



超高分解能・フルフィールド OCT:  
臨床・研究用アプリケーション

Eugénie Dalimier  
[www.lltechimaging.com](http://www.lltechimaging.com)



- 2008年にパリで創業したフランス企業, 創業者は,
  - B Le Conte de Poly: 科学畑出身の経営者
  - Prof C Boccara: 医学・生物学用光学画像診断の分野で世界的に著名な科学者, 300文献, 15特許, 受賞多数回(CNRS, NIH...)
- フルフィールド OCT 技術に基づく医用画像診断システムの開発と商用化
- 2011末: 初の生体外システム発表
- 新たなコントラスト法による内視鏡システム開発

- 光散乱媒質における画像技術
- FFOCT 原理と設定: Light-CT Scanner
- 臨床への応用
- 研究への応用
- 現在進行中の開発
- まとめ

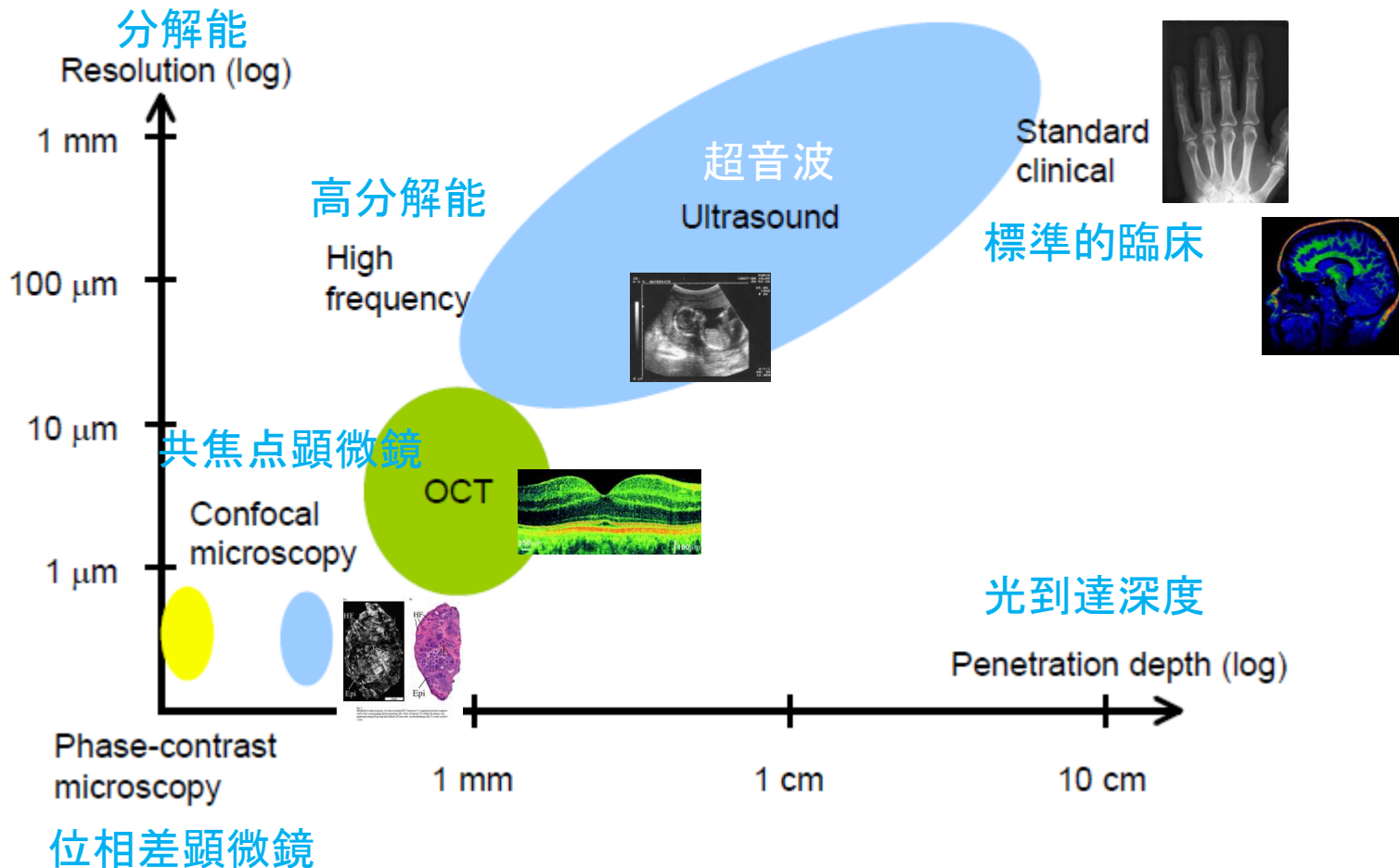
# 光散乱媒質における画像技術



# 光散乱媒質における画像技術

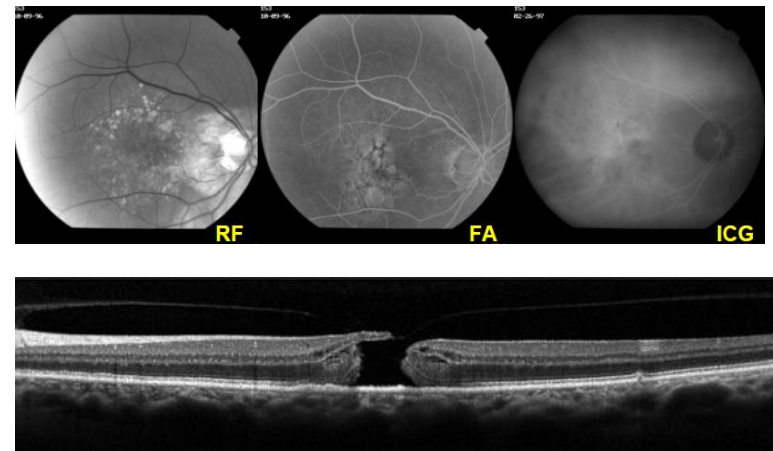
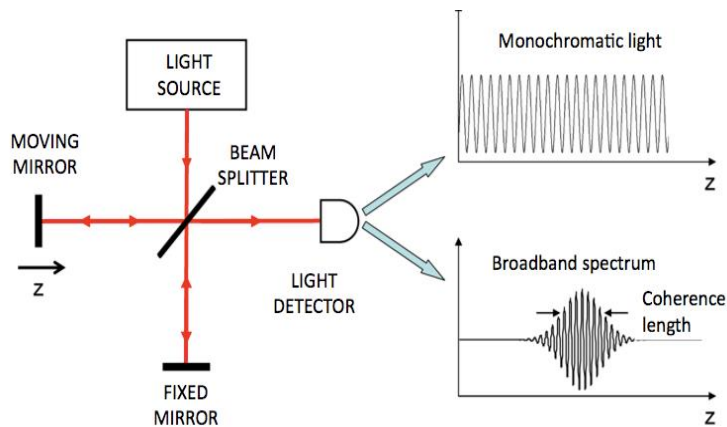
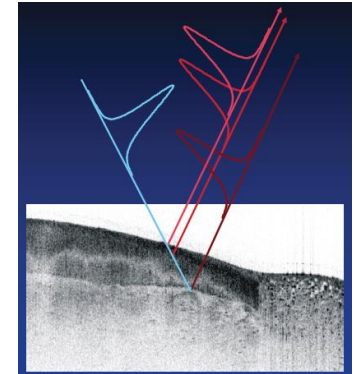
## OCT vs. 他の画像技術

### OCT vs. Other Imaging Methods



# 光コヒーレンストモグラフィ = “光エコグラフィ”

- 超音波検査法に似ているが、光の波を利用する
- 後方散乱光の振幅と距離を測定:  
表面下の対象平面から飛出す光子(フォトン)の干渉信号を選択的に利用
- 初の臨床応用: 眼科 (網膜)

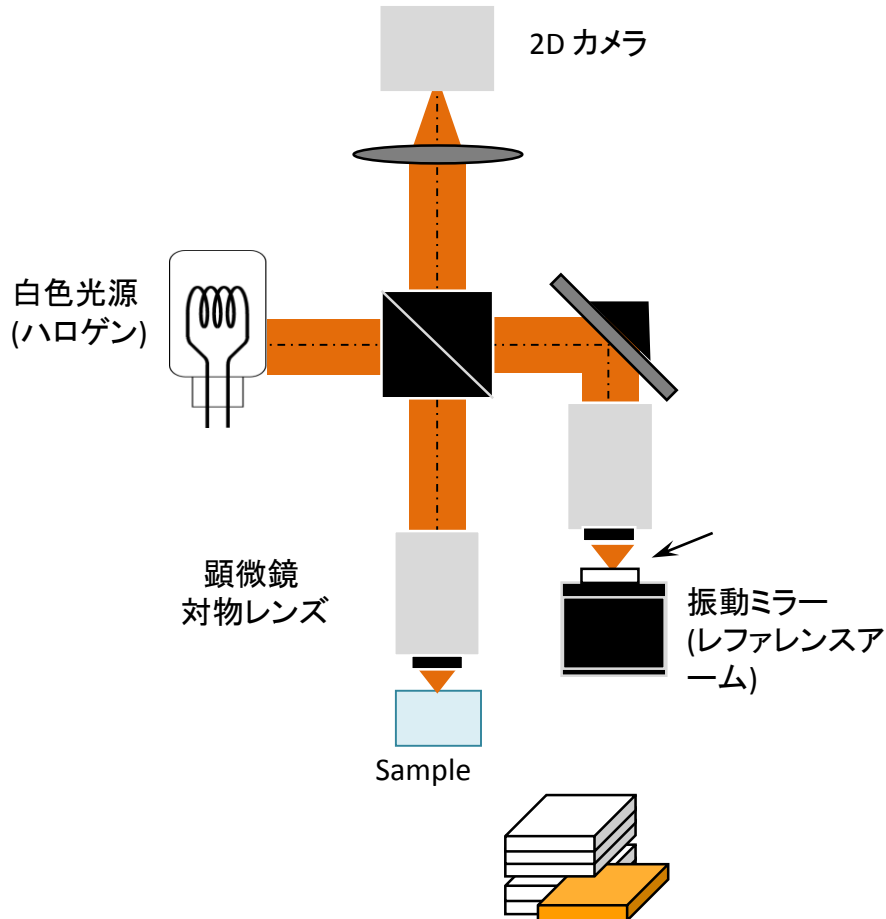


光源スペクトルと反比例する軸方向分解能:

$$L_c \sim \frac{\lambda_0^2}{\Delta \lambda}$$

典型的分解能: 10 ミクロン

# フルフィールドOCT

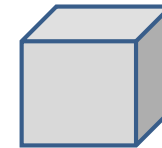


- 高分解能， en-face (C-スキャン) 画像撮影  
= 病理検査スライドと似ている
- Linnik 干渉計を中心に構成
- 白色光源と比較的大きな開口数 (NA) 対物  
->  $\sim 1 \mu$  等方, 3D 解像

