



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0120656
(43) 공개일자 2024년08월07일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>G01N 30/72</i> (2006.01) <i>A61B 5/08</i> (2006.01)
 <i>G01N 33/00</i> (2006.01) <i>G16H 20/10</i> (2018.01)
 <i>G16H 50/20</i> (2018.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>G01N 30/7206</i> (2013.01)
 <i>A61B 5/082</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-0008027
 (22) 출원일자 2024년01월18일
 심사청구일자 2024년01월18일
 (30) 우선권주장
 1020230013169 2023년01월31일 대한민국(KR)</p> | <p>(71) 출원인
 고려대학교 산학협력단
 서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)</p> <p>주식회사 스마트브
 경기도 하남시 미사강변환강로 155, 1동 305, 306, 307호(망월동, 미사강변에스케이브이원센터)</p> <p>(72) 발명자
 백세진
 서울특별시 동대문구 천호대로55길 11 힐스테이트 청계아파트 101동 1903호</p> <p>임호섭
 서울특별시 도봉구 도봉로110나길 58, 3층</p> <p>(74) 대리인
 특허법인(유)화우</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 **호기 내 휘발성 유기화합물 기반 대장암 진단**

(57) 요약

본 발명은 대장암-특이적 휘발성 유기화합물(Volatile Organic Compound, VOC)을 규명한 것으로, 상기 대장암-특이적 휘발성 유기화합물의 농도값을 이용한 대장암 진단을 위한 정보제공방법에 관한 것이다.

본 발명에 따른 대장암 진단을 위한 정보제공방법은 배출된 호기에서 정상 대조군 대비 대장암 환자군에서 유의미한 차이를 나타내는 휘발성 유기화합물의 농도값을 측정 및 비교함으로써 비침습적으로 대장암의 발병 여부나 발병 가능성을 간편하고 정확하게 조기 진단할 수 있다.

(52) CPC특허분류

G01N 33/0047 (2024.05)

G16H 20/10 (2021.08)

G16H 50/20 (2018.01)

G01N 2800/52 (2021.08)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711098678
과제번호	2019R1G1A1100630
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명	호기가스 분석기법을 이용한 대장암의 진단지표 개발
과제수행기관명	고려대학교
연구기간	2019.09.01 ~ 2022.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

- (a) 대상체로부터 얻은 호기(exhaled breath)에서 대장암-특이적 휘발성 유기화합물(Volatile organic compound)을 검출하는 단계; 및
- (b) 상기 검출 결과를 정상 대조군으로부터 얻어진 호기에서의 대장암-특이적 휘발성 유기화합물의 검출 결과와 비교하는 단계를 포함하는, 대장암 진단을 위한 정보제공방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 대장암-특이적 휘발성 유기화합물은 1-요오도노난, 데카날, 헥사날, 에탄올, 도데칸, 1-노넨, 1S-(-)-알파-피넨 및 아세토펜으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나 이상인 것인, 대장암 진단을 위한 정보제공방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 대장암-특이적 휘발성 유기화합물(Volatile organic compound)을 검출하는 것은 기체 크로마토그래피-질량 분석기 정량분석법 및 톨루엔 단일 표준물질 검정법을 수행하여 농도값을 얻는 것인, 대장암 진단을 위한 정보제공방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 (a) 단계는

- (i) 대상체로부터 얻은 호기를 흡착관에 흡착시키는 단계;
- (ii) 상기 흡착관에 포집된 휘발성 유기화합물을 열탈착시키는 단계; 및
- (iii) 컬럼을 이용하여 25℃ 내지 300℃의 승온 조건에서 상기 휘발성 유기화합물을 분리하는 단계를 포함하는 것인, 대장암 진단을 위한 정보제공방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 (iii) 단계의 컬럼은 비극성 모세관 컬럼인 것인, 대장암 진단을 위한 정보제공방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 (b) 단계는 대장암-특이적 휘발성 유기화합물의 농도값이 정상 대조군의 대장암-특이적 VOC의 농도값 대비 차이를 보이는 경우에는 대장암이 발병하였거나 발병할 가능성이 높은 것으로 진단하는 것인, 대장암 진단을 위한 정보제공방법.

청구항 7

제2항에 있어서,

상기 대장암-특이적 휘발성 유기화합물 중 에탄올, 도데칸 및 아세트페논으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 대장암-특이적 휘발성 유기화합물의 농도값이 정상 대조군 대비 증가하거나, 데카날, 1-요오도노난, 헥사날, 1-노넨 및 (1S)-(-)-알파-피넨으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 대장암-특이적 휘발성 유기화합물의 농도값이 정상 대조군 대비 감소하는 경우에는, 대장암이 발병하였거나 발병할 가능성이 높은 것으로 진단하는 것인, 대장암 진단을 위한 정보제공방법.

청구항 8

(a) 대장암의 치료, 개선 또는 예방을 위한 후보 약물을 처리하기 전 대상체로부터 얻은 호기에서 대장암-특이적 휘발성 유기화합물을 검출하는 단계;

(b) 상기 후보 약물을 처리 후 대상체로부터 얻은 호기에서 상기 (a) 단계의 대장암-특이적 휘발성 유기화합물을 검출하는 단계; 및

(c) 상기 (a) 단계에서 분석된 휘발성 유기화합물의 검출 결과와 상기 (b) 단계에서 분석된 휘발성 유기화합물의 검출 결과를 비교함으로써, 후보 약물을 스크리닝 하는 단계를 포함하는, 대장암 치료, 개선 또는 예방을 위한 후보 약물의 선정 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 대장암-특이적 휘발성 유기화합물은 1-요오도노난, 데카날, 헥사날, 에탄올, 도데칸, 1-노넨, 1S-(-)-알파-피넨 및 아세트페논으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나 이상인 것인, 대장암 치료, 개선 또는 예방을 위한 후보 약물의 선정 방법.

