



Analysis of predictive factors for perforated appendicitis in children

Miyauchi, Harunori

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2021-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8104号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1008104>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Analysis of predictive factors for perforated appendicitis in children

小児における穿孔性虫垂炎の予測因子に関する検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

小児外科学

(指導教員：福本 巧 教授)

宮内 玄德

急性虫垂炎は小児の急性腹症の中で最も頻度の高い疾患だが、成人に比べて正確な身体所見を得ることが難しく、臨床症状が乏しいことなどから正確な診断が難しい。これまで小児急性虫垂炎の予測因子や診断スコアリングシステムが数多く報告され、実臨床でも活用されているが、これらのスコアリングシステムには主観的な項目も含まれることと、虫垂炎の重症度を診断することが出来ないという問題点がある。特に、穿孔性虫垂炎は腹膜炎や敗血症、腸閉塞などの合併症の頻度が高いため、早期診断が重要である。成人領域では穿孔性虫垂炎の予測因子に関する研究が多数なされているが、小児穿孔性虫垂炎の予測因子についての研究は極めて少ないのが現状である。本研究では初期診療段階における臨床症状・血液検査データ・画像検査データのうち、客観性のある因子に注目し、小児における穿孔性虫垂炎と非穿孔性虫垂炎を鑑別しうる予測因子を特定することを目的とした。

方法

対象

姫路赤十字病院において 2011 年 1 月から 2016 年 12 月の期間に急性虫垂炎と診断され、治療された症例について診療録をもとに後方視的に検討を行った。症例は手術時所見または画像検査所見から穿孔性虫垂炎(PA)群と非穿孔性虫垂炎(NPA)群に分類し、予測因子として年齢・性別・症状出現から受診までの期間・症状(嘔吐・下痢)の有無・体温・血液検査値(白血球数・好中球数・CRP)・CT 検査または超音波検査での画像的所見(虫垂最大径・腹水の有無・糞石の有無)について 2 群間比較した。

統計学的検討

指標について連続変数は ROC 曲線から感度・特異度が最大となるカットオフ値を設定した。設定したカットオフ値を元に指標をカテゴリ変数とし、全ての項目に関して単変量解析を施行した。さらに、単変量解析で有意差(p 値 \leq 0.05)を持つ指標が多数に及ぶ場合はステップワイズ法で指標を限定(p 値 $<$ 0.20)した上で、多変量解析を施行した。

結果

2011 年 1 月から 2016 年 12 月の期間に急性虫垂炎と診断された 319 例のうち、241 例について虫垂切除術を施行され、内 47 例が穿孔性虫垂炎症例であった。また、78 例について保存的治療が選択されており、内 25 例が穿孔性虫垂炎であった。患者背景は Table1 に示した。

穿孔性虫垂炎に関する単変量解析と多変量解析

ROC 曲線によるカットオフ値の設定と単変量解析の結果、「9 歳未満」、「症状出現から受診までの期間が2日以上」、「38.0 $^{\circ}$ C 以上の発熱」、「嘔吐」、「下痢」、「白血球数が15000/ μ L 以上」、「17190/ μ L 以上の好中球数」、「CRP 値が3.46 mg/dL 以上」、「虫垂最大径が9.7 mm 以上」、「画像検査で糞石が描出」、「画像検査における腹水貯留」の 10 項目が穿孔性虫垂炎の危険因子であった。さらに、多変量解析の結果、「症状出現から受診までの期間が2日以上」、「38.0 $^{\circ}$ C 以上の発熱」、「CRP 値が3.46 mg/dL 以上」、「画像検査で糞石が描出」、「画像検査における腹水貯留」の 5 項目が危険因子であった(Table2)。

症例が有するリスク因子数と穿孔率の関係

5 つの危険因子をすべて有する症例では 93.3%で穿孔が見られた一方で、リスクを全く有さない症例での穿孔例はなかった。ROC カーブによる検討では 3 つ以上のリスクを有する症例で

