

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2024년 1월 4일 (04.01.2024)



(10) 국제공개번호
WO 2024/005275 A1

(51) 국제특허분류:

G01N 33/68 (2006.01)
G01N 33/535 (2006.01)

G01N 33/58 (2006.01)

(72) 발명자: 이재혁 (LEE, Jae Hyuk); 13620 경기도 성남시 분당구 구미로173번길 82 분당서울대학교병원, Gyeonggi-do (KR).

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2022/017165

(74) 대리인: 조영현 (CHO, Young Hyun); 06296 서울특별시 강남구 논현로 168 은하수빌딩 5층, Seoul (KR).

(22) 국제출원일:

2022년 11월 3일 (03.11.2022)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

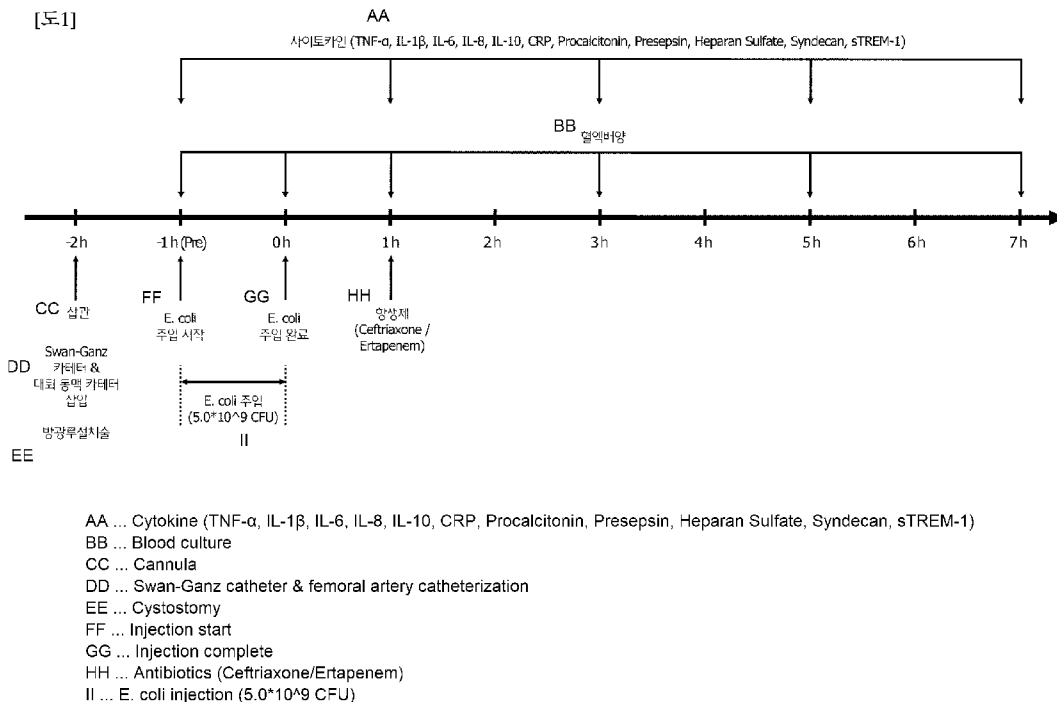
10-2022-0079979 2022년 6월 29일 (29.06.2022) KR
10-2022-0130020 2022년 10월 11일 (11.10.2022) KR

(71) 출원인: 서울대학교병원 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL) [KR/KR]; 03080 서울특별시 종로구 대학로 101, 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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(54) Title: METHOD FOR EVALUATING ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY IN HUMAN BODY USING STREM-1

(54) 발명의 명칭: STREM-1을 이용한 인체내 항생제 감수성의 평가 방법



(57) Abstract: A method for evaluating antibiotic susceptibility in a human body using sTREM-1 is provided. The evaluation method can determine in vivo antibiotic susceptibility by measuring a blood concentration of soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (sTREM-1) in blood collected from a human body administered with antibiotics for infectious diseases.

(57) 요약서: sTREM-1을 이용한 인체내 항생제 감수성의 평가 방법이 제공된다. 이 평가 방법은, 감염성 질환에 대한 항생제가 투여된 인체로부터 채취된 혈액에서 sTREM-1(soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1)의 혈중 농도를 측정함으로써 인체내 항생제 감수성(in vivo antibiotic susceptibility)을 판단할 수 있다.

[다음 쪽 계속]

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의
역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM,
KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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,
ME, 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:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: STREM-1을 이용한 인체내 항생제 감수성의 평가 방법

기술분야

- [1] 본 발명은 인체내 항생제의 감수성을 평가하는 방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 sTREM-1을 이용한 인체내 항생제 감수성의 평가 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 패혈증(sepsis)은 상처나 염증 부위에서 세균에 의한 국소 감염이 전신에 걸친 염증 반응으로 진행되는 치명적인 감염질환을 말한다. 패혈증은 초기에 빠르게 인지하고 적절한 처치를 시행하지 않으면 사망률 및 유병률이 매우 높은 질환이며, 중환자실 사망의 가장 중요한 원인이다.
- [3] 세균 감염으로 인한 패혈증의 경우, 1시간 이내에 빠르게 항생제를 투여하는 것이 권고되고 있다. 항생제 투여 시간이 1시간 지체될 때마다 약 7.5%의 사망률이 증가하는 것으로 알려져 있기 때문에, 항생제의 빠른 투여는 패혈증 환자의 사망률을 낮추는 가장 효과적인 방안이다.
- [4] 한편 많은 논문들에 따르면 초기에 부적절한 항생제의 투여는 환자의 상태를 오히려 악화시킬 수 있다고 보고되기 때문에, 적절한 항생제의 선택도 환자의 치료에 있어서 중요한 부분이다. 원인병원균을 타겟으로 한 적절한 항생제가 투여되는 것이 바람직하지만, 환자의 인구학적 특징, 기저질환, 감염병소 등을 기준으로 대부분 경험적으로 항생제가 선택되어 환자에게 투여되고 있는 실정이다. 이처럼 경험적으로 선택된 항생제의 적절성은 향후 수 일에 걸쳐 환자 상태 변화로부터 확인될 수 있거나, 배양검사를 통해 병원균이 동정되면 체외에서 항생제 감수성 검사(antibiotic sensitivity testing)를 시행하여 확인될 수 있다.
- [5] 여기서 기존 배양검사의 경우, 감염질환의 원인균에 대한 동정능력 또는 수득률이 20-40% 정도로 매우 낮고 검사 결과를 얻기까지 3 내지 5일, 길게는 1주일 이상 소요되기 때문에, 패혈증과 같은 응급질환에서 배양검사를 통해 항생제를 조절하거나 변경하는 것은 임상적으로 매우 어려운 일이다.
- [6] 이에 본 출원의 발명자는 오랜 연구와 노력을 기울인 끝에 인체내 반응을 통해 항생제의 감수성을 평가할 수 있는 바이오마커를 개발하여 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [7] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, sTREM-1을 이용한 인체내 항생제 감수성의 평가 방법을 제공하고자 하는 것이다.

- [8] 본 발명이 해결하고자 하는 과제들은 이상에서 언급한 과제들로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

- [9] 상기 과제를 달성하기 위한 본 발명의 일 실시예에 따른 항생제 감수성의 평가 방법은, 감염성 질환에 대한 항생제가 투여된 인체로부터 채취된 혈액에서 sTREM-1의 혈중 농도를 측정하여 인체내 항생제 감수성(in vivo antibiotic susceptibility)을 평가하는 방법을 포함한다.
- [10] 상기 감염성 질환은 패혈증일 수 있다.
- [11] 상기 항생제 투여 후 2 - 4시간 경과 시, 상기 인체로부터 채취된 혈액에서 sTREM-1의 혈중 농도가 30 - 320 ng/mL 및 390 - 1580 ng/mL로 측정되는 경우에 각각 감수성 항생제 및 내성 항생제로 판단될 수 있다.
- [12] 상기 항생제 투여 후 2시간 경과 시, 상기 인체로부터 채취된 혈액에서 sTREM-1의 혈중 농도가 80 - 260 ng/mL 및 390 - 970 ng/mL로 측정되는 경우에 각각 감수성 항생제 및 내성 항생제로 판단될 수 있다.
- [13] 상기 항생제 투여 후 4시간 경과 시, 상기 인체로부터 채취된 혈액에서 sTREM-1의 혈중 농도가 30 - 320 ng/mL 및 510 - 1580 ng/mL로 측정되는 경우에 각각 감수성 항생제 및 내성 항생제로 판단될 수 있다.
- [14] 기타 실시예들의 구체적인 사항들은 구체적인 내용 및 도면들에 포함되어 있다.

발명의 효과

- [15] 상술한 바와 같이 본 발명에 따른 인체내 항생제 감수성의 평가 방법에 의하면 다음과 같은 우수한 효과가 있다.
- [16] sTREM-1(soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1)은 기존에 염증 표지자로 알려져 있으며 염증성 질환 환자의 혈청에서 그 발현량이 증가하는 것으로 알려져 있다. 이에 반해, 본 발명에서는 sTREM-1을 염증 표지자로 사용하는 것이 아니라 인체내 항생제 감수성(in vivo antibiotic susceptibility)의 평가 도구로 사용한다.
- [17] 본 발명의 항생제 감수성 평가에 사용된 sTREM-1은 반감기가 2시간 정도로 짧고 세균 감염에 특징적으로 반응하기 때문에, 항생제의 적절성에 따라 sTREM-1의 혈중 농도가 빠른 시간 내에 유의한 차이를 가지는 것으로 확인되었다. 예를 들어, 감염성 질환 환자에게 임의의 항생제를 투여한 후 2 내지 5시간 내에 sTREM-1의 혈중 농도를 측정함으로써 감수성 항생제인지 또는 내성 항생제인지를 평가할 수 있다. 따라서 본 발명에 따른 인체내 항생제 감수성 평가 방법은 기존 배양을 통한 항생제 감수성 검사와 비교하여 빠른 시간 내에 항생제 적절성을 평가할 수 있다.
- [18] 종래 항생제 감수성 검사는 보통 의학 연구실에서 세균을 배양한 후 항생제에

노출시킴으로써 체외(in vitro)에서 시행되지만, 본 발명은 인체내(in vivo) 항생제 감수성의 평가 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 발명에 따르면 감염성 질환 환자에게 임의의 항생제를 투여한 후 환자로부터 채취된 혈액에서 sTREM-1의 혈중 농도를 측정하고 그 농도에 따라 항생제의 적절성을 판단하기 때문에, 항생제 적절성을 보다 정확하게 판단할 수 있다.

