

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591841

研究課題名(和文)高精度・低副作用な放射線治療計画を可能とする経時的な線量分布参照システムの開発

研究課題名(英文)Development of the dose distribution reference system for radiation therapy with high accurate radiation irradiation and few side effects

研究代表者

上村 幸司 (UEMURA, Koji)

香川大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：00308199

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：がんの局所再発のため近接部位に複数回放射線治療を行う場合、放射線障害のリスク低減のため、過去に計画した線量分布となるべく重複しない治療計画を行う必要がある。本研究では、複数回放射線治療を行う患者の過去の線量分布を、現在の治療計画CT画像と3次元的に非線形位置合わせし融合表示することで、新たな治療計画を行う際に、過去の線量分布の正確な位置を把握できる方法を開発する。同一患者の異なる時期に撮影した腹部CT画像を対象に非線形位置合わせを3次元的にを行い、エキスパートによる目視で評価した結果、良好な精度が確認できた。また、演算時間は数分～十数分と実用的だった。

研究成果の概要(英文)：In a repeated radiotherapy owing to a local recurrence close to the previous irradiation, the dose distribution is required not to overlap with previous one. So, a system for displaying dose-distribution (dd) image of previous irradiations on a present anatomical image would be helpful in designing new radiotherapy. In this study, we developed a method for aligning the dd image of previous irradiation to the present CT image using the 3-dimensional nonlinear registration between previous and present CT images. The Insight Toolkit (ITK) was applied to non-linear registration of abdominal CT images for a patient who received several times radiotherapy. As a result, the error of registration was small enough by an expert's visual inspection, and the calculation took from several minutes to ten several minutes. The previous dd image could be registered to the present CT image using the transformation parameters obtained from the registration of previous and present CT images.

研究分野：医用画像工学

キーワード：放射線治療計画 線量分布 非線形位置合わせ

## 1. 研究開始当初の背景

日本では、がんになる人およびがんで亡くなる人が年々増加し、1981年より死亡原因の第1位、総死亡者数の3割以上を占め、2人に1人はがんになる。このような状況のもと、がんの制圧はまさに社会的な問題となっている。現在、がんの治療法はいくつかあるが、一般的ながん患者のおよそ半数は、外科手術、放射線治療、化学療法などで治る。治らなかった残りの3分の2はがんの転移が、3分の1は治療したにも関わらず治療した部位から再びがんが増殖する局所再発が直接の死亡原因となっている。すなわち、がん患者の6人に1人は、局所のがんが制圧できなくて死亡している。したがって、がんが発生した部位をしっかりと治療する局所療法は非常に重要である。

局所療法のひとつが放射線治療であるが、まだ開発途上であり、技術革新に伴いこれからも新しい展開が期待されている。放射線治療は上手に使うと、臓器の形態や機能の欠損を最小限に抑えられるのが特徴で、体にやさしい治療法である。しかし、高いレベルの線量の放射線を短時間で照射することによりがん細胞にダメージを与えると同時に、周囲の正常な細胞へも害を及ぼすという問題もある。例えば、照射される範囲内に消化管(胃や腸)が含まれる場合、照射の半年から1年後に消化管出血がおこることもある。また脳が含まれる場合、数年後に脳萎縮や痴呆の起る可能性もある。さらに、生殖器が含まれる場合には、生殖機能が著しく低下する場合もある。数%ではあるが、照射した放射線の影響で何十年後かに2次発がんが発生する場合もある。これらのように晩期の副作用と呼ばれるものが、照射数ヶ月から数十年後におこることがある。したがって、放射線治療を行う際、がん患部にはできるだけ多くの放射線を照射し、正常部位にはできるだけ照射しないように、照射方向、照射範囲、照射線量(以下、線量分布)などの設定を行う治療計画は非常に厳密に実施する必要がある。

近年、IMRT(強度変調放射線治療)や重粒子線治療などの高精度な照射方法が普及し、複雑な形状の患部に正確に放射線を照射できるようになってきた。このような高精度な放射線治療により治療成績は向上し、放射線治療を選択する患者は増加し、それとともに、局所再発により、複数回の放射線治療をうける患者も増加してきている。局所再発などのため近接部位に複数回放射線治療を行う場合、放射線障害のリスク低減のため、過去の線量分布となるべく重複しない治療計画を行う必要がある。その場合、過去の線量分布を現在の治療計画CT画像と3次元的に位置合わせし、融合表示できれば、医師は、過去の線量分布を参照しながら、なるべく重複しないように新たな治療計画を行うことができる。しかし、胸・腹部においては、同じ患者であっても、時期が異なれば体位や患

