

급성 뇌졸중 영상촬영 프로토콜  
표준화 및 팬텀 품질평가를 위한  
기준안

2018.10

제작: 서울아산병원 영상의학과/  
식품의약품안전평가원/

국문표기: 본 보고서는 정부(식품의약품안전처, 18182임상평402)의 용역연구개발사업의 지원을 받아 수행된 연구임.

영문표기: This work was supported by the grant of Ministry of Food and Drug Safety (18182MFDS402).

## 목차

1. 급성 뇌졸중 임상시험에서 영상검사 .....	3
가. 활용되는 주요 영상의 종류 .....	3
나. 영상의 역할 .....	4
다. 영상 지표 .....	5
2. 다기관 임상시험에서 영상촬영 표준화 .....	11
가. 임상시험특화 표준화 .....	11
나. 영상표준화를 위한 국제적 노력 .....	11
다. 급성 뇌졸중 임상시험의 영상표준화 .....	12
라. 비조영증강 CT 촬영프로토콜 .....	12
마. 확산강조MRI 및 경사자장MRI 촬영프로토콜 .....	13
바. CT 및 MR 혈관조영술 .....	15
3. 팬텀을 이용한 영상표준화 및 품질평가 기준안 제시 .....	16
가. 급성 뇌졸중 임상시험에서의 팬텀의 필요성 .....	16
나. 기존 팬텀 .....	16
다. 새로운 한국표준 팬텀 개발의 필요성 .....	17
라. 한국형 뇌졸중 특이 MRI 팬텀 개발 .....	18
마. 팬텀 시작품 사진 .....	21
바. 팬텀을 이용한 영상표준화 및 품질평가 항목 .....	21
사. 경사자장MRI 팬텀 평가 항목 .....	22
4. 결론 .....	23

# 1. 급성 뇌졸중 임상시험에서 영상검사

## 가. 활용되는 주요 영상의 종류

- (1) 현재는 CT와 MRI가 대부분의 급성 뇌졸중 임상시험에서 사용되고 있다. CT와 MRI의 주요 차이점은 표1에 정리하였다.
- (2) 전산화단층촬영(CT): 비조영 CT는 뇌경색 부위를 평가하고 뇌출혈 유무를 판정하여 환자에게 혈전용해술 치료를 적용할 수 있는지 선별하는 역할로 활용되고 있다. 조영제를 주입하여 혈관을 잘 볼 수 있는 CT 혈관조영술(CTA) 기법이 개발된 후로는 기존의 침습적 혈관조영술을 대체하고 있다. CT는 짧은 시간 내 용이하게 촬영이 가능하고, 매우 많은 병원/응급실에 설치되어 있어 접근성이 좋다.
- (3) 자기공명영상(MRI): 자기공명혈관조영술(MRA), 확산자기공명영상(DWI), 관류자기공명영상(PWI) 및 T2\*경사자장(T2\*-GRE) 기법이 발달함에 따라 MRI를 대리 표지자로 이용하는 임상시험이 증가하고 있다. MRI를 이용한 뇌졸중 임상시험은 다음과 같은 장점을 가지고 있다.
  - (가) 뇌졸중의 병태생리인 혈관 폐색 및 뇌경색을 잘 반영하여 정확하게 영상화가 가능하다.
  - (나) MRI 지표들은 임상적 중등도를 잘 반영한다. 즉, MRI 병변의 크기와 임상적 척도로 평가한 중등도는 높은 상관성을 보인다.
  - (다) 투여하고자 하는 약물의 기전에 적합한 대상환자를 정확하게 선택할 수 있고, 약물기전의 효과를 다양한 해부학적 및 기능적 신경영상방법으로 검증할 수 있다.
  - (라) 신경영상을 이용한 척도는 임상척도에 비해 대조군과 치료군의 차이를 더 민감하게 평가할 수 있으며, 연구 대상자수를 줄일 수 있는 장점이 있다.

표 1. 급성 뇌졸중 임상시험에서 활용되는 CT와 MRI의 주요 특성

	컴퓨터 단층 촬영	자기 공명 영상
접근성	높음	일반적으로 낮음 일반적으로 김
검사시간	짧음	(고속 촬영 기법으로 보완 가능)
방사선 노출 위험	있음	없음
조영제 사용	혈관 조영술 시 사용	조영제 없이 혈관 조영술 가능
초기 출혈 진단 민감도	24시간 이내: 57-71%	6시간 이내: 95-100%
초기 뇌경색 진단 민감도	낮음	높음
진단의 판독자간 일치성	낮음	높음
후방순환병변 진단 민감도	낮음	높음
검사의 방해 요인	거짓 양성 고 음영 병변, 허상 (움직임)	허상 (움직임, 빔 경화 효과 등), 폐쇄 공포증

## 나. 영상의 역할

영상학적 검사는 초기 환자 평가로서 뇌경색을 진단하고 뇌경색의 범위 및 출혈병변 유무를 평가한다. 주요 혈관의 협착/폐색 여부를 판단하여 정맥혈전용해술 또는 동맥 내 재개통술의 적응증이 될 수 있는 환자를 분류한다. 또한 치료 효과/합병증 평가에도 핵심적 역할을 하였다.

### (1) 급성 뇌졸중 환자의 초기 평가

(가) 초기 허혈성 병변의 크기 및 출혈 병변 유무를 평가한다.

(나) 비조영증강 CT는 대부분의 급성뇌졸중 임상시험에서 초기 평가 툴로 활용하고 있다.

### (2) 연구 대상자 선정

(가) CT 혈관조영술 또는 MR 혈관조영술은 혈관 폐색 부위를 찾는데 유용하며 혈전용해술 임상시험에서의 연구 대상자 선별에 활용가능하

다.

(나) 관류 CT 또는 관류 MRI는 뇌조직 내 혈류흐름에 대한 정보(혈류량, 혈류속도, 평균혈류흐름시간 등)를 평가하는 기법으로 연구 대상자 선별에 활용가능하다.

(3) 치료 효과 또는 합병증 평가

(가) 혈전용해제, 항응고제, 항혈소판제, 신경보호제 모두 초기 뇌경색 범위가 더 이상 늘어나지 않고 회생가능영역(Penumbra)이 회생가능하도록 하는데 일차적인 치료목표가 있다. 따라서 뇌경색 부위의 시간에 따른 변화가 치료효과 판정에 중요하고 확산강조 MRI(Diffusion-weighted MRI)가 핵심 영상기법으로 활용된다.

