

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15619

研究課題名（和文）動体追尾照射の予測制御性能向上に向けたパーソナライズド呼吸誘導システムの開発

研究課題名（英文）Development of a Personalized Bio-feedback System to Stabilize Respiration-induced Motion for Improving Predictive Beam Control of Tumor-following Radiation Therapy

研究代表者

市地 慶（ICHIJI, Kei）

東北大学・医学系研究科・講師

研究者番号：90743443

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：肺がんなど呼吸によって位置が時間変化する腫瘍への正確・高精度な放射線治療を実現するため、呼吸を目標状態へと誘導するシステムが利用されている。しかし、この呼吸誘導システムを併用しても呼吸・吸息の深さやタイミングが目標状態や予測可能なパターンから逸脱して、照射の正確性の担保・向上が難しくなることがある。そこで放射線治療中の呼吸状態の予測性すなわち再現性向上を目的として、制御工学的な観点から現在の呼吸誘導システムの特性を分析し、コントローラ導入による特性改善を試みた。実験的な評価の結果、開発した新システムでは目標状態逸脱の改善が確認され、より効果的な呼吸誘導の実現可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

呼吸誘導システムでは、目標となる呼吸状態と実際の呼吸状態を人へと提示し、提示された情報をもとに人が呼吸を調整する。本研究では、この「実際の状態を確認しながら目標値へと調整するシステム」を制御システムとして捉えなおし、その性質を制御工学の知見を用いて解析し、その特性を改善する工夫を導入した。このような制御工学的観点に基づく呼吸誘導システムの改善は、従来の呼吸誘導システムにはなかった新規なアプローチである。本研究を通じて拓かれた制御工学的な呼吸誘導の特性改善手法には、放射線治療の効果・効率を向上させることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Breathing guidance systems that can lead breathing motion to the desired state have clinically been used for accurately irradiating tumors moving with respiratory motion. However, the current breathing guiding systems often fail to lead the breathing motion to the desired/predictable states, and the irradiation accuracy and efficiency are not assured well in such cases. This study developed a new breathing guiding system by introducing an external controller that is designed to improve the control characteristics of the breathing guidance for increasing the predictability, or reproducibility, of the breathing motion state. According to the experimental evaluation results, the new system can reduce the deviation of the actual breathing motion from the desired/predictable breathing state. Thus, the system has the potential to achieve more effective breathing guidance.

研究分野：医用システム

キーワード：放射線治療 肺がん 呼吸性移動 呼吸誘導 視聴覚フィードバックシステム 制御特性 息止め

1. 研究開始当初の背景

がん放射線治療においては、健常組織の被ばくを極力抑制しつつ治療対象である標的腫瘍のみへ十分な放射線量を投与することが求められ、体内腫瘍位置の画像計測ならびにダイナミックマルチリーフコリメータによる照射制御などによって照射の精密化が進められてきた。一方、肺がんや乳がんをはじめとして体幹部の腫瘍では、呼吸運動の影響を受けてその位置に実時間的な変化が生じる。このような呼吸性移動を伴う腫瘍への精密な照射を実現する手段としては、腫瘍の呼吸性移動に応じて照射範囲を追従制御する呼吸追尾照射や、最大吸息相など特定の呼吸の深さとなったタイミングでのみ事前に設定した特定範囲へと照射を行う呼吸同期照射、あるいは呼吸性移動自体を抑制するため、深く息を吸い込んで止め、その間に照射を行う深吸気息止め (deep inspiration breath holding, DIBH) を用いた照射などが提案・利用されている [Bertholet et al., , Radiother Oncol, 2020]。

これらの呼吸性移動に対応する照射方式に共通する課題として、標的腫瘍の呼吸性移動のパターン変化の影響を受けやすいという点が挙げられる。換言すれば、標的腫瘍の呼吸性移動がなるべく事前想定される予測可能なパターン通りであることが求められる。具体的に、呼吸追尾照射では、体内腫瘍位置の連続的な画像計測の処理時間や照射範囲の追従制御の機械的時間遅れによる照射位置ずれ補償のために、標的腫瘍の数ミリ秒先の将来位置の予測が求められる。この腫瘍位置予測の正確性担保には吸息・呼息の深さやタイミングなどが一定であることが望ましい。また、呼吸同期照射・深吸気息止め照射では、標的腫瘍は繰り返し、または適時に呼吸によって移動し、いずれも事前に設定した照射範囲に治まることが求められる。

