

動体追尾放射線治療のための複数周辺臓器の 多次元特徴量に基づく膵癌変位推定法

岩井 泰児[†] 中尾 恵[†] 中村 光宏^{††} 松田 哲也[†]

[†] 京都大学大学院情報学研究科 〒606-8501 京都府京都市左京区吉田本町

^{††} 京都大学大学院医学研究科 〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 53

E-mail: [†]{tiwai,megumi,tetsu}@sys.i.kyoto-u.ac.jp, ^{††}m_nkmr@kuhp.kyoto-u.ac.jp

あらまし 本研究は X 線画像上で目視不可能な臓器における動体追尾放射線治療への応用のために、複数臓器の多次元特徴量に基づく腫瘍変位推定法を提案する。25 症例の 4D-CT から抽出した 10 時相の臓器形状データを対象に臓器形状テンプレートとの形状間位置合わせを行うことによって頂点単位の統計的変位モデルを得た。胃、肝臓、左右腎臓、十二指腸の多次元特徴量から LASSO 回帰を用いて膵癌の重心変位を求めた結果、胃、十二指腸、左腎の重心変位が推定に有効な特徴量として選定され、 2.75 ± 1.70 mm の誤差で変位推定が可能であった。

キーワード 呼吸性変位推定, 多臓器, LASSO 回帰, 動体追尾放射線治療

Displacement estimation of pancreatic cancer based on multidimensional features of multiple surrounding organs for real-time radiation therapy

Taiji IWAI[†], Megumi NAKAO[†], Mitsuhiro NAKAMURA^{††}, and Tetsuya MATSUDA[†]

[†] Graduate School of informatics, Kyoto University Honmachi Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8501 Japan

^{††} Graduate School of medicine, Kyoto University Kawaramachi Syogoin, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507 Japan

E-mail: [†]{tiwai,megumi,tetsu}@sys.i.kyoto-u.ac.jp, ^{††}m_nkmr@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Abstract This paper proposes a method to estimate displacements of pancreatic cancer based on multidimensional features of multiple surrounding organs for real-time radiation therapy. Multidimensional features which consist of displacements of vertices between maximal inspiratory state and maximal expiratory state are obtained by shape registration to target 4D-CT data. The result of the experiments showed that the proposed method could estimate the centroid of the displacements of pancreatic cancer with an error of 2.75 ± 1.70 mm using LASSO regression from the features of stomach, liver, left and right kidney and duodenum. And the proposed method selected the center of displacements of liver, duodenum and left kidney as effective features.

Key words Respiratory motion estimation, Multiple organs, LASSO regression, Real-time tumor radiation therapy

1. はじめに

放射線治療においては、移動する正常な臓器の位置を正確に追跡することによって、病変以外の正常組織への被曝を軽減し、副作用を減らすことが肝要である。特に動体追尾照射においては、呼吸性移動を有する腫瘍近辺に金属マーカーを埋め込む方法や、照射時に取得される X 線画像上で画像特徴量を用いて腫瘍位置を同定するアプローチ [1] [2] が考えられている。一方、胃や十二指腸、膵臓などの腹部臓器の X 線画像は臓器同士が重なりあうことにより不明瞭であり、画像特徴量のみから腫瘍位置の時系列位置を同定することは難しい。また、同一患者でも胃の内容物や姿勢によって臓器位置や形状

は大きく変化し、呼吸周期を考慮した体内の臓器の動きは定量的に解明されていない部分が多い。特に膵癌は胃や十二指腸などの正常組織に近く X 線画像上では視認が難しい照射対象とされており、その位置同定は課題となっている。

不可視腫瘍へのマーカーレス照射に向けて、臓器変位や変形に関する事前知識のモデル化に関する研究がなされている [3]。有限要素法などの弾性体力学に基づく解析手法 [4] は高精度な変形推定が可能であるが、患者固有の弾性率や臓器間の境界条件を事前に知ることは難しく、臨床における実用に課題が残る。臓器形状に着目したモデリングとして、統計形状モデル (Statistical Shape Model, SSM) が広く研究されている [5] [6] [7]。SSM はデータ駆動型のアプローチであり、力

