2色低コヒーレンス光干渉計を用いた Drug Delivery System の定量画像評価法*

中道 友^{*1}, 佐伯 壮一^{*1}, 齊藤 俊^{*1}
廣 高史^{*2}, 松崎 益徳^{*2}

Quantitatively Visualizing Assay of Drug Delivery System Using 2-Color Optical Coherence Dosigraphy

Yu NAKAMICHI, Souichi SAEKI^{*3}, Takashi SAITO,
Takafumi HIRO and Masunori MATSUZAKI

^{*3} Applied Medical Engineering Science, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University,
2-16-1 Tokiwadai, Ube-shi, Yamaguchi, 755-8611 Japan

Recently, clinical treatments applying drug delivery system (DDS), e.g. photo-dynamic therapy, have been being developed. However, it is quite difficult to *in vivo* diagnose spatiotemporal distribution of drug infiltration, so the validation study should be too insufficient to progress the DDS development. In this study, we propose a quantitatively visualizing assay of DDS, namely 2-Color Optical Coherence Dosigraphy (2C-OCD), which is based on optical coherence tomography using two waveband light sources having different optical absorbance of drug. This can simultaneously provide microscale tomographic images of scatterer density and drug concentration. In order to confirm 2C-OCD, two buffer solutions having different concentration combination of Intralipid and DDS drug were pressurized from respective ends of Y-shaped microchannel. Their concentration maps were calculated at the cross-section of Y-junction using 2C-OCD. Consequently, the results agreed with inlet conditions of concentration combination, thus 2C-OCD can visualize drug concentration with spatial resolution $5\mu\text{m} \times 10\mu\text{m}$ and accuracy $\pm 11.3\mu\text{M}$.

Key Words: Drug Delivery System, Photo-Dynamic Therapy, Drug Eluting Stent, Optical Coherence Tomography, 2-Color Optical Coherence Dosigraphy, Scatterer Density, Drug Concentration, Micro Fluidics

1. 結 論

悪性新生物, 心疾患, 脳疾患は日本人の三大死因に挙げられている。これらの疾患に対する治療法として, 生体に投与した薬剤の時空間的制御技術である, ドラッグ・デリバリー・システム (Drug Delivery System; DDS)⁽¹⁾が注目されている。例えば, 悪性新生物の治療としては, DDSにより薬剤の過剰投与を抑制し患部への集積が可能であるため, 抗がん剤や光線力学治療 (Photo-dynamic Therapy; PDT)⁽²⁾などに対して適応が望まれる。また循環器系疾患の原因である血管内閉塞の治療として, DDSを応用した薬剤溶出ステント (Drug Eluting Stents; DES)⁽³⁾の実施が既に行われている。DESは血管内の狭窄部を拡張するだけでなく, 免疫抑制剤の溶出により細胞増殖を抑え, 再狭窄を抑制

する手法である。しかし, DDSを用いた治療では薬剤浸潤度を時空間的に把握することが困難であるため, その効果の検証が不十分である。このため, 生体組織における薬剤濃度断層分布を, *in vivo* 下にて定量検出する手法が求められている。近年, 約 $10\mu\text{m}$ 以下の高空間分解能を有する断層画像診断法として, Optical Coherence Tomography (OCT)⁽⁴⁾の臨床応用が進んでいる。しかし, 細胞密度の高い組織では散乱強度と散乱減衰が共に上昇するため, 病変部の把握が困難となる。さらに, メラニンなどの光吸収物質を含む組織では散乱減衰だけでなく吸収減衰も発生するため, 組織性状の検出には散乱と吸収の影響を考慮した OCT 信号の定量化が不可欠である。

本研究では, OCT 信号の定量化を行うため, 2-Color Optical Coherence Dosigraphy (2C-OCD) 法を提案する。これは, 薬剤 (sensitizer) の吸収特性が異なる 2 波長帯の OCT を用い, 散乱体濃度と薬剤濃度 (dosimetry) の断層分布 (tomography) を分離検出する手法 (Dosi-graphy)

