



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(51) Int. Cl.

A61B 6/00 (2006.01)

(45) 공고일자	2007년07월10일
(11) 등록번호	10-0737620
(24) 등록일자	2007년07월03일

(21) 출원번호	10-2002-7003815	(65) 공개번호	10-2002-0064287
(22) 출원일자	2002년03월22일	(43) 공개일자	2002년08월07일
심사청구일자	2005년06월13일		
번역문 제출일자	2002년03월22일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2000/022088	(87) 국제공개번호	WO 2001/22870
국제출원일자	2000년08월11일	국제공개일자	2001년04월05일

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리제, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬랜드, 일본, 캐냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 성가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크맨, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 캐냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브وار, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 나제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장

60/155,652 1999년09월24일 미국(US)

(73) 특허권자

내셔널 리서치 카운실 오브 캐나다  
 캐나다 온타리오 케이1에이 0알6 오타와 몬트리올 로드 1200

(72) 발명자

도히티, 존, 씨.  
 캐나다, 마니토바 알3제이2지2, 위니페그, 오버달스트리트277

휴코, 마크  
 캐나다, 마니토바 알3엠1에이4, 위니페그, 제스애비뉴636

만가트, 거프리트  
 캐나다, 온타리오 월4씨8엔5, 리치몬드힐, 서머셋크래센트29

플라워, 로버트, 더블유.  
미국, 메릴랜드 21030, 헌트밸리, 텔우드코트 11

차리, 세사드리, 앤.  
캐나다, 온타리오 애인 9비6에이치5, 토론토, 웨일스코트의프린세스5

(74) 대리인 청운특허법인

(56) 선행기술조사문헌  
WO9830144

심사관 : 김태훈

전체 청구항 수 : 총 14 항

---

#### (54) 외과 수술 중의 혈관조영술을 수행하는 방법 및 장치

---

#### (57) 요약

본 발명은 조사된 대상 맥관계 또는 조직(3) 내에 위치된 이미지화제를 유도하는 과정에서 방사선을 방출하는 형광 이미지화제를 여기시키기 위한 레이저(1)를 제공하는 디바이스에 관한 것이다. 바람직하게는, CCD 카메라(2) 같은 시간에 걸쳐 다중 이미지를 얻을 수 있는 카메라가 상기 이미지화제로부터 방출을 캡쳐하는데 사용될 수 있다. 밴드패스 필터(6)는 상기 이미지화제에 의해 방출된 것 외의 다른 방사선의 캡쳐를 억제한다. 거리 감지기(9)는 상기 레이저가 고품질 이미지의 캡쳐에 적합한 대상 혈관으로부터 거리에서 위치된 것을 언급하는 의사에게 피드백을 제공하는 시각적 디스플레이(9a)를 포함한다.

#### 대표도

도 1

#### 특허청구의 범위

#### 청구항 1.

형광 염료를 여기시키기 위한 방사선을 제공하는 수단 및 혈관 내의 형광염료로부터 발산되는 방사선을 혈관조영 이미지로 캡쳐할 수 있는 카메라를 포함하며,

여기서 상기 카메라는 초당 15 또는 그 이상의 이미지로 상을 캡쳐하고, 상기 형광 염료는 ICG이거나, 800 nm 내지 850 nm 범위에서 흡수 및 방출 피크를 가지는 염료 중 하나 또는 그 이상에 해당하며, 상기 카메라는 심장이 박동하는 동안 심장 혈관 우회로 이식술의 다중 이미지를 얻을 수 있으며, 상기의 이미지를 가시적 이미지로 변환시키기 위한 것임을 특징으로 하는 외과 수술시 심장혈관 우회로 이식술의 혈관 내에 운반되는 형광 염료의 움직임을 시각화하기 위한 장치.

#### 청구항 2.

제 1항에 있어서, 상기 카메라는 초당 30 또는 그 이상의 이미지로 상을 캡쳐하는 것을 특징으로 하는 장치.

#### 청구항 3.

제 1 항 또는 제 2항에 있어서, 상기 방사선을 제공하는 수단 및 카메라는, 카메라의 광학 축 및 상기 수단으로부터의 방사선 에너지 빔 간의 각도가 85도 미만이 되도록 상대적으로 위치하는 것을 특징으로 하는 장치.

#### 청구항 4.

제 1 항 또는 제 2항에 있어서, 상기 방사선을 제공하는 수단은 레이저이고, 상기 장치는 대상 영역을 커버하는 방사선 에너지 빔을 발산시키기 위한 렌즈를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

#### 청구항 5.

제 4항에 있어서, 상기 레이저 및 상기 카메라는, 카메라의 광학 축 및 상기 수단으로부터의 방사선 에너지 빔 간의 각도가 20 내지 70도가 되도록 상대적으로 위치되는 것을 특징으로 하는 장치.

#### 청구항 6.

제 1항, 제 2항 또는 제 5 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 장치는 하나 또는 그 이상의 혈관 조영 이미지를 얻고, 대상 영역에 방사선을 제공하기 위하여 내시경을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

#### 청구항 7.

제 4항에 있어서, 상기 렌즈는 조명 영역에서 조절 및 변화가 가능한 것을 특징으로 하는 장치.

#### 청구항 8.

제 4항에 있어서, 상기 장치는 실질적으로 하나의 단일 파장으로 방사선 에너지 빔을 제한하기 위하여 방사선 에너지 빔과 관련하여, 구비된 밴드패스 필터를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

#### 청구항 9.

제 4항에 있어서, 상기 레이저는 펄스되고 카메라의 획득속도와 일치되는 것을 특징으로 하는 장치.

#### 청구항 10.

제 1항, 제 2항, 제 5항, 제 7항, 제 8항 또는 제 9항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 장치는 상기 카메라가 상기 형광 염료에 의하여 발산되는 것 이외의 방사선을 캡처하는 것을 방지하기 위한 밴드패스 필터를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

#### 청구항 11.

제 1항, 제 2항, 제 5항, 제 7항, 제 8항 또는 제 9항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 카메라는 가시 영역을 확대하기 위한 렌즈 시스템을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

**청구항 12.**

제 11항에 있어서, 상기 렌즈 시스템은 상기 카메라의 가시영역의 작용으로서 레이저에 의하여 제공되는 조명 영역을 상응하게 조절하는 레이저에 전환될 수 있는 것을 특징으로 하는 장치.

**청구항 13.**

제 4항에 있어서, 상기 장치는 하나 또는 그 이상의 카메라 및 레이저로부터 타겟 영역에 이르는 거리를 지정하기 위한 거리 감지기를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

**청구항 14.**

제 4항에 있어서, 상기 렌즈는  $7.5 \times 7.5\text{cm}$  영역의 균등한 조사율을 제공하는 것을 특징으로 하는 장치.

**청구항 15.**

삭제

**청구항 16.**

삭제

**청구항 17.**

삭제

**청구항 18.**

삭제

**청구항 19.**

삭제

**청구항 20.**

삭제

**청구항 21.**

삭제

**청구항 22.**

삭제

**청구항 23.**

삭제

**청구항 24.**

삭제

**청구항 25.**

삭제

**청구항 26.**

삭제

청구항 27.

삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

삭제

청구항 30.

삭제

청구항 31.

삭제

청구항 32.

삭제

청구항 33.

삭제

청구항 34.

삭제

청구항 35.

삭제

청구항 36.

삭제

청구항 37.

삭제

청구항 38.

삭제

청구항 39.

삭제

청구항 40.

삭제

청구항 41.

삭제

청구항 42.

삭제

청구항 43.

