



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년06월02일

(11) 등록번호 10-2259533

(24) 등록일자 2021년05월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G01N 33/92 (2006.01) G01N 30/72 (2006.01)

G01N 30/88 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)

(52) CPC특허분류

G01N 33/92 (2013.01)

G01N 30/7233 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-0000114

(22) 출원일자 2021년01월04일

심사청구일자 2021년01월04일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020080068824 A*

W02009123737 A2*

Dong Won Park et al., 'Impact of serial measurements of lysophosphatidylcholine on 28-day mortality prediction in patients admitted to the intensive care unit with severe sepsis or septic shock', Jour*

Giovana Colozza Mecatti et al., 'Lipidomic profile and candidate biomarkers in septic patients', Lipids in Health and Disease, 2020, Vol. 19, pp 1-9. 1부.*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

주식회사 아리바이오

경기도 성남시 분당구 동판교로 56 (백현동)

주식회사 애플로지

경기도 안양시 동안구 시민대로 383, 비동 1303호, 1304호 (관양동, 디지털 엠팩터)

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

정재준

서울특별시 강남구 선릉로90길 56, 306호 (대치동, 대치동 대우아이빌 명문가)

서보승

경기도 군포시 산본로 296 (금정동, 주공1단지) (뒷면에 계속)

(74) 대리인

박요창

전체 청구항 수 : 총 1 항

심사관 : 차명훈

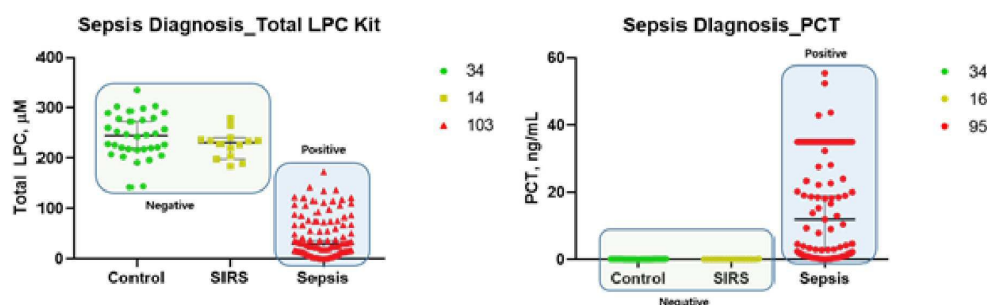
(54) 발명의 명칭 LPC와 PCT를 조합하는 패혈증 진단용 바이오마커 조성물 및 이를 이용한 진단방법

(57) 요약

본 발명은 LPC 16:0, LPC 18:0, LPC 18:1 등을 포함한 총 라이소포스파티딜콜린과 프로칼시토닌(Procalcitonin, PCT)을 조합하여 위양성을 없애고 정확성을 높이는 패혈증 진단용 바이오마커 조성물 및 이를 이용한 진단방법으로서의 용도에 관한 것이다.

본 발명은 패혈증 진단 대상 환자로부터 채취한 샘플에서 라이소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine, LPC) 및 프로칼시토닌(Procalcitonin, PCT)의 양을 각각 측정하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 한다.

대표도 - 도6



(52) CPC특허분류

G01N 33/6848 (2013.01)
G01N 2030/8813 (2013.01)
G01N 2030/8831 (2013.01)
G01N 2333/585 (2013.01)
G01N 2800/26 (2013.01)

(72) 발명자

진선민

경기도 남양주시 조안면 재재기로 583

박무석

서울시 강남구 선릉로 120, 개포우성2차아파트 11
동 202호

이상국

서울시 강서구 마곡서1로 111-11 마곡엠밸리5단지
508동 103호

서준석

경기도 용인시 기흥구 동백8로 19 (동백동 호수마
을월드메르디앙) 1606동 1401호

조한상

경기도 과천시 희망길 7, 125동 501호 (중앙동, 과
천 푸르지오 써밋)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 140006

과제번호 HR14C0006

부처명 보건복지부

과제관리(전문)기관명 보건산업진흥원

연구사업명 연구중심병원 육성R&D사업

연구과제명 글로벌 감염면역질환 진단과 치료기술 개발 (폐혈증 조기진단 바이오마커발굴 및
POCT 개발)

