

## 快人快説

日本から  
脳波モニタリングの研究を  
発信する！  
特定臨床研究の物語宮坂 清之  
MIYASAKA, Kiyoyuki  
聖路加国際病院 麻酔科

## はじめに

前回の快人快説「脳波をみれば 麻酔が変わる」では、脳波モニターが広く普及している日本から臨床研究を世界に発信していく意義に言及しました。そもそも、この「脳波シリーズ」を快説することになった背景は、2025年4月21日にJAMA Pediatrics誌（2025年のインパクトファクター18.0）に筆頭著者として掲載した論文「EEG-guided titration of sevoflurane and pediatric anesthesia emergence delirium: a randomized clinical trial」<sup>1)</sup>です。市中病院の若手臨床医である筆者が、学位取得に向けた研究として大学医局や国立の研究センター病院の支援を受けて、構想から実現までコロナ禍での中断もあった苦節9年を要したプロジェクトでした。学術論文やその研究プロトコル<sup>2)</sup>は、理想的には他の研究者が同じ結論に達するのに必要十分な情報を含むべきとされますが、実際のところ多くの紆余曲折は文章化に至らず省かれています。そこで、介入研究を完遂した経過や経緯について、論文には書いていない裏話も含めて紹介します。



## 研究の概要

流用(以下同)

スミ80%  
(以下同)

小児の全身麻酔症例の約3割で、覚醒直後に異常に落ち着きがなかったり、暴れたりする「覚醒時せん妄」や「覚醒時興奮」が観察されます。文献的には pediatric anesthesia emergence delirium (PAED) などと呼ばれています。おおむね20~30分以内に自然軽快しますが、その間にライン類の事故除去といったトラブルに至ることもあり、抑制など追加の医療資源を要する合併症と位置づけられています。厳密には脳機能の障害であるせん妄 delirium と、行動の特徴を表す興奮 agitation を同義に扱うべきではないとの議論もありますが、小児の全身麻酔後に生じる一過性の異常として便宜的にまとめて扱います。

PAED のメカニズムは不明ですが、全身麻酔薬、特に吸入麻酔薬への曝露が発症に影響することが知られています。このため吸入麻酔薬への曝露を減らせば PAED も減るのではないかと考え、脳波モニタリングにより麻酔状態を評価することで適切な全身麻酔状態を保ちつつ吸入麻酔薬への曝露を減量し、PAED の発症を予防できるという仮説を立て検証することになりました。

PAED の評価は文献的に最も支持されている PAED スケール (表1)<sup>2)</sup> を用いました。

全身麻酔下の手術が予定された1歳以上、6歳未満の小児を、吸入麻酔薬セボフルランの維持濃度を1.0 MAC で固定した麻酔管理をするコントロール群と脳波モニタリングにより濃度を常時調節し最小限に保つ麻酔管理をする脳波ガイド群に

表1 PAED スケール (文献3より、筆者による日本語訳を参考に併記)

| Behavior<br>行動                    | Not at all<br>まったくない | Just a little<br>少しだけ | Quite a bit<br>かなり | Very much<br>とても | Extremely<br>非常に |
|-----------------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|------------------|------------------|
| Makes eye contact<br>目が合う         | 4                    | 3                     | 3                  | 1                | 0                |
| Actions are purposeful<br>動きが目的地的 | 4                    | 3                     | 3                  | 1                | 0                |
| Aware of surroundings<br>周囲の状況を把握 | 4                    | 3                     | 3                  | 1                | 0                |
| Restless<br>落ち着きがない               | 0                    | 1                     | 1                  | 3                | 4                |
| Inconsolable<br>あやせない             | 0                    | 1                     | 1                  | 3                | 4                |

1:1 で割り付けました。術後にせん妄や興奮を発症した児 (PAED スコア ≥ 10 点) の割合の差を主要評価項目に設定しました。

研究について説明した218人のうち200人が研究への参加に同意し、177例が研究プロトコルを完遂しました。脳波ガイド群でセボフルランの平均維持濃度は0.36 MAC まで減量され、PAED の発症がコントロール群と比べて14%減少しました。また、覚醒までの時間が21.4分短く、リカバリー室滞在時間も16.5分短縮しています。脳波モニタリングを活用した麻酔管理で吸入麻酔薬への曝露を減らし、小児の術後せん妄と興奮の発症も減少させ、覚醒や退室までの時間も短縮できたという結果です (図1)。

研究の構想  
(2016~2018年)

