(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0136012
(43) 공개일자 2023년09월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 6/03 (2006.01) *A61B 6/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 6/032 (2013.01)
A61B 6/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-0162876
(22) 출원일자 2022년11월29일
심사청구일자 2022년11월29일
(30) 우선권주장
1020220033465 2022년03월17일 대한민국(KR)

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
최참
서울특별시 성동구 왕십리로16길 12-54, 나동 205호 (성수동1가, 구부용연립)
(72) 발명자
박의호
경기도 고양시 일산서구 강선로 71, 707동 402호
최참
서울특별시 성동구 왕십리로16길 12-54, 나동 205호 (성수동1가, 구부용연립)
(74) 대리인
백두진, 강일신, 김정연, 유광철

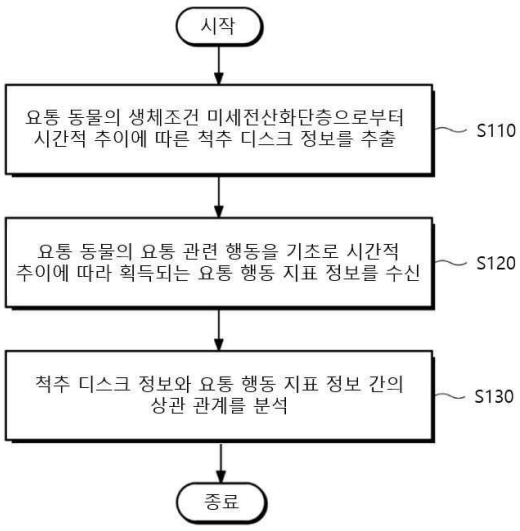
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **생체조건 미세전산화단층과 요통행동의 상관성을 이용하는 만성 요통 질환 진단 시스템 및 만성 요통 질환 분석기법**

(57) 요 약

생체조건 미세전산화단층(in vivo uCT)에서 획득한 요통 동물의 척추 디스크 정보와, 동일 시간대에 요통 동물의 요통 행동으로부터 분석된 요통 행동 지표의 상관성을 이용하여 만성 요통 질환을 진단, 분석하는 만성 요통 질환 진단 시스템 및 이를 이용한 만성 요통 질환 분석 방법이 개시된다. 본 발명의 실시예에 따른 만성 요통 질환 진단 시스템은 요통 동물에 대해 획득된 생체조건 미세전산화단층으로부터 시간적 추이에 따라 척추 디스크 정보를 추출하도록 구성되는 생체조건 미세전산화단층 분석부; 상기 요통 동물의 요통 관련 행동을 기초로 시간적 추이에 따라 획득되는 요통 행동 지표 정보를 수신하도록 구성되는 요통 행동 지표 수신부; 및 상기 척추 디스크 정보와 상기 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 분석하도록 구성되는 상관 관계 분석부를 포함한다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
A61B 6/508 (2013.01)
A61B 6/5217 (2020.08)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711166650
과제번호	2020R1C1C1005517
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)
연구과제명	만성 요통의 신경 가소성 규명과 화학유전학을 이용한 통증완화 조절
기 여 율	1/1
과제수행기관명	고려대학교
연구기간	2022.03.01 ~ 2023.02.28

명 세 서

청구범위

청구항 1

요통 동물에 대해 획득된 생체조건 미세전산화단층으로부터 시간적 추이에 따라 척추 디스크 정보를 추출하도록 구성되는 생체조건 미세전산화단층 분석부;

상기 요통 동물의 요통 관련 행동을 기초로 시간적 추이에 따라 획득되는 요통 행동 지표 정보를 수신하도록 구성되는 요통 행동 지표 수신부; 및

상기 척추 디스크 정보와 상기 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 분석하도록 구성되는 상관 관계 분석부를 포함하는, 만성 요통 질환 진단 시스템.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 생체조건 미세전산화단층 분석부는 제1 시간 구간 동안 생체조건의 척추 디스크의 시간적 추이에 따른 부피 변화 및 구조적 변화를 정량적으로 모니터링하여 상기 척추 디스크 정보를 추출하도록 구성되고,

상기 요통 행동 지표 정보는 상기 제1 시간 구간과 적어도 부분적으로 중첩되는 제2 시간 구간 동안 상기 요통 동물에 대해 시간적 추이에 따라 획득되는 요통 행동 지표의 변화 추이 정보를 포함하는, 만성 요통 질환 진단 시스템.

청구항 3

청구항 2에 있어서,

상기 상관 관계 분석부는 상기 제1 시간 구간과 상기 제2 시간 구간의 중첩 구간인 제3 시간 구간에 대해 상기 척추 디스크 정보와 상기 요통 행동 지표 정보 간의 상호 관련성을 분석하도록 구성되는, 만성 요통 질환 진단 시스템.

청구항 4

청구항 2에 있어서,

상기 요통 행동 지표는 상기 요통 동물에 대해 시간적 추이에 따라 획득되는 앞발 중심 보행 지표와, 상기 요통 동물에 대해 시간적 추이에 따라 획득되는 뒷발 민감화 지표를 포함하고,

상기 상관 관계 분석부는 상기 앞발 중심 보행 지표의 변화 추이 및 상기 뒷발 민감화 지표의 변화 추이를 기초로 상기 척추 디스크 정보와 상기 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 분석하도록 구성되는, 만성 요통 질환 진단 시스템.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 상관 관계 분석부는 상기 요통 동물의 복수개의 개체별로 상기 척추 디스크 정보와 상기 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 분석하고, 상기 복수개의 개체 간의 요통 관련 특성을 비교하도록 구성되는, 만성 요통 질환 진단 시스템.

청구항 6

생체조건 미세전산화단층 분석부에 의해, 요통 동물에 대해 획득된 생체조건 미세전산화단층으로부터 시간적 추이에 따라 척추 디스크 정보를 추출하는 단계;

요통 행동 지표 수신부에 의해, 상기 요통 동물의 요통 관련 행동을 기초로 시간적 추이에 따라 획득되는 요통

행동 지표 정보를 수신하는 단계; 및

상관 관계 분석부에 의해, 상기 척추 디스크 정보와 상기 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 분석하는 단계를 포함하는, 만성 요통 질환 분석 방법.

청구항 7

청구항 6에 있어서,

상기 척추 디스크 정보를 추출하는 단계는 제1 시간 구간 동안 생체조건의 척추 디스크의 시간적 추이에 따른 부피 변화 및 구조적 변화를 정량적으로 모니터링하여 상기 척추 디스크 정보를 추출하는 단계를 포함하고,

상기 요통 행동 지표 정보는 상기 제1 시간 구간과 적어도 부분적으로 중첩되는 제2 시간 구간 동안 상기 요통 동물에 대해 시간적 추이에 따라 획득되는 요통 행동 지표의 변화 추이 정보를 포함하는, 만성 요통 질환 분석 방법.

청구항 8

청구항 7에 있어서,

상기 상관 관계를 분석하는 단계는 상기 제1 시간 구간과 상기 제2 시간 구간의 중첩 구간인 제3 시간 구간에 대해 상기 척추 디스크 정보와 상기 요통 행동 지표 정보 간의 상호 관련성을 분석하는 단계를 포함하는, 만성 요통 질환 분석 방법.

청구항 9

청구항 7에 있어서,

상기 요통 행동 지표는 상기 요통 동물에 대해 시간적 추이에 따라 획득되는 앞발 중심 보행 지표와, 상기 요통 동물에 대해 시간적 추이에 따라 획득되는 뒷발 민감화 지표를 포함하고,

상기 상관 관계를 분석하는 단계는 상기 앞발 중심 보행 지표의 변화 추이 및 상기 뒷발 민감화 지표의 변화 추이를 기초로 상기 척추 디스크 정보와 상기 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 분석하는 단계를 포함하는, 만성 요통 질환 분석 방법.

청구항 10

청구항 6에 있어서,

상기 척추 디스크 정보를 추출하는 단계는 상기 생체조건 미세전산화단층으로부터 시간적 추이에 따라 요추의 추간 높이, 공간 부피 및 공간 두께를 추출하는 단계를 포함하는, 만성 요통 질환 분석 방법.

청구항 11

청구항 6에 있어서,

상기 상관 관계를 분석하는 단계는 상기 요통 동물의 복수개의 개체별로 상기 척추 디스크 정보와 상기 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 분석하고, 상기 복수개의 개체 간의 요통 관련 특성을 비교하는 단계를 포함하는, 만성 요통 질환 분석 방법.

청구항 12

청구항 6 내지 청구항 11 중 어느 한 항의 만성 요통 질환 분석 방법을 실행하기 위한 프로그램이 기록된 컴퓨터로 판독 가능한 기록 매체.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 생체조건 미세전산화단층에서 획득한 요통 동물의 척추 디스크 정보와, 동일 시간대에 요통 동물의 요통 행동으로부터 분석된 요통 행동 지표의 상관성을 이용하여 만성 요통 질환을 진단, 분석하는 만성 요통 질

환 진단 시스템 및 이를 이용한 만성 요통 질환 분석 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 요통은 흔하게 발생하는 질환으로, 만성화되어 수개월 이상 요통이 지속되는 만성 요통 환자 또한 지속적으로 늘어나고 있다. 만성 요통 질환의 진단 및 분석을 위한 기술로, 미세전산화단층(uCT ; microcomputerized tomography)을 이용한 분석 방법이 활용되고 있다. 종래의 uCT 이미징 분석 방식은 칼슘이 함유된 뼈(hard tissues)를 기준으로 uCT 이미지를 분석한다.

[0003] 그러나, 종래의 uCT 이미징 분석 방식은 단순히 uCT 이미지에서 척추를 분석하는 수준에 그치고 있으며, uCT 이미지와 요통을 가지는 대상체(요통 동물)의 요통 행동 간의 상관 관계에 관한 정보는 제공하지 않아 디스크 부피(체적)나 구조적 특성과 요통 행동 간의 상관 관계에 따른 진단이나 분석은 할 수 없는 실정이다. 또한, 종래의 방식은 요통 동물의 개체별로 상이한 디스크-요통행동 특성에 대해 분석하지 않으며, 개체 간 디스크-요통행동 특성 비교를 통한 만성 요통 질환 분석 및 진단을 제공할 수 없다.

[0004] 한편, 종래에 동물을 희생(sacrifice) 후, 생체 외 조건(ex vivo)에서 척추디스크를 1회성으로 측정하는 실험이 수행되기도 하였으나, 동물의 행동변화 추적은 수행된 바 없으며, 이에 따라 요통 동물의 변성(퇴행성) 디스크와 요통 동물이 살아 있는 상태에서의 요통 행동 지표와의 상관성을 객관적으로 파악하지 못하는 한계가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 생체조건 미세전산화단층(in vivo uCT)에서 획득한 요통 동물의 척추 디스크 정보와, 동일 시간대에 요통 동물의 요통 행동으로부터 분석된 요통 행동 지표의 상관성을 이용하여 만성 요통 질환을 진단, 분석하는 만성 요통 질환 진단 시스템 및 이를 이용한 만성 요통 질환 분석 방법을 제공하기 위한 것이다.

[0006] 또한, 본 발명은 생체조건(in vivo) uCT 이미징 분석 기술을 이용하여, 디스크 조직 변화와 요통 행동 지표를 동시에 얻고, 시간적 추이에 따라서 요통 동물의 개체 내 척추 디스크 정보와 요통 행동 지표의 상관성을 분석하며, 개체 간 비교를 수행하는 만성 요통 질환 진단 시스템 및 이를 이용한 만성 요통 질환 분석 방법을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명의 실시예에 따른 만성 요통 질환 진단 시스템은 요통 동물에 대해 획득된 생체조건 미세전산화단층으로부터 시간적 추이에 따라 척추 디스크 정보를 추출하도록 구성되는 생체조건 미세전산화단층 분석부; 상기 요통 동물의 요통 관련 행동을 기초로 시간적 추이에 따라 획득되는 요통 행동 지표 정보를 수신하도록 구성되는 요통 행동 지표 수신부; 및 상기 척추 디스크 정보와 상기 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 분석하도록 구성되는 상관 관계 분석부를 포함한다.

[0008] 상기 생체조건 미세전산화단층 분석부는 제1 시간 구간 동안 생체조건의 척추 디스크의 시간적 추이에 따른 부피 변화 및 구조적 변화를 정량적으로 모니터링하여 상기 척추 디스크 정보를 추출하도록 구성될 수 있다.

[0009] 상기 요통 행동 지표 정보는 상기 제1 시간 구간과 적어도 부분적으로 중첩되는 제2 시간 구간 동안 상기 요통 동물에 대해 시간적 추이에 따라 획득되는 요통 행동 지표의 변화 추이 정보를 포함할 수 있다.

[0010] 상기 상관 관계 분석부는 상기 제1 시간 구간과 상기 제2 시간 구간의 중첩 구간인 제3 시간 구간에 대해 상기 척추 디스크 정보와 상기 요통 행동 지표 정보 간의 상호 관련성을 분석하도록 구성될 수 있다.

[0011] 상기 요통 행동 지표는 상기 요통 동물에 대해 시간적 추이에 따라 획득되는 앞발 중심 보행 지표와, 상기 요통 동물에 대해 시간적 추이에 따라 획득되는 뒷발 민감화 지표를 포함할 수 있다.

[0012] 상기 상관 관계 분석부는 상기 앞발 중심 보행 지표의 변화 추이 및 상기 뒷발 민감화 지표의 변화 추이를 기초로 상기 척추 디스크 정보와 상기 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 분석하도록 구성될 수 있다.

