



Title	散乱カーネル法と深層学習を用いた適応陽子線治療のための新しいCBCT散乱線補正法の開発
Author(s)	野村, 友祐
Description	配架番号 : 2552
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14086号
Issue Date	2020-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14086
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/80205
Type	doctoral thesis
File Information	Yusuke_Nomura.pdf



学 位 論 文

散乱カーネル法と深層学習を用いた適応陽子線治療
のための新しい CBCT 散乱線補正法の開発

(Development of novel CBCT scatter correction
methods for adaptive proton therapy using scatter
kernel superposition and deep learning)

2020 年 3 月

北 海 道 大 学

野 村 友 祐

学 位 論 文

散乱カーネル法と深層学習を用いた適応陽子線治療
のための新しい CBCT 散乱線補正法の開発

(Development of novel CBCT scatter correction
methods for adaptive proton therapy using scatter
kernel superposition and deep learning)

2020 年 3 月

北 海 道 大 学

野 村 友 祐

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1
要旨	3
略語表	7
第 1 章. 緒言	9
1.1. 陽子線を使用した放射線治療（陽子線治療）	9
1.2. 体内構造の変化による陽子線治療の脆弱性	10
1.3. コーンビーム CT（CBCT）と画像誘導放射線治療（IGRT）	11
1.4. 散乱線による CBCT 画像の劣化と散乱線補正法	12
1.4.1. モンテカルロ（MC）シミュレーションを使用した方法	13
1.4.2. Deformable image registration（DIR）法	13
1.4.3. Scatter kernel superposition（SKS）法	13
1.5. 深層学習（deep learning）と転移学習（transfer learning）	14
1.6. 本研究の主題	16
第 2 章. 新たな散乱カーネル法（mfASKS 法）の開発	18
2.1. 緒言	18
2.2. 方法	18
2.2.1. fASKS モデル	18
2.2.2. MC シミュレーションの設定	20
2.2.3. PSF の計測と補正	23
2.2.4. mfASKS 補正	27
2.2.5. 平坦度を使用した自由パラメータ校正	27
2.2.6. HU 画像と SPR 画像の信号強度精度の評価	28
2.2.7. 陽子線線量分布計算精度の評価	29
2.2.8. 実験データにおける mfASKS 補正	31
2.3. 結果	32
2.3.1. γ 値の最適化と再構成 HU 画像	32
2.3.2. SPR 画像	33
2.3.3. 線量分布と飛程	35
2.4. 考察	38
2.5. 小括	39
第 3 章. CNN を使用した CBCT 散乱線補正法の開発	40

3.1. 緒言	40
3.2. 方法	40
3.2.1. 学習ワークフロー	40
3.2.2. CNN の構造	42
3.2.3. 散乱線補正能の評価	44
3.2.4. ハーフファンスキャンへの転移学習	46
3.3. 結果	47
3.3.1. プロジェクション画像の負の対数の比較	47
3.3.2. 再構成画像の比較	50
3.3.3. 転移学習の効果	52
3.4. 考察	53
3.5. 小括	56
第 4 章. 結論	57
4.1. 本研究から得られた新知見	57
4.2. 新知見の意義	57
4.3. 今後どのような研究が展開されうるか	58
4.3.1. 画像診断や他の CBCT 装置への応用	58
4.3.2. リアルタイム陽子線線量分布の計算と治療計画の最適化	58
4.4. 今後の課題	58
謝辞	59
利益相反	60
引用文献	61

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Yusuke Nomura, Qiong Xu, Hiroki Shirato, Shinichi Shimizu and Lei Xing

Projection-domain scatter correction for cone beam computed tomography using a residual convolutional neural network

Medical Physics, 46, 3142-3155, (2019)

2. Yusuke Nomura, Qiong Xu, Hao Peng, Seishin Takao, Shinichi Shimizu, Lei Xing and Hiroki Shirato

Modified fast adaptive scatter kernel superposition (mfASKS) correction and its dosimetric impact on CBCT-based proton therapy dose calculation

Medical Physics, 47, 190-200, (2020)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Yusuke Nomura, Qiong Xu, Hao Peng, Hiroki Shirato, Shinichi Shimizu and Lei Xing

Evaluation of Scatter Correction with Modified Scatter Kernel Model for CBCT-based Radiotherapy

The AAPM 59th Annual Meeting & Exhibition, July 31st 2017, Denver

2. Yusuke Nomura, Qiong Xu, Hiroki Shirato, Shinichi Shimizu and Lei Xing

CBCT Projection-Domain Scatter Correction with a Residual Convolutional Neural Network

The AAPM 60th Annual Meeting & Exhibition, August 2nd 2018, Nashville

3. Yusuke Nomura, Qiong Xu, Hiroki Shirato, Shinichi Shimizu and Lei Xing

Transfer learning of a convolutional neural network for CBCT projection-domain scatter correction with different scan conditions

The AAPM 61st Annual Meeting & Exhibition, July 16th 2019, San Antonio

要旨

【背景と目的】

北海道大学病院では陽子線を患者に照射しがんなどを治療する陽子線治療が行われている。陽子線治療はX線治療と比較して局所集中性が高いため、ターゲットにのみ高線量を付加できる一方、患者の体内構造の変化によって大きな線量誤差が現れる可能性がある。そのため、治療直前の患者の解剖学的構造を把握することは陽子線治療を正確に行う上で重要である。コーンビーム CT (CBCT) は治療直前の CT 画像を取得できるため正確な陽子線線量分布が計算できると期待されるが、散乱線の影響により Hounsfield Unit (HU) 値の精度がファンビーム CT (FBCT) 画像より悪い。

CBCT 画像の散乱線補正法は様々な種類があるが、陽子線線量分布を計算する目的で deformable image registration (DIR) を使用した方法が多く研究されている。しかし、DIR 法は位置合わせ精度が悪いと陽子線線量分布の計算精度が低下してしまう問題がある。DIR 法以外の散乱線補正法を使用した CBCT 画像が陽子線線量分布に与える影響を考察した研究はあまり無かった。

本研究は新しい CBCT 散乱線補正法を開発し、陽子線線量分布の計算精度に与える影響を検証することを目的とした。第 2 章では散乱カーネルを使用した modified fast adaptive scatter kernel superposition 法 (mfASKS 法) を開発し、その補正能を複数の被写体と撮像条件で確認した。さらに、mfASKS 法が陽子線線量分布計算精度に及ぼす影響を Monte Carlo シミュレーションと実験で検証した。第 3 章では畳み込みニューラルネットワーク (CNN) を使用してプロジェクション画像を補正する新たな散乱線補正法を開発した。また、CNN を学習させるための最適な誤差関数について考察した。

第 2 章 新たな散乱カーネル法 (mfASKS 法) の開発

【対象と方法】

散乱線を含む計測したプロジェクション画像から散乱線のみを取り除き散乱線のないプライマリプロジェクション画像を計算する mfASKS 法を開発した。補正に必要な全てのパラメータは実験データから得られる。散乱カーネルは点拡がり関数 (PSF) を使用して計算され、PSF の中心信号強度、定数、強度を補正した。散乱カーネルの歪みに関係するパラメータは mfASKS 補正した再構成画像の平坦度を最適化することで校正した。

mfASKS 法の補正能を検証するため、Monte Carlo (MC) シミュレーションを使用し散乱線を全て排除した CBCT 再構成画像を計算して、補正前後の再構成画像と比

較した。さらに、陽子線治療計画で使用される陽子線阻止能比（SPR）画像の信号強度精度も比較した。

mfASKS 法が陽子線線量分布の計算精度に与える影響を検証した。MC シミュレーションと実験で得られた 4 種類の異なるファントム画像を使用し、計画された線量分布と実際に照射される線量分布の誤差を計算した。その誤差が mfASKS 補正でどのように変化するか評価した。

【結果】

mfASKS 補正を行うことで HU 画像と SPR 画像の信号強度が真の信号強度に近くなる。さらに、被写体表面からターゲット中心までの水等価長が mfASKS 補正によって改善される。これらのことから、mfASKS 法が散乱線を正確に補正できることが確認された。

mfASKS 補正を行わなかった SPR 画像で計算した陽子線線量分布は実際に照射される線量分布と大きく異なり、特に陽子線遠位端で大きな線量の過大評価がある。一方、補正後の SPR 画像で計算された線量分布は実際の線量分布とよく一致している。MC シミュレーションと実験の両方で同様の結果が得られたため、散乱線が原因の陽子線線量分布の誤差が mfASKS 法によって改善されることが分かった。

【考察】

本章では mfASKS 法で補正した CBCT 画像は陽子線線量分布を正確に計算できることが分かった。これらの結果は DIR 法を使用した研究結果と同様であるが、mfASKS 法は DIR を使用しないため位置合わせによる誤差が発生しない。さらに FBCT 画像の画質にも依存しない。そのため、mfASKS 法を使用した陽子線線量分布計算技術は空間的な確かさの観点で優位な方法であると考えられる。

mfASKS 法の問題点の一つに空気や骨など水等価物質以外の物質が被写体に含まれている場合、補正能が低下する点がある。これは mfASKS モデルが被写体を水等価物質のみで構成されていると仮定していることが原因である。この問題を解決するために、第 3 章では人間が定義できないモデルも構築できる深層学習を使用した新たな散乱線補正法を開発した。

第 3 章 CNN を使用した CBCT 散乱線補正法の開発

【対象と方法】

CNN を使用して散乱線を含むプロジェクション画像から散乱線のみプロジェクション画像を計算する新たな散乱線補正法を開発した。CNN を学習させるため、MC

シミュレーションを使用して 5 種類のファントムのプロジェクション画像を合計 1800 枚計算した。データセットの全画像を各 100 回ずつランダムに学習させた。学習が完了した CNN モデルで補正した頭部ファントム再構成画像を補正前、mfASKS 補正後、真の画像と比較した。誤差関数が CNN 補正に及ぼす影響を検証するため、二種類の異なる誤差関数で同じ CNN モデルを学習し、補正能の違いを評価した。転移学習を使用してフルファンスキャンプロジェクション画像のための CNN モデルをハーフファンスキャンプロジェクション画像のための CNN モデルに拡張した。

【結果】

平均絶対誤差 (MAE) で学習した CNN モデルで補正した再構成画像の方が mfASKS 補正した再構成画像より散乱線を正確に補正できることが分かった。4 種類の画質指標を用いて mfASKS 補正した画像と CNN モデルで補正した画像を比較した結果、すべての指標で CNN 補正の方が優れた散乱線補正法であると示した。転移学習を用いることでハーフファンスキャンプロジェクション画像をより正確に補正できる CNN モデルを少ない学習用データで作成できた。360 枚のプロジェクション画像を補正するためにかかった計算時間が約 5.5 分 (mfASKS 法) から約 4.8 秒 (CNN) まで減少した。

【考察】

MAE を誤差関数とした CNN モデルの方が平均二乗誤差 (MSE) を使用した CNN モデルよりもよい補正能を示した。この要因の一つに MAE の方が真のプライマリープロジェクション画像の信号強度に依存しない関数であることが考えられる。真のプライマリープロジェクション画像の依存度を変更できる誤差関数を使用して検証した結果、この考察は有効であることが確認された。誤差関数の選択は CNN モデルの性能に関係する重要なパラメータである。

本研究で使用した学習手法は先行研究よりラベルをより簡便で正確に取得することができるため優位な方法であると考えられる。さらに、プロジェクション画像に対して行う散乱線補正は再構成画像に対して行う補正よりも、CNN の特徴を効果的に利用できデータ量を増やすことができるなどの利点がある。

深層学習を実際に医療で使用するためには、学習したモデルを人間が解釈できない点など様々な課題も残されている。

【結論】

本研究によって mfASKS 法が CBCT 画像を使用した陽子線線量分布の計算精度を

向上させることがわかった。さらに、CNN を使った新たな散乱線補正法は mfASKS 法よりもさらに正確で高速に散乱線を補正できた。従って、CNN モデルを採用した CBCT 陽子線線量分布計算法の方がより正確で高速であると期待される。これまでは CBCT 画像から陽子線線量分布を計算し評価するだけであったが、本研究の技術によって計算時間が短くなり照射前に治療計画を再最適化できることが期待される。今後は CNN の有効性を実際の CBCT 装置を用いて評価し、陽子線治療の精度を上げるための信頼できる深層学習技術を開発することを目標とする。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

APT	adaptive proton therapy
ASKS	adaptive scatter kernel superposition
BEV	beam-eye view
CBCT	cone beam computed tomography
CNN	convolutional neural network
CPU	central processing unit
CT	computed tomography
CTV	clinical target volume
DIR	deformable image registration
EBM	evidence-based medicine
fASKS	fast adaptive scatter kernel superposition
FBCT	fan beam computed tomography
FDK	Feld-kamp-Davis-Kress
FI	flatness index
FPD	flat panel detector
GPU	graphics processing unit
GyE	Gy-equivalent
HU	Hounsfield Unit
IGRT	image-guided radiation therapy
I_{pr}	primary projection image
I_{sc}	scatter projection image
LSF	line-spread function
LUT	look-up table
MAE	mean absolute error
MARE	mean absolute relative error
mfASKS	modified fast adaptive scatter kernel superposition
MC	Monte Carlo
MSE	mean squared error
OAR	organ-at-risk
PSF	point-spread function

PSNR	peak signal-to-noise ratio
ReLU	rectified linear unit
RMSE	root mean squared error
SKS	scatter kernel superposition
SOBP	spread out Bragg peak
SPR	stopping power ratio
SSIM	structural similarity
WEPL	water-equivalent path length
WET	water-equivalent thickness
2D	two dimensional

第1章. 緒言

1.1. 陽子線を使用した放射線治療（陽子線治療）

放射線治療とは高エネルギー放射線を患者に照射する治療法である。放射線治療の目的は、照射ターゲットのがん等に高線量を付与し、その他の組織にはできる限り線量を与えないことで、ターゲットにのみ特異的に細胞死（アポトーシス）を発生させることである。現在までに多くの施設でX線（photon）を使用した治療が実施されているが、北海道大学病院では2014年から陽子線を照射する陽子線治療（proton therapy）が行われている。X線と陽子線はその性質が大きく異なるため、患者体内での物理的反応も異なる。

X線治療と陽子線治療の違いを説明するため、以下に簡単な例を示す(Wieser et al., 2017)。図1に示す二つの線量分布は共に同じ線量をターゲットに照射しているが、図1(a)はX線を使用し、(b)は陽子線を使用している。X線は体内で透過しやすいため、ターゲットに目的の線量を付与するためには、それよりも高い線量がターゲット近位部に付加され、遠位部にも線量が付加されてしまう。一方で、陽子線は減弱するに従い線量付与も増加し、ある深さで最大線量を与えた後消滅する。この最大線量をブラッグピーク（Bragg's peak）と呼ぶ。陽子線はエネルギー毎に異なる深さにブラッグピークを持つため、異なるエネルギーの陽子線を組み合わせることでターゲット内に均一線量を付加し、近位部及び遠位部には線量をあまり与えない治療が可能になる。

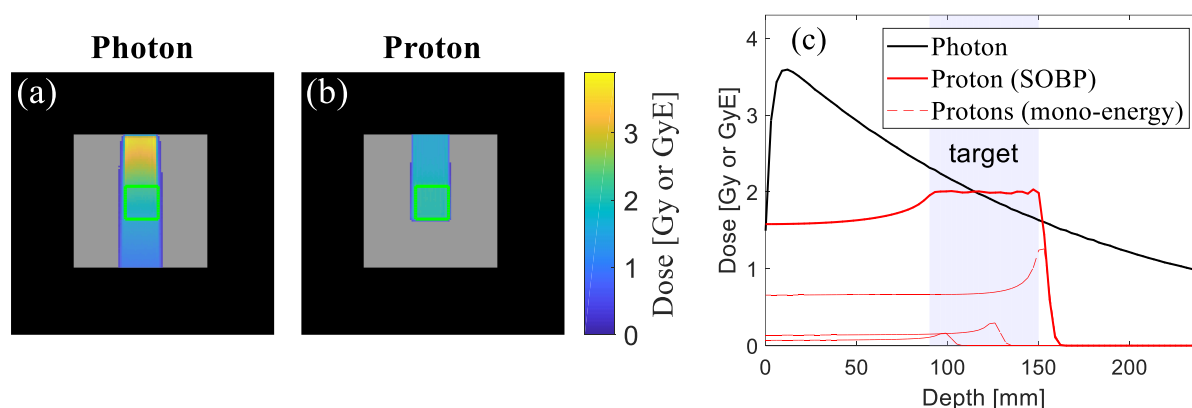


図1 (a) X線治療と (b) 陽子線治療の線量分布の違い

一辺 240 mm の水でできた立方体の中心に一辺 60 mm の立方体の形をしたターゲットがある。緑色の線はターゲットの輪郭を表す。また、水立方体の深さに対する線量プロファイルを示す。(c) に示す。点線は三種類の異なる単一エネルギー陽子線の線量プロファイルを表す。これらの線量分布はターゲットに 2 Gy (GyE) を照射するように、オープンソース治療計画装置 matRad(Wieser et al., 2017)で計算した。

このような照射法は拡大ブラッグピーク（SOBP）と呼ばれ、局所的に高線量を照射できる有効な方法である。

1.2. 体内構造の変化による陽子線治療の脆弱性

放射線治療では一般に治療計画用の CT 画像を撮像してから、患者に照射するまで数日から数週間を要する。そのため、放射線治療では患者の体内構造は計画 CT 画像撮像以降変化しないという仮定のもと行われている。しかしながら、実際には患者の体内構造は解剖学的要因や生理学的要因など様々な要因で経時的に変化するため、過去の計画 CT 画像が示す体内構造が治療開始時のそれと異なることがある。このような体内構造の変化は inter-fractional anatomical variations と呼ばれ、この変化により実際に照射された線量分布が計画時と異なる可能性がある (Placidi et al., 2017; Veiga et al., 2016)。

陽子線治療はブラッグピークによって高線量を局所領域に照射できるメリットがあるが、その一方で inter-fractional anatomical variations に脆弱であるというデメリットがある。図 2 は図 1 と同様に立方体に X 線と陽子線を照射した例だが、治療計画時にあった内部の空洞が治療開始時には消失した場合における線量分布の違いを示している。治療計画時にあった空気は放射線をあまり減弱しないが、その後空洞を埋

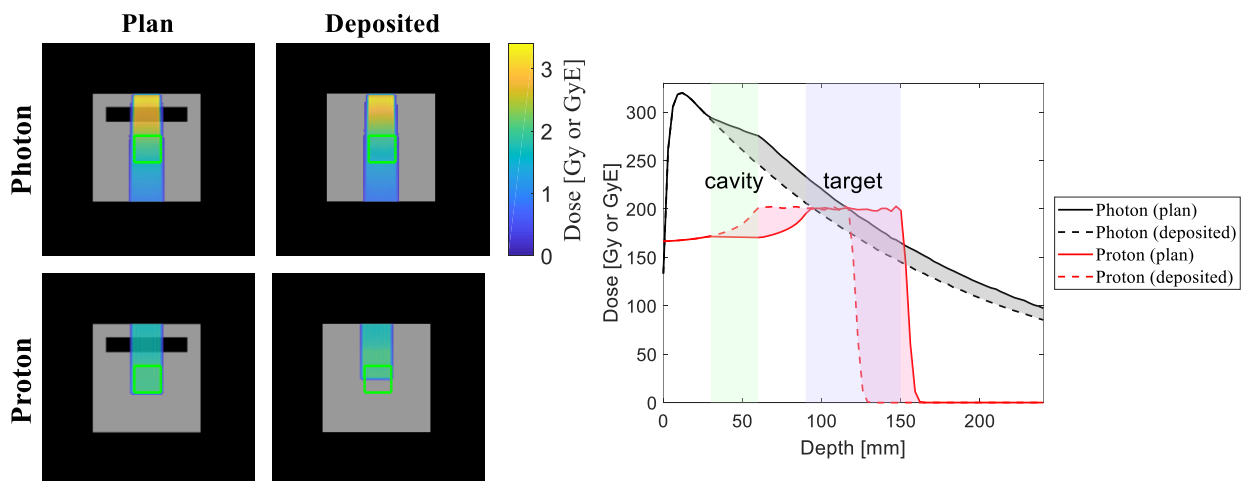


図 2 内部空洞が消失したことによる X 線治療と陽子線治療の線量分布の変化

左に X 線と陽子線の線量分布を示す。右には空洞消失前後の線量プロファイルを示し、黒及び赤で色付けされた領域はそれぞれ X 線と陽子線の空洞消失による線量変化を表している。

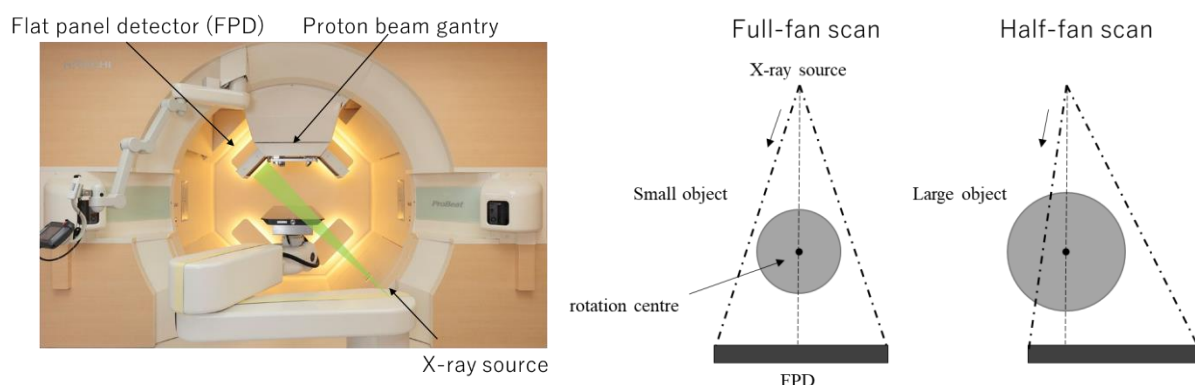


図 3 北海道大学病院陽子線治療装置の CBCT 装置と撮像法
写真内の緑色の領域は円錐状に照射される X 線を表す。

めた水が放射線を減弱させるため、実際にターゲットに与える線量に変化する。X 線は局所性が低くターゲットの近位と遠位に線量付与があるため、inter-fractional anatomical variations によるターゲット線量の変化は少ない。しかし、陽子線は inter-fractional anatomical variations によってターゲット遠位部には全く線量を与えることができていない。

このように、陽子線治療を計画通りに実行するためには inter-fractional anatomical variations を正確に検出する必要がある。

1.3. コーンビーム CT (CBCT) と画像誘導放射線治療 (IGRT)

