OCT技術概述與生醫應用

Technology Overview and Biomedical Application of Optical Coherence Tomography

江鴻志 Alan Chiang[1]、張正宜 C.Y. Chang[2]
工研院生醫所(BDL/ITRI) [1]經理、[2]副工程師

探究人體的內部狀態，至今仍是醫學上的渴望。過去許多造影技術的發明，為許多疾病的診斷帶來希望，相較於其他造影技術，OCT屬於較晚開始發展的技術。本文在第一節描述OCT發明的起源，與填補的臨床缺口；第二節概述技術的原理，由淺入深的帶入OCT的理論；第三節與末節分別介紹市場與現有應用，藉此提供讀者對OCT技術與現況較綜觀的認識。

Physicians have long desired a trans-illumination technology to visualize the body for more accurate disease diagnosis and treatment. Many medical imaging methods have been developed to provide such a visual representation of the interiors of the body. OCT is a rather recent development among the many imaging technologies. Section I of this article describes the history and clinical background of OCT. Section II includes an in-depth analysis of the principles and integration systems of OCT. Finally in the last section, we overview the market opportunities and list current and future applications of OCT.

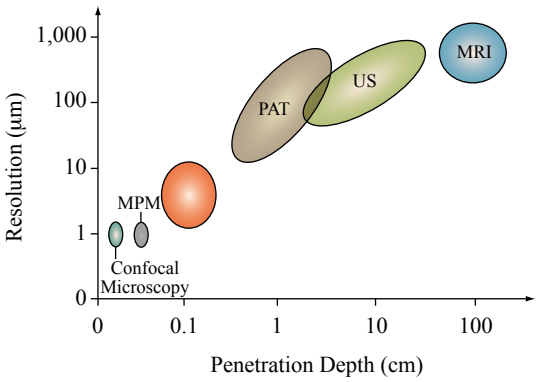
關鍵詞/Key Words
光學同調斷層掃描術(Optical Coherence Tomography; OCT)、醫學造影(Medical Imaging)、干涉儀(Interferometer)、全球收益(Global Revenue)、膚齡評估(Skin Aging Assessment)

起　源

過去數十年內，醫學造影(Medical Imaging)技術蓬勃發展，許多低侵襲性(Minimally Invasive)的造影技術協助臨床診斷與疾病的治療，如常見的電腦斷層技術(X-ray Computed Tomography; CT)、磁振造影(Magnetic Resonance Imaging; MRI)、功能性磁振造影(Functional MRI)、醫用超音波(Medical Sonography)、正子斷層攝影(Position Emission Tomography; PET)等技術的發展，對於疾病機轉的瞭解與治療方式的進步多有貢獻，這些技術提供一種對人體三維具體形象化的能力。儘管如此，這些技術對於空間的解析能力(Spatial Resolution)僅只於數百個微米(Micrometer; μm)到毫米(Millimeter; mm)之間，對於疾病的診斷能力僅限於器官的尺度，屬於大範圍深

▼表一　OCT與各項常用斷層技術比較表

斷層技術 Tomographic Techniques	解析度 Resolution	穿透深度 Penetration Depth	是否須標記 Use of Dye or Tracer
Computed Tomography(CT)	~mm	>10 cm	Yes
Magnetic Resonance Imaging(MRI)	~mm	>10 cm	Yes
Positron Emission Tomography(PET)	~mm	>10 cm	Yes
Confocal Microscopy	0.1~1 μm	0.1~0.2 mm	Yes
Multiphoton Microscopy(MPM)	0.1~1 μm	0.1~0.2 mm	Yes
Ultrasound Imaging	~100 μm	1~10 cm	No
Optical Coherence Tomography(OCT)	**0.5~20 μm**	**1~3 mm**	**No**



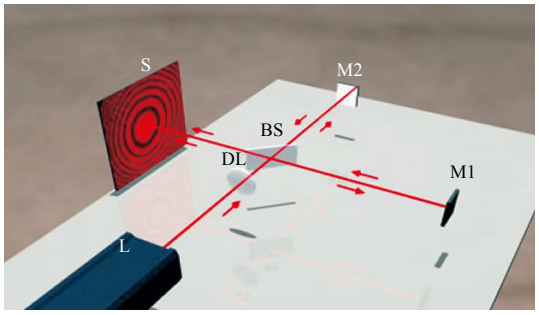
▲圖一　OCT與其他造影技術比較[1]

