総説**REVIEW ARTICLE****眼科における光干渉断層計の進歩**

板谷 正紀

京都大学大学院医学研究科運動感覚系外科学眼科学

(平成19年6月19日受理, 平成19年6月19日掲載決定)

Advance of Optical Coherence Tomography in Ophthalmology

Masanori Hangai

Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine.

(Received June 19, 2007, Accepted June 19, 2007)

要 旨

光干渉断層計(OCT)は, さまざまな眼底疾患の病態の理解を促進した。OCTは, また, 網膜厚や網膜神経線維厚を計測することができ, 早期緑内障診断, 疾患進行のモニター, 治療効果の評価に有用である。最近, フーリエドメイン(スペクトラルドメインまたはフリークエンシードメインともいう)検出により撮影速度および撮影感度が, 著しく改善した。撮影速度は, 標準のタイムドメインOCT(TD-OCT)に比べ40~100倍速い。スペクトラルドメインOCT(SD-OCT)は, 網膜病変の3次元解析を可能にする。すなわち, 網膜硝子体界面の3次元可視化や網膜内部構造の包括的観察が可能になる。SD-OCTは, 網膜神経線維層, 網膜内層, または視細胞外節などの網膜層構造をセグメンテーションすることを可能とし, その肥厚や菲薄化をモニターできる。SD-OCTは, ドルーゼン, 網膜色素上皮剥離, 漿液性網膜剥離のセグメンテーションを可能とし, 疾患の進行や治療効果の評価をTD-OCTより精密に行うことが可能となる。SD-OCTは, 3次元画像を, 眼科診療で使用する眼底カメラや蛍光眼底造影のイメージとレジストレーションすることが可能になる。このように, SD-OCTは, 眼底疾患や緑内障の診断における光干渉断層計の潜在力を著しく高めるであろう。

キーワード: 光干渉断層計, スペクトラルドメイン, タイムドメイン, 3次元, 補償光学

¹〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 (54 Kawaramachi, shogoin, sakyo-ku, kyoto-shi, 606-5807, Japan)

Corresponding author : hangai@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Abstract

Optical coherence tomography (OCT) has facilitated an understanding of the pathogenesis of various retinal diseases. It also enables measurement of the thickness of the total retina and nerve fiber layer that aids in the diagnosis of early glaucoma, the monitoring of disease progression, and the evaluation of treatment effects. Recently, the acquisition speed and sensitivity of OCT have been dramatically improved with a novel detection technique known as Fourier-, spectral-, or frequency-domain detection that increases the imaging speed by ~25- to 100-fold compared to that yielded by standard-resolution time-domain OCT (TD-OCT). Spectral-domain OCT (SD-OCT) enables three-dimensional (3D) analysis of retinal pathologies, 3D visualization of the vitreoretinal interface, and comprehensive observation of intraretinal structural changes. It allows the segmentation of some retinal layers such as the nerve fiber layer, inner retina, and photoreceptor outer segment, and this in turn enables the monitoring of the thickening or thinning of these structures. SD-OCT also allows the segmentation of 3D pathological lesions such as soft drusen, pigment epithelial detachment, and serous retinal detachment. Thus, disease progression can be monitored and the effects of treatment can be evaluated more precisely using SD-OCT than TD-OCT. Further, SD-OCT enables the registration of 3D volume images with other standard ophthalmic images such as color fundus photographs and angiograms. Thus, SD-OCT dramatically expands the potential use of OCT in the analysis of retinal diseases and glaucomas.

Key words: OCT, spectral-domain, time-domain, three-dimensional, adaptive optics (AO)

【光干渉断層計(OCT)の眼科診療への導入】

光コヒーレンス断層画像化技術(Optical coherence tomography; OCT)は、眼科領域において商業的にも実用的にも最も成功したことは周知のことである。一方、眼科臨床の観点から述べると眼底用OCTの登場は、革命的出来事として受け入れられた。1990年に山形大学の丹野らがOCTの原理を提案し^{1,2)}、1991年にマサチューセッツ工科大学(MIT)のFujimotoらがOCTの画像化に成功した(Table)³⁾。6年後の1997年にHumphrey社(現在Carl Zeiss Meditec社)から最初の眼底用商用モデルOCT2000が発売され、群馬大学の岸らが、第1号機を購入し、多くの臨床発表を行いOCTの臨床的意義を広めた⁴⁾。画像診断機器の中で、OCTはまだ歴史は意外と浅い。にもかかわらず後述するように、昨年に至り異なる検出技術を用いた新しいOCT製品が7社から発表になり、OCTは次世代へ移行しようとしている。この出来事は、光学領域でも、眼科領域でも、特筆に値する。今年のThe Association for Research in Vision and Ophthalmology(ARVO)のAnnual Meetingでは、OCTを中心にイメージング関連の演題が爆発的に増え、3つの最重要研究領域の一つとして指定されることになった。医工連携を絵に描いたように光学研究者と眼科医がまさに手を取り合って研究が行われ学会および論文発表が賑わっている。何故、眼科においてOCTはそれほど重要なのか、本総説を通じてご理解いただけたら幸いである。

【OCTが眼科診療へもたらした診断パラダイム】

1. 光干渉断層計(OCT)と眼科疾患概念

疾患概念という言葉がある。疾患発症の原因、病態メカニズム、予後をふくめ疾患の本質のとらえ方を指す。

医学の世界では、光学顕微鏡組織所見や電子顕微鏡組織所見などの病理組織学、CTやMRIなどの核医学、血流や血圧など病態生理学により、疾患概念が形成されてきた。眼科領域も例に漏れないが、比較的特殊性が高い。まず、生検、すなわち病変部を採取し病理検査することができない臓器である。次に、眼底病変はミクロン単位の微細な所見であるためCTやMRIで描出が困難である。このため、多くの主要な眼底疾患は、細隙灯顕微鏡所見や蛍光眼底造影所見を中心に疾患概念が形成されてきた。医学としては特異な領域である。病変部の医学用語も描写名称が多く文学的である。OCTは、この眼科領域に10~20 μ mレベルの微細な断層所見を可視化する診断技術として登場した。OCTは精密さではもちろん病理には及ばないが、非侵襲的な検査であり日常臨床で客観性のある病変評価が可能になった。

黄斑円孔を例に考えてみたい。網膜の中心部で視力を担当する部位が黄斑であり、黄斑円孔は文字通り黄斑に孔があき、中心暗点を生じる疾患である。病態の理解は、細隙灯顕微鏡所見を基に行われていた。それは、普通の眼科医が簡単にできるものではなく専門医が時間をかけて理解に努めるのがやっとなのであった。発症の原因は、加齢変化として硝子体が網膜より剥離する過程において、黄斑部に網膜接線方向の機械的牽引が生じるためと考えられていた。米国の眼底診断学の権威の一人であるGassもその一人である。Gassは細隙灯顕微鏡による観察に基づき詳細な4段階の病期を提唱した。驚異的な観察力と言わざるを得ない。ところが、OCT2000が登場すると、硝子体が黄斑部を残して剥離し、黄斑部を網膜に垂直な方向へ(前方へ)牽引する様子が可視化され、信じられてきた接線方向説は否定され、前方牽引説が正しいことが

