

換気・非剛体ファントムを利用した DIR の空間的精度評価

宮川 真¹⁾ 橘 英伸²⁾ 守屋駿佑³⁾ 黒澤知征¹⁾ 佐藤昌憲¹⁾

1) 駒澤大学 医療健康科学研究科

2) 国立がん研究センター 先端医療開発センター

3) 筑波大学 人間総合科学研究科

CT 肺換気画像 (CT pulmonary ventilation imaging : CT-V 画像) は、低コストや高分解能であることから様々な分野で利用され始めている。放射線治療では、高機能肺の温存を目的に治療計画に利用する試みがなされている。しかし、この CT-V 画像の精度評価は Institutional Review Board (IRB) の承認後に人や羊を利用することが一般的であり、測定することが困難である。更に、CT-V 画像生成に必要な Deformable Image Registration (DIR) のパラメータ変更は、CT-V 画像に影響を与える。DIR プログラムのバージョンアップや DIR パラメータの変更による CT-V 画像の精度変化に迅速に対応するためには、CT-V 画像の品質保証 (QA) が行われるべきである。そのため、本研究では、CT-V 画像を定量的に評価するための換気機能を有した非剛体ファントムを設計、開発し、DIR の空間的精度を評価した。

本ファントムは、肺泡を模擬して設計したポリウレタン発泡体で満たしたアクリルシリンダーと、ファントムの下端部にポリウレタン膜を取り付けた肺の横隔膜で構成されている。さらに、気管型ポリウレタンチューブを発泡体で覆い、チューブを用いてファントム内外でガス交換を可能にした。肺血管もポリウレタンで模擬し、気管に隣接するように配置した。呼気画像と吸気画像において、呼気・吸気間距離の異なる 2 つの CT 画像を取得した。呼気画像は、NiftyReg を組み合わせた自作の DIR ソフトウェアを用いて吸気画像に一致するように変形した。呼気画像、吸気画像、変形した呼気画像それぞれにおいて、気管や肺血管のような特徴のある領域に 6 つのランドマークを設置した。2 つの画像間の各ランドマークに対する Target Registration Error (TRE) を計算した。

ファントム内の各ランドマークにおいて、様々な変位 (1 ~ 17mm) を示した。呼気・吸気間距離の小さい CT 画像と呼気・吸気間距離の大きい CT 画像におけるそれぞれの平均 TRE は、 $1.3 \pm 0.5 \text{mm}$ (最大: 1.8mm) と $1.1 \pm 0.5 \text{mm}$ (最大: 1.8mm) であった。

本ファントムは、1) DIR の空間的精度評価、2) CT-V 画像の換気機能評価といった 2 つの機能を持つ。DIR の空間的精度評価の結果、非剛体ファントムとして臨床上十分な精度であることが確認できた。

1. はじめに

肺がんにおける放射線治療において、照射線量の増加は治療成績向上のために重要である。^[1-2] しかし、肺への線量増加に伴い放射性肺炎などの副作用が著しく増加するため、線量の増加は現実的に妨げられてきた。^[3] そこで近年、肺機能分布を治療計画に利用する試みが注目を集めている。この肺機能分布を用いて高機能領域を避けて照射することで、副作用を減らしながら線量増加も

可能になると報告されている。^[4-5] この機能画像を取得する方法は、Xe や Tc を用いた Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) や Xe ガスを用いた Computed Tomography (CT)、超偏極希ガスをを用いた Magnetic Resonance Imaging (MRI) などいくつかの方法がある。^[6-8] しかし、これらの画像はコストが高い、検査の時間がかかる、装置のない施設がある、低分解能といった欠点がある。しかし、そのような取得方法の他に、

多くの施設で利用可能な CT 装置と、画像変形を可能にする Deformable Image Registration (DIR) を用いて CT 肺換気画像 (CT pulmonary ventilation imaging : CT-V 画像) を作成する方法がある。(図 1)⁹⁾ この CT-V 画像は、検査時間が短く、高分解能、また、計画 CT を利用することもできるため被曝も少ないという利点があり、現在行われている肺機能画像の取得方法よりも有用であると考えられる。しかし、この CT-V 画像の精度評価は、換気機能評価がファントム評価では困難であったことから、ヒトや羊などで行われている。

