



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0032916
(43) 공개일자 2008년04월16일

(51) Int. Cl.

A61B 6/00 (2006.01) A61B 5/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-0099033

(22) 출원일자 2006년10월11일

심사청구일자 2006년10월11일

(71) 출원인

한국과학기술원

대전 유성구 구성동 373-1

(72) 발명자

최철희

대전 유성구 구성동 한국과학기술원 정문술 빌딩 1103호

강유정

대전 유성구 구성동 한국과학기술원 정문술 빌딩 701호

최명환

대전 유성구 구성동 한국과학기술원 정문술 빌딩 701호

(74) 대리인

이원희

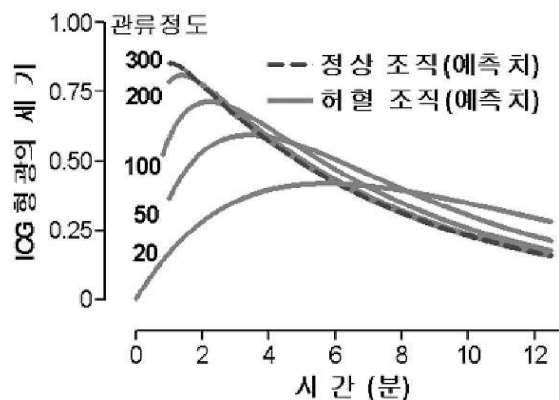
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 인도시아닌 그린 혈중 농도 역학을 이용한 조직 관류 분석장치 및 그를 이용한 조직 관류 분석방법

(57) 요약

본 발명은 인도시아닌 그린(Indocyanine green) 혈중 농도 역학을 이용한 조직 관류 분석장치 및 측정방법에 관한 것으로, 구체적으로 생체내로 인도시아닌 그린을 주사하고 ICG 농도의 시간적 공간적 변화를 탐지한 후 이를 수치화하고 분석하는 조직 관류 분석장치 및 측정방법에 관한 것이다. 본 발명의 분석장치 및 측정방법은 기존에는 측정할 수 없던 정상의 10% 이하로 조직 관류가 저하된 경우부터 정상 조직 이상의 증가된 관류 정도까지 넓은 범위의 조직 관류를 측정하는데 이용될 수 있다.

대표도 - 도5



특허청구의 범위

청구항 1

인도시아닌 그린(Indocyanin Green, ICG) 형광 이미지를 이용한 조직 관류 정도 분석장치.

청구항 2

제 1항에 있어서,

1) 광탐지기로부터의 신호를 입력받기 위한 입력수단, 2) 상기 입력된 신호를 관심지역에서의 시간에 따른 형광세기로 처리하기 위한 수치화 수단, 3) 상기 처리된 시간에 따른 형광세기로부터 $FIR@t_{1/2}$ 또는 T_{max} 를 구하기 위한 $FIR@t_{1/2}$ 또는 T_{max} 결정수단, 4) 상기 결정된 $FIR@t_{1/2}$ 또는 T_{max} 로부터 조직의 관류 정도를 구하기 위한 관류정도 연산수단 및 5) 상기 연산 결과를 출력하기 위한 출력수단으로 구성되는 것을 특징으로 하는 조직 관류 정도 분석장치.

청구항 3

제 2항에 있어서, $FIR@t_{1/2}$ 은 정상 조직의 ICG 형광 세기가 가장 높은 값의 반이 되는 시간인 $t_{1/2}$ 에서의 허혈 조직의 ICG 형광 세기에 대한 정상 조직의 ICG 형광 세기의 비율이고, T_{max} 는 허혈 조직의 ICG 형광 세기가 최고가 될 때의 시간으로 정의되는 것을 특징으로 하는 조직 관류 정도 분석장치.

청구항 4

제 2항에 있어서, $FIR@t_{1/2}$ 는 하기 수학적식

$$\frac{FI_{is}(t_{1/2})}{FI_{nor}(t_{1/2})} = \frac{PA}{P-1/\tau} \frac{(e^{-t_{1/2}/\tau} - e^{-P t_{1/2}})}{A \tau e^{-t_{1/2}/\tau}} = FIR@t_{1/2}$$

[이 때, FI_{nor} (Fluorescence Intensity normal)는 관류가 정상적인 조직의 ICG 형광 세기, FI_{is} (Fluorescence Intensity ischemia)는 허혈조직의 ICG 형광 세기, A는 처음 1분의 ICG 이미지로부터 얻은 형광의 세기, τ 는 $t_{1/2}/\ln 2$ 에 의해 구해지는 것을 특징으로 하는 조직 관류 정도 분석장치.

청구항 5

제 2항에 있어서, T_{max} 는 하기 수학적식

$$-\ln \tau - \frac{T_{max}}{\tau} = \ln P - P T_{max}$$

(이 때, P는 관류정도)에 의해 구해지는 것을 특징으로 하는 조직 관류 정도 분석장치.

청구항 6

빛의 투과가 가능한 생체대(2), 그 위에 올려진 ICG가 주입된 생체에 빛을 조사시킬 수 있도록 위치가 조정가능한 광원(1), 상기 광원(1)에 의해 생체에서 나오는 형광 신호 중 800 내지 850 nm의 근적외선 파장만을 거르도록 위치가 조정된 필터(3), 상기 필터(3)를 통과한 형광 빛을 탐지할 탐지기(4) 및 상기 탐지기와 작동가능하도록 연결되고 상기 탐지기에서 감지한 빛을 영상화하고 시간에 대한 ICG 역학 분석을 통해 조직 관류의 정도를 측정하기 위한 제 1항의 분석장치(5)를 포함하는 조직 관류 측정장치.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 광원은 760 +/- 20 nm 의 발광 다이오드 (Light Emitting Diode: LED)나 백색

광(white light)에 760 +/- 20 nm 의 필터를 부착한 광원, 또는 760 +/- 20 nm의 레이저 광원인 것을 특징으로 하는 조직 관류 측정장치.

청구항 8

제 6항에 있어서, 탐지기는 적외선 감지 카메라나 분광측정기인 것을 특징으로 하는 조직 관류 측정장치.

