

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K04169

研究課題名（和文）非線形動的特性を積極的に活用した高精度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 by actively utilizing nonlinear dynamics

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（医学域）・教授

研究者番号：40220694

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：強度変調放射線治療計画を実現する原理は、照射ビーム係数に関する評価関数の最適化問題に帰着される。すべての線量制約がacceptable（許容）とは限らない逆問題設定に対し、必ず満たすべき制約条件と可能な限り制約に近づけたい条件に分離して最適化問題を定式化し、解決法を提案した。解の安定性を理論的に解決させたのち、線量体積と平均線量の制約を評価とする困難な臨床例を用いた数値実験を行い、提案法が実用的な演算時間でacceptableな計画を導くことができたことがわかった。全体がunacceptableな計画に対しては、残り一つのunacceptable制約をできる限り満たす期待通りの結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

強度変調放射線治療は、少ない副作用で高い効果が得られるがん治療法として高精度化が期待されている。本研究において、腫瘍組織には高い線量を正確に照射し、正常組織にはより少ない線量に抑えることが可能となる新しい演算法を考案した。従来法の課題であった線量制約条件を再設定して演算を繰り返す試行錯誤の手続きが無くなり、線量体積制約を直接の評価関数とした逆問題に基づく高精度な治療計画法が開発できた。

研究成果の概要（英文）：We give a novel approach for obtaining an intensity-modulated radiation therapy (IMRT) optimization solution. The proposed method can handle not only dose-volume but also mean-dose constraints directly in IMRT treatment planning. A theoretical proof for the convergence to an equilibrium corresponding to the desired IMRT planning is given. By introducing the concept of acceptable and by using the proposed method for an acceptable IMRT planning, one can resolve the issue that the objective and evaluation are different in the conventional planning process. Moreover, in the case where the target planning is totally unacceptable and partly acceptable except for one group of dose constraints, we give a procedure that enables us to obtain a nearly optimal solution close to the desired solution for unacceptable planning. The performance of the proposed approach for an acceptable or unacceptable planning is confirmed through numerical experiments simulating a clinical setup.

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意図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に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試行錯誤の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数日間を要す。本研究代表者は、先行研究において、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、**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) の考案を基に、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方法を開発した。ただし、実現可能な計画に対しては完全な解決を得たが、臨床では実現不可能な計画に対して可能な限り目標に近づきたい要求が生じている。従来の最適化法および本研究の先行法では意図する結果は得られない。この困難な問題に対して解決できるアイデアを見出したが課題が残っている。課題を抜本的に解決し、本提案法の完成を目指す研究開発が急務である。

2. 研究の目的

本研究代表者は、部分的に **acceptable** な IMRT 計画に対し、臨床要求としての必須の線量体積制約を満足させながら、優先度の低い制約条件を可能な限り満たすことのできる方法として、先行研究で開発した方法の拡張により解決を図るアプローチを想起した。実際、予備研究として数値実験を行い、対照法と比べて優れた結果が得られることを確認した。ただし、現状の提案法では、重み係数に関する調整パラメータを適切に選ばないと、必須と定めた線量体積制約を完全に満たさない場合が稀に発生する。また、提案法は離散事象と連続時間事象が混在したハイブリッド力学系で記述され、複雑な解の挙動を完全に把握し、制御するには至っていない。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：

- 高精度化法の開発：必須の部分的線量体積制約を満足し、相対的に優先度の低い残りの線量体積制約に係る評価関数を最小化させることのできる最適化問題を数学的に定式化し、最適解が得られる提案法を完成させ、メカニズムを理論的に解明する。
- 高速化法の開発：実用化のためには数値積分の離散化が不可欠である。反復法を開発し、臨床現場での実用に供する高速性を図る。さらに、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。
- 実用化と普及：先行研究ではプログラミングの都合上、断層平面への適用に限定されている。3次元画像に対応させたソフトウェアを開発する。提案法を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。また、臨床では実現不可能な計画に対して可能な限り目標に近づきたい要求が生じている。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 30 年度は、提案法のハイブリッド力学系の解析を理論および数値実験の両面から並行して実施した。力学系にみられる解の挙動を理論的に調べ、部分的に acceptable な IMRT 計画に対応した平衡点の安定性をリアプノフ定理により証明した。具体的な臨床例から導出された系を対象として数値実験を実施し、平衡点集合の存在する領域を解析した。残りの評価関数を最小化させる自由度として平衡点集合の領域を利用できることが明らかとなり、研究の目的を達成できる見通しが明確となった。さらに、線量体積制約だけでなく平均線量に基づく制約も加えた評価関数への拡張に成功した。関連する内容を国際会議で発表し、国際会議論文としてまとめた（文献[1]）。

