

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：32653

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17192

研究課題名（和文）適応粒子線治療に向けた患者体内の阻止能比推定法の確立

研究課題名（英文）Establishment of a method for estimating stopping power ratio in the patient's body for adaptive particle therapy

研究代表者

金井 貴幸（Kanai, Takayuki）

東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号：40764139

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：「適応粒子線治療」の実現に必要な阻止能比推定法を確立するため、畳み込みニューラルネットワークを用いた手法を開発した。U-net、CycleGAN、pix2pixの3手法を比較検討し、精度および汎用性の点からpix2pixで良い結果が得られることが判明した。提案手法は現状でも浅い領域の腫瘍に対して適用可能な精度であり、変換に要した時間は1症例あたり1.3秒と、オンラインでの線量分布計算にも使用可能な速度であった。

また、飛程の不確かさを低減するための手法として体表面画像誘導装置を応用する手法も開発し、0.1 mm以下という高精度で患者の体表面の変形量を定量的に算出することが可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した手法は、患者の体型変化や臓器の変化などに応じて粒子線治療計画を変更する「適応粒子線治療」の実現に寄与すると期待される。また、粒子線の飛程と飛程誤差が比例関係でなく2乗根に比例する関係であったことはこれまでの研究報告とは異なる結果であり、今後の粒子線治療における飛程誤差の考え方に影響を及ぼすものである。更に、本研究の研究成果は学術大会のインターナショナルセッションで学術的な賞を受賞するなど、高い評価を受けている。

研究成果の概要（英文）：In order to establish a method for estimating the stopping power ratio for "adaptive particle radiotherapy", we developed a method using convolutional neural networks. We compared U-net, CycleGAN, and pix2pix and found that pix2pix was the best in terms of accuracy and applicability. The proposed method was accurate enough to be applied to tumors in a shallow region, and conversion time was about 1.3 seconds per case, which is fast enough to be applied to the on-line dose calculation.

For reducing the range uncertainty, we also developed a method to utilize a body surface image guidance system. The developed method was able to quantitatively calculate the magnitude of deformation of the patient's body surface with a high accuracy of less than 0.1 mm.

研究分野：医学物理学

キーワード：放射線治療 粒子線治療 適応放射線治療 MR画像誘導放射線治療 畳み込みニューラルネットワーク

## 1. 研究開始当初の背景

現在の放射線治療の主流はX線による治療であるが、近年、陽子や炭素原子核を加速して得られるビームを照射する粒子線治療が行われるようになってきており、本邦でも公的医療保険の適応になるなどその有用性は広く認められつつある。粒子線治療は、X線と比べて腫瘍に局限した線量分布を作成することが可能である一方、治療期間中生じた患者の体型変化や、腫瘍の増大・縮小、照射途中の呼吸や腸管の蠕動などの影響を受けやすいという欠点がある。このことから、治療期間中や照射途中の患者変化に応じて治療計画の修正を行う適応放射線治療が粒子線治療では特に有用である。

X線治療における有用性が確認されている適応放射線治療であるが、粒子線治療においては未だ実現に至っていない。その大きな理由として、患者体内における水との阻止能比分布を正確に求めることが困難であることが挙げられる。通常の粒子線治療においてはCT画像から阻止能比分布を計算するが、これと比較し、適応放射線治療で用いられる cone-beam CT (CBCT)画像やMRI画像では、散乱線の影響による誤差や、画素値と阻止能比の関係を単純に求めることができないといった問題があった。阻止能比は粒子線治療における線量分布計算に必要な不可欠な情報であり、CBCT画像やMRI画像から高精度に阻止能比を推定する手法の確立は粒子線治療における適応放射線治療である「適応粒子線治療」には不可欠である。

## 2. 研究の目的

本研究は、「適応粒子線治療」の実現を目指し、CBCT画像およびMRI画像から高精度に阻止能比分布を推定する手法の開発を目的とする。現在行われている粒子線治療は主に陽子線治療と炭素線治療の2種類であり、陽子線治療では、CBCT画像やMRI画像から阻止能比を推定する方法について既に幾つかの報告がある。しかしながら、重粒子線治療は陽子線治療よりも更に急峻な線量分布を作成可能であり、適応粒子線治療の有用性がより高いと考えられるにも関わらず、同様の研究報告は未だ無い。本研究では、既に報告されている阻止能比推定法に加え、新たに畳み込みニューラルネットワークを用いてCBCT画像やMRI画像から直接阻止能比分布を推定する方法の検討を行う。これは世界初の試みであり、より高精度に阻止能比分布を得られる可能性がある。

