(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2023 년 7 월 27 일 (27.07.2023)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2023/140466 A1

(51) 국제특허분류:
A61B 5/00 (2006.01) *A61N 1/20* (2006.01)
A61B 5/055 (2006.01) *A61N 1/04* (2006.01)
A61B 5/026 (2006.01) *A61N 1/36* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2022/015667

(22) 국제출원일: 2022 년 10 월 14 일 (14.10.2022)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2022-0007967 2022 년 1 월 19 일 (19.01.2022) KR

(71) 출원인: 이화여자대학교 산학협력단 (**EWHA UNIVERSITY - INDUSTRY COLLABORATION FOUNDATION**) [KR/KR]; 03760 서울특별시 서대문구 이화여대길 52, Seoul (KR).

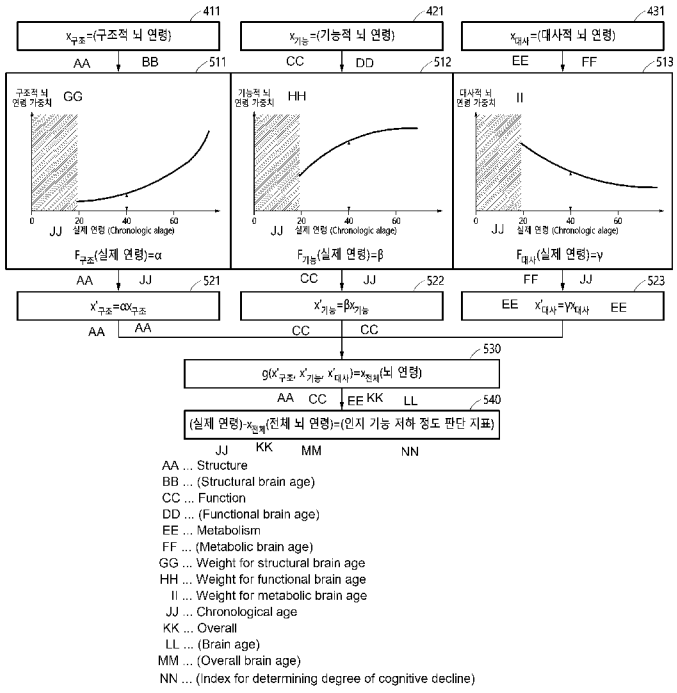
(72) 발명자: 류인균 (**LYOO, In Kyoon**); 06501 서울특별시 서초구 신반포로 9, 94동 309호, Seoul (KR). 윤수정 (**YOON, Su Jung**); 05572 서울특별시 송파구 올림픽로4길 15, 9동 301호, Seoul (KR). 하은지 (**HA, Eun Ji**); 03766 서울특별시 서대문구 신촌역로 16, 1402호, Seoul (KR). 이향원 (**LEE, Hyang Won**); 03760 서울특별시 서대문구 이화여대길 52, 한우리집기숙사 101동, Seoul (KR).

(74) 대리인: 특허법인 무한 (**MUHANN PATENT & LAW FIRM**); 06144 서울특별시 강남구 언주로 560, 8층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH,

(54) **Title:** METHOD AND APPARATUS FOR BRAIN AGE-BASED MONITORING OF AGE-RELATED COGNITIVE DECLINE

(54) **발명의 명칭:** 뇌연령에 기초한 연령 관련 인지 저하 모니터링 방법 및 장치



(57) **Abstract:** Disclosed are a method and apparatus for brain age-based monitoring of age-related cognitive decline. The method for monitoring cognitive decline may comprise the steps of: estimating a structural brain age, which indicates a degree of aging in a patient's brain structure, by means of a magnetic resonance image of the patient's brain; estimating a functional brain age, which indicates a degree of aging in the patient's brain function, by means of a perfusion magnetic resonance image of the patient; estimating a metabolic brain age, which indicates a degree of aging in the patient's brain metabolism, by means of a magnetic resonance spectroscopic image of the patient; determining the patient's actual brain age on the basis of the structural brain age, functional brain age, and metabolic brain age; and determining a degree of cognitive decline of the patient on the basis of the patient's chronological age and the actual brain age.

WO 2023/140466 A1

[다음 쪽 계속]

KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) **지정국** (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(57) 요약서: 뇌연령에 기초한 연령 관련 인지 저하 모니터링 방법 및 장치가 개시된다. 인지 저하 모니터링 방법은 환자의 뇌 자기 공명 영상을 이용하여 상기 환자의 뇌 구조의 노화 정도를 나타내는 구조적 뇌연령을 예측하는 단계; 환자의 관류 자기 공명 영상을 이용하여 상기 환자의 뇌 기능의 노화 정도를 나타내는 기능적 뇌연령을 예측하는 단계; 환자의 자기 공명 분광 영상을 이용하여 상기 환자의 뇌 대사의 노화 정도를 나타내는 대사적 뇌연령을 예측하는 단계; 상기 구조적 뇌연령, 상기 기능적 뇌연령 및 상기 대사적 뇌연령을 기초로 환자의 실제 뇌연령을 결정하는 단계; 상기 환자의 실제 연령 및 상기 실제 뇌연령을 기초로 환자의 인지 기능 저하 정도를 판단하는 단계를 포함할 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 뇌연령에 기초한 연령 관련 인지 저하 모니터링 방법 및 장치

기술분야

[1] 본 발명은 연령에 따른 인지 저하 모니터링 방법 및 장치에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 환자의 뇌연령을 기초로 노화에 따른 환자의 인지 저하를 모니터링하고 관리하는 방법 및 장치에 관한 것이다.

배경기술

[2] 환자의 노화에 따른 뇌의 상태를 추정하기 위하여 뇌 연령을 예측하는 방법이 개발되었다.

[3] 그러나, 종래의 뇌 연령 예측 방법은 MRI 뇌영상을 이용하여 수행되고 있으므로, 기능적 뇌연령이나 대사적 뇌연령을 예측하지 못하고 있는 실정이다.

[4] 또한, 종래의 뇌 연령 예측 방법은 환자의 연령에 따라 변화하는 뇌의 상태를 반영하지 못하고 있었다.

[5] 따라서, 기능적 뇌연령, 대사적 뇌연령 및 환자의 연령을 모두 고려하여 종합적으로 환자의 뇌연령을 예측하고, 예측한 뇌연령에 따라 환자의 인지 기능 저하를 모니터링하는 방법이 요청되고 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[6] 본 발명은 환자의 구조적 뇌연령, 기능적 뇌연령 및 대사적 뇌연령을 예측하고, 예측 결과를 이용하여 환자의 인지 기능 저하 정도를 판단함으로써, 환자의 실제 연령에 따른 뇌 변화와 인지 기능 저하를 동시에 모니터링하는 방법 및 장치를 제공한다.

[7] 또한, 본 발명은 환자의 구조적 뇌연령, 기능적 뇌연령 및 대사적 뇌연령 중에서 환자의 실제 연령과의 차이가 가장 큰 뇌연령에 따라 환자에 최적화된 인지 저하 관리 프로토콜을 결정함으로써, 환자의 인지 기능 저하를 예방하는 방법 및 장치를 제공한다.

과제 해결 수단

[8] 본 발명의 일실시예에 따른 인지 저하 모니터링 방법은 환자의 뇌 자기 공명 영상을 이용하여 상기 환자의 뇌 구조의 노화 정도를 나타내는 구조적 뇌연령을 예측하는 단계; 환자의 관류 자기 공명 영상을 이용하여 상기 환자의 뇌 기능의 노화 정도를 나타내는 기능적 뇌연령을 예측하는 단계; 환자의 자기 공명 분광 영상을 이용하여 상기 환자의 뇌 대사의 노화 정도를 나타내는 대사적 뇌연령을 예측하는 단계; 상기 구조적 뇌연령, 상기 기능적 뇌연령 및 상기 대사적 뇌연령을 기초로 환자의 실제 뇌연령을 결정하는 단계; 및 상기 환자의 실제 연령 및 상기 실제 뇌연령을 기초로 환자의 인지 기능 저하 정도를 판단하는

단계를 포함할 수 있다.

[9] 본 발명의 일실시예에 따른 인지 저하 모니터링 방법의 상기 구조적 뇌연령을 예측하는 단계는, 상기 뇌 자기 공명 영상에 포함된 뇌 피질 두께(cortical thickness)가 얇을수록 상기 구조적 뇌연령이 높은 것으로 예측할 수 있다.

[10] 본 발명의 일실시예에 따른 인지 저하 모니터링 방법의 상기 구조적 뇌연령을 예측하는 단계는, 상기 뇌 자기 공명 영상에 포함된 피질하 구조의 부피(subcortical structures volume)가 작을수록 상기 구조적 뇌연령이 높아지는 것으로 예측할 수 있다.

[11] 본 발명의 일실시예에 따른 인지 저하 모니터링 방법의 상기 구조적 뇌연령을 예측하는 단계는, 상기 뇌 자기 공명 영상에 포함된 뇌 백질 완전성(white matter integrity)이 낮을수록 상기 구조적 뇌연령이 높아지는 것으로 예측할 수 있다. 본 발명의 일실시예에 따른 인지 저하 모니터링 방법의 상기 기능적 뇌연령을 예측하는 단계는, 상기 관류 자기 공명 영상에 포함된 평균 뇌 혈류량(global CBF), 또는 국소 뇌 혈류량(regional CBF)이 낮을수록 상기 기능적 뇌연령이 높아지는 것으로 예측할 수 있다.

[12] 본 발명의 일실시예에 따른 인지 저하 모니터링 방법의 상기 기능적 뇌연령을 예측하는 단계는, 상기 관류 자기 공명 영상에 포함된 뇌 혈류량 편측성(CBF laterality)이 클수록 상기 기능적 뇌연령이 높아지는 것으로 예측할 수 있다.

[13] 본 발명의 일실시예에 따른 인지 저하 모니터링 방법의 상기 대사적 뇌연령을 예측하는 단계는, 상기 자기 공명 분광 영상에 포함된 뇌내 신경전달물질 및 에너지대사 물질 농도가 낮을수록 상기 기능적 뇌연령이 높아지는 것으로 예측할 수 있다.

[14] 본 발명의 일실시예에 따른 인지 저하 모니터링 방법의 상기 환자의 실제 뇌연령을 결정하는 단계는, 상기 환자의 실제 연령이 높을수록 상기 구조적 뇌연령, 및 상기 기능적 뇌연령에 상기 대사적 뇌연령보다 높은 가중치를 적용하여 상기 환자의 실제 뇌연령을 결정할 수 있다.

[15] 본 발명의 일실시예에 따른 인지 저하 모니터링 방법의 상기 환자의 실제 뇌연령을 결정하는 단계는, 상기 환자의 실제 연령이 낮을수록 상기 대사적 뇌연령에 상기 구조적 뇌연령, 및 상기 기능적 뇌연령보다 높은 가중치를 적용하여 상기 환자의 실제 뇌연령을 결정할 수 있다.

[16] 본 발명의 일실시예에 따른 인지 저하 모니터링 방법의 상기 인지 기능 저하 정도를 판단하는 단계는, 상기 환자의 실제 연령과 상기 실제 뇌연령 간의 차이에 비례하여 상기 환자의 인지 기능의 저하 정도를 판단할 수 있다.

