



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0020034
(43) 공개일자 2022년02월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 8/08 (2006.01) A61B 5/00 (2021.01)
(52) CPC특허분류
A61B 8/485 (2013.01)
A61B 5/435 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0100473
(22) 출원일자 2020년08월11일
심사청구일자 2020년08월11일

(71) 출원인
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
(72) 발명자
권자영
서울특별시 서대문구 연세로 50-1, 본관 434호(신촌동, 신촌세브란스병원)
정윤지
서울특별시 서대문구 연세로 50-1, 본관 533호(신촌동, 신촌세브란스병원)
정인경
서울특별시 서대문구 연세로 50-1, 신관 614호(신촌동, 신촌세브란스병원)
(74) 대리인
특허법인인벤싱크

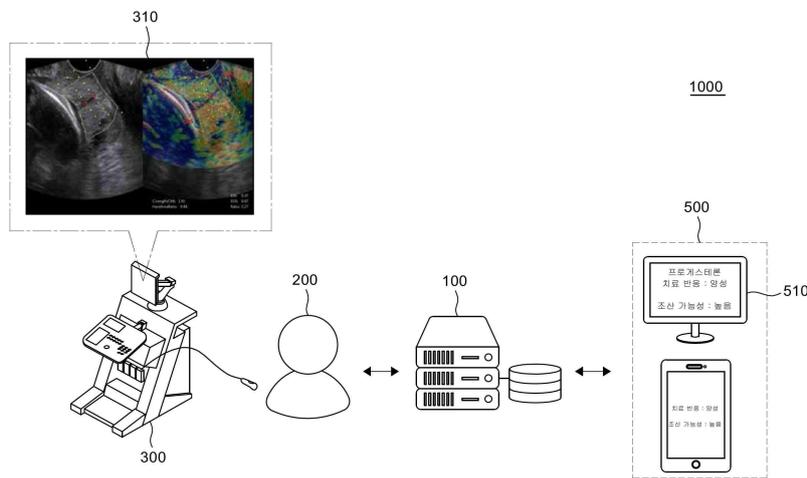
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 조산에 대한 정보 제공 방법 및 이를 적용한 디바이스

(57) 요약

본 명세서에서는 프로세서에 의해 구현되는 조산 예측에 대한 정보 제공 방법에 관한 것으로, 개체의 자궁 경부에 대한 탄성 초음파 지표를 수신하는 단계, 수신된 탄성 초음파 지표에 기초하여 예측 지표를 산출하는 단계, 및 산출된 예측 지표에 기초하여 개체의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 결정하는 단계를 포함하는, 조산에 대한 정보 제공 방법을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61B 5/4848 (2013.01)

A61B 5/7275 (2013.01)

A61B 8/08 (2013.01)

A61B 8/52 (2020.05)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465030244
과제번호	HI18C1696030020
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	공익적질병극복연구지원사업(R&D)
연구과제명	자궁경부의 탄성도 검사법을 이용한 프로게스테론의 조산 예방 효과 예측 모델 개발
기여율	1/1
과제수행기관명	연세대학교 산학협력단
연구기간	2020.01.01 ~ 2020.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

프로세서에 의해 구현되는 조산 예측에 대한 정보 제공 방법에 관한 것으로, 개체의 자궁 경부에 대한 탄성 초음파 지표(ultrasound elastography parameter)를 수신하는 단계; 수신된 상기 탄성 초음파 지표에 기초하여 예측 지표를 산출하는 단계, 및 산출된 상기 예측 지표에 기초하여 상기 개체의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 결정하는 단계를 포함하는, 조산에 대한 정보 제공 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 탄성 초음파 지표는, 조산 방지 약물 치료 7일 경과 후의 자궁 경부에 대한 탄성 초음파 지표인, 조산에 대한 정보 제공 방법.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 탄성 초음파 지표는, 자궁 내구 변형율(internal os strain, IOS), 자궁 외구 변형율(external os strain, EOS), 경도 비(hardness ratio) 및 탄성 차이 지수(elasticity contrast index, ECI) 중 적어도 하나를 포함하는, 조산에 대한 정보 제공 방법.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 수신하는 단계는, 상기 개체의 자궁 경부에 대한 비숍 점수(bishop score) 지표를 수신하는 단계를 더 포함하는, 조산에 대한 정보 제공 방법.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 비숍 점수 지표는, 조산 방지 약물 치료 전의 비숍 점수 지표인, 조산에 대한 정보 제공 방법.

청구항 6

제 4항에 있어서, 상기 비숍 점수 지표는, 자궁경부길이(cervix length, CL) 및 자궁경부의 확장(funneling sign) 중 적어도 하나를 포함하는, 조산에 대한 정보 제공 방법.

청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 조산 방지 약물은,
프로게스테론인, 조산에 대한 정보 제공 방법.

청구항 8

제 1항에 있어서,
상기 예측 지표를 산출하는 단계는,
프로세서에 의하여 수학적 식 1이 적용되어 수행되는, 조산에 대한 정보 제공 방법.

[수학적 식 1]

$$\text{predictive formula} = \frac{\exp\left(-a + b \cdot \frac{PP1\ EOS}{10} - c \cdot \text{cervix length} - d \cdot \text{funneling}\right)}{1 + \exp\left(-a + b \cdot \frac{PP1\ EOS}{10} - c \cdot \text{cervix length} - d \cdot \text{funneling}\right)}$$

이때, a 및 b는 1 내지 1.5 사이의 소수점 이하 2자리의 유리수, c는 0.1 내지 0.5 사이의 소수점 이하 2자리의 유리수, d는 1 내지 2 사이의 소수점 이하 2자리의 유리수임.

청구항 9

제 8항에 있어서,
상기 수학적 식 1의 임계치(cut-off)는,
0.1 내지 0.3 사이일 수 있으며,
상기 수학적 식 1에 대한 결과값이 상기 임계치 이상인 경우,
상기 개체의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 음성으로 결정하는, 조산에 대한 정보 제공 방법.

청구항 10

제 1항에 있어서,
상기 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 평가하는 단계는,
산출된 상기 예측 지표가 미리 결정된 수준 이상인 경우, 상기 개체가 조산 방지 약물에 대한 치료 반응이 음성인 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 조산에 대한 정보 제공 방법.

청구항 11

제 10항에 있어서,
상기 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 평가하는 단계는,
상기 개체가 상기 조산 방지 약물에 대한 치료 반응이 음성인 경우,
32주 미만의 자발적 조산 가능성(spontaneous preterm delivery, sPTD)이 높은 것으로 결정하는 단계를 더 포함하는, 조산에 대한 정보 제공 방법.

청구항 12

개체의 자궁 경부에 대한 탄성 초음파 지표를 수신하도록 구성된 수신부, 및
상기 수신부와 연결된 프로세서를 포함하고,
상기 프로세서는,
수신된 상기 탄성 초음파 지표에 기초하여 예측 지표를 산출하고,
산출된 상기 예측 지표에 기초하여 상기 개체의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 결정하도록 구성된, 조산에 대한 정보 제공용 디바이스.

청구항 13

제 12항에 있어서,
상기 탄성 초음파 지표는,
조산 방지 약물 치료 1주일 경과 후의 자궁 경부에 대한 탄성 초음파 지표인, 조산에 대한 정보 제공용 디바이스.

청구항 14

제 12항에 있어서,
상기 탄성 초음파 지표는,
자궁 내구 변형율(internal os strain, IOS), 자궁 외구 변형율(external os strain, EOS), 경도 비(hardness ratio) 및 탄성 차이 지수(elasticity contrast index, ECI)를 포함하는, 조산에 대한 정보 제공용 디바이스.

청구항 15

제 12항에 있어서,
상기 수신부는,
상기 개체의 자궁 경부에 대한 비숍 점수(bishop score) 지표를 수신하는 단계를 더 포함하는, 조산에 대한 정보 제공용 디바이스.

청구항 16

제 15항에 있어서,
상기 비숍 점수 지표는,
조산 방지 약물 치료 전의 비숍 점수 지표인, 조산에 대한 정보 제공용 디바이스.

청구항 17

제 15항에 있어서,
상기 비숍 점수 지표는,
자궁경부길이(cervix length, CL) 및 자궁경부의 확장(funneling sign)를 포함하는, 조산에 대한 정보 제공용 디바이스.

청구항 18

제 12항에 있어서,
상기 조산 방지 약물은,
프로게스테론인, 조산에 대한 정보 제공용 디바이스.

청구항 19

제 12항에 있어서,
상기 프로세서는,
산출된 상기 예측 지표가 미리 결정된 수준 이상인 경우, 상기 개체의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응이 음성으로 결정하도록 구성된, 조산에 대한 정보 제공용 디바이스.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 조산에 대한 정보 제공 방법으로서, 보다 구체적으로, 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 결정하고, 이를 기초로 조산을 예측하여 제공하는 방법 및 이를 적용한 디바이스에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 조산(premature birth)은 임신 20주에서 37주 사이에 분만하게 되는 것으로, 조산의 원인으로는 조기진통, 가족력, 인종적 차이 등의 유전력, 흡연, 약물 복용, 임부의 나이, 조산의 재발, 다태임신, 자궁 이상, 양수 감염 등이 있다. 이 중, 조산의 주요 원인은 바로 조기진통(premature obstetric labor)이며, 전체 조산 발생 원인의 약 40 ~ 60 %를 차지한다.

[0003] 나아가, 조기 진통은 임부와 태아의 건강에 좋지 못한 영향을 끼칠 수 있으며, 정상임부들 가운데서 조산이 발생한 경우는 11.4 %인데 비해, 조기 진통으로 입원한 경험이 있는 임부들 가운데서 조산이 발생한 경우는 68.6 %로 높게 나타나고 있다.

[0004] 이러한 조산의 예방을 위한 방법으로 주로 프로게스테론(progesterone) 치료가 사용되고 있다. 보다 구체적으로, 프로게스테론은 임신 유지에 중요한 호르몬으로서, 일산화질소(nitric oxide) 합성을 억제, 프로스타글란딘의 생성 감소 및 자궁근육층의 간극 결합(gap junction) 생성의 억제를 통하여 자궁 수축을 억제하고, 자궁-태반 혈행을 개선시켜 임신을 유지시킨다. 즉, 프로게스테론은 자궁 수축을 억제하기 때문에 유산이나 조산을 방지 및 예방할 수 있다.

[0005] 그러나, 프로게스테론 치료는 조산 고위험 단태 임신에서는 예방 효과가 있지만 다태 임신, 임신중독증 및 태아 발육제한으로 인한 조산한 경우의 임신에서는 예방 효과가 입증되지 않았다. 이에, 현재 미국산부인과학회는 이전 임신 시 조기 진통 또는 조기양막파열 등의 자연 발생적 조산을 한 경우 또는 자궁 경부 길이가 짧은 경우의 단태 임부에게 조산의 예방을 위하여 프로게스테론 치료를 적극적으로 권고하고 있다.

[0006] 한편, 자궁 경부 길이가 짧은 경우에는 프로게스테론 치료 이외의 자궁 경부 원형결착술과 같은 수술적 방법이 수행될 수 있다. 보다 구체적으로, 자궁 경부(uterine cervix)는 임부의 뱃속에서 태아가 성숙될 때까지 임신을 유지하는 역할을 한다. 만약, 이러한 자궁 경부가 제 역할을 하지 못하고 조기에 연화(softening), 개대(dilatation) 및 단축(shortening)되는 경우에는 조산으로 이어질 수 있다.