기 여 율 1/1

과제수행기관명 주식회사 아리바이오

연구기간 2014.10.01 ~ 2023.03.31

명세서

청구범위

청구항 1

패혈증 진단 대상 환자로부터 채취한 샘플에서 라이소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine, LPC) 및 프로칼시토닌 (Procalcitonin, PCT)의 양을 각각 측정하되, 라이소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine, LPC)의 양 측정의 경우 LPC 16:0, LPC 18:0, LPC 18:1을 포함하는 총 라이소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine, LPC) 양을 측정하는 단계와;

측정된 총 라이소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine, LPC) 양과 미리 설정한 라이소포스파티딜콜린에 대한 컷오프 값(cut-off value)을 분석하는 단계와;

측정된 프로칼시토닌의 양과 미리 설정한 프로칼시토닌에 대한 컷오프 값을 분석하는 단계와;

라이소포스파티딜콜린의 분석 결과 및 프로칼시토닌의 분석 결과에서 패혈증 환자를 정상인으로 판정하는 것에 대한 선택성(sensitivity)이 모두 100%가 되지 못하는 경우, 상기 라이소포스파티딜콜린의 분석 결과 및 프로칼시토닌의 분석 결과를 위음성을 낮추도록 상호 보완적으로 대비하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 패혈증 진단을 위한 정보 제공방법.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 LPC 16:0, LPC 18:0, LPC 18:1 등을 포함한 총 라이소포스파티딜콜린과 프로칼시토닌 (Procalcitonin,PCT)을 조합하여 위양성을 없애고 정확성을 높이는 패혈증 진단용 바이오마커 조성물 및 이를 이용한 진단방법로서의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 패혈증은 미생물에 감염되어 전신에 심각한 염증 반응이 나타나는 상태를 말한다. 미국에서만 패혈증으로 1년에 200,000명이 넘는 사람이 사망하고 있으며 (Hoyert et al. Deaths: final data for 1997. Natl. Vital Stat. Rep. 47, 1-104, 1999), 패혈증은 내부 면역의 결함 및 과도한 림프구 아폽토시스에 의해 면역 기능을 손상시킨다고 알려져 있다. 면역억제는 결과적으로 패혈증에 의한 사망에 중요한 인자로서 여겨져 왔으며, 고용량의 화학치료 또는 방사선치료에 의한 면역기능의 결함으로부터의 회복은 중요한 임상적 문제로서 남아있다. 패혈증 (sepsis, 敗血症)은 녹농균, 대장균, 연쇄상구균, 포도상구균, 폐렴균 같은 미생물에 감염되었을 때 미생물이나 그 미생물이 생산한 독소에 의해 오한과 함께 고열, 관절통, 두통, 권태감 등의 전신적인 증상이 나타나는 상태를 말한다. 이러한 증상이 심해지면 저혈압이 동반되고 소변량이 줄며 패혈성 쇼크가 나타나기도 한다 (Riedemann, N.C. et al., 2003). 미생물의 감염 경로를 잘 알 수 없는 경우도 있으나 맹장염, 중이염, 피부화농증, 욕창, 폐질환, 담낭염, 신우염, 골수염 등이 패혈증의 원인 병소로 알려져 있다. 혈액검사와 소변검사, 뇌척수액 검사 등을 통해 패혈증을 진단할 수 있으며 백혈구 수와 급성염증성물질이 증가한 경우도 패혈증을 진단하는데 도움을 준다.

[0004] 아직까지 패혈증의 치료를 위한 근본적인 치료제는 확인되지 않은 상태이다. 중증 패혈증 및 패혈성 쇼크는 항

생제 치료(antibiotic therapy)를 비롯한 다양한 집중 치료(intensive care)(Anderson, R.N. 2002; Andreu Ballester, J.C. et al., 2008; Angus, D.C. et al., 2001)의 발전에도 불구하고, 선진국에서 세번째로 사망률이 높은 질병이다. 따라서, 초기 패혈증 증상이 중증 패혈증이나 패혈성 쇼크로 이어지기 전에 이를 진단 및 치료하는 것이 이러한 패혈성 사망률을 낮추는 매우 중요한 요건이 될 수 있다.

