

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K06110

研究課題名(和文)線量体積制約に基づき高精度・高速演算を実現する強度変調放射線治療計画法の開発

研究課題名(英文)Development of intensity-modulated radiation therapy treatment planning based on dose-volume constraints

研究代表者

吉永 哲哉 (YOSHINAGA, Tetsuya)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学系)・教授

研究者番号：40220694

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：高精度・高速演算を実現する強度変調放射線治療(IMRT)計画法の開発を目的として、線量体積制約に基づく評価関数に対して acceptable(許容)の概念を新しく導入し、acceptableなIMRT計画逆問題を解決するための非線形ハイブリッド力学系を提案した。状態に応じて離散事象が発生する区分的微分方程式系に対して共通リアプノフ関数を定義し、最適解の漸近安定性を理論的に証明することに成功した。連続時間系に乘法的離散化を用いることで、実用的な演算速度を与える反復法も提案した。臨床例を模擬した数値実験を通して、与えられた線量体積制約を厳密に満たすIMRT計画を求めることが可能となった。

研究成果の概要(英文)：A novel approach of using a nonlinear hybrid dynamical system for solving dose-volume constrained inverse problems in intensity-modulated radiation therapy (IMRT) treatment planning was proposed. The concept of acceptable meaning that there exists a nonempty set of radiation beam weights satisfying the given dose-volume constraints was introduced and the issue that the objective and evaluation are different in the conventional planning approach was resolved. We applied the initial value problem of the proposed dynamical system to an acceptable and inconsistent inverse problem and proved that the convergence to an equilibrium in the acceptable set is theoretically guaranteed by using the Lyapunov theorem. We confirmed that one can obtain acceptable beamlets through numerical experiments using phantom data simulating a clinical setup for an acceptable and inconsistent IMRT planning system.

研究分野：医用工学

キーワード：強度変調放射線治療計画 最適化問題 微分方程式 非線形問題

## 1. 研究開始当初の背景

強度変調放射線治療 (IMRT) は、リニアック装置による高エネルギー放射線ビームの角度と強度を自由に制御できる機構を利用し、がん細胞が死滅するに十分な線量を標的体積 (PTV) に照射するとともに、周囲のリスク臓器 (OAR) にはより少ない線量が照射されるように計画された治療法である。少ない副作用で高い効果が得られるがん治療の方法として高品質・高精度化が期待されている。

IMRT による治療計画は放射線ビーム係数に関する評価関数の最小化問題に帰着される。確定的方法として種々の勾配法が提案されているが、標的体積とリスク臓器のボクセル数および照射のビーム数はそれぞれ膨大 (数千以上) であり、評価関数の最適解を求める問題の解決は容易ではない。

現在、臨床に用いられている IMRT 計画法には、評価関数の極小値をニュートン法や最急降下法、共役勾配法などを用いて求める方法が採用されている。

目的関数としては、PTV には下限線量以上、OAR には上限線量以下の許容線量となるべく多くの体積割合で照射されるよう設計が行われる。ただし、一般的な臨床例では、各体積に 100% の割合で許容線量を照射できる最適解は存在せず、最適化問題は **inconsistent** (解が不能) となる。一方、線量体積制約は治療計画の評価として基本的であり、放射線治療医学分野において制約のガイドラインが作成されている。ところが、従来、線量に基づく目的関数を定めて **inconsistent** な最適化問題を解き、「結果的に」線量体積制約を満たすことを期待した方法が用いられている。このため、目標関数を再設定して逆問題を解くという、一連のプロセスに人を介したトライアル・アンド・エラー手続きが必要となり、最適解探索のために医療従事者が実施する作業は試行錯誤のために数日間を要す。この問題を抜本的に解決して、IMRT 計画の高精度化、および最適化演算の高速化を実現することは緊急の課題である。

## 2. 研究の目的

本研究代表者は、線量体積制約を満たす状況を表す **acceptable** (許容) の概念を新しく導入し、最適化の目標関数と結果の評価が異なる現状の問題を解消するアイデアを想起した。すなわち、線量体積制約を含む射影をベクトル場に持ち、**acceptable** な解への収束が理論的に保証された非線形微分方程式系 (ハイブリッド力学系) を考案した。さらに、提案系の数値積分として乗法的 Euler 法を用いると、演算時間を劇的に短縮できることも見出した。通常の離散化は加法的 Taylor 展開が用いられるが、乗法的算法により、加法的算法では決して得られなかった高速演算が可能となった。