Table Chronology of Optical Coherence Tomography

Year	Technology		Instrument Release in Japan
	Japan	World	
1990	Domestic Patent for TD-OCT (Tanno N. Yamagata Univ.)		
1991		- International Patent for TD-OCT (Fujimoto JG, MIT) - Achievement of Retinal Imaging by TD-OCT Published in Science (Fujimoto JG, MIT)	
1997			OCT2000 (CZM) Release
2000	FD-OCT system (Yasuno Y, Tsukuba Univ.)		
2002		Achievement of Retinal Imaging by FD-OCT Published in Optics Letters (Wojtkowski M, MIT)	OCT3000 (CZM) Release
2004	JST 「生体計測用超高速フーリエ光レーダー顕微鏡」 (Yatagai T, Tsukuba Univ.)		- EG Scanner(MT) Release - OCT Ophthalmoscope C7(NIDEK) Release
2005	- JST 「先端計測分析技術・機器開発事業「生体計測用・超侵達度光断層撮影技術」 (Ohbayashi K, Kitasato Univ.) - NEDO 「生活習慣病超早期診断眼底イメージング」 (PL: Yoshimura Y, Kyoto Univ.)		
2006			3D OCT-1000(TOPCON) Release

表中敬称略

MIT = Massachusetts Institute of Technology

TD-OCT = Time domain optical coherence tomography

FD-OCT = Fourier domain optical coherence tomography

JST = Japan Science and Technology Agency

NEDO = New Energy and Industrial Technology Development Organization

UHR-OCT = Ultrahigh resolution optical coherence tomography

CZM = Carl Zeiss Meditec

MT = Micro Tomography

PL = Project leader

明らかとなった(Fig.1)。また、Gassの病期分類にも、部分的に記述に間違いがあることがわかり、OCT所見に基づく修正が行われている。さらに、重要なことは、これら発症メカニズムの理解や病期分類が、専門医の診断技量に依存せず、学べば研修医でも簡単に可能となったことである。このようにOCTは、眼底診断学をより客観的にした。

2. 光干渉断層計 (OCT) がもたらした形態定量的眼科診断

OCTは網膜の深さ方向の距離を計測するのに優れた技術である。普及したOCT2000, OCT3000は、黄斑部網膜厚、視神経乳頭周囲線形線維厚、視神経乳頭形状解析の優れた疾患解析ソフトが標準装備され、客観的な治療評価に

不可欠となっている。

2-1. 黄斑浮腫計測

黄斑浮腫は、糖尿病黄斑症、網膜静脈閉塞症、ぶどう膜炎、加齢黄斑変性などで生じる病態で、視力を担当する黄斑の機能が低下し高度の視力障害を生じる。OCTは、直径6mmの範囲の黄斑部網膜厚を計測し疑似カラーマッピングする。黄斑浮腫の診断、経過観察、治療効果の評価において不可欠となっている。近年、光線力学療法や薬剤の硝子体注入治療が普及している。これら治療は、複数回の治療や頻回薬剤投与が必要であるため、頻回に治療効果の判定や治療効果の消失の判定が必要になる。頻回の蛍光眼底造影は患者の身体的負担が大きく、クリ

Fig.1 Imaging of the vitreoretinal interface in eyes with macular holes by using optical coherence tomography²⁰⁾
 A-C, Images of a 65-year-old man with a 7-week history of blurred vision OD who presented with a stage 1 macular hole in his right eye and a visual acuity of 20/25 OD. A, Fundus photograph. B, Single horizontal cross section obtained using Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec). C, Three-dimensional (3D) image from the 3D data set acquired using the 256×256 raster scan protocol with spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT). A perifoveal posterior vitreous detachment (PPVD) is clearly visualized. The anterior force generated by the PPVD leads to structural changes in the fovea. D-F, Images of a 55-year-old woman with a 4-week history of blurred vision OD who presented with a stage 3 macular hole in her eye and a visual acuity of 20/100 OD. D, Fundus photograph. E, Single horizontal cross section obtained using Stratus OCT. F, 3D image from the 3D data set acquired using the 256×256 raster scan protocol with SD-OCT.

ニック側も時間的に限界があり、OCTをプライマリー検査とする方向に進みつつある。

2-2. 緑内障診断

緑内障の診断は視神経乳頭の形状観察および静的視野計(主にHumphrey視野計)により為されてきた。視神経乳頭の緑内障性変化を捉えるには経験を要し医師の熟練度により診断結果が異なることが指摘されてきた。一方、静的視野計は、患者の検査への慣れ、理解力、集中力、角膜乾燥などに左右され、検査の信頼度が患者により異なる。また、神経線維の25～45%が失われてはじめて視野で異常が検出されることが考えられ、形態的障害が機能障害に先行する。以上より、1990年代より、緑内障における神経障害を客観的に定量評価する技術の研究が盛んに行われ、Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy技術を基盤とした緑内障診断装置HRT (Heidelberg)やGDx (Carl Zeiss Meditec)が普及した。OCTは、緑内障検出力において、HRT2やGDxに匹敵する検出力が証明されている⁶⁾。

【OCTの世代交代】

1. 第1世代OCT

上述した診断パラダイムは、第1世代のOCT、すなわ

ちCarl Zeiss Meditec社のOCT2000とその後継モデルのOCT3000により確立された。OCT2000は、国内では1997年に発売となり、深さ分解能(axial resolution)が $20\mu\text{m}$ で網膜硝子体界面の描出に優れ、網膜内部に関しても中心窩の嚢胞様腔や中心窩剥離を可視化し、黄斑円孔の病態解明と病期決定において疾患概念に影響を与える知見をもたらした。OCT2000は約5年後の2002年にOCT3000にモデルチェンジし深さ分解能が $10\mu\text{m}$ へ向上した。内層・外層が議論できる程度だったOCT2000に対し、OCT3000は網膜層構造がより明瞭になり、OCT2000では明瞭に観察できなかった中心窩の視細胞層内節外節境界部に相当する高反射ラインが可視化され、視力と中心窩病変の関係に関する研究が報告されるようになった⁶⁻⁸⁾。しかし、OCT3000はOCT2000と同じ検出原理であるタイムドメイン方式であり、基本性能の限界が指摘されるようになった。

2. 第2世代OCTへ：検出技術の進化：Time-domain OCTからFourier-domain OCTへ

2-1. フーリエドメインとタイムドメインの違い

タイムドメインOCTは、光波の干渉を実空間(時間領域)で行う。これに対し、フーリエドメインOCTは、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。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)と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走査型OCT (Swept source OCT; SS-OCT)とがある。実用化されたのはスペクトルドメインOCTの方であるが、光学系および眼科系の学術雑誌と学会発表で、フーリエドメインOCTという用語が先行して用いられてきた。昨年より、Swept source OCTの画像化が進み、これと区別するために、今年のARVOではスペクトルドメインOCTと呼ばれることが多くなった。本稿でも主にスペクトルドメインOCTという用語を用いる。

スペクトルドメインOCTはaxial scan速度が20～40kHzであり、400 HzのタイムドメインOCTよりも40～100倍高速に撮影可能となり、信号感度(シグナル/ノイズ比)も数十倍高くなる^{9,10)}。高速化を可能にする大きな違いは、深さ方向への機械的走査の必要性の有無にある。タイムドメインOCTは、1回の計測により網膜の3次元構造の1点の情報を得る方式である。すなわち、2次元の断層画像を構成するためには、横方向だけでなく深さ方向にも1点1点機械的走査(axial scan)を行わねばならない。スペクトルドメインOCTは、1回の計測により深さ方向の情報がすべて取得できる。言い換えると、深さ方向の機械的走査が省ける時間の分だけスペクトルドメインOCTは、タイムドメインOCTより高速になる (Fig.1)。

