

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(43) 국제공개일
2012년 3월 15일 (15.03.2012)

PCT

(10) 국제공개번호
WO 2012/033349 A2

- (51) 국제특허분류:
A61B 8/06 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2011/006634
- (22) 국제출원일: 2011년 9월 7일 (07.09.2011)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2010-0088242 2010년 9월 9일 (09.09.2010) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): 한국표준과학연구원 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF STANDARDS AND SCIENCE) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 도룡동 1, 305-340 Daejeon (KR).
- (72) 발명자; 겸
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): 김원식 (KIM, Wuon-Shik) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 452-3 번지, 305-810 Daejeon (KR). 배장호 (BAE, Jang-Ho) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 도룡동 스마트시티 203-2702, 305-340 Daejeon (KR). 최형민 (CHOI, Hyung-Min) [KR/KR]; 대전광역시 서구 갈마동 정성큰마을아파트 101-1007, 302-170 Daejeon (KR). 장승진 (JANG, Seong Jin) [KR/KR]; 경기도 안양시 동안구 호계 2 동 금호아파트 101-302, 431-082 Gyeonggi-

do (KR). 정환택 (JEONG, Hawn Taek) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 장대동 204-13 202 호, 305-308 Daejeon (KR). 박용기 (PARK, Young Ki) [KR/KR]; 대전광역시 대전광역시 유성구 도룡동 431-6 현대아파트 103-302, 305-340 Daejeon (KR). 방건웅 (BAHNG, Gun Woong) [KR/KR]; 대전광역시 서구 신갈마로 51 더리치빌 아파트 101-302, 302-181 Daejeon (KR).

(74) 대리인: 권오식 (KWON, Oh-Sig) 등; 대전광역시 서구 둔산동 921 주은리더스텔 4 층, 302-120 Daejeon (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, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

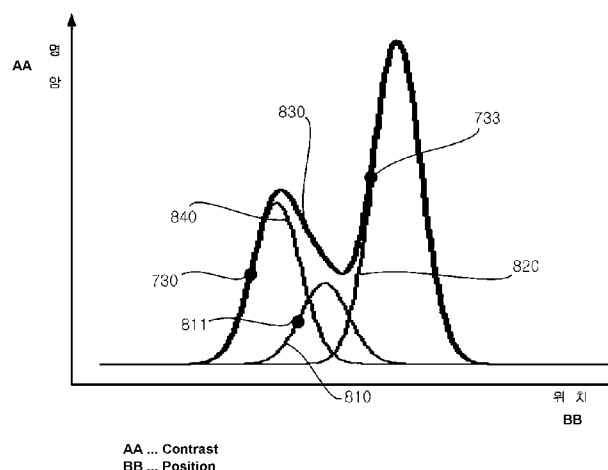
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: METHOD FOR MEASURING RATIO OF INTIMA TO MEDIA THICKNESS IN CAROTID ARTERY USING ULTRASOUND IMAGE

(54) 발명의 명칭 : 초음파 영상을 이용한 경동맥 혈관의 내막두께와 중막두께의 비율 측정방법

[Fig. 8]



(57) Abstract: The present invention relates to a method for measuring the ratio of intima thickness to media thickness in a carotid artery using an ultrasound image. More particularly, the present invention relates to a method for measuring the ratio of intima to media thickness in the carotid artery using an ultrasound image, the method being capable of separately detecting an intima start line, a relative media start line and an adventitia start line in the carotid artery through still or moving images of the blood vessel captured by an ultrasound imaging apparatus, and then measuring a ratio of intima thickness to media thickness using the respective lines detected.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]

WO 2012/033349 A2



TM), 유럽 (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

본 발명은 초음파 영상을 이용한 경동맥 혈관의 내막두께와 중막두께의 비율 측정방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 경동맥 등의 혈관을 초음파로 촬영한 정지영상이나 동영상을 통해 상기 혈관의 내막시작라인, 상대적중막시작라인, 및 외막시작라인을 각각 분리하여 판독하고, 상기 판독한 각 라인을 통해 내막두께와 중막두께의 비율을 측정하는 초음파 영상을 이용한 경동맥 혈관의 내막두께와 중막두께의 비율 측정방법에 관한 것이다.

명세서

발명의 명칭: 초음파 영상을 이용한 경동맥 혈관의 내막두께와 중막두께의 비율 측정방법

기술분야

- [1] 본 발명은 초음파 영상을 이용한 경동맥 혈관의 내막두께와 중막두께의 비율 측정방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 경동맥 등의 혈관을 초음파로 촬영한 정지영상이나 동영상을 통해 상기 혈관의 내막시작라인, 상대적중막시작라인, 및 외막시작라인을 각각 분리하여 판독하고, 상기 판독한 각 라인을 통해 내막두께와 중막두께의 비율을 측정하는 초음파 영상을 이용한 경동맥 혈관의 내막두께와 중막두께의 비율 측정방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 우리 몸의 굵은 동맥은 대부분 3개의 막(내막, 중막, 외막)으로 구성되어있으며 내막의 두께와 중막의 두께를 합한 두께를 내중막두께(intima-media thickness: IMT)라하며, 일실시예로서 목 동맥을 의미하는 경동맥의 경우 그 단면도를 도식화하여 도 3에 나타내었다. IMT는 그간 여러 연구결과에서 급성심근 경색증과 같은 심장혈관 질환과 뇌졸중의 예측인자로서 그 임상적 의미가 잘 알려져 있다.
- [3] 그러나, IMT의 약점으로 지적되는 점 중 하나로 내막과 중막의 두께를 동시에 포함하기 때문에 여러 질병군에서 특징적으로 잘 나타날 수 있는 내막만의 비후 혹은 중막만의 비후를 감별하기 어려운 점이 있다.
- [4] 고콜레스테롤 혈증과 같이 죽상경화증과 관련된 질환에서는 주로 내막의 비후가 혈관의 비후와 관련이 되며 고혈압과 관련된 경우 주로 중막의 두께가 증가하기 때문에 혈관이 두꺼워지는 것으로 알려져 있다. 이와 같이 혈관의 내막과 중막의 상대적 두꺼운 정도를 측정하는 것이 임상적으로 매우 중요한 진단지표가 될 수 있지만, 측정기술의 문제로 거의 연구가 이루어져 있지 않다.
- [5] 기존의 내막과 중막의 두께를 분리하여 측정하는 방법으로서, 현미경적 관찰에 대한 보고와 최근 컴퓨터단층촬영(CT), 자기공명영상(MRI) 및 초음파 의료기기를 이용한 방법이 제시되었다.
- [6] 그러나, 이러한 현미경적 관찰은 동물실험을 통하여 혈관조직을 채취하여 이루어지므로, 그 결과를 사람에게 직접 적용하기는 곤란하고, 컴퓨터 단층촬영의 경우 0.5 X 0.5 mm/pixel 해상도의 한계로, 평균적으로 0.1 mm 미만인 내막의 두께를 측정하는데 문제가 있다는 단점이 있다.
- [7] 또한, 현재 개발된 7 T(tesla) 자기공명영상(MRI)의 경우에도 해상도는 0.2 mm 정도로서 한계성을 갖는다. 다만, 15~20 MHz를 갖는 초음파 프로브의 축방향해상도(Axial Resolution)는 0.15~0.2 mm로서 내막두께에 근접하는 현존하는 가장 우수한 해상도를 보이고 있다. 하지만, 이 경우에도 내막과

중막의 경계선이 모호한 문제점이 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [8] 본 발명은 상기와 같은 종래 기술을 개선하기 위해 안출된 것으로서, 의료현장에서 일반적으로 사용되는 초음파장치를 이용하여 경동맥 등의 혈관을 초음파로 촬영한 정지영상이나 동영상을 통해 상기 혈관의 내막두께와 중막두께를 절대적으로 측정하는 대신에, 내막시작라인, 상대적중막시작라인, 및 외막시작라인을 각각 분리하여 판독하고 그에 따라 내막두께와 중막두께의 비율을 측정함으로써, 비관혈적이면서 보다 정확한 경동맥 내막두께와 중막두께의 비율 측정을 보장하는 초음파 영상을 이용한 경동맥 혈관의 내막두께와 중막두께의 비율 측정방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [9] 또한, 본 발명은 초음파를 통해 상기 경동맥 등의 혈관을 동영상 촬영한 후 상기 동영상에 포함하는 각 정지영상에 대한 내막두께와 중막두께의 비율을 측정함으로써, 경동맥의 혈관 평가를 위한 새로운 파라미터를 제시할 수 있는 초음파 영상을 이용한 경동맥 혈관의 내막두께와 중막두께의 비율 측정방법을 제공하는 것을 다른 목적으로 한다.