FFOCT



OCT



共焦点



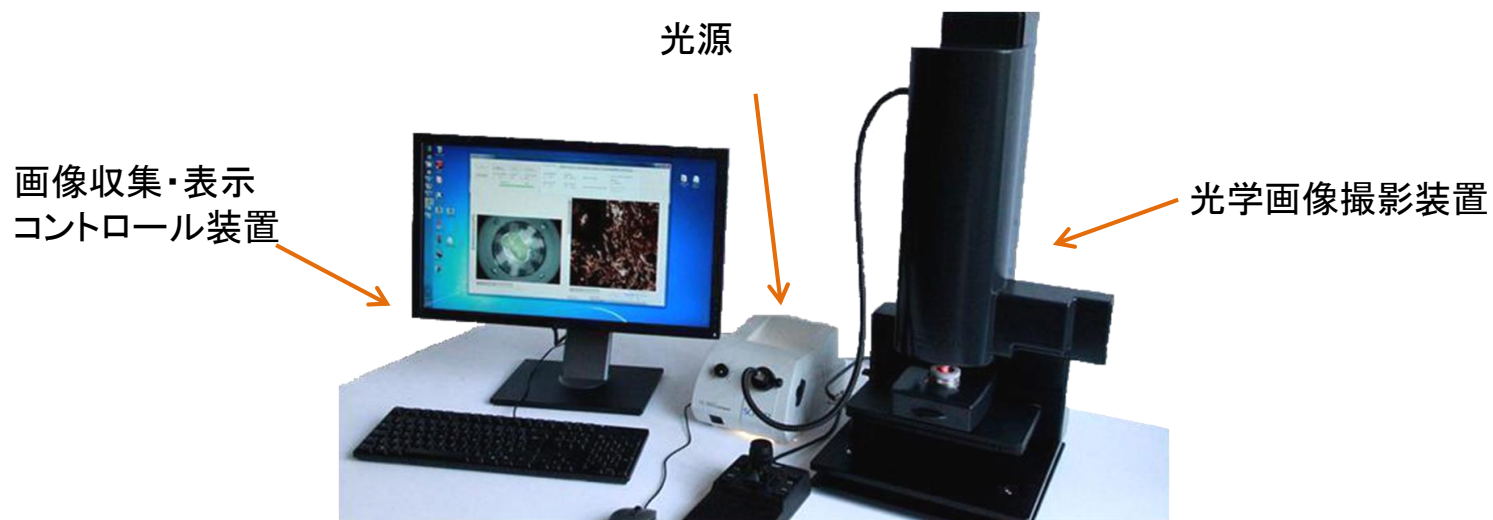
# FFOCT: 他のスライス断層化技術との比較

**FFOCT** は、超高分解能のen-face 画像撮影と断層画像の再構成を提供する  
高速, 簡便で, 非侵襲的

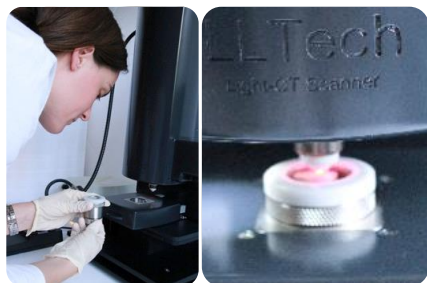
- **OCT**: 長い焦点深度と高い空間コヒーレンスが必要  
-> 軸及び横方向分解能が低下
- **共焦点**: 軸及び横方向分解能が本来的にリンク  
-> マイクロメータ・スライス断層化のために, 大きな NA が必要  
-> 視野と深達度が小さい
- **多光子(マルチフォトン)**: 大きな NA + 高パワーレーザーが必要, 解析用 DNA に変性が起こる疑いあり



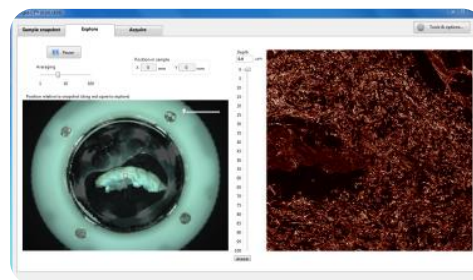
# Light-CT Scanner: ユーザーフレンドリー



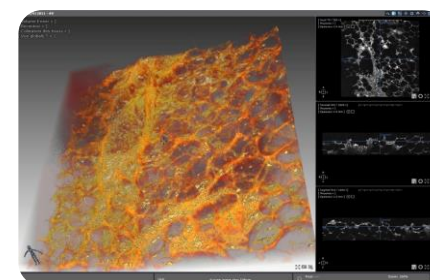
試料挿入



画像収集

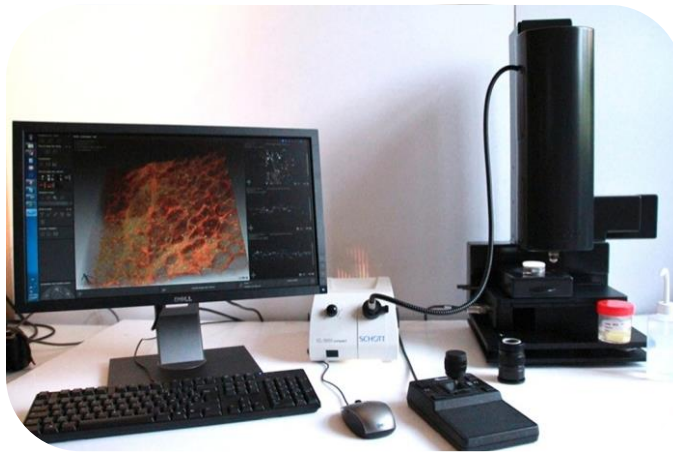


画像表示



簡便で, 高速: 5分で1 cm<sup>2</sup>

# Light-CT Scanner 仕様

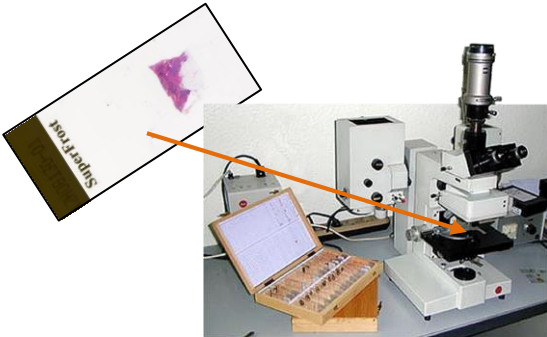
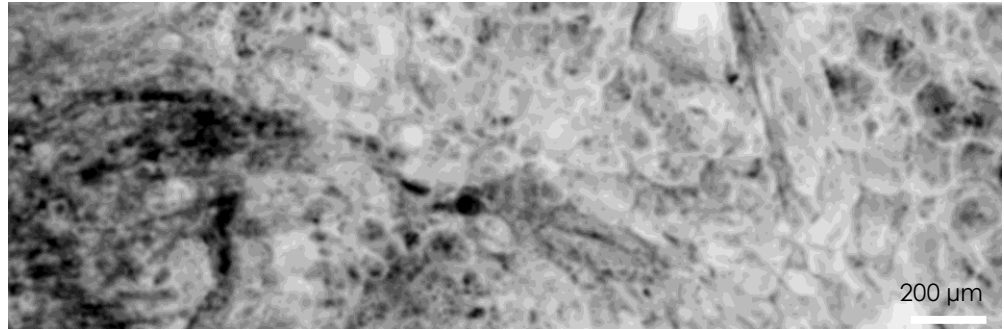
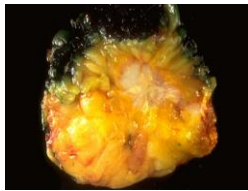


Light-CT™ scanner,  
LLTech, France

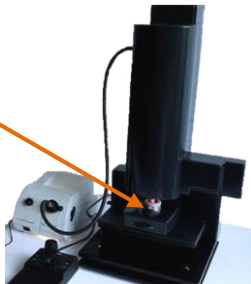
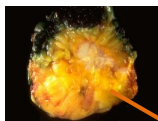
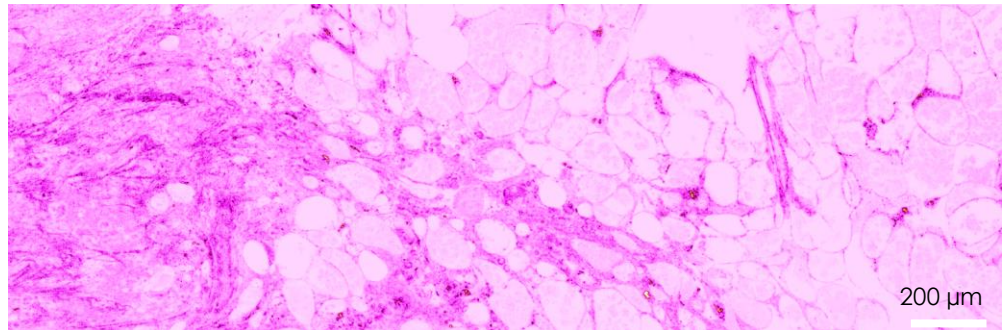


- 分解能: 1,5 $\mu$ m 横方向, 1 $\mu$ m 軸方向
- 広帯域 白色光ハロゲン光源
- 35Hz 最大断層撮影回転速度 – 1Mボクセル
- 深達度 200 $\mu$ m – 500 $\mu$ m (組織による)
- 3D DICOM ビューワー : 断層画像3D 化, MPR ナビゲーション
- 試料サイズ : 直径25mm

