

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6316298号  
(P6316298)

(45) 発行日 平成30年4月25日 (2018. 4. 25)

(24) 登録日 平成30年4月6日 (2018. 4. 6)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 B 3/10 (2006.01)

A 6 1 B 3/10 Z DMR

請求項の数 24 (全 40 頁)

(21) 出願番号	特願2015-531323 (P2015-531323)	(73) 特許権者	512208051
(86) (22) 出願日	平成25年9月10日 (2013. 9. 10)		オレゴン ヘルス アンド サイエンス
(65) 公表番号	特表2015-527178 (P2015-527178A)		ユニバーシティ
(43) 公表日	平成27年9月17日 (2015. 9. 17)		アメリカ合衆国, オレゴン州 9 7 2 2 9
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/059047		, ポートランド, サウスウエスト パンク
(87) 国際公開番号	W02014/040070		ロフト ストリート 0 6 9 0
(87) 国際公開日	平成26年3月13日 (2014. 3. 13)	(74) 代理人	100074099
審査請求日	平成28年7月14日 (2016. 7. 14)		弁理士 大菅 義之
(31) 優先権主張番号	61/699, 257	(74) 代理人	110000132
(32) 優先日	平成24年9月10日 (2012. 9. 10)		大菅内外国特許事務所特許業務法人
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ホァン, デイビッド
(31) 優先権主張番号	61/799, 502		アメリカ合衆国, オレゴン州 9 7 2 3 9
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013. 3. 15)		- 3 1 0 4, ポートランド, サウスウエ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		スト ゲインズ ストリート 0 8 4 1, ユ
			ニット 1 7 1 2

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 OCT血管造影による局所循環の定量化

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

光干渉断層撮影 (OCT) 装置によって実行される、サンプルの或る領域内の血流を生体内 (in vivo) で測定する方法であって、

前記領域に対する OCT スペクトルの M - B スキャンを取得することであって、個々の M - B スキャンは、同一のスキャン位置で複数の B - スキャンを含む、ことと、

前記 OCT スペクトルの M - B スキャンを、前記 OCT スペクトルの複数のスペクトル帯域のそれぞれの画像へとスペクトル分割することと、

前記複数のスペクトル帯域における前記 M - B スキャンの相関除去値から流動画像を取得することと、

前記 OCT スペクトルの M - B スキャンから反射率強度画像を取得することと、

前記反射率強度画像内の 1 つ以上の指標を特定することと、

前記特定された 1 つ以上の指標に基づき前記流動画像を区分化して、区分化流動画像を取得することと、

前記区分化流動画像に基づき、前記サンプルの前記領域に関連付けられた流動指数及び血管密度を決定することと、

を含む方法。

【請求項 2】

前記反射率強度画像から正面反射率画像を取得することと、

前記区分化流動画像から正面区分化流動画像を取得することと、

10

20

前記正面反射率画像上で1つ以上の指標を特定することと、  
前記正面反射率画像上で特定された前記1つ以上の指標に基づき前記正面区分化流動画像を区分化して、区分化正面流動画像を生成することと、  
を更に含み、

前記区分化流動画像に基づき前記流動指数及び前記血管密度を決定することは、前記区分化正面流動画像に基づいて前記流動指数及び前記血管密度を決定することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記正面反射率画像を取得することは、前記反射率強度画像のそれぞれの横断位置で前記反射率強度画像の最大反射率を特定することを含み、

前記正面区分化流動画像を取得することは、前記区分化流動画像のそれぞれの横断位置で前記区分化流動画像の最大相関除去値を特定することを含む、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

前記流動指数を決定することは、

$$\frac{\int_A D \times V dA}{\int_A dA}$$

に従って実行され、

当該式中、Dは前記流動画像からの前記相関除去値に相当し、Aは前記区分化正面流動画像の領域に相当し、Vは、前記領域のそれぞれの位置が血管を有すると判定された場合に「1」の値を有し、また、前記領域の前記それぞれの位置が血管を有しないと判定された場合に「0」の値を有する、請求項2に記載の方法。

【請求項5】

前記血管密度を決定することは、

$$\frac{\int_A V dA}{\int_A dA}$$

に従って実行され、

当該式中、Aは前記区分化正面流動画像の領域に相当し、Vは、前記領域のそれぞれの位置が血管を有すると判定された場合に「1」の値を有し、また、前記領域の前記それぞれの位置が血管を有しないと判定された場合に「0」の値を有する、請求項2に記載の方法。

【請求項6】

前記1つ以上の指標は、内部限界膜（ILM）、神経腔開口（NCO）、内部断片／外部断片（ISO）、網膜色素上皮（RPE）、又は中心窩無血管領域（FAZ）を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

前記流動画像を区分化することは、前記区分化流動画像を取得するための前記特定された1つ以上の指標に対して方向付けられた楕円マスクを用いて実行される、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

前記流動指数は、前記区分化流動画像の区分化領域における平均相関除去値に相当する、請求項1に記載の方法。

【請求項9】

前記血管密度は、前記区分化流動画像における、血管によって占められる区分化領域の割合に相当する、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記流動指数及び前記血管密度に基づいて総網膜血流を決定することを更に含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記流動指数及び前記血管密度に基づいて体積血流速度を決定することを更に含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記流動画像は OCT 血管造影である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 13】

生体内 (in vivo) サンプルにおける血流を定量的に測定するシステムであって、  
前記生体内サンプル上で光干渉断層撮影 (OCT) スペクトルの M - B スキャンを実行するための光干渉断層撮影 (OCT) 装置であって、個々の M - B スキャンは、同一のスキャン位置で複数の B - スキャンを含む、OCT 装置と、  
前記 OCT 装置に結合された 1 つ以上のプロセッサと、  
を備え、

10

前記 1 つ以上のプロセッサは、  
分割スペクトル振幅相関除去血管造影 (SSADA) イメージングプロセスを用いて、前記 M - B スキャンから流動画像を取得することであって、前記流動画像は前記 M - B スキャンから決定された相関除去値を含む、ことと、

前記 OCT スペクトルの M - B スキャンから反射率強度画像を取得することと、  
前記反射率強度画像内の 1 つ以上の指標を特定することと、  
前記特定された 1 つ以上の指標に基づき前記流動画像を区分化して、区分化流動画像を取得することと、

20

前記区分化流動画像に基づき、前記生体内サンプルに関連付けられた流動指数及び血管密度を決定することと、

を前記 OCT 装置に実行させるように適応されている、システム。

## 【請求項 14】

前記 1 つ以上のプロセッサは、  
前記反射率強度画像から正面反射率画像を取得することと、  
前記区分化流動画像から正面区分化流動画像を取得することと、  
前記正面反射率画像上で 1 つ以上の指標を特定することと、  
前記正面反射率画像上で特定された前記 1 つ以上の指標に基づき前記正面区分化流動画像を区分化して、区分化正面流動画像を生成することと、

30

を前記 OCT 装置に実行させるように更に適応され、  
前記区分化流動画像に基づき前記流動指数及び前記血管密度を決定するために、前記 OCT 装置は、前記区分化正面流動画像に基づき前記流動指数及び前記血管密度を決定する、請求項 13 に記載のシステム。

## 【請求項 15】

前記正面反射率画像を取得するために、前記 OCT 装置は、前記反射率強度画像のそれぞれの横断位置で前記反射率強度画像の最大反射率を特定し、

40

前記正面区分化流動画像を取得するために、前記 OCT 装置は、前記区分化流動画像のそれぞれの横断位置で前記区分化流動画像の最大相関除去値を特定する、請求項 14 に記載のシステム。

## 【請求項 16】

前記流動指数は、

$$\frac{\int_A D \times V dA}{\int_A dA}$$

50

に従って決定され、

当該式中、Dは前記流動画像からの前記相関除去値に相当し、Aは前記区分化正面流動画像の領域に相当し、Vは、前記領域のそれぞれの位置が血管を有すると判定された場合に「1」の値を有し、また、前記領域の前記それぞれの位置が血管を有しないと判定された場合に「0」の値を有する、請求項14に記載のシステム。

【請求項17】

前記血管密度は、

$$\frac{\int_A V dA}{\int_A dA}$$

10

に従って決定され、

当該式中、Aは前記区分化正面流動画像の領域に相当し、Vは、前記領域のそれぞれの位置が血管を有すると判定された場合に「1」の値を有し、また、前記領域の前記それぞれの位置が血管を有しないと判定された場合に「0」の値を有する、請求項14に記載のシステム。

【請求項18】

前記1つ以上の指標は、内部限界膜（ILM）、神経腔開口（NCO）、内部断片／外部断片（IS/OSS）接合、網膜色素上皮（RPE）、又は中心窩無血管領域（FAZ）を含む、請求項13に記載のシステム。

20

【請求項19】

前記流動画像は、前記区分化流動画像を取得するための前記特定された1つ以上の指標に対して方向付けられた楕円マスクを用いて区分化される、請求項13に記載のシステム。

【請求項20】

前記流動指数は、前記区分化流動画像の区分化領域における平均相関除去値に相当する、請求項13に記載のシステム。

【請求項21】

前記血管密度は、前記区分化流動画像における、血管によって占められる区分化領域の割合に相当する、請求項13に記載のシステム。

30

【請求項22】

前記1つ以上のプロセッサは、前記OCT装置に、前記流動指数及び前記血管密度に基づいて総網膜血流を決定させるように更に適応される、請求項13に記載のシステム。

【請求項23】

前記1つ以上のプロセッサは、前記OCT装置に、前記流動指数及び前記血管密度に基づいて体積血流速度を決定させるように更に適応される、請求項13に記載のシステム。

【請求項24】

前記流動画像はOCT血管造影である、請求項13に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

[関連出願に対する相互参照]

本出願は、2012年9月10日に出願された“QUANTIFICATION OF LOCAL CIRCULATION WITH OCT ANGIOGRAPHY”と題された米国仮特許出願整理番号61/699,257ならびに、2013年3月15日に出願された“IN VIVO QUANTITATIVE OPTICAL FLOW IMAGING”と題された米国仮特許出願整理番号61/799,502に対する利益を享受する権利を主張する。これらの仮特許出願に対する優先権は明白に主張され、これらの仮特許出願の開示は、その全体において、参照によって本明細書に組み入れられる

50

。

#### 【0002】

本開示は、概して、生物医学的イメージングに関し、より詳細には、光干渉断層撮影および血管造影に関連する方法、装置およびシステムに関する。

#### 【背景技術】

#### 【0003】

[ 政府支援への謝辞 ]

本発明は、National Institutes of Healthによって与えられた助成金番号R01-EY013516の下で政府支援を得て行われた。政府は、本技術における或る権利を有する。

#### 【0004】

糖尿病網膜症、加齢黄斑変性症および緑内障は、血管障害および循環の損傷が観察される典型的な眼性疾患である。例えば、視神経内の眼球微小循環の機能障害が緑内障の進展に影響することを、証拠の増加が示唆している。眼球循環の定量化は、このように、眼科疾患の診断にとって重要である。

#### 【0005】

現在、多数の方法が眼球灌流を測定するために使用されている。フルオレセイン (fluorescein) 血管造影 (FA) は、健常および疾病状態において有用な定量化情報を提供する。しかしながら、FAは表面網膜血管のみを示し、視神経頭 (ONH) 内の微小循環、脈絡膜血流などの深い灌流を評価することができない。さらに、色素の注入は、吐き気およびアナフィラキシ (anaphylaxis: 即時型過敏反応) を引き起こす可能性があり、定期的な緑内障評価用の手段としては望ましくない。微細な網膜領域における毛細血管血流をサンプリングするレーザドップラー流速計測法 [例えば、Heidelberg 網膜流量計 (HRF)] および血流速度のスポットサンプルを提供するレーザスペckルフローグラフィの双方は、疾病グループと健常グループの間の相違を示すことができる。しかしながら、これらの方法によって提供される測定値は、信号強度に対する依存性および微小なサンプル領域の位置に依存するので、変動し易いために診断用途で利用できない。磁気共鳴イメージング (MRI) は、ONH灌流を定量的に画像化するために提案されたが、この方法における主な制限要因は、ONHの微細な寸法および焦点もしくは緩やかな循環を十分に検出することができない解像度限界である。

#### 【0006】

光干渉断層撮影 (OCT) は、眼性疾患の診断および管理のために広く利用されてきたイメージング技術である。干渉検出技術として、OCTは、血流における情報を提供する後方散乱光のドップラー周波数シフトを検出することができる。ドップラーOCTは、緑内障、視神経症および糖尿病網膜症の患者における総網膜血流 (TRBF) を測定するために利用されてきた。この方法では、中心網膜血管からの全体の血流を定量化することができるが、局所微小循環は、分析することができない。なぜなら、速度範囲が低すぎて、正確なドップラー測定ができないからである。局所微小循環を測定するために、我々は、超高速度OCTを利用する高品質三次元 (3D) 血管造影を提供する、分割スペクトル振幅相関除去血管造影 (SSADA) アルゴリズムを近年開発した。SSADAは、等方性寸法の解像度セルにおける反射率の変化に基づくものであるため、横断方向および軸方向の移動に対して感受性が等しい。したがって、ビーム入射角度に依存しない局所微小循環灌流のより偏りのない計算を提供することが可能である。対照的に、ドップラーおよび位相分散OCT血管造影の双方は、横断方向の流れよりも軸方向の流れに対して感受性が高い。したがって、SSADAは、異なる血管床内の微小循環の定量的血管造影用の良好な素地となる可能性がある。

#### 【0007】

生物学的組織および脈管構造の生体内 (in vivo) 三次元マッピングは、生物学的組織の高散乱特性および吸収特性によって困難である。現在の幾つかの方法は、低速スキャン速度を有し、生体内三次元イメージングを困難なものとしている。より高速のスキャン速

10

20

30

40

50

度を有する幾つかの他の技術は、重ね合わせ画像を作成しないと生物学的組織へと深くスキャンすることができないためにいまだ不十分であり、興味ある組織をスキャンするための侵襲的手順の利用を必要とする。より深いイメージング用の多くの技術は、移動している物質（例えば血流）を有する組織の深いイメージングを提供することができない。したがって、血流などの構造および／もしくは組織の動きを有効に画像化するための方法は、実質上、臨床的に重要である。

#### 【 0 0 0 8 】

光干渉断層撮影（OCT）は、生物学的組織の高解像度、深度分析型断面三次元（3D）イメージング用のイメージング法である。その多くの用途のうちで、特に眼球イメージングは、広く普及した臨床応用を見出してきた。ここ十年で、光源および検出技術の開発によって、フーリエドメインOCT（スペクトル（スペクトロメーターベース）OCTおよび掃引光源OCTを含む）が、時間ドメインOCTシステムよりも感度およびイメージング速度の点で優れた性能を示してきた。高速度フーリエドメインOCTは、構造のみならず血流を画像化することもより容易にした。この機能的拡張は、まず、隣接するA-ラインスキャン間の位相差を評価することによって血流を画像化するドップラーOCTによって実証された。ドップラーOCTは、より大きい血管における血流を画像化ならびに測定することができるが、血管外組織における生物学的運動から微細な血管における低速流体を区別することが困難である。網膜血管のイメージングにおいては、ドップラーOCTは、OCTビームに対して大部分の血管がほぼ垂直であるというさらなる制約に遭遇し、それによってドップラーシフト信号の検出可能性がビーム入射角度に決定的に依存する。したがって、ビーム入射角度に依存しない他の技術は、網膜および脈絡膜血管造影用に特に魅力的である。

#### 【 0 0 0 9 】

幾つかのOCTベースの技術は、生体内でヒトの眼球内の微小血管ネットワークを画像化するための開発が成功した。その一例は、眼球マイクロ血管造影（optical microangiography: OMAG）であり、網膜および脈絡膜層双方における微細な脈管構造を分析することができる。OMAGは、静的および動的散乱から散乱信号を分離するために、改良型Hilbert変換を利用することによって動作する。低速スキャン軸に沿ってOMAGアルゴリズムを適用することによって、毛細血管血流の高感度イメージングを達成することができる。しかしながら、高感度OMAGは、ドップラー位相シフトを分析することによってバルク運動の精密な除去を必要とする。このように、高感度OMAGは、システムもしくは生物学的位相不安定性由来の影響を受けやすい。位相分散およびドップラー分散などの関連する他の方法は、微小血管流から微細な位相変化を検出するために開発された。これらの方法は、非垂直ビーム入射を必要とせず、横断方向および軸方向流体の双方を検出することができる。それらは、網膜および脈絡膜微小血管ネットワークを可視化することに成功した。しかしながら、これらの位相ベースの方法も、バルク組織の軸方向運動による、バックグラウンドドップラー位相シフトの非常に精密な除去を必要とする。その影響は、OCTシステムおよび横断方向の組織の運動における位相ノイズによって導入され、これらも除去する必要がある。

#### 【 0 0 1 0 】

現在までに、前述されたアプローチの大部分は、スペクトルOCTに基づき、位相シフトを評価するために高い位相安定性を提供するか、または血流の結果として生じる位相コントラストを識別する。スペクトルOCTと比較して、掃引光源OCTは、周期的調整およびタイミング可変性から、位相変化の別の原因を導入する。これによって、位相ベースの血管造影をよりノイズの多いものにする。掃引光源OCTにおいて位相ベースの血管造影法を利用するために、システム位相ノイズを低減するためのより複雑なアプローチが必要となる。一方、掃引光源OCTは、イメージング範囲がより大きい、信号ロールオフが深度にあまり依存しない、縞ができないため信号損失があまり誘発されないなど、スペクトルOCTに対する幾つかの利点を提供する。このように、位相安定性に依存しない血管造影法は、掃引光源OCTの利点を十分に活用するための最高の選択であることがある。