청구항 9

1) 생체내로 인도시아닌 그린(Indocyanin Green, ICG)을 주사하고 ICG 농도가 충분히 낮아지는 시간까지 연속적으로 ICG 농도를 탐지하는 단계;

2) 시간에 따라 탐지된 연속적인 생체내 ICG 농도 변화를 분석하여 수치화하고 시간에 따른 ICG 역학을 그래프로 나타내는 데이터 처리 단계;

3) 상기 수치화 된 데이터로부터 $FIR@t_{1/2}$ 또는 T_{max} 를 구하는 단계; 및

4) 상기 $FIR@t_{1/2}$ 또는 T_{max} 값과 수학적 식 1 또는 수학적 식 2를 이용하여 관류 정도를 구하는 단계를 포함하는 조직 관류 측정 방법.

청구항 10

제 9항에 있어서, 단계 1에서 생체에 주입된 ICG 농도를 탐지하는 방법으로는 생체에서 시간에 따라 혈액을 채취하여 혈액의 ICG 형광을 탐지하거나 생체 자체에 광원을 조사하고 생체로부터 나온 형광을 탐지하는 것을 특징으로 하는 조직 관류 측정 방법.

청구항 11

제 9항에 있어서, 단계 1에서 탐지기로 광검출기(photodetector)를 이용하는 경우, 광원의 세기에 따라, 오차를 줄일 수 있는 충분한 신호를 보이는 영상을 만들기에 적당한 정도의 노출 시간을 주어 탐지하는 것을 특징으로 하는 조직 관류 측정 방법.

청구항 12

제 10항에 있어서, 생체로부터 나온 형광 신호를 탐지기를 통해 영상화 할 경우, 이때 관심 부분 (Region of interest, ROI)은 1) 특정 부분의 픽셀의 평균적인 데이터 2) 픽셀 단위 또는 3) 각 관심부분별로 T_{max} 또는 $FIR@t_{1/2}$ 를 구하고 이 값에 대해 각기 정해진 색을 지정하여 영역별로 채색하여 부분별로 관류의 정도를 도시하는 방법을 선택적으로 도입하는 것을 특징으로 하는 조직 관류 측정 방법.

청구항 13

제 9항에 있어서, T_{max} 또는 $FIR@t_{1/2}$ 값에 의해 그룹화와 그룹별 예후 예측이 가능한 조직 관류 측정 방법.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

종래기술의 문헌 정보

<14> 1. Helisch, A., Wagner, S., Khan, N., Drinane, M., Wolfram, S., Heil, M., Ziegelhoeffer, T., Brandt, U., Pearlman, J. D., Swartz, H. M. & Schaper, W. (2006) Arterioscler Thromb Vasc Biol 26, 520-

6.

- <15> 2. Sekimoto, M., Fukui, M. & Fujita, K. (1997) Anaesthesia 52, 1166-72.
- <16> 3. Holm, C., Mayr, M., Hoftler, E., Becker, A., Pfeiffer, U. J. & Muhlbauer, W. (2002) Br J Plast Surg 55, 635-44.
- <17> 4. Costa, R. A., Calucci, D., Teixeira, L. F., Cardillo, J. A. & Bonomo, P. P. (2003) Am J Ophthalmol 135, 857-66.
- <18> 5. Morgan, N. Y., English, S., Chen, W., Chernomordik, V., Russo, A., Smith, P. D. & Gandjbakhche, A. (2005) AcadRadiol 12, 313-23.
- <19> 6. Sinyoung Kim, et al., (2003) Korean J Lab Med, 23, 88-91

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

<20> 본 발명은 인도시아닌 그린(Indocyanine green) 혈중 농도 역학을 이용한 조직 관류 측정방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 생체내로 인도시아닌 그린을 주사하고 ICG 농도의 변화를 탐지한 후 이를 분석하여 조직 관류를 측정하는 방법에 관한 것이다.

<21> 기존의 조직의 관류를 측정하는 방법으로서 '레이저 도플러 영상술'은 피부 표면의 혈액 흐름의 속도로 인한 레이저의 산란되는 정도를 측정하는 방법이나 단점은 혈액의 흐름이 정상의 20% 미만으로 떨어졌을 경우 민감도가 낮아 혈류가 저하된 상태에서 변화 정도를 측정할 방법으로 사용되기 부적합하였다.

<22> 기존의 혈관 영상술의 또다른 방법으로 X-ray 혈관 조영술(X-ray angiography)은 혈관 조영제를 이용하여 엑스레이 영상으로 나타내는데 이는 혈액의 실제 흐름을 보는 것이 아니라 혈관의 내경 구조를 보여주는 구조적인 영상 기법이다. 따라서 현재 이 방법으로는 임상에서 정확한 조직의 관류 정도를 측정할 수 없다.

<23> 기존의 인도시아닌 그린(Indocyanine green, ICG)을 이용한 혈관 조영술 (ICG angiography)은 이미 안전성을 입증받아(2) 이식된 피부의 혈관 형성(3)이나 당뇨 환자의 안구 신생 혈관 정도 측정(4)에 임상적으로 사용되고 있다. ICG는 730~770 nm 의 근적외선을 받아서 더 긴 파장인 800~850nm 의 근적외선 영역의 형광을 내고 이를 CCD 카메라나 분광계로 측정할 수 있다. 근적외선은 높은 투과성을 가지고 있어서 조직의 4~5cm 정도를 투과하고 빛의 산란이 적어서 요즘 인체 영상 기술을 위해 많이 연구되고 있는 분야이다(5). 이 역시 혈관의 구조적 영상 기법으로 이용되며 당뇨 환자의 안구 신생혈관의 투과도 정도의 검사로 이용되어 조직 관류를 측정하는 용도로는 사용되지 않고 있다.

<24> 상기 방법으로 이용되는 것 이외에 'ICG 제거 시험'에 사용되고 있는데, ICG는 정맥 혈관 내로 주사되면 알부민 등의 혈관 내 단백질과 붙어서 혈관을 통해 빠르게 온몸으로 퍼져서 간으로 전해지면 간에서 알부민 등의 단백질이 분해되면서 떨어진 ICG는 담즙으로 배출되고 몸 밖으로 배설된다. 따라서 혈관에서는 급격하게 그 농도가 줄어들어 4~6 분이 지나면 ICG 형광 신호는 초기 절반 수준으로 떨어지고 그 이후에는 형광 신호의 세기가 약해져 정확한 측정 범위를 벗어난다. 이와 같은 이와 같이 간에 의해 빠르게 제거되는 'ICG 역학'을 이용한 것으로는 간 기능 검사가 있으나(6) 체내 영상의 관점에서는 단점으로 알려져 왔다(2).

