(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0154621
(43) 공개일자 2021년12월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/00 (2021.01) *A61B 5/145* (2006.01)
A61B 5/16 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/7275 (2013.01)
A61B 5/145 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0071809
(22) 출원일자 2020년06월12일
심사청구일자 2020년06월12일

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
권오란
서울특별시 용산구 서빙고로 69, 104동 2201호(용산동5가, 파크타워아파트)
김유진
서울특별시 강서구 양천로67길 77, 101동 508호(염창동, 우성1차아파트)
김연수
경기도 수원시 영통구 광교마을로 156, 4005동 503호(하동, 광교마을40단지)
(74) 대리인
유미특허법인

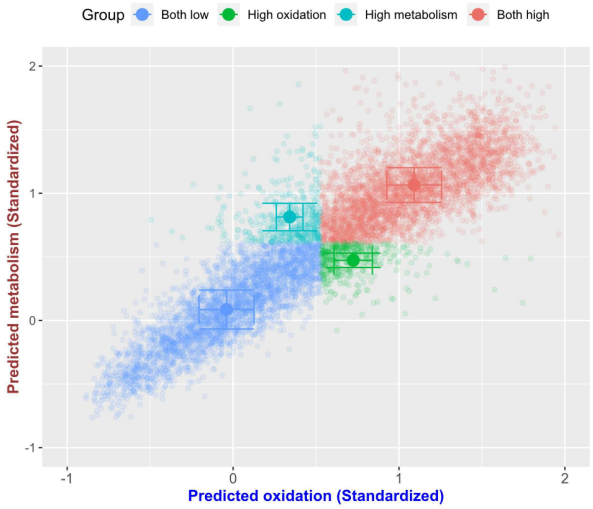
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 **신체적 스트레스 상태를 평가하는 방법**

(57) 요 약

본 발명은 신체적 스트레스 상태를 평가하는 방법에 관한 것으로서, 더욱 자세하게는 산화적 스트레스 지수 및 대사적 스트레스 지수로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상을 이용하여 신체적 스트레스 상태를 평가하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도5



(52) CPC특허분류
A61B 5/165 (2013.01)
A61B 5/4848 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711103596
과제번호	2012M3A9C4048761
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	바이오.의료기술개발(R&D)
연구과제명	인체시험기반 MC/MT 효능검증 기술개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	이화여자대학교
연구기간	2020.01.01~2020.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

시험 대상에서 측정된 신체적 스트레스 지수의 평가 인자 정보를 입력하는 단계; 및

상기 평가 인자 정보에 근거하여 연산 처리에 의해 시험 대상의 신체적 스트레스 지수를 도출하는 단계를 포함하며,

상기 신체적 스트레스 지수는 산화적 스트레스 지수 및 대사적 스트레스 지수로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것이고,

상기 산화적 스트레스 지수의 평가 인자는 시험 대상의 연령, 성별, 흡연량, 혈청 알라닌 아미노전이효소 농도, 전혈 백혈구 수, 전혈 헤모글로빈 농도, 및 혈청 크레아티닌 농도를 포함하는 것이고,

상기 대사적 스트레스 지수의 평가 인자는 시험 대상의 연령, 성별, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 체질량지수, 공복 혈당, 혈중 고밀도 콜레스테롤, 혈중 저밀도 콜레스테롤, 및 혈중 중성지방을 포함하는 것인,

신체적 스트레스 상태를 평가하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 평가 인자는 각 평가 인자들의 추정량을 고려하여 가중치가 부여되고, 상기 추정량의 고려는, 최소자승법(Least Squares Method), 도구변수추정 (instrumental variable estimation), 보통최소제곱추정 (ordinary least square estimation), 비선형 최소제곱추정 (non-linear least square estimation), 반복가중최소제곱 (iterative weighted least square estimation), 최대 가능성우도 추정 (maximum likelihood estimation), 제한된 최대우도추정 (restricted maximum likelihood estimation), 및 미분방정식을 사용하지 않는 제한최대우도추정 (derivative-free restricted maximum likelihood estimation)으로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 방법으로 수행되는 것인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 시험 대상은 인간, 생쥐, 마우스, 햄스터, 래트, 기니피그, 토끼, 소, 개, 고양이, 닭, 곤충, 개구리, 포유류, 영장류, 파충류, 양서류, 및 설치류로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 상기 신체적 스트레스 지수는 산화적 스트레스 지수 를 포함하는 경우, 상기 신체적 스트레스 상태는 산화적 스트레스 지수에 따라 적어도 5개 그룹으로 구분되어 상기 시험 대상의 건강 위험도를 평가하는 것인, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 산화적 스트레스 지수는 하기 수학식 1에 의해 평가되는 것인, 방법:

[수학식 1]

$$X = -9.1351 + (0.1412)*age + (-0.1828)*sex + (0.005)*Pack\text{-}yr + (1.7920)*GPT + (0.0932)*WBC + (0.1641)*Hb + (2.6727)*creatinine$$

X 는 산화 스트레스 지수로 단위는 점 (score) 이고,

age 는 대상자의 만 연령으로 단위는 세 (year) 이고,

sex 는 대상자의 성별로서 남성이면 1, 여성이면 2의 값을 가지고,

Pack-yr 는 하루 평균 흡연량(갑)에 흡연 기간(년)을 곱한 값이고,

GPT는 대상자의 혈청 알라닌 아미노전이효소 수치로서 단위는 IU/L 이고,

WBC는 대상자의 전혈 검체에서 측정된 백혈구 수로서 단위는 $x10^3/\mu\ell$ 이고,

Hb는 전혈 검체에서 측정된 헤모글로빈 농도로 단위는 g/dL 이고,

creatinine은 혈청에서 측정된 크레아티닌 수준으로서 단위는 mmol/L 이다.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 시험 대상은 산화적 스트레스 지수가 0.0 점 미만인 건강군과, 산화적 스트레스 지수가 0.0 점 이상인 건강 이상군을 포함하는 것인, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 건강 이상군은 산화적 스트레스 지수의 수치범위에 따라, 0.00점 내지 0.24점 미만을 갖는 제1하위군, 0.24점 내지 0.45점 미만을 갖는 제2하위군, 0.45점 내지 0.58점 미만을 갖는 제3하위군, 및 0.58점 이상을 갖는 제4하위군을 포함하는 것인, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 대사적 스트레스 지수는 하기 수학식 2에 의해 평가되는 것인, 방법:

[수학식 2]

Y = -13.922 + (0.1443)*age + (-0.084)*sex + (0.0141)*SBP + (0.0415)*DBP + (0.1334)*BMI + (0.3029)*Glucose + (-0.8215)*HDLcholesterol + (-0.1274)*LDLcholesterol + (0.2549)*Triglycerides

Y 는 대사 스트레스 지수로 단위는 점 (score) 이고,

age는 대상자의 만 연령으로 단위는 세 (year) 이고,

sex 는 대상자의 성별로서 남성이면 1, 여성이면 2의 값을 가지고,

SBP 및 DBP는 각각 수축기 혈압 및 이완기 혈압으로 단위는 mmHg 이고,

BMI는 체질량지수로서 체중(kg)을 키(m)의 제곱으로 나눈 값이고,

Glucose는 대상자의 공복 혈당으로 단위는 mmol/L 이고,

HDLcholesterol 및 LDLcholesterol은 각각 혈중 고밀도 및 저밀도 콜레스테롤로 단위는 mmol/L이고,

Triglycerides는 혈중 중성지방으로 단위는 mmol/L 이다.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 시험 대상은 대사적 스트레스 지수가 0.0 점 미만인 건강군과, 대사적 스트레스 지수가 0.0 점 이상인 건강 이상군을 포함하는 것인, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 건강 이상군은 대사적 스트레스 지수의 수치범위에 따라, 0.00점 내지 0.31점 미만을 갖는 제1하위군, 0.31점 내지 0.56점 미만을 갖는 제2하위군, 0.56점 내지 0.83점 미만을 갖는 제3하위군, 및 0.83점 이상을 갖는 제4하위군을 포함하는 것인, 방법.

청구항 11

시험 대상에서 측정된 신체적 스트레스 지수의 평가 인자 정보가 입력되는 입력수단;

상기 입력수단에 의해 입력된 평가 인자 정보에 근거하여 연산 처리에 의해상기 시험 대상의 건강 상태와 관련된 신체적 스트레스 지수를 구하는 연산 처리수단; 및

상기 신체적 스트레스 지수를 표시하는 표시수단을 포함하며,

상기 신체적 스트레스 지수는 산화적 스트레스 지수 및 대사적 스트레스 지수로 이루어지는 군에서 선택된 1종

이상을 포함하는 것이고,

상기 산화적 스트레스 지수의 평가 인자는 시험 대상의 연령, 성별, 흡연량, 혈청 알라닌 아미노전이효소 농도, 전혈 백혈구 수, 전혈 헤모글로빈 농도, 및 혈청 크레아티닌 농도를 포함하는 것이고,

상기 대사적 스트레스 지수의 평가 인자는 시험 대상의 연령, 성별, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 체질량지수, 공복 혈당, 혈중 고밀도 콜레스테롤, 혈중 저밀도 콜레스테롤, 및 혈중 중성지방을 포함하는 것인,

신체적 스트레스 상태 평가 시스템.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 표시수단은 상기 신체적 스트레스 상태를 적어도 5단계 이상의 상태로 구분하여 표시하는 것인, 시스템.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 연산 처리수단은 상기 산화적 스트레스 지수를 하기 수학식 1을 이용하여 연산 처리하는 것인, 시스템:

[수학식 1]

X = -9.1351 + (0.1412)*age + (-0.1828)*sex + (0.005)*Pack-yr + (1.7920)*GPT + (0.0932)*WBC + (0.1641)*Hb + (2.6727)* creatinine

X 는 산화 스트레스 지수로 단위는 점 (score) 이고,

age 는 대상자의 만 연령으로 단위는 세 (year) 이고,

sex 는 대상자의 성별로서 남성이면 1, 여성이면 2의 값을 가지고,

Pack-yr 는 하루 평균 흡연량(갑)에 흡연 기간(년)을 곱한 값이고,

GPT는 대상자의 혈청 알라닌 아미노전이효소 수치로서 단위는 IU/L 이고,

WBC는 대상자의 전혈 검체에서 측정된 백혈구 수로서 단위는 $x10^3/\mu\ell$ 이고,

Hb는 전혈 검체에서 측정된 헤모글로빈 농도로 단위는 g/dL 이고,

creatinine은 혈청에서 측정된 크레아티닌 수준으로서 단위는 mmol/L 이다.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 표시수단은 상기 시험 대상의 산화적 스트레스 지수가 0.0 점 미만일 때 건강군으로 표시하는 것이고, 상기 시험 대상의 산화적 스트레스 지수가 0 점 이상일 때 건강 위험군으로 표시하는 것인, 시스템.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 표시수단은 상기 건강 위험군을 적어도 4단계 이상의 위험도로 구분하여 표시하는 것이며,

상기 시험 대상의 산화적 스트레스 지수가 0.00점 내지 0.24점 미만 일 때 상기 시험 대상은 1단계 건강 위험군,

상기 시험 대상의 산화적 스트레스 지수가 0.24점 내지 0.45점 미만일 때 상기 시험 대상은 2단계 건강 위험군,

상기 시험 대상의 산화적 스트레스 지수가 0.45점 내지 0.58점 미만일 때 상기 시험 대상은 3단계 건강 위험군, 또는

상기 시험 대상의 산화적 스트레스 지수가 0.58점 이상일 때 상기 시험 대상은 4단계 건강 위험군으로 표시하는 것인, 시스템.

청구항 16

제11항에 있어서, 상기 연산 처리수단은 상기 대사적 스트레스 지수를 하기 수학식 2를 이용하여 연산 처리하는 것인, 시스템:

[수학식 2]

Y = -13.922 + (0.1443)*age + (-0.084)*sex + (0.0141)*SBP + (0.0415)*DBP + (0.1334)*BMI + (0.3029)*Glucose + (-0.8215)*HDL-cholesterol + (-0.1274)*LDL-cholesterol + (0.2549)*Triglycerides

Y 는 대사 스트레스 지수로 단위는 점 (score) 이고,

age는 대상자의 만 연령으로 단위는 세 (year) 이고,

sex 는 대상자의 성별로서 남성이면 1, 여성이면 2의 값을 가지고,

SBP 및 DBP는 각각 수축기 혈압 및 이완기 혈압으로 단위는 mmHg 이고,

BMI는 체질량지수로서 체중(kg)을 키(m)의 제곱으로 나눈 값이고,

Glucose는 대상자의 공복 혈당으로 단위는 mmol/L 이고,

HDL-cholesterol 및 LDL-cholesterol은 각각 혈중 고밀도 및 저밀도 콜레스테롤로 단위는 mmol/L이고,

Triglycerides는 혈중 중성지방으로 단위는 mmol/L 이다.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 표시수단은 상기 시험 대상의 대사적 스트레스 지수가 0.0 점 미만일 때 건강군으로 표시하는 것이고, 상기 시험 대상의 대사적 스트레스 지수가 0 점 이상일 때 건강 위험군으로 표시하는 것인, 시스템.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 표시수단은 상기 건강 위험군을 적어도 4단계 이상의 위험도로 구분하여 표시하는 것이며,

상기 시험 대상의 대사적 스트레스 지수가 0.00점 내지 0.31점 미만일 때 상기 시험 대상은 1단계 건강 위험군,

상기 시험 대상의 대사적 스트레스 지수가 0.31점 내지 0.56점 미만일 때 상기 시험 대상은 2단계 건강 위험군,

상기 시험 대상의 대사적 스트레스 지수가 0.56점 내지 0.83점 미만일 때 상기 시험 대상은 3단계 건강 위험군, 또는

상기 시험 대상의 대사적 스트레스 지수가 0.83점 이상일 때 상기 시험 대상은 4단계 건강 위험군으로 표시하는 것인, 시스템.

