(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0146152
(43) 공개일자 2022년11월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G16H 50/50 (2018.01) *A61B 5/00* (2021.01)
A61B 5/145 (2006.01) *G16H 50/20* (2018.01)
G16H 50/70 (2018.01)
(52) CPC특허분류
G16H 50/50 (2018.01)
A61B 5/14532 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-0053060
(22) 출원일자 2021년04월23일
심사청구일자 2021년04월23일

(71) 출원인
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
(72) 발명자
김지현
서울특별시 강남구 압구정로 151, 126동 1102호(압구정동, 현대아파트)
(74) 대리인
특허법인인벤싱크

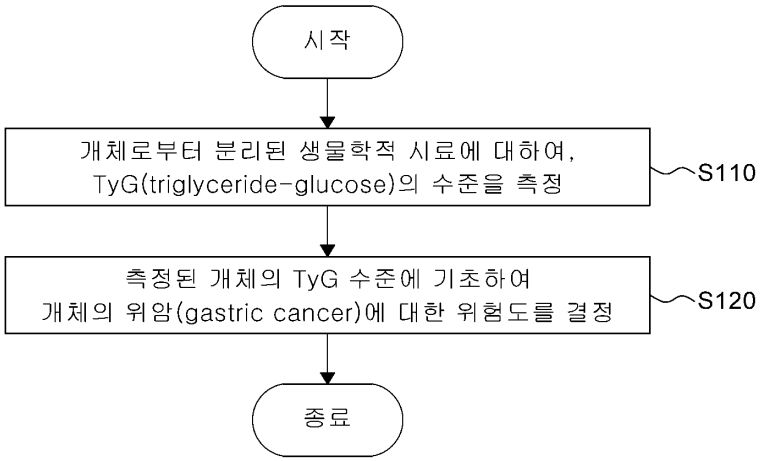
전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 **소화기 질환의 위험도 예측을 위한정보 제공 방법 및 이를 적용한 디바이스**

(57) 요 약

본 명세서에서는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에 대하여, TyG(triglyceride-glucose) 수준을 측정하는 단계, 및 측정된 개체의 TyG 수준에 기초하여 상기 개체의 위암(gastric cancer)에 대한 위험도를 결정하는 단계를 포함하는, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법 및 이에 기초한 디바이스를 제공한다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61B 5/4233 (2013.01)
A61B 5/4255 (2013.01)
A61B 5/7275 (2013.01)
G16H 50/20 (2018.01)
G16H 50/70 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

개체로부터 분리된 생물학적 시료에 대하여, TyG(triglyceride-glucose) 수준을 측정하는 단계, 및

측정된 상기 개체의 TyG 수준에 기초하여 상기 개체의 위암(gastric cancer)에 대한 위험도를 결정하는 단계를 포함하는, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 결정하는 단계는,

상기 개체의 TyG 수준을 미리 결정된 수준과 비교하여, 상기 개체의 위암에 대한 위험도를 결정하는 단계를 포함하는, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 결정하는 단계는,

상기 개체의 TyG 수준이 약 9.18 이상 내지 9.61 미만 중 적어도 하나인 경우,

상기 개체를 위암에 대한 위험군으로 결정하는 단계를 포함하는, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 4

제 2항에 있어서,

상기 결정하는 단계는,

상기 개체의 TyG 수준이 약 9.30 이상 내지 9.72 미만 중 적어도 하나인 경우,

상기 개체를 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD) 또는 미란성 위식도 역류 질환(erosive reflux disease)에 대한 위험군으로 결정하는 단계를 더 포함하는, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법..

청구항 5

제 2항에 있어서,

상기 결정하는 단계는,

상기 개체의 TyG 수준이 약 9.62 이상 내지 13.03 미만 중 적어도 하나인 경우,

상기 개체를 위암에 대한 고위험군으로 결정하는 단계를 포함하는, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 6

제 2항에 있어서,

상기 결정하는 단계는,

상기 개체의 TyG 수준이 약 9.72 이상 내지 13.52 미만 중 적어도 하나인 경우,

상기 개체를 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD) 또는 미란성 위식도 역류 질환

(erosive reflux disease)에 대한 고위험군으로 결정하는 단계를 더 포함하는, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 측정하는 단계는,

정상 대조군의 TyG 수준과 측정하는 단계를 더 포함하고, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 8

제 7항에 있어서,

상기 결정하는 단계는,

측정된 상기 개체의 TyG 수준이 상기 정상 대조군의 TyG 수준보다 높은 경우,

상기 개체를 상기 정상 대조군보다 상기 위암의 발병 위험도가 높은 것으로 결정하는 단계를 더 포함하는, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 9

제 7항에 있어서,

상기 결정하는 단계는,

측정된 상기 개체의 TyG 수준이 상기 정상 대조군의 TyG 수준보다 높은 경우,

상기 개체를 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD) 또는 미란성 위식도 역류 질환(erosive reflux disease, ERD)에 대하여 발병 위험도가 높은 것으로 결정하는 단계를 더 포함하는, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 10

제 1항에 있어서,

측정된 상기 개체의 TyG 수준을 상기 개체의 과거 TyG 수준과 비교하는 단계를 더 포함하고, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 11

제 10항에 있어서,

상기 결정하는 단계는,

측정된 상기 개체의 TyG 수준이 상기 과거 TyG 수준보다 증가되어 있는 경우,

상기 개체를 상기 위암의 발병 위험도가 높은 것으로 결정하는 단계를 더 포함하는, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 12

제 10항에 있어서,

결정하는 단계는,

측정된 상기 개체의 TyG 수준이 상기 과거 TyG 수준보다 증가되어 있는 경우,

상기 개체를 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD) 또는 미란성 위식도 역류 질환(erosive reflux disease)에 대하여 발병 위험도가 높은 것으로 결정하는 단계를 더 포함하는, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 13

제 10항에 있어서,

상기 비교하는 단계는,

측정된 상기 개체의 TyG 수준 및 상기 과거 TyG 수준에 기초하여, 상기 개체의 TyG 경향성 그래프를 도식화하는 단계;

도식화된 상기 그래프로부터 상기 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값을 산출하는 단계, 및

산출된 상기 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값을 정상 대조군의 TyG 수준에 대한 기울기 값과 비교하는 단계를 더 포함하는, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 14

제 13항에 있어서,

상기 결정하는 단계는,

상기 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값이 상기 정상 대조군의 TyG 수준에 대한 기울기 값보다 높을 경우,

상기 개체를 상기 개체를 상기 정상 대조군보다 상기 위암의 발병 위험도가 높은 것으로 결정하는 단계를 더 포함하는, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 15

제 13항에 있어서,

상기 결정하는 단계는,

상기 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값이 상기 정상 대조군의 TyG 수준에 대한 기울기 값보다 높을 경우,

상기 개체를 상기 정상 대조군보다 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD) 또는 미란성 위식도 역류 질환(erosive reflux disease)에 대하여 발병 위험도가 높은 것으로 결정하는 단계를 더 포함하는, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 16

제 10항에 있어서,

상기 과거 TyG 수준은,

상기 TyG 수준이 측정된 시점으로부터, 적어도 3 내지 96 개월 중 적어도 하나의 기간 전에 측정된, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 17

제 1항에 있어서,

상기 생물학적 시료는,

혈액, 조직, 세포, 혈청, 혈장, 타액, 객담, 머리카락 및 소변 중 적어도 하나를 포함하는, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 18

제 1항에 있어서,

상기 정보 제공 방법은,

한국인을 대상으로 하는 것을 특징으로 하는, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 19

개체에 대한 TyG(triglyceride-glucose) 수준을 수신하도록 구성된 수신부,

상기 수신부와 연결된 프로세서를 포함하고,

상기 프로세서는,

수신된 TyG를 기초로 상기 개체의 위암(gastric cancer)에 대한 위험도를 결정하도록 구성된, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공용 디바이스.

청구항 20

제 19항에 있어서,

상기 프로세서는,

상기 개체의 TyG 수준이 미리 결정된 수준에 따라, 상기 개체의 위암에 대한 위험도를 결정하도록 더 구성된, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공용 디바이스.

청구항 21

제 20항에 있어서,

상기 프로세서는,

상기 개체의 TyG 수준이 약 9.18 이상 내지 9.61 미만 중 적어도 하나인 경우,

상기 개체를 위암에 대한 위험군으로 결정하고,

상기 개체의 TyG 수준이 약 9.62 이상 내지 13.03 미만 중 적어도 하나인 경우,

상기 개체를 위암에 대한 고위험군으로 결정하도록 더 구성된, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공용 디바이스.

청구항 22

제 19항에 있어서,

상기 수신부는,

정상 대조군의 TyG 수준 또는 상기 개체의 과거 TyG 수준을 수신하도록 더 구성된, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공용 디바이스

청구항 23

제 22항에 있어서,

상기 프로세서는,

수신된 상기 개체의 TyG 수준이 상기 정상 대조군의 TyG 수준보다 높은 경우,

상기 개체를 상기 정상 대조군보다 상기 위암의 발병 위험도가 높은 것으로 결정도록 더 구성된, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공용 디바이스.

청구항 24

제 22항에 있어서,

상기 프로세서는,

수신된 상기 개체의 TyG 수준이 상기 과거 TyG 수준보다 증가되어 있는 경우,

상기 개체를 상기 위암의 발병 위험도가 높은 것으로 결정하도록 더 구성된, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공용 디바이스.

청구항 25

제 22항에 있어서,

상기 프로세서는,

수신된 상기 개체의 TyG 수준 및 상기 과거 TyG 수준에 기초하여, 상기 개체의 TyG 경향성 그래프를 도식화하고,

도식화된 상기 그래프로부터 상기 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값을 산출하고,

산출된 상기 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값을 정상 대조군의 TyG 수준에 대한 기울기 값과 비교하도록 더 구성된, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공용 디바이스.

청구항 26

제 25항에 있어서,

상기 프로세서는,

상기 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값이 상기 정상 대조군의 TyG 수준에 대한 기울기 값보다 높을 경우,

상기 개체를 상기 개체를 상기 정상 대조군보다 상기 위암의 발병 위험도가 높은 것으로 결정하도록 더 구성된, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공용 디바이스.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법으로서, 보다 구체적으로, TyG의 수준에 기초하여 위암에 대한 위험도를 예측하여 제공하는 방법 및 이를 적용한 디바이스에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 암을 포함하는 다양한 소화기계 질환에 대한 종래의 진단은 종양 병리학적(현미경적) 검사에 기초하였으며, 이러한 진단은 매우 신뢰도가 높지만, 조기 진단 및 발병 위험 예측에 있어 한계를 지니고 있다. 더욱이, 전술한 방법은 진단의에 따라 결과에 큰 편차를 가질 수 있으며, 시료 채취 및 내시경 등의 과정에서 환자에게 부담이 될 수 있다.

[0003] 따라서, 기존의 종양 병리학적 진단법과 더불어, 다양한 소화기계 질환을 조기에 발견 및 진단에 도움이 되는 감도 높은 분자 진단마커의 개발이 필요하다.

[0004] 한편, 위암(gastric cancer)은 세계적으로 발병률 4위, 사망률 2위를 차지하며, 국내에서도 폐암 및 간암에 이어 3위의 높은 발병률을 차지하는 암이다. 국민 건강검진의 시행 및 약제의 개발로 인하여, 위암의 생존율은 과거에 비해 많이 향상되었음에도 불구하고, 80 % 이상의 위암 환자는 암으로 진단받을 시 이미 중 후기의 병기 상태인 것으로 나타난다.

[0005] 이러한, 위암은 조기에 발견 시 5년 생존율은 90 %에 육박하여, 조기 진단이 매우 중요할 수 있다. 특히, 미만성(diffuse type) 위암은 암세포가 넓게 퍼져 분포하여 조기에 진단이 어렵고 예후도 좋지 않다. 또한, 상부 위암의 경우, 절제 및 재건 방법이 확립되어 있지 않아, 근치도 및 생존율이 낮다.

