

眼底用光干渉断層計の進歩

京都大学 大学院医学研究科 感覚運動系外科学 眼科学

板谷正紀

1 はじめに

光干渉断層計 (Optical coherence tomography; OCT) は、光の干渉を利用して光の進行方向の距離を計測する技術として知られていた。工学研究者の Fujimoto と眼科医の Huang らは、この 1 本のスキャン (A スキャン) を横へずらして連続スキャン (B スキャン) することで断層画像化に成功した¹⁾。1991 年のことで、その対象が眼底であった。OCT は、皮膚、血管内壁 (血管内カテーテル)、胃壁 (胃内視鏡) など、さまざまな組織がイメージング対象となっているが、眼底用 OCT が 2004 年に最初に実用化され、その後改良と技術革新が続き、大学病院、基幹病院のみならず、個人眼科クリニックにまで広く普及した。今や、OCT 装置なしでは高い診療レベルを維持するのが難しくなっている。現在国内販売だけでも、国内メーカー 3 社 (トプコン、ニデック、キャノン) と海外メーカー 3 社 (Carl Zeiss Meditec, Optovue, Heidelberg Engineering) の計 6 社から OCT 装置が販売されている。

OCT は、もっと速く、もっと深く、もっと高解像へと研究開発が進んでいる。形態以外にも、血流計測や偏光組織イメージングなど機能的イメージングの研究も活発である。

2 OCT の検出技術の世代交代

最初に実用化された OCT は、タイムドメイン OCT (time-domain OCT; TD-OCT) である。TD-OCT は光波の干渉を実空間 (時間領域) で行う (図 1)。これに対し、光波の干渉をフーリエ空間 (周波数領域または波長領域) で行う検出技術

をフーリエドメイン OCT と呼ぶ (図 2)²⁾。フーリエドメイン OCT は、波長固定光源と分光器を用いてフーリエ空間で検出するスペクトルドメイン OCT (Spectral-domain OCT; SD-OCT) と

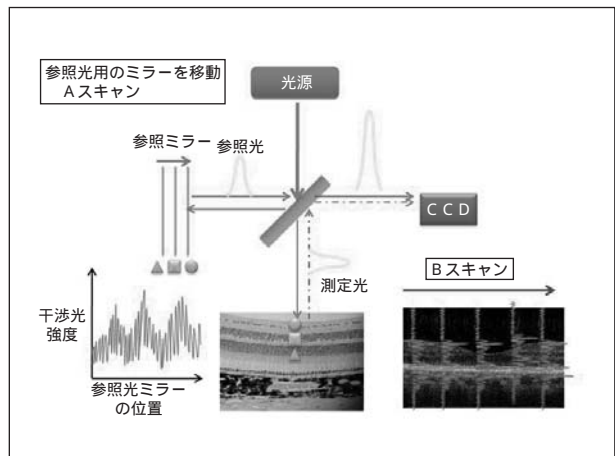


図 1 タイムドメイン OCT の原理
参照光と光路長が一致すると振幅が増大し、CCD に捉えられる。これにより各点の距離と反射光強度が求められる。

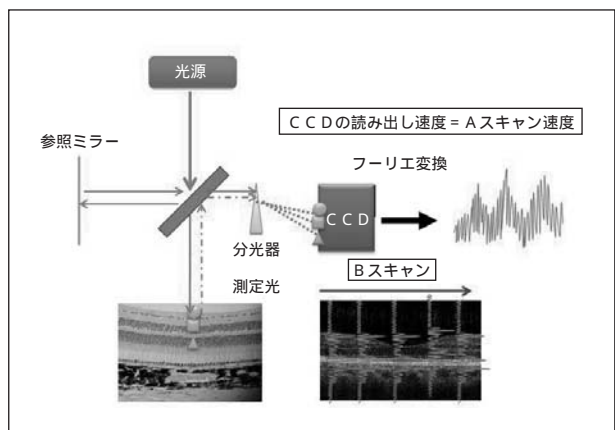


図 2 フーリエドメイン OCT の原理
参照光と測定光でズレがある部分の干渉光は波長が変化しているの
で、スペクトル分解することでこれらを分離してそれぞれ検出する
ことができる。

光源の発信波長を高速に変化させることにより光波の干渉を同じくフーリエ空間で行う方式である波長掃引型 OCT (Swept source OCT; SS-OCT) とがある。

