

状態空間時系列モデルに基づく粒子フィルタを用いた 腫瘍位置移動の適応的予測の試み

Adaptive prediction of intrafractional tumor motion based on state space
model of time-series components using particle filter

○篠原 唯*, 市地 慶*, 石井 万結*, 淡路 樹*, 本間 経康*

○Yui Shinohara*, Kei Ichiji*, Mayu Ishii, Itsuki Awaji, Noriyasu Homma*

*東北大学

*Tohoku University

キーワード：放射線治療 (radiation therapy), 肺がん (lung cancer), 自己組織化状態空間モデル
(self-organized state-space model), 粒子フィルタ (particle filter)

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

篠原 唯, Tel.: 022-717-8190, E-mail: yui.shinohara.p8@dc.tohoku.ac.jp

1. はじめに

高齢化社会の進展によりがんの罹患数は増加し続けており¹⁾, がんの治療法の治療効果向上と副作用低減のための研究・開発が継続的に行われている。がんの治療法のうち、放射線治療は、低侵襲かつ副作用の局所性から、高齢者などの体力の低下した患者でも利用しやすい治療として用いられている²⁾。放射線治療の治療効果を高めるためにはがん細胞を死滅させるのに十分な線量を治療対象へ照射すると同時に、副作用を極力低減するために治療対象周辺の正常組織への被曝を抑制することが求められる。

このような治療の実現には、3次元的な照射を行う体幹部定位放射線治療や照射野内の放射線強度を変化させる強度変調放射線治療などに代表されるように腫瘍周辺のみに限局した高精度な照射が必要となる²⁾。しかし、肺がんや肝がんなどでは腫瘍の位置が変動する腫瘍位置変動が生じる³⁾ため、腫瘍への線量不足や正常組織に余分に照射してしまう可能性がある。Fig.1 に肺がんの腫瘍位置変動の例を示す。この例では主要な成分として5~10秒程度の呼吸による繰り返しの動きがみられる。一方、1秒ほどの周期で生じている拍動や、呼吸性の周期的変動の中心基軸のずれ(ベースライン変動)として他臓器からの圧迫による呼吸や拍動とは異なるもっとゆっくりとした動きも含まれており、腫瘍位置変動には性質の異なる複数の動きが含まれていることがわかる。このような放射線治療中

の腫瘍位置変動は照射精度に影響するため、対策が必要である⁴⁾。治療中の腫瘍位置変動対策としては、Fig.2のように治療装置に取り付けられている透視装置を用いてリアルタイムに腫瘍の位置を計測し、マルチリーフコリメータ(multi-leaf collimator; MLC)を腫瘍に合わせて変形させながら照射範囲を制御する動態追尾照射などが開発・利用されている⁵⁾。しかし、腫瘍位置の計測・照射範囲の制御システムには数十から数百ミリ秒程度の時間遅れが発生することが報告されている⁵⁾。

この時間遅れの補償には、腫瘍位置の計測に基づく将来の腫瘍位置変動の時系列予測(以下、腫瘍位置変動予測)を行い、予測位置に基づき照射の先回り制御する方法が有効である⁶⁾。腫瘍位置変動予測は、直近の腫瘍位置変動とその先の腫瘍位置の変化の関係を数理モデルで表現することで実現され、これまでにさまざまな腫瘍位置変動の予測モデルが開発・提案されている⁷⁻¹²⁾。例えば、Support vector machine や Kernel density estimation といった一般的な機械学習手法⁷⁾のほか近年はTransformer モデルなど深層学習モデルを応用した手法⁸⁾⁹⁾が登場している。特に深層学習に基づく予測モデルは高い予測性能を達成可能と期待されている¹³⁾。これら学習に基づくモデルは、通常、治療開始以前に取得されたデータを用いて腫瘍位置変動の履歴を入力とし、その先の腫瘍位置変動の予測誤差を最小化するように訓練が行われ、予測のための数理表現は必ずしも明白ではない。他方、腫瘍位置変動は Fig. 1 で示したように異なる

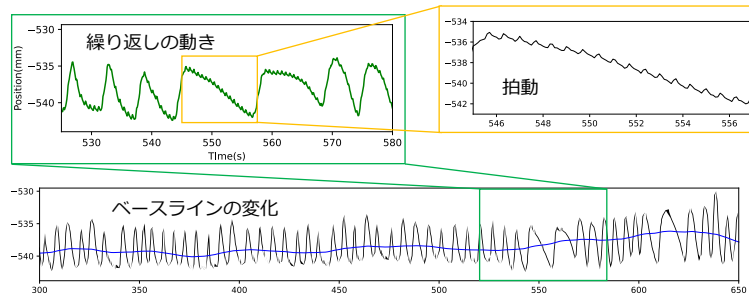


Fig. 1 肺がんの腫瘍位置変動の例

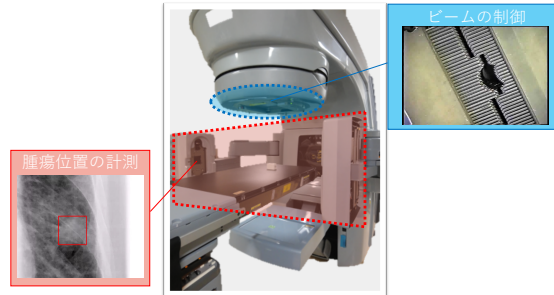


Fig. 2 腫瘍位置変動に応じた照射システムの例（動体追尾照射）

性質の複数の動きの成分により構成される。学習に基づくモデルが良好な予測性能を達成するためには、これら複数の動きの成分の膨大な組み合わせからなる腫瘍位置変動の複雑なパターンを網羅的に表現することが求められる。しかし、限られた臨床データから適切な量・質のデータを準備し、それらをもとに許容可能な計算コスト・時間で実用上十分な予測性能を発揮可能な機械学習系モデルを構築・訓練する方法は確立されておらず、いまだ発展途上にある。

複雑な腫瘍位置変動パターンを先験知識に基づいてその成分・要素ごとに明示的に分けて取り扱うことができ、かつ訓練データへ強く依存せずに構築・利用可能な手法として、従来から統計的時系列モデルに基づく腫瘍位置変動予測法が提案されている¹⁰⁻¹²⁾。たとえば、先行研究¹¹⁾では、状態空間時系列モデルにより腫瘍位置変動時系列に含まれるベースライン成分と振動的成分をそれぞれトレンド成分モデルと自己回帰 (Autoregressive model, AR) 成分モデルで表現し、成分ごとにカルマンフィルタにより分離・予測し、それらを統合することで腫瘍位置変動を予測する手法が提案されている。この手法は性能良好な機械学習系モデル¹⁴⁾¹⁵⁾に匹敵する予測性能を達成可能と報告されており、状態空間時系列モデルに基づき複数成分を推定・予測するアプローチの有効性が示唆されている。一方、この手法では各時系列成分モデルのパラメータは固定されていることから、呼吸周期や振幅のゆらぎをはじめとする各成分の性質の時間変化によって予測誤差が増大するおそれがある。腫瘍位置変動時系列に含まれる時系列成分の性質

