

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2013-0037848 (43) 공개일자 2013년04월17일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61B 5/055 (2006.01)		(71) 출원인 서강대학교산학협력단
(21) 출원번호	10-2011-0102334	서울특별시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교)
(22) 출원일자	2011년10월07일	
심사청구일자	없음	(72) 발명자 김현철
		서울특별시 영등포구 여의도동 시범아파트 6동 97호
		(74) 대리인 이준혁

전체 청구항 수 : 총 16 항

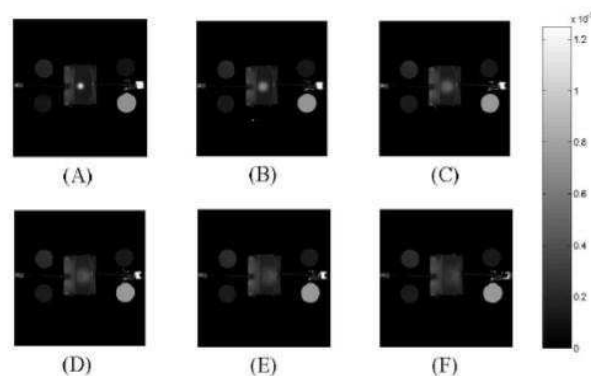
(54) 발명의 명칭 약물 전달 속도를 정량화하는 방법, 이에 의한 MRI 장치

(57) 요약

본 발명은 촬영된 MR 이미지로부터 시간에 따른 약물의 질량중심(center of mass)을 구하여 생체 내의 약물 전달 속도를 정량화하는 방법 및 MRI 장치에 관한 것이다.

본 발명에 의한 방법은 MRI를 이용해 생체 내로 주입된 약물의 농도분포 및 속도를 비침투적으로 정량화할 수 있으며, 관심영역에서의 약물의 분포 및 확산-대류에 의한 이송현상을 시간에 따라 관찰하고 측정할 수 있다. 또한, 본 발명에 의하여 시간에 따른 약물 분포나 약물의 이동현상을 정량화할 수 있으므로 생체 내의 관심영역에서의 약물 기준 농도를 유지할 수 있으며, 반대로 비타겟지역에서의 노출을 최소화 할 수 있는 방법을 제시할 수 있게 되었다.

대표도 - 도7



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	10033726
부처명	지식경제부
연구사업명	산업원천기술개발사업
연구과제명	초음파 멀티 하모닉 영상 기술
주관기관	서강대학교 산학협력단
연구기간	2011.06.01 ~ 2012.05.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호	C7010-1102-0001
부처명	지식경제부
연구사업명	바이오전문인력양성사업
연구과제명	바이오특성화대학원 운영
주관기관	서강대학교 산학협력단
연구기간	2009.01.01 ~ 2013.12.31

특허청구의 범위

청구항 1

약물을 생체 내에 주입하고 소정 시간 간격으로 MR 이미지들을 촬영하는 단계 ;

상기 촬영된 MR 이미지 세기(M)를 T_1 이완 MR 이미지로 변환하고, 상기 T_1 이완 MR 이미지를 MR 농도 이미지로 변환하는 단계 ;

상기 MR 농도 이미지에서 질량중심(center of mass)을 구하고 및 상기 질량중심의 속도를 결정하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 생체내 약물 전달 속도를 정량화하는 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 방법은 상기 MR 이미지들을 촬영하기 전에 T_1 이완 시간과 주입 약물의 농도 관계를 결정하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 생체 내의 약물 전달 속도를 정량화하는 방법.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 T_1 이완 시간과 주입 약물의 농도 관계를 결정하는 단계는

농도를 달리하여 약물을 생체 내에 주입하고 MR 이미지를 촬영하는 단계 ;

각 농도별로 다수의 반전시간(inversion time)과 각 농도의 세기(intensity) 평균을 측정하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 생체 내의 약물 전달 속도를 정량화하는 방법.

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 T_1 이완 시간과 주입 약물의 농도사이의 관계는 하기 수학적 식 8로 표시되는 것을 특징으로 하는 생체 내의 약물 전달 속도를 정량화하는 방법.

[수학적 식 8]

$$\frac{1}{T_1} = m \times C + b \text{--- (8)}$$

m(기울기)은 몰랄 이완도(molar relaxivity), C는 주입 약물의 농도, b는 약물 주입 없는 경우의 물의 자화이완율이다.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 방법은 상기 MR 이미지 세기(M)를 하기 수학적 식 5를 사용하여 T_1 이완 MR 이미지로 변환하는 단계를 포함하는 생체 내의 약물 전달 속도를 정량화하는 방법.

[수학적 식 5]

$$T_1 = -\frac{T_R}{\ln[1-(M/M_0)]} \text{--- (5)}$$

T_R 은 반복시간, M은 관찰된 신호세기이고, M_0 는 완전히 이완된 복셀에서의 자화상태이다.

청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 MR 농도 이미지는 T_1 이완 시간과 주입 약물의 농도사이의 관계를 이용하여 상기 T_1 이완 MR 이미지로부터 결정하는 것을 특징으로 하는 생체 내의 약물 전달 속도를 정량화하는 방법.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 T_1 이완 시간은 반전회복(inversion recovery)에서의 T_1 이완 시간인 것을 특징으로 하는 생체 내의 약물 전달 속도를 정량화하는 방법.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 방법은 상기 MR 농도 이미지에서 임의의 기점(origin)을 할당하고 하기 수학식 6을 사용하여 상기 질량중심을 결정하는 것을 특징으로 하는 생체 내의 약물 전달 속도를 정량화하는 방법.

[수학식 6]

$$(a) X_{cm} = \frac{1}{M} \times \sum_i m_i x_i \quad (b) Y_{cm} = \frac{1}{M} \times \sum_j m_j y_j \quad (c) Z_{cm} = \frac{1}{M} \times \sum_k m_k z_k \quad \text{---(6)}$$

M은 계의 총 질량, m_i , m_j , m_k 는 단위부피당 Gd-DTPA의 질량, x_i , y_j , z_k 는 임의의 기점으로부터 각 픽셀들의 x, y, z축이다

청구항 9

제 8항에 있어서, 상기 방법은 하기 수학식 7을 사용하여 상기 질량중심의 속도를 결정하는 것을 특징으로 하는 생체 내의 약물 전달 속도를 정량화하는 방법.

[수학식 7]

$$\text{Velocity} = \sqrt{(x_{cm1} - x_{cm2})^2 + (y_{cm1} - y_{cm2})^2 + (z_{cm1} - z_{cm2})^2} / \text{time} \quad \text{---(7)}$$

청구항 10

RF 펄스를 입력하고, 여기된 스핀이 발생하는 전자파인 MR신호를 수신하는 RF 코일 구동부 ;

상기 RF 코일 구동부로부터 MR 신호를 수집하여 데이터 처리부에 보내는 데이터 수집부 ;

상기 MR 신호를 수집하여 MR 이미지로 생성하고, 상기 MR 이미지의 세기(M)를 T_1 이완 MR 이미지로 변환하며 이를 다시 MR 농도 이미지로 변환하고, 및 상기 MR 농도 이미지로부터 시간에 따른 주입 약물의 질량중심(center of mass)을 구하여 생체 내의 약물 전달 속도를 결정하는 데이터 처리부 ; 및

상기 설정된 조건에 따라 RF 코일 구동부의 RF 펄스 입력을 제어하고, 상기 데이터 수집부의 MR 신호를 수신 및 저장하고, 및 상기 데이터 처리부의 변환 및 연산을 제어하고 발생된 데이터를 저장하는 제어부를 포함하는 것을 특징으로 하는 MRI 장치.

청구항 11

제 10항에 있어서, 상기 데이터 처리부는 상기 MR 이미지 세기(M)를 하기 수학식 5를 사용하여 T_1 이완 MR 이미지로 변환하는 것을 특징으로 하는 MRI 장치.

