

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04278

研究課題名（和文）放射線治療における深層学習を用いた画像生成・解析の積極的臨床適用

研究課題名（英文）Active clinical application of image generation and analysis using deep learning approach in radiation therapy

研究代表者

中川 恵一（Nakagawa, Keiichi）

東京大学・医学部附属病院・特任教授

研究者番号：80188896

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、放射線治療で得られる医用画像に対して深層学習や機械学習を適用し、その出力として得られる生成画像や解析結果を安全かつ有効に利用する方法を確立することを目的とした。研究期間内には、神経腫瘍や原発性非小細胞肺癌のグレード予測や予後予測モデルを作成した。また、深層学習を用いた画質改善法および学習データ数の適正化やCT画像に対する臓器のセグメンテーションを実施し、深層学習を用いた画像生成や解析法の有用性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、放射線治療で得られる医用画像に対する機械学習や深層学習の適用について、安定、かつ、安全な臨床利用を念頭に置いたデータ解析法や画質改善法、また、適切な学習データ数に関する提案を行った。医用画像に対する深層学習の適用範囲は広く、本研究の成果は放射線治療で得られる医用画像に対する深層学習の適用方法のいくつかを示したことであり、研究の実施によって得られた知見は学会発表や論文投稿を通して公表した。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to apply deep learning and machine learning to medical images obtained by radiation therapy, and to propose safe usage methods for generated images and analysis results. We created a grade prediction and prognosis prediction model for glioma and primary non-small cell lung cancer using a machine learning approach. In addition, we proposed an image quality improvement method, optimization of the number of learning data, and organ segmentation using a deep learning approach.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：放射線治療 深層学習 画像生成 画像解析 臨床適用

1. 研究開始当初の背景

X線撮影やX線コンピュータ断層撮影 (computed tomography: CT) 核磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging: MRI), 陽電子放出断層撮影 (positron emission tomography: PET) などに代表される医用画像は, 現在の医療現場で実施される診断や治療に不可欠な存在である。特に, 放射線治療において医用画像は治療前に実施する治療計画, 治療期間内の位置照合, 治療後の治療効果判定など, 多くの場面で重要な役割を果たしている。

一般的な放射線治療は放射線生物学的な観点から治療完遂に数週間から2ヵ月弱の期間を必要とするため, 治療期間内に照射対象である患者の形態が変化することがある。また, 治療時の日々の位置誤差が要因となり, 計画と実際に投与された線量分布 (以下, 投与線量分布) には少なからず乖離が生じているのが現状である。これら形態変化や位置誤差に対応するため, 日々の治療時にコーンビームCT (cone-beam CT: CBCT) やメガボルトCT (megavoltage CT: MVCT) を用いた画像誘導放射線治療 (image-guided radiotherapy: IGRT) が行われている。これら画像は位置合わせが主たる目的であり, また, 被ばく線量を低減するため, 診断や線量分布の再計算に耐えうる画質ではないことが一般的である。しかし, これら位置合わせ画像は日々蓄積された医用画像であり, 投与線量分布の評価や治療効果判定に有用な臨床情報が含まれている可能性がある。

近年の情報処理技術の発展に伴い, 人工知能を用いた情報解析が注目されている。人工知能のひとつである深層学習により, 蓄積された大量の画像から有用な特徴量を自動的に抽出することで, 時に人間の能力を凌駕する提案が可能となってきた。医療分野において機械学習や深層学習は, 画像診断支援や遺伝子情報を含む個人情報に基づいた最適な医療 (個別化医療) の決定などへの応用が期待されている。放射線治療領域においては, 深層学習を用いて個々の患者に最適な処方線量や照射範囲を選択することで最大の治療効果と副作用の低減を両立する, 個別化放射線治療の実現が期待されている。先行研究に着目すると, 患者から取得した医用画像から特徴量を抽出し, かつ, 大量の情報を機械学習によって系統的に解析することでゲノム情報や癌の病理を生検なしで推定し, さらに定量的に予後を予測する試み[1]が行われており, これはレディオミクス (radiomics) と呼ばれている。また, 入力画像に対する特徴量の抽出と分類を行う畳み込みニューラルネットワーク (convolutional neural network: CNN) を逆に作用させ, ある特徴を備えた画像を生成するといった深層学習の手法として敵対的生成ネットワーク (generative adversarial networks: GAN) も提案されている。GAN はすでに領域抽出[2], モダリティ間の画像変換[3], 高画質化[4]といった応用に向けて研究が盛んに行われている。しかし, GAN を放射線治療の医用画像, 例えば, 画像変換に適用する場合には臓器の位置の保持や線量計算の精度が重要となる。さらに, 深層学習では一般にネットワーク自体がブラックボックスであるため, 予測できない結果となった時の対応方法が不明確であるといった課題がある。これら課題に対して, 現状では深層画像処理は放射線治療の各場面の目的に応じたネットワークの最適化が十分といえず, 未確定の技術という状況である。

