(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0060529
(43) 공개일자 2016년05월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12M 1/12 (2006.01) *C12M 1/10* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12M 1/12 (2013.01)
C12M 1/10 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-0059830
(22) 출원일자 2015년04월28일
심사청구일자 2015년04월28일
(30) 우선권주장
1020140162937 2014년11월20일 대한민국(KR)

(71) 출원인
울산과학기술원
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
(72) 발명자
조윤경
울산 울주군 범서읍 대리로 15-15, 703동 305호(구영우미린2차아파트)
김태형
경북 영천시 동부로 16, 305동 1003호 (망정동, 주공아파트)
(74) 대리인
유미특허법인

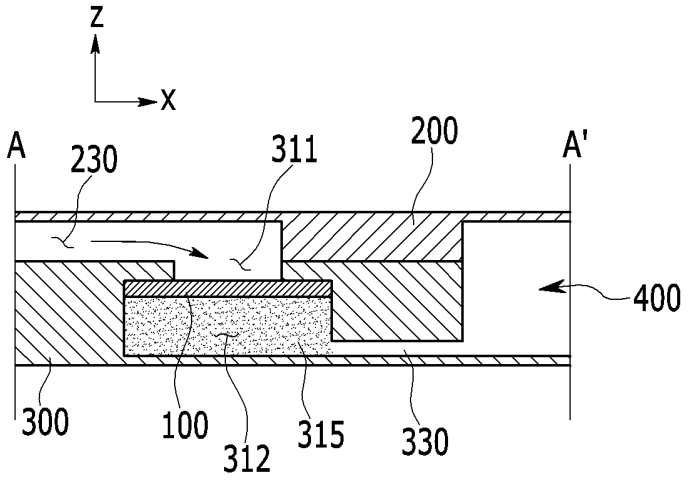
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **입자 여과 장치 및 입자 여과 방법**

(57) 요 약

시료로부터 입자의 분리 시간을 단축할 수 있고, 분리 효율을 높일 수 있도록, 시료를 여과하여 입자를 분리하는 여과막; 상기 여과막의 입측면에 연결되고, 상기 여과막의 입측면으로 시료를 공급하는 제1 몸체; 및 상기 여과막의 출측면에 연결되고 상기 여과막을 거쳐 입자가 분리된 투과액이 수용되는 제2 몸체를 포함하고, 상기 제2 몸체와 상기 여과막의 출측면 사이에 투과액이 미리 수용된 구조의 입자 여과 장치를 제공한다.

대 표 도 - 도3



이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 HI12C1845
부처명 보건복지부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 보건의료연구개발사업
연구과제명 암조기 진단을 위한 혈액순환종양세포 기반 분자진단 칩 개발
기 여 율 1/1
주관기관 국립대학법인 울산과학기술대학교 산학협력단
연구기간 2013.11.01~2014.10.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

시료를 여과하여 입자를 분리하는 여과막;

상기 여과막의 입측면에 연결되고, 상기 여과막의 입측면으로 시료를 공급하는 제1 몸체; 및

상기 여과막의 출측면에 연결되고 상기 여과막을 거쳐 입자가 분리된 투과액이 수용되는 제2 몸체를 포함하고,

상기 제2 몸체와 상기 여과막의 출측면 사이에 투과액이 미리 수용된 구조의 입자 여과 장치.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 제2 몸체는 여과막의 출측면에 대응되는 위치에 형성되는 출측공간을 포함하고, 상기 출측 공간 내에 투과액이 수용되는 입자 여과 장치.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 제1 몸체는 여과막의 입측면에 대응되는 위치에 형성되어 시료가 유입되는 입측공간, 상기 입측공간과 연결되어 시료 주입을 위한 주입구, 상기 주입구와 상기 입측 공간을 연결하여 시료를 이송하는 안내부를 포함하는 입자 여과 장치.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 제1 몸체와 제2 몸체 사이에 형성되고 상기 안내부와 연결되며, 상기 주입구와 연통되어 상기 주입구로부터 주입된 시료가 수용되는 시료 공간을 포함하는 입자 여과 장치.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 제1 몸체와 제2 몸체 사이에 형성되고 상기 출측 공간에 연결되어 여과막을 거친 여과물이 저장되는 여과물 저장부를 더 포함하는 입자 여과 장치.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 제2 몸체는 출측 공간과 상기 여과물 저장부를 연결하는 유로가 형성된 입자 여과 장치.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 제1 몸체는 상기 안내부와 연결되는 환기구가 더 형성된 입자 여과 장치.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 제1 몸체와 상기 제2 몸체는 중심을 기준으로 회전 가능하도록 디스크 형상의 구조체로 형성되고, 상기 여과막은 상기 제2 몸체의 중심으로부터 반경방향으로 이격되어 위치하는 입자 여과 장치.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 주입구는 상기 제1 몸체의 중심과 상기 여과막의 사이에 위치하는 입자 여과 장치.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 안내부는 시료 이동방향을 따라 상기 시료 공간에서 입측공간으로 갈수록 반경방향으로 폭이 점점 좁아지도록 형성된 입자 여과 장치.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투과액은 여과막의 출측면에 접하도록 수용되는 입자 여과 장치.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 투과액은 여과막을 거쳐 여과된 여과물과 동일한 성분의 용액인 입자 여과 장치.

청구항 13

제 11 항에 있어서,

상기 여과막은 10nm ~ 30cm 직경의 기공을 갖는 구조의 입자 여과 장치.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 여과막은 생체 세포, 무기재료 입자, 유기재료 입자를 여과하는 구조의 입자 여과 장치.

청구항 15

투과액을 입자 여과 장치의 출측 공간에 주입하는 단계;

시료를 상기 입자 여과 장치로 주입하는 단계;

원심력을 발생시켜 상기 시료를 상기 입자 여과 장치의 여과막으로 안내하는 단계; 및

상기 여과막을 통해 상기 시료를 여과시켜 입자를 분리하는 단계

를 포함하는 입자 여과 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 입자 여과 장치 및 입자 여과 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 일반적으로, 입자를 분리하는 것은 액체 등의 시료에 포함되어 있는 특정한 크기의 고체를 분리하는 것으로서 다양한 산업에 응용되고 있는 기술이다. 이중에서 특히 여과는 여과 매체의 양면에 압력차를 가하여 여과 유체를 통과시키고 여과 매체의 기공보다 큰 입자를 매체 표면에 퇴적시키는 기술이다. 여과는 쉽게 적용이 가능하며 에너지 소비가 적고, 작은 공간을 활용하여 적용가능하기 때문에 의료, 화학, 환경 및 식품 공업 등 전반적인 반야에서 활용되고 있다.

[0003] 예를 들어, 상기한 여과 기술을 활용하여 생체 시료를 분리해내고 이를 활용하여 각종 생화학 검사를 수행하는

연구 사례들이 보고되고 있다.

[0004] 질병을 가지고 있는 환자의 생체유체 내에는 기본적인 혈액 세포들뿐만이 아니라 각종 질병의 지표가 될 수 있는 생체 입자들이 존재한다. 이와 같은 생체 분자들을 선택적으로 분리하고 검출하여 환자의 상태를 진단하고 개인 맞춤형 치료에 활용할 수 있다.

[0005] 그 중, 대표적인 예로는 혈중 종양 세포(Circulating tumor cell, 이하 CTC라 한다)의 선택적인 분리를 활용한 암 진단이다. CTC는 이는 전이성 암환자의 혈액 내에 분포하는 암세포로, 원발암 조직에서 떨어져 나와 혈류를 따라 이동하다가 다른 조직으로 침투함으로써 암 전이를 유발하는 데 핵심적인 역할을 하는 세포이다. 환자의 혈액 내에 존재하는 CTC의 개수는 암의 진행 정도와 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 이를 포획하여 숫자를 세는 것은 암의 진행 상태를 모니터링할 수 있는 중요한 생체 지표가 될 수 있다.

[0006] 하지만, CTC는 혈액에 존재하는 다른 혈구 세포와 비교하였을 때 혈구 1억 개 당 한 개의 비율로 그 수가 매우 희박하다. 따라서 CTC를 중요한 생체 지표로 활용하기 위해서는 매우 정밀하고 정확한 세포 분리 기술이 요구된다.