本文脈において、振幅ベースのOCT信号解析は、眼科微小血管イメージングに対して有利となることがある。

#### 【0011】

微小血管イメージングにおけるOCT適用に関連する一つの困難は、生体内もしくはin situ（生体内原位置）生物学的サンプルから取得されるOCT画像においていたるところにあるスペックルの存在に由来する。スペックルは、ランダムな経路長を有する光波をコヒーレントに加えた結果であって、しばしばOCT画像の品質を低下させるノイズ源と考えられる。種々の方法が、角度配合、スペクトル配合および歪み配合などの空間的ドメインにおけるスペックルを低減するために開発された。スペックルは、OCT画像に“塩胡椒状(salt-and-pepper-like)”ノイズを加え、顕著にコントラストを低下させる可能性のある干渉スペクトルに対するランダム変調を誘発する。

10

#### 【0012】

ノイズ源であることとは関係なく、スペックルも情報を伝送する。スペックルパターンは、ランダム複素振幅のコヒーレントな重ね合わせによって形成する。スペックルの結果として、OCT信号は、巨視的に均一である領域内でランダムになる。イメージング中のサンプルが静的である場合、スペックルパターンは時間的に静的である。しかしながら、光子が血流内の赤血球などの粒子が動くことによって後方散乱されるとき、形成されるスペックルパターンは、時間につれて素早く変化する。スペックル相関除去は、超音波イメージング、レーザスペックル技術において、赤血球などの粒子の運動から光散乱を検出するために、以前より利用されてきた。この現象は、リアルタイムOCT反射率画像によって明確に示される。血流の散乱パターンは、時間がたつにつれて急速に変化する。これは、イメージング体積（ボクセル）を通してランダムに分布した血液細胞を流体の流れが駆動するという事実によって引き起こされ、結果として、時間に対する散乱体の変位の関数である受信された後方散乱信号の相関除去を生じる。血流と静的組織の間の相関除去のコントラストは、血管造影用の流体信号を抽出するために使用されてもよい。

20

#### 【0013】

スペックル現象は、微小血管系の可視化用のスペックル分散OCTで使用されてきた。血流を有する領域内のスペックルパターンは、時間的に大きな変化を有し、その変化はフレーム間スペックル分散によって定量化することができる。“スペックル分散”と称されるこの技術は、OCT信号強度の分散の計算によって、腫瘍内の毛細血管検出における顕著な改善を示す掃引光源OCTで使用されてきた。スペックル分散法の重要な利点は、位相ノイズの影響に悩まされず、複雑な位相補正法を必要としないことである。相関マッピングは、動物の脳およびヒトの皮膚の微小循環の生体内掃引光源OCTマッピングを最近実証した別の振幅ベースの方法である。これらの振幅ベースの血管造影法は、掃引光源OCTにより適しており、位相ベースの方法に対する有益な代替物を提供する。しかしながら、当該方法は、OCT解像度が非常に高い場合、軸方向におけるバルク運動ノイズにまだ悩まされる。したがって、流体信号内を顕著に犠牲にすることなく、バルク運動ノイズを低減することができる振幅ベースの掃引光源血管造影法が最適であろう。例えば、網膜および脈絡膜流体のイメージングは、流体信号が軸方向よりも横断方向で優勢である眼底などで、当該ノイズ低減で特に改善することができる。

30

40

#### 【0014】

ノイズ低減法を通して定量性血流測定値を改善することは計り知れない価値を有するが、興味ある領域内の定量的血流測定値を決定することは臨床的に大いに望ましい。現在までに、幾つかの方法が総網膜血流を測定するために存在するが、それらは顕著な制限を有し、臨床的に利用されていない。例えば、超音波カラードップラーイメージングは、網膜血管を測定するために十分な空間解像度を有していない。それは、眼球後の大血管内の速度および抵抗率を測定する。研究は、超音波カラードップラーイメージングを利用して、健常者および緑内障グループ間の相違を示したが、測定値が変化しやすいことで、臨床診断に対するその潜在性は制限された。双方向レーザドップラー速度測定は、個々の網膜血管における速度および流れを測定することができるが、総網膜血流の測定は、時間がかか

50

りすぎて実現できない。D i c o nの拍動性眼球血流分析器は、眼球内圧を解析することができるが、眼球循環とはあまり相関しないことが示された。最後に、デュアル角度ドップラーOCTは、既存の市販OCT設計と互換性のない専用ハードウェアを必要とするという制限を有する。

#### 【0015】

上述されたように、ドップラーOCTは、それ自体、OCTビームほぼ垂直な大部分の血管によって、血管解剖学的構造を検出し画定することが困難であるのと共に、血管外組織内の生物学的運動から微小化血管内の低速流体を識別する困難を有する。しかしながら、ドップラースhiftは、有益な定量性速度情報を提供することができる。このように、ドップラーOCTと組み合わせて利用される（例えば、デュアルスキャンを介して、同時もしくははほぼ同時に行われる）最適なバルクノイズ低減振幅ベース掃引光源血管造影法は、視神経乳頭（o p t i c d i s c）周囲の動静脈双方の測定を含む、総網膜血流（T R B F）の測定を提供することができる。

#### 【発明の概要】

#### 【0016】

以下に記述されるように、新規定量化システムが、定量性眼球血流測定を行うために確立された。具体的には、本明細書で記述される方法は、ONH（例えば、全視神経乳頭／側頭部エリプス（t e m p o r a l e l l i p s e）、乳頭周囲網膜、乳頭周囲脈絡膜）および黄斑（例えば、黄斑網膜、黄斑脈絡膜、中心窩無血管領域および非灌流領域）内の循環を測定することができる。健常被験者の結果と比較して、眼性疾患を有する患者から得られた異なった循環の定量化が本明細書で記述される。

#### 【0017】

一実施形態は、眼球血管床内の血流を定量的に測定するための方法に関連する。ある実施形態においては、眼球血管床内の血流を定量的に測定するための方法は、定量的に血流を測定する眼球血管床を選択するステップと、OCTスペクトルのM-Bスキャンをそこから得るために、眼球血管床をスキャンするステップと、M個のスペクトル帯域へとOCTスペクトルのM-Bスキャンを分割するステップと、M個のスペクトル帯域から血流の定量的測定値を決定するステップと、を含んでもよい。さらなる実施形態においては、M個のスペクトル帯域へとOCTスペクトルのM-Bスキャンを分割するステップは、OCTスペクトルにわたる重なりフィルタを作成するステップと、重なりフィルタでOCTスペクトルをフィルタ処理するステップと、を含んでもよい。さらに他の実施形態においては、M個のスペクトル帯域から血流の定量的測定値を決定するステップは、M個のスペクトル帯域に対して相関除去画像を作成することと、流体画像（流動画像）を作成するためにM個のスペクトル帯域に対する相関除去画像を組み合わせることを含み、および／もしくは、M個のスペクトル帯域に対して相関除去画像を作成するステップは、各スペクトル帯域に対する振幅情報を決定することと、各スペクトル帯域に対して隣接する振幅フレーム間の相関除去を計算することと、を含んでもよい。

#### 【0018】

さらに他の実施形態は、上述されたように、バックグラウンドノイズを除去するステップをさらに含む眼球血管床内の血流を定量的に測定するための方法に関連する。本明細書で記述される方法は、各スペクトル帯域に対する平均相関除去画像を作成するために、各スペクトル帯域に対する相関除去画像を平均化することと、M個のスペクトル帯域から平均化された相関除去画像を平均化することと、を含む、流体画像を作成するために、M個のスペクトル帯域に対する相関除去画像を組み合わせることを任意に含んでもよい。定量性血流測定値が得られる眼球血管床は、視神経頭、黄斑、視神経乳頭、側頭部エリプス、乳頭周囲網膜、乳頭周囲脈絡膜、黄斑網膜、黄斑脈絡膜、中心窩無血管領域、もしくは非灌流領域を含んでもよい。

#### 【0019】

他の実施形態は、眼性疾患の診断用に眼球血管床における血流を定量的に測定するための本明細書で記述される方法の利用に関連する。この点において、緑内障、糖尿病網膜症



および加齢黄斑変性症などの眼性疾患が、眼球内血流および循環の損傷に関連することが特筆される。

【 0 0 2 0 】

さらに別の実施形態は、眼球内血管床内の血流を定量的に測定するために有用な具体的システムに関連する。ある実施形態においては、当該システムは、光干渉断層撮影装置と、OCT装置に結合された一つ以上のプロセッサとを含み、プロセッサは、眼球血管床からOCTスペクトルのM-Bスキャンを取得させ、OCTスペクトルのM-BスキャンをM個のスペクトル帯域へと分割させ、M個のスペクトル帯域から血流の定量的測定値を装置に決定させるように適応される。

【 0 0 2 1 】

さらなる実施形態は、本明細書を読解すると、当業者に対して容易に明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 2 】

本明細書で記述される実施形態は、添付の図面と組み合わせて以下の詳細な説明によって容易に理解されるであろう。実施形態は、例示の目的のために示されるものであって、添付の図面に限定する目的で示されるものではない。

【図1】血管連結性および相関除去信号/ノイズ(DSNR)に関連して、本明細書で記述される技術と従来技術を比較する図である。

【図2】帯域通過フィルタを利用して、等方性解像度セルを作成するための、OCTイメージング解像度セルの改変を概略的に示す。

【図3】OCTスペクトルを取得するためのM-Bスキャンモードを概略的に示す。

【図4】全OCTスペクトル範囲内の全情報および分割スペクトル技術を利用する相関除去(流体)画像を作成するための例示的一方法を示すフローチャートである。

【図5】図4の例示の方法のさらなる例示的方法を示すフローチャートである。

【図6】異なる周波数帯域へと分割された2Dスペクトルインターフェログラムを概略的に示す。

【図7】全OCTスペクトル範囲内の全情報および分割スペクトル技術を利用する相関除去(流体)画像を作成するための図4および図5の方法を概略的に示す。

【図8】過度の運動ノイズを有する相関除去画像を排除するための例示的一方法を示すフローチャートである。

【図9】画像情報を収集するための生体内イメージングシステムを概略的に示す。

【図10】本明細書で記述される種々の実施形態に従う、生体内イメージングシステムの一実施形態を示す。

【図11】本明細書で記述される種々の実施形態に従う、生体内イメージング用の製造物の態様の一実施形態を示す。

【図12】本明細書で記述される種々の実施形態に従う、イメージング方法を利用する視神経頭の生体内3-D容量測定構造画像を示す。

【図13】本明細書で記述される種々の実施形態に従う、方法を利用する黄斑の生体内3-D容積測定構造画像を示す。

【図14】従来技術の方法に従う、ならびに本明細書で記述される種々の実施形態に従う、方法を利用する黄斑網膜循環の生体内画像を示す。

【図15】従来技術に従う、ならびに本明細書で記述される種々の実施形態に従う方法を利用する、血管連結性および信号ノイズ比(SNR)を示す生体内画像を示す。

【図16】単一血管用の複数環全周スキャンパターンおよびドップラー角度計算を含む、本明細書で記述される種々の実施形態に従う方法を利用する生体内画像を示す。

【図17A】総網膜血流(TRBF)測定を提供するために、SSADAと組み合わせて、複数環全周スキャンドップラーOCTを含む、本明細書で記述される種々の実施形態に従う方法を利用する生体内画像を示す。

【図17B】総網膜血流(TRBF)測定を提供するために、SSADAと組み合わせて

10

20

30

40

50

、複数環全周スキャンドップラーＯＣＴを含む、本明細書で記述される種々の実施形態に従う方法を利用する生体内画像を示す。

【図１７Ｃ】総網膜血流（ＴＲＢＦ）測定を提供するために、ＳＳＡＤＡと組み合わせて、複数環全周スキャンドップラーＯＣＴを含む、本明細書で記述される種々の実施形態に従う方法を利用する生体内画像を示す。

【図１７Ｄ】総網膜血流（ＴＲＢＦ）測定を提供するために、ＳＳＡＤＡと組み合わせて、複数環全周スキャンドップラーＯＣＴを含む、本明細書で記述される種々の実施形態に従う方法を利用する生体内画像を示す。

【図１８】血流定量化のためのＯＣＴ血管造影スキャンパターンを概略的に示す。

【図１９】等方性解像度セルの作成を概略的に示す。

10

【図２０】定量性血流測定を実施するための例示的一方法を示すフローチャートである。

【図２１】種々の眼球血管床の特定の断片を示す。

【図２２】視神経頭（ＯＨＮ）用の例示的な別の断片化方法を示す。

【図２３】視神経乳頭縁を検出するための例示的一方法を示す。

【図２４】ＯＨＮ血流を定量化するための例示的一方法を示す。

【図２５】中心窩無血管領域および他の非灌流領域の検出を示す。

【図２６】緑内障におけるＯＨＮ血流減少を示すＯＣＴ血管造影を示す。

【発明を実施するための形態】

【００２３】

以下の詳細な説明において、本明細書の一部を形成する添付の図面に対して参照がなされる。他の実施形態が使用されてもよく、構造的もしくは論理的変形が行われてもよいことを理解されたい。

20

【００２４】

種々の動作は、本明細書で記述された実施形態の理解するうえでの助けとなるように、今度は複数の個別の動作として記述される。しかしながら、記述の順序により、これらの動作が順序に依存することを包含すると解釈されるべきではない。

【００２５】

本記述は、上／下（up / down）、後／前（back / front）および上部／下部（top / bottom）などの透視図に基づく記述を利用してもよい。当該記述は、単に議論を容易にするために利用されるものであって、本明細書で記述される実施形態の適用を制限することを意図するものではない。

30

【００２６】

本記述は、“一実施形態においては（in an embodiment）”もしくは“実施形態においては（in embodiments）”という句を使用するが、それは、一つ以上の同一もしくは異なる実施形態のことを各々称する。さらに、“comprising” “including” “having”などの用語は、本明細書で記述される実施形態に関連して使用されるが、類義語である。

【００２７】

“Ａ／Ｂ”形式の句は、“ＡもしくはＢ（A or B）”を意味する。“Ａ and / or B”形式の句は、“（Ａ）、（Ｂ）もしくは（ＡおよびＢ）（（Ａ）、（Ｂ） or （A and B））”を意味する。“Ａ，ＢおよびＣのうちの少なくとも一つ（at least one of A, B and C）”形式の句は、“（Ａ）、（Ｂ）、（Ｃ）、（ＡおよびＢ）、（ＡおよびＣ）、（ＢおよびＣ） or （Ａ，ＢおよびＣ）（（Ａ）、（Ｂ）、（Ｃ）、（Ａ and B）、（Ａ and C）、（Ｂ and C） or （A, B and C））”を意味する。“（Ａ）Ｂ”形式の句は、“（Ｂ）もしくは（ＡＢ）（（Ｂ） or （ＡＢ））”即ち、Ａが任意であることを意味する。

40

【００２８】

本明細書で記述される種々の実施形態においては、生物医学的イメージング用の方法、装置およびシステムが提供される。本明細書で記述される例示的实施形態においては、コンピューティングシステムは、製造および／もしくはシステムの開示された態様の一つ以

50

上のコンポーネントで与えられてもよく、本明細書で開示される一つ以上の方法を実施するために使用されてもよい。

【0029】

種々の実施形態においては、サンプルの構造および/もしくは流体情報は、スペクトル干渉の検出に基づいた、光干渉断層撮影（OCT）（構造）およびOCT血管造影（構造および流体）を利用して取得されてもよい。当該イメージングは、用途に応じて、二次元（2-D）もしくは三次元（3-D）であってもよい。構造的イメージングは、従来技術の方法に比較して、拡張された深度範囲のものであってもよいし、流体イメージングは、リアルタイムで実施されてもよい。本明細書で開示されるような構造的イメージングおよび流体イメージングのうちの双方もしくは一方は、2-Dもしくは3-D画像を作成するために加えられてもよい。

10

【0030】

特に記載もしくは説明されない限り、本明細書で使用される全ての技術的および科学的用語は、従来の用法に従って使用され、本開示が属する技術分野における当業者によって通常理解されるのと同じの意味を有する。本明細書で記述されたものと類似もしくは等価な方法、システムおよび装置/材料は、本開示の実践もしくは検査において使用することができるが、適切な方法、システムおよび装置/材料は以下に記述される。

【0031】

本明細書で言及される全ての出版物、特許出願、特許および他の参考文献は、その全体において参照によって組み入れられる。用語を解釈するうえで競合する場合には、本明細書での用法が優先する。さらに、方法、システム、装置、材料および実施例は、単に例示的なものに過ぎず、限定することを意図するものではない。

20

【0032】

本開示の種々の実施形態の概観を容易にするために、特定の用語の説明が以下に提供される。

【0033】

A - スキャン：興味ある品目を有する構造の空間的寸法および位置についての情報を含む反射率プロファイル（例えば、軸方向深度スキャン）

【0034】

自己相関：信号の自体との相互相関、信号間の時間分割の関数としての観測間の類似性。例えば、自己相関は、ノイズ下に埋められた周期性信号の存在などの繰り返しパターンを見出すために使用するか、または、その高調波周波数に含まれた信号内で失われた基本周波数を同定するために使用することができる。