[17] 본 발명의 일실시예에 따른 인지 저하 모니터링 방법은 상기 환자의 인지 기능 저하 정도에 따라 환자에 대한 관리 프로토콜을 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[18] 본 발명의 일실시예에 따른 인지 저하 모니터링 방법의 상기 관리 프로토콜을 결정하는 단계는, 상기 환자의 실제 연령과의 차이가 가장 큰 뇌 연령이 구조적

뇌연령인 경우, 상기 인지 기능 저하 정도에 따라 파라미터가 설정된 경두개 자기 자극술을 상기 환자의 관리 프로토콜로 결정할 수 있다.

[19] 본 발명의 일실시예에 따른 인지 저하 모니터링 방법의 상기 관리 프로토콜을 결정하는 단계는, 상기 환자의 실제 연령과의 차이가 가장 큰 뇌 연령이 기능적 뇌연령인 경우, 상기 인지 기능 저하 정도에 따라 파라미터가 설정된 고압 산소 요법을 상기 환자의 관리 프로토콜로 결정할 수 있다.

[20] 본 발명의 일실시예에 따른 인지 저하 모니터링 방법의 상기 관리 프로토콜을 결정하는 단계는, 상기 환자의 실제 연령과의 차이가 가장 큰 뇌 연령이 대사적 뇌연령인 경우, 상기 인지 기능 저하 정도에 따라 파라미터가 설정된 경두개 직류 자극술을 상기 환자의 관리 프로토콜로 결정할 수 있다.

[21] 환자의 인지 저하 모니터링 방법을 수행하는 인지 저하 모니터링 장치는 프로세서를 포함하고, 상기 프로세서는, 환자의 뇌 자기 공명 영상을 이용하여 상기 환자의 뇌 구조의 노화 정도를 나타내는 구조적 뇌연령을 예측하고, 환자의 관류 자기 공명 영상을 이용하여 상기 환자의 뇌 기능의 노화 정도를 나타내는 기능적 뇌연령을 예측하고, 환자의 자기 공명 분광 영상을 이용하여 상기 환자의 뇌 대사의 노화 정도를 나타내는 대사적 뇌연령을 예측하고, 상기 구조적 뇌연령, 상기 기능적 뇌연령 및 상기 대사적 뇌연령을 기초로 환자의 실제 뇌연령을 결정하며, 상기 환자의 실제 연령 및 상기 실제 뇌연령을 기초로 환자의 인지 기능 저하 정도를 판단할 수 있다.

[22] 상기 프로세서는, 상기 환자의 인지 기능 저하 정도에 따라 환자에 대한 관리 프로토콜을 결정할 수 있다.

발명의 효과

[23] 본 발명의 일실시예에 의하면, 환자의 구조적 뇌연령, 기능적 뇌연령 및 대사적 뇌연령을 예측하고, 예측 결과를 이용하여 환자의 인지 기능 저하 정도를 판단함으로써, 환자의 실제 연령에 따른 뇌 변화와 인지 기능 저하를 동시에 모니터링할 수 있다.

[24] 또한, 본 발명의 일실시예에 의하면, 환자의 실제 연령에 따른 뇌 변화와 인지 기능 저하를 동시에 모니터링함으로써, 환자의 퇴행성 뇌질환의 발병을 예측할 수 있다.

[25] 그리고, 본 발명의 일실시예에 의하면, 환자의 구조적 뇌연령, 기능적 뇌연령 및 대사적 뇌연령 중에서 환자의 실제 연령과의 차이가 가장 큰 뇌연령에 따라 환자에 최적화된 인지 저하 관리 프로토콜을 결정함으로써, 환자의 인지 기능 저하를 예방하고, 환자의 뇌 기능 개선을 기대할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[26] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 인지 저하 모니터링 장치를 도시한 도면이다.

[27] 도 2는 본 발명의 일실시예에서 환자의 실제 연령에 따라 환자의 뇌 연령들

각각에 적용하는 가중치의 일례이다.

[28] 도 3은 본 발명의 일실시예에서 환자의 실제 연령과 뇌 연령 간의 차이에 적용하는 가중치의 일례이다.

[29] 도 4는 본 발명의 일실시예에 따른 입력 데이터의 일례이다.

[30] 도 5는 본 발명의 일실시예에 따라 환자의 전체 뇌연령을 결정하는 과정의 일례이다.

[31] 도 6은 본 발명의 일실시예에 따라 환자의 인지 기능 저하 정도를 판단하는 과정의 일례이다.

[32] 도 7은 본 발명의 일실시예에 따른 인지 저하 모니터링 방법을 도시한 플로우차트이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[33] 이하에서, 첨부된 도면을 참조하여 실시예들을 상세하게 설명한다. 그러나, 실시예들에는 다양한 변경이 가해질 수 있어서 특허출원의 권리 범위가 이러한 실시예들에 의해 제한되거나 한정되는 것은 아니다. 실시예들에 대한 모든 변경, 균등물 내지 대체물이 권리 범위에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[34] 실시예에서 사용한 용어는 단지 설명을 목적으로 사용된 것으로, 한정하려는 의도로 해석되어서는 안된다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[35] 또한, 첨부 도면을 참조하여 설명함에 있어, 도면 부호에 관계없이 동일한 구성요소는 동일한 참조부호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다. 실시예를 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 실시예의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[36] 이하, 본 발명의 실시예를 첨부된 도면을 참조하여 상세하게 설명한다.

[37] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 인지 저하 모니터링 장치를 도시한 도면이다.

[38] 인지 저하 모니터링 장치(100)는 도 1에 도시된 바와 같이 구조적 뇌연령 예측부(110), 기능적 뇌연령 예측부(120), 대사적 뇌연령 예측부(130), 전체 뇌연령 결정부(140), 인지 기능 저하 정도 판단부(150), 및 관리 프로토콜 결정부(160)를 포함할 수 있다. 이때, 구조적 뇌연령 예측부(110), 기능적 뇌연령 예측부(120), 대사적 뇌연령 예측부(130), 전체 뇌연령 결정부(140), 인지 기능 저하 정도 판단부(150), 및 관리 프로토콜 결정부(160)는 서로 다른 프로세서, 또는 하나의 프로세서에서 수행되는 프로그램에 포함된 각각의 모듈일 수 있다.

[39] 구조적 뇌연령 예측부(110)는 환자의 뇌 자기 공명 영상을 이용하여 환자의 뇌 구조의 노화 정도를 나타내는 구조적 뇌연령을 예측할 수 있다. 이때, 구조적 뇌연령 예측부(110)는 뇌 자기 공명 영상에 포함된 뇌 피질 두께(cortical thickness), 피질하 구조의 부피(subcortical structures volume), 및 뇌 백질 완전성(white matter integrity) 중 적어도 하나에 기초하여 환자의 구조적 뇌연령을 예측할 수 있다.

[40] 예를 들어, 구조적 뇌연령 예측부(110)는 뇌 피질 두께가 얇을수록 구조적 뇌연령이 높아지고, 뇌 피질 두께가 두꺼울수록 구조적 뇌연령이 낮아지는 것으로 예측할 수 있다. 또한, 구조적 뇌연령 예측부(110)는 피질하 구조의 부피가 작을수록 구조적 뇌연령이 높아지고, 피질하 구조의 부피가 클수록 구조적 뇌연령이 낮아지는 것으로 예측할 수 있다. 그리고, 구조적 뇌연령 예측부(110)는 뇌 백질 완전성이 낮을수록 구조적 뇌연령이 높아지고, 뇌 백질 완전성이 높을수록 구조적 뇌연령이 낮아지는 것으로 예측할 수 있다.

[41] 기능적 뇌연령 예측부(120)는 환자의 관류 자기 공명 영상을 이용하여 환자의 뇌 기능의 노화 정도를 나타내는 기능적 뇌연령을 예측할 수 있다. 이때, 기능적 뇌연령 예측부(120)는 관류 자기 공명 영상에 포함된 평균 뇌 혈류량(global CBF), 국소 뇌 혈류량(regional CBF) 및 뇌 혈류량 편측성(CBF laterality) 중 적어도 하나에 기초하여 환자의기능적 뇌연령을 예측할 수 있다.

[42] 예를 들어, 기능적 뇌연령 예측부(120)는 평균 뇌 혈류량, 또는 국소 뇌 혈류량이 낮을수록 기능적 뇌연령이 높아지고, 평균 뇌 혈류량, 또는 국소 뇌 혈류량이 높을수록 기능적 뇌연령이 낮아지는 것으로 예측할 수 있다. 또한, 기능적 뇌연령 예측부(120)는 뇌 혈류량 편측성이 클수록 기능적 뇌연령이 높아지고, 뇌 혈류량 편측성이 작을수록 기능적 뇌연령이 낮아지는 것으로 예측할 수 있다.

[43] 대사적 뇌연령 예측부(130)는 환자의 자기 공명 분광 영상을 이용하여 환자의 뇌 대사의 노화 정도를 나타내는 대사적 뇌연령을 예측할 수 있다. 이때, 대사적 뇌연령 예측부(130)는 자기 공명 분광 영상에 포함된 뇌내 신경전달물질 및 에너지대사 물질 농도 중 적어도 하나에 기초하여 환자의기능적 뇌연령을 예측할 수 있다.

[44] 예를 들어, 대사적 뇌연령 예측부(130)는 뇌내 신경전달물질 및 에너지대사 물질 농도가 낮을수록 기능적 뇌연령이 높아지고, 뇌내 신경전달물질 및 에너지대사 물질 농도가 높을수록 기능적 뇌연령이 낮아지는 것으로 예측할 수 있다.

[45] 전체 뇌연령 결정부(140)는 구조적 뇌연령, 기능적 뇌연령 및 대사적 뇌연령을 기초로 환자의 전체 뇌연령을 결정할 수 있다. 이때, 전체 뇌연령 결정부(140)는 환자의 실제 연령이 높을수록 구조적 뇌연령, 및 기능적 뇌연령에 대사적 뇌연령보다 높은 가중치를 적용하여 환자의 전체 뇌연령을 결정할 수 있다. 또한, 전체 뇌연령 결정부(140)는 환자의 실제 연령이 낮을수록 대사적 뇌연령에

구조적 뇌연령, 및 기능적 뇌연령보다 높은 가중치를 적용하여 환자의 전체 뇌연령을 결정할 수 있다.

[46] 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 환자의 실제 연령 및 전체 뇌연령을 기초로 환자의 인지 기능 저하 정도를 판단할 수 있다. 이때, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 환자의 실제 연령과 전체 뇌연령 간의 차이에 비례하여 환자의 인지 기능의 저하 정도를 결정할 수 있다.

[47] 예를 들어, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 환자의 실제 연령과 전체 뇌연령 간의 차이가 클수록 환자의 인지 기능의 저하 정도가 증가하는 것으로 판단할 수 있다. 또한, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 환자의 실제 연령과 전체 뇌연령 간의 차이가 적을수록 환자의 인지 기능의 저하 정도가 감소하는 것으로 판단할 수 있다.

[48] 관리 프로토콜 결정부(160)는 환자의 인지 기능 저하 정도에 따라 환자에 대한 관리 프로토콜을 결정할 수 있다. 이때, 관리 프로토콜 결정부(160)는 구조적 뇌연령, 기능적 뇌연령 및 대사적 뇌연령 중에서 환자의 실제 연령과의 차이가 가장 큰 뇌연령에 따라 환자의 관리 프로토콜을 결정할 수 있다.

