生物医学におけるOCTの新しい方向性

バーバラ・ゲフベルト

BiOS2020の産業セッションで明らかになったのは、OCTの新たな開発の方向性だ。

SPIEフォトニクスウェスト2020の生物医学光学シンポジウム（BiOS）初日において、光コヒーレンス・トモグラフィ（OCT）の商業開発を展示した産業セッションは、小型な低コストシステムによる幅広い応用などの劇的な変化と、度重なる技術開発による臨床インパクトを予感させるものであった[1]。

走査速度、視野、システムサイズ

独カールツァイスメディテック社（Carl Zeiss Meditec）は、眼科器具メーカーが最初にタイムドメインOCTシステムを市場に送り出した当初から、OCT技術の最前線に立ち続けている。同社はおよそ20年にわたり、眼科学でOCTが標準治療となる際に重要な役割を果たしてきた。

オーストリアのウィーン医科大（Medical University of Vienna）にあるツァイス研究室の責任者であるティルマン・シュモル氏（Tilman Schmoll）は、OCTの発展について、最新のOCT装置は初代システムの約2000倍の速さで動作すると述べる。さらにツァイス社は、この急速な成長は続くと見込んでいる（なお、スピードの向上は画質の損失につながらず、むしろ画質は改善している）。

シュモル氏は、スピードが向上するにつれて主に視野が広くなり、取得時間の合計はほぼ変わらずにいると話した。しかし、現在の技術は、OCT血管造影（OCTA）のように拡張できるほどのスピードが可能となっている。OCT血管造影は、同じ場所を複数回走査することで、網膜毛細血管内で動く血液細胞のような変化を取得できる。

現在の多くのOCTシステムは、3mmの走査深度と20～25μmの方位分解能で、3×3mmから12×12mmの視野（FOV）の走査パターンを提供する。取得スピードはFOV幅を制限する主要因子である。事実、広視野のOCTAは通常、走査を組み合わせて実現している（例えば、部分的に重なっている2つの15×9の走査を記録し、合成して15×15のモンタージュを作成する）。しかし、新たな技術によって今や、200kHzの15×15の走査1回で可能となっている。これは、解像度を維持するために100kHzで走査して15×9の画像を同時に記録していた方法を置き換えるものだ。加えて、ツァイス社の研究者は、眼球運動のリスク緩和は再検査の必要性を下げるため、新しい走査モダリティは取得時間を25%減らすことができると述べる。

アドオンのレンズにより、27μmの解像度と90°の視野で、24×24のOCTA走査のシングルショットを取得できる。これは、ツァイス社の広角眼底カメラCLARUS 500に匹敵する。糖尿病患者の観察や治療だけでなく、疾患の理解そのものにも活用できると期待されている。

ツァイス社のR&Dチームは、メガヘルツスピードの広視野イメージングに対するさらなる臨床価値を示している。これは、カンファレンスのプレゼテーションで紹介された（**図1**）[2]。

シュモル氏は、チップ上の眼科OCTプロジェクトにおけるツァイス社の役割について議論した。このプロジェクトは、2020年末まで続く5カ年計画である[3]。このコンソーシアムの目的は、光集積回路（PIC）を用いてOCTシステムのサイズとコストを下げることで

