(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0028154
(43) 공개일자 2012년03월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 8/12 (2006.01) *G06T 15/10* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-0090198
(22) 출원일자 2010년09월14일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
울산대학교 산학협력단
울산 남구 무거2동 산29
(72) 발명자
신은석
경상북도 안동시 태화동 삼성3차아파트 301동 505호
(74) 대리인
특허법인 충정

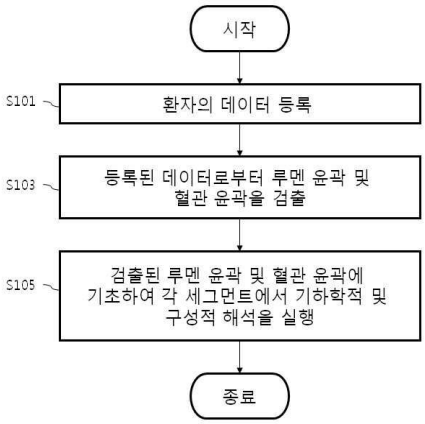
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **죽상 경화증 진단방법 및 그 장치**

(57) 요 약

죽상 경화증 진단방법 및 그 진단장치가 개시된다. 본 발명의 실시예에 따른 죽상 경화증 진단방법은, 환자의 데이터를 등록하는 단계; 등록된 데이터로부터 루멘 윤곽 및 혈관 윤곽을 검출하는 단계; 및 검출된 루멘 윤곽 및 혈관 윤곽에 기초하여 각 세그먼트에서 기하학적 및 구성적 해석을 실행하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다. 본 발명의 실시예에 따르면, 플라그에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피 및 IVUS-VH에 의해 할당된 혈관 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피의 상관 관계를 산출하고, 그에 따라 죽상 경화증을 진단할 수 있게 된다.

대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

환자의 데이터를 등록하는 단계;

등록된 상기 데이터로부터 루멘 윤곽 및 혈관 윤곽을 검출하는 단계; 및

검출된 상기 루멘 윤곽 및 상기 혈관 윤곽에 기초하여 각 세그먼트에서 기하학적 및 구성적 해석을 실행하는 단계

를 포함하는 것을 특징으로 하는 죽상 경화증 진단방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 데이터 등록단계는,

혈관조명(angiography)에서의 타겟 혈관에 나타나는 좌심실 질병(left main disease), 만성 전차단(chronic total occlusions) 또는 내관상 혈전(intracoronary thrombus)을 갖는 환자들에 대한 데이터의 등록은 배제하는 것을 특징으로 하는 죽상 경화증 진단방법.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 검출단계는,

상기 루멘 윤곽은 인티마(intima)의 리딩 엣지(leading edge)를 추적하며, 상기 혈관 윤곽은 외막(adventitia)의 리딩 엣지를 추적하여 검출하는 것을 특징으로 하는 죽상 경화증 진단방법.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 해석 실행단계는,

혈관 부피에 의해 분할된 플라그 성분 부피로 상기 혈관 부피에 대한 퍼센트 플라그 성분 부피를 계산하며, 혈관 부피 x 100에 의해 분할된 중막(media) 부피 플러스 플라그로 플라그 버든을 한정하고, 장애 길이로 루멘 부피를 나누어 평균 루멘(mean lumen) 영역을 계산하는 것을 특징으로 하는 죽상 경화증 진단방법.

청구항 5

제 4항에 있어서,

상기 해석 실행단계는,

전체 모집단에서 상기 혈관 부피에 대한 플라그 부피, 상기 플라그 부피에 대한 절대 플라그 성분 부피, 상기 혈관 부피에 대한 상기 절대 플라그 성분 부피, 및 상기 혈관 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피에 대한 상기 플라그 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피의 해석을 실행하는 것을 특징으로 하는 죽상 경화증 진단방법.

청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 해석 실행단계는,

SPSS(version 17.0; SPSS Inc, Chicago, Illinois)를 사용하여 해석을 실행하는 것을 특징으로 하는 죽상 경화증 진단방법.

청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 해석 실행단계는,

상기 환자의 데이터로부터 플라그 부피와 혈관 부피 사이의 관계를 계산하는 것을 특징으로 하는 죽상 경화증 진단방법.

청구항 8

제 7항에 있어서,

상기 해석 실행단계는,

상기 플라그 부피는 혈관 부피와 관계 계수 $r = 0.893$, $p < 0.001$ 이며, 플라그 버든(PB): $PB < 40\%$($r = 0.894$, $p<0.001$), $40 \leq PB < 50\%$($r = 0.984$, $p < 0.001$), $50 \leq PB < 60\%$($r = 0.991$, $p < 0.001$), $60 \leq PB < 70$($r = 0.987$, $p < 0.001$) 및 $PB > 70\%$($r = 0.990$, $p < 0.001$)에는 무관한 것을 특징으로 하는 죽상 경화증 진단방법.

청구항 9

환자의 데이터를 등록하는 환자데이터 등록부;

등록된 상기 데이터로부터 루멘 윤곽 및 혈관 윤곽을 검출하는 검출부; 및

검출된 상기 루멘 윤곽 및 상기 혈관 윤곽에 기초하여 각 세그먼트에서 기하학적 및 구성적 해석을 실행하는 해석 실행부

를 포함하는 것을 특징으로 하는 죽상 경화증 진단장치.

청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 환자데이터 등록부는,

혈관조명(angiography)에서의 타겟 혈관에 나타나는 좌심실 질병(left main disease), 만성 전차단(chronic total occlusions) 또는 내관상 혈전(intracoronary thrombus)을 갖는 환자들에 대한 데이터의 등록은 배제하는 것을 특징으로 하는 죽상 경화증 진단장치.

청구항 11

제 9항에 있어서,

상기 검출부는,

상기 루멘 윤곽은 인티마(intima)의 리딩 엣지(leading edge)를 추적하며, 상기 혈관 윤곽은 외막(adventitia)의 리딩 엣지를 추적하여 검출하는 것을 특징으로 하는 죽상 경화증 진단장치.

청구항 12

제 9항에 있어서,

상기 해석 실행부는,

혈관 부피에 의해 분할된 플라그 성분 부피로 상기 혈관 부피에 대한 퍼센트 플라그 성분 부피를 계산하며, 혈관 부피 x 100에 의해 분할된 중막(media) 부피 플러스 플라그로 플라그 버든을 한정하고, 장애 길이로 루멘 부피를 나누어 평균 루멘(mean lumen) 영역을 계산하는 것을 특징으로 하는 죽상 경화증 진단장치.

청구항 13

제 12항에 있어서,

상기 해석 실행부는,

전체 모집단에서 상기 혈관 부피에 대한 플라그 부피, 상기 플라그 부피에 대한 절대 플라그 성분 부피, 상기 혈관 부피에 대한 상기 절대 플라그 성분 부피, 및 상기 혈관 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피에 대한 상기 플라그 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피의 해석을 실행하는 것을 특징으로 하는 죽상 경화증 진단장치.

청구항 14

제 9항에 있어서,

상기 해석 실행부는,

SPSS(version 17.0; SPSS Inc, Chicago, Illinois)를 사용하여 해석을 실행하는 것을 특징으로 하는 죽상 경화증 진단장치.