삭제

**청구항 44.**

삭제

**청구항 45.**

삭제

**청구항 46.**

삭제

**청구항 47.**

삭제

**청구항 48.**

삭제

**청구항 49.**

삭제

**청구항 50.**

삭제

**청구항 51.**

삭제

**청구항 52.**

삭제

명세서

**기술분야**

본 출원은 1999년 9월 24일자로 출원된 미국 가출원 제60/155,652호를 우선권으로 한다.

본 발명은 일반적으로 동물의 심장혈관 시스템을 통하는 혈류를 관찰하는 과정에 관한 것이다.

**배경기술**

동물, 및 특히 사람에서 심장혈관 시스템에 영향을 미치는 질환이나 상해는 오늘날 흔히 발생한다. 그러한 질환의 하나가 죽상동맥경화증(atherosclerosis)이다. 이 질환은 혈관의 부분적인 봉쇄(협착증, stenosis), 일반적으로 하나 이상의 동맥의 좁아짐으로 특징지어진다. 이것의 가장 심한 형태로, 상기 혈관이 완전히 봉쇄되는(폐색된) 지점까지 좁아지는 것이다. 관상 동맥에서, 협착증과 폐색(occlusion)은 종종 심한 흉통(chest pain), 잠재적으로 심근 경색(myocardial infarction) (심장 발작)으로 나타난다. 관상 동맥에 제한되지 않고, 죽상동맥경화증은 또한, 말초 맥관계(peripheral vasculature), 즉, 팔과 다리를 통하여 혈액을 순환시키는 동맥(및 정맥), 경동맥(carotid arteries), 즉, 혈액을 뇌에 운반하는 동맥, 및 두개강내 동맥(intracranial arteries), 즉, 혈액을 뇌 내부에 분포시키는 동맥에 영향을 미칠 수 있다.

관상 및 말초 혈관에서 죽상동맥경화증의 영향을 극복하기 위한 노력에 사용된 통상적인 치료 방법은 우회로 이식술 (bypass graft surgery)이다. 이 과정 동안, 혈관 이식편, 예컨대, 정맥 또는 동맥 또는 대신으로, 유연성 있는 인공관이 본래 혈관의 협착 또는 폐색된 부분을 혈액이 우회하도록 하는 방식으로 외과적으로 삽입된다. 종래 가장 많이 알려진 우회

로 이식술은 관상 동맥 우회로 이식술(CABG)이다. CABG에서 이식편, 통상적으로, 복제한 정맥 또는 내유동맥은 각각 환자로부터 수집되거나 또는 해부되고, 상기 환자 내부에 위치되어 혈류가 상기 협착 또는 폐색된 혈관 부분을 우회하도록 한다.

대안으로 또는 이에 첨가하여, 이식편은 혈액이 대동맥으로부터 직접 동맥의 협착 또는 폐색된 부분의 하부 위치로 흐르도록 하는데 사용될 수 있다.

적어도 임상적 개선이라는 관점에서 우회로 이식술의 성공은 상기 치료된 혈관이 단기 및 장기간에 걸쳐 폐색이 없는 상태로 유지되는 능력에 그 의미를 부여한다. 폐색이 없음은 통상적으로 혈관 개통성(patency)으로 언급된다. 수술 후, 초기 몇 개월에서 낮은 개통성은 다양한 요인의 결과로 생각되고, 이중 가장 중요한 요인으로 생각되는 것은 낮은 혈액 순환, 낮은 관상 동맥 흐름, 준비 또는 비유합성 외과 기술(faulty surgical technique) 동안 이식편에의 손상이다.

최근의 심장 수술은 심근총(myocardium)에 대한 외상(trauma)을 최소화하는 전략에 초점을 둔 반면, 이들 전략은 혈관 이식 과정 동안 사용되면 문제점의 가능성을 증가시킬 수 있다. 예컨대, 외과적 테크닉은 외상을 최소화하기 위해 CABG가 박동하는 심장에 대해 수행되도록 하는 반면, 생성되는 이식편의 품질에 대한 우려가 있다. CABG 과정 동안 제한된 접근 절개(access incision)의 이용이 적어도 좌 내유동맥(left internal mammary artery)을 사용하여 좌 전방 하행 동맥(left anterior descending artery)의 혈관재생(revascularization)에 대해 발달되었고, 이는 더욱 빠른 회복, 더욱 짧은 입원 기간 및 저비용을 수반한다. 그러나, 이 방법은 또한, 이식편 품질에 대한 우려를 증가시킨다. 실제로, 제한된 접근 절개를 사용하여 완성된 이식편에서 이를 실패의 보고가 있다.

CABG 과정에 영향을 미치는 다른 논점은 사실상 진단에 있고, CABG 과정의 초기 단계 동안 협착 및 폐색된 혈관의 다소 느리고, 부정확한 확인(이들 혈관의 일부는 시각적 확인을 억제하는 심장 조직 내에 위치한다) 및 상기 이식이 완성된 후, 다소 더욱 아래쪽 혈관을 통하는 혈류의 정도를 빠르고 정확하게 측정할 수 없는 것(그리고, 더욱 일반적으로는 상기 이식편이 손상된 조직에 혈류를 복구하는데 성공적이었는지의 확인)을 포함한다.

동맥 개통성 논점은 이식을 포함하지 않는 치료에서 발생할 수 있다. 예컨대, 개통성 평가(patency evaluation)는 동맥 내 막 절제술(endarterectomy) 동안 그리고 후의 경동맥, 신경수술 동안 그리고 후의 두개 혈관(cranial vessel), 및 신장 혈액투석(hemodialysis)에서 바람직하고, 여기서, AV 피스톨라(AV fistula) 개통성(fistula patency)의 평가가 바람직하다. 이들 환경에서 혈관 개통성 정보는 X-선 기술을 사용하여 얻어질 수 있는 반면, 이전에 상술된 단점이 있다.

이들의 특정 조직 또는 일부분 내의 혈류의 범위는 통상적으로 관류(perfusion)로 언급되고, 다양한 병의 진단 및 치료와 관련하여 중요하다. 예컨대, 관류 분석은 조직으로의 바람직하지 않은 혈류를 감소시키는, 예컨대, 종양으로 흘러가는 혈류를 정지시키도록 설정된 치료 환경에서 바람직 할 것이다. 현재, MRI가 관류 정보를 얻는데 사용될 수 있으나, 이 정보는 부정확하고, 치료가 완료된 후 단지 유용하다. 이는 의사가 동일한 과정 동안 문제를 확인하고 치료할 수 있는 가능성을 감소시키고, 이에 의해 수반되는 치료 과정에 대한 요구를 배제한다.

순환 시스템의 치료를 요구하는 다른 질환은 신부전(renal failure)이다. 신부전의 대부분의 경우에서, 혈액투석을 위한 혈관 접근을 제공하는 AV 피스톨라를 생성하는 것이 바람직하다. 이 피스톨라는 수술 과정에 의해 동맥과 정맥을 연결하여 생성되고, 다소 높은 속도의 혈류를 갖는 혈관을 제공한다. X-선 기술은 적당하게 작용하는 피스톨라의 생성이 가능한지, 그리고 어떤 형태의 피스톨라가 생성되어야 하는지를 결정하는데 있어 의사에게 도움을 줄 수 있는 반면, 상기 기술은 이전에 상술된 제한을 갖는다.

상술한 바와 같이, 특정 혈관의 개통성, 및 특히 우회로 이식술 같은 침습 시술을 수행하는 혈관을 의사가 평가할 수 있도록 하는 진단 과정에 대한 요구가 있다. 또한, CABG 수술의 초기 과정 동안 관상 동맥 같은 특정 협착 또는 폐쇄 혈관을 빠르고, 정확하게 위치시키는 방법에 대한 요구가 있다. 게다가, 선택된 신체 조직에서 혈액 관류의 정도를 측정하는 더욱 정확한 방법으로서 이식편의 혈류 하부의 범위를 측정하기 위한 개선된 방법이 예컨대, 관상 동맥 및 말초 맥관계에서 요구된다. 또한, AV 피스톨라에 대한 보조 혈관을 확인하고, 신부전 손상을 갖는 환자에서 어떠한 형태의 피스톨라가 생성되어야 하는 지의 결정에 관한 정보를 얻기 위한 개선된 수단에 대한 요구가 있다.