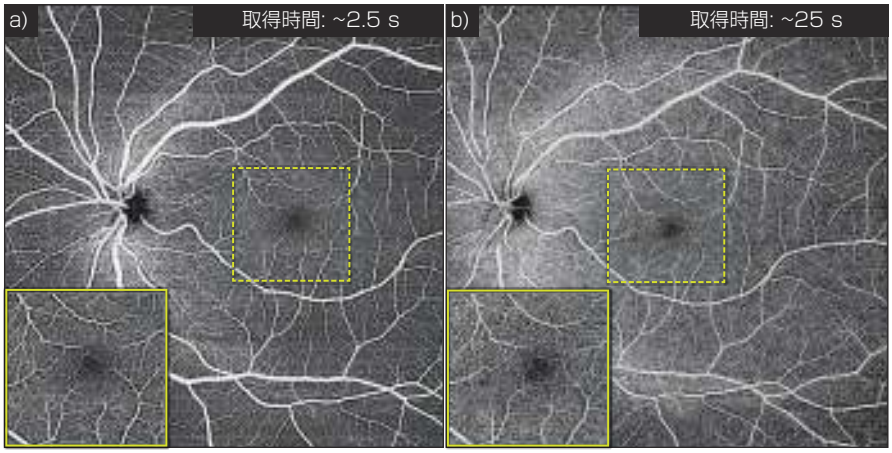

図1 メガヘルツスピードでのSS-OCTは、想像するほど未来のことではない。OCTAの12×12mm走査（a）は2.5秒以下（1秒あたり170万のA-スキャン）でキャプチャされ、100kHzシステムを用いて25秒かけて走査したもの（b）と同等画質で送られる。

ある。CMOSエレクトロニクスの統合により、メンテナンス・アライメントフリーのデバイスを大量生産できると考えられている。こうしたデバイスは、ポイント・オブ・ケア診断やデジタル医薬における新たな応用を可能とするだろう。会議論文では、プロジェクトの最初の*in vivo*の結果は臨床的に有用な画質であることが示され、この技術による2つのシステムが紹介された[4]。

ツァイス社は、2020年1月に始まった、もう1つの5カ年計画にも参加している。これはハンドヘルドOCTと呼ばれるもので、イメージングスピードが劇的に向上し、現在の最先端デバイスと比較してサイズとコストを下げた新世代の1060nmデバイスを容易にすることが目的だ[5]。別の会議論文で述べられたように、コンソーシアムの目的はこれらの目標を、「窒化ケイ素の光導波路のモノリシック集積化、ゲルマニウムの光ダイオード、新規の小さな全半導体の無動掃引源の混成集積と組み合わせたマイクロ光学」によって達成することだ。究極の目的は、網膜病理学におけるポイント・オブ・ケア診断や診断ドリブンな治療において、OCTを幅広く適用させることである[6]。

より小さく、速く、手頃で、高性能なものを

OCTにおける別の大手企業は米ソーラボ社（Thorlabs）だ。15年以上にわたり、さまざまな光源、光学・機械製品、検出器を含む部品からモジュラーサブシステム、そして完成系のシステムまで、幅広いOCT製品を取り揃える開発製造者である。同社はOCTを発展させるために、オプトメカニクス、光学コーティング、オプトエレクトロニクス、光学ファイバ、半導体ウエハ製造、そして研究者・産業パートナー・消費者との協働を目的とした製造施設を所有している。

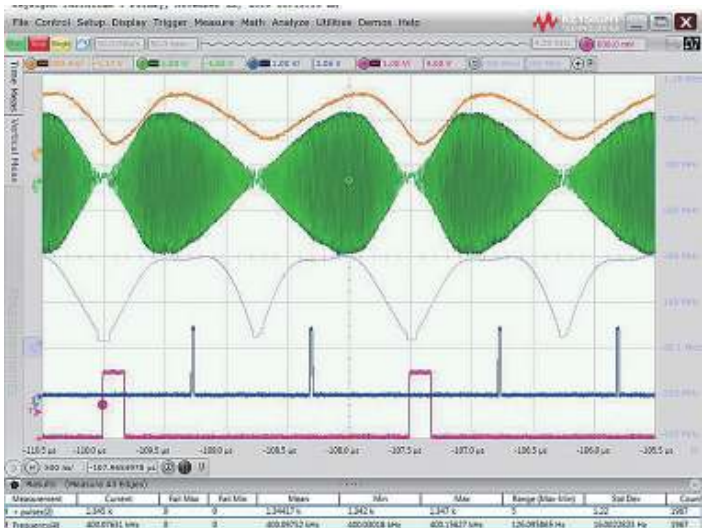

図2　ソーラボ社のMEMS-VCSEL掃引波長レーザ源の新たな可能性は、最適化された双方向掃引だ。これにより、最大1.2MHzの効率的な掃引レートを実現する。開発中のものは1MHz以上（または2MHzの双方向）の掃引レートが可能と期待されている。