この研究の構想は、長坂 安子 教授 (東京女子医科大学 麻酔科学分野) によるものです。長坂先生が聖路加国際病院麻酔科部長に就任した直後の2016年、Masimo 社から新型の脳波モニター Next Generation SedLine® が発表され、同年シカゴで開催された米国麻酔科学会 (ASA) の会場で Masimo 米本社の副社長 Anand Sampath 氏を交えた会食に医員だった筆者も同席させていただきました。そのとき、「PAED と脳波について、一緒に何かやりましょう!」というやりとりはありましたが、業者とのよくある社交辞令という印象でした。

筆者は同年に結婚し、聖路加国際大学シミュレーションセンターの開設という大きな案件も抱え

図1 論文の概要 (Visual Abstract) (文献1より)

國中ネム

基本 1/a M中G BBB  
(10a以下は、ロダンM)・太くするネム  
1/a 太くするB101  
(10a以下は、ロダンDB)  
(以下同)図版は、0.125µV  
色パターで囲む  
(以下同)

(以上)

94% ↑  
178%

ていました。さらに専門医試験の受験を1年後に控えていることもあり、この時点で新たな臨床研究プロジェクトを請け負うことは難しく、長坂先生はほかの医局員と検討を進めていたようです。しかし、PAED の評価体制を構築することが難しく、本格的な介入研究を進めるには至っていませんでした。

筆者が正式にこの研究プロジェクトに参画したのはその2年後の2018年、再びASAの会場で、サンフランシスコのMoscone Center Westのエスカレーターを長坂先生と登っていたときと記憶しています。専門医を取得し、キャリアアップの次の段階として学位の取得を相談していたタイミングでした。そこで当時の東京女子医科大学の尾崎眞教授と連携し、学位取得に向けて、PAED と脳波の研究に取り組むことを提案されました。小児用の脳波モニター Pediatric SedLine はまだ日本では未承認であったため、本格的な介入研究の予備調査として日本発売に先立ってまずは小規模な市場投入前調査という形で Masimo 社の協力のもとに使用経験を得ることになります。その後の介入研究についても Masimo 社から協力を得られることを確認し、準備を進めるべく研究計画書の作成に取りかかりました。

企業と研究を進める  
ハードル

市場投入前調査の研究計画書は2019年初旬に聖路加国際病院の倫理審査委員会に提出しました。しかし、営利企業が研究にかかわる場合、企業と研究者個人ではなく所属する法人間での契約が必要となります。この時点では聖路加国際病院が研究主体であったため、倫理審査委員会の承認後に聖路加国際病院 (学校法人聖路加国際大学) の産学官連携室と、Masimo 社の日本法人であるマシモジャパン社との間で共同研究契約と機器貸与契約を交わす必要がありました。契約書類を準備し、法人組織内で稟議を回して理事長や社長の決裁を得て共同研究契約が交わされ、倫理審査委員会から正式な承認が得られたのは2019年7月9日。そこから機器貸与契約の締結が開始され、手続的に研究が開始できる状態になったのは2019年11月13日でした。この時点で小児用 SedLine はすでに日本で販売が開始されていたため市場投入前調査という目的は不要となり、次なる介入研究に移行することになります。企業との研究には稟議のスピード感など、法人組織の決断力も重要な要素であることを痛感しました。



## ボストン留学へ (2020年)

45  
2  
諸々の審査や契約手続きを進めている最中の2019年5月30日、神戸で開催された第66回日本麻酔科学会学術集会において、ボストンから来日された Emery Brown 先生が「Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists」と題した招待講演を行いました。Brown 先生は、麻酔科医でありながら理工系大学の最高峰と言われるマサチューセッツ工科大学 (MIT) と、総合大学の最高峰と言われるハーバード大学、そしてハーバード大学の附属病院で総合病院の最高峰と言われるマサチューセッツ総合病院 (MGH) のそれぞれで教授職にあり、臨床麻酔科学から脳科学、数学、統計学など広範な分野を統合した研究グループを率いる、まさに世界の頂点にいる研究者の一人です。

かねてから親交があった長坂先生の計らいで講演後の会食に同席し、研究計画についてプレゼンすると、脳波モニタリングについて「勉強に来たらいいよ」とのお言葉をいただきました。同年10月のASAの帰りに長坂先生とボストンを訪問し、見学受け入れについて正式な承諾を得ました。当時、聖路加国際病院の院長だった福井 次矢 先生にも短期間であれば見学のため渡米することを承諾していただきました。現地では無給の客員研究員という身分で、渡航費や宿泊費などは自腹でしたのでそれなりの出費でしたが、妻も同伴して過ごした留学生活は家族にとっても新鮮で有意義なものになりました。