[0007] 이에, 자궁 경부가 단축되어 길이가 짧은 임부의 경우, 조산 방지를 위하여 프로게스테론 치료가 수행될 수 있으나, 프로게스테론 치료가 항상 유효한 것은 아니라 자궁 경부 원형결착술과 같은 다른 수술적 방법이 조속히 수행되어야 한다.

[0008] 나아가, 자궁 경부 길이가 짧은 경우의 임산부의 조산 예측 및 치료 효과의 예측에 있어, 초음파 및 자궁근 수축 측정계를 이용한 관찰 방법이 이용되고 있다. 그러나, 전술한 방법은 임상시에 따라 큰 편차를 가지며 낮은 양성 예측도를 가짐에 따라, 임부들에게 과도한 불안감을 조성하여 조산을 야기시키거나, 불필요한 진료 및 입원 등을 증가시켜 의료비 상승을 초래한다. 이에, 조산 방지를 위한 치료 선택에 있어, 임부에게 효과적인 치료의 선택이 중요할 수 있으며, 이를 예측하여 재빠른 치료의 선택과 처치가 수행될 수 있는 방법이 요구되고 있는 실정이다.

[0009] 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

[0010] 자궁 경부는 콜라겐이 여러층으로 엮인 구조로서 결체조직과 소량의 평활근으로 구성되어 있으며, 출산 과정에서 연화, 개대 및 단축이 수행된다. 자궁 경부의 수행 과정은 수화작용(hydration) 증가, 콜라겐 층의 즉 파괴 및 재배치 등의 미세구조변화로 인해 탄성도가 증가하며 일어난다.

[0011] 따라서, 자궁 경부의 구조 즉, 탄성도의 변화 측정을 통하여 출산 나아가, 조산까지 예측할 수 있다. 나아가, 자궁 경부에 대한 탄성도 변화 측정은 질초음파가 이용되나, 질초음파로는 자궁 경부의 탄성도 변화를 정확하게 측정하기 어려워 검사자의 손 감각에 의존하여 단단함, 부드러움 및 중간 정도의 주관적 내진 평가가 병행된다.

[0012] 그러나, 이러한 종래의 자궁 경부의 탄성도 평가는 검사자의 주관적인 직관이나 경험에 근거하기 때문에, 객관

적이거나 일관적이지 않을 수 있으며, 환자들에게 내진에 대한 부담이 가중될 수 있다.

- [0013] 이에, 본 발명의 발명자들은 자궁 경부 평가에 있어 탄성 영상법(elastography)에 주목하였다. 보다 구체적으로, 탄성 영상법은 대상체의 탄성(elasticity)을 영상으로 나타내는 것으로서, 대상의 탄성은 대상체의 병리학적 현상과 관련이 있다. 예를 들어, 종양 조직(tumor tissue)는 정상 조직에 비해 단단하다. 즉, 종양의 탄성이 정상 조직의 탄성보다 크기 때문에 정상 조직과 종양에 동일한 힘이 가해질 때, 정상 조직의 변형율(strain)이 종양의 변형율보다 크다. 따라서, 종양 또는 암 진단에 탄성 영상법이 이용되고 있다.
- [0014] 따라서, 본 발명의 발명자들은 자궁 경부가 출산 과정에서 일어난 탄성도의 변화 또한, 탄성 영상법을 통하여 측정될 수 있음을 인지하였고, 이를 통하여 조산을 예측하고자 하였다.
- [0015] 나아가, 본 발명의 발명자들은 프로게스테론 치료가 자궁 경부 길이가 짧은 경우의 단태 임부에게는 효과적인 조산 방지 약물임에도 불구하고, 임상적인 치료 반응은 임부 개인간에 상당한 차이가 있어 모두에게 유효하지 않음에 따라, 30 내지 35 % 정도의 낮은 조산 예방 성공률을 갖는 것에 주목하였다. 즉, 본 발명의 발명자들은 프로게스테론 치료 전 치료 효과에 대한 유효한 평가 방법이 아직 없음에 따라, 프로게스테론 치료의 조산 예방 성공률이 낮다는 것을 인지하였다. 이에, 본 발명의 발명자들은 이를 조기에 예측하여 임부에게 보다 효과적인 치료를 시행하는 것이 조산 예방에 중요할 수 있음에 따라, 이를 탄성 영상법을 통하여 해결하고자 하였다.
- [0016] 결국, 본 발명의 발명자들은 탄성 영상법을 통하여 자궁 경부 길이가 짧은 임부에 있어 높은 특이도(specificity) 및 음성 예측도(negative predictive value)를 갖는 조산 예측 및 진단 방법을 개발하였다.
- [0017] 이에, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, 탄성 영상법을 통하여 측정된 개체의 자궁 경부에 대한 탄성 초음파 지표를 이용하여, 예측 지표를 산출하고, 산출된 예측 지표에 기초하여 개체의 조산 방지 약물 즉, 프로게스테론 치료에 대한 치료 반응을 결정하도록 구성된, 조산에 대한 정보 제공 방법 및 이를 이용한 디바이스를 제공하는 것이다.
- [0018] 본 발명의 과제들은 이상에서 언급한 과제들로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0019] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위해, 본 발명은 프로세서에 의해 구현되는 조산 예측에 대한 정보 제공 방법에 관한 것으로, 개체의 자궁 경부에 대한 탄성 초음파 지표(ultrasound elastography parameter)를 수신하는 단계, 수신된 탄성 초음파 지표에 기초하여 예측 지표를 산출하는 단계, 및 산출된 예측 지표에 기초하여 개체의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 결정하는 단계를 포함하는, 조산에 대한 정보 제공 방법을 제공한다.
- [0020] 본 발명의 특징에 따르면, 탄성 초음파 지표는, 조산 방지 약물 치료 7일 경구 후에 측정된 자궁 경부에 대한 탄성 초음파 지표이며, 자궁 내구 변형율(internal os strain, IOS), 자궁 외구 변형율(external os strain, EOS), 경도 비(hardness ratio) 및 탄성 차이 지수(elasticity contrast index, ECI) 중 적어도 하나를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 탄성 초음파 장치로부터 측정될 수 있는 다양한 지표를 모두 포함할 수 있다.
- [0021] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법에서의 수신하는 단계는 상기 개체의 자궁 경부에 대한 비숍 점수(bishop score) 지표를 수신하는 단계를 더 포함할 수 있으며, 이때 비숍 점수 지표는 조산 방지 약물 치료 전에 측정된 비숍 점수 지표이며, 자궁경부길이(cervix length, CL) 및 자궁경부의 확장(funneling sign) 중 적어도 하나를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 나아가, 비숍 점수 지표는 탄성 초음파 장치로부터 측정된 지표일 수 있지만, 이에 제한되지 않고, 기타 영상 장비로 측정되거나, 병원 서버에 저장되어 있는 다양한 지표를 모두 포함할 수 있다.
- [0022] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 조산 방지 약물은, 프로게스테론일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 임부 및 태아에게 해롭지 않으며, 자궁 경부의 탄성도에 영향을 미쳐 조산을 예방할 수 있는 다양한 약제학적 조성물을 모두 포함할 수 있다.
- [0023] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법에서의 예측 지표를 산출하는 단계는, 프로세서에 의하여 하기의 수학적 식이 적용되어 수행될 수 있다.

[0024] [수학식 1]

$$\text{predictive formula} = \frac{\exp\left(-a + b \cdot \frac{PP1\ EOS}{10} - c \cdot \text{cervix length} - d \cdot \text{funneling}\right)}{1 + \exp\left(-a + b \cdot \frac{PP1\ EOS}{10} - c \cdot \text{cervix length} - d \cdot \text{funneling}\right)}$$

[0025]

[0026] 이때, a 및 b는 1 내지 1.5 사이의 소수점 이하 2자리의 유리수, c는 0.1 내지 0.5 사이의 소수점 이하 2자리의 유리수, d는 1 내지 2 사이의 소수점 이하 2자리의 유리수임. 그러나, 바람직하게, a는 1.39, b는 1.24, c는 0.20 및 d는 1.33일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0027] 나아가, PP1 EOS는 프로게스테론 치료 후 1주 시기에 측정된 자궁 외구 변형율이며, cervix length는 프로게스테론 치료 전 시기에 측정된 자궁 경부길이이며, funneling은 프로게스테론 치료 전 시기에 측정된 자궁 경부의 확장 결과값을 의미함.

[0028] 이때, 전술한 수학식 1의 임계치(cut-off)는 0.1 내지 0.3 사이일 수 있으며, 수학식 1에 대한 결과값이 임계치 이상인 경우, 개체의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 음성으로 결정할 수 있다.

[0029] 보다 구체적으로, 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법에서의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 평가하는 단계는, 산출된 예측 지표가 미리 결정된 수준 이상인 경우, 개체가 조산 방지 약물에 대한 치료 반응이 음성인 것으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0030] 나아가, 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법에서의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 평가하는 단계는, 개체가 조산 방지 약물에 대한 치료 반응이 음성인 경우, 32주 미만의 자발적 조산 가능성(spontaneous preterm delivery, sPTD)이 높은 것으로 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0031] 한편, 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위해, 본 발명은 개체의 자궁 경부에 대한 탄성 초음파 지표를 수신하도록 구성된 수신부, 및 수신부와 연결된 프로세서를 포함하고, 프로세서는, 수신된 탄성 초음파 지표에 기초하여 예측 지표를 산출하고, 산출된 예측 지표에 기초하여 개체의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 결정하도록 구성된, 조산에 대한 정보 제공용 디바이스를 제공한다.

[0032] 본 발명의 특징에 따르면, 탄성 초음파 지표는, 조산 방지 약물 치료 1주일 경과 후에 측정된 자궁 경부에 대한 탄성 초음파 지표이며, 자궁 내구 변형율(internal os strain, IOS), 자궁 외구 변형율(external os strain, EOS), 경도 비(hardness ratio) 및 탄성 차이 지수(elasticity contrast index, ECI)를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0033] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공용 디바이스의 수신부는 개체의 자궁 경부에 대한 비숍 점수(bishop score) 지표를 더 수신할 수 있으며, 이때의 비숍 점수 지표는 조산 방지 약물 치료 전에 측정된 비숍 점수 지표이며, 자궁경부길이(cervix length, CL) 및 자궁경부의 확장(funneling sign) 중 적어도 하나를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0034] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 조산 방지 약물은 프로게스테론일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0035] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공용 디바이스의 프로세서는 산출된 예측 지표가 미리 결정된 수준 이상인 경우, 개체의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응이 음성으로 결정하도록 구성될 수 있다.

[0036] 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

[0037] 본 발명은 개체의 자궁 경부에 대한 탄성 초음파 지표 나아가, 비숍 점수 지표를 수신하고, 수신된 데이터를 기반으로 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 제공함으로써, 개체의 조산을 빠르게 감지하고, 이와 관련된 정보를 객관적으로 제공할 수 있다.

[0038] 나아가, 본 발명은 개체에 대한 조산 방지 약물에 대한 치료 반응 나아가, 조산 가능성 및 기간이 확인된 경우, 사용자 즉, 개체, 개체의 보호자 및 의료진에게 피드백을 제공함으로써, 개체의 조산에 대하여 빠른 의료적 조

치를 취할 수 있다.