[수학식 5]

$$T_1 = -\frac{T_R}{\ln[1-(M/M_0)]} \quad \text{---(5)}$$

T_R 은 반복시간, M은 관찰된 신호세기이고, M_0 는 완전히 이완된 복셀에서의 자화상태이다.

청구항 12

제 10항에 있어서, 상기 데이터 처리부는 기 저장된 T_1 이완 시간과 주입 약물의 농도사이의 관계를 이용하여 상기 T_1 이완 MR 이미지로부터 상기 MR 농도 이미지를 결정하는 것을 특징으로 하는 MRI 장치.

청구항 13

제 10항에 있어서, 상기 데이터 처리부는 상기 MR 농도 이미지에서 임의의 기점(origin)을 할당하고 하기 수학식 6을 사용하여 상기 질량중심을 결정하는 것을 특징으로 하는 MRI 장치.

[수학식 6]

$$(a) X_{cm} = \frac{1}{M} \times \sum_i m_i x_i \quad (b) Y_{cm} = \frac{1}{M} \times \sum_j m_j y_j \quad (c) Z_{cm} = \frac{1}{M} \times \sum_k m_k z_k \quad \text{---(6)}$$

M은 계의 총 질량, m_i 는 단위부피당 Gd-DTPA의 질량, x_i , y_j , z_k 는 임의의 기점으로부터 각 픽셀들의 x, y, z축이다

청구항 14

제 13항에 있어서, 상기 데이터 처리부는 하기 수학식 7을 사용하여 상기 질량중심의 속도를 결정하는 것을 특징으로 하는 MRI 장치.

[수학식 7]

$$\text{Velocity} = \sqrt{(x_{cm1} - x_{cm2})^2 + (y_{cm1} - y_{cm2})^2 + (z_{cm1} - z_{cm2})^2} / \text{time} \quad \text{---(7)}$$

청구항 15

MRI 장치 및 유속 측정장치를 구비하여 생체 내의 약물 전달 속도를 정량화하는 시스템으로서, 상기 유속 측정 장치는

MRI 장치에 저장된 MR 이미지 세기(M)를 불러오는 수신부 ;

상기 수신부로부터 받은 상기 MR 이미지 세기를 MR 농도 이미지로 변환하고, 및 상기 MR 농도 이미지로부터 시간에 따른 주입 약물의 질량중심(center of mass)을 결정하는 변환부를 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 전달 속도를 정량화하는 시스템.

청구항 16

제 15항에 있어서, 상기 변환부는 기 저장된 T_1 이완 시간과 주입 약물의 농도사이의 관계를 이용하여 상기 MR 농도 이미지를 결정하는 것을 특징으로 하는 약물 전달 속도를 정량화하는 시스템.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 약물 전달 속도를 정량화하는 방법 및 MRI 장치에 관한 것으로서 보다 상세하게는 촬영된 MR 이미지로부터 시간에 따른 약물의 질량중심(center of mass)을 구하여 생체 내의 약물 전달 속도를 정량화하는 방법 및 MRI 장치에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 약물전달의 우선 목표는 부작용을 피하기 위해 비타겟 조직에의 약물 노출을 최소화하는 반면에 타겟 지역에서의 치료 약물농도를 유지하기 위한 것이다. 하나의 접근 방법으로서 국부 유지되는 약 방출 디바이스가 사용되었으며, 이것은 확산과 대류를 통해 치료약을 운반하는 방법이다.

[0003] 신약개발 방법의 개발과 평가에 있어서 가해진 약의 농도 프로파일을 비침투적으로 측정하는 것이 중요하다. 종래기술로서 방사선촬영법(AUTORADIOGRAPHY)과 면역형광법(immunofluorescence)이 가해진 약의 농도 분포를 측정하기 위한 일반적인 방법으로 사용되어 왔다. 그러나, 이들 방법은 시간에 따른 생체내의 변화를 판단하기 위해서 시험 동물에 약을 투입하고 약 투입 시간 포인트 개수로 이들을 생체 분해하여 분석을 수행하여

야 하는 문제가 있다.

[0004] MRI는 생체 내에서 작은 분자들의 분포를 추적하기 위해 사용할 수 있는 비침투적 이미지 기술이다. 자기 공명 이미징법(磁氣共鳴映像法, MRI: Magnetic Resonance Imaging)은 자력에 의하여 발생되는 자기장으로 생체의 임의의 단층상을 얻을 수 있는 방법이다. 자기 공명 이미징법은 원자핵을 강한 자기장에 위치시켜 세차운동을 일으키고, 이로 인하여 발생되는 자기장으로 자화된 원자핵에 고주파를 가하면 고에너지 상태로 존재하다가 고주파를 제거시키면 원자핵이 고주파를 방출하게 되는데, 인체를 구성하는 물질의 자기적 성질을 측정하여 재구성시켜 영상화하는 기술이다. MRI는 뇌혈류 및 심장 움직임의 시간에 따른 변화를 관찰하고 측정할 수 있다.

[0005] 앞선 MRI연구는 고분자 시스템에서 확산을 연구하였는데, 바이오리액터의 셀 농도를 측정하고, 조직 내의 작은 분자들의 메타볼릭(metabolite)을 결정하였다. 몇 개의 논문은 MRI를 이용하면 약물 확산 측정이 유용함을 제시하였으나 거의 대부분은 대류에 대해서만 다루고 있으며, 약물 전달 속도를 정량화한 시도는 없었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 MRI를 이용해 생체 내로 주입된 약물의 농도분포 및 속도를 비침투적으로 정량화하는 것이다.

[0007] 본 발명은 생체 내의 관심영역에서의 약물의 분포 및 확산-대류에 의한 이송현상을 정량화하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명의 하나의 양상은 주입 약물의 MR 이미지를 촬영하여 얻은 MR 이미지로부터 시간에 따른 주입 약물의 질량중심(center of mass)을 구하고, 상기 질량중심의 시간에 따른 변화량으로부터 속도를 결정하는 약물 전달 속도를 정량화하는 방법에 관계한다.

[0009] 다른 양상에서 본 발명은 약물을 생체 내에 주입하고 소정 시간 간격으로 MR 이미지들을 촬영하는 단계; 상기 촬영된 MR 이미지 세기(M)를 T1 이완 MR 이미지로 변환하고, 상기 T1 이완 MR 이미지를 MR 농도 이미지로 변환하는 단계; 상기 MR 농도 이미지에서 질량중심(center of mass)을 구하고 및 상기 질량중심의 시간에 따른 변화량으로부터 속도를 계산하는 단계를 포함하는 생체내 약물 전달 속도를 정량화하는 방법에 관계한다.

[0010] 다른 양상에서 본 발명은 RF 펄스를 입력하고, 여기된 스핀이 발생하는 전자파인 MR신호를 수신하는 RF 코일 구동부; 상기 RF 코일 구동부로부터 MR 신호를 수집하여 데이터 처리부에 보내는 데이터 수집부; 상기 MR 신호를 수집하여 MR 이미지로 생성하고, 상기 MR 이미지의 세기(M)를 T1 이완 MR 이미지로 변환하며 이를 다시 MR 농도 이미지로 변환하고, 및 상기 MR 농도 이미지로부터 시간에 따른 주입 약물의 질량중심(center of mass)을 구하여 생체 내의 약물 전달 속도를 결정하는 데이터 처리부; 및 상기 설정된 조건에 따라 RF 코일 구동부의 RF 펄스 입력을 제어하고, 상기 데이터 수집부의 MR 신호를 수신 및 저장하고, 및 상기 데이터 처리부의 변환 및 연산을 제어하고 발생된 데이터를 저장하는 제어부를 포함하는 MRI 장치에 관계한다.