<25> 이에, 본 발명자들은 ICG의 생체내 역학을 이용하여 정상 관류의 10% 이하로 저하된 관류 정도부터 정상 관류 이상의 증가된 넓은 범위에서 정확한 측정이 가능함을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

<26> 본 발명의 목적은 상기 언급된 ICG의 생체내 역학을 이용하여 기존 기술에서는 측정할 수 없는 정상 관류의 10% 이하로 저하된 관류 정도부터 정상 관류 이상의 증가된 넓은 범위에서 정확한 측정이 가능한 실시간 생체 관류 측정을 가능하게 하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

<27> 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 생체내로 인도시아닌 그린(Indocyanin Green, ICG)을 주사한 후 농도변화를 측정하여 관류정도를 계산하는 조직 관류 분석장치, 조직 관류 측정 방법 및 측정장치를 제공한다.

<28> 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

<29> 본 발명은 생체내로 인도시아닌 그린(Indocyanin Green, ICG)을 주사한 후 농도변화를 측정하여 조직 관류 정도 분석장치를 제공한다.

<30> 상기 분석장치는

<31> 1) 광탐지기로부터의 신호를 입력받기 위한 입력수단, 2) 상기 입력된 신호를 관심지역에서의 시간에 따른 형광세기로 처리하기 위한 수치화 수단, 3) 상기 처리된 시간에 따른 형광세기로부터 $FIR@t_{1/2}$ 또는 T_{max} 를 구하기 위한 $FIR@t_{1/2}$ 또는 T_{max} 결정수단, 4) 상기 결정된 $FIR@t_{1/2}$ 또는 T_{max} 로부터 조직의 관류 정도를 구하기 위한 관류정도 연산수단 및 5) 상기 연산 결과를 출력하기 위한 출력수단으로 구성된다. 이 때, 입력수단은 RSC 232, 패러럴 포트, IEEE1394 또는 USB(범용 직렬 버스)가 가능하고 출력수단은 모니터, 프린터 또는 플로터가 가능하다.

<32> 한편, 수학적 식 1 및 2는 하기와 같은 방법으로 구하였다. 먼저, 상기와 같은 방법으로 ICG 주입 후 시간이 흐름에 따라 혈액을 채취해서 ICG 형광 세기를 측정하고 이 값을 혈액 내 ICG 농도로 환산한 그래프를 작성하고(도 3 참조) 이를 시간의 경과에 따라 얻은 생체의 ICG 형광 영상을 제일 강한 밝기를 1로 하여 수치화한 그래프(도 4 참조)를 작성하였다. 이는 시간에 대해서 지수함수로 감소하는 그래프이므로

<33>
$$FI_{nor} = A \times e^{-\frac{t}{\tau}}$$

<34> FI_{nor} (Fluorescence Intensity normal): 관류가 정상적인 조직의 ICG 형광 세기

<35> A는 처음 1분의 ICG 이미지로부터 얻은 형광의 세기(본 발명에서는 A를 1로 계산함)

<36> τ 는 계산에 의해 $\tau = \frac{t_{1/2}}{\ln 2}$ 으로 정의

<37> $t_{1/2}$ 은 ICG의 형광의 세기가 가장 높은 값의 반이 될 때의 시간

<38> 조직의 관류 정도가 정상에 비해 떨어지는 허혈 조직의 시간에 대한 ICG 형광 세기의 변화 정도는 "허혈 조직이 관류하는 정도(P)로 정상 조직의 ICG 형광입자(FI_{nor})이 들어가고 같은 관류 정도(P)로 허혈 조직의 ICG 형광입자(FI_{isc})가 빠져 나간다"는 가정 하에 다음과 같은 식으로 표시하였다.

<39>
$$FI_{isc} = \frac{PA}{P-1/\tau} (e^{-\frac{t}{\tau}} - e^{-Pt})$$

<40> 여기서, 보정을 위한 수치로 $FIR@t_{1/2}$ 과 T_{max} 를 도입하여 하기와 같은 수학적식을 도출하였다.

<41> 수학적 식 1

<42>
$$\frac{FI_{isc}(t_{1/2})}{FI_{nor}(t_{1/2})} = \frac{\frac{PA}{P-1/\tau} (e^{-\frac{t_{1/2}}{\tau}} - e^{-Pt_{1/2}})}{A \times e^{-\frac{t_{1/2}}{\tau}}} = FIR@t_{1/2}$$

<43> $t_{1/2}$: 정상 조직의 ICG 형광 세기가 가장 높은 값의 반이 될 때

<44> $FIR@t_{1/2}$ (Fluorescence Intensity Ratio@t1/2): $t_{1/2}$ 에서의 허혈 조직의 ICG 형광 세기에 대한 정상 조직의 ICG 형광 세기의 비율

<45> T_{max} : 허혈 조직의 ICG 형광 세기가 최고가 될 때의 시간

<46> 허혈 조직의 ICG 형광 세기가 제일 높을 때인 T_{max} 는 시간에 대한 미분값이 0 이 되는 지점이므로 이로부터 하기와 같은 수학적식을 도출하였다.

<47> 수학적식 2

$$-\ln r - \frac{T_{max}}{\tau} = \ln P - PT_{max}$$

<48>

<49>

<50> 상기 수학적식 1 또는 2에 의해 최종적으로, 조직의 관류정도 즉, P 값을 구할 수 있다.

<51> 또한, 본 발명은 빛의 투과가 가능한 생체대(2), 그 위에 올려진 ICG가 주입된 생체에 빛을 조사시킬 수 있도록 위치가 조정가능한 광원(1), 상기 광원(1)에 의해 생체에서 나오는 형광 신호 중 800 내지 850 nm의 근적외선 파장만을 거르도록 위치가 조정된 필터(3), 상기 필터(3)을 통과한 형광 빛을 탐지할 탐지기(4) 및 상기 탐지기와 작동 가능하도록 연결되고 상기 탐지기에서 감지한 빛을 영상화하고 시간에 대한 ICG 역학 분석을 통해 조직 관류의 정도를 측정하기 위한 분석장치(5)를 포함하는 조직 관류 측정장치를 제공한다.

