(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0010101
(43) 공개일자 2021년01월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/16 (2006.01) *A61B 5/00* (2021.01)
A61B 5/055 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/165 (2013.01)
A61B 5/0042 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0087556
(22) 출원일자 2019년07월19일
심사청구일자 2019년07월19일

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
태우석
강원도 춘천시 퇴계로 220-20 현대아파트 303동 202호
함병주
서울특별시 중구 소공로 35 남산롯데캐슬아이리스 102동 1503호
한규만
서울특별시 은평구 백련산로 38 백련산 힐스테이트 2차 203동 1003호
(74) 대리인
공병욱

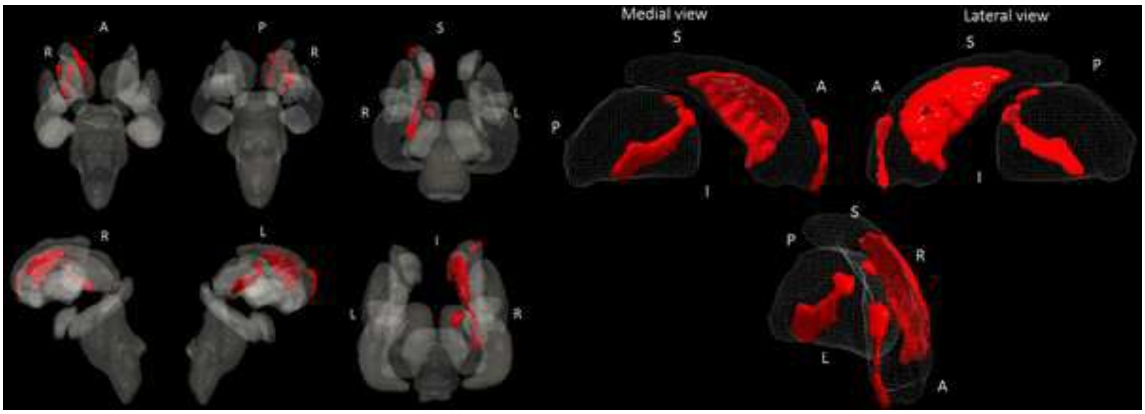
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 **뇌 MRI 분석을 이용한 치료 저항성 우울증 진단 방법**

(57) 요 약

본 발명은 뇌 MRI 분석을 이용한 치료 저항성 우울증 진단 방법에 관한 것으로, 본 발명의 방법을 이용하는 경우 MRI 영상만으로도 간편하고 효율적으로 치료 저항성 우울증을 진단할 수 있으므로, 치료 저항성 우울증의 진단 및 예후 예측 용도로 유용하게 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61B 5/055 (2021.01)
A61B 5/7275 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711083760
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명 혈액·뇌영상 기반 우울증 진단 및 예후예측 시스템 개발
기 여 율 1/3
과제수행기관명 고려대학교
연구기간 2019.03.01 ~ 2020.02.29
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711081328
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 바이오.의료기술개발(R&D)
연구과제명 우울증 진단/치료 의사결정 보조시스템 개발을 위한 뇌영상-오믹스 기반 빅데이터 구축 및 임상 검증 연구
기 여 율 1/3
과제수행기관명 고려대학교
연구기간 2019.01.01 ~ 2019.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711081999
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 뇌과학원천기술개발(R&D)
연구과제명 정서장애 환자 고삐핵 신경회로 자기공명영상(DTI) 변조분석을 통한 진단기술 개발
기 여 율 1/3
과제수행기관명 고려대학교
연구기간 2019.01.01 ~ 2019.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

