



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년09월10일
(11) 등록번호 10-1897004
(24) 등록일자 2018년09월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/00 (2006.01) A61B 8/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/4848 (2013.01)
A61B 8/0883 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0030035
(22) 출원일자 2017년03월09일
심사청구일자 2017년03월09일
(56) 선행기술조사문헌
JP2011097850 A
KR101321885 B1
KR1020160064607 A

(73) 특허권자
재단법인 대구경북첨단의료산업진흥재단
대구광역시 동구 동내로 88 (동내동, 커뮤니케이션센터)
(72) 발명자
김희정
대구광역시 동구 침복로 80, (대구경북첨단의료산업진흥재단 실험동물센터)
송석영
대구광역시 남구 두류공원로17길 33 대구가톨릭의과대학병원
조우리
대구광역시 동구 침복로 80 대구경북첨단의료산업진흥재단 실험동물센터
(74) 대리인
특허법인스마트

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 이봉수

(54) 발명의 명칭 심혈관계 약물의 유효성에 대한 심초음파 평가 방법

(57) 요약

본 발명은 심혈관계 약물의 유효성에 대한 심초음파 평가 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 방법은 랫드 심근경색증 모델의 시간 경과에 따른 심장 기능의 변화양상에 근거한다. 특히, 상기 심근경색증 모델이 시간경과에 따라 심장 수축능의 회복은 관찰되나 심장 이완능의 회복은 관찰되지 않는 점에 근거한다.

본 발명은, 심혈관계 질환 동물모델을 준비하는 단계; 상기 동물모델을 대조군과 약물 투여군으로 나누어서 평가 대상 약물을 약물 투여군에 투여하는 단계; 상기 대조군과 약물 투여군에 심초음파 검사를 수행하는 단계; 상기 심초음파 검사에서 시간 경과에 따른 심장 기능의 변화양상을 관찰하는 단계; 및 심장 기능의 변화양상은 수축능 및 이완능이고, 수축능 평가요소보다 이완능 평가요소에 가중치를 두어 약물을 평가하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 심혈관계 약물의 유효성에 대한 심초음파 평가 방법에 관한 것이다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 HT15C0001

부처명 보건복지부

연구관리전문기관 대구경북첨단의료산업진흥재단

연구사업명 첨단의료복합단지 기반기술구축

연구과제명 수술적 기법을 이용한 혈관계질환 유효성 평가시스템 구축

기 여 율 1/1

주관기관 대구경북첨단의료산업진흥재단

연구기간 2015.12.30 ~ 2017.09.30

명세서

청구범위

청구항 1

심혈관계 약물의 유효성에 대한 심초음파 평가 방법에 있어서,

심혈관계 질환 동물모델을 준비하는 단계;

상기 동물모델을 대조군과 약물 투여군으로 나누어서 평가 대상 약물을 약물 투여군에 투여하는 단계;

상기 대조군과 약물 투여군에 심초음파 검사를 수행하는 단계;

상기 심초음파 검사에서 시간 경과에 따른 심장 기능의 변화양상을 관찰하는 단계; 및

심장 기능의 변화양상은 수축능 및 이완능이고, 수축능 평가요소보다 이완능 평가요소에 가중치를 두어 약물을 평가하는 단계;를 포함하고,

상기 동물모델은 인간을 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 심혈관계 약물의 유효성에 대한 심초음파 평가 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 심혈관계 질환은 심근경색증을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심혈관계 약물의 유효성에 대한 심초음파 평가 방법.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 심장 기능의 변화양상을 관찰하는 단계에서는,

상기 심혈관계 질환 유발 후 2시간에서 7일까지 관찰하는 것을 특징으로 하는, 심혈관계 약물의 유효성에 대한 심초음파 평가 방법.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 수축능 평가요소는 좌심실 박출 계수(EF, Ejection Fraction) 및 구획단축률(Fractional Shortening)을 포함하고, 상기 이완능 평가요소는 승모판륜의 속도(E') 및 좌심실 충만압(E/E')을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심혈관계 약물의 유효성에 대한 심초음파 평가 방법.