<52> 상기의 광원(1)은 ICG 형광 관찰을 위해 조사되는 광원으로는 760 +/- 20 nm 의 발광 다이오드 (Light Emitting Diode: LED)나 백색광(white light)에 760 +/- 20 nm 의 필터를 부착한 광원, 또는 760 +/- 20 nm의 레이저 광원이 전부 사용 가능하다.

<53> 상기 언급된 필터(3)는 800~850nm 파장의 빛만을 통과시키는 것으로 이 필터를 통과하면 생체 자체에서 생성되는 형광은 탐지기로 탐지되지 않는다.

<54> 상기의 탐지기(4)는 ICG 형광 신호인 800~850 nm 파장의 근적외선을 탐지하는 것으로 적외선 감지 카메라나 분광측정기가 이용 가능하며 ICG 주입 직후부터 계속해서 영상을 탐지하고 시간의 흐름에 대한 ICG 역학을 보일 수 있는 신호를 분석 장치(5)로 전송한다.

<55> 본 발명에서는 생체의 관류 정도를 측정하고자 하는 관심 부분(Region of interest: ROI)을 지정하면 연속적인 ICG 영상 데이터에서 시간에 따른 ICG 형광의 세기를 자동으로 수치화하였으며 이를 이용하면 도 4와 같이 측정된 ICG 형광 세기는 시간적 혹은 공간적 정보로 처리된다.

<56> 위의 측정 장치를 이용하여 생체내 ICG 역학을 측정하기 위해서는 정맥 주사를 통해 ICG를 주입하고 시간 경과에 따른 조직내 ICG 농도 변화를 상기 방법으로 탐지하여 분석하여야 한다. 조직내 ICG 농도 변화는 혈액 샘플을 수득하거나 직접 조직의 근적외선 영상을 수득하거나 분광기법을 이용하여 측정할 수 있다.

<57> 아울러, 본 발명은

<58> 1) 생체내로 인도시아닌 그린(Indocyanin Green, ICG)을 주사하고 ICG 농도가 충분히 낮아지는 시간까지 연속적으로 ICG 농도를 탐지하는 단계;

<59> 2) 시간에 따라 탐지된 연속적인 생체내 ICG 농도 변화를 분석하여 수치화하고 시간에 따른 ICG 역학을 그래프로 나타내는 데이터 처리 단계;

<60> 3) 상기 수치화 된 데이터로부터 $FIR@t_{1/2}$ 또는 T_{max} 를 구하는 단계; 및

<61> 4) 상기 $FIR@t_{1/2}$ 또는 T_{max} 값과 수학적식 1 또는 수학적식 2를 이용하여 관류 정도를 구하는 단계를 포함하는 조직 관류 측정 방법을 제공한다.

<62> 본 발명자들은 누드 마우스의 한쪽 다리의 대퇴부 동맥과 정맥을 제거하는 수술을 시행하고 상기 설명된 방법으로 ICG 영상을 얻고 이를 통해 $FIR@t_{1/2}$ 값을 구하였다. 조직의 괴사 정도는 조직 관류의 정도에 크게 영향을 받으므로 정확한 '관류 정도'가 측정되었는가 여부는 조직 괴사 정도의 관찰에 의해 평가하였다. 그 결과, 도 10에 나타난 바와 같이 본 발명에 다른 관류측정 값과 조직의 괴사정도에 유의한 관계를 나타내었고 이는 비교예인 도플러 영상술에 의한 측정(도 1 참조)에서 현저하게 떨어진 '관류 정도'의 미묘한 차이를 측정할 수 없었던 것과 다르게 0.04-50 %/min (정상 관류 정도: 300 %/min)까지 관류 정도가 떨어진 경우도 그 측정가능함을 나타내었다.

<63> 또한, 조직 괴사가 나타나지 않은 그룹에 대해서도 측정된 결과, 유의하게 관류 정도와 차이를 보임을 확인하였다(도 11 참조).

<64>

<65> 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다.

<66> 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용을 한정하지는 않는다.

<67> <비교예 1> 도플러 영상술에 의해 조직괴사 예측

<68> 본 발명자의 실험 데이터인 도 1에서 왼편의 그림 세 개는 혈액 관류 저하 모델을 만들기 위해 쥐의 한 쪽 다리의 대퇴부 동맥과 정맥을 제거하는 수술 1~4 일 후에 레이저 도플러 영상술로 얻은 데이터이며, 오른편의 그림은 그 각각의 일주일 후의 다리 조직의 괴사 정도를 보여주고 있다. 조직의 괴사 정도는 A의 경우 전혀 없으며 B는 발바닥의 중간, C는 발목까지 진행되어 있고 괴사 정도는 조직의 관류 정도와 비례하지만(Helisch, A. et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol 26, 520-6, 2006)(A는 정상이 160%, B는 정상의 20%, C는 정상의 5%의 관류) 각각에 해당하는 레이저 도플러 영상술 데이터는 전혀 각 개체간의 조직 관류의 차이를 보이지 못했다.

<69> <실시예 1> ICG에 의한 관류측정 방법 확립

<70> 본 발명자들은 혈액 내 ICG 농도 역학에 따른 관류측정 방법을 확립하기 위해 하기와 같은 단계를 거쳐 수학적식을 도출하였다.

<71> 도 3은 ICG(1.5 mg/kg, Sigma, USA)를 정맥주입 후 시간이 흐름에 따라 혈액을 채취해서 ICG 형광 세기를 측정하고 이 값을 혈액 내 ICG 농도로 환산한 그래프이다. 그래프의 단힌 네모는 ICG 형광 세기, 열린 네모는 혈액 안의 ICG 농도를 표시한다. 도 4에서는 시간의 경과에 따라 얻은 생체의 ICG 형광 영상을 제일 강한 밝기를 1로 하여 수치화 하고 그래프로 표현하였다. 도 4는 ICG 주입 후 1분부터 12분까지의 ICG 형광 변화 추이를 나타낸 것이다. 도 4 와 같이 정상 조직으로부터 얻어진 그래프를 이용하여 정상 조직에서의 ICG 변화 양상을 수식화 하면, 시간에 대해서 지수함수로 감소하는 그래프이므로 이를 다음과 같이 수식화 할 수 있다.