[0007] 현재까지 알려져 있는 CTC 분리 방법은 대부분 CTC 표면에 발현되어 있는 생체 분자들과 특이적으로 결합하는 항체를 활용하는 방법이다. 이 항체들을 자성 비드나 특정 표면에 코팅하고 여기에 혈액을 흘려주어 자성 비드 표면이나 측정 표면에 CTC들이 결합하게 하는 방식이다. 그러나, 상기한 종래의 구조들은 CTC의 표면에 발현되는 생체 분자의 종류가 여러 가지이며 그 양도 불균일하여 한계가 있다는 사례가 최근 보고되고 있다.

[0008] 상기 언급한 한계점을 극복하기 위하여, 마이크로칩 상에 세포의 물리적 특징에 따른 분리 방법을 접목한 사례도 다수 소개되고 있다. 예를 들어, 암세포와 혈구 세포의 크기 차이로 세포를 포획 및 검출하는 기술과 관련된 대표적인 선행 기술 문헌으로는 미국 공개 특허 제10-2012-0117834호가 있으며, 구체적으로는 표적 생체 입자 또는 세포의 분리를 위한 여과 모듈을 포함한 여과 시스템과 이를 이용한 세포의 여과 방법에 관한 기술이 개시되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 시료로부터 입자의 분리 시간을 단축할 수 있고, 분리 효율을 높일 수 있도록 된 입자 여과 장치 및 입자 여과 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 실시예의 입자 여과 장치는, 시료를 여과하여 입자를 분리하는 여과막; 상기 여과막의 입측면에 연결되고, 상기 여과막의 입측면으로 시료를 공급하는 제1 몸체; 및 상기 여과막의 출측면에 연결되고 상기 여과막을 거쳐 입자가 분리된 투과액이 수용되는 제2 몸체를 포함하고, 상기 제2 몸체와 상기 여과막의 출측면 사이에 투과액이 미리 수용된 구조일 수 있다.

[0011] 상기 제2 몸체와 여과막의 출측면 사이에 미리 수용되는 투과액은 여과막의 출측면에 접하도록 수용될 수 있다.

[0012] 상기 투과액은 여과막을 거쳐 여과된 여과물과 동일한 성분의 용액일 수 있다.

[0013] 상기 제1 몸체는 여과막의 입측면에 대응되는 위치에 형성되어 시료가 유입되는 입측공간, 상기 입측공간과 연결되어 시료 주입을 위한 주입구, 상기 주입구와 상기 입측 공간을 연결하여 시료를 이송하는 안내부를 포함할 수 있다.

[0014] 상기 제1 몸체와 제2 몸체 사이에 형성되고 상기 안내부와 연결되며, 상기 주입구와 연통되어 상기 주입구로부터 주입된 시료가 수용되는 시료 공간을 포함할 수 있다.

[0015] 상기 제2 몸체는 여과막의 출측면에 대응되는 위치에 형성되어 투과액이 수용되는 출측 공간을 포함할 수 있다.

[0016] 상기 제1 몸체와 제2 몸체 사이에 형성되고 상기 출측 공간에 연결되어 여과막을 거친 여과물이 저장되는 여과물 저장부를 더 포함할 수 있다.

[0017] 상기 제2 몸체는 출측 공간과 상기 여과물 저장부를 연결하는 유로가 형성될 수 있다.

[0018] 상기 제1 몸체는 상기 안내부와 연결되는 환기구가 더 형성될 수 있다.

[0019] 상기 제1 몸체와 상기 제2 몸체는 중심을 기준으로 회전 가능하도록 디스크 형상의 구조체로 형성되고, 상기 여과막은 상기 제2 몸체의 중심으로부터 반경방향으로 이격되어 위치할 수 있다.

[0020] 상기 주입구는 상기 제1 몸체의 중심과 상기 여과막의 사이에 위치할 수 있다.

[0021] 상기 안내부는 시료 이동방향을 따라 상기 시료 공간에서 입측공간으로 갈수록 반경방향으로 폭이 점점 좁아지도록 형성될 수 있다.

[0022] 상기 여과막은 10nm ~ 30cm 직경의 기공을 갖는 구조일 수 있다.

[0023] 상기 여과막은 생체 세포, 무기재료 입자, 유기재료 입자를 여과하는 구조일 수 있다.

[0024] 본 실시예의 입자 분리 방법은, 투과액을 입자 여과 장치의 출측 공간에 주입하는 단계, 시료를 상기 입자 여과 장치로 주입하는 단계; 원심력을 발생시켜 상기 시료를 상기 입자 여과 장치의 여과막으로 안내하는 단계; 및 상기 여과막을 통해 상기 시료를 여과시켜 입자를 분리하는 단계를 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0025] 이와 같이 본 실시예에 의하면, 시료 여과 전에 여과막의 출측면 전면이 투과액에 의해 미리 접촉되어 있어서, 여과막의 기공이 작아 모세관압력이 크더라도 시료가 보다 신속하고 용이하게 여과막의 기공을 통과할 수 있게 된다. 이에, 입자 분리에 소요되는 시간을 보다 단축할 수 있게 된다.

[0026] 또한, 보다 낮은 압력하에서도 시료의 여과가 이루어질 수 있게 된다.

[0027] 또한, 여과막의 전면에 걸쳐 고르게 시료가 여과막을 통과함에 따라, 여과막의 활용면적을 최대한 넓혀 여과 효율을 높일 수 있게 된다.

[0028] 또한, 분리된 입자를 몸체 내에서 바로 염색하거나 입자를 용해시켜 검출 용액의 형태로 제조할 수 있어, 몸체를 해체하지 않고도 입자를 검출할 수 있는 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

[0029] 도 1은 본 실시예에 따른 입자 여과 장치를 나타낸 도면이다.

도 2는 본 실시예에 따른 입자 여과 장치의 사시도이다.

도 3은 도 1의 A-A' 부분의 단면도이다.

도 4는 본 실시예에 따른 입자 여과 장치의 작용을 설명하기 위한 개략적인 도면이다.

도 5는 본 실시예에 따른 입자 여과 장치의 여과막 주변 용액 흐름에 대한 시뮬레이션한 결과를 나타낸 도면이다.

도 6은 본 실시예에 따른 입자 분리 방법을 나타낸 흐름도이다.

도 7은 본 실시예에 따른 입자 여과 장치의 입자 분리 실험 결과를 나타낸 사진이다.

도 8은 본 실시예에 따라 형광 입자 분리 실험 결과를 나타낸 도면이다.

도 9와 도 10은 본 실시예에 따른 입자 분리 실험 결과를 도시한 그래프이다.

도 11은 본 실시예에 따른 입자 여과 장치를 활용한 실제 암환자 샘플의 CTC 분리 결과를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 이하에서 사용되는 전문용어는 단지 특정 실시예를 언급하기 위한 것이며, 본 발명을 한정하는 것을 의도하지 않는다. 여기서 사용되는 단수 형태들은 문구들이 이와 명백히 반대의 의미를 나타내지 않는 한 복수 형태들도 포함한다. 또한, 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 포함한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한, 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소들을 더 포함할 수 있음을 의미한다. 또한, 도면에 나타난 각 구성의 크기 및 두께는 설명의 편의를 위해 임의로 나타낸 것으로, 본 발명이 반드시 도시된 바에 한정되는 것은 아니다.

[0031] 이하, 첨부한 도면을 참조하여, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수

있도록 본 발명의 실시예를 설명한다. 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 이해할 수 있는 바와 같이, 후술하는 실시예는 본 발명의 개념과 범위를 벗어나지 않는 한도 내에서 다양한 형태로 변형될 수 있다. 이에, 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.

[0032] 이하, 본 발명에 있어서 "~상에"라 함은 대상부재의 위 또는 아래에 위치함을 의미하는 것이며, 반드시 중력방향을 기준으로 상부에 위치하는 것을 의미하는 것은 아니다.

[0033] 이하, 본 실시예는 입자 분리를 위한 시료로써 희소 세포 입자가 포함된 전혈(whole blood)을 생체 시료로 하여, 생체 시료에 포함된 희소 세포 입자인 혈중 종양 세포(CTC)를 여과 분리하는 경우를 예로서 설명한다. 본 발명은 이하 실시예에 한정된 것은 아니며 다양한 시료에서 입자를 여과 방식으로 분리하는 모든 기술에 적용가능하다 할 것이다.

[0034] 도 1과 도 2는 본 실시예에 따른 입자 여과 장치의 외형을 도시하고 있으며, 도 3은 도 1의 A-A'선 단면을 도시하고 있다.

