

高精度放射線治療のための MV X 線画像による マーカレス腫瘍位置計測法

Markerless Tumor Position Measurement using MV Portal Imaging for Highly Accurate Radiotherapy

○石川駿介*, 市地慶*, 本間経康**, 張曉勇**, 高井良尋***, 成田雄一郎***, 酒井正夫****,

阿部誠*, 杉田典大*, 吉澤誠**

○Shunsuke Ishikawa*, Kei Ichiji*, Noriyasu Homma**, Xiaoyong Zhang**,

Yoshihiro Takai***, Yuichiro Narita***, Masao Sakai****, Makoto Abe*,

Norihiro Sugita*, Makoto Yoshizawa**

*東北大学大学院工学研究科, **東北大学サイバーサイエンスセンター,

弘前大学大学院医学研究科, *東北大学教育情報基盤センター

*Graduate School of Engineering, Tohoku University, **Cyberscience Center, Tohoku University, *** Hirosaki University Graduate School of Medicine, ****Center for Information Technology in Education, Tohoku University

キーワード: 放射線治療(radiotherapy), 肺腫瘍(lung tumor), MV X線透視画像(MV portal imaging), 被写体ぶれ(blurring image), テンプレートマッチング(template matching)

連絡先: 〒980-8578 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3, 電気・情報系

東北大学サイバーサイエンスセンター先端情報技術研究部吉澤・本間研究室

石川駿介, Tel.: (022)795-7130, Fax.: (022)795-7129, E-mail: ishikawa@yoshizawa.ecei.tohoku.ac.jp

1. はじめに

近年, 我が国では, 超高齢化社会の進行に伴い, がんの罹患率は年々増加している¹⁾. がんの治療法としては, 主に手術, 化学療法, 放射線治療がある. このうち放射線治療は非侵襲的であり, 副作用が及ぶ部位を局所に抑えることが可能である. このことから放射線治療は一般のがん患者に加え, 高齢者などとくに体力の低下した患者にも適した治療法であり, 今後のがん治療法としての期待が非常に高まっている.

がんによる死亡のうち, 男女ともに最も死亡者数が多い部位は, 肺がんとなっている¹⁾. また, 高齢者ほど肺がん罹患率が高いことから, 肺がん症例への放射線治療の適用は増加している. また, その治療成績は手術と同等との報告もある²⁾.

放射線治療においては, 正常組織を可能な限り被曝させず腫瘍のみに正確に照射することが求められる. しかし, 肺がんでは, 腫瘍の位置が呼吸によって治療中に最大4 cm移動するため³⁾, 腫瘍の呼吸性位置変動に合わせて照射位置をリアルタイムに追尾させ連続的

に照射する方法として、追尾放射線治療法 (tumor following radiation therapy, TFRT) が提唱されている⁴⁾。ここで、腫瘍の動きを追尾するには、変化する腫瘍位置をリアルタイムに計測する必要がある。

Fig. 1 に示すように、現在臨床で広く普及している放射線治療装置 (リニアック) には治療ビーム (MV X 線) を用いて透視画像を撮影する装置が搭載されており、腫瘍位置計測で最も重要な照射面の画像を取得できる。しかし、MV X 線画像上で位置計測を行うには画質に関する次のような2つの問題がある。

1 つ目は、MV X 線画像は低コントラストかつ不鮮明な画像だということである。すなわち、MV X 線は治療に使用する高エネルギーの放射線であるため、生体組織の違いによらず透過率がほぼ同じであり、対象腫瘍と周辺との明瞭なコントラストを得るのは難しい。そこで、露光時間を数百ミリ秒まで長くして統計的に処理することでコントラストを改善するが、一般にはノイズも多く不鮮明な画像しか得られない。このため、腫瘍とそれ以外の部分との輝度差が小さく、一般のテンプレートマッチング法などでは位置計測が困難となる。コントラスト改善のため、金属マーカを肺腫瘍付近に刺入する方法³⁾が提案されているが、刺入により患者の約3割に気胸が発生する問題があるため、マーカレスでの計測が望まれている。



MV X線透視装置

Fig. 1 放射線治療装置 (Varian Medical System 社製, Clinac iX) と搭載されている MV X 線透視装置.

