

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04117

研究課題名(和文)リアルタイム画像誘導追尾放射線治療のための新X線動態断層撮影システムの開発

研究課題名(英文) Development of a novel X-ray fluoroscopic motion tomography system for real time image guided tumor following radiation therapy

研究代表者

本間 経康 (Homma, Noriyasu)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：30282023

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,300,000円

研究成果の概要(和文)：放射線治療において、肺腫瘍などの移動や変形等を伴う対象動態を追跡し、それを追尾して連続照射する技術によりduty cycle増大、局所制御率向上と副作用低減の実現が期待されている。本研究では、腫瘍動態を追跡するための画像計測法を開発し、その有効性を検証した。とくに、X線透視による実時間性と、断層撮影による軟部組織描出能を両立させた、新しい確率的部分断層再構成法を提案した。これにより腫瘍動態追尾照射の実現に向けた有望な画像計測法を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した、新しい確率的部分断層再構成法は、x線透視による実時間性と、断層像の軟部組織描出能を両立させた画期的画像計測法である。これにより、照射中の腫瘍移動や変形を実時間で撮像することが可能になる。また、これまで開発してきた腫瘍移動予測法との組み合わせにより、腫瘍動態予測型の追尾照射を実現することで治療効果増大と副作用低減、さらには治療時間の劇的な低減を可能になる。これにより、患者ならびに術者の負担軽減をも実現する効果的な放射線治療への道を拓く成果である。

研究成果の概要(英文)：In radiation therapy, intra-fractional tumor motion and deformation significantly limits the efficiency of radiation delivery and brings potential risk for organs around the tumor such as organs at risk. Conformable tumor following beam control is an ideal solution for such intra-fractional motion problem. In this study, a new real-time image processing method for tracking tumor motion and deformation has been developed. The proposed method is based on x-ray fluoroscopy to take advantage of real-time imaging the target tumor inside the body. However, the image quality of x-ray fluoroscopy is often not sufficient for tracking tumor due to superposition of bones or the other organs. To address this issue, a new stochastic partial tomographic reconstruction has been developed. Experimental results demonstrate that the proposed method outperforms 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：放射線治療 画像誘導 追尾照射

1. 研究開始当初の背景

放射線治療において、肺腫瘍などの移動や変形等を伴う対象動態を追跡し、それを追尾して連続照射する技術により duty cycle 増大、局所制御率向上と副作用低減の実現が期待されている。我々はそのための基礎技術、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た。しかし、症例によっては計測誤差が増大してしまう問題が残っていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、軟部組織描出能に優れる X 線断層撮影を、呼吸性の移動や変形などを伴う肺腫瘍動態の実時間描出へ拡張した新しい原理の動態断層再構成法を開発し、計測誤差の症例依存問題を解決することである。これを基に、リアルタイムで正確に腫瘍動態追尾を可能とするような予測照射制御システムを開発し、汎用機による実現可能性と有効性を明らかにする。

3. 研究の方法

はじめに、これまでに開発した腫瘍位置の画像計測法の雑音に対する頑健性を改善するため、図 1 のような新しい確率的な X 線透視画像の数理モデルを提案した。このモデルでは、図 2 に示す通り体内で移動する組織の透過的な重畳を、隠れマルコフモデル (Hidden Markov model: HMM) を用いて確率的に表し、重畳の組合せを推定して、追跡対象の腫瘍とそれ以外の組織を分離する部分的な断層像を得ようとする手法である。また、隠れマルコフモデルは機械学習的なデータ駆動型訓練により、体内移動による重畳の変化を同定した。

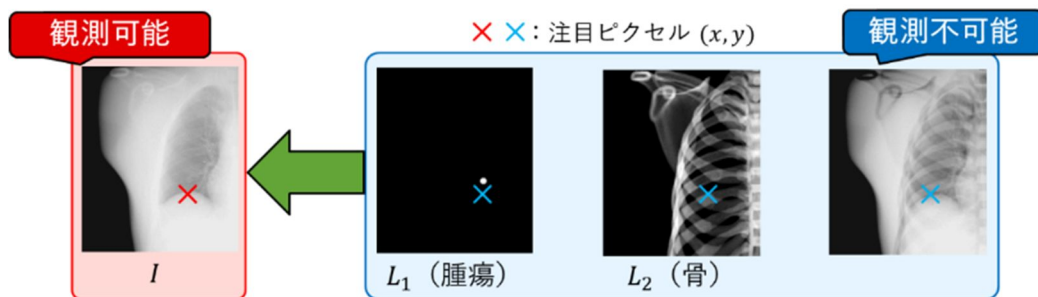


図 1: X 線透視 (動画) 像を体内組織の重畳の変化によりモデル化する概念図。体内移動による重畳組織の時間的変化に起因して、観測値である透視像の画素値が変化する。

