

令和 3 年 5 月 18 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19887

研究課題名（和文）生体表面と内部ランドマークの同時計測によるリアルタイム生体内部再構成手法の創出

研究課題名（英文）Real-time volumetric image generation based on CT deformation driven by simultaneous monitoring of internal landmarks and object surface

研究代表者

宮本 直樹（Miyamoto, Naoki）

北海道大学・工学研究院・准教授

研究者番号：00552879

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：3年の事業期間の中で、事前学習データを利用した体内変形モデリングにより、生体表面や生体内マーカの位置情報を利用することにより、リアルタイムで3次元生体内部情報を再構成する手法を開発した。放射線治療用に取得された患者4DCTを利用し、本事業で開発した生体内部再構成手法の画像合成精度を、正解画像と合成画像の規格化二乗平均平方根誤差として評価した。学習データおよび学習データを超越する動きでの検証における画像合成精度はそれぞれ7%、11%程度であった。また、腫瘍位置の評価精度は1 mm以下であった。以上の結果は、放射線治療での応用を考えた場合、十分な精度であると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、生体内部の3次元情報をリアルタイムで得ることの可能性を示唆しており、医療、生命科学研究において大きなインパクトをもたらすと期待できる。例えば放射線治療において精度低下の要因となっていたがんの呼吸性移動および変形に柔軟に対応することが可能となり、従来は放射線治療を避けていた部位においても治療が可能となるなど、がん治療における大きなブレイクスルーとなると考えられる。また、本手法は理論上マウスレベルのサイズまで応用可能であり、例えば運動と治療薬の効果（腫瘍縮小など）の関係を解析するなど、in vivo イメージングの新しいモダリティの創出につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We developed a method to reconstruct 3D in vivo information in real time by using the positional information of biological surfaces and in vivo markers through modeling of in vivo deformations using pre-learning data. Using a patient's 4DCT acquired for radiotherapy, we evaluated the image synthesis accuracy of the in vivo reconstruction method developed in this project as the normalized root mean square error (NRMSE) between the ground truth image and the synthesized image. The image synthesis accuracies for the training data and the validation with motion beyond the training data were about 7% and 11%, respectively. In addition, the accuracy of tumor location evaluation was less than 1 mm. These results suggest that the accuracy is sufficient for application in radiotherapy.

研究分野：リアルタイム画像誘導放射線治療

キーワード：ポリウムイメージング リアルタイム 体内ランドマーク 変形レジストレーション 医学物理 画像誘導放射線治療

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

現在、人体や動物などの生体内をリアルタイム（秒間数十回の頻度）でモニタする方法としては、X線透視や超音波などの二次元イメージング技術があげられる。これらの二次元情報からは、例えば呼吸に起因する動きをとともうがんと周辺臓器の三次元的な位置および形状を得ることは難しい。いっぽう、生体内臓器をボリュームデータとして三次元的に得る技術としては、Computer Tomography (CT) や、Magnetic Resonance Imaging (MRI) などがあるが、これら技術は、必要なデータを取得した後に再構成する必要があるため、現時点ではリアルタイムで生体内の内部構造を把握する技術は確立されていない。もしこのような技術が実現すれば、医療分野や生命科学研究に大きな変革をもたらす。現在主に二次元イメージングに頼っている放射線治療、X線TVガイド下の手術、血管内治療などでは、治療中の呼吸性移動による精度・効率の低下が懸念されているが、生体内の三次元情報をリアルタイムで得ることができれば、治療の精度が飛躍的に向上する。加えて、マウスや犬、ブタなど動物のin vivoイメージングに展開することで、無麻酔、無拘束下で三次元的に動態評価を行いたい等の要求にも応えることができ、生命科学研究に新たな観測手段をもたらすと期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、新しいアプローチによるリアルタイム生体内再構成手法の開発に挑戦する。生体内で生じている基準状態からの変形は、生体内の三次元位置を特定できる複数のランドマーク情報および生体表面の状態と、強い相関性があるはずである。すなわち、離散的ではあるが生体内の代表的なランドマーク数点と生体表面を利用することで、生体内で生じている変形量を推定できると考えた。ランドマークと生体表面はリアルタイムで計測可能であるため、これらを同時に計測することで、推定した変形量に応じた三次元情報を再構成することが可能となる。本申請では、提案手法の実行可能性を示すとともに、具体的な応用検討として放射線治療における利用をシミュレートし、有効性を示すことを目的とする。