다음의 단계를 포함하는 치료 저항성 우울증(Treatment-resistant depression) 진단을 위한 정보제공방법:

a) 피질하핵(subcortical nuclei)의 MRI 이미지를 획득하는 단계;

b) 자동화 세그멘테이션(automated segmentation)을 수행하는 단계; 및

c) 획득된 세그멘테이션에 근거하여, 평균 표면으로부터 피질하핵의 스칼라 거리(scalar distances; SD) 값을 측정하는 단계.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 방법은 다음의 단계를 더 포함하는 것인, 방법:

d) 측정된 스칼라 거리 값을 특정한 기준 값과 비교하여 피검자의 주요 우울 장애 유무가 판정되는 단계.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 특정한 기준 값은 임상적 의미와 통계적 의미를 고려하여 결정되고, 상기 스칼라 거리 값이 상기 기준 값보다 크거나 작은 경우 피검자가 주요 우울 장애가 있다고 판정되는 것인, 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 피질하핵은 양쪽 미상핵(caudate nucleus), 측좌핵(nucleus accumbens), 창백핵(pallidum), 조가비핵(putamen), 시상(thalami), 해마(hippocampi) 및 편도체(amygdalae), 및 뇌줄기(brainstem)로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상을 포함하는 것인, 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 피질하핵은 양쪽 시상을 포함하는 것인, 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 MRI는 T1-강조 MRI인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 뇌 MRI 분석을 이용한 치료 저항성 우울증 진단 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 치료 저항성 우울증(Treatment-resistant Depression; TRD)은 일반적인 치료 약에 반응을 보이지 않는 우울 장애로, 이러한 증상을 가진 환자는 다양한 처방 약과 치료법을 동원하여도 병세가 호전되지 않는 것으로 알려져 있다.

[0003] 영국 국립 보건 임상 연구소(NICE 가이드)에 따르면, 2가지 종류의 항우울제를 처방 받아도 원하는 치료 결과가 나오지 않는 경우에 해당 환자를 치료 저항성 우울증(TRD)라고 진단하고 있다. 이러한 치료 저항성 우울증은 충족되지 못한 의료상의 니즈가 높은 데다 전 세계 환자 수가 1억명 안팎에 이를 것이라 추정되고 있다.

[0004] 한편, 표면-기반 버텍스 분석(surface-based vertex analysis; SVA)은 표면 간의 상대 거리를 비교함으로써 뇌 구조를 정량적으로 측정하는 방법으로, SVA는 다른 각도에서 구조적 형태를 검사하여 기존 결과에 대한 특정 교차 검증을 제공할 수 있으므로, 기존 구조 분석 방법의 가치 있는 추가 기능으로 여겨지고 있다.

[0005] 그러나, 아직까지 SVA를 치료 저항성 우울증 환자의 뇌 MRI 이미지에 적용한 사례는 많지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 국내공개특허 제10-2017-0048638호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명자들은 뇌 MRI 이미지를 이용하여 치료 저항성 우울증을 진단할 수 있는 방법을 개발하고자 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 버텍스(vertex) 분석 방법을 이용하여 피질하핵(subcortical nuclei) 부위의 형태를 평가하고, 이로부터 치료 저항성 우울증 환자를 진단할 수 있음을 규명함으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.

[0008] 따라서, 본 발명의 목적은 치료 저항성 우울증(Treatment-resistant Depression) 진단을 위한 정보제공방법을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 다른 목적은 치료 저항성 우울증 예후 측정을 위한 정보제공방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명자들은 뇌 MRI 이미지를 이용하여 치료 저항성 우울증을 진단할 수 있는 방법을 개발하고자 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 버텍스(vertex) 분석 방법을 이용하여 피질하핵(subcortical nuclei) 부위의 형태를 평가하고, 이로부터 치료 저항성 우울증 환자를 진단할 수 있음을 규명하였다.

[0011] 본 발명은 치료 저항성 우울증(Treatment-resistant Depression) 진단 및 이의 예후 측정을 위한 정보제공방법에 관한 것이다.

[0012] 이하, 본 발명을 더욱 자세히 설명하고자 한다.

[0014] 본 발명의 일 양태는 다음의 단계를 포함하는 치료 저항성 우울증(Treatment-resistant Depression) 진단을 위한 정보제공방법에 관한 것이다.

[0015] a) 피질하핵(subcortical nuclei)의 MRI 이미지를 획득하는 단계;

[0016] b) 자동화 세그멘테이션(automated segmentation)을 수행하는 단계; 및

[0017] c) 획득된 세그멘테이션에 근거하여, 평균 표면으로부터 피질하핵의 스칼라 거리(scalar distances; SD) 값을 측정하는 단계.

