(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0010100
(43) 공개일자 2021년01월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/00 (2021.01) *A61B 5/055* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/7275 (2013.01)
A61B 5/055 (2021.01)
(21) 출원번호 10-2019-0087555
(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
(74) 대리인
공병욱

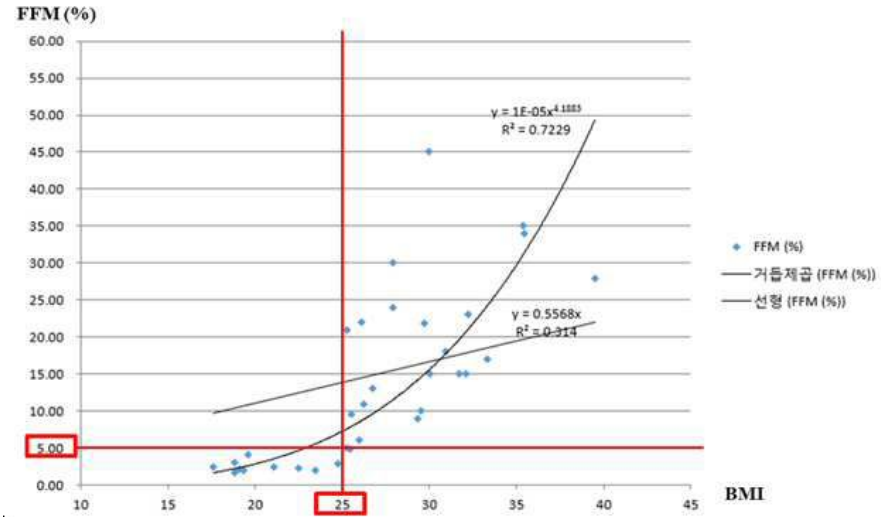
전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 **체질량지수와 자기공명영상을 이용한 비알코올성 지방간 질환 진단방법**

(57) 요 약

본 발명은 MRI 분석 및 체질량지수(BMI) 측정을 이용한 비알콜성 지방간 질환(NAFLD) 진단 방법에 관한 것으로, 본 발명의 방법을 이용하는 경우 간편하고 효율적으로 비알콜성 지방간 질환(NAFLD)을 진단할 수 있으므로, 해당 질환의 진단 및 예후 예측 용도로 유용하게 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



명 세 서

청구범위

청구항 1

다음 단계를 포함하는 비알코올성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease) 진단을 위한 정보제공방법:

체질량지수(body mass index; BMI)를 측정하는 단계.

청구항 2

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

MRI 이미지를 이용하여 간의 지방 축적량(%)을 측정하는 단계.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 체질량지수는 하기의 계산식에 의해 계산되는 것인, 방법:

[계산식]

체질량지수(BMI)=몸무게(kg)/[키(m)]^2.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 방법은 상기 체질량지수 값이 25 이상인 경우 비알코올성 지방간 질환이 있다고 판정되는 것인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 비알코올성 지방간 질환 진단방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 지방간(fatty liver)이란 간 세포 속에 지방이 축적된 상태로 간 내 과도한 지방(주로 중성 지방)이 쌓여서 발생되는데, 일반적으로 간 세포에 5% 이상의 지방 세포가 분포하게 되면 지방간으로 진단하고 있다.

[0003] 지방간은 알코올성 지방간과 비알코올성 지방간으로 나눌 수 있으며, 술이 원인인 알코올성 지방간과 달리, 비알코올성 지방간은 술과 관계 없이 지방을 많이 섭취한 경우, 간에서 지방이 많이 합성되거나 잘 배출되지 않아 발생한다. 비알코올성 지방간은 비알코올성 지방간염으로 진행할 수도 있다.

[0004] 침습적인 검사를 제외하고는 H1-MRS(Magnetic Resonance Spectroscopy)는 간의 지방량(liver fat fraction)을 측정하는 가장 정확한 방법으로 여겨져 왔다. 그러나, MRS는 국소적으로만 측정할 수 밖에 없는 단점이 있고, 복잡한 영상 파라미터 세팅이 필요하며, 영상 후 처리에 많은 시간과 노력이 필요한 문제점들이 있다.

[0005] 이러한 문제점을 극복하기 위해 MRI를 이용한 다양한 영상 진단법들이 개발되어 왔으며, 현재 상당한 기술적인 진전을 이루었다. 그 중 하나의 방법은 트리플 에코(triple echo) 경사 자기장을 사용하여 영상을 얻는 기법으로, 한 번의 호흡 정지 기간 동안에 영상을 획득할 수 있어서 임상적으로 매우 유용한 것으로 알려져 있다(Guin 2009).

[0006] 한편, 체질량지수(body mass index; BMI)는 키와 몸무게를 이용하여 지방의 양을 추정하는 파라미터로, 비만을 측정할 수 있는 지표로 활용되고 있다. 병원에서 장비를 통해 전문적으로 측정하는 것보다는 정확도가 떨어지지만, 비만의 정도를 간편하게 알아볼 수 있다는 장점이 있다.

