

OCT 血管造影： ‘ゴールドスタンダード’となる 可能性以上への新たなアプローチ

チェ・リー・チェン、チンギン・ジャン、アンチー・ジャン、ルイカン・K・ワン

光コヒーレンストモグラフィ血管造影 (OCTA) は、*in vivo* で (生体内で) 微小循環を高解像度で可視化できる、新しいイメージング技術である。データ処理を行うことで、さまざまな網膜病変における臨床モニタリングや治療に有用であることが期待される。

光コヒーレンストモグラフィ (OCT)⁽¹⁾ は、1991年に生物医学のアプリケーションとして初めて紹介された。それ以来、OCTは特に眼科学において、解剖学的 (構造的) イメージングや治療モニタリングを行うためのルーチンな臨床診療で欠かせないツールとなっている⁽²⁾。光源や検出技術の近年の進歩によって、機能的イメージングが可能になるほど、OCTは劇的に進歩、拡張している。そして今、新たに開発された技術である OCT 血液造影 (OCTA) によって、眼内の血管ネットワークの機能的可視化ができるようになる。OCTAは、生体構造の横断イメージを3次元 (3D) かつ高

解像度 (1~10 μ m) で生成する能力と いった OCT の利点をすべて引き継いで いる⁽¹⁾。OCTAによって、*in vivo* で血 管ネットワークのダイナミクスに関する 機能的な情報が、着色物質を静脈に注 射しなくても取得できる⁽³⁾。

OCTAのコンセプトは、機能的フロー のイメージングで使うコントラスト機 構のように、移動する粒子 (赤血球など) によって生じる OCT シグナルの変化 を使うことである。原理を簡単に説明 するために、2つの OCT シグナルを思 い浮かべてほしい。ひとつは、静的な 構造組織からの後方散乱シグナル、も うひとつは血管内で移動する粒子 (赤

血球など) による後方散乱シグナルで ある。構造組織からのシグナルは安定 しているが、血流からのシグナルは経 時変化する。静的組織と移動粒子を区 別するために、同じ場所で横断スキャ ン (Bスキャン) を繰り返し行う。OCTA では、移動粒子によって前後のスキャ ンとの間で生じる OCT シグナルの時 間的変化を用いて血管を造影し、微小 血管系を可視化する (図1)。

‘ゴールドスタンダード’との比較

他の機能的イメージング技術に比べ、 OCTAの重要なアドバンテージは、非 接触、非侵襲的であることだ。臨床現 場で血管異常を診断する現在の“ゴール ドスタンダード”は、蛍光眼底血管造影 (FA) とインドシアニングリーン (ICGA) である。しかし、これらの物質を侵襲 的に注射すると、まれにはあるが吐 き気やアナフィラキシー反応などの副 作用を伴うことがあり、幅広い眼科ス クリーニングアプリケーションや頻繁な モニタリングとしては適さない。これ らに対して OCTA では、造影剤や染色 剤を注射せず、横断スキャンの差異を 検出することで眼血管を可視化でき る。このため、血管不全と高い相関を 示す長期的な病変のモニタリング、特 に初期の介入や治療が有用な進行性の 病変 (加齢黄斑変性症や糖尿病性網膜 症、緑内障など) において、OCTA は よりよい選択肢となりうるだろう。

第二の利点として、OCTAは時間効

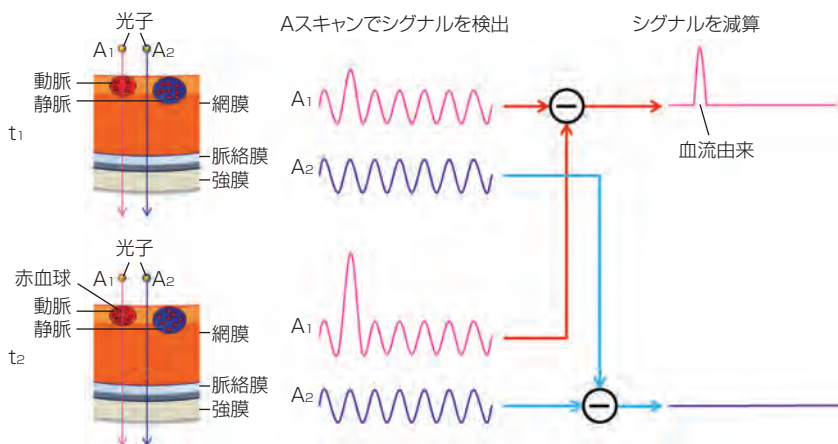


図1 OCTAの原理。血管内で血液細胞が動くと、OCTシグナルの変化が生じる。この考えに基づき、同じ場所で異なる時間からのOCTシグナルを差し引いて、血流のシグナルを抽出する (赤線)。周囲の網膜組織からのOCTシグナルは安定しているために区別できる (青線)。