30

【0035】

B - スキャン：一連の軸方向深度スキャン（例えば、A - スキャン）を横方向に組み合わせることによって達成されうる断面断層撮影。

【0036】

相互相関：波形の一方に適用される時間遅延の関数としての、二つの波形の類似性の測定値。

【0037】

相関除去（decorrelation）：信号の他の態様を保存しながら、信号内の自己相関もしくは一組の信号内の相互相関を低減するために使用されるプロセス。例えば、相関除去は、画像の各ピクセル内に見出される相違を高めるために使用することができる。二画像内の対応するピクセル間の相関もしくは類似性の欠如の測定もまた相関除去を記述することができる。相関除去プロセスの最終結果は、有意義なことがある微妙な相違を取り出す（例えば、提供する）ために信号内のごくわずかな情報が強められることである。例えば、画像間の差を見出すために相関除去を計算することができる。

40

【0038】

血管連結性および相関除去信号/ノイズ（DSNR）に基づいて、本明細書で記述される実施形態と、従来技術の振幅ベースのOCT信号解析法の比較図100が、図1に示さ

50

れる。例えば、全スペクトル相関除去法 1 0 0 は、比較の目的のために基準値として利用することができるが、前述されたように、結果として作成された画像に顕著なノイズを引き起こす軸方向のバルク動作に対する感受性が高い。ピクセル平均化法 1 1 2 において、幾つかの隣接ピクセルにおける信号が組み合わせられ、結果として、相関除去信号ノイズ比 (D S N R) の改善につながる。ピクセル平均化法 1 1 2 による D S N R の改善は、今度は、(全スペクトル相関除去法 1 0 0 と比較して) 微小循環のより高品質な画像につながり、O C T 血管造影で明らかとなる微小血管ネットワークの脈管構造を測定することによって評価することができる。本明細書で記述されるように、分割スペクトル相関除去 1 2 2 は、軸方向バルク運動によるノイズを低減することによって (ピクセル平均化法 1 1 2 によって提供される改善と比較して) D S N R をさらに改善する。これは、(例えば、有効解像度セルの軸次元を低減することによって) 本明細書の以下に記述される方法によって達成することができる。

#### 【 0 0 3 9 】

分割スペクトル相関除去法 1 2 2 による D S N R の改善によって、今度は、(全スペクトル相関除去法 1 0 0 およびピクセル平均化法 1 1 2 と比較して) 微小循環のさらに高品質の画像へとつながり、O C T 血管造影法で明らかになる微小血管ネットワークの脈管構造を測定することによって評価することができる。このような改善は、循環、血管新生の調査および解析および他の血流イメージング解析とともに、眼球内の疾病の診断および管理のために有用な画像および情報を提供することができる。さらに、分割スペクトル相関除去 1 2 2 は、フルオレセインおよびインドシアニンググリーン血管造影を代替するために使用することができる血管造影画像を取得するために使用することができ、さらなる利点は、2 次元ではなく本質的に 3 次元であるということである。さらなる利用は他の生物学的組織内の血流のイメージングおよび任意の (生きているまたは生きていない) システム内の流体のイメージングを含む可能性があるが、そのいずれにも限定はされない。

#### 【 0 0 4 0 】

より詳細には、従来の全スペクトル相関除去 1 0 2 は、単に振幅信号の処理を通して相関除去を達成し、位相情報を必要としない。散乱組織由来の流体信号を評価するために、各位置における平均相関除去画像

$$\overline{D}(x, z)$$

は、M - B モードスキャン由来の N 個の反射率振幅画像から計算された N - 1 個の相関除去画像フレームを平均化することによって取得される。各相関除去フレームは、2 つの隣接する振幅フレーム:  $A_n(x, z)$  および  $A_{n+1}(x, z)$  から計算される。全スペクトル相関除去法 1 0 2 を利用すると、相関除去画像は、以下の式によって与えられる。

#### 【 数 1 】

(1)

$$\overline{D}(x, z) = 1 - \frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^{N-1} \frac{A_n(x, z) A_{n+1}(x, z)}{\left[ \frac{1}{2} A_n(x, z)^2 + \frac{1}{2} A_{n+1}(x, z)^2 \right]} \quad (N=8)$$

ここで、x および z は、B - スキャン画像の横方向および深度指数であって、n は B - スキャンライス指数を表す。この全スペクトル式において、全スペクトルから取得される相関除去信号ノイズ比は、同一位置で得られる B - スキャンの回数 N を増加させることによってのみ増加させることができる。しかしながら、より多数のスキャンは、実用的ではないより長いイメージング時間を必要とする。

#### 【 0 0 4 1 】

より詳細には、従来のピクセル平均化法 1 1 2 は、以下の式によって与えられる相関除去画像を作成することができる。

【数 2】

(2)

$$\overline{D}(x, z) = 1 - \frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^{N-1} \sum_{p=1}^P \sum_{q=1}^Q \frac{A_n(x+p, z+q) A_{n+1}(x+p, z+q)}{\left[ \frac{1}{2} A_n(x+p, z+q)^2 + \frac{1}{2} A_{n+1}(x+p, z+q)^2 \right]}$$

(P=1, Q=1, N=8)

ここで、PおよびQは、J. Enfield, E. Jonathan, M. Leahyによる“*In vivo imaging of the microcirculation of the volar forearm using correlation mapping optical coherence tomography (cmoct)*”, Biomed. Opt. Express 2(5), 1184-1193(2011)に記述されるように、XおよびZ方向における平均ウインドウ幅である。脈管構造における擬似ノイズおよび不連続性を抑制するために、P×Qウインドウ移動平均は、X-Z 2Dマップにおいて実現することができる。本明細書で記述される分割スペクトル相関除去122と、従来のピクセル平均化法112を公平に比較するために、1×4ウインドウを作成することができ、ピクセル平均化はZ方向(分割スペクトル相関除去122でスペクトルを分割するために使用されるのと同方向)に沿ってのみ適用されることを意味する。

10

20

【0042】

より詳細には、分割スペクトル相関除去122は、以下の式によって与えられる相関除去画像を作成することができる。

【数 3】

(3)

$$\overline{D}(x, z) = 1 - \frac{1}{N-1} \frac{1}{M} \sum_{n=1}^{N-1} \sum_{m=1}^M \frac{A_n(x, z) A_{n+1}(x, z)}{\left[ \frac{1}{2} A_n(x, z)^2 + \frac{1}{2} A_{n+1}(x, z)^2 \right]}$$

(M=4, N=8)

30

【0043】

均等間隔帯域通過フィルタにMを適用することによって(以下に例示的实施例として記述されるように、例えば、M=4とすることができる)スペクトルを分割した後、M個の各相関除去画像は、B-スキャンの各対の間に取得することができ、DSNRを増加させるために、その後、横(X)および軸(Z)方向の双方に沿って平均化することができる。分割スペクトル相関除去122において、平均相関除去画像

$$\overline{D}(x, z)$$

は、M個のスペクトル帯域から相関除去画像の平均として記述することができる。Mの数を(或る点まで)増加させることによって、相関除去信号ノイズ比は、スキャン取得時間を増やすことなく、改善することができる。

40

【0044】

いずれの相関除去法(全スペクトル102、ピクセル平均化112および分割スペクトル122)が使用されとしても、結果として生じる平均相関除去画像フレーム

$$\overline{D}(x, z)$$

は、ゼロと1の間の値になるべきであって、其々弱い相関除去および強い相関除去を示す。詳細が上述されたように相関除去法を記述することによって、図1の図100に示されたように取得される相関除去画像の結果に基づいて、互いに対して方法を比較することが

50

可能である。分割スペクトル法 1 2 2 は、軸方向バルク運動由来のノイズを抑制し、さらに、全  $k$  スペクトル内の情報を利用して、流体検出用に優れた相関除去信号ノイズ比をもたらす。分割スペクトル法 1 2 2 を利用すると、軸方向バルク運動は、スペクトル ( $k$ ) 帯域通過フィルタの利用によって抑制することができ、スペクトル ( $k$ ) 帯域通過フィルタは、解像度セルの横断方向次元に等しくなる（もしくは実質的に等しくなる）ように解像度セルの軸次元を増大させる。

#### 【 0 0 4 5 】

等方性解像度セル 2 0 8 を作成するために、二つの個別の技術（帯域通過フィルタ処理 2 0 4 および分割スペクトル 2 0 6）を介する OCT イメージング解像度セル 2 0 2 の改変を視覚的に示す図 2 0 0 が図 2 に示される。B - スキャン OCT 画像内の各ピクセルは、空間における 3 D 体積の後方散乱信号から形成され、解像度セルと称される（例えば、図 2 におけるイメージング解像度セル 2 0 2）。エンベロープインテンシティ（Envelope intensity）における統計的变化は、OCT 解像度セルを通る散乱体の動作に関連する。典型的な掃引光源 OCT 構成に対して、軸（Z 方向）解像度は、光源中心波長およびそのスペクトル帯域幅によって決定されるが、X および Y 方向双方におけるレーザビームプロファイルによって決定される横方向解像度よりも顕著に高くなる。例えば、半値全幅（FWHM）振幅プロファイル定義を利用する、通常の掃引光源 OCT システムにおいて、双方が、半値全幅振幅プロファイルとして定義される（例えば、イメージング解像度セル 2 0 2 が、 $x = y = 4 z$  を記述する）場合、軸解像度（ $\sim 5 \mu\text{m}$ ）は、横方向解像度（ $\sim 18 \mu\text{m}$ ）の 4 倍高い。この異方性解像度セルは、横断方向解像度より高い軸方向解像度を有するが、それによって軸方向運動に対して相関除去感度がより高くなる。眼底において、眼球後の眼窩組織によって駆動される心拍に関連する眼性脈動は、主に軸方向に沿って生じる。網膜 OCT イメージングの異方性解像度セルは、この軸方向運動ノイズに対して非常に感度が高い。一方、網膜および脈絡膜血流ベクトルは、主に OCT ビームに対して横断方向であって、OCT 解像度セルのより広い（より感度の低い）次元に沿っている。したがって、流体検出の信号ノイズ比（SNR）を改善するためには、軸方向解像度を低下させて、軸方向相関除去感度を低下させることが望ましい。これによって、横断方向流体信号を犠牲にすることなく、軸方向運動ノイズを低減する。

#### 【 0 0 4 6 】

この解像度改変を達成するための簡単な一方法は、スペクトルインターフェログラムの帯域通過フィルタ処理（例えば、帯域通過フィルタ処理 2 0 4）である。不幸なことに、これは、スペクトルインターフェログラム内のスペckル情報のほとんどを犠牲にし、流体信号を低減させる。したがって、これは、流体（相関除去）検出の SNR を増加させるための有効な方法とはならない。如何なるスペckル情報も失うことなく軸方向解像度を減少させるよりよい方法は、異なる周波数帯域へとスペクトルを分割して（例えば、分割スペクトル 2 0 6）、各帯域で別々に相関除去を計算することである。複数のスペクトル帯域由来の相関除去（流体）画像は、その後、全 OCT スペクトル内のスペckル情報を全て利用するためにまとめて平均化することができる。分割スペクトル手順の詳細は、本明細書で以下に説明される（例えば、図 1 の分割スペクトル相関除去 1 2 2 を使用することができる）。

#### 【 0 0 4 7 】

OCT システムからの例示的な M - B スキャンモード実施形態を介して取得されるデータを含む、或る 3 D 容積測定データ 3 0 2 が図 3 に示される。単一の Y 位置における N 回の連続する B - スキャンは、M - B スキャン 3 0 6 を含む（例えば、本明細書で記述される幾つかの例示的实施形態においては、 $N = 8$  であるが、具体的な  $N$  に限定されることはない）。したがって、各 3 D 容積測定データ 3 0 2 に対して、高速スキャン（ $x$ ）軸において、単一の B - スキャンは複数の A - スキャン 3 0 4 を含み、低速スキャン（ $y$ ）軸において、N 回の連続する B - スキャンを含む、多数の M - B スキャン 3 0 6 が存在する。

#### 【 0 0 4 8 】

図 4 は、全 OCT スペクトル範囲内の全情報および分割スペクトル技術を利用する相関

10

20

30

40

50

除去（流体）画像を作成するための例示的一方法400を示す。方法400は、例えば、以下に記述される生体内イメージングシステムによって実施することができる。方法400の一部および本明細書で記述される他の方法（もしくはその方法の一部）の任意の部分は、コンピュータ可読媒体および生体内イメージング用の製造物の態様に格納されたコンピュータで実行可能な命令によって実施することができる。

【0049】

402において、OCTスペクトルのM-Bスキャンが受信される。例えば、図3の300に示されるようなM-Bスキャンは、生体内イメージングシステム内のOCTから受信することができる。

【0050】

404において、M個のスペクトル帯域は、OCTスペクトル402のM-Bスキャンから作成することができる。例えば、図2の分割スペクトル206は、M個のスペクトル帯域を作成するために使用することができる。

【0051】

406において、M個のスペクトル帯域の各スペクトル帯域に対して平均化された相関除去画像を作成することができる。例えば、図1に示された分割スペクトル相関除去122は、M個のスペクトル帯域に対する相関除去画像を作成するために使用することができ、その後、各スペクトル帯域に対して、その相関除去画像を平均化することができる。

【0052】

408において、406で作成された各スペクトル帯域に対して平均化された相関除去画像は、単一の最終画像（例えば、最終相関除去画像）410を作成するために平均化することができる。

【0053】

図5は、図4の方法400内の類似方法に対する参照を含む、さらなる例示的方法500を示し、全OCTスペクトル範囲内の全情報と分割スペクトル技術を利用する相関除去（流体）画像を作成する。方法500は、例えば、以下に記述される生体内イメージングシステムによって実施することができる。方法500の一部および本明細書で記述される他の方法（もしくはその方法の一部）の任意の部分は、コンピュータ可読媒体および生体内イメージング用の製造物の態様に格納されたコンピュータで実行可能な命令によって実施することができる。

【0054】

図6は、図4の方法400および図5の方法500に記述されるように、異なる周波数帯域へと分割された2Dスペクトルインターフェログラム600を介して概略的に示される。

【0055】

図7は、全OCTスペクトル範囲内の全情報と分割スペクトル技術を利用する相関除去（流体）画像を作成するための図4の方法400および図5の方法500を図700を介して概略的に示す。

【0056】

図8は、（例えば、図5の方法500に記述されるように）過度の運動ノイズを有する相関除去画像を排除するための例示的一方法を示すフローチャート800である。

【0057】

図5の方法500と連続して、502で、OCTスペクトルのM-Bスキャンが受信される。例えば、OCTスペクトル402のM-Bスキャンは、図7に示されるように、OCT生体内イメージングシステムから受信することができる。より詳細には、例えば、掃引光源OCT内の高速デジタイザーによって記録されたスペクトル干渉信号は、バックグラウンドと自己相関項を差し引いた後で、受信することができ、以下の式によって簡潔に与えられる。

10

20

30

40

【数 4】

(4)

$$I(x, k) = \int_{-\infty}^{\infty} R(k) A(x, k, z) \cos(2kz) dz$$

ここで、 $x$  は、高速スキャン軸に沿ってサンプル上に焦点を合わせたビームスポットの横断方向位置であって、 $k$  は波数、 $I(x, k)$  は光強度であって、 $R(k)$  は、参照アームから反射された光の振幅であって、 $A(x, k, z)$  は、サンプルから後方散乱光の振幅であって、 $z$  は、等価な自由空間における参照反射とサンプル反射との間の光遅延不一致である。

10

【0058】

504において、全スペクトルにわたる重なりフィルタ(M)を作成することができる。さらに、506において、 $k$  に沿った帯域通過フィルタ処理を実施することができる。重なりフィルタ504および帯域通過フィルタ処理506をまとめて作成することによって、図7に示されたようなM個のスペクトル帯域507を作成することができる(例えば、図4の方法400においてM個のスペクトル帯域404を作成するうえで記述されたように)。式(4)によって表されたスペクトル干渉信号の上述された例に従って、2Dインターフェログラム $I(x, k)$ (例えば、図6の2Dインターフェログラム605)上のガウシアン形状は、ある位置において受信された干渉縞を表現するために使用することができる。この全スペクトル縞の帯域幅がまず定義され、その後、この全スペクトル縞を別々の帯域へと分割するためにフィルタバンクが作成される(例えば、方法500の重なりフィルタ(M)504の作成)。このフィルタバンクの仕様は、以下の幾つかの要因に依存するが、そのいずれにも限定はされない。つまり、1)フィルタタイプ、2)各フィルタの帯域幅、3)別々の帯域間の重なり、4)帯域数に依存する。例示的一実施形態においては、ガウシアンフィルタを導入することができ、その関数は、以下の式によって定義された。

20

【数 5】

(5)

$$G(n) = \exp \left[ -\frac{(n-m)^2}{2\sigma^2} \right]$$

30

ここで、 $n$  は、1から1400まで変化するスペクトル成分数であって、波数 $k$ に対して線形にマップされる。サンプリングされる $k$ の範囲は、10000から9091 $\text{cm}^{-1}$ であって、波長範囲1000から1100nmに対応する。(例えば、図6の604に示されるような)“BW”と称される全スペクトルの帯域幅は、69nmであって、5.3 $\mu\text{m}$ のFWHM軸方向空間分解能を提供することができる。 $m$ は、スペクトルピーク的位置である。例示的一実施形態において、スペクトルガウシアンフィルタのピークは、9784、9625、9466、9307 $\text{cm}^{-1}$ に配置することができる。<sup>2</sup>は、スペクトル成分の数におけるガウシアンフィルタの分散である。例示的一実施形態において、帯域通過フィルタのFWHM振幅帯域幅は、“bw”と称されるが、

