

# 追跡照射放射線治療のための腫瘍位置の呼吸性変動予測法

## Prediction Methods of Respiratory Tumour Motion for Tracking Radiation Therapy

遠藤春奈\*, 酒井正夫\*, 本間経康\*, 高井良尋\*, 吉澤誠\*

Haruna Endo\*, Masao Sakai\*, Noriyasu Homma\*,  
Yoshihiro Takai\*, Makoto Yoshizawa\*

\*東北大学

\*Tohoku University

キーワード： 定位放射線治療 (Stereotactic radiotherapy), 呼吸性変動 (Respiratory Motion), 時系列予測 (Time series prediction), 季節的ARIMA (Seasonal ARIMA)

連絡先： 〒980-8576 仙台市青葉区川内 4 1 東北大学 高等教育開発推進センター  
酒井 正夫, Tel.: (022)795-7680, Fax.: (022)795-7686, E-mail: sakai@he.tohoku.ac.jp

### 1. はじめに

体幹部定位放射線治療 (extracranial stereotactic radiotherapy: ESRT) とは「体幹部(頭蓋外)に限定した小腫瘍に対して, 局所制御の向上と周囲臓器への有害事象の低減を目的に, 多方向から照射する技術と照射する放射線を病変に正確に照準する技術を満たすものであり, 従来の放射線治療よりも大線量を短期間に照射することを目的とした治療」と定義される<sup>1)</sup>. ESRTは通常の手術と比較して低侵襲性かつ低コストであり, とくに, I期非小細胞肺癌に対する根治的治療としては, 手術に劣らない治療効果が報告されている<sup>2)</sup>.

肺腫瘍を対象とする場合, 頭蓋内などの腫瘍と異なり, 腫瘍位置が呼吸性的変動を行うため, この変動に対応した患部への正確な放射線照射が, 腫瘍部周辺の正常な組織への誤照射を避けるために重要である. これまでには, 断続的に呼吸を停止さ

せるなど, 呼吸状態を強度に抑制する方法も考案・実施されているが<sup>3)</sup>, 患者の負担を考慮すると, 呼吸の深度とリズムを一定に維持する程度の軽度の抑制下で, 連続的にCTスキャンを行い, リアルタイムに推定される腫瘍位置に追跡照射を行うことが, 有効な照射法のひとつと考えられる. しかし, CTスキャン時のハードウェア処理と, 観測データを解析するソフトウェア処理の為に, 推定される位置情報には約1[秒]の時間遅れが生じる問題があり, また, 患者の意志で呼吸の強度・リズムを正確に一定にすることも実際には困難である.

本研究では, ESRTにおける放射線の照射精度の向上を目的として, 連続的なCTスキャンにより3次元時系列として観測される腫瘍マーカ位置の1[秒]先の位置を予測するシステムを提案する. 提案システムは, 呼吸性的季節的ダイナミクスの周期変動をリアルタイムで解析し, 既観測時系列の季節ダイナミクスの周期が直近の周期に均一化す

るように補正し、その補正後の時系列に対して、季節的ダイナミクスを考慮したモデルを構築して予測する。モデルとして、季節調整指数平滑化 (Holt-Winters Seasonal: HWS)法<sup>4)</sup>により作成した平滑化モデルを用いた場合と、より一般的なSeasonal ARIMA (SARIMA)モデル<sup>5)</sup>を用いた場合の予測性能を計算機シミュレーションにより評価することで、提案システムの有効性を示す。

## 2. 予測対象時系列

### 2.1 腫瘍位置の時系列データ

本研究では、右肺下葉S6の付近 (Fig.1参照) に埋め込まれた腫瘍マーカの位置変動データである Fig.2に示すような3次元時系列

$$Y(t) = [y_1(t) \ y_2(t) \ \cdots \ y_3(t)] \quad (1)$$

$$y(t) = [y_1(t) \ y_2(t) \ y_3(t)]^T \quad (2)$$

を予測対象として用いる。ここで、各成分 $y_1(t)$ ,  $y_2(t)$ ,  $y_3(t)$ は、それぞれ、時刻 $t$ [step]における左右、頭尾、腹背の各方向軸の位置である。なお、離散時間1[step]当たりのサンプリング周期は0.033[秒](1/30 [Hz])であり、位置の単位は[mm]である。