과제 해결 수단

- [10] 본 발명은 위에서 제기된 과제를 달성하기 위해, 초음파 영상을 이용한 경동맥 혈관의 내막두께와 중막두께의 비율 측정방법을 제공한다. 이 내막두께와 중막두께의 비율 측정방법은, 선정된(predetermined) 혈관의 내막시작라인, 상대적중막시작라인, 및 외막시작라인을 판독하는 단계; 상기 내막시작라인, 상기 상대적중막시작라인, 및 상기 외막시작라인을 통해 상기 혈관의 상대적내막두께, 상대적중막두께, 및 내중막두께 중 어느 하나 이상을 측정하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [11] 이때, 상기 혈관은 경동맥(carotid artery)이고, 상기 혈관의 정지영상 또는 동영상은 상기 혈관을 초음파로 촬영한 초음파 정지영상 또는 동영상인 것을 특징으로 할 수 있다.
- [12] 또한, 이 내막두께와 중막두께의 비율 측정방법은, 상기 두께측정영역이 포함하는 상기 혈관의 내막시작라인, 상대적중막시작라인, 및 외막시작라인을 판독하는 단계는, 상기 혈관 정지영상 또는 동영상의 미분 변화량을 통해 상기 혈관의 내막, 상대적중막, 및 외막에 대한 각 경계점들을 획득하는 단계; 및 상기 각 경계점들을 연결하여 상기 혈관의 상기 내막시작라인, 상기 상대적중막시작라인, 및 상기 외막시작라인을 생성하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [13] 또한, 상기 혈관 정지영상의 미분 변화량을 통해 상기 혈관의 내막, 상대적중막, 및 외막에 대한 각 경계점들을 획득하는 단계는, 선정된 위치에서 상기 혈관의 상기 내막, 상기 상대적중막, 및 상기 외막의 경계점들 중 적어도 하나가

존재하지 않는 경우, 상기 위치의 다른 경계점들을 삭제하거나 존재하지 않는 점의 양쪽 방향에 인접한 경계점들으로써 보간하여 상기 각 경계점들을 획득하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

- [14] 또한, 상기 두께측정영역이 포함하는 상기 혈관의 내막시작라인, 상대적중막시작라인, 및 외막시작라인을 판독하는 단계는, 상기 상대적중막 경계점의 획득이 불가능한 경우, 상기 혈관 정지영상 또는 동영상의 미분 변화량을 통해 상기 혈관의 중첩에코정점을 획득하는 단계; 및 상기 중첩에코정점을 통해 상기 상대적중막 경계점을 추정하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 한다.

- [15] 또한, 상기 두께측정영역이 포함하는 상기 혈관의 내막시작라인, 상대적중막시작라인, 및 외막시작라인을 판독하는 단계는, 상기 상대적중막 경계점의 획득이 불가능한 경우, 상기 내막에코와 중막에코의 중첩에 의한 중첩에코에 기여한 외막에코의 기여분을 제거한 중첩에코의 밀변 길이를 측정하고 판독하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 한다.

- [16] 또한, 상기 내막시작라인, 상기 상대적중막시작라인, 및 상기 외막시작라인을 통해 상기 혈관의 상대적내막두께와 상대적중막두께, 및 내중막두께 중 어느 하나 이상을 측정하는 단계는, 상기 내막시작라인 및 상기 상대적중막시작라인 사이에 위치하는 상기 혈관 정지영상의 픽셀 수 및 단위 픽셀 사이즈를 통해 상기 상대적내막두께를 측정하는 단계; 상기 상대적중막시작라인 및 상기 외막시작라인 사이에 위치하는 상기 혈관 정지영상의 픽셀 수 및 단위 픽셀 사이즈를 통해 상기 상대적중막두께를 측정하는 단계; 상기 내막시작라인 및 상기 외막시작라인 사이에 위치하는 상기 혈관 정지영상의 픽셀 수 및 단위 픽셀 사이즈를 통해 상기 내중막두께를 측정하는 단계; 및 상기 상대적내막두께와 상대적중막두께로부터 혈관의 중막두께에 대한 내막두께의 비율을 측정하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

- [17] 본 발명에 따르면, 현실적으로 임상에 적용가능한 의료영상진단기기 중 경제적이고 측정이 용이한 초음파 영상진단기기를 이용하여 경동맥 혈관의 내막두께와 중막두께의 비율을 측정하는 것이 가능하다.
- [18] 또한, 본 발명의 다른 효과로서는 의료현장에서 사용되는 초음파의 분해능 한계로 경동맥의 내막두께와 중막두께를 절대적으로 측정하는 것이 현실적으로 거의 불가능하므로 그 대신에 내막과 중막의 상대적 두꺼운 정도를 측정하여 그 두께의 비율을 평가함으로써, 원인적으로 서로 다른 기전에 의해 유발되는 각 혈관두께의 증가를 분석하여 심뇌혈관계 질환 원인을 검사하고 평가할 수 있는 효과를 얻을 수 있다는 점을 들 수 있다.
- [19] 예를 들어, 혈관 내막의 두께 변화는 고지혈증, 비만, 당뇨 및 흡연 등의 위험인자에 의해 반영되는 것으로 알려져 있는 반면, 중막의 두께 변화는 고혈압에 의하여 비롯되는 혈관내의 혈류속도나 전단응력(Shear Stress)과 같은

혈역학적 요인에 의하여 반영되는 것으로 알려져 있다.

도면의 간단한 설명

- [20] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 경동맥의 해부학적 구조를 도시한 도면.
- [21] 도 2는 본 발명의 일실시예에 따른 경동맥의 개괄적 구조와 초음파 측정영역 및 방향을 도시한 도면.
- [22] 도 3은 본 발명의 일실시예에 따라 초음파 의료기기를 이용하여 측정한 경동맥 단면도를 도시한 도면.
- [23] 도 4는 본 발명의 일실시예에 따라 경동맥 내막, 중막 및 내중막의 두께 측정 영역을 선택하는 방법을 나타내는 흐름도.
- [24] 도 5는 본 발명의 일실시예에 따라 경동맥 내막, 중막 및 내중막의 두께 측정 영역을 선택하는 방법을 경동맥 단면도에 도시한 도면.
- [25] 도 6는 본 발명의 일실시예에 따라 최종적으로 확정된 두께측정영역을 도시한 도면.
- [26] 도 7은 본 발명의 일실시예에 따른 경동맥의 상대적내막두께, 상대적중막두께, 및 내중막두께를 측정하는 방법을 도시한 도면.
- [27] 도 8은 본 발명의 일실시예에 따라 초음파가 경동맥 혈관의 내강, 내막, 중막 및 외막의 순서로 입사시 각 매질의 경계면에서 발생하는 에코들의 중첩원리를 설명한 도면.
- [28] 도 9는 본 발명의 일실시예에 따라 혈관벽두께 변화에 따른 혈액과 혈관 경계면에서 발생한 에코들의 중첩신호 패턴 변화를 관찰하기 위하여 인공혈관을 제작하고 인공혈액에 삽입시켜서 의료용 초음파 장치로써 초음파 영상을 측정하는 장면을 설명하는 사진.
- [29] 도 10은 본 발명의 일실시예에 따라 인공혈액 속에 평판형 인공혈관을 삽입시키고 초음파로 촬영한 영상과 이 영상들로부터 명암(초음파에코의 밝기)을 분석한 결과, 그리고 혈액, 내막, 중막의 순서로 초음파가 입사했을 경우 에코의 밝기를 시뮬레이션 한 결과를 설명하기 위하여 도시한 도면.
- [30] 도 11은 본 발명의 일실시예에 따라 경동맥 혈관의 임상초음파 영상으로부터 혈액, 내막, 중막의 밀도와 두께에 대한 반경험적(semi-empirical) 정보의 도출을 설명하기 위하여 도시한 도면.
- [31] <주요 도면의 부호 설명>
- [32] 100: 내경동맥 110: 외경동맥
- [33] 120, 310: 팽대부 130: 총경동맥
- [34] 140: 대동맥 200: 초음파 측정 영역
- [35] 210, 300: 초음파 방향
- [36] 220: 분기부 320: 총경동맥내경
- [37] 330: 혈액 340: 근위벽
- [38] 383: 원위벽

[39] 350: 원위부 360: 근위부

발명의 실시를 위한 형태

[40] 본 명세서 및 청구범위에 사용된 용어나 단어는 통상적이거나 사전적인 의미로 한정해서 해석되어서는 아니 되며, 발명자는 그 자신의 발명을 가장 최선의 방법으로 설명하기 위해 용어의 개념을 적절하게 정의할 수 있다는 원칙에 입각하여 본 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야만 한다.

[41] 따라서 본 명세서에 기재된 실시예와 도면에 도시된 구성은 본 발명의 일 실시예에 불과할 뿐이고, 본 발명의 기술적 사상을 모두 만족하는 것은 아니므로, 본 출원시점에 있어서 이들을 대체할 수 있는 다양한 균등물과 변형예들이 있을 수 있음을 이해하여야 한다.

[42] 이하에서는 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예에 따른 초음파 영상을 이용한 경동맥 혈관의 내막두께와 중막두께의 비율 측정방법을 상세히 설명한다.

[43]

[44] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 경동맥의 해부학적 구조를 도시한 도면이다.

[45] 경동맥은 대동맥(140)에서 갈려 나와 목을 지나 머리카락으로 피를 보내는 동맥으로서, 대동맥(140)에 연결되어있는 총경동맥(130)은 머리방향으로 팽대부(120)를 지나 내경동맥(100)과 외경동맥(110)으로 분리된다. 총경동맥(130)이 내경동맥(100)과 외경동맥(110)으로 나누어지는 분기부에 팽대부(120)가 위치한다.

