

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K12599

研究課題名（和文）実時間動体追尾照射実現のための肺腫瘍の高精度な未来位置予測器の開発

研究課題名（英文）Synthesis of high precision lung tumor motion predictor for dynamic tumor tracking radiotherapy

研究代表者

藤井 文武（FUJII, FUMITAKE）

山口大学・大学院創成科学研究科・教授

研究者番号：30274179

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では、呼吸性移動を示す肺腫瘍に対する次世代の定位放射線治療法として注目を集める「実時間動体追尾照射法」の実装に必要な、肺腫瘍の未来位置予測モデルの開発に取り組んだ。本研究では、肺腫瘍の運動が呼吸という概周期的な運動に起因するものであることに着想を得て、近年数多く試みられている深層学習モデルによる予測ではなく、フィードバック制御系設計問題の一つである繰り返し制御のモデルを用いた未来予測値の生成と、粒子フィルタと現象論的ヒステリシスモデルである Bouc-Wen モデルを複数利用したマルチモデル推定法の二つの腫瘍位置未来予測器の構築法を提案した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍位置の未来位置予測は、放射線治療の高度化・更なる高精度化を図る上で避けて通ることができない課題であり、多くの研究者が未来位置予測器の開発に取り組んでいるが、その多くが深層学習モデルを用いたものであった。それに対して、本研究で選択した数理的なツールは、「腫瘍が概周期的な運動を行っている」という事実に基づいて着想を得たものである。現時点では、臨床適用できるレベルの予測精度を得られる症例とそうでない症例があるが、現在のやり方でも高精度な予測が可能であるという事実は、この着想をさらに深めていくことによって臨床適用可能な精度を多くの症例で確保できる可能性を強く示唆するものである。

研究成果の概要（英文）：We have developed a future position predictor of a lung tumor that exhibits respiratory induced tumor motion in this project study. High precision prediction of lung tumor motion is inevitable in the implementation of dynamic tumor tracking radiotherapy. While other researchers tend to use deep learning network structure for the tumor position prediction problem, we tend to go with physics that governs nearly periodic motion of the tumor. We specifically attempted to formulate two different tumor position predictors: one is based on the repetitive control theory that is designed to track periodic reference signal, and the other is the use of Bouc-Wen phenomenological hysteresis models on the framework of the particle filter. We showed that clinically satisfactory tumor position prediction can be generated for several cases.

研究分野：制御工学応用

キーワード：現象論的ヒステリシスモデル Bouc-Wen モデル 粒子フィルタ 繰り返し制御系

1. 研究開始当初の背景

肺腫瘍患者に対する放射線治療の精度向上を妨げとなる最大の要因は、患者の呼吸に起因する「呼吸性移動」と呼ばれる腫瘍の運動である。この運動は、放射線治療装置の座標系から見ると並進運動と回転運動を共に含む6自由度の運動として観測される。放射線治療においては、腫瘍の制御成績向上のためには、治療放射線の投与を可能な限り腫瘍に集中させ、正常細胞に当たらないようにすることが重要である。

高精度な肺腫瘍への放射線治療を実現するために、当初は待ち伏せ照射と呼ばれる方法が臨床適用された。これは、あらかじめ主要近傍に留置されたマーカーの動きを実時間で追跡可能な動体追跡装置が出力する現在の腫瘍位置をモニタリングして、腫瘍が放射線投与計画位置に到達した瞬間のみ治療放射線を投与する方法で、放射線投与の精度向上には有益であるが、計画線量の投与完了に必要な時間が長くなるので、患者身体の拘束時間が長くなるという問題もある。

そこで現在では、腫瘍の呼吸性移動を追跡しつつ治療線量の投与も行う、動的追従放射線治療法(DTT-RT)が開発のターゲットとなっている。この DTT-RT を実行するためには、マルチリーフコリメータ (MLC) と呼ばれる放射線投与範囲を成形する装置の応答遅れを補償する必要があり、この方策の一つとして、MLC の整形指令値を生成する際に用いられる腫瘍の未来位置を予測する方法がある。「腫瘍の未来位置予測」はしたがって放射線治療の分野でも活発に研究されている課題であるが、その多くは、深層学習の分野で提案されている様々なモデルを活用して、予測モデルを構築しようとするものである。