層但低解析的造影技術，對於較小部位的病灶，如視網膜疾病，就無法發揮適當功效。光學同調斷層掃描術(Optical Coherence Tomography; OCT)相較於先前所提的幾項造影技術，恰巧提供合適的角色，可以提供小範圍淺層但高解析的醫學影像。如圖一所示，OCT恰巧補足深度在mm以內，又可達μm解析度的技術缺口，彌補了醫用超音波與磁振造影在解析度的不足，也突破共軛焦顯微術(Confocal Microscopy)缺少的穿透深度，詳細比較資訊如表一，可提供讀者對OCT與其他影像斷層掃描技術的概念比較。由圖一與表一可初步總結，OCT的產生是為了補足技術的缺口，而非取代現有技術。

OCT的先期技術發展於1980年代，後續在1990年的ICO-15 SAT會議上，發表使用白光干涉儀技術(White Light Interferometry)掃描人眼眼底的影像，此為OCT技術的前身；直到1996年，由Fujimoto教授於麻省理工學院(MIT)發明可達微米級解析度與毫米級穿透深度的干涉技術，也就是OCT技術，奠定日後的發展理論與基礎。現今，OCT已廣泛應用於眼科疾病的診斷，如糖尿病黃斑部病變(Diabetic Macular Edema; DME)、中心漿性血管病變(Central Serous Chorioretinopathy; CSC)、增生性糖尿病視網膜病變(Proliferative Diabetic Retinopathy; PDR)、老年黃斑部病變(Age-related Macular Degeneration; AMD)等疾病，相對應生產OCT設備的廠商也超過四十家，已經成為眼科不可缺少的重要診斷工具。關於OCT的應用，後續將以其他篇幅詳細說明。

OCT技術原理

OCT為一種光學干涉成像技術，與目



▲圖二　麥克森干涉儀示意圖[2]

前許多工程上常用的麥克森干涉儀(Michelson Interferometer)相當類似，組成同樣都是一個光源、一個參考光路、一個量測光路及一個屏幕。如圖二所示，當光從光源L發出後，經過分光鏡(Beam Splitter; BS)後，分開成兩道光路，第一道參考光路從BS到鏡子(M1)，反射回屏幕S；第二道量測光路從BS到鏡子(M2)，反射回屏幕S，當這兩道光行經的距離（即光程）相當接近時，於屏幕S就會產生干涉現象。

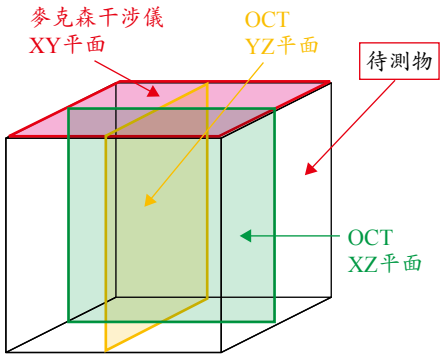
如表二所列，OCT與麥克森干涉儀最大的差別主要有三點，說明如下。

①光源選用：麥克森干涉儀通常採用雷射光源，可以同調距離很長，通常可以到數米；而通常OCT採用特殊低同調光源照射樣本，如發光二極體(Light-emitting Diode; LED)或超流明二極體(Superluminescent Diode; SLD)，也正因為利用同調特性的差異，使得OCT具有斷層透視的能力。

②呈現方式：麥克森干涉儀通常用於工業或光學檢測用途，由兩道光路干涉的亮紋或暗紋訊號，通常量測XY平面發生的現象，如圖三所示，常見用途是判斷待測物表面結構或是運動狀態；而OCT則是因待測物各層與參考光路的差異，而產生