2. 研究の目的

本研究では, 放射線治療に用いられる医用画像に対して深層画像処理を施した上で, 生成画像や解析結果を放射線治療の様々な状況において安全かつ有効に利用する方法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

研究環境の整備および文献調査

本研究では深層学習を用いて大量な計算処理を行うため, 高スペック, かつ, 高性能GPUを搭載した解析用ワークステーションが必要であった。価格および性能を考慮して装置を選定し, 装置が安定して動作できる環境を整備した。また, プログラム言語にはPythonを採用し, 種々の解析が行えるようにライブラリやモジュールを整備した。

先行研究についてPubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) やarXiv (<https://arxiv.org/>) を検索し, 深層学習を用いた医用画像の変換・ノイズ除去・病変セグメンテーションについてまとめた。

神経膠腫のレディオミクスに基づくグレード予測に関する研究

悪性脳腫瘍の1つである神経膠腫のレディオミクスに基づくグレード予測に関する研究を行った。この研究では, 治療前のMRIによる造影T1強調画像やT2強調画像など, 多くの施設で通常検査で撮像できる画像を使用し, 悪性神経膠腫のグレード予測ができるシステムを構築した。

深層学習を用いた画質改善法および学習データ数に関する検討

治療期間内に得られる医用画像としてCBCTやMVCTなどの位置合わせ画像が挙げられる。これら画像は位置合わせが主たる目的であり, また, 被ばく線量を低減するため, 診断や線量分

布の再計算に耐えうる画質ではないのが現状であった。低画質の画像に対する画質改善法にはすでに多く方法が提案されており、本研究では深層学習を用いた画質改善法の提案ならびに適切な学習データ数に関する検討を行った。我々はすでに GAN の 1 つである CycleGAN を CBCT 画像に適応した画質改善法を提案しており[5]、研究期間内には従来の CycleGAN に拡張機能を加え、低画質な MVCT 画像を高画質なキロボルト CT (kilovoltage CT : kVCT) に変換する方法を提案した。また、この画質改善タスクにおいて、学習データ量と出力画像の歪みの関係を調べ、通常よりも少ないデータ量で学習できる方法を提案した。すでに提案した方法(既存手法)と提案手法 (Proposed model) の比較を行い、適切なデータ数について検討を行った。対象部位は頭頸部とし、学習データセットは、MVCT では 16 スライス (患者 2 名) から 2745 スライス (患者 137 人)、kVCT では 2824 スライス (患者 98 人) とした。

定量的画像特徴量を用いた放射線治療後の予後予測モデルの構築

対象は放射線治療を実施した食道がん患者とし、日々の CBCT 画像および標的(ターゲット)領域を設定した上で、CBCT 画像から抽出した定量的画像特徴量を用いて放射線治療後の予後予測モデルを構築した。また、定量的画像特徴量に対して、Log-rank 検定、Hazard ratio および C-index の計算を行い、高リスク群と低リスク群における生存曲線の比較を行うことによって予後予測モデルの性能を検証した。

