

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K04080

研究課題名(和文) 多目的線量体積制約に基づく動的強度変調放射線治療計画法の開発

研究課題名(英文) Development of a Dynamic Intensity-Modulated Radiation Therapy Planning Method Based on Multi-Objective Dose-Volume Constraints

研究代表者

吉永 哲哉 (YOSHINAGA, Tetsuya)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授

研究者番号：40220694

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：強度変調放射線治療は、少ない副作用で高い効果が得られる癌治療として高精度が期待されている。必ず満たすべき線量体積制約条件と可能な限り制約に近づけたい条件に分離して定式化した計画問題を構成し、複数の制約条件に対応した最適化法を開発した。3次元画像に対応させたソフトウェアを作成し、臨床例に適用して有用性の検証試験を実施した。適用例として、一部の線量制約が許容できない高精度な計画を対象とし、必須条件として与えた制約を満たしながら、望ましい条件として定めたOARの線量低減を可能とする接近法や、PTVとOARの領域に重なりをもつ問題設定に対して効率的に解決を図る設計法を提案することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先行研究において、線量体積制約を満たす反復解への収束が理論的に保証された力学系を用いる独自の治療計画法を考案している。さらに、一部の線量制約が許容できない精度の高い治療計画が要求される困難な問題に対し、必須の制約条件と望ましい条件に分離して最適化問題を定式化し、解決法の開発にも成功した。ただし、条件を複数に与えると高精度な治療計画を効率的に実現できるが先行法では解決できなかった。本研究により、腫瘍組織に高い線量を正確に照射し、正常組織にはより少ない線量に抑える設計の枠組み構築と効率的な演算が可能とし、患者への治療効果を高めると同時に副作用を軽減できる治療計画の新しい方法を開発することができた。

研究成果の概要(英文)：Intensity-modulated radiation therapy is anticipated to become a more precise cancer treatment, offering high effectiveness with minimal side effects. We formulated a planning problem by separating mandatory dose-volume constraints and desirable constraints that we aim to meet as closely as possible. We developed an optimization method to address multiple constraints. Software compatible with three-dimensional imaging was created, and its utility was verified through clinical trials. As an application example, we proposed an approach that allows for dose reduction to the OAR (organs at risk) while meeting mandatory constraints, specifically targeting high-precision plans where some dose constraints are unmanageable. Additionally, we designed a method to efficiently solve problems where the PTV (planning target volume) and OAR regions overlap.

研究分野：医用工学

キーワード：強度変調放射線治療計画 最適化問題 微分方程式 非線形問題

1. 研究開始当初の背景

回転照射放射線治療 (VMAT) を含む強度変調放射線治療 (IMRT) は、リニアック装置による高エネルギー放射線ビームの角度と強度を自由に制御できる機構を利用し、癌細胞が死滅するに十分な線量を計画標的体積 (PTV) に照射するとともに、周囲のリスク臓器 (OAR) には低い線量が照射されるように意図された治療法である。少ない副作用で高い効果が得られる癌治療の方法として高精度化が期待されている。

IMRT による治療計画は放射線ビーム係数に関する評価関数の最適化問題に帰着される。確定的方法として種々の勾配法が提案されているが、PTV と OAR のボクセル数および照射のビーム数は膨大 (数千以上) であり、評価関数の最適解を求める問題の解決は容易ではない。臨床に用いられている IMRT 計画法には、評価関数の極小値をニュートン法や最急降下法、共役勾配法などを用いて求める方法が採用されている。目的関数としては、PTV には下限線量以上、OAR には上限線量以下の許容線量となるべく多くの体積割合で照射されるよう設計が行われる。ただし、一般的な臨床例では、各体積に 100% の割合で許容線量を照射できる最適解は存在せず、最適化問題は inconsistent (解が不能) となる。一方、線量体積制約は治療計画の評価として基本的であり、放射線治療医学分野において制約のガイドラインが作成されている。ところが、従来、線量に基づく目的関数を定めて inconsistent な最適化問題を解き、「結果的に」線量体積制約を満たすことを期待した方法が用いられている。このため、目標関数を再設定して逆問題を解くという、一連のプロセスに人を介した試行錯誤、またはアルゴリズムによる繰り返し手続きが必要となる。本研究代表者は、先行研究において、線量体積制約および平均線量制約 (以下、線量体積制約等) を満たす状況を表す acceptable (許容) の概念を新しく導入し、acceptable な解への収束が理論的に保証された非線形微分方程式系の考案を基に、最適化の目標関数と結果の評価が異なる現状の問題を解消する方法を開発した (文献[1],[2])。一方、臨床では、実現不可能な計画に対して可能な限り目標に近づけたい要求が生じている。従来の最適化法では意図する結果は得られない。そこで、全体としては実現不可能な問題に対して、必ず満たすべき制約条件と可能な限り制約に近づけたい条件に分離して定式化した最適化問題を構成し、問題を解決する方法の開発にも成功した (文献[3])。ただし、現状 (本研究の着手前) では、可能な限り近づけたい条件は単一である必要がある。条件を複数に拡張できたとすると、より高精度な治療計画を効率的に実現できるが、解決には至っていない。この困難な問題に対して解決できるアイデアを見出したが課題が残っている。癌治療の高品質・高精度化により助かる命がある。課題を抜本的に解決し、本提案法の完成を目指す研究開発が急務である。