2 つ目は、Fig. 2 に示すように、数百ミリ秒の長時間露光に伴い、呼吸などにより位置変動を伴う腫瘍の場合は、被写体ぶれが生じることである。この被写体ぶれは、露光中の被写体の運動に依存するため、呼吸性変動のように複雑な運動をする場合はフレームごとにぶれ具合が異なるのが一般的である。ぶれにより、本来の輝度やテクスチャ情報が変わってしまい、しかもフレームごとに変化が異なるため、正確な位置計測の妨げになってしまう。なお、コントラスト確保のためには、露光時間の長期化が必要であるから、被写体ぶれと低コントラスト問題を撮影の段階で同時に解決することは難しい。

1 つ目の低画質問題に対しては、低画質であってもフレーム間ではその程度があまり変化しないという仮定のもと、特定フレームの MV X 線画像から切り出した腫瘍テンプレートを基に各フレームでの位置を計測する手法⁵⁾や、低画質画像にあっても比較的視認しやすいような極大もしくは極小の輝度値をもつ小領域をランドマークとし、複数のランドマークの平均的軌跡を腫瘍位置変動とする手法⁶⁾などが提案されている。しかし、いずれも 2 つ目の問題である、フレームごとに異なる被写体ぶれが対象本来の画像情報を変えてしまうことは考慮されておらず、そのための対応策を講じた手法は提案されていない。

そこで本研究では、2 つ目の問題を解決するため、その原因である被写体ぶれを再現するモデルを構築することで、ぶれ画像に対しても正確な腫瘍位置計測を行う手法を提案する。臨床データを用いた評価実験により、提案法が従来法よりも高性能であることを示す。

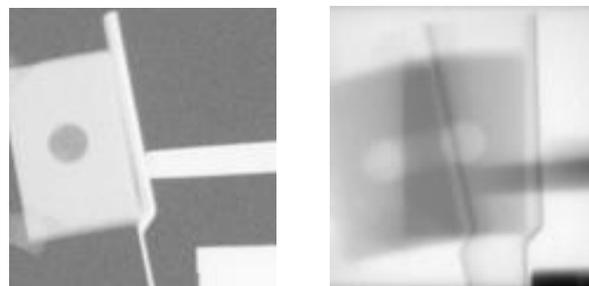


Fig. 2 動体ファントム画像。右図が MV X 線で撮影された画像であり、左図のファントム形状と比べ、被写体ぶれが生じていることがわかる。

2. 提案手法

本節では、MV X線画像の被写体ぶれを再現した腫瘍画像をテンプレートとしてマッチングを行い、位置計測する新たな手法を提案する。

2.1 被写体ぶれモデル

はじめに、被写体ぶれ発生機序のモデル化について、移動する光源をカメラで撮影した場合を例に説明し、次に観測されるぶれ画像をモデルを用いて再現して、マッチング用のテンプレートを生成する手法について詳述する。

被写体ぶれは、カメラのシャッターが開いて露出している間（MV X線画像においては1枚の画像が生成される間）に被写体が移動することに起因して発生する。Fig. 3に被写体ぶれが生じる機序の模式図を示す。説明の簡略化のために、光源と受光器の距離を0（受光器と光源の空間座標を同一）、実際の光源の動作と受光器上の光源の動作を同方向とする。図中、黄色で示す光源が四角の領域内をFig. 3上部のように右→下方向に移動する場合を考える。光源が左上にある時刻 t_s にシャッターが開き時刻 t_e ($>t_s$)にシャッターが閉じたときに光源が中央付近まで移動したとする。このとき、シャッターが開いてから閉じるまでの間、カメラの受光器が受ける光の量（露光量） $a(x, y)$ は式(1)のように光源の光の強さ（照度）の時間積分で示される⁷⁾。

$$a(x, y) = \int_{t_s}^{t_e} i(x, y, t) dt \quad (1)$$

ここで、 $i(x, y, t)$ は受光器上で時刻 t 、位置 (x, y) における光源からの光の強さを表す。また、実際に出力される画像の輝度値 $o(x, y)$ は、受光器の入出力特性 f を用いて、次式で与えられる。

$$o(x, y) = f(a(x, y)) \quad (2)$$

以上のように、露光中に被写体が移動すると、移動した軌跡に沿って輝度値が残るようなぶれ画像が出力される。いま、簡単のため剛体光源の平行移動を考え、光源が基準位置にあるときの受光器の光の強さを $i(x, y)$ で表す

