

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0139791

(43) 공개일자 2019년12월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/483 (2006.01) G01Q 60/00 (2010.01)
- (52) CPC특허분류
G01N 33/4833 (2013.01)
G01Q 60/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-0067972
- (22) 출원일자 2019년06월10일
심사청구일자 2019년06월10일
- (30) 우선권주장
1020180066317 2018년06월08일 대한민국(KR)

- (71) 출원인
서울대학교병원
서울특별시 종로구 대학로 101(연건동)
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
- (72) 발명자
최태현
서울특별시 강남구 도곡로43길 20, 206동 303호(역삼동, 래미안 그레이튼)
조성진
서울특별시 송파구 올림픽로 135, 252동 404호(잠실동, 리센츠)
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
두호특허법인

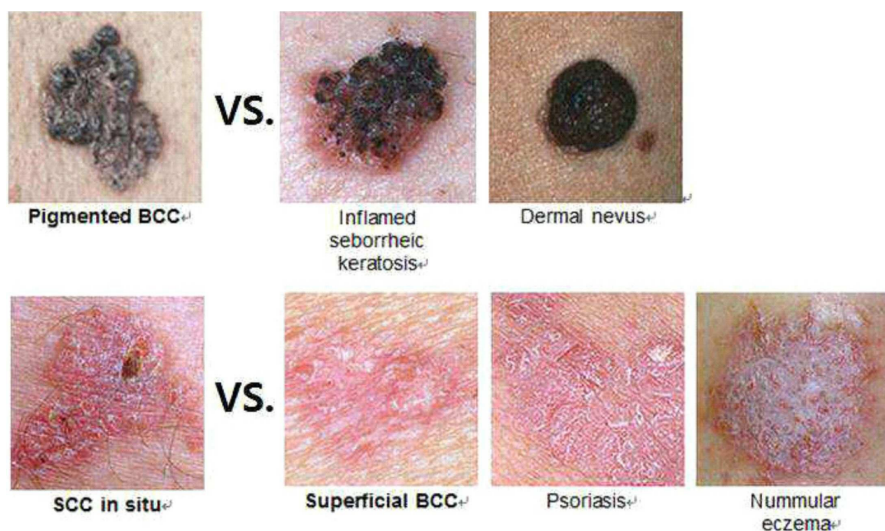
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 주사탐침 현미경을 이용한 피부질환 및 피부암 진단 방법 및 시스템

(57) 요약

본 발명의 일 실시예는 캔틸레버(Cantilever)를 구비한 주사탐침 현미경 시스템의 피부질환 및 피부암 진단 방법으로서, 시료 조직에서 측정할 복수의 측정 지점들의 위치를 설정하는 단계, 상기 시료 조직 위의 각 측정 지점에 상기 캔틸레버를 통해 일정 범위의 힘을 가하고, 측정 지점별로 힘에 따른 탐침과 상기 시료 조직의 거리 정보를 획득하는 단계, 상기 복수의 측정 지점들에서 획득한 힘에 따른 거리 정보를 기초로 측정 지점들의 힘-거리 그래프를 생성하는 단계, 그리고 상기 힘-거리 그래프로부터 추출한 상기 시료 조직의 특성 정보를 기초로 피부질환 및 피부암 여부를 진단하는 단계를 포함한다.

대표도



(52) CPC특허분류

G01N 2800/20 (2013.01)

(72) 발명자

전병준

서울특별시 종로구 종로 344, 1217호(송인동, 종로대우디오빌)

메이단강 오보이

서울특별시 종로구 대학로 103(연건동), 서울대학교 의과대학 연건가족생활동 351호

김영민

경기도 김포시 고촌읍 수기로 67-53, 216동 202호 (수기마을힐스테이트2단지)

황연

서울특별시 종로구 성균관로3길 23(명륜3가)

김정아

경기도 안산시 상록구 예술광장1로 131, 12동 901호

김병준

서울특별시 강남구 도곡로43길 20, 204동 403호

김현

서울특별시 종로구 혜화로8길 17, 씨동 203호(혜화동, 그린하우스)

김다은

서울특별시 중구 다산로 258, B동 1623호(홍인동)

윤현지

서울특별시 종로구 동숭3길 38, 108호(동숭동, 마로니에빌라)

명새미

서울특별시 도봉구 노해로60길 67-4(쌍문동) 스마트힐 7차301호

김상화

서울특별시 영등포구 63로 36, 2702호(여의도동, 리버타워)

문제호

서울특별시 성북구 서경로 60(정릉동, 길음 11단지 롯데캐슬 골든힐스), 1102-1904

윤대성

서울특별시 강남구 광평로10길 6(일원동, 한솔마을아파트)

이원석

인천광역시 계양구 효서로 10

이규도

경기도 남양주시 별내5로5번길 49, 302 (별내동, 은원빌딩)

명세서

청구범위

청구항 1

캔틸레버(Cantilever)를 구비한 주사탐침 현미경 시스템의 피부질환 및 피부암 진단 방법으로서,
 시료 조직에서 측정할 복수의 측정 지점들의 위치를 설정하는 단계,
 상기 시료 조직 위의 각 측정 지점에 상기 캔틸레버를 통해 일정 범위의 힘을 가하고, 측정 지점별로 힘에 따른 탐침과 상기 시료 조직의 거리 정보를 획득하는 단계,
 상기 복수의 측정 지점들에서 획득한 힘에 따른 거리 정보를 기초로 측정 지점들의 힘-거리 그래프를 생성하는 단계, 그리고
 상기 힘-거리 그래프로부터 추출한 상기 시료 조직의 특성 정보를 기초로 피부질환 및 피부암 여부를 진단하는 단계를 포함하는 피부질환 및 피부암 진단 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서,
 상기 특성 정보는,
 상기 힘-거리 그래프의 비선형성, 상기 힘-거리 그래프의 기울기, 상기 복수의 측정 지점의 단단함 분포 그리고 상기 복수의 측정 지점의 단단함 분포 확률 중 적어도 하나를 포함하는 피부질환 및 피부암 진단 방법.

청구항 3

청구항 1에 있어서,
 상기 힘-거리 그래프를 기초로 상기 시료 조직의 단단함 분포 확률 그래프를 생성하는 단계를 더 포함하고,
 상기 피부질환 및 피부암 여부를 진단하는 단계는 상기 힘-거리 그래프가 비선형이고, 상기 단단함 분포 확률 그래프가 멀티 피크를 가지는 경우, 상기 시료 조직을 피부질환 및 피부암으로 진단하는, 피부질환 및 피부암 진단 방법.

청구항 4

청구항 3에 있어서,
 상기 피부질환 및 피부암 여부를 진단하는 단계는,
 상기 힘-거리 그래프가 선형이고, 상기 단단함 분포 확률 그래프가 단일 피크를 가지는 경우, 상기 시료 조직을 정상으로 판단하는, 피부질환 및 피부암 진단 방법.

청구항 5

청구항 3에 있어서,
 상기 피부질환 및 피부암 여부를 진단하는 단계는,
 상기 힘-거리 그래프가 비선형이고, 상기 단단함 분포 확률 그래프가 단일 피크를 가지는 경우, 상기 시료 조직을 피부질환으로 판단하는, 피부질환 및 피부암 진단 방법.

청구항 6

청구항 1에 있어서,

상기 피부질환 및 피부암 여부를 진단하는 단계는,

상기 시료 조직의 제1 힘-거리 그래프가 정상 조직의 제2 힘-거리 그래프와 다르고, 상기 제1 힘-거리 그래프에서 도출된 상기 시료 조직의 단단함 분포 확률 그래프가 복수 피크를 가지는 경우, 상기 시료 조직을 피부질환 및 피부암으로 판단하는, 피부질환 및 피부암 진단 방법.

청구항 7

청구항 6에 있어서,

상기 피부질환 및 피부암 여부를 진단하는 단계는,

상기 제1 힘-거리 그래프가 상기 제2 힘-거리 그래프와 다르고, 상기 제1 힘-거리 그래프에서 도출된 상기 시료 조직의 단단함 분포 확률 그래프가 단일 피크를 가지는 경우, 상기 시료 조직을 피부질환 조직으로 판단하는, 피부질환 및 피부암 진단 방법.

청구항 8

청구항 1에 있어서,

상기 피부질환 및 피부암 여부를 진단하는 단계는,

상기 시료 조직에서 상기 복수의 측정 지점들에 대하여 80회 이상 힘에 따른 거리 정보를 획득하고,

상기 획득한 힘에 따른 거리 정보를 기초로 단단함(stiffness) 값을 획득하며,

상기 단단함 값을 중위값으로 분석하였을 때 기 결정된 수치 이상이거나 로그변환한 평균으로 분석하였을 때 기 설정된 수치 이상인 경우, 상기 시료 조직을 피부암으로 판단하는, 피부질환 및 피부암 진단 방법.

청구항 9

청구항 1에 있어서,

상기 피부질환 및 피부암 여부를 진단하는 단계는,

두 개 이상의 상기 시료 조직 각각에서 상기 복수의 측정 지점들에 대하여 80회 이상 힘에 따른 거리 정보를 획득하고,

상기 획득한 힘에 따른 거리 정보를 기초로 단단함(stiffness) 값을 획득하며 상기 두 개 이상의 시료 조직 각각에 대한 밀도-단단함 그래프를 생성하는 단계를 더 포함하고,

상기 두 개 이상의 시료 조직 중 어느 하나의 시료 조직의 상기 밀도-단단함 그래프가 상대적으로 우측으로 더 분포된 형상을 나타낸 경우, 상기 어느 하나의 시료 조직을 피부암으로 판단하는, 피부질환 및 피부암 진단 방법.

청구항 10

주사탐침 현미경 시스템으로서,

탐침이 달려있는 캔틸레버(Cantilever), 그리고

상기 캔틸레버를 통해 시료 조직 위의 복수의 측정 지점 각각에 일정 범위의 힘을 가하고, 측정 지점별로 힘에 따른 상기 탐침과 상기 시료 조직의 거리 정보를 기초로 측정 지점들의 힘-거리 그래프를 생성하며, 상기 힘-거리 그래프로부터 추출한 상기 시료 조직의 특성 정보를 기초로 피부질환 및 피부암 여부를 진단하는 제어기를 포함하는 주사탐침 현미경 시스템.

청구항 11

청구항 10에 있어서,

상기 특성 정보는,

상기 힘-거리 그래프의 비선형성, 상기 힘-거리 그래프의 기울기, 상기 복수의 측정 지점의 단단함 분포 그리고 상기 복수의 측정 지점의 단단함 분포 확률 중 적어도 하나를 포함하는 주사탐침 현미경 시스템.

청구항 12

청구항 10에 있어서,

상기 제어기는,

상기 힘-거리 그래프를 기초로 상기 시료 조직의 단단함 분포 확률 그래프를 생성하고, 상기 힘-거리 그래프가 비선형이고, 상기 단단함 분포 확률 그래프가 멀티 피크를 가지는 경우, 상기 시료 조직을 피부암으로 진단하는, 주사탐침 현미경 시스템.

청구항 13

청구항 12에 있어서,

상기 제어기는,

상기 힘-거리 그래프가 선형이고, 상기 단단함 분포 확률 그래프가 단일 피크를 가지는 경우, 상기 시료 조직을 정상으로 판단하고,

상기 힘-거리 그래프가 비선형이고, 상기 단단함 분포 확률 그래프가 단일 피크를 가지는 경우, 상기 시료 조직을 피부질환으로 진단하는, 주사탐침 현미경 시스템.

청구항 14

청구항 10에 있어서,

상기 제어기는,

상기 시료 조직의 제1 힘-거리 그래프가 정상 조직의 제2 힘-거리 그래프와 다르고, 상기 제1 힘-거리 그래프에서 도출된 상기 시료 조직의 단단함 분포 확률 그래프가 복수 피크를 가지는 경우, 상기 시료 조직을 피부암으로 진단하는, 주사 탐침 현미경 시스템.

청구항 15

청구항 14에 있어서,

상기 제어기는,

상기 제1 힘-거리 그래프가 상기 제2 힘-거리 그래프와 다르고, 상기 제1 힘-거리 그래프에서 도출된 상기 시료 조직의 단단함 분포 확률 그래프가 단일 피크를 가지는 경우, 상기 시료 조직을 피부질환 조직으로 진단하는,

주사탐침 현미경 시스템.

청구항 16

청구항 10에 있어서,

상기 캔틸레버는,

204~497KHz의 공진주파수 그리고 10~130N/m의 스프링 상수를 가지는 주사탐침 현미경 시스템.

청구항 17

청구항 10에 있어서,

상기 시료 조직은,

표피층(Epidermis)과 진피층(dermis)을 포함하는 피부 조직인 주사탐침 현미경 시스템.

청구항 18

청구항 10에 있어서,

상기 제어기는,

상기 시료 조직에서 상기 복수의 측정 지점들에 대하여 80회 이상 힘에 따른 거리 정보를 획득하고, 상기 획득한 힘에 따른 거리 정보를 기초로 단단함(stiffness) 값을 획득하며,

상기 단단함 값을 중위값으로 분석하였을 때 기 결정된 수치 이상이거나 로그변환한 평균으로 분석하였을 때 기 설정된 수치 이상인 경우, 상기 시료 조직을 피부암으로 판단하는, 주사탐침 현미경 시스템.

청구항 19

청구항 10에 있어서,

상기 제어기는,

두 개 이상의 상기 시료 조직 각각에서 상기 복수의 측정 지점들에 대하여 80회 이상 힘에 따른 거리 정보를 획득하고, 상기 획득한 힘에 따른 거리 정보를 기초로 단단함(stiffness) 값을 획득하며 상기 두 개 이상의 시료 조직 각각에 대한 밀도-단단함 그래프를 생성하고,

상기 두 개 이상의 시료 조직 중 어느 하나의 시료 조직의 상기 밀도-단단함 그래프가 상대적으로 우측으로 더 분포된 형상을 나타낸 경우, 상기 어느 하나의 시료 조직을 피부암으로 판단하는, 주사탐침 현미경 시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명의 일 실시예는 주사탐침 현미경을 이용한 피부질환 및 피부암 진단 방법 및 시스템에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 국내에서 암으로 사망하는 사람의 수는 전체 사망자수의 매년 30%이 상에 이르며 피부암의 경우, 환경오염으로 인한 자외선 및 피부에 각종 유해 물질의 노출 기회가 증대되어 계속적으로 발생빈도가 증가하는 추세이다. 피부암은 편평세포암, 기저세포암, 악성 흑색종 등으로 다양하고, 이 중에서 악성 흑색종은 멜라닌세포의 악성 증양으로 멜라닌세포가 존재하는 곳에는 어느 부위에서나 발생할 수 있으며 말기에 발견되는 경우가 많아 5년 생

존율이 희박한 매우 위험한 암이다.

