

光コヒーレンス断層画像化法と生体映像への応用

丹野直弘

光波の時間領域のショートコヒーレンス性（低コヒーレンス性あるいは部分的コヒーレンス性とも表現する）を利用して、生体のような高光散乱媒体において反射断層像を得る試みが成功し、すでに臨床現場で実用域に達している光干渉断層画像化法と各種の臨床診断への応用について報告する。

1960年、Maimanによるルビーレーザーの発振以来¹⁾、レーザー光は、その単色性と高い時空間上のコヒーレンス性のすぐれた特徴のゆえに、基礎と応用の両面から研究が精力的に進められてきた。しかし、生体は光多重高散乱媒体であるために、このコヒーレンスの著しい劣化と大きな吸収がこれまで生体内部の光計測を困難にしてきた。ところが、生体などの断層像をコヒーレンスの“なさ”を利用して測定する試みが功を奏して、新しい3次元生体画像化技術が医学の分野で実用化された。これは、生体内部深層にある細胞や組織などの光散乱ポテンシャルによる後方散乱光を捕捉し、その位置と振幅の情報を得て断層画像化する技術で、多くのポテンシャルを有している測定技術であり、筆者が世界に先駆けて提案していた^{2,3)}。

現在、眼球の一部の断層像を非侵襲的かつ実時間で測定可能とする装置が、MITのFujimotoらによるOCT (optical coherence tomography)⁴⁾を具現して、市販されている。観測される断層像は超音波エコーのBモードに似ているが、音波と異なり赤外光線を用いているため、分解能10~20 μmと桁違いに高解像度である。眼科学においては、切除切片の顕微鏡下像と遜色がないことから、医療現場でルーチンワークとして急速に普及している。本断層像観測は、脳医科学のX線CTに匹敵するといわれており、

革命的な観測装置との評価を得ている。

本稿では、まず、画像情報を得るために用いられている低コヒーレンス干渉計によるリフレクトメトリーについて述べ、光コヒーレンス断層画像化技術と最近の展開を概観し、生体映像への応用としてすでに実用化された眼科学分野や、今後数年内に実用装置が市販されると思われる内視鏡や皮膚科学への応用などについて報告する。

1. 低コヒーレンス光波リフレクトメトリー

1.1 光波のコヒーレンス

ここでは、時間的コヒーレンスに着目して干渉計を構成することを考える。コヒーレンス関数は、周知のように複素振幅の規格化された相関関数で定義され、 τ だけ時間差のある複素振幅間の相関を意味するものである。コヒーレンス関数 $\gamma(\tau)$ とパワースペクトル関数 $I(f)$ の関係は、ウィナー-ヒンチンの定理で関係づけられる。例えば、ガウス型スペクトルの場合は、

$$\begin{aligned} \gamma(\tau) &= \left| \int_{-\infty}^{\infty} I(f) \exp(i 2\pi f \tau) df \right| \\ &= \exp\{-\pi^2(\tau \delta f)^2 / 4 \ln 2\} \end{aligned} \quad (1)$$

で与えられる。ここで δf はパワースペクトルの半値全幅を表す。光源のコヒーレンス関数は干渉計で簡単に測定できて、例えばマイケルソン干渉計 (図1(a)) を用いて測定すると、図1(b)に示すようにコヒーレンス関数 $\gamma(\tau)$ が求められる。光路差を変数として、コヒーレンス時間 τ_c (あるいはコヒーレンス長 l_c) が求められる、半値全幅 δf で決まる、 $\tau_c = l_c/c = (4 \ln 2/\pi) (1/\delta f)$ となる。

この基本原理から、広帯域なスペクトル幅の、レーザーとは異なる光源を用いると、コヒーレンスの悪い、すなわちちきわめて短いコヒーレンス長が得られる。例えば、 $\delta f = 30$ THz ($\delta \lambda = 64$ nm at $\lambda = 0.8$ μm) では、 $\tau_c = 29$ fs ($l_c =$

山形大学大学院工学研究科生体センシング機能工学専攻 (〒992-8510 米沢市城南 4-3-16)
E-mail: tanno@ee7argoss1.yz.yamagata-u.ac.jp

9 μm) となり、フェムト秒レーザーに匹敵する超短可干渉距離が得られる。古くは白色光源を用いることで低コヒーレンスな干渉計が実現され⁵⁾、眼球の光軸長測定などに利用された⁶⁾。また、複雑な構成と調整で得られるモードロック超短パルスを用いずとも、多モード発振レーザーでも広帯域なショートコヒーレンス光源として利用できる。例えば、多モード分布関数を図1(c)のように、各モードのスペクトル関数をローレンツ型とし、放絡線分布をガウス型と

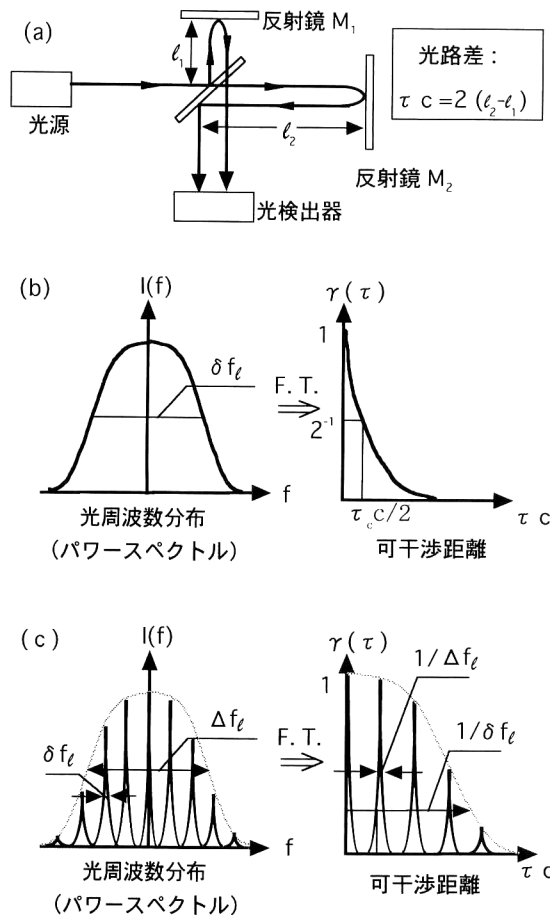


図1 コヒーレンス関数の測定とその関数形。(a) マイケルソン干渉計、(b) 単一スペクトルの場合、(c) 多モードスペクトルの場合。

すると、そのコヒーレンス関数が計算され、次式となる^{7,8)}。

$$\gamma(\tau) = 2\pi\sqrt{\pi\ln 2} A \frac{\Delta f_i}{M\Delta f} \exp\{-2\pi\delta f_i\tau\} \sum_{m=1}^M \cos[\pi M\Delta f(\tau - m/\Delta f)] \times \exp\{-\pi^2[\Delta f_i(\tau - m/\Delta f)]^2/4\ln 2\} \quad (2)$$