## ボストン留学の目標

日程調整の結果、留学期間は2020年1月15日から3月15日までの2か月間に決定。研究の手続き的には2019年11月中旬から市場投入前調査を開始できる状況にはなっていましたが、1月から留学を控えていたため帰国後に対応することとしました。臨床業務を離れ、このプロジェクトだけに専念できる時間は日本にいては得られがたい条件でした。この貴重な時間で介入研究の計画についてアドバイスをいただくことと、脳波波形データの解析手法を学ぶことを目標に掲げました。

## 目標1: 介入研究の計画 $\sim$ $E70\% + S20\%$ (以下)

臨床研究は計画の段階でほぼすべてを決めなくてはなりません。昔は研究を進めながら軌道修正していくことが許されたようですが、現在の法律においては、あらかじめ計画した内容からの逸脱は「不適合」と呼ばれ、徹底的に管理される対象となります。ですので、指導者が最も時間と労力を注ぐべきところは、事後の論文指導よりも、事前の研究計画書を細部まで確認して実現可能性を担保することだと個人的には考えています。この研究計画の部分を、一流の研究者のアドバイスを得ながら業務の合間ではなく完全に専念できる環境で行えたことで、この計画通りにやり遂げれば良い研究になることはほぼ確信できました。

## ●セボフルランか、プロポフォールかの葛藤 $\sim$ $S50\%$ $E70\%$ $12.5a$ $10\text{mg/kg}$

臨床研究の原点は患者に利益を享受することです。このため、「PAEDを最大限減らす」ことを目的に掲げるなら、PAEDが多いとされるセボフルランではなく、PAEDが少ないことが文献的に示されているプロポフォールやデクスメトミジンなどを使うべきではないかという指摘が、MGH内でありました。確かにプロポフォール麻酔でのPAED発症率は低く、類似した先行研究<sup>4)</sup>ではセボフルランの38.3%に対しプロポフォールでは半分以下の14.9%でした。この差に注目し、両者を比較することで発症の背景について探ることも検討されました。

しかし、もともと発症率が低い現象の変化を統計学的な有意差をもって捉えるためには、より多くの症例が必要になります。PAED発症率の半減を有意に検出できるサンプルサイズの計算をしてみると、セボフルラン麻酔でPAED発症率38%→19%への半減を検出するには各群約100例で合計200例程度、プロポフォール麻酔で15%→7.5%を検出するには各群約300例で合計600例ほどの規模になります。セボフルランとプロポフォールの2×2要因試験を行う場合も、プロポフォールに準じて合計600例ほどが必要となります。

この時点でこの研究は主に聖路加国際病院で実施することを想定しており、対象となる小児症例は定期的にあるもののそれほど豊富ではありません。毎週3例のペースとして、200例なら1年少々なので実現可能性を感じられますが、600例となると4年近くかかる計算になり、とても現実味

がありません。1日1例、週5のペースでも600例を集めるには2年半が必要です。

45  
2  
プロポフォールを用いた介入研究を実施しにくい日本特有の事情もありました。臨床研究の倫理審査では臨床現場の実態ではなく、添付文書の記載が判断基準となります。日本の添付文書でプロポフォールは小児の集中治療における人工呼吸中の鎮静での投与は禁忌となっています。手術麻酔について禁忌の記載はなく、多くの現場でプロポフォール全静脈麻酔 (TIVA) が安全に実施されていますが、添付文書には「小児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)」などと記載されています。そのため、小児でプロポフォールを用いる介入は、安全性が確立していない、状況によって禁忌とされる医薬品を用いるものと見なされてしまうのです。ルーチンの臨床使用では問題なくても、介入研究の同意を得る状況でこの矛盾を保護者に説明して理解してもらうことは容易ではありません。

MGHの先生方ともいろいろ悩んだ結果、実現可能な症例数で、リサーチクエスションに対する答えを明快に得ることにしました。すなわち、麻酔薬への曝露を減らすメリットが最大限現れることが期待されるのはセボフルラン麻酔であると考え、添付文書的なセボフルラン麻酔 (5%で導入、1.0 MACで維持) と比較して、脳波モニタリングによりセボフルランへの曝露を最大限に減らした介入を行うことに落ち着きました。