[0005] 라이소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine, LPC)은 산화된 저-밀도 지질 단백질의 주요 구성요소로, in vitro에서 단핵구, 대식세포, T 림프구 및 호중성 백혈구를 포함하는 다양한 면역 세포의 촉진 효과를 가지며, 패혈증 치료에 유용한 것으로 알려져 있다 (Yan et al., Therapeutic effects of lysophosphatidylcholine in experimental sepsis. Nat. Med. 10, 161-167, 2004). 이는 시험관 내의 단핵세포에서 IL-1 β 의 생산을 증가시키고 (Liu-Wu, Y., Hurt-Camejo, E. & Wiklund, O. Lysophosphatidylcholine induces the production of IL-1 beta by human monocytes. Atherosclerosis 137, 351-7.(1998)), 또한 시험관 내의 중성구에서 수퍼옥사이드 음이온 발생을 증가시킨다는 보고가 있다 (Savage, J.E., Theron, A.J. & Anderson, R. Activation of neutrophil membrane-associated oxidative metabolism by ultraviolet radiation. J Invest Dermatol 101, 532-6. (1993)). 또한, LPC는 패혈증에서 치료효과 뿐만 아니라 패혈증진단마커로써도 유용한 바이오마커 알려져 있으나, 이에 대한 연구는 미미한 상황이다.

[0006] 현재 패혈증을 진단하기 위한 바이오마커로 PCT (Procalcitonin), CRP (C-reactive protein), Del-1 (Developmental endothelial locus-1) 등은 화상, 외상, 부신 기능부전, 췌장염, 폐색전증, 과열성 대동맥류, 심근경색, 내출혈, 심장눌림증(cardiac tamponade), 약물중독 등의 비감염성 질환도 패혈증과 유사한 임상 증상 및 징후를 나타낼 수 있다. 또한, 혈액배양 방법으로의 패혈증 진단은 중증 패혈증이나 패혈증 쇼크일 경우 환자의 50% 이상에서 배양 음성을 보이고, 감염의 원인 병소가 추정되는 경우에도 배양에서 확인되는 경우는 35%에 불과한 것으로 보고되고 있어 종래 방법으로 염증질환 또는 패혈증을 진단하는데는 시간이나 정확도에서 어려움이 있다.

[0007] 그러므로, 패혈증을 확실하게 진단하는 마커가 잘 알려져 있지 않아 초기 패혈증 증상을 진단하는데 많은 어려움이 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0009] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 10-2019-0003419
(특허문헌 0002) 대한민국 등록특허 제10-1300601호
(특허문헌 0003) 대한민국 등록특허 제10-1398890호
(특허문헌 0004) 대한민국 등록특허 제10-1771697호
(특허문헌 0005) 대한민국 등록특허 제10-1281298호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 목적은 LPC 16:0, LPC 18:0, LPC 18:1을 포함하는 총 라이소포스파티딜콜린과 프로칼시토닌(Procalcitonin)을 조합하여 위양성을 없애고 정확성을 높이는 패혈증 진단용 바이오마커 조성물 및 이를 이용한 진단방법을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명은 인체내에 존재하는 LPC 16:0, LPC 18:0, LPC 18:1등을 포함한 총라이소포스파티딜콜린이 패혈증의 감염시 민감하게 반응하는 유효성분으로써 패혈증 진단용 바이오마커 조성물을 제공한다. 또한, 패혈증 진단 바이오마커로 널리 사용되고 있는 프로칼시토닌(Procalcitonin)은 패혈증의 감염시 민감하게 반응하는 유효성분으로써 패혈증 진단용 바이오마커 조성물을 제공한다. 총 라이소포스파티딜콜린과 프로칼시토닌(Procalcitonin)을 조합을 통하여 상호보완적인 진단을 함으로써 위양성을 없애고 정확성을 높이는 패혈증 진단용 바이오마커

조성물을 제공한다.

- [0013] 또한, 본 발명에 따른 패혈증 진단 방법은 패혈증 진단 대상 환자로부터 채취한 샘플로부터 라이소포스파티딜콜린(Lysophosphatidylcholine, LPC) 및 프로칼시토닌 (Procalcitonin, PCT)의 양을 각각 측정하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0014] 또한, 본 발명은 측정된 라이소포스파티딜콜린의 양과 미리 설정한 라이소포스파티딜콜린에 대한 컷오프 값(cut-off value)을 분석하는 단계와; 측정된 프로칼시토닌의 양과 미리 설정한 프로칼시토닌에 대한 컷오프 값을 분석하는 단계;를 더 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0015] 또한, 본 발명은 상기 라이소포스파티딜콜린의 양의 측정은 LPC 16:0, LPC 18:0, LPC 18:1을 포함하는 총 LPC 양을 측정하는 것을 특징으로 한다.
- [0016] 또한, 본 발명의 상기 라이소포스파티딜콜린의 양의 측정은 LC/MS/MS 또는 LPC kit로 이루어지는 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