ここで、 M は全モード数、 Δf はモード間隔周波数、 A は規格化係数である。コヒーレンス関数は、図1(c)に示すように特異な関数形となるが、共振器長以内にある反射物体の位置と反射振幅情報が得られる^{9,10)}。

1.2 低コヒーレンス干渉と測距法

生体深部に限らず、屈折率境界からの反射光を検出し、その位相遅れの測定を基本とするリフレクトメトリーは、今日、光ファイバーや光導波路の探傷や特性評価に広く実用化されている¹¹⁾。当初は、OTDR法¹²⁾の超短パルスが用いられたが、その後、各種のOFDR法やOCDR法が提案されている。それらの代表的な例を表1に示す。広帯域性を利用した低コヒーレント干渉法^{13,14)}、modified-FMCW法¹⁵⁾、コヒーレンス制御法¹⁶⁾、ステップ周波数掃引法¹⁷⁾や多モードレーザー分光干渉法¹⁸⁾、さらには、共振器内 chirped-frequency 法¹⁹⁾ 等が研究されてきた。

これらの手法のうちで、比較的簡便な光源で空間分解能を桁違いに上げられたのは、低コヒーレント光による干渉計を用いた場合である。一般に測距の空間分解能は、 $\lambda^2/\Delta\lambda$ に依存するから、掃引するにせよ分光するにせよ、短波長域でいかにスペクトル幅を利用できるかによる。前述のガウス関数式(1)の場合は、空間分解能 Δz は、 $\Delta z = l_c/2 = (2\ln 2/\pi)\lambda^2/\Delta\lambda$ で決まる。

これまで報告されている低コヒーレンス干渉計に用いられた光源の例を表2に示す。白色灯⁵⁾や蛍光²⁰⁾は広帯域の点ではよいが、ファイバー結合伝送や集光性の点で難点があるため、空間コヒーレンスが比較的良好なSLD¹⁴⁾やモードロック超短パルスのショートコヒーレンス性^{22,23)}がよく、さらに水と血球の吸収の少ない赤外波長(700~1300

表1 光コヒーレンス干渉測距法。

方式	周波数幅	掃引法	分解能	文献
OTDR*1	pulse~200 ns	-	~100 m	12)
LCR*2	40 nm SLD	optical delay	~10 μm	13), 14)
Modified-OFDR*3	2.2 nm 590 nm	optical delay	~50 μm	15)
Optical coherence modulation	32 GHz LD	current injection	10 mm	16)
Step-frequency scanning	20 GHz/156 MHz Nd:YAG	cavity temperature	4 mm	17)
Multi-mode frequency	10 nm LD	interferospectrum	12 μm	18)
Chirped-frequency	9 GHz Nd:YVO4	intracavity AOM	750 μm at 1.5 km	19)

*1Optical time domain reflectometry

*2Low coherence reflectometry

*3Optical frequency domain reflectometry

表2 低コヒーレンス干渉計光源.

光源	中心波長 (μm)	スペクトル幅 (nm)	コヒーレント長 (μm)	文献
白色灯(含LED)	可視, 赤外	20~80	50~9	5)
SLD	0.8	15~70	43~10	14)
蛍光	0.78	144	4.2	20)
Ti:Al ₂ O ₃	0.73	108	4	21)
Cr:Forsterite	1.3	50	>30	22)
Cr:Forsterite	1.28	200	>12	23)

nm) などが生体への観測には適している。

2. 光コヒーレンス断層画像化法

2.1 反射光分布映像法

白色灯等の低コヒーレンス性を用いて干渉計を構成し、物体表面の凹凸を観測する方法は、古くから利用されている。このような LCI (low coherence interferometer) を、生体などのマイクロ構造の深層の測距に利用して反射光分布を得る試みが、コヒーレンスのなさを利用して残存するコヒーレンスを拾うという技術により実現した。一見矛盾するこのような考えに立ったとき、新しい「技術思想」が芽生えたといえる²⁻⁴⁾。その後数多くの研究実践例が報告されている²⁴⁾。

低コヒーレンス光源を用い、後方散乱光を選択的にヘテロダイン検波し、入射ビームの2次元走査によってトモグラフィーを構成する基本原理の構成を図2に示す。低コヒーレンス光源 (SLD) よりの光ビームをマイケルソン干渉計で2分割する。一方の光ビームは周波数シフトを与え、参照光波 E_r とする。他方は被測定物体に照射して、物体深層よりの反射信号光 E_s を得て、ヘテロダイン干渉ビート

信号を光検出器にて検出するものである。実際の物体からの反射光波は、多重散乱を含む乱雑な位相をもった拡散波面であるが、参照光波と合波されたとき、光路長差が光源のコヒーレント長以内で参照光波と位相相関のある成分、すなわちコヒーレント成分のみが選択的に干渉しあう。その結果、光検出器からの光電変換出力信号は次式と計算される。

$$I_p = E_r E_s J_1(x) \sqrt{\frac{\pi}{\ln 2}} \cos(2\pi f_a t) \times \exp\left\{-\frac{\pi^2}{\ln 2} [\delta f_i (\tau - z/c)]^2\right\} \quad (3)$$

ここで、入射電界を E_i とし、物体深部 z 点での散乱ポテンシャルの散乱能を $S(z)$ とすると $E_s = E_i S(z)$ で与えられる。 $J_1(x)$ は第1次ベッセル関数である。 x は振動の変移パラメーター、 f_a はヘテロダインビート周波数である。

式(3)より、ヘテロダインビート周波数 f_a の波形がガウス関数によって振幅変調を受け、散乱ポテンシャルとの畳み込み積分と分布周波数上のフーリエ変換の shift-invariant な性質から、ガウス関数のそのピーク ($z - \tau c = 0$ のとき) が測距位置を示すことがわかる。すなわち、参照光路長 l と反射物体までの光路長 z が一致したときのみ、最大のビート信号が得られることを示している。それゆえに、参照光路長を厳密に測定し横軸とし、ビート信号の放絡線をプロットすることにより、図3に示すように格別の CT アルゴリズムを用いることなしに光反射分布像が得られ、ビーム走査によって2次元分布反射断層像をイメージングできることになる³⁾。光ヘテロダイン検波法の採用により、量子雑音限界に達する -100 db 近くの信号が検出さ

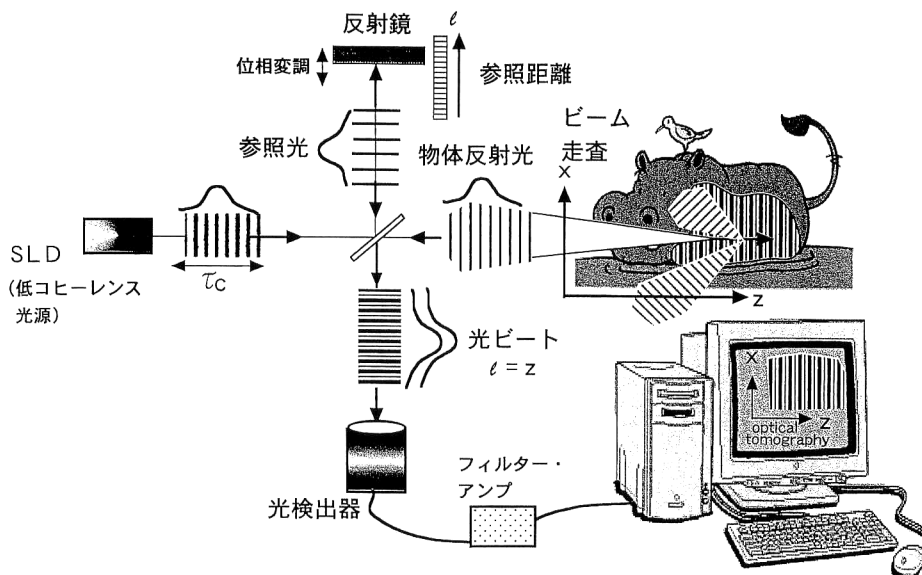


図2 後方散乱光ヘテロダイン・トモグラフィー映像化法構成図.