▼表二　OCT與麥克森干涉儀差異

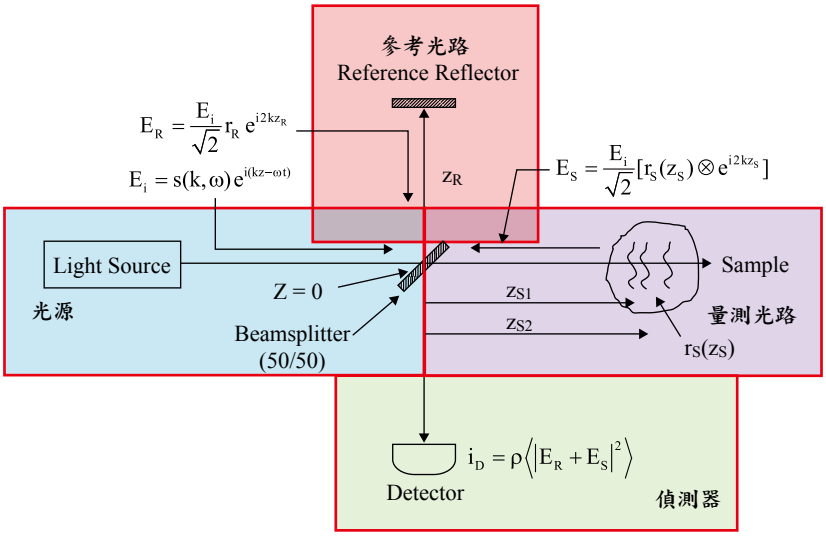
	麥克森干涉儀	OCT
光源	高同調光源（ex.雷射）	低同調光源 (ex. LED)
呈現方式	訊號	影像
量測能力	單一平面	立體結構



▲圖三　麥克森干涉儀與OCT量測面示意圖

干涉現象，通常量測XZ平面或YZ平面發生的現象，即斷層方向，由於OCT選用光源通常為可見光(390~700 nm)或近紅外光(780~1,400 nm, Near Infra-red)波段，故通常為生醫方面的應用。

③量測能力：承接第二點所述，由於量測方式不同，麥克森干涉儀通常只能呈現單一量測面的資訊，針對單一個面上能夠造成光程變異的現象進行量測，例如，一個振動的物體的反射光，可以對光程產生軸向的差異，可用於判斷此物體的振動頻率。而OCT則因透過低同調光的特性，可以從訊號分離出Z方向的訊息，重組XZ與YZ平面的影像，且亦可透過XZ與YZ的影像重建XY平面的影像，故可呈現待測物三維影像，且具有切層能力，最常見的應用為視網膜疾病的量測。

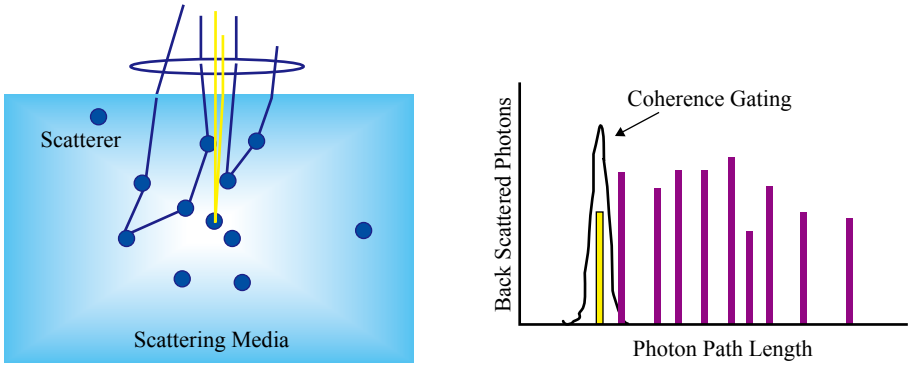


▲圖四　OCT系統架構示意圖[3]