- [0003] 현재까지 일반적인 피부질환(피부암 포함)의 임상 진단 기술은 의사의 눈을 통한 병변의 비대칭성, 경계, 색상, 지름 등의 특징을 구분해 내는 ABCD식별법과 유전적 가족력을 통하여 진단하는 방법 등이 주로 이용된다.
- [0004] 악성흑색종의 경우, stage IV의 5년 생존율이 7.5%로 아주 낮아, 조기 진단이 매우 중요하다. 그러나 초진 의사가 악성흑색종을 양성(정상) 점으로 오진할 확률이 60%로 매우 높다. 임상적으로 침윤성 편평세포암을 상피내암인 보웬씨병이나 전구증인 광선각화증과 구별하기 어려우며, 다른 피부암인 흑색종, 가시극세포종, 기세포암은 물론 양성질환인 사마귀, 염증성 지루각화증과 임상적으로 감별하는 것이 어려운 경우가 많다. 또한, 기저세포암 또한 염증성 피부질환이나, 지루각화증(seborrheic keratosis)과 구별이 어려운 경우가 많다. 비흑색종피부암을 임상적으로 진단할 경우, 민감도는 56-90%, 특이도는 75-90%에 불과하다는 연구 결과가 있다. 한국에서도, 15% 정도의 기저세포암이 점과 같은 양성질환으로 오진됨으로써 레이저와 같은 부적절한 치료를 받게 된다고 알려져 보고된 바 있다. 도 1과 같이, 피부암과 양성병변의 구분이 어려움을 알 수 있다. 따라서, 처음 환자의 병변을 확인할 때에는 피부질환에서 피부암의 구분이 어렵다.
- [0005] 기존의 병리학적 진단 기술의 한계를 극복하며 피부질환(피부암 포함)을 진단하기 위해 편광된 빛 소스를 통해 피부질환(피부암 포함)을 검사하는 광학적 Dermoscopy 기술이 이용되어 왔다. 그러나 이 기술은 훈련이 되어 있거나 임상 경험이 풍부한 전문의만이 사용 및 해석이 가능하고, 민감도가 낮은 한계가 있다.
- [0006] 최근, 나노 마이크로 기술의 발달에 따라 국내외적으로 각종 암 관련 세포 및 조직 분석 기술 개발이 진행되고 있고, 세포수준에서의 피부암 연구는 있으나 조직에서의 사례는 드물다. 기존 나노 기술 중에서 광학 및 마그네틱 트위징 기술은 별도의 MEMS/NEMS 공정 및 복잡한 실험 방법을 요구하며, 다양한 피부질환 및 피부암의 특성에 관하여 완전히 설명되지 못하고 있는 한계가 있다. 특히 단순히 피부암의 검지뿐만 아니라 오진이 발생할 수 있는 양성 조직과의 명확한 차이를 구별할 수 있는 기술이 부재하며 이에 따라 정확한 구별 기술이 요구되고 있다.
- [0007] 따라서 낮은 민감도 및 오진 가능성이 존재하는 현재의 피부질환(피부암 포함) 진단 기술 속에서, 피부질환 및 피부암을 신속 명확하게 구별하고, 정량화된 피부질환 및 피부암 진단 기술 개발이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 주사탐침 현미경을 통해 피부 조직의 힘-거리 그래프를 포함 혹은 포함하지 않는 물리적 특성(탄성, 점탄성, 단단함, 거칠기, 표면전하분포 등)을 획득하고, 이를 기초로 피부질환 및 피부암 여부를 진단하는 방법 및 시스템에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

- [0009] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 캔틸레버(Cantilever)를 구비한 주사탐침 현미경 시스템의 피부질환 및 피부암 진단 방법으로서, 시료 조직에서 측정할 복수의 측정 지점들의 위치를 설정하는 단계, 상기 시료 조직 위의 각 측정 지점에 상기 캔틸레버를 통해 일정 범위의 힘을 가하고, 측정 지점별로 힘에 따른 탐침과 상기 시료 조직의 거리 정보를 획득하는 단계, 상기 복수의 측정 지점들에서 획득한 힘에 따른 거리 정보를 기초로 측정 지점들의 힘-거리 그래프를 생성하는 단계, 그리고 상기 힘-거리 그래프로부터 추출한 상기 시료 조직의 특성 정보를 기초로 피부질환 및 피부암 여부를 진단하는 단계를 포함하는 피부질환 및 피부암 진단 방법을 제공할 수 있다.
- [0010] 상기 특성 정보는, 상기 힘-거리 그래프의 비선형성, 상기 힘-거리 그래프의 기울기, 상기 복수의 측정 지점의 단단함 분포 그리고 상기 복수의 측정 지점의 단단함 분포 확률 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [0011] 상기 힘-거리 그래프를 기초로 상기 시료 조직의 단단함 분포 확률 그래프를 생성하는 단계를 더 포함하고, 상기 피부질환 및 피부암 여부를 진단하는 단계는 상기 힘-거리 그래프가 비선형이고, 상기 단단함 분포 확률 그래프가 멀티 피크를 가지는 경우, 상기 시료 조직을 피부질환 및 피부암으로 진단할 수 있다.
- [0012] 상기 피부질환 및 피부암 여부를 진단하는 단계는, 상기 힘-거리 그래프가 선형이고, 상기 단단함 분포 확률 그래프가 단일 피크를 가지는 경우, 상기 시료 조직을 정상으로 판단할 수 있다.
- [0013] 상기 피부질환 및 피부암 여부를 진단하는 단계는, 상기 힘-거리 그래프가 비선형이고, 상기 단단함 분포 확률

그래프가 단일 피크를 가지는 경우, 상기 시료 조직을 피부질환으로 판단할 수 있다.

- [0014] 상기 피부질환 및 피부암 여부를 진단하는 단계는, 상기 시료 조직의 제1 힘-거리 그래프가 정상 조직의 제2 힘-거리 그래프와 다르고, 상기 제1 힘-거리 그래프에서 도출된 상기 시료 조직의 단단함 분포 확률 그래프가 복수 피크를 가지는 경우, 상기 시료 조직을 피부질환 및 피부암으로 판단할 수 있다.
- [0015] 상기 피부질환 및 피부암 여부를 진단하는 단계는, 상기 제1 힘-거리 그래프가 상기 제2 힘-거리 그래프와 다르고, 상기 제1 힘-거리 그래프에서 도출된 상기 시료 조직의 단단함 분포 확률 그래프가 단일 피크를 가지는 경우, 상기 시료 조직을 피부질환 조직으로 판단할 수 있다.
- [0016] 상기 피부질환 및 피부암 여부를 진단하는 단계는, 상기 시료 조직에서 상기 복수의 측정 지점들에 대하여 80회 이상 힘에 따른 거리 정보를 획득하고, 상기 획득한 힘에 따른 거리 정보를 기초로 단단함(stiffness) 값을 획득하며, 상기 단단함 값을 중위값으로 분석하였을 때 101 이상이거나 로그변환한 평균으로 분석하였을 때 4.70 이상인 경우, 상기 시료 조직을 피부암으로 판단할 수 있다.
- [0017] 상기 피부질환 및 피부암 여부를 진단하는 단계는, 두 개 이상의 상기 시료 조직 각각에서 상기 복수의 측정 지점들에 대하여 80회 이상 힘에 따른 거리 정보를 획득하고, 상기 획득한 힘에 따른 거리 정보를 기초로 단단함(stiffness) 값을 획득하며 상기 두 개 이상의 시료 조직 각각에 대한 밀도-단단함 그래프를 생성하는 단계를 더 포함하고, 상기 두 개 이상의 시료 조직 중 어느 하나의 시료 조직의 상기 밀도-단단함 그래프가 상대적으로 우측으로 더 분포된 형상을 나타낸 경우, 상기 어느 하나의 시료 조직을 피부암으로 판단할 수 있다.
- [0018] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 주사탐침 현미경 시스템으로서, 탐침이 달려있는 캔틸레버(Cantilever), 그리고 상기 캔틸레버를 통해 시료 조직 위의 복수의 측정 지점 각각에 일정 범위의 힘을 가하고, 측정 지점별로 힘에 따른 상기 탐침과 상기 시료 조직의 거리 정보를 기초로 측정 지점들의 힘-거리 그래프를 생성하며, 상기 힘-거리 그래프로부터 추출한 상기 시료 조직의 특성 정보를 기초로 피부질환 및 피부암 여부를 진단하는 제어기를 포함하는 주사탐침 현미경 시스템을 제공할 수 있다.
- [0019] 상기 특성 정보는, 상기 힘-거리 그래프의 비선형성, 상기 힘-거리 그래프의 기울기, 상기 복수의 측정 지점의 단단함 분포 그리고 상기 복수의 측정 지점의 단단함 분포 확률 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [0020] 상기 제어기는, 상기 힘-거리 그래프를 기초로 상기 시료 조직의 단단함 분포 확률 그래프를 생성하고, 상기 힘-거리 그래프가 비선형이고, 상기 단단함 분포 확률 그래프가 멀티 피크를 가지는 경우, 상기 시료 조직을 피부암으로 진단할 수 있다.
- [0021] 상기 제어기는, 상기 힘-거리 그래프가 선형이고, 상기 단단함 분포 확률 그래프가 단일 피크를 가지는 경우, 상기 시료 조직을 정상으로 판단하고, 상기 힘-거리 그래프가 비선형이고, 상기 단단함 분포 확률 그래프가 단일 피크를 가지는 경우, 상기 시료 조직을 피부질환으로 진단할 수 있다.
- [0022] 상기 제어기는, 상기 시료 조직의 제1 힘-거리 그래프가 정상 조직의 제2 힘-거리 그래프와 다르고, 상기 제1 힘-거리 그래프에서 도출된 상기 시료 조직의 단단함 분포 확률 그래프가 복수 피크를 가지는 경우, 상기 시료 조직을 피부암으로 진단할 수 있다.
- [0023] 상기 제어기는, 상기 제1 힘-거리 그래프가 상기 제2 힘-거리 그래프와 다르고, 상기 제1 힘-거리 그래프에서 도출된 상기 시료 조직의 단단함 분포 확률 그래프가 단일 피크를 가지는 경우, 상기 시료 조직을 피부질환 조직으로 진단할 수 있다.
- [0024] 상기 캔틸레버는, 204~497KHz의 공진주파수 그리고 10~130N/m의 스프링 상수를 가질 수 있다.
- [0025] 상기 시료 조직은, 표피층(Epidermis)과 진피층(dermis)을 포함할 수 있다.
- [0026] 상기 제어기는, 상기 시료 조직에서 상기 복수의 측정 지점들에 대하여 80회 이상 힘에 따른 거리 정보를 획득하고, 상기 획득한 힘에 따른 거리 정보를 기초로 단단함(stiffness) 값을 획득하며, 상기 단단함 값을 중위값으로 분석하였을 때 101 이상이거나 로그변환한 평균으로 분석하였을 때 4.70 이상인 경우, 상기 시료 조직을 피부암으로 판단할 수 있다.
- [0027] 상기 제어기는, 두 개 이상의 상기 시료 조직 각각에서 상기 복수의 측정 지점들에 대하여 80회 이상 힘에 따른 거리 정보를 획득하고, 상기 획득한 힘에 따른 거리 정보를 기초로 단단함(stiffness) 값을 획득하며 상기 두 개 이상의 시료 조직 각각에 대한 밀도-단단함 그래프를 생성하고, 상기 두 개 이상의 시료 조직 중 어느 하나의 시료 조직의 상기 밀도-단단함 그래프가 상대적으로 우측으로 더 분포된 형상을 나타낸 경우, 상기 어느 하

나의 시료 조직을 피부암으로 판단할 수 있다.

발명의 효과

[0028] 본 발명의 실시예에 따르면 기존의 피부질환 및 피부암 검지 기술의 낮은 민감도와 오진 가능성을 줄일 수 있고, 피부질환 및 피부암을 조기 진단을 할 수 있다. 특히, 본 발명의 실시예에 따르면 비정상적인 멜라닌세포의 분화로 인하여 정상이나 피부질환 조직과는 다른 피부암의 조직 특성을 획득함으로써, 피부질환 및 피부암을 신속 명확하게 구분할 수 있고, 정량화된 피부질환 및 피부암 진단 지표를 제공할 수 있다.

[0029] 임상 경험이 풍부한 전문의만이 사용 및 해석이 가능한 종래의 기술에 비해, 본 발명의 실시예에 따르면 생조직을 포함하는 피부질환 및 피부암 조직 표본을 주사탐침 현미경을 이용하여 측정된 물리적/기계적 특성으로 피부질환 및 피부암을 구별할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0030] 도 1은 비흑색종 피부암(BCC와 SCC)과 피부양성종양의 비교 이미지
 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 주사탐침 현미경을 위한 시료 조직 획득 및 장착을 설명하는 도면
 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 주사탐침 현미경 시스템의 구성도
 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따라 획득한 정상 조직, 피부질환 조직, 그리고 피부암 조직의 표면 이미지 예시도
 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 정상 조직, 피부질환 조직, 그리고 피부암 조직의 힘-거리 그래프의 예시도
 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 정상 조직, 피부질환 조직, 그리고 피부암 조직의 단단함 분포의 예시도
 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 정상 조직, 피부질환 조직, 그리고 피부암 조직의 단단함 분포 확률 그래프의 예시도
 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 조직 진단 방법의 흐름도
 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 힘-거리 그래프의 비선형성을 분석하는 방법을 설명하는 도면
 도 10은 본 발명의 일 실시예에 따른 조직별 힘-거리 그래프의 비선형성 분포를 비교한 도면
 도 11의 (a) 내지 (f)는 본 발명의 일 실시예에 따라 피부 조직에서 100회 측정된 단단함 분포 형태를 하나의 통계량으로 나타낸 도면
 도 12의 (a) 내지 (f)는 본 발명의 일 실시예에 따라 피부 조직에서 100회 측정된 단단함에 대하여 SK 대비 BCC(기저세포암)의 ROC커브를 나타낸 도면
 도 13의 (a) 내지 (f)는 본 발명의 일 실시예에 따라 피부 조직에서 100회 측정된 단단함에 대하여 SK 대비 SCC(편평세포암)의 ROC커브를 나타낸 도면
 도 14의 (a) 내지 (g)는 본 발명의 일 실시예에 따라 Normal군 7개 표본의 밀도-단단함 그래프를 나타낸 도면
 도 15의 (a) 내지 (f)는 본 발명의 일 실시예에 따라 SK군 6개 표본의 밀도-단단함 그래프를 나타낸 도면
 도 16의 (a) 내지 (h)는 본 발명의 일 실시예에 따라 BCC군 8개 표본의 밀도-단단함 그래프를 나타낸 도면
 도 17의 (a) 내지 (f)는 본 발명의 일 실시예에 따라 BCC군 6개 표본의 밀도-단단함 그래프를 나타낸 도면
 도 18의 (a) 내지 (h)는 본 발명의 일 실시예에 따라 SCC군 8개 표본의 밀도-단단함 그래프를 나타낸 도면
 도 19의 (a) 내지 (b)는 본 발명의 일 실시예에 따라 SCC군 2개 표본의 밀도-단단함 그래프를 나타낸 도면

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 이하, 도면을 참조하여 본 발명의 구체적인 실시형태를 설명하기로 한다. 그러나 이는 예시에 불과하며 본 발명은 이에 제한되지 않는다.

[0032] 본 발명을 설명함에 있어서, 본 발명과 관련된 공지기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략하기로 한다. 그리고, 후술되는 용어들은 본 발명에서

의 기능을 고려하여 정의된 용어들로서 이는 사용자, 운용자의 의도 또는 관례 등에 따라 달라질 수 있다. 그러므로 그 정의는 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 내려져야 할 것이다.