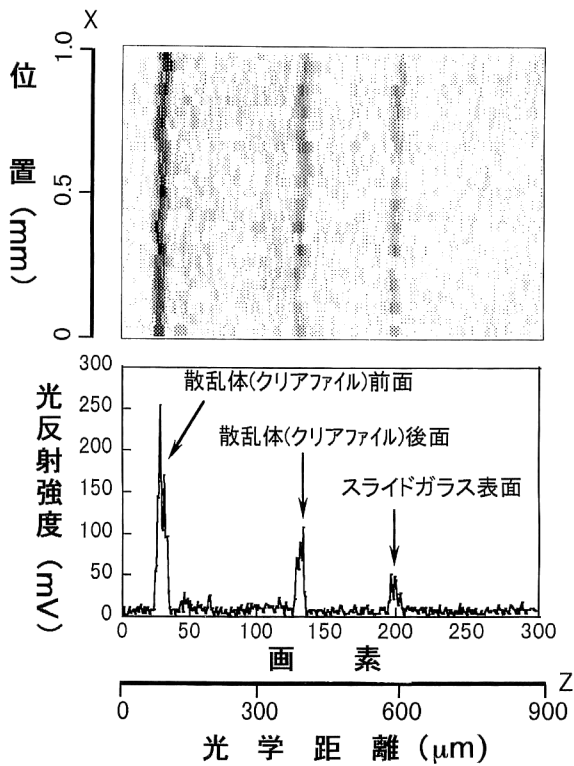


図3 OCT 画像例と反射強度分布線図。

れている⁴⁾。

最近では、反射分布の位置精度の高さを利用して、層状透明物体の厚みと屈折率の同時測定や共焦点顕微鏡への応用なども研究されている²⁵⁻²⁷⁾。本誌特集でも応用例が報告されよう。

2.2 Optical coherence tomography

LCI をビーム走査して、最初の 2 次元生体映像化 (*in vitro*) が、Tufts 大学と MIT グループから報告され⁴⁾、その後本方法は OCT と称されるようになった。比較的簡便なファイバー干渉計で構成されているのが一般的であるが、参照光と物体光の光量の調整と検波の位相検出を可能にした筆者らの OCT 装置の構成を図 4 に示す。前述の図 3 は本装置によって観測した例である。OCT は対数表示によって後半部の低信号部を顕在化している点が異なる。基本的なことではあるが、OCT の光源はガウス分布スペクトルが理想的である。なぜなら、周知のようにガウス分布以外では、 $\gamma(\tau)$ がゴーストとなる余分なピークを有するからである。実用上は重要な因子である。

OCT は、入射ビーム (z 軸) に対して、平行する深層面内 ($x-z$ 面) の断層像を観測することに主眼において、高速走査による動画の観測²²⁾ や後述のように多岐にわたる観測例が報告されている²⁴⁾。

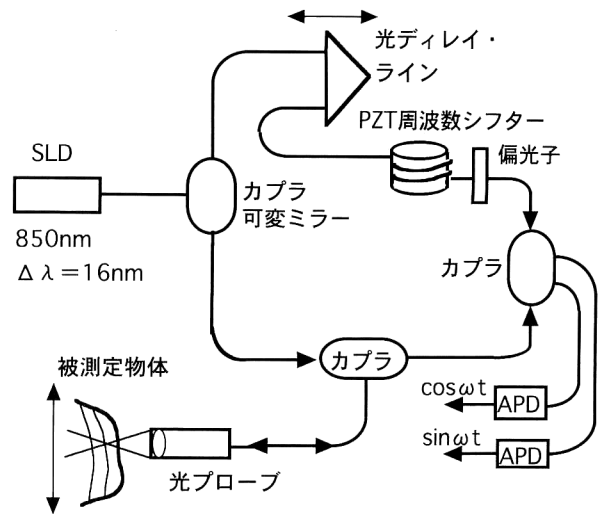


図4 光ファイバー OCT 構成図。

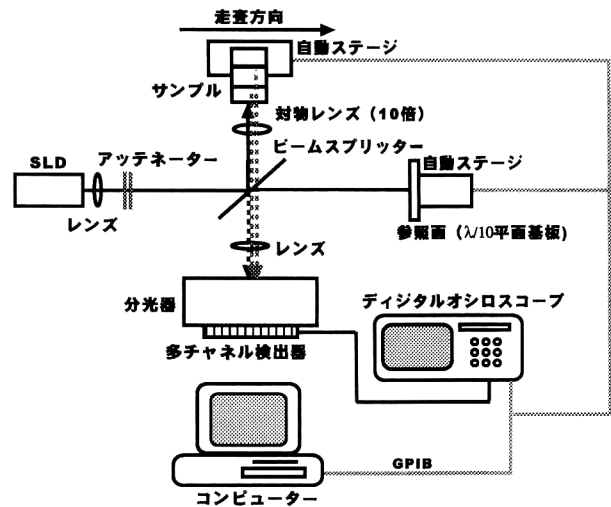


図5 多モードレーザー分光干渉測距法の装置図²⁹⁾。

2.3 鉛直断面映像法

3次元断層像を実時間で観測できるようにすることは、生体の深部に至る形態学的情報を多量に得られることになり、臨床においてはきわめて重要なことである。OCT の z 軸走査を固定する方法や²⁸⁾ 多モード干渉分光の応用で図 5 に示す構成を用い、距離精度 $1 \mu\text{m}$ 、分解能 $24 \mu\text{m}$ で鉛直断面 ($x-y$ 面) の映像化した例を図 6 に示す²⁹⁾。他方、生体深部の鉛直断面断層像を、CCD の蓄積時間にビート信号を集積して映像化する方法³⁰⁾ や、干渉画像の位相を変えて差分集積して映像化する方法³¹⁾ が提案されている。いずれも、 $x-y$ 面の画素数を、走査数に依存せず CCD の画素数で決まる解像度で映像化できる点がすぐれているが、画素数だけ画像演算に時間を要するので、3次元実時間映像には至っていない。他方、多モードレーザー分光干渉法¹⁸⁾ の応