[0006] 나아가, 상부 위암에서 수술 후 발생하는 문제점 즉, 합병증으로, 위의 주요 기능인 음식물 저장, 분쇄 및 섞음, 외분비 및 내분비 기능이 상실되고, 영양 결핍이 발생할 수 있으며, 유문부와 위식도 괄약근이 소실되어 다양한 역류 증상 및 역류성 식도염 그리고, 문합부 협착 등이 발생할 수 있다.

[0007] 이러한, 합병증은 환자들의 삶의 질을 떨어뜨림과 동시에 비용적인 면 즉, 불필요한 진료 및 입원 등을 증가시켜 의료비 상승을 초래한다. 이에, 정기적인 건강검진을 통해 위암을 조기에 발견할 수 있는 의료정책과 관심이 중요하며, 동시에 위암을 조기에 진단할 수 있는 진단마커의 개발히 절실히 요구되고 있는 실정이다.

[0008] 발명의 배경이 되는 기술은 본 발명에 대한 이해를 보다 용이하게 하기 위해 작성되었다. 발명의 배경이 되는 기술에 기재된 사항들이 선행기술로 존재한다고 인정하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 중성지방과 공복혈당을 이용한 TyG(triglyceride and glucose) 지표는 인슐린 저항성을 평가할 수 있는 지표로서, 당뇨병 및 심혈관 질환의 위험을 예측할 수 있는 마커이다. 그러나, 본 발명의 발명자들은 당뇨병 및 심혈관 질환을 포함하는 환자뿐만 아니라, 소화기계 질환을 포함하는 환자에게서 TyG 지표가 증가한다는 것을 주목하였다.

[0010] 보다 구체적으로, 본 발명의 발명자들은 위 전암성 병변 및 위식도 역류 질환과 같은 위암 및 식도암에 대한 전조 증상을 포함할 경우, TyG 지표가 통계적으로 유의하게 증가된다는 것을 발견하였으며, 이에 따라, 위암 및 식도암에 대한 발병 위험을 예측할 수 있다는 것을 인지하였다.

[0011] 나아가, 본 발명의 발명자들은 전술한 전조 증상뿐만 아니라, 위암을 포함한 경우에도, TyG 지표가 통계적으로 유의하게 증가된다는 것을 발견하여 위암을 진단할 수 있다는 것을 인지하였으며, 이에 따라, 본 발명의 발명자들은, 소화기계 질환에 있어 종래의 현미경적 검사의 한계를 TyG 지표를 통하여 극복하고자 하였다.

[0012] 결국, 본 발명의 발명자들은 국가에서 정기적으로 측정되고 있는 지표인 TyG를 통하여, 추가적인 검사 없이 저비용으로 위 전암성 병변, 위식도 역류 질환, 식도암 및 위암의 위험도 예측 및 진단 방법을 개발하고자 하였다.

[0013] 이에, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, 개체로부터 분리된 생물학적 시료에 대하여, TyG(triglyceride-glucose) 수준을 측정하는 단계, 측정된 개체의 TyG 수준에 기초하여 개체의 위암(gastric cancer)에 대한 위험도를 결정하는 단계를 포함하는, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법 및 이에 기초한 디바이스를 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 과제들은 이상에서 언급한 과제들로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위해, 본 발명은 개체로부터 분리된 생물학적 시료에 대하여, TyG(triglyceride-glucose) 수준을 측정하는 단계 및 측정된 개체의 TyG 수준에 기초하여 개체의 위암(gastric cancer)에 대한 위험도를 결정하는 단계를 포함하는, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법을 제공한다.

[0016] 이때, 본 발명의 소화기 질환은, 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD), 미란성 위식도 역류 질환(erosive reflux disease), 위 전암성병변(gastric precancerous lesions) 및 위암(gastric cancer) 중 적어도 하나를 포함할 수 있는 위장관 질환을 의미할 수 있다.

[0017] 본 발명의 특징에 따르면, 결정하는 단계는, 개체의 TyG 수준을 미리 결정된 수준과 비교하여, 개체의 위암에 대한 위험도를 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0018] 보다 구체적으로, 결정하는 단계는, 개체의 TyG 수준이 약 9.18 이상 내지 9.61 미만 중 적어도 하나인 경우, 개체를 위암에 대한 위험군으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0019] 또한, 결정하는 단계는, 개체의 TyG 수준이 약 9.30 이상 내지 9.72 미만 중 적어도 하나인 경우, 개체를 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD) 또는 미란성 위식도 역류 질환(erosive reflux disease)에 대한 위험군으로 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0020] 나아가, 결정하는 단계는, 개체의 TyG 수준이 약 9.62 이상 내지 13.03 미만 중 적어도 하나인 경우, 개체를 위암에 대한 고위험군으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0021] 또한, 결정하는 단계는, 개체의 TyG 수준이 약 9.72 이상 내지 13.52 미만 중 적어도 하나인 경우, 개체를 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD) 또는 미란성 위식도 역류 질환(erosive reflux disease)에 대한 고위험군으로 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0022] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 측정하는 단계는, 정상 대조군의 TyG 수준과 측정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0023] 이에, 결정하는 단계는, 측정된 개체의 TyG 수준이 정상 대조군의 TyG 수준보다 높은 경우, 개체를 정상 대조군

보다 위암의 발병 위험도가 높은 것으로 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0024] 또한, 결정하는 단계는, 측정된 개체의 TyG 수준이 정상 대조군의 TyG 수준보다 높은 경우, 개체를 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD) 또는 미란성 위식도 역류 질환(erosive reflux disease, ERD)에 대하여 발병 위험도가 높은 것으로 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0025] 나아가, 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법은, 측정된 개체의 TyG 수준을 개체의 과거 TyG 수준과 비교하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0026] 이에, 결정하는 단계는, 측정된 개체의 TyG 수준이 과거 TyG 수준보다 증가되어 있는 경우, 개체를 위암의 발병 위험도가 높은 것으로 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0027] 또한, 결정하는 단계는, 측정된 개체의 TyG 수준이 과거 TyG 수준보다 증가되어 있는 경우, 개체를 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD) 또는 미란성 위식도 역류 질환(erosive reflux disease)에 대하여 발병 위험도가 높은 것으로 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0028] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 비교하는 단계는, 측정된 개체의 TyG 수준 및 과거 TyG 수준에 기초하여, 개체의 TyG 경향성 그래프를 도식화하는 단계, 도식화된 그래프로부터 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값을 산출하는 단계, 및 산출된 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값을 정상 대조군의 TyG 수준에 대한 기울기 값과 비교하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0029] 이에, 결정하는 단계는, 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값이 정상 대조군의 TyG 수준에 대한 기울기 값보다 높을 경우, 개체를 개체를 정상 대조군보다 위암의 발병 위험도가 높은 것으로 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0030] 또한, 결정하는 단계는, 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값이 정상 대조군의 TyG 수준에 대한 기울기 값보다 높을 경우, 개체를 정상 대조군보다 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD) 또는 미란성 위식도 역류 질환(erosive reflux disease)에 대하여 발병 위험도가 높은 것으로 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0031] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 과거 TyG 수준은, TyG 수준이 측정된 시점으로부터, 적어도 3 내지 96 개월 중 적어도 하나의 기간 전에 측정 수준을 의미할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0032] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 생물학적 시료는, 혈액, 조직, 세포, 혈청, 혈장, 타액, 객담, 머리카락 및 소변 중 적어도 하나를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 개체로부터 수집되어, TyG를 측정할 수 있는 다양한 시료를 모두 포함할 수 있다.

[0033] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 본 발명은, 한국인을 대상으로 하는 것을 특징할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0034] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위해, 본 발명은 개체에 대한 TyG(triglyceride-glucose) 수준을 수신하도록 구성된 수신부, 수신부와 연결된 프로세서를 포함하고, 프로세서는, 수신된 TyG를 기초로 개체의 위암(gastric cancer)에 대한 위험도를 결정하도록 구성된, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공용 디바이스를 제공한다.

[0035] 본 발명의 특징에 따르면, 프로세서는, 개체의 TyG 수준이 미리 결정된 수준에 따라, 개체의 위암에 대한 위험도를 결정하도록 더 구성될 수 있다. 보다 구체적으로, 프로세서는, 개체의 TyG 수준이 약 9.18 이상 내지 9.61 미만 중 적어도 하나인 경우, 개체를 위암에 대한 위험군으로 결정하고, 개체의 TyG 수준이 약 9.62 이상 내지 13.03 미만 중 적어도 하나인 경우, 개체를 위암에 대한 고위험군으로 결정하도록 더 구성될 수 있다.

[0036] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 수신부는, 정상 대조군의 TyG 수준 또는 개체의 과거 TyG 수준을 수신하도록 더 구성될 수 있다.

[0037] 이에, 프로세서는, 수신된 개체의 TyG 수준이 정상 대조군의 TyG 수준보다 높은 경우, 개체를 정상 대조군보다 위암의 발병 위험도가 높은 것으로 결정도록 더 구성될 수 있다.

[0038] 또한, 프로세서는, 수신된 개체의 TyG 수준이 과거 TyG 수준보다 증가되어 있는 경우, 개체를 위암의 발병 위험도가 높은 것으로 결정하도록 더 구성될 수 있다.

[0039] 또한, 프로세서는, 수신된 개체의 TyG 수준 및 과거 TyG 수준에 기초하여, 개체의 TyG 경향성 그래프를 도식화

하고, 도식화된 그래프로부터 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값을 산출하고, 산출된 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값을 정상 대조군의 TyG 수준에 대한 기울기 값과 비교하도록 더 구성될 수 있다. 이때, 프로세서는, 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값이 정상 대조군의 TyG 수준에 대한 기울기 값보다 높을 경우, 개체를 개체를 정상 대조군보다 위암의 발병 위험도가 높은 것으로 결정하도록 더 구성될 수 있다.

[0040] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 다만, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것에 불과하므로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 한정되는 것으로 해석되어서는 아니된다.

발명의 효과

[0041] 본 발명은 개체에 대한 TyG 수준에 기초하여, 위암을 포함하는 다양한 소화기 질환의 위험도를 높은 정확도록 빠르게 결정하여 제공할 수 있음에 따라, 다양한 소화기 질환을 예방 및 진단할 수 있다.

[0042] 보다 구체적으로, 본 발명은 추가적인 검사없이 종래의 주기적으로 측정되어 왔던 건강 검진 데이터에 기초하여, 개체에 대한 위암을 포함하는 다양한 소화기 질환을 예측 및 진단할 수 있다. 나아가, 본 발명은 위 전암성 병변 및 위식도 역류 질환과 같은 암 발생의 전조 증상을 빠르고 손쉽게 진단할 수 있음에 따라, 전술한 전조 증상에 의하여 야기될 수 있는 위암 및 식도암을 조기에 예방 및 치료할 수 있다.

[0043] 또한, 본 발명은 비침습적인 방법을 통하여, 위암을 포함하는 다양한 소화기계 질환에 대한 위험도를 결정할 수 있음에 따라, 검사 과정에서 환자의 심리적 및 비용적 부담을 감소시킬 수 있다.

[0044] 본 발명에 따른 효과는 이상에서 예시된 내용에 의해 제한되지 않으며, 더욱 다양한 효과들이 본 명세서 내에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0045] 도 1a는 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에 대한 흐름도이다.

도 1b는 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공용 디바이스의 구성을 예시적으로 도시한 블록도이다.

도 2a는 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에서의 코호트(cohort) 선발을 예시적으로 도시한 개략도이다.

도 2b는 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에서의 위암 발생과 관련된 코호트(cohort)에 대한 진단 결과이다.

도 3a는 위 전암성 병변에 대한 TyG 지수를 포함하는 검진 항목의 일 변량 분석(Univariate analysis) 결과이다.

도 3b는 위 전암성 병변에 대한 TyG 지수를 포함하는 검진 항목의 다변량 분석(Multivariate analysis) 결과이다.

도 4a을 참조하면, 위암에 대한 TyG 지수를 포함하는 검진 항목의 일 변량 분석(Univariate analysis) 결과이다.

도 4b는 위암에 대한 TyG 지수를 포함하는 검진 항목의 다변량 분석(Multivariate analysis) 결과이다.