者の状態により、治療計画CT画像の形状も異なる。したがって、単純に線形位置合わせ法を用いて、時期の異なる線量分布の位置合わせを行うことは不可能である。現在、放射線治療医は、過去の線量分布を横に並べ、目視により、前回の線量分布との重複を頭の中でイメージしながら、手作業で新しい治療計画を行っており、その作業は非常に煩雑であり熟練を要する。また、新たに計画した線量分布が、過去の線量分布と本当に重複していないか?やむを得ず重複していた場合、正常組織の耐容線量を超えていないか?など正確にはわからない。

## 2. 研究の目的

本研究では、複数回放射線治療を行う患者の過去の線量分布を、現在の治療計画CT画像と3次元的に非線形位置合わせし、融合表示することで、過去の線量分布の正確な位置を参照しながら、高精度・低副作用な治療計画を可能とする経時的な線量分布参照システムの開発を行う。

## 3. 研究の方法

### (1) 最適な非線形位置合わせ手法の確立

The Visible Human Project をサポートするために開発された、オープンソースの医用画像処理ソフトウェアシステム The Insight Toolkit(ITK)の、非線形位置合わせライブラリを用いて画像処理を行った。

位置合わせは、まず前処理として、重心合わせ(Rigid Initialization)、平行移動や回転による位置合わせ(Rigid Registration)、拡大または縮小による位置合わせ(Affine Registration)が行われる。その後、非線形位置合わせが、最初は粗く(Deformable Coarse)、次に精密に(Deformable Fine)行われる。位置合わせの評価関数には、相互情報量が用いられる。

また、ライブラリ関数の中で指定可能な、相互情報量を求めるためのヒストグラムの分割数、補間のためのB-spline関数の係数、精密位置合わせの際の制御点数、粗く位置合わせする際の制御点数、制御点が変形移動する最大幅、最大反復回数5つのパラメータを変化させて、最適なパラメータをチューニングした。

位置合わせ結果を客観的な指標によって評価するため、平均二乗誤差(Mean Square Error: MSE)を定義した。MSEは、位置合わせの基準となる画像(基準画像)と、位置合わせによって得られた画像(変形画像)の、各画素の差を2乗し、その合計を総画素数で除算した平方根である。MSEは任意の断面において得られる。

### (2) 位置合わせの精度向上

同一被検者の時期の異なる腹部CT画像を対象に非線形の位置合わせを行う際、体表外に描出される寝台や衣服などが位置合わせ

の精度低下の原因となる。本研究では、前処理として行う体表外の物体除去が、腹部 CT 画像の非線形位置合わせの精度改善にどの程度効果があるか評価した。

### (3) 演算時間短縮

同一患者の異なる時期に撮影した複数の CT 画像を 3 次元非線形レジストレーションにより位置合わせをする方法の検討を行っているが、処理時間は課題の一つになっている。本研究では、処理時間の短縮を目指し、並列処理に適した 3 次元非線形レジストレーション手法を新規に GPU 実装し、速度および精度の評価を行った。処理時間の多くは 3 次元非線形位置合わせの変形、補間、類似度計算が処理時間において支配的な処理であるため、GPU 実装は、変形、補間、類似度計算について行った。

## 4. 研究成果

### (1) 最適位置合わせパラメータ

ヒストグラムの分割数を 10~70 まで変化させた場合、18 で MSE が 8.1213 と最小になった。演算時間は分割数が増えるにつれて増加した。精密位置合わせの際の制御点数を 5~20 まで変化させた場合、10 で MSE が 8.1213 と最小になった。演算時間は制御点数が増えるにつれて増加した。粗く位置合わせする際の制御点数を 6~10 まで変化させた場合、7 で MSE が 8.0717 と最小になった。演算時間はあまり変化がなかった。制御点の変形移動する最大幅を 1~30 まで変化させた場合、9 で MSE が 8.0365 と最小になった。演算時間はあまり変化がなかった。最大反復回数を 100~1000 まで変化させた場合、800 で MSE が 8.0065 と最小になった。演算時間は最大反復回数が増えるにつれて増加した。

