

平成30年6月19日現在

機関番号：72602

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H07429

研究課題名(和文)放射線治療期間中の患者の体型変化を予測する仮想CBCT画像生成システムの開発

研究課題名(英文) Development of pseud-CBCT production system including patients' body shrinkage through radiotherapy duration

研究代表者

中野 正寛 (Nakano, Masahiro)

公益財団法人がん研究会・有明病院 放射線治療部・研究助手

研究者番号：50780384

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、放射線治療期間中の頭頸部がん患者の日々のCBCT画像より患者の形態変化を抽出し、治療期間後半の形態変化を予測するシステムの構築を目標とした。研究初年度では患者の形態変化を抽出するための非剛体レジストレーション(Deformable Image Registration)に関してハイパーパラメータの最適化を行い、研究2年目には治療期間前半の患者の形態変化を抽出した変形ベクトル場を主成分分析して得られた主成分ベクトルを用いて、治療期間後半の形態変化を表現する変形ベクトル場を再現することに成功した。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to predict head and neck cancer patients' body shrinkage and weight loss throughout radiotherapy duration, from daily cone-beam CT (CBCT) image sets.

In the first year of the research, hyper-parameter optimization of deformable image registration (DIR), in order to acquire accurate deformation vector fields (DVF) which contain information about patients' body shrinkage, was implemented. Then, in the second year, principal component vectors (PCVs) were acquired using principal component analysis (PCA) of ten DVFs from earlier 11 treatment fractions, and predicted DVF from the first fraction to the 23rd has successfully reconstructed using an average DVF and nine PCVs.

研究分野：医学物理学

キーワード：適応型放射線治療 医学物理学 医用画像処理 形態変化 CBCT 主成分分析

## 1. 研究開始当初の背景

頭頸部領域は複雑な解剖および機能を有することから、がんの手術療法は機能障害をきたす場合も多く、機能の温存が期待できる放射線治療が果たす役割は非常に大きい。また、上中咽頭がんは放射線感受性が高いケースが多く、治療の第一選択は放射線療法または抗がん剤を併用する化学放射線療法である。一方で、頭頸部がんの放射線治療は一般的に66~70 Gy / 33~35回 / 7週と比較的長期間を要し、その間に腫瘍の縮小や体重の減少による大幅な形態変化が見られることが多い。そのため、放射線治療期間の中盤から後半にかけて治療ターゲットに対して適切な線量投与がされているか、過剰な線量投与がないか、また周囲の正常臓器に対する線量制限が当初の治療プラン通りに守られているか、など多くの懸念事項の存在が指摘されている。

頭頸部がんに限らず、体輪郭の変化や患者の状態の変化に適応しながら放射線治療を遂行しようとする適応型放射線治療 (Adaptive Radiation Therapy: ART) というアプローチが提唱されている (文献1)。このARTは、治療期間中の患者の体型の変化や腫瘍の縮小などの形態変化が見られた場合に当初の放射線治療プランを適宜変更し形態変化に適切に対応しようとするものである。特に前述のような大幅な形態変化が見られる頭頸部がんでは、すでにARTの試みが臨床で行われている。しかしながらその多くは治療開始後4週目などあらかじめ決められたタイミングでComputed Tomography (CT) 画像を再撮影して治療プランの再計画が行われ、その翌週からの治療に適用されている。そのため、治療プラン再計画のためのCT撮影から、実際に再計画された治療が開始されるまでに一定の遅れが必ず生じてしまい、またその後治療期間後半の5~7週目に大幅な形態変化が起こった場合などには対応できていない。もし第5~7週の形態変化を事前に予測することができれば、適切なタイミングでの治療プラン変更を前もって準備することが可能となり、患者個々の形態変化に適応した放射線治療を実施することが可能となるはずである。

