

光コヒーレンストモグラフィ (OCT)

大阪大学 春名正光

1 はじめに 生体光イメージングの展開

光をプローブとする画像診断技術を総称して生体光イメージングという。光イメージングには生体に対して透過性の良い光波長域が用いられる。光波長 $< 0.7 \mu\text{m}$ の可視光領域では生体中におけるメラニンやヘモグロビンの吸収が大きく、一方、 $> 1.3 \mu\text{m}$ では水の吸収が急激に大きくなる。従って、 $0.7 \sim 1.3 \mu\text{m}$ では生体の光吸収が少なく、生体の窓と呼ばれ、この光波長域で光イメージングを行う。

$= 0.7 \sim 1.3 \mu\text{m}$ の光のフォトンエネルギーはわずか 1 電子ボルト (eV) 前後で、診断 X 線の $10^4 \sim 10^5$ 分の 1 であり、生体に対する光の侵襲性は極めて低い。また、この生体の窓と呼ばれる光波長域では、光通信をはじめとして、わが国が得意とする先端光エレクトロニクス技術を利用できる。さらに、X 線 CT や MRI に比べて、光を用いた診断機器ははるかに小型・低価格であり、病院以外のユビキタス医療においても容易に利用できる。

上記の特長に対して、光の最大の難点は生体中における大きな光散乱である。生体に入射した光は、入射面からわずかに数ミリの深さで散乱の影響を受け、入射光束が前方に紡錘形に広がっていく。従って、生体中の散乱光を拡散光ともいう。この散乱光 (拡散光) には血液 (ヘモグロビン) の吸収情報が含まれているので、近赤外分光 (Near Infrared Spectroscopy: NIRS) をもとにして、

生体組織における血中ヘモグロビンの酸素代謝をイメージングできる。とくに、日立基礎研究所では脳の高次機能を検出するための光イメージング手法を開発し、これを光トポグラフィと名付けた¹⁾。まず、頭皮上に入出力用の 2 本の光ファイバーを置き、波長の異なる二つのレーザー光を入射する。光はファイバーの間隔に応じて脳表皮下およそ 2 cm の深さに入り込み、拡散光を頭皮上のファイバーを通して検出する。被験者に外部刺激を与えたときと与えないときの二つの波長の拡散光を検出することによって、拡散光の経路に沿う大脳皮質内の血中の酸素化ヘモグロビン (HbO) と脱酸素化ヘモグロビン (Hb) の濃度変化を測定する。これによって、外部刺激に対して、脳表面のどの部位の血中の酸素代謝および総血流量の変化が大きいかを特定する。実際の光トポグラフィでは、入力光ファイバーと検出用光ファイバーを 3 cm 間隔で格子状に配置し、脳表皮上で血中の酸素代謝をマッピングして、運動野や言語野などに対応する脳の高次機能を 1 ~ 2 cm の空間分解能で表示する。ごく最近、この光トポグラフィを用いて認知症の診断が試みられている。

さらに、対象とする生体組織の周囲に数多くの光検出器を配置して拡散光を検出し、逆問題を解いて、生体の関心断面における光の吸収パターンを算出する手法を拡散光トモグラフィ (Diffuse Optical Tomography: DOT) という²⁾。これによって、レーザマンモグラフィが行わ

れている³⁾。

上述の散乱光を利用した光イメージングでは、生体表皮から深さ 1 ~ 2 cm に渡る血中の酸素代謝やヘモグロビンによる光吸収分布を可視化する。しかし、この拡散光イメージングの空間分解能はただか 1 cm 程度である。これに対して、生体表皮から光を入射し、生体表面近傍から戻ってくる反射光の中から、散乱の影響を受けない反射直進光 (入射光の波面や位相を保った反射光) を選択的に検出すれば、表皮下の生体組織構造を高分解能でイメージングできる。これを光コヒーレンストモグラフィ (Optical Coherence Tomography: OCT) と呼ぶ。OCT では表皮下わずか 1 ~ 2 mm の深さで断層イメージを得られるにすぎないが、空間分解能はおよそ $10 \mu\text{m}$ であり、イメージ分解能は既存の超音波エコーより一桁以上高い。