청구항 5

청구항 4에 있어서,

상기 승모판륜의 속도(E')의 가중치보다 좌심실 충만압(E/E')의 가중치가 더 높은 것을 특징으로 하는, 심혈관계 약물의 유효성에 대한 심초음파 평가 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 심혈관계 약물의 유효성에 대한 심초음파 평가 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 방법은 랫드 심근경색증 모델의 시간 경과에 따른 심장 기능의 변화양상에 근거한다. 특히, 상기 심근경색증 모델이 시간경과에 따라 심장 수축능의 회복은 관찰되나 심장 이완능의 회복은 관찰되지 않는 점에 근거한다.
- [0002] 본 발명은, 심혈관계 질환 동물모델을 준비하는 단계; 상기 동물모델을 대조군과 약물 투여군으로 나누어서 평가 대상 약물을 약물 투여군에 투여하는 단계; 상기 대조군과 약물 투여군에 심초음파 검사를 수행하는 단계; 상기 심초음파 검사에서 시간 경과에 따른 심장 기능의 변화양상을 관찰하는 단계; 및 심장 기능의 변화양상은 수축능 및 이완능이고, 수축능 평가요소보다 이완능 평가요소에 가중치를 두어 약물을 평가하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 심혈관계 약물의 유효성에 대한 심초음파 평가 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0004] 허혈심장병(ISCHEMIC HEART DISEASE)는 심근 산소요구량과 혈액공급 사이의 불균형으로 인해 발생한 관련 증후군을 묶어서 일컫는 말이다. 대부분의 경우 허혈 심장병은 관상동맥 혈류가 감소하여 발생하는 것으로 알려져 있다.
- [0005] 심근경색증(MYOCARDIAL INFARCTION)은 심장발작(Heart Attack)이라는 단어로 잘 알려져 있으며 허혈로 인한 심장 근육의 괴사를 말한다. 즉 심장혈관이 혈전, 연축 등의 원인에 의해 갑자기 막혀서 심장이 손상되는 질환이다. 급성 심근경색증 환자는 해마다 증가하는 추세로 주요 사망원인에 속한다.
- [0007] 심근경색증 환자에게는 심장 혹은 비심장 수술을 시행하게 되는데, 이때 심초음파를 이용한 심기능평가는 환자의 예후 판단에 중요하게 활용되고 있다.
- [0008] 그런데 심초음파가 사람에게는 널리 쓰이고 있어서 임상자료는 많지만 상대적으로 작은 동물에서의 심초음파 연구는 많이 이루어지고 있지 않으며 특히 심근경색증 모델에서의 수축기와 이완기 심기능 변화양상에 대한 연구는 보고된바가 없다.
- [0010] 따라서 본 발명자들은 급성 심근경색을 유도한 랫드 심근경색 모델을 이용하여 수축기와 이완기 심기능 변화양상을 관찰함으로써, 심혈관계 약물의 평가에 활용할 수 있는 중요 요소를 발굴할 수 있다는 점에 착안하여, 본 발명을 안출하였다.
- [0012] 이하, 선행기술문헌을 살펴보면 다음과 같다. 먼저, 공개번호 제10-2016-0021803호(2016.02.26.)에는 양자점 층을 포함한 비드 입자를 포함하는 복합체 및 이를 이용한 심근경색 관련 질환의 진단 방법이 기재되어 있는데, 직접적으로 심기능을 평가하는 방법은 아니라고 할 수 있다.
- [0013] 또한, 공개번호 제10-2016-0064607호(2016.06.08.)에는 심근경색 검출 장치 및 방법이 기재되어 있는데, 심전도 신호의 유사도를 측정하여 심근경색을 검출하는 것을 특징으로 한다.
- [0014] 또한, 공개번호 제10-2009-0123572호(2009.12.02.)에는 심자도(Magnetocardiography)의 파라미터 조합을 이용한 심근경색 진단법이 기재되어 있는데, 심자도를 활용한 파라미터를 통해 진단하는 것을 특징으로 한다.
- [0015] 또한, 등록번호 제10-1321885호(2013.10.18.)에는 생체신호를 이용한 초음파 진단 시스템 및 진단 방법이 기재되어 있는데, ECG신호를 수신하여 피검체의 심장주기, 수축이완기와, 진단부위의 움직임 주기 및 속도 등을 이용하여 패턴을 결정하여 분석할 수 있는 것을 특징으로 한다. 그러나 상기 특허는 초음파를 사용한다는 점에서 본 발명과 유사하나 평가의 중요 요소가 상이하고 이에 따라 분석이 달라진다는 점에서 본 발명과는 상이하다고 할 수 있다.
- [0016] 또한, '랫드 급성 심근경색 모델에서 PET와 심초음파를 이용한 Fimasartan 약물의 심장 기능 연구' (2015.08, 동신대 석사학위 논문)에는 랫드 급성 심근경색 모델을 이용하여 심초음파를 관찰했다는 점에서 본 발명과 유사하나 본 발명의 평가 중요 요소에 대한 분석 방법은 기재되어 있지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0018] (특허문헌 0001) 공개번호 제10-2016-0021803호(2016.02.26.)