[0011] 또 다른 양상에서 본 발명은 MRI 장치 및 유속 측정장치를 구비하여 생체 내의 약물 전달 속도를 정량화하는 시스템으로서, 상기 유속 측정 장치는 MRI 장치에 저장된 MR 이미지 세기(M)를 불러오는 수신부; 상기 수신부로부터 받은 상기 MR 이미지 세기를 MR 농도 이미지로 변환하고, 및 상기 MR 농도 이미지로부터 시간에 따른 주입 약물의 질량중심(center of mass)을 결정하는 변환부를 포함하는 약물 전달 속도를 정량화하는 시스템에 관계한다.

발명의 효과

[0012] 본 발명에 의한 방법은 MRI를 이용해 생체 내로 주입된 약물의 농도분포 및 속도를 비침투적으로 정량화할 수 있으며, 관심영역에서의 약물의 분포 및 확산-대류에 의한 이송현상을 시간에 따라 관찰하고 측정할 수 있다.

[0013] 본 발명에 의하여 시간에 따른 약물 분포나 약물의 이동현상을 정량화할 수 있으므로 생체 내의 관심영역에서의 약물 기준 농도를 유지할 수 있으며, 반대로 비타겟지역에서의 노출을 최소화 할 수 있는 방법을 제시할 수 있게 되었다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 본 발명의 일구현예 따른 MRI 장치의 개략도이다.

도 2는 본 발명의 일 구현예에 따른 1wt% TreviGel에서 0.001M Gd-DTPA의 세기 이미지를 수 개의 반전 시간들에서 나타낸다 ; (A)20, (B)30, (C)50, (D)70, (E)100, (F)200, (G)300, (H)400, (I)600, (J)800, (K)1000, (L)1200, (M)1500, (N)2000, (O)2500.

도 3은 본 발명의 일 구현예에 따른 1wt% TreviGel에서 0.001M Gd-DTPA의 T1이완 시간을 결정하기 위한 수 개의 반전시간들에서의 0.001M Gd-DTPA의 세기 값을 나타내고(A), 수학적 2를 이용해 MR 신호를 regress한 그래프이다(B).

도 4는 1wt% TreviGel에서 Gd-DTPA의 농도와 T1이완 시간과의 관계를 나타내는 그래프이다.

도 5는 Gd-DTPA를 주입한 후 (A)10분, (B)1시간, (C)2시간, (D)3시간, (E)4시간, (F)5시간 후의 MR 이미지 세기이고, (G)는 4000 반복 시간에 의해 완전히 이완된 이미지이다.

도 6은 Gd-DTPA를 주입한 후 (A)10분, (B)1시간, (C)2시간, (D)3시간, (E)4시간, (F)5시간 후의 T1 이완 MR 이미지이다.

도 7은 Gd-DTPA를 주입한 후 (A)10분, (B)1시간, (C)2시간, (D)3시간, (E)4시간, (F)5시간 후의 MR 농도 이미지이다.

도 8은 주입지역으로부터 겔의 좌단에서 우단까지의 각 시간 포인트에서 겔 내의 Gd-DTPA의 분포를 나타내는 그래프이다. 점(dot)은 실험 데이터이고, 선(line)은 대류 유속 $2.6 \times 10^{-5} \text{ cm sec}^{-1}$, 확산계수 $3.2 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1}$ 를 적용한 시뮬레이션 결과를 나타낸다.

도 9는 부피 측정 유속(점선)과 질량중심점에 근거하여 계산된 속도를 비교한 그래프이다.

도 10, 도 11은 질량중심을 입증하기 위한 시뮬레이션 결과이다. 도 10은 계산된 질량중심에 의한 유속과 부피 유속과의 비교이고, 도 11은 시간에 따른 농도변화를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 발명에 의한 생체 내의 약물 전달 속도를 정량화하는 방법은 주입 약물의 MR 이미지를 촬영하여 얻은 MR 이미지로부터 시간에 따른 주입 약물의 질량중심(center of mass)을 구하여 농도분포 및 속도를 비침투적으로 정량화할 수 있다.

[0016] 이하에서, 본 발명에 대해 상술한다.

[0017] 본 발명에서는 약물을 생체 내에 주입하고 소정 시간 간격으로 MR(Magnetic Resonance, 자기 공명) 이미지를 촬영하는 단계, 상기 촬영된 MR 이미지 세기(M)를 T1 이완 MR 이미지로 변환하고, 상기 T1 이완 MR 이미지를 MR 농도 이미지로 변환하는 단계, 상기 MR 농도 이미지에서 질량중심(center of mass)을 구하고 및 상기 질량중심의 속도를 계산하는 단계를 포함한다.

[0018] 본 발명에 사용되는 MRI 장치는 공지된 것을 사용할 수 있으며 이에 제한이 있는 것은 아니다. 본 발명에 관련된 MRI의 일반적인 기술에 대해 먼저 간단히 설명한다.

[0019] 먼저 T_R 는 반복 시간을 말한다. 반복 시간(T_R)은 공명 신호를 얻기 위해 사용되는 RF 펄스를 생성하는 시간 간격을 말하고, 세로 완화(longitudinal relaxation, Spin-Lattice)(T_1 이완, 스핀격자 이완)량을 결정한다.

[0020] T_E 는 에코(지연) 시간(이하, 에코 시간)을 말한다. 에코 시간(T_E)은 스핀을 여기하는 최초의 RF 펄스를 출력한 뒤 에코 신호를 얻기까지의 시간을 말한다. 에코 시간(T_E)은 가로 자화(transverse magnetization)의 스핀의 분산의 정도(가로완화, T_2 이완, 스핀-스핀 이완)를 결정한다.

[0021] T_1 는 세로 이완 시간(또는 스핀-격자 이완 시간)(이하, T_1 이완시간, 또는 T_1 이라 함)을 말한다. 고주파를 쬔 직후에 시간이 경과함에 따라, 원자핵들이 Z방향으로 재 자화되면서 평균자화는 점차 커지는데, 처음

상태의 63%의 평균자화가 Z방향으로 형성될 때까지의 시간을 T_1 이완 시간 이라고 정의한다.

[0022] T_2 는 가로 이완 시간(또는 스핀-스핀 완화 시간)(이하, T_2 이완 시간 또는 T_2)을 말한다. T_2 이완시간은 X-Y평면의 평균자화가 감쇄(Dephasing)에 의해 처음의 37%까지 감소하는데 걸리는 시간으로 정의된다.

[0023] 반전회복(Inversion Recovery)은 90° 펄스를 가하기 전에 먼저 180° 펄스를 주는 방식으로서 이에 의해 평균자화는 180° 반대방향으로 반전되고, 이때부터 이완이 시작된다. 일정한 시간 후에, 즉 뇌실질과 뇌척수액의 평균 재자화의 차이가 최대치가 될 때 다시 90° 펄스를 가하는 방식이다.

[0024] 스핀에코(Spin echo)란 90° 펄스를 준 후에 180° 펄스를 주면 에코신호가 나타나는데 이 에코신호를 포착하는 방법이다. 이러한 spin-echo방식은 T_R 과 T_E (Echo time : 90° 펄스에서부터 180° 펄스를 준 후 에코신호가 나올 때까지의 시간)를 다양하게 변화시킴으로써 T_1 Weighted T_2 Weighted Image, T_1 과 T_2 의 혼합영상(Mixed Image) Spin-Density 등을 다양하게 얻을 수 있다.

[0025] MR 이미지를 MR 농도 이미지로 변환하는 단계

[0026] 본 발명에서는 약물(조영제 Gd-DTPA 등 포함, 이하 약물(DRUG)이라 함)의 농도분포를 결정하기 위해 T_1 weighted spin-echo MRI를 사용하였다.