[0035] 본 실시예에 따른 입자 여과 장치(10)는 생체 시료를 여과할 수 있는 여과막(100)과, 여과막(100)의 상부에 배치되는 제1 몸체(200) 및 여과막(100)이 부착되고, 제1 몸체(200) 하측에 결합되는 제2 몸체(300)를 포함한다.

[0036] 상기 제1 몸체(200)는 여과막(100)의 입측면에 연결되어 여과막의 입측면으로 생체 시료를 공급한다. 또한, 상기 제2 몸체(300)는 여과막(100)의 출측면에 연결되어 여과막을 거쳐 입자가 분리된 여과물을 수용한다.

[0037] 본 실시예의 입자 여과 장치는 상기 제2 몸체와 상기 여과막의 출측면 사이에 투과액(도 3의 315 참조)이 미리 수용된 구조로 되어 있다. 이에, 여과막의 입측면으로 유입된 시료가 보다 작은 압력하에서도 여과막의 미세한 기공을 용이하게 통과할 수 있게 된다. 따라서, 보다 신속하게 시료를 여과하여 입자를 분리해낼 수 있게 된다. 이에 대해서는 뒤에서 보다 상세하게 설명한다.

[0038] 여기서, 여과막의 입측면이라 함은 여과막의 양면 중 여과막에 형성된 기공의 입구가 위치한 면으로 생체 시료가 접하는 면을 의미하며, 여과막의 출측면이라 함은 입측면의 반대쪽 면으로 여과막에 형성된 기공의 출구가 위치한 면을 의미한다. 본 실시예의 경우, 도 3에 도시된 바와 같이 z축 방향을 따라 여과막의 상면이 입측면을 이루어 제1 몸체가 여과막 상부에 배치되고, 반대쪽인 하면이 출측면을 이루어 제2 몸체가 여과막 하부에 배치된다. 또한, 생체 시료 또는 시료는 입자를 포함하고 있는 상태를 의미하며, 생체 시료 또는 시료가 여과막을 거치면서 입자가 분리된 상태의 용액을 여과물이라 한다.

[0039] 상기 여과막(100)은 입자 분리를 위해 수많은 기공이 형성되며, 다양한 크기의 입자 분리를 위해 3㎚ ~ 30㎝의 다양한 크기의 기공이 형성될 수 있다. 본 실시예에서 상기 여과막(100)은 전혈 시료 내에 존재하는 혈중 종양 세포를 포획할 수 있도록 기공의 직경이 5㎛ 내지 10㎛로 형성될 수 있다. 다만, 이는 제2 몸체(300)에 여과막(100)을 부착할 때 발생할 수 있는 오차를 포함한 것으로서 미세 기공의 직경이 반드시 이에 제한되는 것은 아니며, 분리하고자 하는 입자의 크기에 따라 직경이 다양하게 형성될 수 있다.

[0040] 여과막(100)은 생체 세포나 무기재료 입자 또는 유기재료 입자 등을 여과할 수 있도록 다양한 소재로 형성될 수 잇다. 예를 들어, 본 실시예의 여과막(100)은 생체 시료에 적용할 수 있도록 생물학적으로 비활성인 소재로 형성될 수 있다. 여과막은 동시에 광학적 투과성을 구비한 소재로 형성될 수 있다. 이를 통해, 상기 여과막(100)을 제2 몸체(300)로부터 분리하지 않고도 광학 검출기를 이용하여 희소 세포를 검출할 수 있다.

[0041] 여과막(100)은 상기 제2 몸체(300)와의 접착이 용이하도록 상기 제2 몸체(300)와 동일한 소재로 형성될 수 있다. 예를 들어, 제2 몸체(300) 및 여과막(100)이 모두 폴리카보네이트 소재로 형성된 경우, 제2 몸체(300)와 여과막(100)이 결합될 가장자리 부위에 소량의 아세톤을 투여하여 접착 부위를 화학적으로 용해함으로써 여과막(100)을 제2 몸체(300)에 접착시킬 수 있다. 이에 따라, 제2 몸체(300)에 여과막(100) 설치 시 발생할 수 있는 구김 현상이나 불완전한 설치로 인한 희소 세포의 누설을 방지할 수 있는 효과가 있다.

[0042] 다만, 여과막과 제2 몸체간 접착 방법이 반드시 화학적 접착 방법으로 한정되는 것은 아니며, 열 접착(thermal bonding), 자외선 수지 접착(UV resin bonding), 초음파 접착(ultrasonic bonding) 등의 다양한 접착 방식을 통해 여과막(100)이 제2 몸체(300)에 비가역적으로 접착될 수 있다.

[0043] 제1 몸체(200)와 제2 몸체(300)는 중심을 기준으로 회전 가능하도록 디스크 형상의 구조체로 형성될 수 있다. 본 실시예에 따른 입자 분리 장치(10)는 제1 몸체(200)와 제2 몸체(300)가 순차적으로 적층된 디스크 구조체일

수 있다.

[0044] 여과막(100)은 제2 몸체(200)의 중심으로부터 반경방향으로 이격되어 위치할 수 있다. 제1 몸체(200)와 제2 몸체(300)는 동일한 직경을 갖도록 형성될 수 있다.

[0045] 또한, 본 실시예의 입자 여과 장치(10)에는 중심부에 회전축이 설치될 수 있도록 제1 몸체(200)와 제2 몸체(300)의 중심을 동시에 관통하는 중공이 형성될 수 있다..

[0046] 상기 제1 몸체(200)와 제2 몸체(300)는 표면이 생물학적으로 비활성인 동시에 광학적 투과성을 구비한 소재, 예를 들면 폴리스타이렌(polysrene, PS), 폴리 디메틸실록산(poly dimethyl siloxane, PDMS), 폴리 메틸메타크릴레이트(poly methlmethacrylate, PMMA), 폴리아크릴레이트 (polyacrylate), 폴리카보네이트 (polycarbonate), 폴리실릭 올레핀 (polycclic olefins), 폴리이미드(polyimide) 폴리우레탄(polyurethanes) 등의 소재일 수 있다.

[0047] 이를 통해, 제1 몸체(200) 내부로 생체 시료가 주입될 경우 상기 생체 시료가 제1 몸체(200) 및 제2 몸체(300)와 반응하지 않아 생물학적 안정성을 확보할 수 있는 동시에, 분리된 희소 세포를 입자 여과 장치(10) 외부로 배출시키지 않고도 광학 검출기를 통해 제1 몸체(200) 및 제3 몸체(300)를 투과하여 검출 가능한 장점이 있다.

[0048] 상기 제1 몸체(200)는 여과막(100)의 입측면에 대응되는 위치에 형성되어 생체 시료가 여과막으로 유입되는 입측공간(311), 상기 입측공간(311)과 연결되어 시료 주입을 위한 주입구(211), 상기 주입구와 상기 입측공간을 연결하여 시료를 이송하는 안내부(230)를 포함한다.

[0049] 주입구(211)는 제1 몸체(200)를 관통하여 형성될 수 있다. 이에, 상기 주입구(211)를 통하여 제1 몸체(200)의 내부로 희소 세포의 분리를 위한 생체 시료가 주입될 수 있다. 또한, 주입구(211)는 도 2에 도시된 바와 같이 다수 개가 제1 몸체(200)의 중심을 기준으로 원주방향을 따라 간격을 두고 형성될 수 있다. 이를 통해, 제1 몸체(200)의 여러 방향에서 생체 시료의 주입이 가능하다.

[0050] 주입구(211)는 제1 몸체(200)의 중심과 여과막(100)의 사이에 위치할 수 있다. 이를 통해, 제1 몸체(200) 및 제2 몸체(300)가 회전할 경우 주입구(211)를 통해 주입된 생체 시료가 원심력을 통해 여과막(100)으로 용이하게 이동할 수 있다.

[0051] 상기 제1 몸체(200)에는 주입구(211)와 더불어 환기구(212)가 형성될 수 있다. 환기구(212)는 제1 몸체(200)을 관통하여 형성될 수 있다. 이 때, 환기구(212)는 도 1에 도시된 바와 같이 제1 몸체(200) 상에 주입구(211)와 인접하도록 형성될 수 있다. 이를 통해 주입구(211)로 생체 시료 주입 시, 몸체(200) 내부에 존재하던 공기를 제1 몸체(200) 외부로 원활히 배출시킬 수 있다.

[0052] 상기 제1 몸체(200)의 내부에는 주입구(211)와 연결되는 안내부(230)가 형성될 수 있다. 상기 안내부(230)는 주입구(211)와 상기 여과막 상부의 입측공간(311) 사이를 연결한다. 안내부(230)는 주입구(211)를 통해 제1 몸체(200) 내부로 주입된 생체 시료를 입측공간으로 이동시켜 여과막(100) 입측면으로 안내한다.