- [19] 초기에는 감염성 질환 환자에게 경험적으로 항생제가 투여되지만, 본 발명에 따라 해당 항생제의 적절성을 빠른 시간 내에 평가하고 그 결과에 따라 항생제를 선제적으로 조정함으로써 환자의 예후를 향상시킬 수 있다. 또한 종래 많은 임상 의사들이 경험적으로 처방된 항생제의 적절성에 대해 항상 부담감을 가지고 있으나, 본 발명에 따른 인체내 항생제 감수성의 평가 방법은 이러한 심리적 부담감을 해소시킬 수 있다. 또한 본 발명에 따르면 수 시간 내에 항생제의 적절성을 확인할 수 있으므로, 광범위한 항생제의 남용을 막을 수 있고 사회적으로도 내성균의 발생을 줄임으로써 더 안전한 사회를 만들 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [20] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 돼지 균혈증 모델의 실험방법을 나타낸 그림이다.
- [21] 도 2a 내지 도 2f는 시간 경과에 따른 혈류역학적 변화를 측정한 그래프이다.
- [22] 도 3a 내지 도 3e는 시간 경과에 따른 수액 투여 및 혈압상승제 사용량의 변화를 측정한 그래프이다.
- [23] 도 4a 내지 도 4f는 시간 경과에 따른 혈구세포수의 변화를 측정한 그래프이다.
- [24] 도 5a 내지 도 5f는 본 발명의 돼지 균혈증 모델에 의한 장기 부전을 평가하기 위해 관련 값을 측정한 그래프이다.
- [25] 도 6a 내지 도 6f는 본 발명의 돼지 균혈증 모델에서 SOFA 점수의 경향을 비교한 그래프이다.
- [26] 도 7은 시간 경과에 따른 혈액 배양 검사 결과를 나타낸 그림이다.
- [27] 도 8a 내지 도 8k는 시간 경과에 따른 다양한 바이오마커의 혈중 농도를 측정한 그래프이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [28] 본 발명을 실시예 및 실험예에 의거하여 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 이들 실시예 및 실험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [29] 본 발명의 일 실시예에 따른 항생제 감수성의 평가 방법은, 감염성 질환에 대한 항생제가 투여된 인체로부터 채취된 혈액에서 sTREM-1(soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1)의 혈중 농도를 측정함으로써 인체내 항생제 감수성(in vivo antibiotic susceptibility)을 판단할 수 있다. 여기서 감염성 질환은 균혈증 또는 패혈증일 수 있다.
- [30] 구체적으로, 항생제 투여 후 2 - 4시간 경과 시, 상기 인체로부터 채취된

혈액에서 sTREM-1의 혈중 농도가 30 - 320 ng/mL로 측정되는 경우 감수성 항생제로 판단될 수 있고, 390 - 1580 ng/mL로 측정되는 경우 내성 항생제로 판단될 수 있다.

[31] 더욱 구체적으로, 항생제 투여 후 2시간 경과 시, 상기 인체로부터 채취된 혈액에서 sTREM-1의 혈중 농도가 80 - 260 ng/mL로 측정되는 경우 감수성 항생제로 판단될 수 있고, 390 - 970 ng/mL로 측정되는 경우 내성 항생제로 판단될 수 있다.

[32] 더욱 구체적으로, 항생제 투여 후 4시간 경과 시, 상기 인체로부터 채취된 혈액에서 sTREM-1의 혈중 농도가 30 - 320 ng/mL로 측정되는 경우 감수성 항생제로 판단될 수 있고, 510 - 1580 ng/mL로 측정되는 경우 내성 항생제로 판단될 수 있다.

[33]

[34] 실시예 1. 돼지 균혈증 모델

[35]

[36] 본 실시예에서는 그람 음성 패혈증(gram-negative sepsis)에서 항생제 감수성에 따른 혈류역학적 변화 및 바이오마커의 변화를 확인하기 위해, ESBL-producing E. coli의 정맥 투여로 유도된 전임상 <돼지 균혈증 모델>을 사용하였다. 돼지 균혈증 모델은, ESBL-producing E. coli에 대해 감수성 항생제(ertapenem)를 투여한 <감수성 항생제 처리군>과, ESBL-producing E. coli에 대해 내성 항생제(ceftriaxone)를 투여한 <내성 항생제 처리군>으로 할당되었다.

[37]

[38] <1-1> 실험 설정

[39] 본 실험은 분당서울대학교병원의 동물실험윤리위원회(IACUC, Institutional Animal Care and Use Committee)의 승인을 받았으며(프로토콜 번호: BA-2104-317-029-03), 모든 동물은 국립보건원(National Institutes of Health)의 '실험동물의 관리와 사용에 관한 지침(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)'에 따라 관리를 받았다.

[40]

[41] <1-2> 동물 준비

[42] 11 마리의 국내 수컷 돼지(44 ± 3.5 kg)가 본 연구에 사용되었다(Cronex, Seoul, Korea). zolazepam/tiletamine(Zoletil, 5mg/kg; Virbac, Carros, France)과 xylazine(Rompun, 5mg/kg; Elanco, Greenfield, IN)의 혼합물을 돼지 근육 내 투여하여 마취를 유도했다. 돼지는 3-리드 심전도 모니터(3-lead electrocardiography monitor), 맥박 산소 측정기(pulse oximeter) 및 직장 온도 프로브(rectal temperature probe)(IntelliVue, Patient Monitor MP20, Philips, Amsterdam, Netherlands)로 모니터링되었다.

[43] 적절한 농도(2-3%)의 흡입 마취(Sevoflurane; Baxter Inc., Deerfield, IL, USA)와 함께 기계식 인공호흡기(mechanical ventilator)(Dräger Fabius GS, Lubeck,

Germany)에 적용된 7-Fr 기관내 튜브로 삽관을 수행하였다. 인공호흡은, 1회 호흡량 6mL/kg, 흡기 산소 분율(fraction of inspired oxygen) 0.21, 호기말양압(positive end-expiratory pressure) 5cmH₂O, 및 호흡수(respiratory rate) 12-15/분으로 볼륨 제어 모드로 설정되었다. 동맥혈산소분압 PaO₂를 65mmHg 이상으로 유지하고 동맥혈이산화탄소분압 PaCO₂를 40-45mmHg로 유지하기 위해, 기계식 인공호흡이 추가로 조정되었다.

- [44] 침습적 혈압 모니터링 및 반복적 혈액 샘플링을 위해, 초음파를 사용하여 6-Fr 동맥 카테터(Merit Medical, South Jordan, UT, USA)를 대퇴 동맥에 삽입하였다. Swan-Ganz 카테터(Model 131HF, 7 Fr; Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA)는 심박출량(cardiac output)과 폐 모세혈관 썸기압(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)을 모니터링하기 위해 오른쪽 경정맥(jugular vein)에 삽입되었다. 추가로 중심 정맥 카테터(central venous catheter)(ARROW CVC; Teleflex, Morrisville, NC, USA)는 수액(fluid) 및 승압제(vasopressors)의 정맥내 투여를 위해 왼쪽 경정맥에 삽입되었다. 방광루설치술(Suprapubic cystostomy)을 시행하고, 폴리 카테터(Foley catheter)를 삽입하여 소변량을 모니터링했다. 위의 무균 절차 후, 동맥 카테터에서 배양물을 포함한 혈액 샘플을 채취했다.

[45]

[46] <1-3> 돼지 균혈증 모델의 유도

- [47] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 돼지 균혈증 모델의 실험방법을 나타낸 그림이다. 도 1에 도시된 바와 같이, 돼지 균혈증 모델을 유도하기 위해 ESB�(extended-spectrum β -lactamase)-producing Escherichia coli(5.0×10^9 CFU, 균주: BAA-196, ATCC, Manassas, VA, USA)를 생리식염수(normal saline) 1000mL에 희석하고, 1 시간 동안 대상체에게 정맥 주사하였다(세균 주입 시작점은 도 1의 "Pre"에 해당함). 세균을 완전히 주입한 후(도 1의 "0h"에 해당함), 6마리 돼지에는 항생제 세프트리악손(ceftriaxone)(2g, Cerixone, Chong Kun Dang, Seoul, Korea)을 할당하였고, 5마리 돼지에는 항생제 어타페넴(ertapenem)(2g, Invanz, MSD, Whitehouse Station, NJ, USA)을 할당하였다. 세균 주입 및 혈액 샘플의 수집이 완료된 후 1시간 경과 시, 앞서 할당된 대로 대상체에게 항생제를 투여하였다(도 1의 "1h"에 해당함).

- [48] 돼지는 세균 주입 완료 후 최대 7시간까지 모니터링되었으며, 주요 목표는 65mmHg 이상의 평균 동맥압(mean arterial pressure, MAP)을 유지하는 것이었다. 평균 동맥압(MAP)이 65mmHg 미만일 때 Balanced crystalloid solution(Plasma Solution A, HK inno. N, Seoul, Korea)을 투여하였다. 누적 체액(cumulative fluid)이 30mL/kg을 초과하거나 볼루스 수액(bolus fluid)으로 목표 평균 동맥압(MAP)이 도달되지 않을 때 노르에피네프린(norepinephrine), 바소프레신(vasopressin), 및 에피네프린(epinephrine)으로 이루어진 승압제를 순차적으로 투여하였다.

[49]

[50] <1-4> 측정 및 계산

- [51] 동맥혈압(arterial blood pressure), 심박수(HR), lead II 심전도 변수(electrocardiographic variables), 맥박 산소 측정 변수(pulse oximetry variables), 폐동맥압(pulmonary arterial pressure) 및 중심 정맥압(central venous pressure)과 같은 혈류역학적 변수를 지속적으로 획득하여 매시간 기록하였다. 열희석법(thermodilution technique)을 이용하여 심박출량(cardiac output)을 매시간 측정하여 중앙값(median value)을 산출하였다. 대퇴 동맥 카테터를 통해 얻은 혈액 샘플을 사용하여, P/F 비율(흡기된 산소의 분율에 대한 산소 부분압의 비율), 전해질 및 젖산 변수(Nova CCX; Nova, Waltham, MA, USA), 전체 혈구 수(Hemavet 950FS; Drew Scientific Inc, Miami Lakes, FL, USA) 및 화학 패널 테스트(albumin, creatinine 및 bilirubin; VetScan; Abaxis, Union City, CA, USA)를 포함한 동맥혈 가스 분석(Arterial blood gas analysis)을 기준점, 1시간, 3시간, 5시간 및 7시간에 수행하였다. 혈류역학 및 실험실 변수를 기반으로, 장기부전 및 예후 평가를 위한 SOFA 점수(sequential organ failure assessment score, SOFA score)를 계산하였다.
- [52] 배양을 위한 혈액 샘플(20mL)을 기준점, 0시간, 1시간, 3시간, 5시간 및 7시간에 채취하여, 한 쌍의 호기성 및 혐기성 혈액배양병(BD BACTEC; Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA)에 주입하였다. 이어서 한 쌍의 혈액배양병을 미생물 실험실의 혈액 배양 시스템(BD BACTEC FX; Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA)으로 지체 없이 이송하였다. 최종 혈액 배양 보고서는 검사의학과(Department of Laboratory Medicine) 미생물 연구실로부터 획득하였다.
- [53] 사이토카인 분석(cytokine analysis)을 위해, 추가 혈액 샘플(10ml)을 기준점, 1시간, 3시간, 5시간 및 7시간에 EDTA 튜브(BD Vacutainer Systems; Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA)에 수집하였다. 수집된 혈액 샘플을 3000rpm에서 15분간 원심분리하였고, 혈장의 상부층을 분리하여 분석할 때까지 -70°C의 급속 냉동고에 보관하였다. ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay) 키트를 사용하여, 사이토카인(TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10), CRP(C-reactive protein), 프로칼시토닌(procalcitonin), 프레셉신(presepsin), 헤파란황산염(heparan sulfate), 신데칸(syndecan) 및 sTREM-1(soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1)의 수준을 측정하였다.
- [54]
- [55] <1-5> 통계적 분석
- [56] 변수는 중앙값 및 사분위수 범위로 기술된다. 두 처리군 간의 변수 경향을 비교하기 위해 two-way RM ANOVA를 수행하였다. 0.05 미만의 P 값은 유의미한 것으로 간주되었다. 통계 분석 및 그래프 생성은 Prism 9.2(GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA)를 사용하여 수행되었다.

