

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 17 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293258

研究課題名(和文)次世代型4次元画像誘導放射線治療のための高精度リアルタイム適応追尾照射法の開発

研究課題名(英文)Development of precise real-time adaptive tumor following beam control for next generation of 4-dimensional image guided radiation therapy

研究代表者

本間 経康 (Homma, Noriyasu)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30282023

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,000,000円

研究成果の概要(和文)：放射線治療において、肺腫瘍などの位置・形状変動(動態)に応じた連続追尾照射により治療効果向上と副作用低減を汎用機を用いて短時間で実現するための必須要素技術である、腫瘍の3次元動態の画像計測法とその変動予測法の開発を行い、臨床上有用な性能を達成した。とくに、呼吸統制による呼吸変動予測性能を制御工学的に解析し、より患者負担が少なくかつ効果的な統制法に関する知見を得た。また、リアルタイム適応追尾照射法が実現された場合の効果について、治療計画システムを用いた線量解析を行った。その結果、従来の移動全領域照射法、同期(待伏せ)照射法などと比較し、提案追尾照射制御の有効性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In radiation therapy, intra-fractional tumor motion significantly limits the efficiency of radiation delivery and brings potential risk for organs around the tumor. Conformable tumor following beam control is an ideal solution for such intra-fractional motion problem. In this study, two key techniques of real-time markerless tumor tracking and motion prediction have been developed for such accurate beam control that can be implemented on radiotherapy instruments widely used in clinic. Experimental results demonstrate that the proposed techniques outperform the conventional methods and more importantly, they can achieve clinically useful performance.

研究分野：複雑系科学

キーワード：画像誘導放射線治療 腫瘍追尾照射

1. 研究開始当初の背景

放射線治療において、肺腫瘍などの動体の連続追尾照射により duty cycle 増大、局所制御率向上と副作用低減を実現しつつ、国家財政的観点から医療費抑制をも両立するためには、特別な機構を用いず汎用型リニアック治療装置を用いた照射技術が有効である。我々はそのための2大基礎技術、すなわち安全な腫瘍位置の画像計測法、ならびにその位置変動予測法を新たに開発し、世界トップレベルの性能を達成して、汎用機でもリアルタイムに連続的な高精度追尾照射を行える可能性を示した。

2. 研究の目的

本研究では、腫瘍追尾だけでなく、周辺臓器の動的な配置も4次元的に考慮した新しい次世代適応型追尾照射法を開発し、予測型画像誘導性能、ならびにそれに基づく適応型追尾照射法の性能を、技術的観点と臨床的観点から詳しく評価することで、その実現可能性を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) はじめに、これまでに開発した腫瘍位置計測法と位置変動予測法を組合せて、予測型画像誘導法を開発するため、計測法、予測法それぞれに必要な改良を施して性能改善を図り、その確度と精度を評価・検証した。なお、開発・評価用のファントムならびに臨床データは、研究期間において随時取得した。

(2) つぎに、改良したマーカレス画像計測法を、治療用X線ビーム(MV-X線)で撮影した透視画像にも拡張し、それを併用した3次元計測法の開発を行い、その確度と精度を評価・検証した。

(3) 最後に、開発した3次元計測法を基に、予測型画像誘導照射法の開発を行い、呼吸統制による腫瘍変動予測性能の改善と、治療計画システムを用いた線量計算により、その確度と精度を評価・検証した。

4. 研究成果

(1) 計測法ならびに予測法の改良

マーカレス画像計測法の実装・評価・改良：これまでに開発した、マーカ刺入なしで(撮影用)kV-X線透視画像における腫瘍位置を計測する手法を実装し、ファントムならびに臨床データを用いて性能検証を行った。その結果、骨などの高輝度組織との透過的重なりが腫瘍などの軟部組織の画像認識を困難にする主因であり、専門医でも腫瘍の視認が難しい症例の存在も明らかになった。このような検証結果を基に、透過的重なりの影響が少ない部分を追跡するなどの改良を施すとともに、手法の核となる不良設定問題の正則化に関する理論的解釈も進めた。さらに、位置計測だけでなく、腫瘍形状変化

