

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2011년 3월 17일 (17.03.2011)



(10) 국제공개번호
WO 2011/030962 A1

- (51) 국제특허분류:
A61B 8/12 (2006.01) A61B 5/145 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2009/006586
- (22) 국제출원일: 2009년 11월 10일 (10.11.2009)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2009-0086553 2009년 9월 14일 (14.09.2009) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **울산대학교 산학협력단 (UNIVERSITY OF ULSAN FOUNDATION FOR INDUSTRY COOPERATION)** [KR/KR]; 울산광역시 남구 무거 2 동 산 29 번지, 680-749 Ulsan (KR).
- (72) 발명자: **김**
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **신은석 (SHIN, Eun-Seok)** [KR/KR]; 경상북도 안동시 태화동 삼성 3 차아파트 301 동 505 호, 760-759 Gyeongsangbuk-do (KR).

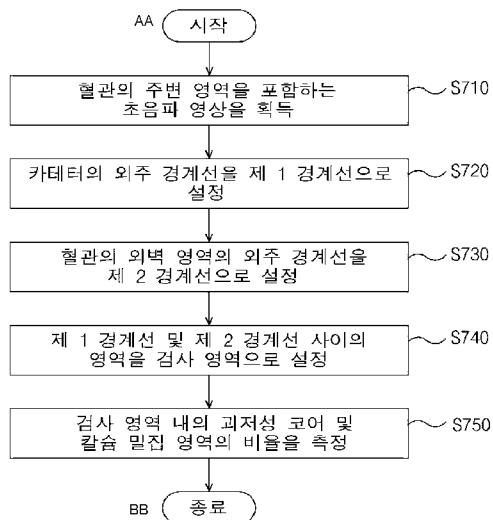
- (74) 대리인: **황주명 (HWANG, Ju-Myung)** 등; 서울특별시 중구 태평로 2 가 120 대경빌딩 9 층, 100-724 Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: APPARATUS AND METHOD FOR MEASURING ENDOVASCULAR ATHEROSCLEROTIC PLAQUES INGREDIENTS USING ENDOVASCULAR ULTRASONIC IMAGES

(54) 발명의 명칭 : 혈관 내 초음파 영상을 이용한 혈관 내 죽상 경화반 성분 측정 장치 및 방법

[Fig. 7]



AA ... Start
BB ... End
S710 ... Obtaining ultrasonic images comprising a peripheral region of blood vessel
S720 ... Setting outer peripheral boundary of catheter as a first boundary
S730 ... Setting lumen of blood vessel as a second boundary
S740 ... Setting an area between a first boundary and a second boundary as an inspection area
S750 ... Measuring a ratio of gangrenous core within an inspection area and calcium dense region

(57) Abstract: The present invention relates to an apparatus and a method for diagnosing risks for vascular system diseases, heart diseases and the like which might occur because of endovascular reasons, by measuring endovascular atherosclerotic plaques ingredients, which is useful for diagnosing the diseases. The apparatus and the method of the present invention comprise a constitution for setting an area covering from outerperipheral boundary of catheter to lumen of a blood vessel as an inspection area and for measuring ingredients of atherosclerotic plaques, instead of a step for figuring out endolumen of a blood vessel which is used in a conventional measuring method.

(57) 요약서: 본 발명은 혈관 내에서 발생할 수 있는 혈관계 질환, 심장계 질환 등을 진단하기에 유용한 혈관 내 초음파 영상으로부터 죽상 경화반의 성분을 측정하여 위험도를 진단하는 장치 및 방법에 관한 것이다. 본 발명은 종래의 측정 방법이 이용하는 혈관의 내강을 파악하는 단계 대신에, 카테터의 외주 경계선으로부터 혈관의 외강에 이르는 영역을 검사 영역으로 설정하고, 검사 영역의 죽상 경화반의 성분을 측정하는 구성을 포함한다.

WO 2011/030962 A1



BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, 공개:
SN, TD, TG).

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

명세서

발명의 명칭: 혈관 내 초음파 영상을 이용한 혈관 내 죽상 경화반 성분 측정 장치 및 방법

기술분야

- [1] 본 발명은 혈관 내 동맥 경화의 성분 중에서 necrotic core 와 calcium의 양을 측정하는 방법으로 혈관 초음파 영상을 이용한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 한편, 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.
- [6] 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.

- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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 내강으로 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.
- [12] 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.

[13]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [14] 본 발명은 종래 기술과 임상적으로 유사한 측정 결과를 제공하는 혈관 내 죽상

경화반의 성분을 측정하는 새로운 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다. 본 발명의 측정 결과는 종래 기술의 측정 결과와 높은 관련성을 가지며, 따라서 본 발명의 측정 장치 및 방법은 종래의 측정 방법과 임상적으로 동등한 결과를 제공한다. 나아가 본 발명의 측정 장치 및 방법은 종래의 측정 방법을 대체할 수 있는 수단이 된다.

- [15] 본 발명은 혈관 내 죽상 경화반의 성분을 측정하는 방법에 있어서, 빠르고 정확하며 재연성(reproducibility)을 높인 측정 방법 및 장치를 제공하는 것을 목적으로 한다. 특히 본 발명은 재연성을 높임으로써 동일한 환자에 대한 동일한 병변(lesion)을 검진하는 경우 시술자 또는 진단자에 무관하게 일관된 진단 결과를 제공할 수 있는 측정 방법 및 장치를 제공하는 것을 목적으로 한다. 본 발명은 이로써 혈관 내 죽상 경화반의 성분 측정에 대한 신뢰도를 높이고, 계속적인 관찰이 필요한 환자에 대한 히스토리를 저장하여 혈관 내부의 상태를 용이하게 모니터링할 수 있는 수단을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [16] 또한 본 발명은 혈관 내 초음파 영상으로부터 혈관 내 죽상 경화반의 성분을 측정하는 데까지 소요되는 시간을 유의미하게 단축하여 환자의 상태를 신속하게 진단할 수 있도록 하는 측정 방법 및 장치를 제공하는 것을 목적으로 한다. 이로써 본 발명은 종래 기술을 대체하여 실시간 임상에서 유용하게 사용될 수 있다.

[17]

과제 해결 수단

- [18] 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관 죽상 경화반의 성분 측정 방법은 혈관 내 초음파 영상을 촬영하는 장치를 이용하여 혈관의 주변 영역을 포함하는 혈관 내 초음파 영상을 획득하는 단계, 상기 초음파 영상 내에서, 상기 혈관에 삽입되는 카테터(catheter)의 외주 경계선을 제1 경계선으로 설정하는 단계, 상기 초음파 영상 내에서, 상기 혈관의 외벽 영역의 외주 경계선(외강)을 제2 경계선으로 설정하는 단계, 상기 제1 경계선 및 상기 제2 경계선 사이의 영역을 검사 영역 또는 관심 영역(Region of Interest, ROI)으로 설정하는 단계, 및 상기 검사 영역 내의 위험 성분 영역의 비율을 측정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [19] 이 때 위험 성분 영역의 비율을 측정하는 단계는 상기 검사 영역을 섬유소(fibrous) 영역, 섬유 지방(fibrofatty) 영역, 괴저성 코어(necrotic core, NC) 영역 및 칼슘 밀집(dense calcium, DC) 영역으로 구분하는 단계를 포함하고, 상기 위험 성분 영역은 상기 NC 영역 및 상기 DC 영역을 포함할 수 있다.
- [20] 이 때 상기 위험 성분의 비율을 측정하는 단계는 상기 초음파 영상의 각 화소 영상 또는 샘플 볼륨의 밝기 강도 및 패턴에 기초하여 상기 검사 영역을 위험 성분 영역과 나머지 영역으로 구분할 수 있다.
- [21] 본 발명의 죽상 경화반 성분 측정 방법은 상기 측정된 위험 성분 영역이 비율을 데이터베이스에 저장하는 단계 및 상기 혈관의 환자의 상기 데이터베이스에

저장된 이전 측정 비율과 비교하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[22] 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관 내 죽상 경화반의 성분을 측정하는 장치는 혈관 내 초음파 영상 촬영 장치에 의하여 생성된 혈관의 주변 영역을 포함하는 혈관 내 초음파 영상을 표시하는 디스플레이 장치를 포함한다.

