舐めて『塩辛い者』は、汗腺から貴重な塩分と水分を無駄に垂れ流してしまっている。過酷な脱水と下痢の嵐に晒されれば、あっという間に循環虚脱を起こして命を落とす、危険な兆候だったのです。 だが――汗を舐めて『塩気がなく、水のように薄い者』は、命を落とさず生き残る可能性が高いと見なされました。なぜなら、極限の脱水に直面した生体が、命の塩（ナトリウム）を一滴たりとも失うまいと内因性のアルドステロンを最大分泌させ、汗腺の導管から Na を徹底的に回収していたからですね。生き残るための防御機構が完璧に作動している証拠だったのだと思います」

泰江は振り返り、弟子たちの顔を穏やかに見据えた。 「いま、目の前の清田さんの体内で起きているのも、まさにそれと全く同じ現象なのだと思いますよ。副腎の腫瘍がアルドステロンを際限なく放流し、汗腺上皮の ENaC をフル稼働させて Na を全身に抱え込んでいる。だからこそ、どれほど大汗をかいても塩分が混ざらず、『真水のようにサラサラな汗』になるのですね」

伊藤が深く頷き、原田も手元のノートにペンを走らせた。 「なるほど……。歴史の極限状態で命を繋いだ塩分保持のシステムが、いまは副腎腫瘍によって暴走し、彼女の身体に『サラサラの汗』と『200 を超える高血圧』として現れていたのですね」「そうだと思いますよ」泰江は穏やかに目を細めた。 「太古の昔から、汗はいつだって『生体の叫び』を雄弁に語り続けてきたのだと思います。検査データの数字を追う前に、五感を使って目の前の患者さんの身体が発する微小なサインに気づけるかどうか。それこそが、臨床医の器というものなのでしょうね」

根治と「べたつく汗」の喜び

その後、清田は熊本大学医学部附属病院泌尿器科へと紹介され、内視鏡下（腹腔鏡下）左副腎摘出術が施行された。摘出された左副腎には、鮮やかな黄金色を呈する径約 1.5cm の充実性腺腫が認められた。病理組織像（HE 染色）では、胞体が明るく脂質に富む淡明細胞（clear cells）が胞巣状に密生しており、アルドステロン産生腺腫（副腎皮質腺腫）の確定診断が得られた。

術後の経過は、驚くほど劇的だった。自律的なアルドステロン過剰分泌が消失したことで、あれほど頑固だった血圧はみるみる下降した。術後に行われた ABPM では、一切の降圧薬を内服していない（No drug）普通家庭食の条件下で、昼間血圧 131/84 mmHg、夜間血圧 117/68 mmHg と、見事な正常ディッパーパターンへと回復したのである。血清カリウムも補充なしで完全に正常域を維持するようになった。

退院から数か月後、外来を訪れた清田は、日焼けした顔に弾けるような笑顔を浮かべていた。 「先生、おかげさまで膝もすっかり良くなって、農作業に復帰できました。薬も一粒も飲んでいないのに、頭痛も肩こりも全くありません」 そして、彼女は少し恥ずかしそうに、声を潜めて原田に打ち明けた。 「……それとね、先生。畑で精を出して働いた後、最近は肌がちゃんとベタつ

いて、シャツに少し塩が吹くようになったんです。普通の人は嫌がるんでしょうけど……私、それがたまらなく嬉しくて」

原田は胸が熱くなるのを覚えた。生命の歯車が、本来あるべき自然な調和を取り戻した証だった。

エピローグ――問う力が拓くもの

数年後。カンファレンス室で新しく配属された若い専任医や研修医たちを前に、原田は副腎疾患の講義を行っていた。スライドには、あの時の清田のABPM波形と副腎静脈サンプリングのデータが映し出されている。

「……高血圧に低カリウム血症を見たら、誰でも原発性アルドステロン症を疑う。だが、問診票の数字や機械のデータだけに頼っていては、日常に潜む二次性高血圧を見落とす。『汗はサラサラですか？』――泰江先生がベッドサイドで投げかけたあの一言こそが、病態の本質を射抜いた決定打だったんだ」

講義室の後方で、腕を組んで聞いていた泰江が、穏やかな眼差しで小さく頷いた。 「原田君の言う通りだと思いますよ」 泰江が立ち上がり、若手医師たちに優しく語りかけた。 「医学の進歩によって、画像も血液検査も驚くほど精密になりました。しかし、どれほど時代が変わろうと、診断の最高のセンサーは医師自身の五感であり、患者さんの声なき声に耳を傾ける『問う力』なのだと思います。目の前の人間を全人的に見つめること。その問いの深さこそが、良き臨床医とそうでない者を分ける永遠の分岐点なのだと思いますよ」

午後の柔らかな光が窓から差し込み、白衣の医師たちの輪をあたたかく包み込んでいた。身体が発する微小なシグナルを見逃さない泰江イズムの灯火は、こうして次の世代の血肉となり、脈々と受け継がれていくのだった。

（了）

第 7 話：歩く、という研究――ミトコンドリアの覚醒と「動く養生訓」

静寂の朝と、定刻の足音

熊本の朝は、やけに静かだった。まだ車列の喧騒もクラクションもなく、遠くで響く新聞配達の自転車のブレーキ音だけが、朝露に濡れた舗道に澄んで響いている。その歩道を、ひとりの老紳士が背筋をすっと伸ばし、確かな足取りで歩いてくる。白髪まじりの端正なスーツ、首元を整えたネクタイ。肩から斜めに掛けた黒革の鞄は、40 年以上の歳月を共にくぐり抜けてきた重みを帯びていた。

「泰江先生、おはようございます！」
研究所の玄関先で掃き掃除をしていた看護師が、深々と頭を下げる。
「おはようございます。今日もいい朝ですね」
泰江は、いつものように穏やかで控えめな声で返し、小さく会釈した。

熊本は典型的な地方の車社会である。 医師も看護師も、誰もが自家用車で通勤し、分刻みのスケジュールを効率よくこなす。坂道が多く、夏の暑熱と冬の冷え込みが厳しいこの街で、歩くことを選ぶ者は稀だ。 だが、泰江は違った。 熊本市内の自宅から市電と路線バスを乗り継ぎ、最後の一区間は季節を問わず必ず自分の足で歩いて登ってくる。 その整然とした歩みは、単なる日常の習慣というより、生命の律動を確かめる厳かな「儀式」のようだった。
医局の窓からその姿を見下ろしていた原田は、初めてその光景を目にしたときの衝撃を今でも鮮明に覚えていた。 「この先生は……自分たちとは全く違う時間軸、別の次元の生を生きておられるのではないか」

現代の貝原益軒――医局で交わされた問い

ある日の昼下がり、カンファレンス室でカルテを整理していた伊藤が、淹れたての茶をすすりながらぽつりと言った。 「泰江先生を見ていると……現代の貝原益軒じゃないかと思うんですよ」 向かいで論文の生化学データを検算していた水野が、顔を上げて笑った。 「益軒って……あの『養生訓』を書いた、福岡の儒学者の？」「そうです。人間の身体を小天地と見立てて、健康の本質は特別な薬にあるのではなく、日々の起居振る舞い、心の置き所、そして節制の積み重ねにあると説いた人です。腹八分目を守り、夜はぬるめの湯に浸かって自律神経を鎮め、朝は太陽とともに起き出して歩く。泰江先生のあの佇まいそのものが、現代に生きるリアルな養生訓みたいですよ」

水野も深く頷いた。 「確かにね。だが先生のそれは、単なる前近代の精神論や経験則じゃない。背後に最新の分子生物学と血管生理学のロジックが完璧に張り巡らされている。だからこそ、見ている僕たちまで背筋が伸びるんだ」

ペダルを漕ぎ出した原田と、細胞の「異変」

その会話をきっかけに、原田の心の中に小さな火が灯った。 「自分も、頭の中だけで病気を語るのをやめよう」 原田はある朝から、長年乗っていた車のキーを置き、自宅から研究所までの道のりを自転車で通い始めた。 最初は「運動不足の解消」という軽い動機だった。しかし、熊本の起伏に富んだ坂道をペダルで登るにつれ、太ももは鉛のように重くなり、息は荒く乱れた。 だが、2週間、1ヶ月と続けるうちに、身体の奥底で確実な変容が起き始めた。朝の冷たい風が肺胞の隅々を洗う感覚。坂道を登り切った瞬間に訪れる全身の拍動。夕暮れ時、西日に染まる金峰山を見上げながらペダルを漕ぐ爽快感。それらが、いつしか日々の臨床と思索に欠かせない活力へと変わっていった。

「泰江先生、最近なんだか身体が軽いんです。ペダルを強く踏み込んでも息が上がらなくなって、夕方のカンファレンスでも頭の霧が晴れているというか……」 外来の合間、原田がふと漏らした実感を、泰江は嬉しそうに目を細めて聞き届けた。 「原田君、それはね、君の筋肉の中で『ミトコンドリア』が目を覚ましたのだと思いますよ」

泰江の生理学講義――「元気とは、ミトコンドリアの質である」

「ミトコンドリア、ですか？」原田が問い返す。 泰江はポケットから万年筆を抜き、手元にあった処方箋の裏紙をすっと引き寄せると、さらさらと楕円形の小器官とその二重膜の模式図を書き殴った。

「原田君、元気や気力というものは、気合いや根性といった精神論ではないのですよ。**細胞内小器官の生化学的実態そのものなのだと思います**」 泰江の穏やかな声が、カンファレンス室の空気を引き締める。 「筋肉を動かさずにいると、細胞内のミトコンドリアは融合を失い、断片化して数が減り、エネルギー産生効率は落ちて活性酸素ばかりを撒き散らすようになります。ですが、歩行や自転車のような有酸素運動で筋肉に持続的な負荷をかけるとどうなるでし

ょうか？ 細胞内で AMP/ATP 比が上昇し、AMP キナーゼ（AMPK）や SIRT1（サーチュイン）が活性化されます。そして転写共役因子である PGC-1α（ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ コアクチベーター1α）のスイッチが一気にオンになるのです」

泰江はペンの先で、紙に描いたミトコンドリアの内膜をトントンと突いた。「PGC-1α は核内受容体 PPAR と協調して、ミトコンドリアの生合成（Biogenesis）を強力に誘導します。古い工場がスクラップ・アンド・ビルドされ、質の高い高効率な発電所が骨格筋の中に次々と新設されるわけですね。さらに我々の研究室でも証明してきたように、運動による微小循環の血流増加（Shear stress）は血管内皮の一酸化窒素（NO）産生を促し、全身のインスリン抵抗性を改善させます。君が感じている『身体の軽さ』の正体は、数兆個の細胞内で ATP が淀みなく生み出され始めた、生命本来の歓喜なのだと思いますよ」

原田は目を見張った。 自分がペダルを踏みしめる中で起きていた心地よい疲労と覚醒の背後に、これほど精緻な分子シグナルの連鎖が横たわっていたとは。 それ以来、原田の外来での言葉は劇的に変わった。 「体重を減らしなさい」「運動しなさい」という紋切り型の生活指導は姿を消した。 「○○さん、毎日 15 分でいいから、歩いてみませんか。歩くことで、あなたの心臓と筋肉の中で眠っているエネルギー工場――ミトコンドリアが新しく生まれ変わって育っていくんですよ」 薬の処方箋と同じ、いやそれ以上に確信に満ちたその言葉は、生活習慣病や心不全に悩む多くの患者たちの胸に深く届き、彼らの生活を静かに変えていった。

夕暮れのバス停――生命という最大のフロンティア

冬の夕暮れ。 研究室を出た原田は、自転車を押しながら冷え込む帰路についた。 大通り沿いの小さなバス停の屋根の下に、見慣れたスーツ姿のシルエットが静かに佇んでいた。 泰江だった。 夕刊の新聞を小脇に抱え、背筋を伸ばし、行き交う車のヘッドライトを見つめている。 急ぐ風でもなく、苛立つ様子もなく、ただ流れる時間そのものと穏やかに対話しているかのような孤高の静寂が、そこにあった。

「泰江先生！」 原田が自転車を止めて声をかけると、泰江は驚いたように顔を向け、次いで目尻を優しく下げて微笑んだ。 「おや、原田君。今日も自転

車ですか」 「はい！ 先生に教えていただいてから、毎日ミトコンドリアが元気になっているのを実感しています」 原田が笑うと、泰江は満足そうに深く頷いた。

「いいですね。医者というものはね、顕微鏡やカテーテル室の中だけで医学を探求している気になってはいけないのだと思いますよ」 泰江は西の空の茜色の残照を見つめながら、静かに、しかし弟子への遺言のように言葉を紡いだ。「自分の身体で風を感じ、筋肉の疼きを味わい、患者さんの日々の暮らしの息づかいに耳を澄ますこと。食事をし、眠り、歩き、祈る――**人間が『生きている』というその営みそのものが、この世で最も奥深く、美しき臨床研究なのだと思いますよ**」

冷たい夕暮れの風が吹き抜け、バス停の時刻表と泰江の新聞の端をカタカタと揺らした。 その乾いた小さな紙の擦れ合う音すら、人体の精緻な調和を告げる答えのように響いていた。

歩くこと。生きること。そして問い続けること――。 老巨匠の後ろ姿から放たれる静謐な光を浴びながら、原田は再びペダルに足をかけ、澄み切った冬の夜気の中へと力強く漕ぎ出していった。

（了）

第 8 話：右の手のひらと、花の大きさ――一番弟子・二番弟子・三番弟子の「度量」

午後の告白と、小石の波紋

午後の傾いた陽光が、熊本加齢医学研究所のカンファレンス室に長い影を落とし始めていた。心エコーの計測値や内分泌データをめぐる熱い議論が一段落したとき、議事進行のファイルを閉じた泰江が、ふと申し訳なさそうに視線を落とした。

「……あの、ちょっと個人的なことで恐縮なのですがね」 その控えめで穏やかな声に、一番弟子の水野、二番弟子の原田、そして三番弟子の伊藤が、揃って顔を上げた。 「実は家内が、急性の胃腸炎をこじらせてしまいまして。大事をとって、機能病院の病棟に 2、3 日入院することになったのです……。皆さんにもご心配をおかけします」

「えっ、奥様がですか！？」 一番弟子の水野が思わず身を乗り出した。 「いえいえ、点滴を打って少し安静にしていればすぐに良くなる程度のものだと思いますから。お恥ずかしい話ですよ」 眼鏡の奥で目を細め、どこか照れたように小さく微笑む泰江の姿は、いつもの世界的な循環器の巨頭ではなく、ひとりの妻を案じる温かな夫そのものだった。

廊下の密議と、無言のハンドサイン

カンファレンスが終わり、泰江が病棟へ足を運んだ直後、3 人の弟子たちは自然と医局の廊下の隅に集まった。 口火を切ったのは水野だった。 「先生の奥様、普段から本当にお花がお好きだったよね。病室がパッと明るくなるような、素敵なお花をお見舞いに届けないかい？」

二番弟子の原田が力強く頷いた。 「賛成です。僕たち全員、結婚式では泰江先生ご夫妻に仲人を務めていただいて、公私にわたってどれほどお世話になってきたか分かりません。こういう時こそ、僕らの感謝の気持ちを形にしてお届けしましょう」

三番弟子の伊藤も、爽やかな笑顔を浮かべて身を乗り出した。 「いいですね！ ぜひ僕たち 3 人の連名で贈りましょう」

そこで、一番弟子の水野が考え込むように腕を組み、やおら右手を胸の前にすっと差し出した。手のひらを正面に向け、五本の指をいっぱいに広げてみせる。 「……うん。だいたい、このくらいでいいかな？」

声による数字の指定はなかった。 しかし、原田も伊藤も、その広げられた右手の五本指をまっすぐに見つめた。 『病室のサイドテーブルに品よく収まる、可愛らしく可憐な**5千円分**のアレンジメントフラワー』。 阿吽の呼吸でその意図を汲み取った原田は、納得の笑みを浮かべて頷いた。 「ええ、水野先生、ちょうどいいサイズ感ですね。奥様も気後れせずに喜んでくださると思います」

一番年下の伊藤が、胸をポンと叩いた。 「了解しました！ 花屋への注文と手配は、一番若い僕が責任を持ってやっておきます！」

翌朝の病棟騒然――「花の壁」の出現

翌朝の 10 時過ぎ。機能病院の一般病棟ナースステーションが、かつてない異様なざわめきに包まれた。 「ちょ、ちょっと……見て、あれ！」 「なに、あの人……！？」

自動ドアをくぐって現れたのは、市内の高級生花店のスタッフと、その後ろに従う大柄な配達員ふたりだった。 彼らの腕と台車の上には、抱えきれないほどのユリ、カサブランカ、極楽鳥花、真紅のバラ、幾重にも連なるデルフィニウムが、溢れんばかりに咲き乱れていた。 それはもはや「花束」や「籠花」の域を完全に逸脱していた。 病棟の廊下の幅をふさぎ、背後の景色を完全に遮断する、文字通りの「巨大な花の壁」であった。

「あの……循環器科の泰江先生の奥様のお部屋はどちらでしょうか？」 配達員が息を切らしながら尋ねると、看護師たちが目を見張り、口元を押さえて囁き合った。 「ど、どの患者さん！？ 政財界の重鎮？ それとも超 VIP の芸能人！？」

病棟の騒ぎを聞きつけ、白衣を翻して駆けつけてきた水野と原田は、廊下に鎮座するその巨大な植物群を目にした瞬間、その場に縫い付けられたように硬直した。 「……え？」 原田の眼鏡がずり落ちそうになる。 「……おい、嘘だろ……？」 水野の顔から血の気が引いていく。

そこへ、カルテを小脇に抱えた伊藤が、どこまでも屈託のない清々しい笑顔で歩み寄ってきた。 「水野先生、原田先生！ お花、朝一番でバッチリ手配しておきましたよ！ **ご指定通り『5 万円』で、特注のスタンド花並みに豪華に組んでもらいました！**」

桁違いの器と、こらえきれぬ笑い

「……」 廊下に、凍りつくような沈黙が降りた。

水野はプルプルと震える右手を見つめ、次いで伊藤の顔を凝視した。 「い、伊藤君……？」 「はい！」 「昨日の僕の右手……『5 千円』のつもりだったんだけど……」 「えっ！？」 伊藤は目を真ん丸くし、自分の胸に手を当てた。 「ええっ！？ だって水野先生、あのとき『パッ』と力強く五本指を出されたじゃないですか！ あの気迫は、どう見ても『5 万くらいいくぞ！』のサインだとばかり……！」

原田がとうとう耐えきれず、白衣の袖で口元を覆って吹き出した。 「ぶっ……！ 桁！ 桁がひとつ違うよ、伊藤先生！！」 水野も頭を抱え、廊下の壁に手をついて肩を激しく震わせた。 「5 千円が、5 万円……！ 10 倍のオーバードーズ（過量投与）じゃないか……！」 「す、すみません……！ 僕、泰江先生への恩返しなら、そのくらい当然だと思い込んでしまって……！」

恐縮して頭を下げる伊藤の姿に、原田と水野はもう腹を抱えて笑うしかなかった。 だが、そこにあったのは単なる笑い話や連絡ミスではなかった。 損得勘定を飛び越え、師への感謝のためなら一切の出し惜しみをしない。そのどこま

でも真っ直ぐで規格外な情熱こそが、三番弟子・伊藤という男の「器の大きさ」そのものだったからである。

溢れる芳香と、手のひらの記憶

台車に乗せられた巨大な花々は、看護師たちの手によって恐る恐る病室へと運び込まれた。 個室の窓際一面が、百花繚乱の鮮やかな色彩と濃厚な甘い芳香で埋め尽くされた。

ベッドの上に上体を起こしていた泰江の妻・久子夫人は、部屋いっぱいに広がった花の海を見るなり、両手を口元に当てて少女のように相好を崩した。
「まあ……！ なんて素晴らしいお花でしょう！ まるで夢のようですわ。ありがとう、水野先生、原田先生、伊藤先生……！」