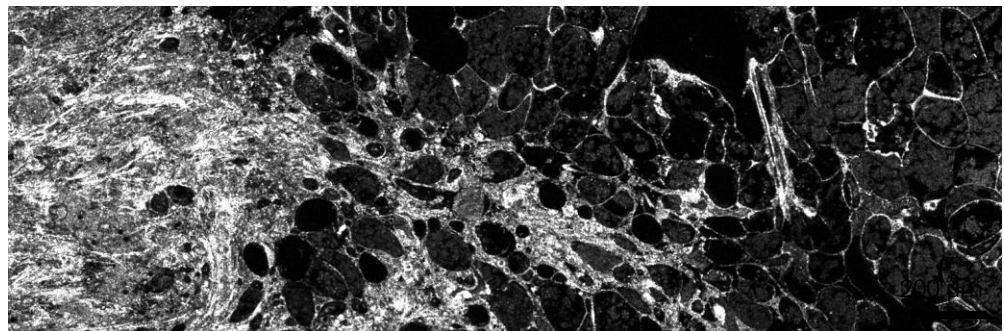
# FFOCT: バーチャル断層画像



病理検査  
スライド

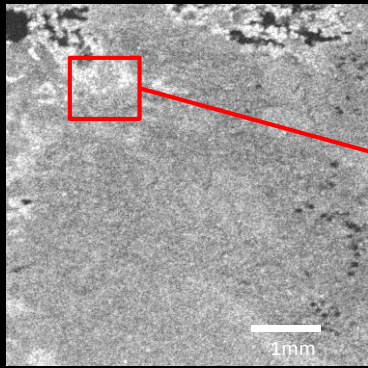


バーチャル  
断層画像

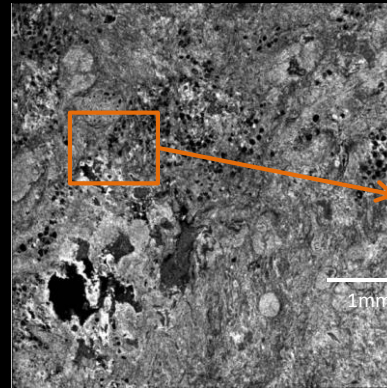




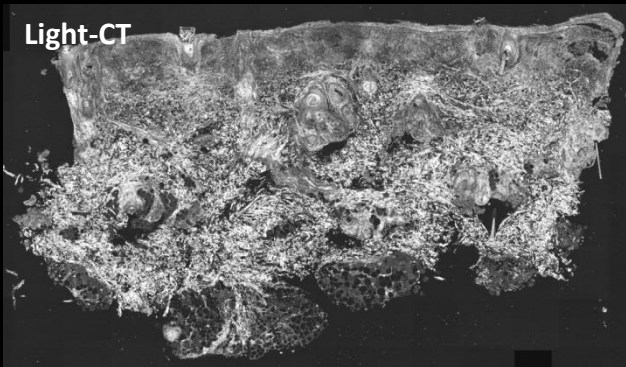
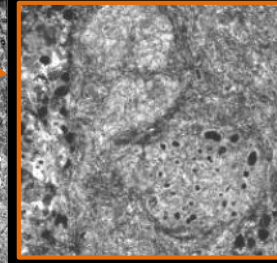
# en-face 画像撮影と 3D 化に適した高分解能



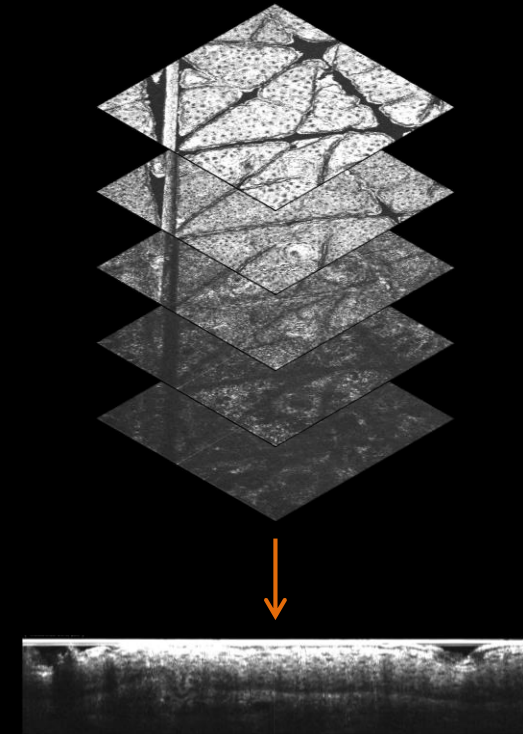
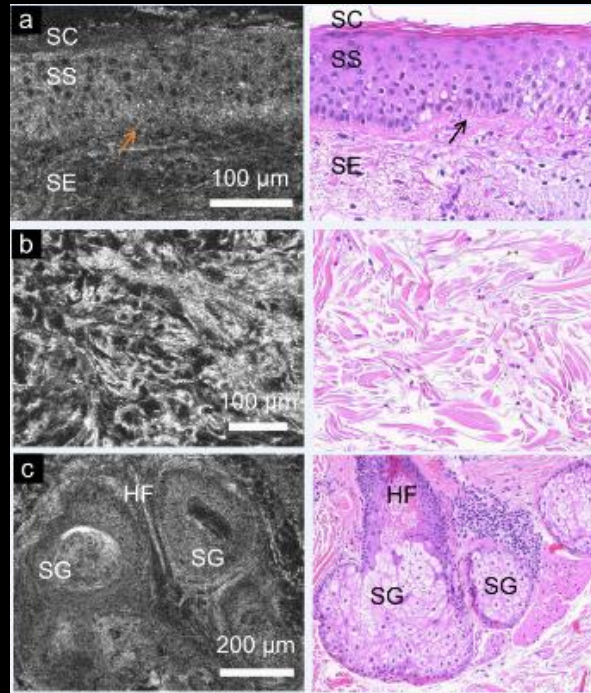
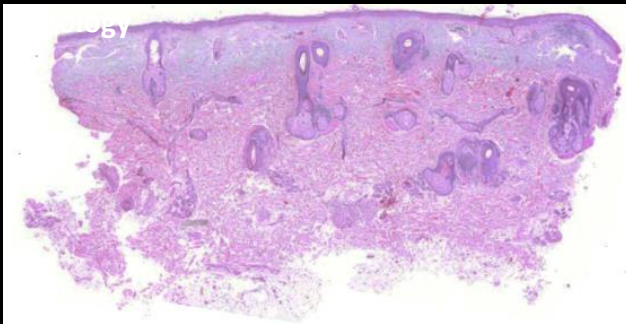
Swept-source OCT (Thorlabs)



Light-CT



Light-CT



# 臨床への応用

外科/放射線判断を助ける術中補助ツール  
高速, 精密, 非侵襲的

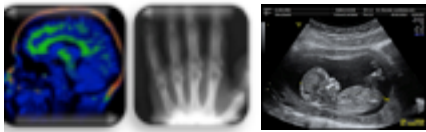
生検または切除マージンに関する分析:

- 癌の有無
- 切除組織の定性 (線維形成, 壊死)

# まだ満たされていない術中臨床 ニーズ

## 生検

病変の識別  
MRI, 超音波, Xray



深部組織の生検: 前立腺, 肺, 脾臓, 腎臓

病理組織所見  
最終診断  
1-7日



- 生検の5-20%は情報価値なし(サンプリング誤差, 診断不可能)
- 患者を再検査に呼び出し, 診断を繰り返す必要

## 腫瘍切除

病変の除去手術

乳房, 前立腺, 膀胱, 肺, 皮膚基底細胞癌

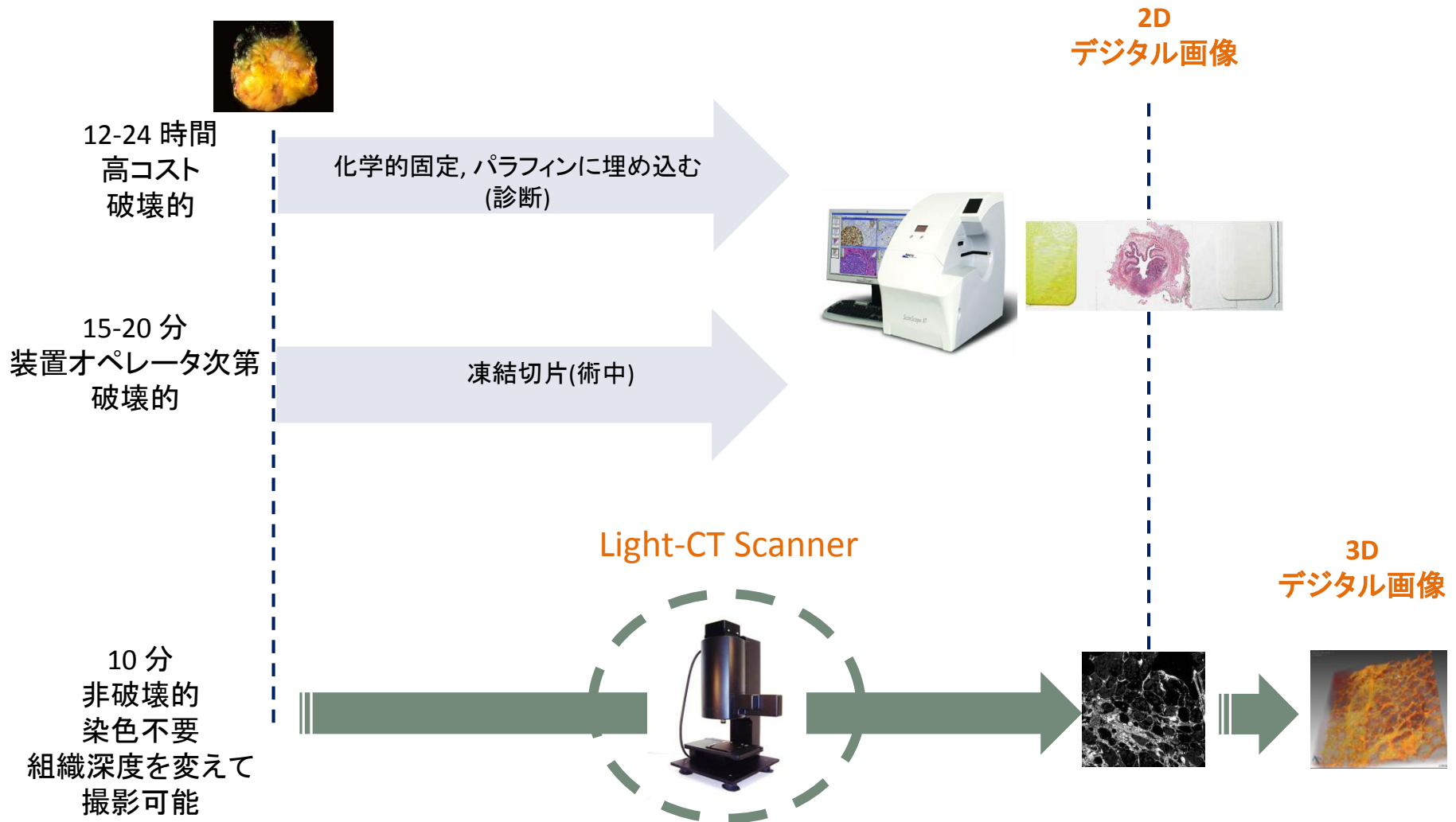
凍結切片  
15-40分

経験のある技師が必要



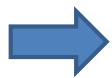
- 癌マージン評価ツール不備・欠如
- 高い再手術率(例. 乳癌 20-40%)
- 疾患の進行時に機会を逃す