そこで本研究では、換気機能を有した非剛体ファントム (肺換気・非剛体ファントム) の設計および開発を行った。

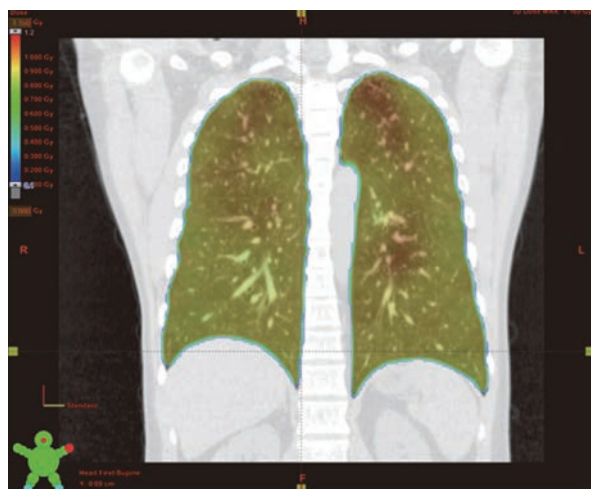


図 1 CT-V 画像

2. 目的

CT-V 画像を定量評価するためには DIR の精度が十分であることが必須である。そこで開発した非剛体ファントムを用いて DIR の精度評価を行った。

3. 理論

3.1 レジストレーション

レジストレーションは「位置合わせ」、「重ね合わせ」を意味する言葉で、画像処理の一つであり、基準となる画像の輪郭や形状に対して変形対象物

を合わせることをいう。このレジストレーションには、剛体レジストレーションと非剛体レジストレーションがある。剛体レジストレーションは回転、拡大、縮小、平行移動といった線形的な変化を用いて変形することを指す。これに対して非剛体レジストレーションでは細かな変形を非線形的に行うことができる。この非剛体レジストレーションのことを DIR と呼ぶ。このような変形処理により任意の画像を基準画像に合わせて変形することができる。本研究において、吸気相と呼気相でファントムの位置や形状が異なる。この呼気相における CT 画像に対して DIR を含むレジストレーションを行うことで呼気相の CT 画像を吸気相に合わせて変形することができる。

3.2 NiftyReg

NiftyReg は DIR を含むレジストレーションを行うことができるフリーソフトであり、パラメータをユーザーによって変更することが可能である。¹⁰⁻¹¹⁾ NiftyReg は剛体レジストレーション (rigid-reg) と非剛体レジストレーション (non-rigid-reg) の 2 つの変形過程により画像変形を行う。それぞれの変形領域は任意に選択することが出来る。第 1 段階はブロックマッチングアルゴリズムを用いた rigid-reg である。ブロックマッチングアルゴリズムは、基準画像と変形画像をブロック状に分割し、変形画像内のそれぞれのブロックで最も一致度の高い基準画像のブロックに対応づけられる。これらの対応関係から rigid-reg による変形は行われる。第 2 段階は Free-form-deformation (FFD) による non-rigid-reg である。この FFD アルゴリズムは、大きく分けて変形モデル、目的関数、最適化の 3 つから構成されている。画像に対して等間隔に制御点を配置しすることで格子状の変形モデルを作成する。この変形モデルに対して Cubic B-spline 補間を用いて変形を行う。目的関数は 2 つの画像間の一致度を表し、NiftyReg では正規化相互情報量により計算される。そして、最適化は

目的関数の結果から2つの画像の一致度が最も高いものを選択する。

4. 方法

4.1 ファントムの構成

換気機能を有した非剛体ファントムの構成を図2に示す。

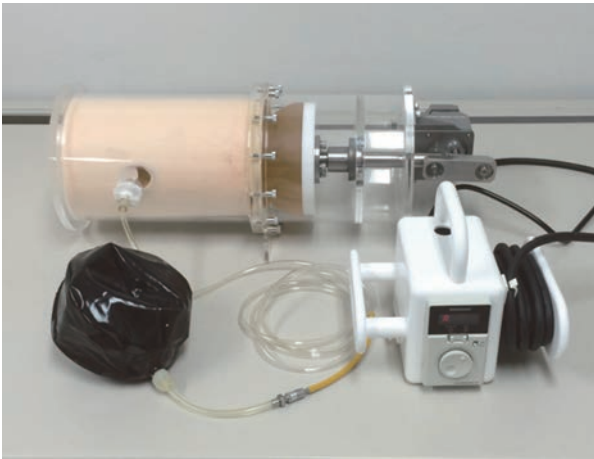


図2 換気機能を有した非剛体ファントムの構成

非剛体ファントムはアクリルシリンダー内に肺胞を模擬したポリウレタン発砲体を満たすように設計した(図3)。ファントムの下部にはポリウレタン膜でできた横隔膜を配置し、上下に動くように設計した。さらに、気管型ポリウレタンチューブを発砲体で覆い、チューブが外部に通じるようにすることでガス交換を可能にした。

