

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08575

研究課題名(和文)*便色判別プログラムを利用した胆道閉鎖症早期発見のためのフィールド実証研究

研究課題名(英文) Field experimental research using an infant stool color detection algorithm for early diagnosis of biliary atresia

研究代表者

大畠 雅之 (Obatake, Masayuki)

高知大学・医学部附属病院・特任教授

研究者番号：50336153

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究参加4施設の症例数は施設A:767例、施設B:289例、施設C:596例、施設D:811例の合計2463例で、期間出生数の71.5%であった。結果は「異常なし」96.59%、「要観察」0.14%、「要注意」3.29%となった。「要観察」「要注意」と判定された84例中2例に外科的治療が行われ、外科的治療を必要とした肝疾患の検出の感度100%、特異度96.7%となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胆道閉鎖症および胆汁うっ滞性肝疾患の早期発見のため母子手帳に添付されている便色カラーカードは簡便で安価なスクリーニング法であり、海外での使用も報告されている。しかし肉眼で児の便色と比較するため主観的判断による見逃しや診断遅れなどが問題となっている。本研究のAIによる判定は人間の目で認識・判断する必要が無く、プログラムが微細な色調変化を的確に診断することでより早期の疾患の発見が可能となり、便色カラーカードに替わる方法として期待される。

研究成果の概要(英文)：The number of cases (mean birth weight, mean weeks of gestation) at the four facilities participating in this study was 2463, including facility A: 767 cases (2931 g, 38 weeks 6 days), facility B: 289 cases (3013 g, 39 weeks 1 day), facility C: 596 cases (2881 g, 38 weeks 2 days), and facility D: 811 cases (3066 g, 39 weeks 4 days). This corresponded to 71.5% of all births during the study period. The results were 96.59% "no abnormality", 0.14% "necessary observation", and 3.29% "be careful". Surgical treatment was performed in 2 of the 84 cases judged to be "necessary observation" and "be careful", and the sensitivity and specificity for detecting liver disease requiring surgical treatment were 100% and 96.7%, respectively. This study was considered useful as a method for early detection of biliary atresia and biliary congestive disease.

研究分野：小児外科

キーワード：人工知能 便色 早期発見 胆道閉鎖症 胆汁うっ滞性肝疾患 アプリケーション

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

便色カラーカードにおける胆道閉鎖 (BA) 早期発見は胆道が閉鎖することで腸管にビリルビンが排泄されないため便中ビリルビンの酸化による便の色調が濃くならないことを判定するものである。低予算で運用できる利点はあるが、便色を肉眼で確認するために、その結果は判定者や判定場所の光源などにより左右される危険性があり、正常便色と認識した症例からの BA 発生が報告されている。識別能力の高い Artificial intelligence (AI) を便色判定に用いることでスクリーニング精度向上の可能性について検証した。

2. 研究の目的

AI を利用した便色判定プログラムを使用して BA 早期発見の可能性について検証する。

3. 研究の方法

AI を利用した便色判定プログラムは 2016 年聖路加大学の林らが中心となり開発されたものを利用した。プログラムを利用するアプリケーションはアップル社の iOS で動作するものを用意して、iPad Pro 12.9inch(3rd generation), 12MegPixel camera にインストールした。便色判定プログラムは聖路加大学のサーバーに存在し iPad とは WiFi で接続した。

検証には高知大学医学部附属病院、県立あき総合病院、幡多けんみん病院、高知ファミリークリニックに 4 施設が参加した。研究参加には倫理委員会からの承認 (ERB-107428) を取得している。