次にスペクトルドメインOCTの信号感度はなぜ高くなるのだろうか？タイムドメインOCTは、1回のプローブ光スキャンにより網膜のある1点から反射してくる光しか画像化に使用しないため光の使用効率が悪い (Fig.2)。これに対し、スペクトルドメインOCTは、眼底に照射

Fig.2 Schema showing the difference in the imaging processes between time-domain optical coherence tomography (TD-OCT) and SD-OCT¹⁹⁾

したプローブ光の反射光全体を画像化に使用する。このようにスペクトラルドメインOCTはプローブ光の利用効率が極めて高いため、高速化による光検出効率の低下を補って余りある高い信号感度が実現されたと考えられている^{9,10)}。

フーリエドメインOCTの一つである波長走査型OCTも、高速撮影が可能であるだけでなく、試料の動きによる信号感度低下が生じにくいという利点がある⁹⁾。本邦では筑波大COG安野、谷田貝らと北里大学大林らがSS-OCTによる前眼部の画像化に成功している。筑波大COGは眼底の画像化にも成功している。マサチューセッツ工科大学のFujimotoらは、使用する波長走査レーザーを高速化し、毎秒236kHzを実現し網膜の画像化を昨年のPhotonics WestのBiOSで発表した。これは、スペクトラルドメインOCTの約10倍であり、3次元情報の取得に1秒もかからず大きな潜在力を秘める。

2-2. スペクトラルドメインOCTの開発競争

スペクトラルドメインOCTの原理については1995年頃より光学系論文が見られ、1998年にHäuslerらが用いた用語であるCoherence raderとして知られていた¹¹⁾。本邦でも、2000年に筑波大学COGの安野らが、スペクトラルドメインOCTのシステムを報告している¹²⁾。2002年に、WojtkowskiらがフーリエドメインOCTによる眼底の画像化に成功して以降、火がついたように、スペクトラルドメインOCTによる網膜の画像化成功が相次いだ¹³⁾。Nassif NA, Leitgeb RAらがOptics ExpressやOptics Letterなどの光学系ジャーナルに報告している。2005年BiOSにおいてスペクトラルドメインOCT関連の発表が爆発的に増え、2006年に至ってはARVOのスペクトラルドメイン

OCT関連発表の爆発的増加に波及し、眼底SD-OCTの主戦場がARVOに移ってきた観があった。米国ではマサチューセッツ工科大学を中心に、マサチューセッツジェネラル病院、Duke大学、カルフォルニア大学Davis校などでOCT研究の拠点が形成され、EUでもオーストリアのウィーン大学、ポーランドのNicolaus Copernicus大学、イギリスのカーディフ大学など拠点が形成されている。研究に止まらず企業とタイアップし製品化が急速に進んできた。本邦でも筑波大学COGがスペクトラルドメインOCTによる網膜の画像化に成功し、筆者は共同研究者として2006年のBiOSにて当科プロトタイプによる画像を報告してきた¹⁴⁾。そして、2006年7月(株)トプコンがCOGのシステムを基に3D OCT-1000を上市した。この工学研究の成果から製品化に至るスピードには眼に見張るものがある。また近年、国内の医療機器産業の弱体化が叫ばれる中、国内の種をもとに世界に肩を並べて本邦から製品化が行われたことは、一種の奇跡と言え、国内の医療産業の育成の観点からもモデルとすべき事例と言える。

このようなスペクトラルドメインOCTの製品化は、2006年のAmerican Academy of Ophthalmology (AAO)の機器展示では、既に7社から商用機の展示があり、うち2社は米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA)の認可を受けていた(すなわち、残り5社はFDAに申請中である)。OCT3000を中心とする眼底用タイムドメインOCTは、知る限り3社の商用機しか無かったわけであるから、スペクトラルドメインOCTの実用化の勢いに驚かされた。その勢いの理由は、タイムドメインOCTほど強い基本特許が無かったことが考えられるが、それ以上に後述するようにスペクトラルドメインOCTがタイムドメインOCTを圧倒する診断ポテンシャルを持つためと考えられる。

【スペクトラルドメインOCTにより眼科診断の何が変わるか?】

1. スペクトラルドメインOCTにより新たに見える病変

1-1. 健常眼断層描出力

スペクトラルドメインOCTは、先述のように感度が格段に向上し網膜層構造のコントラストが著しく向上する。一方、深さ分解能は、検出法の違いではなく、光源の波長の広さによって決まる。OCT3000の10 μ mに対し、3D OCT-1000は、後発であるため広帯域光源(波長幅50 μ mのスーパーluminescentダイオード)を搭載しており深さ分解能5 μ mとなる。この高感度化と高分解能化の効果が相加され、従来のOCTでは十分観察できなかった網膜の組織や病変が観察可能になった。

①中心窩：中心窩には4本の高反射ラインが描出される。内方より、外境界膜、視細胞層内節外節境界部(IS/OS)、視細胞外節外縁(未確定)、網膜色素上皮層(RPE)に相当すると考えられている (Fig.3)。OCT3000では、IS/OSは認められるが外境界膜が明瞭に観察されない。また、不明ラインとRPEラインは1本の高反射ラインとして観察される。RPEの内方に隣接する高反射ライ

Fig.3 Images of a normal human macula generated using SD-OCT from 256×256 axial raster scans²¹⁾

A, Volume-rendered 3D SD-OCT image. The rectangle outlined in orange shows the plane of the image in B. B, Horizontal cross section through the foveal pit at the level shown by "B" and the red dotted lines in C and D. ILM/NFL=internal limiting membrane/nerve fiber layer, GCL=ganglion cell layer, IPL=inner plexiform layer, INL=inner nuclear layer, OPL=outer plexiform layer, ONL=outer nuclear layer, ELM=external limiting membrane, IS=photoreceptor inner segment layer, OS=photoreceptor outer segment layer, IS/OS=photoreceptor inner and outer segment junction, RPE/BM=retinal pigment epithelium/Bruch's membrane, VM=Verhoeff's membrane, C and red dashed line=plane of image in C, blue dashed line=projection of foveal pit in B to the image in D. C, En face cross section image through the foveal pit (white arrow) at the level shown by "C" and the red dotted line in B. D, OCT fundus image generated as an en face projection from the same OCT data set used to generate A, B, and C by integrating the magnitudes of the OCT signals at each of the 256×256 raster points in the high-speed FD-OCT axial scans. White arrow=foveal pit, red and blue dashed lines=corresponding locations of foveal pit in B, C, and D.

