

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2015년 5월 28일 (28.05.2015)



(10) 국제공개번호
WO 2015/076544 A2

- (51) 국제특허분류:
A61B 5/02 (2006.01) *A61B 5/0452* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2014/011050
- (22) 국제출원일: 2014년 11월 18일 (18.11.2014)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2013-0142583 2013년 11월 22일 (22.11.2013) KR
- (71) 출원인: 서울대학교산학협력단 (SNU R&DB FOUNDATION) [KR/KR]; 151-742 서울시 관악구 관악로 1, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 정희연 (JUNG, Hee-yeon); 137-844 서울시 서초구 서초대로 18길 6, 102-1202, Seoul (KR). 장제승 (JANG, Jae-seung); 135-534 서울시 강남구 언주로 30길 56, C동 701호, Seoul (KR). 김용식 (KIM, Young-sik); 135-534 서울시 강남구 언주로 30길 56, B동 305호, Seoul (KR). 이상훈 (LEE, Sang-hun); 608-790 부산시 남구 신선로 566, 306동 1104호, Busan (KR). 황석현 (HWANG, Samuel Suk-Hyun); 133-824 서울시 성동구 서울숲 4길 26-9, 101호, Seoul (KR). 김예니 (KIM, Yeni); 135-534 서울시 강남구 언주로 30길 56, C동 701호, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 박원미 (PARK, weonmee); 135-921 서울시 강남구 논현로 412, 601호, 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, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, 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, 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:

- 조약 제 17 조(2)(a)에 의한 선언서와 함께; 요약서 없이 공개함; 발명의 명칭에 대하여 국제조사기관의 검토가 없었음

(54) Title: METHOD FOR DETERMINING SIDE EFFECT OF ANTIPSYCHOTIC DRUG USING HEART RATE VARIABILITY INDEX

(54) 발명의 명칭: 심박변이도 지표를 이용한 항정신병 약물의 부작용 판단 방법

(57) Abstract:

(57) 요약서:



WO 2015/076544 A2

명세서

발명의 명칭: 심박변이도 지표를 이용한 항정신병 약물의 부작용 판단 방법

기술분야

- [1] 본원은 심박변이도 측정 지표를 이용한 항정신병 약물의 부작용을 평가하는 기술에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 조현병(구 정신분열병)과 같은 정신병 치료에 사용되는 항정신병 약물의 지속적 사용 및 이로 인한 치료 효과를 유지하기 위해서는 약물과 관련된 부작용을 모니터링하는 것이 중요하다. 조현병(schizophrenia)은 대표적인 정신과 질환의 하나로서 그 유병률이 0.4-0.7%에 달하고, 치료가 적절하게 이루어지지 않을 경우 환자 본인의 기능 저하를 초래할 뿐 아니라 가족들의 부담은 물론 전체적인 사회경제적 비용까지 증가시킨다. 따라서, 이러한 조현병을 효율적 치료를 위해 항정신병 약물의 부작용을 모니터링하는 것이 중요하다.
- [3] 정형 항정신병 약물 중단의 약 25%, 비정형 항정신병 약물의 약 10%가 감수부작용 (Perceived side effects, SE)으로 인해 약물 사용이 중단된다. 특정 약리기전으로 인한 SE는 조기관단이 가능하여 정신과 전문의에 의한 모니터링 및 적절한 조치가 가능하다. 하지만 상당수의 약물치료를 받는 조현병 환자들은 SE 중 비특이적 주관적 부작용에 시달린다. 이러한 주관적 부작용은 사용되는 약물과는 상관없이 환자의 정신상태 또는 환자의 전체적인 건강상태와도 관련이 있을 수 있다.
- [4] 따라서, 이러한 주관적 부작용을 객관적으로 평가할 수 있는 생물학적 지표를 개발하고 이를 지속적으로 모니터링하여 조기에 적절한 조치를 취할 수 있는 방법의 개발이 요구된다.
- [5] 대한민국 등록특허 제1070122호는 심박변이도 측정 지표를 이용한 조현병 진단 장치 및 방법에 관한 것으로 심박변이도의 변화를 측정하여 조현병을 진단하는 방법을 개시하고 있다.
- [6] 미국 등록특허 제8412314호는 동물의 건강상태 측정을 위한 심박동수 분석에 관한 것으로, 심박변이도 측정을 동물의 생리적 상태 및 전반적 건강상태를 평가하는데 사용하는 방법을 개시하고 있다.
- [7] 상기 어떤 문헌도 심박변이도를 항정신병 약물에 대한 부작용 평가에 사용하는 것에 대하여는 기술하고 있지 않다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [8] 본원은 자율신경 조절의 변화를 평가하여 약물치료의 자율신경계 및 정신적 부작용 여부의 판단이 가능한 심박변이 (heart rate variability: HRV) 지표를

개발하고자 한다.

과제 해결 수단

- [9] 일 양태에서 본원은 피검자 유래의 심박변이도 (HRV)를 제공하는 단계; 및 상기 심박변이도를 평균 RR(mean length of all RR intervals), SDNN (standard deviation of all RR interval), RMSSD (square root of the mean squared differences of successive normal sinus intervals), pNN20 (percentage of successive RR interval differences whose absolute value exceeded 20 ms), 파워스펙트럼밀도 (LF, HF 또는 LF/HF), ApEn (approximate entropy), SampEn (sample entropy), 알파 및 CSE(corrected Shannon entropy)로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상 영역에서 분석하는 단계; 상기 피검자의 항정신병 약물에 대한 주관적 부작용 검사 결과를 제공하는 단계; 및 상기 분석결과를 주관적 부작용 평가 결과와 연관시키는 단계를 포함하는, 항정신병 약물에 대한 부작용 평가 방법을 제공한다.
- [10] 본원에 따른 방법에서 주관적 부작용은 PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), UKU (Udvalg for Kliniske Undersøgelser) 또는 LUNSER (Liverpool University Neuroleptic Side-effect Rating Scale) 중 하나 이상을 이용하여 수행될 수 있으나 이로 제한하는 것은 아니다.
- [11] 본원에 따른 방법에서 주관적 부작용은 정신성, 추세외로적, 호르몬성, 콜린성, 기타 자율성, 및 알리지성 항목과 같은 하위구성척도 중 하나 이상에서 측정될 수 있으나, 이로 제한하는 것은 아니다.
- [12] 본원에 따른 방법은 다양한 항정신병 약물 예를 들면 항정신병 약물은 조현병의 치료에 사용되는 리스페리돈, 올란자핀, 아미선프라이드, 또는 아리피프라졸에 대한 부작용 평가에 사용될 수 있으나, 이로 제한하는 것은 아니다.
- [13] 본원에 따른 방법은 특히 항정신병 약물에 대한 치료반응 또는 치료 순응과 관련된 부작용을 예측할 수 있는, 항정신병 약물에 대한 부작용 평가에 유용하게 사용될 수 있다.
- [14] 본원에 따른 방법에서 연관시키는 단계는 상기 피검자가 항정신병 약물을 복용하기 전에 측정된 기저상태의 HRV 분석 결과를 약물 복용후 HRV 분석결과와 비교하여 변화 여부를 판단하는 것을 포함한다.
- [15] 본원에 따른 방법에서 주관적 부작용 평가의 세부 항목은 특정 HRV 지표와 연관될 수 있다. 예를 들면 UKU의 정신성 항목을 LF 지표의 변화 또는 항콜린성 항목을 알파지표의 변화와 연관시키거나 또는 LUNSER의 정신성 항목은 SDNN, RMSSD, LF, ApEn 및 SampEn 중 하나 이상의 지표의 변화와 연관시킬 수 있다.