近年、放射線治療前と治療開始後2週間に頭頸部がんのFDG-PETを施行した研究が行われている。予後良好群では治療開始2週目ですでにFDGの取り込みに大幅な低下が見られ、従って腫瘍の反応は治療1~2週目にすでに生じていると報告されている (文献2)。また、頭頸部の扁平上皮がんでは放射線治療

開始後3週間で肉眼的腫瘍体積や耳下腺に大幅な体積の縮小が見られるとの報告もされている (文献3)。これらより、患者の形態変化は放射線治療開始から1~3週目にはすでに表れていることになる。

形態変化を抽出しうる素材としては、継続的に取得されたCT画像やコーンビームCT

(Cone-beam CT: CBCT) 画像が挙げられる。特にCBCT画像は、放射線治療における患者の高精度な位置合わせのために、多くの施設で毎日もしくは週一回のペースで画像取得されており、患者の日々の形態変化を追跡するための非侵襲的な方法として期待される。また近年CBCT画像の高画質化が実現されたことから線量計算に用いても遜色のない結果が得られており、CBCT画像は線量計算へ容易に応用できる利点を持っている。

以上のことから、放射線治療期間に取得されたCBCT画像データから治療期間後半の第5週から第7週の形態変化を予測することができれば適切なタイミングでの再計画が可能となり、さらに予測CBCT画像を提供することができれば前もって治療プランの再計画を準備することが可能となる。

## 2. 研究の目的

本研究では、放射線治療期間中の頭頸部がん患者のCBCT画像を素材として、治療期間内の比較的早い時期に継続的に取得されたCBCT画像から形態変化を抽出し、治療期間後半の患者の形態変化を予測するシステムの構築を目標とする。また、患者の形態変化の予測を反映した仮想CBCT画像を出力し、形態変化が起こる前に治療計画/線量計算を可能とすることを旨とする。

## 3. 研究の方法

本研究が目指すシステムは大きく2つの要素から成る。すなわち i) 患者の一連のCBCT画像から形態変化を抽出した変形ベクトル場 (Deformation Vector Field: DVF) を得るための非剛体レジストレーション (Deformable Image Registration: DIR) 部と、ii) 抽出された一連のDVFデータを用いて患者の形態変化を予測する予測DVFデータ創出部である。本研究では、研究初年度である2016年に(1) DIRのパラメータ最適化と精度評価を行い、研究最終年度である2017年に(2) 予測DVFデータ創出部の構築を行った。

まず(1)では、5人の頭頸部がん患者につ

いて、放射線治療開始2週間前のCT画像と治療32日目のCBCT画像間のDIRを行い、DIRにおけるハイパーパラメータの最適値の見積もりと精度の評価を行った。

また(2)においては、放射線治療初日から11日目までのCBCT画像(CBCT1, CBCT2, ..., CBCT11)より10個の変形ベクトル場

(DVF1, DVF2, ..., DVF10)を抽出し、それらを主成分分析(Principal Component Analysis: PCA)して主成分ベクトル

(Principal Component Vector: PCV)を取得した。また、そのPCVを用いて、第一段階として治療初日から11日目までの変形ベクトル場DVF1to11を予測し、第二段階として治療23日目への変形ベクトル場DVF1to23の予測も同様に行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) DIRパラメータ最適化と精度評価

5人の頭頸部がん患者について、放射線治療開始2週間前のCT画像と治療32日目のCBCT画像間のDIRを行い、DIRにおけるハイパーパラメータの最適値の見積もりと精度の評価を行った。DIRアプリケーションはelastix v4.7を使用した(文献4)。DIRにはB-Spline法を用い、コスト関数には類似度を評価する相互情報量の項と、正則化項としてBendingEnergyPenalty項を加えることとした。ハイパーパラメータは格子サイズ(5mm ~ 20mm)と正則化項の重み $\lambda$ である。