[0053] 안내부(230)는 다수 개가 제1 몸체(200)의 원주방향을 따라 간격을 두고 형성될 수 있다. 또한, 안내부(230)는 도 2에 도시된 바와 같이 주입구(211)를 기준으로 제1 몸체(200) 중심의 반대 방향으로 형성될 수 있다. 이를 통해, 입자 여과 장치(10)의 회전 시 생체 시료가 원심력에 의해 더욱 신속하게 제1 몸체(200)의 반경 방향으로 안내될 수 있다.

[0054] 상기 제1 몸체(200)는 내부에 주입구(211)를 통해 제1 몸체 내부로 주입된 생체 시료가 수용되는 시료 공간을 형성한다. 본 실시예에서 상기 시료 공간은 안내부와 연결된 생체 시료 수용 공간으로 이해할 수 있다.

[0055] 이를 위해, 상기 안내부(230)는 시료 공간으로 작용하는 제1 부분(231) 및 생체 시료 이동 통로로 작용하는 제2 부분(232)을 포함한다. 이에, 주입구(211)를 통해 주입된 생체 시료는 시료 공간을 형성하는 제1 부분(231)에 수용되고, 제1 부분(231)과 연결된 제2 부분(232)을 통해 여과막으로 이동된다.

[0056] 제1 부분(231)은 도 1과 도 2에 도시된 바와 같이 제1 몸체(200)의 중심을 기준으로 상기 제1 몸체(200)의 반경 방향으로 폭이 점점 넓어지도록 형성될 수 있다. 이를 통해, 주입구(211)를 거쳐 제1 부분(231)에 유입된 생체 시료의 유체 저항을 최소화시킬 수 있다. 제1 부분(231)은 단면이 제1 몸체(200)의 중심을 기준으로 원호 형상으로 형성되나, 반드시 이러한 형상에 제한되는 것은 아니다.

[0057] 상기 제1 부분(231)은 제1 중판(220)을 관통하여 형성되되, 제1 몸체(200)의 중심을 기준으로 제1 부분(231) 단부로부터 상기 제1 몸체(200)의 반경 방향 외측으로 폭이 점점 좁아지도록 형성될 수 있다. 이를 통해, 제1 부

분(231)을 거쳐 제2 부분(232)으로 안내된 생체 시료를 제1 몸체(200)의 중심을 기준으로 제2 부분(232) 단부로 모으기 용이하다.

[0058] 제2 부분(232) 단부로 이동된 생체 시료는 제2 부분 단부와 연결된 입측공간(311)으로 이동된다. 상기 입측 공간(311)은 제2 부분과 연결되고 여과막(100)의 입측면 상부에 형성되는 공간으로 이해할 수 있다.

[0059] 제2 부분(232)를 통해 이동된 생체 시료는 입측 공간(311)에 수용되어 여과막의 입측면 전면에 접촉한다. 입측 공간(311)으로 안내되어온 생체 시료가 도 3의 화살표 방향을 따라 여과막을 통해 여과된다.

[0060] 여과막(100)을 거친 여과물은 여과막(100)의 출측면에 마련된 출측 공간(312)으로 이동된다.

[0061] 도 4에 도시된 바와 같이, 상기 제2 몸체(300)에는 여과막의 출측면에 대응되는 위치에 여과막을 거친 투과액이 수용되는 출측공간(312)이 형성된다. 상기 출측공간(312)은 제2 몸체(300)에서 여과막 출측면 아래에 형성되는 공간으로 이해할 수 있다.

[0062] 본 실시예의 입자 여과 장치(10), 상기 출측공간(312)에 생체 시료를 여과시키기 전에 미리 투과액(315)이 수용된 구조로 되어 있다.

[0063] 상기 투과액(315)은 생체 시료에서 입자가 분리된 상태와 동일한 용액, 즉 여과막을 통해 여과되고 나온 여과물과 동일한 용액일 수 있다. 또는 상기 투과액은 분리 대상 입자가 없고 생체 시료나 투과액에 영향을 주지 않는 용액으로, 여과막의 출측면에서 여과막 기공의 모세관 압력을 줄일 수 있는 용액이면 모두 적용 가능하다.

[0064] 투과액(315)은 예를 들어, 입자 여과 장치 제조를 위해 제1 몸체와 제2 몸체를 조립할 때 제2 몸체의 출측 공간에 미리 수용시킬 수 있다. 또는, 제2 몸체에 출측공간과 연결되며 개폐가능한 별도의 주입구를 형성하여, 입자 여과 장치 제조 후 상기 주입구를 통해 출측공간에 투과액을 주입할 수 있다.

[0065] 상기 출측 공간(312)에 미리 수용되는 투과액(315)은 여과막(100)의 출측면에 접하도록 수용될 수 있다. 이에, 출측공간 내에 투과액이 가득 채워져 여과막의 출측면 전체가 투과액과 접한 상태가 된다. 상기한 구조 외에, 상기 출측 공간에 약간의 투과액만이 수용되어, 여과막 출측면에 투과액이 접하지 않을 수 있다. 이와 같은 구조의 경우, 필요시나 사용시 입자 여과 장치를 흔들어서 출측 공간 내에 수용된 투과액을 여과막의 출측면 전체에 접촉시킴으로써, 동일한 작용 효과를 얻을 수 있다.

[0066] 도 4는 본 실시예에 따른 투과액의 작용효과를 설명하기 위한 개략적인 도면이다.

[0067] 도 4에 도시된 바와 같이, 여과막(100)의 출측면에 면하는 출측 공간(312)에 입자를 포함하지 않는 투과액(315)을 채워주게 되면, 투과액이 여과막의 기공(P)에 대해 마중물로써 작용하게 된다.

[0068] 여과막을 이용한 입자 분리는 기본적으로 여과막 양면 사이의 압력차를 이용하여 여과를 한다. 여과 시에 시료의 수용액은 여과막의 기공을 통과하며, 기공보다 큰 입자들은 여과막의 기공을 통과하지 못하고 여과막의 입측면 표면에 퇴적된다.

[0069] 시료의 수용액이 여과막의 기공을 통과하기 위해서는 기공 출구에서 표면장력과 관련된 모세관 압력을 극복해야 한다. 이와 같은 모세관 압력은 표면장력에 비례하고 기공의 크기에 반비례한다. 따라서, 기공이 매우 작은 여과막을 이용한 여과 공정일수록 시료의 수용액이 기공을 통과하기 위해서는 매우 큰 압력이 필요하게 된다.

[0070] 도 4에서 비교예는 마중물의 원리를 이용하지 않은 것으로, 여과막의 출측면에 위치한 출측공간에 투과액이 없이 시료를 여과시킨 상태를 도시하고 있다.

[0071] 비교예와 같이 투과액이 없는 상태에서는 여과막(100)의 입측면으로 유입된 시료는 여과막의 기공(P)에 걸린 모세관 압력에 의해 시료의 수용액이 기공을 통과하지 못하며, 특정 부분(R)의 기공 사이로 수용액이 모세관의 힘을 극복하여 흐르게 되면, 이 특정 부분(R)으로만 수용액이 여과된다. 이에, 수용액이 흐르는 특정 부분에서 유체 흐름 저항이 크게 감소하여, 시료는 계속 특정 부분으로만 흐르게 되고 이 부분에서만 여과가 이루어지게 된다. 따라서 수용액이 흐르는 특정 부분에서만 입자 분리가 이루어지게 된다. 결과적으로, 비교예의 경우 여과막 전면에서 여과가 이루어지지 못하고, 특정 부분(R)의 면적만이 입자 분리에 활용될 수 있는 것이다.

[0072] 이와 같이, 여과막 전체 면적이 여과에 활용되지 못함에 따라 여과에 소요되는 시간이 많이 걸리고 여과 효율이 떨어지게 된다.

[0073] 도 4에서 실시예는 언급한 바와 같이 마중물 원리를 이용한 것으로, 여과막 출측면의 출측 공간(312)에 미리 투과액(315)을 채워 시료를 여과시킨 상태를 도시하고 있다.