- [0039] 또한, 본 발명은 개체에 치료 효과를 미리 예측할 수 있음에 따라, 개체에 보다 최적화되어 효과적인 조산 방지 및 예방 치료의 선택을 가능하게 할 수 있다. 보다 구체적으로, 프로게스테론 치료는 모든 임부에 유효하지 않을 수 있음에 따라, 봉축술과 같은 추가적인 수술적 방법이 고려될 수 있다. 그러나, 이러한 수술적 방법은 출혈, 자궁 내 감염, 자궁 경부 손상, 방광 손상, 조기 양막 파수에 따른 조산 등의 부작용이 발생할 우려가 있어 임부로 하여금, 심리적 및 비용적 부담을 가중시킬 수 있다.
- [0040] 이에, 본 발명은 약물 치료의 반응성을 정확하게 예측하여, 치료가 효과적일 수 있는 임부(환자군)를 선별하여 프로게스테론을 수행할 경우, 프로게스테론 치료의 성공률이 증가하고, 이에 따른 임부의 부담이 줄어들 수 있다.
- [0041] 나아가, 본 발명은 전술한 효과에 의하여 불필요한 투약, 추가적인 수술적 치료, 검사 및 입원에 대한 과정을 줄일 수 있음에 따라, 환자에 대한 심리적 부담, 불안감 및 이에 따른 의료비를 감소시킬 수 있다.
- [0042] 본 발명에 따른 효과는 이상에서 예시된 내용에 의해 제한되지 않으며, 더욱 다양한 효과들이 본 명세서 내에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

- [0043] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법 및 이를 이용한 디바이스에 기초한 시스템을 예시적으로 도시한 개략도이다.
- 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법에서의 탄성 초음파에 대한 개략도이다.
- 도 3는 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공용 디바이스의 구성을 예시적으로 도시한 블록도이다.
- 도 4a 내지 4b는 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법에서의 프로게스테론 치료에 따른 자궁 경부의 변화를 예시적으로 도시한 개략도이다.
- 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법에 대한 흐름도이다.
- 도 6는 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법에서의 코호트(cohort) 선별을 예시적으로 도시한 개략도이다.
- 도 7은 치료 기간에 따른 프로게스테론 반응자(PR) 및 비반응자(NR) 군 사이의 자궁 경부의 탄성 초음파 지표의 비교 결과를 도시한 것이다.
- 도 8은 치료 기간에 따른 탄성 초음파 지표와 관련하여 비반응자 결과의 승산비(odds ratio) 및 95 % 신뢰 구간(confidence intervals, CI) 결과를 도시한 것이다.
- 도 9a 내지 9b는 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법에서의 조산 예측력에 대한 결과를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0044] 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.
- [0045] 본 문서에서, "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.
- [0046] 본 문서에서, "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 모듈을 포함하는 경우를 모두 지칭할 수 있다.

- [0047] 본 문서에서 사용된 "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.
- [0048] 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.
- [0049] 본 문서에서 사용된 표현 "~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.
- [0050] 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.
- [0051] 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.
- [0052] 이하에서는 도 1 내지 4b를 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법을 포함하는 시스템에 관하여 구체적으로 설명한다.
- [0053] 도 1을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법 및 이를 이용한 디바이스에 기초한 시스템을 예시적으로 도시한 개략도가 도시된다. 이때, 설명의 편의를 위해서 도 2 및 4b를 참조하여 설명한다.
- [0054] 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 시스템(1000)은 조산에 대한 정보 제공용 디바이스(100), 개체(200), 탄성 초음파 장치(300) 및 사용자 디바이스(500)를 포함한다.
- [0055] 이때, 조산에 대한 정보 제공용 디바이스(100), 탄성 초음파 장치(300) 및 사용자 디바이스(500)는 유무선통신을 통해 다양한 정보를 송수신할 수 있다. 보다 구체적으로, 제공용 디바이스(100), 탄성 초음파 장치(300) 및 사용자 디바이스(500)는 케이블로 직접 연결되어 송수신되는 유선을 통하여 통신할 수 있으나, 바람직하게는 케이블이 생략되어 송수신되는 무선으로 통신할 수 있다. 이에, 조산에 대한 정보 제공용 디바이스(100), 탄성 초음파 장치(300) 및 사용자 디바이스(500)는 무선 통신을 위하여 네트워크(network)에 연결되어 있을 수 있으며, 네트워크는 LAN(Local Area Network) 및 WAN(Wide Area Network)등의 폐쇄형 네트워크일 수 있고, 인터넷(Internet)과 같은 개방형 네트워크일 수도 있으며, 블루투스(Bluetooth), NFC(Near Field Communication), RFID(Radio-Frequency Identification), Wi-Fi 및/또는 지그비(Zigbee) 등과 같은 근거리 무선 통신일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0056] 한편, 개체(200)는 조산 또는 조산 방지 약물 치료에 대한 치료 반응을 예측하고자 하는 모든 대상을 의미할 수 있다. 예를 들어, 개체(200)는 조산 의심 개체일수도 있으며, 인간 또는 인간을 제외한 모든 포유 동물일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 개체는 위험인자 즉, 조산의 과거력, 짧은 자궁 경부 길이, 다태 임신, 고령 임신, 감염 질환, 만성 질환, 정신건강 상태 악화, 유전적 요인, 흡연, 알코올, 약물 남용 등으로 인하여 조산이 위험이 있는 의심 대상으로서, 재빠른 조산 예방 치료가 필요한 대상일 수 있다. 이에, 개체(200)는 조산 예방 치료 즉, 프로그스테론 치료 또는 원형결착술과 같은 수술적 치료가 필요한 대상일 수 있다. 즉, 개체(200)는 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공용 방법을 통하여, 조산 및 조산에 대한 치료 반응을 예측하여 재빠르게 조산을 예방하고 하는 대상을 포함할 수 있다.
- [0057] 나아가, 탄성 초음파 장치(300)는 전술한 개체(200)의 자궁 경부를 탄성 초음파 영상 및 이에 대한 지표(310)로 나타낼 수 있는 장치일 수 있다. 탄성 초음파 영상은 탄성을 측정하기 위한 힘(force)의 발생(generation) 방식에 따라 크게 변형 탄성영상(strain elastography) 및 전단파 탄성영상(shear wave elastography)로 나뉠 수 있다.
- [0058] 이때, 변형 탄성영상은 검사자가 직접 평가하고자 하는 부분에 압력을 가해 눌림 정도를 주변 정상 조직과 비교하여 평가하는 방법이다. 그러나, 전술한 변형 탄성영상의 경우, 검사자마다 누르는 힘이 다양하기 때문에 변이가 많아 객관적이지 못하다. 나아가, 이러한 변형 탄성영상은 압력이 가해진 곳의 색 변화를 통하여 결과화 도시되기 때문에, 정성적인 평가만 가능하여 수치화된 결과를 선호하는 임상에서는 이와 같은 방법이 용이하지 못하다.
- [0059] 반면에, 전단파 탄성영상은 일정한 정도의 횡파를 발생시켜, 횡파가 조직내를 이동하면서 조직이 위아래로 흔들리게 되면, 조직의 단단한 정도에 따라 이 수직 이동정도가 달라지게 되며, 이를 수치화하여 탄성을 평가하는 방법이다. 따라서, 전단파 탄성영상은 검사자에 따라 달라지는 힘이나 기술에 영향을 받지 않고 탄성을 정성이 아닌 정량적으로 평가할 수 있다.
- [0060] 이에, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법을 포함하는 시스템(1000)에서는 전단파 방식의 표준화된 힘으로 자궁 경부를 압박하여 탄성도를 측정하였다.
- [0061] 보다 구체적으로, 도 2를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법에서의 탄성 초음파에 대한 개략도가 도시된다. 먼저 도 2의 (a)를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법을 포함하는 시스템(1000)에서의 탄성 초음파 장치(300)는 자궁, 자궁 경부 및 질과 같은 복강 내 여성 생식기관(10)의 주변 혈관(30)으로부터 발생한 박동에 의한 압력을 전단파로 이용하여 자궁 경부의 탄성도를 측정할 수 있다. 이러한, 혈관으로부터의 압력은 검사자의 손에 의한 압력보다 균일하고 객관적인 지표일 수 있으며, 이에, 자궁 경부는 검사자에 의한 주관적인 힘이 아닌 내부의 혈관 박동에 의한 표준화된 힘으로 탄성도가 측정될 수 있다.
- [0062] 나아가, 탄성 초음파 장치(300)는 전술한 방법을 통하여 한장의 영상을 얻는 것이 아니라 3초 동안 생성된 예를 들어 51개의 영상을 통하여, 탄성 초음파 지표를 생산할 수 있다. 이에, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법을 포함하는 시스템(1000)에서의 탄성 초음파 장치(300)는 다수의 영상에 기초하여 측정된 지표의 오차를 줄일 수 있어 종래의 탄성도 검사보다 일관된 영상 및 이의 지표를 얻을 수 있다.
- [0063] 따라서, 도 2의 (b)를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법을 포함하는 시스템(1000)에서의 탄성 초음파 장치(300)는 전술한 방법에 의하여 표준화된 자궁 경부에 대한 탄성 영상을 나타낼 수 있으며, 나아가 탄성 초음파 지표(50)를 정략적으로 나타낼 수 있다. 즉, 탄성 초음파 장치(300)는 전술한 표준화된 힘 및 다수의 영상을 통하여 보다 객관적이고 정확한 탄성 초음파 지표를 측정할 수 있어, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법의 정확도 및 민감도를 향상시킬 수 있다.
- [0064] 다시, 도 1을 참조하면, 개체(200)는 탄성 초음파 장치(300)를 통하여, 개체(200)의 복강 내 여성 생식기관 바람직하게는, 자궁 경부가 관찰될 수 있으며, 관찰된 결과 즉, 개체(200)의 탄성 초음파 영상 및 이에 대한 지표(310)는 조산에 대한 정보 제공용 디바이스(100)로 전달될 수 있다.
- [0065] 이때, 탄성 초음파 영상 및 이에 대한 지표(310)는 자궁 내구 변형율(internal os strain, IOS), 자궁 외구 변형율(external os strain, EOS), 경도 비(hardness ratio) 및 탄성 차이 지수(elasticity contrast index, ECI) 중 적어도 하나를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 전술한 바와 같이 개체(200)의 복강 내 여성 생식기관에서 측정될 수 있는 다양한 기관의 지표를 모두 포함할 수 있다. 예를 들어, 탄성 초음파 장치(300)는 전술한 탄성 초음파 영상 및 이에 대한 지표(310)뿐만 아니라, 개체(200)의 자궁 경부에 대한 비습 점

수(bishop score) 지표를 측정할 수 있으며, 이를 조산에 대한 정보 제공용 디바이스(100)에게 전달할 수 있다. 이때, 비숍 점수 지표는 자궁 경부길이(cervix length, CL) 및 자궁 경부의 확장(funneling sign) 중 적어도 하나를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0066] 한편, 조산에 대한 정보 제공용 디바이스(100)는 탄성 초음파 장치(300)로부터 측정된 개체(200)의 탄성 초음파 영상 및 이에 대한 지표(310) 즉, 탄성 초음파 지표(ultrasound elastography parameter)를 수신하여, 이를 기초로 조산 방지 약물에 대한 개체(200)의 치료 반응을 결정하여, 사용자 디바이스(500)로 제공하도록 구성될 수 있다.