ンが何に相当するかコンセンサスはない。UC Davisの Alam S らはVerhoeff膜としているが、視細胞外節外縁とする説が有力になってきている。

- ②黄斑部：黄斑部の視細胞層は中心窩の描出に準じる。一方、内層は層間コントラストが向上し、黄斑部の薄い神経線維層および内網状層と内顆粒層のそれぞれの内縁と外縁に境界線を引き各層を抽出することが可能

になると思われる。昨年のARVOでは、黄斑部網膜厚<黄斑部神経線維厚<黄斑部内層厚(内境界膜-内網状層後縁)の順に緑内障性視野障害との相関が高いと報告されていた¹⁵⁾。

- ③視神経乳頭：視神経乳頭の描出で最も重要なことは3次元描出であるが、内部構造としてはOCT3000では不明瞭であった篩状板および篩状板孔が描出される¹⁶⁾。

1-2. 病変描出力

各疾患の病変の描出については、黄斑円孔、黄斑層状円孔、黄斑上膜、加齢黄斑変性など主要な黄斑疾患に関して総花的症例報告が成され、各病変を立体的あるいは連続断層的に観察できる有用性が示されている¹⁷⁻¹⁹⁾。当科では、黄斑円孔²⁰⁾や網膜静脈閉塞症に併発する嚢胞様黄斑浮腫、中心性漿液性網脈絡膜症²¹⁾、網膜色素上皮剥離の中心窩または視細胞の病変を3次的に描出できることをCase seriesで示している。このような視細胞層の描出力の向上により、視機能予後の予測が可能になることが期待される。

1-2-1 疾患

- ①黄斑円孔：円孔壁に残存する視細胞層が可視化される²⁰⁾。
- ②裂孔原性網膜剥離：術前視力の悪い症例の中心窩に視細胞層内節外節がともに欠損する様子が描出される。外境界膜が可視化されたことで、内節まで欠損する不可逆的障害の存在が同定可能となる。
- ③中心性漿液性網脈絡膜症(CSC)：漿液性剥離が3ヶ月以上続く症例で視細胞外節が肥厚したり高反射化するなどの視細胞層の病変が明瞭に描出される²¹⁾。
- ④網膜色素変性症：進行するにつれIS/OSラインの喪失が中心窩に向かって進む。外境界膜ラインを目印に観察するとIS/OSラインが喪失した部位は、視細胞内節外節の菲薄化が著明である。
- ⑤ポリープ状脈絡膜血管症：ポリープ状脈絡膜血管症の主要病変である色素上皮剥離、ポリープ状病巣、異常血管網の外方に共通して、従来から描出されてきた太い網膜色素上皮ラインの歪みに加え、その外方にブルッフ膜(の外側部分)に相当すると考えられている細く直線的なラインが可視化される。網膜色素上皮ラインとこのブルッフ膜の間隙は、隣り合う色素上皮剥離、ポリープ状病巣、異常血管網では交通している。異常血管網は、ゆるやかに波打つ太い色素上皮ラインとそのすぐ外方にブルッフ膜に相当する細い直線的ラインの2重ラインとして描出され、両ラインの間隙には血管に相当すると考えられる中等度の反射像が可視化される。

1-2-2 鍵となる外境界膜ラインとIS/OSラインの特性

視細胞層に可視化されるIS/OSと外境界膜に相当する高反射ラインの病変における特性は、黄斑円孔や網膜剥離など視細胞層が網膜色素上皮より前方へ偏位する病変部では、IS/OSラインは存在しても見えなくなるが、外境界膜ラインは見えることである^{21,22)}。よって、このよう

な偏位を有する病変ではIS/OSラインの消失は視細胞層の障害を意味せず、外境界膜ラインを目印にした視細胞層病変の観察が視細胞の障害を評価する指標になる可能性がある。円孔閉鎖や復位により、消失していたIS/OSラインは再可視化されるため、疾患治癒後は、IS/OSラインと外境界膜を目印にして観察する視細胞層病変が視細胞の障害を評価する指標になりうると考えている。

2. 技術としてのスペクトラルドメインOCTは、診断装置としての3D-OCTへ

技術としての「スペクトラルドメインOCT」の基本性能の向上、特に高速化により緻密な眼底スキャンによる3次元情報の取得が可能になり、さまざまな方法で眼底の3次元形態情報を診断に供する「3D-OCT」へと進化した^{17-19,23)}。現時点では、3D-OCT=スペクトラルドメインOCTであるが、将来、高速なSwept source OCT技術が実用化されれば、それも3D-OCTという診断装置を構成するはずである。3D-OCTは、OCT診断装置のスタンダードになっていくと思われる。

ここでは、臨床的観点から3D-OCTの撮影法と観察および解析法について解説する。

2-1 撮影法

①高精細2次元断層像：OCT3000は、デフォルトBスキャン(「Line」モード)がAスキャン512本から成り、撮影に1.28秒要する。1秒当たり400本のスキャンレートであるからである。よって、Aスキャン数を飛躍的に増やすことは難しい。一方、FD-OCTは、当科のプロトタイプを例にとると、1秒当たりAスキャン18,700本のスキャンレートであるため、Aスキャン512本から成るBスキャンを取得するのに27 ミリ秒、言い換えると、1秒間に36.5枚のBスキャンが撮影できる。よって、Aスキャン数を、1024本、2048本、4096本と増やしても、Bスキャン撮影に要する時間は、それぞれ55ミリ秒、0.11秒、0.22秒しかかからない。一方、OCTの横方向(XY面)分解能は、 $20\mu\text{m}$ 程度しかないため、Aスキャン数を倍々に増やしても分解能の向上にはならないが、ノイズが減少し画像のコントラストが向上することが期待できる。よって、FD-OCTでAスキャン数を1024～4096本へ増やし、高コントラストなBスキャン画像を得る方法は重要である。適正なAスキャン数については、まだ確定した答はない。

②3次元OCT画像：撮影範囲を決め緻密な格子状Aスキャンを行うことにより3次元OCT情報を取得する。例えば、黄斑円孔の場合、中心窩を含む3mm平方の領域に水平Aスキャン256 本からなるBスキャンを垂直方向に256枚一定間隔で連続撮影する。言い換えると、 256×256 (水平 $\times$ 垂直)の格子状のAスキャンを行う(Fig.4)。すると、眼底は $3\text{mm}\times 3\text{mm}\times 4\text{mm}$ の直方体に切り取られ、その中に1ピクセルに相当する長さ(=pixel spacing)が、 $12\mu\text{m}\times 12\mu\text{m}\times 4\mu\text{m}$ のOCT形態情報が詰まって取得される。 256×256 というAスキャンをテレビの走査線状に分配する方法をラスタスキャンプロトコール

Fig.4 Schema showing an example of a raster scan protocol used to obtain 3D OCT data set³⁰⁾

A 3D OCT image was generated by volume rendering the 3D data set that was obtained by the raster scan protocol comprising 256×265 axial scans in an area of $3\times 3\text{ mm}$.