(나) 혈전용해제의 경우 막힌 혈관을 재개통되었는지 평가하는 것도 중요하며 CT 또는 MR 혈관조영술이 중요한 역할을 한다.

(다) 이러한 치료의 주요 합병증으로 뇌출혈 발생이 있고 이는 비조영증강 CT에서도 평가가 가능하나, T2\*-GRE MR 영상이 더욱 민감하게 평가할 수 있다.

## 다. 영상 지표

영상결과가 임상시험지표(Endpoint)로 사용되는 경우를 영상지표(Imaging endpoint)라고 지칭하고, 주요 영상지표는 다음과 같다.

(1) 뇌경색 위치 및 범위 (정성적 평가)

(가) ASPECTS(Alberta Stroke Program Early CT Score): CT에서 초기 뇌경색 평가를 위해 개발되었으나 최근에는 확산강조 MRI에도 적용되어 DWI-ASPECTS score로 불리우고 있다. CT는 빠르고 용이하고, MRI는 정확하다.

(나) 시상(thalamus)와 기저 핵(basal ganglia)이 포함된 영상 그리고 기저 핵 바로 위쪽의 두 컷의 영상에서 중 뇌혈관 영역을 10 개의 관심영역으로 구분하고(M1, M2, M3, M4, M5, M6, caudate, lentiform nucleus, and internal capsule) 각각 1점씩을 부여한 후 비 정상 부위

에서 감점하는 방식이다. 따라서 정상인은 10점이고, 4점까지 점수가 떨어지면 큰 뇌경색(infarct core)을 가졌다고 판단된다.

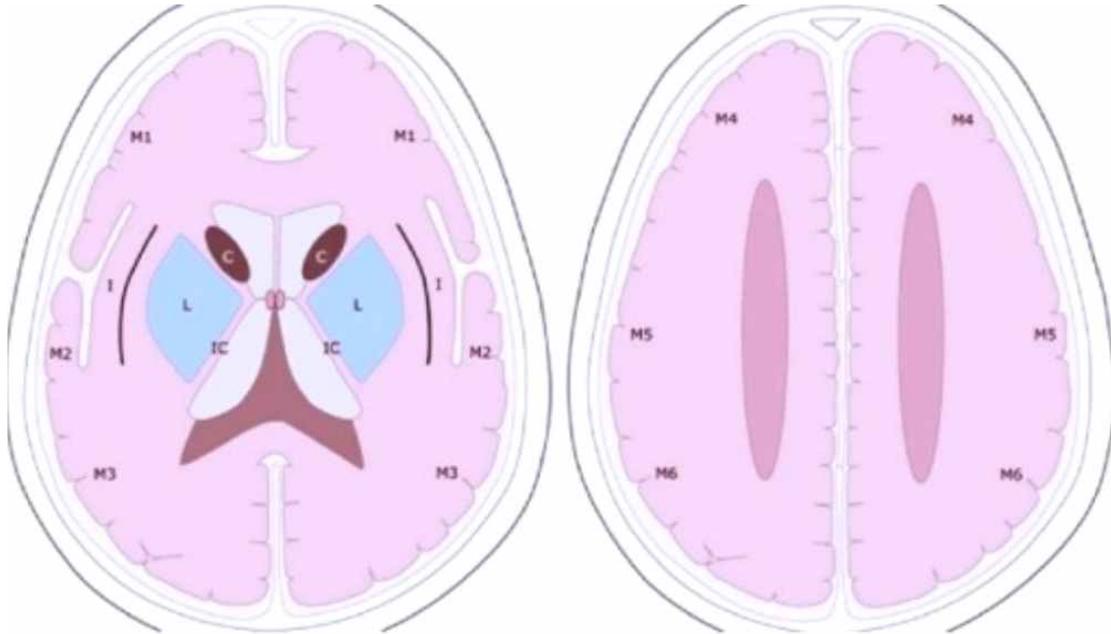


그림 1 ASPECTS score 평가 관심영역

(2) 뇌경색 부피 (정량적 측정)

(가) 확산강조MRI에서 고신호강도를 나타내는 영역만 영상프로세싱 소프트웨어를 이용하여 평가가 가능하다. 단, 소프트웨어는 국내외적으로 공인된 제품을 사용하는 것이 권장된다.

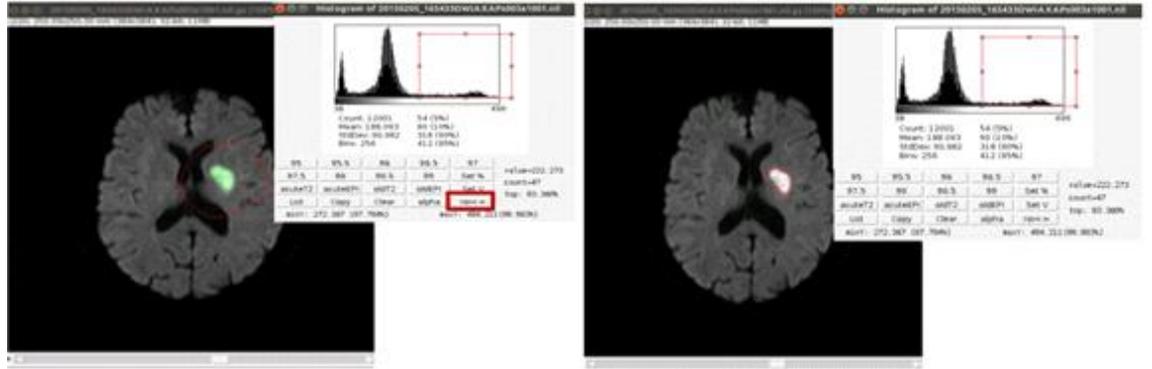
(나) 예를 들어 Image J는 미국 National Institute of Health(NIH)에서 개발한 오픈소스 소프트웨어로서 이를 그대로 이용하거나 일부 수정해서 활용가능하다.