청구항 10

(a) 목적하는 치료 전, 대장암 환자로부터 얻은 호기에서 대장암-특이적 휘발성 유기화합물을 검출하는 단계;

(b) 대장암 치료 중 또는 치료 후 환자로부터 얻은 호기에서 상기 (a) 단계의 대장암-특이적 휘발성 유기화합물을 검출하는 단계; 및

(c) 상기 (a) 단계에서 얻어진 검출 결과와 상기 (b) 단계에서 얻어진 검출 결과를 비교함으로써, 환자의 치료 반응을 예측, 또는 모니터링 하는 단계를 포함하는, 대장암 치료 반응 예측 또는 모니터링 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 대장암-특이적 휘발성 유기화합물은 1-요오도노난, 데카날, 헥사날, 에탄올, 도데칸, 1-노넨, 1S-(-)-알파-피넨 및 아세트페논으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나 이상인 것인, 대장암 치료 반응 예측 또는 모니터링 방법.

청구항 12

1-요오도노난, 데카날, 헥사날, 에탄올, 도데칸, 1-노넨, 1S-(-)-알파-피넨 및 아세트페논으로 이루어진 군에서

선택되는 적어도 하나 이상의 휘발성 유기화합물을 검출하는 물질을 포함하는, 대장암 진단, 대장암 치료 반응 예측 또는 모니터링을 위한 조성물.

청구항 13

1-요오도노난, 데카날, 헥사날, 에탄올, 도데칸, 1-노넨, 1S(-)-알파-피넨 및 아세토페논으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 휘발성 유기화합물을 포함하는, 대장암 진단, 대장암 치료 반응 예측 또는 모니터링을 위한 마커 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 호기 내 휘발성 유기화합물 기반 대장암 진단에 관한 것으로, 대장암-특이적 휘발성 유기화합물 기반의 대장암 진단을 위한 정보제공방법, 대장암 치료, 개선 또는 예방을 위한 후보 약물의 선정 방법 및 대장암 치료 반응 예측 또는 모니터링 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 대장암(CRC)은 두 번째로 많이 발생하는 종양이며, 사망률 면에서 세 번째로 흔한 악성 종양이다. 2020년에는 전 세계적으로 190만 건 이상의 새로운 대장암이 발병하였고, 93만명 이상이 대장암으로 사망한 것으로 추정되며, 이는 전체 암의 약 10%에 해당하는 수치이다. 2018년 한국 암 통계에 따르면 전체 인구에 대한 대장암의 연령-표준화 발병률은 10만 명당 28.4명인 반면, 남성과 여성의 발병률은 10만 명당 각각 37.4명과 20.6명이었다.

[0004] 암으로 인한 사망률을 낮추기 위해서는 암의 진행 초기단계에서의 진단 및 치료가 중요하다. 간단하고 비침습적으로 암을 진단할 수 있는 조기 진단법으로서, 암 환자의 날숨(호기, exhaled breath)에 포함되어 있는 휘발성 유기화합물(volatile organic compounds, VOC)들을 검출하여, 암 특이적 휘발성 유기화합물을 규명하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 최근에는 폐암, 유방암, 두경부암(head and neck cancer)에서 특이적 풍부도를 나타내는 휘발성 유기화합물을 이용한 암 진단의 경우, 약 80% 수준의 정확도를 나타내는 것으로 보고되었다.

[0005] 다만, 날숨은 대부분이 질소, 산소, 이산화탄소 등으로 이루어져 있고, 날숨 속에 포함된 휘발성 유기화합물들의 농도가 나노몰(10^{-9} M) 혹은 피코몰(10^{-12} M) 수준 정도로 현저히 낮기 때문에, 암 특이적 성분을 찾는 것은 매우 어렵다. 이러한 한계점으로 인하여 날숨을 이용한 암의 조기 진단법은 아직까지 널리 이용되지는 못하고 있는 실정이다. 하지만 최근에는 전자코(electronic Nose) 등 후각센서 기술의 발달로 사람의 날숨이나 소변에 포함된 특정 휘발성 유기화합물들이 여러 질병, 특히 암의 바이오마커로 활용될 가능성에 대한 연구들이 진행되고 있다.

[0006] 이러한 배경 하에, 본 발명자들은 대장암 환자로부터 채집한 호기 내 휘발성 유기화합물을 분석하여, 대장암-특이적 휘발성 유기화합물을 규명하여 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) 미국 등록특허 제11181519호