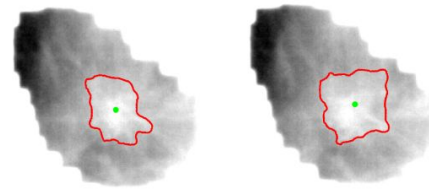
も計測可能な輪郭追跡法(下図(a))を新たに開発し、腫瘍動態(位置・形状変動)の実時間追跡を可能にした。

呼吸性変動予測法の実装・評価・改良：これまでに開発した腫瘍位置変動予測法を実装し、ファントムならびに大規模な臨床データベースを用いて性能検証を行った。その結果、様々な呼吸パターンが存在することが明らかになり、とくにこれまで考慮してきた周期変動だけでなく、振幅やベースラインの揺らぎが予測誤差に与える影響が大きいことが判明した。このような検証結果を基に、揺らぎに頑健な時系列モデルを採用するなどの改良を施すことで、これまでよりも多くの呼吸パターンに対して正確な変動予測を可能にし、また手法の数理的考察も行った。

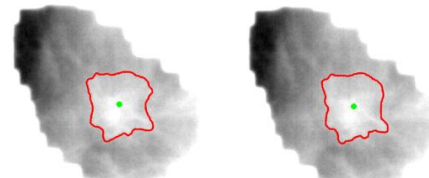
(2) 3次元計測法の開発

治療用ビームによる腫瘍位置のマーカレス画像計測法の開発・性能評価：治療用のMV-X線ビームを用いた透視撮影による腫瘍位置・形状変動のマーカレス画像計測法を開発し、ファントムならびに臨床データを用いて性能評価・検証を行った。その結果、kV-X線を用いた撮影画像よりも画質が悪いため計測誤差が大きいものの、条件の良い症例では平均2mm程度の誤差で腫瘍位置を計測することに成功した(下図)。これは臨床上十分有効な性能である。

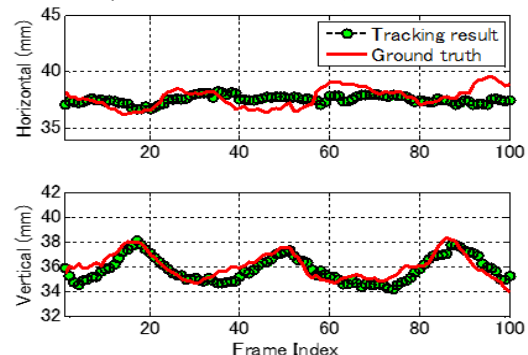
第1フレーム 第40フレーム



第60フレーム 第100フレーム



(a) MV-X線透視による腫瘍輪郭追跡。赤線が輪郭、緑点が重心を表す。



(b) 水平方向(上)と垂直方向(下)の腫瘍重心の変動。赤が真値、緑が計測値。

MV-X 線透視撮影を併用した 3 次元計測法の開発・性能評価：治療用 MV-X 線による透視撮影と、それとは直交する面の撮影用 kV-X 線透視撮影との併用によって、腫瘍位置変動を 3 次元画像計測するシステムを開発した。また、ファントムデータを用いた計測実験を行い、開発したシステムの性能評価・検証を行った。その結果、平均誤差 0.5mm 以内の超正確な 3 次元計測を達成した。これは正確な照射を要求する定位放射線治療の位置合わせ精度 5mm の 1/10 の誤差であり、その有効性が示唆された。

(3) 予測型画像誘導照射法の開発

呼吸統制による呼吸変動予測性能の改善：照射制御システムの呼吸性変動に対する追従性向上のため、複雑な呼吸性位置変動を表す独自の統計数理モデルに基づく予測性能の改善について検討した。とくに、モデルの想定を超える複雑な呼吸パターンに対しては十分な確度で予測するのが困難なため、呼吸統制を用いて予測の難易度を下げることにより、そのような症例に対応する方法をシステム制御工学的な観点から模索した。これにより、これまでの呼吸統制はシステム制御の観点からは必ずしも最適とは言えないことを明らかにし、より患者負担が少なくかつ効果的な制御が可能で統制法について検討した。