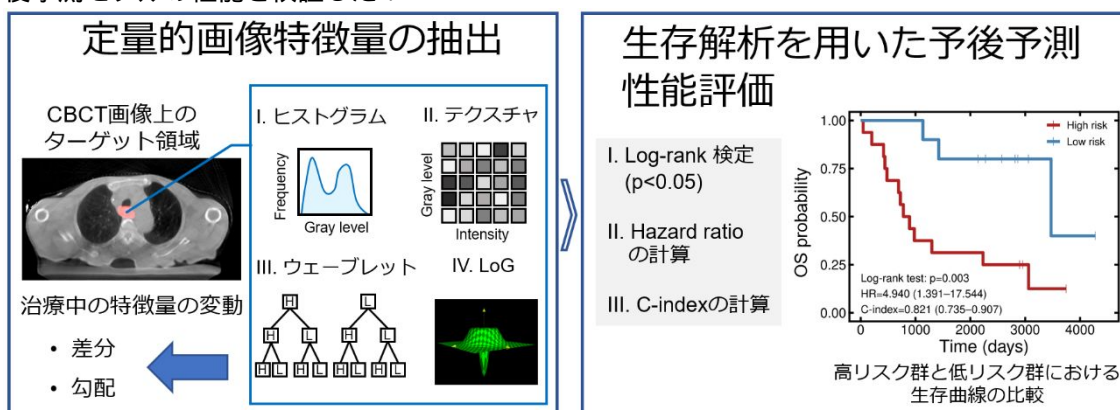


Fig. 1 定量的画像特徴量を用いた放射線治療後の予後予測モデルの構築

原発性非小細胞肺癌の体幹部定位放射線治療後に対するレディオミクス解析

原発性非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療 (stereotactic body radiation therapy : SBRT) では、80% 程度の局所制御が可能である一方、20% 程度の患者で再発する。SBRT 後の患者に対してレディオミクス解析を用いて予後の予測、ならびに、予測モデルを確立することを目的として取り組んだ。対象は 2002 年から 2022 年の間に SBRT を実施した患者とし、358 個の原発腫瘍を学習データ 250 個と検証データ 108 個にランダムに分割した。学習データにおいて、治療前 CT 画像の原発腫瘍の領域に対して臨床的因子および 744 のレディオミクス特徴量の抽出を行った。また、多変量解析を用いて全生存期間などを予測するモデルを提案した。

深層学習を用いた CT 画像に対する臓器のセグメンテーション

深層学習を用いたセグメンテーションは、対である (paired) 画像群、いわゆる教師あり学習によって画像内の領域の抽出を行う手法を採用した。対象は骨盤部とし、CT 画像と臓器の存在領域を示すデータセットを用意した。ここで、臓器は前立腺、精囊、膀胱、直腸とした。学習は、入力画像を横断画像のみ (2 次元) もしくは複数枚の横断画像 (2.5 次元) のデータセットを用いるネットワークと、マトリクスサイズ $128 \times 128 \times 128$ とした 3 次元のデータセットを用いるネットワークの 2 種類を用意し、20 症例 (2560 枚) の画像を学習データおよび検証データに分けて学習および検証を行った。また、セグメンテーションにおいて、学習に用いるデータ数やハイパーパラメータなどの学習条件の適正化を試みた。

4. 研究成果

研究環境の整備および文献調査：

深層学習用サーバーの環境セットアップを行った。このサーバーは電源は 200 V とし、高性能 GPU を 4 枚搭載しており、複数の深層学習を同時に計算可能な環境を整えた。

深層学習を用いた医用画像の変換・ノイズ除去・病変セグメンテーションについてまとめ、研究会にて発表した。また、医用画像に対して深層画像処理を施した論文の探索を行うと共に、自らの過去の英文論文について和文紹介を行い、国内学会誌に掲載された。深層学習を用いた医用画像の変換・ノイズ除去・病変セグメンテーションについてまとめたレビュー論文が 2021 年度 Radiological Physics and Technology の Most Citation Award に選出された。

神経膠腫のレディオミクスに基づくグレード予測に関する研究

悪性脳腫瘍の 1 つである神経膠腫のレディオミクスに基づくグレード予測に関する研究を行った。この研究では、治療前の MRI による造影 T1 強調画像や T2 強調画像など、多くの施設で通常検査で撮像できる画像を使用し、悪性神経膠腫のグレード予測ができるシステムを構築した。

深層学習における画質改善や画像再構成における適切な学習データ数の検討

画質改善タスクにおいて、学習データ量と出力画像の歪みの関係を調べ、さらに少ないデータ量で学習できる方法を提案した。結果を Fig. 2 に示す。ここで、縦軸は勾配の差 (difference in gradient : DIG), 横軸は学習データ数であり、Original CycleGAN は既存手法を、Proposed model は提案手法を示す。Original CycleGAN では画像枚数が増えるに従って、歪みの量も少なくなっていく一方、Proposed model も同様の傾向はあるものの、256 枚程度では歪み量が低い値に収束していた。治療期間内に得られる低画質な MVCT から画質が良好な kVCT の画像変換において、数百枚程度の従来よりも少ないデータ数で画像変換が可能である手法を提案、かつ、臨床的有用性を示した。得られた知見について論文投稿を行い、採択された[6]。