발명의 효과

- [16] 본원에 따른 방법은 신뢰도 높은 수학적 개념을 이용하여 경제적이고

비침습적인 디지털 심전도 검사를 통해 조현병 환자의 치료에 사용되는 항정신병 약물에 의한 부작용, 특히 판별이 어려운 주관적 부작용에 대한 객관적 지표를 제공할 수 있어, 조현병에 대한 보다 효과적인 약물치료 예를 들면 항정신병 약물에 대한 치료반응 또는 치료 순응과 관련된 부작용을 예측할 수 있어, 보다 효과적인 맞춤형 약물치료가 가능할 수 있게 한다.

- [17] 특히 본원의 방법은 신뢰할 수 있는 자기보고가 힘들다고 판명되거나 병식이 없는 중증환자, 또는 심한 부작용의 이유로 이전 약물을 중단한 경우에 적용되어 치료의 예후를 예측하는 데에 유용하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [18] 도 1은 항정신증약물의 주관적인 추체외로 부작용과 객관적인 전기생리학적 지표의 관계를 나타낸다.
- [19] 도 2는 6주 간의 치료를 완료한 환자들과 중도탈락자들간의 기저선 HRV 지표를 비교한 것으로, 중도탈락자들의 기저선 HRV의 SD, RMSSD, LF, 및 HF가 유의미하게 높음을 나타낸다. 도 2의 그래프의 Y축에 기재된 수치의 단위는 다음과 같다: MEAN, SD 및 RMSSD는 ms (millisecond); LF 및 HF는 ms² (millisecond squared).

발명의 실시를 위한 형태

- [20] 본원에 개시된 항정신병 약물로 인한 부작용에 반응하여 일어나는 심혈관계의 중추성 자율신경 조절의 변화를 평가하여 약물치료의 자율신경계 및 정신적 부작용 여부를 판별할 수 있다는 결과에 근거한 것으로, 이러한 방식을 이용한 부작용 진단 및 평가하는 방법은 아직 개발된 바 없다.
- [21] 따라서 한 양태에서 본원은 HRV 지표 개발을 통하여 심박변이를 이용한 항정신병 약물로 인한 부작용, 특히 주관적 부작용에 대한 진단 및 객관적 평가방법에 관한 것이다.
- [22] 일 구현예에서 본원 방법은 피검자 유래의 심박변이도 (HRV)를 제공하는 단계; 및 상기 심박변이도를 평균 RR(mean length of all RR intervals), SDNN (standard deviation of all RR interval), RMSSD (square root of the mean squared differences of successive normal sinus intervals), pNN20 (percentage of successive RR interval differences whose absolute value exceeded 20 ms), 파워스펙트럼밀도 (LF, HF 또는 LF/HF), ApEn (approximate entropy), SampEn (sample entropy), 알파 및 CSE(corrected Shannon entropy)로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상 영역에서 분석하는 단계; 상기 피검자의 항정신병 약물에 대한 주관적 부작용 검사 결과를 제공하는 단계; 및 상기 분석결과를 주관적 부작용 평가 결과와 연관시키는 단계를 포함한다.
- [23] 본원에 따른 방법은 항정신병 약물에 대한 부작용에 대한 객관적 평가를 위한 것으로, 본원에서 항정신병 약물은 조현병, 기타 정신병적 장애 그리고 재발성 우울장애 및 양극성장애의 치료에 사용되는 것이다. 조현병이란, 망상, 환각,

비정상적이고 비상식적인 말과 행동, 대인관계 회피, 무표정, 의욕상실 등의 증상을 나타내는 질환으로, 신경전달물질의 이상, 유전적인 원인, 면역학적 원인, 신경 발달적 원인, 심리적 원인, 사회적 원인 등 복합적 원인에 기인한다. 신체적 이상, 약물로 인한 정신증, 우울증 또는 조울증에 수반되는 정신증으로 발생하는 증상이 아니며, 증상이 6개월 이상 지속되며 사회-직업적인 문제를 야기하는 질환을 의미한다.

- [24] 본원에 따른 방법이 적용될 수 있는 약물은 조현병 치료에 사용될 수 있는 것으로 예를 들면 리스페리돈, 올란자핀, 아미선프라이드, 또는 아리피프라졸을 포함하나, 이로 제한하는 것은 아니다.
- [25] 본원에서 약물 부작용이란, 약물 투여 후 치료적으로 기대하였던 효과는 물론 환자에게 나타나는 모든 위해한 반응으로, 투여된 약물과 부작용 사이의 인과관계가 의심되거나, 적어도 그 가능성을 배제할 수 없는 경우를 모두 포함한다. 또한 약물 부작용은 예상하지 못한 부작용, 이미 알려진 부작용을 포함하며, 증상뿐만 아니라 검체 검사에서의 이상 소견도 포함된다.
- [26] 또한 생리학적 기전에 근거한 객관적 부작용 및 환자의 주관적 판단에 근거한 주관적 부작용을 포함한다. 주관적 부작용이란 일반적으로 사용되는 현재 가능한 의학적 검사로 뒷받침되지 않거나 또는 검사소견으로 기대할 수 있는 이상 수준의 부작용으로서 다기관적 상호작용, 내분비 물질 또는 신경전달물질의 균형과 연관되어 최종적으로는 중추신경계의 조절 이상과 연관되어 해당 개체가 호소하는 특징을 가지고 있다.
- [27] 조현병에서 항정신병제의 부작용, 특히 주관적 부작용에 대한 심혈관계의 변화에 대한 초기 탐지와 신속한 대처는 환자의 건강과 치료 순응에 매우 중요한 함의를 가진다. 특히 신뢰할 수 있는 자기보고가 힘들다고 판명되거나 병식이 없는 중증환자에 있어서 항정신병약제로 인한 부작용의 평가 및 진단을 위한 HRV 지표 개발을 통하여 심박변이를 이용한 항정신병약제로 인한 부작용에 대한 진단 및 평가방법 개발은 심한 부작용의 이유로 이전 약물을 중단의 가능성을 최소화하여 치료의 예후를 호전하는 데에 활용될 수 있다.
- [28] 또한 환자가 느끼는 주관적 부작용의 경우 실제 정신과적인 증상과 구분이 어려운 경우가 대부분이며, 환자도 스스로가 느끼는 것에 대하여 설명하기 어려워하고 치료자 또한 환자에게 이러한 주관적인 부작용 판별이 매우 어려운 실정이다.
- [29] 본원의 방법은 항정신병 약물에 대한 부작용, 특히 주관적 부작용을 HRV 관련지표의 변화로 초기 탐지가 가능하여, 변화에 대한 신속한 대처를 통해 환자의 건강과 치료 순응과 관련된 부작용의 예측 및 질환의 효과적 치료 및 치료 계획 수립에 유용하게 사용될 수 있다.
- [30] 본원에 따른 방법에서 심박변이도는 시간영역, 주파수 영역 및 복잡성 영역에서 분석된다. 본원에서 후술하는 시간영역, 주파수 영역 및 복잡성 영역에서 분석된 HRV 분석결과는 HRV 관련 지표 또는 HRV 지표라 칭한다.