ソーラボ社の部品ビジネスは、自社の供給ラインだけでなく、OEM市場にも貢献している。そのため、さまざまなOEM製品とともに、カスタマイズされたOCTモジュールを複雑なホストシステムに組み込む技術も提供する。

ソーラボ社の最近の成果を要約する際、主要VCSELアプリケーション科学者であるシャヒド・イスラム氏（Shahid Islam）は、主な部品の小型化とコスト削減であると言及した。彼は、OCTと蛍光イメージを同時に取得できるTelesto OCTのマルチモーダルバージョン（2020年発売）を含む新製品を振り返った。他の新製品は、光学シグナルを分割して結合させるために設計された、広帯域の光ファイバ結合器である。これは特定の結合比を有しており、広いスペクトル幅と、最小限のスペクトル依存性が特徴だ。OCTシステムに組み込みやすく、さまざまな波長と帯域幅をカバーする高速なモニター出力を持つOCT平衡検波器である。ソーラボ社のリン化インジウム（InP）とガリウムヒ素（GaAs）ベースのブースター光増幅器（BOA）ラインが新しく加わったことは、今や製品は980～1650nmに広がることを意味する。

ソーラボ社がOCT向けにさまざまな光源を提供する一方で、フラッグシップ照明製品は、調節可能なMEMS-VCSEL掃引波長レーザ源である。一定の寿命出力を維持するため、100mm以上のコヒーレンス長とアクティブな出力制御が特徴だ（MEMSは微小電気機械システム、VCSELは垂直共振器面発光レーザを意味する）。VCSELベースのOCTは、高速かつ操作の柔軟性、生物医学やその先にある新たなアプリケーションを幅広くもたらす。この技術は現在、1060nmから1300nm波長の間で提供されているが、高速かつ調節可能で、複数の掃引モードがある。レーザは最大3つの完全に独立した掃引モードと、（オプションで）最大3つのマッハ・ツェンダー干渉計（MZI）kクロックが可能で、マルチレートで複数のMZI操作が実現できる。

MEMS-VCSEL源の新たな可能性は、最適化された双方向掃引であり、最大1.2MHzの効率的な掃引レートを実現する（一方向では2～600kHz、**図2**）。ツァイス社のように、ソーラボ社もさらなる高速化を実現している。第1世代

から第2世代に進化した技術では、掃引レートは少なくとも1MHz、双方向なら2MHz以上に到達するとされている。さらに、第2世代では、幅広いカスタマイズに対応できるモジュラーデザインが期待されている。

ソーラボ社は最近、卓上型完成品のMEMS-VCSEL掃引源（異なるイメージング深度幅に応じた掃引レートに対応する1060または1300nmを含む）を発表した。これにより、OCT感度の損失がほぼなしに、イメージング深度を劇的に改善できる。

ソーラボ社のVCSEL技術は3つのカンファレンスのプレゼンテーションで注目された。招待講演[7]と新光源セッションパート[8]の2つでは1050nm技術に焦点が当てられ、別の招待講演では連続波の中赤外VCSELが取り上げられた[9]。

今すぐさらに手ごろな価格に

米デューク大（Duke University）のアダム・ワックス教授（Adam Wax）は、OCTをさらに手ごろな価格にするという明確な目標を掲げ、ルメディカ社（Lumedica）を設立した（最高科学責任者として従事）。彼は、現在のスタンダードなOCTシステムが3万5000ドル以上する事実を問題視した。この価格が理由で、新しい臨床分野や資金不足となっている場所に技術が届きにくくなっている。BiOS展示ホールでは、ルメディカ社は研究者、教育者、医師、OEMをサポートするために設計された低価格帯のOCTシステムの全製品ラインを展示した。その中の1つにOQ Labscope 2.0があり、9995ドルでエンジンとスキャナが付いた全システムが利用でき、さらにスピードアップ（最大80kHz）、解像度アップ（最大2mm軸）、侵入深さの拡張（1310nm）などのオプションがある（**図3**）。同社の第2世代は臨床OCTシステムであり、より入手しやすい価格で持ち運び可能である（PC、タッチスクリーン、ハンドヘルドのプローブを含めた重量は4ポンド）。