[0013] 상기 상관 관계 분석부는 상기 요통 동물의 복수개의 개체별로 상기 척추 디스크 정보와 상기 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 분석하고, 상기 복수개의 개체 간의 요통 관련 특성을 비교하도록 구성될 수 있다.

[0014] 본 발명의 실시예에 따른 만성 요통 질환 분석 방법은 생체조건 미세전산화단층 분석부에 의해, 요통 동물에 대

해 획득된 생체조건 미세전산화단층으로부터 시간적 추이에 따라 척추 디스크 정보를 추출하는 단계; 요통 행동 지표 수신부에 의해, 상기 요통 동물의 요통 관련 행동을 기초로 시간적 추이에 따라 획득되는 요통 행동 지표 정보를 수신하는 단계; 및 상관 관계 분석부에 의해, 상기 척추 디스크 정보와 상기 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 분석하는 단계를 포함한다.

[0015] 상기 척추 디스크 정보를 추출하는 단계는 제1 시간 구간 동안 생체조건의 척추 디스크의 시간적 추이에 따른 부피 변화 및 구조적 변화를 정량적으로 모니터링하여 상기 척추 디스크 정보를 추출하는 단계를 포함할 수 있다.

[0016] 상기 상관 관계를 분석하는 단계는 상기 제1 시간 구간과 상기 제2 시간 구간의 중첩 구간인 제3 시간 구간에 대해 상기 척추 디스크 정보와 상기 요통 행동 지표 정보 간의 상호 관련성을 분석하는 단계를 포함할 수 있다.

[0017] 상기 상관 관계를 분석하는 단계는 상기 앞발 중심 보행 지표의 변화 추이 및 상기 뒷발 민감화 지표의 변화 추이를 기초로 상기 척추 디스크 정보와 상기 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 분석하는 단계를 포함할 수 있다.

[0018] 상기 상관 관계를 분석하는 단계는 상기 요통 동물의 복수개의 개체별로 상기 척추 디스크 정보와 상기 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 분석하고, 상기 복수개의 개체 간의 요통 관련 특성을 비교하는 단계를 포함할 수 있다.

[0019] 또한, 본 발명의 실시예에 따르면, 상기 만성 요통 질환 분석 방법을 실행하기 위한 프로그램이 기록된 컴퓨터로 판독 가능한 기록 매체가 제공된다.

발명의 효과

[0020] 본 발명의 실시예에 의하면, 생체조건 미세전산화단층(in vivo uCT)에서 획득한 요통 동물의 척추 디스크 정보와, 동일 시간대에 실험동물의 통증 행동으로부터 분석된 요통 행동 지표의 상관성을 이용하여 만성 요통 질환을 진단, 분석하는 만성 요통 질환 진단 시스템 및 이를 이용한 만성 요통 질환 분석 방법이 제공된다.

[0021] 또한, 본 발명의 실시예에 의하면, 생체조건(in vivo) uCT 이미징 분석 기술을 이용하여, 디스크 조직 변화와 요통 행동 지표를 동시에 얻고, 시간적 추이에 따라서 요통 동물의 개체 내 척추 디스크 정보와 요통 행동 지표의 상관성을 분석하며, 개체 간 비교를 수행하는 만성 요통 질환 진단 시스템 및 이를 이용한 만성 요통 질환 분석 방법이 제공된다.

[0022] 또한, 본 발명의 실시예에 의하면, 만성 요통에 대한 신약 개발(POC, proof of concept), 효과성 및 농도별 반응(efficacy, dose response test) 검증을 위한 플랫폼을 제공할 수 있으며, 전임상 소형동물 신약 개발(fast-track platform POC study), 전임상 소형동물 신약의 농도조건별 효과성 검증(MOA study), 만성 요통 및 척추 디스크 질환을 대상으로 한 전임상 소형동물 실험 및 요통 억제성 신약 개발, 디스크 질환 억제성 신약개발 등에 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 만성 요통 질환 진단 시스템의 구성도이다.

도 2는 본 발명의 실시예에 따른 만성 요통 질환 분석 방법의 순서도이다.

도 3a 내지 도 3f는 생체조건 uCT 이미징 기술을 사용하여 PUNCT 또는 MIA 주입 방식으로 동물 모델에 대한 요추 추간판(IVD) 및 척추의 구조를 분석한 결과를 나타낸 도면이다.

도 4a 내지 도 4j는 생체 외 uCT 이미징 기술을 사용하여 요추 5개의 3차원(3D) 형태 측정 매개변수를 평가한 결과를 나타낸 도면이다.

도 5a 내지 도 5f는 퇴행성 디스크의 조직학적 이미지를 Thompson 점수 기준을 사용하여 평가한 결과를 나타낸 도면이다.

도 6a 내지 도 6c는 PUNCT 또는 MIA 주사 수술 전후 42일까지 앞발 중심 보행(동적 체중 부하) 지표와, 뒷발 민감화(뒷발 자극 역치값) 지표를 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

도 7a 내지 도 7g는 PUNCT 또는 MIA 수술 후 28일 동안 디스크 내 압력에 대한 반응으로 구심성 신경 섬유 신경분포 디스크 조직의 기계 민감도를 평가한 결과를 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 본 발명의 목적 및 효과, 그리고 그것들을 달성하기 위한 기술적 구성들은 첨부되는 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 본 발명을 설명함에 있어서 공지 기능 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략할 것이다. 그리고 후술되는 용어들은 본 발명에서의 기능을 고려하여 정의된 용어들로서 이는 사용자, 운용자의 의도 또는 관례 등에 따라 달라질 수 있다.

[0025] 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 수 있다. 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하고, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다. 그러므로 그 정의는 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 내려져야 할 것이다.

[0026] 본 명세서에서 사용되는 '~부, ~모듈'은 적어도 하나의 기능이나 동작을 처리하는 단위로서, 예를 들어 소프트웨어, FPGA 또는 하드웨어 구성요소를 의미할 수 있다. '~부, ~모듈'에서 제공하는 기능은 복수의 구성요소에 의해 분리되어 수행되거나, 다른 추가적인 구성요소와 통합될 수도 있다. 본 명세서의 '~부, ~모듈'은 반드시 소프트웨어 또는 하드웨어에 한정되지 않으며, 어드레싱할 수 있는 저장 매체에 있도록 구성될 수도 있고, 하나 또는 그 이상의 프로세서들을 재생시키도록 구성될 수도 있다. 이하에서는 도면을 참조하여 본 발명의 실시예에 대해서 구체적으로 설명하기로 한다.

[0027] 본 발명의 실시예에 따른 만성 요통 질환 진단 시스템 및 이를 이용한 만성 요통 질환 분석 방법은 요통 동물의 요통과 관련된 통증 행동 지표를 획득하고, 동일 시간대에서 병행하여 시간적 추이에 따라 uCT 3차원 이미지로부터 정량적으로 얻은 척추(요추) 디스크 정보(척추 디스크 부피, 구조적 특성 등)와 통증 행동 지표 간의 상관 관계를 분석하여 만성 요통 질환 진단을 하거나 만성 요통 질환을 분석한다.

[0028] 본 발명의 실시예에 의하면 요통 동물의 각 개체별로 요통을 일으키는 변성(퇴행성) 척추 디스크의 체적(부피) 및 구조적 변화를 생체조건(in vivo)에서 지속적으로 관찰/추적하고, 이를 동시간대에 동일 개체의 요통 동물에 대해 획득된 통증 행동 지표와 비교함으로서 척추 디스크와 통증 행동 지표 간의 상관 관계를 규명하여 만성 요통 질환의 진단 및 분석에 활용할 수 있다.

[0029] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 만성 요통 질환 진단 시스템의 구성도이다. 도 1을 참조하면, 본 발명의 실시예에 따른 만성 요통 질환 진단 시스템(100)은 생체조건 미세전산화단층 분석부(110), 요통 행동 지표 수신부(120), 및 상관 관계 분석부(130)를 포함할 수 있다.

[0030] 생체조건 미세전산화단층 분석부(110)는 요통 동물에 대해 획득된 생체조건 미세전산화단층으로부터 시간적 추이에 따라 척추 디스크 정보를 추출할 수 있다. 생체조건 미세전산화단층 분석부(110)는 소정의 제1 시간 구간 동안 생체조건(in vivo)의 척추 디스크의 시간적 추이에 따른 부피 변화 및 구조적 변화를 정량적으로 모니터링하여 척추 디스크 정보를 추출할 수 있다.

[0031] 요통 행동 지표 수신부(120)는 요통 동물의 요통 관련 행동을 기초로 시간적 추이에 따라 획득되는 요통 행동 지표 정보를 수신할 수 있다. 요통 행동 지표 정보는 생체조건 미세전산화단층이 획득된 제1 시간 구간과 적어도 부분적으로 중첩되는 제2 시간 구간 동안 요통 동물에 대해 시간적 추이에 따라 획득되는 요통 행동 지표의 변화 추이 정보를 포함할 수 있다. 요통 행동 지표는 요통 동물에 대해 시간적 추이에 따라 획득되는 앞발 중심 보행(dynamic weight bearing) 지표와, 요통 동물에 대해 시간적 추이에 따라 획득되는 뒷발 민감화(withdrawal threshold in hind paws) 지표를 포함할 수 있다.

[0032] 상관 관계 분석부(130)는 생체조건 미세전산화단층 분석부(110)에 의해 추출된 척추 디스크 정보와, 요통 행동 지표 수신부(120)에 의해 수신한 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 분석할 수 있다. 상관 관계 분석부(130)는 생체조건 미세전산화단층이 획득된 제1 시간 구간과 요통 행동 지표 정보가 획득된 제2 시간 구간의 중첩 구간인 제3 시간 구간에 대해 척추 디스크 정보와 요통 행동 지표 정보 간의 상호 관련성을 분석할 수 있다.

[0033] 상관 관계 분석부(130)는 앞발 중심 보행 지표의 변화 추이 및 뒷발 민감화 지표의 변화 추이를 기초로, 생체조건 미세전산화단층 분석부(110)에 의해 추출된 척추 디스크 정보와 요통 행동 지표 수신부(120)에 의해 수신한 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 분석할 수 있다. 상관 관계 분석부(130)는 요통 동물의 복수개의 개체별로 척추 디스크 정보와 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 분석하고, 복수개의 개체 간의 요통 관련 특성을 비교할 수 있다.

[0034] 상관 관계 분석부(130)에 의해 분석된 척추 디스크 정보와 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계는 저장부(도시 생략됨)에 저장될 수 있다. 만성요통 진단 분석부(140)는 상관 관계 분석부(130)에 의해 분석된 척추 디스크 정보와 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 기반으로 만성 요통 질환 진단 및 분석을 수행할 수 있다. 상관 관계 분석부(130)에 의해 분석된 척추 디스크 정보와 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계 및/또는 만성요통 진단 분석부(140)에 의해 분석된 진단 정보는 출력부(150)를 통해 출력되어 의료 전문가에게 제공될 수 있다.

[0035] 도 2는 본 발명의 실시예에 따른 만성 요통 질환 분석 방법의 순서도이다. 이하에서 도 1 및 도 2를 참조하여 본 발명의 실시예에 따른 만성 요통 질환 분석 방법에 대해 설명한다. 생체조건 미세전산화단층 분석부(110)는 요통 동물에 대해 획득된 생체조건 미세전산화단층으로부터 시간적 추이에 따라 척추 디스크 정보를 추출할 수 있다(S110).

[0036] 생체조건 미세전산화단층 분석부(110)는 소정의 제1 시간 구간 동안 생체조건(in vivo)의 척추 디스크의 시간적 추이에 따른 부피 변화 및 구조적 변화를 정량적으로 모니터링하여 척추 디스크 정보를 추출할 수 있다. 제1 시간 구간은 수일 내지 수주 혹은 수개월 등의 기간으로 설정될 수 있다.

[0037] 요통 행동 지표 수신부(120)는 요통 동물의 요통 관련 행동을 기초로 시간적 추이에 따라 획득되는 요통 행동 지표 정보를 수신할 수 있다(S120). 요통 행동 지표 정보는 생체조건 미세전산화단층이 획득된 제1 시간 구간과 적어도 부분적으로 중첩되는 제2 시간 구간 동안 요통 동물에 대해 시간적 추이에 따라 획득되는 요통 행동 지표의 변화 추이 정보를 포함할 수 있다. 제2 시간 구간은 수일 내지 수주 혹은 수개월 등의 기간으로 설정될 수 있다. 요통 행동 지표는 요통 동물에 대해 시간적 추이에 따라 획득되는 앞발 중심 보행 지표와, 요통 동물에 대해 시간적 추이에 따라 획득되는 뒷발 민감화 지표를 포함할 수 있다.

[0038] 상관 관계 분석부(130)는 생체조건 미세전산화단층 분석부(110)에 의해 추출된 척추 디스크 정보와, 요통 행동 지표 수신부(120)에 의해 수신한 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 분석할 수 있다(S130). 상관 관계 분석부(130)는 생체조건 미세전산화단층이 획득된 제1 시간 구간과 요통 행동 지표 정보가 획득된 제2 시간 구간의 중첩 구간인 제3 시간 구간에 대해 척추 디스크 정보와 요통 행동 지표 정보 간의 상호 관련성을 분석할 수 있다.

[0039] 상관 관계 분석부(130)는 앞발 중심 보행 지표의 변화 추이 및 뒷발 민감화 지표의 변화 추이를 기초로, 생체조건 미세전산화단층 분석부(110)에 의해 추출된 척추 디스크 정보와 요통 행동 지표 수신부(120)에 의해 수신한 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 분석할 수 있다. 상관 관계 분석부(130)는 요통 동물의 복수개의 개체별로 척추 디스크 정보와 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 분석하고, 복수개의 개체 간의 요통 관련 특성을 비교할 수 있다.