[0018] 상기 방법은 MRI 이미지를 이용하여 표면-기반 버텍스 분석(SVA) 시, 주요 우울 장애 환자와 정상인을 구별할 수 있도록 설계되었다.

[0019] 상기 방법은 다음의 단계를 더 포함할 수 있다.

[0020] d) 측정된 스칼라 거리 값을 특정한 기준 값과 비교하여 피검자의 주요 우울 장애 유무가 판정되는 단계.

[0021] 본 발명에서 "치료 저항성 우울증(Treatment-resistant Depression)"은 일반적인 치료제(항우울제)에 반응을 보이지 않는 우울 장애를 의미한다.

[0022] 이하, 본 발명의 치료 저항성 우울증 진단을 위한 정보제공방법에 대하여 상세히 설명한다.

[0023] a) 단계

[0024] 상기 피질하핵은 양쪽 미상핵(caudate nucleus), 측좌핵(nucleus accumbens), 창백핵(pallidum), 조가비핵(putamen), 시상(thalami), 해마(hippocampi) 및 편도체(amygdalae), 및/또는 뇌줄기(brainstem)를 포함하는 것일 수 있고, 바람직하게는 시상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0025] 상기 MRI는 크게 T1- 또는 T2-강조 방식의 MRI로 구분될 수 있다. T1, T2는 MRI에서 핵스핀이 여기된 이후에 스핀-격자 완화 시간 또는 스핀-스핀 완화 시간을 각각 의미하며, 서로 다른 조영 효과를 가져온다.

[0026] 상기 MRI는 T1-강조 MRI일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0027] 상기 MRI 이미지는 관상(Coronal) T1-강조 3D MRI 이미지일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0028] b) 단계

[0029] 상기 자동화 세그멘테이션은 FSL의 FIRST 프로그램이 자동추출 하는 방법에 의해 수행될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0030] 구체적으로, 상기 자동화 세그멘테이션은 외관 모델 및 수동으로 분할된 참조 이미지에서 생성된 템플릿 모양을 기반으로 하는 FSL의 FIRST 세그멘테이션 알고리즘을 바탕으로, 가우스 가정(Gaussian assumption) 접근법을 이용한 베이즈 확률(Bayesian probability)과 결합하여 처리되는 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0031] c) 단계

[0032] 상기 평균 표면은 임상적/통계적 의미를 고려하여 결정된 평균 피질하핵 3D MRI 이미지의 표면(겉면)을 의미한다.

[0033] 구체적으로는, 상기 평균 표면은 통계적으로 유의미한 수의 개체로부터 피질하핵 3D MRI 이미지를 추출하고 이미지 위치를 정렬(realignment)한 후, 동일 버텍스(삼차원 좌표)에 있는 상기 각 개체의 피질하핵에 대한 상대적인 거리의 평균 값을 계산함으로써 얻은 3D MRI 이미지의 표면을 의미한다.

[0034] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 평균 표면은 FSL의 FIRST 툴을 이용한 표면-기반 버텍스 분석(SVA)에 의해 산출되었다.

[0035] 상기 평균 표면으로부터의 스칼라 거리는 상기 평균 표면으로부터 대상 피질하핵(양쪽 미상핵, 측좌핵, 창백핵, 조가비핵, 시상, 해마 및 편도체, 또는 뇌줄기)의 내/외측 거리를 의미하며, FSL의 FIRST 프로그램(fslmeants)으로부터 추출하는 방법에 의해 측정될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0036] 구체적으로, 상기 평균 표면으로부터의 스칼라 거리는 상기 b) 단계에서 획득한 세그멘테이션에 대하여 FSL의 FIRST 프로그램(fslmeants)의 "무작위화(randomize)" 명령을 사용하여 버텍스 포인트에서 단변수(univariate) 순열(permutation)을 테스트함으로써 계산되는 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0037] d) 단계

[0038] 상기 특정한 기준 값은 임상적 의미와 통계적 의미를 고려하여 결정될 수 있다.