[46] 본 발명의 일 실시예에 따른 혈관측정장치는 도 3에서와 같이 총경동맥(130)이 경동맥 팽대부(120)로 이행하는 경계면으로부터 최소한 10mm 떨어진 근위부(심장방향)에서 시작하여 죽상경화반(plaque)이 없는 영역의 10mm 이상의 길이에서 원위벽의 경동맥 영상을 측정할 수 있다.

[47] 본 발명은 초음파를 이용한 경동맥 영상을 이용하여 경동맥의 내막과 중막의 상대적 두께와 내중막두께 측정을 중심으로 기술하나, 본 발명이 이에 한정되지는 않는다. 즉, 본 발명은 초음파 이외의 기기를 이용하여 획득한 경동맥 영상을 이용하여 경동맥의 내막과 중막의 상대적 두께와 내중막두께를 측정하는 방법을 포함하며, 또한 경동맥 이외에 우리 몸에 존재하는 다른 혈관의 내막과 중막의 상대적 두께와 내중막두께를 측정하는 방법도 포함한다.

[48] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 경동맥의 구조와 초음파 측정 영역 및 방향을 도시한 도면이다. 도 2에 도시된 것처럼, 경동맥(100,110,130)은 에코 방향(210)에서 수직면으로 측정영역에 대하여 측정될 수 있다. 여기서, 총경동맥(130)은 내경동맥(100)과 외경동맥(110)으로 분기부(220)를 기점으로 분리된다. 상기 초음파 측정영역에서 측정된 경동맥 단면은 도 3에 도시된다.

[49] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따라 초음파 의료기기를 이용하여 측정한 경동맥

단면도를 도시한 도면이다. 부연하면, 초음파 의료기기를 이용하여 초음파가 초음파 방향(300)으로 방사된 경우, 측정된 경동맥 단면도이다. 상술한 바와 같이 총경동맥(130)이 내경동맥(100) 및 외경동맥(110)으로 분리되는 위치에 팽대부(도 1의 120)가 존재한다. 상기 팽대부(120)와 총경동맥(130)이 접하는 위치에서 심장방향으로(도 3에서 우측방향) 약 10mm 떨어진 지점으로부터 계속하여 심장방향으로 10mm 이상 영역에서 경동맥 영상을 측정하게 되므로 영상획득은 팽대부(도 1의 120)와 측정영역을 모두 포함하여야 한다.

[50] 또한, 도 3을 참조하면, 원위부(350)와 근위부(360)으로 영역이 분리될 수 있다. 이때, 원위부(350)는 심장 반대방향이고, 근위부(360)는 심장방향이 된다. 또한, 총경동맥(130)과 팽대부(310) 사이에는 총경동맥(130)이 팽대부(310)로 이행하는 경계면(370)이 있게 된다. 혈액(330)의 양쪽으로는 근위벽(340)과 원위벽(383)이 있게 된다.

[51] 상기 획득된 경동맥 영상을 관찰하면 혈액(330)으로부터 조직(390)방향으로 내막시작(381), 외막시작(382)이란 곳이 검출될 수 있다.

[52] 실제로는 내막(내막시작(381)과 상대적 중막시작(380)간의 두께가 됨)과 중막(상대적 중막시작(380)과 외막시작(382)간의 두께가 됨) 경계면(도 3에서 '상대적 중막시작(380)'위치)에서도 에코가 발생하지만 해부학적으로 중막은 내막과 붙어있고, 의료현장에서 사용되는 초음파(대략 10MHz)의 축방향 분해능은 대략 0.3mm로서 내막의 두께(대략 0.1 mm 이내)보다 두껍다.

[53] 따라서, 도 8에서와 같이 혈액(330)과 내막시작(381) 경계면에서 발생한 초음파 에코(내막에코)와 내막과 중막 경계면(도 3의 380)에서 발생한 초음파 에코(중막에코)신호들이 중첩되어 관측된다.

[54] 이때, 혈액과 내막의 경계면에서 발생한 에코의 밝기가 증가하는 곡선을 따라 기울기가 '+'방향으로 증가하다가 감소하기 시작하는 지점(변곡점)의 x좌표(내막 시작점(도 8의 730))와 중막과 외막의 경계면(도 3의 380)에서 발생한 에코의 밝기가 증가하는 곡선을 따라 기울기가 '+'방향으로 증가하다가 감소하기 시작하는 지점(변곡점)의 x좌표(외막시작점(도 8의 733))는 초음파 장치의 Gain과 Compress에 영향을 거의 받지 않으므로 이 두 점들 사이의 거리가 내중막두께로 선행연구에서 정의되고 있다.

[55] 그런데, 중첩된 초음파신호에서 실제적 중막시작점을 발견하는 것은 현실적으로 매우 복잡하고 어렵다. 한편, 도 8에서와 같이 중첩된 신호의 봉우리를 지나 '-' 방향 기울기 곡선에서 변곡점의 x좌표는 중막시작점에 비례하므로 이 지점을 도 7에서와 같이 '상대적 중막 시작점(732)'이라고 정의할 수 있다.

[56] 내막시작점(730)과 상대적 중막 시작점(732) 사이의 거리는 실제 내막두께에 비례하고, 상대적 중막 시작점(732)으로부터 외막시작점(733)까지의 거리는 실제 중막두께에 비례한다고 할 수 있으므로 전자를 '상대적 내막 두께(T1)'로 후자를 '상대적 중막 두께(T2)'로 정의할 수 있다. 또한, 내막시작점(730)으로부터

- 외막시작점(733)까지의 거리는 실제 내중막두께에 비례한다고 할 수 있는데, 이를 내중막두께(T3)로 정의할 수 있다.
- [57] 도 4는 본 발명의 일실시예에 따라 경동맥의 상대적내막두께, 상대적중막두께 및 내중막의 두께측정 영역을 선택하는 방법을 나타내는 흐름도이다.
- [58] 도 4를 참조하면, 먼저 사용자가 수동식으로 ROI를 선택한다(단계 S400, S410). 최적의 ROI를 확보하기 위하여, 상기 (x0, y0)점을 이동하면서(단계 S420) ROI의 평균, 표준편차, 평탄도, 왜도, 첨도, 균일도 및 엔트로피 중 적어도 하나를 계산한다(단계 S430).
- [59] 부연하면, 도 5는 본 발명의 일실시예에 따라 경동맥 내막, 중막 및 내중막의 두께 측정 영역을 선택하는 방법을 경동맥 단면도에 도시한 도면이다. 도 5를 참조하면, 초음파 의료기기로 측정된 신호를 S라고 하면, S는 2차원 평면에서 xxy의 사각 배열의 픽셀(500)을 형성하고, 각 픽셀을 p_i , $p_i \in S$, $i=1,2,3,\dots,n$, $n=x \times y$, 픽셀의 그레이 색도가 $c=0,1,2,\dots,k$ ($k \leq 255$)이고, S에서 경동맥의 상대적내막두께(D2), 상대적중막두께(D3), 및 내중막두께(D1) 측정 영역 ROI는 임의의 점(x0,y0)에서 가로 Δx , 세로 Δy 의 길이를 가지는 영역이다. Δx 화소 개수는 128개, Δy 화소 개수는 64개이므로, $n = 128 \times 64$ 가 될 수 있다. 여기서, 상대적중막두께(D3)는 상대적중막시작(510)과 외막시작(382)사이의 차이로 정의된다.
- [60] 최적의 ROI를 결정하기 위하여 도 5와 같이 점(x0,y0)을 좌우, 상하로 이동하여 ROI를 분석하게 된다. ROI의 (x0,y0)을 기준으로 좌우로 x0 값을 최대 $\Delta x/2$ 값 만큼 증가 및 감소시키며 분석하고, 상하로 y0 값을 최대 $\Delta y/2$ 값 만큼 증가 및 감소시키며 분석한다.
- [61] 만일 상기 계산된 값들이 미리 결정된 문턱치를 넘으면(단계 S440), 혈액과 혈관의 경계가 중앙에 될 수 있도록 상관계수들을 계산하고 상관계수 최대값을 검출한다(단계 S450). 만일 상기 계산된 값들이 미리 결정된 문턱치를 넘지 못하면(단계 S460), 다시 점(x0,y0)을 이동하면서 ROI의 평균, 표준편차, 평탄도, 왜도, 첨도, 균일도 및 엔트로피 중 적어도 하나를 계산하고, 동일한 과정을 반복한다. 그 다음 최대 상관계수를 이용하여 최적의 ROI를 확정할 수 있다(단계 S470).
- [62] 도 6에 최종적으로 확정된 ROI가 도시되어 있다. 도 6에 도시된 바와 같이, 최적의 ROI는 혈액과 혈관의 경계가 측정 영역의 중앙에 오도록 선택되는 것이 바람직하다. 이 확정된 ROI는 세로축 128개 픽셀(610) × 가로축 64개 픽셀(611) 사이즈이다. 혈액(330)과 조직(390) 사이에는 혈관(600)이 놓이게 되며, 이 혈관(600)과 혈액(330) 사이에 경계면(630)이 구성된다. ROI중에서 일부를 확대한 확대도(620)가 우측에 도시된다.
- [63] 도 7는 본 발명의 일실시예에 따른 경동맥의 상대적내막두께(T1), 상대적중막두께(T2) 및 내중막두께(T3)를 분리측정하는 방법을 도시한 도면이다. 도 7을 참조하면, 가로는 위치축이고 세로축은 명암을 나타낸다. 또한,