Inter-fractional anatomical variations を検出する方法の一つにコーンビーム CT (CBCT) を使用する方法がある (Kurz et al., 2016; Landry et al., 2015; Park et al., 2015)。CBCT とは、患者の周りを回転する X 線発生器から円錐状の X 線を患者に照射し、透過した X 線をフラットパネルディテクタ (FPD) で検出することで、三次元 CT 断層像を撮像する装置である (図 3)。CBCT で得られる X 線投影像をプロジェクション画像という。プロジェクション画像の撮像方法は主に二種類存在し、頭頸部など小さな被写体を撮像するためのフルファンスキャン (full-fan scan) と、腹部などの大きな被写体を撮像するハーフファンスキャン (half-fan scan) がある。ハーフファンスキャンでは被写体の一部が撮像できないため 360 方向のプロジェクション画像が必ず必要になるが、フルファンスキャンより撮像域を広くすることができる。

CBCT は主に画像診断で用いられるファンビーム CT (FBCT) と異なり、一周するだけで広い空間の CT 断層像が得られる。そのため、放射線治療装置と組み合わせることで全てのセットアップが終了した治療直前の CT 画像が得られる。また、CBCT 画像は FBCT 画像と同様に Hounsfield Unit 値 (HU 値) を表す画像であるため、治

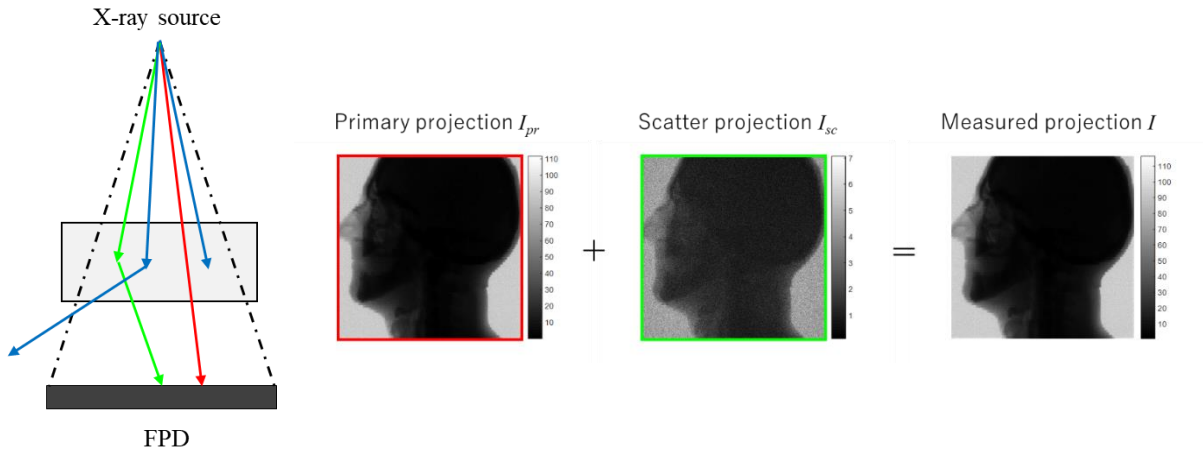


図 4 CBCT プロジェクション画像と散乱線

X 線源から照射された X 線は、FPD に検出されなかった X 線（青）、被写体を透過して FPD に検出された X 線（赤）、被写体或いは FPD 入射窓で散乱した後検出された X 線（緑）の大きく 3 種類に分類できる。透過した X 線だけのプロジェクション画像をプライマリプロジェクション画像 I_{pr} という。CBCT で撮像されるプロジェクション画像は I_{pr} と I_{sc} の和である。

療計画と同じ手順を CBCT 画像に対して行えば治療直前の線量分布を計算できる。このように、放射線治療前後に得られる画像によって治療計画を調整する方法を画像誘導放射線治療 (IGRT) という。また、陽子線治療の治療計画を患者の状態に合わせて適応させる方法を適応陽子線治療 (APT) という。

1.4. 散乱線による CBCT 画像の劣化と散乱線補正法

CBCT 画像再構成法は被写体で減弱した X 線のみ考慮しているため、それ以外の要因で検出された X 線は全てノイズやアーチファクトの原因になる。その中でも特に散乱した X 線（散乱線）によって画質が大きく劣化してしまう欠点がある。散乱線は一般に撮像装置、スキャンパラメータ、被写体などに依存し、FPD 前面の入射窓による散乱を特にグレア (glare) と呼ぶ (Poludniowski et al., 2011)。FPD で検出される X 線は被写体を透過した X 線と被写体或いは FPD で散乱した X 線の和である (図 4)。この関係を数式で表現すると以下の式になる。

$$I = I_{pr} + I_{sc} \quad (1)$$

ここで I は計測したプロジェクション画像、 I_{sc} は散乱線のためのプロジェクション画像、 I_{pr} は散乱線のないプロジェクション画像（プライマリプロジェクション画像）を示している。

I から I_{sc} を除去するため様々な散乱線補正法が開発された(Chen and Ning, 2004; Lazos and Williamson, 2012; Poludniowski et al., 2009a; Zhu et al., 2009)。そのいくつかを以下に列挙する。

1.4.1. モンテカルロ (MC) シミュレーションを使用した方法

最も直感的な散乱線補正法は I_{sc} を解析的に計算し、 I から差し引くことである。そのため、モンテカルロ (MC) シミュレーションを用いる方法が開発された(Lazos and Williamson, 2010; Poludniowski et al., 2009a; Sisniega et al., 2013)。MC シミュレーションは大量の光子 (X 線) が被写体に照射された際の物理的挙動を計算し追跡することで、散乱した光子のみのプロジェクション画像 I_{sc} を計算する方法である。本方法は I_{sc} を高精度で計算できるため、学術研究では本方法を基準として様々な散乱線補正法の評価が行われている。しかし、膨大な計算が必要になり計算時間も長い。さらに、被写体の三次元データと CBCT 装置の詳細な構造が不明な場合、MC シミュレーションが行えないという欠点もある。そのため、inter-fractional anatomical variations を含む患者の I_{sc} を正確に計算することは困難で、臨床ではあまり利用されていない。

1.4.2. Deformable image registration (DIR) 法

DIR 法は CBCT 再構成画像に対して FBCT 再構成画像を歪めて位置合わせを行うことで、FBCT 再構成画像の信号強度を有した CBCT 再構成画像を作成する方法である(Kurz et al., 2015; Landry et al., 2014; Park et al., 2015; Veiga et al., 2016)。位置合わせを行った CBCT 画像はより I_{sc} によるアーチファクトやノイズの少ない FBCT 画像の信号強度を持つため、より正確に線量分布を計算することができる。しかし、位置合わせの精度が低いと計算された線量分布が正確ではなくなるという欠点がある(Barber et al., 2016; Sykes et al., 2009)。さらに、位置合わせ精度に関わらず FBCT 画像の画質も線量分布に影響を与える。

1.4.3. Scatter kernel superposition (SKS) 法

I から I_{sc} を除去する計算は I_{pr} が不明であるため困難である。しかし一方で、 I_{pr} が既知の場合は I_{sc} を高精度に計算する数理モデルを構築することができる(Ohnesorge et al., 1999)。それらのモデルを使用して様々な I_{pr} から I_{sc} を計算しそれらの和を I と比

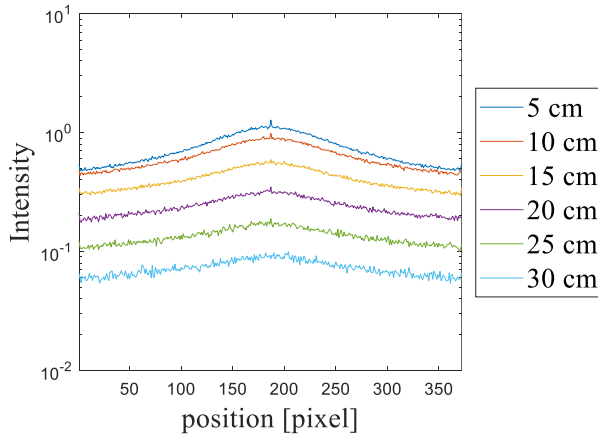


図 5 MC シミュレーションで計算した散乱カーネルのプロファイル

ペンシルビーム X 線を水ファントムに照射した際のプロジェクション画像のプロファイルを示す。水プレートの厚さを 5 cm から 30 cm まで 5 cm 刻みで変更した。MC シミュレーションの設定は 2.2.2 と同じである。

補正時間もあまり変化しないことから、広く用いられている。fASKS 法では散乱カーネルは MC シミュレーションによって取得するが、CBCT 装置の詳細な構造情報が必要である。もう一つの SKS 法の派生に点拡がり関数(PSF)を散乱カーネルとして用いる方法がある(Lazos and Williamson, 2012; Li et al., 2008; Low et al., 1995)。この方法は MC シミュレーションを必要とせず実験データのみで散乱カーネルを取得するため、CBCT 装置の情報が得られない場合でも補正可能である。しかし、その補正能には限界がある。

1.5. 深層学習 (deep learning) と転移学習 (transfer learning)

最近の深層ニューラルネットワーク或いは深層学習 (deep learning) の進歩は目覚ましく数多くの分野で従来法より優れた性能を示す新しい技術として注目されている。医学物理分野もその例外ではなく、画像のセグメンテーション、画像合成、画像診断等、様々な問題に深層学習の技術が応用され高い関心を集めている(Chen et al., 2017a; Han, 2017; Hansen et al., 2018; Henry et al., 2018; Leung et al., 2018; Maier et al., 2019; Wolterink et al., 2017b, 2017a; Xing et al., 2018)。ニューラルネットワーク (neural

ネットワーク) 較すれば、最もモデルと一致した I_{pr} を計算することができる。実際には大量の I_{pr} を準備するのではなく逐次近似法を使用する。

SKS 法は I_{pr} から I_{sc} を計算するモデルを構築し、 I_{pr} を逐次的に計算する方法である(Ohnesorge et al., 1999; Rührnschopf and Klingensbeck, 2011)。モデルで使用する散乱線のぼけ成分を表したフィルタを散乱カーネル (scatter kernel) という(図 5)。SKS 法ではこれらの散乱カーネルを様々な方法で事前に準備しておく必要がある。Sun と Star-lack(2010)が提唱した fast adaptive scatter kernel superposition (fASKS) 法はそれまでの SKS 法より高い補正能があり

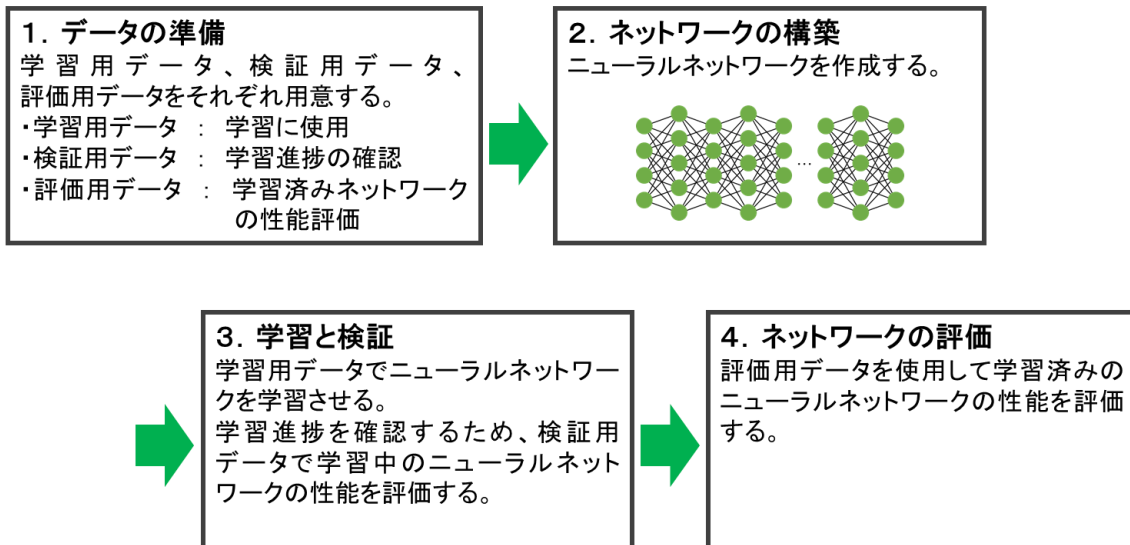


図 6 教師あり学習のワークフロー

network) とは人工的に模擬された大量のニューロンを連結させることで、高度な学習能力を持つ機械学習の一種である。深層学習が従来の機械学習と異なる大きな特徴の一つは、大量のデータからニューラルネットワークが自ら特徴を解析し最適なモデルを構築する点が挙げられる。従来法では人間が問題の特徴や問題解決までのアルゴリズムを定義する必要があったが、深層学習では学習を通じて自ら問題解決に必要な特徴を選択して問題を解くことができる。そのため、人間が今まで解けなかった困難な問題も解くことができる。

ニューラルネットワークの学習法の一つに教師あり学習 (supervised learning) がある。図 6 にそのワークフローの概略を示す。教師あり学習が大きく分けて 4 つのステップに分割される。はじめに、ニューラルネットワークを学習し評価するためのデータを大量に準備する。学習用データはネットワークの学習に使用するデータである。検証用データは学習中のネットワークの進捗を監視するために使用され、評価用データが学習済みのネットワークの性能評価に用いられる。二つ目のステップにニューラルネットワークを構築する。三つ目のステップで構築したニューラルネットワークを学習用データで学習させる。ニューラルネットワークは一回の学習で複数の学習用データを同時に処理させると学習効率が良くなる。この学習法をミニバッチ学習 (mini-batch learning) と呼び、同時に処理するデータ数をバッチサイズ (batch size) という。学習の回数を表す単位に学習用データを全て一回ずつ使用したことを表すエポック (epoch) が使用される。最後のステップに評価用データを使用して学習が完了したネットワークの性能を評価する。

深層学習一つに畳み込み積分を使用した畳み込みニューラルネットワーク (CNN)

がある。CNN は多次元データの解析に優れており、画像識別、セグメンテーション、超解像、ノイズ除去など多くの分野で高い性能を示している(Chen et al., 2017b; Dong et al., 2016; Dou et al., 2016; Ibragimov and Xing, 2017; Liu et al., 2018; Simonyan and Zisserman, 2014)。

一般に一度学習を完了したニューラルネットワークを別の目的で使用した場合、その計算精度は高くはならない。しかし、学習した問題と関連した別の問題を新たにニューラルネットワークに学習させたい場合、学習済みのニューラルネットワークの全て或いは一部を学習し直すことで、少ない学習用データでも高精度のモデルができる場合がある。この学習法を転移学習 (transfer learning) という。転移学習の技術は深層学習の分野で広く利用されており、新しいモデルを一から学習させるよりも、大量のデータを収集する負荷を減らし、ニューラルネットワークが間違った学習をしてしまうことを防ぐこともできる。

1.6. 本研究の主題

本研究を開始する以前は DIR 法を用いた APT が多く研究されていたが、DIR 法以外の方法を採用した CBCT 画像が陽子線線量分布の計算精度に与える影響を考察した研究はほとんど無かった。DIR 法は位置ずれを発生させる可能性があるため、全ての CBCT 画像において inter-fractional anatomical variations を正確に検出できるか明らかではない。一方で、SKS 法は位置合わせを必要としないため、位置ずれによる inter-fractional anatomical variations 検出精度への影響はない。そのため、もし SKS 法で補正した CBCT 画像で陽子線線量分布を正確に計算できる場合、その計算精度がたとえ DIR 法と同様であったとしても、SKS 法は空間的な確かさの観点で優位な方法であると言える。

本研究を開始するにあたり当初は fASKS 法の使用を検討したが、北海道大学病院陽子線治療センターにある CBCT 装置の詳細な内部構造を入手することが困難であったため、MC シミュレーションで散乱カーネルを取得する fASKS 法は採用できなかった。このように CBCT 装置の構造を完全に把握できない場面は北海道大学病院に限らず、一般的な医療現場においても発生する可能性がある。そこで、fASKS 法を改良して散乱カーネルを含む全てのパラメータを実験データから取得することができる新たな方法を開発すれば、全ての CBCT 装置においてより簡便に fASKS 法を使用することができる。

fASKS 法は解析的に人間が散乱線をモデル化した補正法であるが、深層学習を使用した CBCT 散乱線補正法はあまり研究されていなかった。過去の研究から明らかなように、CNN が画像を補正する能力は従来の解析学的手法と同等かそれよりも優れ

ている場合がある。そのため、CNN を使用した新たな散乱線補正法は fASKS 法より正確に散乱線を補正でき、陽子線線量分布計算精度をさらに向上させる可能性がある。以上の観点から、本研究の主題は大きく 3 点である。

本研究にて明らかにしたい点

- MC シミュレーションを必要としない新しい fASKS 法を提唱し、散乱線補正後の CBCT 画像の信号強度精度を検証する。この方法を、modified fast adaptive scatter kernel superposition (mfASKS) 法と呼ぶ。
- FBCT 画像と DIR を使用しない mfASKS 法を用いた CBCT 散乱線補正法によって、陽子線線量分布の計算精度がどのように向上するか明らかにしたい。
- 深層学習を使用した新しい CBCT 散乱線補正法を開発し、解析学的な従来の散乱線補正法と比較して利点と欠点を明らかにしたい。

本研究で明らかになった点

- 新たに開発した mfASKS 法は実験データのみで必要な全パラメータを取得できる。さらに、mfASKS 法が優れた散乱線補正能を有することを MC シミュレーション及び実験によって明らかにした。
- mfASKS 法は CBCT 画像を用いた陽子線線量分布の計算精度を向上させることが明らかになった。
- CNN を使用した新たな CBCT 散乱補正法は mfASKS 法より優れた補正能を示し、補正時間も大幅に短縮できた。
- 転移学習を使用すれば異なる撮像条件のプロジェクション画像を正確に補正できる CNN モデルを作成することができることが明らかになった。さらに、転移学習に必要な学習用データは CNN を一から学習させるのに必要なデータ量より大幅に少なく済むことが分かった。

第 2 章では、mfASKS 法を開発し、陽子線線量分布の計算精度に及ぼす影響を検証する。さらに第 3 章では、CNN を使用した新しい散乱線補正法を開発し、mfASKS 法と比較を行う。

第2章. 新たな散乱カーネル法（mfASKS 法）の開発

2.1. 緒言

fASKS 法を改良し新たな散乱線補正法を開発した。散乱カーネルは PSF を計測する実験データから取得した。さらに、散乱カーネルの歪みに関係するパラメータを実験データから校正する手法を開発した。本手法によって様々な被写体と撮像条件で CBCT 再構成画像の信号強度精度は向上し、被写体表面からターゲットまでの水等価長（WEPL）の計算精度も向上した。北海道大学病院で使用されている治療計画装置で陽子線線量分布を計算した結果、補正後の線量分布は真の線量分布と高い精度で一致した。本散乱性補正法を modified fast adaptive scatter kernel superposition (mfASKS) と呼ぶ。

本章では mfASKS 法の検証及び評価を MC シミュレーションと実験の二種類の方法で行った。MC シミュレーションは正確な散乱線信号強度を計算できるため、全ての実験工程を MC シミュレーション内で再現することで定量的に散乱線補正能を評価することができる。一方で、実験は正確な散乱線信号強度が得られないものの、MC シミュレーションでは考慮できないノイズや装置特有のエラーを含むため、より臨床的な評価を行うことができる。本研究では実験を定性的評価のために行った。

2.2. 方法

2.2.1. fASKS モデル

fASKS モデルは SKS 法の派生モデルであり（1.4.3 参照）、散乱カーネルを使用して計測したプロジェクション画像 I から散乱線のみプロジェクション画像 I_{sc} を計算し補正する方法である (Sun and Star-Lack, 2010)。fASKS モデルの特徴はシンメトリックな散乱カーネルを被写体の構造をもとに歪めることである。図 7 にカーネルが歪む現象を図示する。たとえばプライマリー X 線が同じ長さの水を通過する場合でも、ファントムが厚くなるほど散乱線が多く減弱されるため、散乱カーネルが歪んでしまう。この関係を数式で表現するため、 I_{sc} はプライマリープロジェクション画像 I_{pr} と散乱カーネル h_s から以下のようにモデル化する。

$$I_{sc}(x, y) = \iint_{\Phi} I_{pr}(x', y') h_s(x - x', y - y') dx' dy' \quad (2)$$

$$\begin{aligned}
& h_s(x-x', y-y') \\
& = \sum_i c^i(x', y') s(x', y') R^i(x', y') g^i(x-x', y-y') \\
& \cdot (1 - \gamma \cdot (\tau(x, y) - \tau(x', y')))
\end{aligned} \tag{3}$$

Φ は FPD の X 線感受面積を示す。式(3)は h_s の構造を示す。 h_s は複数のシンメトリックな散乱カーネルで構成されており、 c と g はそれらの強度と拡がりを示す。 i と R はシンメトリックな散乱カーネルの数とカーネルを切り替える関数を示している。シンメトリックな散乱カーネルは被写体の水透過厚 (WET) τ によって歪められ、その強さはパラメータ γ によって制御される。

プロジェクション画像で使用する X 線はさらにグレアによって散乱するため、最終的に FPD で計測されるプロジェクション画像 I は以下の式で示される。

$$I(x, y) = \iint_{\Phi} [I_{pr}(x', y') + I_{sc}(x', y')] h_g(x-x', y-y') dx' dy' \tag{4}$$

ここで h_g はグレアによるボケ成分を示すフィルタで、グレアカーネルと呼ぶ。グレア

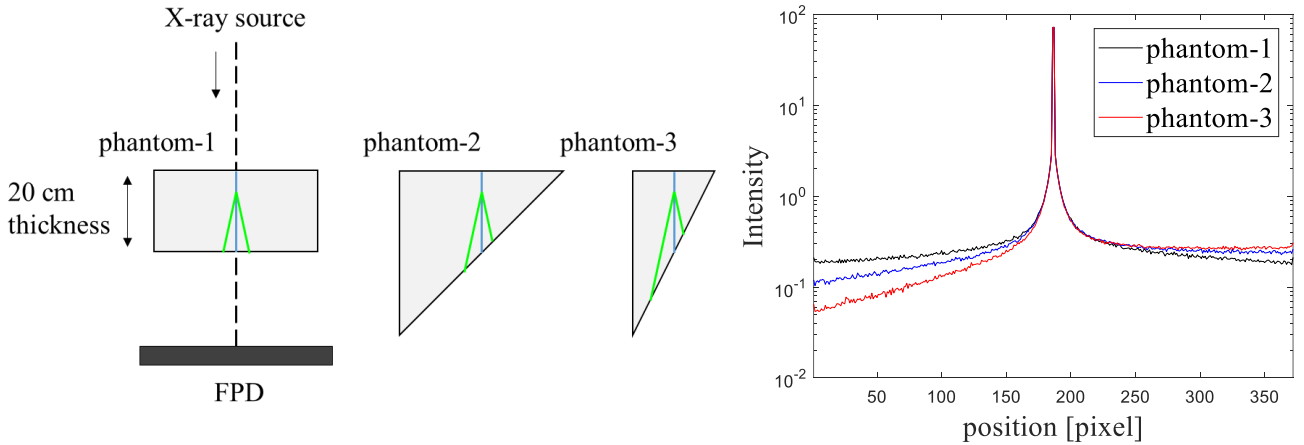


図 7 散乱カーネルが歪む現象の概略図

水でできた板ファントムと二種類の楔形ファントムにペンシルビーム X 線を照射した。どのファントムも X 線が通過する長さは 20 cm と同じである。しかし、楔形ファントムでは散乱線が通過するファントムの長さ (緑色の線) が左右で異なる。通過する長さが長いほど多く減弱されるため、検出される散乱線の量は少なくなる。そのため、得られる点拡がり関数 (PSF) は楔の傾きが急峻なほど歪んでいる。このことから、散乱カーネルの形状は被写体の X 線が通過していない部分も関係することが分かる。