[0074] 실시예와 같이 여과막(100)의 출측공간(312)에 투과액(315)이 채워지면 여과막의 출측면은 투과액에 접촉된 상태가 된다. 이 상태에서 여과막의 입측면으로 유입된 시료의 수용액은 여과막 기공(P)의 출구에 접촉하고 있는 투과액(315)의 응집력에 의해 모세관의 힘 극복없이 바로 기공을 통과하여 원활하게 흐르게 된다. 상기 투과액은 여과막의 출측면 전면에 접촉하고 있어서, 시료의 수용액은 여과막의 입측면 전면에서 기공을 통과하여 흐르게 된다.

[0075] 이에, 여과막(100)의 전면에서 보다 작은 흐름 저항으로 시료의 수용액이 기공을 통과하면서 여과가 이루어지게 된다. 따라서, 여과막 전면에서 여과가 이루어짐으로써 여과막 전체가 여과에 활용되어 여과 시간 및 여과 효율을 크게 향상시킬 수 있게 된다. 또한, 여과막의 기공이 작은 경우에도 보다 작은 압력으로 여과가 이루어질 수 있게 된다.

[0076] 본 실시예의 입자 여과 장치(10)는 제1 몸체(200)와 제2 몸체(300)의 사이에 형성되고, 여과막(100)을 거쳐 여과된 여과물이 저장되는 여과물 저장부(400)를 포함할 수 있다. 여과물 저장부(400)는 제1 몸체(200)와 제2 몸체(300)의 결합으로 인해 그 사이에 형성되는 입자 여과 장치(10) 내부의 공간일 수 있으나, 반드시 이러한 구성으로 제한되는 것은 아니다.

[0077] 여과물 저장부(400)는 여과막(100)을 기준으로 제1 몸체(200) 중심의 반대방향에 형성된다. 여과물 저장부(400)는 도 1에 도시된 바와 같이 다수 개가 입자 여과 장치(10) 내부에 원호 형상으로 형성될 수 있다.

[0078] 이 때, 유로(330)가 출측공간(311)과 여과물 저장부(400) 사이에 형성되어 여과막(100)을 통과한 여과물을 여과물 저장부(400)로 공급할 수 있다. 유로(330) 폭과 높이는 여과물이 통과될 수 있되, 여과물이 다시 여과막(100) 방향으로 역류하는 것을 방지할 수 있도록 각각 1㎜ 이하로 형성되나, 반드시 이러한 수치로 제한되는 것은 아니다.

[0079] 도 5는 본 실시예에 따라 마중물의 원리 활용 유무에 따른 여과막 주변의 용액 흐름을 시뮬레이션 한 결과를 나타내고 있다.

[0080] 도 5에서 실시예는 마중물 원리를 적용하여 여과막 출측면에 투과액을 채우고 용액 흐름을 시뮬레이션 한 결과이고, 비교예는 마중물 원리를 이용하지 않은 것으로 여과막 출측면에 투과액이 없는 상태에서 용액의 흐름을 시뮬레이션한 결과이다.

[0081] 비교예의 경우, 주입구를 통해 일정한 압력이 가해 졌을 시에 용액은 입측 공간을 채우게 되며 여과막의 기공 출구에서 모세관의 힘을 받게 된다. 주입구에서 가해지는 압력이 모세관의 힘 보다 작을 시에는 여과막의 기공을 극복하지 못하고 이로 인해 용액은 흐르지 않고 갇히게 된다. 기공을 극복하기 위해 모세관의 힘보다 큰 압력을 주입구에 가할 시에 여과막 내에 일부 기공 부분을 통과하여 용액이 흐르게 되며, 용액은 이 흐름 통로만을 활용하여 흐르게 됨을 보여 주고 있다.

[0082] 그러나, 실시예와 같이 마중물이 출측 공간에 존재하는 경우에는, 입측 공간의 용액은 기공 출구의 모세관의 힘을 극복하지 않고 마중물과 맞닿아 흐를 수 있게 된다. 이에, 훨씬 낮은 압력에서도 용액이 흐를 수 있다.

[0083] 또한, 도 5의 그래프와 같이, 용액이 흐를 시 여과막 통과 전후의 압력차이를 계산하면, 비교예와 같이 마중물 없이 여과막 일부분을 통해 용액이 흐를 경우 낮은 흐름 면적으로 인해 훨씬 큰 압력차를 보인다. 이는 생체 물질 여과 시에 안정성을 저해 할 수 있다. 이와는 반대로 실시예와 같이 마중물 적용 시에는, 여과막 전면적을 통해 훨씬 낮은 압력차로 흐를 수 있게 되며 안정적인 물질 여과를 수행 할 수 있다.

[0084] 이상에서는 본 발명의 제1 실시예에 따른 입자 여과 장치(10)의 구성에 대하여 설명하였다. 이하에서는 본 발명의 제1 실시예에 따른 입자 여과 장치(10)를 이용한 입자 여과 방법을 설명한다.

[0085] 도 6은 본 실시예에 따른 입자 여과 장치를 이용한 입자 여과 방법을 나타낸 흐름도이다.

[0086] 도 6을 참고하면, 본 실시예에 따른 입자 여과 장치(10)를 이용한 입자 여과 방법은 입자 여과 장치의 출측 공간 내에 투과액을 미리 주입하는 단계(S100), 생체 시료가 입자 여과 장치 내부로 주입되는 단계(S110)와, 원심력을 발생시켜 생체 시료를 여과막(100)으로 안내하는 단계(S120) 및 여과막(100)을 통해 생체 시료를 여과시켜 입자를 분리시키는 단계(S130)를 포함할 수 있다.

[0087] 투과액 주입 단계(S100)에서는 시료에 대한 여과 전에 여과막 출측면에 면하는 출측 공간 내에 투과액이 주입된다. 본 실시예에서는 생체 시료로 혈중 종양 세포가 포함된 전혈 시료를 사용하여, 여과막을 통해 혈중 종양 세포 입자를 분리하게 되므로, 투과액은 전혈 시료에서 혈중 종양 세포가 제거된 상태의 수용액일 수 있다. 투과

액은 여과막의 출측면에 접한 상태가 된다.

[0088] 생체 시료 주입 단계(S110)에서는 주입구(211)를 통해 입자 분리 장치(10) 내부로 생체 시료가 주입된다. 상기 주입된 생체 시료는 안내부(230)에 혈중 종양 세포를 포함한 상태로 존재하게 된다.

[0089] 안내 단계(S120)에서는 상기 안내부(230)에 존재하는 생체 시료를 여과막(100)으로 안내하는 과정을 거친다. 이 때, 본 실시예에서는 생체 시료의 신속한 안내를 위하여 입자 여과 장치(10)를 회전시켜 원심력을 발생시킬 수 있다. 상기와 같은 방법에 의해 생체 시료는 여과막 상부의 입측 공간 내에 위치하게 된다.

[0090] 여과 단계(S130)에서는 상기 여과막(100)으로 안내된 생체 시료가 여과되는 과정을 거친다. 생체 시료는 여과막의 입측면과 출측면 사이의 압력차에 의해 여과막을 거치며 여과가 이루어진다. 이 때, 분자 크기가 큰 혈중 종양 세포(2)는 여과막(100) 기공을 통과하지 못하고 여과막 입측면에 잔류하게 되고, 나머지는 여과막의 기공을 통과하여 여과막 출측면에 마련된 출측공간으로 이동한다.

[0091] 이 과정에서, 상기 출측공간에 미리 채워져 있는 투과액이 여과막의 기공 출구에서 시료에 대해 응집력을 가하여, 시료가 모세관의 힘 극복없이도 용이하게 여과막의 기공을 통과할 수 있게 된다. 여과 단계에서 여과막을 통과한 여과물은 유로(330)를 따라 여과물 저장부(400)로 이동하게 된다.

[0092] 실험예 1

[0093] 도 7은 본 실시예에 따른 입자 여과 장치의 입자 분리 실험 결과를 비교하여 나타낸 사진이다.

[0094] 본 실험에서는 기공 크기가 8㎛인 여과막을 구비한 입자 여과 장치에 시료로써 10㎛의 입자를 포함하는 수용액을 주입하여 여과를 실시하였다.

[0095] 도 7에서 비교예와 실시예는 모두 동일한 구조의 입자 여과 장치이고, 단지 실시예는 여과막 출측면의 출측 공간에 투과액이 미리 주입된 상태이고, 비교예는 투과액이 없는 상태이다.

[0096] 도 7의 비교예 사진에 나타난 바와 같이, 투과액에 의한 마중물 원리를 적용하지 않고 여과를 수행한 결과, 여과막의 특정 부분만이 여과에 활용되고 있다. 이에, 여과막을 확대하여 보았을 때, 물줄기처럼 수용액이 흐른 부분에서만 입자들이 퇴적되어 있음을 확인할 수 있다.