## 발명의 요약

본 발명은 일 관점에서, 동물의 혈관의 개통성을 평가하는 방법은 이롭게는 혈관이 치료되는 침습 시술 동안에 제공하는 것에 의해 상술된 및 다른 요구를 충족하는 것이다. 상기 방법은 동물에 형광 염료를 투여시키는 단계, 상기 혈관 일부분에 대한 적어도 하나의 혈관조영 이미지를 얻는 단계, 및 상기 혈관 일부분에 대한 개통성을 평가하기 위해 상기 적어도 하나의 혈관조영 이미지를 검토하는 단계를 포함한다.

관련된 관점은 침습 시술을 수행 중이거나 또는 그러한 과정을 수행해 온 침습 시술에 대해 후보인 동물 조직의 일부분에서 혈류를 평가하는 단계를 제공하는 것으로, 상기 동물에서 조직 일부분을 선택하는 단계, 형광 염료를 상기 동물에 투여시키는 단계, 상기 조직 일부분을 통하여 흐르는 혈액의 적어도 하나의 혈관조영술 이미지를 얻는 단계, 및 상기 조직 일부분에서 혈류를 평가하기 위해 적어도 하나의 혈관조영 이미지를 조사하는 단계를 포함한다.

본 발명의 다른 관점은 부적당하게(또는 적당하게) 관류된 조직의 확인 및 진단을 보조하는 것으로, 신체 조직, 예컨대, 심장 조직, 종양의 선택된 부분이 잘 관류되는지의 정도를 의사가 정확하게 확인할 수 있도록 하는 것이다. 상기 방법은 분석될 신체 조직의 일부를 선택하는 단계, 상기 환자에 형광 염료를 투여시키는 단계, 상기 선택된 조직에 대한 적어도 하나의 혈관조영 이미지를 얻는 단계, 및 신체 조직의 선택된 부분 내에 혈류의 정도를 평가하기 위해 상기 적어도 하나의 혈관조영 이미지를 조사하는 단계를 포함한다.

관련된 관점에서, 본 발명은 맥관에 대한 그들의 영향의 관점에서 화학제 및 다른 제안된 치료를 평가하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 선택된 맥관의 제1 혈관조영 이미지를 얻는 단계, 치료제를 투여시키는 단계, 다음 날에 상기 선택된 맥관의 제2 혈관조영 이미지를 얻는 단계, 및 시간에 따라 혈관 밀도에서 어떠한 변화가 발생하는지를 확인하기 위해 제1 및 제2 혈관조영 이미지를 비교하는 단계를 포함한다.

본 발명의 다른 관점에서, 동물에서 혈관화된 조직의 표면 아래에 존재하는 적어도 하나의 혈관(또는 그것의 일부분)을 위치시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 형광 염료를 상기 동물에 투여시키는 단계, 상기 조직의 표면 아래에 위치된 혈관의 적어도 하나의 혈관조영 이미지를 얻는 단계, 및 상기 조직의 표면 아래에 존재하는 적어도 하나의 혈관을 위치시키기 위해 상기 적어도 하나의 혈관조영 이미지를 조사하는 단계를 포함한다.

다른 관점에서, 본 발명은 혈관의 직경을 측정하기 위한 장치를 제공한다. 좀 더 구체적으로, 상기 장치는 형광 염료가 형광을 발할 수 있도록 하는 방사선을 방출하는 디바이스, 혈관 내에 염료를 발하게 함으로써 방출된 방사선을 다수의 픽셀로 구성된 혈관조영 이미지로 캡처할 수 있는 카메라, 및 미리 선택된 측정 유닛으로 연결된 픽셀의 수와 상기 혈관 직경에 상응하는 픽셀의 수를 비교하는 것에 의한 혈관의 직경을 계산하는 소프트웨어 프로그램을 포함한다.

본 발명의 다른 특징과 이점이 하기 상세한 설명 및 첨부되는 도면으로부터 명확해질 것이다.

### 발명의 상세한 설명

본 발명의 방법은 일련의 치료 단계로서 청구되고 기술된다. 이를 방법 및 관련된 단계들이 논리적 순서로 수행될 수 있음이 이해될 것이다. 게다가, 상기 방법들은 단독 또는 그러한 방법 전, 동안 또는 후에 다른 진단 과정 및 처리와 결합되어 수행될 수 있고, 이는 본 발명의 관점 및 범위를 벗어나지 않고 수행된다. 또한, 여기서 사용된 동물은 사람에 제한되지 않는 것으로 고려된다.

본 발명의 한 관점은, 동물 혈관의 일부분의 개통성을 분석하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 형광 염료를 상기 동물에 투여시키는 단계, 상기 혈관 일부분에 대한 적어도 하나의 혈관조영 이미지를 얻는 단계, 및 상기 혈관의 개통성을 평가하기 위해 적어도 하나의 혈관조영 이미지를 검토하는 단계를 포함한다.

본 발명에 따라 평가될 수 있는 개통성을 갖는 혈관의 예는 관상 동맥, 말초 혈관계, 경동맥, 두개강내 혈관 및 AV 피스틀라를 포함한다. 혈관 개통성의 평가는 상기 이미지의 시각적 조사에 의해 질적으로, 바람직하게는 혈관 직경 측정을 통하여 양적으로 수행될 수 있고, 여기서, 특정 혈관 일부분의 내강에 대해 실질적으로 일정한 직경이 바람직하다.

바람직하게는, 혈관 개통성은 침습 시술 동안 측정될 수 있다. 본 발명의 상기 및 다른 관점의 의도로, 침습 시술은 동물의 조직에서 이루어지는 하나 이상의 절개 또는 동물의 입구로의 도구의 투입으로 착수되는 것 중 하나는 직접 또는 간접적으로 혈관계 또는 조직에 영향을 미치는 고통 또는 상태를 진단하거나 치료한다. 상기 침습 시술은 상기 절개가 봉합될 때까지 또는 상기 도구가 상기 동물로부터 철수될 때까지 각각 계속 진행되는 것으로 이해된다.

예를 들어, 본 발명의 이 관점은 의사가 단일 침습 시술 동안, 치료(예컨대, 우회로 이식술) 전 및 후 모두에 관상 동맥의 혈관조영 이미지를 얻는 것을 포함한다. 이 방법에서, 상기 의사가 치료된 혈관의 개통성을 신속하게 평가할 수 있다. 이는 치료된 혈관에서의 문제를 의사에게 지시하기 때문에 동일한 침습 시술 동안 치료 정도를 확인하는데 유리하고, 이어지는 치료 침습 시술에 관련된 외상으로부터 동물을 보호한다.