### 2.2 季節的ダイナミクス

季節的ダイナミクスとは、非単調な特定パターンを繰り返す、時系列の振る舞いのことである。本研

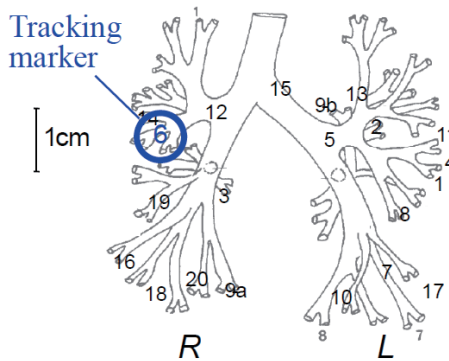


Fig. 1 Structure of human lung.

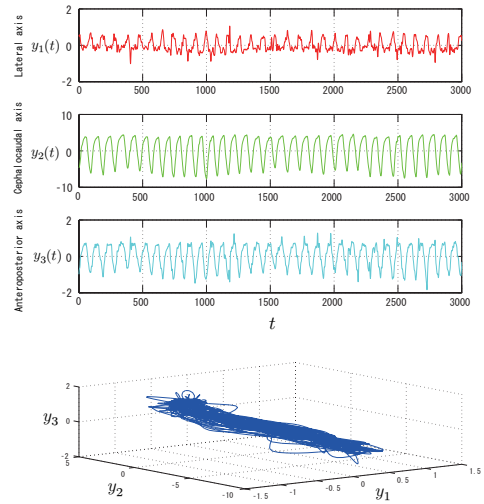


Fig. 2 Overbed motion of tumor marker on lung.

究では、この特定パターンを構成する各单位[step]データの、特定パターン全体に対する相対的な位置関係を「位相」、また、繰り返される特定パターンの区間長(すなわち同じ位相を持つデータが出現する間隔)を「周期」と呼ぶ。Fig.2より、腫瘍マーカの動きの時系列 $Y(t)$ には、呼吸性変動である約90[step]周期の季節的ダイナミクスが大きな割合で含まれていることがわかる。

## 3. 予測システム

本研究で用いる予測システムをFig.3に示す。本システムでは、直近の時刻 $t$ [step]までに得られる時系列 $Y(t)$ の情報を用いてその呼吸性変動をモデル化し、 $h(\geq 1)$ [step]先の腫瘍マーカの位置 $y(t+h)$ の予測値 $\tilde{y}(t+h) = [\tilde{y}_1(t+h) \ \tilde{y}_2(t+h) \ \tilde{y}_3(t+h)]^T$ を推定する。以下に、そのアルゴリズムの詳細を述べる。

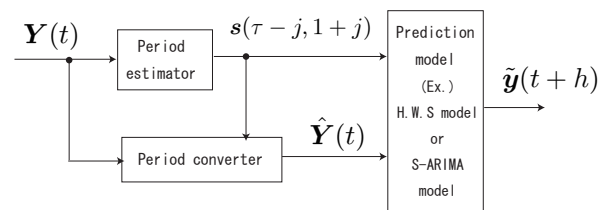


Fig. 3 Proposed prediction system.

### 3.1 時変周期の推定

本節の後半で示すが、予測対象の時系列 $Y(t)$ は、周期が時間とともに変化する時変ダイナミクスである。したがって、周期が異なる過去の季節ダイナミクスを含んだ時系列 $Y(t)$ の情報を用いて設計されるモデルは、現在( $t[\text{step}]$ )および将来の状態を推定するための最適なモデルとは異なる可能性があり、結果として予測値 $\hat{y}(t+h)$ の誤差が増大してしまう問題がある。

そこで、本システムでは、時刻 $t$ が進展するたびに、時系列 $Y(t)$ の季節的ダイナミクスの周期を、直近の周期に均一に補正する処理を行う。Fig.3の「Period estimator」部分では、その周期補正のために必要な時系列 $Y(t)$ の時変周期の情報を推定する。以下にその推定アルゴリズムを説明する。