## 3. 研究の方法

### (1) 畳み込みニューラルネットワークを用いた画像生成アルゴリズムの開発および高精度化

畳み込みニューラルネットワークを用いることで、ある画像を別の画像に変換することが可能である。これは image style transfer と呼ばれる手法であり、実際の町の風景写真をゴッホが描いたかのような画風に変換する、というような使い方が有名である。本研究ではこの手法を医用画像に用いて、MRI画像をCT画像に変換することを試みた。CBCT画像ではなくMRI画像を用いた理由としては、MRI画像の方が元のCT画像との乖離が大きく変換の難易度が高いことから、MRI画像で使用可能なアルゴリズムを開発することでCBCT画像に対しても同様のアルゴリズムが容易に適用可能だと考えられるためである。

所属施設の倫理審査委員会の承認を得たうえで、前立腺癌に対する放射線治療を受けた患者48名の骨盤部MRI画像およびCT画像を実験に使用した。畳み込みニューラルネットワークの構造には、image style transfer に広く用いられているU-netを採用した。ニューラルネットは隠れ層の数や学習のエポック数、学習率などのハイパーパラメータの影響を受けるため、これらの最適化を行った。また、U-netに改良を施し、Cycle GAN および pix2pix と呼ばれるネットワークを作成し、これらによって変換精度が改善するか検討を行った。

### (2) 開発手法を用いたMRI画像-阻止能比画像変換手法の開発

上記の実験で決定された最適な学習パラメータおよびネットワーク構造を用いてMRI画像から阻止能比画像への変換を行い、この変換手法を実際の粒子線治療に用いた場合、どの程度の飛程の誤差を生じるかを評価した。飛程の誤差を定量化するために、阻止能比画像上で多数の線分を作成し、その線分上の阻止能比の誤差から飛程の誤差を計算した。また、飛程と飛程の誤差の関係を求めることで、腫瘍の深さに応じて誤差がどのように変化するかを定量化した。

### (3) 体表面画像誘導装置を用いた粒子線飛程誤差の検証方法の開発

上記の検討により、MRI画像やCBCT画像を用いた適応粒子線治療の可能性について検証を行ってきた。しかしながら、現状MRI画像やCBCT画像を取得できる粒子線治療装置は限られており、これらの装置は非常に高価である。そこで、より簡便に患者の体型などの変化を考慮する手法として、近年放射線治療に用いられる体表面画像誘導装置に着目した。

