



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년09월23일

(11) 등록번호 10-2446378

(24) 등록일자 2022년09월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/06 (2006.01) G01N 33/569 (2017.01)(52) CPC특허분류
C12Q 1/06 (2013.01)
G01N 33/56966 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0146483

(22) 출원일자 2018년11월23일

심사청구일자 2020년02월28일

(65) 공개번호 10-2020-0061105

(43) 공개일자 2020년06월02일

(56) 선행기술조사문헌

AMAZAKI et al., Markers Indicating Deterioration of Pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare Infection. AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE. 1999, Vol 160. pp. 1851-1855*

Hale-Donze et al., Mycobacterium avium Complex Promotes Recruitment of Monocyte Hosts for HIV-1 and Bacteria. J Immunol. 2002, Vol. 169, pp. 3854-3862 1부.*

JP2017143810 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

성균관대학교산학협력단

경기도 수원시 장안구 서부로 2066 (천천동, 성균관대학교내)

(72) 발명자

신성재

서울특별시 서대문구 연세로 50-1 연세의료원건물 미생물학교실

강순명

서울특별시 서대문구 연세로 50-1 연세의료원건물 미생물학교실

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

파도특허법인유한회사, 이재영

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 김현주

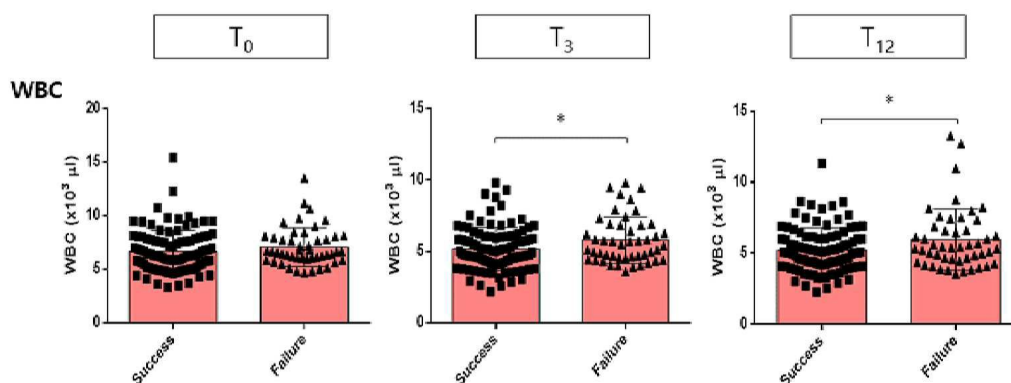
(54) 발명의 명칭 비결핵 항산균 감염증의 치료 반응성을 예측하는 방법

(57) 요약

본 발명은 비결핵 항산균 감염증 폐 질환의 치료 반응성을 예측하기 위한 바이오 마커와 이를 이용하여 치료 반응성을 예측하는 방법에 관한 것이다.

본 발명에서는 비결핵 항산균 감염증 환자로부터 채취한 시료에서 백혈구(white blood cell; WBC), 혈소판(platelet), 호중구(neutrophil), 림프구(lymphocyte) 및 단핵구(monocyte)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 존재 수준을 측정하여 환자 개개인마다의 치료 효과를 미리 기대할 수 있으며, 그에 따라 환자가 향후 적절한 치료를 계획할 수 있어 국민 건강 수준을 보다 드높일 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

G01N 33/56972 (2013.01)

(72) 발명자

고원중

서울특별시 강남구 일원로 81, 삼성서울병원 호흡기내과

전병우

서울특별시 강남구 일원로 81, 삼성서울병원 호흡기내과

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 HI15C2778

부처명 보건복지부

과제관리(전문)기관명 보건산업진흥원

연구사업명 질환극복기술개발 사업, 중개연구

연구과제명 비결핵 항산균 폐질환의 치료향상을 위한 바이오마커 발굴과 활용기술 개발

기 여 율 1/1

과제수행기관명 연세대학교 산학협력단 / 성균관대학교 산학협력단

연구기간 2017.12.01 ~ 2018.11.30

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

목적하는 개체의 생물학적 시료 내에 포함된 백혈구(white blood cell; WBC), 혈소판(platelet), 및 림프구(lymphocyte)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 존재 수준을 측정하는 단계를 포함하는 상엽 섬유공동형(upper lobe fibrocavitary form; UC) 비결핵 항산균 감염증의 치료 반응성을 예측하는 방법으로서,

상기 생물학적 시료는 목적하는 개체에 대한 비결핵 항산균 감염증의 치료가 개시된 시점(T0), 개시된 후 3개월이 경과한 시점(T3), 및 개시된 후 12개월이 경과한 시점(T12)에 개체로부터 분리된 것이고,

상기 예측은,

상기 비결핵 항산균이 마이코박테리움 인트라셀룰레어(Mycobacterium Intracellulare)인 경우,

측정된 백혈구가 T0에 비해 T3에서 감소되고, T3에 비해 T12에서 증가되면 상기 개체의 치료 반응성이 낮을 것으로 예측하거나,

측정된 혈소판이 T0에 비해 T3에서 감소되고, T3에 비해 T12에서 유지되면 상기 개체의 치료 반응성이 낮을 것으로 예측하거나,

측정된 림프구가 T0에 비해 T3에서 증가되고, T3에 비해 T12에서 감소되고 상기 개체의 치료 반응성이 낮을 것으로 예측하거나,

상기 비결핵 항산균이 마이코박테리움 아비움(Mycobacterium avium)인 경우,

측정된 백혈구가 T0에 비해 T3에서 감소되고, T3에 비해 T12에서 증가되면 상기 개체의 치료 반응성이 낮을 것으로 예측하거나,

측정된 혈소판이 T0에 비해 T3에서 감소되고, T3에 비해 T12에서 증가되면 상기 개체의 치료 반응성이 낮을 것으로 예측하거나,

측정된 림프구가 T0에 비해 T3에서 증가되고, T3에 비해 T12에서 증가되면 상기 개체의 치료 반응성이 낮을 것으로 예측하거나, 또는

측정된 림프구가 T0에 비해 T3에서 증가되고, T3에 비해 T12에서 감소되면 상기 개체의 치료 반응성이 높을 것으로 예측하는 것인, 방법.

청구항 9

삭제

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 비결핵 항산균 감염증은 비결핵 항산균의 감염에 의해 나타나는 폐 질환, 림프절염, 피부·연조직·골감염증, 파종성 질환, 기침, 만성 피로감, 전신 쇠약감, 호흡 곤란, 흉부 불쾌감, 또는 객혈을 포함하는, 방법.

청구항 11

제8항에 있어서,

상기 생물학적 시료는 전혈(whole blood)인, 방법.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

제8항에 있어서,

상기 존재 수준은 혈구계(hemocytometer) 또는 혈구 분석기(hematology analyzer)로 측정되는, 방법.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 비결핵 항산균 감염증 폐 질환의 치료 반응성을 예측하기 위한 바이오 마커와 이를 이용하여 치료 반응성을 예측하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 비결핵 항산균(nontuberculous mycobacteria, NTM)은 결핵균종(mycobacterium complex)과 나병균(M. leprae)를 제외한 다른 모든 마이코박테리아를 지칭 하는 것이다. NTM은 현재, 약 150여 종의 균종이 학계에 보고되고 있으며 지속적으로 새로운 균종이 나타나고 있는 실정이다. 기본적으로 NTM이 유발하는 감염 질환으로는 크게 폐 질환, 림프절 염증, 피부 및 연조직 감염, 파종성 질환 등 특징적인 임상적 질병으로 분류할 수 있다. 이러한 질병들 중 폐 질환이 가장 흔한 NTM의 발병 형태이며 국내뿐만 아니라 세계적인 선진국가에서 폐 질환을 겪는 환자들의 수가 지속적으로 크게 증가하고 있다. 대부분의 NTM은 주변의 자연수 혹은 토양과 같은 자연환경에서 주로 분포하고 있으며 주로 공기를 통한 호흡기 감염이 많이 이루어진다. 또한 NTM의 경우 병원성이 매우 낮으며 감염된 개체와 개체 사이의 전염성은 거의 없는 것으로 보고되고 있다.
- [0003] NTM 폐 질환을 일으키는 원인균은 전세계적으로 국가마다 그리고 국가 내 지역에 따라서도 서로 다르게 분포하고 있다. 예시로 미국과 일본에서의 가장 흔한 NTM 폐 질환의 원인균으로는 마이코박테리움 아비움 복합체(mycobacterium avium complex; MAC)로 약 80%에 육박하는 원인으로 보고되고 있다. 국내 역시 NTM 폐 질환을 일으키는 원인균 중 비율을 가장 많이 차지하는 균종은 MAC이며 약 60%를 차지하고 있다.
- [0004] MAC 감염 폐 질환은 크게 환자들로 하여금 결절 기관지확장증형(nodular bronchiectatic form, NB) 형태 혹은 상엽 섬유공동형(upper lobe fibrocavitary form; UC) 형태의 서로 다른 두 가지의 임상상을 띤다. UC 형태의 경우 과거부터 잘 알려진 질환으로 주로 오랜 기간 동안 흡주 혹은 흡연을 지속해 왔던 중년 남성으로부터 발생하는 것으로 보고되어 있다. 이러한 형태의 폐 질환을 겪게 되면 만성 폐쇄성 폐 질환(chronic obstructive pulmonary disease) 역시 동반되며 X-ray 상에서도 폐 결핵과 유사한 모습을 보인다. UC 형태의 폐 질환은 치료하지 않으면 수 년 이내로 폐의 여러 부분에서 괴사가 일어나며 결국 사망에 이를 수 있다. NTM 폐 질환의 두 번째 형태인 NB는 UC 형태보다 나중에 알려진 질환이다. 이러한 형태의 특징으로는 중년의 흡연을 하지 않는 여성에서 발병되며 다초점성 기관지 확장증(multifocal bronchiectasis), 소결절 집단(clusters of small nodules)을 동반하고 주로 좌상엽(left upper lobe)의 설상엽(lingular segment)에서 질환이 보인다.
- [0005] 하지만 이런 특징들을 알아냈다 하더라도 현재 MAC 감염 폐 질환은 폐결핵과는 달리 항생제 병합 치료를 실시함에도 불구하고 아직까지 치료 효과가 매우 만족스러운 결과는 나타내지 못하고 있다. 또한 주로 질환이 발생되는 연령대 역시 중년 이상의 고령 환자에서 발병되므로 각종 항생제 및 여러 치료 요법을 시도할 때 수반되는 부작용도 존재한다. 따라서 MAC 감염 폐 질환을 치료할 때는 진단 후 바로 치료를 시작해야 하는 환자와 증상이 경미하여 치료를 바로 실시하지 않아도 되는 환자를 구별해야 하며, 항생제 치료를 시작할 시에는 치료에 따른 환자의 독성을 고려하여 결정하여야 한다.
- [0006] 그러나 현재 치료를 시작하게 되어도 치료의 성공률은 앞서 언급했다시피 보장할 수 없으며 치료가 성공했다 하더라도 MAC 감염 폐 질환이 재발하게 될 확률도 약 50%에 육박한다. 그래서 치료를 실시한다는 것에 대해 임상 의사 및 환자들의 시간 및 비용이 불필요하게 소모되는 상황이 발생할 가능성이 존재하게 된다. 따라서 무작정 치료를 감행하기보다는 MAC 감염 폐 질환 환자의 특정 바이오마커를 통해 미리 치료 효율을 가늠할 수 있는 척도가 현실적으로 필요한 상황이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명의 일 목적은 비결핵 항산균 감염증의 치료 반응성을 예측하기 위한 바이오 마커를 제공하고자 한다.
- [0008] 본 발명의 다른 목적은 비결핵 항산균 감염증의 치료 반응성을 예측하는 방법을 제공하고자 한다.
- [0009] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 백혈구(white blood cell; WBC), 혈소판(platelet), 호중구(neutrophil), 림프구(lymphocyte) 및 단핵구(monocyte)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는, 비결핵 항산균 감염증의 치료 반응성을 예측하기 위한 바이오 마커에 관한 것이다.
- [0011] 본 발명에서 상기 "바이오 마커"란 몸속 세포나 혈관, 단백질, DNA 등을 이용해 몸 안의 변화를 알아낼 수 있는