肺血管においても、ポリウレタンで模擬し、気管に隣接するように配置した(図4)。ファント

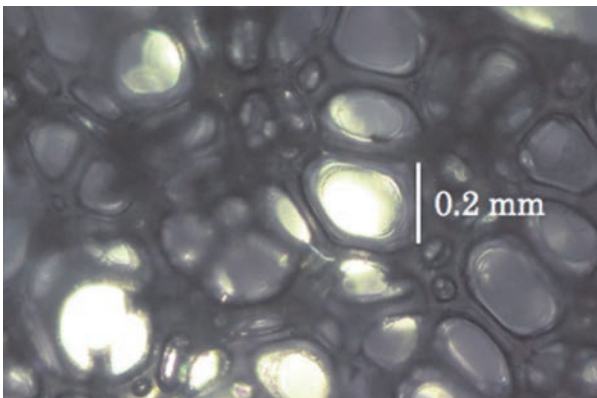


図3 模擬した肺胞の顕微鏡写真



図4 ファントム内の模擬した気管と肺血管

ムが様々な呼吸パターンで動作するように多くの周期設定を可能とした。

4.2 CT画像の取得

非剛体ファントムを用いて、呼気・吸気間距離が異なる2種類のCT画像を取得した。CT画像の取得は $0.78 \times 0.78 \times 3$ mmの画像解像度でAquilion LB(東芝メディカルシステムズ株式会社)を用いて行った(図5)。

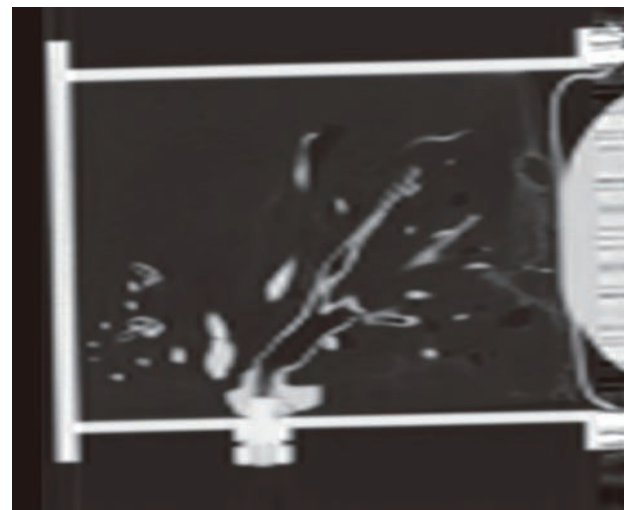


図5 ファントムの कोरोナリ 画像

4.3 画像変形

画像変形は NiftyReg を組み合わせて開発した DIR ソフトウェアを利用した。NiftyReg は rigid-reg と non-rigid-reg が可能である。呼気相および吸気相の撮影は同一の幾何学的配置で行ったため位置変動がない。そのため、rigid-reg は行わなかった。一方で non-rigid-reg は2段階で行った。まず、内部構造と肺の境界を粗く変形させることを目的とした。次にファントム全体を細かく変形させることを目的とした。最初のレジストレーションは以下の変形パラメータで行った。制御点間隔は 6 voxel、イタレーションの最大数は 500、bending energy 項の重み付けは 0.01% に設定した。さらに、呼気、吸気画像それぞれにおいてガウシアンフィルタによる平滑化を行った。2回目のレジストレーションは以下の変形パラメータで行った。制御点間隔は 3 voxel に設定した。イタレーションの最大数は 300 に設定し、bending energy 項の重み付けと Jacobian determinant 項の重み付けは 0.1% に設定した。ガウシアンフィルタによる平滑化は行わなかった。