[0097] 도 7의 실시예는 투과액에 의한 마중물 원리를 적용하여 여과를 수행하였을 때의 사진을 보여주고 있다. 실시예의 경우, 비교예와 달리 특정 부분에 물줄기와 같은 흐름이 형성되지 않고 여과막 전면적이 원활하게 여과에 활용되고 있음을 알 수 있다. 그 결과, 여과막 확대 관찰시에 여과막의 전면적에서 균일하게 입자들이 퇴적되어 있음을 확인할 수 있다.

[0098] 이와 같은 실험을 통해, 같은 구조의 입자 여과 장치에 있어서 여과막의 출측면 쪽에 투과액을 미리 주입하는 경우 여과막 전면을 통해 여과가 균일하게 이루어짐을 알 수 있다.

[0099] 도 8은 본 실시예에 따라 마중물 원리를 활용하여 실제 형광 입자를 분리 실험한 결과를 나타내고 있다.

[0100] 도 8에서 비교예와 실시예는 모두 동일한 구조의 입자 여과 장치이고, 단지 실시예는 여과막 출측면의 출측 공간에 투과액이 미리 주입된 상태이고, 비교예는 투과액이 없는 상태이다.

[0101] 실제 형광 입자를 분리 실험한 결과, 실시예와 같이 마중물 원리를 활용한 여과막에서는 전면적을 통해 균일하게 용액이 여과되므로 전면적에 균일하게 여과된 입자들이 분포되어 있음을 확인 할 수 있다. 이에 반해 비교예와 같이 마중물 없이 여과를 한 경우에는, 부분적인 여과막 면적을 통한 유체 흐름으로 인해 하단부 일부분만이 여과에 활용됨을 관찰 할 수 있다. 입자 여과 후의 결과에서, 여과에 활용되는 면적과 활용되지 않는 면적에서의 뚜렷한 결과 차이를 확인 할 수 있다.

[0102] 또한, 도 8의 그래프와 같이, 여과막의 상단 부분을 영점으로 잡고 각 위치에서의 형광 세기를 측정 한 결과, 마중물 원리가 적용된 실시예의 경우에는 전면적에서 균일한 형광 세기 분포를 나타내는 반면에, 마중물 원리가 미적용된 비교예에서는 여과막 하단부 에서만 집중적으로 형광 입자들이 분리 된 결과를 확인 할 수 있다.

[0103] 실험예 2

[0104] 도 9와 도 10은 본 실시예에 따른 입자 여과 장치를 통해 CTC의 분리 실험 결과를 나타낸 그래프이다.

[0105] 도 9는 인공적으로 주입된 CTC 개수와 실제 입자 여과 장치를 통해 분리된 CTC 개수의 상관 관계를 나타내고 있고, 도 10은 분리 효율을 나타내고 있다.

[0106] 도 9와 도 10에서 비교예와 실시예는 모두 동일한 구조의 입자 여과 장치를 사용하였고, 단지 실시예는 여과막 출측면의 출측 공간에 투과액이 미리 주입된 상태이고, 비교예는 투과액이 없는 상태에서 CTC 분리 실험을 실시하였다.

[0107] 실시예와 비교예 모두 인공적으로 계산된 개수만큼 CTC를 시료에 넣고 해당 시료 샘플을 입자 여과 장치에 주입하여 여과막을 통해 여과하였다. 여과 완료 후 여과막에 포획된 CTC의 개수를 집계하여 비교하였다.

[0108] 도 9에 나타낸 바와 같이, 실시예의 경우 비교예와 비교하여 월등히 많은 개수의 CTC가 포획되었음을 확인할 수 있다. 또한, 도 10에 나타낸 바와 같이, 실시예와 같이 마중물 원리를 적용하였을 때 CTC의 분리 효율이 95%로, 비교예의 54%와 비교하여 월등히 향상되었음을 알 수 있다.

[0109] 도 11은 본 실시예에 따른 입자 여과 장치를 활용한 실제 암환자 샘플의 CTC 분리 결과를 나타낸 그래프이다.

[0110] 도 11에서 실시예는 언급한 바와 같이 마중물 원리가 적용된 입자 여과 장치에 대한 분리 결과를 나타내고 있으며, 비교예는 현재 상용화되어 있는 마중물 원리가 적용되지 않은 CTC 분리 키트에 대한 결과를 나타내고 있다.

[0111] 도 11에 도시된 바와 같이, 분리 실험 결과 동일한 환자 샘플을 사용하였음에도 불구하고 대부분의 환자 샘플에서 비교예보다 실시예에 따른 입자 여과 장치에서 보다 많은 CTC가 검출되었다. 이를 통해 비교예와 비교하여 마중물 원리를 활용한 실시예가 보다 넓은 면적에서 안정적으로 CTC를 분리할 수 있음을 알 수 있다.

[0112] 또한, CTC 분리 후의 차후 유전자 진단 공정을 위해서는 저해제로 작용할 수 있는 백혈구를 최대한으로 제거하여야 한다. 실시예의 경우 비교예보다 훨씬 적은 수의 백혈구가 필터에 남아 있어, 백혈구의 제거에서도 높은 효과를 얻을 수 있음을 확인할 수 있다.

[0113] 이와 같은 실험을 통해, 같은 구조의 입자 여과 장치에 있어서 여과막의 출측면 쪽에 투과액을 미리 주입하는 경우, 입자 분리 효율을 보다 높일 수 있음을 알 수 있다.

[0114] 상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 설명하였지만, 본 발명은 이에 한정되는 것이 아니고 특허청구범위와 발명의 상세한 설명 및 첨부한 도면의 범위 안에서 여러 가지로 변형하여 실시하는 것이 가능하고 이 또한 본 발명의 범위에 속하는 것은 당연하다.