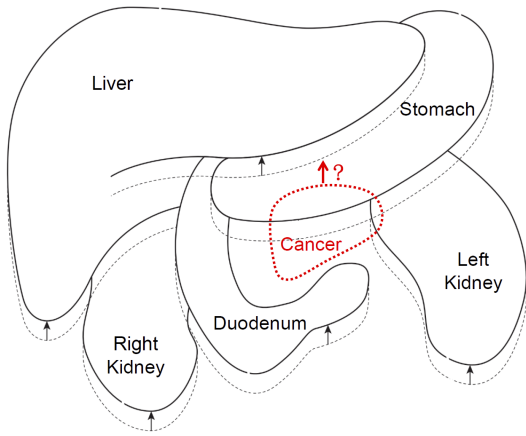


図 1: 周辺臓器の特徴量を用いた膵癌腫瘍変位推定

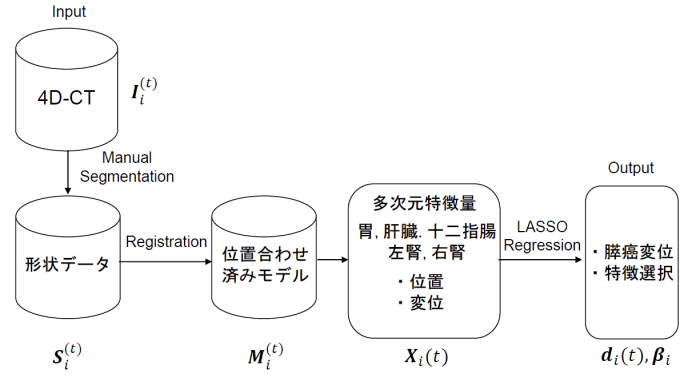


図 2: 提案手法の流れ

学条件や臓器間の力学的な相互作用の機序を明示的に記述することなくモデルを構築できる点が特徴である。SSM は主成分分析 (PCA) による固有値解析によって臓器形状のバリエーションを表現することができる。また、統計変位モデルを用いて体内の臓器の動きをモデル化する試み [8] [9] も行われており、臓器の形状や動きを統計的にモデリングすることで患者固有のデータへの回帰による治療計画や照射支援が期待されている。しかし、複数臓器間の変位に着目してその関係性や要因を定量化することや、周辺臓器から特定の臓器形状や腫瘍変位を推測する例は報告されていない。

本研究では、X 線画像上で目視不可能な臓器における動体追尾放射線治療への応用のために、複数臓器の多次元特徴量に基づく腫瘍変位推定法を提案する。提案方法では、膵臓周囲の臓器である肝臓、胃、十二指腸、右腎、左腎の特徴から膵癌の変位を求めることを目的としている。形状データ間位置合わせによる統計的モデリングにより統計変位モデルを構築し、求めた多次元特徴量から LASSO 回帰による特徴選択と変位推定を行う。推定と同時に特徴選択を行うことで、膵癌変位推定に有効な特徴量の選定が可能となる。放射線治療における照射計画のために撮影された 10 時相の 4D-CT データ [10] から膵癌と周辺 5 臓器の統計変位モデルを構築し、膵癌変位の推定誤差を算出する交差検証によって提案手法の有効性を確認する。

2. 複数周辺臓器の多次元特徴量に基づく膵癌変位推定

2.1 問題設定

本研究の概念図を図 1 に示す。提案手法では、胃、肝臓、十二指腸、左腎、右腎の初期位置と変位ならびに膵癌の初期位置は自明であるとする。本研究の狙いは、膵癌を直接観測できない環境でも、腫瘍周辺の情報から膵癌の変位を間接的に推定することである。これにより X 線画像から周辺臓器の位置や変位が得られると、対象が不可視の場合でも動体追尾照射が可能となり、その結果、胃や十二指腸などの正常臓器への照射を軽減した腫瘍照射効率の改善が見込める。また、変位推定に用いられた特徴量に対する重みを確認することで膵癌の位

置推定に有効な特徴を明らかにすることが可能である。

2.2 提案方法概要

本研究の提案手法の流れを図 2 に示す。入力として、胃、肝臓、十二指腸、左腎、右腎、臨床的標的体積 (clinical target volume, CTV) を含む 10 時相からなる 4D-CT $I_i^{(t)}$ (i : 患者 id, t : 4D-CT の時相) を用いる。CTV とは膵臓の癌腫瘍として判断された領域に、肉眼では捉えられない病巣を加えた実際の照射対象となる部位である [11]。放射線技師による手動での輪郭抽出により、事前に臓器の輪郭が定義されており、点群からなる形状データ $S_i^{(t)}$ が得られる。以降定義済みの CTV の変位を膵癌変位と表記する。それぞれの $S_i^{(t)}$ は頂点数と位相構造が一致していないため、アフィン変換と離散ラプラシアン形状修正 [12] を組み合わせた形状間位置合わせによって位置合わせ済みモデル $M_i^{(t)}$ を得る。多次元特徴量 $X_i(t)$ は $M_i^{(t)}$ から算出される各臓器の初期位置と変位、膵癌初期位置と定数項によって定義する。モデルの最終的な出力である膵癌変位 $d_i(t)$ は $X_i(t)$ に対して Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) 回帰 [13] によって求める。また、LASSO により得られる回帰係数 β_i は特徴選択に対する重みを表す。