[23] 또한, 본 발명의 장치는 상기 초음파 영상 내에서, 상기 혈관에 삽입되는 카테터의 외주 경계선을 제1 경계선으로 설정하고 (이때 외주 경계선은 카테터에 의한 artefact 를 피해야 하므로 카테터 외주 경계선의 크기(반경)를 자유롭게 조절 할 수 있는 장치를 필요로 한다), 상기 혈관의 외벽 영역의 외주 경계선을 제2 경계선으로 설정하고, 상기 제1 경계선 및 상기 제2 경계선 사이의 영역을 검사 영역으로 설정하는 검사 영역 설정 로직을 포함한다.

[24] 또한 본 발명의 장치는 상기 검사 영역 내의 위험 성분 영역의 비율을 측정하는 측정 로직을 포함한다.

[25] 이 때 상기 측정 로직은 상기 검사 영역을 섬유소 영역(fibrous), 섬유 지방 영역(fibrofatty), 괴저성 코어(NC) 영역 및 칼슘 밀집(DC) 영역으로 구분하고, 상기 NC 영역 및 상기 DC 영역을 상기 위험 성분 영역으로 설정할 수 있다.

[26] 상기 혈관 내 초음파 영상 장치는 상기 카테터(catheter)를 상기 혈관 내에 삽입하여 20MHz 대역의 초음파를 방사하고, 상기 방사된 초음파가 반사되어 수신되는 세기 및 패턴을 영상화할 수 있다.

[27] 상기 측정 로직은 상기 초음파 영상에 나타난 각 화소의 빛의 세기 및 패턴에 기초하여 상기 위험 성분 영역과 나머지 영역을 구분하고, 상기 위험 성분 영역이 차지하는 면적의 상기 검사 영역에 대한 비율을 계산할 수 있다.

[28] 본 발명의 측정 장치는 상기 측정된 상기 위험 성분 영역의 비율을 저장하는 데이터베이스를 더 포함할 수 있다. 측정 장치는 상기 데이터베이스에 저장된 상기 혈관의 환자의 이전 측정 비율과 현재 측정 비율을 비교하여, 상기 환자의 동맥 경화 위험 여부를 진단할 수 있다.

[29]

발명의 효과

[30] 본 발명에 따른 측정 결과는 종래 기술과 임상적으로 유사하며, 높은 통계적 관련성을 가진다. 따라서 본 발명의 혈관 내 죽상 경화반의 성분을 측정하는 새로운 방법은 종래의 측정 방법과 임상적으로 동등한 결과를 제공하며, 종래의 측정 방법을 대체할 수 있다.

[31] 본 발명에 따르면 혈관 내 초음파 영상으로부터 혈관 내 죽상 경화반의 성분 측정을 빠르게 할 수 있어서 임상에서 실시간으로 환자의 치료에 적용할 수 있다. 또한 높은 정확도와 우수한 재현성으로 기존의 측정 방법을 대체할 수 있다. 종래에는 진단에 참여하는 전문가에 의하여 육안으로 검사 영역이 설정되었기 때문에 동일한 환자의 동일한 병변에 대하여도 전문가마다 상이한 진단 결과를 제시하는 것은 물론, 동일한 전문가라 하더라도 검사 시마다 상이한

진단 결과를 제시하여 검사 결과에 대한 신뢰도를 크게 저하시키는 원인이 되었다.

- [32] 본 발명에 따르면 동일한 환자의 동일한 병변을 검진하는 경우 시술자 또는 진단자에 무관하게 일관된 진단 결과를 제공하기 때문에 진단 결과에 대한 신뢰도를 높일 수 있다. 또한 환자에 대한 히스토리를 저장함으로써 주기적으로 검진하는 경우 환자의 혈관 내부의 상태를 용이하게 모니터링할 수 있다. 혈관 내 질환을 가진 환자에 대해서는 계속적인 관찰(follow-up study)이 필요하므로, 시간에 따른 죽상 경화반의 변화를 측정하게 된다. 이 때 높은 재연성과 신뢰성이 무엇보다도 중요하며, 본 발명은 이러한 요구를 새로운 측정 방법을 제시함으로써 해결할 수 있다.

- [33] 또한 본 발명은 혈관 내 초음파 영상으로부터 혈관 내 죽상 경화반의 성분을 측정하는 데까지 소요되는 시간을 단축하여 환자의 상태를 신속하게 진단할 수 있다. 이로 인해 환자의 상태 변화에 대한 신속한 대응이 가능하다.

[34]

도면의 간단한 설명

- [35] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관의 죽상 경화반의 측정 과정을 도시하고, 종래 기술과 비교하는 도면이다.
- [36] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관의 죽상 경화반의 측정 결과를 도시하고, 종래 기술과 비교하는 도면이다.
- [37] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관의 죽상 경화반의 측정 결과를 도시하고, 종래 기술과 비교하는 도면이다.
- [38] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관의 죽상 경화반의 측정 결과의 재연성을 도시하는 도면이다.
- [39] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관의 죽상 경화반의 측정 결과와 종래 기술의 결과를 비교하는 도면이다.
- [40] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관의 죽상 경화반의 측정 과정을 도시하고, 종래 기술과 비교하는 도면이다.
- [41] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관의 죽상 경화반의 측정 과정을 도시하는 동작 흐름도이다.

[42]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [43] 이하에서, 본 발명의 실시예를 첨부된 도면을 참조하여 상세하게 설명한다. 그러나, 본 발명이 실시예들에 의해 제한되거나 한정되는 것은 아니다. 각 도면에 제시된 동일한 참조 부호는 동일한 부재를 나타낸다.

- [44] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관의 죽상 경화반의 측정 과정을 도시하고, 종래 기술과 비교하는 도면이다.

- [45] 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.

- [46] 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.
- [47] 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(120)과 외강(110)을 육안으로 파악한다. 전문가가 육안으로 파악한 내강과 외강을 기준으로 혈관의 벽 영역(130)을 설정하고, 혈관의 벽 영역(130)의 표면에 나타나는 plaque의 성분을 영상 처리 장치가 분석하여 위험 성분의 영역이 차지하는 비율을 측정한다.
- [48] 종래 기술은 초음파 영상을 전문가가 육안으로 분석하여 혈관의 외강(110)과 내강(120)을 파악하는데, 이 때 혈관의 외강(110)은 상대적으로 경계가 명확하여 파악하기가 용이하다. 그러나 혈관의 내강(120)을 파악하는 것은 전문가라 하더라도 용이한 것이 아니다. 따라서 전문가마다 혈관의 내강으로 파악하는 위치가 상이하고, 또한 동일한 전문가라 하더라도 검사 시마다 혈관의 내강으로 파악하는 위치가 가변적이어서 동일한 환자의 히스토리를 추적하는 것조차 용이하지 않았다.
- [49] 이에 비하여, 본 발명의 측정 방법은 혈관의 내강을 정확하게 파악하려고 시도하지 않는 대신에, 카테터의 외주(220)를 기준으로 혈관의 죽상 경화반을 분석한다. 본 발명은 카테터의 외주(220) 및 혈관의 외경(210) 사이의 영역을 검사 영역(230)으로 설정한다. 검사 영역은 관심 영역(Region of Interest, ROI)라고도 불린다. 이러한 본 발명의 측정 방법에 의하여, 종래에는 전문가가 디스플레이된 영상을 보며 혈관의 내경(120)을 따라 경계선을 그려야 했던 불편을 해소하고, 측정 장치가 사용자의 입력에 따라 간편하게 검사 영역(230)을 설정할 수 있어 측정 과정에 소요되는 시간을 크게 단축할 수 있다.
- [50] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관의 죽상 경화반의 측정 결과를 도시하고, 종래 기술과 비교하는 도면이다.
- [51] 영상(310)은 종래 기술에서 분석 대상으로 삼은 원본 초음파 영상이다. 영상(320)은 종래 기술에 의하여 전문가가 설정한 후 분리된 검사 영역을 도시하는 영상이다. 영상(330)은 종래 기술에 의하여 검사 영역 내의 plaque에