TD-OCT は 1 回のスキャンにより網膜の 1 点の情報しか得られないため、深さ方向に 1 点 1 点機械的走査 (axial scan) を行わねばならない。これに対して SD-OCT は、1 回のスキャンにより深さ方向の情報がすべて取得できるため、深さ方向の機械的走査が不要となり、その分だけ高速になり、診断情報取得のパフォーマンスは圧倒的となり、TD-OCT から SD-OCT への世代交代が起きた。すなわち、2006 年にトプコン社から SD-OCT 装置が発売になり、世界的には 9 社以上から SD-OCT 装置が発売されるに至る。

3 SD-OCT で可能になったこと

(1) 3 次元撮影

高速になり黄斑部や視神経乳頭を中心に 6 mm X 6 mm の 3 次元撮影が可能になった³⁻⁵⁾(図 3)。TD-OCT 時代の粗なスキャンでは見逃してしまう微細な病変を 3 次元スキャンは見逃さない。病変はまさに一期一会であるが、3 次元撮影をしておけばすべての病変の形態情報が記録される。3 次

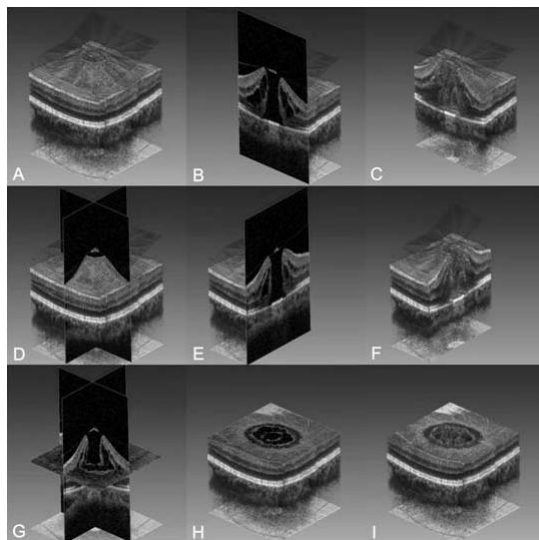


図 3 SD-OCT による 3 次元撮影
黄斑円孔症例。どこからでも任意の角度から任意の断層を観察できる。

元撮影により、網膜厚や視神経乳頭周囲神経線維厚を再現性良く正確に計測できるようになり、黄斑浮腫や緑内障の診断および管理に必須となっている。

(2) スペックルノイズ・フリーの高精細断層画像の威力

実は、OCT の断層像が不鮮明である最大の原因がスペックルノイズと呼ばれるノイズであった (図 4)。同じ部位で何十回と撮影し画像の加算平均を行うとスペックルノイズが効果的に除去され、層境界面が明瞭で光学顕微鏡組織のような鮮明な画像になる⁶⁾(図 5)。これも SD-OCT の高速性により可能となった。従来、観察が困難であった網膜神経節細胞層や微細な病変が観察できるようになり、スペックルノイズ除去画像が断層像観察の基本となっている。

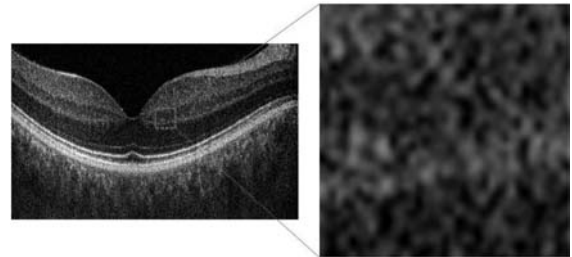


図 4 スペックルノイズ (Speckle Noise) とは？
左図は、深さ分解能 3 μm の正常網膜の B スキャン画像。拡大すると黒い粒状のスペックルノイズが見える。

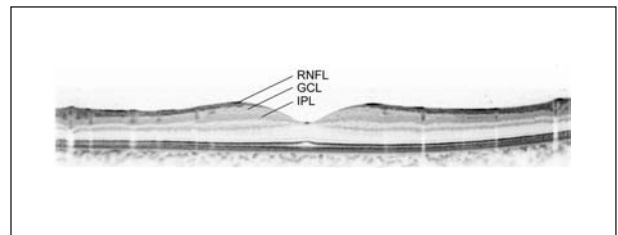


図 5 スペックルノイズ除去画像
50 回の B スキャンを加算平均した。観察が難しかった神経節細胞層 (GCL) が網膜神経線維層 (RNFL) と内網状層 (IPL) の間に明瞭に観察される。