2. 研究の目的

一方我々は、腫瘍の運動が「呼吸」という物理現象により生じていることに着目し、この現象を記述することのできる新しい数理モデルの構造を提案したいという意図をもって、新たな腫瘍位置予測モデルの構築を目的に掲げることとした。

3. 研究の方法

本研究で試みたのは、以下の2つの方法である。

【第一の方法】 繰り返し制御系の構造を用いた腫瘍未来位置予測器の構成

フィードバック制御系の設計問題の一つに、制御対象出力の周期軌道への漸近追従を補償するコントローラ的设计手法を与える「繰り返し制御」と呼ばれるものがある。腫瘍位置の未来予測値の生成問題を、予測ホライズンの長さに対応する遅延要素を仮想の制御対象を、動体追跡装置を利用して実時間で観測される腫瘍位置軌跡に追従させる繰り返し制御系の設計問題と考えるとアイディアの要諦である。ただし、呼吸は周期的な運動ではあっても、一意の固定周期で記述されるほど確定的な運動ではなく、実際に観測される腫瘍の運動は、周期・振幅と位相が変化する複雑な運動として観測されるので、繰り返し制御系のロバスト化は必須である。

そこで、繰り返し制御器を構築するにあたり、治療前に測定した患者ごとの腫瘍運動軌跡の振幅スペクトルの上位3つの周波数のうち、最も低い周波数、すなわち最長の周期を繰り返しコントローラ的设计に利用する周期として選択する。その上で、追従誤差が減少する方向に得られたコントローラのパラメータを、安定性を失わない範囲内で動的に変更することで、目標値軌道が厳密な周期軌道と言えない場合でも大きな誤差が発生しないようにする繰り返し制御系を設計した。

【第二の方法】 Bouc-Wen ヒステリシスモデルと粒子フィルタを組み合わせたマルチモデル腫瘍位置未来予測値の生成

肺腫瘍患者の腫瘍軌跡はヒステリシスを示すことが知られている。この場合も、xyz の各軸について患者ごとに得られる呼吸性移動軌跡の周波数解析を行う。ただし、人の呼吸周期を考慮して、振幅スペクトルが最大値を取ると想定される周波数帯域 (以下「中周波成分」という) と、それより低い周波数帯域 (「低周波成分」) およびそれより高く、1.5 Hz を上限とする周波数帯域 (「高周波成分」) のそれぞれに対応するモデルを、現象論的ヒステリシスモデルの一つである Bouc-Wen モデルを用いて同定した。その際、入力信号は各周波数帯域の重心周波数を ω_i ($i = 1, 2, 3$) として確定正弦波信号 $\sin \omega_i t$ 、対応する出力信号は各帯域に対応するスペクトルだけを切り出した周波数スペクトルを逆フーリエ変換することで生成した。

上述の手順を経て得られた各軸のモデルから、予測ホライズンに対応する腫瘍の未来予測位置を生成するために、まずは各モデルについて、予測ホライズンに対応する未来の値を計算する。

その際モデルを駆動する入力信号の未来の値が必要となるが、前述のとおり確定正弦波を入力としているため、未来における入力の値は計算可能である。最終的な予測値の生成には、粒子フィルタを利用する。探索用のノイズ成分を加味して生成された各モデル単体の未来位置予測値から粒子の尤度を計算し、必要に応じてリサンプリングを行って特定のモードモデルに粒子が集中しないようにする。

4. 研究成果

〔第一の方法に基づくもの〕

山口大学医学部附属病院放射線治療科において、肺定位放射線治療の対象となり、本研究へのデータ利用を承認した患者 15 名のデータを用いて予測シミュレーションを行った。なお、本研究は山口大学医学部附属病院に設置された人臨床研究審査委員会で研究計画の承認を得た上でを行っている。

