

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461904

研究課題名(和文)重粒子線治療患者位置決めにおける分割領域の位置ずれ定量化及び可視化に関する研究

研究課題名(英文) Study on quantification and visualization of displacement of divided regions on patient positioning in heavy-ion therapy

研究代表者

田代 睦 (Tashiro, Mutsumi)

群馬大学・未来先端研究機構・准教授

研究者番号：60447274

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、放射線治療における自動位置決めソフトウェアを開発すること、さらに、画像を領域分割して行うことにより、体内各部の位置ずれ量を定量化、可視化する機能を開発することを目的とした。治療計画時の3D-CT体積を、動きのない骨構造である母体側と、治療計画時から動きのある部分(関心体積)に複数に分割し、それぞれを独立に3次元的に仮想的に動かすことにより、逐次生成される疑似X線画像(DRR)とX線画像とのマッチングを行うソフトウェアを開発した。これにより、一般的な骨構造の位置決めとともに、動きのある分割体積部分も視覚的に一致させ、母体積からの移動を定量化することができた。

研究成果の概要(英文)：This study aims development of automatic patient positioning software for radiotherapy and further development of a function to quantify and visualize the displacement of separated parts in patient bodies by dividing the images. We developed a "Multi-Volume Matching" technique based on our 2D-3D patient positioning software. In this technique, a 3D-CT volume was divided into multi-volumes such as a volume of interest (VOI) and a base volume (BV). The VOI was segmented so as to include structure whose motion appears in X-ray images. Then, 2D-3D matching was processed using X-ray images and Digitally Reconstructed Radiographs, which were repeatedly generated by changing 3D positions and angles of VOI and BV independently to match most with the X-ray images. Using this technique, we could visualize and quantify the displacement of VOI, as well as bony structure of the base body.

研究分野：医学物理学

キーワード：放射線治療 重粒子線治療 患者位置決め 複数体積マッチング

1. 研究開始当初の背景

放射線治療では、日々の照射を計画通りに行うために、照射直前に標的(患者)を同じ場所に位置決めする。その際、照射直前に取得された正側2方向のX線画像と、あらかじめ取得されたX線画像あるいは、治療計画用CT撮影により得られた3次元画像データから計算された疑似X線画像(デジタル再構成画像、digitally reconstructed radiograph (DRR))を用いて、照射時の患者位置を治療計画での理想的な患者位置に合うように治療台位置を微調整している。

重粒子線治療は一般的な放射線治療と比べて側方散乱が小さく、またブラッグピークの利用することにより、比較的少ない門数で標的をピンポイントに照射することが可能である。しかしそれゆえに、標的が位置を外れたときの線量分布への影響が大きく、より高い位置決め精度が求められる。とりわけ粒子線治療では、照射ビームに対して垂直な方向だけでなく、ビーム軸方向の臓器の変動がビームの飛程に大きく影響し、その結果、腫瘍への過小照射、正常組織への過大照射につながる危険性がある。したがって、位置決めでは標的の横方向の位置だけでなく、周辺の骨構造等を含めた解剖学的構造全体が矛盾無く合うことが求められ、更なる慎重さが要求される。

しかし、これまでの経験から、照射時の患者状態を完全に再現させることは非常に困難なのが現実である。例えば、椎体で合わせても肩甲骨がずれたり、呼吸同期照射のために最呼吸のタイミングでX線撮影をしても、横隔膜の位置が変位していたりする。そのため、より慎重に位置決め精度を求めるほど、それにかかる時間は増大する傾向にある。近年放射線治療全般に精度要求はますます高まっており、一方で治療件数の増大も求められている。このような相反する要求に対応するためには、位置決めシステムを高度化し、より使いやすく、短い時間で精度の高い結果が得られるシステムの開発が求められる。