3. 研究の方法

本研究は3年の研究計画で、基本アルゴリズム開発から開始し、データの量と質を担保できるという観点から、放射線治療用に取得したCTデータ、ランドマークデータを利用して精度検証を実施した。以下にアルゴリズムおよび精度検証の概要を示す。

(1) 開発したアルゴリズムの概要

開発したリアルタイム生体内再構成手法の概要と放射線治療時の応用例を図1に示す。放射線治療用に、4-dimensional computed tomography (4DCT) 画像を取得していることを前提とする。4DCTは呼吸1周期程度の時間変化を含む体内構造を再構成したCTデータセットであり、通常、10セット程度のCTデータセットからなる。変形画像レジストレーション(DIR: Deformable Image Registration)により、呼気(exhale)CTを基準CTデータ \mathbf{V}_{ref} として体内で生じる変形 \mathbf{Y}_i を評価する。ここで、 i はボクセル位置を表す。また、同様の4DCT画像から、体表面の位置変位および体内ランドマーク（ここでは放射線治療用に留置されたマーカとする）の位置変位 \mathbf{X} を評価する。各ボクセル位置において体内ランドマーク位置変位と体内変形の線形関係を仮定し、 $\mathbf{Y}_i \cong \mathbf{X}\mathbf{W}_i$ となる回帰係数 \mathbf{W}_i を得る。本研究では、説明変数が多く、それらの相関性が高いこともあるため、多重共線性による推定値の変動を防ぐために、部分最小二乗回帰(PLSR: Partial Least Squares Regression)により回帰係数を得ることとした。続いて、放射線治療中のリアル

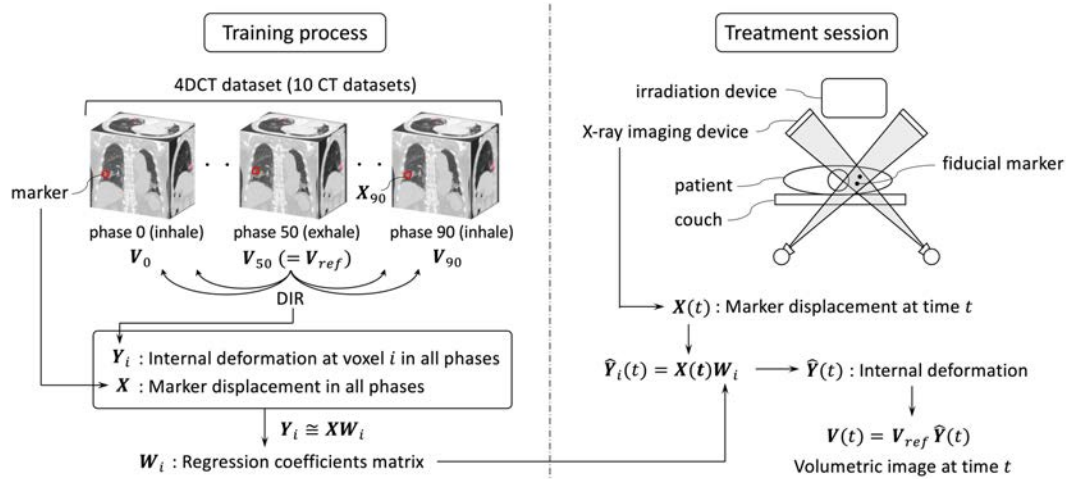


図1 開発した技術を放射線治療に応用する場合のトレーニングプロセス（左側）と治療時のデータフロー（右側）。

タイムプロセスについて考える。治療中は、体表面情報、および体内ランドマークの位置変位がリアルタイムで得られるため、トレーニング過程で評価していた各ボクセルでの回帰係数から、体内で生じている変形 \hat{Y}_i を推定し、基準 CT データ V_{ref} を変形させることで、リアルタイムに生体内部の3次元構造を再構成することが可能となる。