[57]

[58] 실시예 2. 실험 결과

[59]

[60] 돼지에 ESBL-producing E. coli를 투여한 후 7시간까지 돼지의 상태를 모니터링하였다. 항생제(ertapenem)를 투여한 5마리 돼지는 <감수성 항생제 처리군>으로 분류하였고, 항생제(ceftriaxone)를 투여한 6마리 돼지는 <내성 항생제 처리군>으로 분류하였다.

[61]

[62] <2-1> 혈류역학적 변화

[63] 도 2a 내지 도 2f는 시간 경과에 따른 혈류역학적 변화를 측정한 그래프이다. 구체적으로, 도 2a는 시간 경과에 따른 평균 동맥압(mean arterial pressure, MAP)을 측정한 그래프이다. 도 2b는 시간 경과에 따른 심박수(heart rate, HR)를 측정한 그래프이다. 도 2c는 시간 경과에 따른 심박출량(cardiac output)을 측정한 그래프이다. 도 2d는 시간 경과에 따른 박출량(stroke volume)을 측정한 그래프이다. 도 2e는 시간 경과에 따른 SVR(systemic vascular resistance)을 측정한 그래프이다. 도 2f는 시간 경과에 따른 PCWP(pulmonary capillary wedge pressure)를 측정한 그래프이다.

[64] 감수성 항생제 처리군과 내성 항생제 처리군은 항생제 투여 후 초기 7시간 동안 혈류역학적 변수에 유의미한 차이를 나타내지 않았다.

[65]

[66] <2-2> 수액 투여 및 혈압상승제 사용량의 변화

[67] 도 3a 내지 도 3e는 시간 경과에 따른 수액 투여 및 혈압상승제 사용량의 변화를 측정한 그래프이다. 구체적으로 도 3a는 시간 경과에 따라 65mmHg 이상 평균 동맥압의 유지에 필요한 시간당 수액량을 나타낸 그래프이다. 도 3b는 시간 경과에 따라 65mmHg 이상 평균 동맥압의 유지에 필요한 누적 수액량을 나타낸 그래프이다. 도 3c는 시간 경과에 따라 65mmHg 이상 평균 동맥압의 유지에 필요한 norepinephrine 승압제의 투여량을 나타낸 그래프이다. 도 3d는 시간 경과에 따라 65mmHg 이상 평균 동맥압의 유지에 필요한 vasopressin 승압제의 투여량을 나타낸 그래프이다. 도 3e는 시간 경과에 따라 65mmHg 이상 평균 동맥압의 유지에 필요한 epinephrine 승압제의 투여량을 나타낸 그래프이다.

[68] 평균 동맥압을 65mmHg 이상으로 유지하는 데 필요한 수액의 양(도 3a 및 도 3b)과 승압제의 투여량(도 3c, 도 3d 및 도 3e)의 경우, 시간 경과에 따라 두 처리군 간에 유의미한 차이는 없었다.

[69]

[70] <2-3> 혈구세포수의 변화

[71] 도 4a 내지 도 4f는 시간 경과에 따른 혈구세포수의 변화를 측정한 그래프이다. 구체적으로, 도 4a는 시간 경과에 따른 헤모글로빈(Hb) 수치를 측정한 그래프이다. 도 4b는 시간 경과에 따른 총 백혈구(WBC) 수를 측정한 그래프이다. 도 4c는 시간 경과에 따른 호중구(neutrophil) 수를 측정한 그래프이다. 도 4d는 시간 경과에 따른 림프구(lymphocyte) 수를 측정한 그래프이다. 도 4e는 시간

경과에 따른 단핵구(monocyte) 수를 측정한 그래프이다. 도 4f는 시간 경과에 따른 혈소판(platelet) 수를 측정한 그래프이다.

- [72] 헤모글로빈 수치(도 4a)의 경우 시간 경과에 따라 두 처리군 간에 유의미한 차이는 없었다. 호중구 수(도 4c), 림프구 수(도 4d), 단핵구 수(도 4e) 및 이들을 포함하는 총 백혈구 수(도 4b)의 경우 시간 경과에 따라 두 처리군 간에 유의미한 차이는 없었다. 두 처리군의 혈소판 수는 시간 경과에 따라 유의미한 차이 없이 패혈증 진행의 결과로 감소하였다(도 4f).

[73]

[74] <2-4> 혈액 화학검사의 변화

- [75] 도 5a 내지 도 5f는 본 발명의 돼지 균혈증 모델에 의한 장기 부전을 평가하기 위해 관련 값을 측정한 그래프이다. 구체적으로, 도 5a는 시간 경과에 따른 젖산(lactate)을 측정한 그래프이다. 도 5b는 시간 경과에 따른 크레아티닌(creatinine)을 측정한 그래프이다. 도 5c는 시간 경과에 따른 빌리루빈(bilirubin)을 측정한 그래프이다. 도 5d는 시간 경과에 따른 소변량(urine output)을 측정한 그래프이다. 도 5e는 시간 경과에 따른 P/F 비율을 측정한 그래프이다. 도 5f는 시간 경과에 따른 알부민(albumin)을 측정한 그래프이다.

- [76] 세균 주입으로 인해 패혈증이 진행됨에 따라 젖산(도 5a), 크레아티닌(도 5b) 및 빌리루빈(도 5c)이 증가하는 반면, 소변량(도 5d), P/F 비율(도 5e) 및 알부민(도 5f)은 감소했다. 다만 젖산, 크레아티닌, 빌리루빈, 소변량, P/F 비율 및 알부민의 경우, 두 처리군 간에 유의미한 차이는 없었다.

[77]

[78] <2-5> SOFA 점수의 비교

- [79] 혈류역학 및 실험실 데이터를 기반으로, 객관적인 반응을 반영하기 위해 중추 신경계(central nervous system, CNS)가 없는 SOFA 점수를 평가하였다. 도 6a 내지 도 6f는 본 발명의 돼지 균혈증 모델에서 SOFA 점수의 경향을 비교한 그래프이다. 구체적으로 도 6a는 시간 경과에 따른 총 SOFA 점수를 나타낸 그래프이다. 도 6b는 시간 경과에 따른 호흡기(respiratory)에 대한 SOFA 점수를 나타낸 그래프이다. 도 6c는 시간 경과에 따른 응고(coagulation)에 대한 SOFA 점수를 나타낸 그래프이다. 도 6d는 시간 경과에 따른 간(liver)에 대한 SOFA 점수를 나타낸 그래프이다. 도 6e는 시간 경과에 따른 심혈관(cardiovascular)에 대한 SOFA 점수를 나타낸 그래프이다. 도 6f는 시간 경과에 따른 신장(renal)에 대한 SOFA 점수를 나타낸 그래프이다.

- [80] 도 6a에 도시된 바와 같이 총 SOFA 점수는 세균 투여 후 증가하였다. 2시간 경과 후, 호흡 SOFA 점수로 인해 내성 항생제 처리군(ceftriaxone)의 총 SOFA 점수가 감수성 항생제 처리군(ertapenem)의 총 SOFA 점수보다 높은 것으로 확인되었으나 통계적 유의성은 없었다. 따라서 총 SOFA 점수와 각 영역의 SOFA 점수의 추이의 경우, 두 처리군 간에 유의미한 차이는 없었다.

[81]

[82] <2-6> 혈액 배양 검사

[83] 혈액 샘플을 기준점(Pre: E. coli 주입 시작), 0시간(E. coli 주입 완료), 1시간, 3시간, 5시간 및 7시간에 채취하여 혈액 배양 검사를 시행하였다. 도 7은 시간 경과에 따른 혈액 배양 검사 결과를 나타낸 그림이다.

[84] 도 7에 도시된 바와 같이, E. coli 주입 전에는(Pre) 혈액 배양 검사에서 두 처리군 모두에 세균이 확인되지 않았다. E. coli 주입 완료 시점(0h) 및 주입 완료 후 1시간까지(1h), 모든 검체에서 E. coli가 동정되었다. 항생제 투여 후 1시간 경과 시(즉, E. coli 주입 후 2시간 경과 시), 혈액 배양 검사에서 감수성 항생제 처리군(ertapenem)은 모두 음성으로, 내성 항생제 처리군(ceftriaxone)은 모두 양성으로 확인되었다.

[85]

[86] <2-7> 다양한 바이오마커의 변화

[87] 추가 혈액 샘플을 기준점(Pre), 1시간, 3시간, 5시간 및 7시간에 채취하여 다양한 바이오마커의 수준을 측정하였다. 도 8a 내지 도 8k는 시간 경과에 따른 다양한 바이오마커의 혈중 농도를 측정한 그래프이다. 구체적으로 도 8a는 시간 경과에 따른 TNF- α 의 혈중 농도를 측정한 그래프이다. 도 8b는 시간 경과에 따른 IL-1 β 의 혈중 농도를 측정한 그래프이다. 도 8c는 시간 경과에 따른 IL-6의 혈중 농도를 측정한 그래프이다. 도 8d는 시간 경과에 따른 IL-8의 혈중 농도를 측정한 그래프이다. 도 8e는 시간 경과에 따른 IL-10의 혈중 농도를 측정한 그래프이다. 도 8f는 시간 경과에 따른 CRP(C-reactive protein)의 혈중 농도를 측정한 그래프이다. 도 8g는 시간 경과에 따른 프로칼시토닌(procalcitonin)의 혈중 농도를 측정한 그래프이다. 도 8h는 시간 경과에 따른 프레셉신(presepsin)의 혈중 농도를 측정한 그래프이다. 도 8i는 시간 경과에 따른 헤파란황산염(heparan sulfate)의 혈중 농도를 측정한 그래프이다. 도 8j는 시간 경과에 따른 신데칸(syndecan)의 혈중 농도를 측정한 그래프이다. 도 8k는 시간 경과에 따른 sTREM-1의 혈중 농도를 측정한 그래프이다.