* 原稿受付 2008年1月17日。

^{*1} 正員, 山口大学大学院医学系研究科応用医工学系専攻
(〒755-8611 宇部市常盤台 2-16-1)。

^{*2} 山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学。
E-mail: s-saeki@yamaguchi-u.ac.jp

である．このため，検出される薬剤濃度のマイクロ断層情報から，DDS の *in vivo* 定量評価法として効果が期待できる．更に，sensitizer を用いた病変検出法である光線力学診断法 (Photo-dynamic Diagnosis ; PDD)⁽⁵⁾ と並び，マイクロ組織性状の3次元検出法としても有効性が見込まれる．本稿では，Y 字マイクロ流路内における2液合流部での散乱体濃度と薬剤濃度の断層分布を分離検出し，提案手法の実験的検証を行う．

2. 2-Color Optical Coherence Dosigraphy

2.1 Optical Coherence Tomography OCT⁽⁴⁾ は生体組織内部からの後方散乱光を検出し，その組織形態を数 μm の空間分解能で断層画像化する手法である．一般に，Super Luminescent Diode (SLD) 光源から照射される低コヒーレンス近赤外光を用い，試料からの後方散乱光と参照鏡からの反射光を干渉させ，光検出器により信号取得する．低コヒーレンス光はコヒーレンス長 l_c に対応する波連を有するため，参照鏡の光軸方向走査により，奥行き任意位置において後方散乱された波連の干渉信号が得られる．なお，光源のスペクトルがガウス分布である場合，コヒーレンス長 l_c は (1) 式で表され，奥行き方向の空間分解能が決定される．

$$l_c = \frac{2 \ln 2}{\pi} \left(\frac{\lambda_c^2}{\Delta \lambda} \right) \quad (1)$$

λ_c と $\Delta \lambda$ は光源スペクトルの中心波長と半値全幅である．奥行き走査と共に光軸垂直方向の走査により，断層画像を検出できる．光軸垂直方向の空間分解能は，式 (2) に示すビームスポット径 $\Delta \Omega$ によって決定される．ただし，干渉信号は被写界深度 *DOF* 内において得られ，式 (3) に示すように対物レンズの焦点距離 f とレンズに入射するビーム径 d により決定される．

$$\Delta \Omega = \frac{4 \lambda_c}{\pi} \left(\frac{f}{d} \right) \quad (2)$$

$$DOF = \frac{\pi \Delta \Omega^2}{2 \lambda_c} \quad (3)$$

2.2 計測原理 提案する 2C-OCD 法は，病変マーカーを OCT 造影剤として用い，その光吸収特性が異なる 2 波長帯にて OCT を行う病変検出手法である．病変マーカー AIPcS (Al (III) Phthalocyanine Chloride Tetrasulfonic Acid ; Frontier Scientific Inc.)⁽⁶⁾ は病変組織に親和し，680nm の近赤外光域に光吸収特性を有する DDS 薬剤である．AIPcS が浸潤した組織に対し 680nm 波長光を照射すると，その光吸収作用により後方散乱光強度は指数関数的に減衰する．一方，830nm 波長光の後方散乱光強度には，薬剤による光吸収作用

Fig. 1 Experimental apparatus of 2C-OCD system

が現れない．このような 2 波長帯での光吸収特性の相違を用いて，散乱体濃度と薬剤濃度の断層分布の同時検出を行う．以下に 2C-OCD 法の詳細を説明する．

OCT に代表される低コヒーレンス干渉計では，物体の深部位置 z における後方散乱干渉強度 I^{λ_c} が，光源のコヒーレンス関数 $G^{\lambda_c}(z)$ と物体内部における後方反射光強度 $O^{\lambda_c}(x, y, z)$ の畳み込み積分となり，(4) 式として表される⁽⁴⁾． $I_{inc}^{\lambda_c}$ は参照鏡及び計測対象物への照射強度を，各変数の添字 λ_c は入射光の中心波長を意味し，2 波長帯に対する物理量を示している．

$$I^{\lambda_c}(x, y, z) = I_{inc}^{\lambda_c} O^{\lambda_c}(x, y, z) \otimes |G^{\lambda_c}(z)| \cos\left(\frac{2\pi z}{\lambda_c}\right) \quad (4)$$