各施設の産科部門で出産した家族に本研究の目的を知らせるパンフレットを退院前に渡す。新生児健診 (生後 1 ヶ月) 時に研究参加を希望する家族から同意書を回収し、児の便を iPad で撮影して判定する。判定結果は、「異常なし」「要観察」「要注意」の 3 つで、「要観察」「要注意」の場合は再確認のため再撮影モードに自動的に移行する。2 度の撮影で「要注意」の場合は採血検査を行う。「要観察」あるいは採血検査で異常の無かった「要注意」では便色が淡くなる危険性があるため遠隔診断ができる QR コードが印刷されたパンフレット (右図) を渡し高知大学医学部附属病院小児外科に直接便写真 (JPEG 画像) を送付・判定できるサイトを紹介する。



4. 研究成果

2019 年 1 月から高知県下の 4 病院で胆道閉鎖症および胆汁鬱滞性疾患早期発見を目的とした、新生児・乳児の便に対して便色認識アプリケーションを用いたフィールド実証研究を開始した。2021 年度 (2022 年 3 月) で 3 年間の実証研究は終了した。2020 年 1 月から蔓延した COVID-19 感染症のため分娩数の減少と新規参加病院の募集ができず、検査件数は予定より大幅に少なくなった。

4 施設とも性差、出生体重、在胎週数はほぼ同じとなっている。研究期間中の施設内分娩数から本研究への参加率を計算すると、幡多 76.6%、あき総合 77.5%、大学病院 68.8%、高知 F クリニック 67.1% となり、総数では 71.5% であった。大学病院は分娩後 NICU への入室症例が多いのと、高知 F クリニックでは分娩後の 1 ヶ月健診を他施設で受診する数が多いことから受診率が若干低くなると考えられる。

| | 幡多 | あき総合 | 高知大学 | 高知 F クリニック | 総数 |
|----------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------|
| 期間 | 2019. 2. 28 -2022. 3. 24 | 2019. 4. 9 -2022. 3. 29 | 2019. 1. 28 -2022. 3. 31 | 2019. 4. 23 -2022. 3. 25 | |
| 症例数 | 767 | 289 | 596 | 811 | 2463 |
| 女兒 | 378 | 139 | 294 | 408 | 1219 |
| 男児 | 389 | 150 | 302 | 403 | 1244 |
| 研究期間中分娩数 | 1001 | 373 | 866 | 1208 | 3448 |
| 便色アプリ受診率 | 76.6% | 77.5% | 68.8% | 67.1% | 71.5% |
| 出生体重 (g) | 2931. 5 ± 38. 1 | 3013. 1 ± 362. 0 | 2881. 0 ± 406. 6 | 3066. 6 ± 336. 1 | |
| 在胎週数 | 38 週 6. 0 日 ± 1 週 3. 4 日 | 39 週 1. 2 日 ± 1 週 2. 0 日 | 38 週 2. 3 日 ± 1 週 4. 0 日 | 39 週 3. 7 日 ± 1 週 0. 2 日 | |

全体の受診率 71.5% は施設で分娩した児を対象とした割には、予想より低値であった。1990 年代より導入された新生児聴覚スクリーニングの受診率が 86% 以上であることを考えると今回の

71.5%はやや不満足なところである。実証研究に参加を希望しなかった保護者が一方、希望しても健診時に便の撮影が出来なかった症例も少なくないため、今後はオンライン健診などの採用も考える必要がある。

最終判定

| | 幡多 | あき総合 | 高知大学 | 高知F | 合計 |
|------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| 総数 | 767 | 289 | 596 | 811 | 2463 |
| 異常なし | 751(97.91%) | 248(85.81%) | 577(96.81%) | 803(99.01%) | 2379(96.59%) |
| 要観察 | 1(0.13%) | 1(0.35%) | 1(0.17%) | 0 | 3(0.12%) |
| 要注意 | 15(1.96%) | 40(13.84%) | 18(3.02%) | 8(0.9%) | 81(3.29%) |

全体の最終診断結果は「異常なし」が96/59%、「要観察」が0.14%、「要注意」が3.29%となった。当初は「異常なし」と「要注意」の間の「要観察」が「要注意」より多くなると予想していたが、全施設で「要観察」の症例は非常に少ない結果となった。あき総合病院で「要注意」が12%と多くなっている。当初は研究開始から数ヶ月機材の不具合が頻発したためと考えていたが、途中で機種を交換した後も同様の結果となっている。原因は不明であるが、他施設に比べて「暗緑色便」の頻度が高い傾向がみられた。今後検証が必要と考える。