呼吸性移動の状態 (以下、呼吸状態) を事前に予測しやすいパターンまたは予め計画されたパターンへと誘導するため、呼吸誘導システムが臨床で実用されている。典型的な呼吸誘導システムは、目標とする呼吸状態と現在の呼吸状態とを患者へ視覚的・聴覚的にフィードバックし、呼吸を誘導するシステムが利用されている [Pollock et al., Med Phys, 2015]。しかし従来の呼吸誘導システムでは、誘導に基づき患者が息を調節しても、呼吸の過不足により目標呼吸状態に未達となる失敗がしばしば発生し、治療時間が長時間化するという弊害の要因となっている。

2. 研究の目的

本研究は、呼吸追尾照射・呼吸同期照射・深吸気息止め照射など呼吸性移動に対応した照射制御方式の正確性を担保・向上するため、呼吸性移動の予測可能性を向上する、すなわち事前に想定可能な、または計画された呼吸状態をより効果的に再現可能な新たな呼吸誘導システムを開発することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 呼吸誘導システムのモデル化と制御特性解析

呼吸誘導システムは、図1上段に示すように、計画位置 (目標値) を、計測した現在の呼吸動態とともに人へ視覚・聴覚を通じて提示し、その情報をもとに人が自らの呼吸を調整することで望ましい呼吸動態へと誘導する。これは人を含むフィードバック制御系の一種である。よって呼吸誘導下における息止めの失敗は、呼吸誘導システムの制御特性に起因して生じる目標呼吸状態に対しての偏差や行き過ぎとして問題定義することが可能である。そこで現在の呼吸誘導システムの制御特性を調べ、その制御特性を改善するような外部コントローラの導入やフィードバック方法の改良により、呼吸誘導下における計画時呼吸状態の再現性向上を試みる方針をとった。はじめに現行呼吸誘導システムの制御特性を調べるため、図1下段のようにシステムを患者と計測・提示システムからなる閉ループ制御系としてモデル化し、外部入力付き自己回帰 (autoregressive exogenous, ARX) モデルを用いてシステム同定を行った。

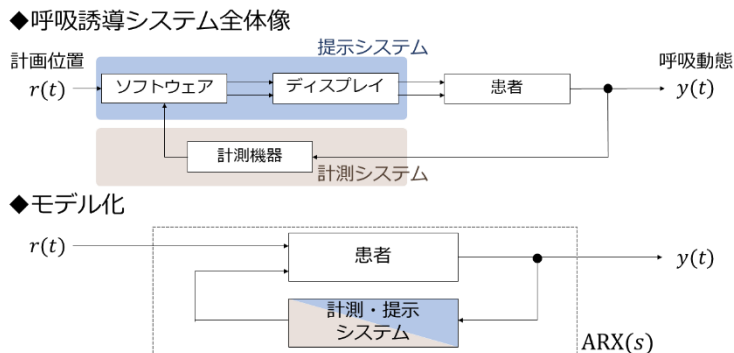


図1 呼吸誘導システムとそのモデル

(2) 呼吸誘導システムへの外部コントローラ導入による制御特性改善

現行呼吸誘導システムの制御特性を改善するため、外部コントローラの導入を検討した。はじめに ARX モデルとして同定したシステムを図 2 のような線形時不変システム $G_{\text{sys}} = G_R / (1 + G_R H_{\text{VF}} G_{\text{VR}})$ へとあてはめ、この G_{sys} を制御対象として、その定常偏差を補償する外部コントローラ $C = K/s$ を設計した。ついで C を導入したシステム $C G_{\text{sys}} / (1 + C G_{\text{sys}})$ と等価で、かつ図 3 の計測・提示のサブシステム側に組み込み可能なコントローラ C' の導出を行い、呼吸誘導システムへと実装を行った。