생물 표지자로, 미국 국립보건원(NIH)은 상기 바이오 마커란 정상적인 생물학적 과정, 질병 진행 상황, 치료 방법에 대한 약물의 반응성을 객관적으로 측정하고 평가할 수 있는 지표라고 정의하였다.

- [0012] 본 발명에서 상기 비결핵 항산균 감염증은 비결핵 항산균의 감염에 의해 나타나는 모든 임상적 증상을 포함하는 것으로, 상기 감염증은 폐 질환, 림프절염, 피부·연조직·골감염증 또는 파종성 질환 등을 포함할 수 있고, 그 외에 기침, 만성 피로감, 전신 쇠약감, 호흡 곤란, 흉부 불쾌감, 또는 객혈 등을 포함할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0013] 본 발명에서 상기 비결핵 항산균은 결핵균종(*mycobacterium complex*)과 나병균(*M. leprae*)를 제외한 다른 모든 마이코박테리아를 지칭 하는 것으로, 예를 들면, 마이코박테리움 아비움 복합체(*Mycobacterium avium complex*), 마이코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*), 마이코박테리움 인트라셀룰레어(*Mycobacterium Intracellulare*), 마이코박테리움 키메라(*Mycobacterium chimaera*), 마이코박테리움 스크로풀라세움(*Mycobacterium Scrofulaceum*), 마이코박테리움 압세수스(*Mycobacterium abscessus*), 마이코박테리움 마실리엔스(*Mycobacterium massiliense*), 마이코박테리움 켈로네(*Mycobacterium chelonae*), 마이코박테리움 폴투이텀(*Mycobacterium fortuitum*), 마이코박테리움 페레그리눔(*Mycobacterium peregrinum*), 마이코박테리움 울세란스(*Mycobacterium ulcerans*), 마이코박테리움 마리눔(*Mycobacterium marinum*), 마이코박테리움 칸사시(*Mycobacterium kansasii*), 마이코박테리움 제네반스(*Mycobacterium Genevans*), 마이코박테리움 시미에(*Mycobacterium simiae*), 마이코박테리움 테레(*Mycobacterium terrae*), 마이코박테리움 논크로모제니쿰(*Mycobacterium nonchromogenicum*), 마이코박테리움 셀라툼(*Mycobacterium celatum*), 마이코박테리움 고르도네(*Mycobacterium gordonae*), 마이코박테리움 스줄가이(*Mycobacterium szulgai*), 마이코박테리움 뮤코제니쿰(*Mycobacterium mucogenicum*), 마이코박테리움 아우바그넨스(*Mycobacterium aubagnens*) 및 마이코박테리움 볼레티이(*Mycobacterium bolletii*)로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 아니한다.
- [0014] 본 발명에서 상기 "마이코박테리움 아비움 복합체(*Mycobacterium avium complex*)"는 마이코박테리움 인트라셀룰레어(*Mycobacterium Intracellulare*), 마이코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*) 및 마이코박테리움 키메라(*Mycobacterium chimaera*)를 포함하는 마이코박테리아 그룹에 해당한다.
- [0015] 본 발명에서 상기 "호중구(neutrophil)"는 분절형 호중구(segmented neutrophil) 또는 띠형 호중구(banded neutrophil)일 수 있고 특별히 제한하지 않으나, 바람직하게는 분절형 호중구일 수 있다.
- [0016] 본 발명에서 목적하는 개체의 생물학적 시료 내에 포함된 백혈구, 혈소판, 호중구, 림프구 및 단핵구로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 존재 수준을 측정할 수 있다.
- [0017] 본 발명에서 상기 "목적하는 개체"란 상기 비결핵 항산균에 의한 감염 여부가 불확실한 개체로, 감염 가능성이 높은 개체를 의미한다.
- [0018] 본 발명에서 상기 "생물학적 시료"는 개체로부터 얻어지거나 개체로부터 유래된 임의의 물질, 생물학적 체액, 조직 또는 세포를 의미하는 것으로, 예를 들면, 전혈(whole blood), 혈장(plasma), 혈청(serum), 객담(sputum), 눈물(tears), 점액(mucus), 세비액(nasal washes), 비강 흡인물(nasal aspirate), 호흡(breath), 소변(urine), 정액(semen), 침(saliva), 복강 세척액(peritoneal washings), 복수(ascites), 낭종액(cystic fluid), 뇌척수막 액(meningeal fluid), 양수(amniotic fluid), 선액(glandular fluid), 췌장액(pancreatic fluid), 림프액(lymph fluid), 흉수(pleural fluid), 유두 흡인물(nipple aspirate), 기관지 흡인물(bronchial aspirate), 활액(synovial fluid), 관절 흡인물(joint aspirate), 기관 분비물(organ secretions), 세포(cell), 세포 추출물(cell extract) 또는 뇌척수액(cerebrospinal fluid)을 포함할 수 있지만, 바람직하게는 발병 가능성이 높은 환자의 피부를 절개하지 않고 중공침 등을 생체 내 기관에 자입하여 병리조직학적 검사용으로 채취한 액체 생검으로 특히는 전혈일 수 있다.
- [0019] 본 발명에서 상기 생물학적 시료는, 목적하는 개체에 대한 비결핵 항산균 감염증의 치료가 개시되기 전, 개시 시점 또는 개시된 후 시점에서 상기 목적하는 개체로부터 분리된 것일 수 있다.
- [0020] 또한, 본 발명에서 상기 생물학적 시료는, 목적하는 개체에 대한 비결핵 항산균 감염증의 치료가 개시되기 전, 개시 시점, 개시된 후 3개월이 경과한 시점, 개시된 후 6개월이 경과한 시점, 또는 개시된 후 12개월이 경과한 시점에서, 상기 목적하는 개체로부터 분리된 것일 수 있다.
- [0021] 본 발명의 바람직한 일 예시로서, 상기 바이오 마커는 백혈구, 혈소판, 호중구, 림프구 및 단핵구로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것으로, 비결핵 항산균 감염증의 치료 반응성을 예측하는 데에 사용될 수

있다.

