

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24560522

研究課題名(和文)連続法を用いた新しい強度変調放射線治療計画法の開発

研究課題名(英文)Development of a continuous-time method for intensity-modulated radiation therapy treatment planning

研究代表者

吉永 哲哉 (YOSHINAGA, Tetsuya)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：40220694

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：強度変調放射線治療(IMRT)計画の制約付き逆問題解法として非線形微分方程式系を用いる新しいアプローチを考案し、理論解析、数値解析、アナログ電子回路の試作、および臨床データに基づく数値実験を行った。さらに、連続法の離散化により、放射線ビーム係数の正値性が保証された反復法も提案した。連続法と反復法の収束性は理論的に証明することが可能である。IMRT逆問題に適切性が成り立つとき、提案法を用いることで、与えられた線量制約を厳密に満たすIMRT計画を求められることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：A novel approach of using nonlinear differential equations for solving box-constrained inverse problems in intensity-modulated radiation therapy (IMRT) treatment planning was proposed, and it was investigated through theoretical analysis, numerical analysis, creation of a prototype consisting of analog electronic circuits, and numerical experiments using phantom data simulating a clinical setup. Moreover, we presented a non-negatively constrained iterative method formulated by discretizing a differential equation in the continuous method. We give proofs for the convergence of a desired solution in the continuous and its discretized system, theoretically. When the IMRT inverse problem is well-posed, the proposed methods always provide an IMRT plan that exactly satisfies preset dose limits after sufficient time passage or iteration.

研究分野：医用工学

キーワード：強度変調放射線治療 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。がん治療において、少ない副作用で高い効果が得られる方法として高品質・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。この場合、評価関数のヘシアンが必要となり、状態空間の次元が高いことに起因して、演算量は膨大となる。評価関数の極小値も数多く存在するようになるため、最小解に近い望ましい計画結果が得られるまで、初期値を変更して勾配法を適用する手続きを繰り返す作業を要す。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的であり、勾配法による IMRT 計画の高品質化や収束時間の高速化は臨床において緊急の課題である。

2. 研究の目的

本研究代表者は、従来の勾配法よりも高い品質が得られ、処理のハードウェア化が可能な、新しいアイデアに基づく方法を考案した。すなわち、微分方程式により処理過程を表現し、

アナログ電子回路を構成することで瞬時に IMRT 計画を得ることができる。実際、先行研究として数値実験を行い、提案法 (連続法) の有効性が確認できている。

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：

- 微分方程式系の平衡点は理想的な治療計画結果に対応し、先行研究により、平衡点の安定性は **Kullback-Leibler divergence** に基づくリアプノフ関数を用いて理論的に証明済みである。理論解析結果を発展させ、より柔軟な設定や非適切 (ill-posed) な状況での性質を検討すること。
- 低次元系のアナログ電子回路を試作すること。
- 連続法はアナログ電子回路実装により高速演算が可能であるが、特別なハードウェアを必要としない反復法も有用である。連続法を **Euler 法** により離散化した反復法を構成し、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こと。

- 臨床における種々の治療計画を、提案法である「連続法」および「連続法の離散化による反復法」、さらに「従来法」により求め、評価関数の収束性、線量分布図、線量体積ヒストグラムを用いて比較検討すること。

3. 研究の方法

強度変調放射線治療 (IMRT) によるがん治療は先進医療技術として期待されており、最適化勾配法に関する研究は活発に行われている。ただし、近年、治療計画の高分解能化・高精度化が望まれ、達成のためにはソフトウェアによる演算量が膨大となり、医療従事者による長時間の試行錯誤作業を必要としているのが現状である。一方、本提案手法においては、アナログ電子回路による実現が可能となるよう系を設計していることから、ハードウェア実装により瞬時に IMRT 計画結果が得られる。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、電子回路作成、実用化実験を行い、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 24 年度は、提案法の微分方程式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。理論解析を通し、IMRT 勾配系の微分方程式の性質を調べた。連続法を拡張させ、照射ビームの上界に対応した制約条件を追加させ、線量の上限・下限値を複数指定できるように評価関数を柔軟に設定し、系にみられる平衡点の安定性や収束性を理論的に検討した。実際、拡張連続系に対応したリアプノフ関数を定義し、大域的な安定性の証明に成功した。数値実験については、低次元系から実用的な高次元系まで、任意の初期値から理想的な IMRT 計画結果へ解が収束するかどうかをシミュレーションにより検討した。これは、標的体積とリスク臓器の位置、線量の上限・下限値の設定によっては逆問題が非適切となり、理論では解析が困難になるためである。IMRT 計画問題が適切および非適切となる臨床例を通して、理論の妥当性と本手法の有用性を例証した。