(특허문헌 0002) 공개번호 제10-2016-0064607호(2016.06.08.)

(특허문헌 0003) 공개번호 제10-2009-0123572호(2009.12.02.)

(특허문헌 0004) 등록번호 제10-1321885호(2013.10.18.)

비특허문헌

- [0019] (비특허문헌 0001) '랫드 급성 심근경색 모델에서 PET와 심초음파를 이용한 Fimasartan 약물의 심장 기능 연구' (2015.08, 동신대 석사학위 논문)

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0020] 본 발명은 심혈관계 약물의 유효성에 대하여 심초음파로 평가할 수 있는 방법을 제공하고자 한다.
- [0021] 본 발명은 심근경색 환자에 적용될 수 있는 약물의 유효성에 대하여 심초음파로 평가할 수 있는 방법을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

- [0023] 본 발명은,
- [0024] 심혈관계 질환 동물모델을 준비하는 단계;
- [0025] 상기 동물모델을 대조군과 약물 투여군으로 나누어서 평가 대상 약물을 약물 투여군에 투여하는 단계;
- [0026] 상기 대조군과 약물 투여군에 심초음파 검사를 수행하는 단계;
- [0027] 상기 심초음파 검사에서 시간 경과에 따른 심장 기능의 변화양상을 관찰하는 단계; 및
- [0028] 심장 기능의 변화양상은 수축능 및 이완능이고, 수축능 평가요소보다 이완능 평가요소에 가중치를 두어 약물을 평가하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는, 심혈관계 약물의 유효성에 대한 심초음파 평가 방법을 제공함으로써, 기술적 과제를 해결하고자 한다.
- [0029] 본 발명에 있어서,
- [0030] 상기 심혈관계 질환은 심근경색증을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0031] 본 발명에 있어서,
- [0032] 상기 심장 기능의 변화양상을 관찰하는 단계에서는,
- [0033] 상기 심혈관계 질환 유발 후 2시간에서 7일까지 관찰하는 것을 특징으로 한다.
- [0034] 본 발명에 있어서,
- [0035] 상기 수축능 평가요소는 좌심실 박출 계수(EF, Ejection Fraction) 및 구획단축률(Fractional Shortening)을 포함하고, 상기 이완능 평가요소는 승모판륜의 속도(E') 및 좌심실의 충만압(E/E')을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0036] 본 발명에 있어서,
- [0037] 상기 승모판륜의 속도(E')의 가중치보다 좌심실 충만압(E/E')의 가중치가 더 높은 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

- [0039] 본 발명에 따른 평가 방법은, 심초음파를 이용하여 심혈관계 약물의 유효성에 대하여 효율적으로 평가할 수 있는 효과를 보유하고 있다.
- [0040] 본 발명에 따른 평가 방법은, 심초음파를 이용하여 심근경색 환자에 적용될 수 있는 약물의 유효성에 대하여 효

울적으로 평가할 수 있는 효과를 보유하고 있다.

[0041] 본 발명에 따른 평가 방법은, 심근경색 모델의 시간 경과에 따른 심기능 변화 양상에 근거하고 있기 때문에 그 효과가 실제적이다.

도면의 간단한 설명

[0043] 도 1 및 2는 대조군과 랫드 심근경색 모델의 심기능 변화 양상을 시간경과에 따라 각각 심초음파로 관찰한 결과를 영상 캡처로 나타낸 도면이다.