(raster scan protocol)と言う。他にも、 $6\text{mm}\times 6\text{mm}$ の範囲のスキャンや 512×128 や 1024×64 (水平 $\times$ 垂直)などのラスタスキャンプロトコールが考えられるが、いずれもAスキャンの総数は、65,536本である。これは、当科のプロトタイプでは65,536本のAスキャンに3.5秒要し、撮影時間との妥協により決まる。さらに撮影が高速になれば、ラスタスキャンプロトコールも変わる。

2-2. 3次元画像観察法

得られた3次元OCTデータをボリュームレンダリング法を用いて3D-OCT画像を得る(Fig.4)。3D-OCT画像の外観の観察は、黄斑円孔の網膜硝子体界面の観察に威力がある(Fig.1)。しかし、3D画像は、そのままでは網膜内部の病変を観察できないため、やはり断層画像の観察が基本となる。断層画像は、これまでBスキャン像と呼んできた断層像(cross section)と、3D画像の切断面としての立体断面(sectioned volume)の2通りの観察法がある。そして、従来のOCTとは異なる3D-OCTの利点の一つは、水平方向、垂直方向、鉛直断面方向(いわゆるCスキャン方向)をはじめとする任意の面で切り取った断層像および立体断面を観察できることである(Fig.5)。さらには、これら断層および断面像は、ランダムに存在するのではない。水平方向なら、上記ラスタスキャンプロトコールの場合 $12\mu\text{m}$ おきの断層像が連続して並んでいるため、映画のコマ送りのように病変の網膜接線方向の広がりを観察することが可能となる。

2-3. 3次元画像解析法

3D-OCTにおける3次元画像解析手法には何があるか？3次元診断装置は、ご存じのように既にCTやMRIで先行している。CTやMRIで用いられる画像手法が、3D-OCTにおいても有用である

①Segmentation：セグメンテーション(Segmentation)は、基本的な画像処理用語であり、画像から注目する部分

Fig.5 Comprehensive observation of a 3D OCT image²⁰⁾

Selected images of an eye with a macular hole showing a 3D OCT image from arbitrary orientations. A, Volume image. B, Horizontal cross-sectional image. C, Horizontal sectioned volume image. D, Volume image showing sectioned planes for B, E, and H. E, Vertical cross-sectional image. F, Vertical sectioned volume image. G, Orthogonal cross-sectional images. H, *En face* cross-sectional image. I, *En face* sectioned volume image.

を抽出するプロセスである。このプロセスは単純には画素値単独で、高度には近傍画素値との関係で記述される局所の特徴をもとに注目する基準に従って画像を抽出する。例えば、OCT3000においてMacular Thickness Mapが一種のSegmentationである。6本の放射状ラインスキャンという不完全な画像ながら黄斑部網膜のみを抽出するからである。3D-OCTにおいてこそ、Segmentationの威力が発揮される。例えば、加齢黄斑変性の症例で網膜色素上皮をセグメンテーションすると、神経網膜を除去して網膜色素上皮剥離を露出させ観察することが可能になる (Fig.6)。視神経乳頭の表面を抽出し画像化することができる (Fig.7)。我々は、緑内障視神経乳頭から篩状板孔のSegmentationを2006年のAmerican Academy of Ophthalmologyで報告した。組織や病変をSegmentationすることで、これらを視覚にうったえるだけではなく、定量が可能になる。

②Registration: レジストレーション (Registration) も、基本的な画像処理用語であり、「異なる画像間の重ね合わせ」という意味である。3次元OCT画像から、疑似眼底写真 (projection image) が作成でき、血管の走行を目印にして、他の眼底カメラ系データであるカラー眼底写真 (Fig.6,7)、蛍光眼底写真 (Fig.6)、SLO、マイク

Fig.6 Segmentation and registration of retinal pigment epithelial detachment

A, Segmentation of the inner boundary of the retinal pigment epithelium is shown on the upper right. The sensory retina can be peeled off based on the segmentation. Registration of an OCT shadowgram with a color fundus photograph is shown on the upper right. B, Segmentation of OCT sectional image and indocyanine green angiograph are shown. The square and horizontal line on the upper right show the total scan area and scan line, respectively, corresponding to the cross-sectional image on the upper left. The crossing point of the horizontal and short vertical lines on the upper right corresponds with the longitudinal line in the cross-sectional image on the upper left. These images were kindly provided by Dr. Eugene Y. Huang (TOPCON MEDICAL SYSTEMS, INC.).

ロペリメトリーの画像と重ね合わせるにより所見を照合可能となる。実は、理想的なRegistrationはフランスのPodoleanuが開発したen face OCT (transversal OCT) である。ニデック社のOCT Ophthalmoscope C7が用いている技術であり、SLOとOCT画像が点对点对応し、OCT所見と眼底所見が正確無比に重ね合わされるため、FD-OCTもRegistrationの正確さとリアルタイム性においてはen face OCTには敵わない。しかし、en face OCTでは、SLOのIR画像とインドシアニン蛍光眼底造影とのRegistrationに事実上限定されるのに対し、FD-OCTのRegistrationはあらゆる眼底カメラ系画像との

Fig.7 Segmentation and registration of the optic nerve head surface and RNFL

A, Segmentation of the surface of the optic nerve head is shown on the upper left. Registration of a retinal thickness-mapping image with a color fundus photograph is shown on the upper right. B. Segmentation of the RNFL is shown on the upper left. Registration of an RNFL thickness-mapping image with a color fundus photograph is shown on the upper right. These images were kindly provided by Dr. Eugene Y. Huang (TOPCON MEDICAL SYSTEMS, INC.).

Registrationが可能である。また、画像はFD-OCTのen face画像の方がC7のen face画像より高精細である。

3. スペクトラルドメインOCTによる定量的眼科診断の進歩

これまで述べてきた網膜層構造描出力の向上と3次元情報解析が可能となったことが相加的に網膜形態定量に基づく診断を進歩させる。既存の形態パラメーターの精度向上に加え、これまで計測できなかった新しい形態パラメーターが計測可能になる。

3-1. 既存のパラメーターの精度向上

3-1-1 黄斑網膜厚：高速によるモーションアーチファクトの軽減、高感度、高分解能化が相加的に、自動セグメンテーションの精度を向上させる。加えて、高密度3次元スキャンにより、より緻密な3次元情報に基づいた網膜厚のマッピングが可能になる。OCT3000では128本のA

スキャンからなる放射状スキャン6本、すなわち合計768本のAスキャンの情報を基にするのに対し、スペクトラルドメインOCTは、例えば横スキャン512×縦スキャン128のラスタスキャンを行えば、計65,536本(85倍)の立体情報から黄斑網膜厚マップを作成できる。

3-1-2 乳頭周囲神経線維厚：CT3000が直径3.46mmの128本のAスキャンから成るラフなサークルスキャンにより解析するのに対し、上記した高密度ラスタスキャンにより、乳頭周囲の網膜神経線維層を立体的に表示できる(Fig.7)。その他にも、Optovue社のRTVue100では、複数のサークルスキャンと放射状スキャンを組み合わせる方法が採用されている。すなわち、著しく高速化したことによりスキャンパターンの自由度が増え、乳頭周囲神経線維厚の解析に適したスキャンパターンの研究が可能になる。一方、「高速によるモーションアーチファクトの軽減」+「高感度」+「高分解能化」により、網膜神経線維層の自動境界描線の精度が向上する。実は、OCT3000の自動境界描線は92%の眼でエラーを生じ、13.5%の眼では致命的なエラーが生じることが報告されている²⁴⁾。それでも他診断装置に比べ緑内障検出力は遜色なかったことから、スペクトラルドメインOCTにより、かなりの緑内障検出力の向上が期待される。

3-1-2 視神経乳頭：視神経乳頭の表面を緻密に自動セグメンテーションし、3次元形状解析が進歩すると考えられる(Fig.7)。

3-2. 新しく可能になる層抽出

3-2-1 黄斑神経節細胞関連層：網膜層構造の描出コントラストが向上したため、網膜内層にある神経節細胞関連層厚(=神経線維層+神経節細胞層+内網状層)の自動セグメンテーションが可能となる。神経節細胞が減少すると菲薄化が生じるのは、神経線維層に加え、神経節細胞層と内網状層である。この3つの厚みの合計は、神経節細胞関連層厚とも言え、神経節細胞の減少を間接的に反映すると考えられる。すでにこの機能を標準装備した製品も出ている。