청구항 15

제 9항에 있어서,

상기 해석 실행부는,

상기 환자의 데이터로부터 플라그 부피와 혈관 부피 사이의 관계를 계산하는 것을 특징으로 하는 죽상 경화증 진단장치.

청구항 16

제 7항에 있어서,

상기 해석 실행부는,

상기 플라그 부피는 혈관 부피와 관계 계수 $r = 0.893$, $p < 0.001$ 이며, 플라그 버든(PB): $PB < 40\%$($r = 0.894$, $p<0.001$), $40 \leq PB < 50\%$($r = 0.984$, $p < 0.001$), $50 \leq PB < 60\%$($r = 0.991$, $p < 0.001$), $60 \leq PB < 70$($r = 0.987$, $p < 0.001$) 및 $PB > 70\%$($r = 0.990$, $p < 0.001$)에는 무관한 것을 특징으로 하는 죽상 경화증 진단장치.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명의 실시예는 죽상 경화증 진단방법 및 그 장치에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 부피측정을 위한 혈관 내 초음파의 무선주파수 데이터 해석을 이용하여 죽상 경화증을 진단하는 방법 및 장치에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 초음파 시스템은 다양하게 응용되고 있는 중요한 진단 시스템 중의 하나이다. 특히, 초음파 시스템은 대상체에 대해 비파괴 특성을 가지고 있기 때문에, 의료 분야에 널리 이용되고 있다. 근래의 고성능 초음파 시스템은 대상체의 내부 형상(예를 들어, 환자의 내장 기관들)의 2차원 또는 3차원 영상을 형성하는데 이용되고 있다.

[0003] 일반적으로, 초음파 시스템은 프로브(probe), 빔 포머(beam former), 신호 처리부, 프로세서, 디스플레이부 및 입력부를 포함한다. 초음파 신호를 송수신하기 위한 프로브는 초음파 신호와 전기적 신호를 상호 변환하기 위한 다수 변환소자를 포함한다. 프로브의 각 변환소자는 별도로 초음파 신호를 발생하기도 하고, 여러개의 변환소자가 동시에 초음파 신호를 발생시키기도 한다. 각 변환소자에서 송신된 초음파 신호는 대상체 내부의 음향 임피던스(Acoustic impedance)의 불연속면(반사체 표면)에서 반사된다. 각 변환소자는 개별적으로 반사된 초음파 신호를 전기적 신호로 변환하여 수신신호를 형성한다. 빔 포머는 대상체의 집속점과 각 변환소자의 위치를 고려하여 초음파 신호의 송신 집속 및 수신 집속을 한다. 신호 처리부는 수신신호의 아날로그-디지털 변환, 증폭 및 다양한 신호 처리를 행한다. 프로세서는 신호 처리부에서 출력되는 신호에 기초하여 대상체의 초음파 영상을 형성하고, 디스플레이부는 초음파 영상을 디스플레이한다.

[0004] 초음파 시스템은 혈관 내 적혈구의 이동속도를 측정하거나 심장의 움직임을 측정하기 위해, 도플러 효과(Doppler Effect)를 이용한다. 사용자로부터 입력부(예를 들어, 컨트롤 패널)을 이용하여 초음파 영상의 혈관 영역에 샘플 볼륨이 설정되면, 초음파 시스템은 샘플 볼륨의 스캔라인에서 획득되는 데이터에 기초하여 도플러 스펙트럼을 형성한다.

[0005] 한편, 유럽 등 주요 선진 국가의 사망률의 1위를 차지하고 있는 뇌혈관계 질환과 심장 질환을 일으키는 요인으로 혈관의 죽상 경화반의 진행을 들 수 있다. 한국도 질병의 양상이 주요 선진 국가의 양상을 따라 변화해 가고 있음은 주지의 사실이다. 뇌혈관계 질환과 심장 질환을 적시에 탐지하기 위해서는 혈관의 죽상 경화반의 성분을 파악하는 과정이 필요하다.

[0006] 혈관의 죽상 경화반의 존재 여부는 컴퓨터 단층촬영 (Computed Tomography, CT) 자기 공명 영상(Magnetic Resonance Image, MRI) 등으로도 탐지할 수는 있으나, 현재는 죽상 경화반의 성분을 혈관 내 초음파 검사를 통하여 파악하는 것이 더 정확한 것으로 알려져 있다.

[0007] 혈관 내의 초음파 검사(Intravascular Ultrasound, IVUS)는 수십 MHz 대의 고주파 대역을 이용하여 이루어질 수 있는데, Volcano Corporation, Rancho Cordova, USA 사의 Eagle Eye Gold 2.9F 20MHz 위상 어레이 카테터(phased-array catheter) 등이 이러한 기능을 지원한다. 이러한 고주파 대역의 초음파를 대상체에 방사하고, 대상체의 경계면에서 반사된 초음파가 수신측에서 수신되는 패턴에 따라 대상체의 물질 성분을 파악할 수 있다. Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, USA 사의 VH-IVUS 콘솔 및 그 오퍼레이션 프로그램은 카테터로부터 수신되는 영상을 처리하여 대상체의 물질 성분을 분석한다.

[0008] 수신되는 영상은 심전계 게이트(electrocardiogram-gated, ECG-gated) 기법으로 얻어진다. 200 ug의 니트로글리세린(nitroglycerine)을 혈관에 주입한 후, IVUS 카테터를 삽입하고 0.5 mm/s의 속도로 IVUS 카테터를 견인한다. 카테터의 견인 과정에서 모니터링되는 영상을 기록하고, 이들을 분석한다.

[0009] 뇌혈관계 질환, 심장 질환 또는 동맥 경화증을 진단하는 종래의 방법은 혈관 내 초음파 영상 장치가 혈관 내 초음파 영상을 디스플레이하면, 전문가가 디스플레이된 혈관 내 초음파 영상을 기초로 하여 혈관의 내강(lumen)과 외강을 육안으로 파악한다. 전문가가 육안으로 파악한 내강과 외강을 기준으로 혈관의 벽 영역을 설정하고, 혈관의 벽 영역의 표면에 나타나는 plaque의 성분을 영상 처리 장치가 분석하여 위험 성분의 영역이 차지하는 비율을 측정한다.

[0010] 종래 기술은 초음파 영상을 전문가가 육안으로 분석하여 혈관의 외강과 내강을 파악하는데, 초음파가 갖고 있는 본질적인 해상도의 문제로 혈관의 내강을 파악하는 것은 전문가라 하더라도 용이한 것이 아니다. 따라서 전문가마다 혈관의 내강으로 파악하는 위치가 상이하고, 또한 동일한 전문가라 하더라도 검사 시마다 혈관의 내강으

로 파악하는 위치가 가변적이어서 동일한 환자의 히스토리를 추적하는 것조차 용이하지 않았다. 또한 기존의 방법은 죽상반 성분을 분석하는데 시간이 오래 걸리기 때문에 실시간으로 환자의 치료를 결정해야 하는 임상에서는 유용하지 않다.