された X 線はほぼ全て検出されると仮定できるので、グレアカーネルの和は 1 とする。グレアによるボケは高コントラスト領域でより強く影響するため、低周波数成分の多い I_{sc} に及ぼす効果は少ない。そのため、式(4)は以下のように書き換えられる。

$$I(x, y) \cong \iint_{\Phi} I_{pr}(x', y') [h_g(x - x', y - y') + h_s(x - x', y - y')] dx' dy' \quad (5)$$

$$= \iint_{\Phi} I_{pr}(x', y') h_{bl}(x - x', y - y') dx' dy'$$

h_{bl} は h_s と h_g を合体させたフィルタでボケカーネルと呼ぶ。被写体のない場合の h_{bl} は h_g になる。式(5)で用いた仮定の妥当性を確認するため、各カーネルのプロファイルを図 8 に示す。逐次逆畳み込み積分法を用いて計算した h_s は $h_s ** h_g$ と同様のプロファイルであることから、この仮定は妥当であることが示された。

2.2.2. MC シミュレーションの設定

CBCT 装置のジオメトリー

MC シミュレーション用ツールキットである GATE(Jan et al., 2011)を使用した。

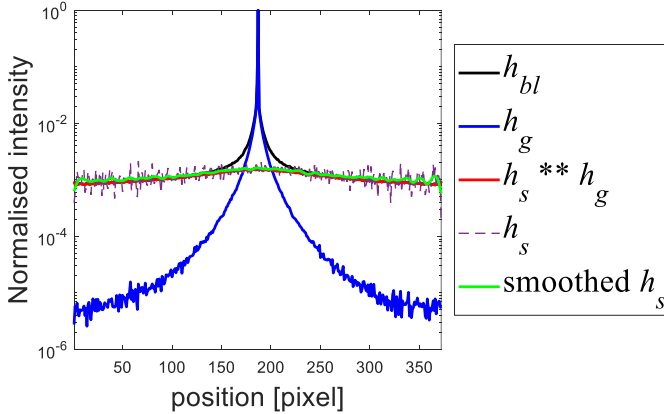


図 8 各カーネルのプロファイル。

MC シミュレーションを使用して 15 cm の水ファントムにペンシルビームを照射したときのボケカーネル h_{bl} 、散乱カーネル h_s 、グレアカーネル h_g を示す。 $**$ は二次元畳み込み積分を表す。 h_s は $h_s ** h_g$ の h_g に対する逐次逆畳み込み積分法を用いて計算した。MC シミュレーションの設定は 2.2.2 と同じである。

CBCT のジオメトリーは北海道大学病院陽子線治療センター内に設置されている陽子線治療装置 付属 CBCT 装置 (PROBEAT-RT, Hitachi, Japan) を参考にした (表 1)。CBCT 撮像で使用する 125kVp の X 線エネルギースペクトルはソフトウェア SpekCalc(Poludniowski et al., 2009b) を使用して計算した。X 線管のスポットサイズは $1.2 \times 1.2 \text{ mm}^2$ とし、ボウタイフィルタやコリメータは想定しなかった。FPD には 0.6 mm 厚の CsI シンチレータがある。

表 1 MC シミュレーションと実験における CBCT ジオメトリーとスキャンパラメータ

パラメータ	フルフアンスキャン	ハーフフアンスキャン	
	MC シミュレーション	MC シミュレーション	実験
線源-検出器間距離		2178 mm	
線源-回転中心間距離		1581 mm	
プロジェクション画像 の解像度	372×372	372×372	768×768
FPD のサイズ		$298 \times 298 \text{ mm}^2$	
回転角度	200°	360°	
再構成画像の解像度	$256 \times 256 \text{ ピクセル} \times 86 \text{ スライス}$		
再構成画像のサイズ	$215 \times 215 \times 215 \text{ mm}^3$	$392 \times 392 \times 215 \text{ mm}^3$	

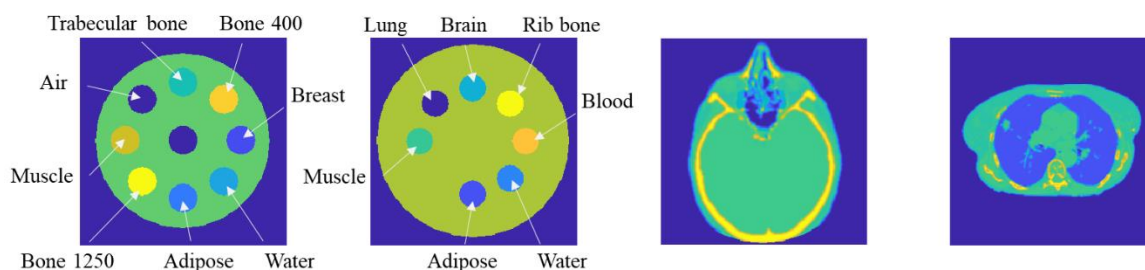


図 9 MC シミュレーションで計算したファントム

左から、CIRS ファントム、Gammex ファントム、頭部ファントム、そして肺ファントムを示す。

MC シミュレーション用ファントム

4 種類のファントムを作成した(図 9)。いずれのファントムも実際に存在するファントム或いは人間を参考にしており、ファントムを構成する物質の化学組成と質量密度は Hudobivnik *et al.*(2016)と White *et al.*(1987)を使用した。初めに CIRS ファントム(CIRS, Inc., Norfolk, USA)を作成した。CIRS ファントムは PMMA でできた直径 18.0 cm の円柱ファントムで 8 種類の異なる物質でできた円柱(空気、脂肪、水、乳房 50/50、筋肉、海綿骨 200、低密度の骨 400、高密度の骨 1250)が含まれている。次に、軟部組織でできた直径 20.0 cm のファントムを作成した。このファントムには 7 種類の異なる円柱(筋肉、脂肪、水、血液、肋骨、脳、肺)が含まれており、本研究では Gammex ファントム(Gammex, Middleton, USA)と呼ぶ。CIRS ファントムと Gammex ファントムの高さは 20 cm である。3 種類目に人間の頭頸部 FBCT 画像(Craft *et al.*, 2014)から計算した頭部ファントムを構築した。人体以外の CT 値を -1000 HU にした後、ボクセル値 V 毎にボクセル内の物質を空気 ($V \leq -400$ HU)、脂肪 ($-400 \text{ HU} < V \leq 0$ HU)、筋肉 ($0 \text{ HU} < V \leq 200$ HU)、肋骨 ($200 \text{ HU} < V$) に分類した。同様に、肺 FBCT 画像(Clark *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2018)を使用して肺ファントムを構築した。ボクセルの物質を空気($V \leq -400$ HU)、脂肪($-400 \text{ HU} < V \leq 0$ HU)、軟部組織($0 \text{ HU} < V \leq 130$ HU)、肋骨 ($130 \text{ HU} < V$) に分類した。肺のみ別途肺組織として分類した。頭部ファントムと肺ファントムはより人体に近い被写体に対しての mfASKS 法の有効性を評価するため用いた。

MC シミュレーションの計算

GATE でプロジェクション画像当たり 6.25×10^8 個の光子を追跡し、CsI シンチレータに付与された光子エネルギーとファントム又は FPD で散乱した回数を計算した。

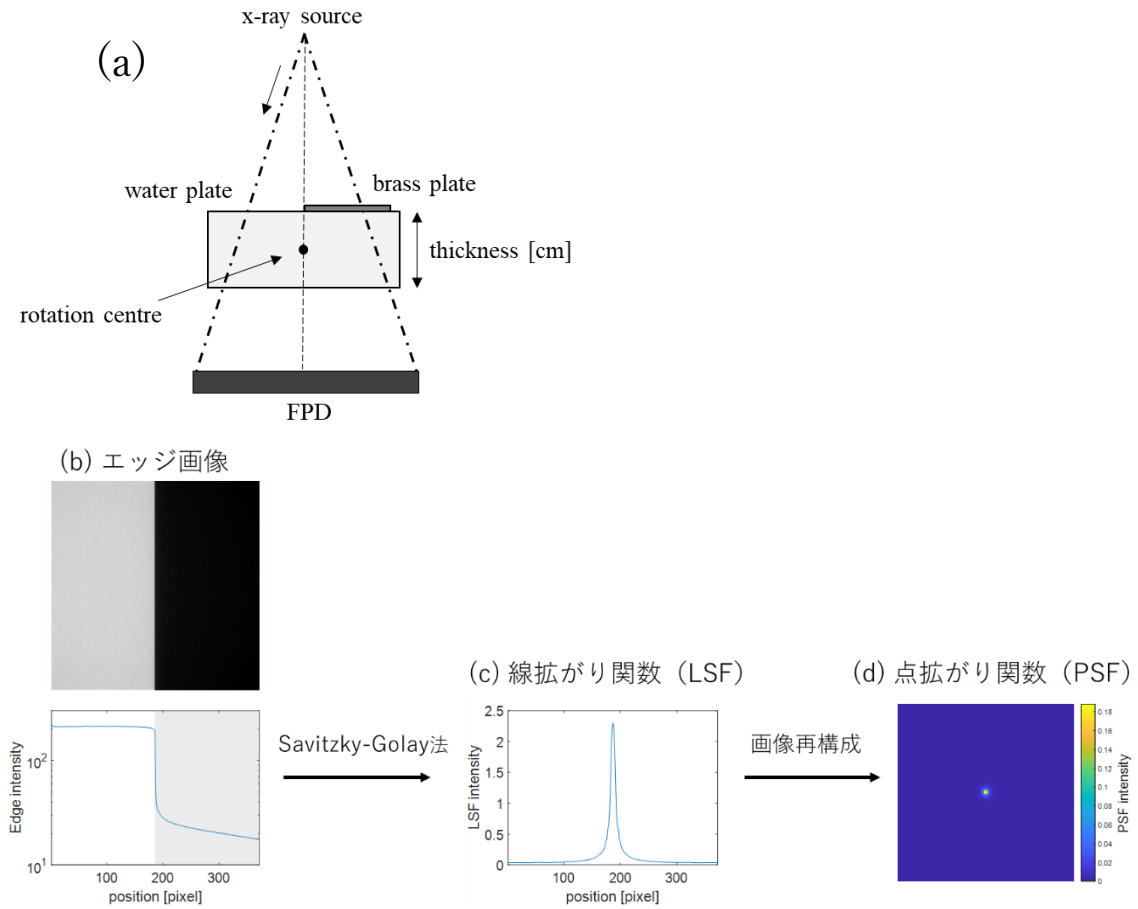


図 10 エッジ画像の計測と点拡がり関数 (PSF) の計算ワークフロー

(a) に計測ジオメトリの概略図を示す。(b) は水ファントム厚が 10 cm の時に得られるエッジ画像とそのプロファイルを表している。(c) はエッジプロファイルの色付けされた部分から計算された線拡がり関数 (LSF) を示す。(d) は LSF から計算した PSF である。

散乱線を含む計測したプロジェクション画像 I は CsI シンチレータに付与された全光子エネルギーを画像化したものである。さらに、 I_{pr} はプライマリー X 線によるエネルギー付与を示し、 I_{sc} は散乱線のためのエネルギー付与を示す (図 4 参照)。

2.2.3. PSF の計測と補正

PSF の計測法

GATE を使用し 10^{10} 個の光子を追跡して水プレートの厚さが異なる 9 つのエッジ画像を計算した。水プレートの厚さを 0 cm (水プレートなし) から 40 cm まで 5 cm 刻みで設置した。得られたエッジ画像から Li ら(2008)の方法を用いて PSF を計算した (図 10)。ただし、線拡がり関数 (LSF) はよりノイズの少ない金属板で覆われて

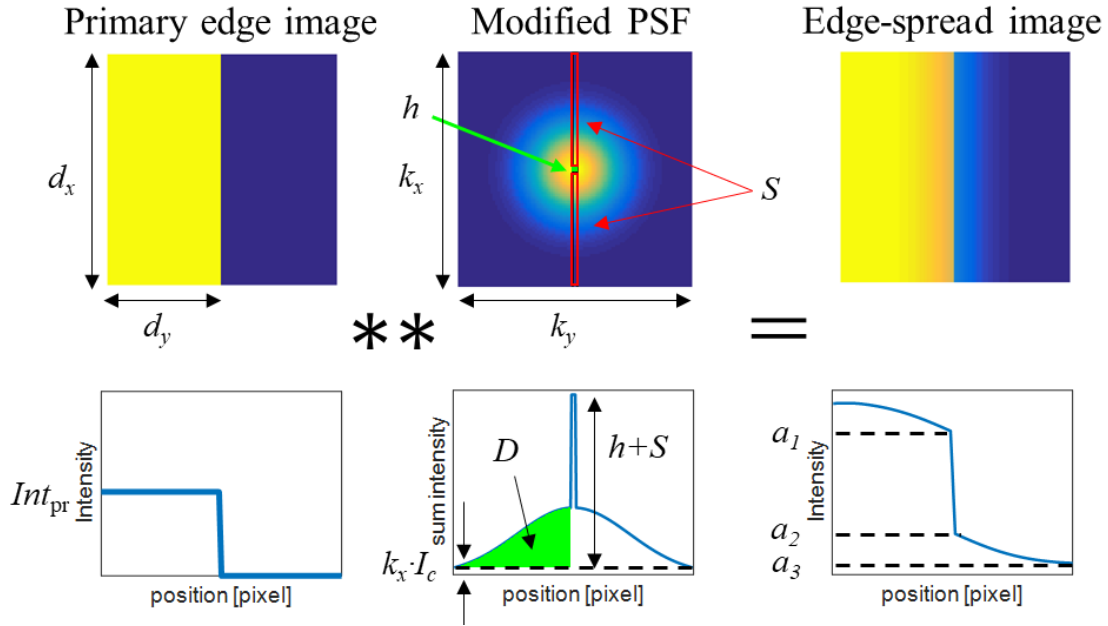


図 11 PSF 補正の概略図

**は二次元畳み込み積分を示す。

いる部分のみを使用して計算した。覆われていない部分は覆われた部分の LSF を反転し、それらをスプライン補間で連結した。

以上で計算される PSF (図 10 (d)) は散乱カーネルとプライマリー X 線のグレアが合わさった分布を示している。しかし、PSF を散乱カーネルとしてこのまま fASKS に使用できない理由が 3 点ある。はじめに、スプライン補間によって PSF 中央のピークが平滑化されるため、プライマリー X 線による信号強度を正確に計算できていない。次に、LSF を計算するために使用した微分計算 (Savitzky-Golay 法) によって散乱カーネルの定数成分が失われている。最後に、PSF のみでは散乱カーネルの絶対信号強度 (つまり、カーネル強度) を計算することができない。従って、PSF のピーク信号強度、定数成分、強度を以下の方法で補正した。

PSF の補正法

グレアカーネル h_g 、ボケカーネル h_{bl} 並びにシンメトリックな散乱カーネル h_s は PSF から中心信号強度 h 、定数成分 I_c 、強度 A の 3 点を補正して計算した (図 11)。補正された PSF とプライマリーエッジ画像との二次元畳み込み積分画像が実際に得られたエッジ画像と等しくなるように、最適なパラメータを計算した。金属板で覆われていないプライマリーエッジ画像の信号強度は以下の式で与えられる。

$$Int_{pr} = I_0 \exp(-\mu T) \quad (6)$$

μ 、 T 及び I_0 はそれぞれ水線減弱係数、水プレートの厚さ、被写体なしで撮像した際の信号強度を示す。 Int_{pr} は単一の実数値であるのに対し、プライマリーエッジ画像は二次元画像である。 D は中心を除いた PSF の信号強度の合計であり、 S は PSF 中心を除いた PSF 中央の信号強度の合計である。 h_{bl} とプライマリーエッジ画像との畳み込み積分画像がエッジ画像と等しくするため、式(5)からパラメータは以下の式を満たす必要がある。

$$\begin{cases} a_1 - a_2 = A \cdot Int_{pr} \frac{h + S}{h + I_c} \\ a_2 - a_3 = A \cdot Int_{pr} \frac{D}{h + I_c} \\ a_3 = A \cdot Int_{pr} \frac{I_c d_x d_y}{h + I_c} \end{cases} \quad (7)$$

a_1 、 a_2 及び a_3 は図 11 に示すエッジ画像内の 3 つの信号強度を表している。従って、 h_{bl} に必要なパラメータは以下の式で導出できる。

$$\begin{cases} I_c = \frac{D \cdot a_3}{d_x d_y (a_2 - a_3)} \\ h = \frac{D(a_1 - a_2)}{a_2 - a_3} - S \\ A = \frac{(a_2 - a_3)(I_c + h)}{D \cdot Int_{pr}} \end{cases} \quad (8)$$

h_g に関しても同様に導出するが、 h_g の和が 1 になる仮定があるため、未知のパラメータは h と I_c のみである。パラメータは以下の式を満たす必要がある。

$$\begin{cases} a_1 - a_2 = Int_{pr} \frac{h + S}{h + 2D + S + k_x k_y I_c} \\ a_3 = Int_{pr} \frac{d_x d_y I_c}{h + 2D + S + k_x k_y I_c} \end{cases} \quad (9)$$

従って、パラメータは以下の式で与えられる。

$$\begin{cases} h = \frac{S(Int_{pr} - \varepsilon a_3) - (a_1 - a_2)(2D + S)}{a_1 - a_2 + \varepsilon a_3 - Int_{pr}} \\ I_c = \frac{a_3(S + h)}{d_x d_y (a_1 - a_2)} \end{cases} \quad (10)$$

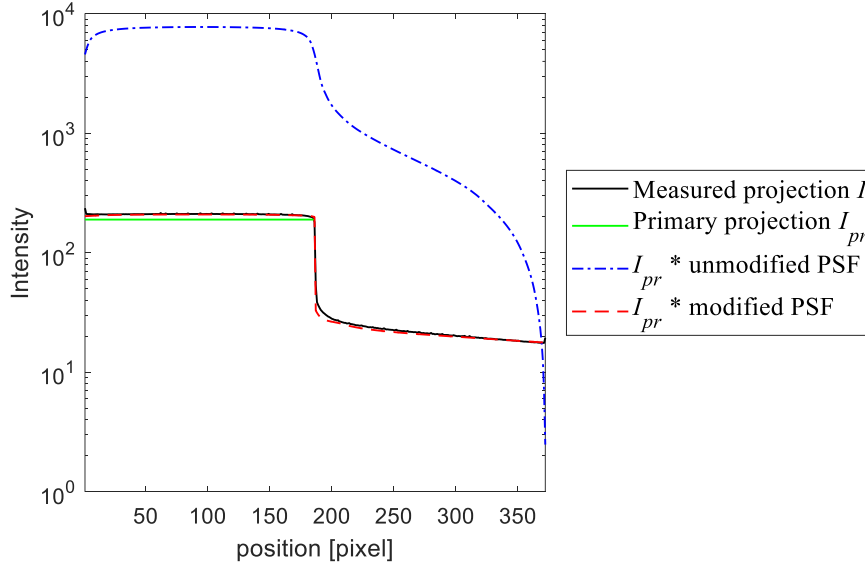


図 12 水ファントム厚が 10 cm の時の PSF 補正効果の検証

プライマリープロジェクション画像 I_{pr} とボケカーネルの二次元畳み込み積分は計測したプロジェクション画像 I と一致するはずである。補正前の PSF で計算した場合は I と大きく異なっているが、補正後の PSF で計算した場合は一致する。

ε は金属板が覆う面積に対する全照射面積の比と等価であり本研究では 2.0 である。 i 番目の水プレート厚におけるシンメトリックな散乱カーネル h_s^i は補正後の i 番目の h_{bl} から補正後の h_g を引いた値である。

$$h_s^i(x, y) = h_{bl}^i(x, y | I_c^*, h^*, A^*) - h_g(x, y | I_c^*, h^*) \quad (11)$$

ここで*は式(8)並びに(10)で導出した補正後のパラメータを示す。

PSF 補正の検証

得られた散乱カーネルを検証するため、プライマリーエッジ画像に二次元畳み込み積分を行い MC シミュレーションで得られたエッジ画像と一致するか確認した(Li et al., 2008) (図 12)。式(5)より I_{pr} と補正した h_{bl} の二次元畳み込み積分は I と一致するはずである。補正前の PSF を h_{bl} として計算した場合は I と大きく異なっているが、補正後の PSF で計算した場合は一致する。このことから、PSF 補正が正しく行われたことを示している。