- 1) 対象時系列の季節的ダイナミクスで想定する周期の最小値 $s_{\min}[\text{step}]$ と最大値 $s_{\max}[\text{step}]$ を任意に決定する。
- 2)  $\tau = 2s_{\max} + 1, 2s_{\max} + 2, \dots, t$ の順に、区間 $[\tau - s_i(t-1, 1) + 1 : \tau]$ と、区間 $[\tau - k - s_i(\tau - 1, 1) + 1 : \tau - k], k = 1, 2, \dots, s_{\max}$ のそれぞれの $y_i$ の時系列の共分散を次式で逐次的に計算する。

$$\begin{aligned} \gamma_i(\tau, k) &= \frac{1}{s_i(\tau-1, 1)} \\ &\times \sum_{\ell=0}^{s_i(\tau-1, 1)-1} (y_i(\tau-\ell) - \bar{y}_i(\tau)) \\ &\times (y_i(\tau-k-\ell) - \bar{y}_i(\tau-k)) \quad (3) \\ \bar{y}_i(j) &\equiv \frac{1}{s_i(j-1, 1)} \sum_{\ell=0}^{s_i(j-1, 1)-1} y_i(j-\ell) \quad (4) \end{aligned}$$

ただし、この計算に必要な初期値を $s_i(2s_{\max}, 1) = s_{\max}$ とする。

- 3) 直近の区間 $[t - s_{\max} - s_i(t-1, 1) + 1 : t]$ の $y_i$ の時系列データの季節ダイナミクスの周期が次式で推定できる。

$$s_i(t, 1) = \arg \max_{s_{\min} \leq k \leq s_{\max}} \gamma_i(t, k) \quad (5)$$

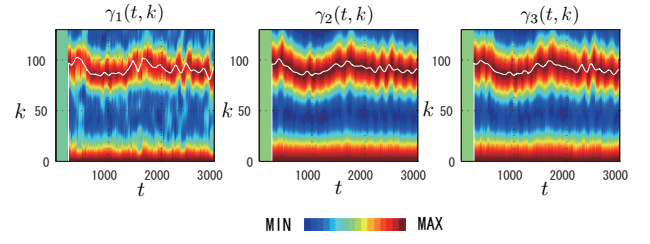


Fig. 4 Covariance of  $Y(t)$ .

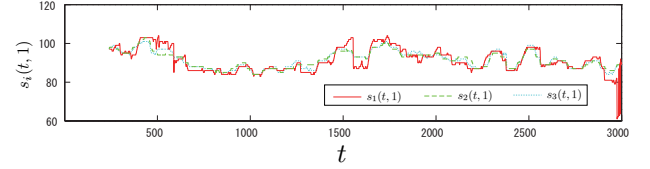


Fig. 5 Period of  $Y(t)$ .

ただし、この計算に必要な初期値を $s_i(2s_{\max}, 1) = s_{\max}$ とする。

実際に、Fig.2の時系列 $Y(t), t = 2s_{\max} + 1, 2s_{\max} + 2, \dots, 3000$ に対して求めた共分散 $\gamma_i(t, k)$ と、直近の周期 $s_i(t, 1)$ をFig.4とFig.5にそれぞれ示す。ただし、 $s_{\min} = 60, s_{\max} = 120$ としている。これらの結果より、対象時系列 $Y(t)$ の周期が、複雑に時間変化していることがわかる。

さらに、(5)式の算出結果を用いて拡張することで、区間 $[\tau - s_{\max} - s_i(\tau-1, 1) + 1 : \tau]$ に対して、任意の $m(\tau) \in [0, 1, 2, \dots, s_i(\tau, 1)]$ を用いた、より局所的な区間 $[\tau - s_{\max} - s_i(\tau-1, 1) + 1 + m(\tau) : \tau - m(\tau)]$ 付近の位相の周期が、次式による推定できる。

$$s_i(\tau, 1 + m(\tau)) = \frac{1}{m(\tau)} \sum_{n=0}^{m(\tau)} s_i(\tau + n, 1) \quad (6)$$

ただし、時刻 $t$ において求まるのは、 $\tau$ と $m(\tau)$ が、 $2s_{\max} < \tau + m(\tau) \leq t$ を満たす範囲に限定されることに注意する。

### 3.2 周期の補正処理

Fig.3の「Period converter」部分では、「Period estimator」部分で算出した予測対象の時系列 $Y(t)$ の時変周期の情報を用いて、その全区間の位相の周