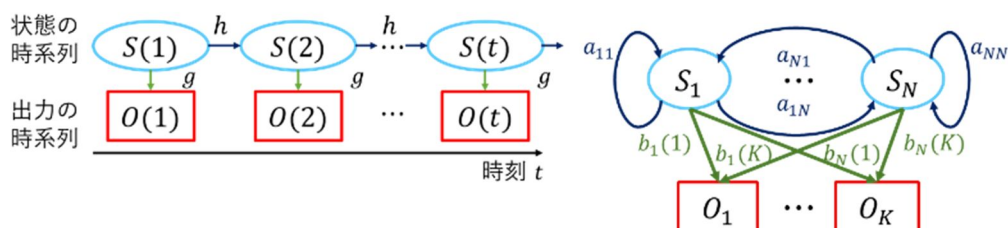


図 2: 観測できない重畳組織 (水色) の時間的変化が透視像 (赤) として観測される様子を隠れマルコフモデルによる遷移 (時間変化) で表現した概念図

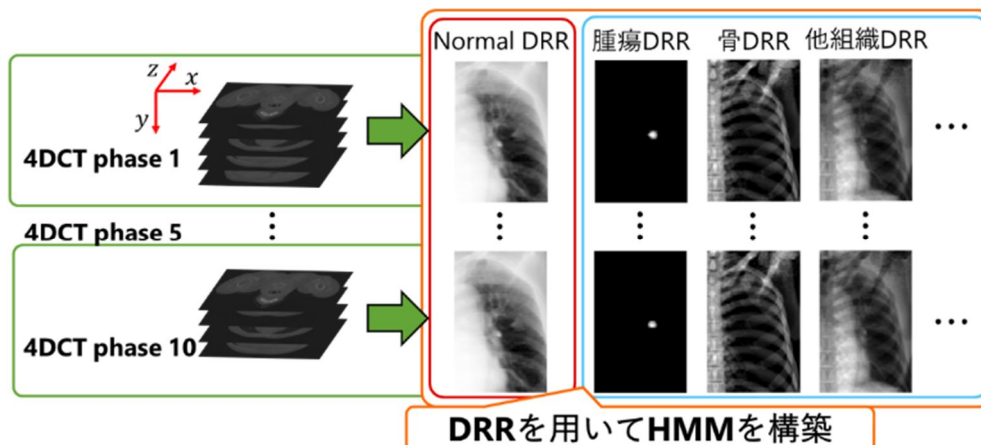


図 3: モデル訓練に用いた 4 次元 CT 断層像とそこから再投影された透視像の概念図

訓練には、図3に示すような、3次元的なX線CT断層像を繰り返し撮像することで時間的な変化を再構成した4次元CT(4DCT)と呼ばれるデータと、それを再投影して得られる模擬的なX線透視像(DRR)を用いた。なお、4DCTの撮像には、3次元的なCTの撮像よりもさらに長時間を要するのに加え、再構成時間も必要で、かつ体動等によるアーチファクトも顕著なため、本研究で目的とする実時間での腫瘍追跡には不向きとされている。提案法により、X線透視のような固定線源を用いた高速撮像と、X線CTのような断層像による明瞭な軟部組織描出の両立を目指した。

つぎに、提案した確率モデルのプロトタイプをソフトウェア的に実装し、ファントムならびに臨床データを用いて基礎的な性能評価実験を行った。また、基礎的評価に基づいて、プロトタイプを改良した。とくに、モデル訓練における訓練データ補間による描出能改善を試みた。

#### 4. 研究成果

##### (1) 提案部分断層再構成法による腫瘍位置変動の分離描出

図4に、臨床データを用いた、提案手法による移動する腫瘍の分離描出結果を2症例示す。この結果より、提案手法(HMM)は従来法(GMM)よりも明瞭に対象腫瘍を描出できている様子が分かる。ダイス係数(完全一致で1.0、不一致で0になる)を用いて評価した正解領域との一致度は、従来法が平均0.4だったのに対し、提案手法は0.8となり、2倍の一致度を達成した。