動体追跡装置による腫瘍マーカー位置の測定周期は $1/30$ s である。これに対して予測ホライズンを 15 サンプル周期、すなわち 0.5 s 先と定めてシミュレーションを行った。以下に、ある患者について、固定の目標信号周期に対して設計した繰り返し制御系のコントローラを動的変更することなく用いた場合の予測値（図中の赤色のプロット）と、正解である腫瘍位置測定結果（同青色プロット）を図 1 に、勾配法に基づいてコントローラパラメータの更新を行った場合の予測結果を図 2 に示す。

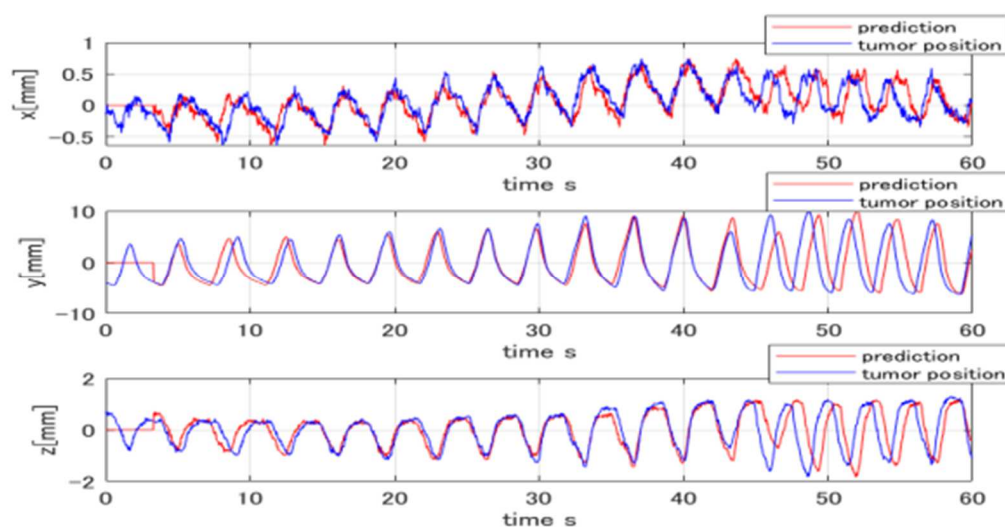


図 1 : ある患者についての予測結果（コントローラの動的更新なし） $RMSE_{3D} = 3.32$ mm

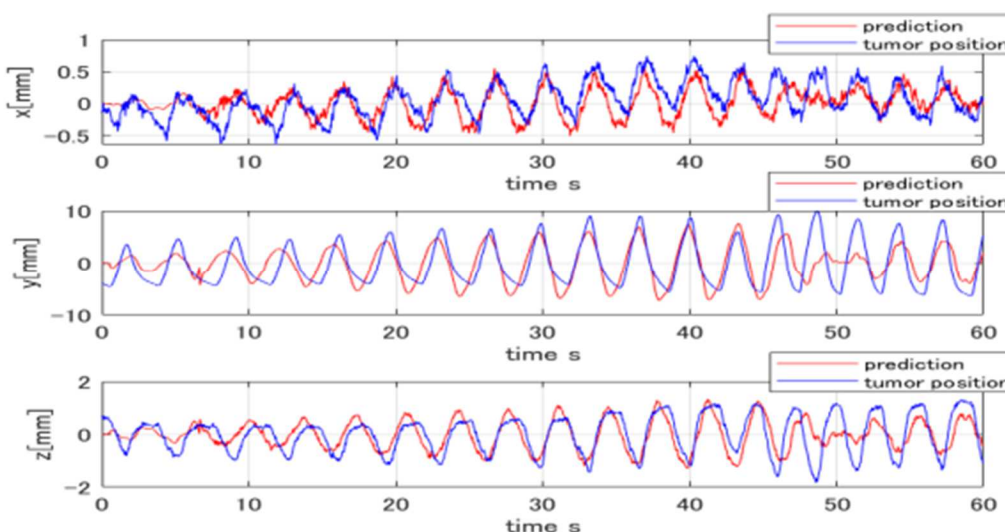


図 2 : 図 1 と同一の腫瘍軌跡に対して、コントローラの動的更新を行った場合 $RMSE_{3D} = 3.05$ mm

詳細は省略するが、3次元の RMSE 値での比較において、コントローラパラメータの動的更新を許した場合に予測精度の向上が見られたのが 9 例であった。上図の患者は改善したうちの 1 例