この OCT は 1990 年初頭に提案され^{4,5)}、1996 年には早くも網膜診断用の実用機器が開発され、最近では循環器内科で動脈硬化の診断に利用され始めた。本稿では、OCT に関するハンドブック⁶⁾や筆者自身の解説^{7,8)}を参考にして、最近のトピックスも取り上げるようにした。以下、OCT の原理と臨床診断を含めて、この新たな光イメージング技術を紹介する。

2 OCT の原理と イメージング手法

OCT は光干渉を利用した断層イメージングであり、基本的な光学系を

図1に示す。要点は光源に発光スペクトル幅()の広い高輝度発光ダイオード(スーパーluminescentダイオード: SLD)を用いることにある。まず、SLDの出力光を光ビーム分離器で二つに分け、一方の光はミラー(鏡)で反射されて参照光となる。他方の光は生体に入射し、生体内のいたる所から光が反射され信号光となる。これら参照光と信号光が再び光ビーム分離器を通して、光検出器の手前で互いに光軸が一致して“干渉”する。ここで、信号光は生体中からの反射光であり、散乱された光が含まれている。しかし、散乱によってSLD出力光本来の波動性が損なわれるので、散乱された光は参照光と干渉しない。したがって、干渉によって、生体からの反射光の中から散乱の影響を受けない光(反射直進光)が自動的に選別され、図1の光検出器から信号出力される。

次に、参照光と信号光が干渉する条件について詳しく考えてみよう。生体中の特定の反射面をA、B、Cとし、これらの反射面からの反射光(信号光)と全く光路長が等しい参照光を与えるミラー位置をA'、B'、C'としよう。発光中心波長 $\lambda_c = 0.8 \mu\text{m}$ 、

$\lambda_c = 35 \text{ nm}$ のSLDの場合、信号光(生体からの反射光)と参照光(ミラーからの反射光)が干渉して光検出器から信号出力を得るには、信号光と参照光との光路長差が $l_c = 10 \mu\text{m}$ 以下でなければならない(この l_c を可干渉距離(コヒーレンス長)という)。今、 $10 \mu\text{m}$ を無視できるほど短いと考えれば、ミラー位置をA'、B'、C'と順次移動することによって、生体中の反射面A、B、Cからの反射光(信号光)を順次検出できることが分かる。このように、生体中の反射面とミラー位置は1対1に対応しており、実際には、ミラーを一定速度で移動することによって(これを光遅延走査という)、生体中の光軸に沿う(生体の深さ方向の)反射光強度分布を自動的に検出できる。

さらに、生体に対して、入射光を上下に移動することによって、紙面に平行な断面における反射光強度分布を得ることができ、これがOCTイメージそのものである。この断層イメージの生体深さ方向の空間分解能は先に示した $l_c = 10 \mu\text{m}$ で与えられる。また、光は屈折率が異なる媒質の境界面で反射されるので、OCTイメージは生体組織における微

妙な組成や構造の違いによって生じる屈折率の不均一性を示していることになる。

図1のように、個別光学部品を組合わせて、光ビームを空間伝搬する光学系は不安定でとても臨床現場では使えない。実用OCTでは、光ファイバーで干渉計を構成したタイプのもが使われている⁹⁾。光波長 $\lambda = 0.8 \mu\text{m}$ 帯と $1.3 \mu\text{m}$ 帯のTD-OCTがある。 $\lambda = 0.8 \mu\text{m}$ が小さいほど光散乱は大きく、生体皮下組織におけるOCTのイメージング深さは $\lambda = 0.8 \mu\text{m}$ で約1mm、 $\lambda = 1.3 \mu\text{m}$ で約2mmである。