令和元年度は、臨床現場での実用に供する高速性を図るため、反復法の開発に注力した。ハイブリッド力学系として、従来は断層画像再構成における乗法的代数的再構成法に基づくベクトル場を採用していたが、期待値最大化に基づく系の方が離散化に有利であることが研究を通して明らかとなった。新しく導出されたハイブリッド力学系にみられる平衡点の安定性を理論的に証明し、乗法的 Euler 法による数値的な離散化を施すことで反復アルゴリズムを導いた。線量体積制約だけでなく平均線量に基づく制約も加えた評価関数への拡張に成功した。導出した反復法により、微分方程式系を高次の数値積分法で解くよりも演算時間を劇的に短縮できた。

令和 2 年度は、臨床例に基づく実験を通して提案法の実用化に向けた研究を実施した。頭頸部に標的体積と脊髄・耳下腺のリスク組織を配置して線量体積制約と平均線量を設定し、全体が acceptable および unacceptable な治療計画に対する実験を行った。提案法が実用的な演算時間で acceptable な計画を導くことができることがわかった。さらに、全体が unacceptable な計画に対しては、残り一つの unacceptable 制約をできる限り満たす意図通りの動作が実験により確認できた。内外の研究者や医療関係者に報告し、腫瘍組織には高い線量をより正確に照射し、正常組織にはより少ない線量に抑える設計が可能となり、試行錯誤手続きを伴わずに線量体積制約を直接の評価関数とした逆問題に基づく高精度な治療計画が得られる方法として有用であると評価を受けた。提案法の理論と実験結果をまとめた学術論文が国際ジャーナルに掲載された（文献[2]）。

いま、可能な限り近づきたい条件を複数に与えると、より高精度な治療計画を効率的に実現できるが、現方法では解決できない。線量制約を未知数として問題を定式化する新しい理論の構築可能性を研究過程で想起した。実現により、腫瘍組織には高い線量を正確に照射し、正常組織にはより少ない線量に抑える設計の枠組み構築と効率的な演算が可能となる。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解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。

<文献>

1. Ryosei Nakada, Takeshi Kojima and Tetsuya Yoshinaga, Nonlinear Dynamical System with Order-Preserving Function for Inverse Problem of Intensity-Modulated Radiation Therapy Treatment Planning, Proc. of NOLTA 2018, pp.192-195, 2018 (2018.9.3, Palau de Congressos de Tarragona, Tarragona, Spain).
2. Ryosei Nakada, Omar M. Abou Al-Ola and Tetsuya Yoshinaga, Intensity-modulated radiation therapy optimization for acceptable and remaining-one unacceptable dose-volume and mean-dose constraint planning, Computational and Mathematical Methods in Medicine, Vol.2020, Article ID 3096067, 2020. DOI: 10.1155/2020/3096067

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Nakada Ryosei, Abou Al-Ola Omar M., Yoshinaga Tetsuya	4. 巻 2020
2. 論文標題 Intensity-Modulated Radiation Therapy Optimization for Acceptable and Remaining-One Unacceptable Dose-Volume and Mean-Dose Constraint Planning	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Computational and Mathematical Methods in Medicine	6. 最初と最後の頁 1~14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2020/3096067	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 該当する
1. 著者名 Ryosuke Kasai, Yusaku Yamaguchi, Takeshi Kojima and Tetsuya Yoshinaga	4. 巻 24
2. 論文標題 Hybrid Euler method for discretizing continuous-time tomographic dynamical system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Signal Processing	6. 最初と最後の頁 183~186
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 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 Yusaku Yamaguchi, Moe Kudo, Takeshi Kojima, Omar M. Abou Al-Ola and Tetsuya Yoshinaga	4. 巻 8
2. 論文標題 Extended ordered-subsets expectation-maximization algorithm with power exponent for noise-robust image reconstruction in computed tomography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiation Environment and Medicine	6. 最初と最後の頁 105~112
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 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 該当する
1. 著者名 Kimura Masashi, Yamaguchi Yusaku, Abou Al-Ola Omar M., Yoshinaga Tetsuya	4. 巻 2019
2. 論文標題 Tomographic Inverse Problem with Estimating Missing Projections	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mathematical Problems in Engineering	6. 最初と最後の頁 1~11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2019/7932318	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 該当する