回診を終えて病室を覗いた泰江は、部屋を占拠する圧倒的な花の壁と、満面の笑みを浮かべる妻の姿を交互に見やり、頭を掻きながら照れくさそうに目を細めた。 「いやあ……これはまた、いくらなんでも大きすぎやしませんかね？ 伊藤君、うちの家内が気圧されて、かえって病気が長引いてしまうかもしれませんよ」 泰江の柔らかな冗談に、病室にいた全員がドッと笑い声を上げた。

原田が泰江の隣に立ち、そっと囁いた。 「でも先生、たまにはこういう、桁外れのサプライズも悪くないでしょう？」 泰江は眼鏡の奥の目尻を深く下げ、静かに頷いた。 「……ええ。本当に嬉しいものですね。ありがとうございます」

生花はやがて時が経てばしおれていく。 だが、あの春の午後に水野が静かに広げた右の手のひらと、それを 10 倍の真心で受け止めた伊藤の豪快さ。 そして、病室を包んだ久子夫人の笑顔と、泰江の穏やかな眼差しは、3 人の弟子たちの心に決して色褪せない温かな記憶として刻まれた。

誰かを想うこと。 たとえ少し掛け違えたとしても、純粋な敬意と真心を込めて放たれた矢は、何倍もの温もりとなって人の胸に届くということ。 厳しい臨床と研究の最前線で戦い続ける弟子たちの日常に咲いた、忘れえぬ春の日の小さな奇跡だった。

（了）

第 9 話：午後の運動、朝の発作――硝酸薬耐性の罠とミトコンドリアの覚醒

奈良からの第 2 の風――守川義信の着任

3 月の終わり、熊本の街にはまだ冬の冷たい名残りの風が吹き抜けていた。熊本加齢医学研究所・熊本機能病院の玄関を、一人の医師が引き締まった表情でくぐった。 守川義信。 奈良県立医科大学の斉藤能彦教授が、中川仁に続いて熊本へ送り出した第 2 の国内留学生であった。中肉中背の均整の取れた体躯に、澄んだ瞳。その佇まいには一片の迷いもなかった。 「斉藤先生から、泰江先生の元で臨床医学の神髄を一から叩き直してこいと命じられて参りました。循環器救急の最前線で命を救うためにも、病態生理の基礎から徹底的に学び直したいのです」 その声は穏やかでありながら、芯の通った強い覚悟を宿していた。

着任早々、守川は泰江の講義だけでなく、二番弟子・原田が実践していた「自転車通勤」と運動生理学の話にも深く惹きつけられた。 「原田先生、毎朝ペダルを漕ぐことで、本当に身体が変わるのですか？」「ああ。最初は単なる健康維持のつもりだったが、有酸素運動を続けることで骨格筋や血管のミトコンドリアが劇的に目を覚ますんだ。呼吸が深くなり、朝の頭のクリアさがまるで違う」 守川はその言葉を聞いた翌朝、迷わず自転車に跨がり、ペダルを踏み込んで研究所へと登ってきた。思考する前にまず自らの肉体で確かめる――それが守川という男の真骨頂だった。

埼玉からの来訪者と「多剤併用の迷宮」

そんなある日、泰江の名声を頼り、はるばる埼玉県から一人の患者が外来を訪ねてきた。41 歳の男性。1 年前に心房中隔欠損症（ASD）のカテーテル閉鎖術を受けた後から、早朝の頸部絞扼感を伴う狭心症発作が頻発するようになっていた。顔色は決して悪くない。しかし、連日連夜の発作と恐怖に苛まれ、疲労困憊の表情を浮かべていた。 「先生……地元の病院で薬を次々と増やしてもらっているのに、発作が一向に治まらないんです。それどころか、日中にも 1 日 4〜10 回も胸が苦しくなり、ニトロのスプレーをいくら吹きかけても全く効かないんです……！」

守川が受け取った処方録を見て、一同は息を呑んだ。

- 長時間作用型硝酸薬：硝酸イソソルビド徐放錠（ISDN 60 mg/日）、ニトログリセリン貼付剤（GTN テープ 20 mg/日）
- ニコランジル（15 mg/日）
- カルシウム拮抗薬：ベニジピン（8 mg/日）、ジルチアゼム（200 mg/日）、ニフェジピン（40 mg/日）
- β遮断薬：アテノロール（25 mg/日）
- スタチン：フルバスタチン（20 mg/日）
- 酸化マグネシウム（750 mg/日）

「カルシウム拮抗薬を 3 剤最大量併用し、硝酸薬を 2 剤、さらにニコランジルまで重ねて連日投与している……」 原田が唸る。これだけの血管拡張薬を重ねてなお発作が連発するなら、通常は「難治性・劇症型」と呼ぶほかない。
しかし、カルテの処方歴をじっと見つめていた泰江が、静かに口を開いた。
「守川君。薬をさらに『足す』のではなく、思い切って『削る』ことから始めてみませんか」 「……減らす、ですか？」守川は思わず聞き返した。

泰江の病態生理講義――「硝酸薬耐性（Nitrate Tolerance）」の罠

泰江は机の脇から A4 の裏紙をすっと引き寄せ、愛用の万年筆で血管平滑筋とミトコンドリアの生化学回路をさらさらと書き殴った。 「守川君、ニトログリセリン（GTN）が体内でどうやって一酸化窒素（NO）を遊離し、血管を拡張させるか知っていますね？」 「はい……血管平滑筋の細胞内で代謝され、サイクリック GMP（cGMP）を増加させることで弛緩を促します」 「そうです。そして、その脱硝酸反応を担っている主役こそが、ミトコンドリアに存在するアルデヒド脱水素酵素 2（ALDH2）なのです。GTN は ALDH2 によって代謝されて初めて NO を放出できるのですね」

泰江はペンの先で、紙に描いたミトコンドリアの模式図をトントンと突いた。
「しかし、高用量の硝酸薬を 24 時間切れ目なく貼り続けたり内服し続けたりすると何が起きるでしょうか？ 硝酸薬の代謝過程で生じる激しい酸化ストレスによって、ALDH2 の活性中心にある SH 基が酸化され、**酵素そのものが不可逆的に失活してしまうのです**。NO を作れなくなるだけでなく、有害な活性酸素やアルデヒドを撒き散らすようになります。これが『硝酸薬耐性』の真の正体ですよ。良かれと思って投与した薬が、血管内皮を傷つけ、かえって自分の首を絞める毒になってしまうのだと思います」

守川の背筋に冷たいものが走った。「失活する……つまり、薬を入れれば入れるほど、薬が効かない身体になっていくと？」「それだけにとどまりません」泰江の声が低くなった。「壊れた ALDH2 からは大量の活性酸素種（ROS）が噴き出し、血管内皮の一酸化窒素合成酵素（eNOS）をアンカップリングさせ、内因性の NO すら涸れ果てさせます。さらに交感神経やエンドセリン系が代償性に暴走し、**薬そのものが血管を猛烈に収縮させる毒へと反転するのです**。この患者さんは、良かれと思って投与された過剰な硝酸薬によって、人為的な難治性冠攣縮（Multidrug-resistant spasm）へと追い込まれていたのだと考えられますね」

泰江の明確な病態把握に基づき、守川は主治医として直ちに投薬の整理を断行した。重層的に投与されていた ISDN、GTN テープ、ニコランジル、ニフェジピン、アテノロールを一気に中止し、カルシウム拮抗薬であるベニジピン（8 mg/日）単剤へと純化させたのである。

結果は劇的だった。入院初日に 8 回を数えた胸部発作は、硝酸薬を断ち切ると同時に目に見えて減少し、**入院 4 日目には完全にゼロとなった**。その後行われた心臓カテーテル検査（冠動脈造影）では、アセチルコリン負荷によって左右の冠動脈に著明な全周性攣縮と ST 上昇が誘発されたものの、硝酸薬耐性が抜けたことで、冠攣縮は少量のニトログリセリン冠動脈内注入によって鮮やかに消失した。

守川はこの貴重な知見をまとめ、2010 年に英文誌『International Heart Journal』へ筆頭著者として報告した。

"Nitrate Tolerance as a Possible Cause of Multidrug-Resistant Coronary Artery Spasm: A Case Report and Its Implications"

（多剤耐性冠攣縮の潜在的原因としての硝酸薬耐性）

「午後の運動」が朝の発作を消す――AIT 研究への着火

薬を整理したことで発作から解放されたその患者は、退院前の病棟でふと守川にこう漏らした。「先生、不思議なんですがね。入院中、**午後の日差しがある時間帯に中庭を少し散歩して汗を流すと、翌朝の発作が驚くほど出ないんですよ**。朝はあんなに胸が重かったのに」

その一言が、守川の胸の中で激しい火花を散らした。 （朝は交感神経の緊張や内皮機能低下で冠攣縮が好発する。だが、なぜ『午後』の運動が翌朝の血管を守るのか……？） 守川はカンファレンス室に駆け込み、泰江と原田の前に立った。 「泰江先生、原田先生！ 冠攣縮性狭心症の患者さんに、午後の運動療法を取り入れる臨床研究をやらせてください！」

当時、循環器領域では「運動＝心臓発作の引き金」として、冠攣縮患者に午前中運動を課すことは誘発試験にもなるリスクを伴うものであった。しかし泰江は、守川の燃えるような眼差しを見つめ、力強く頷いた。 「守川君、実に見事な着眼点だと思いますよ。血管内皮機能（FMD）には日内変動があります。午後の適切な運動刺激が、どのように血管内皮と抗酸化系を呼び覚ますのか、君の情熱で白日の下に晒してみてください」

そこからの守川の行動力は、医局の誰もが舌を巻くほど迅速だった。冠攣縮性狭心症患者 26 名を対象とし、エルゴメーターを用いた「午後（14:00〜16:00）の有酸素インターバルトレーニング（AIT: Aerobic Interval Exercise Training）」のプロトコルを構築。ウォームアップ後、高強度（80% HRmax）と中強度（60% HRmax）を交互に繰り返す運動療法を 3 日間連続で実施した。 検査技師や病棟看護師たちへの協力要請、安全管理体制の徹底、運動負荷プロトコルの策定――。守川の誠実でひたむきな熱意に打たれ、病院中のスタッフが彼の研究を支えるために結集した。

守川は連日、患者のベッドサイドに張り付き、運動前後の血圧、脈拍、ホルモン動態、そして上腕動脈血流依存性血管拡張反応（FMD）を自らの手で精密に計測し続けた。さらに酸化ストレスマーカー（d-ROMs）、炎症マーカー（高感度 CRP、IL-6）、インスリン抵抗性指数（HOMA-IR）の検体を一本一本丹念に解析に回した。

暴かれた分子連関――2013 年、世界へ放たれた金字塔

解析結果が出揃った瞬間、医局に歓声が上がった。

- 狭心症発作回数：運動前 中央値 2 回（1–7 回） → **運動後 0 回（0–2 回）へ激減（$P < 0.001$）**

- 発作出現患者の割合：88.5%（23/26 例） → **38.5%（10/26 例）へ有意に改善**（$P < 0.001$）
- 血管内皮機能（FMD）：4.8 ± 2.7% → **$6.9 ¥pm 2.8%$へ劇的改善**（$P < 0.001$）
- 酸化ストレス（d-ROMs）：363 ± 58 → **$349 ¥pm 61¥text{ U.CARR}$へ有意に低下**（$P = 0.001$）
- 炎症性サイトカイン（IL-6）：1.63 → **1.39 pg/mL へ低下**（$P = 0.012$）
- 高感度 CRP：0.087 → **0.063 mg/dL へ低下**（$P = 0.028$）
- インスリン抵抗性（HOMA-IR）：1.79 → **1.54 へ改善**（$P = 0.005$）

午後のインターバル運動が血管壁にリズミカルなせん断応力（Shear stress）を与え、内皮細胞の eNOS をリン酸化して内因性 NO 産生をブーストしていた。同時に、全身の低悪性度慢性炎症と酸化ストレスを鎮静化し、インスリン抵抗性を是正することで、翌朝の血管攣縮の引き金となる Rho キナーゼ経路の異常興奮を抑え込んでいたのである。

泰江の妥協なき論文推敲を経て、この研究は 2013 年、国際的専門誌『Coronary Artery Disease』に掲載された。

"Aerobic interval exercise training in the afternoon reduces attacks of coronary spastic angina in conjunction with improvement in endothelial function, oxidative stress, and inflammation"

（午後の有酸素インターバルトレーニングは血管内皮機能・酸化ストレス・炎症の改善を伴って冠攣縮性狭心症発作を抑制する）

「薬を増やすことだけが医療ではない。人間の身体に備わる生理的適応を呼び覚ますことこそが、真の根本治療になり得る」――守川の執念が、世界の冠攣縮治療の常識を塗り替えた瞬間だった。

夕暮れの疾走

論文の別刷りが届いた夕暮れ時。 カンファレンス室で、一番弟子の水野が守川の肩を叩いて豪快に笑った。 「守川先生、毎日誰よりも早く自転車を漕い

で出勤して、患者さんの FMD を誰よりも多く測って……まさに『実験台はまず自分から』を体現した見事な研究だったね」 原田も満足そうに頷いた。
「患者さんのふとした言葉を逃さず、迅速に周囲を巻き込んで形にしていく。君の突破力には本当に脱帽だよ」 守川は照れくさそうに頭を掻きながら、泰江に向かって深々と一礼した。 「泰江先生、原田先生、水野先生……本当にありがとうございました。薬を処方する前に、患者さんの身体の声に耳を澄ますことの重みを、魂に刻み込みました」

泰江は眼鏡の奥の目を細め、静かに語りかけた。 「守川君。医者というものはね、机の上だけで考えていては駄目なのだと思いますよ。走りながら考え、自らの身体で息吹を感じ、患者さんと共に歩きながら学び続けること。臨床の直感というものはね、そうやって身体を張って掴み取った知恵の中にしか宿らないものなのだと思います」

研究所を出ると、西の空には燃えるような夕焼けが広がっていた。 守川は愛車のペダルに足をかけ、力強く踏み出した。 背筋を真っ直ぐに伸ばし、冷たい夕風を切り裂きながら、ぐんぐんと坂道を駆け下りていく。 その引き締まった背中には、泰江から受け継いだ臨床医としての不屈の信念が、夕陽の光を浴びて神々しく輝いていた。

（了）

第 10 話：終わらぬ服薬への一石――水野と挑んだ「SCAST 試験」の奇跡

泰江の宿題――「生涯、Ca 拮抗薬を飲み続けねばならないのか？」

夕暮れのカンファレンス室。外来カルテの束を整理していた一番弟子の水野の前に、泰江が静かに腰を下ろした。手には、長年冠攣縮性狭心症（CSA）で通院を続けている初老の男性の処方録があった。

「水野君」 泰江は眼鏡の奥の眼光を和らげ、どこか憂いを帯びた穏やかな声で問いかけた。 「冠攣縮の患者さんはね、カルシウム拮抗薬（CCB）を飲んでいれば発作はピタリと止まります。それは私が 40 年前に見出し、いまや世界の標準治療になりました。ですが――彼らは一体いつまで、この薬を飲み続けなければならないのでしょうかね？」

水野の手が止まった。 「……いつまで、ですか」 「そうです。何年も、何十年も発作が起きていない患者さんであっても、CCB を中止（休薬）した途端、恐ろしいリバウンド攣縮が起きて急性心筋梗塞や心室細動で倒れてしまうことがあります。だから臨床現場の医師たちは怖くて薬を切れない。『一生、生涯飲み続けなさい』と告げるしかないのですね。ですが、それでは真の治癒とは言えないのではないかと思うのですよ」

泰江の言葉は、水野の胸に深く、重く突き刺さった。 CCB は細胞内へのカルシウム流入を食い止める対症療法の蓋に過ぎない。血管の異常収縮を引き起こす「根底の病態」――血管内皮の障害、慢性炎症、そして平滑筋のカルシウム感受性を亢進させる RhoA/Rho キナーゼの暴走を根絶やしにしているわけではないのだ。 「CCB を安全に手放せる日を、患者さんに届けたい」 それは、冠攣縮を世界に知らしめた泰江自身が、自らに課した生涯最大の宿題でもあった。

スタチンの多面的効果（Pleiotropic Effects）に着目せよ

「水野君、スタチンですよ。フルバスタチンです」 泰江は机の脇にあった A4 の裏紙をすっと引き寄せ、愛用の万年筆でメバロン酸経路と血管平滑筋のシグナル伝達系をさらさらと書き殴った。

「HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるスタチンは、単にコレステロールを下げるだけの薬ではないのです。メバロン酸カスケードの中間代謝物であるイソプ

レノイドの生合成を阻害し、低分子量 G タンパク質『RhoA』の膜移行をブロックします。つまり、東北大学の下川宏明教授らが提唱してきた冠攣縮の最終実行分子である **Rho キナーゼ（ROCK）の活性化を、直接抑え込むことができるはずなのだと思います**」

水野の瞳に閃光が走った。 「それだけではありません。スタチンは内皮型一酸化窒素合成酵素（eNOS）の mRNA を安定化させ、血管内皮の NO 産生能を強力に復活させます。さらにマクロファージの浸潤を抑え、血管の慢性炎症を鎮静化する……！ コレステロール値の高低にかかわらず、血管そのものの狂い咲きを鎮めることができる」

「その通りだと思いますよ。CCB で一時的に蓋をする対症療法から、血管の質そのものを治す根本治療へ。水野君、熊本加齢医学研究所が旗を振り、他施設を巻き込んだ大規模臨床研究を立ち上げてみてください。君が先頭に立って、この仮説を世界に証明するのです」

水野の執念――立ち上がった前向き多施設共同無作為化比較試験（SCAST）

水野の壮絶な挑戦が始まった。 試験の名は『SCAST（Study of Coronary Artery Spasm and Statin Therapy）』。 プロトコルは極めて過酷であり、同時に一切の誤魔化しが利かない厳格な二重盲検・前向き無作為化比較対照試験であった。

- **対象**：アセチルコリン負荷試験等で冠攣縮性狭心症と確定診断され、CCB によって発作が完全にコントロールされている患者。
- **デザイン**：
    1. 通常の CCB 単独療法に、脂質値にかかわらずフルバスタチン（30 mg/日）を上乗せする群（42 例）と、**非投与の対照群**（39 例）へ無作為に割り付け、6 ヶ月間併用治療を行う。
    2. そして 6 ヶ月後――**双方の群から、命綱であった『カルシウム拮抗薬を完全に中止（Withdrawal）』する**。
    3. その後、ホルター心電図や狭心症症状の記録を用いて、無治療の状態で冠攣縮発作が再発するかどうかを評価する。

「CCB を中止する……！？」 参加を打診した他施設の循環器医たちからは、当初、強い躊躇と懸念の声が上がった。 「発作が再燃して急性冠症候群を起こしたらどうするんだ」「スタチンごときで、本当にあの猛烈な冠攣縮が防げるのか」

だが、水野は熊本から各施設へと幾度も足を運び、頭を下げ、泰江とともに構築した分子薬理学的エビデンスを熱弁して回った。 「もしスタチンが血管の体質そのものを改善できるなら、患者さんは一生薬に縛られる恐怖から解放されるのです！ その安全性と有効性を確かめることこそが、冠攣縮を診る我々臨床医の責務ではありませんか！」 水野の真摯な熱情と、泰江が築き上げてきた揺るぎない信頼が、各地の医師たちの心を動かした。熊本機能病院を中心に、大学病院や基幹病院が次々と名乗りを上げ、強固な臨床研究ネットワークが結実したのである。

2008 年、中川仁が見つめた歴史的パブリッシュ

研究が最終局面を迎えていた 2007 年から 2008 年にかけて、奈良医大から留学していた中川仁は、水野の背中を食い入るように見つめていた。分岐部の研究解析を進める傍らで、水野が集積された膨大な心電図データと症例報告書（CRF）の山に埋もれ、一例一例の不整脈や虚血変化を厳格に照合していく姿を、中川は肌で感じていたのである。

