

放射線治療における前立腺がんの動きの自己回帰モデルによる予測 Autoregressive model-based prediction of prostate tumor motion for radiation therapy

○速見 文菜*, 市地 慶*, 本間 経康*

○Ayana Hayami*, Kei Ichiji*, Noriyasu Homma*

*東北大学

*Tohoku University

キーワード：放射線治療 (radiation therapy), 前立腺がん (prostate cancer), 自己回帰モデル (autoregressive model)

連絡先：〒980-8575 仙台市青葉区星陵 2-1 東北大学大学院医学系研究科 医用画像工学分野
速見 文菜, Tel.: 022-717-8190, E-mail: ayana.hayami.p3@dc.tohoku.ac.jp

1. はじめに

前立腺がんは, 男性におけるがんの罹患数の中で最も多いがん¹⁾であり, 進行度によるステージ分類や悪性度に基づくリスク分類に応じて, 手術などの外科的治療, 内分泌療法 (ホルモン療法) などの薬物療法, X線などを照射する放射線治療といった様々な治療方法が選択される²⁾. このうち放射線治療はリスク分類結果を問わず広範に前立腺がんにも適用可能³⁾という利点があり, さらに外科的治療や薬物療法に比べて低侵襲であり副作用の発現が局所的であることから患者の負担が少ないとされ, 高齢者などの体力が落ちている患者にも適用できるという特長を持つ.

放射線治療の特長を活かすためには, できる限り正常組織を避けて腫瘍のみへ精密に照射することが重要となる. このため, 放射線治療においては, X線 CT により体内の腫瘍やその周辺臓器の位置・形状を測定し, 腫瘍を含む標的体積に放射線線量が集中するように治療が計画される³⁾. さらに, 実際の照射に際しては, 患者位置・体内臓器配置を治療計画用 CT の撮影時と照合し, 照射範囲が計画通りとなるようにミリメートルな

いしサブミリメートル精度での位置合わせが行われる⁴⁾.

このように放射線治療では, 事前に作成した治療計画に基づき, 毎回の治療直前にも位置合わせを行うことで照射の正確性を高めている. しかし, 照射を開始してからも, 体幹部の臓器は呼吸や拍動などによって変動することが知られている⁵⁾. 前立腺がんの場合は, 直腸の蠕動や膀胱からの圧迫によってその位置や形状が経時的に変化することが知られており, 照射中に 1 cm 以上の並進運動が計測されたという報告がある⁶⁾. このような前立腺がんの動きは, 計画時と治療時の体内の放射線線量分布にずれを生じさせ, 正常組織の被ばくが増加し, また同時に腫瘍への線量が不足する恐れがある.

照射中の体内臓器変動への対策として, 従来は腫瘍の移動を考慮して予めマージンを設定し, 照射範囲を拡大する方法が採用されている³⁾. この方法は, 腫瘍への計画通りの線量照射は確保することができる. しかし, 正常組織の被ばく範囲も増大するデメリットが生じる. このため, 近年は, 照射中の体内臓器変動に応じて, その場で照射を制御するリアルタイム適応放射線治療 (real-time

adaptive radiation therapy: RT-ART) が提唱され、そのための計測・制御技術の開発や治療システムへの導入・試験が進められている³⁾。RT-ARTでは、実際に照射される線量分布と計画時の線量分布の一致度の指標であるガンマパス率が改善するとの報告がされている⁷⁾。

RT-ART の治療システムには、リアルタイムな体内臓器の計測とこれに基づく照射の制御が基本的な構成要素として含まれる。具体的に、体内の標的腫瘍や周辺臓器の配置の経時変化は、X線透視や MR によるリアルタイムに体内臓器を撮像し、画像処理を行うことで計測可能である。また、照射の制御方式としては、標的腫瘍の変動に応じて照射範囲を再配置する Multi-Leaf Collimator (MLC) トラッキングや、標的腫瘍が一定の範囲にあるときにのみ照射を行い、逸脱した場合に照射を中断する同期照射などが用いられる⁸⁾。これら RT-ART システムの計測・制御にはそれぞれ処理時間が必要である。このため、RT-ART システムには体内臓器の撮像時点から照射制御の完了までに最大で 0.5 s 程度の時間遅れが生じるという課題がある⁸⁾。このとき時間遅れは、標的腫瘍と実際の照射範囲とに位置ずれを発生させることから、RT-ART の正確性の向上のため時間遅れの補償が求められている⁹⁾。