ここで，後方反射光強度 $O^{\lambda_c}(x, y, z)$ がコヒーレンス長に比べ緩慢に分布する場合，コヒーレンス関数 $G^{\lambda_c}(z)$ をデルタ関数として近似することができる．また，OCT における検出信号は (4) 式の包括波であることから，後方散乱干渉強度は $I^{\lambda_c} \approx I_{inc}^{\lambda_c} O^{\lambda_c}(x, y, z)$ として表現可能である．更に $O^{\lambda_c}(x, y, z)$ が，対物レンズによって決定する入射光強度分布 $I_0^{\lambda_c}(z)$ ，組織内部のエネルギー反射率 r^{λ_c} ，散乱減衰と吸収減衰に依存することから，後方散乱干渉強度 I^{λ_c} は (5) 式として近似的に定式化することができる．なお下式では，物体表面のエネルギー反射率 R^{λ_c} を用いて表面反射を考慮すると共に， $\mu_s^{\lambda_c}$ と $\mu_a^{\lambda_c}$ は散乱係数と吸収減衰をそれぞれ示している．

$$I^{\lambda_c}(x, y, z) \approx I_0^{\lambda_c}(z) (1 - R^{\lambda_c}(x, y))^2 r^{\lambda_c}(x, y, z) \times \exp\left[-2 \int_0^z (\mu_s^{\lambda_c}(x, y, z') + \mu_a^{\lambda_c}(x, y, z')) dz'\right] \quad (5)$$

(5) 式に対して自然対数を取り，奥行き z 方向の空間微分を施すことにより (6) 式が得られる．(6) 式において，散乱係数や吸収係数に比べ組織内部のエネルギー反射率 r^{λ_c} の空間変化が小さいと仮定する．一般に，生体

Fig. 2 Emission and absorption spectra of two light sources and AlPcS respectively

組織における屈折率の空間変化は小さく更にランダム性が高いため、組織性状の画像診断を困難としている。即ち、組織内部のエネルギー反射率 r^{λ_c} の平均空間変化率は小さいと考えられ、ここでは散乱減衰と吸収減衰が OCT 信号の主要なパラメータとした。更に、入射光強度分布 $I_0^{\lambda_c}$ は被写界深度内において一定であるとする。次章にて後述するが、本手法では対物レンズの焦点位置を走査することにより、入射光強度分布の影響を低減している。上記の仮定により (7)(8) 式が導出される。

$$\frac{\partial}{\partial z} [\ln(I^{\lambda_c}(x, y, z))] = \frac{d}{dz} [\ln(I_0^{\lambda_c}(z))] + \frac{\partial}{\partial z} [\ln(r^{\lambda_c}(x, y, z))] - 2(\mu_s^{\lambda_c}(x, y, z) + \mu_a^{\lambda_c}(x, y, z)) \quad (6)$$

$$\frac{\partial}{\partial z} [\ln(I^{\lambda_c}(x, y, z))] \approx \begin{cases} -2(\mu_s^{680}(x, y, z) + \mu_a^{680}(x, y, z)) & (7) \\ -2(\mu_s^{830}(x, y, z)) & (8) \end{cases}$$

AlPcS のモル吸光係数が微小であるため、830nm 帯の吸収係数は無視している。Lambert Beer の法則に基づき散乱係数の濃度変化率 κ とモル吸光係数 ϵ を用いて、求める散乱体濃度 C_s と薬剤濃度 C_a は、 $\mu_s^{830}(x, y, z) = \kappa C_s(x, y, z)$ と $\mu_a^{680}(x, y, z) = \epsilon C_a(x, y, z)$ に表記できる。上記より、対数化された OCT 信号における減衰係数を検出し、 κ と ϵ のキャリブレーション結果に基づいて、 C_s と C_a の断層分布を同時取得することが可能となる。