[0027] 본 발명에서는 반전회복(inversion recovery)이 약물의 T_1 이완 시간 범위를 결정하기 위해 사용된다. 180° 펄스와 초기 여기 펄스사이의 시간인 반전시간은 두 개의 펄스 사이의 발생하는 T_1 이완값을 결정한다. 본 발명에서의 상기 T_1 이완 시간은 반전회복(inversion recovery)에서의 T_1 이완 시간인 것이 바람직하다.

[0028] 스핀 에코 이미지의 MR반전 회복에서의 신호세기는 하기 수학식 1로 표현된다.

[0029] [수학식 1]

$$M = |M_0 \times [1 - (1 - F) \times \exp(-T_I/T_1)] - F \times \exp(-T_R/T_1)] \times \exp(-T_E/T_2) \quad \text{--- (1)}$$

[0030]

[0031] M은 관찰된 신호세기이고, M_0 는 완전히 이완된 복셀에서의 자화상태이다. F는 플립 앵글의 코사인, T_1 는 반전시간(inversion time), T_1 이완 시간, T_2 이완 시간, T_E 는 에코 시간, T_R 은 반복시간, $T_E \ll T_2$ 및 T_R 이 $5 \times T_1$ 보다 크면 상기 식이 하기 수학식 2와 같이 단순화된다.

[0032] [수학식 2]

$$M = |M_0 \times [1 - (1 - F) \times \exp(-T_I/T_1)]| \quad \text{---(2)}$$

[0033]

[0034] 또한, 약물 전달 데이터는 MRI 스핀 에코 시퀀스에 의해 발생되고, 단일 스핀 에코 펄스 시퀀스로부터 얻어지는 신호세기 M은 하기 수학식 3으로 구할 수 있다.

[0035] [수학식 3]

$$M = M_0 \times [1 - 2 \times \exp(-(T_R - T_E/2)T_1)] + \exp(-T_R/T_1)] \times \exp(-T_E/T_2) \quad \text{---(3)}$$

[0036]

[0037] T_1 weighted 시퀀스에서, T_E 가 T_2 , T_R 에 비해 매우 작으면 수학식 3은 하기 수학식 4로 단순화된다.

[0038] [수학식 4]

$$M = M_0 \times [1 - \exp(-T_R/T_1)] \quad \text{---(4)}$$

[0039]

[0040] 알려진 MR변수들로부터 복셀에서의 T_1 값은 하기 수학식 5와 같이 표현될 수 있다.

[0041] [수학식 5]

$$T_I = -\frac{T_R}{\ln[1-(M/M_0)]} \quad (5)$$

[0042]

[0043] 본 발명은 상기 촬영된 MR 이미지 세기(M)를 T_1 이완 MR 이미지로 변환하고, 상기 T_1 이완 MR 이미지를 MR 농도 이미지로 변환하는 단계를 포함한다.

[0044] 상기 MR 이미지 세기(M)를 T_1 이완 MR 이미지로 변환할 수 있다.

[0045] 본 발명에서는 상기 수학식 5를 사용하여 상기 MR 이미지 세기(M)를 T_1 이완 MR 이미지로 변환할 수 있다.

[0046] 또한, 상기 MR 농도 이미지는 T_1 이완 시간과 주입 약물의 농도사이의 관계를 이용하여 상기 T_1 이완 MR 이미지로부터 결정할 수 있다.

[0047] 상기 T_1 이완 시간과 주입 약물의 농도사이의 관계는 상기 MR 이미지들을 촬영하기 전에 실험에 의해 결정할 수 있다.

[0048] 상기 T_1 이완 시간과 주입 약물의 농도 관계를 결정하는 단계는

[0049] 농도를 달리하여 약물을 생체 내에 주입하고 MR 이미지를 촬영하는 단계 ; 각 농도별로 다수의 반전시간(inversion time)과 각 농도의 세기(intensity) 평균을 측정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0050] 각 농도용액에서 T_1 이완 값을 측정하기 위해 수 개의 다른 반전시간 T_1 을 측정하고, 이들 반전시간에서 각 농도의 세기(M) 값은 각 약물 농도에 대한 T_1 을 측정하기 위해 수학식 2로 변환(REGRESS)되고, 약물 농도와 T_1 이완 시간과의 관계는 하기 수학식 8로 표시된다.

[0051] [수학식 8]

$$\frac{1}{T_1} = m \times C + b \quad (8)$$

[0052]

[0053] m(기울기)은 몰랄 이완도(molar relaxivity), C는 주입 약물의 농도, b는 약물 주입 없는 경우의 물의 자화이완율이다.

[0054]

[0055] 질량중심 및 그 속도를 결정하는 단계

[0056] 본 발명은 상기 MR 농도 이미지에서 질량중심(center of mass)을 구하고 및 상기 질량중심의 속도를 결정하는 계산하는 단계를 포함한다.

[0057] 상기 방법은 상기 MR 농도 이미지에서 임의의 기점(origin)을 할당하고 하기 수학식 6을 사용하여 상기 질량중심을 결정할 수 있다.

[0058] [수학식 6]

$$(a) X_{cm} = \frac{1}{M} \times \sum_i m_i x_i \quad (b) Y_{cm} = \frac{1}{M} \times \sum_j m_j y_j \quad (c) Z_{cm} = \frac{1}{M} \times \sum_k m_k z_k \quad \dots(6)$$

[0059]

[0060] M은 계의 총 질량, m_i , m_j , m_k 는 단위부피당 주입 약물의 질량, x_i , y_j , z_k 는 임의의 기점으로부터 각 픽셀들의 x, y, z축이다.

[0061] 질량중심의 속도는 질량중심의 시간에 따른 변화량으로부터 결정할 수 있으며 이를 하기 수학식 7로 나타낼 수 있다.

[0062] [수학식 7]

$$\text{Velocity} = \sqrt{(x_{cm1} - x_{cm2})^2 + (y_{cm1} - y_{cm2})^2 + (z_{cm1} - z_{cm2})^2} / \text{time} \quad \text{---(7)}$$

[0063]

[0064] 본 발명에 의한 방법은 촬영된 MR 이미지를 이용해 생체 내로 주입된 약물의 농도분포 및 속도를 비침투적으로 정량화할 수 있다. 즉, 관심영역에서의 약물의 분포 및 확산-대류에 의한 이송현상을 시간에 따라 관찰하고 측정할 수 있다.

[0065] 다른 양상에서 본 발명은 주입된 약물의 촬영 MR 이미지로부터 이동속도를 측정할 수 있는 MRI 장치에 관계한다.

[0066] 본 발명의 MRI 장치는 RF 펄스를 입력하고, 여기된 스핀이 발생하는 전자파인 MR신호를 수신하는 RF 코일 구동부 ; 상기 RF 코일 구동부로부터 MR 신호를 수집하여 데이터 처리부에 보내는 데이터 수집부 ; 상기 MR 신호를 수집하여 MR 이미지로 생성하고, 상기 MR 이미지의 세기(M)를 T1 이완 MR 이미지로 변환하며 이를 다시 MR 농도 이미지로 변환하고, 및 상기 MR 농도 이미지로부터 시간에 따른 주입 약물의 질량중심(center of mass)을 구하여 생체 내의 약물 전달 속도를 결정하는 데이터 처리부 ; 및 상기 설정된 조건에 따라 RF 코일 구동부의 RF 펄스 입력을 제어하고, 상기 데이터 수집부의 MR 신호를 수신 및 저장하고, 및 상기 데이터 처리부의 변환 및 연산을 제어하고 발생된 데이터를 저장하는 제어부를 포함한다.

[0067] 도 1은 본 발명의 일구현에 따른 MRI 장치의 개략도이다. 도 1을 참조하면, 본 발명에 의한 MRI 장치는 마그네트 시스템(100), RF 코일 구동부(110), 데이터 수집부(120), 데이터 처리부(130) 및 제어부(140)를 포함한다.