期を，直近の周期に均一に補正した時系列

$$\hat{Y}(t) = [\hat{y}(1) \hat{y}(2) \cdots \hat{y}(t)] \quad (7)$$

$$\hat{y}(t) = [\hat{y}_1(t) \hat{y}_2(t) \hat{y}_3(t)]^T \quad (8)$$

を算出する．

はじめに，局所的な位相の周期を変更するアイデアを簡単に述べる．季節的ダイナミクスを持つ時系列 $y_i(\tau)$ ,  $\tau = 1, 2, \dots, t$ の各値は，局所的な位相に対応する．そこで，本アルゴリズムでは，各値 $y_i(\tau)$ の時系列上の位置（時刻）を，未来または過去にシフトすることで，各値 $y_i(\tau)$ に対応する位相の周期を変更する．

全区間の各値 $y_i(\tau)$ に対応する位相の周期を，直近の周期 $s_i(t, 1)$ に均一に補正する手順を以下に説明する．

- 1) 周期を均一に補正した後の各値 $y_i(\tau)$ ,  $\tau = 1, 2, \dots, t$ の位置を $t_i^{\text{new}}(\tau)$ と表記する．はじめに，全区間の補正後の位置を $t_i^{\text{new}}(\tau) = \tau$ に初期化する．
- 2)  $j = t - s_i(t, 1)$ とする．
- 3)  $y_i(j)$ の補正後の位置を次式で決定する．

$$t_i^{\text{new}}(j) = t_i^{\text{new}}(j + s_i(M_i^1(j), 1 + M_i^2(j)) - s_i(t, 1)) \quad (9)$$

$$M_i^1(j) \equiv j + s_i(j, 1) \quad (10)$$

$$M_i^2(j) \equiv \min(s_i(M_i^1(j), 1), t - j) \quad (11)$$

- 4)  $j = j - 1$ とし， $j > 0$ ならば3)へ戻る．  
 $j = 0$ ならば5)へ移動する．

- 5) 通常， $t_i^{\text{new}}(\tau)$ は実数となる．そこで， $y_i(\tau)$ と $t_i^{\text{new}}(\tau)$ ,  $\tau = 1, 2, \dots, t$ の関係より， $t_i^{\text{new}}(\tau) = 1, 2, \dots, \tau$ の場合の， $y_i(\tau)$ の値を線形近似により推定する．この $t_i^{\text{new}}(\tau) = 1, 2, \dots, \tau$ の場合の $y_i(\tau)$ の推定値を，周期を均一に補正した後の時系列 $\hat{y}_i(1), \hat{y}_i(2), \dots, \hat{y}_i(\tau)$ とする．

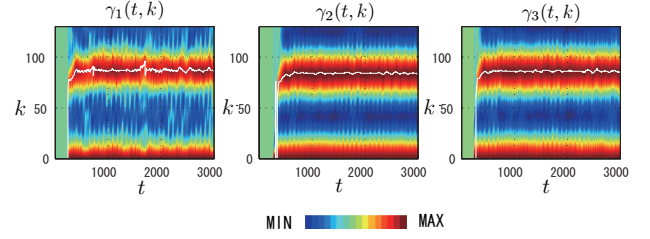


Fig. 6 Covariance of  $\hat{Y}(t)$ .

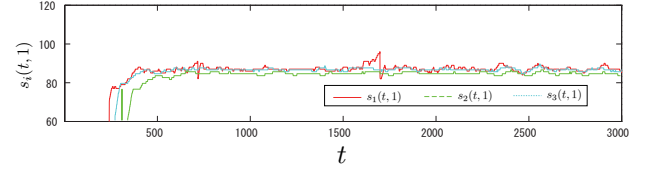


Fig. 7 Period of  $\hat{Y}(t)$ .