청구항 19

시험 대상의 신체적 스트레스 지수를 정상 대조군에서 측정된 신체적 스트레스 지수와 비교하는 단계를 포함하는, 신체적 스트레스 관련 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법으로서,

상기 신체적 스트레스 지수는 대상에서 측정된 신체적 스트레스 지수의 평가 인자를 입력하고, 상기 평가 인자 정보에 근거하여 연산 처리에 의해 도출되는 것으로, 상기 신체적 스트레스 지수는 산화적 스트레스 지수 및 대사적 스트레스 지수로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것이고,

상기 산화적 스트레스 지수의 평가 인자는 시험 대상의 연령, 성별, 흡연량, 혈청 알라닌 아미노전이효소 농도, 전혈 백혈구 수, 전혈 헤모글로빈 농도, 및 혈청 크레아티닌 농도를 포함하는 것이고,

상기 대사적 스트레스 지수의 평가 인자는 시험 대상의 연령, 성별, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 체질량지수, 공복 혈당, 혈중 고밀도 콜레스테롤, 혈중 저밀도 콜레스테롤, 및 혈중 중성지방을 포함하는 것인,

신체적 스트레스 관련 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 산화적 스트레스 지수는 하기 수학식 1에 의해 평가되는 것인, 방법:

[수학식 1]

X = -9.1351 + (0.1412)*age + (-0.1828)*sex + (0.005)*Pack-yr + (1.7920)*GPT + (0.0932)*WBC + (0.1641)*Hb + (2.6727)* creatinine

X 는 산화 스트레스 지수로 단위는 점 (score) 이고,

age 는 대상자의 만 연령으로 단위는 세 (year) 이고,

sex 는 대상자의 성별로서 남성이면 1, 여성이면 2의 값을 가지고,

Pack-yr 는 하루 평균 흡연량(갑)에 흡연 기간(년)을 곱한 값이고,

GPT는 대상자의 혈청 알라닌 아미노전이효소 수치로서 단위는 IU/L 이고,

WBC는 대상자의 전혈 검체에서 측정된 백혈구 수로서 단위는 $x10^3/\mu\ell$ 이고,

Hb는 전혈 검체에서 측정된 헤모글로빈 농도로 단위는 g/dL 이고,

creatinine은 혈청에서 측정된 크레아티닌 수준으로서 단위는 mmol/L 이다.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 정상 대조군에서 측정된 산화적 스트레스 지수는 0.0점 미만인 것인, 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 시험 대상에서 측정된 산화적 스트레스 지수가 0.58점 이상일 경우, 상기 시험 대상은 산화적 스트레스 관련 질환을 가지는 것으로 평가되는 것인, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 산화적 스트레스 관련 질환은 당뇨, 고지혈증, 비만, 고혈압, 뇌졸중, 심근경색, 불임, 간염, 관절염, 백내장, 녹내장, 황반변성, 노화, 암, 조직 내 지질과산화물 과생성, 및 세포막의 지질과산화물 축적으로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상인, 방법.

청구항 24

제19항에 있어서, 상기 대사적 스트레스 지수는 하기 수학식 2에 의해 평가되는 것인, 방법:

[수학식 2]

Y = -13.922 + (0.1443)*age + (-0.084)*sex + (0.0141)*SBP + (0.0415)*DBP + (0.1334)*BMI + (0.3029)*Glucose + (-0.8215)*HDL-cholesterol + (-0.1274)*LDL-cholesterol + (0.2549)*Triglycerides

Y 는 대사 스트레스 지수로 단위는 점 (score) 이고,

age는 대상자의 만 연령으로 단위는 세 (year) 이고,

sex 는 대상자의 성별로서 남성이면 1, 여성이면 2의 값을 가지고,

SBP 및 DBP는 각각 수축기 혈압 및 이완기 혈압으로 단위는 mmHg 이고,

BMI는 체질량지수로서 체중(kg)을 키(m)의 제곱으로 나눈 값이고,

Glucose는 대상자의 공복 혈당으로 단위는 mmol/L 이고,

HDL-cholesterol 및 LDL-cholesterol은 각각 혈중 고밀도 및 저밀도 콜레스테롤로 단위는 mmol/L이고,

Triglycerides는 혈중 중성지방으로 단위는 mmol/L 이다.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 정상 대조군에서 측정된 대사적 스트레스 지수는 0.0점 미만인 것인, 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 시험 대상에서 측정된 대사적 스트레스 지수가 0.83점 이상일 경우, 상기 시험 대상은 대사적 스트레스 관련 질환을 가지는 것으로 평가되는 것인, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 대사적 스트레스 관련 질환은 당뇨, 고지혈증, 비만, 고혈압, 뇌졸중, 심근경색, 및 암으로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상인, 방법.

청구항 28

후보물질이 투여되기 전과 투여된 후 시험대상에서 신체적 스트레스 지수를 평가 및 비교하여, 상기 후보물질이 투여된 후 측정된 신체적 스트레스 지수가 상기 후보물질이 투여되기 전 보다 감소한 경우, 상기 후보물질을 신체적 스트레스 저감 물질로 선정하는 단계를 포함하며,

상기 신체적 스트레스 지수를 평가하는 것은, 시험 대상에서 측정된 신체적 스트레스 지수의 평가 인자를 이용하여, 시험 대상의 신체적 스트레스 지수를 평가하는 단계를 포함하며, 상기 신체적 스트레스 지수는 산화적 스트레스 지수 및 대사적 스트레스 지수로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것이고,

상기 산화적 스트레스 지수의 평가 인자는 시험 대상의 연령, 성별, 흡연량, 혈청 알라닌 아미노전이효소 농도, 전혈 백혈구 수, 전혈 헤모글로빈 농도, 및 혈청 크레아티닌 농도를 포함하는 것이고,

상기 대사적 스트레스 지수의 평가 인자는 시험 대상의 연령, 성별, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 체질량지수, 공복 혈당, 혈중 고밀도 콜레스테롤, 혈중 저밀도 콜레스테롤, 및 혈중 중성지방을 포함하는 것인,

신체적 스트레스 저감 물질의 스크리닝 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 산화적 스트레스 지수는 하기 수학식 1에 의해 평가되는 것인, 방법:

[수학식 1]

X = -9.1351 + (0.1412)*age + (-0.1828)*sex + (0.005)*Pack-yr + (1.7920)*GPT + (0.0932)*WBC + (0.1641)*Hb + (2.6727)* creatinine

X 는 산화 스트레스 지수로 단위는 점 (score) 이고,

age 는 대상자의 만 연령으로 단위는 세 (year) 이고,

sex 는 대상자의 성별로서 남성이면 1, 여성이면 2의 값을 가지고,

Pack-yr 는 하루 평균 흡연량(갑)에 흡연 기간(년)을 곱한 값이고,

GPT는 대상자의 혈청 알라닌 아미노전이효소 수치로서 단위는 IU/L 이고,

WBC는 대상자의 전혈 검체에서 측정된 백혈구 수로서 단위는 $x10^3/\mu\ell$ 이고,

Hb는 전혈 검체에서 측정된 헤모글로빈 농도로 단위는 g/dL 이고,

creatinine은 혈청에서 측정된 크레아티닌 수준으로서 단위는 mmol/L 이다.

청구항 30

제28항에 있어서, 상기 대사적 스트레스 지수는 하기 수학식 2에 의해 평가되는 것인, 방법:

[수학식 2]

Y = -13.922 + (0.1443)*age + (-0.084)*sex + (0.0141)*SBP + (0.0415)*DBP + (0.1334)*BMI + (0.3029)*Glucose + (-0.8215)*HDL-cholesterol + (-0.1274)*LDL-cholesterol + (0.2549)*Triglycerides

Y 는 대사 스트레스 지수로 단위는 점 (score) 이고,

age는 대상자의 만 연령으로 단위는 세 (year) 이고,

sex 는 대상자의 성별로서 남성이면 1, 여성이면 2의 값을 가지고,

SBP 및 DBP는 각각 수축기 혈압 및 이완기 혈압으로 단위는 mmHg 이고,

BMI는 체질량지수로서 체중(kg)을 키(m)의 제곱으로 나눈 값이고,

Glucose는 대상자의 공복 혈당으로 단위는 mmol/L 이고,

HDL-cholesterol 및 LDL-cholesterol은 각각 혈중 고밀도 및 저밀도 콜레스테롤로 단위는 mmol/L이고,

Triglycerides는 혈중 중성지방으로 단위는 mmol/L 이다.

청구항 31

제28항에 있어서, 상기 후보물질은 식품인, 방법.

청구항 32

제28항에 있어서, 상기 신체적 스트레스 저감 물질은 항산화 물질 또는 대사증후군 예방 또는 치료 물질인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신체적 스트레스 상태를 평가하는 방법, 신체적 스트레스 상태 평가 시스템, 신체적 스트레스 관련 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법, 또는 신체적 스트레스 저감 물질의 스크리닝 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로는 시험 대상의 신체적 스트레스를 추정하는 수식을 개발하고, 정량화된 점수를 바탕으로 시험 대상의 신체적 스트레스 상태를 평가하는 방법과, 이를 이용하여 신체적 스트레스 저감 물질 또는 식품 소재의 스크리닝을 위한 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 건강이란 신체적 또는 정신적으로 이상이 없는 상태를 의미하나, 그 의미가 다소 추상적이고 모호하며, 개체의 건강 상태를 객관적으로 평가하는 방법에 대해 아직 명확하게 정립된 바 없다. 또한 최근 건강의 개념은 질병의 유무 보다는 외부환경의 변화에 대하여 내부환경의 항상성이 유지되는 상태를 의미하는 방향으로 변화하고 있으며, 치료보다는 예방의 중요성이 강조되고 있다. 신체적 건강과 관련된 신체적 스트레스는 정신적 스트레스 또는 심리적 스트레스와 구별되며, 개체의 종합적인 신체 건강 수준을 표상할 수 있는 지표로서 개체의 건강 상태를 나타내는 지표로 사용될 수 있으나, 신체적 스트레스를 객관적으로 평가하는 방법은 없는 실정이다. 특히, 신체적 증상 이상을 호소하지 않는 개체라 하더라도 신체적 스트레스를 가지고 있을 수 있으며, 이러한 신체적 스트레스를 가진 개체가 적절한 조치 없이 방치될 경우 신체적 스트레스 관련 질환으로 발전하는 위험성이 있을 수 있다. 이에, 신체적 스트레스 수준을 객관적으로 예측하여 체계적으로 건강함을 유지할 수 있는 시스템 개발이 필요한 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 본 발명의 일 예는 시험 대상에서 측정된 신체적 스트레스 지수의 평가 인자 정보를 입력하는 단계; 및 상기 평가 인자 정보에 근거하여 연산 처리에 의해 시험 대상의 신체적 스트레스 지수를 도출하는 단계를 포함하는, 신체적 스트레스 상태를 평가하는 방법을 제공하기 위한 것이다.

[0004] 본 발명의 또 다른 일 예는, 시험 대상에서 측정된 신체적 스트레스 지수의 평가 인자 정보가 입력되는 입력수단; 상기 입력수단에 의해 입력된 평가 인자 정보에 근거하여 연산 처리에 의해상기 시험 대상의 건강 상태와 관련된 신체적 스트레스 지수를 구하는 연산 처리수단; 및 상기 신체적 스트레스 지수를 표시하는 표시수단을 포함하는, 신체적 스트레스 상태 평가 시스템을 제공하기 위한 것이다.

[0005] 본 발명의 또 다른 일 예는, 후보물질이 투여되기 전과 투여된 후 시험대상에서 신체적 스트레스 지수를 평가

및 비교하여, 상기 후보물질이 투여된 후 측정된 신체적 스트레스 지수가 상기 후보물질이 투여되기 전 보다 감소한 경우, 상기 후보물질을 신체적 스트레스 저감 물질로 선정하는 단계를 포함하는, 신체적 스트레스 저감 물질의 스크리닝 방법을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명은 만 20세 이상인 성인 인구집단에서 확보한 건강 및 생활습관 관련 설문조사 결과 및 건강 검진 데이터를 분석하여, 개체의 산화 및 대사 스트레스 수준을 평가할 수 있는 정량화 방법의 개발을 통해, 개체의 신체적 스트레스 수준을 평가할 수 있는 정량화 방법을 개발하였다. 구체적으로, 신체적 스트레스 수준 평가에 사용 가능한 모든 변수를 고려한 후, 계수 축소를 통해 모델의 복잡도를 줄이면서 다중공선성을 최소화하는 방법을 통해 건강 영역별로 아래의 평가 인자가 연령과 성별과 함께 유의미하게 도출되었다.