2.3 4D-CT データの形状間位置合わせ

臓器の輪郭情報から独立に生成された $S_i^{(t)}$ は頂点数と位相構造が一致しておらず、各臓器の局所変位を求めるためには形状間位置合わせが不可欠である。そこで、図 3 のようにテンプレート T を変形させ、 $S_i^{(t)}$ の形状を表すようなモデル $M_i^{(t)}$ を得ることを考える。初めに T は任意の $S_i^{(t)}$ から 1 つ選び、すべての $S_i^{(t)}$ の位置合わせ後に得られる $M_i^{(t)}$ の平均形状を得る。その平均形状を再びテンプレートとし、位置合わせを実施することでテンプレートに採用するデータの違いによる位置合わせへの影響の軽減を目指した。変形計算のアルゴリズムは、以下の 3 ステップの形状マッチングを段階的に実施することにより、全体形状のおよその位置合わせから局所的な形状の位置合わせへと厳密に位置合わせされるよう構成した。

STEP1 一様アフィン変換

STEP2 区分線形アフィン変換による概形のマッチング

STEP3 離散ラプラシアン形状修正による局所形状

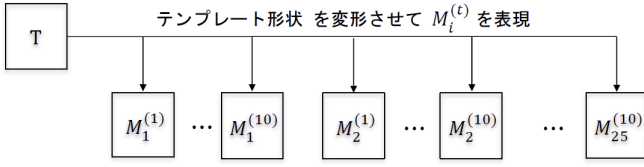


図 3: 離散ラプラスアンに基づく位置合わせ

位置合わせでは $M_i^{(t)}$ と表現する対象となる $S_i^{(t)}$ のハウスドルフ誤差 [14] が小さくなるよう、 T を変形する。STEP1 で回転・並行移動・スケールからなるアフィン変換で T が変形されたのちに、STEP2 において臓器領域を 27 に分割し、同様のアフィン変換を行うことで概形のマッチングを達成する。また STEP3 では離散ラプラスアンに基づく局所形状修正により、臓器の局所的な変形や微細な凹凸に関するマッチング結果が得られる。以上の処理を 10 時相の $S_i^{(t)}$ に対して行うことで同頂点、同一位相構造の 10 個の位置合わせ済みモデル $M_i^{(t)}$ が得られる。

本研究では簡単のため最大吸気から最大呼気への変位に着目し、図 4 のように、最大呼気時 $M_i^{(6)}$ と最大吸気時 $M_i^{(1)}$ の重心位置の差分を変位ベクトルとした。

2.4 周辺臓器の特徴に基づく変位推定

本研究で用いる多次元特徴量 X について説明する。 X は動体追尾放射線治療において治療時に撮影される 2 枚の X 線画像から得られ、膵癌変位に関連すると考えられる周辺臓器の変位と初期位置を特徴量として選定した。また、膵癌の初期位置は自明とし、前述の特徴量に依存しない場合も想定して定数項も特徴量に含めることとした。すなわち、多次元特徴量 X は式 1 のように定義される。

$$X = [d_{LI}, p_{LI}, d_{ST}, p_{ST}, d_{DU}, p_{DU}, d_{LK}, p_{LK}, d_{RK}, p_{RK}, p_{PA}, \mathbf{1}] \quad (1)$$

ここで添え字の LI, ST, DU, LK, RK, PA はそれぞれ肝臓、胃、十二指腸、左腎、右腎、膵癌を示しており、 $d \in \mathbb{R}^3$ は最大吸気時から最大呼気時への 3 次元重心変位を、 $p \in \mathbb{R}^3$ は最大吸気時における 3 次元重心位置を表す。また、多次元特徴量には膵癌の初期重心位置 p_{PA} と定数項 $\mathbf{1} \in \mathbb{R}^3$ を含んでおり、最終的な次元数は 3 次元 \times 12 要素で $X \in \mathbb{R}^{36}$ となる。