平成 25 年度は、まず、状態空間が 4 次元の系を対象として基本部分のアナログ電子回路を試作した。試作器の出力が正常に動作することを数値実験結果から検証した。次に、線量に基づく評価関数の単調減少を導く非線形力学系を新たに考案し、解の安定性を理論的に証明することに成功した。当初の計画では想定していなかった成果であり、結果を発展させ、線量-体積に基づく

最適化問題を解決できるアイデアを想起することができた。線量の上限・下限値に基づく線量制約を完全に満たすかどうかではなく、臨床での要求に沿った線量-体積に基づく制約を評価として「許容性」の概念を新規に導入した。臨床例を模擬した数値計算においても、初期の力学系と比較して良好な結果が得られることが確認できた。

平成 26 年度は、実用化に向け、IMRT 計画の臨床設定に基づく数値実験を行い、評価関数の収束性、線量分布図、線量体積ヒストグラムを用いて性能を評価した。研究計画で想定した通りの提案法の有効性が検証できた。また、線量体積制約を満たす状況を表す acceptable (許容) の概念を新規に導入し、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を考案した。この成果は当初の研究計画では予想しておらず、臨床の治療計画ガイドラインに即した最適化法の新しい開発アイデアを想起することができた。

IMRT 治療計画は、最適解を自動的に求めるという目的については理論的に完全な解決が得られていない状況で臨床において実際に利用されている。このため、医師および医療技術者は試行錯誤により、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。本研究の実用化により、瞬時に最小解を探索でき、効率的な治療計画が実現できる。質の高い「がん医療」の基盤技術において、本研究成果が医療分野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 12 件)

1. Ken'ichi Fujimoto, Yoshihiro Tanaka, Omar M. Abou Al-Ola and Tetsuya Yoshinaga, Continuous-time method and its discretization to inverse problem of intensity-modulated radiation therapy treatment planning, Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation, Vol.19, No.6, pp.1996--2004, 2014. (査読あり) DOI: 10.1016/j.cnsns.2013.10.026
2. Yusaku Yamaguchi, Ken'ichi Fujimoto, Omar M. Abou Al-Ola and Tetsuya Yoshinaga, Continuous-Time Image Reconstruction for Binary Tomography, Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation, Vol.18, No.8, pp.2081--2087, 2013. (査読あり) DOI: 10.1016/j.cnsns.2013.01.001
3. Yusaku Yamaguchi, Ken'ichi Fujimoto and Tetsuya Yoshinaga, Extended Continuous-Time Image Reconstruction System for Binary and Continuous

Tomography, Journal of Signal Processing, Vol.17, No.4, pp.163--166, 2013. (査読あり) DOI: 10.2299/jsp.17.163

4. Kiyoko Tateishi, Ken'ichi Fujimoto and Tetsuya Yoshinaga, Convergence of Iterative Method as Discretization of Continuous-Time Image Reconstruction System for Computed Tomography, Journal of Signal Processing, Vol.16, No.6, pp.617--621, 2012. (査読あり) DOI: 10.2299/jsp.16.617

[学会発表] (計 38 件)

[国際会議]

1. Tetsuya Yoshinaga, Yoshihiro Tanaka and Ken'ichi Fujimoto, Iterative method as discretization of continuous-time method based on dose-volume constrained optimization for intensity-modulated radiation therapy treatment planning, EPOS in European Congress of Radiology 2015.3.4, オーストリア国際会議場 (オーストリア共和国ウィーン)
2. Yusaku Yamaguchi, Ken'ichi Fujimoto and Tetsuya Yoshinaga, Improving image quality using an extended continuous-time CT image reconstruction system, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 2014.6.25, 福岡コンベンションセンター (福岡県・福岡市)
3. Tetsuya Yoshinaga, Yoshihiro Tanaka and Ken'ichi Fujimoto, Continuous-time method based on dose optimization for intensity-modulated radiation therapy treatment planning, EPOS in European Congress of Radiology, 2014.3.5, オーストリア国際会議場 (オーストリア共和国ウィーン)
4. Yusaku Yamaguchi, Ken'ichi Fujimoto and Tetsuya Yoshinaga, Magnetic resonance image reconstruction using nonlinear continuous-time dynamical system, 2014 RISP International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing, 2014.2.28, ワイキキビーチマリOTTリゾート&スパ (アメリカ合衆国ホノルル)
5. Yoshihiro Tanaka, Ken'ichi Fujimoto and Tetsuya Yoshinaga, Nonlinear continuous method for non-negatively constrained inverse problem of IMRT planning, Medical Physics, Indianapolis, 2013.8.4, インディアナ・コンベンション・センター (アメリカ合衆国インディアナポリス)
6. Ken'ichi Fujimoto and Tetsuya Yoshinaga, Continuous-Time Method to Inverse Problem of Intensity-Modulated Radiation Therapy Treatment Planning, EPOS in European Congress of Radiology 2013.3.7, オースト