[0011] 따라서, 장치를 조작하여 진단하는 검사자에 무관하게 일관된 검사 영역을 설정할 수 있으며 빠르게 죽상 경화반 성분을 측정할 수 있는 방법 및 장치의 개발이 필요하기에 이르렀다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명의 실시예는 상기와 같은 요구에 부응하기 위하여 창안된 것으로서,플라그에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피 및 IVUS-VH에 의해 할당된 혈관 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피의 상관 관계를 산출하고, 그에 따라 죽상 경화증을 진단하는 방법 및 장치를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0013] 전술한 목적을 달성하기 위한 죽상 경화증 진단방법은, 환자의 데이터를 등록하는 단계; 등록된 데이터로부터 루멘 윤곽 및 혈관 윤곽을 검출하는 단계; 및 검출된 루멘 윤곽 및 혈관 윤곽에 기초하여 각 세그먼트에서 기하학적 및 구성적 해석을 실행하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0014] 데이터 등록단계는, 혈관조명(angiography)에서의 타겟 혈관에 나타나는 좌심실 질병(left main disease), 만성 전차단(chronic total occlusions) 또는 내관상 혈전(intracoronary thrombus)을 갖는 환자들에 대한 데이터의 등록은 배제하는 것이 바람직하다.

[0015] 또한, 검출단계는, 루멘 윤곽은 인티마(intima)의 리딩 엣지(leading edge)를 추적하며, 혈관 윤곽은 외막(adventitia)의 리딩 엣지를 추적하여 검출하는 것이 바람직하다.

[0016] 해석 실행단계는, 혈관 부피에 의해 분할된 플라그 성분 부피로 혈관 부피에 대한 퍼센트 플라그 성분 부피를 계산하며, 혈관 부피 x 100에 의해 분할된 중막(media) 부피 플러스 플라그로 플라그 버든을 한정하고, 장애 길이로 루멘 부피를 나누어 평균 루멘(mean lumen) 영역을 계산할 수 있다.

[0017] 또한, 해석 실행단계는, 전체 모집단에서 혈관 부피에 대한 플라그 부피, 플라그 부피에 대한 절대 플라그 성분 부피, 혈관 부피에 대한 절대 플라그 성분 부피, 및 혈관 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피에 대한 플라그 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피의 해석을 실행할 수 있다.

[0018] 또한, 해석 실행단계는, SPSS(version 17.0; SPSS Inc, Chicago, Illinois)를 사용하여 해석을 실행할 수 있다.

[0019] 또한, 해석 실행단계는, 환자의 데이터로부터 플라그 부피와 혈관 부피 사이의 관계를 계산할 수 있다.

[0020] 또한, 해석 실행단계는, 플라그 부피는 혈관 부피와 관계 계수 $r = 0.893$, $p < 0.001$ 이며, 플라그 버든(PB): $PB < 40\%$($r = 0.894$, $p<0.001$), $40 \leq PB < 50\%$($r = 0.984$, $p < 0.001$), $50 \leq PB < 60\%$($r = 0.991$, $p < 0.001$), $60 \leq PB < 70$($r = 0.987$, $p < 0.001$) 및 $PB > 70\%$($r = 0.990$, $p < 0.001$)에는 무관할 수 있다.

[0021] 전술한 목적을 달성하기 위한 죽상 경화증 진단장치는, 환자의 데이터를 등록하는 환자데이터 등록부; 등록된 데이터로부터 루멘 윤곽 및 혈관 윤곽을 검출하는 검출부; 및 검출된 루멘 윤곽 및 혈관 윤곽에 기초하여 각 세그먼트에서 기하학적 및 구성적 해석을 실행하는 해석 실행부를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0022] 여기서, 환자데이터 등록부는, 혈관조명(angiography)에서의 타겟 혈관에 나타나는 좌심실 질병(left main disease), 만성 전차단(chronic total occlusions) 또는 내관상 혈전(intracoronary thrombus)을 갖는 환자들에 대한 데이터의 등록은 배제할 수 있다.

[0023] 또한, 검출부는, 루멘 윤곽은 인티마(intima)의 리딩 엣지(leading edge)를 추적하며, 혈관 윤곽은 외막(adventitia)의 리딩 엣지를 추적하여 검출할 수 있다.

[0024] 또한, 해석 실행부는, 혈관 부피에 의해 분할된 플라그 성분 부피로 혈관 부피에 대한 퍼센트 플라그 성분 부피

를 계산하며, 혈관 부피 x 100에 의해 분할된 중막(media) 부피 플러스 플라그로 플라그 버든을 한정하고, 장애 길이로 루멘 부피를 나누어 평균 루멘(mean lumen) 영역을 계산할 수 있다.

[0025] 또한, 해석 실행부는, 전체 모집단에서 혈관 부피에 대한 플라그 부피, 플라그 부피에 대한 절대 플라그 성분 부피, 혈관 부피에 대한 절대 플라그 성분 부피, 및 혈관 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피에 대한 플라그 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피의 해석을 실행할 수 있다.

[0026] 또한, 해석 실행부는, SPSS(version 17.0; SPSS Inc, Chicago, Illinois)를 사용하여 해석을 실행할 수 있다.

[0027] 또한, 해석 실행부는, 환자의 데이터로부터 플라그 부피와 혈관 부피 사이의 관계를 계산할 수 있다.

[0028] 또한, 해석 실행부는, 플라그 부피는 혈관 부피와 관계 계수 $r = 0.893$, $p < 0.001$ 이며, 플라그 버든(PB): $PB < 40\%$($r = 0.894$, $p<0.001$), $40 \leq PB < 50\%$($r = 0.984$, $p < 0.001$), $50 \leq PB < 60\%$($r = 0.991$, $p < 0.001$), $60 \leq PB < 70$($r = 0.987$, $p < 0.001$) 및 $PB > 70\%$($r = 0.990$, $p < 0.001$)에는 무관할 수 있다.

발명의 효과

[0029] 본 발명의 실시예에 따르면, 플라그에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피 및 IVUS-VH에 의해 할당된 혈관 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피의 상관 관계를 산출하고, 그에 따라 죽상 경화증을 진단할 수 있게 된다.

도면의 간단한 설명

[0030] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 죽상 경화증 진단방법을 나타낸 흐름도이다.

도 2는 서로 다른 플라그 버든에 따른 플라그 부피 및 혈관 부피 사이의 주요 관계를 나타낸 그래프이다.

도 3은 플라그 부피에 대한 각 플라그 성분의 절대 부피와 혈관 부피에 대한 각 플라그 성분의 절대 부피 사이의 관계를 나타낸 그래프이다.

도 4는 플라그 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피와 혈관 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피 사이의 주요 관계를 나타낸 그래프이다.

도 5는 플라그 버든, 부피측정 해석 및 평균 루멘 영역 사이의 네거티브 관계를 나타낸 그래프이다.

도 6은 플라그 부피 및 혈관 부피 사이의 주요 관계를 나타낸 그래프이다.

도 7은 도 1의 죽상 경화증 진단방법을 실행하는 죽상 경화증 진단장치를 개략적으로 도시한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예를 상세하게 설명한다. 이하의 설명에 있어서, 당업자에게 주지 저명한 기술에 대해서는 그 상세한 설명을 생략할 수 있다.

[0032] 또한, 본 발명의 구성 요소를 설명하는 데 있어서, 동일한 명칭의 구성 요소에 대하여 도면에 따라 다른 참조부호를 부여할 수도 있으며, 서로 다른 도면임에도 불구하고 동일한 참조부호를 부여할 수도 있다. 그러나, 이와 같은 경우라 하더라도 해당 구성 요소가 실시예에 따라 서로 다른 기능을 갖는다는 것을 의미하거나, 서로 다른 실시예에서 동일한 기능을 갖는다는 것을 의미하는 것은 아니며, 각각의 구성 요소의 기능은 해당 실시예에서의 각각의 구성요소에 대한 설명에 기초하여 판단하여야 할 것이다.

