



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0005704
(43) 공개일자 2022년01월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/1455 (2006.01) A61B 5/00 (2021.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/14553 (2013.01)
A61B 5/0075 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0083205
(22) 출원일자 2020년07월07일
심사청구일자 2020년07월07일

(71) 출원인
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
(72) 발명자
전진평
강원도 춘천시 삭주로 77
(74) 대리인
김남혁

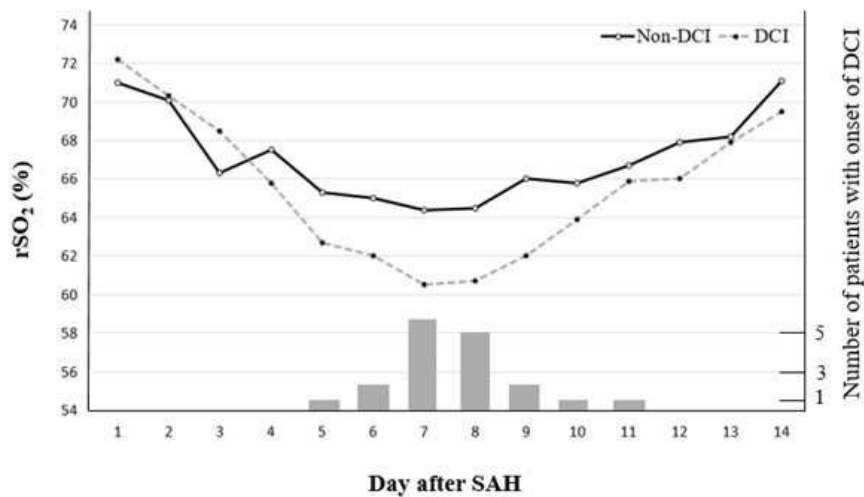
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 근적외선 분광분석법을 이용한 지연성 뇌허혈 진단 방법

(57) 요약

국소뇌산소포화도 (regional O_2 saturation, rSO_2)를 연속적으로 측정할 수 있는 제제를 포함하는, 지연성 뇌허혈 진단용 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61B 5/14556 (2013.01)

A61B 5/4064 (2021.01)

A61B 5/7275 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	R-20190315-004075
과제번호	R-20190315-004075
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	정보통신산업진흥원
연구사업명	민간 지능정보서비스 확산
연구과제명	AI와 유전체를 활용한 지능형 뇌졸중 판독 시스템과 휴대용경동맥 초음파 기기 세트
개발	
기 여 율	1/1
과제수행기관명	한림대학교 산학협력단
연구기간	2019.05.01 ~ 2020.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

국소뇌산소포화도 (regional O_2 saturation, rSO_2)를 연속적으로 측정할 수 있는 제제를 포함하는, 지연성 뇌허혈 진단용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 조성물은 근적외선 분광분석법(Near-Infrared spectroscopy, NIRS)을 이용하여 국소뇌산소포화도를 측정하는 것인, 지연성 뇌허혈 진단용 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 지연성 뇌허혈은 지주막하 출혈 이후 발병하는 것인, 지연성 뇌허혈 진단용 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는, 지연성 뇌허혈 진단용 키트.

청구항 5

개체의 국소뇌산소포화도 수준을 연속적으로 측정하는 단계를 포함하는, 지연성 뇌허혈 진단을 위한 정보제공 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 방법은

대조군의 국소뇌산소포화도 수준을 측정하는 단계; 및

상기 개체 및 상기 대조군의 국소뇌산소포화도의 수준을 비교하는 단계;를 추가로 포함하는 것인, 지연성 뇌허혈 진단을 위한 정보제공 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 방법은

상기 개체의 국소뇌산소포화도의 수준이 상기 대조군보다 높은 경우, 상기 개체를 지연성 뇌허혈이 발병한 것으로 진단하거나 발병 위험을 높은 수준으로 예측하는 단계를 추가로 포함하는 것인, 지연성 뇌허혈 진단을 위한 정보제공 방법.

청구항 8

제5항에 있어서,

상기 개체는 지주막하 출혈이 발병된 후 4일 내지 9일이 지난 개체인 것인, 지연성 뇌허혈 진단을 위한 정보제공 방법.

청구항 9

제5항에 있어서, 상기 방법은

지주막하 출혈이 발병 후 국소뇌산소포화도 수준의 감소율이 12.7% 초과인 경우, 상기 개체를 지연성 뇌허혈이 발병한 것으로 진단하거나 발병 위험을 높은 수준으로 예측하는 단계를 추가로 포함하는 것인, 지연성 뇌허혈

진단을 위한 정보제공 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 국소뇌산소포화도 (regional O_2 saturation, rSO_2)를 측정할 수 있는 제제를 포함하는, 지연성 뇌허혈 진단용 조성물, 상기 조성물을 포함하는 지연성 뇌허혈 진단용 키트, 및 상기 조성물 및 키트를 이용한 지연성 뇌허혈 진단을 위한 정보 제공 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 뇌동맥류 파열에 의한 지주막하 출혈(Subarachnoid hemorrhage, SAH)은 생명을 위협하는 질환으로서, 발병 후 30일 안에 45%의 사망률에 이르는 질환이다. 또한, 지연성 뇌허혈(Delayed cerebral ischemia, DCI)은 지주막하 출혈 이후 30~40% 범위 내에서 발병할 수 있으며, 이는 사망률의 주요 원인과 관련이 있다.

[0003] 지연성 뇌허혈을 갖는 지주막하 출혈 환자의 경우, 지연성 뇌허혈이 발병하지 않은 환자에 비해 폐렴, 심장 부정맥, 장출혈 및 요로 감염과 같은 다양한 합병증을 가질 가능성이 높아, 지연성 뇌허혈은 지주막하 출혈 후 심각한 신경 합병증에 대한 잘 알려진 위험 인자이다.