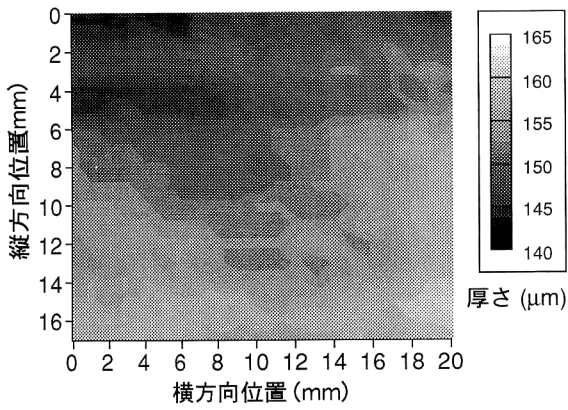


図6 鉛直断面測定例：図5の装置によるカバーガラスの厚み測定²⁹⁾。

用であるが、波長可変レーザーを走査して波長ごとに後方散乱光の干渉像を蓄積して、広帯域波長に対して画素ごとにDFFT演算をして、映像化する方法が考えられる。表面反射体については、すでに実験が試みられている³²⁾。この方法で実時間映像は無理だが、計算機のメモリーが許せば演算処理後、3次元動画映像化は可能であろう。

鉛直断面映像法を含め、最近のOCT関連の新たな展開をまとめて表3に示す。1996年以前の報告は、文献24)を参照されたい。鉛直断面法では*in vivo*での眼底像³³⁾がある。384 Hzに達する高速掃引法³⁴⁾、広帯域波長掃引法³⁵⁾などに加え、簡便なハンドプローブ法³⁶⁾などが提案されている。さらに、非線形効果のパラメトリック画像読み出し法³⁷⁾や、生体組織自身のSHG³⁸⁾や複屈折性³⁹⁾などの映像化も報告されている。

表3 OCT関連新規映像法。

キーワード	光源	干渉計
Surface of ceramics, OCT (Naval Res. Lab. in Washington, D.C.)	LED 1.3 μm , 60 nm, 0.13 mW	Michelson, fiber galvanomirror, rotating multifacets mirror
en face, galvano. OCT (Univ. Kent, UK)	SLD, 0.83 μm	Michelson, fiber, two-galvanomirrors
Rapid scan. OCT (Ecole Polytech. in France)	SLD, 0.85 μm , 18 nm, 7 mW	Michelson, fiber rotating cube
Wavelength tuning, OFDR (MIT)	LED 0.84 μm , >35 mW	Michelson, fiber, OI galvanomirror, Littrow grating (1200 l/mm)
Hand probe, OCT (MIT)	mode locked Cr:Forsterite 1.3 μm , 60 nm, 5 mW	Michelson, fiber
Parametric amp, imaging (France)	mode-locked Nd:YAG laser, 55 pps, 10 Hz	Signal \rightarrow test pattern \rightarrow pump \rightarrow KTP \rightarrow filter \rightarrow CCD
SHG from tissues, tomography (City Univ. N.Y.)	mode-locked dye laser, 625 nm, 100 fs, 200 μW , 6.5 kHz	Micro. Obj. interference filter, photo multiplier, lock-in amp
Birefringence, OCT (Livermore)	SLD, 0.14 mW, 1.3 μm	Michelson, bulk, PBS
Doppler, OCT <i>in vivo</i> blood (Univ. Cal)	SLD, 0.14 mW, 0.85 μm , 25 nm	Michelson, fiber

3. 生体映像への応用

3.1 生体における光波散乱

生体組織は、主に蛋白質からなる複雑な構造を有する有機軟組織である。光学的にみれば、波長程度のマイクロ構造レベルから屈折率と吸収率の変化がある多重構造物体であり、一義的に散乱ポテンシャルを決定できない難解物であるといえる。自由空間であれば、散乱像の逆フーリエ変換から、物体の形状の情報は取得できるが⁴¹⁾、媒質中の多重散乱は、入射光や散乱分布光の原形と偏光性をほとんど留めないほどである。図7に大豆蛋白質由来の顆粒体であるイントラリピッドにおける偏光解消散乱の顕著な例を示す⁴²⁾。Lambert-Beerの法則に準じた散乱減衰の波長依存性も調べられている⁴³⁾。このような前方散乱光から、平面波干渉選択特性のヘテロダイン検波⁴⁴⁾を利用して、空間コヒーレンスが保存されている疑似直進光を抽出し、光CTの映像化(CDI: coherence detection imaging)が成功した⁴⁵⁻⁴⁷⁾。他方、さらに超短時間コヒーレンスを加味して、X線CTアルゴリズムによることなく散乱ポテンシャルの位置情報を取得し、深部反射情報を得て映像化したのが、後方散乱光ヘテロダイン・トモグラフィ³⁾のOCTである。蛇足であるが、X線源のわずかな空間コヒーレンスを利用してphase-contrastを得て、魚の軟骨や筋肉繊維をも映像化した例が1996年11月号のNatureの表紙を飾っている⁴⁸⁾。高多重散乱・吸収媒体の生体組織といえども、先に述べたように電磁波のコヒーレンスのその保存性に注目して抽出すれば、生体の精細な映像化が可能になることがわかる。

3.2 眼科学臨床診断例

レーザーの発明直後から眼科学への応用がなされたのは有名な話であり、眼は文字通り光の受光器であるがゆえに、非侵襲でかつ非接触で観測可能な光による検査が最も有効のようである。

最初の *in vivo* の眼底網膜観測は、MIT の Swanson らによって報告された^{49,50}。黄斑部や視神経乳頭部が網膜神経繊維層の鮮明な断層像とともに初めて観測された。眼球運動によるアーティファクトも相関フィルターによって除去され、空間分解 $14\ \mu\text{m}$ で深部 $1\ \text{mm}$ 弱、横分解も Volk レンズを用いて網膜表面で $20\ \mu\text{m}$ 以下で、走査時間約 2.4 秒で観測している。その後、MIT Eye Center のグループによって、膨大な眼球疾患の臨床データが出版された⁵¹。国内でも、群馬大学の眼科学教室岸章治教授らを中心に数多くの臨床例が報告され⁵²、本誌特集でも報告されている。

図8に角膜前房の典型的なOCT断層像を示す。虹彩を含め緑内障などで問題になる三角強膜なども鮮明に映像化されている。眼底黄斑部や同部の剝離疾患例が顕著に観測されており、詳細は本誌後編に報告されている。特に、網膜の各種疾患のうちでも、視力低下につながる網膜剝離が細胞数層の剝離まで観測できており、まさに顕微鏡下像を非接触、非侵襲で観測できることの意義は大きい。また、顕微鏡像とは異なる映像情報であることも重要である。網膜や神経繊維層などの厚みを振動に左右されずに精度よく測定するため、遅延参照光を同時に物体光路に入れて dual beam で観測する方法も報告されている⁵³。