変化へ対応するためには、状態空間時系列モデルのパラメータを適応的に時間変化させることが有効と考えられる。

そこで本研究では、より正確な腫瘍位置変動予測の実現を目的とし、統計的時系列モデルに基づき、時変の時系列成分を適応的に分離・推定し、腫瘍位置変動を予測する手法について提案する。具体的に各時系列成分モデルのパラメータの時間変化を表現・推定するため、提案法では時変パラメータも状態として取り込む自己組織化状態空間モデルを導入する。これと粒子フィルタと組み合わせることで、各時系列成分とそのパラメータを同時推定し、適応的な時系列成分分離とそれに基づく腫瘍位置変動予測を試みる。性質変化を伴う呼吸波形を模した人工時系列データと腫瘍位置変動時系列の実データを用いた予測実験により、提案法の有効性を検証する。

2. 自己組織化状態空間モデルを用いた腫瘍位置変動の予測

本研究では、先行研究に倣って腫瘍位置変動時系列をベースライン成分とベースライン付近の振動的な成分の2つの時系列成分から構成されるものと考え、各成分の時系列モデルの状態空間表現を1つの状態空間時系列モデルに統合する。また、時間変化への対応のために、各時系列成分モデルのパラメータについても状態を定義し、時系列成分モデルの状態と組み合わせた拡大状態ベクトルを定義した自己組織化状態空間モデルによって予測する。

2.1. 腫瘍位置変動の時系列表現：AR+トレンド成分モデル

本研究では、先行研究¹¹⁾と同様に腫瘍位置変動時系列をトレンド成分モデルと自己回帰 (Auto-regressive; AR) モデルを組み合わせた次のようなモデル (以下, AR+トレンド成分モデル) で表現する。

$$y_n = T_n + p_n + w_n \quad (1)$$

ここで y_n は観測値の時系列であり, p_n は AR 成分, T_n はトレンド成分である。また, w_n は平均 0, 分散 σ^2 で表される正規分布に従う観測ノイズである。

AR+トレンド成分モデルを構成する各時系列成分モデルについて以下で詳しく説明する。

2.1.1. AR 成分モデル

呼吸性変動など腫瘍位置変動時系列に含まれる周期的・振動的な振る舞いを表すモデルとして自己回帰 (steady autoregressive, AR) モデルを用いる。AR モデルは過去の時系列値を回帰的に利用するモデルであり、

$$p_n = \sum_{i=1}^q a_i p_{n-i} + v_{p,n} \quad (2)$$

と表現される。ただし, p_n は AR 成分の時系列値, q は自己回帰モデルの次数, $a_i, i = 1, 2, \dots, q$ は自己回帰係数である。 $v_{p,n}$ は平均 0, 分散 η^2 の正規分布に従うシステムノイズである。

2.1.2. トレンド成分モデル

腫瘍位置変動時系列には呼吸や拍動のほかにもそれらの周期よりもゆっくりとした時間変化であるベースライン成分が含まれる。このベースライン成分は周辺臓器の蠕動, 筋緊張・弛緩や重力からの影響を受けていると考えられる。ベースライン成分を表すモデルとしてトレンド成分モデルを用いる。トレンド成分モデルは比較的長期にわたって緩やかに増加・減少が続くような振る舞いの表現に有用なモデルの 1 つであり, 時系列のおおよその傾向を表すことが可能である¹⁶⁾。

トレンド成分は 1 時刻につきわずかに変化すると仮定すると, トレンド成分の時系列値 T_n は次のような 1 次トレンドモデルで表現できる。

$$T_n = T_{n-1} + v_{T,n} \quad (3)$$

ここで $v_{T,n}$ は平均 0, 分散 τ^2 の 1 次元正規分布に従うシステムノイズである。

2.2. AR+トレンド成分モデルの状態空間表現

前節の 2 成分から構成される時系列モデルを状態空間モデルとして表現することで, 観測時系列に含まれる各時系列成分の分離・予測を状態推定の問題として考えることができる¹⁶⁾。ここでは 1

次元の観測時系列 $\{y_n\}, n = 1, 2, \dots$ に関する次式の線形・ガウス型状態空間時系列モデルを検討する。

$$\mathbf{x}_n = \mathbf{F}\mathbf{x}_{n-1} + \mathbf{G}\mathbf{v}_n \quad (4)$$

$$y_n = \mathbf{H}\mathbf{x}_n + w_n \quad (5)$$

ここで, \mathbf{x}_n は直接に観測できない l 次元の状態ベクトルであり, 観測時系列に含まれる時系列成分により構成される。 \mathbf{v}_n はシステムノイズと呼ばれ, 平均 0, 分散共分散行列 \mathbf{Q} の k 次元正規分布に従うノイズである。一方, w_n は平均 0, 分散共分散行列 $R = \sigma^2$ の 1 次元正規分布に従うノイズである。 $\mathbf{F}, \mathbf{G}, \mathbf{H}$ はそれぞれ状態遷移のダイナミクス, システムノイズの状態への付加, 観測ノイズの観測時系列への付加を規定する $l \times l, l \times k, l \times 1$ の係数行列である。

2.2.1. AR 成分モデルの状態空間表現

式(2)の q 次 AR 成分モデルの状態空間表現を考える。AR 成分時系列値より状態ベクトル $\mathbf{x}_{p,n}$ を

$$\mathbf{x}_{p,n} = [p_n, \dots, p_{n-q+1}]^T \quad (6)$$

とし, 係数行列 $\mathbf{F}_p, \mathbf{G}_p, \mathbf{H}_p$ をそれぞれ次のように定義する：

$$\mathbf{F}_p = \begin{bmatrix} a_1 & a_2 & \dots & a_q \\ 1 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & & \vdots \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}, \mathbf{G}_p = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{bmatrix}, \quad (7)$$

$$\mathbf{H}_p = [1 \ 0 \ \dots \ 0]$$

上記の状態ベクトル・係数行列を用いると次のような AR 成分モデルの状態空間時系列モデルが得られる。

$$\mathbf{x}_{p,n} = \mathbf{F}_p \mathbf{x}_{p,n-1} + \mathbf{G}_p \mathbf{v}_{p,n} = \begin{bmatrix} a_1 & a_2 & \dots & a_q \\ 1 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & & \vdots \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_{n-1} \\ p_{n-2} \\ \vdots \\ p_{n-q} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{bmatrix} \mathbf{v}_{p,n}, \quad (8)$$

$$\mathbf{v}_{p,n} \sim \mathcal{N}(0, \eta^2)$$

$$y_n = \mathbf{H}_p \mathbf{x}_{p,n} + w_{p,n} = [1 \ 0 \ \dots \ 0] \begin{bmatrix} p_n \\ p_{n-1} \\ \vdots \\ p_{n-q+1} \end{bmatrix} + w_n \quad (9)$$

2.2.2. トレンド成分モデルの状態空間表現

前節で示した 1 次トレンド成分モデルの状態空間表現について考える。式(3)より, トレンド成分モデルの状態 $\mathbf{x}_{T,n}$ および係数行列 $\mathbf{F}_T, \mathbf{G}_T, \mathbf{H}_T$ をそれぞれ

$$\mathbf{x}_{T,n} = [T_n] \quad (10)$$

$$\mathbf{F}_T = \mathbf{G}_T = \mathbf{H}_T = [1] \quad (11)$$

と定義する。すると, 次のようなトレンド成分モデルの状態空間時系列表現が得られる。

$$\begin{aligned} \mathbf{x}_{T,n} &= \mathbf{F}_T \mathbf{x}_{T,n-1} + \mathbf{G}_T \mathbf{v}_{T,n} \\ &= T_{n-1} + \mathbf{v}_{T,n}, \end{aligned} \quad (12)$$

$$\begin{aligned} y_n &= \mathbf{H}_T \mathbf{x}_{T,n} + w_n \\ &= T_n + w_n \end{aligned} \quad (13)$$