次に多次元特徴量 X から目的変数の膵癌重心変位 d_{PA} を推定する際に用いる LASSO 回帰について述べる。以降、膵癌変位を $d = d_{PA}$ と呼ぶ。LASSO 回帰を用いると説明変数から目的変数が回帰されると同時に、算出された回帰係数 β のうち、非零要素に着目することで回帰に用いられた特徴を抽出できる。また、L1 ノルムの正則性により β がスパースなベクトルとして得られる。LASSO 回帰では β は式 (2) によって導出される。

$$\hat{\beta} = \arg \min_{\beta} \|d - X\beta\|_2^2 + \lambda \|\beta\|_1 \quad (2)$$

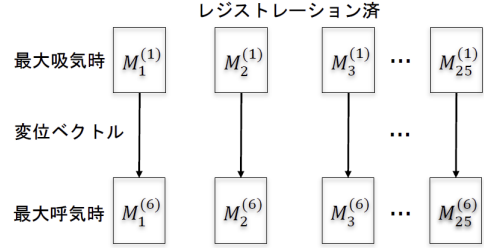


図 4: 変位ベクトルの算出

ここで、 $\|\cdot\|_1$ は L1 ノルムを表し、 λ は β のスパース性を制御する正則化項である。本研究では、式 (2) は Alternating Direction Method of Multipliers (ADMM) [15] によって解くこととした。

3. 評価実験

提案手法の有効性を確認するために、動体追尾照射による治療を受けた患者の 4D-CT データを用いて、多次元特徴量 X_i から膵癌重心変位 d_i を推定する実験を行い、Leave-one-out 交差検証により推定結果と真値間の誤差を算出した。すなわち、全 25 症例からテスト用の 1 症例を除いた 24 症例からなる d と X から LASSO 回帰を行うことで β_i を求めたのちに、テストデータ M_i の多次元特徴量 X_i から膵癌重心変位 d_i を求めた。

3.1 実験データ

症例データは京都大学医学部附属病院で膵癌の動体追尾照射による治療を受けた患者の 25 症例の 4D-CT とした。本臨床データの収集は京都大学 医の倫理委員会による承認（承認番号：R1446）の下、匿名化後データの学術研究への利用に関する患者の同意を得て実施された。4D-CT データ $I_i^{(t)}$ ($i = 1, \dots, 25, t = 1, \dots, 10$) から点群データ $S_i^{(t)}$ をセグメンテーションにより抽出し、2.3 節で述べた位置合わせにより $M_i^{(t)}$ を得た。以降簡単のため最大吸気時 $t = 1$ と最大呼気時 $t = 6$ の場合のみに着目することにし、 $M_i^{(t)}$ と膵癌の初期重心位置 p_{PA} から多次元特徴量 X_i を構成した。

3.2 パラメータの選定

推定結果のユークリッド距離誤差 $E(\lambda)$ は式 (3) により求めることとした。

$$E(\lambda) = \|\hat{d}_i - d_i\|_2^2 \quad (3)$$

ここで、 $d_i \in \mathbb{R}^3$ は膵癌変位の推定結果を、 $\hat{d}_i \in \mathbb{R}^3$ は真値を表す。本実験に先立って、LASSO 回帰に用いる正則化パラメータ λ の選定を行った。 $\lambda = 0.001, 0.01, 0.1, 1.0, 2.0, \dots, 50$ のそれぞれに対して以下のように求める。

- STEP1 症例 i を除いた 24 症例から β_i を求める
- STEP2 症例 i をテストデータとして d_i を求める
- STEP3 d_i のユークリッド距離誤差 $E(\lambda)$ を求める
- STEP4 全症例の平均誤差 $\bar{E}(\lambda)$ が最も小さい λ を選択する $E(\lambda)$ の 25 症例における平均を $\bar{E}(\lambda)$ としてプロットした結果を図 5 に示す。 $\bar{E}(\lambda)$ が最小となった $\lambda = 12$ を正則化パラメータとして以降の推定で用いる。

