

臨床応用に進むOCT

ジュン・チャン、チョンピン・チェン

長いコヒーレンス長のVCSEL、純粋な電流チューニング無動掃引光源など、新たに開発された波長掃引光源により、高解像度、高速、長期的視野に立つOCTイメージングが実現されつつある。

光干渉断層撮影(OCT)は、多くの臨床応用で有用な非侵襲ツールとなっている。OCTの多くの技術的進歩のなかで、最近の新しいOCT光源では長いコヒーレンス長、広い掃引幅、極めて高いスキャンレートを持つものが特に素晴らしい。また、ドップラーOCT、位相感応OCT、マルチモードイメージングで大きな前進が見られる。

波長掃引光源

前例のないコヒーレンス長が得られることからMEMS波長可変面発光レーザー(VCSEL)が最近強い注目を浴びるようになってきている。このMEMS-VCSELが最初に実証されたのは1990年代半ばのことだった。2009年、米国のプリビウム・リサーチ(Praevium Research)、ソーラボ、アドバンスト・オプティカル・マイクロシステムズ(AOMicro)、

マサチューセッツ工科大学(MIT)は、波長掃引型OCT(SS-OCT)応用に向けたMEMS-VCSEL開発で学際的な研究を開始した。

SS-OCT用MEMS-VCSELの利点はデバイス構造から得られる。1310nm VCSELの3D断面図を図1に示した(図1)。マイクロスケールの短キャビティにより150nmを超えるフリースペクトラルレンジ(FSR)が得られ、この範囲でモードホップのない連続シングルモードチューニングが可能になる。これにより、1mを超えるダイナミックなコヒーレンス長が得られる。さらに、ミラーの質量が小さいので、1MHzを超える軸スキャンレートを可能とする非常に高いMEMSミラー機械的共振が実現する。このデバイスは、1060nmと1310nmの両方で実証されている。

MEMS-VCSELに加えて、バーニア

同調分布ブラッグ反射(VT-DBR)構造をベースにした電流制御波長可変レーザーが最近米インサイト・フォトニック・ソリューションズ(Insight Photonic Solutions)によって開発された。この光源は、40nm以上のコヒーレンス長を可能にする単一縦モードを特徴としている。このタイプの1550nmレーザー、1310nmレーザーの両方ともOCT用途でローコスト、ハイパフォーマンスの掃引光源として使える。

それに対して、フーリエドメインモードロッキング(FDML)掃引光源は、非常に長いレーザーキャビティをベースにして擬定常状態で動作するレーザーであり、利得媒体としての2つの半導体光増幅器(SOA)と掃引をバッファすることによって得られる5.2MHzまでの高速スキャンレートを組み合わせることで広い掃引幅(200nmまで)を可能としている⁽²⁾⁽³⁾。

フーリエドメイン・ドップラー OCT

フーリエドメインOCT(FD-OCT)と、レーザー誘起ドップラー周波数シフトを原理として利用する位相分解法とを組み合わせ、速度フロー情報が得られるようにしたものがフーリエドメイン・ドップラーOCTで、それにより高速で高感度の3Dドップラーイメージングが可能になった。

並外れて高い空間分解能と速度感度によりフーリエドメイン・ドップラーOCTは様々な臨床応用に適用されている。例えば、フレーム間スキームドップラーOCTは大脳皮質の大脳血行動態を画像化できる⁽⁴⁾。また、損傷を

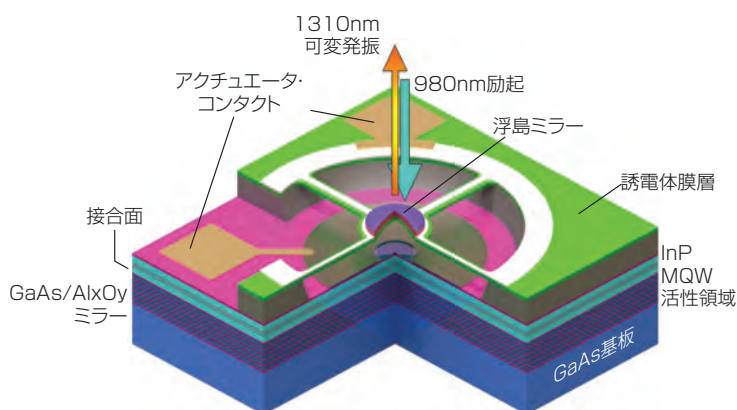


図1 1310nm MEMS-VCSELの立体模型。デバイスは、エピタキシャルハーフVCSEL(GaAs/AlxOy DBRとInGaAs活性層を含む)と、誘電体浮島ミラー構造とを組み合わせたもの。この構造では、トップミラーから光励起する。波長のチューニングは、集積された静電アクチュエータで行う⁽¹⁾。