位置合わせの精度を視覚的・解剖学的に評価するためのビューワ及び誤差計測ツールを開発し、それらを用いてエキスパートによる精度評価を行った結果、胃や腸などの消化管とその周辺臓器を除いて、良好な精度で位置合わせができていたことがわかった。特に、体表、骨、肝臓、腎臓などの位置合わせの精度は平均して 3mm 以内だった。

### (2) 位置合わせの精度向上

3 次元人体バイナリ画像を、モルフォロジカル演算を用いて形を整えた後、被検者の腹部 CT 画像に対してマスク処理を実施し体表抽出を行った結果、体表の外側にあった衣類やベッドが、体表抽出後には、きれいに除去できた。

19 例の同一被検者の時期の異なる腹部 CT 画像を対象に、体表抽出する前と後で、それぞれ位置合わせを行い、位置合わせの精度を比較した結果、わずかに精度が劣化した組合せが 2 例あったが、残りの 17 例は、体表抽出を行った方が、精度が向上した。

次に、体表抽出後に位置合わせした結果に

対して、エキスパートによる視覚的評価をしたところ、背骨・骨盤などの骨や体表面は非常によく位置合わせが行われていた。一方、胃や腸などの管腔臓器、膀胱の位置合わせは精度が悪かった。また、やせた被検者の方が全体的に位置合わせの精度は悪かった。

### (3) 演算時間短縮

反復計算あたりの変形、補間、類似度計算の処理時間で比較を行った結果、CPU と比較し GPU は約 16 倍の高速化を達成した。

CPU、GPU とも処理前と処理後の MSE は、同様の減少率となり大きな差は認められなかった。解剖学的特徴点の誤差も CPU と GPU で優位な差は認められなかった。

### (4) 考察

基本的には、どのパラメータを変化させても、MSE に大きな違いはなかった。このことは、ITK による非線形位置合わせが、汎用性の高いロバストな手法であることを示している。被検者ごとに最適パラメータのチューニングが必要になると考えられるが、演算時間が短いいため、それほど負担なくチューニング作業ができる。

体表抽出を行った結果、体表の外側にあった衣類やベッドがきれいに除去できた。今回対象とした被検者は、比較的、標準的な体形であったため、用いた 3 次元人体バイナリ画像で、性別や年代に関係なく体表抽出を行うことができた。しかし、極端に体形が異なっていた場合、3 次元人体バイナリ画像のマッチングがうまくいかず、体表抽出の精度が低下する可能性もある。また、ミスマッチが大きければ、モルフォロジカル演算における、ダイレーション（拡大）とエロージョン（浸食）処理にかかる時間が増大する。したがって、性別、年代、体形などを考慮した 3 次元人体バイナリ画像を用意しておくほうがよいと考えられる。

撮像した時期により衣服は異なり、視野内に写っているベッドの範囲も異なることが多いため、それらを無理に位置合わせしようとする、近接している体表部分の変形がおかしくなる。したがって、体表抽出を行い体表外のアーチファクトの除去を行うのは重要な前処理であると考えられる。

同一被検者の時期の異なる腹部 CT 画像を対象に、体表抽出する前後で、それぞれ位置合わせを行い、MSE の値を比較した結果、ほとんどの症例で、体表抽出を行った方が MSE の値が減少し、平均減少率は 9.2% だった。MSE の値が減少した一番の理由は、バックグラウンドのノイズや、衣服・ベッドなどが除去され、体表外の MSE の値が改善されたためであるが、体表面近傍の変形が改善されたことも若干ではあるが影響していると考えられる。体表抽出の前処理が位置合わせの精度向上に与える効果は、主に体表面近傍の微小

なエリアに集中する。そのため、時間のかかる前処理を行う必要性があるかどうかは、位置合わせの目的により判断する必要がある。本研究の臨床適用を目指す放射線治療では、皮膚の線量は重要なポイントであるため、体表抽出の前処理は必須である。

肝臓、腎臓などの実質臓器、背骨・骨盤などの骨や体表面は非常によく位置合わせが行われていた。一方、胃や腸などの管腔臓器、膀胱の位置合わせは精度が悪かった。これは、食事による内容物や尿量の影響で、位置合わせを行う画像内における当該臓器の形状が大きく異なっていることが原因であると考えられる。したがって、検査前の食事制限や、排尿などの条件を合わせることで、位置合わせの精度はある程度改善すると期待できる。また、やせた被検者の方が全体的に位置合わせの精度は悪かった。ある程度、臓器間に脂肪があるほうが臓器の境界が明瞭であり、位置合わせしやすいと考えられる。