一方、照射時に位置が大きくずれていた場合には、治療を続行するのか、現状に合わせて再治療計画を行うのかの判断に迫られる。例えば本学重粒子線治療では、治療計画に設定されたマージンにより線量分布に影響を与えない範囲のずれであれば照射を続行し、マージンを超えてずれている場合、あるいはそのずれの影響が不明な場合には、一時中断してCT撮影を行い、治療計画ビームパラメータを用いて確認CT画像上で線量分布計算を行い、線量分布に問題がないか確認をして治療続行を判断している。もし分布上問題があると判断された場合には、そのCT画像で治療計画を修正し立案し直す必要がある。位置決め段階で合わない場合には、どこがどの程度合わないのか、という情報が現場で容易に得られれば、寝直し等患者状態の修正を伴う現場での対処が容易になり、また、照射

続行可能かどうかの判断にも役立つと期待される。

2. 研究の目的

本研究では、以下のことを目的として、重粒子線・放射線治療における位置決めの高速度化・高機能化を目指した研究・開発を行う。

(1) 自動位置決めの実現

日々のX線画像を基準として、治療計画用CT画像を用いてアイソセンタ位置をずらしながら、あるいは回転させながら逐次DRR画像を生成し、それらを比較して最も一致する位置ずれ量を算出するソフトウェアを開発する。自動位置決め自体は既存であるが、これ以降の研究を行うための基盤となるものであり、研究遂行のために自由度の高いツールを持つ必要があるため、新たに製作する。

(2) 画像解像度と位置決め精度の評価

現在我々の位置決めシステムでは、画像の解像度として512×512ピクセル、濃度分解能として8bitの画像しか利用できない。しかしX線の受像器(FPD)自体はより高解像度の画像を得ることが可能である。また、DRRもCT画像からの計算手法により様々な画質が得られる。そこで、これらの画質が位置決め精度にどのような影響があるのかを評価し、効率的かつ高精度な位置決めに必要な画質を明らかにする。これにより、不必要に高画質を求めることなく可能な限り短時間で高精度な自動位置決めができるような条件を明らかにする。

(3) 位置ずれ量の視覚化、及び、領域毎の位置ずれ量・ずれ方向の明確化

位置決めでは患者状態(例えば骨の位置や臓器の変形)により部分的に合わないことがある。そこで、どの領域がどの程度ずれているのかを数値化および可視化するソフトウェアを開発する。さらに、領域毎に分割して自動位置決めを行うことにより、領域毎の位置ずれ量やずれ方向を明確化する手法を開発する。これにより、位置決め時にどの部分をどのように修正すればよいかの指針を与えられるようにする。そうすれば、修正可否、治療続行可否の判断の根拠を提供できることが期待される。

3. 研究の方法

(1) 自動位置決めの実現

日々のX線画像とDRR画像を比較して、最も一致する位置ずれ量を算出するソフトウェアを開発する。DRRの生成などの計算方法はすでに確立されていることから、本研究ではそのアルゴリズムには深入りしないが、今後の研究をできるだけスムーズに行えるよう、一般的に利用可能なGPUを用いた基本的な並列計算による高速化までを実現す

る。

(2) 画像解像度と位置決め精度の評価

様々な解像度や濃度分解能をもつ DRR および X 線画像を生成し、上記自動位置決めソフトウェアを用いて、位置合わせを行い、その精度を評価する。これらの画質が位置決め精度にどのような影響があるのかを評価し、効率的かつ高精度な位置決めに必要な画質を明らかにする。DRR 生成のための CT 画像や X 線画像は、これまで本学重粒子線治療で用いられた画像を利用する。現在の手動位置決めでは、位置ずれ量の評価のために解剖学的な特徴点を選択抽出して 2 画像間で比較することによりずれ量を算出しているが、本研究でも技師の協力のもと同様の評価を行う。また、画像そのものも精度と特徴点選択の際に生じる誤差も考慮する。以上により画質と精度の関係を明らかにし、今後の自動位置決めソフトウェアにて利用する画像生成パラメータを決定する。不必要に高画質を求めることなく可能な限り短時間で高精度な自動位置決めができるような条件を明らかにする。

