(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년10월25일
(11) 등록번호 10-1911338
(24) 등록일자 2018년10월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/021 (2006.01) *A61B 5/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/021 (2013.01)
A61B 5/7271 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0050967
(22) 출원일자 2017년04월20일
심사청구일자 2017년04월20일
(56) 선행기술조사문헌
논문, 신경계 질환에서 근적외선분광분석법의 적용: 기립불내증을 중심으로, 대한신경과학회지 제35권 제1호, 2017 (2016. 12. 08.) 1부

(73) 특허권자
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
김병조
서울특별시 서초구 잠원로 202-11, 3동 1003호(잠원동, 한신잠원훼미리)
석홍열
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(74) 대리인
특허법인 다해

전체 청구항 수 : 총 1 항 심사관 : 최석규

(54) 발명의 명칭 **기립성 저혈압 진단방법**

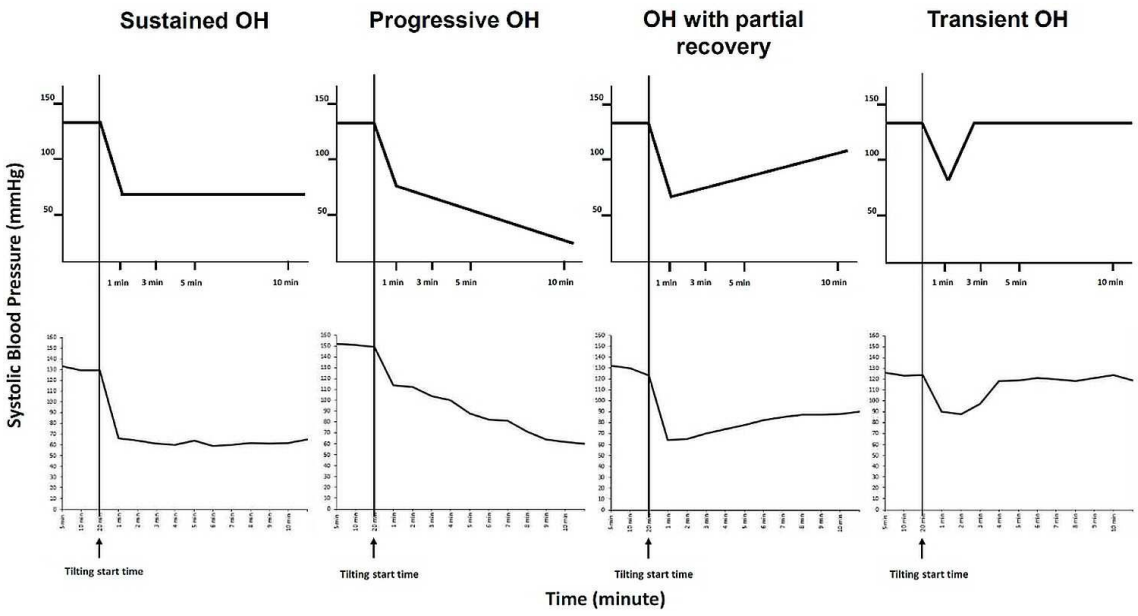
(57) 요 약

기립성 저혈압 진단방법으로, 1) 기립경사검사에 따라 환자의 혈압을 측정하는 단계; 2) 상기 측정된 환자의 혈압 패턴이 아래 그룹 중 어느 하나에 속하는 지를 판단하는 단계; 및

- 제 1 그룹: 기울임 후 3분 이내에 수축기 혈압이 적어도 20 ㎜Hg 이상 떨어진 후 혈압이 10 ㎜Hg 이상 증가 혹

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



은 감소 없이 일정하게 유지되는 경우

- 제 2 그룹: 기울임 후 3분을 넘어서도 수축기 혈압이 10 ㎜Hg 이상으로 지속적으로 떨어지는 경우 또는 5분 동안 혈압이 일정하게 유지되다가 5분에서 10분 사이에 10 ㎜Hg 이상 혈압이 떨어지는 경우

- 제 3 그룹: 기울임 후 3분 이내에 20 ㎜Hg 이상 수축기 혈압이 떨어진 후 3분에서 5분 사이 혈압이 일부 회복되나, 10분까지 기울임 전 혈압의 20 ㎜Hg 이내로는 회복되지 않은 경우

- 제 4그룹: 기울임 후 3분 이내에 20 ㎜Hg 이상 수축기 혈압이 떨어진 후 3분에서 5분 사이 20 ㎜Hg 이내로 혈압이 회복하는 경우

3) 상기 측정된 환자의 혈압패턴이 상기 그룹 중 어느 하나를 만족하는 경우 기립성 저혈압으로 진단하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 기립성 저혈압 진단방법이 제공된다.