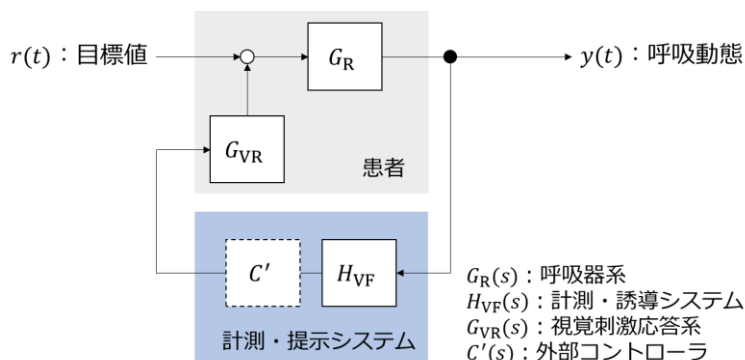


図 2 呼吸誘導システムモデルへの外部コントローラの導入

(3) 呼吸誘導実験による制御特性改善の性能評価

導出したコントローラ導入による呼吸誘導の制御特性改善の効果を検証する実験を行った。準備セッションでは、システム同定のための実験データを得るために自由呼吸の呼吸誘導を行った。誘導セッションでは、20 秒間の息止め誘導を手法 1~3 の 3 種類で各 2 回ずつ息止め誘導した。ここで、手法 1 は現在の呼吸動態を加工なく提示（従来法）、手法 2 は直前のシステム同定から得た現在コントローラを介した提示（提案法）、手法 3 は時間変化への影響を調べるため 1~2 日過去の同定に基づくコントローラを介した提示を行う。深吸気息止め呼吸誘導の評価には、誘導直後の吸息により生じる最大到達位置誤差を行き過ぎ量、また誘導 20 秒間の目標位置との平均絶対パーセント誤差 (mean absolute percentage error, MAPE) を位置再現性評価指標として用いた。

(4) 効果的な呼吸誘導・呼吸性移動対策のための関連技術の開発

呼吸誘導システムにおいて呼吸動態は主として体表面の位置変動により計測される。この体表面位置と放射線治療の標的である体内腫瘍位置・形状は、同じ呼吸による影響を受けて変動する。このため、これら変動には相互に関連した振る舞いがみられる。しかし、その関係性は必ずしも単純・一定ではないことも多い。したがって、体表面位置の呼吸性移動の再現性・予測性が呼吸誘導によって十分高められたとしても、治療中の体内腫瘍位置・形状の呼吸性移動を正確に計測することは依然として重要である。また体内腫瘍位置・形状の呼吸性移動を正確に計測できるようになると、体表面位置に代えて体内腫瘍そのものを誘導のターゲットとして直接指定することも可能になると期待される。体内腫瘍は治療装置に備えられた X 線透視装置により観測可能であるが、腫瘍の位置・形状の正確な画像計測には、腫瘍像に重畳して描出される他の臓器類の像の影響抑制が求められる。そこで X 線透視像中の腫瘍像を明瞭化する画像処理や主よの画像追跡手法についても検討を進めた。また、同様に呼吸誘導を導入しても目標とする呼吸動態を完全に再現ができるとは限らず、また呼吸以外の臓器運動もあることから、計測処理時間・照射制御の機械的な応答時間など治療システムに生じる時間遅れによる照射の幾何学的なずれは発生しうる。これを補償するための体内腫瘍位置変動の時系列予測技法の正確性向上についても関連技術として検討を進めた。

4. 研究成果

(1) 呼吸誘導システムの制御特性解析結果

同定したモデルにより深吸気息止め誘導を模した定値制御をステップ応答としてシミュレーションした結果の例を図 3 に破線で示す。図中破線のステップ応答を見るとわかるように、現行システムは目標値（図中の呼吸状態=1 の細線）に対し行き過ぎや定常偏差が生じる制御特性をもつことが分かった。深吸気息止めの誘導では、腫瘍への十分な線量の照射と健康組織の被ばく最小化のため、計画された位置への正確な再現が求められる。そのため、目標位置へ到達できないといった制御特性を改善する必要性があらためて明らかとなった。

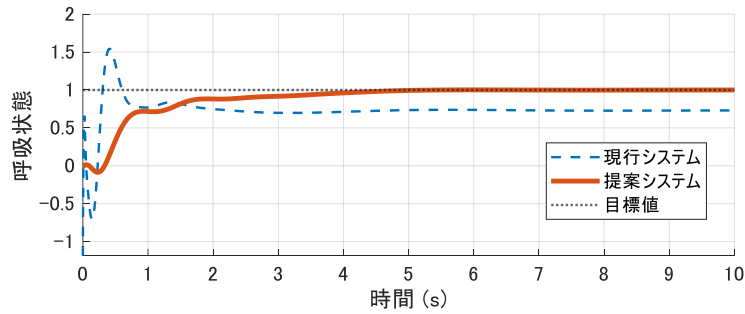


図3 ARX モデルにより同定した呼吸誘導システムのステップ応答シミュレーション結果

(2) 呼吸誘導システムへの外部コントローラ導入による制御特性改善

図3の太い実線は導出した等価コントローラ

$$C' = \frac{s}{K_I k} + \frac{1}{H_{VF} G_{VR}} + \frac{k-1}{k}$$

を追加した呼吸誘導システムモデルのステップ応答のシミュレーション結果例である。C'による定常偏差・行き過ぎ解消が確認できる。C'は微分要素と比例要素から構成される。よって現在の呼吸状態を視覚提示する際に、その微分（すなわち呼吸の速度）に応じて提示情報を調整することで実装可能であり、息止め誘導の定常偏差・行き過ぎ抑制による呼吸状態再現性向上が期待できることが明らかとなった。