体表面画像誘導装置は通常、放射線治療における患者の位置ずれの補正に用いられるが、この

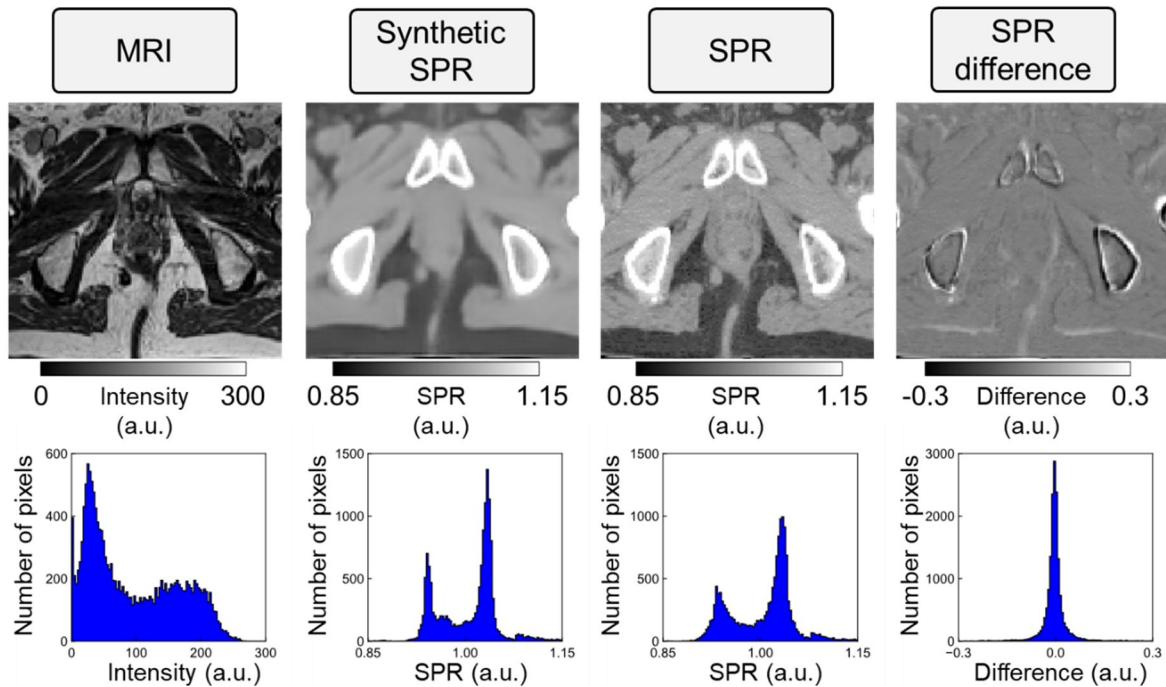


図 1 pix2pix を用いて得られた阻止能比画像。上段は画像、下段はその画素値のヒストグラムを表す。左から順に、元となる MRI 画像、変換によって得られた阻止能比画像、本実験で真値とした阻止能比画像、変換阻止能比画像と真値の阻止能比画像の差分画像である。

装置で得られた 3 次元的な体表面情報を解析し、患者の体表面の変形を定量的に評価する手法を開発した。これにより患者の体重増加・減少や、体表近くの腫瘍の増大・縮小をいち早く検出し、適応粒子線治療に活かすことが可能である。

#### 4. 研究成果

##### (1) 畳み込みニューラルネットワークを用いた画像生成アルゴリズムの開発および高精度化

検討の結果、U-net 内のエンコーダー層・デコーダー層はともに 8 層、バッチサイズは 32、学習エポックは 1000 程度で学習時間および変換精度の面から良好な結果が得られることが判明した。また、U-net、Cycle GAN、pix2pix の 3 つのネットワーク構造の比較では、精度および汎用性の点から、pix2pix で良い結果が得られると判明した。

##### (2) 開発手法を用いた MRI 画像-阻止能比画像変換手法の開発

上記の検討にて良好な結果が得られた pix2pix の変換結果を図 1 に示す。阻止能比の誤差の平均値 ± 標準偏差は  $0.03 \pm 0.06$  であった。また、体内のそれぞれの組織で比較すると、骨領域では  $0.10 \pm 0.08$ 、筋肉領域では  $0.02 \pm 0.04$ 、脂肪領域では  $0.06 \pm 0.13$  であり、骨領域や脂肪組織で誤差が大きくなることが明らかになった。

飛程と飛程の誤差の関係を図 2 に示す。提案手法は、現状で既に浅い領域の腫瘍に対して適用可能な精度であり、変換に要した時間は 1 症例あたり約 1.3 秒と、オンラインでの線量分布計算にも十分に応用可能な速度であった。また、飛程と飛程誤差の関係は線形であると仮定するのが一般的であるが、両者が比例関係でなく、飛程誤差は飛程の 2 乗根に比例することが明らかとなった。

これらの成果は日本医学物理学会にて発表するとともに、Precision Medicine 誌 (Vol.5 No.1, 2022) にも掲載された。本研究発表は国際的な学会での学術的な賞を受賞するなど、高い評価を受けている。