4 OCT 技術研究開発

もっと速く、もっと広く、もっと深く、もっと

高解像な OCT イメージング技術の研究開発が進められている。

(1) 高深達 OCT (「もっと深く」)

実用化された OCT の光源の中心波長が 800 ~ 900 nm 前後であるためプローブ光の多くが網膜色素上皮で吸収されてしまう。その結果、網膜色素上皮下の脈絡膜や病変部の画像が急に不鮮明になる。そこで、OCT の光源としてより長い波長域の特性を調べる研究が行われてきた。波長が長くなるほど組織の吸収が減り深達性が向上するが、逆に水への吸収が増えるため眼底へ届く光量が減るというジレンマがある。できるだけ長波長で水の吸収の谷間として注目されるのが 1050 nm 前後の光源である (図 6)⁷⁾。1050 nm は、ほぼ 1 μm であるため、1 μm 帯、1 μm 帯 OCT などと言われる。1 μm 帯の光源を用いると脈絡膜など網膜色素上皮下の組織の描出が著しく改善

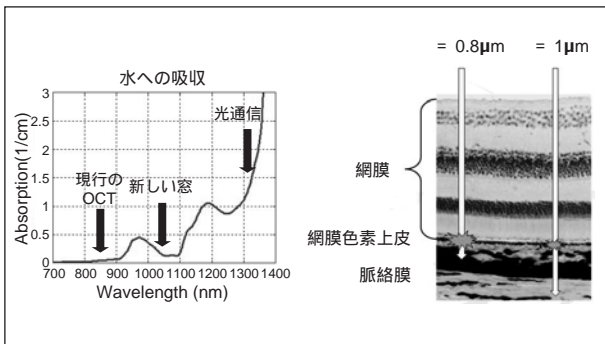


図 6 光の波長と水による吸収の関係
1 μm は長波長帯域のなかで水の吸収の谷間である。

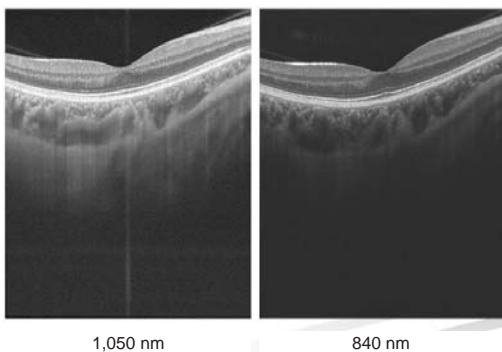


図 7 1,050 nm と 840 nm の OCT による画像の比較
左図は SS-OCT 方式, 右図は SD-OCT 方式による。

する (図 7)。その結果、脈絡膜の厚みを 3 次元的に評価可能となった⁸⁾。さらには、強度近視の異常部位である強膜や緑内障の原因の場である篩状板の観察が向上することが期待される。1 μm 帯の光源を用いる利点は、

- ・ スキャンラインが見えないため被験者がスキャンラインを眼で追わない
- ・ 白内障など中間透光体での散乱の影響が少ない
- ・ 深部組織 (脈絡膜、強膜) 可視化と層厚の測定の可能性

(2) 波長掃引型 OCT (Swept source OCT; SS-OCT) (もっと速く)

SD-OCT と SS-OCT は、ともに光信号をフーリエ変換するためフーリエドメイン OCT と呼ばれる。SD-OCT が、広帯域光源である superluminescent diode を用いてすべての波長を同時に出力し、眼底からの反射光を分光器を用いて空間的に分離するのに対して、SS-OCT は、チューナブルレーザ (波長掃引光源) を用い波長を順次切り替えて出力し、点検出器で順次検出する方式をとる (図 8)。SS-OCT に利点は、

- ・ SD-OCT より高速化が可能である
- ・ 深さによる信号低下が少ない (図 9)
- ・ 眼球の動きによる感度低下が少ない
- ・ 分光器の光検出口スがない