- [0022] 본 발명의 바람직한 일 예시로서, 상기 바이오 마커는 백혈구, 혈소판, 호중구 및 림프구로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상, 보다 바람직하게는 백혈구 및 림프구 중 적어도 하나를 포함하는 것으로, 마이코박테리움 아비움 복합체(Mycobacterium avium complex; MAC) 감염증의 치료 반응성을 예측하는 데에 사용될 수 있다.
- [0023] 본 발명의 바람직한 일 예시로서, 상기 바이오 마커는 백혈구, 호중구, 림프구 및 단핵구로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상, 보다 바람직하게는 호중구 및 림프구 중 적어도 하나를 포함하는 것으로, 비결핵 항산균 감염증의 치료 개시 후 1달 이내의 치료 반응성, 즉 균음전을 예측하는 데에 사용될 수 있다.
- [0024] 본 발명의 바람직한 일 예시로서, 상기 바이오 마커는 백혈구, 혈소판, 호중구 및 림프구로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것으로, 상엽 섬유공동형(upper lobe fibrocavitary form; UC) 비결핵 항산균 감염증의 치료 반응성을 예측하는 데에 사용될 수 있다.
- [0025] 본 발명의 바람직한 일 예시로서, 상기 바이오 마커는 백혈구, 혈소판 및 림프구로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것으로, 마이코박테리움 아비움(Mycobacterium avium)에 의한 상엽 섬유공동형(UC) 감염증의 치료 반응성을 예측하는 데에 사용될 수 있다.
- [0026] 본 발명에서 "균음전"이란 비결핵 항산균이 양성에서 음성으로 전환됐다는 뜻으로, 감염 위험이 없다는 것을 의미한다.
- [0028] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 목적하는 개체의 생물학적 시료 내에 포함된 백혈구(white blood cell; WBC), 혈소판(platelet), 호중구(neutrophil), 림프구(lymphocyte) 및 단핵구(monocyte)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 존재 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 비결핵 항산균 감염증의 치료 반응성을 예측하는 방법에 관한 것이다.
- [0029] 본 발명에서 상기 비결핵 항산균 감염증은 비결핵 항산균의 감염에 의해 나타나는 모든 임상적 증상을 포함하는 것으로, 상기 감염증은 폐 질환, 림프절염, 피부·연조직·골감염증 또는 파종성 질환 등을 포함할 수 있고, 그 외에 기침, 만성 피로감, 전신 쇠약감, 호흡 곤란, 흉부 불쾌감, 또는 객혈 등을 포함할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0030] 본 발명에서 상기 비결핵 항산균은 결핵균종(myco bacterium complex)과 나병균(M. leprae)를 제외한 다른 모든 마이코박테리아를 지칭 하는 것으로, 예를 들면, 마이코박테리움 아비움 복합체(Mycobacterium avium complex), 마이코박테리움 아비움(Mycobacterium avium), 마이코박테리움 인트라셀룰레어(Mycobacterium intracellulare), 마이코박테리움 키메라(Mycobacterium chimaera), 마이코박테리움 스크로ful라세움(Mycobacterium scrofulaceum), 마이코박테리움 압세수스(Mycobacterium abscessus), 마이코박테리움 마실리엔스(Mycobacterium massiliense), 마이코박테리움 켈로네(Mycobacterium chelonae), 마이코박테리움 폴투이텀(Mycobacterium fortuitum), 마이코박테리움 페레그리눔(Mycobacterium peregrinum), 마이코박테리움 울세란스(Mycobacterium ulcerans), 마이코박테리움 마리눔(Mycobacterium marinum), 마이코박테리움 칸사시(Mycobacterium kansasii), 마이코박테리움 제네반스(Mycobacterium Genevans), 마이코박테리움 시미에(Mycobacterium simiae), 마이코박테리움 테레(Mycobacterium terrae), 마이코박테리움 논크로모제니쿰(Mycobacterium nonchromogenicum), 마이코박테리움 셀라툼(Mycobacterium celatum), 마이코박테리움 고르도네(Mycobacterium gordonae), 마이코박테리움 스줄가이(Mycobacterium szulgai), 마이코박테리움 뮤코제니쿰(Mycobacterium mucogenicum), 마이코박테리움 아우바그넨스(Mycobacterium aubagnens) 및 마이코박테리움 볼레티(Mycobacterium bolletii)로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 아니한다.
- [0031] 본 발명에서 상기 "호중구(neutrophil)"는 분절형 호중구(segmented neutrophil) 또는 띠형 호중구(banded neutrophil)일 수 있고 특별히 제한하지 않으나, 바람직하게는 분절형 호중구일 수 있다.
- [0032] 본 발명에서 목적하는 개체의 생물학적 시료 내에 포함된 백혈구, 혈소판, 호중구, 림프구 및 단핵구로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 존재 수준을 측정할 수 있다.
- [0033] 본 발명에서 상기 "목적하는 개체"란 상기 비결핵 항산균에 의한 감염 여부가 불확실한 개체로, 감염 가능성이 높은 개체를 의미한다.
- [0034] 본 발명에서 상기 "생물학적 시료"는 개체로부터 얻어지거나 개체로부터 유래된 임의의 물질, 생물학적 체액, 조직 또는 세포를 의미하는 것으로, 예를 들면, 전혈(whole blood), 혈장(plasma), 혈청(serum), 객담

(sputum), 눈물(tears), 점액(mucus), 세비액(nasal washes), 비강 흡인물(nasal aspirate), 호흡(breath), 소변(urine), 정액(semen), 침(saliva), 복강 세척액(peritoneal washings), 복수(ascites), 낭종액(cystic fluid), 뇌척수막 액(meningeal fluid), 양수(amniotic fluid), 선액(glandular fluid), 췌장액(pancreatic fluid), 림프액(lymph fluid), 흉수(pleural fluid), 유두 흡인물(nipple aspirate), 기관지 흡인물(bronchial aspirate), 활액(synovial fluid), 관절 흡인물(joint aspirate), 기관 분비물(organ secretions), 세포(cell), 세포 추출물(cell extract) 또는 뇌척수액(cerebrospinal fluid)을 포함할 수 있지만, 바람직하게는 발병 가능성이 높은 환자의 피부를 절개하지 않고 중공침 등을 생체 내 기관에 자입하여 병리조직학적 검사용으로 채취한 액체 생검으로 특히는 전혈일 수 있다.

[0035] 본 발명에서 상기 생물학적 시료는, 목적하는 개체에 대한 비결핵 항산균 감염증의 치료가 개시되기 전, 개시 시점 또는 개시된 후 시점에서 상기 목적하는 개체로부터 분리된 것일 수 있다.

[0036] 또한, 본 발명에서 상기 생물학적 시료는, 목적하는 개체에 대한 비결핵 항산균 감염증의 치료가 개시되기 전, 개시 시점, 개시된 후 3개월이 경과한 시점, 개시된 후 6개월이 경과한 시점, 또는 개시된 후 12개월이 경과한 시점에서, 상기 목적하는 개체로부터 분리된 것일 수 있다.

[0037] 본 발명에서 상기 "존재 수준"은 상기 생물학적 시료 내에 백혈구, 혈소판, 호중구, 림프구 또는 단핵구가 차지하는 양으로 부피(예, μl)로 나타내어 지거나, 혹은 총 세포수 대비 해당 세포가 차지하는 비율(%)로 나타낼 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 다만, 상기 백혈구 및 혈소판의 존재 수준은 부피로 나타낼 수 있고, 상기 호중구, 림프구 및 단핵구의 존재 수준은 비율로 나타낼 수 있다.

[0038] 본 발명에서 상기 생물학적 시료 내에 백혈구, 혈소판, 호중구, 림프구 또는 단핵구의 존재 수준을 측정하는 방법은 특별히 제한하지 않으나, 예를 들면, 혈구계(hemocytometer), 혈구 분석기(hematology analyzer)를 이용하거나, 유세포 분석(flow cytometry) 방법 또는 전기저항의 변화를 측정하는 전기 임피던스(electric impedance) 방법에 의해 자동혈구분석기를 이용하여 측정될 수 있다.

[0039] 본 발명의 바람직한 일 예시로서, 상기 목적하는 개체에서 분리된 생물학적 시료에서 측정된 백혈구, 혈소판, 호중구 및 단핵구로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 존재 수준이 대조군에 비하여 감소되거나, 림프구의 존재 수준이 대조군에 비하여 증가된 경우, 보다 바람직하게는 백혈구, 혈소판 및 호중구로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 존재 수준이 대조군에 비하여 감소되거나, 림프구의 존재 수준이 대조군에 비하여 증가된 경우, 더욱 바람직하게는 백혈구의 존재 수준이 대조군에 비해 감소되거나 림프구의 존재 수준이 대조군에 비하여 증가된 경우 치료 반응성이 높을 것으로 예측할 수 있다. 여기서, 상기 백혈구의 존재 수준은 치료 개시 후 3개월 이상 경과하였을 때 채취한 시료에서 측정되는 것이 바람직하고, 상기 혈소판의 존재 수준은 치료 개시 후 12개월 이상 경과하였을 때 채취한 시료에서 측정되는 것이 바람직하며, 상기 호중구의 존재 수준은 치료 개시 후 3개월 이상 경과하였을 때 채취한 시료에서 측정되는 것이 바람직하고, 상기 단핵구의 존재 수준은 치료 개시 전 또는 치료 개시 시점에서 채취한 시료에서 측정되는 것이 바람직하며, 상기 림프구의 존재 수준을 측정하기 위한 시료의 채취 시점은 특별히 제한하지 않는다.

[0040] 본 발명의 바람직한 일 예시로서, 상기 목적하는 개체에서 분리된 생물학적 시료에서 측정된 백혈구, 혈소판 및 호중구로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 존재 수준이 대조군에 비하여 감소되거나, 림프구의 존재 수준이 대조군에 비하여 증가된 경우, 보다 바람직하게는 백혈구의 존재 수준이 대조군에 비해 감소되거나 림프구의 존재 수준이 대조군에 비하여 증가된 경우 마이코박테리움 아비움 복합체(Mycobacterium avium complex)에 의한 감염증의 치료 반응성이 높을 것으로 예측할 수 있다. 여기서, 상기 백혈구의 존재 수준은 치료 개시 후 3개월 이상 경과하였을 때 채취한 시료에서 측정되는 것이 바람직하고, 상기 혈소판의 존재 수준은 치료 개시 후 12개월 이상 경과하였을 때 채취한 시료에서 측정되는 것이 바람직하며, 상기 호중구의 존재 수준은 치료 개시 후 3개월 이상 경과하였을 때 채취한 시료에서 측정되는 것이 바람직하고, 상기 림프구의 존재 수준을 측정하기 위한 시료의 채취 시점은 특별히 제한하지 않는다.