「水野先生……これほど緻密で、患者さんの未来を背負った試験を、熊本のこの場所から世界に向けて動かしているんですね」 「中川先生、これが臨床研究だよ」 水野はモニターの光に照らされた顔をほころばせ、力強く言った。「論文を書くためだけの研究じゃない。目の前で『一生薬を飲み続けるんですか』と不安そうに笑う患者さんの手を、離さないための戦いなんだよ」

そして 2008 年春、すべての統計解析が弾き出された瞬間、カンファレンス室は静まり返り、次いで歓喜のどよめきが走った。

- **CCB 中止後の冠攣縮再発率**：
    - **対照群（スタチンなし）**：39 例中 16 例（41.0%）が激しい発作や心電図虚血変化を再発。

    - **フルバスタチン群**：42 例中わずか 5 例（11.9%）のみの再発に抑制。
- **再発リスク低下**：
    - **粗オッズ比 0.20（$P = 0.003$）、多変量補正後オッズ比 0.16（$P = 0.005$）**——実に **84%ものリスク低減効果**を達成。
- **コレステロール非依存的な作用**：
    - フルバスタチンによる冠攣縮抑制効果は、血中 LDL コレステロールの低下度合いとは全く無関係（相関なし）に発揮されていた。

スタチンは、脂質を下げるためではなく、血管平滑筋の Rho キナーゼを鎮め、内皮機能を回復させることで、CCB を断ち切った後の血管の過剰収縮を見事に抑え込んだのである。

泰江の容赦ない千本ノックを経て極限まで磨き抜かれた SCAST 試験の論文は、米国心臓病学会の最高峰フラッグシップ誌『Journal of the American College of Cardiology（JACC）』2008 年 5 月号に採択・掲載された。

"Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, fluvastatin, on coronary spasm after withdrawal of calcium-channel blockers"

（カルシウム拮抗薬中止後の冠攣縮に対する HMG-CoA 還元酵素阻害薬フルバスタチンの抑制効果）

掲載誌の別刷りを手にした泰江は、一番弟子の水野の手を両手で固く握りしめた。 「水野君、やってくれましたね。素晴らしい仕事ですよ。これで世界中の患者さんに、『薬を手放せる希望』を示すことができたのだと思います」 水野の目から、熱いものが頬を伝って零れ落ちた。その横で、中川仁も、原田も、伊藤も、万雷の拍手でこの偉業を称えていた。

エピローグ——問いは、次の時代へ

SCAST 試験が世界に投じた一石は、その後、日本循環器学会の冠攣縮性狭心症ガイドラインの治療推奨を大きく塗り替えるエビデンスとなった。 「対症療法としての CCB」から「血管病態を修復するスタチン」へ。泰江が投げか

けた素朴で切実な宿題は、一番弟子・水野の執念によって、ひとつの輝かしい解答へと結実したのである。

夕暮れの医局で、中川が感銘冷めやらぬ面持ちで呟いた。「教科書に書いてあることをそのまま行うのが医療ではないのですね。患者さんの生涯を見据えて、常識を疑い、新しい道を切り拓くこと……それを間近で見せていただきました」

泰江は窓の外の金峰山を見つめ、静かに目を細めた。「そうだと思いますよ、中川君。ひとつの薬で発作が治まったからといって、そこで思考を止めてはいけないのですね。問い続けること、そして目の前の患者さんの『人生』に責任を持つこと。医学の探求に、終わりはないのだと思いますよ」

若き医師たちの胸に、確かな志の火が受け継がれていく。熊本の小さな研究所から放たれた光は、今この瞬間も、世界中の心臓病に苦しむ人々の明日を温かく照らし続けていた。

（了）

第 11 話：痩せて見えた、その先に――インスリン抵抗性と Wnt/β-カテニンを撃つチアゾリジン

慈恵からの風と、90 キロの告白

熊本の春の空気は、東京のそれよりもいくぶん柔らかく、湿り気を帯びていた。 2011 年春、熊本加齢医学研究所の扉を開けたのは、東京慈恵会医科大学から派遣されてきた若い循環器内科医・柏木雄介だった。 柏木を送り出したのは、慈恵医大循環器内科教授の吉村道博であった。吉村自身、かつて熊本大学時代に泰江の右腕として ANP や BNP、心臓局所レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の研究に心血を注ぎ、世界を震撼させた高弟のひとりである。 「柏木は心不全の臨床に強く、何より人柄が真っ直ぐで素晴らしい。泰江先生、どうか鍛えてやってください」 そう託されてやってきた柏木は、人懐っこいあどけなさを残した笑顔を浮かべていた。

「実は僕……昔、体重が 90 キロ近くあったんです」 最初のカンファレンスで、柏木は頭を掻きながらさらりと告白した。 「食事制限と日々の運動だけで、意地で今の 70 キロ前後まで落としました。だから肥満症やメタボリックシンドロームというのは……僕にとって、ただの病名ではなく、人生を懸けた“個人的なテーマ”なんです」 その屈託のないユーモアに、医局の空気が一気に和んだ。 二番弟子の原田が笑いかける。 「それなら柏木先生、僕や守川先生みたいに『自転車通勤』でミトコンドリアを鍛えてみないかい？」 「いや……原田先生、坂道が多すぎるので、まずは歩くくらいで勘弁してください！」 柏木の返しに、一番弟子の水野も吹き出した。 その様子を穏やかに眺めていた泰江が、静かに眼鏡の奥を緩めた。 「いいのですよ、柏木君。大事なのは無理をすることではなく、自らの身体で実感しながら“続けること”なのだと思いますよ。君のペースで進んでみてください」

冠攣縮の盲点――インスリン抵抗性と血管内皮障害

熊本での臨床が始まると、柏木は泰江と原田が進めていた冠攣縮性狭心症（CSA）の膨大なアンギオデータと代謝プロファイルに没頭した。 研究所では、冠攣縮が疑われる全症例に対して 75g 経口ブドウ糖負荷試験（75g-OGTT）をルーチンで施行し、詳細な糖代謝・インスリン分泌能を評価していた。 ある夕方、柏木は集積したデータシートを指さしながら泰江に問いかけた。 「泰江先生……冠攣縮の患者さんを洗っていると、明らかな糖尿病に至っていない段階でも、耐糖能異常（IGT）やインスリン抵抗性を抱えている

方が異様に多い気がします。インスリンの効きにくさが、冠動脈の過剰収縮の引き金を引いているのではないでしょうか？」

泰江は深く頷き、目を細めた。 「柏木君、極めて本質的な着眼点だと思いますよ。正常な生体において、インスリンは血管内皮細胞の PI3K/Akt 経路を介して一酸化窒素（NO）を産生させ、血管を拡張させます。しかしインスリン抵抗性下ではその経路が破綻し、代償性に過剰分泌されたインスリンが MAP キナーゼ系ばかりを刺激して、エンドセリン-1 の産生や平滑筋の収縮、Rho キナーゼの活性化を促してしまうのですね。数字を丹念に集め、その連関を見える形にしてみてください。そこに新しい臨床の地図があるはずですよ」

柏木は連日、アセチルコリン負荷試験で冠攣縮が証明された患者群の HOMA-IR、血流依存性血管拡張反応（FMD）、酸化ストレスマーカーを 1 例ずつ厳密に解析した。 その成果は 2013 年、国際誌『Coronary Artery Disease』に筆頭著者として結実した。

"Coronary spastic angina is associated with insulin resistance - possible involvement of endothelial dysfunction"

（冠攣縮性狭心症はインスリン抵抗性と相関する――血管内皮機能障害の関与）

インスリン抵抗性が血管内皮障害を介して冠攣縮を惹起するという病態が、明快な統計データとして世界へ示されたのである。

55 歳・難治性高血圧――5 剤抵抗性の壁

だが、柏木の探求が真に白熱したのは、病棟で受け持った一人の 55 歳男性患者の存在だった。 15 年前から高血圧を指摘され、6 年前には 2 型糖尿病を発症。近年は血圧が徐々に上昇し、著明な低カリウム血症が出現していた。 地元の病院で、エプレレノン（50 mg/日）、カンデサルタン（8 mg/日）、ニフェジピン徐放錠（40 mg/日）、ビソプロロール（7.5 mg/日）、トリクロルメチアジド（1 mg/日）という、作用機序の異なる 5 種類もの降圧薬を最大量併用されていたにもかかわらず、収縮期血圧は 150〜160 mmHg、拡張期血圧は

100〜110 mmHg を下回らないという、絵に描いたような重症の治療抵抗性高血圧であった。

精査のため休薬・置換を行って入院精査したところ、戦慄のデータが並んだ。

- 血清カリウム（K）：低値（低カリウム血症）
- 血漿レニン活性（PRA）：0.2 ng/mL/h（極限まで抑制）
- 血漿アルドステロン濃度（PAC）：23.4 ng/dL（高値）
- PAC/PRA 比（ARR）：117
- カプトプリル負荷試験：PAC 19.5 ng/dL（抑制率 28.3%にとどまり、陽性判定）
- 食塩負荷試験（4 日間 200 mEq/日以上摂取）：尿中アルドステロン排泄量 20.5 μg/日（自律的分泌の確定）
- 耐糖能：空腹時血糖 128 mg/dL、HbA1c 6.6%、HOMA-IR 2.1（明らかなインスリン抵抗性）

「原発性アルドステロン症（PA）かつ 2 型糖尿病……！」 しかし、薄切 CT を撮像しても、副腎に明らかな孤立性腺腫（腫瘍）は見当たらなかった。
ACTH 負荷下の副腎静脈サンプリング（AVS）や立位負荷試験、デキサメタゾン抑制試験の所見を総合し、両側副腎皮質がびまん性に肥大してアルドステロンを垂れ流す「特発性副腎皮質過形成（Idiopathic Adrenal Hyperplasia: IHA）」と診断された。 外科的手術の適応はなく、薬物療法が必須となる病態である。

泰江の閃き――「チアゾリジンで、アルドステロンを叩けないか？」

カンファレンス室で、柏木が頭を抱えた。 「先生、入院前にミネラロコルチコイド受容体（MR）拮抗薬のエプレレノンを飲んでいても血圧は全く下がりませんでした。従来の降圧薬をいくら積み上げても歯が立ちません。どうすればいいでしょうか？」

カルテの「HbA1c 6.6%」「HOMA-IR 2.1」という数値を静かに見つめていた泰江が、ふと顔を上げた。 「柏木君。糖尿病の治療として、PPARγ（ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ）作動薬である『ピオグリタゾン』を使ってみましょうか」

「……ピオグリタゾンですか？ インスリン抵抗性改善薬ですよね。血圧ではなく、まず血糖を下げるということでしょうか」 「いえ、違います」 泰江は穏やかに微笑むと、机の脇にあった A4 の裏紙を引き寄せ、愛用の万年筆で副腎皮質の組織構築と分子シグナルをさらさらと書き殴った。 「血糖のためだけではありません。**ピオグリタゾンで、副腎のアルドステロン産生そのものを直接叩くことができるはずなのだと思います**」

泰江はペンの走る音とともに、分子回路の相関図を淀みなく描き出していく。「柏木君、副腎皮質球状帯の細胞分化と増殖を司るマスターレギュレーターは何でしょうか？」 柏木は息を呑んだ。 「……Wnt/β-カテニン（Wnt/β-catenin）経路、ですか？」「その通りです」泰江はペン先を走らせた。 「副腎皮質の被膜下には未分化な幹細胞・前駆細胞が存在し、生涯にわたって皮質細胞を供給し続けています。そして近年の分子生物学が明らかにした通り、**Wnt/β-catenin 経路の恒常的な過剰活性化こそが、副腎皮質の異常過形成を誘導し、アルドステロン合成酵素（CYP11B2）の発現を暴走させて高アルドステロン血症を引き起こす最大の主犯**なのです」

泰江はペンの先で、紙に描いた PPARγ と β カテニンの交差点を丸く囲んだ。 「核内受容体である PPARγ がアゴニストによって活性化されると、プロテアソーム系を介して β カテニンの分解を強力に促進し、その転写活性をシャットダウンすることが基礎研究で示されています。もしピオグリタゾンが副腎皮質の過剰な β カテニンシグナルを抑制できるなら、下流のアルドステロン産生と細胞過形成を根底から鎮静化できるはずです。MR 受容体に蓋をする対症療法ではなく、ホルモンの元栓を閉める病因的アプローチなのだと思いますよ」

奇跡の反転――半年後の食塩負荷試験

柏木は泰江の仮説に震えるような興奮を覚え、患者の同意を得て治療を開始した。 MR 拮抗薬は一切併用せず、カルシウム拮抗薬（ニフェジピン 40 mg/日）にピオグリタゾン（30〜45 mg/日）を上乗せしたのである。

投与開始からわずか 1 ヶ月後、信じがたい変化が現れた。 吹き上がっていた血圧は目に見えて下降し、あれほど低迷していた血清カリウムが正常域へと自

発的に上昇し始めたのである。血漿アルドステロン濃度（PAC）は明らかな低下を示した。

そして投与 6 ヶ月後――柏木は真実を確かめるため、過酷な「食塩負荷試験（4 日間の高食塩摂取）」を再度実施した。 結果がプリントアウトされた瞬間、柏木は思わず声を上げた。

- 血圧：120〜130 / 80 mmHg 前後で完璧に安定
- 血清カリウム：カリウム製剤なしで完全正常化
- 血漿アルドステロン（PAC）：23.4 ng/dL → **11.2 ng/dL（半減）**
- 尿中アルドステロン排泄量：20.5 μg/日 → **13.1 μg/日（ほぼ半分に抑制）**

「……下がっている。食塩負荷をかけても、アルドステロンが自律的に吹き上がらない……！」 糖尿病の薬一粒が、5 剤併用でも歯が立たなかった難治性アルドステロン症を、半年以上にわたって抑え込み続けていたのである。世界で誰も報告したことのない「PPARγ作動薬による原発性アルドステロン症の抑制」という歴史的知見だった。

泰江の容赦ない推敲と論理武装を経て、柏木が筆頭著者として書き上げた症例報告は、2013 年、米国内科学会の伝統ある英文誌『The American Journal of the Medical Sciences（AJMS）』に掲載された。

"Suppression of primary aldosteronism and resistant hypertension by the peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist pioglitazone"

（PPARγ作動薬ピオグリタゾンによる原発性アルドステロン症および治療抵抗性高血圧の抑制）

さらにこの発見は、同僚の森田純生らと共に「ピオグリタゾンが冠攣縮そのものを直接抑制する」という臨床試験（*Coron Artery Dis 2014*）へと発展し、糖尿病と循環器疾患を結ぶ一つの大きな流れを切り拓いていくことになったのである。

旅立ちの春、桜の下で

2 年間の留学期間は瞬く間に過ぎ去り、再び春が巡ってきた。
慈恵医大へと帰還する日の朝、研究所の中庭には満開の桜が咲き誇り、淡いピンクの花びらが春風に舞っていた。

荷物を車に積み終えた柏木は、見送りに立った泰江、水野、原田の前に進み出た。 自らの足で歩き、考え抜き、世界へ 2 本の確かな論文を放った柏木の表情には、着任当初の頼りなさは微塵もなく、一人前の臨床研究者としての精悍な自信が満ちていた。 「泰江先生、水野先生、原田先生……本当にありがとうございました。病態生理の深淵に潜り、目の前の患者さんのデータから世界の誰も気づいていない真理を掘り起こすこと――その循環器内科医としての魂を、この熊本で骨の髄まで学ばせていただきました。東京に戻っても、現場とデータを繋ぐ医師であり続けます」

原田が肩を叩き、水野が温かく頷く。 泰江は両手で柏木の手を包み込み、慈父のような眼差しで見つめた。 「柏木君。君の素直さと、疑問を恐れない誠実さは、これからの医学に必ず大きな光をもたらすはずですよ。慈恵に戻っても、君の信じる臨床の道を真っ直ぐに歩んでいってください」

走り去る柏木の車を、泰江は桜の木の下でいつまでも見送っていた。 舞い散る花びらを仰ぎ見ながら、泰江はぽつりと呟いた。 「……彼なら、もう大丈夫ですね」 その穏やかな呟きは、柔らかな熊本の春風に溶け、青空高くへと吸い込まれていった。

（了）

第 12 話：酒と攣縮、その不可思議な関係――水野と挑んだ「ALDH2 遺伝子」の深淵

静岡の夜の記憶――「晩酌の後の胸痛」

昔々、まだ「冠攣縮性狭心症（CSA）」という病名が世界の教科書に載ることもなく、虚血性心疾患といえば「動脈硬化による器質的狭窄」一色で語られていた時代のことである。 1970 年代、静岡市立病院の内科医長を務めていた若き泰江は、深夜の救急外来で一人の男性患者と向き合っていた。 「先生……晩酌で酒を少し飲んだ後、決まって胸が苦しくなるんです。顔がカッと真っ赤になって、心臓がバクバクして、それから胸の奥が万力で締めつけられるように痛んで……」

少量の飲酒で顔面紅潮、頭痛、動悸を来す「アルコールフラッシング症候群（AFS）」。白人にはほとんど見られず、日本人をはじめとする東アジア人に特異的な体質である。 欧米の文献には「アルコールは血管を拡張させるため虚血には保護的である」と書かれていた。しかし目の前の日本の患者は、酒を飲んだ数時間後の深夜から早朝にかけて、明らかな虚血性胸痛の発作に悶絶していたのである。 若き泰江は、カルテの隅にその違和感を書き留めた。 （なぜ酒で血管が締まるのか？ なぜ日本人にこれほど冠攣縮が多いのか？ この奇妙な符合の奥に、民族の宿命とも呼ぶべき未解明の病態が潜んでいるのではないか――） その問いは、答えを得ぬまま、泰江の心の奥深くに静かに仕舞い込まれていた。

人吉の酒豪・水野の着火――「先生、あのフラッシングです！」

それから星霜を経て、舞台は 2010 年代の熊本加齢医学研究所へ。 泰江の傍らには、一番弟子として研究所の臨床と研究を牽引する水野の姿があった。球磨焼酎の本場・人吉の出身。酒を愛し、「人吉の人間は赤ん坊の頃から肝臓が鍛えられとるけん」と豪快に笑う水野だが、患者の病態に迫るときの眼光は誰よりも鋭敏で、情熱の炎を宿していた。

ある日のカンファレンス室。 カテーテル検査でのアセチルコリン負荷陽性例のデータを繰っていた水野が、バンと机に両手をついた。 「泰江先生！ 冠攣縮の問診票を洗っていて確信しました。アセチルコリンで強烈に攣縮を起こす患者さんは、かなりの高率で『昔から酒を飲むとすぐに顔が赤くなる』と答えるんです！ なかにはエタノールパッチテストで皮膚が真っ赤に腫れ上がる人

もいる。日本人に冠攣縮性狭心症が欧米の数倍も多発する根本原因は、この『酒の代謝体質』に直結しているんじゃないでしょうか！？」

泰江の眼鏡の奥の瞳が、青い火花を散らした。 40 年前、静岡の夜勤室でメモしたあの疑問が、時空を超えて一番弟子の口から鮮やかによみがえったのだ。「水野君……！ 私が若い頃からずっと胸に刺さっていた棘（とげ）ですよ。よし、徹底的にやりましょう。君の熱量で、この民族の謎を遺伝子のレベルから解き明かしてみてください」

稲作文化の遺伝子――ALDH2*2 と「毒性アルデヒド」の仮説

水野の執念の研究が幕を開けた。 生化学文献の海に潜り込んだ水野は、東アジア人の約 40〜50%が保有するミトコンドリア型アルデヒド脱水素酵素 2 の遺伝子変異『ALDH2*2（Glu504Lys）』に行き着いた。

エタノールは体内でアルコール脱水素酵素（ADH1B）によりアセトアルデヒドへと変換され、次いで ALDH2 によって無害な酢酸へと分解される。 しかし、東アジア人特有の変異型アレル『ALDH2*2』を持つ者は、酵素活性が劇的に低下（ヘテロ接合体で正常の 10〜20%以下、ホモ接合体ではほぼ完全に消失）している。 水野は机の脇から A4 用紙を引き寄せ、万年筆で人類進化の壮大な仮説をさらさらと書き殴った。 「"ALDH2*2"の変異は、数千年前に中国大陸南部の長江流域で稲作を始めた古代人から広まったとされています。アルデヒドを体内に蓄積させやすい体質は、ある種の寄生虫や感染症を撃退する免疫学的メリットがあったのかもしれない。しかし現代において、その『進化の代償（トレードオフ）』が、心血管病のリスクとして牙を剥いているんです」