本研究の臨床適用を目指す放射線治療では、標的臓器の位置合わせを十分にすることがあり、一般的に脳は3mm以内、それ以外の部位は5mm以内の精度を求められる。解剖学的指標を用いた、より厳密な評価が必要ではあるが、本研究で得られた結果はこれを満たすと考えられる。

演算時間の改善では、速度を優先するためにGPU実装での計算精度は単精度浮動小数点としたが、計算精度としては十分であると考えられる。しかし、CPUとより厳密に一致した結果を求められることもあるため、今後、GPU実装においても倍精度浮動小数点で計算した場合、速度および精度の評価も必要と考えている。

GPU計算での処理時間の内訳を調べた結果、1反復あたりのデータ転送の割合は小さく(0.012秒、約9%)、実際の計算を行っている時間が大部分(0.122秒、約89%)となっていた。したがって、処理時間のさらなる削減には、実際の計算部分のチューニングが必要であると考えられる。

## 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10件)

二田晴彦、安藤裕、谷川琢海、上村幸司、GPUを使った3次元非線形レジストレーションの精度および速度評価、信学技報、査読有、Vol.114、No.482、2015、pp259-263

谷川琢海、上村幸司、安藤裕、ITKツールを用いた3次元非線形位置合わせ手法による複数回放射線治療の線量分布合成に関する精度評価、信学技報、査読有、Vol.113、No.410、2014、pp.347-350

上村幸司、谷川琢海、安藤裕、腹部CT画像を対象とした非線形位置合わせ法

の検討 - 体表抽出による効果 - 、Medical Imaging Technology、査読有、2013、PP1-26、CD-ROM

上村幸司、安藤裕、谷川琢海、放射線治療計画支援のための腹部CT画像を対象とした非線形位置合わせ法の検討、Medical Imaging Technology、査読有、2012、OP2-7、CD-ROM

### [学会発表](計19件)

二田晴彦、安藤裕、谷川琢海、上村幸司、GPUを使った3次元非線形レジストレーションの精度および速度評価、メディカルイメージング連合フォーラム2015(JAMITフロンティア2015)、2015年3月2日、「石垣島ホテルミヤヒラ(沖縄県・石垣市)」

安藤裕、上村幸司、ITKツールを用いた複数回の治療における線量分布合成に関する臨床的評価、第73回日本医学放射線学会、2014年4月13日、「パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)」

谷川琢海、上村幸司、ITKツールを用いた3次元非線形位置合わせ手法による複数回放射線治療の線量分布合成に関する精度評価、メディカルイメージング連合フォーラム2014(JAMITフロンティア2014)、2014年1月26日、「那覇市ぶんかテンプス館(沖縄県・那覇市)」

上村幸司、安藤裕、谷川琢海、腹部CT画像を対象とした非線形位置合わせ法の検討 - 体表抽出による効果 - 、第32回日本医用画像工学会大会、2013年8月2日、「日本科学未来館/産業技術総合研究所臨海副都心センター(東京都・江東区)」

Yutaka Ando、How did the particle therapy grow in Japan? Current Status of Proton and Carbon Ion Radiotherapy from 1979 to 2011 in Japan、ASTRO's 54<sup>th</sup> Annual Meeting、2012年10月28日、「Boston(United States)」

上村幸司、安藤裕、谷川琢海、放射線治療計画支援のための腹部CT画像を対象とした非線形位置合わせ法の検討、第31回日本医用画像工学会大会、2012年8月4日、「JA北海道厚生連 札幌厚生病院(北海道・札幌市)」

### [図書](計1件)

安藤裕 他、篠原出版新社、新版 医療情報 医学・医療編 第2版、2013、pp.342-345

### [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：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

上村 幸司 (UEMURA, Koji)  
香川大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号：00308199

##### (2) 研究分担者

安藤 裕 (ANDO, Yutaka)  
独立行政法人放射線医学総合研究所・重粒子  
医科学センター・病院長  
研究者番号：20118904

##### (3) 連携研究者

谷川 琢海 (TANIKAWA, Takumi)  
旭川医科大学・医学部・講師  
研究者番号：40446539