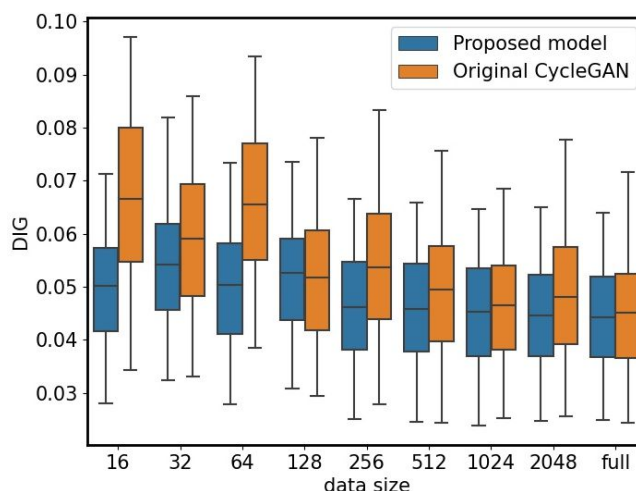


Fig. 2 深層学習における適切な学習データ数の検討

定量的画像特徴量を用いた放射線治療後の予後予測モデルの構築

治療期間内に得られ CBCT 画像から抽出した定量的画像特徴量を用いて放射線治療後の予後予測モデルを構築した。治療時に撮像した CBCT 画像から抽出した定量的画像特徴量に基づく予後予測モデルの精度をクロスバリデーションを用いて検証した。モデルの精度評価は生存解析に基づいて行い、いくつかの特徴量の組み合わせが予後予測に有用であることが分かった。本研究の成果は現在論文としてまとめており、英文誌に投稿する予定である。

体幹部定位放射線治療後に対するレディオミクス解析

原発性非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療後の患者において、レディオミクス解析を用いて全生存期間の予測するモデルを提案、かつ、特定の特徴量が全生存期間に有意差を示すといった臨床的有用性を示した。結果を Fig. 3 に示す。Fig. 3 では検証データにおける全生存率に対する特定のレディオミクス特徴量 (LargeAreaEmphasis_LHH) の中央値で 2 つのグループ (Low value group と High value group) に分け、log rank 検定を使用した単変量解析が実施した。その結果、 $p = 0.044$ 、5 年生存期間は 70.7% 対 50.3% といった結果が得られた。得られた知見について論文投稿を行い、採択された[7]。

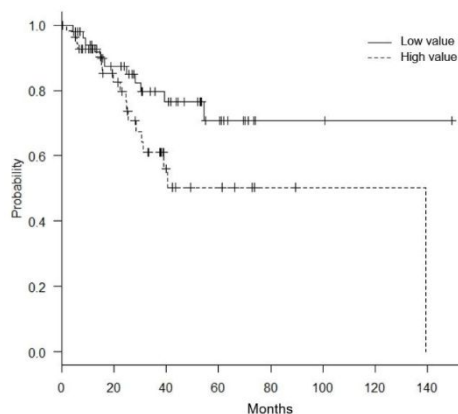


Fig. 3 全生存期間の予測モデルの結果

深層学習を用いた CT 画像に対する臓器のセグメンテーション

Fig. 4 に深層学習を用いた臓器のセグメンテーションの結果の一例を示す。Fig. 4 の左側は入力画像を 2.5 次元 (体軸方向に 4 枚) とした場合であり、右側は入力画像を 3 次元 (体軸方向に 128 枚) とした場合の結果、臓器は前立腺: 水色、精嚢: 黄、膀胱: 青、直腸: 緑である。3 次元の入力データを学習する場合には、GPU のメモリが 18GB 程度必要であった。2.5 次元の入力データを学習するネットワークでは、各臓器の検証データ (正解) と出力データの差分を評価したところ、この例ではほぼすべての臓器で差異が観察された。一方、3 次元の入力データを学習するネットワークでは、検証データ (正解) と出力データにおいて視覚的に差異は小さく、良好な結果を得たといえた。