水野の仮説は、単なるアルコールの解毒にとどまらなかった。 「ALDH2 は、酒から生じるアセトアルデヒドだけでなく、細胞膜の脂質過酸化から生じる強力な細胞傷害性物質『4-ヒドロキシ-2-ノネナール（4-HNE）』やマロンジアルデヒド、さらには活性酸素種（ROS）を消去する生体内最大の抗酸化ディフェンダーです。$¥text{ALDH2*2}$変異によってこの防壁が破綻すれば、蓄積した毒性アルデヒドが冠動脈内皮を直接傷つけ、NO を枯渇させ、血管平滑筋の Rho キナーゼを過剰興奮させて、激しい冠攣縮を引き起こすはずです！」

水野はまず手始めに、冠攣縮患者 80 名と対照群 52 名を対象としたエタノールパッチテストとフラッシング問診の臨床研究をまとめ、2013 年に『Internal Medicine』誌に発表した。 確かな手応えを得た水野の視線は、もはや「世界最高峰の舞台」を捉えていた。

202 例の遺伝子解析――Circulation 誌を揺るがした金字塔

水野は研究所の検査部、病棟、外来を駆け回り、アセチルコリン負荷試験を行った連続 202 例（冠攣縮群 112 名、対照群 90 名）の乾燥全血から DNA を抽出し、TaqMan PCR 法を用いて ALDH2 遺伝子多型を厳密に同定していった。 夜遅くまでモニターの蛍光シグナルを追い、原田や森田、庄野、森川らと幾度もディスカッションを重ねた。

そして導き出された統計解析の数値は、一同が息を呑むほど決定的なものだった。

【冠攣縮群 vs 対照群における ALDH2 遺伝子と臨床指標の比較】

◆ ALDH2*2 変異型保有率：
・冠攣縮群（CSA） ：57.1% (64/112 例)
・対照群（Control）：26.7% (24/90 例) ⇒ 【P < 0.001】
◆ アルコールフラッシング症候群（AFS）の頻度：
・冠攣縮群（CSA） ：61.6% (69/112 例)
・対照群（Control）：24.4% (22/90 例) ⇒ 【P < 0.001】
◆ 多変量ロジスティック回帰分析（冠攣縮の独立した危険因子）：
・ALDH2*2 変異保有 ：オッズ比 3.51 (95% CI: 1.83–6.72, P < 0.001)
・喫煙習慣（Smoking）：オッズ比 2.15 (95% CI: 1.11–4.18, P = 0.024)

数字は疑いようのない真実を語っていた。 **ALDH2*2 遺伝子変異を持つ者は、野生型に比べて 3.5 倍以上も有意に冠攣縮性狭心症を発症しやすい。** さらに、ALDH2*2 群における冠攣縮の頻度は 70.5%に達し、野生型群（43.9%）を圧倒していた。 「酒を飲んで顔が赤くなる」という日常の体質こそが、東アジア人における冠攣縮の最強の遺伝的規定因子だったのだ。

論文執筆にあたり、泰江の赤ペンは容赦のない千本ノックとなって水野の原稿に降り注いだ。 「水野君、単なる遺伝統計の報告にしてはいけませんよ。なぜアルデヒドが血管を縮めるのか、ニトログリセリンのバイオアクティベーションや硝酸薬耐性との関わりに至るまで、病態生理の縦糸と横糸を寸分の隙もなく編み上げるべきだと思います」 水野は泰江の熱い薫陶を受け止め、一字一句を研ぎ澄ましていった。

そして 2015 年、水野を筆頭著者とする論文は、米国心臓協会の世界最高峰フラッグシップ誌『Circulation』の誌面を飾ったのである。

"East Asian Variant of Aldehyde Dehydrogenase 2 Is Associated With Coronary Spastic Angina: Possible Roles of Reactive Aldehydes and Implications of Alcohol Flushing Syndrome"

（アルデヒド脱水素酵素 2 の東アジア変異型は冠攣縮性狭心症と関連する：反応性アルデヒドの関与とアルコールフラッシング症候群の意義）

世界中の循環器界が瞠目した。 なぜ日本人に冠攣縮が多いのか——その半世紀に及ぶ国際的な大命題に、熊本の地から遺伝子と代謝の言葉で見事な終止符を打った瞬間だった。

怒涛の論文展開——心筋梗塞、硝酸薬耐性、そして世界へ

水野の情熱の炎は、『Circulation』一編の勝利にとどまることを知らなかった。 一度こじ開けられた真理の扉から、水野は怒涛の勢いで研究を展開させていく。

- **2016 年『JAHA（Journal of the American Heart Association）』**：急性 ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）患者 202 名を解析し、ALDH2*2 保有者は心筋梗塞後のピーク CK が有意に高く（2224 vs 1617 U/L）、心筋の虚血再灌流障害がより重篤化することを証明。

- **2020 年『Circulation Journal』**：ALDH2*2 保有者では、ニトログリセリンの持続投与によって血管内皮機能障害（FMD 低下）と硝酸薬耐性（Nitrate tolerance）が極めて容易に誘発されることを臨床で実証。

水野の手によって次々と放たれた論文群は、日本循環器学会のガイドラインのみならず、世界の虚血性心疾患診療の常識を根底から塗り替えていった。
「お酒で赤くなる冠攣縮患者に、安易に硝酸薬の貼り薬を漫然と使ってはならない。耐性を生み、かえって血管を傷つける毒になるからだ」――。 ベッドサイドの問診ひとつが、患者の命を左右する決定的な治療選択へと直結したのである。

桜の下の対話――問いを捨てぬ者へ

春。研究所の裏手の庭では、満開を過ぎた桜が穏やかな風に揺れ、淡い花びらの絨毯を敷き詰めていた。 日差しの中を歩いていた泰江の隣に、論文の別刷りの束を抱えた水野が追いついてきた。

「水野君」 泰江は歩みを止め、穏やかな笑みを向けた。 「君の情熱と執念が、あの静岡の夜に私が患者さんから受け取った小さな小石を、世界を動かす巨大な道標に変えてくれたのだと思いますよ。本当に見事でしたね」

水野は人吉の男らしく照れくさそうに笑い、首を横に振った。 「いえ、泰江先生。すべての始まりは、40 年前に先生が患者さんの『お酒を飲んだら胸が苦しい』というたった一言を聞き逃さず、胸に抱き続けてくださったからです。僕らはそのバトンを受け取っただけに過ぎません」

泰江は目を細め、青空を仰いだ。 「医者が患者さんからいただく『なぜ？』という問いにはね、すべて意味があるのだと思います。すぐに答えが出なくてもいいのですよ。十年、二十年、たとえ半世紀かかろうとも、その問いを大切に胸の中で温め続けていれば、いつか必ず、君のように情熱を持った誰かが答えを連れてきてくれるものなのですからね」

吹き抜ける春風が、ふたりの白衣の裾を優しく揺らした。 だが、水野の鋭い眼光は、すでに次なる標的を見据えていた。 「先生、酒の謎は解けました。ですが……あのデータの中で、ALDH2*2 と最も凶悪に手を組んでいた、もう

一つの影があります」 水野の言葉に、泰江が静かに頷く。 「ええ。……『タバコ（喫煙）』ですね」

東アジア人の血管を蝕む、遺伝と環境のさらなる深淵へ。 師と弟子の終わりのない探求は、次なる闘いへと力強く舵を切っていた。

（了）

第 13 話：煙の先に、見えた遺伝子の罠――ALDH2*2 と喫煙の相乗作用（日本循環器学会論文賞の栄冠）

静岡の記憶と「朝の一服」

「タバコはね、血管を強く締めつけてしまうのですよ」
1970 年代、静岡市立病院の内科病棟で、若き泰江は回診のたびに患者たちへそう説いていた。
胸痛の発作に怯える患者たちの多くは、決まって同じ言葉を口にした。
「先生、朝起きて最初の一服を吸い込んだ直後、胸の奥が万力で締めつけられるように苦しくなるとです……」

泰江の手元のメモ帳には、喫煙のタイミングと虚血性心電図変化の符合が、小さな文字で克明に記録されていた。
タバコが血管を攣縮させることは間違いない。しかし、泰江の胸にはひとつの拭いがたい疑問が棘のように刺さり続けていた。
（なぜ、同じようにタバコを吸っても、激しい冠攣縮を起こす人と、全く起きない人がいるのだろうか。全員に一様に起きないのはなぜなのだろう――）
その問いは、答えを得ぬまま、泰江の胸の奥底で数十年もの間、静かに眠り続けていた。

水野の閃き――遺伝と環境の危険な交差点

時は流れ、熊本加齢医学研究所。一番弟子の水野によって成し遂げられた「ALDH22 遺伝子変異と冠攣縮」の発見（2015 年 *Circulation* 誌）の熱気配が、まだ医局に色濃く残っていた頃のことである。カテーテル検査の造影フィルムをバックライトにかざしていた水野が、ふと手を止め、振り返った。
「泰江先生……もしかすると、ALDH22 という遺伝的素因と、タバコという環境因子は、互いに引き金を引き合っているのではないでしょうか」

泰江の眼鏡の奥が鋭く光った。
「水野君、それは極めて面白い着眼点ですね。見えなかった線が、一本に繋がるかもしれませんよ」

水野の頭の中には、精緻な分子生物学的連関が組み上がっていた。東アジア人の約 40〜50%が保有する ALDH2*2 変異型は、酵素活性が極めて低く、少量の飲酒で顔が赤くなる（アルコールフラッシング症候群）原因となる。だが、

ALDH2 が解毒するのは酒（エタノール）由来のアセトアルデヒドだけではない。細胞膜の脂質過酸化によって生じる 4-ヒドロキシ-2-ノネナール（4-HNE）や、タバコの煙に大量に含まれる毒性アルデヒド「アクロレイン（Acrolein）」を無害化する生体内最大の防衛酵素なのだ。

「タバコの煙を吸い込むと、肺から猛烈な量の外因性アルデヒドと活性酸素（ROS）が血管内へと雪崩れ込みます。正常な ALDH2 を持っていれば速やかに代謝・解毒できますが、ALDH2*2 の変異を持つ生体ではその防御壁が完全に破綻しているため、毒性アルデヒドと ROS が直接冠動脈を直撃し、血管内皮を一酸化窒素（NO）ごと破壊し尽くすはずです」 遺伝という「生まれ持った宿命」と、喫煙という「後天的な生活習慣」――二つの罠が交差したとき、血管はどうなるのか。水野の挑戦が始まった。

410 例の解析――「相乗効果（Interaction）」の戦慄

水野は熊本機能病院において、冠攣縮が疑われてアセチルコリン（ACh）負荷冠動脈造影を施行された連続 410 例（冠攣縮群 244 例、非冠攣縮群 166 例）の全データを抽出した。乾燥全血から TaqMan PCR 法を用いて ALDH2 遺伝子型を同定し、詳細な喫煙歴を照合していった。

導き出された統計解析の数式を前に、水野は息を呑んだ。

【ALDH2 遺伝子型および喫煙習慣と冠攣縮（CSA）発症リスク】

◆ 単独因子のオッズ比（OR）：

・ALDH2*1/*1（野生型） かつ 非喫煙者 ：【1.0（基準）】

・ALDH2*1/*1（野生型） かつ 喫煙者 ：【1.9 倍】

・ALDH2*2 （変異型） かつ 非喫煙者 ：【2.1 倍】

◆ 遺伝 × 環境の複合リスク：

・ALDH2*2（変異型） かつ 喫煙者 ：【6.9 倍（約 7 倍）】

◆ 乗法的相互作用（Multiplicative Interaction）：

・6.9 ÷（2.1 × 1.9）＝ 1.7（95% CI: 1.3–2.3, P < 0.001）

⇒ 単なる足し算（相加）や掛け算（相乗）をも超越した爆発的増悪

数字は驚くべき真実を白日の下に晒していた。野生型でタバコを吸う人のリスクは 1.9 倍、タバコを吸わなくても変異型を持つ人のリスクは 2.1 倍にとどまる。しかし、「ALDH2*2 変異型」を持つ者が「タバコ」を吸った瞬間、冠攣縮のリスクは実に対照の 6.9 倍――約 7 倍にまで跳ね上がっていたのである。統計学的な交互作用検定は、$P < 0.001$ で明確な正の相互作用（Interaction）を証明した。単なるリスクの併発ではない。遺伝的欠損に煙の毒素が注ぎ込まれることで、血管局所で破滅的な連鎖反応が引き起こされていたのだ。

泰江千本ノックと「日本循環器学会論文賞」の栄冠

「水野君、このデータは東アジア人の循環器診療を根底から変える力を持っていますよ」 泰江の号令とともに、論文執筆が開始された。

泰江は机の脇にあった A4 の裏紙をすっと引き寄せ、愛用の万年筆で分子代謝経路と細胞傷害の相関図をさらさらと書き殴った。 「なぜ単なる相加効果ではなく、相乗的な増悪になるのかを突き詰めるべきだと思います。タバコ煙中のアクロレインが ALDH2 の活性部位をさらに酸化・不活化させる悪循環の機序を、生化学文献から徹底的に論証してみてください」

ここから、泰江の容赦ない「千本ノック」が炸裂した。水野の原稿の余白は朱色のインクで埋め尽くされ、一文字の単語のニュアンス、論理の継ぎ目が極限まで鍛え直されていく。水野は連日深夜まで文献を繰り、泰江の熱い薫陶を受け止め、論理の鎧を完璧に仕上げていった。

完成した論文は、日本循環器学会の旗艦英文誌『Circulation Journal』に投稿され、2016 年 11 月にオンライン公開、2017 年 1 月号の巻頭を飾った。

"Variant Aldehyde Dehydrogenase 2 (ALDH2*2) in East Asians Interactively Exacerbates Tobacco Smoking Risk for Coronary Spasm — Possible Role of Reactive Aldehydes —"

（東アジア人の変異型 ALDH2*2 は冠攣縮に対する喫煙リスクを相乗的に増悪させる――反応性アルデヒドの関与）

この論文が学界に与えた衝撃は絶大だった。「タバコを吸うとなぜ血管が攣縮するのか」という半世紀来の謎を解明しただけでなく、人種差と個体差の根底にある遺伝-環境相互作用を完璧に証明した業績として高く評価されたのである。

そして――この論文は、その年に『Circulation Journal』に掲載された全論文の中から、最も優れた学術的業績に贈られる最高の栄誉、「日本循環器学会論文最高賞（Circulation Journal Award / 最優秀論文賞）」を受賞したのである。

受賞の一報が届いた日、研究所のカンファレンス室は万雷の拍手と歓声に包まれた。表彰状を手にした水野の肩を、泰江は優しく抱きしめた。 「水野君、本当におめでとうございます。君の粘り強い執念が、最高の形で報われましたね。素晴らしい仕事ですよ」 水野は目頭を熱くしながら、深々と頭を下げた。 「泰江先生、原田先生……皆さんのおかげです。先生が静岡で蒔いてくださった問いの種が、ここで花を咲かせました」

臨床を変える新たな視座――「個別化禁煙指導」

この発見は、机上の学術にとどまらず、日々の臨床現場の風景を劇的に塗り替えた。「お酒を飲んで顔が赤くなる体質（フラッシャー）ですか？」 外来でその問いに「はい」と答えた患者が喫煙者であった場合、医師たちの禁煙指導の熱量は桁違いのものとなった。

「〇〇さん、あなたの身体は、タバコの煙に含まれる毒素を分解する酵素の力が生まれつき弱いのです。普通の人なら 2 倍のリスクで済むタバコが、あなたの場合、心臓の血管を 7 倍も危険に晒してしまいます。今すぐタバコを止めなければ、いつ心筋梗塞で倒れてもおかしくないのですよ」

漠然とした「健康のために禁煙しましょう」ではない。遺伝的背景という動かぬ証拠に基づいた警告は、患者たちの心に深く突き刺さり、劇的な禁煙成功率へと繋がっていったのである。さらに、ALDH2*2 保有者ではニトログリセリンの代謝能も落ちているため、安易な硝酸薬の多用を避け、カルシウム拮抗薬

を中心とした治療設計を組み立てるという、真の「個別化医療（Precision Medicine）」の扉が開かれた。

エピローグ――過去から届いた問いへの返信

春の午後。医局の窓からは、柔らかな陽光が差し込み、机の上に置かれた学会賞の盾を黄金色に輝かせていた。原田が、古いカルテのメモを愛おしそうに眺める泰江に語りかけた。 「泰江先生。静岡の夜勤室で先生がメモされたあの素朴な疑問が、40 年の時を経て、学会最高賞の論文という形で世界へ届きましたね」

泰江は眼鏡を外し、穏やかな笑みを浮かべて首を横に振った。 「原田君、私は大したことなどしていないと思いますよ。ただ、患者さんからいただいた『なぜだろう』という問いを、捨てずにずっと胸に覚えていただけなのです。問いを手放さずに温め続けていれば、いつか必ず、水野君のように情熱を持った後進が、未来から答えを連れて帰ってきてくれるものなのですね」

泰江は立ち上がり、窓の外の青空を静かに見上げた。 「医学の研究というのはね……過去のベッドサイドから届いた切実な問いに、未来の技術と情熱を使って答えを書き送る、果てしない文通のようなものなのかもしれませんね」

その言葉の深さに、水野も原田も、しばし息を呑み、静かに頷いた。煙の先に浮かび上がった生命の神秘。師から弟子へ、過去から未来へ――知のバトンは、途切れることなく受け継がれていく。

（了）

第 14 話：脂肪とホルモン、黙って語る関係――皮下脂肪（SAT）が放つアルドステロンの謎

カンファレンスの雑談に潜む閃き

春霞が金峰山の稜線を淡く包み込んでいた。午前中の外来が終わり、カルテを整理していたカンファレンス室で、一番弟子の水野がお茶をすすりながら、ぽつりと呟いた。 「……なんかね。外来で高血圧の患者さんをずーっと診てるとさ、アルドステロンが高い人って、どうも決まって『太っている人』に多いんだよねー」窓から差し込む春の光の中で、水野は何気ない日常の風景を語るように、いたって軽やかに笑った。

しかし、隣のデスクで症例記録をめくっていた二番弟子の原田の耳に、その言葉は鋭い棘のように引っかかった。 「脂肪と、アルドステロン……？」 アルドステロンといえば、副腎皮質から分泌され、腎臓の集合管でナトリウムを再吸収して血圧を上昇させるステロイドホルモンである。それがなぜ、脂肪組織と連動するのか。 そのとき、静かにドアを開けて入ってきた所長・泰江が、眼鏡の奥で目を細めた。 「水野君、それは極めて本質的な直感だと思いますよ。肥満とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）の異常亢進は、メタボリックシンドロームの根底を貫く巨大な未解明領域ですからね。原田君、君の手で白黒をつけてみませんか？」

原田の胸の奥底で、青い火花が散った。 「泰江先生、それ……僕にやらせてください！ これまで症例報告は書いてきましたが、多数例のコホートを動かす本格的な臨床研究として、世界へ問う仕事を成し遂げたいんです」 泰江は力強く頷いた。 「いい気概ですね。水野君の直感を、君の精緻なロジックで世界の医学の言葉にしてみましょう」

CT 画像と向き合う夜――内臓脂肪 vs 皮下脂肪

原田の孤独で熱い闘いが始まった。 当時、肥満研究の世界は「内臓脂肪悪玉論」一色に染まっていた。内臓脂肪面積（VAT）こそがインスリン抵抗性や動脈硬化を惹起する諸悪の根源であり、皮膚の直下にある皮下脂肪面積（SAT）は単なるエネルギー貯蔵庫に過ぎない――それが世界の常識（ドグマ）だったからである。