- 위치는 각각 혈액 부분(700), 혈관부분(710), 조직부분(720)으로 구성된다.
- [64] 경동맥의 내막, 중막, 외막을 검출하는 방법에는 ROI를 세로축으로 분할하여 1차원적으로 검출하는 방법과, ROI 전체를 2차원적으로 검출하는 방법이 있다. 도 7은 ROI를 세로축으로 분할하여 1차원적으로 검출하는 방법을 도시한다.
- [65] ROI를 세로축으로 분할하여 1차원적으로 각 라인에서 내막, 중막, 외막을 검출하는 방법은 스펙클잡음 제거필터를 사용한 후 ROI(x,y)에서 세로축에 평행한 데이터 ROIS(n)으로부터 각 ROIS에 대하여 혈관부분을 분할하여 미분값을 구하여 검출하는 것이다. 여기에서 ROIS(n)은 [ROI(xn,y1), ROI(xn,y2), ROI(xn,y3),..., ROI(xn,y64)]의 데이터들로 구성되며, ROIS(n)에서 n은 1차원 신호의 개수로, x축 픽셀의 개수와 같은 128개의 1차 신호로 분할할 수 있으며, x, y는 ROI에서의 좌표를 의미한다.
- [66] 도 7은 ROI(x,y)에서 세로축에 평행한 128개의 라인들 중에서 하나를 일실시예로서 나타내고 있는데, 초음파 특성에 의하여 혈액과 내막의 경계면에서 높은 에코가 관측되고 중막과 외막의 경계면에서도 높은 에코가 관측된다
- [67] 또한, 도 8에서와 같이 혈액(도 3의 330)과 내막시작(도 3의 381) 경계면에서 발생한 내막에코와 내막과 중막 경계면에서 발생한 중막에코가 중첩되어 관측된다. 도 7에 앞에서 정의한 내막시작점(730), 상대적중막시작점(732), 외막시작점(733), 상대적내막두께(T1), 상대적중막두께(T2) 및 내중막두께(T3)를 나타내었다.
- [68] 본 발명에서는 그 동안 의료현장에서 사용되는 초음파의 축방향 분해능이 내막의 두께보다 두꺼운 이유로 내막과 중막을 합한 두께만 측정해온 한계를 넘어서 내막두께와 중막두께의 비율을 구하는 수단을 제공하고자 한다. 이를 위하여 아래와 같은 실험과 시뮬레이션을 통하여 반경험적(semi-empirical) 방식으로 접근하고자 한다.
- [69] 도 9는 혈관벽두께 변화에 따른 혈액과 혈관 경계면에서 발생한 에코들의 중첩신호 패턴의 변화를 관찰하기 위하여 0.1mm ~ 1mm 범위에서 0.1 mm 간격으로 다양한 두께의 평판형 인공혈관을 제작하여(좌측 그림) 두께를 측정하고 인공혈액에 삽입시켜서(가운데 그림), 의료용 초음파 장치로써 초음파 영상을 측정하는 장면(우측 그림)이다.
- [70] 도 10의 좌측 열의 그림들은 인공혈액 속에 상기 도 9에서 제작한 평판형 인공혈관을 삽입시킨 뒤, 초음파로 촬영한 영상들이다. 가운데 열의 그림들은 좌측열의 초음파 영상들로부터 명암(초음파에코의 밝기)을 MATLAB S/W 를 사용하여 분석한 결과이다. 우측 열(1020)은 혈액, 내막, 중막의 밀도와 두께에 대한 반경험적 정보를 가지고, 초음파가 입사했을 경우 에코의 밝기를 MATLAB S/W 로써 시뮬레이션 한 결과이다.
- [71] 경동맥 혈관의 혈액, 내막, 중막의 밀도와 두께에 대한 반경험적 정보를 얻기 위하여 도 11에서와 같이 전형적인 경동맥초음파 영상을 분석해보면, 혈액의

내강부분은 어둡고 혈액과 내막의 경계면(1130)에서는 이곳에서 발생한 에코와 내막과 중막의 경계면(1100)에서 발생한 에코가 중첩되어 밝은 띠를 이루고(1110), 그 중첩된 에코의 폭이 끝나는 부분부터 나머지 중막부분(1111)은 다시 어둡게 나타나며, 중막과 외막의 경계면에서 다시 밝은 에코가 발생함을 관측할 수 있다.

- [72] 그 이유는 혈액은 밀도가 비교적 균일하므로 검게 나타나고, 혈액과 내막의 밀도차는 커서 그 경계면에서 밝은 에코가 발생하고 그 에코의 폭은 내막 두께보다 두꺼워 내막과 중막의 경계면에서 발생한 에코가 중첩(1110)되어 관측되며, 중첩된 에코의 폭이 끝나는 부분부터 다시 검게 나타나는 부분은 중첩에코의 폭에 의하여 가려지고 남은 중막으로서 중막 자체의 밀도가 상대적으로 균일하므로 다시 어둡게 나타나며 중막과 외막의 밀도차이가 크므로 다시 밝은 에코가 발생함을 경동맥에 대하여 알려진 해부학적 지식과 의료초음파 공학에 대한 지식에 근거하여 충분히 추론 가능하다.
- [73] 이러한 반경험적인 대략적 밀도정보와 두께정보에 근거하여 도 10의 우측열(1020)에 혈액과 내막의 밀도차이는 크게, 내막과 중막의 밀도차이는 작게 함으로써 그에 상응하는 내막에코 밝기의 높이는 중막에코의 높이보다 높게 시뮬레이션 하였다. 우측열(1020)의 각 그림에서 위에서부터 혈액, 내막, 중막, 외막의 순서로 녹색실선으로써 반경험적 두께와 밀도를 나타내었고, 초음파가 이러한 순서로 입사시 빨강색 점선은 혈액과 내막의 경계면에서 발생한 에코(내막에코)이며, 녹색 점선은 내막과 중막의 경계면에서 발생한 에코(중막에코)이고, 이들의 중첩된 에코는 청색의 실선으로 나타내었다.
- [74] 좌측열 위 그림은 인공혈관 시편의 두께가 0.1 mm 인 경우로서 초음파의 종축 분해능(대략 0.3 mm) 보다 얇아서 가운데 열 그림(1010)에서 볼 수 있듯이 혈액과 혈관의 경계면에서 발생한 에코와 혈관과 혈액의 경계면에서 발생한 에코가 매우 인접하여 중첩에코에서 하나의 봉우리를 갖는다.
- [75] 그런데, 좌측열(1000) 가운데 그림에서와 같이 시편의 두께가 초음파의 분해능과 비슷한 0.3mm가 되면, 가운데 열의 가운데 그림과 같이 하나의 봉우리가 두 개로 갈라지기 시작하며, 좌측열(1000) 아래 그림과 같이 시편의 두께가 0.5 mm 로 증가하면, 가운데 열 아래 그림과 같이 봉우리는 두 개로 완전히 갈라지며 중첩에코의 폭도 더 넓어졌음을 알 수 있다. 여기에서 갈라진 두 개의 봉우리 높이가 비슷한 것은 초음파 비임의 진행방향에서 첫 봉우리는 인공혈액과 인공혈관의 밀도차이에 의하여 발생한 것이고 두 번째 봉우리는 인공혈관과 인공혈액의 밀도차이에 의하여 발생한 것이므로, 초음파가 두 매질을 통과하는 순서는 다르더라도 두 매질의 밀도 비율은 같기 때문이다.
- [76] 우측열(1020) 위의 시뮬레이션 그림은 내막두께가 초음파 분해능 보다 더 얇은 경우로서 혈액과 내막의 경계면에서 발생한 에코는 내막과 중막의 경계면에서 발생한 에코와 매우 인접하게 중첩되므로 중첩된 에코는 하나의 봉우리를 갖는 형태로 관측된다(아래 시뮬레이션 설명에서 편의상 그림을 시계반대방향으로

90도 돌려서 설명함). 우측열 가운데와 같이 내막의 두께를 조금 더 증가시키면, 내막과 중막 경계면에서 발생한 중막에코가 우측으로 좀더 이동되므로 중첩에코의 우측경사면의 '—' 기울기가 감소하기 시작하는 지점(변곡점) 역시 우측으로 좀더 이동되어 관측된다. 우측열 아래와 같이 내막의 두께를 더욱 증가시키면, 중막에코는 더욱 우측으로 이동되고, 중첩에코의 우측경사면의 변곡점도 더욱 우측으로 이동된다.

