

複数周辺臓器の形状特徴に基づく膵癌変位推定法

Estimation methods of pancreatic cancer displacement based on shape features of surrounding organs

京都大学 岩井 泰児 ○中尾 恵 中村 光宏 松田 哲也

Taiji Iwai, Megumi Nakao, Mitsuhiro Nakamura and Tetsuya Matsuda
Kyoto University

Abstract As pancreatic cancer is not visualized in X-ray images, optimizing image-based tumor-tracking radiotherapy is a problem. This study presents estimation methods of cancer displacement with deformation using shape features of surrounding organs. The displacement is locally learnt per a small region of the cancer using a kernel method. Experiments using 4D-CT dataset showed that the pancreatic cancer can be estimated with $5.7\text{mm} \pm 2.2\text{mm}$ error.

1 はじめに

がんに対する放射線治療では、呼吸性移動を伴う病変を正確に捉えつつ、病変以外の正常な組織への被曝を軽減することが肝要である。特に動く腫瘍を追尾しながら照射する治療である動体追尾照射において、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、治療中に取得可能な時系列 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] が提案されている。一方で、胃や十二指腸、膵臓などの腹部臓器は隣接して存在しているため、X 線画像ではこれらの位置関係が不明瞭となり、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][4]。臓器形状に着目したモデリングとして、統計形状モデルが広く研究されている [5]。統計形状モデルはデータ駆動型のアプローチであり、力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。また、時系列 3次元画像 (4D-CT) に基づいて統計変位モデル [6][7] を構築する試みも報告されており、患者固有のデータへの回帰による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である膵

臓を対象とした動体追尾照射の実現を目指し、複数周辺臓器の形状特徴に基づく膵癌変位推定法を提案する。治療中に得られる X 線画像上で検出可能な膵臓周辺の臓器として肝臓、胃、十二指腸、右腎、左腎に着目し、それら臓器の形状や変位など多次元特徴量と膵癌との関係を定式化することによって照射範囲の最適化を可能とする。ここで、膵癌変位の推定に有効な臓器の組み合わせや臓器の部位は明らかではない。また多くの医療機関においては、深層学習による一般画像認識に用いられるような数千規模の症例データの収集は困難である。本研究ではテンプレート形状を患者固有の臓器に合わせて変形させる形状マッチング [8][9] により、同頂点、同位相構造からなる複数臓器のメッシュモデルを構築し、統計的に局所変位を解析可能とする。さらに臓器変形を微小領域単位で学習する頂点単位学習の考え方を新たに導入することにより、症例数が限られたデータにおける膵癌変位推定精度の向上を試みる。

本研究は、放射線治療計画に向けて 4D-CT に対して医師が定義した複数臓器の 3 次元輪郭データから統計変位モデルを構築し、形状特徴から膵癌変形の回帰を目指す従来にはなかった試みである。特に本論文の学術的な貢献は以下のように整理できる

- 腹部の複数臓器輪郭データに対する形状マッチングによる統計変位モデルの構築
- 膵癌変位の推定に有効な複数臓器の形状特徴の解析
- 臓器変形の学習及び推定を症例単位ではなく、臓器微小領域単位で行う頂点単位学習の提案

提案概念の有効性は、京都大学医学部附属病院において動体追尾照射で加療された膵癌患者 25 症例の 4D-CT

を用いて、膵臓領域の変形を推定する交差検証を行い、推定した形状と真値を比較することで検証する。

2 腫瘍変形の学習・推定方法

動体追尾照射では、腫瘍に対して放射線を必要十分に照射するために、照射前日までに撮像された 4D-CT を用いて綿密な治療計画がなされるが、照射当日は患者の姿勢、呼吸、胃の内容物の変化等の影響によって治療計画時と臓器や腫瘍領域の位置関係が一致しているとは限らない。さらに、膵臓周辺には胃、十二指腸、小腸などの放射線に対して脆弱な正常組織が多数隣接して存在するため、現状で用いられている静的なマージンでは照射精度の向上を見込むことは難しい。治療時に得られる 2次元の X 線画像のみから複数臓器や腫瘍の位置を正確に推定し、照射領域を照射当日の患者の状態に合わせて最適化することができれば、放射線の被曝量が低減され、治療成績のさらなる向上が期待できる。放射線治療は数日に渡って繰り返されるため、数 mm のマージンの最適化によっても照射される放射線の総量が低減されるため、臨床的な意義は大きい。