原田は、高血圧精査目的で入院した肥満患者（BMI 25 以上）および非肥満患者の連続症例を抽出した。採血データだけでなく、自律的なアルドステロン分泌を最も正確に反映する「24 時間蓄尿中アルドステロン排泄量（U-Aldo）」を厳格に測定。さらに臍レベルの腹部 CT スライス画像を取り込み、専用の解析ソフトを用いて、筋肉の壁の内側にある「内臓脂肪面積（VAT）」**と、外側を覆う**「皮下脂肪面積（SAT）」を 1 例ずつミリ単位でトレースして面積を定量化していった。

「当然、内臓脂肪（VAT）が多ければ多いほど、アルドステロンも吹き上がっているはずだ」 世界の誰もがそう信じて疑わなかった仮説を検証するため、原田は深夜の医局で連日エクセルと統計ソフト『STATA』の画面に向き合った。数千に及ぶセルを睨み、散布図を描き、多変量解析の回帰式を走らせる。

しかし――画面に弾き出された相関係数（r）と P 値を見た瞬間、原田は椅子から転げ落ちそうになった。 「……な、何だこれは……！？ 逆だ……！」

暴かれたパラドックス――「皮下脂肪機能不全（Dysfunctional SAT）」

解析結果は、当時の世界の常識を真っ向から粉砕していた。

- **肥満群における 24 時間蓄尿アルドステロン（U-Aldo）との相関**：
  - **皮下脂肪面積（SAT）**：$r = 0.443$, $P = 0.007$**（極めて強固な正相関）**
  - **内臓脂肪面積（VAT）**：$r = 0.126$, $P = 0.463$（全く相関なし！）
- **インスリン抵抗性指数（HOMA-IR）との相関**：
  - **内臓脂肪面積（VAT）**：$r = 0.512$, $P = 0.001$**（強力な正相関）**
  - **皮下脂肪面積（SAT）**：相関は減弱
- **多変量重回帰分析（交絡因子補正後）**：
  - 年齢、性別、血圧、腎機能、レニン活性、内臓脂肪（VAT）をすべて補正しても、**「皮下脂肪面積（SAT）」のみが、尿中アルドステロン上昇の独立した最強の規定因子**として残存（$\beta = 0.461$, $P = 0.009$）。

「内臓脂肪はインスリン抵抗性を支配しているが、アルドステロンを直接ドライブしているのは、なんと皮下脂肪のほうだった……！」 原田は興奮で震える手でプリントアウトを握りしめ、泰江の部屋へ駆け込んだ。

泰江は眼鏡を外し、原田の差し出した散布図をじっと見つめると、静かに会心の笑みを漏らした。 「原田君、面白い。実に面白いじゃないですか。『予想が外れたとき』にこそ、真の科学の扉が開くのだと思いますよ」

泰江は机の脇にあった A4 の裏紙をすっと引き寄せ、愛用の万年筆で脂肪細胞の分化と内分泌ネットワークをさらさらと書き殴った。 「原田君、なぜ皮下脂肪なのだと思いますか？」 「……皮下脂肪組織は、本来であれば過剰な脂質を安全に引き受けるバッファー（安全弁）です。しかし、容量を超えて肥大化した皮下脂肪は局所で低酸素に陥り、マクロファージが浸潤して『皮下脂肪の機能不全（Dysfunctional SAT）』を起こします。そこから遊離脂肪酸（FFA）や酸化ステロール誘導体、レプチン、炎症性サイトカイン（IL-6, TNF-α）が大量に放出され、それが副腎皮質を直接刺激して、アルドステロンの分泌を異常亢進させているのではないでしょうか」

「その通りだと思いますよ」 泰江はペン先を紙にトンと置いた。 「皮下脂肪は、ただ大人しくぶら下がっているだけの脂の塊ではないのですね。身体の限界を告げ、アルドステロンを介して血圧を跳ね上げる、恐るべき『活動性の内分泌臓器』だったのだと思いますよ」

2013 年、世界へ放たれた「最初の地図」

論文の執筆に入ると、泰江、水野、原田の 3 人による壮絶な推敲作業が始まった。さらに奈良医大の斉藤能彦教授、琉球大学第二内科の益崎裕章教授（内分泌代謝学の世界的権威）、慈恵医大の吉村道裕教授らも加わり、内分泌学・代謝学の総力を結集した論理武装が進められた。 「原田君、タイトルの一語にまで魂を込めなさい。なぜ内臓脂肪ではなく皮下脂肪なのか、世界中の内分泌学者たちを一撃で振り向かせるフレーズを刻むべきだと思いますよ」

幾重もの推敲を経て研ぎ澄まされた論文は、英国の内分泌代謝学の名門専門誌『Clinical Endocrinology』に投稿され、2012 年秋にアクセプト、2013 年 10 月号に正式掲載された。

"Increased urinary aldosterone excretion is associated with subcutaneous not visceral, adipose tissue area in obese individuals: a possible manifestation of dysfunctional subcutaneous adipose tissue"

（肥満者において尿中アルドステロン排泄増加は内臓脂肪ではなく皮下脂肪面積と相関する：機能不全皮下脂肪の潜在的兆候）

筆頭著者は原田、そして水野、加藤大介、柏木雄介、森田純生、中山吉晴、吉村道博、益崎裕章、斉藤能彦、そして泰江の名が重厚に並んだ。 内臓脂肪至上主義に風穴を開け、「皮下脂肪の質的異常」が高血圧とアルドステロン過剰を生み出すというパラダイムシフトを世界に提示した歴史的一編となったのである。

ジョッキの泡と、見えない地図

論文が無事にパブリッシュされたある週末の夜。熊本市内の居酒屋の座敷で、研究所の面々が集まり、小さな祝勝会が開かれていた。グラスに注がれたビールの黄金色の泡が、歓談の灯りに揺れている。

水野がジョッキを片手に、隣の原田の肩を小突いて笑った。 「原田先生、やったね。あの『皮下脂肪とアルドステロン』、世界に向けて堂々と語ってくれたじゃないか」 原田は照れくさそうに頭を掻き、ジョッキを掲げた。 「水野先生、すべてはあの日のカンファレンスで、先生がぽつりと仰った『なんとなく、太ってる人に多いよね』という一言のおかげですよ。あの鋭い直感がなければ、僕はこの研究を始めてすらいませんでした」 「わっはっは！ 人吉仕込みの勘だけは鋭いからね」 水野の豪快な笑い声に、柏木や森田たちもドッと笑い崩れた。

座敷の端で、お湯割りのグラスを静かに傾けていた泰江が、愛弟子たちの賑やかな輪に目を細めた。 「泰江先生、先生から見て、僕たちのこの研究はどう映っていますか？」 原田が尋ねると、泰江は優しく、しかしどこまでも深い眼差しを返した。

「原田君。医学の進歩というのはね、未開のジャングルに巨大な『人体の地図』をみんなで少しずつ描き足していく作業なのだと思いますよ」 泰江の声は、居酒屋の喧騒をすり抜けて、弟子たちの心に染み渡っていった。 「最初は何もない真っ白な紙の上に、誰かがポツンと小さな点を打つ。それが水野君の直感ですね。そして君が泥臭くデータを集め、統計を積み重ねて、その点から確かな一本の線を引いた。そうやって一筆ずつ書き足していくことで、見えなかった道が繋がり、やがて世界中の医師たちが患者さんを救うための確かな『地図』になっていくのだと思いますよ」

原田は手元のビールを見つめ、胸が熱くなるのを覚えた。自分が描いた一本の線が、泰江の壮大な地図の一部になったのだ。

夜風が心地よい帰り道、原田の頭の中には、すでに次の疑問の芽が息吹いていた。 皮下脂肪が語り始めたホルモンの声。 解明されたひとつの真理は、留まることなく、次なる心不全と血管の深淵へと彼らを誘っていた。 泰江の背中を追いかける弟子たちのペン先は、これからも未来へ向けて、新たな地図の輪郭を一筆ずつ力強く刻み続けていくのだった。

（了）

第 15 話：BNP が語る、もうひとつの心不全――求心性肥大と「硬い心臓」の沈黙

カンファレンスの違和感――「動いているのに、息が切れる」

春の淡い光が、熊本加齢医学研究所・熊本機能病院のカンファレンス室の窓ガラスを白く霞ませていた。病棟回診を終えたばかりの二番弟子・原田が、手元の分厚い心不全患者リストを見つめながら、ふと顔を上げた。

「泰江先生……最近、病棟や外来で気になっていることがあるんです」 デスクで静かに洋雑誌に目を通していた泰江が、眼鏡を少しずらして顔を向けた。水野もカルテから手を止め、耳を澄ます。 「足背に明らかな浮腫があり、少し動くだけで激しい息切れを訴える典型的な心不全の高齢患者さんたちがいます。ところが、心エコーを当てると左室駆出率（LVEF）は 50%以上、どころか 60%前後もしっかり保たれている。心臓は元気に動いているように見えるのに、患者さんは間違いなく心不全で苦しんでいる……。しかも、その多くが高齢の女性なんです」

泰江の瞳の奥が、静かに光を帯びた。 「原田君、それがいわゆる『HFpEF（収縮能の保たれた心不全）』ですね。かつて我々が心不全と呼んでいたもの――心筋梗塞や拡張型心筋症のように心臓が大きく伸びきって縮まなくなる『HFrEF（収縮不全）』とは、全く異なる病態生理がそこにあるのだと思いますよ。ところで原田君、彼らの生化学データ、特に BNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）の値はどうなっていますか？」

原田は手元の検査シートを指でなぞった。 「それが……不可解なんです。息切れが強く浮腫もある重篤な心不全状態なのに、HFrEF の患者さんと比べると、**BNP の数値がどう見ても低い**んです。心不全の重症度マーカーであるはずの BNP が、なぜか叫び声を上げずに沈黙している……」

泰江は穏やかな笑みをたたえ、力強く頷いた。 「原田君、実に見事な気づきだと思いますよ。BNP の『低さ』そのものが、その心臓の構造的特徴を雄弁に物語っている可能性があるのではないでしょうか。水野君は今、冠攣縮の遺伝子研究（ALDH2）で手が塞がっていますからね。……原田君、この心不全の謎、君の手で徹底的に白日の下に晒してみませんか？」 原田は背筋を正し、胸の奥に湧き上がる熱気を感じながら即答した。 「はい！ ぜひ、僕にやらせてください」

594 例の連続解析――対比されたふたつの心不全

原田の挑戦が始まった。 2012 年 5 月から 2015 年 4 月までの 3 年間に、当院に入院あるいは紹介された心不全患者 594 名（男性 235 名、女性 359 名、平均年齢 80.0 歳）の全例を対象とし、心エコーデータと生化学マーカーを網羅的に集積したのである。 患者群は、左室駆出率によって厳格に 2 つに分類された。

- **HFpEF 群（LVEF ≥ 50% かつ $E/e' \geq 15$）：468 名**（全体の実に 78.8%）
- **HFrEF 群（LVEF < 50%）：126 名**

解析が進むにつれ、原田の目の前に驚くべきコントラストが浮かび上がった。

【HFpEF 群（n=468）vs HFrEF 群（n=126）の臨床・心エコー対比】

評価項目	HFpEF 群（n=468）		HFrEF 群（n=126）	P 値
◆ 患者背景				
・平均年齢(歳)	81.3 ± 9.6	vs	75.4 ± 12.0	P < 0.0001
・女性の割合(%)	66.2	vs	38.9	P < 0.001
・収縮期血圧(mmHg)	131 ± 23	vs	121 ± 21	P < 0.0001
・脈圧（mmHg）	60 ± 18	vs	50 ± 17	P < 0.0001
◆ 心不全・生化学マーカー				
・血漿 BNP 中央値(pg/mL)	197	vs	365	P < 0.0001
・ヘモグロビン(g/dL)	10.9	vs	12.0	P < 0.0001

◆ 心エコー幾何学的パラメータ

・左室拡張末期径（mm） 44.2 vs 54.6 P < 0.0001

・相対的壁厚 0.53 vs 0.40 P < 0.0001

・左室心筋重量係数（g/m²） 122 vs 146 P < 0.0001

「……数字がこれほど明瞭に分かれるとは」 原田は息を呑んだ。 日本の超高齢社会の現場において、心不全の 8 割近くはすでに「HFpEF」が占めていた。そして彼女たちは超高齢であり、女性が圧倒的多数を占め、収縮期血圧と脈圧が高く、動脈硬化による血管の硬化（Aortic stiffness）を伴っていた。 何より決定的だったのは、心臓の「形」と「BNP」の関係だった。 HFrEF の心臓が、大きく伸びきって壁が薄くなる「遠心性肥大（Eccentric hypertrophy）」を呈して 300〜700 pg/mL 以上の猛烈な BNP を叩き出すのに対し、HFpEF の心臓は、左室内腔が小さく（LVDd 44.2 mm）、壁ばかりが内側へ向かって分厚くなる「求心性リモデリング／求心性肥大（Concentric remodeling/hypertrophy: RWT 0.53）」を示し、BNP は中央値 197 pg/mL と有意に低値にとどまっていたのである。

泰江の病態生理講義――「ラプラスの法則」と拳の沈黙

原田がまとめたエコー図と統計表を前に、泰江は机の脇にあった A4 の裏紙をすっと引き寄せ、愛用の万年筆を走らせた。薄く引き伸ばされた大きな風船と、分厚いゴムで作られた小さなボールの模式図が、さらさらと力強い筆致で書き殴られていく。

「原田君。そもそも心室筋細胞から BNP が転写・分泌される最大の物理的トリガーは何でしたかね？」 原田の頭に、心臓生理学の基本定理が閃いた。「……心室壁応力（Ventricular wall stress）、ラプラスの法則（Laplace's Law: $\sigma = P \times r/2h$）です！」 「その通りだと思います」 泰江は力強く頷いた。 「壁応力 σ は、内圧 P と内径半径 r に比例し、壁の厚み h に反比例します。HFrEF の心臓は内径 r が極限まで拡大し、壁 h が薄くなるため、壁応力 σ が天文学的に跳ね上がり、心筋細胞が引きちぎられそうになって大量の

BNP を放流するのです。 だが――HFpEF の心臓を見てみてください。内腔 r は小さく縮こまり、心室壁 h は分厚く肥厚していますね。分厚い壁が内圧を分散して受け止めてしまうため、拡張末期圧が高くても、**局所の心室壁進展ストレス（Wall stress）は計算上それほど高くならないのだと思います**。だから、心筋は重篤な心不全に陥っていながら、BNP を大量に分泌することができないのですよ」

泰江は自らの右手を硬く握りしめ、原田の目の前に突き出した。 「この心臓はね、硬く握りしめられた『拳』なのだと思います。縮む力は残っている。ですが、硬く強張ってしまって、指を開くこと（拡張）ができないのですね。血液を受け入れる空間が小さすぎるために、わずかな血液が入ってきただけで心室内の圧力が跳ね上がり、その圧がそのまま肺へ逆流して肺うっ血と呼吸困難を引き起こしてしまうのです。BNP が低いからといって、心不全が軽いわけではありません。むしろ、しなやかさを失った心臓が、苦しみの声を上げることすらできずに『沈黙』している姿なのだと考えられますね」

分子シグナルの真実――タイチンと cGMP-PKG 経路の破綻

泰江は紙の余白にペン先を走らせ、心筋の分子レベルへと講義を深化させていった。 「なぜ高齢女性の心臓は、これほどまでに硬く強張ってしまうのでしょうか？ 鍵を握っているのは、心筋サルコメアの弾性を司る巨大バネタンパク質『タイチン（Titin）』と、NO-cGMP-プロテインキナーゼ G（PKG）経路の失調だと思いますよ。」

泰江は細胞内シグナルのカスケードを次々に書き足していく。 「加齢と高血圧、そして閉経による慢性的な全身性微小炎症が、冠微小循環の血管内皮を痛めつけ、一酸化窒素（NO）の産生を枯渇させます。NO が減れば心筋細胞内の cGMP-PKG 活性が低下し、バネであるタイチンが低リン酸化状態になって硬化してしまうのです。 本来であれば、BNP が受容体（NPR-A）に結合して cGMP を高めることで、この硬化した心筋を柔らかくほぐし、肥大と線維化を抑える代償機構が働くはずでした。しかし、求心性肥大によって BNP の産生刺激そのものが構造的に抑え込まれてしまっている。しなやかさを取り戻すブレーキを失ったまま、心臓はますます硬く強張り、悪循環の螺旋を転がり落ちていくわけですね……」

原田の目の前で、臨床現場の「高齢女性」「高血圧」「低 BNP」「求心性肥大」というバラバラだった点と点が、分子病態生理の一本の太い線となって完全に結ばれた。

2017 年『Circulation Journal』掲載——世界へ放たれた警鐘

「原田君、この結果を今すぐ世界へ報告しましょう。『BNP がそれほど高くないから心不全ではない』と誤診され、見落とされている無数の高齢女性たちが世界中にいるはずですからね」 泰江の号令のもと、原田は論文執筆を開始した。

手元の A4 用紙に次々と朱入れがなされ、泰江の容赦ない推敲が冴え渡った。80 歳以上の超高齢者サブグループ解析（80 歳超ではさらに内腔が小さく、同等の BNP でありながら RWT が跳ね上がる点）の追加、交絡因子を排除する多変量解析の徹底。 完成した論文は、日本循環器学会のフラッグシップ英文誌『Circulation Journal』に投稿され、2017 年春、正式に採択・掲載された。

"B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction — Relevance to Age-Related Left Ventricular Modeling in Japanese —"

（収縮能の保たれた心不全における B 型ナトリウム利尿ペプチド——日本人における加齢関連左室リモデリングとの関連）

完成した論文には、原田を筆頭著者として、水野、釘宮史仁、庄野信、そして臨床検査部で膨大な心エコーと生化学データを一切の狂いもなく正確に出し続けた臨床検査技師の前田裕之と矢野直嗣の名が刻まれた。 さらに、かつて京都大学において中川修の薫陶と系譜を受け継ぎ、心筋培養系を用いた ANP・BNP の分子機序解明で世界をリードし、このときは信州大学循環器内科教授としてナトリウム利尿ペプチド研究の頂点に立つ大家・桑原宏一郎も Discussion で貴重な議論を交わし共著者として加わった。泰江が築き上げたペプチド研究の学統と、現場の徹底したデータ精度が結実し、最後尾には泰江弘文の名が重厚に据えられたのである。

こうして世に放たれた論文は、高齢 HFpEF 患者における「BNP 低値」の幾何学的・病態生理学的根拠を白日の下に晒し、国内外の心不全診療ガイドラインに対して、これまでの常識を揺るがす強烈なインパクトを与えることとなった。

エピローグ――次なる巨大な謎への序曲

論文が掲載された数日後、病棟の廊下で、原田は歩行訓練をする 80 代の女性患者を見つめていた。隣に立った泰江が、穏やかな声で語りかけた。 「原田君。昔の医学はね、『縮まなくなった心臓』をどうやって力強く叩き起こすかばかりを考えていました。ですがこれからの高齢社会で主役になるのは、この方たちのように『縮むけれど、拡がらない心臓』なのだと思いますよ。彼女たちに必要なのは、無理に心臓を鞭打つ力ではありません。血管と心筋を柔らかくほぐす、しなやかさなのですね」

「柔らかさ、ですね……」 原田は泰江の言葉を胸の中で静かに反芻した。 しなやかさを失い、硬く強張ってしまった心臓。 では、この心臓に対して、私たちが日々慣習的に行っている治療は本当に正しいのだろうか。目の前の患者さんたちを真に救うための手立ては、まだどこかに眠っているのではないだろうか――。 ひとつの論文を書き終えた安堵の向こうから、早くも新たな問いの芽が、静かに息吹き始めていた。

夕暮れの熊本の空に、金峰山のシルエットがくっきりと浮かび上がっていた。窓辺に並ぶ師と弟子の視線の先には、医学の未来を切り拓く、果てしない知の荒野がどこまでも広がっていた。