RT-ART システムに内在する時間遅れを補償する対策としては、標的腫瘍の変動の時間発展を予測する方法が有力である。すなわち、計測された直近の標的腫瘍の動きから、将来の動きを正確に予測し、予測された標的腫瘍の動きに基づいて先回りして照射を制御することで、遅れの影響を補償可能である。これまでに標的腫瘍の変動の予測としては、特に肺がんの位置変動の場合、呼吸と吸息とが繰り返し生じる性質を活用できることから、さまざまな時系列予測法が開発・提案されている¹⁰⁾。

一方、前立腺がんの動きの予測に関する研究としては、局所の等速度・等加速度を仮定した単純な運動モデルを用いた予測に基づいて照射制御を行っても、等位置を想定した予測なしの照射制御に劣るとの報告がなされているのみである¹¹⁾。

このように正確な照射制御を実現可能な予測法は未だ確立されていない。この一因として、前立腺がんは周辺臓器の蠕動や圧迫により複雑に変動するため、瞬時の速度や加速度が一定に継続するとの仮定が成立しにくいことが挙げられる。時系列解析の観点からも、規則性が弱く乱雑な性質があるとの報告がなされている⁶⁾。一方、前立腺がんの位置変動時系列には長期的に継続するトレンド成分が含まれることも併せて指摘されている。このようなトレンド成分を時系列モデルとして適切に表現できれば、一見複雑に見える前立腺がんの動きであっても、これを一定程度予測できることが期待される。

以上を受けて、本研究では放射線治療における前立腺がんの動きの予測法の開発を目的とし、基本的な統計的時系列モデルである自己回帰モデルを用いて前立腺がんの変動に含まれるトレンド成分を捉え、その予測可能性を検討する。

2. 自己回帰モデルによる前立腺がんの動きの時系列予測

本節では、前立腺がんの動きの予測可能性の基礎検討として、基本的な統計的時系列モデルとして知られる自己回帰モデルをあてはめ予測する方法を示す。

2.1. 自己回帰モデル

自己回帰 (autoregressive, AR) モデルとは、時系列 $\{y_t\}, t = 1, 2, \dots$ が与えられた時、現在の値 y_t を、それよりも過去の p 個の値 $y_{t-p+1}, \dots, y_{t-2}, y_{t-1}$ の加重和により表す時系列モデルである¹²⁾。AR モデルは次式のように表される。

$$y_t = \left(\sum_{i=1}^p a_i \cdot y_{t-i} \right) + \varepsilon_t \quad (1)$$

ただし、 y_t : 定常時系列値、 p : AR モデル次数、 a_i : AR 係数、 $\varepsilon_t: N(0, \sigma^2)$ のノイズである。

式 (1) は AR 係数 a_i と p 点の過去の値 $y_{t-p+1}, \dots, y_{t-2}, y_{t-1}$ がわかれば、最新の値 y_t を表現可能であることを意味する。