に該当するが、45 秒の時点からの呼吸周期の変化に対しての誤差の漸近収束速度が十分でないことが、大きな追従精度改善につながらなかった理由であると考えられる。

〔第二の方法に基づくもの〕

同様に、山口大学医学部附属病院から提供を受けた 12 名の肺腫瘍患者の呼吸性移動軌跡データを用いて、提案したマルチモデル推定法の予測精度を検証した。腫瘍位置の未来予測値の生成では、腫瘍運動を記述する差分方程式に基づく推定の場合予測ホライズンが長くなるほど計算時間が増大するが、粒子フィルタに基づくマルチモデル推定では、粒子数も計算量が多くなるほど予測計算量が増大する。すでに述べたとおり、予測機構は動体追跡装置による腫瘍現在位置の測定に基づくものであるため、実用に供する場合は動体追跡装置のサンプリング周期 1/30 s 以内に予測値の生成を完了させる必要がある。これは高速な計算機を利用することで回避できる制約であるが、本研究に併せて導入した計算機の場合、粒子数 100 で 200 ms 先の予測値を生成することが限界であったため、その場合の結果を示す。

表 1：粒子フィルタを用いたマルチモデル推定による 200 ms 先腫瘍位置予測の RMSE 値

	x	y	z	$3D$
Patient 1	0.41	1.41	0.92	1.74
Patient 2	0.38	2.38	0.84	2.56
Patient 3	0.41	0.93	0.74	1.26
Patient 4	0.12	0.47	0.28	0.56
Patient 5	0.13	2.16	0.39	2.20
Patient 6	0.30	3.05	0.33	3.16
Patient 7	0.13	1.87	0.79	2.02
Patient 8	0.22	3.04	0.66	3.40
Patient 9	0.49	1.12	1.19	1.71
Patient 10	0.16	2.50	0.46	2.55
Patient 11	0.44	4.41	1.26	4.61
Patient 12	0.16	0.43	0.82	0.94

第一の方法で予測結果を示した患者は、この表では Patient 10 に対応しているが、3次元の RMSE 値は第一の方法より優れている。一方で、定位放射線治療の放射線投与精度管理の基準である「誤差 1mm」からは外れている症例が多いので、実時間制約を一旦無視することにして、粒子数を最大 500 まで増やして予測を試みた。しかし、粒子数を 200 以上にすることで得られる精度改善は微々たるもので、劇的な精度向上を図るには、ベースとなるモデルの構成方法について再検討の余地があると考えられる、というのが現時点での結論である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Hiroyuki Iida, Fumitake Fujii and Takehiro Shiinoki
2. 発表標題 Prediction of Respiratory Induced Lung Tumor Motion Based on Phenomenological Models of Hysteresis
3. 学会等名 2023 IEEE/SICE International Symposium on System Integration (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 飯田裕之, 藤井文武, 椎木健裕
2. 発表標題 呼吸性移動を示す肺腫瘍の未来位置予測のための Bouc-Wen ヒステリシスモデルを用いた腫瘍運動のモデル化に関する研究
3. 学会等名 日本機械学会2021年度年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shota Okusako, Fumitake Fujii and Takehiro Shiinoki
2. 発表標題 Prediction of lung tumor motion with combinational use of High-order repetitive control and Long-Short term memory
3. 学会等名 2020 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中 悠貴, 藤井 文武, 椎木 健裕
2. 発表標題 パラメータを更新する繰り返し制御系を用いた肺腫瘍未来位置の予測に関する研究
3. 学会等名 日本機械学会中国四国支部 第62期総会・講演会
4. 発表年 2024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	椎木 健裕 (Shiinoki Takehiro) (30610456)	山口大学・医学部附属病院・講師 (15501)	

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