2.1 提案方法の概要

本研究では、医師により輪郭が定義済みの 4D-CT から生成した形状データに対して、テンプレート形状を患者固有の臓器に合わせて変形させる形状マッチングにより、同頂点数、同位相構造からなる複数臓器のメッシュモデルを構築し、X 線画像上で視認可能な周辺臓器変位から表される形状特徴に基づいて、X 線画像上で視認できない膵臓癌の変位を回帰する。また、症例数が限られたデータにおける膵臓癌変位に適用する手法として、臓器変形の学習及び推定を症例単位ではなく、臓器微小領域単位で行う頂点単位学習を提案する。

本研究の提案手法の流れを図 1 に示す。入力として、胃、肝臓、十二指腸、左腎、右腎、膵臓腫瘍の輪郭を含む 10 時相からなる 4D-CT $I_k^{(t)}$ (k : 患者 ID, t : 4D-CT の時相) を用いる。治療計画時に医師によって、 $I_k^{(t)}$ に対して各臓器と腫瘍の輪郭が事前に定義されており、輪郭の閉局面を三角形要素分割することにより、形状データ $S_k^{(t)}$ が得られる。以降、膵臓腫瘍の輪郭を膵臓と表記する。各 $S_k^{(t)}$ において頂点数や位相構造は一致していないため、アフィン変換と離散ラプラス形状修正 [10] を組み合わせた形状マッチングを行うことで同頂点数、同位相構造のメッシュモデル $M_k^{(t)}$ を得る。本研究では、最も変化が大きい終末吸気相 (end-inhalation phase) と終末呼気相 (end-exhalation phase) に着目し、

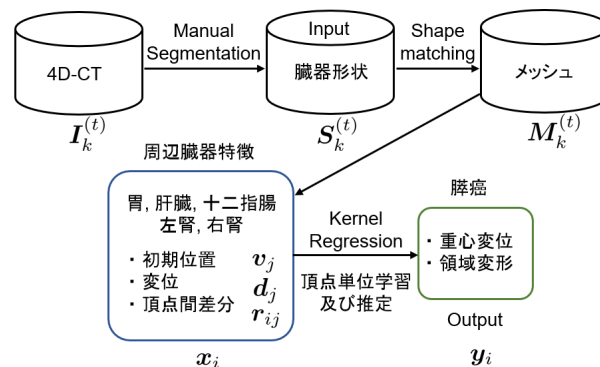


図 1: 提案手法のフローチャート

それぞれの時相に該当する $t = 1$ におけるメッシュモデルを $M_k^{(I)}$, $t = 6$ におけるメッシュモデルを $M_k^{(E)}$ として、この二つのモデル間の変位を学習する。

膵臓の注目頂点 v_i における特徴ベクトル x_i は $M_k^{(I)}$ における周辺臓器の初期位置 v_j , $M_k^{(I)}$ と $M_k^{(E)}$ の差分ベクトルである頂点変位 d_j , 頂点間差分 r_{ij} から求める。頂点間差分 r_{ij} は注目頂点 v_i と周辺臓器の頂点 v_j 間の差分として定義する。モデルの最終的な出力である膵臓の変位ベクトル y_i は、周辺臓器の頂点群から得られる特徴ベクトル x_i から y_i を回帰することにより求める。