2.2.3. AR+トレンド成分モデル

AR+トレンド成分モデルの状態空間時系列モデルを考える。はじめにトレンド成分モデルとARモデルの状態ベクトルを連結することで、次のような $l = (1+q)$ 次元状態ベクトル \mathbf{x}_n を定義する。

$$\mathbf{x}_n = [T_n, \dots, T_{n-k+1}, p_n, \dots, p_{n-q+1}]^T \quad (14)$$

さらに係数行列 $\mathbf{F}, \mathbf{G}, \mathbf{H}$ は式(7), 式(11)で定義した各時系列成分の係数行列を組み合わることでそれぞれ以下のように定義できる。

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} \mathbf{F}_T & & & & \\ & \mathbf{F}_p & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & \dots & \dots & 0 \\ 0 & a_1 & a_2 & \dots & a_q \\ \vdots & 1 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & & \vdots \\ 0 & 0 & & 1 & 0 \end{bmatrix}, \quad (15)$$

$$\mathbf{G} = \begin{bmatrix} \mathbf{G}_T & & & & \\ & \mathbf{G}_p & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & 0 \\ \vdots & \vdots \\ 0 & 0 \end{bmatrix},$$

$$\mathbf{H} = [\mathbf{H}_T \quad \mathbf{H}_p] = [1 \quad 1 \quad 0 \quad \dots \quad 0]$$

以上をまとめると、次式のようにARモデルとトレンド成分モデルを統合したひとつの状態空間時系列モデルが得られる。

$$\begin{aligned} \mathbf{x}_n &= \mathbf{F} \mathbf{x}_{n-1} + \mathbf{G} \mathbf{v}_n \\ &= \begin{bmatrix} 1 & 0 & \dots & \dots & 0 \\ 0 & a_1 & a_2 & \dots & a_q \\ \vdots & 1 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & & \vdots \\ 0 & 0 & & 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} T_{n-1} \\ p_{n-1} \\ p_{n-2} \\ \vdots \\ p_{n-q} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & 0 \\ \vdots & \vdots \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \mathbf{v}_n \end{aligned} \quad (16)$$

$$\begin{aligned} y_n &= \mathbf{H} \mathbf{x}_n + w_n \\ &= [1 \quad 1 \quad 0 \quad \dots \quad 0] \begin{bmatrix} T_n \\ p_n \\ p_{n-1} \\ \vdots \\ p_{n-q+1} \end{bmatrix} + w_n \end{aligned} \quad (17)$$

ただし、 \mathbf{v}_n は2次元正規分布に従うシステムノイズであり、その平均 $\boldsymbol{\mu}$ と分散共分散行列 \mathbf{Q} は、トレンド成分モデルとARモデルのシステムノイズの分散 τ^2 と η^2 より、以下のように与えられる。

$$\boldsymbol{\mu} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \mathbf{Q} = \begin{bmatrix} \tau^2 & 0 \\ 0 & \eta^2 \end{bmatrix} \quad (18)$$

2.2.4. 適応的AR+トレンド成分モデル

腫瘍位置変動時系列に含まれる成分の性質変化への適応のために、状態空間モデルのパラメータ

を時間変化させることを考える。前節の式(16)(17)のモデルには、AR係数 a_i 、AR成分のシステムノイズ分散 η^2 、トレンド成分のシステムノイズ分散 τ^2 が時系列成分モデルのパラメータとして存在する¹。これらはそれぞれ周期的成分の周期性、振幅、そしてベースライン成分の緩急の変化に関連する。

以下では、2次AR+トレンド成分モデルを例にこれらパラメータ時間変化の導入を考える。2次AR+トレンド成分モデルの係数行列 $\mathbf{F}, \mathbf{G}, \mathbf{H}$ は

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & a_1 & a_2 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}, \mathbf{G} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (19)$$

$$\mathbf{H} = [1 \quad 1 \quad 0]$$

のようにそれぞれ定義でき、2次AR+トレンド成分モデルは次のように状態空間モデルとして表現できる：

$$\begin{bmatrix} T_n \\ p_n \\ p_{n-1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & a_1 & a_2 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} T_{n-1} \\ p_{n-1} \\ p_{n-2} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \mathbf{v}_n \quad (20)$$

$$y_n = [1 \quad 1 \quad 0 \quad \dots \quad 0] \begin{bmatrix} T_n \\ p_n \\ p_{n-1} \\ \vdots \\ p_{n-m+1} \end{bmatrix} + w_n \quad (21)$$

さらに、2次AR+トレンド成分モデルのパラメータ $(a_1, a_2, \tau^2, \eta^2)$ を時刻 n により変化するものとして、 $(a_{1,n}, a_{2,n}, \tau_n^2, \eta_n^2)$ と書き換えると以下の時変状態空間モデルを得る。

$$\begin{bmatrix} T_n \\ p_n \\ p_{n-1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & a_{1,n} & a_{2,n} \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} T_{n-1} \\ p_{n-1} \\ p_{n-2} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \mathbf{v}_n \quad (22)$$

$$\mathbf{Q} = \begin{bmatrix} \tau_n^2 & 0 \\ 0 & \eta_n^2 \end{bmatrix} \quad (23)$$

次に、パラメータ $(\{a_{i,n}\}, \tau_n^2, \eta_n^2)$ の具体的な時間変化を時系列モデルとして表現することを考える。いま、それぞれのパラメータの単位時間当たりの変化量は微小と考えると、パラメータ $(\{a_{i,n}\}, \tau_n^2, \eta_n^2)$ は1次トレンドモデルによって以下の式のように表現することができる。

$$a_{1,n} = a_{1,n-1} + v_{a,n} \quad (24)$$

$$a_{2,n} = a_{2,n-1} + v_{a,n} \quad (25)$$

$$\tau_n^2 = \tau_{n-1}^2 + v_{\tau^2,n} \quad (26)$$

$$\eta_n^2 = \eta_{n-1}^2 + v_{\eta^2,n} \quad (27)$$

ここで、 $v_{a,n}, v_{\tau^2,n}, v_{\eta^2,n}$ はそれぞれ平均0、分散 $\sigma_a^2, \sigma_{\tau^2}^2, \sigma_{\eta^2}^2$ の正規分布に従うシステムノイズである。

¹ 状態空間モデル全体のパラメータとして観測ノイズの

分散 σ^2 も存在するが本研究ではこれを時不変とする。

パラメータ $(a_{1,n}, a_{2,n}, \tau_n^2, \eta_n^2)$ を状態ベクトル $\theta_n = [a_{1,n}, a_{2,n}, \tau_n^2, \eta_n^2]^T$ とし、式(24)から式(27)をまとめて表現すると次の状態遷移方程式を得る：

$$\theta_n = F_{\theta,n} \theta_{n-1} + G_{\theta} v_{\theta,n} \quad (28)$$

$$= \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \theta_{n-1} + \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} v_{\theta,n}$$