[88] TNF- α (도 8a), IL-1 β (도 8b), IL-6(도 8c), IL-8(도 8d) 및 IL-10(도 8e)을 포함한 염증성 사이토카인의 경우, 두 처리군 간에 유의미한 차이가 확인되지 않았다.

[89] CRP(도 8f), 프로칼시토닌(도 8g) 및 프레셉신(도 8h)과 같은 임상 바이오마커의 경우, 두 처리군 간에 유의미한 차이가 확인되지 않았다.

[90] 내피 당질층(endothelial glycocalyx layer)을 구성하는 헤파란황산염(도 8i) 및 신데칸(도 8j)의 경우, 두 처리군 간에 유의미한 차이가 확인되지 않았다.

[91] 도 8k에 도시된 sTREM-1의 경우, 세균 주입 완료 후 1시간부터 혈중 농도가 증가하였고, 시간 경과에 따라 두 처리군 간에 유의미한 차이가 확인되었다($P < 0.0001$ between times, $P = 0.0036$ between groups, $P = 0.0001$ between times $\times$ groups). 특히 항생제 투여 후 2시간(즉, 세균 주입 3시간) 후에 두 처리군 간에 유의한 차이가 관찰되었다($P = 0.0239$, Sidak's multiple comparisons).

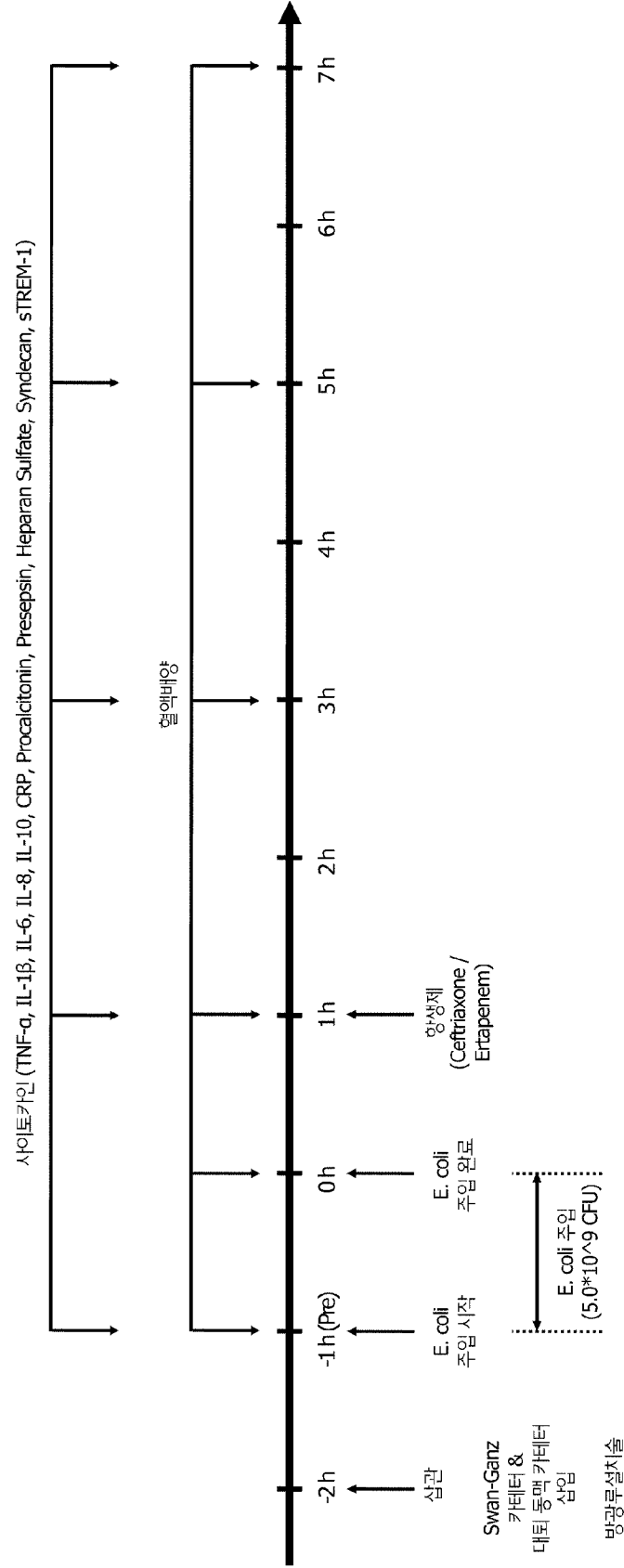
[92] 구체적으로, 항생제 투여 후 2시간 경과 시(즉, 대장균 투여 후 3시간 경과 시)

- sTREM-1의 혈중 농도를 측정한 결과, 감수성 항생제 처리군의 경우 80 - 260 ng/mL로 측정되었고, 내성 항생제 처리군의 경우 390-970 ng/mL로 측정되었다.
- [93] 또한 항생제 투여 후 4시간 경과 시(즉, 대장균 투여 후 5시간 경과 시) sTREM-1의 혈중 농도를 측정한 결과, 감수성 항생제 처리군의 경우 30 - 320 ng/mL로 측정되었고, 내성 항생제 처리군의 경우 510-1580 ng/mL로 측정되었다.
- [94] 이와 같이 본 발명의 대장균-유도 균혈증 돼지 모델에 따르면, sTREM-1의 혈중 농도는 감수성 항생제 처리군과 및 내성 항생제 처리군에 대해 항생제 치료 후 빠른 시간 내에 유의한 차이를 가지는 것으로 확인되었다.
- [95] sTREM-1은 막 결합 형태(TREM-1)가 호중구(neutrophil), 성숙한 단핵구(mature monocyte) 및 대식세포(macrophage)에서 발현되는 선천 면역 반응의 증폭기이다. 지질다당류 자극(lipopolysaccharide stimulation)은 단핵구와 호중구에서 TREM-1의 상향조절을 유도한 후, 막 결합 수용체의 절단을 통해 혈액에서 가용성 형태의 TREM-1을 방출한다. TREM-1의 활성화는 호중구 세포외 트랩(neutrophil extracellular trap, NET) 구조를 생성하고, TREM-1의 억제 NET 방출을 감소시켜 결과적으로 내피 세포 활성화(endothelial cell activation) 및 혈관 기능 장애(vascular dysfunction)의 감소를 초래한다. 본 발명에서는 sTREM-1의 짧은 반감기(약 2시간)에 기초하여, 균혈증에 대한 감수성 항생제 치료가 sTREM-1의 추가 방출을 방지하여 항생제 치료 후 sTREM-1의 수준을 낮출 수 있었다.
- [96]
- [97] 이상 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예를 설명하였지만, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

청구범위

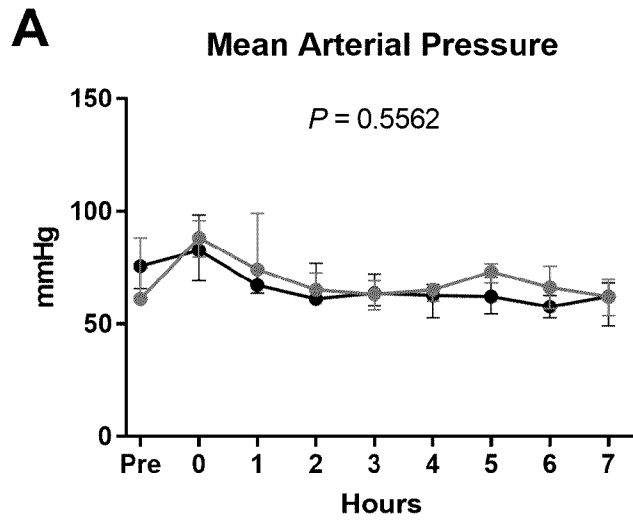
- [청구항 1] 감염성 질환에 대한 항생제가 투여된 인체로부터 채취된 혈액에서 sTREM-1의 혈중 농도를 측정하여 인체내 항생제 감수성(in vivo antibiotic susceptibility)을 평가하는 방법.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 감염성 질환은 패혈증인 것을 특징으로 하는 인체내 항생제 감수성을 평가하는 방법.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 항생제 투여 후 2 - 4시간 경과 시, 상기 인체로부터 채취된 혈액에서 sTREM-1의 혈중 농도가 30 - 320 ng/mL 및 390 - 1580 ng/mL로 측정되는 경우에 각각 감수성 항생제 및 내성 항생제로 판단되는 것을 특징으로 하는 인체내 항생제 감수성을 평가하는 방법.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 항생제 투여 후 2시간 경과 시, 상기 인체로부터 채취된 혈액에서 sTREM-1의 혈중 농도가 80 - 260 ng/mL 및 390 - 970 ng/mL로 측정되는 경우에 각각 감수성 항생제 및 내성 항생제로 판단되는 것을 특징으로 하는 인체내 항생제 감수성을 평가하는 방법.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 항생제 투여 후 4시간 경과 시, 상기 인체로부터 채취된 혈액에서 sTREM-1의 혈중 농도가 30 - 320 ng/mL 및 510 - 1580 ng/mL로 측정되는 경우에 각각 감수성 항생제 및 내성 항생제로 판단되는 것을 특징으로 하는 인체내 항생제 감수성을 평가하는 방법.

[도1]



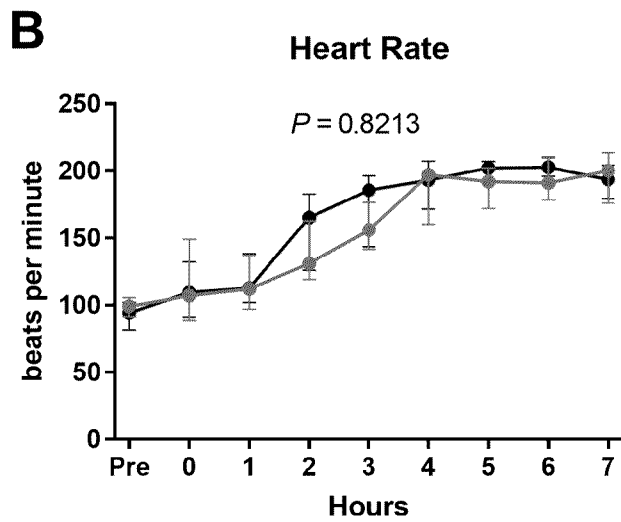
[도2a]

- ESBL(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESBL(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)



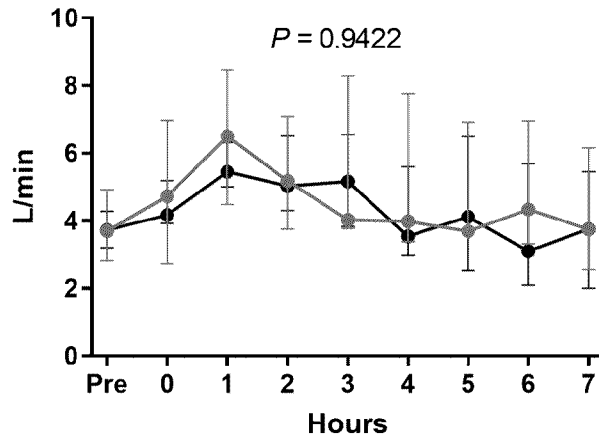
[도2b]