[0033] 또한, 본 발명의 실시예를 설명함에 있어, 관련된 공지 구성 또는 기능에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명은 생략할 수 있다.

[0034] 또한, 본 발명의 구성 요소를 설명하는 데 있어서, 제 1, 제 2, A, B, (a), (b) 등의 용어를 사용할 수 있다. 이러한 용어는 그 구성 요소를 다른 구성 요소와 구별하기 위한 것일 뿐, 그 용어에 의해 해당 구성 요소의 본질이나 차례 또는 순서 등이 한정되지 않는다. 어떤 구성 요소가 다른 구성요소에 "연결", "결합" 또는 "접속"된다고 기재된 경우, 그 구성 요소는 그 다른 구성요소에 직접적으로 연결되거나 접속될 수 있지만, 각 구성 요소 사이에 또 다른 구성 요소가 "연결", "결합" 또는 "접속"될 수도 있다고 이해되어야 할 것이다.

[0035] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 죽상 경화증 진단방법을 나타낸 흐름도이다. 도면을 참조하여 본 발명의 실시예에 따른 죽상 경화증 진단방법을 상세하게 설명한다.

[0036] 플라그(plaque) 기반의 측정에 의해 도출된 절대 퍼센트 플라그 성분 크기(volumes)는 혈관 내의 초음파 가상 조직학(Intravascular Ultrasound Virtual Histology: IVUS-VH)을 이용하는 생체 관상동맥 질병 분야에서 주로 연구되어 왔다. 비록 최근의 연구는 각각의 플라그 성분 영역 및 전체적인 플라그 영역 사이의 적절한 관계를 보여주기는 하지만, 절대 퍼센트 플라그 성분 함유량에서 혈관 크기의 영향은 아직 연구되지 않고 있다.

[0037] 관상 동맥경화증의 초기단계에서 인간의 관상동맥은 플라그 영역에 대해 확장되며, 따라서 기능적으로 주요한 루미날 협착(luminal stenosis)은 지연될 수 있다.

[0038] 이러한 사실로부터 플라그 크기는 혈관 크기와 밀접한 관계가 있으며, 플라그 기반의 측정에 의해 도출되는 퍼센트 플라그 성분은 혈관 기반의 측정에 의해 도출되는 퍼센트 플라그 성분에 관계가 있을 것이라는 가설을 세울 수 있다. 본 발명의 실시예는 플라그에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피 및 IVUS-VH에 의해 할당된 혈관 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피의 상관 관계를 산출하고, 그에 따라 죽상 경화증을 진단하는 방법 및 장치를 개발하는 것이다.

[0039] 제1 단계로 환자에 대한 데이터를 등록한다(S101). 환자에 대한 데이터는 환자에 대한 초음파 영상 데이터를 포함한다. 본 발명을 위하여 영속적인 협심증 또는 예민한 관상 징후를 나타내는 관상동맥 장애 환자와 비영속적인 협심증 또는 비 ST-세그먼트 심근경색으로 한정되는 관상동맥 장애 환자 206명의 데이터를 등록하였다. 혈관조명(angiography)에서의 타겟 혈관에 나타나는 좌심실 질병(left main disease), 만성 전차단(chronic total occlusions) 또는 내관상 혈전(intracoronary thrombus)을 갖는 환자들은 배제하였다. IVUS에 관련된 복잡성은 발생하지 않았다. 비록 환자의 징후가 피부를 통한 관상개재(coronary intervention)로 취급되더라도 피의자의 장애는 관상 장애로 한정되었다. 모든 환자들에게는 통지된 동의를 받았으며, 본 연구는 의학 협의회에 의해 인증되었다.

[0040] IVUS-VH는 죽상경화 플라그(atherosclerotic plaques)를 분류하기 위하여 공개된 IVUS-VH 콘솔(Volcano Corporation, Rancho Cordova, USA)에 연결되며 상업적으로 이용할 수 있는 페이즈드 어레이 IVUS 카테터(phased-array IVUS catheters)(Eagle Eye Gold 2.9F 20MHz)를 이용하여 4개의 주요 성분으로 색 부호화된 조직 지도(tissue maps)(fibrous: green; fibrofatty: light-green; necrotic core: red; and dense calcium: white)를 창안하였다. 이미지 획득은 ECG-gated 이다. 200㎍ 니트로글리세린의 내관상(intracoronary) 주입 후, 0.5 mm/s에서 자동화된 풀백(pullback) 장치를 사용하여 IVUS 카테터의 계속적인 풀백을 실행하였다. 풀백으로부터의 IVUS-VH 데이터는 독립적인 핵심 실험실(Cardialysis BV, Rotterdam, The Netherlands)에 의한 오프라인 해석을 위해서 저장되었다. 장애(lesion)는 가장 큰 플라그 버든(plaque burden)에 포함된 가장 병든 10-mm 세그먼트로 성립되었다. 오프라인에서의 이러한 세그먼트의 부피측정 재구성은 pcVH 2.2(Volcano Corporation)을 사용하여 실행되었다. 프레임 당 각 시자 교차 이미지의 윤곽은 수동으로 교정되었다. 루멘 윤곽(lumen contour)은 인티마(intima)의 리딩 엣지(leading edge)를 추적함으로써 검출할 수 있으며, 혈관 윤곽은 외막(adventitia)의 리딩 엣지를 추적함으로써 검출할 수 있다(S103). 검출된 루멘 윤곽 및 혈관 윤곽에 기초하여 각 세그먼트에서 기하학적 및 구성적 해석을 실행할 수 있다(S105). 또한, 혈관 부피에 대한 퍼센트 플라그 성분 부피는 혈관 부피에 의해 분할된 플라그 성분 부피로 계산되었다. 플라그 버든은 혈관 부피 x 100에 의해 분할된 중막(media) 부피 플러스 플라그로 한정되었다. 평균 루멘(mean lumen) 영역은 장애 길이로 루멘 부피를 나눔으로써 계산되었다.

[0041] 전체 모집단에서 다음의 관계가 실행되었다.

[0042] (1) 혈관 부피에 대한 플라그 부피

[0043] (2) 플라그 부피에 대한 절대 플라그 성분 부피

[0044] (3) 혈관 부피에 대한 절대 플라그 성분 부피

[0045] (4) 혈관 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피에 대한 플라그 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피

[0046] 모든 해석은 SPSS(version 17.0; SPSS Inc, Chicago, Illinois)를 사용하여 수행되었다. 데이터는 주파수 또는 평균 ±SD로 나타내었다. 피어슨 관계 계수(Pearson's correlation coefficient)는 측정된 파라미터들 사이의 관계를 평가하기 위하여 사용하였다. 0.05보다 작은 양측 p 값이 의미가 있다.

[0047] 표 1은 환자의 특징을 나타낸다. 평균 나이는 61.0 ± 9.5세(범위는 35세 내지 88세)이며, 124명(61.1%)의 환자가 남성이다. 병상 프리젠테이션(clinical presentation)은 88명의 환자들(42.7 %)에서 꾸준한 협심증을 나타내며, 118명(57.3 %)에서 예민한 관상 징후를 나타낸다.