2.2. AR モデルによる予測

式(1)の AR モデルを用いて時刻 t までの観測

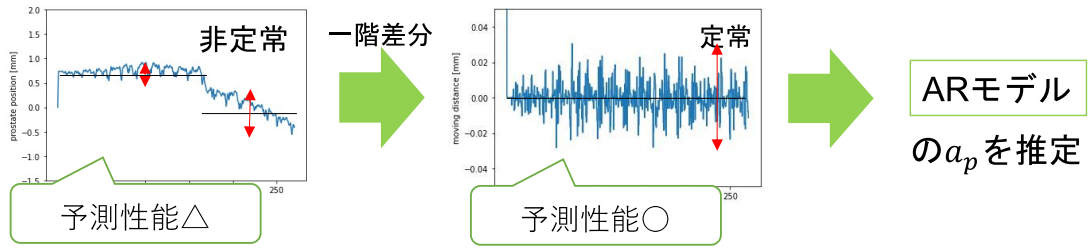


Fig.1 非定常な前立腺がんの動きに対する AR モデルの構築の流れ

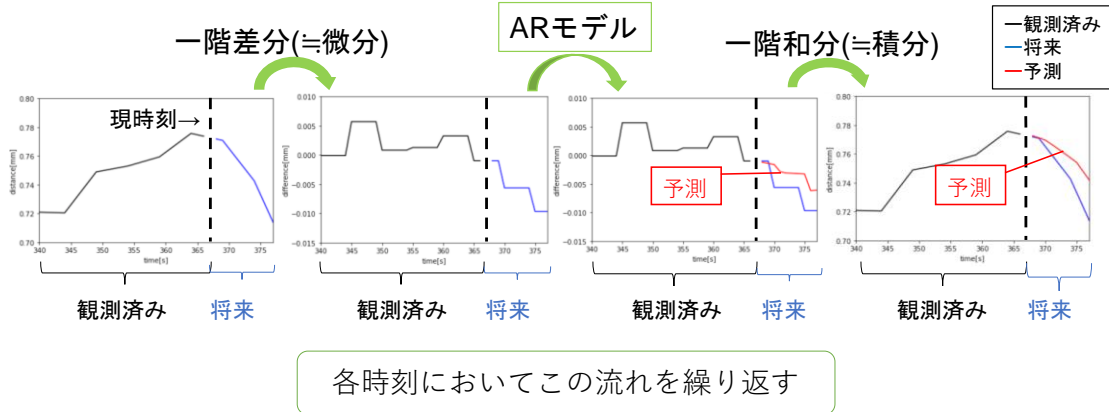


Fig. 2 一階差分による定常化を用いた AR モデルに基づく前立腺がんの動きの予測の流れ

済みの値を使って、時刻 $t+h$ の値 y_{t+h} を予測することを考える。

$h=1$ 期先の値 y_{t+1} の予測を考えると、式(1)の左辺の時刻を $t+1$ とし、右辺の1つ目の項を現時刻 t の値 y_t とすれば、次式が得られる。

$$\hat{y}_{t+1|t} = a_1 y_t + a_2 y_{t-1} + \dots + a_p y_{t-p+1} \quad (2)$$

ここで、 $\hat{y}_{t+1|t}$ は時刻 t までの観測値に基づく y_{t+1} の予測値である。なお、ノイズ項 ε_{t+1} は過去の値の変動によっては説明できず、予測不可能な値なので予測式からは省略する。

$h=2$ 期先の値 $\hat{y}_{t+2|t}$ は、1期先の予測式(2)より求めた $\hat{y}_{t+1|t}$ を利用可能な最新値として、右辺の第一項に当てはめることで次式のように予測できる。

$$\hat{y}_{t+2|t} = a_1 \hat{y}_{t+1|t} + a_2 y_t + \dots + a_p y_{t-p+2} \quad (3)$$

同じように、それまでに得られた予測値を用いることで h 期先の値 $\hat{y}_{t+h|t}$ を予測できる。

$$\hat{y}_{t+h|t} = a_1 \hat{y}_{t+h-1|t} + a_2 \hat{y}_{t+h-2|t} + \dots + a_p y_{t-p+h} \quad (4)$$

2.3. 前立腺がんの動きの AR モデルの構築と予測

AR モデルによる予測を行うためには、AR 次数 p を決定し、AR 係数 a_i を推定する必要がある。

この AR モデルの構築には、照射開始までに取得された観測済みの前立腺がんの動きの時系列データを用いることができる。また、AR 次数や AR 係数を適切に推定し、効果的な予測を達成するためには、時系列データの平均や分散といった統計的性質が一定であることが望まれる。一方で、前立腺がんの動きの時系列には Fig. 1 に示すように特定の方向への変動が比較的長期にわたって継続する傾向が見られるなど、定常性があると見なすことは難しい。

このような非定常な時系列を対象に AR モデルによる予測を行う際には、対象時系列の定常性・非定常性を判別し、定常とみなせるまで時系列の時間差分をとって定常化する方法がある¹²⁾。時系列 $\{y_t\}$ の一階差分は次式で表される。

$$\Delta y_t = y_t - y_{t-1} \quad (5)$$

差分階数の決定には、拡張ディッキーフラー検定¹²⁾および Kwiatkowski-Phillips-Schmidt-Shin (KPSS) 検定¹³⁾による定常性・非定常性の判定を用いた。