40

$$2\sqrt{2\ln 2}\sigma$$

に等しく、27nmの波長範囲もしくは245 $\text{cm}^{-1}$ の波数範囲に対応する、378個のスペクトル成分にわたる。4つの帯域通過フィルタ(例えば、図6の608、610、612、614に示されるような)は、このような例示的一実施形態において示されるが、元の信号の周波数成分が処理で失われないように重ねることができる。図6は、より小さい $k$ 帯域幅を有する4つの新規スペクトルへと606で(例えば、図4の方法400の404を介して)分割された2Dスペクトルインターフェログラム605を表示する。ここで、“BW”604は、全スペクトルフィルタの帯域幅を示し、複数の“bw”608

50



、 6 1 0、 6 1 2、 6 1 4 は、 其々複数のガウシアンフィルタの帯域幅であって、データブロック内のノンゼロ値の領域は、陰影パターン 6 1 6、 6 1 8、 6 2 0、 6 2 2 によって示される（図 7 において、例えば同様に視覚的に示される）。

【 0 0 5 9 】

5 0 8 において、各周波数帯域由来の M 個のスペクトル帯域 5 0 7 は、k に沿ったフーリエ変換に対する従来のフーリエ領域 O C T アルゴリズムへと伝送することができる。さらに、位相情報は、各スペクトル帯域 5 0 9 に対する振幅情報を生じるように落とすことができる（例えば、図 7 に示されるように）。例えば、O C T 信号は、このように、波数 k に対してフーリエ変換を適用することによって、分解されたインターフェログラム  $I'$  (x, k) から直接計算することができる。計算された O C T 信号は、複素関数

10

$$\tilde{I}(x, z)$$

とすることができ、以下の式として表すことができる。

【 数 6 】

(6)

$$\tilde{I}(x, z) = FFT\{I'(x, k)\} = A(x, z) \exp[i\phi(x, z)]$$

ここで、(x, z) は、解析信号

$$\tilde{I}(x, z)$$

20

の位相である。O C T 信号 A (x, z) の振幅は、位相情報が選択的に無視される間使用することができる。

【 0 0 6 0 】

5 1 0 において、固定値は、バックグラウンドノイズによって生じる高い非相関の除去用に設定することができる。同一の基準位置で得られる B - スキャン間の O C T 信号振幅の相関除去は、幾つかの源により引き起こされる可能性がある。つまり、(1) 流体、(2) バルク組織運動もしくはスキャナ位置エラー (3) バックグラウンドノイズである。作成される画像内の真の流体測定値を強調するため、かつ流れ検出に対して信号ノイズ比を改善するために、バックグラウンドノイズによって生じる高い非相関の除去が望ましい。バックグラウンドノイズはランダムであって、このように、B - スキャンフレーム間で高い相関除去を有する。ノイズは、低い O C T 信号振幅を有するピクセルで優位であり、これによって、流体は、任意の精度を有するこれらのピクセル内で評価できない。ゼロ (0) の固定された非相関値は、低い O C T 信号振幅を有するこれらのピクセルに割り当てることができる。例えば、これは、低い信号ピクセルを一定の振幅値に設定することによって達成することができる。閾値は、例えば、その後、サンプルビームがブロックされるときに測定される平均バックグラウンド値を超える二つの標準偏差に選択することができる。

30

【 0 0 6 1 】

5 1 2 において、相関除去計算は、隣接する振幅フレーム間で得ることができる。例えば、図 1 に記述されるような分割スペクトル相関除去 1 2 2 は、各スペクトル帯域 5 1 3 に対して相関除去画像を作成するために、使用することができる（例えば、図 7 に視覚的に示されるように）。

40

【 0 0 6 2 】

5 1 4 において、過度の運動ノイズを有する各スペクトル帯域 5 1 3 に対する相関除去画像は排除することができる。作成された画像の真の流体測定値を強調し、かつ、流体検出に対する信号ノイズ比を改善するために、バルク組織運動もしくはスキャナ位置によって生じる非相関の除去が望ましい。サッケードおよびマイクロサッケード眼球移動は迅速であり、例えば、図 8 のフローチャート 8 0 0 において示されるように、B - スキャン間の高い非相関を引き起こす。このような動きは、同一の Y 位置での 8 回の O C T B - スキャンから計算される、視神経頭 (O N H) 周囲の領域の 7 つの相関除去画像 8 0 4 (D n

50

）の組のうち3フレームを示す図802でわかる。示される各相関除去画像フレームは、例えば、上述された方法を利用して記述されたような、隣接する1対のB-スキャン振幅フレームから計算することができる。7つの相関除去フレームのうちの6つにおいて、流体ピクセルは、より高い非相関値によって、非流体ピクセルから識別することができる。しかしながら、フレームD4 806において、流体（血管）および非流体（バルク組織）ピクセルの双方は、おそらくは素早い眼球運動（例えば、サッケード）によって高い非相関値を有した。バルク運動を検出するために、画像化された組織構造のうちの高い反射部分（808として示される領域間）における中間相関除去値を決定することができる。フレームD4 806における高いバルク運動は、ピクセルヒストグラム解析810における高い中間相関除去値によって検出することができる。ヒストグラム解析は、網膜内境界膜で開始し、30ピクセル下に広がる高い反射率帯域内で実施することができる（802の領域808内）。予め設定された閾値812と中間相関除去値814を比較することによって（例えば、例示的一実施形態においては、閾値は、0.15に設定され、二つの標準偏差は中間相関除去値を超える）、フレーム（例えば、フレームD4）は、統計的異常値であり排除すべきであることが決定されうる。図816は、異常値フレームD4の除去後の結果を示す。

#### 【0063】

516において、過度の運動ノイズを有する画像が除去された後に残る各スペクトル帯域での相関除去画像は、各スペクトル帯域に対する平均相関除去画像を作成するために平均化することができ、それによって、複数の平均化された相関除去画像（即ち、図7に示されるような、各スペクトル帯域に対して一つの平均相関除去）を生じる。

#### 【0064】

518において、M個のスペクトル帯域から平均化された相関除去画像は、（例えば、図7に示されるような、また、図4の方法400においてステップ408に記述されたような）一つの最終相関除去画像410を作成するために平均化される。

#### 【0065】

図8のフローチャート800に戻ると、異常値としてフレームD4 806を除去した後、残りの6つの相関除去画像は、流体ピクセル（例えば、網膜血管および脈絡膜内の明領域）と非流体暗領域の間で高いコントラストを表示する明瞭な相関除去画像818を作成するために平均化することができる。822および824で囲まれた乳頭周囲領域内の網膜血管の間で完全な暗空間の欠如により明確なように、不明瞭な相関除去画像820は、明瞭な相関除去画像818と比較すると、流体（血管）ピクセルと非流体（静的組織）ピクセルとの間であまりコントラストを示さない、残された異常値フレームD4 806を最終相関除去画像が有したことを示す。

#### 【0066】

方法500を利用して、関連付けられた平均反射率画像と共に、低速横断方向スキャン（Y）方向で3mmに広がる、200個の平均相関除去断面画像の積層を含む3Dデータセットを取得することができる。幾つかの実施形態においては、網膜色素上皮（RPE）で設定された分割境界を有する網膜および脈絡膜領域へと3Dデータを分離することが望ましいことがある。高い反射性を有するRPEの深度（Z位置）は、反射率および深度における反射率勾配プロファイルの解析を通して特定することができる。RPE上の領域は、網膜層であって、RPE下の領域は脈絡膜層である。正視型（正面）X-Y投影血管造影は、その後、各層における軸（Z）方向に沿って、最大相関除去値を選択することによって作成することができる。ONHスキャンにおいて、視神経乳頭境界外のRPE深度は、視神経乳頭内に、内挿されたRPE平面を設定するために使用することができる。

#### 【0067】

図9は、OCT画像情報を収集するための生体内イメージングシステム900を概略的に示す。例えば、高速度掃引光源OCTシステム900（例えば、B. Potsaid, B. Baumann, D. Huang, S. Barry, A. E. Cable, J. S. Schuman, J. S. Duker, J. G. Fujimotoによる“Ultras

10

20

30

40

50

high speed 1050nm swept source/fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second," Opt. Express 18(19), 20029-20048(2010)に記述されるような)が、ヒトの眼底における微小循環のイメージング用に上述された方法を実証するために使用することができる。高速度掃引光源OCTシステム900は、波長可変レーザ901を含む。例えば、波長可変レーザ901(例えば、Axsun Technologies, Inc, Billerica, MA, USAによる波長可変レーザ)は、100nm波長可変範囲を有する1050nmの波長と、100kHzの繰り返し率および50%のデューティサイクルを有する波長可変サイクルを有してもよい。当該OCTシステム900は、5.3μmの測定された軸方向解像度(半値全幅振幅プロファイル)を作成し、組織内の2.9nmの画像範囲を作成することができる。掃引光源901からの光は、シングルモード光ファイバを通して、二つの光ファイバカプラ902へと結合することができる。光の一部(例えば、70%)は、サンプルアーム(即ち、患者とのインターフェイス)へと進み、光のうちの他の部分(例えば、30%)は、参照アームへと進むことができる。

#### 【0068】

サンプルアームにおいて、サンプルアーム偏光制御ユニット903は、光偏光状態を調節するために使用することができる。ファイバカプラ902から出る光は、その後、網膜スキャナと結合することができ、それによって、光は、サンプルアームコリメートレンズ904によってコリメートされ、鏡905および二次元ガルボスキャナ909(例えば、XYガルボナノメータスキャナ)によって反射される。二つのレンズ、つまり、第一のレンズ906(例えば、対物レンズ)および第二のレンズ907(例えば、接眼レンズ)は、ヒトの眼球908内へと、ガルボスキャナ909によって反射されたプローブビームを中継することができる。例えば、18μmの焦点スポット径(半値全幅振幅プロファイル)は、眼球モデルに基づいて網膜平面上で計算することができる。ヒトの眼球上の平均光パワー(即ち、レーザの出力パワー)は1.9mWとすることができ、これは、American National Standard Institute(ANSI)によって設定された安全な眼球露光限界と一致する。

#### 【0069】

参照アームは、第一の参照アームコリメートレンズ913、水セル912、再帰反射器911、ガラスプレート914および第二の参照アームコリメートレンズ915を含むことができる。ガラスプレート914は、OCTサンプルアームと参照アームとの間の分散の平衡を保つために使用することができる。水セル912は、ヒトの眼球908内の分散の影響を補償するために使用することができる。再帰反射器911は、参照アーム内の光路長を調節するために動くことができる移動ステージ910上に取り付けることができる。

#### 【0070】

サンプルアームおよび参照アームからの光は、ビームスプリッタ917で干渉する可能性がある。参照アーム偏光制御ユニット916は、参照アーム内のビーム偏光状態を最大干渉信号へと調整するために使用することができる。ビームスプリッタ917(例えば、50/50カプラ)からの光干渉信号は、平衡検出器918(例えば、Thorlabs, Inc, Newton, NJ, USAによって製造された平衡受信器)によって検出して、アナログデジタル変換ユニット919(例えば、Innovative Integration, Inc.によって製造された高速デジタイザー)によってサンプリングして、処理用にコンピュータ920に対して伝送することができる。例えば、コンピュータ920は、本明細書で記述された方法を実現する命令、方法のための命令を格納するために使用することができる。例えば、干渉縞は、14ピットの解像度を有する400MHzでのアナログデジタル変換ユニット919によって記録することができ、その取得は波長可変レーザ901の光クロック出力によって駆動される。イメージングシステム900の

当該例示的構成において、感度は、鏡および95dBでの減光フィルタで測定することができ、感度ロールオフは、4.2dB/mmである。

【0071】

掃引光源OCTシステムが上述されているが、本明細書で開示された技術は、任意のフーリエドメインOCTシステムに適用することもできる。フーリエドメインOCTシステムにおいて、参照鏡は、静止状態に保たれ、サンプルおよび参照反射の間の干渉は、スペクトルインターフェログラムとして捕捉され、断面画像を得るためにフーリエ変換によって処理される。フーリエドメインOCTのスペクトルOCT実装においては、広帯域光源が使用され、スペクトルインターフェログラムは、格子もしくはプリズムベースの分光計によって捕捉される。分光計は、同時にスペクトルインターフェログラムを検出するためにラインカメラを利用する。フーリエドメインOCTの掃引光源OCT実装においては、光源は広いスペクトルにわたって非常に迅速かつ繰り返し波長可変であるレーザであり、スペクトルインターフェログラムは連続的に捕捉される。掃引光源OCTは、より高速度を達成することができ、ビームは、他のフーリエドメインOCTシステムと比較して、縞のウォッシュアウト(washout)による大量の信号損失に悩まされることなく(軸スキャン間のスポットの重複があまりなく)、より素早く、横断方向にスキャンすることができる。しかしながら、非常に高速のスペクトルOCTシステムを、本明細書に開示された技術で利用することもできる。

【0072】

議論されたような種々の実施形態のうちの任意の実施形態は、視神経乳頭周囲の動静脈双方に対する総網膜血流(TRBF)測定を提供するために、複数環全周スキャンドップラーOCTと組み合わせて組み入れられてもよい。より高速なOCTシステムを利用すると、動脈(および静脈)におけるより速い速度の流れが、検出可能な範囲内にあり、より多い円(例えば環)は、心拍周期の一部内でスキャンすることができる。複数環(例えば、4以上の全周スキャン)のスキャンパターンを利用することによって、OCTビーム軸に対する血管の曲率および勾配の計算を得ることができる。これらの計算は、視神経頭(OHN)から現われるとき、網膜血管のうちのより曲がった断片におけるDoppler角度のより正確な計算を提供することができる。円は、ONHにより近く、通常、Doppler角度がより大きい場合、デュアル角度スキャンングプロトコルに対するニーズを不要とする。OCTビームは、その後、散大していない瞳孔の中心を通る単一角度で近付くことができる。各スキャンは、このように、有効なTRBD測定を生じ、それによって必要なスキャン回数が少なくなる。血管が4以上の全周スキャンによって横断できると、交差および分岐点は、流体測定がより信頼性が高くなる直線部分のために(完全もしくは部分的に)無視することができる。全周スキャン毎のより高速なスキャン回数で、運動エラーは同様に低減することができる。ドップラーOCTと組み合わせて通常利用されるカラー視神経乳頭撮影の点から、議論される技術(例えば、SSADA)を利用する3D血管造影は、3D血管構造を分析するために使用することができる。

【0073】

議論されるように種々の実施形態のうちの一つ以上は、一部もしくは全体をシステムへと組み入れることができる。図10は、本明細書で記述された種々の実施形態に従う、生体内イメージングシステム(例えばOCTシステム)1000の例示的一実施形態を示す。実施形態において、OCTシステム1000は、OCT装置1002およびそこに結合された一つ以上のプロセッサ1012を含んでもよい。一つ以上のプロセッサ1012は、本明細書で開示されるような種々の方法に従う方法を実施するために適応することができる。種々の実施形態においては、OCTシステム1000は、例えば、任意の形式におけるパーソナルコンピュータを含むコンピューティング装置を含んでもよく、これらの実施形態のうちの種々の一つにおいては、一つ以上のプロセッサはコンピューティング装置内に配置されてもよい。種々の実施形態に従うOCTシステムは、種々の情報を格納するように適応されてもよい。例えば、OCTシステムは、本明細書で開示されるような一つ以上の方法を実施するためのパラメータおよび/もしくは命令を格納するように適応され

てもよい。

【 0 0 7 4 】

種々の実施形態においては、OCTシステムは、オペレータが種々のタスクを実施することを可能にするように適応されてもよい。例えば、OCTシステムは、上述された方法のうちの種々の一つをオペレータが構成するおよび／もしくは起動することを可能にするように適応されてもよい。幾つかの実施形態においては、OCTシステムは、例えばサンプル上で実行されたスキャン結果の報告を含む種々の情報の報告を作成するか、または作成させるように適応されてもよい。

【 0 0 7 5 】

ディスプレイデバイスを含むOCTシステムの実施形態においては、データおよび／もしくは他の情報は、オペレータに対して表示されてもよい。実施形態においては、ディスプレイデバイスは、入力（例えば、タッチスクリーン、アイコンの作動、ジョイスティックもしくはノブなどの入力デバイスの操作によって）を受信するように適応され、入力は、幾つかの場合において、一つ以上のプロセッサへと（能動的および／もしくは受動的に）通信されてもよい。種々の実施形態においては、データおよび／もしくは情報が表示されてもよいし、オペレータがそれに応じて情報を入力してもよい。

【 0 0 7 6 】

議論されたように、種々の実施形態のうちの一つ以上は製造物の態様へと部分的もしくは全体として組み入れられてもよい。種々の実施形態においては、図 1 1 に示されるように、本明細書で記述された種々の実施形態に従う製造物の態様 1 1 0 0 は、記憶媒体 1 1 1 2 および記憶媒体 1 1 1 2 に格納された複数のプログラミング命令 1 1 0 2 を含んでもよい。これらの実施形態のうちの種々の一つにおいては、プログラミング命令 1 1 0 2 は、前述された方法の一つ以上を装置が実施することを可能にするために装置をプログラムするために適応されてもよい。