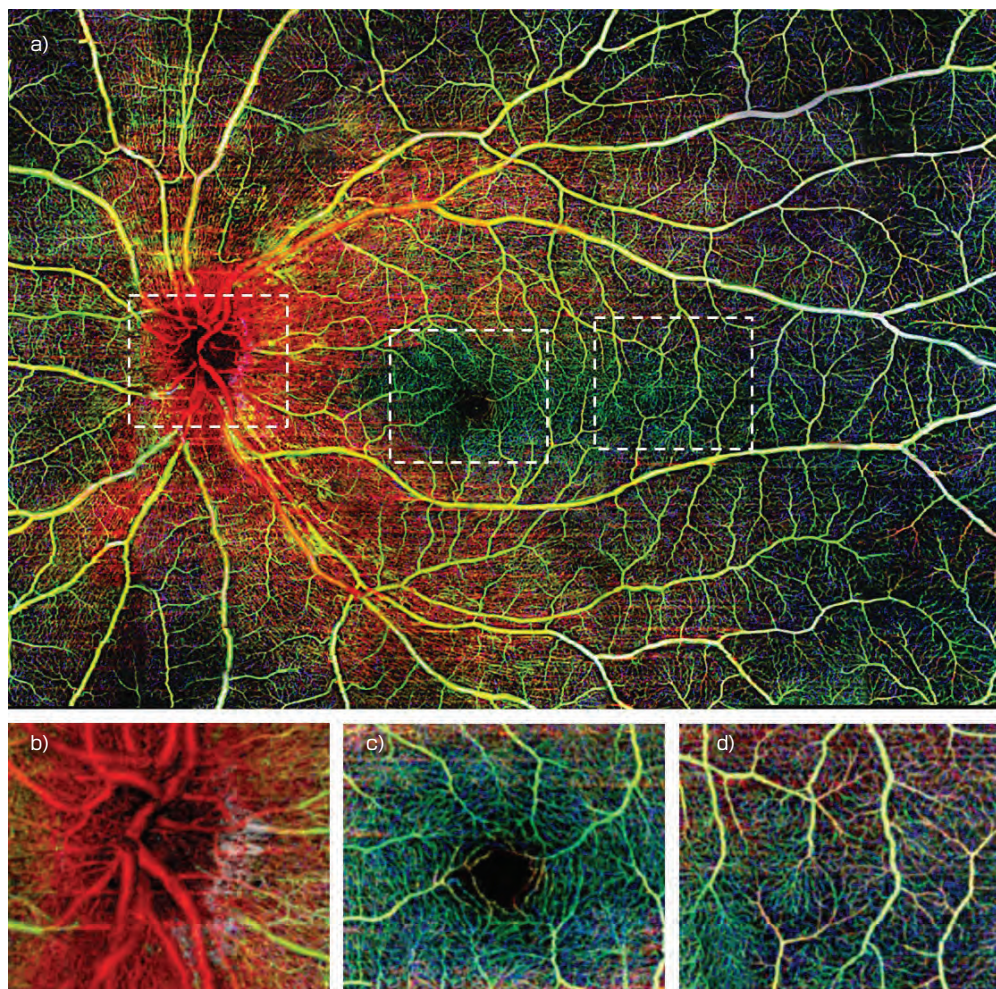


図2 (a)光学マイクロ血管造影(OMAG)のモンタージュスキャン手法によって得られた、健康な若年女性の網膜血管系の広視野イメージ。3つの層のそれぞれに異なるカラーでデータ処理されており、赤はNFL、緑はSRL、青はDRLを示す。(b)から(d)は、(a)内の白い点線の長方形を拡大した血管造影イメージであり、OMAGが高感度であることをよく示している。(a)における白い点線の長方形に対応するOMAGの血管造影イメージを(b)から(d)が示しており、異なる場所における血管の詳細を表示するために拡大している。(b)には視神経頭、(c)には中心窩、(d)には側頭部領域が含まれる。(a)の大きさは $12 \times 16 \text{mm}^2$ 、(b)から(d)の大きさは $2.0 \times 2.4 \text{mm}^2$ である(Q・ジャンらより提供)。