[49] 환자의 실제 연령과의 차이가 가장 큰 뇌 연령이 구조적 뇌연령인 경우, 관리 프로토콜 결정부(160)는 인지 기능 저하 정도에 따라 파라미터가 설정된 경두개 자기 자극술(TMS: transcranial magnetic stimulation)을 환자의 관리 프로토콜로 결정할 수 있다. 예를 들어, TMS의 처치 시간은 15분 내지 30분 사이로 설정 가능하고, TMS의 시술 빈도는 주 1회 내지 5회 사이로 설정 가능할 수 있다. 관리 프로토콜 결정부(160)는 인지 기능 저하 정도 판단부(150)가 판단한 인지 기능의 저하 정도에 비례하여 TMS의 처치 시간 및 시술 빈도가 결정된 파라미터를 설정할 수 있다. 예를 들어, 인지 기능의 저하 정도가 증가하는 경우, 관리 프로토콜 결정부(160)는 인지 기능의 저하 정도의 증가 정도에 따라 TMS의 처치 시간 및 시술 빈도 중 적어도 하나를 증가시킬 수 있다.

[50] 환자의 실제 연령과의 차이가 가장 큰 뇌 연령이 기능적 뇌연령인 경우, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 인지 기능 저하 정도에 따라 파라미터가 설정된 고압 산소 요법(HBOT: hyperbaric oxygen therapy)을 환자의 관리 프로토콜로 결정할 수 있다. 관리 프로토콜 결정부(160)는 인지 기능 저하 정도 판단부(150)가 판단한 인지 기능의 저하 정도에 비례하여 HBOT의 산소 농도, 처치 횟수 및 처치 시간이 결정된 파라미터를 설정할 수 있다. 예를 들어, 인지 기능의 저하 정도가 증가하는 경우, 관리 프로토콜 결정부(160)는 인지 기능의 저하 정도의 증가 정도에 따라 HBOT의 산소 농도, 처치 횟수 및 처치 시간 중 적어도 하나를 증가시킬 수 있다.

[51] 환자의 실제 연령과의 차이가 가장 큰 뇌 연령이 대사적 뇌연령인 경우, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 인지 기능 저하 정도에 따라 파라미터가 설정된 경두개 직류 자극술(tDCS: Transcranial Direct Current Stimulation)을 환자의 관리 프로토콜로 결정할 수 있다. 예를 들어, tDCS의 전류 세기는 1.5mA 내지 2mA

사이로 설정 가능하고, tDCS의 처치 시간은 15분 내지 30분 사이로 설정 가능하며, tDCS의 시술 빈도는 주 3회 내지 5회 사이로 설정 가능할 수 있다. 관리 프로토콜 결정부(160)는 인지 기능 저하 정도 판단부(150)가 판단한 인지 기능의 저하 정도에 비례하여 tDCS의 전류 세기, 처치 시간 및 처치 빈도가 결정된 파라미터를 설정할 수 있다. 예를 들어, 인지 기능의 저하 정도가 증가하는 경우, 관리 프로토콜 결정부(160)는 인지 기능의 저하 정도의 증가 정도에 따라 tDCS의 전류 세기, 처치 시간 및 처치 빈도 중 적어도 하나를 증가시킬 수 있다.

[52] 인지 저하 모니터링 장치(100)는 환자의 구조적 뇌연령, 기능적 뇌연령 및 대사적 뇌연령을 예측하고, 예측 결과를 이용하여 환자의 인지 기능 저하 정도를 판단함으로써, 환자의 실제 연령에 따른 뇌 변화와 인지 기능 저하를 동시에 모니터링할 수 있다.

[53] 또한, 인지 저하 모니터링 장치(100)는 환자의 실제 연령에 따른 뇌 변화와 인지 기능 저하를 동시에 모니터링함으로써, 환자의 퇴행성 뇌질환의 발병을 예측할 수 있다.

[54] 그리고, 인지 저하 모니터링 장치(100)는 환자의 구조적 뇌연령, 기능적 뇌연령 및 대사적 뇌연령 중에서 환자의 실제 연령과의 차이가 가장 큰 뇌연령에 따라 환자에 최적화된 인지 저하 관리 프로토콜을 결정함으로써, 환자의 인지 기능 저하를 예방하고, 환자의 뇌 기능 개선을 기대할 수 있다.

[55] 도 2는 본 발명의 일실시예에서 환자의 실제 연령에 따라 환자의 뇌 연령들 각각에 적용하는 가중치의 일례이다.

[56] 환자의 실제 연령이 높을수록 뇌의 위축, 뇌 혈류량 감소 등의 변화가 많이 나타나므로, 나이가 많은 환자는 구조적, 기능적 뇌 연령이 대사적 뇌 연령보다 뇌 노화 정도를 잘 반영할 수 있다.

[57] 또한, 환자의 실제 연령이 낮을수록 환자의 뇌 기능 저하에 대하여 뇌 구조, 혈류량 변화보다 뇌 대사 이상에 의한 영향이 클 수 있다. 따라서, 젊은 환자는 대사적 뇌 연령이 구조적, 기능적 뇌 연령보다 환자의 인지 저하 정도를 잘 반영할 수 있다.

[58] 따라서, 전체 뇌연령 결정부(140)는 환자의 실제 연령에 따라 구조적 뇌연령에 적용할 가중치(210), 환자의 실제 연령에 따라 기능적 뇌연령에 적용할 가중치(220), 및 환자의 실제 연령에 따라 대사적 뇌연령에 적용할 가중치(230)를 설정할 수 있다.

[59] 도 2에 도시된 바에 따르면, 구조적 뇌 연령, 기능적 뇌 연령은 환자의 실제 연령이 높을수록 가중치가 높게 적용되어 환자의 인지 저하 정도 판단, 및 전체 뇌 연령(total brain age) 도출에 미치는 영향력이 증가할 수 있다. 예를 들어, 환자의 실제 연령이 80 이상인 경우, 구조적 뇌 연령에 적용할 가중치(210) > 기능적 뇌 연령에 적용할 가중치(220) > 대사적 뇌 연령에 적용할 가중치(230)일 수 있다.

[60] 반면, 대사적 뇌 연령은 환자의 실제 연령이 낮을수록 가중치가 높게 적용되어 환자의 인지 저하 정도 판단, 및 전체 뇌 연령 도출에 미치는 영향력이 증가할 수 있다. 예를 들어, 환자의 실제 연령이 20이하인 경우, 대사적 뇌 연령에 적용할 가중치(230) > 기능적 뇌 연령에 적용할 가중치(220) > 구조적 뇌 연령(210)일 수 있다.

[61] 도 3은 본 발명의 일실시예에서 환자의 실제 연령과 뇌 연령 간의 차이에 적용하는 가중치의 일례이다.

[62] 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 환자의 실제 연령과 전체 뇌연령 간의 차이에 따라 인지 저하 지표인 BrainAGE(Brain age gap estimation)를 계산할 수 있다. 예를 들어, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 수학식 1을 사용하여 BrainAGE를 결정할 수 있다.

[63] [수학식 1]

[64] BrainAGE = 전체 뇌 연령 - 실제 연령

[65] BrainAGE가 양수인 경우, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 BrainAGE의 값의 증가에 비례하여 환자의 인지 기능의 저하 정도가 증가하는 것으로 판단할 수 있다. 또한, BrainAGE가 음수인 경우, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 환자의 인지 기능의 저하가 없는 것으로 판단할 수 있다.

[66] 그러나, 인지저하 지표인 BrainAGE의 값이 나타내는 환자의 인지 기능 저하 정도는 환자의 실제 연령대에 따라 다를 수 있다. 환자의 실제 연령이 높을수록 뇌의 노화가 빠르게 진행될 수 있고, 환자의 실제 연령이 낮을수록 인지 저하 관리 프로토콜 적용 후 인지기능 개선 효과가 높을 수 있다. 예를 들어, 20대 환자의 BrainAGE가 5 인 경우와 60대 환자의 BrainAGE가 5 인 경우가 의미하는 인지기능 저하 정도는 다를 수 있다.

[67] 그리고, 인지저하 지표인 BrainAGE 절댓값 '1' 변화에 따른 인지기능 저하 정도는 비선형적일 수 있다. 예를 들어, 40대 환자의 BrainAGE=5와 BrainAGE=10은 각각 5, 10만큼의 인지기능 감소를 의미하지 않으며, BrainAGE=10 일 때 10보다 더 큰 인지기능 저하를 의미할 수 있다.

[68] 따라서, 환자의 실제 연령이 높을수록 구조적/기능적/대사적 BrainAGE에 높은 가중치가 부여되고, 인지저하 관리를 위한 관리 프로토콜에 대한 빈도, 강도 증가 등이 적용될 필요가 있다.

[69] 이때, BrainAGE 절댓값이 클수록 가중치 변동폭이 크고, 관리 프로토콜 결정부(160)가 결정한 인지저하 관리 프로토콜의 설정의 세부 항목의 조정이 증가할 수 있다. 구체적으로, BrainAGE 양의 절댓값(뇌 연령이 실제 연령보다 높은 상태)이 클수록 인지 기능 저하 정도 판단부(150)가 큰 양의 가중치를 적용하고, 관리 프로토콜 결정부(160)가 결정한 인지저하 관리 프로토콜의 횟수, 강도가 증가할 수 있다. 또한, BrainAGE 음의 절댓값(뇌 연령이 실제 연령보다 낮은 상태)이 클수록 인지 기능 저하 정도 판단부(150)가 큰 음의 가중치를 적용하고, 관리 프로토콜 결정부(160)가 결정한 인지저하 관리 프로토콜의 횟수,

강도가 감소할 수 있다.

[70] 그러므로, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 환자의 실제 연령이 20대인 경우, 도 3에 도시된 바와 같이 가중치를 적용한 곡선(310)에 따라 환자의 인지 기능의 저하 정도를 결정할 수 있다.

[71] 또한, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 환자의 실제 연령이 40대인 경우, 도 3에 도시된 바와 같이 가중치를 적용한 곡선(320)에 따라 환자의 인지 기능의 저하 정도를 결정할 수 있다.

[72] 그리고, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 환자의 실제 연령이 60대인 경우, 도 3에 도시된 바와 같이 가중치를 적용한 곡선(330)에 따라 환자의 인지 기능의 저하 정도를 결정할 수 있다.

[73] 도 4는 본 발명의 일실시예에 따른 입력 데이터의 일례이다.

[74] 입력 데이터는 도 4에 도시된 바와 같이 구조적 뇌영상(뇌 자기 공명 영상)(410), 관류 자기 공명 영상(420) 및 자기 공명 분광 영상(430)을 포함할 수 있다.

[75] 이때, 구조적 뇌연령 예측부(110)는 환자의 뇌 자기 공명 영상(410)을 이용하여 환자의 뇌 구조의 노화 정도를 나타내는 구조적 뇌연령(411)을 예측할 수 있다. 또한, 기능적 뇌연령 예측부(120)는 환자의 관류 자기 공명 영상(420)을 이용하여 환자의 뇌 기능의 노화 정도를 나타내는 기능적 뇌연령(421)을 예측할 수 있다. 그리고, 대사적 뇌연령 예측부(130)는 환자의 자기 공명 분광 영상(430)을 이용하여 환자의 뇌 대사의 노화 정도를 나타내는 대사적 뇌연령(431)을 예측할 수 있다.

[76] 도 5는 본 발명의 일실시예에 따라 환자의 전체 뇌연령을 결정하는 과정의 일례이다.