명 세 서

청구범위

청구항 1

기립성 저혈압 환자의 분류 및 치료에 유용한 정보를 제공하는 방법으로,

1) 기립경사검사에 따라 환자의 혈압을 10분 이상 측정하는 단계;

2) 상기 측정된 환자의 혈압 패턴이 아래 그룹 중 어느 하나에 속하는 지를 판단하는 단계;

- 제 1 그룹: 기울임 후 3분 이내에 수축기 혈압이 적어도 20 ㎜Hg 이상 떨어진 후 혈압이 10 ㎜Hg 이상 증가 혹은 감소 없이 일정하게 유지되는 경우

- 제 2 그룹: 기울임 후 3분을 넘어서도 수축기 혈압이 10 ㎜Hg 이상으로 지속적으로 떨어지는 경우 또는 5분 동안 혈압이 일정하게 유지되다가 5분에서 10분 사이에 10 ㎜Hg 이상 혈압이 떨어지는 경우

- 제 3 그룹: 기울임 후 3분 이내에 20 ㎜Hg 이상 수축기 혈압이 떨어진 후 3분에서 5분 사이 혈압이 일부 회복되나, 10분까지 기울임 전 혈압의 20 ㎜Hg 이내로는 회복되지 않은 경우

- 제 4 그룹: 기울임 후 3분 이내에 20 ㎜Hg 이상 수축기 혈압이 떨어진 후 3분에서 5분 사이 20 ㎜Hg 이내로 혈압이 회복하는 경우

3) 상기 측정된 환자의 혈압 패턴을 상기 그룹 중 하나로 분류하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 기립성 저혈압 환자의 분류 및 치료에 유용한 정보를 제공하는 방법.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 기립성 저혈압 진단방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 기립성 저혈압 환자에서 기립 후 혈압변화 패턴 분석을 통한 새로운 진단방법을 개발하는 것이다.

배 경 기 술

[0002] 누워 있거나 혹은 앉아 있다가 갑자기 일어나는 경우와 같이 체위를 변환시키거나 장시간 동안 서 있는 경우에 혈액은 중력에 의해 자연적으로 하반신에 모이게 된다. 따라서 심장으로 들어가는 혈액량이 감소하게 되지만 이때 인체 내의 신경반사가 정상적으로 작동하면서 일정한 혈압이 유지될 수 있다. 이 혈압 유지 반사기구에 장애가 생기면서 발생하는 저혈압을 기립성 저혈압이라고 한다.

[0003] 기립성 저혈압은 기립경사검사(head-up tilt table test; HUT test)에서 기립경사 테이블을 적어도 60도 만큼 수직으로 세운 후 심박수에 변화 없이 3분 이내에 수축기 혈압이 적어도 20 mmHg 또는 확장기 혈압이 적어도 10 mmHg 이상 감소하는 경우에 해당한다(비특허문헌 1-5).

[0004] 비록, 기립성 저혈압은 기립시 혈압 변화의 최소 기준치에 의하여 진단되지만, 혈압 강하의 정도와 그 패턴이 환자에 따라 차이가 크다는 문제가 있다. 일부 환자들은 기울인 후, 혈압 강하의 빠른 회복이 관찰되지만, 다른 환자들은 기울인 위치가 유지되는 동안 시간 경과에 대하여 연속적인 혈압강하를 보인다. 이것은 혈압 변화에 대한 자율신경계의 반응과 연계될 수 있다. 실제 임상에서도 기립성 저혈압의 심한 정도는 환자마다 다르며, 일부에서는 검사에서는 양성이지만 증상이 전혀 없는 경우도 있다.

[0005] 이러한 혈압강하 패턴에 대한 기존 연구는 모두 누운 자세 고혈압 유무에 따른 기립성 저혈압의 혈압변화 차이 또는 기립성 저혈압을 진단하는데 필요한 최소한의 기립시간 기준을 확립하기 위한 것이었다.