- [31] 시간 영역에서는 심박동 (Heart rate, HR), 평균 RR (mean length of all RR intervals), SDNN (standard deviation of all RR interval: 심전도 상 해당구간 R peak 간격 연속의 표준편차), RMSSD (square root of the mean squared differences of successive normal sinus intervals: 심전도 상 해당구간 R peak 간격 연속의 제곱평균제곱근으로 심전도와 같은 sine wave 형태 생체신호 변화의 평균값을 효과적으로 반영함), STD (Standard Deviation) 또는 연속적인 정상 R-R 간격이 x msec보다 큰 R-R 간격의 비율인 pNNx(the proportion of interval differences of successive normal R-R intervals $> x$ msec, R-R 간격의 fluctuation 정도를 확인하는 지표로, pNN20은 심전도 상 해당구간 전 RR interval 중 R peak 간격 연속차가 20 ms 이상인 비율을 나타냄)를 포함한다.
- [32] 주파수 영역에서는 VLF (Very low frequency), LF(Low frequency), HF (High frequency), 및 LF/HF 등의 지표를 포함하나 이로 제한하는 것은 아니다. VLF($<0.04\text{Hz}$)는 심박변이의 고도저주파영역(very low frequency component of heart rate variability)으로 체온조절(thermoregulation) 또는 내분비활성 지표를 나타낸다. LF($0.04\text{-}0.15\text{Hz}$)는 심박변이의 저주파영역(low frequency component of heart rate variability)으로 교감(sympathetic) 및 부교감(parasympathetic) 활성의 지표를 나타낸다. HF($0.15\text{-}0.4\text{Hz}$)는 심박변이의 고주파영역(high frequency component of heart rate variability)으로 부교감(parasympathetic) 활성의 지표를 나타낸다. LF/HF: 심박변이의 고주파영역 대비 저주파영역 비율(ratio of LF to HF)로 교감-부교감 활성비의 지표를 나타낸다.
- [33] 복잡도 지표는 시간 영역에서의 프랙탈(fractal) 상관성을 평가하는 DFA (Detrended Fluctuation Analysis), 위상공간에 매립된 끌개(attractor)의 단면 중 긴 폭의 거리를 나타내는 SD1, 짧은 폭의 거리를 나타내는 SD2, 위상 공간에 매립된 끌개가 공간의 차원이 증가함에 따라 끌개의 규칙성(regularity)과 복잡도(complexity)의 변화를 평가하는 지표인 알파(Alpha), ApEn(Approximate Entropy), 그리고, ApEn의 약점인 짧은 데이터 길이와 노이즈가 작으며, 계산의 효율성을 높인 SampEn (Sample Entropy) 및 CSE (corrected Sahnnon Entropy)를 포함한다.
- [34] 알파는 심전도와 같은 시계열자료(time series data)의 프랙탈 상관도 지표를 나타낸다. SampEn (sample entropy)은 HRV로 구성되는 비선형 끌개의 차원 변화에 따른 공간적 상관성의 변화를 정량화하는 지수로, 기존의 선형지수들은 자율신경계의 심장 박동 조절 기능을 잘 반영하는 반면, SampEn은 중추신경계가 심장 박동 조절에 관여하는 정도를 잘 반영한다. 부호화 분석 지표는 연속된 R-R의 차이값의 크기 x 에 따라 0 또는 1로 부호화하여 재구성된 부호서열의 엔트로피를 계산하여 short-term 상관성을 정량화하는 지표인 CSEx (corrected Shannon entropy)를 포함한다. CSE는 비선형 심복력 역동성 (nonlinear symbolic dynamic)을 측정하는 것으로 연속적 RR 간격의 절대차(absolute difference)를 기준으로 바이너리 심볼화를 한다. 예를 들어 역치(threshold)를 20 ms로

정한다면 그 이상의 RR interval은 1로 symbol화하고 이하는 0으로 한다.

- [35] 본원에서 주관적 부작용의 세분화 및 정량화를 포함하는 주관적 부작용의 검사는 본원에 따른 실시예에 기재된 바를 참조하여 PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), 임상가평가인 UKU (Udvalg for Kliniske Undersøgelser) 또는 환자보고식 척도인 LUNSER (Liverpool University Neuroleptic Side-effect Rating Scale)중 하나 이상을 이용하여 수행될 수 있다. 자가 보고형 주관적인 부작용에 대한 설문지인 LUNSER (LUNSERS; Day et al.J. of Psychiatr; 166: 650-653, 1995)는 한 개의 항목(Shakiness)으로도 파킨슨 그룹과 비파킨슨 그룹을 81%의 정확성을 가지고 비교할 수 있었으며, 4가지 항목의 조합으로 좌불안석증의 유무를 76.2%의 정확성을 가지고 평가할 수 있는 것으로 나타났다 (Jung et al, Human Psychopharmacol; 204:41-45, 2005). 본원에 따른 일 구현예에서 상기 주관적 부작용은 특히, 정신성, 추세외로적, 호르몬성, 콜린성, 기타 자율성, 및 알러지성과 같은 항목의 하위구성척도(subscale)에서 측정되나, 이로 제한하는 것은 아니다.
- [36] 본원에 따른 방법은 HRV 관련 지표를 상기 정량화된 주관적 부작용과 관련시키는 단계를 포함하며, 이는 피검자의 항정신병 약물을 복용하기 전 기저상태와 약물 복용 후 HRV 값의 변화 또는 기존의 항정신병 약물 복용 중 소정의 간격을 두고 측정된 HRV의 변화, 즉 증가 또는 감소 여부를 판단하여 항정신병 약물에 대한 부작용을 객관적으로 정량화하여 평가하는 것이다. 증감여부는 HRV 지표의 종류에 따라 달라질 수 있으며, 기술분야의 당업자라면 적절한 증감여부 및 변화값을 판단하여 임상적 결정을 내릴 수 있을 것이다.
- [37] 연관시키는 단계는 예를 들면 본원에 따른 일 구현 예에서는 환자의 주관적 보고를 토대로 작성하는 평가척도인 UKU 및 LUNSERS 하위구성척도(subscale) 각각을 개별적 HRV 지표와 상관 분석할 수 있다. 예컨대 UKU의 주관적 부작용 항목인 정신성 항목을 LF 지표와 관련시키거나, 기타 주관적 부작용 항목을 평균 RR 지표, 그리고 항콜린성 주관적 부작용 항목을 알파지표와 관련 시켜 변화가 있는 경우, 주관적 부작용에 대한 객관적이고 수치화된 평가를 제공할 수 있다. 또한 LUNSERS에서 정신성 항목은 HRV 지표 중에서 SDNN, RMSSD, LF, ApEn 및 SampEn의 변화와 관련시킬 수 있다. 다른 구현 예에서 주관적 부작용 및 신뢰도 항목(red herring items)은 SDNN, RMSSD, 및 SampEn의 변화와 관련시킬 수 있다. 다른 측면에서 SampEn 및 알파는 LUNSERS의 추체외로, 항콜린성 및 기타 항목의 변화와 관련지을 수 있다.
- [38] 본원의 방법은 항정신병 약물에 대한 부작용, 특히 주관적 부작용을 HRV 관련 지표의 변화로 초기 탐지가 가능하여, 변화에 대한 신속한 대처를 통해 환자의 건강과 치료 순응과 관련된 부작용의 예측 및 질환의 맞춤형 치료 및 치료 계획 수립에 유용하게 사용될 수 있다.
- [39] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위해서 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐 본 발명이