2. 研究の目的

本研究代表者は、部分的に acceptable な IMRT 計画に対し、臨床要求で必須の線量体積制約等を満足させながら、優先度の低い「複数の」制約条件を可能な限り満たすことが可能となる接近法を想起した。すなわち、線量制約の一部もビーム係数と同時に未知数として扱い、最適化問題を解決させる方法であり、欠損した投影の推定を伴う断層画像逆問題の解法 (文献[4]) として本研究代表者が開発した手法を本課題へ適用を試みたアイデアである。実際、低い優先度の部分評価関数が単一で与えられる場合に簡略化した予備研究として数値実験を行い、対照法と比べて有効性の高い結果が得られることを確認している。ただし、低優先度の評価関数を単一としたプロトタイプでの結果であり、研究本来の目的である複数の評価関数に対しての理論解析と検証が必要である。また、提案法は離散事象と連続時間事象が混在したハイブリッド力学系で記述され、複雑な解の挙動を完全に把握し、制御するには至っていない。本研究の目的は、提案法について以下の項目を達成させることにある。

- 高精度化法の開発: 必須の部分的線量体積制約等を満足させると同時に、優先度が相対的に低い残りの線量体積制約等に係る複数の評価関数を最小化させる問題設定に対し、線量制約を未知数とした最適化問題を数学的に定式化する。断層逆問題で成功した結果 (文献[4]) を類似の逆問題解法へ汎用化する理論構築としても意義深い。最適解が得られる提案法を完成させ、解の収束性と挙動のメカニズムを理論的に解明する。
- 高速化法の開発: 実用化のためには数値積分の離散化が不可欠である。反復法を開発し、臨床現場での実用に供する高速性を図る。さらに、解が正値を保ち、理想的な解との距離が反復により単調減少する性質を理論的に証明する。
- 実用化と普及: 3次元画像に対応させたソフトウェアを開発する。提案法を臨床例に適用して有用性の検証試験を行い、臨床応用での普及を目指す。

3. 研究の方法

IMRT による癌治療は先進医療技術として期待されており、特に、治療計画の高品質化が望まれている。ところが、従来、最適化の目標関数に線量体積制約が直接に反映されていない基本的な問題があった。IMRT 計画を実現する原理は、照射ビーム係数に関する評価関数の最適化問題に帰着される。本研究代表者は、先行研究において、線量体積制約および平均線量制約を満たす状況を表す acceptable の概念をこの分野で新しく導入し、acceptable な反復解への収束が理論的に保証された独自の IMRT 計画法を考案した。さらに、すべての線量制約が acceptable とは限らない精度の高い治療計画が要求される困難な問題に対し、必ず満たすべき制約条件と可能な限り制約に近づきたい条件に分離して最適化問題を定式化し、解決法の開発に成功した。ただし、可能な限り近づきたい条件を複数に与えると、より高精度な治療計画を効率的に実現できるが、現方法では解決できない。本研究の着手前に、線量制約を未知数として問題を定式化する新しい理論の構築可能性を想起した。本研究課題の達成により、腫瘍組織には高い線量を正確に照射し、正常組織にはより少ない線量に抑える設計の枠組み構築と効率的な演算が可能となり、患者への治療効果を高めると同時に副作用を軽減できる画期的な治療計画を実現できることになる。提案手法のアイデアを実用化するための諸問題を解決することが本研究期間内で実施する研究内容である。問題解決のアプローチとして、理論解析、数値解析、実用化試験を行い、互いの結果を参照しながら効率的に計画を遂行する。

