

小児科診療 UP-to-DATE

2019年9月17日放送

iPhone を用いた胆道閉鎖症のスクリーニング

聖路加国際大学 公衆衛生大学院 公衆衛生学
講師 星野 絵里

胆道閉鎖症スクリーニングツールとしての iPhone アプリである、“Baby うんち”の現況と今後についてご説明を申し上げます。まず、Baby うんちの概要を簡単に説明します。

このアプリは、生後間もない乳幼児の便を、保護者が日々のおむつ交換時に iPhone で撮影します。撮影すると、マシンラーニングの手法を用い、あらかじめ設定してある便色判定アルゴリズムによって、便の色情報から胆道閉鎖症の可能性の有無が自動で判定され、iPhone 画面に結果が表示されます。また、撮影済みの写真を読み込んで判定も可能です。判定結果は、「正常」「要注意」「もう一度判定してください」「判定できません。」の4段階で表示されます。

「病院をすぐに受診することを勧めたり、判定がつきにくいケースでは日を改めての撮影を求めるサブメッセージも表示されます。「要

注意」となった場合は、専門医のいる病院のリンクが表示されます。2か月後にはプッシュバック機能により、胆道閉鎖症や、他の疾患の診断の有無を確認します。この他にも、児の出産時の状況などのいくつかの質問項目に、iPhone を通じて答えてもらえるような仕組みとなっています。このアプリは、現在、臨床研究段階にあります。自動便色判定システムを提供すると同時に、今後さらに精度を高めていくために、便写真を収集する目的用に開発されたアプリです。判定され

Baby うんち:アプリの内容



1. アプリをダウンロード
2. 同意書にサインし、出産日や出生場所の質問票に答える
3. うんちの写真を撮るもしくは、撮影済みの写真を読み込む
4. 自動判定の結果が表示される(正常、要注意、明日もう一度、判定不能)
5. 胆道閉鎖症の疑いがある場合は、小児外科専門医の病院へのリンク
6. 写真はログとして残る
7. 判定写真はサーバーに蓄積→精度を高める追加データとして使用可能

た便写真はサーバーに蓄積されており、いずれ精度向上のための学習データとして、使用される予定です。このアプリによる判別の結果は、医師の診断ではありませんので、気になる症状がある場合は受診することを推奨しています。

対象疾患である、胆道閉鎖症（BA:biliaryatresia）についてですが、この疾患は1万出生に1人の割合で発生する稀な疾患で、小児慢性特定疾病の一つにも認定されています。肝外胆管閉塞から胆汁うっ滞性肝硬変を生じます。日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局からの2017の日本小児外科学会誌での報告によりますと、約70%が生後1か月までに発症するとされています。胆道閉鎖症の治療として有効な内科治療はなく、外科治療である葛西手術が第一選択となります。手術施行後も改善が見られない症例では肝移植が選択されます。葛西手術の施行時期は重要な予後因子であり、日齢30以降の手術例では肝移植率が有意に高いとされます。胆道閉鎖症の症状としては、黄疸・肝脾腫・便色異常、褐色尿があります。これらの症状から胆道閉鎖症を早期に発見するための様々なスクリーニング法が試みられています。

次に、これまでの胆道閉鎖症のスクリーニングについてご説明いたします。代表的なスクリーニング検査である便色カラーカードは、1994年に栃木県で初めて導入されました。19年のコホート研究の結果によると、感度が76.5%、特異度が99%となっております。その後2004年に台湾で初めて台湾で全国的に導入されました。台湾でのカラーカードの感度、特異度も日本の結果に近似しておりますが、それぞれ72.5%、97.1%となっております。これらの結果をうけて、日本でも2012年より全国的導入が行われました。2014年にはアメリカでは、台湾のカラーカードの色見本を使ったスマートフォンを用いた便色スクリーニングアプリが配信されています。カラーカード以外にも、ろ紙血中の胆汁酸やD-Bil（ダイレクトビリルビン）、USBA（尿中硫酸抱合型胆汁酸）測定などのスクリーニングが報告されていますが、広くスクリーニング検査に導入はされていません。