하기의 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[40]

[41] 실시예

[42] 실시예 1 실험 방법

[43] 피검자

[44] DSM-IV 조현증 (schizophrenia)을 갖으며, 급성 정신병 증상으로 인해 용인정신병원에 입원한 45명의 약물치료를 받지 않은 환자가 실험에 참여하였다. 이들 환자 중 30명에 대하여 기존에 기재된 바와 같이 HRV 기저치를 측정하고, 건강한 대조군과 비교하였다 (Chang JS et al., Biol Psychiatry; 33: 991-995, 2009). 또한 리스페리돈 (risperidone)이 투여된 16명 환자도 시험에 참여하였다. 모든 환자는 본 입원전에 적어도 28일 동안 항정신병 약물을 복용하지 않거나 데포(Depot)항정신병 약물을 24주간 동안 투여하지 않아, 약물을 투여하지 않은 상태 (drug free)였다. 환자는 연구기간 동안에 항정신병 약물만을 투여하는 단일용법을 적용하였으나, 연구 첫 두 주간 동안 부작용 조절을 위해 항콜린성 약물 또는 벤조디아제핀을 투여하였다. 모든 환자로부터 고지동의를 취득하였으며, 윤리위원회의 승인하에 수행되었으며, 모든 연구는 헬싱키선언에 따라 수행되었다.

[45] 정신병 증상의 평가 및 SE (Perceived side effects)

[46] 초기 결과 및 그 후 6주간의 추적연구 동안, 모든 환자에 대하여 PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) (Kay SR et al, Schizophr Bull; 13: 261-276, 1987)을 이용하여 정신병 증상에 대하여 평가하였다. SE는 공인정신분석가가 UKU (48-item Udvalg for Kliniske Undersøgelser)(Lingjaerode O et al, Acta Psychiatr Scand Suppl; 334:1-100, 1987) 및 LUNSERS (Liverpool University Neuroleptic Side-effect Rating Scale) (Day Jc et al, *ibid*) 이용하여 측정하였다. UKU는 정신, 신경 및 자율성 영역의 48가지 항목을 평가하는, 4-점(point), 준구조화 인터뷰이다. LUNSERS는 항정신병 약물 복용과 관련된 부작용을 스스로 측정하는 자가 보고형 주관적인 부작용에 대한 설문지 형식으로 5점 스케일로 점수를 매기는 41개의 SE 항목과 10개의 신뢰도 항목 (Red Herring) 항목으로 구성되어 있다. LUNSERS의 SE는 정신성, 추세외로적, 호르몬성, 콜린성, 기타 자율성, 알러지성 및 기타 등으로 추가로 세분화되어있다. 10개의 RH 항목은 기존의 알려진 SE와는 직접적 연관성은 없지만 과보고 경향 또는 정신병리학적 현상을 검출하는데 유용하다. 두 SE 스케일의 총 점수는 우수한 조현증을 앓는 영어권 ($r=0.81$) 및 한국어권 환자 ($r=0.82$)에서 우수한 상관성을 나타냈다.

[47] 심박동수 데이터 수득 및 전처리

[48] 모든 환자를 대상으로 오전 9시에서 11시 사이에 ECG (electrocardiogram) 결과를 수득하였다. 모든 환자는 측정전에 담배 및 커피를 섭취하지 않도록 하였으며, 누운 상태에서 눈을 감고, 호흡은 평상시와 같이 하도록 하였다. 15분간의 호흡 및 심박동 안정화기간 경과 후d, 5분간 ECG 결과를 측정하였다.

샘플링 속도 250Hz로 아날로그 ECG 결과를 디지털화하였다. RR 간격은 적응성 필터 알고리즘을 이용하여 필터링하여 심실조기박동 및 인위값을 대체하고 내삽하기 하였다. 5분간 전 데이터를 HRV 분석에 사용하였다.

[49] 선형 HRV 측정

[50] HRV 지표는 선형 및 비선형 측정을 포함하였다. 시간영역에서는 평균 RR (Mean length of all RR intervals, Mean RR), 모든 RR 간격의 표준 편차 (standard deviation of all RR intervals, SDNN), RMSSD (square root of the mean squared differences of successive normal sinus intervals), 및 pNN20 (percentage of successive RR interval differences whose absolute value exceeded 20 ms)을 계산하였다. 주파수 영역에서는, 선형성분을 제거하고(detrending) 불규칙적으로 시간에 따라 샘플링된 연속적 RR 간격을 다시 샘플링한 후에, 표준 자기회기 알고리즘을 이용하여 스펙트럴 분석을 수행하였다. 파워 스펙트럼 밀도는 통상적으로 두 개의 주요 주파수 범위 즉, 저주파수(LF) 밴드 (0.04-0.15 Hz) 및 고 주파수 (HF) 밴드 (0.15-0.4 Hz)에서 계산되며, LF의 HF 파워에 대한 비 (LF/HF)는 교감-미주신경의 균형 평가에 사용되었다.

[51] 비선형 HRV 측정

[52] 교정된 샤논 엔트로피 (corrected Shannon entropy, CSE)는 연속적 RR 간격사이의 절대차인, 역치값에 기반한, 거친보기 (coarse graining) 과정을 통해 바이너리 심볼을 이용하여 계산하였다. 낮은 CSE 값은 바이너리 시퀀스에서 생성된 상징적 패턴의 규칙도가 높은 것을 나타낸다. 종전 연구에서 대조군과 조현병 환자를 가장 유의적으로 구분할 수 있는 값은 20ms인 것으로 나타났다 (Park KT et al, J Korean Phys Soc 44: 569-576, 2004). 시계열적 변동의 규칙성을 측정하기 위하여, 근차치 엔트로피 (ApEn) 및 샘플엔트로피 (SampEn)을 계산하였다. SmpEn은 ApEn에서 발견되는 유한 길이 및 자가매치로부터 유래된 바이어스가 없으며, 낮은 값은 규칙도가 높은 것을 나타낸다. 이어 탈경향변동분석을 이용하여 알파를 추출하여 RR 간격의 프랙탈 특성을 정량화하였다. 알파는 시계열적 심박동의 단기간 임시적 변동량을 나타내며, 낮은 수치는 매우 무작위적이거나, 또는 “거친 (coarse)” 시계열과 관련되어 있으며, 높은 수치는 매우 관한 연관성을 가지거나 또는 “평탄 (smooth)” 한 시계열과 관련되어 있다.

[53] 통계분석

[54] 상술한 바와 같은 방법으로 기저 값 및 6주간의 후속적 연구 후에, 연구를 마친 대상과 미완결 대상 군간의 차이를 ANOVA (simple analysis of variance) 또는 χ^2 테스트를 이용하여 분석하였다. 완결자의 기저값 및 6주간 데이터는 짝진 t-테스트로 비교하였다. 변화값 (Δ)은 6주간 수득된 값으로부터 기저값을 빼서 수득하였다. 연관성분석은 페어슨 (Pearson) 연관법, r을 이용하여 수행하였다. 모든 통계분석은 SPSS 15.0 for Windows (SPSSInc.,Chicago, Ill, USA)을 이용하여 수행하였다.