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0009] 본 발명은 전술한 문제 및 이와 연관된 다른 문제를 해결하는 것을 목적으로 한다.
- [0010] 본 발명의 일 예시적 목적은 (a) 대상체로부터 얻은 호기(exhaled breath)에서 대장암-특이적 휘발성 유기화합물(Volatile organic compound)을 검출하는 단계; 및 (b) 상기 검출 결과를 정상 대조군으로부터 얻어진 호기에서의 대장암-특이적 휘발성 유기화합물의 검출 결과와 비교하는 단계를 포함하는, 대장암 진단을 위한 정보제공 방법을 제공하는 것이다.
- [0011] 본 발명의 다른 예시적 목적은 (a) 대장암의 치료, 개선 또는 예방을 위한 후보 약물을 처리하기 전 대상체로부터 얻은 호기에서 대장암-특이적 휘발성 유기화합물을 검출하는 단계; (b) 상기 후보 약물을 처리 후 대상체로부터 얻은 호기에서 상기 (a) 단계의 대장암-특이적 휘발성 유기화합물을 검출하는 단계; 및 (c) 상기 (a) 단계에서 분석된 휘발성 유기화합물의 검출 결과와 상기 (b) 단계에서 분석된 휘발성 유기화합물의 검출 결과를 비교함으로써, 후보 약물을 스크리닝 하는 단계를 포함하는, 대장암 치료, 개선 또는 예방을 위한 후보 약물의 선정 방법을 제공하는 것이다.
- [0012] 본 발명의 또 다른 예시적 목적은 (a) 목적하는 치료 전, 대장암 환자로부터 얻은 호기에서 대장암-특이적 휘발성 유기화합물을 검출하는 단계; (b) 대장암 치료 중 또는 치료 후 환자로부터 얻은 호기에서 상기 (a) 단계의 대장암-특이적 휘발성 유기화합물을 검출하는 단계; 및 (c) 상기 (a) 단계에서 얻어진 검출 결과와 상기 (b) 단계에서 얻어진 검출 결과를 비교함으로써, 환자의 치료 반응을 예측, 또는 모니터링 하는 단계를 포함하는, 대장암 치료 반응 예측 또는 모니터링 방법을 제공하는 것이다.
- [0013] 본 발명의 또 다른 예시적 목적은 1-요오도노란, 데카날, 헥사날, 에탄올, 도데칸, 1-노넨, 1S(-)-알파-피넨 및 아세토페논으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 휘발성 유기화합물을 검출하는 물질을 포함하는, 대장암 진단, 대장암 치료 반응 예측 또는 모니터링을 위한 조성물을 제공하는 것이다.
- [0014] 본 발명의 또 다른 예시적 목적은 1-요오도노란, 데카날, 헥사날, 에탄올, 도데칸, 1-노넨, 1S(-)-알파-피넨 및 아세토페논으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 휘발성 유기화합물을 포함하는, 대장암 진단, 대장암 치료 반응 예측 또는 모니터링을 위한 마커 조성물을 제공하는 것이다.
- [0015] 본 명세서에 개시된 발명의 기술적 사상에 따라 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 문제점을 해결하기 위한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제는 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0017] 이를 구체적으로 설명하면 다음과 같다. 한편, 본 출원에서 개시된 각각의 설명 및 실시형태는 각각의 다른 설명 및 실시 형태에도 적용될 수 있다. 즉, 본 출원에서 개시된 다양한 요소들의 모든 조합이 본 출원의 범주에 속한다. 또한, 하기 기술된 구체적인 서술에 의하여 본 출원의 범주가 제한된다고 볼 수 없다.
- [0018] 상기 목적을 달성하기 위한 일 양태로서, 본 발명은 (a) 대상체로부터 얻은 호기(exhaled breath)에서 대장암-특이적 휘발성 유기화합물(Volatile organic compound)을 검출하는 단계; 및 (b) 상기 검출 결과를 정상 대조군으로부터 얻어진 호기에서의 대장암-특이적 휘발성 유기화합물의 검출 결과와 비교하는 단계를 포함하는 대장암 진단을 위한 정보제공방법을 제공한다.
- [0019] 본 발명에서 "대장암"은 대장(맹장, 충수, 결장, 직장, 항문관)에 생기는 암을 총칭하는 것으로, 조직학적으로 점막에서 시작되는 선암(adenocarcinoma)이 대부분이며, 드물게 신경내분비세포종양(neuroendocrine tumor), 림프종(lymphoma), 신경 및 근육 조직에서 발생하는 간질성 종양(gastrointestinal stromal tumor) 등에 의해 암이 발생할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0020] 본 발명에서 "대상체"는 대장암을 진단하기 위한 대상 개체로서, 대장암이 발병하였거나, 발병할 수 있는 인간을 포함한, 쥐, 생쥐, 가축 등의 모든 동물을 의미하는 것으로, 인간을 포함한 포유동물일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0021] 본 발명의 용어 "호기(exhaled breath)"는 개체의 호흡과정에서 코 또는 입을 통하여 신체 밖으로 배출되는 공기 및 그 안에 포함된 가스를 의미하는 것으로, 날숨이라고도 한다. 호기를 통해 생화학적 과정 및 신체의 신진대사와 병리 과정을 관찰할 수 있으며, 호기에 포함된 내재 화합물(Endogenous compound), 특히 휘발성 화합물은 신진대사와 병리 과정 동안 발생되며, 호흡의 악취를 유발하므로, 잠재적인 휘발성 화합물을 분석 및 확인

하는 것은 발명의 진행 초기 단계에서 진단에 필요한 정보를 제공할 수 있다.