3.3 膵癌の重心変位推定結果

$\lambda = 12$ における膵癌の重心変位推定結果のユークリッド距離誤差 $E(\lambda)$ を図 6 に示す。横軸は重心変位推定を行った症例 ID を表しており、棒グラフの縦軸は推定値と真値のずれを示すユークリッド距離誤差を mm 単位で表している。本実験により、膵癌の重心変位 d_i が 2.75 ± 1.70 mm の誤差で推定可能であることが確認された。また、推定結果 d_i と真値 \hat{d}_i の各軸ごとの誤差を図 7 に示す。患者の左手から右手へ方向を $+x$ 軸に取り、腹から背方向を $+y$ 軸、尾から頭方向を $+z$ 軸に取っている。図 7 の d_z に着目すると、 $i = 13$ を除いて変位が 10 mm に近い場合の推定が達成されている。推定結果のうち推定誤差が最も少なかった $i = 6$ の場合を図 8(a) に例示する。また、推定誤差の最も大きかった $i = 13$ の場合を図 8(b) に示す。青は各臓器の最大吸気時における重心位置、赤は最大呼気時における重心位置、緑は推定結果により得られる最大呼気時における重心の推定位置を表す。

3.4 特徴選択

本研究では LASSO 回帰を用いたため、その回帰係数 $\beta_i \in \mathbb{R}^3$ に注目することで、 \mathbf{X}_i において膵癌重心変位を推定する際に重視される特徴を定量化することが可能となる。図 9 (a) は x 方向膵癌重心変位を推定する際に用いられる特徴選択の結果 β_x を示す。図 9 (b) は y 方向膵癌重心変位を推定する際に用いられる特徴選択の結果 β_y を示す。図 9 (c) は z 方向膵癌重心変位を推定する際に用いられる特徴選択の結果 β_z を示す。横軸は特徴量を、縦軸は LASSO 回帰によって得られた回帰係数 β_i の値を示しており、絶対値が大きいほど推定への寄与が大きいことを意味する。図 9 より、胃の z 方向変位、左腎の x 方向変位、十二指腸の x, y 方向変位が膵癌の重心変位の推定に有効な特徴量であることが確認された。また、前述の特徴量と比較して、肝臓、右腎、膵癌の初期位置、定数項は重心変位推定には用いられなかったことが明らかとなった。

4. 考察

本実験の結果に対する考察を述べる。放射線治療においては照射対象である CTV に対して 5 mm ほどのマージンを設定するため、図 6 に示す本実験の結果より、 $i = 13$ を除いた症例データにおいてはマージンの範囲内での推定が達成されたことが確認された。しかし、推定誤差のばらつきは存在し、更なる手法の改善が課題である。図 9 において推定への寄与が大きかった特徴量を持つ胃、左腎、十二指腸と膵癌の位置関係を図 1 で確認すると、CTV に隣接する 3 臓器となっていた。例として図 9 (c) に着目すると、左腎の重心が $+x$ 方向に移動すると膵癌は $+z$ 方向の変位をすることがわかる。また、最大吸気時における膵癌の初期位置は、膵癌重心変位に対する重みが 0 となったことから最大呼気時の変位予測への寄与が小さいことが示唆された。

本研究では周辺臓器の特徴に基づく膵癌変位推定の最初の試みとして最大吸気と最大呼気時における重心変位と初期重心位置を特徴量として用いたが、形状を含めた特徴量を設計することにより膵癌の変位に貢献する各臓器の部位も明らか