3. 実 験

3-1 実験システム 本研究で用いた OCT 実験装置を図 1 に示す。これは 680nm と 830nm の中心波長をもつ 2 つの SLD 光源から構成され、分光素子

Fig. 3 2C-OCD Algorithm

(WDM) により両光源に対する OCT 信号を同時取得する 2 波長ファイバー型 OCT システムである。中心波長 $\lambda_c = 680\text{nm}$ の光源は半値全幅 $\Delta\lambda = 15\text{nm}$ の SLD (Amonics, 5mW) を用い、DDS 薬剤検出用光源とした。中心波長 $\lambda_c = 830\text{nm}$ の光源は、中心波長 795nm と 840nm の 2 つの SLD (Optolink, 30mW) をファイバカップラによって合波し、半値全幅 $\Delta\lambda = 75\text{nm}$ の広帯域光源としたものを使用した。分光器を用いて取得した 2 光源のスペクトルを図 2 に示す。(1) 式からコヒーレンス長の理論値は、680nm 光源に対し $l_c = 13.6\mu\text{m}$ となる。一方、830nm 光源に対しては $l_c = 4.05\mu\text{m}$ であるが、スペクトル形状を考慮するとサイドローブの影響から、光軸 z 方向の空間分解能は $10\mu\text{m}$ 程度と考えられる。照射光は非球面レンズ (NEW FOCUS, N.A.=0.25, $f=11\text{mm}$) を用いて集光した。ビームスポット径 $\Delta\Omega$ は 680nm 光源と 830nm 光源に対して $9.52\mu\text{m}$ と $11.6\mu\text{m}$ となり、これが光軸垂直 x 方向の空間分解能を決定するため、 $5\mu\text{m}$ おきに走査を行った。また、被写界深度 $DOF=233\mu\text{m}$ となり、この領域においてコヒーレンスゲートが掛かり干渉信号が得られる。干渉信号の取得においては、対物レンズに依存した入射光強度空間分布 $I_0(z)$ の低減のため、対物レンズの焦点位置を走査させて干渉信号を取得した。焦点位置をカバーガラス裏面 (流路上面) から流路内 $z=100\sim 300\mu\text{m}$ の範囲において $40\mu\text{m}$ 毎に変化させ、6 点の焦点位置における参照鏡走査により干渉信号を取得した。本システムでは、参照鏡を一定速度 $v\text{ m/s}$ にて走査することにより、ロックインアンプを用いて干渉信号のドップラシフト周波数成分 ($f_D = 2v/\lambda_c$) を増幅した。しかし、参照鏡ステージの走査速度変化によるノイズも増幅してしまうため、増幅前にハイパスフィルターを設置した。

Fig. 4 Schematic view of microchannel

3.2 算出アルゴリズム 2C-OCD 法における散乱体濃度分布と薬剤濃度分布の算出アルゴリズムを図3に示す。前述したように、焦点位置走査により各焦点において100本ずつ干渉信号の取得を行った。合計600本の干渉信号にスペクルノイズの低減のためアンサンブル平均を施した。この平均干渉信号に対し窓幅30μmの移動平均を1μm毎に施し、空間的な高周波ノイズの低減を行った。対数処理の後に2次多項式による窓幅30μmの局所最小二乗法を1μm毎に適用し、(7)(8)式に示す微係数(減衰係数)の算出を行った。この際に、参照鏡ステージ走査によって混入した低周波ノイズが微係数に現れたため、デジタル周波数フィルタによるバンドエリミネーションを行った後、OCT分解能に基づき10μm毎に平均微係数を算出した。最後に、キャリブレーション実験により得られた微係数と濃度の校正式に基づき、散乱体濃度分布および薬剤濃度分布を算出した。

3.3 計測対象 計測対象には図4に示すY字マイクロ流路を用い、送液した溶液の散乱強度を2波長帯における干渉信号として取得した。これにより、Y字マイクロ流路合流部における散乱体濃度 $C_s(x, z)$ と薬剤濃度 $C_a(x, z)$ の断層分布を算出し、提案手法の妥当性を定量的に検証することができる。