[0004] 한편, 뇌혈관경련(Cerebral vasospasm)은 지연성 뇌허혈의 중요한 원인 및 치료 목표로 간주되는 것으로, 경 두개 도플러 초음파 촬영 (transcranial doppler ultrasonography, TCD)은 지연성 뇌허혈 모니터링에 사용되는 주요 도구이다. 하지만, 수술자 의존성, 해부학적 어려움 및 상승된 혈류 속도와 증상적 혈관 경련 사이의 약한 상관 관계는 여전히 해결되지 않는 문제로 남아 있다. 또한, CT 혈관 조영술 또는 MR 혈관 조영술은 혈관 경련의 정도에 대해 보다 정확한 정보를 제공할 수 있지만 집중 치료 환경에서는 지속적인 24 시간 모니터링이 허용되지 않을 뿐 아니라, 환자를 검사 장소로 이송하는 동안 이상 반응이 발생할 수 있다. 따라서, 지연성 뇌허혈 위험이 높은 지주막하 출혈 환자에게는 뇌허혈 상태의 병상 평가를 위한 간단한 비 침습적이고 강력하며 지속적인 모니터링 방법의 개발이 필요한 실정이다.

[0005] 근적외선 분광법 (Near-infrared spectroscopy, NIRS)은 근적외선 스펙트럼에서 빛의 파장을 사용하여 옥시-(oxy-) 및 디옥시헤모글로빈(deoxyhemoglobin)의 실시간 대뇌 피질 혈액학적 상태를 감지하는 기술이다. 근적외선 분광법은 심장 또는 경동맥 수술 중 뇌 산소를 모니터링하기 위해 광범위하게 수행되었다. 새끼 돼지에서 근적외선 분광법은 조직학적 뇌 손상과 고에너지 인산을 예측하는데 사용되었다. 일반적으로, 뇌 영역 산소 포화도 (rSO_2) 감소가 20 % 이상 또는 50-60 % 미만인 경우 저산소성 또는 허혈성 손상과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. Levy 등 (*Anesthesiology*. 1995;83:738-746)은 10 명의 환자에서 심실 세동 동안 rSO_2 의 허혈 역치가 47 %라고 보고했다. 그럼에도 불구하고, 이전 연구의 결과는 대부분의 결과가 소아과 환자 및 뇌 혈관 질환이 없는 환자로부터 유래되었기 때문에 지연성 뇌허혈 환자를 식별하기 위한 유용한 컷오프를 제공하는데 사용될 수 없다는 문제가 있다.

[0006] 이에 본 발명자들은 지주막하 출혈 후 발생하는 지연성 뇌허혈의 발병 진단, 발병 위험 예측 및 예후 예측을 효율적이고 손쉽게 할 수 있는 방법을 개발하고자 노력한 결과, 근적외선 분광분석법을 이용하여 국소뇌산소포화도 수준을 분석하여 지연성 뇌허혈을 진단 또는 예측할 수 있는 진단용 조성물 및 진단을 위한 정보 제공방법을 개발하여 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 한국 공개특허 제10-2019-0008216호

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명의 목적은 종래 중증 환자에게만 적용 가능하던 적외선 분광분석법을 경증 및 일반 환자에게 까지 확대 적용할 수 있는, 지연성 뇌허혈의 진단 또는 예측할 수 있는 진단용 조성물 및 진단을 위한 정보 제공방법을 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명의 목적들은 이상에서 언급한 목적으로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 본 발명의 다른 목적 및 장점들은 하기의 설명에 의해서 이해될 수 있고, 본 발명의 실시 예에 의해 보다 분명하게 이해될 것이다. 또한, 본 발명의 목적 및 장점들은 특허 청구 범위에 나타낸 수단 및 그 조합에 의해 실현될 수 있음을 쉽게 알 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 상기와 같은 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 국소뇌산소포화도 (regional O_2 saturation, rSO_2)를 연속적으로 측정할 수 있는 제제를 포함하는, 지연성 뇌허혈 진단용 조성물이 제공된다.
- [0011] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 조성물은 근적외선 분광분석법(Near-Infrared spectroscopy, NIRS)를 이용하여 국소뇌산소포화도를 측정하는 것일 수 있다.
- [0012] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 지연성 뇌허혈은 지주막하 출혈 이후 발병하는 것일 수 있다.
- [0013] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 전술한 조성물을 포함하는, 지연성 뇌허혈 진단용 키트가 제공된다.
- [0014] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 개체의 국소뇌산소포화도 수준을 연속적으로 측정하는 단계를 포함하는, 지연성 뇌허혈 진단을 위한 정보제공 방법이 제공된다.
- [0015] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 방법은 대조군의 국소뇌산소포화도 수준을 측정하는 단, 및 상기 개체 및 상기 대조군의 국소뇌산소포화도의 수준을 비교하는 단계를 추가로 포함하는 것일 수 있다.
- [0016] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 방법은 상기 개체의 국소뇌산소포화도의 수준이 상기 대조군보다 높은 경우, 상기 개체를 지연성 뇌허혈이 발병한 것으로 진단하거나 발병 위험을 높은 수준으로 예측하는 단계를 추가로 포함하는 것일 수 있다.
- [0017] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 개체는 지주막하 출혈이 발병된 후 4일 내지 9일이 지난 개체일 수 있다.
- [0018] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 지주막하 출혈이 발병 후 국소뇌산소포화도 수준의 감소율이 12.7% 초과인 경우, 상기 개체를 지연성 뇌허혈이 발병한 것으로 진단하거나 발병 위험을 높은 수준으로 예측하는 단계를 추가로 포함하는 것일 수 있다.