- [0033] 본 발명의 기술적 사상은 청구범위에 의해 결정되며, 이하의 실시예는 본 발명의 기술적 사상을 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 효율적으로 설명하기 위한 일 수단일 뿐이다.
- [0034] 피부암은 흑색종, 기저세포암, 편평세포암 등을 포함한다. 피부 질환은 습진(아토피피부염, 동전피부염, 지루피부염 등 포함), 구진인설질환(건선, 유사건선, 편평태선 등 포함), 국소피부경화증, 다양한 양성종양(멜라닌세포 모반, 표피모반, 표피낭종, 모낭종, 피지낭종, 모기질종, 피지샘모반, 피부섬유종, 지루각화증 등), 신경섬유종, 광선각화증, 보웬병 등을 포함한다.
- [0035] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 주사탐침 현미경을 위한 시료 조직 획득 및 장착을 설명하는 도면이다.
- [0036] 도 2의 (a)를 참고하면, 주사탐침 현미경에 장착되는 피부 시료 조직은 조직생검(tissue biopsy)으로부터 다음과 같이 획득될 수 있다.
- [0037] 병리학적 검사에 이용하는 파라핀을 조직 내로 침투(Paraffinembedding)시켜 파라핀 블록을 획득한다. 그리고, 파라핀 블록을 다시 박절하여 4um 두께의 절편(Block section)으로 제작한다.
- [0038] 이후 조직 절편들에 통상적인 Hematoxylin & Eosin 염색(H&E staining)하여 시료 조직들을 획득한다. 시료 조직들은 보관될 수 있는 형태로 제작된다(slide storage). 이때, 시료 조직은 염색을 하지 않고, 생조직으로도 제작될 수 있다. 즉, 시료 조직은 피부 조직으로 유리 슬라이드, 파라핀 블록, 고정 조직, 냉장 및 냉동 조직, 생조직 등을 포함한다. 유리 슬라이드는 헤마톡실린과 에오신(H&E) 염색, 특수염색, 면역 염색 등 모든 병리 슬라이드와 염색이 없는 슬라이드를 포함한다. 파라핀 블록은 조직의 미세절편을 위해 작성한 것으로 조직 처리한 후 파라핀으로 포매한 조직 블록을 말한다. 고정 조직은 부검 시 채취한 각종 장기를 10% 중성 포르말린 등에 고정한 조직을 말한다. 냉장 및 냉동조직은 냉장 및 냉동 상태로 보관한 조직을 말하며 생조직은 생검(biopsy) 시 채취한 조직을 말한다. 위의 조직 준비에서 염색이 될 수도 있고 염색 없이 측정 될 수도 있다.
- [0039] 시료 조직(10)은 주사탐침 현미경 시스템(20)에 장착되고, 캔틸레버(Cantilever)의 탐침으로 눌러지는데, 이러한 인덴테이션(indentation, 압흔)으로 시료 조직(10)의 물리적/기계적 특성이 획득된다. 캔틸레버를 포함하는 주사탐침 현미경 시스템(20)은 도 3에서 자세히 설명한다. 물리적/기계적 특성은 시료 조직의 각 지점에서 가해진 힘에 따라 눌러진 거리를 나타내는 힘-거리 그래프, 이의 선형성과 기울기, 각 지점에서 가해진 힘에 따라 획득된 단단함 지표, 탄성, 점탄성, 거칠기, 표면전하분포 등을 포함한다.
- [0040] 도 2의 (b)를 참고하면, 시료 조직(10)은 피부 조직에서 표피층(Epidermis)과 진피층(dermis), 필요 시 피하지방층까지를 포함하도록 제작된다.
- [0041] 피부암으로 의심되는 시료 조직만의 특성으로 피부암 여부가 결정될 수 있고, 또는 피부암으로 의심되는 시료 조직과 이에 대조되는 대조군의 특성을 비교하여 피부암 여부가 결정될 수 있다. 여기서 대조군은 정상 시료 조직 또는 피부질환 시료 조직 중 적어도 하나일 수 있다. 따라서, 시료 조직(10)은 피부암으로 의심되는 시료 조직과 이에 대조되는 정상 시료 조직 또는 피부질환 시료 조직을 포함할 수 있다.
- [0042] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 주사탐침 현미경 시스템의 구성도이고, 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따라 획득한 정상 조직, 피부질환 조직, 그리고 피부암 조직의 표면 이미지 예시이다.
- [0043] 도 3을 참고하면, 주사탐침 현미경 시스템(20)은 피부 시료 조직(10)에 힘을가해 물리적/기계적 특성[힘-거리 그래프, 단단함(stiffness) 지표, 탄성, 점탄성, 거칠기, 표면전하분포 등]을 획득하고, 표면적 특성(표면 이미지)을 획득한다. 주사탐침 현미경 시스템(20)은 캔틸레버로 시료 조직(10)을 누르거나, 탐침과 시료 조직(10)의 원자 사이 힘에 의해 캔틸레버가 위아래로 휘는 정도로 표면 이미지를 추출하는 원자 힘 현미경(Atomic Force Microscope, AFM)일 수 있다.
- [0044] 주사탐침 현미경 시스템(20)은 탐침이 달려 있는 캔틸레버(100), 레이저(200), 광학 검출기(Photo Detector)(300), 시료 조직(10)을 움직이는 압전 구동기(Piezo Scanner)(400), 그리고 제어기(Controllor)(500)를 포함한다. 광학 검출기(300)는 광다이오드(Photodiode)일 수 있다. 본 발명에서는 설명을 위해, 캔틸레버(100)는 고정되고 시료 조직(10)이 압전 구동기(400)에 의해 움직이는 것으로 가정하나, 피부 시료 조직(10)은 고정되고 캔틸레버(100)가 움직이도록 구현될 수 있다. 본 발명에서는 설명을 위해, 제어기(500)가 주사탐침 현미경 시스템(20)에 포함된 장치들을 피드백 제어하면서, 피부질환 및 피부암 진단을 하는 것으로 설명하나, 주사탐침 현미경 시스템(20)으로부터 측정된 정보를 기초로 피부질환 및 피부암 진단을 하는 진단

단 장치가 별도로 구현될 수 있다.

- [0045] 주사탐침 현미경 시스템(20)은 레이저(200)에서 발산된 광선이 캔틸레버(100)의 윗면에서 반사되고, 광학 검출기(300)에서 캔틸레버(100)의 윗면에서 반사된 반사광을 검출하도록 배치된 캔틸레버(100), 레이저(200), 광학 검출기(300)를 포함한다. 그리고, 주사탐침 현미경 시스템(20)은 시료 조직(10)이 장착되고, 시료 조직(10)을 좌우로 움직이거나, 위아래로 움직이는 압전 구동기(400)를 포함한다. 주사탐침 현미경 시스템(20)은 물리적/기계적 특성을 추출할 시료 조직상의 측정 지점들 위치(예를 들면, 병변 위치)나 측정 지점들 개수가 정해지면, 측정 지점들을 이동하면서 각 지점에 힘을 가하는 동작을 반복한다. 예를 들면, 각 측정 지점간의 간격은 4.5 μ m 이내이고, 100여개 지점이 측정 지점으로 설정될 수 있으나, 간격 및 측정 지점의 수는 시료 조직 및 측정 방법에 따라 가변될 수 있다.
- [0046] 제어기(500)는 광학 검출기(300) 및 압전 구동기(400)에 대한 피드백 제어를 하고, 광학 검출기(300) 및 압전 구동기(400)로부터 획득한 정보를 기초로 피부 시료 조직(10)의 물리적/기계적 특성(힘-거리 그래프, 단단함, 탄성, 점탄성, 거칠기, 표면전하분포 등) 및 표면적 특성(표면 이미지)을 추출하고, 최종적으로 피부질환 및 피부암 여부를 진단한다.
- [0047] 캔틸레버(100)는 측정하고자 하는 피부 조직의 특성 및 시료 크기에 따라 탐침, 길이, 두께, 물질, 공진주파수, 스프링 상수 등이 결정될 수 있다. 예를 들면, 캔틸레버(100)는 약 30nm로 알루미늄 코팅이 되어 있으며, 길이는 약 115~135 μ m, 두께는 3~5 μ m, 공진주파수는 204~497KHz, 스프링 상수는 10~130N/m일 수 있다. 캔틸레버(100)는 시료 조직의 표면 형상 이미지화에 이용될 뿐 아니라, 힘-거리 그래프 및 단단함, 탄성, 점탄성, 거칠기, 표면전하분포 등의 지표를 획득하기 위해 시료 조직을 눌러야 하므로, 이를 고려하여 탐침, 길이, 두께, 물질, 공진주파수, 스프링 상수 등이 결정된다.
- [0048] 캔틸레버(100)의 끝부분에 달려있는 탐침과 시료 조직(10)의 원자 사이의 힘에 의해 캔틸레버(100)가 아래위로 휘는데, 이때 광학 검출기(300)를 통해, 탐침의 원자와 시료 조직의 원자 사이의 상호작용력(발테르발스힘) 등에 의해 휘게된다.
- [0049] 제어기(500)는 측정된 원자 사이의 힘이 일정하게 유지되도록 피드백 제어하면서 캔틸레버(100) 또는 압전 구동기(400)를 움직여서 시료 조직(10)의 표면 형상을 나타내는 이미지를 생성한다. 이때, 제어기(500)는 탐침이 시료 조직(10)을 태핑하는 태핑(tapping) 모드를 이용하여 시료 조직의 병변의 기하학적 표면 특성을 이미지화할 수 있다. 이미지 크기는 60x60 ~ 90x90 μ m²으로 다양할 수 있다.
- [0050] 도 4를 참고하면, 주사탐침 현미경 시스템(20)은 태핑 모드로 정상 조직, 피부질환 조직, 피부암 조직의 표면 이미지를 획득할 수 있다.
- [0051] 제어기(500)는 캔틸레버(100)를 통해 시료 조직(10)의 각 측정 지점에 힘을 가하면서, 힘에 따른 탐침과 조직의 거리를 힘-거리 그래프 혹은 탄성, 점탄성, 단단함, 거칠기, 표면전하분포 등으로 생성한다. 탐침과 조직의 거리는 힘이 0 μ N인 경우, 0 μ m(조직 표면)이고, 힘의 크기가 증가할수록 탐침이 조직에 침습하여 마이너스 값으로 거리값(예를 들면, 0에서 -0.05 μ m, -0.1 μ m 등)이 표현될 수 있다.
- [0052] 제어기(500)는 측정 지점들(예를 들면, 4.5 μ m간격의 100개의 지점들)에서 획득한 힘에 따른 거리 정보를 기초로 측정 지점들의 힘-거리 그래프 혹은 탄성, 점탄성, 단단함, 거칠기, 표면전하분포 등을 생성한다. 측정 지점들의 힘-거리 그래프가 비선형(Non-linearity)인 경우, 시료 조직은 피부암으로 진단된다.
- [0053] 제어기(500)는 측정 지점들에서 획득한 힘에 따른 거리 정보(힘-거리 그래프) 혹은 탄성, 점탄성, 단단함, 거칠기, 표면전하분포 등을 기초로 단단함 분포 확률 그래프를 생성한다. 단단함 분포 확률 그래프가 멀티 피크(Multipeak)를 가지는지 경우, 시료 조직은 피부암으로 진단된다.
- [0054] 제어기(500)는 정확성을 높이기 위해, 힘-거리 그래프가 비선형이고 단단함 분포 확률 그래프가 멀티 피크를 가지는 경우, 피부암으로 진단한다. 또는, 제어기(500)는 힘-거리 그래프가 기준값이 이상으로 비선형이면, 피부암으로 진단할 수 있고, 단단함 분포 확률 그래프가 멀티 피크를 가지면, 피부암으로 진단할 수 있다.
- [0055] 만약, 힘-거리 그래프가 선형이고 단단함 분포 확률 그래프가 단일 피크를 가지는 경우, 제어기(500)는 시료 조직을 정상 조직으로 진단한다. 힘-거리 그래프가 유사 선형이거나 비선형이고 단단함 분포 확률 그래프가 단일 피크를 가지는 경우, 제어기(500)는 시료 조직을 피부질환 조직으로 진단한다.
- [0056] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 정상 조직, 피부질환 조직, 그리고 피부암 조직의 힘-거리 그래프의 예시이

다.

- [0057] 도 5를 참고하면, (a)는 정상 조직 위에 위치한 캔틸레버를 촬영한 광학 이미지이다. (b)는 피부질환 조직 위에 위치한 캔틸레버를 촬영한 광학 이미지이다. (c)는 피부암 조직 위에 위치한 캔틸레버를 촬영한 광학 이미지이다.
- [0058] 이렇게, 정상 조직, 피부질환 조직, 그리고 피부암 조직을 포함하는 측정 지점들에서 캔틸레버에 힘을 가해 획득한 힘-거리 그래프는 (d), (e), (f)와 같다. 측정 지점들에서 획득된 힘-거리 그래프의 선형성과 기울기는 각 시료 조직의 특성을 나타낸다. 선형 그래프일수록 조직의 점성이 줄어들음을 의미한다. 기울기가 가파를수록 조직이 단단함을 의미한다.
- [0059] 정상 조직의 힘-거리 그래프 (d)를 살펴보면, 측정 지점들에서 획득된 그래프가 선형적이다.
- [0060] 피부암의 힘-거리 그래프 (f)를 살펴보면, 측정 지점들에서 획득된 그래프가 비선형적이고, 기울기 분포도 다양하다. 즉, 피부암 조직은 비선형적인 힘-거리 그래프로 나타남을 알 수 있다.
- [0061] 피부질환 조직의 힘-거리 그래프 (e)를 살펴보면, 측정 지점들에서 획득된 그래프가 대체로 선형적이고, 정상 조직의 힘-거리 그래프 (d)에 비해 기울기가 가파르다. 따라서, 피부질환 조직은 정상 조직에 비해 단단함을 알 수 있다.
- [0062] 이와 같이, 피부암 조직은 정상 조직과 확연한 물리적/기계적 특성 차이를 나타낼 뿐만 아니라, 기존의 방법에서는 감지하기 어려웠던 피부질환 조직과의 특성 차이도 명확하게 구별되므로, 주사탐침 현미경 시스템(20)은 임의 시료조직에서 획득된 힘-거리 그래프 혹은 탄성, 점탄성, 단단함, 거칠기, 표면전하분포 등을 기초로, 시료 조직이 피부암인지를 진단할 수 있다.
- [0063] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 정상 조직, 피부질환 조직, 그리고 피부암 조직의 단단함 분포의 예시이고, 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 정상 조직, 피부질환 조직, 그리고 피부암 조직의 단단함 분포 확률 그래프의 예시이다.
- [0064] 도 6을 참고하면, 도 5의 힘-거리 그래프 (d), (e), (f)로부터 획득한 측정 지점들의 단단함 분포를 컬러로 표시하면, 정상 조직, 피부질환 조직, 그리고 피부암 조직에 따라 분포 차이가 있다. 즉, 얻어진 힘-거리 그래프에서 도 6와 같이 단단함 분포를 컬러로 표시가 가능하며, 또한 단단함을 나타내는 지표도 Hertz 모델을 이용하여 도출할 수 있다. 도 6에서, 메쉬 블록은 100개(=10*10) 지점의 단단함 분포를 컬러로 표시한 도면이다.
- [0065] 단단함 분포에 따르면, 정상 조직(a) 피부질환 조직(b)의 단단함 분포는 균일한 특성을 보이고, 피부질환 조직(b)은 정상 조직(a)보다 단단한 조직의 분포가 많다. 한편, 피부암 조직(c)은 말랑한 조직에서 단단한 조직까지 단단함 분포가 분산된 것을 알 수 있다.
- [0066] 따라서, 임의 시료 조직에서 획득된 단단함 분포 혹은 탄성, 점탄성, 단단함, 거칠기, 표면전하분포 등을 기초로, 시료 조직이 피부질환 및 피부암인지를 구별할 수 있다.
- [0067] 도 7을 참고하면, 도 5의 힘-거리 그래프 (d), (e), (f)로부터 획득한 단단함 분포 확률 그래프를 표시하면, 정상 조직, 피부질환 조직, 그리고 피부암 조직에 따라 차이가 있다.
- [0068] 도 7의 탄성 계수(elastic modulus)는 수학식 1과 같은 접촉역학(Contact mechanics)의 Hertz 모델을 이용하여 구할 수 있고, 이를 응용하여 구할 수 있다. 수학식 1에서, F는 탐침과 시료의 거리당 가해진 힘이며, E는 탄성 계수, R은 탐침의 지름, δ 는 탐침에의하여 시료가 눌린 정도이다.