有意に穿孔をきたしている傾向があった(Table3)。

考察

急性虫垂炎における穿孔の診断遅延や誤診は不要な合併症を招く可能性があり、治療期間の延長に強く関連している。PA に対する治療戦略で速やかに虫垂切除を施行するかどうかは未だ議論のあるところである。2010 年のメタアナリシス研究では抗菌薬投与に引き続き待機的虫垂切除術を行う Interval appendectomy (IA)は全体的な合併症を有意に減少させ、その他の治療経過は変わらないと報告された一方で、その後に施行された前方視的無作為割付研究では IA は合併症率上昇、入院期間延長、治療費上昇につながると報告されている。現状では虫垂切除の時期を含めて、どのような治療方針を選択するかはそれぞれの施設の状況によるが、治療方針の選択において穿孔の有無は非常に重要な要素であり、早期かつ正確に診断することが不可欠である。

一般的に小児における虫垂炎は病歴に乏しいことや年齢からくるコミュニケーションの難しさ、また非典型的臨床症状などから診断に苦慮することがある。急性虫垂炎の診断において画像検査は重要であり、中でも超音波検査は安価かつ鎮静剤や造影剤などを要さず、被爆もないことから小児領域では第一選択となっている。しかし、その診断精度は施行者の技量に依存しており、夜間や休日などには十分な検査が施行できない可能性がある。また、超音波検査に次ぐ選択肢となる CT は迅速簡便に撮影でき、急性虫垂炎の診断に優れた感度・特異度を有するものの、穿孔に関する診断能力は限定的であることがいくつかの研究で示されている。

小児の急性虫垂炎を診断するための予測因子や診断手段に関する報告は多く、スコアリングシステムが考案・提唱され、一定の診断能力を示している。しかし、これらの結果やアルゴリズムでは虫垂炎の重症度を明らかにすることはできなかった。そこで今回、我々は小児の穿孔性虫垂炎において初診時の単純かつ客観的な因子が予測因子として診断的価値を有するかを検討することとした。

今回の研究における単変量解析では PA 群は NPA 群に対して有意に 9 歳未満、症状出現から受診までの期間が 2 日以上、38.0 $^{\circ}$ C 以上の発熱、嘔吐、下痢、15000/ μ L 以上の WBC 数上昇、17190/ μ L 以上の好中球数上昇、3.46 mg/dL 以上の CRP 値上昇、9.7 mm 以上の虫垂最大径の増大、画像検査での糞石、画像検査での腹水といった因子を有することが判明した。これを過去に小児における PA と NPA のもつ背景の違いについて検討した論文と比較すると、一部は同様の傾向を示している。Nance らは年齢が低いほど、また、有症状期間が長くなるほど PA の頻度は増加することを報告している。また、Gofrit らはより若年であること、症状の始まりから診断されるまで期間が長いこと、高体温であること、血小板数が増加していること、ヘモグロビン値が低下していることが PA の児の特徴であったと報告している。単変量解析の場合、研究デザインや検査精度の違い、また、特に交絡因子の存在から結果に差が生まれる傾向があるため、最近の研究では多変量解析が行われるようになってきているが、非常にその数は少ない。Williams らは前方視的コホート研究の結果、全般的腹痛・48 時間以上の有症状期間・19400 以上の白血球増多・CT での膿瘍の存在・CT での糞石の存在が独立した PA の予測因子であったと報告している。また、Obinwa らは 37.5 $^{\circ}$ C 以上の術前体温が最も有用であり、その他に 15100 以上の白血球増多・術前の食思不振・腹部反跳痛が有意であったとしている。Boettcher らも 20 以上の CRP 上昇・超音波検査での腹腔内

液体貯留が PA を NPA から鑑別する最も重要な特徴だったと報告している。今回の研究での多変量解析に基づく予測因子は受診までの期間が 2 日以上、38.0℃ 以上の発熱、3.46 mg/dL 以上の CRP 値上昇、9.7 mm 以上の虫垂最大径の増大、画像検査での糞石、画像検査での腹水の存在である。これらの予測因子は比較的客観的で容易に調べることができ、医療者が治療方針を決定する際に有用になりうると考えられる。

我々は今回特定した 5 つの因子について患者が有する因子数を perforated appendicitis score (PAS) と定義し、穿孔の関係性について調べることで、PA を予測するスコアリングの構成要素となりうるかも検討した。その結果、5 因子すべて有す

る症例では 90%以上の症例で穿孔が見られた一方で、因子を全く有さない症例での穿孔例はなく、PAS が上昇するほど穿孔率は高くなっていった。1 因子以上を有する場合は穿孔の可能性があり、特に 3 因子以上の場合では穿孔を疑い、抗菌薬の選択や手術の必要性について慎重に検討すべきである。単施設での後方視的・非無作為割付検討ではなく、また、PASでは因子の重み付けを行っていないが、医療者の身体診察に基づいた直感的な診断に補助的な指標として役立つ可能性がある。今後、これらの因子の有用性について前方視的多施設共同研究で評価していく

