

眼科における光干渉断層イメージングのトレンド

安野 嘉晃

Trends of Optical Coherence Tomography in Ophthalmology

Yoshiaki YASUNO

A series of research articles published in early days of optical coherence tomography (OCT) suggests that OCT was intended to be applied to the clinical ophthalmology even when the inventors were working for pure engineering aspects of OCT. This article describes the brief history of optical coherence tomography (OCT) from two perspectives of technology and its application. This history will provide us a case study of one of the best-practiced research project of medical-optical technology.

Key words: optical coherence tomography, ophthalmology, biomedical optics

光コヒーレンストモグラフィー (OCT; optical coherence tomography) とは、干渉を利用して生きた生体組織の断層像を得るための技術である¹⁾。OCT は試料の深さ方向の構造を分解するために低コヒーレンス干渉の原理を用いている。そのため、日本語では、光コヒーレンストモグラフィーもしくは光干渉断層計と訳される。OCT で試料を計測する際には、まず、試料内に光 (プローブ光) を集光し、そこから反射散乱されてきた光と干渉計の参照光の光の間の干渉信号を計測する。低コヒーレンス干渉計である OCT では、一般的に低コヒーレンス光源、つまり広帯域光源を光源とする。この光源の時間的低コヒーレンス性により、参照光路とプローブ光路の光路長が一致した場合にのみ干渉信号が得られる。この性質を用いることで試料の深さ方向の構造を分解するのである。このため、OCT で試料の奥行方向の構造を分解する際には参照光路の光路長を走査しながら干渉信号を計測する必要がある。さらに、ガルバノミラーを用いて上記のプローブ光の焦点位置を走査することで試料の横方向の構造を得る。つまり、OCT で二次元の断層を撮影する際には二次元の走査が必要とされ、同様に、三次元構造の取得には三次元の走査が必要とされる。

OCT は次のような点で他のさまざまな医療断層技術から区別される。まず、OCT は弱い近赤外光をプローブ光

として用いる。そのため、完全に無侵襲である。次に、OCT は X 線 CT や MRI、超音波断層に比べ高い分解能をもつ²⁾。OCT の典型的な分解能は 10 μm またはそれ以下である。最後に、OCT は高速な生体計測が可能である。第一世代の OCT は前述のような単純な低コヒーレンス干渉に基づいており、深さ方向の一次元構造の計測に一次元の機械的走査を必要とする。しかし、その計測速度は毎秒数百深さスキャン (A-スキャン) であり、生体眼の二次元トモグラフィーの取得が可能であった³⁾。この第一世代の OCT は、現在ではタイムドメイン OCT (TD-OCT) とよばれる。さらに、フーリエドメイン OCT (FD-OCT) とよばれる第二世代の OCT は、深さ方向の計測に機械的走査を必要としない。このため、毎秒数万から数十万の A-スキャンの取得が可能であり、それを利用して生きた眼球の三次元トモグラフィーの取得が可能となった⁴⁾。

上記のような利点のほかに、OCT には限界も存在する。それは、その画像侵襲が数 mm 程度しかないことである。これは、プローブ光である近赤外光が試料によって散乱されてしまうためである。そのため、OCT はすべての用途でその力を発揮する技術ではない。しかしながら、OCT で計測するのにきわめて適した臓器が存在する。それが眼である。

1. 眼科における OCT

現在、OCT は皮膚科⁵⁾、歯科⁶⁾、消化器科⁷⁾、循環器科⁸⁾ を含むさまざまな診療分野で応用されている。なかでも眼科での OCT 利用はきわめて進んでおり、すでに眼科診断になくてはならない装置となっている。

最初に OCT 技術が世に出たのは 1991 年、マサチューセッツ工科大学 (MIT) の研究グループが出版した論文によってであった¹⁾。この論文を見てみると、OCT はその始まりから眼科での応用を強く意識したものであったことがわかる。このことは次に述べる 3 つの事実が裏付けている。