図3　低価格OCTを商業化するためにルメディカ社は設立された。OQ Labscope 2.0 SXはエンジンとスキャナが付属する全OCTシステムで9995ドルだ。

低価格のOCT技術の臨床アプリケーションには当然、眼科学が含まれている。統合されたルメディカ社のシステムが最近臨床研究で評価され、通常の商業用眼科システムの性能に届いていることがわかった[10]。特に、独ハイデルベルグ・エンジニアリング社（Heidelberg Engineering）の装置Spectralisと比べてコントラストノイズ比は94.4%であり、価格とサイズは10分の1である。

ポイント・オブ・ケアの需要に見合うコストとサイズで、他のアプリケーションへの適用が、他のジャーナルの論文に掲載されている。

- 皮膚科学における2軸OCT。診断する際に皮膚下にある特徴を見る性能が、外科手術モデルで示されている[11]。
- 消化器学。特に、バレット食道上皮の内視鏡イメージング（現在の臨床研究では3Dプリントのパドルプローブを使用している）。
- 婦人科。異常な細胞が最も成長しやすい、子宮頸管の移行帯（Tゾーン）と呼ばれる場所のイメージング（臨床研究が進行中）[12]。
- 整形外科における関節軟骨の厚さの計測。手術をガイドするためのライブイメージングに組み込める可能性がある（手術中における標準的な手

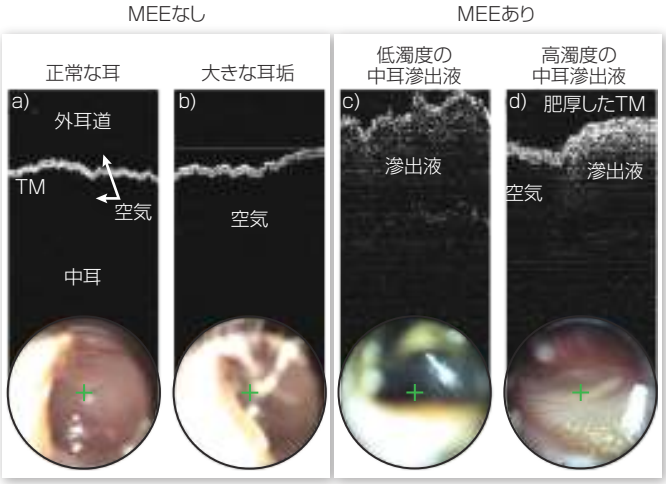

図4　フォトニケア社は、中耳の滲出液（MEE）の有無を簡便に区別できるOCT性能を売り出そうをしている。

法は存在していない）[13]。

・神経変性において、アルツハイマー病関連の網膜変性のマルチモーダルなスクリーニングやバイオマーカー研究など。このアプローチでは、デューク大の研究者による別の注目領域である角度分解低コヒーレンス光干渉（a/LCI）を利用しており、OCTを組み合わせて蛍光と組織構造も活用する[14]。

・関節鏡検査や一般的な外科手術。商業的に入手できる、固いビアスコープを用いて、OCTイメージングのために設計されたシステムによる新しいアプリケーション。

アプリケーション：耳の感染症

米フォトニケア社（PhotoniCare）の共同創業者であるライアン・シェルトンCEO（Ryan Shelton）は、最前線のヘルスケアに向け、OCTベースのハンドヘルド診断プラットフォームとして、中耳炎を客観的、定量的、非侵襲的に評価する初のアプリケーションを描いた。中耳炎は、米国の子どもにおける聴力低下、手術、抗生物質使用の主な原因である。シェルトン氏は自身の講演のタイトルを「カーテン越し」とした。なぜなら、スタンダードな技術では、耳の感染症を評価するために「カーテン（鼓膜、TMのこと）」で見ており、カーテンの向こうにある実際の感染を可視化する方法ではないと彼は説明した。さらに、現在の技術は主観的であり、初期治療では50％が誤診となっている。