(2) 精度検証

本事業では、放射線治療用に得られた患者4DCTデータを利用し、リアルタイム性、推定した画像の合成精度、および放射線治療での利用を想定して腫瘍の位置精度を評価した。本報告書では、体内ランドマークのみを利用した場合の精度について述べる。開発した手法では、事前の4DCTデータを学習データとして予測モデルを構築することから、学習には利用していないデータを精度検証に用いることが望ましい。そのため、4DCTに含まれる10セットのCTデータのうち8セットを学習に利用し、除いた2セットのCTデータを正解データとして検証に利用した。最初に、開発手法は体内ランドマーク位置変位と体内変形の線形関係を仮定していることから、相関性を確認するために、PLSRの過程で得られる相関係数を可視化した。また、画像の合成精度は、正解画像と合成画像の規格化二乗平均平方根誤差（NRMSE: normalized root mean square error）として評価した。腫瘍位置については、強度ベースの画像レジストレーション技術を利用して、正解画像から切り出した腫瘍画像と最も類似する部分を合成画像内で探索し、その位置変位を腫瘍位置精度として評価した。

4. 研究成果

体内ランドマーク位置変位と体内変形の相関値の分布を図2に示す。体内ランドマーク近傍の腫瘍領域において高い相関性が得られており、体内で生じる変形を体内ランドマークから高い精度で予測できることが示唆された。心臓などは呼吸性運動とは異なるため、4DCTデータからモデリングすることは難しく、そのため相関性が低下したと考えられる。

合成画像の例を図3に示す。腫瘍の形状、位置を含め解剖学的構造をよく再現していることがわかる。学習データおよび学習データを超える動きでの検証における画像合成精度はそれぞれ7%、11%程度であり、放射線治療において治療ビームが通過する領域の厚さを評価するために応用可能であると考えられる。また、画像合成に要する時間は100 msec以下であり、治療に応用

する点においては十分に高いリアルタイム性が得られた。

腫瘍位置の評価例を図4に示す。腫瘍の形状はよく再現されており、学習データと大きく異なる検証データの評価を除き、腫瘍位置の評価精度は1 mm以下であった。以上の結果は、放射線治療での応用を考えた場合、十分な精度であると考えられる。

事前学習データを利用することで、リアルタイムで得られる情報（体表面、体内ランドマークなど）と生体内部で生じる変形をモデリングすることにより、従来は難しかったリアルタイム生体内部再構成を実現した。応用として、例えば放射線治療中のビームパス内の体内構造を評価することで、治療ビームの照射可否判断に利用することが考えられる。精度評価においては、トレーニング時をこえる動きのデータで検証した場合は誤差が大きくなる傾向にあった。今後、学習データの拡張を併用することや、Deep Learningなどの高度なモデリング手法を応用することで、さらに精度が向上するものと考えられる。