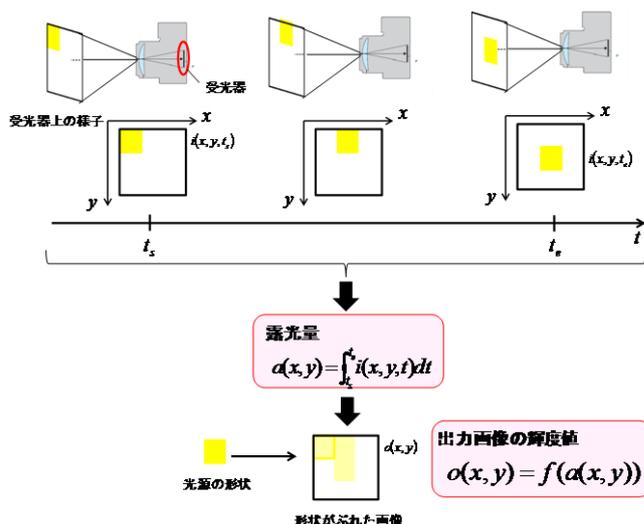


Fig. 3 被写体ぶれ発生機序の模式図。

と、 (u, v) だけ平行移動した場合は $i(x-u, y-v)$ と表せる。したがって、被写体ぶれを再現するには、 $i(x, y)$ を決める静止状態の輝度分布（形状）情報と露光時間中の各時刻 t における被写体の位置情報 $(u(t), v(t))$ が必要である。

2.2 被写体ぶれ再現テンプレートによる腫瘍位置計測

被写体ぶれモデルに基づき、MV X線透視画像の被写体ぶれを再現したテンプレートを生成し、これを用いた腫瘍位置の計測法を提案する。Fig. 4に提案法の流れを示す。

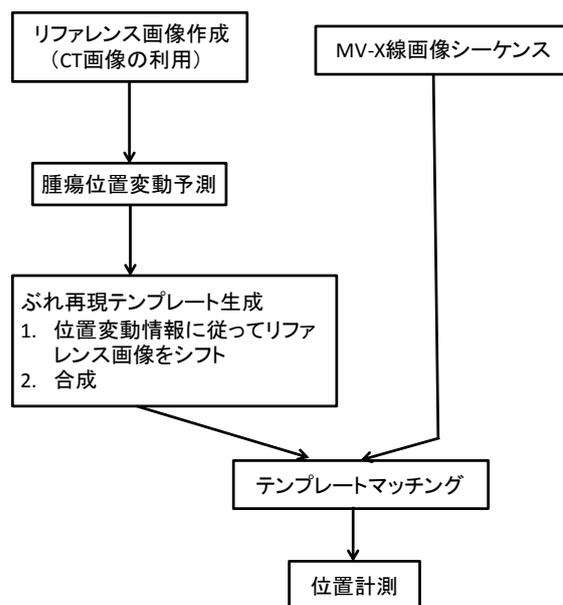


Fig. 4 提案法の処理の流れ。

2.2.1 ぶれのない被写体画像

はじめに、Fig. 3 上段の光源形状画像のようなぶれていない画像（これをリファレンス画像とする）を準備する。ただし、自発呼吸下で MV X 線画像撮影中（露光中）に肺腫瘍が静止していることは一般にはありえないため、治療前の照合時に取得された kV X 線透視画像⁸⁾や治療計画時に撮影される CT 画像等のオフライン撮影画像を代替として利用する。