(3) 位置ずれ量の視覚化、及び、領域毎の位置ずれ量・ずれ方向の明確化

位置決めでは患者状態（例えば骨の位置や臓器の変形）により部分的に合わないことがある。そこで、どの領域がどの程度ずれているのかを数値化および可視化して、領域毎のずれ具合を視覚的に把握できるようなソフトウェアの検討・開発を行う。(1)で述べたように、領域を 2 次元あるいは 3 次元的に分割して自動位置決めを行うことにより、領域毎の位置ずれ量やずれ方向を具体的なずれ量を用いて明確化する手法を開発する。これにより、位置決め時にどの部分をどのように修正すればよいかの指針を与えられるようにし、さらには、治療続行可否の判断の根拠を提供できることが期待される。

4. 研究成果

(1) 開発した自動位置決めソフトウェアは複数の最適化方法を持つ。1 つは、正面・側面 2 方向の画像それぞれを 2 次元でマッチングを行い、各画像で並進量 2 方向と面内回転 1 角度を算出し（1 方向は共通）得られた 5 パラメータを用いて体軸回転量（ロール）を最適化する方法である。別の方法は、3 並進量と 3 軸回転各の 6 パラメータを同時に最適化する方法である。前者は最適化の際に生成される DRR の計算回数を減らせることから、計算時間を低減できる可能性がある。画像マッチングによる最適化には、最急降下法と黄金分割法を利用し、目的関数としてゼロ平均正規化相互相関を用いることとした。

最適化方法による位置決め精度および最適化計算時間の例を表 1 にまとめる。これは各部位それぞれ 10 名の患者例について平均

	方法	ΔT (mm)	ΔR (°)	Time (s)
前立腺	2D+R	0.38±0.18	0.23±0.13	22.2
	3D	0.33±0.26	0.25±0.14	31.2
肺	2D+R	0.93±0.30	0.49±0.31	21.0
	3D	0.79±0.34	0.47±0.38	24.8
頭頸部	2D+R	0.51±0.18	0.15±0.05	19.5
	3D	0.45±0.30	0.18±0.06	24.2
肝臓	2D+R	1.70±1.45	0.68±0.25	21.4
	3D	2.15±1.51	0.76±0.36	26.4
膵臓	2D+R	3.03±2.39	1.38±0.94	22.7
	3D	3.57±2.62	1.47±1.12	28.4

表 1: 各部位および最適化方法による位置決め精度と計算時間。2D+R は 2 次元+ロール最適化、3D は 6 パラメータ同時最適化を示す。

したものである。複数の技師による手動合わせの結果を正とし、本ソフトウェアによる結果との差を並進、回転それぞれ 3 つの量の二乗平均平方根 (ΔT , ΔR) を示す。前立腺、肺、頭頸部では誤差が 1mm、 0.5° 以下となっており、要求精度の 2mm を十分に下回っていることがわかった。一方、肝臓や膵臓ではずれが大きくなっているものがあつた。これは、計算では骨構造以外の臓器や腸内ガスの変化の影響を受けていることが考えられる。部位によっては手動の合わせ込みも必要になるが、実用可能な精度を持つことが実証できた。計算時間についてはハードウェアや研究ソフトであるためログ出力を行っている等の影響もあるが、2D+R の方では 2 割ほど計算時間が短くなった。今後並列計算の利用方法などソフトの作り込みでも変わってくる可能性もあるため、それらも考慮して実運用での採用を判断していく必要がある。

(2) 図 1 は DRR サイズの位置決め誤差への依存性を示す。128×128 (ピクセルスピング 1.792 mm)、256×256 (同 0.896 mm)、512×512 (同 0.448 mm)、1024×1024 (同 0.224 mm) の 4 種類のサイズについての例である。これより、高解像度が必ずしも誤差が小さくなるとは限らないことがわかった。この結果から、本研究では基本的に 256×256 を用いることとした。(1)で示した結果もこの条件を使用した。