[0041] 본 발명의 바람직한 일 예시로서, 상기 목적하는 개체에서 분리된 생물학적 시료에서 측정된 백혈구, 호중구 및 단핵구로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 존재 수준이 대조군에 비하여 감소되거나, 림프구의 존재 수준이 대조군에 비하여 증가된 경우, 보다 바람직하게는 호중구의 존재 수준이 대조군에 비하여 감소되거나, 림프구의 존재 수준이 대조군에 비하여 증가된 경우 치료 개시 후 1달 이내의 치료 반응성이 높을 것으로 예측할 수 있고, 더욱 바람직하게는 치료 개시 후 1달 이내에 균음전을 예측할 수 있다. 여기서, 상기 백혈구의 존재 수준은 치료 개시 후 3개월 이상 경과하였을 때 채취한 시료에서 측정되는 것이 바람직하고, 상기 호중구는 치료 개시 후 3개월 이상 경과하였을 때 채취한 시료에서 측정되는 것이 바람직하며, 상기 단핵구는 치료 개시 전 또는

치료 개시 시점에 채취한 시료에서 측정되는 것이 바람직하고, 상기 림프구의 존재 수준을 측정하기 위한 시료의 채취 시점은 특별히 제한하지 않는다.

[0042] 본 발명의 바람직한 일 예시로서, 상기 목적하는 개체에서 분리된 생물학적 시료에서 측정된 백혈구, 혈소판 및 호중구로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 존재 수준이 대조군에 비하여 감소되거나, 림프구의 존재 수준이 대조군에 비하여 증가된 경우 상엽 섬유공동형(UC) 비결핵 항산균 감염증의 치료 반응성이 높을 것으로 예측할 수 있다. 여기서, 상기 호중구 및 림프구는 치료 개시 후 3개월 이상 경과하였을 때 채취한 시료에서 측정되는 것이 바람직하고, 상기 백혈구 및 혈소판의 존재 수준을 측정하기 위한 시료의 채취 시점은 특별히 제한하지 않는다.

[0043] 본 발명의 바람직한 일 예시로서, 상기 목적하는 개체에서 분리된 생물학적 시료에서 측정된 백혈구 및 혈소판 중 적어도 하나의 존재 수준이 대조군에 비하여 감소되거나, 림프구의 존재 수준이 대조군에 비하여 증가된 경우 마이크로박테리움 아비움(Mycrobacterium avium)에 의한 상엽 섬유공동형(UC) 감염증의 치료 반응성이 높을 것으로 예측할 수 있다. 여기서, 상기 백혈구, 혈소판 및 림프구의 존재 수준을 측정하기 위한 시료의 채취 시점은 특별히 제한하지 않는다.

[0044] 본 발명에서 상기 "대조군"이란 비결핵 항산균이 감염되지 않은 정상 대조군이거나, 치료 반응성이 나쁘거나 혹은 치료가 실패한 비결핵 항산균이 감염증 환자의 모집단의 중앙값(해당 환자의 평균값)일 수 있다.

[0045] 본 발명에서 상기 "비결핵 항산균 감염증의 치료"란 비결핵 항산균 감염증이 호전되거나 이롭게 되도록, 혹은 상기 항산균의 활성을 억제하거나 사멸하거나 균유전화 되도록 목적하는 개체에게 경구 또는 비경구로 약물을 투여하는 일체의 행위를 의미한다.

[0046] 이처럼, 본 발명은 비결핵 항산균 감염증에 대한 치료 반응성을 정밀하게 예측함으로써 환자 개개인마다의 치료 효과를 미리 기대할 수 있으며, 치료가 효과적으로 잘 일어나는 방향으로의 보조 치료요법을 감행할 수 있도록 한다.

발명의 효과

[0047] 본 발명에서는 비결핵 항산균 감염증 환자로부터 채취한 시료에서 백혈구, 혈소판, 호중구, 림프구 및 단핵구로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 존재 수준을 측정하여 환자 개개인마다의 치료 효과를 미리 기대할 수 있으며, 그에 따라 환자가 향후 적절한 치료를 계획할 수 있어 국민 건강 수준을 보다 드높일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0048] 도 1은 실시예 2에서 마이크로박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 중 치료가 성공한 환자군(Success)과 치료가 되지 못한 환자군(Failure)에 있어서, 치료 개시 시점(T0), 치료 개시 후 3개월 경과 시점(T3) 및 치료 개시 후 12개월 경과한 시점(T12)에 혈액 시료를 채취한 뒤 상기 시료 내 백혈구(WBC)의 존재 수준(μ l)을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 2는 실시예 2에서 마이크로박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 중 치료가 성공한 환자군(Success)과 치료가 되지 못한 환자군(Failure)에 있어서, 치료 개시 시점(T0), 치료 개시 후 3개월 경과 시점(T3) 및 치료 개시 후 12개월 경과한 시점(T12)에 혈액 시료를 채취한 뒤 상기 시료 내 혈소판(Platelet)의 존재 수준(μ l)을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 3은 실시예 2에서 마이크로박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 중 치료가 성공한 환자군(Success)과 치료가 되지 못한 환자군(Failure)에 있어서, 치료 개시 시점(T0), 치료 개시 후 3개월 경과 시점(T3) 및 치료 개시 후 12개월 경과한 시점(T12)에 혈액 시료를 채취한 뒤 상기 시료 내 호중구(Neutrophil)의 존재 수준(%)을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 4는 실시예 2에서 마이크로박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 중 치료가 성공한 환자군(Success)과 치료가 되지 못한 환자군(Failure)에 있어서, 치료 개시 시점(T0), 치료 개시 후 3개월 경과 시점(T3) 및 치료 개시 후 12개월 경과한 시점(T12)에 혈액 시료를 채취한 뒤 상기 시료 내 림프구(Lymphocyte)의 존재 수준(%)을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 5는 실시예 2에서 마이크로박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 중 치료가 성공한 환자군(Success)과 치료가 되지 못한 환자군(Failure)에 있어서, 치료 개시 시점(T0), 치료 개시 후 3개월 경과 시점(T3) 및 치료 개시 후 12개월 경과한 시점(T12)에 혈액 시료를 채취한 뒤 상기 시료 내 호산구(Eosinophil)의 존재 수

준(%)을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 6은 실시예 2에서 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 중 치료가 성공한 환자군(Success)과 치료가 되지 못한 환자군(Failure)에 있어서, 치료 개시 시점(T0), 치료 개시 후 3개월 경과 시점(T3) 및 치료 개시 후 12개월 경과한 시점(T12)에 혈액 시료를 채취한 뒤 상기 시료 내 호염구(Basophil)의 존재 수준(%)을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 7은 실시예 3에서 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 중 치료 개시 후 1달 이내에 치료가 성공한 환자군(30)과 치료가 되지 못한 환자군(Failure)에 있어서, 치료 개시 시점(T0), 치료 개시 후 3개월 경과 시점(T3) 및 치료 개시 후 12개월 경과한 시점(T12)에 혈액 시료를 채취한 뒤 상기 시료 내 백혈구(WBC)의 존재 수준(μl)을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 8은 실시예 3에서 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 중 치료 개시 후 1달 이내에 치료가 성공한 환자군(30)과 치료가 되지 못한 환자군(Failure)에 있어서, 치료 개시 시점(T0), 치료 개시 후 3개월 경과 시점(T3) 및 치료 개시 후 12개월 경과한 시점(T12)에 혈액 시료를 채취한 뒤 상기 시료 내 호중구(Neutrophil)의 존재 수준(%)을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 9는 실시예 3에서 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 중 치료 개시 후 1달 이내에 치료가 성공한 환자군(30)과 치료가 되지 못한 환자군(Failure)에 있어서, 치료 개시 시점(T0), 치료 개시 후 3개월 경과 시점(T3) 및 치료 개시 후 12개월 경과한 시점(T12)에 혈액 시료를 채취한 뒤 상기 시료 내 림프구(Lymphocyte)의 존재 수준(%)을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 10은 실시예 3에서 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 중 치료 개시 후 1달 이내에 치료가 성공한 환자군(30)과 치료가 되지 못한 환자군(Failure)에 있어서, 치료 개시 시점(T0), 치료 개시 후 3개월 경과 시점(T3) 및 치료 개시 후 12개월 경과한 시점(T12)에 혈액 시료를 채취한 뒤 상기 시료 내 단핵구(Monocyte)의 존재 수준(%)을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 11은 실시예 4에서 결절 기관지확장증형(NB) 또는 상엽 섬유공동형(UC)의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 중 치료가 성공한 환자군(Success)과 치료가 되지 못한 환자군(Failure)에 있어서, 치료 개시 시점(T0), 치료 개시 후 3개월 경과 시점(T3) 및 치료 개시 후 12개월 경과한 시점(T12)에 혈액 시료를 채취한 뒤 상기 시료 내 백혈구(WBC)의 존재 수준(μl)을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 12는 실시예 4에서 결절 기관지확장증형(NB) 또는 상엽 섬유공동형(UC)의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 중 치료가 성공한 환자군(Success)과 치료가 되지 못한 환자군(Failure)에 있어서, 치료 개시 시점(T0), 치료 개시 후 3개월 경과 시점(T3) 및 치료 개시 후 12개월 경과한 시점(T12)에 혈액 시료를 채취한 뒤 상기 시료 내 혈소판(Platelet)의 존재 수준(μl)을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 13은 실시예 4에서 결절 기관지확장증형(NB) 또는 상엽 섬유공동형(UC)의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 중 치료가 성공한 환자군(Success)과 치료가 되지 못한 환자군(Failure)에 있어서, 치료 개시 시점(T0), 치료 개시 후 3개월 경과 시점(T3) 및 치료 개시 후 12개월 경과한 시점(T12)에 혈액 시료를 채취한 뒤 상기 시료 내 호중구(Neutrophil)의 존재 수준(%)을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 14는 실시예 4에서 결절 기관지확장증형(NB) 또는 상엽 섬유공동형(UC)의 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환 환자 중 치료가 성공한 환자군(Success)과 치료가 되지 못한 환자군(Failure)에 있어서, 치료 개시 시점(T0), 치료 개시 후 3개월 경과 시점(T3) 및 치료 개시 후 12개월 경과한 시점(T12)에 혈액 시료를 채취한 뒤 상기 시료 내 림프구(Lymphocyte)의 존재 수준(%)을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 15는 실시예 5에서 결절 기관지확장증형(NB) 또는 상엽 섬유공동형(UC)의 마이코박테리움 아비움(M. avium) 또는 인트라셀룰러(M. intracellulare)에 의한 감염 폐 질환 환자 중 치료가 성공한 환자군(Success)과 치료가 되지 못한 환자군(Failure)에 있어서, 치료 개시 시점(T0), 치료 개시 후 3개월 경과 시점(T3) 및 치료 개시 후 12개월 경과한 시점(T12)에 혈액 시료를 채취한 뒤 상기 시료 내 백혈구(WBC)의 존재 수준(μl)을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 16은 실시예 5에서 결절 기관지확장증형(NB) 또는 상엽 섬유공동형(UC)의 마이코박테리움 아비움(M. avium) 또는 인트라셀룰러(M. intracellulare)에 의한 감염 폐 질환 환자 중 치료가 성공한 환자군(Success)과 치료가 되지 못한 환자군(Failure)에 있어서, 치료 개시 시점(T0), 치료 개시 후 3개월 경과 시점(T3) 및 치료 개시 후 12개월 경과한 시점(T12)에 혈액 시료를 채취한 뒤 상기 시료 내 혈소판(Platelet)의 존재 수준(μl)을 측정

한 결과를 나타낸 것이다.