これまではミラーを移動して光遅延走査を行うタイプのタイムドメインOCT(TD-OCT)について述べてきた。TD-OCTでは、1秒間にたかだか数枚のイメージを取得できにすぎず、網膜診断などでモーションアーチファクトを除去できない。これに対して、機械的な光遅延走査を必要としない高速OCTが実用化されている。その一つは干渉光をCCDアレイで分光し、CCD出力信号をフーリエ変換して、生体の深さ方向の反射光強度分布を得るもので、スペクトルドメインOCT(SD-OCT)と呼ばれる⁷⁾。このSD-OCTは光波長

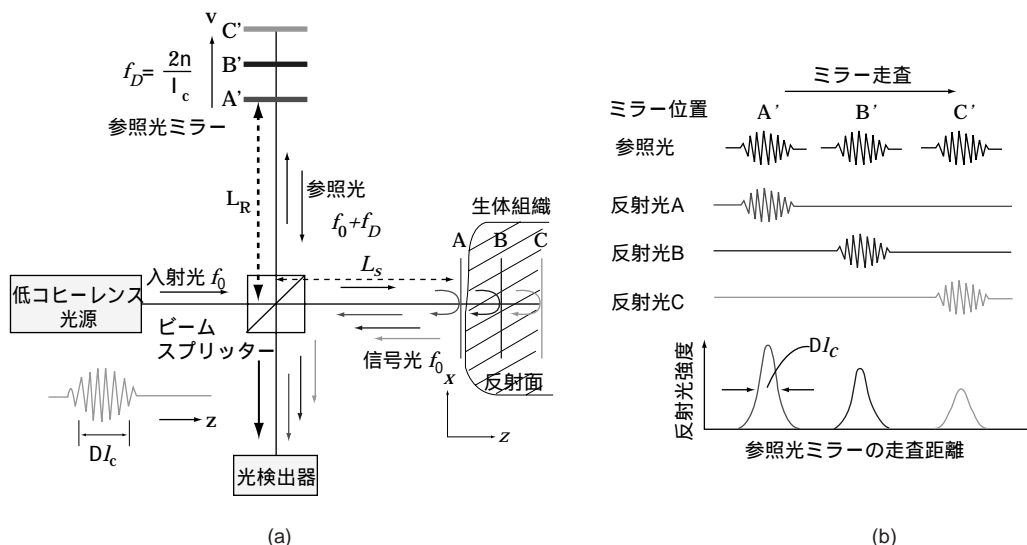


図1 タイムドメイン OCT の干渉光学系とイメージングの原理。

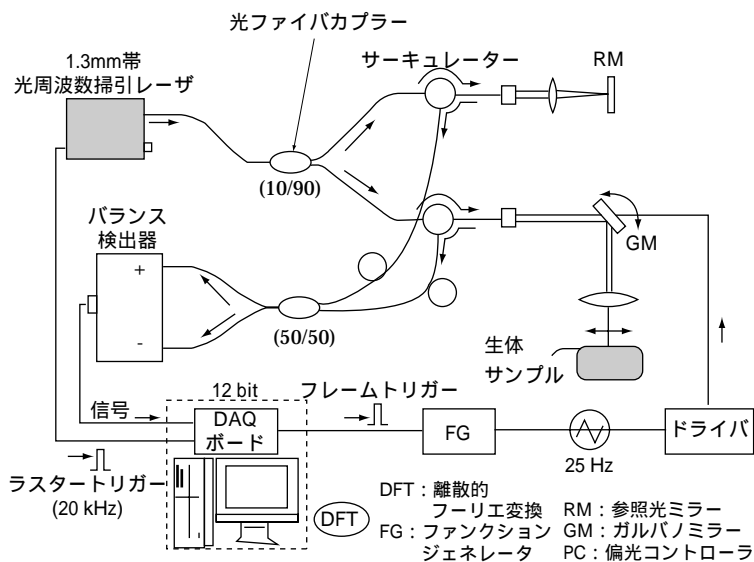


図2 光ファイバケーブルを用いた光周波数掃引型 OCT (SS-OCT) の構成⁹⁾。

0.9 μm 以下に限定されるが、1 秒間に 10 枚程度の画像を取得できる。さらに、干渉計の光源として、SLD の代わりにレーザーを用い、その発振光周波数を直線的に変化させ (掃引し)、干渉光の検出信号をフーリエ変換して、生体の深さ方向の反射光強度分布を得る。これは光源に光周波数 (光波長) 掃引レーザーを用いるので、Swept-source OCT (SS-OCT) と呼ばれる⁸⁾。光ファイバケーブルを用いた SS-OCT の構成を図 2 に示す⁹⁾。1.3 μm 帯 SS-OCT では、レーザーの光波長を 100 nm 掃引し、空間分解能 12 μm の画像を 1 秒間に 25 枚以上取得できる。眼科以外ではこの 1.3 μm 帯 SS-OCT が用いられる。

3 OCT による臨床診断

1996 年に眼科における実用 OCT が開発されてから既に 10 余年が経過した。今や OCT は眼科で必要不可欠な診断機器として普及しており、網膜を中心とする診断に利用されている。なお、眼科診断では水の吸収の少ない 0.8 μm 帯 OCT を使用す

る。

典型的な網膜疾患の一例として、**図 3** に糖尿病による黄斑浮腫によって網膜が剥離した状態を示す¹⁰⁾。この OCT の空間分解能は約 10 μm で、嚢胞 (のうほう) の形成による網膜剥離を正確に把握できる。同じく、OCT を用いて加齢黄斑変性についても詳細に診断することができる。0.8 μm 帯 OCT では網膜色素上皮層 (RPE) までを観察できる。さらに、1 μm 帯 SS-OCT を用いて、RPE の下部にある脈絡膜がイメージングされている。ごく最近、網膜の視細胞までを観察するために、補償光学を用いて水晶体や角膜の収差を取り除き、2 μm 前後の高分解能 OCT が構築されている。