## 目標2: 脳波波形データの解析手法 $\sim$ $E70\% + S20\%$

PAEDを発症する児と発症しない児で、何か脳波に特徴の差があるのかどうか。

PAEDの病態や発症の背景、予防について考察することも研究の大きな目的の一つでしたが、抽出した脳波波形データを比較する術をもっていないことが大きな懸念でした。2群間の差を比較する場合、古典的な統計解析では両群の平均や中央値、標準偏差などの統計量を算出し、t検定などで有意差の有無を判定します。しかし、単一の数値ではない波形データの有意差をどうやって判定するのでしょうか？ 二つの波形が見た目で違うというのはいわかって、それを統計学的な有意差としてどう表現したらよいのでしょうか？

Brown 先生の研究グループの強みの一つが、脳波データを統計的に比較する手段をもってい

ることです。DSA (density spectral array) と同様の方法で時系列のデータを周波数に変換し、周波数領域で比較することが可能になります。さらに、周波数変換の際に生じる誤差を利用して周波数領域での正規分布を捻出し、95%信頼区間を概算するブートストラップ法<sup>5)</sup>も同グループから発表されています。波形Aと比較して、波形Bは何Hzの成分が有意に多い、といったことが統計学的根拠にもとづいて言えるわけです。一部の解析プログラムは無償で公開<sup>6)</sup>されていますが、素人がダウンロードしてすぐに使えるような代物ではありません。世界的権威である Brown 先生ですが、週1日、MGHで麻酔症例を担当していましたので、その機会にほぼ1対1で脳波波形の解釈について指導を受け、プログラムに何度も目を通すうちに何となく理解できたつもりです。また、そのほかの曜日は小児麻酔グループの先生について小児麻酔症例を見学しながら、実際に脳波モニターから波形データをUSBドライブに抽出し、研究用のパソコンで解析プログラムを実行するまでの一連の流れを留学期間に確立することができました。

## 人生の寄り道は無駄ではない

理工系では広く知られているソフトウェア MATLAB (Matrix Laboratory) は、行列データの扱いに長けている技術計算ツールです。脳波波形は時系列で電位が並ぶ行列データであり、まさにMATLABが得意とするデータ形式です。

筆者は、工学部を卒業して医療機器メーカーでの勤務を経て学士編入学で医学部に入り医師、そして麻酔科医になりました。工学部の卒論ではハイブリッド自動車の制御システムの設計に取り組み、医療機器メーカーではパルスオキシメータのセンサ開発に携わりました。このような前職での経験から、生体信号の取得やデジタル信号処理については理解があり、工学部でMATLABプログラミング環境を扱った経験もありました。およそ20年前に工学部で習ったことを思い出しながらMATLABと格闘し、行き詰まったらMITのラボにいる理工学系の大学院生などに相談しつつ、自力でプログラムを書き上げていきました (コラム)。そのおかげで解析可能なデータを得るために脳波モニターの初期設定を統一し、症例の途中



## コラム

SedLine から出力される脳波波形データは EDF 形式 (European Data Format) という、脳波分野では一般的なファイル形式です。SedLine にデータ出力機能が存在することは非常にありがたいのですが、この機能は研究利用を想定して設けられたものではないらしく一癖も二癖もある仕様になっています。まず、使用する USB ドライブは FAT32 フォーマットであることが必要で、新しい exFAT フォーマットの大容量ドライブだと認識しません。サンプリング周波数も整数ではなかったり ( $1158/6.5 = 178.15384615 \text{ Hz}$ )、データが 30 分ごとに別のファイルに分割されて記録されたりします。また、デバイスの表示スケールの変更と連動して記録されるサンプリング周波数や振幅のスケールが変更されてしまいます。

## コメント

筆者は自身で設計から開設までかかわった聖路加国際大学シミュレーションセンターの運営を任されていたため、なるべく聖路加での職位を残してこの役割を温存できるような方法を希望し模索したものの、可能な限り短期間で介入研究を完遂し学位を取得するためには現職を離れてでも集中的に取り組むべきと決断しました。

で設定変更を行わないことを研究計画に盛り込む必要があることを事前に知ることができました。

帰国と同時に  
コロナ禍に突入

研究計画が具体性を得て成熟し、脳波波形データの解析についても自前で行える目処が立ちました。しかし、世の中はコロナ禍に突入していました。1 月中旬に渡米してしばらくすると横浜港のクルーズ船での集団感染が報じられ、「日本は大丈夫か?」「帰らないほうがよいのでは?」と言われることもありました。2 月にはボストンでも何例か感染例が報告されるようになり、3 月に入って州内で集団感染のクラスターが出たときには近所のスーパーでも棚が空になるような買い占めが起きていました。3 月 12 日には WHO がパンデミックを宣言。3 月 13 日に予定されていたボストンマラソンが延期。筆者は当初の予定どおり 3 月 14 日発のフライトで日本に帰国できましたが、帰国翌日の 3 月 16 日にはボストン市長が緊急事態を宣言し、予定手術がすべて中止されるような事態に発展しており、まさに瀬戸際での帰国となりました。