まず、この論文で計測対象になっているのは豚死体眼の黄斑部と視神経乳頭である。黄斑部および視神経乳頭の異常の検出はさまざまな眼科疾患の検査と治療において重要である。豚眼とはいえこれらの部位を最初の計測試料として選んだことは、OCT が将来的な眼科臨床検査装置となることを意識して開発されたことを物語っている。

次に、この論文の著者構成にも OCT の将来計画がみとれる。この論文の最終著者はレーザー研究者である MIT の Fujimoto。その一方で、眼科研究者である Harvard Medical School の Schuman と Pliafito が名を連ねている。さらに、第一著者である Huang は工学と医学をダブル・メジャーで学ぶ大学院生であった。

最後に、この論文の後に続けて同じ著者らによって出版された論文をみてみよう。MIT のグループは、最初の論文の翌年 (1992 年) に高速低コヒーレンス・リフレクトメトリーに関する論文を公表している⁹⁾。この論文は OCT でではなく、高速な低コヒーレンス干渉計に関するものであり、眼科試料をターゲットとしたものではない。しかしながら、*in vivo* 眼を計測するためには、高速な低コヒーレンス干渉計が必要なことは明確である。また、この論文の投稿が 1991 年 9 月であることも注目に値する。つまり、著者らは、1991 年の最初の論文と並行して、その高速化に関する研究も行っていたことになる。さらにその 1 年後の 1993 年には、初の *in vivo* ヒト眼底の OCT が発表されることになる¹⁰⁾。

このように、OCT は、その開発初期から眼科での応用を強く意識した技術であった。それでは、なぜ眼科だったのだろうか。それは、眼球が光計測ときわめて親和性の高い臓器だったからである。眼は人体の中で唯一の光学機器であり、結像システムである。ゆえに、眼球の光学系そのものを利用して網膜を外部に結像するような光学システムを構築することができる。そのため、眼底は光学的にイメージングしやすい臓器であるといえる。

また、眼組織の特徴として、光学的透明性が挙げられる。これは、OCT イメージングにおいてきわめて有利に働く。前述のように、OCT の侵達は表面からわずか数 mm である。しかし、眼球において「表面」とは、角膜の表面のことではない。OCT の計測対象である網膜は眼球の表面から約 24 mm の深さに位置しているが、表面から網膜の間に存在する組織 (角膜、房水、水晶体、硝子体) にはほとんど散乱が存在しない。そのため、OCT の侵達は眼球表面からではなく、網膜表面から数 mm になる。そして、この侵達度は眼底疾患の検査に十分な深さである。

さらに、OCT の画像方向も、眼科診断における OCT の価値を決定的なものにした要素のひとつである。眼科におけるほぼすべてのイメージング装置は、*en face* 方向 (真正面から眼を覗きこんだ方向) から組織を画像化する装置である。一方、OCT を用いることにより、深さ方向への断層画像を得ることができる。また、現在一般化した第二世代の OCT であるフーリエドメイン OCT (FD-OCT) を用いることで、三次元の断層イメージングも可能である。このことは OCT の臨床価値を大きく高めることになった。

最後に、OCT の非侵襲性も、眼科分野での OCT の普及に拍車をかけた。眼底組織はバイオプシーの難しい組織である。それは、眼底そのものがイメージセンサーであり、バイオプシーによる組織の切除は、そのままセンシング領域の欠損につながるからである。その点、OCT は弱い近赤外光によって組織を照射するだけの検査であり、完全に非侵襲である。このことも OCT の価値を、特に眼科において高める要因になった。