1. 著者名 Kasai Ryosuke, Yamaguchi Yusaku, Kojima Takeshi, Yoshinaga Tetsuya	4. 巻 2018
2. 論文標題 Tomographic Image Reconstruction Based on Minimization of Symmetrized Kullback-Leibler Divergence	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mathematical Problems in Engineering	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) 10.1155/2018/8973131	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 Kobayashi Mio, Yoshinaga Tetsuya	4. 巻 28
2. 論文標題 Chaotic Itinerancy Observed in Mutually Coupled Gaussian Maps	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Bifurcation and Chaos	6. 最初と最後の頁 1830011 ~ 1830011
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1142/S0218127418300112	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 Kobayashi Mio, Yoshinaga Tetsuya	4. 巻 5
2. 論文標題 Associative Memory by Using Coupled Gaussian Maps	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc. of 5th International Conference on Advanced Informatics: Concept Theory and Applications	6. 最初と最後の頁 42 ~ 47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/ICAICTA.2018.8541291	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 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 中田 良成, アボウ アルオラ オマル, 兒島 雄志, 吉永 哲哉
2. 発表標題 線量体積制約に基づく強度変調放射線治療計画の最適化
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会 第34回高精度放射線外部照射部会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yusaku Yamaguchi, Kudo Moe, Takeshi Kojima and Tetsuya Yoshinaga
2. 発表標題 Convergence Study of Iterative Image Reconstruction Algorithm with Power Exponent for Computed Tomography
3. 学会等名 2020 RISP International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryosuke Kasai, Yusaku Yamaguchi, Takeshi Kojima and Tetsuya Yoshinaga
2. 発表標題 Hybrid Euler method for discretizing continuous-time tomographic dynamical system
3. 学会等名 2020 RISP International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yusaku Yamaguchi, Moe Kudo, Ryosuke Kasai, Takeshi Kojima and Tetsuya Yoshinaga
2. 発表標題 Continuous-time image reconstruction based on Hellinger distance minimization for medical X-ray CT imaging
3. 学会等名 8th International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryosuke Kasai, Yusaku Yamaguchi, Takeshi Kojima and Tetsuya Yoshinaga
2. 発表標題 Hybrid of ML-EM and MART algorithms for X-ray CT image reconstruction
3. 学会等名 8th International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryosuke Kasai, Yusaku Yamaguchi, Takeshi Kojima and Tetsuya Yoshinaga
2. 発表標題 Hybrid algorithm of maximum-likelihood expectation-maximization and multiplicative algebraic reconstruction technique for iterative tomographic image reconstruction
3. 学会等名 International Workshop on Advanced Image Technology (IWAIT) 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusaku Yamaguchi, Michiko Mori, Takeshi Kojima and Tetsuya Yoshinaga
2. 発表標題 Nonautonomous Nonlinear Dynamical System for Reconstructing Magnetic Resonance Image
3. 学会等名 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Kojima, Kiyoko Tateishi, Yusaku Yamaguchi and Tetsuya Yoshinaga
2. 発表標題 Discretization of Continuous Analog to Accelerated Expectation-Maximization Algorithm for Computed Tomography
3. 学会等名 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryosei Nakada, Takeshi Kojima and Tetsuya Yoshinaga
2. 発表標題 Nonlinear Dynamical System with Order-Preserving Function for Inverse Problem of Intensity-Modulated Radiation Therapy Treatment Planning
3. 学会等名 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masashi Kimura, Akira Kinokiri, Takeshi Kojima, Yusaku Yamaguchi and Tetsuya Yoshinaga
2. 発表標題 Total-Variation Minimization with Regularization for Continuous-Time Dynamical Image Reconstruction in Computed Tomography
3. 学会等名 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mio Kobayashi and Tetsuya Yoshinaga
2. 発表標題 Associative Memory by Using Coupled Gaussian Maps
3. 学会等名 2018 5th International Conference on Advanced Informatics: Concept Theory and Applications (ICAICTA) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 工藤 萌, 山口 雄作, アボウ アルオラ M. オマル, 兒島 雄志, 吉永 哲哉
2. 発表標題 一般化ヘリンガー距離の最小化に基づく逐次画像再構成法
3. 学会等名 116th Scientific Meeting of JSMP
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口 雄作, 笠井 亮佑, 兒島 雄志, 吉永 哲哉
2. 発表標題 連続時間断層画像再構成法の加法的・乗法的及びその混成による離散化
3. 学会等名 116th Scientific Meeting of JSMP
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笠井 亮佑, 山口 雄作, 兒島 雄志, 吉永 哲哉
2. 発表標題 期待値最大化法と乗法的代数的再構成法を拡張した新しい逐次CT画像再構成法の特性
3. 学会等名 中四国放射線医療技術フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木ノ桐 瑛, 木村 雅司, 兒島 雄志, 吉永 哲哉
2. 発表標題 ヘリンガー距離の全変動に基づく正則化を考慮した連続時間CT画像再構成法
3. 学会等名 中四国放射線医療技術フォーラム
4. 発表年 2018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