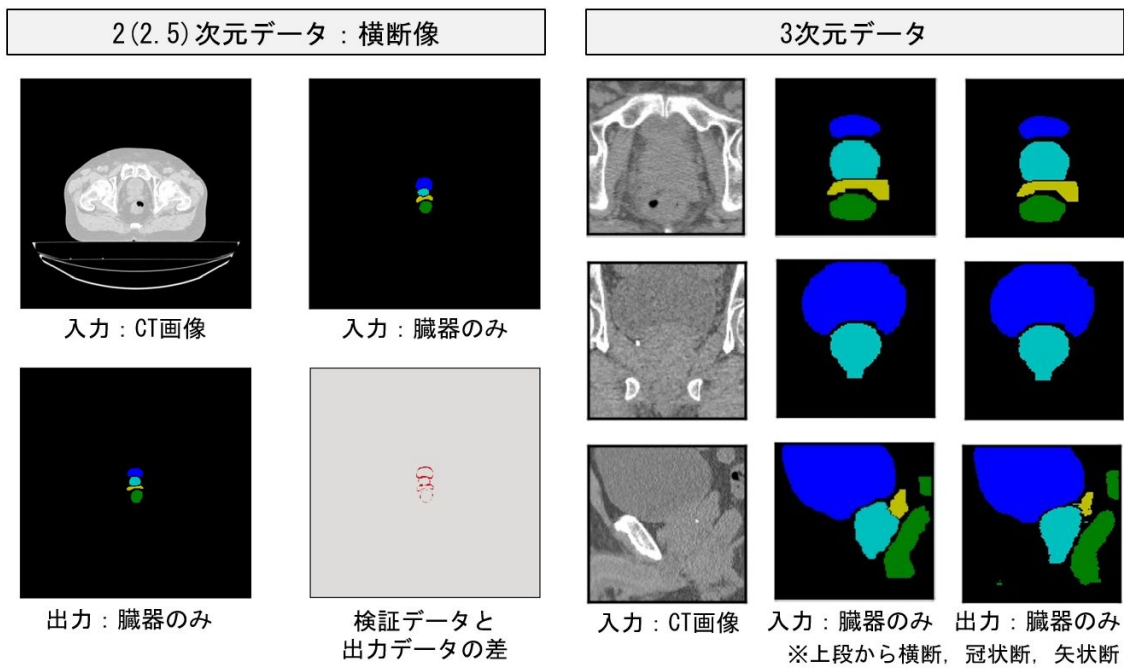


Fig. 4 深層学習を用いた CT 画像に対する臓器のセグメンテーション

1. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun.* 2014;5:4006.
2. Xue Y, Xu T, Zhang H, Long LR, Huang X. SegAN: Adversarial Network with Multi-scale L(1) Loss for Medical Image Segmentation. *Neuroinformatics.* 2018;16(3-4):383-92.
3. Dinkla AM, Wolterink JM, Maspero M, Savenije MHF, Verhoeff JJC, Seravalli E, et al. MR-Only Brain Radiation Therapy: Dosimetric Evaluation of Synthetic CTs Generated by a Dilated Convolutional Neural Network. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2018;102(4):801-12.
4. Yi X, Babyn P. Sharpness-Aware Low-Dose CT Denoising Using Conditional Generative Adversarial Network. *J Digit Imaging.* 2018;31(5):655-69.
5. Kida S, Kaji S, Nawa K, Imae T, Nakamoto T, Ozaki S, et al. Visual enhancement of Cone-beam CT by use of CycleGAN. *Med Phys.* 2020;47(3):998-1010.
6. Ozaki S, Kaji S, Nawa K, Imae T, Aoki A, Nakamoto T, et al. Training of deep cross-modality conversion models with a small dataset, and their application in megavoltage CT to kilovoltage CT conversion. *Med Phys.* 2022.
7. Sawayanagi S, Yamashita H, Nozawa Y, Takenaka R, Miki Y, Morishima K, et al. Establishment of a Prediction Model for Overall Survival after Stereotactic Body Radiation Therapy for Primary Non-Small Cell Lung Cancer Using Radiomics Analysis. *Cancers (Basel).* 2022;14(16).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ozaki Sho, Kaji Shizuo, Nawa Kanabu, Imae Toshikazu, Aoki Atsushi, Nakamoto Takahiro, Ohta Takeshi, Nozawa Yuki, Yamashita Hideomi, Haga Akihiro, Nakagawa Keiichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Training of deep cross modality conversion models with a small dataset, and their application in megavoltage CT to kilovoltage CT conversion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/mp.15626	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 -
1. 著者名 Imae Toshikazu, Haga Akihiro, Watanabe Yuichi, Takenaka Shigeharu, Shiraki Takashi, Nawa Kanabu, Ogita Mami, Takahashi Wataru, Yamashita Hideomi, Nakagawa Keiichi, Abe Osamu	4. 巻 13
2. 論文標題 Retrospective dose reconstruction of prostate stereotactic body radiotherapy using cone-beam CT and a log file during VMAT delivery with flattening-filter-free mode	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiological Physics and Technology	6. 最初と最後の頁 238 ~ 248
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12194-020-00574-3	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 -
1. 著者名 今江 禄一, 鍛冶 静雄, 木田 智士, 松田 佳奈子, 竹中 重治, 青木 淳, 仲本 宗泰, 尾崎 翔, 名和 要武, 山下 英臣, 中川 恵一, 阿部 修	4. 巻 76
2. 論文標題 サイクル敵対的生成ネットワークを用いた治療中CBCT画像の画質改善	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本放射線技術学会	6. 最初と最後の頁 1173 ~ 1184