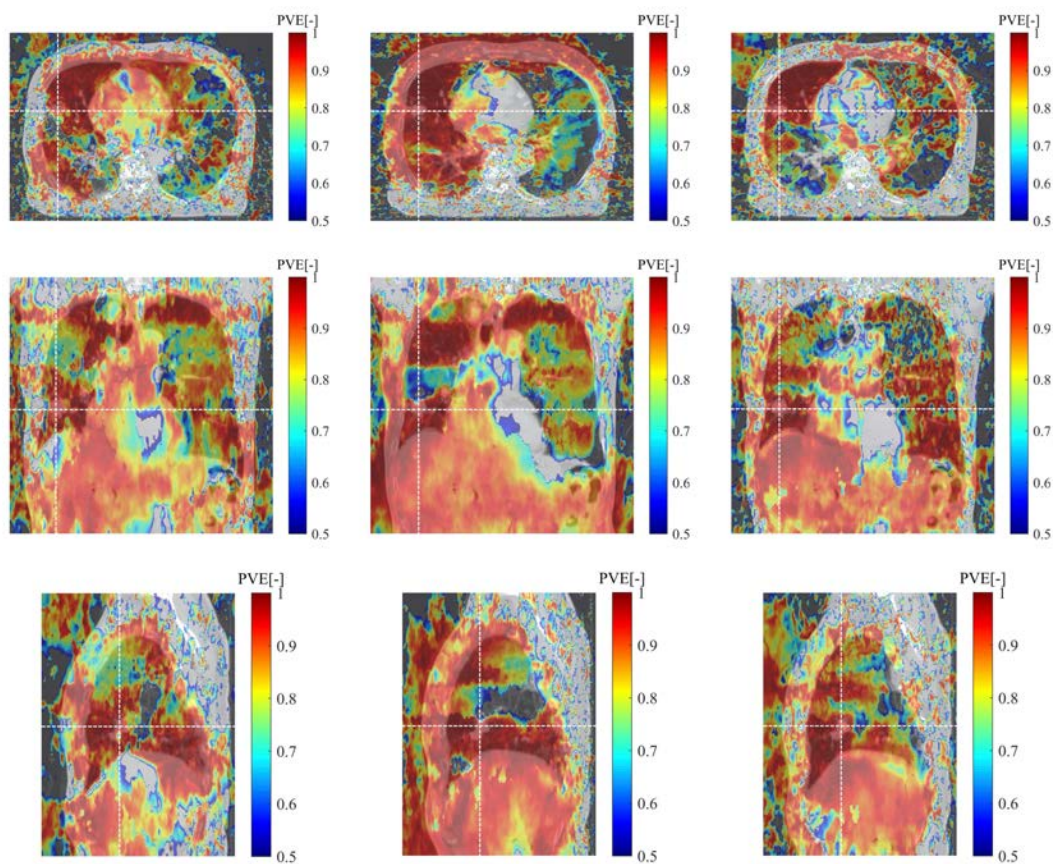


図2 体内マーカ位置変位と体内変形の相関値の分布。(左列) 左右方向の変形、(中列) 背腹方向の変形、(右列) 頭足方向の変形。数値が大きいほど、体内マーカの位置変位と呼吸により生じる体内変形の相関が高いことを示す。白破線は腫瘍中心を表す。