- ESBL(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESBL(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)



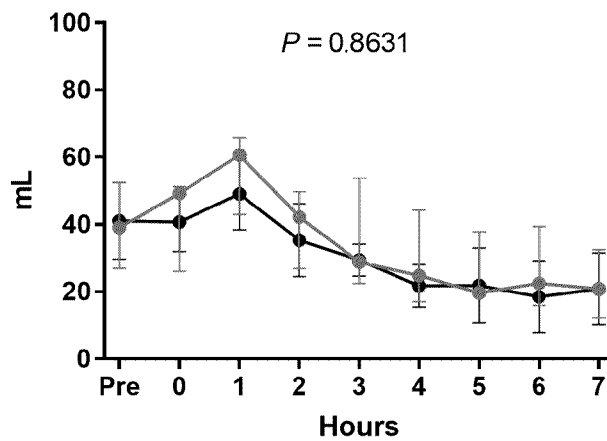
[도2c]

- ESBL(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESBL(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

C**Cardiac output**

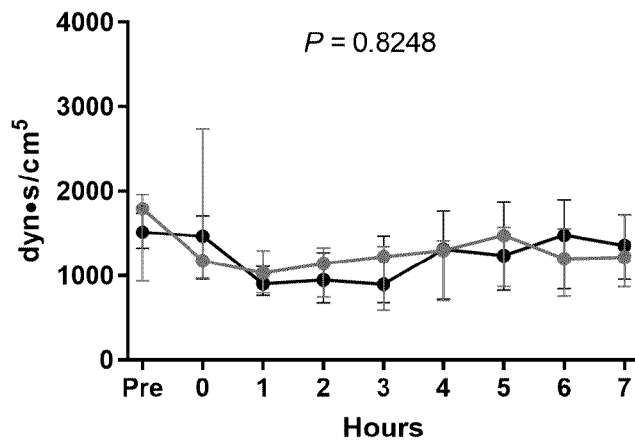
[도2d]

- ESBL(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESBL(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

D**Stroke volume**

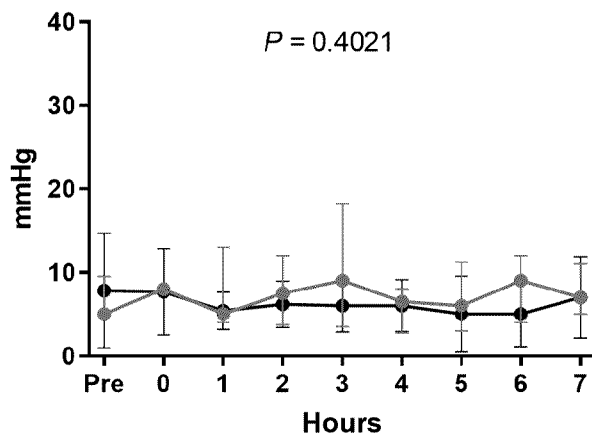
[도2e]

- ESBL(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESBL(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

E**Systemic vascular resistance**

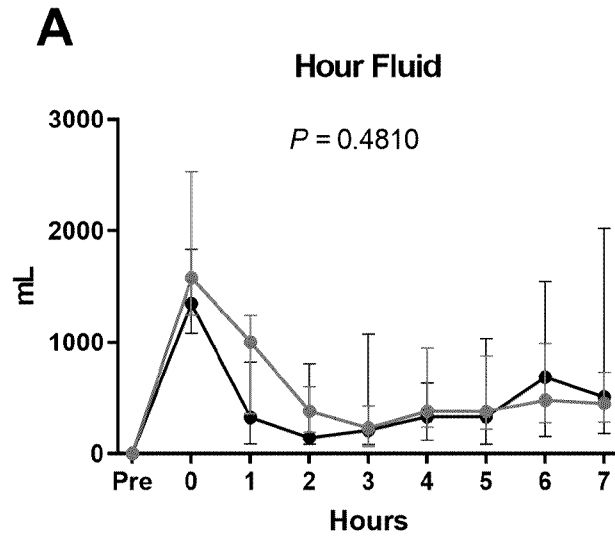
[도2f]

- ESBL(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESBL(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

F**PCWP**

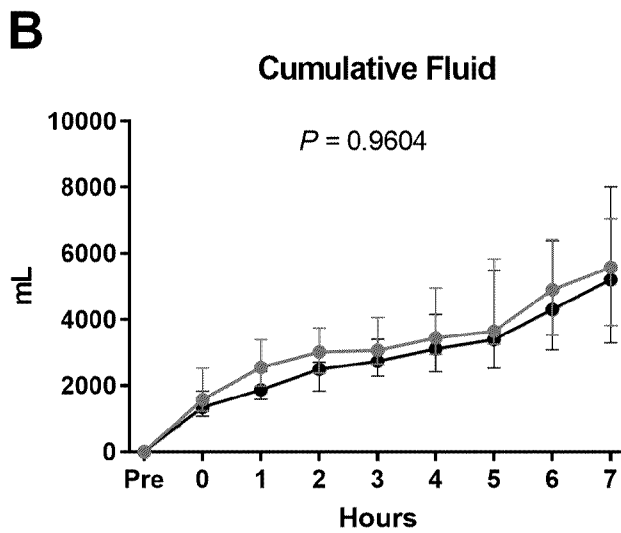
[도3a]

- ESB�(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)



[도3b]

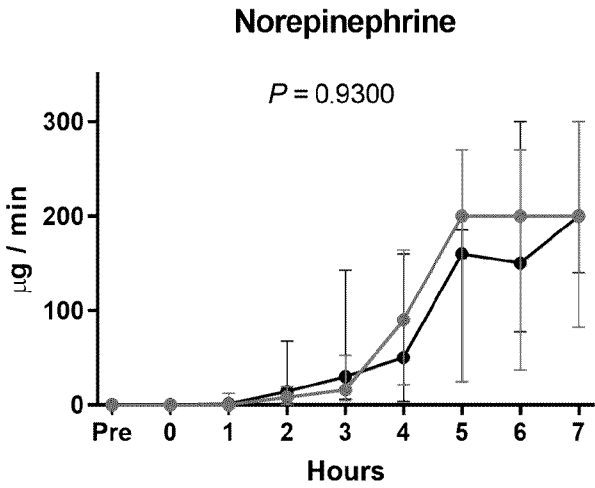
- ESB�(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)



[도3c]

- ESB�(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

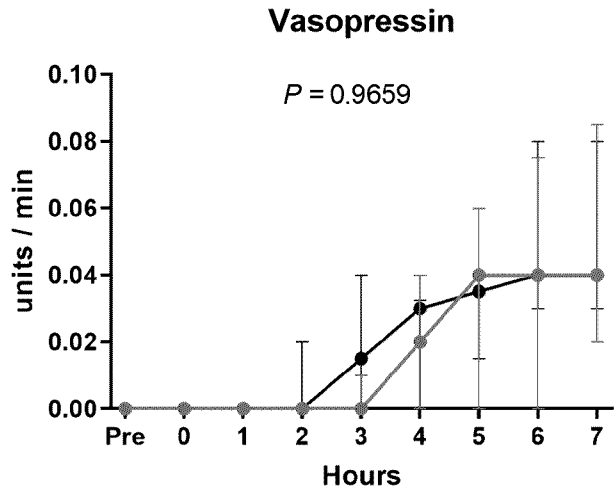
C



[도3d]

- ESB�(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

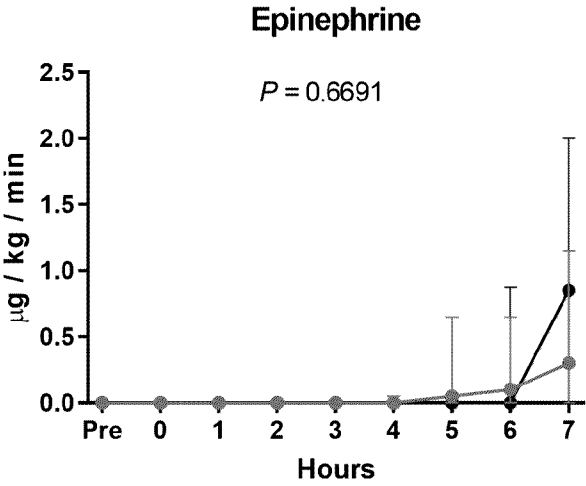
D



[도3e]

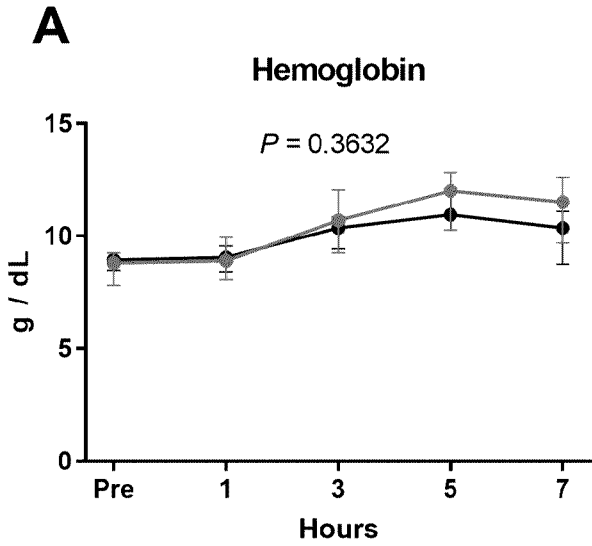
- ESB�(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

E



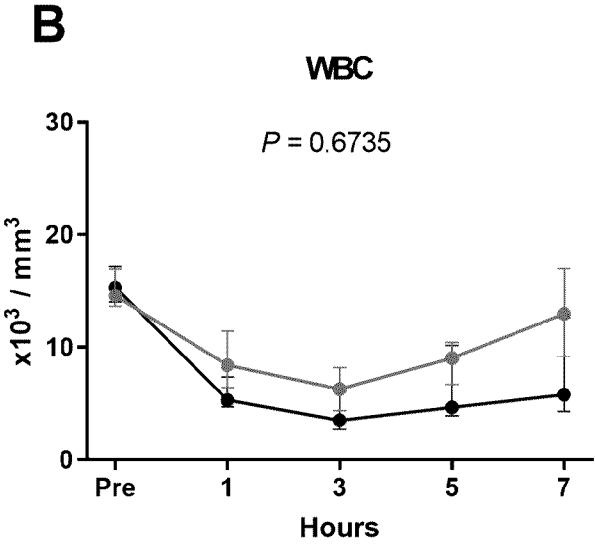
[도4a]

- ESB�(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)