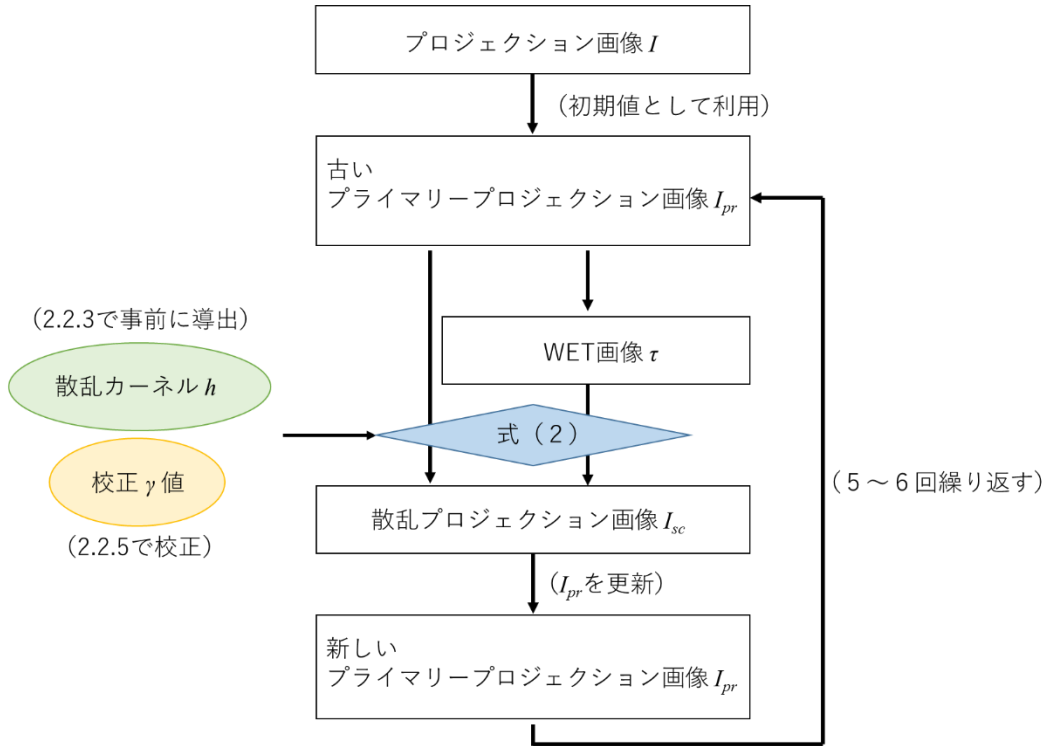


図 13 mfASKS 法のワークフロー

古いプライマリープロジェクション画像の初期値に計測したプロジェクション画像を使用した。散乱カーネルと校正 γ 値は事前に計算しておく。計算を繰り返すにつれて新しいプライマリープロジェクション画像が徐々に真のプライマリープロジェクション画像に近づく。

2.2.4. mfASKS 補正

mfASKS 法による散乱線補正法 (mfASKS 補正) のワークフローを図 13 に示す。パラメータの最適化 (2.2.5 参照) を行った後、逐次逆畳み込み積分 (Sun and Star-Lack, 2010) (或いは mfASKS 補正) で I_{pr} を計算した。Sun と Star-lack はプロジェクション画像を縮小してから計算を行っているが、本研究では補正した散乱カーネルのピーク信号強度が平滑化されるのを防ぐため用いなかった。360 枚のプロジェクション画像を補正するのに約 5.5 分間の計算時間を要した (Intel 4-core Xeon 3.5 GHz CPU と NVIDIA GeForce GTX 1060 GPU を用いた)。全ての計算と解析に MATLAB (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) を用いた。

2.2.5. 平坦度を使用した自由パラメータ校正

式 (3) で歪度強度を示す自由パラメータ γ は mfASKS 法を用いる前に校正される必要がある。先行研究 (Baer and Kachelrie, 2012; Kim et al., 2015; Li et al., 2008; Sun and Star-Lack, 2010) では SKS 法の自由パラメータは再構成画像の平坦度に関連し、

それらの最適値は撮像条件や被写体の複雑さにも依存する。単一物質でできた被写体の自由パラメータの最適値は人体のような複数の物質が複雑に混在する被写体のそれと異なる場合がある。そのため、 γ 値の異なる mfASKS 補正を Gammex ファントムに行い、再構成画像の平坦度を計測した。平坦度は Gammex ファントム再構成画像の中央 80 スライスを実平均化した画像を用いて、軟部組織内の HU 値の最大値と最小値の差分によって与えられる。本研究ではその差分を flatness index (FI) と呼ぶ。 γ 値を 0.00 から 0.10 まで 0.01 刻みで変化させ、FI が最小となる γ 値を校正値とした。

2.2.6. HU 画像と SPR 画像の信号強度精度の評価

Hann フィルタを用いた Feld-kamp-Davis-Kress (FDK)法で補正前のプロジェクション画像、補正後のプロジェクション画像、プライマリプロジェクション画像を再構成した。再構成アルゴリズムに TIGRE(Biguri et al., 2016)を使用し、再構成前に 5×5 ピクセルのメディアンフィルタとビームハードニング補正(Hammersberg and Mångård, 1998)を行った。再構成画像を以下の式で HU 画像に変換した。

$$HU = \frac{\mu - \mu_w}{\mu_w} \times 1000 \quad (12)$$

ここで μ と μ_w は再構成画像と水の線減弱係数を示す。 μ_w はプライマリ-CIRS ファントム再構成画像から取得した。

HU 画像を陽子線治療計画で用いられる陽子線阻止能比 (SPR) 画像に変換するため、変換テーブル (HU-SPR LUT) を CIRS ファントムの内部物質の HU 値から計算した(Richter et al., 2008; Schneider et al., 1996)。真の SPR 画像は既知のファントム構造と物質の化学組成から構築し、真の SPR 値は Bethe Bloch 式で導出した。

$$SPR = \rho_e \frac{\ln \left[\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I_m (1 - \beta^2)} \right] - \beta^2}{\ln \left[\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I_{water} (1 - \beta^2)} \right] - \beta^2} \quad (13)$$

ここで ρ_e 、 I_m 、 m_e 、 c 及び β はそれぞれ水との相対電子密度比、物質 m の平均励起エネルギー、電子質量、光速、陽子の光速比を表している。化合物の平均励起エネルギーは Bragg 加法則を用いて計算した。

mfASKS 法の SPR 値精度へ与える影響を補正前、補正後の SPR 画像を用いて評価した。異なる物質の SPR 値精度を評価するため、Gammex ファントム画像の中心 70 スライスを用いて内部物質の平均 SPR 値を計算し、式(13)で求めた真の値と比較した。さらに、SPR 値の誤差が陽子線飛程に与える影響を評価するため、水等価長

(WEPL)の極座標プロファイルを計算した。SPR 画像内の点 p_0 から点 p_1 までの WEPL は以下の式で与えられる。

$$\text{WEPL} = \int_{p_0}^{p_1} \Delta(l|x, y) \cdot \text{SPR}(x, y) dl \quad (14)$$

ここで Δ はピクセル当たりの経路長を示す。各点 p_0 と p_1 はそれぞれ画像の辺縁と CTV 中心に設定した。

2.2.7. 陽子線線量分布計算精度の評価

mfASKS 補正が与える陽子線線量分布の計算精度への影響を検証した。北海道大学病院で使用されている治療計画装置(VQA-pro, Hitachi, Japan)を使用した。CTV の位置と照射角度を表 2 に示した。全てのプランは合計 60 Gy-equivalent (GyE)の線量を 30 回に分けて照射するように作成した。CTV マージンは北海道大学病院で使用されている方法を採用した。

評価手順は 4 つのステップで構成される。

- mfASKS 補正前若しくは後の SPR 画像を治療計画装置に入力し線量分布を最適化した。この時作成された線量分布を計画線量分布 D_{pre} と呼ぶ。
- SPR 画像を式(13)で計算した真の画像を入れ替える。その他のビームパラメータは変更しない。
- 線量分布を再計算する。この時作成させる線量分布を再計算線量分布 D_{rec} と呼ぶ。
- D_{pre} の D_{rec} に対する誤差を評価した。

その他にも、CTV 内の最大及び最小線量差(ΔD_{max} and ΔD_{min})、平均線量(D_{mean})、95%線量($D_{95\%}$)、最大線量(D_{max})も比較した。さらに、陽子線飛程を評価するため、ファントム表面から陽子線遠位端 80%線量までの長さを D_{pre} 、 D_{rec} それぞれに計算し、ビームアイビュー(BEV)で表示し比較した。

表 2 陽子線治療計画時のビーム角度と CTV のジオメトリー

ファントム	スキャン法	CTV の設定	CTV の場所	ビーム角度
Gammex	フルファン	楕円柱 ($48.7 \times 28.6 \times 30 \text{ mm}^3$)	ファントム中心	0° 及び 45°
頭部	フルファン	楕円球 (直径 $30.0 \times 30.0 \times 27.5 \text{ mm}$)	脳	215°
肺	ハーフファン	球 (直径 40.0 mm)	心臓	270°
骨盤	ハーフファン	球 (直径 40.0 mm)	膀胱	90°



図 14 陽子線治療センターCBCT 装置で行った実験の様子

(左) 散乱カーネルを計算するためのエッジ画像を計測している。(中央) Gammex ファントムを撮像している。(右) 骨盤ファントムを撮像している。

2.2.8. 実験データにおける mfASKS 補正

mfASKS 補正を北海道大学病院陽子線治療センターにある CBCT 装置で得られた実験データでも検証した。腹部撮影用 X 線ビーム (125 kVp、10 fps、20 msec、10 mA) を使用して約 666 枚のハーフファンプロジェクション画像を撮像した (表 1)。さらに、プロジェクション画像の信号強度が飽和してしまうのを防ぐため、4.0 mm 厚のアルミニウム板を X 線放出窓に貼り付けた。2 種類の異なるファントムを撮像した (図 14)。Gammex ファントムを使用して校正 μ 値と HU-SPR-LUT を計算した。骨盤ファントム (PH-46 CT prostate phantom, Kyoto Kagaku Co., Ltd., Kyoto, Japan) は mfASKS 補正能の評価に使用した。

mfASKS 法を MC シミュレーション同様に行ったが、いくつかの変更を加えた。変更点を以下に列挙する。

- エッジ画像は水ファントム厚が 0 cm から 30 cm まで 5 cm 刻みで計測した (図 14)。しかし、水ファントム厚が 25 cm 及び 30 cm の時に FPD に検出される信号が低すぎるため CBCT 装置がエッジ画像を出力しなかった。そのため、管電流を 50 mA まで増やし再計測を行った後、得られたエッジ画像の信号強度を線量増加比 5.4 で割った。
- 撮像されるプロジェクション画像は MC シミュレーションより高解像度であるため (表 1)、mfASKS 補正に膨大な時間を要する。そこで、計算効率を向上させるため、初期値の I を半分まで縮小した後 mfASKS 補正を行い、出力される I_{pr} は 2 倍に拡大した (Sun and Star-Lack, 2010)。
- FI の計算は Gammex ファントム画像を使用した。しかし、CBCT 装置由来のアーチファクトがファントム中心に確認されたため、その周りを除いた領域で FI を計算した。

- 骨盤ファントムの化学組成が不明であったため、MC シミュレーションのように真の SPR 画像を計算で求めることができなかった。そのため、比較対象となる SPR 画像はFBCT 画像と北海道大学病院で使用されている HU-SPR LUT を使用して作成した。この SPR 画像は真の SPR 画像ではない可能性があるため、SPR 値との定量評価は行えない。本研究では、この SPR 画像の画素値を基準にして定性的評価のみ行った。CBCT 画像と FBCT 画像の骨盤ファントムの位置を合わせるため、三次元画像重ね合わせ法を用いて位置を合わせた。

2.3. 結果

2.3.1. γ 値の最適化と再構成 HU 画像

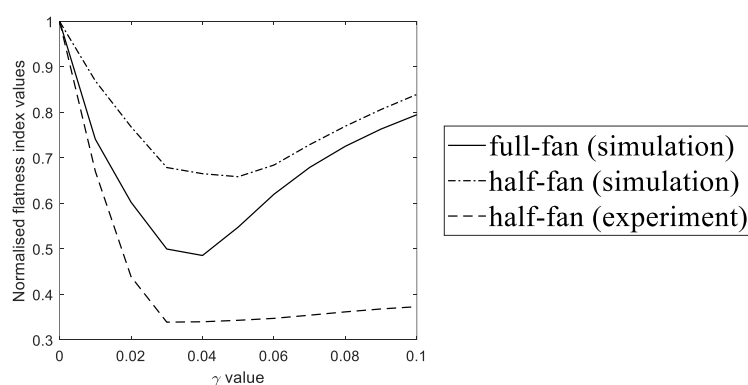


図 15 γ 値を変化させたときの FI の変化

MC シミュレーションの結果と実験の結果を示す。

のハーフファンスキャン、実験でのハーフファンスキャンでそれぞれ最小の FI をとるため、これらの値を校正値として以降で使用する。

図 15 に γ 値と FI の関係を示す。 γ 値が低い或いは高い場合には FI 値が高くなることわかる。これらは散乱カーネルが適切に歪められないかったことによるエラーを示している (Kim et al., 2015; Sun and Star-Lack, 2010)。 γ 値が 0.04、0.05、0.03 の時にフルファンスキャン、MC シミュレーションで

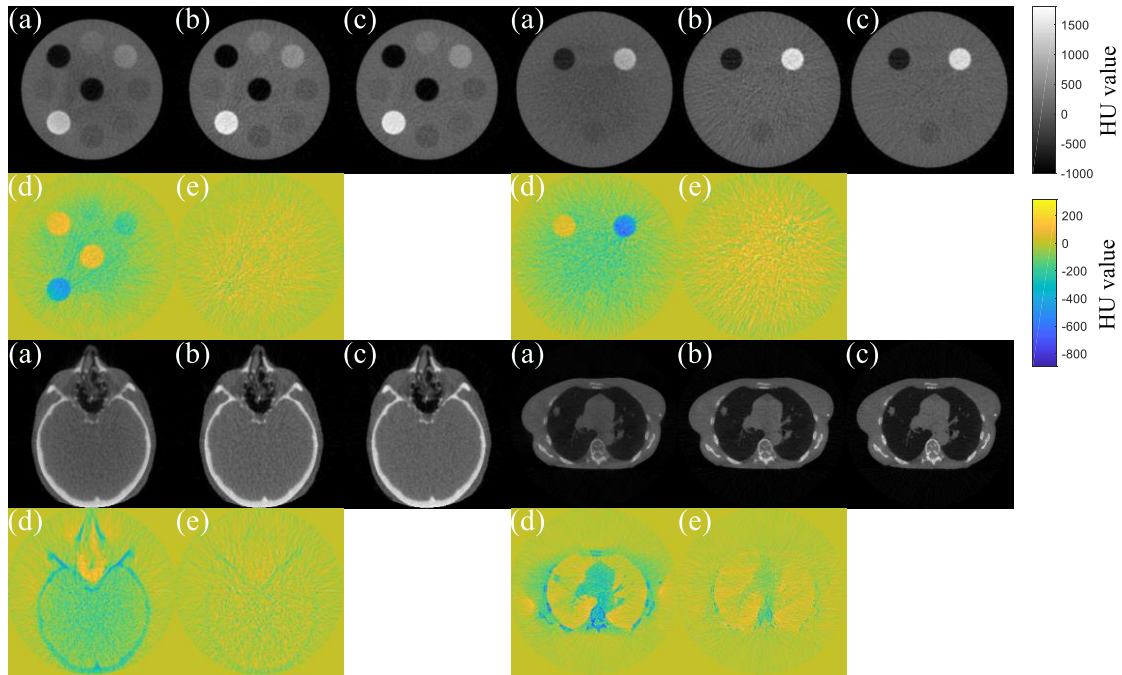


図 16 MC シミュレーションで計算した HU 値画像の比較

(a)、(b)、(c) はそれぞれ mfASKS 補正前、補正後、プライマリー再構成画像を示している。(d) と (e) はそれぞれ (c) に対する (a) と (b) の差分を示す。

図 16 に再構成 HU 画像とプライマリー再構成画像との差分画像を示す。補正前の画像はファントム中心部の HU 値がプライマリー再構成画像より低い。これは散乱線の影響で発生するカップリングアーチファクトと呼ばれるアーティファクトである。一方で、補正後の画像は HU 値精度もその平坦度も改善している。Gsmmex ファントム画像の平均絶対誤差が mfASKS 法により 82.3 ± 75.8 HU (補正前) から 48.7 ± 39.2 HU (補正後) まで改善する。人体に近いファントム画像の HU 値誤差は CIRS ファントムや Gammex ファントムに比べて大きい。このことから mfASKS 法の補正精度が被写体の複雑さに依存することが示唆される。頭部ファントムと肺ファントムの平均絶対誤差が 76.6 ± 89.6 HU と 68.2 ± 90.7 HU から 40.7 ± 38.6 HU と 45.9 ± 45.4 HU まで改善する。これらの結果から、mfASKS 法は HU 画像精度を向上させることが分かる。

2.3.2. SPR 画像

Gammex ファントム内物質の平均 SPR 値を真の SPR 値と比較した (図 17)。補正前の SPR 誤差率は $\pm 5\%$ を超えるが、ほぼすべての補正後 SPR 誤差率は $\pm 5\%$ 以内に収まっている。フルファンスキャンとハーフファンスキャン時の平均絶対誤差率 (MARE) は補正前ではそれぞれ 16.9% と 15.3% であるが、補正後では 5.92% と 6.87%

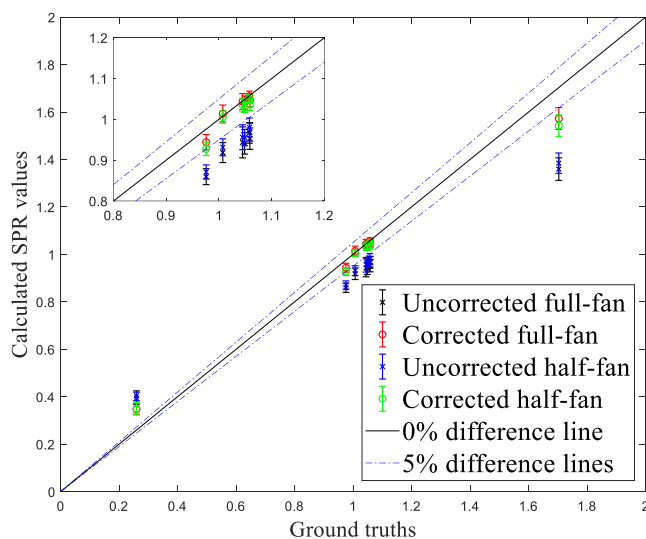


図 17 MC シミュレーションで計算した SPR 値の精度の比較

各点とエラーバーはそれぞれ平均値と標準偏差の 2 倍の値を表す。

10.3 ± 2.5 mm、6.19 ± 2.27 mm、7.35 ± 5.38 mm である。一方で、補正後の平均絶対 WEPL 誤差は 0.934 ± 0.892 mm、1.02 ± 1.10 mm、3.06 ± 2.36 mm である。MC シミュレーションと同様に、骨盤ファントムでも基準 SPR 画像に対する平均絶対 WEPL 誤差が 6.81 ± 5.40 mm から 3.56 ± 2.42 mm まで減少した。

である。特に軟部組織のみの補正後 MARE はそれぞれ 1.02% と 1.81% である。軟部組織と異なる肺や骨組織に依然高い SPR 誤差が残る原因は、mfASKS モデルが被写体を水等価物質と仮定していることにあると考えられる。

図 18 にファントム内 CTV 中心までの WEPL 極座標プロファイルを示す。補正前 SPR 画像の WEPL はカップリングアーチファクトにより真の WEPL より短いが、補正後 SPR 画像の WEPL は真値に近い。骨組織を通過する WEPL では比較的高い誤差が発生している。補正前 Gammex、頭部、肺ファントムの平均絶対 WEPL 誤差はそれぞれ

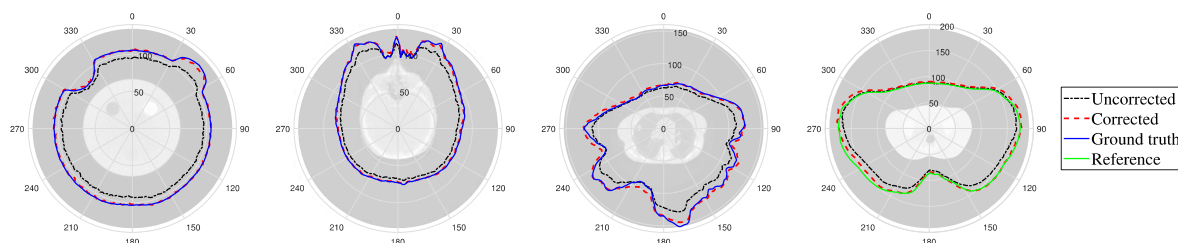


図 18 水透過長 (WEPL) の極座標プロファイル

極座標の原点は SPR 画像内の CTV 中心に位置している。WEPL は SPR 画像の CTV 中心から画像辺縁までの SPR 値の合計である。

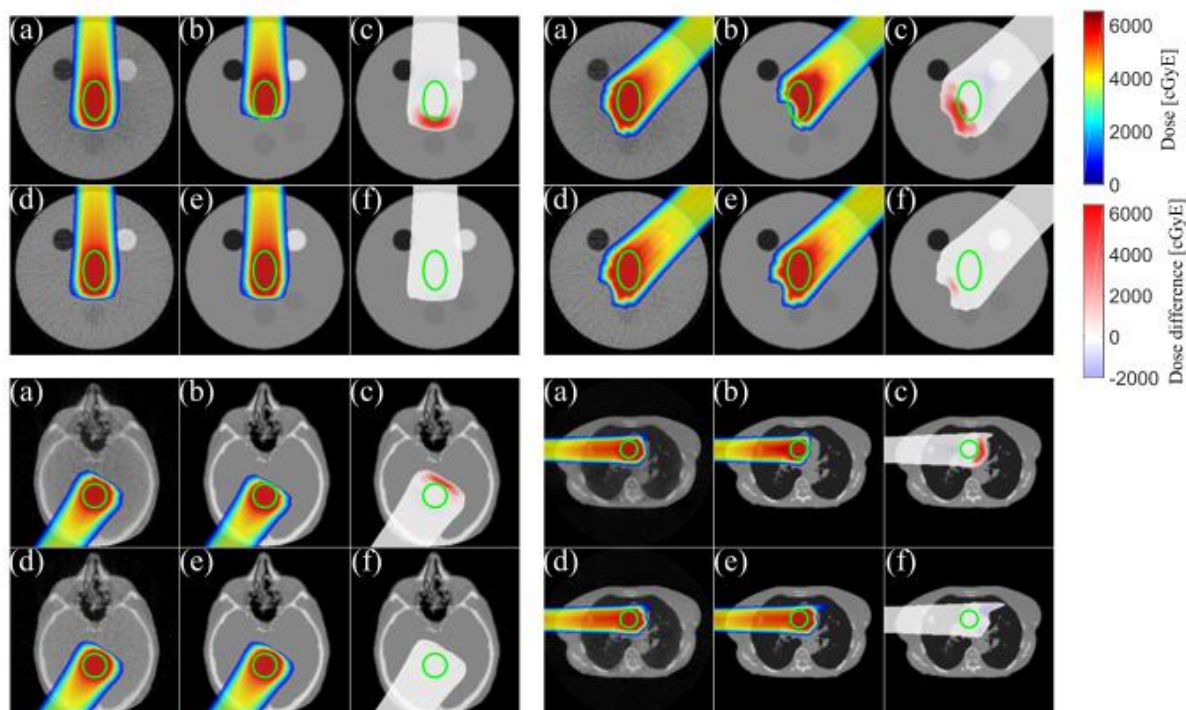


図 19 MC シミュレーションで計算した陽子線線量分布精度の比較

(a)、(b)、(c) はそれぞれ補正前 SPR 画像を使用した場合の計画線量分布、再計算線量分布、それらの誤差を示している。同様に、(d)、(e)、(f) はそれぞれ補正後 SPR 画像を使用した場合の計画線量分布、再計算線量分布、それらの誤差を示している。