본 발명의 방법의 이용으로부터 유리한 혈관 부분의 예는 손상(상처에 의한 동맥류(aneurysm) 및/또는 기형(malformation)) 또는 우회로 이식(관상 동맥 또는 말초 혈관계의), 동맥 내막 절제술, 두개강 수술, AV 피스톨라의 생성, 및 내시경 또는 관련된 장치를 사용하여 수행된 수술 과정에 있는 혈관을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

손상형태의 예는 봉합 또는 부착에 의해 닫힌 열상 혈관, 동맥류의 제거 또는 상기 혈관 중의 두 개의 남아 있는 말단을 서로 연결 또는 삽입하기 위해 혈관의 바람직하지 않은 부분을 제거하고, 상기 남아 있는 혈관 말단에 본래의 또는 합성 혈관 이식편의 결합에 의한 다른 혈관 기형을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

우회로 이식은 실질적으로 협착 또는 폐쇄된 부분인 혈관의 일부분에 우회가 요구될 때 통상적으로 사용된다. 우회로는 다소 건강한 동맥의 한 말단을 협착증, 폐색, 또는 다른 문제의 하부 위치에서 바람직하지 않은 혈관 위에 이식하는 것뿐만 아니라, 협착증, 폐색 또는 다른 문제의 상부 및 하부 위치에서 이식 혈관의 말단을 부착하는 것을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 후자의 특정 예는 흉벽(chest wall)으로부터 건강한 동맥의 말단이 그것의 협착 또는 폐색된 부분의 관상 동맥 하부에 이식되는 과정이다. 본 발명의 방법은 바람직하게는 관상 동맥, 예컨대, CABG 수술의 우회로 이식술을 포함하는 수술에서 사용된다.

우회로 이식술이 수행될 때, 문합(anastomosis) 즉, 본래의 혈관 및 이식 혈관의 결합이 생성된다. 문합의 개통성은 의사에 매우 중요한 관심사가 된다. 바람직한 관점에서, 본 발명의 방법은 문합, 더욱 바람직하게는 상기 침입 과정 동안, 및 가장 바람직하게는 심장이 박동을 하는 동안 개통성의 평가를 포함한다.

본 발명의 다른 관점은 동물 조직의 일부에서 혈류를 측정하는 방법을 제공하고, 여기서, 침습 시술 동안의 후보자인 상기 조직은 침습 시술을 진행하거나 수행해 온 것이다. 후자의 경우에서, 치료된 혈관의 하부에 위치된 혈관계를 통하는 혈류의 정도를 측정하는 것은 의사가 상기 치료의 성공을 평가하는데 도움을 준다. 상기 방법은 동물 조직의 일부분을 선택하는 단계, 형광 염료를 상기 동물에 투여시키는 단계, 상기 조직 일부분을 통하여 흐르는 혈액에 대한 적어도 하나의 혈관조영 이미지를 얻는 단계, 및 상기 조직 일부분에서 혈류를 측정하기 위하여 상기 적어도 하나의 혈관조영 이미지를 검토하는 단계를 포함한다.

본 발명은 바람직하게는 관상 동맥 및 말초 혈관계에서 혈류의 측정에 사용되고, 바람직하게는 침습 시술 동안 사용된다. 하나의 바람직한 관점에서, 상기 방법은 특정 혈관, 예컨대, 치료 중, 특히 우회로 이식 수행중인 관상 동맥의 하부에 위치된 혈관에 대해, 상기 우회로 이식술 과정의 성공을 평가하기 위해 혈관조영 이미지를 얻는 것을 포함한다. 다른 바람직한 관점에서, 상기 방법은 치료 중인, 예컨대, 말초 혈관 우회로 이식술을 수행 중인 특정 말초 혈관의 하부에 위치된 혈관에 대한 혈관조영 이미지를 얻는 것을 포함하고, 여기서, 상기 이미지는 상기 하부 혈관계를 덮는 피부를 절개하지 않고, 얻어진다. 후자의 관점에서, 상기 치료된 말초 혈관 및/또는 하부 혈관은 바람직하게는 대상 혈관이 평가될 수 있도록 상기 피부 표면 아래에 깊이로 위치시킨다. 바람직하게는 이 깊이는 상기 피부 표면 아래로 적어도 약 0.5cm, 더욱 바람직하게는 적어도 약 1cm이다.

본 발명의 이 관점은 또한, 근육, 위, 간, 장(intestine), 방광(bladder), 식도(esophagus), 폐, 신장 및 뇌 조직을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 혈관조영 이미지는 대상 혈관을 평가하도록 허용하는 범위를 초과하지 않는 깊이로 이들 조직의 표면 아래로 얻어질 수 있다. 반복해서, 그리고, 바람직하게는, 이 깊이는 상기 이전의 조직의 표면으로부터 적어도 약 0.5cm이고, 더욱 바람직하게는 적어도 약 1cm이고, 내시경에 의한 조직의 평가가 바람직한 루트가 된다. 이 방법은 내부 출혈이 정지되는지를 확인하는 것과 같은 다양한 침습 시술과 결합하여 사용될 수 있다. 예컨대, 의사가 수술 치료가 이전에 출혈 성 궤양이었던 위치에서 출혈을 성공적으로 정지시키는지를 용이하게 확인할 수 있을 것이다.

본 발명의 방법은 또한, 다양한 치료를 평가하는 수단을 제공하고, 여기서, 그러한 치료의 성공은 특정 조직에서 또는 이에 대한 혈류의 정도에 의해 적어도 부분적으로 지시된다. 상기 방법은 선택된 조직의 제1 혈관조영 이미지를 얻는 단계, 상기 치료(예컨대, 제안된 치료 화합물)를 상기 동물에 투여시키는 단계, 시간이 지난 후(예컨대, 시간, 일 또는 달), 상기 동일한 선택된 조직의 제2의 혈관조영 이미지를 얻는 단계, 및 상기 조직 내에 혈관 밀도 및/또는 혈류에서 변화가 있는지를

확인하기 위해 제1 및 제2 이미지를 비교하는 단계를 포함한다. 이 방법은 혈관형성(angiogenic) 및 항-혈관형성제(anti-angiogenic agents)의 평가와 그러한 잠재적 치료의 연구에서 사용된다. 예컨대, 내시경은 폐 또는 대장 종양 같은 종양 안으로 및/또는 통하여 혈류를 감소시키는데 특정 치료의 효과를 평가하는데 사용될 수 있다.

본 발명의 다른 관점에서, 혈관화된 조직, 예컨대, AV 피스툴라의 생성에 적당한 협착 또는 폐쇄된 동맥 또는 혈관의 표면 아래에 혈관을 위치시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 형광 염료를 동물에 투여시키는 단계, 상기 조직의 표면 아래에 위치된 혈관에 대한 적어도 하나의 혈관조영 이미지를 얻는 단계, 및 상기 조직의 표면 아래에 존재하는 적어도 하나의 혈관을 위치시키기 위해 상기 적어도 하나의 혈관조영 이미지를 검토하는 단계를 포함한다.

본 발명은 적어도 약 0.5cm, 바람직하게는 적어도 약 1cm로 아래로 위치된 혈관의 시각화를 허용하기 때문에, 의사는 치료될 혈관을 위치시키는데서 덜어진 시간 때문에, 보다 짧은 시간 내에 상기 조직 표면 아래에 존재하는 협착 또는 폐색된 혈관의 위치를 포함하는 우회로 이식술 또는 다른 관상 과정을 잠재적으로 완성할 수 있다.

신부전의 환경에서, 상기 방법은 의사가 혈관의 구조를 기초로 하여 어떠한 형태의 피스툴라를 생성하는 것이 결정하는데 도움을 줄 뿐만 아니라, AV 피스툴라의 생성에 적당한 동맥 및 정맥을 위치시키는 수단을 제공한다. 바람직한 관점에서, 상기 방법은 대상 혈관을 노출하기 위한 피부의 절개를 요구하지 않고, 이전의-기술된 깊이로 위치된 말초 혈관의 혈관조영 이미지를 얻을 수 있도록 한다.

절개의 부재에서 얻어진 혈관조영 이미지는 또한, 말초(상부 및 하부 말단) 혈관 우회로 이식술을 평가하고(상기 우회로의 혈관 하부를 통하는 혈류를 측정하는 것에 의한), 상기 손톱 바닥을 통하는 내피세포 기능 장애를 평가(상기 손톱 바닥 아래에 위치된 모세혈관을 통하는 혈류의 정도를 측정하는 것에 의해)하는데 있어서 유용하다.