대한 성분 분석이 수행된 결과이다. plaque 내의 성분이 차지하는 영역의 비율이 색상으로 도시되었다.

[52] 영상(410)은 본 발명의 측정 장치가 분석 대상으로 삼은 원본 초음파 영상이다. 영상(420)은 본 발명의 측정 장치가 설정한 검사 영역을 도시하는 도영상이다. 영상(430)은 본 발명의 측정 장치에 의한 검사 영역 내의 plaque의 각 성분이 차지하는 영역의 비율을 도시한다.

[53] 녹색 영역은 섬유소 영역(fibrous, FI)을 나타내며, 황색 영역은 섬유 지방 영역(fibrofatty, FF)을 나타낸다. 백색 영역은 칼슘 밀집 영역(dense calcium, DC)을 나타내고, 적색 영역은 괴저성 코어 영역(necrotic core, NC)을 나타낸다.

[54] 일반적으로 혈관계 질환을 유발하는 요인으로 DC 및 NC를 꼽는다. 따라서 본 발명의 측정 장치는 검사 영역 가운데 NC 및 DC가 차지하는 비율을 측정하여 위험 정도를 진단한다.

[55] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관의 죽상 경화반의 측정 결과를 도시하고, 종래 기술과 비교하는 도면이다.

[56] 도 3을 참조하면, 2개의 샘플 집합에 대하여 본 발명의 측정 방법과 종래 기술의 NC의 측정 비율 및 DC의 측정 비율을 비교하였다. 이는 본 발명의 측정 방법이 종래 기술(전문가의 진단)과 유사한 결과를 보인다는 것으로서, 통계적으로 유의미한 진단 결과임을 보이는 도면이다.

[57] 상호 연관도(R)는 NC 비율의 경우 0.994와 0.998로 1에 매우 근접하게 나타났으며, 두 측정 결과 간에 유의미한 차이가 있을 확률(P)은 0.001보다 작은 것을 알 수 있다.

[58] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관의 죽상 경화반의 측정 결과의 재연성(reproducibility)을 도시하는 도면이다.

[59] 샘플 집합에 대하여, 첫 번째 NC 측정 비율과 두 번째 NC 측정 비율의 상관도는 0.999이고, 첫 번째 DC 측정 비율과 두 번째 DC 측정 비율의 상관도는 1.0이다. 두 경우 모두 유의미한 차이가 있을 확률은 0.001보다 작다.

[60] 또한, 두 측정 비율 간의 차이는 평가된 NC 또는 DC 영역의 크기에 비하여 매우 작음을 알 수 있다.

[61] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관의 죽상 경화반의 측정 결과와 종래 기술의 결과를 비교하는 도면이다.

[62] 도 5는 본 발명의 측정 방법으로 인한 측정 결과로부터 종래 기술의 결과를 뺀 결과를 샘플 별로 도시한다.

[63] 도 5를 참조하면, 본 발명의 측정 방법으로 인한 NC 측정 비율은 종래 기술의 NC 측정 비율보다 큰 경우도 있고 작은 경우도 있음을 알 수 있다. 다만 본 발명의 측정 방법으로 인한 NC 측정 비율의 평균 값은 종래 기술의 NC 측정 비율의 평균 값보다 큰 것을 알 수 있다.

[64] 이와는 대조적으로 본 발명의 측정 방법으로 인한 DC 측정 비율은 모든 샘플에 대하여 일관되게 종래 기술의 DC 측정 비율보다 작게 나타난다.

- [65] 이는, 종래 기술의 경우 카테터의 **contact artifact**에 의하여 죽상반 성분 중에 칼슘이 실제보다 더 높게 나타나는 오차 때문에 기인한 것으로, 본 발명의 측정 방법은 이러한 측정 과정 상의 오차를 개선할 수 있다.
- [66] **contact artifact**에 의하여 칼슘 성분의 비율이 높게 측정되는 종래 기술의 문제점은 도 6에 의하여 설명된다.
- [67] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관의 죽상 경화반의 측정 과정을 도시하고, 종래 기술과 비교하는 도면이다.
- [68] 원본 초음파 영상(510)으로부터 종래 기술에 의하여 설정된 검사 영역(520)과 본 발명의 측정 방법에 의하여 설정된 검사 영역(530)이 도시된다.
- [69] 검사 영역(520)을 살펴 보면 백색 영역이 매우 크게 나타나는 것을 알 수 있는데 이는 **contact artifact**에 의한 영상 상의 노이즈라고 할 수 있다. 검사 영역(530)은 카테터 주변의 영역까지 포함하기 때문에, 이러한 **contact artifact**에 의한 노이즈의 영향을 줄이고 오진을 방지할 수 있다.
- [70] 원본 초음파 영상(610)으로부터 종래 기술에 의하여 설정된 검사 영역(620)과 본 발명의 측정 방법에 의하여 설정된 검사 영역(630)이 도시된다.
- [71] 마찬가지로 종래 기술의 검사 영역(620)은 실제보다 더 많은 백색 영역을 표시하게 되어 환자의 상태를 실제와 다르게 진단할 위험이 있다.
- [72] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관의 죽상 경화반의 측정 과정을 도시하는 동작 흐름도이다.
- [73] 본 발명의 측정 과정은 혈관의 주변 영역을 포함하는 초음파 영상을 획득한다(S710).
- [74] 본 발명의 측정 과정은 카테터의 외주 경계선을 제1 경계선으로 설정한다(S720).
- [75] 본 발명의 측정 과정은 혈관의 외벽 영역의 외주 경계선(외강)을 제2 경계선으로 설정한다(S730).
- [76] 본 발명의 측정 과정은 제1 경계선 및 제2 경계선 사이의 영역을 검사 영역으로 설정한다(S740).
- [77] 본 발명의 측정 과정은 검사 영역 내의 피저성 코어(NC) 및 칼슘 밀집 영역(DC)의 비율을 측정한다(S750).
- [78] 본 발명은 단계(S750)에서 수행되는 위험 영역의 비율을 측정하는 구체적인 수단에 의하여 제한되지 않는다. 초음파 영상에서 특정 성분의 영역을 추출하는 구성은 해당 분야의 종사자에게 자명한 정도로 알려진 기술적 구성이면 족하며, 필요에 따라서는 당업자는 Volcano Corporation 사의 **phased-array IVUS** 카테터 (Eagle Eye Gold 2.9F 20 MHz) 등의 기기를 구매하여 필요한 기술적 구성을 완성할 수 있다. 이 때 Volcano Therapeutics 사에 의하여 제공되는 VH-IVUS 콘솔 또한 필요한 기술적 구성을 완성하는 데 도움이 될 것이다. 다만, 본 발명의 사상은 이러한 Volcano 사의 구체적인 장비 및 프로그램에 의하여 제한되지 않음은 당업자에게 자명한 사실이다.