国立成育医療研究センターへの  
転職

帰国した翌月の 2020 年 4 月には長坂先生が東京女子医科大学麻酔科の主任教授に栄転されました。筆者の直属の上司ではなくなりましたが、学位取得の指導体制に変化はなく、研究を継続することに不安は感じませんでした。しかし、感染拡大の影響で聖路加国際病院や東京女子医科大学病院でも小児の手術症例がほぼ消滅し、症例を集めることができなくなりました。一向にコロナが収束する様子はありません。

ここで長坂先生、新たに聖路加国際病院の麻酔科部長に就任された小児麻酔を専門とされる阿部世紀先生、そして国立成育医療研究センター（以下、成育）の手術・集中治療部の統括部長の鈴木康之先生という 3 施設の麻酔科の長がこのプロジェクトを実現すべく集結し、コロナ禍でも確実に小児症例の集積が期待できる成育に転籍してフルタイムで集中的に取り組むことが最適と判断されました。2021 年 4 月 1 日から成育の臨床研修医（フェロー）として当初は 1 年の予定で、なるべくこの研究に専念できるような形で働くことになりました（コメント）。

研究実施施設を変えることになったため再度ゼロから申請が始まります。内々定が出た 2020 年末頃から成育の臨床研究管理室と連絡を取って事前相談を始め、4 月に入職してすぐにも申請を行えるように準備しました。

臨床研究法  
(2018 年 4 月 1 日施行)

その昔、臨床研究は思い立ったその日から気軽に始められたのかもしれませんが、しかし、世界的にも数々の不正事件や人権侵害を伴う案件が発生したことを背景として、臨床研究のルールが定められるようになりました。日本でも国際的な合意にもとづき治験については 1998 年から薬事法（現医薬品医療機器等法）の改正により法律で規制されるようになりましたが、それ以外の臨床研究について倫理指針は存在しても拘束力をもつ法律はありませんでした。2012 年頃に発覚したディオパン事件を筆頭とした研究不正を背景として、2018 年 4 月 1 日に臨床研究法<sup>9)</sup>が施行されています。現在の日本の法律の枠組みにおいて臨床研

▼図 2 臨床研究法の対象範囲（文献 8 より）



究はその目的や特徴に応じて分類され、それぞれを規制する法律や指針が異なります（図 2）。

今回の研究はどうでしょうか？ 脳波モニターを用いて麻酔科医師の裁量で麻酔深度を調節することはすでに行われている診療の範囲内と思われるかもしれませんが、SedLine の添付文書に「本品は、患者の頭皮上で発生する脳波波形 (EEG) の電気信号を検出・処理・分析することで患者の状態を監視するものである」と記載されています。麻酔薬の調節を目的として用いることは添付文書に具体的な記載がなく未承認または適応外の医療機器使用と言えます。また、直接的な資金の提供はないものの、研究用のモニターやセンサは医療機器企業であるマシモジャパン社から無償で提供を受けることになっていました。上記からこの研究は臨床研究法上の特定臨床研究に該当し、法令の基準遵守義務があるものと判断されました。

研究計画書の準備から認定臨床研究審査委員会 (CRB) による審査、jRCT (Japan Registry of Clinical Trials, 臨床研究等提出・公開システム) への公開といった臨床研究法の遵守に関する細則、有害事象の報告といった手続きなど、ここでは書

き切れないほどさまざまな苦勞がありました。これらの対応について、いつもの確な指示をくださる成育の臨床研究管理室長で臨床研究コーディネーターの宮前由里恵さんには大変お世話になりました。

## 成育での再スタート

2021 年 4 月から、成育の臨床ルーチンの実情に合わせて研究計画書の記載を整えて 6 月に提出。事前の相談で事務的な指摘をほとんど解消していたため 7 月 29 日に認定臨床研究審査委員会 (CRB) の承認が得られました。特定臨床研究の審査は普通の倫理審査委員会 (IRB) では行えず、一部の認められた施設でしか行えないのです。ちなみに審査費用は 33 万円（消費税込）で、2 年目の継続審査も 16.5 万円かかりました。すみやかにマシモジャパン社を介して機器貸与契約を進めてもらい、9 月 10 日に締結。米本社から研究機器が発送され、10 月 11 日に到着。翌日 12 日の外来で第 1 症例の同意を取得、翌々日の 2021 年 10 月 13 日に第 1 症例を登録し、臨床研究の実務がスタートしました。