- [0022] 본 발명의 용어 "휘발성 유기화합물(Volatile organic compound)"은 비점(끓는점)이 낮아서 대기 중으로 쉽게 증발되는 액체 또는 기체상 유기화합물을 총칭하는 것으로, 본 발명에서는 호기 중에 존재하는 기체상 유기화합물을 의미한다.
- [0023] 본 발명에서, 대장암-특이적 휘발성 유기화합물은 정상 대조군 대비 대장암 환자군에서 농도값 차이를 보이는 유기화합물을 의미하는 것으로, 구체적으로는 1-요오도노난, 데카날, 헥사날, 에탄올, 도데칸, 1-노넨, 1S-(-)-알파-피넨, 아세토페논 중 어느 하나 이상의 휘발성 유기화합물일 수 있으나, 대장암을 진단할 수 있을 정도의 민감도, 특이도 및/또는 정확도를 나타내는 경우라면, 그 종류는 제한되지 않는다.
- [0024] 본 발명의 일 예시로서, 대장암-특이적 휘발성 유기화합물은 1-요오도노난, 데카날, 헥사날, 에탄올, 도데칸, 1-노넨, 1S-(-)-알파-피넨 및 아세토페논으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 휘발성 유기화합물일 수 있다.
- [0025] 본 발명의 일 예시로서, 대장암-특이적 휘발성 유기화합물은 1-요오도노난, 데카날 및 헥사날일 수 있다.
- [0026] 본 발명의 일 예시로서, 대장암-특이적 휘발성 유기화합물은 1-요오도노난, 데카날, 헥사날, 에탄올, 도데칸, 1-노넨, 1S-(-)-알파-피넨 및 아세토페논일 수 있다.
- [0027] 본 발명의 실시예에서는, 에탄올, 데카날, 2-메틸펜탄, 3-메틸펜탄, 1,2-펜타디엔, 1,3-디메틸벤젠(m-자일렌), 1,4-디메틸벤젠(p-자일렌), 메틸시클로펜탄, 에틸아세테이트, 1-요오도노난, 4-메틸-2-펜타논, 아세톤, 3-메틸-1-부탄올, 벤즈알데히드, 2-펜타데카논, 톨루엔, 벤젠, 2-부타논, 2-프로판올, 헵탄, n-헥산, 에틸벤젠, 아세토니트릴, 디메틸설파이드, 도데칸, 3-메틸헥산, 부타날, 2,5-디메틸푸란, 2-메틸푸란, 2-펜타논, 헥사날, 스티렌, o-자일렌, 헵텐, 1-옥텐, 1-데센, 데칸, 2-데센, 펜타날, 옥탄, 2,4-디메틸헵탄, 6-메틸-5-헵텐-2-온, (R)-(+)-리모넨, 1-노넨, 2,3-부텐디온, 3-메틸푸란, 운데칸, (1S)-(-)-알파-피넨, 아세토페논, n-옥타날, 트리메틸벤젠(1,2,3-트리메틸벤젠), 헵타날, 헥실시클로헥산, 1-부타놀 중에서 정상 대조군 대비 대장암 환자군에서 농도값 차이를 보이는 유기화합물을 발견하고, 이들이 대장암 진단의 바이오마커로 이용될 수 있음을 확인하였다.
- [0028] 본 발명에 있어서, 휘발성 유기화합물의 농도값은 본 발명의 기술분야에서 통상적으로 휘발성 유기화합물의 함량 및 비율을 분석할 수 있는 것이라면 모두 사용할 수 있고, 구체적으로, 휘발성 유기화합물을 분석하는 방법으로는 기체 크로마토그래피-불꽃 이온화 검출기, 기체 크로마토그래피-질량분석기, 전자코 등이 있고, 정량방법으로는 예를 들면 톨루엔 단일물질의 반응치로 다른 물질까지 정량하는 방법 또는 각각의 물질에 대한 표준물질의 반응치를 1:1 매칭하는 방법 등이 있다.
- [0029] 본 발명의 일 예시로서, 정량분석법으로 각각의 대장암-특이적 휘발성 유기화합물은 기체 크로마토그래피로 분리한 후 질량분석기로 검출하여 톨루엔 단일 표준물질 검정법 적용에 의해 정량되는 것일 수 있다.
- [0030] 본 발명의 일 예시로서, 상기 대상체로부터 얻은 호기에서 대장암-특이적 휘발성 유기화합물을 검출하는 단계는, (i) 대상체로부터 얻은 호기를 흡착관에 흡착시키는 단계; (ii) 상기 흡착관에 포집된 휘발성 유기화합물을 열탈착시키는 단계; 및 (iii) 컬럼을 이용하여 휘발성 유기화합물을 분리하는 단계를 포함하는 것일 수 있다.
- [0031] 상기 대상체로부터 얻은 호기를 흡착관에 흡착시키는 단계는, 채집 기구에 채취된 호기를 흡착관에 주입하는 방식으로 수행되는 것으로, 흡착 효율을 높이기 위하여 채취된 호기를 흡착관에 반복하여 주입하는 것일 수 있다. 또한, 휘발성 유기화합물을 포집하기 위하여 흡착관은 단일 흡착관 또는 다중 흡착관을 사용할 수 있으나, 다양한 극성의 휘발성 유기화합물을 포집하기 위하여, 바람직하게는 다중 흡착관을 사용하는 것일 수 있다.
- [0032] 상기 흡착관에 포집된 휘발성 유기화합물을 열탈착시키는 단계는, 흡착관에 포집된 휘발성 유기화합물을 탈착 및 농축시키기 위한 것으로, 휘발성 유기화합물을 효과적으로 탈착시킬 수 있는 열탈착 조건이라면 제한되지 않으며, 구체적으로 스플릿 비율은 1 내지 100:1, 퍼지는 50 내지 200ml로 1 내지 5회, 트랩 온도는 5 내지 25℃, 트랩 홀드는 1 내지 10분일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0033] 본 발명의 일 예시로서, 열탈착 조건은 스플릿 비율 10:1, 퍼지 100 mL 2회, 트랩 온도 10℃, 트랩 홀드 5 분일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0034] 상기 휘발성 유기화합물을 분리하는 단계는 컬럼을 이용하여 혼합된 휘발성 유기화합물을 분리하는 것으로, 휘

발성 유기화합물을 효과적으로 분리할 수 있는 조건이라면 제한되지 않으며, 구체적으로 컬럼은 모세관 컬럼일 수 있고, 이동상 가스로는 반응성이 적은 비활성 기체를 이용할 수 있고, 유속은 0.2 내지 5ml/분으로 유지할 수 있으며, 온도는 30℃에서 330℃까지 승온시키는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0035] 본 발명의 일 예시로서, 컬럼은 비극성 모세관 컬럼, 이동상 가스는 헬륨으로 유속은 1.8ml/분으로, 온도는 35℃에서 시작하여 250℃까지 승온 조건을 최적화하는 것일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0036] 본 발명에 있어서, 대장암-특이적 휘발성 유기화합물의 농도값이 정상 대조군의 대장암-특이적 VOC의 농도값과 차이를 보이는 경우에는 대장암으로 진단할 수 있고, 바람직하게는 대상체의 대장암-특이적 휘발성 유기화합물의 농도값이 정상 대조군의 대장암-특이적 VOC의 농도값 대비 차이를 보이는 경우, 대장암이 발병하였거나 발병할 가능성이 높은 것으로 진단하는 것일 수 있다.

[0037] 본 발명의 일 예시로서, 대장암-특이적 휘발성 유기화합물은 1-요오도노난, 데카날, 헥사날, 에탄올, 도데칸, 1-노넨, 1S-(-)-알파-피넨 또는 아세토펜일 수 있다. 상기 대장암-특이적 휘발성 유기화합물 중 에탄올, 도데칸 및 아세토펜으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 대장암-특이적 휘발성 유기화합물의 농도값이 정상 대조군 대비 증가하는 경우에는 대장암이 발병하였거나 발병할 가능성이 높은 것으로 진단하는 것일 수 있다. 또한, 상기 대장암-특이적 휘발성 유기화합물 중 데카날, 1-요오도노난, 헥사날, 1-노넨 및 1S-(-)-알파-피넨으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 대장암-특이적 휘발성 유기화합물의 농도값이 정상 대조군 대비 감소하는 경우에는 대장암이 발병하였거나 발병할 가능성이 높은 것으로 진단하는 것일 수 있다.