[0007] (1) 산화 스트레스: 연령, 성별, 흡연량, 알라닌 아미노전이효소 수준(glutamate pyruvate transaminase; GPT), 백혈구 수(white blood cell counts, WBC), 헤모글로빈(hemoglobin, Hb), 혈청 크레아티닌(creatinine) 수준 등

[0008] (2) 대사 스트레스: 연령, 성별, 수축기혈압(systolic blood pressure, SBP), 이완기혈압(diastolic blood pressure, DBP), 체질량지수(body mass index, BMI), 공복혈당(glucose), 혈중 HDL(HDL-cholesterol)과 LDL-콜레스테롤(LDL-cholesterol), 혈중 중성지방(triglycerides) 수준 등

[0009] 일반화된 선형 모형(Generalized linear model)을 통해 상기 선정된 인자를 이용하여 최종 수식을 도출한 후, 이를 바탕으로 각 개체의 산화 및 대사 스트레스 예측 점수를 재산출하였다. 산출된 수치를 2차원 공간 위에 표현한 결과, 건강한 사람과 질환자를 잘 구분할 수 있는 것뿐 아니라, 건강 위험 요인(고혈당, 고중성지방혈증, 복부비만, 저HDL콜레스테롤혈증, 높은 혈압수준)이 증가할수록 신체적 스트레스 점수가 높게 나타나는 것을 확인하였다.

[0010] 따라서, 본 발명의 일 예에 따른 신체적 스트레스 평가 방법은 개체의 산화와 대사 스트레스 수준을 고려하여 건강 상태를 다각적으로 평가할 수 있어, 개인 맞춤형 건강관리 서비스 도구로서 유용하게 이용될 수 있다.

[0012] 이하, 본 발명을 더욱 자세히 설명하고자 한다.

[0013] 본 발명의 일 예는 시험 대상에서 측정된 신체적 스트레스 지수의 평가 인자 정보를 입력하는 단계; 및 상기 평가 인자 정보에 근거하여 연산 처리에 의해 시험 대상의 신체적 스트레스 지수를 도출하는 단계를 포함하는, 신체적 스트레스 상태를 평가하는 방법에 관한 것이다. 상기 시험대상은 인간, 생쥐, 마우스, 햄스터, 래트, 기니피그, 토끼, 소, 개, 고양이, 닭, 곤충, 개구리, 포유류, 영장류, 파충류, 양서류, 및 설치류로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으며, 일예로 인간일 수 있다.

[0014] 신체적 스트레스는 정신적 스트레스 또는 심리적 스트레스와 구별되며, 개체의 종합적인 신체 건강 수준을 표상할 수 있다. 상기 신체적 스트레스 지수는 산화적 스트레스 지수 및 대사적 스트레스 지수로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것일 수 있으며, 상기 신체적 스트레스 상태는 산화적 스트레스 및 대사적 스트레스로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것일 수 있다.

[0015] 상기 신체적 스트레스 지수의 평가 인자는 산화적 스트레스 지수의 평가 인자 및/또는 대사적 스트레스 지수의 평가 인자를 포함하는 것일 수 있다.

[0016] 상기 산화적 스트레스 지수의 평가 인자는 시험 대상의 연령, 성별, 흡연량, 혈청 알라닌 아미노전이효소 농도, 전혈 백혈구 수, 전혈 헤모글로빈 농도, 및 혈청 크레아티닌 농도로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것일 수 있다.

[0017] 상기 대사적 스트레스 지수의 평가 인자는 시험 대상의 연령, 성별, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 체질량지수, 공복 혈당, 혈중 고밀도 콜레스테롤, 혈중 저밀도 콜레스테롤, 및 혈중 중성지방으로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것일 수 있다.

[0018] 상기 신체적 스트레스 지수의 평가 인자, 예를 들어 산화적 스트레스 지수의 평가 인자 또는 대사적 스트레스 지수의 평가 인자는, 각 평가 인자들의 추정량을 고려하여 가중치가 부여되는 것일 수 있다. 구체적으로, 각 인자들이 신체적 스트레스 지수, 예를 들어 산화적 스트레스 지수 또는 대사적 스트레스 지수에 미치는 영향력에 따라 신체적 스트레스 지수 도출 시 가중치가 부여되는 것일 수 있으며, 상기 영향력은 통계적 기법, 예를 들어

최소자승법(Least Squares Method), 도구변수추정 (instrumental variable estimation), 보통최소제곱추정 (ordinary least square estimation), 비선형 최소제곱추정 (non-linear least square estimation), 반복가중 최소제곱 (iterative weighted least square estimation), 최대 가능성우도 추정 (maximum likelihood estimation), 제한된 최대우도추정 (restricted maximum likelihood estimation), 및 미분방정식을 사용하지 않는 제한최대우도추정 (derivative-free restricted maximum likelihood estimation)으로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 방법으로 수행되어 각 인자들의 가중치가 부여되는 것일 수 있다.

[0019] 상기 신체적 스트레스 상태는 상기 신체적 스트레스 지수에 의해 평가되는 것일 수 있으며, 신체적 스트레스 지수에 의해 시험 대상의 건강 위험도를 평가하는 것일 수 있다. 상기 신체적 스트레스 지수는 상기 시험 대상의 건강 상태를 나타내는 지표로서, 상기 신체적 스트레스 지수가 높을 경우 상기 시험 대상의 건강 위험도가 높은 것을 의미하며, 상기 건강 위험도가 높을 경우 상기 시험 대상은 건강 상태에 이상이 있을 가능성이 높음을 의미한다. 본 발명의 일 예에 따르면, 상기 시험 대상의 신체적 스트레스 상태는, 상기 시험 대상의 산화적 스트레스 지수 및/또는 대사적 스트레스 지수에 따라 적어도 2개 그룹 (건강군, 및 건강 이상군), 구체적으로는 적어도 3개 그룹 (건강군, 건강 위험군, 및 질환군), 적어도 4개 그룹 (건강군, 건강위험요인군, 대사증후군이 있는 군, 및 질환군), 또는 적어도 5개 그룹 (건강군, 건강위험요인 1개군, 건강위험요인 2개군, 대사증후군이 있는 군, 및 질환군)으로 구분되어 상기 시험 대상의 건강 위험도를 평가하는 것일 수 있다. 상기 건강 이상군은 건강 위험군 및 질환군을 포함하며, 상기 건강 위험군은 건강위험요인군 및 대사증후군이 있는 군을 포함하며, 상기 건강위험요인군은 건강위험요인 1개군, 및 건강위험요인 2개군을 포함하는 것일 수 있다.

[0020] 상기 건강위험요인 1개군은 하기 (1) 내지 (5) 중 1개 기준에 해당하는 경우, 상기 건강위험요인 2개군은 하기 (1) 내지 (5) 중 2개 기준에 해당하는 경우, 상기 대사증후군이 있는 군은 하기 (1) 내지 (5) 중 3개 기준에 해당하는 경우일 수 있다:

[0021] (1) 허리둘레: 남자 90 cm 이상, 여자 85 cm 이상;

[0022] (2) 혈압: 수축기 혈압 130 mmHg 이상 또는 이완기 혈압 85 mmHg 이상;

[0023] (3) 공복 혈당: 110 mg/dL 이상;

[0024] (4) 중성지방: 150 mg/dL 이상;

[0025] (5) HDL(고밀도) 콜레스테롤: 남자 40 mg/dL 이하, 여자 50 mg/dL 이하.

[0027] 상기 질환군은 산화 스트레스 관련 질환 및/또는 대사 스트레스 관련 질환을 가지는 군일 수 있으며, 예를 들어 당뇨, 고지혈증, 비만, 고혈압, 뇌졸중, 심근경색, 불임, 간염, 관절염, 백내장, 녹내장, 황반변성, 노화, 암, 식이 관련 암 (간암, 대장암, 위암, 유방암, 전립선암 등), 조직 내 지질과산화물 과생성, 및 세포막의 지질과산화물 축적으로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 질환을 가지는 것일 수 있다.

[0028] 상기 산화적 스트레스 지수는 하기 수학식 1에 의해 평가되는 것일 수 있다:

[0029] [수학식 1]

[0030] X = -9.1351 + (0.1412)*age + (-0.1828)*sex + (0.005)*Pack-yr + (1.7920)*GPT + (0.0932)*WBC + (0.1641)*Hb + (2.6727)* creatinine

[0031] X 는 산화 스트레스 지수로 단위는 점 (score) 이고,

[0032] age 는 대상자의 만 연령으로 단위는 세 (year) 이고,

[0033] sex 는 대상자의 성별로서 남성이면 1, 여성이면 2의 값을 가지고,

[0034] Pack-yr 는 하루 평균 흡연량(갑)에 흡연 기간(년)을 곱한 값이고,

[0035] GPT는 대상자의 혈청 알라닌 아미노전이효소 수치로서 단위는 IU/L 이고,

[0036] WBC는 대상자의 전혈 검체에서 측정된 백혈구 수로서 단위는 $x10^3/\mu\ell$ 이고,

[0037] Hb는 전혈 검체에서 측정된 헤모글로빈 농도로 단위는 g/dL 이고,

[0038] creatinine은 혈청에서 측정된 크레아티닌 수준으로서 단위는 mmol/L 이다.

[0040] 상기 수학식 1에서, 상기 시험 대상의 산화적 스트레스 지수가 0.0점 미만일 경우, 상기 시험 대상은 건강군으로 평가되는 것일 수 있으며, 산화적 스트레스 지수가 0.0점 이상일 경우, 상기 시험대상은 건강 이상군으로 평가되는 것일 수 있다.

[0041] 상기 건강 이상군은 적어도 2개의 하위군으로 세분화되는 것일 수 있으며, 상기 산화적 스트레스 지수가 0.0점 내지 0.58점 미만인 건강 위험군, 및 상기 산화적 스트레스 지수가 0.58점 이상인 질환군을 포함할 수 있다. 상기 질환군은 상기 산화적 스트레스 지수가 1점 이상인 심각한 질환군을 포함하는 것일 수 있다.

[0042] 상기 건강 이상군은 적어도 3개의 하위군으로 세분화되는 것일 수 있으며, 상기 산화적 스트레스 지수가 0.0점 내지 0.45점 미만인 건강위험요인군, 상기 산화적 스트레스 지수가 0.45점 내지 0.58점 미만인 대사증후군이 있는 군, 및 상기 산화적 스트레스 지수가 0.58점 이상인 질환군을 포함할 수 있다. 상기 질환군은 상기 산화적 스트레스 지수가 1점 이상인 심각한 질환군을 포함하는 것일 수 있다.

[0043] 상기 건강 이상군은 적어도 4개의 하위군으로 세분화되는 것일 수 있으며, 상기 산화적 스트레스 지수가 0.0점 내지 0.24점 미만인 건강위험요인 1개군 (제1하위군), 상기 산화적 스트레스 지수가 0.24점 내지 0.45점 미만인 건강위험요인 2개군 (제2하위군), 상기 산화적 스트레스 지수가 0.45점 내지 0.58점 미만인 대사증후군이 있는 군 (제3하위군), 및 상기 산화적 스트레스 지수가 0.58점 이상인 질환군 (제4하위군)을 포함할 수 있다. 상기 질환군은 상기 산화적 스트레스 지수가 1점 이상인 심각한 질환군을 포함하는 것일 수 있다.

[0044] 상기 심각한 질환군은 질환군 중에서도 특히 산화적 스트레스 또는 대사적 스트레스 지수가 높아, 산화적 스트레스 또는 대사적 스트레스를 저감하기 위한 조치가 신속히 필요한 군일 수 있다.

[0045] 상기 대사적 스트레스 지수는 하기 수학식 2에 의해 평가되는 것일 수 있다:

[0046] [수학식 2]

[0047] $Y = -13.922 + (0.1443)*age + (-0.084)*sex + (0.0141)*SBP + (0.0415)*DBP + (0.1334)*BMI + (0.3029)*Glucose + (-0.8215)*HDLcholesterol + (-0.1274)*LDLcholesterol + (0.2549)*Triglycerides$

[0048] Y 는 대사 스트레스 지수로 단위는 점 (score) 이고,

[0049] age는 대상자의 만 연령으로 단위는 세 (year) 이고,

[0050] sex 는 대상자의 성별로서 남성이면 1, 여성이면 2의 값을 가지고,

[0051] SBP 및 DBP는 각각 수축기 혈압 및 이완기 혈압으로 단위는 mmHg 이고,

[0052] BMI는 체질량지수로서 체중(kg)을 키(m)의 제곱으로 나눈 값이고,

[0053] Glucose는 대상자의 공복 혈당으로 단위는 mmol/L 이고,

[0054] HDLcholesterol 및 LDLcholesterol은 각각 혈중 고밀도 및 저밀도 콜레스테롤로 단위는 mmol/L이고,

[0055] Triglycerides는 혈중 중성지방으로 단위는 mmol/L 이다.

[0057] 상기 수학식 2에서, 상기 시험 대상의 대사적 스트레스 지수가 0.0점 미만일 경우, 상기 시험 대상은 건강군으로 평가되는 것일 수 있으며, 대사적 스트레스 지수가 0.0점 이상일 경우, 상기 시험대상은 건강 이상군으로 평가되는 것일 수 있다.