도 5는 위암 환자에서 시간 경과에 따른 TyG 수준 변화 결과이다.

도 6a는 본 발명의 일 실시예에 따른 위식도 역류 질환에 대한 정보 제공 방법에서의 코호트(cohort) 선발을 예시적으로 도시한 개략도이다.

도 6b는 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에서의 위식도 역류 질환과 관련된 코호트(cohort)에 대한 진단 결과이다.

도 7a는 위식도 역류 질환(GERD)에 대한 TyG 지수를 포함하는 검진 항목의 일 변량 분석(Univariate analysis) 및 다변량 분석(Multivariate analysis) 결과이다.

도 7b는 미란성 위식도 역류 질환(ERD)에 대한 TyG 지수를 포함하는 검진 항목의 일 변량 분석(Univariate analysis) 및 다변량 분석(Multivariate analysis) 결과이다.

도 8은 위식도 역류 질환을 포함하는 환자에서 시간 경과에 따른 TyG 수준 변화 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 첨부되는 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나, 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하며, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다. 도면의 설명과 관련하여, 유사한 구성요소에 대해서는 유사한 참조부호가 사용될 수 있다.

[0047] 본 명세서에서 사용되는 용어, "가진다," "가질 수 있다," "포함한다," 또는 "포함할 수 있다" 등의 표현은 해당 특징(예: 수치, 기능, 동작, 또는 부품 등의 구성요소)의 존재를 가리키며, 추가적인 특징의 존재를 배제하지 않는다.

[0048] 본 명세서에서 사용되는 용어, "A 또는 B," "A 또는/및 B 중 적어도 하나," 또는 "A 또는/및 B 중 하나 또는 그 이상" 등의 표현은 함께 나열된 항목들의 모든 가능한 조합을 포함할 수 있다. 예를 들면, "A 또는 B," "A 및 B 중 적어도 하나," 또는 "A 또는 B 중 적어도 하나"는, (1) 적어도 하나의 A를 포함, (2) 적어도 하나의 B를 포함, 또는(3) 적어도 하나의 A 및 적어도 하나의 B 모두를 포함하는 경우를 모두 지칭할 수 있다.

[0049] 본 명세서에서 사용되는 용어 "제1," "제2," "첫째," 또는 "둘째," 등의 표현들은 다양한 구성요소들을, 순서 및/또는 중요도에 상관없이 수식할 수 있고, 한 구성요소를 다른 구성요소와 구분하기 위해 사용될 뿐 해당 구성요소들을 한정하지 않는다. 예를 들면, 제1 사용자 기기와 제2 사용자 기기는, 순서 또는 중요도와 무관하게, 서로 다른 사용자 기기를 나타낼 수 있다. 예를 들면, 본 문서에 기재된 권리범위를 벗어나지 않으면서 제1 구성요소는 제2 구성요소로 명명될 수 있고, 유사하게 제2 구성요소도 제1 구성요소로 바꾸어 명명될 수 있다.

[0050] 어떤 구성요소(예: 제1 구성요소)가 다른 구성요소(예: 제2 구성요소)에 "(기능적으로 또는 통신적으로) 연결되어((operatively or communicatively) coupled with/to)" 있다거나 "접속되어(connected to)" 있다고 언급된 때에는, 상기 어떤 구성요소가 상기 다른 구성요소에 직접적으로 연결되거나, 다른 구성요소(예: 제3 구성요소)를 통하여 연결될 수 있다고 이해되어야 할 것이다. 반면에, 어떤 구성요소(예: 제1 구성요소)가 다른 구성요소(예: 제2 구성요소)에 "직접 연결되어" 있다거나 "직접 접속되어" 있다고 언급된 때에는, 상기 어떤 구성요소와 상기 다른 구성요소 사이에 다른 구성요소(예: 제3 구성요소)가 존재하지 않는 것으로 이해될 수 있다.

[0051] 본 명세서에서 사용되는 용어 "~하도록 구성된(또는 설정된)(configured to)"은 상황에 따라, 예를 들면, "~에 적합한(suitable for)," "~하는 능력을 가지는(having the capacity to)," "~하도록 설계된(designed to)," "~하도록 변경된(adapted to)," "~하도록 만들어진(made to)," 또는 "~ 를 할 수 있는(capable of)"과 바꾸어 사용될 수 있다. 용어 "~하도록 구성된(또는 설정된)"은 하드웨어적으로 "특별히 설계된(specifically designed to)" 것만을 반드시 의미하지 않을 수 있다. 대신, 어떤 상황에서는, "~하도록 구성된 장치"라는 표현은, 그 장치가 다른 장치 또는 부품들과 함께 "~할 수 있는" 것을 의미할 수 있다. 예를 들면, 문구 "A, B, 및 C를 수행하도록 구성된(또는 설정된)프로세서"는 해당 동작을 수행하기 위한 전용 프로세서(예: 임베디드 프로세서), 또는 메모리 장치에 저장된 하나 이상의 소프트웨어 프로그램들을 실행함으로써, 해당 동작들을 수행할 수 있는 범용 프로세서(generic-purpose processor)(예: CPU 또는 application processor)를 의미할 수 있다.

[0052] 본 명세서에서 사용되는 용어 " 예후 "는 의학적 귀추(예컨대, 장기 생존 가능성, 무병생존율 등)에 대한 예상을 의미하여, 양성적 예후(긍정적 예후) 또는 음성적 예후(부정적 예후)를 포함하며, 상기 음성적 예후는 재발, 종양 성장, 전이, 약물저항성 등의 병의 진행 또는 치명성(mortality)을 포함하고, 양성적 예후는 질병이 없는 상태 등의 질병의 차도, 종양 퇴행 등의 질병의 개선 또는 안정화(stabilization)를 포함한다.

[0053] 본 명세서에서 사용되는 용어 " 예측 "은 의학적 귀추에 대하여 미리 헤아려 짐작하는 것을 의미하며, 본 발명의 목적상 소화기계 질환 즉, 위암, 위식도 역류 질환 등을 진단받은 환자의 병의 경과(무병생존률, 재발이 없는 생존률 또는 전체 생존기간)를 미리 짐작하는 것을 의미한다.

[0054] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약" 은 문맥으로부터 달리 언급되거나 달리 명백하지 않는 한 언급된 참조 값의 어느 한 방향(초과 또는 미만)으로 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 그 미만 내에 해당하는 값의 범위를 나타낼 수 있으나, 바람직하게는 ± 10%

일 수 있다.

[0055] 본 문서에서 사용된 용어들은 단지 특정한 실시 예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 다른 실시예의 범위를 한정하려는 의도가 아닐 수 있다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함할 수 있다. 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 용어들은 본 문서에 기재된 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가질 수 있다. 본 문서에 사용된 용어들 중 일반적인 사전에 정의된 용어들은, 관련 기술의 문맥상 가지는 의미와 동일 또는 유사한 의미로 해석될 수 있으며, 본 문서에서 명백하게 정의되지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다. 경우에 따라서, 본 문서에서 정의된 용어일지라도 본 문서의 실시 예들을 배제하도록 해석될 수 없다.

[0056] 본 발명의 여러 실시예들의 각각 특징들이 부분적으로 또는 전체적으로 서로 결합 또는 조합 가능하며, 당업자가 충분히 이해할 수 있듯이 기술적으로 다양한 연동 및 구동이 가능하며, 각 실시예들이 서로에 대하여 독립적으로 실시 가능할 수도 있고 연관 관계로 함께 실시 가능할 수도 있다.

[0057] **소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법 및 이에 따른 디바이스**

[0058] 이하에서는 도 1a 및 1b를 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법 및 이에 따른 디바이스에 관하여 구체적으로 설명한다.

[0059] 도 1a를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에 대한 흐름도가 도시된다.

[0060] 이때, 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에서 이용될 수 있는 생물학적 시료는, 혈액, 조직, 세포, 혈청, 혈장, 타액, 객담, 머리카락 및 소변 중 적어도 하나를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 개체로부터 유래되는 다양한 시료를 모두 포함할 수 있다.

[0061] 나아가, 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법은 한국인을 대상으로 하는 것을 특징으로 할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 한국인과 유사한 TyG 수준 분포를 가질 수 있는 아시아에서 이용될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법은 본 발명과 동일한 과정을 통하여, TyG 지표가 산출될 경우, 다양한 인종, 나라 및 문화에 적용되어 이용될 수 있다.

[0062] 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법은 개체로부터 분리된 생물학적 시료에 대하여, TyG(triglyceride-glucose) 수준을 측정하는 단계(S110) 및 측정된 개체의 TyG 수준에 기초하여 개체의 위암(gastric cancer)에 대한 위험도를 결정하는 단계(S120)를 포함할 수 있다.

[0063] 먼저, 측정하는 단계(S110)는 개체의 TyG 수준뿐만 아니라, 정상 대조군의 TyG 수준을 더 측정할 수 있다.

[0064] 그 다음, 결정하는 단계(S120)는 개체의 TyG 수준을 미리 결정된 수준과 비교하여, 개체의 위암에 대한 위험도를 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0065] 보다 구체적으로, 결정하는 단계(S120)는 개체의 TyG 수준이 약 9.18 이상 내지 9.61 미만 중 적어도 하나인 경우, 개체를 위암에 대한 위험군(risk group)으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0066] 이때, 개체를 위암에 대한 위험군으로 결정하는 TyG 수준의 범위는 9.18 이상 내지 9.61 미만인 것으로 나타나지만, 이에 제한되는 것은 아니며, 약 ± 10% 까지 포함할 수 있다.

[0067] 또한, 결정하는 단계(S120)는 개체의 TyG 수준이 약 9.30 이상 내지 9.72 미만 중 적어도 하나인 경우, 개체를 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD) 또는 미란성 위식도 역류 질환(erosive reflux disease)에 대한 위험군(risk group)으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0068] 이와 마찬가지로, 결정하는 단계(S120)는 개체의 TyG 수준이 약 9.62 이상 내지 13.03 미만 중 적어도 하나인 경우, 개체를 위암에 대한 고위험군(high risk group)으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0069] 이때, 개체를 위암에 대한 고위험군으로 결정하는 TyG 수준의 범위는 9.18 이상 내지 9.61 미만인 것으로 나타나지만, 이에 제한되는 것은 아니며, 약 ± 10% 까지 포함할 수 있다.

[0070] 또한, 결정하는 단계(S120)는 개체의 TyG 수준이 약 9.72 이상 내지 13.52 미만 중 적어도 하나인 경우, 개체를 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD) 또는 미란성 위식도 역류 질환(erosive reflux disease)에 대한 고위험군(high risk group)으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0071] 또한, 결정하는 단계(S120)는 측정된 개체의 TyG 수준이 정상 대조군의 TyG 수준보다 높은 경우, 개체를 정상 대조군보다 위암의 발병 위험도가 높은 것으로 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0072] 또한, 결정하는 단계(S120)는, 측정된 개체의 TyG 수준이 정상 대조군의 TyG 수준보다 높은 경우, 개체를 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD) 또는 미란성 위식도 역류 질환(erosive reflux disease, ERD)에 대하여 발병 위험도가 높은 것으로 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0073] 한편, 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법은 전술한 S110 및 S120 단계뿐만 아니라, 측정된 개체의 TyG 수준을 개체의 과거 TyG 수준과 비교하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이때, 과거 TyG 수준은, 개체의 TyG 수준이 측정된 시점으로부터, 적어도 3 내지 96 개월 중 적어도 하나의 기간 전에 측정된 지표를 의미할 수 있다.