実機での予測型画像誘導照射制御システム実装の前段階として、リアルタイム適応追尾照射法が実現された場合の効果について検討するため、治療計画システムを用いた線量計算により dose volume histogram (DVH) 解析を行った。これにより、病巣への投与線量を同じとした場合に、健康な組織、とくに危険臓器 (organ at risk, OAR) への線量、ならびに照射時間 (duty cycle) を評価し、従来の移動全領域照射法、同期 (待伏せ) 照射法などと比べた場合の提案したリアルタイム追尾照射制御の有効性を示した。さらに線量計算の結果より、追尾照射制御の方が有利となるために必要な呼吸変動予測誤差ならびにマーカレス腫瘍計測誤差の許容値策定方針を定めた。これは、世界初の汎用機を用いた追尾照射の実装に向けて明確な仕様策定に極めて有効な知見である。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 8 件)

Xiaoyong Zhang, Noriyasu Homma, Kei Ichiji, Yoshihiro Takai, Makoto Yoshizawa: "Tracking tumor boundary in MV-EPID images without implanted markers: A feasibility study, Medical Physics, vol. 42, no. 5, pp. 2510-2523, 2015 (Peer-Review), DOI: 10.1118/1.4918578

Satomi Kikuta, Yukiyo Nakamura, Yukio Yamamura, Atsushi Tamura, Noriyasu Homma, Yuchio Yanagawa, Hajime Tamura, Jiro Kasahara & Makoto Osanai. Quantitative activation-induced manganese-enhanced MRI reveals severity of Parkinson's disease in mice. Scientific reports, vol. 5, 2015: 12800 (Peer-Review), DOI: 10.1038/srep12800

Ivo Bukovsky, Noriyasu Homma, Kei Ichiji, Matous Cejnek, Matous Slama, Peter M. Benes, and Jiri Bila. "A Fast Neural Network Approach to Predict Lung Tumor Motion during Respiration for Radiation Therapy Applications," BioMed Research International, vol. 2015, pp.1-13, (Peer-Review), <http://dx.doi.org/10.1155/2015/489679>

Xiaoyong Zhang, Noriyasu Homma, Kei Ichiji, Makoto Abe, Norihiro Sugita, Yoshihiro Takai, Yuichiro Narita, and Makoto Yoshizawa. "A kernel-based method for markerless tumor tracking in kV fluoroscopic images," Physics in Medicine and Biology, vol. 59 (2014) pp. 4897-4911, (Peer-Review), DOI: 10.1088/0031-9155/59/17/4897

N. Homma, Y. Takai, H. Endo, K. Ichiji, Y. Narita, X. Zhang, M. Sakai, M. Osanai, M. Abe, N. Sugita, M. Yoshizawa, "Markerless Lung Tumor Motion Tracking by Dynamic Decomposition of X-ray Image Intensity," Journal of Medical Engineering, Vol. 2013, Article ID 340821, 8 pages, December, 2013. DOI: 10.1155/2013/340821

Kei Ichiji, Noriyasu Homma, Masao Sakai, Yuichiro Narita, Yoshihiro Takai, Xiaoyong Zhang, Makoto Abe, Norihiro Sugita and Makoto Yoshizawa: "A Time Varying Seasonal Autoregressive Model Based Prediction of Respiratory Motion for Tumor Following Radiotherapy," Computational and Mathematical Methods in Medicine, Vol. 2013, Article ID 390325, 9 pages, May 2013. DOI: 10.1155.2013.390325

[学会発表](計 24 件)

Xiaoyong Zhang, Noriyasu Homma, Kei Ichiji, Makoto Abe, Norihiro Sugita,

Ivo Bukovsky, Yoshihiro Takai, and Makoto Yoshizawa, "Tumor motion tracking using kV/MV X-ray fluoroscopy for adaptive radiation therapy," 2015 International Workshop on Computational Intelligence for Multimedia Understanding (IWCIM), Prague, 2015, pp. 1-4, Prague, Czech Republic, (Oct. 29, 2015).