2.3.3. 線量分布と飛程

図 19 に Gammex、頭部及び肺ファントムの D_{pre} 、 D_{rec} 並びにそれらの差分を示す。補正前画像の D_{pre} は陽子線遠位端部で大きく線量を過大計算している。最も大きく過大計算している例は Gammex ファントムに骨組織を通過する 45° で陽子線を照射した例であり、 ΔD_{max} 、 D_{mean} 及び $D_{95\%}$ の誤差はそれぞれ 5945 cGyE、752 cGyE、5402 cGyE である (表 3)。一方で、mfASKS 補正画像を使用した場合では線量誤差は減少し、全ての線量指標の誤差は 38 cGyE 以下である。陽子線を 0° から照射した例では ΔD_{max} が 5884 cGyE から 78 cGyE まで改善した。BEV での検証 (図 20) も同様の結果を示し、陽子線飛程の MARE が mfASKS 法により改善している。

同様の結果が頭部ファントムと肺ファントムでも得られた。補正前画像では陽子線飛程が長く計算されることによって、それぞれ 7.66% と 6.95% の飛程誤差が発生している。さらに、CTV の外側に付与される線量の誤差もそれぞれ最大 5818 cGyE と 6077 cGyE と非常に大きい。補正後画像を使用した D_{pre} は D_{rec} と近く、and D_{mean} 、 $D_{95\%}$ 及び D_{max} の誤差は 193 cGyE 以下である。

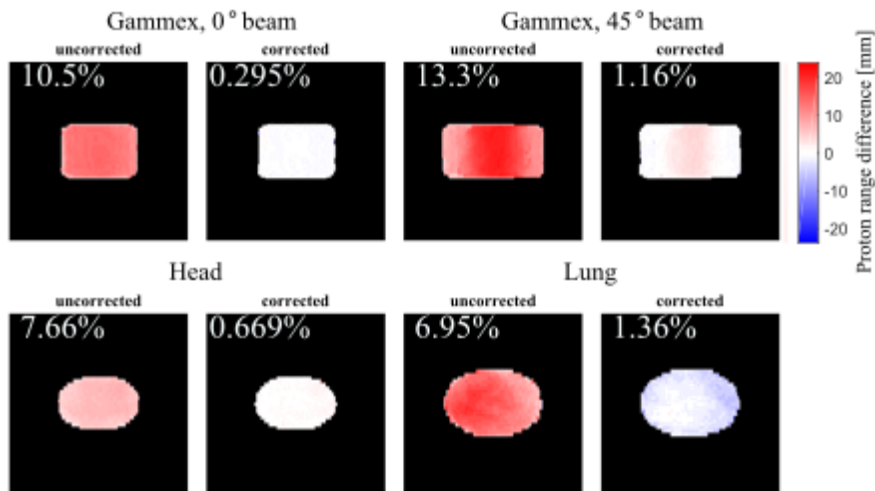


図 20 MC シミュレーションで計算した陽子線飛程誤差の比較
画像左上の数字は陽子線飛程の平均絶対誤差率を示す。

骨盤ファントムを使用した実験でも MC シミュレーションと同様の結果を示した。補正後画像の D_{pre} は標準 SPR 画像で計算した D_{rec} と近い (図 21)。飛程の過大計算も改善されるため遠位端部の線量誤差も改善されて

いる。mfASKS 法により ΔD_{max} が 1951 cGyE (補正前) から 184 cGyE (補正後) まで減少し、飛程誤差も 5.03% から 2.57% まで改善した。

概して、補正前画像の D_{pre} は散乱線の影響で飛程を実際より長く計算している。これによって、特に陽子線遠位端に大きな線量誤差を与える。最も大きな線量誤差は CTV 外側の正常組織にあるため、OAR が隣接しているような治療計画の場合は深刻な問題になる。骨組織を通過する治療計画で大きな線量誤差が発生する。mfASKS 法により治療計画時の陽子線線量分布計算精度は向上する。

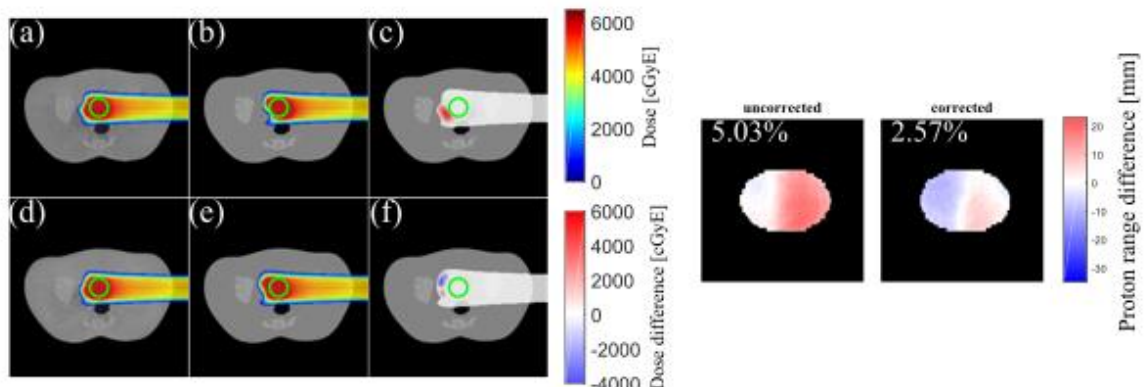


図 21 骨盤ファントム実験での陽子線線量分布精度と陽子線飛程の比較

(a)、(b)、(c) はそれぞれ補正前 SPR 画像を使用した場合の計画線量分布、再計算線量分布、それらの誤差を示している。同様に、(d)、(e)、(f) はそれぞれ補正後 SPR 画像を使用した場合の計画線量分布、再計算線量分布、それらの誤差を示している。BEV 画像左上の数字は陽子線飛程の平均絶対誤差率を示す。

表 3 計画線量分布 D_{pre} と再計算線量分布 D_{rec} の線量指標の比較

ファントム	ビーム角度 [度]	評価指標	線量 [cGyE]			
			補正前		補正後	
			D_{pre}	D_{rec}	D_{pre}	D_{rec}
Gammex	0	ΔD_{max}	5884		78	
		ΔD_{min}	-203		-99	
		D_{mean}	6030	5787	6050	6048
		$D_{95\%}$	5968	3295	5987	5984
		D_{max}	6207	6259	6245	6206
		ΔD_{max}	5945		140	
	45	ΔD_{min}	-270		-174	
		D_{mean}	5997	5245	5979	5988
		$D_{95\%}$	5935	534	5917	5926
		D_{max}	6160	6287	6183	6200
頭部	215	ΔD_{max}	1684		117	
		ΔD_{min}	-163		-49	
		D_{mean}	5967	5979	5970	5972
		$D_{95\%}$	5914	5864	5917	5923
		D_{max}	6099	6116	6085	6065
		ΔD_{max}	2937		514	
	270	ΔD_{min}	-259		-237	
		D_{mean}	5992	5868	5977	5916
		$D_{95\%}$	5923	4585	5898	5705
		D_{max}	6180	6282	6209	6139
骨盤	90	ΔD_{max}	1951		184	
		ΔD_{min}	-258		-190	
		D_{mean}	5992	6000	5999	5971
		$D_{95\%}$	5943	5809	5953	5906
		D_{max}	6099	6200	6109	6098

2.4. 考察

本研究によって mfASKS 法が CBCT 陽子線線量分布の計算精度を改善させることが分かった。mfASKS 法は様々な被写体に対して散乱線の影響を除去することで正確な再構成 HU 画像並びに SPR 画像を計算する。mfASKS 法で補正した SPR 画像で計算した D_{pre} は特に陽子線遠位端で D_{rec} と近い線量を計算した。mfASKS 法は様々な被写体や撮像条件にも対応でき、実験で得られたプロジェクション画像でも有効性を示した。従来の fASKS 法と異なりパラメータの取得を MC シミュレーションに依存しないため、CBCT 装置の詳細な情報が得られない場合でも補正が可能である。

様々な CBCT 散乱線補正法が研究されてきた (1.4 参照) が、陽子線線量分布を計算する目的では、多くの研究で DIR 法 (Landry et al., 2014, 2015; Park et al., 2015) を採用してきた。しかし、DIR の位置合わせ精度が線量分布に影響を及ぼすことが知られており (Barber et al., 2016; Sykes et al., 2009)、また全ての被写体で高い位置合わせ精度を保証することは困難である。そのため、Veiga ら (2016) の APT 法では DIR に追加して人間が視覚的に位置合わせを確認する方法を提唱した。本研究の DIR 法との大きな違いは mfASKS 法が DIR を使用しないため空間的精度が常に保たれており、さらに補正精度が FBCT 画像に依存しない点である。最終的な陽子線線量分布計算精度は DIR 法と同等であるが、mfASKS 法はより空間的な確かさの観点で優位な新しい方法であるといえる。

mfASKS 法は WET 画像を基準に散乱カーネルとその歪みを決定する。そのため、mfASKS 法は被写体が水等価物質であるという仮定の下に補正が行われる。しかし、体内の肺や骨組織は水と大きく異なる組成を持つため、それらの補正能は低くなる (図 17)。肺は相対誤差が大きいものの SPR の絶対値が低いため、陽子線線量分布に与える悪影響は骨組織ほど大きくならない。従って、治療計画作成時には mfASKS 補正による骨組織の SPR 誤差に注意が必要である。本研究では mfASKS 法以外の SKS 法を検証していないため、パラメータ数が多くより高度な SKS 法を使用すれば誤差低減に寄与することが期待される (Rührnschopf and Klingensbeck, 2011)。他の散乱線補正法がもたらす陽子線線量分布計算精度への影響は今後研究する必要がある。

本研究で使用した MC シミュレーションの設定は陽子線治療センターにある実際の CBCT 装置を基に決定したが、詳細な CBCT 構造に関する情報を得られなかったため、FPD グリッド、シンチレーション光の散乱、CBCT 装置特有のシステムエラーを考慮できなかった。FPD 内のグリッドは fASKS モデルで十分考慮できることが示されているため (Sun and Star-Lack, 2010)、mfASKS 法でも補正能に大きく影響しないと考えられる。同様に、CsI シンチレータ内のシンチレーション光散乱も mfASKS

モデルのグレアカーネルで表現できるため、補正能に大きく影響しないと考えられる。CBCT 装置特有のシステムエラーとノイズはカーネルの形に影響する。これらの不確定要素は最終的な結果に影響する可能性があるが、それらを全て含んでいる実験データを使用した検証でも MC シミュレーションと同様の結果を示した。従って、本研究で使用した MC シミュレーションは mfASKS 法の評価を行うために想定すべき物理的現象をよく再現していることが分かる。

mfASKS 法を使用すれば治療開始前後に CBCT を撮像するだけで陽子線線量分布を正確に計算できるため、ターゲットに十分な線量を付与できるかどうか、OAR を防護できているかどうかなどを評価できる (Veiga et al., 2016)。ただし、本方法を臨床で使用する際には計算時間が長いことが問題になる。陽子線量分布を高速で計算する方法 (Park et al., 2012; da Silva et al., 2015) を使用すれば時間短縮が期待できる。さらに、深層学習を使用した方法によって計算精度と計算時間の両方を向上できる (Hansen et al., 2018; Maier et al., 2018)。

2.5. 小括

mfASKS モデルを使用した散乱線補正法を開発した。散乱カーネルやパラメータは全て実験で得られるものである。mfASKS 法は様々な被写体及び撮像条件で HU 画像と SPR 画像の信号強度精度を向上させる。mfASKS 法が陽子線線量分布計算精度に与える影響を検証した。補正した CBCT 画像で計算した陽子線線量分布は補正しない場合と比較し D_{pre} の誤差が少ない。mfASKS 法を用いた適応陽子線治療法は DIR 法と比較し空間的な確かさの観点でより優位な方法である。

第3章. CNN を使用した CBCT 散乱線補正法の開発

3.1. 緒言

前章では mfASKS 法が CBCT 画像を使用した陽子線線量分布の計算精度を向上させることを示した。しかし、mfASKS 法は水等価物質以外の物質を含む被写体に対しては補正能が低下してしまう問題点がある。さらに、mfASKS 法は逐次近似法を使用しているため補正時間が長い問題点もある。SKS 法のようなモデルを構築する手法は理論的に説明可能なモデル以外は定義できず、モデルが原因のエラーも発生する可能性がある。従って、これらの解析的散乱線補正法は未だに限界が存在する。

本章ではこれらの問題を解決するため深層学習の一種である CNN を使用した新たな散乱線補正法を開発した。本手法ではまず CNN にプロジェクション画像に含まれる散乱線の特徴を学習させ、その後学習した CNN モデルを使用して補正を行う。本手法は mfASKS 法に比べより高速で正確に散乱線補正が可能である。さらに、学習済み CNN モデルを異なる問題に適応させる転移学習を行い、フルファンسキャンプロジェクション画像のために学習された CNN モデルをハーフファンプロジェクション画像のための CNN モデルへ拡張させた。

3.2. 方法

3.2.1. 学習ワークフロー

CNN の学習と評価には入力とそれに対応する真の出力（ラベル）のペアを集めた大量のデータを必要とする。本物の CBCT 装置を使用して入力画像を収集することは可能であるが、正確なプライマリープロジェクション画像 I_{pr} を得ることが不可能なため、ここでも第2章と同様に MC シミュレーションを使用してプロジェクション画像を計算した。MC シミュレーションの設定は 2.2.2 に示したとおりである。

本研究で行った学習と評価のワークフローを図 22 に示す。本研究では教師あり学習を行い（図 6）、CNN モデルは入力を計測したプロジェクション画像 I とし、出力を散乱線のみプロジェクション画像 I_{sc} とした。これによって式(1)により、出力の入力に対する差が I_{pr} になる。本来計算したい画像は I_{sc} ではなく I_{pr} であるが、計算したい画像が入力画像に近い場合は、その差分を出力させる方が高い学習効率になることが知られている(He et al., 2016; Zhang et al., 2017)。この学習法は residual learning

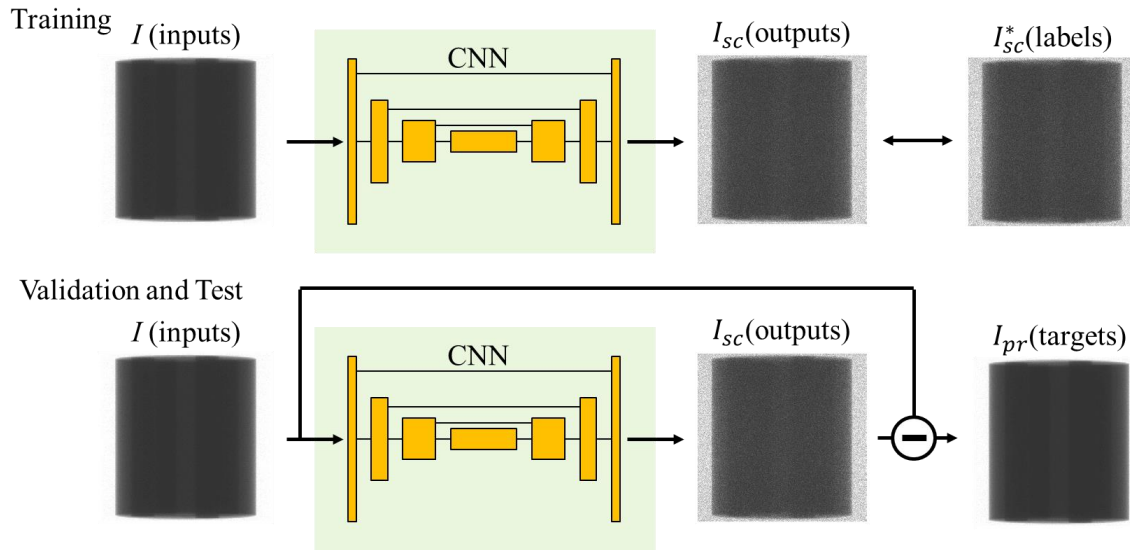


図 22 CBCT 散乱線補正 CNN の学習ワークフロー

と呼ばれる。本研究では全データの I_{pr} に対する I_{sc} の比が平均 22.9% であるため、入力画像 I は I_{sc} より I_{pr} の方が近いことがわかる。従って、本研究では residual learning が適当であると判断した。

CNN の学習と評価を行うためデータを三種類に分割した (1.5 参照)。

学習用データ

MC シミュレーションで 5 種類のファントムのフルファンسキャンプロジェクション画像を計算した。はじめに、2.2.2 で示した CIRS ファントムと Gammex ファントムを使用した (図 9)。さらに、CIRS ファントム内の水、骨 400 と空気を骨 1250 に置き換えた、より骨組織の多い CIRS ファントムを構築した。次に、直径 20 cm の球ファントムで、内部に水、脳組織、筋肉、骨、空気、肺組織、血液、脂肪でできた球が入っているファントムを作成した。最後に、QUASAR Penta-Guide phantom (Modus Medical Devices Inc., London, Ontario, Canada) をもとに作成した立方体ファントムで、内部に 5 つの空洞が含まれているものを計算した。2.2.2 と同様の方法でプロジェクション画像をそれぞれ 360 枚ずつ計算し、合計 1800 ペアの I と I_{sc} を計算した。学習時には画像の反転と 90 度回転をランダムに行い、学習用データ量を仮想的に合計 14400 まで拡張させた。

検証用データ

検証用データは頭頸部ファントム (PH-3 head phantom ACS, Kyoto Kagaku Co.,

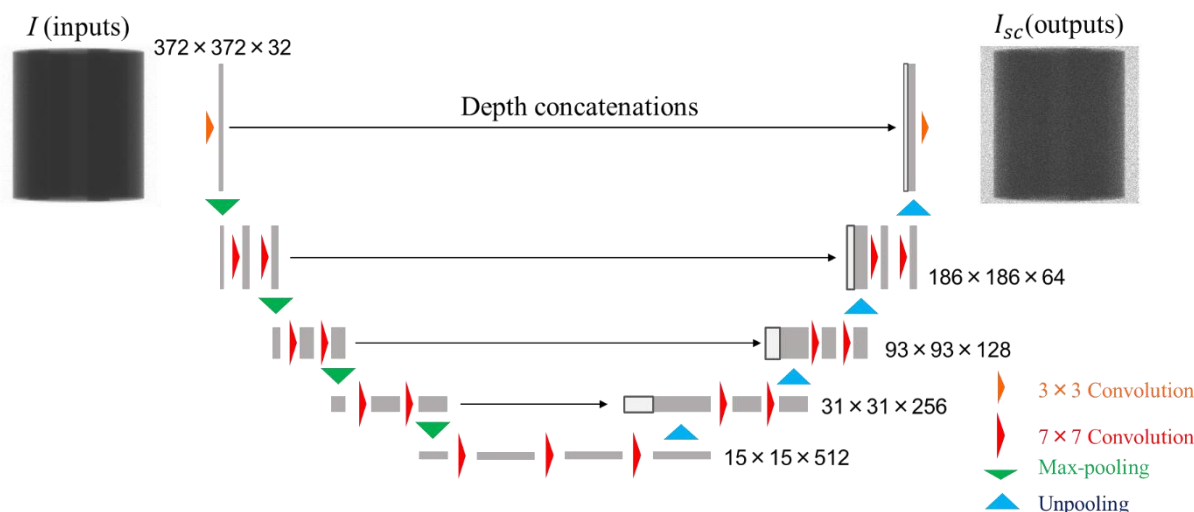


図 23 CNN のネットワーク構造

始めの二つの 2D max pooling 層と最後から二つの 2D unpooling 層ではフィルターサイズを 2 とし、それ以外の層ではフィルターサイズを 3 とした。2D 畳み込み層の数字はウェイトのサイズを表している。

Ltd.)の FBCT 画像から作成した。全ての空気の信号強度を-1000 HU とした後、ボクセル値 V 毎に物質を空気 ($V \leq -400$ HU)、エポキシ ($-400 \text{ HU} < V \leq 20$ HU)、脳組織 BRN-SR2(Hudobivnik et al., 2016) ($20 \text{ HU} < V \leq 130$ HU) 肋骨 ($130 \text{ HU} < V$) に分類した。

評価用データ

評価用データは 2.2.2 で示した頭部ファントムと肺ファントムのプロジェクション画像を使用した (図 9)。ただし、本章ではプロジェクション画像を 360° 方向から撮像し合計 360 ペアのデータである。

3.2.2. CNN の構造

図 23 に CNN のネットワーク構造を示す。本研究で使した CNN は様々な画像回帰問題(Han, 2017; Isola et al., 2017; Jin et al., 2017)において優秀な結果を残している U-net(Ronneberger et al., 2015) をもとに構築した。入力と出力はともに $372 \times 372 \times 1$ の次元を持っており、各次元はそれぞれ画像サイズとチャネルを表している。CNN ネットワークは数種類の異なる機能を有したサブネットワーク (層) を連結させて作成される。以下に本研究で使したサブネットワークを列挙する。