2.2.2 位置変動時系列データ予測

2.1 節で、被写体ぶれを再現するには腫瘍位置変動の時系列データ $(u(t), v(t), t=1, 2, \dots)$ が必要であることを述べた。また、1 章で触れたように、MV X 線撮像では、最低でも数百ミリ秒の露光時間が必要とされる。例えば、本研究で用いるデータを撮影した装置の MV X 線画像は 1.2 秒間に 1 枚取得されたものである。したがって、シーケンス中の各画像に対応した被写体ぶれを再現するためには、約 1 秒の露光時間中における腫瘍の位置変動情報が必要となる。しかし、この情報はぶれを再現する時点では未知(未来)の情報であり、リアルタイムでこの位置を知ることはできない。つまり、何らかの方法で約 1 秒先までの位置変動を予測する必要がある。

呼吸性位置変動の予測は、追尾照射システムにおける計測-照射間の時間遅れ対策として研究が行われている。例えば、Ichiji らの方法¹⁰⁾では 1 秒先までの呼吸変動を誤差約 1 mm の臨床的に有用な予測を達成しており、提案法でもこの予測法を用いる。ここで、信号の予測には標本化定理以上の標本周波数が望ましいが、呼吸性位置変動の周波数に対して MV X 線撮像の露光時間は長く不十分な標本化であるため、何らかの方法でより高い周波数で標本化された位置変動データ (Fig. 5 の橙色の点) を取得する必要がある。これには例えば、補間によるアップサンプリングや kV X 線による撮像⁸⁾など高フレームレートの別モダリティなどが利用可能である。

2.2.3 ぶれテンプレート生成

式(1)は連続的な信号の例であるが、実装上は

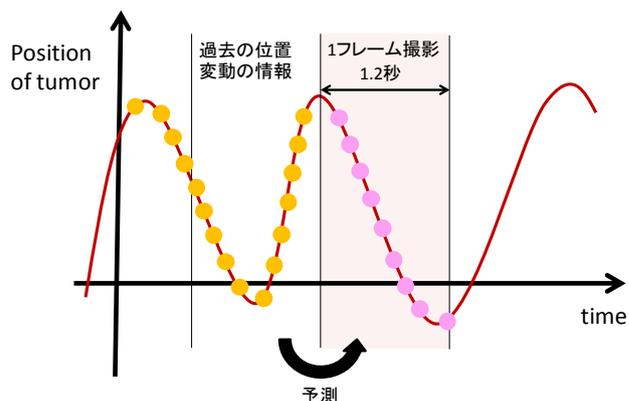


Fig. 5 位置変動予測の概念図。橙色の点が過去の位置変動の情報を表し、この情報から予測した位置変動を桃色の点で示す。

離散時間モデルを用いる。また、簡単のため式(2)の露光量と出力画像の輝度値の関係は $f(x)=x$ とし、十分小さい標本化間隔 Δt の受光器に当たる光の強さをリファレンス画像 r で近似できるとする。すなわち、

$$o(x, y) = \sum_{n=1}^N r(x - u(n), y - v(n)) \quad (3)$$

ここで、 $r(x, y)$ はリファレンス画像の輝度値、 $\{u(n), v(n)\}, n=1, 2, \dots, N$ は時刻 $n\Delta t$ におけるリファレンス画像の予測(移動)量である。また、 N は 1 枚のぶれテンプレート生成に使用する位置変動データの総数であり、MV X 線透視画像の露光時間と Δt の比で決定される。

2.2.4 対象腫瘍の位置検出

生成したぶれ再現テンプレートを用いて、被写体ぶれを含む MV X 線画像上で次式の相互相関係数を評価指標として、テンプレートマッチングを行う。

ここで、 T はテンプレート画像、 I は観測画像である。また、 \bar{T}, \bar{I} はそれぞれテンプレート画像と観測画像の $M \times N$ 領域における輝度

$$CC(i, j) = \frac{\sum_{i=0}^{N-1} \sum_{j=0}^{M-1} (I(i+n, j+m) - \bar{I})(T(n, m) - \bar{T})}{\sqrt{\sum_{n=0}^{N-1} \sum_{m=0}^{M-1} (I(i+n, j+m) - \bar{I})^2 \sum_{i=0}^{N-1} \sum_{j=0}^{M-1} (T(n, m) - \bar{T})^2}} \quad (4)$$