（了）

第 16 話：心臓が選ぶ、新たなエネルギー――糖尿病心とケトン体代謝の深淵

カンファレンスの閃き――「なぜ SGLT2 阻害薬は心臓を救うのか？」

2015 年秋。世界の循環器界を揺るがす地殻変動が起きていた。 大規模臨床試験『EMPA-REG OUTCOME』において、糖尿病の治療薬である SGLT2 阻害薬（エンパグリフロジン）が、心不全による入院と心血管死を劇的に激減させることが報告されたのである。尿中に糖を漏らし、血糖を下げるだけの薬が、なぜこれほどまでに強力に心臓を保護するのか。世界中の碩学たちがその謎を巡り、百家争鳴の議論を繰り広げていた。

熊本加齢医学研究所のカンファレンス室。カルテを閉じた一番弟子の水野が、淹れたての茶を前に腕を組み、ふと泰江に問いかけた。 「泰江先生。SGLT2 阻害薬がなぜ心不全にこれほど効くのか……各国の学会では浸透圧利尿や体液減少ばかりが取り沙汰されていますが、それだけであの劇的な心筋保護効果は説明がつかない気がするんです。……心筋の現場で、もっと根本的な代謝の転換が起きているのではないでしょうか？」

デスクで静かに目を閉じていた泰江が、ゆっくりと目を開けた。 「水野君、エネルギーですよ」 泰江の声は低く、しかし確信に満ちていた。 「心臓は 1 日に 10 万回も休むことなく拍動し続ける、生体内最大のエネルギー消費臓器です。もしインスリン抵抗性や糖尿病によって従来の燃料が使えなくなっていたとしたら……心臓は生き延びるために、**自ら『別のエネルギー』を選び取っているのではないかと思うのですよ**」

水野の脳裏に、電撃のような閃きが走った。 「……ケトン体ですか！ 糖でも脂肪酸でもない、第 3 のスーパー燃料――心筋が自律的にケトン体を貪食しているとしたら！」 水野は立ち上がり、机の脇にあった A4 の裏紙を引き寄せ、心臓の循環動脈と静脈系をさらさらと書き殴った。 「先生、大動脈から心臓に入る血液と、心筋を養った後に冠静脈洞（Coronary Sinus）から出てくる静脈血の濃度差――『大動脈-冠静脈洞（Ao-CS）較差』を直接測れば、ヒトの生体内で心筋が何をどれだけ消費しているのか、その真実を完全に暴き出せます！」

泰江は会心の笑みを浮かべ、力強く頷いた。 「水野君、素晴らしい着眼点だと思いますよ。机上の空論ではなく、カテーテル室という我々の臨床現場から、ヒトの心臓の真の声を聴き出してみましょう」

カテーテル室の執念――Ao-CS 較差の精密測定

水野の壮絶な臨床代謝研究が幕を開けた。 熊本機能病院・心臓カテーテル室。原田、中川仁、守川義信、庄野信、釘宮史仁ら医局の全精鋭が、水野の情熱に呼応して集結した。 対象となったのは、冠動脈造影およびアセチルコリン負荷試験を施行された連続症例。糖尿病を有する群（DM 群）と、正常耐糖能を有する対照群（non-DM 群）において、大動脈（A）と冠静脈洞（CS）から厳密に同時採血を行い、心筋による基質の摂取（uptake）と消費を測定する過酷なプロトコルである。

「CS カテーテル、冠静脈洞の深部に確実にエンゲージしました」「動脈と静脈、同時サンプリング開始！」臨床検査技師の前田裕之や矢野直嗣、そして病棟看護師たちと呼吸を合わせ、水野は氷冷した採血スピッツへと血液を迅速に分注していった。 測定項目は多岐を極めた。

- グルコース、乳酸、ピルビン酸（糖代謝経路）
- 遊離脂肪酸（FFA）、中性脂肪（脂肪代謝経路）
- **総ケトン体、アセト酢酸、および β-ヒドロキシ酪酸（3-hydroxybutyrate）**

心臓がどの基質を好んで取り込み、何を排泄しているのか、心筋代謝のブラックボックスを白日の下に晒す挑戦だった。

暴かれた代謝の真実――「糖の拒絶」と「ケトン体の貪食」

解析結果が弾き出された夜、研究所のカンファレンス室は静まり返り、次いで大きなどよめきが走った。データは、水野の仮説を遥かに超える鮮やかさで「糖尿病心の適応」を証明していたのである。

- **糖代謝基質（グルコース、乳酸、ピルビン酸）の心筋取り込み：**
    - 対照群に比べ、**糖尿病群において著明かつ有意に低下**。

    - 特にピルビン酸の A-CS 較差は極限まで減少し、心筋が糖を酸化できずに拒絶している現実が浮き彫りとなった。
- **遊離脂肪酸（FFA）の取り込み：**
    - 両群間で有意な差は認められず、脂肪酸酸化はもはや頭打ちの状態にあった。
- **そして――ケトン体の心筋取り込み（Uptake）：**
    - **総ケトン体、アセト酢酸、β-ヒドロキシ酪酸のすべての Ao-CS 較差が、糖尿病群において爆発的に増加していた（$P < 0.001$）。**
    - 冠動脈から流入したケトン体の大部分が、心筋を通過するわずか数秒の間に、驚異的な効率で心臓の中へと吸い込まれていたのである。

原田がモニターを指差して声を震わせた。「……本当に心臓がケトン体を食べている！ 糖の取り込みが完全に目詰まりを起こした糖尿病の心筋が、生き延びるためにケトン体代謝回路（BDH1, SCOT 経路）を全開にして、燃料をシフトさせていたんだ……！」

泰江の病態生理講義――「酸素効率に優れたスーパー燃料」

泰江は手元の A4 用紙に万年筆を走らせ、ミトコンドリアの電子伝達系と ATP 産生効率の生化学式を淀みなく書き出した。
「水野君、これこそが生命の神秘なのだと思いますよ」
泰江の穏やかな声が、研究室の空気を熱く震わせる。

「糖尿病やインスリン抵抗性の下では、インスリンシグナルの障害によって心筋へのブドウ糖輸送担体（GLUT4）の膜移行が阻害され、PDH（ピルビン酸脱水素酵素）活性も抑制されて糖が燃やせなくなります。一方で脂肪酸の β 酸化は、1 分子の ATP を作るためにより多くの酸素（O_2）を消費するため、心筋を過酷な低酸素ストレスに晒してしまうのですね」

泰江はペンの先で、紙に描いたケトン体の分子構造を丸で囲んだ。「ですが、**ケトン体――とりわけ β-ヒドロキシ酪酸は違います。** ケトン体はミトコンドリア内で直接アセチル CoA へと変換され、複合体 I を迂回して TCA 回路を急回転させます。しかも、脂肪酸やブドウ糖に比べて『1 モルの酸素を消費して産生できる ATP の量（P/O 比）』が格段に高い、極めてクリーンで高効

率なスーパー燃料（Thrifty substrate）なのですよ。 心臓はただ病に倒れていたのではありません。破綻しかけた代謝の中で、最も酸素を無駄遣いしないケトン体という奇跡のエネルギーを自ら選び取り、過酷な拍動を維持していたのだと思います」

水野の瞳に熱いものが込み上げた。 「だからこそ……血中ケトン体を軽度上昇させる SGLT2 阻害薬が、飢餓に喘ぐ心筋に極上の燃料を補給し、心不全の悪化を劇的に食い止めていたのですね！」

2017 年『Metabolism』掲載と、世界的な引用の嵐

泰江の容赦ない推敲と論理武装を経て、水野が筆頭著者としてまとめた論文は、内分泌・代謝学の国際的権威誌『Metabolism - Clinical and Experimental』に投稿され、2017 年秋、正式に採択・掲載された。

"The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source"

（糖尿病を有する心臓はエネルギー源としてケトン体を利用する） *Yuji Mizuno, Eisaku Harada, Hitoshi Nakagawa, Yoshinobu Morikawa, Makoto Shono, Fumihito Kugimiya, Michihiro Yoshimura, Hirofumi Yasue* (*Metabolism 2017; 77: 65-72*)

この論文が世界に放たれたタイミングは、まさに歴史的だった。 世界中の心不全研究者たちが「SGLT2 阻害薬の心不全治療メカニズム（Ketone hypothesis）」を競い合って解明しようとしていたその渦中に、「ヒトの生体心臓において、糖尿病心が実際にケトン体を特異的に取り込んで燃やしている」という動かぬ直接的エビデンスを、熊本加齢医学研究所が世界で初めて臨床データとして叩きつけたのである。

論文は瞬く間に世界中のトップジャーナル――*Circulation*, *European Heart Journal*, *JACC*, *Cell Metabolism*, *Nature Reviews Cardiology* など、名だたる超一流誌の原著や総説から怒涛の勢いで引用（Citation）されていった。 熊本の小さな研究所から発信された一本の論文が、世界の循環器・糖尿病学の教科書を塗り替える決定打となった瞬間であった。

エピローグ――心臓の声に耳を澄ます者

論文がパブリッシュされて数ヶ月後の夕暮れ時。カンファレンス室の長机には、水野が描いたミトコンドリアとケトン体代謝の回路図が刻まれた A4 用紙が、激論の証のようにまだ大切に残されていた。原田がコーヒーカップを手に、感慨深げに呟いた。 「水野先生、あのときのカンファレンスの素朴な疑問が……世界を動かす巨大な答えになりましたね」

水野は窓の外、西日に照らされた熊本の街を見つめながら、静かに首を横に振った。 「いや、原田先生。答えを出したのは僕たちじゃないよ。病気と闘いながら、必死にエネルギーを選び直して拍動を続けていた、患者さんの『心臓そのもの』だよ。僕たちは、泰江先生に導かれて、その心臓の微かな呟きをカテーテルを通してようやく聴くことができただけに過ぎないんだよ」

その言葉を後方で聞いていた泰江は、眼鏡の奥を細め、慈父のような温かな笑みを浮かべた。 心不全という暗く険しい森の中で、ケトン体という新たな生命の灯火を掲げた弟子たち。 目の前の患者を救うための純粋な問いがある限り、熊本の地から世界を照らす知の光は、未来へ向けて力強く輝き続けるのだった。

（了）

第 17 話：泰江の米寿お祝い

メルパルクの小春日和

2022 年 11 月 13 日、秋の澄み渡る陽光が降り注ぐ休日の午後。熊本市中央区水道町に位置する「ホテルメルパルク熊本」の個室にて、泰江の米寿（88 歳）を祝う会が執り行われた。

かつて泰江の右腕として研究所を支え、自らのクリニックを開業するために研究所を離れた水野の後を受け、泰江の臨床と研究活動のサポートを一手に引き継いでいた原田が幹事となって奔走した集まりである。呼びかけに応じ、熊本加齢医学研究所にゆかりのある熊本在住の歴代メンバーが顔を揃えた。

会場となったメルパルクのレストランは、かつて泰江が日頃から好んで足を運び、静かに思索を巡らせたり親しい者と語らったりしてきたお気に入りの場所でもあった。師が最も寛げる空間で祝杯を挙げたいという原田の細やかな配慮が、この場所を選ばせていた。集まったのは気心の知れた少人数ではあったが、部屋に足を踏み入れた瞬間から、年月を越えた温かな空気が満ちあふれていた。

上座に腰を下ろした泰江の隣には、長年その波乱万丈の研究者人生を陰日向となって支え続けてきた久子夫人が寄り添っていた。

筆談の向こうに見える笑顔

会が始まると、現在もなお衰えることのない泰江の最新の研究テーマや学術的知見の話題から、遠い少年時代の懐かしい思い出話に至るまで、夫人の柔らかな合いの手も手伝って尽きることなく話が弾んだ。

御年 88 歳を迎えた泰江は、近年やや耳が遠くなっており（難聴）、周囲の賑やかな話し声が直接耳元へ届きにくい場面もしばしば見受けられた。しかし弟子たちは手慣れた様子でペンを取り、紙の上に太い文字で丁寧に質問を書いて差し出す。泰江はその手書きの文字を目にすると、たちまち目元をほころばせ、少年のような明晰な口調で淀みなく言葉を返した。静寂と笑い声が心地よく交錯する、実に親密で温かなコミュニケーションがそこにはあった。

英和辞典と B29 の爆音――活字の虫の原点

歓談がひとしきり盛り上がった頃、原田が長年胸に抱いていた素朴な疑問を紙に太くしたため、泰江に差し出した。『先生、長年ずっとお伺いしたかったのですが……先生はなぜ、そこまで流暢に英語を操り、世界を相手に自在に英語論文を書き上げることができるようになられたのですか？』

泰江が微笑みながら手元のメモを見つめていると、その横から久子夫人がくすりと微笑み、懐かしそうに語り始めた。「主人は旧制高校の時代、本土の学校へ進学していたお兄様が夏休みに帰省された際、置いていかれた分厚い英和辞典を片っ端から読み漁ったそうなんです。誰に強制されたわけでもなく、ただ文字を追うのが楽しくて、辞書を一冊丸ごと読み通すようにして英語を学んだのだとか。本当に昔から活字が大好きな人だとは存じておりましたけれど、辞書を隅から隅まで読み耽るほどの集中力だったとは、私も後から知って本当に驚かされましたのよ」

何気ない読書体験から語学の土台を独力で築き上げたという並外れたエピソードに、居並ぶ弟子たちからは感嘆の声が漏れた。すると泰江は、自身の記憶の糸を手繰り寄せるように、激動の戦時下に過ごした少年時代の原体験へと静かに話を移していった。生まれ育ったのは、南の海に浮かぶ自然豊かな奄美大島である。幼い頃から無類の活字好きで、登下校の通学路ですら本から目を離さず、二宮金次郎よろしく活字の海に没頭しながら歩くのが日常の風景だった。

「あの頃はね、外出するときに通学路を歩きながらでも、空を見上げて米軍機が南から本土へ向かって飛んでいく間は大丈夫だったんですよ。まだ爆弾をお腹いっぱいに抱えていますから、こんな島の少年の頭上になど見向きもしないのですね。だから行きは、上空をかすめる爆撃機の爆音を聞き流しながら、余裕たっぷりで本を読みふけって歩いていられたのです。ですが、本当に命懸けなのは帰り道でした。本土への任務を終えて戻ってくる機体が一番恐ろしいのですね。海を越えて無事に基地へ帰り着くために、機体を少しでも軽くしようと、余った爆弾を島の上へ手当たり次第に落としていくのですから。さっきまで本を読んでいたのが嘘のように、爆音が近づいてくると慌てて溝や物陰へ転がり込んで必死に身を隠したものですよ」

南国の青空を切り裂く爆撃機の轟音と、身軽になるために無造作に投下される爆弾の理不尽な恐怖。行きは呑気に本を読み耽り、帰りには死の恐怖から慌て

て身を縮こまらせた――その生死の境目を肌身で知る過酷な原体験があるからこそ、泰江は医師として人の命と向き合い続けた長い生涯において、「平和の大切さ」を折に触れては弟子たちに熱く語り聞かせてきたのであった。

文学の夢から、世界の医学を変えた日

さらに会が進む中、伊藤が興味深そうに身を乗り出し、別の質問を手書きで差し出した。 『では先生、そもそもなぜ医学の道へ進まれ、医学部を目指されたのですか？』

世界的な循環器内科の巨頭となった泰江のこと、さぞや高邁な志や崇高な使命感があったのだろうと弟子たちが息を呑んで見守る中、泰江はいたずらっぽく目を細め、飄々とした口調でこう返した。

「いやあ、もともとは文学が大好きでしてね、本当は文学部に行きたかったのですよ。ところが、文学部だと奨学金が出ないと言うことでしてね。まあ仕方がない、それなら奨学金の出る医学部へでも行くか、ということで医学部に進んだというわけなのです」

そのあまりに率直で肩の力の抜けた告白に、会場はどっと温かな笑いに包まれた。 文学への情熱を抱きながらも、現実的な「奨学金」という些細な巡り合わせによって選ばれた医学への扉。しかし、その偶然の選択がなければ、のちに冠動脈攣縮（スパスム）の病態を解明して「冠攣縮性狭心症」という確固たる疾患概念を確立し、世界の心臓病学の常識を根底から覆す数々の偉業は生まれ得なかったのである。運命の数奇な巡り合わせを、当時の誰一人としてつゆほども想像し得なかったのは、致し方ないことであった。

感謝の言葉と、受け継がれる絆

その後、宴はあらかじめ用意された式次第に沿って滞りなく進められた。 水野の心のこもった挨拶と乾杯の発声に始まり、伊藤、庄野信、石田俊史、山田敏寛、そして幹事の原田へと順にマイクが渡され、かつて厳しくも温かく導いてくれた師への尽きせぬ感謝と、88 年の健やかな歩みを讃える言葉が一人ひとりから丁寧に述べられていった。

水野から色鮮やかな大輪の花束が、山田から記念品が贈呈されると、泰江と久子夫人は満面の笑みを浮かべ、門下生たちに向けて慈愛に満ちた謝辞を返した。

最後には全員が泰江を囲むように肩を寄せ合って記念写真に納まり、和気あいあいとした祝宴は静かに幕を閉じた。 臨床の現場と研究の最前線に生涯を捧げてきた巨匠の足跡と、その不屈の哲学を受け継ぐ弟子たちの揺るぎない絆が、秋の柔らかな光の中で一段と深く結び直された、忘れ得ぬ一日となった。

米寿のお祝い メルパルクにて

（了）

第 18 話：心尖部のささやきと「千本ノック」――HFpEF・β遮断薬の謎に挑む

臨床データに潜む奇妙な違和感

熊本機能病院・熊本加齢医学研究所の研究室。二番弟子・原田は連日、モニターに映し出された膨大な臨床データと対峙していた。テーマは、超高齢社会の日本において爆発的に増加している「収縮能の保たれた心不全（HFpEF）」の病態解明である。

心筋梗塞や拡張型心筋症に代表される HFrEF（収縮不全）において、交感神経の過剰興奮を鎮めるβ遮断薬（BB）は、生命予後を改善する絶対的な要石（キーストーン）とされてきた。しかし、左室の収縮が保たれている HFpEF におけるその有効性については、世界的な大規模臨床試験（RCT）を重ねても明確な利益が証明されず、未だ議論は定まっていない。それにもかかわらず、実臨床の現場では、合併する高血圧や狭心症、頻脈性不整脈のコントロールを名目に、多くの HFpEF 患者へ半ば慣習的にβ遮断薬が処方され続けていた。

2012 年から 2018 年にかけて集積された 721 例もの連続症例プロファイルを丹念に洗っていた原田の手が、ある統計プロットの前でピタリと止まった。
「……おや？　これは一体どういうことだ？」

β遮断薬を内服している群（179 例）のほうが、内服していない群（542 例）に比べ、心不全の重症度を反映するはずの血漿 BNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）値が明らかに高く出ているのだ。心臓を保護し、心拍数を落ち着かせるはずの薬が、なぜ心不全マーカーの上昇と結びついているのか。原田の脳裏に強い疑問符が灯った。

男女差（Sex Differences）という決定的な分水嶺

原田は早速、臨床統計の洗練を進めた。心房細動（AF）はそれ自体が心房圧を上げて BNP を押し上げるため、まずは洞調律（SR）を維持している 583 例に厳密に絞り込んだ。さらに、HFpEF という病態そのものが高齢女性に圧倒的に好発することに着目し、患者群を「男性」と「女性」に層別化して解析を走らせたのである。

画面に弾き出されたP値の列を見た瞬間、原田は思わず息を呑んだ。

【洞調律（SR）HFpEF患者における β 遮断薬（BB）内服の有無と臨床指標】

◆ 女性患者（n=455，平均年齢 83歳）

・血漿BNP値　：BB群で有意に上昇　　【P = 0.0005】

・左室駆出率(LVEF)　　：BB群で有意に低下　　【P = 0.0059】

・収縮期血圧　：BB群で有意に低下　　【P = 0.0003】

・左室拡張末期径(LVDd)および左房径(LAD)：BB群で有意に拡大

◆ 男性患者（n=128，平均年齢 78歳）

・血漿BNP　　：有意差なし　　【P = 0.0849】

・左室駆出率(LVEF)　　：有意差なし　　【P = 0.4718】

・収縮期血圧　　：有意差なし　　【P = 0.9129】

男性患者においては、β遮断薬を飲んでいてもいなくても、BNP値やLVEFに統計学的な有意差は見られない。しかし――**女性患者に限ると、β遮断薬内服によってBNPが跳ね上がり（$P = 0.0005$）、収縮能の指標であるLVEFは有意に低下していた（$P = 0.0059$）のである。** 年齢、ヘモグロビン値、腎機能（eGFR）、心エコー指標（E/e'、RWT、LVDd）をすべて組み込んだ多変量ロジスティック回帰分析を行っても、洞調律下の女性において「β遮断薬の使用」は高BNPの強力な独立規定因子として堂々残存した（オッズ比 2.46，$P = 0.001$）。