(3) 呼吸誘導実験による制御特性改善の性能評価結果

表1に評価指標の手法別平均値を示す。行き過ぎ量は、現在の制御特性を改善する現在コントローラを用いた手法2で最小となった。速度情報が加えられて提示されるため、深吸気直前などの吸息の速度が大きい場所において将来的な行き過ぎを示唆し、被験者に吸息を抑えるような呼吸を促し、行き過ぎ量を抑制できたと考えられる。また、位置再現性評価指標値（MAPE）は、手法1の従来法において最小となった。しかし、手法2の提案法による誘導誤差は、一部の被験者では従来法よりも小さく、位置再現性が向上することが確認された。

なお、本研究では制御特性解析からコントローラ設計・実装までモデルに線形・時不変性を仮定した。一方、システム同定時からの経過時間が長い手法3で、各性能指標が悪化したように実際の呼吸誘導システムの制御特性には時変性が見られた。加えて、非線形性が強いなど線形時不変モデルの効力が低い場合には、時変性・非線形性を加味した新たなコントローラ設計、あるいは外部コントローラなしでの特性改善の工夫が必要である。また、線形時不変の外部コントローラの効果が低い場合であっても、行き過ぎの抑制など基本的な制御特性の改善の観点からは、速度情報フィードバック自体には効果があるとも考えられる。したがって、速度情報を視覚的に認知させるため呼吸動態の履歴を提示する方式によっても一定の制御特性改善や位置再現性向上が期待できることが示唆された。

表1 評価指標手法別平均値

呼吸誘導方式	行き過ぎ量 (%)	MAPE (%)
手法1: コントローラなし / 従来法	13.4	4.7
手法2: 外部コントローラ(直前同定) / 提案法	11.6	5.6
手法3: 外部コントローラ(過去同定)	15.7	7.8