2. OCT による網膜の画像化

以上を踏まえて、眼科分野における OCT の活用をみていこう。眼科における OCT の検査対象は、大きく 2 つに分けられる。つまり、前眼部と後眼部 (眼底) である。前述のように、眼底は約 24 mm の眼光学系の奥に位置している。この眼光学系を構成する組織の内容物のほとんどは水である。つまり、眼底 OCT のプローブ光は往復で 5 cm 近く水の中を伝搬する必要がある。そのため、眼底 OCT のプローブ光は水に吸収されにくい波長を用いる必要がある。近赤外領域では、830 nm 付近に水の吸収が極小になる領域が存在する。現在実用化されている眼底 OCT の多くは、この波長帯域で実装されている。

図 1 に、830 nm 帯域のプローブ光を用いた高分解 FD-OCT¹¹⁾ で撮影された正常網膜黄斑部の断層画像を示す。ここで、以下に示す網膜の各層が明瞭に可視化されていることがわかる：視神経線維層 (NFL)、神経節細胞層

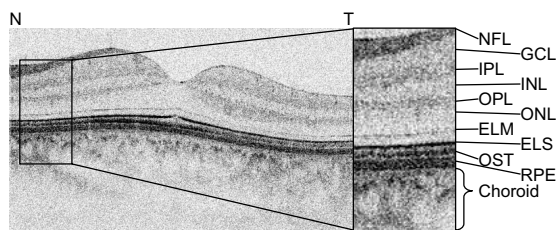


図1 高分解 OCT で撮影された *in vivo* 正常眼の網膜中心部 (黄斑部).

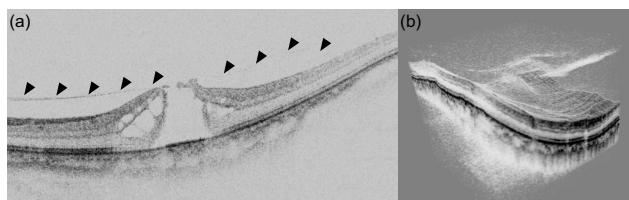


図2 830-nm FD-OCT で撮影された黄斑円孔症例の網膜断層像 (a) と、同じ症例の三次元 OCT 像 (b).

(GCL), 内網状層 (IPL), 内顆粒層 (INL), 外網状層 (OPL), 外顆粒層 (ONL), 外境界膜 (ELM), 視細胞内接のエリプソイド領域 (ELS), 視細胞外接末端 (OST), 網膜色素上皮 (RPE), 脈絡膜 (choroid). OCT 開発当初, ELS における OCT 信号は視細胞内接と外接の境界面における反射であると考えられていた. そのため, 今日でも IS/OS (inner segment-outer segment junction) と表記される. また, 初期の OCT は分解能が低く, RPE 付近の複数の層 (ELS, OST, RPE) を分離して可視化することができなかった. そのため, これらの層を合わせて色素上皮複合体 (RPE complex) とよぶことがある. RPE の直下にはブルッフ膜とよばれる膜が存在する. しかしながら, 正常眼ではブルッフ膜と RPE は密着しており, OCT で分離・可視化することはできない. また, これらの層で形作られる網膜のさらに奥には, 脈絡膜とよばれる組織が存在する. 狭義の網膜は RPE より前の網膜を示すが, 広義の網膜は脈絡膜を含むことがある.

脈絡膜のさらに奥には強膜 (いわゆる白目の部分) が存在する. しかし強膜は光を強く散乱することが知られており, 830 nm OCT での画像化は困難である.

830 nm の FD-OCT¹²⁾ で撮影された症例 (黄斑円孔) の眼底二次元断層像 (a) と三次元断層像 (b) を図 2 に示す. 二次元断層像において, 黄斑中心部で網膜が色素上皮から剥離していることが明瞭に可視化されている. さらに, 矢印で示された部分に見える硝子体により, 網膜が前方 (画像上方) に牽引されていることがみてとれる. また, 三次元断層では網膜の剥離が逆白状の網膜の隆起を形作っていること, および, 剥離した硝子体の後部がその逆

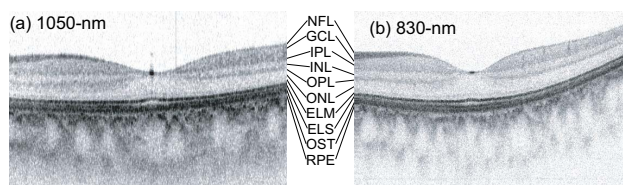


図3 1050 nm FD-OCT で撮影された正常眼黄斑部 (a) と, 830 nm FD-OCT で撮影された同部位 (b). (文献¹³⁾より改変)

白状隆起の中心部で網膜に接続し, 網膜を牽引していることがみてとれる.