(다) 본 연구 결과 개발된 Image J를 기반으로 확산강조MRI에서의 뇌경색 병변의 부피를 측정하는 소프트웨어는 웹사이트에 임상시험 및 연구 목적으로 공개되었다.

([www.aicro.com/datasharing/strokevolumetry](http://www.aicro.com/datasharing/strokevolumetry)).

(3) 뇌혈관 폐색부위

(가) CT혈관조영술 및 MR혈관조영술이 모두 활용가능하다. 일반적으로 임상시험의 참여기관에서 활용이 가능하고 쓰기 쉬운 기기를 선택해



**그림 2** 확산강조MRI에서 뇌경색 부피 측정 소프트웨어. 1) 병변의 고신호강도의 역치값을 이용하여 반자동으로 병변의 경계를 그린다(Semiautomatic region-of-interest selection). 2) 필요시 반자동 병변경계를 수정한다(Manual adjustment of the stroke lesion).

서 사용한다. 그러나 한 환자의 경과 관찰에서 CT혈관조영술과 MR 혈관조영술이 번갈아서 적용하여 그 변화를 평가하는 것은 바람직하지 않다. CT혈관조영술과 MR혈관조영술은 해상도, 촬영방법등에서 차이가 있기 때문에 번갈아서 적용할 경우 병변의 해석에 편견(bias)이 생길 수 있다.

(나) 혈관폐색위치 평가: CTA 및 MRA에서 모두 다음의 vascular territory를 평가할 수 있고 다발성 뇌경색이거나 범위가 큰 경우에는 복수의 territory가 가능함.

**표 2** 뇌경색의 혈관폐색위치에 이용되는 Vascular territory

<input type="checkbox"/> Right	<input type="checkbox"/> ICA <input type="checkbox"/> ACA <input type="checkbox"/> MCA superior <input type="checkbox"/> MCA inferior <input type="checkbox"/> MCA subcortical <input type="checkbox"/> PCA <input type="checkbox"/> VA/BA/AICA/PICA
<input type="checkbox"/> Left	<input type="checkbox"/> ICA <input type="checkbox"/> ACA <input type="checkbox"/> MCA superior <input type="checkbox"/> MCA inferior <input type="checkbox"/> MCA subcortical <input type="checkbox"/> PCA <input type="checkbox"/> VA/BA/AICA/PICA

#### (4) 혈관재개통

(가) 치료 전후 CTA 또는 MRA 영상을 비교하여 혈관재개통 여부 및 정도를 평가하는 지표이다. 여러 criteria가 있어 각 임상시험에서 적합

한 criteria를 그대로 또는 수정하여 사용한다. 이 보고서에서는 예시로서 Modified treatment in cerebral ischemia(mTICI) criteria를 소개한다.

**표 3** 뇌혈관재개통 평가를 위한 mTICI criteria

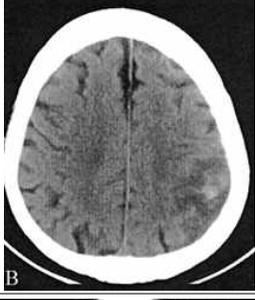
재개통 정도	평가 기준
No recanalization	No perfusion
Partial recanalization	No recanalization < and <Complete recanalization
Complete recanalization	Complete antegrade reperfusion of the previously occluded target artery ischemic territory, with absence of visualized occlusion in all distal branches

(5) 뇌출혈 합병증 발생 및 범위 (정성적 평가)

(가) 비조영증강 CT와 T2\*-GRE MRI 영상에서 평가 가능하다. 비조영증강 CT보다는 T2\*-GRE MRI 영상이 훨씬 민감하게 작은 병변도 검출함.

(나) CT는 접근성이 좋아 ECASS-II trial 등 대규모 글로벌 다기관 임상 시험에서 주로 다음과 같은 criteria를 활용하여 hemorrhagic transformation을 평가하였음. 그렇지만, MRI가 활용가능하면 T2\*-GRE MRI에서도 동일한 criteria를 이용하여 평가 가능함.

#### ⌘ 4 ECASS classification of hemorrhagic transformation

Type	Description	Representative Images
Hemorrhagic infarct type 1 (HI-1)	Small petechiae along the margins of the infarct	
Hemorrhagic infarct type 2 (HI-2)	More confluent petechiae within the infarcted area but without space-occupying effect	
Parenchymal hematoma type 1 (PH-1)	Hematoma in $\leq 30\%$ of the infarcted area with some slight space-occupying effect.	
Parenchymal hematoma type 2 (PH-2)	Dense hematoma $> 30\%$ of the infarcted area with substantial space-occupying effect or as any hemorrhagic lesion outside the infarcted area.	
<p>[Berger et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? Berger et al. Stroke 2001;32:1330-1335; Hacke et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke (ECASS). JAMA 1995;274:1017-1025; Hacke et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). Lancet 1998; 352: 1245-1251]</p>		

(6) 뇌출혈 부피 (정량적 측정)

(가) T2\*경사자장MRI에서 저신호강도를 나타내는 영역만 영상프로세싱 소프트웨어를 이용하여 평가가 가능하다. 아직은 일부 임상시험 및 연구에서 제한적으로 사용되는 방법론이라는 제한점이 있다. 본 연구 결과 개발된 Image J를 기반으로 경사자장 MRI에서의 뇌출혈 병변의 부피를 측정하는 소프트웨어는 웹사이트에 임상시험 및 연구 목적으로 공개되었다 ([www.aicro.com/datasharing/strokevolumetry](http://www.aicro.com/datasharing/strokevolumetry)).

## 2. 다기관 임상시험에서 영상촬영 표준화

### 가. 임상시험특화 표준화(Trial-specific standardization)

- (1) 영상의 품질 및 측정결과는 영상 장비 및 촬영프로토콜에 따라 차이가 나타나는 임상시험 결과의 변이성을 높이고 신뢰도를 저하하는 요소로 작용한다. 따라서, 임상시험 내내 일정한 영상 장비 및 촬영프로토콜을 사용하는 것을 원칙으로 한다.
- (2) 다기관 임상시험의 경우 각 참여기관의 영상 장비와 영상촬영 프로토콜이 각기 다를 수 있으므로 적어도 특정 임상시험 내에서는 표준화를 시켜야 한다. 이를 임상시험 특이 표준화(Trial-specific standardization)이라고 한다.
- (3) 이러한 영상표준화는 재현성 있는 영상촬영이 될 수 있도록 임상시험기간 내내 관리되어야 한다. 일반적으로 각 기관별로 사용 장비, 장비모델, 소프트웨어 버전을 문서화하여 최초 결정된 Parameter가 과제 종료 지점까지 동일하게 사용될 수 있도록 하며, 변동 사항 발생할 시 관련 사항을 필히 기록하고 표준화된 영상촬영이 될 수 있도록 적절한 조치가 취해져야 한다.