도 3은 대조군과 랫드 심근경색 모델의 심기능 변화 양상을 시간경과에 따라 각각 심초음파로 관찰한 결과를 그 래프로 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 본 명세서 및 청구 범위에 사용된 용어나 단어는 통상적이거나 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.

[0046] 따라서 본 명세서에 기재된 실시예, 참조예 및 도면에 기술된 사항은 본 발명의 가장 바람직한 일 예에 불과할 뿐이고 본 발명의 기술적 사상을 모두 대변하는 것은 아니므로, 본 출원시점에 있어서 이들을 대체할 수 있는 다양한 균등물과 변형예들이 있을 수 있음을 이해하여야 한다.

[0048] 실시예 1. 심혈관계 약물의 유효성에 대한 심초음파 평가 방법

[0050] 본 발명의 실시예 1에 따른 방법의 단계는 다음과 같다.

[0052] (1) 심혈관계 질환 동물모델을 준비하는 단계

[0053] ; 상기 심혈관계 질환은 심근경색증을 포함한다. 예를 들어, 랫드 심근경색 모델은 좌전하행 관상동맥을 결찰하여 준비할 수 있다.

[0054]

[0055] (2) 상기 동물모델을 대조군과 약물 투여군으로 나누어서 평가 대상 약물을 약물 투여군에 투여하는 단계

[0056] ; 평가 대상 약물은 실험관 시험에서 세포 독성이 없는 농도 범위 내로 사용하도록 한다. 약물 투여군은 복수 개의 군으로 구성하여 다양한 농도를 투여할 수 있다.

[0058] (3) 상기 대조군과 약물 투여군에 심초음파 검사를 수행하는 단계

[0060] (4) 상기 심초음파 검사에서 시간 경과에 따른 심장 기능의 변화양상을 관찰하는 단계

[0061] ; 시간 경과에는 단위 타임 및 단위 일로 구분하여 관찰하되 변화 양상을 시간의 경과에 따라 지속적으로 관찰한다. 예를 들어, 최초 1일에는 타임 단위로 하고, 그 후에는 일 단위로 한다.

[0063] (5) 상기 변화양상 중에서 심기능 이완능에 가중치를 두어 약물을 평가하는 단계

[0064] ; 심기능 수축능 및 이완능을 함께 평가하되, 이완능에 가중치를 두어 약물을 분석한다.

[0065] 구체적으로 보면, 이완능을 평가하는 요소로 승모판륜의 속도(E') 및 좌심실의 충만압(E/E')을 포함하고, 수축능을 평가하는 요소로는 좌심실 박출 계수(EF, Ejection Fraction) 및 구획단축률(Fractional Shortening)를 포함하여 평가한다.

[0066] 또한, 심혈관계 질환 유발 후 2시간에서 7일까지 수축능 평가요소보다 이완능 평가요소인 승모판륜의 속도(E') 및 좌심실의 충만압(E/E')에 가중치를 두어 약물을 분석 평가한다. 바람직하게는, 좌심실의 충만압(E/E')에 가중치를 보다 더 두어서 약물을 분석 평가한다.

[0067] 예를 들어, [평가지수 = a*(수축능 평가요소)+b*(이완능 평가요소), a<b, 관찰시간 = 질환 유발 후 2시간 ~ 7일]로 평가할 수 있고, 또는 [평가지수 = a1*(수축능 평가요소 1)+ a2*(수축능 평가요소 2)+ b1*(이완능 평가요소)+ b2*(이완능 평가요소), a1=a2<b1<b2, 이완능 평가요소 1=승모판륜의 속도(E'), 이완능 평가요소 2=좌심실의 충만압, 관찰시간 = 질환 유발 후 2시간 ~ 7일] 로 약물을 평가할 수 있다. 조건에 따라서는, 본 발명의 목적을 부합할 수 있다면 평가요소들이 더 추가될 수 있음은 물론이다.

[0069] 실험예 1. 랫드 심근경색 모델에서의 심기능 평가 실험

[0071] 랫드의 좌전 하행 관상동맥을 결찰하여 심근경색 모델을 준비한 뒤에, 심초음파로 심기능을 평가하였다.