- [79] 본 발명의 일 실시예에 따른 측정 장치는 카테터(catheter)의 외주의 직경을 미리 알고 있으므로, 단계(S720)에서 사용자는 미리 약속된 소정의 function key를 이용하여 초음파 영상에서 카테터 외주를 설정할 수 있다. 이 때 카테터의 외주를 설정하는 경우 카테터 주변의 artefact에 의하여 카테터 영역이 부분적으로 왜곡되거나 변형될 수 있다. 이를 조정하기 위하여, 카테터 외주를 설정할 때 카테터 외주를 세부적으로 조정할 수 있는 또 하나의 function key를 사용할 수 있다. 또는, 사용자는 하나의 function key만을 사용하고, 측정 장치의 구동 소프트웨어에 의하여 artefact의 영향을 배제하도록 자동적으로 카테터 외주를 조정할 수도 있다.
- [80] 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관 내 초음파 영상에 기초한 혈관의 죽상 경화반 성분의 측정 방법은 다양한 컴퓨터 수단을 통하여 수행될 수 있는 프로그램 명령 형태로 구현되어 컴퓨터 판독 가능 매체에 기록될 수 있다. 예를 들어, 혈관 초음파 영상에 대한 raw data는 하드웨어 장치에 의하여 얻어지고, 얻어진 초음파 영상에 대한 처리는 off-line program 상에서 이루어질 수 있다. 이러한 초음파 영상에 대한 처리 프로그램은 상기 컴퓨터 판독 가능 매체에 기록되어 사용될 수 있다. 또한, 혈관 초음파 영상의 raw data를 획득하는 하드웨어 장치를 구동하는 소프트웨어 및 초음파 영상 처리를 수행하는 소프트웨어 모두가 본 발명의 일 실시예로서 컴퓨터 판독 가능 매체에 기록될 수 있다.
- [81] 상기 컴퓨터 판독 가능 매체는 프로그램 명령, 데이터 파일, 데이터 구조 등을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다. 상기 매체에 기록되는 프로그램 명령은 본 발명을 위하여 특별히 설계되고 구성된 것들이거나 컴퓨터 소프트웨어 당업자에게 공지되어 사용 가능한 것일 수도 있다. 컴퓨터 판독 가능 기록 매체의 예에는 하드 디스크, 플로피 디스크 및 자기 테이프와 같은 자기 매체(magnetic media), CD-ROM, DVD와 같은 광기록 매체(optical media), 플롭티컬 디스크(floptical disk)와 같은 자기-광 매체(magneto-optical media), 및 롬(ROM), 램(RAM), 플래시 메모리 등과 같은 프로그램 명령을 저장하고 수행하도록 특별히 구성된 하드웨어 장치가 포함된다. 프로그램 명령의 예에는 컴파일러에 의해 만들어지는 것과 같은 기계어 코드뿐만 아니라 인터프리터 등을 사용해서 컴퓨터에 의해서 실행될 수 있는 고급 언어 코드를 포함한다. 상기된 하드웨어 장치는 본 발명의 동작을 수행하기 위해 하나 이상의 소프트웨어 모듈로서 작동하도록 구성될 수 있으며, 그 역도 마찬가지이다.
- [82] 이상과 같이 본 발명은 비록 한정된 실시예와 도면에 의해 설명되었으나, 본 발명은 상기의 실시예에 한정되는 것은 아니며, 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이러한 기재로부터 다양한 수정 및 변형이 가능하다.
- [83] 그러므로, 본 발명의 범위는 설명된 실시예에 국한되어 정해져서는 아니 되며, 후술하는 특허청구범위뿐 아니라 이 특허청구범위와 균등한 것들에 의해 정해져야 한다.
- [84]

청구범위

- [청구항 1] 혈관 내 초음파 영상 촬영 장치를 이용하여 혈관의 주변 영역을 포함하는 혈관 내 초음파 영상을 획득하는 단계;
상기 초음파 영상 내에서, 상기 혈관에 삽입되는 카테터의 외주 경계선을 제1 경계선으로 설정하는 단계;
상기 초음파 영상 내에서, 상기 혈관의 외벽 영역의 외주 경계선을 제2 경계선으로 설정하는 단계;
상기 제1 경계선 및 상기 제2 경계선 사이의 영역을 검사 영역으로 설정하는 단계; 및
상기 검사 영역 내의 위험 성분 영역의 비율을 측정하는 단계를 포함하는 혈관의 죽상 경화반 성분 측정 방법.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 위험 성분 영역의 비율을 측정하는 단계는
상기 검사 영역을 섬유소 영역, 섬유 지방 영역, 괴저성 코어 영역 및 칼슘 밀집 영역으로 구분하는 단계를 포함하고,
상기 위험 성분 영역은 상기 괴저성 코어 영역 및 상기 칼슘 밀집 영역을 포함하는 혈관의 죽상 경화반 성분 측정 방법.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 측정된 위험 성분 영역이 비율을 데이터베이스에 저장하는 단계; 및
상기 혈관의 환자의 상기 데이터베이스에 저장된 이전 측정 비율과 비교하는 단계를 더 포함하는 혈관의 죽상 경화반 성분 측정 방법.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 위험 성분의 비율을 측정하는 단계는
상기 초음파 영상의 각 화소 영상의 강도 및 패턴에 기초하여 상기 검사 영역을 위험 성분 영역과 나머지 영역으로 구분하는 혈관의 죽상 경화반 성분 측정 방법.
- [청구항 5] 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 방법을 실행하기 위한 프로그램이 기록되어 있는 것을 특징으로 하는 컴퓨터에서 판독 가능한 기록 매체.
- [청구항 6] 혈관 내 초음파 영상 촬영 장치에 의하여 생성된 혈관의 주변 영역을 포함하는 혈관 내 초음파 영상을 표시하는 디스플레이 장치;
상기 초음파 영상 내에서, 상기 혈관에 삽입되는 카테터의 외주 경계선을 제1 경계선으로 설정하고, 상기 혈관의 외벽 영역의 외주 경계선을 제2 경계선으로 설정하고, 상기 제1 경계선 및 상기 제2

[청구항 7]

경계선 사이의 영역을 검사 영역으로 설정하는 검사 영역 설정 로직; 및

상기 검사 영역 내의 위험 성분 영역의 비율을 측정하는 측정 로직을 포함하는 혈관의 죽상 경화반 성분 측정 장치.

제6항에 있어서,

상기 측정 로직은

상기 검사 영역을 섬유소 영역, 섬유 지방 영역, 괴저성 코어 영역 및 칼슘 밀집 영역으로 구분하고,

상기 괴저성 코어 영역 및 상기 칼슘 밀집 영역을 상기 위험 성분 영역으로 설정하는 혈관의 죽상 경화반 성분 측정 장치.

[청구항 8]

제6항에 있어서,

상기 혈관 내 초음파 영상 장치는

상기 카테터를 상기 혈관 내에 삽입하여 20MHz~40MHz 대역의 초음파를 방사하고, 상기 방사된 초음파가 반사되는 세기 및 패턴을 영상화하는 혈관의 죽상 경화반 성분 측정 장치.