Table 3 Correlation between number of risk factors and perforation rate

Number of risk factors	5	4	3	2	1	0
Number of AA patients	15	33	50	54	77	90
Number of PA patients	14	23	23	8	4	0
PA/AA (%)	93.3	69.7	46.0	14.8	5.2	0.0
		61.2*			5.4**	

AA, acute appendicitis; PA, perforated appendicitis
*The percentage of PA patients with 3 or more risk factors
**The percentage of PA patients with a risk factor of 2 or less

Table 1 Patient demographics

	AA	PA	NPA
N (%)	319 (100%)	72 (22.6%)	247 (77.4%)
Demographics			
Age (years)	10.2 ± 2.9 (2-15)	8.8 ± 3.2 (2-14)	10.6 ± 2.7 (2-15)
Sex (male)	189 (59.2)	41 (56.9)	148 (59.9)
Symptom			
Duration from symptom onset to admission (days)	1.5 ± 1.8 (0-14)	2.6 ± 2.1 (0-10)	1.2 ± 1.5 (0-14)
Fever (≥38.0°C)	102 (32.0)	51 (70.8)	51 (20.6)
Vomiting	148 (46.4)	41 (56.9)	107 (43.3)
Diarrhea	40 (12.5)	18 (25.0)	22 (8.9)
Blood test			
WBC count (μL)	15,085 ± 6,291 (3,100-71,000)	16,708 ± 6,265 (4,400-36,600)	14,612 ± 6,219 (3,100-71,000)
Neutrophil count (μL)	12,512 ± 5,869 (1,443-53,108)	14,272 ± 6,044 (2,913-33,050)	11,997 ± 5,715 (1,443-53,108)
CRP (mg/dL)	4.23 ± 5.78 (0.00-43.88)	10.03 ± 7.15 (0.01-43.88)	2.52 ± 3.93 (0.00-25.00)
Imaging test			
Maximum diameter of appendix (mm)	10.3 ± 3.09 (4-24)	14.1 ± 3.8 (4-22)	10.5 ± 2.8 (4-24)
Fecolith	107 (33.5)	44 (61.1)	63 (25.5)
Ascites	111 (34.8)	46 (63.9)	65 (26.3)

AA, acute appendicitis; CRP, C-reactive protein; NPA, non-perforated appendicitis; PA, perforated appendicitis; WBC, white blood cell

Table 2 Univariate and multivariate analyses of appendiceal perforation

	Analyses							
	PA [n (%)] n = 47	NPA [n (%)] n = 194	Univariate P	Stepwise P	Multivariate P	OR	CI	Intercept
Demographics								
Age (<9 years old)	21 (44.6)	40 (20.6)	<0.0001	0.0429	0.0733	2.08	0.93-4.61	0.4863
Sex (male)	29 (61.7)	120 (61.9)	0.7309					
Symptom								
Duration from symptom onset to admission (≥2 days)	25 (53.2)	44 (22.7)	<0.0001	0.0149	0.0059	3.07	1.38-6.82	0.5609
Fever (≥38.0°C)	32 (68.1)	44 (22.7)	<0.0001	0.0171	0.0159	2.73	1.21-6.19	0.5028
Vomiting	27 (57.4)	90 (46.4)	0.0415	0.6712				
Diarrhea	10 (21.3)	13 (6.7)	0.0007	0.1551	0.1480	2.09	0.77-5.69	0.3694
Blood test								
WBC count (≥15,000/μL)	18 (38.3)	40 (20.6)	0.0053	0.0825	0.1354	0.51	0.21-1.24	-0.3400
Neutrophil count (≥17,190/μL)	17 (36.2)	29 (14.9)	0.0013	0.0359	0.0542	2.93	0.98-8.75	0.5373
CRP (≥3.46 mg/dL)	40 (85.1)	51 (26.3)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	8.67	3.32-22.65	1.0797
Imaging test								
Maximum diameter of appendix (≥9.7 mm)	27 (57.4)	62 (32.0)	0.0003	0.7925				
Fecolith	34 (72.3)	60 (30.9)	<0.0001	0.0022	0.0011	3.73	1.69-8.19	0.6576
Ascites	35 (74.5)	54 (27.8)	<0.0001	0.0062	0.0043	3.07	1.42-6.63	0.5607