本研究の目的は、提案法について以下の項目を達成させることにある：

- 想起した微分方程式系 (ハイブリッド力学系) の平衡点は理想的な治療計画結果に対応する。平衡点の安定性を理論的に証明し、より柔軟な治療計画や **ill-posed** な状況での性質を調べる。
- 微分方程式系の離散化による反復法を開発し、演算速度の実用的な高速化を実現させる。解が正値を保ち、理想的な解との距離が反復により単調減少する性質を理論的に証明する。
- 提案した微分方程式系の離散化反復法を従来法と比較する。臨床例に適用して有用性の検証試験を行い、臨床応用での普及を目指す。

## 3. 研究の方法

強度変調放射線治療によるがん治療は先進医療技術として期待されており、特に、治療計画の高品質化が望まれている。ところが、従来、最適化の目標関数に線量体積制約が直接に反映されていない基本的な問題があった。このことに起因し、医療従事者は長時間の試行錯誤作業を余儀なくされている。本研究において、ハイブリッド力学系を用いた独自の最適化法により高品質化を実現でき、乗法的数値積分法により高速演算が可能となる。提案手法のアイデアを実用化するための諸問題を解決することが本研究期間内で実施する研究内容である。問題解決のアプローチとして、理論解析、数値解析、実用化試験を行い、互いの結果を参照しながら効率的に計画を遂行する。

## 4. 研究成果

平成 27 年度は、まず、想起した微分方程式系にみられる平衡点 (理想的な治療計画結果に対応) の安定性を理論的に証明し、より柔軟な治療計画や **ill-posed** な状況での性質を調べた。次に、微分方程式系の離散化による反復法を定式化し、演算速度の実用的な高速化が可能となる原理が得られた。さらに、線量体積制約だけでなく、等価均一線量も評価関数に加えた最適化問題の解法を考案し、数値実験により有用性を検証できた。これは当初の計画では想定していなかった成果であり、より精度の高い治療計画を実現できる可能性がある。

平成 28 年度は、ハイブリッド力学系の離散化による反復法の研究を行った。提案法が **acceptable** な解に収束する原理は非線形微分方程式の性質に基づいているが、臨床応用での普及を目指す目的には演算の高速化が不可欠である。乗法的 Euler 法や乗法的 Runge-Kutta 法など、乗法的数値積分算法が効果的であることが数値実験により検証できた。解が正値を保ち、理想的な解との距離が反復により単調減少する性質を理論的に解析した。研究の達成により、既存

の IMRT 設備においてもソフトウェアの導入（交換）だけで高品質・高精度の IMRT 計画結果を高速に得ることが可能となる。また、評価関数に等価均一線量を加えた力学系に対しても乗法的離散化法が有効であることが確認できた。さらに、適切な結果が得られる原理を解明し、解の振る舞いを非線形力学の観点から調べるため、理論的および数値的な解析を並行して実施した。

平成 29 年度は、IMRT 計画の臨床設定を想定した数値実験を実施した。ファントムに必要な CT 画像と線量の設定値を公開されたデータベースから取得し、結果を評価するための解析プログラムを作成した。研究の達成により、既存の IMRT 設備においてもソフトウェアの導入（交換）だけで高品質・高精度の IMRT 計画結果を高速に得ることが可能となる。線量体積制約に基づく IMRT 計画法を内外の研究者や医療関係者に報告し、評価関数の収束性、線量分布図、線量体積ヒストグラムに基づく性能に対して良好な評価を受けた。本研究課題によって、数値積分の離散化に乗法的算法を用いることで、実用的な演算時間で高精度な IMRT 計画結果が得られる方法の開発に成功した。結果を国際ジャーナルや国際学会等で公表した。また、すべての線量体積制約が acceptable とは限らない困難な問題に対し、必ず満たすべき制約条件と可能な限り制約に近づきたい条件に分離して定式化した最適化問題を構成し、問題を解決できるアイデアを研究過程で想起した。今後、研究を進展させ、患者への治療効果をさらに高めると同時に副作用を軽減できる画期的な治療計画の開発に繋げたい。

IMRT 計画に携わっている医療スタッフは試行錯誤作業により、長時間をかけて最適探索作業を実施しているのが現状である。本研究の達成により、目標関数を再設定して逆問題を解く試行錯誤のプロセスが無くなり、効率的な治療計画法が実現できる。質の高い「がん医療」の基盤技術において、本研究成果が国民の健康生活および医療の発展に与える効果は非常に大きい。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