[0067] 보다 구체적으로, 도 3을 참조하면, 도 3는 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공용 디바이스의 구성을 예시적으로 도시한 블록도가 도시된다. 조산에 대한 정보 제공용 디바이스(100)는 통신부(110), 입력부(120), 출력부(130), 저장부(140) 및 프로세서(150)를 포함할 수 있다.

[0068] 먼저, 통신부(110)는 탄성 초음파 장치(300)로부터 측정된 개체(200)에 대한 탄성 초음파 지표 및 비숍 점수 지표를 수신하도록 구성될 수 있다. 나아가, 통신부(110)는 사용자 디바이스(500)에 대하여, 후술될 프로세서(150)에 의해 결정된 개체(200)에 대한 조산 방지 약물에 대한 치료 반응의 정보를 송신하도록 더 구성될 수 있다.

[0069] 입력부(120)는 키보드, 마우스, 터치 스크린 패널 등 제한되지 않는다. 입력부(120)는 조산에 대한 정보 제공용 디바이스(100)를 설정하고, 조산에 대한 정보 제공용 디바이스(100)의 동작을 지시할 수 있다.

[0070] 출력부(130)는 통신부(110)에 의해 수신된 다양한 개체(200)에 대한 탄성 초음파 지표 및 비숍 점수 지표를 표시할 수 있다. 나아가, 출력부(130)는 프로세서(150)에 의해 결정된 조산 방지 약물에 대한 치료 반응의 정보를 디스플레이적으로 표시할 수 있다.

[0071] 저장부(140)는 통신부(110)를 통해 수신한 개체(200)에 대한 다양한 정보를 저장하고, 입력부(120)를 통해 설정된 조산에 대한 정보 제공용 디바이스(100)의 지시를 저장하도록 구성될 수 있다. 나아가, 저장부(140)는 후술될 프로세서(150)에 의해 생성된 개체(200)의 조산에 대한 정보를 저장하도록 구성될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 프로세서(150)에 의해 결정된 다양한 정보들을 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 저장 매체를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 나아가, 조산에 대한 정보 제공용 디바이스(100)는 인터넷(internet)상에서 저장부의 저장 기능을 수행하는 웹 스토리지(web storage)와 관련되어 동작할 수도 있다.

[0072] 프로세서(150)는 조산에 대한 정보 제공용 디바이스(100)의 통신부(110), 입력부(120), 출력부(130) 및 저장부(140)와 동작 가능하게 연결되며, 개체(200)의 조산에 대한 다양한 정보를 결정하고 제공하기 위한 다양한 명령들을 수행할 수 있다.

[0073] 보다 구체적으로, 프로세서(150)는 통신부(110)를 통하여 탄성 초음파 지표 및 비숍 점수 지표 중 적어도 하나를 기초로 예측 지표를 산출하고, 산출된 예측 지표에 기초하여 개체의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 결정하고, 결정된 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 통신부(110)를 통하여 사용자 디바이스(500)에게 제공할 수 있다.

[0074] 이때, 프로세서(150)는 예측 지표를 산출하는 과정에서 하기의 수학적 식 1이 적용되어 수행할 수 있다.

[0075] [수학적 식 1]

$$\text{predictive formula} = \frac{\exp\left(-a + b \cdot \frac{PP1\ EOS}{10} - c \cdot \text{cervix length} - d \cdot \text{funneling}\right)}{1 + \exp\left(-a + b \cdot \frac{PP1\ EOS}{10} - c \cdot \text{cervix length} - d \cdot \text{funneling}\right)}$$

[0076] 이때, a 및 b는 1 내지 1.5 사이의 소수점 이하 2자리의 유리수, c는 0.1 내지 0.5 사이의 소수점 이하 2자리의 유리수, d는 1 내지 2 사이의 소수점 이하 2자리의 유리수임. 그러나, 바람직하게, a는 1.39, b는 1.24, c는 0.20 및 d는 1.33일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0078] 나아가, PP1 EOS는 프로게스테론 치료 후 1주 시기에 측정된 자궁 외구 변형율이며, cervix length는 프로게스테론 치료 전 시기에 측정된 자궁 경부길이이며, funneling은 프로게스테론 치료 전 시기에 측정된 자궁 경부의 확장 결과값을 의미함.

- [0079] 더 나아가, 전술한 수학식 1의 임계치(cut-off)는 0.1 내지 0.3 사이일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 대상 집단의 크기 및 종류에 따라 다양하게 설정될 수 있다. 나아가, 수학식 1에 대한 결과값이 임계치 이상인 경우, 개체의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 음성으로 결정할 수 있다.
- [0080] 더욱이, 프로세서(150)는 전술한 수학식 1에 의하여 산출된 예측 지표가 임계치 이상의 결과를 가지며, 이에 따라 개체가 음성으로 결정된 경우, 개체를 32주 미만의 자발적 조산 가능성(spontaneous preterm delivery, sPTD)이 높은 것으로 결정할 수 있다.
- [0081] 결국, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공용 디바이스(100)의 프로세서(150)는 먼저, 통신부(110)를 통하여 수신된 개체의 자궁 경부에 대한 탄성 초음파 지표에 기초하여 예측 지표를 산출할 수 있다. 더욱이, 프로세서(150)는 통신부(110)를 통하여 개체의 자궁 경부에 대한 비습 점수 지표를 더 수신하여, 보다 정확한 예측 지표를 산출할 수 있다. 그 다음, 프로세서(150)는 전술한 과정에 의해 산출된 예측 지표에 기초하여 개체의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 결정할 수 있다. 그 다음, 결정된 개체의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응은 다시 통신부(110)를 통하여 사용자에게 전달될 수 있다.
- [0082] 이에, 다시 도 1을 참조하면, 조산에 대한 정보 제공용 디바이스(100)는 탄성 초음파 장치(300)로부터 수신된 개체(200)에 대한 자궁 경부에 대한 탄성 초음파 지표 및 비습 점수 지표에 기초하여, 개체(200)의 조산 나아가, 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 결정하여, 사용자 디바이스(500)에게 제공할 수 있다.
- [0083] 이때, 사용자 디바이스(500)는 조산에 대한 정보 제공용 디바이스(100)로부터 조산에 대한 정보를 제공받는 사용자 장치일 수 있다. 보다 구체적으로, 사용자 디바이스(500)는 조산에 대한 정보 제공용 디바이스(100)로부터 수신된 조산에 대한 정보 즉, 조산 방지 약물에 대한 치료 반응 결과(510)를 나타내는 인터페이스 화면을 표시할 수 있다. 사용자 디바이스(500)는 조산에 대한 정보를 제공하기 위한 어플리케이션, 프로그램, 위젯 또는 웹 브라우저 등이 설치된 스마트폰, 태블릿, PC, 웨어러블 디바이스, PC 또는 스마트 TV, LED SIGN 등일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0084] 결국, 조산에 대한 정보 제공용 디바이스(100)는 탄성 초음파 장치(300)를 통하여 측정된 다양한 개체(200)의 자궁 경부에 대한 데이터에 기초하여 결정된 조산에 대한 다양한 정보를 제공할 수 있다.
- [0085] 예를 들어, 도 4a를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법을 포함하는 시스템(1000)에서는 먼저, 탄성 초음파 장치(300)를 통하여 측정된 개체(200)에 대한 자궁 경부의 탄성도가 증가하여 자궁 경부가 물렁해진 경우, 개체(200)가 조산으로 진행될 가능성이 높은 것으로 결정하여, 조산 방지 약물에 대한 치료를 수행하도록 결정할 수 있다.
- [0086] 그 다음, 프로게스테론 치료 후, 탄성 초음파 장치(300)를 통하여 개체(200)의 자궁 경부에 대한 탄성도 변화를 다시 측정하여, 개체(200)의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 결정하고, 나아가, 조산에 대한 가능성을 다시 결정할 수 있다. 보다 구체적으로, 도 4b를 참조하면, 조산 방지 약물 즉, 프로게스테론에 대한 치료 반응이 양성인 경우에는, 측정된 개체(200)의 자궁 경부에 대한 탄성도가 감소하는 것으로 나타나며, 치료 반응이 음성인 경우에는 측정된 개체(200)의 자궁 경부에 대한 탄성도가 증가하는 것으로 나타난다. 이에, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법에서는 치료 후의 탄성 초음파 측정을 통하여 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 결정할 수 있다.
- [0087] 그 다음, 다시 도 4a를 참조하면, 치료 반응이 양성인 경우에는 조산 방지 약물에 대한 치료가 유효함에 따라, 개체(200)가 정상 만삭 분만이 가능할 것으로 예측할 수 있다. 나아가, 치료 반응이 음성인 경우에는 조산 방지 약물에 대한 치료가 유효하지 않음에 따라, 개체(200)가 정상 만삭 분만이 아닌 조산으로 이어질 가능성이 높은 것으로 예측할 수 있으며, 이에 따라, 다른 조산 방지 치료가 수행될 수 있다.
- [0088] 이하에서는, 도 5를 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법의 절차를 설명한다.
- [0089] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법에 대한 흐름도이다.
- [0090] 도 5를 참조하면, 조산에 대한 정보 제공 방법은, 개체의 자궁 경부에 대한 탄성 초음파 지표를 수신하고(S510), 수신된 탄성 초음파 지표에 기초하여 예측 지표를 산출하고(S520), 산출된 예측 지표에 기초하여 개체의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 결정하고(S530), 결정된 개체의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 제공하는(S540) 단계를 포함할 수 있다.
- [0091] 먼저, 개체의 자궁 경부에 대한 탄성 초음파 지표를 수신하는 단계(S510)에서 탄성 초음파 지표는 자궁 내구 변형율(internal os strain, IOS), 자궁 외구 변형율(external os strain, EOS), 경도 비(hardness ratio) 및 탄

성 차이 지수(elasticity contrast index, ECI) 중 적어도 하나를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 바람직하게는, 자궁 외구 변형율일 수 있다.

[0092] 이때, 탄성 초음파 지표는 개체가 조산 방지 약물에 대한 치료 즉, 프로게스테론 치료를 시행받은 후의 지표를 의미할 수 있으며, 바람직하게는 치료를 시행받은 후의 5 내지 10일 사이 중 적어도 하나의 기간, 더 바람직하게는 치료를 시행받은 7일 경과 후에 측정된 지표를 의미할 수 있다.

[0093] 나아가, 개체의 자궁 경부에 대한 탄성 초음파 지표를 수신하는 단계(S510)에서는 탄성 초음파 지표뿐만 아니라 자궁 경부에 대한 비숍 점수(bishop score) 지표를 더 수신할 수 있다.

[0094] 이때, 비숍 점수는 자궁 경부 길이를 포함한 출산 진행 정도를 알 수 있도록 수치화 시킨 척도이다. 보다 구체적으로, 자궁 경부의 상태(위치, 소실 정도, 확장 정도)와 태아의 위치(높음, 낮음)를 종합하여 0 내지 13까지 숫자로 나타낼 수 있으며, 점수가 낮을수록 출산 또는 조산의 확률이 높은 것을 의미할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법에서는 이러한, 비숍 점수를 산출하는 지표를 수신할 수 있으며, 바람직하게는 자궁 경부길이(cervix length, CL) 및 자궁 경부의 확장(funneling sign) 중 적어도 하나를 수신할 수 있다. 이때, 비숍 점수 지표는 개체가 조산 방지 약물에 대한 치료 즉, 프로게스테론 치료를 받기 전의 지표를 의미할 수 있다.