<72>
$$FI_{nor} = A \times e^{-\frac{t}{\tau}}$$

<73> 여기서 FI_{nor}(Fluorescence Intensity normal)은 관류가 정상적인 조직의 ICG 형광 세기, A는 처음 1분

의 ICG 이미지로부터 얻은 형광의 세기(본 발명에서는 A를 1로 계산함), τ 는 계산에 의해 $\tau = \frac{t_{1/2}}{\ln 2}$ 으로 정의 되었다. $t_{1/2}$ 은 ICG의 형광의 세기가 가장 높은 값의 반이 될 때의 시간이다.

<74> 조직 관류가 떨어지면 ICG가 퍼지는 속도가 느려지고 이로 인해 시간에 대한 ICG 형광 세기의 변화 양상이 정상 조직과는 달라질 것으로 기대하고 이를 시뮬레이션하였다. 이때 '관류 정도'(Perfusion rate)는 '관심부분에서 전체 혈액의 양에 대해 1 분당 혈액이 관심부분 외의 혈액과 교환되는 정도'로 단위는 %/min 이고 정상 다리의 '관류 정도'는 300 %/min 으로 계산되었다. 조직의 관류 정도가 정상에 비해 떨어지는 허혈 조직의 시간에 대한 ICG 형광 세기의 변화 정도는 "허혈 조직이 관류하는 정도(P)로 정상 조직의 ICG 형광입자(FI_{nor})이 들어가고 같은 관류 정도(P)로 허혈 조직의 ICG 형광입자(FI_{isc})가 빠져 나간다"는 가정하에 다음과 같은 식으로 표시하였다.

<75>
$$\frac{dFI_{isc}(t)}{dt} = P \times FI_{nor} - P \times FI_{isc}$$

<76> FI_{isc}(FIischemia)에 대해서 정리하면 다음과 같다.

<77>
$$FI_{isc} = \frac{PA}{P-1/\tau} (e^{-t\tau} - e^{-Pt})$$

<78> 여기서, P에 20~300 %/min의 관류 정도의 수치를 넣어서 도 5의 시뮬레이션 그래프를 얻었다. 이 그래프에서 관류 정도가 낮아질수록 ICG 형광 세기의 최대값은 낮아지며 ICG 형광 세기가 최대가 되는 시간도 늦어지는 양상을 보인다.

<79> 실제 ICG 형광 세기 그래프는 시뮬레이션된 그래프와는 차이를 보인다. 정상 조직의 ICG 형광 세기의 감소는 생체의 상태 등에 따라 달라지며 이에 따라 허혈 조직의 형광도 보정이 되어야 절대적 비교가 가능하다. 따라서 각 실험 데이터로부터 '관류 정도'를 얻기 위한 표준 척도가 되는 '수치'가 필요하고 본 발명에서는 이 수치로 $FIR@t_{1/2}$ 과 T_{max} 를 선정하였다. $t_{1/2}$ 는 정상 조직의 ICG 형광 세기가 가장 높은 값의 반이 될 때이며 $FIR@t_{1/2}$ (Fluorescence Intensity Ratio@t1/2)는 $t_{1/2}$ 에서의 허혈 조직의 ICG 형광 세기에 대한 정상 조직의 ICG 형광 세기의 비율을 의미한다. T_{max} 는 허혈 조직의 ICG 형광 세기가 최고가 될 때의 시간을 의미한다. $FIR@t_{1/2}$ 를 이용하여 '관류 정도'를 구하는 식은 다음과 같이 표현된다.

<80> 수학식 1

$$\frac{FI_{ic}(t_{1/2})}{FI_{nc}(t_{1/2})} = \frac{PA}{P-1/\tau} \frac{(e^{-\frac{t_{1/2}}{\tau}} - e^{-PT_{1/2}})}{Ae^{-\frac{t_{1/2}}{\tau}}} = FIR@t_{1/2}$$

<81>

<82> $FIR@t_{1/2}$ 은 P(관류 정도)와 A(정상 조직의 초기 형광 세기=1)로 이루어진 식으로 정의되며 $FIR@t_{1/2}$ 과 관류 정도에 대한 그래프는 도 6이다.

<83> 허혈 조직의 ICG 형광 세기가 제일 높을 때인 T_{max} 는 시간에 대한 미분값이 0 이 되는 지점이므로 다음과 같이 표현될 수 있다.

$$\frac{dFI_{ic}(T_{max})}{dt} = 0$$

<84>

$$\frac{dFI_{ic}(T_{max})}{dt} = \frac{PA}{P-1/\tau} [-\frac{1}{\tau} e^{-\frac{T_{max}}{\tau}} + Pe^{-PT_{max}}] = 0$$

<85>

<86>

<87> 이를 간단히 하면 다음과 같이 정리될 수 있다.

<88> 수학식 2

$$-\ln \tau - \frac{T_{max}}{\tau} = \ln P - PT_{max}$$

<89>

<90> T_{max} 와 '관류 정도'에 관한 그래프는 도 7이다.

<91>

<92> <실시예 2> 인도시아닌 그린을 이용한 관류측정

<93> 본 발명자들은 실제 허혈 조직에서의 ICG 이미지를 얻기 위해 혈액 관류 저하 모델을 만들었다. 50 마리의 누드 마우스(Charlse liver Japan, Inc.)의 한쪽 다리의 대퇴부 동맥과 정맥을 제거하는 수술을 시행하고 수술 당일 4시간 후 도 2에 나타난 측정장치를 이용하여 ICG 영상을 얻고 이를 통해 $FIR@t_{1/2}$ 값을 구하였다. 이 값의 범위는 0.08 ~ 1.352 이었으며 이를 통해 얻은 관류의 정도는 0.04 ~ 50 %/min 이었다. 이에 비해 정상 조직의 관류 정도는 상기 언급된 것과 같이 300 %/min 이다. 수술된 50 마리의 누드 마우스는 $FIR@t_{1/2}$ 값 0.35 와 0.8을 기준으로 세 그룹(Group A, Group B, Group C)으로 나누었으며 이는 도 9에 그래프로 나타내었다.