[0058] 상기 건강 이상군은 적어도 2개의 하위군으로 세분화되는 것일 수 있으며, 상기 대사적 스트레스 지수가 0.0점 내지 0.83점 미만인 건강 위험군, 및 상기 대사적 스트레스 지수가 0.83점 이상인 질환군을 포함할 수 있다. 상기 질환군은 상기 대사적 스트레스 지수가 1점 이상인 심각한 질환군을 포함하는 것일 수 있다.

[0059] 상기 건강 이상군은 적어도 3개의 하위군으로 세분화되는 것일 수 있으며, 상기 대사적 스트레스 지수가 0.0점 내지 0.56점 미만인 건강위험요인군, 상기 대사적 스트레스 지수가 0.56점 내지 0.83점 미만인 대사증후군이 있는 군, 및 상기 대사적 스트레스 지수가 0.83점 이상인 질환군을 포함할 수 있다. 상기 질환군은 상기 대사적 스트레스 지수가 1점 이상인 심각한 질환군을 포함하는 것일 수 있다.

[0060] 상기 건강 이상군은 적어도 4개의 하위군으로 세분화되는 것일 수 있으며, 상기 대사적 스트레스 지수가 0.0점 내지 0.31점 미만인 건강위험요인 1개군 (제1하위군), 상기 대사적 스트레스 지수가 0.31점 내지 0.56점 미만인 건강위험요인 2개군 (제2하위군), 상기 대사적 스트레스 지수가 0.56점 내지 0.83점 미만인 대사증후군이 있는 군 (제3하위군), 및 상기 대사적 스트레스 지수가 0.83점 이상인 질환군 (제4하위군)을 포함할 수 있다. 상기 질환군은 상기 대사적 스트레스 지수가 1점 이상인 심각한 질환군을 포함하는 것일 수 있다.

[0061] 본 발명의 또 다른 일 예는, 시험 대상에서 측정된 신체적 스트레스 지수의 평가 인자 정보가 입력되는 입력수단; 상기 입력수단에 의해 입력된 평가 인자 정보에 근거하여 연산 처리에 의해상기 시험 대상의 건강 상태와 관련된 신체적 스트레스 지수를 구하는 연산 처리수단; 및 상기 신체적 스트레스 지수를 표시하는 표시수단을 포함하는, 신체적 스트레스 상태 평가 시스템에 관한 것이다.

[0062] 상기 신체적 스트레스 지수는 산화적 스트레스 지수 및 대사적 스트레스 지수로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것일 수 있다.

[0063] 상기 산화적 스트레스 지수의 평가 인자는 시험 대상의 연령, 성별, 흡연량, 혈청 알라닌 아미노전이효소 농도, 전혈 백혈구 수, 전혈 헤모글로빈 농도, 및 혈청 크레아티닌 농도로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것일 수 있다.

[0064] 상기 대사적 스트레스 지수의 평가 인자는 시험 대상의 연령, 성별, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 체질량지수, 공복 혈당, 혈중 고밀도 콜레스테롤, 혈중 저밀도 콜레스테롤, 및 혈중 중성지방으로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것일 수 있다.

[0065] 상기 입력수단은 상기 시험 대상에서 측정된 신체적 스트레스 지수의 평가 인자 정보를 입력 받을 수 있으며, 상기 평가 인자 정보를 입력받기 위한 장비를 구비하고 있을 수 있으며, 예를 들어 키보드, 터치 스크린, 마우스 등과 같은 입력 장치를 구비하는 것일 수 있다.

[0066] 상기 연산 처리수단은 상기 입력수단에 의해 입력된 상기 신체적 스트레스 지수의 평가 인자 정보를 이용하여, 연산 처리에 의해 시험 대상의 건강 상태와 관련된 신체적 스트레스 지수를 연산하는 것이며, 예를 들어 산화적 스트레스 지수 및 대사적 스트레스 지수로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 지수를 연산 처리하는 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 산화적 스트레스 지수는 상기 수학식 1에 의해 연산되는 것일 수 있으며, 상기 대사적 스트레스 지수는 상기 수학식 2에 의해 연산되는 것일 수 있다.

[0067] 상기 표시수단은 상기 연산 처리수단에 의해 연산된 시험 대상의 신체적 스트레스를 토대로 상기 시험 대상의 건강 상태를 표시하는 것이며, 상기 시험 대상을 건강군 또는 건강 위험군으로 표시하는 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 표시수단은 상기 수학식 1에 의해 연산된 산화적 스트레스 지수 및/또는 상기 수학식 2에 의해 연산된 대사적 스트레스 지수가 0.0 점 미만일 때 건강군으로 표시하는 것이고, 상기 상기 수학식 1에 의해 연산된 산화적 스트레스 지수 및/또는 상기 수학식 2에 의해 연산된 대사적 스트레스 지수가 0.0 점 이상일 때 건강 위험군으로 표시하는 것일 수 있다. 또는, 상기 표시수단은 상기 시험 대상의 신체적 스트레스 상태를 적어도 5단계 이상의 상태로 구분하여 표시하는 것일 수 있다.

[0068] 상기 표시수단은 상기 건강 위험군을 적어도 4단계 이상의 위험도로 구분하여 표시하는 것일 수 있으며, 구체적으로 상기 수학식 1로 연산되는 상기 시험 대상의 산화적 스트레스 지수가 0.00점 내지 0.24점 미만일 때 상기 시험 대상은 1단계 건강 위험군, 0.24점 내지 0.45점 미만 일 때 상기 시험 대상은 2단계 건강 위험군, 0.45점 내지 0.58점 미만 일 때 상기 시험 대상은 3단계 건강 위험군, 또는 0.58점 이상일 때 상기 시험 대상은 4단계 건강 위험군으로 표시하는 것일 수 있다. 상기 4단계 건강 위험군 중 상기 산화적 스트레스 지수가 1점 이상인 경우 심각한 질환군으로 표시하는 것일 수 있다.

[0069] 상기 표시수단은 상기 건강 위험군을 적어도 4단계 이상의 위험도로 구분하여 표시하는 것일 수 있으며, 구체적으로 상기 수학식 2로 연산되는 상기 시험 대상의 대사적 스트레스 지수가 0.00 내지 0.31점 미만일 때 상기 시험 대상은 1단계 건강 위험군, 0.31 내지 0.56점 미만 일 때 상기 시험 대상은 2단계 건강 위험군, 0.56 내지 0.83점 미만 일 때 상기 시험 대상은 3단계 건강 위험군, 또는 0.83점 이상일 때 상기 시험 대상은 4단계 건강 위험군으로 표시하는 것일 수 있다. 상기 4단계 건강 위험군 중 상기 대사적 스트레스 지수가 1점 이상인 경우 심각한 질환군으로 표시하는 것일 수 있다.

[0070] 본 발명의 또 다른 일 예는, 시험 대상의 신체적 스트레스 지수를 정상 대조군에서 측정된 신체적 스트레스 지수와 비교하는 단계를 포함하는, 대사증후군의 진단방법, 대사증후군의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법, 신

체적 스트레스 관련 질환의 진단방법, 또는 신체적 스트레스 관련 질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

[0071] 상기 신체적 스트레스 지수는 대상에서 측정된 신체적 스트레스 지수의 평가 인자를 입력하고, 상기 평가 인자 정보에 근거하여 연산 처리에 의해 도출되는 것으로, 상기 신체적 스트레스 지수는 산화적 스트레스 지수 및 대사적 스트레스 지수로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것일 수 있다.

[0072] 상기 산화적 스트레스 지수의 평가 인자 및 상기 대사적 스트레스 지수의 평가 인자는 전술한 바와 같다.

[0073] 상기 산화적 스트레스 지수는 상기 수학식 1에 의해 평가되는 것일 수 있으며, 상기 대사적 스트레스 지수는 상기 수학식 2에 의해 평가되는 것일 수 있다.

[0074] 상기 정상 대조군에서, 상기 수학식 1에 의해 평가된 산화적 스트레스 지수는 0.0점 미만인 것일 수 있고, 상기 수학식 2에 의해 평가된 대사적 스트레스 지수는 0.0점 미만인 것일 수 있다.

[0075] 상기 시험 대상에서 측정된 상기 수학식 1에 의한 산화적 스트레스 지수가 0.0점 이상, 0.24점 이상, 0.45점 이상, 0.58점 이상, 또는 1점 이상일 경우, 상기 시험 대상은 대사증후군을 가지는 것으로 평가될 수 있다.

[0076] 상기 시험 대상에서 측정된 상기 수학식 1에 의한 산화적 스트레스 지수가 0.0점 이상, 0.24점 이상, 0.45점 이상, 0.58점 이상, 또는 1점 이상일 경우, 상기 시험 대상은 산화적 스트레스 관련 질환을 가지는 것으로 평가될 수 있다.

[0077] 상기 시험 대상에서 측정된 상기 수학식 2에 의한 대사적 스트레스 지수가 0.0점 이상, 0.31점 이상, 0.56점 이상, 0.83점 이상, 또는 1점 이상일 경우, 상기 시험 대상은 대사증후군을 가지는 것으로 평가될 수 있다.

[0078] 상기 시험 대상에서 측정된 상기 수학식 2에 의한 대사적 스트레스 지수가 0.0점 이상, 0.31점 이상, 0.56점 이상, 0.83점 이상, 또는 1점 이상일 경우, 상기 시험 대상은 대사적 스트레스 관련 질환을 가지는 것으로 평가될 수 있다.

[0079] 상기 대사증후군은 (1) 허리둘레: 남자 90 cm 이상, 여자 85 cm 이상; (2) 혈압: 수축기 혈압 130 mmHg 이상 또는 이완기 혈압 85 mmHg 이상; (3) 공복 혈당: 110 mg/dL 이상; (4) 중성지방: 150 mg/dL 이상; 및 (5) HDL(고밀도) 콜레스테롤: 남자 40 mg/dL 이하, 여자 50 mg/dL 이하로 이루어지는 군에서 선택된 3종 이상에 해당하는 경우일 수 있다.

[0080] 상기 신체적 스트레스 관련 질환은 산화적 스트레스 관련 질환 또는 대사적 스트레스 관련 질환을 포함하는 것일 수 있다.

[0081] 상기 산화적 스트레스 관련 질환은 당뇨, 고지혈증, 비만, 고혈압, 뇌졸중, 심근경색, 불임, 간염, 관절염, 백내장, 녹내장, 황반변성, 노화, 암, 식이 관련 암 (간암, 대장암, 위암, 유방암, 전립선암 등), 조직 내 지질과산화물 과생성, 및 세포막의 지질과산화물 축적으로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0082] 상기 대사적 스트레스 관련 질환은 당뇨, 고지혈증, 비만, 고혈압, 뇌졸중, 심근경색, 암, 및 식이 관련 암 (간암, 대장암, 위암, 유방암, 전립선암 등)으로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0083] 본 발명의 또 다른 일 예는, 후보물질이 투여되기 전과 투여된 후 시험대상에서 신체적 스트레스 지수를 평가 및 비교하여, 상기 후보물질이 투여된 후 측정된 신체적 스트레스 지수가 상기 후보물질이 투여되기 전 보다 감소한 경우, 상기 후보물질을 신체적 스트레스 저감 물질로 선정하는 단계를 포함하는, 신체적 스트레스 저감 물질의 스크리닝 방법에 관한 것이다. 본 발명의 일 예에서, 상기 후보물질은 식품일 수 있으며, 상기 신체적 스트레스 저감 물질은 항산화 물질 또는 대사 증후군 예방 또는 치료 물질일 수 있다. 이에, 본 발명의 일 예는 항산화 식품, 대사증후군의 예방, 치료, 또는 개선용 식품, 산화적 스트레스 관련 질환의 예방, 치료, 또는 개선용 식품, 또는 대사적 스트레스 관련 질환의 예방, 치료, 또는 개선용 식품의 스크리닝 방법에 관한 것이다.

[0084] 본 발명에서 용어 "식품"은, 통상적인 의미의 식품을 모두 포함하며, 음료, 캔디, 분말 등의 형태일 수 있으며, 예를 들어 건강기능성 식품, 또는 건강 식품일 수 있다. 건강기능성 식품 (functional food)이란, 영양공급의 목적 외에도 생체 조절 기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의료효과가 높은 식품을 의미한다. 여기서 "기능성"이란, 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미한다. 예를 들어, 본 발명에서 항산화 식품은, 개체의 산화 스트레스 정도를 낮추는 기능을 가질 수 있으며, 대사적 스트레스 개선 식품은, 기체의 대사 스트레스 정도를 낮추는 기능을 가질 수 있다. 예를 들어, 후보 물질이 투여되기 전에 시험 대상에서 측정된 신체적 스트레스, 예를 들어 산화적 스트레스 또는

대사적 스트레스 수준과, 후보물질이 투여된 후 시험 대상에서 측정된 산화적 스트레스 또는 대사적 스트레스 수준을 비교하였을 때, 상기 후보물질이 투여된 후 측정된 산화적 스트레스 또는 대사적 스트레스 수준이, 상기 후보물질이 투여되기 전 측정된 산화적 스트레스 수준 또는 대사적 스트레스 수준 대비 감소한 경우, 상기 후보물질이 식품일 때, 상기 후보물질을 항산화 식품 또는 대사적 스트레스 개선 식품으로 선정할 수 있다.