발명의 효과

- [0019] 본 발명의 지연성 뇌허혈 진단용 조성물, 지연성 뇌허혈 진단용 키트 및 지연성 뇌허혈 진단을 위한 정보 제공 방법에 따르면, 근적외선 분광분석법(Near-Infrared spectroscopy, NIRS)을 이용하여 국소뇌산소포화도 (regional O_2 saturation, rSO_2)의 수준을 연속적으로 측정함으로써, 경증 및 일반환자에게의 지주막하 출혈 후 발생하는 지연성 뇌허혈의 발병 위험 예측 또는 진단에 이용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0020] 도 1은 지연된 뇌허혈 (DCI)에 따른 NIRS의 뇌 영역 산소 포화도 (rSO_2)의 연대기 변화 및 지주막하출혈 (SAH)에 따른 DCI의 발병을 나타내는 환자 수를 나타낸 것이다.
- 도 2는 수신기 작동자 특성 곡선 아래의 면적은 0.865이며, 뇌 영역 산소 포화도(rSO_2)> 12.7 %의 감소는 94.44 % (95 % CI : 72.7 % -99.9 %)의 민감도와 70.59 % (95 % CI : 52.5 % -84.9 %)의 민감도를 나타낸 것이다.
- 도 3은 혈관 조영술에서 보이는 심각한 혈관 경련의 검출을 위한 NIRS 변화와 TCD 속도 사이의 수신기 작동 특성 (ROC) 곡선을 비교한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0021] 이하, 본 발명에 대하여 상세히 설명하기로 한다. 이에 앞서, 본 명세서 및 특허청구범위에 사용된 용어 또는 단어는 통상적으로 사전적인 의미로 한정해서 해석되어서는 안되며, 발명자는 그 자신의 발명을 가장 최선의 방법으로 설명하기 위해 용어의 개념을 적절하게 정의할 수 있다는 원칙에 입각하여 본 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야만 한다. 따라서, 본 명세서에 기재된 실시예에 기재된 구성은 본 발명의 가장 바람직한 일 실시예에 불과할 뿐이고, 본 발명의 기술적 사상을 모두 대변하는 것은 아니므로, 본 출원시점에서 있어서 이들을 대체할 수 있는 다양한 균등물과 변형예들이 있을 수 있음을 이해하여야 한다.
- [0022] 본 발명의 일 실시예에 따라, 국소뇌산소포화도 (regional O_2 saturation, rSO_2)를 연속적으로 측정할 수 있는 체제를 포함하는, 지연성 뇌허혈 진단용 조성물이 제공된다.
- [0023] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어, "지연성 뇌허혈(delayed cerebral ischemia, DIC)"은 국소 신경 장애 (예컨대, 반신불완전마비, 언어상실증, 행위상실증, 반맹 또는 무시)의 발생, 또는 글래스고 혼수 척도 (전체 스코어 또는 이의 개별 구성요소 중 하나)의 감소를 의미하는 것으로서, 지연성 뇌허혈의 발병은 다양한 임상적 및 방사선학적 변수에 의한 것일 수 있다. 본원에서, 상기 "지연성 뇌허혈"은 "DIC", "지연성 허혈"과 혼용되어 명명될 수 있다.
- [0024] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 조성물은 근적외선 분광분석법(Near-Infrared spectroscopy, NIRS)을 이용하여 국소뇌산소포화도를 측정하는 것일 수 있다.
- [0025] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 근적외선 분광분석법을 이용하여 지연성 뇌허혈 환자 및 비-지연성 뇌허혈 환자에서 혈액 샘플에서의 국소뇌산소포화도를 측정하여 분석한 결과, 지연성 뇌허혈 환자는 비-지연성 뇌허혈 환자보다 국소뇌산소포화도가 낮다는 것을 확인하였는 바, 지연성 뇌허혈 발생이 의심되는 개체로부터 국소뇌산소포화도를 분석하여, 지연성 뇌허혈을 진단할 수 있음을 알 수 있다.
- [0026] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 국소뇌산소포화도는 지연성 뇌허혈 진단용 마커 조성물에 포함되는 것일 수 있다.
- [0027] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어, "마커(marker)"는 바이오마커를 의미하며 생명체의 변화를 탐지할 수 있어 생명체의 정상 또는 병리적인 상태, 약물에 대한 반응 정도 등을 객관적으로 측정할 수 있다.
- [0028] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 본 발명의지연성 뇌허혈 진단용 조성물은 지연성 허혈의 발병을 진단하거나, 지연성 뇌허혈 발병 위험을 예측하거나 또는 지연성 뇌허혈의 예후를 예측하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0029] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "진단"은, 병리 상태의 존재 또는 특징을 확인하는 것을 의미하며, 구체적으로 특정 개인에 대하여 지연성 뇌허혈이 이미 발병하였는지 여부를 판별하는 것을 의미한다.
- [0030] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "예측"은, 특정 개인에 대하여 지연성 뇌허혈이 발병할 가능성이 있는지, 발병할 가능성이 있다면 지연성 뇌허혈이 발병할 가능성이 불특정 다수인에 비하여 상대적으로 높은지 여부를 판별하는 것을 의미한다.
- [0031] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 지연성 뇌허혈은 지주막하 출혈 발생 이후 발병하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0032] 본 발명의 다른 일 실시예에 따라, 상기 지연성 뇌허혈 진단용 조성물을 포함하는, 지연성 뇌허혈 진단용 키트를 제공한다.
- [0033] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 따라, 개체의 국소뇌산소포화도 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 지연성 뇌허혈 진단을 위한 정보제공 방법을 제공한다.
- [0034] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어, "개체"는 지연성 뇌허혈이 발병되거나 발병될 가능성이 있는 모든 생물체를 의미하며, 구체적인 예로, 마우스, 원숭이, 소, 돼지, 미니돼지, 가축, 인간 등을 포함하는 포유동물, 양식 어류 등을 포함할 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0035] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 개체는 인간일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0036] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 방법은 대조군의 국소뇌산소포화도 수준을 측정하는 단계; 및 상기 개체 및 상기 대조군의 국소뇌산소포화도 수준을 비교하는 단계를 추가로 포함하는 것일 수 있다.
- [0037] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 방법은 상기 개체의 국소뇌산소포화도의 수준이 상기 대조군보다 낮은 경

우, 상기 개체를 지연성 뇌허혈이 발병한 것으로 진단하거나 발병 위험을 높은 수준으로 예측하는 단계를 추가로 포함하는 것일 수 있다.