4.4 解剖学的ランドマークの設置

図 6 のようにファントム内模擬肺野内を 6 つに分割し、CT 画像上の各領域の判別しやすい気管

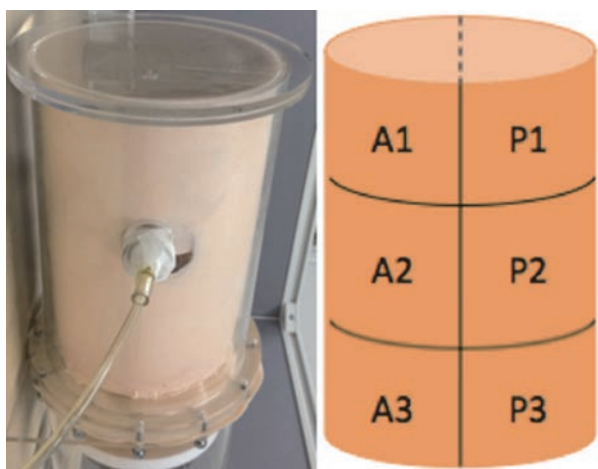


図 6 分割したファントムの模式図

分岐部や肺血管などに解剖学的ランドマークを 6 点設定した。

4.5 DIRの空間的精度評価

DIR の空間的変形精度を測定するために、CT 画像上に配置した対応するランドマーク間のユークリッド距離 (Euclidean distance: ED) を測定した。ED は以下の式を用いて表すことができる。

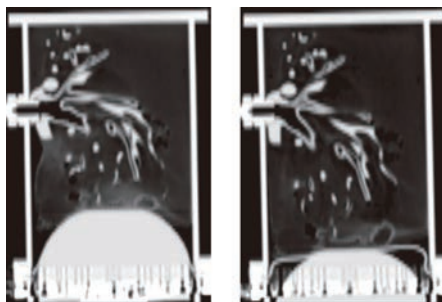
$$ED = \sqrt{(x_r - x_t)^2 + (y_r - y_t)^2 + (z_r - z_t)^2}$$

(x_r, y_r, z_r) 及び (x_t, y_t, z_t) はそれぞれ基準画像と目的画像のランドマークの座標である。各ランドマークの実際の移動量は呼気画像と吸気画像間の ED を測定することで求めた。さらに Target Registration Error (TRE) は吸気画像と変形呼気画像間の ED を測定することで求めた。TRE は空間的な 3 次元距離の差を表す。変形された画像が基準画像に完全に一致した時に、ED は 0 を示す。

5. 結果

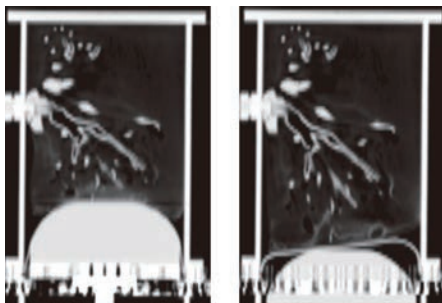
5.1 CT画像の取得

図 7(a)、(b)に呼気・吸気間距離が異なる 2 種類の CT 画像の呼気画像と吸気画像を示す。呼気・吸気間距離の小さい CT 画像は最大移動量が 12mm 程度で、呼気・吸気間距離の大きい CT 画像は最大移動量が 17mm 程度であった。どちらの移動量も臨床上的の肺の移動量として一般的な大きさであると言える。



呼気画像 吸気画像

図 7 (a) 呼気・吸気間距離が小さい CT 画像



呼気画像 吸気画像

図 7 (b) 呼気・吸気間距離が大きい CT 画像

5.2 解剖学的ランドマークの設置

図 8 は解剖学的ランドマークを設置した CT 画像の例を示す (吸気画像)。肺内のどの領域が変形精度に影響するか、また、どのような環境が変形精度に影響するかを領域的に判断するために、A1 から A3 は肺を模擬したファントムの前壁側に配置し、P1 から P3 は後壁に配置した。A1、P1 はファントムの上部に、A2、P2 はファントム