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.6009/jjrt.2020_JSRT_76.11.1173	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 鍛冶 静雄, 木田 智士, 藤田 広志	4. 巻 76
2. 論文標題 論文紹介: 最近の RPT 誌レビュー論文から	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本放射線技術学会	6. 最初と最後の頁 1207 ~ 1210
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.6009/jjrt.2020_JSRT_76.11.1207	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Ozaki S, Kaji S, Nawa K, Imae T, Aoki A, Nakamoto T, Ohta T, Nozawa Y, Haga A, Nakagawa K
2. 発表標題 Denoising and Contrast Enhancement of MVCT Using Deep Learning-based Methods
3. 学会等名 第121回日本医学物理学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ozaki S, Kaji S, Nawa K, Imae T, Aoki A, Nakamoto T, Ohta T, Nozawa Y, Haga A, Nakagawa K
2. 発表標題 Training modality conversion models with small data and its application to MVCT to kVCT conversion
3. 学会等名 ESTRO 2021 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今江禄一, 青木淳, 竹中重治, 松田佳奈子, 三枝茂輝, 鍛冶静雄, 岩永秀幸, 阿部修
2. 発表標題 深層学習を用いて画質改善した位置合わせ用CBCT上における線量分布の再構築
3. 学会等名 第49回日本放射線技術学会秋季学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakamoto T, Takahashi W, Haga A, Takahashi S, Kiryu S, Nawa K, Ohta T, Ozaki S, Nozawa Y, Tanaka S, Mukasa A, Nakagawa K.
2. 発表標題 Imaging biomarker analysis for grading malignant gliomas based on a few conventional magnetic resonance imaging sequences
3. 学会等名 2020 Joint AAPM COMP Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nakamoto T, Takahashi W, Haga A, Takahashi S, Kiryu S, Nawa K, Ohta T, Ozaki S, Nozawa Y, Nakagawa K
2. 発表標題 Radiomic-based prediction of malignant glioma grades using preoperative contrast-enhanced T1WIs and T2WIs
3. 学会等名 第119回日本医学物理学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鍛冶 静雄
2. 発表標題 医用画像処理における深層学習ベースの画像変換
3. 学会等名 バイオフィジオロジー研究会特別企画Webカンファレンス2021
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京大学医学部附属病院 放射線科 放射線治療部門 > 研究・業績 http://u-tokyo-rad.jp/works/index.html</p>

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
研究分担者	名和 要武 (Nawa Kanabu) (00456914)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	鍛冶 静雄 (Kaji Shizuo) (00509656)	九州大学・マス・フォア・インダストリ研究所・教授 (17102)	
研究分担者	野沢 勇樹 (Nozawa Yuki) (00836918)	東京大学・医学部附属病院・特任助教 (12601)	
研究分担者	仲本 宗泰 (Nakamoto Takahiro) (10808877)	北海道大学・保健科学研究院・助教 (10101)	
研究分担者	太田 岳史 (Ohta Takeshi) (20727408)	東京大学・医学部附属病院・特任助教 (12601)	
研究分担者	尾崎 翔 (Ozaki Sho) (60615326)	弘前大学・理工学研究科・助教 (11101)	
研究分担者	山下 英臣 (Yamashita Hideomi) (70447407)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (12601)	
研究分担者	今江 禄一 (Imae Toshikazu) (80420222)	東京大学・医学部附属病院・副診療放射線技師長 (12601)	

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
---------	---------