AA, acute appendicitis; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; NPA, non-perforated appendicitis; PA, perforated appendicitis; OR, odds ratio; WBC, white blood cell

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第3080号	氏 名	宮内 玄德
論 文 題 目 Title of Dissertation	Analysis of predictive factors for perforated appendicitis in children 小児における穿孔性虫垂炎の予測因子に関する検討		
審 査 委 員 Examiner	主 査 味 木 徹 夫 Chief Examiner 副 査 井 上 茂 亮 Vice-examiner 副 査 鈴 木 知 志 Vice-examiner		

(要旨は1, 0 0 0字～2, 0 0 0字程度)

急性虫垂炎は小児の急性腹症の中で最も頻度の高い疾患だが、成人に比べて正確な身体所見を得ることが難しく、臨床症状が乏しいことなどから正確な診断が難しい。急性虫垂炎の中でも穿孔性虫垂炎は腹膜炎や敗血症、腸閉塞などの合併症の頻度が高いため、早期診断がより重要である。成人領域では穿孔性虫垂炎の予測因子に関する研究が多数なされているが、小児穿孔性虫垂炎の予測因子についての研究は極めて少ないのが現状である。本研究では初期診療段階における臨床症状・血液検査データ・画像検査データのうち、客観性のある因子に注目し、小児における穿孔性虫垂炎と非穿孔性虫垂炎を鑑別しうる予測因子を特定することを目的とした。

方法

対象

姫路赤十字病院において2011年1月から2016年12月の期間に急性虫垂炎と診断され、治療された症例について診療録をもとに後方視的に検討を行った。症例は穿孔性虫垂炎(PA)群と非穿孔性虫垂炎(NPA)群に分類し、予測因子として年齢・性別・症状出現から受診までの期間・症状(嘔吐・下痢)の有無・体温・血液検査値(白血球数・好中球数・CRP)・CT検査または超音波検査での画像的所見(虫垂最大径・腹水の有無・糞石の有無)について2群間比較した。

統計学的検討

因子について全ての項目に関して単変量解析を施行した。さらに、単変量解析で有意差(p 値 ≤ 0.05)を持つ指標が多数に及ぶ場合はステップワイズ法で指標を限定(p 値 < 0.20)した上で、多変量解析を施行した。

結果

6年間で319名の患者が急性虫垂炎の治療を受け、そのうち72名(22.6%)が穿孔性虫垂炎を有していた。多変量解析の結果、「症状出現から受診までの期間が2日以上」、「 38.0°C 以上の発熱」、「CRP値が 3.46 mg/dL 以上」、「画像検査で糞石が描出」、「画像検査における腹水貯留」の5項目が穿孔の予測因子であった。

5つの危険因子をすべて有する症例では93.3%で穿孔が見られた一方で、リスクを全く有さない症例での穿孔例はなかった。ROCカーブによる検討では3つ以上のリスクを有する症例で有意に穿孔をきたしている傾向があった。

考察

今回の研究での多変量解析に基づく穿孔性虫垂炎の予測因子は受診までの期間が 2 日以上、 38.0°C 以上の発熱、 3.46 mg/dL 以上の CRP 値上昇、画像検査での糞石、画像検査での腹水の存在である。これらの予測因子は比較的客観的で容易に調べることが可能で、医療者の身体診察に基づいた直感的な診断に際しての有用な指標となると考えられる。また、今回特定した 5 つの因子について患者が有する因子数を perforated appendicitis score (PAS) と定義し、各因子と穿孔との関係について検討した結果、5 因子すべてを有する症例では 90%以上の症例で穿孔が見られた一方で、因子を全く有さない症例での穿孔例はなく、PAS が上昇するほど穿孔率は高くなっていた。1 因子以上を有する場合は穿孔の可能性があり、特に 3 因子以上の場合では穿孔を疑い、抗菌薬の選択や手術の必要性について慎重に検討すべきであると言える。

総括

本研究は、過去には極めて報告の少ない小児における穿孔性虫垂炎と非穿孔性虫垂炎を鑑別しうる予測因子について、比較的多数の対象症例に対して多変量解析の手法を用いて検討したものである。その結果、臨床の場で容易に得ることのできる他覚所見から穿孔性虫垂炎の予測因子を特定し、その有用性について重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。