본 발명의 다양한 관점에 따라 얻어진 혈관조영 이미지는 상기 검체 조직 내에 위치된 동맥 및 정맥의 내부의 내강(공간)을 나타낸다. 다소 두꺼운 직선은 주요 동맥을 지시하는 반면, 다소 얇은 직선은 더욱 작은 동맥을 지시한다. 실질적으로 동일한 두께의 직선은 죽상동맥경화증 플라크가 없는 혈관을 지시한다. 이에 반하여, 고르지 못한 직선 또는 특정 섹션에서 더욱 얇아지는 직선은 협착증의 존재를 지시하고, 직선의 불연속은 폐색의 존재를 지시한다.

다른 관점에서, 본 발명은 의사가 약 30 $\mu\text{m}$  미만의 혈관 직경을 측정하는 것을 허용하는 고해상도의 이미지를 제공하는 장치 및 이에 관련된 방법을 제공한다. 본 발명의 이 관점은 하기 단락에서 더욱 상세히 기술될 것이다.

본 발명의 다양한 관점에 따른 이미지를 얻기 위하여, 형광 이미지화제가 환자에게 투여된다. 상기 형광제는 대상 혈관을 통하여 통과할 때, 상기 혈관의 적어도 하나의 유용한 상이 얻어질 수 있도록 선택되어야 한다. 형광 염료는 특정 파장의 방사선에 의해 여기(excited)될 때, 알려진 파장의 방사선을 방출한다. 상기 여기된 염료에 의해 방출된 방사선은 검출가능하고, 상기 방사선을 시작적 이미지로 변환시키는 적당한 디바이스에 의해 캡쳐될 수 있다.

여기서 기술된 것과 같은 이미지를 제공하는데 형광 염료가 사용될 수 있으며, 인도시아닌 그린(ICG(IC-GREEN<sup>TM</sup>, CARDIO-GREEN<sup>TM</sup>, Akorn사), 트리카르보시아닌 염료의 유사물, 및 이들의 혼합물이 바람직하다. 용이하게 사용될 수 있고, 안과용 혈관조영, 심장 박동 분석 및 다른 지시들에 대해 사람에게 투여하여 오랫동안 사용되어왔기 때문에 ICG가 바람직하다.

그러한 염료와 관련된 흡수 및 방출 방사선 모두에 대한 파장이 종래 공지되어 있으므로, 여기서 기술되지 않을 것이다. 그러나, 예로, ICG의 흡수 및 방출 피크가 800-850nm의 범위에 존재하기 때문에, 그러한 파장을 방출하는 방사선 소스는 대상 혈관 또는 조직의 하나 이상의 상을 얻는데 사용되어진다.

실질적으로, 상기 형광 염료는 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물로 투여된다. 상기 조성물은 일정량 투여되고, 상기 형광제는 상기 이미지에 요구된 정도를 제공하기에 충분한 농도로 존재한다. 바람직하게는 상기 형광제는 상기 조성물의 약 1 내지 10mg/ml, 바람직하게는 약 3 내지 7mg/ml, 및 더욱 바람직하게는 약 5mg/ml의 양으로 존재하고, 상기 담체가 이들의 균형을 조정한다.

이롭게는 상기 형광제를 용매화시키는 것이나, 단지 유화시키거나 혼탁시키는 담체가 환자에 상기 형광제의 투여를 증가시키기 위해 제공된다. 투여는 실질적으로 비경구, IV 주사, 또는 다른 적당한 수단으로 이루어지고, 볼러스(bolus)로서 상기 조성물의 IV 주사가 바람직하고, 상기 담체는 투여의 소정 방식에 따라 선택된다.

물, 살린, 알코올, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴리소르베이트 80, 트윈스(Tweens), 리포퓸, 아미노산, 렉시틴, 도데실 세페이트, 라우릴 세페이트, 포스포리피드, 크레모포(Cremophor), 데족시콜레이트, 콩 기름, 식물성 오일, 잇꽃 오일(safflower oil), 참깨 오일, 땅콩 오일, 면실유, 소르비톨, 아카시아, 알루미늄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸화 지방산, 프로비돈 및 이들의 혼합물을 포함하는 담체가 사용될 수 있다. 바람직하게는, 상기 담체는 물 및/또는 살린을 포함한다.

상기 조성물에서 상기 형광제와 존재할 수 있는 부가 성분들은 강장제 및/또는 pH 조절제, 예컨대, NaOH, HCl, 인산 완충액, 트리스 완충액 등을 포함한다.

상기 형광제를 포함하는 조성물은 초기에 적당한 제형, 예컨대, 사용 전에 재구성을 위한 동결건조물 또는 용기 또는 시린지에 액체 예비-혼합물로서 제공될 수 있다.

상기 이미지화제의 투여 후, 대상 혈관 또는 조직에 존재할 수 있는 상기 형광제를 흥분시킬 수 있는 디바이스, 및 그러한 형광제로부터 방출된 방사선을 검출하는 있는 디바이스가 활성화된다. 각 디바이스는 별도의 하우징에 제공될 수 있는 반면, 그들은 또한, 본 발명의 범위에서 벗어나지 않고, 단일 하우징에 결합될 수 있다. 도 1에서, 상기 형광제를 흥분시키는 디바이스는 바람직하게는 대상 혈관 또는 조직(3)내에 위치된 형광제가 특정 파장의 방사선을 방출하도록 하는 파장에서 방사선을 방출하는 레이저(1)를 포함한다.

방출의 검출을 허용하는데 충분하도록 상기 형광제를 흥분시키는데 적당한 방사선을 제공할 수 있는 레이저가 종래 공지되어 있고(예컨대, Magnum 3000, Lasiris St-Laurent, Quebec, Canada), 여기서 상세히 설명되지 않는다. 그러나, 일반적으로, 상기 디바이스는 레이저 드라이버 및 다이오드를 포함하고, 이롭게는 밴드패스 필터(bandpass filter)(5)를 포함한다. 상기 필터(5)는 상기 혈관에 도달하는 방사선이 실질적으로, 일정한 파장, 즉, 상기 형광제가 형광을 발하도록 야기하는 파장과 동일하도록 보장하는 것에 의해 이미지의 질을 최적화하는데 도움을 준다.

상기 레이저 단독에 의해 제공된 조명의 영역은 문합 또는 다른 비교적 넓은 영역을 방사하는데 불충분하기 때문에, 상기 레이저는 바람직하게는 상기 레이저 빛이 상기 대상 영역을 덮도록 발산하는 렌즈(7)를 포함하고, 7.5cm × 7.5cm 면적의 방사를 제공하는 렌즈가 대부분의 문합을 방사하는데 충분할 것이다. 그러한 렌즈는 종래 공지되어 있고, 그러므로, 여기서 상세히 기술되지 않는다. 바람직하게는, 상기 렌즈는 조명의 영역에서 변화를 허용하고, 때때로, 이미지 해상력을 증가시키기 위해 다소 작은 영역에 대해 레이저 방사선을 집중시키는 것이 바람직하다.

부가적으로, 상기 레이저 출력은 펄스될 수 있고, 펄스 발생기(18) 같은 디바이스의 사용에 의해 카메라 이미지 획득 속도로 동시발생될 수 있다. 이는 이미지 질을 유지하면서, 상기 혈관 또는 조직에 의해 수용된 레이저 방사선의 양을 감소시킨다.