「β遮断薬でBNPが上昇し、心機能が落ちる現象は、女性だけで特異的に起きている……！」

なぜ女性だけで違うのか？ 泰江の慧眼

原田はこの衝撃的な解析結果を携え、所長室の扉を叩いた。

「泰江先生、HFpEFのデータを解析したところ、女性においてのみβ遮断薬がBNPの上昇と心機能低下を招いている可能性が出てきました」 泰江は眼鏡

の奥の鋭い目を細め、原田が差し出した図表を食い入るように見つめた。
「原田君、これは極めて面白いですね。ですがね、『薬を飲んだら数値が上がった』という疫学的な観察だけで終わらせては絶対にいけないのだと思いますよ。なぜ男女で違うのか？ その背後にある分子生物学、受容体生理学の基盤を徹底的に突き詰めてみてください」

臨床のベッドサイドで見出した観察から出発し、基礎医学の深淵へと潜る――これこそが泰江イズムの真髄であった。

心尖部に宿るβ２受容体と「Gs-Gi スイッチング」

原田は文献の山に分け入り、アドレナリン受容体のサブタイプと性ホルモンの関わりに没頭した。そこで浮かび上がってきたのが、心筋における**受容体の空間的・性差的分布**であった。

心筋細胞膜には、心拍数と収縮力を高める「β_1受容体（Gs タンパク質共役）」と、主に抑制・保護的に働く「β_2受容体（Gi タンパク質共役）」が存在する。加齢に伴いヒトの心室筋では β１受容体のダウンレギュレーションが起きるが、女性では男性よりもその低下が著しい。さらに女性の心臓、とりわけ心尖部（Apex）には、もともとβ２受容体の発現比率が有意に高いことが知られていた。通常、β刺激は Gs を介して細胞内 cAMP を高め、心筋の収縮と拡張を促す。しかし、過剰なカテコラミン刺激や特定の微小環境下では、β２受容体が Gs から Gi へと共役を切り替える「Gs-Gi スイッチング」を引き起こす。Gi への共役はアデニル酸シクラーゼを阻害し、心筋の弛緩（拡張）を直接障害してしまうのだ。

β_1ブロッカーが引き金となる拡張障害と BNP 上昇

「泰江先生、機序が見えてきました」 原田は机の脇にあった A4 の裏紙を引き寄せ、愛用のペンで仮説の受容体経路をさらさらと書き殴りながら熱弁を振るった。

「閉経後の高齢女性では、エストロゲンの枯渇と加齢によってβ１受容体が強く低下しています。そこへ臨床現場で汎用される選択的β１遮断薬（ビソプロロールなど）を投与すると何が起きるか？ β１シグナル（Gs）が人為的に遮

断された結果、行き場を失った循環血中のカテコラミンは、心尖部に豊富に残されたβ2受容体へと一極集中します。その結果、心尖部を中心にβ2Giシグナルが過剰に賦活化され、拡張機能が直接的に障害されるのです。 さらにβ2-Gi経路は低酸素誘導因子（HIF-1α）を活性化させることが判明しています。HIF-1$¥alphaはBNP遺伝子の強力な転写因子です。心尖部の微小虚血とHIF-1αの駆動によって、代償的なBNP産生が跳ね上がる――。 つまり、β_1遮断薬によるβ2-Gi経路への過剰刺激こそが、高齢女性HFpEFにおける拡張能低下とBNP上昇の真因だったのです」

GPER受容体と「タコツボ心筋症」への架け橋

泰江の顔に、会心の笑みが広がった。 「原田君、実に見事な洞察だと思いますよ。さらに言えば、これはGPER（Gタンパク質共役型エストロゲン受容体）とも深く響き合っていると考えられますね」

閉経後、内因性エストロゲンが枯渇すると、GPERを介した心血管保護シグナルが完全に失われる。閉経後の高齢女性において、激しい情動ストレスを契機に心尖部が収縮しなくなり風船のように膨らむ「タコツボ心筋症（Takotsubo syndrome）」が好発することは周知の事実である。 「閉経によってエストロゲン／GPERの後ろ盾を失った女性の心尖部が、過剰なカテコラミンとβ2-Giスイッチングによって機能を落とす病態……。原田君、君が見つけ出したHFpEFにおけるβ遮断薬の挙動は、まさに『タコツボ心筋症がなぜ閉経後女性に起きるのか』という謎と、同一の分子メカニズムで直結しているのだと思いますよ」

臨床現場のカルテの違和感が、内分泌学、受容体薬理学、そして性差医学の壮大なネットワークとして完全に結実した瞬間だった。

伝説の「泰江千本ノック」とAJP Heart採択

だが、真の闘いはここから始まった。 「仮説が本物であればあるほど、世界中の査読者を納得させる一分の隙もない論理構築と英語表現が求められるのです」 泰江による論文推敲――門下生たちが畏敬と誇りを込めて語り継ぐ「泰江千本ノック」の幕が上がった。

原田が書き上げた英文ドラフトに、泰江の赤ペンが容赦なく走る。手元の A4 用紙に次々と鋭い朱入れが重ねられていく。 「このイントロダクションでは、なぜ AF と SR を厳密に切り分けたのかの必然性が弱いと思いますよ」
「Abstract の 1 行目、もっと世界の循環器医の襟を正させる力強いパンチラインに書き直してください」
「Discussion における HIF-1α と β 2 -Gi スイッチングの記述、引用文献との整合性をもう一度徹底的に検証しましょう」
書き直しては提出し、数時間後には真っ赤になって突き返される。夜遅くまで研究室の明かりは消えず、原田の原稿は何十回、何百箇所と鍛え直された。単語ひとつのニュアンスから、論理の継ぎ目、図表（Figure）の視覚的説得力に至るまで、泰江の妥協なき熱情が原田の思考を極限まで研ぎ澄ましていった。

幾重ものノックを受け止めきり、極限まで磨き抜かれた論文は、米国生理学会の最高峰ジャーナルの一つ『American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology（AJP Heart）』へと投稿された。

――そして 2022 年夏。査読者たちからその独創性と精緻な論理展開を高く評価され、論文は見事に Accept（採択）の通知を勝ち取ったのである。

"β-Blockers are associated with increased B-type natriuretic peptide levels differently in men and women in heart failure with preserved ejection fraction"

（β遮断薬は収縮能の保たれた心不全において男女で異なって B 型ナトリウム利尿ペプチドの上昇と関連する） *Eisaku Harada, Yuji Mizuno, Masanobu Ishii, Toshifumi Ishida, Toshihiro Yamada, Fumihito Kugimiya, Hirofumi Yasue*（*Am J Physiol Heart Circ Physiol 2022; 323: H276–H284*）

研究室でアクセプトのメールを確認した原田は、深く頭を下げた。 「泰江先生、通りました。AJP Heart です」 泰江は穏やかに目を細め、原田の肩をぽんと叩いた。 「ご苦労さまでしたね、原田君。千本ノックを耐え抜いた君の論理は、世界に届いたのだと思いますよ。ベッドサイドにある小さな違和感を拾い上げ、基礎の真理へと昇華させる――これこそが、我々の誇りですね」

女性の心臓が発するかすかな叫びに耳を澄ませた一編の論文は、世界の心不全診療に一石を投じる確かな金字塔となった。
（了）

第 19 話：逆風のカルシウム拮抗薬――10 回のリジェクトを越えて（アムロジピンの奇跡と次なる分水嶺）

予期せぬ副次的発見（セレンディピティ）

HFpEF（拡張不全）におけるβ遮断薬の男女差を解明した論文が、米国生理学会誌『AJP Heart』に結実した直後のことである。熊本機能病院・熊本加齢医学研究所の研究室で、原田は連日、蓄積された 700 例を超える膨大な HFpEF データベースの前に座り続けていた。

当時はまだ、SGLT2 阻害薬の適応拡大が HFpEF に届く前の時代――世界の心不全ガイドラインをめくっても「確立された治療薬なし」の文字が冷たく並ぶ、まさに治療の冬の時代であった。原田は併用されている各種降圧薬と心不全指標の関連を多角的に洗い直していたが、ある相関プロットの前でマウスを握る手がピタリと止まった。

「……何だ、この数字の並びは？」

先刻まで解明していたβ遮断薬とは、見事なまでに真逆のシグナルが画面に刻まれていた。 「カルシウム拮抗薬（CCB）を内服している群で、血漿 BNP が明らかに低い……？」

原田は背筋に走る戦慄を覚えながら、男女別に層別化して解析を走らせた。現れた統計データは、息を呑むほど鮮烈だった。男性患者では CCB 内服の有無で有意差は見られない。しかし――**高齢女性の HFpEF 患者に限ると、CCB 内服群は非内服群に比べて血漿 BNP 値が著明に低く、左室駆出率（LVEF）は高く維持され、心エコーの三尖弁逆流圧較差（TRPG）で評価される肺動脈圧の上昇までもが有意に抑制されていたのである**（$\beta = -0.380$, $P < 0.001$）。

収縮期血圧の低下幅には男女で差がないにもかかわらず、心臓の血行動態マーカーの劇的な好転は、なぜか女性にだけ特異的に起きていた。

ガイドラインの壁と「10 連敗」の拒絶宣告

「泰江先生、これを見ていただけますか」 原田が差し出した解析データを、泰江は食い入るように見つめた。

「原田君、これは面白いですね。HFpEF の主座である高齢女性の血管スティフネス（硬化）や微小循環に、カルシウム拮抗薬が血圧降下とは独立した保護作用を及ぼしている可能性があるのだと思いますよ。すぐに論理を固めて世界へ問うべきだと思います」

泰江は眼鏡の奥の目を穏やかに光らせ、さらにこう言葉を継いだ。

「それにね、原田君。もしこの効果が本物なら、**これは医療経済的にも計り知れない福音になるはずですよ**。いま開発競争が進んでいる最新鋭の心不全薬はどれも高額で、超高齢化が進む日本の医療財政にも、患者さん自身の毎月の窓口負担にも重くのしかかってきます。 ですが、アムロジピンをはじめとするカルシウム拮抗薬は、すでに世界中で極めて安価に手に入る実績ある既存薬（ジェネリック）です。安価で使い慣れたこの薬が高齢女性の HFpEF を守れると示せれば、世界中の膨大な患者さんを救い、医療経済の破綻を防ぐ巨大な盾になるのだと思いますよ。これほど社会的価値の高い研究はないのではないでしょうか」

しかし、この発見は当時の「世界の常識」と真っ向から衝突していた。世界の心不全ガイドラインにおいて、カルシウム拮抗薬は「心不全に対して予後改善効果を示さない薬」、下手をすれば陰性変力作用によって心不全を悪化させかねない禁忌に近い存在として、極めて冷淡に扱われていたからである。

意気揚々と国際的な循環器トップジャーナルへと投稿した原田を待ち受けていたのは、想像を絶する冷遇の嵐だった。

「HFpEF に対するカルシウム拮抗薬の有用性など、今さら信じがたい」

「ガイドラインの推奨に真っ向から反する観察研究であり、臨床的意義に乏しい」

「単一施設の交絡因子による見かけの現象に過ぎない」

投稿しては門前払い（デスクリジェクト）。査読に回っても、既成概念に囚われたレビュワーたちから手厳しく叩き落とされる。1 誌、2 誌、3 誌……。気がつけば、リジェクトの通知は 10 誌以上に達していた。

深夜の医局でメールを開くたびに現れる「We regret to inform you...」の無機質な定型文に、原田の心はすり減り、挫けそうになっていた。 「泰江先生……やはりガイドラインに一行も載っていない薬効を主張するのは、世界からは受け入れられないのでしょうか」

泰江は静かに首を横に振った。 「原田君、科学の歴史を振り返ってみてください。真の発見というものはね、いつの時代も既存の『ガイドライン』の外側から生まれてくるものなのだと思いますよ。私たちの目の前にある患者さんのデータは、絶対に嘘をつきません。論理の刃をもう一段、極限まで研ぎ澄ましてみましょう」

苛烈を極めた「泰江千本ノック」と再挑戦

泰江の言葉に退路を断たれた原田は、再び立ち上がった。ここから、以前にも増して苛烈を極める「泰江千本ノック」が再開された。

「10 回落とされたのなら、10 通りの反論を想定して全ての穴を塞ぐべきだと思いますよ」 泰江は机の脇にあった A4 の裏紙を引き寄せ、万年筆で論理の骨格と予想される反論をさらさらと書き殴った。泰江の朱入れは連日深夜に及んだ。年齢、BMI、腎機能、そして併用薬（ACE 阻害薬/ARB、利尿薬、β遮断薬）の影響を完全に補正するための徹底的な多変量回帰分析。欠損値の統計的補完（Imputation）、交絡因子を排除するロジックの再構築――。少しでも曖昧な記述や論理の飛躍があれば、泰江から容赦のない書き直しの指示が飛んだ。

原田は、日本循環器学会の旗艦英文誌『Circulation Journal』へと勝負の原稿を託した。そこに待ち受けていたのは、かつてないほど厳格で鋭利な査読者（レビュワー）たちによる猛烈な審査だった。 「なぜこの患者群で有効と言えるのか」「単なる血圧降下の代償ではないとなぜ言い切れるのか」――矢継ぎ早に浴びせられる質問の嵐。しかし、泰江の千本ノックで鍛え抜かれていた原田は、一歩も退かずに客観的データで打ち返していった。

レビュワーの至言――「アムロジピン」への純化

その熾烈な査読プロセスの最中、あるレビュワーから決定的な示唆が与えられた。

「カルシウム拮抗薬と一口に言っても、薬理動態や受容体親和性は薬剤ごとに異なる。雑多な薬剤を混ぜたまま論じるのではなく、症例の大部分を占めるジヒドロピリジン系、とりわけ『アムロジピン』に焦点を絞って解析をシンプルに再構成してはどうか」

この指摘は、泰江の臨床直感とも見事に共鳴した。 「原田君、レビュワーの言う通りだと思いますよ。焦点を絞ることで、我々が本当に伝えたかったメッセージが研ぎ澄まされるはずです」

原田は即座にデータベースを再編した。対象を高血圧合併 HFpEF 患者 412 名（女性 308 名、男性 104 名）へと厳格に絞り込み、ジヒドロピリジン系 CCB、とりわけアムロジピン（中央値 2.5 mg/日）を中心とするクリアなデータセットへと純化させたのである。

ノイズが削ぎ落とされたことで、事実は誰の目にも疑いようのない鮮やかさで浮かび上がった。女性 CCB 内服群において、血圧の差を伴わずに血漿 BNP 値は有意に低く、左室駆出率は保たれ、相対的壁厚（RWT）や肺動脈圧（TRPG）の上昇が抑えられていた。多変量解析においても、女性における CCB（アムロジピン）の使用は、血圧コントロールとは完全に独立して良好な血行動態マーカーと強固に相関していたのである。

そして――幾重もの改訂と激論の末、エディターから待望の通知が届いた。『Accepted』。 幾多の苦難と 10 回以上のリジェクトを乗り越え、原田たちの論文は、ついに『Circulation Journal』の誌面を飾ったのである。

"Sex-Specific Association Between Calcium-Channel Blocker Use and B-Type Natriuretic Peptide Levels in Elderly Hypertensive Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction"

（高齢高血圧合併 HFpEF 患者におけるカルシウム拮抗薬使用と B 型ナトリウム利尿ペプチド値の性差特異的関連）

Eisaku Harada, Toshihiro Yamada, Yuji Mizuno, Yuichiro Arima, Koichi Kikuta, Hirofumi Yasue

（*Circ J 2025; 89: 1719–1721*）

新たなる謎――アムロジピンとニフェジピンの明暗

だが、物語はここで完結しなかった。データを純化させていく過程で、泰江と原田はさらなる「第 2 の副次的発見」に突き当たっていたのである。

「原田君、アムロジピンでこれほど明らかな好結果が出ている一方で……同じジヒドロピリジン系でも、**ニフェジピン**を内服している群のデータはどうなっていますか？」 泰江の鋭い問いかけに、原田はハッとしてサブグループを再集計した。

画面に現れたプロットに、原田は再び目を見張った。 「……先生、違います。アムロジピンで見られた良好な指標が、ニフェジピン投与群では再現されない……どころか、むしろ逆の傾向すら見られます」

一口に「ジヒドロピリジン系 CCB」と括られてきた薬剤の間にも、作用持続時間、血管選択性、交感神経反射の惹起の有無、さらには血管内皮の一酸化窒素（NO）産生能や血管平滑筋のミネラロコルチコイド受容体への影響などにおいて、決定的な薬理学的乖離が存在するのではないか。「アムロジピンは心臓を保護し、ニフェジピンはそうではないかもしれない」という、実地臨床の根幹を揺るがす新たなパラドックス。

「これだから臨床研究はやめられないのですね」 泰江は少年のように目を輝かせ、手元のメモ用紙に二つの薬剤名を並べて丸で囲んだ。 「1 つの論文が通れば、そこから必ず次の問いが生まれるのだと思いますよ。原田君、休んでいる暇はありませんね。次はアムロジピンとニフェジピンの差異を白日の下に晒す論文に取り組みましょう」

原田は拳を握りしめ、力強く応えた。 「……はい！ 泰江千本ノック、何度でも受けて立ちます！」

一度は 10 回以上拒絶され、絶望の淵を彷徨った研究は、今や循環器薬理学の新たな地平を切り拓く、現在進行形の壮大な探求の旅路へと続いていた。

（了）

第 20 話：種を蒔くひと――受け継がれる臨床の魂と「国内留学」の系譜

静寂の回廊と、変わらぬ佇まい

熊本加齢医学研究所・熊本機能病院の長い回廊には、どこか遠い海や山を越えて届いたような、澄み渡る静かな風が吹き抜けていた。壁の時計の秒針はいつもと変わらぬリズムで時を刻み、書架に収められた無数の洋雑誌やカルテの隙間に、朝の柔らかな光が斜めに差し込んでいる。

所長室のデスクに向かう泰江は、仕立てのよい控えめなスーツに、丁寧に磨き上げられた黒革の靴。毎朝、市電と路線バスを乗り継ぎ、最後の坂道を自らの足で歩いて登ってくるその生活様式は、米寿を過ぎても何ひとつ変わっていなかった。 だが、その静謐な佇まいとは裏腹に、全国の大学病院や基幹病院から泰江の元を訪れる医師たちの数は、年を追うごとに増え続けていた。彼らはみな、自らの臨床や研究に行き詰まり、あるいは人体の深淵を前に立ちすくみ、この熊本の「知の源泉」へと導かれてきた者たちだった。

各地に羽ばたいた高弟たち――全国へ広がる泰江チルドレン

かつて熊本大学循環器内科で泰江の薫陶を受け、深夜までカテーテルフィルムや生化学データを前に激論を交わした愛弟子たちは、いまや日本の循環器医学を牽引する押しも押されもせぬ巨頭（教授陣）となっていた。

- **奥村謙（弘前大学教授）**：心臓の微小な電気シグナルを追い、不整脈という目に見えない波の深淵を読み解き続けた。

- **久木山清貴（山梨大学教授）**：血管内皮の一酸化窒素（NO）と酸化LDL、脂質代謝と血管の対話を分子レベルで解明していった。
- **小川久雄（熊本大学教授・国立循環器病研究センター理事長・熊本大学学長）**：臨床と基礎を架橋する巨大な研究ネットワークを築き上げ、急性心筋梗塞や冠攣縮の治療体系を日本中に確立した。
- **室原豊明（名古屋大学教授）**：血管新生や再生医学、心血管代謝医学の旗を世界に向けて高く掲げた。
- **吉村道博（東京慈恵会医科大学教授）**：心臓ナトリウム利尿ペプチド（ANP/BNP）や局所レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の謎を、緻密な統計と病態生理の光で解き明かし続けた。