一方、フォトニケア社のハンドヘルドのTOMi Scopeは、これまでにない画像で中耳を見ることができる。これにより、浸出や化膿を定量化でき、TMの構造や厚さを可視化できる。特にTMの厚さは、疾患の分類を可能とする（**図4**）。イリノイ大（University of Illinois）のステファン・ボッパート（Stephen Boppart）研究室で実施された最近の研究では、自動分類に機械学習を用いることで98％の精度があると報告された[15]。これにより、同社はNIHグラントを獲得した。滲出液の検出性能は米国FDAの510(k)クリアランスを取得し、70人の患者の臨床研究では、90％以上の感度、特異度、精度、そして高い判定者内一致が得られた[16]。フォトニケア社は、決定支援を補助するための先進アルゴリズムに対して拡張510(k)クリアランスを計画している。

フォトニケア社のモデルでは、1回の使用あたり150～200ドルのコスト削減の可能性があると推定されている（多くの症例を積み重ねることで実質的な数字となる）。同社は現在、顧客から複数の同意書を所有しており（他にも進行中のものがある）、保険請求するためのCPTコードを2つ持っている。

アプリケーション：心血管疾患

世界保健機関によると、世界の主な死因は心血管疾患（CVD）である。CVDでは、血管壁に蓄積したコレステロールが血流内で脂質プールを形成する。非常に薄い組織に覆われており、脂質プールが破裂すると血栓形成を引き起こし、血流が制限されることで心臓がダメージを受ける。一般的な治療法はステント植込み術だが、その手術により多くの合併症が生じる可能性がある。画像ガイダンスによりステント植込み術のアウトカムは向上しているものの、世界の症例で15％しか使用されていない。

現在の標準的な治療は、薬物療法と経皮冠動脈インターベンション（PCI）からなる。PCIは大腿動脈の切開と、対象領域の血管造影のガイドに沿ってカテーテルを挿入するところから始まり、目的の場所でステントを設置してバルーンで拡張させる。米ハーバード大医学大学院（Harvard Medical School）と米マサチューセッツ総合病院（Massachusetts General Hospitall）のゲイリー・ティアニー氏（Gary Tearney）の研究室の成果をもとにしたスタートアップ企業である米スペクトラウェーヴ社（SpectraWAVE）が開発した技術は、PCIのガイダンスを補助することが目的だ。また、ステント植込み術を改善して心臓発作を予防することも考えている[17]。

OCTは、静脈内超音波（IVUS）と近赤外分光法（NIRS）も含め、現在認められている数少ない冠状動脈イメージング法の1つである[18]。OCTは、IVUSよりもはるかに高い解像度を持ち、薄いキャップを含め、血管径と主要な血管壁の形態を明確に描写できる。しかし、カルシウムと脂質を区別することが難しい。NIRSは、FDAから承認された脂質検出法で、組織学との相関性は高いものの、深度情報は得られない。

スペクトラウェーヴ社の研究主幹兼エンジニアであるバリー・ヴォン氏（Barry Vuong）は、NIRSと血管内OCT（IV OCT）を組み合わせ、1台のコンパクトで手頃な価格の新しい装置に組み込むことで、心臓病患者のアウトカムを改善することに同社は取り組んでいると説明した。この技術を組み合わせることで、冠動脈プラークの微小構造や組成に関する情報を同時に得ることができ、ステント植込み術と脆弱性プラークの検出を大幅に改善できる。

参考文献

https://bit.ly/BiomedOCTRefs に記載。

LFWJ