詳細は岸氏が報告されることと思うが、高反射膜や血管

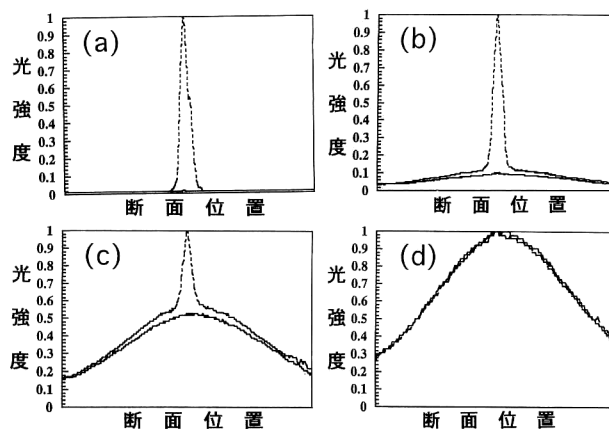


図7 散乱媒体中の透過光強度断面分布：偏光解消と多重散乱分布の観測例⁴²。(a) 入射直進光、(b) イントラリピッド：0.4%、(c) 同：0.5%、(d) 同：0.6%。点線：p-偏光成分、実線：s-偏光成分。

の背後の組織はないかのように映像化されるなど、いくつかアーティファクトはあるものの、映像がもたらす情報は汲んで余りある。これまで不明であった疾患の素因が判明するなど数多くの新たな診断の報告がなされている⁵²。枚挙に暇がないほどの臨床報告やOCTの改良例があるが、本稿ではこれ以上は省略する。すでに臨床診断は国内外で数十万例に達すると思われるが、今後さらに多くの眼科診断に「optical biopsy (光生検)」⁵⁴として役立つであろうことは明らかである。

3.3 その他の医科学への応用

眼底網膜は、光学的に比較的透明に近く、そのためOCTは最初の診断装置として実用化が早かった。その後、皮膚

空間分解能	測定試料	備考	文献
$1\ \text{mm} \times 1\ \text{mm}$, A $10\ \mu\text{m}$, L $4\ \mu\text{m}$	ceramics		28)
$3\ \text{mm} \times 3\ \text{mm}$, resol. $12\ \mu\text{m}$	<i>in vivo</i> human retina		33)
$3\ \text{mm} \times 3\ \text{mm}$		repetiveness: 384 Hz, scan speed: 21 m/s	34)
resol. $38\ \mu\text{m}$	$150\text{-}\mu\text{m}$ -thick glass cover slips	tuning capability: 25 nm/100 ms	35)
$2\ \text{mm} \times 2\ \text{mm}$, 200×200 , A $12\ \mu\text{m}$, L $31\ \mu\text{m}$	<i>in vitro</i> 人：リンパ腺	Piezo+GRIN	36)
$20\ \mu\text{m}$	test patterns+ latex bead solution		37)
$10\ \mu\text{m}$	chicken	$1400\ \text{photon}/\text{cm}^2$	38)
D1 mm×W2 mm, 200×200 , A $16\ \mu\text{m}$, L $22\ \mu\text{m}$	豚心筋		39)
$1\ \text{mm} \times 1\ \text{mm}$, 3 min., A $13\ \mu\text{m}$, L $5\ \mu\text{m}$, velocity $100\ \mu\text{m}/\text{s}$	ひな鳥		40)

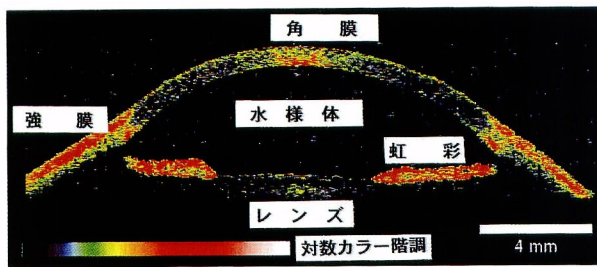


図8 ヒト眼球前房のOCT断層図⁵¹⁾.

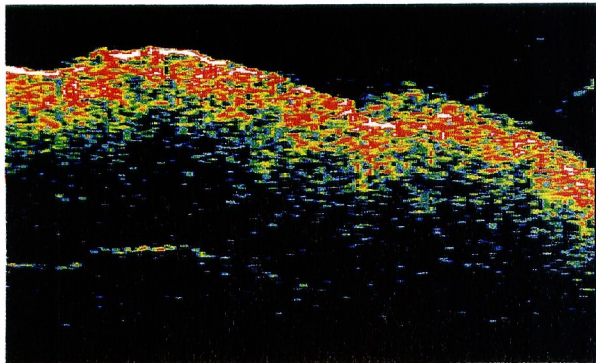


図9 筆者左眼まぶた皮膚のOCT断層図.

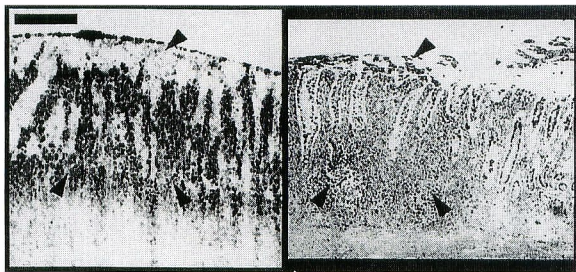


図10 結腸粘膜 (*in vitro*) OCT断層図 (a) と同部解剖顕微鏡図 (b)⁵⁶⁾.

科学疾患への応用が直ちに試みられた⁵⁵⁾。OCTによる健康皮膚(筆者の左眼まぶた)の映像を図9に例示する。表面に高反射を示す皮膚層と内部に毛細管の影が散見される。内視鏡への応用を図るため、*in vitro*における胃粘膜の炎症⁵⁶⁾、その対物レンズ下での観測⁵⁷⁾や、食道粘膜の観測⁵⁸⁾、さらには泌尿器内膜⁵⁹⁾の観測が報告されている。図10に結腸粘膜の病理学的マイクロ構造のOCTを例示する⁵⁶⁾。解剖顕微鏡像ときわめてよく対比していることがわかる。内視鏡との併用で鉗子の替わりの文字通り optical biopsy法の提案⁶⁰⁾やファイバースコープの回転型のもの⁶¹⁾、術中に断層を観測するもの⁶²⁾などが試験されている。日本人に多いといわれる胃ガンの早期発見と治療のための画期的な敏速診断法になるものと思われる。