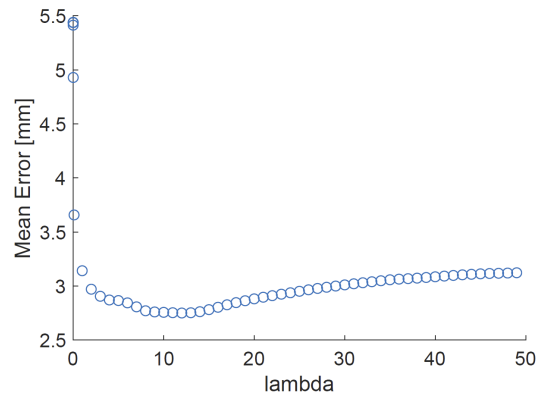


図 5: 正則化項 λ と平均推定誤差 $\bar{E}(\lambda)$ の関係

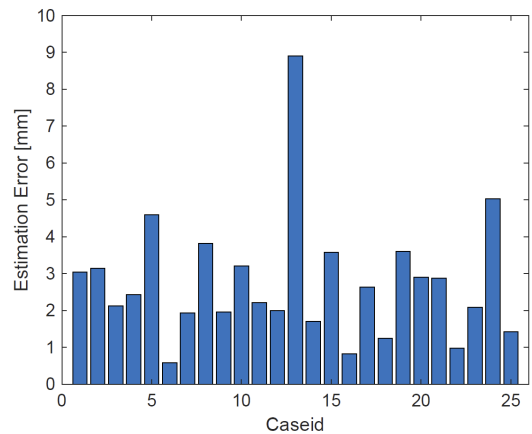


図 6: 症例ごとの推定誤差

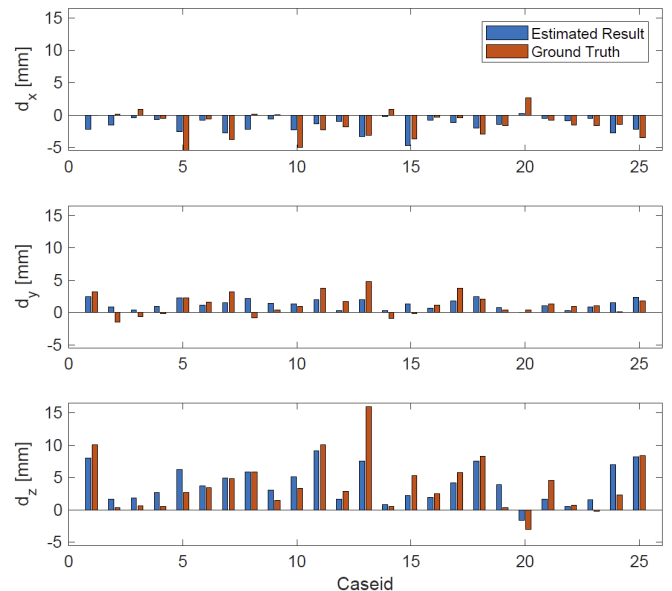


図 7: 各軸における膵癌重心変位推定の推定結果 (青) と真値 (赤)

となると予想される。また、ある臓器の形状から別の臓器変形が推定可能となれば、放射線治療において臓器への被曝を求める線量計算や、治療計画時の自動輪郭抽出への応用も期待される。複数臓器から他臓器の形状を推定可能となるような手法に発展させることが今後の重要な課題である。

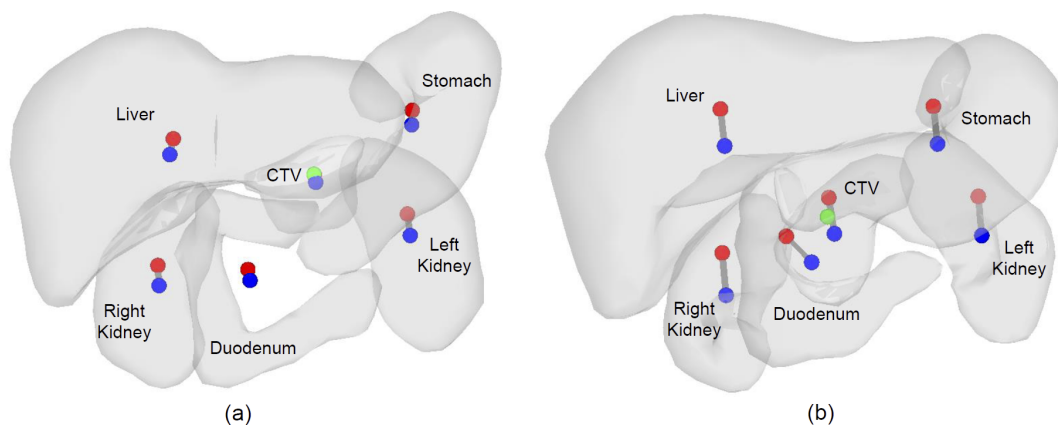


図 8: 推定結果の三次元可視化 青:最大吸気時重心位置, 赤: 最大呼気時重心位置 (真値), 緑: 最大呼気時重心位置 (推定値), (a) 最も誤差が少なかった例, (b) 最も誤差が大きかった例

5. ま と め

本研究では X 線画像上で目視不可能な臓器における動体追尾放射線治療への応用に向けて, 複数臓器の多次元特徴量からの膵癌の変位推定法を提案した. 提案手法により, 胃, 肝臓, 十二指腸, 左腎, 右腎および膵癌初期位置からなる多次元特徴量から膵癌の重心変位を 2.75 ± 1.70 mm の誤差での推定を達成し, 提案手法の有効性が確認された. また, LASSO 回帰による特徴選択の結果, 膵癌変位推定における重要な特徴量が示唆された. 今後は最大呼気と吸気以外の時相も含めたより高次元となる多次元特徴量を用いて, 推定対象を膵癌の重心から形状全体へと拡張した推定を行い, 臓器変位や変形の表現力を高次元なものとする手法への改良を進める予定である.