3-2-2 黄斑神経線維層：乳頭周囲と異なり黄斑部の網膜神経線維は薄いため、その自動セグメンテーションは難しかった。開発段階であるが、黄斑部の神経線維層の自動セグメンテーションが可能となっている(Fig.8)。

3-2-3 黄斑部の網膜外層と視細胞外節：視細胞層は黄斑疾患や網膜色素変性症の中心視機能に関係する。視細胞層を含む網膜外層、視細胞層のなかでも最初に障害を受けるとされる外節の自動セグメンテーションが試みられているが、可能になれば、視力予後や治療予後予測に進歩が期待される。

Fig.8 Segmentation and registration of the RNFL in the macula
A and B, Segmentation of the RNFL in the macula is shown. Registration of an RNFL thickness-mapping image with a color fundus photograph is shown on the upper right. These images were kindly provided by Dr. Eugene Y. Huang (TOPCON MEDICAL SYSTEMS, INC.).

【スペクトラルドメインOCTにより臨床の何が進歩するか —眼科診療未来図—】

1. スペクトラルドメインOCTによる初期病変の発見

特に緑内障の早期診断が進歩する。緑内障は、国内失明原因の糖尿病網膜症と1位を争う。可能な限り早期に発見し治療および経過観察をスタートすべき疾患である。先述したように乳頭周囲の神経線維厚や黄斑部の神経節細胞関連層厚の精密な計測が3次元的に可能になり、また従来計測できなかった黄斑部の神経節細胞関連層厚が計測可能になり、より早期の神経線維や黄斑部神経節細胞の減少を検出可能となる。現在の光学的な緑内障診断機器には、Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy技術を基盤としたHRT2(HRT3)とGDx、およびOCT3000の3機種が普及し、緑内障検出力もほぼ同等とされている⁵⁾。しかし、これらは緑内障検出力に限界があり、緑内障専門医によるステレオ乳頭写真による判定に劣るとされる。この中で、OCTだけが、スペクトラルドメインOCTへと技術革新が起きたため、他を圧倒して緑内障診断の標準装置に育つ可能性を秘める。ステレオ乳頭写真による判定を越えられるか？ハンフリー視野、さらにはfrequency-doubling technology (FDT) perimetryやshort-wavelength

automated perimetry (SWAP) testingなど緑内障早期発見用視野検査に異常が出る以前の神経線維の菲薄化あるいは体積減少を検出できるか？など興味深い可能性を秘め、検証が待たれる。

2. スペクトラルドメインOCTによる経過観察の進歩

2-1. 緑内障

タイムドメインOCTであるOCT3000は計測精度や信頼度が緑内障の経過観察を行うには不十分であった。スペクトラルドメインOCTにより、計測精度の向上と3次元情報の増大により、微細な形態の変化が検出可能となり、緑内障の経過観察が可能になることが期待される。自覚検査である静的自動視野計に加え、他覚検査であるスペクトラルドメインOCTによる経過観察が可能になると緑内障の管理が進歩する。

2-2. 加齢黄斑変性

加齢黄斑変性の前駆病変としてドルーゼンと呼ばれるサイレントな病変が長期にわたり出現する。ドルーゼンを自動抽出し面積や体積を計測する研究が行われており、加齢黄斑変性の前駆病変の経過観察が定量的に可能になる。

3. スペクトラルドメインOCTによる治療効果の評価

先述したようにこれまで難病であった疾患に対し、光線力学療法や抗VEGF抗体薬やトリアムシノロンなどの薬剤硝子体注入治療など複数回の治療や頻回薬剤投与を必要とする治療が普及してきた。頻回に治療効果の判定や治療効果の消失の判定が必要になるため非侵襲なOCTをプライマリー検査とする方向に進みつつある。スペクトラルドメインOCTにより脈絡膜新生血管や漿液性網膜剥離を抽出し体積を計測するソフトウェアが開発されており、これら治療のスタンダードな検査法になると考えられる。

4. 薬物開発基盤

緑内障や網膜色素変性やドライタイプの加齢黄斑変性は、進行が年単位で起きる緩慢な疾患である。疾患の進行を抑制したり予防したりする薬剤の開発が精力的に進められてきたが、臨床評価における最大の障壁は進行の緩慢さにある。治療効果の判定に何年も要する。眼底の計測精度の向上は、より短期間での障害の進行を検出可能とすることが期待される。これが実現すると、薬剤開発が促進される。

【眼科画像診断の終着駅】

1. 世界標準の確立

全ゲノムアプローチにより、加齢黄斑変性に関与する遺伝子多型性の人種による違いが注目され、逆に疾患における国境がなくなろうとしている。従来の眼底診断装置において内部標準される正常値データは、年齢は考慮されたが、人種の考慮が欠け白人(Caucasian)への偏りがあった。国際的に網膜形態計測における健常値を収集し、人種を考慮した世界標準となる診断装置の確立が必

要である。

2. 自動診断の確立

時代は予防医学のニーズを高め、簡便かつ非侵襲な疾患判定技術の開発に拍車がかかっている。検診において疾患を発見するには、自動診断の確立が不可欠である。スペクトラルドメインOCTの計測精度と3次元計測は、自動診断の基盤となる。

【Fourier-domain OCTの研究隆盛】

OCTの性能を向上させるための多方面の研究が進行中である。

1. 高深達OCT

これまで用いられてきたOCTの光源の中心波長が800 nm前後であるためプローブ光の多くが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1040 nm前後の光源である²⁵⁾。1040 nm前後の光源を用いると網膜色素上皮下の描出が著しく改善する (Fig.9)。現在、OCT用の1040 nm前後光源の開発が行われてきており、将来のOCTは1040 nm前後の光源へ変わる可能性がある。網膜色素上皮下や篩状板の病変の観察が向上することが期待される。

2. 補償光学OCT (Adaptive optics OCT; AO-OCT)

Fig.9 Comparison of cross-sectional images and signal intensity between light sources with a center wavelength of 830 and 1040 nm²⁵⁾

Fig.10 Visualization of individual retinal cone photoreceptors imaged with adaptive optics SD-OCT²⁶⁾

眼底撮像において角膜・水晶体の波面(ウェーブフロント; wave front)の収差が、画像分解能劣化の最大の原因であることは周知である。波面収差を除去しクリアな像を得る補償光学は、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。1997年に、Rochester大学のWilliamsらが眼底カメラに補償光学を適用し視細胞の撮影に成功したと報告した。続いて当時Houston大学(現カリフォルニア大学バークレー校)のRoordaらが、SLOに補償光学を適用し白血球流の動画撮影に成功した(<http://vision.berkeley.edu/roordalab/>)。そして、今年のARVOでは、補償光学をOCTに適用した報告が相次ぎ、視細胞の可視化が研究としてはあたりまえの時代に入った (Fig.10; AO-OCT)²⁶⁾。研究室レベルの装置だが、眼底の神経細胞のその場観察に基づく医療の可能性が示された。