# Light-CT: 新たな術中ツール



# 国際的チームが率いる臨床プログラム

- 乳癌
- リンパ節
- 深部組織生検  
(前立腺, 肺, 膵臓 ...)
- 角膜
- 脳
- 皮膚癌



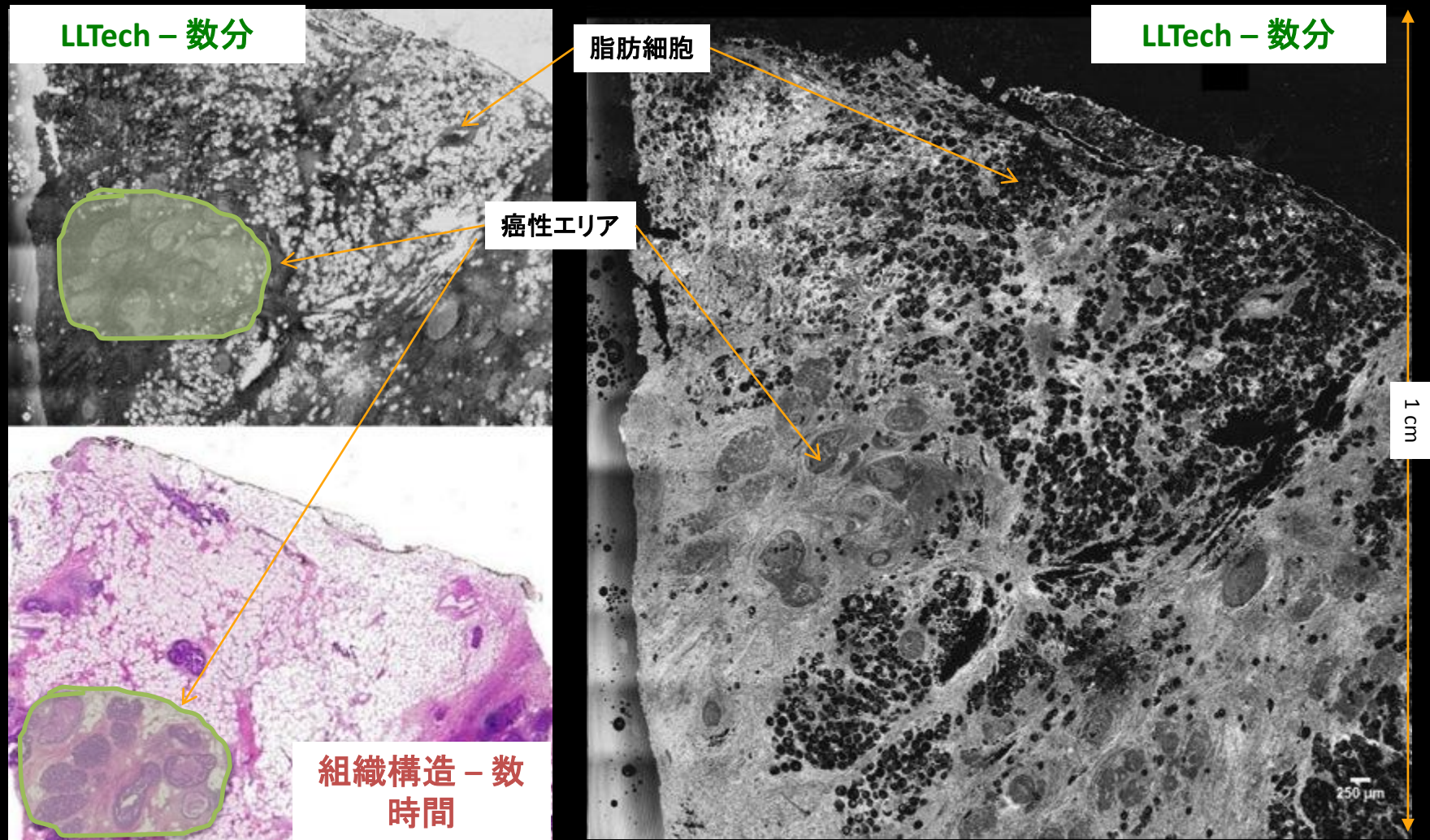
現在の診断能調査によると、悪性に関する感度・特異度は80-90%



## 応用:

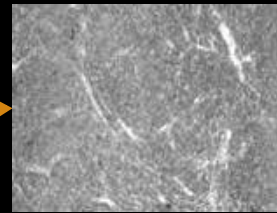
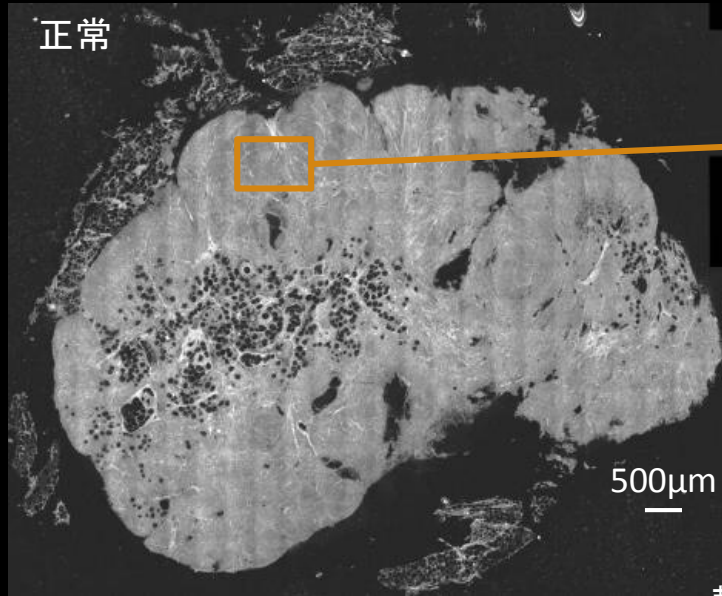
- 術中における腫瘍切除マージン判断
  - > 最適な切除のための外科的指針 (現在, 反復率 20-40%)
- 乳房生検有効性の現場判定
  - > 生検の繰り返しを軽減
- センチネルリンパ節の術中診断
  - > 腋窩リンパ節郭清のための外科的指針

# 乳房組織: 癌性ゾーンを速やかに特定

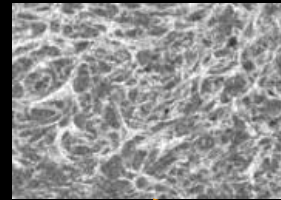


病理医2名による78乳房試料のブラインド分析: 良性か悪性か  
感度: 92%, 特異度: 77%

# 正常，侵襲リンパ節

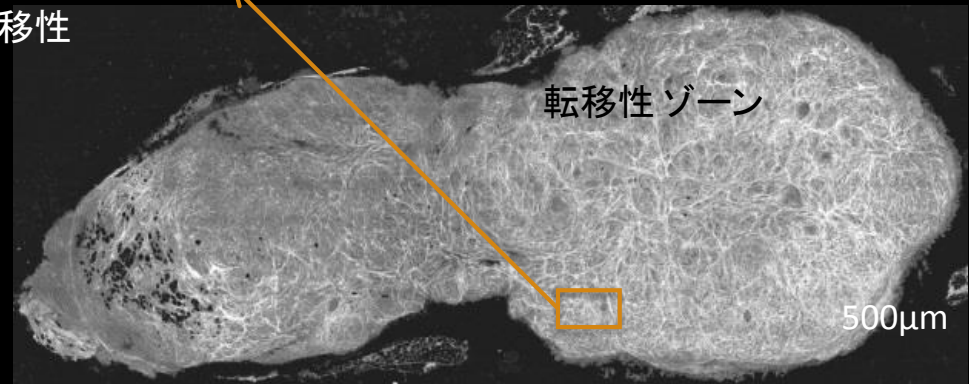


正常組織：  
コラーゲン繊維が灰色のリンパ  
組織を包含した結節を取り囲ん  
でいる



転移性：  
反射率の高い，密集したコラーゲンメッ  
シュ

転移性



71試料のブラインド分析  
病理医：感度92%，特異度83% (研修後94%)  
非医療専門家：感度85%，特異度90%  
cf. 凍結切片分析では，感度75%，特異度100%

# 内臓の生検

## 応用:

乳癌の生検・病理診断:

- 病変ターゲットの検証
- 生検有効性の検証
  - > 不要なコア数を削減 (>10%)
  - > 手順の繰り返し回数を減らす

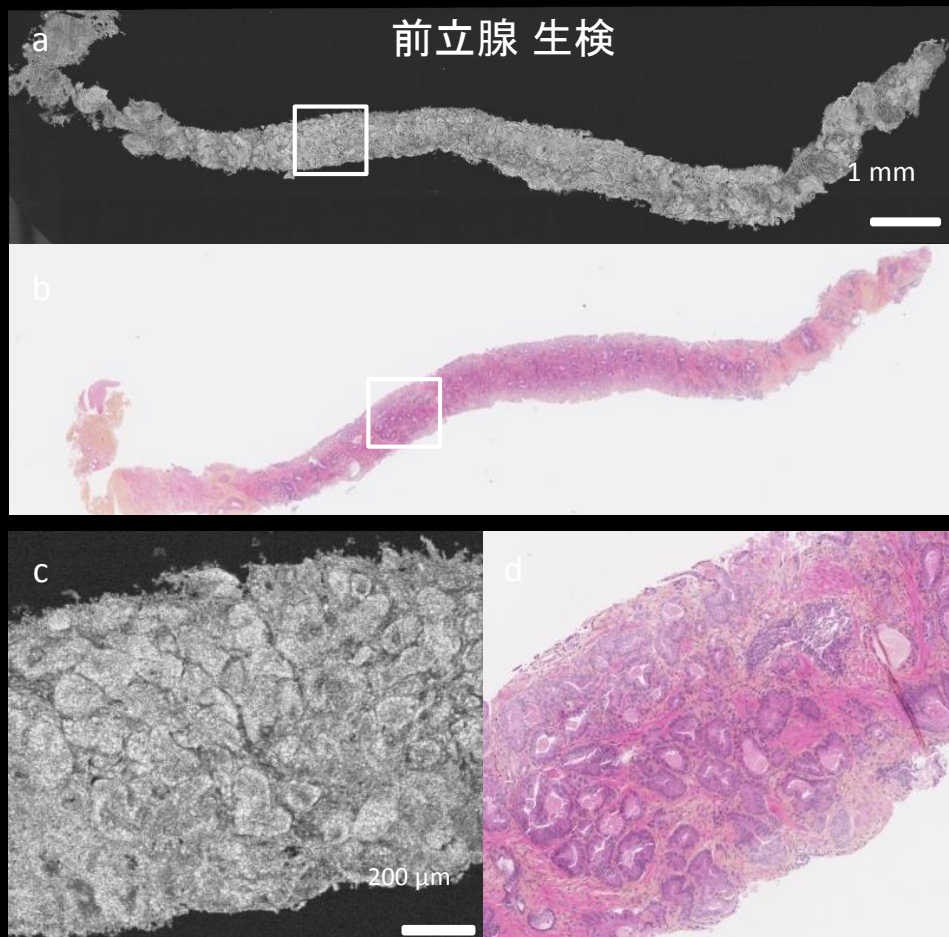
前立腺, 膵臓, 胃, 肺...