부호의 설명

[0115] 10: 입자 여과 장치 100: 여과막

200: 제1 몸체 211: 주입구

212: 환기구 230: 안내부

231: 제1 부분 232: 제2 부분

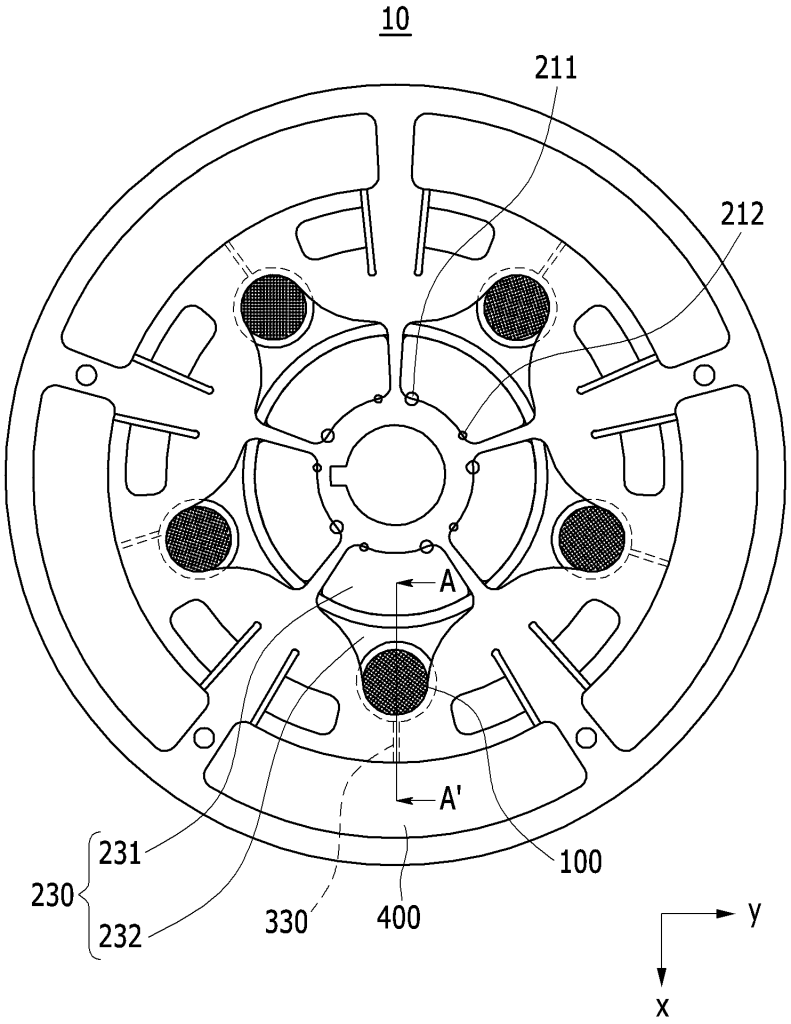
300: 제2 몸체 311: 입측공간

312: 출측공간 315: 투과액

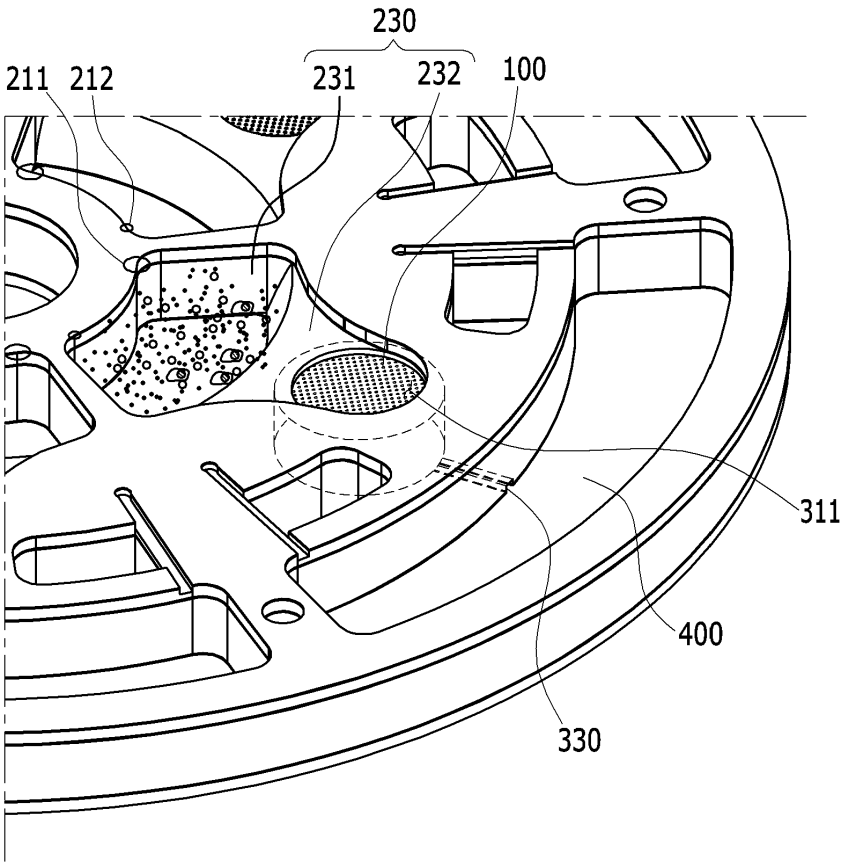
330: 유로 400: 여과물 저장부

도면

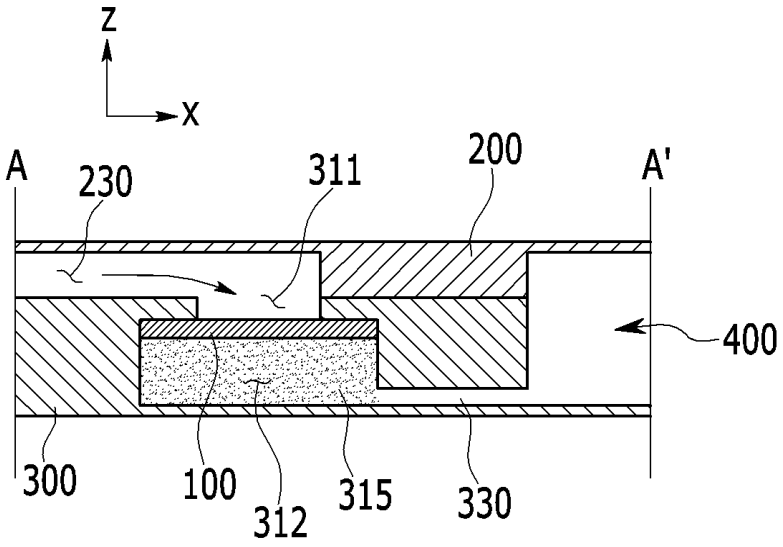
도면1



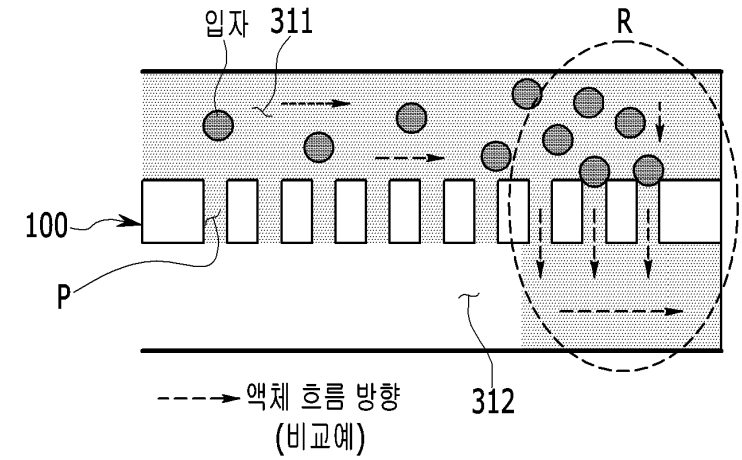
도면2

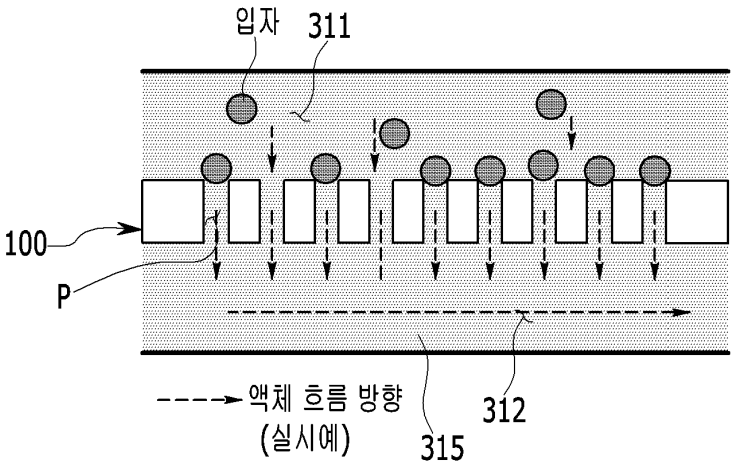

230
211
212
231
232
100
311
400
330

도면3

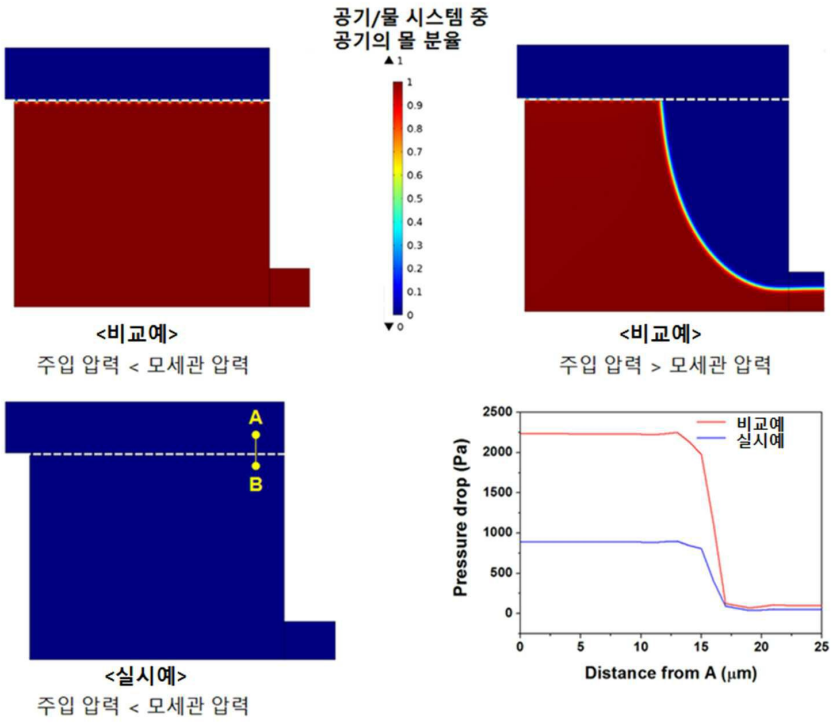

Z
X
A
230
311
200
A'
400
300
100
312
315
330

도면4

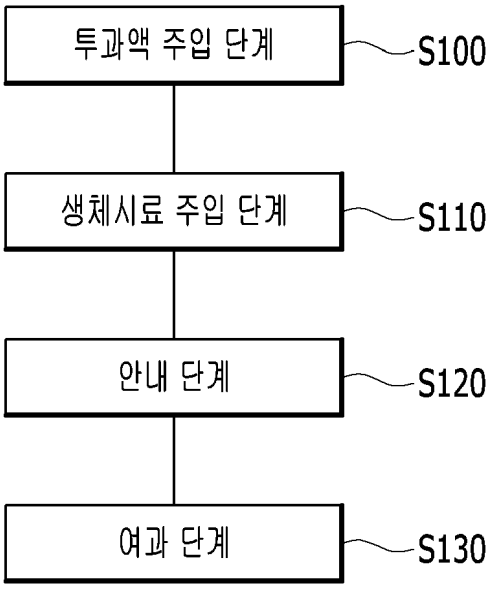




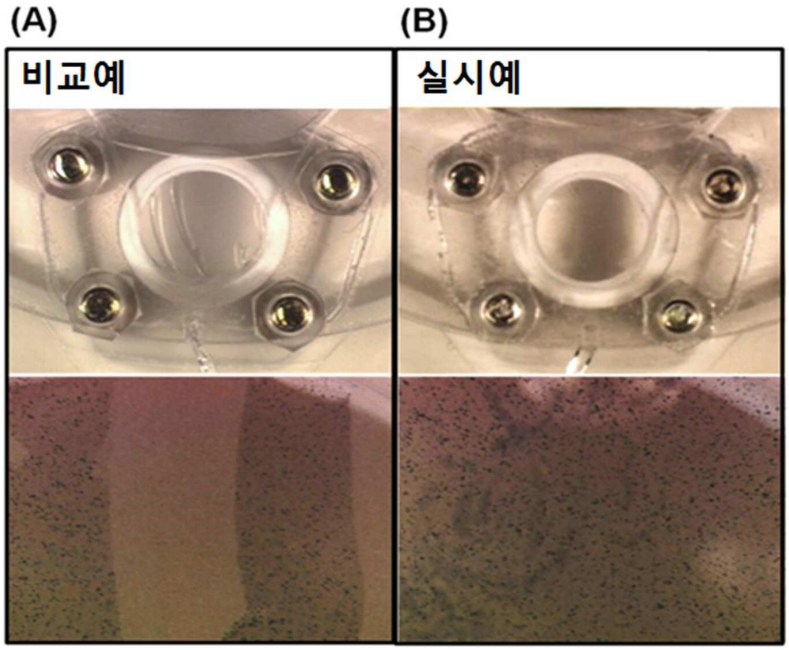
도면5


공기/물 시스템 중
공기의 몰 분율
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
<비교예>
주입 압력 < 모세관 압력
<비교예>
주입 압력 > 모세관 압력