[0006] 즉, 기립성 저혈압 환자들이 갖는 다양한 혈압강하 패턴에 대한 연구와 이에 기반한 진단방법은 현재까지 제시되지 않은 상황이다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0007] (비특허문헌 0001) Low PA, Tomalia VA (2015) Orthostatic Hypotension: Mechanisms, Causes, Management. J Clin Neurol 11: 220-226.

(비특허문헌 0002) Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, et al. (2011) Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res 21: 69-72.

(비특허문헌 0003) Frith J (2015) Diagnosing orthostatic hypotension: a narrative review of the evidence. Br Med Bull 115: 123-134.

(비특허문헌 0004) Low PA, Singer W (2008) Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. Lancet Neurol 7: 451-458.

(비특허문헌 0005) Metzler M, Duerr S, Granata R, Krismer F, Robertson D, et al. (2013) Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology, evaluation, and management. J Neurol 260: 2212-2219.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 따라서, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 환자별로 상이한 혈압변화의 패턴 분석을 통하여 실제 환자들에 적용하기에 보다 세분화되고 정밀한 새로운 기립성 저혈압 진단 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명은, 기립성 저혈압 진단방법으로, 1) 기립경사검사에 따라 환자의 혈압을 측정하는 단계; 2) 상기 측정된 환자의 혈압 패턴이 아래 그룹 중 어느 하나에 속하는 지를 판단하는 단계;

[0010] - 제 1 그룹: 기울임 후 3분 이내에 수축기 혈압이 떨어진 후 혈압이 증가 혹은 감소 없이 일정하게 유지되는 경우

[0011] - 제 2 그룹: 기울임 후 3분을 넘어서도 수축기 혈압이 지속적으로 떨어지는 경우 또는 5분 동안 혈압이 일정하게 유지되다가 5분에서 10분 사이에 혈압이 떨어지는 경우

[0012] - 제 3 그룹: 기울임 후 3분 이내에 수축기 혈압이 떨어진 후 3분에서 5분 사이 혈압이 일부 회복되나, 10분까지 기울임 전 혈압 이내로는 회복되지 않은 경우

[0013] - 제 4그룹: 기울임 후 3분 이내에 수축기 혈압이 떨어진 후 3분에서 5분 사이 혈압이 회복하는 경우

[0014] 3) 상기 측정된 환자의 혈압패턴이 상기 그룹 중 어느 하나를 만족하는 경우 기립성 저혈압으로 진단하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 기립성 저혈압 진단방법을 제공한다.

[0015] 상기 제 1 그룹은 기울임 후 3분 이내에 수축기 혈압이 적어도 20 ㎜Hg 이상 떨어진 후 혈압이 10 ㎜Hg 이상 증가 혹은 감소 없이 일정하게 유지되는 경우인 것일 수 있다.

[0016] 상기 제 2 그룹은 기울임 후 3분을 넘어서도 수축기 혈압이 10 ㎜Hg 이상으로 지속적으로 떨어지는 경우 또는 5분 동안 혈압이 일정하게 유지되다가 5분에서 10분 사이에 10 ㎜Hg 이상 혈압이 떨어지는 경우인 것일 수 있다.

[0017] 상기 제 3 그룹은 기울임 후 3분 이내에 20 ㎜Hg 이상 수축기 혈압이 떨어진 후 3분에서 5분 사이 혈압이 일부 회복되나, 10분까지 기울임 전 혈압의 20 ㎜Hg 이내로는 회복되지 않은 경우인 것일 수 있다.

[0018] 상기 제 4그룹은 기울임 후 3분 이내에 20 ㎜Hg 이상 수축기 혈압이 떨어진 후 3분에서 5분 사이 20 ㎜Hg 이내로 혈압이 회복하는 경우인 것일 수 있다.

[0019] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 환자의 혈압을 측정하는 단계는 10분 이상 진행된다.

발명의 효과

[0020] 본 발명은 일반적으로 기울임 후 3분 이내 20 ㎜Hg의 수축기 혈압 하강만을 기준으로 하는 종래 기술과 달리 3분 이후 발생하는 혈압강하 패턴 분석을 통해 기립성 저혈압 환자가 가지는 다양한 혈압변화패턴을 구분하여 효과적으로 기립성 저혈압을 진단할 수 있게 한다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따라 기립성 저혈압 환자들이 보이는 혈압강하 패턴의 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 본 발명과 본 발명의 동작상의 이점 및 본 발명의 실시에 의하여 달성되는 목적을 충분히 이해하기 위해서는 본 발명의 바람직한 실시예를 예시하는 첨부 도면 및 첨부 도면에 기재된 내용을 참조하여야만 한다.

