

OCT：準備迎接黃金時代？光學同調斷層掃描術的臨床應用

OCT: Ready for Prime Time? Clinical Applications of Optical Coherence Tomography

久保隆史、赤阪隆史
陳佳燕翻譯

Takashi Kubo, Takashi Akasaka
Translated by Jai-Yen Chen

光學同調斷層掃描術是一種可提供活體樣本的高解析度模擬成像技術，筆者總結目前心臟血管學科臨床研究結果，認為此技術不僅具有組織學應用的意義，更可提供有關冠狀動脈疾病一個較深入的病理學理解，以及病人專一性的治療方向，未來將在心臟病學領域發揮重要的作用。

Optical Coherence Tomography is a technology that creates high-resolution images from live tissue specimen. The authors provided a summary of recent studies and concluded that this technology may be meaningful in histology, may enable a greater understanding to the pathophysiology of coronary artery disease and patient-specific therapeutic approach, and may have an important role in the future of cardiology.

一、光學同調斷層掃描術

光學同調斷層掃描術 (optical coherence tomography, OCT) 是一種血管內超音波 (intravascular ultrasound, IVUS) 在光學上的模擬成像技術，該技術是使用近紅外光來建立圖像，最大的優點是有非常高的解析度。OCT 具有一個軸向解析度為 $10\ \mu\text{m}$ 和橫向解析度為 $20\ \mu\text{m}$ ，這是超過血管內超音波 (IVUS) 解析度的大約 10 倍以上。與常規成像方法相比，這種新的血管成像方法可以提供更詳細有關冠狀動脈血管壁的結構資訊 (如表 1)⁽¹⁾。

二、斑塊特性分析 (Plaque Characterization)

OCT 可以判斷識別出冠狀動脈血管壁內部的內膜 (intima) 邊界與中間層 (media)。在 OCT 圖像中可以觀察到內膜是最接近血管腔的一個強信號層，而中間層則以較弱的中間層信號呈現，這在目前的血管內超音波技術中卻無法予以區分。OCT 所測量的內膜厚度與組織學觀察結果的相關性相當優良⁽²⁾，並有評估活體 (*in vivo*) 之內膜細微程度增厚的能力，這或許可用來探索指明早期

表 1. 心血管影像方法特性之比較。

影像方法 特性	光學同調斷層掃描術 optical coherence tomography (OCT)	血管內超音波 intravascular ultrasound (IVUS)	血管鏡檢術 angiography	血管攝影術 angiography
解析度	10–20 μm	80–120 μm	10–50 μm	100–200 μm
探針尺寸	0.14 mm	0.7 mm	0.8 mm	not available
放射源型態	近紅外光 near-IR light	超音波 ultrasound	可見光 visible light	X 光 X-ray
其他	表面斷層攝影	表面斷層攝影	僅有表面影像	血管流的影像

階段 (early phase) 的冠狀動脈粥樣硬化 (coronary atherosclerosis)。

Yabushita 等人已發展出 OCT 目標圖像要素準則 (objective OCT image criteria)，以區分不同組成部分的動脈粥樣硬化組織，可提供大系列臨床病理之屍檢樣本 (autopsy specimens) 使用⁽³⁾。其 OCT 研究係在組織學方面受控制的條件下，纖維斑塊 (fibrous plaques) 的特徵是均勻且信號豐富的區域，纖維鈣化斑塊 (fibrocalcific plaques) 的特徵是具有急劇邊界且信號貧乏的區域，而富含脂質斑塊 (lipid-rich plaques) 的特徵則是瀰漫的邊界 (diffuse) 且信號貧乏區域。驗證確效測試顯示，不同觀察者間 (intraobserver) 和相同觀察者間 (interobserver) 的良好可靠性 ($k = 0.83-0.84$)，以及優異的敏感性 (sensitivity) 和專一性 (specificity) (以下依此次序)：71%–79% 和 97%–98% 於纖維斑塊、95%–96% 和 97% 於纖維鈣化斑塊、和 90%–94% 和 90%–92% 於富脂質斑塊。這些定義已形成 OCT 臨床研究領域解釋斑塊組成的基礎。

三、易損斑塊檢測

根據報導，OCT 可能是檢測易損斑塊或脆弱斑塊 (vulnerable plaque) 的最佳可用工具^(4,7)。為評估各個成像方法對於易損斑塊之專一性特徵的檢測能力，Kubo 等人針對急性心肌梗塞患者 (acute myocardial infarction)，進行 OCT、血管內超音波和血管學方法等成像方法比較^(8,9)。他們