[0068] 상기 마그네트 시스템(100)은 공지된 마그네트시스템을 사용할 수 있으며 이에 대한 제한이 있는 것은 아니다. 일례로 상기 마그네트 시스템(100)은 주자장 코일부(102), 구배 코일부(106), RF 코일부(108)를 포함한다.

[0069] 상기 RF 코일 구동부(110)는 RF 펄스를 입력하고, 여기된 스핀이 발생하는 전자파인 MR신호를 수신하는 기능을 할 수 있는 것이면 이미 공지된 것을 제한 없이 사용할 수 있다. 예를 들어, 상기 RF 코일 구동부(110)는 RF 코일부(108)의 송신코일(송신용 RF 코일)을 구동하여 생체(300)내의 스핀을 여기하기 위한 고주파자장을 형성한다. 수신코일(수신용 RF 코일)이 여기된 스핀이 발생하는 전자파인 자기공명(MR) 신호를 검출한다.

[0070] 상기 데이터 수집부(120)는 제어부(140)의 제어를 기초로 수신용 RF 코일로 검출한 MR 신호가 공급되고 (수집하고) 이 신호를 데이터 처리부(130)에 보낸다.

[0071] 데이터 처리부(130)는 컴퓨터를 구비하고, 이 컴퓨터의 메모리는 다양한 프로그램을 저장한다. 이들 프로그램에 의해 데이터 처리부(130)는 제어부(140)와 협동하여 MR 신호를 수집하여 MR 이미지로 생성하고, 상기 MR 이미지의 세기(M)를 T1 이완 MR 이미지로 변환하며 이를 다시 MR 농도 이미지로 변환할 수 있다. 상기 데이터 처리부(130)는 상기 MR 농도 이미지로부터 시간에 따른 주입 약물의 질량중심(center of mass)을 구하여 생체 내의 약물 전달 속도를 결정할 수 있다. 데이터 처리부(170)는 처리 결과를 MR 이미지, 숫자 및 기호로 표시부에 표시할 수 있다.

[0072] 상기 제어부(140)는 설정된 조건에 따라 RF 코일 구동부의 RF 펄스 입력을 제어할 수 있다. 또한, 상기 제어부(140)는 상기 데이터 수집부의 MR 신호를 수신 및 저장하고, 상기 데이터 처리부의 변환 및 연산을 제어하고, 데이터 처리부에서 발생된 데이터를 메모리에 저장한다.

[0073] 상기 데이터 처리부는 상기 MR 이미지 세기(M)를 하기 수학식 5를 사용하여 T1 이완 MR 이미지로 변환할 수 있다.

[0074] [수학식 5]

$$T_1 = -\frac{T_R}{\ln[1-(M/M_0)]} \quad \text{---(5)}$$

[0075]

[0076] 상기 데이터 처리부는 기 저장된 T1 이완 시간과 주입 약물의 농도사이의 관계를 이용하여 상기 T1 이완 MR 이

미지로부터 상기 MR 농도 이미지를 결정할 수 있다.

상기 데이터 처리부는 상기 MR 농도 이미지에서 임의의 기점(origin)을 할당하고 수학적 식 6을 사용하여 상기 질량중심을 결정할 수 있다.

[수학적 식 6]

$$(a) X_{cm} = \frac{1}{M} \times \sum_i m_i x_i \quad (b) Y_{cm} = \frac{1}{M} \times \sum_j m_j y_j \quad (c) Z_{cm} = \frac{1}{M} \times \sum_k m_k z_k \quad \text{---(6)}$$

M은 계의 총 질량, m_i, m_j, m_k 는 단위부피당 주입 약물의 질량, x_i, y_j, z_k 는 임의의 기점으로부터 각 픽셀들의 x, y, z축이다.

상기 데이터 처리부는 수학적 식 7을 사용하여 상기 질량중심의 속도를 결정한다.

[수학적 식 7]

$$\text{Velocity} = \sqrt{(x_{cm1} - x_{cm2})^2 + (y_{cm1} - y_{cm2})^2 + (z_{cm1} - z_{cm2})^2} / \text{time} \quad \text{---(7)}$$

상기 MRI 장치에서 MR 신호를 수집하여 질량중심을 결정하고, 이의 유속을 구하는 일련의 내용은 앞에서 상술한 약물 전달 속도를 정량화하는 방법을 참고할 수 있다.

다른 양상에서, 본 발명은 MRI 장치 및 유속 측정장치를 구비하여 생체 내의 약물 전달 속도를 정량화하는 시스템에 관계한다. 상기 유속 측정 장치는 MRI 장치에 저장된 MR 이미지 세기(M)를 불러오는 수신부 ; 상기 수신부로부터 받은 상기 MR 이미지 세기를 MR 농도 이미지로 변환하고, 및 상기 MR 농도 이미지로부터 시간 에 따른 주입 약물의 질량중심(center of mass)을 결정하는 변환부를 포함할 수 있다.

상기 변환부는 기 저장된 T1 이완 시간과 주입 약물의 농도사이의 관계를 이용하여 상기 MR 농도 이미지를 결정할 수 있다.

상기 약물 전달 속도를 정량화하는 시스템은 MR 신호를 수집하여 질량중심을 결정하고, 이의 유속을 구하는 일련의 내용에 대해서 앞에서 상술한 약물 전달 속도를 정량화하는 방법을 참고할 수 있다.

이하에서 실시예를 들어 본 발명에 대하여 더욱 상세하게 설명할 것이나, 이러한 실시예들은 본 발명의 보호범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

Gd-DTPA의 농도와 T1이완 시간과의 관계 결정

MRI 신호세기와 약물(여기서는 조영제로서 Gd-DTPA 사용) 농도와의 관계를 나타내는 Calibration curve는 1% Trevi 겔(TreviGel™ 500 powder, Trevigen, Gaithersburg, MD, USA)에서의 알려진 Gd-DTPA 농도로부터 결정한다. 1wt% 겔 용액은 PBS 100ml(pH=7.4)에서 Trevi 겔 파우더 1g을 첨가하여 제조한다. 0.5M Gd-DTPA 오리지널 용액(MagnevistBerlex, Richmond, CA, USA)을 상기 겔 용액에 첨가하여 $1.0 \times 10^{-3}M$, $5.0 \times 10^{-4}M$, $2.5 \times 10^{-4}M$, $1.0 \times 10^{-4}M$, $5.0 \times 10^{-5}M$, $2.5 \times 10^{-5}M$, $1.0 \times 10^{-5}M$, $5.0 \times 10^{-6}M$, and $2.5 \times 10^{-6}M$ 농도로 제조하였다. 이 용액들을 15ml 플라스틱 vials에 각각 넣고, 어둔 상태의 상온에서 보관하였다. 이어서 BrukerAvance console (Bruker-biospin, Billerica, MA, USA)을 사용하여 4.7 TELS MAGNET으로 MRI를 촬영하였다. 상기 용액들을 15cm 직경의 볼륨 코일 내에 놓고, 각 농도용액에서 T1이완 값을 측정하기 위해 15개의 다른 반전시간 TI를 측정하였다 ; 20, 30, 50, 70, 100, 200, 300, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1500, 2000, 2500밀리초. MR 스캐닝 변수는 10cm× 10cm field of view(FOV), 128× 64 acquisition 매트릭스 사이즈에서 $T_R/T_E=6000/8.5$ 밀리초이다. 표준용액의 그레이 scale 이미지는 MAYLAB(version 6.5, Mathworks Inc., Natick, MA, USA)를 사용하여 처리하고, 각 농도의 ROI 세기 평균은 이미지J 소프트웨어(version 1.27z, National Institutes of Health, Bethesda, USA)로 결정하였다.