- 2D 畳み込み層

人口ニューロンを組み合わせる作られる学習機能を持つ層である。2D 畳み込

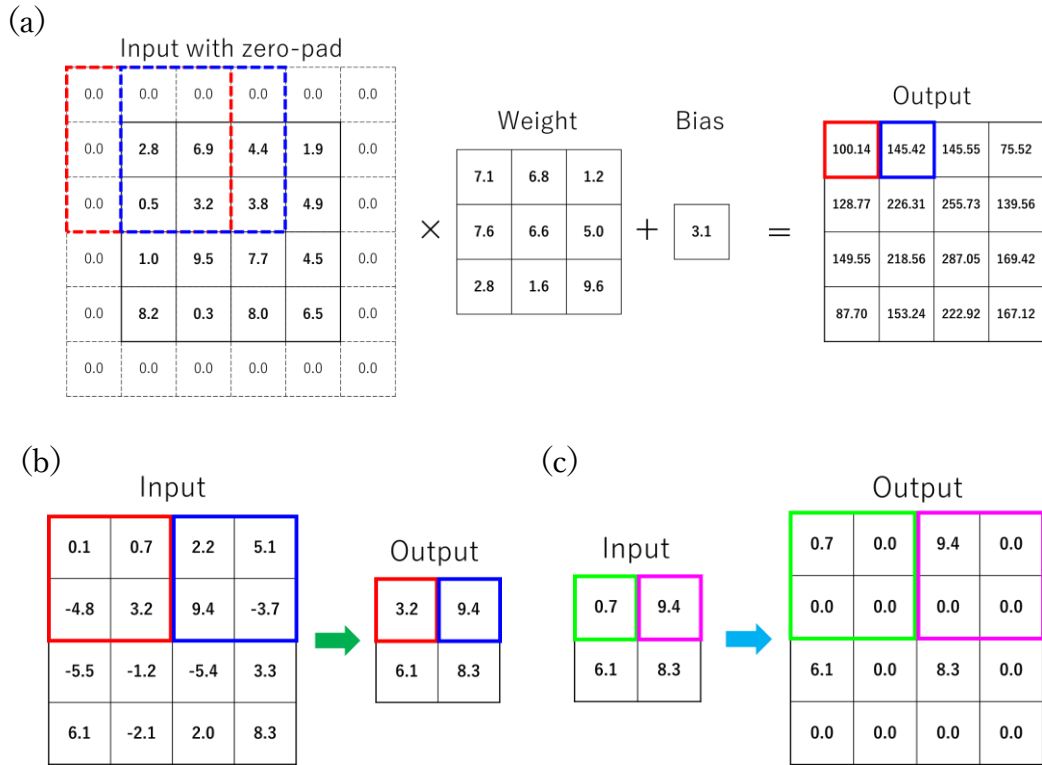


図 24 CNN で使用したサブネットワークの計算例

(a) は 4×4 の入力にカーネルサイズ 3、ストライド 1、パッドサイズ 1 の 2D 畳み込み層で計算した例である。(b) は 4×4 の入力にフィルターサイズとストライドを共に 2 の Max pooling 層で計算した例を示す。(c) は 2×2 の入力にフィルターサイズとストライドを共に 2 の Unpooling 層で計算した例を示す。

み層にはウェイトとバイアスという学習可能なパラメータがあり、入力とウェイトの二次元畳み込み積分を計算し、さらにバイアスを足し合わせたものを出力する (図 24 (a))。本研究では全 2D 畳み込み層のストライドとパッドサイズを調整し、出力が入力と同じサイズになるようにした。

- バッチ正則化層

入力を正則化させ学習効率を向上させる効果がある (Ioffe and Szegedy, 2015)。本研究では最初と最後以外の全ての 2D 畳み込み層の直後に配置した。

- Rectified linear units (ReLU)層

入力を非線形に変化させる活性化関数の一種である (Nair and Hinton, 2010)。全ての入力 x に対し以下の式で出力 y を計算する。

$$y = \max(x, 0) \quad (15)$$

ReLU 層によって負の x のみ 0 に変換される。本研究では全てのバッチ正規化層の直後と CNN ネットワークの最後に配置した。

- Max pooling 層と Unpooling 層

入力データの量を増減させるために使用する (図 24 (b) と (c))。Max pooling 層は入力の最大値を一定領域毎に計算しそれ以外を排除することでデータ量を減少させる。一方、Unpooling 層は入力データの間に 0 で埋めることで拡大させる。増減の度合いはフィルターサイズとストライドで決定される。

CNN の構築と学習は Chainer(Tokui et al., 2015) と CuPy(Okuta et al., 2017) を使用した。学習の最適化アルゴリズムに荷重減衰 10^{-4} の Adam(Kingma and Ba, 2014) ($\alpha = 0.001$, $\beta_1 = 0.9$, $\beta_2 = 0.999$) を使用した。

誤差関数は一般的に回帰問題では平均絶対誤差 (MAE) や平均二乗誤差 (MSE) を使用している研究が多い(Isola et al., 2017; Ledig et al., 2017; Zhao et al., 2017)。しかし、これらのどちらが本研究に最適な関数か判断できなかった(Barron, 2019; Lorbert et al., 2017; Zhao et al., 2017)。従って、誤差関数が CNN モデルの性能に及ぼす影響を検証するため、本研究では MAE と MSE を両方使用した。MAE と MSE は以下の式で与えられる (図 25 (a))。

$$\text{MAE} = \frac{1}{mN} \sum_n |I_{sc} - I_{sc}^*| \quad (16)$$

$$\text{MSE} = \frac{1}{mN} \sum_n (I_{sc} - I_{sc}^*)^2 \quad (17)$$

ここで m と $n \in [1, M]$ はバッチサイズとプロジェクション画像のピクセルを表す。 I_{sc}^* は MC シミュレーションで計算したラベルの散乱線プロジェクション画像を示す。

3.2.3. 散乱線補正能の評価

CNN モデルの散乱線補正能を評価するため、4 種類の異なるシナリオで評価用頭部ファントムのプロジェクション画像を真のプライマリープロジェクション画像 I_{pr}^* と比較した (表 4)。第 1 シナリオと第 2 シナリオはそれぞれ補正前のプロジェクション画像 I と mfASKS 補正したプロジェクション画像を使用した。本章で使用した mfASKS 法は前章と同じであるが、異なる画像再構成アルゴリズムを使用したため、本章では校正 γ 値は 0.02 である。第 3 シナリオと第 4 シナリオは CNN で補正したプロジェクション画像だが、第 3 シナリオは誤差関数に MAE を使用し、第 4 シナリオは MSE を使用した。ただし、全ての学習を行う前に乱数発生器のシードは一定に

表 4 散乱線補正能を比較するシナリオ

シナリオ	プロジェクション画像	誤差関数
1	補正前	-
2	mfASKS 補正後	-
3	CNN 補正後	MSE
4	CNN 補正後	MAE
ground truth	真のプライマリー プロジェクション画像	-

した。

二種類の方法でプロジェクション画像を評価した。はじめにプロジェクション画像の負の対数を全シナリオ間で比較した。出力画像と真の画像 I_{pr}^* の差分 (線形絶対誤差) を比較することも可能であるが、画像再構成には

プロジェクション画像の負の対数が使用されるため、より正確に再構成画像への影響を比較できる。さらに、MAE と MSE は何れも図 25 (a) が示すように線形絶対誤差を使用する関数であるが、本比較によりどちらがより負の対数に変換した出力画像と I_{pr}^* との誤差に高い感受性があるかがわかる。負の対数画像誤差を $\Delta nlog$ で表すとき、式 (16) と (17) は以下のように書き換えられる。

$$MAE = \frac{1}{mN} \sum_n |I - e^{-\Delta nlog} I_{pr}^* - I_{sc}^*| = \frac{1}{mN} \sum_n I_{pr}^* |1 - e^{-\Delta nlog}| \quad (18)$$

$$MSE = \frac{1}{mN} \sum_n (I - e^{-\Delta nlog} I_{pr}^* - I_{sc}^*)^2 = \frac{1}{mN} \sum_n (I_{pr}^*)^2 (1 - e^{-\Delta nlog})^2 \quad (19)$$

$$\text{And} \quad \Delta nlog = \log \frac{1}{I_{pr}} - \log \frac{1}{I_{pr}^*} = \log \frac{I - I_{sc}}{I - I_{sc}^*} \quad (20)$$

これらの式が示すように MAE と MSE はそれぞれ I_{pr}^* の絶対値と二乗値に依存する関数であることがわかる (図 25(b) と (c))。二つ目の評価では、再構成画像を真の再構成

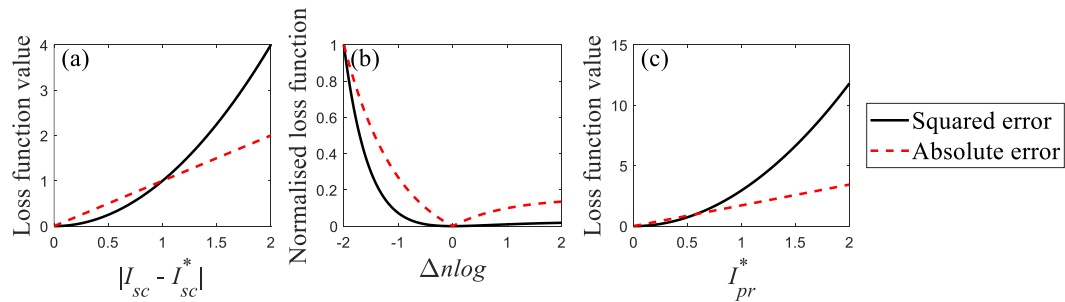


図 25 絶対誤差と二乗誤差の負の対数誤差 $\Delta nlog$ における応答

(a) は線形絶対誤差におけるそれぞれの誤差の関数を示す。(b) と (c) に二つの誤差の $\Delta nlog$ と真のプライマリープロジェクション画像 I_{pr}^* の関数をそれぞれ示す。

画像と比較した。本章で使⽤した再構成アルゴリズムは 2.2.6 と同じであるが、ビームハードニング補正は⾏わなかった。CNN 補正を⾏った再構成画像と mfASKS 法で補正した再構成画像を定量的に評価するため、それらの MAE、MSE、ピーク信号対雑音比 (PSNR)、構造的類似性指数(SSIM)(Wang et al., 2004)を比較した。PSNR と SSIM は以下の式で定義される。

$$\text{PSNR} = 10 \log_{10} \left(\frac{\max(I_{sc}^*)^2}{\text{MSE}} \right) \quad (21)$$

$$\text{SSIM} = \frac{(2\mu_{I_{sc}}\mu_{I_{sc}^*} + C_1)(2\sigma_{I_{sc}, I_{sc}^*} + C_2)}{(\mu_{I_{sc}}^2 + \mu_{I_{sc}^*}^2 + C_1)(\sigma_{I_{sc}}^2 + \sigma_{I_{sc}^*}^2 + C_2)} \quad (22)$$

$$\begin{aligned} \text{And} \quad C_1 &= (0.01l)^2 \\ C_2 &= (0.03l)^2 \end{aligned} \quad (23)$$

ここで μ_X と σ_X^2 は X の平均と分散である。y. σ_{XY} は X と Y の相互共分散である。 $\max(I_{sc}^*)$ は I_{sc}^* の最大値を表す。 l はプロジェクション画像のダイナミックレンジを示し、本研究では $(2^{16}-1)$ とした。

3.2.4. ハーフファンスキャンへの転移学習

上記の学習と評価はフルファンスキャンプロジェクション画像を⾏使したものである。ハーフファンスキャンプロジェクション画像においても同様に学習を⾏えばハーフファンスキャンプロジェクション画像のための CNN モデルができるはずである。しかし、本研究で⾏使したプロジェクション画像は撮像⾏法以外いずれも同じ CBCT 装置とビームパラメータを⾏使しているため、フルファンスキャンプロジェクション画像と同じような散乱線の特徴をハーフファンスキャンプロジェクション画像も持っていると考えられる。そのため、転移学習を⾏使してフルファンスキャンプロジェクション画像のために学習された CNN モデルをハーフファンスキャンプロジェクション画像のための CNN モデルへ拡張させた。

学習用データは 3.2.1 で⾏使したファントムを改良して計算した。大きなファントムを⾏成するため、Gammex ファントム、CIRS ファントム、骨が⾏った CIRS ファントムの直径を $35.0 \times 30.0 \text{ cm}^2$ の楕円形に拡張した。骨が⾏った CIRS ファントムはさらにその直径が $25.0 \times 20.0 \text{ cm}^2$ のファントムも構築した。球ファントムと QUASAR ファントムは⾏更せずそのまま⾏使した。それぞれのファントムで 60 枚のハーフファンスキャンプロジェクション画像を、ガントリー⾏度を 6° ずつ⾏化させて計算した。従って、学習用データの総量は 360 ペアである。

転移学習では CNN モデルの最後から二つ目までの 2D 畳み込み積分層と最後のバ

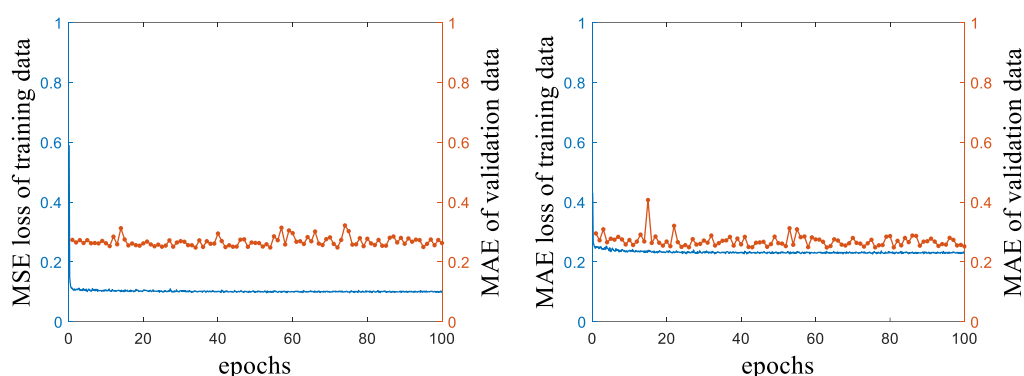


図 26 第3 シナリオ及び第4 シナリオの学習曲線

青線は学習用データの学習曲線を示し、橙色の線は検証用データの MAE を示している。左が第3 シナリオの学習曲線で、右が第4 シナリオの学習曲線である。

ッチ正則化層のみ学習を行い、他の全てのパラメータは変化させなかった。学習効率を抑制させるため、学習率を制御する最適化アルゴリズム Adam の α 値を 10^{-5} まで下げた。学習時にはプロジェクション画像をランダムに反転させ、仮想的に学習用データ量を 720 ペアまで拡張させた。その他の学習法はフルフアンスキャンプロジェクション画像のそれと同じである。転移学習が散乱線補正能に及ぼす影響を評価するため、転移学習後の CNN モデルを転移学習前の CNN モデルと比較した。

3.3. 結果

3.3.1. プロジェクション画像の負の対数の比較

図 26 は第3 シナリオと第4 シナリオの CNN モデルの学習曲線を示す。CNN モデルはバッチサイズ 10 で 100 エポック学習を行った。学習用データの誤差関数値は学習とともに減少し、検証用データの MAE も同様の傾向を示しているため、学習は正常に行われていることが分かる。学習時間は NVIDIA GTX 1070 GPU と 4.20 GHz Intel Core-i7 CPU を内蔵したワークステーションで約 10 時間であった。一方で、評価用データ 360 枚を補正するためにかかった時間は約 4.8 秒であった。

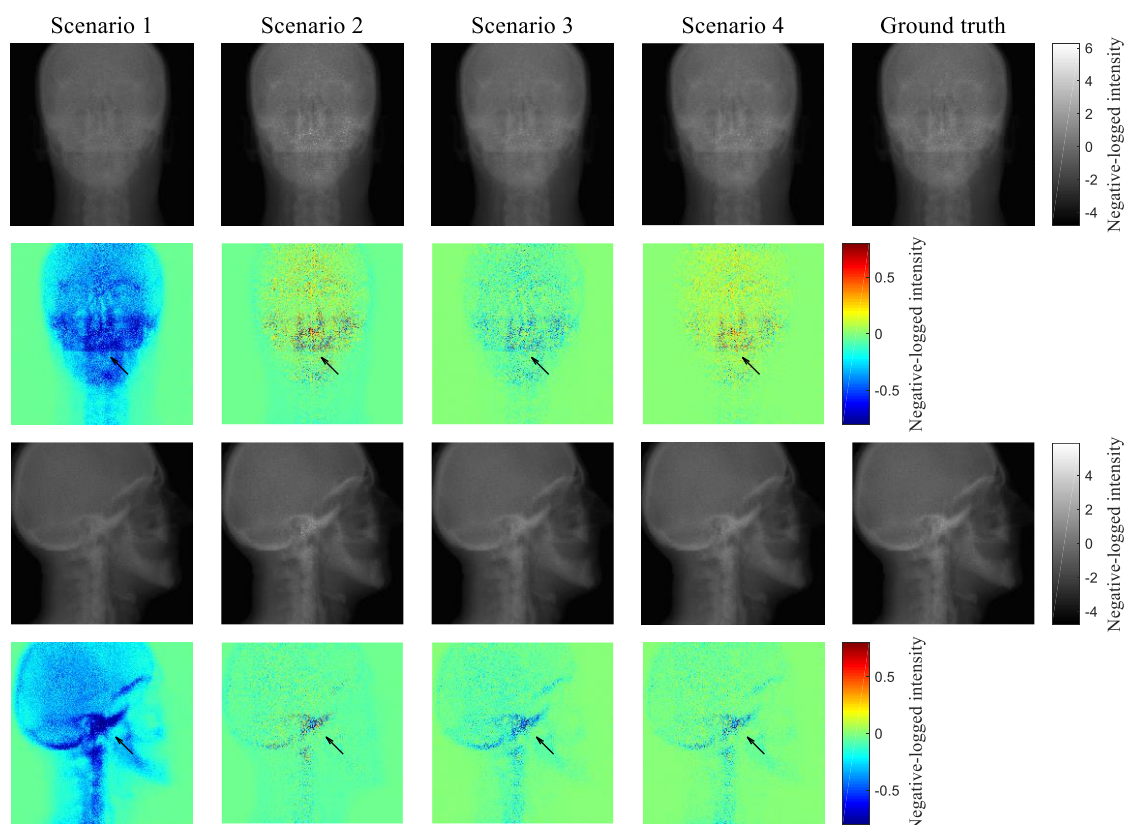


図 27 各シナリオにおけるプロジェクション画像と真のプライマリプロジェクション画像

カラーの図は各シナリオの真のプライマリプロジェクション画像との差を示している。この図では 2 枚のプロジェクション画像を代表して示している。

図 27 に全シナリオにおける評価用プロジェクション画像の負の対数とそれらの真の画像との差分 $\Delta nlog$ を示す。散乱線の影響により第 1 シナリオ (補正前プロジェクション画像) では大きな誤差が確認できる。第 2 シナリオ (mfASKS 補正後) では軟部組織の誤差は大きく改善しているものの、骨組織ではまだ誤差が残っている。第 3 シナリオ (MSE を使用した CNN モデル) は第 2 シナリオと比較しノイズが低減できているが骨組織での精度が第 2 シナリより悪い。第 4 シナリオ (MAE を使用した CNN モデル) の画像が最も正確に I_{pr}^* を表現していることがわかる。全評価用データの root mean squared error (RMSE) は各シナリオでそれぞれ 0.278、0.117、0.100、0.0862 であった。

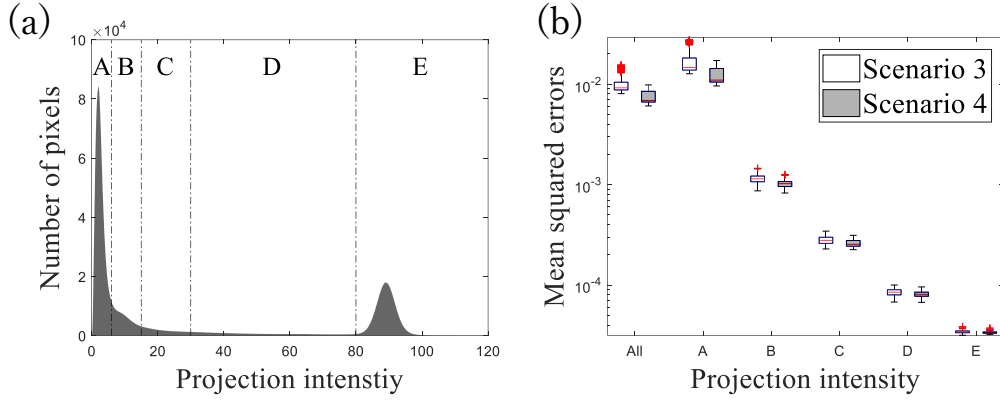


図 28 分類したプロジェクション画像の誤差

(a) に真のプライマリプロジェクション画像の信号強度のヒストグラムを示す。これらの値からピクセルを 5 つのグループ (A から E) に分割した。

(b) は第 3 シナリオ並びに第 4 シナリオの画像を対応するピクセル位置で分割し、グループごとに平均二乗誤差を計算した結果を示す。ただし、“All”は全てのピクセルを使用して計算した。

誤差関数による CNN モデルの影響をより定量的に評価するため、出力画像のピクセルを対応する I_{pr}^* の信号強度に応じて 5 つに分割した (図 28 (a))。それぞれのグループで平均二乗誤差を計算し第 3 シナリオと第 4 シナリオの結果を比較した (図 28 (b))。全てのグループで第 4 シナリオの方が第 3 シナリオより低い誤差を示しているため、MAE は MSE より $\Delta n \log$ を高精度で補正できる誤差関数であることが示された。

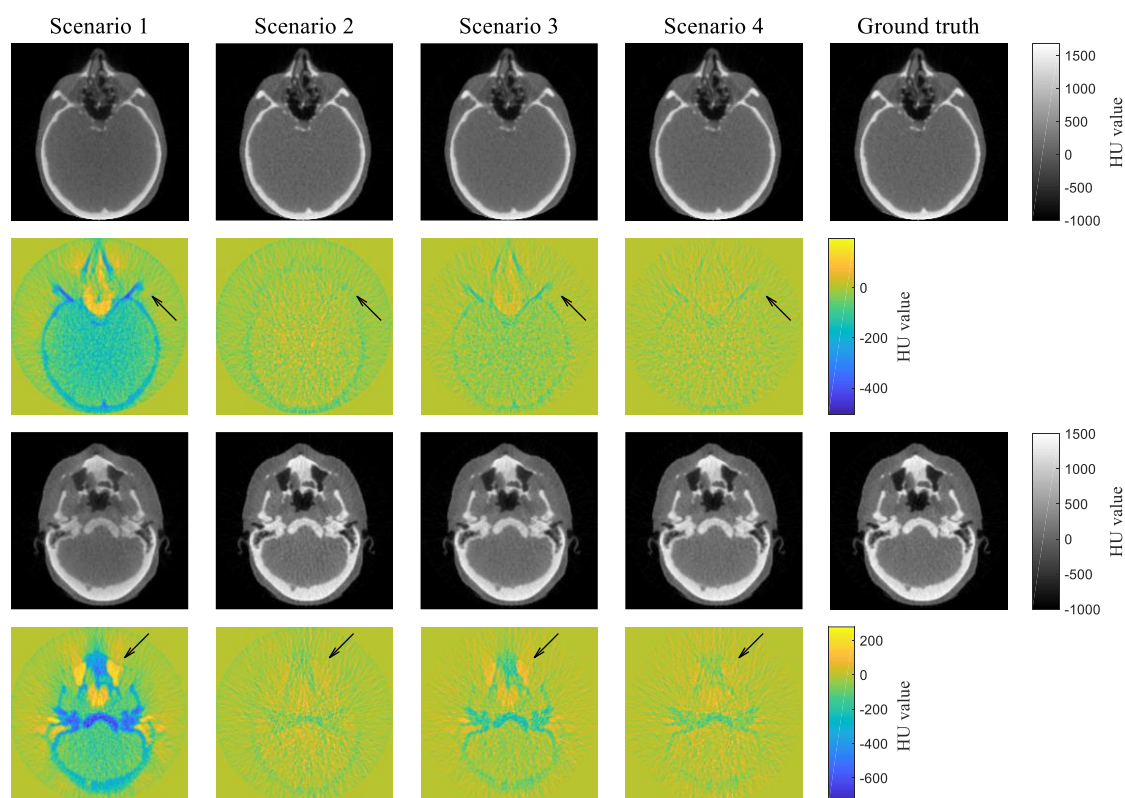


図 29 各シナリオにおける再構成画像と真の再構成画像

カラーの図は各シナリオの真の再構成画像との差を示している。この図では 2 枚の再構成画像を代表して示している。

3.3.2. 再構成画像の比較

図 29 に全シナリオの再構成画像を真の再構成画像との差分を示す。第 1 シナリオの再構成画像は散乱線の影響で信号強度が大きく異なっている。第 2 シナリオでは大きく誤差が改善されたものの、鼻腔内の空気や骨組織など水等価物質以外の物質で補正能が悪く誤差が残ってしまっている。第 3 シナリオも同様に鼻腔内の空気に誤差が残っているが、第 4 シナリオではそれらの誤差もほぼなく正確に真の HU 値を計算していることがわかる。これらの結果から、MAE を誤差関数として使用した CNN モデルは散乱線を正確に補正し、真の再構成画像に近い画像を計算できることがわかる。