[0038] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 국소뇌산소포화도의 수준은 산소가 포화된 농도 등을 의미하는 것일 수 있으며, 구체적으로 상기 개체의 국소뇌산소포화도의 수준이 상기 대조군보다 높다는 것은, 상기 개체의 국소 뇌의 산소 포화 농도가 대조군보다 높은 것을 의미하는 것일 수 있다.

[0039] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 방법은 대조군의 국소뇌산소포화도 수준을 측정하는 단계; 상기 개체 및 상기 대조군의 국소뇌산소포화도 수준을 비교하는 단계; 및 상기 개체의 국소뇌산소포화도 수준이 상기 대조군보다 낮은 경우, 상기 개체를 신경학적 병태 또는 신경학적 이상 증상이 발병한 것으로 진단하거나 발병 위험을 높은 수준으로 예측하는 단계를 추가로 포함하는 것일 수 있다.

[0040] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 신경학적 이상 증상 또는 신경학적 병태는 구체적으로 혈관연축, 혈관경련, 실어증, 운동 장애, 감각 변화 및 의식 장애 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0041] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어, "대조군"은 지연성 뇌허혈이 발병되지 않은 일반 개체 또는 비환자군을 의미하는 것일 수 있으며, 구체적으로 지주막하 출혈이 발병하였지만 지연성 뇌허혈이 발병하지 않은 개체일 수 있다.

[0042] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 개체는 지주막하 출혈이 발병한 개체일 수 있으며, 구체적으로 상기 개체는 지주막하 출혈 발병 후 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 3일 내지 10일, 구체적으로 7일 내지 9일이 지난 개체일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0043] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 지주막하 출혈의 발병은 뇌 표면의 동맥이 손상되어 출혈이 발생하는 것으로서, 격심한 두통, 구토, 경부강직, 의식장애, 및 뇌압상승 등의 다양한 지주막하 출혈 관련 증상이 나타나거나, 지주막하 출혈이 발생한 것을 의미하는 것일 수 있다.

[0044] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 방법은 국소뇌산소포화도 수준의 감소율이 12.7% 초과인 경우, 상기 개체를 지연성 뇌허혈이 발병한 것으로 진단하거나 발병 위험을 높은 수준으로 예측하는 단계를 추가로 포함하는 것일 수 있다.

[0045] 본 발명의 다른 실시예에 따라 (a) 지연성 뇌허혈 모델에, 지연성 뇌허혈 치료 후보물질을 투여하는 단계; 및 (b) 상기 후보물질의 투여에 따른 국소뇌산소포화도의 수준을 확인하는 단계를 포함하는, 지연성 뇌허혈 치료제의 스크리닝 방법을 제공한다.

[0046] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 방법은 상기 지연성 뇌허혈 치료제 후보물질에 따라 국소뇌산소포화도의 수준이 증가되는 경우 상기 후보물질을 지연성 뇌허혈 치료제로 판단하는 것일 수 있다.

[0047] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 지연성 뇌허혈 모델은 상기 지연성 뇌허혈 진단을 위한 정보제공 방법을 이용하여 지연성 뇌허혈이 발병하거나 발병할 가능성이 높은 것으로 확인된 개체일 수 있다.

[0048] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 방법은 상기 지연성 뇌허혈 모델에 지연성 뇌허혈 치료 후보물질을 투여하기 전의 국소뇌산소포화도의 수준을 측정하는 단계; 및 상기 후보물질을 투여하기 전 후의 국소뇌산소포화도의 수준을 비교하는 단계를 추가로 포함하는 것일 수 있다.

[0049] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 방법은 상기 지연성 뇌허혈 모델에 지연성 뇌허혈 치료 후보물질을 투여한 후의 국소뇌산소포화도 수준이 투여하기 전보다 증가한 경우, 상기 후보물질을 지연성 뇌허혈 치료제로 판단하는 것일 수 있다.

[0050] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "후보물질"은 지연성 뇌허혈을 치료, 예방 또는 개선하는 효과를 가질 수 있을 것으로 예상되는 모든 물질을 의미하며, 구체적으로 국소뇌산소포화도의 수준을 증가하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 후보물질은, 단백질, 올리고펩타이드, 소형 유기분자, 다당류, 폴리뉴클레오타이드, 화합물 등의 분자 또는 이들의 조합일 수 있으며, 상기 후보물질은 천연 물질뿐만 아니라 합성 물질을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0051] 본 발명의 다른 일 실시예에 따라, 국소뇌산소포화도 수준을 촉진하는 제제를 포함하는, 지연성 뇌허혈 치료 또는 예방용 조성물을 제공한다.

[0052] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 국소뇌산소포화도의 수준을 촉진하는 제제는 생체 내에서 국소뇌산소포화

도 수준 등을 촉진 또는 증가시킬 수 있는 약리학적 활성을 나타낼 수 있는 유효성분 또는 생리활성물질인 한 특별히 이에 제한되지 않으나, 일 예로서, 화합물, 단백질, 핵산 등이 될 수 있고, 다른 예로서, 전하를 띤 고분자 화합물, 형광화합물 등의 화합물; 효소, 리간드, 항체 등의 단백질; siRNA, 플라스미드, 유전자 등의 핵산, 유전물질, 지방, 탄수화물, 염료, 광과민제, 항암제, 항생제, 화학적 화합물, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 하나 이상 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0053] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 조성물은 상기 제제의 약학적으로 허용가능한 염을 추가로 포함하는 것일 수 있다.