- [0092] 몇 개의 반전시간에서 각 농도의 세기값은 각 Gd-DTPA 농도에 대한 T1을 측정하기 위해 수학적 2로 변환되고, Gd-DTPA의 농도와 T1이완시간과의 관계는 수학적 8로 표시한다.
- [0093] 도 2는 수 개의 반전시간들에서, 1wt% TreviGel에의 0.001M Gd-DTPA의 세기 이미지를 나타낸다((A)20, (B)30, (C)50, (D)70, (E)100, (F)200, (G)300, (H)400, (I)600, (J)800, (K)1000, (L)1200, (M)1500, (N)2000, (O)2500). 즉, 도 2는 다른 반전시간들에서 0.001M Gd-DTPA의 신호세기의 변화를 나타내고 있다.
- [0094] 도 3A는 1wt% TreviGel에서 0.001M Gd-DTPA의 T1이완 시간을 결정하기 위한 수 개의 반전시간들에서의 0.001M Gd-DTPA의 세기 값을 나타내고(도 3A), 도 3B는 수학적 2를 이용해 MR 신호를 변환한 그래프이다. 이미지 J 소프트웨어를 사용하고, 각 반전시간에서 세기값의 평균 표준이탈이 결정되고 이것을 도 3A에 나타내었다. -신호의 MR 이미지들의 세기 값은 +이기 때문에, 부호의 변화는 각 세기 이미지에서 실제 자화를 만들기 위해 이완시간 내에서 첨점(cusp point)에 의해 결정된다. 도 3A에서 첨점 포인트보다 앞선 세기 값들은 -가 곱해지고, 1wt% 겔 용액내에서 0.001M Gd-DTPA 농도에 대한 T1이완 시간을 계산하기 위해 수학적 2를 사용하여 피팅하여 도 3B를 나타내었다.
- [0095] 도 4는 1wt% TreviGel에서 Gd-DTPA의 농도와 T1이완 시간과의 관계를 나타내는 그래프이다. 0.001M Gd-DTPA의 처리와 같은 방법으로 다른 Gd-DTPA 농도에서의 T1이완 시간들이 결정되고, $1.0 \times 10^{-6} \text{ M}$ and $1.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ 범위에서 T1 이완시간이 $4.71 \times \text{concentration(M)} + 4.26 \times 10^{-4}$ ($R^2 = 0.986$)로 변환(regress)하여 도 4로 표시하였다.
- [0096] 확산-대류 MR 이미지
- [0097] 플라스틱 장치를 1% Trevi 겔 내에 Gd-DTPA가 있는 경우 대류-확산을 연구하기 위해 제조하였다. 이 장치는 평면 윈도우를 통해 광시야를 용인할 수 있도록 편평한 표면을 가진다. 이 장치의 좌 우측 부분은 함몰된 캐비티가 있고, 이것은 겔을 통해 물이 균일하게 흐를 수 있도록 하기 위해 물을 함유한다. 챔버의 중심은 1% 겔로 채워진다. 겔과 유체 챔버는 0.45 μm 밀리포어 멤베레인(Duraporemembrane filters, Millipore, MA, USA)으로 분리된다. 확산-대류 챔버로 1%겔 용액을 넣고, 물 챔버는 증류수로 채운다. MRI 전에, 0.1ml에 필요한 시간을 측정함으로써 상기 겔을 통한 물의 유속이 계산되고 설정된다. 압력변화는 영향이 거의 없다.
- [0098] 물의 흐름이 정상상태로 유지된 후에, $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ Gd-DTPA가 인젝트된다. 사용된 스핀에코 변수는 $T_R/T_E=200/9.0$ 밀리초, 10cm $\times$ 10cm field of view(FOV), 256 $\times$ 256 획득 매트릭스(acquistion matrix)이다.
- [0099] 상기 겔의 MR 이미지는 5시간 동안 매 20분마다 측정되었다. 모든 MR이미지는 16bit signed interger raw data로부터 MATLAB으로 현상하였다. 전체적으로 이완된 MR이미지를 얻기 위해 4000msec 반복시간이 사용되었다. 질량중심 측정은 MR 이미지상에서 겔을 통한 물의 대류속도를 예측하기 위해 각 시간 포인트에서 결정된다. Gd-DTPA 분포의 신호세기가 MATLAB으로 처리된다. 임의의 기점이 할당되고 각 시간에서의 질량중심 포인트는 상기 수학적 6으로 결정되고, Gd-DTPA 운동속도는 상기 수학적 7로 결정한다.
- [0100] 도 5는 Gd-DTPA를 주입한 후 (A)10분, (B)1시간, (C)2시간, (D)3시간, (E)4시간, (F)5시간 후의 MR 이미지 세기이고, (G)는 4000 반복 시간에 의해 완전히 이완된 이미지이다.
- [0101] 도 5에 각각 다른 시간 포인트에서 겔 내에 주입된 Gd-DTPA의 분포를 보여주는 MR이미지 세기(M)가 raw 데이터로부터 현상되었다. 도 5(G)는 완전히 이완된 MR이미지이고 수학적 4, 5에서 M_0 값을 제공한다.
- [0102] 도 6은 Gd-DTPA를 주입한 후 (A)10분, (B)1시간, (C)2시간, (D)3시간, (E)4시간, (F)5시간 후의 T_1 이완 MR 이미지이다. 세기 이미지들(도 4A-F)은 수학적 5를 사용하여 T_1 이미지들로 전환될 수 있다(도 6).
- [0103] 도 7은 Gd-DTPA를 주입한 후 (A)10분, (B)1시간, (C)2시간, (D)3시간, (E)4시간, (F)5시간 후의 MR 농도 이미지이다. 도 7의 Gd-DTPA 농도 이미지들은 T_1 이완시간과 Gd-DTPA 농도 사이의 관계를 이용하여 T_1 이미지들로부터 얻을 수 있다.
- [0104] 도 8은 주입부위를 통한 겔의 좌측 끝에서 겔의 우측 끝까지 겔 내의 Gd-DTPA의 분포를 나타낸다. 도 8에서, Gd-DTPA의 농도 분포가 물의 대류흐름에 의해 오른쪽으로 이동됨을 확인할 수 있다. 주입된 Gd-DTPA의 이론적 농도 분포를 FEMLAB 소프트웨어(version3.0, Comsol, Inc., Burlington, MA, USA)를 이용하여 하기 식으로 계산하였다.

$$\frac{\partial C}{\partial t} + u \frac{\partial C}{\partial x} + v \frac{\partial C}{\partial y} - D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right) = 0$$

[0105]

[0106]

u 및 v는 x, y 축에서의 대류 유속이고, 시뮬레이션에서는 u, v 값이 각각 $2.6 \times 10^{-5} \text{ cm sec}^{-1}$ 로 설정되었다. D는 Gd-DTPA의 확산계수이고, trial and error로 $4.0 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1}$ 정해졌다.

[0107]

도 8은 실험적 농도 분포와 시뮬레이션 데이터 사이에 합리적 매치($R^2=0.86$)일치를 보여준다. 도 8의 오른쪽 측면은 시뮬레이션에서 주입 후 3시간에서의 Gd-DTPA의 농도 분포를 나타낸다.

[0108]

MRI 촬영전에 부피유속을 실험으로 측정하여 $2.62 \pm 0.160 \times 10^{-5} \text{ cm sec}^{-1}$ 값을 얻었다. 겔을 통한 Gd-DTPA의 대류흐름을 측정하기 위해, 질량중심 포인트(점)이 100분 동안 $2.3 \pm 0.20 \times 10^{-5} \text{ cm sec}^{-1}$ 로 계산되었다(도 9). 도 9는 부피 측정 유속(점선)과 질량중심점에 근거하여 계산된 속도를 비교한 그래프이다. 도 9에서, 질량중심점의 계산된 유속은 100분후부터는 감소한다.

[0109]

이것은 100분후부터는 Gd-DTPA가 관심영역으로부터 벗어나기 시작하기 때문이라고 가정하였다. 이 가정을 입증하기 위해 FEMLAB로 시뮬레이션을 하였다. 확산계수와 대류유속은 각각 $3.8 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1}$, $2.6 \times 10^{-5} \text{ cm sec}^{-1}$ 로 설정되었다.