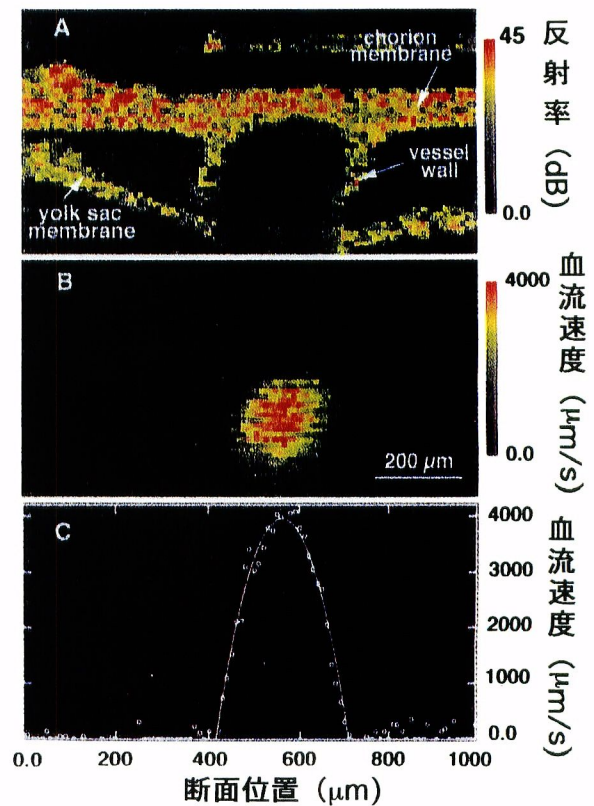


図11 光ドップラー断層像:ヌードマウス皮膚下断層像⁴⁰⁾。(A) 通常のOCT図, (B) ドップラーシフト検出による血管断層図, (C) 同血管断面中の血流速度分布測定曲線。

4. 今後の進展

後方散乱光を検出して、画像化する本方法は、光が必ずしも透過しない部位にも適用できることや、広帯域の反射スペクトルを利用していることから、反射分光法やドップラー映像化が当然考えられた。

4.1 ドップラー映像化法

前述までの断層像では、血管部が暗部として観測されている。血流が光を反射しないのではなく、ヘテロダイン・ビート周波数のみを帯域通過して信号化しているために、ドップラー・シフトを看過しているので映像化できないにすぎない。その点に注目して、optical Doppler tomography (ODT) が実現された。図11にヌードマウス皮膚下の血管暗部 (A) と抽出血管部 (B)、および血流速度分布図 (C) の見事な断層像を示す⁴⁰⁾。さらに、シフト周波数を電氣的に峻別して、動脈静脈が判別できる *in vivo* color Doppler OCT も実現され⁶³⁾、高精度の血流速度分布の観測も報告されている⁶⁴⁾。いずれ、眼底網膜中の血流分布図や胃粘膜下の血流分布図などの観測も相次いで報告されるであろうし、近年中に第2世代として診断装置も市販されるであろう。

4.2 分光映像法

生体の反射スペクトル特性はよく調べられており、例えば、眼球⁶⁵⁾や眼底⁶⁶⁾の反射スペクトルはかなり既知のことであるが、鉛直断面などの反射特性は、波長限定のSLO (scanning laser ophthalmoscope)⁶⁷⁾などで計れるのみである。分光学的な物質同定まではまだほとんど至っていない。広帯域なスペクトルを有するSLDや多モードレーザ一分光干渉法⁷⁾を用い、FTIRに準じた2重干渉計を構成⁶⁸⁾すれば、断層像と同時に分光像も観測可能となるであろう。深部到達度の改善とともに今後の課題である。

生体深部の映像化の最大の難関は、多層構造をなす組織中の多重散乱による、所望の位置の散乱ポテンシャル情報の散逸である。反射映像ではないが、透過散乱体表面からの少なくとも出射散乱情報光の散逸を防ぐため、ヘテロダイン検波法の指向性アンテナ特性と平面波干渉選択特性⁴⁴⁾を利用して、広角面積の2次元配列光検出面が考案された⁶⁹⁾。それにより素子数 N で分割したコヒーレントな部分波を独立にヘテロダイン検波し、 N 倍の信号の増大化に基づく高SN化による透過像の実時間映像が実現されている⁷⁰⁾。本方法を散乱ポテンシャルの散乱情報の捕捉という基本で考えると、光による今後の生体映像化の新たな手法が垣間見える。

後方散乱光ヘテロダイン・トモグラフィに用いられる低コヒーレンス干渉リフレクトメトリーをはじめ、実用化されたOCT技術やその生体映像への応用を概観した。生体はほとんど多層膜によって区分構成されており、観測の深達度が数ミリ以下でも、膜の形態学的情報が非侵襲で観測できれば作用機序や疾患などが解明できる。非侵襲、非接触で患者に苦痛を与えることなく、解剖学的病理所見の出せるこのoptical biopsy技術は、医療の現場でますます多様に実用化され、ルーチン検査の重要な位置を占めていくであろう。今後の目指すべき方向のひとつは、生体深部断層面の、ビデオレートでの動画像化であろう。また本方法は、各種無機材料や機能性食材などの非破壊顕微内部検査にも適用でき、今後この方面への実用化も期待できる。

将来役に立ってほしいのが工学の学問である。眼科用の実用機は米国で製品化され、日本国内販売に至ったときに先行する特許があったという痛快事であると筆者は思っている。普段はこの逆パターンで優秀な日本製品が苦しめられていることを思えばこそである。

筆者のOCT写真等を供与いただいた岸章治教授に感謝申し上げます。文献調査に協力してくれた本学専攻佐藤学助教授と木内博美嬢に感謝します。

文 献

- 1) T. H. Maiman: "Stimulated optical radiation in ruby masers," *Nature*, **187** (1960) 493-496.
- 2) 丹野直弘, 市村 勉, 佐伯昭雄: "光波反射像測定装置", 日本特許第2010042号(出願1990年).
- 3) 千葉慎二, 丹野直弘: "後方散乱光ヘテロダイントモグラフィ", 第14回レーザセンシングシンポジウム, 講演番号C3 (1991) pp. 44-45.
- 4) D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Puliafito and J. G. Fujimoto: "Optical coherence tomography," *Science*, **254** (1991) 1178-1181.
- 5) P. A. Flourney: "White-light interferometric thickness gauge," *Appl. Opt.*, **11** (1972) 1173-1177.
- 6) A. F. Fercher and E. Roth: "Ophthalmic laser interferometry," *Proc. SPIE*, **658** (1986) 48-51.
- 7) N. Tan-no, T. Ichimura, T. Funaba, N. Anndo and Y. Odagiri: "Optical multimode frequency-domain reflectometer," *Opt. Lett.*, **19** (1994) 587-589.
- 8) 丹野直弘, 市村 勉: "多モードレーザのコヒーレンスを用いた光反射強度分布再生法", 電子情報学会論文誌, **J77-C-1** (1994) 415-422.
- 9) Y. Wang, T. Funaba, T. Ichimura and N. Tan-no: "High-resolution optical time domain reflectometry based on a broadband continuous wave multimode laser diode," *Opt. Rev.*, **3** (1996) 556-559.
- 10) 市村 勉, 安藤直樹, 船場忠幸, 遠藤 茂, 丹野直弘: "干渉分光スペクトル分布検出による光反射強度分布再生法", レーザ研究, **24** (1996) 404-412.
- 11) 大越孝敬, 西原 浩, 岡本勝就, 久間和夫, 大津元一, 保立和夫(大越孝敬編): 光ファイバーセンサ(オーム社, 1986).
- 12) M. K. Barnoski and S. M. Jensen: "Fiber waveguide: A novel technique for investigation of attenuation characteristics," *Appl. Opt.*, **15** (1976) 2112-2115.
- 13) R. C. Youngquist, S. Carr and D. E. N. Davies: "Optical coherence-domain reflectometry: A new optical evaluation technique," *Opt. Lett.*, **12** (1987) 158-160.
- 14) K. Takada, N. Takato, J. Noda and N. Uchida: "Interferometric optical-time domain reflectometer to determine backscattering characterization of silica-based glass waveguides," *J. Opt. Soc. Am. A*, **7** (1990) 857-867.
- 15) H. Barfuss and E. Brinkmeyer: "Modified optical frequency domain reflectometry with high spatial resolution for components of integrated optic systems," *J. Lightwave Tech.*, **7** (1989) 3-10.
- 16) K. Hotate and O. Kamatani: "Reflectometry by means of optical coherence modulation," *Electron. Lett.*, **25** (1989) 1503-1505.
- 17) K. Iizuka, Y. Imai, A. P. Freudorger, R. James, R. Wong and S. Fujii: "Optical step frequency reflectometer," *J. Appl. Phys.*, **68** (1990) 932-936.
- 18) T. Ichimura, N. Anndo, T. Funaba, S. Endo, Y. Odagiri, N. Tan-no and H. Inaba: "High-resolution reflectometry by optical multidigitized coherence," *Opt. Rev.*, **3** (1996) 38-46.
- 19) 宮原利治, 大坂 学, 原 武文, 中村孝一郎, 伊藤弘昌: "周波数シフト帰還型レーザを用いた長距離高精度光 reflectometry", *Proc. 19th Meet. Lightwave Sensing Technol.* (1997) pp. 89-96.
- 20) X. Clivaz, F. M. Weible, R. P. Salathe, R. P. Novak and H. H. Gilgen: "Tissue investigation with optical coherence