도 17은 실시예 5에서 결절 기관지확장증형(NB) 또는 상엽 섬유공동형(UC)의 마이코박테리움 아비움(M. avium) 또는 인트라셀룰레어(M. intracellulare)에 의한 감염 폐 질환 환자 중 치료가 성공한 환자군(Success)과 치료가 되지 못한 환자군(Failure)에 있어서, 치료 개시 시점(T0), 치료 개시 후 3개월 경과 시점(T3) 및 치료 개시 후 12개월 경과한 시점(T12)에 혈액 시료를 채취한 뒤 상기 시료 내 림프구(Lymphocyte)의 존재 수준(%)을 측정 한 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

실시예

[실시예 1] 비결핵 항산균 감염증 환자의 카테고리 별 분류

본격적인 바이오 마커를 규명하기에 앞서, 서울특별시 소재 삼성서울병원에서 비결핵 항산균(NTM) 감염증 환자 145명을 하기의 기준에 따라 분류하였다.

1) 마이코박테리움 아비움 복합체(MAC) 감염 폐 질환의 형태에 따른 분류;

2) 치료 성공 및 실패에 따른 분류;

3) 감염된 MAC의 균종에 따른 분류;

1-1. 데이터베이스의 확립(1)

삼성서울병원에서 진단된 145명의 NTM 폐 질환 환자들의 데이터를 토대로 이하의 분석을 실시하였다. MAC 감염 폐 질환의 형태는 상엽 섬유공동형(UC) 및 결절 기관지확장증형(NB) 형태가 존재하였으며 치료 여부는 성공 및 실패, 그리고 균종은 마이코박테리움 인트라셀룰레어(M. intracellulare)와 마이코박테리움 아비움 복합체(M. avium complex)가 존재하였다. 분류 결과는 하기 표 1에 나타낸 바와 같다.

표 1

질환 타입 및 병인론	수(n)	
	치료 성공	치료 실패
결절 기관지확장증형(NB)	82	32
M. intracellulare	25	20
M. avium	57	12
상엽 섬유공동형(UC)	15	16
M. intracellulare	9	11
M. avium	6	5

상기 표 1에서 보는 바와 같이, NTM 폐 질환 환자 145명 중 NB 형태에 포함되는 환자는 총 114 명으로 집계되었고, 이 중 치료에 성공한 환자는 82명, 실패한 환자는 32명으로 분류되었다. 또한, 상기 NB 형태의 치료 성공 환자 중 25명은 M. intracellulare에 감염되었고, 57명의 경우 M. avium에 감염된 이력을 나타내고 있으며, NB 형태의 치료 실패 환자 중 20명은 M. intracellulare에 감염되었고, 12명은 M. avium에 감염된 이력을 나타내고 있다. 한편, UC 형태에 포함되는 환자는 총 31명으로 집계되고 있으며 이 중 치료에 성공한 환자는 15명, 실패한 환자는 16명으로 집계되었고, 이 중 치료에 성공한 환자는 9명, 실패한 환자는 11명으로 분류되었다. 상기 UC 형태의 치료 성공 환자 중 9명은 M. intracellulare에 감염되었고, 6명의 경우 M. avium에 감염된 이력을 나타내고 있고, UC 형태의 치료 실패 환자 중 11명은 M. intracellulare에 감염되었고, 5명의 경우 M. avium에 감염된 이력을 나타내고 있다.

1-2. 데이터베이스의 확립(2)

상기 삼성서울병원에서 진단된 145명의 NTM 폐 질환 환자들의 데이터를 토대로 MAC 감염 폐 질환의 형태를 상엽 섬유공동형(UC) 및 결절 기관지확장증형(NB) 형태에 따라 분류하고, 기간별 균음전 여부에 따라 분류하였다. 분류 결과는 하기 표 2에 나타낸 바와 같다.

표 2

질환 타입 및 병인론	수(n)	
	치료 성공	치료 성공
총 환자 수	114	31
박테리아 음성 < 1달	28	2
박테리아 음성 < 3달	35	3
박테리아 음성 > 3달	21	10
박테리아 음성 실패	30	16

[0068]

[0069]

상기 표 2에서 보는 바와 같이 NB 형태에 포함되는 총 환자 114명 중 균음전 효과가 나타난 시점이 1달 미만인 환자는 28명으로 분류되었고, 1달 이상 3달 미만인 환자는 35명으로 분류되었으며, 균음전 효과가 나타난 시점이 3달 이상인 환자는 21명으로 분류되었고, 균음전 효과가 나타나지 않은 환자는 30명으로 분류되었다. 한편, UC 형태에 포함되는 총 환자 31명 중 균음전 효과가 나타난 시점이 1달 미만인 환자는 2명으로 분류되었고, 균음전 효과가 나타난 시점이 1달 이상 3달 미만 환자는 3명으로 분류되었으며, 균음전 효과가 나타난 시점이 3달 이상인 환자는 10명으로 분류되었고, 균음전 효과가 나타나지 않은 환자는 16명으로 분류되었다.

[0071]

[실시예 2] MAC 감염 폐 질환 치료 성공 및 실패 여부에 따른 환자의 혈액 내 여러 세포의 구성 차이 조사

[0072]

상기 실시예 1에서 분류한 MAC 감염 폐 질환 환자에 있어서, 치료가 성공한 환자군과 치료가 되지 못한 환자군을 분류하여 서로 간에 혈액 내 차이를 보이는 세포 구성(population)을 조사하고, 특히 치료 채취 시점마다 통계 분석을 실시하였다.

[0074]

2-1. 일반 혈액 검사(Complete blood cell count analysis)

[0075]

서울특별시 소재 삼성서울병원에서 각 환자군 별로 치료 개시 시점(T_0), 치료 개시 후 3개월 경과한 시점(T_3), 치료 개시 후 12개월이 경과한 시점(T_{12})에 채취한 혈액 시료에 대하여 일반 혈액 검사(complete blood cell count analysis)를 진행하였으며, 분석에 사용된 장비는 Sysmex (Chuo-ku, Kobe, Japan)사의 XE-2100과 XN-9000이다. 분석 방법은 Sysmex사의 지침을 따라 진행되었고 분석된 세포의 종류로는 백혈구(white blood cell), 혈소판(platelet), 호중구(neutrophil), 호산구(eosinophil), 호염구(basophil), 림프구(lymphocyte) 및 단핵구(monocyte)에 해당한다.

[0077]

2-2. 통계학적 분석

[0078]

통계학적 분석에 사용된 프로그램은 GraphPad Software (La Jolla, CA, USA)사의 GraphPad Prism 6.0 버전이 사용되었으며 통계는 t -test 결과로 나타내었다. 그래프는 box-scatter 형식의 그래프로 나타내었고 p value의 경우 * > 0.05, ** > 0.01, *** > 0.001로 유의성을 표현하였다.

[0080]

2-3. 분석 결과

[0081]

그 결과, 도 1 내지 3에서 보는 바와 같이 백혈구, 혈소판 및 호중구의 경우 치료가 성공한 환자군이 치료가 실패한 환자군에 비하여 존재 수준이 낮게 유지되는 것을 확인할 수 있었고, 백혈구의 경우 치료 개시 후 3개월 이상 경과하였을 때, 혈소판은 치료 개시 후 12개월이 경과하였을 때, 호중구의 경우 치료 개시 후 3개월이 경과하였을 때 양 군에서 존재 수준의 차이가 두드러지는 것을 볼 수 있었다.

[0082]

반면, 도 4에서 보는 바와 같이 림프구는 치료가 성공한 환자 군이 치료가 실패한 환자군에 비하여 존재 수준이 높게 유지되는 것을 확인할 수 있었다.

[0083]

그런데 도 5 및 6에서 보는 바와 같이 호산구와 호염구의 경우 치료가 성공한 환자군과 치료가 실패한 환자군에서 존재 수준에 큰 차이가 없는 것을 확인할 수 있었다.

[0084]

이를 통하여 백혈구, 혈소판, 호중구 및 림프구, 특히는 백혈구와 림프구는 MAC 감염 폐 질환 환자에 대해 일반적인 치료의 성공 여부를 예측하기 위한 모니터링 바이오 마커로 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

[0086]

[실시예 3] MAC 감염 폐 질환의 초기 치료 성공 및 실패 여부에 따른 환자의 혈액 내 여러 세포의 구성 차이 조사

[0087]

상기 실시예 1에서 분류한 MAC 감염 폐 질환 환자에 있어서, 상기 실시예 2-1의 일반 혈액 검사를 통하여 MAC

감염 폐 질환을 겪었던 환자들 가운데 치료 개시 후 1달 이내에 균음전이 일어나는 환자군과 균음전이 나타나지 않는, 즉 치료가 실패한 환자군 간의 혈액 시료 내 세포 구성의 차이를 확인하였다.