표 1

	N = 206 (Lesions = 246)
Age (year)	61.0 ± 9.5
Male	124 (61.1)
Diabetes	56 (27.2)
Hypertension	114 (55.3)
Current smoker	53 (25.7)
Hypercholesterolemia	112 (55.2)
Clinical state	
Stable angina	88 (42.7)
Acute coronary syndrome	118 (57.3)
Total cholesterol (mg/dl)	185.1 ± 37.1
LDL cholesterol (mg/dl)	106.2 ± 34.5
hsCRP (mg/L)	2.7 ± 4.2
Study vessel	
LAD	135 (54.9)
LCX	39 (15.9)
RCA	72 (29.3)
Lesion	
Culprit	159 (64.6)
Non-culprit	87 (35.4)

[0048]

[0049] 표 2는 IVUS-VH를 이용한 기하학적 및 구성상의 해석을 나타낸다. 플라그 버든은 52.8 %이며, 장애 길이는 10.8 mm 이었다. 전체적으로, 현저한 플라그 구성은 fibrous 조직(31.9 ± 19.3 mm^3)이었으며, necrotic core(12.1 ± 9.0 mm^3), fibrofatty(5.9 ± 5.7 mm^3) 및 dense calcium(5.7 ± 5.7 mm^3)이 이어졌다.

표 2

	N = 206 (Lesions = 246)
Age (year)	61.0 ± 9.5
Male	124 (61.1)
Diabetes	56 (27.2)
Hypertension	114 (55.3)
Current smoker	53 (25.7)
Hypercholesterolemia	112 (55.2)
Clinical state	
Stable angina	88 (42.7)
Acute coronary syndrome	118 (57.3)
Total cholesterol (mg/dl)	185.1 ± 37.1
LDL cholesterol (mg/dl)	106.2 ± 34.5
hsCRP (mg/L)	2.7 ± 4.2
Study vessel	
LAD	135 (54.9)
LCX	39 (15.9)
RCA	72 (29.3)
Lesion	
Culprit	159 (64.6)
Non-culprit	87 (35.4)

[0050]

[0051] 전체적으로, 플라그 부피는 혈관 부피와 밀접한 관계가 있었으며(관계 계수 r = 0.893, p < 0.001), 플라그 버든(PB): PB < 40%(r = 0.894, p<0.001), 40 ≤ PB < 50%(r = 0.984, p < 0.001), 50 ≤ PB < 60%(r = 0.991, p < 0.001), 60 ≤ PB < 70(r = 0.987, p < 0.001) 및 PB > 70%(r = 0.990, p < 0.001)(도 2 참조)에는 시종일관 무관하였다.

[0052] fibrous 부피 및 플라그 부피 사이의 관계는 fibrous 부피 및 혈관 부피보다 더 밀접하였다. 또한, 두 관계 계수는 다른 조직 타입(도 3 참조)의 관계 계수와 비교할 때 더 밀접한 관계가 있었다. 플라그 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피와 혈관 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피를 비교할 때, 양 그룹에는 더 중요한 관계가 있었다(도 4 참조).

[0053] 플라그 버든에 대하여 평균 루멘 영역을 점으로 찍을 때, 루멘은 플라그에 의해 서서히 잠식되며, 평균 루멘 여역은 플라그 버든에 직접 관련하여 감소되었다(도 5 참조).

[0054] 도 6에서, 꾸준한 협심증(r = 0.880, p < 0.001) 및 예민한 관상 징후(r = 0.908, p < 0.001)의 환자들에게서 플라그 부피와 혈관 부피 사이의 바람직한 상호 관계를 알 수 있다.

[0055] 플라그 진행은 많은 리스크 요소에 의해 영향을 받으며, 그 확장은 일반적으로 그러한 리스크에 오랜 기간 노출된 결과이다. 이러한 플라그 진행은 리모델링으로 알려진 과정인 혈관의 동반 확장으로 이어진다. 비록, 확장적인 리모델링 및 플라그 구성이 플라그 상처성(vulnerability)에 관련되지만, 혈관 크기 및 플라그 구성 사이의 관계는 아직 연구되어 있지 않다. 본 발명의 주요한 발견점들은: (1) 플라그 부피 및 혈관 부피는 플라그 버든 및 병상 상태에 무관하다; (2) 플라그 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피는 혈관 부피에 의해 계산된

퍼센트 플라그 성분 부피에 관계가 있다.

[0056] 최근에 각각의 플라그 성분의 중간 영역은 전체적인 플라그 영역에 관계가 있다는 것이 입증되었지만, 이것이 혈관 영역들에 의해 계산된 퍼센트 조직 타입 영역들 사이의 어떠한 관계를 나타내는 것은 아니다. 본 발명에서는 부피측정의 해석을 이용하여 각 플라그 성분의 중간 영역과 전체 플라그 영역 사이의 유사 관계를 발견하였으며, 플라그 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피는 혈관 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피와 밀접한 관계가 있다는 것은 주목할 만하다. 당연히 플라그 부피와 혈관 부피는 밀접한 관계가 있으며, 그 결과는 플라그 버든과 무관하게 된다. 플라그 부피에 대한 모든 네 개의 플라그 성분 부피는 혈관 부피에 대한 각각의 플라그 성분 부피에 유사한 관계를 나타낸다. 이와 같은 결과는 혈관 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피는 플라그 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피의 표준적인 파라미터로 사용될 수 있다는 것을 나타낸다. 두 파라미터의 사용은 더 완벽하게 특징지어질 장기간의 변화를 이룰 수 있다.

[0057] 이러한 발견들은 플라그 침착율이 혈관 확장율을 초과할 수 있음을 나타낸다. 상기한 데이터들은 40% 직경 협착보다도 더 큰 것을 입증하며, 동맥 자체가 루멘을 좁히는 것을 막는 데 충분하지 않은 비율로 확장하지 못하는 동안에 플라그 영역은 최종적으로 혈관의 전체 원주를 감싸도록 계속 증가한다. 대조적으로, 동맥 및 플라그 크기는 동시에 증가할 수 있지만, 플라그 침착율은 동맥 확장율보다 더 빠르다는 것을 나타낸다.

[0058] 혈관 윤곽보다 루멘 윤곽을 위한 변화성이 더 크다는 것이 관찰되어 왔다. 더욱이, 루멘 윤곽은 시간을 더 소비하며, 인공물의 출현에 대해 도전적이다. 이러한 요소들은 카테터화된 실험에서의 이러한 이미징 기술의 광범한 사용을 저해한다.