<94> 조직의 괴사 정도는 조직 관류의 정도에 크게 영향을 받으므로 정확한 '관류 정도'가 측정되었는가 여부는 조직 괴사 정도의 관찰에 의해 평가될 수 있다. 따라서 상기 언급된 세 그룹들의 조직 괴사 정도를 수술 후 날짜에 따라 측정하였다. 각 그룹에 해당하는 마릿수는 괄호 안에 표시하였고 조직의 괴사 정도는 0은 전혀 괴사되지 않은 상태, 1은 발가락까지, 2는 발바닥까지, 3은 발목까지, 4는 다리 전체가 괴사된 상태를 의미한다.

<95> 그 결과, 도 10에 나타난 바와 같이 각 그룹들 간에 각기 다른 조직 괴사 정도를 보임으로서 관류 정도에 차이가 있었음을 나타내며 이는 $FIR@t_{1/2}$ 에 의해 구해진 '관류 정도'의 정확도를 입증한다. 이는 도 1에서와 같이, 현 기술로는 현저하게 떨어진 '관류 정도'의 미묘한 차이를 측정할 수 없었으나, 본 발명의 방법은 0.04~50 %/min (정상 관류 정도: 300 %/min)까지 관류 정도가 떨어진 경우도 그 측정이 가능하며 이는 조직의 괴사 정도와 일치하여 조직 괴사 정도에 대한 예측력을 가짐을 의미한다.

<96>

<97> **<실시예 3> 조직 괴사가 나타나지 않은 그룹에 대한 관류측정**

<98> 상기 언급된 Group A는 조직 괴사가 전혀 보이지 않는 그룹임에도 수술 후 '조직 관류'가 좋아지는 정도를 본 발명의 방법으로 측정할 수 있는지 확인하였다.

<99> 먼저, 수술 후 당일에서부터 28일까지, Group A에 속하는 마우스들의 ICG 영상을 상기 언급된 방법으로 계속 취득하였으며 상기 수확식 2를 통해 관류 정도를 계산하고 그 결과를 도 11에 나타내었다. 도 11의 각 값은 8마리의 평균 관류 정도 값이며 *는 P 0.05, **는 P 0.01로 유의하게 수술 당일(0)의 관류 정도와 차이를 보였다. 따라서 본 발명의 관류 측정 방법을 통해 수술 후 7일이 되면 250 %/min 이상의 조직 관류가 관찰되며 정상 다리의 관류 정도(300 %/min)와 유사해지는 것이 관찰 가능함을 확인하였다.

발명의 효과

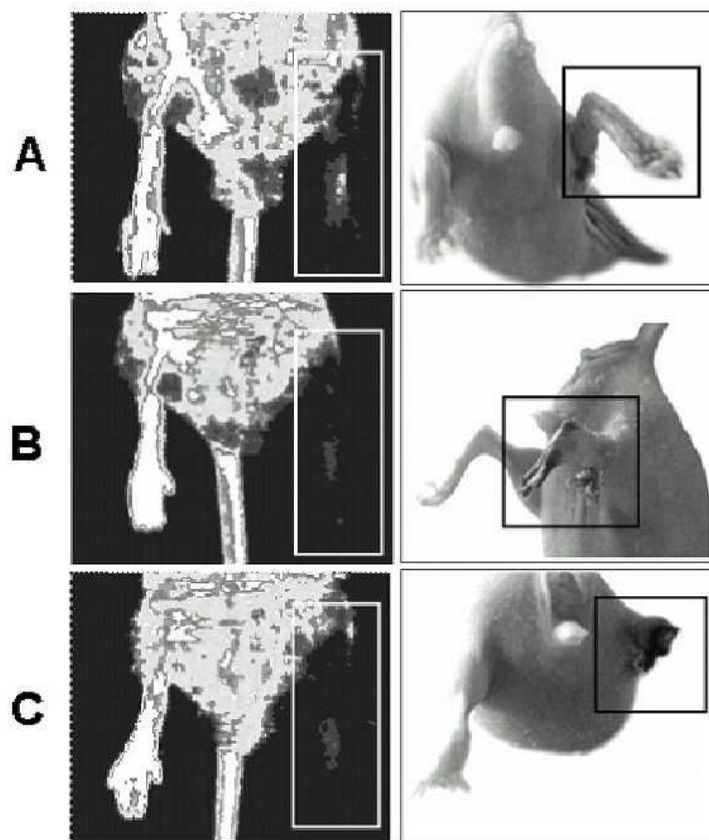
<100> 본 발명의 방법에 따르면, 정상 관류의 10% 이하로 저하된 관류 정도부터 정상 관류 이상으로 증가된 관류까지 넓은 범위에서 정확한 관류 정도의 측정이 가능하며 관류 정도를 통해 조직 괴사 정도의 예측이 가능하다. 또한 조직의 괴사를 보이지 않는 범위에서의 혈액 관류의 변화 정도도 측정 가능하여 실제 임상에서 혈액 관류 정도 진단이나 수술 후의 관류 정도 변화의 측정에 이용 가능하고 정상적인 상태에서 혈관에 주입된 ICG 형광 역학과 혈관 내피 세포 활성을 유도하는 약물이나 외부 압력에 의해 변화된 ICG 형광 역학을 비교함으로써 혈관 내피 세포의 기능 검사(endothelial cell function test)에 이용될 수도 있다.