[77] 전체 뇌연령 결정부(140)는 구조적 뇌연령(411)에 환자의 실제 연령에 따른 가중치(511) α를 적용하여 실제 구조적 뇌연령(521) $x'_{구조}$를 결정할 수 있다. 또한, 전체 뇌연령 결정부(140)는 기능적 뇌연령(421)에 환자의 실제 연령에 따른 가중치(512) β를 적용하여 실제 기능적 뇌연령(522) $x'_{기능}$를 결정할 수 있다. 그리고, 전체 뇌연령 결정부(140)는 대사적 뇌연령(431)에 환자의 실제 연령에 따른 가중치(513) γ를 적용하여 실제 대사적 뇌연령(523) $x'_{대사}$를 결정할 수 있다. 이때, 가중치(511) α, 가중치(512) β 및 가중치(513) γ는 각각 도 2의 환자의 실제 연령에 따라 구조적 뇌연령에 적용할 가중치(210), 환자의 실제 연령에 따라 기능적 뇌연령에 적용할 가중치(220), 및 환자의 실제 연령에 따라 대사적 뇌연령에 적용할 가중치(230)일 수 있다.

[78] 다음으로, 전체 뇌연령 결정부(140)는 실제 구조적 뇌연령(521) $x'_{구조}$, 실제 기능적 뇌연령(522) $x'_{기능}$ 및 실제 대사적 뇌연령(523) $x'_{대사}$을 기초로 환자의 전체 뇌연령(530) $x_{전체}$을 결정할 수 있다. 이때, 전체 뇌연령 결정부(140)는 빅데이터 분석을 이용하여 실제 구조적 뇌연령(521) $x'_{구조}$, 실제 기능적

뇌연령(522) $x'_{기능}$및 실제 대사적 뇌연령(523) $x'_{대사}$의 입력에 대응하는 전체 뇌연령(530) $x_{전체}$를 출력하는 함수 g를 결정할 수 있다.

[79] 그 다음으로, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 환자의 실제 연령과 전체 뇌연령(530) $x_{전체}$간의 차이에 따라 환자의 인지저하 지표(540)를 결정할 수 있다

[80] 도 6은 본 발명의 일실시예에 따라 환자의 인지 기능 저하 정도를 판단하는 과정의 일례이다.

[81] 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 환자의 실제 연령 A와 환자의 구조적 뇌연령(411) 간의 차이에 따라 환자의 구조적 인지저하 지표인 구조적 BrainAGE(611) $\delta_{구조}$ 를 결정할 수 있다. 또한, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 환자의 실제 연령 A와 환자의 기능적 뇌연령(421) 간의 차이에 따라 환자의 기능적 인지저하 지표인 기능적 BrainAGE(612) $\delta_{기능}$를 결정할 수 있다. 그리고, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 환자의 실제 연령 A와 환자의 대사적 뇌연령(431) 간의 차이에 따라 환자의 대사적 인지저하 지표인 대사적 BrainAGE(613) $\delta_{대사}$를 결정할 수 있다.

[82] 다음으로, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 가중치(620) 중에서 환자의 실제 연령 A 및 구조적 BrainAGE(611) $\delta_{구조}$ 에 대응하는 가중치 a(631)을 식별할 수 있다. 예를 들어, 환자의 나이가 60대인 경우, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 곡선(330)에서 구조적 BrainAGE(611) $\delta_{구조}$ 에 대응하는 값을 검색하여 가중치 a(631)로 판단할 수 있다. 또한, 환자의 나이가 20대인 경우, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 곡선(310)에서 구조적 BrainAGE(611) $\delta_{구조}$ 에 대응하는 값을 검색하여 가중치 a(631)로 판단할 수 있다. 그 다음으로, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 식별한 가중치 a(631)을 구조적 BrainAGE(611) $\delta_{구조}$에 적용하여 실제 구조적 BrainAGE(641) $\delta'_{구조}$를 결정할 수 있다.

[83] 또한, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 가중치(620) 중에서 환자의 실제 연령 A 및 기능적 BrainAGE(612) $\delta_{기능}$ 에 대응하는 가중치 b(632)을 식별할 수 있다. 예를 들어, 환자의 나이가 60대인 경우, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 곡선(330)에서 기능적 BrainAGE(612) $\delta_{기능}$에 대응하는 값을 검색하여 가중치 b(632)로 판단할 수 있다. 또한, 환자의 나이가 20대인 경우, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 곡선(310)에서 기능적 BrainAGE(612) $\delta_{기능}$ 에 대응하는 값을 검색하여 가중치 b(632)로 판단할 수 있다. 그 다음으로, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 식별한 가중치 b(632)을 기능적 BrainAGE(612) $\delta_{기능}$에 적용하여 실제 기능적 BrainAGE(642) $\delta'_{기능}$ 를 결정할 수 있다.

[84] 그리고, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 환자의 실제 연령 A 및 가중치(620) 중에서 대사적 BrainAGE(613) $\delta_{대사}$ 에 대응하는 가중치 c(633)을 식별할 수 있다. 예를 들어, 환자의 나이가 60대인 경우, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는

곡선(330)에서 대사적 BrainAGE(613) $\delta_{대사}$ 에 대응하는 값을 검색하여 가중치 c(633)로 판단할 수 있다. 또한, 환자의 나이가 20대인 경우, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 곡선(310)에서 대사적 BrainAGE(613) $\delta_{대사}$ 에 대응하는 값을 검색하여 가중치 c(633)로 판단할 수 있다. 그 다음으로, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 식별한 가중치 c(633)을 구조적 BrainAGE(613) $\delta_{대사}$에 적용하여 실제 구조적 BrainAGE(643) $\delta'_{대사}$를 결정할 수 있다.

[85] 그 다음으로, 관리 프로토콜 결정부(160)는 실제 구조적 BrainAGE(641) $\delta'_{구조}$, 실제 기능적 BrainAGE(612) $\delta'_{기능}$및 실제 대사적 BrainAGE(643) $\delta'_{대사}$ 를 이용하여 인지 기능 관리 프로토콜 설정 결정 지표인 K(650)를 결정할 수 있다. 예를 들어, 관리 프로토콜 결정부(160)는 실제 구조적 BrainAGE(641) $\delta'_{구조}$, 실제 기능적 BrainAGE(612) $\delta'_{기능}$ 및 실제 대사적 BrainAGE(643) $\delta'_{대사}$의 합을 K(650)로 결정할 수 있다. 또한, 관리 프로토콜 결정부(160)는 K(650)를 인지 저하 관리 프로토콜의 파라미터를 결정하는 기준으로 사용할 수 있다.

[86] 도 7은 본 발명의 일실시예에 따른 인지 저하 모니터링 방법을 도시한 플로우차트이다.

[87] 단계(710)에서 구조적 뇌연령 예측부(110)는 환자의 뇌 자기 공명 영상을 이용하여 환자의 뇌 구조의 노화 정도를 나타내는 구조적 뇌연령을 예측할 수 있다. 이때, 구조적 뇌연령 예측부(110)는 뇌 자기 공명 영상에 포함된 뇌 피질 두께가 얇을수록 구조적 뇌연령이 높아지는 것으로 예측할 수 있다. 또한, 구조적 뇌연령 예측부(110)는 피질하 구조의 부피가 작을수록 구조적 뇌연령이 높아지는 것으로 예측할 수 있다. 그리고, 구조적 뇌연령 예측부(110)는 뇌 백질 완전성이 낮을수록 구조적 뇌연령이 높아지는 것으로 예측할 수 있다.

[88] 단계(720)에서 기능적 뇌연령 예측부(120)는 환자의 관류 자기 공명 영상을 이용하여 환자의 뇌 기능의 노화 정도를 나타내는 기능적 뇌연령을 예측할 수 있다. 이때, 기능적 뇌연령 예측부(120)는 평균 뇌 혈류량, 또는 국소 뇌 혈류량이 낮을수록 기능적 뇌연령이 높아지는 것으로 예측할 수 있다. 또한, 기능적 뇌연령 예측부(120)는 뇌 혈류량 편측성이 클수록 기능적 뇌연령이 높아지는 것으로 예측할 수 있다.

[89] 단계(730)에서 대사적 뇌연령 예측부(130)는 환자의 자기 공명 분광 영상을 이용하여 환자의 뇌 대사의 노화 정도를 나타내는 대사적 뇌연령을 예측할 수 있다. 이때, 대사적 뇌연령 예측부(130)는 뇌내 신경전달물질 및 에너지대사 물질 농도가 낮을수록 기능적 뇌연령이 높아지는 것으로 예측할 수 있다.

[90] 단계(740)에서 전체 뇌연령 결정부(140)는 단계(710)에서 예측한 구조적 뇌연령, 단계(720)에서 예측한 기능적 뇌연령 및 단계(730)에서 예측한 대사적 뇌연령을 기초로 환자의 전체 뇌연령을 결정할 수 있다. 이때, 전체 뇌연령 결정부(140)는 환자의 실제 연령이 높을수록 구조적 뇌연령, 및 기능적 뇌연령에 대사적 뇌연령보다 높은 가중치를 적용하여 환자의 전체 뇌연령을 결정할 수

있다. 또한, 전체 뇌연령 결정부(140)는 환자의 실제 연령이 낮을수록 대사적 뇌연령에 구조적 뇌연령, 및 기능적 뇌연령보다 높은 가중치를 적용하여 환자의 전체 뇌연령을 결정할 수 있다.

[91] 단계(750)에서 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 환자의 실제 연령 및 전체 뇌연령을 기초로 환자의 인지 기능 저하 정도를 판단할 수 있다. 이때, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 환자의 실제 연령과 전체 뇌연령 간의 차이가 클수록 환자의 인지 기능의 저하 정도가 증가하는 것으로 판단할 수 있다.

[92] 단계(760)에서 관리 프로토콜 결정부(160)는 환자의 인지 기능 저하 정도에 따라 환자에 대한 관리 프로토콜을 결정할 수 있다. 이때, 관리 프로토콜 결정부(160)는 구조적 뇌연령, 기능적 뇌연령 및 대사적 뇌연령 중에서 환자의 실제 연령과의 차이가 가장 큰 뇌연령에 따라 환자의 관리 프로토콜을 결정할 수 있다.

[93] 예를 들어, 환자의 실제 연령과의 차이가 가장 큰 뇌 연령이 구조적 뇌연령인 경우, 관리 프로토콜 결정부(160)는 인지 기능 저하 정도에 따라 파라미터가 설정된 TMS를 환자의 관리 프로토콜로 결정할 수 있다. 또한, 환자의 실제 연령과의 차이가 가장 큰 뇌 연령이 기능적 뇌연령인 경우, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 인지 기능 저하 정도에 따라 파라미터가 설정된 HBOT를 환자의 관리 프로토콜로 결정할 수 있다. 그리고, 환자의 실제 연령과의 차이가 가장 큰 뇌 연령이 대사적 뇌연령인 경우, 인지 기능 저하 정도 판단부(150)는 인지 기능 저하 정도에 따라 파라미터가 설정된 tDCS를 환자의 관리 프로토콜로 결정할 수 있다.

[94] 본 발명은 환자의 구조적 뇌연령, 기능적 뇌연령 및 대사적 뇌연령을 예측하고, 예측 결과를 이용하여 환자의 인지 기능 저하 정도를 판단함으로써, 환자의 실제 연령에 따른 뇌 변화와 인지 기능 저하를 동시에 모니터링할 수 있다.