ただし、 $v_{\theta,n}$ は 4次元正規分布に従うシステムノイズであり、その平均 μ_{θ} と分散共分散行列 Σ は、パラメータの時系列モデルのシステムノイズ分散 σ_a^2 , σ_{τ^2} , σ_{η^2} より、以下のように与えられる。

$$\mu_{\theta} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \Sigma = \begin{bmatrix} \sigma_a^2 & & & \\ & \sigma_a^2 & & \\ & & \sigma_{\tau^2}^2 & \\ & & & \sigma_{\eta^2}^2 \end{bmatrix} \quad (29)$$

式(16)のAR+トレンド成分モデルの状態に、式(28)のパラメータ状態を組み合わせて、次のように拡大状態ベクトルを定義することができる。

$$\mathbf{x}_n = \begin{bmatrix} T_n \\ p_n \\ p_{n-1} \\ a_{1,n} \\ a_{2,n} \\ \tau_n^2 \\ \eta_n^2 \end{bmatrix} \quad (30)$$

さらに拡大状態ベクトルに対応するように係数行列および分散共分散行列をそれぞれ以下のように定義する。

$$F_n = \begin{bmatrix} 1 & & & & & & \\ & a_{1,n} & a_{2,n} & & & & \\ & 1 & 0 & & & & \\ & & & 1 & 0 & 0 & 0 \\ & & & 0 & 1 & 0 & 0 \\ & & & 0 & 0 & 1 & 0 \\ & & & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad (31)$$

$$G = \begin{bmatrix} 1 & & & & & & \\ & 1 & & & & & \\ & 0 & & & & & \\ & & 1 & & & & \\ & & & 1 & & & \\ & & & & 1 & & \\ & & & & & 1 & \\ & & & & & & 1 \end{bmatrix},$$

$$H = [1 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0]$$

式(30)(31)をまとめると、次式のようにARモデルとトレンド成分モデル、それぞれのパラメータを統合したひとつの状態空間時系列モデルが得られる。

$$\begin{bmatrix} T_n \\ p_n \\ p_{n-1} \\ a_{1,n} \\ a_{2,n} \\ \tau_n^2 \\ \eta_n^2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & & & & & & \\ & a_{1,n} & a_{2,n} & & & & \\ & 1 & 0 & & & & \\ & & & 1 & 0 & 0 & 0 \\ & & & 0 & 1 & 0 & 0 \\ & & & 0 & 0 & 1 & 0 \\ & & & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} T_{n-1} \\ p_{n-1} \\ p_{n-2} \\ a_{1,n-1} \\ a_{2,n-1} \\ \tau_{n-1}^2 \\ \eta_{n-1}^2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 & & & & & & \\ & 1 & & & & & \\ & 0 & & & & & \\ & & 1 & & & & \\ & & & 1 & & & \\ & & & & 1 & & \\ & & & & & 1 & \\ & & & & & & 1 \end{bmatrix} v_n, \quad (32)$$

$$y_n = [1 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0] \begin{bmatrix} T_n \\ p_n \\ p_{n-1} \\ a_{1,n} \\ a_{2,n} \\ \tau_n^2 \\ \eta_n^2 \end{bmatrix} + w_n$$

ただし、 v_n は平均 $\mu = [0,0,0,0,0,0]^T$ と時変の分散共分散行列 Q_n の 6次元正規分布に従うシステムノイズである。ここで Q_n は、トレンド成分モデル、AR成分モデル、パラメータの時系列モデルのシステムノイズ分散 τ^2 , η^2 , σ_a^2 , σ_{τ^2} , σ_{η^2} より、以下のよう
に与えられる：

$$Q_n = \begin{bmatrix} \tau^2 & & & & & \\ & \eta^2 & & & & \\ & & \sigma_{ar}^2 & & & \\ & & & \sigma_{ar}^2 & & \\ & & & & \sigma_{\tau^2}^2 & \\ & & & & & \sigma_{\eta^2}^2 \end{bmatrix} \quad (33)$$

式(33)のように元の状態空間モデルのパラメータを拡大状態ベクトルとして推定対象に含める時変状態空間モデルを自己組織化状態空間モデルと呼ぶ¹⁷⁾。

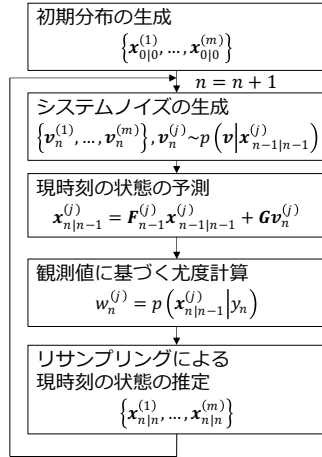


Fig. 3 粒子フィルタでの状態推定アルゴリズム

2.3. 自己組織化状態空間モデルによる時系列予測

状態空間時系列モデルを利用して、観測値 y_n の将来値を予測するには、2.2.4.で導入した各時系列成分とそのパラメータから構成される拡大状態 \mathbf{x}_n を推定・予測する必要がある。先行研究¹¹⁾は時不変かつ線形・ガウス型の状態空間モデルを対象とすることから、状態推定・予測には一般的なカルマンフィルタが用いられた。一方、本研究では時変パラメータを状態に取り込んだ自己組織化型の状態空間モデルを対象とした推定・予測が求められる。そこで本研究では自己組織化状態空間モデルを比較的容易に扱うことのできる粒子フィルタ (Particle filter) を用いて時系列成分とそのパラメータの状態推定・予測する。

2.3.1. 粒子フィルタによる状態推定

粒子フィルタは、時刻 $n-1$ までの観測済みの値をもとに状態 \mathbf{x}_n を予測した分布 $p(\mathbf{x}_n | y_{n-1}, y_{n-2}, \dots)$ と、時刻 n で新たに観測された値をもとに状態 \mathbf{x}_n の予測分布を更新したフィルタ分布 $p(\mathbf{x}_n | y_n, y_{n-1}, \dots)$ とを独立に生成した m 個の粒子を用いて近似する。このことは、それぞれの分布関数を m 個の粒子から定義される経験分布関数によって近似していることに相当する。以下では、2.2.4 で説明した適応的 2 次 AR+トレンド成分モデルを例として粒子フィルタでの状態推定のアルゴリズムを説明する¹⁷⁾。

(1) 初期分布の生成

粒子 $j = 1, \dots, m$ について適当な乱数を生成し、各状態の初期分布の実現値とみなせる m 個の値を得る。

$$\{\mathbf{x}_0^{(1)}, \mathbf{x}_0^{(2)}, \dots, \mathbf{x}_0^{(j)}, \dots, \mathbf{x}_0^{(m)}\}$$

(2) $n > 0$ の各時刻で以下の (a) から (d) のステップを繰り返す。

(a) システムノイズの生成

粒子 $j = 1, \dots, m$ について乱数を生成し、時刻 n で状態 \mathbf{x}_n に生じうる摂動の m 個の独立な実現値とみなせるシステムノイズを得る。

$$\{\mathbf{v}_n^{(1)}, \mathbf{v}_n^{(2)}, \dots, \mathbf{v}_n^{(j)}, \dots, \mathbf{v}_n^{(m)}\}, \mathbf{v}_n^{(j)} \sim \mathcal{N}(0, \mathbf{Q}_n)$$

(b) 現時刻の状態の予測

式(33)の状態遷移方程式に従い、現時刻 n の状態 \mathbf{x}_n の予測分布 $p(\mathbf{x}_n | y_n, y_{n-1}, \dots)$ の実現値とみなせる状態値を粒子 $j = 1, \dots, m$ ごとに得る。

$$\mathbf{x}_{n|n-1}^{(j)} = \mathbf{F}_{n-1}^{(j)} \mathbf{x}_{n-1|n-1}^{(j)} + \mathbf{G} \mathbf{v}_n^{(j)}$$