【 0 0 7 7 】

種々の実施形態においては、OCT画像は、データを提供し、そのデータから診断および／もしくは評価がなされてもよい。実施形態においては、当該判定は、生物学的組織構造、脈管構造および／もしくは微小循環に関連する。例えば、幾つかの実施形態においては、生物学的組織の3D生体内イメージングおよびその中の個々の血管を通る血流の定量化は、例えば、虚血、変性、外傷、発作および種々の他の神経学的疾患を含む多数の疾病の進展および治療のメカニズムを理解するうえで有用である可能性がある。さらに他の実施形態においては、OCT画像および本明細書で開示される技術は、がん、腫瘍、痴呆、眼窩疾患／状態（例えば、緑内障、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性症を含む）を識別するために利用されてもよい。さらに、種々の実施形態においては、本明細書で開示されたようなOCT技術は、内視鏡的イメージングもしくは他の内科学の用途に対して利用されてもよい。診断および／もしくは評価の前述された例示的实施形態は例示的なものであって、本明細書で記述された実施形態は、議論された実施形態に限定されるものではない。

【 0 0 7 8 】

ある実施形態は本明細書で説明する目的で示され記述されてきたが、同等の目的を達成するために計算された広範囲の代替および／もしくは均等な実施形態もしくは実装が、示され説明された実施形態に対して置換されてもよいことが当業者によって理解されるであろう。当業者は、本明細書で記述された実施形態は、非常に広範囲の方法で実現されうることを容易に理解するであろう。

【 0 0 7 9 】

[ 例示的实施形態 ]

[ A . 或る実施形態 ]

黄斑およびONHイメージングは、本明細書で記述された掃引光源OCTシステム900を利用して、Institutional Review Board (IRB)によって承認されるように、3人の健常者のボランティアに対して実施された。各イメージングに対して、被験者の頭部は顎および額支持台によって固定された。内部撮影用の固定対

象は、デジタル光処理 (DLP) 技術 (Texas Instruments, Dallas, TX, USA) を利用して減衰ピコプロジェクトによって投影された。眼底上のイメージング領域は、3 mm × 3 mm OCT プレビュー スキャンのリアルタイム正視型表示を利用して、オペレータによって可視化された。

#### 【0080】

掃引光源 OCT システムは、100 kHz の軸方向スキャン繰り返し率で操作された。高速横断方向スキャン (X) 方向において、B - スキャンは、3 mm の 200 回の A - スキャンで構成された。低速横断方向スキャン (Y) 方向において、3 mm の 200 個の別のサンプリング平面が存在した。8 回の連続的 B - スキャンは、各 Y 位置で得られた。これは、(例えば、図 3 に示されたように) “M - B スキャンモード” と称される。なぜなら、同一位置で連続する B - スキャン間の動作の検出が可能だからである。このように、1600 回の B - スキャンと 32000 回の A - スキャンで構成される 3D 容積測定データキューブを得るために 3.2 秒かかる。このスキャンプロトコルの下で、本明細書で記述される方法は、各ステップで繰り返されたフレームシーケンスに対して適用された。最後に、200 回計算された B - スキャンフレームが、ヒトの眼球の後部の 3D 血液灌流画像を形成するために、組み合わせられた。

#### 【0081】

図 12 は、本明細書で記述される種々の実施形態に従うイメージング方法を利用した、近視の右眼球における視神経頭 (ONH) の生体内 3 - D 容積測定構造画像 (3.0 (x) × 3.0 (y) × 2.9 (z) mm) を示す。或る 3D 容積測定データセットから、反射率強度画像および相関除去 (血管造影) 画像の双方が取得された。視神経頭 (ONH) スキャンに対して、反射率強度 1202 の正視型最大投影は、主要な網膜血管および第二分岐 1204 を示したが、より微細な分岐、網膜、脈絡膜および視神経乳頭の微小循環は可視化されなかった。投影 1202 の平面 1206 から得られた垂直断面強度画像 1208 において、篩骨篩板の結合組織柱 (明部) および穴 (暗部) が視神経乳頭内の深くに可視化することができた。視神経乳頭周囲で、網膜、脈絡膜および強膜を描くことができる。本明細書で記述される方法によって得られる ONH 血管造影は、微小循環ネットワークと同様に、多数の血管分岐の双方を示した。正視型最大相関除去投影血管造影 1210 は、中心網膜動静脈からの多数の分岐、視神経乳頭内の高密度毛細血管ネットワーク、毛様体網膜動脈 (鼻乳頭縁での血管造影 1210 内の矢印による参照)、視神経乳頭周囲の脈絡膜血管の略連続的な薄板を示し、そのうちの大部分は、正視型強度画像 1202 上に十分に可視化することができなかった。作成された垂直 SSADA 断面相関除去画像 1212 (表示された 1208 と同一平面 1206 内) は、表面から 1.0 mm までの深さへ柱を形成する視神経乳頭 (矢印によって表される)、網膜血管、脈絡膜内の血管内の血流を示した。これが深部に貫通する血管を表す場合、もしくはこれが相関除去投影の影響を表す場合には、不明瞭になることがある。投影のアーティファクトとは、より深い静止構造から反射された光がより表面にある血管を通ることによって相関除去を示すことがあるという事実を称する。このタイプのアーティファクトは、乳頭周囲の網膜血管が例えば、フライスルー (fly-through) 動画静止フレーム画像 1216 内、および相関除去画像 1212 内であるべきよりもさらに厚く見える場合に明白である。このアーティファクトによって、これらの血管は、神経線維層 (NFL) 全体の深度下へ伸び、相関除去信号は色素上皮下 (RPE) に現れ、それは無血管であるべきである。

#### 【0082】

網膜血管および表面視神経乳頭血管を別々に可視化するために、ピクセルは、脈絡膜を除去するために、乳頭周囲 RPE のレベル以下に除去された。結果として生じた正視型血管造影 1214 は、表面血管ネットワークが、視神経乳頭境界で視神経乳頭端に血液を供給することを示した。比較によって、脈絡膜循環は、1210 に示されるような、網膜下の血流の略連続的な薄板を形成した。正視型画像 1202、1210 および 1214 は、視神経乳頭縁外の側頭部三日月形内の RPE の委縮を示す。三日月形内部で、小領域の脈絡膜毛細血管の委縮も存在した (1210 内の矢印領域を参照)。断面グレイスケール反

射率強度画像にカラスケール流体（相関除去）画像を重ね合わせることによって、フライスルー動画静止フレーム画像 1 2 1 6 内に示されるように（即ち、如何にして視神経乳頭、網膜および脈絡膜が 3 D 容積測定のように灌流されるか）主要な網膜分岐血管が乳頭周囲 N F L のレベルにあったことを示した。それは、脈絡膜の全厚さ内の血流も示した。組み合わせられた画像 1 2 1 6 は、より深い視神経乳頭循環が、結合組織柱ではなく、主に篩骨篩板の穴内に存在することも示した。このような包括的方法で、非侵襲的に視神経乳頭微小循環が可視化されたのは、これが初めてのことである。画像を横切る水平線は、掃引レーザ光源から発された固定されたパターンのアーティファクトの結果であった。

#### 【 0 0 8 3 】

本明細書で開示された別の例示的实施形態は、黄斑血管造影において実証された。眼底の黄斑領域は、中心視野を担当する。糖尿病網膜症による黄斑領域内の毛細血管の脱落は、視覚を失う主な原因である。脈絡毛細管の焦点欠如は、湿式および乾式加齢黄斑変性症発症の原因となりうる要因であり、先進国における失明の原因につながる。このように、黄斑血管造影は重要である。本明細書で記述された技術は、図 1 3 における黄斑の生体内 3 D 容積測定構造画像（ $3.0(x) \times 3.0(y) \times 2.9(z)$  mm）に示されるように、健常の眼球内の網膜および脈絡膜循環の双方の黄斑血管造影を示すために利用された。

#### 【 0 0 8 4 】

本明細書で開示された技術を利用して可視化された血管パターンおよび毛細血管ネットワークは、位相ベース O C T 血管造影技術を利用して以前報告されたものに類似していた。流体ピクセルは、網膜内の連続的微小循環ネットワークを形成した。既知の解剖学と一致して、（正視型最大相関除去投影血管造影 1 3 0 2 に示されるように）約  $600 \mu m$  の直径の中心窩無血管領域内には血管ネットワークがなかった。ノイズによって中心窩無血管領域内には幾つかの接続されていない明白な流体が存在した。中心窩中心を通る水平 O C T 断面（1 3 0 2 内の上部破線）は、流体情報（明ノカラスケールで表された相関除去）と構造情報（グレーノより暗いスケールで表された反射率強度）とともに、中心窩中心画像 1 3 0 4 で表される。中心窩中心画像 1 3 0 4 の精査によって、これらの偽流体ピクセルが、R P E および光検出器の高反射率層内の相関除去ノイズであることを示す。脈絡毛細管層は、融合性の重ね合わせ網状組織を形成し、ゆえに脈絡膜循環の投影画像（脈絡膜循環 1 3 0 6 の正視型最大相関除去投影血管造影を参照）は融合性の流体を示すことが予測される。1 3 0 4 と類似して、下位黄斑の合併水平 O C T 断面（1 3 0 2 内の低部破線）は、下位黄斑画像 1 3 0 8 で表される。断面画像 1 3 0 4 および 1 3 0 8 は、N F L から外部網状層への網膜血管を示し、それは、既知の解剖学と一致する。内部脈絡膜内の流体は、明ノカラスケール内に見られる相関除去に基づくものとしてより高速度を有した。（断面画像 1 3 0 4 および 1 3 0 8 内に示されるように）体積も網膜循環よりも大きかった。これは、脈絡膜循環が網膜循環よりも非常に高速の流体を有するという既知の生理学と再度一致する。高い流速由来の縞ウォッシュアウトおよびその上に重なる組織の陰影効果によると考えられる、外部脈絡膜内の信号間隙が存在した。断面画像 1 3 0 4 および 1 3 0 8 も、R P E 層内の幾つかの非相関スポットを示した。これらは、おそらくはアーティファクトである。なぜなら R P E は無血管であることが知られているからである。前述されたように、これは、おそらくは、強く反射した信号（即ち R P E ）を有する遠位層上の近位層（即ち、内部網膜層）内の流体の相関除去の投影によるものである。血管に対して内部網膜内の垂直アレイを形成する傾向も存在し、それは幾つかの実施例においては同様に投影の影響によるものでありうる。

#### 【 0 0 8 5 】

本明細書で開示された別の実施形態は、相関除去ベースの血管造影のための全スペクトル、ピクセル平均化および分割スペクトル技術間の相違（図 1 に記述されるように）を認識するために実証された。血管造影を取得するために、上述された方法は、其々式（1）- 式（3）に記述されるように、詳細には図 1 を参照して使用された。公平な比較のために、同一の運動エラー低減、ノイズ閾値および正視型投影法が使用された。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 6 】

図 1 4 は、本明細書で記述される種々の実施形態に従う方法 ( 1 4 0 8 )、ならびに従来技術の全スペクトル ( 1 4 0 2 ) およびピクセル平均化 ( 1 4 0 4 ) に従う方法を利用する、黄斑網膜循環の正視型血管造影を示す。従来技術の方法および本明細書で記述された方法は、主要な黄斑血管の良好な可視化を提供したが、毛細血管ネットワークは、分割スペクトル実施形態で作成された分割スペクトル血管造影 1 0 8 内で最も明瞭かつ最も連続的に見えた。ピクセル平均化血管造影 1 4 0 4 を作成するピクセル平均化法は、二番目に明瞭かつ連続的毛細血管ネットワークを表示する。全スペクトル血管造影 1 4 0 2 を作成する全スペクトル法は、ノイズと思われる、より顕著な接続されていない流体ピクセルを示した。ノイズは、中心窩無血管領域内 ( 6 0 0  $\mu$ m 直径の 1 4 0 2 A、1 4 0 2 B および 1 4 0 8 C 画像の黄色円内 ) で最も容易に認識することができ、毛細血管を含む如何なる網膜血管も有すべきではない。分割スペクトル血管造影 1 4 0 8 において、無血管領域外の毛細血管ネットワークのほぼ連続的な可視化が存在したが、このループは、他の二つの従来技術を利用して切断されるように見えた。1 4 0 2 D、1 4 0 2 E および 1 4 0 8 F に表示されたような各方法に対する断面血管造影 ( 1 4 0 2 A に示されるような水平破線にわたって全てスキャンされた ) は、分割スペクトル法が個別の網膜血管と暗い背景との間で最も明瞭なコントラストを提供したことを示した。また、ピクセル平均化法は二番目に良好であり、全スペクトル法は、明らかな雪状バックグラウンドノイズを示した。

## 【 0 0 8 7 】

3 つの相関除去ベース血管造影技術を比較するためにメリットの定量数を取得するために、2 つの解剖学的知識が利用された。一つは、網膜血管が連続的ネットワークを形成することであり、他方は中心窩無血管領域内には網膜血管が存在しないということである。図 1 5 は、従来技術に従う、ならびに、本明細書で記述された種々の実施形態に従う方法を利用する血管接続性信号ノイズ比 ( S N R ) を示す生体内画像を示す。図 1 5 においては、画像 1 5 0 2 A 1 - 1 5 0 2 A 4 は、全スペクトル法 ( 行 1 5 0 2 内の全て ) を利用して取得され、画像 1 5 0 4 B 1 - 1 5 0 4 B 4 ( 行 1 5 0 4 内の全て ) は、ピクセル平均化法を利用して取得され、画像 1 5 0 6 C 1 - C 4 は、本明細書で記述された分割スペクトルを利用して取得された。血管接続性を評価するために、3 つの異なる方法によって取得された投影画像 ( 図 1 4 の 1 4 0 2 A、1 4 0 2 B および 1 4 0 8 C ) は、固定された閾値に基づいて、( 図 1 5 の第一列 1 5 0 8 内の画像、1 5 0 2 A 1、1 5 0 4 B 1 および 1 5 0 6 C 1 に示されるように ) バイナリ画像に変換された ( 例えば、二値化された )。その後、1 ピクセル幅の線と点で作成された血管ネットワークを取得するために、スケルトン化する形態上の操作 ( 例えば、スケルトン化される ) が適用された ( 図 1 5 の第二列 1 5 1 0 に示された画像、1 5 0 2 A 2、1 5 0 4 B 2 および 1 5 0 6 C 2 に示されるように )。続いて、非接続流体ピクセルは、接続された流体スケルトンから分離された ( 例えば、非接続流体ピクセルを除去するためにフィルタ処理される ) ( 図 1 5 の第三列 1 5 1 2 内の画像、1 5 0 2 A 3、1 5 0 4 B 3 および 1 5 0 6 C 3 に示されるように )。血管接続性は、スケルトンマップ上の流体ピクセルの総数に対する、接続された流体ピクセルの数の比率として定義された。接続性は、三人の被験者の 6 つの眼球の O C T 黄斑血管造影において解析された ( 以下の表 1 参照 )。対応 t 検定に基づく三技術の比較は、分割スペクトル技術が、ピクセル平均化 (  $p = 0.037$  ) および全スペクトル (  $p = 0.014$  ) 技術に対して顕著に良好な接続性を有することを示した。本明細書で開示された分割スペクトル技術は、全スペクトル従来技術 ( 3 9 % ) と比較すると、2 倍以上、非接続流体ピクセル数 ( 1 8 % ) を減少させた。

## 【 0 0 8 8 】

相関除去信号に対してノイズに対する信号 ( S N R ) を計算するために、関連する信号およびノイズ領域を画定することが必要であった。黄斑に対しては、幸運にも、中心窩無血管領域 ( F A Z ) は、毛細血管を含む血管が欠如している。周中心窩毛細血管ネットワークは、中心窩に血液を供給し、糖尿病網膜症におけるこれらの毛細血管の欠如は、視力を失ううえでの重要なメカニズムである。このように、F A Z に対する周中心窩領域内の



相関除去値の比率は、S N Rを計算するための明瞭かつ臨床的に適切な方法である可能性がある。図15の四番目の列1512において、画像1502A4、1504B4、1506C4は、相関除去S N Rを示し、ここで、ノイズ領域は、中心窩無血管領域（半径R1を有する内部点線円として表示される）の内部であり、信号領域は、周中心窩環（半径R2および半径R3の間の灰色領域として表示される）であった。FAZの半径（R1）は約0.3mmである。したがって、0.3mmの半径を有する中心FAZはノイズ領域であり、0.65（R2）および1.0mm（R3）半径の間の環状周中心窩領域は信号領域であることが選択された。このように、相関除去信号ノイズ比DSNRは、以下の式を利用して表すことができる。

【数7】

(7)

$$DSNR = \frac{\overline{D}_{parafovea} - \overline{D}_{FAZ}}{\sqrt{\sigma_{FAZ}^2}}$$

ここで、

$\overline{D}_{parafovea}$

および

$\overline{D}_{FAZ}$

は、其々周中心窩環およびFAZ内の平均相関除去値であり、 $\sigma_{FAZ}^2$ は、FAZ内の相関除去値の分散である。これらの計算は、正視型最大投影画像に対して実施された。

【0089】

DSNRは、3人の被験者の6つの眼球上で実施されたOCT黄斑血管造影で解析された（以下の表1参照）。対応t検定は、分割スペクトル技術のDSNRが、ピクセル平均化技術（p = 0.034）および全スペクトル技術（p = 0.012）よりも顕著に高いことを示した。分割スペクトル技術は、全スペクトル技術と比較して、2倍以上、DSNRを改善した。