### 나. 영상표준화를 위한 국제적 노력

- (1) 미국 식의약품국(US-FDA)이 2018년 4월 발표한 “Clinical Trial Imaging Endpoints Process Standards” 에 임상시험 내 각 참여기관 간의 영상촬영 및 분석방법 표준화의 중요성과 항목을 자세히 제시하고 있음.
- (2) 미국의 Quantitative Imaging Biomarkers Alliance(QIBA)는 영상표준화를 위해 설립된 기구이다. 현재는 미국과 타국가 내 다기관 협력을 통한 정량화 영상 네트워크를 구축하여 범국가 차원의 영상 표준화를 선도하고 있다. 특히, 중요한 영상지표를 산출하는 프로토콜에 대해서는 표준프로토콜을 제시해서 연구자들이 따라할 수 있게 하고 있다.
- (3) National Institute of Standard and Technology(NIST)는 표준화된 영상 측정결과값의 오차범위를 파악하고 영상품질을 평가하기 위한 ‘Phantom’을 개발에 핵심 역할을 수행하고 있다. 이를 통해 여러 영상지표의 정확하고 정량적인 측정을 가능하게 해주었다.
- (4) 미국의 National Institute of Health(NIH) 및 산하기구인 National Cancer

Institute(NCI)에서도 실제로 수행하는 다기관 임상시험에서 영상표준화를 위해 QIBA 및 NIST와 긴밀하게 협력하고 있다. 이러한 결과, 다기관 임상 시험에서 정확하고 일관성 있고 재현성 높은 이미지의 생성, 질병 상태 파악 및 치료의 유효성 검증에 큰 기여를 하고 있다.

## 다. 급성 뇌졸중 임상시험의 영상표준화

- (1) 영상표준화는 상기 기술된 imaging endpoint가 일정하게 도출될 수 있도록 해야 함.
- (2) 급성 뇌졸중에서 표준화가 필요한 주요 영상지표(Imaging endpoint)는 표2에 정리되어 있다. 이중 정량적 평가가 필요한 영상지표를 위해서는 팬텀을 이용한 영상표준화 및 품질평가가 필요하다.

표 5 영상표준화가 필요한 주요 영상지표

영상의 목적	주요 영상지표	영상종류
뇌경색 위치 및 범위 평가 (정성적 평가)	ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score)	비조영CT 확산강조 MRI (DWI)
뇌경색 용적 측정 (정량적 평가)	DWI volumetry	확산강조 MRI (DWI)
뇌출혈 발생 및 범위 평가 (정성적 평가)	ECASS classification	비조영CT T2*경사자장 MRI (T2*-GRE)
뇌출혈 용적 측정 (정량적 평가)	GRE volumetry	T2*경사자장 MRI (T2*-GRE)
뇌혈관폐색 (정성적 평가)	Vascular territory mTICI	CT 혈관조영술 MR 혈관조영술

## 라. 비조영증강 CT 촬영프로토콜

- (1) 전통적으로 Sequential mode의 standard radiation dose를 이용한 brain CT가 사용되어 왔고 우수한 신호대잡음비, 대조도 및 영상품질을 보인다.
- (2) 최근 CT 기기가 발전함에 따라 Helical mode 또는 iterative reconstruction

등 새로운 프로토콜을 이용한 brain CT가 늘고 있음. 이러한 경우, 신호대잡음비, 대조도 및 영상품질이 적절하면 촬영 가능하다.

(3) 다음은 다기관임상시험에서 비 조영 증강 CT 프로토콜의 예시이다.

<b>Channel</b>	4 channel 이상
<b>Slice thickness</b>	5 mm 또는 그 이하
<b>Display FOV (DFOV)</b>	20 - 25 cm
<b>Matrix</b>	512 × 512이상
<b>Resolution</b>	2.0 pixel/mm 이하
<b>Table pitch</b>	1 (Sequential scanning) 2이하 (Helical scanning)
<b>Kernal</b>	Manufacturer's recommendation for brain CT
<b>kVp, mAs, AEC</b>	Standard dose로서 Manufacture's setting을 활용: CTDI 60mG선량 이하에서 기기에 적합한 kVp, mAs, Automatic exposure control 기법 활용.
<p><b>* 근거</b>            1) American College of Radiology. ACR practice parameter for performing and interpreting diagnostic computed tomography (CT). 2011; Available at: <a href="http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/CT_Performing_Interpreting.pdf">http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/CT_Performing_Interpreting.pdf</a>.</p>	

#### 마. 확산강조MRI 및 경사자장MRI 촬영프로토콜

- (1) QIBA에서 다기관 임상시험을 위한 뇌MRI 중 확산강조 MRI, 경사자장MRI, FLAIR영상의 표준 프로토콜을 제시하였고, 임상시험 설계 및 수행에 지침이 될 것으로 사료된다.