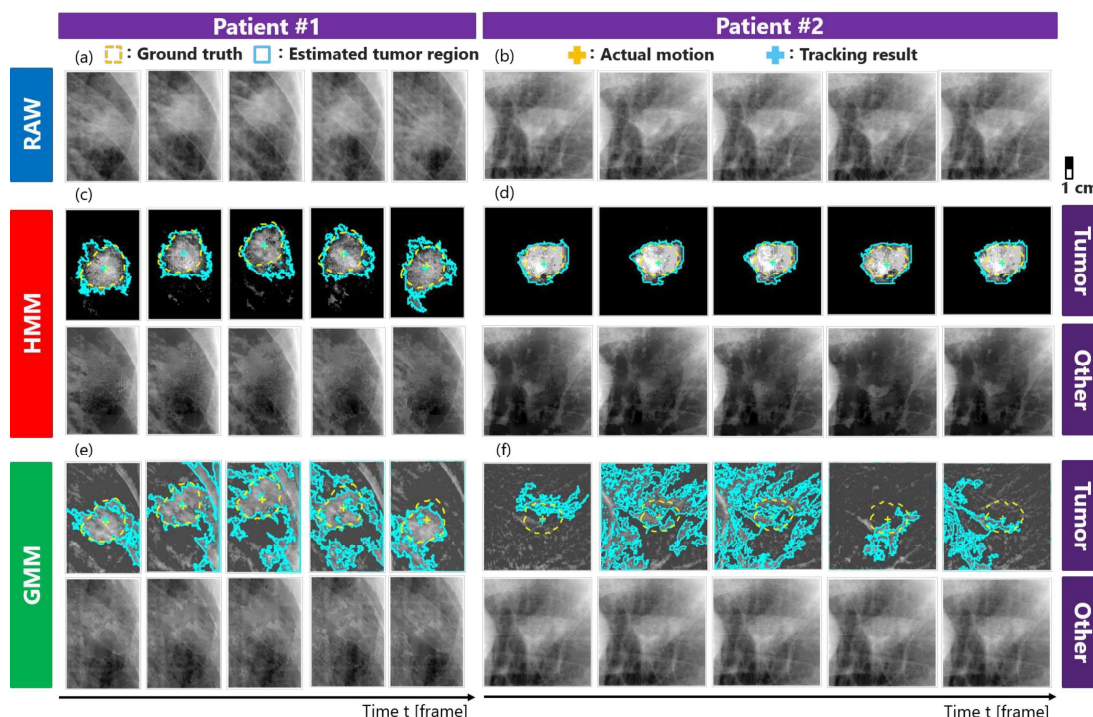


図4：移動する腫瘍の分離描出結果。透視(動画)の代表的な5時刻の静止画を2症例分表示したもの。1行目のRAW(青)は観測したX線透視像、2行目2段分のHMM(赤)は提案手法による分離された腫瘍(上段)と残りの組織(下段)、3行目2段分のGMM(緑)は比較対象の従来法による結果を示す。水色は分離された腫瘍の輪郭と重心、黄色はそれぞれの正解である。従来法により分離された腫瘍は正解と大きく異なるが、提案法はよく一致している様子が分かる。

##### (2) 腫瘍追跡

提案法による腫瘍移動追跡誤差は、代表的なテンプレートマッチング手法を用いた場合でも平均0.8 mmを達成した。これはX線透視をそのまま用いた場合の平均誤差1.24 mmに比べ、およそ35%の改善にあたる。臨床データを用いた誤差1 mm以内達成は、正確な照射を要求する定位放射線治療における基準である平均誤差5 mmの1/5の超正確な照射を実現可能なことを意味しており、臨床上も意義が大きい結果である。さらに精度(ばらつき)もX線透視による追跡の0.5 mmから、提案法では0.4 mmへ20%改善した。これらの結果は、提案法による輝度分離が腫瘍移動追跡に効果的であることを示すとともに、その頑健性を示すものである。

##### (3) 描出性能改善

さらなる性能改善策として、4DCTの位相(時間)間隔を補間することで、訓練データを拡張した。その結果、計測位相間を4倍に補間(訓練データ数4倍)することにより、補間なしに比べ分離の一致度が約10%向上し、腫瘍追跡誤差が約3%改善した。データ拡張割合に比べ改善幅は小さいが、データ補間による効果を確認できた。