[0054] 본원 명세서에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용가능한 염"이란, 양이온과 음이온이 정전기적 인력에 의해 결합하고 있는 물질인 염 중에서도 약제학적으로 사용될 수 있는 형태의 염을 의미하는데, 통상적으로 금속염, 유기 염기와의 염, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 염기성 또는 산성 아미노산과의 염 등이 될 수 있다. 예를 들어, 금속염으로는 알칼리 금속염(나트륨염, 칼륨염 등), 알칼리 토금속염(칼슘염, 마그네슘염, 바륨염 등), 알루미늄염 등이 될 수 있고; 유기 염기와의 염으로는 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 2,6-루티딘, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 시클로헥실아민, 디시클로헥실아민, N,N-디벤질에틸렌디아민 등과의 염이 될 수 있으며; 무기산과의 염으로는 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산 등과의 염이 될 수 있고; 유기산과의 염으로는 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프탈산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레인산, 시트르산, 숙신산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등과의 염이 될 수 있으며; 염기성 아미노산과의 염으로는 아르기닌, 라이신, 오르니틴 등과의 염이 될 수 있고; 산성 아미노산과의 염으로는 아스파르트산, 글루탐산 등과의 염이 될 수 있다. 특히 바람직한 염으로는, 화합물이 그 내에 산성관능기를 가지는 경우, 알칼리 금속염 (예컨대, 나트륨염, 칼륨염 등), 알칼리 토금속염 (예컨대, 칼슘염, 마그네슘염, 바륨염 등) 등과 같은 무기염, 및 암모늄염과 같은 유기 염이 있으며, 화합물이 그 내에 염기성 관능기를 가지는 경우, 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산 등과 같은 무기산과의 염, 아세트산, 프탈산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레인산, 시트르산, 숙신산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산 등과 같은 유기산과의 염이 있다.

[0055] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 조성물은 약학 조성물일 수 있다.

[0056] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 약학 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제제화하여 사용될 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0057] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 약학 조성물을 제제화할 경우, 일반적으로 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 또는 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0058] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 또는 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트 (calcium carbonate), 수크로스 (sucrose), 락토오스 (lactose), 또는 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 예를 들어, 단순한 부형제 이외에도 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0059] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0060] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 비경구 투여를 위한 제제로는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 좌제가 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 비수성용제 또는 현탁제로는, 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 좌제로는, 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈 (tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0061] 본 발명의 일 실시예에 따른 약학 조성물은 의약품 조성물 또는 의약외품 조성물일 수 있다.

[0062] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 "의약외품"은 사람이나 동물의 질병을 진단, 치료, 개선, 경감, 처치 또는 예방할 목적으로 사용되는 물품들 중 의약품보다 작용이 경미한 물품들을 의미하는 것으로, 예를 들어 약사법에 따르면 의약외품이란 의약품의 용도로 사용되는 물품을 제외한 것으로, 사람·동물의 질병 치료나 예방에 쓰이

는 제품, 인체에 대한 작용이 경미하거나 직접 작용하지 않는 제품 등이 포함된다.

[0063] 본 발명의 상기 의약품 조성물은 바디 클렌저, 소독 청결제, 세정제, 주방용 세정제, 청소용 세정제, 치약, 가글제, 물티슈, 세제, 비누, 핸드 워시, 헤어세정제, 헤어 유연제, 가슴기 충전제, 마스크, 연고제 및 필터 충전제로 이루어진 군에서 선택되는 제형으로 제조할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0064] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 약학 조성물은 약제학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있는데, 본 발명의 용어 "약제학적으로 유효한 양"이란 의학적 치료 또는 예방에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료 또는 예방하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 질환의 중증도, 약물의 활성, 환자의 연령, 체중, 건강, 성별, 환자의 약물에 대한 민감도, 사용된 본 발명 조성물의 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율 치료기간, 사용된 본 발명의 조성물과 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 단독으로 투여하거나 공지된 장 질환에 대한 치료 효과를 나타내는 것으로 알려진 성분과 병용하여 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하다.

[0065] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 약학 조성물의 투여량은 사용목적, 질환의 중증도, 환자의 연령, 체중, 성별, 기왕력, 또는 유효성분으로서 사용되는 물질의 종류 등을 고려하여 당업자가 결정할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 약학 조성물은 성인 1인당 약 0.1mg 내지 약 1,000 mg/kg, 바람직하게는 1 ng 내지 약 100 mg/kg로 투여할 수 있고, 본 발명의 조성물의 투여빈도는 특별히 이에 제한되지 않으나, 1일 1회 투여하거나 또는 용량을 분할하여 수회 투여할 수 있다. 상기 투여량 또는 투여횟수는 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0067] [실시예]

[0068] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나 이들 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범의가 이들 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.

[0070] 실시예 1: 코호트 수집 및 연구

[0071] 연구 코호트는 2016 년 9 월부터 2019 년 3 월까지의 춘천 성심 병원 뇌졸중 데이터베이스에서 도출한 것이다. 이 데이터베이스에는 생체내 광학 분광법 (in vivo optical spectroscopy, INVOS) 시스템 (INVOS, Somanetics Corp, 미국 미시건 주 트로이) NIRS 장치를 사용하여 DCI를 탐지한 SAH 환자가 포함되었다. 본 연구에는 다음과 같은 포함 기준이 적용되었다. 환자는 1) 18 세 초과와 자발적인 SAH 환자 및 2) 동맥류 파열을 확보하기 위해 코일 색전술을 받은 환자이다. 배제 기준은 다음과 같다: 1) 외상 또는 경색으로 인한 자발적인 SAH; 및 2) 동맥류가 잘린 환자. DCI의 발생률은 치료 방법에 따라 다르므로, 우리는 고유의 편견을 피하기 위해 코일 색전술을 받은 SAH 환자만 포함시켰다.