## 臨床研究保険

研究は未知なことを解明する行為であるため、介入にはリスクが伴います。典型的には新薬の投与などを行う場合、未知の健康被害を及ぼすかもしれない、最悪の場合、それが原因で被験者が死亡したり、障害を負ったりすることも考えられます。研究計画には健康被害が生じた場合の補償についても検討し、危険性によっては臨床研究保険に加入することが承認の条件となります。今回の研究は医師の裁量で行われる診療の範囲内での介入であるため、患者がすでに同意している通常の麻酔管理に伴うリスクを超えないことが想定されると説明。審査の結果、臨床研究保険への加入は不要と判断されました。もし必要と判断された場合、保険会社からの見積もりでは保証内容によって1年間で25万～70万円くらいが必要となっていたかもしれません。論文に記載したように有害事象（抜管時の喉頭痙攣・再挿管）が1件あり入院期間が1日延長しましたが、本研究との因果関係はないものと判断しており保険診療として対応されました。

## 介入研究に必要なもの

最低3人の仲間

チャートレビューや症例報告などの後ろ向き研究（通常、臨床研究法の対象外）は実質1人で完遂することも可能ですが、介入研究では実務的に求められる役割に応じてバイアスや利益相反の懸念が生じるため、理想的には、計画を遵守する介入担当者、介入から独立（可能なら盲検化）した評価担当者、そして研究チームに含まれない中立の立場にいるモニタリング担当者の3人が必要です。この研究で介入担当者は筆者、盲検化された評価担当者は鈴木先生、そしてモニタリング担当者は聖路加国際病院で長く一緒に仕事をしてきた周麻酔期看護師の吉田奏さんが対応してくれました。PAEDスコアの評価担当者は鈴木先生が務めてくださったことが、この研究を実現できた大きな鍵の一つです。PAEDスケールは客観的な評価方法として開発されていますが行動の観察にはどうしても主観が入るため、スコアは適切に訓練された評価者の間でも差が生じます。この場合、通常

は複数の評価者を設けることで差を管理しますが、適切に訓練された評価者を複数名、患児が覚醒するタイミングに合わせて招集することは日本では現実的ではありません。患児の様子をビデオ録画し複数の評価者で事後に評価することも検討しましたが、「目が合う」といった項目はビデオで評価することは困難です。このため、1人の評価者が全症例の評価を行うことが必要であろうことは比較的早い段階でわかっていました。鈴木先生は統括部長として毎日出勤し、呼び出しに対応できる立場でした。介入を筆者（フェロー）が担当し、上に研究チーム外のスタッフが付くことで安全性を担保。手術終了時に盲検化された鈴木先生をお呼びしてリカバリー室で集合、麻酔方法を知らないまま覚醒時の様子を評価するという、質の高い介入研究を実現できる流れが見えてきました。

YESと言ってもらえるストーリー

前向き研究は、対象となる患者（この研究の場合は代諾者となる保護者）の自発的同意を得ることが大前提です。症例が集まらないと研究の目的が達成できないまま時間だけが過ぎていきます。説明同意書の文面や説明方法は、自分のこどもだったらこの研究に参加させるか、という視点も想像しつつかなり念入りな推敲を重ねました。より良い麻酔を提供するための研究であり、麻酔方法の割り付けは選択できないが介入群では通常より少量の麻酔薬で管理できる可能性があることをお話すると、多くの保護者は好意的に受け止め、参加同意率は92%と非常に高い水準でした。よくわからない、怖い、といった保護者には無理強いせず見送っています。

## ひたすら計画を実行するのみ

毎日、朝のカンファレンスで研究症例があれば発表。通常の麻酔の準備に加え、研究機器や記録用紙を部屋に持って行って準備し、麻酔記録端末と研究機器の時刻を同期します。割り付けに応じて管理をし、症例が終了したら鈴木先生を呼んでリカバリー室で評価してもらいます。その日のうちに脳波モニターからのデータ抽出作業を行い、記録用紙のデータをパソコンに転記しました。また、翌日の外来患者一覧を見て候補症例がないか確認。予習カルテに研究候補症例でリクルート対象であ