[0040] 본 발명의 실시예에 의하면, 최적화된 프로토콜(예를 들어, 36㎛ 해상도, 스캔시간 5분)에 따라 생체조건(in vivo)의 척추 디스크 부피를 추출하고, 생체조건에서 동물 희생 없이 같은 개체 안에서 시간적 추이에 따라 척추 디스크 부피 변화를 정량적으로 모니터링할 수 있으며, 척추 디스크 손상에 따른 조직의 부피 변화와 동시에 같은 시간대에 살아있는 동물에 대해 분석한 통증 행동 지표를 상호 관찰 비교하여 척추 디스크 정보(척추 디스크 체적, 구조적 특징 등)와 통증 행동 지표 간의 상호 관련성을 분석할 수 있다.

[0041] 이하에서 요통 동물에 대한 실험 과정을 통해 본 발명의 실시예에 대해 설명한다. 먼저, 요통 동물에 대해 기계적(puncture and aspiration of lumbar disc) 혹은 화학적(monoiodoacetate[MIA] injection into lumbar disc) 척추 디스크 손상을 실시하였다. 요통 동물에 대해 척추 디스크 손상 전과, 후(14, 28, 42 days)에서 생체조건(in vivo) uCT 이미징(Skyscan 1172 software)을 실시하고 분석하였다. uCT 이미징 추출(acqusition)은 36㎛ 해상도로 수행되었으며, 이후 차례로 재구성(reconstruction), 이미지 표준화 정렬(image standardization and alignment), 관심 영역(ROI) 선정 및 부피 정량화를 통해 척추 디스크 부피를 정량적으로 분석하였다. 또한, 요통 동물에 대해 척추 디스크 손상 전과 후(7, 14, 21, 28, 35, 42 days)에서 통증 행동 지표(앞발 중심 보행 - dynamic weight bearing; 뒷발 민감화 - withdrawal threshold in hindlimbs)를 도출하였으며, 척추 디스크 정보와 통증 행동 지표 간의 상관 관계를 분석하였다.

[0042] 수컷 흰쥐(SpragueDawley)(Orient Bio, South Korea; 10주령 350-400g)를 온도와 빛이 조절되는 방(22-25℃ 12시간 명/암 주기)에 수용하였다. 음식과 물은 자유롭게 사용할 수 있도록 하였으며, 모든 동물 사용 절차는 고려대학교 동물실험실 운영위원회의 지침(승인번호: KOREA-2021-0012-C2)에 따라 수행되었다. Capsaicin, Allyl isothiocyanate(Sigma-Aldrich, St. Louis, United States)를 Locke 용액에 용해시켰다. 1,1'-dioctadecyl-3,3,3'3'-tetramethylindocarbocyanine perchlorate (DiI, 2㎕; Invitrogen, CA, USA)가 역행 추적에 사용되

었다.

[0043] 디스크 천공/수핵 흡인(PUNCT; *disc puncture/nucleus pulposus aspiration*) 또는 요오드아세트산나트륨(MIA; *monosodium iodoacetate*)의 디스크 주사를 통해 요통을 가지는 동물 모델을 구현하였다. 이를 위해, 먼저, 알팍살론(alfaxalone) 10mg/kg와 메데토미딘(medetomidine)(0.5mg/kg)의 혼합물로 쥐를 마취하고, 정중선 복부를 세로 절개하였다. 2단계 요추 4/5(L4/5) 및 5/6(L5/6) 디스크를 현미경으로 관찰하였다. 디스크를 천공하고 음압(-760mmHg)을 발생시키는 흡인 펌프(CW-300, CHANGWOO, South Korea)에 연결된 22게이지 바늘과 관을 통해 수핵(NP; the nucleus pulposus)을 흡인하였다. 디스크 천자/NP 흡인(PUNCT) 절차는 각 요추 디스크에서 10-12회 반복되었다. 요오드아세트산나트륨(MIA)의 용량(1mg/μl, 2μl, 일반 0.9% 식염수에 용해됨)을 해밀턴 주사기(26s G 바늘)를 사용하여 L4/5 및 L5/6 디스크에 개별적으로 주입하였다. 근육과 피부 가장자리는 6-0 및 5-0 실크로 봉합되었다. 식염수 대조군의 경우, 0.9% 식염수(2μl)를 디스크 내 주사하였다. 가짜(Sham) 대조군은 디스크 노출 후 천자 단계를 제외하고 동일한 수술 절차를 거쳤다.

[0044] 실험 설계 및 실험 동물은 다음과 같다. (1) 구조 연구: 생체조건 또는 생체 외 미세전산화단층(μCT) 스캔 및 조직학(Sham n = 8, PUNCT n = 8, MIA n = 8; 도 3a-g, 도 4a-j 및 도 5a-c), (2) 대사 연구: 웨스턴 블럿팅(Sham n = 5, 식염수 주입[SAL] n = 5, PUNCT n = 5, MIA n = 5; 도 5d-f), (3) 통증(Nociceptive) 행동: 앞발 중심 보행(dynamic weight bearing) 및 뒷발 민감화(withdrawal threshold in hind paws)(Sham n = 8, SAL n = 6, PUNCT n = 8, MIA n = 8; 도 6a-c), (4) 신경 반응: 생체 내 전기 생리학(가짜 신경/동물 = 8/8, SAL n = 8/8, PUNCT n = 8/8, MIA n = 8/8; 도 7a-c), (5) 신경 반응: Ca^{2+}이미징(캡사이신 또는 알릴 이소티오시아네이트[AITC]에 대한 표지되지 않은 뉴런/동물 수 n = 119 또는 143/12, DiI-SAL n = 61 또는 58/4, DiI-PUNCT n = 35 또는 35/4, DiI-MIA n = 46 또는 30/4; 도 7d-g).

[0045] 수술 전, 수술 후 14일, 28일 및 42일에 동물을 스캔하였다. 시야(FOV)에는 L4/5 및 L5/6 IVD 수술 부위가 모두 포함되도록 하였다. SkyScan1176 μCT (Bruker, Kontich, Belgium)가 모집되었다. 이미지 픽셀 크기는 36μm, 필터 옵션은 구리 0.1mm, 인가 전압은 90kV로 하였다. 스캔된 프로젝션 이미지 데이터 세트는 NRecon(Bruker, Kontich, Belgium)에서 재구성되었다. 동적 범위는 0~0.025, 링 아티팩트 보정은 9, 빔 경화 보정은 30%로 하였다. 재구성된 횡단면 데이터셋은 Dataviewer(Bruker, Kontich, Belgium)에 의해 재배향되었다(reoriented).

[0046] 분석을 위해 재배향된 횡단면 데이터셋을 CTAn(Bruker, Kontich, Belgium)에서 분석하였다. 두 종류의 관심 부피(VOI)를 분석하였으며, 하나는 L4/5 추간 공간(IVS)을 나타내고, 다른 하나는 L5/6 IVS를 나타낸다. 이를 각각 L4/5 및 L5/6 IVS VOI라고 칭하였다. IVS는 IVD와 동일하지는 않지만 척추 사이의 빈 공간을 나타낸다.

[0047] IVS VOI의 경우 추간 높이(IVH), 추간 공간 부피(IVS.V) 및 추간 공간 두께(IVS.Th)의 세 가지 매개변수를 측정하였다. IVS.Th의 개념은 IVS.Th 분포의 평균값으로 구조 분리 분포에서 벗어난 개념이다. IVS.Th 분포는 가상 구체를 공간에 맞추고 해당 직경을 측정하여 평가되며, 3D 공간의 모든 지점 사이의 거리값 정보를 제공한다. IVS.Th는 볼륨의 3D 정보를 포함하는 반면, IVH는 특정 지점에서 2D 정보만 수행한다. IVH는 수작업으로 IVD의 가장자리 거리를 얻을 수 있지만 IVS.Th는 가상 구가 가장자리를 덮을 수 없기 때문에 가장자리 거리 정보를 포함하지 않는다. 따라서 IVS.Th 및 IVH는 서로 보완적이다.

[0048] 스캔 및 재건을 위해 수술 45일 후 동물을 희생시켰으며, L4/5 IVD 및 L5/6 IVD가 있는 요추 샘플을 획득하였다. BMD 측정을 위해 직경 8mm의 BMD 팬텀 세트도 준비하였다. 준비된 샘플과 팬텀 세트는 생체조건(in vivo) 스캔과 동일한 μCT 기기에서 스캔되었다. 이미지 픽셀 크기는 18μm, 필터 옵션은 구리 0.1mm, 인가 전압은 90kV로 하였다. 스캔된 프로젝션 이미지 데이터 세트는 NRecon에서 재구성되었다. 동적 범위는 0~0.025, 링 아티팩트 보정은 9, 빔 경화 보정은 30%였다. 재구성된 횡단면 데이터셋은 Dataviewer(Bruker, Kontich, Belgium)에서 분석하였다.

[0049] 분석을 위해 재배향된 횡단면 데이터셋을 CTAn(Bruker, Kontich, Belgium)에서 분석하였다. L5 척추의 소주골(trab VOI)의 관심 부피(trab VOI)를 분석하였다. PUNCT 그룹의 경우 IVD를 향하는 뼈의 일부가 침식되었다. 침식된 볼륨은 관심 부피(trab VOI) 및 IVS VOI에 포함되었다. 일부 PUNCT 그룹 샘플에서 IVS VOI와 Trab VOI의 교차점인 침식 볼륨이 존재하였다.

[0050] 생체외 스캔의 해상도가 높을수록 더 자세한 분석이 가능하므로 VOI에서 6가지 매개변수를 측정하였으며, 6가지 매개변수는 다음과 같다: 골밀도(BMD), 조직 부피(TV), 골 부피(BV), 백분율 골 부피(BV/TV), 섬유주 두께(Tb.Th), 섬유주 수(Tb.N), 섬유주 패턴 계수(Tb.Pf), 섬유주 분리(Tb.Sp).

[0051] BMD, TV, BV 및 BV/TV 매개변수는 VOI에서 뼈의 양을 나타낸다. BMD는 골 부피와 골수 부피를 포함하는 VOI의

칼슘 밀도를 나타낸다. TV는 총 섬유주 부피를 나타낸다. BV는 소주골 부피를 나타낸다. BV/TV는 뼈 부피와 섬유주 부피의 비율을 나타낸다. Tb.Th, Tb.N, Tb.Pf 및 Tb.Sp 매개변수는 VOI에서 뼈의 품질을 나타낸다. Tb.Th는 모든 소주골 두께 분포 값의 평균 두께 값을 나타낸다. Tb.N은 단위 길이에서 해면골 가닥의 수를 나타낸다. Tb.Pf는 오목함과 볼록함을 값의 크기로 나타내며, 음수 값은 VOI에 오목 구조가 더 많다는 것을 의미하고 양수 값은 VOI에 볼록 값이 더 많다는 것을 의미한다. 이 값의 감소는 구조가 더 오목한 구조로 바뀌었다는 것을 의미한다. 소주골 분석에서 오목한 구조는 소주골의 연결이 더 많이 이루어졌음을 의미한다. 반대로, 이 값의 증가는 구조가 더 볼록한 구조로 바뀌었음을 의미한다. Tb.Sp는 모든 빈 공간 두께 분포 값의 평균 두께 값을 나타낸다.

[0052] 채취한 디스크와 연골하골을 10% 중성 완충 포르말린으로 7일 동안 고정한 후 RDO gold(Apex Engineering Products Corporation, IL, USA)로 1일 동안 탈회시켰다. 이 물질은 파라핀 임베딩(paraffin embedding)을 위해 처리되었으며, 마이크로톰(microtome)을 사용하여 5㎛ 두께의 시상단면sagittal sections이 획득되었다. 자일렌과 등급이 매겨진 일련의 알코올에서 탈파라핀 후, 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 및 사프라닌 O 염색을 수행하여 절편을 염색하였으며, Thompson 점수 시스템을 적용하여 변성을 등급화하였다.

[0053] 요추 4/5 및 5/6 디스크와 연골하골을 분말로 분쇄하고 50x 프로테아제 억제제 칵테일이 첨가된 RIPA 완충액(50mM Tris-HCl pH 7.4, 150mM NaCl, 1% NP-40, 0.5% Sodium deoxycholate 및 0.1% SDS)에서 균질화하였으며, 4℃에서 10분 동안 13,000rpm에서 원심분리하여 상청액을 획득하였다. 단백질 농도는 Bradford Assay Kit(Bio-Rad, Hercules, CA, USA)를 사용하여 결정되었다. 각 단백질 샘플을 100℃에서 끓여서 변성시키고 10% SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동으로 분리하였다. 단백질을 전기영동적으로 니트로셀룰로스 막(Millipore, Burlinton, MA, USA)으로 옮긴 후 5% 탈지유 용액이 첨가된 TBS-T(20mM Tris-HCl(pH 7.6), 0.8% NaCl, 0.1% Tween 20 함유)에 실온에서 1시간 동안 차폐하였다(blocked). 이후 멤브레인을 항체인 NGF(1:500, Abcam, Cambridge, MA, USA), BDNF(1:500, Abcam) 또는 α-actin(1:1,000, Abcam)로 하룻밤 동안 배양하였다.

[0054] 알팍살론(10mg/kg)과 메데토미딘(0.5mg/kg)의 혼합물로 쥐를 마취하고, 누운 자세에서 정중선 복부를 세로 절개하였다. L4/5 및 L5/6 디스크를 현미경으로 노출시키고, DiI(2㎕)을 디스크 내에 조심스럽게 투여하였다.