[0073] 실시예 2: 환자 모니터링 결과

[0074] 제조사의 프로토콜에 따라 상부 이마에 두 개의 프로브를 배치한 INVOS 시스템을 사용하여 2 초마다 뇌 rSO₂를 전자적으로 모니터링 했다. 모니터링 데이터를 ICU 워크스테이션에서 기록하고 분석했다. 1 차 평가 변수는 SAH 에 따른 NIRS와 DCI 개발 간의 연관성을 포함하여 DCI를 식별하기 위한 rSO₂ 감소의 최적 컷-오프 지점을 제안하는 것이다. 2차 평가 변수는 뇌혈관 조영술과 관련된 DCI에서 심각한 혈관 경련의 역할을 기준값으로 결정하기 위해 NIRS와 TCD 간의 진단 정확도 비교를 포함했다. DCI는 재출혈, 뇌수종, 발작 또는 전기적 이상과 같은 가능한 원인을 배제한 후 다음과 같은 상태로 진단되었다: 1) 언어장애(dysphasia), 운동 약점, 감각 변화 및 의식 감소를 포함하여 새로운 신경학적 변화를 보인 환자, 2) 수반되는 심각한 뇌혈관 경련. DCI가 의심되는 경우, 혈관 경련의 정도를 평가하고 필요한 경우 화학 혈관 성형술을 시행하기 위해 뇌혈관 조영술이 수행되었다. TCD에서 발견된 심한 혈관 경련은 중뇌 동맥 (MCA)에서 200 cm / s 또는 기저 동맥에서 85 cm / s 이상의 평균 유속으로 정의되었다. 혈관 경련으로 인한 DCI를 예방하기 위해, 니모디핀 (nimodipine, 20 μg / kg / hour; 삼진 제약, 서울, 한국)을 발작(ictus)후 24 시간 이내에 정맥 내 투여하였다. 의료 정보 (연령, 혈압, 심박수, 고혈압 (HTN), 당뇨병) 두 명의 신경 중재술사(neurointerventionists, JPJ 및 JJP)는 mellitus (DM), 고지혈

증, 흡연 및 헤모글로빈 및 방사선 소견 (HH (Hunt and Hess) 등급, Fisher 등급, 동맥류 위치 및 크기)을 독립적으로 검토했다.

실시예 3: 통계적 분석

범주형 변수에 대한 피험자수 (백분율)로 설명 분석이 제공되며 평균 및 표준 편차 (standard deviations, SD)가 표시된다. DCI 및 비-DCI 환자 사이의 rSO_2 변화의 비교는 Mann-Whitney U 테스트를 사용하여 수행되었다. DCI를 진단하기 위한 최적 컷오프 값을 결정하기 위해 ROC (receiver operator characteristic, 수신자 조작자 특성) 곡선이 생성되었다. rSO_2 값이 동일한 대상체에서 반복적으로 측정 되었기 때문에 DCI에 따른 rSO_2 의 연관성을 평가하기 위해 선형 혼합 모델을 수행하였다. 이 모델에서, H-H 등급, 피셔 등급, 평균 동맥압 (MAP), DCI 상태 및 타이밍 (1 일 내지 14 일; 대상 변수 내)을 고정 효과로 설정하였다. 모든 통계는 $p < 0.05$ 로 표시된 통계적 유의성을 갖는 SPSS V.21 (SPSS, Chicago, IL, USA) 및 MedCalc (www.Medcalc.org)를 사용하여 수행되었다.

실험예 1: 코호트 군의 임상적 특징 확인

등록된 환자의 기본 특성은 표 1에 나와 있다. 52 명의 SAH 환자 중 18 명의 환자 (34.6 %)가 추적 기간 동안 DCI를 경험했다. 두 군 사이에서 여성 성별, 연령, HTN, DM, 고지혈증, 흡연, 심박수 또는 헤모글로빈에 통계적 차이는 없었다. 대부분의 동맥류 (86.5%)가 전방 순환에 위치했다. DCI 환자는 비-DCI 환자보다 임상 결과가 좋지 않은 경향이 있다.

표 1

변 수	비-지연성 뇌허혈(n=34)	지연성 뇌허혈 (n=18)	p-값
Clinical findings			
Female	18 (52.9%)	8 (44.4%)	0.564
Age, years	62.5 ± 10.6	58.6 ± 10.7	0.210
Hypertension	9 (26.5%)	5 (27.8%)	0.920
Diabetes mellitus	3 (8.8%)	3 (16.7%)	0.404
Hyperlipidemia	8 (23.5%)	3 (16.7%)	0.568
Smoking	5 (14.7%)	5 (27.8%)	0.260
H-H grade IV and V	12 (35.3%)	11 (61.1%)	0.077
Laboratory finding			
Hemoglobin	11.6 ± 1.1	11.2 ± 0.8	0.216
SaO ₂ (%)	95.5 ± 1.6	94.9 ± 2.5	0.384
MAP (mmHg)	92.6 ± 4.3	100.7 ± 5.4	<0.001
Heart rate (BPM)	90.4 ± 9.3	94.5 ± 8.4	0.124
Radiologic findings			
Anterior location	29 (85.3%)	16 (88.9%)	0.721
Size (mm)	5.4 ± 1.4	5.8 ± 1.2	0.311
Fisher grade 3 and 4	12 (35.3%)	13 (72.2%)	0.012
Treatment outcome			
Chemical angioplasty	-	7 (38.9%)	-
Poor outcome	8 (23.5%)	9 (50.0%)	0.055