[0074] 이에, 결정하는 단계(S120)는 측정된 개체의 TyG 수준이 과거 TyG 수준보다 증가되어 있는 경우, 개체를 위암의 발병 위험도가 높은 것으로 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0075] 또한, 결정하는 단계(S120)는 측정된 개체의 TyG 수준이 과거 TyG 수준보다 증가되어 있는 경우, 개체를 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD) 또는 미란성 위식도 역류 질환(erosive reflux disease)에 대하여 발병 위험도가 높은 것으로 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0076] 또한, 비교하는 단계는, 측정된 개체의 TyG 수준 및 과거 TyG 수준에 기초하여, 개체의 TyG 경향성 그래프를 도식화하는 단계, 도식화된 그래프로부터 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값을 산출하는 단계, 및 산출된 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값을 정상 대조군의 TyG 수준에 대한 기울기 값과 비교하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0077] 이에, 결정하는 단계(S120)는, 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값이 정상 대조군의 TyG 수준에 대한 기울기 값보다 높을 경우, 개체를 개체를 정상 대조군보다 위암의 발병 위험도가 높은 것으로 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0078] 또한, 결정하는 단계(S120)는, 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값이 정상 대조군의 TyG 수준에 대한 기울기 값보다 높을 경우, 개체를 정상 대조군보다 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD) 또는 미란성 위식도 역류 질환(erosive reflux disease)에 대하여 발병 위험도가 높은 것으로 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0079] 이상의 과정을 통하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법은 위암, 위 전암성 병변 및 위식도 역류 질환을 포함하는 다양한 소화기계 질환을 예측, 진단 및 모니터링할 수 있으며, 전술한 질환의 치료 효과를 예측하고, 진료시에 이에 따른 증상 데이터를 제공할 수 있다. 나아가, 전술한 효과에 의하여, 의료진이 개체에게 보다 효과적으로 최적의 치료를 조기에 시행할 수 있음에 소화기계 질환과 관련된 치료 비용까지 감소시킬 수 있어, 다양한 경제적, 사회적 비용까지 감소시킬 수 있다.

[0080] 도 1b를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공용 디바이스의 구성을 예시적으로 도시한 블록도가 도시된다.

[0081] 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공용 디바이스(100)는 통신부(110), 입력부(120), 출력부(130), 저장부(140) 및 프로세서(150)를 포함할 수 있다.

[0082] 먼저, 수신부(110)는 국가에서 시행되어 주기적으로 측정된 건강 검진 데이터로부터 개체의 TyG(triglyceride-glucose) 데이터을 수신하도록 구성될 수 있으며, 사용자 디바이스(500)에 후술될 프로세서(150)로부터 결정된 개체의 위암에 대한 위험도 데이터를 송신할 수 있도록 더 구성될 수 있다.

[0083] 나아가, 수신부(110)는 정상 대조군의 TyG 수준 또는 개체의 과거 TyG 수준을 더 수신할 수 있다.

[0084] 입력부(120)는 키보드, 마우스, 터치 스크린 패널 등 제한되지 않으며, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공용 디바이스(100)를 설정하고, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공용 디바이스(100)의 동작을 지시할 수 있다.

[0085] 출력부(130)는 수신부(110)에 의해 수신된 다양한 개체에 대한 건강 검진 데이터를 표시할 수 있다. 나아가, 출력부(130)는 프로세서(150)에 의해 결정된 위암에 대한 위험도 데이터를 디스플레이적으로 표시할 수 있었다

[0086] 저장부(140)는 수신부(110)를 통해 수신된 개체에 대한 다양한 데이터를 저장하고, 입력부(120)를 통해 설정된 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공용 디바이스(100)의 지시를 저장하도록 구성될 수 있다. 나아가,

저장부(140)는 후술될 프로 세서(150)에 의해 생성된 개체의 위암에 대한 다양한 데이터를 저장하도록 구성될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 프로세서(150)에 의해 결정된 다양한 데이터들을 저장할 수 있다. 예를 들어, 저장부(140)는 플래시 메모리 타입, 하드디스크 타입, 멀티미디어 카드 마이크로 타입, 카드 타입의 메모리(예를 들어 SD 또는 XD 메모리 등), 램, SRAM, 롬, EEPROM, PROM, 자기 메모리, 자기 디스크, 광디스크 중 적어도 하나의 타입의 저장매체를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 나아가, 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공용 디바이스(100)는 인터넷(internet)상에서 저장부의 저장 기능을 수행하는 웹 스토리지(web storage)와 관련되어 동작할 수도 있다.

[0087] 프로세서(150)는 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공용 디바이스(100)의 수신부(110), 입력부(120), 출력부(130) 및 저장부(140)와 동작 가능하게 연결되며, 개체의 위암에 대한 다양한 정보를 결정하고 제공하기 위한 다양한 명령들을 수행할 수 있다.

[0088] 나아가, 프로세서(150)는 수신부(110)로부터 수신된 TyG를 기초로 개체의 위암(gastric cancer)에 대한 위험도를 결정하도록 구성될 수 있다.

[0089] 보다 구체적으로, 프로세서(150)는 개체의 TyG 수준이 미리 결정된 수준에 따라, 개체의 위암에 대한 위험도를 결정하도록 더 구성될 수 있다. 이때, 프로세서(150)는 개체의 TyG 수준이 약 9.18 이상 내지 9.61 미만 중 적어도 하나인 경우, 개체를 위암에 대한 위험군으로 결정하고, 개체의 TyG 수준이 약 9.62 이상 내지 13.03 미만 중 적어도 하나인 경우, 개체를 위암에 대한 고위험군으로 결정하도록 더 구성될 수 있다.

[0090] 또한, 프로세서(150)는 수신된 개체의 TyG 수준이 정상 대조군의 TyG 수준보다 높은 경우, 개체를 정상 대조군보다 위암의 발병 위험도가 높은 것으로 결정도록 더 구성될 수 있다.

[0091] 또한, 프로세서(150)는 수신된 개체의 TyG 수준이 과거 TyG 수준보다 증가되어 있는 경우, 개체를 위암의 발병 위험도가 높은 것으로 결정하도록 더 구성될 수 있다.

[0092] 또한, 프로세서(150)는 수신된 개체의 TyG 수준 및 과거 TyG 수준에 기초하여, 개체의 TyG 경향성 그래프를 도식화하고, 도식화된 그래프로부터 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값을 산출하고, 산출된 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값을 정상 대조군의 TyG 수준에 대한 기울기 값과 비교하도록 더 구성될 수 있다.

[0093] 이때, 프로세서(150)는 개체의 TyG 수준에 대한 기울기 값이 정상 대조군의 TyG 수준에 대한 기울기 값보다 높을 경우, 개체를 개체를 정상 대조군보다 위암의 발병 위험도가 높은 것으로 결정하도록 더 구성될 수 있다.

[0094] 결국, 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공용 디바이 스(100)의 프로세서(150)는 먼저, 수신부(110)를 통하여 수신된 개체의 다양한 건강 검진 데이터 중 TyG 지표에 기초하여, 개체의 위암 및 위식도 역류 질환에 대한 위험도를 결정할 수 있으며, 결정된 위험도를 사용자 디바이스로 제공할 수 있다.

[0095] **위암 발생(gastric carcinogenesis)**

[0096] 이하에서는, 도 2a 내지 도 5를 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에서의 위암 발생 즉, 위암(gastric cancer) 및 위 전암성 병변(gastric precancerous)에 대하여 구체적으로 설명하도록 한다.

[0097] 도 2a는 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에서의 위암 발생과 관련된 코호트(cohort) 선발을 예시적으로 도시한 개략도이다.

[0098] 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에서의 위암 발생과 관련된 코호트는 2006년 1월부터 2020년 8월까지 연세대학교 세브란스 병원에서 내시경을 수행한 한국인 131,291 명 중, 암 이력, 위 수술 이력 및 중성 지방(triglyceride) 저하 약물을 처방받은 6,050 환자를 제외한 127,564 명의 환자가 선별되었다. 나아가, 선별된 127,564 명의 환자 중 위암 및 위 전암성 병변을 포함하는 그룹 및 이를 포함하지 않는 정상 대조군 그룹을 선별한 뒤, 각 그룹에 따른 TyG 수준 양상을 분석하였다.

[0099] 연구 프로토콜은 세계의사협회에서 채택된 의료 윤리 선언인 헬싱키 선언문(Declaration of Helsinki)의 지침을 준수했으며, 연세대학교 세브란스 병원 심의 위원회의 승인을 받았다(IRB no. 3-2020-0339). 모든 검사는 12시간 동안의 금식 이후에 수행되었으며, 내시경 진단은 전자 내시경(GIF-H260; Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan)을 사용하여 상부 위장을 검사하였다.

[0100] 또한, TyG 지수(index)는 하기의 수학식 1을 통하여 산출되었다.

[0101] [수학식 1]

[0102] natural logarithm (ln) = (fasting triglycerides [mg/dL] × fasting glucose [mg/dL]/2)

[0103] 이에, 도 2b를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에서의 위암 발생과 관련된 코호트(cohort)에 대한 진단 결과가 도시된다. 보다 구체적으로, 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에서의 위암 발생과 관련된 코호트(cohort)에서 위암을 포함하는 환자는 총 186(0.1 %)명인 것으로 나타나며, 위 전암성 병변을 포함하는 환자는 총 43.525(34.1 %)명인 것을 나타난다. 즉, 위암 및 위 전암성 병변의 발병율을 통하여, 위암 발생과 관련된 질병이 한국인 집단에서 빈번하게 발생한다는 것을 의미할 수 있다.

[0104] 이에, 위 전암성 병변 및 본 발명의 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에서의 마커인 TyG와의 관련성을 확인하기 위하여, 도 3a을 참조하면, 위 전암성 병변에 대한 TyG 지수를 포함하는 검진 항목의 일 변량 분석(Univariate analysis) 결과가 도시된다. 이때, TyG 지수(index) 변화에 따른 위 전암성 병변 발생을 평가하기 위하여, TyG 지수(index)를 6.45 이상 내지 8.80 미만을 1 분위(Q1), 8.81 이상 내지 9.18 미만을 2 분위(Q2), 9.18 이상 내지 9.61 미만을 3 분위(Q3) 및 9.61 이상 내지 13.03 미만을 4분위(Q4)의 4가지 범주로 분류하여 분석하였다.

[0105] 보다 구체적으로, 위 전암성 병변을 포함하는 그룹(precancerous conditions)의 TyG 수준은 9.37로 병변을 포함하지 않는 대조군(control)의 9.23보다 유의하게 높은 것으로 나타난다($p<0.001$).

[0106] 즉, 위 전암성 병변 및 TyG 지수는 통계적으로 유의한 상관관계를 갖는 것을 의미할 수 있다. 이에, 특정 개체가 위 전암성 병변을 포함하지 않은 정상 대조군보다 TyG 수준이 높은 경우, 특정 개체를 정상 대조군보다 위 전암성 병변에 대한 발병 위험도가 높은 것으로 결정할 수 있다.

[0107] 나아가, Q3 및 Q4에 배정된 환자의 비율은, 위 전암성 병변을 포함하는 그룹(precancerous conditions)에서 각각 29.4 % 및 31.5 %로 병변을 포함하지 않는 대조군(control)의 25.0 % 및 24.6 % 보다 유의하게 높은 것으로 나타난다($p<0.001$).

[0108] 즉, 위 전암성 병변을 포함한 경우, TyG의 수준이 증가할 수 있다는 것을 의미할 수 있다.

[0109] 더욱이, 도 3b를 참조하면, 위 전암성 병변에 대한 TyG 지수를 포함하는 검진 항목의 다변량 분석(Multivariate analysis) 결과가 도시된다. 이때, 승산비(odds ratio, OR)는 위험요인 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에서의 TyG 수준과 질병 발생 즉, 위 전암성 병변 간의 연관성을 나타내는 지표로서, 승산비가 1인 경우(OR=1)에는 TyG가 질병 발생에 유의미한 영향을 준다고 볼 수 없는 것으로 해석될 수 있으며, 승산비가 1 초과인 경우(OR>1)에는 TyG가 증가하였을 경우, 질병 발생 확률이 TyG가 없을 때보다 더 높다는 것으로 해석될 수 있다. 나아가, 승산비가 1 미만인 경우(OR<1)에는 전술한 바와 반대로 해석될 수 있다. 더 나아가, 승산비의 95 % 신뢰 구간이 1을 포함한다면, 위험요인이 질병 발생에 미치는 영향이 유의하지 않다고 해석될 수 있다.