- [77] 즉, 도 8에서와 같이, 중첩에코 좌측에서 '+'방향 기울기의 변곡점(내막시작점)과 중첩에코 우측에서 '-'방향 기울기의 변곡점(중막에코의 정점 이동에 비례하여 이동, 즉, 내막과 중막 경계면의 이동에 비례하여 이동) 사이의 거리는 내막두께에 비례함이 명백하며 이를 '상대적내막두께'로 정의하는 것이 타당하고, 중첩에코의 우측 '-'방향 기울기의 변곡점과 외막시작점 사이의 두께를 '상대적중막두께'로 정의하는 것이 타당하다.
- [78] 또한, 내막 두께가 증가함에 따라 중막에코가 우측으로 이동하여 내막에코와 중막에코의 중첩에 의한 중첩에코(1020에서 청색 실선으로 표현)의 밀변의 길이가 증가하게 되는데, 이것은 상기 중첩에코와 인접하여 우측에 발생하는 외막에코의 기여를 제거함으로써 측정 가능하다. 즉, 동일한 내중막 두께 그룹에서 내막과 중막이 중첩된 중막에코의 밀변 길이가 길수록 중막두께에 대한 내막두께의 비율이 크다고 판정할 수 있다.
- [79] 이때 중첩에코를 구성하는 내막에코와 중막에코 각각은 우측에 각 매질의 불균일로 인한 잔물결 모양의 리플에코들을 갖고 있어서 결과적으로 중첩에코의 좌측은 대략적 가우시안 분포를 따르므로 그 변곡점을 발견하는 것이 어렵지 않은 반면에 우측에서는 이러한 리플에코들에 의하여 가우시안 분포를 따르지 않으므로 변곡점을 발견하는 것이 어렵다. 따라서, 측정 구간의 세로방향 각 라인의 중첩에코들을 평균하면 내막자체와 중막 자체의 불균일로 인한 리플에코들의 발생위치는 랜덤하므로 중첩에코의 우측 경사면에서 리플현상은 사라지는 반면에, 내막과 중막의 경계면에서 발생한 중막에코는 비슷한 위치에서 중첩되어 우측 변곡점은 점점 더 뚜렷해진다. 즉, 측정구간의 중첩에코들의 평균을 취하고 smoothing 처리하면, 중첩에코의 '+'방향과 '-'방향 각각에서의 변곡점을 좀더 쉽게 발견할 수 있다.
- [80] 이렇게 하여도 중첩에코의 우측 경사면에서 변곡점을 발견하는 것이 어려울 수 있기 때문에, 본 발명에서는 중첩에코 우측경사면에서 변곡점을 찾을 때 '중첩에코정점'도 함께 검출한다. 중첩에코정점은 내막시작점과 외막시작점 사이에서 미분값이 0인 위치(극값을 갖는 x 좌표) 이다. 중첩에코 우측경사면에서 변곡점은 중첩에코정점과 외막시작점의 영역내에서 '—'방향의 최대 미분값을 갖는 지점이라 할 수 있다.
- [81] 그런데, 내막시작라인, 상대적중막시작라인, 외막시작라인을 경동맥 초음파 영상에 시각적으로 나타낼 필요가 있다. 이를 위하여, 세로 방향의 128개 라인들 각각에서 검출한 내막시작점, 중첩에코정점, 상대적중막시작점, 및

외막시작점을 구하여 가로방향으로 서로 상응하는 점들을 연결함으로써 내막시작라인, 중첩에코정점라인, 상대적중막시작라인, 및 외막시작라인을 검출할 수 있다. 검출시 에러가 발생하면 그 ROIS를 삭제하고 좌우 데이터로부터 보간을 하여 각 라인을 검출한다. 경우에 따라 보간을 적용하지 않을 수도 있다.

- [82] ROI를 2차원적으로 검출하는 방법은 스펙클잡음 제거 필터를 사용한 후 에지검출 알고리즘들, 예를 들면, 소벨, 프리윗, 로버츠, 가우시안, 라플라시안, 영점교차, 캐니 등을 사용하여 회선 마스크를 이용하여 경계라인을 검출할 수 있다. 상기 회선 마스크는 x축 y축에 대한 미분연산자이다. 이러한 것은 경계라인에서 신호의 변화량이 급격히 변하는 특징을 기반으로 연산될 수 있다. 상기 검출된 결과에서 혈관부분을 세로축 라인들로 분할하고 검출시 에러가 발생한 부분의 세로축 라인은 삭제한다. 정확히 검출된 데이터로부터 외삽과 보간으로 연결하여 내막시작라인과, 외막시작라인을 검출할 수 있다. 경우에 따라 외삽과 보간을 적용하지 않을 수도 있다. 상기 에지 검출 알고리즘을 사용하여 내막시작라인과 외막시작라인을 검출하고 그 사이의 라인들은 상기 1차원적 검출방법과 동일하게 처리할 수 있다.

- [83] 이와 같이, 경동맥초음파 영상으로부터 상대적중막두께에 대한 상대적내막두께의 비율을 측정할 수 있으며, 의료현장에서 내중막 두께가 일정한 집단 내에서 내막과 중막의 두께 비율을 서로 비교할 수 있다. 이러한 논리에 근거하여 본 발명은 의료현장에서 진단용 초음파로서 의료안전을 위하여 10 MHz 이하를 사용하는 현실에서 그 축방향 분해능이 경동맥 혈관의 내막보다 두껍더라도, 혈액과 내막의 경계면에서 발생한 내막에코와 내막과 중막의 경계면에서 발생한 중막에코에 의한 중첩된 에코의 좌, 우 경사면에서 각각 변곡점을 측정하거나, 상기 내막에코와 중막에코의 중첩에 의한 중첩에코에 기여한 외막에코의 기여분을 제거한 중첩에코의 밑변 길이를 측정함으로써 상대적중막두께에 대한 상대적내막두께의 비율을 제공하는 것이다.

청구범위

- [청구항 1] 선정된(predetermined) 혈관의 내막시작라인, 상대적중막시작라인, 및 외막시작라인을 판독하는 단계;
상기 내막시작라인, 상기 상대적중막시작라인, 및 상기 외막시작라인을 통해 상기 혈관의 상대적내막두께, 상대적중막두께, 및 내중막두께 중 어느 하나 이상을 측정하는 단계
를 포함하는 것을 특징으로 하는 초음파 영상을 이용한 경동맥 혈관의 내막두께와 중막두께의 비율 측정방법.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 혈관은 경동맥(carotid artery)이고, 상기 혈관의 정지영상 또는 동영상은 상기 혈관을 초음파로 촬영한 초음파 정지영상 또는 동영상인 것을 특징으로 하는 초음파 영상을 이용한 경동맥 혈관의 내막두께와 중막두께의 비율 측정방법.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 두께측정영역이 포함하는 상기 혈관의 내막시작라인, 상대적중막시작라인, 및 외막시작라인을 판독하는 단계는, 상기 혈관 정지영상 또는 동영상의 미분 변화량을 통해 상기 혈관의 내막, 상대적중막, 및 외막에 대한 각 경계점들을 획득하는 단계; 및
상기 각 경계점들을 연결하여 상기 혈관의 상기 내막시작라인, 상기 상대적중막시작라인, 및 상기 외막시작라인을 생성하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 초음파 영상을 이용한 경동맥 혈관의 내막두께와 중막두께의 비율 측정방법.
- [청구항 4] 제3항에 있어서,
상기 혈관 정지영상의 미분 변화량을 통해 상기 혈관의 내막, 상대적중막, 및 외막에 대한 각 경계점들을 획득하는 단계는, 선정된 위치에서 상기 혈관의 상기 내막, 상기 상대적중막, 및 상기 외막의 경계점들 중 적어도 하나가 존재하지 않는 경우, 상기 위치의 다른 경계점들을 삭제하거나 존재하지 않는 점의 양쪽 방향에 인접한 경계점들으로써 보간하여 상기 각 경계점들을 획득하는 단계
를 포함하는 것을 특징으로 하는 초음파 영상을 이용한 경동맥 혈관의 내막두께와 중막두께의 비율 측정방법.
- [청구항 5] 제3항에 있어서,
상기 두께측정영역이 포함하는 상기 혈관의 내막시작라인, 상대적중막시작라인, 및 외막시작라인을 판독하는 단계는,

상기 상대적중막 경계점의 획득이 불가능한 경우, 상기 혈관 정지영상 또는 동영상의 미분 변화량을 통해 상기 혈관의 중첩에코정점을 획득하는 단계; 및
상기 중첩에코정점을 통해 상기 상대적중막 경계점을 추정하는 단계

를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 초음파 영상을 이용한 경동맥 혈관의 내막두께와 중막두께의 비율 측정방법.

[청구항 6]

제3항에 있어서,

상기 두께측정영역이 포함하는 상기 혈관의 내막시작라인, 상대적중막시작라인, 및 외막시작라인을 판독하는 단계는, 상기 상대적중막 경계점의 획득이 불가능한 경우, 상기 내막에코와 중막에코의 중첩에 의한 중첩에코에 기여한 외막에코의 기여분을 제거한 중첩에코의 밀변 길이를 측정하고 판독하는 단계
를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 초음파 영상을 이용한 경동맥 혈관의 내막두께와 중막두께의 비율 측정방법.