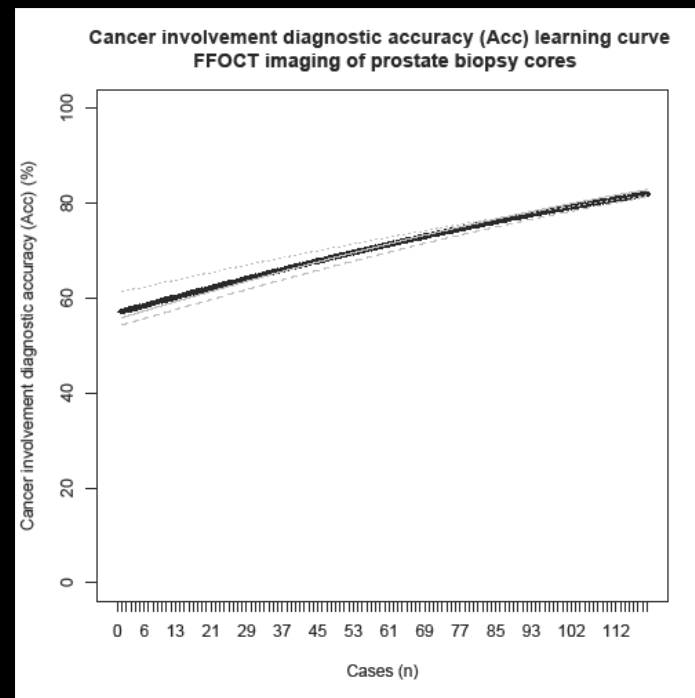


# 前立腺の生検

病理医3名による118 前立腺生検試料のブラインド分析



腫瘍状クラスター



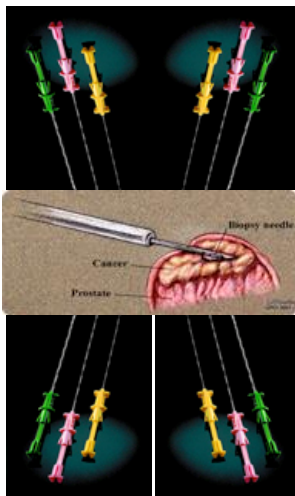
学習曲線 -> 予測精度

# 前立腺 生検 – 新たなプロトコルに向けて

- ➔
- 診断基準の規定と、2回目のblind reading:  
感度 86% 特異度 88%
  - 多中心性の臨床研究を 2014 Q3に開始:  
患者数150, 試料数1800

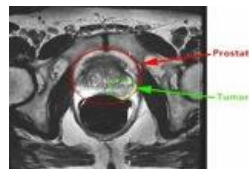
## 新たな臨床基準の確立...

今日  
12-15 コア 生検

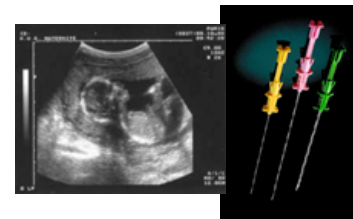


明日  
2-4 コア生検のみ

病変部位の識別  
(MRI)



ターゲットコア (US)



即時検証 (Light-CT)