2.2 多臓器統計変位モデルの構築

臓器領域を表現する閉曲面の三角形分割によって生成される $S_k^{(t)}$ はそのままでは症例間で頂点数と位相構造が一致していない。異なる二つの形状から対応する微小領域ごとに変位ベクトルを得るためには、臓器表面を表現するすべての頂点に対して頂点の対応が取れたモデル群を得る必要がある。本研究で、テンプレート T を形状マッチングの手法に基づいて変形させ、 $S_k^{(t)}$ の表面を近似的に表現する同頂点数・同位相構造のモデル $M_k^{(t)}$ を新たに生成することによって、対応する頂点の差分ベクトルを局所変位として算出可能とする。

形状マッチングについては、大域的なマッチングを行った後に局所的に厳密なマッチングを行う方法を採用し、アフィン変換、区分線形アフィン変換、離散ラプラス形状修正による局所形状のマッチング [10] を順に適用することとした。各ステップにおいて表現対象となる各症例の形状データとの平均形状間距離 [8] が小さくなるように、テンプレート形状 T を変形する。以上の処理を各臓器に対して行うことで、同一頂点数・同一位相構造の形状マッチング済みモデル $M_k^{(t)}$ を得る。

テンプレート形状 T は以下のように決定した。処理

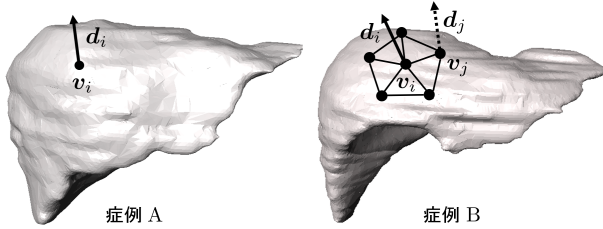


図 2: 臓器局所変位の頂点単位学習方法

対象のデータ群から最初にランダムに症例の一つ選出し、その形状データを T の初期値とする。次に、他のすべてのデータに対して形状マッチングを行って得た同頂点数・同位相構造のモデル群 M_k を得る。モデル群 M_k は頂点間の対応が取られているため、各座標の平均を算出することによって平均形状 \overline{M} を求めることができる。これを最終的なテンプレートとして採用する。以上の処理を、胃、肝臓、左腎、右腎、十二指腸それぞれに対して行い、各臓器のテンプレートを作成した。テンプレートを予めマッチング対象のデータに近づけておくことで、マッチング誤差の増加を防ぎつつ、テンプレート形状に採用するデータの選出方法がもたらすマッチングへの影響の軽減を目指した。

2.3 頂点単位学習

本節では、医用画像解析における従来の機械学習において用いられていた症例単位学習 [9] と、提案手法である頂点単位学習について述べ、限られた症例から学習した関係性に基づいて腫瘍変形を推定する手法について述べる。症例単位学習では、臓器の微小領域ごとに変位を推定するにあたって、類似の形状特徴を有する別症例の臓器の対応する領域は互いに同様の変位をするという考え方に基づいて学習がなされる。すなわち、症例 A の頂点 i における変位 d_i は症例 A における対応する頂点 v_i の変位 d_i を学習する。一方で、頂点単位学習では、臓器の微小領域ごとに変位を推定するにあたって、別症例における類似の形状特徴を有する微小領域は互いに同様の変位をするという考え方に基づいて学習がなされる。(図 2) すなわち、症例 A の頂点 i の変位 d_i は別の症例 B のすべての頂点 v_j の変位 d_j を学習する。

以上の考え方を、本研究が目指す複数周辺臓器の形状特徴に基づく腫瘍変位推定に応用し、症例単位学習と頂点単位学習のそれぞれに用いる入力ベクトルとなる多次元特徴量を設計する。症例単位学習に用いる多次元特徴量 x_{case} は、患者ごとの形状特徴をあらわすように、周辺臓器の頂点初期位置 v_j と頂点変位 d_j を用いて、以