수학식 1

$$\text{Hertz : } F = \frac{4}{3}E^*\sqrt{R}\delta^{3/2}$$

[0069]

- [0070] 정상 조직(a) 및 피부질환 조직(b)의 단단함 분포 확률 그래프는 단일 피크를 지닌 가우시안 분포를 보인다. 피부암 조직(c)은 이와 달리 멀티 피크를 지닌 가우시안 분포를 보인다. 따라서, 임의 시료 조직에서 획득된 단단함 분포 확률 그래프를 기초로, 시료 조직이 피부암인지를 구별할 수 있다.

- [0071] 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 조직 진단방법의 흐름도이다.
- [0072] 도 8을 참고하면, 주사탐침 현미경 시스템(20)의 제어기(500)는 시료 조직에서 측정할 복수의 측정 지점들의 위치를 설정한다(S110). 측정 지점들은 예를 들면, 9 μ m간격의 100개의 지점들로 설정될 수 있다.
- [0073] 제어기(500)는 캔틸레버(100)를 통해 시료 조직 위의 각 측정 지점에 일정 범위의 힘을 가해서, 각 측정 지점의 힘에 따른 탐침과 조직의 거리 정보를 획득한다(S120). 주사탐침 현미경 시스템(20)은 원자 힘 현미경(AFM) 시스템일 수 있다. 캔틸레버(100)의 길이는 약 115~135 μ m, 두께는 3~5 μ m, 공진주파수는 204~497 KHz, 스프링 상수는 10~130 N/m일 수 있다.
- [0074] 제어기(500)는 측정 지점들(예를 들면, 9 μ m간격의 100개의 지점들)에서 획득한 힘에 따른 거리 정보를 기초로 측정 지점들의 힘-거리 그래프 혹은 탄성, 점탄성, 단단함, 거칠기, 표면전하분포 등과 시료 단단함 분포 확률 그래프를 생성한다(S130). 여기서, 거리는 탐침이 조직 표면에서 침입한 거리일 수 있다.
- [0075] 제어기(500)는 측정 지점들의 힘-거리 그래프가 비선형성(Nonlinearity)인지 판단한다(S140). 비선형성과 선형성을 판단하는 기준은 각 측정 지점의 힘-거리 그래프의 선형 정도나, 선형적인 측정 지점의 수 등 다양할 수 있다.
- [0076] 힘-거리 그래프가 비선형인 경우, 제어기(500)는 단단함 분포 확률 그래프가 멀티 피크(Multi-peak)를 가지는지 진단(판단)한다(S150).
- [0077] 단단함 분포 확률 그래프가 멀티 피크를 가지는 경우, 제어기(500)는 시료 조직을 피부암으로 진단(판단)한다(S160).
- [0078] 단단함 분포 확률 그래프가 단일 피크를 가지는 경우, 제어기(500)는 시료 조직을 피부질환 조직으로 진단(판단)한다(S170).
- [0079] 힘-거리 그래프가 선형인 경우, 제어기(500)는 시료 조직을 피부질환 조직으로 진단(판단)한다(S180).
- [0080] 한편, 제어기(500)는 정상 조직의 힘-거리 그래프 혹은 탄성, 점탄성, 단단함, 거칠기, 표면전하분포 등을 기준으로, 시료 조직의 힘-거리 그래프의 기울기, 선형성 등을 비교하여 정상 조직인지 아닌지를 진단할 수 있다. 정상 조직이 아닌 경우, 제어기(500)는 단단함 분포 확률 그래프의 피크 수 혹은 탄성, 점탄성, 단단함, 거칠기, 표면전하분포 등을 기초로 양성 점과 피부질환 및 피부암을 구별할 수 있다.
- [0081] 제어기(500)는 힘-거리 그래프가 비선형성과 단단함 분포 확률 그래프의 멀티 피크 여부 혹은 탄성, 점탄성, 단단함, 거칠기, 표면전하분포 등을 순차적으로 진단하여 정상 조직, 피부질환 조직, 피부암 조직을 단계적으로 진단할 수 있도록 설계될 수 있다. 또는 제어기는 힘-거리 그래프가 비선형성과 단단함 분포확률 그래프의 멀티 피크 여부 혹은 탄성, 점탄성, 단단함, 거칠기, 표면전하분포 등 중 적어도 하나를 기초로 정상 조직, 피부질환 조직, 피부암 조직을 진단할 수 있도록 설계될 수 있다. 이와 같이, 본 발명의 실시예에 따르면 기존의 피부암 검지 기술의 낮은 민감도와 오진 가능성을 줄일 수 있고, 피부암을 조기 진단을 할 수 있다. 특히, 본 발명의 실시예에 따르면 비정상적인 멜라닌세포의 분화로 인하여 정상이나 피부질환 조직과는 다른 피부암의 조직 특성을 획득함으로써, 피부암을 신속 명확하게 구분할 수 있고, 정량화된 피부암 진단 지표를 제공할 수 있다.
- [0082] 임상 경험이 풍부한 전문의만이 사용 및 해석이 가능한 종래의 기술에 비해, 본 발명의 실시예에 따르면 피부암 조직 표본을 주사탐침 현미경을 이용하여 측정한 물리적/기계적 특성으로 피부질환과 피부암을 구별할 수 있다. 또한, 상술한 시료 조직은 염색된 표본 시료 또는 염색하지 않은 생검된 조직 시편일 수 있다.
- [0083] 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 힘-거리 그래프의 비선형성을 분석하는 방법을 설명하는 도면이고, 도 10은 본 발명의 일 실시예에 따른 조직별 힘-거리 그래프의 비선형성 분포를 비교한 도면이다.
- [0084] 도 9를 참고하여, 도 5의 힘-거리 그래프에서, 측정 지점들에서 획득된 그래프의 비선형성을 판단하는 방법에 대해 구체적으로 설명한다.
- [0085] 각 측정 지점에서 획득한 그래프의 양쪽 끝을 이용하여 직선을 생성하고, 직선에 비하여 실제 그래프가 벗어난 정도를 비선형성으로 표시한다. 복수의 측정 지점들에서 획득한 그래프들의 비선형성의 분포를 파악한다. 비선형성 분포를 이용하여 특정 조직의 힘-거리 그래프의 비선형성을 수치화한다.
- [0086] 도 10을 참고하면, 정상 조직, 피부질환 조직, 피부암 조직 각각의 힘-거리 그래프로부터 계산된 비선형성(Non-linearity, %)의 분포도는 뚜렷하게 구분된다.

[0087] 비선형성의 분포도를 분석한 결과, 비선형성은 역가우시안 분포(Inverse Gaussian)를 따르는 것으로 확인되었으며 역가우시안 분포는 수학식 2와 같이 도출된다.

수학식 2

$$\sqrt{\frac{\lambda}{2\pi x^3}} \exp\left\{-\frac{\lambda}{2\mu^2 x}(x-\mu)^2\right\}, \quad \sigma^2 = \frac{\mu^3}{\lambda}$$

[0088]

[0089] 수학식 2에서, x는 data 값, μ 는 평균 값, λ 는 shape parameter를 의미한다. σ 는 분산을 의미한다.

[0090] 역가우시안 분포에서의 비대칭성(Skewness)은 분포도를 평가하는 하나의 지표이며 수학식 3과 같이 계산될 수 있다.

수학식 3

$$Skewness = 3\sqrt{\frac{\mu}{\lambda}}$$

[0091]

[0092] 도 10을 참고하면, 정상 조직, 피부질환 조직의 힘-거리 그래프로부터 얻어진 비선형성 분포의 평균, 분산, 비대칭도 정도는 피부암에 비하여 낮은 평균, 분산, 비대칭도 값을 가진다. 이러한 결과는 힘-거리 그래프의 비선형적 특성은 피부암을 정상 및 피부질환 조직과 구별할 수 있는 새로운 지표로서의 가능성을 지녔음을 의미한다.

[0093] 도 11의 (a) 내지 (f)는 본 발명의 일 실시예에 따라 피부 조직에서 약 80회 이상(바람직하게는 100회 이상) 측정된 단단함(stiffness) 분포 형태를 하나의 통계량으로 나타낸 도면이고, 도 12의 (a) 내지 (f)는 본 발명의 일 실시예에 따라 피부 조직에서 약 80회 이상(바람직하게는 100회 이상) 측정된 단단함에 대하여 SK(지루각화증) 대비 BCC(기저세포암)의 ROC(Receiver operating characteristic)곡선을 나타낸 도면이며, 도 13의 (a) 내지 (f)는 본 발명의 일 실시예에 따라 피부 조직에서 약 80회 이상(바람직하게는 100회 이상) 측정된 단단함에 대하여 SK 대비 SCC(편평세포암)의 ROC곡선을 나타낸 도면이다.

[0094] 도 11을 참조하면, 어느 하나의 피부 조직에 대하여 측정된 약 80회 이상(바람직하게는 100회 이상)개의 단단함을 중위수(11 내지 13의 (a)), 로그변환한 평균(11 내지 13의 (b)), 최댓값(11 내지 13의 (c)), 최댓값 97.5분위수(11 내지 13의 (d)), 범위(11 내지 13의 (e)), 95%범위(11 내지 13의 (f)) 중 어느 하나의 통계량으로 요약하여 분석할 수 있다. 이 때, 상술한 피부 조직의 단단함이란, 상술한 힘-거리 그래프의 기울기를 의미할 수 있다.

[0095] 상술한 단단함 측정 대상의 각 군별 표본 수는 하기 표 1과 같다.

표 1

[0096]

Group	Number of Case
Normal	7 (18.92%)
SK	6 (16.22%)
BCC	14 (37.84%)
SCC	10 (27.03%)
Total	37 (100.00%)

[0097] 이 때, 어느 하나의 피부 조직에 대하여 약 80회 이상(바람직하게는 100회 이상) 측정하여 얻은 단단함을 Median(중위수), Log_mean(로그변환한 평균), Max(최댓값), Max97.5(최댓값 97.5분위수), Range(범위) 및 Range95(최댓값 97.5분위수 - 최솟값 2.5분위수) 중 어느 하나의 통계량으로 나타낼 수 있다. SK 대비 BCC 및

SK 대비 SCC를 각 통계량으로 나타낸 결과는 하기 표 2와 같다.

표 2

Statistic	SK vs BCC			
	AUC [95% C.I.]	기준값	민감도(%)	특이도(%)
Median	0.85 [0.64, 1.00]	101.11	85.71	83.33
Log_mean	0.88 [0.71, 1.00]	4.70	92.86	83.33
Max	0.82 [0.63, 1.00]	1750	64.29	100.00
Max97.5	0.73 [0.48, 0.97]	1110	78.57	66.67
Range	0.82 [0.63, 1.00]	1733.42	64.29	100.00
Range95	0.71 [0.45, 0.97]	1089.90	78.57	66.67
Statistic	SK vs SCC			
	AUC [95% C.I.]	기준값	민감도(%)	특이도(%)
Median	0.92 [0.77, 1.00]	103.88	90.00	83.33
Log_mean	0.93 [0.79, 1.00]	4.72	100.00	83.33
Max	0.46 [0.12, 0.80]	1255	50.00	66.67
Max97.5	0.59 [0.24, 0.95]	1006.05	80.00	50.00
Range	0.47 [0.12, 0.81]	1269.78	60.00	66.67
Range95	0.58 [0.23, 0.94]	982.24	80.00	50.00

도 12 및 13을 참조하면, 상기 표 2의 결과 중 통계량 Max, Max97.5, Range, Range95의 경우, AUC (Area under the ROC curve) 값이 낮아 고려하지 않고, 통계량이 Median일 때 SK 대비 BCC의 AUC 값은 0.85 (95% CI=0.64, 1.00)이고 SK 대비 SCC의 AUC 값은 0.92 (95% CI=0.77, 1.00)이며, 통계량이 Log_mean일 때 SK 대비 BCC의 AUC 값은 0.88 (95% CI=0.71, 1.00)이고 SK 대비 SCC의 AUC 값은 0.93 (95% CI=0.79, 1.00) 으로 높아 정확도 높게 SK와 BCC 또는 SK와 SCC를 구분할 수 있다.

구체적으로, 어느 하나의 피부 조직에서 약 80개 이상(바람직하게는 100개 이상)의 단단함 값을 Median으로 요약하였을 때, 101.11 이상이면 BCC로 판단할 수 있고, 103.88 이상이면 SCC로 판단할 수 있음을 알 수 있다. 또한, 어느 하나의 피부 조직에서 약 80개 이상(바람직하게는 100개 이상)의 단단함 값을 Log_mean으로 요약하였을 때, 4.70 이상이면 BCC로 판단할 수 있고, 4.72 이상이면 SCC로 판단할 수 있음을 알 수 있다.

즉, 어느 하나의 피부 조직에서 약 80개 이상(바람직하게는 100개 이상)의 단단함 값을 Median으로 요약하였을 때 기 결정된 수치 이상(바람직하게는, 약 101 이상)이면 피부암으로 판단할 수 있고, 어느 하나의 피부 조직에서 약 80개 이상(바람직하게는 100개 이상)의 단단함 값을 Log_mean으로 요약하였을 때 기 설정된 수치 이상(바람직하게는, 약 4.7 이상)이면 피부암으로 판단할 수 있다.

또한, 상술한 주사탐침 현미경 시스템(20)의 제어기(500)는 피부 시료 조직에서 복수의 측정 지점들에 대하여 80회 이상(바람직하게는 100회 이상) 힘에 따른 거리 정보를 획득하고, 획득한 힘에 따른 거리 정보를 기초로 단단함(stiffness) 값을 획득할 수 있다. 이 때, 단단함 값을 중위값으로 분석하였을 때 기 결정된 수치 이상(바람직하게는, 약 101 이상)이거나 로그변환한 평균으로 분석하였을 때 기 설정된 수치 이상(바람직하게는, 약 4.70 이상)인 경우, 제어기(500)는 피부 시료 조직을 피부암으로 판단할 수 있다.