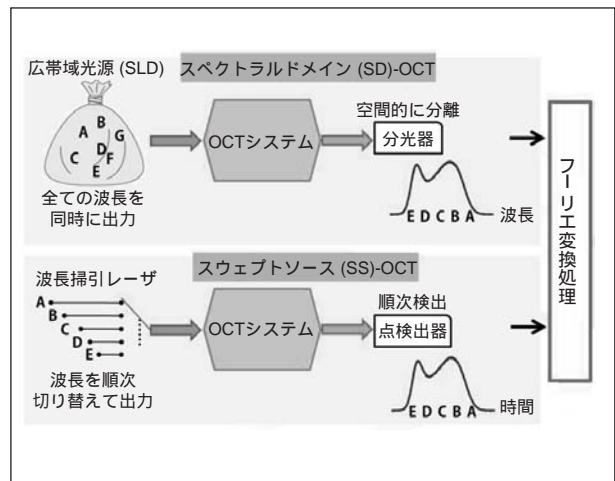


図 8 スウェプトソース OCT とスペクトラルドメイン OCT の原理の比較

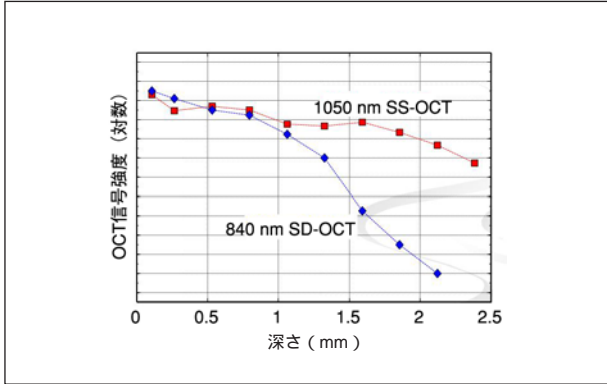


図9 深さ方向の距離と OCT 信号強度の関係
SS-OCT は深さによる感度の減衰がない。

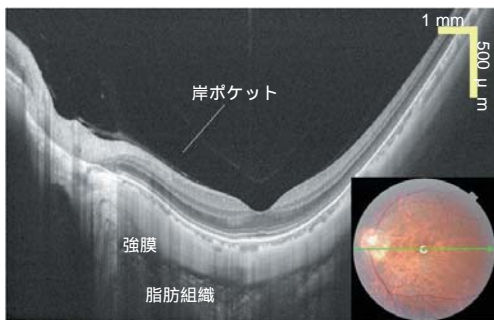


図10 SS-OCT による深さによる感度減衰がない画像
強度近視眼。前方の硝子体から後方の強膜、さらには脂肪組織まで明瞭に描出される。トプコン社製プロトタイプ機による画像。

など臨床的に嬉しい利点が考えられる。

なかでも「深さによる信号低下が少ない」は臨床的意義が高く、硝子体から脈絡膜まで前後方向に広がる組織や病変の全体像を高感度に描出できる(図10)。現在研究開発されているSS-OCTのほとんどは、上記した1 μ m帯で進められており、両方の利点を併せ持つ。

(3) 補償光学 OCT (Adaptive optics OCT; AO-OCT) (「もっと高解像度に」)

OCTによる画像の分解能(resolution)は、深さ分解能(axial resolution)とXY面分解能(lateral resolution)に分けられる。OCTのaxial resolutionは光源によって決まる。すなわち、光源の波長帯域を広くするほどaxial resolutionは高くなる。フェムト秒レーザー(Ti:sapphire laser)を光源として用いることで、2 μ mのaxial resolutionが報告されている。一方、眼底光イメージングにおけるlateral

resolutionは、眼球をカメラと考えた時の開口数(Numerical aperture; NA)で決まる。NAが大きいほどlateral resolutionは高くなる。瞳孔径が大きいほど、また光ビーム径が大きいほど、NAは大きくなる。すなわち、瞳孔径を大きくすれば(解剖学的に限界はあるが)、lateral resolutionは高くなることになる。しかし、実際には、瞳孔径が1.5~2mmを超えると、眼光学系の収差(aberration)の影響が強くなり、網膜面上に小さな集光スポット(結像)を形成することができず、これによりlateral resolutionは制限を受けることになる。この収差のため、実用化されたOCT診断装置のlateral resolutionは~20 μ m程度であった。