3. OCT による脈絡膜の画像化

脈絡膜は網膜のさらに後部 (深部) に存在する組織であり, 網膜後部の栄養を担っている. そのため, 血管豊富な組織であり, 光を強く散乱する. また, メラニン色素を多く含み, 830 nm の光を強く吸収する. そのため, 従来の 830 nm の OCT で脈絡膜を高コントラストに画像化することはできなかった. しかしながら, 脈絡膜はさまざまな眼底疾患と関連していると考えられており, *in vivo* での画像化が待ち望まれていた.

そのような中, 脈絡膜を画像化する技術として登場したのが 1050 nm の OCT である. 1050 nm 帯域は近赤外で 2 番目の水の吸収が極小になる領域である. そのため, 眼光学系の水の吸収の影響をあまり受けずに眼底に到達することができる. また, 眼底に到達した後は, 比較的長い波長を生かし, 組織の散乱の影響をあまり受けずに眼底深部まで画像化することができる.

図 3 に 1050 nm (a) と 830 nm (b) の FD-OCT で撮影された *in vivo* 正常眼黄斑部の画像を示す. RPE よりも後部 (画像下部) にある脈絡膜において, 1050 nm OCT は高い画像コントラストを示していることがみてとれる.

1050 nm OCT の利点は脈絡膜の可視化だけではなく, より一般的に, 色素上皮下の異常すべてにおいて 830 nm OCT よりも高い可視性を示す. 図 4 はポリープ状脈絡膜新生血管 (PCV) 症例の眼底二次元断層である. 4 つの図のうち, 上の行に示された 2 つは 1050 nm FD-OCT で撮影され, 下の行の 2 つは上と同じ部位を 830 nm FD-OCT で撮影した画像である. 830 nm の画像では隆起した色素上皮の下は一様に中程度の散乱を呈しているのに対し, 1050 nm の画像では低散乱の部位と高散乱の部位がコントラストされていることがわかる. この OCT 画像をインドシアニンググリーン眼底造影と比較することで, この高散乱部位が造影に現れるポリープ所見と一致することがわかっている. このことは, 非侵襲計測である 1050 nm OCT によって, 侵襲計測である造影検査の需要の一部を置き換え

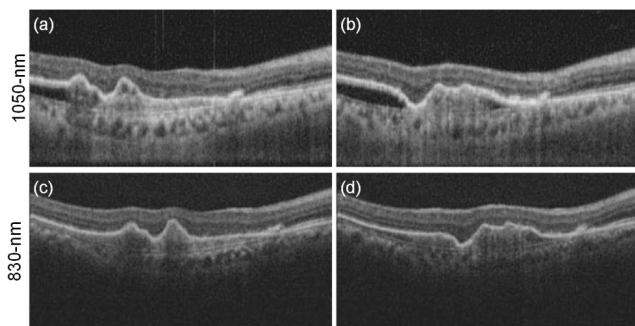


図4 ポリープ状脈絡膜新生血管症例の眼底 OCT 像。(a) (b) : 1050 nm OCT で撮影されたもの、(c) (d) : (a) (b) と同部位を 830 nm OCT で撮影したもの。(文献¹⁴⁾より改変)

ることが可能であることを示唆している。

現在、1050 nm の臨床用眼底 OCT は、一社一製品が発売されているのみである。しかし、すでに他社からもプロトタイプ機とそれを用いた臨床研究結果が公表されており、近い将来には 830 nm OCT を置き換えることが期待されている。