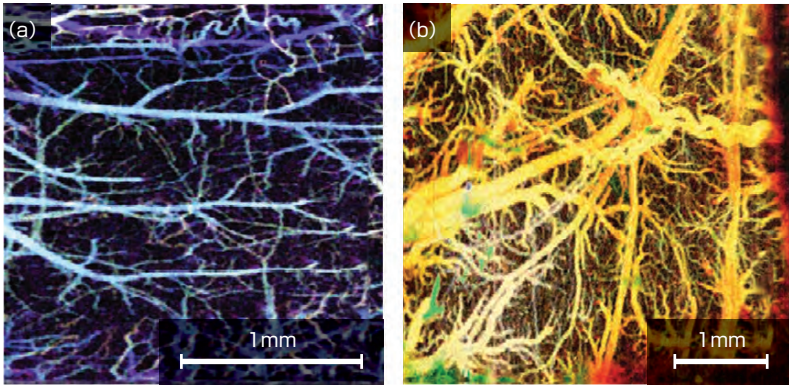


図2 ドップラー OCT イメージングは、(a)マウスの大脳皮質微小血管と(b)ラットの
大脳皮質微小血管を示している。スケールバーは1mm(G. Liu et al.4の許可を得て再掲)

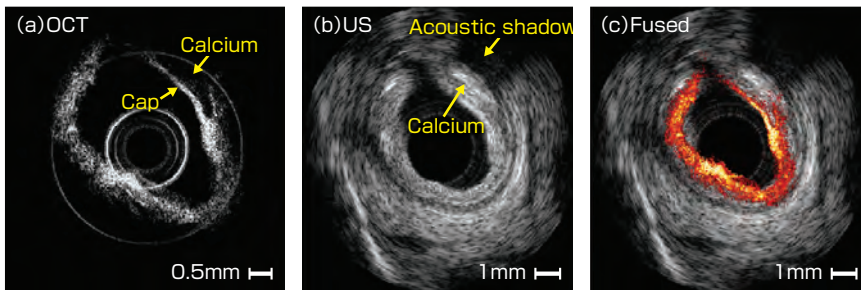


図3 OCT (a)、超音波 (b)、統合 OCT/US (c)、人の冠動脈試料の画像。矢印は、血流障
害の原因となる冠動脈プラークキャップの位置を示している。OCT 画像と超音波画像の血管輪
郭は、相互によく一致しており、両画像が同時に撮られたことを示している。画像半径は
4.5mm(J. Yinらの許可により引用)⁽⁷⁾。

受けていない頭蓋骨を持つマウスの大脳皮質最大輝度投影 (MIP) 微小血管と、薄化した頭蓋骨を持つラットの大脳皮質 MIP 微小血管のドップラー OCT 正面画像を比較することもできる (図2)。

ドップラー OCT の別の重要アプリケーションは、光血管造影図を造って人の網膜と脈絡膜微小血管網を描き出す機能だ⁽⁵⁾。蛍光眼底血管造影法やインドシアニングリーン血管造影法など、蛍光色素を利用しなければならない従来の血管造影法と比べると、光血管造影図はラベルフリーであり、3D イメージングという点で優れている。

位相敏感 FD-OCT

高感度位相計測は、ナノメートル、サブナノメートルの変位検出のための重要技術である。フーリエドメイン・

位相敏感 OCT は、優れた位相安定性、高感度、高速イメージングで位相の定量的測定を行う。この技術では、計測セットアップでリファレンスとサンプルアーム間の光路差 (OPD) から生ずる干渉縞のフーリエ変換によって複雑な深さ分解プロファイルの位相情報が抽出される。OPD の波長の半分が 2π ラジアン位相シフトするので、ナノメートルあるいはサブナノメートル分解能で、OPD の超高精度計測は、干渉縞の高感度位相計測により達成できる。