予測分布に従う粒子は 1 期前のフィルタの実現値から生成できるとみなすことができる。

(c) 観測値に基づく尤度計算

現時刻の観測値 y_n と各粒子の状態 $\mathbf{x}_{n|n-1}^{(j)}$ から式(33)の観測方程式より予測された観測値 $y_{n|n-1}^{(j)}$ に基づき、各粒子の尤度を計算する。

$$w_n^{(j)} = p(\mathbf{x}_{n|n-1}^{(j)} | y_n)$$

(d) リサンプリング

ステップ(c)で求めた尤度 $\{w_n^{(i)}\}, i = 1, 2, \dots, m$ に基づき、ステップ(b)の予測分布実現値 $\{\mathbf{x}_{n|n-1}^{(i)}, i = 1, 2, \dots, m$ から m 回のリサンプリング (復元抽出) を行い、フィルタ分布の実現値

$$\{\mathbf{x}_{n|n}^{(1)}, \dots, \mathbf{x}_{n|n}^{(j)}, \dots, \mathbf{x}_{n|n}^{(m)}\}$$

を得る。リサンプリングにより、 j 番目の粒子のフィルタ実現値 $\mathbf{x}_{n|n}^{(j)}$ には予測値 $\mathbf{x}_{n|n-1}^{(i)}$ が $\frac{w_n^{(i)}}{w_n^{(1)} + \dots + w_n^{(m)}}$ の確率で割り当てられる。

Fig.3 にアルゴリズムを図示したものを示す。

2.3.2. 時系列成分 (状態) の多段予測

現時刻 n よりも 1 期先の予測分布に従う粒子 $\mathbf{x}_{n+1|n}^{(j)}$ は、時刻 n のフィルタの実現値 $\mathbf{x}_{n|n}^{(j)}$ に遷移行列 $\mathbf{F}_n^{(j)}$ をかけることで表される。

$$\mathbf{x}_{n+1|n}^{(j)} = \mathbf{F}_n^{(j)} \mathbf{x}_{n|n}^{(j)} \quad (34)$$

1 期先予測を繰り返す事で数期先の状態の予測も可能である。ただし、1 期先の観測値 y_{n+1} は未知であるため、前節の(c)観測値に基づく尤度計算と、それに続く(d)リサンプリングを行うことはできない。そこで 1 期先予測分布の実現値 $\mathbf{x}_{n+1|n}^{(j)}$ を時刻 $n+1$ のフィルタの実現値とみなすことで 2 期先予測値を次式により得る。

$$\mathbf{x}_{n+2|n}^{(j)} = \mathbf{F}_n^{(j)} \mathbf{x}_{n+1|n}^{(j)} \quad (35)$$

同様に、 h 期先の状態の予測値は以下のように表せる。

$$\mathbf{x}_{n+h|n}^{(j)} = \mathbf{F}_n^{(j)} \mathbf{x}_{n+h-1|n}^{(j)} \quad (36)$$

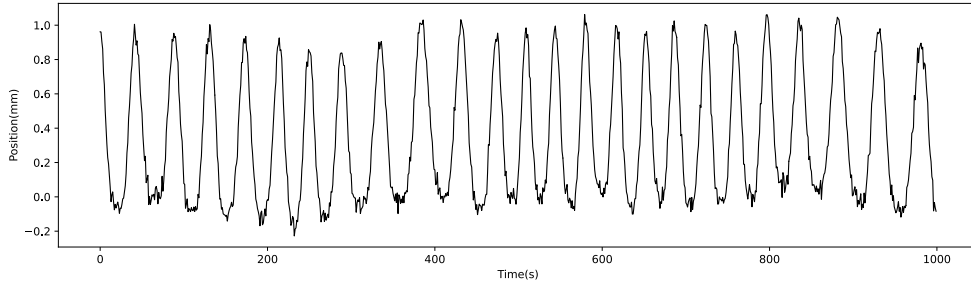


Fig. 4 人工時系列データ

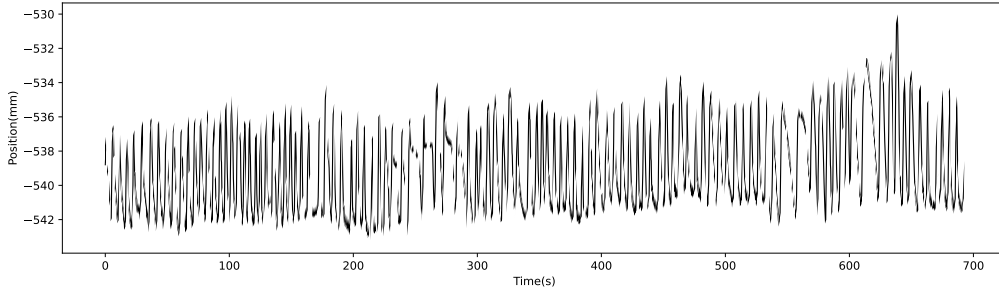


Fig 5. 呼吸運動データ

2.3.3. 観測値の予測

将来の時刻 $n+h$ の観測値 y_{n+h} の多段予測値の分布 $\{y_{n+h|n}^{(1)}, \dots, y_{n+h|n}^{(m)}\}$ は式(37)の多段予測による状態予測値 $\{x_{n+h|n}^{(1)}, \dots, x_{n+h|n}^{(m)}\}$ へ観測行列をかけることで求めることができる。

$$y_{n+h|n}^{(j)} = Hx_{n+h|n}^{(j)} \quad (37)$$

3. 予測実験

提案する適応的 AR+トレンド成分モデルによる腫瘍位置変動時系列の予測性能を評価するため、人工時系列と実データの 2 つを用いた予測実験を行った。

3.1. 予測対象データ

はじめに、呼吸波形を模した振幅と周期がランダムに変化する人工時系列データを用いて予測性能の評価を行った。人工時系列の生成には呼吸波形の模擬に使われる $\cos^4(\cdot)$ 関数を用いた。データの長さは 200 秒、サンプリング周波数は 10 Hz である。次に、<http://signals.rob.uni-luebeck.de> においてオンライン公開されている腫瘍位置変動時系列データベースのうちの 1 つを用いて予測性能の評価を行った¹⁹⁾。サンプリング周波数を 26 Hz から 10 Hz にダウンサンプリングし、そのうち 692.3 秒分を使用した。なお、本データベースは米国 Georgetown University Hospital において CyberKnife Synchrony システムにより計測された治療中の肺がんの腫瘍位置変動時系列（肺癌患者 31 名 304 例分）から構成されている。Fig.4 および

Fig.5 に本研究で用いた人工時系列と腫瘍位置変動時系列をそれぞれ示す。

3.2. 比較予測モデルと条件

実験に用いた予測手法とその設定を下記に示す。

(1) 適応的 AR+トレンド成分モデル (提案法)