실험예 2: 지연성 뇌허혈과 국소뇌산소포화도와의 상관성 확인

도 1은 지연된 뇌허혈 (DCI)에 따른 NIRS의 뇌 영역 산소 포화도 (rSO_2)의 연대기 변화 및 지주막하출혈 (SAH)에 따른 DCI의 발병을 나타내는 환자 수를 나타낸 것으로, 발작(ictus) 후 14 일 동안 rSO_2 를 연속적으로 확인

했다. rSO₂결과는 발작(ictus) 이후 3 일 동안 유사했으며, DCI 환자의 rSO₂ 수준은 비-DCI 환자에 비해 감소했다. 구체적으로, DCI 환자는 7 내지 9 일에 rSO₂의 현저한 감소를 나타냈다. 7 일에, rSO₂ 값은 DCI에서 60.95 (58.10-62.30)이고, 비-DCI 환자는 63.90 (62.50-67.10)이고, p = 0.001이다. 8 일에, DCI에서 59.50 (56.90-64.50)이고, 비-DCI 환자는 63.30 (59.70-68.70)이고 p = 0.015이다. 9 일에는 DCI에서 61.85 (59.40-65.20)이고, 비-DCI 환자는 66.00 (62.70-68.30)이고 p = 0.005이다. rSO₂ 수준과 DCI의 시작 사이의 연관성을 추가로 평가했다. DCI의 상이한 발병을 갖는 환자의 수는 5 일, n = 1 (5.6 %); 6 일, n = 2 (11.1 %); 7 일, n = 6 (33.3 %); 8 일, n = 5 (27.7 %); 9 일, n = 2 (11.1 %); 10 일, n = 1 (5.6 %) 및 11 일, n = 1 (5.6 %)이다.

[0086] 도 2는 수신기 작동자 특성 곡선 아래의 면적은 0.865이며, 뇌 영역 산소 포화도 (rSO₂) > 12.7 %의 감소는 94.44 % (95 % CI : 72.7 % -99.9 %)의 민감도와 70.59 % (95 % CI : 52.5 % -84.9 %)의 특이성을 나타낸 것이다 (CI, confidence interval, 신뢰 구간). 첫 날의 결과를 기준값으로 하여 rSO₂ 감소를 사용하여 ROC 곡선을 생성했다 (AUC = 0.865, 95 % CI : 0.742-0.944). rSO₂ 감소율 > 12.7 %는 시험 특성의 가장 유리한 균형이며, 94.44 % (95 % CI : 72.7 % -99.9 %)의 민감도 및 70.59 % (95 % CI : 52.5 % -84.9 %)의 특이성을 나타냈다.

[0087] 표 2는 DCI에 따른 rSO₂의 예측 변수의 선형 혼합 효과 모델의 결과를 보여준다. 높은 H-H 등급은 rSO₂의 감소와 관련이 있으며, Fisher 등급 또는 MAP는 rSO₂ 수준과 관련이 없다. 그러나 DCI 환자의 rSO₂는 비-DCI 환자의 경우보다 1.46 % 작았다 (p = 0.004).

표 2

[0089]

변 수	Standardized estimate (95% CI)	SE	p-값
H-H grade IV and V (vs. I II, and III)	-1.76 (-2.75 ~ -0.76)	-1.76	<0.001
Fisher grade 3 and 4 (vs. 1 and 2)	-0.58 (-1.63 ~ 0.46)	0.53	0.272
MAP	0.04 (-0.04 ~ 0.11)	0.04	0.307
DCI	-1.46 (-2.47 ~ -0.46)	0.51	0.004

[0091]

실험예 3: - NIRS 및 TCD 속도의 진단 비교

[0092]

우리는 또한 NIRS 변화의 진단 정확도 (> 12.7 %)를 평가하고 DCI로 진행되는 심각한 혈관 조영 혈관 경련이 있는 환자에서 TCD와 비교했다. 골창(bone window) 불량으로 52명의 SAH 환자 중 6명(11.5%)이 진단비교 대상에서 제외됐다. 이에 따라 46 명의 환자가 최종적으로 분석에 포함되었다. 중증 혈관 조영 혈관 경련을 확인하기 위해 TCD는 75.0 % (95 % CI : 47.6 % -92.7 %)의 민감도, 80.0 % (61.4 % -92.3 %)의 특이도, 85.7 % (71.6 % - 93.5 %)의 음의 예측을 나타냈다. 도 3은 혈관 조영술에서 보이는 심각한 혈관 경련의 검출을 위한 NIRS 변화와 TCD 속도 사이의 수신기 작동 특성 (ROC) 곡선을 비교한 것이다. AUROC 곡선의 차이는 0.044 (95 % CI : -0.108-0.195; p = 0.571)였으며, 도 3에서 AUROC(Area under the ROC curve)는 ROC 곡선 아래 영역이고, CI (confidence interval)은 신뢰 구간이고, SE(standard error)는 표준오차이다. 도 3에서 볼 수 있듯이 NIRS 변경은 TCD보다 진단 정확도가 더 우수하여 0.044 (95 % CI : -0.108-0.195) 영역의 차이가 있지만 통계적으로 유의하지는 않다.

[0093]

상기 실시예 및 실험예를 통하여 알 수 있듯이, 본 발명자들은 지주막하출혈(SAH)에서 지연된 대뇌허혈 (DCI)을 식별하기 위한 근적외선 분광법 (NIRS)의 유용성을 조사하기 위하여, 2채널 NIRS를 이용하여 발작(ictus) 후 14 일 동안 대뇌 국부 산소 포화도(rSO₂)를 지속적으로 측정하여 DCI에 따른 대뇌 국부 산소 포화도(rSO₂)의 차이를 분석했다. 또한 ROC 곡선 영역을 사용하여 DCI 검출을 위한 NIRS 및 경두개 도플러 초음파 검사(TCD)의 진단 정확도를 비교했다. 52명의 환자가 참여하였고, 그 중 18명은 DCI 환자(34.6%)이고 34명은 비DCI 환자(65.4%)이다.