以上、開発した確率的部分断層再構成法は臨床上十分な腫瘍追跡性能を達成可能なことが示され、腫瘍移動予測法と組み合わせた画像誘導照射法の実現可能性が示唆された。

## 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 4件/うちオープンアクセス 1件）

|  |                             |
|--|-----------------------------|
| 1. 著者名<br>Shindo Masahiro, Ichiji Kei, Homma Noriyasu, Zhang Xiaoyong, Okuda Shungo, Sugita Norihiro, Yamaki Shunsuke, Takai Yoshihiro, Yoshizawa Makoto | 4. 巻<br>140                 |
| 2. 論文標題<br>Hidden Markov Model-based Extraction of Target Objects in X-ray Image Sequence for Lung Radiation Therapy                                     | 5. 発行年<br>2020年             |
| 3. 雑誌名<br>IEEJ Transactions on Electronics, Information and Systems  | 6. 最初と最後の頁<br>49 ~ 60       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br><a href="https://doi.org/10.1541/ieejeiss.140.49">https://doi.org/10.1541/ieejeiss.140.49</a>                                | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>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<br>-                   |
| 1. 著者名<br>Bukovsky Ivo, Kinsner Witold, Homma Noriyasu   | 4. 巻<br>21                  |
| 2. 論文標題<br>Learning Entropy as a Learning-Based Information Concept  | 5. 発行年<br>2019年             |
| 3. 雑誌名<br>Entropy  | 6. 最初と最後の頁<br>166 ~ 166     |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/e21020166  | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する                |
| 1. 著者名<br>Tominaga Chiaki, Azumi Hiroki, Goto Mitsunori, Taura Masaaki, Homma Noriyasu, Mori Issei   | 4. 巻<br>11                  |
| 2. 論文標題<br>Tilted-wire method for measuring resolution properties of CT images under extremely low-contrast and high-noise conditions                    | 5. 発行年<br>2018年             |
| 3. 雑誌名<br>Radiological Physics and Technology  | 6. 最初と最後の頁<br>125 ~ 137     |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br><a href="https://doi.org/10.1007/s12194-018-0443-8">https://doi.org/10.1007/s12194-018-0443-8</a>                            | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>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<br>-                   |
| 1. 著者名<br>Ichiji K, Yoshida Y, Homma N, Zhang X, Bukovsky I, Takai Y, Yoshizawa M  | 4. 巻<br>63                  |
| 2. 論文標題<br>A key-point based real-time tracking of lung tumor in x-ray image sequence by using difference of Gaussians filtering and optical flow        | 5. 発行年<br>2018年             |
| 3. 雑誌名<br>Physics in Medicine & Biology  | 6. 最初と最後の頁<br>185007 (16pp) |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br><a href="https://doi.org/10.1088/1361-6560/aada71">https://doi.org/10.1088/1361-6560/aada71</a>                              | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する                |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Goto Mitsunori, Tominaga Chiaki, Taura Masaaki, Azumi Hiroki, Sato Kazuhiro, Homma Noriyasu, Mori Issei   | 4. 巻<br>60              |
| 2. 論文標題<br>A method to measure slice sensitivity profiles of CT images under low-contrast and high-noise conditions | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Physica Medica  | 6. 最初と最後の頁<br>100 ~ 110 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>doi:10.1016/j.ejmp.2019.03.010  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Kadoya Noriyuki, Ichiji Kei, Uchida Tomoya, Nakajima Yujiro, Ikeda Ryutaro, Uozumi Yosuke, Zhang Xiaoyong, Bukovsky Ivo, Yamamoto Takaya, Takeda Ken, Takai Yoshihiro, Jingu Keiichi, Homma Noriyasu | 4. 巻<br>43            |
| 2. 論文標題<br>Dosimetric evaluation of MLC-based dynamic tumor tracking radiotherapy using digital phantom: Desired setup margin for tracking radiotherapy  | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Medical Dosimetry  | 6. 最初と最後の頁<br>74 ~ 81 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br><a href="https://doi.org/10.1016/j.meddos.2017.08.005">https://doi.org/10.1016/j.meddos.2017.08.005</a>  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. 著者名<br>Jakob Tofftegaard, Paul Keall, Ricky O'Brien, Dan Ruan, Floris Ernst, Noriyasu Homma, Kei Ichiji, Per Poulsen | 4. 巻<br>印刷中       |
| 2. 論文標題<br>Potential improvements of lung and prostate MLC tracking investigated by treatment simulations               | 5. 発行年<br>2018年   |
| 3. 雑誌名<br>Medical Physics   | 6. 最初と最後の頁<br>印刷中 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし  | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する      |