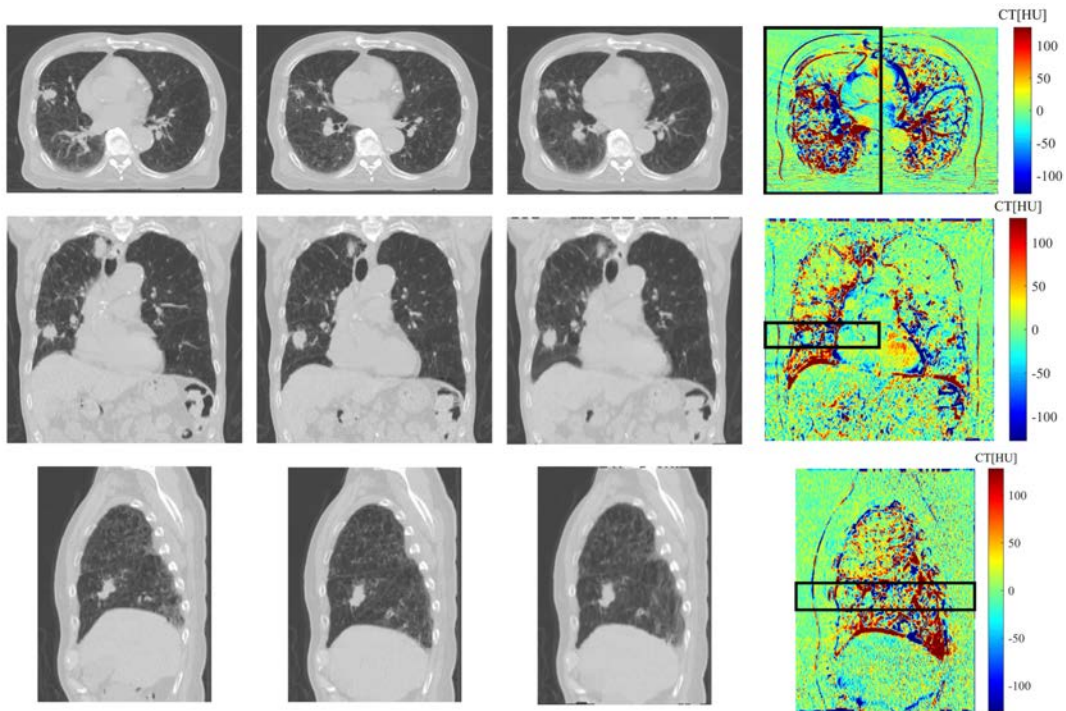


図3 合成した画像の例。左列から、基準とした画像、正解画像、正解画像を目標にして基準画像から合成した画像、および正解画像と合成画像の差分画像。

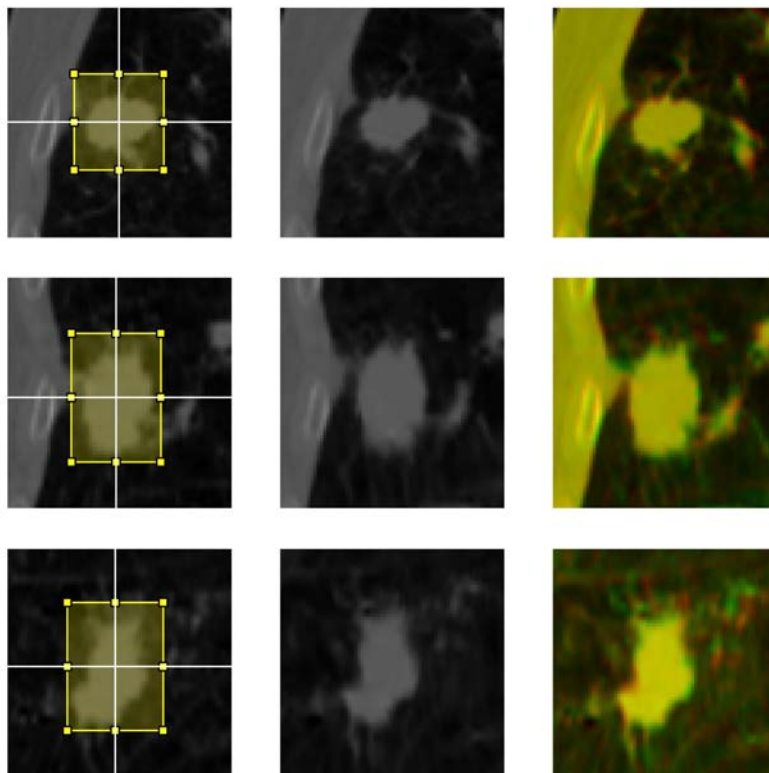


図4 腫瘍の位置評価の例。左列から、正解画像から切り出した腫瘍領域の画像、同位置で切り出した合成画像、強度ベースの画像レジストレーションで重ね合わせた正解画像と合成画像。レジストレーション画像の黄色部分は画像強度が概ね一致しており、赤および緑色の部分は、画像のミスマッチを表す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Naoki Miyamoto, Kenichiro Maeda, Daisuke Abo, Ryo Morita, Seishin Takao, Taeko Matsuura, Norio Katoh, Kikuo Umegaki, Shinichi Shimizu, Hiroki Shirato	4. 巻 65
2. 論文標題 Quantitative evaluation of image recognition performance of fiducial markers in real-time tumor-tracking radiation therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 33-39
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejmp.2019.08.004	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 Naoki Miyamoto, Kouhei Yokokawa, Seishin Takao, Taeko Matsuura, Sodai Tanaka, Shinichi Shimizu, Hiroki Shirato, Kikuo Umegaki	4. 巻 1
2. 論文標題 Dynamic gating window technique for the reduction of dosimetric error in respiratory-gated spot-scanning particle therapy: An initial phantom study using patient tumor trajectory data	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/acm2.12832	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kasamatsu Koki, Matsuura Taeko, Tanaka Sodai, Takao Seishin, Miyamoto Naoki, Nam Jin Min, Shirato Hiroki, Shimizu Shinichi, Umegaki Kikuo	4. 巻 47
2. 論文標題 The impact of dose delivery time on biological effectiveness in proton irradiation with various biological parameters	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 4644 ~ 4655
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/mp.14381	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 Czerska Katarzyna, Emert Frank, Kopec Renata, Langen Katja, McClelland Jamie R, Meijers Arturs, Miyamoto Naoki, Riboldi Marco, Shimizu Shinichi, Terunuma Toshiyuki, Zou Wei, Knopf Antje, Rucinski Antoni	4. 巻 82
2. 論文標題 Clinical practice vs. state-of-the-art research and future visions: Report on the 4D treatment planning workshop for particle therapy - Edition 2018 and 2019	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 54 ~ 63
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejmp.2020.12.013	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21件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Kousei Hamamuki, Naoki Miyamoto, Sodai Tanaka, Masaya Tamura, Ryusuke Suzuki
2. 発表標題 A method for generating real-time X-ray images by utilizing 4D digital phantom
3. 学会等名 第118回医学物理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koki Kasamatsu, Memu Hosoda, Jin-Min Nam, Hironobu Yasui, Sodai Tanaka, Shusuke Hirayama, Naoki Miyamoto, Kikuo Umegaki, Hiroki Shirato