[0039] 구체적으로, 상기 특정한 기준 값은 치료 저항성 우울증이 없는 개체의 스칼라 거리 값일 수 있다.

[0040] 따라서, 상기 스칼라 거리 값이 상기 기준 값보다 크거나 작은 경우 피검자가 이명이 있다고 판정될 수 있다.

[0041] 구체적으로는, 상기 피질하핵이 양쪽 시상 및 이에 포함된 고삐핵(habenula)인 경우 기준 값은 0.01, 보다 자세하게는 오른쪽 시상인 경우 0.02868, 왼쪽 시상인 경우 0.03481일 수 있다. 이때, 스칼라 거리 값이 상기 기준 값보다 작은 경우 피검자가 치료 저항성 우울증이 있다고 판정될 수 있다.

[0043] 본 발명의 다른 일 양태는 다음의 단계를 포함하는 치료 저항성 우울증(Treatment-resistant Depression) 예후 측정을 위한 정보제공방법에 관한 것이다.

[0044] a) 피질하핵(subcortical nuclei)의 MRI 이미지를 획득하는 단계;

[0045] b) 자동화 세그멘테이션(automated segmentation)을 수행하는 단계; 및

[0046] c) 획득된 세그멘테이션에 근거하여, 평균 표면으로부터 피질하핵의 스칼라 거리(scalar distances; SD) 값을 측정하는 단계.

[0047] 상기 치료 저항성 우울증 예후 측정을 위한 정보제공방법에 있어, 상기 치료 저항성 우울증 진단을 위한 정보제공방법의 중복되는 내용은 본 명세서의 복잡성을 고려하여 생략한다.

발명의 효과

[0048] 본 발명은 뇌 MRI 분석을 이용한 치료 저항성 우울증 진단 방법에 관한 것으로, 본 발명의 방법을 이용하는 경우 MRI 영상만으로도 간편하고 효율적으로 치료 저항성 우울증을 진단할 수 있으므로, 치료 저항성 우울증의 진단 및 예후 예측 용도로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0049] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 표면-기반 버텍스 분석(SVA) 결과를 기반으로 한 3D 렌더링(rendering) 결과이다(TFCE FEW-corrected $p<0.05$). A: 앞쪽(anterior), P: 뒤쪽(posterior), L: 왼쪽(left), R: 오른쪽(right), S: 위쪽(Superior), I: 아래쪽(Inferior).

도 2a 및 2b는 본 발명의 일 실시예에 따른 표면-기반 버텍스 분석 결과를 기반으로, 치료 저항성 우울증 환자의 시상 및 이에 포함된 고삐핵(habenula)의 위축 여부를 정상인과 비교한 도이다. 도 2a: 왼쪽 시상, 도 2b: 오른쪽 시상.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0050] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0052] **실험예 1. 치료 저항성 우울증 유무의 확인**

[0053] 치료 저항성 우울증(TRD)으로 진단 받은 환자, 및 건강한 사람을 피검자(대상)로 하여 실험을 진행하였다(하기 표 1 참조).

표 1

[0054]

		TRD 환자(N=59)	건강한 사람(N=83)	X^2 or t	P value
평균 연령(SD)		40.06 (11.71)	42.36 (12.70)	1.06	0.30
여성(n, %)		35 (67.3%)	56 (67.5%)	0.00	1.00
학력	중졸 이하	10	16	7.46	0.024*
	고졸	41	53		
	대졸 이상	1	14		
HAM-D, baseline		19.88	-		
HAM-D, follow-up(at 8 week)		11.04	-		
TICV(mm^3, SD)		1.48×10^6 (1.44×10^5)	1.46×10^6 (1.47×10^5)	1.11	0.27

[0055] TRD; Treatment-resistant Depression,

[0056] HAM-D; Hamilton Depression Rating Scale,

[0057] TICV; Total Intracranial Cavity Volume

[0058] *$p<0.05$

[0059] 연구 계획서는 강원대학교병원 심의위원회의 승인을 받았고, 모든 피험자들은 참여하기 전에 서면 동의서를 제출하였다.