【表1】

表1 3つの血管造影アルゴリズムの血管接続性及び信号ノイズ比

振幅相関除去	接続性（平均±標準偏差）	接続性の改善	DSNR（平均±標準偏差）	DSNRの改善
全スペクトル	0.61±0.08	該当なし	3.30±0.81	該当なし
ピクセル平均化	0.70±0.06	14.8%	4.57±1.08	38.5%
分割スペクトル	0.82±0.07	34.4%	6.78±0.82	105%

DSNR＝相関除去信号ノイズ比。統計解析は、3人の健常者である被験者の6つの眼球に基づく。

【0090】

開示された技術を利用して、網膜および脈絡膜循環におけるより大きい血管および毛細血管ネットワークの双方が示された。この可視化は、ドップラーおよび他の位相ベース流体検出技術を利用して達成することができるが、開示されたSSADA（即ち分割スペクトル）技術は、位相ベース技術に対して幾つかの潜在的な利点を有する。位相ノイズに対する感受性が低いことが第一の利点である。別の利点は、微小血流を定量化する能力を含

む。有効解像度セルは、等方性（図2に記述されるように、X、YおよびZ次元で同一寸法を有する）に作成されるため、横断方向（X，Y）および軸方向（Z）の流体に対しての感受性が等しい。これは、ドップラーシフトが生じる軸方向における流れに対して、本質的により感受性が高い全ての位相ベースの技術とは対照的である。このように、開示された技術を利用することによって、方向に関係なく、流速の関数として相関除去値を生じる。より速い血液粒子がレーザービームを横切って動くほど、スキャンパラメータによって設定された速度範囲内の受信された信号の相関除去指数は高くなる。理論的には、飽和速度は、フレーム間時間遅延（0.002秒）によって除算された解像度セルの寸法（0.018mm）もしくは9mm/秒にほぼ等しくなるべきである。検出可能な最小流速は、相関除去ノイズフロアによって決定することができ、非流体組織ボクセルの相関除去分布統計に基づく。本実施例においては、分割スペクトル技術の投影図は、黄斑毛細血管領域（周中心窩領域）内の血管パターンを示した。これは、開示された分割スペクトル技術が網膜毛細血管流を検出することができることを示し、それは、0.5 - 2mm/秒の範囲内にある。生体内流体ファントム（phantom）実験を利用した相関除去値に対する速度の較正は、検出可能な最小流体速度をさらに決定するために行うことができる。

#### 【0091】

遠位（より深い）層への近位（より浅い）層からの流体の投影は、挑戦的課題である。主要な乳頭周囲網膜動静脈における流体（図12に示されるような）および内部網膜におけるより大きい黄斑血管（図13に示されるような）は、高反射率RPE上に投影し、如何なる血管も含むべきではない。より深い内部網膜層（即ち、内部および外部網状層）への、より表面の内部網膜層（即ち、神経線維層および神経節細胞層）からの流体の投影がおそらくは存在した。これは、網膜循環の正視型投影の精度には影響を与えないが、断面血管造影の精度および脈絡膜循環の正視型投影には影響を与える可能性がある。より表面にあるボクセルが閾上の相関除去値を有する場合には、より深いボクセル内の流体識別用の相関除去閾値を上昇させる。しかしながら、これは、流体投影のアーティファクトの代わりに起こりうる陰影アーティファクトを必然的に導入する可能性がある。これによって、より深い血管の画像は、このアーティファクトを念頭において解釈することができる。

#### 【0092】

バルク組織運動由来のノイズは、本明細書で開示される技術を利用して劇的に低減するが、完全に排除されることはない。開示された実施例に記述されるように、フレームシフト位置決めの利用による、連続的B - スキャンフレーム間のX - Z運動を補償するためには何の試みもなされていない。この位置決めは、（Y方向を通らない）X - Z次元におけるバルク運動の影響を同様に低減し、さらに流体検出の精度を改善することができる。3Dデータセット内のサッケード運動の影響が存在することも正視型血管造影から明らかである。これも、3D位置決めアルゴリズムの利用によって低減することができる。

#### 【0093】

図16は、本明細書で記述される種々の実施形態に従う方法を利用した生体内画像を示し、複数の環状全周スキャンパターン（例えば、環数4、径が1.6 - 2.2mm）および単一血管用のドップラー角度計算を含む。血管中心線は、スプライン曲線近似との血管中心位置に基づいて構成することができる。各円における流体ベクトルは、血管中心線の接線方向ベクトルを利用して計算することができる。

#### 【0094】

複数の環状全周スキャンは、超高速OCTで行うことができる。スキャンパターンは、4つ以上の径を有する複数の同心全周スキャンを含むことができる。各位置（例えば、径）で、全周スキャンは、心拍周期にわたって、眼球運動の影響を低減させるために繰り返すことができる。総スキャン時間は、少なくとも一回の心拍周期にわたることができる。軸方向スキャン密度は、正確なドップラーシフト信号計算のために高くすることができる。

#### 【0095】

スキャンが取得された後、血管位置は各血管に対して各フレーム上に検出することがで

10

20

30

40

50

きる。特定の血管に対して、スキャンの中心位置は、血管中心線曲線を再構成するために使用することができる。当該曲線は、（図16に示されるように）OCTビームと血管法線ベクトルとの間のドップラー角度を計算するために使用することができる。角度は、OCTビームと流体ベクトルの間で計算することができ、血管中心での血管中心線の接線方向ベクトルである。その後、ドップラー角度は、90°として計算することができる。

【0096】

角度およびドップラーシフト信号を用いて、血流は、以下の式によって計算することができる。

【数8】

(8)

$$Flow = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \iint_{\text{vessel area}} \frac{\lambda \Delta f_i dx dz}{2n \sin(\alpha_i)}$$

ここで、 $f_i$ はOCTレーザ光源の中心周波数であって、 $f_i$ は、 $i$ 番目の全周スキャンにおけるドップラーシフト信号であって、 $n$ は反射率、 $\alpha_i$ は $i$ 番目の全周スキャンにおけるドップラー角度であり、90°に等しく、 $\alpha_i$ は $i$ 番目の全周スキャンにおける血管ベクトルとOCTビームとの間の角度である。ドップラー角度が0に近いとき、血管位置を自動的に検出することは困難である。この問題を解決するために、OCT血管造影スキャンを複数の環状全周スキャンに加えることができる。各位置（径）に対して、ドップラーOCT画像を作成する一回の全周スキャンを除いて、軸方向スキャン密度が小さい複数の全周スキャンを、ドップラー全周スキャン前もしくは後に行うことができ、本明細書で記述される血管造影技術（例えば、SSADA）を、OCT血管造影を取得するために適用することができる。ドップラー全周スキャンおよび血管造影スキャンは、それらが同一位置で行われるときに位置決めすることができ、眼球運動は、このような短期間（＜0.1秒）では小さくあるべきである。その後、血管造影スキャン上に検出された血管位置および領域を、ドップラー全周スキャンに対してマップすることができる。

【0097】

正確な流体ベクトル評価を得るために、円の直径の間隔を縮小することができる。これは、円の数を増やすことを含み、それによって総スキャン時間が増加する可能性がある。臨床においては、総スキャン時間は約2秒であることが望ましい。このように、複数の環状全周スキャンにおいて、スキャン時間と角度評価の精度との間に折衷案が存在する。この問題を解決するために、3DOCT血管造影から得られる流体ベクトルを取得することができる。3D血管造影スキャンは、ドップラー全周スキャン領域に及ぶことができる。血管位置は、3D血管造影上に手動もしくは自動的に検出することができ、視神経乳頭周囲の3D血管構造は、再構築することができる。全周ドップラー全周スキャンおよび/もしくは全周血管造影スキャンは、3D血管造影スキャンに対して位置決めすることができる。血管パターンおよび内部限界膜に基づいた自動的な厳密な位置決めを使用することができる。位置決め後、3D血管構造は、血管検出および角度評価用にドップラー全周スキャンにマップすることができる。

【0098】

例えば、100,000スキャン/秒のスキャン速度を有する掃引光源OCTにおいて、4つの管状全周スキャンパターンが実現された。使用されるスキャン径は、2.2mm、2.0mm、1.8mmおよび1.6mmであった。8回的高速全周スキャン（500回のAスキャン）後の1回の低速全周スキャン（4000回のAスキャン）が各径に対してスキャンされた。その後、4つの径に対するスキャンが6回繰り返された。ともに、スキャンは、約2秒かかり、それは所望の臨床時間枠内であった。高速スキャンは、OCT血管造影を計算するために使用され、低速スキャンはドップラーシフト信号を計算するために使用された。3×3mm 3DOCT血管造影が取得された。図17A - 図17Dは、

本明細書で記述される種々の実施形態に従う方法を利用する生体内画像を示し、上述されたように、総網膜血流（TRBF）測定を提供するために、SSADAと組み合わせた、複数の環状全周スキャンドップラーOCTを含む。複数の環状全周スキャンは、動静脈双方からの情報を利用して、視神経乳頭周囲の総網膜血流を計算するために使用された。図17Aは、本明細書で開示されるSSADA技術で計算された正視型OCT血管造影を示す。分岐および交差を含む血管パターンは、グラフ検索技術を利用して抽出することができる。図17Bは、網膜血管の上部境界の正確な位置を提供する断面SSADA血管造影を示す（矢印の矢じり部で示される）。図17Cは、速度計算用に使用できる管腔断面における青色および赤色ドップラーシフトを示す全周スキャンの断面のカラードップラー表示を示す。ある血管（緑色の矢印の矢じり部によって示される）は、図17Bに示される相関除去に基づく血管造影画像上に可視化されるが、図17Cに示されたカラードップラー画像上には可視化されていない。これによって、血管の解剖学的構造を確実に画定する相関除去血管造影を可視化するが、ドップラーシフトは、より定量性のある速度情報を提供することができる。図17Dは、3DOCTスキャンの正視型重ね合わせ表示上に重ね合わせられた全周スキャン由来のドップラー測定（青色および赤色血管断片）を示す合成画像を示す。この可視化によって、血管の軌跡（例えば、位置、傾き、二次スプライン関数にフィットする曲線）分岐、および交差は、複数の全周3Dスキャンの組み合わせによって特徴づけることができ、それによって、（例えば、領域内の動静脈における流体測定を加算し、1/2に分割することによって）TRBFの正確な測定を可能とすることを示す。

10

20

#### 【0099】

##### [B.さらなる実施形態]

ある実施形態は、以下に記述されるように、眼球血流を測定するための新規定量化システムに関連する。具体的に、これらのシステムは、ONH（例えば、全視神経乳頭/側頭部エリプス、乳頭周囲網膜、乳頭周囲脈絡膜）および黄斑（例えば、黄斑網膜、黄斑脈絡膜、中心窩無血管領域および非灌流領域）における循環を測定することができる。本明細書には、健常被験者から取得されたものと比較された、緑内障患者から取得された異なる循環の定量化が記述される。

#### 【0100】

##### [3D相関除去画像の取得]

30

##### [3Dスキャンパターンの設計]

眼球の黄斑および視神経乳頭をスキャンするための3Dスキャンパターン100は、分割スペクトル振幅相関除去アルゴリズム（SSADA）を実現するために最適化される[JiaらによるOpt. Express 20:4710-4725(2012)]。それは、図18に示される。各々に対して、3D容積測定データ102は、OCTシステムからM-Bスキャンモードを介して取得される。M-Bスキャン104は、単一のY位置でのN回（例えば、N=8）の連続したB-スキャンによって構成される。したがって、各3D容積測定データ102に対して、高速スキャン軸において、単一のB-スキャンは多数のA-スキャン106を含み、低速スキャンにおいて、N回の連続したB-スキャンを含む多数のM-Bスキャン104が存在する。例えば、100K軸方向スキャン/秒のスキャン速度を有するOCTシステムに対して使用されるスキャンパターンは、高速スキャン方向に沿って3mmにおよぼ200本のA-ラインを含み、低速スキャン方向に沿って200回のM-Bスキャン（N=8）を含むことができる。一つの3Dデータセット102は、3.4秒で取得することができる。繰り返されるB-フレーム104は、構造および血流画像の双方を取得するためにSSADA計算用に使用される。

40

#### 【0101】

##### [SSADAの適用]

前述されたように[JiaらによるOpt. Express 20:4710-4725(2012)]、SSADAは、別々の周波数帯域へとスペクトルを分割して、各々の帯域に別々に相関除去値を計算することができる（図19）。複数のスペクトル帯域由来

50

の相関除去（流体）画像は、その後、OCTスペクトル全体におけるスペックル情報を利用するためにまとめて平均化することができる。全OCTスペクトルインターフェログラムを別々の波数帯域へと分割することによって、各帯域内のOCT解像度セルは、意図的に改変されて、軸方向運動ノイズを受けにくくなる。

#### 【0102】

可視化目的のために、改変された解像度セルは、厳密に等方性である必要はないが、定量化目的のためには、等方性解像度セルがキーポイントとなる。なぜなら、それは、軸方向および横断方向流体に対して感受性を等しくすることができるからである。換言すると、等方性解像度セル由来の相関除去値は、方向に関係なく速度に比例する。図19は、未処理の干渉スペクトル202を如何にして分割して、等方性解像度セル212を作成するかを説明するための一実施例である。掃引光源OCT構成に対して、解像度セル206における軸方向（Z）解像度は、光源中心波長（1050nm）およびそのスペクトル帯域幅204（69nm）によって決定され、横方向（XおよびY）解像度は、レーザビームプロファイルによって決定される。半値全幅（FWHM）振幅プロファイル定義を利用すると、軸方向解像度（5.3μm）は、解像度セル206における横方向解像度（17.7μm）よりも3.3倍高くなり、ここで、 $X = Y = 3.3Z$ である。 $X = Y = Z$ の場合の等方性解像度セル206を作成するために、スペクトルは、21μmの新規帯域幅210を有する異なる周波数帯域へと分割するべきである（例えば、分割スペクトル208）。別々のスペクトル帯域の間の重複は、画像品質をさらに向上するために増加させることができ、それによって計算時間も増加する可能性があることに留意されたい。

#### 【0103】

##### [ 定量性血流評価 ]

定量性血流測定のプロチャートが図20に示される。それは、反射率画像上での確実な解剖学的指標を利用する測定流量の検出で開始し、二つの血流パラメータ（流動指数および血管密度）の計算で終了する。さらに、非灌流領域の測定も、定量化目的で実施される。

#### 【0104】

##### [ 測定容積の検出 ]

上述のスキャンプロトコル100由来の3D容量測定データセット102に基づいて、SSADAアルゴリズム303が未処理干渉スペクトル302上で実施され、反射率強度画像304および相関除去流体画像（相関除去流動画像）306の双方を、同時に取得することができる。必要に応じて、サッケード運動による画像歪みは、3D位置決め307を実施することによって低減することができる[Krausらによる、Biomed. Opt. Express 3:1182-1199(2012)]。位置決めされたB-スキャン反射率308および位置決めされたB-スキャン流体310が処理され、311で、解剖学的指標が、B-スキャン反射率308上で識別（特定）され、B-スキャン流体310の断片化（区分化）用に使用される。313において、最大投影アルゴリズム[JiaらによるOpt. Express 20:4710-4725(2012)]が、反射率308および断片化された流体画像（区分化流動画像）312の双方に対して適用される。この投影アルゴリズムは、各横断位置に対して、最大反射率および最大相関除去値を見出し、それらは最高の反射率および最速の流動血管管腔を其々表す。続いて、317において、正視型（正面）反射率314上の指標が識別（特定）されて、この指標は正視型断片化流体画像（正面区分化流動画像）316をマスクするために使用される。その後、断片化正視型流体画像（区分化正面流動画像）318が取得され、流動指数320および血管密度322の計算用に使用される。

#### 【0105】

図21は、以下の表2に要約される、種々の眼球血管床内の具体的断片化を示す。ONH領域で、視神経乳頭全体410および側頭部エリプス420のためのB-スキャンにおける断片化は、補足データであってそれほど価値はないため、内部限界膜（ILM）411と底部の間の全ての信号が残ったままである。神経腔開口（NCO）と境界を接するエ

リップス 4 1 2 は、視神経乳頭全体の血管造影 4 1 3 および側頭部エリプス血管造影 4 2 3 用の側頭部領域におけるエリプス（視神経乳頭-中心窩軸に沿って傾く）を選択することができる。乳頭周囲網膜 4 3 0 に対して、ILM 4 1 1 と内部断片 / 外部断片（IS / OS）接合平面 4 3 1 との間の領域は網膜用のものであり、視神経乳頭エリプス周囲の 0.5 mm 幅の領域 4 3 2 は、乳頭周囲領域に対して分離することができる。乳頭周囲脈絡膜 4 4 0 に対して、網膜色素上皮（RPE）4 1 1 およびその 50  $\mu$ m 下の間の領域は、脈絡膜用のものであって、乳頭周囲領域は上記で定義されたものと同一である。黄斑領域においては、黄斑網膜 4 5 0 は、周中心窩黄斑血管造影 4 5 3 を取得するために、正視型流体画像で中心窩無血管領域（FAZ）4 5 1 を包囲する 1 mm 幅の領域と、B - スキャンにおける ILM 4 1 1 および IS / OS 4 3 1 の間の領域を分割することによって分離することができる。黄斑脈絡膜 4 6 0 は、B - スキャンにおける RPE 4 1 1 とその 50  $\mu$ m 下との間の領域および FAZ 4 5 1 で中心におかれた円形領域 4 6 2 を選択することによって抽出することもできる。