彼ら教授陣に共通していたのは、決して既存の権威や教科書を盲信せず、「目の前の違和感に問いを立てることを恐れない」という、若き日に泰江の背中から叩き込まれた不屈の臨床哲学であった。

「弟子の弟子たち」を託されて――国内留学という旅路

その教授たちが、自らの教室で最も見込みのある愛弟子たちを、次々と熊本加齢医学研究所へと送り込んできたのである。

「泰江先生、名古屋で最もガッツのある若手・森田を、どうか熊本で直接鍛えてやってください」――室原からの熱烈な依頼状。 「先生、心不全の臨床に強く、何より人柄が真っ直ぐな柏木、そして熱血漢の加藤を送り出します」――慈恵医大・吉村からの推薦状には、深い敬愛と絶大なる信頼が滲んでいた。 さらに、かつて京都大学時代から泰江を師と仰ぎ続ける奈良県立医科大学の斉藤能彦教授からも、中川仁、そして守川義信が、確固たる決意を胸に熊本の門を叩いた。

迎えた泰江は、いつもと変わらぬ穏やかな笑みをたたえ、彼らに語りかけた。「よく来てくれましたね。よし、じゃあ一緒に、“目の前の患者さんに学ぶ”ところから始めてみましょうか」

全国から集まった若き医師たちにとって、熊本での日々は驚きと覚醒の連続であった。一番弟子の水野、二番弟子の原田が現場の兄貴分として彼らを支え、導いていく。

- 中川仁（奈良医大）は、造影画像をミリ単位で解析し、冠攣縮が「血管の分岐部（Branch point）」に偏在するという流体力学と平滑筋表現型のパラドックスを白日の下に晒した（2009 年 *Circ Cardiovasc Interv*）。
- 守川義信（奈良医大）は、過剰な硝酸薬がミトコンドリア ALDH2 を失活させる「硝酸薬耐性」の罠を暴き（2010 年 *Int Heart J*）、午後の有酸素インターバル運動（AIT）が翌朝の発作を消し去るという新たな運動処方を世界へ提示した（2013 年 *Coron Artery Dis*）。
- 加藤大介（慈恵医大）は、急性心筋梗塞後のステント留置病変において、新世代ステントの時代であっても冠攣縮が高頻度に誘発される現実を捉え、長期予後への警鐘を鳴らした（2012 年 *Coron Artery Dis*）。
- 柏木雄介（慈恵医大）は、冠攣縮とインスリン抵抗性・血管内皮障害の連関を解明し（2013 年 *Coron Artery Dis*）、PPAR$¥gamma*作動薬ピオグリタゾンがWnt*/¥beta$-カテニン経路を介して原発性アルドステロン症を抑え込むという世界初の症例を報告した（2013 年 *Am J Med Sci*）。
- 森田純生（名古屋大）は、アテローム動脈硬化と冠攣縮の危険因子の本質的な乖離を多変量解析で浮き彫りにし（2014 年 *Intern Med*）、ピオグリタゾンが冠攣縮そのものを抑制することを臨床試験で証明した（2014 年 *Coron Artery Dis*）。
- 石田俊史（熊本大・辻田教授派遣）は、急性心筋梗塞（STEMI）後の虚血再灌流障害において、東アジア変異型 ALDH2*2 が心筋障害を増悪させるメカニズムに迫り、それが「男性特異的」に強く現れるという性差の決定的な境界線を浮き彫りにした（2022 年 *Heart and Vessels*）。
- 山田敏寛（熊本大・辻田教授派遣）は、循環器界を席巻する SGLT2 阻害薬の作用動態に着目し、投与前の BNP レベルの違いによって心不全域では BNP が減少し、正常域ではむしろ上昇へと転じるという精緻な代償性ホルモン連関を解析し、新たな論文として世界へ問うべく投稿の推敲を重ねた。

本山・熊本大学の辻田賢一教授からも、若き精鋭たちが途切れることなくこの研究所へと送り込まれてきた。彼らは連日、深夜までカテーテル室と研究室を

往復し、自らの頭で問い、データを集め、泰江の容赦ない「千本ノック」に耐え抜いて、次々と世界一流誌へと論文を放っていった。

泰江イズム、その正体

泰江の指導において、仰々しい言葉や抽象的な講釈は決して多くなかった。机の脇にあった A4 の裏紙を引き寄せ、愛用の万年筆でさらさらと病態生理の回路を書き殴りながら語りかける。しかし、その一言一句には、揺るぎない「臨床の軸」が貫かれていた。

「データという数字を見る前に、生きた人間である患者さんそのものを診ること」

「ベッドサイドで患者さんから学ばせてもらった知恵は、必ず論文という共通言語にして、未来の世界へお返しすること」

それは、医学を無機質な「記録」として終わらせるのではなく、患者と医師が共に紡ぎ出す「生命の物語」として後世へ遺す哲学であった。彼らが熊本で掴み取った輝かしい業績のすべては、かつて泰江が蒔いた小さな「問いの種」が、弟子たちの情熱という大地に深く根を張り、見事に結実した果実だったのである。

若葉の光と、永遠に続く発芽

春。国内留学の任期を終え、各地の大学へ戻っていった医師たちが、学会や研究会の折にふと熊本の研究所へと立ち寄ることがあった。 「泰江先生、また熊本の空気を吸いに戻ってきました」 中川が、かつてと変わらぬ澄んだ瞳で少しはにかみながら挨拶すると、デスクから顔を上げた泰江は、眼鏡の奥を細めて相好を崩した。 「そうでしたか、中川君。……また新しい“種”を蒔くつもりですね」

その言葉に、研究室にいた水野や原田も思わず声を上げて笑った。そこには師と弟子、世代や所属の垣根を越えて結ばれた、学問への純粋な敬意と温かな絆が満ちていた。

研究所の窓の外では、春風に揺れる楠の若葉が、降り注ぐ陽光を浴びて青々と輝いていた。 ひとつの問いが解かれれば、そこからまた無数の新しい問いが芽吹いていく。 泰江が蒔き続けた知の種子は、弟子から孫弟子へ、そして未来の無数の臨床医たちへと受け継がれ、これからも世界中の病に苦しむ人々の明日を、温かく照らし続けていくのである。

（了）

第 21 話：借り物で語らぬ医――一症例の深淵と CEM フォーラム

最前列の静寂と、手ぶらの老紳士

会場のシャンデリアの明かりが落とされ、巨大なメインスクリーンに青白いタイトルスライドが映し出されたとき――。 泰江は、招待席の最前列の椅子に深く、静かに腰を下ろしていた。その膝の上には何も置かれていない。最新のタブレット端末はもちろん、ノートも、手帳も、ペン一本すら握りしめていなかった。両手を自然に重ね、ただ澄み切った双眸だけで、壇上から次々と繰り出されるスライドの一枚一枚をじっと見つめていた。

かつて、一番弟子の水野がその姿に驚き、尋ねたことがあった。 「泰江先生、先生は学会でも研究会でも、なぜメモを取られないのですか？」 泰江は眼鏡の奥の目尻を穏やかに下げて、こう答えたという。 「水野君、耳で聴いて、頭で考え抜いたことの中で、本当に自分にとって必要な真理だけが自然と心に残るものなのですよ。メモを取ることに気を取られていては、相手の思考の呼吸が見えなくなってしまいますからね。他人のデータを書き写すのではなく、自分の頭で咀嚼し、自らの言葉で語れるようになるまで徹底して考え抜くこと。それが一番大切なのだと思いますよ」

ガイドライン至上主義への静かな異議

近年、医学界の講演会やシンポジウムの風景は一変していた。スクリーンを埋め尽くすのは、欧米主導のメガトライアル（超大規模臨床試験）の生存曲線、メタアナリシスのフォレストプロット、そして各種学会ガイドラインの推奨クラスとエビデンスレベルの無機質な抜粋ばかり。数万人規模の統計解析を盾に、「ガイドラインに従うことこそが最善の医療である」と雄弁に語る演者たち。

だが、客席で聴く原田の胸には、確かにそれ以上のエビデンスはないのだが、どこか割り切れない虚しさが広がることが多かった。 （このスライドのどこにも、演者自身がベッドサイドで汗を流し、血圧計を当て、言葉を交わした『生身の患者の顔』が見えない……）

泰江は、そうした講演に対しても声を荒らげて反論することは決してなかった。ただ、顎にそっと指を当て、ほんのわずかに首を傾げながら、最後まで静かに聞き届ける。その微かな仕草と絶対の沈黙だけで、泰江の覚えた違和感は、隣に座る水野や原田へ痛いほど伝わってきた。 ——“違う。医学とは、他人の作った数字の受け売り（借り物）を競い合うことではない”。 泰江の研ぎ澄まされた沈黙は、そう雄弁に語りかけていた。

CEM フォーラム——問いを手にした巨頭たちの同窓会

毎年 4 月、新緑が芽吹く季節。熊本と京都の地で交互に開催される特別な研究会があった。**「CEM（Circulation, Endocrinology and Metabolism）フォーラム」**。
京都大学の中尾一和、弘前大学の奥村謙、熊本大学の小川久雄、奈良県立医科大学の斉藤能彦、東京慈恵会医科大学の吉村道博——。かつて泰江のもとで薫陶を受け、循環器と内分泌代謝の架橋に命を燃やした高弟たちが集う、いわば最高峰の“泰江学校”の同窓会であった。さらにその会場には、彼ら教授陣が自らの教室から送り出した新進気鋭の若手医師たちも全国から集い、次代の学問を担う熱気に満ちあふれていた。泰江の直弟子、側近として臨床研究の最前線を走る水野と原田も、毎年このフォーラムへの参加を許されていた。

「……それにしても水野先生、年々このフォーラムの演者の顔ぶれが物凄くなっていきますね。全国から集まる若い先生たちの勢いも素晴らしいですし」
会場を見渡した原田がぽつりと呟くと、水野が豪快に笑った。

「本当だね。大学教授やセンター長ばかりだし、若い世代の質問も実に鋭い。もはや、このフォーラムの参加者の中で『教授』の肩書を持っていないのは、臨床の現場を守り続けている僕たちくらいかもしれないね」
二人は顔を見合わせて笑ったが、その胸には、錚々たる顔ぶれや気鋭の後輩たちに囲まれながらも、臨床の第一線で泰江の息づかいを肌で感じ、患者と泥臭く向き合い続けているという、確固たる誇りがあった。

一人の糖尿病患者が語る宇宙――ミトコンドリアと解糖系

CEM フォーラムの開幕を飾る巻頭プログラムは、常に泰江による特別基調講演だった。その年、泰江が壇上に立ち、演台の明かりの下で静かに語り始めたテーマは、世界的大規模試験の話題などでは到底なかった。

「ある糖尿病患者の一症例」

スクリーンに映し出されたのは、メガトライアルのグラフではなく、研究所の外来に通う一人の中年女性の、克明な生活史と生化学プロファイルだった。
学生時代は陸上部で短距離走のエースとして鳴らした俊足。中年に達した現在は、BMI 19 の著明なやせ型でありながら、空腹時血糖が高く 2 型糖尿病を発症している。しかし 75g 経口ブドウ糖負荷試験を行うと、インスリン分泌は低下しているものの、末梢のインスリン感受性（インスリン抵抗性のなさ）は驚くほど高く保たれている――。

「……皆さん、なぜこの女性は、太ってもおらず、インスリンの効きも良いのに、糖尿病を発症したのでしょうか？」 泰江の澄んだ問いかけが、満場のシンポジウムホールを支配した。並み居る全国の教授陣が、泰江の言葉に息を呑んで耳を澄ます。

「問題の本質は、心筋や骨格筋細胞の『ミトコンドリアの酸化的リン酸化能の機能不全』にあるのだと私は考えています」 泰江は電子伝達系と解糖系の模式図を指し示し、物語を紡ぐように解き明かしていった。 「彼女の筋肉では、ミトコンドリアでの有酸素エネルギー産生（ATP 合成）がうまく回りません。だからこそ生体は、酸素を使わずに素早く ATP を叩き出す『解糖系（Glycolysis）』を異常な高回転で回すことで、生命活動を維持せざるを得ないのですね。学生時代に彼女が短距離走で無類の強さを誇ったのも、生まれつ

き解糖系の瞬発力に特化した代謝回路を持っていたからに他ならないのだと思います。そして現代の日常において、その解糖系の偏重とミトコンドリアの脆弱性が、痩せ型の糖尿病という病態として現れ出たのだと解釈できます」

それは、単なるカルテの記録を超えた、生化学と人間の生涯が美しく交錯する一篇の叙事詩（ドラマ）のようであった。

「症例は語る」という泰江哲学

客席の後方でその講演を聴いていた水野と原田は、鳥肌が立つような感動に包まれていた。その患者は、もともと国内留学中の中川仁が主治医として診察し、その後は原田が引き継いで丹念に外来フォローを続けていた症例だったからである。

「……僕たちが日々カルテに記録していたあの患者さんの姿が、泰江先生の手にかかると、これほどまでに普遍的で深い医学の宇宙として描き出されるのか」 水野が感嘆の息を漏らすと、原田も強く胸を打たれていた。 （そうだ。臨床研究とは、何千何万ものデータを機械的にかき集めて回帰分析にかけることだけではない。目の前にいる『たった一人の患者』の身体が発する微小な悲鳴にどこまで深く潜り込み、人体の真理を救い上げられるか――そこから始まる研究こそが、本物なんだ）

借り物ではない、自分の体験から生まれた言葉

講演が終わり、盛大な拍手が鳴り響いた後。ホワイエの片隅で、一人の若い専攻医が意を決したように泰江の元へと駆け寄ってきた。 「泰江先生……！ 今日のご講演、本当に胸が震えました。最近はどこに行ってもガイドラインの条文や、海外の大規模スタディの数字ばかりを暗記させられる勉強会ばかりで……臨床の面白さを見失いかけていました。先生の今日のお話を伺って、完全に目が覚めました」

泰江は足を止め、その若い医師の目を優しく、真っ直ぐに見つめた。 「先生。自分の目で見て、耳で聴いて、五感のすべてを使って感じてみてください」 泰江の声は、春の熊本の湧水のように清らかだった。

「**“患者さんに学ぶ”**。これに勝る医学の教科書は、この世界のどこにも存在しないのだと思いますよ。他人の論文やガイドラインから持ってきた『借り物の言葉』で医療を語ってはいけません。自分がベッドサイドで患者さんと共に悩み、苦しみ、発見した体験から生まれた言葉だけがね、時代を越えて人を動かす、真に強くて優しい力を持つのですからね」

若い医師は溢れそうになる涙をこらえ、深々と一礼した。

ガラス張りのロビーには、柔らかな春の陽光がどこまでも明るく差し込んでいた。その眩い光の中で、またひとつの新しい灯火が、若き臨床医の心に静かに点火された。数字やガイドラインの影に隠れることなく、目の前の生きた人間と向き合い、自らの言葉で真理を語る医師へ――。

泰江という巨星が残した「借り物で語らぬ医」の魂は、こうして次の時代を担う者たちの血肉となり、未来の医療の地平へと確かに受け継がれていくのだった。

泰江 91 歳誕生日　熊本機能病院医局にて

（了）

おわりに（後書き）

泰江弘文先生は、2000 年 4 月から 2025 年 12 月までの約四半世紀（25 年間）にわたり、熊本機能病院循環器内科および熊本加齢医学研究所の所長として、地域医療と世界の臨床医学の発展に多大なるご尽力を重ねてこられました。

その歩みは、京都大学でのアルドステロン研究やアメリカ留学、静岡市立病院で「冠動脈攣縮（スパスム）」の病態を世界で初めて暴き出し、世界の狭心症の常識を覆した若き日に始まります。そして 1980 年代、旧結核病棟の一室からゼロから立ち上げ、数多の俊英たちと共に世界の学界を牽引する一大教室へと育て上げた熊本大学循環器内科教授時代――。泰江先生が歩まれた道は、日本の循環器医学そのもののフロンティアを開拓する壮大な航海でした。

そして熊本加齢医学研究所の門を開かれてからの 25 年間、先生が遺された足跡は、これまで記してきた全 21 話のエピソードだけでは到底語り尽くせぬほど、深く、尊い教えに満ちていました。 既成のガイドラインや他人の数字をただ鵜呑みにするのではなく、目の前の患者さんの身体が発する微小なシグナルに耳を澄まし、自らの頭で考え、真理を世界へ問うこと。何千何万の統計の影に隠れることなく、「たった一人の症例」の深淵に分け入り、人体の普遍的な摂理をすくい上げること。その臨床医学の真髄を、自らの背中と妥協なき「千本ノック」を通じて、惜しみなく次の世代へと注ぎ込んでくださいました。

91 歳を迎えられた冬、体力の限界を静かに自覚され、多くの仲間や弟子たちから惜しまれつつもご退職の日を迎えられました。

このかけがえのない時代に、先生のすぐ側で学ばせていただき、日々の臨床と研究の最前線をご一緒できたことは、私の医師人生において何ものにも代えがたい最大の幸運でした。患者さんから授かった知恵を、一片の曇りもない論文という「世界共通の言葉」にして未来へ遺す――その先生の不屈の魂と温かな光の記憶を、風化させることなく少しでも多くの方々と分かち合いたいという切なる思いから、この『泰江ものがたり』を編纂・上梓いたしました。

本作に収めた一つひとつの物語が、これからの医療を担う若い世代の胸に、消えることのない「問いの種火」を灯し続ける道標となることを心より願ってやみません。

最後まで温かくお付き合いいただきました読者の皆様に、心より深く御礼申し上げます。

2026 年 9 月 1 2 日

原田 栄作

熊本機能病院・加齢医学研究所 医師年表（在籍・関与期間）

各医師の在籍期間および主な筆頭論文発表実績（数字表記のある年）を整理した年表です。

氏名	在籍期間（年月）	筆頭論文発表等の実績年（数字表記）
藤井 裕己	1997 年 4 月 ～ 2002 年 12 月	—
山本 展誉	1998 年 4 月～ 2002 年 3 月	2002 年（1 本）
水野 雄二	2000 年 4 月～ 2022 年 3 月	2000 年(1),2001 年(1), 2002 年(1), 2005 年(1), 2013 年(2), 2015 年(1), 2016 年(1), 2017 年(1), 2019 年(1)
泰江 弘文	2000 年 4 月～ 2025 年 12 月	2004 年(1), 2007 年(1), 2008 年(2), 2015 年(1), 2016 年(1), 2019 年(1)
原田 栄作	2002 年 4 月～ 2026 年（継続）	2007 年(1), 2010 年(1), 2013 年(1), 2017 年(1), 2018 年(1), 2022 年(1), 2025 年(1)
伊藤 彰彦	2003 年 4 月～ 2008 年 3 月	2003 年(1), 2007 年(1)
中川 仁	2007 年 4 月～ 2009 年 3 月	2009 年(1), 2016 年(1)（※共同研究・発表年度）
守川 義信	2007 年 4 月～ 2010 年 3 月	2010 年(1), 2013 年(1)
加藤 大介	2010 年 4 月～ 2011 年 3 月	2012 年(1)
柏木 雄介	2012 年 4 月～ 2013 年 3 月	2013 年(2)
庄野 信	2012 年 4 月～ 2013 年 3 月	—
森田 純生	2012 年 4 月～ 2014 年 3 月	2014 年(2)
釘宮 史仁	2016 年 4 月～ 2026 年（継続）	—
石田 俊史	2020 年 4 月～ 2021 年 3 月	2022 年(1)
山田 敏寛	2021 年 4 月～ 2022 年 3 月	—
岩﨑 貴士	2023 年 4 月～ 2024 年 3 月	—
菊田 浩一	2024 年 4 月～ 2026 年（継続）	—
牟田 真人	2025 年 4 月～ 2026 年（継続）	—