[0055] 쥐는 우레탄(250 mg/kg; Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA)으로 마취되었으며, 좌우 요추 DRG(L1-4)는 간문맥 절단 후 5-8분 이내에 빠르게 샘플링되었다. DRG 뉴런은 콜라게나제(19㎕/ml; Sigma-Aldrich), 파파인(12㎕/ml; Sigma-Aldrich) 및 $CaCl_2$(10mM; 12㎕/ml; Sigma-Aldrich)를 포함하는 얼 평형 염용액(Earle's balanced salt solution)에서 37℃ 온도로 35분 동안 효소 분해되었다. DRG 뉴런은 팁 기공 크기를 줄이는 과정으로 유리 피펫 분쇄로 분리한 다음 10% 태아 소 혈청 및 페니실린-스트렙토마이신을 함유하는 DMEM 배양 배지(WELGENE)로 세척하였으며, 원심분리(1200g에서 2분 동안 2회)하여 200㎕ 배양 배지에 현탁하였다. 해리된 뉴런 현탁액을 폴리 D-리신(Sigma-Aldrich)으로 코팅된 12mm 원형 유리 커버슬립(Paul Marienfeld, Germany)으로 옮겼다. 형광 현미경(필터, 여기 540/25 nm, 방출 605/55 nm)으로 DiI-라벨링을 확인하였다. 커버슬립을 DMEM 배양 배지에 Fura-2 AM(1㎕/1ml, Invitrogen, CA, USA)으로 로딩하고 37℃에서 30분 동안 배양하였다. 커버슬립을 Locke 용액(mM: 136 NaCl, 5.6 KCl, 1.2 $MgCl_2$, 2.2 $CaCl_2$, 1.2 NaH_2PO_4, 14.3 $NaHCO_3$ 및 10 dextrose; 5% CO_2로 통기 후pH 7.3- 7.4)으로 과냉각된 custom-built chamber(300㎕ bath volume)에 중력에 의해 배치하였다. 상용 프로그램(Metamorph and Metafluor, Molecular Devices, USA)을 사용하는 형광 현미경(IX71, Olympus, Tokyo, Japan) 상에서 디지털 카메라(Zyla 5.5 sCMOS 카메라, Andor Technology, Northern Ireland)에 의해 DiI 표지된 뉴런의 세포내 Ca^{2+}의 변화를 측정하였다. 용액(bath solution)의 유속은 1-2ml/분으로 설정되었다. 대상 뉴런의 필드는 순차적 이중 여기(340 nm 및 380 nm)로 모니터링하고 비율 이미지는 5초마다 획득하였다. 커버슬립 상의 뉴런을 1㎛M 캡사이신 또는 100㎛M AITC에 20초 동안 노출시킨 다음 50mM 염화칼륨(KCl)에 30초 동안 노출시켰다. 이러한 뉴런은 세포 내 Ca^{2+}의 급격한 증가와 함께 50mM KCl에 반응하는 경우에만 건강한 것으로 간주되었다. 형광 비율 이미지에 의한 세포 내 Ca^{2+} 측정 후 명시야 이미지도 촬영되었으며 작은 크기의 DRG 뉴런(직경 20㎛ 미만)만 분석에 포함되었다.

[0056] 쥐를 우레탄(250mg/kg, Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA)으로 마취한 후 왼쪽 경정맥, 경동맥 및 기관에 캐뉼러를 삽입하여 약물을 주입하고 혈압(80-120mm Hg)/호기말 CO_2(3.0-4.0%)을 모니터링하였다. 쥐의 정중선 복부를 세로 절개하고 복부 내장을 부드럽게 후퇴시키고 따뜻한 식염수에 적신 거즈로 덮었다. 자율 구심성 신경섬유(척추주위 교감 신경 섬유에 위치)를 확인하고 결합 조직으로부터 해부하였다. 신경 섬유를 단일 섬유로 분해한 다음 백금 양극성 전극 위에 배치하여 신경 활동을 기록하였다. MSA(mechanosensitive afferents)의 발화

빈도(maximal spikes sec^{-1})를 기록하여 자극 후 시간 히스토그램(PSTH, 빈 너비(bin width) 1초)으로 정리하였다. MSA 임계값은 2초 자극에 대해 최소 2번의 발사로 결정되었다. 100~2000 mmHg(ITI: 70초)의 범위로 요추 4/5번 디스크에 식염수를 이용해 디스크 내 압력을 가하였다. 압력 변환기(BLPR2, WPI, Sarasota, FL, USA)를 압력 모니터(BP-1, WPI, Sarasota, FL, USA)에 연결하고 미리 보정한 상태에서 부피 팽창을 통해 내부 디스크 압력이 생성되었으며, 23 게이지 바늘을 구비한 튜브를 통해 전달되었다.

[0057] 앞발 중심 보행 장치를 사용하여 자유롭게 걷는 쥐의 네 팔다리에 가해지는 체중 부하를 측정하였다. 이 장치의 하단에는 로드셀 센서가 장착되었으며, 적절한 증폭 및 필터링을 위해 출력 신호를 디지털 증폭기에 입력하였다. 신호는 아날로그-디지털 변환기를 통해 디지털화되었으며, 개인용 컴퓨터에서 시간-가중 곡선으로 표시되었다. 주어진 팔다리에 대해 최소 8개의 시간-체중 곡선을 얻기 위해 테스트를 서너 번 반복하였다. 평균 뒷다리와 앞다리(HIND-FORE), 평균 오른쪽과 왼쪽 다리(RIGHT-LEFT), 평균 교차 다리(CROSSING)의 무게 하중 차이를 분석에 사용하였다.

[0058] 뒷발 민감화를 측정하기 위해 von Frey 필라멘트(0.41-15.10g, Stoelting, Wood Dale, IL, USA)를 적용하였다. 금속 메쉬 바닥의 투명한 플라스틱 돔(28 X 28 X 10cm) 아래 오른쪽 또는 왼쪽 뒷발의 발바닥 표면에 von Frey 필라멘트를 적용하였다. 50% 금단 임계값(withdrawal threshold)은 업-다운 절차를 사용하여 결정되었으며 자극은 몇 초 간격으로 제시되었다. von Frey 애플리케이션에 대한 빠른 발 철회는 긍정적인 반응으로 간주되었다. 50% 임계값의 보간은 Dixon의 방법에 따라 수행되었다. 행동검사는 수술 전(pre)부터 수술 후 42일까지 7일 간격으로 시행하였다.

[0059] 생체 내 μCT 스캐닝 매개변수들인 추간판 내 압력, 앞발 중심 보행(동적 중량 부하) 및 뒷발 민감화(뒷다리의 움츠림 역치)에 대한 MSAN(mechanosensitive single afferent nerve)의 발생율(firing rates)은 사후 Tukey 테스트(post hoc Tukey test)에 의해 양방향 반복 측정 ANOVA를 사용하여 분석되었다. 생체 외 μCT 스캐닝 매개변수들인 웨스턴 블럿팅, MSAN의 역치 및 칼슘 이미징의 피크 정규화 비율(340/380)은 사후 Tukey 테스트에 의해 일원 분산 분석을 사용하여 분석되었다. 데이터는 95% 신뢰 구간(CI) 또는 사분위수 범위(IQR)가 있는 중앙값으로 표현되었으며, SPSS 소프트웨어 버전 26(IBM corp., Armonk, NY, USA)을 사용하여 평가되었다. 데이터의 모수적 또는 비모수적 통계 분석은 정규 분포 테스트의 통과 여부에 따라 사용되었다. 사후 Bonferroni 테스트와 함께 Kruskal-Wallis 테스트를 사용하여 조직학의 Thompson 점수를 분석하였다. 실험 조건 간의 차이는 $p < 0.05$일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다.

[0060] 실험 결과, 천공/수핵 흡인(PUNCT) 또는 요오드아세트산일나트륨(MIA) 주사에 의해 유발된 요추 디스크 변성은 디스크와 뼈의 뚜렷한 구조 변경을 유발하였다. PUNCT 또는 MIA 주입을 사용하여 동물 모델에 대한 요추 추간판(IVD) 및 척추의 구조를 분석하였다(도 3 및 도 4). 생체 내 uCT 이미징 기술을 사용하여 IVD 수술 전에서 42일 동안 14일 간격으로 요추 4-6의 추간 높이(IVH; Intervertebral height), 공간 부피(IVS.V; Intervertebral space volume) 및 공간 두께(IVS.Th; Intervertebral space thickness)를 평가하였다(도 3). 도 3a는 동물 모델에서 요추 디스크 4/5 및 5/6의 추간 공간 두께(IVS.Th)에 관한 μCT의 대표적인 색상 코드 이미지이다. 파란색, 녹색, 노란색 및 빨간색의 색상 막대는 각각 0.50 - 0.75, 0.75 - 1.00, 1.00 - 1.25 및 > 1.25mm를 나타낸다. *, **는 $p < 0.05$ 및 0.01 vs Sham를 나타내고, #, ##은 $p < 0.05$ 및 0.01 대 PUNCT 또는 MIA를 나타낸다.

[0061] 도 3a는 요추 추간 공간의 대표적인 3D 이미지를 보여준다. PUNCT 또는 MIA 그룹은 요추 추간 공간의 뚜렷한 형태학적 변화를 보였다. MIA 그룹은 IVH와 IVS.Th의 현저한 감소를 보인 반면, PUNCT 그룹은 IVS.V의 현저한 증가를 보였다. 세부적으로, MIA 그룹이 IVH에서 유의하게 감소했을 뿐만 아니라(MIA vs sham, L4-5, 28 및 42일, $p = 0.027$ 및 0.036, L5-6, 28 및 42일, $p = 0.0001$; MIA vs PUNCT, 28일 및 42일, L5-6, $p = 0.0001$; 도 3b-c), IVS.Th에서도 sham 또는 PUNCT 그룹(MIA vs sham, L4-5, 28 및 42일)에 비해 크게 감소하였다($p = 0.011$ 및 0.049, L5-6, 28 및 42일, $p = 0.006$ 및 0.002, MIA vs PUNCT, L4-5, 14, 28 및 42일, $p = 0.01$, 0.0001 및 0.0001, L5-6, 28 및 42일, $p = 0.0001$; 도 3f-g). PUNCT 그룹은 가짜(Sham) 그룹과 비교하여 IVH와 IVS에서 차이가 없었다. 대조적으로, PUNCT 그룹은 Sham 또는 MIA 그룹에 비해 IVS.V에서 유의하게 증가한 반면(PUNCT vs sham, L4-5, 28 및 42일, $p = 0.043$ 및 0.004, L5-6, 14, 28 및 42 일, $p= 0.035$, 0.007 및 0.027 PUNCT vs MIA, L4-5, 14, 28 및 42일, $p = 0.033$, 0.012 및 0.0001, L5-6, 14, 28 및 42일, $p = 0.019$, 0.001 및 0.004), MIA 그룹은 가짜 그룹에 비해 IVS.V의 차이가 없었다(도 3d-e).

[0062] 생체 외 uCT 이미징 기술을 사용하여 PUNCT 또는 MIA 수술 후 45일째에 요추 5개의 3차원(3D) 형태 측정 매개변수를 평가하였다(도 4). 도 4a는 동물 모델에서 요추 5의 골밀도(BMD)에 관한 μCT의 대표적인 색상 코딩 이미

지이다. 보라색, 주황색, 녹색 및 파란색의 색상 막대는 0, 0.3, 0.9 및 1.5를 나타낸다. 섬유주 VOI의 외부 뼈는 흰색으로 표시되어 BMD 측정에서 제외된다. 도 4f는 모델 그룹의 섬유주 두께(Tb.Th) 분포의 대표적인 컬러 코드 이미지이다. 파란색, 녹색 및 빨간색의 색상 막대는 0 - 0.15, 0.15 - 0.30 및 > 0.30mm를 나타낸다. *,**는 $p < 0.05$ 및 0.01 vs Sham를 나타내고, #, ##은 $p < 0.05$ 및 0.01 대 PUNCT 또는 MIA를 나타낸다.

[0063] 도 4a 및 도 4f는 요추 5번의 뼈 미네랄 밀도(BMD) 및 섬유주 두께(Tb.Th)의 대표적인 3D 이미지를 보여준다. PUNCT 그룹은 강화된 해면골과 함께 현저한 골 침식을 보인 반면, MIA 그룹은 열등한 해면골 품질을 나타냈다. 세부적으로, PUNCT 그룹이 가짜 그룹에 비해 조직 부피(TV, $p = 0.001$, 도 4c), 뼈 부피(BV, $p = 0.001$, 도 4d) 및 Tb.Th($p = 0.038$, 도 4g)에서 유의하게 증가하였다. MIA 그룹은 가짜 그룹과 비교하여 Tb.Th($p = 0.019$; 도 4g) 및 섬유주 분리(Tb.Sp, $p = 0.044$; 도 4j)가 유의하게 증가했으며, 섬유주 수(Tb.N, $p = 0.001$, 도 4i) 및 섬유주 패턴 인자(Tb.Pf, $p = 0.006$, 도 4h)는 유의하게 감소하였다. 또한, MIA 그룹은 BMD($p = 0.012$, 도 4b), TV($p = 0.0001$, 도 4c), BV($p = 0.0001$, 도 4d), 백분율 뼈 용적(BV/TV, $p = 0.04$; 도 4e) 및 Tb.N($p = 0.009$; 도 4i)이 PUNCT 그룹과 비교하여 유의하게 감소하였다.