カラーカードは低侵襲、簡便、安価という面でスクリーニング検査に適しています。一方で、精度面においては直接ビリルビン測定の



BAスクリーニング法のまとめ

	国内カラーカード	台湾カラーカード	アメリカアプリ(パイロット)	本研究:AI搭載アプリ(パイロット)
判定精度	△7色の見本から、母親が目視で判定 感度76.5% 特異度99%	△9色の見本から、母親が目視で判定 感度72.5%(2004) 97.1%(2005) 特異度99.9%	○台湾カラーカードの色見本で自動判別 感度100% 特異度89%	◎AI判定システムを用いて自動判別 感度・特異度100%
対象	◎1994-2011の栃木県の30万人コホート	◎2004-2005台湾42万人コホート	△27例 コホート研究が必要	△40例
価格	○(無料)	○(無料)	△(課金制)	○(無料アプリ)

ような血液検査と比べて感度が低く、精度が劣ってしまいます。カラーカードの精度を上げるためには、感度の向上が必要です。感度を上げるためには、疾患罹患患者中の検査陽性者の割合を向上させる。すなわち、BA 患者の便がカラーカードで異常と出る割合を向上させる必要があります。

ここで二つの便の写真をご覧ください。これらは一見同じように見えます。しかし実際は、むかって左は胆道閉鎖症児の便・BA 便、右は健常児の便・正常便です。このように人の眼では、BA 便と正常便を完全には判別できない可能性があります。両親が BA 便を見逃す可能性があります。また、生後 1 か月～2 か月以内での葛西手術の実施を目標とした場合、胆管の狭窄に伴う胆汁排出量の変化による便色変化をいち早く見分ける必要があります。便色が真っ白になってからみつけるのでは、早期発見とは言えません。軽微な色の変化に気づくためには、継続的な便色の観察が必須です。



そこで、新たなスクリーニング方法として、客観的で精度が高いスクリーニングの開発を試みました。また、乳幼児の母親世代での使用率が高いスマホを用いることで、継続的な便色変化を記録していただけますので、段階的な便色変化を観察することができます。

ここからは、便色判定システムの説明をします。自動判別ツールの開発では、初期サンプルとして BA 便 19 例、正常便 31 例の実際の便写真を用いました。これらの色の違いを色の 3 原色である Red、Green、Blue や、Hue (色相)、Saturation (彩度)、Value (明度) のパラメーターを用いて分析し、どのモデルを用いて判定精度を構築するかを検討しました。その後、マシンラーニングの手法を用いて別の BA 便 30 例、正常便 34 例を用いた自己学習を行いました。自動判別ツールの精度判定には別に用意した BA 便 5 例、正常便 35 例の便写真を利用しました。感度、特異度ともに 100% でした。

2016 年 9 月にこの自動判別ツールを iPhone 専用アプリ「Baby うんち」として無料提供を開始しました。2018 年 6 月現在までに約 25000 例の便が判定され、本アプリを契機に 2 名の患者が発見されました。



iPhone 専用のアプリとしたのには、2つ理由があります。1つめは、iPhone を使用することにより、Apple 社の提供するリサーチキットの機能が使用できたことです。リサーチキットとは、医学・健康分野の研究を支援する目的で米 Apple 社が提供するオープンソースフレームワークです。簡単にいうと、リサーチキットは研究用のアプリを制作するための“ひな型”のようなものです。リサーチキットのスキームを使用することで、開発のコストを抑えながら、より簡単に、多くの人に、スピーディにアプリを提供することができると考えました。ユーザは便利なアプリを使う代わりに、研究機関にデータを提供する形になります。研究の説明、その後の同意の取得は全て iPhone 上で行い、便色判定画面へと進みますので、受診をしていただいて、研究説明後、インフォームドコンセントを取得というような通常のステップを踏まずに、臨床研究を実施できるという利点があります。2つ目に、iPhone 専用アプリとすることで、機種の違いによる判定精度の違いを排除することができます。アンドロイドのスマートフォンは、様々な会社が提供しており、カメラの精度にもバラつきがあると推測されます。iPhone に絞ることで、アップル製品のみを対象とすればいいので、例えば、iPhone 6s と SE のカメラ機能の差異を検証する作業は行いましたが、何社もの製品を各バージョンごとに精査する必要はなくなりました。実は、先ほどご紹介したアメリカのジョンズホプキンス大学が提供している Poop MD も 2016 年の 10 月からリサーチキットとして提供されています。こちらの場合、基本的には無料で提供されているのですが、質問項目に答えずに、便色判定の機能だけを使用したい場合は、有料となっています。