[0089] 3-1. 통계학적 분석

[0090] 통계학적 분석에 사용된 프로그램은 GraphPad Software (La Jolla, CA, USA) 사의 GraphPad Prism 6.0 버전이 사용되었으며 통계는 t-test 결과로 나타내었다. 그래프는 box-scatter 형식의 그래프로 나타내었고 p value의 경우 * > 0.05, ** > 0.01, *** > 0.001 로 유의성을 표현하였다.

[0092] 3-2. 분석 결과

[0093] 그 결과, 도 7, 8 및 10에서 보는 바와 같이, 백혈구, 호중구 및 단핵구의 경우 치료가 성공한 환자 군이 치료가 실패한 환자군에 비하여 존재 수준이 낮게 유지되는 것을 확인할 수 있었고, 특히 백혈구의 경우 치료 개시 후 3개월이 경과하였을 때, 호중구의 경우 치료 개시 후 3개월 이상이 경과하였을 때, 단핵구의 경우 치료 개시 시점에서 양 군에서 존재 수준의 차이가 두드러지는 것을 볼 수 있었다.

[0094] 한편, 도 9에서 보는 바와 같이, 림프구의 경우 치료가 성공한 환자 군이 치료가 실패한 환자군에 비하여 존재 수준이 높게 유지되는 것을 확인할 수 있었고, 특히 림프구의 경우 치료 개시 후 3개월이 경과하였을 때 양 군에서 존재 수준의 차이가 두드러지는 것을 볼 수 있었다.

[0095] 이를 통하여 백혈구, 호중구, 림프구 및 단핵구, 특히는 상기 호중구와 림프구가 MAC 감염 폐 질환 환자에 대해 짧은 치료 기간 (치료 후 1달)만으로도 치료가 가능한 환자인지 아닌지를 평가할 수 있는 모니터링 바이오 마커로 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

[0097] [실시에 4] MAC 감염 폐 질환의 UC 및 NB 형태와, 치료 성공 및 실패 여부에 따른 환자의 혈액 내 여러 세포의 구성 차이 조사

[0098] 상기 실시예 1에서 분류한 MAC 감염 폐 질환 환자에 있어서, 상기 실시예 2-1의 일반 혈액 검사를 통하여 NB 형태와 UC 형태에서의 세포 구성의 차이를 확인하고, 각 형태에서 치료가 성공한 환자군과 치료가 되지 못한 환자군을 분류하여 서로 간에 혈액 내 유의성 있게 차이를 보이는 세포 구성(population)을 조사 하였다.

[0100] 4-1. 통계학적 분석

[0101] 통계학적 분석에 사용된 프로그램은 GraphPad Software (La Jolla, CA, USA) 사의 GraphPad Prism 6.0 버전이 사용되었으며 통계는 t-test 결과로 나타내었다. 그래프는 꺾은선 형식의 그래프로 나타내었고 p value의 경우 * > 0.05, ** > 0.01, *** > 0.001 로 유의성을 표현하였다.

[0103] 4-2. 분석 결과

[0104] 그 결과, 도 11 내지 13에서 보는 바와 같이, 백혈구, 혈소판 및 호중구의 경우 UC 형태의 NTM 폐 질환이 발병된 환자군에서 치료가 성공한 환자군이 치료가 실패한 환자군에 비하여 존재 수준이 낮게 유지되는 것을 확인할 수 있었으며, 상기 호중구의 경우 특히 치료 개시 후 3개월 이상이 경과하였을 때 양 군 간의 존재 수준의 차이가 두드러지는 것을 볼 수 있었다.

[0105] 한편, 도 14에서 보는 바와 같이, 림프구는 경우 UC 형태의 NTM 폐 질환이 발병된 환자군에서 치료가 성공한 환자군이 치료가 실패한 환자군에 비하여 존재 수준이 높게 유지되는 것을 확인할 수 있었으며, 치료 개시 후 3개월 이상이 경과하였을 때 양 군 간의 존재 수준의 차이가 두드러지는 것을 볼 수 있었다.

[0106] 이를 통하여 특히 백혈구, 혈소판, 호중구 및 림프구는 UC 형태의 NTM 폐 질환에서 치료 성공 여부를 예측할 수 있는 모니터링 바이오 마커로 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

[0108] [실시에 5] MAC 감염 폐 질환을 일으킨 감염 균종과, 치료 성공 및 실패 여부에 따른 환자의 혈액 내 여러 세포의 구성 차이 조사

[0109] 상기 실시예 1에서 분류한 MAC 감염 폐 질환 환자에 있어서, 상기 실시예 2-1의 일반 혈액 검사를 통하여 NTM 폐 질환을 유발시키는 대표적 두 MAC 균종인 M. avium과 M. intracellulare에서의 세포 구성의 차이를 확인하고, 각 형태에서 치료가 성공한 환자군과 치료가 되지 못한 환자군을 분류하여 서로 간에 혈액 내 유의성 있게 차이를 보이는 세포 구성(population)을 조사 하였다.

[0111] 5-1. 통계학적 분석

[0112] 통계학적 분석에 사용된 프로그램은 GraphPad Software (La Jolla, CA, USA) 사의 GraphPad Prism 6.0 버전이 사용되었으며 통계는 t-test 결과로 나타내었다. 그래프는 꺾은선 형식의 그래프로 나타내었고 p value의 경우 * > 0.05, ** > 0.01, *** > 0.001 로 유의성을 표현하였다.

[0114] 5-2. 분석 결과

[0115] 그 결과, 도 15 및 16에서 보는 바와 같이, 백혈구와 혈소판의 경우 M. avium에 감염되었고 UC 형태의 NTM 폐 질환이 발병된 환자군에서 치료가 성공한 환자 군이 치료가 실패한 환자군에 비하여 존재 수준이 낮게 유지되는 것을 확인할 수 있었다.

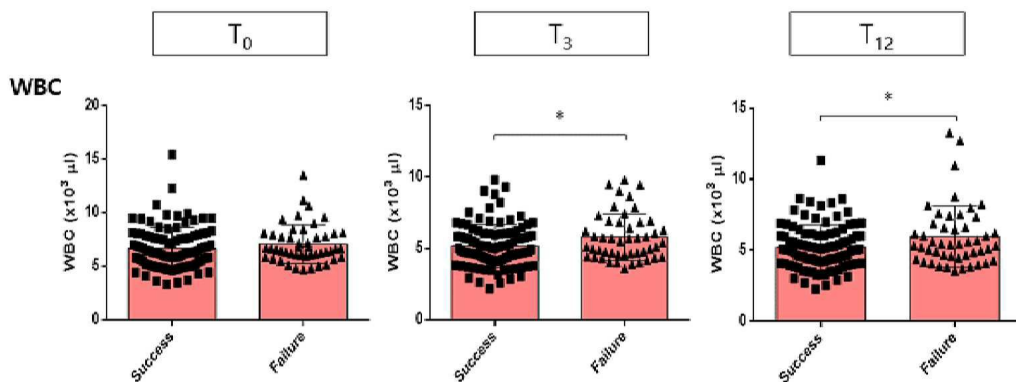
[0116] 한편, 도 17에서 보는 바와 같이 림프구는 경우 M. avium에 감염되었고 UC 형태의 NTM 폐 질환이 발병된 환자군에서 치료가 성공한 환자 군이 치료가 실패한 환자군에 비하여 존재 수준이 높게 유지되는 것을 확인할 수 있었다.

[0117] 이를 통하여 특히 백혈구, 혈소판 및 림프구는 M. avium에 감염되었으며, UC 형태의 NTM 폐 질환에서 치료 성공 여부를 예측할 수 있는 모니터링 바이오 마커로 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

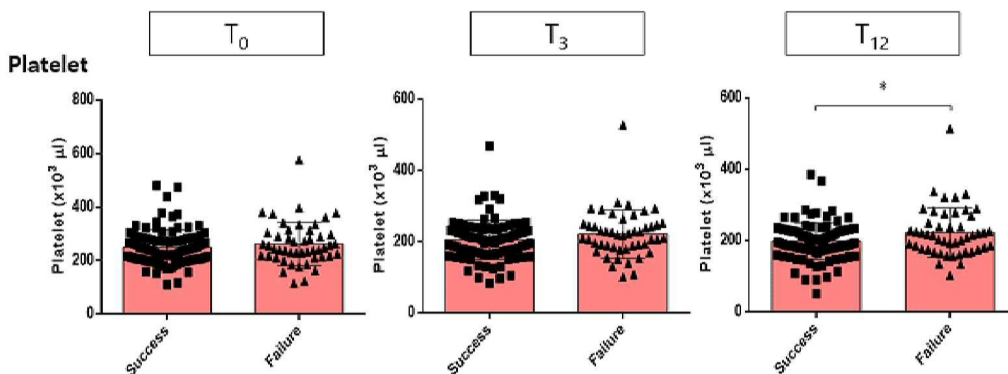
[0119] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