1. Yuta Nagata, Naohiko Inaba, Munehisa Sekikawa, Tetsuro Endo, Ken'ichi Fujimoto and Tetsuya Yoshinaga, Remarkable similarities of two pairs of stable and saddle canards in a van der Pol oscillator under extremely weak periodic perturbation, Progress of Theoretical and Experimental Physics, Vol.2018, No.1, 2018. (査読あり) DOI: 10.1093/ptep/ptx172

2. Takeshi Kojima, Tetsushi Ueta and Tetsuya Yoshinaga, Multivalued discrete tomography using dynamical system that describes competition, Mathematical Problems in Engineering, Vol.2017, No. Article ID 8160354, 9-pages, 2017. (査読あり) DOI: 10.1155/2017/8160354
3. Kiyoko Tateishi, Yusaku Yamaguchi, Omar M. Abou Al-Ola and Tetsuya Yoshinaga, Continuous analog of accelerated OS-EM algorithm for computed tomography, Mathematical Problems in Engineering, Vol.2017, No. Article ID 1564123, 1-8, 2017. (査読あり) DOI: 10.1155/2017/1564123
4. Mio Kobayashi and Tetsuya Yoshinaga, Discrete-Time Dynamic Image Segmentation Using Oscillators with Adaptive Coupling, International Journal of Modern Nonlinear Theory and Application, Vol. 5, No. 2, 93-103, 2016. (査読あり) DOI: 10.4236/ijmnta.2016.52010
5. Kiyoko Tateishi, Yusaku Yamaguchi, Omar M. Abou Al-Ola, Takeshi Kojima and Tetsuya Yoshinaga, Continuous analog of multiplicative algebraic reconstruction technique for computed tomography, Proceedings of SPIE, Vol. 9783, 2016. (査読あり) DOI: 10.1117/12.2214598
6. Yusaku Yamaguchi, Takeshi Kojima and Tetsuya Yoshinaga, Noise reduction in computed tomography using a multiplicative continuous-time image reconstruction method, Proceedings of SPIE, Vol. 9783, 2016. (査読あり) DOI: 10.1117/12.2216439
7. Yasuaki Oishi, Mio Kobayashi and Tetsuya Yoshinaga, Robustification of a Nonlinear Dynamical System with a Stability Index and a Matrix Inequality, SICE Journal of Control, Measurement, and System Integration, Vol. 8, No. 3, 209-213, 2015. (査読あり) DOI: 10.9746/jcmsi.8.209
8. Yoshihiro Tanaka, Ken'ichi Fujimoto and Tetsuya Yoshinaga, Dose-volume constrained optimization in intensity-modulated radiation therapy treatment planning, Journal of Inequalities and Applications, Vol.1, No.2015:122, 2015. (査読あり) DOI: 10.1186/s13660-015-0643-2

[学会発表] (計 3 4 件)

[国際会議]