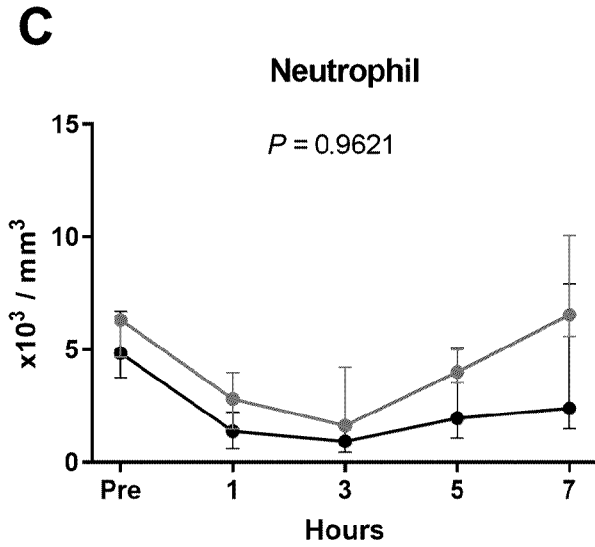
[도4b]

- ESBL(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESBL(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)



[도4c]

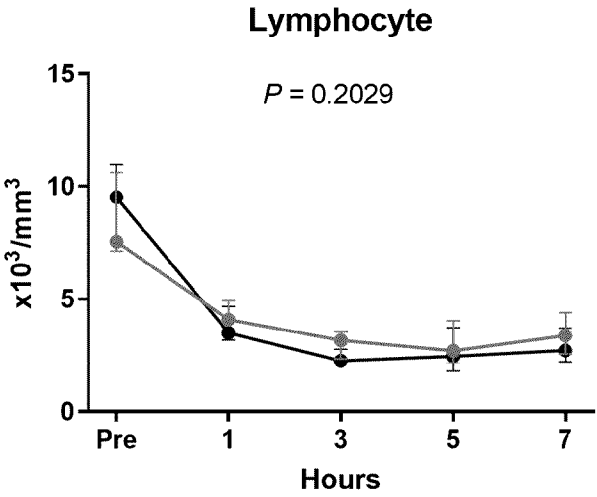
- ESBL(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESBL(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)



[도4d]

- ESBL(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESBL(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

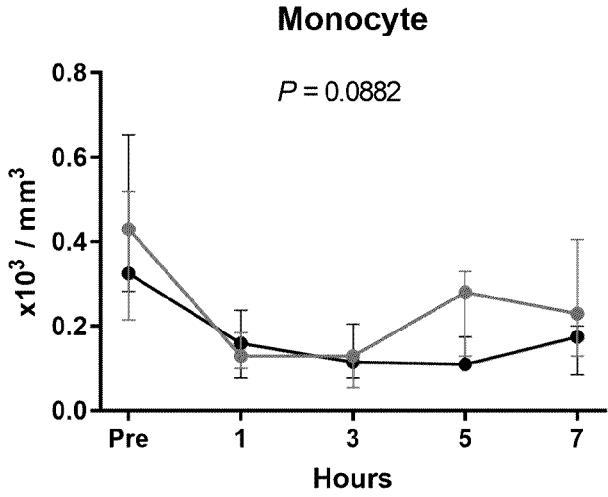
D



[도4e]

- ESBL(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESBL(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

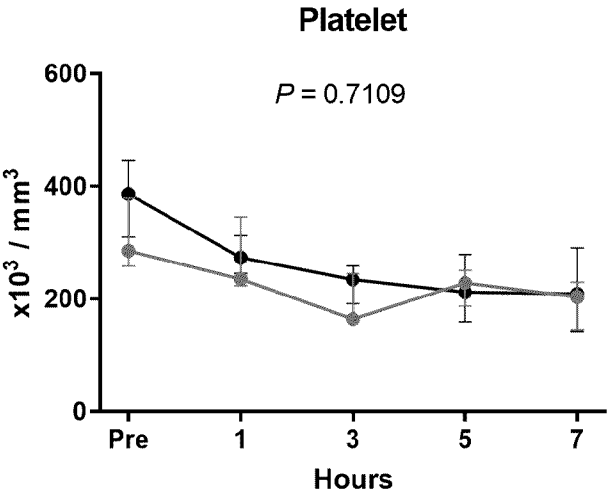
E



[도4f]

- ESBL(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESBL(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

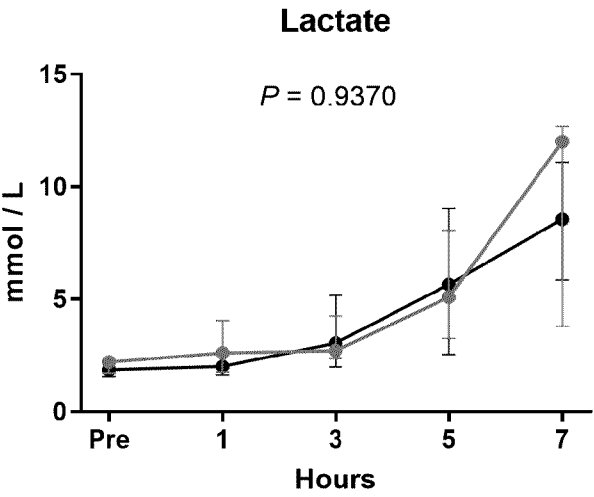
F



[도5a]

- ESBL(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESBL(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

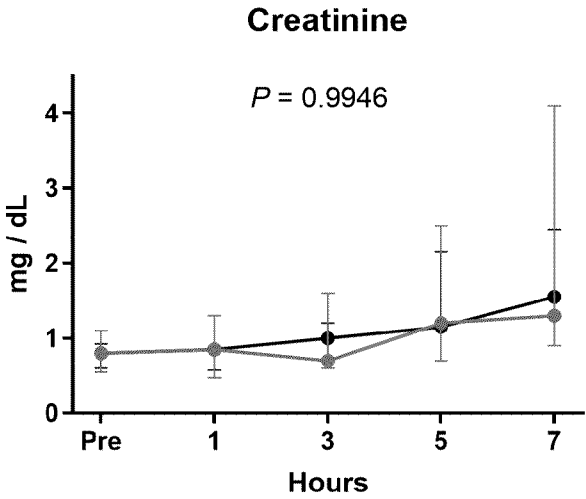
A



[도5b]

- ESB�(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

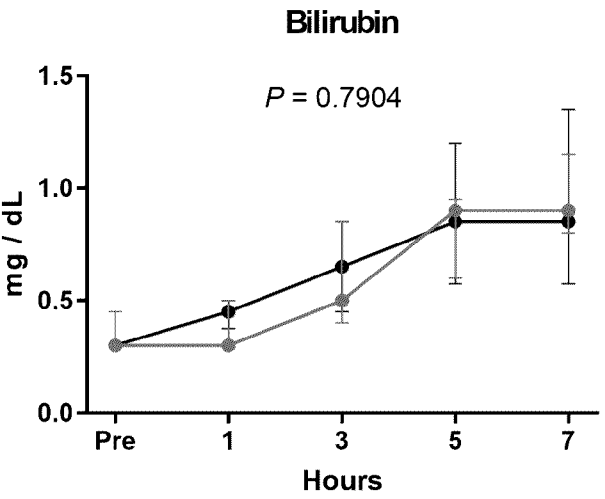
B



[도5c]

- ESB�(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

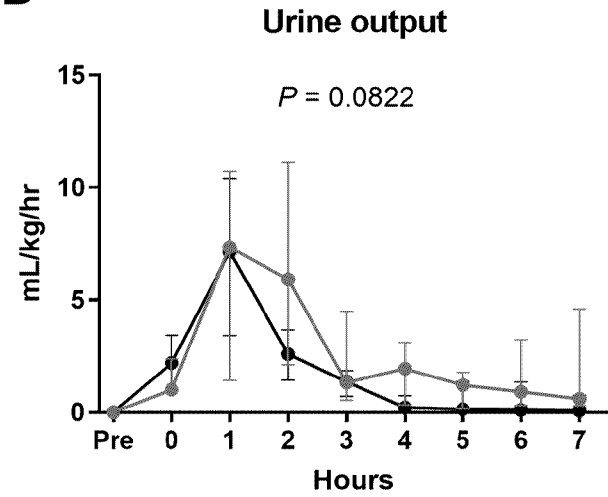
C



[도5d]

- ESB�(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

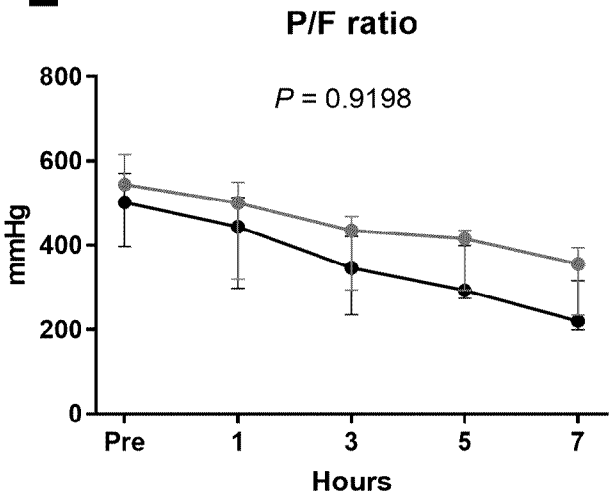
D



[도5e]

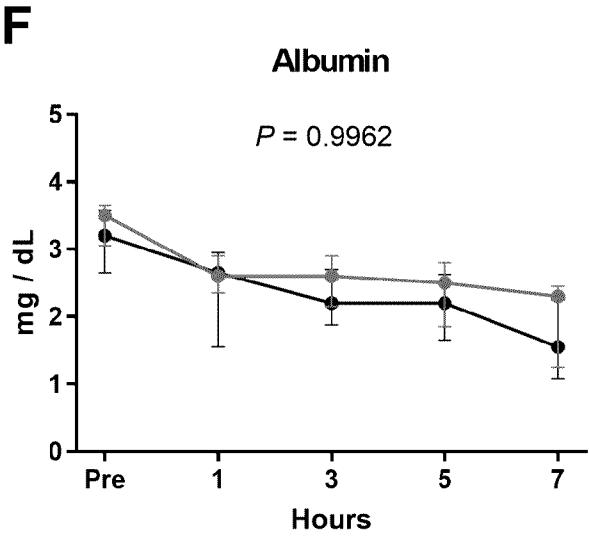
- ESB�(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

E



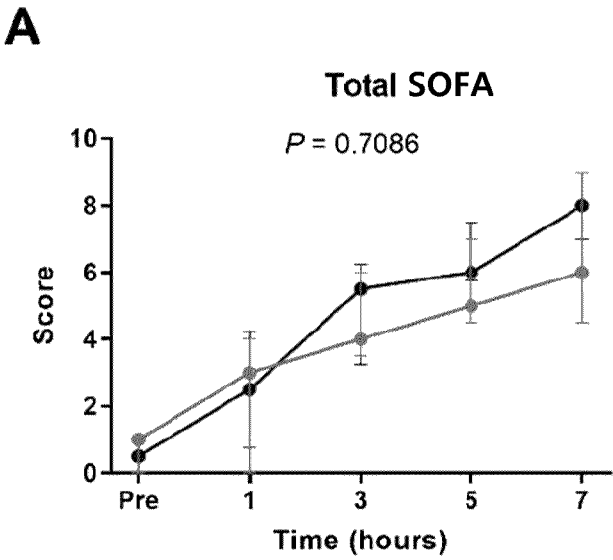
[도5f]