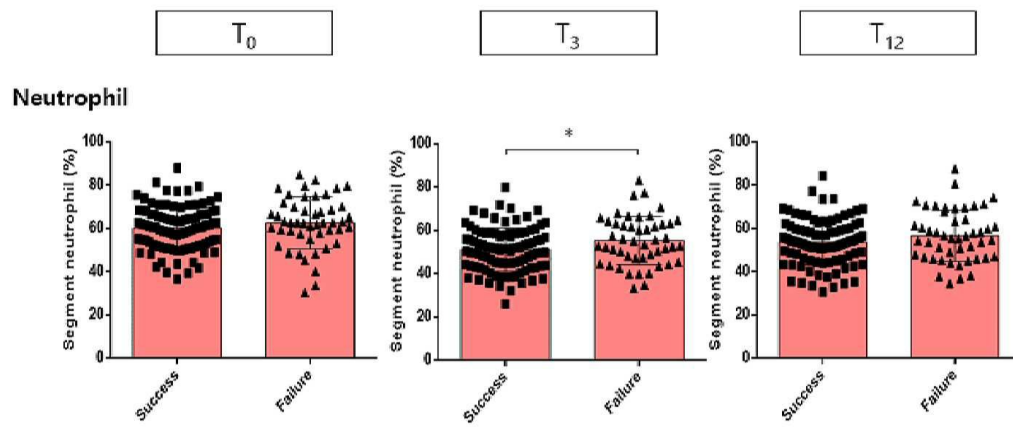
도면1



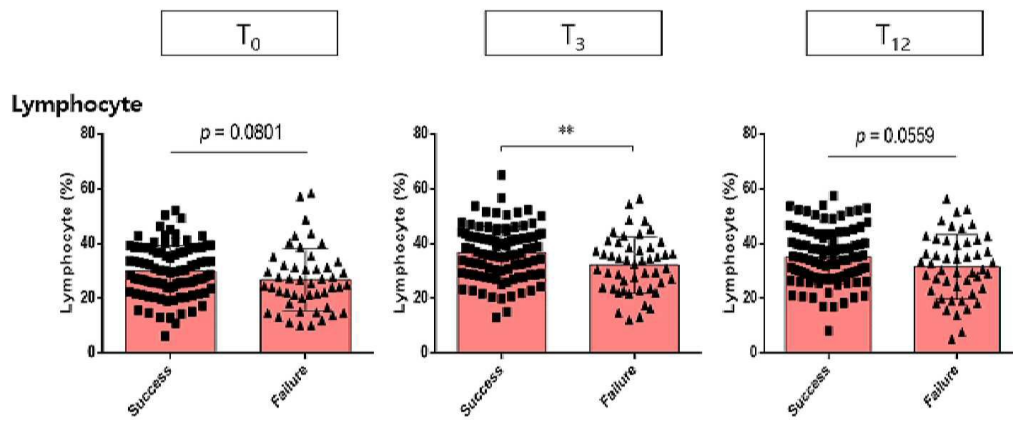
도면2



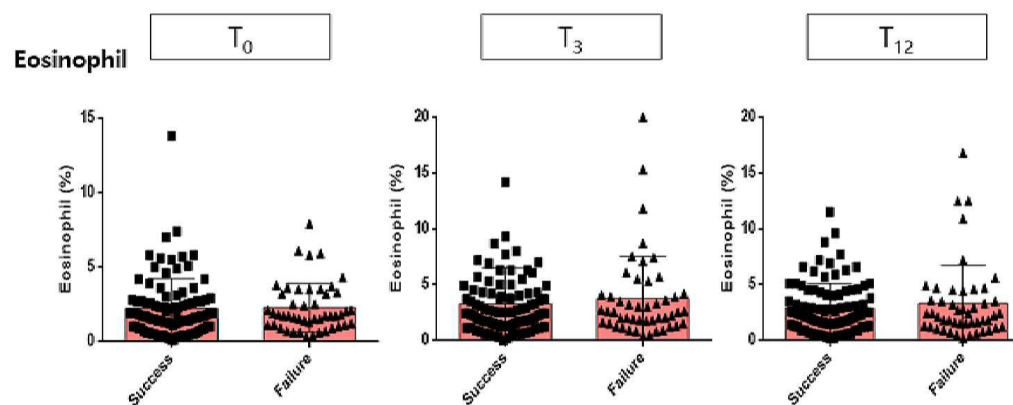
도면3



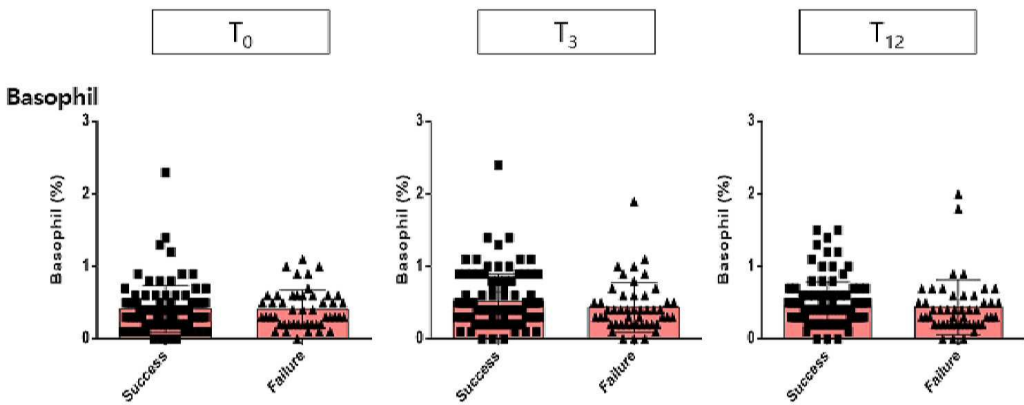
도면4



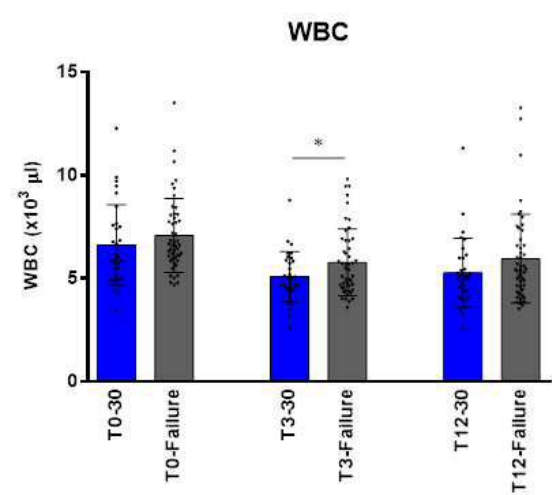
도면5



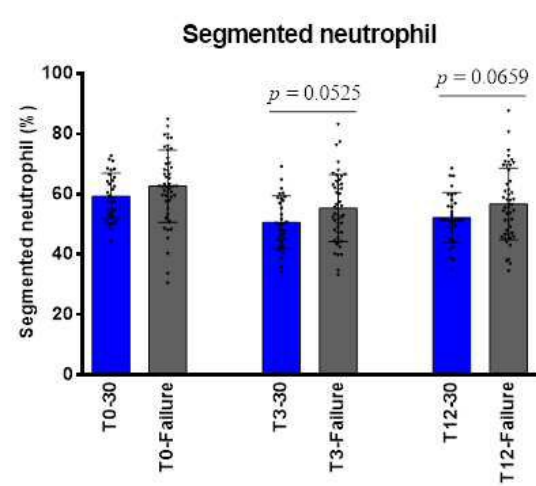
도면6



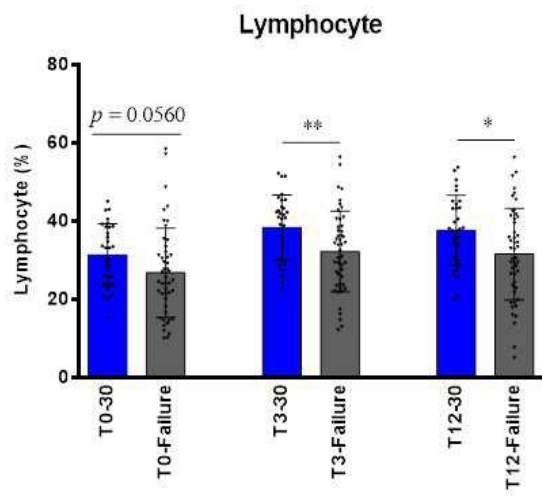
도면7



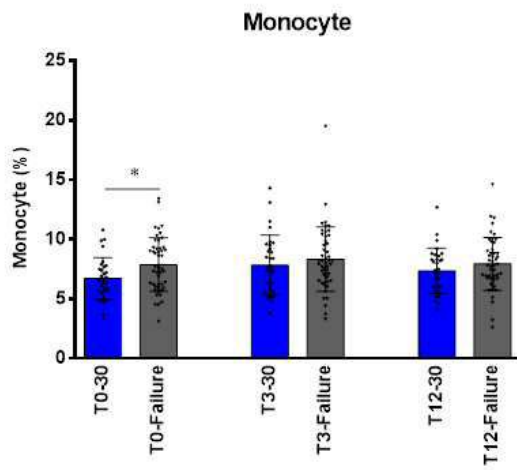
도면8



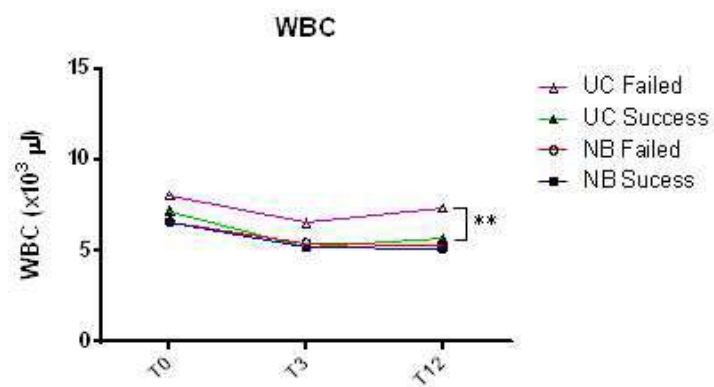
도면9



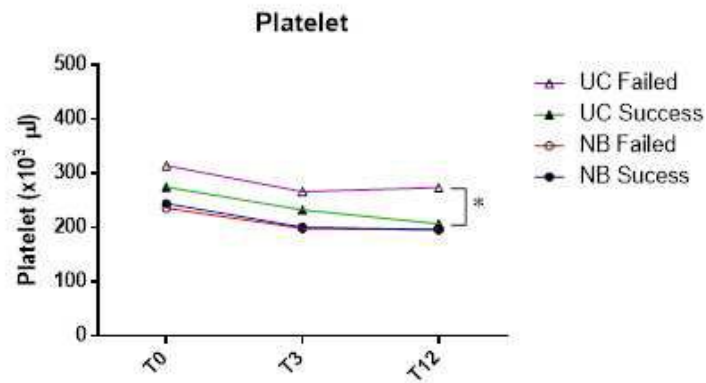
도면10



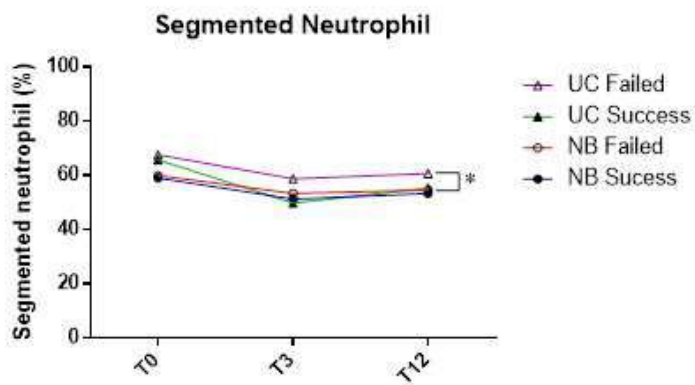
도면11



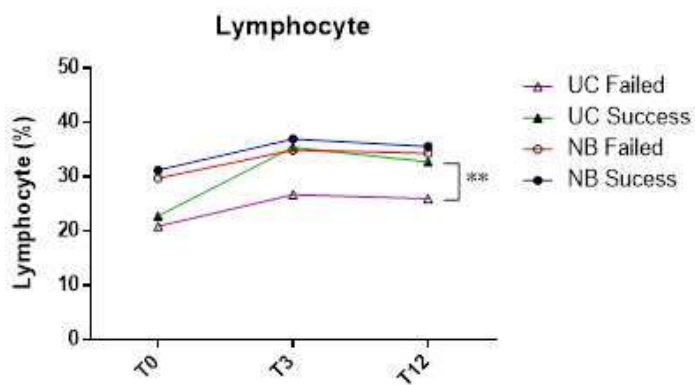
도면12



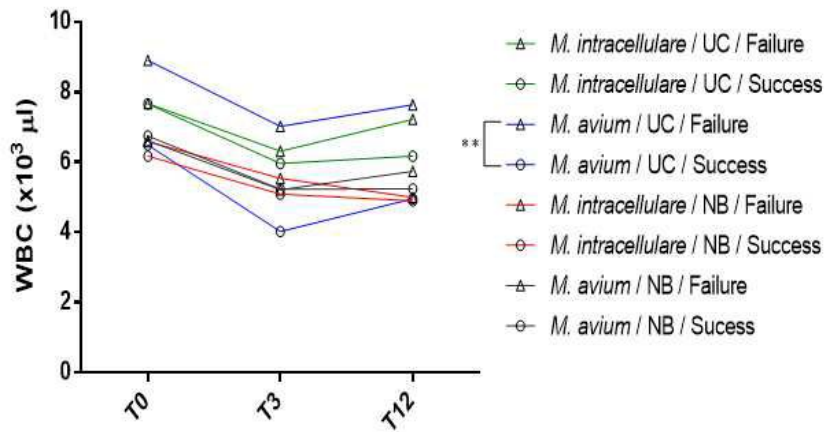
도면13



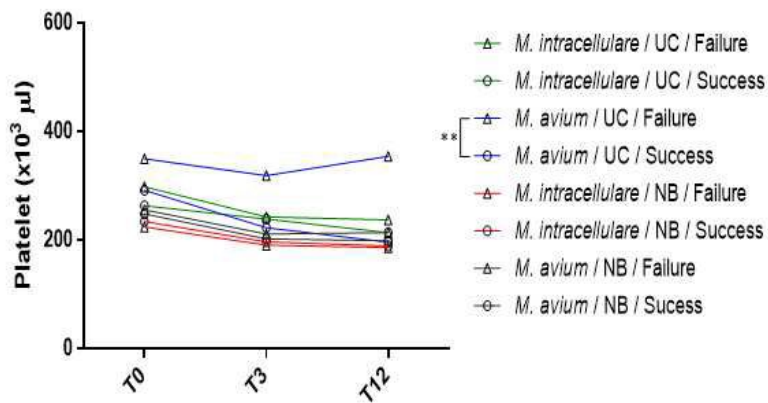
도면14



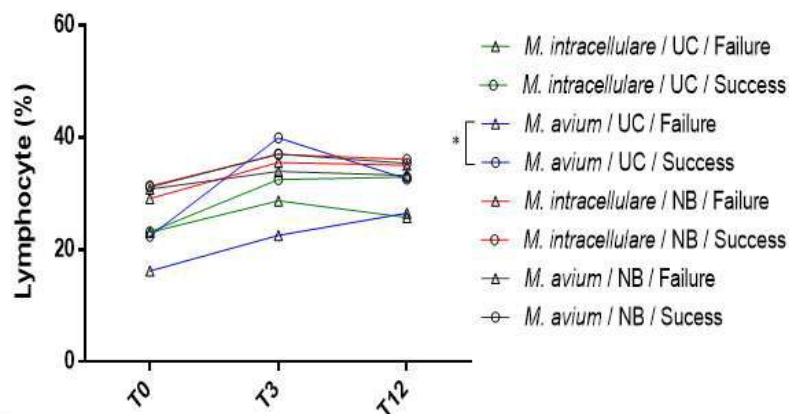
도면15



도면16



도면17



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 8

【변경전】

목적하는 개체의 생물학적 시료 내에 포함된 백혈구(white blood cell; WBC), 혈소판(platelet), 및 림프구(lymphocyte)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 존재 수준을 측정하는 단계를 포함하는 상열 섬유공동형

(upper lobe fibrocavitary form; UC) 비결핵 항산균 감염증의 치료 반응성을 예측하는 방법으로서,

상기 생물학적 시료는 목적하는 개체에 대한 비결핵 항산균 감염증의 치료가 개시된 시점(T0), 개시된 후 3개월이 경과한 시점(T3), 및 개시된 후 12개월이 경과한 시점(T12)에 개체로부터 분리된 것이고,

상기 예측은,

상기 비결핵 항산균의 마이코박테리움 인트라셀룰레어(Mycobacterium Intracellulare)인 경우,

측정된 백혈구가 T0에 비해 T3에서 감소되고, T3에 비해 T12에서 증가되면 상기 개체의 치료 반응성이 낮을 것으로 예측하거나,

측정된 혈소판이 T0에 비해 T3에서 감소되고, T3에 비해 T12에서 유지되면 상기 개체의 치료 반응성이 낮을 것으로 예측하거나,