[0038] 본 발명의 용어 "진단"은 특정 질병 또는 질환에 대한 대상(subject)의 감수성(susceptibility)을 판정하는 것, 대상이 특정 질병 또는 질환을 현재 발병되었는지 여부나 발병될 가능성이 높은지 여부를 판정하는 것, 특정 질병 또는 질환에 걸린 대상의 예후(prognosis)(예컨대, 전-전이성 또는 전이성 암 상태의 동정, 암의 단계 결정 또는 치료에 대한 암의 반응성 결정)를 판정하는 것, 또는 테라메트릭스(therametrics)(예컨대, 치료 효능에 대한 정보를 제공하기 위하여 객체의 상태를 모니터링하는 것)을 포함한다. 본 발명의 목적상, 상기 진단은 대장암의 발병 여부 또는 발병 가능성(위험성)을 판별 또는 예측하는 것이다.

[0039] 상기 목적을 달성하기 위한 다른 양태로서, 본 발명은 대장암 치료, 개선 또는 예방을 위한 후보 약물의 선정 방법을 제공한다.

[0040] 상기 방법은, (a) 대장암의 치료, 개선 또는 예방을 위한 후보 약물을 처리하기 전 대상체로부터 얻은 호기에서 대장암-특이적 휘발성 유기화합물의 농도값을 측정하는 단계; (b) 상기 후보 약물을 처리 후 대상체로부터 얻은 호기에서 상기 (a) 단계의 대장암-특이적 휘발성 유기화합물의 농도값을 측정하는 단계; 및 (c) 상기 (a) 단계에서 분석된 휘발성 유기화합물의 검출 결과와 상기 (b) 단계에서 분석된 휘발성 유기화합물의 검출 결과를 비교함으로써, 후보 약물을 스크리닝 하는 단계를 포함할 수 있다.

[0041] 여기서, 용어 "대장암", "호기", "대장암-특이적 휘발성 유기화합물"은 전술한 바와 같으며, "치료"는 대장암 환자의 증상이 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 말한다.

[0042] 상기 (a) 단계 및 상기 (b) 단계에서의 휘발성 유기화합물의 농도값을 측정하는 단계는, 앞서, 대장암 진단을 위한 정보제공방법에서 언급한 바와 같다.

[0043] 본 발명에 있어서, 상기 후보 약물에는 그 종류에 제한이 없고, 일 예로, 천연물, 화합물, 생체 물질, 프리바이오틱스 등 의약, 기능성 식품 소재를 모두 포함할 수 있다.

[0044] 상기 목적을 달성하기 위한 다른 양태로서, 본 발명은 대장암 치료 반응의 예측 또는 모니터링 방법을 제공한다.

[0045] 상기 방법은, (a) 목적하는 치료 전, 대장암 환자로부터 얻은 호기에서 대장암-특이적 휘발성 유기화합물을 검출하는 단계; (b) 대장암 치료 중 또는 치료 후 환자로부터 얻은 호기에서 상기 (a) 단계의 대장암-특이적 휘발성 유기화합물을 검출하는 단계; 및 (c) 상기 (a) 단계에서 얻어진 검출 결과와 상기 (b) 단계에서 얻어진 검출 결과를 비교함으로써, 환자의 치료 반응을 예측, 또는 모니터링 하는 단계를 포함할 수 있다.

[0046] 여기서, 용어 "대장암", "호기", "대장암-특이적 휘발성 유기화합물"은 전술한 바와 같으며, 상기 (a) 단계 및 상기 (b) 단계에서의 휘발성 유기화합물의 농도값을 측정하는 단계는, 앞서, 대장암 진단을 위한 정보제공방법에서 언급한 바와 같다.

- [0047] 대장암 발병, 진행 단계에 따라 적절한 치료법의 제시와 평가, 치료 계획의 수립이 중요한데, 본 발명에 따른 대장암-특이적 휘발성 유기화합물의 농도값을 환자 시료에서 분석함으로써, 환자의 치료 반응을 정확도 높게 예측, 모니터링할 수 있다.
- [0048] 구체적으로, 목적인 대장암의 치료 전과 후의 환자 시료 내 바이오마커 대장암-특이적 휘발성 유기화합물의 농도값을 측정하고 비교함으로써, 해당 대장암 치료에 대한 반응이 양성, 또는 음성으로 나타나는지를 평가, 모니터링할 수 있으며, 향후 치료 반응을 예측할 수도 있다.
- [0049] 상기 목적을 달성하기 위한 다른 양태로서, 본 발명은 1-요오도노난, 데카날, 헥사날, 에탄올, 도데칸, 1-노넨, 1S(-)-알파-피넨 및 아세토페논으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 휘발성 유기화합물을 검출하는 물질을 포함하는, 대장암 진단, 대장암 치료 반응 예측 또는 모니터링을 위한 조성물을 제공한다.
- [0050] 여기서, 용어 "대장암", "진단", "대장암-특이적 휘발성 유기화합물"은 전술한 바와 같다.
- [0051] 상기 휘발성 유기화합물을 검출하는 물질은 특정 휘발성 유기화합물과 결합 또는 흡착할 수 있는 물질일 수 있으며, 상기 휘발성 유기화합물과 결합할 수 있는 물질은 화합물, 단백질, 뉴클레오티드 또는 이들의 조합일 수 있고, 상기 휘발성 유기화합물을 흡착할 수 있는 물질은 섬유, 기관, 필름 또는 이들의 조합일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0052] 상기 목적을 달성하기 위한 다른 양태로서, 본 발명은 1-요오도노난, 데카날, 헥사날, 에탄올, 도데칸, 1-노넨, 1S(-)-알파-피넨 및 아세토페논으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 휘발성 유기화합물을 포함하는, 대장암 진단, 대장암 치료 반응 예측 또는 모니터링을 위한 마커 조성물을 제공한다.
- [0053] 여기서, 용어 "대장암", "진단", "대장암-특이적 휘발성 유기화합물"은 전술한 바와 같다.