Yusuke Yoshida, Kei Ichiji, Xiaoyong Zhang, Noriyasu Homma, Yoshihiro Takai and Makoto Yoshizawa, "A real-time feature-based markerless tumor tracking method using X-ray image sequence for radiotherapy," 2015 IWCIM, Prague, 2015, pp. 1-5, Prague, Czech Republic, (Oct. 29, 2015).

Xiaoyong Zhang, Noriyasu Homma, Yoshihiro Takai, Kei Ichiji, Norihiro Sugita, Makoto Abe, and Makoto Yoshizawa, "A Real-Time Homography-Based Algorithm for Markerless Deformable Lung Tumor Motion Tracking Using KV X-Ray Fluoroscopy," American Association of Physicists in Medicine (AAPM) 56th Annual Meeting, WE-AB-303-02, Med. Phys., 42, p.3656, Anaheim, CA, USA, (July 15, 2015).

Noriyasu Homma. "Markerless image-guided tumor following techniques for real-time conformable radiation therapy," Forum for Nuclear Cooperation in Asia FY2014 Workshop on Radiation Oncology, Invited lecture, Nov. 5, 2014, Hirosaki University, Hirosaki, Aomori

X. Zhang, N. Homma, Y. Narita, Y. Takai, K. Ichiji, M. Abe, N. Sugita, M. Yoshizawa. "Tracking Tumor's Boundary in MV Image Sequences for Image-Guided Radiation Therapy," Medical Physics, Vol. 41, No. 6, p. 574, (presented on July 24, 2014 at AAPM Annual Meeting in Austin, TX, USA)

Ivo Bukovsky, Noriyasu Homma, Matous Cejnek, Kei Ichiji. "Study of Learning Entropy for Novelty Detection in Lung Tumor Motion Prediction for Target Tracking Radiation Therapy," Proc. 2014 IJCNN, pp. 3124-3129, July 10, 2014), Beijing, China.

X. Zhang, N. Homma, K. Ichiji, Y. Takai, Y. Narita, M. Abe, N. Sugita, M

Yoshizawa, "A Kernel-Based Method for Non-Rigid Tumor Tracking in KV Image Sequence," Proc. AAPM 55th Annual Meeting, WE-A-134-3, Vol. 40, No. 6, p. 469, Indianapolis, IN, USA, Aug. 7, 2013.

〔図書〕(計1件)

K. Ichiji, N. Homma, M. Sakai, M. Abe, N. Sugita, and M. Yoshizawa, "A respiratory motion prediction based on time-variant seasonal autoregressive model for real-time image-guided radiotherapy," Radiotherapy, in: Tejinder Kataria (ed.), Frontiers in Radiation Oncology, In-Tech, ISBN 980-953-307-091-4, Chapter 5, pp. 73-90, July, 2013.

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 画像処理装置, 画像処理方法, 及び, 画像処理プログラム

発明者: 本間経康, 酒井正夫, 市地慶, 澁澤直樹, 張曉勇, 阿部誠, 杉田典大, 吉澤誠, 高井良尋

権利者: 同上

種類: 特許

番号: PCT/JP2015/60275

出願年月日: 2015年3月31日

国内外の別: 国外, 国内

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.rii.med.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

本間 経康 (HOMMA, Noriyasu)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 30282023

(2) 研究分担者

高井 良尋 (TAKAI, Yoshihiro)

弘前大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 50107653

(3) 連携研究者

吉澤 誠 (YOSHIZAWA, Makoto)

東北大学・サイバーサイエンスセンター・教授

研究者番号: 60166931

成田 雄一郎 (NARITA, Yuichiro)

弘前大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号: 30311385