- ESB�(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)



[도6a]

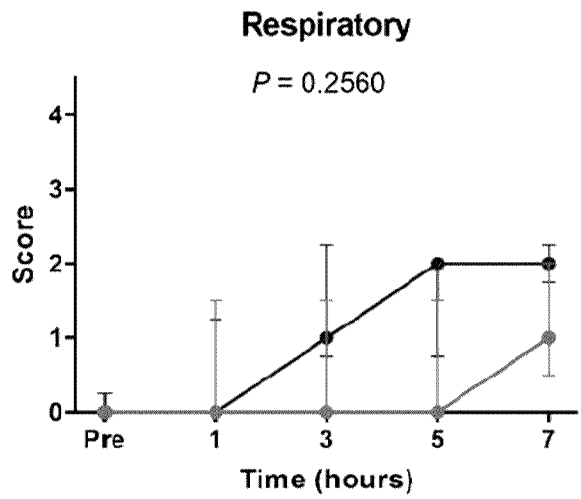
- ESB�(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)



[도6b]

- ESBL(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESBL(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

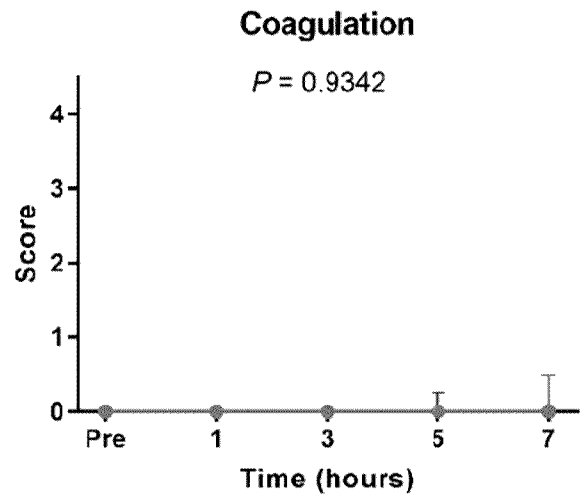
B



[도6c]

- ESBL(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESBL(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

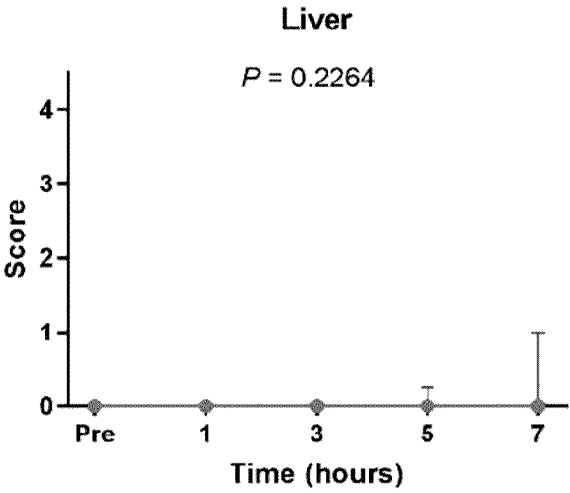
C



[도6d]

- ESBL(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESBL(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

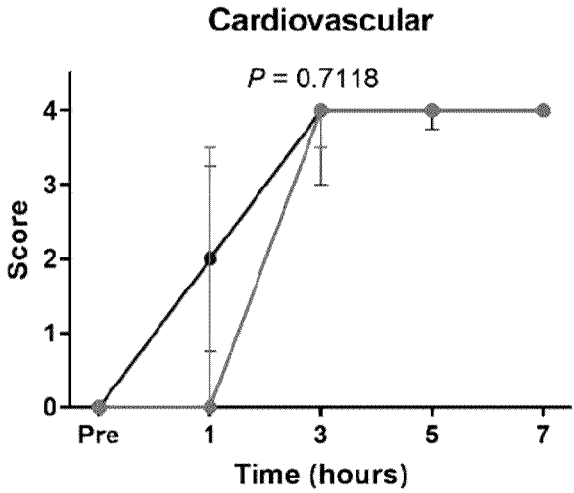
D



[도6e]

- ESBL(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESBL(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

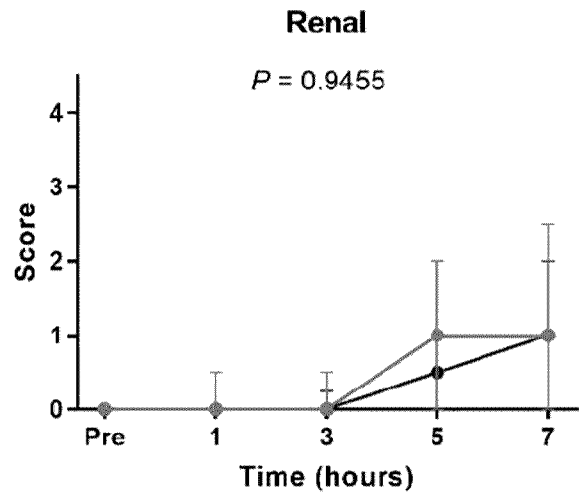
E



[도6f]

- ESB�(+)
E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+)
E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

F



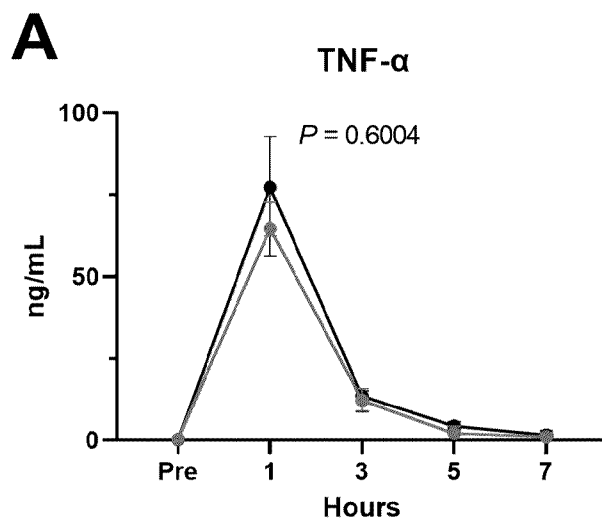
[도7]

Group	No	Pre	0 h	1 h	3 h	5 h	7 h
Ertapenem (n=5)	1	N	P	P	N	N	N
	2	N	P	P	N	N	N
	3	N	P	P	N	N	N
	4	N	P	P	N	N	N
	5	N	P	P	N	N	N
Ceftriaxone (n=6)	6	N	P	P	P	P	P
	7	N	P	P	P	P	P
	8	N	P	P	P	P	P
	9	N	P	P	P	P	P
	10	N	P	P	P	P	P
	11	N	P	P	P	P	P

N	Negative	P	Positive
---	----------	---	----------

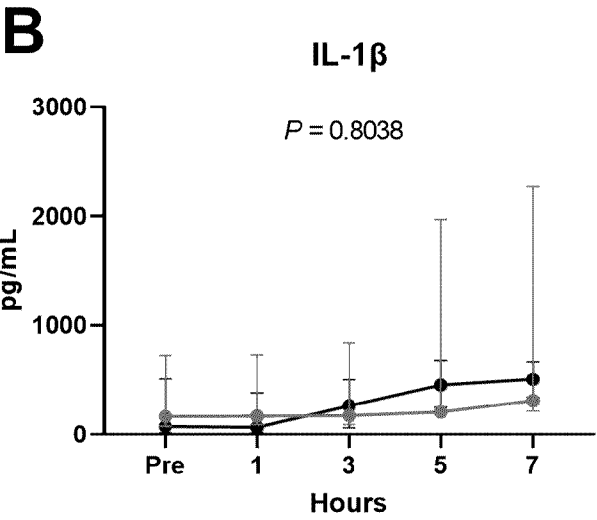
[도8a]

- ESB(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)



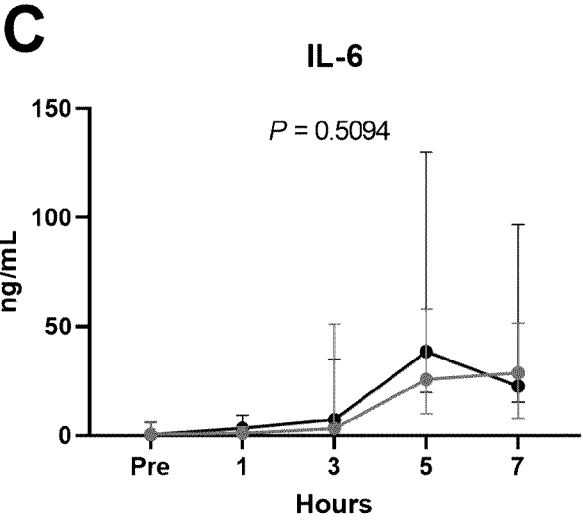
[도8b]

- ESB�(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)



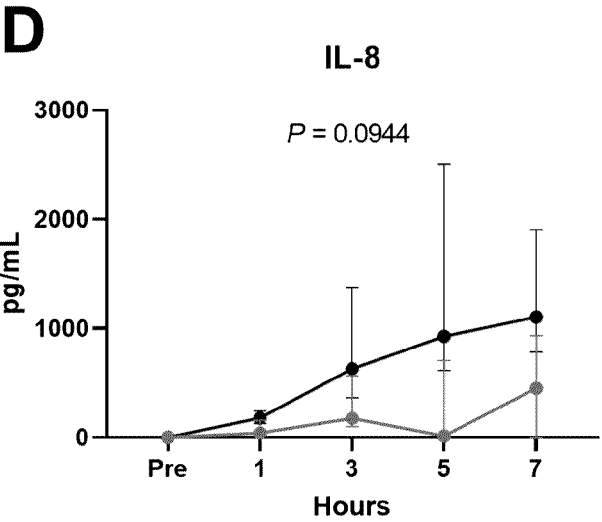
[도8c]

- ESB�(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)



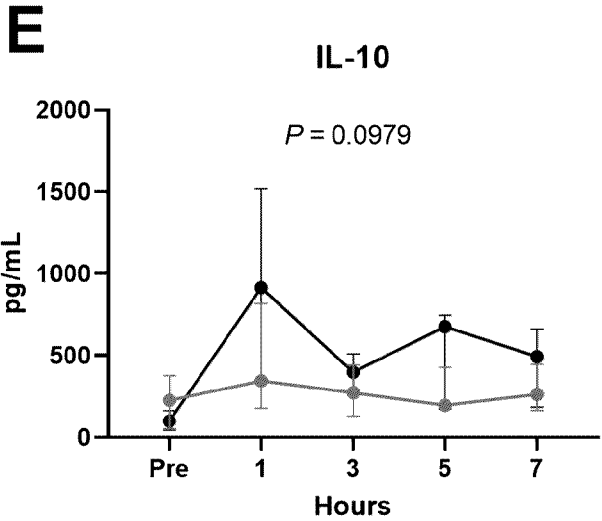
[도8d]