이미지화제로부터 방출을 검출할 수 있는 디바이스, 및 특히 바람직한 형광 염료가 종래 공지되어 있다. 바람직하게는, CCD 카메라(2) 같은 시간에 따라 다중 이미지를 얻을 수 있는 카메라(예컨대, 히타치 KP-M2, KP-M3)가 상기 이미지화제로부터 방출을 캡쳐하는데 사용될 수 있다. 물론, 선택된 카메라는 상기 이미지화제에 의해 방출된 파장의 방사선을 캡쳐할 수 있는 것이어야 한다. 바람직하게는 상기 카메라는 적어도 15이미지/초, 더욱 바람직하게는 적어도 약 30이미지/초로 그러한 상을 캡쳐해야한다. 상기 카메라는 또한, 상기 이미지화제에 의해 발산된 것의 다른 방사선의 캡쳐를 방지하기 위해 밴드패스 필터(6)로 필터될 수 있다.

상기 카메라 초점은 자동 또는 수동 수단일 수 있다. 또한, 바람직하게는 상기 카메라는 대상 영역을 확대할 수 있는 렌즈 시스템(8)을 포함한다. 바람직하게는, 그러한 렌즈 시스템의 이용은 상기 레이저를 조정하여 상기 렌즈 시스템이 장착될 때, 상기 레이저에 의해 제공된 시야의 영역에 적합하도록 적절하게 감소된다. 이 조합의 결과로 증가된 해상력을 얻을 수 있다. 분극 필터(14a, 14b)는 또한, 바람직하게는 상기 레이저 및/또는 카메라에 적합하게 되어 해상력을 증가시킬 수 있다.

바람직하게는, 거리 감지기(9)(예컨대, WTA 24, Sick Optic-Electronic, Inc., Eden Prairie, MN)는 상기 장치의 부분으로 포함된다. 바람직하게는 시각 디스플레이(9a)를 포함하는 이 감지기는 의사에게 피드백을 제공하고, 상기 레이저 및 카메라가 고품질 이미지의 캡쳐를 위해 적합한 대상 혈관 또는 조직으로부터 거리에 위치되고, 이에 의해 상기 과정 동안 상기 카메라의 초점화에 대한 요구를 최소화한다.

상기 카메라 및 레이저의 상대적 위치가 또한, 시각적 노이즈로서 언급되는 이미지 명확성에 영향을 미칠 수 있다. 바람직하게는, 도 1에 도시된 바와 같이, 상기 레이저는 상기 레이저 및 카메라의 축에 대하여 약 85°미만, 더욱 바람직하게는 약 20°와 70° 사이의 각–에서 위치된다. 이들 각에서 상기 레이저 방사선의 상기 신체 강(body cavity)으로의 도입은 상기 강에 존재하는 액체로부터 발생하는 상기 카메라로 들어가는 빛의 양을 감소시킨다.

도 1에 도시된 바와 같이 상기 카메라 및 레이저가 상기 환자의 외부에 위치될 때, 적어도 하나의 내시경이 여기서 기술된 형태의 상을 얻기 위해 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 예컨대, 본 발명의 이 관점에서, 상기 내시경은 절개 및/또는 신체 강을 통하여 몸으로 삽입되고, 대상 영역에 인접하여 위치된다. 실질적으로 레이저 광학 섭유인 제1 도구가 상기 내시경으로 삽입되고, 상기 검체 혈관 또는 조직 내의 이전에 투여된 이미지화제를 유도하도록 적당한 과정에서 방사선을 제공하는데 사용되어 검출할 수 있는 방사선을 방출한다. 제2 도구는 상기 혈관 또는 조직 내의 상기 방사선-발산제의 이미지가 얻어지도록 상기 내시경에 삽입된다. 예컨대, 결장 내시경을 수행하는데 사용된 것과 같은 CCD 카메라에 연결된 광학 디바이스가 본 발명에 의해 고려된 내시경 과정에 결합하여 사용하는데 매우 적절하다. 여기서 제공된 개시의 관점에서 적당한 디바이스의 제조는 종래 기술로서, 여기서 상세히 기술되지 않는다.

바람직하게는 상기 카메라는 캡쳐된 상을 아날로그에서 디지털 변환기(10)(실질적으로 PC(15)내에 위치된 카드)에 제공하고, 상-캡처를 통과하고, PC(15) 상에 진행하는 소프트웨어를 처리한다. 상기 형광제(대상 정맥, 동맥 및/또는 문합)의 디지털 상은 모니터(11)에 의해 디스플레이될 수 있고, 예컨대, 하드 드라이브, 광 디스크, 마그네틱 테이프 등의 적당한 매체로 PC 또는 주변 디바이스에 의해 기록될 수 있다. 상기 카메라는 또한, 텔레비전(12)/VCR(13) 시스템에 직접 이미지를 전송할 수 있고, 여기서, 상기 이미지는 실시간으로 디스플레이 및/또는 나중에 플레이백으로 기록될 수 있다. 바람직하게는 상기 모니터 및/또는 텔레비전은 상기 수술 도구에 위치되고, 치료된 그리고, 주위의 혈관의 다양한 관점의 실시간 시각화를 허용하게 한다. 프린터(16)는 또한, 카메라, PC 및/또는 VCR에 연결되어 얻어지는 하나 이상의 혈관조영 이미지의 하드 카피를 가능하게 한다.

아날로그를 디지털화하는 변환기는 종래 공지되어 있다. 그들의 이름이 의미하는 것처럼 이들 디바이스는 카메라에 의해 캡쳐된 연속하는 아날로그 이미지들을 디지털 이미지로 변환한다. 이미지 처리 소프트웨어가 또한 종래 공지되어 있고, 현재 다양한 소프트웨어가 상기 치료된 그리고, 인접한 혈관을 분석할 수 있는데 이용가능하다.

실제로, 상기 카메라, 레이저 및 비디오 모니터가 의사의 반대 위치에 놓이고, 의사가 환자에 대해 상기 디바이스를 위치시키기 위한 최대 공간을 갖도록 하는 것이 바람직하다. 상기 남은 부품들은 편리한 위치에 놓일 수 있다. 바람직하게는, 상기 레이저, 카메라 및/또는 비디오 모니터는 x, y, 및 x축을 따라 이동할 수 있는 하나 이상의 지지대 위에 설치되어 최대 기동성을 제공하고, 이는 배치 후 바람직한 위치로 남아 있다.

바람직한 관점에서, 상기 이미지-캡쳐 및 처리 소프트웨어는 혈관의 직경, 예컨대, 혈관의 상기 치료된 부분 및 상기 치료된 부분에 인접한 본래 혈관의 말단 부분 직경의 측정을 제공할 수 있다. 다양한 방법들이 이 측정을 제공하는데 사용될 수 있는 반면, 그러한 방법 중 하나를 설명한다. 본 발명은 상기 카메라가 각 환자의 다른 위치 또는 단일 환자에서 하나의 혈관 이상의 이미지를 얻기 위해 위치될 수 있음을 포함할 때, 상기 소프트웨어는 바람직하게는 오퍼레이터가 특정된 수의 이미지 픽셀에 대한 거리를 조정할 수 있는 보정(calibration) 알고리즘을 포함한다. 보정은 적당한 방법을 사용하여 이루어 질 수 있는데, 하나의 방법이 형광 염료, 예컨대, ICG로 충전된 알려진 내부 직경의 모세관을 이용하는 것을 포함한다. 상기 모세관의 염료는 레이저로부터 방사선에 의해 여기되고, 카메라에 의해 검출되고, 상기 소프트웨어에 의해 처리된 상기 형광 액의 생성 이미지는 상기 모세관의 내부 직경에 상응하는 픽셀의 수에 대한 길이를 지정하는데 사용된다.