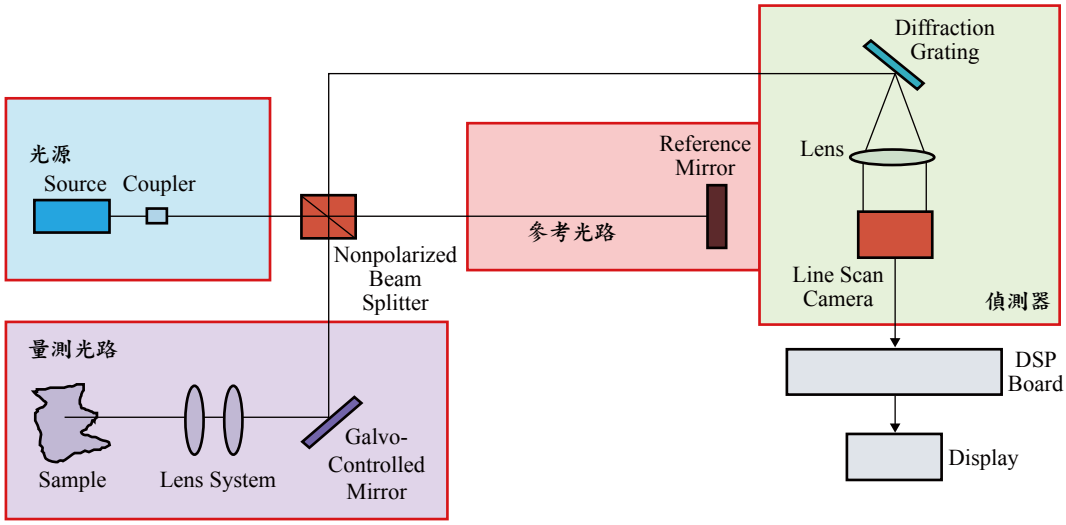
藉由前述比較常見的麥克森干涉儀與OCT系統之差異，讓讀者對OCT有初步瞭解。回到OCT的技術原理，OCT大致可分為時域式(Time Domain; TD)、空間域式(Spectral Domain; SD)與掃頻式(Swept Source; SS)三種系統架構，而空間域式與掃頻式又可合稱為頻域式(Fourier Domain; FD) OCT，雖然三種系統架構有些許差異，但其量測物體皆使用光的同調(Coherence)特性。OCT與麥克森干涉儀相同，具有光源(E_i)、偵測器、參考光路與量測光路，如圖四，參考光路通常為一普通反射鏡，提供單一的光程，而量測光路通常為一結構複雜樣本，提供多重的光程，如Z_{S1}, Z_{S2}, Z_{S3}, …, Z_{Sn}等不同光程，這些不同的量測光程與參考光程之差異稱為光程差(Optical Path Difference; OPD)，當這些光程差由偵測器同時接收時，就會產生不同光程差的干涉現象疊加的訊號，此即OCT最常見的架構。

上述為OCT架構端的簡述，但收到不同光程差之後，要如何分離長短光程差，需要依靠本身同調閘(Coherence Grating)特性，形象化同調閘概念表示如圖五，一個複雜的樣本內部充滿對光產生散射(Scattering)的結構或成分，黃線代表光碰撞到其中一個散射成分，產生反射的光線，紅線代表光碰撞到其中兩個或多個散射成分，產生反射的光線，想當然黃色線的光行經的路線比較短，而紅色線行經的路線比較長。傳統顯微鏡的成像，是一次收到黃色與紅色路線的光，無法分離，而OCT的不同是，利用光的同調閘特性，可將黃色與紅色路線的光線分離，黃色與紅色線也代表著複雜樣本的不同深度訊號，因此OCT可以突破傳統顯微鏡的限制，分辨出不同深度的光線，進而呈現不同深度影像，後面段落將會詳述不同深度訊號分離的過程。

上方篇幅大致列出三種OCT的系統架構，而現今發展最多的，屬於SD-OCT系



▲圖五　OCT同調閘原理[4]（彩圖請見材料世界網https://www.materialsnet.com.tw）



▲圖六　SD-OCT系統架構圖[5]

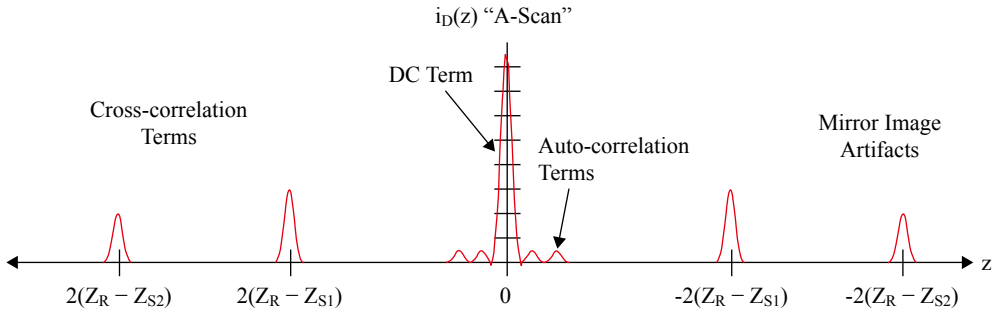
統，大致系統架構如圖六。與前端光程差的概念相同，偵測器端收到的訊號，透過繞射光柵(Diffraction Grating)與線掃描相機(Line Scan Camera)的組合，可將光分成不同波長的訊號，線掃描相機接收由短到長各波長的強度與相位，該訊號可表述成：