4. 研究成果

令和3年度は、提案系の解析を理論および数値実験の両面から実施した。まず、必須の部分的線量体積制約等を満足させると同時に、優先度が相対的に低い残りの線量体積制約等に係る複数の評価関数を最小化させる問題設定に対し、線量制約を未知数とした最適化問題を数学的に定式化した。次に、部分的に acceptable な IMRT 計画に対応した平衡点の安定性をリアプノフ定理により証明した。さらに、具体的な臨床例から導出された系を対象として数値実験を実施し、平衡点集合の存在領域を解析した。理論と実験を通して、研究の目的を達成できる見通しが明確となった。線量体積制約だけでなく平均線量に基づく制約も加えた評価関数への拡張にも成功した。

令和4年度は、まず、提案法の演算を高速化させるため微分方程式系の数値離散による反復法を開発した。当初予想していた MLEM 型だけでなく、冪指数パラメータを導入した PDEM 型、および MART 型の反復アルゴリズムを導出することに成功した(型の名称は、逐次 CT 画像再構成法の原理とのアナロジーに由来する)。さらに、各提案アルゴリズムに対応した微分方程式系にみられる解が正値を保ち、理想的な解との距離が反復により単調減少する性質を理論的に証明した。次に、提案原理を3次元画像へ対応させるプログラム開発を達成させた。これにより、既存の IMRT 設備においてもソフトウェアの導入だけで高品質・高精度の IMRT 計画結果を高速に得ることが可能となった。

令和5年度は、提案原理を3次元画像に対応させて実行可能とするソフトウェアを作成し、臨床例に適用して有用性の検証試験を実施した。適用例として、一部の線量制約が許容できない高精度なIMRT計画を対象とし、必須条件として与えた制約を満たしながら、望ましい条件として定めたOARの線量低減を可能とする接近法や、PTVとOARの領域に重なりをもつ問題設定に対して効率的に解決を図る設計法を対象とした。頭頸部癌や前立腺癌などの症例を模擬した実験を実施し、OARの制約だけでなく、PTVとOARの重なり領域の上限線量体積制約も同時に望ましい条件とする提案法を用いることで、PTVに十分な線量を付与すると同時に、単独のOARだけでなくPTVとOARの重なり領域の線量を自動的に低減させる治療計画を達成できた。成果を複数の学会・研究会で報告し、意見交換を通して良い評価を受けた。

研究期間の終盤において、線量制約条件を動的に変化させながら最適化を行う新しい力学系を想起した。すなわち、状態に依存して線量空間の座標系が切り替わる微分方程式系を定義することで、より望ましい線量となるよう自動的に力学系が振る舞う機能を期待できる。実用的には、高速の演算速度を実現させるため、連続時間力学系の離散化により導出した反復則を用いる。従来知られているすべての IMRT 計画最適化法は固定線量制約に基づく方法であると分類できる。提案法は「可変線量制約法」と呼ぶことができ、力学系を原理とする先行研究の成果から想起が可能となった。提案した系は、最適化問題の解集合が孤立点でないとき、解集合のなかでより理想的な解に接近させる力学を内在しており、長年、問題を認識していながらも未解決だった課題を抜本的に解決できる見通しが立った。今後、研究を進展させ、患者への治療効果をさらに高めると同時に副作用を軽減できる画期的な治療計画の開発に繋げたい。

<文献>

1. Y. Tanaka, K. Fujimoto, T. Yoshinaga, Dose-volume constrained optimization in intensity-modulated radiation therapy treatment planning, *Journal of Inequalities and Applications*, 1(2015:122), 2015.
2. K. Fujimoto, Y. Tanaka, O.M. Abou Al-Ola, T. Yoshinaga, Continuous-time method and its discretization to inverse problem of intensity-modulated radiation therapy treatment planning, *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 19(6), 1996–2004, 2014.
3. R. Nakada, O.M. Abou Al-Ola and T. Yoshinaga, Intensity-modulated radiation therapy optimization for acceptable and remaining-one unacceptable dose-volume and mean-dose constraint planning, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Article ID 3096067, Pages 14, 2020.
4. M. Kimura, Y. Yamaguchi, O.M. Abou Al-Ola, T. Yoshinaga, Tomographic inverse problem with estimating missing projections, *Mathematical Problems in Engineering*, Article ID 7932318, Pages 11, 2019.