4. OCT による前眼部画像化

前眼部はその画像化条件が眼底と大きく異なる。まず、被計測対照である組織が人体の表面付近に存在する。また、組織の一部は強膜に覆われており、プローブ光は強く散乱を受ける。このため、前眼部 OCT は眼底よりも長波長な 1310 nm 帯域のプローブ光を用いて実装されることが多い^{15,16)}。1310 nm では 830 nm、1050 nm に比べれば光が水に強く吸収されるが、やはり、水の吸収は極小である。また、波長が長いこと生体組織の散乱の影響を受けにくく、より深部までの画像化が可能である。

前眼部の OCT には大きく分けて 2 つの用途がある。一つは、イメージング装置としての眼を検査するという用途である。この用途では、角膜の形状を三次元的にイメージングし、その形態を解析することで光学系としての眼の異常を評価する。この評価は、特に円錐角膜の検出に有効なことが知られている。

もう一つの用途が、眼の表面付近の異常と人為的に作られた構造の評価である。前者は翼状片などの表面疾患であり、後者は線維柱帯切除術などで外科的に形成される機能をもった構造である。線維柱帯切除術は緑内障手術のひとつであり、前眼部強膜と結膜の間にブレブとよばれるリザーバー構造を構築するものである。これにより、前眼房内の房水の一部がブレブに流出し、眼圧を減少させることができる。高い眼圧は視神経にストレスを与え緑内障を進行させることが知られている。つまり、線維柱帯切除術と

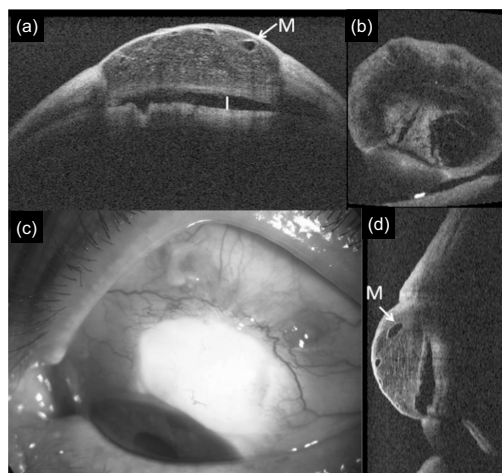


図5 1310 nm OCT で撮影された線維柱帯切除術の手術痕(ブレブ)。(a) (b) (d) は OCT の水平、en face、垂直断層。(c) は同部位を撮影した前眼部写真。

は眼圧を下げることで緑内障の進行を抑制するための手術である。ここで、ブレブの構造は長期にわたり維持され、長期間眼圧加工機能が維持される必要がある。しかし、ブレブは、いふなれば、眼球に人為的に作成された傷であり、自然治癒が起こる。近年ではマイトマイシン C などの薬剤を使用してこの創傷治癒を遅らせるという手法がとられているが、やはり、長期的には創傷治癒が起こる。そこで、ブレブの様子を定期的にモニターし、必要に応じて再介入を行う必要がある。その手段として前眼部 OCT が有効であることが知られている。

図5は 1310 nm FD-OCT で撮影されたブレブの断層像を示している。M で示された部分に小嚢胞、I で示された部分にブレブの水隙があることがみてとれる。このようなブレブの内部構造は前眼部 OCT の導入以前は可視化することができなかった。今後、OCT を利用した緑内障手術の最適化プロトコルの開発が望まれる。

本稿で示したように、OCT はその始まりから医療応用を強く意識した技術であった。OCT を単なる技術としてとらえた場合、それは、数ある低コヒーレンス干渉計のバリエーションのひとつにすぎない。そうだとすれば、「OCT の発明」とは一体何だったのであろうか。それは、OCT という名称の発明だったのではないだろうか。低コヒーレンス干渉計の「干渉計」の英語表記である interferometer とは、interference + meter であり、つまり、光干渉を計測する装置、という意味である。一方、OCT の tomography はギリシャ語で「断層」を表す tomos に「記録」を表す -graphy を繋げることで生まれた単語である。つまり、tomography は試料の断層を記録することを目的とした技