$$I_D(k)=\frac{\rho}{4}[S(k)(R_R+R_{S1}+R_{S2}+\cdots)] \quad (1)$$

$$+\frac{\rho}{4}[S(k)\sum_{n=1}^{N}\sqrt{R_R R_{Sn}}(e^{i2k(Z_R-Z_{Sn})}+e^{-i2k(Z_R-Z_{Sn})})] \quad (2)$$

$$+\frac{\rho}{4}[S(k)\sum_{n\neq m=1}^{N}\sqrt{R_{Sn}R_{Sm}}(e^{i2k(Z_n-Z_{Sm})}+e^{-i2k(Z_n-Z_{Sm})})] \quad (3)$$

上式中k代表波數，其中式(1)表示，兩個光路的回光不產生干涉的光程差，也



▲圖七　干涉訊號頻譜示意圖[3]

就是背景光；式(2)表示，兩個光路產生互相干涉的光程差，也就是訊號光；式(3)表示，樣本光路本身不同的散射成分的光程產生自我干涉的狀況，也就是干擾光，上述式子恰滿足反傅立葉轉換的關係。

$$\gamma(z) = e^{-z^2\Delta k^2} \xleftrightarrow{F} S(k) = \frac{1}{\Delta k\sqrt{\pi}} e^{-\left[\frac{k-k_0}{\Delta k}\right]^2}$$

且套用傅立葉變換對的關係(Fourier Transforms Pair)，

$$\frac{1}{2}[\delta(z+z_0)+\delta(z-z_0)] \xleftrightarrow{F} \cos kz_0$$

可以將i_D重新整理：

$$i_D(z) = \frac{\rho}{8}[\gamma(z)(R_R + R_{S1} + R_{S2} + \cdots)] \quad (4)$$

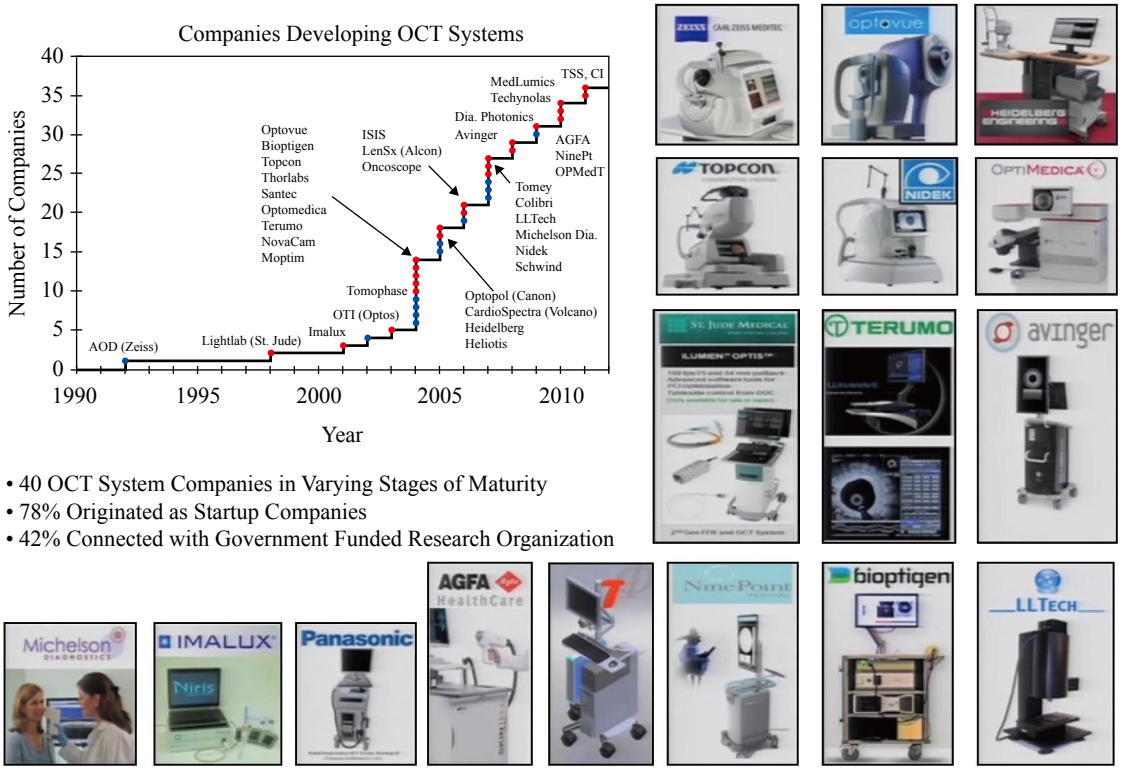
$$+\frac{\rho}{4}\sum_{n=1}^{N}\sqrt{R_R R_{Sn}}[\gamma[2(Z_R - Z_{Sn})] + \gamma[-2(Z_R - Z_{Sn})]] \quad (5)$$