[95] 또한, 본 발명은 환자의 실제 연령에 따른 뇌 변화와 인지 기능 저하를 동시에 모니터링함으로써, 환자의 퇴행성 뇌질환의 발병을 예측할 수 있다.

[96] 그리고, 본 발명은 환자의 구조적 뇌연령, 기능적 뇌연령 및 대사적 뇌연령 중에서 환자의 실제 연령과의 차이가 가장 큰 뇌연령에 따라 환자에 최적화된 인지 저하 관리 프로토콜을 결정함으로써, 환자의 인지 기능 저하를 예방하고, 환자의 뇌 기능 개선을 기대할 수 있다.

[97] 한편, 본 발명에 따른 인지 저하 모니터링 장치 또는 인지 저하 모니터링 방법은 컴퓨터에서 실행될 수 있는 프로그램으로 작성되어 마그네틱 저장매체, 광학적 판독매체, 디지털 저장매체 등 다양한 기록 매체로도 구현될 수 있다.

[98] 본 명세서에 설명된 각종 기술들의 구현들은 디지털 전자 회로조직으로, 또는 컴퓨터 하드웨어, 펌웨어, 소프트웨어로, 또는 그들의 조합들로 구현될 수 있다. 구현들은 데이터 처리 장치, 예를 들어 프로그램가능 프로세서, 컴퓨터, 또는 다수의 컴퓨터들의 동작에 의한 처리를 위해, 또는 이 동작을 제어하기 위해, 컴퓨터 프로그램 제품, 예를 들어 기계 판독가능 저장 장치(컴퓨터 판독가능

매체)에서 유형적으로 구체화된 컴퓨터 프로그램으로서 구현될 수 있다. 상술한 컴퓨터 프로그램(들)과 같은 컴퓨터 프로그램은 컴파일된 또는 인터프리트된 언어들을 포함하는 임의의 형태의 프로그래밍 언어로 기록될 수 있고, 독립형 프로그램으로서 또는 모듈, 구성요소, 서브루틴, 또는 컴퓨팅 환경에서의 사용에 적절한 다른 유닛으로서 포함하는 임의의 형태로 전개될 수 있다. 컴퓨터 프로그램은 하나의 사이트에서 하나의 컴퓨터 또는 다수의 컴퓨터들 상에서 처리되도록 또는 다수의 사이트들에 걸쳐 분배되고 통신 네트워크에 의해 상호 연결되도록 전개될 수 있다.

[99] 컴퓨터 프로그램의 처리에 적절한 프로세서들은 예로서, 범용 및 특수 목적 마이크로프로세서들 둘 다, 및 임의의 종류의 디지털 컴퓨터의 임의의 하나 이상의 프로세서들을 포함한다. 일반적으로, 프로세서는 판독 전용 메모리 또는 랜덤 액세스 메모리 또는 둘 다로부터 명령어들 및 데이터를 수신할 것이다. 컴퓨터의 요소들은 명령어들을 실행하는 적어도 하나의 프로세서 및 명령어들 및 데이터를 저장하는 하나 이상의 메모리 장치들을 포함할 수 있다. 일반적으로, 컴퓨터는 데이터를 저장하는 하나 이상의 대량 저장 장치들, 예를 들어 자기, 자기-광 디스크들, 또는 광 디스크들을 포함할 수 있거나, 이것들로부터 데이터를 수신하거나 이것들에 데이터를 송신하거나 또는 양쪽으로 되도록 결합될 수도 있다. 컴퓨터 프로그램 명령어들 및 데이터를 구체화하는데 적절한 정보 캐리어들은 예로서 반도체 메모리 장치들, 예를 들어, 하드 디스크, 플로피 디스크 및 자기 테이프와 같은 자기 매체(Magnetic Media), CD-ROM(Compact Disk Read Only Memory), DVD(Digital Video Disk)와 같은 광 기록 매체(Optical Media), 플롭티컬 디스크(Floptical Disk)와 같은 자기-광 매체(Magneto-Optical Media), 롬(ROM, Read Only Memory), 램(RAM, Random Access Memory), 플래시 메모리, EPROM(Erasable Programmable ROM), EEPROM(Electrically Erasable Programmable ROM) 등을 포함한다. 프로세서 및 메모리는 특수 목적 논리 회로조직에 의해 보충되거나, 이에 포함될 수 있다.

[100] 또한, 컴퓨터 판독가능 매체는 컴퓨터에 의해 액세스될 수 있는 임의의 가용매체일 수 있고, 컴퓨터 저장매체를 모두 포함할 수 있다.

[101] 본 명세서는 다수의 특정한 구현물의 세부사항들을 포함하지만, 이들은 어떠한 발명이나 청구 가능한 것의 범위에 대해서도 제한적인 것으로서 이해되어서는 안되며, 오히려 특정한 발명의 특정한 실시형태에 특유할 수 있는 특징들에 대한 설명으로서 이해되어야 한다. 개별적인 실시형태의 문맥에서 본 명세서에 기술된 특정한 특징들은 단일 실시형태에서 조합하여 구현될 수도 있다. 반대로, 단일 실시형태의 문맥에서 기술한 다양한 특징들 역시 개별적으로 혹은 어떠한 적절한 하위 조합으로도 복수의 실시형태에서 구현 가능하다. 나아가, 특징들이 특정한 조합으로 동작하고 초기에 그와 같이 청구된 바와 같이 묘사될 수 있지만, 청구된 조합으로부터의 하나 이상의 특징들은 일부 경우에 그 조합으로부터 배제될 수 있으며, 그 청구된 조합은 하위 조합이나 하위 조합의

변형물로 변경될 수 있다.

[102] 마찬가지로, 특정한 순서로 도면에서 동작들을 묘사하고 있지만, 이는 바람직한 결과를 얻기 위하여 도시된 그 특정한 순서나 순차적인 순서대로 그러한 동작들을 수행하여야 한다거나 모든 도시된 동작들이 수행되어야 하는 것으로 이해되어서는 안 된다. 특정한 경우, 멀티태스킹과 병렬 프로세싱이 유리할 수 있다. 또한, 상술한 실시형태의 다양한 장치 컴포넌트의 분리는 그러한 분리를 모든 실시형태에서 요구하는 것으로 이해되어서는 안되며, 설명한 프로그램 컴포넌트와 장치들은 일반적으로 단일의 소프트웨어 제품으로 함께 통합되거나 다중 소프트웨어 제품에 패키징 될 수 있다는 점을 이해하여야 한다.

[103] 한편, 본 명세서와 도면에 개시된 본 발명의 실시 예들은 이해를 돕기 위해 특정 예를 제시한 것에 지나지 않으며, 본 발명의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다. 여기에 개시된 실시 예들 이외에도 본 발명의 기술적 사상에 바탕을 둔 다른 변형 예들이 실시 가능하다는 것은, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명한 것이다.

청구범위

[청구항 1] 환자의 뇌 자기 공명 영상을 이용하여 상기 환자의 뇌 구조의 노화 정도를 나타내는 구조적 뇌연령을 예측하는 단계;
환자의 관류 자기 공명 영상을 이용하여 상기 환자의 뇌 기능의 노화 정도를 나타내는 기능적 뇌연령을 예측하는 단계;
환자의 자기 공명 분광 영상을 이용하여 상기 환자의 뇌 대사의 노화 정도를 나타내는 대사적 뇌연령을 예측하는 단계;
상기 구조적 뇌연령, 상기 기능적 뇌연령 및 상기 대사적 뇌연령을 기초로 환자의 실제 뇌연령을 결정하는 단계; 및
상기 환자의 실제 연령 및 상기 실제 뇌연령을 기초로 환자의 인지 기능 저하 정도를 판단하는 단계
를 포함하는 환자의 인지 저하 모니터링 방법.

[청구항 2] 제1항에 있어서
상기 구조적 뇌연령을 예측하는 단계는,
상기 뇌 자기 공명 영상에 포함된 뇌 피질 두께(cortical thickness)가 얇을수록 상기 구조적 뇌연령이 높은 것으로 예측하는 환자의 인지 저하 모니터링 방법.

[청구항 3] 제1항에 있어서
상기 구조적 뇌연령을 예측하는 단계는,
상기 뇌 자기 공명 영상에 포함된 피질하 구조의 부피(subcortical structures volume)가 작을수록 상기 구조적 뇌연령이 높아지는 것으로 예측하는 환자의 인지 저하 모니터링 방법.

[청구항 4] 제1항에 있어서
상기 구조적 뇌연령을 예측하는 단계는,
상기 뇌 자기 공명 영상에 포함된 뇌 백질 완전성(white matter integrity)이 낮을수록 상기 구조적 뇌연령이 높아지는 것으로 예측하는 환자의 인지 저하 모니터링 방법.

[청구항 5] 제1항에 있어서
상기 기능적 뇌연령을 예측하는 단계는,
상기 관류 자기 공명 영상에 포함된 평균 뇌 혈류량(global CBF), 또는 국소 뇌 혈류량(regional CBF)이 낮을수록 상기 기능적 뇌연령이 높아지는 것으로 예측하는 환자의 인지 저하 모니터링 방법.

[청구항 6] 제1항에 있어서
상기 기능적 뇌연령을 예측하는 단계는,
상기 관류 자기 공명 영상에 포함된 뇌 혈류량 편측성(CBF laterality)이 클수록 상기 기능적 뇌연령이 높아지는 것으로 예측하는 환자의 인지 저하 모니터링 방법.

[청구항 7] 제1항에 있어서
상기 대사적 뇌연령을 예측하는 단계는,
상기 자기 공명 분광 영상에 포함된 뇌내 신경전달물질 및 에너지대사 물질 농도가 낮을수록 상기 기능적 뇌연령이 높아지는 것으로 예측하는 환자의 인지 저하 모니터링 방법.

[청구항 8] 제1항에 있어서,
상기 환자의 실제 뇌연령을 결정하는 단계는,
상기 환자의 실제 연령이 높을수록 상기 구조적 뇌연령, 및 상기 기능적 뇌연령에 상기 대사적 뇌연령보다 높은 가중치를 적용하여 상기 환자의 실제 뇌연령을 결정하는 환자의 인지 저하 모니터링 방법.

[청구항 9] 제1항에 있어서,
상기 환자의 실제 뇌연령을 결정하는 단계는,
상기 환자의 실제 연령이 낮을수록 상기 대사적 뇌연령에 상기 구조적 뇌연령, 및 상기 기능적 뇌연령보다 높은 가중치를 적용하여 상기 환자의 실제 뇌연령을 결정하는 환자의 인지 저하 모니터링 방법.

[청구항 10] 제1항에 있어서,
상기 인지 기능 저하 정도를 판단하는 단계는,
상기 환자의 실제 연령과 상기 실제 뇌연령 간의 차이에 비례하여 상기 환자의 인지 기능의 저하 정도를 판단하는 환자의 인지 저하 모니터링 방법.

[청구항 11] 제1항에 있어서,
상기 환자의 인지 기능 저하 정도에 따라 환자에 대한 관리 프로토콜을 결정하는 단계
를 더 포함하는 환자의 인지 저하 모니터링 방법.

[청구항 12] 제11항에 있어서,
상기 관리 프로토콜을 결정하는 단계는,
상기 환자의 실제 연령과의 차이가 가장 큰 뇌 연령이 구조적 뇌연령인 경우, 상기 인지 기능 저하 정도에 따라 파라미터가 설정된 경두개 자기 자극술을 상기 환자의 관리 프로토콜로 결정하는 환자의 인지 저하 모니터링 방법.