下のように設計する。

$$x_{case} = [v_j, d_j] \quad (1)$$

また、頂点単位学習に用いる多次元特徴量 x_{vertex} は、頂点ごとの形状特徴を表現可能とするために、注目頂点 i と周辺臓器 j の関係を表す頂点間差分 r_{ij} と周辺臓器の頂点変位 d_j を用いて以下のように設計する。

$$x_{vertex} = [r_{ij}, d_j] \quad (2)$$

頂点間差分 r_{ij} は、注目頂点 v_i の周辺臓器の頂点 v_j に対する相対的な位置を表すように、式 (3) により算出する。

$$r_{ij} = v_j - v_i \quad (3)$$

以上により、25 症例の患者における胃、肝臓、左腎、右腎、十二指腸の 5 臓器が、例えばそれぞれ 3 次元空間上の 100 頂点から構成されるとき、 $v_j, d_j \in \mathbb{R}^{1500}$ となるため、症例単位学習に用いる多次元特徴量 x_{case} の次元数は 3000 次元となり、データ数は症例数と同じ 25 となる。そのため、3000 次元の特徴ベクトルで構成される高次元特徴空間において臓器の形状特徴が評価されることとなり、25 症例の中で類似する特徴を持つ症例が存在しなかった場合、変位を正しく合成できず、推定精度が悪化する。

一方で、頂点単位学習に用いる多次元特徴量 x_{vertex} の次元数は症例単位学習と同様に 3000 次元となるが、例えば推定対象となる膵癌の頂点数が 50 頂点で構成されている場合にそのデータ数は症例数 \times 膵癌頂点数となるため、最終的にデータ数は $25 \times 50 = 1250$ となる。このため、頂点単位学習を用いると、医療データのように少ないデータしか学習に使えない場合でも、推定頂点と似たような特徴を有する別の頂点が 1250 頂点の中に存在すれば推定が可能となり、症例単位学習と比較して、症例数が限られたデータにおいても推定精度の達成が期待できる。このように、本研究では x_{vertex} に基づいて変位ベクトル y_i を推定する学習・推定方法を提案する。

多次元特徴量 x_i を用いたカーネル回帰における膵癌変位ベクトル y_i の推定方法について述べる。カーネル回帰は、母集団に対するモデル式を仮定しないノンパラメトリックな回帰分析の手法である。頂点 i における変位ベクトル y_i の回帰は、多次元特徴量 x_i と周辺頂点における多次元特徴量 x_j を用いて式 (4) にて算出される。