발명의 효과

- [0055] 본 발명에 따른 대장암 진단을 위한 정보제공방법, 대장암 치료, 개선 또는 예방을 위한 후보 약물의 선정 방법 및 대장암 치료 반응 예측 또는 모니터링 방법은 호기 내 대장암-특이적 휘발성 유기화합물의 농도값을 측정하고, 정상 대조군과 비교함으로써 비침습적으로 대장암의 발병 여부나 발병 가능성을 간편하고 정확하게 조기 진단할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0057] 이하, 본 발명을 하기 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예만으로 한정되는 것은 아니다.

[0059] 실시예 1. 샘플 준비

[0060] 1.1. 연구 집단의 호기 채집

[0061] (1) 연구 집단 및 호기 채집 전 준비사항

- [0062] 본 연구는 2019년 9월부터 2022년 2월까지 고려대학교 안암병원 대장항문외과에서 전향적으로 진행하였다. 본 연구는 고려대학교 안암병원의 IRB의 승인을 받았다 (No. 2019AN0198).

- [0063] 대장암군은 조직학적으로 대장의 선암(adenocarcinoma)이 확진된 환자를 포함하였으며 검체 채취 전 항암/방사선 치료의 기왕력이 있거나 재발암 환자는 대상에서 제외하였다. 정상 대조군은 2년 내 대장내시경을 시행한 적이 있으며, 대장 내시경 결과상 선종이나 선암이 없는 경우만을 대상으로 하였다. 양 군 모두 다음 환자는 제외하였다 : 천식이나 중증 만성 폐쇄성 폐질환 환자, 조절되지 않는 당뇨병 환자(HbA1c 7.0% 이상 또는 diabetic ketoacidosis (DKA) (pH 7.3 이하, bicarbonate 18 mmol/L 이하, mental 변화)), 염증성 장질환(크론병, 궤양성 대장염)을 포함한 만성 염증성 질환이 동반된 경우, 최근 2주일 내에 감염성 질환(폐렴, 간염, 요로감염 등), 또는 급성 뇌, 심장, 신장 등의 급성 질병을 앓은 경우, 최근 5년 내에 다른 조직의 악성 종양이 있었거나 현존하는 경우, 임신, 수유 혹은 임신 가능성이 있는 경우, 확진된 선천성 질병이 있는 경우.

[0064] 연구 참여자는 호기 채집 전 8시간 이상 금식 및 금연을 시행하였다. 채집 당일에는 기초 화장품(스킨, 로션)을 제외한 색조 화장품이나 헤어제품, 향수 사용은 금지하였다. 호기 채집 전에 연구팀이 통제 실험을 완료한 특정 가글액으로 30초간 가글을 시행하고 2회 물로 입을 헹군 후 10분 내로 호기 채집을 시행하였다.

[0065] (2) 호기 채집

[0066] 연구 참여자는 대장항문외과 외래의 지정된 공간에서 호기를 채집하였다. 호기 채집 전 가글을 시행하고 10분간 채집 공간에 머물러 대기과 폐 내 공기 간의 평형 상태를 이룬 뒤 호기를 채집하였다. 호기 채집은 Polytetrafluoroethylene (PTFE)으로 만들어진 기구(MARKERS BioVOC-2TM Breath Sampler, Markers international)를 이용하였다. 채집 기구는 중앙 분석 센터에서 70% 에탄올로 세척하고 80℃ 오븐에 30분간 건조한 뒤 고순도 질소로 5회 퍼징하여 밀봉한 것을 채집 센터에 공급하였다. 밀봉한 채집 기구는 호기 채취 전 일주일 이상 보관하지 않았으며 최대 5회까지 세척하여 재사용하였다. 이 호기 채집 기구에 마우스피스를 연결하여 연구 참여자에게 깊은 숨을 3회 불도록 한다. 마우스피스의 반대편에 흡착관(Carbotrap 300)을 연결하고, 마우스피스 대신 피스톤을 조립하여 기구에 채취된 호기를 흡착관에 밀어넣어 흡착시키고, 같은 작업을 3회 반복한다. 호기를 다 채취한 흡착관은 양 끝을 금속마개로 막아 1차 밀봉한 뒤 다시 파라 필름을 그 위에 감아 2차 밀봉하고 참여자 정보를 기입한 비닐백과 밀봉 유리보관함에 넣어 실온에 보관하였다. 보관한 흡착관은 일주일 이내에 중앙 분석 센터로 이송하였다. 연구 참여자의 호기 외에도 채집 공간의 공기 샘플도 채취하여 바탕값 오염을 측정하였다. 검사 방법의 재현성을 확인하기 위하여 10명의 대장암군 참여자에 대해 하루 간격으로 동일한 방법으로 2회 호기를 채집하였다.

[0068] 1.2. 연구 집단의 임상 정보

[0069] 연구 참여자의 임상 정보 및 호기 채취 조건에 대한 정보(그룹, 나이, 성별, 동반질환, 복용약제, 금식 시간과 마지막 식사 종류, 1주일 내 해조류나 어패류의 섭취 유무, 3일 내 구운 고기나 생선의 섭취 유무, 가글 여부, 8시간 내 흡연 여부, 24시간 내 음주 여부, 화장품, 헤어제품, 향수의 사용 여부, 위장관 수술력, 1주일 내 장 청소 여부 및 마지막 대장내시경 일자, 대장암의 경우 최종 병기, 호기 채취 담당자, 검사 시간, 장소, 온도, 습도, 방향제, 공기청정기, 냉난방 유무, 호기 채집 횟수, 보관기간)를 수집하였으며, 연구 집단의 임상 정보는 표 1(전체 참여자의 임상 정보 비교)에 표시하였다.