- domain reflectometry," *Proc. SPIE*, **1647** (1992) 21-27.
- 21) Y. J. Rao, Y. N. Ning and D. A. Jackson: "Synthesized source for white-light sensing system," *Opt. Lett.*, **18** (1993) 462-464.
 - 22) G. J. Tearney, B. E. Bouma, S. A. Boppart, B. Golubovic, E. A. Swanson and J. G. Fujimoto: "Rapid acquisition of in vivo biological images by use of optical coherence tomography," *Opt. Lett.*, **21** (1996) 1408-1410.
 - 23) B. E. Bouma, G. J. Tearney, I. P. Bilinsky, B. Golubovic and J. G. Fujimoto: "Self-phase-modulated Kerr-lens mode locked Cr:forsterite laser source for optical coherence tomography," *Opt. Lett.*, **21** (1996) 1839-1841.
 - 24) A. F. Fercher: "Optical coherence tomography," *J. Biomed. Opt.*, **1** (1996) 157-173.
 - 25) J. A. Izatt, M. R. Hee, G. M. Owen, E. A. Swanson and J. G. Fujimoto: "Optical coherence microscopy in scattering media," *Opt. Lett.*, **19** (1994) 590-592.
 - 26) 田尻秀幸, 白石偉久, 近江雅人, 春名正光: "低コヒーレンス光干渉による屈折率と厚さ同時精密測定", *Proc. 17th. Meet. Lightwave Sens. Technol.* (1996) 61-68.
 - 27) 深野 天, 山口一郎: "低コヒーレンス干渉顕微鏡による多層構造試料の解析", *レーザー研究*, **26** (1998) 672-676.
 - 28) M. Bashkansky, M.D. Duncan, M. Kahn, D. Lewis III and J. Reintjes: "Subsurface defect detection in ceramics by high-speed high-resolution optical coherent tomography," *Opt. Lett.*, **22** (1997) 61-63.
 - 29) T. Funaba, N. Tan-no and H. Ito: "Multimode-laser reflectometer with a multichannel wavelength detector and its application," *Appl. Opt.*, **36** (1997) 8919-8928.
 - 30) E. Beaufrepaire, A. C. Boccara, M. Labec, L. Blanchot and H. Saint-Jalmes: "Full-field optical coherence microscopy," *Opt. Lett.*, **23** (1998) 244-246.
 - 31) 市村 勉, 武田雅雄, 船場忠幸, 遠藤 茂, 丹野直弘: "光散乱媒質を透した物体の光波コヒーレンス映像法", *光学*, **26** (1997) 599-607.
 - 32) M. Takeda and H. Yamamoto: "Fourier-transform speckle profilometry: Three-dimensional shape measurements of diffuse objects with large height steps and/or spatially isolated surfaces," *Appl. Opt.*, **33** (1994) 7829-7837.
 - 33) A. G. Podoleanu, G. M. Dobre and D. A. Jackson: "En-face coherence imaging using galvanometer scanner modulation," *Opt. Lett.*, **23** (1998) 147-149.
 - 34) J. Ballif, R. Gianotti, Ph. Chavanne, R. Walti and R. P. Salathe: "Rapid and scalable scans at 21 m/s in optical low-coherence reflectometry," *Opt. Lett.*, **22** (1997) 757-759.
 - 35) S. R. Chinn, E. A. Swanson and J. G. Fujimoto: "Optical coherence tomography using a frequency-tunable optical source," *Opt. Lett.*, **22** (1997) 340-342.
 - 36) S. A. Boppart, B. E. Bouma, C. Pitris, G. J. Tearney, J. G. Fujimoto and M. E. Brezinski: "Forward-imaging instruments for optical coherence tomography," *Opt. Lett.*, **22** (1997) 1618-1620.
 - 37) G. Le Tolguenec, E. Lantz and F. Devaux: "Imaging through scattering media by parametric amplification of images: Study of the resolution and the signal-to-noise ratio," *Appl. Opt.*, **36** (1997) 8292-8297.
 - 38) Y. Guo, P. P. Ho, H. Savage, D. Harris, P. Sacks, S. Schantz, F. Liu, N. Zhadin and R. R. Alfano: "Second-harmonic tomography of tissues," *Opt. Lett.*, **22** (1997) 1323-1325.
 - 39) M. J. Everett, K. Schoenberger, B. W. Colston, Jr. and L. B. Da Silva: "Birefringence characterization of biological tissue by use of optical coherence tomography," *Opt. Lett.*, **23** (1998) 228-230.
 - 40) Z. Chen, T. E. Milner, S. Srinivas, X. Wang, A. Malekafzali, M. J. C. van Gemert and J. S. Nelson: "Noninvasive imaging of in vivo blood flow velocity using optical Doppler tomography," *Opt. Lett.*, **22** (1997) 1119-1121.
 - 41) E. Wolf: "Three-dimensional structure determination of semi-transparent objects from holographic data," *Opt. Commun.*, **1** (1969) 153-156.
 - 42) 市村 勉, 武田雅雄, 船場忠幸, 遠藤 茂, 丹野直弘: "生体のコヒーレンス映像法における散乱光成分除去効果特性", *レーザー研究*, **25** (1997) 218-223.
 - 43) K. P. Chan, M. Yamada, B. Devaraj and H. Inaba: "Optical imaging through highly scattering media by use of heterodyne detection in the 1.3- μm wavelength region," *Opt. Lett.*, **20** (1995) 492-494.
 - 44) A. E. Siegman: "The antenna properties of optical heterodyne receivers," *Appl. Opt.*, **6** (1966) 1588-1594.
 - 45) H. Inaba, M. Toida and T. Ichimura: "Achievement of laser absorption computed tomography based on coherent detection imaging method for biomedical applications," *CLEO '90 Tech. Dig. Ser.*, Washington D. C., Opt. Soc. Am., **7** (1990) 599-600.
 - 46) M. Toida, M. Kondo and H. Inaba: "Optical heterodyne technique for achieving excellent image detection in highly scattering media such as biological substances and tissues," *PSA Annu. Meet. 1989, Tech. Dig. Ser.*, Washington, D. C., Opt. Soc. Am., **18** (1989) 223, paper F16.
 - 47) B. Devaraj, M. Usa, K. P. Chan, T. Akatsuka and H. Inaba: "Recent advances in coherent detection imaging (CDI) in biomedicine: Laser tomography of human tissues in vivo and in vitro," *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.*, **2** (1996) 1008-1016.
 - 48) S. W. Wilkins, T. E. Gureyev, D. Gao, A. Pogany and A. W. Stevenson: "Phase-contrast imaging using polychromatic hard X-rays," *Nature*, **384** (1996) 335-338.
 - 49) E. A. Swanson, J. A. Izatt, M. R. Hee, D. Huang, C. P. Lin, J. S. Schuman, C. A. Puliafito and J. G. Fujimoto: "In vivo retinal imaging by optical coherence tomography," *Opt. Lett.*, **18** (1993) 1864-1866.
 - 50) J. A. Izatt, M. R. Hee, D. Huang, J. G. Fujimoto, E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Shuman and C. A. Puliafito: "Ophthalmic diagnostics using optical coherence tomography," *Proc. SPIE*, **1877** (1993) 136-144.
 - 51) C. A. Puliafito, M. R. Hee, J. S. Schuman and J. G. Fujimoto: *Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases* (Slack Incorporated, NJ, 1996).
 - 52) 高橋寛二, 岸 章治編著: 臨床眼科, 9月号, 特集 OCT, **52** (1998).
 - 53) W. Drexler, O. Findl, R. Menapace, A. Kruger, A. Wedrich, G. Rainer, A. Baumgartner, C. K. Hitzenberger and A. F. Fercher: "Dual beam optical coherence tomography: Signal identification for ophthalmologic diagnosis," *J. Biomed. Opt.*, **3** (1998) 55-65.
 - 54) J. G. Fujimoto, M. E. Brezinski, G. J. Tearney, S. A. Boppart, B. Bouma, M. R. Hee, J. F. Southern and E. A. Swanson: "Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography," *Nature. Med.*, **1** (1995) 970-972.