	Ax DWI	Ax GRE	Ax 2D FLAIR
<b>Tesla</b>	1.5-3.0 Tesla		
<b>Coil</b>	8ch 이상의 Head coil 혹은 NV coil		
<b>Sequence</b>	EPIa	T2 star (T2*)weighted GRE	TSEband equivalent
<b>FOV</b>	190-250mm	190-250mm	190-250mm
<b>Matrix</b>	128×128이상	128×128이상	256×256이상
<b>Resolution</b>	2.0×2.0mm <sup>2</sup>	2.0×2.0mm <sup>2</sup>	2.0×2.0mm <sup>2</sup>
<b>TR</b>	2000 ms 이상	400-1000 ms	6000 ms 이상
<b>TE</b>	110 ms 이하	15-32ms	100-140 ms
<b>TI</b>	NA	NA	2200-2500 ms
<b>Slice thickness</b>	3.0-5.0mm	3.0-5.0mm	3.0-5.0 mm
<b>Gap thickness</b>	0-2.5mm	0-2.5mm	0-2.5mm
<b>Diffusion Option (B-value)</b>	2개 이상 (0s/mm <sup>2</sup> , 1000s/mm <sup>2</sup> B-value는 반드시 포함))	NA	NA
<b>Parallel Imaging</b>	권장 (up to 2X)	권장 (up to 2X)	권장 (up to 2X)
<p>Rationale and evidence</p> <p>1) Quantitative Imaging Biomarker Alliance (QIBA) Diffusion Weighted Imaging (DW) Profile v1.21</p> <p>2) Greenberg SM et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. Lancet Neurol. 2009 Feb;8(2):165-74</p> <p>3) Ellingson BM, et al. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. Neuro Oncol. 2015 Sep;17(9):1188-98</p> <p>a In the event of significant patient motion, a radial acquisition scheme may be used (e.g. BLADE [Siemens], PROPELLER [GE], MultiVane [Philips], RADAR [Hitachi], or JET [Toshiba]); however, this acquisition scheme is can cause significant differences in ADC quantification and therefore should be used only if EPI is not an option.</p> <p>b TSE = turbo spin echo (Siemens &amp; Philips) is equivalent to FSE (fast spin echo; GE, Hitachi, Toshiba)</p>			

## 바. CT 및 MR 혈관조영술

### (1) CT 혈관조영술 (CTA)

(가) 요오드 조영제 (Iodine contrast media)를 이용하여 시행하는 CTA의 경우, 최근의 대규모 뇌졸중 임상시험에서 빠른 검사 진행과 빠른 동맥내 재개통술의 강조와 함께 각광받고 있다. CTA는 크게 phase수에 따라서 single phase와 multi-phase로 촬영범위에 따라 intracranial CTA와 intracranial to aortic arch CTA의 경우로 나눌수 있겠다. 뇌졸중 환자 및 임상시험의 경우, intracranial to aortic arch CTA를 통하여 뇌졸중의 원인 및 기전을 이해하므로 보편적으로 이용되며 phase수는 연구자의 선택에 맡겨질 수 있다. Multi-phase CTA는 single phase CTA와 동일한 요오드 조영제 주입후 시간에 걸쳐서 두번 또는 세번 뇌혈관을 영상화하여 뇌관류 상태를 간접적으로 평가할 수 있는 측부순환을 영상화 할 수 있다는 장점이 있으나 radiation dose가 증가하는 단점이 있다. 아직까지 CTA의 표준화된 프로토콜이 국제적으로 확립되지는 않았으며 영상의 표준화의 대전제에 따른 임상시험특화 표준화가 필요하다.

### (2) MR 혈관조영술 (MRA)

(가) 조영제를 사용하는 일반적인 CE-MRA(intracranial to aortic arch MRA)는 조영제를 사용하지 않는 일반적인 TOF-MRA(intracranial MRA)에 비해 촬영시간이 짧고 뇌동맥 뿐만 아니라 경부 동맥 및 대동맥 동맥궁까지의 혈관 평가가 가능하다는 장점이 있으나 TOF-MRA에 비해서 뇌동맥의 해상도가 떨어질 수 있다는 단점이 공존한다. 따라서 연구자들은 해당 연구에 최적화된 프로토콜을 선택해야 한다. 최근에는 CE-MRA뿐만 아니라 TOF-MRA에서도 촬영시간을 단축시킨 빠른 프로토콜이 MR기기의 발전과 함께 사용이 증가하고 있으며 영상품질이 담보될 경우 빠른 프로토콜의 사용을 고려할 수 있다. 아직까지 MRA의 표준화된 프로토콜이 국제적으로 확립되지는 않았으며 영상의 표준화의 대전제에 따른 임상시험특화 표준화가 요구될 수 있겠다.

### 3. 팬텀을 이용한 영상표준화 및 품질평가 기준안 제시

#### 가. 급성 뇌졸중 임상시험에서의 팬텀의 필요성

##### (1) 정량적 영상지표의 영상표준화 및 품질평가

(가) 뇌경색 부피 측정 및 뇌출혈 부피 측정 등의 정량적 영상평가가 요구되는 임상시험의 경우에는 팬텀을 활용하여 영상의 정량적 측정값의 정확도와 재현성을 평가할 필요가 있다.

(나) 급성 뇌졸중 임상시험에서는 확산강조 MRI와 경사자장 MRI가 팬텀 검사의 대상이 된다.

(다) 비 조영CT의 경우에도 뇌출혈의 범위를 정성적이라도 평가해야 하므로 팬텀검사를 수행하는 것이 도움이 된다.

##### (2) 팬텀 자체의 검증

(가) 임상시험에서는 팬텀 또한 성분과 MRI 측정값이 정확함을 검증한 것을 사용해야 한다.

(나) 국제적으로는 NIST가 인증한 물질을 이용한 팬텀이 가장 신뢰도가 높다. 그렇지만, NIST 인증물질이 없는 경우 전문검수기관의 검증을 받는 것이 권장된다.

#### 나. 기존 팬텀

##### (1) CT 팬텀

(가) X-ray에 의해 환자의 신체를 투과한 후의 투과정도를 해부학적 위치와 함께 정량적으로 계산하여 영상화하는 영상기기로서 투과정도를 반영하는 Hounsfield unit값에 기반을 둔 영상의 density 또는 attenuation를 측정하여 팬텀이 제작됨.

(나) 미국 표준팬텀으로 CT 기기의 품질관리에 이용되는 AAPM CT Performance phantom 또는 ACR CT phantom을 이용하여 표준화가 가능함.

(다) AAPM CT phantom의 경우 기존 조영제를 희석해서 주입하게 되어 있음. 즉, 사용자가 조영제를 희석하는 과정에서 오차의 위험도가 큼.

(2) 확산강조MRI 팬텀

(가) QIBA에서 DWI phantom을 제작해서 판매하고 있음. PVP 물질에 대한 검증이 되어있고, 분석 소프트웨어도 같이 제공하는 장점이 있음.

(나) 다만, QIBA-DWI phantom은 다음과 같은 단점이 있음.

