

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17596

研究課題名（和文）心不全患者の予後を心筋病理組織画像から機械学習で予測する

研究課題名（英文）Predicting prognosis in patients with heart failure using machine learning for histopathological images

研究代表者

土肥 智晴（Dohi, Tomoharu）

大阪大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：90838137

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 900,000円

研究成果の概要（和文）：心不全に対する薬物治療に反応し、心機能が改善する（リバースリモデリング）かどうかを心不全患者の心筋病理組織標本画像から、機械学習を用いて予測するモデルを構築することを本研究の目的とした。結果として、心不全80例より得られた心筋病理組織標本画像からのみではその予後を予測することは困難であった。しかしながら、対象の選別、画像前処理の追加、新たな機械学習モデルの導入など改善の余地があり、課題解決の可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回用いた1症例から得られた画像を分割して評価する方法では予後を予測することは困難であり、これはリバースリモデリングを阻害する不可逆的な心筋障害は全体に生じているのではなく、ある部分にのみ生じている可能性を示唆し、現在機序不明なリバースリモデリングの病態解明に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to develop a model using machine learning to predict whether cardiac function would improve in response to drug therapy for heart failure (reverse remodeling) from myocardial histopathology images of patients with heart failure. As a result, it was difficult to predict the prognosis from the images of myocardial histopathological specimens obtained from 80 patients with heart failure alone. However, there is room for improvements in the selection of subjects, additional image preprocessing, and the introduction of a new machine learning model, which could solve the problem.

研究分野：医学

キーワード：心不全 病理標本画像 機械学習 予後

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心不全はすべての心疾患の終末的な病態でその生命予後は極めて悪い。心不全に対する基本治療は心筋保護薬による薬物治療であるが、治療に反応し、心機能が改善するかどうかを治療開始前に予測することは現状困難である。

一方で、近年、ディープラーニング等の機械学習による画像解析技術の進歩は著しく、病理画像を含む医用画像への応用も進んでいる。

本研究では、心筋の状態にこそ治療反応性予測の鍵となる情報が含まれているとの仮説の元、心不全患者の心筋病理組織画像を機械学習を用いて解析し、心機能改善予測モデルを構築して実際に予測することができるかどうかを検証することで、効率的かつ効果的な心不全薬物治療の確立を目指す。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心不全患者の心筋病理組織標本画像を、機械学習を用いて解析し、その結果を用いてリバースリモデリングを予測するモデルを構築することで、実臨床において薬物治療に反応する心不全患者を治療開始前から同定し、QoL および生命予後の改善を目指すことである。

3. 研究の方法

(1)対象

2009年から2015年の間に阪大病院にて心不全（左室駆出率35%未満）と診断され、心内膜下心筋生検を施行された症例で、遮断薬の最適化が行われた80例を対象とした。

(2)アウトカム

リバースリモデリングの有無とし、本研究では、1年後の時点で左室駆出率35%を超えて回復し、かつ、左室駆出率が前値から10%（単位）以上増加したものをリバースリモデリング有と定義した。観察期間中の死亡・心移植・左室補助人工心臓装着はリバースリモデリング無として扱った。

(3)機械学習モデル

各対象より2種類の心筋病理標本画像（ヘマキシリン・エオジン染色標本画像、マッソン・トリクローム染色標本画像）を各々2から5セット取得した。取得した画像にリバースリモデリングの有無でラベルを付与した。各画像を440 X 440 pixelのパッチ画像に分けた。画像中の組織以外の空白部分を除去するため、各画像のRGB値のヒストグラムを作成し、全画像で比較し、緑の値が200以下のpixelが全pixel数の半分以上なら背景画像と判断し、これらを除去した。学習の際には、rotation、flip、zoomを含むdata augmentationを使用した。機械学習モデルとして学習済みVGG16モデルを利用し、上層の全結合層を除いて重みを凍結して学習を行い、最後に全体を学習するfine tuningの手法を用いた。モデルの設定をバッチサイズは32、最大エポック数は50（早期打ち切りあり）、クロスエントロピー損失、最適化は確率的勾配降下法（学習率0.001、モメンタム0.9）とした。確認データでの正解率が最大となった時のモデルを用いて、テストデータでその性能を評価した。

4. 研究成果

(1)患者背景およびアウトカム

患者背景は以下の表の通りである。平均年齢は49.6歳で、男性が6割強であった。他臓器障害（肝腎機能障害）は併発していないが、心収縮能が高度に障害されている症例が多かった。心不全の病因としては拡張型心筋症が最も多かった（51/80例）。各観察期間中にリバースリモデリングを認めた症例は45%（36/80例）であった。

Variables	Mean ± SD, or n (%)
	median [1 st Q, 3 rd Q]
Age (y.o)	49.6 ± 14.7
Male	64 (80%)
Body mass index (kg/m ²)	21.7 ± 4.1
Systolic blood pressure (mmHg)	102.6 ± 17.6
Diastolic blood pressure (mmHg)	62.4 ± 11.9
Heart rate (bpm)	78.2 ± 15.9

Laboratory data

B-type natriuretic peptide (pg/ml)	320 [168, 649]
Hemoglobin (g/dl)	13.8 ± 2.5
Creatinine (mg/dl)	0.96 [0.81, 1.10]
Total Bilirubin (g/dl)	0.98 ± 0.59
Albumin (g/dl)	3.7 ± 0.6

Echocardiographic parameter

Left ventricular end-diastolic diameter (mm)	67.7 ± 9.7
Left ventricular ejection fraction (%)	23.5 ± 6.6
Interventricular septal thickness (mm)	7.4 ± 2.0
LV posterior wall thickness (mm)	7.3 ± 2.1
Mitral regurgitation (0 - 4)	2 [1, 2]

Etiology

Dilated cardiomyopathy	51
dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy	3
Hypertensive heart disease	6
Tachycardia induced cardiomyopathy	7
Pacemaker induced cardiomyopathy	3
Alcoholic cardiomyopathy	4
Others	6

(2) 全症例対象

対象を訓練、確認、テストデータとして各々、56例、16例、8例に分けた。ヘマトキシリン・エオジン染色標本画像において、各データセットは訓練データ 28041枚、確認データ 7958枚、テストデータ 4539枚から成り、アウトカムの比率を維持するように分割した。結果、正解率 48.8%とほとんど学習が進まなかった。VGG16モデルを InceptionV3モデルに変えて同様に確認したが 48.8%と同様の結果であった。マッソン・トリクローム染色標本画像に関して、各データセットは訓練データ 30145枚、確認データ 8355枚、テストデータ 4648枚とし、同様に分類を行ったが、結果は 45.2%と同様の結果であった。

(3) 拡張型心筋症対象

病因によるばらつきを考慮し、拡張型心筋症 51例を対象に同様の実験を行った。結果、ヘマトキシリン・エオジン染色標本画像において、正解率 58.0%と改善を認めたが、マッソン・トリクローム染色標本画像では 39.1%と悪化した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Tomoharu Dohi
2. 発表標題 Prediction of Prognosis of Patients with Heart Failure Using Machine Learning on Myocardial Histopathological Image
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会（JCS2020）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------