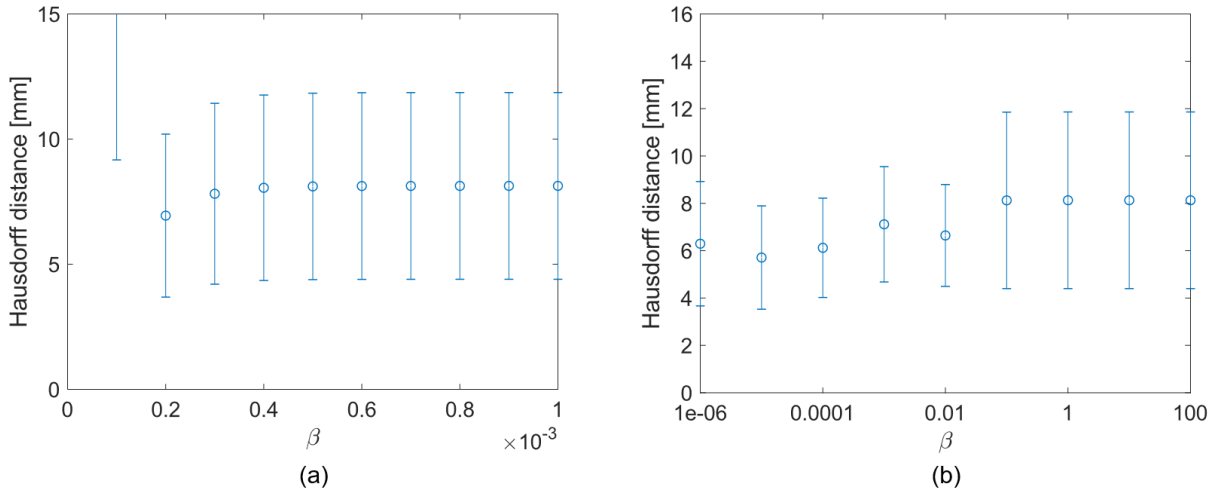


図 3: 異なる学習モデルにおける重み β と膵癌変形推定精度の関係 (a) 症例単位学習, (b) 頂点単位学習

$$\mathbf{y}_i = \sum_{j=1}^N \alpha_j k(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) \quad (4)$$

ここで, N はデータ数であり, $k(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$ のカーネル関数には式 (5) のガウス関数を用いることとした.

$$k(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \exp\left(-\beta \frac{\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|^2}{N}\right) \quad (5)$$

モデルパラメータ β が増大するほど, \mathbf{x}_i の近傍におけるデータが重視される. $\mathbf{y} = [y_1, \dots, y_N]^T$ において, 回帰係数 $\boldsymbol{\alpha} = [\alpha_1, \dots, \alpha_N]^T$ は式 (6) によって求まる.

$$\boldsymbol{\alpha} = (\mathbf{K} + \lambda \mathbf{I})^{-1} \mathbf{y} \quad (6)$$

ここで, \mathbf{K} は $k(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$ を要素に持つ $N \times N$ 次元のグラム行列, \mathbf{I} は単位行列, λ は正則化係数である.

3 評価実験

提案手法の有効性を確認するために, 動物体追尾照射による治療を受けた患者の 4D-CT データを対象として評価実験を行う. 頂点単位学習を用いたカーネル回帰により膵癌形状における変位ベクトル \mathbf{y}_i を推定する実験を行い, 真値となる領域からのハウドルフ距離誤差 [12] を算出する. 症例単位学習や Ridge 回帰, $\mathbf{M}_k^{(t)}$ の頂点数を変更した場合における推定と比較することで, 結果についての考察を行う.

3.1 実験目的と条件

本実験では, 最初に頂点単位学習の有効性を調査するために, 症例単位学習を用いた変形推定と推定精度を比較する. また, 膵癌領域の変形推定において, カーネル回帰と Ridge 回帰を用いた変形推定の推定精度を比較することで, 提案手法において非線形性を考慮すべきか否かを明らかにする. 計算量の観点から, 本実験では周辺臓器の頂点数を 100 に固定して, 症例単位学習に基づく特徴ベクトル $\mathbf{x}_{case} \in \mathbb{R}^{3000}$ を用いてカーネル回帰により交差検証を行い, 膵癌領域の変位ベクトル \mathbf{y}_i を求めた. 頂点単位学習に基づく特徴ベクトル $\mathbf{x}_{vertex} \in \mathbb{R}^{3000}$ からカーネル回帰を用いた交差検証により変位ベクトル \mathbf{y}_i を求め, 症例単位学習と頂点単位学習の比較を行った. また, 頂点単位学習に基づいて Ridge 回帰とカーネル回帰を用いた交差検証により \mathbf{y}_i を算出し, 比較を行った.

膵癌領域の変形推定結果は, ハウドルフ距離 d_H を用いて評価を行うこととした. ハウドルフ距離は, 異なる 2 領域間の距離を定量する指標であり, その幾何学的な意味として領域 A から d_H 進むと必ず領域 B に到達できることを示している. ノイズの影響を受けやすい特徴があるが, 形状間で最もずれが大きい箇所の距離を厳密に評価する際に用いられる.