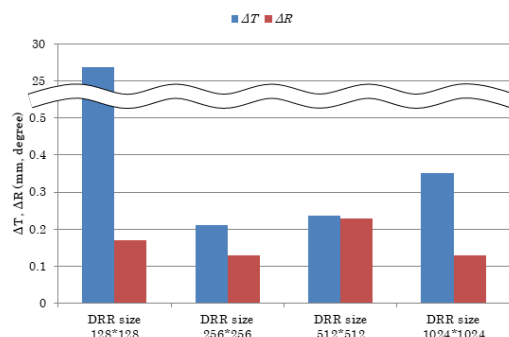


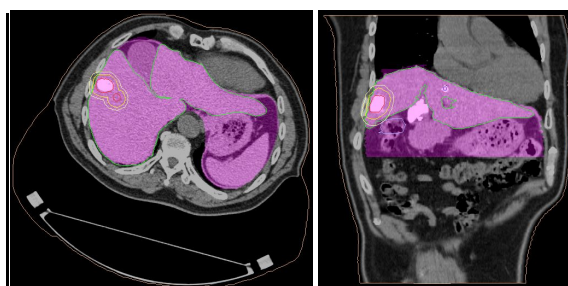
図 1: 位置決め計算誤差の DRR サイズ依存性

(3) 領域ごとのずれ量を視覚的および定量的に知るために、マッチング後の 2D 画像を指定したサイズに分割（例えば 5×5 等）し、各分割画像に対してパターンマッチングにより 2 次元上のずれ量を算出し、色やベクトル表示する機能を試作した。

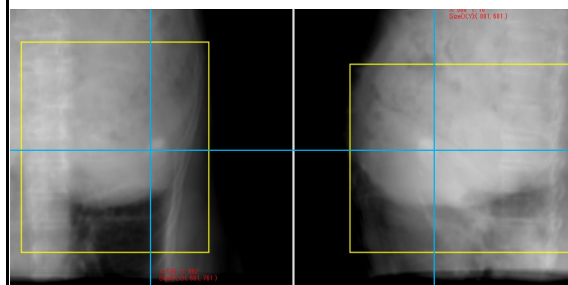
さらに、治療計画 CT からの一部臓器等のずれ（動き）を視覚化・定量化するために、複数体積分割マッチング法を開発した。この方法では、動きの見られる部分を関心体積 (VOI) として設定し、母体積と VOI を独立に 3 次元的に仮想的に動かしながら DRR を逐次生成し、X 線画像とのマッチングを行うものである。VOI は直方体だけでなく、任意の形状を 3D-2 値画像で指定できるようにし、治療計画の輪郭情報を利用することも可能である。ここで、VOI を母体積と独立に動かした際に、母体積側との衝突や空隙が発生し得る。生成される DRR はこの部分も反映され、それが X 線画像とのマッチングにも影響することがわかったため、その影響が最小となるように、衝突側は 2 つの体積の CT 値の最大値 (MIP)、空隙側は最小値 (MinIP) を用いて 3D-CT 画像を生成することとした。VOI と母体積が独立に動くことによる体積同士の連結については、より連続性を保つために変形を導入するなど更なる工夫の余地があると思われる。

図 2 に肝臓がん患者での実施例を示す。図 2(a) は治療計画 CT 画像と設定された VOI (紫色の部分) を示す。この VOI および母体積 CT 画像を独立に 3 次元的に変位させて DRR を生成し、図 2(d) の X 線画像とのマッチングを行うことにより、元の CT 画像から得られる元 DRR (b) から変化した DRR (c) が得られた。(b) と (c) を比べると、骨構造はほとんど変位せず、独立に肝臓や腫瘍の部分が変位して (d) の X 線画像 (すなわち治療時) の状態に近づけられていることがわかる。このときの母体積および VOI の変位量 (3 つの並進量 + 3 つの回転角) を合わせて 12 個の変位量を定量的に得ることができた。すなわち、治療計画時の患者状態から治療時の患者状態へ、母体積の位置決めとともに、関心体積がどのように変位するのかを、視覚的および定量的に把握することが可能となった。