率もよい。FAやICGAによるイメージングは10～30分かかるが、OCTAでは1回のボリュームスキャンがわずか数秒で完了する。第三の利点は、OCTAは顕微鏡レベルの解像度で3Dの血管系を*in vivo*で可視化できることだ。FAやICGAは広い視野でイメージングできるが、その画像は2次元であり、血管系の深度に関する情報は得られない。OCTAは深度解像のイメージング技術として、さまざまな深度で血管ネットワークを可視化できる。可視化された血管ネットワークは網膜層と脈絡膜層を区分でき、どこに病変部があるのか特定できる。さらには、OCTシステムの高い軸・横断解像度によって、毛細血管を検出したり、微小循環を可視

化したりもできる。

データ処理

OCTAへの関心が高まるにつれて、膨大な数のデータ加工アルゴリズムが開発されている。アルゴリズムを区別するためには、OCTの基本コンセプトを紹介する必要があるだろう。フーリエ領域におけるOCTの生データは、検出器によってキャプチャされたスペクトルのインターフェログラムから構成される。生データをフーリエ変換すると、深度解像のシグナルが得られる。フーリエ変換後、OCTシグナルには大きさと位相の両方に関する情報が含まれている。両者を個々または同時に解析して、生体組織内で血流を可視化する

ための造影法を開発する。そのため、OCTAのアプローチは大まかに3種類のグループに分類される(アプローチはさまざまであり、この3種類に限定はできない)。

1. OCTシグナルの大きさと位相の両方(複合信号)をベースとする
2. OCTシグナルの大きさをベースとする
3. OCTシグナルの位相をベースとする

OCTAをベースとする優れた技術のひとつに光学マイクロ血管造影(OMAG)がある。OMAGでは、強度と位相の両方からなる複合信号の変化を利用して、血流の情報を造影する。OMAGは微小循環に対して非常に高い感度をもつことが示されている^{(3),(4)}。OMAGのアルゴリズムは、米カールツァイスメディテッ