[0110] 보다 구체적으로, Q2, Q3 및 Q4 모두 승산비가 1 이상임에 따라, TyG 수준이 위 전암성 병변의 발생에 통계적으로 높은 연관성을 가진다는 것을 의미할 수 있다(OR = 1.403, OR = 1.646, OR = 1.656).

[0111] 나아가, TyG 수준과 비례하여 오즈비도 점진적으로 증가함에 따라, TyG 수준이 증가할수록 위 전암성 병변의 발생이 증가할 수 있다는 것을 의미할 수 있다. 특히, Q3 및 Q4의 TyG 수준을 포함한 경우, 위 전암성 병변의 발생 확률이 각각 1.646배 및 1.656배 증가하는 것으로 나타난다(OR = 1.646, 95% CI: 1.581-1.713/OR = 1.656, 95% CI: 1.594-1.720).

[0112] 이에, 개체에 대한 TyG 수준이 Q3 즉, 9.18 이상 내지 9.61 미만 중 적어도 하나인 경우, 개체를 위 전암성 병변에 대한 위험군(risk group)으로 결정할 수 있으며, 개체에 대한 TyG 수준이 Q4 즉, 9.62 이상 내지 13.03 미만 중 적어도 하나인 경우, 개체를 위 전암성 병변에 대한 고위험군(high risk group)으로 결정할 수 있다.

[0113] 이상의 결과에 따라, TyG 지수는 위 전암성 병변에 대한 발병 위험성을 예측 및 진단할 수 있는 마커로 사용될 수 있다.

[0114] 한편, 위 전암성 병변은 위축성 위염, 장상피화생 및 조직학적으로 진단된 위 점막의 형태학적 이형성(이상 변성)으로, 위 전암성 병변은 위암의 예방에 있어서 중요하다. 그러나, 이를 진단하기 위한 기준은 내시경 의사 및 병리의사 간의 견해에 따라 상이하여 일치하지 않을 수 있다. 나아가, 위 전암성 병변의 정도는 매우 다양

하게 나타날 수 있다. 이에, 종래의 내시경 및 조직학적 진단으로는 전암성 병변에 대한 진단에 일치도가 감소할 수 있다.

[0115] 그러나, 본 발명에서 사용되는 TyG 지수는 전술한 바와 같이, 통계학적으로 유의미한 관련성을 가지며 위 전암성 병변을 진단할 수 있다. 나아가, 위 전암성 병변은 위암에 대한 전조 병소임에 따라, TyG 수준을 통하여 위 전암성 병변이 진단 및 예측될 경우, 위암까지 조기에 예측하여, 이를 예방할 수 있다.

[0116] 나아가, 위암 및 본 발명의 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에서의 마커인 TyG 지수와의 관련성을 확인하기 위하여, 도 4a을 참조하면, 위암에 대한 TyG 지수를 포함하는 검진 항목의 일 변량 분석(Univariate analysis) 결과가 도시된다. 이때, TyG 지수(index)는 전술한 도 3a에서와 동일한 범주로 분류하여 분석하였다.

[0117] 보다 구체적으로, 위암을 포함하는 그룹(gastric cancer)의 TyG 수준은 9.48로 병변을 포함하지 않는 대조군(control)의 9.23보다 유의하게 높은 것으로 나타난다($p<0.001$).

[0118] 즉, 위암 및 TyG 지수는 통계적으로 유의한 상관관계를 갖는 것을 의미할 수 있다. 이에, 특정 개체가 위암을 포함하지 않은 정상 대조군보다 TyG 수준이 높은 경우, 특정 개체를 정상 대조군보다 위암에 대한 발병 위험도가 높은 것으로 결정할 수 있다.

[0119] 나아가, Q3 및 Q4에 배정된 환자의 비율은, 위암을 포함하는 그룹(precancerous conditions)에서 각각 29.0 % 및 37.6 %로 병변을 포함하지 않는 대조군(control)의 25.0 % 및 24.6 % 보다 유의하게 높은 것으로 나타난다($p<0.001$).

[0120] 즉, 위암을 포함한 경우, TyG의 수준이 증가할 수 있다는 것을 의미할 수 있다.

[0121] 더욱이, 도 4b를 참조하면, 위암에 대한 TyG 지수를 포함하는 검진 항목의 다변량 분석(Multivariate analysis) 결과가 도시된다.

[0122] 보다 구체적으로, Q2, Q3 및 Q4 모두 승산비가 1 이상임에 따라, TyG 수준이 위암의 발생에 높은 연관성을 가진다는 것을 의미할 수 있다(OR = 1.619, OR = 2.180, OR = 2.363).

[0123] 나아가, TyG 수준과 비례하여 오즈비도 점진적으로 증가함에 따라, TyG 수준이 증가할수록 위암의 발생이 증가할 수 있다는 것을 의미할 수 있다. 특히, Q3 및 Q4의 TyG 수준을 포함한 경우, 위암의 발생 확률이 각각 2.180배 및 2.363배 증가하는 것으로 나타난다(OR = 2.180, 95% CI: 1.288-3.691/OR = 2.363, 95% CI: 1.391-4.014).

[0124] 이에, 개체에 대한 TyG 수준이 Q3 즉, 9.18 이상 내지 9.61 미만 중 적어도 하나인 경우, 개체를 위암에 대한 위험군으로 결정할 수 있으며, 개체에 대한 TyG 수준이 Q4 즉, 9.62 이상 내지 13.03 미만 중 적어도 하나인 경우, 개체를 위암에 대한 고위험군으로 결정할 수 있다.

[0125] 이상의 결과에 따라, TyG 지수는 위암에 대한 발병 위험성을 예측 및 진단할 수 있는 마커로 사용될 수 있다.

[0126] 나아가, 도 5를 참조하면, 위암 환자에서 시간 경과에 따른 TyG 수준 변화 결과가 도시된다. 이때, 도 5의 (a)는 비만, 고혈압, 당뇨 및 *Helicobacter pylori (H. pylori)*의 감염에 대한 인자를 표준화시키지 않은 결과이며, 도 5의 (b)는 전술한 인자를 표준화시킨 결과이다. 나아가, 예후 예측을 위한 TyG 수준의 초기 평가(baseline test) 및 후속 평가(follow-up test)의 간격은 위암을 포함하는 그룹의 경우, 55.5 ± 43.0 개월(months)이며, 정상 대조군의 경우, 53.0 ± 35.8 개월이며, 이들 간의 통계적 차이는 나타나지 않았다.

[0127] 먼저, 도 5의 (a)를 참조하면, 위암을 포함하는 그룹의 경우, 초기 평가 및 후속 평가에서의 TyG 수준은 각각 9.26 ± 0.10 및 9.63 ± 0.10으로, 정상 대조군의 9.19 ± 0.01 및 9.29 ± 0.01보다 높은 것으로 나타난다. 나아가, 초기 평가 대비 후속 평가에 대한 TyG 증가 수준은 위암을 포함하는 그룹이 유의하게 높은 것으로 나타난다($p=0.001$).

[0128] 또한, 도 5의 (b)를 참조하면, 위암을 포함하는 그룹의 경우, 초기 평가 및 후속 평가에서의 TyG 수준은 각각 9.22 ± 0.10 및 9.57 ± 0.10으로, 정상 대조군의 9.20 ± 0.01 및 9.28 ± 0.01보다 높은 것으로 나타난다. 나아가, 초기 평가 대비 후속 평가에 대한 TyG 증가 수준은 위암을 포함하는 그룹이 유의하게 높은 것으로 나타난다($p=0.001$).

[0129] 결국, 위암을 포함하는 개체의 TyG 지수는 시간 경과에 따라, 비례적으로 증가될 수 있음에 따라, 개체에 대한

과거 진단 이력에 기초하여 개체의 위암 발병 위험을 예측 및 진단할 수 있을 뿐만 아니라, 위암의 위험도(risk prediction)를 지속적으로 관찰할 수 있다.

[0130] 또한, TyG 지수는 비만, 고혈압, 당뇨 및 *Helicobacter pylori (H. pylori)*의 감염에 대한 인자를 조정한 후에도 일관된 경향성의 결과를 나타남에 따라, 전술한 인자에 대한 영향을 받지 않고, 위암을 진단 및 예측할 수 있는 독립적인 마커임을 의미할 수 있다.

[0131] 나아가, 초기 평가의 TyG 수준 및 후속 평가의 TyG 수준에 기초한 경향성 그래프에서, 초기 평가 대비 후속 평가에 대한 TyG 증가 수준 즉, 기울기의 값이 위암을 포함하는 그룹에서 더 높은 것으로 나타남에 따라, 이를 기초로 개체의 위암 발병 위험을 예측 및 진단할 수 있다. 보다 구체적으로, 특정 개체의 시간 경과에 따른 TyG 수준에 대한 기울기 값이 정상 대조군의 TyG 수준에 대한 기울기 값보다 높은 경우, 특정 개체를 정상 대조군보다 위암의 발병 위험도가 높은 것으로 결정할 수 있다.

[0132] 결국, TyG 지수는 위암의 위험도 예측 및 조기 진단을 위한 마커로 사용될 수 있다.

[0133] **위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease)**

[0134] 이하에서는 도 6a 내지 도 8을 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에서의 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)에 대하여 구체적으로 설명하도록 한다.

[0135] 도 6a는 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에서의 위식도 역류 질환과 관련된 코호트(cohort) 선발을 예시적으로 도시한 개략도이다.

[0136] 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에서의 위식도 역류 질환과 관련된 코호트는 2013년 1월부터 2020년 9월까지 연세대학교 세브란스 병원에서 상부 내시경을 수행한 한국인 60,999 명 중, 암 이력, 위 수술 이력 및 중성 지방(triglyceride) 저하 약물을 처방받은 1,827 환자를 제외한 59,172 명의 환자가 선별되었다.

[0137] 나아가, 선별된 59,172 명의 환자 위식도 역류 질환을 포함하는 그룹 및 이를 포함하지 않는 정상 대조군을 선별한 뒤, 각 그룹에 따른 TyG 수준 양상을 분석하였다. 이때, 위식도 역류 질환을 포함하는 그룹은 식도염의 내시경적 분류 기준인 Los Angeles기준(LA classification)에 따라, Grade A 내지 D로 분류되었다. 보다 구체적으로, Grade A는 위산 역류에 의한 식도 점막 결손(mucosal break)의 길이가 5mm 이하인 상태를 의미하며, Grade B는 식도 점막 결손의 길이가 5mm 를 넘는 상태를 의미하며, Grade C는 2개 이상의 식도 점막 결손이 서로 연결된 상태를 의미하며, Grade D는 식도 점막 결손이 식도 내강을 완전히 원형으로 감싼 상태를 의미할 수 있으며, Grade B 내지 D는 궤양이나 미란 등의 형태학적 변화가 일어난 상태인 미란성 위식도 역류 질환(erosive reflux disease)로 정의하였다.

[0138] 연구 프로토콜은 세계의사협회에서 채택된 의료 윤리 선언인 헬싱키 선언문(Declaration of Helsinki)의 지침을 준수했으며, 연세대학교 세브란스 병원 심의 위원회의 승인을 받았다(IRB no. 3-2020-0395). 검사 조건 및 TyG 지수(index)의 산출은 도 2a에서 전술한바와 동일하게 수행되었다.

[0139] 이에, 도 6b를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에서의 위식도 역류 질환과 관련된 코호트(cohort)에 대한 진단 결과가 도시된다. 보다 구체적으로, 본 발명의 일 실시예에 따른 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에서의 위식도 역류 질환과 관련된 코호트(cohort)에서 위식도 역류 질환을 포함하는 환자는 총 3,766(6.4 %)명인 것으로 나타나며, 이 중 미란성 위식도 역류 질환을 포함하는 환자는 총 584(1.0 %)명인 것을 나타난다.