術である。低コヒーレンス干渉計は OCT という名前を与えられることで、明確に断層装置として目的を与えられたのではないだろうか。

本稿では誌面のカラー表現の制限により触れなかったが、現在、干渉技術としての OCT 開発の中心は、ドップラー OCT^{12, 17, 18)}、偏光 OCT^{19, 20)}、マルチファンクション OCT²¹⁻²⁴⁾ などのように、プローブ光の情報をすべて計測するための拡張へと進んでいる。しかし、OCT を干渉技術ではなく医療断層技術としてとらえた場合、その研究範囲は光学のみにとどまらず、信号処理、画像処理、インフォマティクス、機械学習、基礎医学、臨床医学なども含むことになる。今後の OCT の発展においては、このような非光学分野からの貢献が強く望まれる。

文 献

- 1) 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: "Optical coherence tomography," *Science*, **254** (1991) 1178-1181.
- 2) J. G. Fujimoto and W. Drexler: "Introduction to optical coherence tomography," *Optical Coherence Tomography Technology and Applications*, eds. J. G. Fujimoto and W. Drexler (Springer, 2008) pp. 1-45.
- 3) A. Rollins, S. Yazdanfar, M. Kulkarni, R. Ung-Arunyawee and J. Izatt: "In vivo video rate optical coherence tomography," *Opt. Express*, **3** (1998) 219-229.
- 4) N. Nassif, B. Cense, B. Park, M. Pierce, S. Yun, B. Bouma, G. Tearney, T. Chen and J. de Boer: "In vivo high-resolution video-rate spectral-domain optical coherence tomography of the human retina and optic nerve," *Opt. Express*, **12** (2004) 367-376.
- 5) M. C. Pierce, J. Strasswimmer, B. H. Park, B. Cense and J. F. de Boer: "Advances in optical coherence tomography imaging for dermatology," *J. Invest. Dermatol.*, **123** (2004) 458-463.
- 6) L. L. Otis, M. J. Everett, U. S. Sathyam and B. W. Colston: "Optical coherence tomography: A new imaging technology for dentistry," *J. Am. Dent. Assoc.*, **131** (2000) 511-514.
- 7) Michalina J. Gora, J. S. Sauk, R. W. Carruth, K. A. Gallagher, M. J. Suter, N. S. Nishioka, L. E. Kava, M. Rosenberg, B. E. Bouma and G. J. Tearney: "Tethered capsule endomicroscopy enables less invasive imaging of gastrointestinal tract microstructure," *Nat. Med.*, **19** (2013) 238-240.
- 8) G. J. Tearney, S. Waxman, M. Shishkov, B. J. Vakoc, M. J. Suter, M. I. Freilich, A. E. Desjardins, W.-Y. Oh, L. A. Bartlett, M. Rosenberg and B. E. Bouma: "Three-dimensional coronary artery microscopy by intracoronary optical frequency domain imaging," *J. Am. Coll. Cardiol. Imaging*, **1** (2008) 752-761.
- 9) E. A. Swanson, D. Huang, M. R. Hee, J. G. Fujimoto, C. P. Lin and C. A. Puliafito: "High-speed optical coherence domain reflectometry," *Opt. Lett.*, **17** (1992) 151-153.
- 10) 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.
- 11) Y. Hong, S. Makita, M. Yamanari, M. Miura, S. Kim, T. Yatagai and Y. Yasuno: "Three-dimensional visualization of choroidal vessels by using standard and ultra-high resolution scattering optical coherence angiography," *Opt. Express*, **15** (2007) 7538-7550.
- 12) S. Makita, Y. Hong, M. Yamanari, T. Yatagai and Y. Yasuno: "Optical coherence angiography," *Opt. Express*, **14** (2006) 7821-7840.
- 13) Y. Yasuno, Y. Hong, S. Makita, M. Yamanari, M. Akiba, M. Miura and T. Yatagai: "In vivo high-contrast imaging of deep posterior eye by 1- μ m swept source optical coherence tomography and scattering optical coherence angiography," *Opt. Express*, **15** (2007) 6121-6139.