2π 曖昧性という固有障壁が、スペクトラルドメインの位相回復のような位相接続法プロセスによって正されるなら、位相敏感 OCT システムはピコメートルレンジの感度で広範囲の変位を計測できる⁽⁶⁾。位相敏感 FD-OCT 法は最近、光熱イメージングや光音響

信号の取得に応用されるようになって
いる。光熱イメージング実験では、悪
性腫瘍マーカー (ナノシェル) の組込構
造および分子標的イメージングが、胸
部組織で実証されている。また、第2
の実験では、SS-OCT 波長掃引の位相
時間の漸次的変化から光音響信号を抽
出し、オールオプティカル非接触 OCT、
雑音限界に近い位相敏感検波の光音響
イメージングが実現可能になる。

血管内イメージング用 マルチモーダル OCT

冠動脈イベント (事故) の80%は、薄い
繊維性皮膜をもつアテローム (TCFA)
の破裂によって起こる。TCFA とは、
薄い繊維性皮膜をもつ大きな脂質また
は壊死性コアのプラーク (粥種) であ
る。不安定プラークの破裂は、血栓形
成の引き金となる。血栓は、冠動脈の
血流を詰まらせ、それに続いて急性冠
症候群 (ACS) を引き起こす。したが
って、アテローム性動脈硬化という致
命的な結果を防ぐには、プラーク病変の
早期発見が極めて重要である。

プラーク病変の潜在的な危険性診断
は、構造的、機械的、化学的に組織の
組成を計測することによっておこなわ
れる。小型 (直径 0.69mm) OCT/超
音波統合 (OCT/US) プロービングシ
ステムが、プラークの高解像度判定を
目的として開発された。これは、プラ
ークの微小構造、浸透度の可視化に不
可欠であり、また血管壁内の深い構造の
可視化にも重要である⁽⁷⁾。OCT/US
統合プローブは、OCT と超音波イメ
ージングの両方を提供するものであり、
これらを個別に利用する場合と比べると、
診断精度が強化され、コストも大幅
に下がり医者 の時間節約にもなる。

光干渉断層撮影と超音波は、解像度
とイメージング深度を補完する。石灰

化プラークを持つ人の冠動脈試料では、OCT画像と超音波画像を組み合わせることでプラークキャップの厚さとプラークの広がり両方が認識できる(図3)。OCTシステムはキャップの厚さを計測できるが、浸透度が1mm程度に限られているために血管壁全体を画像化することができない。超音波の浸透度は遙かに大きく、プラークの厚さを完全に画像化できる。しかし、超音波の解像度は相対的に低いのでカルシウムと組織の境界の識別が十分にできない。米OCTメディカルイメージング社(OCT Medical Imaging Inc)は現在、血管臨床応用に向けて統合型血管内OCT/US技術を開発している。

さらに、動脈硬化性プラークは健全組織よりも硬いことがよく知られており、このことは、組織の機械的性質によってプラーク箇所が発見できることを意味する。光コヒーレンスエラストグラフィ(OCE)は、OCTデータを使って組織の機械的特性を描く技術であるが、超音波や磁気共鳴イメージング(MRI)法など、他の弾性イメージング技術と比べると、OCEの解像度はマイクロメータスケールであり、遙かに優れている⁽⁸⁾。

先頃、位相分解音響放射力OCE(ARF-OCE)システムによるチャープトARFを使用して試料を刺激し、健全組織から病変組織を区別して描き出せることが示された。また組織の機械的性質についての定量的な特性も明らかになった。位相分解ARF-OCEを使用して画像化した人の動脈硬化性冠動脈では、組織に対して500Hzチャープト音響放射力を適用することで強い振動位相コントラストが得られた。位相シフトは色の違いで示されている(図4)。振動の少ない領域は、弾性のない硬化組織、つまりアテローム性動脈硬化の