- [0018] 본 발명은 패혈증 환자의 단계별 증상에 있어 혈액에서 분비가 감소하는 인지질 군에서 선택되는 LPC 16:0, LPC 18:0, LPC 18:1을 포함하는 총 라이소포스파티딜콜린과 프로칼시토닌 (Procalcitonin)을 조합하여 위양성을 없애고 정확성을 높이는 패혈증 진단용 바이오마커 조성물 및 이를 이용한 진단방법에 관한 것으로서, 상기 바이오마커 조성물 및 진단방법을 통해, 패혈증의 진행 여부를 용이하게 진단할 수 있다. 또한, 상기 방법을 통해 패혈증의 진행을 조기에 진단하고 이와 관련된 치료를 효과적으로 할 수 있는 방법을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0020] 도 1은 LPC 16:0, LPC 18:0, LPC 18:1, LPC 18:2, LPC 19:0 의 표준품을 LC/MS/MS로 측정하여 나타낸 크로마토그램 결과이다.
- 도 2는 LPC 16:0, LPC 18:0, LPC 18:1의 표준품을 LC/MS/MS로 측정하여 standard 그래프를 작성한 결과이다.
- 도 3은 정상 대조군과 패혈증 입원환자 중 회복환자의 일별 LPC의 농도 변화 추이를 살펴본 결과를 나타낸 것이다.
- 도 4는 정상 대조군과 패혈증 입원환자 중 사망환자의 일별 LPC의 농도 변화 추이를 살펴본 결과를 나타낸 것이다.
- 도 5는 임상시료를 LC/MS/MS로 분석하여 Total LPC를 측정한 값과 PCT를 측정한 값의 분포를 나타낸 것이다.
- 도 6은 임상시료를 Total LPC kit로 분석하여 Total LPC를 측정한 값과 PCT를 측정한 값의 분포를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0021] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐이며, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다.
- [0023] **[실례 1] LC/MS/MS 정량분석을 위한 셋업**
- [0024] 도1에 나타난 바와 같이 LC/MS/MS를 이용한 Total LPC의 측정은 LPC 16:0, LPC 18:0, LPC 18:1, LPC 18:2 이상 4종류의 LPC를 동시분석을 진행하였다. 이중, major로 나타나는 LPC 16:0, LPC 18:0, LPC 18:1에 대한 분석 수치를 total LPC 양으로 정해 각각의 농도를 구하고 합친 값으로 분석하였다. 분석시료는 환자 또는 정상인의 혈장 50 μ L를 사용하였으며 계단백법을 이용하여 전처리를 하였고 내부표준물질로 LPC 19:0을 사용하여 분석의 정확성 및 신뢰성을 확보하였다. 분석은 Vanquish™ Flex UHPLC와 TSQ Altis™ Triple Quadrupole Mass Spectrometer (Thermo Fisher Scientific, USA)가 조합된 LC/MS/MS로 이뤄졌으며, 상세 분석조건(UHPLC 조건, MS/MS 조건 및 HESI source, Properties of MRM)은 아래 1 내지 3과 같다.

표 1

Column : ACQUITY UPLC® BEH C18 (1.7 μ m, 2.1 \times 100 mm)
 Column Oven : 40 $^{\circ}$ C
 Software : Xcalibur, version 4.1.31.9
 Mobile Phase : Pump A: Water (v/v, with 0.1% formic acid)
 Pump B: Methanol

Time (min.)	%B	Flow rate (mL/min)
0	65	0.4
1	65	0.4
3	90	0.4
5	99	0.4
5.5	99	0.4
5.6	65	0.4
7	65	0.4

Injection Volume : 0.5 μ L
 Run Time : 7 min (16:0 5.00, 18:0 5.52, 18:1 5.11, 18:2 4.77, 19:0 5.78 min)

[0025]