[55]

[56] 실시예 2 인구통계학적 및 임상적 변수

[57] 환자의 인구통계학적 및 임상적 특징은 표 1에 기재되어 있다. 45명의 환자 중에서, 11명 (남성 6명, 여성 5명)은 기저값 측정에 참여하지 않아서, 최종 분석에서 제외하였다. 이들 환자는 성별, 연령 및 항정신병 약물 유형에서 다른 환자와 유의적으로 다르지 않았다. 그러나, 제외된 환자는 PANSS 총 점수 ($t = 2.75, p < .01$)로 측정결과, 정신병리학적 (108.09 ± 14.96) 인 측면에서 참여한 환자(91.71 ± 17.81)와 비교하여 보다 심각하였다. 6주간의 평가에서, 34명의 환자 중 6명은 처음에 처방된 항정신병 약물을 변경하여, 연구에서 제외하였으며, 3명의 환자는 협조를 하지 않아, 연구에 끝까지 참여하지 않았다. 나이, 성별분포, 및 항정신병 약물 유형은 9명의 제외된 경우와 참여한 군간에 유의적으로 상이하지 않았으며, RH를 포함하는, 기저 UKU 하위구성척도 또는 LUNSERS 하위구성척도에서도 유의적으로 상이하지 않았다. 6주동안, 16명의 환자 (64%)는 리스페리돈, 5명의 환자 (20%)는 올란자핀, 3명의 환자 (12%)는 아미선프라이드, 1명의 환자 (4%)는 아리피프라졸을 복용하였다. 쌍간 비교를 근거로, PANSS 총 스코어 ($t = 9.83, p < 0.001$), UKU 총 스코어 ($t = -2.30, p < 0.05$) 및 LUNSERS SE 총 스코어 ($t = 2.33, p < 0.05$)에 있어서, 기저값과 6 주 스코어사이에 유의적 차이가 있는 것으로 나타났다.

[58] [표 1]

[59]

개시 및 6주간후속연구 후 환자의 인구통계학적 및 임상적 특징		
	Baseline ($n=34$)	Week 6 ($n=25$) ²
Male (%)	18 (52.9)	14 (56.0)
Age, years, mean (SD)	35.0 (10.9)	36.2 (11.21)
PANSS score, mean (SD)	91.71 (17.8)	63.60 (12.2)
UKU score, mean (SD)	10.96 (10.48)	19.29 (10.07)
LUNSERS SE score, mean (SD)	26.53 (23.57)	18.89 (17.83)
LUNSERS RH score, mean (SD)	4.62 (6.20)	2.92 (6.67)

[60] 표 1에 사용된 약어는 다음과 같다: a: ECG 검사를 완결하지 못한 3명의 환자 제외; LUNSERS, Liverpool University Neuroleptic Side-effect Rating Scale; PANSS, Positive And Negative Syndrome Scale; RH, red herring; SD, standard deviation; SE, side effect; UKU, Udvalg for Kliniske Undersøgelser.

[61] [표 2]

[62]

연구 개시 및 6주후, 완결 및 미완결 환자의 정신병리학, 부작용 및 HRV 측정값					
	원결 (n=26)			미완결 (n=6)	
	Baseline	6-Week	F	Baseline	F
PANSS					
Positive	23.48 (5.87)	15.08 (4.65)	11.00**	23.33 (6.06)	1.38
Negative	22.48 (6.61)	17.20 (5.96)	4.76***	25.83 (5.38)	1.32
Total	91.64 (20.29)	63.60 (12.18)	8.66***	93.00 (9.51)	0.03
UKU					
Psychic	8.24 (6.17)	8.12 (7.93)	0.07	12.17 (8.64)	1.68
Extrapyramidal	0.52 (1.26)	2.52 (2.37)	-4.20***	0.50 (0.55)	0.00
Hormonal	0.20 (0.65)	0.48 (1.00)	-1.10	0.33 (0.82)	0.19
anticholinergic	0.22 (0.63)	1.16 (1.21)	-2.87**	0.17 (0.41)	0.32
Autonomic	0.64 (1.15)	0.60 (1.04)	0.14	0.87 (1.21)	0.00
Miscellaneous	0.72 (0.98)	0.96 (1.17)	-1.03	0.67 (1.03)	0.01
Allergic	0.04 (0.20)	0.20 (0.43)	-1.45	0.06 (0.00)	0.23
Total Side Effects	11.88 (10.72)	10.56 (9.02)	0.68	16.50 (12.48)	0.85
LUNSERS					
Psychic	10.6 (6.75)	7.52 (6.75)	2.32*	12.67 (8.96)	0.40
Extrapyramidal	4.48 (5.17)	2.44 (3.08)	1.97	5.50 (8.57)	0.14
Hormonal	1.84 (2.78)	1.52 (2.54)	0.60	2.17 (2.32)	0.07
anticholinergic	3.32 (3.25)	3.16 (3.34)	0.21	3.83 (4.62)	0.10
Autonomic	3.24 (3.93)	1.92 (2.34)	2.26*	3.33 (3.88)	0.00
Miscellaneous	2.32 (2.82)	1.76 (2.13)	1.34	2.17 (2.32)	0.02
Allergic	1.24 (2.79)	0.56 (1.45)	1.41	1.50 (3.67)	0.04
Total Side Effects	37.04 (22.75)	18.88 (17.83)	2.28*	31.17 (31.73)	0.14
HRV					
Resting	4.96 (6.15)	2.92 (4.67)	1.84	4.23 (8.21)	0.04
Mean RR	791.49 (145.38)	813.60 (139.30)	-0.91	881.61 (185.55)	1.67
SDNN	50.97 (29.51)	56.35 (16.60)	2.14*	97.53 (64.97)	7.24*
RMSSD	59.24 (42.56)	36.55 (24.49)	2.13*	133.27 (94.30)	8.63**
pNN20	36.55 (26.28)	33.27 (20.49)	0.60	55.45 (28.53)	2.43

[63] 표 2에는 연구 개시 및 6주후, 완결 및 미완결 환자의 정신병리학, 부작용 및 HRV 측정값이 기재되어 있다. 연구를 완결한 군의 경우, 정신병리, 정신적 문제 보고, 자율신경적, 및 총 SE 스코어에 있어서 상당한 향상을 나타냈으며, SE, RMSDD 및 CSE에서는 감소된 것으로 나타났다. 반면, 임상이가 평가한 UKU 추세와 및 정신성 SE의 변형된 하위구성척도는 유의적으로 증가하였다. 완결자 및 미완결자간 기저데이터의 비교에 의하면, 그룹간의 정신병리적 및 SE 측정에서는 유의적 차이가 없는 것으로 나타났다. 하지만 미완결 환자의 경우 완결자와 비교하여 HRV에서 유의적으로 높은 SD, RMSSD, LF, 및 HF 결과를 나타냈다.