[청구항 13] 제11항에 있어서,
상기 관리 프로토콜을 결정하는 단계는,
상기 환자의 실제 연령과의 차이가 가장 큰 뇌 연령이 기능적 뇌연령인 경우, 상기 인지 기능 저하 정도에 따라 파라미터가 설정된 고압 산소 요법을 상기 환자의 관리 프로토콜로 결정하는 환자의 인지 저하 모니터링 방법.

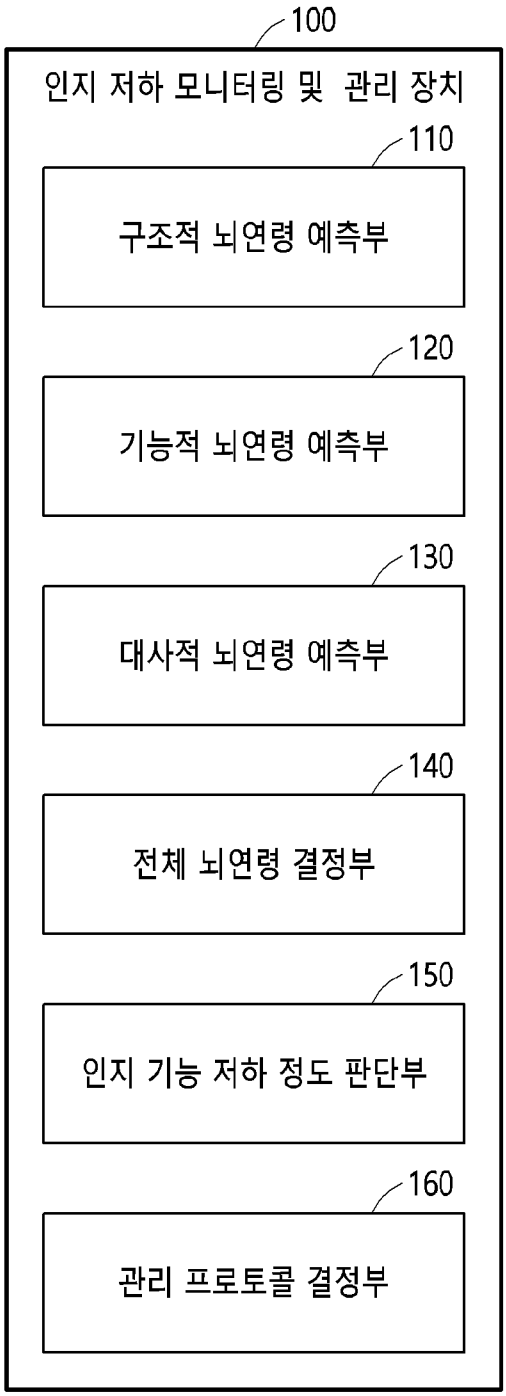
[청구항 14] 제11항에 있어서,
상기 관리 프로토콜을 결정하는 단계는,

상기 환자의 실제 연령과의 차이가 가장 큰 뇌 연령이 대사적 뇌연령인 경우, 상기 인지 기능 저하 정도에 따라 파라미터가 설정된 경두개 직류 자극술을 상기 환자의 관리 프로토콜로 결정하는 환자의 인지 저하 모니터링 방법.

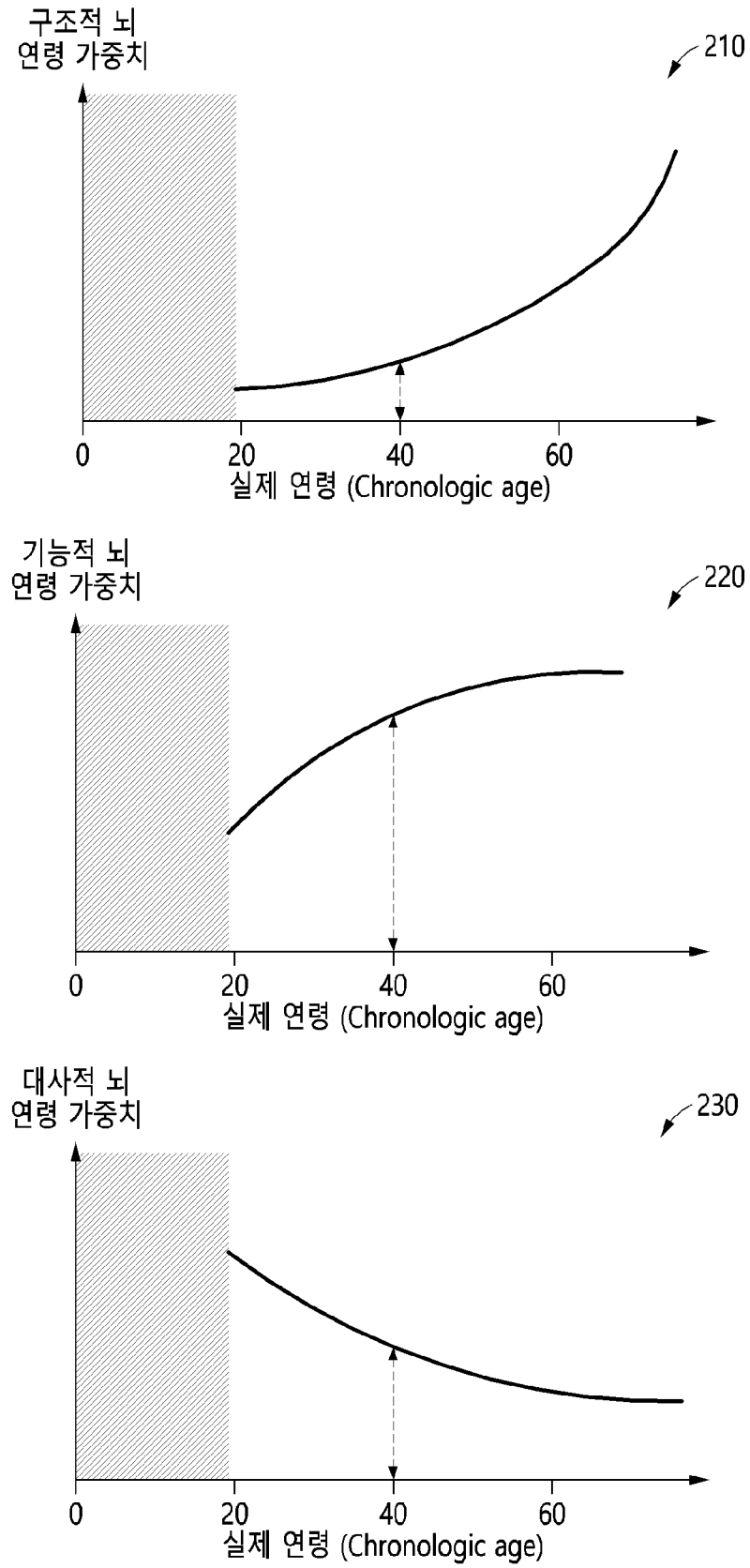
[청구항 15] 환자의 인지 저하 모니터링 방법을 수행하는 인지 저하 모니터링 장치에 있어서,
상기 인지 저하 모니터링 장치는, 프로세서를 포함하고,
상기 프로세서는,
환자의 뇌 자기 공명 영상을 이용하여 상기 환자의 뇌 구조의 노화 정도를 나타내는 구조적 뇌연령을 예측하고,
환자의 관류 자기 공명 영상을 이용하여 상기 환자의 뇌 기능의 노화 정도를 나타내는 기능적 뇌연령을 예측하고,
환자의 자기 공명 분광 영상을 이용하여 상기 환자의 뇌 대사의 노화 정도를 나타내는 대사적 뇌연령을 예측하고,
상기 구조적 뇌연령, 상기 기능적 뇌연령 및 상기 대사적 뇌연령을 기초로 환자의 실제 뇌연령을 결정하며,
상기 환자의 실제 연령 및 상기 실제 뇌연령을 기초로 환자의 인지 기능 저하 정도를 판단하는 환자의 인지 저하 모니터링 장치.

[청구항 16] 제15항에 있어서,
상기 프로세서는,
상기 환자의 인지 기능 저하 정도에 따라 환자에 대한 관리 프로토콜을 결정하는 환자의 인지 저하 모니터링 장치.

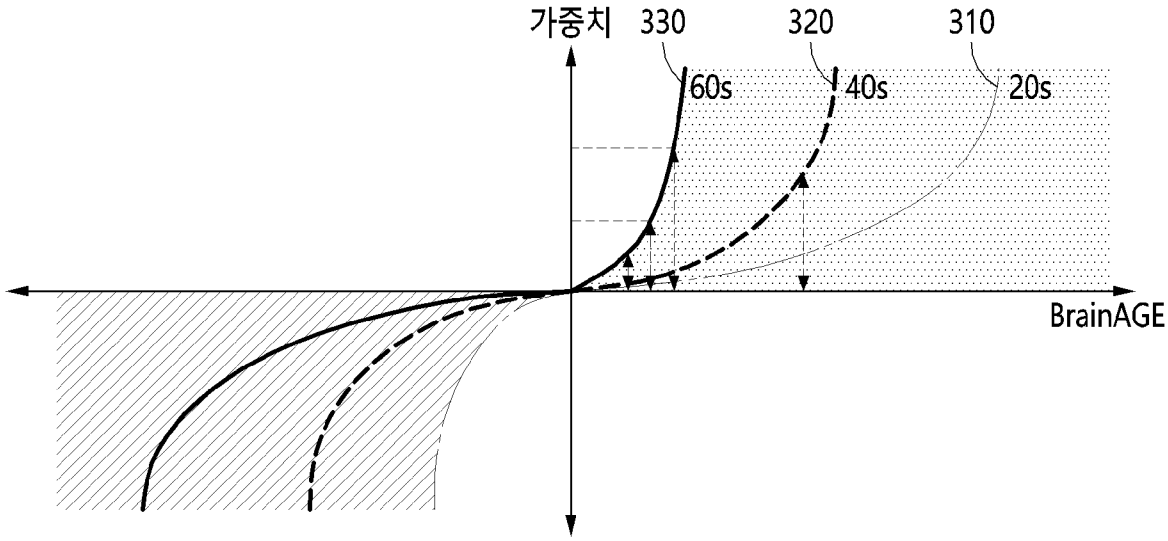
[도1]


100
인지 저하 모니터링 및 관리 장치
110
구조적 뇌연령 예측부
120
기능적 뇌연령 예측부
130
대사적 뇌연령 예측부
140
전체 뇌연령 결정부
150
인지 기능 저하 정도 판단부
160
관리 프로토콜 결정부