표 2

Source : H-ESI
 Scan type : [M+H]⁺, MRM
 Collision Gas : Ar
 CID Gas (mTorr) : 1.5
 Sheath Gas (Arb) : 50
 Aux Gas (Arb) : 10
 Ion Transfer Tube Temp ($^{\circ}$ C) : 325
 Vaporizer Temp ($^{\circ}$ C) : 350
 IonSpray Voltage (V) : 3500 Positive
 Source Fragmentation (V) : 0

[0027]

표 3

Duration : 0 - 7 min
 Dwell Time (msec) : 50
 Q1 Resolution (FWHM) : 0.7
 Q3 Resolution (FWHM) : 0.7
 Chromatographic Peak Width (sec) : 6

Compound	Start Time (min)	End Time (min)	Polarity	Precursor (m/z)	Product (m/z)	Collision Energy (V)	RF Lens (V)
LPC 16:0	0	7	Positive	496.3	184	24.4	75
LPC 18:2	0	7	Positive	520.2	183.9	26	93
LPC 18:1	0	7	Positive	522.45	184.125	27.54	99
LPC 18:0	0	7	Positive	524.45	184.137	27.115	88
LPC 19:0	0	7	Positive	538.45	184.173	29.347	76

[0029]

[0031] 도2a, 도2b, 도2c에 나타난 바와 같이 얻어진 크로마토그램으로부터 ISTD (LPC 19:0)의 peak area에 대한

target analytes의 peak area ratio를 구하여 해당기기의 Xcalibur, version 4.1.31.9를 이용하여 각각의 LPC에 대한 검량선을 작성하였다. 모든 검량선은 직선성이 0.99 이상으로 확보되어 양호한 직선성을 나타내었다.

[실험예 2] LC/MS/MS에 의한 sepsis 감염후 회복환자 샘플의 시간에 따른 분석결과

도 3의 그래프에서 나타난 바와 같이, 정상 대조군과 패혈증 입원환자 중 회복환자의 일별 LPC의 농도 변화 추이를 살펴본 결과, 입원일수가 지날수록 LPC의 수치가 정상수치로 회복이 되었다.

LPC 16:0, LPC 18:0, LPC 18:1, LPC 18:2 등 각각의 LPC에서 모두 같은 경향을 보였다.

[실험예 3] LC/MS/MS에 의한 sepsis로 인한 사망환자 샘플의 시간에 따른 분석결과

도 4의 그래프에서 나타난 바와 같이, 정상 대조군과 패혈증 입원환자 중 사망환자의 일별 LPC농도 변화 추이를 살펴본 결과, 입원일수가 지나도 LPC의 수치가 회복되지 않았다.

LPC 16:0, LPC 18:0, LPC 18:1, LPC 18:2 등 각각의 LPC에서 모두 같은 경향을 보였다.

[실험예 4] 임상시료의 LC/MS/MS 분석과 PCT 분석결과

정상인의 혈액샘플 34개, SIRS (Systemic inflammatory response syndrome) 환자샘플 11개, 초기 패혈증 환자샘플 32개, 중증 패혈증 환자샘플 37개에 대하여 LC/MS/MS로 Total LPC를 분석한 결과와 같은 샘플로 PCT 단백질의 함량을 분석한 결과는 아래 표 4 및 도 5에 나타내었다.

표 4

패혈증 마커	Cut-off (ng/mL)	Sensitivity	1-Specificity	Specificity
LPC	73.4×10^3	0.958	0.060	1.0
PCT	15.5×10^{-2}	0.968	0.040	0.960

표 4 및 도 5를 참조하면, Total LPC를 측정된 결과, 정상군과 패혈증 환자군의 차이가 분명하게 나타났다. 그러나, 패혈증(Sepsis), Septic shock 군과의 차이는 유의성이 없었다.

PCT를 측정된 결과, 정상군, SIRS군, 패혈증 (Sepsis), Septic shock 중에서 패혈증 (Sepsis), Septic shock군에서 수치가 높게 나타난 반면, 정상군, SIRS군에서는 차이가 나타나지 않았다.

Total LPC의 cut off를 $147.79\mu\text{M}$ ($73.4 \times 10^3 \text{ ng/ml}$)하였을 때, 패혈증 진단의 정확도를 나타내는 선택성 (sensitivity)은 95.8%이고, 정상인을 패혈증으로 오진할 확률은 6%로 나타났다.