- ESB�(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)



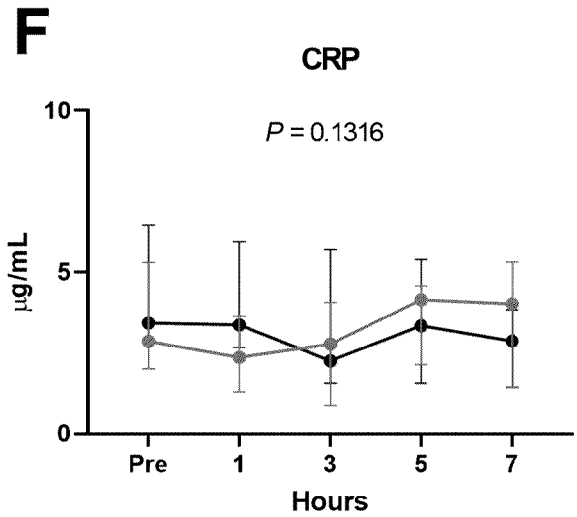
[도8e]

- ESB�(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)



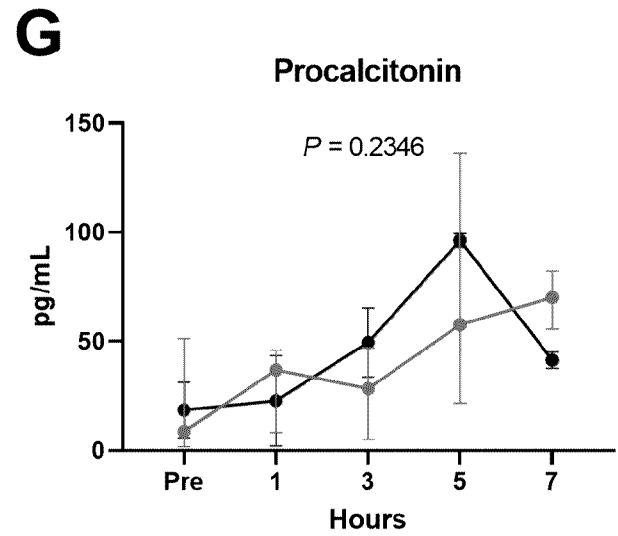
[도8f]

- ESB�(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)



[도8g]

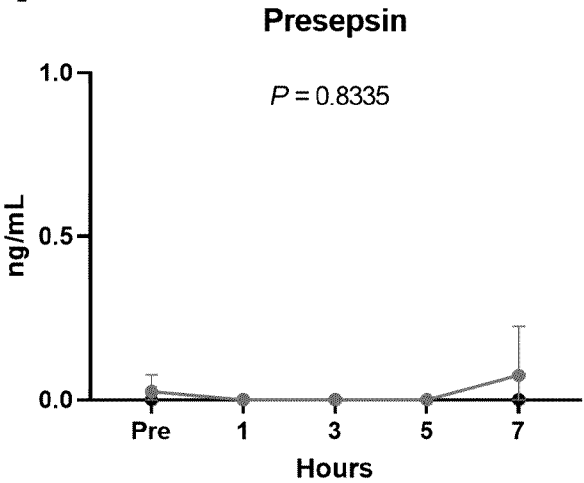
- ESB�(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)



[㉔8h]

- ESB�(+)
E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+)
E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

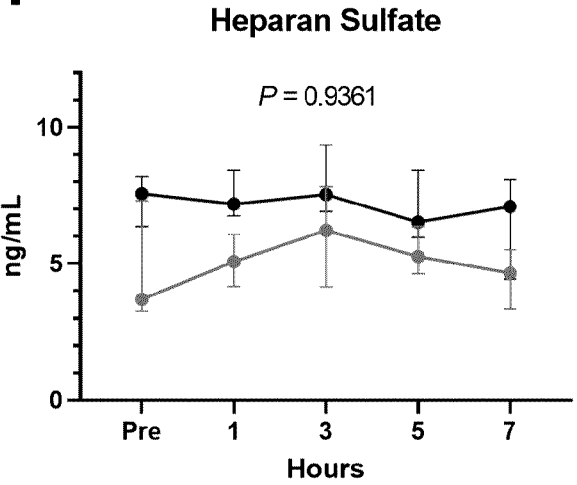
H



[㉔8i]

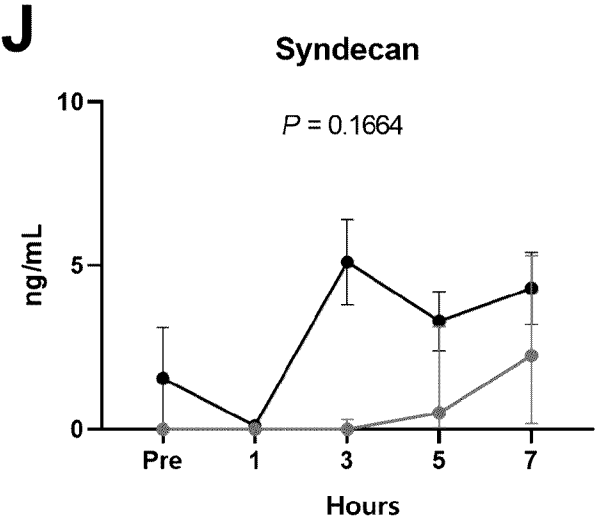
- ESB�(+)
E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+)
E. Coli + Ceftriaxone (n=6)

I



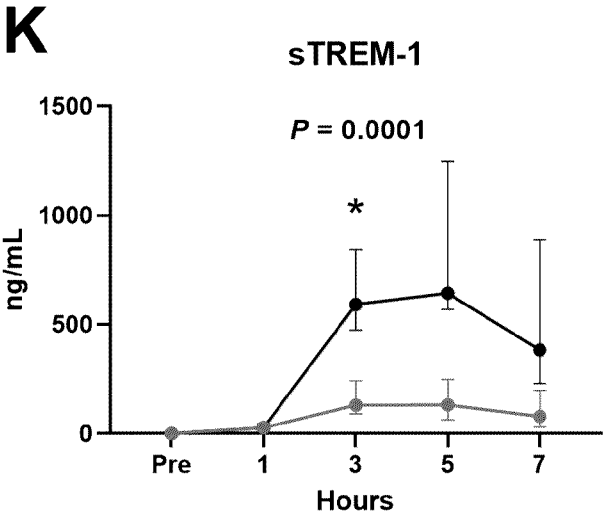
[도8j]

- ESB�(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)



[도8k]

- ESB�(+) E. Coli + Ertapenem (n=5)
- ESB�(+) E. Coli + Ceftriaxone (n=6)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/017165

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N 33/68(2006.01)i; G01N 33/535(2006.01)i; G01N 33/58(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N 33/68(2006.01); A61K 38/00(2006.01); C07K 14/705(2006.01); G01N 33/58(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: sTREM-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1), 항생제 (antibiotics), 감수성(susceptibility), 패혈증(sepsis)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EL-KHIER, N. et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as a diagnostic and prognostic marker of late-onset sepsis in preterm neonates. Int. J. Adv. Res. 2016, vol. 4, no. 8, pp. 123-131. See abstract; table 4; and pages 125-126 and 128.	1-5
X	ADLY, A. A. M. et al. Circulating soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as diagnostic and prognostic marker in neonatal sepsis. Cytokine. 2014, vol. 65, pp. 184-191. See abstract; and pages 184 and 188-190.	1-2
A	WO 2020-065044 A1 (INOTREM) 02 April 2020 (2020-04-02) See abstract; and claims 1-15.	1-5
A	KR 10-2013-0087342 A (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY) 06 August 2013 (2013-08-06) See entire document.	1-5
PX	PARK, I. et al. Changes in biomarkers and hemodynamics according to antibiotic susceptibility in a model of bacteremia. Microbiology Spectrum. 11 July 2022, vol. 10, no. 4, thesis no.:e00864-22, pp. 1-11. See abstract; and pages 1, 5-6 and 8.	1-5
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 March 2023		Date of mailing of the international search report 24 March 2023
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/017165

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020-065044	A1	02 April 2020	AU	2019-348534	A1	06 May 2021
				BR	112021005808	A2	27 July 2021
				CA	3114503	A1	02 April 2020
				CN	113164546	A	23 July 2021
				EP	3856222	A1	04 August 2021
				IL	281846	A	31 May 2021
				JP	2022-513324	A	07 February 2022
				KR	10-2021-0109519	A	06 September 2021
				US	2021-0364532	A1	25 November 2021
KR	10-2013-0087342	A	06 August 2013	KR	10-1345166	B1	27 December 2013

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) G01N 33/68(2006.01)i; G01N 33/535(2006.01)i; G01N 33/58(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) G01N 33/68(2006.01); A61K 38/00(2006.01); C07K 14/705(2006.01); G01N 33/58(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: sTREM-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1), 항생제(antibiotics), 감수성(susceptibility), 패혈증(sepsis)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	EL-KHIER, N. 등, 'Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as a diagnostic and prognostic marker of late-onset sepsis in preterm neonates', Int. J. Adv. Res., 2016, 4권, 8호, 페이지 123-131 초록; 표 4; 페이지 125-126, 128	1-5
X	ADLY, A. A.M 등, 'Circulating soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as diagnostic and prognostic marker in neonatal sepsis', Cytokine, 2014, 65권, 페이지 184-191 초록; 페이지 184, 188-190	1-2
A	WO 2020-065044 A1 (INOTREM) 2020.04.02 요약; 청구항 1-15	1-5
A	KR 10-2013-0087342 A (연세대학교 산학협력단) 2013.08.06 전체 문헌	1-5
PX	PARK, I. 등, 'Changes in biomarkers and hemodynamics according to antibiotic susceptibility in a model of bacteremia', Microbiology Spectrum, 2022.07.11, 10권, 4호, 논문번호:e00864-22, 페이지 1-11 초록; 페이지 1, 5-6, 8	1-5
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2023년03월23일 (23.03.2023)		국제조사보고서 발송일 2023년03월24일 (24.03.2023)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2020-065044 A1	2020/04/02	AU 2019-348534 A1	2021/05/06
		BR 112021005808 A2	2021/07/27
		CA 3114503 A1	2020/04/02
		CN 113164546 A	2021/07/23
		EP 3856222 A1	2021/08/04
		IL 281846 A	2021/05/31
		JP 2022-513324 A	2022/02/07
		KR 10-2021-0109519 A	2021/09/06
		US 2021-0364532 A1	2021/11/25
KR 10-2013-0087342 A	2013/08/06	KR 10-1345166 B1	2013/12/27