(4) 効果的な呼吸誘導・呼吸性移動対策のための関連技術

体内腫瘍位置・形状の呼吸性変動をX線透視像上で計測するための画像処理技法として、X線透視像の画像輝度に含まれる腫瘍由来の輝度成分を推定する状態推定手法ならびに深層学習によって一般的なX線透視装置で撮影された透視像から、デュアルエネルギー撮像による軟部組織強調像を推定する技法を検討・開発した。また、腫瘍位置変動の時系列に含まれる異なる性質をもつ成分に対してそれぞれ適切な統計の時系列モデルにより表現することで、腫瘍の将来位置の予測誤差を低減しうることが確認された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 新藤 雅大, 市地 慶, 本間 経康, 張 曉勇, 奥田 隼梧, 杉田 典大, 八巻 俊輔, 高井 良尋, 吉澤 誠	4. 巻 140
2. 論文標題 肺がん放射線治療のための隠れマルコフモデルを用いたX線動画像中の物体輝度抽出	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 電気学会論文誌C (電子・情報・システム部門誌)	6. 最初と最後の頁 49-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1541/ieejeiss.140.49	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐藤 雄介, 市地 慶, 新藤 雅大, 張 曉勇, 角谷 倫之, 小山内 実, 高井 良尋, 本間 経康	4. 巻 131-1
2. 論文標題 呼吸性移動対策のための肺腫瘍位置の時系列成分分離に基づく予測	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 東北医学雑誌	6. 最初と最後の頁 77-77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kei Ichiji, Yusuke Yoshida, Noriyasu Homma, Xiaoyong Zhang, Ivo Bukovsky, Yoshihiro Takai, Makoto Yoshizawa	4. 巻 63
2. 論文標題 A key-point based real-time tracking of lung tumor in x-ray image sequence by using difference of Gaussians filtering and optical flow	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physics in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 185007 ~ 185007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6560/aada71	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Jiaoyong WANG, Kei ICHIJI, Noriyasu HOMMA, Xiaoyong ZHANG, Yoshihiro TAKAI
2. 発表標題 Deep Neural Network-Based Prediction of Dual-Energy Subtraction Images From Single-Energy X-Ray Fluoroscopy: A Feasibility Study
3. 学会等名 2020 Joint American Association of Physicists in Medicine/Canadian Organization of Medical Physicists Meeting (AAPM2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀池 巧, 市地 慶, 本間 経康, 張 暁勇, 吉澤 誠
2. 発表標題 肺がん放射線治療のための目標範囲提示型呼吸誘導システムによる呼吸動態再現性向上の試み
3. 学会等名 計測自動制御学会 システム・情報部門 学術講演会2020 (SSI2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥田 隼梧, 市地 慶, 本間 経康, 張 暁勇, 吉澤 誠
2. 発表標題 肺がん放射線治療のための多変量カーネル密度推定を用いたX線動画像からの腫瘍像抽出
3. 学会等名 計測自動制御学会 システム・情報部門 学術講演会2020 (SSI2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 市地 慶
2. 発表標題 リアルタイム適応放射線治療に向けた体内腫瘍位置の計測・予測
3. 学会等名 計測自動制御学会 (SICE) 東北支部 SICE Tohokuオンライン講演会 ~東北地方の若手研究者と語り合う~ (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥田 隼梧, 市地 慶, 本間 経康, 張 暁勇, 吉澤 誠
2. 発表標題 隠れマルコフモデルを用いた X 線動画像からの腫瘍像抽出法の先験情報導入による性能向上の試み
3. 学会等名 計測自動制御学会 システム・情報部門学術講演会2019 (SSI2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaki Hara, Kei Ichiji, Noriyasu Homma
2. 発表標題 A realistic simulation method for time-variant dosimetric impact by baseline drift of moving tumor during radiation therapy
3. 学会等名 Tohoku Forum for Creativity Thematic Program 2019 "Cancer - from Biology to Acceptance, New Technology for Diagnosis and Therapeutics of Cancer" (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jiaoyang Wang, Masaki Sato, Kei Ichiji, Noriyasu Homma
2. 発表標題 Development of deep learning based image transformation techniques for advanced radiation therapy
3. 学会等名 Tohoku Forum for Creativity Thematic Program 2019 "Cancer - from Biology to Acceptance, New Technology for Diagnosis and Therapeutics of Cancer" (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥田 隼梧, 市地 慶, 本間 経康, 張 曉勇, 吉澤 誠
2. 発表標題 4次元CT補間に基づく隠れマルコフモデルを用いたX線動画画像中の腫瘍像描出能向上
3. 学会等名 計測自動制御学会 東北支部55周年記念学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 王 驕洋, 市地 慶, 本間 経康
2. 発表標題 深層学習を用いた Single-Energy X 線透視像からの Dual-Energy X 線透視像合成
3. 学会等名 計測自動制御学会 東北支部55周年記念学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jiaoyang Wang, Kei Ichiji, Noriyasu Homma
2. 発表標題 A feasibility study on predicting synthetic dual-energy X-ray fluoroscopic images using deep convolutional neural network
3. 学会等名 生体医工学会 生体画像と医用人工知能研究会 第2回若手発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masahiro Shindo, Kei Ichiji, Noriyasu Homma, Xiaoyong Zhang, Yoshihiro Takai, Makoto Yoshizawa
2. 発表標題 Probabilistic Decomposition of X-Ray Image Sequence to Extract Obscure Target Objects for Monitoring Intrafractional Organ Motion
3. 学会等名 American Association of Physicists in Medicine 60th Annual Meeting (AAPM2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新藤雅大, 市地慶, 本間経康, 張曉勇, 杉田典大, 八巻俊輔, 高井良尋, 吉澤誠
2. 発表標題 マーカレス腫瘍追跡のための隠れマルコフモデルを用いたX線動画像からの物体輝度抽出
3. 学会等名 第28回インテリジェント・システム・シンポジウム (FAN2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤雄介, 市地慶, 新藤雅大, 張曉勇, 角谷倫之, 小山内実, 高井良尋, 本間経康
2. 発表標題 呼吸性移動対策のための肺腫瘍位置の時系列成分分離に基づく予測
3. 学会等名 第46回日本放射線技術学会秋季学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 呉文翔, 市地慶, 張曉勇, Ivo Bukovsky, 小山内実, 高井良尋, 本間経康
2. 発表標題 Tumor tracking by integrating multiple sensing results for radiation therapy
3. 学会等名 計測自動制御学会 システム・情報部門 学術講演会 2018 (SSI2018)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 画像処理装置, 画像処理方法および画像処理プログラム	発明者 本間経康, 市地慶, 新藤雅大, 杉田典 大, 吉澤誠, 高井良	権利者 東北大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-088462	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

東北大学 大学院医学系研究科 医用画像工学分野 http://www.rii.med.tohoku.ac.jp/
--

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