[0073] 도 1 및 2는 대조군과 랫드 심근경색 모델의 심기능 변화 양상을 시간경과에 따라 각각 심초음파로 관찰한 결과를 영상 캡처로 나타낸 도면이다. 도 3은 대조군과 랫드 심근경색 모델의 심기능 변화 양상을 시간경과에 따라 각각 심초음파로 관찰한 결과를 그래프로 나타낸 도면이다. ((A) Early relaxation velocity on tissue Doppler, E', (B) The E/E' ratio of diastolic function, (C) Ejection fraction, EF (D) Fractional shortening, FS. E' and E/E' ratio reflects the diastolic dysfunction with tissue Doppler imaging; EF and FS reflects the systolic dysfunction with M-mode imaging.)

[0075] 도 1 및 도 2를 살펴보면, M-mode 심초음파도, PWD(Posterior Wall Thickness) 심초음파도 및 티슈 도플러 이미징(Tissue Doppler Imaging) 심초음파도가 기재되어 있다. 여기에서, 티슈 도플러 이미징 방법에 대해서 간략히 설명하면 다음과 같다. 초음파에 대한 혈류와 심근의 반응은 상이하다. 혈류는 그 움직임이 심근보다 훨씬 빠르지만 초음파를 반사시키는 능력은 미약하다. 반면에 심근은 움직이는 속도는 느리지만 초음파를 훨씬 강력하게 반사시킨다. 이러한 서로 다른 특성을 이용하여 혈류의 초음파 신호를 제거하면 심근 조직의 속도를 측정할 수 있게 된다. 이를 이용하여 심근의 상태를 평가하는 방법이 티슈 도플러 이미징(Tissue Doppler Imaging)이라 한다. 티슈 도플러 이미징 방법을 이용하여 얻을 수 있는 정보로는 티슈 속도(tissue velocity), 티슈 변위(Tissue displacement), 심근 변형(Myocardial strain), 심근 변형률(Myocardial strain rate) 등을 들 수 있다.

[0077] 좌심실의 이완능을 평가하는 요소로는 승모판륜의 속도(E') 및 좌심실의 충만압(E/E') 등이 있고, 수축능을 평가하는 요소로는 좌심실 박출 계수(EF, Ejection Fraction) 및 구획단축률(Fractional Shortening) 등이 있다.

[0079] 도 3 (A)는 대조군(Sham) 및 실험군(MI)에 대한 심근경색증 유발 후 2시간, 1일, 3일, 7일차에 심기능을 평가하였을 때 승모판륜의 속도(E')를 나타낸다. 즉 승모판륜의 속도(E')가 심근경색증 유발 후에는 급격히 둔화되어 있고 7일차에 가까이 갈수록 속도가 점진적으로 증가하면서 회복 흐름에 있음을 알 수 있다.