リア国際会議場（オーストリア共和国ウィーン）

7. Yoshiaki Akaishi, Ken'ichi Fujimoto and Tetsuya Yoshinaga, Electronic Circuit Design of a Block Continuous-Time Image Reconstruction System, 2013 RISP International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing, 2013. 3. 4, コナビーチホテル（アメリカ合衆国コナ）
8. Yusaku Yamaguchi, Ken'ichi Fujimoto and Tetsuya Yoshinaga, Extended Continuous-Time Image Reconstruction System for Binary and Continuous Tomography, 2013 RISP International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing, 2013. 3. 4, コナビーチホテル（アメリカ合衆国コナ）

〔国内学会〕

1. 立石貴代子, 藤本憲市, 吉永哲哉, 微分方程式の離散化に基づく CT 画像再構成法, 第 37 回日本生体医工学会中国四国支部大会, 2014. 10. 4, 岡山大学（岡山県・岡山市）
2. 山口雄作, 藤本憲市, 吉永哲哉, 非線形微分方程式を用いた磁気共鳴画像再構成, 第 37 回日本生体医工学会中国四国支部大会, 2014. 10. 4, 岡山大学（岡山県・岡山市）
3. 山口雄作, 藤本憲市, 吉永哲哉, 連続時間法を用いた Dual-Energy CT 画像再構成, 日本放射線技術学会第 70 回総会学術大会, 2014. 4. 10, パシフィコ横浜（神奈川県・横浜市）
4. 田中義浩, 藤本憲市, 吉永哲哉, 連続時間法による強度変調放射線治療計画の最適化, 日本放射線技術学会第 70 回総会学術大会, 2014. 4. 10, パシフィコ横浜（神奈川県・横浜市）
5. 田中義浩, 藤本憲市, 吉永哲哉, 強度変調放射線治療計画のための離散化連続法, 日本放射線技術学会近畿部会第 56 回学術大会, 2013. 1. 27, 大阪国際会議場（大阪府・大阪市）
6. 橋戸宏輔, 藤本憲市, 吉永哲哉, 強度変調放射線治療計画のためのスイッチト連続法, 第 8 回中四国放射線医療技術フォーラム 2012, 2012. 10. 27, 松山市総合コミュニティセンター（愛媛県・松山市）
7. 山口雄作, 藤本憲市, 吉永哲哉, 高品質 CT 画像再構成を目的とした拡張連続法の収束性, 第 8 回中四国放射線医療技術フォーラム 2012, 2012. 10. 27, 松山市総合コミュニティセンター（愛媛県・松山市）
8. 橋戸宏輔, 藤本憲市, 吉永哲哉, 拡張連続法を用いた強度変調放射線治療計画, 第 104 回日本医学物理学学会学術大会, 2012. 9. 13, つくば国際会議場（茨城県・つくば市）
9. 立石貴代子, 藤本憲市, 吉永哲哉, 画素の非負と単調収束性を保証する逐次 CT 画像

再構成法, 第 104 回日本医学物理学学会学術大会, 2012. 9. 13, つくば国際会議場（茨城県・つくば市）

10. 田中義浩, 橋戸宏輔, 藤本憲市, 吉永哲哉, 連続法の離散化反復法による強度変調放射線治療計画, 第 104 回日本医学物理学学会学術大会, 2012. 9. 13, つくば国際会議場（茨城県・つくば市）

11. 山口雄作, 藤本憲市, 吉永哲哉, 連続 CT 画像再構成法の拡張によるバイナリ・トモグラフィ, 第 104 回日本医学物理学学会学術大会, 2012. 9. 13, つくば国際会議場（茨城県・つくば市）

〔図書〕（計 5 件）

1. Ken'ichi Fujimoto and Tetsuya Yoshinaga, Continuous-Time Image Reconstruction for Computed Tomography in Computed Tomography: New Research (J. H. Park Ed.), Nova Science Publishers, New York, 550 pages (pp. 3--30), Mar. 2013.

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称：強度変調放射線治療計画装置, 強度変調放射線照射装置の放射線ビーム係数演算方法, 強度変調放射線治療計画プログラム及びコンピュータで読み取り可能な記録媒体並びに記録した機器

発明者：吉永哲哉, 藤本憲市

権利者：徳島大学

種類：特許

番号：特願 2012-166589, 特開 2014-23741

出願年月日：2012 年 7 月 27 日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

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・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：40220694

(2) 研究分担者

なし

(3) 研究連携者

なし