図 29 の一番上の画像をより定量的に解析するため、HU 値誤差のヒストグラムを計算し比較した (図 30)。第 1 シナリオのヒストグラムは負の HU 値誤差を持ったピクセルが多いことが分かる。第 2 シナリオのヒストグラムは 0 に近いピークを持つが、ピーク位置が負の方向にずれている。第 3 シナリオは負の分布が第 4 シナリオより長く、これらは骨にある負の HU 値誤差の影響と考えられる。第 4 シナリオはピーク位

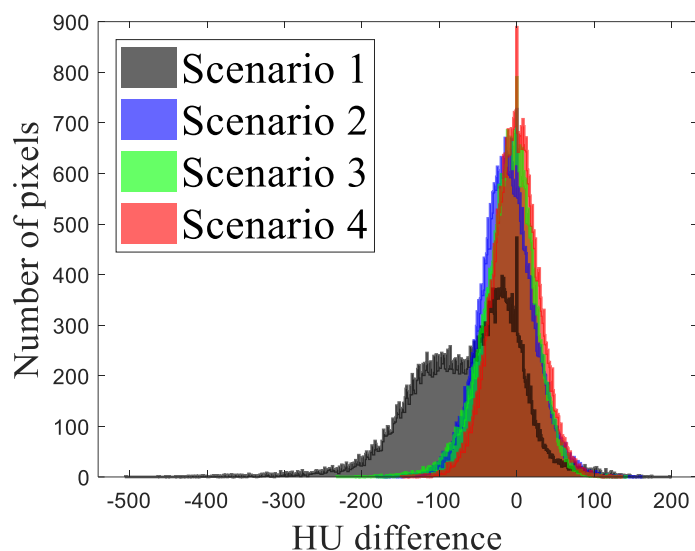


図 30 再構成画像の誤差ヒストグラム

図 29 の一番上の画像の真の再構成画像との誤差を各シナリオでプロットした。

ある t 検定で統計学的に優位な差を認めた。

置が 0 に近く全体の分布も短い。各シナリオのヒストグラム中央値はそれぞれ-54.7、-13.1、-8.38、-1.60 HU である。以上の結果から第 4 シナリオが最も補正能が高い散乱線補正法であることが分かる。

CNN 補正した画像 (第 4 シナリオ) と mfASKS 補正した画像 (第 2 シナリオ) を 4 種類の画質指標を用いて比較した (表 5)。全ての指標で CNN モデルの方が優れた散乱線補正法であることを示し、対応の

表 5 CNN モデルと mfASKS 法の定量的比較

4 種類の画質を評価する指標 (MAE、MSE、PSNR、SSIM) を用いて比較した。平均値と標準偏差を示す。CNN モデルで補正した再構成画像と mfASKS 法で補正した画像で、各指標における対応のある t 検定を行った。

	MAE [HU]	MSE [HU ²]	PSNR [dB]	SSIM
mfASKS	21.8 ± 5.9	1069 ± 613	35.6 ± 2.3	0.9995 ± 0.0003
CNN	17.9 ± 5.7	779 ± 511	37.2 ± 2.6	0.9997 ± 0.0003
<i>p</i> 値	1.38 × 10 ⁻⁵	9.13 × 10 ⁻⁴	6.27 × 10 ⁻⁵	9.48 × 10 ⁻⁷

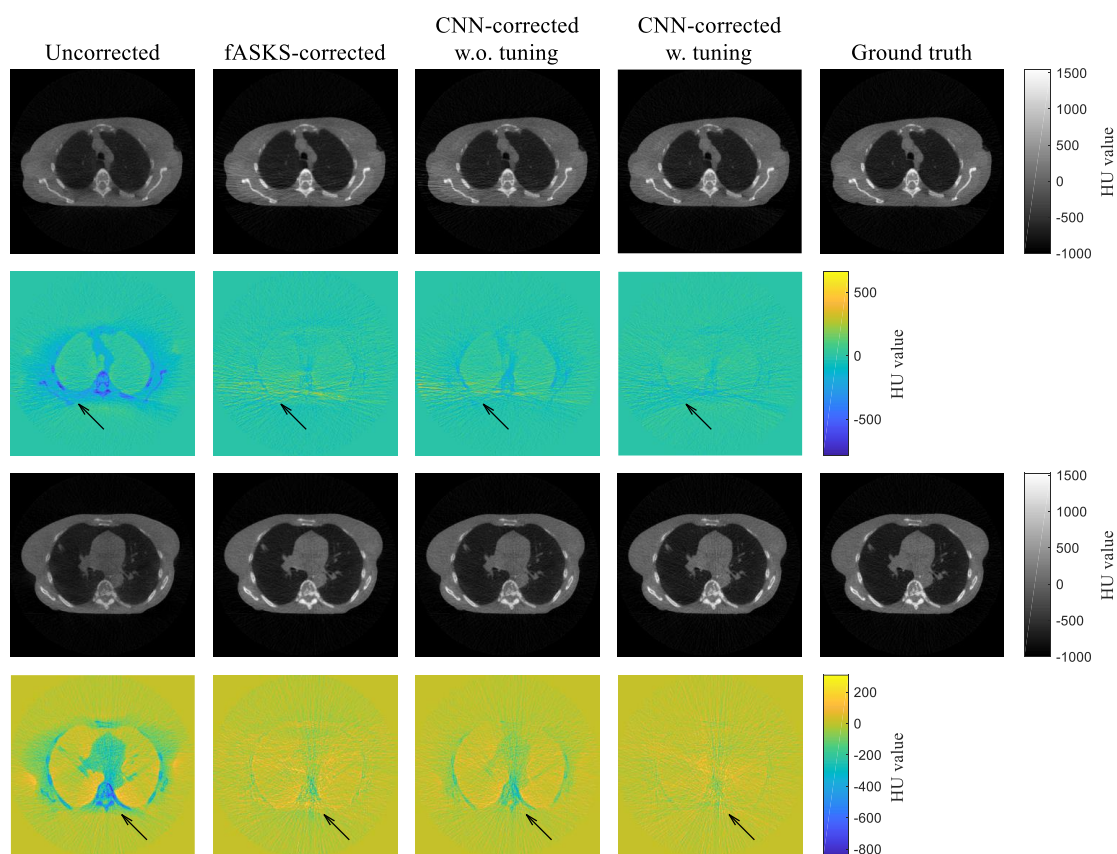


図 31 散乱線補正前後のハーフファンキャンプロジェクション画像の比較

転移学習を行っていない CNN モデルと行ったモデルの再構成画像と真の画像との差を示している。“fASKS-corrected”は mfASKS 法で補正された画像を示す。この図では 2 枚の再構成画像を代表して示している。

3.3.3. 転移学習の効果

第 4 シナリオで使用した CNN モデルを 15 エポック転移学習させた。転移学習による CNN モデルの散乱補正能の変化を図 31 に示す。転移学習を行わなかった CNN モデルでも散乱線を補正できていることが分かる。この結果から、フルファンキャンプロジェクション画像とハーフファンキャンプロジェクション画像の散乱線は近いことが分かる。転移学習を行った CNN モデルは更に補正能が高く、骨の誤差やストリーク状アーチファクトが消失していることが分かる。4 種類の画質指標を比較した結果から、転移学習後の CNN モデルは mfASKS 法と転移学習前の CNN モデルの両方より優れた散乱線補正能を有していることが分かる (表 6)。以上の結果から、転移学習を行うことで撮像条件が異なるプロジェクション画像も、少ない学習用データを用意すれば高精度に補正する CNN モデルを作成できることが分かった。

表 6 転移学習が及ぼす再構成画像への影響の比較

4 種類の画質を評価する指標 (MAE、MSE、PSNR、SSIM) を用いて比較した。平均値と標準偏差を示す。転移学習後の CNN モデルで補正した再構成画像の指標を、mfASKS 法で補正した画像と転移学習前の CNN モデルで補正した画像とで、それぞれ対応のある t 検定を行った。

	MAE [HU]	MSE [HU ²]	PSNR [dB]	SSIM
mfASKS	32.5 ± 3.2	2423 ± 559	30.6 ± 0.9	0.9990 ± 0.0003
転移学習前 CNN	31.8 ± 3.8	2699 ± 974	30.2 ± 1.2	0.9984 ± 0.0005
転移学習後 CNN	29.0 ± 2.5	1882 ± 376	31.7 ± 0.8	0.9993 ± 0.0002
mfASKS との p 値	2.41×10^{-11}	4.72×10^{-10}	1.71×10^{-12}	6.98×10^{-17}
転移学習前 CNN との p 値	5.91×10^{-7}	1.11×10^{-9}	7.36×10^{-15}	2.80×10^{-32}

3.4. 考察

CNN を使用した新しい散乱線補正法を開発した。CNN で補正したプロジェクション画像及び再構成画像は mfASKS 法で補正した場合より信号強度の精度が高い。mfASKS 法のような人間が定義するモデルを使用する方法とは異なり、深層学習では膨大なデータから学習したモデルを使用してプロジェクション画像を補正できるため、CNN モデルは従来法より高精度に散乱線補正が可能である。一度学習を完了すれば、同条件で撮像された全てのプロジェクション画像を画像一枚当たり 13 ミリ秒で補正できる。

本研究では二種類の誤差関数を使用して CNN モデルを学習し、それらの影響を比較した。その結果、MAE は MSE より $\Delta nlog$ を補正しやすいことが分かった。本研究を開始する以前は $\Delta nlog$ を直接補正するため、出力画像とラベル画像を負の対数画像に変換した後で MAE 及び MSE を計算する学習方法も検討していた。しかし、出力画像とラベル画像にのっているノイズの影響で負の対数画像にも大きなノイズが含まれてしまい、その結果学習が成功しなかった。誤差関数の最適化に関する研究はあるが(Barbu et al., 2018)、本研究の結果を支持するような先行研究及び理論は発見できなかった。そこで、MAE が MSE より $\Delta nlog$ の補正能が高くなる理由を考察した。

CNN の学習は最適化アルゴリズム、乱数発生器など様々な要因で変化するが(Barbu et al., 2018; Barron, 2019; Janocha and Czarnecki, 2017)、第 4 シナリオの補正

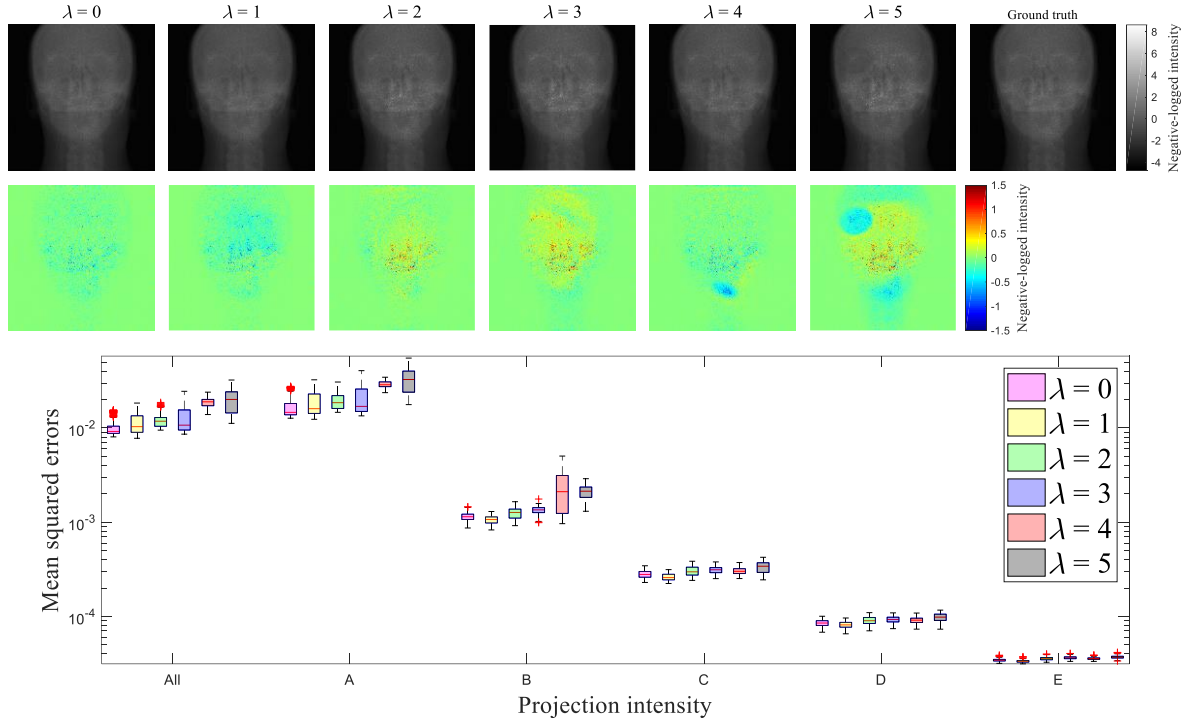


図 32 真のプライマリプロジェクション信号強度が及ぼす CNN モデルの性能への影響

上の画像は λ 値を変化させて学習させた CNN モデルの出力画像と真の画像との差を示している。下の箱ひげ図は図 28 と同様に分類されたピクセルの平均二乗誤差を示す。

能がより良かった理由の一つに MAE と MSE が持つ I_{pr}^* の依存度の強さの違いが考えられる (式(18)と(19))。MSE は同じ $\Delta n \log$ でも I_{pr}^* が高いほど高い MSE 値になり、低い I_{pr}^* ではあまり学習が行われない。そのため、高 I_{pr}^* 値のピクセル (被写体を通過していない領域のピクセル) の誤差を減らすように重点的に学習する。一方で、MAE は MSE ほど I_{pr}^* の影響を受けないため低 I_{pr}^* 値のピクセル (被写体を通過した領域のピクセル) も学習しようとする。そのため、図 28 に示すように低 I_{pr}^* 値のグループで第 4 シナリオの方が低い誤差になり、第 3 シナリオの再構成画像は被写体内部の誤差が被写体外部の誤差より大きい (図 29)。誤差関数が持つ I_{pr}^* の依存度が CNN 学習結果に与える影響を検証するため、新しい誤差関数 L を定義した。

$$L = \frac{1}{mN} \sum_n (I_{pr}^*)^\lambda (I_{sc} - I_{sc}^*)^2 = \frac{1}{mN} \sum_n (I_{pr}^*)^{2+\lambda} (1 - e^{-\Delta n \log})^2 \quad (24)$$

ここで λ は I_{pr}^* の依存度の強さをコントロールするパラメータである。3.3.1 と同様の検証を同じ CNN モデルで λ が 0 から 5 まで行った。ただし、 λ が 0 のときの L

は MSE と同じである。その結果、 λ が高くなるにつれて特に低 I_{pr}^* 値のグループで誤差が大きくなることがわかった (図 32)。この結果から MAE がプロジェクション画像を補正する CNN モデルにより適した誤差関数であることが分かる。

先行研究と比較して本研究の新規性は主に四点ある。一つ目は本研究ではグレアも散乱線に含めて補正を行ったことである。グレアも CBCT 再構成画像を劣化させる原因になり、実験では計測が困難であることから、本 CNN モデルはより有効な散乱補正法である (Lazos and Williamson, 2012; Poludniowski et al., 2011)。二つ目に、円柱ファントムのような単純なファントムで学習した CNN モデルが、頭部ファントムのようなより人間に近いファントムの散乱線を補正できることを示したことである。一般的に機械学習では学習用データと評価用データは近いものを選択することが多い。しかし、それぞれの撮像条件毎に大量の患者プロジェクション画像を入手することは容易ではない。しかし一方で、Gammex ファントムのようなファントムを様々な撮像条件で繰り返し撮像することは容易である。さらに、ラベル I_{sc}^* を計算するためには MC シミュレーションが必要であるが、患者組織の正確な化学組成が不明なため計算できない。先行研究では FBCT 画像を使用する方法 (Han, 2017) や化学組成を近似する方法 (Han, 2017; Hansen et al., 2018) などが用いられたが、どの方法も近似をする必要があるため正確であるとは言えない (Verhaegen and Devic, 2005)。一方で、ファントムの化学組成と構造は全て既知であるため、高精度に I_{sc}^* を計算することができる。以上の理由から、本研究の学習手法は先行研究より簡便で正確な方法であるといえる。三つ目の新規性はプロジェクション画像を補正するための最適な誤差関数を考察した点である。本研究では CBCT を対象としたが、SPECT や PET など他のモダリティの投影画像にも適応できる。最後に、転移学習を使用して CNN モデルを異なる撮像条件のためのモデルに拡張できることを示したことである。

本研究では散乱線補正をプロジェクション画像に対して行ったが、再構成画像に対して補正を行った先行研究も存在する (Chen et al., 2017a; Jin et al., 2017; Wolterink et al., 2017a)。プロジェクション画像に対して散乱線補正を行う利点は主に三点ある。一点目にプロジェクション画像は X 線の減弱を表した画像であり、X 線の減弱は散乱線を計算する上でとても重要な情報であるからである。減弱が大きいほど散乱線の量も多くなるため、直接プロジェクション画像を入力の方がピクセル当たりの情報量が多いと考えられる。二点目に CNN は局所的な情報を処理するのに適したネットワークであるからである (Bach et al., 2015; Luo et al., 2016)。2.2.1 で示したように、散乱線は散乱点から放射線状に分布する。この場合、散乱線を学習するために必要な情報は散乱した点とその周辺のピクセルに集中している。一方で、再構成画像では全ての散乱線による影響が混合されてしまい、散乱線による影響が全てのボクセルに伝播し

てしまう。そのため、局所的な情報を処理する CNN をプロジェクション画像の散乱線補正に適していると考えられる。最後にプロジェクション画像の数は再構成画像のスライス数に対して多く、学習用データを大量に集めやすいからである。再構成画像の数を増やすためにはスライス厚を薄くする必要があるが、部分体積効果によってノイズが増加する。しかし、プロジェクション画像はプロジェクション画像間のガントリー角度を小さくすることで増やすことができ、ノイズも発生しない。

3.5. 小括

CBCT プロジェクション画像の散乱線を補正する CNN を開発した。CNN は従来法である mfASKS 法より優れた補正能を示し、計算時間も早い。転移学習によって異なる撮像条件で得られたプロジェクション画像も少ない学習データで学習できることが分かった。プロジェクション画像を学習するための最適な誤差関数を考察した。本方法は CBCT を使用した画像診断や IGRT など様々な用途に使用できることが期待される。

第4章. 結論

4.1. 本研究から得られた新知見

- CBCT プロジェクション画像の散乱線を補正する mfASKS 法を開発した。mfASKS 法は全てのパラメータを実験データから計測することで、CBCT 装置の詳細な構造が不明な場合でも補正が可能になった。
- mfASKS 法で補正した CBCT 画像は陽子線線量分布を正確に計算できることが分かった。先行研究のほとんどが DIR 法を使用して散乱線補正をしたのに対し、mfASKS 法は位置合わせを必要としないため空間的な確かさの観点で優位な手法である。
- CNN を使用した新しい散乱線補正法を開発した。CNN モデルを使用して補正した CBCT 画像は mfASKS 法より、特に空気や骨など水等価物質ではない物質に対しても高い補正能を示した。
- 転移学習によって異なる撮像条件のプロジェクション画像も学習済みの CNN モデルから少ない学習用データで学習できることが分かった。
- 深層学習の誤差関数が補正能に影響を与えることを示し、MSE より MAE の方が高い補正能を持つ CNN モデルを学習できる要因を考察した。さらに、誤差関数が持つ真のプライマリープロジェクション画像の信号強度への依存度によって CNN モデルの補正能が変化することが示唆された。
- CNN モデルは mfASKS 法と比較し散乱線補正時間を大幅に短縮できる。

4.2. 新知見の意義

CBCT は医療分野で広く使用されているが、散乱線が CBCT 画像に与える悪影響はとても大きい。そのため、散乱線をより簡便で正確に補正する技術は、陽子線治療の分野だけではなく他の医療分野でも重要である。

本研究を開始する以前は、DIR 法以外の散乱線補正法で陽子線線量分布計算精度を評価した研究はあまり無かった。一つの方法に限定されるのではなく複数の方法で陽子線線量分布を正確に計算できると確認することは、研究開発の幅を広げ、さらに高度な IGRT 技術につながると考える。特に、CNN モデルを使用した放射線治療に関する研究が盛んに行われていることから、本研究がそれらの研究をさらに進展させることができると期待する。

転移学習など広く理解され利用されている技術がある一方で、学習手順や誤差関数の選択法など未だに最適な手法が不明な問題がある。本研究で考察した誤差関数の機能とそれらの選択基準は、画像再構成を必要とする全てのモダリティ（CT、SPECT、

PET) のプロジェクション画像を補正する深層学習に応用できる。

4.3. 今後どのような研究が展開されうるか

4.3.1. 画像診断や他の CBCT 装置への応用

CBCT は放射線治療だけの技術ではなく、歯科 CBCT(Pauwels et al., 2015)や C アーム装置を使用した術中 CBCT(Orth et al., 2008)など広く医療分野で利用されており、これらの画像も同様に散乱線の影響を受け画質が著しく悪化する。本研究で新たに開発した mfASKS 法と CNN は変更を加えずにそれらの散乱線補正にも応用できる。これによってより簡便に散乱線補正が行え、より正確な画像診断が期待できる。また、CNN モデルは高速に散乱線補正を行えるため有効な方法であると考えられる。