OCT を用いて、前眼部における角膜厚や前房深度の測定、緑内障に関わる隅角の形態観察などを行うことができる¹¹⁾。網膜の OCT と異なり、前眼部のイメージングには、深さ約 5 mm で、かつ表面の光ビーム走査幅は 15 mm 以上が必要である。**図 4** に 1.3 μm 帯前眼部 OCT を示す。角膜と虹彩が輪郭を形成する前房が鮮明にイメージングされている¹²⁾。

しかし、この OCT では、隅角にある房水の流出経路 (線維柱体) を確認することができない。最近、筑波大学のグループは独自に光ファイバ偏光感受型 SS-OCT を開発し、前眼部の線維柱体付近における鮮明な OCT を取得している¹³⁾。

循環器科や消化器外科では、内視鏡やファイバースコープと組み合わせ、体内へ光照射部を持ち込んで断層画像を取得する。これをエンドスコープ (内視鏡) OCT (Endoscopic OCT: E-OCT) と呼び、とくに MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) との融合が効果的である¹⁴⁾。

種々の E-OCT の中で、臨床応用上、血管の断層イメージングが重要である¹⁵⁾。具体的には、ファイバ先端にマイクロプリズムを装着し、これを直径 2 ~ 3 mm の冠状動脈内に導き、プリズムを回転して血管内壁の OCT を取得する。既存の超音波による血管イメージング (Intra Vascular Ultrasonic Imaging: IVUS) の空間分解能はたかだか 100 μm 程度であり、血管内壁に付着するプラークの厚さを正確に評価できない。これに対して、OCT の空間分解能は 10 μm で、プラークの厚さ

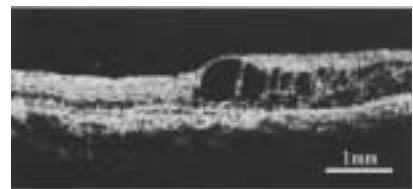


図 3 網膜の診断例 (黄斑浮腫)¹⁰⁾。

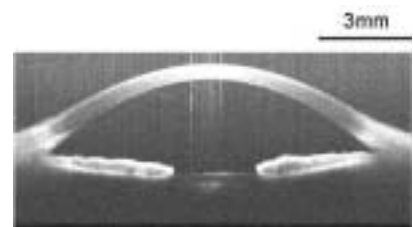


図 4 前眼部の OCT (筑波大学・安野嘉晃博士からご提供いただいたイメージ)