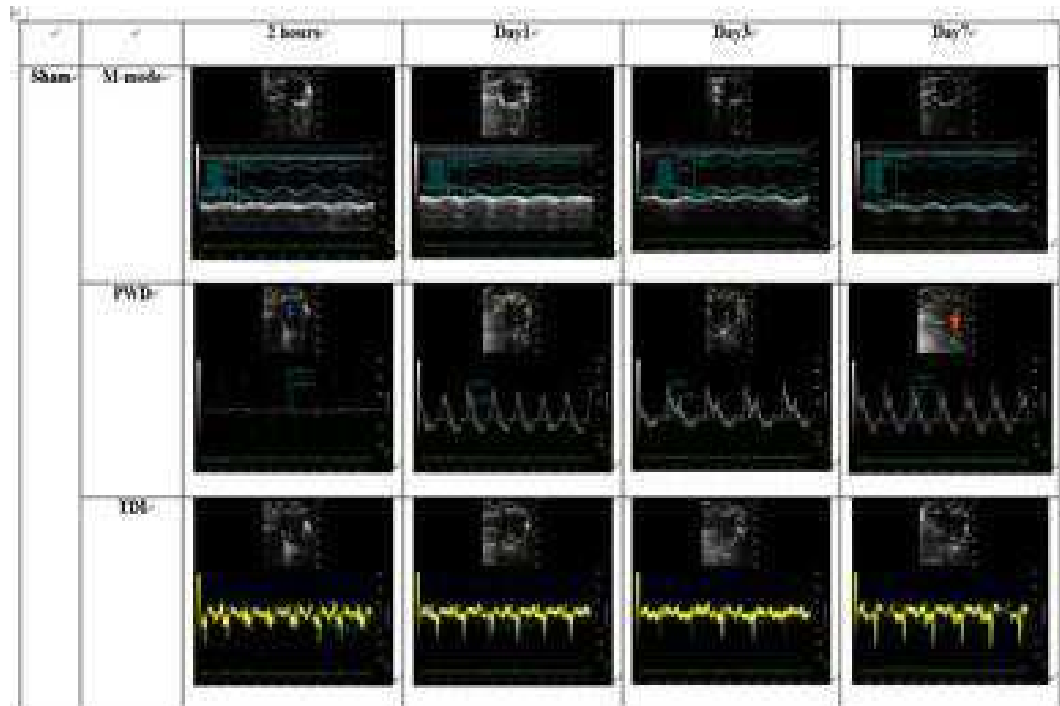
[0081] 도 3 (B)는 승모판 초기 유입 혈류(E)를 승모판륜의 속도(E')로 나누어준 값인 E/E'로서 좌심실의 충만압을 의미한다. 실험군을 살펴보면, 좌심실의 충만압이 심근경색증 유발 후 2시간 ~ 7일 사이에 정상보다 상당히 높은 수준의 비정상상태를 지속적으로 유지하고 있음을 알 수 있다. 즉, 승모판륜의 속도가 비정상이라는 하나 점진적으로 증가하여 좌심실에 혈액을 유입시키고 있으나 좌심실근의 이완능이 회복되지 않아서 충만압이 변동없이 지속적으로 비정상 상태임을 알 수 있다.

[0083] 도 3 (C)는 좌심실 박출 계수(EF, Ejection Fraction)로서 [심박출량/이완기말좌심실용적]으로 구해진다. 실험군을 살펴보면, 좌심실 박출 계수가 심근경색증 유발 후에는 급격히 저하되었고 7일차에 가까이 갈수록 점진적으로 증가하면서 회복 흐름에 있음을 알 수 있다. 즉 좌심실근의 이완능은 전혀 회복되지 않고 있으나 수축능은 회복 흐름에 있음을 알 수 있다.

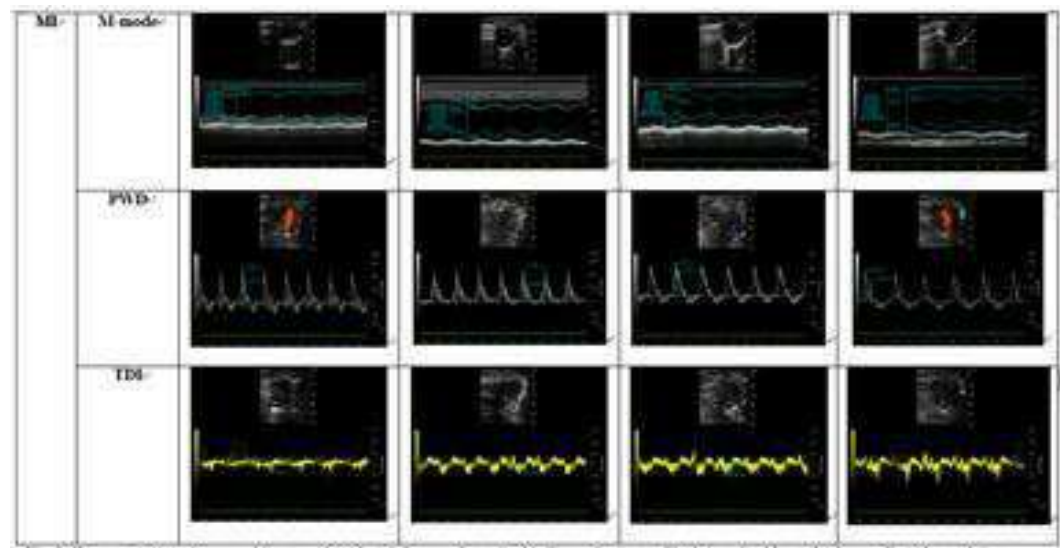
[0085] 도 3 (D)는 구획단축률(Fractional Shortening, 좌심실단축률)을 나타낸다. 구획단축률은 [(심실의 이완기말 내경 - 수축기 내경)/심실의 이완기말 내경]으로 구해진다. 실험군을 살펴보면, 구획단축률이 심근경색증 유발 후에는 급격히 저하되었고 7일차에 가까이 갈수록 점진적으로 증가하면서 회복 흐름에 있음을 알 수 있다. 즉 좌심실근의 이완능은 전혀 회복되지 않고 있으나 수축능은 회복 흐름에 있음을 알 수 있다.