[0094]

결과적으로 7일에서 9일 사이에 상당히 다른 rSO₂ 수준이 관찰되었다. rSO₂ 수준은 DCI에서 7일에 60.95 (58.10-62.30) 대 비-DCI에서 63.90 (62.50-67.10)이었다. 8일에 DCI에서 59.50 (56.90-64.50)이었고 비-DCI에

서 63.30 (59.70-68.70)이었습니다. 9 일에, DCI에서 61.85 (59.40-65.20) 대 비-DCI에서 66.00 (62.70-68.30)이었습니다. rSO_2 비율 > 12.7 %의 감소는 DCI를 식별하기 위해 94.44 (95 % CI : 72.7 % -99.9 %)의 민감도 및 70.59 % (95 % CI : 52.5 % -84.9 %)의 민감도를 나타냈다. NIRS 변화는 TCD보다 더 나은 진단 정확도를 나타내는 경향이 있다. 또한 NIRS는 지속적인 rSO_2 평가를 사용하여 DCI의 실시간 탐지를 위한 적절한 방법이 될 수 있다.

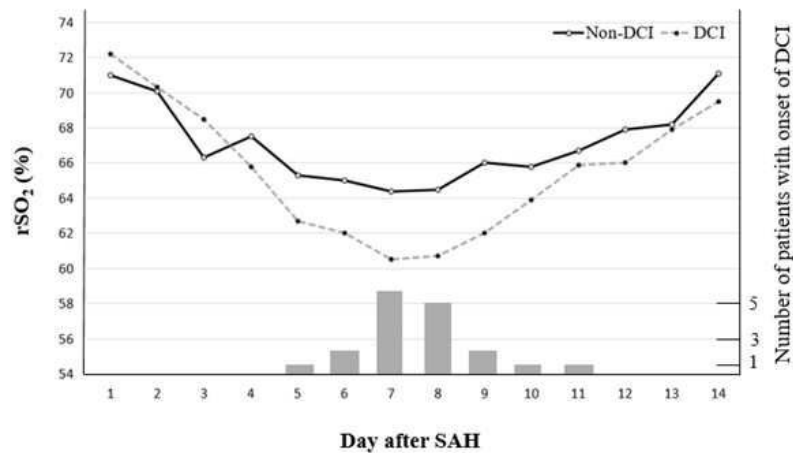
[0095] 한편, 본 실시예 및 실험예를 통하여 NIRS에서 볼 수 있는 rSO_2 가 DCI 발병의 실시간 탐지를 허용한다는 것을 입증하였다. 또한, DCI를 식별하기 위한 rSO_2 감소의 최적 컷오프(cutoff)는 12.7 %였으며, 이는 94.44 %의 민감도 및 70.59 %의 특이성을 가진다는 것을 확인하였다.

[0096] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.

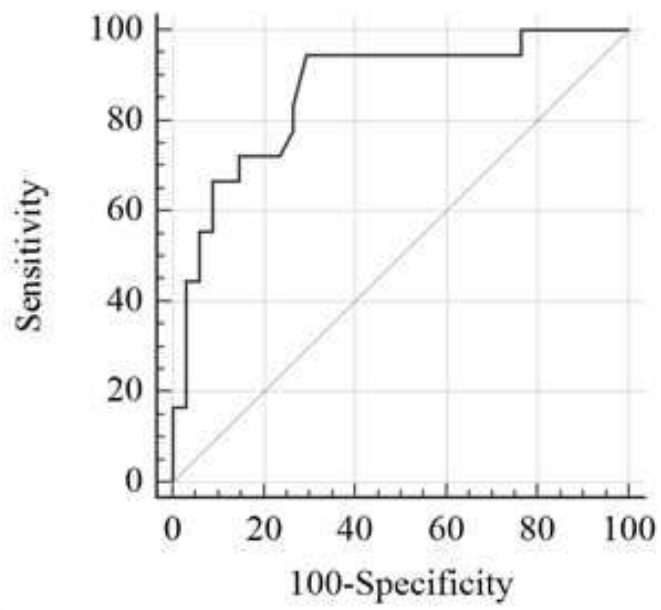
[0097] 본 발명의 범위는 후술하는 청구범위에 의하여 나타내어지며, 청구범위 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

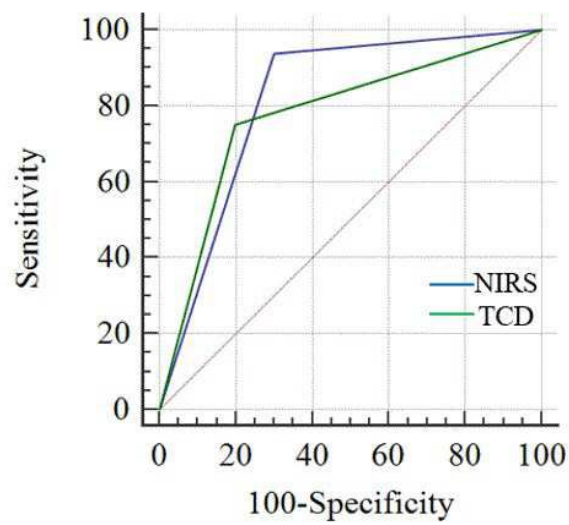
도면1



도면2



도면3



Criterion	AUROC	SE	95% CI
NIRS change	0.819	0.053	0.677-0.917
TCD velocity	0.775	0.067	0.628-0.885