3. Full field OCT

レーザー光を用いないタイムドメインOCTであり、3次元的に最も高い分解能を実現でき細胞の可視化が期待される夢のOCT技術である。試料を白色光で面照射し、反射光をCCDで画像化する。本邦の(財)山形県産業技術振興機構の陳、秋葉(現TOPCON Advanced Biomedical Imaging Laboratory)や、フランスのBoccaraらにより研究開発されている。生摘出豚眼においては、角膜の上皮細胞、ケラチノサイト、内皮細胞が可視化され²⁷⁾、網膜神経節細胞が可視化されている。生きた人眼への応用には幾つかのハードルがあるが、現在克服に向けた研究が進行中である。本邦では、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO、プロジェクトリーダー 京都大吉村長久)が助成している。OCTの深さ分解能は光源の波長帯域(波長の幅)で決まるが、横方向(x-y面)の分解能は、対物レンズの開口により決まる。通常のタイムドメインOCTも

フーリエドメインOCTも細く絞った光ビームを眼底に入射し、かつビームを横方向に走査する必要があるため、対物レンズの開口を大きくできないため、横方向の分解能が $20\mu\text{m}$ 程度である。Full field OCTはサンプルのx-y断層画像を非走査で測定する技術であるため、光ビームの走査を必要とせず、サンプルのx-y面と2次元センサーの間で結像関係を保つため対物レンズの開口を十分に活用することができ、高精細なCCDカメラを用いることで高い横方向分解能を成しえる。本技術が人の眼底に応用可能となれば、細胞レベルの病的異常に基づく全く新しい次元の眼底疾患・緑内障の医療が始まる可能性がある。克服を要する技術的課題として試料の動きにより干渉を捉えられない問題があったが、2つのカメラにより光学的固定を得る方式で克服され、アフリカツメガエルのおたまじゃくしの腹部の細胞の核小体や流れる赤血球が可視化された。

4. 機能OCT(Functional OCT) —形態から機能へ

生体組織を通過あるいは反射した光波は、ドップラシフト、物性依存吸収スペクトル、偏光(polarization)など形態以外の機能的情報を有する。単に形態を描出する技術から網膜・視神経乳頭の機能を立体的に解析するためのFunctional OCTの研究が行われている。

①ドップラーOCT：観測者との相対的な速度によって波の周波数が異なって観測される現象をドップラー効果という。網膜血管の血流を求める技術として、眼底レーザードップラー装置が開発されている。ドップラシフト量は血管の光軸に対する角度により補正してはじめて血流の絶対値に変換できる。製品としては、唯一キヤノン製Canon Laser Blood Flowmeter 100は眼球トラッキングと2軸レーザー光を用いて血管の角度を考慮し、血管角度を反映して網膜の血流を計測できる優

れた装置であったが撮影に熟練を要し、残念ながら販売中止となっている。OCTは3次元情報を有するためドップラーOCT法は、網膜血流の絶対値を求める潜在的に最も優れた技術である²⁸⁾。レーザードップラーに対するアドバンテージは、血管の中の血流分布を可視化できることである(Fig.11)。血管の中心と血管壁の近くの血流の差を計測可能とし、糖尿病や高血圧など生活習慣病診断に資する極めて有用な情報をもたらすことが期待できる。

②偏光OCT：偏光は分子が一定方向に配列する組織において生じる。眼底においては網膜神経線維およびコラーゲンを含む篩状板、血管壁、強膜などが強い偏光を示す。本邦では、筑波大学COGの安野、山成らが視神経乳頭の偏光OCT画像を報告し、篩状板や強膜輪の偏光が可視化されている。緑内障診断機器として普及したGDxは、網膜神経線維の偏光の一つである複屈折性(birefringence)を計測し、神経線維量を計測している。GDxは計測値を内部のデータベースに対してニューラルネットワークを用いて統計的に解析し神経線維厚を推定しているため統計誤差が含まれる。偏光OCTの利点は深さ方向の複屈折分布が計測できることである。すなわち、偏光としての神経線維量と形態情報としての神経線維厚を計測し分けることが可能になると考えられる。

③分光OCT：分光とは、物質が持つ光の吸収特性からその物質の量を求める技術である。手術時に使用する末梢血酸素飽和度をモニターするパルスオキシメータは、最も普及した分光医療機器である。酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの光の吸収特性の差を利用して血中の酸素飽和度を求める。他にもグルコース、中性脂肪、タンパク質、コレステロール、尿素などを分光計測の研究対象であるが、精度の問題などで普及に至っていない。眼底においては、イスラエルのApplied Spectral Imaging社が眼底酸素飽和度を求める装置を試作し埼玉大学の米谷らにより臨床研究を報告されているが、実用化には至っていない。眼底カメラやSLOでは、網膜と脈絡膜の情報を同時に取得し、両者の情報を分離できない問題があるが、OCTは深さ方向の情報を持つため分光OCTは、網膜と脈絡膜の情報が分離できる。しかし、OCTでは、深さ情報と分光波長解析力はトレードオフ(trade-off)の関係にある。糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞症、緑内障(特に正常眼圧緑内障)など眼科疾患において酸素計測のニーズは高く、山積する技術的問題を克服し信頼性の高い検査機器が開発されることが期待される。本邦では、山形大学の山下(医)、湯浅(工)により分光OCTによる酸素飽和度3次元断層分布測定装置を提案されている。

【結語】

眼底は断層画像化技術としてOCT技術のニーズが極めて高かった。また網膜への光の透過性が高い点で眼底とOCT技術はアフィニティーも高い。ニーズとアフィニティーを背景として、OCTは眼科診療に浸透し、そのうえ、

Fig.11 Analysis of retinal blood flow by Doppler OCT

An example of the measurement of retinal blood flow by Doppler OCT is shown. The blood flow distribution within the vessel can be visualized.

短期間のうちに技術の根幹たる検出技術の革新に遭遇した。スペクトラルドメインOCTは技術としてほぼ確立されたが、臨床応用として、まだ成長過程にある。さらに、OCTの技術は、単に断層像を描出するフェーズの次のフェーズとして、細胞を描出する時代が見えてきている。*In vivo*で細胞を観察し診断する医学は、どの領域でもまだ普及には至っていないが、胃内視鏡による胃ガン診断もガン細胞の描出を目標としているなど、医学の次の時代の潮流となろう。このようにレーザーを基盤とした画像化技術であるOCTは、眼科診療を変え、今後の進歩にも貢献することが期待される。そして、特筆すべきは、過去にも、現在にも、OCTではあたりまえに目にする、工学者と医学研究者が協力して医学に有用な診断技術の創出を目指している姿と考える。

謝辞

FD-OCTの説明に使用しました画像は、筑波大学 Computational Optics Groupと(株)トプコンの協力により京都大学附属病院に設置したFD-OCTプロトタイプによります(ヘルシンキ宣言遵守、京都大学医学研究科「医学の倫理委員会」の承認取得、インフォームド・コンセント取得)。

ご指導をいただきました諸氏に深謝します。

- ・筑波大学Computational Optics Group
安野嘉晃先生、巻田修一様、山成正宏様、谷田貝豊彦先生
- ・TOPCON Advanced Biomedical Imaging Laboratory：陳建培先生、秋葉正博先生
- ・産業技術総合研究所
白井智宏先生、有本英伸先生、古川祐光先生
- ・浜松ホトニクス(株)
井上卓様、黄洪欣様
- ・(株)トプコン
- ・福岡康文様、大塚浩之様、木川勉様 塚田央様
京都大学画像外来の先生方