[0023] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명의 바람직한 실시예를 설명함으로서, 본 발명을 상세히 설명한다. 그러나, 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며, 설명하는 실시예에 한정되는 것이 아니다.

[0024] 그리고, 본 발명을 명확하게 설명하기 위하여 설명과 관계없는 부분은 생략되며, 도면의 동일한 참조부호는 동일한 부재임을 나타낸다.

[0026] 기립경사검사(Head-Up Tilt Test)

[0027] 모든 피험자에 대하여 기립경사검사를 진행하였다. 본 발명에서 모든 환자는 검사 전 적어도 24시간 동안 어떠한 약물, 알콜 또는 커피를 섭취하지 않도록 하였는데, 왜냐하면 이것은 자율신경 기능에 영향을 줄 수 있기 때문이다.

[0028] 기립성 혈압측정은 아래 방식으로 진행하였다.

[0029] 먼저 편안하게 누운 위치에서 10분 이상 안정을 취하게 하였고, 이때 혈압 및 심박 측정을 기준치로 정하였다. 각 환자는 다음 누운 자세로부터 적어도 10분 동안 70도 각도로 기울여 세워졌으며, 이때 혈압과 심박을 지속적으로 측정하였다.

[0031] 결과

[0032] 본 발명에서는 419명의 기립성 저혈압 환자 중 90명은 지연된 기립성 저혈압 패턴을 가졌으며, 83명은 10분 기울임 시간 이전에 기립경사검사를 끝냈다. 17명은 확장기 혈압에서의 혈압강하에 의해서만 기립성 저혈압이 진단되었다.이 환자들 모두 본 실험결과에서는 배제하였다. 추가적으로 78명의 환자는 요동하는 혈압변화를 보였으므로, 본 실험결과에서 배제하였다. 총 151명의 환자(102명 남자, 평균 연령 70.1 ± 12.7 세)가 최종 분석에 포함되었다.

[0033] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따라 기립성 저혈압 환자들이 보이는 혈압강하 패턴의 그래프이다.

[0034] 도 1을 참조하면, 위쪽 그래프는 아래 그래프로 표시되는 실제 혈압수치를 정형화한 그래프이다.

[0035] 도 1을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 기립성 저혈압 환자는 총 4가지의 패턴을 10분 이상 진행된 기립 경사검사에서 보였다. 이는 1) Sustained OH (SOH) 2) Progressive OH (POH) 3) OH with partial recovery(OHPR) 4) Transient OH (TOH) 로 명명하였다.

[0037] 이중 제 1 그룹인 SOH는 기울임 후 3분 이내에 수축기 혈압이 떨어진 후 일정하게 유지되는 경우이다. 제 2 그룹인 POH는 기울임 후 3분을 넘어서도 수축기 혈압이 지속적으로 떨어지는 경우이다. 제 3 그룹인 OHPR은 기울임 후 3분 이후 혈압이 일부 회복되지만 불완전한 경우로서, 혈압이 적어도 기준치보다 20 mmHg 이상 감소한 상태를 총 기울임 검사 기간 (10분)동안 유지하는 경우의 패턴이다. 제 4그룹인 TOH는 혈압이 더 이상 기립성 저혈압의 정의를 만족하지 않는 수준으로 혈압이 회복(기울임 후 5분 이내, 20 mmHg 이내)되는 경우이다.

[0038] 즉, 상기 4개의 그룹은 하기와 같이 정의될 수 있다.