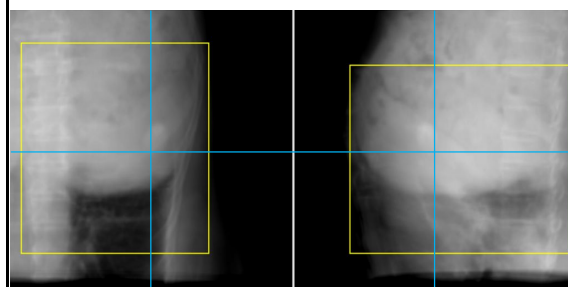
現状の問題点として、複数体積マッチングでは、12 個のパラメータの最適化を行うが、一度に 12 パラメータの最適化では正しい変位量への収束が難しいことが挙げられる。これはパラメータ数が多いことで、異なる局所解への収束が起こりやすいことが考えられる。本ソフトウェアでは母体側および VOI 側それぞれを別々にマッチングさせることができる。また、それぞれのマッチング過程で最適な関心領域 (ROI。マッチングさせる領域。図 2 では黄色の長方形で囲まれた領域) を設定することもできるため、これらのマッチングをパラレルではなくシリアルに、あるいは更に繰り返し行うことで、正解に近づけ



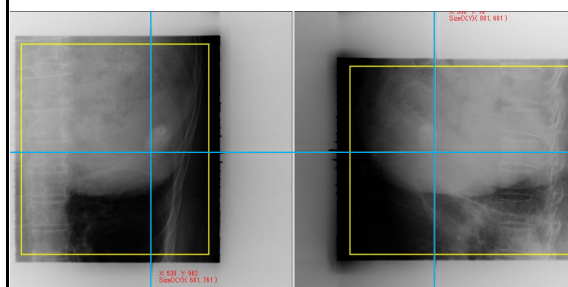
(a) 治療計画 CT 画像と VOI (紫色の部分)



(b) 治療計画 CT から得られた DRR



(c) X 線画像 (d) との複数体積マッチング後の DRR



(d) X 線画像。治療計画 CT の時と比べて肝臓の位置に変位が見られる。

図 2 : 複数体積マッチングの実施例。(b) ~ (d) は左側が正面画像、右側が側面画像であり、頭側が画像の下側になっている。腫瘍を含む肝臓の部分 (VOI) を骨構造に対して独立に変位させて X 線画像 (d) に合わせられている。

られやすくなることが期待される。

本研究にて新規に開発した複数体積マッチング法により、日々変動する患者内の部位を視覚的および定量的に把握することが可能となった。本技術は放射線治療における患者位置決めにも有用なツールとなるものと期待される。

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8件)

Tajiri S, Tashiro M, Mizukami T, Tsukishima C, Torikoshi M, Kanai T, Margin estimation and disturbances of irradiation field in layer-stacking carbon ion beams for respiratory moving targets, Journal OF Radiation Research, Feb 23:1-9, 2017. 査読有.

DOI: 0.1093/jrr/rxx001

Abe T, Shirai K, Saitoh J, Ebara T, Shimada H, Tashiro M, Okano N, Ohno T, Nakano T, Incidence, risk factors, and dose-volume relationship of radiation-induced rib fracture after carbon ion radiotherapy for lung cancer, Acta Oncol.,55 2016, 163-166. 査読有.

DOI: 10.3109/0284186X.2015.1088169

Kubota Y, Tashiro M, Shinohara A, Abe S, Souda S, Okada R, Ishii T, Kanai T, Ohno T, Nakano T, Development of an automatic evaluation method for patient positioning error, J Appl Clin Med Phys 16, 2015, 100-111. 査読有.

DOI: 10.1120/jacmp.v16i4.5400

T. Ebara, H. Shimada, H. Kawamura, K. Shirai, J. Saito, M. Kawashima, M. Tashiro, T. Ohno, T. Kanai, T. Nakano, Dosimetric analysis between carbon ion radiotherapy and stereotactic body radiotherapy in stage I lung cancer, Anticancer Research 34, 2014 5099-5104. 査読有.

<http://ar.iijournals.org/content/34/9/5099.10ng>

M. Tashiro, T. Ishii, J. Koya, R. Okada, Y. Kurosawa, K. Arai, S. Abe, Y. Ohashi, H. Shimada, K. Yusa, T. Kanai, S. Yamada, H. Kawamura, T. Ebara, T. Ohno, T. Nakano, Technical approach to individualized respiratory-gated carbon-ion therapy for mobile organs, Radiological Physics and Technology 6, 2013, 356-366. 査読有.