このように前処理として適切に差分を施した時系列には非定常性が抑制されることから、AR モデルによる効果的な予測に期待ができる。前処

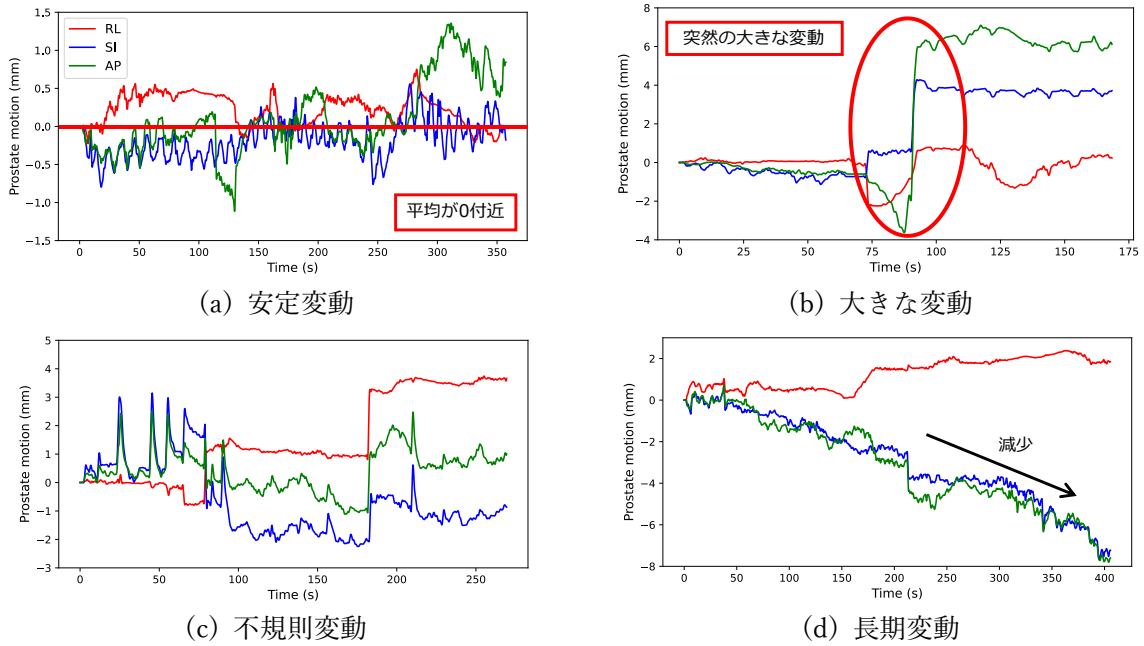


Fig. 3 予測対象とした前立腺がんの3次元位置変動時系列4例

理を行った時系列を対象に AR 次数の決定に赤池情報量規準 (AIC), AR 係数の推定には, 条件付き最尤推定法を用いた¹²⁾. ここまでのモデル構築の流れを Fig. 1 に示す.

構築されたモデルによる予測では, 新たな観測値が求まるごとに最新の部分時系列に対して必要回数の差分をとり, 次式のように AR モデルにより差分値の予測をまず行う.

$$\Delta \hat{y}_{t+h|t} = a_1 \Delta y_t + a_2 \Delta y_{t-1} + \dots + a_p \Delta y_{t-p+1} \quad (6)$$

式(6)より, ある時刻 t において $t+h$ までの一回差分の予測値 $\Delta \hat{y}_{t+1|t}, \dots, \Delta \hat{y}_{t+h|t}$ が得られたとする. この一回差分の予測値に対して, 一階和分をとり積分のような処理を施し元のデータに戻すことで前立腺がんの動きの予測値 $\hat{y}_{t+h|t}$ を得る. 一階和分をとる式を以下に示す.

$$\hat{y}_{t+h|t} = y_t + \sum_{\tau=t}^{t+h} \Delta y_{\tau|t} \quad (7)$$

以上の流れを各時刻において繰り返していくことで前立腺がんの動きを予測する. Fig. 2 に予測の流れを示す.

3. 予測実験

3.1. 予測対象データ

4 種類の前立腺がんの動きを表す時系列データを予測対象のデータとして用いた. Fig. 3 に時系列データを示す. これらのデータは, 標的腫瘍付近に刺入したマーカーをリアルタイムに X 線透視装置によって位置計測する臨床試験である TROG15.01 Stereotactic Prostate Adaptive Radiotherapy utilizing Kilovoltage Intrafraction Monitoring trial¹⁴⁾で放射線治療中の前立腺がん患者より取得されたものであり, シドニー大学が公開している¹⁵⁾. 各時系列は左右 (RL: right-left) 軸, 頭尾 (SI: superior-inferior) 軸, 背腹 (AP: anterior-posterior) 軸の 3 次元から構成され, そのサンプリング間隔は 0.2 秒である. 本研究では, 予測モデルの構築に各時系列の前半を用い, 構築したモデルの予測性能を各時系列の後半で評価した.