パラメータを時間変化させる自己組織化状態空間モデルに基づき粒子フィルタで予測を行う提案法である。使用する粒子数は $m = 1000$ 個とした。

モデルパラメータ初期値には予測性能評価区間の直前 30 秒 ($30 \text{ s} \times 10 \text{ Hz} = 300$ サンプル) の観測値を用いた。AR 成分モデルの次数 q は最大次数 $q_{max} = 10$ として AIC により決定し、Burg 法による最小二乗推定値を使用して AR 係数の初期値 $a_{1,0}, \dots, a_{q,0}$ を求めた。また、システムノイズの分散共分散行列の初期値 Q_0 と観測ノイズの分散共分散行列 R は、Burg 法による最小二乗推定値の残差項の分散 σ_r^2 をもとに以下のように設定した。

$$Q_0 = \begin{bmatrix} \frac{\sigma_r^2}{2} & & & & \\ & \frac{\sigma_r^2}{2} & & & \\ & & 10^{-5} & & \\ & & & 10^{-5} & \\ & & & & 10^{-5} \\ & & & & & 10^{-5} \end{bmatrix}, \quad (38)$$

$$R = \left[\frac{\sigma_r^2}{4} \right]$$

(2) AR+トレンド成分モデル (従来法)

時不変の状態空間モデルに基づき粒子フィルタで予測を行う従来法¹¹⁾に相当する方法である。使

用する粒子数は $m = 1000$ 個とした。

モデルパラメータは提案法と同様に予測性能評価区間の直前 30 秒の観測値より設定した。すなわち、AR 成分モデルの次数は AIC に基づき $m \leq 10$ で設定し、AR 係数は Burg 法による最小二乗推定値を用いた。システムノイズの分散共分散行列 \mathbf{Q} と観測ノイズの分散共分散行列 \mathbf{R} は以下のとおりである。

$$\mathbf{Q} = \begin{bmatrix} \frac{\sigma_r^2}{2} & \\ & \frac{\sigma_r^2}{2} \end{bmatrix}, \mathbf{R} = \begin{bmatrix} \frac{\sigma_r^2}{4} \end{bmatrix} \quad (39)$$

(3) 予測による遅れ補償なし

予測による遅れ補償なしに照射を実施したときに相当するものとして零次ホールド法 (zero-order hold: ZOH) による予測も比較対象とした。最新の値をそのまま用いることで、 h 期分ずれた同じ波形が出力される。

$$\hat{y}_{n+h|n} = y_n \quad (40)$$

3.3. 予測性能評価指標

予測性能の評価には予測された観測値の Root Mean Square 誤差 (RMSE) を用いた。RMSE は次式で表される。

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y}_i)^2} \quad (41)$$

ただし、 y_i は観測値、 \hat{y}_i はその予測値、 N は予測性能評価区間に含まれる観測データ数である。

3.4. 予測実験結果

各モデルによる 0.3 秒先 ($h = 3$ 期先) 予測を時系列の後半 60% にわたって実施した。

3.4.1. 人工時系列データでの予測結果

それぞれの予測モデルについての予測結果を Fig. 6-8 に示す。Fig. 6 は予測結果全体を、Fig. 7 は予測結果のうち 110 秒から 145 秒の 35 秒間を示している。図中、黒の細線は観測値、赤の実線と青の破線は提案法と従来法の予測値 (予測分布 $\{y_{n+h|n}^{(j)}\}$ の平均 $\bar{y}_{n+h|n}$ 、緑の点線は遅れ補償なしの予測値である。また、Fig. 8 は 110 秒から 145 秒の 35 秒間における提案法のパラメータの時間変化を示している。図中、水色の実線は提案法のパラメータの推定値の平均、灰色の破線はパラメータの推定値の標準偏差である。

Fig. 6 より、予測波形全体ではいずれの方法の予測波形に大きな差はみられないが、予測誤差は提案法が $\text{RMSE} = 0.094$ 、従来法が $\text{RMSE} = 0.106$ 、遅れ補償なしが $\text{RMSE} = 0.149$ となり、提案法が

最小であった。Fig. 7 に拡大して示した 35 秒間は周期・振幅の変動が強く見られる区間である。この区間に着目すると、従来法は頂点付近では予測値が観測値と乖離があり、変動に対応できていない傾向がみてとれる。一方、提案法は、頂点付近の予測値は従来法と比べて観測値に近い値となっていることが確認できる。Fig. 8 は上から AR 係数 a_1, a_2, a_3 の時間変化、AR 成分のシステムノイズ分散 η^2 の時間変化、トレンド成分のシステムノイズ分散 τ^2 の時間変化を示している。周期・振幅が変化した点に応じてパラメータの値が変化していることが確認される。このことから、自己組織化状態空間モデルのパラメータ同時推定により、時系列の性質変化への適応がなされていると考えることができる。

3.4.2. 腫瘍位置変動時系列データでの予測結果

腫瘍位置変動時系列における各予測モデルによる予測結果を Fig. 9-12 に示す。Fig. 9 は予測結果全体を、Fig. 10 は予測結果のうち 600 秒から 635 秒までの 35 秒間をそれぞれ示している。図中、黒の細線は観測値、赤の実線と青の波線は提案法と従来法の予測値 (予測分布 $\{y_{n+h|n}^{(j)}\}$ の平均)、緑の点線は遅れ補償なしの予測値である。また、Fig. 11 は 600 秒から 635 秒までの 35 秒間における提案法のパラメータの時間変化を示している。図中、水色の実線は提案法のパラメータの推定値の平均、灰色の破線はパラメータの推定値の標準偏差である。

Fig. 9 より、予測波形全体ではいずれの方法の予測波形に大きな差はみられないが、予測誤差は従来法が $\text{RMSE} = 0.636$ 、提案法が $\text{RMSE} = 0.549$ 、遅れ補償なしが $\text{RMSE} = 0.867$ となり、提案法が最小であった。

Fig. 10 の 600 秒から 635 秒までの 35 秒間は特に周期の変動が見られる区間である。この区間に着目しても、従来法と提案法の予測波形に大きな差は見られず、どちらも頂点と谷を捉えることができていることがわかる。

Fig. 11 は上からこの区間における AR 係数 a_1, a_2, a_3 の時間変化、AR 成分のシステムノイズ分散 η^2 の時間変化、トレンド成分のシステムノイズ分散 τ^2 の時間変化を示している。624 秒付近の周期が急激に短くなるような点でいずれのパラメータの値も大きく変動していることが見て取れ、時系列の性質が変化するような点でパラメータも時間変化していると言える。

さらに、Fig. 12 に Fig. 9-10 の 611 秒から 616 秒までの 5 秒間を拡大して示す。この区間に着目すると、腫瘍変動時系列には 1 秒程度の周期をも

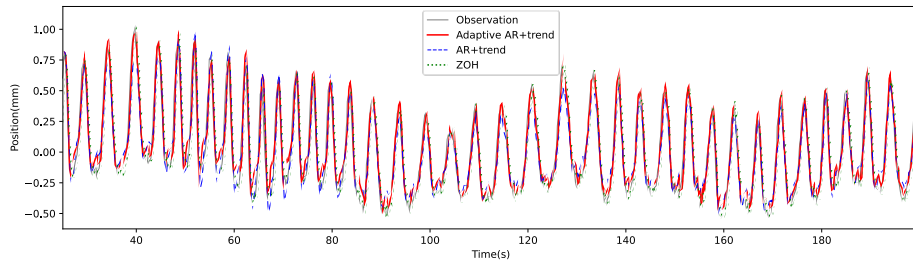


Fig 6. 人工時系列データの予測波形 (全体図)