[0007] BMI를 근거로 정의한 비만의 기준은 나라 별로 미세하게 차이가 있으나, 우리나라를 포함한 동아시아의 경우 대개 25 이상을 비만, 30 이상을 고도비만이라고 정의하고 있다.

[0008] 그러나, 아직까지 체질량지수(BMI)를 지방간 측정(진단)에 적용한 사례는 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 국내공개특허 제10-2018-0049098호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명자들은 MRI 이미지를 이용하여 지방간 질환을 진단할 수 있는 방법을 개발하고자 예의 연구 노력하였다. 그 결과, MRI 이미지를 이용하여 지방간량(FFM)을 측정하고, 이와 체질량지수(BMI)와의 상관관계를 통하여 비알콜성 지방간 질환 환자를 진단할 수 있음을 규명함으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.

[0011] 따라서, 본 발명의 목적은 비알코올성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease) 진단을 위한 정보제공 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명자들은 MRI 이미지를 이용하여 지방간 질환을 진단할 수 있는 방법을 개발하고자 예의 연구 노력하였다. 그 결과, MRI 이미지를 이용하여 지방간량(FFM)을 측정하고, 이와 체질량지수(BMI)와의 상관관계를 통하여 비알콜성 지방간 질환 환자를 진단할 수 있음을 규명하였다.

[0014] 본 발명의 일 양태는 다음 단계를 포함하는 비알코올성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease) 진단을 위한 정보제공방법에 관한 것이다.

[0015] 체질량지수(body mass index; BMI)를 측정하는 단계.

[0016] 상기 방법은 다음 단계를 더 포함할 수 있다.

[0017] MRI 이미지를 이용하여 간의 지방 축적량(%)을 측정하는 단계.

[0018] 이하, 본 발명의 방법에 대하여 상세히 설명한다.

[0019] 체질량지수(body mass index; BMI)를 측정하는 단계

[0020] 본 단계는 피검자의 체질량지수를 측정하는 과정이다. 본 과정에 의해 비알코올성 지방간 질환(NAFLD) 유무에 대한 정보를 제공할 수 있다.

[0021] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 체질량지수는 하기의 계산식 1에 의해 계산될 수 있다.

[0022] [계산식 1]

[0023] 체질량지수(BMI)=몸무게(kg)/[키(m)]^2

[0024] 구체적으로, 상기 체질량지수 값이 25 이상인 경우 비알코올성 지방간 질환이 있다고 판정될 수 있다.

[0025] MRI 이미지를 이용하여 간의 지방 축적량(%)을 측정하는 단계

[0026] 본 단계는 MRI 이미지를 이용하여 피검자의 간의 지방 축적량을 측정하는 과정이다. 상기 BMI 측정 단계에서 비알코올성 지방간 질환으로 판정된 피검자에 대하여, 추가적으로 간의 지방 축적량을 측정함으로써 지방간의 진행 정도를 구체적으로 확인할 수 있다. 따라서, 후속적 연구 또는 질병의 예방/치료/예후 예측 목적으로 유용하게 사용될 수 있다.

[0027] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 지방 축적량은 하기의 방법으로 계산된 지방간량지도(liver fat fraction map; FFM) 값을 의미할 수 있다.

[0028] 구체적으로, 상기 지방간량지도(FFM) 값은 트리플 에코 시퀀스(triple echo sequence)를 이용하는 종래에 공지된 방법에 의해 얻을 수 있으며(Guiu B., "Mapping of liver fat with triple-echo gradient echo imaging: validation against 3.0-T proton MR spectroscopy", European Radiology, 2009; 19:1786-1793), 구체적인 방법은 하기와 같다.

[0029] [1. 3T MRI를 사용하여 간 전체가 포함되도록 in-phase 1 (IP1: TR/TE=192/2.46 msec.), out-phase (OP: TR/TE=192/3.69 msec.), 및 in-phase 2 (IP2: TR/TE=192/4.92 msec.) 영상 촬영.

[0030] 2. 촬영된 2 개의 in-phase 영상을 산술평균[(IP1 + IP2)/2]하여 T2 효과가 보정[지방(fat)을 억제한 영상과 신호 차이를 이용]된 IPcorrected 영상 제작.

[0031] 3. IPcorrected 영상에서 out-phase 영상을 수학적으로 차감(subtraction)하여 Subtraction(= IPcorrected - OP) 영상 제작.

[0032] 4. 하기의 계산식을 사용하여 FFM 값 산출.

[0033] Fat fraction map (FFM) = 100*(Suntraction/2 x IPcorrected)]

[0035] 본 발명의 다른 일 양태는 다음의 단계를 포함하는 비알코올성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease) 예후 측정을 위한 정보제공방법에 관한 것이다.

[0036] 체질량지수(body mass index; BMI)를 측정하는 단계.