- ① 얼음과 물을 채우고 MRI 영상을 하기 때문에 얼음을 만들고 깨는 과정이 매우 불편함.
- ② QIBA DWI 팬텀은 ADC 값 평가는 가능하나 최근 팬텀 연구에서 중요하게 여겨지고 있는 해상도 평가는 어려움.
- ③ QIBA DWI 팬텀은 다른 MR (GRE, Perfusion) 시퀀스의 평가는 다른 팬텀을 이용해야 한다는 단점이 있음.
- ④ QIBA DWI 팬텀은 가격이 약 US \$4,000에 달해서 매우 비싸다는 단점이 있음.

(3) 경사자장MRI 팬텀

(가) T2 값을 측정하는 팬텀으로서 일반적으로 T1/T2 value를 모두 측정하는 팬텀으로 개발됨.

(나) NIST/ISMRM system phantom이 개발되어 판매되고 있다. NIST 공인 물질을 이용했다는 장점이 있으나, 가격이 매우 비싸다는 단점이 있음 (약 US \$20,000).



그림 7 현재 많이 사용되는 QIBA 확산강조영상 팬텀

## 다. 새로운 한국표준 팬텀 개발의 필요성

- (1) 급성 뇌졸중 임상시험에 필요한 확산강조MRI와 경사자장MRI를 동시에 평가할 수 있는 단일 팬텀이 필요함.

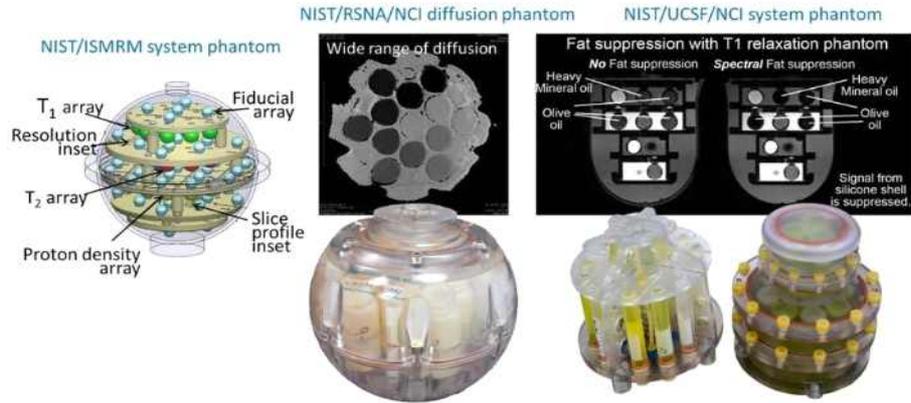


그림 8 NIST/ISMRM 시스템 팬텀

- (2) 현재 판매하는 외국 팬텀의 가격이 매우 비쌌다. 국내외 연구자들이 부담없이 이용할 수 있는 경제성 있는 보급형 팬텀을 개발할 필요가 있음.
- (3) 모든 팬텀의 물질검증을 NIST에 의뢰하기는 현실적으로 불가능함. 국내에서는 한국표준과학원(KRIS)가 공인된 물질검증기관으로서 NIST와 국제협약을 통해 국제적으로도 인정받고 있음. 따라서 한국표준과학원 인증물질을 이용한 팬텀을 제작하는 것이 국내에서는 현실적인 방안이고 국제기준에 부합한 팬텀을 제작할 수 있는 방법임.

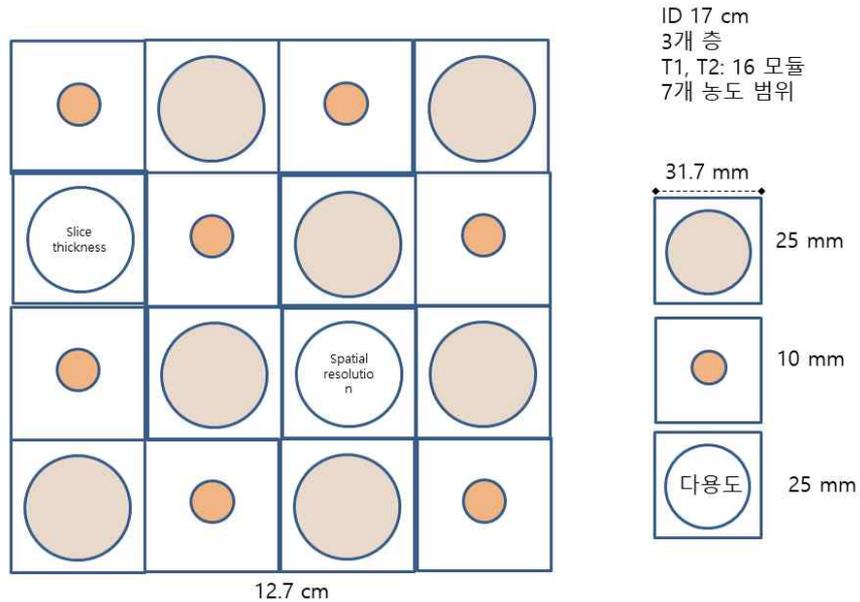
## 라. 한국형 뇌졸중 특이 MRI 팬텀 개발

- (1) 한국표준과학연구원이 기보유한 레고블럭팬텀 기술과 KRIS/NIST공인 물질을 활용하여 확산강조MRI와 경사차장MRI를 모두 평가할 수 있는 팬텀을 개발함.
- (2) QIBA 및 NIST/ISMRM phantom과의 차별점
  - (가) Spatial resolution 측정 가능
  - (나) Cost-effective 팬텀
  - (다) T2\* (GRE) 동시 측정 가능
  - (라) 레고블럭방식의 팬텀: 다양한 영상바이오마커의 선정과 조합 가능
- (3) 명칭: K-Stroke-Block (KSB) phantom
  - (가) KSB phantom의 목적
    - ① DWI 팬텀: accuracy(조직의 diffusivity와 용적의 정확한 측정), spatial resolution(직경 1cm의 병변의 검출), reliability(DWI와

- ADC의 short- and long-term reproducibility), DWI 영상 품질 평가
- ② GRE 팬텀: accuracy(뇌출혈의 susceptibility와 용적의 정확한 측정), spatial resolution(직경 1cm의 병변의 검출), reliability(susceptibility의 short- and long-term reproducibility), GRE 영상 품질 평가