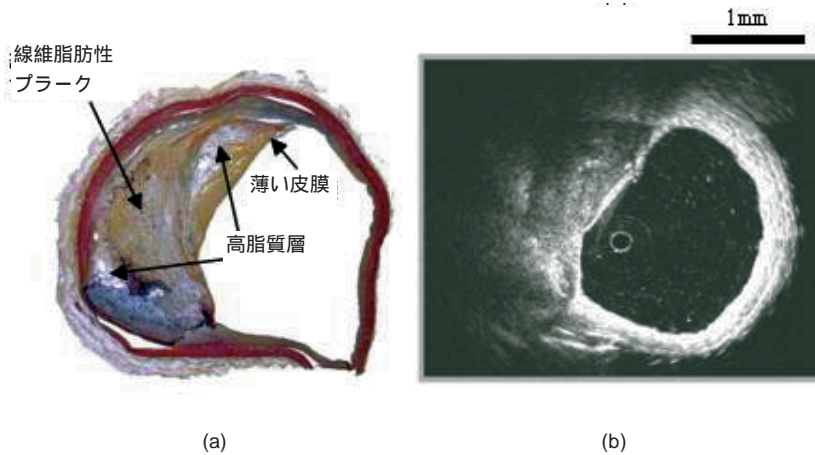


図5 ヒト冠状動脈のプラーク：(a) ヒストロジー（組織切片の顕微写真）(Renu Virman, MD と Erik Mont, MD が撮影したもの) (b) インビトロ OCT（米国 Light Lab 社で取得したイメージ）(これらのイメージはグッドマン社のご好意による)¹⁶⁾。

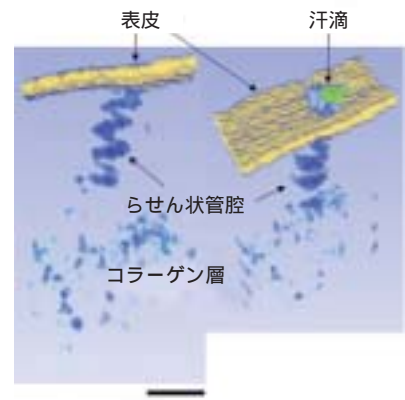


図6 ヒト指エクリン汗腺のインビボ 3D-OCT²⁰⁾。

を正確に測定し、的確な処置を施すことができる。

図5に冠状動脈のインビトロ OCT を示す¹⁶⁾。プラークの形状と成分の違いが鮮明に可視化できることがわかる。TD-OCT を用いた場合には、血液による光吸収を避けるために、バルーン法により患部を虚血する必要がある。しかし、 $1.3 \mu\text{m}$ 帯高速 SS-OCT の場合には、虚血なしで OCT を得ることができる。この血管 OCT 技術は一昨年から循環器科で、心筋梗塞に関わる脆弱性プラークおよびステント使用後の血栓の診断などに利用されている。

上記の E-OCT を胃や食道の進行がんの早期診断に利用する試みがなされてきた。空間分解能 $10 \mu\text{m}$ の OCT であれば、胃の内壁で発生した腫瘍の浸潤による粘膜筋板の変形を鮮明に観察できる¹⁷⁾。しかしながら、現状の $1.3 \mu\text{m}$ 帯 OCT の光到達深度は約 2mm であり、胃の内壁からリンパ腺や毛細血管が錯綜する粘膜下層までを観察するには、 3mm を越えるイメージング深さが必要である。このためには、ブレークスルー技術の提案による大幅な OCT の性能改善を期待したい。