[0059] 최근, 신 방법(Shin's method)이 소개되었다. 이 방법은 루멘 윤곽 대신에 IVUS 카테터의 윤곽을 이끌어 낸다. 이 방법은 dense calcium 및 necrotic core의 빠른 수량화를 가져오며, 또한 종래의 방법과 좋은 관련성을 가지고, IVUS-VH를 사용하는 necrotic core 및 dense calcium의 측정을 위한 뛰어난 재생산성을 갖는다. 그러므로, 신 방법은 죽상경화 장애에서 necrotic core 및 calcium 측정을 위한 종래의 방법을 대체할 수 있으며, 온라인에서의 병상 질병을 위한 카테터화된 실험에서 유용할 수 있다고 일컬어진다. 그러나, 자연계(플라그 기반이 아닌)에서 그것은 플라그 기반의 측정에 의해 획득되는 플라그 크기 및 퍼센트 플라그 성분을 제공하지 않는다. 이것은 혈관 크기에 이용될 수 있는 오직 수 퍼센티지만이 획득될 수 있음을 의미한다. 따라서, 이러한 해석으로부터, 플라그 기반 및 혈관 기반의 측정 사이의 관계를 연구하게 되었다. 퍼센트 necrotic core의 계산에서 플라그 상처성(plaque vulnerability)에서의 영향은 결정적인 관련성이 있으며, 혈관 기반의 측정에 의해 획득한 퍼센트 necrotic core 및 dense calcium 부피의 새로운 파라미터들은 신 방법에서의 루멘 윤곽 발견의 평가하의 영향을 받지 않는다. 본 발명에서는, 혈관 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피는 necrotic core 및calcium의 하량을 평가하는 신 방법에 대한 유용한 파라미터일 수 있다. 또한, 보다 짧은 해석으로, 신 방법은 절대적 및 퍼센트 necrotic core, 및 카테터화된 실험에서의 dense calcium '실시간'을 결정하는 데 중요한 역할을 할 수 있다.

[0060] 이러한 장애들은 가장 큰 플라그 버든에 포함된 혈관의 가장 질병이 심한 10-mm 세그먼트에서 평가되었다. 따라서, 다른 덜 심한 죽상경화 장애에서의 플라그와 혈관 크기의 관계는 알지 못한다. 하지만, 다양한 양을 갖는 플라그 버든의 장애를 포함한다.

[0061] 플라그와 혈관 부피는 전체적으로 플라그 버든에 밀접한 관계가 있다. 퍼센트 플라그 성분 부피를 위해, 플라그 기반 측정은 또한 혈관 기반 측정과 밀접한 관계가 있다. 따라서, 혈관 기반 측정은 죽상경화 장에에서 퍼센트 플라그 성분을 결정하기 위해 종래의 플라그 기반 측정을 대체할 수 있다.

[0062] 도 7은 도 1의 죽상 경화증 진단방법을 실행하는 죽상 경화증 진단장치를 개략적으로 도시한 도면이다. 도면을 참조하면, 죽상 경화증 진단장치는 환자데이터 등록부(710), 검출부(720) 및 해석 실행부(730)를 포함한다.

[0063] 환자 데이터 등록부(710)는 환자의 초음파 데이터를 포함하는 데이터를 등록한다. 본 발명의 실시예에서는 영속적인 협심증 또는 예민한 관상 징후를 나타내는 관상동맥 장애 환자와 비영속적인 협심증 또는 비 ST-세그먼트 심근경색으로 한정되는 관상동맥 장애 환자 206명의 데이터를 등록하였다. 이때, 혈관조명(angiography)에서의 타겟 혈관에 나타나는 좌심실 질병(left main disease), 만성 전차단(chronic total occlusions) 또는 내관상 혈전(intracoronary thrombus)을 갖는 환자들에 대한 데이터의 등록은 배제하는 것이 바람직하다.

[0064] 검출부(720)는 등록된 환자의 데이터로부터 루멘 윤곽 및 혈관 윤곽을 검출한다. 루멘 윤곽은 인티마(intima)의 리딩 엣지(leading edge)를 추적하며, 혈관 윤곽은 외막(adventitia)의 리딩 엣지를 추적하여 검출할 수 있다.

[0065] 해석 실행부(730)는 검출된 루멘 윤곽 및 혈관 윤곽에 기초하여 각 세그먼트에서 기하학적 및 구성적 해석을 실

행한다. 이때, 혈관 부피에 의해 분할된 플라그 성분 부피로 혈관 부피에 대한 퍼센트 플라그 성분 부피를 계산하며, 혈관 부피 x 100에 의해 분할된 중막(media) 부피 플러스 플라그로 플라그 버든을 한정하고, 장애 길이로 루멘 부피를 나누어 평균 루멘(mean lumen) 영역을 계산할 수 있다. 또한, 해석 실행부(730)는 전체 모집단에서 상기 혈관 부피에 대한 플라그 부피, 플라그 부피에 대한 절대 플라그 성분 부피, 혈관 부피에 대한 절대 플라그 성분 부피, 및 혈관 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피에 대한 플라그 부피에 의해 계산된 퍼센트 플라그 성분 부피의 해석을 실행할 수 있다. 해석 실행부(730)에 의한 해석 실행방법은 전술한 해석 실행과정과 동일하므로, 여기서는 그 상세한 설명을 생략한다.

[0066] 이상에서, 본 발명의 실시예를 구성하는 모든 구성 요소들이 하나로 결합하거나 결합하여 동작하는 것으로 기재되어 있다고 해서, 본 발명이 반드시 이러한 실시예에 한정되는 것은 아니다. 즉, 본 발명의 목적 범위 안에서라면, 그 모든 구성 요소들이 하나 이상으로 선택적으로 결합하여 동작할 수도 있다. 또한, 그 모든 구성 요소들이 각각 하나의 독립적인 하드웨어로 구현될 수 있지만, 각 구성 요소들의 그 일부 또는 전부가 선택적으로 조합되어 하나 또는 복수 개의 하드웨어에서 조합된 일부 또는 전부의 기능을 수행하는 프로그램 모듈을 갖는 컴퓨터 프로그램으로서 구현될 수도 있다. 또한, 이와 같은 컴퓨터 프로그램은 USB 메모리, CD 디스크, 플래쉬 메모리 등과 같은 컴퓨터가 읽을 수 있는 저장매체(Computer Readable Media)에 저장되어 컴퓨터에 의하여 읽혀지고 실행됨으로써, 본 발명의 실시예를 구현할 수 있다. 컴퓨터 프로그램의 저장매체로서는 자기 기록매체, 광 기록매체, 캐리어 웨이브 매체 등이 포함될 수 있다.

[0067] 또한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함한 모든 용어들은, 상세한 설명에서 다르게 정의되지 않는 한, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 사전에 정의된 용어와 같이 일반적으로 사용되는 용어들은 관련 기술의 문맥상의 의미와 일치하는 것으로 해석되어야 하며, 본 발명에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