상기 소프트웨어는 바람직하게는 분석을 위한 최적 상을 선택하기 위해 다른 특징을 포함한다. 그러한 특징을 갖기 위한 요구는 정상 환경 하의 대상 조직 또는 치료된 혈관을 통하는 상기 이미지화제의 다소 빠른 흐름을 기초로 한다. 대상 조직 또는 혈관을 통하는(그들을 통하여 흐를 수 있다면) 이미지화제의 통과의 시간은 정확하게 측정될 수 없기 때문에, 대상 이미지의 전/후에 얻어진 다수의 선도하고 끌려가는 이미지들이 존재한다. 상기 소프트웨어는 바람직하게는 하나의 상과 다른 것의 상대 컨트라스를 결정할 수 있고, 이런 방식으로, 분석을 위한 최대 컨트라스트를 갖는 프레임을 선택하고, 즉, 이 경우에, 여기서, 상기 이미지화제는 대상 혈관 또는 조직에 들어갈 수 있고, 상기 이미지화제는 여기서 존재하고, 검출 가능한 방사선을 방출한다. 이 선택된 일련의 상들은 치료된 혈관 및 인접한 본래의 혈관을 통하는 혈류의 속도 및 부피뿐만 아니라 특정 위치에서 치료된(또는 다른 혈관) 혈관의 직경을 측정하기 위하여 분석될 수 있다.

소프트웨어는 또한, 상기 치료 위치 또는 하부에서 혈액의 상대 흐름 속도를 결정하기 위한 치료 전 및 치료 후 혈관의 이미지를 비교하는데 사용될 수 있다. 이 비교는 상기 혈관의 미리 선택된 섹션과 관련된 치료 전 및 치료 후 이미지에서 형

광 영역(즉, 상기 형광 염료와 관련된 픽셀의 수)을 계산하고, 비교하고, 및/또는 그러한 각 상에서 상기 혈관의 미리 선택된 색션의 상대 평균 최대 형광 강도를 비교함으로써 이루어진다. 치료 후 이미지에서 각각 픽셀의 수가 더욱 커질 수록, 또는 평균 최대 형광 강도가 더욱 커질수록 상기 치료의 결과로서 미리 선택된 혈관 색션에서 개선된 혈류를 지시한다.

유사하게, 본 발명은 자극 예컨대, 아세틸콜린의 투여 전후에 혈관의 직경을 계산하고, 비교할 수 있도록 한다. 혈관 직경에서 증가는 상기 혈관이 내피세포 기능을 유지하는 것을 증명하기 때문에, 이 비교는 의미가 있고, 혈관 개통성의 파지티브 지시를 확인하는 것이다.

본 발명의 이점은 또한, 하기 실시예에 의해 기술된다. 여기에서의 특정 설명은 본 발명의 청구항에 대한 제한으로 구성되지 않는다.

### 실시예

이 예는 특정 혈관, 즉, 마우스 대퇴부, 란젠도르프 관류된 심장을 통하는 형광 염료의 흐름을 관찰하여 본 발명의 바람직한 장치의 이용을 확인하고, 또한, 정상 조건 및 국부적으로 가해진 아세틸코린의 영향하 모두에서 마우스 대퇴부 혈관의 직경을 측정하기 위한 장치로서의 이용을 확인한다.

이 예에서, 형광 염료(ICG)는 혈관 배드로 주사되고(마우스에서 경정맥 삼관법(jugular cannulation)을 통하여; 란젠도르프 관류된 심장에서 주입을 통하여), 레이저 소스(806nm)로부터 방사선을 사용하여 여기된다. 상기 염료에 의해 방출된 형광(방사선)은 CCD 카메라를 사용하여 일련의 혈관조영도(angiogram)로 캡쳐된다. 상기 카메라는 상기 혈관조영도를 디지털화하는 PC 상에서 작동하는 아날로그를 디지털로 전환하는 소프트웨어에 상기 혈관조영도를 중계한다. 상기 디지털화된 상은 질적(상기 모니터를 보는 것으로) 및 양적으로 분석된다. 실행된 양적 측정의 하나의 예는 PC 상에서 작동하는 하부-픽셀 경계 검출 시스템을 포함하는 소프트웨어를 사용하여 마우스 대퇴부 동맥 직경의 측정이다.

상기 형광 이미지화 기술은 생체내에서 마우스 대퇴부 동맥에 대해 사용되었다. 상기 장치의 각 부품, 상기 동물의 준비, ICG의 주사, 및 분석 방법에 대한 더욱 상세한 설명이 하기 단락에 기술된다.

상기 레이저 디바이스는 3.95A의 평균 전류로 연속 파장 출력을 유지하는 SDL-820 레이저 다이오드 드라이버(SDL Inc., San Jose, CA) 및 SDL-2382-P1 레이저 다이오드(SDL Inc.)를 포함한다. 상기 레이저 다이오드는 대상 영역을 조명하고, 상기 ICG 염료를 여기시키는데 사용되고, 이에 의해 상기 영역에서 형광이 이미지화되도록 유도한다. 눈부신 광 소스와는 다르게, 레이저가 좁은 주파수 범위에서 광자를 방출하기 때문에, 레이저 다이오드가 사용되었고, 따라서, 여기 필터에 대한 요구 및 열 분산과 관련된 문제점을 제거한다.

상기 레이저-방출된 파장은 제한되기 때문에, 상기 여기 필터가 제거될 수 있고, 형광을 개선한다. 결과적으로, 상기 레이저 다이오드로부터 방출된 빛의 더욱 높은 부분이 ICG에 의해 흡수된 파장의 것과 같다. 상기 레이저 광 소스와 결합하여 800DF20 밴드패스 필터(Omega Optical Inc., Brattleboro, VT)의 이용이 806nm(즉, ICG가 여기된 파장에서)에서 방출된 광자를 선택적으로 통과시킴으로써 결과를 개선하는 하는 것이 확인되었다.

상기 혈관조영 이미지는 KP-160 비디오 카메라(Hitachi, Denshi, Ltd., Tokyo, Japan)를 사용하여 수집되었다. 상기 KP-160 카메라는 상기 전자기 스펙트럼의 적외선 가까이에서(이는 또한, ICG가 형광을 발하는 위치) 매우 민감하기 때문에 선택되고, 따라서, 상기 여기된 ICG로부터 발산된 방사선의 캡쳐를 최적화한다. 845DF25 밴드패스 필터(Omega Optical Inc., Brattleboro, VT)가 ICG 형광과 관련된 파장이 아닌 모든 광자를 제외시키기 위해 상기 카메라에 결합된다. 상기 레이저 다이오드는 상기 카메라로 들어가는 표면 물로부터 발생하는 검경 반사(즉, 빛)를 최소화하기 위해 조사 영역에 대해 45°에 위치된다. 빛은 이미지화 동안 시각적 노이즈의 주요한 소스이다.

아날로그를 디지털화하는 변환기( $752 \times 480$  픽셀, 8-비트 이미지 프로세서, Model PIXCI-SV4, EPIX Inc., Buffalo Grove, IL)가 상기 카메라로부터 상기 컴포지트 비디오 신호 출력을 디지털화하는데 사용되었다.

ICG 염료 볼리스의 각 IV 주사 후, 연속된 264개의 얹혀진 이미지들이 초당 30의 속도로 수집된다.