[0110]

도 10 및 도 11은 질량중심을 입증하기 위한 시뮬레이션 결과이다. 도 10은 계산된 질량중심에 의한 유속과 부피유속과의 비교이고, 도 11은 시간에 따른 농도변화를 나타낸다.

[0111]

이 시뮬레이션에서 유속은 질량중심점으로 측정되었고, 설정된 대류유속 $2.6 \times 10^{-5} \text{ cm sec}^{-1}$ 과 비교하였다(도 10). 도 10의 상단 이미지는 시뮬레이션에서의 농도분포를 나타낸다. 측정된 유속은 MRI 시험과 같이 시간에 따라 감소함을 발견할 수 있다. 시뮬레이션에서 우측 끝에서 농도가 결정된다(도 11).

[0112]

이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

[0113]

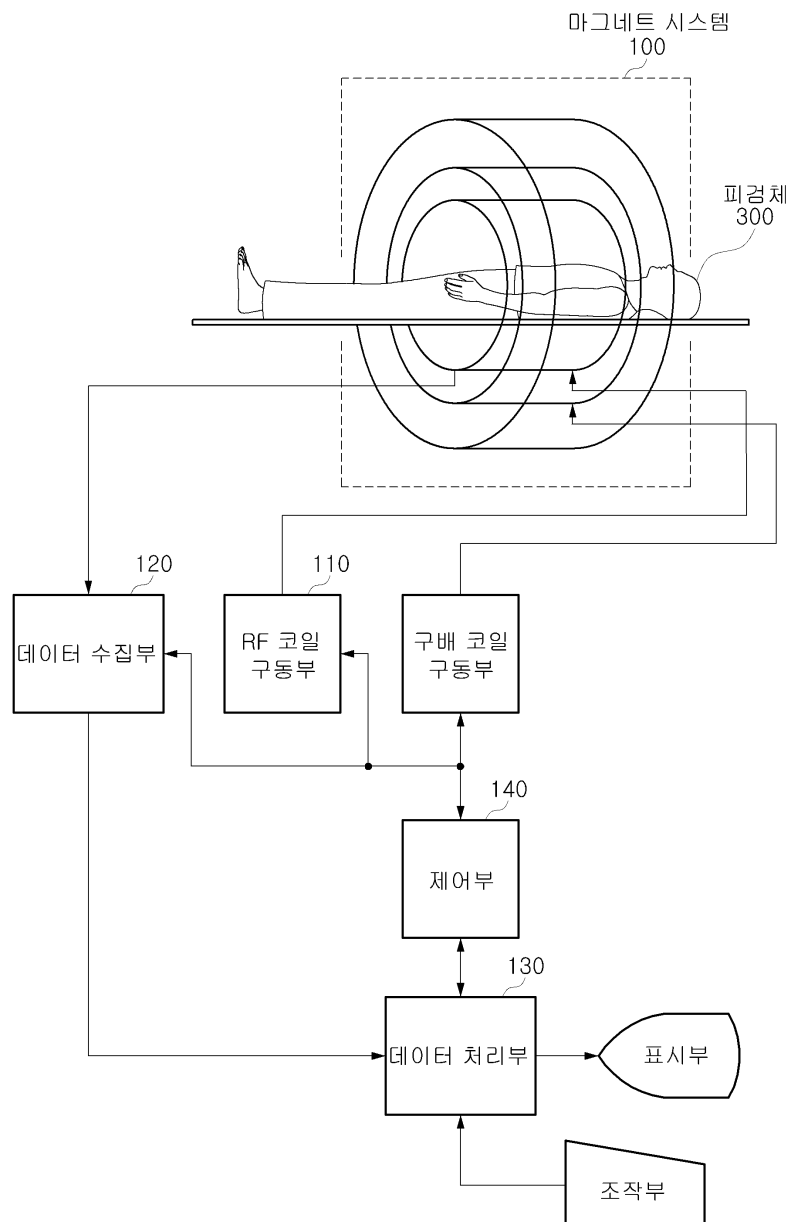
부호의 설명

[0114]

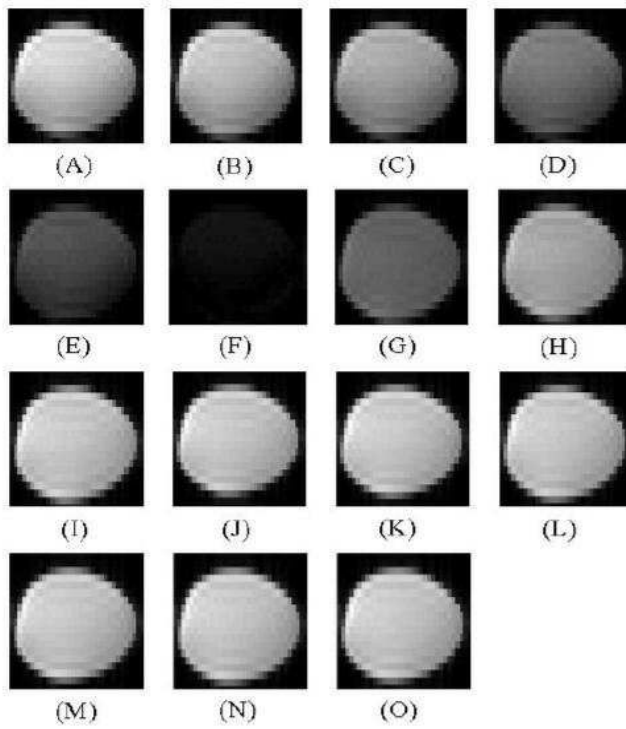
100 : 마그네트 시스템, 110 : RF 코일 구동부
120 : 데이터 수집부, 130 : 데이터 처리부
140 : 제어부