謝辞

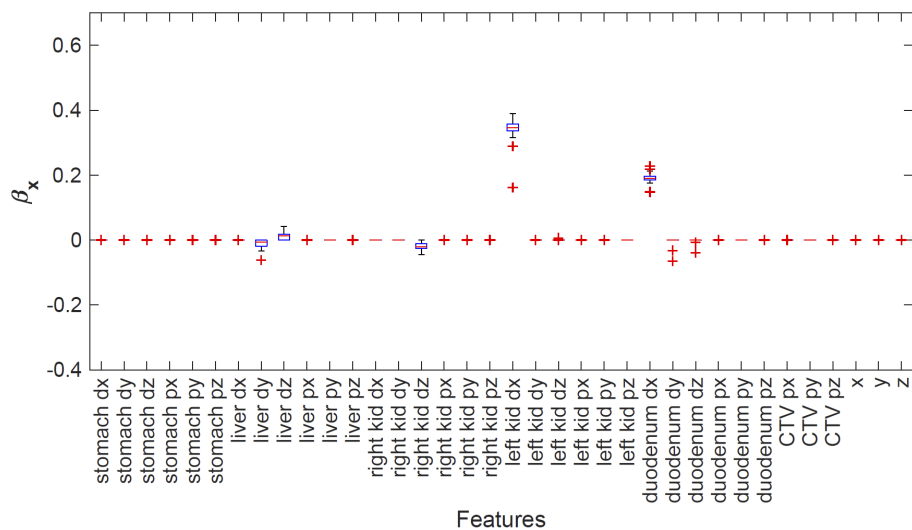
本研究は 日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 B 統計呼吸動体モデルを軸とした寡分割高精度放射線治療技術の開発 (課題番号:18H02766) の助成による.

文 献

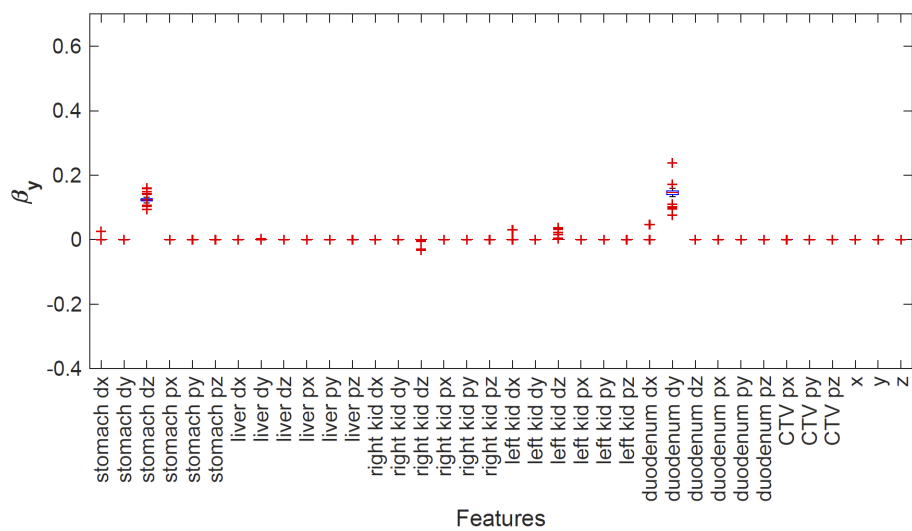
- [1] H. Teske, P. Mercea, M. Schwarz, N. H. Nicolay, F. Sterzing and R. Bendl, "Real-time markerless lung tumor tracking in fluoroscopic video: Handling overlapping of projected structures", *Medical Physics*, vol. 42, pp. 2540, 2015.
- [2] M. Nakamura, M. Nakao, Y. Matsuo, N. Mukumoto, Y. Iizuka, K. Yokota, T. Mizowaki and M. Hiraoka, "Application of a feature-based tracking algorithm to kV X-ray fluoroscopic images toward marker-less real-time tumor tracking", *AAPM, SU-G-BRA-5*, 2016.
- [3] M. Nakao, A. Kawashima, M. Kokubo and K. Minato, "Simulating lung tumor motion for dynamic tumor-tracking irradiation", *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, pp. 4549-4551, 2007.
- [4] M. Morita, M. Nakao, T. Matsuda, "Model-based Estimation of Elastic Moduli by Local Displacement Observation of an Elastic Body", *Advanced Biomedical Engineering*, pp. 39-46, 2018.
- [5] T. Heimann, H. P. Meinzer, "Statistical shape models for 3D medical image segmentation: a review", *Medical Image Analysis*, Volume 13, pp. 543-563, 2009.
- [6] 中野 椋介, Alam Saadia Binte, 小橋 昌司, 森本 雅和, 相河 聡, 清水 昭伸, "Weighted PCA を用いた時空間統計的形状モデル

構築法の検討", 電気情報通信学会技術研究報告, 115(401), pp 25-29, 2016.