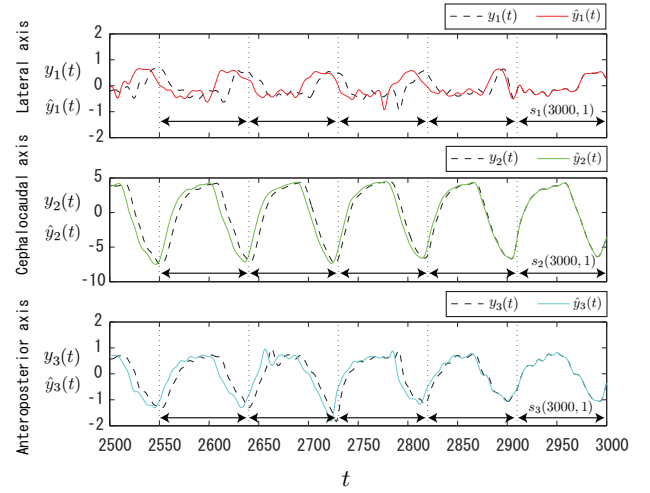


Fig. 8 Comparison between original time series  $Y(t)$  (dashed line) and periodic tuning time series  $\hat{Y}(t)$  (solid line).

実際に， $t = 3000$ において， $Y(t)$ を補正した時系列 $\hat{Y}(t)$ の，共分散 $\gamma_i(t, k)$ と周期 $s_i(t, 1)$ をFig.6とFig.7にそれぞれ示す．これらの結果を，補正前の結果Fig.4とFig.5と比較することで，周期が全区間ではほぼ均一になっていることが確認できる．

また，Fig.8に，補正前後の時系列 $Y(t)$ と $\hat{Y}(t)$ の比較を示す．ここでは，比較しやすいように，直近の周期 $s_i(3000, 1)$ の過去5周期分強の区間のみを表示している．また，図中の両矢印の長さは，周期 $s_i(3000, 1)$ と一致させている．この結果より，周期の均一化補正が，直近の1周期分の区間の位相

と、それ以前の区間の位相を一致させる効果があることが確認できる。

### 3.3 呼吸性変動のモデル化と予測

Fig.3の「Prediction model」部分では、直近の周期  $s(t, 1) = [s_1(t, 1), s_2(t, 1), s_3(t, 1)]^T$  と、その周期で均一化された時系列  $\hat{Y}(t)$  を用いて、呼吸性変動の季節ダイナミクスをモデル化し、 $h$ [step]先の予測値  $\tilde{y}(t+h)$  を推定する。

本研究では、呼吸性変動予測モデルとして、季節調整指数平滑化 (Holt-Winters Seasonal: HWS) 法により作成される季節調整モデルと、より自由度の高いSeasonal ARIMAモデルを用いる。

#### 3.3.1 季節調整指数平滑化 (Holt-Winters Seasonal: HWS) 法

季節調整指数平滑化 (Holt-Winters Seasonal: HWS) 法で扱う一般的な季節調整モデルを次式に示す。

$$\tilde{y}_i(t+h) = a_i(t) + b_i(t)h + c_i(t - s_i(t, 1) + \text{mod}(h, s_i(t, 1))) \quad (12)$$

$$a_i(t) = \alpha(y_i(t) - c_i(t)) + (1 - \alpha)(a_i(t-1) + b_i(t)) \quad (13)$$

$$b_i(t) = \beta(a_i(t) - a_i(t-1)) + (1 - \beta)(b_i(t-1)) \quad (14)$$

$$c_i(t) = \gamma(y_i(t) - a_i(t)) + (1 - \gamma)(c_i(t - s_i(t, 1))) \quad (15)$$

ただし、時刻  $t_0 (> s_i(t_0, 1))$  における初期値を次式のように設定する。

$$a_i(t_0) = y_i(t_0) \quad (16)$$

$$b_i(t_0) = \frac{y_i(t_0) - y_i(t_0 - s_i(t_0, 1) + 1)}{s_i(t_0, 1)} \quad (17)$$

$$c_i(t_0 - k) = y_i(t_0 - k) - (y_i(t_0 - s_i(t_0, 1) + 1) + (s_i(t_0, 1) - k) \cdot b_i(t_0) \cdots k = 0, 1, 2, \dots, s_i(t_0, 1)) \quad (18)$$

HWS法では、後述するSeasonal ARIMAモデルに比べ、モデルの設計アルゴリズムが簡単であり、季節的ダイナミクスの周期が既知かつ固定の場合は、「トレンドの水準」、「トレンドの傾き」、「季節成分」の各平滑化パラメータ  $\alpha, \beta, \gamma$  の値のみでモデルを容易に設計できる。一方で、HWS法はそのモデルの自由度に制限があるため、複雑なダイナミクスの予測に適さないなどの問題がある。