도 14의 (a) 내지 (g)는 본 발명의 일 실시예에 따라 Normal군 7개 표본의 밀도-단단함 그래프를 나타낸 도면이고, 도 15의 (a) 내지 (f)는 본 발명의 일 실시예에 따라 SK군 6개 표본의 밀도-단단함 그래프를 나타낸 도면이고, 도 16의 (a) 내지 (h)는 본 발명의 일 실시예에 따라 BCC군 8개 표본의 밀도-단단함 그래프를 나타낸 도면이고, 도 17의 (a) 내지 (f)는 본 발명의 일 실시예에 따라 BCC군 6개 표본의 밀도-단단함 그래프를 나타낸 도면이고, 도 18의 (a) 내지 (h)는 본 발명의 일 실시예에 따라 SCC군 8개 표본의 밀도-단단함 그래프를 나타낸 도면이며, 도 19의 (a) 내지 (b)는 본 발명의 일 실시예에 따라 SCC군 2개 표본의 밀도-단단함 그래프를 나타낸 도면이다.

도 14 내지 도 19를 참조하면, Normal군, SK군, BCC군 및 SCC군 각각에서의 밀도-단단함 그래프를 확인할 수 있다. 이 때, 파란색 표시는 median(중위값)을 의미할 수 있다.

또한, Normal군, SK군, BCC군 및 SCC군 각각에서 하나의 피부 조직에 대해 약 80회 이상(바람직하게는 100회 이상) 측정된 단단함 분포표는 하기 표 3과 같다.

표 3

[0106]

ID	N	mean	sd	min	median	max
Normal	N	mean	sd	min	median	max
17_11681	275	78.51	83.42	11.12	49.3	690.83
17_11688	95	50.71	47.34	10.69	32.04	244.09
17_11689	94	137.65	130.49	8.41	107.8	900.06
17_12145	99	39.16	46.26	5.56	22.16	373.61
17_12149	74	11.26	8.25	1.77	7.94	38.22
17_12330	100	28.28	49.36	7.39	20.05	503.77
17_13111	99	102.84	70.53	21.22	84.28	378.15
Total	836	68.26	83.04	1.77	41.85	900.06
SK	N	mean	sd	min	median	max
17_11682	293	121.24	105.72	15.32	86.02	679.19
17_12141	96	174.49	243.21	8.25	100.3	1340
17_12146	54	14.54	18.52	2.19	6.47	97.61
17_12148	92	227.65	258.04	17.5	129.09	1290
17_12823	97	196.9	311.65	7.93	91.12	1720
17_12824	93	203.89	301.46	10.49	93.03	1730
Total	725	154.57	219.74	2.19	86.69	1730
BCC	N	mean	sd	min	median	max
17_11683	297	33.05	49.43	5.42	24.05	784
17_11684	97	252.45	330.78	8.74	110.64	1770
17_11685	96	338.67	609.12	15.73	145.13	4050
17_11686	93	321.1	635.55	7.44	106.22	3660
17_11687	97	223.27	360.01	12.94	101.93	2280
17_12142	99	437.86	603.02	14.91	183.1	2790
17_12143	95	328.84	379.97	11.91	195.41	1780
17_12144	96	296.94	367.36	19.39	155.1	1660
17_12332	95	293.29	296.97	28.69	185.79	1590
17_12334	63	187.66	208.68	13.89	100.24	949.96
17_12335	87	297.98	345.33	43.25	170.96	2060
17_12821	91	310.63	400.6	9.59	126.65	1860
17_12825	90	195.39	266.12	22.67	127.22	1770
17_12827	94	187.51	211.46	14.29	115.1	1330
Total	1490	235.25	388.81	5.42	101.13	4050
SCC	N	mean	sd	min	median	max
18_3581	96	278.3	304.69	23.97	179.48	1600
18_3582	96	259.38	338.42	16.84	128.31	1760
18_3583	95	274.03	332.05	19.82	149.36	1770
18_3584	95	250.37	285.81	22.94	153.05	1290
18_3585	88	337.45	354.21	12.29	172.99	1490
18_3586	95	236.05	250.69	20.71	142.55	1090
18_3587	92	202.31	237.81	31.44	109.47	1220
18_3588	96	182.23	177.84	13.1	130.82	1020
18_3589	95	199.96	248.91	21.63	99.67	1170
18_3590	92	176.79	200.32	11.17	107.46	1120
Total	940	239.28	281.29	11.17	131.98	1770

[0107]

상기 표 3 및 도 14 내지 도 19를 통해, 전반적으로 Normal군보다는 SK군에서 단단함 분포가 우측으로 퍼져있음을 알 수 있고, SK군보다는 BCC군 또는 SCC군에서 단단함 분포가 우측으로 퍼져있는 경향이 있음을 알 수 있다. 따라서, 피부 조직에서의 단단함 분포를 밀도-단단함 그래프로 나타내었을 때 상대적으로 우측으로 퍼져있는 경향을 보인다면 해당 피부 조직은 피부암(BCC 또는 SCC)일 확률이 높은 것임을 알 수 있다.

[0108]

따라서, 상술한 주사탐침 현미경 시스템(20)의 제어기(500)는 두 개 이상의 피부 시료 조직 각각에서 복수의 측정 지점들에 대하여 80회 이상(바람직하게는 100회 이상) 힘에 따른 거리 정보를 획득하고, 획득한 힘에 따른 거리 정보를 기초로 단단함(stiffness) 값을 획득하며 두 개 이상의 시료 조직 각각에 대한 밀도-단단함 그래프

를 생성할 수 있다. 이 때, 두 개 이상의 시료 조직 중 어느 하나의 시료 조직의 밀도-단단함 그래프가 상대적으로 우측으로 더 분포된 형상을 나타낸 경우, 제어기(500)는 상기 어느 하나의 시료 조직을 피부암으로 판단할 수 있다.

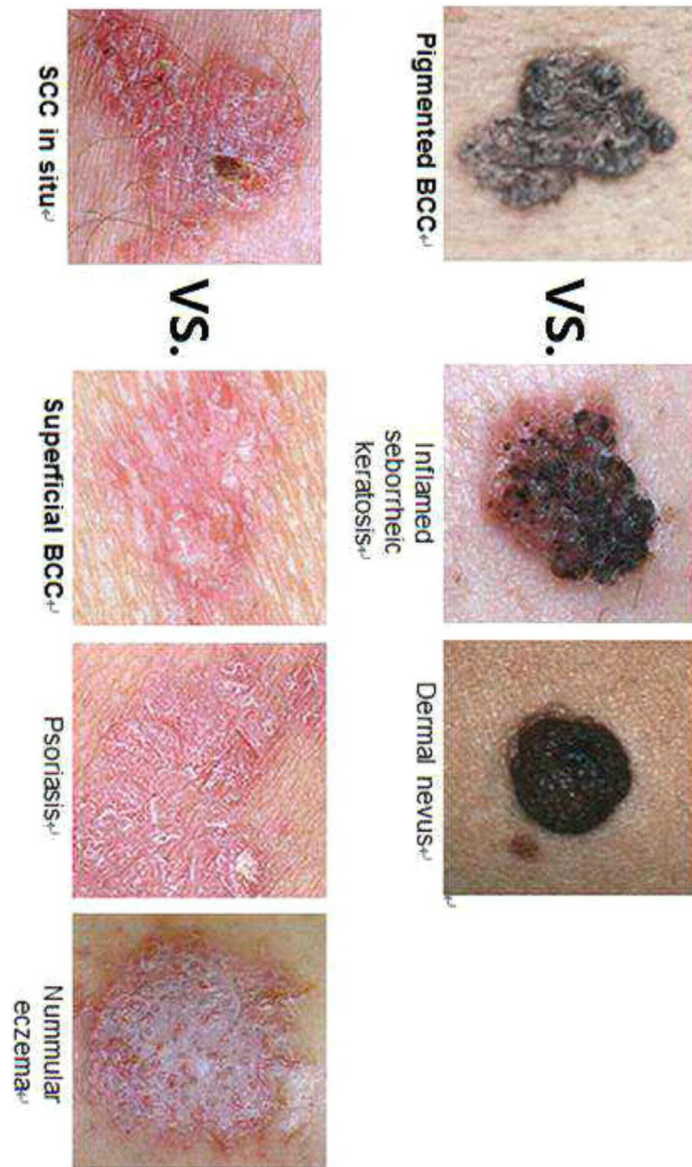
[0109] 이상에서 대표적인 실시예를 통하여 본 발명에 대하여 상세하게 설명하였으나, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 상술된 실시예에 대하여 본 발명의 범주에서 벗어나지 않는 한도 내에서 다양한 변형이 가능함을 이해할 것이다. 그러므로 본 발명의 권리범위는 설명된 실시예에 국한되어 정해져서는 안 되며, 후술하는 특허청구범위뿐만 아니라 이 특허청구범위와 균등한 것들에 의해 정해져야 한다.

부호의 설명

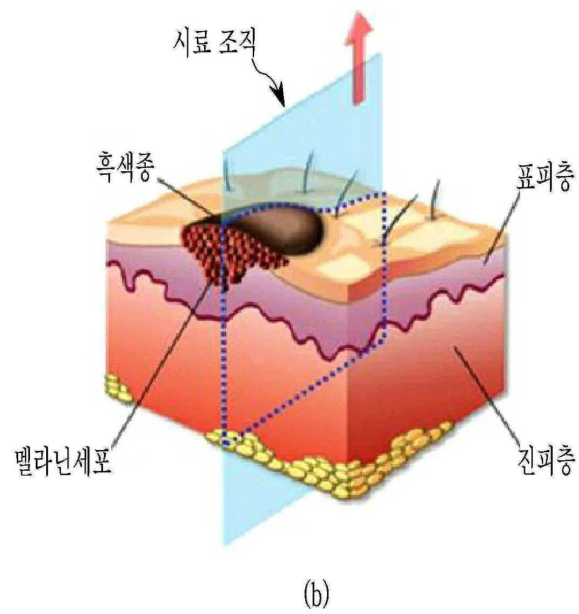
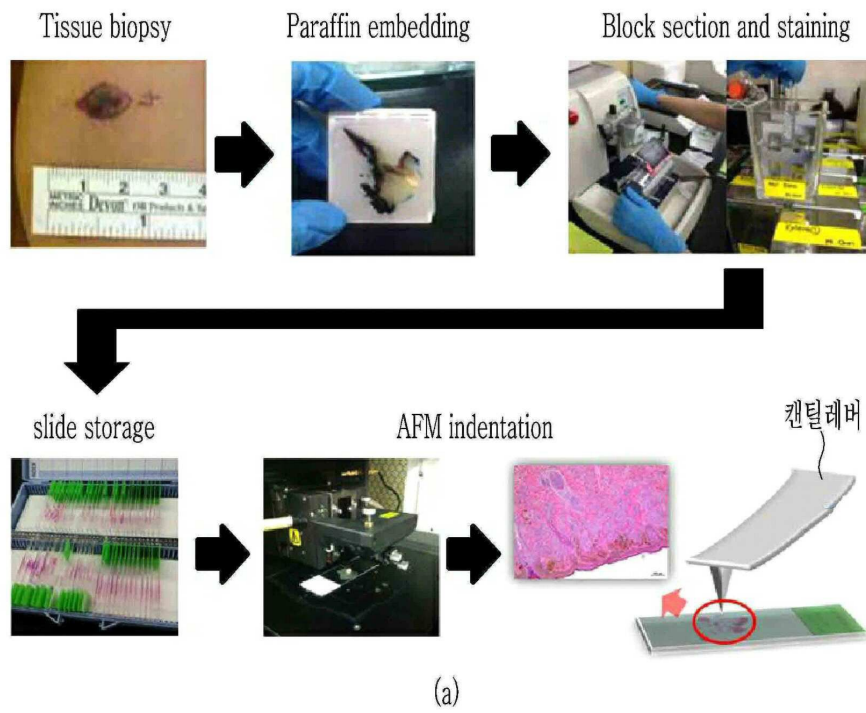
[0110] 10 : 피부 시료 조직
20 : 주사탐침 현미경 시스템
100 : 캔틸레버
200 : 레이저
300 : 광학 검출기
400 : 압전 구동기
500 : 제어기