[0140] 나아가, 위식도 역류 질환(GERD) 및 본 발명의 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에서의 마커인 TyG 지수와의 관련성을 확인하기 위하여, 도 7a를 참조하면, 위식도 역류 질환(GERD)에 대한 TyG 지수를 포함하는 검진 항목의 일 변량 분석(Univariate analysis) 및 다변량 분석(Multivariate analysis) 결과가 도시된다. 이때, TyG 지수(index) 변화에 따른 위 전암성 병변 발생을 평가하기 위하여, TyG 지수(index)를 6.45 이상 내지 8.93 미만을 1 분위(Q1), 8.93 이상 내지 9.30 미만을 2 분위(Q2), 9.30 이상 내지 9.72 미만을 2 분위(Q3) 및 9.72 이상 내지 13.52 미만을 4분위(Q4)의 4가지 범주로 분류하여 분석하였다.

[0141] 보다 구체적으로, 위식도 역류 질환을 포함하는 그룹(GERD)의 TyG 수준은 9.80로 병변을 포함하지 않는 대조군(control)의 9.33보다 유의하게 높은 것으로 나타난다($p<0.001$).

[0142] 즉, 위식도 역류 질환 및 TyG 지수는 통계적으로 유의한 상관관계를 갖는 것을 의미할 수 있다. 이에, 특정 개체가 위식도 역류 질환을 포함하지 않은 정상 대조군보다 TyG 수준이 높은 경우, 특정 개체를 정상 대조군보다 위식도 역류 질환에 대한 발병 위험도가 높은 것으로 결정할 수 있다.

[0143] 나아가, Q3 및 Q4에 배정된 환자의 비율은, 위식도 역류 질환을 포함하는 그룹(GERD)에서 각각 29.5 % 및 41.5 %로 질환을 포함하지 않는 정상 대조군(control)의 25.1 % 및 23.6 % 보다 유의하게 높은 것으로 나타난다($p<0.001$).

[0144] 즉, 위식도 역류 질환을 포함한 경우, TyG의 수준이 증가할 수 있다는 것을 의미할 수 있다.

[0145] 더욱이, Q2, Q3 및 Q4 모두 승산비가 1 이상임에 따라, TyG 수준이 위식도 역류 질환의 발생에 통계적으로 높은 연관성을 가진다는 것을 의미할 수 있다(OR = 2.683, OR = 3.199, OR = 4.085).

[0146] 나아가, TyG 수준과 비례하여 오즈비도 점진적으로 증가함에 따라, TyG 수준이 증가할수록 위식도 역류 질환의 발생이 증가할 수 있다는 것을 의미할 수 있다. 특히, Q3 및 Q4의 TyG 수준을 포함한 경우, 위식도 역류 질환의 발생 확률이 각각 3.199배 및 4.085배 증가하는 것으로 나타난다(OR = 3.199, CI: 2.780-3.681/ OR = 4.085, CI: 3.550-4.700).

[0147] 이에, 개체에 대한 TyG 수준이 Q3 즉, 9.30 이상 내지 9.72 미만 중 적어도 하나인 경우, 개체를 위식도 역류 질환에 대한 위험군(risk group)으로 결정할 수 있으며, 개체에 대한 TyG 수준이 Q4 즉, 9.72 이상 내지 13.52 미만 중 적어도 하나인 경우, 개체를 위식도 역류 질환에 대한 고위험군(high risk group)으로 결정할 수 있다.

[0148] 이상의 결과에 따라, TyG 지수는 위식도 역류 질환에 대한 발병 위험성을 예측 및 진단할 수 있는 마커로 사용될 수 있다.

[0149] 또한, 미란성 위식도 역류 질환(ERD) 및 본 발명의 소화기 질환의 위험도 예측을 위한 정보 제공 방법에서의 마커인 TyG 지수와의 관련성을 확인하기 위하여, 도 7b를 참조하면, 미란성 위식도 역류 질환(ERD)에 대한 TyG 지수를 포함하는 검진 항목의 일 변량 분석(Univariate analysis) 및 다변량 분석(Multivariate analysis) 결과가 도시된다. 이때, TyG 지수(index)의 분위는 도 7a에서 전술한 바와 동일하게 분류하였다.

[0150] 보다 구체적으로, 미란성 위식도 역류 질환을 포함하는 그룹(ERD)의 TyG 수준은 10.01로 병변을 포함하지 않는 대조군(control)의 9.33보다 유의하게 높은 것으로 나타난다($p<0.001$).

[0151] 즉, 미란성 위식도 역류 질환 및 TyG 지수는 통계적으로 유의한 상관관계를 갖는 것을 의미할 수 있다. 이에, 특정 개체가 미란성 위식도 역류 질환을 포함하지 않은 정상 대조군보다 TyG 수준이 높은 경우, 특정 개체를 정상 대조군보다 미란성 위식도 역류 질환에 대한 발병 위험도가 높은 것으로 결정할 수 있다.

[0152] 나아가, Q3 및 Q4에 배정된 환자의 비율은, 미란성 위식도 역류 질환을 포함하는 그룹(ERD)에서 각각 27.4 % 및 52.2 %로 질환을 포함하지 않는 정상 대조군(control)의 25.1 % 및 23.6 % 보다 유의하게 높은 것으로 나타난다($p<0.001$).

[0153] 즉, 미란성 위식도 역류 질환을 포함한 경우, TyG의 수준이 증가할 수 있다는 것을 의미할 수 있다.

[0154] 더욱이, Q2, Q3 및 Q4 모두 승산비가 1 이상임에 따라, TyG 수준이 위식도 역류 질환의 발생에 통계적으로 높은 연관성을 가진다는 것을 의미할 수 있다(OR = 4.918, OR = 5.687, OR = 8.238).

[0155] 나아가, TyG 수준과 비례하여 오즈비도 점진적으로 증가함에 따라, TyG 수준이 증가할수록 미란성 위식도 역류 질환의 발생이 증가할 수 있다는 것을 의미할 수 있다. 특히, Q3 및 Q4의 TyG 수준을 포함한 경우, 미란성 위식도 역류 질환의 발생 확률이 각각 5.657배 및 8.238배 증가하는 것으로 나타난다(OR = 35.657, CI: 3.255-9.831/ OR = 8.238, CI: 4.768-14.235).

[0156] 이에, 개체에 대한 TyG 수준이 Q3 즉, 9.30 이상 내지 9.72 미만 중 적어도 하나인 경우, 개체를 미란성 위식도 역류 질환에 대한 위험군(risk group)으로 결정할 수 있으며, 개체에 대한 TyG 수준이 Q4 즉, 9.72 이상 내지 13.52 미만 중 적어도 하나인 경우, 개체를 미란성 위식도 역류 질환에 대한 고위험군(high risk group)으로 결정할 수 있다.

[0157] 이상의 결과에 따라, TyG 지수는 미란성 위식도 역류 질환에 대한 발병 위험성을 예측 및 진단할 수 있는 마커로 사용될 수 있다.

[0158] 한편, 미란성 위식도 역류 질환(erosive reflux disease)을 포함하는 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)는, 위에 포함되어 있는 물질들이 식도로 역류해, 식도 점막을 자극하여 통증이나 불쾌감을 일으키는 질환이다. 이러한, 위식도 역류 질환은 단시간에 해결되는 것이 아니며, 재발율이 매우 높다. 나아가, 위식도 역류 질환이 장시간 지속될 경우, 바렛 식도(Barrett's esophagus)가 발생될 수 있으며, 이에 따라, 식도의 이형성증을 야기시켜 식도암으로 발전할 수 있다. 즉, 역류성식도염은 식도암에 대한 예측 병변일 수 있으며, 이에 따라, 조기 진단이 매우 중요하다.

[0159] 위식도역류질환은 내시경 소견 뿐만이 아닌 증상으로 진단이 가능하나, 환자가 호소하는 증상이 이질적으로 진단에 어려움이 있을 수 있다. 또한, 현재 위식도역류의 증상이 없더라도 발생 위험도를 예측할 수 있으면 생활 패턴의 개선 등을 통해 발생을 예방하는 정보를 제공할 수 있다.

[0160] 한편, 본 발명에서 사용되는 TyG 지수는 전술한 바와 같이, 통계학적으로 유의미한 관련성을 가지며 위식도 역류 질환의 위험도를 진단할 수 있다. 나아가, 위식도 역류 질환은 식도암에 대한 전조 증상임에 따라, TyG 수준을 통하여 위식도 역류 질환이 진단 및 예측될 경우, 식도암까지 조기에 예측하여, 이를 예방할 수 있다.

[0161] 결국, 본 발명에서 사용되는 TyG 지수는 미란성 위식도 역류 질환(erosive reflux disease) 및 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)뿐만 아니라, 식도암에 대한 발병 위험성을 예측 및 진단할 수 있는 마커로 사용될 수 있다.

[0162] 나아가, 도 8을 참조하면, 위식도 역류 질환을 포함하는 환자에서 시간 경과에 따른 TyG 수준 변화 결과가 도시된다. 이때, 도 8의 (a)는 비만, 고혈압, 당뇨 및 *Helicobacter pylori (H. pylori)*의 감염에 대한 인자를 표준화시키지 않은 결과이며, 도 8의 (b)는 전술한 인자를 표준화시킨 결과이다. 나아가, 예후 예측을 위한 TyG 수준의 초기 평가(baseline test) 및 후속 평가(follow-up test)의 간격은 위식도 역류 질환을 포함하는 그룹의 경우, 54.5 ± 41.0 개월(months)이며, 정상 대조군의 경우, 53.2 ± 35.6 개월이며, 이들 간의 통계적 차이는 나타나지 않았다.

[0163] 먼저, 도 8의 (a)를 참조하면, 위식도 역류 질환을 포함하는 그룹의 경우, 초기 평가 및 후속 평가에서의 TyG 수준은 각각 9.46 ± 0.02 및 9.71 ± 0.02로, 정상 대조군의 9.32 ± 0.01 및 9.33 ± 0.01보다 높은 것으로 나타난다. 나아가, 초기 평가 대비 후속 평가에 대한 TyG 증가 수준은 위식도 역류 질환을 포함하는 그룹이 유의하게 높은 것으로 나타난다($p=0.001$).

[0164] 또한, 도 8의 (b)를 참조하면, 위식도 역류 질환을 포함하는 그룹의 경우, 초기 평가 및 후속 평가에서의 TyG 수준은 각각 9.41 ± 0.02 및 9.62 ± 0.02으로, 정상 대조군의 9.35 ± 0.01 및 9.32 ± 0.01보다 높은 것으로 나타난다. 나아가, 초기 평가 대비 후속 평가에 대한 TyG 증가 수준은 위식도 역류 질환을 포함하는 그룹이 유의하게 높은 것으로 나타난다($p=0.001$).

[0165] 결국, 위식도 역류 질환를 포함하는 개체의 TyG 지수는 시간 경과에 따라, 비례적으로 증가될 수 있음에 따라, 개체에 대한 과거 진단 이력에 기초하여 개체의 위식도 역류 질환 발병 위험을 예측 및 진단할 수 있을 뿐만 아니라, 위식도 역류 질환의 위험도 변화를 지속적으로 관찰할 수 있다.

[0166] 또한, TyG 지수는 비만, 고혈압, 당뇨 및 *Helicobacter pylori (H. pylori)*의 감염에 대한 인자를 조정한 후에도 일관된 경향성의 결과를 나타남에 따라, 전술한 인자에 대한 영향을 받지 않고, 위식도 역류 질환을 진단 및 예측할 수 있는 독립적인 마커임을 의미할 수 있다.

[0167] 나아가, 초기 평가의 TyG 수준 및 후속 평가의 TyG 수준에 기초한 경향성 그래프에서, 초기 평가 대비 후속 평가에 대한 TyG 증가 수준 즉, 기울기의 값이 위식도 역류 질환을 포함하는 그룹에서 더 높은 것으로 나타남에 따라, 이를 기초로 개체의 위식도 역류 질환 발병 위험을 예측 및 진단할 수 있다. 보다 구체적으로, 특정 개체의 시간 경과에 따른 TyG 수준에 대한 기울기 값이 정상 대조군의 TyG 수준에 대한 기울기 값보다 높은 경우, 특정 개체를 정상 대조군보다 위식도 역류 질환의 발병 위험도가 높은 것으로 결정할 수 있다.