[청구항 9]

제6항에 있어서,

상기 측정 로직은

상기 초음파 영상에 나타난 각 화소의 빛의 세기 및 패턴에 기초하여 상기 위험 성분 영역과 나머지 영역을 구분하고,

상기 위험 성분 영역이 차지하는 면적의 상기 검사 영역에 대한 비율을 계산하는 혈관의 죽상 경화반 성분 측정 장치.

[청구항 10]

제6항에 있어서,

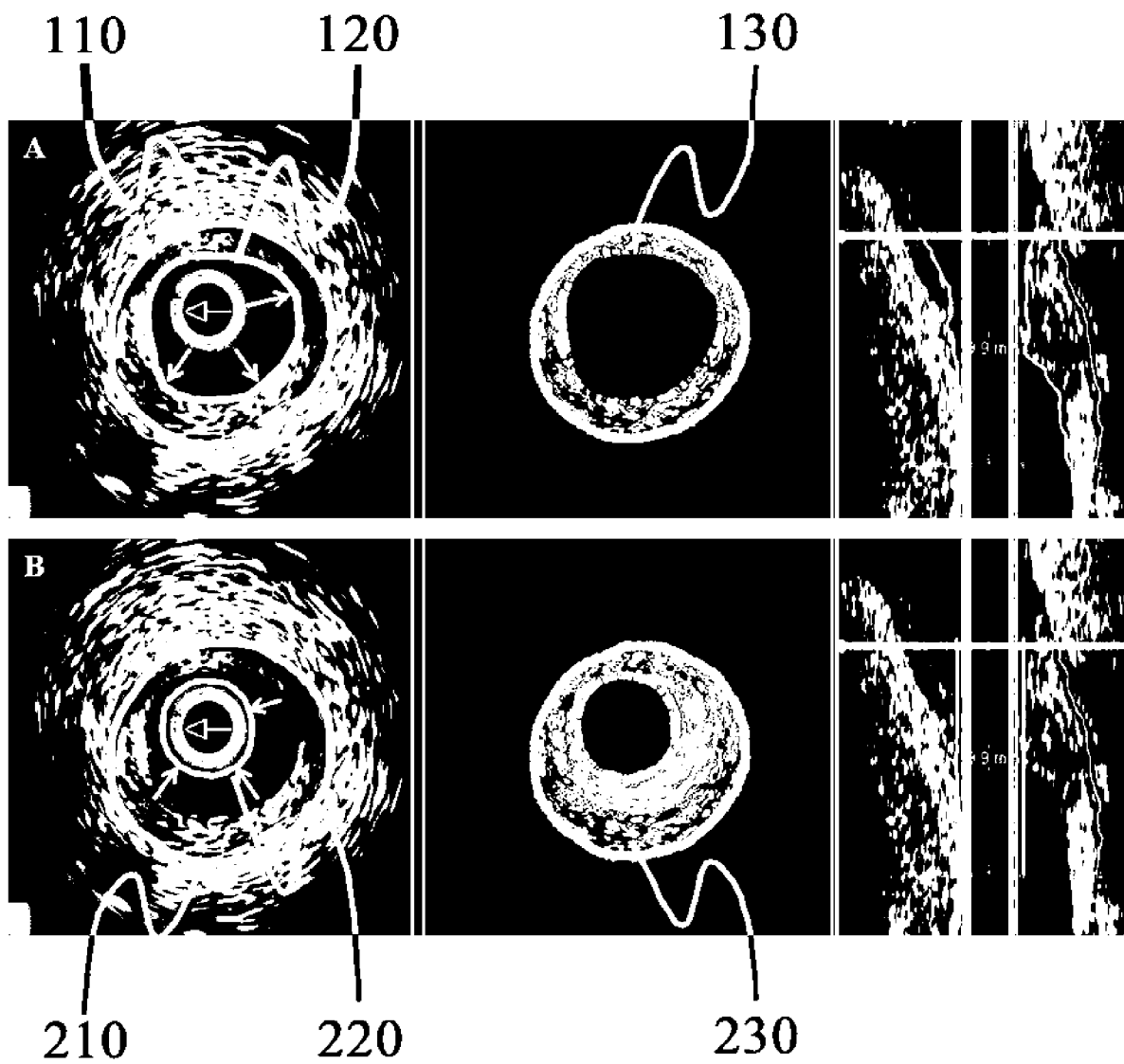
상기 측정된 상기 위험 성분 영역의 비율을 저장하는

데이터베이스를 더 포함하고,

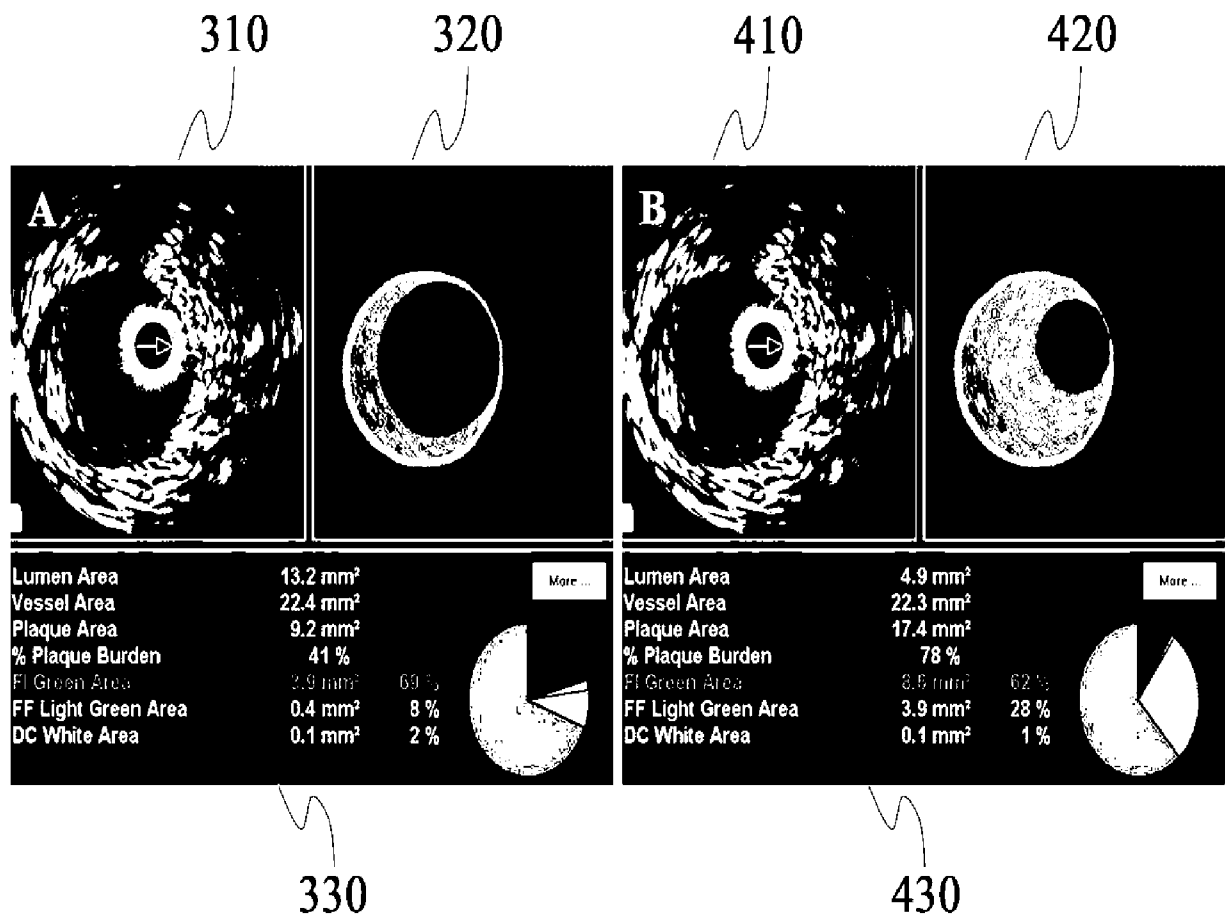
상기 데이터베이스에 저장된 상기 혈관의 환자의 이전 측정

비율과 현재 측정 비율을 비교하여, 상기 환자의 동맥 경화 위험 여부를 진단하는 혈관의 죽상 경화반 성분 측정 장치.