PCT 측정값의 cut off를 $15.5 \times 10^{-2} \text{ ng/ml}$ 로 하였을 때, 패혈증 진단의 정확도를 나타내는 선택성 (sensitivity)은 96.8%이고, 정상인을 패혈증으로 오진할 확률은 4%로 나타났다.

[실험예 5] 임상시료의 LPC kit을 이용한 Total LPC 분석결과 및 PCT 결과

정상인의 혈액샘플 34개, SIRS (Systemic inflammatory response syndrome) 환자샘플 14개, 패혈증 환자샘플 103개에 대하여 Total LPC kit(Biovision, USA. CA)를 분석한 결과와, 같은 샘플로 PCT 단백질의 함량을 분석한 결과는 아래 표 5 및 도 6에 나타내었다.

표 5

패혈증 마커	Cut-off (ng/mL)	Sensitivity	1-Specificity	Specificity
LPC	69.4×10^3	0.981	0	1.0
PCT	15.5×10^{-2}	0.958	0.040	0.960

표 5 및 도 6을 참조하면, Total LPC kit를 측정된 결과, 정상군과 패혈증 환자군의 차이가 분명하게 나타났다. 그러나, 정상군, SIRS군과의 차이는 없었다.

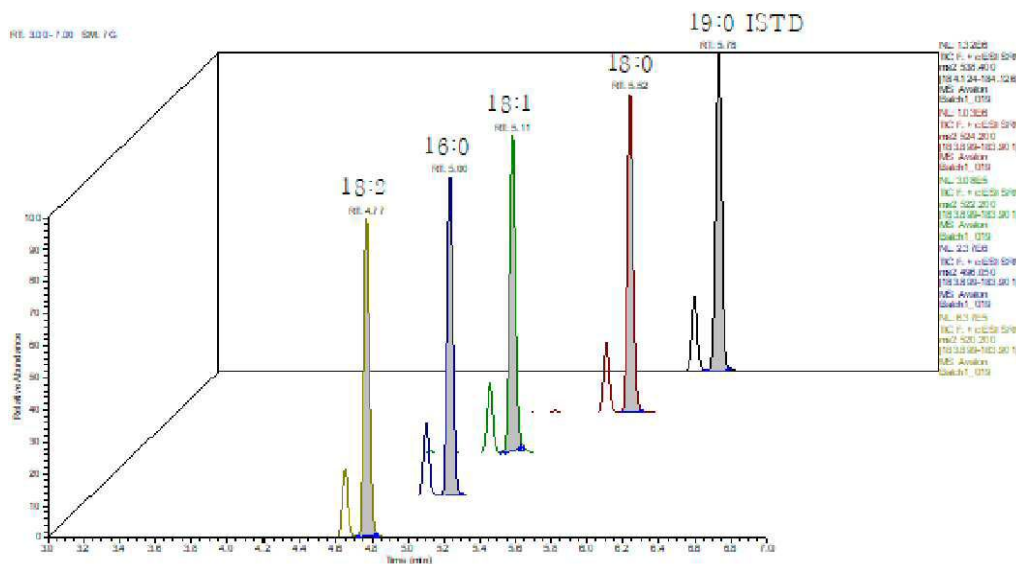
PCT를 측정된 결과, 정상군, SIRS군에서는 차이가 나타나지 않았으나, 정상군, SIRS군을 합한 군과 패혈증 군에

서는 차이가 나타났다.