$$+\frac{\rho}{8}\sum_{n\neq m=1}^{N}\sqrt{R_{Sn} R_{Sm}}[\gamma[2(Z_{Sn} - Z_{Sm})] + \gamma[-2(Z_{Sn} - Z_{Sm})]] \quad (6)$$

由式子可知，偵測器收到的訊號分別是三個項的總和，①直流項(DC Terms)代表背景光（式(4)）；②互相關項(Cross-correlation Terms)代表訊號光（式(5)）；③自相關項(Auto-correlation Terms)代表干擾光（式(6)）。而需要的OCT訊號存在訊號光的項目內，最後須透過頻譜分析將訊號分離出來，如圖七所示，訊號經過頻譜分析後，背景光與干擾光都接近0頻率與低頻的部分，而訊號光則存在高頻部分，又不同光程差的訊號光$-2(Z_R - Z_{S1})$、$-2(Z_R - Z_{S2})$，則在頻譜上代表高頻1與高頻2，此即利用同調閘特性分離訊號的過程。

市　場

OCT最早商品為德國Zeiss公司推出，應用於眼科OCT的產品，該架構屬於TD-OCT；技術隨時間的進步，2004年進入SD-OCT技術架構後，許多公司因應而生，受惠於SD-OCT技術上的突破，設備本身的影像品質與量測速度大幅提升，於眼科疾病的診斷應用大幅增加。圖八為目前產品仍存在市面的代表廠家，由圖中可發現，大多數廠家於2004年成立，恰對應SD-OCT於2003年的突破發展，主力產品為眼科用OCT，目前仍具有市占率的廠家包括



▲圖八　OCT市場主要製造商與其產品[6]

Zeiss、Optovue、Topcon、NIDEK、Heidelberg、Optopol、Bioptigen等。另一重要年份為2007年，此年度對應的是另外兩個技術架構—掃頻式與全域式(Full Field; FF)OCT的崛起，掃頻式OCT開始被應用在心血管疾病的診斷，以St. Jude、Terumo、Avinger三廠商為代表；而全域式OCT技術則被應用於病理診斷，以LL-Tech廠商為代表，目前在台灣也有發展此類OCT的公司(AMO-B100)。上述雖然都是OCT在不同疾病的應用，但仍脫離不了先前所述的三種OCT架構（TD、SD、SS），以下市場資料也依架構、地區與廠家進行分析。

表三呈現全球OCT產值的資料，預估自2014~2019年，每年都保持7.9%的複合成長率，其中占最大多數的，仍是頻域式OCT，此包含空間域式與掃頻式兩種架構，二者在技術上皆有無法取代的優勢，故仍占據大部分產值。值得注意的是，全域式OCT有較大幅度的複合成長率，此因FF-OCT多用於病理診斷上，受到醫學影像數位化的趨勢影響，醫界開始嘗試使用這類的新工具協助診斷。

若從地區區分市場規模來看，從2012~2014年，北美洲維持最高的產值，但成長幅度最低，此因北美地區為OCT最早用於眼科診斷的區域，且因OCT設備的成本較高，一般的眼科診所不易負擔，只有具規模的地區醫院才有能力負擔。相較而言，新興市場複合成長率反而最高，受惠

▼表三　依架構區分OCT全球市場規模[7]