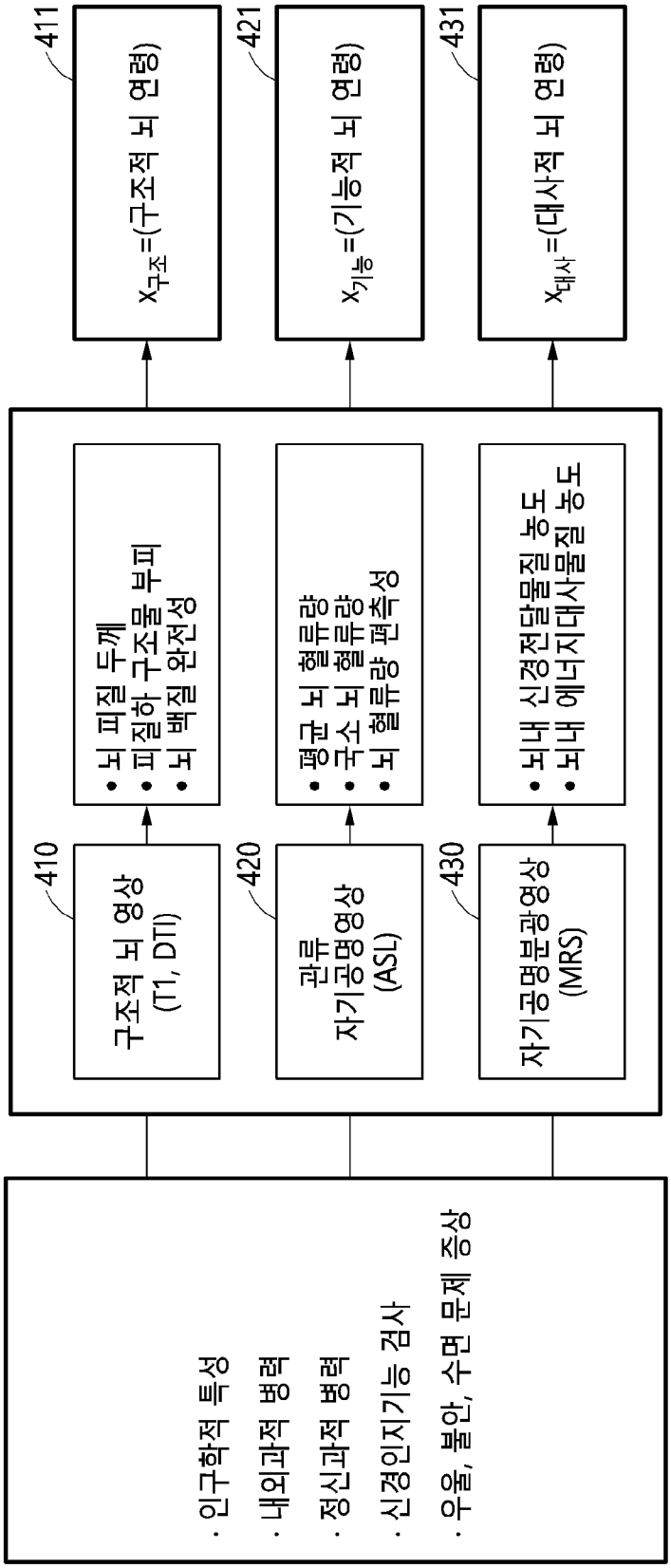
[도2]


구조적 뇌
연령 가중치
210
0
20
40
60
실제 연령 (Chronologic age)
기능적 뇌
연령 가중치
220
0
20
40
60
실제 연령 (Chronologic age)
대사적 뇌
연령 가중치
230
0
20
40
60
실제 연령 (Chronologic age)

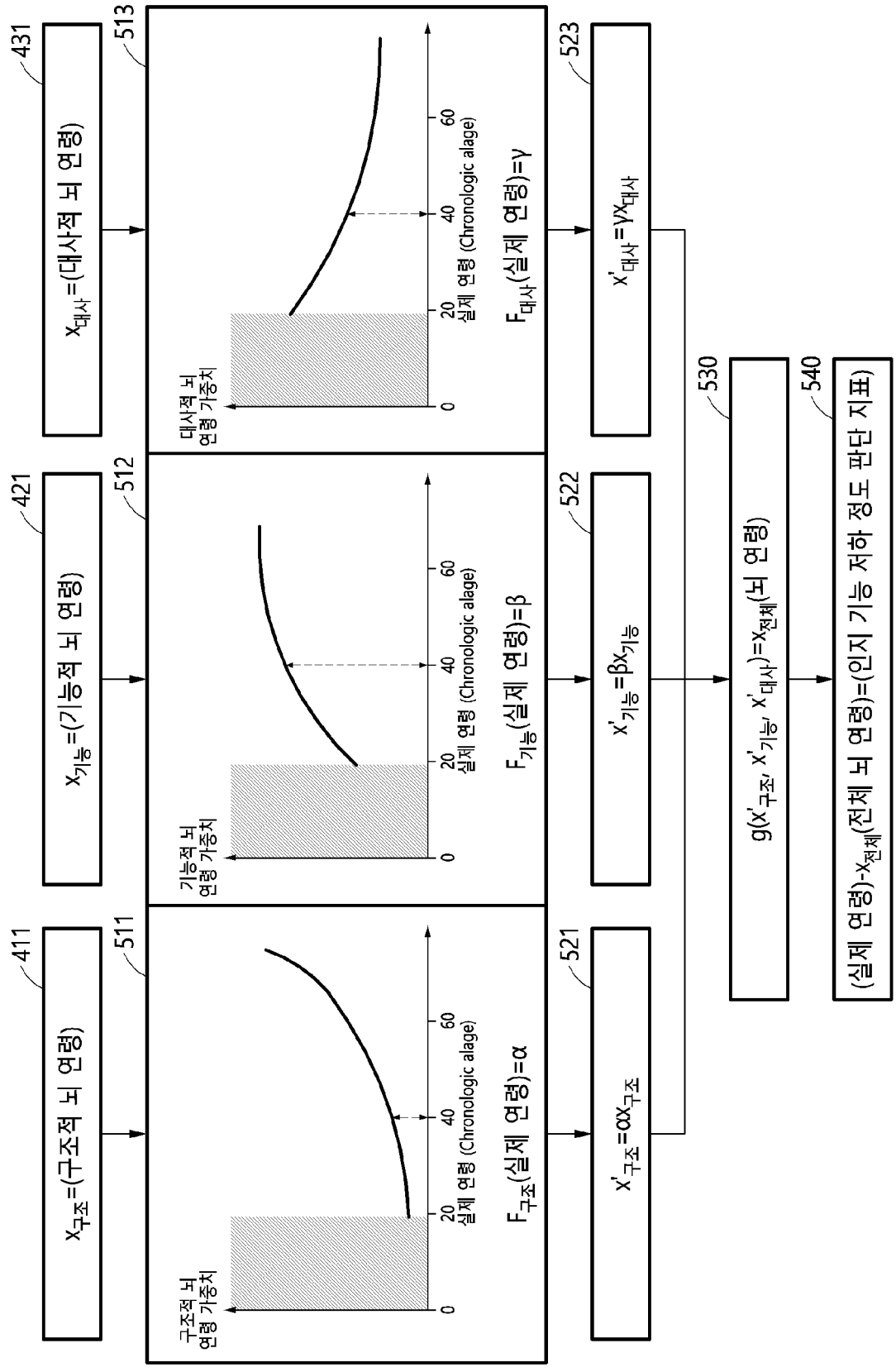
[도3]



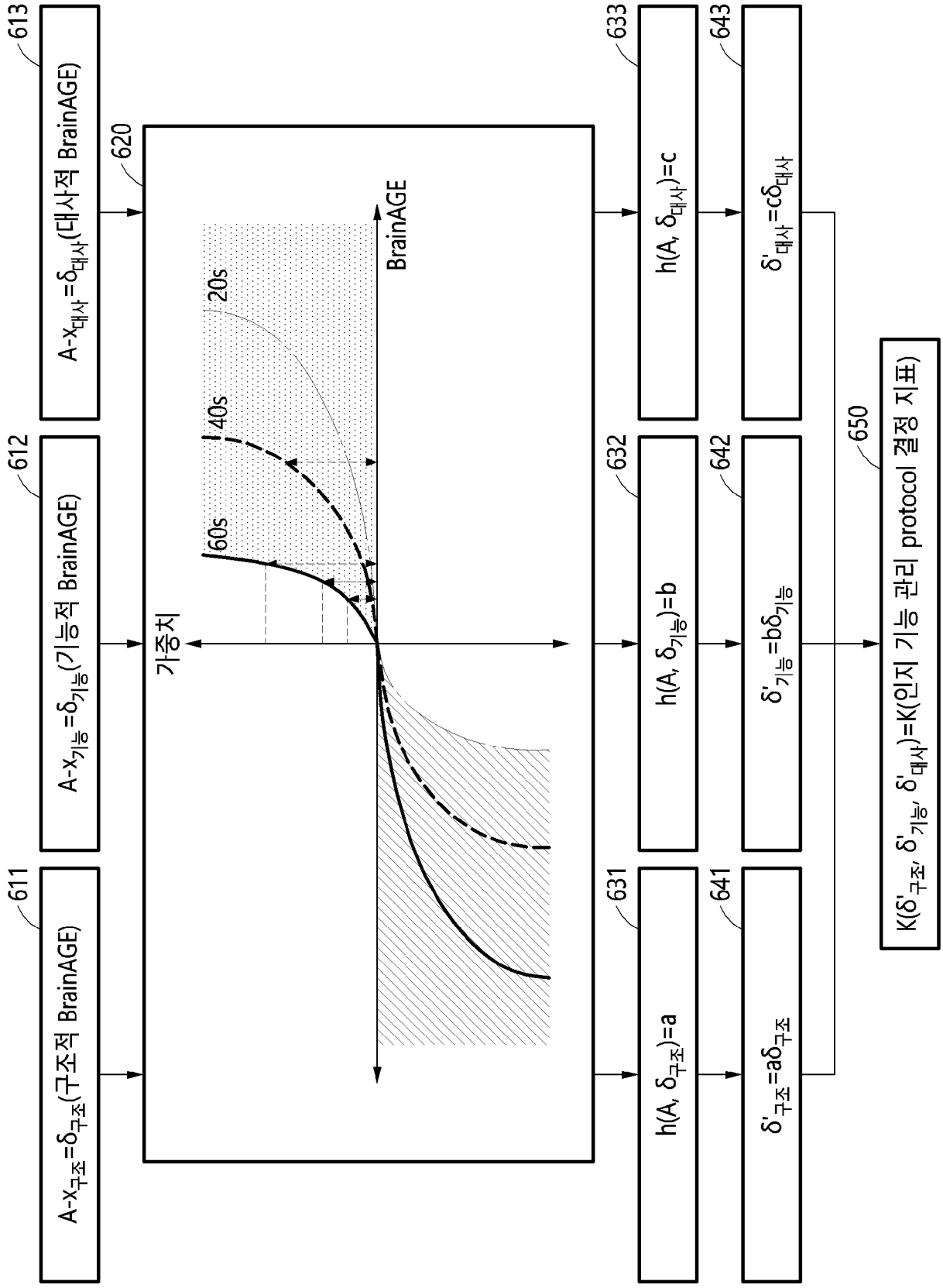
[도4]


411
421
431
$x_{구조}$=(구조적 뇌 연령)
$x_{기능}$=(기능적 뇌 연령)
$x_{대사}$=(대사적 뇌 연령)
410
420
430
구조적 뇌 영상 (T1, DTI)
관류 자기공명영상 (ASL)
자기공명분광영상 (MRS)
• 뇌 피질 두께
• 피질하 구조물 부피
• 뇌 백질 완전성
• 평균 뇌 혈류량
• 국소 뇌 혈류량
• 뇌 혈류량 편측성
• 뇌내 신경전달물질 농도
• 뇌내 에너지대사물질 농도
· 인구학적 특성
· 내외과적 병력
· 정신과적 병력
· 신경인지기능 검사
· 우울, 불안, 수면 문제 증상