ることを記載し、診察時に筆者を呼ぶようにコメントを入力。外来に呼ばれたら麻酔をスタッフに交代してもらってリクルートに行き、同意が得られたらランダム割り付けを行って識別番号を振り、署名された同意書類を施錠保管。毎週木曜日には次週の手術予定が出るので、あらかじめ候補症例や同意の有無を確認し、鈴木先生と手術室の師長に研究症例の予定をメールで連絡。筆者が研究同意症例の麻酔担当になるように調整してもらいました。

成育ではこの研究に100%（週5日）専念するつもりでしたが、フェローは当直（週1）と外来（週1）のノルマがあり、また当直明けは労務管理上働けないため、現実的に研究活動を行える日は週2～3日（40～60%）以下でした。外来担当日のリクルートは容易ですが、麻酔管理には入れなくなります。さらに代休（週1）で外勤に行くことが慣習的でしたが、これでは研究が進まないで就業時間を短め（7:30～16:15）に設定し代休を取らずに出勤日を増やしてもらいました。当然、外勤が減ると収入も激減します。聖路加国際病院でスタッフ（医幹）をしていたときと比較するとフェローという職位への降格と外勤の制限による減収はかなりの額になりました。

週5日で1日1例のペースを保てば約200例を1年で終わられる計算でしたが、倫理審査などの手続きに半年かかったことや、実質的に週3日しか稼働できないことも含め任期を1年延長することが必要になりました。人事と研究プロジェクトは必ずしも連動しておらず、研究の進捗状況にあわせて任期を変えることは決して容易ではなかったと思います。これも鈴木先生、阿部先生、そして2021年に聖路加国際病院長に就任された石松伸一先生の理解があってこそ実現したことです。研究症例がない日はほかの麻酔症例を担当し、全国から成育に集まるさまざまな小児症例を経験できました。2年後に聖路加国際病院に復職する頃には意図せず小児麻酔の専門家のような扱いになっていました。

## 論文の投稿と査読

国際的に評価の高い学術誌として、科学の世界ではNatureやScience、Cellなどが挙げられます。医学の世界ではNew England Journal of Medicine

(NEJM)やJournal of American Medical Association (JAMA)、Lancetなど。麻酔科学系の世界ではAnesthesiologyやBritish Journal of Anaesthesia (BJA)、Anesthesia & Analgesia (A & A)などが有名です。研究内容はこれら麻酔科学系のトップジャーナルにアクセプトされる自信はありましたが、可能なら麻酔科医だけでなく医学界に広く周知したいという思いがありました。

論文が書き上がったらずはダメ元でNEJM誌に投稿してみました。1か月ほどで査読コメントが戻ってきましたが、誌面の都合でお受けできませんという事実上のリジェクト。しかし、さすが有名誌の査読者らしい的確な指摘を多く得られ、これらを参考に修正を加え今度はJAMA誌に投稿。すると研究計画書の英語原本を提出するよう要求されました。日本語で審査を受けているため英語原本は存在しません。参考資料として英語で執筆したプロトコル論文<sup>2)</sup>と、研究計画書を筆者が翻訳したものを提出しましたが受け入れられず、リジェクトという結果でした。最高レベルの英文雑誌への投稿を想定している場合、施設の倫理審査委員会が英語での審査に対応している場合は研究計画書から英語で書くことを今後は検討する必要があるのかもしれません。

次にJAMA誌の姉妹誌であるJAMA Pediatrics誌に投稿。同分野の専門家による査読（いわゆるpeer review）と、編集部（editors）によるチェックが入ります。査読の結果はとても好意的<sup>9)</sup>で、2025年12月25日、クリスマスの日に条件付きアクセプトの通知がありました。予想外に対応に困ったのが編集部の統計学者から示された条件でした。研究計画では可能な限り短期間で研究を終えたいという気持ちから、中間解析を設けていました。予定症例の半数に達した時点で高めの有意水準（0.025）で中間解析を行い、有意差を認めたら終了。有意差を認めなかった場合、予定症例数までリクルートを継続し通常の水準（0.05）で最終解析を行うという計画で、統計学者にも相談し、認定臨床研究審査委員会の承認も得ていました。

編集部の統計学者は、中間解析を行う場合はそれぞれの有意水準を $\alpha$ 消費関数に応じて補正すべきだったと主張し、補正した有意水準だと最終解析での有意差はなくなる<sup>10)</sup>と指摘しました。しかし、いまさら研究計画は変えられませんし、有意差がないのなら論文の結論そのものが覆されて