【表 2】

表 2 種々の血管床の区分化の概要

血管床	B-スキャンで区分化	正視型で断片化
ONH-全視神経乳頭（4 1 0）	ILM（4 1 1）と底部との間	NCOとの境界のエリプス（4 1 2）
ONH-側頭部エリプス（4 2 0）	ILM（4 1 1）と底部との間	側頭部領域におけるエリプス（視神経乳頭-中心窩軸に沿って傾いた）（4 2 2）
乳頭周囲網膜（4 3 0）	ILM（4 1 1）と IS / OS（4 3 1）との間	視神経乳頭エリプス（4 1 2）を包囲する 0.5 mm 幅の領域（4 3 2）
乳頭周囲脈絡膜（4 4 0）	RPE（4 4 1）と 50 $\mu$ m 下との間	視神経乳頭エリプス（4 1 2）を包囲する 0.5 mm 幅の領域（4 3 2）
黄斑網膜（4 5 0）	ILM（4 1 1）と IS / OS（4 3 1）との間	FAZ（4 5 1）を包囲する 1 mm 幅の領域（4 5 2）（D = 0.6 mm）
黄斑脈絡膜（4 6 0）	RPE（4 4 1）と 50 $\mu$ m 下との間	FAZ（4 5 1）を中心とする円形領域（4 6 2）（D = 2.6 mm）

【0 1 0 6】

B - スキャンでの境界の分割は、深さにおける反射率勾配プロファイルの解析を通して識別することができる。視神経乳頭境界は、NCOの境界を検出することによって識別することができる。FAZ 4 5 1 境界は、黄斑上の網膜厚マップによって識別することができる。そこで最も薄い点は FAZ 4 5 1 の中心であり、600  $\mu$ m の直径を有する円形領域は、FAZ 4 5 1 の寸法である [Roh and Weiterによる "Retinal and Choroidal Circulation," Ophthalmology, M. Yanoff and J. S. Duker eds. (Mo: Mosby Elsevier, St. Louis, 2008)]。他の境界検出技術は、指標の識別用に適用することができる。

【0 1 0 7】

ONHスキャンにおいて、IS/O S 4 3 1およびR P E 4 4 1平面は、B - スキャンでの区分化用の視神経乳頭境界外の深さを補間することによって設定できることに留意されたい。ONHスキャン用の他の代替的区分化方法も使用することができる。例えば、図22によって示されるように、網膜504およびONH506の双方は、3D全体積502を通して脈絡膜508から区分化して、その後、全視神経乳頭410、側頭部エリプス420、乳頭周囲網膜430および脈絡膜440を取得するために、正視型網膜およびONH血管造影510ならびに正視型脈絡膜血管造影512を区分化することができる。さらに、50 $\mu$ mの脈絡膜は、内部脈絡膜部分、脈絡毛細管層をより良く表すために、かつ、外部脈絡膜における信号間隙からの影響を回避するために[JiaらによるOpt. Express 20:47190-4725(2012)]選択することができる[Roh and Weiterによる“Retinal and Choroidal Circulation,” Ophthalmology, M. Yanoff and J. S. Duker eds. (Mo: Mosby Elsevier, St. Louis, 2008)]。あるいは、脈絡膜の厚さはわずかに変化させることができる。

#### 【0108】

視神経乳頭境界412および視神経乳頭の側頭部エリプス422を如何にして検出するかを示す一例は、以下図23に記述される。網膜色素上皮(RPE)/Bruch膜(BM)複合体の終端であるNCO604は[StrouthidisらによるInvest. Ophthalmol. Vis. Sci. 50:214-223(2009)およびHuらによるInvest. Ophthalmol. Vis. Sci. 51:5708-5717(2010)]、ONH縁412を画定するために使用することができる[StrouthidisらによるInvest. Ophthalmol. Vis. Sci. 50:4709-4718(2009)]。OCT断面B - スキャンにおいて、二つの緑色破線606によって示されるNCO604の境界は、RPE/BM複合体(二つの緑色矢印)604の終端によって判定される。それは、視神経乳頭領域における二つの縁点608に対応する。これらの其々の縁点は、対応する流体断面画像610および正視型投影マップ612上に転写される。流体データ502における乳頭周囲脈絡膜血流614を囲むことによって作成される境界は、視神経乳頭縁412に対する検出方法として最適に利用されない。

#### 【0109】

NCO604は検出可能であるため、反射率投影画像314に手動で描写することができる。図24に示されるように、エリプスの長軸702および短軸704は、垂直方向および水平方向に沿って計算される。視神経乳頭のおおよその中心は、選択されたエリプス706の重心である。

#### 【0110】

視神経乳頭の位置および寸法を決定した後、視神経乳頭全体412および側頭部エリプス領域422は、定量化解析用に区分化することができる。視神経乳頭マスク708は、垂直径(VD)702と水平径(HD)704を有する楕円として理想化される。マスク値は、楕円内部では1、楕円外部では0である。楕円マスク710は、上流および下流の動静脈に対して側頭部にある視神経乳頭領域に対しても画定される。側頭部エリプス422は、0.75VDの長軸径および0.50HDの短軸径を有する。側頭部エリプスは、視神経乳頭中心窩軸712の傾きに関連する視神経乳頭血管パターンの傾きに適合するように下方へ傾く。健常者における文献での測定値[J. M. McDonnellによる“Ocular embryology and anatomy”, Retina, S. J. Ryan, ed. (CV Mosby, St. Louis, 1989), pp. 5-16]によると、この角度の平均値は7.1°である。側頭部エリプス血管造影423は、如何なる上流の網膜血管も含まないため、視神経乳頭局所微小循環のより良好な測定を提供する。

#### 【0111】

[流動指数および血管密度の定義および計算]

元の血流投影マップ316と別々のマスク317とを其々乗算することによって、区分

10

20

30

40

50

化された流動マップ 318 をさらなる定量化用 to 取得することができる。

【0112】

流動指数 320 は、区分化領域における平均相関除去値として定義され、以下の式によって与えられる。

【数9】

$$\frac{\int_A D \cdot V dA}{\int_A dA} \quad (V=1, \text{if vessel}; V=0, \text{if not}) \quad (1)$$

10

【0113】

区分化領域における血管によって占められる領域の割合として、血管密度は、以下の式を利用して、定義される。

【数10】

$$\frac{\int_A V dA}{\int_A dA} \quad (V=1, \text{if vessel}; V=0, \text{if not}) \quad (2)$$

【0114】

20

A は、区分化正視型流動領域 318 とすることができ、D は、SSADA 303 によって得られた相関除去値である。V を判定するために使用される閾値は、1 もしくは 0 であって、ノイズ領域内の平均相関除去値を超える二つの標準偏差である 0.125 に設定された。前述の報告 [jia らによる、Opt. Express 20:4710-4725 (2012)] に記述されるように、通常の眼球内の中心 FAZ 451 は、同一のスキャンパターン 100 が黄斑領域に適用され、その後、SSADA 303 によって相関除去値が計算された後のノイズ領域として選択することができる。

【0115】

[中心窩無血管領域および他の非灌流領域の検出]

第一に、図 25 に示されるように、200 × 200 ピクセルの黄斑網膜血管造影 802 は、ILM 411 と IS/O S 431 の間に区分化された 3D 網膜血管系 502 の投影によって取得された。その後、この血管造影 802 は、ガウシアンフィルタ 803 を通って平滑化することができる。ガウシアンフィルタ 803 は、ランダムノイズ低減用に有効な平滑化フィルタである。実際には、ガウシアンフィルタ 803 の標準偏差およびウィンドウサイズは、FAZ 451 周囲の毛細血管床を平滑化するために、注意深く選ばなければならない。その値は、主要な網膜血管分岐 804 の径に基づいて通常選択される。典型的には、75 μm の値が 150 μm × 150 μm のウィンドウサイズで選択される。なぜなら、その後の解析用にそれらが、平滑化された 2D 血管造影 806 を作成するからである。非灌流情報 808 は、その値がノイズフロア 807 よりも低いピクセルを同定することによって、計算することができる。この部分では、ガウシアンフィルタ 803 用に選択されたパラメータは、ピクセル寸法に従って変化させることができる。

30

40

【0116】

[C.さらなる実施形態]

予備実験が、本明細書で記述された技術を利用して実施された。掃引光源 OCT システムは、1050 nm の中心波長で、毎秒 100,000 回の軸方向スキャン速度で、5 μm の軸方向解像度および 18 μm のスポット径 (FWHM 振幅) で操作された。前述された構成およびスキャンパターンで、システムの B - スキャンフレーム速度は、毎秒 500 フレームであり、よって、1600 回の B - スキャンが 3D データキューブを形成するために取得され、これは、3.4 秒の獲得時間に対応する。

【0117】

50



健常および緑内障グループが被験者とされた。緑内障グループでは、視野測定による緑内障 (perimetric glaucoma) 被験者 2 名、視野測定では異常のない緑内障 (pre-perimetric glaucoma) 被験者 3 名、眼性高血圧の疑いのある被験者 1 名が、研究用に登録された。健常被験者では、高密度の微小血管ネットワークが、網膜大血管に加えて、視神経乳頭 902 の OCT 血管造影で可視化された。このネットワークは、図 26 の視神経乳頭 904 に示されるように、すべての PPG 被験者において視覚的に弱められる。この差は、可視化することができず、其々健常者 906 および PPG 908 の視神経乳頭の写真によって定量化することができない。全視神経乳頭領域内で、流動指数は、緑内障グループで 32% 減少した。これらの減少は、統計的に有意であった (以下の表 3 参照)。側頭部エリプス上での局部的視神経乳頭灌流測定によって、2 グループ間で示された差は統計的に有意であったことを示した。このように、計算された減少は、視神経乳頭全体の領域に基づいた減少よりも大きくなった。この小領域の定量化に対して、視神経乳頭全体および側頭部エリプスでの流動指数の測定の再現性は、其々 6.6% および 7.9% であった。乳頭周囲網膜、乳頭周囲脈絡膜および黄斑中心上の定量化は、2 グループ間で統計的有意差を示さなかった (表 3)。

【表 3】

緑内障における異なる血管床の定量化

流動指数 (無次元)	健常	緑内障の疑いあり	p 値 (Wilcoxon)
ONH-全視神経乳頭	0.159 ± 0.020	0.108 ± 0.013	0.008
ONH-側頭部エリプス	0.151 ± 0.014	0.072 ± 0.022	0.005
乳頭周囲網膜	0.141 ± 0.023	0.122 ± 0.024	0.191
乳頭周囲脈絡膜	0.226 ± 0.016	0.168 ± 0.071	0.105
黄斑網膜	0.120 ± 0.017	0.112 ± 0.039	0.819

## 【0118】

本明細書で記述された技術においては、側頭側の網膜血管の上流および下流の分岐は排除され、定量化は、ONH 微小血管床に主に焦点を当てている。予備実験の結果は、初期の緑内障において、ONH 微小血流の減少が全 ONH 循環の減少と比較して、より急激であることを示している。これは、微小血管灌流で実施される定量化が早期の緑内障患者における ONH 循環の変化を検出するために、より感度が高くなる可能性があることを示唆している。

## 【0119】

ONH 血管造影に対して、ONH 流動指数および乳頭周囲脈絡膜流動指数は、緑内障の診断および評価用に重要である。健常と緑内障間の相違は、臨床予備実験で示された。黄斑血管造影は、黄斑疾病に対して有用である。周中心窩網膜流動指数および黄斑網膜流動マップ (中心窩無血管領域の寸法、任意の他の非灌流領域の同定) は、糖尿病網膜症における黄斑虚血の評価のために重要である。黄斑脈絡膜流動指数および黄斑脈絡膜流動マップは、AMD の評価において重要である。

## 【0120】

一実施形態においては、加齢黄斑変性症の診断に対して、脈絡膜新生血管膜および / もしくは黄斑脈絡膜のいずれか / 双方における流動指数 (flow index) の測定および血流中の損傷の検出は、基本的に重要である。別の実施形態においては、緑内障の診

断に対して、視神経頭内の血流中の流動指数の測定および損傷の検出は基本的に重要である。最後に、さらに別の実施形態においては、糖尿病網膜症の診断用に、周中心窩無血管領域内の血流中の流動指数の測定および損傷の検出は基本的に重要である。上述された相関に確証を与えるデータは示されていない（原稿準備中）。

# 【 0 1 2 1 】

上記で説明された開示は、複数の個別の実施形態を包含する。これらの実施形態の各々は、望ましい形態で開示されてきたが、本明細書で開示され示されたような具体的実施形態は、多数の変形が可能なものであって、限定する意味で考えるべきではない。本開示の主題は、本明細書で開示された種々の構成要素、特徴物、機能および／もしくは特性の全ての新規および明白ではない組み合わせを含む。同様に、任意の請求項が、或る（“ a ”）構成要素、第一の（“ f i r s t ”）構成要素もしくはその均等物について言及する場合、当該請求項は、二つ以上のそのような構成要素を必要とすることも、排除することもなく、一つ以上の当該構成要素の組み込みを含むものとして理解されるべきである。

10

【 図 1 】

	振幅相関除去	血管接続性	相関除去信号／ノイズ(DSNR)
102	全スペクトル (従来技術)	-----	-----
112	ピクセル平均化 (従来技術)	↑	↑
122	分割スペクトル	↑↑	↑↑↑

【 図 2 】

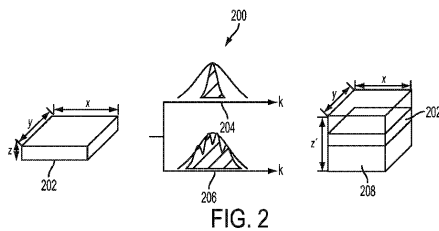


FIG. 2

【 図 3 】

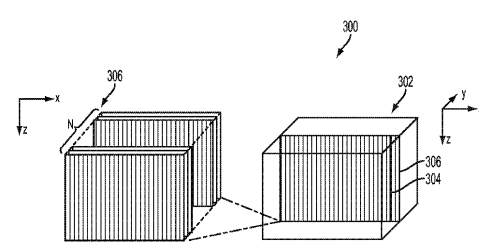
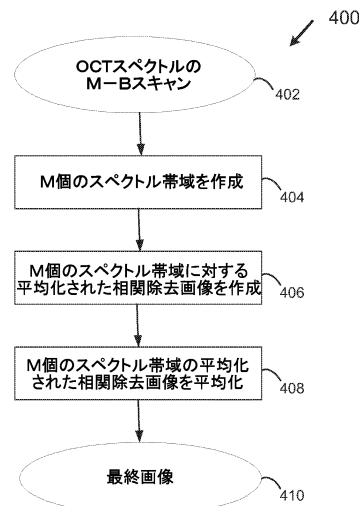
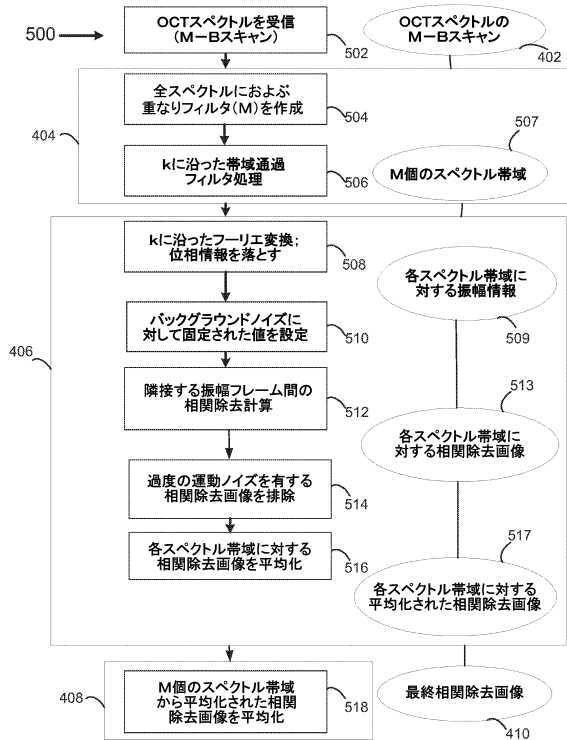