実証研究期間中に、大学病院で2例の胆道閉鎖症及び1例の胆汁鬱滞性疾患（進行性家族性胆汁うっ滞症2型）を経験した。1例の胆道閉鎖症と1例の進行性家族性胆汁うっ滞症2型は今回高知大学で要注意となった18例に含まれる。胆道閉鎖症症例は生後49日に葛西手術が行われ、現在無黄疸生存中で肝機能に異常を認めていない。胆汁うっ滞性疾患の胆道閉鎖症疑いで紹介入院となり、精密検査で直接ビリルビン高値と肝排泄シンチで消化管への胆汁流出がないことから全身麻酔下に腹腔鏡下胆道造影検査が行われた。胆道造影では総胆管は開存しており肝内胆管、十二指腸も造影され胆道閉鎖症は否定されたが、同時に行った肝生検で進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型と診断された。その後黄疸と肝機能異常の進行から生体部分肝移植が京都大学で行われた。

進行性家族性胆汁うっ滞症を含めると、外科的治療が必要であった肝疾患の発見に対して、本研究で「要注意」あるいは「要観察」と判定された症例は

| | 外科的治療を要した肝疾患 | 肝疾患なし |
|---------------|--------------|-------|
| 「要注意」 + 「要観察」 | 2 | 82 |
| 「異常なし」 | 0 | 2379 |

感度100%、特異度96.7%となる。

最終診断で「要観察」あるいは「要注意」症例のリモート再診結果

| | 幡多 | あき総合 | 高知大学 | 高知F | 総数 |
|-----|-------------|--------------|--------------|---------|--------------|
| 要観察 | 1/1(100%) | 0/1(0%) | 1/1(100%) | 0 | 2/3(66.7%) |
| 要注意 | 7/15(46.7%) | 16/40(53.3%) | 10/18(55.6%) | 0/8(0%) | 33/67(49.3%) |

最終診断が「要観察」であった場合は、患児家族にパンフレットを渡して、便色の変化の相談を大学病院の専用サイトで運用した。当初は「要観察」が「要注意」より多く発生すると予想していたが、実際は「要観察」と判定されることは非常に稀で「要注意」が20倍以上みられた。実証研究では「要注意」と判断されると、その場で採血検査をすることが基本としたが、施設の判断で採血の代わりにパンフレットを手渡すことで対応する事例が増加した。

「要観察」の3例中2例はメール診断で正常と判定したが、1例は連絡がなかった。「要注意」と判定された、67例中25例(37.3%)からメール再診の依頼があり、2例に薄い便色が持続したため、病院受診を指導した。

判定過程の解析から得られたプログラムの問題点と今後の対策

①判定は2回の撮影で結果を出すことを原則としてあったが判定過程を解析すると肉眼的に明らかに正常と思われる便色に異常がでるため複数回撮影する事例が少なからずみられた。判定に要した撮影回数を下表に示す。判定には「異常なし」、「要観察」、「要注意」のすべてを含む。

| | 幡多 | あき総合 | 大学病院 | 高知F |
|------|-----|------|------|-----|
| 1回 | 663 | 193 | 478 | 591 |
| 2回 | 58 | 67 | 68 | 144 |
| 3回 | 18 | 11 | 25 | 30 |
| 4回 | 15 | 11 | 14 | 18 |
| 5回以上 | 13 | 7 | 11 | 28 |

1回で判定されたものはすべて「異常なし」で、2回目で判定されたものは1回目に「異常なし」

以外の判定となり再判定を要求された症例である。研究のデザインは 2 回目での判定で終了となる。実際は表のように幡多 46 例、あき総合 29 例、高知大学 50 例、高知 F クリニック 76 例で 3 回以上の撮影が行われている。撮影回数の増加は判定時間が長くなり、現場の看護師に煩雑な検査との印象を与えることとなる。