## 応用:

ヒト角膜移植片の術前診断

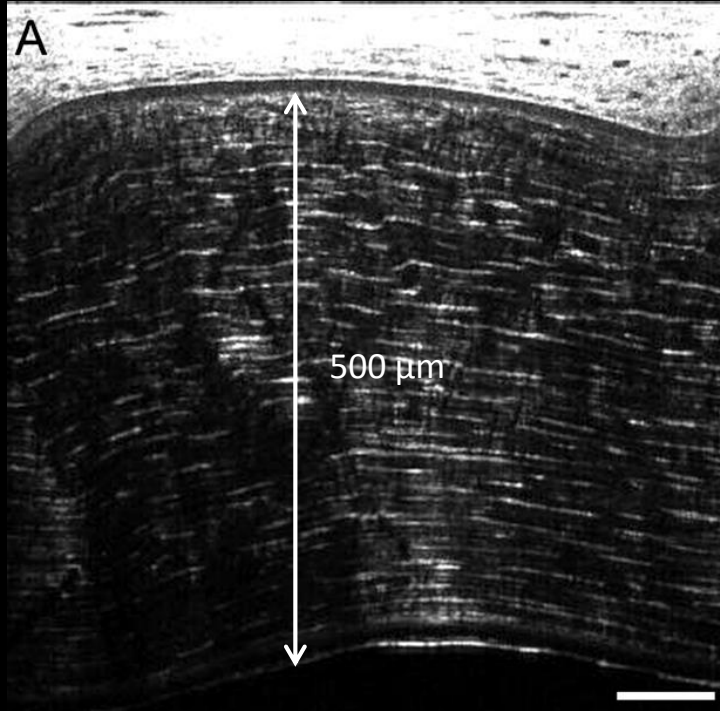
アイバンク登録角膜のコントロール検査

各種病理の画像化, 認識

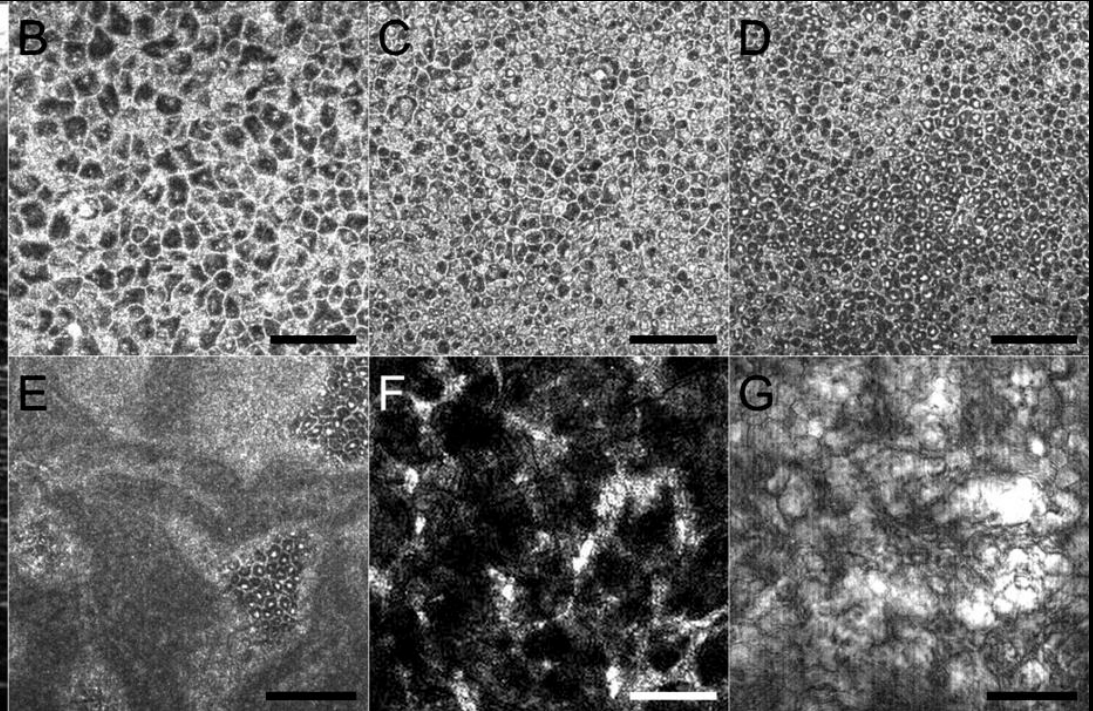


# 正常な角膜

断層画像の再構成

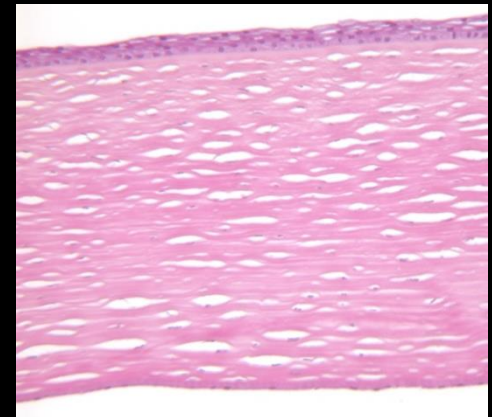


En-face 深達画像



- B 表面上皮細胞
- C 中間上皮層
- D 表皮基底層

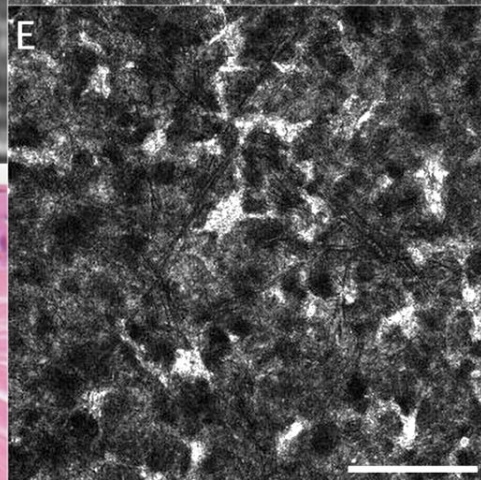
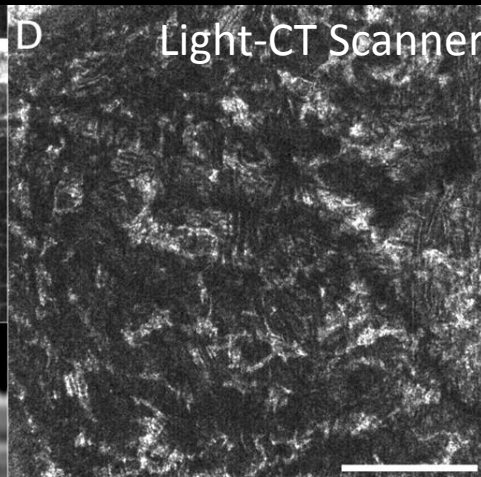
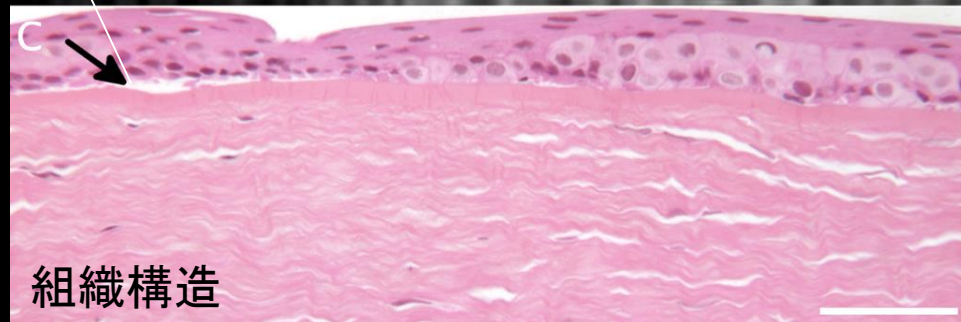
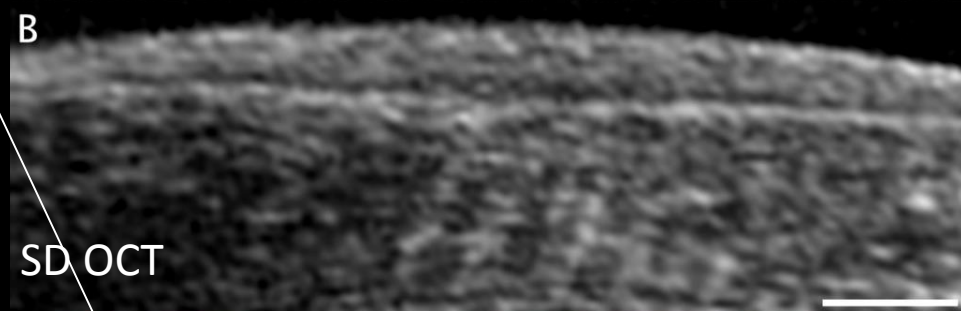
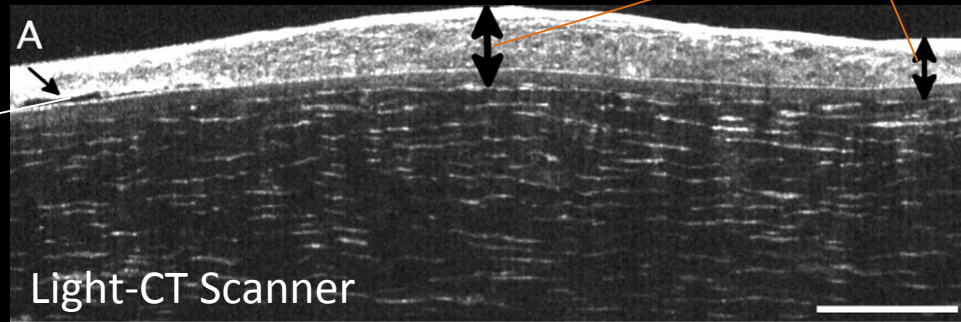
- E ボーマン膜
- F 実質細胞
- G 内皮細胞





# 病理例: 円錐角膜

上皮の深達距離の設定は可変 (32 から 45  $\mu\text{m}$ )



最上層(円錐角膜)

最上層(正常)

上皮の傷

➡ 角膜の変性の詳細が容易に可視化できる

# 研究への応用

- 高分解能, 3D画像
- 損傷なし, 染色不要
- 速く, 使いやすい
- 水平方向の画像撮影

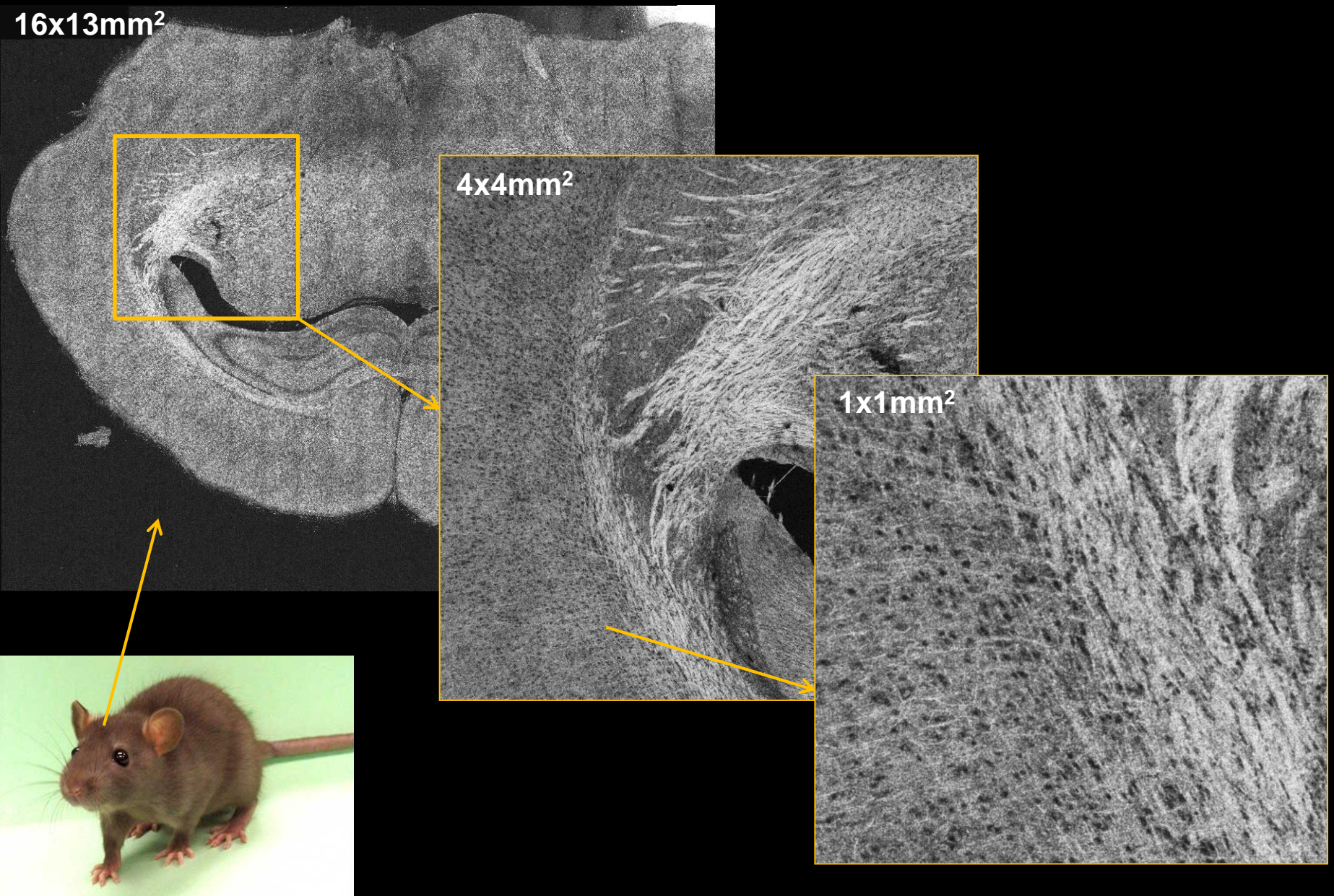
発生生物学, 植物生物学, 細胞工学, 化粧品...