- 55) J. M. Schmitt, M. J. Yadlowsky and R. F. Bonner: "Subsurface imaging of living skin with optical coherence microscopy," *Dermatology*, **191** (1995) 93-98.
- 56) G. J. Tearney, M. E. Brezinski, J. F. Southern, B. E. Bouma, S. A. Boppart and J. G. Fujimoto: "Optical biopsy in human gastrointestinal tissue using optical coherence tomography," *Am. J. Gastroenterol.*, **92** (1997) 1800-1804.
- 57) J. A. Izatt, M. D. Kulkarni, H. W. Wang, K. Kobayashi and M. V. Sivak, Jr.: "Optical coherence tomography and microscopy in gastrointestinal tissues," *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.*, **2** (1996) 1017-1028.
- 58) K. Kobayashi, J. A. Izatt, M. D. Kulkarni, J. Willis and M. V. Sivak, Jr.: "High-resolution cross-sectional imaging of the gastrointestinal tract using optical coherence tomography: Preliminary results," *Gastrointest. Endosc.*, **47** (1998) 515-523.
- 59) G. J. Tearney, M. E. Brezinski, J. F. Southern, B. E. Bouma, S. A. Boppart and J. G. Fujimoto: "Optical biopsy in human urologic tissue using optical coherence tomography," *J. Urol. Baltimore*, **157** (1997) 1915-1919.
- 60) F. I. Fledchtein, V. M. Gelikonov, G. V. Gelikonov, R. V. Kuranov, N. D. Gladkova, A. M. Sergeev, N. M. Shakhova, I. A. Kuznetzova, A. N. Denisenko and O. S. Streltzova: "Design and performance of an endoscopic OCT system for in vivo studies of human mucosa," *CLEO '98, CTuL1* (1998) pp. 122-123.
- 61) G. J. Tearney, M. E. Brezinski, B. E. Bouma, S. A. Boppart, C. Pitris, J. F. Southern and J. G. Fujimoto: "In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography," *Science*, **276** (1997) 2037-2039.
- 62) S. A. Boppart, J. M. Herrmann, C. Pitris, B. E. Bouma, G. J. Tearney, M. E. Brezinski and J. G. Fujimoto: "Interventional optical coherence tomography for sutgical guidance," *CLEO '98, CTuL2* (1998) pp. 123-124.
- 63) J. A. Izatt, M. D. Kulkarni, S. Yazdanfar, J. K. Barton and A. J. Welch: "In vivo bidirectional color Doppler flow imaging of picoliter blood volumes using optical coherence tomography," *Opt. Lett.*, **22** (1997) 1439-1441.
- 64) M. D. Kulkarni, T. G. van Leeuwen, S. Yazdanfar and J. A. Izatt: "Velocity accuracy enhancement and frame rate limitations in color Doppler optical coherence tomography," *CLEO '98, CTuL4* (1998) pp. 125-127.
- 65) D. van Norren and L. F. Tiemeijer: "Spectral reflectance of the human eye," *Vision Res.*, **26** (1986) 313-320.
- 66) F. C. Dlori and K. P. Pflibsen: "Spectral reflectance of the human ocular fundus," *Appl. Opt.*, **28** (1989) 1061-1077.
- 67) D. P. Wornson, G. W. Hughes and R. H. Webb: "Fundus tracking with the scanning laser ophthalmoscope," *Appl. Opt.*, **26** (1987) 1500-1504.
- 68) T. Hellmuth and M. Welle: "Simultaneous measurement of dispersion, spectrum, and distance with a Fourier transform spectrometer," *J. Biomed. Opt.*, **3** (1998) 7-11.
- 69) K. P. Chan and D. K. Killinger: "Coherent summation of spatially distorted laser Doppler signals by using a two-dimensional heterodyne detector array," *Opt. Lett.*, **17** (1992) 1237-1239.
- 70) K. P. Chan, K. Satori and H. Inaba: "Heterodyne detection of spatially distorted laser signals with a two-dimensional detector array for optical imaging of tissues," *CLEO '98 Tech. Digest, CWF8* (1998) pp. 232-233.

(1998年11月9日受理)