[0039] - 제 1 그룹: 기울임 후 3분 이내에 수축기 혈압이 적어도 20 mmHg 이상 떨어진 후 혈압이 10 mmHg 이상 증가 혹은 감소 없이 일정하게 유지되는 경우

[0040] - 제 2 그룹: 기울임 후 3분을 넘어서도 수축기 혈압이 10 mmHg 이상으로 지속적으로 떨어지는 경우 또는 5분 동안 혈압이 일정하게 유지되다가 5분에서 10분 사이에 10 mmHg 이상 혈압이 떨어지는 경우

[0041] - 제 3 그룹: 기울임 후 3분 이내에 20 mmHg 이상 수축기 혈압이 떨어진 후 3분에서 5분 사이 혈압이 일부 회복되나, 10분까지 기울임 전 혈압의 20 mmHg 이내로는 회복되지 않은 경우

[0042] - 제 4그룹: 기울임 후 3분 이내에 20 mmHg 이상 수축기 혈압이 떨어진 후 3분에서 5분 사이 20 mmHg 이내로 혈압이 회복하는 경우

[0044] 따라서, 본 발명에 따른 기립성 저혈압 진단방법은, 1) 기립경사검사에 따라 환자의 혈압을 측정하는 단계; 2) 상기 측정된 환자의 혈압 변화 패턴이 상기 그룹 중 어느 하나에 속하는 지를 판단하는 단계; 및 3) 상기 측정된 환자의 혈압패턴이 상기 그룹 중 어느 하나를 만족하는 경우 기립성 저혈압으로 진단하는 단계를 포함한다.

[0046] 본 발명에서 제 1 그룹인 SOH는 전체 환자 중 43.0% 이었고, 제 2 그룹인 POH는 25.2%, 제 4 그룹인 TOH는 17.9%, 제 3그룹인 OHPR은 13.9%의 분포이었다. 즉, 기존의 진단 기준에 따르면 상술한 4가지 그룹이 모두 기립성 저혈압으로 진단될 수 있다.

[0048] SOH와 POH 환자 간에는 인구학적 데이터와 이미 앓고 있는 질환에 있어서 큰 차이를 보이지 않았으나, OHPR 또는 TOH 그룹에 속하는 환자들보다 높은 비율로 뇌신경계 다계통위축증을 갖는 것을 알 수 있다.

표 1

[0050]

	SOH (n = 65)	POH (n = 38)	OHPR (n = 21)	TOH (n = 27)	p value
Age (years)	70.6±10.9	66.6±17.1	70.2±13.0	73.8±8.0	0.150
Sex, male N (%)	44(67.7)	23(60.5)	18(85.7)	17(63.0)	0.233
Comorbid diseases					
Diabetes, N (%)	21(32.3)	9(23.7)	10(47.6)	10(37.0)	0.292
Hypertension, N (%)	35(53.8)	21(55.3)	12(57.1)	19(70.4)	0.519
Parkinson's disease, N (%)	16(24.6)	5(13.2)	4(19.0)	5(18.5)	0.565
Multiple system atrophy, N (%)	10(15.4)	6(15.8)	1(4.8)	1(3.7)	0.257
Cerebrovascular disease, N (%)	17(26.2)	8(21.1)	7(33.3)	12(44.4)	0.193

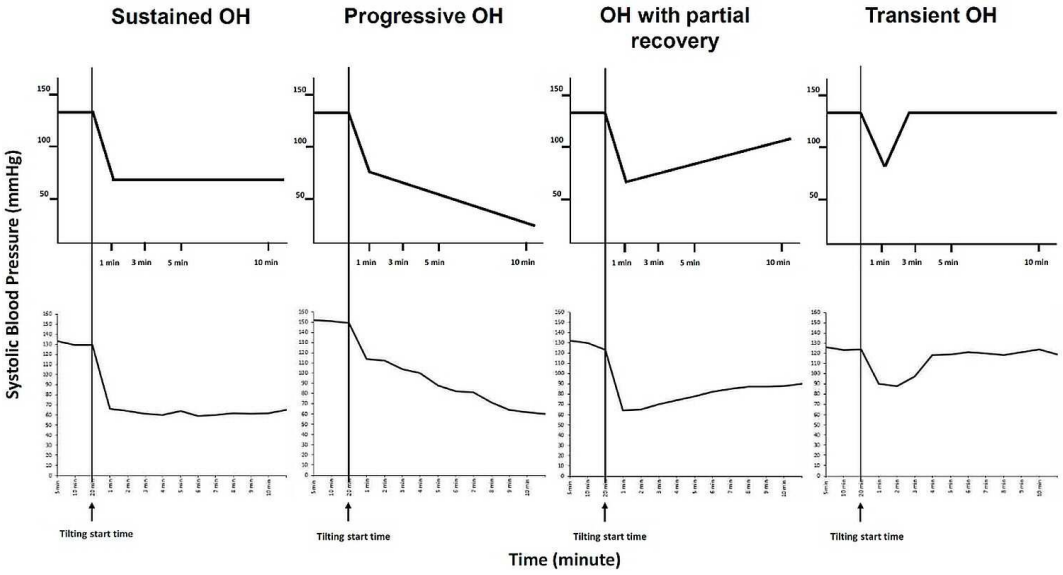
[0052] POH 그룹 환자들은 HUT test에서 가장 큰 수축혈압 하강(55.6 ± 21.7 mmHg, p = < 0.001)을 보였으며, 가장 높은 비율(42.1%, 16/38)로 검사 중 증상 발현 및 증상으로 인한 조기 검사 종료(p = < 0.001 and 0.001)를 보였다. SOH 환자(44.3 ± 13.5 mmHg)와 OHPR(43.7 ± 12.0 mmHg) 환자는 TOH 환자(26.2 ± 5.1 mmHg) 보다 검사