散乱体濃度キャリブレーションでは、生体の散乱現象を模擬するイントラリピッド溶液 (TERUMO, Intralipid) を用い、質量パーセント濃度 $C_s = 0.25 \sim 1.5\%$ に対して2波長帯における減衰係数を算出した。薬剤濃度キャリブレーションでは、イントラリピッド溶液 ($C_s = 0.5\%$) を溶媒とした病変マーカー AIPcS 溶液を用い、濃度 $C_a = 0 \sim 60 \mu\text{M}$ に対して光吸収による減衰係数を算出した。なお、使用する溶液は Acetate buffer (Polysciences, Inc.) により pH=4.6 に調整した。検証実験では、図4のY字マイクロ流路左右の流入口

Fig. 5 Logarithmic OCT signals with varying Intralipid concentration C_s , (a) $\lambda_c=680\text{nm}$; (b) $\lambda_c=830\text{nm}$

に、流量 $Q=200 \mu\text{l/min}$ にてイントラリピッド濃度と AIPcS 濃度がそれぞれ異なる2溶液を送液した。その溶液濃度は左流入口より $C_{IL}=1.0\%$, $C_{AIPcS}=0 \mu\text{M}$, 右流入口より $C_{IL}=0.5\%$, $C_{AIPcS}=50 \mu\text{M}$ の混合溶液とした。このときY字合流部においてイントラリピッド濃度と AIPcS 濃度の断層分布を算出し、送液濃度との誤差評価を行った。

4. 実験結果および考察

4.1 キャリブレーション実験 散乱体濃度キャリブレーション実験において、(5)式に基づく2波長帯の OCT 信号をそれぞれ取得した。アンサンブル平均処理および自然対数処理を施した2波長帯の OCT 信号を図5に示す。両波長共にイントラリピッド濃度の増加に伴い、OCT 信号の減衰が大きくなることが分かる。これらの OCT 信号に提案アルゴリズムを適用し、算出した散乱係数 μ_s を図6に示す。680nm 帯に比べ830nm 帯の μ_s は半分程度であり、830nm 帯の方が高透過性を有することが分かる。次に、薬剤濃度キャリブレーション実験においても図5と同様に、ア

Fig. 6 Calibration of scattering coefficient μ_s

ンサンプル平均処理および自然対数処理を施した2波長帯のOCT信号を図7に示す。830nm帯のOCT信号では吸収減衰がほとんど無いのに対し、680nm帯ではAlPcS濃度の増加に伴い吸収減衰の増加が顕著に現れている。図2より明らかなように、AlPcSの吸収ピークが680nm付近にあるため、Lambert則に従った吸収係数の濃度に対する増加を意味している。上記の実験結果から、2次多項式近似によって μ_s と μ_a の濃度キャリブレーション校正曲線を算出し、図6と図8に付記した。その結果、散乱体濃度とAlPcS濃度の設定濃度に対する平均2乗誤差平方根(RMS)はイントラリピッド濃度1.0%のとき $\pm 0.07\%$ 、AlPcS濃度 $50\mu\text{M}$ のとき $\pm 11.3\mu\text{M}$ となった。なお、検出信号の溶液流速に対する影響については別途実験を行い、干渉信号及び減衰係数は流速に依存しないことを確認している。これらの結果から、生体組織の散乱特性にほぼ対応するイントラリピッド濃度1%において、本システムは、イントラリピッドの質量パーセント濃度(散乱体濃度)に対する検出精度を $\pm 0.07\%$ にて断層表示することができる。イントラリピッド濃度10%に対応する830nm帯の等価散乱係数が 10mm^{-1} 程度であることを用いると⁽⁷⁾⁽⁸⁾、等価散乱係数 $\pm 0.07\text{mm}^{-1}$ の検出精度を有していることとなる。また、生体組織に浸潤したDDS薬剤AlPcS濃度を検出精度 $\pm 11.3\mu\text{M}$ にて、断層表示可能であることを示唆している。濃度値の検出誤差に関しては参照鏡ステージの走査速度変化の影響が大きいことが判明しているが、回転型参照ミラー⁽⁹⁾などを用いることにより、誤差の低減はもとより検出時間分解能の向上も可能であると考えられる。