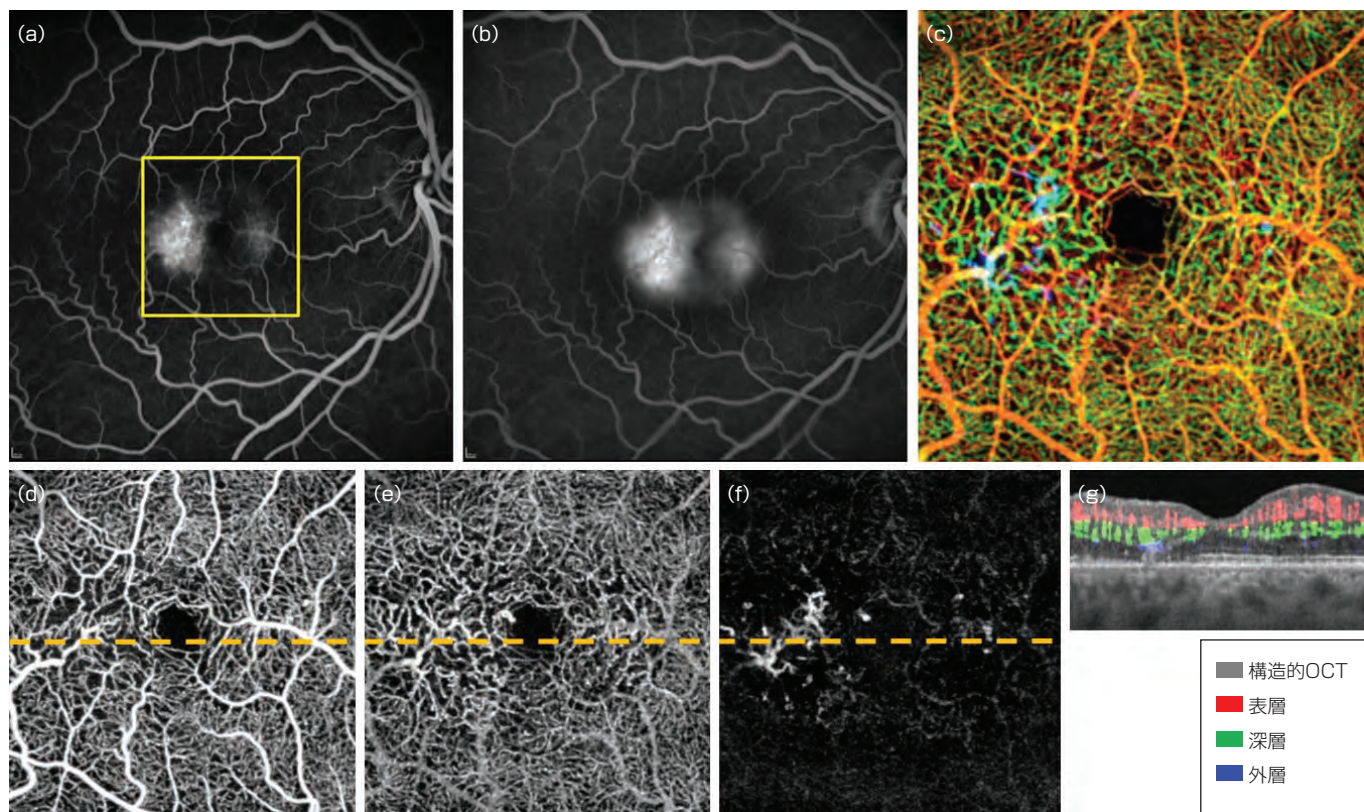


図3 光学マイクロ血管造影 (OMAG) と蛍光眼底血管造影 (FA) による、介入中の非増殖 MacTel2 のイメージ。(a) 初期の FA イメージでは、側頭の中心窩近傍領域で過蛍光が見られる。(b) ところが後期の FA イメージでは、過蛍光とリークが増加して拡散する。(c) 複合カラー処理した en face な OMAG イメージで確認できる異常は、初期の FA イメージに見られる微小血管系の異常とよく一致する。(d) 網膜表層の en face な OMAG イメージでは、中心窩近傍領域における微小血管系の異常が確認できる。(e) 網膜深層の en face な OMAG イメージでは、網膜層の中間で毛細血管の拡張が見られる。(f) 網膜外層の en face な OMAG イメージでは、微小血管系のわずかな異常が確認できる。(g) 網膜の異なる区分層と一致する、異なるカラーにおける微小血管系の血流を、水平な B スキャンによって示した。側頭部では、網膜の細線化と、内側区分 / 外側区分 / 楕円体の境界の乱れが、異常な網膜血流 (緑と青) の領域で観察できる。(c) から (f) の大きさは $3 \times 3 \text{mm}^2$ 。

ク社 (Carl Zeiss Meditec) の 100kHz、 $1 \mu\text{m}$ の掃引光源 OCT (SS-OCT) の試作機と、CIRRUS HD-OCT 5000 システムの両方で使用されており、臨床評価が行われている。AngioPlex OCT 血管造影を搭載する CIRRUS HD-OCT 5000 システムは OMAG アルゴリズムを使用しており、中心波長は 840nm、1 秒あたり 6 万 8000 回の A スキャンで動作する。このシステムは、アメリカ食品医薬品局 (FDA) の認可を受けた最初で唯一の OCTA 技術でもある。

CIRRUS HD-OCT 5000 の大きな特徴は、リアルタイムで眼球モーションを追跡、補正できるアクティブな眼球追跡メカニズムであり、眼球モーションとい

う人為的影響をなくした血管造影イメージを得ることができる⁽⁵⁾。解像度を犠牲にすることなく、広い視野 (一般的な $3 \times 3 \text{mm}^2$ 視野と同じ空間的サンプリングレートで $10 \times 10 \text{mm}^2$ 以上の視野) が得られることで、臨床診療における OMAG の有用性を向上している。

ヒトにおける試験への応用

OMAG はヒトの眼疾患において広く応用されており、網膜や脈絡膜の循環に関するより多くの情報が得られている。いくつかの研究では、アクティブな眼球追跡機能をもつ CIRRUS HD-OCT 5000 の試作機や、 $1 \mu\text{m}$ の SS-OCT システムの試作機 (中心波長は $1060 \mu\text{m}$)

が使われている⁽⁶⁾。CIRRUS HD-OCT 5000 の試作機では、中心窩でモーション追跡できるモンタージュスキャン手法を用いる。次のモニタリングのために、隣接するデータセット間で重複するエリアを 10% としてボリュームデータセットを取得する。SS-OCT の試作機では単一ボリュームスキャンを対象物から取得する。横断方向に沿った 4 回の連続した B スキャンを、それぞれの調節した縦位置で取得し、さらに縦方向に沿った次の位置に向かってプローブをスキャンする。高解像度の血管造影イメージを保証するためには、両方向でサンプリング間隔はおよそ $9.8 \mu\text{m}$ となる。隣接する 2 つの B スキャンの時

レーザー オプティクス

1,675品目の
ハイパワーレーザー用
オプティクス、只今在庫販売中!