FIG. 3

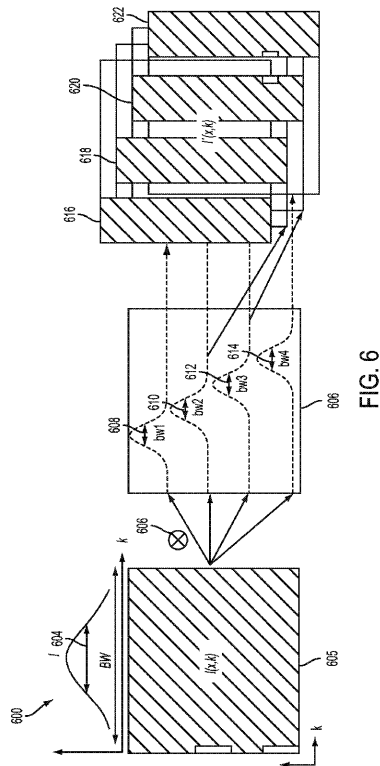
【 図 4 】



【図 5】



【図 6】



【図 7】

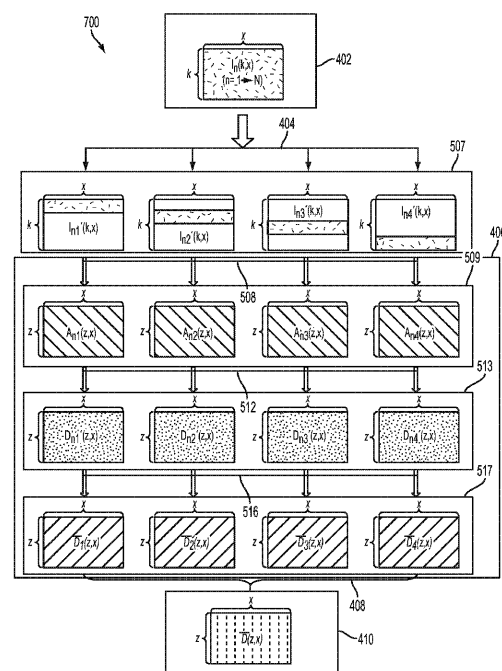
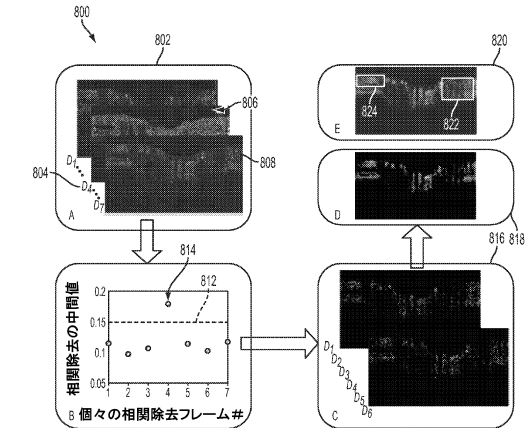
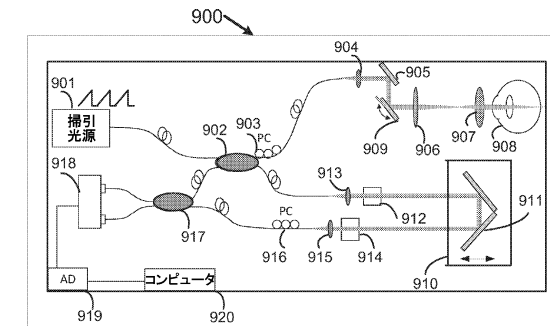


FIG. 7

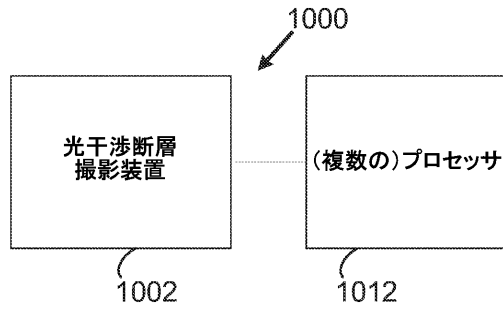
【図 8】



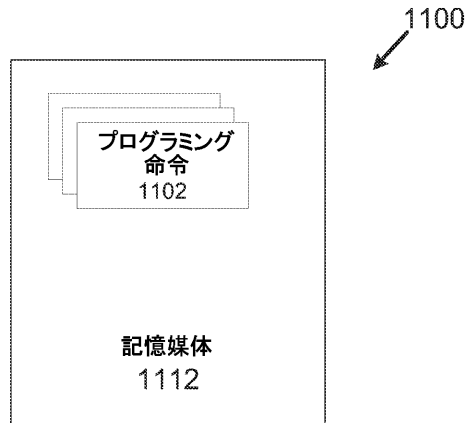
【図 9】



【図 10】

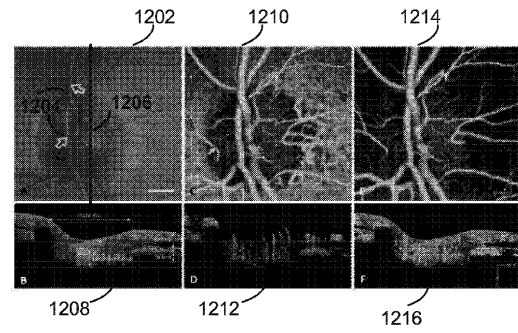


【図 11】



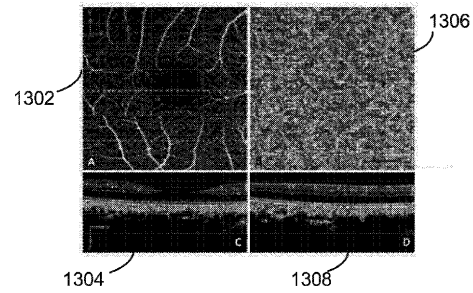
【図 12】

FIG. 12

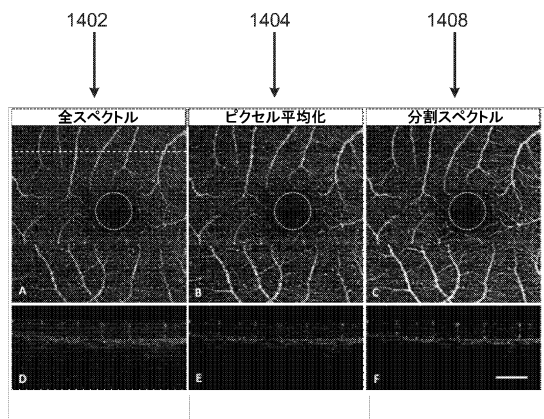


【図 13】

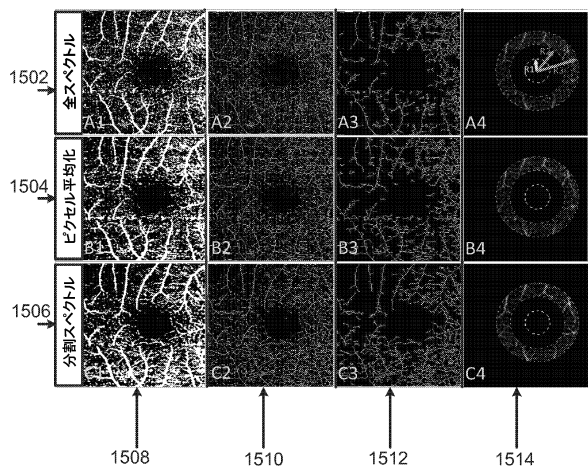
FIG. 13



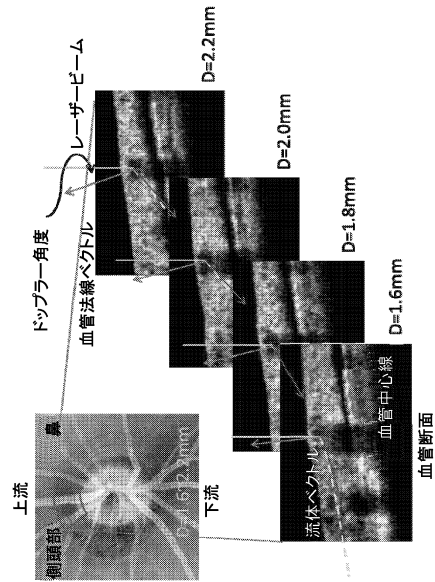
【図 14】



【図 15】

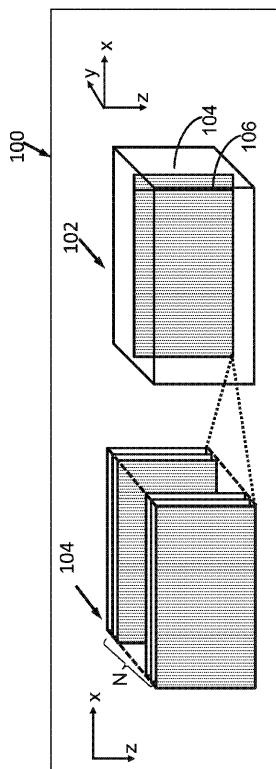


【図 16】



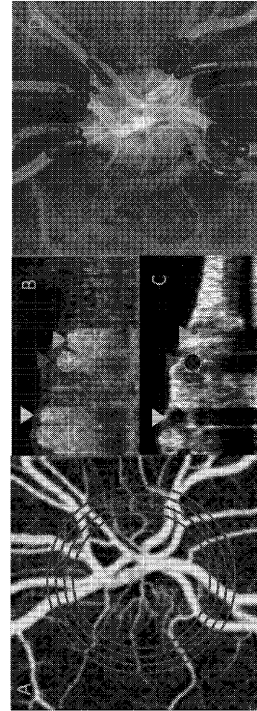
【図 18】

FIG. 18



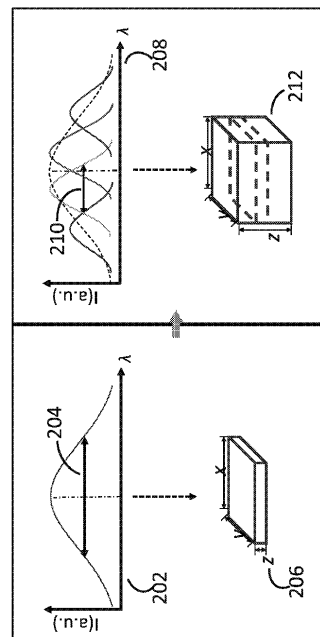
【図 17 A - D】

Figures 17 A-D

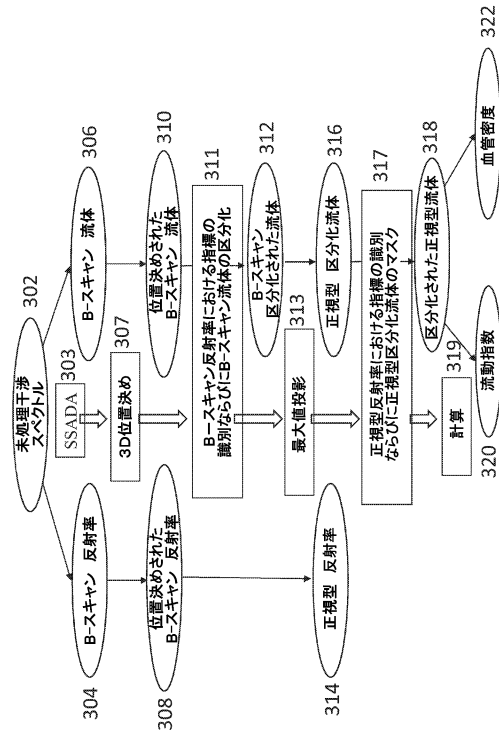


【図 19】

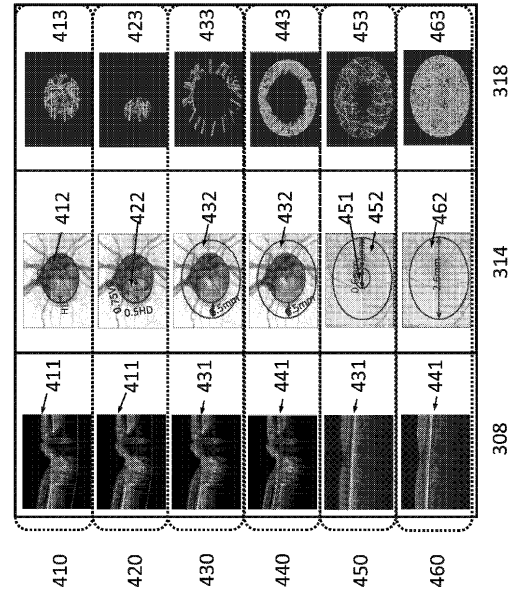
FIG. 19



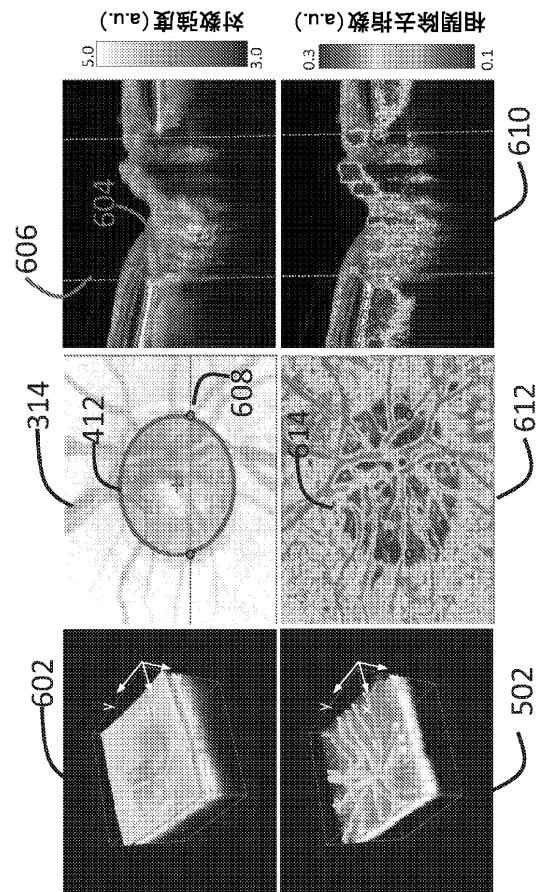
【 図 2 0 】



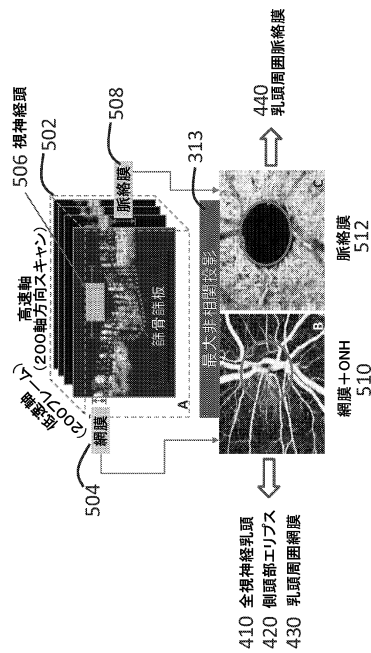
【 図 2 1 】



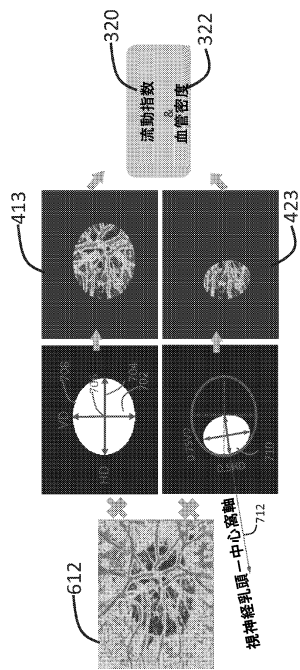
【 図 2 3 】



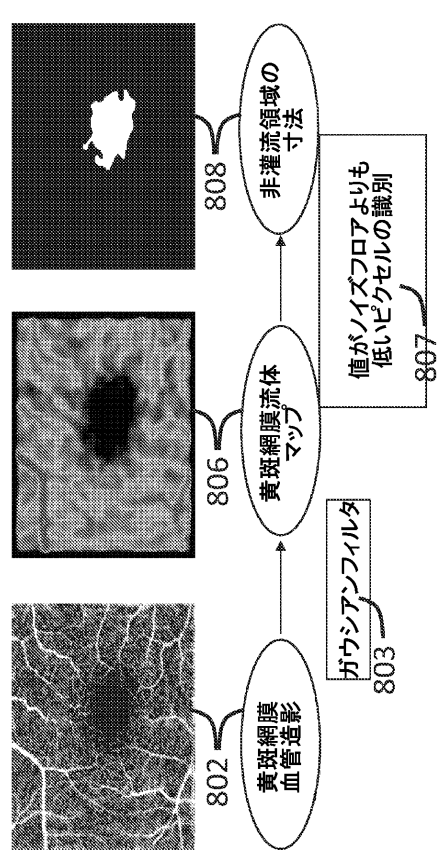
【 ㄨ 2 2 】



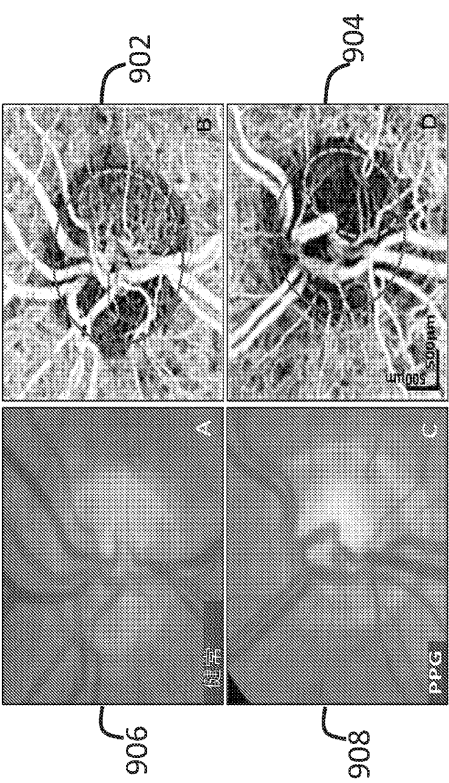
【図 2 4】



【図 2 5】



【図 2 6】



---

フロントページの続き

- (72)発明者 ジア, ヤリ  
アメリカ合衆国, オレゴン州 97229, ポートランド, ノースウエスト オークポイント ウ  
エイ 4498
- (72)発明者 トカヤー, ジェyson  
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 93292, ヴィサリア, イースト パーシング コート  
2729
- (72)発明者 タン, オウ  
アメリカ合衆国, オレゴン州 97229, ポートランド, ノースウエスト モレッティ テラス  
4685

審査官 九鬼 一慶

- (56)参考文献 特表2015-511146(JP, A)  
YALI etc., Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence t  
omography, Optics Express, 米国, OSA, 2012年 2月 9日, Vol.20, No.4, 4710-4725

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61B 3/00 - 3/18