4 表皮下生理機能ダイナミクスの観察

OCT の新たな医学応用として、我々は生体表皮下におけるエクリン汗腺や末梢血管をマイクロに観察し、交感神経に支配されるこれら微小器官のダイナミックな生理機能の解明を行っている。

ヒト指先のエクリン汗腺を対象として、光ファイバー TD-OCT を用いて、外部からの音刺激に対して反応する精神性発汗の動的解析を行った¹⁸⁾。この過程で、音刺激によって表皮下のらせん状管腔に過剰の汗が蓄積されるだけで、汗滴が皮膚表面に放出されない発汗形態を新たに見出し、これを内部発汗と名付けた。音刺激による精神性発汗では、大部分の被験者でこの内部発汗が見られ、これを定量解析して交感神経の興奮状態を評価できることを示唆した。

SS-OCT を用いれば、指紋の走行に沿って配列している複数汗腺の精神性発汗ダイナミクスを同時追跡することができる。実験では、250 枚の断層イメージを取得し、これをボリュームレンダリングして、汗腺の 3次元 OCT を構築した(図6)¹⁹⁾。らせん状管腔に汗が蓄積され、汗孔を通して過剰の汗が皮膚表面に放出

される様子が捉えられている。

末梢血管については、ヒト指関節部の皮下 2mm を越える小動脈をインビボ観察できる(図7)²⁰⁾。小動脈の直径は約 1mm で、OCT でその全体像をとらえるために、関節部を加圧して小動脈を扁平にしている。小動脈の周囲は厚さ約 $150 \mu\text{m}$ の分厚い中膜に囲まれている。図7に示すように、ダイナミック OCT のフレーム間隔は 0.04 秒であり、心拍に同期して脈動する小動脈の動きをほぼ実時間で追跡できる。この結果から、明瞭な脈波を検出できる。このような小動脈のインビボ観察は新たな診断法の糸口になると考えている。

5 まとめ

光コヒーレンストモグラフィー(OCT)が提案されて 20 年、OCT は眼科における重要な診断技術として定着し、循環器科では冠状動脈のプラークの診断が普及しつつある。また、OCT は表皮下における汗腺や末梢血管のダイナミックな生理機能の解明に利用されている。技術的には、SS-OCT を凌ぐ高速・高分解能な OCT について開発が進められており、FDML (Fourier Domain

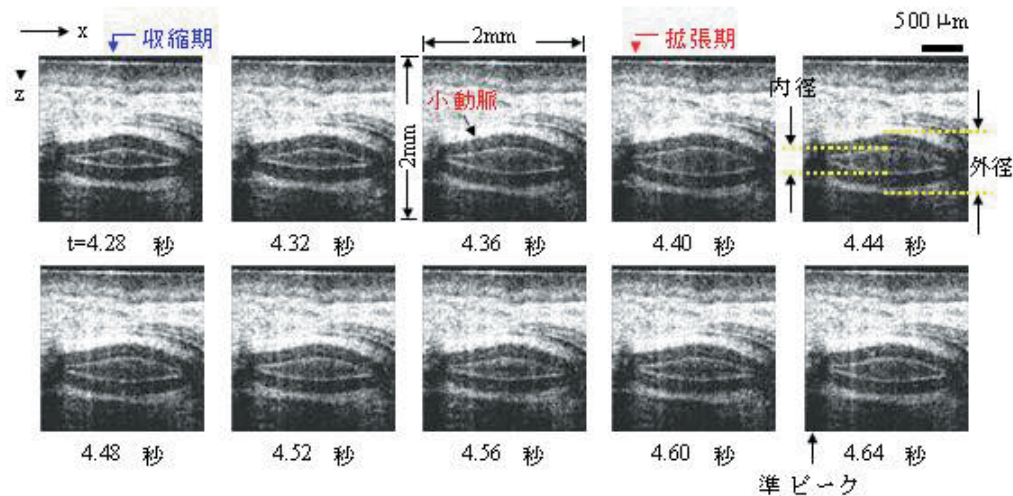


図7 ヒト指関節部における小動脈のダイナミック OCT²¹⁾。

Mode Lock) レーザーを利用すれば、 > 500 フレーム / 秒で断層イメージが取得でき、3次元 OCT での診断や皮下生理機能の解明が可能となる²¹⁾。また、補償光学および超広帯域光源を用いた OCT の高分解能化が検討されており、近い将来、細胞レベルでの OCT 診断が可能となろう。このように、光エレクトロニクス先端技術を取り入れながら、OCT 技術は着実に進展している。