3.2 膵癌領域の変形推定精度

図 3(a) に症例単位学習を用いた推定結果を示す. 横軸はカーネル回帰におけるモデルパラメータ β であり, 縦軸は $\beta = 0.0001, 0.0002, \dots, 0.001$ と変化させたときのハウドルフ距離の 25 症例の平均とその標準偏

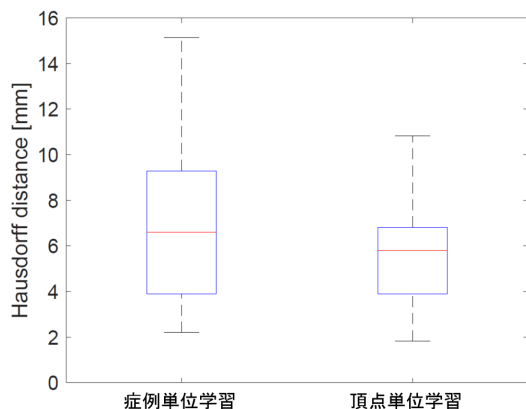


図 4: 症例単位学習と頂点単位学習の比較

差を示している。図 3(b) に頂点単位学習における膀胱変形の推定結果を示す。横軸はカーネル回帰におけるモデルパラメータ β を対数軸にて示している。縦軸は $\beta = 10^{-6}, 10^{-5}, \dots, 10^2$ と変化させた真値とのハウスドルフ距離の 25 症例平均とその標準偏差を示している。また、予備実験の結果、カーネル回帰において正則化係数は $\lambda = 0.1$ とした。なお、モデルパラメータ β は各学習で用いるデータ数に応じて増減させている。

図 3(a) の症例単位学習に基づく変形推定において $\beta = 0.0002$ のときにハウスドルフ距離が 6.94 ± 3.26 mm と最小となり、図 3(b) の頂点単位学習に基づく変形推定において、 $\beta = 10^{-5}$ のときにハウスドルフ距離が 5.71 ± 2.18 mm と誤差が最小となった。図 4 に $\beta = 0.0002$ における症例単位学習の推定結果と、 $\beta = 10^{-5}$ における頂点単位学習の推定結果を示す。縦軸は 25 症例における推定結果のハウスドルフ距離を箱ひげ図で示している。

図 4(a) に正則化係数 λ を変化させたときの頂点単位学習に基づく Ridge 回帰による膀胱領域の変形推定結果を示す。横軸は Ridge カーネル回帰における正則化係数 λ を対数軸にて示している。縦軸は正則化係数を $\lambda = 10^{-6}, 10^{-5}, \dots, 10^2$ と変化させた真値とのハウスドルフ距離の 25 症例の平均とその標準偏差を示している。また、図 4(b) に頂点単位学習に基づくカーネル回帰による膀胱領域の変形推定結果を示す。横軸は正則化係数 λ を対数軸で表示しており、縦軸は λ を同様に变化させた場合の真値とのハウスドルフ距離の 25 症例の平均とその標準偏差を示している。カーネル法のモデルパラメータは $\beta = 10^{-5}$ とし、周辺臓器の頂点数は 100 頂点に固定して実験を行った。

Ridge 回帰による膀胱変形推定では、 $\lambda = 10$ のときにハウスドルフ距離が 6.06 ± 2.11 mm となった。 $\lambda < 0.01$

では誤差が 15 mm 以上となり、また $\lambda > 100$ では推定結果に変化がなかった。カーネル回帰による膀胱変形推定では、 $\lambda = 0.1$ のときにハウスドルフ距離が 5.71 ± 2.18 mm と最小となった。本実験により、カーネル回帰による変形推定におけるハウスドルフ距離の平均が Ridge 回帰による変形推定より誤差が小さくなり、変形推定に非線形性を考慮したことによる推定精度の向上を確認できた。

4 おわりに

本研究では、動体追尾照射において、照射範囲の最適化が困難とされてきた膀胱を対象とし、複数周辺臓器の形状特徴に基づく膀胱変形推定法を提案した。25 症例の 4D-CT データから得られる胃、肝臓、左腎、右腎、十二指腸の形状マッチングにより複数臓器の統計変位モデルを構築し、形状や変位に関する多次元特徴量から膀胱の変位の推定を行った。動体追尾照射による治療を受けた患者の 4D-CT を用いて膀胱領域の変形推定を行った結果、 5.68 ± 2.16 mm の誤差で推定が可能であることを示した。また、提案する頂点単位学習と症例単位学習の推定精度を比較し、限られた学習データにおける頂点単位学習の有効性を確認した。