1. Yusaku Yamaguchi, Takeshi Kojima and Tetsuya Yoshinaga, Tomographic Image

- Reconstruction via Chi-Square Minimization, RISP International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing 2018, 2018. 3. 7, Hilton Waikiki Beach Hotel (アメリカ合衆国・ホノルル)
2. Takeshi Kojima, Tetsushi Ueta and Tetsuya Yoshinaga, An attempt to enlarge basin in discrete tomographic dynamics with a competitive term, RISP International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing 2018, 2018. 3. 7, Hilton Waikiki Beach Hotel (アメリカ合衆国・ホノルル)
  3. Tetsuya Yoshinaga, A novel method of dose-volume-constrained and equivalent-uniform-dose-based optimization in intensity-modulated radiation therapy treatment planning, The ECR 2018 Book of Abstracts is a Supplement to Insights into Imaging, 2018. 2. 28, Austria Center Vienna (オーストリア共和国・ウィーン)
  4. Tetsuya Yoshinaga, A novel image reconstruction method based on minimization of Hellinger distance, The ECR 2017 Book of Abstracts is a Supplement to Insights into Imaging, 2017. 3. 1, Austria Center Vienna (オーストリア共和国・ウィーン)
  5. Yusaku Yamaguchi, Omar M. Abou Al-Ola, Shintaro Harano, Takeshi Kojima and Tetsuya Yoshinaga, Evaluation of metal artifact reduction using dynamical image reconstruction in X-ray CT, International Forum of Medical Imaging in Asia 2017, 2017. 1. 20, Tenbusu Naha (沖縄県・沖縄市)
  6. Keita Nakahama, Takeshi Kojima and Tetsuya Yoshinaga, Applying dynamical method of discrete tomography to X-ray CT imaging, Proceedings of International Forum of Medical Imaging in Asia 2017, 2017. 1. 20, Tenbusu Naha (沖縄県・沖縄市)
  7. Kohsuke Yamato, Akihito Kawabata, Mio Kobayashi and Tetsuya Yoshinaga, Control of Avoidance for Chaos by using Downhill Simplex Method, 2016 International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications, 2016. 11. 28, 湯河原ニューウェルシティホテル (静岡県・熱海市)
  8. Kiyoko Tateishi, Yusaku Yamaguchi, Omar M. Abou Al-Ola, Takeshi Kojima and Tetsuya Yoshinaga, Continuous analog of multiplicative algebraic reconstruction technique for computed tomography, Progress in Biomedical Optics and Imaging, SPIE, 2016. 2. 29, San Diego Convention Center (アメリカ合衆国・サンディエゴ)
  9. Yusaku Yamaguchi, Takeshi Kojima and Tetsuya Yoshinaga, Noise reduction in computed tomography using a multiplicative continuous-time image reconstruction method, Progress in Biomedical Optics and Imaging, SPIE, 2016. 2. 29, San Diego Convention Center (アメリカ合衆国・サンディエゴ)
  10. Y. Hoshi, E. Okada, S. Okawa, Y. Tanikawa, Tetsuya Yoshinaga, H. Fujii, K. Fujimoto, K. Hashimoto and Satoru Kohno, Diffuse optical tomography: how to improve image quality?, 20th International Conference on Magnetism (ICM2015), 2015. 6. 19, Palau de Congressos de Catalunya (スペイン・バルセロナ)
  11. K. Hashimoto, Satoru Kohno, H. Fujii, E. Okada, S. Okawa, Y. Tanikawa, Tetsuya Yoshinaga and Y. Hoshi, Numerical simulation of iterative reconstruction for optical tomography and detection of tumor in human neck based on the time-dependent 3D radiative transfer equation., 17th International Symposium on Applied Electromagnetics and Mechanics (ISEM 2015), 2015. 6. 19, Awaji Yumebutai International Conference Center (兵庫県・淡路市)
  12. K. Hashimoto, H. Fujii, Satoru Kohno, E. Okada, S. Okawa, Y. Tanikawa, Tetsuya Yoshinaga and Y. Hoshi, Numerical simulation of iterative reconstruction for optical tomography and detection of tumor in human neck based on the time-dependent 3D radiative transfer equation., 5th Asian and Pacific-Rim Symposium on Biophotonics, 2015. 4. 24, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
- [国内学会]
1. 工藤萌, 山口雄作, 兒島雄志, 吉永哲哉, 一般化 Hellinger 距離の最小化に基づく CT 画像再構成, 第 40 回日本生体医工学会中国四国支部大会, 2017. 10. 7, 岡山理科大学 (岡山県・岡山市)
  2. 吉永哲哉, 非線形微分方程式を用いた断層画像再構成とアナログ電子回路, 平成 29 年電気学会電子・情報・システム部門大会 2017. 9. 7, サンポートホール高松 (香川県・高松市)
  3. 小林美緒, 吉永哲哉, ガウス写像結合系にみられる分岐現象の解析, 平成 29 年電気学会電子・情報・システム部門大会 2017. 9. 7, サンポートホール高松 (香川県・高松市)