設計波長は
193 nm ~ 10.6 μm まで

光学アセンブリ



レーザーミラー



レーザー用レンズ



ご注文は今すぐ!



INTERNATIONAL
YEAR OF LIGHT
2015

more optics | more technology | more service

Edmund
optics | japan

エドモンド・オプティクス・ジャパン株式会社
〒112-0001 東京都文京区白山5-36-9 白山麻の奥ビル
TEL: 03-5800-4751 FAX: 03-5800-4733 | www.edmundoptics.jp

www.edmundoptics.jp/laser-optics

間差は約3.6msである。単一ボリュームのデータセットは4秒以内に取得できる。

次のデータ処理として、OMAGは複素数値微分アルゴリズムを用いて、血流情報を *in vivo* で抽出する。特定の網膜層と脈絡膜層を区分するために、網膜層の区分が行われる。通常、主に3つの網膜層に区分される。神経節細胞層と内網層状を含む網膜表層(SRL)、内顆粒層と外網状層を含む網膜深層(DRL)、外顆粒層と外境界膜を含む網膜外層(ORL)の3つである。この区分は、脈絡膜層を脈絡膜毛細血管と脈絡膜深層に分けるときのにも使われる。区分された層は、さまざまな眼病理における血管系をよりはっきり見せるために適応される。最終的には最大(または平均)投影法を用いて *en face* (正面から)の血管イメージを目的の層で作り出し、OMAGと従来法(FAやICGAのイメージ)との所見の関係を比較するために使う。

図2は、健全な網膜血管系をリアルタイムにモーション追跡することで可能になった広視野のOMAG血管造影イメージであり、CIRRUS HD-OCT 5000システムでキャプチャしたものである⁽⁵⁾。3つの層が、深度と一致してさらによく区別されていた。神経線維層(NFL)、SRL、DRLを含む広視野なOMAG血管造影のイメージの結果(12×16mm²未満)を図2aに示す。

黄斑部毛細血管拡張症2型(Mac-Tel2)は、人生の50年から70年の間で非対称的な重症度を示す両側性網膜疾患であり、黄斑の中心窩近傍領域で影響が現れる。この疾患の発病機序は不明であり、現在で有効な治療法はない。最近まで、中心黄斑における機能的な微小血管系の情報をOCTでは取得できず、この疾患における血流との関係を示す情報が得られていなかった。しかし、OMAGが得る結果によって、Mac-Tel2や、微小血管系に影響を与える他の疾患の患者を評価できるようになった(図3)⁽⁶⁾。OMAGで処理する3Dのデータセットひとつを取得するのにかかる時間は4秒未満であり、FAと関連する副作用はない。中心黄斑における血管径、密度、血流の定量化や、これらのパラメータの変化が疾患の進行、将来的な治療介入の応答を予測できるかどうかの同定は、今後も研究が必要である。

OMAGによる *en face* な血管系のイメージは、現在のゴールドスタンダードのものと同様であり、高解像度かつ深度を含めて、より多くの病情報を提供する血管造影イメージである。現在ではOCT血管造影を評価する標準的な方法がなく、大規模試験で新たな臨床評価項目を確立する必要があるが、さまざまな眼病理を診断、検出、モニタリングするうえで有用かつ強力なツールとなる可能性を、OMAGは示している。

参考文献

- (1) D. Huang et al., Science, 254, 1178-1181(1991).
- (2) C. R. Baumal, Curr. Opin. Ophthalmol., 10, 182-188(1999).
- (3) R. K. Wang, IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron., 16, 545-554(2010).
- (4) R. K. Wang, L. An, P. Francis, and D. Wilson, Opt. Lett., 35, 9, 1467-1469(2010).
- (5) Q. Zhang et al., J. Biomed. Opt., 20, 066008(2015).
- (6) M. R. Thorell et al., Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina, 45, 369-380(2014).

著者紹介

チェ・リー・チェン博士、チンギン・ジャン博士、アンチー・ジャン博士は米ワシントン大(University of Washington)生物工学・眼科学部のシニアリサーチフェロー、ルイカン・K・ワンは同学部の教授。e-mail: wangrk@uw.edu URL: <http://depts.washington.edu/wangast>

LFWJ