[0085] 본 발명에서 식품은 당업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의해 제조될 수 있으며, 제조시에는 당업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분이 첨가되어 제조될 수 있다. 또한, 상기 식품의 제형은 식품으로 인정되는 제형이면 제한 없이 제조될 수 있다. 본 발명의 항산화 식품 또는 대사적 스트레스 개선 식품은 다양한 형태의 제형으로 제조될 수 있으며, 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용이 없는 등의 장점이 있고, 산화 스트레스 또는 대사 스트레스를 저감하기 위한 보조제로 섭취 가능하다. 상기 건강 식품(health food)은 일반식품에 비해 적극적인 건강 유지나 증진 효과를 가지는 식품을 의미하고, 건강보조식품(health supplement food)는 건강보조 목적의 식품을 의미한다. 경우에 따라, 건강기능식품, 건강식품, 및 건강보조식품의 용어는 혼용되어 사용된다. 구체적으로, 상기 건강기능식품은 개체에 투여되었을 때 건강상 특정한 효과를 가져오는 것을 의미하나, 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생 가능한 부작용이 없는 장점이 있다. 본 발명에서 건강기능식품은 일상적으로 섭취하는 것이 가능하여, 산화적 스트레스 및/또는 대사적 스트레스를 저감할 수 있는 효과를 가져올 수 있다.

[0086] 상기 대사증후군, 상기 산화적 스트레스 관련 질환, 및 상기 대사적 스트레스 관련 질환은 전술한 바와 같다.

[0087] 상기 신체적 스트레스 지수를 평가하는 것은, 시험 대상에서 측정된 신체적 스트레스 지수의 평가 인자를 이용하여, 시험 대상의 신체적 스트레스 지수를 평가하는 단계를 포함하며, 상기 신체적 스트레스 지수는 산화적 스트레스 지수 및 대사적 스트레스 지수로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것일 수 있다.

[0088] 상기 산화적 스트레스 지수의 평가 인자는 시험 대상의 연령, 성별, 흡연량, 혈청 알라닌 아미노전이효소 농도, 전혈 백혈구 수, 전혈 헤모글로빈 농도, 및 혈청 크레아티닌 농도로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것일 수 있다.

[0089] 상기 대사적 스트레스 지수의 평가 인자는 시험 대상의 연령, 성별, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 체질량지수, 공복 혈당, 혈중 고밀도 콜레스테롤, 혈중 저밀도 콜레스테롤, 및 혈중 중성지방으로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것일 수 있다.

[0090] 상기 산화적 스트레스 지수는 상기 수학식 1에 의해 평가되는 것일 수 있으며, 상기 대사적 스트레스 지수는 상기 수학식 2에 의해 평가되는 것일 수 있다.

[0091] 본 발명의 일 예에 따른 신체적 스트레스 상태를 평가하는 방법은, 상기 시험대상이 신체적 스트레스를 가지는 것으로 판정될 경우, 상기 시험대상에 항산화 물질 또는 대사적 스트레스 개선 물질을 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 시험대상의 측정된 산화적 스트레스 지수가 0점 이상, 0.24점 이상, 0.45점 이상, 0.58점 이상, 또는 1점 이상일 때, 상기 시험대상에 항산화 물질을 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 시험대상의 측정된 대사적 스트레스 지수가 0점 이상, 0.31점 이상, 0.56점 이상, 0.83점 이상, 또는 1점 이상일 때, 상기 시험대상에 대사적 스트레스 개선 물질을 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0092] 본 발명의 또 다른 일 예는, 시험 대상에서 측정된 신체적 스트레스 지수의 평가 인자를 이용하여, 시험 대상의 신체적 스트레스 지수를 도출하는 단계, 및 상기 시험대상이 신체적 스트레스를 가지는 것으로 평가될 경우, 상기 시험대상에 신체적 스트레스 개선 물질을 투여하는 단계를 포함하는, 신체적 스트레스 관련 질환의 치료 또는 예방방법에 관한 것이다. 상기 신체적 스트레스 개선 물질은 항산화 물질 및/또는 대사적 스트레스 개선 물질을 포함할 수 있다.

[0093] 상기 신체적 스트레스 개선 물질은, 본 발명의 일 예에 따른 신체적 스트레스 저감 물질의 스크리닝 방법에 의해 신체적 스트레스 저감 물질로 선정된 후보물질일 수 있다.

[0094] 예를 들어, 상기 신체적 스트레스 개선 물질은 비타민, 비타민 A, 비타민 A 유도체, 비타민 C, 비타민 C 유도체, 비타민 E, 비타민 E 유도체, 커큐민(curcumin), 카로틴(carotene), 카페인(caffeine), 카페산(Caffeic acid), 리포산(lipoic acid), 플라보노이드 (flavonoid), 카로티노이드 (carotenoid), 폴리페놀 (polyphenol), 스코폴레틴 (Scopoletin), 미네랄, 아연, 타우린, 퀴놀, 및 퀴놀린으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있다.

발명의 효과

[0095] 본 발명은 개체의 신체적 스트레스 상태를 객관적으로 평가하는 방법에 관한 것으로, 신체적 스트레스에 영향을 미치는 평가 인자를 선정하고, 산화 스트레스 및 대사 스트레스 수준을 평가하는 수식을 개발하고, 정량화된 산화 스트레스 수준 및/또는 대사 스트레스 수준 점수를 바탕으로 개체의 신체적 스트레스 상태를 평가하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 일 예에 따른 신체적 스트레스 평가 방법은 개체의 건강 상태에 대한 설명력과 예측력이 우수한 수식을 통해 개체의 건강상태를 객관적으로 평가할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0096] 도 1은 본 발명의 일 예에 따른 신체적 스트레스 평가 모델 확립을 위해, 분석 대상자를 건강상태에 따라 분류하는 과정을 나타낸 흐름도이다.

도 2a는 수학식 1에 따른 산화적 스트레스 평가 모델을 이용하여 검증 데이터셋을 대상으로 5개의 각 그룹에 대한 산화 스트레스 점수 도출 결과를 나타낸 도면이다.

도 2b는 수학식 2에 따른 대사적 스트레스 평가 모델을 이용하여 검증 데이터셋을 대상으로 5개의 각 그룹에 대한 대사 스트레스 점수 도출 결과를 나타낸 도면이다.

도 3a는 본 발명의 일 예에 따른 산화 스트레스 평가 모델을 각각 개발 데이터셋 (검정색 곡선) 및 검증 데이터셋 (빨간색 곡선)에 적용한 경우의 ROC 곡선을 나타낸 도면이며, 대각선 (회색)은 기준선 0.5를 나타낸다.

도 3b는 본 발명의 일 예에 따른 대사 스트레스 평가 모델을 각각 개발 데이터셋 (검정색 곡선) 및 검증 데이터셋 (파란색 곡선)에 적용한 경우의 ROC 곡선을 나타낸 도면이며, 대각선 (회색)은 기준선 0.5를 나타낸다.

도 4는 본 발명의 일 예에 따른 산화 및 대사 스트레스 평가 모델에 기반한 신체적 스트레스 상태를 2차원적으로 나타낸 것으로, 큰 점 (big dots)은 각 그룹의 평균값 (mean values)을 나타내는 것이고, 가느다란 선 (thin lines)은 각 그룹의 표준오차 (standard error)를 나타낸 것이며, 작은 점 (small dots)은 14,046 명의 분석 대상자의 개별 추정치를 나타낸 것이다.

도 5는 본 발명의 일 예에 따른 산화 스트레스 평가 모델 및 대사 스트레스 평가 모델에 기반한 신체적 스트레스 상태를 2차원적으로 동시에 나타낸 것으로, 최종적으로 추정된 각 평가 지수들의 중앙값으로 산화 및 대사 스트레스가 모두 낮은 군(Both low), 산화 스트레스가 높은 군 (high oxidation), 대사 스트레스가 높은 군 (high metabolism), 및 산화 및 대사 스트레스가 모두 높은 군(Both high)의 4개의 군으로 구분하여 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0097] 본 발명은 한국인 성인 남녀를 대상으로 개인의 신체적 스트레스 상태를 산화와 대사 스트레스의 이차원적 측면에서 평가하는 도구를 개발하였다. 본 발명의 일 예에 따른 신체적 스트레스 평가 방법은 각 개인의 건강상태 수준과 그 변화를 시각적으로 파악할 수 있는 방법을 제시할 수 있다. 본 발명은 제6기(2015년)와 제7기(2016-2017) 국민건강영양조사 대상자 총 23,657명 중 만 20세 이상이면서 건강 설문 조사, 검진조사, 영양조사에 모두 참여한 자를 대상으로 하였다. 국민건강영양조사는 질병관리본부 연구윤리심의위원회의 승인을 받아 수행되었고, 국민건강영양조사 홈페이지에서 원시 데이터를 일반인에게 공개하는 링크를 통하여 자료 활용 승인을 받았다.

[0099] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐이며, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다.

[0101] **실시예 1: 신체적 스트레스 평가 모델 개발을 위한 모집단 설정**

[0102] 신체적 스트레스 상태를 평가하기 위한 모델링 개발을 위한 두 비교군 (reference group)으로, 건강군 및 이와 대척점에 있는 산화 스트레스 또는 대사 스트레스 질환군을 설정하였다. 산화 스트레스 또는 대사 스트레스 관련 질환자를 건강 위험이 있는 비교군으로 설정한 이유는, 생체 내에서 산화 또는 대사 스트레스가 영양과 관련된 다양한 만성질환으로 이어질 수 있기 때문이다. 따라서, 산화/대사 스트레스와 관련성이 보고된 질환을 가지

지 않는 대상자만을 건강군으로 분류하였다.

[0103] 우선, 총 23,657명의 대상자 중 만 20세 미만, 임신부 및 수유부, 조사 결과가 누락된 사람, 일일 에너지 섭취량이 500kcal 미만이거나 5,000 kcal 이상인 사람, 및 기타 질환자는 분석 대상자에서 제외하였다.

[0104] 그 다음, 분석 가능한 대상자 14,046명을 도 1에 나타난 기준으로 건강 상태에 따라 건강군 (Healthym 1,627명), 건강위험요인 1개군 (1 factor, 1,531명), 건강위험요인 2개군 (2 factors, 955명), 대사증후군이 있는 군 (MetS, 946명), 및 산화/대사 스트레스 질환군 (Disease, 2,816명)의 5개 군으로 분류하였다. 도 1은 분석 대상자를 건강상태에 따라 분류하는 과정을 나타낸 흐름도이다.

[0105] 구체적으로, 건강위험요인은 미국 국립심폐혈액연구소(National Heart, Lung, and Blood Institute)에서 임상적으로 대사증후군을 진단하기 용이하도록 만든 NCEP ATP III 기준 지침(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)에서 제정한 아래 (1) 내지 (5)의 기준을 바탕으로 분류하였으며, 다만 아래 기준 중 (1) 허리둘레 항목은 한국인의 복부 비만 허리둘레 기준을 적용하였다. 아래 (1) 내지 (5)의 기준 중 1개 기준에 해당하는 사람은 건강위험요인 1개군, 2개 기준에 해당하는 사람은 건강위험요인 2개군, 3개 기준에 해당하는 사람은 대사증후군이 있는 군으로 분류하였다:

[0106] (1) 허리둘레: 남자 90 cm 이상, 여자 85 cm 이상;

[0107] (2) 혈압: 수축기 혈압 130 mmHg 이상 또는 이완기 혈압 85 mmHg 이상;

[0108] (3) 공복 혈당: 110 mg/dL 이상;

[0109] (4) 중성지방: 150 mg/dL 이상;

[0110] (5) HDL(고밀도) 콜레스테롤: 남자 40 mg/dL 이하, 여자 50 mg/dL 이하.

[0112] 산화/대사 스트레스 질환군은 당뇨, 고지혈증, 비만, 심혈관질환, 뇌졸중, 고혈압 또는 식이 관련 암 (간, 대장, 위, 유방, 전립선) 질환을 가진 사람을 분류하였다. 건강군은 상기 산화/대사 스트레스 질환 및 상기 건강위험요인을 모두 가지지 않아, 건강 위험을 가지지 않는 사람이었다.

[0113] 산화 스트레스와 대사 스트레스 측정 방법의 개발과 예측 능력 검증을 위하여 선정된 전체 데이터를 개발 데이터셋 (training set; 전체 데이터의 70%), 검증 데이터셋 (test set; 전체 데이터의 30%)로 임의로 구분한 다음, 개발 데이터셋에서 모델을 개발하고, 검증 데이터셋에서 개발된 모델의 성능을 평가하였다.

[0115] **실시예 2: 신체적 스트레스 측정의 평가 인자 및 모델 구축**

[0116] **(1) 산화 스트레스 및 대사 스트레스 측정을 위한 평가 인자 선정**

[0117] 실시예 1에서 선정된 개발 데이터셋을 대상으로, 산화 및/또는 대사 스트레스와 관련성이 있을 것으로 예상된 총 19개의 인자들 (연령, 성별, 흡연량, 간 기능 효소(알라닌 아미노전이효소, 아스파라진산 아미노전이효소), 백혈구 수, 적혈구 수, 헤모글로빈, 헤마토크릿, 혈청 크레아티닌, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 체중, 체질량 지수, 공복 혈당, 혈중 중성지방, 총 콜레스테롤, 저밀도지질단백질 콜레스테롤, 고밀도지질단백질 콜레스테롤혈중) 중 건강군과 산화/대사 스트레스 질환군 사이에 유의확률이 0.05 미만으로 나타난 인자를 생리학적 두 건강영역(산화 스트레스, 대사 스트레스)으로 구분하였다.