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。

参考文献

- [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] R. Werner, J. Ehrhardt, R. Schmidt, H. Handels, "Patient-specific finite element modeling of respiratory lung motion using 4D CT image data.",

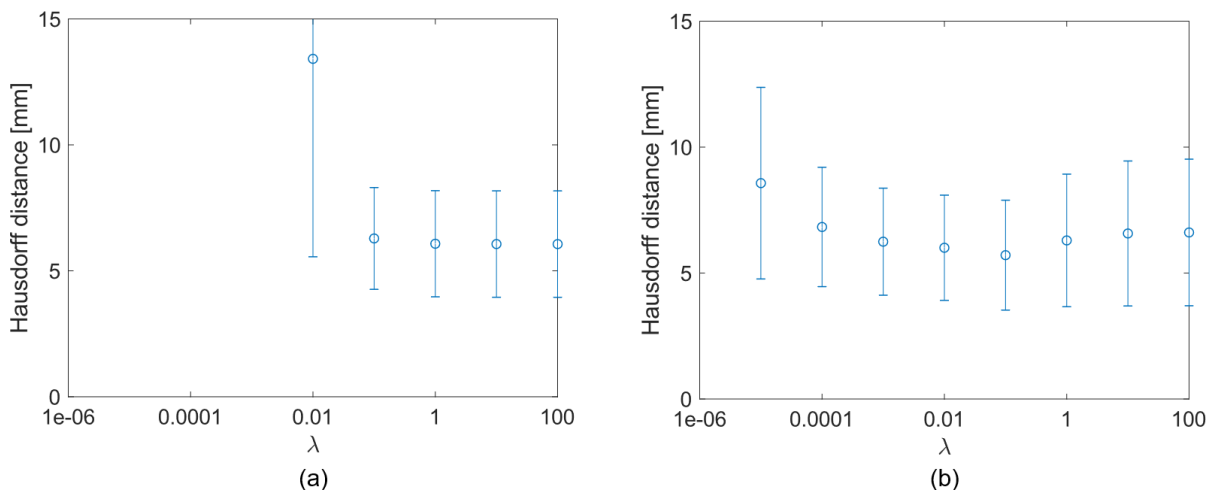


図 5: 頂点単位学習に基づく肺癌変形推定結果 (a) Ridge 回帰, (b) カーネル回帰

- Medical Physics, vol. 36, Issue 5, pp. 1500-1511, 2009.
- [4] 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.
- [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] J. Ehrhardt, R. Werner, A. Schmidt-Richberg, H. Handels, "Statistical Modeling of 4D Respiratory Lung Motion Using Diffeomorphic Image Registration", IEEE Trans Med Imaging, Vol. 30, Issue 2, pp. 251-265, 2011.
- [7] C. Jud, A. Giger, R. Sandkuhler and P. C. Cattin, "A Localized Statistical Motion Model as a Reproducing Kernel for Non-rigid Image Registration", MICCAI 2017, pp. 261-269, 2017.
- [8] 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.
- [9] 岩井 泰児, 中尾 恵, 中村 光宏, 松田 哲也, "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肺癌変位推定法", 信学技報, vol. 118, No. 286, pp. 7-12, 2018.
- [10] 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.
- [11] J. Zhou, S. Kim, S. Jabbour, S. Goyal, B. Haffty, T. Chen, L. Levinson, D. Mateaxas, NJ Yue. "A 3D global-to-local deformable mesh model based registration and anatomy-constrained segmentation method for image guided prostate radiotherapy.", Medical Physics, Vol. 37, pp. 1298-1308, 2010.
- [12] 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.