상기 마우스는 이소플루란(Ohmeda Pharmaceutical Products, Mississauga, ON, Canada)(의학 공기에서 4%, 4L/분)을 사용하는 유도 박스에서 마취를 유도하여 준비되고, 의학 공기(400mL/분)에서 1.5-2.0%의 속도로 이소플루란을 제공하는 페이스마스크(facemask)의 이용에 의해 유지된다. 상기 실험 동안, 상기 마우스는 온도 조절된 물 블랭킷 상에 위치되고, 체온이 직장 온도 탐침에 의해 모니터된다. 대상 혈관의 이미지를 용이하게 하기 위하여, 상기 마우스의 흉부, 복부 및

서혜부 영역이 면도되고, 상기 마우스가 등을 대고 눕도록 위치시키고, 상기 대퇴부 혈관 위의 피부를 대상 혈관의 노출을 위해 절제한다. 상기 경정맥은 50U 헤파린/ml을 포함하는 살린으로 충전된 신장된 PE10관의 조각을 사용하여 삽관되었다.

상기 마우스를 준비한 후, ICG 10 $\mu\text{l}$  볼러스 IV 주사가 투여되고, 살린 용액 50 $\mu\text{l}$ 가 이어서 IV 주사된다. 상기 볼러스를 준비하기 위해, 임상 등급 ICG(CARDIO-GREENTM) 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 가 주사 1시간 내에 멸균 수용성 용매에 용해된다. 모든 주사는 상기 경정맥에서 설치된 삽관을 통하여 투여된다. 상기 살린은 상기 삽관을 플러쉬하고, 상기 볼러스가 손상없이 대퇴부 혈관을 통과하도록 하는데 사용되고, 날카로운 파면을 생성한다.

이미지 분석은 윈도우 95/98/NT 버전 1.0용 XCAP(EPIX Inc., Buffalo Grove, IL)을 사용하여 수행되었다. 상기 이미지 처리 알고리즘은 하기 단계를 포함한다.

1. 대상 혈관의 선택. 혈관의 해부 구조가 동물에 따라 다르다. 따라서, 대상 영역의 선택에 대한 기준을 발달시키는 것이 필수적이었다. 이 과정은 카메라의 위치설정으로 시작되었다. 상기 카메라는 각 영역이 상기 대퇴부 동맥 및 그것의 가지를 포함하도록 위치되었다. 이미지 분석의 목적을 위한 대상 혈관은 가장 높은 해상력과 가장 최대 등급의 가지, 일반적으로 3차 또는 4차 가지를 제공하는 대퇴부 동맥과 가지들이었다.

2. 보정. 이미지화되는 영역에 대한 카메라의 위치는 각 동물에 따라 다양하고, 따라서, 수집된 모든 이미지에 대해 상기 카메라를 보정하는 것이 필수적이었다. ICG로 충전된 작은 직경(320 $\mu\text{m}$ ) 모세관(TSP320450; Polymicro Technologies, LLC, Phoenix, AZ)이 상기 이미지를 보정하는데 사용되었다. 상기 이미지 처리 소프트웨어는 광센서 쪽 표 세트의 특정화 및 이들 쪽 표 사이에서 거리에 대해 사용자-정의된 값의 지정을 가능하게 하는 장착된 보정 기능을 포함한다. 상기 소프트웨어의 모서리 검출기(edge detector)가 상기 모세관에서 상기 형광을 발하는 상기 염료의 모서리의 쪽 표를 결정하는데 사용되었다. 상기 모세관의 내부 직경(미크론)은 이들 포인트 사이의 거리의 "길이"로 지시되었다. 이는 상기 소프트웨어의 설정된 특징이기 때문에, 상기 이미지의 모든 프레임에서 모든 계속되는 측정이 광센서 유닛 보다는 미크론으로 상술되었다.

카메라 이동 또는 다른 통계학적 현상에 의한 왜곡을 피하기 위하여, 모든 이미지가 보정되었다. 이 기술의 이점은 상기 동일한 방법이 상기 혈관을 측정하기 위해 사용된 것과 같은 상기 보정 디바이스를 측정하기 위해 사용되었고, 상기 보정 디바이스가 상기 혈관과 동일한 광학 조건 하에서 동일한 프레임에서 측정되는 것이다.

3. 서브-픽셀 에저(edger)를 사용하는 직경의 측정. 모든 혈관 직경이 장착된 서브-픽셀 에저를 사용하여 측정되었다.

4. 모서리 강도를 기초로 한 프레임의 선택. ICG 이미지의 분석은 분석을 위한 프레임의 선택을 포함한다. 프레임을 선택하기 위한 요구는 이미지 획득의 속도에 대한 대퇴부 동맥을 통하는 ICG 흐름의 빠른 속도의 결과이다. 이는 이미지된 영역에서 ICG를 검출하기 전 및 후에 얻어진 프레임의 속도하고, 끌려가는 배열을 유도한다. 모서리 강도, 이는 우리의 소프트웨어에서 상기 모서리 검출기에 의해 자동적으로 계산되고, 상기 모서리의 상대 강도의 측정, 즉, 상기 모서리의 한면에 대한 광센서의 값의 상기 다른 면에 대한 광센서 값의 비율 측정이다. 상기 비율은 상기 컨트라스트가 최대일 때, 가장 높고, 이는 ICG 형광의 최대 강도에 상응한다. 측정된 상기 혈관은 두 개의 모서리를 갖고, 따라서, 상기 모서리 모서리 생성물이 최적인 10개의 프레임이 분석을 위해 선택되었다.

전술한 바가 완료된 후, 상기 혈관 직경 및 표준 오차가 상술된 바와 같이 계산되었다. 페어드 값(paired value)에 대한 스튜던트 t-검정이 상기 측정치 사이의 통계학적 의미(유효 범위, p=0.01)를 확인하는데 첨가되었다.

상기 마우스(대퇴부 동맥)에서 다른 크기의 혈관의 영향에 대한 예비 데이터를 하기 표 1에 나타낸다. 상기 데이터는 저농도의 아세틸콜린(0.01 $\mu\text{M}$ )이 가해질 때에도, 작은 혈관(예컨대, 58미크론)을 감지하는 능력을 확인한다.

**[표 1]**  
**아세틸콜린의 영향**

아세틸콜린 농도	혈관 직경(미크론)				
	대조군	0.01 $\mu\text{M}$	.01 $\mu\text{M}$	1.0 $\mu\text{M}$	10.0 $\mu\text{M}$
1차	92.7 $\pm$ 1.2	58.2 $\pm$ 1.3	61.5 $\pm$ 1.7	58.3 $\pm$ 1.5	64.6 $\pm$ 1.5
2차	69.4 $\pm$ 0.3	67.0 $\pm$ 1.3	75.1 $\pm$ 1.2	90.0 $\pm$ 1.8	75.0 $\pm$ 1.4

3차	57.5 ± 0.7	42.9 ± 0.6	44.9 ± 0.6	47.1 ± 1.2	42.9 ± 0.8
----	------------	------------	------------	------------	------------

p<0.05

상술한 바는 본 발명에 의해 혈관을 통하는 혈류를 관찰하고, 혈관의 직경을 측정하고, 아세틸콜린의 투여 후 혈관의 반응성에서 변화를 감지할 수 있음을 증명한다.

본 명세서에서 인용된 특허, 특히 출원 및 출판물을 포함하는 모든 참고문헌은 그들의 전체가 여기서 참고문헌으로 포함된다. 또한, 지시되지 않았지만, 여기서의 단일 부품에 대한 부호, 구조 또는 단계는 또한, 그러한 부품, 구조, 또는 단계를 하나 이상, 즉 적어도 하나 이상을 포함하는 것으로서 구성된다.

다양한 수정 및 변경이 본 발명의 관점 및 범위를 벗어나지 않고, 이루어질 수 있음이 명확하다. 따라서, 본 발명은 첨부된 청구항 및 그들의 등가물의 관점 내에 제공된 본 발명의 수정 및 변화를 포함하는 것으로 의도된다.

### 도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명에 따른 장치의 바람직한 실시형태의 개략도이다.

#### 도면

도면 1