[0095] 또한, 개체의 자궁 경부에 대한 탄성 초음파 지표를 수신하는 단계(S510)에서 수신되는 탄성 초음파 지표 및 비숍 점수 지표는 탄성 초음파 장치로부터 수신된 데이터일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 비숍 점수 지표 즉, 자궁 경부길이 및 자궁 경부의 확장은 탄성 초음파 장치로부터 생성된 데이터일 수 있으나, 이에 제한되지 않고, 종래의 다양한 측정 장치로부터 측정된 데이터일 수 있다. 즉, 비숍 점수 지표는 탄성 초음파 장치로부터 측정되지 않더라도, 병원 서버등에 저장되어 있는 환자 영상 기록을 통하여 수신될 수 있다. 이때, 서버는 개체에 대한 의료 서비스 및 기록이 저장되어 있어, 네트워크를 통하여 전송한 지표를 포함하는 다양한 데이터를 제공할 수 있는 시스템을 의미할 수 있다.

[0096] 그 다음, 수신된 탄성 초음파 지표에 기초하여 예측 지표를 산출하는 단계(S520)에서는 수신된 탄성 초음파 지표 나아가, 비숍 점수 지표에 기초하여 예측 지표를 산출할 수 있으며, 이때의 예측 지표는 하기의 [수학식 1]을 통하여 산출될 수 있다.

[0097] [수학식 1]

$$\text{predictive formula} = \frac{\exp\left(-a + b \cdot \frac{PP1\ EOS}{10} - c \cdot \text{cervix length} - d \cdot \text{funneling}\right)}{1 + \exp\left(-a + b \cdot \frac{PP1\ EOS}{10} - c \cdot \text{cervix length} - d \cdot \text{funneling}\right)}$$

[0098]

[0099] 이때, a 및 b는 1 내지 1.5 사이의 소수점 이하 2자리의 유리수, c는 0.1 내지 0.5 사이의 소수점 이하 2자리의 유리수, d는 1 내지 2 사이의 소수점 이하 2자리의 유리수임. 그러나, 바람직하게, a는 1.39, b는 1.24, c는 0.20 및 d는 1.33일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0100] 보다 구체적으로, 전송한 [수학식 1]에는 탄성 초음파 지표 즉, 프로게스테론 치료를 시행받은 7일 경과 후에 측정된 자궁 외구 변형율(PP1 EOS) 및 프로게스테론 치료를 받기 전에 측정된 비숍 점수 지표 즉, 자궁 경부길이(cervix length) 및 자궁 경부의 확장(funneling)이 적용될 수 있다.

[0101] 그 다음, 산출된 예측 지표에 기초하여 개체의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 결정하는 단계(S530)에서는, 전송한 [수학식 1]이 적용되어 산출된 결과값이 미리 결정된 수준 이상인 경우, 프로게스테론 치료를 받은 개체가 전송한 치료에 대하여 반응이 비반응자(non-response, NR) 즉, 음성(negative)인 것으로 결정할 수 있다. 이때, 미리 결정된 수준은 0.1 내지 0.3 사이일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 대상 집단의 크기 및 종류에 따라 다양하게 설정될 수 있다.

[0102] 나아가, 산출된 예측 지표에 기초하여 개체의 조산 방지 약물 대한 치료 반응을 결정하는 단계(S530)에서는 개체의 치료 반응뿐만 아니라, 개체의 조산에 대한 예측도 결정할 수 있다. 보다 구체적으로, 전송한 과정에 의하여, 개체가 프로게스테론에 대한 치료 반응이 음성인 경우, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법은, 개체가 32주 미만의 자발적 조산 가능성(spontaneous preterm delivery, sPTD)이 높은 것으로 결정할 수 있으며, 조산에 대한 기간은 32주 미만에 제한되는 것은 아니며, 37주까지 다양한 기간 중 적어도 하나의 기간일 수 있으나, 바람직하게는 32주 미만일 수 있다.

- [0103] 그 다음, 결정된 개체의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 제공하는 단계(S540)에서는 조산에 대한 정보 제공용 디바이스(100)의 프로세서(150)에 의해 결정된 전술한 조산에 대한 정보들이 제공될 수 있다. 보다 구체적으로, 조산에 대한 정보들은 개체의 조산 방지 약물에 대한 치료 반응, 조산 발생 기간 및 가능성 중 적어도 하나를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 탄성 초음파 장치(300)로부터 측정되거나, 조산에 대한 정보 제공용 디바이스(100)로부터 수집되거나 산출될 수 있는 다양한 데이터를 모두 포함할 수 있다.
- [0104] 이상의 과정을 통하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법은, 자궁 경부의 변화를 표준화된 방법으로 모니터링하고, 이에 대한 조산 방지 약물에 대한 효과를 예측하여, 진료시에 객관적인 증상 데이터를 제공할 수 있으며, 이에 따라, 의료진이 개체에게 보다 효과적으로 최적의 치료를 조속히 선택하여 시행할 수 있다. 나아가, 이러한 효과를 통하여 조산과 관련된 비용 및 개체의 조산에 대한 위험성을 감소시킬 수 있어, 결과적으로 다양한 경제적, 사회적 비용이 감소될 수 있다.
- [0105] 이하에서는, 도 6 내지 9b을 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산 방지에 대한 정보 제공 방법의 정립 과정을 보다 구체적으로 설명하도록 한다.
- [0106] 먼저, 도 6를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법에서의 코호트(cohort) 선별을 예시적으로 도시한 개략도가 도시된다. 최초의 피험자(inclusion criteria)들은 2018년 3월부터 6월 사이에 연세대학교 세브란스병원에서 등록 및 프로게스테론 치료에 동의를 한 임부가 선별되었다(S610).
- [0107] 그 다음, 전술한 최근 2주 이내 다른 기관에서 프로게스테론 투약을 받거나, 쌍태 이상 임신, 전치 태반, 태반 조기박리, 질 출혈, 자궁 수축 등의 조산관련 증상이 있는 경우 및 연구 등록에 동의하지 않은 환자가 제외되어(S620), 자발적 조산을 위한 프로게스테론 치료를 수행한 임부가 선별되었다(S630).
- [0108] 그 다음, 자궁 경부의 길이가 25mm 초과인 길이(>25mm)를 가진 임부가 제외되어(S640), 자궁 경부의 길이가 25mm 이하인 짧은 자궁 경부의 길이를 가진 임부가 선별되었다(S650).
- [0109] 마지막으로, 분만 결과가 확인이 되지 않는 임부들이 제외되어(S660), 최종적으로, 자궁 경부길이가 25mm 이하로 측정되며, 프로게스테론을 사용한 임부 중에서, 분만 결과가 확인된 95 명의 피험자가 선별되었다(S670).
- [0110] 이때, 선별된 95명의 피험자의 평균 나이는 34세(25 내지 42세)이며, 등록 당시의 임신 주수는 평균 22주 6일(16+1주 내지 28+6주)이었으며, 등록 당시 측정된 자궁 경부의 길이는 평균 22mm(10 내지 25 mm)이었고, 자궁 경부의 확장(Funneling)을 동반한 경우는 10.5%(10/95)였다.
- [0111] 나아가, 선별된 피험자들은 프로게스테론 치료의 결과에 따라 반응자(progesterone-responsive, PR) 및 비 반응자(non-responsive, NR) 그룹으로 선별하고, 각각의 그룹에서의 출산(조산) 주수(32주 미만, 34주 미만, 37주 미만)에 따라 더 세밀하게 분화하여, 총 6개의 코호트(cohort)를 선별하였다.
- [0112] 이에, 도 7을 참조하면, 전술한 피험자에서 치료 기간에 따른 프로게스테론 반응자(PR) 및 비반응자(NR) 군 사이의 자궁 경부의 탄성 초음파 지표의 비교 결과가 도시된다. 이때, 반응자 및 비반응자 군의 탄성 초음파 지표는 프로게스테론 치료 시작전부터 치료 4주까지 총 4회 즉, 치료 전(PP0), 치료 후 1주(PP1), 2주(PP2), 4주(PP4)에 걸쳐 측정되었다.
- [0113] 보다 구체적으로, 37주 조산 그룹(preterm birth<37)에서는 반응자 및 비반응자 군에 따른 탄성 초음파 지표의 결과는 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타난다.
- [0114] 반면에, 34주 조산 그룹(preterm birth<34)에서는 치료 전(PP0) 시기에 측정된 비반응자 군(NR)의 자궁 내구 변형율(IOUS)이 반응자 군(PR)의 자궁 내구 변형율보다 유의하게 높은 것으로 나타나며(p=0.021), 치료 후 1주(PP1) 시기에 측정된 비반응자 군(NR)의 자궁 내구 변형율(IOUS) 또한 반응자 군(PR)의 자궁 내구 변형율보다 유의하게 높은 것으로 나타난다(p=0.014).
- [0115] 또한, 34주 조산 그룹(preterm birth<34)에서는 치료 후 1주(PP1) 시기에 측정된 비반응자 군(NR)의 자궁 외구 변형율(EOS)이 반응자 군(PR)의 자궁 외구 변형율보다 유의하게 높은 것으로 나타난다(p=0.010).
- [0116] 또한, 34주 조산 그룹(preterm birth<34)에서는 치료 전(PP0) 시기에 측정된 비반응자 군(NR)의 탄성 차이 지수(ECI)가 반응자 군(PR)의 탄성 차이 지수보다 유의하게 높은 것으로 나타난다(p=0.036).
- [0117] 나아가, 34주 조산 그룹(preterm birth<34)에서는 치료 후 1주(PP1) 시기에 측정된 비반응자 군(NR)의 경도 비(HR)가 반응자 군(PR)의 경도 비보다 유의하게 낮은 것으로 나타난다(p=0.005).