單位：$ Millions

Type	2012	2013	2014	2019	CAGR% 2014~2019
Frequency Domain OCT (FD-OCT)	591.4	628.2	691.1	1,006.9	7.8
Traditional OCT/Time Domain (TD-OCT)	43.8	46.5	50.4	70.5	6.9
Polarization Sensitive OCT (PS-OCT)	16.7	17.8	19.6	28.7	7.9
Others (FF-OCT and Optical Delay Lines)	27.2	30.2	34.3	58.3	11.2
Total	679.1	722.7	795.4	1,164.4	7.9

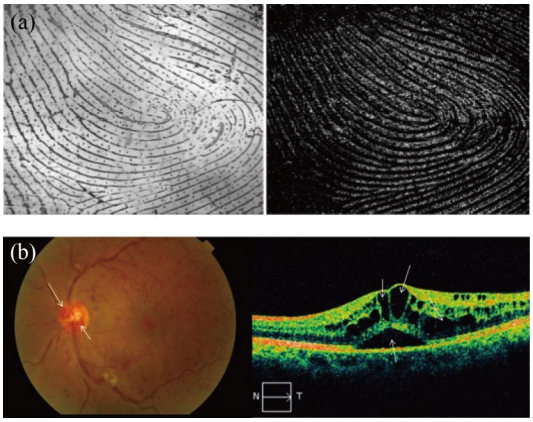
資料來源：BCC Research

於OCT設備本身因為技術與製程的進步，機台造價已經漸趨平價，且因競爭廠商眾多，包括新興市場開始導入的時間較晚，反而可受惠於市場機制，故新興市場呈現較大幅度的成長，此報告為BCC Research 2015年所調查，若以現況而言，新興市場的成長可能遠大於8.5%。

最後聚焦於市場規模最大的FD-OCT系統架構，依據BCC Research機構的調查，此區塊的前五大廠牌為Topcon、Carl Zeiss、Optos PLC、Heidelberg、Thorlabs等。較值得注意的是第五名的Thorlabs，此公司非單只是生產OCT設備的廠商，而是生產與經銷許多光學與光電元件的廠家，該公司生產的OCT設備亦非應用於人體疾病的診斷，大部分為工業或實驗用途，此顯示隱含於人體病灶量測之外，OCT於工業上仍有一定的市場。

應用與趨勢

1995年出現第一個以人類網膜病變的OCT影像，宣示該技術的臨床應用[8]。應用方面大致分為生物醫療研究與非生物醫療，非生物醫療方面，可以將OCT運用於生物特徵辨識，利用具斷層深度影像資訊，觀察一般檢測器看不到的生物特性，

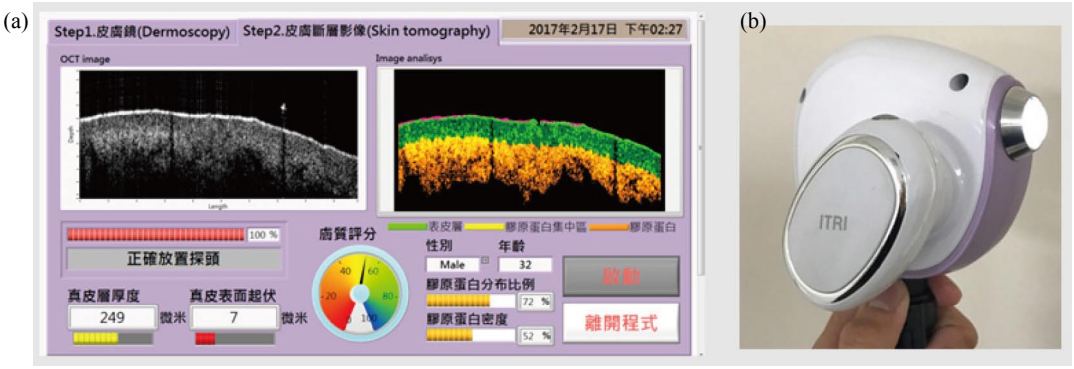


▲圖九　(a)指紋斷層影像；(b)眼底斷層影像[9,11]