#### 3.3.2 Seasonal ARIMAモデル

季節的ダイナミクスの周期が  $s$ [step]である時系列  $[x(0) x(1) \cdots x(t)]$  に対する一般的なSeasonal ARIMA (SARIMA) モデルを次式に示す。

$$\phi(B)\Phi(B^s)(1-B)^d(1-B^s)^Dx(t) = \theta(B)\Theta(B^s)e(t) \quad (19)$$

$$\phi(z) = 1 - \phi_1z - \phi_2z^2 - \cdots - \phi_pz^p \quad (20)$$

$$\Phi(z) = 1 - \Phi_1z - \Phi_2z^2 - \cdots - \Phi_Pz^P \quad (21)$$

$$\theta(z) = 1 + \theta_1z + \theta_2z^2 + \cdots + \theta_qz^q \quad (22)$$

$$\Theta(z) = 1 + \Theta_1z + \Theta_2z^2 + \cdots + \Theta_Qz^Q \quad (23)$$

ここで、 $e(t)$ は平均0の正規ノイズであり、 $B$ は、

$$B^kx(t) = x(t-k)$$

の関係を満たす遅延演算子である。SARIMAモデルは設計の自由度が高いことから、複雑なダイナミクスもモデル化できる可能性があるが、一方で、そのような適切なモデルを設計することは必ずしも容易ではない。

本研究では、対象とする予測期間長が30[step](1[秒])と中長期であることから、過学習を防止と設計を容易にするために、SARIMAモデルの構造を

$$d = D = p = q = Q = 0$$

$$\Phi_k = \frac{1}{P}, \dots k = 1, 2, \dots, P$$

のように拘束して単純化する。すなわち、本研究で用いるSARIMAモデルの設計パラメータは、次数  $P$ のみである。

## 4. 予測結果

提案システムにより, Fig.2に示す腫瘍マーカの位置変動の時系列 $Y(t)$ を予測する計算機シミュレーションを行った. 本研究では, 過度現象の影響を考慮して, 区間 $t = 301 \sim 3000$ の2700[step]分のデータに対する予測誤差を評価した.

はじめに, SARIMAモデルのモデル次数 $P$ を1から5まで変化させて, 30[step](1[秒])先予測を行った結果をTable 1に示す. この結果より, 次数 $P > 1$ の場合は, 次数 $P$ にかかわらず, 周期補正を行うことで予測精度が向上することがわかる( $P = 1$ の場合は, 周期補正の影響は予測に影響を与えない). すなわち, SARIMAモデルによる予測においては, 周期補正が有効であることを示している. また, 周期補正の有無に関わらず, 次数が $P = 2$ の場合に, 誤差が最小になることが確認できる.  $P = 2$ が最適なのは, SARIMAモデルを実用的としては一般的である<sup>7)</sup>.

つぎに, 予測期間長 $h$ を1~120[step]に変化させた場合の, SARIMAモデルによる予測結果 $\hat{y}(t+h)$ の平均誤差をFig.9の実線で示す. 比較のため, 観測値 $y_i(t)$ をそのまま予測値とするゼロ次ホールドによる結果と, 平滑化パラメータを, 試行錯誤的に $\alpha = 0.003, \beta = 0, \gamma = 1$ と決定したHWS法による結果をあわせて表示して. この結果より,  $h$ に依存せず, SARIMAモデル( $P = 2$ )の方が, HWS法を用いた場合に比べて, 若干ではあるが優

Table 1 The prediction errors (mean  $\pm$  SD) at 1 [sec] (=30 steps) ahead by the SARIMA and periodic tuning SARIMA with each  $P = 1, 2, \dots, 5$ .