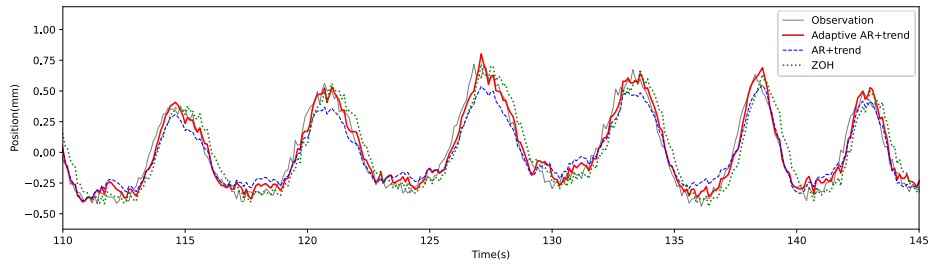


Fig 7. 人工時系列データの予測波形 (110 秒~145 秒までの拡大図)

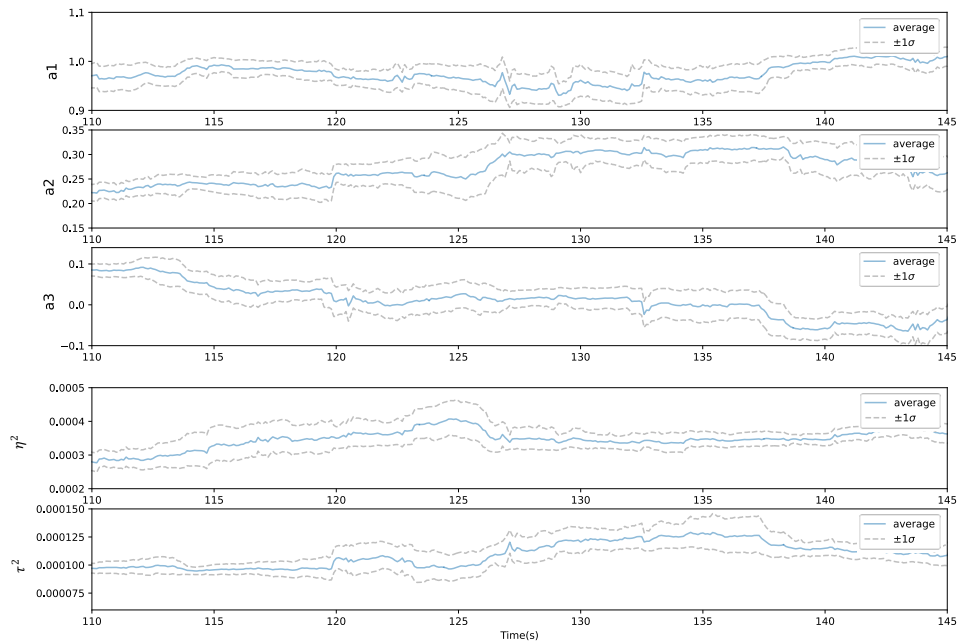


Fig 8. 人工時系列データにおける提案法のパラメータの時間変化の推定値
上から, AR 係数 a_1, a_2, a_3 , AR 成分のシステムノイズ分散 η^2 , トレンド成分のシステムノイズ分散 τ^2

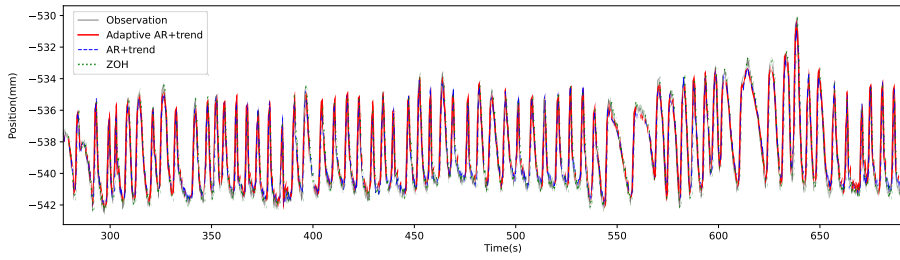


Fig 9. 呼吸運動データの予測波形（全体図）

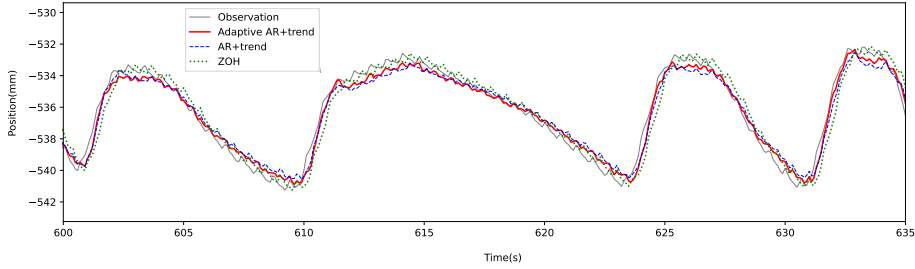


Fig 10. 呼吸運動データの予測波形（600秒～635秒までの拡大図）

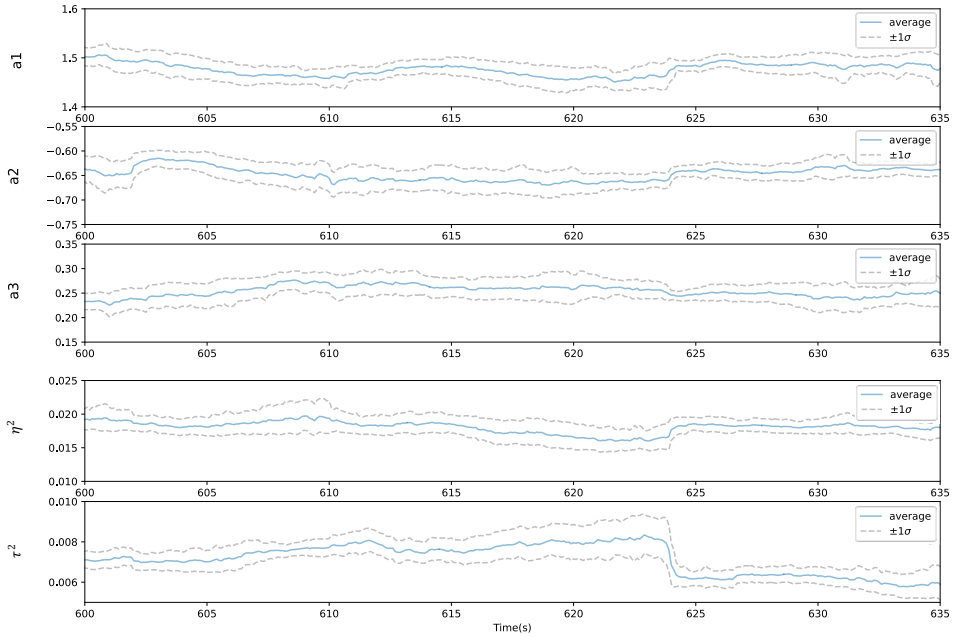


Fig 11. 呼吸運動データにおける提案法のパラメータの時間変化の推定値
上から, AR係数 a_1, a_2, a_3 , AR成分のシステムノイズ分散 η^2 , トレンド成分のシステムノイズ分散 τ^2