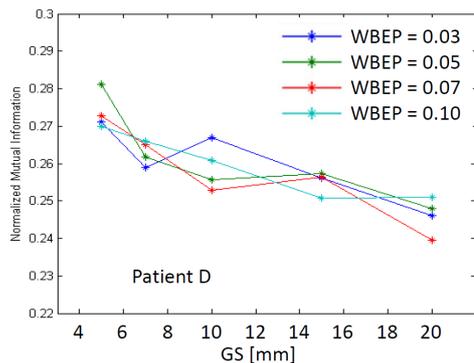


図1. 患者Dにおける、格子サイズGS [mm]に対する相互情報量の変化

図1に、患者Dにおける格子サイズ(GS)に対する相互情報量の変化を示す(正則化項の重み $\lambda$ は図1.中ではWBEPと表記)。全ての患者において、格子サイズ5mmにて相互情報量が最大値となった。また、正則化項の重み $\lambda$ については、患者によって $\lambda=0.05$ と0.07で相互情報量の最大値が見られたが、

0.07が最大の場合でも0.05の結果とほぼ差がない状態であった。以上の結果より、格子サイズ5mm、 $\lambda=0.05$ を使用することとした。図2に、決定したハイパーパラメータを用いたDIRによる変形後画像とその差分画像を示す。

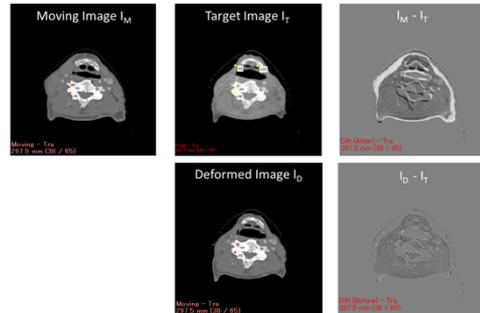


図2. 患者AのOriginal ImageとDIRによるDeformed Imageおよびその差分画像

##### (2) DVFの主成分分析による主成分ベクトルの抽出と予想DVFの創出

1人の中咽頭がん患者について、放射線治療期間中のCBCTより変形ベクトル場を抽出し、治療初日のCBCT画像から23日目のCBCT画像に向かう変形ベクトル場DVF1to23の再構成を試みた。手法の概要を図3に示す。

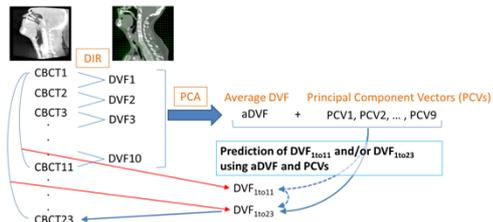


図3. 変形ベクトル場予測方法の概要

具体的には、初日から11日目までのCBCT画像(CBCT1, CBCT2, ..., CBCT11)より変形ベクトル場DVF(DVF1, DVF2, ..., DVF10)を抽出しそれらを主成分分析し、平均変形ベクトル場aDVFおよび主成分ベクトルPCV1, PCV2, ..., PCV9を得た。これらをまとめて

$$PCV = (aDVF, PCV_1, \dots, PCV_9)^T$$

と表記する。さらに、

$$DVF_{pred} \approx \alpha \cdot PCV$$

を実現する係数ベクトル

$$\alpha = (\alpha_0, \alpha_1, \dots, \alpha_9)$$

を得るため、次式に示す最小化問題

$$\alpha = \arg \min_{\alpha} (DVF_{pred} - \alpha \cdot PCV)$$

を解くことで最適な係数ベクトル  $\alpha$  を得た。最小化問題を解く際には Adaptive Coordinate Descent 法を用いた (文献 5)。ここで DVFPred は、初日から 23 日目へ向かう変形ベクトル場を得たいことから DVFPred = DVF1to23 となるが、予測プロセスを 2 段階に設計する可能性があることから DVFPred = DVF1to11 についても予測と結果の評価を行った。