*Creatis*





# 大きなフィールドでの高分解能画像撮影

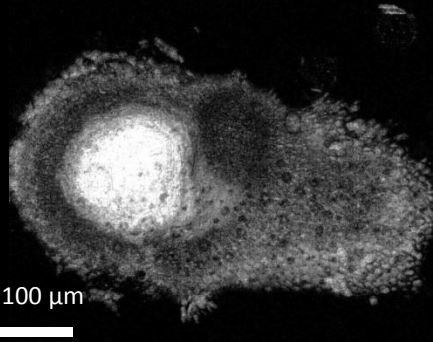




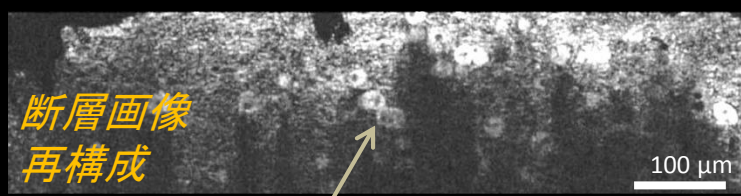
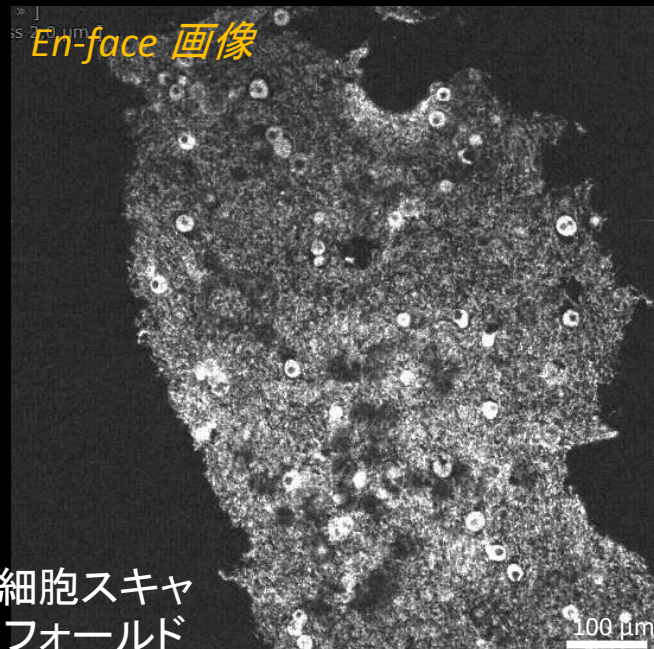
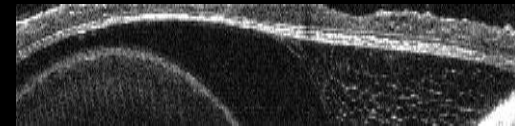
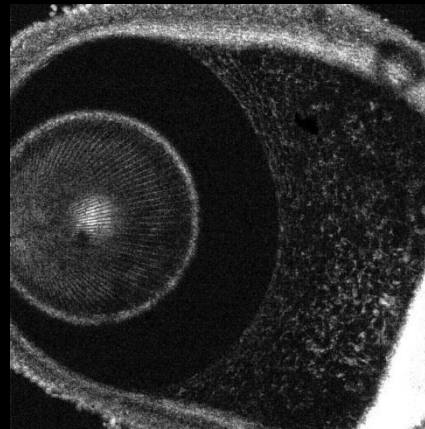
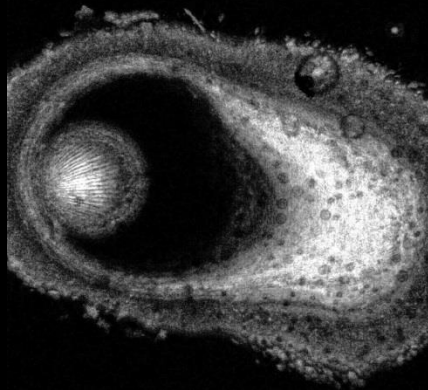
# En-face 画像撮影と断層画像再構成

## ゼブラフィッシュの眼

En-face 画像

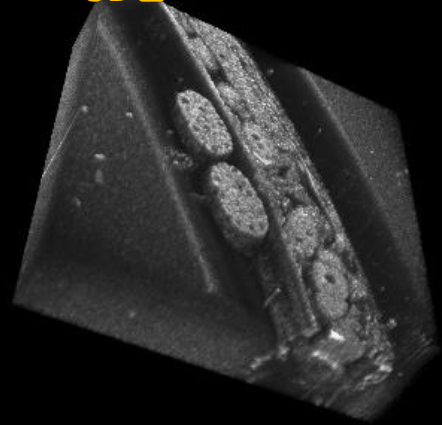


10um



肝細胞 - 細胞核が見える

線虫C.エレガンスの  
3Dビュー



# 形態測定用の3D画像撮影

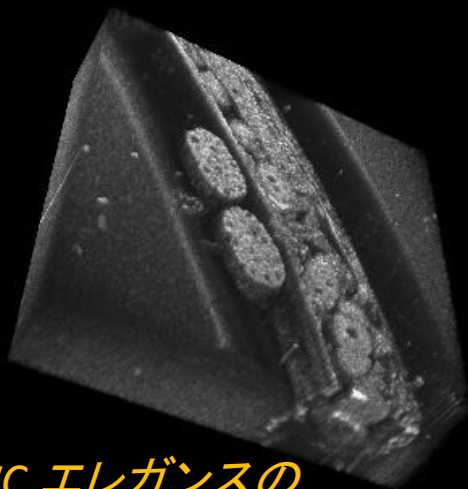
## 脂肪細胞の断層画再構成



繊維形成なし

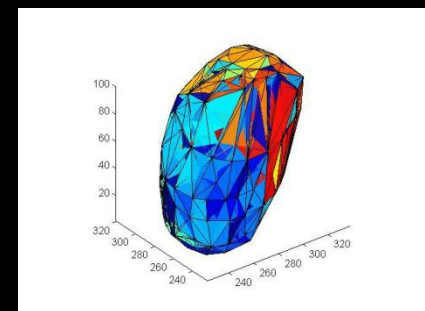
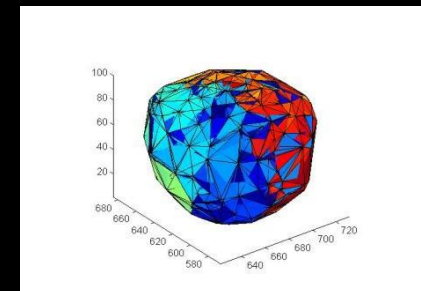


繊維形成

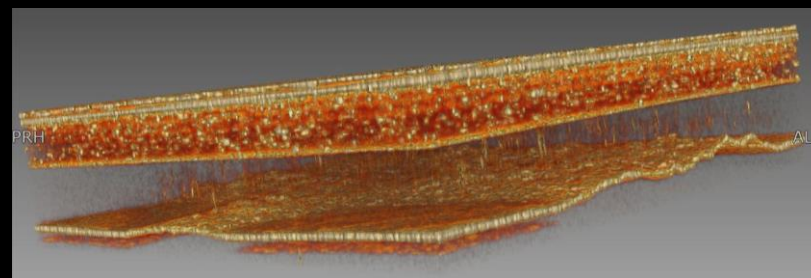


線虫C.エレガンスの  
3D ビュー

## 3D モデリング



## 太陽電池保護シートの3D ビュー



# 生物の縦断的研究

キイロショウジョウバエのin-vivo 画像  
72時間にわたる蛹化の4段階

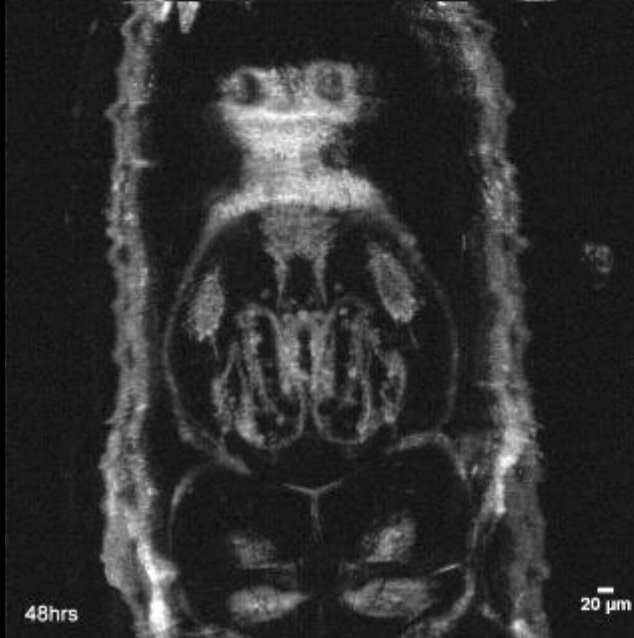
前蛹 (0-2 h)



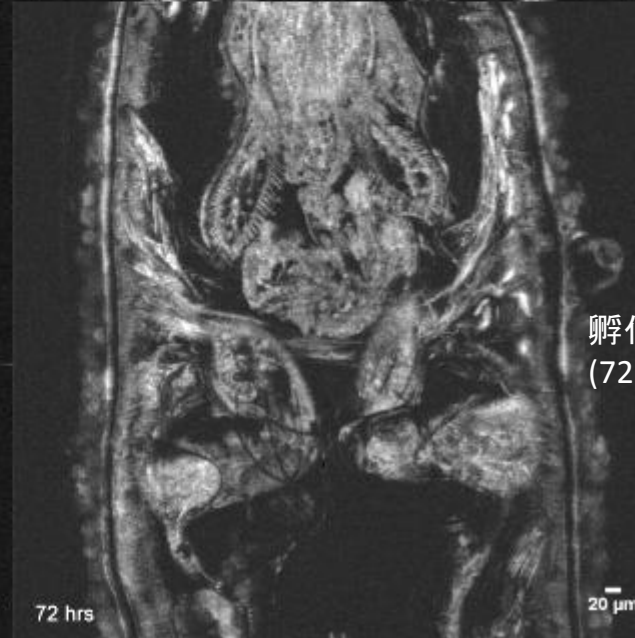
蛹段階への過渡期(24 h)



蛹段階(48 h)



孵化前の蛹段階後期  
(72 h)



# 現在進行中の開発

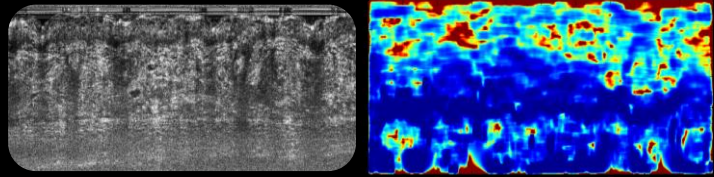
- 新たなコントラスト法
- 内視鏡
- 画像処理



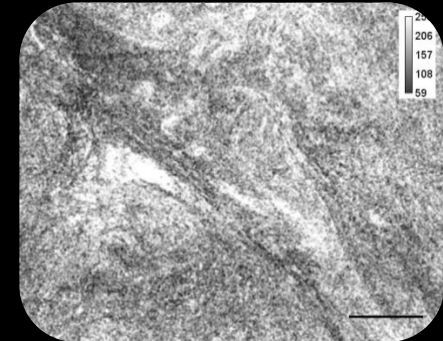
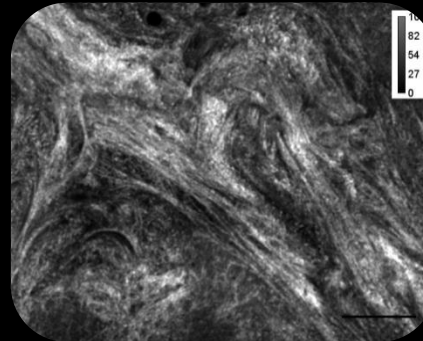
# 新コントラスト法