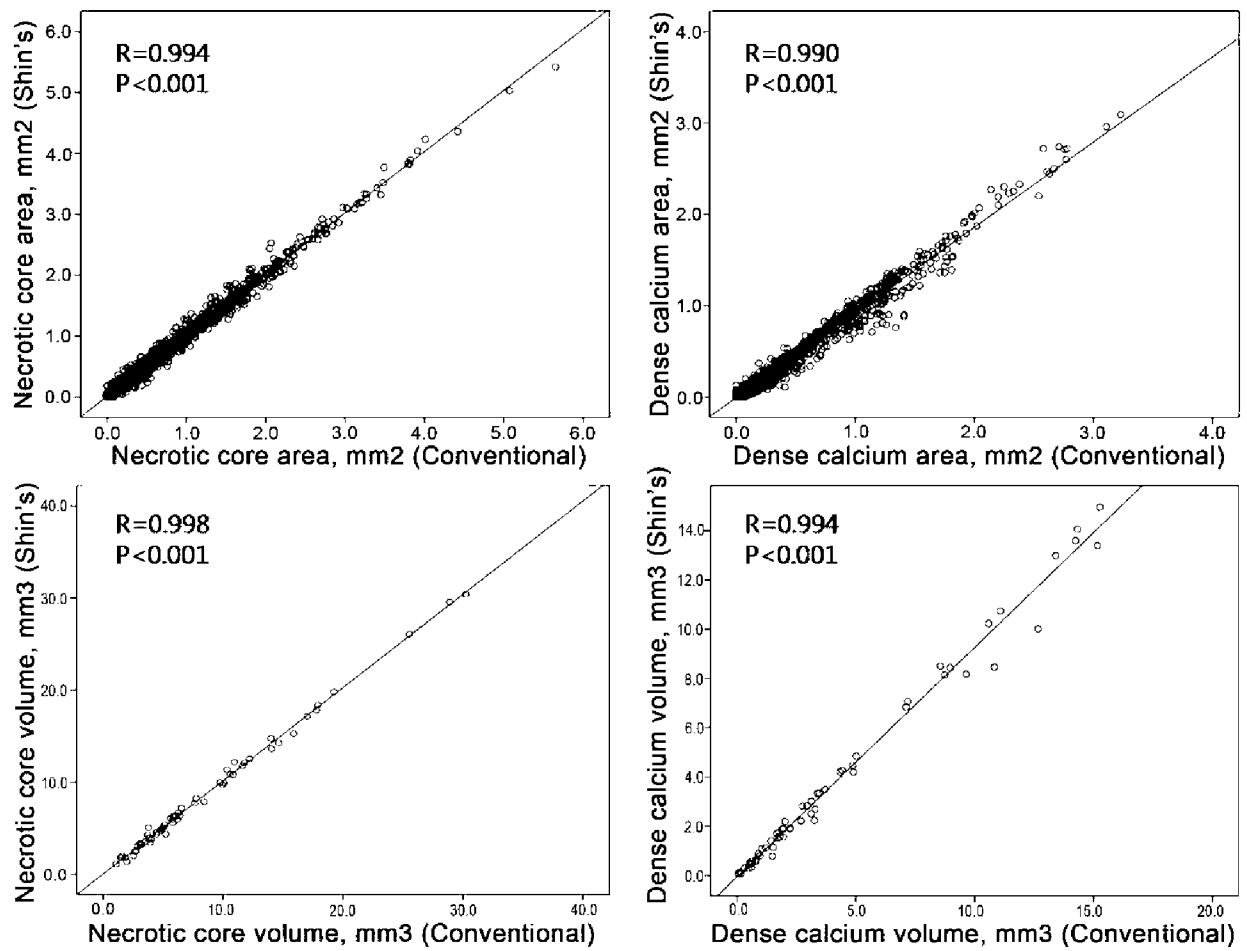
[Fig. 1]



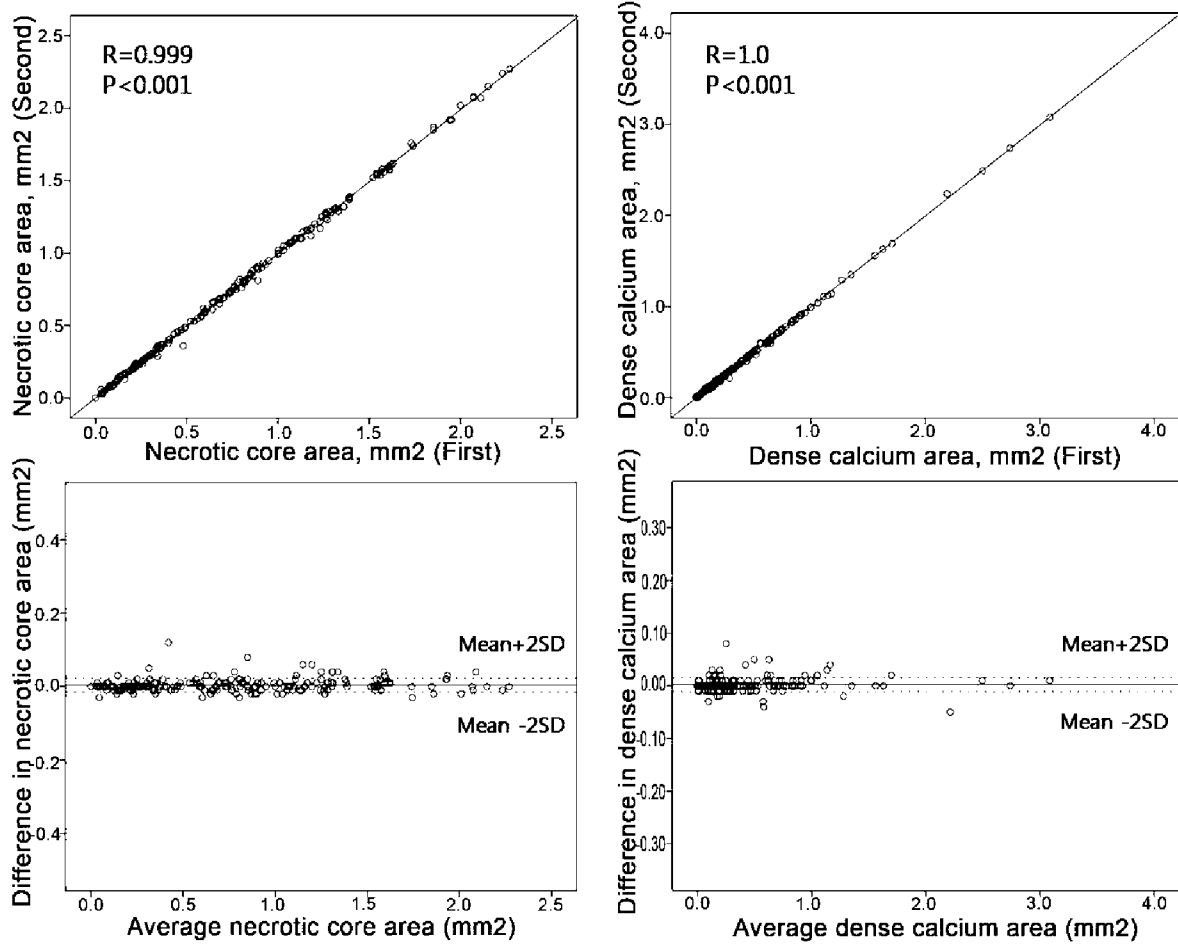
[Fig. 2]