波面収差を除去しクリアな像を得る技術を補償光学と呼ぶが、元は軍事技術として始まり、大気圏の波面収差を補償して人工衛星から敵国の軍事施設を偵察することを目的とした。逆に地上から天体を観察する場合にも適用できる。すなわち、補償光学は天文学の分野で実用化され、天体望遠鏡観察において大気圏の波面収差を除去しクリアな星々の像が得られている。日本ではすばる顕微鏡に補償光学用の可変鏡が搭載されている。この技術を応用して眼光学の収差を補正する研究が進んだ。1999年、Rochester大学のWilliamsらにより、補償光学を眼底カメラに適用した研究発表がNature誌上になされ⁹⁾、米国のCenter for Adaptive Optics(<http://cfao.ucolick.org/>)を中心に世界の各地で補償光学の研究が活発化した。2002年には、当時Houston大学のRoorda(現UC Berkeley)らが、OCTと同じレーザー光スキャンによるlaser scanning ophthalmoscope(SLO)への補償光学の適用が報告された¹¹⁾。補償光学がOCTに適用された最初の論文報告は、ウィーン大学とスペインのde Murcia大学の共同研究によるもので、ultra-high-resolution time-domain OCTにMEMS可変鏡によるAOを適用した。lateral resolutionが2~3倍(5~10 μ m)、感度が9dB向上したとしている。実際の画像では、画像の感度が向上し、毛細血管の描出が向上している程度で

Drexler W. Cellular and functional optical coherence tomography of the human retina the cogan lecture. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 48 : 5340-5351, 2007. をご覧下さい。

図 11 視細胞の観察

補償光学 (AO) を ultrahigh resolution OCT に適用し、単色およびカラーの収差を幅広く補正した結果、speckle noise も軽減し、深さ分解能と XY 面分解能がほぼ同等となり、個々の視細胞の構造が描出されるようになった。(Drexler W. Cellular and functional optical coherence tomography of the human retina the cogan lecture. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 48 : 5340-5351, 2007. より引用)

あった。翌 2005 年、UC Davis のグループは、ultrahigh-resolution spectral-domain OCT に可変鏡による AO を適用し、3 次元的に毛細血管の描出を示した。同年、ウーン大学のグループは、MEMS 可変鏡の代わりに浜松ホトニクス社製液晶プログラマブル位相変調ユニット (liquid crystal programmable phase modulator; LC-PPM) による収差補正を ultrahigh-resolution spectral-domain OCT に適用し、AO 無しでは線として描出される外境界膜が、AO を適用すると波線、すなわち視細胞ごとの終端としての点の並びとして描出されることが示された。これは、OCT に AO を適用して lateral resolution を上げると、細胞が分解できることを示した最初の仕事である。同年、Indiana 大学のグループも、ultrahigh-resolution spectral-domain OCT による 3D-OCT と可変鏡の組み合わせで、従来の OCT や AO の無い SD-OCT では、視細胞内節外節境界部 (IS/OS) が一本の高反射ラインとして描出されるが、AO を適用すると、点が直線上に並んだ像として描出されることを示した。これらも、AO-OCT が XY 面状で細胞レベルの分解能を有することを示唆する。その後、Indiana 大学やウーン大学から英国 Cardiff 大学へ移った Drexler により、ultrahigh-resolution

spectral-domain OCT において単色およびカラーの収差を幅広く補正した結果、視細胞個々の構造を描出できるまでに進んだ¹²⁾ (図 11)。

(3) 超広角 OCT (Megahertz OCT for ultrawide-field retinal imaging with a 1050 nm Fourier domain mode-locked laser)

Fourier domain mode locked (FDML) laser を用いることで、従来の SD-OCT よりも 200 倍以上速い (1.37 MHz = 1,370,000 Hz) 眼底用 SS-OCT が開発され、眼底 70 度の広角 OCT イメージングが可能であることが示された¹³⁾ (図 12)。眼底 70 度は通常の眼底カメラよりも広い画角である。黄斑と視神経乳頭は言うに及ばず、後極部全体を含む広い範囲を 3 次元で撮影可能となった。これは、臨床的に極めて大きな意義がある。現行の SD-OCT 装置は、多くは 10 度、すなわち 6 mm × 6 mm 正方の黄斑部を含む範囲での 3 次元スキャンしかできない。

Klein T, Wieser W, Eigenwillig CM, Biedermann BR, Huber R. Megahertz OCT for ultrawide-field retinal imaging with a 1050 nm Fourier domain mode-locked laser. Opt Express. 2011 Feb 14;19(4):3044-62 をご覧下さい。

図 12 超広角 SS-OCT

右の 1.37 MHz 仕様では約 3 秒で 70 度広角を 3 次元撮影できる。(Klein T, Wieser W, Eigenwillig CM, Biedermann BR, Huber R. Megahertz OCT for ultrawide-field retinal imaging with a 1050 nm Fourier domain mode-locked laser. Opt Express. 2011 Feb 14;19(4):3044-62 引用)