4.2 検証実験 本手法の検証のために、Y字マイクロ流路の左右流入口より異なる濃度のイントラリピッドとAlPcSの混合溶液(左流入口; $C_{IL}=1.0\%$, $C_{AlPcS}=0\mu\text{M}$, 右流入口; $C_{IL}=0.5\%$, $C_{AlPcS}=50\mu\text{M}$)を送液し、合流部においてOCT画像の撮影を行った。図

Fig. 7 Logarithmic OCT signals with varying AlPcS concentration C_a , (a) $\lambda_c=680\text{nm}$; (b) $\lambda_c=830\text{nm}$

9に各波長帯におけるOCT画像を示す。なお、図中 $z=0\mu\text{m}$ は、図4に示すカバーガラスと溶液との界面位置を示している。流路等価直径と平均流速を用いたレイノルズ数が $Re=3.0$ の層流条件であることから、左右から送液された溶液が2層に分離していることが分かる。また両波長ともに、 $C_s=1.0\%$ 溶液を送液した流路左側の方が流路右側の $C_s=0.5\%$ 溶液に比べ、高い散乱強度であることが分かる。680nm帯のOCT画像では、AlPcSの溶解する流路右側において大きな減衰量を観察できる。しかし、散乱と吸収の両者による光減衰が混在しているため、これらを分離して定量評価することはできない。一方、830nm帯のOCT画像では、流路左右における干渉信号の減衰量の差異を確認することは困難である。このように、830nm帯から散乱体濃度に対する散乱強度の相異を確認できるものの、薬剤濃度の影響は把握できない。即ち単一波長帯のOCT画像では、散乱体濃度と薬剤濃度を分離して評価することは不可能である。2C-OCD法の適応によって算出された散乱体濃度 $C_s(x,z)$ とAlPcS濃度 $C_a(x,z)$ の断層分布を、図10と図11に示す。散乱体

Fig. 8 Calibration of Absorption coefficient μ_a Fig. 10 Scatterer density distribution $Cs(x, z)$ Fig. 9 Obtained OCT image, (a) $\lambda_c=680\text{nm}$; (b) $\lambda_c=830\text{nm}$

濃度分布は流路左側の検出値が大きく、薬剤濃度分布は流路右側の検出値が大きいことが確認できることから、送液した溶液濃度と定性的に一致していることが分かる。なお、ガラスと溶液の界面付近では大きな屈折率変化とエネルギー反射率のため、OCT信号に強い自己相関ピークが混入する。このため、 $z \approx 50\mu\text{m}$ 以下の算出値を省いて表示しているが、生体組織を計測対象とした場合、表面のエネルギー反射率が低下するため表面近傍の観察も可能と考える。次に、流路左右の領域における検出濃度を誤差評価するため、送液濃度に対するRMS値を算出した。流路左側($x=0 \sim 200\mu\text{m}$, $z=80 \sim 300\mu\text{m}$)と流路右側($x=400 \sim 500\mu\text{m}$, $z=80 \sim 300\mu\text{m}$)の領域において算出し、散乱体濃度の

Fig. 11 Drug concentration distribution $Ca(x, z)$

RMS値は左右それぞれ $\pm 0.14\%$ 、 $\pm 0.06\%$ 、薬剤濃度のRMS値は $\pm 14.2\mu\text{M}$ 、 $\pm 9.1\mu\text{M}$ となった。イントラリポッド濃度が高い領域では、散乱体濃度および薬剤濃度の検出誤差が若干増大する傾向があるが、キャリブレーション結果と同等の検出精度を有して両濃度の空間分布を分離取得可能であることが確認できる。