値の平均である。ある変位 (i, j) だけ移動したときの相関係数 $CC(i, j)$ の中で、最も大きな値を与える変位を対象の位置 (i^*, j^*) とする。すなわち、

$$(i^*, j^*) = \arg \max_{(i,j)} CC(i, j) \quad (5)$$

3. MV X 線透視画像を用いた腫瘍位置計測実験

本研究では、ファントム画像と臨床画像を用いて腫瘍位置計測実験を行った。

ファントム実験では、Fig. 6 に示すような、任意の 3 次元運動を再現可能な駆動装置を用いてタングステン球ファントムを移動させ、その様子を撮影した 86 フレームの MV X 線画像を用いた。画像サイズは 360×360 pixels、空間分解能は 0.26 mm/pixel である。ファントム駆動には、金マーカを刺入した症例を特別な kV X 線透視装置³⁾で取得した実際の肺腫瘍の呼吸性変動時系列を用いており、位置変動の真値はファントム装置の精度内で既知である。

この実験では提案法から 2 種類のテンプレートを生じた。1 つは、基礎的検討のため、ファントムの駆動データそのものを利用して生成したぶれ再現テンプレート、もう 1 つは、実際の臨床応用と同様に予測されたファントム位置時系列を用いて生成したぶれ再現テンプレートである。予測には呼吸 3 周期分に相当する過去の 420 点(約 14 秒)を用いた。

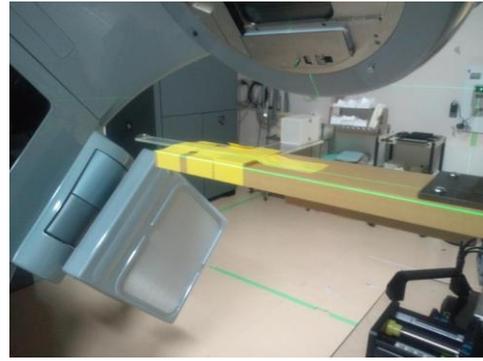
臨床画像を用いた実験では、Fig. 7 に示すような、右肺下部を撮影した MV X 線画像を用いた。画像サイズは 170×230 pixels、空間分解能はファントム画像と同じ 0.26 mm/pixel であり、18 フレームを使用した。

計測誤差評価に必要な腫瘍位置の真値は医師の指導のもとに MV X 線画像から手動で求めたものとした。また、ぶれ再現テンプレート生成に必要な位置変動時系列は、手動で求めた位置をスプライン補間でアップサンプリングしたデータを基に、またリファレンス画像は治療計画時に撮影した CT データを基にそれぞれ準備した。

計測誤差は次式で示されるユークリッド距離で評価した。

$$e(k) = \sqrt{(\hat{x}(k) - x(k))^2 + (\hat{y}(k) - y(k))^2} \quad (6)$$

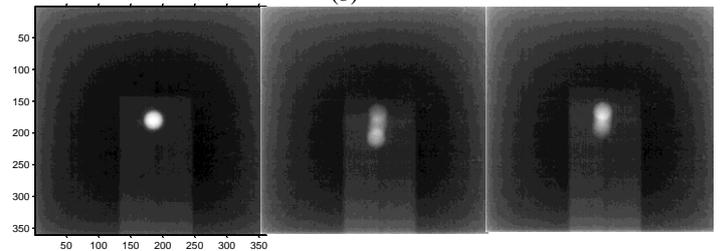
ここで $(x(k), y(k))$, $k=1, 2, \dots$ は k フレームにおけ



(a)



(b)



(c)

Fig. 6 ファントム画像撮影の様子。(a)撮影外観。板の上に設置したタングステン球を MV X 線透視装置で撮影する。(b)撮影に使用したタングステン球。(c)撮影された MV X 線画像。