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Jiaoyang Wang, Kei Ichiji, Noriyasu Homma   |
| 2. 発表標題<br>A feasibility study on predicting synthetic dual-energy X-ray fluoroscopic images using deep convolutional neural network |
| 3. 学会等名<br>The 2nd Conference on Biological Imaging and Medical AI   |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>本間経康                                     |
| 2. 発表標題<br>CIは医学と相性が良い?                             |
| 3. 学会等名<br>第16回Computational Intelligence研究会 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2019年                                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>奥田隼梧, 市地慶, 本間経康, 張曉勇, 吉澤誠                |
| 2. 発表標題<br>4次元CT補間に基づく隠れマルコフモデルを用いたX線動画画像中の腫瘍像描出能向上 |
| 3. 学会等名<br>計測自動制御学会東北支部55周年記念学術講演会                  |
| 4. 発表年<br>2019年                                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>王 驕洋, 市地 慶, 本間 経康                                 |
| 2. 発表標題<br>深層学習を用いたSingle-Energy X線透視像からのDual-Energy X線透視像合成 |
| 3. 学会等名<br>計測自動制御学会東北支部55周年記念学術講演会                           |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Masaki Hara, Kei Ichiji, Noriyasu Homma   |
| 2. 発表標題<br>A realistic simulation method for time-variant dosimetric impact by baseline drift of moving tumor during radiation therapy |
| 3. 学会等名<br>Tohoku University Thematic Forum for Creativity "Cancer" - from Biology to Acceptance - (国際学会)                              |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Jiaoyang Wang, Masaki Sato, Kei Ichiji, Noriyasu Homma  |
| 2. 発表標題<br>Development of deep learning based image transformation techniques for advanced radiation therapy |
| 3. 学会等名<br>Tohoku University Thematic Forum for Creativity "Cancer" - from Biology to Acceptance -           |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>奥田隼梧, 市地慶, 本間経康, 張曉勇, 吉澤誠                     |
| 2. 発表標題<br>隠れマルコフモデルを用いたX線動画画像からの腫瘍像抽出法の先験情報導入による性能向上の試み |
| 3. 学会等名<br>計測自動制御学会システム・情報部門学術講演会                        |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|                                   |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>本間経康                   |
| 2. 発表標題<br>深層学習とマルチモダリティの可能性      |
| 3. 学会等名<br>第9回東北放射線医療技術学術大会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2019年                   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>M Shindo, K Ichiji, N Homma, X Zhang, Y Takai, M Yoshizawa  |
| 2. 発表標題<br>Probabilistic Decomposition of X-ray Image Sequence to Extract Obscure Target Objects for Monitoring Intrafractional Organ Motion |
| 3. 学会等名<br>AAPM Annual meeting 2018 (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>新藤雅大, 市地慶, 本間経康, 張曉勇, 杉田典大, 八巻俊輔, 高井良尋, 吉澤誠 |
| 2. 発表標題<br>マーカレス腫瘍追跡のための隠れマルコフモデルを用いたX線動画像からの物体輝度抽出    |
| 3. 学会等名<br>FAN 2019                                    |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>佐藤雄介, 市地慶, 新藤雅大, 張曉勇, 角谷倫之, 小山内実, 高井良尋, 本間経康 |
| 2. 発表標題<br>呼吸性移動対策のための肺腫瘍位置の時系列成分分離に基づく予測               |
| 3. 学会等名<br>日本放射線技術学会第46回秋季学術大会                          |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>W. Wu, K. Ichiji, X. Zhang, I. Bukovsky, M. Osanai, Y. Takai, N. Homma       |
| 2. 発表標題<br>Tumor tracking by integrating multiple sensing results for radiation therapy |
| 3. 学会等名<br>SICEシステム・情報部門学術講演会2018   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>本間 経康  |
| 2. 発表標題<br>海外企業との産学連携 For healthy life expectancy extension |
| 3. 学会等名<br>第5回東北大学スマート・エイジング学際重点研究センターシンポジウム(招待講演)          |
| 4. 発表年<br>2018年   |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>本間経康, 高井良尋, 張曉勇, 市地慶, 魚住洋佑, 酒井正夫, 吉澤誠 |
| 2. 発表標題<br>マーカレス追尾照射に必要な数理技術                     |
| 3. 学会等名<br>第113回日本医学物理学学会学術大会(招待講演)              |
| 4. 発表年<br>2017年                                  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>齊藤望, 市地慶, 張曉勇, 本間経康, 新藤雅大, 高井良尋, 吉澤誠 |
| 2. 発表標題<br>肺がん放射線治療のためX線動画像中の標的腫瘍のアフィン変換に基づく追跡法 |
| 3. 学会等名<br>計測自動制御学会 システム・情報部門学術講演会              |
| 4. 発表年<br>2017年                                 |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>新藤雅大, 市地慶, 張曉勇, 本間経康, 齊藤望, 高井良尋, 吉澤誠     |
| 2. 発表標題<br>マーカレス腫瘍追跡のためのX線動画像の物体輝度の重畳状態を考慮した動体抽出の検討 |
| 3. 学会等名<br>計測自動制御学会 システム・情報部門学術講演会                  |
| 4. 発表年<br>2017年                                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>齊藤望, 市地慶, 張曉勇, 本間経康, 新藤雅大, 高井良尋, 吉澤誠    |
| 2. 発表標題<br>放射線治療のためのX線動画中の腫瘍のアフィン変形を考慮したマーカレス腫瘍追跡法 |
| 3. 学会等名<br>第51回日本生体医工学会東北支部大会                      |
| 4. 発表年<br>2017年                                    |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>新藤雅大, 市地慶, 張曉勇, 本間経康, 齊藤望, 高井良尋, 吉澤誠        |
| 2. 発表標題<br>腫瘍のマーカレス追跡性能向上のためのX線動画像の物体の重畳状態を考慮した移動体輝度抽出 |
| 3. 学会等名<br>第51回日本生体医工学会東北支部大会                          |
| 4. 発表年<br>2017年  |