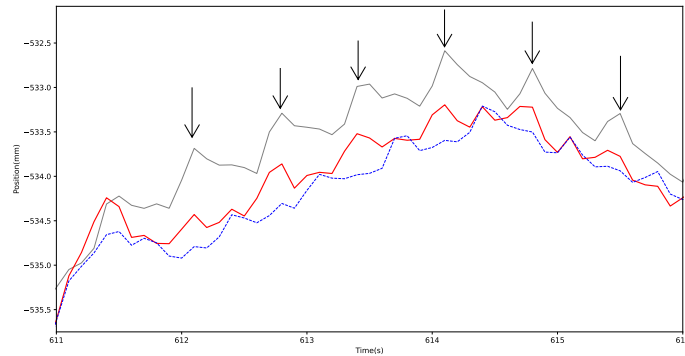


Fig 12. 呼吸運動データの予測波形（611秒～616秒までの拡大図）

つ拍動による振動的な動きも含まれていることがわかる。従来法の子測値にも、1 秒程度の周期の振動的な動きがみられるが、観測値に比べてはつきりせず、またピークの位置もずれていることが観察できる。一方、提案法による子測値の拍動ピークは、観測値の拍動ピークとタイミングがほぼ一致しており、より適切に拍動成分を表現できている。

3.5. 考察

人工時系列データにおいては提案した適応的 AR+トレンド成分モデルは従来法である AR+トレンドモデル、遅れ補償なしと比較して優れた子測性能を示し、特に振幅や周期が変化するような区間での子測誤差低減効果がみられた。実際の腫瘍位置変動データにおいても、提案した適応的 AR+トレンド成分モデルの子測誤差指標は最小となったが、呼吸振幅や周期が変化するような区間において従来法との大きな差は見られなかった。一方、提案法は拍動による振動的な動きを従来法よりも適切に子測・表現することができていた。これらのことから、呼吸性に加えて拍動性を含む場合には、パラメータ時間変化を導入しても AR+トレンド成分モデルのみでは、これら 2 種類の周期的変動成分を十分に表現しきれなかった可能性が考えられる。今回、提案法の AR 成分モデルが拍動性の変動を従来法よりもよく捉えられていた点を考慮すると、呼吸性変動の表現・子測を AR 成分モデルとは別の時系列成分モデルに分担させる方策が考えられる。呼吸性変動の時系列表現としては、時変季節性自己回帰モデル¹⁰⁾などが提案されており、このような時系列成分を導入して時変状態空間時系列モデルを構築することで、より適切に腫瘍位置変動の性質変化を表現でき、子測性能が向上する可能性があると考えられる。

4. おわりに

本研究では、高精度放射線治療のための腫瘍位置変動の子測性能向上のために、パラメータを時間変化させる時変状態空間モデルによる子測を試みた。パラメータを時間変化させない従来法との子測性能比較実験の結果より、人工時系列データではパラメータの時間変化によって子測性能向上が確認されたが、実際の腫瘍位置運動データでは子測性能向上はわずかであった。呼吸と拍動の 2 種類の周期的変動を少ない成分モデルで表現しきれなかったことが原因と考えられる。

AR+トレンド成分に加えて、時変季節性成分など今回考慮していない時系列成分を導入することで更なる子測性能向上を図ることと、公開データ

ベースに含まれる他のデータを用いて、近年の深層学習に基づく手法など他の子測手法との性能比較が今後の課題である。

参考文献

- 1) 年次推移：[国立がん研究センター がん統計].
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html (accessed Nov. 24,
- 2) K. Takahiro and I. Kiyonari, 診療放射線技術下巻, 改訂第 14 版. 南光堂, 2019.
- 3) Y. Suh, S. Dieterich, B. Cho, and P. J. Keall, “An analysis of thoracic and abdominal tumour motion for stereotactic body radiotherapy patients,” *Phys Med Biol*, vol. 53, no. 13, p. 3623, Jun. 2008, doi: 10.1088/0031-9155/53/13/016.
- 4) P. J. Keall *et al.*, “The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76,” *Med Phys*, vol. 33, no. 10, pp. 3874–3900, 2006, doi: 10.1118/1.2349696.
- 5) P. R. Poulsen, B. Cho, A. Sawant, D. Ruan, and P. J. Keall, “Detailed analysis of latencies in image-based dynamic MLC tracking,” *Med Phys*, vol. 37, no. 9, p. 4998, 2010, doi: 10.1118/1.3480504.
- 6) P. J. Keall *et al.*, “AAPM Task Group 264: The safe clinical implementation of MLC tracking in radiotherapy,” *Med Phys*, vol. 48, no. 5, May 2021, doi: 10.1002/mp.14625.
- 7) A. Jöhl *et al.*, “Performance comparison of prediction filters for respiratory motion tracking in radiotherapy,” *Med Phys*, vol. 47, no. 2, pp. 643–650, Feb. 2020, doi: 10.1002/MP.13929.
- 8) N. Fukumitsu *et al.*, “Reproducibility of image quality for moving objects using respiratory-gated computed tomography: a study using a phantom model,” *J Radiat Res*, vol. 53, no. 6, pp. 945–953, Nov. 2012, doi: 10.1093/JRR/RRS039.
- 9) 西山ほか, 注意機構に基づく肺腫瘍位置変動子測, 第 55 回日本生体医工学会東北支部大会, 2021
- 10) Toftegaard *et al.*, “Potential improvements of lung and prostate MLC tracking investigated by treatment simulations,” *Med. Phys*, vol. 34, no. 1, p. 7, 2018, doi: 10.1002/mp.12868.
- 11) 佐藤ほか, 腫瘍位置変動対策のための肺腫瘍

- 位置の時系列成分分離に基づく予測,日本放射線技術学会(JSRT)第46回秋季学術大会,2018
- 12) K. C. McCall and R. Jeraj, "Dual-component model of respiratory motion based on the periodic autoregressive moving average (periodic ARMA) method," *Phys Med Biol*, vol. 52, no. 12, p. 3455, May 2007, doi: 10.1088/0031-9155/52/12/009.
 - 13) A. Mylonas, J. Booth, and D. T. Nguyen, "A review of artificial intelligence applications for motion tracking in radiotherapy," *J Med Imaging Radiat Oncol*, vol. 65, no. 5, pp. 596–611, Aug. 2021, doi: 10.1111/1754-9485.13285.
 - 14) F. Ernst, A. Schlaefel, and A. Schweikard, "Prediction of Respiratory Motion with Wavelet-Based Multiscale Autoregression," *Lecture Notes in Computer Science*, vol. 4792 LNCS, no. PART 2, pp. 668–675, Jan. 2007, doi: 10.1007/978-3-540-75759-7_81.
 - 15) F. Ernst, A. Schweikard, F. Ernst, · A Schweikard, and A. Schweikard, "Forecasting respiratory motion with accurate online support vector regression (SVRpred)," *Int J CARS*, vol. 4, pp. 439–447, 2009, doi: 10.1007/s11548-009-0355-5.
 - 16) 北川源四郎, 時系列解析入門. 岩波書店, 2005.
 - 17) G. Kitagawa, "A Self-Organizing State-Space Model A Self-Organizing State-Space Model Genshiro KITAGAWA," *Source: Journal of the American Statistical Association*, vol. 93, no. 443, pp. 1203–1215, 1998.
 - 18) 樋口知之, 予測に活かす統計モデリングの基本, 改訂第2版. 講談社, 2022.
 - 19) F. Ernst, *Compensating for Quasi-periodic Motion in Robotic Radiosurgery*. New York, NY: Springer New York, 2012. doi: 10.1007/978-1-4614-1912-9.