도면의 간단한 설명

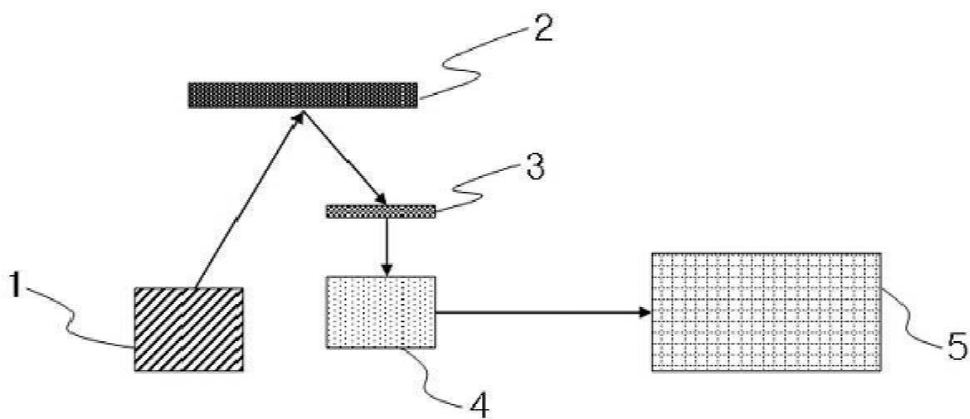
- <1> 도 1은 레이저 도플러 영상과 조직 괴사 정도 간에 연관성이 없음을 나타내는 그림이다.
- <2> 도 2는 ICG(indocyanine green) 형광 신호를 탐지하기 위한 전체적인 모식도이다.
- <3> *도면의 주요 부분에 대한 부호 설명*
- <4> 1: 광원 2: 생체대 3: 800~850nm 필터
- <5> 4: ICG 근적외선 형광 탐지기 5: ICG 영상 분석 장치
- <6> 도 3은 생체에서 채취된 혈액 안의 ICG 형광 세기 역학에 대한 실험결과를 나타낸 그림이다.
- <7> 도 4는 생체 안의 혈액에서 직접 얻은 ICG 형광 세기 역학에 대한 실험결과를 나타낸 그림이다.
- <8> 도 5는 허혈 조직에 관류 정도에 따른 ICG 형광 역학에 대한 시뮬레이션 그래프이다.
- <9> 도 6은 $FIR@t_{1/2}$ 과 관류 정도와의 관계에 대한 시뮬레이션 그래프이다.
- <10> 도 7은 T_{max} 와 관류 정도와의 관계에 대한 시뮬레이션 그래프이다.
- <11> 도 8은 $FIR@t_{1/2}$ 에 의한 허혈 모델 마우스의 그룹화를 나타내는 그림이다.
- <12> 도 9는 수술 후 날짜의 흐름에 따른 그룹 간의 조직 괴사 정도의 차이를 나타내는 그림이다.
- <13> 도 10은 Group A에 수술 후 날짜의 흐름에 따른 관류 정도의 변화를 나타내는 그림이다.