[0118] 선형회귀 계수(weight)에 대한 가중치들의 제곱합(squared sum of weights)을 최소화하는 능형회귀(ridge regression) 모형과 회귀 계수에 대한 가중치의 절대값의 합을 최소화하는 라소회귀(Least Absolute Shrinkage Selector Operator; LASSO) 모형 방식을 결합한 신축망(elastic net-regularization) 회귀 분석을 이용하여 산화 스트레스와 관련 있는 연령, 성별, 흡연량 (pack-year: 총 흡연량[갑]×흡연기간[년]), 간 기능 효소(알라닌 아미노전이효소[alanine aminotransferase, ALT, GPT], 아스파라진산 아미노전이효소[aspartate aminotransferase, AST, GOT]), 백혈구 수(white blood cell counts, WBC), 적혈구 수(red blood cells, RBC), 헤모글로빈(hemoglobin, Hb), 헤마토크릿(hematocrit), 혈청 크레아티닌(creatinine) 수준) 등의 후보 인자들을 대상으로 모형의 제약조건에 만족하는 연령, 성별, 흡연량, 알라닌 아미노전이효소 수준, 백혈구 수, 적혈구 수, 헤모글로빈, 혈청 크레아티닌이 선정되었다. 상기 헤모글로빈 수치의 경우 스피어만 상관관계 분석을 통해 상관성이 큰 것으로 나타난 적혈구 속에 존재하는 헤모글로빈 수치 (스피어만 상관계수 r=0.82)를 선택

하였다.

[0119] 또한, 대사 스트레스와 관련 있는 연령, 성별, 수축기 혈압 (systolic blood pressure, SBP), 이완기 혈압 (diastolic blood pressure, DBP), 체중, 체질량지수(body mass index, BMI), 공복 혈당(glucose), 혈중 중성지방(total cholesterol, TC), 혈중 고밀도 콜레스테롤(high density lipoprotein-cholesterol, HDL), 혈중 저밀도 콜레스테롤(low density lipoprotein-cholesterol, LDL), 혈중 중성지방(triglycerides, TG) 등의 후보 인자들을 대상으로 모형의 제약조건에 만족하는 연령, 성별, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 체질량 지수, 공복 혈당, 혈중 고밀도 콜레스테롤, 혈중 저밀도 콜레스테롤, 혈중 중성지방이 선정되었다.

[0121] **(2) 평가 인자에 대한 추정량 부여**

[0122] 상기 선정된 인자와 각 인자의 추정량(parameter estimates)을 고려하여 아래와 같이 산화 스트레스 및 대사 스트레스에 대한 평가 수학식을 최종 도출하였다.

[0123] 구체적으로, 범주형 변수(산화/대사 스트레스 질환 여부)로 이루어진 종속변수와 위 과정을 통해 선정된 독립변수를 선형으로 결합한 일반화 선형모형(generalized linear model)을 거쳐 산화 스트레스 평가 모델로서 하기 수학식 1을 도출하였다.

[0124] [수학식 1]

[0125] X = -9.1351 + (0.1412)*age + (-0.1828)*sex + (0.005)*Pack-yr + (1.7920)*GPT + (0.0932)*WBC + (0.1641)*Hb + (2.6727)* creatinine

[0126] X는 산화 스트레스 지수로 단위는 점 (score) 이고,

[0127] age는 대상자의 만 연령으로 단위는 세 (year) 이고,

[0128] sex는 대상자의 성별로서 남성이면 1, 여성이면 2의 값을 가지고,

[0129] Pack-yr는 하루 평균 흡연량(갑)에 흡연 기간(년)을 곱한 값이고,

[0130] GPT는 대상자의 혈청 알라닌 아미노전이효소 수치로서 단위는 IU/L 이고,

[0131] WBC는 대상자의 전혈 검체에서 측정된 백혈구 수로서 단위는 $x10^3/\mu\ell$ 이고,

[0132] Hb는 전혈 검체에서 측정된 헤모글로빈 농도로 단위는 g/dL 이고,

[0133] creatinine은 혈청에서 측정된 크레아티닌 수준으로서 단위는 mmol/L 이다.

[0135] 또한, 산화 스트레스 평가 모델과 같이 범주형 변수(산화/대사 스트레스 질환 여부)로 이루어진 종속변수와 위 과정을 통해 선정된 독립변수를 선형으로 결합한 일반화 선형모형(generalized linear model)의 과정을 거쳐 대사 스트레스 평가 모델로서 하기 수학식 2를 도출하였다.

[0136] [수학식 2]

[0137] Y = -13.922 + (0.1443)*age + (-0.084)*sex + (0.0141)*SBP + (0.0415)*DBP + (0.1334)*BMI + (0.3029)*Glucose + (-0.8215)*HDL-cholesterol + (-0.1274)*LDL-cholesterol + (0.2549)*Triglycerides

[0138] Y는 대사 스트레스 지수로 단위는 점 (score) 이고,

[0139] age는 대상자의 만 연령으로 단위는 세 (year) 이고,

[0140] sex는 대상자의 성별로서 남성이면 1, 여성이면 2의 값을 가지고,

[0141] SBP 및 DBP는 각각 수축기 혈압 및 이완기 혈압으로 단위는 mmHg 이고,

[0142] BMI는 체질량지수로서 체중(kg)을 키(m)의 제곱으로 나눈 값이고,

[0143] Glucose는 대상자의 공복 혈당으로 단위는 mmol/L 이고,

[0144] HDL 및 LDL-cholesterol은 각각 혈중 고밀도 및 저밀도 콜레스테롤로 단위는 mmol/L이고,

[0145] Triglycerides는 혈중 중성지방으로 단위는 mmol/L 이다.

[0147] **실시예 3: 신체적 스트레스 평가 모델의 내부 검증**

[0148] 실시예 2에서 도출된 산화 스트레스 및 대사 스트레스 평가 모델을 이용하여 실시예 1에서 선정된 검증 데이터셋을 대상으로 각 개인의 산화 및 대사 스트레스 예측 점수를 재산출하여 내부검정을 수행하였다.

[0149] 실시예 1에서 선정된 검증 데이터셋을 대상으로 수학식 1의 산화 스트레스 평가 모델을 이용하여 5개의 각 그룹에 대하여 산화 스트레스 점수를 도출하였으며, 각 그룹의 산화 스트레스 점수를 도 2a 및 표 1에 나타내었다. 도 2a에 나타난 바와 같이, 실시예 2에서 확립된 산화 스트레스 평가 모델을 통해 건강한 사람과 질환자 간, 건강한 사람과 건강 위험요인이 있는 사람을 통계적으로 유의미하게 구분하는 것을 확인할 수 있었다. 구체적으로, 수학식 1에 따른 산화 스트레스 지수에 따라 건강군 (Healthy; 평균 0.00), 건강위험요인 1개군 (1 factor; 평균 0.24), 건강위험요인 2개군 (2 factor; 평균 0.45), 대사증후군이 있는 군 (MetS; 평균 0.58), 및 산화 스트레스 질환군 (Disease; 평균 1.00)으로 통계적으로 유의미하게 구분되었다.

표 1

[0150]

Health group	Mean±SD
Healthy	0.00±0.48
1 risk factor	0.24±0.52
2 risk factors	0.45±0.53
MetS	0.58±0.47
Disease	1.00±0.45

[0151] 또한, 실시예 1에서 선정된 검증 데이터셋을 대상으로 수학식 2의 대사 스트레스 평가 모델을 이용하여 5개의 각 그룹에 대하여 대사 스트레스 지수를 도출하였으며, 각 그룹의 대사 스트레스 지수를 도 2b에 나타내었다. 도 2b에 나타난 바와 같이, 실시예 2에서 확립된 대사 스트레스 평가 모델을 통해 건강한 사람과 질환자 간, 건강한 사람과 건강 위험요인이 있는 사람을 통계적으로 유의미하게 구분하는 것을 확인할 수 있었다. 구체적으로, 수학식 2에 따른 대사 스트레스 지수에 따라 건강군 (Healthy; 평균 0.00), 건강위험요인 1개군 (1 factor; 평균 0.31), 건강위험요인 2개군 (2 factor; 평균 0.57), 대사증후군이 있는 군 (MetS; 평균 0.84), 및 대사 스트레스 질환군 (Disease; 평균 1.00)으로 통계적으로 유의미하게 구분되었다.

표 2

[0152]

Health group	Mean±SD
Healthy	0.00±0.36
1 risk factor	0.31±0.38
2 risk factors	0.56±0.37
MetS	0.83±0.38
Disease	1.00±0.37

[0153] 도 2a와 도 2b에 나타난 바와 같이, 건강 군과 산화/대사 스트레스 질환 군을 기준 그룹(reference group)으로 하여 확립된 본 발명에 따른 수학식 1 또는 수학식 2로 건강 상태를 평가 시, 그 사이에 존재하는 그룹들의 분포를 확인할 수 있다. 건강은 유전적, 사회 및 물리적, 환경적 요인들에 의해 영향을 받기 때문에 건강한 상태이더라도 사람마다 차이가 존재할 수 있어 그룹마다 분포의 구간이 넓게 존재할 수 있다. 도 2a와 도 2b에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 산화 및 대사 스트레스 모델을 이용할 경우, 5개 모든 그룹들의 건강 스펙트럼이 건강 상태에 따라 확인되었으며, 이에 본 발명에 따른 수학식 1 또는 수학식 2를 통해 건강상태에 대한 예측이 정확하게 가능하였다.

[0155] **실시예 4: 신체적 스트레스 평가 모델의 성능 평가**

[0156] 본 발명의 일 예에 따른 신체적 스트레스 평가 모델의 예측능력을 개발 데이터셋 및 검증 데이터셋에서 모두 검

증하여 수신자 조작 특성(receiver operating characteristic, ROC) 곡선을 도 3a 및 도 3b에 나타내었다.

[0157] 구체적으로, 수학식 1에 따른 산화 스트레스 평가 모델을 실시예 1의 개발 데이터셋(training set) 에 적용한 결과 Area under the curve-ROC (AUC-ROC) 값이 0.929 (민감도 89%, 특이도 83%)로 도출되었고, 실시예 1의 검증 데이터셋(test set) 에 적용한 결과 AUC-ROC 값이 0.919 (민감도 87%, 특이도 82%)로 도출되어, 본 발명의 일 예에 따른 산화 스트레스 예후 예측 모델은 좋은 성능을 갖고 있다는 것을 확인할 수 있었다 (도 3a). 도 3a는 본 발명의 일 예에 따른 산화 스트레스 평가 모델을 각각 개발 데이터셋 (검정색 곡선) 및 검증 데이터셋 (빨간색 곡선)에 적용한 경우의 ROC 곡선을 나타낸 도면이며, 대각선 (회색)은 기준선 0.5를 나타낸다.

[0158] 또한, 수학식 2에 따른 대사 스트레스 평가 모델을 실시예 1의 개발 데이터셋(training set) 에 적용한 결과 AUC-ROC 값이 0.968 (민감도 90%, 특이도 91%)로 도출되었고, 실시예 1의 검증 데이터셋 (test set)에 적용한 결과 AUC-ROC 값이 0.962 (민감도 90%, 특이도 89%)로 도출되어, 본 발명의 일 예에 따른 대사 스트레스 예후 예측 모델은 좋은 성능을 갖고 있다는 것을 확인할 수 있었다 (도 3b). 도 3b는 본 발명의 일 예에 따른 대사 스트레스 평가 모델을 각각 개발 데이터셋 (검정색 곡선) 및 검증 데이터셋 (파란색 곡선)에 적용한 경우의 ROC 곡선을 나타낸 도면이며, 대각선 (회색)은 기준선 0.5를 나타낸다.

[0159] 따라서, 본 발명의 일 예에 따른 산화 스트레스 평가 모델 및 대사 스트레스 평가 모델은 개발 데이터셋 및 검증 데이터셋에 적용한 경우 모두에서 ROC 곡선 아래 영역(AUC-ROC)이 0.8 이상으로 나타나, 대상 (subject)의 건강 상태를 통계적으로 유의미하게 구별 가능하여 건강 상태를 객관적으로 측정할 수 있었다. 이에, 본 발명에서 제안하고 있는 신체적 스트레스 정량화 방법은 개별 개인의 건강 상태를 산화와 대사 스트레스의 요소를 고려하여 다각적으로 평가할 수 있어, 보다 정확하게 개인의 건강 수준을 진단할 수 있을 뿐 아니라 개인 맞춤형 건강관리 서비스 도구로도 유용하게 이용될 수 있다.