- [0118] 즉, 34주 조산 그룹(preterm birth<34)에서는 치료 전(PP0) 시기에 비반응자 군이 자궁 내구 변형율 및 탄성 차이 지수가 높으며, 치료 후 1주(PP1) 시기에 비반응자 군이 자궁 내외구의 변형율이 높고, 경도 비가 낮은 것으로 나타난다. 이는, 34주 미만의 조산에서는 프로게스테론의 치료 전 및 치료 후 1주에 나타나는 자궁 경부에서의 차이를 통하여, 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 예측할 수 있음을 의미할 수 있다.
- [0119] 관련하여, 32주 조산 그룹(preterm birth<32)에서는 치료 전(PP0) 시기에 측정된 비반응자 군(NR)의 자궁 내구 변형율(IOS)이 반응자 군(PR)의 자궁 내구 변형율보다 유의하게 높은 것으로 나타난다(p=0.016).
- [0120] 나아가, 32주 조산 그룹(preterm birth<32)에서는 치료 후 1주(PP1) 시기에 측정된 비반응자 군(NR)의 자궁 내구 변형율(IOS)이 반응자 군(PR)의 자궁 내구 변형율보다 유의하게 높은 것으로 나타나며(p=0.026), 비반응자 군(NR)의 자궁 외구 변형율(EOS)이 반응자 군(PR)의 자궁 내구 변형율보다 유의하게 높은 것으로 나타난다(p=0.007).
- [0121] 또한, 32주 조산 그룹(preterm birth<32)에서는 치료 후 1주(PP1) 시기에 측정된 비반응자 군(NR)의 경도 비(HR)가 반응자 군(PR)의 경도 비보다 유의하게 낮은 것으로 나타난다(p=0.007).
- [0122] 즉, 32주 조산 그룹(preterm birth<32)에서는 치료 전(PP0) 시기에 비 반응자 군이 자궁 내구 변형율이 높으며, 치료 후 1주(PP1) 시기에 비반응자 군이 자궁 내외구의 변형율이 높고, 경도 비가 낮은 것으로 나타난다. 이는, 34주 미만의 조산에서와 마찬가지로, 32주 미만의 조산에서는 프로게스테론의 치료 전 및 치료 후 1주에 나타나는 자궁 경부에서의 차이를 통하여, 조산 방지 약물에 대한 치료 반응을 예측할 수 있음을 의미할 수 있다.
- [0123] 이에, 도 8을 참조하면, 전술한 과정을 통해 선별된 치료 기간에 따른 탄성 초음파 지표와 관련하여 비반응자 결과의 승산비(odds ratio) 및 95 % 신뢰 구간 (confidence intervals, CI) 결과가 도시된다. 이때, 승산비(odds ratio, OR)는 위험요인 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법에서의 탄성 초음파 지표와 질병 발생 즉, 조산 및 조산 관련 임신 합병증 발생 간에 연관성을 나타내는 지표로서, 승산비가 1인 경우(OR=1)에는 위험요인이 질병 발생에 유의미한 영향을 준다고 볼 수 없는 것으로 해석될 수 있으며, 승산비가 1 이상인 경우(OR>1)에는 위험요인에 발생하였을 때 질병 발생 확률이 위험요인이 없을 때보다 더 높다는 것으로 해석될 수 있다. 나아가, 승산비가 1 이하인 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. 또한, 도 7에서 도시된 보정된 승산비(adjusted OR)는 비습 점수 지표 즉, 자궁 경부길이(CL) 및 자궁 경부의 확장(funneling)이 보정된 결과이다. 나아가, 자궁 경부길이 및 자궁 경부의 확장은 프로게스테론 치료 전에 측정된 지표를 의미할 수 있다.
- [0124] 보다 구체적으로, 도 7에 대한 보정된 승산비를 참조하면, 치료 후 1주(PP1) 시기에 측정된 탄성 초음파 지표 즉, 자궁 내구 변형율(IOS) 및 자궁 외구 변형율(EOS)가 높거나, 경도 비(HR)가 낮을수록 조산 또는 조산 관련 임신 합병증의 발생이 증가하는 것으로 나타난다.
- [0125] 특히, 치료 후 1주(PP1) 시기에 측정된 자궁 외구 변형율(EOS)이 높을수록, 34주 미만의 조산이 발생하거나 자궁 경부 원형결착술과 같은 수술적 조산 방지 치료가 시행될 위험 확률이 2.61배(95 % CI = 1.32-5.17, P=0.006) 증가하는 것으로 나타난다.
- [0126] 나아가, 치료 후 1주(PP1) 시기에 측정된 자궁 외구 변형율(EOS)이 높을수록, 32주 미만의 조산이 발생하거나 자궁 경부 원형결착술과 같은 수술적 조산 방지 치료가 시행될 위험 확률이 3.45배(95 % CI = 1.51-7.88, P=0.003) 증가하는 것으로 나타난다.
- [0127] 즉, 34주 미만의 조산 및 32주 미만의 조산 모두에서 치료 후 1주(PP1) 시기에 측정된 자궁 외구 변형율(EOS)이 조산 및 조산 관련 임신 합병증 발생과 관련하여 높은 연관성을 가지는 것으로 나타난다. 이에, 치료 후 1주(PP1) 시기에 자궁 외구 변형율(EOS)의 측정을 통하여 34주 미만의 조산 또는 32주 미만의 조산에 대한 위험성을 예측할 수 있다.
- [0128] 이에, 전술한 지표에 대한 예측 및 진단의 정확성을 도 9a 내지 9b를 참조하여 평가하고자 한다.
- [0129] 도 9a 내지 9b를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법에서의 조산 예측력에 대한 결과가 도시된다. 이때, 예측 지표에 대한 정확성은 ROC 곡선 아래의 면적(area under the ROC curve, AUC)을 통하여 평가하였으며, AUC 값이 1인 경우는 가장 완벽한 검사 방법으로, 민감도(sensitivity) 및 특이도(specificity)가 모두 100%의 정확도를 갖는 것을 의미할 수 있으며, AUC 값이 0.5인 경우는 쓸모 없는 검사를

의미할 수 있다. 이에, AUC의 수치에 따라 비정보적(AUC=0.5), 덜 정확한(0.5<AUC≤0.7), 정확한(0.7<AUC≤0.9), 매우 정확한(0.9<AUC≤1) 및 완벽한 일치도(AUC=1)로 표적 지표에 대한 정확성이 평가될 수 있다.

[0130] 먼저, 도 9a를 참조하면, 탄성 초음파 지표 중 치료 후 1주(PP1) 시기에 측정된 자궁 외구 변형율(EOS)이 조산 및 조산 관련 임신 합병증 발생과 관련하여 예측 정확성이 높은 것으로 나타난다. 특히, 이 중 32주 미만의 조산을 포함하는 임신 합병증 발생에 대한 AUC 값은 7.60(95% CL = 0.629-0.892, p-value = 0.011)로, 다른 조산 시기에 비해 높은 것으로 나타난다.

[0131] 나아가, 전술한 32주 미만의 조산 모두에서 치료 후 1주(PP1) 시기에 측정된 자궁 외구 변형율(EOS)이 자궁 경부길이(CL) 및 자궁 경부의확장(funneling)과 함께 이용된 경우, AUC 값은 0.806(95% CL = 0.671-0.941, p-value = 0.002)로 단독으로 이용되었을 때보다 더 높은 값을 갖는 것으로 나타난다.

[0132] 즉, 32주 미만의 조산 및 이와 관련된 임신 합병증 발생과 관련하여, 치료 후 1주(PP1) 시기에 측정된 자궁 외구 변형율(EOS)이 높은 정확성을 가지는 예측 지표일 수 있으며, 더욱이 자궁 경부길이(CL) 및 자궁 경부의 확장(funneling)을 더 포함할 경우에는 단독으로 이용되었을 때보다 더 높은 정확성을 가지는 예측 지표일 수 있다.

[0133] 이에, 도 9b를 참조하면, 전술한 AUC에 대한 그래프가 도시된다. AUC 값이 0.5인 참조선(reference line)일 기준으로, 치료 후 1주(PP1) 시기에 측정된 자궁 외구 변형율(EOS), 자궁 경부길이(CL) 및 자궁 경부의확장(funneling)을 포함하는 예측 모델의 AUC의 값은 전술한 바와 같이 0.806으로서, 전술한 3가지 지표를 포함하는 예측 모델의 실제 양성율(true positive rate, sensitivity)이 가장 높은 것으로 나타난다. 그 다음으로 치료 후 1주(PP1) 시기에 측정된 자궁 외구 변형율(EOS)을 단독으로 이용한 예측 모델의 AUC의 값은 0.760으로서, 치료 후 1주(PP1) 시기에 측정된 자궁 외구 변형율(EOS)만을 포함하는 예측 모델도 종래의 예측 방법인 자궁길이(CL) 및 자궁 경부의 확장(funneling sign)보다 실제 양성율이 높은 것으로 나타난다.

[0134] 즉, 치료 후 1주(PP1) 시기에 측정된 자궁 외구 변형율(EOS)만으로도 종래의 조산 예측방법보다 높은 예측의 정확성을 가질 수 있지만, 자궁 경부길이(CL) 및 자궁 경부의 확장(funneling)을 더 포함한 경우에는 32주 미만의 조산을 예측에 있어 더 높은 정확성을 가질 수 있다.

[0135] 이에, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법에서의 예측 지표는 프로게스테론 치료 후 1주 시기에 측정된 자궁 외구 변형율일 수 있으며, 바람직하게는, 프로게스테론 치료 전 시기에 측정된 자궁 경부길이(CL) 및 자궁 경부의 확장(funneling)을 더 포함할 수 있다.

[0136] 관련하여, 전술한 예측 지표를 예측 공식인 하기의 [수학식 1]에 적용하고, 이에 대한 임계치(cut-off)를 0.210로 설정할 경우, 민감도(sensitivity)는 63.6 %, 특이도(specificity)는 91.4 %, 양성 예측도(positive predictive value)는 50.0 % 및 음성 예측도(negative predictive value)는 94.9 %인 것으로 나타난다. 이때, 임계치는 0.1 내지 0.3 사이일 수 있으며, 바람직하게는 0.210일 수 있다. 그러나, 이에 제한되는 것은 아니며, 대상 집단의 크기 및 상태에 따라 다양하게 설정될 수 있다.

[0137] [수학식 1]

$$\text{predictive formula} = \frac{\exp\left(-a + b \cdot \frac{PP1\ EOS}{10} - c \cdot \text{cervix length} - d \cdot \text{funneling}\right)}{1 + \exp\left(-a + b \cdot \frac{PP1\ EOS}{10} - c \cdot \text{cervix length} - d \cdot \text{funneling}\right)}$$

[0138]

[0139] 이때, a 및 b는 1 내지 1.5 사이의 소수점 이하 2자리의 유리수, c는 0.1 내지 0.5 사이의 소수점 이하 2자리의 유리수, d는 1 내지 2 사이의 소수점 이하 2자리의 유리수임. 그러나, 바람직하게, a는 1.39, b는 1.24, c는 0.20 및 d는 1.33일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0140] 이에, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법은 프로게스테론 치료 후 1주 시기에 측정된 자궁 외구 변형율, 프로게스테론 치료 전 시기에 측정된 자궁 경부길이(CL) 및 자궁 경부의 확장(funneling)을 전술한 예측 공식인 수학식 1에 적용하여, 조산 방지 약물에 대한 조산 예방 효과 결정하고, 이에 따른 32주 미만의 자발적 조기 유산을 예측할 수 있다.