[0064] 요추 디스크 퇴행은 디스크-종판-연골하골에서 신경 성장 인자(NGF) 및 뇌 유래 신경영양인자(BDNF)의 발현을 상향 조절함을 확인하였다. 퇴행성 디스크의 조직학적 이미지는 Thompson 점수 기준을 사용하여 평가되었다(도 5). 도 5a는 요추 디스크 4/5 및 5/6의 대표적인 조직학 이미지이다. 상부 이미지는 H&E 염색이었고 하부 이미지는 사프라닌 O 염색이었다. 눈금 막대는 500 μm이다. 도 5b, 도 5c는 L4/5 및 L5/6의 수핵(NP), 섬유륜(AF), 종판(EP) 및 척추체(VB)의 톰슨 점수를 나타낸 도면이다. 도 5d는 NGF 및 BDNF의 대표 이미지이다. *, **는 $p < 0.05$ 및 0.01 vs Sham를 나타낸다.

[0065] 도 5a는 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 및 사프라닌 O 염색의 대표적인 이미지를 보여준다. PUNCT 그룹은 수핵(NP)의 소실, 완전 파열된 섬유륜(AF), 초점 결손 및 종판(BP) 및 연골하골의 불규칙성을 보였다. 또한, MIA군은 NP의 수축, AF 라멜라 내 기형 또는 균열, EP 및 연골하골의 부분적 불규칙성을 보였다. 사후 분석에 따르면 PUNCT와 MIA 그룹 모두 가짜 그룹에 비해 NP, AF, BP 및 VB에서 점수가 유의하게 증가하였다(L4-5, PUNCT vs Sham, NP, AF, BP 및 VB, $p = 0.0001$, 0.01, 0.003 및 0.01, MIA 대 Sham, NP, AF, BP 및 VB, $p = 0.0001$, L5-6, PUNCT vs Sham, NP, AF, BP 및 VB, $p = 0.0001$, 0.009, 0.0001 및 0.01, MIA vs Sham, NP, AF, BP 및 VB, $p = 0.0001$, 도 5b 및 도 5c).

[0066] PUNCT 또는 MIA 수술 후 45일째 디스크(L4/5 및 5/6)와 연골하골(L4-6)의 NGF 및 BDNF 발현을 평가하였다. 도 5d는 NGF 및 BDNF의 대표적인 이미지를 보여준다. PUNCT와 MIA 그룹은 NGF와 BDNF의 상향 조절을 나타냈다. PUNCT 및 MIA 그룹 모두 Sham 또는 식염수 주사(SAL) 그룹에 비해 NGF 또는 BDNF에서 유의하게 증가한 것으로 나타났다(NGF, PUNCT vs Sham 및 SAL, $p = 0.012$ 및 0.005, MIA vs Sham 및 SAL, $p = 0.023$ 및 0.011, BDNF, MIA vs Sham 및 SAL, $p = 0.013$ 및 0.009, 도 5e 및 도 5f). 그러나 PUNCT와 sham/SAL 그룹 간에 BDNF의 유의한 차이는 없었다.

[0067] 요추 디스크 변성은 기계적 감응성 구심성 신경 섬유 또는 TrpV1 또는 TrpA1 의존성 신경 반응의 과흥분성을 수반하는 요통을 발생하였다. LBP 관련 행동의 경우, PUNCT 또는 MIA 주사 수술 전후 42일까지 동적 체중 부하 및 뒷발 움츠림 주사를 측정하였다(도 6). 쥐가 일반적으로 뒷다리에 의존하는 체중 부하(HIND-FORE; 10-12%)로 걷는다는 것을 발견하였다. 그러나 이 보행 패턴은 디스크 변성 유도 후 상대적으로 앞다리 의존적 체중 부하(HIND-FORE; 4-5%)로 변경된다. 동시에 두 동물 모델에서 뒷발의 움츠림 역치가 감소하였다. 사후 분석 결과 PUNCT와 MIA 그룹은 가짜 및 식염수 주입 그룹과 비교하여 HIND-FORE에서 유의한 감소를 보였다(PUNCT vs sham, 7일, $p=0.003$, 14일, $p=0.007$, 21일, $p=0.015$, 28일, $p=0.022$, 35일, $p= 0.043$, PUNCT vs 식염수 주사군[SAL], 7일, $p = 0.002$, 14일, $p = 0.0001$, 21일, $p = 0.007$, 28일, $p = 0.004$, 35일, $p = 0.001$, 42일, $p = 0.017$, MIA vs 가짜, 7일, $p = 0.012$, 14일, $p = 0.007$, 28일, $p = 0.002$, 35일, $p = 0.002$, 42일, $p = 0.016$, MIA vs SAL, 7일, $p = 0.01$, 14일, $p = 0.0001$, 21일, $p = 0.038$, 28일, $p = 0.0001$, 35일, $p = 0.0001$, 42일, $p = 0.005$)(도 6a). PUNCT 및 MIA 그룹은 또한 왼쪽 및 오른쪽 뒷발 움츠림의 상당한 감소를 나타냈다(sham 및 SAL 대비, 7~42일, $p = 0.0001$; 도 6b). 모든 그룹에서 체중에는 유의성이 없었다(도 6c).

[0068] PUNCT 또는 MIA 수술 후 28일 동안 디스크 내 압력에 대한 반응으로 구심성 신경 섬유 신경 분포 디스크 조직의 기계 민감도를 조사하였다(도 7). 도 7a는 100~2500mmHg의 디스크 내 압력(기계적 자극)에 의해 유발되는 MIA 모델의 단일 구심 신경(MSAN)의 발화수를 지원하는 생체 내 전기생리학을 보여준다. PUNCT 또는 MIA가 있는 동물은 과흥분성을 나타내고 디스크 연결 신경 섬유의 발화 임계값을 감소시킴이 발견되었다. 사후 분석에 따르면 PUNCT와 MIA 그룹 모두 MSAN의 최대 발화 횟수가 크게 증가했을 뿐만 아니라(PUNCT vs sham, 1000mmHg, $p =$

0.006, 2000mmHg, p = 0.003; PUNCT vs SAL, 1000mmHg, p = 0.011, 2000mmHg, p = 0.014, MIA vs sham, 1500mmHg, p = 0.021, vs SAL, 1500mmHg, p = 0.024, 도 7b), 가짜 및 SAL에 비해 발화 임계값이 크게 감소하였다(PUNCT vs Sham, p = 0.033, MIA vs Sham, p = 0.006, MIA vs SAL, p = 0.016, 도 7c).

[0069] 퇴행성 요추 디스크에서 선택적으로 표지된 구심성 뉴런의 감작을 확인하기 위해 PUNCT 또는 MIA 수술 후 28일(또는 DiI 주입 후 35일) 후근 신경절(DRG)의 일차 배양 뉴런에서 칼슘 유입을 검사하였다. 도 7d 및 도 7f는 DiI 표지된-DRG 뉴런에서 캡사이신(일과성 수용체 전위 바닐로이드 1 작용제) 또는 알릴 이소티오시아네이트(AITC; 일시적 수용체 전위 안키린 1 작용제)-유발 칼슘 유입의 정규화 비율(340/380)을 보여준다. PUNCT 및 MIA 주입된 디스크 퇴행은 캡사이신 또는 AITC를 디스크 관련 레이블이 지정된 DRG 뉴런에 적용한 후 칼슘 유입의 향상된 패턴을 유도함을 발견하였다. 사후 분석에 따르면 DiI-PUNCT 및 MIA 그룹 모두 비표지 및 DiI 표지-SAL 그룹(1μM 캡사이신, DiI-PUNCT vs 라벨이 없는 DiI-SAL, p = 0.0001 및 0.005, DiI-MIA vs 라벨 없는 DiI-SAL, p = 0.0001 및 0.008, 도 7e, 100μA AITC, DiI-PUNCT vs 라벨 없는 DiI-SAL, p = 0.001 및 0.0001, DiI-MIA vs DiI-SAL, p = 0.049, 도 7g).

[0070] 실험을 통해 요추 추간판 손상이 뉴로트로핀 상향 조절과 함께 추간판과 뼈의 형태학적 변화를 유발함을 입증하였다. 이러한 디스크 구조의 교대는 말초 신경계의 신경 과흥분성 및 통증 행동을 발생시킨다. 연구 결과는 퇴행성 IVD가 요통(LBP)의 결정적인 원인이 된다는 것을 의미한다. 이들은 2개의 동물 모델을 모집하고 조직 구조 분석, 뉴로트로핀 대사, 동물 행동 및 구심성 신경 반응의 결합된 방법론을 통해 검증되었다.

[0071] 조직학 및 방사선학(X-레이)을 사용하는 이미징 방식은 요추 구조를 분석하기 위해 채용되었다. 주요 매개변수는 조직학 점수 및 IVD 높이 또는 IVD 높이와 척추체 높이의 조합인 DHI였다. 그러나 이 이미지는 실험자의 주관적 편견에 의해 선택적으로 획득될 수 있으며 조직 구조의 불완전한 정보를 2차원(2D) 매개변수로 제공한다. 정량 분석을 위해 생체조건 또는 생체 외 실험실 μCT를 모집했으며, μCT가 연골 종판 또는 상부 및 하부 기저부에서 침식된 뼈 부피를 지정할 수 없다는 점에서 척추체 사이의 빈 공간은 IVD 대신 IVS로 정의되었다. IVD 높이뿐만 아니라 3D 구조 정보(IVS의 부피 및 공간 분리)를 획득하고 동물 그룹 내 또는 동물 그룹 간에 이러한 매개변수의 세로 데이터를 비교할 수 있다. 실험을 통해, 소주골 형태는 디스크의 퇴행 과정에서 IVS 형태와 상호 연결되어 있음을 발견하였다. IVD의 정확한 정보는 위상차 기법을 이용한 SRμCT(synchrotron radiated μCT)를 이용하여 대안적으로 얻을 수 있지만, 체외 스캐닝만 적용하고 시야(FOV)가 작은 한계가 있다.

[0072] 디스크 천자 모델은 디스크 생성 또는 요통과 관련된 메커니즘을 조사하기 위해 제안되었다. 디스크 펑크/수핵(NP) 흡인(PUNCT)이 있는 동물 모델은 NP 및 기계적 손상이 없기 때문에 허리 구조의 무결성을 빠르게 손상시킬 수 있다. 부드러운 캘러스가 채워진 PUNCT의 뼈 조직에서 칼슘이 제거되고(도 5a 참조) 대신 IVS.V가 다른 기간에 비해 14일 전에서 현저하게 증가하였다. 자세하게, 섬유주 VOI의 형태 측정에 중요한 하위 집단이 있다. PUNCT 그룹 내의 6개 샘플은 골 용적 비율이 더 높았으며(BV/TV; 41.97~52.26%), 나머지 2개는 BV/TV가 가장 낮거나 두 번째로 낮은 값(40.29~41.67%)을 보였고 가짜 그룹의 평균값(41.41%)에 훨씬 더 가까웠다.

[0073] 종판과 해면골의 침식은 PUNCT군에서 골비대증으로 발전하기 위한 의미 있는 단서가 될 수 있다. 이 뼈의 비대 모델링은 NP 흡인이 없는 천자 모델에서 발견되지 않았으며, BV/TV의 차이가 가짜 그룹에 비해 5% 미만임을 나타낸다. PUNCT 모델의 전체 뼈 구조는 골절 치유 모델과 비슷했다. 두 모델 모두에서 BMD, BV, BV/TV 및 Tb.Th의 수준은 가짜 그룹보다 유의하게 높았다. 그러나 두 모델 간의 TV, Tb.N, Tb.Sp의 기울기는 서로 일치하지 않는다. 이러한 불일치는 펑크 모델의 속성을 이해하는 열쇠가 될 수 있다.

[0074] MIA 모델은 디스크 형태의 상당한 변화를 보여주는 퇴행 과정의 강력한 증거를 나타냈다. IVH 및 IVS.Th의 기울기 장애는 디스크가 정상적인 신진대사를 유지하는 능력을 상실하고 압축되거나 압착된 상태에 있음을 의미한다. 그러나 IVS.V가 감소한 이유에 대해서는 알 수 없지만 통계적으로 유의미한 차이는 없었다. 특히 MIA의 디스크 내 적용은 뼈의 질을 저하시키며 이는 골다공증이나 골관절염이 뒤따르는 뼈 조직과 비슷하다. 세 가지 동물 모델 모두에서 가짜 그룹보다 BV/TV와 Tb.N이 상대적으로 낮았고 Tb.Sp가 높았다. 한편, 세 모델의 BMD와 Tb.Th의 기울기는 서로 일치하지 않았다.

[0075] 퇴행의 이질적인 표현형에도 불구하고, 두 모델 모두 구심성 신경 섬유(또는 DRG 뉴런) 신경분포 디스크의 반응성 및 행동 테스트 모두에서 통증의 공통 패턴을 나타냈다. 이러한 손상된 요추 디스크는 척추 아래 뼈 또는 주변 조직에 기계적 과부하를 비정상적으로 전달함으로써 점진적으로 기계적 통증을 발생시킬 수 있는 요추 구조를 혼란시키는 것으로 추정된다. 요추 디스크 손상 후 뒷다리에 대한 걷기, 양육 실패 및 감소된 체중 부하의 변경된 체중 부하를 발견하였다. 생체 내 전기생리학은 퇴행성 요추 추간판을 자극하는 구심성 신경 섬유가 추간판 내 압력에 반응하여 현저한 과흥분성을 나타냄을 입증했으며, 이는 추간판 내 모르핀 적용에 의해 효과적

으로 약화되었다. 퇴행성 요추 추간판에서 선택적으로 표지된 DRG 뉴런이 TrpV1 및 TrpA1 이온 채널 의존적 신호 전달 경로를 통해 과민 반응을 보이는 것으로 나타났다.