3.2. 比較する予測方法

提案する AR モデルの予測性能を評価するため, 先行研究⁶⁾において, 等速度モデル・等加速度モデルよりも良好とされた等位置モデル (constant position model) による予測法を AR モデルの比較対象とした. ここで等位置モデルと

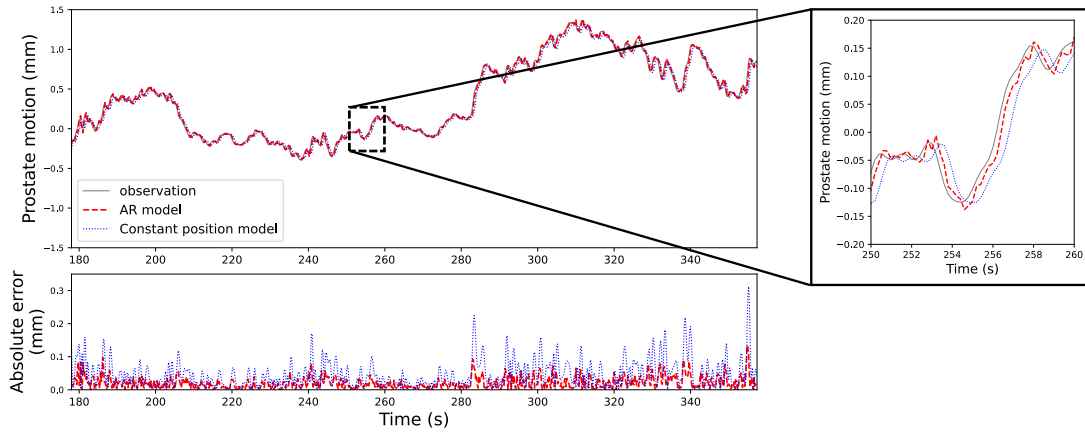


Fig. 4 安定変動の背腹方向の予測結果と絶対誤差

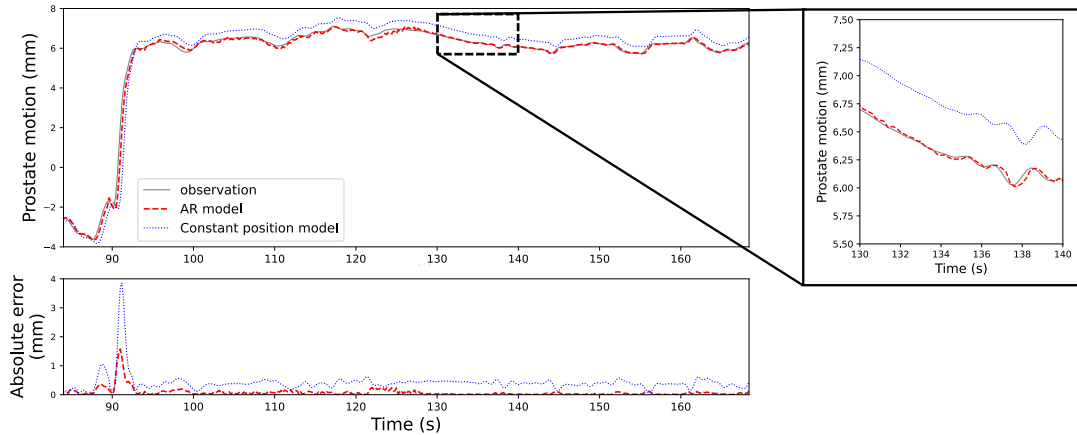


Fig. 5 大きな変動の背腹方向の予測結果と絶対誤差

は、将来の位置が、その直前の位置にのみ依存して定まるというモデルであり、次のような1次のARモデルとして表すことができる。

$$y_t = \rho \cdot y_{t-1} + \varepsilon_t \quad (8)$$

$$\hat{y}_{t+1|t} = \rho \cdot y_t \quad (9)$$

ただし、 $\rho \cong 1$ である。

なお、(9)式の等位置モデルによる予測では、予測先に関わらず最新の計測位置がそのまま利用される。したがって、遅れ時間の補償を行わずにMLCトラッキング等の照射制御を最新の計測位置に基づいて実施した場合に相当する。このため、先行研究においては、照射制御の観点から等位置モデル予測は予測なし (no prediction) として扱われていることに注意されたい。