[64] 실시예 3 LUNSERS 하위구성척도 및 재구성된 UKU 하위구성척도간의 상관관계

[65] LUNSERS 및 UKU 카운터파트의 하위구성척도 간의 횡단면적 및 경도적

상관관계를 표 3에 기재하였다. 기저값에서, LUNSERS의 모든 하위구성척도는 UKU의 하위구성척도와 추세외로적 및 알러지 증상을 제외하고는 유의적 상관관계를 나타냈다. 6주 평가에서, LUNSERS의 모든 하위구성척도는 정신적 및 자율신경적 증상 (미미한 상관성)을 제외하고는 UKU의 하위구성척도와 유의적 상관관계를 나타냈다($p < 0.06$). 마지막으로, LUNSERS 하위구성척도 및 UKU 카운터파트의 변화된 스코어는 모든 하위구성척도에서 유의적 상관관계를 나타냈으며, 단 알러지 및 기타 하위구성척도는 예외였다.

[66] [표 3]

[67]

LUNSERS 서브스케일 및 재구성된 UKU 서브스케일간의 상관관계			
	Baseline (n=34)	6-Week (n=28)	Delta (n=28)
Psychic	0.61***	0.37	0.56**
Extrapyrarnidal	0.29	0.50**	0.42*
Hormonal	0.49**	0.58**	0.56**
Anticholimerpic	0.49**	0.43*	0.57**
Autonomic	0.73***	0.36	0.43*
Allergic	-0.01	0.56**	0.09
Miscellaneous	0.53**	0.54**	0.26

[68] * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

[69]

[70] 실시예 4 개시 및 6주 결과의 횡단면적 상관관계

[71] 개시시에는 LF/HF가 UKU가 추세외로 및 호르몬 SE ($r = 0.62$, $p < 0.001$; $r = 0.42$, $p < 0.01$, 각각)와 유의적 상관관계가 있는 것을 제외하고는, HRV 지표와 SE 측정치간에 유의적 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 6주의 평가에서, UKU EPS는 SampEn ($r = -0.41$, $p < 0.05$) 및 RMSSD ($r = 0.51$, $p < 0.01$)으로 기타 수치와 유의적 상관관계를 갖는 것으로 나타났다. LUNSERS EPS 하위구성척도는 SampEn ($r = -0.43$, $p < 0.05$), 호르몬성 pNN20 및 CSE ($r = 0.40$, $p < 0.05$; $r = 0.43$, $p < 0.05$, respectively), 항콜린성 RMSSD ($r = 0.48$, $p < 0.05$), 및 RH SDNN 및 RMSSD ($r = 0.45$, $p < 0.05$; $r = 0.44$, $p < 0.05$, respectively)으로 유의적 상관관계가 있는 것으로 나타났다.

[72]

[73] 실시예 5 SE 및 HRV 지표 변화(Δ)간의 상관관계

[74] 표 4에는 UKU 및 LUNSERS 하위구성척도 스코어 및 HRV 지표에 있어 변화간 상관분석 결과가 기재되어 있다. HRV 지표 및 UKU간의 유의적 상관관계는 정신성 SE (주관적 부작용) 과 LF, 기타 SE와 평균 RR, 및 항콜린성 SE 및 알파

사이에 있는 것으로 나타났다. 반면 LUNSERS에서 정신적 SE 하위구성척도의 변화는 HRV 지표 중에서 SDNN, RMSSD, LF, ApEn 및 SampEn의 변화와 유의적으로 상관관계가 있는 것으로 나타났으며, SE 및 RH의 변화는 SDNN, RMSSD, 및 SampEn의 변화와 유의적 상관관계가 있는 것으로 나타났다. SampEn은 알파와 마찬가지로, 호르몬, 추세외로, 및 알러지성 SE를 제외하고, LUNSERS위 추세외로, 항콜린성 및 기타 하위구성척도와 유의적 상관관계가 있는 것으로 나타났다.

- [75] 정리하면, 약을 복용하고 있지 않은 45명의 조현병 환자들에 대해 약물치료를 시작한 시점 및 6주 후에 부작용에 대한 임상가평가(Udvalg for Kliniske Undersøgelser) 척도와 환자보고식 척도(Liverpool University Neuroleptic Side-effect Rating Scale: LUNSERS)를 작성하고 아울러 심장박동을 측정하여 약물부작용과 HRV와의 상관관계에 대해 조사하였다. UKU척도를 토대로 LUNSERS척도가 개발되었기 때문에, UKU의 문항들을 LUNSERS의 소척도 구성에 맞춰서 문항들을 재구성하여 사용하였다. 그 결과, Allergic 및 Miscellaneous 소척도를 제외한 나머지 UKU와 LUNSERS 소척도 간에 0.42~0.57의 높은 상관성을 나타냈다 (표 1). 항정신병약제로 유발된 정신성(psychic) 부작용 영역이 HRV의 시간 영역의 변수들 및 SampEn과 유의미한 상관을 보이는 것으로 나타났다. 추가적으로 SampEn의 변화는 LUNSERS의 추세외로, 항콜린성, 기타 (Miscellaneous), 그리고 신뢰도 항목 (비특이적인 불편감을 나타내는 척도) 영역 및 전체 평균 점수의 변화와 유의미한 상관관계를 나타냈다 (표 2). 6주 간의 치료를 완료한 환자들과 중도탈락자들간의 기저선 HRV 측정치간의 비교한 결과, 중도탈락자들의 기저선 HRV의 SD, RMSSD, LF, 및 HF가 유의미하게 높은 것으로 나타났다 (도 2). 이는 기저선의 HRV 측정치들이 치료반응과 더불어 치료 순응과 관련된 부작용을 예측할 수 있다는 것을 나타낸다. 결론적으로, 주관적 부작용은 심혈관계의 역학의 변화를 잘 반영하고, SampEn의 변화는 항정신병제와 관련된 주관적 고통을 효과적으로 반영할 수 있음을 나타낸다.

- [76] [표 4]

[77]

UKU 및 LUNSERS 부작용 서브스케일 스코어 및 HRV 파라미터 변화와 상관관계											
	Mean RR	SDNN	RMSSD	pNN20	LF	HF	LF/HF	ApEn	SampEn	Alpha	CSE
Psychic	-0.17	0.04	0.00	-0.06	0.44*	-0.34	-0.10	0.31	-0.31	-0.36	0.19
Extrapyramidal	-0.05	-0.07	-0.08	-0.12	-0.15	0.12	0.29	0.29	-0.23	-0.36	-0.11
Hormonal	-0.17	-0.19	-0.13	-0.01	-0.04	-0.02	0.31	0.23	0.05	-0.01	0.09
UKU Anticholinergic	-0.14	-0.11	-0.13	-0.34	-0.03	-0.16	0.04	0.12	-0.26	-0.41*	0.00
Miscellaneous	-0.44*	0.03	0.13	0.03	-0.04	-0.09	-0.13	0.31	-0.17	-0.08	-0.09
Autonomic	-0.29	-0.05	-0.05	-0.28	0.02	-0.13	-0.17	0.30	-0.30	-0.27	0.06
Allergic	0.09	0.13	0.17	0.24	-0.05	0.10	-0.12	-0.08	-0.14	-0.07	0.02
Psychic	-0.11	0.34**	0.31**	0.04	0.55***	0.18	-0.16	0.44*	-0.66**	-0.32	0.11
Extrapyramidal	-0.05	0.31	0.33	0.02	0.17	0.27	0.00	0.25	-0.58**	-0.45*	-0.19
Hormonal	-0.13	0.02	0.09	-0.02	-0.07	0.18	0.03	0.26	-0.21	-0.20	0.00
Anticholinergic	0.16	0.39*	0.36	-0.10	0.12	0.38	0.02	0.11	-0.42*	-0.51**	0.05
LUNSERS Miscellaneous	-0.04	0.20	0.19	-0.11	0.10	0.07	-0.19	0.19	-0.54**	-0.49*	-0.09
Autonomic	-0.05	0.13	0.08	0.12	-0.08	0.26	0.24	0.37	-0.35	-0.19	-0.13
Allergic	0.01	0.05	0.04	-0.09	-0.04	0.24	0.10	-0.02	-0.17	-0.21	-0.24
Red herring	0.17	0.43*	0.39*	0.10	0.22	0.39	-0.06	0.13	-0.52**	-0.35	-0.08
Side effect	-0.05	0.42*	0.41*	-0.02	0.26	0.32	-0.03	0.36	-0.67***	-0.52**	-0.07