도면

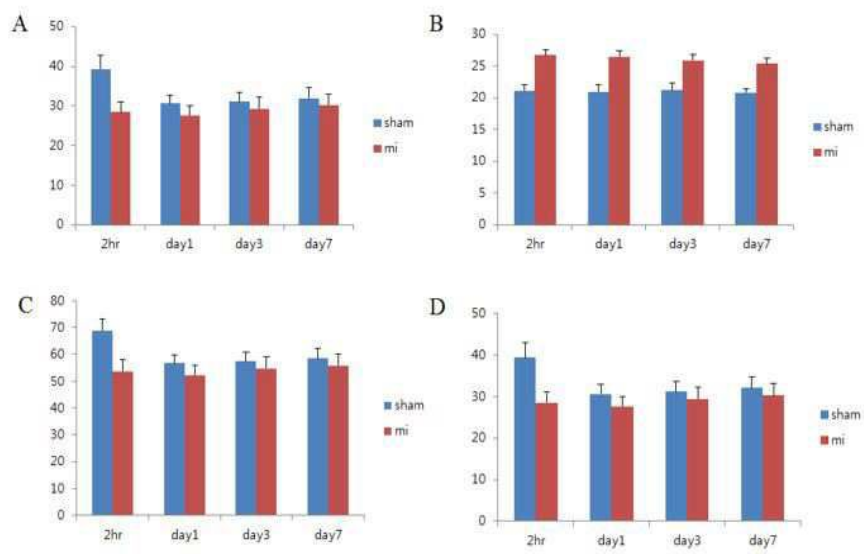
도면1



도면2



도면3



专利名称(译)	超声心动图评价心血管药物疗效		
公开(公告)号	KR101897004B1	公开(公告)日	2018-09-10
申请号	KR1020170030035	申请日	2017-03-09
申请(专利权)人(译)	财团法人大邱庆北尖端医疗产业振兴财团		
当前申请(专利权)人(译)	财团法人大邱庆北尖端医疗产业振兴财团		
[标]发明人	KIM HEE JAUNG 김희정 SONG SEOK YOUNG 송석영 JO WOO RI 조우리		
发明人	김희정 송석영 조우리		
IPC分类号	A61B5/00 A61B8/08		
CPC分类号	A61B5/4848 A61B8/0883		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及一种用于评估心血管药物功效的超声心动图的方法。根据本发明的方法基于大鼠心肌梗塞模型中心脏功能随时间的变化。特别是，收缩功能根据其被观察到的随时间的心肌梗死模型中，但舒张功能恢复的恢复是基于非观点。本发明提供一种治疗心血管疾病的方法，包括：制备心血管疾病的动物模型;通过将动物模型分成对照组和给药组，将待评价的药物给予药物给药组;对照组和给药组进行超声心动图检查;观察超声心动图中心功能随时间的变化;并通过加权评估放松评估和评估心血管药物对心血管药物疗效评估的影响来评估药物 & It; & It; & It; 支持本发明的国家研发项目 挑战唯一编号HT15C0001 bucheomyeong卫生与人类服务研究管理专业组织大邱尖端医疗研究行业研究基金会项目以构建技术为基础的高科技医疗复杂的科研任务血管疾病患者的手术技术效能评估体系基础构建了鳕鱼1.1个主管部门庆北先进医疗产业振兴基金研究期2015.12.30~2017.09.30