6 mm × 6 mm 正方のスキャンでは、黄斑と視神経乳頭を同時に撮影できない。狭い範囲でしかスキャンできない理由は、患者がじっと固視できる時間には限界があり、1 回のスキャンでせいぜい 2 秒が限界だからである。1.37 MHz は、この短時間でも 70 度を 3 次元スキャン可能にしたわけである。眼底 70 度の 3 次元スキャンデータは、ひとたび記録すれば、この範囲内の観察したい場所の断層像を好きなように切り出して観察可能である。任意の範囲の網膜厚や神経線維厚を計測できる。実用化には、まだまだ時間がかかるとされるが、実用化されたら、眼底臨床がまた一步前進するであろう。

(4) 偏光 OCT (polarization-sensitive OCT; PS-OCT)

偏光の一つである複屈折性 birefringence は分子が一定方向に配列する組織において生じる。網膜では網膜神経線維層、網膜色素上皮層、血管壁、強膜、篩状板に強い複屈折性が存在する。PS-OCT は、この複屈折性を断層化する (図 13)。緑内障において網膜神経線維層の神経線維が減少するが、緑内障の早期診断や進行管理

Yamanari M, Makita S, Lim Y, Yasuno Y. Full-range polarization-sensitive swept-source optical coherence tomography by simultaneous transversal and spectral modulation. Opt Express. 2010 Jun 21;18(13):13964-80 をご覧下さい。

図 13 偏光 SS-OCT (polarization-sensitive swept-source OCT) コラーゲンから成る強膜や篩状板が良く描出されている (Yamanari M, Makita S, Lim Y, Yasuno Y. Full-range polarization-sensitive swept-source optical coherence tomography by simultaneous transversal and spectral modulation. Opt Express. 2010 Jun 21;18(13):13964-80.より引用)

に有用な方法になると期待できる。加齢黄斑変性では網膜色素上皮層の異常 (図 13) や複屈折性の高い線維性脈絡膜新生血管が生じるため、PS-OCT が有用と期待できる^{14,15)}。

(5) ドップラー OCT (Doppler Optical Coherence Tomography)

OCT はドップラーシフトを検出し血流へ換算できる。相対値しか測れなかったが 2 つの角度の異なるスキャンから絶対値を求めることが可能になった^{16,17)}。網膜血流だけではなく、上記した 1 μm 帯の SS-OCT を用いて、脈絡膜血流も計測できるようになった。また、ドップラー信号を画像化することにより網膜毛細血管や脈絡膜血管を描出することができるようになった^{16,17)} (図 14)。造影剤を用いる蛍光眼底造影に変わる非侵襲血管イメージング技術としての期待がかかる。

Makita S, Jaillon F, Yamanari M, Miura M, Yasuno Y. Comprehensive in vivo micro-vascular imaging of the human eye by dual-beam-scan Doppler optical coherence angiography. Opt Express. 2011 Jan 17;19(2):1271-83 をご覧下さい。

図 14 ドップラー OCT による網脈絡膜血管の可視化
左図は網膜血管、右図は脈絡膜血管のモザイク画像

(Makita S, Jaillon F, Yamanari M, Miura M, Yasuno Y. Comprehensive in vivo micro-vascular imaging of the human eye by dual-beam-scan Doppler optical coherence angiography. Opt Express. 2011 Jan 17;19(2):1271-83.より引用)

(6) 網膜機能 OCT (retinal functional OCT)

視反応に伴って網膜各層に微細構造変化が生じ、これを OCT 信号の変化としてマッピングすることができる。例えば、視反応に伴い視細胞外節では OCT 信号が増加し、視細胞内節では

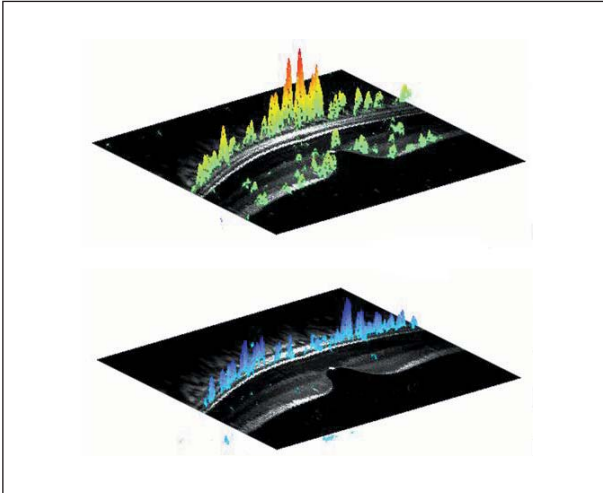


図 15 機能的 OCT による視細胞反応のマッピング
麻酔下サルにて行われた。光応答により外節の反射が増加し、内節の反射が減少している。図は東京医療センター角田和繁先生のご好意による。