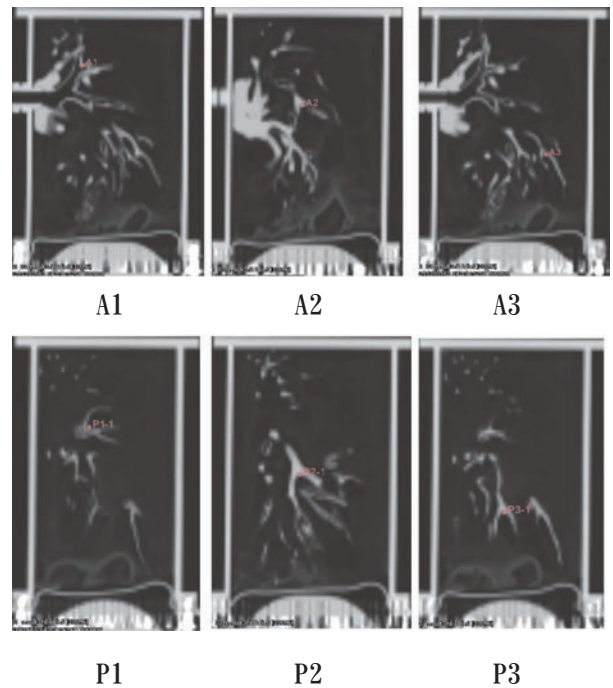


図 8 解剖学的ランドマークの設置

の中央部に、A3、P3 はファントムの下部に配置した。更に、呼気画像、吸気画像、変形呼気画像上の、同じ気管分岐部や肺血管に対して解剖学的ランドマークを配置した。解剖学的ランドマークを配置した結果、A2 や P2 のような中間領域においては、気管や肺血管が密集しているという特徴があった。また、A3 や P3 のような下部領域においては、気管や肺血管が細くなっている特徴があり、横隔膜が近いということから横隔膜の移動の影響を受け、気管や肺血管が変形しているという特徴があった。

図 9 (a)、(b) は呼気・吸気間距離が異なる 2 種類の CT 画像におけるファントム内各領域の TRE の結果である。それぞれの結果において、呼気・吸気間距離の大きさに関わらず、様々な移動量を示した。更に、呼気・吸気間距離の小さい CT 画像における平均 TRE は $1.32 \pm 0.54 \text{mm}$ 、呼気・吸気間距離の大きい CT 画像における平均 TRE は $1.08 \pm 0.48 \text{mm}$ であった。呼気・吸気間距離の大きさに関わらず、TRE の平均は 2mm 以内であった。