표 1

[0071]

matching 전	전체	대장암군	정상군	p-value
	n=163	n=112	n=51	
평균 나이(편차)	58.07(14.74)	62.5(12.43)	48.35(14.84)	<0.0001
성별				
남자	85(52.15)	67(59.82)	18(35.29)	0.0037
여자	78(47.85)	45(40.18)	33(64.71)	
호기 채취 담당자				
1	160(98.16)	109(97.32)	51(100.00)	0.5526
2	3(1.84)	3(2.68)	0(0.00)	
호기 채취 횟수				
1	1(0.61)	1(0.89)	0(0.00)	1.0000
3	162(99.39)	111(99.11)	51(100.00)	
보관기관	17.04(20.38)	18.84(21.38)	13.10(17.54)	0.0955
병기 (pStage) n=96(85.71)				
0		7(6.25)		
1		12(10.71)		
2		26(23.21)		
3		37(33.04)		
4		14(12.50)		
병기 (ypStage)				
0		4(3.57)		
1		2(2.68)		

2		5(4.46)		
3		2(1.79)		
채취시간				
아침 (8-11시)	116(71.17)	78(69.64)	38(74.51)	0.6051
점심 (11-14시)	36(22.09)	25(22.32)	11(21.57)	
저녁 (14-17시)	11(6.75)	9(8.04)	2(3.92)	
온도	24.28(2.32)	23.82(2.11)	25.30(2.46)	0.0001
습도	27.90(13.61)	29.77(14.55)	23.78(10.22)	0.0031
냉난방				
없음	30(18.40)	29(17.79)	1(0.61)	<0.0001
에어컨	41(25.15)	36(22.09)	5(3.07)	
히터	92(56.44)	47(28.83)	45(27.61)	
금식시간	20.54(20.84)	23.70(24.47)	13.61(2.44)	<0.0001
해조어패류 (Y)	130(79.75)	93(83.04)	37(72.55)	0.1224
구운고기생선 (Y)	58(35.58)	33(29.46)	25(49.02)	0.0156
가글 (Y)	162(99.39)	111(99.11)	51(100.00)	1.0000
8시간내흡연 (N)	162(99.39)	111(99.11)	51(100.00)	1.0000
24시간내음주 (N)	158(96.93)	112(100.00)	46(90.20)	0.0026
화장품 (N)	161(98.77)	111(99.11)	50(98.04)	0.5292
헤어매니큐어 (N)	158(96.93)	108(96.43)	50(98.04)	1.0000
향수 (N)	163(100.00)	112(100.00)	51(100.00)	
동반질환 (Y)	65(39.88)	52(46.43)	14(27.45)	0.0221
CVD (Y)	53(32.52)	41(36.61)	12(23.53)	0.0984
Endocrine (Y)	11(6.75)	10(8.93)	1(1.96)	0.1753
Infectious (Y)	2(1.23)	2(1.79)	0(0.00)	1.0000
CKD (Y)	1(0.61)	1(0.89)	0(0.00)	1.0000
복용약 (Y)	76(46.63)	57(50.89)	19(37.25)	0.1055
위장수술 (Y)	3(1.84)	2(1.79)	1(1.96)	1.0000
장청소 (Y)	68(41.72)	66(58.93)	2(3.92)	<0.0001
수면마취 (Y)	4(2.45)	4(3.57)	0(0.00)	0.3102

[0072] 총 163명의 참여자가 연구에 포함되었으며 대장암 환자군이 112명, 정상 대조군이 51명이었다. 환자군 및 정상 대조군의 임상정보를 비교했을 때 나이, 성별, 온도, 습도, 냉난방 여부, 금식시간, 구운고기나 생선 섭취, 24 시간 내 음주 여부, 동반질환 여부, 장청소 여부에서 차이를 보였다(표 1).

[0074] 실시예 2. 호기가스 분석

[0075] 2.1. 분석 대상이 되는 휘발성 유기화합물의 선정

[0076] 분석대상이 될 호기 내 휘발성 유기화합물로 총 53종의 VOC를 선별하였고, 이는 아래 표 2와 같다.

표 2

[0078]

No.	VOC	CAS No.	No.	VOC	CAS No.
1	에탄올	64-17-5	27	2,5-디메틸푸란	625-86-5
2	데카날	112-31-2	28	2-메틸푸란	534-22-5
3	2-메틸펜탄	107-83-5	29	2-펜타논	107-87-9
4	3-메틸펜탄	96-14-0	30	헥사날	66-25-1
5	1,2-펜타디엔	591-95-7	31	스티렌	100-42-5
6-1	1,3-디메틸벤젠(m-자일렌)	108-38-3	32	o-자일렌	95-47-6
6-2	1,4-디메틸벤젠(p-자일렌)	106-42-3	33	헵텐	592-76-7
7	메틸시클로펜탄	96-37-7	34	1-옥텐	111-66-0
8	에틸아세테이트	141-78-6	35	1-데센	872-05-9
9	1-요오도노난	4282-42-2	36	데칸	124-18-5

10	4-메틸-2-펜타논	108-10-1	37	2-데센	591-76-4
11	아세톤	67-64-1	38	펜타날	110-62-3
12	3-메틸-1-부탄올	123-51-3	39	옥탄	111-65-9
13	벤즈알데히드	100-52-7	40	2,4-디메틸헵탄	2213-23-2
14	2-펜타데카논	2345-28-0	41	6-메틸-5-헵텐-2-온	110-93-0
15	톨루엔	108-88-3	42	(R)-(+)-리모넨	138-86-3
16	벤젠	71-43-2	43	1-노넨	124-11-8
17	2-부타논	78-93-3	44	2,3-부텐디온	431-03-8
18	2-프로판올	67-63-0	45	3-메틸푸란	930-27-8
19	헵탄	142-82-5	46	운데칸	1120-21-4
20	n-헥산	110-54-3	47	(1S)-(-)-알파-피넨	80-56-8
21	에틸벤젠	100-41-4	48	아세토페논	98-86-2
22	아세토니트릴	75-05-8	49	n-옥타날	124-13-0
23	디메틸설파이드	75-18-3	50	트리메틸벤젠(1,2,3-트리메틸벤젠)	526-73-8
24	도데칸	112-40-3	51	헵타날	111-71-7
25	3-메틸헥산	589-34-4	52	헥실시클로헥산	4292-75-5
26	부타날	123-72-8	53	1-부타놀	71-36-3