$P$	SARIMA	Periodic tuning SARIMA
1	1.0954 $\pm$ 0.9984	1.0954 $\pm$ 0.9984
2	<b>1.0690 <math>\pm</math> 0.9766</b>	<b>1.0497 <math>\pm</math> 0.9947</b>
3	1.2225 $\pm$ 1.1656	1.1175 $\pm$ 1.0242
4	1.4166 $\pm$ 1.3576	1.2201 $\pm$ 1.1166
5	1.6112 $\pm$ 1.4736	1.2884 $\pm$ 1.1954

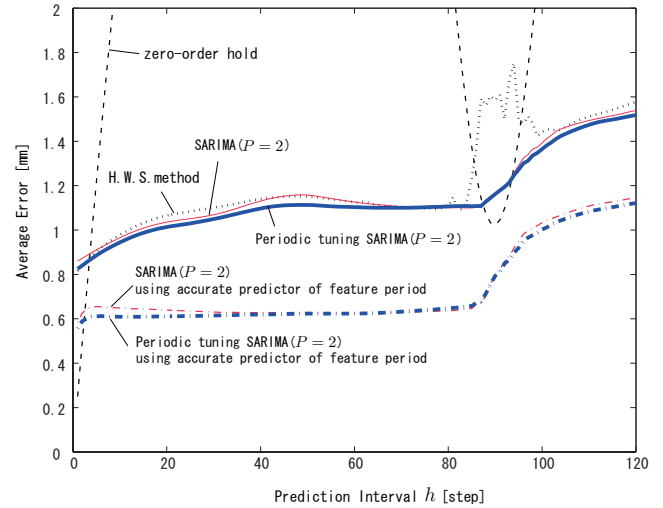


Fig. 9 Comparison of relationships between average errors and prediction interval.

れた予測精度を実現できることがわかる. なお, 30[step](1[秒])先の平均予測誤差とその標準偏差は, HWS法を用いた場合で,  $1.012 \pm 1.00791$ [mm]であった. HWS法とSARIMAモデルの誤差量があまり変わらないのは, HWS法が扱う平滑化モデルが, 次数 $P = 1$ の設計自由度を制限したSARIMAモデルと等価であるからだと推測できる.

さらに, 予測期間中の周期変動が予測に与える影響を調べる目的で, 時刻 $t$ [step]において, 将来の周期情報 $s_i(t+h, 1 + s_i(t+h, 1))$ が正しく予測できると仮定した場合の, SARIMAモデルによる予測結果を, Fig.9の跳び破線で示す. この結果より, 予測期間中の周期変動を正しく予測することで, 対象時系列の予測誤差を大幅に減らすことができることがわかる.

## 5. おわりに

本研究では, ESRTにおける放射線照射精度の向上を目的として, 肺腫瘍位置の呼吸性変動を予測するシステムを提案し, 計算機シミュレーションにより, その性能を評価した. 提案システムは, 呼吸に依存した季節的ダイナミクスの予測を重視し, その周期の変化をリアルタイムで解析し, 既観測時

系列の周期が直近の周期と均一になるように補正を行うことで, Seasonal ARIMAモデルの予測精度を向上できることを示した. また, 予測期間中に生じる周期変動を正確に予測することで, SARIMAモデルによる予測性能を, 大幅に向上出来ることも示した.

予測対象時系列よりも, その周期の方が, 相対的に変動が単調であり, 予測に適する場合もありえる. 本予測システムに, 周期変動の予測機能を組み込み, その有効性を評価することが今後の課題である.

7) P.J.ブロックウェル, R.A.デービス, 逸見功, 他: 入門時系列解析と予測(改訂第2版), シーエーピー出版株式会社, 85/90,204/209 (2004)

## 参考文献

- 1) 日本放射線腫瘍学会QA委員会, 体幹部定位放射線治療ガイドライン, 日放腫開始, 18,1/17 (2006)
- 2) Onishi H, Araki T, Shirato H, et al., Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma, *Cancer*, **101**-7,1623/1631 (2004)
- 3) 佐野尚樹, 大西洋, 体幹部定位放射線治療の実施にむけて, 日本放射線技術学会誌, **62**-12,1629/1637 (2006)
- 4) P.R.Winters, Forecasting Sales by Exponentially Weighted Moving Averages, *Management Science*, **6** 324/342 (1960)
- 5) G.E.P.Box, G.M.Jenkins, *Time Series Analysis, Forecasting and Control*, Holden-Day, 1/553 (1970)
- 6) R.E.Kalman, A New Approach to Linear Filtering and Prediction Problems, *T.ASME,J.Basic Engineering, Series D*, **83**,35/45 (1961)