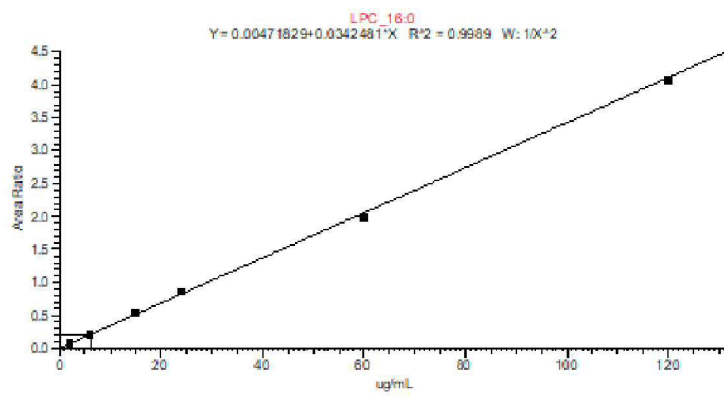
- [0057] Total LPC의 cut off를 139.69uM (6934×10^3 ng/ml)하였을 때, 패혈증 진단의 정확도를 나타내는 선택성 (sensitivity)은 98.1%이고, 정상인을 패혈증으로 오진할 확률은 0%로 나타났다.
- [0058] PCT 측정값의 cut off를 15.5×10^{-2} ng/ml로 하였을 때, 패혈증 진단의 정확도를 나타내는 선택성 (sensitivity)은 95.8%이고, 정상인을 패혈증으로 오진할 확률은 4%로 나타났다.
- [0060] 위의 결과를 종합하여 분석하면, Total LPC kit로 혈액샘플을 분석하면, 정상인을 패혈증으로 판정할 확률이 0%이고, 패혈증 환자를 음성으로 판정할 확률이 1.9%로 나타나고, PCT로 혈액샘플을 분석하면, 정상인을 패혈증으로 오진할 확률이 4%이며, 패혈증 환자를 오진할 확률이 3.2%로 나타났다.
- [0062] LPC kit과 PCT에서 상호보완적으로 분석함으로써 선택성과 특이성 100%로써 위양성 및 위음성을 완벽히 잡아줄 수 있다.
- [0063] 특히, 상기 표 5에서 패혈증 진단의 정확도를 나타내는 Total LPC 측정값에 대한 선택성 (sensitivity)은 98.1%이고, PCT 측정값에 대한 선택성 (sensitivity)은 95.8%로 각각 100%가 되지 못하였기 때문에, 패혈증 환자를 음성으로 판정하는 경우가 발생할 수 있는데, 본 발명과 같이 Total LPC 측정값과 PCT 측정값을 상호 보완적으로 대비하여 분석하게 되면 패혈증 환자를 음성으로 판정하는 위음성을 보다 철저히 예방할 수 있다.
- [0065] 이상에서 설명된 본 발명은 예시적인 것에 불과하며, 본 발명이 속한 기술분야의 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양한 변형 및 균등한 타 실시예가 가능하다는 점을 잘 알 수 있을 것이다. 그러므로 본 발명은 상기의 상세한 설명에서 언급되는 형태로만 한정되는 것은 아님을 잘 이해할 수 있을 것이다. 따라서 본 발명의 진정한 기술적 보호 범위는 첨부된 특허청구범위의 기술적 사상에 의해 정해져야 할 것이다. 또한, 본 발명은 첨부된 청구범위에 의해 정의되는 본 발명의 정신과 그 범위 내에 있는 모든 변형물과 균등물 및 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도면