3.3. 性能評価指標

予測性能の評価には、二乗平均平方根誤差 (root mean squared error: RMSE) を用いた。RMSEは次式より計算される。

$$\text{RMSE}(h) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{t=1}^N (\hat{y}_{t+h|t} - y_{t+h})^2} \quad (10)$$

ただし、3次元の各軸を統合して評価するため、各軸のRMSEを上式により算出したのち、その二乗和平方根値 (ユークリッド距離) を求めることで3次元RMSEを求めた。

4. 予測実験結果

予測先 $h = 3$ 、つまり0.6秒先としたときの予測結果と絶対誤差の例をFig. 4 ~ Fig. 7にそれぞれ示す。図中、灰色の実線が真値、赤色の破線がARモデルによる予測値、そして青色の点線が等位置モデルによる予測値である。ここでは、4種類の3次元予測対象時系列のうち、動きの範囲が最大であった軸を例示している。

Fig. 4 ~ Fig. 7の図中の拡大部分を見るとわかるように、ARモデルによる予測値の方が等位置モデルでの予測値よりも真値によく一致した傾

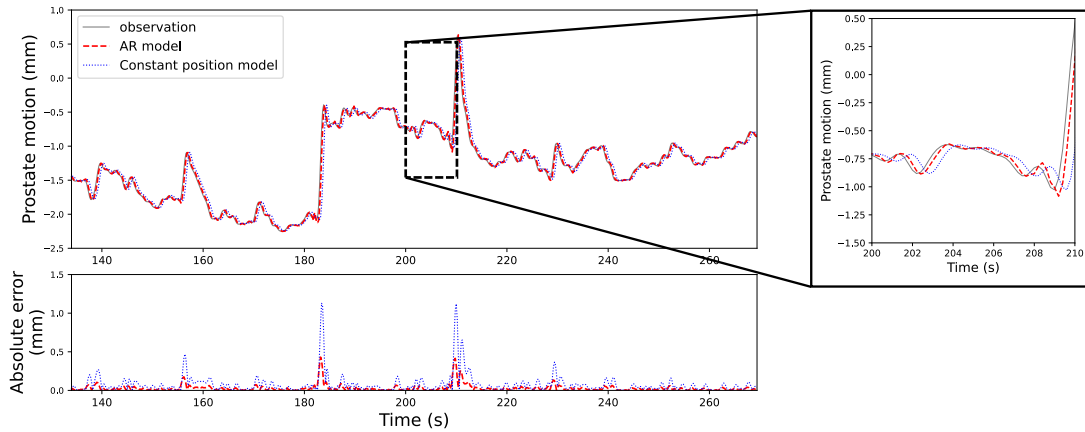


Fig. 6 不規則変動の頭尾方向の予測結果と絶対誤差

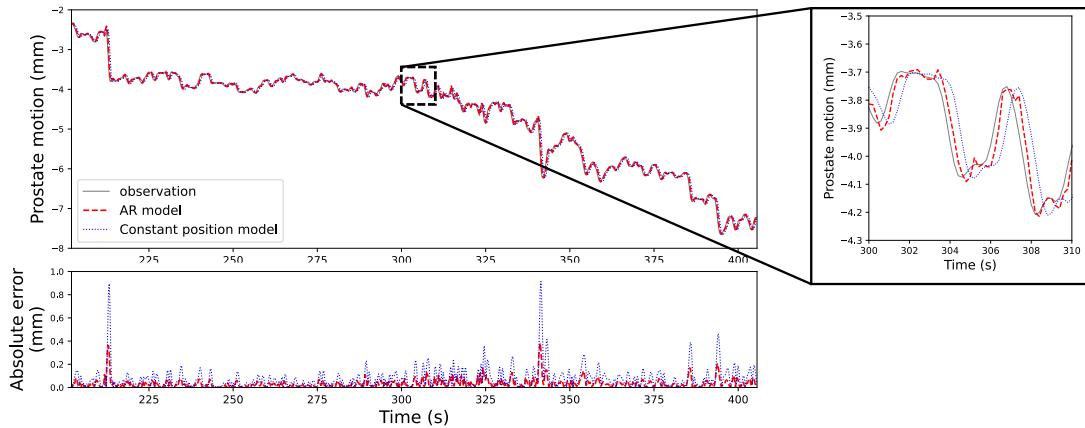


Fig. 7 長期変動の頭尾方向の予測結果と絶対誤差

向がみられた。また、絶対誤差を見るとほとんどの時刻において AR モデルの方が等位置モデルよりも小さい予測誤差を達成している。

予測先 $h = 3$ (0.6 秒先) におけるそれぞれの時系列の 3 次元 RMSE の結果を Fig. 8 に示す。Fig. 8 より、AR モデルは、4 種類すべての時系列において等位置モデルよりも小さな 3 次元 RMSE を示したことがわかる。

5. 考察

予測性能実験より、全体として AR モデルを用いた予測は等位置モデルを用いた予測より良好な結果を示しており、AR モデルによってより正確に前立腺がんの動きを予測できることが示された。これは、前立腺がんの動きの時系列に含まれるトレンド成分を一階差分 AR モデルが上手く捉え、予測に活用できたことが理由として考えられる。