측정된 림프구가 T0에 비해 T3에서 증가되고, T3에 비해 T12에서 감소되고 상기 개체의 치료 반응성이 낮을 것으로 예측하거나,

상기 비결핵 항산균이 마이코박테리움 아비움(Mycobacterium avium)인 경우,

측정된 백혈구가 T0에 비해 T3에서 감소되고, T3에 비해 T12에서 증가되면 상기 개체의 치료 반응성이 낮을 것으로 예측하거나,

측정된 혈소판이 T0에 비해 T3에서 감소되고, T3에 비해 T12에서 증가되면 상기 개체의 치료 반응성이 낮을 것으로 예측하거나,

측정된 림프구가 T0에 비해 T3에서 증가되고, T3에 비해 T12에서 증가되면 상기 개체의 치료 반응성이 낮을 것으로 예측하거나, 또는

측정된 림프구가 T0에 비해 T3에서 증가되고, T3에 비해 T12에서 감소되면 상기 개체의 치료 반응성이 높을 것으로 예측하는 것인, 방법.

【변경후】

목적하는 개체의 생물학적 시료 내에 포함된 백혈구(white blood cell; WBC), 혈소판(platelet), 및 림프구(lymphocyte)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 존재 수준을 측정하는 단계를 포함하는 상업 섬유공동형(upper lobe fibrocavitary form; UC) 비결핵 항산균 감염증의 치료 반응성을 예측하는 방법으로서,

상기 생물학적 시료는 목적하는 개체에 대한 비결핵 항산균 감염증의 치료가 개시된 시점(T0), 개시된 후 3개월이 경과한 시점(T3), 및 개시된 후 12개월이 경과한 시점(T12)에 개체로부터 분리된 것이고,

상기 예측은,

상기 비결핵 항산균이 마이코박테리움 인트라셀룰레어(Mycobacterium Intracellulare)인 경우,

측정된 백혈구가 T0에 비해 T3에서 감소되고, T3에 비해 T12에서 증가되면 상기 개체의 치료 반응성이 낮을 것으로 예측하거나,

측정된 혈소판이 T0에 비해 T3에서 감소되고, T3에 비해 T12에서 유지되면 상기 개체의 치료 반응성이 낮을 것으로 예측하거나,

측정된 림프구가 T0에 비해 T3에서 증가되고, T3에 비해 T12에서 감소되고 상기 개체의 치료 반응성이 낮을 것으로 예측하거나,

상기 비결핵 항산균이 마이코박테리움 아비움(Mycobacterium avium)인 경우,

측정된 백혈구가 T0에 비해 T3에서 감소되고, T3에 비해 T12에서 증가되면 상기 개체의 치료 반응성이 낮을 것으로 예측하거나,

측정된 혈소판이 T0에 비해 T3에서 감소되고, T3에 비해 T12에서 증가되면 상기 개체의 치료 반응성이 낮을 것으로 예측하거나,

측정된 림프구가 T0에 비해 T3에서 증가되고, T3에 비해 T12에서 증가되면 상기 개체의 치료 반응성이 낮을 것으로 예측하거나, 또는

측정된 림프구가 T0에 비해 T3에서 증가되고, T3에 비해 T12에서 감소되면 상기 개체의 치료 반응성이 높

을 것으로 예측하는 것인, 방법.