予測 DVF の精度は良好な結果が得られているが、患者の痩せと関係しない日々の肩部の位置変動が DVF 予測に悪影響を与えており、現在のところは処理を肩部を除いた範囲に限定せざるを得ない状況である。一方で頭頸部の放射線治療では深頸リンパ節や鎖骨上リンパ節を範囲に含む場合が多いため、線量分布計算を考えた場合は鎖骨、肩部まで含めた画像が必要となるため、今後この点の改善を行っていく必要がある。また、予測 DVF データを CBCT1 画像に適用して創出する仮想 CBCT 画像の出力については現在取り組んでおり、今後早期の実現を目指す。

<引用文献>

- 1) D Yan et al 1997 Phys. Med. Biol. 42(1) 123
- 2) M. Lazzeroni et al 2016 Radiother Oncol 119 Sup1
- 3) L. Capelle et al 2012 Clin Oncol 24(3) 208
- 4) S. Klein et al 2010 IEEE Trans Med Imaging 29(1) 196
- 5) I. Loshchilov et al 2011 Genetic and Evolutionary Computation Conference (GECCO 2011) pp.885-992

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 4 件)

- ① Satoshi Kida, Takahiro Nakamoto, Masahiro Nakano, Kanabu Nawa, Akihiro Haga, Jun'ichi Kotoku, Hideomi Yamashita, Keiichi Nakagawa, "Cone Beam Computed Tomography Image Quality Improvement Using a Deep Convolutional Neural Network," *Cureus* 10(4): e2548., 2018. (査読あり) DOI: 10.7759/cureus.2548
- ② Yu Murakami, Masahiro Nakano, Masahiro Yoshida, Hideaki Hirashima, Fumiya Nakamura, Junichi Fukunaga, Takaaki Hirose, Yasuo Yoshioka, Masahiko Oguchi and Hideki Hirata, "Possibility of the chest wall dose

reduction using volumetric modulated arc therapy (VMAT) in radiation induced rib fracture cases: Comparison with stereotactic radiotherapy (SRT)," *Journal of Radiation Research*, 59(3):327-332, 2018. (査読あり) DOI: 10.1093/jrr/rry012

- ③ Masahiro Nakano, Akihiro Haga, Jun'ichi Kotoku, Taiki Magome, Yoshitaka Masutani, Shouhei Hanaoka, Satoshi Kida and Keiichi Nakagawa, "Cone-beam CT reconstruction for non-periodic organ motion using time-ordered chain graph model," *Radiation Oncology*, 12, 145, 2017. (査読あり) DOI: 10.1186/s13014-017-0879-8
- ④ Takuyo Kozuka, Masahiro Nakano, Masatoshi Hashimoto, Kotaro Gomi, Keiko Nemoto Murofushi, Minako Sumi, Junji Yonese, Masahiko Oguchi, "Acute and late complications after hypofractionated intensity modulated radiotherapy in prostate cancer," *Japanese Journal of Radiology*, 35(5), 269-278, 2017. (査読あり) DOI: 10.1007/s11604-017-0630-2

[学会発表] (計 10 件)

- ① Yuki Watanabe, Taiki Magome, Akihiro Haga, Kanabu Nawa, Masahiro Nakano, Yukihiro Nomura, Shohei Hanaoka and Keiichi Nakagawa. Field-of-view expansion of megavoltage CT based on iterative reconstruction algorithm using prior information. 第 115 回日本医学物理学会学術大会, 2018 年 4 月、パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
- ② Satoshi Kida, Takahiro Nakamoto, Masahiro Nakano, Kanabu Nawa, Akihiro Haga, Jun'ichi Kotoku, Hideomi Yamashita, Keiichi Nakagawa. CBCT image quality improvement using a deep convolution neural network. 第 115 回日本医学物理学会学術大会, 2018 年 4 月、パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
- ③ Hayato Tsuno, Masahiro Nakano, Masataka Sakamoto, Tomoharu Sato. Influence of back scatter from floor of FF beam and FFF beam on collimator scatter coefficient measurement. 8th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics, 2017 年 9 月、大阪大学コンベンションセンター (大阪府・吹田市)