[78] 표 4에서 사용된 약어는 다음과 같다: ApEn, approximate entropy; CSE, corrected Shannon entropy; HF, high frequency component of heart rate variability; HRV, heart rate variability; LF, low frequency component of heart rate variability; LUNSERS, Liverpool University Neuroleptic Side-effect Rating Scale; Mean RR, mean length of all RR intervals; pNN20, the percentage of successive RR interval differences whose absolute value exceeded 20 ms; RMSSD, square root of the mean squared differences of successive normal sinus intervals; SampEn, sample entropy; SDNN, standard deviation of all RR intervals; UKU, Udvalg for Kliniske Undersøgelser; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

[79]

[80] 실시예 6 정신병리학 조절성 SampEn 및 LUNSERS SE 및 RH 간의 사후 검정 부분적 상관관계

[81] 낮은 SampEn은 종전에 심각한 수준의 정신병리와 관련성이 있는 것으로 나타났으며, SE는 질환의 단계와 부분적으로 관련성이 있는 것으로 나타났다. 이러한 결과로부터 정신병리가 SampEn 및 LUNSERS SE 및 RH 간에

공변인으로서 기능할 수 있다는 가정하에, PANSS 총 스코어의 변화를 조절하여, 변화된 스코어에 대한 사후 검정 부분적 상관관계를 분석하였다. 그 결과 SampEn에 있어서의 변화는 정신적, EPS, 항콜린성, 자율신경, 총 SE 및 RH 스코어와 유의적 상관관계가 있는 것으로 나타났다 (각각 $r = -0.67, p < 0.001$; $r = -0.58, p < 0.01$; $r = -0.43, p < 0.05$; $r = -0.54, p < 0.01$; $r = -0.69, p < 0.001$; $r = -0.51, p < 0.01$). (표 4 참조).

[82]

[83] 이상에서 본원의 예시적인 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본원의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본원의 기본 개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태 또한 본원의 권리범위에 속하는 것이다.

[84]

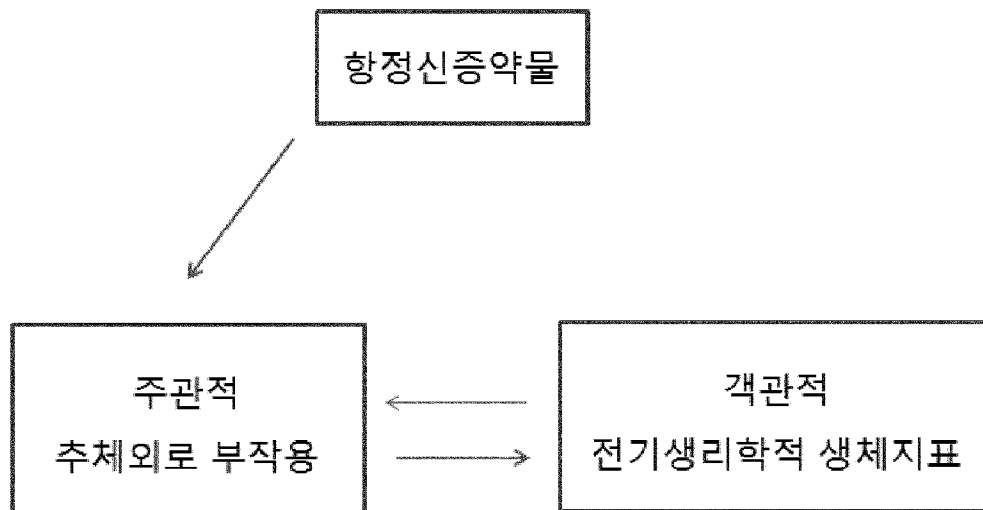
본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 본 발명에 도입된다.

청구범위

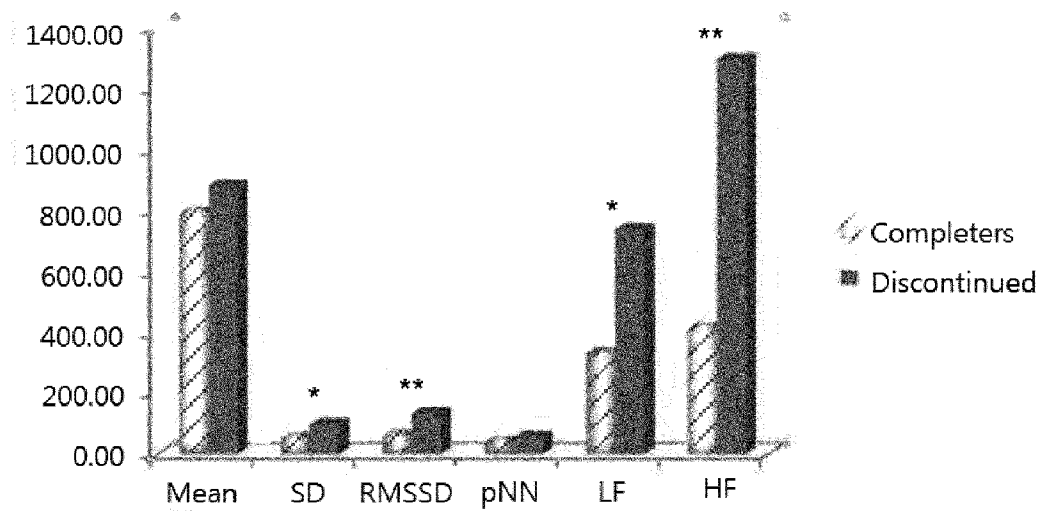
- [청구항 1] 피검자 유래의 심박변이도 (HRV)를 제공하는 단계; 및
 상기 심박변이도를 평균 RR(mean length of all RR intervals), SDNN (standard deviation of all RR interval), RMSSD (square root of the mean squared differences of successive normal sinus intervals), pNN20 (percentage of successive RR interval differences whose absolute value exceeded 20 ms), 파워스펙트럼밀도 (LF, HF 또는 LF/HF), ApEn (approximate entropy), SampEn (sample entropy), 알파 및 CSE(corrected Shannon entropy)로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상 영역에서 분석하는 단계;
 상기 피검자의 항정신병 약물에 대한 주관적 부작용 검사 결과를 제공하는 단계; 및
 상기 분석결과를 주관적 부작용 검사 결과와 연관시키는 단계를 포함하는, 항정신병 약물에 대한 부작용 평가 방법.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서, 상기 주관적 부작용은 PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), UKU (Udvalg for Kliniske Undersøgelser) 및 LUNSER (Liverpool University Neuroleptic Side-effect Rating Scale) 중 하나 이상을 이용하여 검사되는 것인, 항정신병 약물에 대한 부작용 평가 방법.
- [청구항 3] 제 2 항에 있어서, 상기 주관적 부작용은 정신성, 추세외로적, 호르몬성, 콜린성, 기타 자율성, 및 알리지성 항목 중 하나 이상의 항목에서 측정되는 것인, 항정신병 약물에 대한 부작용 평가 방법.
- [청구항 4] 제 1 항에 있어서, 상기 연관시키는 단계는 상기 피검자가 항정신병 약물을 복용하기 전에 측정된 기저상태의 HRV 분석 결과를 약물 복용후 HRV 분석결과와 비교하여 변화 여부를 판단하는 것인, 항정신병 약물에 대한 부작용 평가 방법.
- [청구항 5] 제 3 항에 있어서, 상기 연관시키는 단계는, 상기 UKU의 정신성 항목을 LF 지표의 변화. 또는 항콜린성 항목을 알파지표의 변화와 연관시키는 것인 방법.
- [청구항 6] 제 3 항에 있어서, 상기 연관시키는 단계는 상기 LUNSER의 정신성 항목은 SDNN, RMSSD, LF, ApEn 및 SampEn 중 하나 이상의 지표의 변화와 연관시키는 것인 방법.
- [청구항 7] 제 1 항에 있어서, 상기 항정신병 약물은 조현병의 치료에 사용되는 리스페리돈, 올란자핀, 아미선프라이드, 또는 아리피프라졸인 등 항정신병 약물에 대한 부작용 평가 방법.
- [청구항 8] 제 1 항에 있어서, 상기 방법은, 항정신병 약물에 대한 치료반응 또는 치료 순응과 관련된 부작용을 예측할 수 있는, 항정신병