OCT 信号が減少する (図 15)。これをマッピングすれば、視力に関係する中心窩視細胞層の機能を可視化できる可能性がある。

5 おわりに

OCT の進歩は眼底疾患や緑内障の診療レベルに格段のレベルアップをもたらしてきた。そして、研究開発において臨床において期待できる新しい OCT イメージング技術が精力的に研究されており、いずれ今後の眼科診療へさらなるレベルアップをもたらすものと思われる。

参考文献

- 1) Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto JG : Optical coherence tomography. *Science* **254** : 1178-1181, 1991.
- 2) 伊藤雅英、安野嘉晃、谷田貝豊彦: フーリエドメイン光コヒーレンストモグラフィ. *視覚の科学* **26**, 50-56, 2005
- 3) Schmidt-Erfurth U, Leitgeb RA, Michels S, *et al.* Three-dimensional ultrahigh-resolution optical coherence tomography of macular diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **46**:3393-3402, 2005.
- 4) Wojtkowski M, Srinivasan V, Fujimoto JG, *et al.* Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* **112**: 1734-1746, 2005.
- 5) Hangai M, Ojima Y, Gotoh N, *et al.* Three-dimensional

- imaging of macular holes with high-speed optical coherence tomography. *Ophthalmology* **114**: 763-773, 2007.
- 6) Hangai M, Yamamoto M, Sakamoto A, Yoshimura N. Ultrahigh-resolution versus speckle noise-reduction in spectral-domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 2009;**17**:4221-35.
- 7) Unterhuber A, Povazay B, Hermann B, Sattmann H, Chavez-Pirson A, Drexler W. In vivo retinal optical coherence tomography at 1040 nm - enhanced penetration into the choroid. *Opt Express*. 2005;**13**:3252-8.
- 8) Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, Hangai M, Ooto S, Yamashiro K, Akiba M, Yoshimura N. Macular choroidal thickness and volume in normal subjects measured by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jul **52** (8) :4971-8
- 9) Roorda, A. and Williams, DR. The arrangement of the three cone classes in the living human eye. *Nature* 1999;**397**:520-522.
- 10) Roorda, A. *et al.* : Adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Optics Express* 2002;**10**:405-412,.
- 11) Hermann, B. *et al.* : Adaptive-optics ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Opt Lett* 2004; **29**:2142-2144.
- 12) Drexler W. Cellular and functional optical coherence tomography of the human retina the cogan lecture. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 2007;**48**:5340-5351.
- 13) Klein T, Wieser W, Eigenwillig CM, Biedermann BR, Huber R. Megahertz OCT for ultrawide-field retinal imaging with a 1050 nm Fourier domain mode-locked laser. *Opt Express*. 2011;**19**:3044-62
- 14) Yamanari M, Makita S, Lim Y, Yasuno Y. Full-range polarization-sensitive swept-source optical coherence tomography by simultaneous transversal and spectral modulation. *Opt Express*. 2010;**18**:13964-80.
- 15) Schlanitz FG, Ahlers C, Sacu S, Schütze C, Rodriguez M, Schriefl S, Golbaz I, Spalek T, Stock G, Schmidt-Erfurth U. Performance of drusen detection by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;**51**:6715-21.
- 16) Makita S, Jaillon F, Yamanari M, Miura M, Yasuno Y. Comprehensive in vivo micro-vascular imaging of the human eye by dual-beam-scan Doppler optical coherence angiography. *Opt Express*. 2011 Jan **17**;**19** (2):1271-83.
- 17) Zotter S, Pircher M, Torzicky T, Bonesi M, Götzinger E, Leitgeb RA, Hitzenberger CK. Visualization of microvasculature by dual-beam phase-resolved Doppler optical coherence tomography. *Opt Express*. 2011 Jan **17**;**19** (2):1217-27.



板谷 正紀 (はながいまさのり)

京都大学大学院医学研究感覚運動系
外科学眼科学 准教授