도면

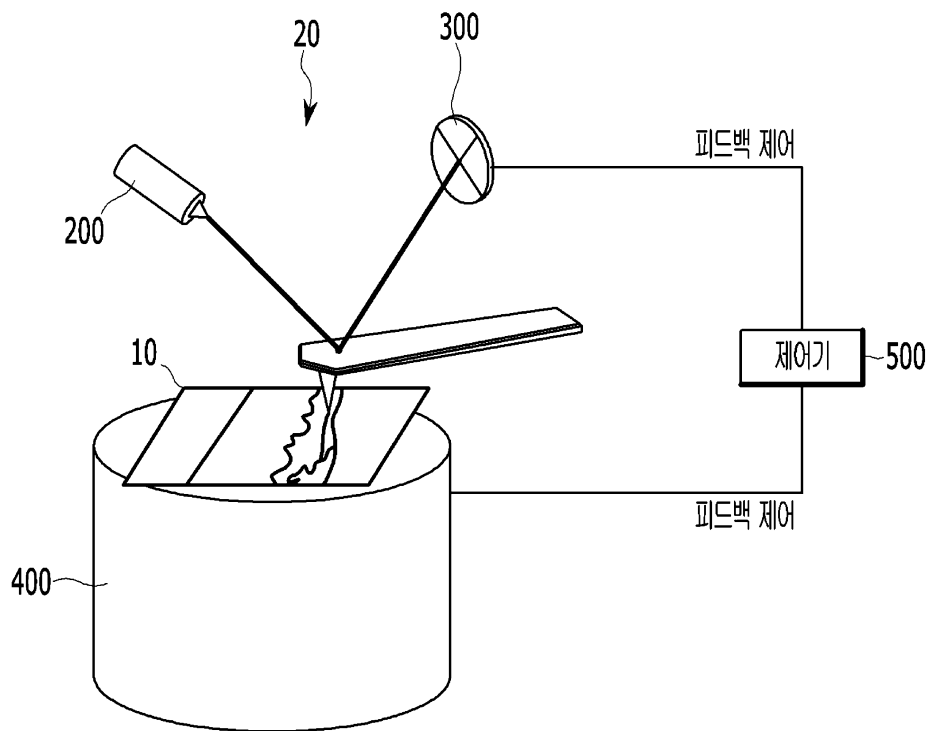
도면1



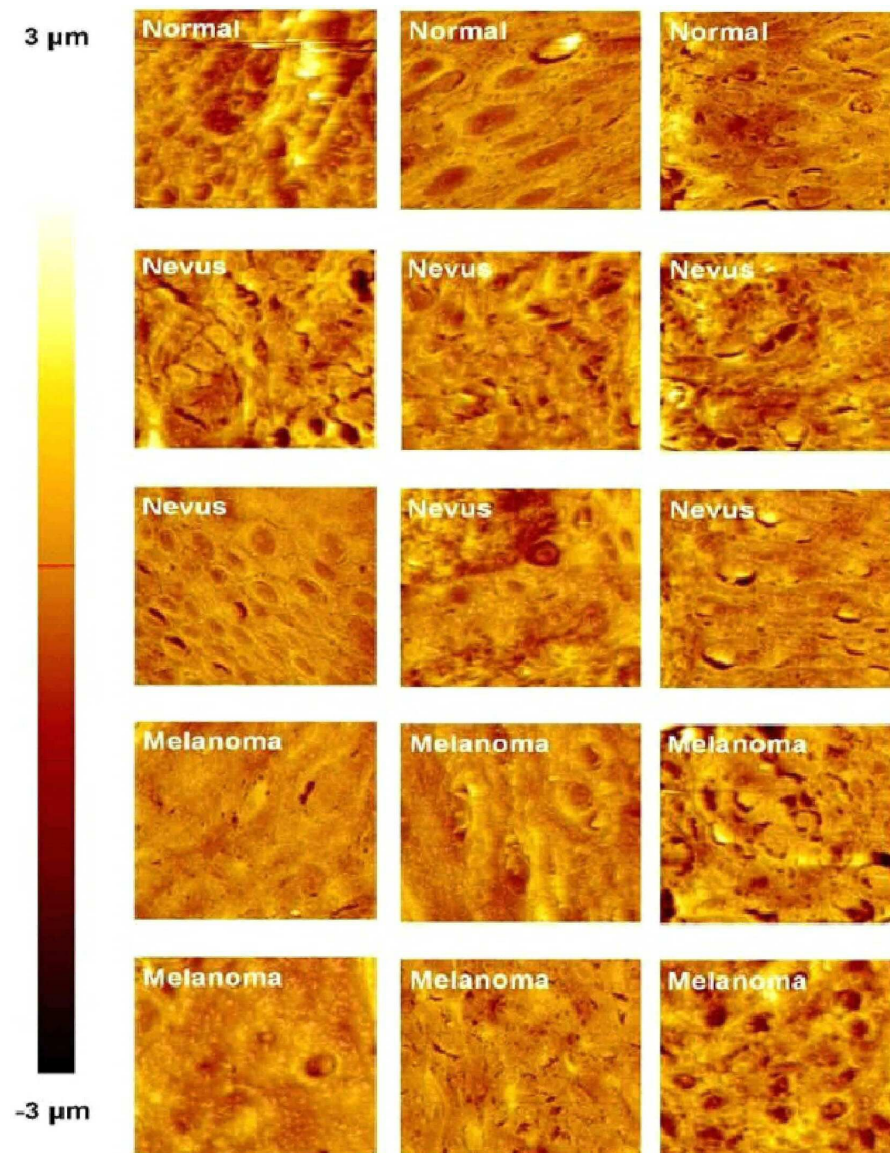
도면2



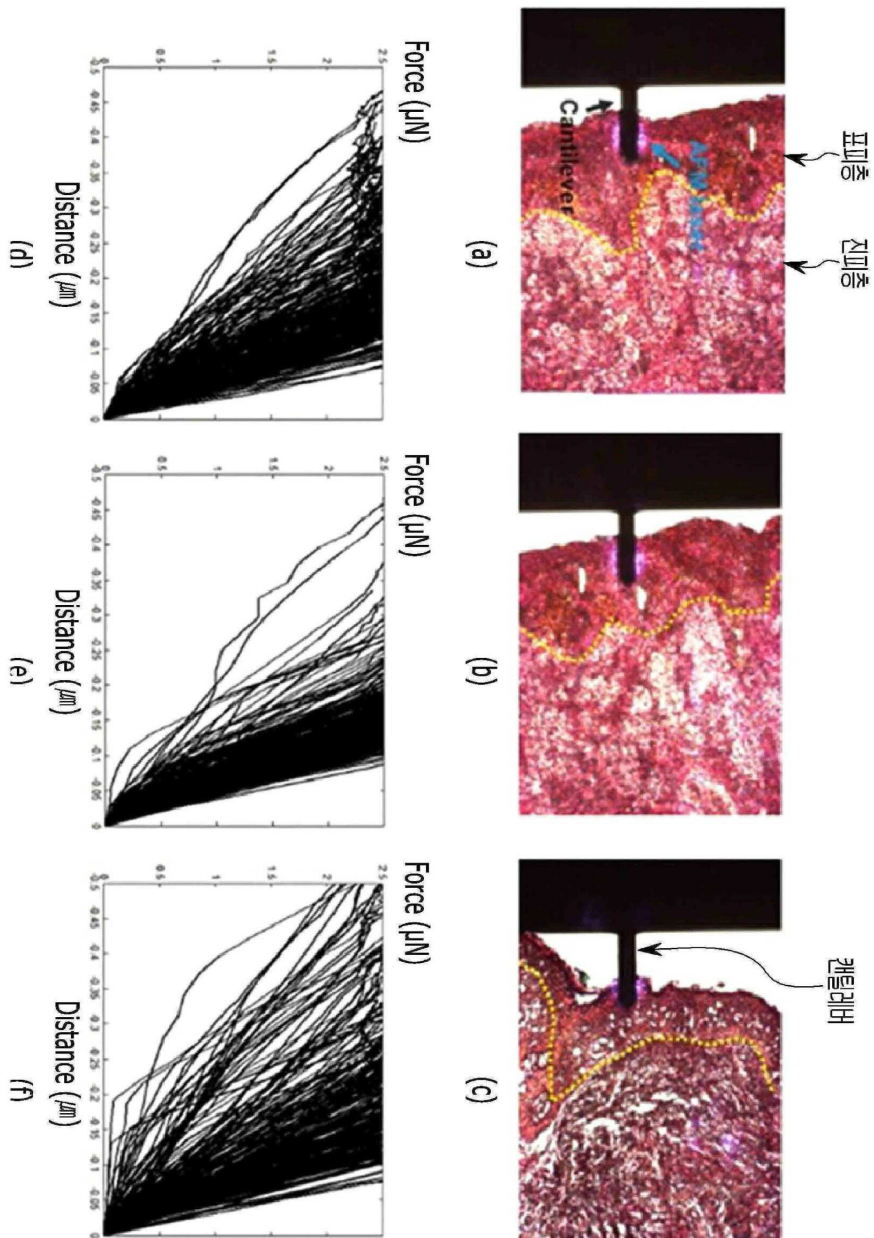
도면3



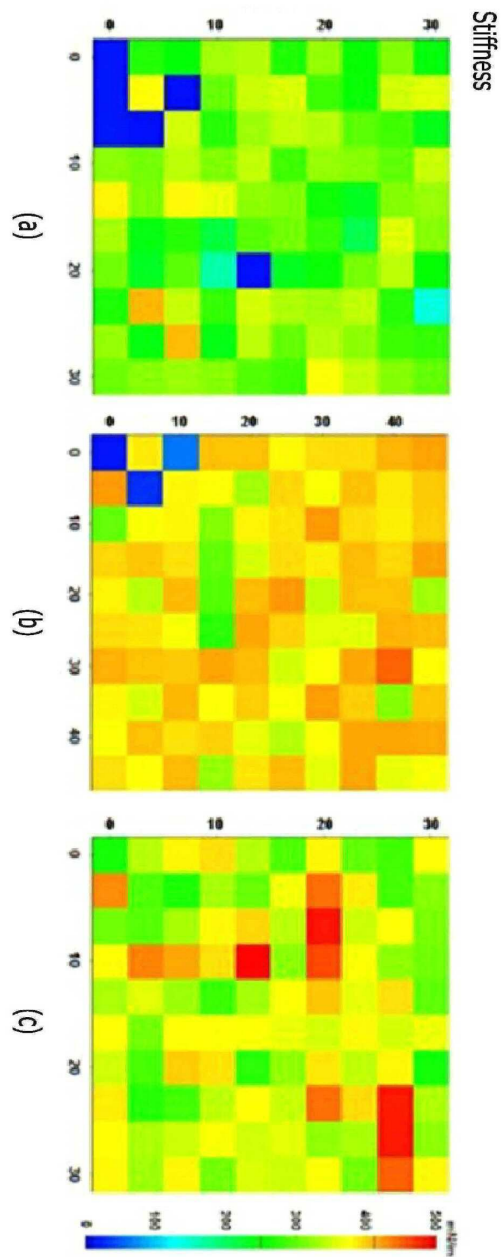
도면4



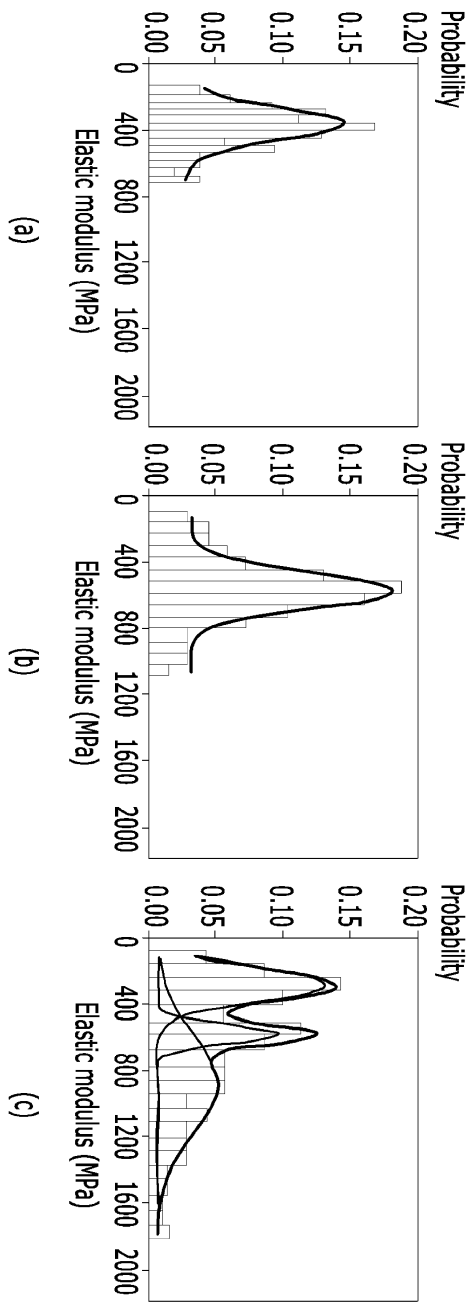
도면5



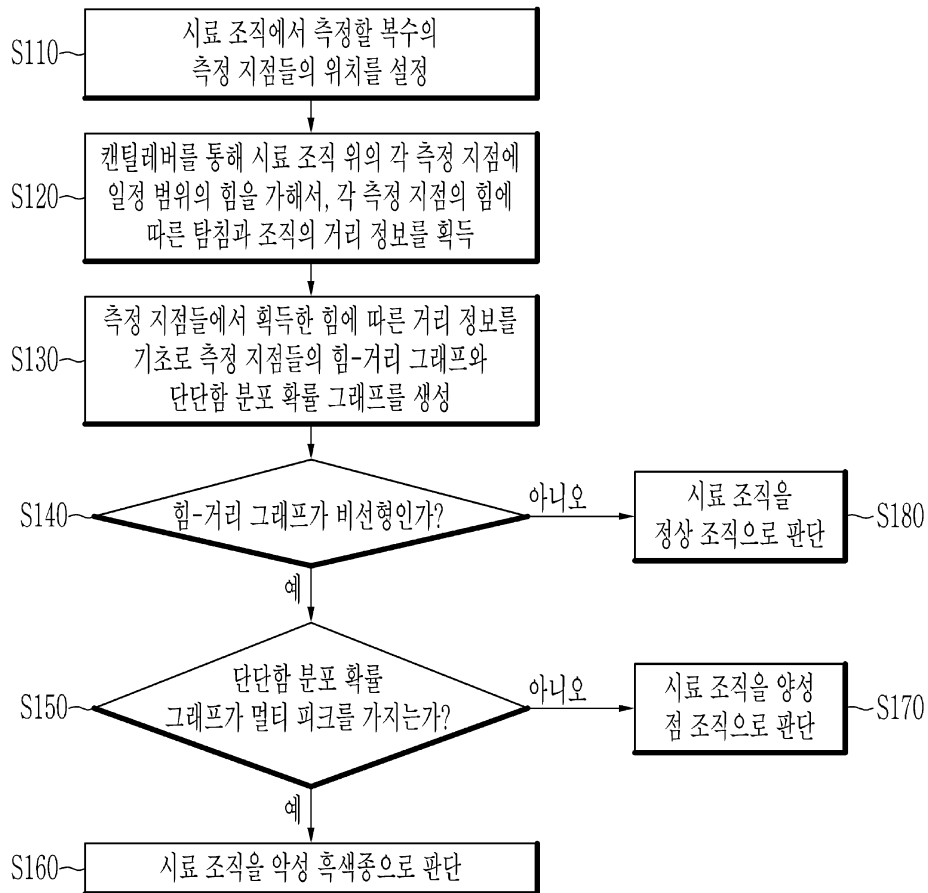
도면6



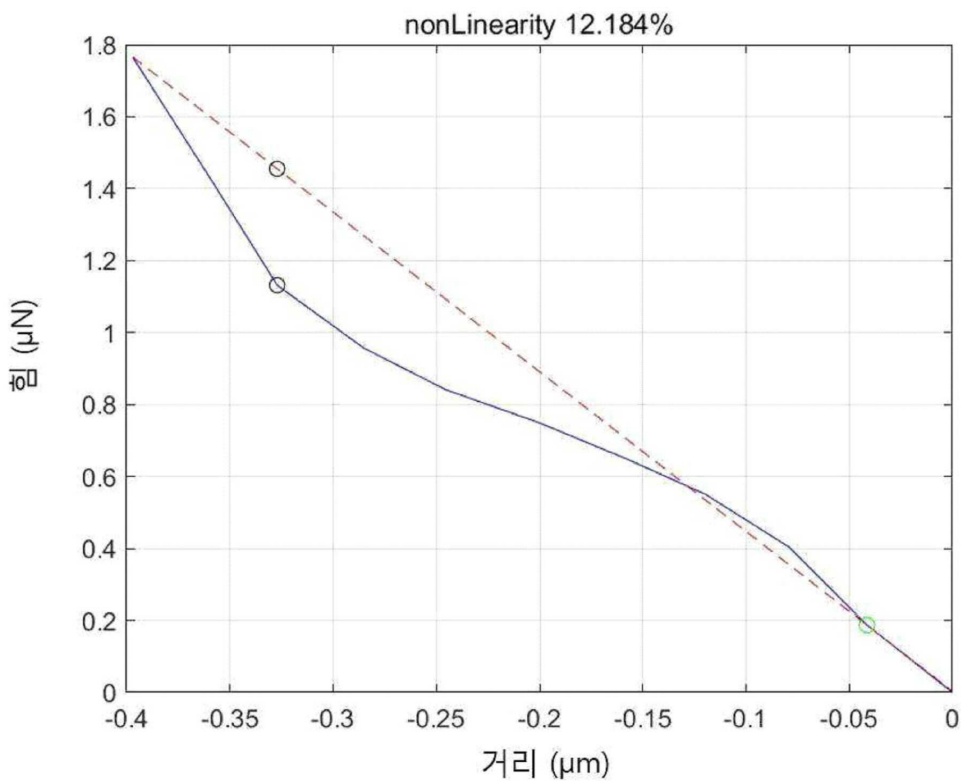
도면7



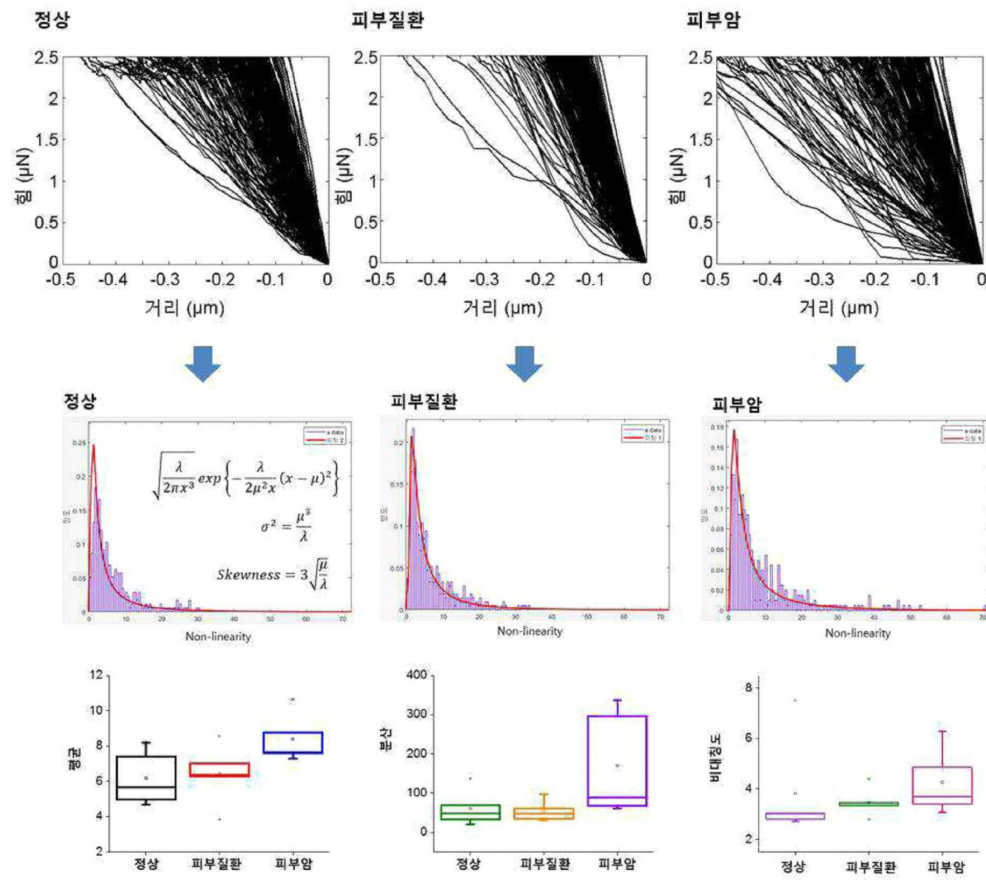
도면8