도면

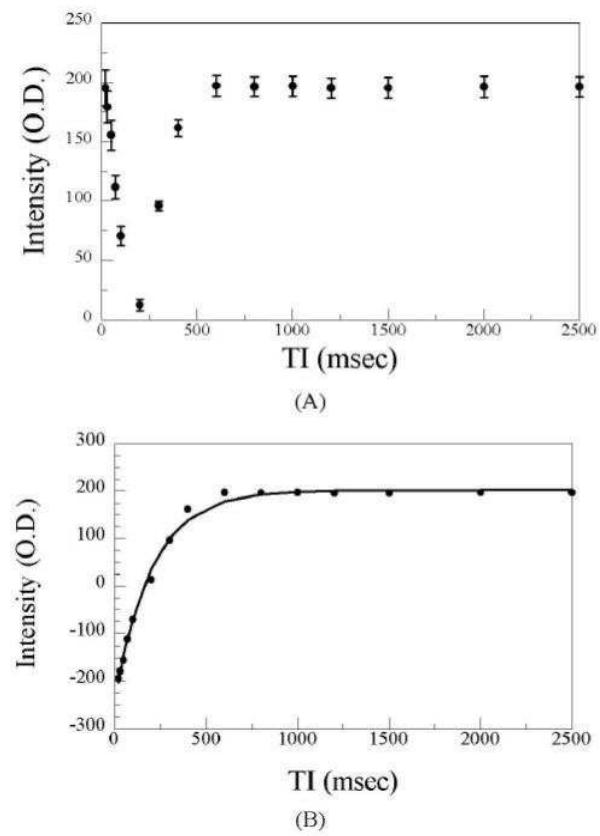
도면1



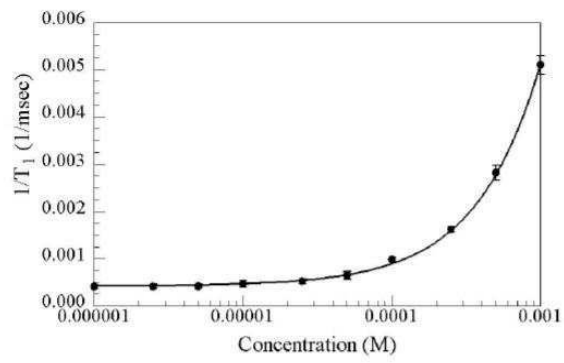
도면2



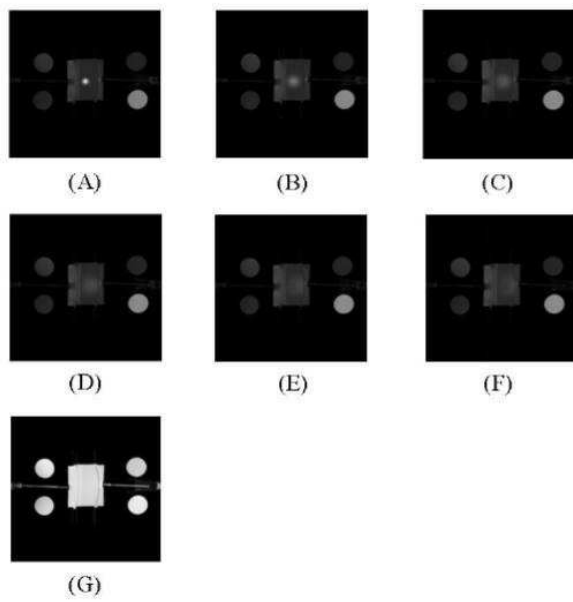
도면3



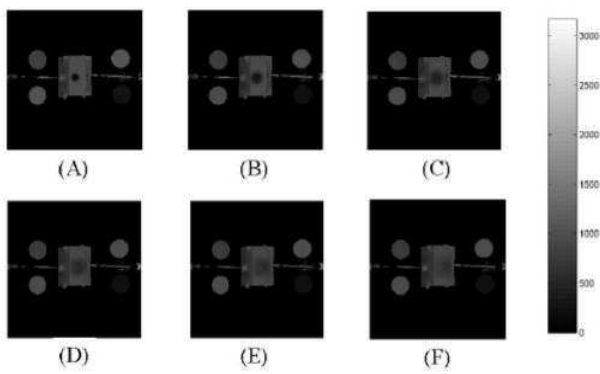
도면4



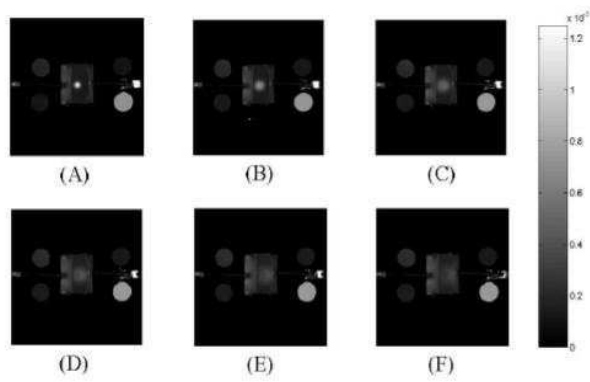
도면5



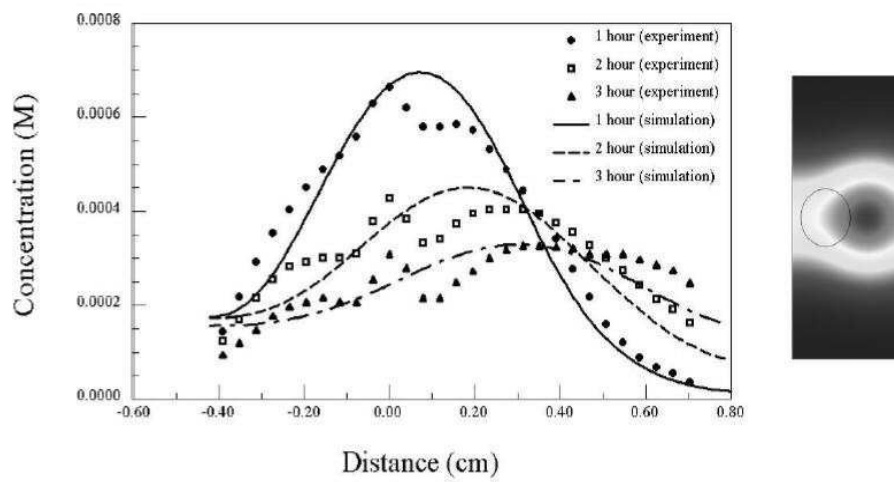
도면6



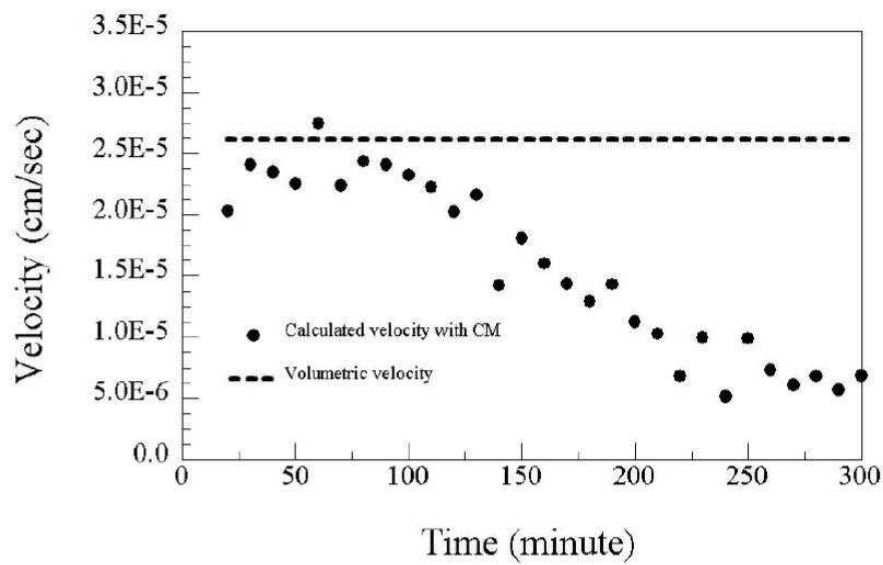
도면7



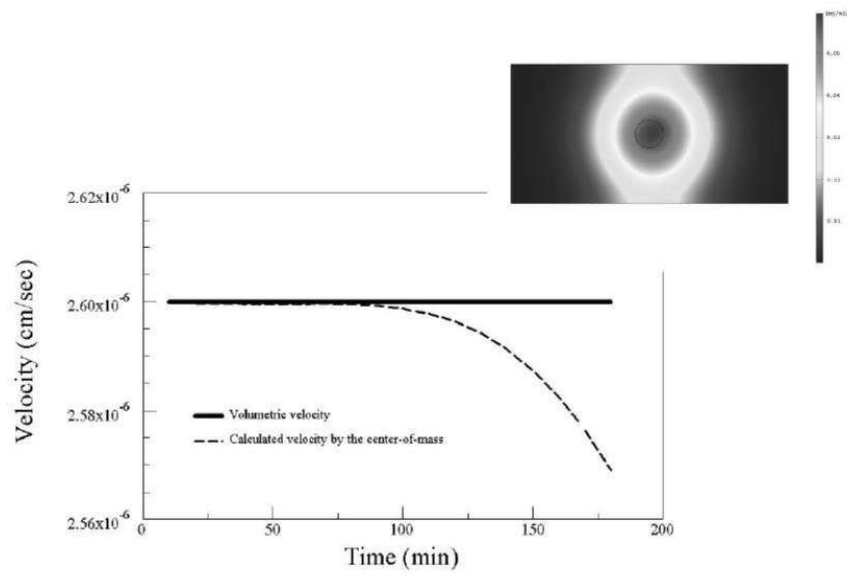
도면8



도면9



도면10



도면11