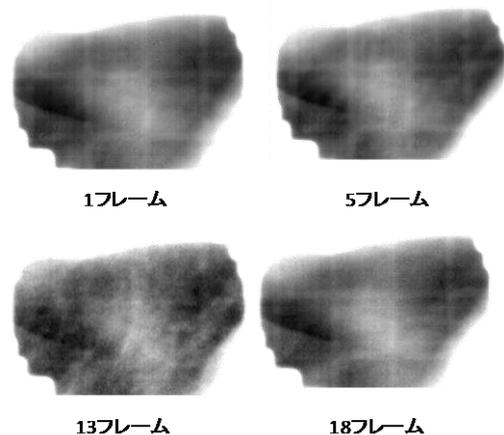


Fig. 7 実験に用いた臨床画像の例。

るターゲット座標の真値であり、 $(\hat{x}(k), \hat{y}(k))$ はその計測値である。また、各フレームにお

たる計測誤差 e の平均, 標準偏差をそれぞれ μ, σ とする. すなわち, $(\hat{x}(k), \hat{y}(k)) = (i^*(k), j^*(k))$ である.

Fig. 8, Fig. 9 にそれぞれ, ファントム画像と臨床画像の各フレームにおける提案法と従来法^{5,6)}による計測誤差を示す. また, Table 1, Table 2 に各手法の計測誤差の比較をまとめる.

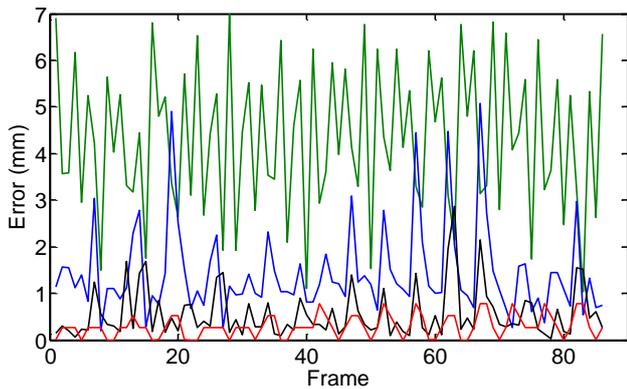


Fig. 8 ファントム実験における各フレームの計測誤差. 赤線: 提案法, 黒線: 提案法 (予測利用), 青線: 従来法⁵⁾, 緑線: 従来法⁶⁾

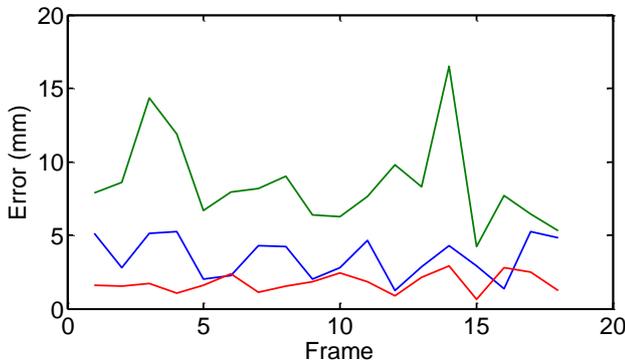


Fig. 9 臨床画像を用いた実験における各フレームの計測誤差. 赤線: 提案法, 青線: 従来法⁵⁾, 緑線: 従来法⁶⁾

Table 1 各手法による誤差の比較 (ファントム画像)

手法	誤差($\mu \pm \sigma$) (mm)
提案法	0.29 ± 0.24 mm
提案法*	0.56 ± 0.55 mm
従来法 ⁵⁾	1.43 ± 0.97 mm
従来法 ⁶⁾	4.32 ± 1.61 mm

*予測値を利用

Table 2 各手法による誤差比較 (臨床画像)

手法	誤差($\mu \pm \sigma$) (mm)
提案法	1.75 ± 0.66 mm
従来法 ⁵⁾	3.51 ± 1.41 mm
従来法 ⁶⁾	8.50 ± 3.06 mm

これらの結果から, ファントム画像, 臨床画像を用いたいずれの実験でも, 提案法は従来法よりも正確かつ高精度な位置計測が可能であることが示された. 特にぶれ再現に予測値を用いた場合でも, 臨床上有効とされる位置計測誤差 1 mm 程度を達成できている. 実際には, 平均予測誤差は x 方向で 1.95 ± 0.68 mm, y 方向で 3.15 ± 2.18 mm であった. しかし, 予測結果に基づいて再現したぶれテンプレートマッチングの位置計測誤差は 1 mm 程度であったことから, 予測誤差がある程度までは位置計測誤差に大きな影響が及ばないことが示唆された. さらなる検証が必要ではあるが, 予測が難しい実際の呼吸変動に対するこの結果は提案法の性能として非常に期待できるものである.