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 3件/うちオープンアクセス 3件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Ishikawa Kazuki、Yamaguchi Yusaku、Abou Al-Ola Omar M.、Kojima Takeshi、Yoshinaga Tetsuya | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Block-Iterative Reconstruction from Dynamically Selected Sparse Projection Views Using Extended Power-Divergence Measure | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Entropy | 6. 最初と最後の頁 740 ~ 760 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/e24050740 | 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 該当する |
| 1. 著者名 Abou Al-Ola Omar M.、Kasai Ryosuke、Yamaguchi Yusaku、Kojima Takeshi、Yoshinaga Tetsuya | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Image Reconstruction Algorithm Using Weighted Mean of Ordered-Subsets EM and MART for Computed Tomography | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Mathematics | 6. 最初と最後の頁 4277 ~ 4293 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/math10224277 | 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 該当する |
| 1. 著者名 Kasai Ryosuke、Yamaguchi Yusaku、Kojima Takeshi、Abou Al-Ola Omar M.、Yoshinaga Tetsuya | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Noise-Robust Image Reconstruction Based on Minimizing Extended Class of Power-Divergence Measures | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Entropy | 6. 最初と最後の頁 1005 ~ 1020 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/e23081005 | 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 該当する |
| 1. 著者名 Kojima Takeshi、Yoshinaga Tetsuya | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Iterative Image Reconstruction Algorithm with Parameter Estimation by Neural Network for Computed Tomography | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Algorithms | 6. 最初と最後の頁 60 ~ 77 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/a16010060 | 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9件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 林 航平, 小幡 倫央, 中田 良成, 兒島 雄志, 吉永 哲哉 |
| 2. 発表標題 多目的線量体積制約に基づく動的IMRT計画法の高精度化 |
| 3. 学会等名 第37回高精度放射線外部照射部会学術大会 |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山口 雄作, 兒島 雄志, 吉永 哲哉 |
| 2. 発表標題 霧指数を導入した逐次CT画像再構成アルゴリズムのパラメータ推定 |
| 3. 学会等名 第62回日本生体医工学会大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 林 航平, 小幡 倫央, 中田 良成, 兒島 雄志, 吉永 哲哉 |
| 2. 発表標題 多目的線量体積制約に基づく動的高精度IMRT計画のための新しい反復則 |
| 3. 学会等名 第62回日本生体医工学会大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 石川 和希, 山口 雄作, 兒島 雄志, 吉永 哲哉 |
| 2. 発表標題 霧指数型に拡張した期待値最大化に基づくウィーディング・ブロック反復CT画像再構成法 |
| 3. 学会等名 第62回日本生体医工学会大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山口 雄作, 兒島 雄志, 吉永 哲哉 |
| 2. 発表標題 パラメータを含む逐次CT画像再構成アルゴリズムの性能評価最適化法 |
| 3. 学会等名 中四国放射線医療技術フォーラム |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 花田 稜也, 兒島 雄志, 吉永 哲哉 |
| 2. 発表標題 拡張指数型測度族の最適化に基づく医用CT画像再構成法の効果的な指数パラメータ自動探索 |
| 3. 学会等名 中四国放射線医療技術フォーラム |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小幡 倫央, 林 航平, 中田 良成, 兒島 雄志, 吉永 哲哉 |
| 2. 発表標題 多目的線量体積制約に基づく動的強度変調放射線治療計画法 |
| 3. 学会等名 中四国放射線医療技術フォーラム |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 石川 和希, 山口 雄作, 兒島 雄志, 吉永 哲哉 |
| 2. 発表標題 ウィーディング・ブロック反復CT画像再構成アルゴリズムの特性 |
| 3. 学会等名 中四国放射線医療技術フォーラム |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 笠井 亮佑, 山口 雄作, 兒島 雄志, 吉永 哲哉 |
| 2. 発表標題 拡張指数型ダイバージェンス測度族の最適化に基づく逐次CT画像再構成 |
| 3. 学会等名 中四国放射線医療技術フォーラム |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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 | | |
|---------|------------------|--|--|
| エジプト | Tanta University | | |