[0076] 퇴행성 디스크 내 NFG 및 BDNF의 작용이 말초 감작 및 조직 리모델링을 촉진할 수 있다. 많은 양의 사이토카인 IL-1β와 TNF-α가 면역 세포에 침투하여 디스크 손상 부위로 방출된다. NGF와 BDNF는 퇴행성 디스크 내에서 염증, 혈관 형성 및 신경 성장과 관련하여 상향 조절된다. 연구 결과는 디스크-종판-연골 하골에서 NGF와 BDNF의 증가를 일관되게 보여주었다. 말초 신경계에서 DRG 뉴런의 높은 집단은 수초화된 Aδ 섬유 및 펩타이드성 무수초 C 섬유를 포함하는 NGF와 결합하는 TrkA를 발현한다. 따라서 요추 디스크와 뼈의 상향 조절된 호중구가 국소 요추 조직 또는 요추 DRG에서 발현되는 민감성 통각수용체에 기여한다고 생각할 수 있다.

[0077] NGF 매개 신경 감작에 대한 경로에 대해 설명한다. 첫째, NGF-TrkA 신호는 TrpV1/TrpA1 또는 전압 개폐 나트륨/칼슘 채널을 포함한 이온 채널의 활동을 강화하여 말초 말단의 통각 수용기를 탈분극시킨다. 둘째, NGF-TrkA의 DRG 세포체로의 역행 수송은 substance P, CGRP, BDNF 및 침해수용체 관련 이온 채널을 포함한 펩타이드의 합성을 자극한다. 셋째, NGF의 신경 발아는 고통스러운 구심성 신경 말단의 밀도를 증가시킨다. 넷째, 염증 세포에 대한 NGF-TrkA 결합은 염증 매개체의 방출을 증가시켜 염증성 통증을 유발한다.

[0078] NGF와 BDNF는 파골세포 또는 조골세포와 밀접하게 연관되어 골대사를 조절하는데 기여한다. NGF는 NF-κB 리간드(RANKL)의 수용체 활성인자에서 독립적인 방식으로 파골세포 형성을 자극한다. BDNF의 국소 적용은 또한 쥐의 하악 피질 절골술 후 뼈 리모델링 또는 경화성 변화를 강화한다. 변성의 다양한 형태가 통각 수용 처리의 공통 패턴을 유도하는 방법에 대한 설명이 부족하지만 NGF 및 BDNF의 방출 처리가 조직 리모델링 및 만성 통증에 영향을 미칠 수 있다. MIA 모델에서 NGF와 BDNF의 꾸준한 방출 속도는 요추 부위의 전신적 골 약화를 유발하는 것으로 보인다. PUNCT 모델에서 충동적인 방출 속도와 다량의 NGF 및 BDNF가 국소 골 침식 및 전신 골 강화를 유도할 수 있다.

[0079] 이상에서 설명된 실시예들의 구성 중 적어도 일부는 하드웨어 구성요소, 소프트웨어 구성요소, 및/ 또는 하드웨어 구성요소 및 소프트웨어 구성요소의 조합으로 구현될 수 있다. 예를 들어, 실시예들에서 설명된 장치, 방법 및 구성요소는, 예를 들어, 프로세서, 콘트롤러, ALU(Arithmetic Logic Unit), 디지털 신호 프로세서(Digital Signal Processor), 마이크로컴퓨터, FPGA(Field Programmable Gate Array), PLU(Programmable Logic Unit), 마이크로프로세서, 또는 명령(instruction)을 실행하고 응답할 수 있는 다른 어떠한 장치와 같이, 하나 이상의 범용 컴퓨터 또는 특수 목적 컴퓨터를 이용하여 구현될 수 있다.

[0080] 처리 장치는 운영 체제 및 상기 운영 체제 상에서 수행되는 하나 이상의 소프트웨어 애플리케이션을 수행할 수 있다. 또한, 처리 장치는 소프트웨어의 실행에 응답하여, 데이터를 접근, 저장, 조작, 처리 및 생성할 수도 있다. 이해의 편의를 위하여, 처리 장치는 하나가 사용되는 것으로 설명된 경우도 있지만, 해당 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 처리 장치가 복수 개의 처리 요소(Processing Element) 및/또는 복수 유형의 처리요소를 포함할 수 있음을 이해할 것이다.

[0081] 예를 들어, 처리 장치는 복수 개의 프로세서 또는 하나의 프로세서 및 하나의 콘트롤러를 포함할 수 있다. 또한, 병렬 프로세서(Parallel Processor) 와 같은, 다른 처리 구성(Processing configuration)도 가능하다. 소프트웨어는 컴퓨터 프로그램(Computer Program), 코드(code), 명령(instruction), 또는 이들 중 하나 이상의 조합을 포함할 수 있으며, 원하는 대로 동작하도록 처리 장치를 구성하거나 독립적으로 또는 결합적으로(collectively) 처리 장치를 명령할 수 있다.

[0082] 소프트웨어 및/ 또는 데이터는, 처리 장치에 의하여 해석되거나 처리 장치에 명령 또는 데이터를 제공하기 위하여, 어떤 유형의 기계, 구성요소(component), 물리적 장치, 가상 장치(virtual equipment), 컴퓨터 저장 매체 또는 장치에 구체화(embody) 될 수 있다. 소프트웨어는 네트워크로 연결된 컴퓨터 시스템 상에 분산되어서, 분산된 방법으로 저장되거나 실행될 수도 있다. 소프트웨어 및 데이터는 하나 이상의 컴퓨터 판독 가능한 기록 매체에 저장될 수 있다.

[0083] 실시예에 따른 방법은 다양한 컴퓨터 수단을 통하여 수행될 수 있는 프로그램 명령 형태로 구현되어 컴퓨터 판독 가능 매체에 기록될 수 있다. 컴퓨터 판독 가능 매체는 프로그램 명령, 데이터 파일, 데이터 구조 등을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다. 매체에 기록되는 프로그램 명령은 실시예를 위하여 특별히 설계되고 구성된 것들이거나 컴퓨터 소프트웨어 당업자에게 공지되어 사용 가능한 것일 수도 있다.

[0084] 컴퓨터 판독 가능 기록 매체의 예에는 하드 디스크, 플로피 디스크 및 자기 테이프와 같은 자기 매체(magnetic media), CDROM, DVD와 같은 광기록 매체(optical media) 및 롬(ROM), 램(RAM), 플래시 메모리 등과 같은 프로

그램 명령을 저장하고 수행하도록 특별히 구성된 하드웨어 장치가 포함된다. 프로그램 명령의 예에는 컴파일러에 의해 만들어지는 것과 같은 기계어 코드뿐만 아니라 인터프리터 등을 사용해서 컴퓨터에 의해서 실행될 수 있는 고급 언어 코드를 포함한다. 상기된 하드웨어 장치는 실시예의 동작을 수행하기 위해 하나 이상의 소프트웨어 모듈로서 작동하도록 구성될 수 있으며, 그 역도 마찬가지이다.

[0085] 이상의 설명은 본 발명의 기술 사상을 예시적으로 설명한 것에 불과한 것으로서, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 다양한 수정 및 변형이 가능할 것이다. 따라서, 본 발명에 개시된 실시예들은 본 발명의 기술 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시예에 의하여 본 발명의 기술 사상의 범위가 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 보호 범위는 아래의 청구범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술 사상은 본 발명의 권리범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.

부호의 설명

[0086] 100 : 만성 요통 질환 진단 시스템

110 : 생체조건 미세전산화단층 분석부

120 : 요통 행동 지표 수신부

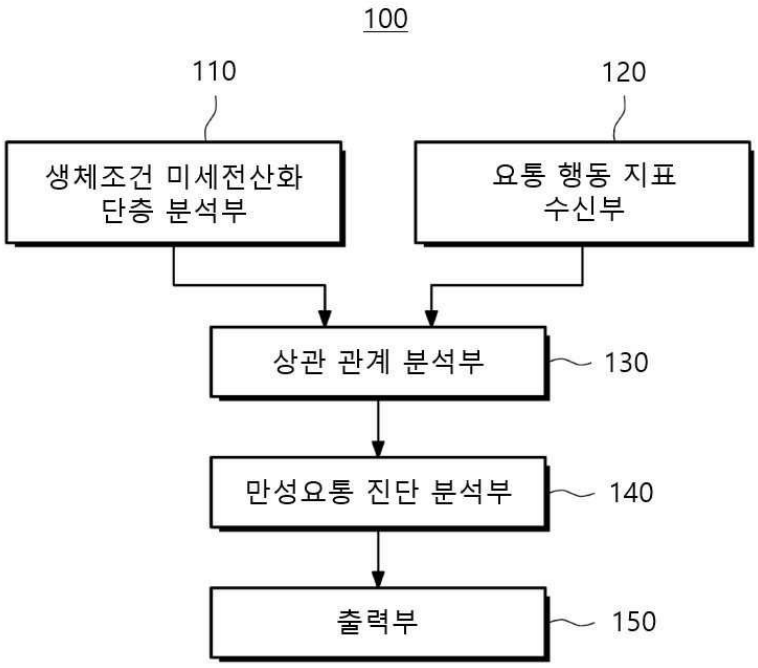
130 : 상관 관계 분석부

140 : 만성요통 진단 분석부

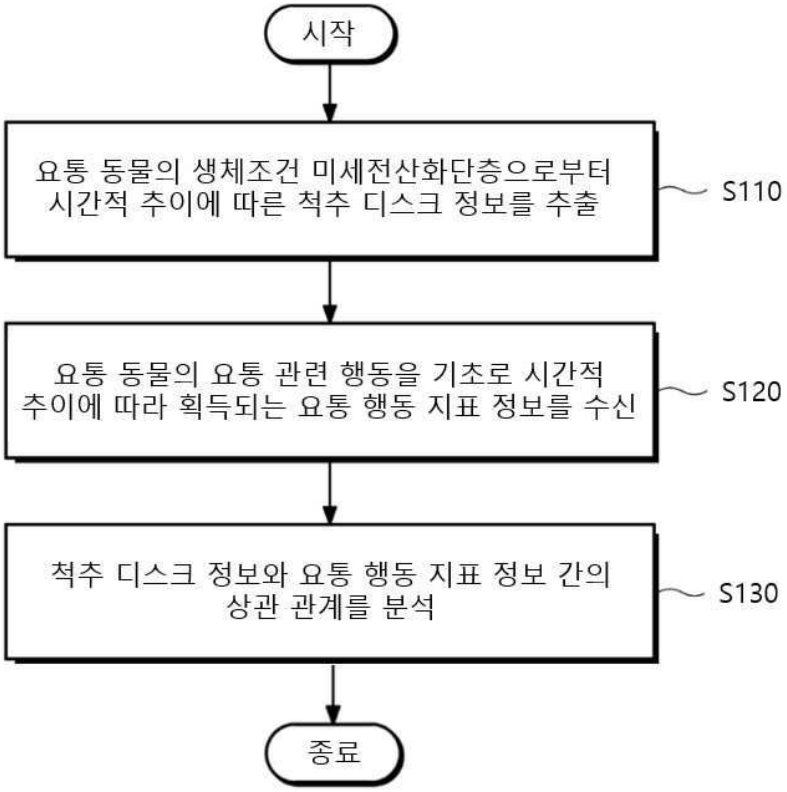
150 : 출력부

도면

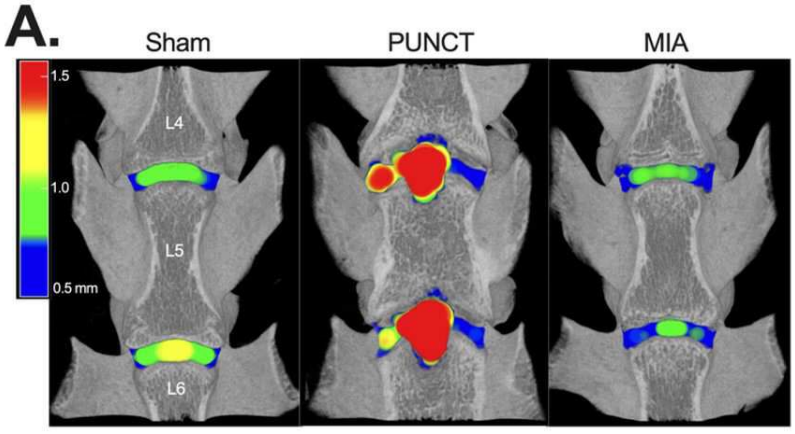
도면1



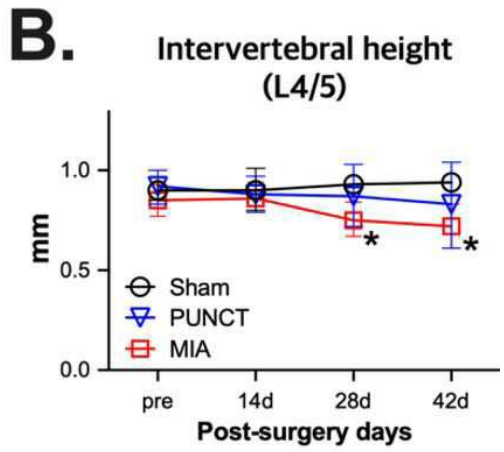
도면2


시작
요통 동물의 생체조건 미세전산화단층으로부터 시간적 추이에 따른 척추 디스크 정보를 추출
S110
요통 동물의 요통 관련 행동을 기초로 시간적 추이에 따라 획득되는 요통 행동 지표 정보를 수신
S120
척추 디스크 정보와 요통 행동 지표 정보 간의 상관 관계를 분석
S130
종료