一方、個別の時系列の特定軸に注目すると、予

測の設定条件によっては、AR モデルの予測性能が等位置モデルを下回ることがある。Fig. 9 はその一例であり、大きな変動の左右軸の前立腺がんの動きを予測先 $h = 5$ (1.0 秒先) として予測した結果である。この例では、AR モデルは真値から大きく外れた予測を示している。このように AR モデルの予測が上手くいかなかった原因としては、時系列データの性質の変化が考えられる。Fig. 10 は、大きな変動の左右軸の前立腺がんの動きの時系列全体を示している。本研究の AR モデルによる予測実験では、この時系列の前半でモデルを構築し、後半で予測性能を評価した。Fig. 9 の時系列の前半と後半とでは、トレンドの違いが大きく、評価時にはモデルが不適となったことが考えられる。このような時系列の性質の時間変化への解決策としては、モデルパラメータの更新が有効と考えられる。

本研究では、より正確な前立腺がんの動き予測の実現可能性を基礎検討するため、比較的単純な

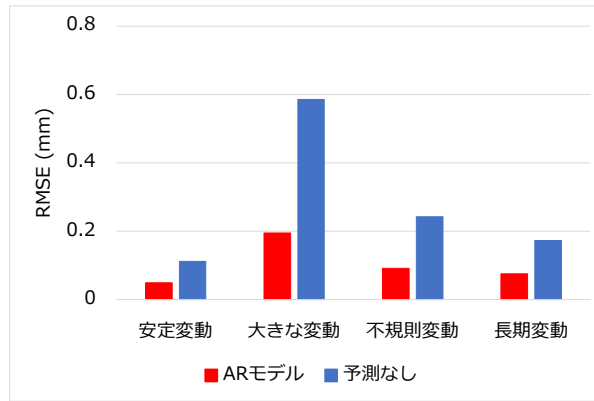


Fig. 8 予測先 $h = 3$ (0.6 秒先) の動きごとの 3 次元 RMSE

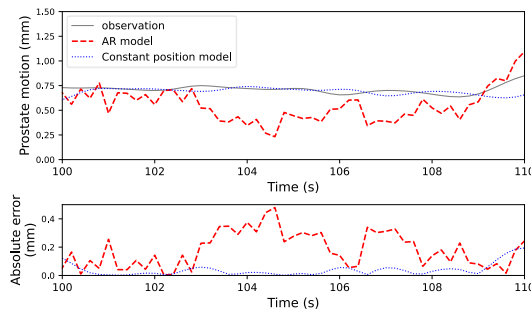


Fig. 9 大きな変動の左右 (RL) 軸の予測結果と絶対誤差の例

線形の時系列モデルである AR モデルを採用した。しかし、前立腺がんの動きには、線形モデルでは表現しきれない非線形な時系列成分が含まれている可能性もあることから、深層学習などのより高度な機械学習モデルといった非線形な関係性を捉えられる手法を用いることで、さらに正確な前立腺がんの動き予測が達成可能と期待される。また、本研究で用いた患者データでは、軸の方向ごとに動きの範囲が異なり、全体としては左右方向軸のデータは範囲が小さく、頭尾・背腹方向軸のデータは範囲が大きかった。本研究では、予測モデルは各軸で独立に構築し、実験したが、軸ごとの傾向の違いや軸同士の関係を考慮した予測モデルを用いることでより誤差を低減した予測が行える可能性がある。