45  
2  
以内

しまいます。計画当初にアドバイスをしてくれていた統計の先生が異動されて連絡がとれなくなってしまったため、急遽、東京女子医科大学で講師をされている統計学者の佐藤 康仁 先生（国立保健医療科学院 保健医療情報政策研究センター長）に助けを求めました。妥協案として、プロトコルどおりの有意水準 0.05 で有意差ありという結論は保ちつつ、群間の差について 95% 信頼区間ではなく  $\alpha$  消費関数に応じて補正した 96.65% 信頼区間を報告することや、ディスカッションの冒頭で群間の差は統計学的には僅差であったことを明示しました。2025 年 1 月 29 日に正式なアクセプトの通知があり、4 月 21 日にオンラインで先行公開されました。引き続き学位申請も行い、2025 年 9 月 19 日に東京女子医科大学より博士（医学）の学位を授与されました。

学術誌では特に話題性がある論文に対する解説として Editorial（論説）が付随しますが、この論文は珍しく 2 本の論説<sup>9, 10</sup>を伴って出版されました。脳波と PAED はタイミング的に小児麻酔領域でも注目されていたテーマであり、早速自身の論文も含むレビュー<sup>11</sup>が出版されていたりします。国際学会でも小児麻酔や神経麻酔のセッションでこの論文が紹介されていたり、会場で声をかけられたりすることもありました。日本発の麻酔科領域の前向き臨床研究としてはそれなりに国際的にも評価され、小児麻酔領域にインパクトを与えられたのではないかと考えています。

● ● ● ● ● 450%  
この研究は、若手研究者一人の努力や使命感だけでは到底実現に至るものではありませんでした。マシンモジャパン社からの機器の提供、さまざまな方々のご協力、何よりも関連する施設や部署の長が強力な後ろ盾として結束し環境を整えてくださったからこそ実現したものです。この研究を次なる知見につなげるべく、現在もデータの二次利用などの構想を進めています。

日本の論文数、特に臨床研究論文は減少が続いています。今回の特定臨床研究のハードルはさまざまな面で非常に高く苦しいものであり、正直なところ前向きな介入研究に取り組むことを若手麻

酔科医に力強く勧められるかと問われたら躊躇します。昨今、臨床研究に関連した捏造や収賄といった不正も多く報道されており憂慮されることです。若手麻酔科医にとって麻酔科学の研究が楽しくて夢のある活動であると思えるように何が必要なのか、次号でお話いたします。

12.5a 見込 MB 31

文献 色バツ

1. Miyasaka KW, Suzuki Y, Brown EN, et al. EEG-guided titration of sevoflurane and pediatric anesthesia emergence delirium: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr 2025 ; 179 : 704-12. 11a 5s1 トラギ/明報
2. Suzuki Y, Miyasaka KW, Hayashi K, et al. Protocol for a randomized controlled trial to reduce pediatric anesthesia emergence delirium by titration of sevoflurane anesthesia using brain function monitoring. Trials 2023 ; 24 : 734. (w2) 15H
3. Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. Anesthesiology 2004 ; 100 : 1138-45. (13H) まぶ可!!
4. Chandler JR, Myers D, Mehta D, et al. Emergence delirium in children: a randomized trial to compare total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl to inhalational sevoflurane anesthesia. Paediatr Anaesth 2013 ; 23 : 309-15.
5. Kim SE, Ba D, Brown EN. A multitaper frequency-domain bootstrap method. IEEE Signal Process Lett 2018 ; 25 : 1805-9.
6. Neuroscience Statistics Research Laboratory. Software. Massachusetts Institute of Technology. <https://www.neurostat.mit.edu/software> (2026 年 3 月 22 日閲覧)
7. von Dincklage F, Jurth C, Schneider G, et al. Technical considerations when using the EEG export of the SEDLine Root device. J Clin Monit Comput 2021 ; 35 : 1047-54.
8. 厚生労働省. 臨床研究法の概要. 2022. <https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000647734.pdf> (2026 年 3 月 22 日閲覧)
9. Kurth CD, Gabrielsen DA, Yuan I. EEG-guided pediatric anesthesia—a quality innovation? JAMA Pediatr 2025 ; 179 : 695-7.
10. VanBuren JM, French B. Type I error control—avoiding an upset. JAMA Pediatr 2025 ; 179 : 697-9.
11. Javed J, Bacha Z, Brohi F, et al. EEG-guided sevoflurane anesthesia vs. standard care in pediatric emergence delirium: a grade-assessed systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. J Anesth Published online November 11, 2025.