2. 発表標題 Dependence of the Sub-Lethal Damage Repair Rate on LET in Proton Irradiation: An Initial Study
3. 学会等名 第118回医学物理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sodai Tanaka, Naoki Miyamoto, Teiji Nishio, Takaaki Yoshimura, Seishin Takao, Yuto Matsuo, Shinichi Shimizu, Hiroki Shirato, Taeko Matsuura
2. 発表標題 Development of Gated Proton Imaging System for Moving Target
3. 学会等名 ESTRO meets Asia (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本直樹、高尾聖心、松浦妙子、田中創大、梅垣菊男、清水伸一、白土博樹
2. 発表標題 動体追跡陽子線治療システムの開発・臨床応用・今後の展望
3. 学会等名 80回応用物理学会秋季学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本 直樹, 松本 直樹, 鈴木 隆介, 高尾 聖心, 松浦 妙子, 藤井 孝明, 平山 嵩祐, 富岡 智, 清水 伸一, 梅垣 菊男, 白土 博樹
2. 発表標題 Real-time volumetric image generation with CT image deformation driven by displacement of internal fiducial markers
3. 学会等名 第116回医学物理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naoki Miyamoto, Naoki Matsumoto, Ryusuke Suzuki, Seishin Takao, Taeko Matsuura, Takaaki Fujii, Shusuke Hirayama, Satoshi Tomioka, Shinichi Shimizu, Kikuo Umegaki, Hiroki Shirato
2. 発表標題 Real-time volumetric image generation with CT image deformation driven by displacement of internal fiducial markers
3. 学会等名 2018 AAPM Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koichi Miyazaki, Yusuke Fujii, Toru Umekawa, Takahiro Yamada, Takaaki Fujii, Naoki Miyamoto
2. 発表標題 A robust tracking algorithm for implanted markers of fluoroscopic images in a real-time tumor-tracking system
3. 学会等名 2018 AAPM Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tetsuhiro Sodeta, Taeko Matsuura, Seishin Takao, Shusuke Hirayama, Takahiro Kanehira, Naoki Miyamoto, Kentaro Nishioka, Norio Kato, Kikuo Umegaki, Hiroki Shirato
2. 発表標題 A study on the influence of changing the motion recognition rate on the dose accuracy of spot-scanning proton therapy
3. 学会等名 2018 AAPM Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naoki Miyamoto
2. 発表標題 Surface imaging and internal imaging, what are they worth
3. 学会等名 4D Treatment Workshop for Particle Therapy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Risa Hayashi , Naoki Miyamoto , Kouhei Yokokawa , Seishin Takao , Koichi Miyazaki , Kikuo Umegaki
2. 発表標題 Real-time volumetric image generation based on CT image deformation driven by displacement of internal fiducial markers
3. 学会等名 第119回日本医学物理学学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuhei Kikkawa , Hideaki Ueda , Kikuo Umegaki , Naoki Miyamoto , Seishin Takao
2. 発表標題 Image registration with spatially weighted mutual information for patient setup in proton therapy
3. 学会等名 第119回日本医学物理学学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿部和貴、宮崎康一、横川航平、高尾聖心、平田雄一、梅垣菊男、宮本直樹