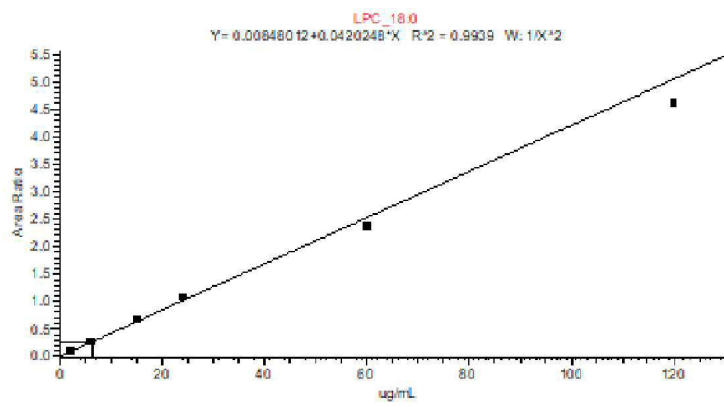
도면1



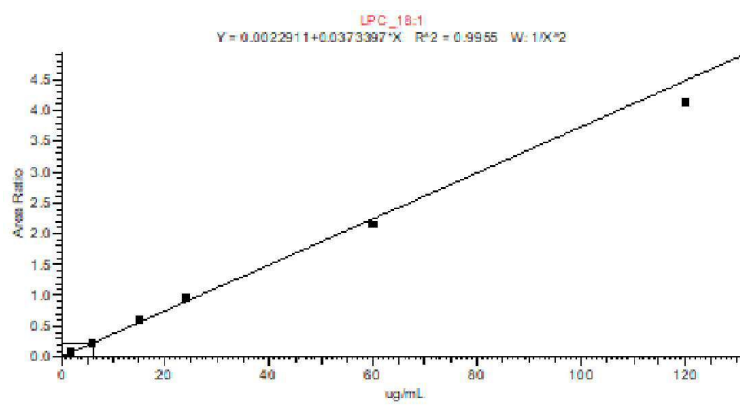
도면2a



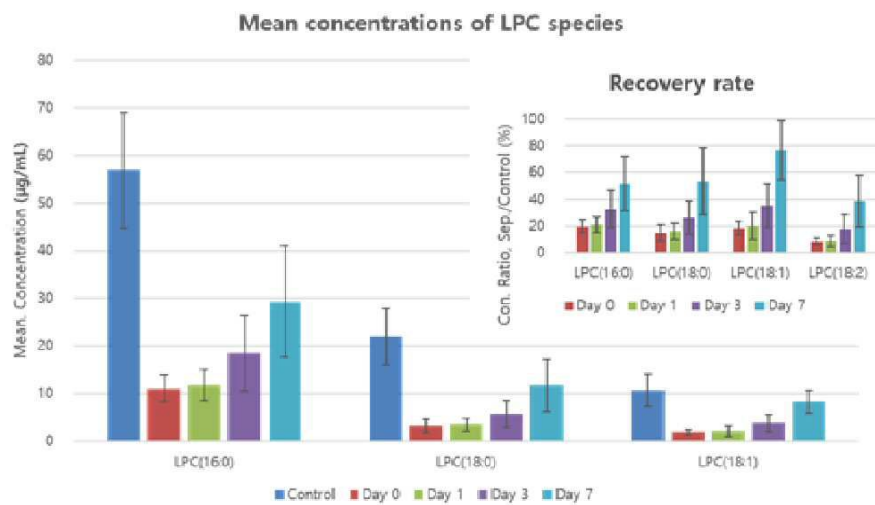
도면2b



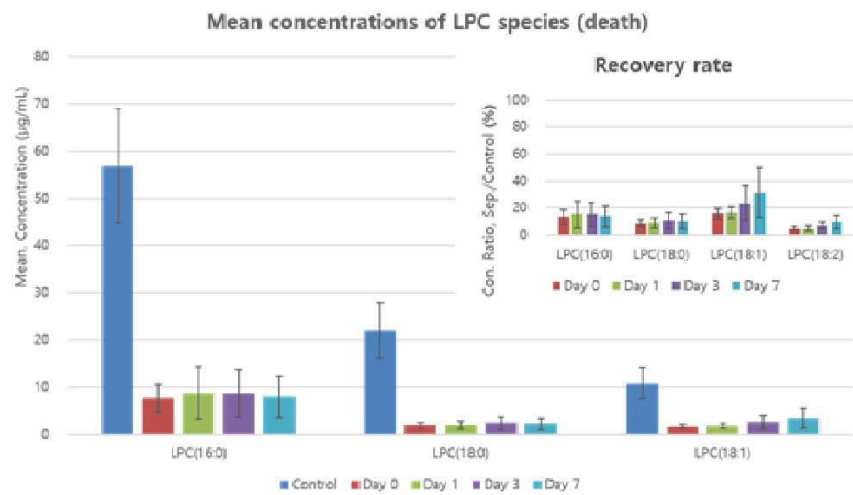
도면2c



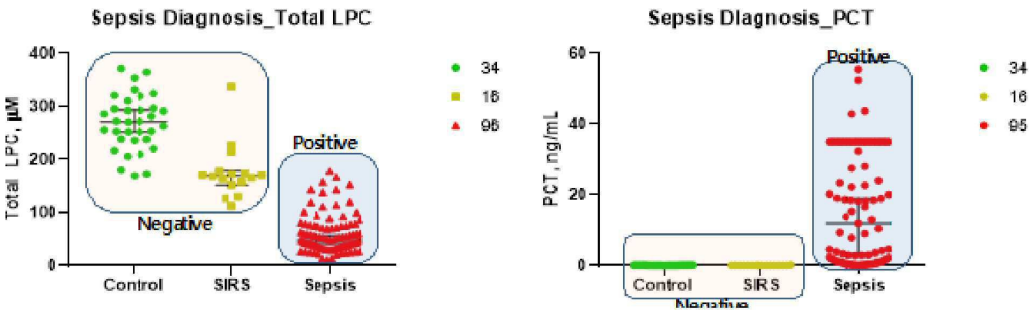
도면3



도면4



도면5



도면6