2.2. 호기가스 분석

(1) 호기 내 VOCs 분석

호기 중 VOCs 분석에는 열탈착기(thermal desorption, TD, Turbo Matrix 650, PerkinElmer)가 장착된 가스 크로마토그래피-질량분석기(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS, 690 SQ-8T, PerkinElmer)를 이용한 TD-GC/MS 방법을 사용하였다. 혼합된 VOCs의 분리를 위해 비극성 모세관 컬럼(Elite-5MS, 60m length x 0.25mm ID x 1.0um df, PerkinElmer)을 이용하였으며, 고순도 헬륨을 이동상 가스로 사용하고 유속은 1.8mL/분으로 유지하였다. 흡착관에 포집된 VOCs의 탈착을 위한 TD 조건은 스플릿 비율 10:1, 퍼지(purge) 100 mL 2회, 트랩 온도 10℃, 트랩 홀드 5 분이며, VOC 콜드 트랩은 포장된 트랩 튜브(Cat NO: M0413535, PerkinElmer)를 사용하였다. TD에서 탈착 후 농축된 VOCs는 모세관 컬럼을 통해 온도조건 35℃에서 시작하여 250℃까지 승온 조건을 최적화하여 분리하였다. 마지막으로 질량분석기에서 검출된 분석대상 VOCs를 톨루엔 단일 물질 검정법을 적용하여 각 VOC의 정량농도값(ng/L)을 산출하고, 정량이온과 정성이온을 선정하여 검출된 피크의 신뢰도를 검증하였다. 그리고 해당 분석법에 대한 검출한계, 직선성 및 재현성 등의 검증과정을 수행하였다.

(2) 통계 분석

호기 채취 및 분석 방법의 재현성을 확인하기 위한 일치도(consistency) 검사는 신뢰도 분석 방법을 이용하였다. 대장암군과 정상 대조군의 임상 정보 및 VOC값을 비교할 때에는 카이-제곱 검정(Chi-square test) 또는 스튜던트 t 검정을 이용하였다. 양 군간 차이가 나는 임상 정보를 보정하기 위해 주요 변수 (호기 채취 담당자, 호기 채집 횟수, 보관기간, 흡연, 음주, 화장품/헤어제품/향수)들을 매칭 요소(matching factor)로 사용하여 1:5 성향 점수 매칭(propensity score matching)을 시행하였다. 매칭 후 다중 로지스틱 회귀분석(multiple logistic regression analysis)을 통해 c-통계량의 값이 가장 높은 예측모델을 구축하였고, 성향 점수 매칭에서 매칭되지 않았던 환자를 대상으로 검증 테스트를 시행하였다. 통계 분석은 SAS v9.4를 사용하여 수행되었다. p값은 0.05 미만을 유의하게 평가하였다.

구체적으로, 환자군 및 정상 대조군 간에 차이 나는 임상 변수 또는 통제가 필요하다고 판단되는 임상 변수에 대한 매칭 여부에 따라 대장암 환자군과 정상 대조군의 차이를 설명하는 4개의 예측 모델을 설정하였으며, 각 모형에 포함된 임상 변수와 VOC의 조합을 표 3(대장암과 정상 대조군 차이에 대한 예측모델)에 나타내었다. 4개의 예측 모델에 포함된 VOC는 총 8개로, 민감도(sensitivity)는 모델별로 차이가 있었으나, 낮게는 84.0%(모델 2)에서 높게는 98.2%(모델 3)로 85% 이상의 민감도를 나타내었다. 특이도(specificity)는 낮게는 89.2% (모델 3)에서 높게는 93.8%(모델 2)로 89% 이상의 특이도를 나타내었으며, AUC는 모델 1 내지 4 순서대로, 96.3%, 92.1%, 98.3%, 93.2%로 계산되었다(표 3, 대장암과 정상 대조군의 차이에 대한 예측 모형).

표 3

	모델 1	모델 2	모델 3	모델 4
매칭 임상 변수	N/A	성별, 나이, 온도, 냉난방, 금식시간, 구운고기, 음주, 장 청소	음주, 장청소	담당자, 포집횟수, 보관기간, 흡연, 음주, 화장품, 향수, 헤어매니큐어
N (대장암, 정상)	133 (89, 44)	66 (50, 16)	92 (55, 37)	124 (85, 39)
모델에 포함된 임상 변수	나이, 온도, 냉난방, 장청소	금식시간	나이, 성별, 금식시간, 구운고기생선	나이, 냉난방, 구운고기생선
모델에 포함된 VOC	도데칸, (1S)-(-)-알파-피넨	에탄올, 1-요오도노난, 1-노넨	데카날, 1-요오도노난, (1S)-(-)-알파-피넨, 아세토페논	데카날, 1-요오도노난, 헥사날
민감도	0.89888	0.84	0.98182	0.85882
특이도	0.93182	0.9375	0.89189	0.89744
AUC	0.9630	0.9213	0.9828	0.9315

표 3의 4가지 모델의 결과를 통합하여, 8종의 대장암 특이 VOC로 에탄올, 데카날, 1-요오도노난, 도데칸, 헥사날, 1-노넨, (1S)-(-)-알파-피넨 및 아세토페논을 선별하였다.

(3) 대장암과 정상 대조군 간에 농도값의 차이를 보이는 VOC 확인

매칭 전 전체 참여자들에서의 선별한 8종의 대장암 특이 VOC에 대한 농도값 평균을 확인한 결과, 에탄올, 도데칸, 아세토페논은 정상 대조군 대비 대장암 환자군에서 농도값이 증가한 반면, 데카날, 1-요오도노난, 헥사날, 1-노넨, (1S)-(-)-알파-피넨은 정상 대조군 대비 대장암 환자군에서 농도값이 감소하였다(표 4, 대장암과 정상 대조군 간에 농도값의 차이를 보이는 VOC들에 대한 매칭 전 전체 참여자들에서의 평균 농도값).

표 4

대장암-특이적 VOC	대장암 환자군 (ng/L)	정상 대조군 (ng/L)	대장암 환자군에서의 증감
에탄올	162.588	157.488	증가
데카날	0.166	0.192	감소
1-요오도노난	0.650	1.272	감소
도데칸	11.688	11.527	증가
헥사날	0.175	0.274	감소
1-노넨	0.055	0.066	감소
(1S)-(-)-알파-피넨	4.301	5.334	감소
아세토페논	0.652	0.612	증가

이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.