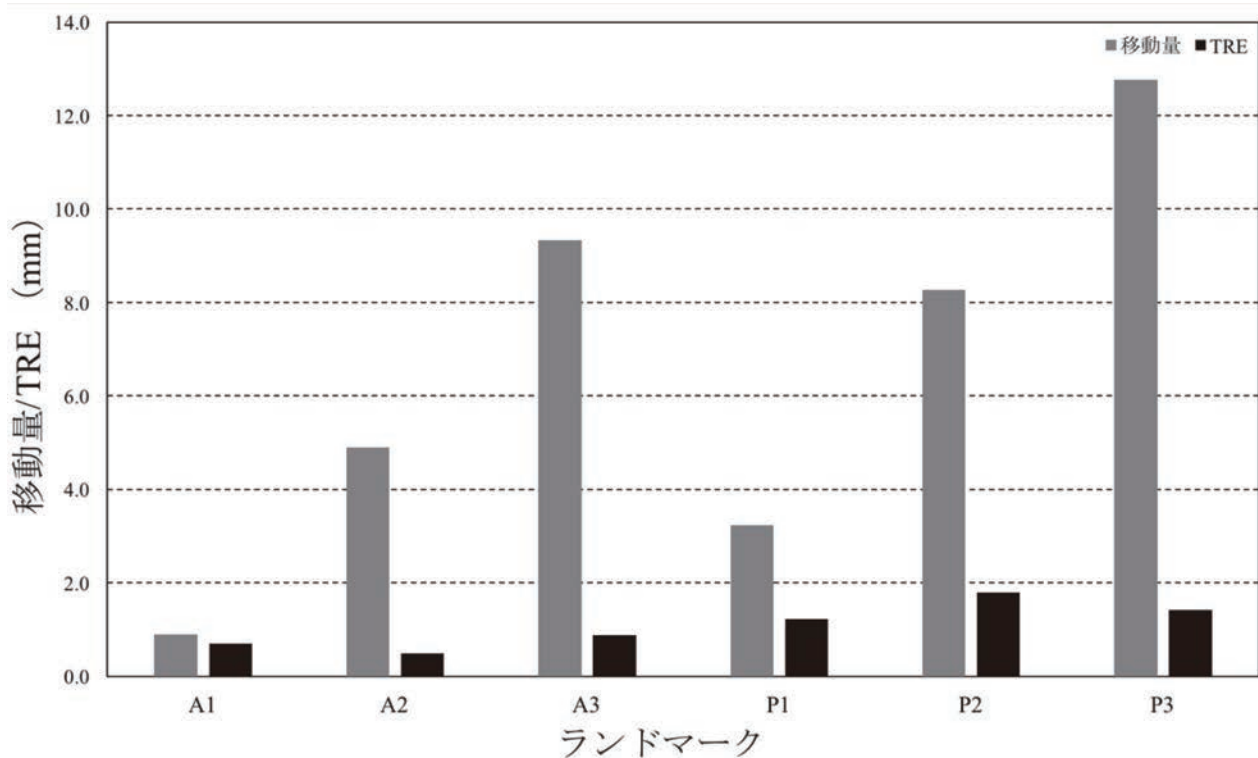


図9(a) 呼気・吸気間距離の小さい TRE

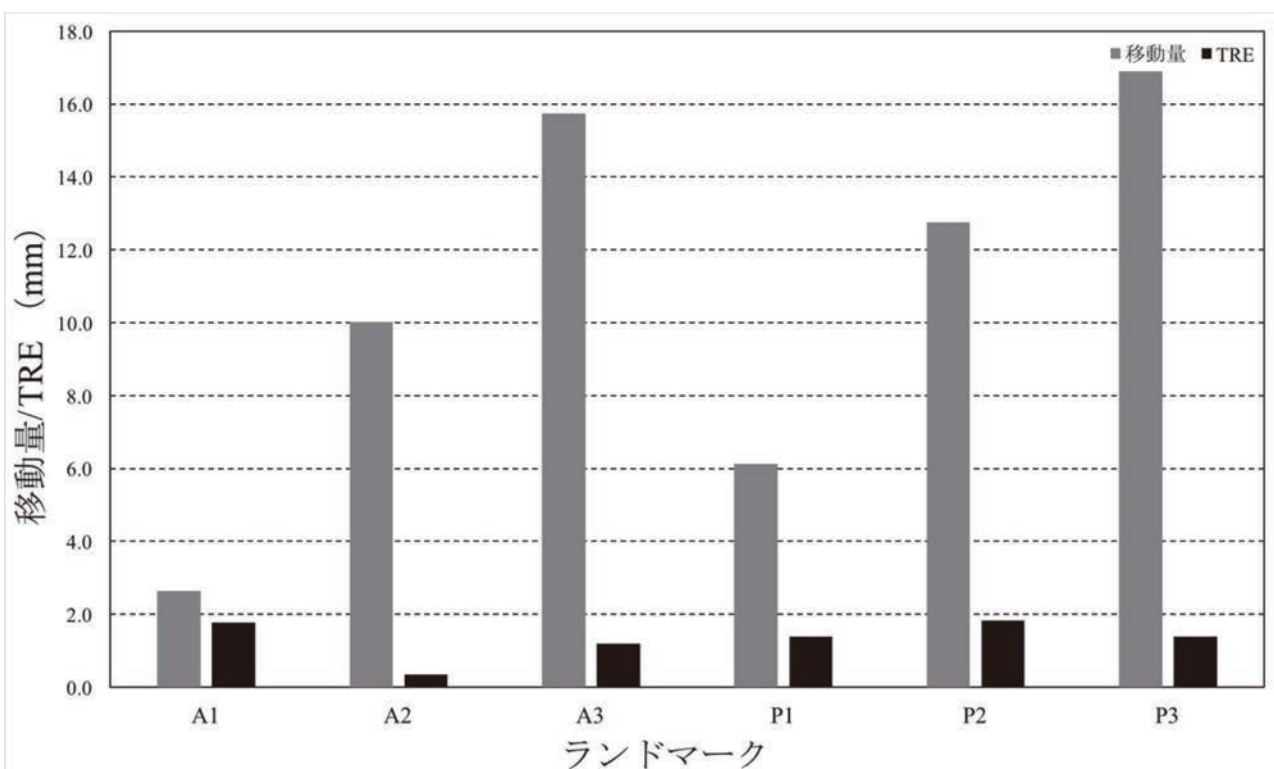


図9(b) 呼気・吸気間距離の大きい TRE

6. 考察

我々は換気機能を有した非剛体ファントムを設計し開発した。このファントムは、横隔膜の上下運動及び、肺胞を模擬したポリウレタンの収縮、拡大によって呼吸を模擬している。気管や肺血管のない肺胞を収縮、拡大させた場合、DIR による画像変形において、画像の一致度を評価することは困難であり、DIR は十分な精度で変形を実行することができないと考えた。従って、気管及び肺血管を模擬したポリウレタンチューブを肺内に挿入した。本研究から、肺胞の収縮、拡大が確認でき、更に横隔膜の上下運動により呼気・吸気間距離が異なるファントムの動きを視覚的に評価できた。更に、いくつかの研究では、DIR に関する空間的精度評価の結果が報告されている。^[12-14] これらの研究では、TRE が 3mm 未満の場合に DIR の空間精度が高いことが示されている。本研究において、6 点の TRE の平均は、両者において 2mm 未満になった。更に、呼気・吸気間距離に関わらず、精度の高い変形が可能であることが示された。また、Rigid-reg を行わず、Non-rigid-reg のみで変形を行ったことで高精度な変形ができたと言える。Rigid-reg は幾何学的な位置補正に有効であるがあるが、本ファントムにおいては不要であった。また、今後の研究で CT ベース肺換気イメージングを作成する上で、Non-rigid-reg の変化量のみしか肺換気機能として考慮できないため、高精度な変形であることに加え、Non-rigid-reg のみで変形できたことは非常に有用であると考えられる。これは本ファントムが DIR の空間的精度評価を行うための QA ツールとして十分利用可能であることを示した。また、これまでの報告には、CT-V 画像の評価のために開発されたファントムにおける報告はない。従って、今後、ファントム内外において、気体交換が可能であることを評価する必要があり、DIR の空間的精度評価と共に、CT-V 画像の定量評価を行う必要があると考えられる。

7. おわりに

我々は換気機能を有した非剛体ファントムを設計、開発した。DIR の空間的精度評価の結果、非剛体ファントムとして臨床上十分な精度であることが確認できた。今後は本ファントムによる CT-V 画像の生成を行い、本ファントムの有効性を立証する。

8. 参考文献

- [1] J. D. Bradley, K. Bae, M. V. Graham, R. Byhardt, R. Govindan, et al.: Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117; *J. Clin. Oncol.*, 28, pp2475-2480, (2010).
- [2] G. M. Videtic, C. Hu, A. K. Singh, J. Y. Chang, W. Parker, et al.: A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer: NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927); *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 93, pp757-764, (2015).
- [3] Y. Seppenwoolde, K. De Jaeger, L. J. Boersma, J. S. Belderbos, J. V. Lebesque: Regional differences in lung radiosensitivity after radiotherapy for non-small-cell lung cancer; *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 60, pp748-758, (2004).
- [4] T. Yamamoto, S. Kabus, J. von Berg, C. Lorenz, P. J. Keall: Impact of four-dimensional computed tomography pulmonary ventilation imaging-based functional avoidance for lung cancer radiotherapy; *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 79, pp279-288, (2011).
- [5] Y. Vinogradskiy, R. Castillo, E. Castillo, S. L. Tucker, Z. Liao, et al.: Use of 4-dimensional computed tomography-based ventilation imaging to correlate lung dose and function with clinical