ただし、散乱体濃度分布と薬剤濃度分布ともに奥行に従って検出値が一樣でないことが観測できる。これは、使用した対物レンズの被写界深度が約 $230\mu\text{m}$ と小さいため、式(6)に示す入射光強度分布 $I_0^A(z)$ の除去が不十分であったことが原因と考えられる。本実験では焦点位置の走査により入射光強度分布の低減を行ったが、被写界深度の大きい低NA対物レンズを使用することにより、奥行方向の計測ダイナミックレンジの拡大が可能であるとする。また、本提案手法では式(6)に示すように、内部エネルギー反射率 $\mu^A(z)$ を無視して定式化を行っている。そのため、屈折率の空間変化が激しい領域では適応が困難となるが、3波長帯のOCT信号を用いた定式化により、内部エネルギー反射率の影響は除去可能であると考えられる。

以上の結果より、本提案システムでは散乱体濃度と薬剤濃度の断層分布を、OCT 空間分解能と同程度の空間解像度 $5\mu\text{m}\times 10\mu\text{m}$ 、検出精度をそれぞれ $\pm 0.07\%$ 、 $\pm 11.3\mu\text{M}$ にて定量検出可能である。このように、通常利用されている単一波長帯の OCT 断層像からは判断できない散乱体濃度および薬剤濃度の断層分布を、2C-OCD 法の適応によって分離可視化し、DDS の *in vivo* 定量評価法として有用であることが示唆された。更に、本手法はマイクロスケールにて病変を断層検出するため、光線力学診断法 (PDD) に代わる微小癌の新診断法や、病変マーカーの堆積したマクロファージの断層検出など、微小病変同定に効果が期待できる。また、光線力学治療法 (PDT) では、患部における DDS 薬剤残量の 3 次元分布の把握が必要であるが、本手法の適応により治療効果の促進にも期待が持てる。

5. 結 言

ドラッグ・デリバリー・システム (DDS) の定量評価法として、光吸収特性が異なる 2 波長帯の OCT を用い、散乱体濃度と薬剤濃度の断層分布の分離検出を行う 2C-OCD 法を提案した。Y 字マイクロ流路 2 液混合部にて、イントラリピッドと病変マーカー混合溶液に対する散乱体濃度と薬剤濃度の断層分布を算出した。その結果、OCT 空間分解能と同程度の空間解像度 $5\mu\text{m}\times 10\mu\text{m}$ 、濃度検出精度 $\pm 0.07\%$ 、 $\pm 11.3\mu\text{M}$ にて検出可能であることが示され、DDS の評価および微小病変の検出に有効であることが示唆された。

文 献

- (1) Adlakha-Hutcheon G., et al., Controlled destabilization of a liposomal drug delivery system enhances mitoxantrone antitumor activity, *Nature Biotechnology*, Vol.17, No.8, (1999), pp.775-779.
- (2) Lukyanets E. A., Phthalocyanines as photosensitizers in the photodynamic therapy of cancer, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, Vol.3, (1999), pp.424-432.
- (3) Hwang C. W., et al., Thrombosis modulates arterial drug distribution for Drug-Eluting Stents, *Circulation*, April 5, (2005), pp.1619-1625.
- (4) J. M. Schmitt, Optical coherence tomography (OCT): A review, *IEEE Journal of selected topics in quantum electronics*, Vol.5, No.4, (1999), pp.1205-1215.
- (5) R. Weissleder, et al., In vivo imaging of tumors with protease-activated near-infrared fluorescent probes, *Nature Biotechnology*, Vol.17, April, (1999), pp.375-378.
- (6) A. S. L. Derycke, et al., Transferrin-conjugated liposome targeting of photosensitizer AlPcS₄ to rat bladder carcinoma cells, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol.96, No.21, November 3, (2004), pp.1620-1630.
- (7) S. T. Flock, et al., Optical properties of Intralipid a phantom medium for light propagation studies, *Laser in Surgery and Medicine*, Vol.12, (1992), pp.510-519.
- (8) H. G. V. Staveren, et al., Light scattering in Intralipid-10% in the wavelength range of 400-1100 nanometer, *Applied Optics*, Vol.30, (1991), pp.4507-4514.
- (9) B. E. Bouma and G. J. Tearney, *Handbook of optical coherence tomography*, (2002), pp.99-123, MARCEL DEKKER, Inc.