중 큰 혈압 감소 변화를 보였으나, 증상 발생률은 그룹간에 큰 차이가 없었다.

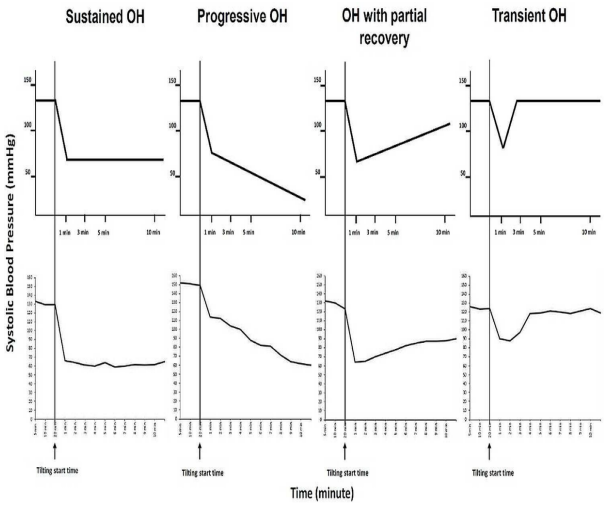
[0054] 즉, 본 발명은 일반적으로 HUT 검사에서 기립 후 3분 이내 20 mmHg 이상의 수축혈압 하강만을 기준으로 하는 종래 기술과 달리 혈압강하 패턴을 분석하고, 기립성 저혈압 환자가 가지는 다양한 혈압변화패턴을 통하여 효과적으로 기립성 저혈압을 진단할 수 있게 한다.

도면

도면1



专利名称(译)	直立性低血压的诊断方法		
公开(公告)号	KR101911338B1	公开(公告)日	2018-10-25
申请号	KR1020170050967	申请日	2017-04-20
[标]申请(专利权)人(译)	高丽大学校产学协力团		
申请(专利权)人(译)	高丽大学产学合作基金会		
当前申请(专利权)人(译)	高丽大学产学合作基金会		
[标]发明人	KIM BYUNG JO 김병조 SEOK HUNG YOUL 석흥열		
发明人	김병조 석흥열		
IPC分类号	A61B5/021 A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/021 A61B5/7271		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

步骤：和膜固化剂1组，其确定是否属于患者的血压模式中的任何一个步骤：2）以上测量患者的血压在直立性低血压诊断方法中根据1 ）测量站立坡度检查是否为下组：案例膜固化剂2组，其中血压定期维持，无10 mmHg异常升高或收缩后血压降低至少20 mmHg后3分钟内的倾斜：收缩压持续超过10mmHg的情况下，情况超过倾斜后3分钟或者定期维持血压的病例膜固化剂3组，10mmHg异常血压在10分钟之间从5分钟下降5分钟：在3分钟内倾斜后收缩压超过20mmHg后，血压在3分钟内部分恢复5分钟。膜固化剂4组在倾斜总血压至10分钟内未恢复至20mmHg：直立性低血压诊断方法，其包括诊断血压为患者的血压模式中的任何一个的步骤。在20 mmHg内3分钟内测量5分钟，以防3％上述恢复后收缩压降低后3分钟内倾斜超过20 mmHg时该组为直立性低血压，如果满足为提供。