[0141] 결과적으로, 본 발명의 일 실시예에 따른 조산에 대한 정보 제공 방법은, 프로게스테론 치료 후 1주 시기에 측정된 자궁 외구 변형율, 프로게스테론 치료 전 시기에 측정된 자궁 경부길이(CL) 및 자궁 경부의 확장(funneling)에 기초하여, 조산 방지 약물 즉, 프로게스테론 치료에 대한 치료 반응이 양성 또는 음성인지 결정

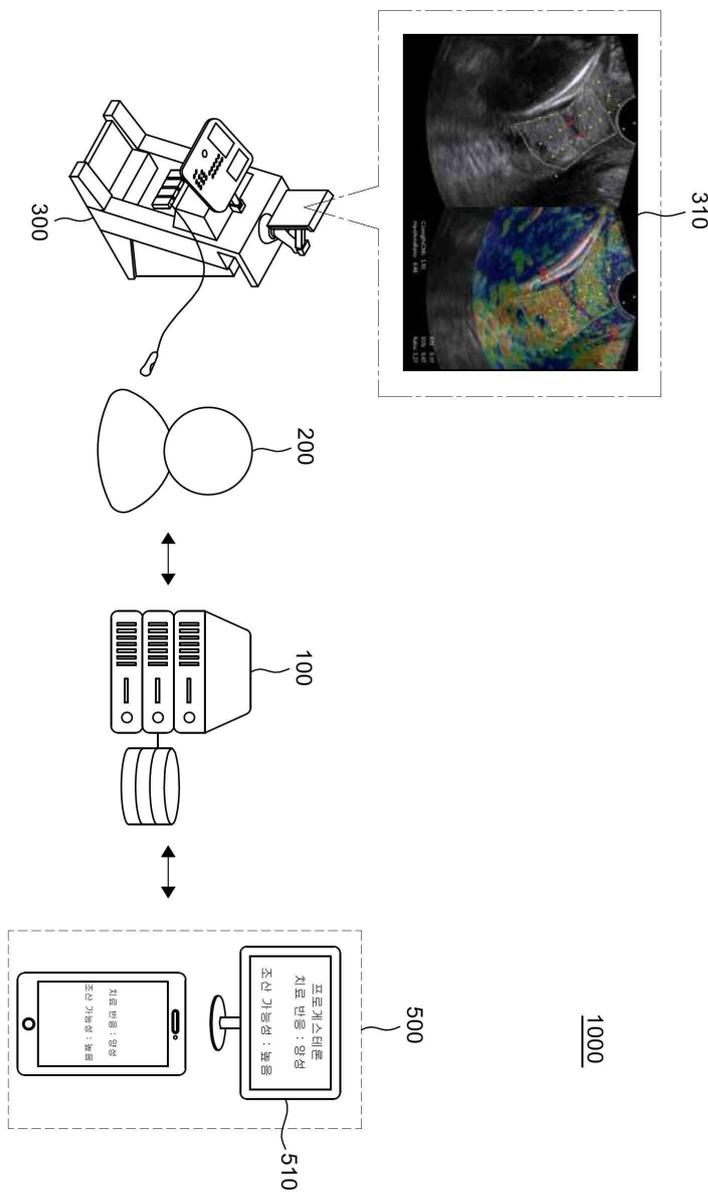
하고, 이에 따른 32주 미만의 조산을 예측하여, 임부에게 보다 효과적인 조산 방지 치료를 처방할 수 있는 예측 지표를 제공할 수 있다.

[0142]

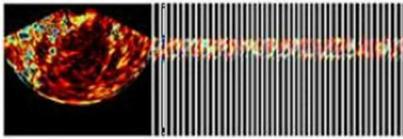
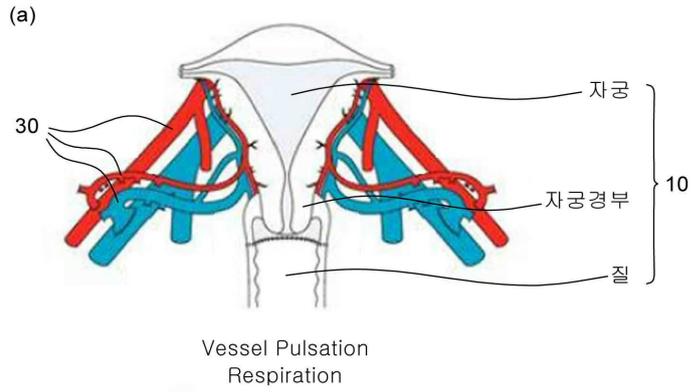
이상 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시 예들을 더욱 상세하게 설명하였으나, 본 발명은 반드시 이러한 실시 예로 국한되는 것은 아니고, 본 발명의 기술사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양하게 변형 실시될 수 있다. 따라서, 본 발명에 개시된 실시 예들은 본 발명의 기술 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시 예에 의하여 본 발명의 기술 사상의 범위가 한정되는 것은 아니다. 그러므로, 이상에서 기술한 실시 예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 보호 범위는 아래의 청구범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술 사상은 본 발명의 권리범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

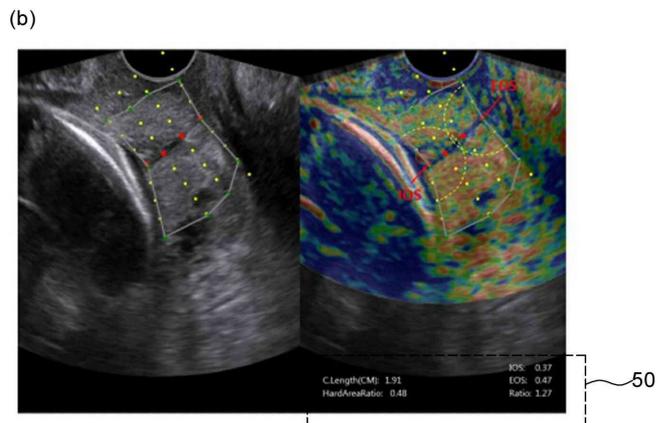
도면1



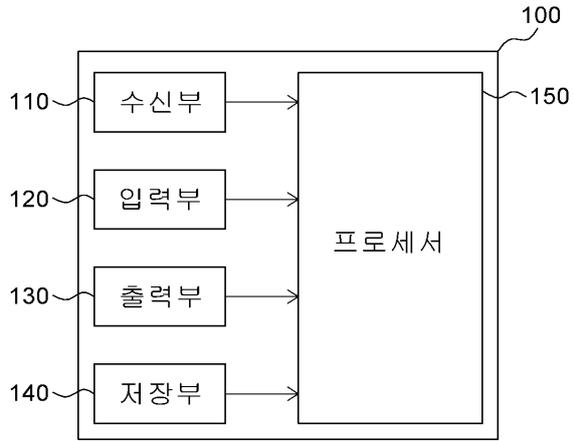
도면2



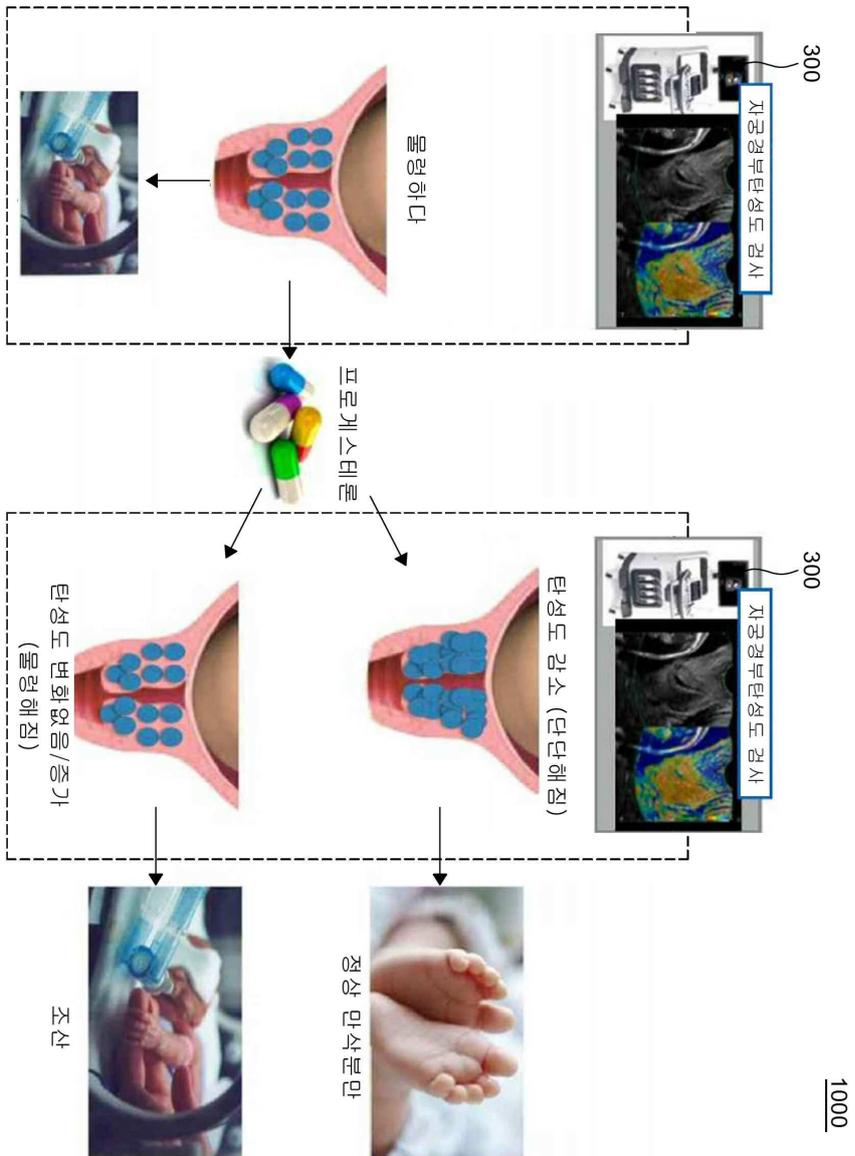
Continuous analysis over
multi-frames produces
reliable and real-time
elastography



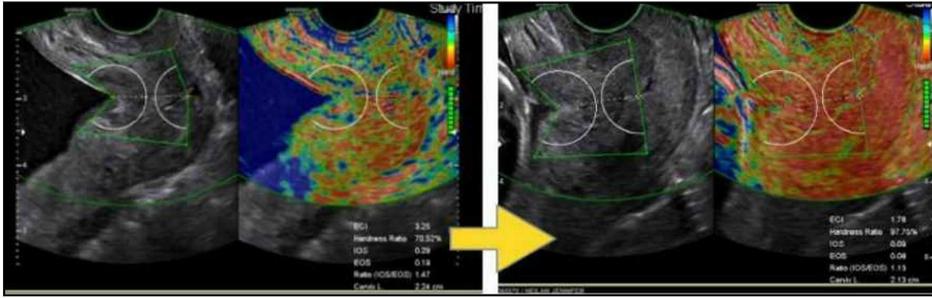
도면3



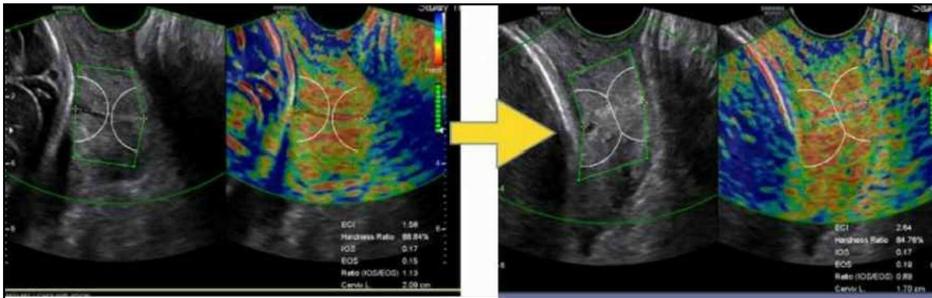
도면4a



도면4b

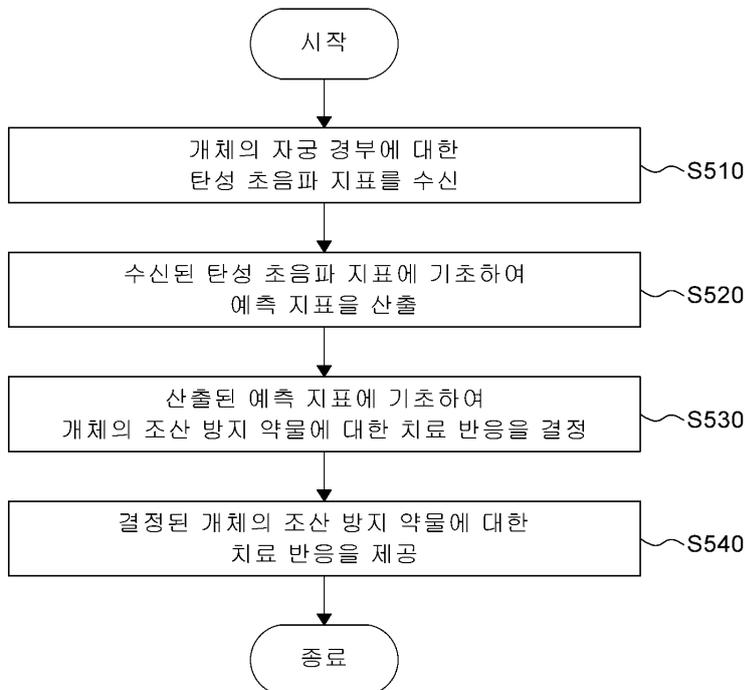


치료반응 양성 예 : 프로게스테론 투여 전(왼쪽)에 비해 투여 후(오른쪽) 탄성도가 감소 (HR 증가, ECI 감소)하는 경향을 보임.