약물에 대한 부작용 평가 방법.

[Fig. 1]



[Fig. 2]



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

DECLARATION OF NON-ESTABLISHMENT OF INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 17(2)(a), Rules 13*ter*.1(c) and (d) and 39)

Applicant's or agent's file reference PCT201410003	IMPORTANT DECLARATION	Date of mailing (<i>day/month/year</i>) 02 FEBRUARY 2015 (02.02.2015)
International application No. PCT/KR2014/011050	International filing date (<i>day/month/year</i>) 18 NOVEMBER 2014 (18.11.2014)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 22 NOVEMBER 2013 (22.11.2013)
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61B 5/02(2006.01)i, A61B 5/0452(2006.01)i		
Applicant SNU R&DB FOUNDATION		

This International Searching Authority hereby declares, according to Article 17(2)(a), that **no international search report will be established** on the international application for the reasons indicated below.

1. ☒ The subject matter of the international application relates to:
 - a. ☐ scientific theories
 - b. ☐ mathematical theories
 - c. ☐ plant varieties
 - d. ☐ animal varieties
 - e. ☐ essentially biological processes for the production of plants and animals, other than microbiological processes and the products of such processes
 - f. ☐ schemes, rules or methods of doing business
 - g. ☐ schemes, rules or methods of performing purely mental acts
 - h. ☐ schemes, rules or methods of playing games
 - i. ☐ methods for treatment of the human body by surgery or therapy
 - j. ☐ methods for treatment of the animal body by surgery or therapy
 - k. ☒ diagnostic methods practised on the human or animal body
 - l. ☐ mere presentations of information
 - m. ☐ computer programs for which this International Searching Authority is not equipped to search prior art
2. ☒ The failure of the following parts of the international application to comply with prescribed requirements prevents a meaningful search from being carried out:

☐ the description
 ☒ the claims
 ☐ the drawings
3. ☐ A meaningful search could not be carried out without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13*ter*.1(a) or (b).
4. Further comments:

Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer Telephone No.
---	---

특허협력조약

PCT

국제조사보고서 부작성 선언서

(PCT 제17조(2)(a), PCT규칙 13의3.1(c) 및 (d) 및 39)

출원인 또는 대리인의 서류참조기호 PCT201410003	중요 선언	발송일 (일/월/년) 2015년 02월 02일 (02.02.2015)
국제출원번호 PCT/KR2014/011050	국제출원일 (일/월/년) 2014년 11월 18일 (18.11.2014)	(최) 우선일 (일/월/년) 2013년 11월 22일 (22.11.2013)
국제특허분류(IPC) A61B 5/02(2006.01)i, A61B 5/0452(2006.01)i		
출원인 서울대학교산학협력단		

본 국제조사기관은 PCT 제17조(2)(a)에 따라 아래와 같은 이유로 이 국제출원의 국제조사보고서가 작성되지 아니할 것을 선언합니다.

- ☒ 국제출원의 대상이 아래 해당 항목에 관련됩니다.
 - ☐ 과학 이론
 - ☐ 수학 이론
 - ☐ 식물 품종
 - ☐ 동물 품종
 - ☐ 동식물의 생산에 관한 생물학적인 방법. 단, 미생물학적 방법 및 미생물학적 방법에 의한 생산물은 제외
 - ☐ 사업활동에 관한 계획, 규칙 또는 방법
 - ☐ 순수한 정신적 행위에 관한 계획, 규칙 또는 방법
 - ☐ 게임에 관한 계획, 규칙 또는 방법
 - ☐ 수술 또는 치료에 의한 사람의 처치 방법
 - ☐ 수술 또는 치료에 의한 동물의 처치 방법
 - ☒ 인체 또는 동물의 진단 방법
 - ☐ 정보의 단순한 제시
 - ☐ 국제조사기관이 선행기술을 조사할 수 없는 컴퓨터프로그램
- ☒ 국제출원의 다음 부분이 소정의 요건을 충족하지 아니하여 유효한 국제조사를 할 수 없습니다.

☐ 명세서
 ☒ 청구범위
 ☐ 도면
- ☐ 서열목록이 없이 유효한 국제조사를 할 수 없었습니다. 출원인은 소정의 기간내에

☐ 서열목록을 부록 C/ST.25 텍스트 파일 형태로 제출하지 아니하였으며, 국제조사기관은 허용 가능한 형태 및 방법으로 그 서열목록을 이용할 수 없었습니다; 혹은 제출된 서열목록이 시행세칙 부록 C에서 규정하는 표준과 부합하지 않습니다.

☐ 서열목록을 시행세칙 부록 C에 규정된 표준과 부합하는 서면 혹은 이미지 파일의 형태로 제출하지 아니하였으며, 국제조사기관은 허용 가능한 형태 및 방법으로 그 서열목록을 이용할 수 없었습니다; 혹은 제출된 서열목록이 시행세칙 부록 C에서 규정하는 표준과 부합하지 않습니다.

☐ PCT규칙 13의3.1(a) 또는 (b)의 규정에 따른 서열목록 제출요구에 대응하여 서열목록 제출에 필요한 가산료를 납부하지 아니하였습니다.
- 추가 의견:

ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스번호 ++82 42 472 3473	심사관 최성수 전화번호 +82-42-481-3366	
---	------------------------------------	---