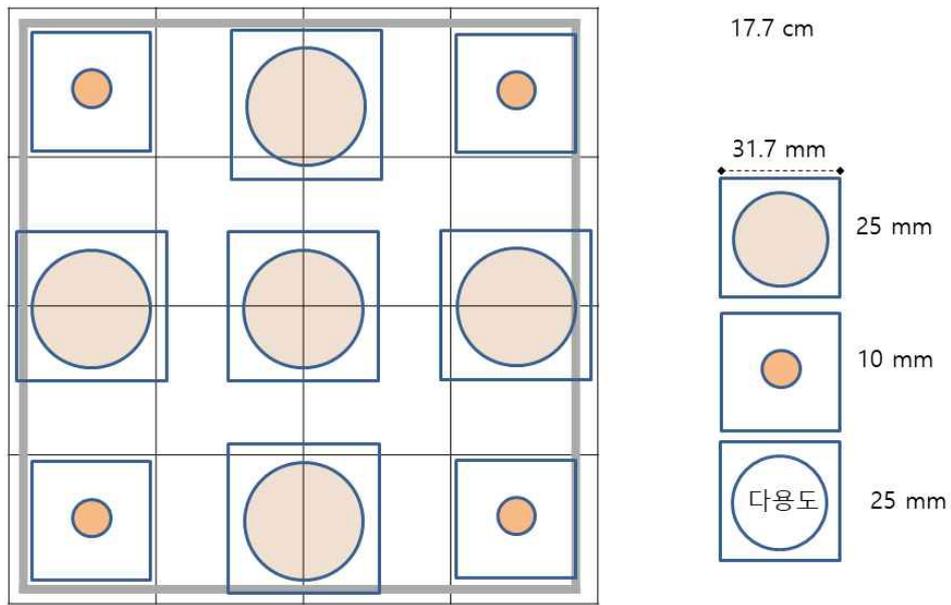
(나) KSB phantom 디자인 및 시작품 개발

- ① 팬텀 크기: Outer Diameter 177mm, 높이 150 mm
- ② 팬텀 디자인: 다음과 같이 총 3개 층으로 구성되어 T1, DWI, T2를 모두 동시에 평가가능하게 함



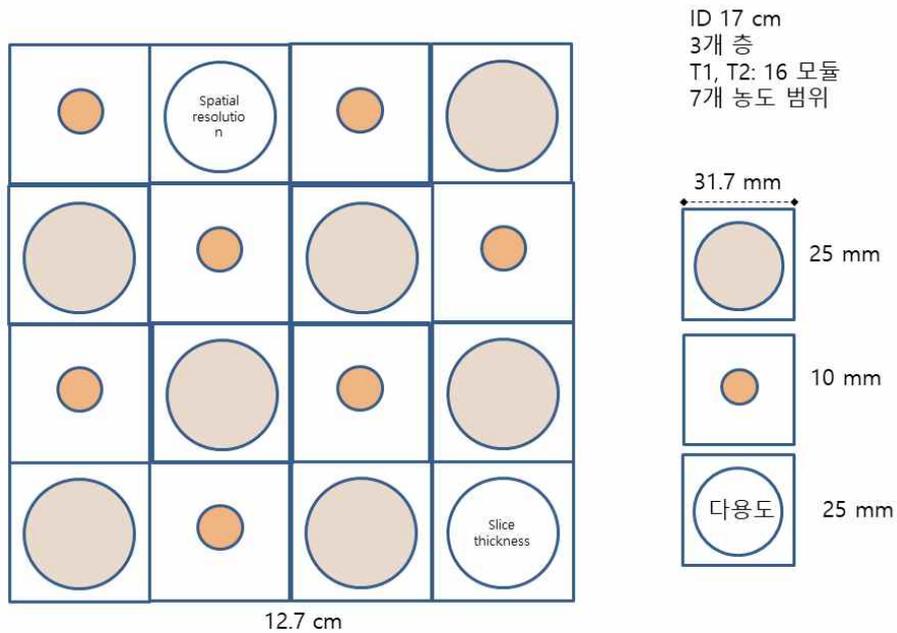
1<sup>st</sup> Layer: T1 array 농도범위 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13

그림 9 첫 번째 층: T1 array (16개 모듈 포함)



2nd Layer : Diffusion array    25mm 0, 10, 20, 30, 40 % PVP  
 10mm    10, 20, 30, 40 % PVP

그림 10 두 번째 층: Diffusion array (방수통 안에 장착하며 9개 모듈 포함)



3rd Layer : T2 array    농도범위 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13

그림 11 세 번째 층: T2 array (16개 모듈 포함)

### 마. 팬텀 시작품 사진

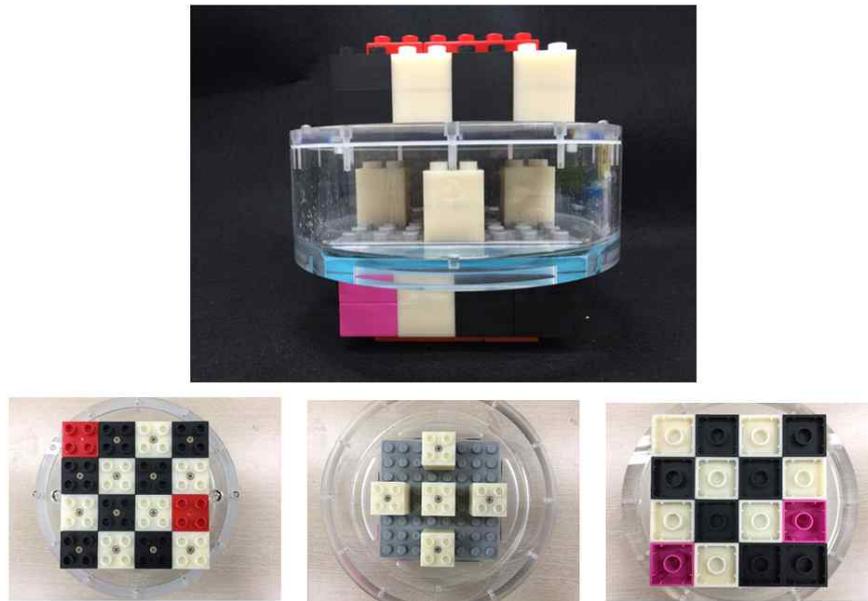


그림 12 개발된 팬텀 시작품 사진. 옆면(위), 첫 번째 층 윗면 (아래, 좌), 두 번째 층 윗면(아래, 중), 세 번째 층 아랫면 (아래, 우).