[청구항 7]

제1항에 있어서,

상기 내막시작라인, 상기 상대적중막시작라인, 및 상기 외막시작라인을 통해 상기 혈관의 상대적내막두께와 상대적중막두께, 및 내중막두께 중 어느 하나 이상을 측정하는 단계는,

상기 내막시작라인 및 상기 상대적중막시작라인 사이에 위치하는 상기 혈관 정지영상 또는 동영상의 픽셀 수 및 단위 픽셀 사이즈를 통해 상기 상대적내막두께를 측정하는 단계;

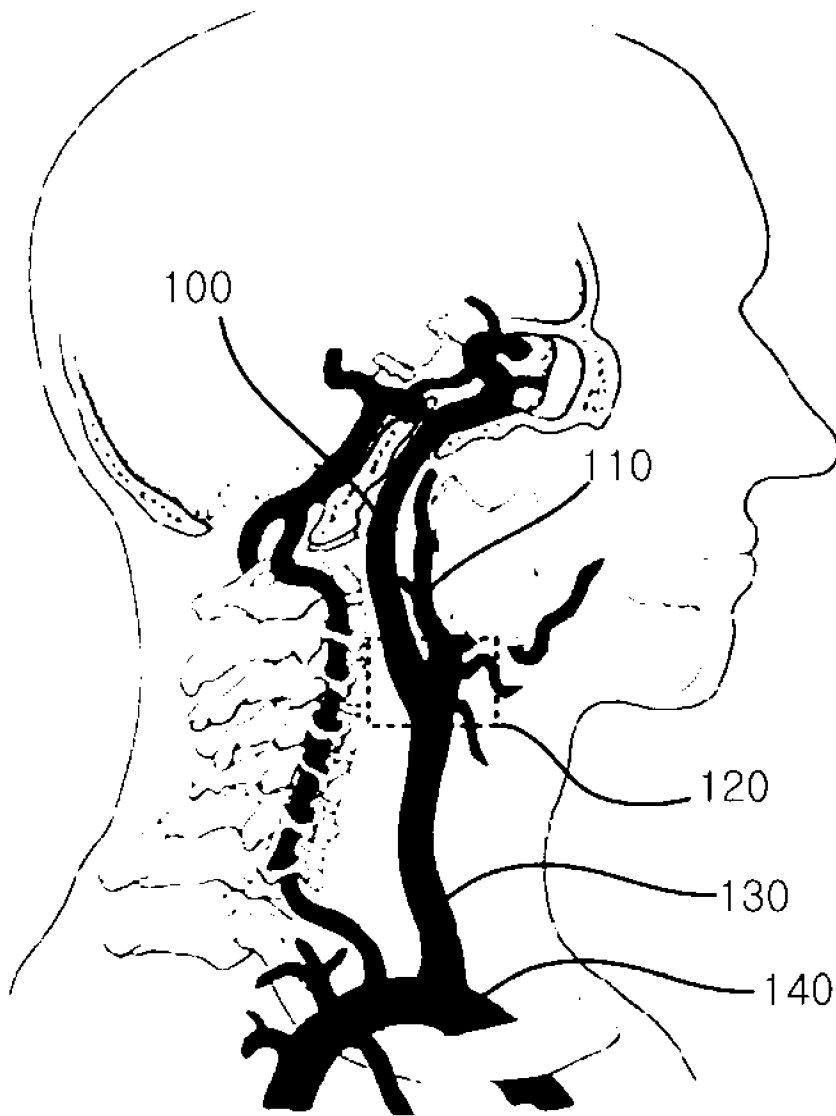
상기 상대적중막시작라인 및 상기 외막시작라인 사이에 위치하는 상기 혈관 정지영상의 픽셀 수 및 단위 픽셀 사이즈를 통해 상기 상대적중막두께를 측정하는 단계;

상기 내막시작라인 및 상기 외막시작라인 사이에 위치하는 상기 혈관 정지영상의 픽셀 수 및 단위 픽셀 사이즈를 통해 상기 내중막두께를 측정하는 단계; 및

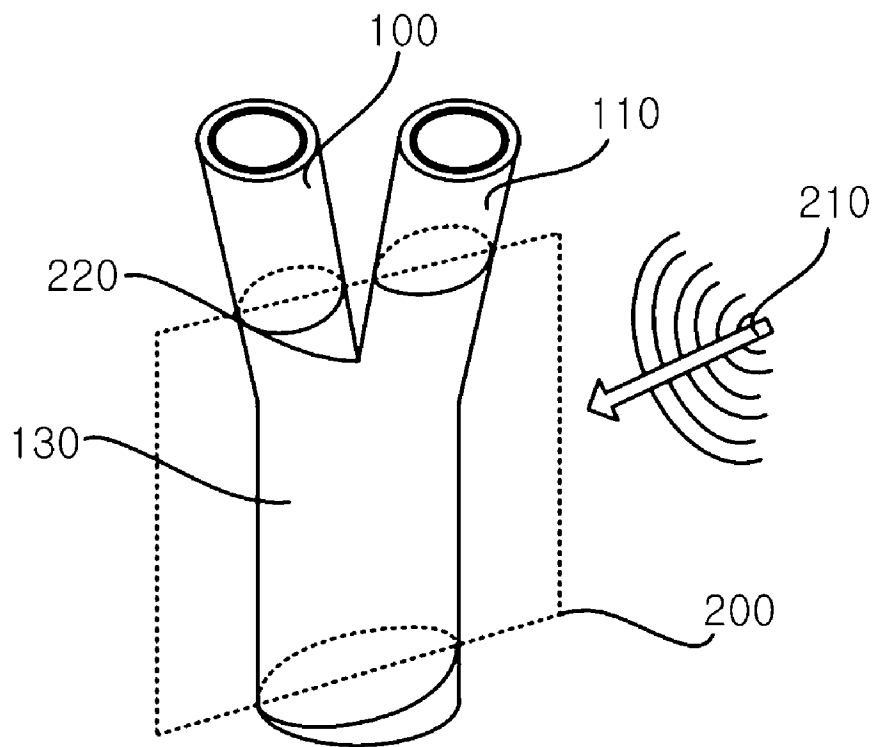
상기 상대적내막두께와 상대적중막두께로부터 혈관의 중막두께에 대한 내막두께의 비율을 측정하는 단계

를 포함하는 것을 특징으로 하는 초음파 영상을 이용한 경동맥 혈관의 내막두께와 중막두께의 비율 측정방법.

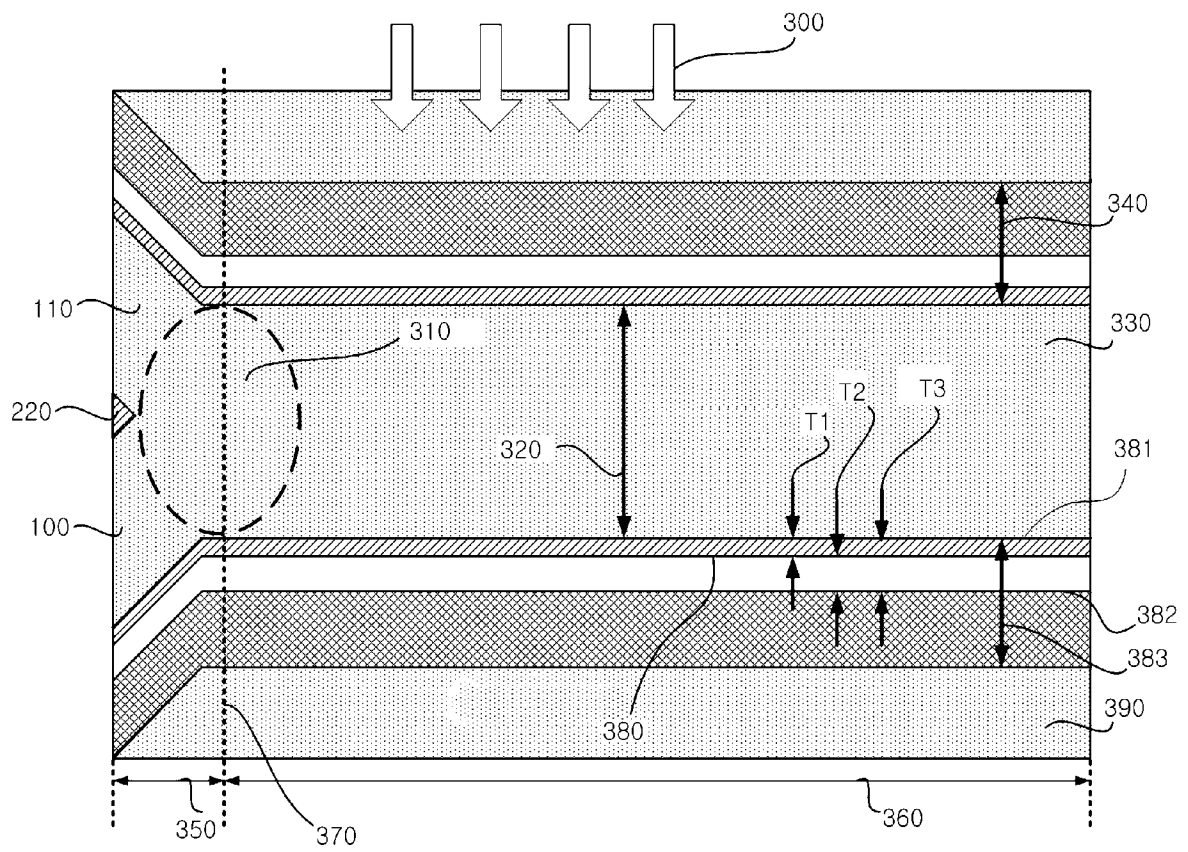
[Fig. 1]