도면

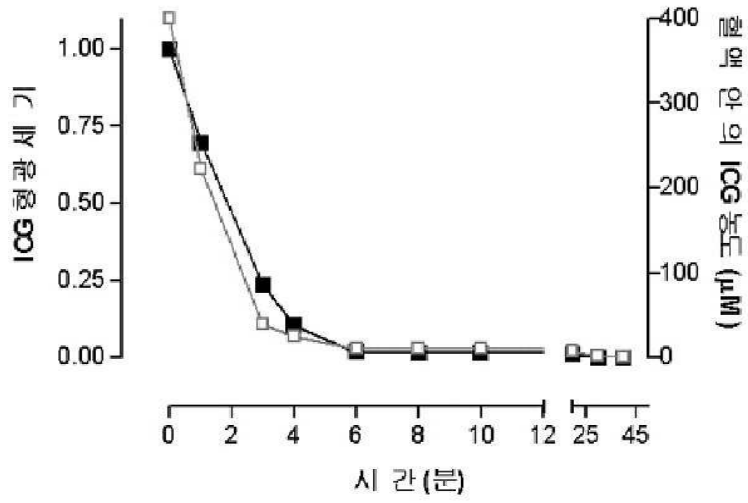
도면1



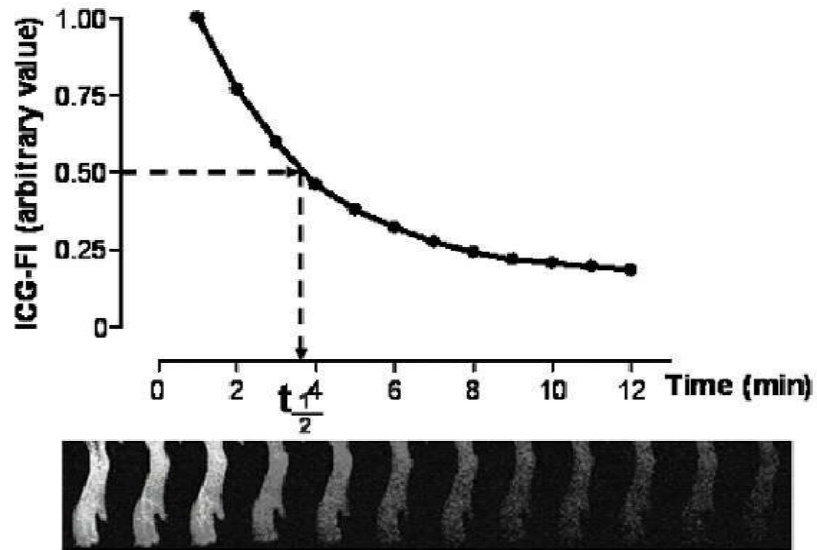
도면2



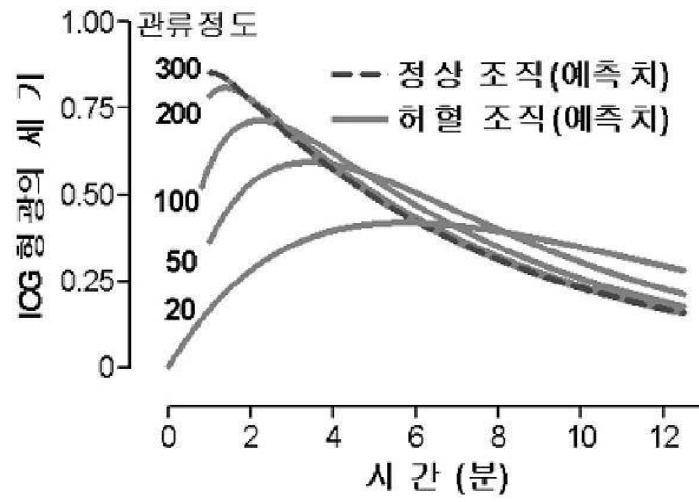
도면3



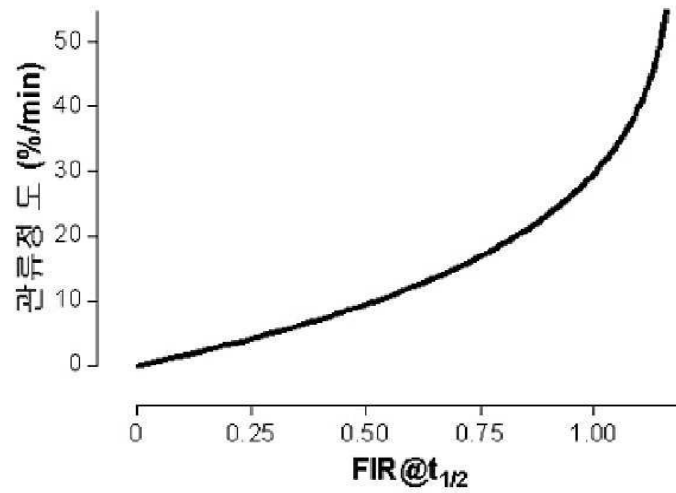
도면4



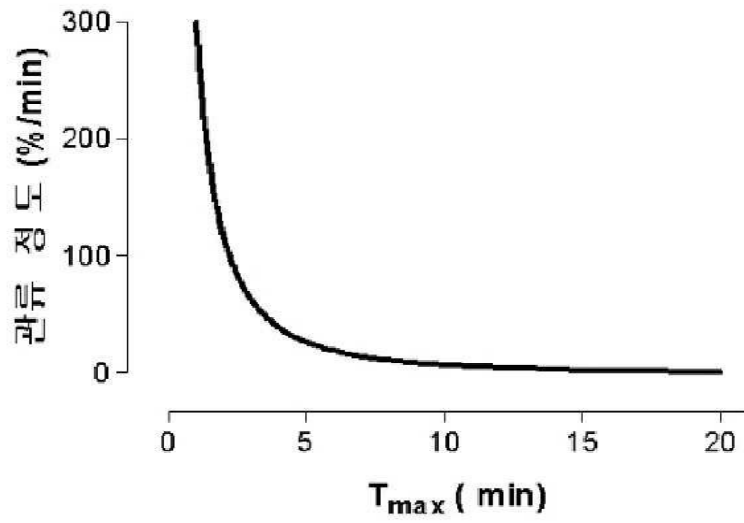
도면5



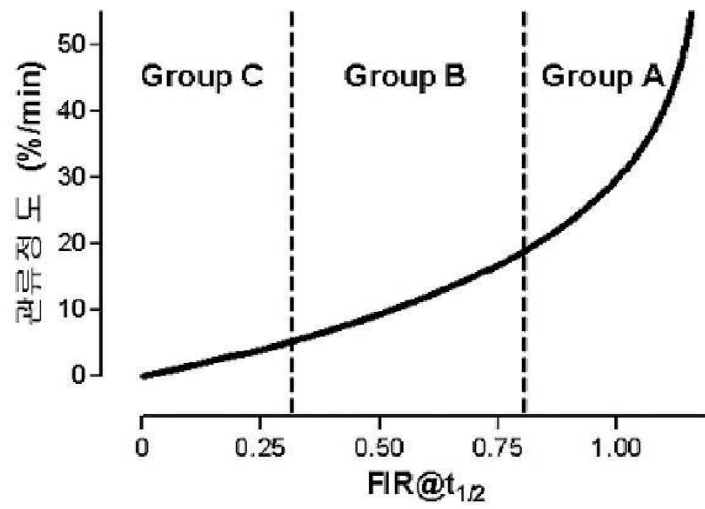
도면6



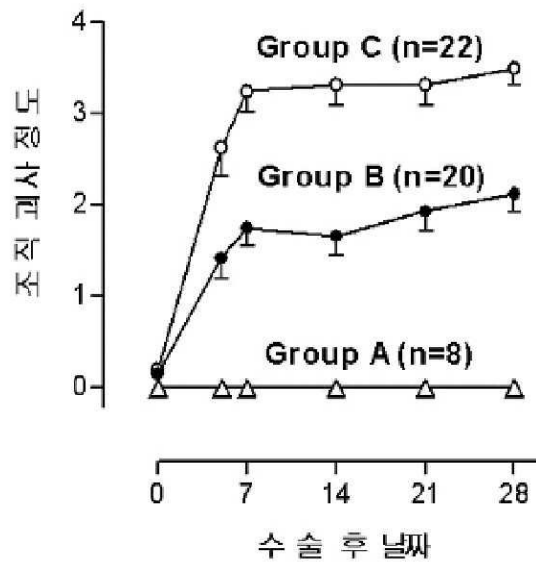
도면7



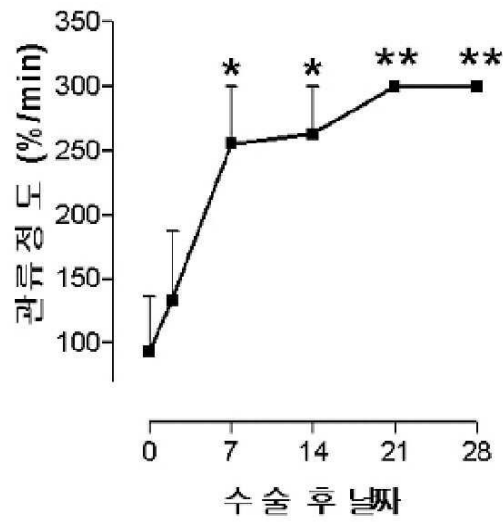
도면8



도면9



도면10



专利名称(译)	组织灌注分析仪采用吲哚菁绿血浓缩机制和组织灌注分析法		
公开(公告)号	KR1020080032916A	公开(公告)日	2008-04-16
申请号	KR1020060099033	申请日	2006-10-11
[标]申请(专利权)人(译)	韩国科学技术院		
申请(专利权)人(译)	科学与韩国高等科技研究院		
当前申请(专利权)人(译)	科学与韩国高等科技研究院		
[标]发明人	CHOI CHULHEE 최철희 KANG YUJUNG 강유정 CHOI MYUNGHWAN 최명환		
发明人	최철희 강유정 최명환		
IPC分类号	A61B6/00 A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/0059 A61B5/0261 A61B5/0275		
代理人(译)	LEE, WON HEE		
其他公开文献	KR100867977B1		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及组织灌注分析设备和测量方法，该测量方法在扫描生物体内的
的心脏内并且使用心脏绿色（吲哚菁绿）浓度检测ICG浓度的时空变化作为
组织灌注分析设备时具体地将其数字化。血液动力学和测量方法及其
分析。测量的宽范围的组织灌注比正常组织的灌注增加更多，其中组合
形式意味着直接10%的该靶组织灌注，其中本发明的分析设备和测量方
法不能测量，但是降低了范围可以使用。心脏病，血液动力学浓度和组织
灌注。