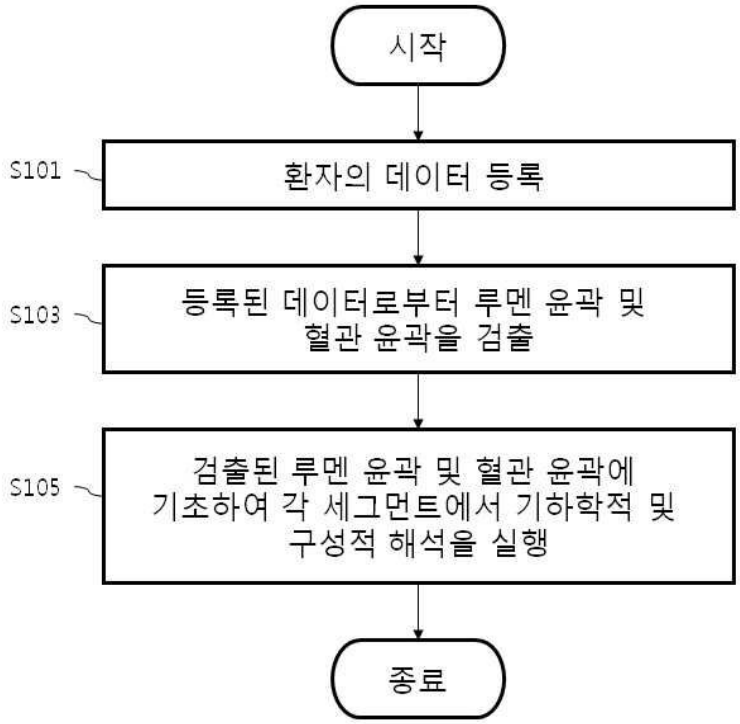
[0068] 이상의 설명은 본 발명의 기술 사상을 예시적으로 설명한 것에 불과한 것으로서, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 다양한 수정 및 변형이 가능할 것이다. 따라서, 본 발명에 개시된 실시예들은 본 발명의 기술 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이며, 이러한 실시예에 의하여 본 발명의 기술 사상의 범위가 한정되는 것은 아니다. 따라서, 본 발명의 보호 범위는 청구범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 균등한 범위 내에 있는 모든 기술 사상은 본 발명의 권리범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.

부호의 설명

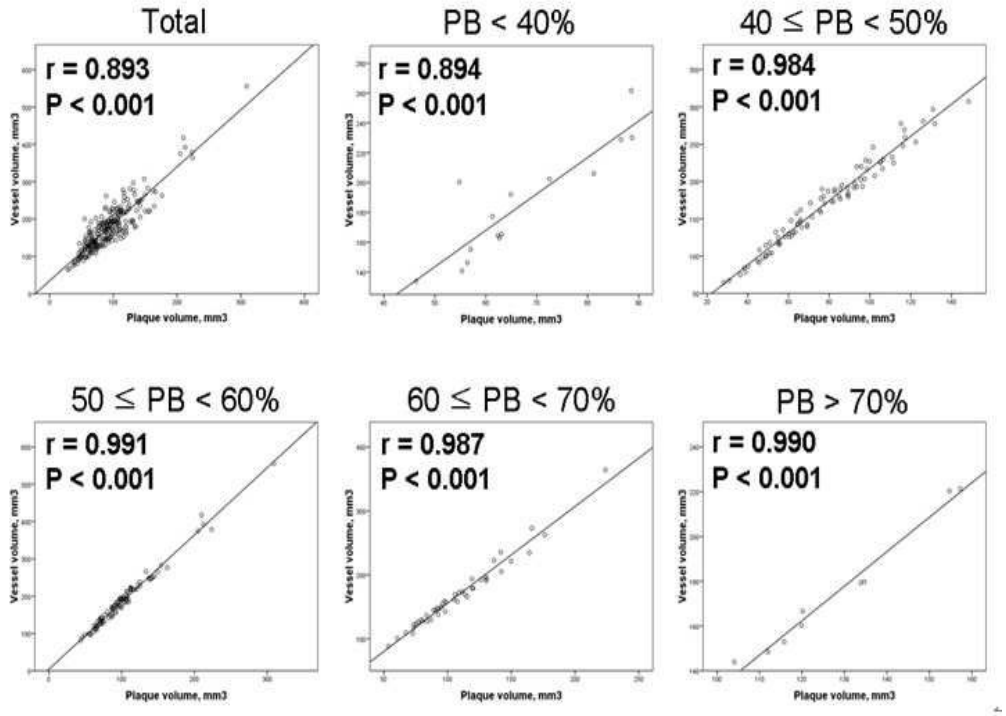
[0069] 700: 죽상 경화증 진단장치

도면

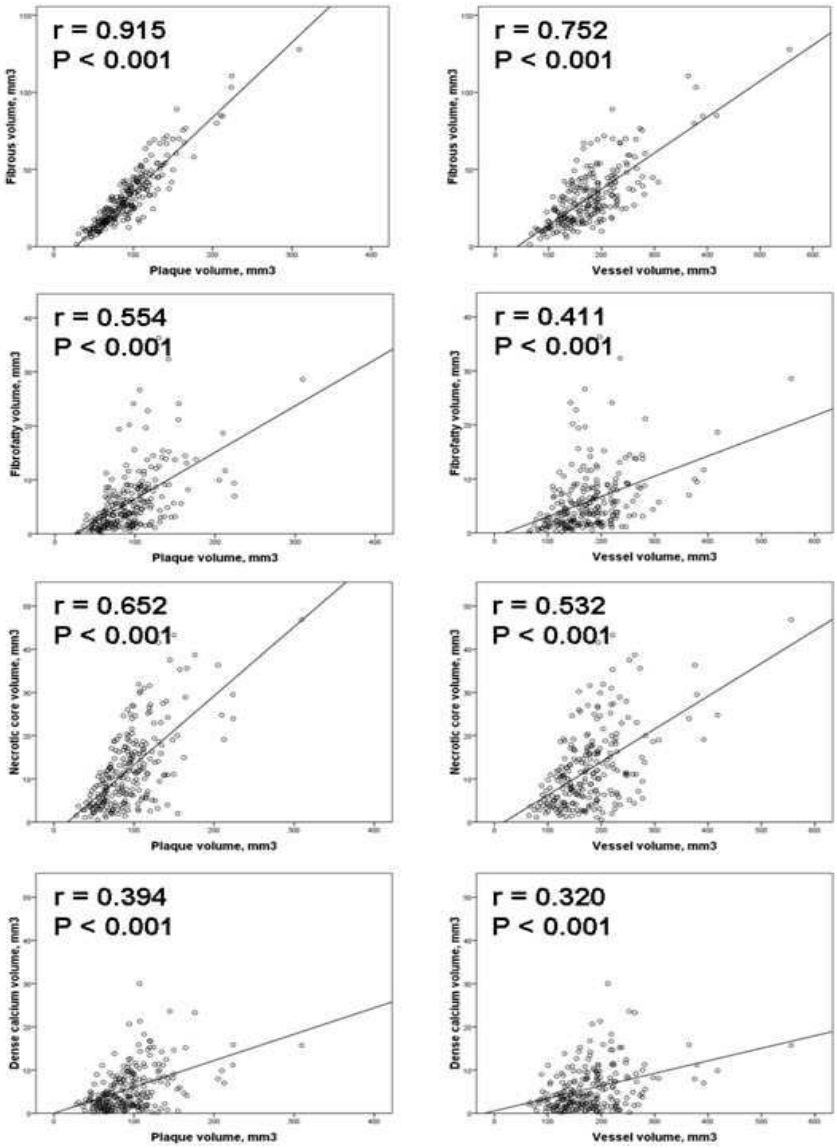
도면1


시작
S101
환자의 데이터 등록
S103
등록된 데이터로부터 루멘 윤곽 및 혈관 윤곽을 검출
S105
검출된 루멘 윤곽 및 혈관 윤곽에 기초하여 각 세그먼트에서 기하학적 및 구성적 해석을 실행
종료