本稿のご高閲をいただきました吉村長久教授に深謝します。

参考文献

- 1) 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)。
- 2) 丹野直弘, 岸章治: 光コヒーレンス断層画像化法と臨床診断. Medical Imaging Technology, 17: 3-10, 1999.
- 3) Huang D., Swanson EA, Lin, CP, et al.: Optical coherence tomography. Science, 254: 1178-1181, 1991.
- 4) 岸章治: OCTの読み方. 月刊眼科診療プラクティス 78
- 5) Zangwill LM, Bowd C, Berry CC, et al.: Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph. Arch Ophthalmol, 119: 985-93, 2001.
- 6) Eandi CM, Chung JE, Cardillo-Piccolino F, Spaide RF.: Optical coherence tomography in unilateral resolved central serous chorioretinopathy. Retina, 25: 417-21, 2005.
- 7) Ergun E., Hermann B., Wirtitsch M., et al.: Assessment of central visual function in Stargardt's disease/fundus flavimaculatus with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci, 46: 310-6, 2005.
- 8) Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR, Berson EL.: The association between visual acuity and central retinal thickness in retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci, 46: 3349-54, 2005.
- 9) 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.
- 10) 安野嘉晃: フーリエドメイン光コヒーレンストモグラフィ方式と特性. 応用物理, 75: 707-712, 2006.
- 11) Häusler G & Lindner.: Coherence radar and spectral radar-New tools for dermatological diagnosis. J Biomed Opt, 3: 21-31, 1998.
- 12) Y Yasuno., M Nakama., Y Sutoh., et al.: Optical coherence tomography by spectral interferometric joint transform correlator. Optics Communications, 186: 51-56, 2000.
- 13) Wojtkowski M., Kowalczyk A., Leitgeb, R.: Full range complex spectral optical coherence tomography technique in eye imaging. Optics Letters, 27: 1415-1417, 2002.
- 14) Hangai M., Yoshimura N., Yasuno Y., et al.: Clinical application of high-contrast three-dimensional imaging of the retina, choroid, and optic nerve with three-dimensional Fourier-domain optical coherence tomography. In: Fabrice M, Per GS, Arthur H, eds.: SPIE; v. 6138. 2006
- 15) Gregori G., Knighton RW., Jiao S, et al.: Mapping the nerve fiber layer and ganglion cell layer geometry with spectral-domain optical coherence tomography. ARVO abstract B883, 2006.
- 16) Inoue R., Hangai M., Tanabe T., et al.: Three dimensional imaging of glaucomatous optic disc with fourier domain optical coherence tomography. ARVO abstract B879, 2006.
- 17) 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.
- 18) Alam S, Zawadzki RJ, Choi S, et al. Clinical application of rapid serial fourier-domain optical coherence tomography for macular imaging. Ophthalmology, 113: 1425-1431, 2006.
- 19) Srinivasan VJ, Wojtkowski M., Witkin AJ, et al.: High-definition and 3-dimensional imaging of macular pathologies with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. Ophthalmology, 113:2054.e1-14, 2006.
- 20) Hangai M., Ojima Y., Gotoh N., et al.: Three-dimensional imaging of macular holes with high-speed optical coherence tomography. Ophthalmology, 114: 763-73, 2007.
- 21) Ojima Y., Hangai M., Sasahara M., et al.: Three-dimensional Imaging of the Foveal Photoreceptor Layer in Central Serous Chorioretinopathy Using High-speed Optical Coherence Tomography. Ophthalmology, in press.
- 22) 板谷正紀, 尾島優美子, 吉田章子ほか: フーリエドメイン光干渉断層計による中心窩病変描出力の検討. 日眼会誌, 印刷中
- 23) 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.
- 24) Sadda SR, Wu Z, Walsh AC, et al. Errors in retinal thickness measurements obtained by optical coherence tomography. Ophthalmology, 113:285-293, 2006.
- 25) Unterhuber A., Považay B., Hermann B., et al.: *In vivo* retinal coherence tomography at 1040nm - Enhanced penetration into the choroids. Optics Express, 13: 3252-3258, 2005.
- 26) Zhang Y., Cense B., Rha J., et al.: High-speed volumetric imaging of cone photoreceptors with adaptive optics spectral domain optical coherence tomography. Optics Express, 14: 4380-4394, 2006.
- 27) Grieve K., Paques M., Dubois A, et al.: Ocular tissue imaging

using ultrahigh-resolution, full-field optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci, 45: 4126-4131, 2004.

- 28) Yazdanfar S., Rollins AM, Izatt JA.: *In vivo* imaging of human retinal flow dynamics by color Doppler optical coherence tomography. Arch Ophthalmol, 121: 235-239, 2003.
- 29) 板谷正紀：OCTの現状と未来「4.フーリエドメインOCT」眼科, 49: 157-170, 2007.
- 30) 板谷正紀：3D OCTによる網膜病変の3次元観察. 眼科手術, 19: 501-505, 2006.
- 31) 板谷正紀：「今日の話題」光干渉断層計の進化がもたらす最近の眼底画像解析の進歩. 臨床眼科, 印刷中.

図の引用先

- Fig.1 : Hangai M, Ojima Y, Gotoh N, et al. Three-dimensional imaging of macular holes with high-speed optical coherence tomography. Ophthalmology 114: 763-73, 2007.
- Fig.2 : 金原出版「板谷正紀：OCTの現状と未来「4.フーリエドメインOCT」眼科49: 157-170,2007.」の引用
- Fig.3 : Ojima Y, Hangai M, Sasahara M, et al. Three-dimensional Imaging of the Foveal Photoreceptor Layer in Central Serous Chorioretinopathy Using High-speed Optical Coherence Tomography. Ophthalmology, in press.
- Fig.4 : 板谷正紀：3D OCTによる網膜病変の3次元観察. 眼科手術19:501-505,2006.より
- Fig.5 : Hangai M, Ojima Y, Gotoh N, et al. Three-dimensional imaging of macular holes with high-speed optical coherence tomography. Ophthalmology, 2007;114:763-73.より改変
- Fig.9 : Unterhuber A, Povazay B, Hermann B, et al: In vivo retinal optical coherence tomography at 1040 nm-enhanced penetration into the choroids. Optics Express13;3252-3258, 2005.
- Fig.10 : Zhang Y, Cense B, Rha J, et al. High-speed volumetric imaging of cone photoreceptors with adaptive optics spectral domain optical coherence tomography. Optics Express, 14; 4380-4394, 2006.
- Fig.11 : 板谷正紀：「最新の網膜硝子体検査」眼底OCT技術の進歩, あたらしい眼科, 24: 3-13, 2006.

著者紹介

板谷 正紀 (Masanori Hangai)

京都大学大学院医学研究科運動感覚系外科学眼科学 講師

略歴

1990年 京都大学医学部卒業. 1996年 京都大学大学院医学研究科修了. 1996年 京都大学保健診療所・助手. 1997年 南カルフォルニア大学ドヘニー眼研究所留学. 1999年 南カルフォルニア大学 Visiting Assistant Professor. 2000年 神戸市立中央市民病院・副医長. 2003年 京都大学医学部附属病院眼科・助手. 2005年 京都大学医学研究科眼科学・講師. 現在に至る.