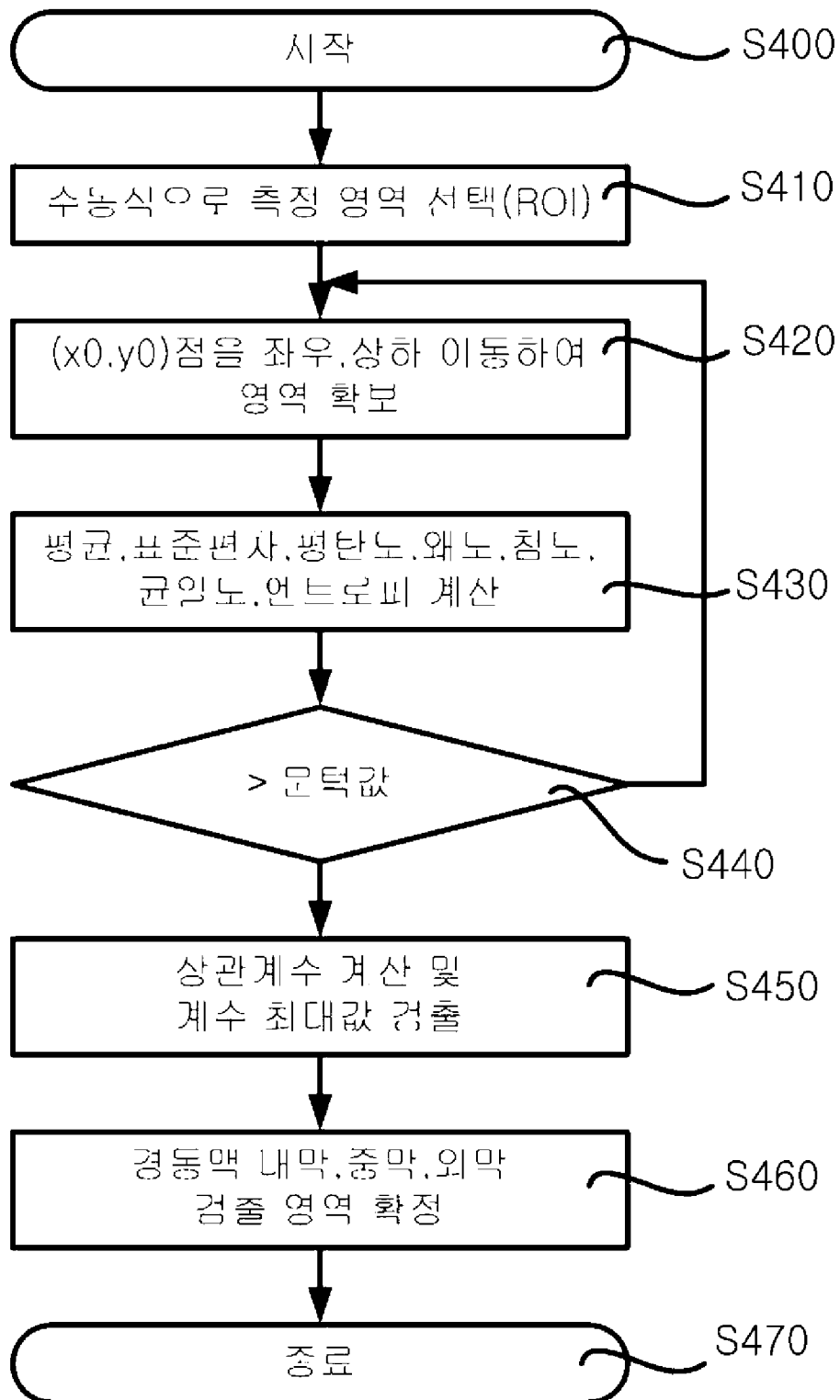
[Fig. 2]



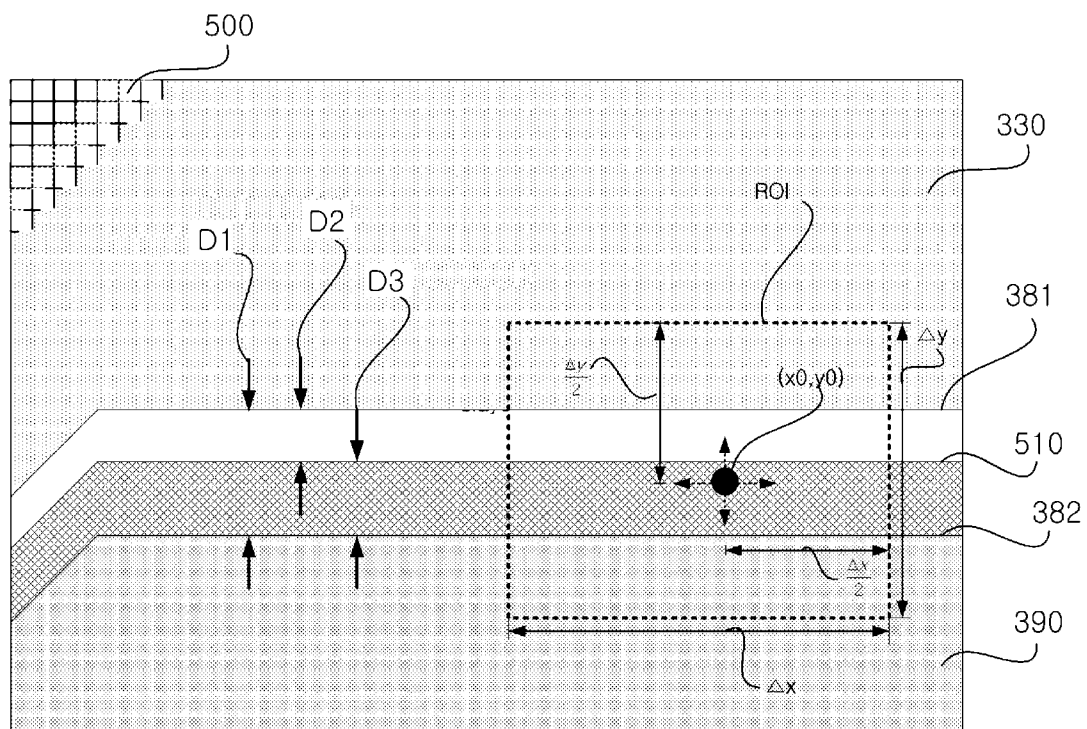
[Fig. 3]



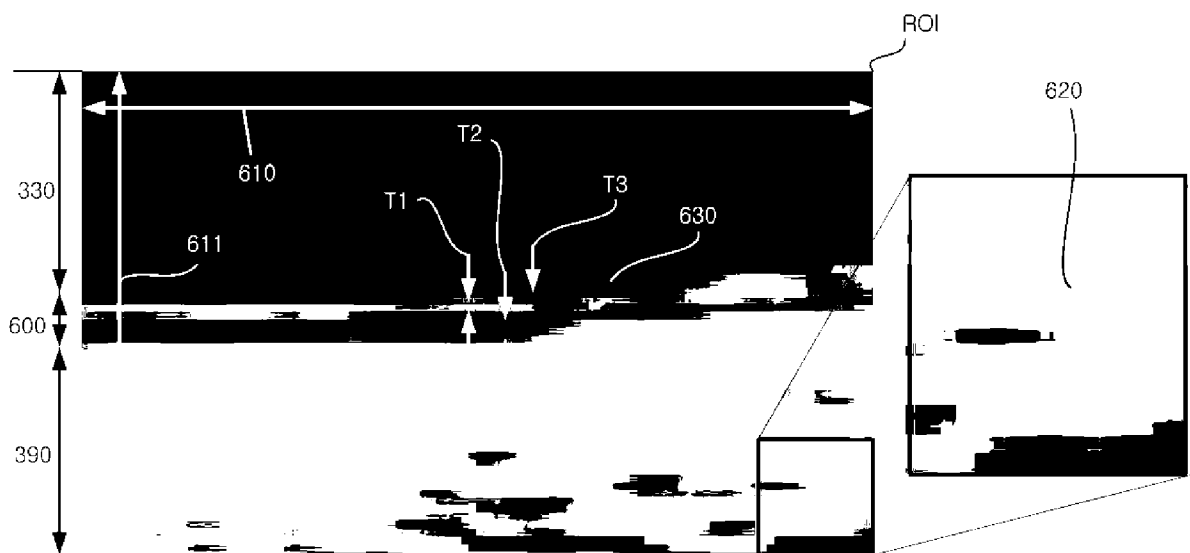
[Fig. 4]