4. 池田大輔, 水田希咲, 山口雄作, 兒島雄志, 吉永哲哉, ヘリソナー距離の最小化に基づく動的再構成法のX線CT画像への適用, 日本放射線技術学会第73回総会学術大会, 2017. 4. 15, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
5. 山口雄作, 兒島雄志, 吉永哲哉, 非自律系非線形微分方程式に基づく磁気共鳴画像再構成, 日本放射線技術学会第73回総会学術大会, 2017. 4. 14, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
6. 中濱寿太, 兒島雄志, 吉永哲哉, 微分方程式を用いた離散トモグラフィのX線CT画像への適用, 第39回日本生体医工学会中国四国支部大会, 2016. 10. 15, 徳島大学 (徳島県・徳島市)
7. 水田希咲, 山口雄作, 兒島雄志, 吉永哲哉, Hellinger 距離の最小化に基づくCT画像再構成, 第39回日本生体医工学会中国四国支部大会講演抄録, 2016. 10. 15, 徳島大学 (徳島県・徳島市)
8. 山口雄作, 兒島雄志, 吉永哲哉, 非線形微分方程式を用いた非デカルト・サンプリングのための磁気共鳴画像再構成, 第44回日本磁気共鳴医学会大会, 2016. 9. 9, 大宮ソニックシティ (埼玉県・さいたま市)
9. 山口雄作, 森美智子, 兒島雄志, 吉永哲哉, 非線形微分方程式に基づく磁気共鳴画像再構成, 医用画像情報学会(MII)平成28年度年次(第175回)大会, 2016. 6. 11, 大阪市立大学 (大阪府・大阪市)
10. 立石貴代子, 山口雄作, 兒島雄志, 吉永哲哉, 逐次CT画像再構成アルゴリズム構築の新しいアプローチ, 医用画像情報学会(MII)平成28年度年次(第175回)大会, 2016. 6. 11, 大阪市立大学 (大阪府・大阪市)
11. 中濱寿太, 兒島雄志, 吉永哲哉, 微分方程式を用いた離散トモグラフィ画像再構成, 第111回日本医学物理学学会学術大会, 2016. 4. 14, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
12. 原野真太郎, 兒島雄志, 吉永哲哉, 連続時間CT画像再構成法を用いた金属アーチファクト削減の効果, 第111回日本医学物理学学会学術大会, 2016. 4. 14, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
13. 中濱寿太, 兒島雄志, 吉永哲哉, 非線形微分方程式を用いた離散トモグラフィ, 第38回日本生体医工学会中国四国支部大会, 2015. 11. 28, 広島市立大学 (広島県・広島市)
14. 原野真太郎, 兒島雄志, 吉永哲哉, 金属アーチファクト削減のための連続時間CT画像再構成法, 第38回日本生体医工学会中国四国支部大会, 2015. 11. 28, 広島市立大学 (広島県・広島市)
15. 山口雄作, 吉永哲哉, 雑音低減のための

乗法的連続時間CT画像再構成法, 第110回日本医学物理学学会学術大会報文, 2015. 9. 19, 北海道大学 (北海道・札幌市)

16. 立石貴代子, 山口雄作, 吉永哲哉, 連続時間CT画像再構成法とその乗法的離散化, 第110回日本医学物理学学会学術大会報文, 2015. 9. 19, 北海道大学 (北海道・札幌市)
17. 田中義浩, 吉永哲哉, 線量体積制約の最適化に基づく強度変調放射線治療計画法の有用性, 第110回日本医学物理学学会学術大会報文集, 2015. 9. 19, 北海道大学 (北海道・札幌市)

[図書] (計4件)

1. Hiroyuki Kitajima and Tetsuya Yoshinaga, A Method for Constructing a Robust System Against Unexpected Parameter Variation, --- K. Aihara, J. Imura and T. Ueta (eds), Analysis and Control of Complex Dynamical Systems ---, Springer, Tokyo, Mar. 2015. DOI: 10.1007/978-4-431-55013-6\_4
2. Yasuaki Oishi, Mio Kobayashi and Tetsuya Yoshinaga, Use of a Matrix Inequality Technique for Avoiding Undesirable Bifurcation, --- K. Aihara, J. Imura and T. Ueta (eds), Analysis and Control of Complex Dynamical Systems ---, Springer, Tokyo, Mar. 2015. DOI: 10.1007/978-4-431-55013-6\_3
3. Hiroyuki Kitajima, Tetsuya Yoshinaga, Jun-ichi Imura and Kazuyuki Aihara, Robust Bifurcation Analysis Based on Degree of Stability, --- K. Aihara, J. Imura and T. Ueta (eds), Analysis and Control of Complex Dynamical Systems ---, Springer, Tokyo, Mar. 2015. DOI: 10.1007/978-4-431-55013-6\_2
4. Ken'ichi Fujimoto, Tetsuya Yoshinaga, Tetsushi Ueta and Kazuyuki Aihara, Parametric Control to Avoid Bifurcation Based on Maximum Local Lyapunov Exponent, --- K. Aihara, J. Imura and T. Ueta (eds), Analysis and Control of Complex Dynamical Systems ---, Springer, Tokyo, Mar. 2015. DOI: 10.1007/978-4-431-55013-6\_5

[産業財産権]

- 出願状況  
なし
- 取得状況  
なし

[その他]

ホームページ等

[http://www.tokushima-u.ac.jp/med/culture/iyo\\_gazokiki/index.html](http://www.tokushima-u.ac.jp/med/culture/iyo_gazokiki/index.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉永 哲哉 (YOSHINAGA, Tetsuya)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授

研究者番号：40220694

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

なし