### 바. 팬텀을 이용한 영상표준화 및 품질평가 항목

#### (1) 확산강조MRI 평가

(가) QIBA DW-MRI profile에서 권고한 품질평가 항목 및 합격기준이 제시되어 있음. 이를 사용하는 것이 국제기준에 맞을 것으로 사료됨.

	Metric	Definition
A	$CV_R = 100\% \frac{\sigma_R}{\mu_R}$	$CV_R$ : Coefficient of variation (%) $\sigma_R$ : standard deviation ( $\text{mm}^2/\text{s}$ ) of each measurements means $\mu_R$ : mean of each measurements ADC means ( $\text{mm}^2/\text{s}$ )
B	$RC_R = 2.77 * \sigma_R$	$RC_R$ : repeatability coefficient ( $\text{mm}^2/\text{s}$ )
C	ADC bias estimate = $\mu - DC_{True}$	$DC_{True}$ : $ADC = 1.1 \cdot 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ in $0^\circ\text{C}$ water
D	$\% \text{bias} = 100\% \left( \frac{\mu - DC_{True}}{DC_{True}} \right)$ ADC noise Estimate = $100\% * \frac{\sigma}{\mu}$	$\sigma$ : standard deviation of ADC values within the ROI ( $\text{mm}^2/\text{s}$ ) $\mu$ : mean ADC ( $\text{mm}^2/\text{s}$ ) within the ROI
E	ADC b value dependence = $100\% \left\  \frac{ADC_{b_{min}, b_2} - ADC_{b_{min}, b_1}}{ADC_{b_{min}, b_1}} \right\ $	$b_{min} = b_0$ $b_1 = b_600$ $b_2 = b_800$
F	$SNR_{nDyna} = \frac{\text{Spatial mean pixel value on Signal Image}}{\text{Spatial mean pixel value on Temporal Noise Image}}$	$SNR_{nDyna}$ : Signal to Noise Ratio

그림 13 Definition of quality control metrics according to QIBA DW-MRI profile

		QIBA claims
Repeatability	Coefficient of variation	$< 1,5$
	$CV_R$ (%)	
	Coefficient of repeatability $RC_R$ ( $mm^2/s$ )	$< 1,5 \cdot 10^{-5}$
Accuracy	<i>ADC Bias Estimate (%)</i>	$< 3,6$
Precision	<i>ADC Noise Estimate (%)</i>	$< 2$
<b>b-value dependency (%)</b> (b600-b800)		$< 2$

그림 14 QIBA claims for DW-MRI phantom

(나) 2차 년도에 KSB 팬텀개발이 완료시 상기 QIBA기준에 맞는 KSB 팬텀용 품질평가 항목 및 방법도 개발하여 보고할 계획임.

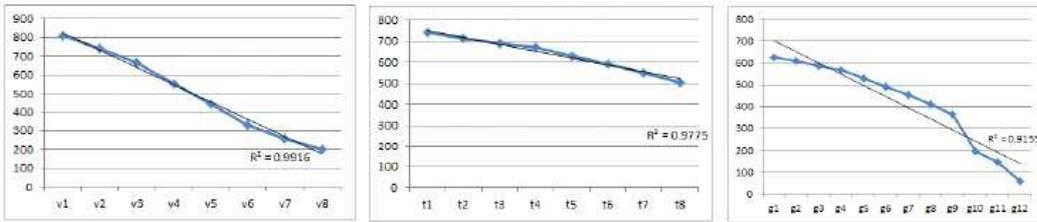
#### 사. 경사자장MRI 팬텀 평가 항목

- (1) QIBA등의 기관에서 제시한 평가항목이 없는 실정임.
- (2) KSB 팬텀을 이용하여 다음과 같은 항목을 설정할 계획임. 역시 2차년도에 KSB 팬텀개발이 완료시 상기 QIBA기준에 맞는 KSB 팬텀용 품질평가 항목 및 방법도 개발하여 보고할 계획임.
  - (가) Signal linearity
  - (나) Volume measurement accuracy
  - (다) Repeatability of volume measurement

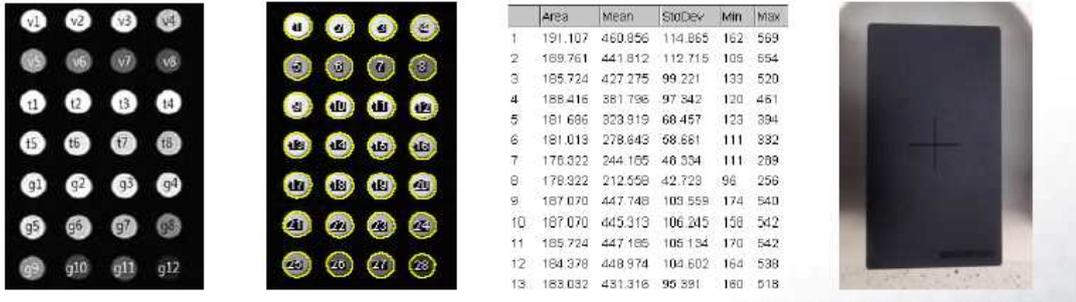
#### 4. 결론

가. 본 보고서에서는 급성 뇌졸중 영상촬영 프로토콜 표준화에 대한 필요성, 국제동향을 고찰하였고, 최신 국제기준에 맞는 표준화된 비조영CT, 확산강조MRI, 경사자장MRI의 촬영프로토콜의 충족기준을 제시하였다.

##### ■ Signal linearity



##### ■ Repeatability of volume measurement



나. 팬텀을 이용한 급성뇌졸중 영상의 품질평가를 위해 현재 사용되는 국제 팬텀의 장단점을 고찰하였고, 국내에서 한국표준과학원과 같이 개발중인 팬텀 시제품(명칭: KSB phantom)을 제시하였음. 2차 년도에는 KSB 팬텀용 품질평가 항목 및 방법도 개발하여 보고할 계획임.