撮影を繰り返す症例の撮影条件を調べるために、1 回目の撮影で「異常なし」と判定された症例と、2 回以上の撮影が行われた「異常なし」となった症例の 1 回目の撮影におけるオムツの専有面積率を比較したのが下表である。

| オムツ 専有面 積率 | 幡多 | | あき総合 | | 高知大学 | | 高知 F クリニック | |
|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 初回から 「異常なし」 | 最終的に 「異常なし」 | 初回から 「異常なし」 | 最終的に 「異常なし」 | 初回から 「異常なし」 | 最終的に 「異常なし」 | 初回から 「異常なし」 | 最終的に 「異常なし」 |
| | 663 | 88 | 193 | 55 | 478 | 99 | 591 | 212 |
| 0% | 301 | 8 | 65 | 3 | 174 | 13 | 153 | 3 |
| 10% | 178 | 5 | 69 | 5 | 131 | 5 | 183 | 2 |
| 20% | 100 | 8 | 35 | 6 | 78 | 12 | 113 | 7 |
| 30% | 56 | 14 | 20 | 12 | 63 | 23 | 94 | 30 |
| 40% | 19 | 21 | 2 | 11 | 23 | 18 | 40 | 45 |
| 50% | 8 | 24 | 2 | 13 | 9 | 20 | 7 | 81 |
| 60% | 1 | 6 | 0 | 4 | 0 | 3 | 1 | 33 |
| 70% | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 | 9 |
| 80% | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 90% | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

いずれに施設でも初回から「異常なし」の判定となった症例のオムツの占有率は低く、「異常なし」判定に 2 回以上が必要であった症例のオムツ占有率は高い傾向にある。

オムツの占有率の変化と診断結果の変化について

事例 1：肉眼的判定はカラーカードでは No. 5 以上の正常色と思われるが、オムツの占有率が大きい場合は「要注意」「判定できません」「もう一度」が繰り返され最終的に「異常なし」となっている。1 回目から画角一杯の便を撮影することで判定はスムーズになることが予想される。



要注意

もう一度

要注意

異常なし

事例 2；便色はカラーカードの No. 5 以上と思われる。1, 2 枚目はオムツの専有面積が 60% 以上、3 枚目でも占有率は 20-30% で判定は「要注意」となっている。



要注意

要注意

要注意

異常なし

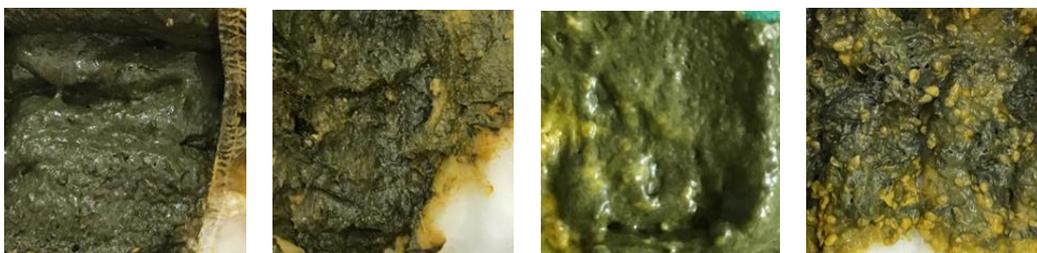
撮影にはオムツ上の便のみを撮影するように撮影マニュアルと直接指導で説明されている。本実証実験に参加した撮影者（看護師）へのアンケート調査で撮影画面に占める便の面積を調べると 21 名中 20 例が 80% 以上と回答し、撮影条件は認識しているものの実際の撮影画面を見ると初回撮影でオムツに占める便の割合が 80% 以上の症例が 1657 例（67.4%）で 30% 以上の撮影画像が不適切であった。不適切撮影は意図的ではないものの、機械的処理が必要と考え修正プログラム（仮称；オムツフィルター）を開発中である。オムツフィルターは左図の点線内の便の部分のみを識別するプログラムで本研究