- 14) Y. Yasuno, M. Miura, K. Kawana, S. Makita, M. Sato, F. Okamoto, M. Yamanari, T. Iwasaki, T. Yatagai and T. Oshika: "Visualization of sub-retinal pigment epithelium morphologies of exudative macular diseases by high-penetration optical coherence tomography," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **50** (2009) 405-413.
- 15) S. Radhakrishnan, A. M. Rollins, J. E. Roth, S. Yazdanfar, V. Westphal, D. S. Bardenstein and J. A. Izatt: "Real-time optical coherence tomography of the anterior segment at 1310 nm," *Arch. Ophthalmol.*, **119** (2001) 1179-1185.
- 16) Y. Yasuno, V. D. Madjarova, S. Makita, M. Akiba, A. Morosawa, C. Chong, T. Sakai, K.-P. Chan, M. Itoh and T. Yatagai: "Three-dimensional and high-speed swept-source optical coherence tomography for in vivo investigation of human anterior eye segments," *Opt. Express*, **13** (2005) 10652-10664.
- 17) B. R. White, M. C. Pierce, N. Nassif, B. Cense, B. H. Park, G. J. Tearney, B. E. Bouma, T. C. Chen and J. F. de Boer: "In vivo dynamic human retinal blood flow imaging using ultra-high-speed spectral domain optical coherence tomography," *Opt. Express*, **11** (2003) 3490-3497.
- 18) R. Leitgeb, L. Schmetterer, W. Drexler, A. Fercher, R. Zawadzki and T. Bajraszewski: "Real-time assessment of retinal blood flow with ultrafast acquisition by color Doppler Fourier domain optical coherence tomography," *Opt. Express*, **11** (2003) 3116-3121.
- 19) M. Pircher, E. Götzinger, R. Leitgeb, H. Sattmann, O. Findl and C. Hitzenberger: "Imaging of polarization properties of human retina in vivo with phase resolved transversal PS-OCT," *Opt. Express*, **12** (2004) 5940-5951.
- 20) M. Yamanari, S. Makita, Y. Lim and Y. Yasuno: "Full-range polarization-sensitive swept-source optical coherence tomography by simultaneous transversal and spectral modulation," *Opt. Express*, **18** (2010) 13964-13980.
- 21) B. Park, M. C. Pierce, B. Cense, S.-H. Yun, M. Mujat, G. Tearney, B. Bouma and J. de Boer: "Real-time fiber-based multifunctional spectral-domain optical coherence tomography at 1.3 μ m," *Opt. Express*, **13** (2005) 3931-3944.
- 22) Y. Lim, Y.-J. Hong, L. Duan, M. Yamanari and Y. Yasuno: "Passive component based multifunctional Jones matrix swept source optical coherence tomography for Doppler and polarization imaging," *Opt. Lett.*, **37** (2012) 1958-1960.
- 23) M. J. Ju, Y.-J. Hong, S. Makita, Y. Lim, K. Kurokawa, L. Duan, M. Miura, S. Tang and Y. Yasuno: "Advanced multi-contrast Jones matrix optical coherence tomography for Doppler and polarization sensitive imaging," *Opt. Express*, **21** (2013) 19412-19436.
- 24) Y.-J. Hong, M. Miura, M.-J. Ju, S. Makita, T. Iwasaki and Y. Yasuno: "Simultaneous investigation of vascular and retinal pigment epithelium pathologies of exudative macular diseases by multifunctional optical coherence tomography," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **55** (2014) 5016-5031.

(2014年9月29日受理)