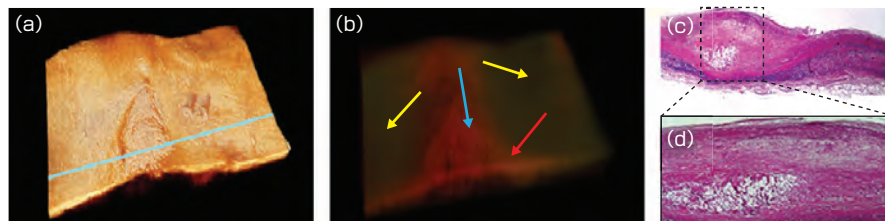


図4 (a) OCT画像、(b)音響放射力オプティカルコヒーレンスエラストグラフィ(ARF-OCE)位相画像、(c)は(a)の青い線に対応する組織画像。動脈硬化性病変部分をクローズアップしたものが(d)。(d)は、500Hz、200mVサイン波励起により人の冠動脈を示した。(b)の青い矢印で示した赤色部分は位相が小さく、振動も少ない特徴から、動脈硬化性プラークのような非弾性的アテローム性動脈硬化組織であることが分かる。柔らかい組織(暗い部分)を示す振動の強い箇所は黄色の矢印で示している。硬い組織は、組織画像内の青い囲いで示した動脈硬化性病変に対応しており、柔らかな(正常)組織エリアから明確に区別できる。プラーク域、健全域間の移行はオレンジ色に見え(赤い矢印で示した)、中間的な弾性によって特徴づけられる(W. Qiらの許可により引用)⁽⁸⁾。

プラークであることを示している。

さらに、動脈硬化性プラークの生体分子測定により、炎症の存在、プラーク病変の潜在的な脆弱性診断に向けた壊死性コア形成を含む重要情報が得られる。OCT/US蛍光マルチモーダルイメージングシステムは、OCTの高い空間分解能と蛍光イメージングの分子感度を統合したもので、微細構造と生体分子情報の両方を同時に解決する⁽⁹⁾。

統合型SS-OCTと蛍光強度イメージングシステムでは、ダブルクラッドファイバコンバイナをベースにした共通の蛍光、OCTプローブが開発されており、これによりリアルタイムでOCTイメージングと表面蛍光強度イメージングとが同時に実現できる⁽¹⁰⁾。マルチモーダル技術を利用したラビットの動脈の生体外(ex vivo)イメージングによって、不安定プラークの完全な判定が可能になった。

参考文献

- (1) G. Overton, "MEMS-based VCSEL reaches record 150 nm tuning range," *Laser Focus World*, 48, 9, 10 (September 2012).
- (2) J. Zhang, G.J. Liu, and Z.P. Chen, "Ultra broad band Fourier domain mode locked swept source based on dual SOAs and WDM couplers," *Proc. SPIE*, 7554, 75541I-75541I-5 (2010).
- (3) W. Wieser et al., "Multi-Megahertz OCT: High quality 3D imaging at 20 million A-scans and 4.5 GVoxels per second," *Opt. Expr.*, 18, 14, 14685-14704 (2010).
- (4) G. Liu et al., "Advances in Doppler OCT," *Chinese Opt. Lett.*, 11, 011702-11712 (2013).
- (5) L. An and R.K. Wang, "In vivo volumetric imaging of vascular perfusion within human retina and choroids with optical micro-angiography," *Opt. Expr.*, 16, 15, 11438-11452 (2008).
- (6) J. Zhang et al., "High-dynamic-range quantitative phase imaging with spectral domain phase microscopy," *Opt. Lett.*, 34, 21, 3442-3444 (2009).
- (7) J. Yin et al., "Novel combined miniature optical coherence tomography ultrasound probe for in vivo intravascular imaging," *J. Biomed. Opt.*, 060505 (2011).
- (8) W. Qi et al., "Phase-resolved acoustic radiation force optical coherence elastography," *J. Biomed. Opt.*, 17, 110505 (2012).
- (9) H. Yoo et al., "Intra-arterial catheter for simultaneous microstructural and molecular imaging in vivo," *Nature Medicine*, 17, 12, 1680-1684 (2011).
- (10) S. Liang et al., "Intravascular atherosclerotic imaging with combined fluorescence and optical coherence tomography probe based on a double-clad fiber combiner," *J. Biomed. Opt.*, 17, 7, 070501 (2012).

著者紹介

ジュン・チャン(Jun Zhang)は助教授、チョンピン・チェン(Zhongping Chen)教授。ベックマンレーザ研究所、カリフォルニア大学アービング医用生体工学部(Irvine, CA 92697)。チェン教授はOCTメディカルイメージング社(OCT Medical Imaging Inc.)共同創始者/会長/CEO E-mails:junzhang@uci.edu and z2chen@uci.edu; http://chen.bli.uci.edu.