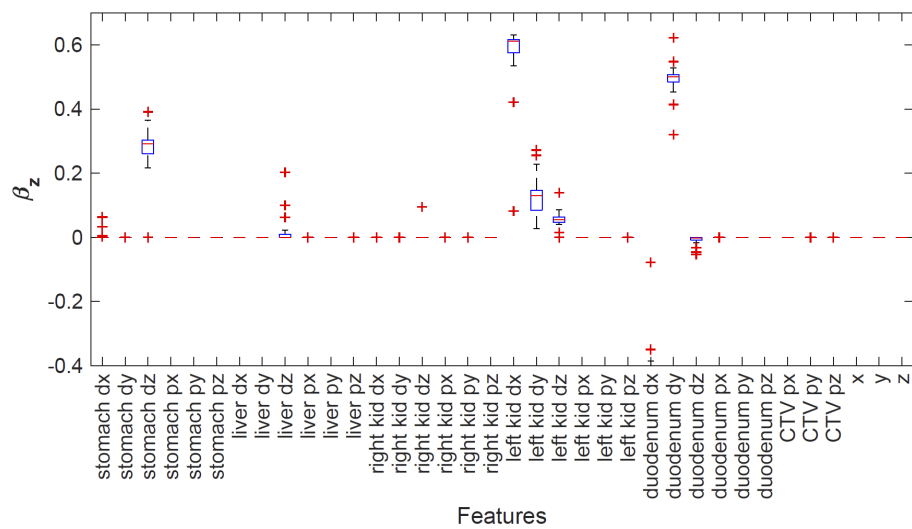
- [7] K. Morooka, M. Nakamoto, Y. Sato, "A survey on statistical modeling and machine learning approaches to computer assisted medical intervention: Intraoperative anatomy modeling and optimization of interventional procedures", *IEICE Trans. Inform. Syst.*, vol. 96, pp. 784-797, 2013.
- [8] C. Jud, A. Giger, R. Sandkühler and P. C. Cattin, "A Localized Statistical Motion Model as a Reproducing Kernel for Non-rigid Image Registration", *MICCAI 2017*, pp. 261-269, 2017.
- [9] 岩井 泰児, 中尾 恵, 中村 光宏, 松田 哲也, "呼吸性変位を表現可能な複数臓器の統計的変位モデル構築の試み", *生体医工学*, Vol. 56, pp. 20-21, 2018.
- [10] 木村 智樹, 西淵 いくの, 村上 祐司, 権丈 雅浩, 兼安 祐子, 永田 靖, "4次元照射と呼吸同期照射", *日本肺癌学会*, vol. 52, pp. 174-181, 2012.
- [11] 生島 仁史, "がん放射線療法", *医用画像情報学雑誌*, Vol. 34, pp. 7-12, 2017.
- [12] A. Saito, M. Nakao, Y. Uranishi and T. Matsuda, "Deformation estimation of elastic bodies using multiple silhouette images for endoscopic image augmentation", *IEEE International Symposium on Mixed and Augmented Reality (ISMAR)*, pp. 170-171, 2015.
- [13] R. Tibshirani, "Regression Shrinkage and Selection via the Lasso", *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, vol. 58, pp. 267-288, 1996.
- [14] D. P. Huttenlocher, G. A. Klanderman, W. J. Rucklidge, "Comparing images using the Hausdorff distance", *IEEE Trans. on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, Vol. 15, No. 9, pp. 850-863, 1993.
- [15] S. Boyd, N. Parikh, E. Chu, B. Peleato and J. Eckstein, "Distributed optimization and statistical learning via the alternating direction method of multipliers", *Trends in Mach. Learning*, vol. 3, no. 1, pp. 1-122, 2011.



(a)



(b)



(c)

图 9: 特徴選択の結果 (a): β_x , (b): β_y , (c): β_z