[0061] **실험예 2. MRI 이미지 획득**

[0062] 모든 참가자의 3D T1-강조(T1-weighted) MR 이미지는 3.0-Tesla Trio™ MRI(Siemens Healthcare GmbH, 독일)를 사용하여 스캔하였다. T1-강조 이미지는 하기의 매개 변수를 갖는 3D T1-강조 MP-RAGE(magnetization-prepared rapid gradient-echo) 시퀀스를 사용하여 전방(anterior)-교차(commissure)-후방(posterior)-교차(commissure)

라인과 평행하게 획득되었다:

[0063] repetition time, 1900 ms; echo time, 2.6 ms; field of view, 220 mm; matrix size, 256X256; slice thickness, 1 mm; continuous 176 coronal slices; voxel size, 0.86X0.86X1 mm^3; flip angle, 16° ; number of excitation, 1.

[0065] **실험예 3. 피질하핵(subcortical nuclei)의 자동화 세그멘테이션(automated segmentation)**

[0066] 상기 실험예 2에서 획득한 뇌 전체의 MRI 이미지에 대하여, 피질하 구조(양쪽 미상핵(caudate nucleus), 측좌핵(nucleus accumbens), 창백핵(pallidum), 조가비핵(putamen), 시상(thalami), 해마(hippocampi) 및 편도체(amygdalae), 및 뇌줄기(brainstem))의 자동화 세그멘테이션은 FMRIB Software Library(FSL) ver. 5.9(fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl)을 이용하여 수행되었다.

[0067] 피질하핵의 자동화 세그멘테이션은 FLS 패키지에 포함된 세그멘테이션 소프트웨어인 FIRST 알고리즘(Patenaude et al., 2011)을 이용하여 수행되었으며, FIRST 알고리즘은 외관 모델 및 수동으로 분할된 336개의 참조 이미지에서 생성된 템플릿 모양을 기반으로 하고, 가우스 가정(Gaussian assumption) 접근법을 이용하여 베이즈 확률(Bayesian probability)과 결합되었다.

[0068] 이러한 자동화 세그먼테이션 과정은 MNI 132 표준 공간에 대한 두-단계(two-step) 아핀 변환(affine transformation)을 포함하여 수행되었는데, 먼저 표준 12-DOF(degrees of freedom)로 MNI 152 템플릿에 T1 이미지를 공간적으로(spatially) 등록하고, 그 다음 MNI 152 피질하 마스크를 이용하여 개별 피질하핵을 등록(12-DOF 공간 등록)함으로써 수행되었다.

[0069] 세그먼테이션의 정확성은 육안으로 확인하였으며, 각 개인의 뇌 크기는 총 두개 내 용적 부피(total intracranial cavity volume; TICV)를 측정하여 정규화하였다.

[0071] **실험예 4. 표면-기반 버텍스 분석(SVA)**

[0072] 상기 실험예 3에서 획득한 세그멘테이션에 대하여, 표면-기반 버텍스 분석(SVA)은 FSL(ver. 5.9.)의 FIRST 툴을 사용하여 수행되었다(Patenaude et al., 2011).

[0073] SVA는 다변수(multivariate) 일반 선형 모델을 사용하여 버텍스(vertex) 단위로 그룹 간의 통계적 차이를 산출하는 방법으로, 파라미터화된 변형 가능한 표면으로 구성된 피질하핵의 표면 메쉬(surface meshes)는 각 핵의 체적(volumetric) 정보를 나타낸다.

[0074] 한편, SVA는 초기 공간(native space)에서 처리되었고, 각 핵으로부터의 버텍스 포인트(vertex point)는 모든 피검자의 평균 모양(shape)의 표면에 투영되었다. 이는 동일한 해부적 위치에 각 영상 화소가 일대일 대응하는 삼차원 좌표로의 투영을 의미한다.

[0075] 평균 표면으로부터의 피질하핵의 15 개 부위의 스칼라 거리(scalar distances)는 FSL 프로그램의 "무작위화(randomize)" 명령을 사용하여 버텍스 포인트에서 단변수(univariate) 순열(permutation)을 테스트함으로써 계산되었다.