[0161] **실시예 5: 신체적 스트레스 평가 모델의 유효성 평가**

[0162] 도 4에 나타난 바와 같이, 실시예 3에서 최종적으로 추정된 산화 스트레스 및 대사 스트레스 평가 지수를 2개의 축 (X축: 산화 스트레스, Y축: 대사 스트레스)으로 이차원 공간 상에 표현한 결과, 산화 스트레스와 대사 스트레스간 양의 상관 관계가 유의미하게 나타났으며(피어슨 상관계수 r=0.90, $P<.0001$), 이에 본 발명에 따른 산화 스트레스 모델 및 대사 스트레스 모델이 개인의 신체적 스트레스를 잘 표상할 수 있음을 확인하였다. 특히, 건강한 사람과 질환자를 잘 구분할 수 있는 것에서 더 나아가, 건강인과 비교하여 건강 위험 요인 (고혈당, 고중성지방혈증, 복부비만, 저HDL콜레스테롤혈증, 높은 혈압수준 등)이 증가할수록 신체적 스트레스가 높게 나타나, 건강 위험도가 높게 나타나는 것을 확인하였다. 도 4는 본 발명의 일 예에 따른 산화 및 대사 스트레스 평가 모델에 기반한 신체적 스트레스 상태를 2차원적으로 나타낸 것으로, 큰 점 (big dots)은 각 그룹의 평균값 (mean values)을 나타내는 것이고, 가느다란 선 (thin lines)은 각 그룹의 표준오차 (standard error)를 나타낸 것이며, 작은 점 (small dots)은 14,046 명의 분석 대상자의 개별 추정치를 나타낸 것이다.

[0164] **실시예 6: 산화 및 대사 스트레스 평가 모델을 이용한 건강 상태 평가**

[0165] 본 발명에 따른 산화적 스트레스 지수 및 대사적 스트레스 지수를 함께 고려하여 개인의 건강 상태를 평가하는 것의 정확성을 검증하기 위해, 산화 스트레스 및 대사 스트레스 평가 지수를 모두 고려하여 4개 그룹 (산화 및 대사 스트레스가 모두 높은 군, 산화 및 대사 스트레스가 모두 낮은 군, 산화 스트레스만 높은 군, 및 대사 스트레스만 높은 군)으로 구분하고, 각 그룹의 신체 지표들을 비교해보았다. 도 5는 2차원적 공간에서 개인의 건강상태를 산화 및 대사 스트레스에 따른 건강상태로 구분하여 분류한 것을 나타낸 도면이다.

[0166] 도 5에 나타난 바와 같이, 최종적으로 추정된 각 평가 지수들의 중앙값으로 산화 및 대사 스트레스가 모두 낮은 군(Both low), 산화 스트레스가 높은 군 (high oxidation), 대사 스트레스가 높은 군(high metabolism), 및 산화 및 대사 스트레스가 모두 높은 군(Both high)의 4개의 군으로 정확히 구분되었다.

[0167] 표 3은 주요 신체계측학적 그리고 혈액학적 지표들을 도 5에서 분류된 군별로 비교한 것으로, 산화적 스트레스 수준 및 대사적 스트레스 수준이 모두 낮은 군 (Both low), 산화적 스트레스 수준만이 높은 군 (High oxidation), 대사적 스트레스 수준만이 높은 군 (High metabolism), 및 산화적 스트레스 수준 및 대사적 스트레스 수준이 모두 높은 군 (Both high)의 4개 군 사이에서 신체 건강과 관련된 지표의 통계학적으로 유의미한 차이가 있음을 확인할 수 있었다. 특히, 각 그룹당 실제 질환자의 비율을 살펴보면, 산화 및 대사 스트레스가 모

두 높은 군 (Both high)에서 실제 질환자의 비율이 65.2%로 현저히 높은 것을 확인할 수 있었다. 따라서, 산화 스트레스 평가 모델 및 대사 스트레스 평가 모델을 동시에 적용할 경우, 개체의 신체 스트레스 상태를 더욱 세분하게 구분할 수 있어, 개체의 건강상태를 보다 정확하게 진단할 수 있었다.

표 3

	Both low (*n*=3,392)		High oxidation (*n*=452)		High metabolism (*n*=452)		Both high (*n*=3,392)		*p*
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Disease subject *n* (%)†	254 (7.5)		130 (28.7)		162 (35.8)		2210 (65.2)		<.0001
Anthropometric measurements									
Weight (kg)	62.8^{a}	± 12.3	60.9^{a}	± 12.5	74.6^{c}	± 14.8	65.4^{b}	± 11.3	<.0001
Body mass index (kg/m^2)	22.9^{a}	± 3.3	22.6^{a}	± 3	27.3^{c}	± 4.1	24.7^{b}	± 3.2	<.0001
Systolic blood pressure (mmHg)	109.8^{a}	± 11.2	109.9^{a}	± 11.4	128.7^{c}	± 14.9	127.1^{b}	± 16.5	<.0001
Diastolic blood pressure (mmHg)	73.3^{a}	± 8.7	72.9^{b}	± 7.8	86.7^{c}	± 10	77.2^{d}	± 10.8	<.0001
Waist circumferences (cm)	78.1^{a}	± 9.4	79.1^{b}	± 8.8	89.5^{c}	± 9.8	86.4^{d}	± 8.7	<.0001
Biochemical parameters									
Fasting glucose (mmol/L)	92.2^{a}	± 9.7	93.3^{a}	± 8.3	118.9^{c}	± 46.3	110.6^{b}	± 31.4	<.0001
Total cholesterol (mmol/L)	189.3^{a}	± 32.3	208.2^{c}	± 38.1	201.4^{b}	± 41.2	191.6^{a}	± 39.6	<.0001
Triglycerides (mmol/L)	105.7^{a}	± 65.5	115.9^{a}	± 64.2	251.8^{c}	± 234.5	164.2^{b}	± 136.7	<.0001
HDL-cholesterol (mmol/L)	54.7^{c}	± 12.5	55.6^{c}	± 13.3	44.6^{a}	± 10.8	46.9^{b}	± 11.4	<.0001
LDL-cholesterol (mmol/L)	114.4^{a}	± 28.7	130.2^{b}	± 34.8	115.6^{a}	± 31.9	115^{a}	± 34.9	<.0001
Alanine aminotransferase (IU/L)	17.9^{a}	± 12.2	36.8^{c}	± 42.3	23.6^{b}	± 13.1	24.7^{b}	± 16.7	<.0001
White blood cell (Thous/uL)	6.2^{a}	± 1.6	6.3^{a}	± 1.9	6.7^{c}	± 1.8	6.5^{b}	± 1.8	<.0001
Hemoglobin (g/dL)	13.9^{a}	± 1.7	14.4^{b}	± 1.5	14.3^{b}	± 1.9	14.4^{b}	± 1.5	<.0001
Creatinine (mg/dL)	0.8^{a}	± 0.2	0.8^{b}	± 0.2	0.8^{b}	± 0.3	0.9^{c}	± 0.2	<.0001

Abbreviation: HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

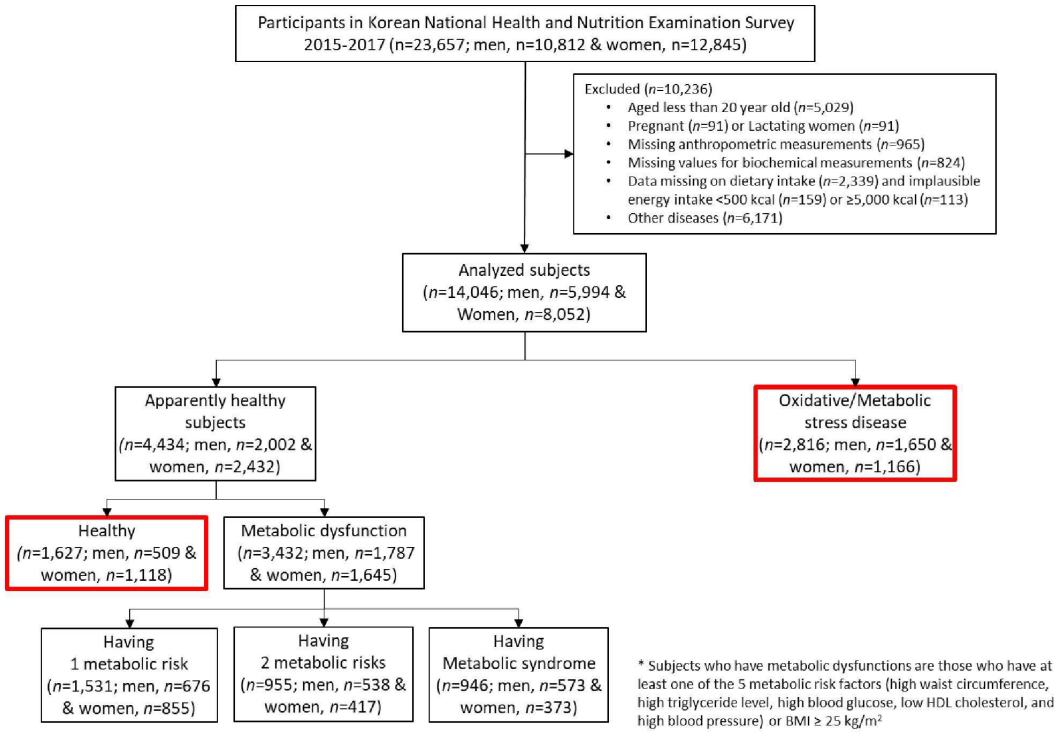
Different letters indicate significant differences between means within columns at $P<0.05$ by ANOVA and Duncan's multiple range test.

† Percent of disease subjects in each group

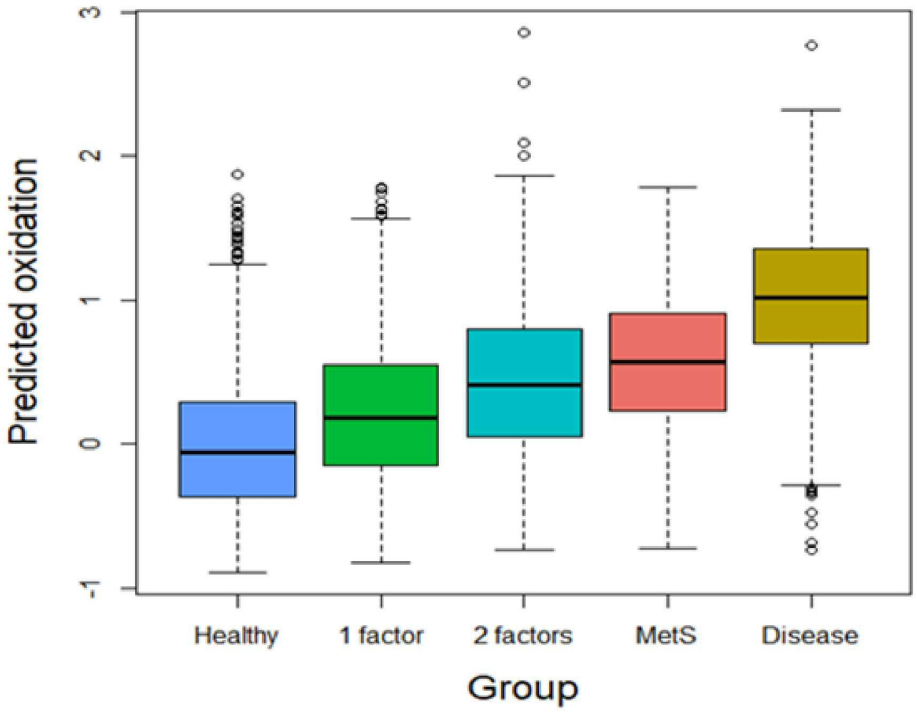
[0168]