- outcomes; *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 86, pp366-371, (2013).
- [6] J. Petersson, A. Sanchez-Crespo, S. A. Larsson, M. Mure: Physiological imaging of the lung: single-photon-emission computed tomography (SPECT); *J Appl Physiol* (1985), 102, pp468-476, (2007).
- [7] K. Suga: Technical and analytical advances in pulmonary ventilation SPECT with xenon-133 gas and Tc-99m-Technegas; *Ann. Nucl. Med.*, 16, pp303-310, (2002).
- [8] K. Ding, K. Cao, M. K. Fuld, K. Du, G. E. Christensen, et al.: Comparison of image registration based measures of regional lung ventilation from dynamic spiral CT with Xe-CT; *Med. Phys.*, 39, pp5084-5098, (2012).
- [9] T. Guerrero, K. Sanders, E. Castillo, Y. Zhang, L. Bidaut, et al.: Dynamic ventilation imaging from four-dimensional computed tomography; *Phys. Med. Biol.*, 51, pp777-791, (2006).
- [10] C. Veiga, A. M. Lourenco, S. Mouinuddin, M. van Herk, M. Modat, et al.: Toward adaptive radiotherapy for head and neck patients: Uncertainties in dose warping due to the choice of deformable registration algorithm; *Med. Phys.*, 42, pp760-769, (2015).
- [11] M. Modat, J. McClelland, S. Ourselin: Lung registration using the NiftyReg package; *Medical Image Analysis for the Clinic-A Grand Challenge*, pp33-42, (2010).
- [12] J. Hou, M. Guerrero, W. Chen, W. D. D'Souza: Deformable planning CT to cone-beam CT image registration in head-and-neck cancer; *Med. Phys.*, 38, pp2088-2094, (2011).
- [13] T. Rohlfing, D. B. Russakoff, J. Denzler, K. Mori, C. R. Maurer, Jr.: Progressive attenuation fields: fast 2D-3D image registration without precomputation; *Med. Phys.*, 32, pp2870-2880, (2005).
- [14] S. Khallaghi, P. Mousavi, R. H. Gong, S. Gill, J. Boisvert, et al.: Registration of a statistical shape model of the lumbar spine to 3D ultrasound images; *Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv.*, 13, pp68-75, (2010).

執筆分担： 宮川 真 (1章～8章)

執筆責任者：佐藤 昌憲

研究指導者：佐藤 昌憲、橘 英伸、守屋 駿佑、
黒澤 知征

Spatial accuracy evaluation for the DIR using a non-rigid phantom that ventilates air

Shin Miyakawa¹⁾, Hidenobu Tachibana¹⁾, Shunsuke Moriya³⁾, Tomoyuki Kurosawa¹⁾, Masanori Sato¹⁾

1)Graduate School of Medical and Health Science, Komazawa

2)Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center

3)Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

In validation studies involving CT pulmonary ventilation (CT-V) imaging, it is common to use human subjects and sheep after institutional review board approval. Different moments of four-dimensional computed tomography (4DCT) scans affect different types of respiration and respiration control. Consequently, preparation and study regarding validation require longer times with higher costs, as well as involving uncertainty. Deformable image registration (DIR) parameters affect the CT-V image; quality assurance (QA) of the CT-V image should be performed to ensure the functional analysis of the CT-V image generated by using rapid development of the DIR program. Thus, a QA tool for CT-V images is needed for validation purposes. In this study, we designed and developed a non-rigid phantom that ventilated air to quantitatively evaluate the CT-V image and the spatial accuracy of the DIR was evaluated. The phantom consisted of an acrylic cylinder filled with polyurethane foam designed to simulate pulmonary alveoli; a polyurethane membrane was attached to the inferior end of the phantom to simulate the lung diaphragm. In addition, trachea-shaped polyurethane tubes were covered by the foam, and the tubes passed through the outside of the phantom to enable gas exchange. Lung arteries were also modeled with polyurethane and were located adjacent to the tracheal model. Two 3D-CT scans having the different movement were performed at exhalation and inhalation image. The exhalation 3D-CT was deformed to the inhalation 3D-CT with an in-house program using NiftyReg software. Six landmarks were assigned around the trachea and lung arteries in the inhalation image and the deformed exhalation image. Target registration error (TRE) for each landmark between the two images was calculated. The phantom exhibited a variety of displacements for each landmark (1–17 mm). The mean TRE for small and large movement setups were 1.1 ± 0.5 mm (Maximum: 1.8 mm) and 1.3 ± 0.5 mm (Maximum: 1.8 mm), respectively. The phantom has new features, namely 1) deformation and 2) ventilation. The phantom evaluation indicates that our DIR program using the NiftyReg was well-tuned. To assess the accuracy of CT-pulmonary ventilation, the phantom could evaluate special accuracy of the DIR. In our future study, we will prove the effectiveness of the phantom for CT-V and also provide QA/QC program for DIR as well as CT-V image.