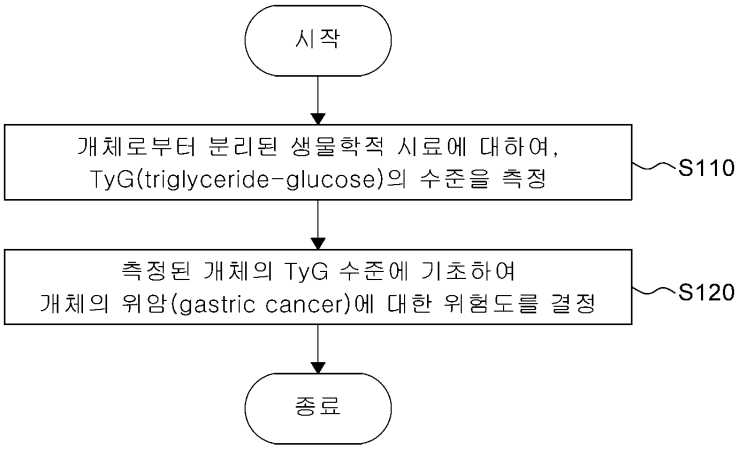
[0168] 결국, TyG 지수는 위식도 역류 질환의 조기 진단뿐만 아니라, 진행 정도 및 예후를 예측할 수 있는 마커로 사용될 수 있다.

[0169] 이상 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시 예들을 더욱 상세하게 설명하였으나, 본 발명은 반드시 이러한 실시 예로 국한되는 것은 아니고, 본 발명의 기술사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양하게 변형 실시될 수 있다. 따라서, 본 발명에 개시된 실시 예들은 본 발명의 기술 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시 예에 의하여 본 발명의 기술 사상의 범위가 한정되는 것은 아니다. 그러므로, 이상에서

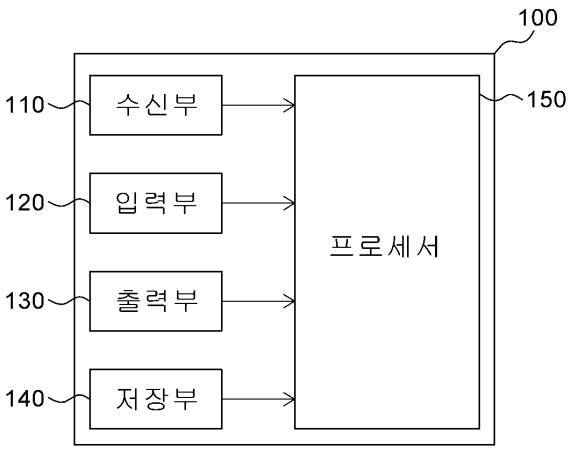
기술한 실시 예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 보호 범위는 아래의 청구범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술 사상은 본 발명의 권리범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

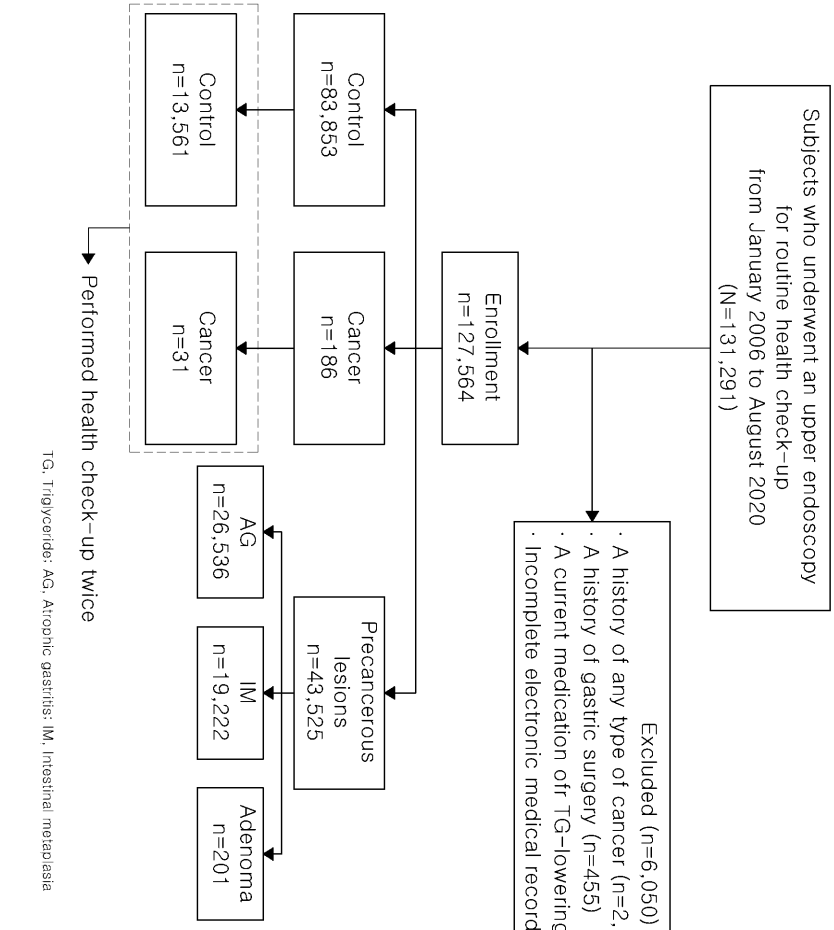
도면1a



도면1b



도면2a


Subjects who underwent an upper endoscopy
for routine health check-up
from January 2006 to August 2020
(N=131,291)
Excluded (n=6,050)
· A history of any type of cancer (n=2,920)
· A history of gastric surgery (n=455)
· A current medication ofr TG-lowering agents(n=199)
· Incomplete electronic medical records (n=81)
Enrollment
n=127,564
Control
n=83,853
Cancer
n=186
Precancerous
lesions
n=43,525
AG
n=26,536
IM
n=19,222
Adenoma
n=201
Control
n=13,561
Cancer
n=31
Performed health check-up twice
TG, Triglyceride; AG, Atrophic gastritis; IM, Intestinal metaplasia

도면2b

Characteristics	All patients (n=127,564)
BMI (kg/m², mean ± SD)	23.7 ± 3.3
SBP (mmHg, mean ± SD)	121.4 ± 14.1
DBP (mmHg, mean ± SD)	74.2 ± 10.0
Obesity (n, %)	40,235 (31.5)
TyG index (mean ± SD)	9.28 ± 0.59
Current smoker (n, %)	41,022 (32.2)
Alcohol consumption (n, %)	59,061 (46.3)
DM (n, %)	6,268 (4.9)
Hypertension (n, %)	17,432 (13.7)
H. pylori infection (n, %)	43,387 (34.0)
Laboratory test (mg/dL, mean ± SD)	
Fasting glucose	99.0 ± 19.3
Total cholesterol	198.3 ± 37.2
Triglycerides	127.5 ± 85.3
HDL cholesterol	54.5 ± 13.2
LDL cholesterol	125.2 ± 32.4
Gastric cancer (n, %)	186 (0.1)
Gastric precancerous conditions (n, %)	43,525 (34.1)
Atrophic gastritis (n, %)	26,536 (20.8)
Interstinal metaplasia (n, %)	19,222 (15.1)
Dysplasia (n, %)	201 (0.2)

SD, standard deviation; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TyG index, triglyceride-glucose index; DM, diabetes mellitus; H.pylori, Helicobacter pylori; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density cholesterol

도면3a

Variables	Control (n=83,853)	Precancerous conditions (n=43,525)	P-value
Obesity (n, %)	24,507 (29.2)	15,647 (35.9)	<0.001
Current smoker (n, %)	24,646 (31.2)	16,304 (38.8)	<0.001
Alcohol consumption (n, %)	38.132 (45.5)	20,839 (47.9)	<0.001
DM (n, %)	2,595 (3.1)	3,654 (8.4)	<0.001
Hypertension (n, %)	8,174 (9.7)	9,219 (21.2)	<0.001
H. pylori infection (n, %)	24.076 (28.7)	19,218 (44.2)	<0.001
Laboratory test (mg/dL, mean ± SD)			
Fasting glucose	97.0 ± 17.6	102.8 ± 21.6	<0.001
Total cholesterol	197.2 ± 36.3	200.4 ± 38.8	<0.001
Triglycerides	124.5 ± 86.6	133.3 ± 82.4	<0.001
HDL cholesterol	54.9 ± 13.3	53.6 ± 12.9	<0.001
LDL cholesterol	123.8 ± 31.9	127.7 ± 33.3	<0.001
TyG index (mean ± SD)	9.23 ± 0.59	9.37 ± 0.57	<0.001
TyG index quartile (n, %)			<0.001
Q1	21,006 (25.1)	6,825 (15.7)	
Q2	21,249 (25.3)	10,170 (23.4)	
Q3	21,004 (25.0)	12,810 (29.4)	
Q4	20,594 (24.6)	13,720 (31.5)	

도면3b

Variables	OR (95% CI)	P-value
Male	1.135 (1.110-1.171)	<0.001
Obesity	1.042 (1.013-1.072)	<0.001
Current smoker	1.232 (1.191-1.273)	<0.001
Alcohol consumption	1.334 (1.298-1.372)	<0.001
Hypertension	2.174 (2.097-2.253)	<0.001
DM	1.928 (1.822-2.040)	<0.001
H. pylori infection	2.115 (2.062-2.170)	
TyG index quartile		
Q1	1	
Q2	1.403 (1.351-1.458)	<0.001
Q3	1.646 (1.581-1.713)	<0.001
Q4	1.656 (1.594-1.720)	<0.001

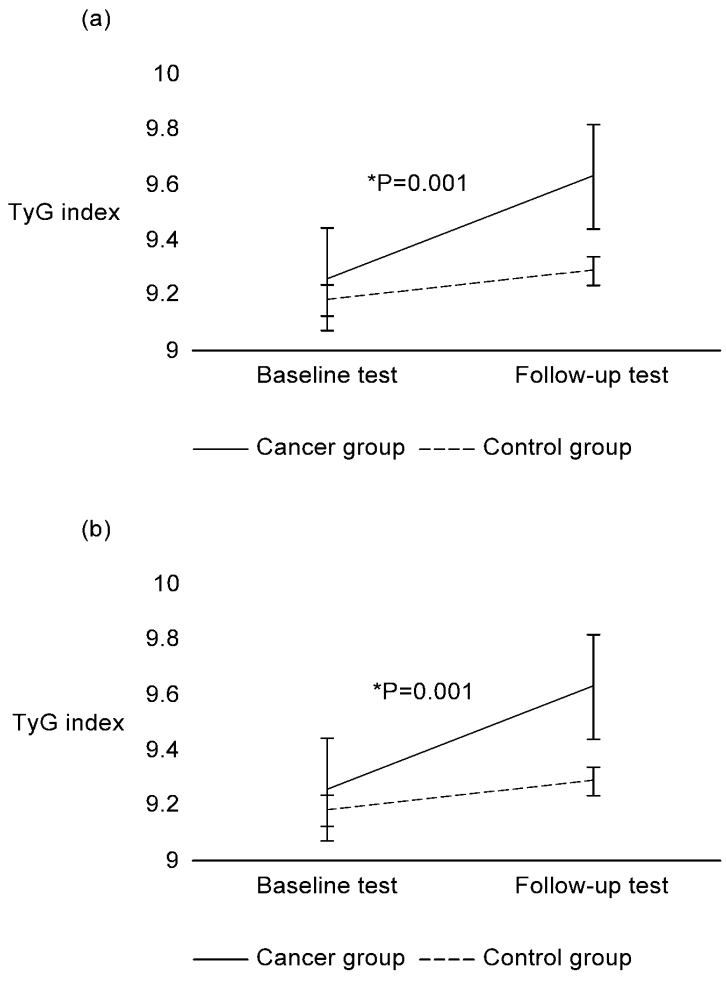
도면4a

Variables	Control (n=83,853)	Cancer (n=186)	P-value
Obesity (n, %)	24,507 (29.2)	81 (43.5)	<0.001
Current smoker (n, %)	24,646 (31.2)	72 (41.9)	0.003
Alcohol consumption (n, %)	38.132 (45.5)	90 (48.4)	0.426
DM (n, %)	2,595 (3.1)	20 (10.8)	<0.001
Hypertension (n, %)	8,174 (9.7)	39 (21.0)	<0.001
H. pylori infection (n, %)	24.076 (28.7)	93 (50.0)	<0.001
Laboratory test (mg/dL, mean ± SD)			
Fasting glucose	97.0 ± 17.6	107.2 ± 33.3	<0.001
Total cholesterol	197.2 ± 36.3	200.5 ±40.8	<0.001
Triglycerides	124.5 ± 86.6	145.0 ± 93.3	<0.001
HDL cholesterol	54.9 ± 13.3	50.9 ± 12.5	<0.001
LDL cholesterol	123.8 ± 31.9	129.2 ± 35.6	<0.001
TyG index (mean ± SD)	9.23 ± 0.59	9.48 ± 0.63	<0.001
TyG index quartile (n, %)			<0.001
Q1	21,006 (25.1)	24 (12.9)	
Q2	21,249 (25.3)	38 (20.4)	
Q3	21,004 (25.0)	54 (29.0)	
Q4	20,594 (24.6)	70 (37.60	