- ④ Masahiro Nakano, Roel Kierkels, Shouhei Hanaoka, Erik Korevaar, Toshikazu Imae, Akihiro Haga and Nanna Maria Sijtsema.  
Optimizing B-Spline Deformable Image Registration Between Planning CT and Cone-Beam CT in Head and Neck Cancer Patients.  
American Association of Physicists in Medicine 59<sup>th</sup> Annual Meeting and Exhibition, 2017年7月、Denver (USA)
- ⑤ 橋本成世, 中野正寛, 伊藤康, 高橋良, 松林史康, 橋本竹雄, 芳賀昭弘, 名和要武, 佐藤智春, 小塚拓洋, 小口正彦  
距離画像センサを用いた患者セットアップシステム  
第 112 回日本医学物理学会学術大会, 2016年9月、沖縄コンベンションセンター (沖縄県・宜野湾市)
- ⑥ 芳賀昭弘, 馬込大貴, 中野正寛, 古徳純一, 名和要武, 今江禄一, 中川恵一  
Planning CT constraint cone beam CT reconstruction –A feasibility study  
第 112 回日本医学物理学会学術大会, 2016年9月、沖縄コンベンションセンター (沖縄県・宜野湾市)
- ⑦ Akihiro Haga, Taiki Magome, Masahiro Nakano, Jun'ichi Kotoku and Keiichi Nakagawa.  
Field-Of-View Expansion in Cone-Beam CT Reconstruction by Use of Prior Information  
American Association of Physicists in Medicine 58<sup>th</sup> Annual Meeting and Exhibition, 2016年7月、Washington, D.C. (USA)
- ⑧ Masahiro Nakano, Akihiro Haga, Jun-ichi Kotoku, Taiki Magome, Yoshitaka Masutani, Shouhei Hanaoka and Keiichi Nakagawa.  
Four-Dimensional Cone-Beam CT Iterative Reconstruction with Time-Ordered Chain Graph Model for Non-Periodic Organ Motion and Deformation.  
American Association of Physicists in Medicine 58<sup>th</sup> Annual Meeting and Exhibition, 2016年7月、Washington, D.C. (USA)
- ⑨ Akihiro Haga, Dousatsu Sakata, Taiki Magome, Jun'ichi Kotoku, Masahiro Nakano, Kanabu Nawa, Yataro Horikawa and Keiichi Nakagawa.  
Theoretical consideration of material decomposition with prior information compressed sensing  
第 111 回日本医学物理学会学術大会, 2016年4月、パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

- ⑩ Masahiro Nakano, Akihiro Haga, Jun-ichi Kotoku, Taiki Magome, Yoshitaka Masutani, Shouhei Hanaoka and Keiichi Nakagawa.  
Time-ordered 4D cone-beam CT iterative reconstruction for pelvic region  
第 111 回日本医学物理学会学術大会, 2016年4月、パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

[図書] (計 0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中野 正寛 (NAKANO, Masahiro )  
公益財団法人がん研究会・有明病院 放射線治療部・研究助手  
研究者番号：50780384

### (2) 研究分担者 なし

### (3) 連携研究者 なし

### (4) 研究協力者

今江 禄一 (IMAE, Toshikazu)  
名和 要武 (NAWA, Kanabu)  
芳賀 昭弘 (HAGA, Akihiro)  
花岡 昇平 (HANAOKA, Shouhei)  
仲本 宗泰 (NAKAMOTO, Takahiro)  
出町 和之 (DEMACHI, Kazuyuki)  
高橋 渉 (TAKAHASHI, Wataru)  
中川 恵一 (NAKAGAWA, Keiichi)  
橋本 成世 (HASHIMOTO, Masatoshi)  
吉岡 靖生 (YOSHIOKA, Yasuo)  
小口 正彦 (OGUCHI, Masahiko)