6. おわりに

本研究では、前立腺がんの動きの正確な予測方法の開発を目的として、前立腺がんの動きに含まれるトレンド成分を捉え得る一階差分 AR モデルによる予測法を提示した。実データ 4 例を対象

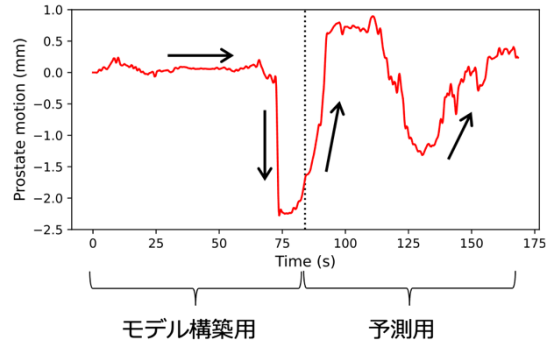


Fig. 10 大きな変動の左右 (RL) 軸の時系列データ全体

に AR モデルと等位置モデルによる予測実験を行い、予測性能を評価したところ、AR モデルの予測誤差が等位置モデルよりも小さくなることが示された。一方、等位置モデルよりも予測誤差が大きくなる例も生じたことから、前立腺がんの動きをより正確に予測するために、AR モデルのパラメータ更新の導入や、より高度な機械学習モデルの適用可能性の検討が今後の課題である。

参考文献

- 1) 厚生労働省：全国がん登録報告書 2017, <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000624853.pdf> (2021 年 9 月 16 日閲覧)
- 2) 国立がん研究センター : https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html (2021 年 9 月 16 日閲覧)
- 3) 日本放射線腫瘍学会 (編)：放射線治療計画ガイドライン, 金原出版株式会社, 2/440 (2020)

- 4) 西尾 禎治：画像誘導放射線治療臨床導入のためのガイドライン（略称：IGRT ガイドライン），医学物理, 30-2, 49/53 (2010)
- 5) J. Berthlet et al.: Real-time intrafraction motion monitoring in external beam radiotherapy, *Phys. Med, Biol.* 64-15, 1/33 (2019)
- 6) H. Ballhausen et al.: Intra-fraction motion of the prostate is a random walk, *Phys. Med, Biol.* 60-2, 549/563 (2015)
- 7) R. Roover et al.: Dosimetric impact of intrafraction prostate rotation and accuracy of gating, multi-leaf collimator tracking and couch tracking to manage rotation: An end-to-end validation using volumetric film measurements, *Radiotherapy and Oncology*, 156, 10/18 (2021)
- 8) E. Hewson et al.: Is multileaf collimator tracking or gating a better intrafraction motion adaptation strategy? An analysis of the TROG 15.01 stereotactic prostate ablative radiotherapy with KIM (SPARK) trial, *Radiotherapy and Oncology*, 151, 234/241 (2020)
- 9) M. Antico et al.: Real-time adaptive planning method for radiotherapy treatment delivery for prostate cancer patients, based on a library of plans accounting for possible anatomy configuration changes, *PLoS ONE*, 14-2, 1/19 (2019)
- 10) A. Jöhl et al.: Performance comparison of prediction filters for respiratory motion tracking in radiotherapy, *Medical Physics*, 47-2, 643/650 (2020)
- 11) J. Toftegaard et al.: Potential improvements of lung and prostate MLC tracking investigated by treatment simulations, *Medical Physics*, 45-5, 2218/2229 (2018)
- 12) 島田 直希: Advanced Python 1 時系列解析 自己回帰型モデル・状態空間モデル・異常検知, 共立出版株式会社, 34/44 (2020)
- 13) D. Kwiatkowski et al.: Testing the null hypothesis of stationarity against the alternative of a unit root, *Journal of Econometrics*, 54-1-3, 159/178 (1992)
- 14) P. Keall et al.: Stereotactic prostate adaptive radiotherapy utilising kilovoltage intrafraction monitoring: the TROG 15.01 SPARK trial, *BMC Cancer*, 17-180, 1/7 (2017)
- 15) THE UNIVERSITY OF SYDNEY: <https://image-x.sydney.edu.au/tumour-motion-prostate-liver-and-lung> (2021 年 9 月 16 日閲覧)