如圖九(a)所示的指紋辨識。

航太安全也可以運用OCT觀察金屬表面是否有金屬疲勞之現象[10]，但OCT最大的價值是運用於生物醫療研究，研發新的醫學研究與儀器，造福人類。其中以眼科應用為最大宗，如青光眼、眼底視網膜影像造影等應用，如圖九(b)所示。

皮膚是人體最大的器官，總面積約1.5~2平方公尺，是人體抵禦有害光線及病菌入侵的第一道防線。在過去十年，OCT已被運用於研究活體皮膚組織結構[12]，因此證明，OCT可以看到皮膚的角質層、表皮層、真皮層、血管、毛囊及汗腺[13]。目前幾種研究包括①組織型態上的變化，如



▲圖十　工研院生醫所膚質量測儀，(a)膚質模型軟體；(b)掃描探頭

皮膚彈性、老化、保濕、乾燥、腫瘤的特徵變化[14]；②發炎反應，如銀屑病(Psoriasis)、扁平苔癬(Lichen Planus)、紅斑性狼瘡(Cutaneous Lupus Erythematosus)[15]等，將來可以利用OCT斷層影像資訊做皮膚科老年預防治療。

近年來，醫美產業快速發展，市面上化妝保養品琳瑯滿目，如何有效提供客觀與量化的科學證據，證明保養品、醫美療程是有效的，為未來的趨勢。有別於市售膚質檢測器，OCT技術具有深度影像資訊，可觀察到皮膚深層結構，過去OCT技術尚未普及是因為造價昂貴、體積龐大，工研院生醫所開發出可攜式膚質檢測儀，可快速掃描皮膚，並透過膚質演算模型算出的膚質好壞，如圖十所示，能提供消費者客觀、具科學證據的膚質數據，尋找合適自己肌膚保養品的極佳方案。

參考文獻

1 Nathaniel M. Fried & Arthur L. Burnett, “Novel methods for mapping the cavernous nerves during radical prostatectomy,” Nature Reviews Urology, 12, 451-460, 2015.
2 http://blitiri.blogspot.tw/2013/10/coherence-3-michelson-interferometer.html
3 Wolfgang Drexler and James G. Fujimoto, “Optical Coherence Tomography – Technology and Applications,” Springer.
4 https://www.slideshare.net/Prezi22/lecture-24-5735970
5 Murtaza Ali and Renuka Parlapalli, “Signal Processing Overview of Optical Coherence Tomography Systems for Medical Imaging,” TEXAS INSTRUMENTS White Paper, June, 2010.
6 Eric Swanson, “The growth of the OCT mart.”, 2013.
7 Shalini Shahani Dewan, “Grobal Markets and Technologies for Optical Coherence Tomography (OCT),” BCC Research, 2015.
8 Schuman JS, Hee MR, Arya AV, Pedut-Kloizman T, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA, “Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis,” Curr Opin Ophthalmol, 89-95, 1995.
9 E. Auksorius and A. Boccara, “Fingerprint imaging from the inside of a finger with full-field optical coherence tomography,” Biomedical Optics Express 6, 4465-4471, 2015.
10 Liu, P., Groves, R.M., Benedictus, R., “Signal processing in optical coherence tomography for aerospace material characterization,” SPIE (International Society for Optical Engineering), Optical Engineering, 0332011-0332017, 2013.
11 Abdullah Al-Mujaini, Upender K. Wali, Sitara Azeem, “Optical Coherence Tomography: Clinical Applications in Medical Practice,” Oman Medical Journal, 86-91, 2013.
12 J. Welzel, E. Lankenau, R. Birngruber and R. Engelhardt, “Optical coherence tomography of the human skin,” J Am Acad Dermatol, 37(6), 958-963, 1997.
13 J. Weissman, T. Hancewicz and P. Kaplan, “Optical coherence tomography of skin for measurement of epidermal thickness by shapelet-based image analysis,” Optical Society of America, 12(23), 5760-5769, 2004.
14 J. Lademann, A. Knüttel, H. Richter, N. Otberg, R. v. Pelchrzim, H. Audring, H. Meffert, W. Sterry and K. Hoffmann, “Application of Optical Coherent Tomography for Skin Diagnostics,” Laser Physics, 15(2), 288-294, 2005.
15 J. Welzel, M. Bruhns and H. H. Wolff, “Optical coherence tomography in contact dermatitis and psoriasis,” Archives of dermatological research, 295(2), 50-55, 2003.