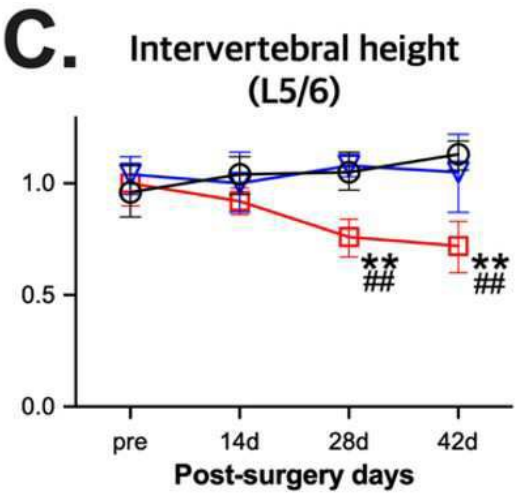
도면3a


A.
Sham
PUNCT
MIA
1.5
1.0
0.5 mm
L4
L5
L6

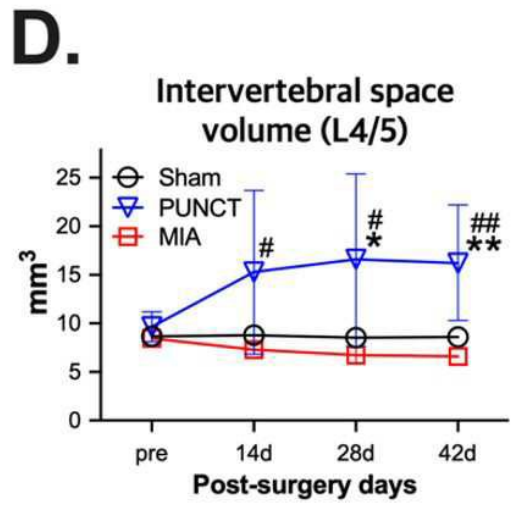
도면3b



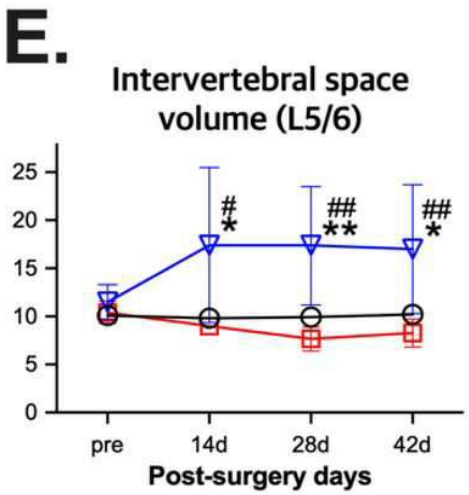
도면3c



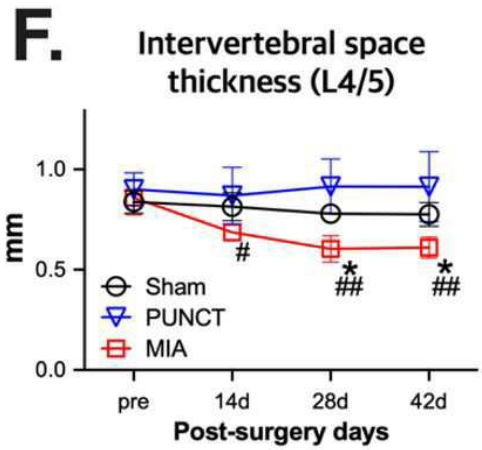
도면3d



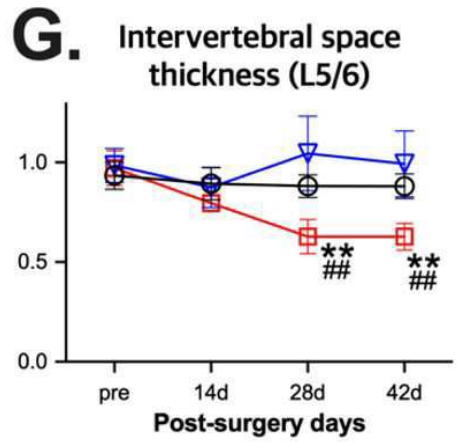
도면3e



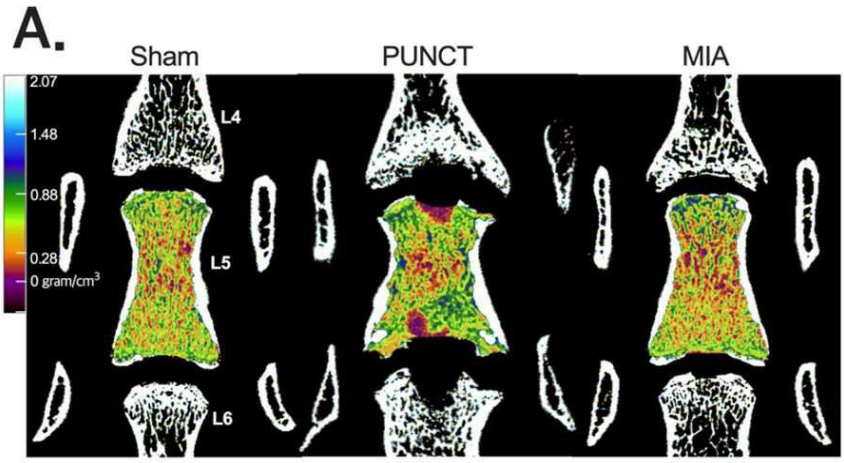
도면3f



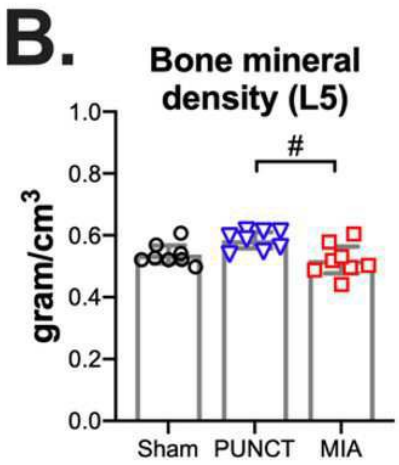
도면3g



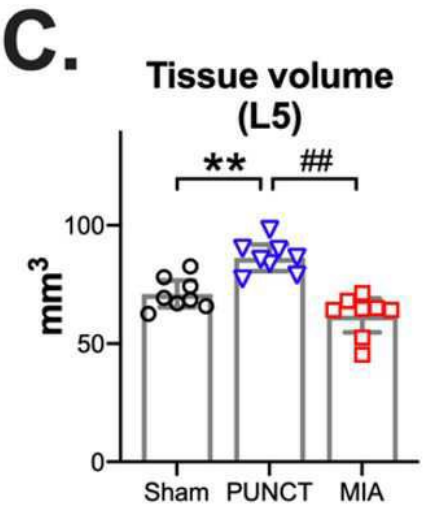
도면4a



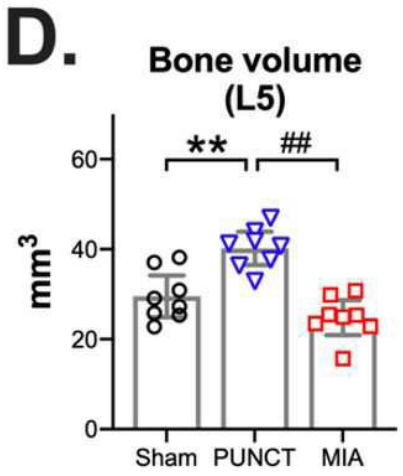
도면4b



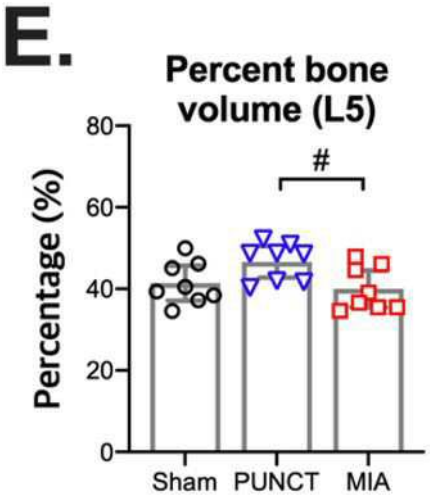
도면4c



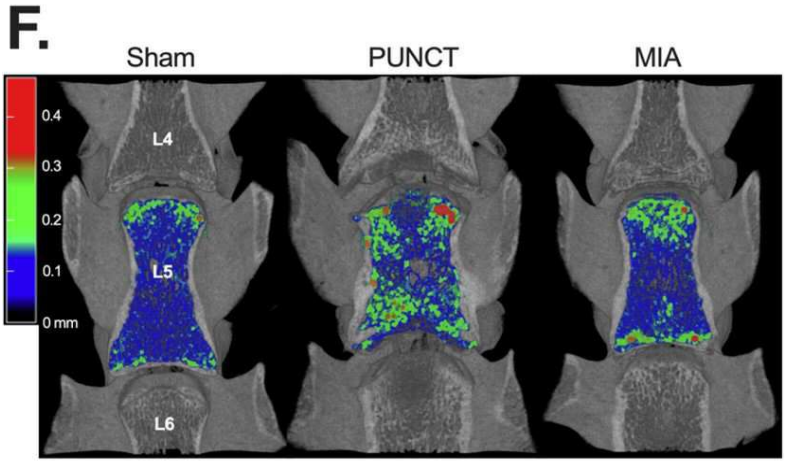
도면4d



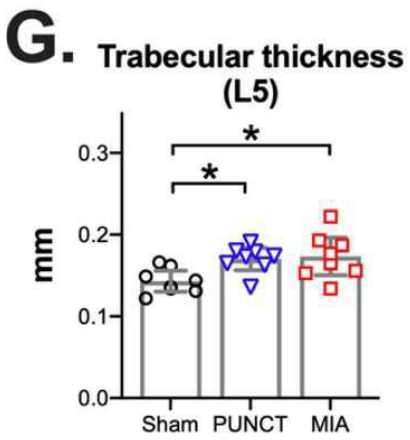
도면4e



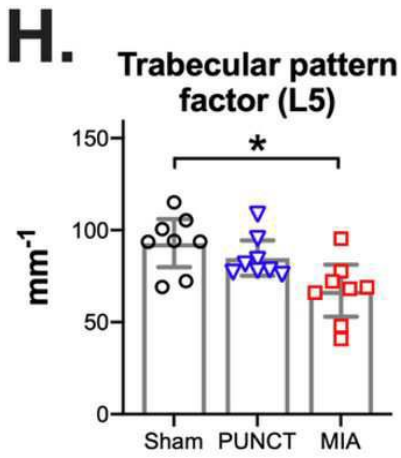
도면4f



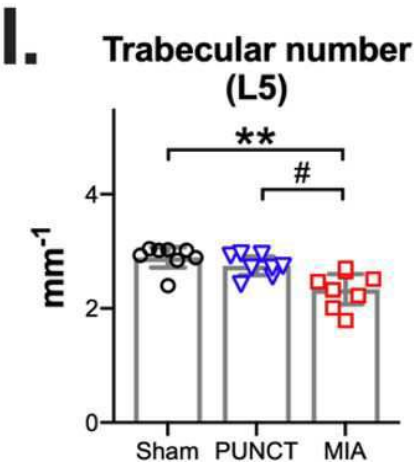
도면4g



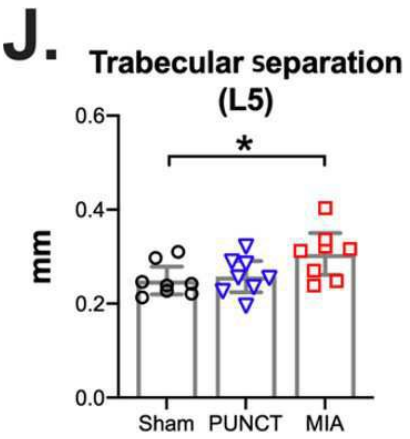
도면4h



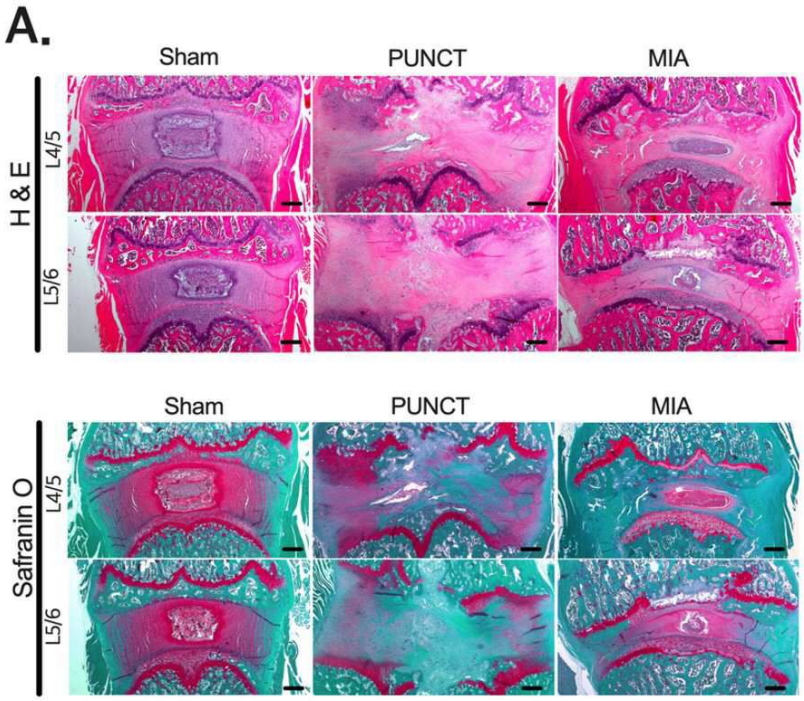
도면4i



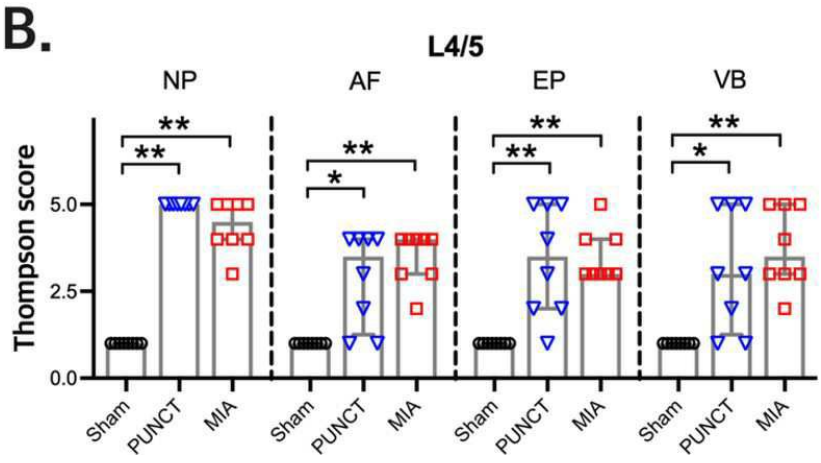
도면4j