A
B
<실시예>
주입 압력 < 모세관 압력
Pressure drop (Pa)
Distance from A (μm)
비교예
실시예

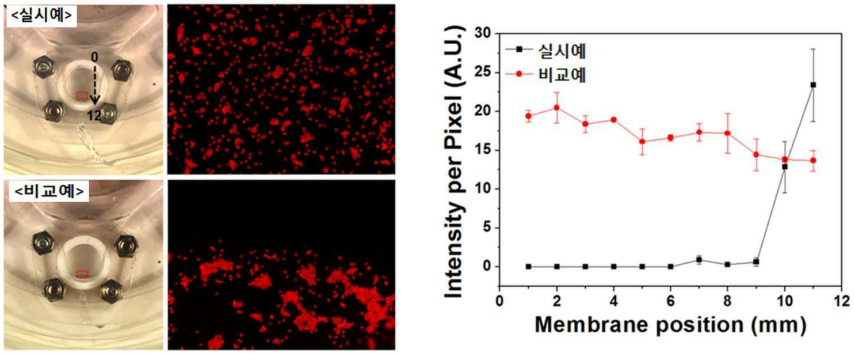
도면6


투과액 주입 단계
S100
생체시료 주입 단계
S110
안내 단계
S120
여과 단계
S130

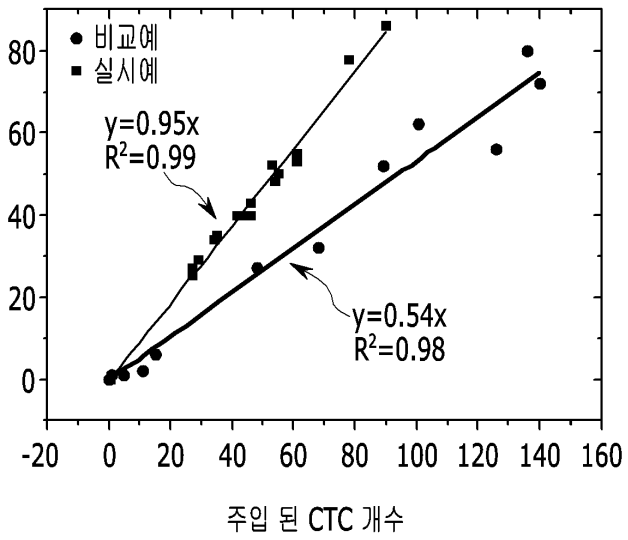
도면7


(A)
(B)
비교예
실시예

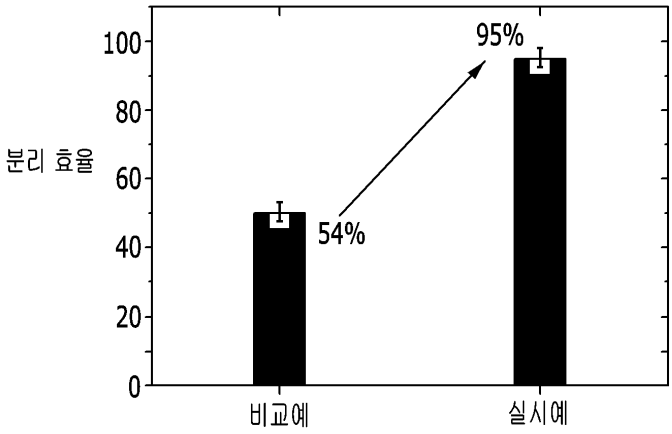
도면8


<실시예>
0
12
<비교예>
Intensity per Pixel (A.U.)
실시예
비교예
Membrane position (mm)
0
5
10
15
20
25
30
0
2
4
6
8
10
12

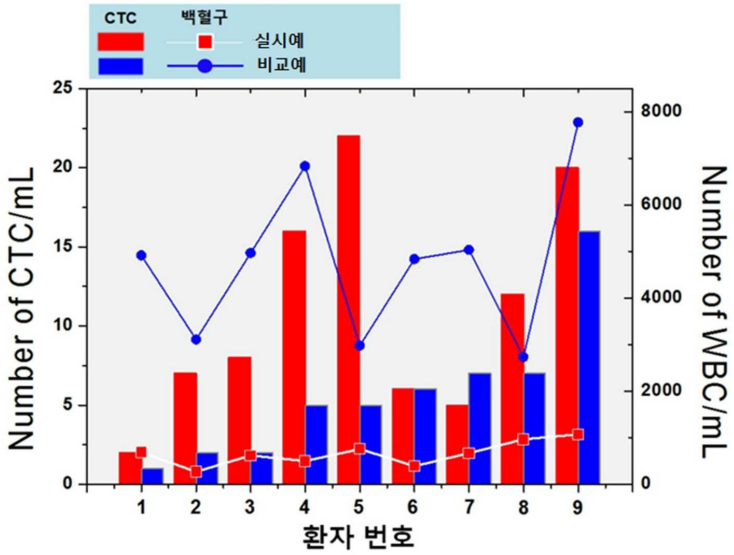
도면9


비교예
실시예
y=0.95x
R2=0.99
y=0.54x
R2=0.98
80
60
40
20
0
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
주입 된 CTC 개수

도면10


분리 효율
100
80
60
40
20
0
95%
54%
비교예
실시예

도면11


CTC
백혈구
실시예
비교예
Number of CTC/mL
Number of WBC/mL
환자 번호
0
5
10
15
20
25
0
2000
4000
6000
8000
1
2
3
4
5
6
7
8
9