内因または外因的なコントラスト方式を追加し、FFOCT 画像撮影能力を増強する

- エラストグラフィ →

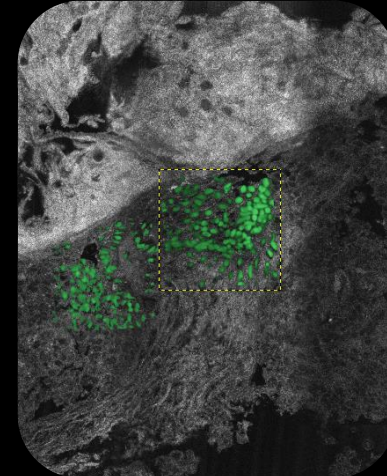
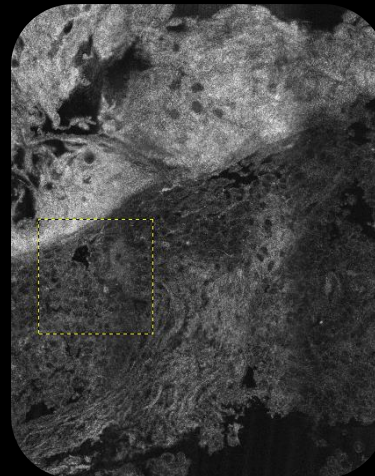
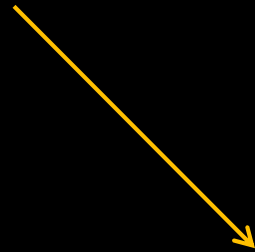


- 偏光



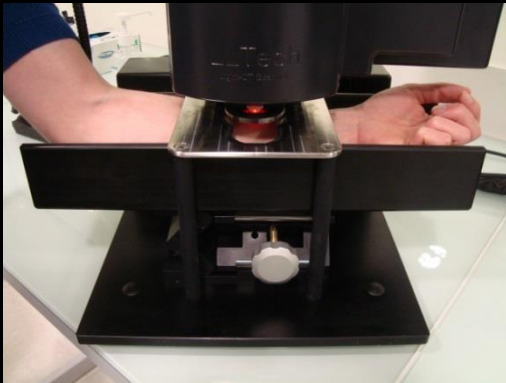
- 蛍光

- 光熱

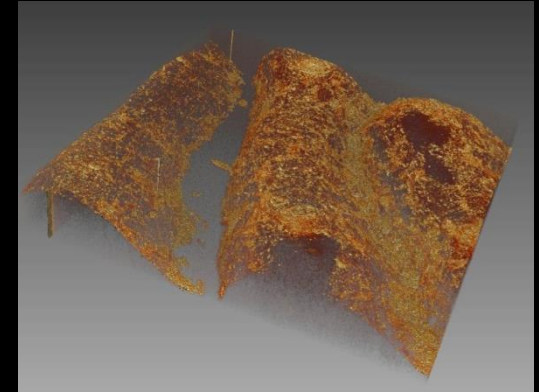




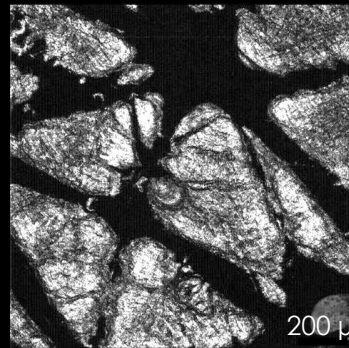
# In-vivo画像撮影: アームレストを使用した皮膚の画像撮影



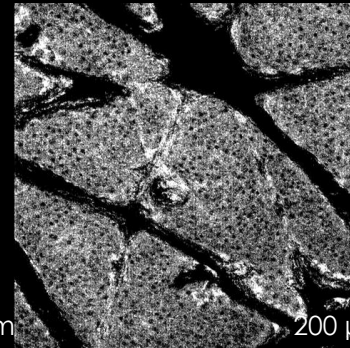
指紋の3次元再現



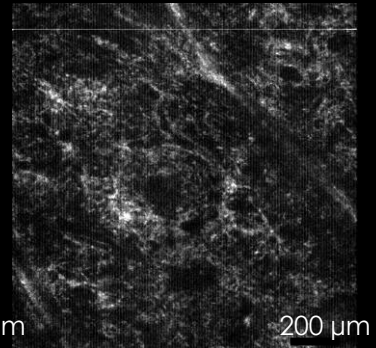
表面／深さ方向画像表示



角质層



有棘層

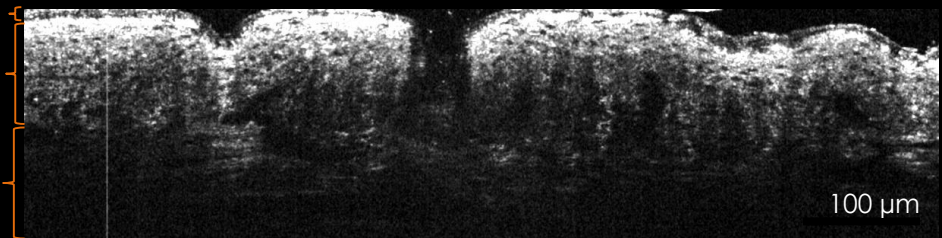


真皮

断層画像

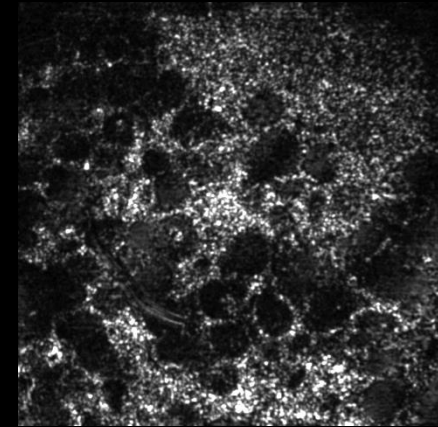
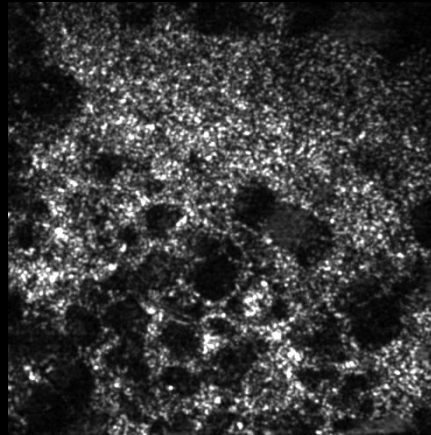
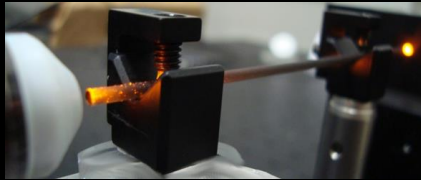
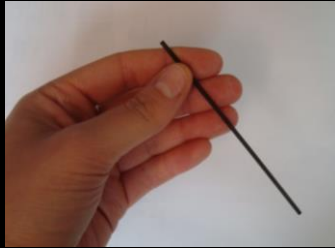
角质層  
有棘層

真皮

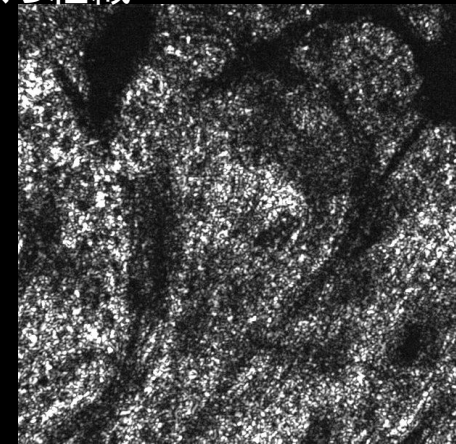
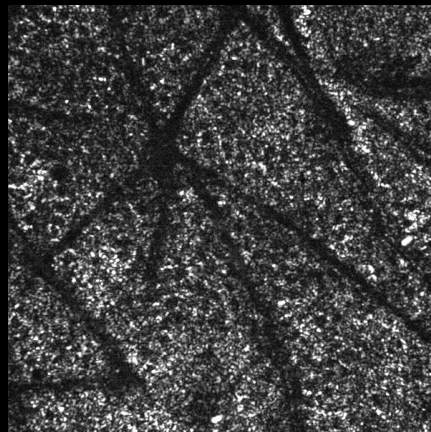


# FFOCT 内視鏡: In-vivo生検 & 手術指針

生体外乳房組織



ヒトの皮膚(前腕), 正常, ほくろ組織



有棘層, 深さ20  $\mu\text{m}$

# FFOCT 内視鏡検査: In-vivo 生検 & 手術指針

www.careioca.eu



カスタム高性能  
CMOS センサーのカスタム



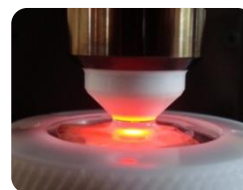
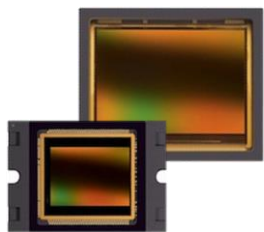
カスタム高速  
CMOS カメラ



臨床用, 細胞レベルでの画像診断



臨床判定



High speed  
生検 imaging  
高速生検画像診断



非侵襲的内視顕微鏡



-乳房切除マージン  
-Head & Neck 手術ガイダンス



This project has received funding from the European Union Seventh Framework Program FP7-ICT-2011-8 under grant agreement number 318729





# 術中の自動画像処理

**ADOC:** 組織の細胞レベル構造の高速, 自動表示機能を含む, FFOCTベースの, 癌手術における術中診断装置を開発

外科医に対し, 組織切除を続けるか否かを, 数分以内に表示する



非侵襲的  
高分解能  
光学画像技術

LLTECH  
LIGHT FOR LIFE TECHNOLOGIES

自動病理形態解析機能の付いた,  
非侵襲的生検診断用, 医療機器

癌病理学の  
臨床専門知識

institutCurie  
Ensemble, prenons le cancer de vitesse.

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

The ADOC project is cofinanced by the European Union.  
Europe gets involved in Ile-de-France with the European Regional development Fund

l'Europe s'engage en Ile-de-France avec le FEDER

ile de France  
www.iledefrance.fr

MAIRIE DE PARIS

MEDICEN PARIS REGION  
Fonds Européen de Développement Régional

## まとめ – 主要な特徴

- FFOCT は、高分解能画像診断手法を提供する革新的光学画像撮影技術
- FFOCTは、現場での迅速、非破壊的な組織診断を必要とする臨床現場において、高性能を実証:
  - ❖ 組織の悪性または性質を即座に、観測できる
  - ❖ その結果、外科手術や生検を繰り返す必要が減る
- 特に重要な課題: 臨床医との積極的協力:
  - 新しいreading・診断基準の規定 (H&E 反射は忘れること)
  - 時間の確保! (これは反復作業である)
- FFOCT は、高分解能3D 画像技術として、生物学においても、シンプルでスピーディなツール

Eugénie Dalimier – [edalimier@lltech.fr](mailto:edalimier@lltech.fr)  
[www.lltechimaging.com](http://www.lltechimaging.com)