的研究顯示，在斑塊破裂 (plaque rupture) (73% 比 40% 比 43%； $P = 0.021$)、侵蝕 (erosion) (23% 比 0% 和 3%； $P = 0.003$) 和血栓 (thrombus) (100% 比 33% 和 100%； $P < 0.001$) 等三項特徵之結果相比較之情況下，OCT 優於其他兩項方法；在不同觀察者間和相同觀察者間之變異度，前述這三個特徵亦產出一個可接受的一致性係數 (acceptable concordance) ($k = 0.61-0.83$)。Sawada 等人在針對 OCT 和虛擬組織學血管內超音波 (virtual histology IVUS) 等兩項方法，研究其使用於檢測薄帽纖維粥樣瘤 (thin cap fibroatheroma, TCFA) 的可行性評估中⁽¹⁰⁾，OCT 的高解析度使我們能夠得以識別出薄纖維帽 (TCFA $< 65 \mu\text{m}$)^(11,12)；而檢測 TCFA 的陽性率於虛擬組織學血管內超音波為 45.9%，於 OCT 為 77.8%⁽¹⁰⁾。Kume 等人展示出 OCT 可以從血管壁區分血栓，並評價血栓類型的能力。紅色血栓 (富含紅血球) 係高背向散射突起 (high-back scattering protrusions) 且動脈管腔內無陰影信號者，而白色血栓 (富含血小板) 則是低背向散射投影 (low-backscattering projections) 來予以識別探測⁽¹³⁾。

此外，Tearney 等人提出，OCT 具有評估纖維帽 (fibrous caps) 範圍內巨噬細胞分布的潛力⁽¹⁴⁾。OCT 與組織學量測纖維帽巨噬細胞密度有著高度的正相關關係 ($r < 0.84$ ； $P < 0.0001$)。特定範圍的 OCT 信號標準偏差閾值 (SD 6.15% 至 6.35%) 在含有 $> 10\%$ CD68 染色之纖維帽的識別檢測中，可以取得 100% 的敏感性和特異性。

四、經皮冠狀動脈介入治療的指導準則 (Guidance of Coronary Intervention)

監測支架部署方面，只要考量到 OCT 的高解析度，就不驚奇於 OCT 比常規成像方法能提供更多且詳細的形態學資訊。OCT 在支架邊界清除 (stent-edge dissection)、組織凸出 (tissue protrusion)，和支架位置異常 (malapposition) 的檢測能力，其層級優於血管內超音波檢測能力的 2 至 3 倍⁽¹⁵⁾。此外，OCT 能夠將藥物塗層支架植入後的薄內膜增生 (thin-neointimal hyperplasia) 予以視覺具像化。最近的研究顯示，雷帕黴素藥物塗層支架 (sirolimus-eluting stent) 在 12 個月術後追蹤中，支架筋絲 (strut) 受內膜覆蓋 (neointimal coverage) 之比率超過 90%，而其中大部分是厚度小於 100 μm 的薄內膜 (thin neointima)⁽¹⁵⁻¹⁸⁾。OCT 可提供有關慢性藥物塗層支架位階狀況 (status) 的重要資訊，以協助決定何時能停止抗血小板治療。

五、限制

因為紅血球細胞會衰減近紅外光的信號，現行 OCT 的圖像採集過程需要血管閉塞 (vessel occlusion)，包括藉由輕柔的球囊擴張術 (balloon inflation) 外加生理食鹽水輸注之血管沖洗 (vessel flushing) 等手段程序；這種技術是相當繁瑣、費時，不鼓勵其常態性使用。為了克服這個限制，Prati 等人透過施行連續非離子造影 (continuous nonionic contrast administration)，開發出了可移除心臟冠脈血液的簡化技術⁽¹⁹⁾。這種非閉塞性技術 OCT 圖像的採集是安全、有效的，並可能減少程序所需時間⁽²⁰⁾。OCT 的進一步限制是穿透深度相對較淺，其軸向穿透深度為 2 mm，即 OCT 信號沒有辦法到達厚型的動脈粥樣硬化斑塊的背面。然而目前 OCT 已非常適合於評估血管腔表面 500 μm 以內的斑塊形態。