〔図書〕 計2件

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>藤田 広志、有村 秀孝、諸岡 健一                | 4. 発行年<br>2020年 |
| 2. 出版社<br>オーム社                             | 5. 総ページ数<br>250 |
| 3. 書名<br>放射線治療AIと外科治療AI、II-Chapter7 (本間経康) |                 |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Karsten Keller   | 4. 発行年<br>2019年 |
| 2. 出版社<br>MDPI   | 5. 総ページ数<br>250 |
| 3. 書名<br>Entropy Measures for Data Analysis: Theory, Algorithms and Applications |                 |

〔出願〕 計1件

|                                       |   |               |
|---------------------------------------|---|---------------|
| 産業財産権の名称<br>画像処理装置、画像処理方法および画像処理プログラム | 発明者<br>本間経康、市地慶、<br>新藤雅大、杉田典<br>大、吉澤誠、高井良 | 権利者<br>東北大学   |
| 産業財産権の種類、番号<br>特許、特願2018-88462        | 出願年<br>2018年                              | 国内・外国の別<br>国内 |

〔取得〕 計2件

|                           |  |               |
|---------------------------|--|---------------|
| 産業財産権の名称<br>特許            | 発明者<br>本間、酒井、市地、<br>澁澤、張、阿部、杉<br>田、吉澤、高井 | 権利者<br>同左     |
| 産業財産権の種類、番号<br>特許、6524497 | 取得年<br>2019年                             | 国内・外国の別<br>国内 |

|                                    |                         |               |
|------------------------------------|-------------------------|---------------|
| 産業財産権の名称<br>United Stats Patent    | 発明者<br>N. Homma, et. al | 権利者<br>同左     |
| 産業財産権の種類、番号<br>特許、US 10,504,225 B2 | 取得年<br>2019年            | 国内・外国の別<br>外国 |

[ その他 ]

6. 研究組織

|           | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                        | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                                     | 備考 |
|-----------|--|---|----|
| 研究<br>分担者 | 高井 良尋<br><br>(Takai Yoshihiro)<br><br>(50107653) | 一般財団法人脳神経疾患研究所・南東北BNCT研究センター・<br>センター長<br><br><br>(81603) |    |
| 研究<br>協力者 | 市地 慶<br><br>(Ichiji Kei)<br><br>(90743443)       | 東北大学・医学系研究科・助教<br><br><br>(11301)                         |    |
| 連携<br>研究者 | 吉澤 誠<br><br>(Yoshizawa Makoto)<br><br>(60166931) | 東北大学・サイバーサイエンスセンター・教授<br><br><br>(11301)                  |    |
| 連携<br>研究者 | 張 曉勇<br><br>(Zhang Xiaogyon)<br><br>(90722752)   | 仙台高等専門学校・総合工学科・助教<br><br><br>(51303)                      |    |
| 連携<br>研究者 | 角谷 倫之<br><br>(Noriyuki Kadoya)<br><br>(20604961) | 東北大学・大学病院・助教<br><br><br>(11301)                           |    |