DOI: 10.1007/s12194-013-0208-3

〔学会発表〕(計9件)

H. Hayashi, Y. Kubota, S. Abe, S. Souda, R. Okada, M. Tashiro, M. Torikoshi, T. Kanai, T. Ohno, T. Nakano, Evaluation of High-Precision Automatic Patient Positioning System in Carbon Ion Radiotherapy: Patient study of 5 sites, 3rd International Symposium of Gunma University Medical Innovation and 8th International Conference on Advanced Micro-Device Engineering, 2016年12月09日, 桐生市市民文化会館(群馬県・桐生市)

H. Hayashi, Y. Kubota, S. Abe, S. Souda, R. Okada, T. Ishii, M. Tashiro, M. Torikoshi, T.

Kanai, T. Ohno, T. Nakano, Evaluation of High-Precision Automatic Patient Positioning System with Fast Calculation in Carbon Ion Radiotherapy; Patient study, 第111回日本医学物理学学会学術大会, 2016年04月15日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

H Hayashi¹, Y Kubota, S Abe, S Souda, R Okada, T Ishii, M. Tashiro, M Torikoshi, T Kanai, T Ohno, T Nakano, Development of a High-Precision Automatic Patient Positioning Software with Fast Calculation in Carbon Ion Therapy: Verification for Prostate Cancer Cases, 日本放射線腫瘍学会第28回学術大会, 2015年11月20日, ペイシア文化ホール・前橋商工会議所会館(群馬県・前橋市)

Y Kubota, T Ohno, K Tsuda, M. Tashiro, M Sakai, Y Hirano, N Okonogi, K Murata, S Noda, M Torikoshi, T Kanai, T Nakano, Development of an In-Vivo Spacer that Verifies Irradiated Position and Dose Distribution in Carbon Ion Therapy for Uterine Cervical Cancer, 日本放射線腫瘍学会第28回学術大会, 2015年11月20日, ペイシア文化ホール・前橋商工会議所会館(群馬県・前橋市)

Kubota Y, Kawamura H, Tashiro M, Matsumura A, Shimada H, Yusa K, Sato H, Kawahara M, Kanai T, Ohno T, Nakano T, The influences of dose changes in beam angles for setup uncertainty and range uncertainty in carbon ion radiotherapy for prostate cancer patients, 15th International Congress of Radiation Research, 2015年5月25日, 国立京都国際会館(京都府・京都市)

久保田佳樹, 田代 睦, 篠原 彩花, 安部聖, 小林 沙紀, 岡田 良介, 石居 義隆, 金井 達明, 大野 達也, 中野 隆史, 者位置決め評価法の開発, 第51回群馬放射線腫瘍研究会, 2014年9月6日, 群馬大学昭和キャンパスミレニウムホール(群馬県・前橋市)

M. Tashiro, T. Ishii, J. Koya, R. Okada, Y. Kurosawa, K. Arai, S. Abe, Y. Ohashi, H. Shimada, K. Yusa, T. Kanai, S. Yamada, H. Kawamura, T. Ebara, T. Ohno, T. Nakano, Technical approach to individualized respiratory-gated carbon-ion therapy for mobile organs, JRC2014, 2014年4月13日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

M. Tashiro, Respiratory motion management for carbon-ion therapy at GHMC, The 2nd International Symposium of Gunma University Program for Leading Graduate Schools, 2014年01月24日, 前橋テルサ

(群馬県・前橋市)

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)

名称：患者位置決め支援装置

発明者：田代 睦、久保田佳樹、仁衡琢磨、
蓮見将弘

権利者：国立大学法人群馬大学、ペンギンシ
ステム株式会社

種類：特許

番号：特願 2017-031732 号

出願年月日：2017年2月23日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1)研究代表者

田代 睦 (TASHIRO, Mutsumi)

群馬大学・未来先端研究機構・准教授

研究者番号：60447274

(4)研究協力者

久保田 佳樹 (KUBOTA, Yoshiki)

林 隼人 (HAYASHI, Hayato)