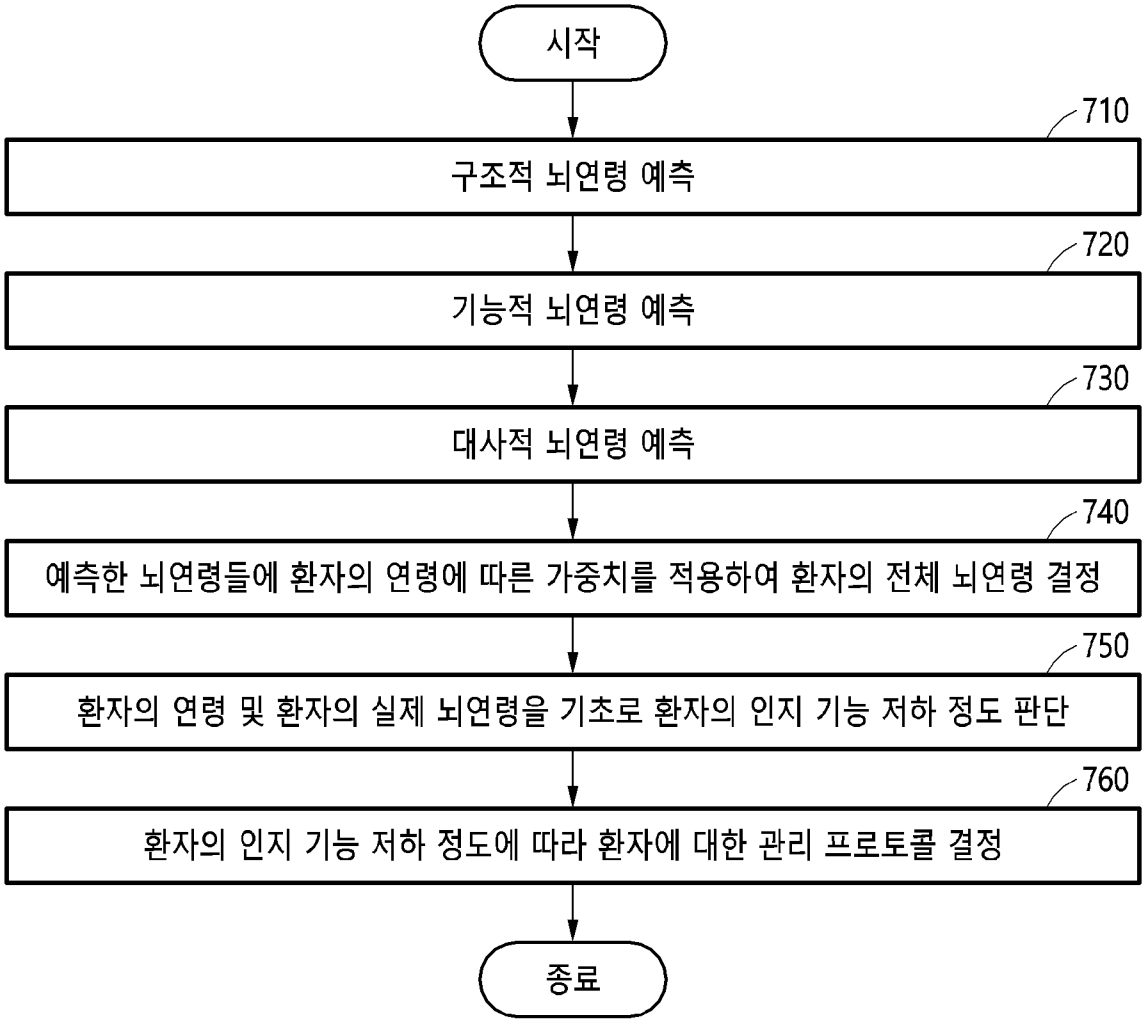
[도5]


411
$x_{구조}$=(구조적 뇌 연령)
511
구조적 뇌 연령 가중치
0
20
40
60
실제 연령 (Chronologic alage)
$F_{구조}$(실제 연령)=α
521
$x'_{구조}=αx_{구조}$
421
$x_{기능}$=(기능적 뇌 연령)
512
기능적 뇌 연령 가중치
0
20
40
60
실제 연령 (Chronologic alage)
$F_{기능}$(실제 연령)=β
522
$x'_{기능}=βx_{기능}$
431
$x_{대사}$=(대사적 뇌 연령)
513
대사적 뇌 연령 가중치
0
20
40
60
실제 연령 (Chronologic alage)
$F_{대사}$(실제 연령)=γ
523
$x'_{대사}=γx_{대사}$
530
$g(x'_{구조}, x'_{기능}, x'_{대사})=x_{전체}$(뇌 연령)
540
(실제 연령)-$x_{전체}$(전체 뇌 연령)=(인지 기능 저하 정도 판단 지표)

[도6]


613
A-x대사=δ대사(대사적 BrainAGE)
612
A-x기능=δ기능(기능적 BrainAGE)
611
A-x구조=δ구조(구조적 BrainAGE)
620
BrainAGE
20s
40s
60s
가중치
633
h(A, δ대사)=c
632
h(A, δ기능)=b
631
h(A, δ구조)=a
643
δ'대사=cδ대사
642
δ'기능=bδ기능
641
δ'구조=aδ구조
650
K(δ'구조, δ'기능, δ'대사)=K(인지 기능 관리 protocol 결정 지표)

[도7]


시작
710
구조적 뇌연령 예측
720
기능적 뇌연령 예측
730
대사적 뇌연령 예측
740
예측한 뇌연령들에 환자의 연령에 따른 가중치를 적용하여 환자의 전체 뇌연령 결정
750
환자의 연령 및 환자의 실제 뇌연령을 기초로 환자의 인지 기능 저하 정도 판단
760
환자의 인지 기능 저하 정도에 따라 환자에 대한 관리 프로토콜 결정
종료

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2022/015667

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B 5/00(2006.01)i; **A61B 5/055**(2006.01)i; **A61B 5/026**(2006.01)i; **A61N 1/20**(2006.01)i; **A61N 1/04**(2006.01)i; **A61N 1/36**(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B 5/00(2006.01); A61B 5/01(2006.01); A61B 5/055(2006.01); A61B 5/107(2006.01); G06T 7/00(2006.01); G06T 7/11(2017.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 인지 저하 모니터링 장치(cognitive decline monitoring device), 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging), 구조적 뇌연령(structural brain age), 기능적 뇌연령(functional brain age), 대사적 뇌연령(metabolic brain age), 실제 뇌연령(real brain age), 관리 프로토콜(management protocol), 가중치(weighting)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MACDONALD, M. E. et al. Age-related differences in cerebral blood flow and cortical thickness with an application to age prediction. Neurobiology of Aging. 2020. vol. 95, pp. 131-142. See ABSTRACT; 2. Methods; and 4. Discussion.	1-16
A	KR 10-1620302 B1 (SAMSUNG LIFE PUBLIC WELFARE FOUNDATION et al.) 18 May 2016 (2016-05-18) See entire document.	1-16
A	JP 2017-074215 A (DAIKIN INDUSTRIES, LTD. et al.) 20 April 2017 (2017-04-20) See entire document.	1-16
A	KR 10-1886000 B1 (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, CHOSUN UNIVERSITY) 06 August 2018 (2018-08-06) See entire document.	1-16

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 January 2023	**25 January 2023**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208**	
Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2022/015667

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021-161050 A1 (IMPERIAL COLLEGE INNOVATIONS LIMITED) 19 August 2021 (2021-08-19) See entire document.	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2022/015667

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-1620302	B1	18 May 2016	EP	3153100	A1	12 April 2017
				JP	2017-522927	A	17 August 2017
				JP	6501801	B2	17 April 2019
				US	10548507	B2	04 February 2020
				US	2017-0095180	A1	06 April 2017
				WO	2015-186963	A1	10 December 2015
JP	2017-074215	A	20 April 2017	CN	108135498	A	08 June 2018
				CN	108135498	B	18 December 2020
				EP	3363352	A1	22 August 2018
				EP	3363352	B1	25 November 2020
				JP	2017-074214	A	20 April 2017
				JP	2017-074216	A	20 April 2017
				JP	6093422	B1	08 March 2017
				JP	6096857	B1	15 March 2017
				JP	6158887	B2	05 July 2017
				US	10709338	B2	14 July 2020
				US	2018-0289266	A1	11 October 2018
				WO	2017-065313	A1	20 April 2017
KR	10-1886000	B1	06 August 2018	None			
WO	2021-161050	A1	19 August 2021	None			

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2022/015667

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61B 5/00(2006.01)i; **A61B 5/055**(2006.01)i; **A61B 5/026**(2006.01)i; **A61N 1/20**(2006.01)i; **A61N 1/04**(2006.01)i; **A61N 1/36**(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61B 5/00(2006.01); A61B 5/01(2006.01); A61B 5/055(2006.01); A61B 5/107(2006.01); G06T 7/00(2006.01); G06T 7/11(2017.01)

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 인지 저하 모니터링 장치(cognitive decline monitoring device), 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging), 구조적 뇌연령(structural brain age), 기능적 뇌연령(functional brain age), 대사적 뇌연령(metabolic brain age), 실제 뇌연령(real brain age), 관리 프로토콜(management protocol), 가중치(weighting)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	MACDONALD, M. E. 등, Age-related differences in cerebral blood flow and cortical thickness with an application to age prediction, Neurobiology of Aging, 2020년, 95권, 페이지 131-142 ABSTRACT; 2. Methods; 4. Discussion	1-16
A	KR 10-1620302 B1 (사회복지법인 삼성생명공익재단 등) 2016.05.18 전체 문서	1-16
A	JP 2017-074215 A (DAIKIN INDUSTRIES, LTD. 등) 2017.04.20 전체 문서	1-16
A	KR 10-1886000 B1 (조선대학교산학협력단) 2018.08.06 전체 문서	1-16
A	WO 2021-161050 A1 (IMPERIAL COLLEGE INNOVATIONS LIMITED) 2021.08.19 전체 문서	1-16

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☑ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2023년01월25일(25.01.2023)	**2023년01월25일(25.01.2023)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관
대한민국 특허청 **(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)**	**정종한**
팩스 번호 **+82-42-481-8578**	전화번호 **+82-42-481-5642**

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2022년 7월)

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2022/015667

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1620302 B1	2016/05/18	EP 3153100 A1	2017/04/12
		JP 2017-522927 A	2017/08/17
		JP 6501801 B2	2019/04/17
		US 10548507 B2	2020/02/04
		US 2017-0095180 A1	2017/04/06
		WO 2015-186963 A1	2015/12/10
JP 2017-074215 A	2017/04/20	CN 108135498 A	2018/06/08
		CN 108135498 B	2020/12/18
		EP 3363352 A1	2018/08/22
		EP 3363352 B1	2020/11/25
		JP 2017-074214 A	2017/04/20
		JP 2017-074216 A	2017/04/20
		JP 6093422 B1	2017/03/08
		JP 6096857 B1	2017/03/15
		JP 6158887 B2	2017/07/05
		US 10709338 B2	2020/07/14
		US 2018-0289266 A1	2018/10/11
		WO 2017-065313 A1	2017/04/20
KR 10-1886000 B1	2018/08/06	없음	
WO 2021-161050 A1	2021/08/19	없음	