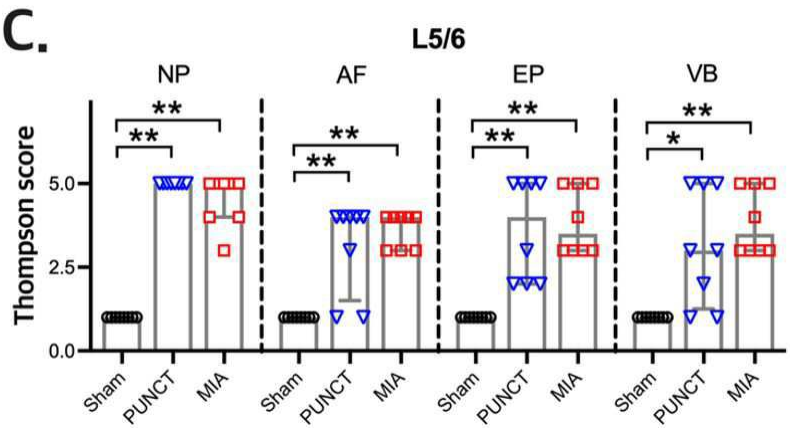
도면5a



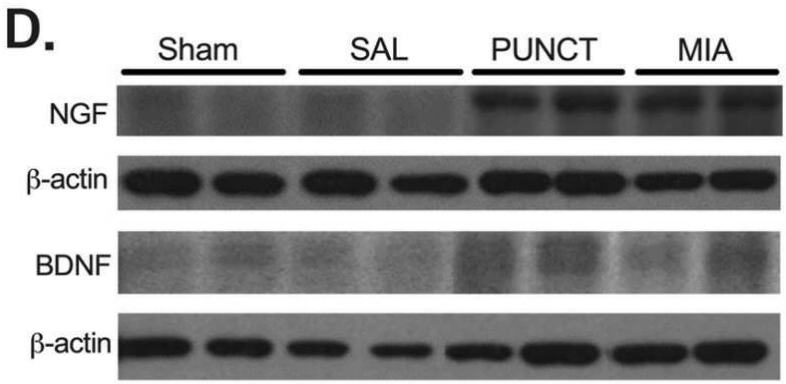
도면5b



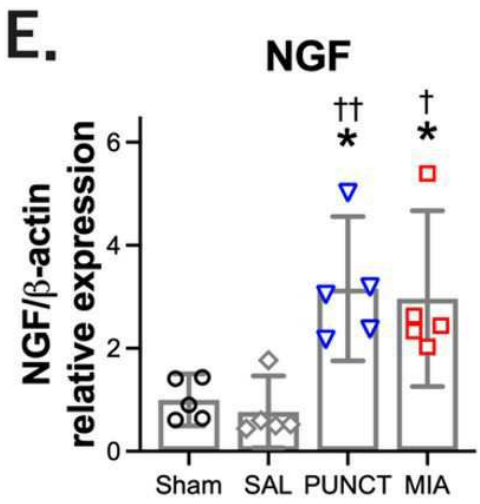
도면5c



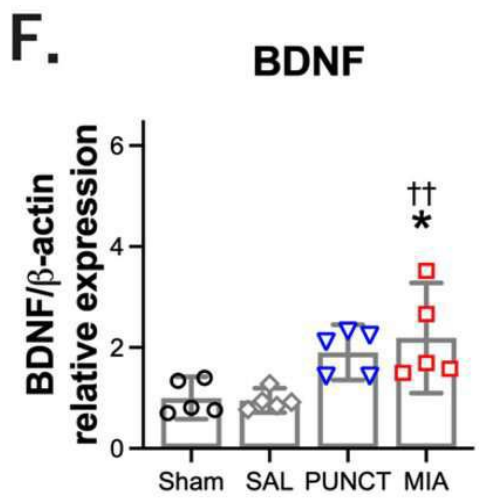
도면5d



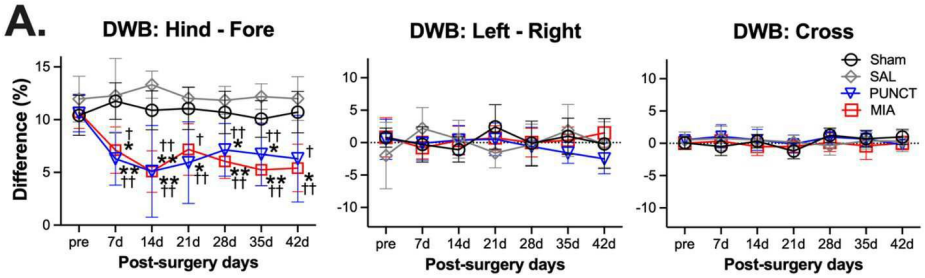
도면5e



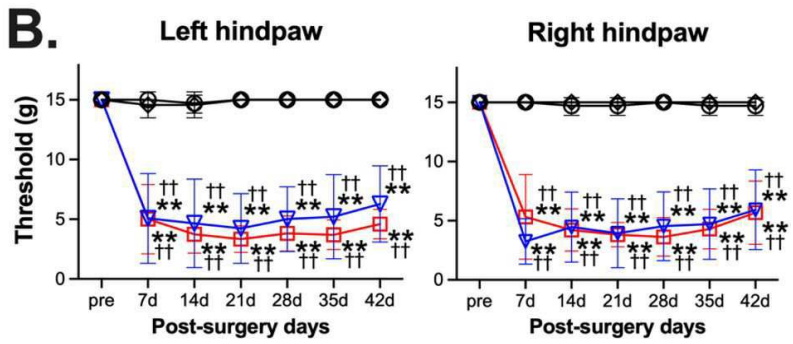
도면5f



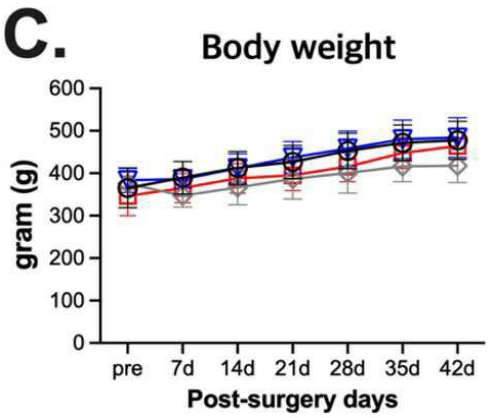
도면6a



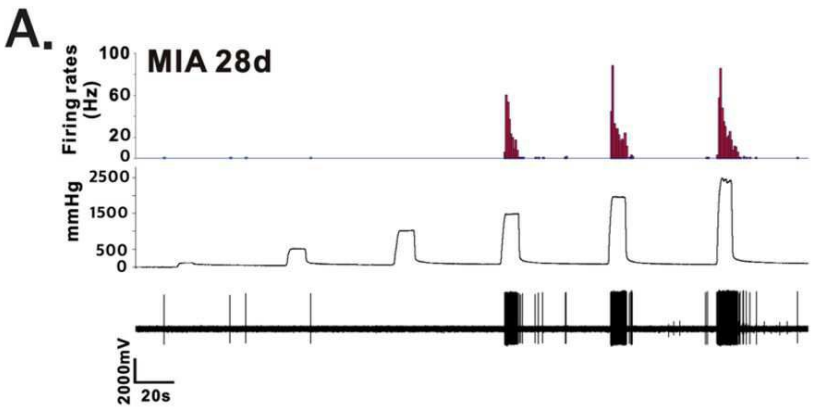
도면6b



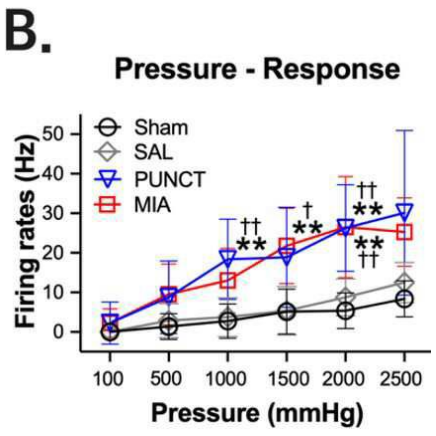
도면6c



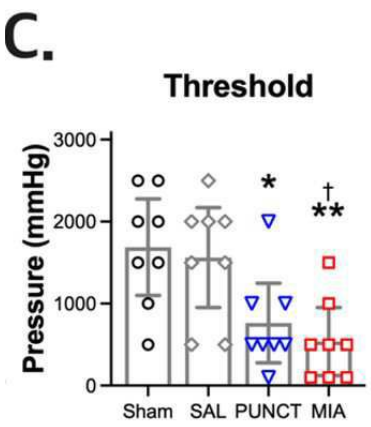
도면7a



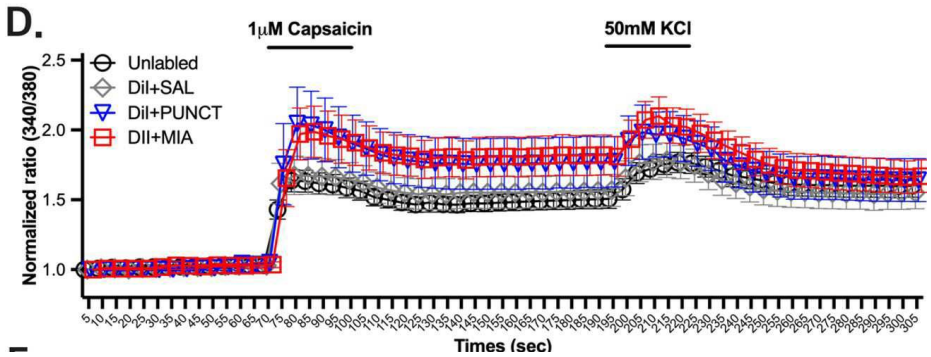
도면7b



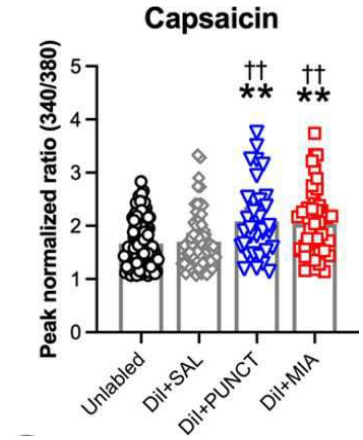
도면7c



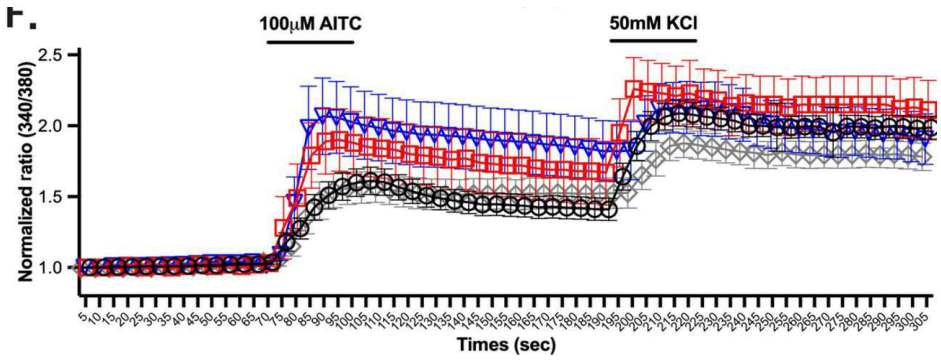
도면7d



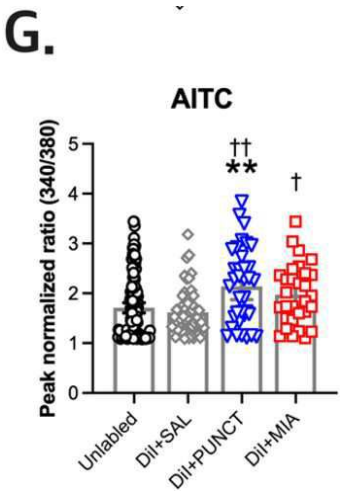
도면7e



도면7f


F.
100μM AITC
50mM KCl
Normalized ratio (340/380)
2.5
2.0
1.5
1.0
Times (sec)

도면7g


G.
AITC
Peak normalized ratio (340/380)
5
4
3
2
1
0
††
**
†
Unlabled
DiI+SAL
DiI+PUNCT
DiI+MIA