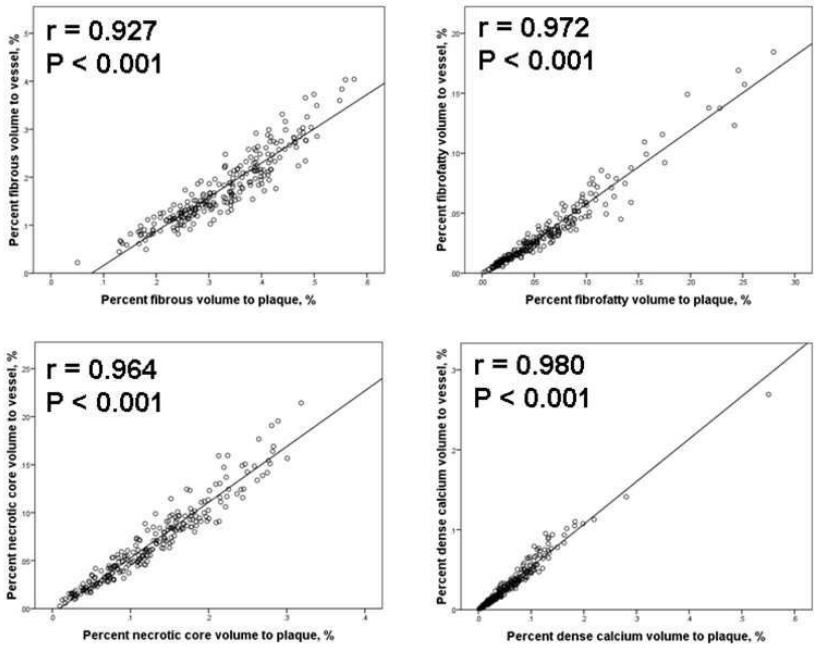
도면2


Total
r = 0.893
P < 0.001
PB < 40%
r = 0.894
P < 0.001
40 ≤ PB < 50%
r = 0.984
P < 0.001
50 ≤ PB < 60%
r = 0.991
P < 0.001
60 ≤ PB < 70%
r = 0.987
P < 0.001
PB > 70%
r = 0.990
P < 0.001
Vessel volume, mm3
Plaque volume, mm3

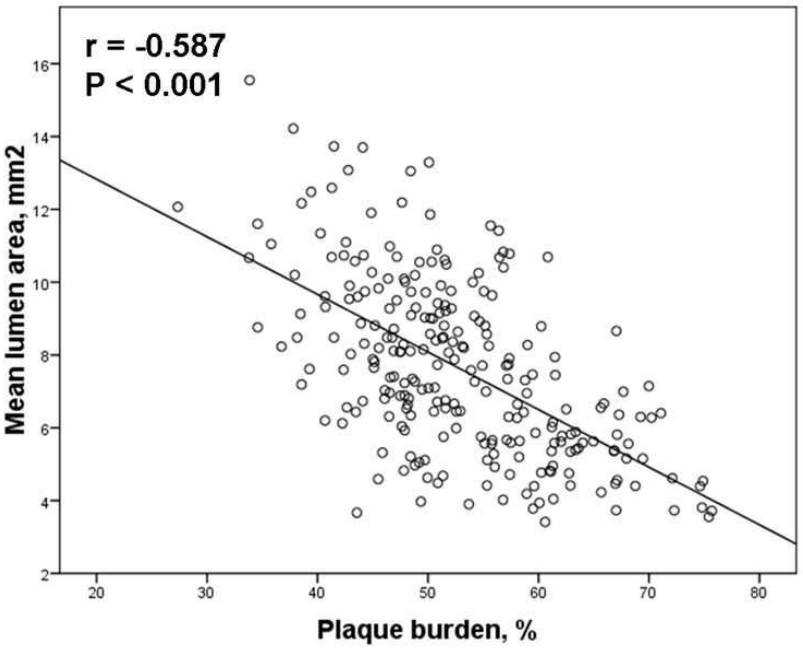
도면3


r = 0.915
P < 0.001
Fibrous volume, mm3
Plaque volume, mm3
r = 0.752
P < 0.001
Fibrous volume, mm3
Vessel volume, mm3
r = 0.554
P < 0.001
Fibrofatty volume, mm3
Plaque volume, mm3
r = 0.411
P < 0.001
Fibrofatty volume, mm3
Vessel volume, mm3
r = 0.652
P < 0.001
Necrotic core volume, mm3
Plaque volume, mm3
r = 0.532
P < 0.001
Necrotic core volume, mm3
Vessel volume, mm3
r = 0.394
P < 0.001
Dense calcium volume, mm3
Plaque volume, mm3
r = 0.320
P < 0.001
Dense calcium volume, mm3
Vessel volume, mm3

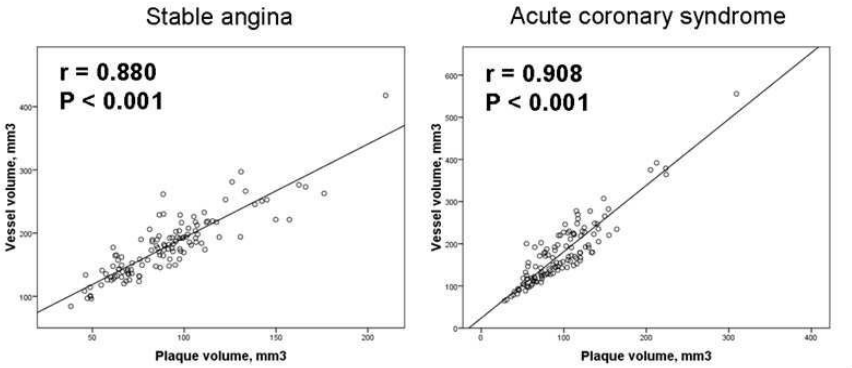
도면4


r = 0.927
P < 0.001
Percent fibrous volume to vessel, %
Percent fibrous volume to plaque, %
r = 0.972
P < 0.001
Percent fibrofatty volume to vessel, %
Percent fibrofatty volume to plaque, %
r = 0.964
P < 0.001
Percent necrotic core volume to vessel, %
Percent necrotic core volume to plaque, %
r = 0.980
P < 0.001
Percent dense calcium volume to vessel, %
Percent dense calcium volume to plaque, %

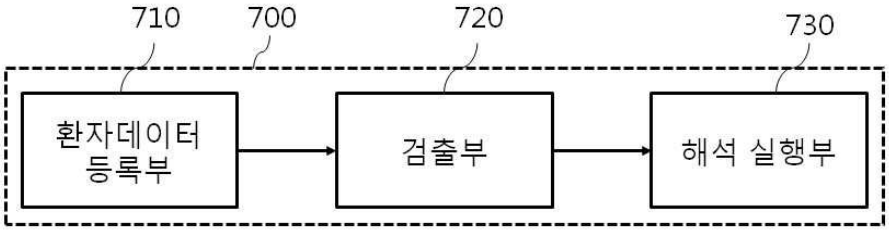
도면5


r = -0.587
P < 0.001
Mean lumen area, mm2
Plaque burden, %
16
14
12
10
8
6
4
2
20
30
40
50
60
70
80

도면6


Stable angina
r = 0.880
P < 0.001
Vessel volume, mm3
Plaque volume, mm3
Acute coronary syndrome
r = 0.908
P < 0.001
Vessel volume, mm3
Plaque volume, mm3

도면7


710
700
720
730
환자데이터 등록부
검출부
해석 실행부