六、目前的技術挑戰

最近第二代 OCT 技術已被發展出來，稱為頻域 OCT (frequency-domain OCT)，其使用高很多的幀率或畫面轉換率 (frame rates)，解決了現在時域 OCT (time-domain OCT) 的成像問題⁽²¹⁾。結合短、非阻塞性之生理食鹽水沖洗，加以迅速的螺旋式拉回 (spiral pullback)，頻域 OCT 所產生的較高頻率，使長節段的冠狀動脈的三維微觀結構得以成像。此外，頻域 OCT 亦促使有關斑塊特徵的光譜 (spectroscopic) 和偏光 (polarization) 等數據的獲取變得容易。當這一技術被充分利用時，它將有可能顯著改變醫生和研究人員了解冠狀動脈疾病的方式，使其更好地診斷和治療這種疾病。

七、結論

OCT 以其高解析度，提供有關活體中冠狀動脈斑塊，一個具有組織學意義層級的微觀結構；OCT 亦提供有關冠狀動脈疾病一個更深入的病理學理解，以及給予適當的病人專一性治療方法與指導等面向。雖然這種成像技術需要更多的臨床研究和發展，我們認為 OCT 將在未來的心臟病學領域發揮重要的作用。

參考文獻

1. T. Kubo and T. Akasaka, *Exp. Rev. Med. Devices*, **5**, 691 (2008).
2. T. Kume, T. Akasaka, and T. Kawamoto, *et al.*, *Circ. J.*, **69**, 903 (2005).
3. H. Yabushita, B. E. Bouma, and S. L. Houser, *et al.*, *Circulation*, **106**, 1640 (2002).
4. T. Tanimoto, T. Imanishi, and A. Tanaka, *et al.*, *Circ. J.*, **73**, 187 (2009).
5. H. Kitabata, T. Kubo, and T. Akasaka, *Heart*, **94**, 544 (2008).
6. A. Tanaka, T. Imanishi, and H. Kitabata, *et al.*, *Circulation*, **118**, 2368 (2008).
7. A. Tanaka, T. Imanishi, and H. Kitabata, *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, **102**, 975 (2008).
8. T. Kubo, T. Imanishi, S. Takarada, *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **50**, 933 (2007).
9. T. Kubo, T. Imanishi, and S. Takarada, *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.*, **1**, 74 (2008).
10. T. Sawada, J. Shite, and H. M. Garcia-Garcia, *et al.*, *Eur. Heart J.*, **29**, 1136 (2008).

11. T. Kume, T. Akasaka, and T. Kawamoto, *et al.*, *Am. Heart J.*, **152**, e1 (2006).
12. S. Takarada, T. Imanishi, and T. Kubo, *et al.*, *Atherosclerosis*, **202**, 491 (2009).
13. T. Kume, T. Akasaka, and T. Kawamoto, *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, **97**, 1713 (2006).
14. G. J. Tearney, H. Yabushita, and S. L. Houser, *et al.*, *Circulation*, **107**, 113 (2003).
15. T. Kubo, T. Imanishi, and S. Takarada, *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol. Imag.*, **1**, 475 (2008).
16. M. Takano, S. Inami, and I. K. Jang, *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, **99**, 1033 (2007).
17. D. Matsumoto, J. Shite, and T. Shinke, *et al.*, *Eur. Heart J.*, **28**, 961 (2007).
18. Z. H. Yao, T. Matsubara, and T. Inada, *et al.*, *Chin. Med. J.*, **121**, 503 (2008).
19. F. Prati, M. Cera, and V. Ramazzotti, *et al.*, *Circ. J.*, **72**, 839 (2008).
20. H. Kataiwa, A. Tanaka, and H. Kitabata, *et al.*, *Circ. J.*, **72**, 1536 (2008).
21. G. J. Tearney, S. Waxman, and M. Shishkov, *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol. Imag.*, **1**, 752 (2008).

(本文譯自 Takashi Kubo and Takashi Akasaka, *Cardiac Interventions Today*, April/May, 35–37 (2009))

久保隆史先生為醫學博士，現任日本和歌山縣和歌山醫科大學心血管醫學系助理教授。

Takashi Kubo received his Ph.D. in medical. He is currently an assistant professor at Wakayama Medical University, Japan.

赤阪隆史先生為醫學博士，現任日本和歌山縣和歌山醫科大學心血管醫學系教授。

Takashi Akasaka received his Ph.D. in medical. He is currently a professor at Wakayama Medical University, Japan.

譯者陳佳燕女士為英國 Imperial College 生物系博士，現任財團法人醫藥品查驗中心醫療器材組審查員。

Jai-Yen Chen received her Ph.D. in biology from Imperial College, United Kingdom. She is currently an inspector in the Division of Medical Devices, Center for Drug Evaluation.