には使用できなかったが、保存データの解析では要注意と判定された便色が異常なし判定されておりスクリーニング精度の改善が規定される。

②現時点でAIが認識できない便色への対応

緑色便は腸管内に排泄されたビリルビンが腸内細菌や水素イオンにより酸化されて生じる。肉眼判定では正常であるが、AIにより「要注意」とされた症例が少なくなかった。下の便色はすべて「要注意」と判定されているが、撮影者の判断での便色カラーカードの6~7番と判定された。彩度は非常に低いことが原因と考えられる。これらは今後 Machine Learning により診断制度をあげていく必要がある。



解析結果と今後に向けて

- ・実証研究は、2022年3月で科学研究助成事業に申請した研究期間を終了した。
- ・2463例の新生児・乳児に対して本研究が行われ、3例が「要観察」、81例が「要注意」と判定された。その後の精密検査で「要注意」例からの1例が進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型、1例が胆道閉鎖症と診断された。
- ・成績のみから判断すると有用なスクリーニング法であるが、その判定経過をみるといくつかの問題点がみられる。

- 1) 紙ベースの便色カラーカード法より微妙な色調変化を簡便に的確に捉えることを一つの目標としたが、新生児健診という決まった日時に検査を行うためすべての症例に同じ状態での検査を行うことができなかった。なかでも便量が重要で十分な便量がない症例では解析画面に便以外のオムツが映り込む状態となり正常な解析が困難であった。
- 2) 深緑色の便色への対応が不十分であった。

・今後に向けて

- 1) オムツフィルターを使用した場合どのように解析状態が改善するかを検討する。
- 2) 頭脳である「Baby うんち」の性能については、今回の実証研究でも有用であることが証明された。暗緑色の便色学習をプログラムに乗せる事ができれば、今回異常となった便色への応用を試みたい。
- 3) 今後健診として利用あるいはアプリケーションとして配布する場合は操作性の向上したアプリの開発が必要となる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Uemura Sunao, Maeda Hiromichi, Obatake Masayuki, Namikawa Tsutomu, Kitagawa Hiroyuki, Fujieda Yuki, Nishimoto Yuka, Morishita Yusuke, Fujieda Mikiya, Hanazaki Kazuhiro | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder torsion in a 3 year old child | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Acute Medicine & Surgery | 6. 最初と最後の頁 e722 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ams2.722 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 大島雅之 |
| 2. 発表標題 AIテクノロジーを応用した便色判定アプリケーションによる胆道閉鎖症早期発見の試み |
| 3. 学会等名 日本小児外科学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大島雅之、花崎和弘、星野絵理 |
| 2. 発表標題 AIテクノロジーを応用した新生児・乳児便色評価の試みについて |
| 3. 学会等名 第46回日本胆道閉鎖症研究会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 大島雅之、田浦康明、山根祐介、吉田拓郎、花崎和弘 |
| 2. 発表標題 胆道閉鎖症に対する尿中硫酸抱合型胆汁酸測定を検討 |
| 3. 学会等名 第46回日本胆道閉鎖症研究会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Masayuki Obatake |
| 2. 発表標題 FEASIBILITY OF BILIARY ATRESIA SCREENING USING NEW AI TECHNOLOGY-APPLIED STOOL COLOR DISCREMINATION SYSTEM |
| 3. 学会等名 European Paediatric Surgeons' Association (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Masayuki Obatake | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 Springer | 5. 総ページ数 6 |
| 3. 書名 Introduction to Biliary Atresia | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------|--|---|----|
| 研究 分担 者 | 星野 絵里 (Hoshino Eri) (50598521) | 立命館大学・総合科学技術研究機構・准教授 (34315) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| | |
|---------|---------|
| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|