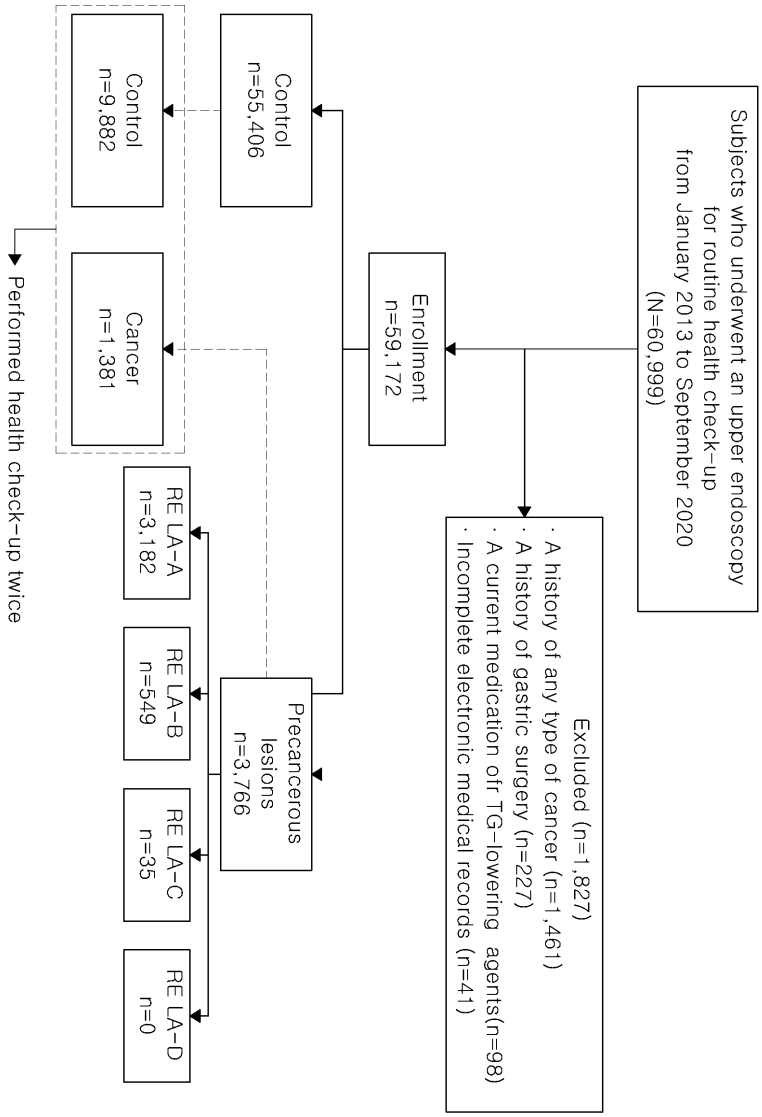
도면4b

Variables	OR (95% CI)	P-value
Male	1.195 (0.814-1.754)	0.363
Obesity	1.396 (1.009-1.932)	0.044
Current smoker	1.021 (0.712-1.466)	0.908
Hypertension	1.940 (1.318-2.854)	0.001
DM	2.737 (1.659-4.515)	<0.001
H. pylori infection	5.534 (1.876-3.422)	<0.001
TyG index quartile		0.009
Q1	1	
Q2	1.619 (1.101-2.812)	0.045
Q3	2.180 (1.288-3.691)	0.004
Q4	2.363 (1.391-4.014)	0.001

도면5



도면6a


Subjects who underwent an upper endoscopy for routine health check-up from January 2013 to September 2020 (N=60,999)
Excluded (n=1,827)
· A history of any type of cancer (n=1,461)
· A history of gastric surgery (n=227)
· A current medication ofr TG-lowering agents(n=98)
· Incomplete electronic medical records (n=41)
Enrollment n=59,172
Control n=55,406
Precancerous lesions n=3,766
RE LA-A n=3,182
RE LA-B n=549
RE LA-C n=35
RE LA-D n=0
Control n=9,882
Cancer n=1,381
Performed health check-up twice

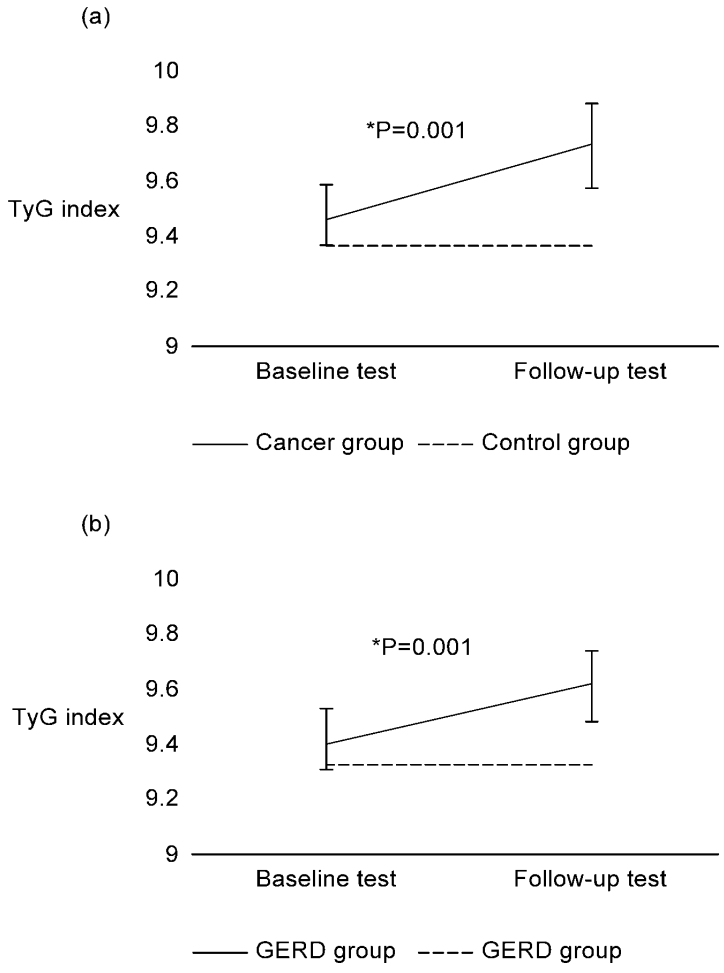
도면6b

Characteristics	All patients (n=59,172)
BMI (kg/m², mean ± SD)	23.8 ± 3.5
Waist (cm, mean ± SD)	81.6 ± 10.5
SBP (mmHg, mean ± SD)	120.2 ± 13.2
DBP (mmHg, mean ± SD)	72.2 ± 9.7
Obesity (n, %)	19,945 (33.7)
TyG index (mean ± SD)	9.4 ± 0.6
Current smoker (n, %)	22,183 (37.5)
Alcohol consumption (n, %)	34,903 (59.0)
DM (n, %)	4,473(7.6)
Hypertension (n, %)	9,324 (15.8)
H. pylori infection (n, %)	16,285 (27.5)
Endoscopic findings	
LA-A (n, %)	3,182 (5.4)
LA-B (n, %)	549 (0.9)
LA-C (n, %)	35 (0.1)
LA-D (n, %)	0 (0.0)
GERD (n,%)	3,766 (6.4)
ERD (n, %)	584 (1.0)
Laboratory test (mg/dL, mean ± SD)	
Fasting glucose	100.9 ± 19.5
Total cholesterol	202.9 ± 38.5
Triglycerides	131.8 ± 86.5
HDL cholesterol	56.1 ± 13.2
LDL cholesterol	132.2 ± 32.3

도면7a

Variables	Univariatc analysis			Multivariate analysis	
	Control (n=55,406)	GERD (n=3,766)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Obesity	18,064 (32.6)	1,881 (49.9)	<0.001	1.320 (1.229-1.417)	<0.001
TyG index	9.33 ± 0.58	9.80 ± 0.88	<0.001		
TyG index quartile			<0.001		<0.001
Q1	14,381 (26.0)	264 (7.0)		1	
Q2	14,040 (25.3)	828 (22.0)		2.683 (2.327-3.093)	<0.001
Q3	13,888 (25.1)	1,110 (29.5)		3.199 (2.780-3.681)	<0.001
Q4	13,097 (23.6)	1,564 (41.5)		4.085 (3.550-4.700)	<0.001
Current smoker	20,110 (36.3)	2,073 (55.0)	<0.001	1.128 (1.037-1.227)	0.005
Alcohol consumption	32,157 (58.0)	2,746 (72.9)	<0.001	1.482 (1.365-1.608)	<0.001
DM	3,930 (7.1)	543 (14.4)	<0.001	1.397 (1.252-1.558)	<0.001
Hypertension	8,265 (14.9)	1,059 (28.1)	<0.001	1.566 (1.439-1.705)	<0.001
H. pylori infection	15,468 (27.9)	817 (21.7)	<0.001	0.674 (0.622-0.732)	<0.001
Laboratory test (mg/dL)					
Fasting glucose	100.7 ± 19.2	104.5 ± 23.6	<0.001		
Total cholesterol	202.9 ± 38.1	203.3 ± 40.7	0.569		
Triglycerides	130.5 ± 84.0	151.2 ± 13.0	<0.001		
HDL cholesterol	56.2 ± 13.2	54.6 ± 13.0	<0.001		
LDL cholesterol	132.7 ± 32.3	124.3 ± 31.5	<0.001		

도면7b

Variables	Univariatc analysis			Multivariate analysis	
	Control (n=55,406)	GERD (n=3,766)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Obesity	18,064 (32.6)	382 (65.4)	<0.001	1.998 (1.670-2.391)	<0.001
TyG index	9.33 ± 0.58	10.01 ± 1.06	<0.001		
TyG index quartile			<0.001		<0.001
Q1	14,381 (26.0)	14 (2.4)		1	
Q2	14,040 (25.3)	105 (18.0)		4.918 (2.807-8.618)	<0.001
Q3	13,888 (25.1)	160 (27.4)		5.657 (3.255-9.831)	<0.001
Q4	13,097 (23.6)	305 (52.2)		8.238 (4.768-14.235)	<0.001
Current smoker	20,110 (36.3)	400 (68.5)	<0.001	1.367 (1.113-1.680)	<0.001
Alcohol consumption	32,157 (58.0)	446 (76.4)	<0.001	1.226 (0.994-1.513)	0.003
DM	3,930 (7.1)	122 (20.9)	<0.001	1.818 (1.447-2.285)	0.057
Hypertension	8,265 (14.9)	214 (36.60	<0.001	1.863 (1.538-2.258)	<0.001
H. pylori infection	15,468 (27.9)	158 (27.1)	0.644		
Laboratory test (mg/dL)					
Fasting glucose	100.7 ± 19.2	10.3 ± 5.3	<0.001		
Total cholesterol	202.9 ± 38.1	109.6 ± 31.6	<0.001		
Triglycerides	130.5 ± 84.0	205.5 ± 41.4	0.092		
HDL cholesterol	56.2 ± 13.2	178.1 ± 132.0	<0.001		
LDL cholesterol	132.7 ± 32.3	51.3 ± 12.3	<0.001		

도면8