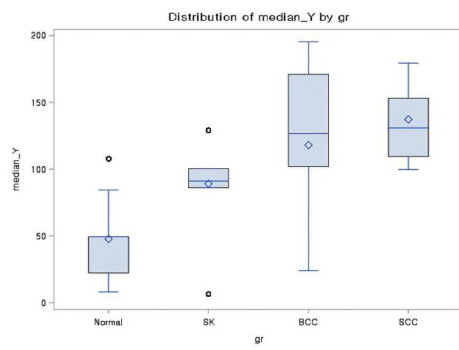
도면9



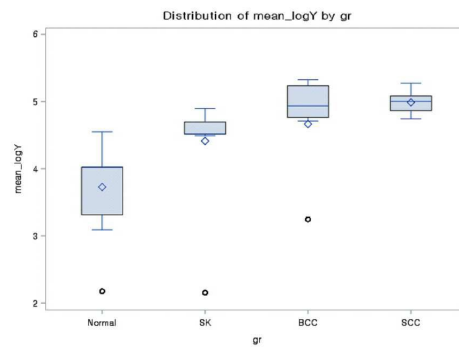
도면10



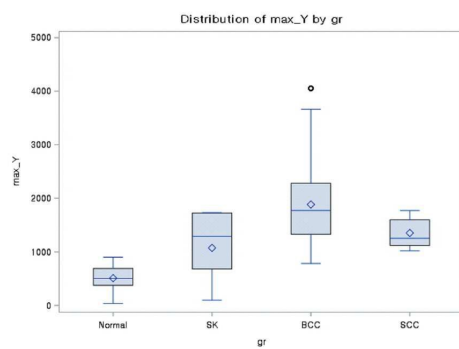
도면11



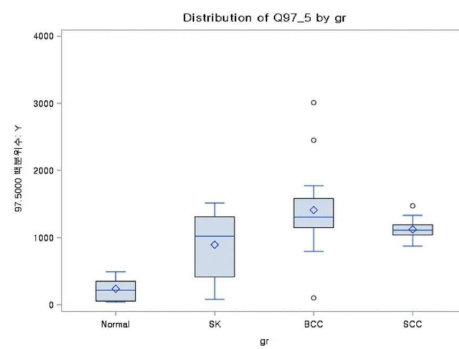
(a)



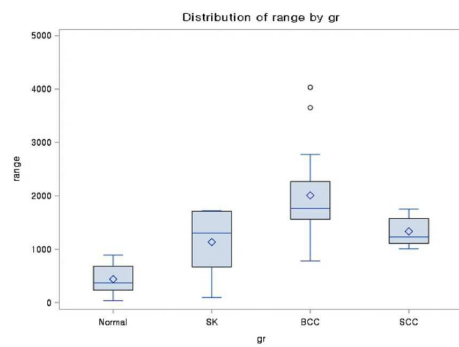
(b)



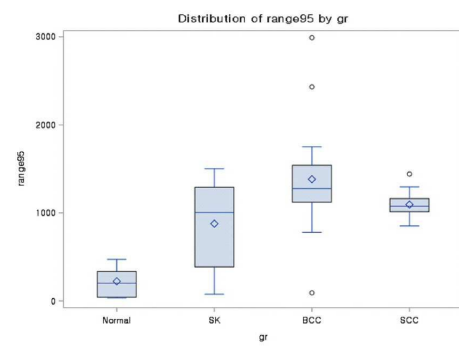
(c)



(d)

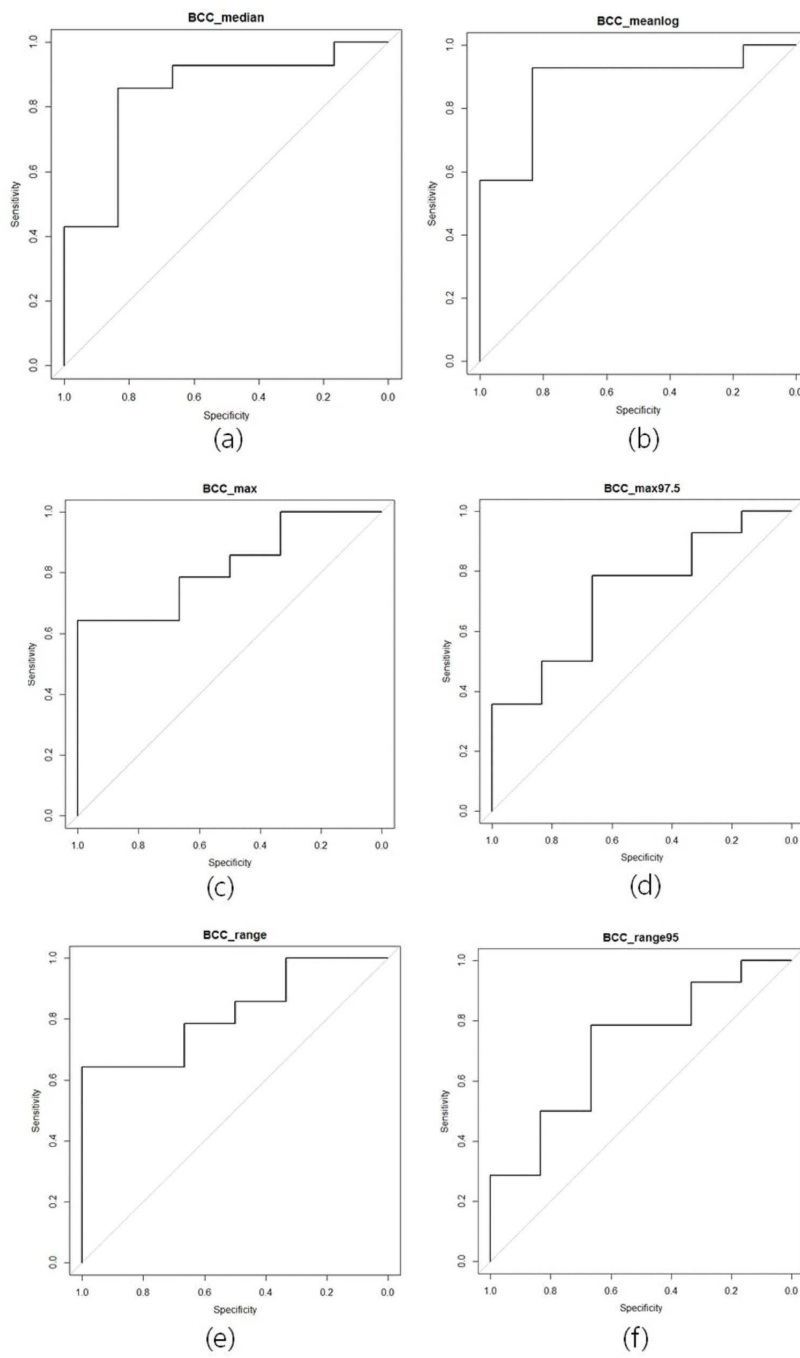


(e)

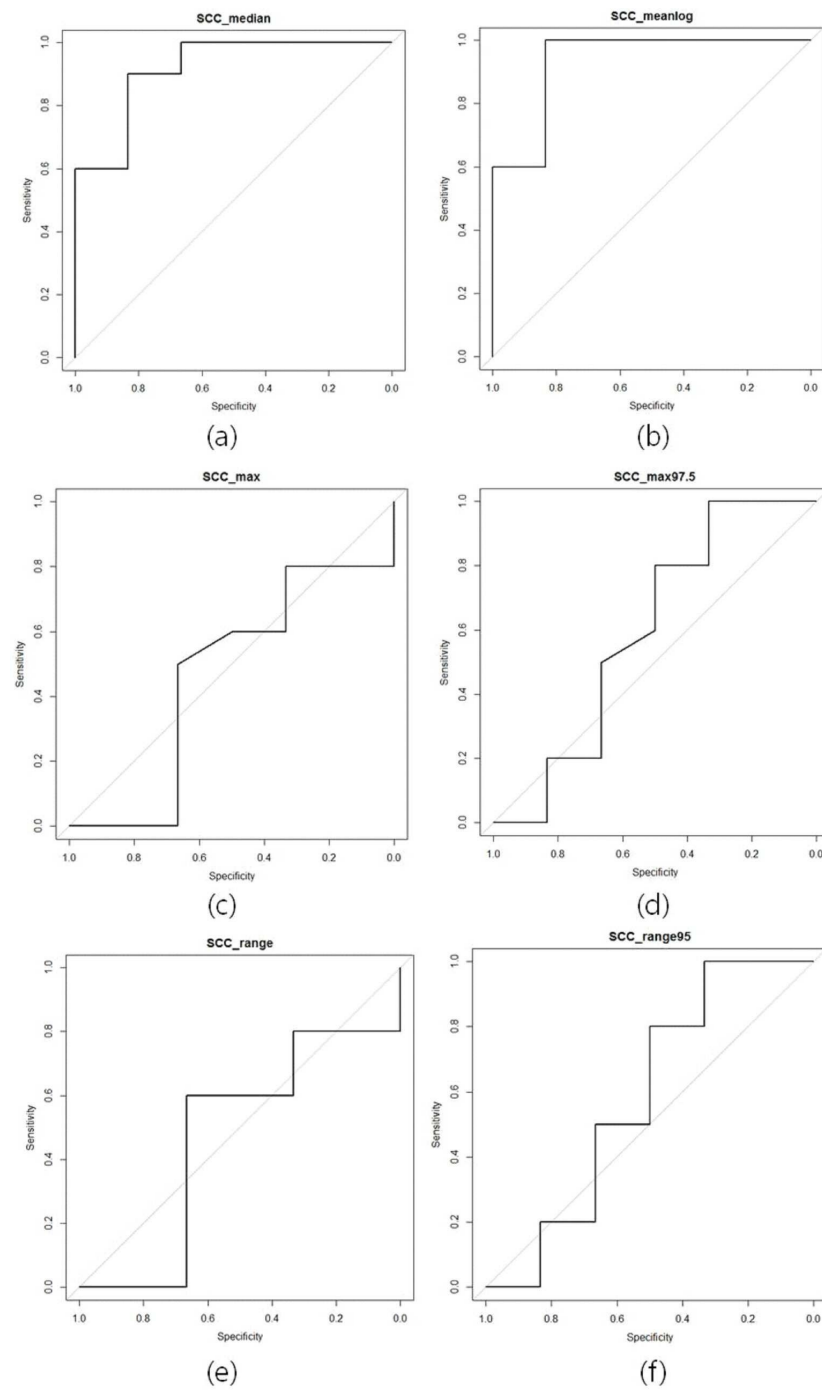


(f)