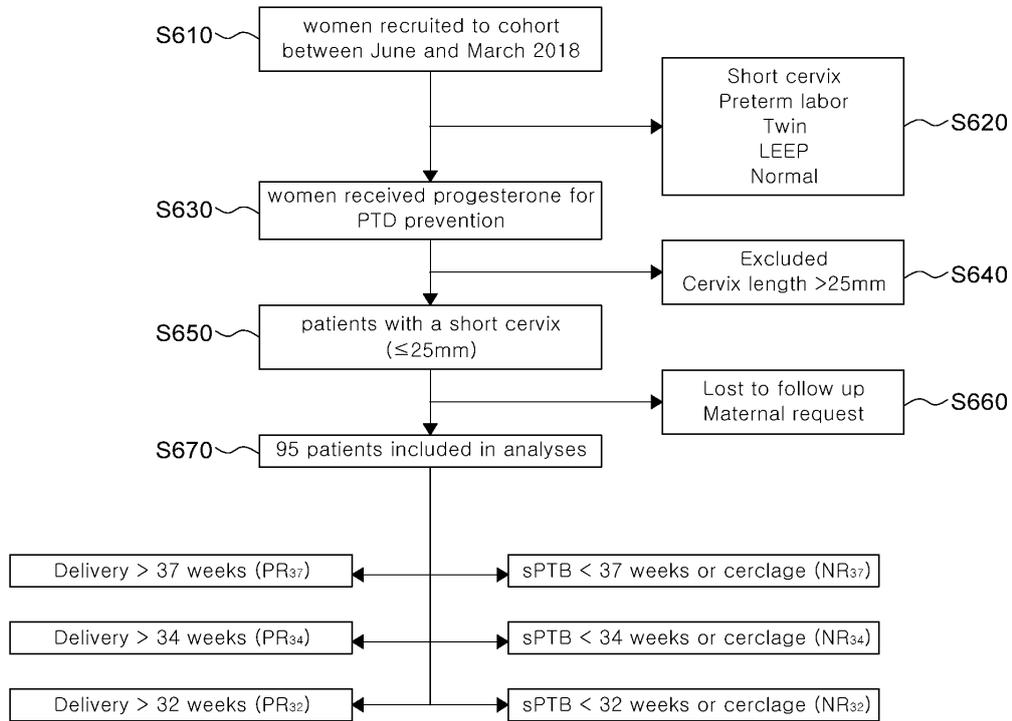


치료반응 음성 예 : 프로게스테론 투여 전(왼쪽)에 비해 투여 후(오른쪽) 탄성도가 증가 (HR 감소, ECI 증가)하는 경향을 보임.

도면5



도면6



도면7

Period	IOS				EOS				ECI				HR			
	n	PR	NR	p-value	n	PR	NR	p-value	n	PR	NR	p-value	n	PR	NR	p-value
Non-response adverse outcome = preterm birth < 37 weeks or cerclage after treatment																
PP0	75/40	0.22 ± 0.06	0.24 ± 0.09	0.007	75/40	0.27 ± 0.08	0.29 ± 0.11	0.166	75/40	3.23 ± 1.01	3.81 ± 1.34	0.018	75/39	72.60 ± 12.34	65.46 ± 17.93	0.030
PP1	61/32	0.22 ± 0.07	0.28 ± 0.09	0.003	61/32	0.26 ± 0.08	0.31 ± 0.10	0.018	61/32	3.17 ± 0.95	3.32 ± 1.01	0.501	61/32	73.25 ± 14.11	63.49 ± 17.46	0.009
PP2	56/22	0.24 ± 0.09	0.28 ± 0.10	0.130	56/22	0.26 ± 0.07	0.29 ± 0.09	0.152	56/22	3.09 ± 0.99	3.55 ± 0.96	0.067	56/22	71.94 ± 14.34	63.62 ± 18.12	0.063
PP4	62/23	0.23 ± 0.08	0.28 ± 0.09	0.020	62/23	0.24 ± 0.08	0.29 ± 0.09	0.022	62/23	2.81 ± 0.97	3.27 ± 1.05	0.076	62/23	74.57 ± 14.92	65.50 ± 15.14	0.018
Non-response adverse outcome = preterm birth < 34 weeks or cerclage after treatment																
PP0	92/23	0.23 ± 0.07	0.27 ± 0.09	0.021	92/23	0.27 ± 0.09	0.30 ± 0.09	0.245	92/23	3.30 ± 1.10	3.94 ± 1.29	0.036	91/23	71.41 ± 14.75	65.22 ± 14.34	0.075
PP1	77/16	0.23 ± 0.08	0.29 ± 0.09	0.014	77/16	0.27 ± 0.08	0.34 ± 0.09	0.010	77/16	3.14 ± 0.95	3.62 ± 0.97	0.083	77/16	73.08 ± 15.46	59.99 ± 14.95	0.005
PP2	68/10	0.24 ± 0.10	0.27 ± 0.09	0.457	68/10	0.27 ± 0.08	0.27 ± 0.07	0.794	68/10	3.24 ± 1.04	3.13 ± 0.59	0.651	68/10	70.27 ± 15.45	65.00 ± 18.44	0.408
PP4	76/9	0.24 ± 0.09	0.26 ± 0.09	0.595	76/9	0.25 ± 0.08	0.26 ± 0.08	0.755	76/9	2.96 ± 1.03	2.77 ± 0.85	0.548	76/9	72.19 ± 15.63	71.47 ± 14.43	0.891
Non-response adverse outcome = preterm birth < 32 weeks or cerclage after treatment																
PP0	96/19	0.23 ± 0.07	0.28 ± 0.09	0.016	96/19	0.27 ± 0.09	0.31 ± 0.08	0.093	96/19	3.31 ± 1.08	4.05 ± 1.37	0.036	95/19	71.44 ± 14.61	63.74 ± 14.54	0.045
PP1	81/12	0.23 ± 0.08	0.30 ± 0.09	0.026	81/12	0.27 ± 0.08	0.35 ± 0.09	0.007	81/12	3.14 ± 0.94	9.75 ± 1.00	0.066	81/12	71.62 ± 15.58	58.22 ± 13.82	0.007
PP2	71/7	0.25 ± 0.10	0.27 ± 0.08	0.499	71/7	0.27 ± 0.08	0.26 ± 0.07	0.778	71/2	3.23 ± 1.02	3.20 ± 0.70	0.918	71/7	69.71 ± 16.13	68.39 ± 13.32	0.813
PP4	80/5	0.24 ± 0.09	0.26 ± 0.09	0.831	80/5	0.25 ± 0.08	0.28 ± 0.08	0.477	80/5	2.95 ± 1.03	2.70 ± 0.65	0.454	80/5	72.16 ± 15.60	71.32 ± 13.81	0.901

PR, progesterone-responsive delivery; 237, 234, 232 weeks of gestation; NR, non-responsive (spontaneous preterm delivery < 37, < 34, < 32 weeks of gestation or cervical cerclage due to progressive cervical shortening or dilation); HR, hardness ratio mean; IOS, internal os strain mean; ECI, elasticity contrast index; EOS, external os strain mean; PP0, pre-treatment; PP1, post-treatment 1 week; PP2, post-treatment 2 week; PP4, post-treatment 4 week.

8면

Variable	Preterm birth <37 weeks or cerclage			Preterm birth <34 weeks or cerclage			Preterm birth <32 weeks or cerclage					
	Unadjusted OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)*	Unadjusted OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)*	Unadjusted OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)*	p-value		
Pre-progesterone administration, Baseline (PP0)												
PP0 IOS (k0.1)	2.18 (1.29-3.69)	0.004	1.93 (1.11-3.36)	0.020	2.18 (1.21-3.92)	0.010	1.78 (0.93-3.40)	0.080	2.45 (1.30-4.63)	0.006	2.01 (0.99-4.06)	0.052
PP0 EOS (k0.1)	1.38 (0.90-2.12)	0.135	1.38 (0.89-2.15)	0.150	1.33 (0.81-2.18)	0.261	1.30 (0.77-2.21)	0.324	1.55 (0.91-2.65)	0.104	1.58 (0.89-2.80)	0.119
PP0 ECI (k0.1)	1.05 (1.01-1.08)	0.012	1.04 (1.01-1.08)	0.023	1.05 (1.01-1.09)	0.021	1.04 (1.00-1.09)	0.055	1.05 (1.01-1.10)	0.013	1.05 (1.00-1.10)	0.040
PP0 HR	0.97 (0.94-0.99)	0.017	0.97 (0.94-1.00)	0.047	0.97 (0.94-1.00)	0.077	0.98 (0.95-1.01)	0.257	0.97 (0.94-1.00)	0.043	0.97 (0.94-1.01)	0.153
Post-progesterone administration 1 week (PP1)												
PP1 IOS (k0.1)	2.29 (1.33-3.94)	0.003	2.25 (1.28-3.96)	0.005	2.37 (1.26-4.46)	0.008	2.31 (1.19-4.50)	0.014	2.40 (1.19-4.82)	0.014	2.43 (1.15-5.15)	0.020
PP1 EOS (k0.1)	1.89 (1.13-3.16)	0.015	1.96 (1.14-3.36)	0.014	2.44 (1.29-4.61)	0.006	2.61 (1.32-5.17)	0.006	2.95 (1.42-6.11)	0.004	3.45 (1.51-7.88)	0.003
PP1 ECI (k0.1)	1.02 (0.97-1.06)	0.488	1.02 (0.97-1.06)	0.521	1.05 (0.99-1.11)	0.075	1.05 (0.99-1.12)	0.091	1.07 (1.00-1.14)	0.048	1.07 (1.00-1.14)	0.060
PP1 HR	0.96 (0.93-0.99)	0.007	0.96 (0.93-0.99)	0.010	0.95 (0.92-0.99)	0.007	0.95 (0.92-0.99)	0.010	0.95 (0.91-0.99)	0.010	0.95 (0.91-0.99)	0.011

ECI, elasticity contrast index; EOS, external os strain mean; HR, hardness ratio mean; IOS, internal os strain mean; PP0, baseline; PP1, post-treatment 1 week.
*Adjusted for cervical length, funneling sign.

도면9a

Model	AUC (95% CI)	p-value*
Funneling	0.554 (0.455-0.653)	Reference
CL	0.632 (0.483-0.780)	0.375
PP1 EOS (x0.1)	0.760 (0.629-0.892)	0.011
PP1 EOS (x0.1) + Funneling + CL	0.806 (0.671-0.941)	0.002

CI, confidence interval; CL, cervix length; IOS, mean of internal os strain; EOS, mean of external os strain; PP1, post-treatment 1 week. *Comparison between funneling and other models.

도면9b