[0076] 도 1에서 확인할 수 있듯이, 양측 시상(bilateral thalami)에 포함된 고삐핵(habenula)에서 국소 수축(위축)이 나타났다.

[0077] 상기 고삐핵에서 위축이 나타난 전체 영역의 평균 표면으로부터의 스칼라 거리를 측정하여 하기 표 2에 나타내었다. 표 2 및 도 2에서 확인할 수 있듯이, 시상 고삐핵의 스칼라 거리 값이 기준 값(정상)보다 작은 경우 치료 저항성 우울증으로 판단할 수 있다.

표 2

[0078]

	그룹	N	평균(Mean)	표준편차 (S. Deviation)	표준평균오차 (S. Error Mean)
왼쪽 시상	정상	83	0.03481	0.325226	0.035698
	TRD	59	-0.06420	0.248399	0.037029
오른쪽 시상	정상	83	0.02868	0.322970	0.035451

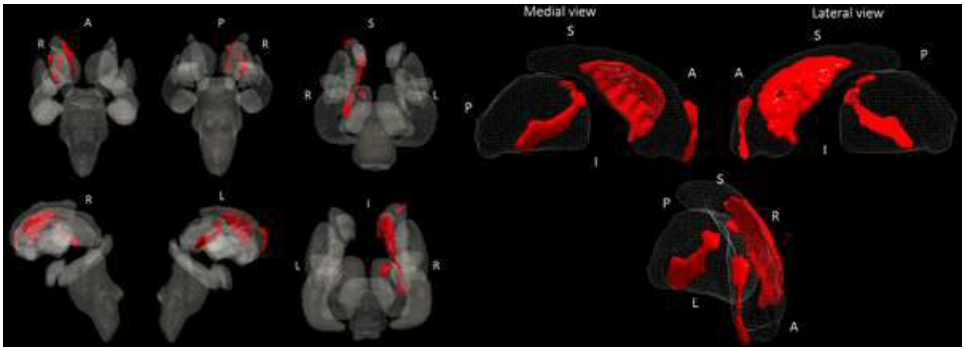
TRD	59	-0.05291	0.273053	0.040704

[0080] **소결**

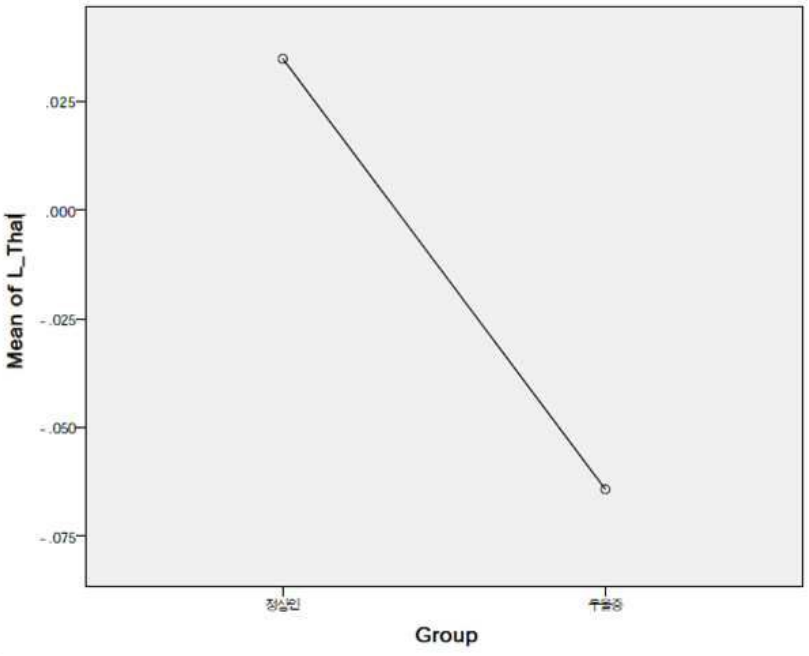
[0081] 상기 실시예들에 따라, MRI 이미지를 이용하여 SVA를 수행할 경우 간편하면서도 효율적으로 치료 저항성 우울증을 진단할 수 있음을 확인하였다.

도면

도면1



도면2a



도면2b