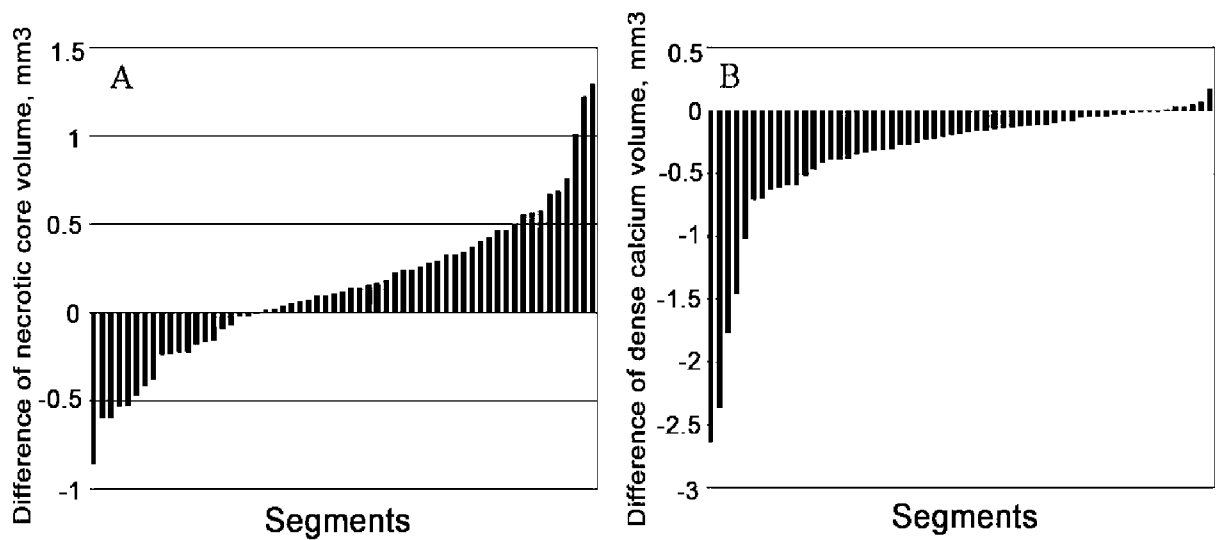
[Fig. 3]



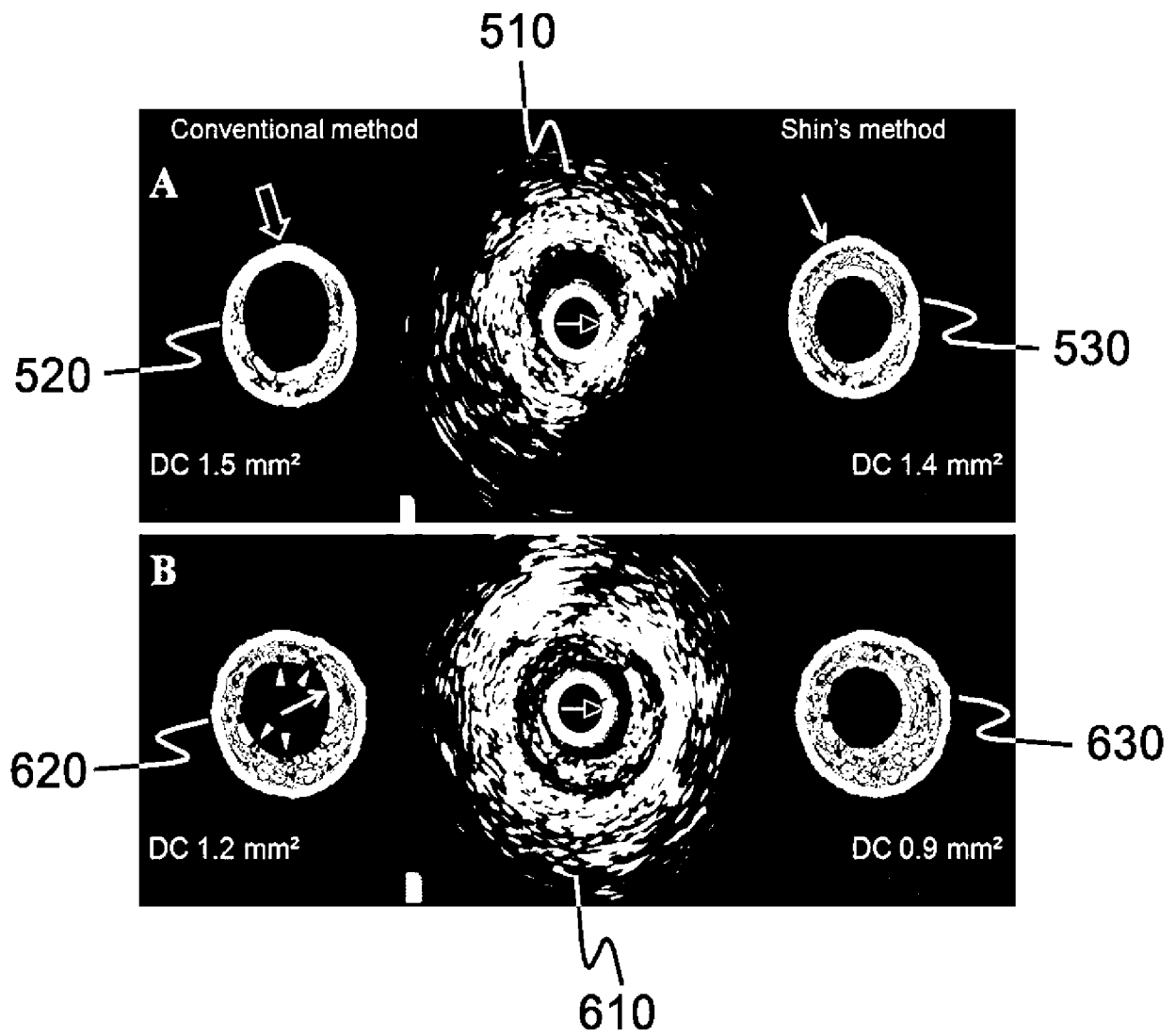
[Fig. 4]