2. 発表標題 動体追跡放射線治療におけるDeep Learningを用いたX線透視画像上の非球形マーカ位置の認識
3. 学会等名 第39回日本医用画像工学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Wan Jeff, Yusuke Nomura, Naoki Miyamoto, Lei Xing, Hiroki Shirato
2. 発表標題 Neural reconstruction of volumetric computed tomography from a body surface depth motion surrogate
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横川航平, 宮本直樹, 高尾聖心, 松浦妙子, 田中創大, 清水伸一, 白土博樹, 梅垣菊男
2. 発表標題 スポットスキャンニング陽子線治療における可変ゲーティング法を用いた線量誤差の低減
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 出倉康裕, 安田耕一, 湊川英樹, 大塚愛美, 鈴木隆介, 宮本直樹, 鈴木崇祥, 対馬那由多, 加納里志, 本間明宏, 清水伸一, 青山英史
2. 発表標題 simulative IMRTを用いた早期声門部癌に対する放射線治療における甲状腺線量の検討
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuto Matsuo, Naoki Miyamoto, Taeko Matsuura, Masaya Tamura, Norio Kato, Daisuke Abo, Shinichi Shimizu, Hidefumi Aoyama, Hiroki Shirato, Seishin Takao
2. 発表標題 The changes of expiration position in Real-time image-Guided Proton Therapy for liver cancer
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井田頼子, 小橋啓司, 宮本直樹, 宮崎康一, 西岡健太郎, 安田耕一, 加藤徳雄, 松浦妙子, 高尾聖心, 青山英史, 橋本孝之, 清水伸一
2. 発表標題 陽子線治療の適応的治療を支援する実績線量分布評価システムの開発
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yusuke Uchinami, Norio Katoh, Ryusuke Suzuki, Hiroshi Taguchi, Koichi Yasuda, Seishin Takao, Naoki Miyamoto, Taeko Matsuura, Shinichi Shimizu, Hidefumi Aoyama
2. 発表標題 Dosimetric comparison of proton beam therapy and photon VMAT in patients with multiple small sized liver tumors: A preliminary study
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoki Miyamoto
2. 発表標題 Real-time adaptive radiotherapy with internal fiducial markers and real-time-imaging technique
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Koichi Miyazaki, Takaaki Fujii, Toru Umekawa, Naoki Miyamoto, Kikuo Umegaki
2. 発表標題 Synthetic fluoroscopic image generation for tracking accuracy validation of marker-less tumor tracking in radiotherapy
3. 学会等名 2020 AAPM Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sodai Tanaka , Naoki Miyamoto , Yojiro Shimada , Teiji Nishio , Takaaki Yoshimura , Seishin Takao , Yuto Matsuo , Shinichi Shimizu , Taeko Matsuura
2. 発表標題 Gated Proton Imaging using Fiducial Marker and X-ray Fluoroscopy
3. 学会等名 2020 AAPM Annual Meeting (国際学会)
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
研究分担者	高尾 聖心 (Takao Seishin) (10614216)	北海道大学・工学研究院・准教授 (10101)	
研究分担者	富岡 智 (Tomioka Satoshi) (40237110)	北海道大学・工学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	梅垣 菊男 (Umegaki Kikuo) (40643193)	北海道大学・工学研究院・特任教授 (10101)	
研究分担者	清水 伸一 (Shimizu Shinichi) (50463724)	北海道大学・医学研究院・教授 (10101)	

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