[0037] 상기 방법은 다음 단계를 더 포함할 수 있다.

[0038] MRI 이미지를 이용하여 간의 지방 축적량(%)을 측정하는 단계.

[0039] 상기 비알코올성 지방간 질환 예후 측정을 위한 정보제공방법에 있어, 상기 비알코올성 지방간 질환 진단을 위한 정보제공방법의 중복되는 내용은 본 명세서의 복잡성을 고려하여 생략한다.

발명의 효과

[0040] 본 발명은 MRI 분석 및 체질량지수(BMI) 측정을 이용한 비알콜성 지방간 질환(NAFLD) 진단 방법에 관한 것으로, 본 발명의 방법을 이용하는 경우 간편하고 효율적으로 비알콜성 지방간 질환(NAFLD)을 진단할 수 있으므로, 해당 질환의 진단 및 예후 예측 용도로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0041] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따라, 체질량지수와 지방간량의 상관관계 확인한 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 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.

[0044] **실험예 1. 체질량지수(body mass index; BMI) 측정**

[0045] 지방간 진단을 받지 않은 일반인을 상대로 무작위 선정(32 명)하고, 피검자를 대상으로 하기 계산식 1을 사용하여 체질량지수(BMI)를 측정하였다.

[0046] [계산식 1]

[0047] 체질량지수(BMI)=몸무게(kg)/[키(m)]^2

[0049] **실험예 2. 간 내 지방 축적량(Fat fraction map; FFM) 측정**

[0050] 지방간 진단을 받지 않은 일반인을 상대로 무작위 선정(32 명)하고, 피검자를 대상으로 종래에 공지된 방법

(Guiu B., "Mapping of liver fat with triple-echo gradient echo imaging: validation against 3.0-T proton MR spectroscopy", European Radiology, 2009; 19:1786-1793)을 사용하여 간 내 지방 축적량(%)을 측정하였다.

[0051] 구체적으로, Philips Achieva 3T TX MRI를 사용하여 2 개의 in-phase(IP_1 및 IP_2), 및 1 개의 out-phase(OP)의 triple echo MRI 이미지를 획득하고, 촬영된 2 개의 in-phase 영상을 산술평균[(IP_1 + IP_2)/2]하여 T2 효과가 보정[지방(fat)을 억제한 영상과 신호 차이를 이용]된 IPcorrected 영상을 제작하였다. 제작된 IPcorrected 영상에서 out-phase 영상을 수학적으로 차감(subtraction)하여 Subtraction(= IPcorrected - OP) 영상을 제작하였다. 끝으로, 하기의 계산식 2를 사용하여 간 내 지방 축적량(FFM, %)을 산출하였다.

[0052] [계산식 2]

[0053] 지방 축적량(%) = 100*(Suntraction/2 x IPcorrected)]

[0055] **실험예 3. 체질량지수와 간 내 지방 축적량(지방간량)의 상관관계 확인**

[0056] 상기 실험예 1 및 2의 결과에 따른 피검자의 체질량지수(BMI) 및 지방간량(FFM)은 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0057]

	FFM(%)	BMI
#1	2.06	23.44
#2	2.28	22.51
#3	2.47	21.10
#4	1.66	18.83
#5	2.37	17.58
#6	3.02	18.82
#7	2.01	19.36
#8	28.00	39.48
#9	15.00	32.11
#10	15.00	31.72
#11	35.00	35.38
#12	17.00	33.29
#13	11.00	26.26
#14	6.11	25.99
#15	9.50	25.51
#16	2.89	24.77
#17	4.80	25.46
#18	2.11	19.10
#19	4.18	19.61
#20	5.09	25.28
#21	21.00	25.25
#22	10.00	29.55
#23	18.00	30.94
#24	24.00	27.90
#25	22.00	26.09
#26	34.00	35.43
#27	21.90	29.71
#28	15.00	30.03
#29	13.00	26.76
#30	9.00	29.31
#31	30.00	27.91
#32	23.00	32.20

[0059] 상기 표 1의 각 수치에 대하여, SPSS 프로그램(version. 24)의 그래프 그리기 및 회귀선(regression line) 그

리기 기능을 이용하여 체질량지수에 대한 거듭제곱 FFM 및 선형 FFM 그래프를 도출하였다(도 1 참조).

[0060] 상기 표 1 및 도 1에서 확인할 수 있듯이, 체질량지수 값이 25 이상인 경우 모두 지방간량이 5% 이상(일반적으로 지방간으로 진단하고 있는 수준)으로 나타났으며, 체질량지수 및 지방간량 값을 모델링한 지방간-BMI 거듭제곱 모델을 사용하여 통계적 유의미성을 확인하였다.

[0061] 이러한 결과는, 키와 몸무게를 통한 체질량지수(BMI) 측정만으로도 지방간(지방간량 5% 이상)의 유무를 예측할 수 있음을 의미한다.

도면

도면1