さらに、OCT は小型・安定かつ低価格で、いつでもどこでも誰でも使える、いわゆるユビキタス医療機器を提供できる素地を十分にもっている。とくに、動脈硬化症や糖尿病といった生活習慣病の予備診断への応用が期待できる。

謝辞：前眼部 OCT をはじめ眼科診断に関わる貴重な資料をご提供いただいた筑波大学・安野嘉晃博士に感謝いたします。

参考文献

1) A. Maki, Y. Yamashita, Y. Ito, E. Watanabe, Y. Mayanagi and H.

Koizumi: Med. Phys. **22**, 1997 (1995).
 2) 山田幸生：レーザー学会編『レーザーハンドブック第2版』、38.2 拡散光トモグラフィ、p. 957、オーム社 (2005 年 4 月)。
 3) D. M. Richter: 日本放射線技術学会誌 **59**, 687 (2003).
 4) 丹野直弘、市村 勉、佐伯昭雄：日本特許第 2010042 号 (1990)。
 5) D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Stinson, W. Chang, M. R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C. A. Puliafito and J. G. Fujimoto: Science **254**, 1178 (1991).
 6) B. E. Bouma and G. J. Tearney, ed.: *Handbook of Optical Coherence Tomography* (Marcel Dekker, New York, 2002)
 7) 春名正光：電子情報通信学会誌 **90**, 226 (2007).
 8) 春名正光：応用物理 **77**, 1085 (2008).
 9) S. H. Yun, G. J. Tearney, J. F. Boer, N. Iftimia and B. E. Bouma: Opt. Express **11**, 2953 (2003).
 10) 五味 文：臨床眼科 **59**, 26 (2005).
 11) 関根明彦：日本オプトメカトロニクス協会編『2007 年度医療および健康・福祉分野を支える光技術と将来展望に関する調査報告書』、7. 眼科診断の OCT、p. 75 (2008).
 12) Y. Yasuno, V. D. Madjarova, S. Makita, M. Yamanari, K. Kawana, M. Itoh, T. Oshika and T. Yatagai: Invest. Oprgalmol. Vis. Sci. 2006, 47; E-Abstract 3300.
 13) M. Yamanari, S. Makita and Y. Yasuno: Opt. Express **16**, 5892 (2008).
 14) 佐藤 学：光学 **35**, 514 (2006).
 15) G. J. Tearney, S. A. Boppart, B. E.

Bouma, M. E. Brezinski, N. J. Weissman, J. F. Southern and J. G. Fujimoto: Opt. Lett. **21**, 1 (1996).
 16) グッドマン社のホームページ：
<http://www.goodmankk.com/>
 17) 春名正光、近江雅人：レーザー研究 **31**, 654 (2003).
 18) M. Ohmi, M. Tanigawa, A. Yamada, Y. Ueda and M. Haruna: J. Biomed. Opt. **14**(1), 014026 (2009).
 19) H. Saigusa, Y. Ueda, A. Yamada, M. Ohmi, M. Ohnishi, M. Kuwabara and M. Haruna: Appl. Phys. Express **1**, 098001 (2008).
 20) M. Kuwabara, T. Fuji, M. Ohmi and M. Haruna: Appl. Phys. Express **1**, 058001 (2008).
 21) R. Huber, M. Wojtkowski and J. G. Fujimoto: Opt. Express **14**, 3225 (2006).

春名正光 (はるな・まさみつ)
 大阪大学 大学院 医学系研究科保健学専攻
 特任教授