도면

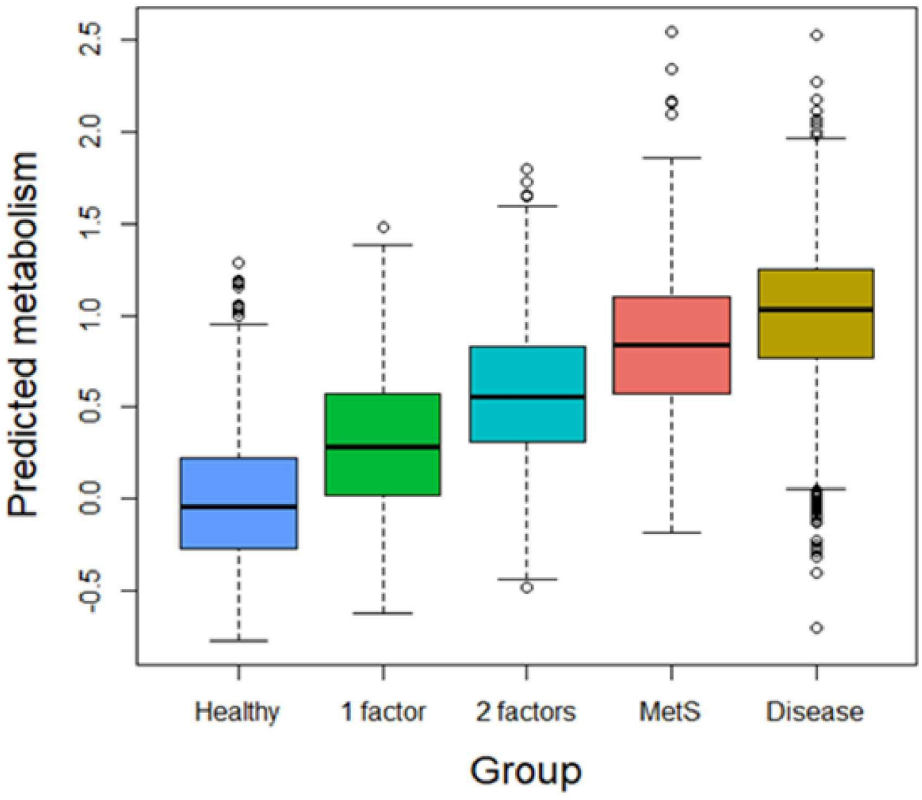
도면1



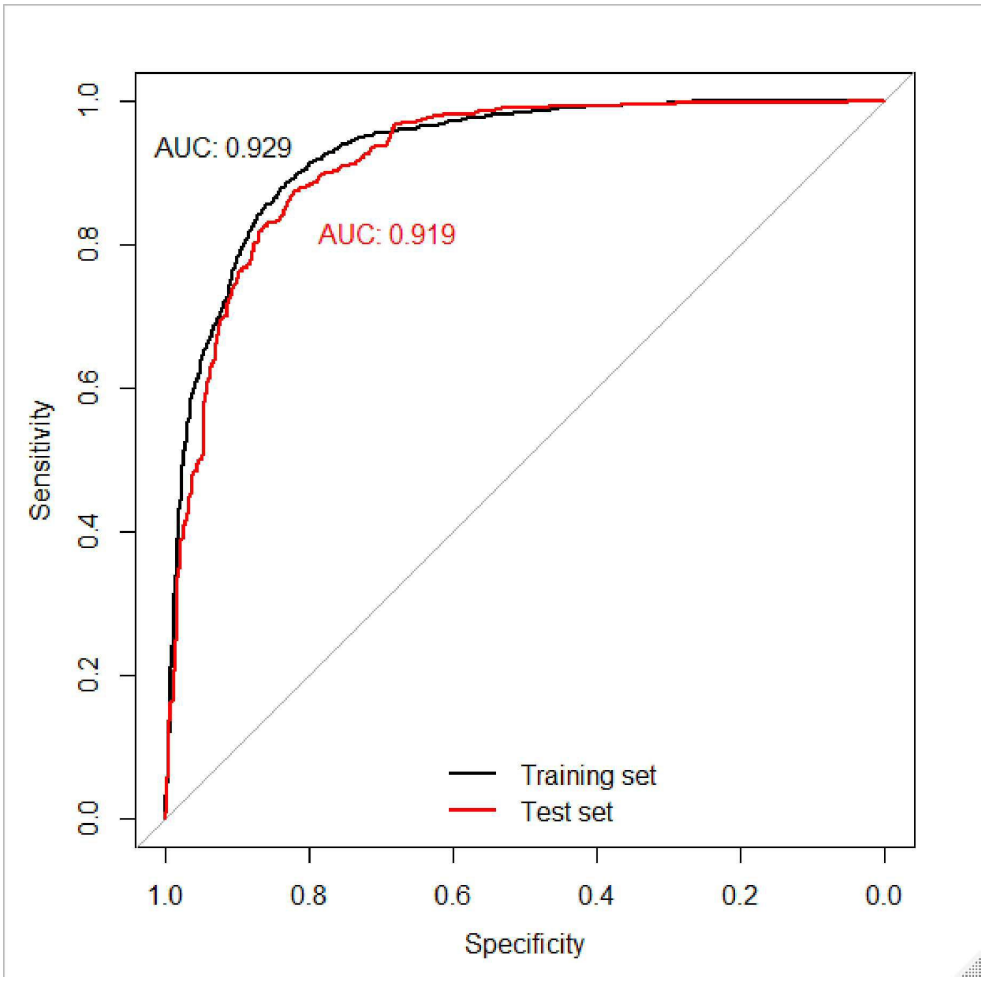
도면2a


Predicted oxidation
3
2
1
0
-1
Healthy
1 factor
2 factors
MetS
Disease
Group

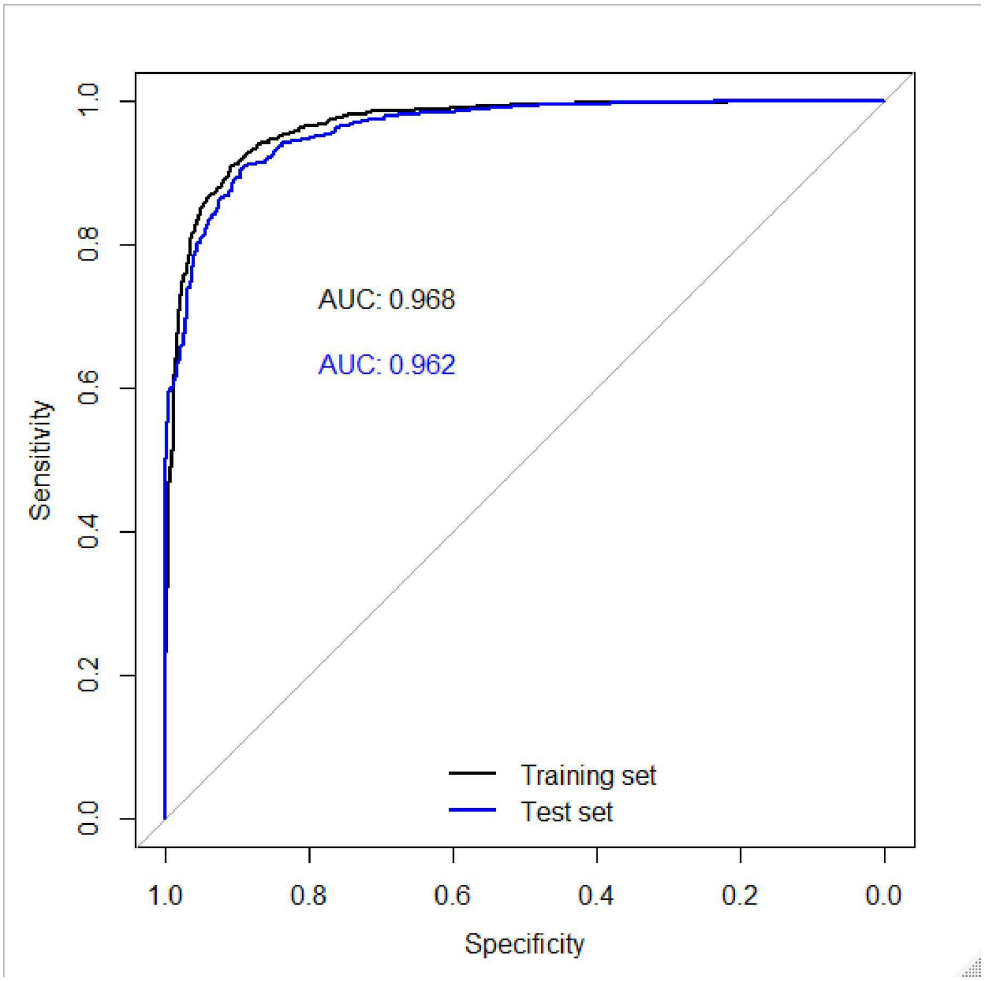
도면2b


Predicted metabolism
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
Healthy
1 factor
2 factors
MetS
Disease
Group

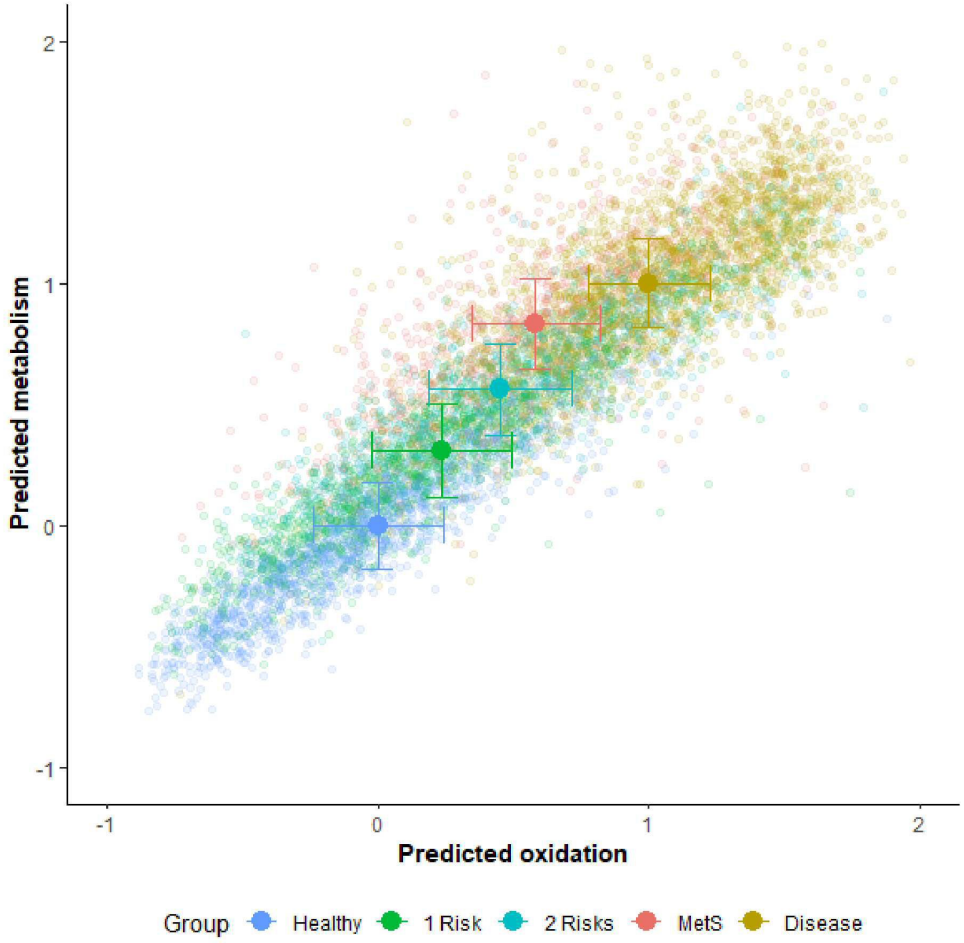
도면3a


AUC: 0.929
AUC: 0.919
Training set
Test set
Sensitivity
Specificity
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0

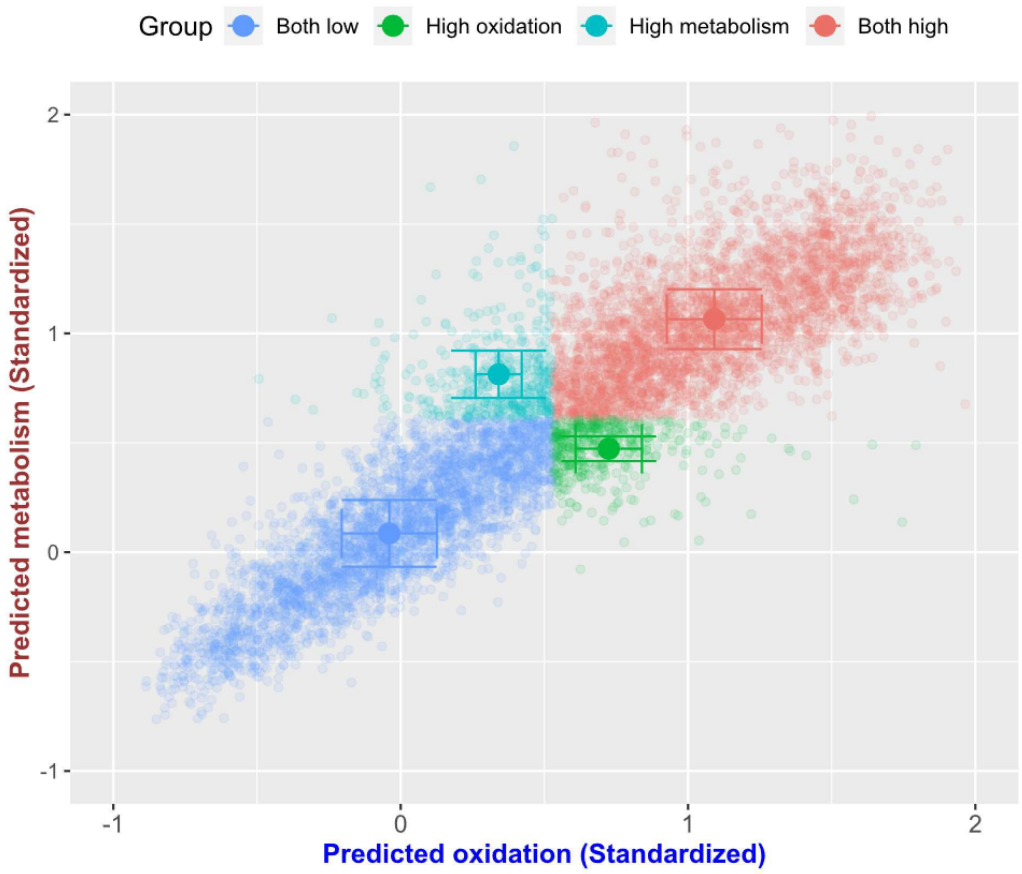
도면3b


AUC: 0.968
AUC: 0.962
Training set
Test set
Sensitivity
Specificity
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0

도면4


Predicted metabolism
Predicted oxidation
2
1
0
-1
-1
0
1
2
Group
Healthy
1 Risk
2 Risks
MetS
Disease

도면5


Group
Both low
High oxidation
High metabolism
Both high
Predicted metabolism (Standardized)
Predicted oxidation (Standardized)
2
1
0
-1
-1
0
1
2