4.3.2. リアルタイム陽子線線量分布の計算と治療計画の最適化

本研究によって治療開始直前に撮像した CBCT 画像から陽子線が計画通りに照射されるかどうか定量的に評価することができる。ただし、inter-fractional anatomical variations が極端に大きな場合には、照射を中止する以外の選択肢は未だ提唱されていない。もし CNN モデルのようにより高速に陽子線線量分布の計算し治療計画が行える技術が開発されれば、線量評価に加えてリアルタイムで治療計画を再最適化することができる可能性がある。

4.4. 今後の課題

本研究では CNN モデルで補正した CBCT 画像が陽子線線量分布の計算精度に与える影響は検証していない。さらに、CNN モデルの評価を MC シミュレーションで計算したプロジェクション画像のみで行った。これらのことから、CNN モデルが本物の CBCT 装置で撮像されたプロジェクション画像から陽子線線量分布を高精度に計算できるかどうか確認する必要がある。

深層学習は人間がモデルを定義する必要がない反面、そのアルゴリズムを理論的に解釈することが困難である(Ancona et al., 2017; Luo et al., 2016; Zhang and Zhu, 2018)。根拠に基づいた医療 (EBM) (Guyatt et al., 1992)を基軸とした医療分野では CNN モデルの内部がわからない (“black box”であると表現される) ことは特に大きな問題である(Ancona et al., 2017; Samek et al., 2017)。医療分野で深層学習が高い信頼性を確保できるようになることが必要である。

謝辞

本研究は北海道大学国際連携研究教育局（GI-CoRE）の量子医理工学グローバルステーション（GSQ）のもと、Stanford 大学との共同研究として行ったものである。

本研究の論文作成にあたり、多大な助言をいただき、常日頃より熱心なご指導を頂きました、指導教員の北海道大学大学院医学研究院連携研究センター陽子線治療医学教室 白土博樹教授並びに北海道大学大学院医学研究院放射線医理工学教室 清水伸一教授に心より感謝申し上げます。

また、研究主題の決定、データ収集及び解析、論文執筆に至るまで、懇切丁寧なご指導を賜りました Stanford 大学医学部 Lei Xing 教授、Hao Peng 招聘教員、（現 Beijing Engineering Research Center of Radiographic Techniques and Equipment, Institute of High Energy Physics, Chinese Academy of Sciences）Qiong Xu 招聘教員に深く感謝いたします。

本研究で実施した CBCT 装置を用いた実験に際し、ご協力を賜りました北海道大学大学院工学研究院応用量子ビーム工学分野 松浦妙子准教授、田中創大助教、北海道大学大学院保健科学研究院健康科学分野 吉村高明助教、北海道大学病院医学物理部 高尾聖心助教、松尾勇斗様、松本拓也様並びに北海道大学病院陽子線治療センター関係者の方々に深く感謝申し上げます。

本研究を遂行するにあたり放射線治療に関する理論と応用を一からご教授いただきました北海道大学大学院工学研究院応用量子ビーム工学分野 梅垣菊男教授、宮本直樹准教授、北海道大学病院医学物理部 鈴木隆介助教、田村昌也助教、北海道大学保健科学研究院医用生体理工学分野 石川正純教授に感謝申し上げます。

最後に、本論文を作成するにあたり、ご指導・ご協力頂いたすべての皆様に、重ねてお礼申し上げます。

本研究の一部は National Institute of Health (1R01 CA227713 and 1R01 CA223667) と北海道大学機能強化促進事業（GI-CoRE 量子医理工学グローバルステーション）の助成を受けたものである。

利益相反

本研究で開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- Ancona, M., Ceolini, E., Öztireli, C., and Gross, M. (2017). Towards better understanding of gradient-based attribution methods for Deep Neural Networks. ArXiv Prepr. ArXiv1711.06104 1–16.
- Bach, S., Binder, A., Montavon, G., Klauschen, F., Müller, K.-R., and Samek, W. (2015). On Pixel-Wise Explanations for Non-Linear Classifier Decisions by Layer-Wise Relevance Propagation. PLoS One *10*, e0130140.
- Baer, M., and Kachelrie, M. (2012). Hybrid scatter correction for CT imaging. Phys. Med. Biol. *57*, 6849–6867.
- Barber, J., Sykes, J.R., Holloway, L., and Thwaites, D.I. (2016). Comparison of automatic image registration uncertainty for three IGRT systems using a male pelvis phantom. J. Appl. Clin. Med. Phys. *17*, 283–292.
- Barbu, A., Lu, L., Roth, H., Seff, A., and Summers, R.M. (2018). An analysis of robust cost functions for CNN in computer-aided diagnosis. Comput. Methods Biomech. Biomed. Eng. Imaging Vis. *6*, 253–258.
- Barron, J.T. (2019). A General and Adaptive Robust Loss Function. In The IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), pp. 4331–4339.
- Biguri, A., Dosanjh, M., Hancock, S., and Soleimani, M. (2016). TIGRE: a MATLAB-GPU toolbox for CBCT image reconstruction. Biomed. Phys. Eng. Express *2*, 055010.
- Chen, Z., and Ning, R. (2004). Three-dimensional point spread function measurement of cone-beam computed tomography system by iterative edge-blurring algorithm. Phys. Med. Biol. *49*, 1865–1880.
- Chen, H., Zhang, Y., Kalra, M.K., Lin, F., Chen, Y., Liao, P., Zhou, J., and Wang, G. (2017a). Low-Dose CT With a Residual Encoder-Decoder Convolutional Neural Network. IEEE Trans. Med. Imaging *36*, 2524–2535.
- Chen, M., Shi, X., Zhang, Y., Wu, D., and Guizani, M. (2017b). Deep Features Learning for Medical Image Analysis with Convolutional Autoencoder Neural Network. IEEE Trans. Big Data *7790*, 1–1.
- Clark, K., Vendt, B., Smith, K., Freymann, J., Kirby, J., Koppel, P., Moore, S., Phillips, S., Maffitt, D., Pringle, M., et al. (2013). The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and Operating a Public Information Repository. J. Digit. Imaging *26*, 1045–1057.
- Craft, D., Bangert, M., Long, T., Papp, D., and Unkelbach, J. (2014). Shared data for intensity modulated radiation therapy (IMRT) optimization research: the CORT dataset. Gigascience *3*, 37.
- Dong, C., Loy, C.C., He, K., and Tang, X. (2016). Image Super-Resolution Using Deep Convolutional Networks. IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell. *38*, 295–307.
- Dou, Q., Chen, H., Jin, Y., Yu, L., Qin, J., and Heng, P.-A. (2016). 3D Deeply Supervised Network for Automatic Liver Segmentation from CT Volumes. In Medical

Image Computing and Computer-Assisted Intervention -- MICCAI 2016, S. Ourselin, L. Joskowicz, M.R. Sabuncu, G. Unal, and W. Wells, eds. (Cham: Springer International Publishing), pp. 149–157.

Guyatt, G., Cairns, J., Churchill, D., Cook, D., Haynes, B., Hirsh, J., Irvine, J., Levine, M., Levine, M., Nishikawa, J., et al. (1992). Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. *JAMA* 268, 2420–2425.

Hammersberg, P., and Mångård, M. (1998). Correction for beam hardening artefacts in computerised tomography. *J. Xray. Sci. Technol.* 8, 75–93.

Han, X. (2017). MR-based synthetic CT generation using a deep convolutional neural network method. *Med. Phys.* 44, 1408–1419.

Hansen, D.C., Landry, G., Kamp, F., Li, M., Belka, C., Parodi, K., and Kurz, C. (2018). ScatterNet: A convolutional neural network for cone-beam CT intensity correction. *Med. Phys.* 45, 4916–4926.

He, K., Zhang, X., Ren, S., and Sun, J. (2016). Deep residual learning for image recognition. In *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, pp. 770–778.

Henry, T., Chevance, V., Roblot, V., Blanchet, E., Arnould, V., Grimon, G., Chekroun, M., Parent, F., Seferian, A., Jovan, R., et al. (2018). Automated PET segmentation for lung tumors: Can deep learning reach optimized expert-based performance? *J. Nucl. Med.* 59, 322.

Hudobivnik, N., Schwarz, F., Johnson, T., Agolli, L., Dedes, G., Tessonier, T., Verhaegen, F., Thieke, C., Belka, C., Sommer, W.H., et al. (2016). Comparison of proton therapy treatment planning for head tumors with a pencil beam algorithm on dual and single energy CT images. *Med. Phys.* 43, 495–504.

Ibragimov, B., and Xing, L. (2017). Segmentation of organs-at-risks in head and neck CT images using convolutional neural networks. *Med. Phys.* 44, 547–557.

Ioffe, S., and Szegedy, C. (2015). Batch Normalization: Accelerating Deep Network Training by Reducing Internal Covariate Shift. *ArXiv Prepr. ArXiv1502.03167*.

Isola, P., Zhu, J.-Y., Zhou, T., and Efros, A.A. (2017). Image-To-Image Translation With Conditional Adversarial Networks. In *The IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, pp. 1125–1134.

Jan, S., Benoit, D., Becheva, E., Carlier, T., Cassol, F., Descourt, P., Frisson, T., Grevillot, L., Guigues, L., Maigne, L., et al. (2011). GATE V6: a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 56, 881–901.

Janocha, K., and Czarnecki, W.M. (2017). On Loss Functions for Deep Neural Networks in Classification. *ArXiv Prepr. ArXiv1702.05659*.

Jin, K.H., McCann, M.T., Froustey, E., and Unser, M. (2017). Deep Convolutional Neural Network for Inverse Problems in Imaging. *IEEE Trans. Image Process.* 26, 4509–4522.

Kim, C., Park, M., Sung, Y., Lee, J., Choi, J., and Cho, S. (2015). Data consistency-driven scatter kernel optimization for x-ray cone-beam CT. *Phys. Med. Biol.* *60*, 5971–5994.

Kingma, D.P., and Ba, J. (2014). Adam: A Method for Stochastic Optimization. *ArXiv Prepr. ArXiv1412.6980*.

Kurz, C., Dedes, G., Resch, A., Reiner, M., Ganswindt, U., Nijhuis, R., Thieke, C., Belka, C., Parodi, K., and Landry, G. (2015). Comparing cone-beam CT intensity correction methods for dose recalculation in adaptive intensity-modulated photon and proton therapy for head and neck cancer. *Acta Oncol. (Madr)*. *54*, 1651–1657.

Kurz, C., Nijhuis, R., Reiner, M., Ganswindt, U., Thieke, C., Belka, C., Parodi, K., and Landry, G. (2016). Feasibility of automated proton therapy plan adaptation for head and neck tumors using cone beam CT images. *Radiat. Oncol.* *11*, 64.

Landry, G., Dedes, G., Zöllner, C., Handrack, J., Janssens, G., Orban de Xivry, J., Reiner, M., Paganelli, C., Riboldi, M., Kamp, F., et al. (2014). Phantom based evaluation of CT to CBCT image registration for proton therapy dose recalculation. *Phys. Med. Biol.* *60*, 595–613.

Landry, G., Nijhuis, R., Dedes, G., Handrack, J., Thieke, C., Janssens, G., Orban de Xivry, J., Reiner, M., Kamp, F., Wilkens, J.J., et al. (2015). Investigating CT to CBCT image registration for head and neck proton therapy as a tool for daily dose recalculation. *Med. Phys.* *42*, 1354–1366.

Lazos, D., and Williamson, J.F. (2010). Monte Carlo evaluation of scatter mitigation strategies in cone-beam CT. *Med. Phys.* *37*, 5456–5470.

Lazos, D., and Williamson, J.F. (2012). Impact of flat panel-imager veiling glare on scatter-estimation accuracy and image quality of a commercial on-board cone-beam CT imaging system. *Med. Phys.* *39*, 5639–5651.

Ledig, C., Theis, L., Huszar, F., Caballero, J., Cunningham, A., Acosta, A., Aitken, A., Tejani, A., Totz, J., Wang, Z., et al. (2017). Photo-Realistic Single Image Super-Resolution Using a Generative Adversarial Network. In *The IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, (IEEE), pp. 105–114.

Leung, K., Marashdeh, W., Wray, R., Ashrafinia, S., Rahmim, A., Pomper, M., and Jha, A. (2018). A deep-learning-based fully automated segmentation approach to delineate tumors in FDG-PET images of patients with lung cancer. *J. Nucl. Med.* *59*, 323.

Li, H., Mohan, R., and Zhu, X.R. (2008). Scatter kernel estimation with an edge-spread function method for cone-beam computed tomography imaging. *Phys. Med. Biol.* *53*, 6729–6748.

Liu, H., Xu, J., Wu, Y., Guo, Q., Ibragimov, B., and Xing, L. (2018). Learning deconvolutional deep neural network for high resolution medical image reconstruction. *Inf. Sci. (Ny)*. *468*, 142–154.

Lorbert, A., Ben-Zvi, N., Ciptadi, A., Oks, E., and Tyagi, A. (2017). Toward better reconstruction of style images with GANs. *KDDW ML Meets Fash*.

Low, D.A., Zhu, X.-R., Harms, W.B., and Purdy, J.A. (1995). Measurement of a

photon penumbra-generating kernel for a convolution-adapted ratio-TAR algorithm for 3D treatment planning. *Med. Phys.* *22*, 1395–1403.

Luo, W., Li, Y., Urtasun, R., and Zemel, R. (2016). Understanding the Effective Receptive Field in Deep Convolutional Neural Networks. In *Advances in Neural Information Processing Systems 29*, D.D. Lee, M. Sugiyama, U. V Luxburg, I. Guyon, and R. Garnett, eds. (Curran Associates, Inc.), pp. 4898–4906.

Maier, J., Sawall, S., Knaup, M., and Kachelrieß, M. (2018). Deep Scatter Estimation (DSE): Accurate Real-Time Scatter Estimation for X-Ray CT Using a Deep Convolutional Neural Network. *J. Nondestruct. Eval.* *37*, 57.

Maier, J., Eulig, E., Vöth, T., Knaup, M., Kuntz, J., Sawall, S., and Kachelrieß, M. (2019). Real-time scatter estimation for medical CT using the deep scatter estimation: Method and robustness analysis with respect to different anatomies, dose levels, tube voltages, and data truncation. *Med. Phys.* *46*, 238–249.

Nair, V., and Hinton, G.E. (2010). Rectified Linear Units Improve Restricted Boltzmann Machines. *Proc. 27th Int. Conf. Mach. Learn.* 807–814.

Ohnesorge, B., Flohr, T., and Klingensbeck-Regn, K. (1999). Efficient object scatter correction algorithm for third and fourth generation CT scanners. *Eur. Radiol.* *9*, 563–569.

Okuta, R., Unno, Y., Nishino, D., Hido, S., and Loomis, C. (2017). CuPy: A NumPy-Compatible Library for NVIDIA GPU Calculations. In *Proceedings of Workshop on Machine Learning Systems (LearningSys) in The Thirty-First Annual Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS)*.

Orth, R.C., Wallace, M.J., and Kuo, M.D. (2008). C-arm Cone-beam CT: General Principles and Technical Considerations for Use in Interventional Radiology. *J. Vasc. Interv. Radiol.* *19*, 814–820.

Park, P.C., Cheung, J., Zhu, X.R., Sahoo, N., Court, L., and Dong, L. (2012). Fast range-corrected proton dose approximation method using prior dose distribution. *Phys. Med. Biol.* *57*, 3555–3569.

Park, Y.-K., Sharp, G.C., Phillips, J., and Winey, B.A. (2015). Proton dose calculation on scatter-corrected CBCT image: Feasibility study for adaptive proton therapy. *Med. Phys.* *42*, 4449–4459.

Pauwels, R., Araki, K., Siewerdsen, J.H., and Thongvigitmanee, S.S. (2015). Technical aspects of dental CBCT: State of the art. *Dentomaxillofacial Radiol.* *44*, 1–20.

Placidi, L., Bolsi, A., Lomax, A.J., Schneider, R.A., Malyapa, R., Weber, D.C., and Albertini, F. (2017). Effect of Anatomic Changes on Pencil Beam Scanned Proton Dose Distributions for Cranial and Extracranial Tumors. *Int. J. Radiat. Oncol.* *97*, 616–623.

Poludniowski, G., Evans, P.M., Hansen, V.N., and Webb, S. (2009a). An efficient Monte Carlo-based algorithm for scatter correction in keV cone-beam CT. *Phys. Med. Biol.* *54*, 3847–3864.

Poludniowski, G., Landry, G., DeBlois, F., Evans, P.M., and Verhaegen, F. (2009b).

SpekCalc : a program to calculate photon spectra from tungsten anode x-ray tubes. *Phys. Med. Biol.* *54*, N433–N438.

Poludniowski, G., Evans, P.M., Kavanagh, A., and Webb, S. (2011). Removal and effects of scatter-glare in cone-beam CT with an amorphous-silicon flat-panel detector. *Phys. Med. Biol.* *56*, 1837–1851.

Richter, A., Hu, Q., Steglich, D., Baier, K., Wilbert, J., Guckenberger, M., and Flentje, M. (2008). Investigation of the usability of conebeam CT data sets for dose calculation. *Radiat. Oncol.* *3*, 42.

Ronneberger, O., Fischer, P., and Brox, T. (2015). U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention -- MICCAI 2015*, N. Navab, J. Hornegger, W.M. Wells, and A.F. Frangi, eds. (Cham: Springer International Publishing), pp. 234–241.

Rührnschopf and, E.-P., and Klingensbeck, K. (2011). A general framework and review of scatter correction methods in cone beam CT. Part 2: Scatter estimation approaches. *Med. Phys.* *38*, 5186–5199.

Samek, W., Binder, A., Montavon, G., Lapuschkin, S., and Muller, K.-R. (2017). Evaluating the Visualization of What a Deep Neural Network Has Learned. *IEEE Trans. Neural Networks Learn. Syst.* *28*, 2660–2673.

Schneider, U., Pedroni, E., and Lomax, A. (1996). The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning. *Phys. Med. Biol.* *41*, 111–124.

da Silva, J., Ansorge, R., and Jena, R. (2015). Sub-second pencil beam dose calculation on GPU for adaptive proton therapy. *Phys. Med. Biol.* *60*, 4777–4795.

Simonyan, K., and Zisserman, A. (2014). Very Deep Convolutional Networks for Large-Scale Image Recognition. *ArXiv Prepr. ArXiv1409.1556* 1–14.

Sisniega, A., Zbijewski, W., Badal, A., Kyprianou, I.S., Stayman, J.W., Vaquero, J.J., and Siewerdsen, J.H. (2013). Monte Carlo study of the effects of system geometry and antiscatter grids on cone-beam CT scatter distributions. *Med. Phys.* *40*, 051915.

Sun, M., and Star-Lack, J.M. (2010). Improved scatter correction using adaptive scatter kernel superposition. *Phys. Med. Biol.* *55*, 6695–6720.

Sykes, J.R., Brettell, D.S., Magee, D.R., and Thwaites, D.I. (2009). Investigation of uncertainties in image registration of cone beam CT to CT on an image-guided radiotherapy system. *Phys. Med. Biol.* *54*, 7263–7283.

Tokui, S., Oono, K., Hido, S., and Clayton, J. (2015). Chainer: a next-generation open source framework for deep learning. In *Proceedings of Workshop on Machine Learning Systems (LearningSys) in the Twenty-Ninth Annual Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS)*, pp. 1–6.

Veiga, C., Janssens, G., Teng, C.-L., Baudier, T., Hotoiu, L., McClelland, J.R., Royle, G., Lin, L., Yin, L., Metz, J., et al. (2016). First Clinical Investigation of Cone Beam Computed Tomography and Deformable Registration for Adaptive Proton Therapy for Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* *95*, 549–559.

- Verhaegen, F., and Devic, S. (2005). Sensitivity study for CT image use in Monte Carlo treatment planning. *Phys. Med. Biol.* *50*, 937–946.
- Wang, Z., Bovik, A.C., and Sheikh, H.R. (2004). Image quality assessment: From error measurement to structural similarity. *IEEE Trans. Image Process.* *13*, 600–612.
- White, D.R., Woodard, H.Q., and Hammond, S.M. (1987). Average soft-tissue and bone models for use in radiation dosimetry. *Br. J. Radiol.* *60*, 907–913.
- Wieser, H.P., Cisternas, E., Wahl, N., Ulrich, S., Stadler, A., Mescher, H., Muller, L.R., Klinge, T., Gabrys, H., Burigo, L., et al. (2017). Development of the open-source dose calculation and optimization toolkit matRad. *Med. Phys.* *44*, 2556–2568.
- Wolterink, J.M., Leiner, T., Viergever, M.A., and Işgum, I. (2017a). Generative Adversarial Networks for Noise Reduction in Low-Dose CT. *IEEE Trans. Med. Imaging* *36*, 2536–2545.
- Wolterink, J.M., Dinkla, A.M., Savenije, M.H.F., Seevinck, P.R., van den Berg, C.A.T., and Işgum, I. (2017b). Deep MR to CT Synthesis Using Unpaired Data. In *Simulation and Synthesis in Medical Imaging*, S.A. Tsaftaris, A. Gooya, A.F. Frangi, and J.L. Prince, eds. (Cham: Springer International Publishing), pp. 14–23.
- Xing, L., Krupinski, E.A., and Cai, J. (2018). Artificial intelligence will soon change the landscape of medical physics research and practice. *Med. Phys.* *45*, 1791–1793.
- Yang, J., Veeraraghavan, H., Armato, S.G., Farahani, K., Kirby, J.S., Kalpathy-Kramer, J., van Elmpt, W., Dekker, A., Han, X., Feng, X., et al. (2018). Autosegmentation for thoracic radiation treatment planning: A grand challenge at AAPM 2017. *Med. Phys.* *45*, 4568–4581.
- Zhang, Q., and Zhu, S.-C. (2018). Visual interpretability for deep learning: a survey. *Front. Inf. Technol. Electron. Eng.* *19*, 27–39.
- Zhang, K., Zuo, W., Chen, Y., Meng, D., and Zhang, L. (2017). Beyond a Gaussian Denoiser: Residual Learning of Deep CNN for Image Denoising. *IEEE Trans. Image Process.* *26*, 3142–3155.
- Zhao, H., Gallo, O., Frosio, I., and Kautz, J. (2017). Loss Functions for Image Restoration With Neural Networks. *IEEE Trans. Comput. Imaging* *3*, 47–57.
- Zhu, L., Xie, Y., Wang, J., and Xing, L. (2009). Scatter correction for cone-beam CT in radiation therapy. *Med. Phys.* *36*, 2258–2268.