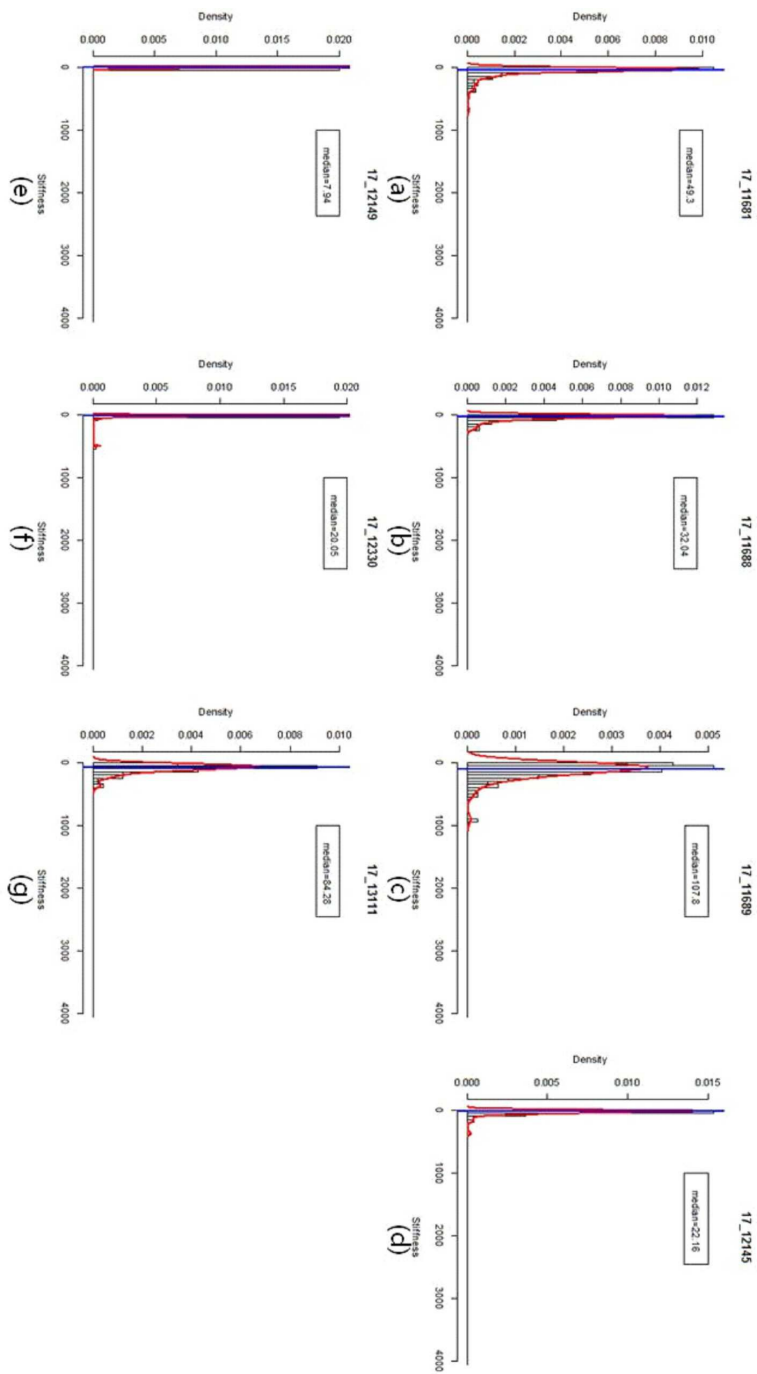
도면12



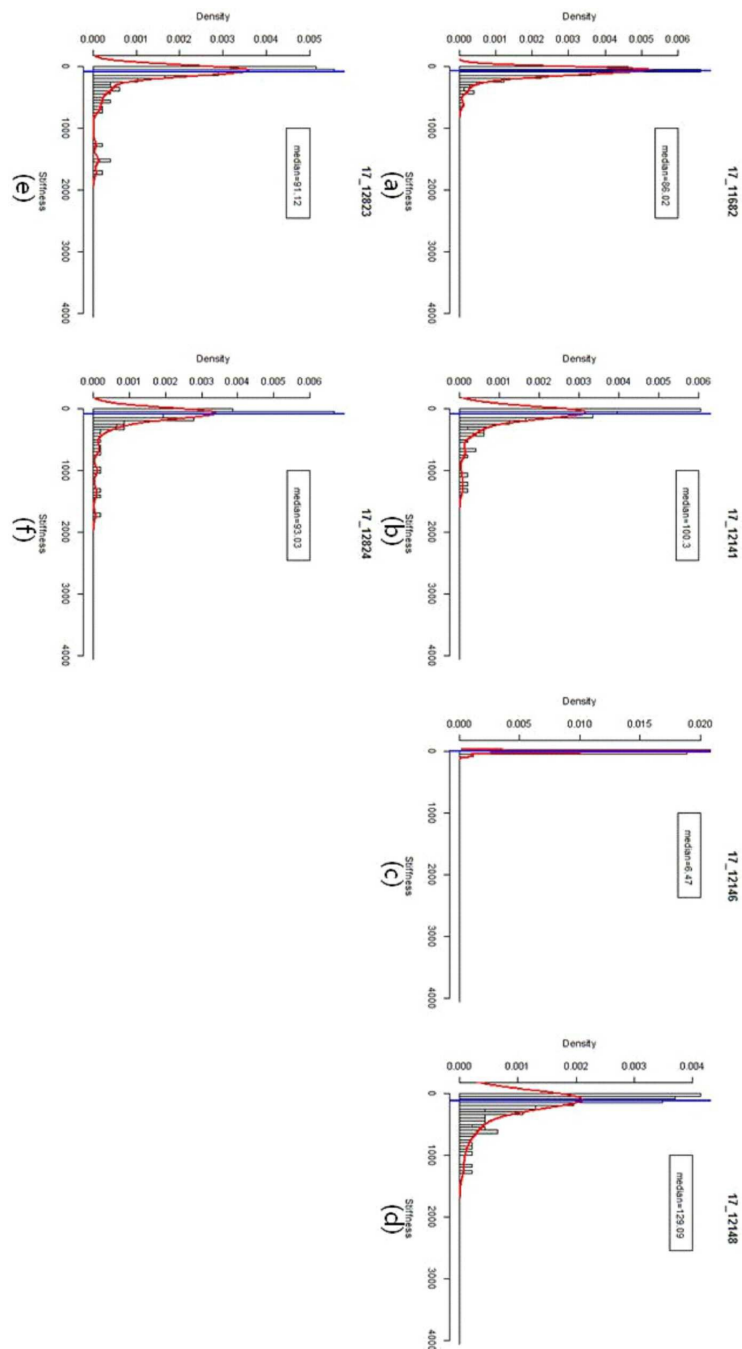
도면13



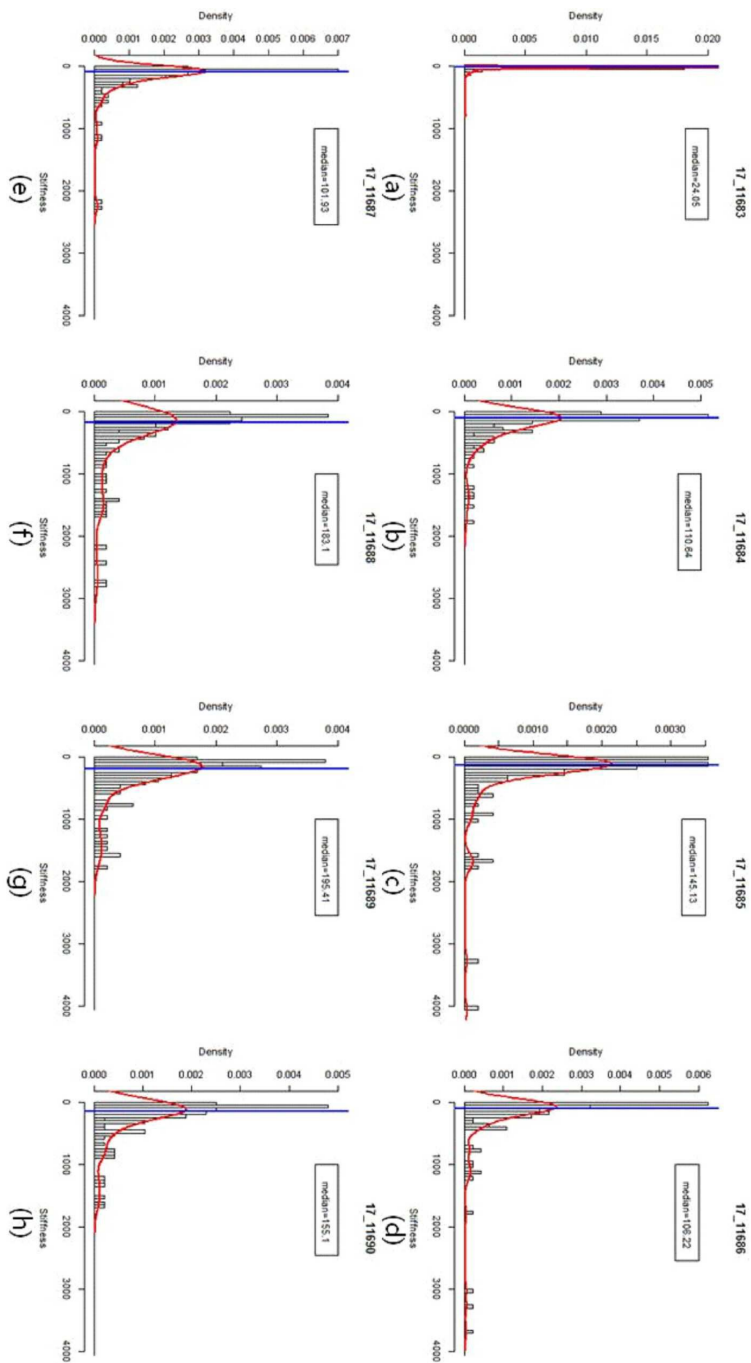
도면14



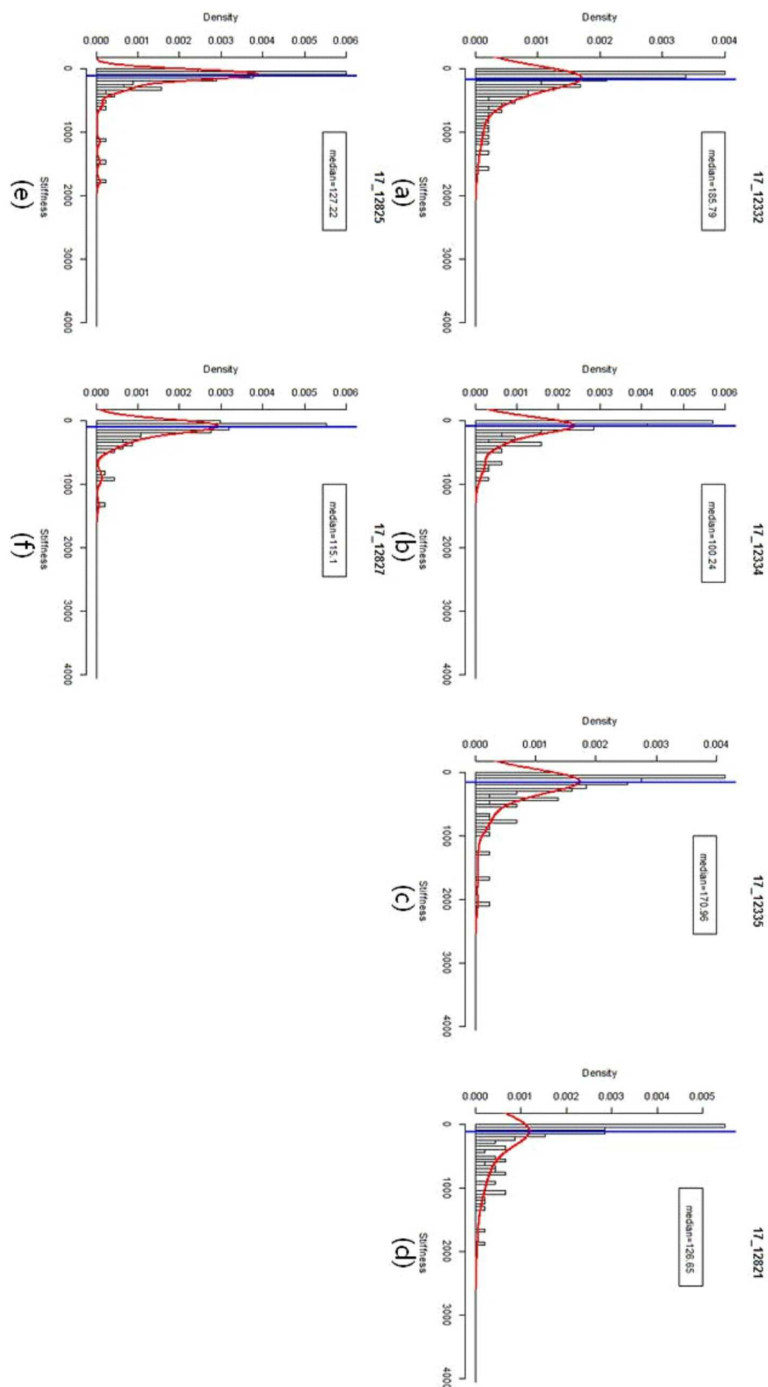
도면15



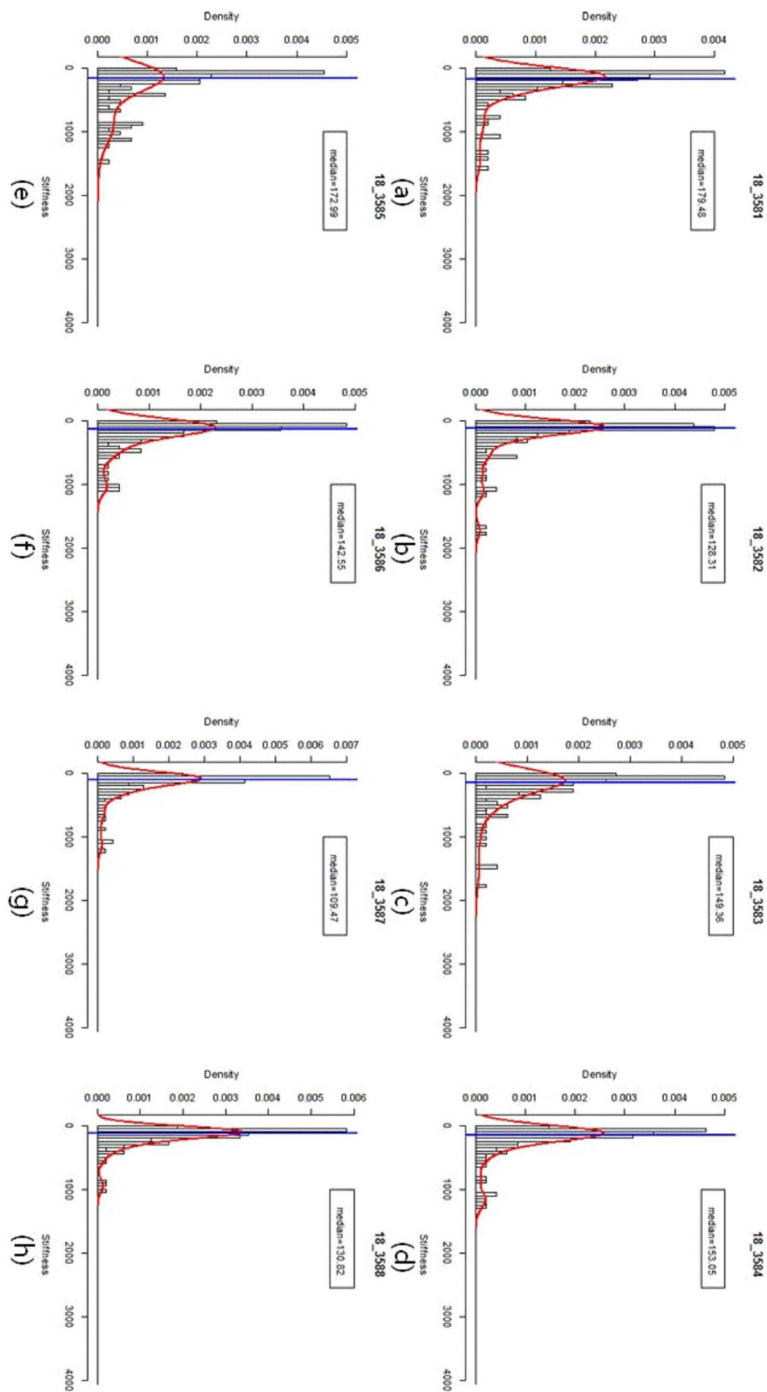
도면16



도면17



도면18



도면19