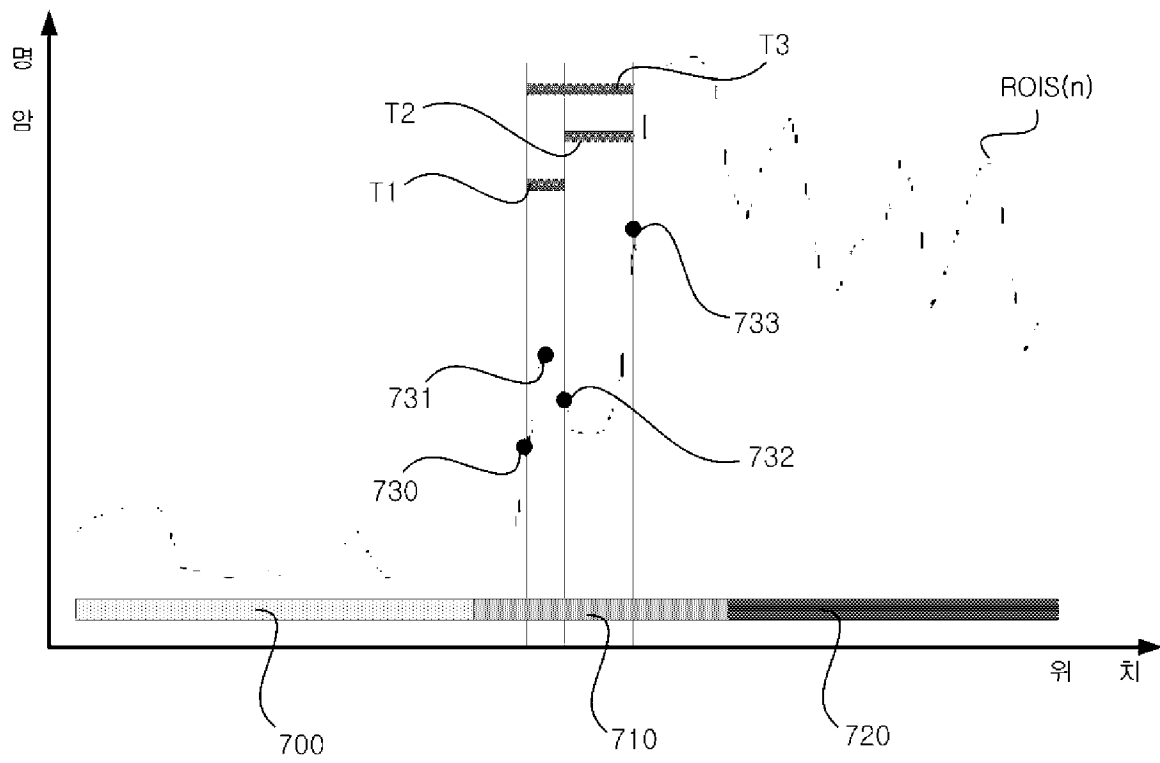
[Fig. 5]



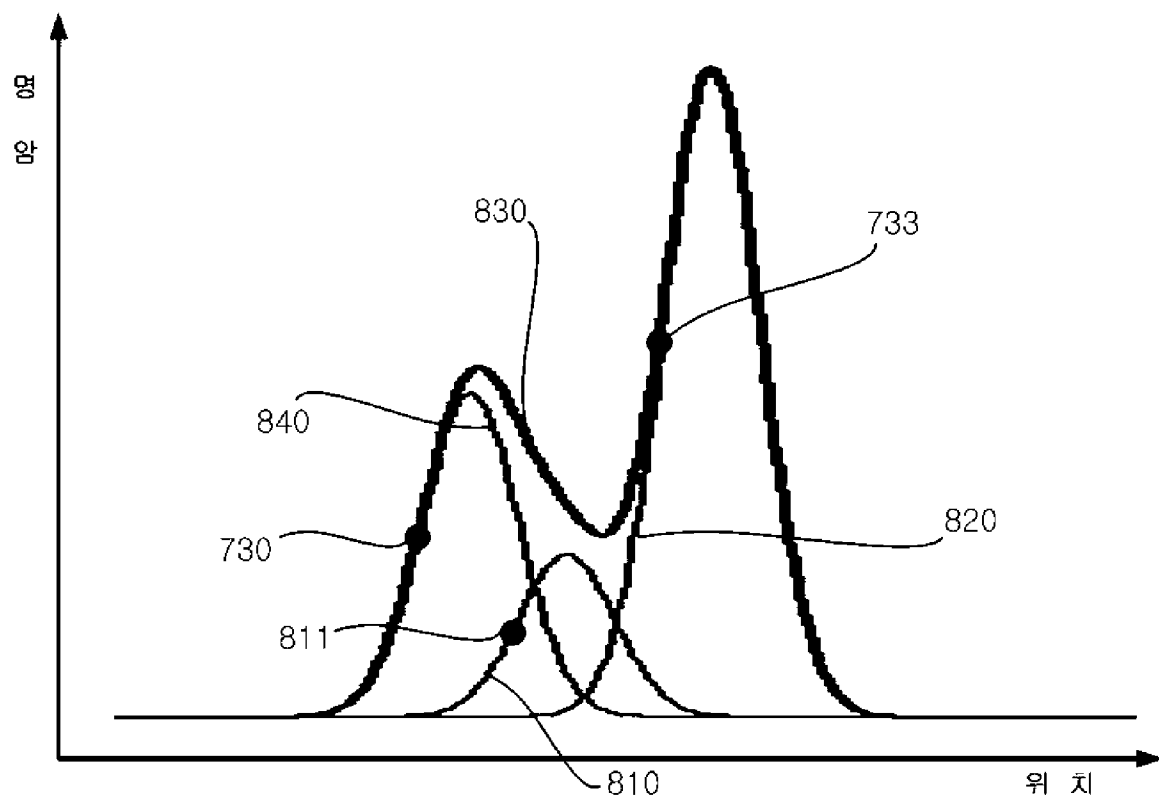
[Fig. 6]



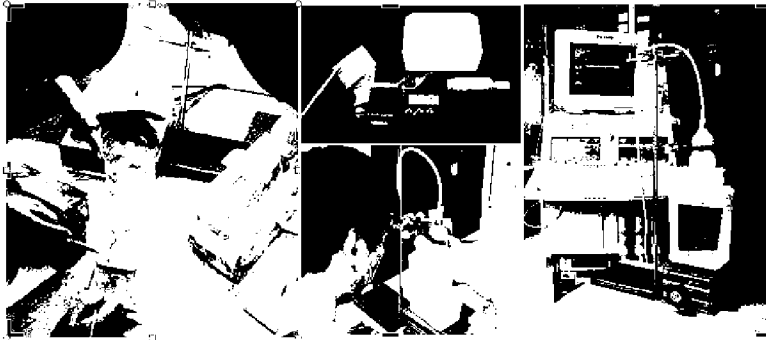
[Fig. 7]



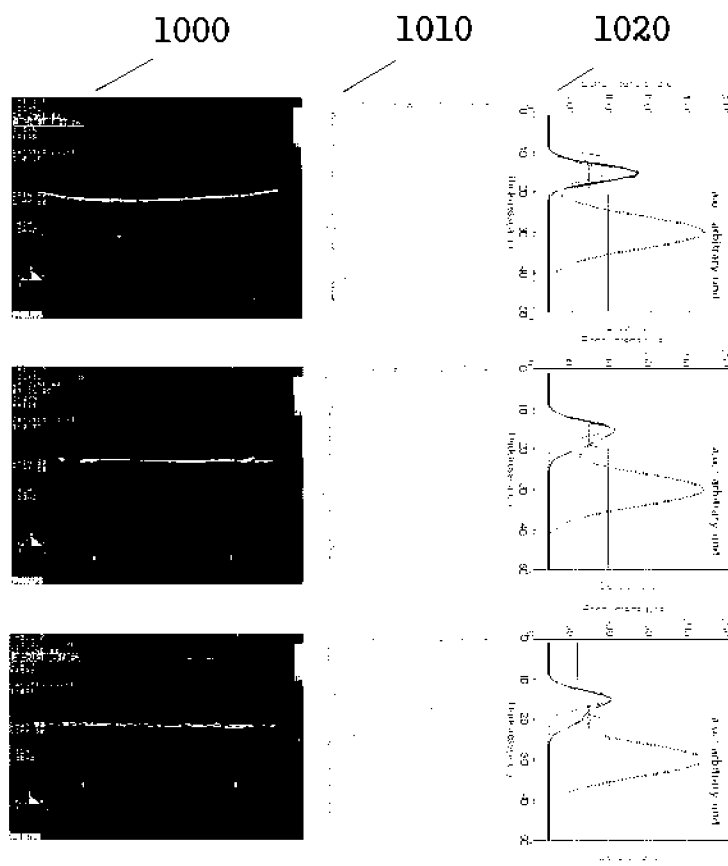
[Fig. 8]



[Fig. 9]



[Fig. 10]



[Fig. 11]