現在の課題についてお話いたします。スマートフォン OS シェアでは Android が約 40%をしめており、iPhone 版のみではユーザー数を十分に獲得できていないことが挙げられます。また、撮影方法として枠内に目いっぱい入れるよう指示するコメントがでますが、守られずエラーを来すことがあります。

今後の展望として、Android 版の開発を進め、ユーザー数の拡大を目指します。そのためには、継続的な研究資金の獲得が必要です。また、撮影方法によるエラーを解消するプログラム改良を行っています。近年市町村で導入が試みられている電子母子手帳との連携も計画しており、実現すればより一層便利となり、コンプライアンスの向上につなげることが可能です。また、本アプリは後方視的検証では非常に高精度ですが、今後は前方視的検証、つまり BA 便と判定した児が本当に BA であったのか、正常便と判断した児が本当に健常児であったのかを検証するため、高知県をフィールドとして研究を実施しています。

身近な IT 機器を活用した本アプリケーションは、「客観的・非侵襲的」かつ「簡便」なスクリーニングを広く実現させ、胆道閉鎖症の早期発見に寄与する可能性があると考えます。

尚、本研究は 2016 年から現在まで文部科学省、及び、本年度 10 月から三菱財団からの助成金を受け、実施しております。また、順天堂大学小児科、清水教授をはじめ、小児科スタッフの皆

様、高知大学 小児外科の大畠教授、聖路加国際
大学 公衆衛生大学院 生物統計学講師の林先
生からの多くのご指導、ご協力を賜り実施でき
ております事に、感謝申し上げます。

参考文献

1. Hashino, E., et al. "An iPhone application using a novel stool color detection algorithm for biliary atresia screening." *Pediatric surgery international* 33.10 (2017): 1115-1121.
2. Jirawat-Rivara, C., et al. "International incidence and outcomes of biliary atresia." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2019, **58**(4): p. 544-554.
3. Harley, J.L., M. Dawson and D.A. Kelly. Biliary atresia. *The Lancet*, 2009, **374**(9702): p. 1704-1713.
4. Otto, J.B., et al. "Sequential treatment of biliary atresia with distal portocaval anastomosis and liver transplantation: a review." *Hepatology*, 1994, **20**(5):7.
5. The Japanese Biliary Atresia Society and Department of Biliary Atresia a Nationwide Registry. *Summary of Japanese biliary atresia registry from 1989 to 2017*. *J. Jpn. Soc. Pediatr. Surg.* 2018;49(3): p. 277-285.
6. Liu, T.H., et al. "Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcomes of biliary atresia in Taiwan." *Hepatology*, 2011, **53**(2): p. 202-206.
7. Hsiao, C.H., et al. "Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan." *Hepatology*, 2008, **47**(4): p. 1239-1245.
8. Chen, S.-H., et al. "Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan." *Pediatrics*, 2005, **117**(4): p. 1147-1154.
9. Francesechi, A., et al. "PoopME: a Mobile Health Application Accurately Identifies Infant Acholic Stools." *PLoS one*, 2015, **10**(7): p. e0132270.
10. Gu, Y.-H., et al. "Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival: a 19-year cohort study in Japan." *The journal of pediatrics*, 2015, **166**(4): p. 877-802, e2.
11. Gutten, E., et al. "Neonatal jaundice: clinical and ultrasonographic findings." *Southern medical journal*, 1990, **83**(2): p. 284-292.
12. The Japanese Biliary Atresia Society and Department of Biliary Atresia a Nationwide Registry. *Summary of Japanese biliary atresia registry from 1989 to 2005*. *J. Jpn. Soc. Pediatr. Surg.* 2005, **44**: p. 457-46.
13. Magill, D., et al. "Cost-effective analysis of screening for biliary atresia with the stool color card." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2015, **60**(1): p. 91-98.
14. Ritter, S. "Apple's research for development framework for iPhone apps enables innovative approaches to medical research data collection." *J Clin Trials*, 2013, **5**(7): p. e128.

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>