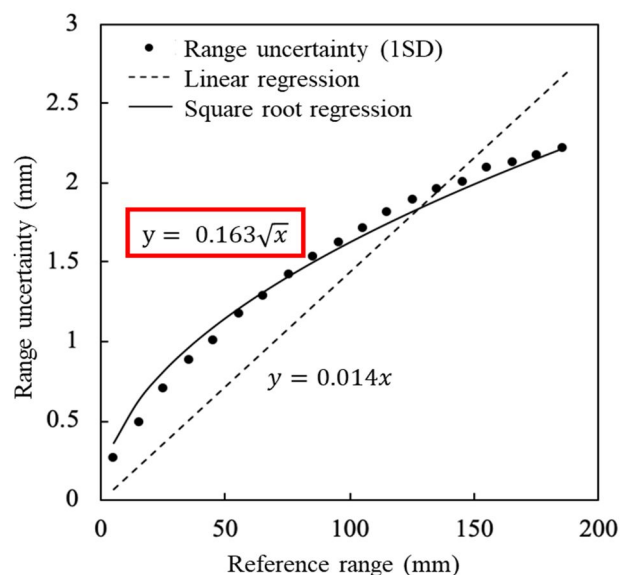


図 2 飛程と飛程の誤差の関係。

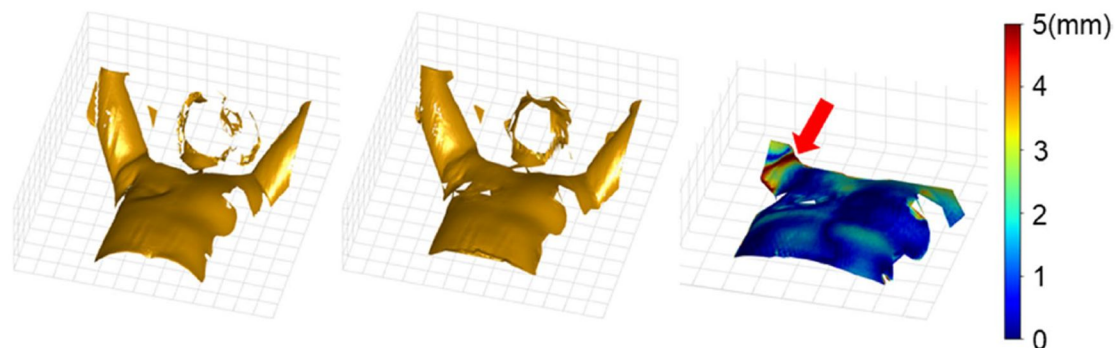


図 3 放射線治療患者の体表面の変形量を提案手法で解析した結果。左から順に、治療開始時の患者体表面画像、治療期間中の患者体表面画像、両者を本手法によって解析した変形量マップを示す。

### (3) 体表面画像誘導装置を用いた粒子線飛程誤差の検証方法の開発

患者体表面の3次元的な変形を定量化する手法として、iterative closest point matchingを用いた独自のアルゴリズムを開発した。幾何学的なファントムを用いた検証では、このアルゴリズムにより平均で0.1 mm以下という高い精度で患者体表面の変形量を定量化できることが明らかになった。また、体表面の変形量について、dose-area histogram (DAH) という新たな解析手法を開発した。これは、通常放射線治療で使用されるdose-volume histogram (DVH) に類似した解析手法であり、体表面の変形量を分かり易い指標で評価することが可能である。更に、本手法は実際の患者に対しても図3のように適用可能であり、本手法によって変形の大きい領域を可視化することが臨床においても有用であると確認することができた。これらの結果は、英文雑誌に掲載されるなどの成果を挙げた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 金井貴幸	4. 巻 5
2. 論文標題 AIを用いたCT画像合成と放射線治療への活用－MR画像誘導粒子線治療へ向けて－	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 41-44
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Sato Kimihiko, Kanai Takayuki, Lee Sung Hyun, Miyasaka Yuya, Chai Hongbo, Souda Hikaru, Iwai Takeo, Sato Ryuji, Goto Naoki, Kawamura Tsukasa	4. 巻 15
2. 論文標題 Development of a quantitative analysis method for assessing patient body surface deformation using an optical surface tracking system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Radiological Physics and Technology	6. 最初と最後の頁 367 ~ 378
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12194-022-00676-0	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Takayuki Kanai, Shinya Arai, Yuya Miyasaka, Hikaru Souda, Sung Hyun Lee, Hongbo Chai, Takeo Iwai, Kenji Nemoto
2. 発表標題 Range uncertainties for MRI-only treatment planning with convolutional neural network in particle therapy
3. 学会等名 The 123rd Scientific Meeting of the Japan Society of Medical Physics
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 荒井眞哉, 金井貴幸, 岩井岳夫, 想田光, 宮坂友侑也, 家子義朗, 根本建二
2. 発表標題 畳み込みニューラルネットワークを用いたMRI画像から炭素線阻止能への変換法の検討
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

ICRPT Certificate of Merit Award, The 123rd Scientific Meeting of the Japan Society of Medical Physics, 2022 (first author)

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------