4. おわりに

本研究では, 呼吸性変動に起因して MV X 線画像に不可避免的に発生する被写体ぶれが腫瘍位置計測の妨げになる問題に対して, そのぶれを再現するモデルを提案し, 解決を試みた. ファントムを用いた実験では提案したぶれ再現テンプレートによる計測法の妥当性が示され, また臨床画像を用いた実験でも提案法の計測誤差は複数の最新法よりも小さいことが示された.

今後多くの臨床画像に対して検証を重ねることで提案法の信頼性を高める必要があるが, 本手法により十分な性能のマーカレス計測が実現できれば, 腫瘍を追尾しながら連続的に照射する動体追尾照射の実現に貢献できる. すなわち, 腫瘍のみに照射を局限することや照射時間の短縮によって治療効果を高めつつ患者負担を軽減することが期待できる.

参考文献

- 1) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター: がんの統計'11,

- http://ganjoho.jp/data/public/statistics/backnumber/2011/files/cancer_statistics_2011.pdf
- 2) H. Onishi, T. Araki, H. Shirato, Y. Nagata, M. Hiraoka, K. Gomi, T. Yamashita, Y. Niibe, K. Hayakawa, Y. Takai, T. Kimura, Y. Hirokawa, A. Takeda, A. Ouchi, M. Hareyama, M. Kokubo, R. Hara, J. Itami, K. Yamada: Stereotactic Hypofractionated High-Dose Irradiation for Stage I Nonsmall Cell Lung Carcinoma. Clinical Outcomes in 245 Subjects in a Japanese Multiinstitutional Study, *Cancer* (2004)
 - 3) 白土博樹, 藤田勝久, 石川正純: A. 定位放射線照射. 山田章吾 編, 早期のがん治療法の選択 放射線治療. 金原出版株式会社, 7/8 (2006).
 - 4) 大西洋: VIII. 呼吸性移動対策の手法と品質管理. 日本放射線腫瘍学会 編, 放射線治療計画ガイドライン 2012年度版. 金原出版株式会社, 37 (2012)
 - 5) H. Arimura, Y. Egashira, Y. Shioyama, K. Nakamura, S. Yoshidome, S. Anai, S. Nomoto, H. Honda, F. Toyofuku, Y. Higashida, Y. Onizuka and H. Terashima: Computerized method for estimation of the location of a lung tumor on EPID cine images without implanted markers in stereotactic body radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* **54**, 665/677 (2009)
 - 6) J. Rottmann, M. Aristophanous, A. Chen, L. Court, R. Berbeco: A multi-region algorithm for markerless beam's-eye view lung tumor tracking. *Phys. Med. Biol.* **55**, 5585/5598 (2010)
 - 7) フィルム露光の理論, <http://homepage2.nifty.com/ttoyoshima/Camera/FilmExposure.htm>
 - 8) 小玉卓史, 幡野和男, 遠山尚紀, 小島徹: 放射線治療における FPD の役割—On Board Imager について—. *日本放射線技術学会誌*. **65**(6), 856/860 (2009)
 - 9) K. Ichiji, N. Homma, M. Sakai, Y. Takai, Y. Narita, M. Abe, N. Sugita, and M. Yoshizawa: Respiratory Motion Prediction for Tumor Following Radiotherapy by using Time-variant Seasonal Autoregressive Techniques. 34th Annual International Conference of the IEEE EMBS, 6028/6031 (2012)

謝辞

本研究は、一部、Varian Medical Systems (Palo Alto, CA) 研究助成により行われた。ここに記して謝意を表する。