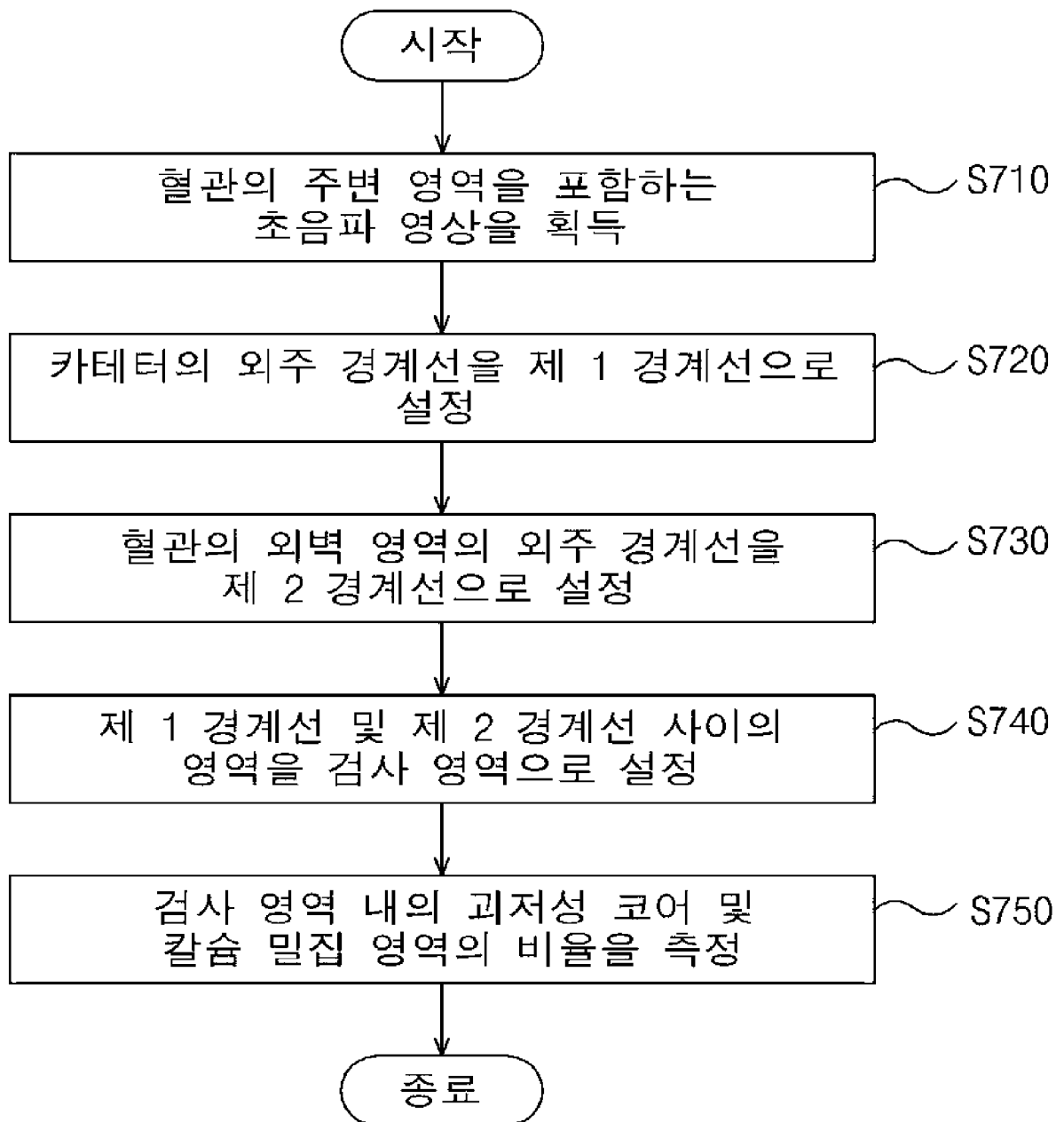
[Fig. 5]



[Fig. 6]



[Fig. 7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2009/006586**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****A61B 8/12(2006.01)i, A61B 5/145(2006.01)i**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B 8/12; A61N 5/06; A61B 5/055; A61B 5/02; A61B 18/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: blood vessel, atheromatous

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2004-0018529 A (EPIX PHARMACEUTICALS, INC.) 03 March 2004 Abstract and figures 1-7.	1-10
A	KR 10-2007-0112194 A (LIGHT SCIENCES ONCOLOGY, INC.) 22 November 2007 Claims 1-21 and figures 1-10.	1-10
A	KR 10-0883939 B1 (NIPPON COLIN CO., LTD.) 18 February 2009 Abstract and figures 1-6.	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 SEPTEMBER 2010 (15.09.2010)

Date of mailing of the international search report

16 SEPTEMBER 2010 (16.09.2010)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2009/006586

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2004-0018529 A	03.03.2004	AU 2002-322789 B2	13.04.2006
		AU 2002-322789 C1	12.10.2006
		AU 2002-322789 C1	13.04.2006
		CA 2455210-A1	13.02.2003
		CN 1635855 A	06.07.2005
		CN 1635855 C0	06.07.2005
		EP 1420689 A2	26.05.2004
		JP 2004-536649 A	09.12.2004
		JP 2006-006962 A	12.01.2006
		JP 2008-220966 A	25.09.2008
		TW 221406 A	01.10.2004
		WO 03-011113 A2	13.02.2003
		WO 03-011113 A3	13.02.2003
KR 10-2007-0112194 A	22.11.2007	AU 2006-214202 A1	24.08.2006
		AU 2006-214202 A2	24.04.2008
		AU 2006-214202 A2	24.08.2006
		CN 101146571 A0	19.03.2008
		EP 1853189 A2	14.11.2007
		JP 2008-530235 A	07.08.2008
		WO 2006-089118 A2	24.08.2006
		WO 2006-089118 A3	24.08.2006
KR 10-0883939 B1	18.02.2009	CN 100415156 C0	03.09.2008
		CN 1425353 A0	25.06.2003
		EP 1319363 A1	18.06.2003
		JP 03-553919 B2	11.08.2004
		JP 2003-175007 A	24.06.2003
		US 2003-0109788 A1	12.06.2003
		US 6733460 B2	11.05.2004

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) <i>A61B 8/12(2006.01)i, A61B 5/145(2006.01)i</i>		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61B 8/12; A61N 5/06; A61B 5/055; A61B 5/02; A61B 18/18 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 혈관, 죽상		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2004-0018529 A (에픽스 메디칼, 인코포레이티드) 2004.03.03 요약 및 도면 1-7.	1-10
A	KR 10-2007-0112194 A (라이트 사이언스즈 온콜로지, 인코포레이티드) 2007.11.22 청구항 1-21 및 도면 1-10.	1-10
A	KR 10-0883939 B1 (니폰 콜린 가부시기가이샤) 2009.02.18 요약 및 도면 1-6.	1-10
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신구성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2010년 09월 15일 (15.09.2010)	국제조사보고서 발송일 2010년 09월 16일 (16.09.2010)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 선사로 139, 정부대전청사 팩스 번호 82-42-472-7140	심사관 박태욱 전화번호 82-42-481-8226 	

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2004-0018529 A	2004.03.03	AU 2002-322789 B2 AU 2002-322789 C1 AU 2002-322789 C1 CA 2455210-A1 CN 1635855 A CN 1635855 C0 EP 1420689 A2 JP 2004-536649 A JP 2006-006962 A JP 2008-220966 A TW 221406 A WO 03-011113 A2 WO 03-011113 A3	2006.04.13 2006.10.12 2006.04.13 2003.02.13 2005.07.06 2005.07.06 2004.05.26 2004.12.09 2006.01.12 2008.09.25 2004.10.01 2003.02.13 2003.02.13
KR 10-2007-0112194 A	2007.11.22	AU 2006-214202 A1 AU 2006-214202 A2 AU 2006-214202 A2 CN 101146571 A0 EP 1853189 A2 JP 2008-530235 A WO 2006-089118 A2 WO 2006-089118 A3	2006.08.24 2008.04.24 2006.08.24 2008.03.19 2007.11.14 2008.08.07 2006.08.24 2006.08.24
KR 10-0883939 B1	2009.02.18	CN 100415156 C0 CN 1425353 A0 EP 1319363 A1 JP 03-553919 B2 JP 2003-175007 A US 2003-0109788 A1 US 6733460 B2	2008.09.03 2003.06.25 2003.06.18 2004.08.11 2003.06.24 2003.06.12 2004.05.11