



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년03월08일
 (11) 등록번호 10-1835979
 (24) 등록일자 2018년02월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 G01N 33/574 (2006.01) G01N 30/72 (2006.01)
 G01N 30/88 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
 G01N 33/57484 (2013.01)
 G01N 30/7233 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2016-0073340
 (22) 출원일자 2016년06월13일
 심사청구일자 2016년06월13일
 (65) 공개번호 10-2017-0140687
 (43) 공개일자 2017년12월21일
 (56) 선행기술조사문헌
 KR1020050099581 A
 (뒷면에 계속)

(73) 특허권자
 국립암센터
 경기도 고양시 일산동구 일산로 323 (마두동)
 (72) 발명자
 유병철
 경기도 고양시 일산동구 강석로 110, 523동 1203호 (마두동, 강촌마을5단지아파트)
 김경희
 서울특별시 서초구 동광로11길 21, 301호 (방배동, 한미아트빌)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 인비전 특허법인

전체 청구항 수 : 총 11 항

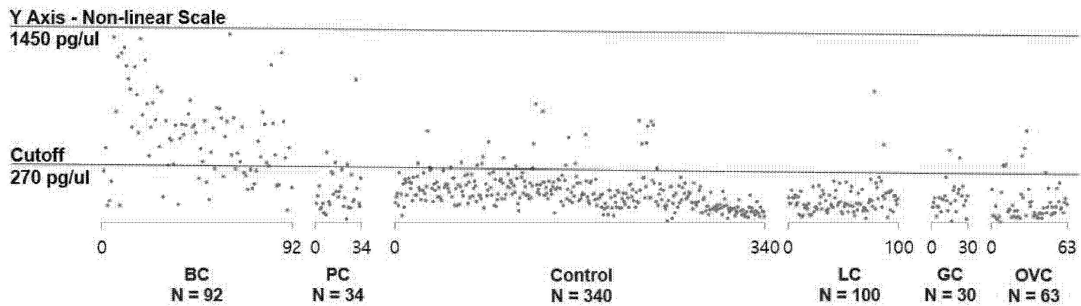
심사관 : 이수진

(54) 발명의 명칭 **담도암 진단 정보 제공 방법과 담도암 진단 장치**

(57) 요약

본 발명은 담도암 진단 정보 제공 방법과 담도암 진단 장치에 관한 것이다. 본 발명에 따른 담도암 진단 정보 제공 방법은 생물학적 시료를 얻는 단계; 상기 생물학적 시료에서 담도암 예측용 표지자의 농도를 측정하는 단계; 및 측정된 상기 표지자의 농도로부터 담도암 진단 정보를 제공하는 단계를 포함하며, 상기 표지자는 Nudifloramide를 포함한다.

대표도



- (52) CPC특허분류
G01N 30/88 (2013.01)
G01N 33/57407 (2013.01)
G01N 2030/884 (2013.01)
- (72) 발명자
우상명
 서울특별시 강남구 남부순환로 2912, 216-902 (대치동)
- 공선영**
 경기도 고양시 일산동구 강송로 195, 815동 1005호 (마두동, 강촌마을8단지아파트)
- 김태현**
 서울특별시 강남구 삼성로 212, 5동 707호 (대치동, 은마아파트)
- 박상재**
 경기도 고양시 일산서구 강천로 187, 1001동 901호 (일산동, 후곡마을10단지아파트)
- 이우진**
 서울특별시 강남구 삼성로 212, 16동 1308호 (대치동, 은마아파트)
- 한성식**
 서울특별시 서초구 신반포로 137, 1동 1213호 (반포동, 경남아파트)

- (56) 선행기술조사문헌
 KR1020130079986 A
 KR1020140057688 A
 BMC Medicine, 2016.01., 14:13, pp 1-9.
 BBA Clinical, 2014, 2, pp 24-30.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 13104403
 부처명 보건복지부
 연구관리전문기관 국립암센터
 연구사업명 기관고유사업
 연구과제명 LOME의 임상적 검증 및 추가 적용 암종 발굴
 기여율 1/2
 주관기관 국립암센터
 연구기간 2015.01.01 ~ 2015.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 15310201
 부처명 보건복지부
 연구관리전문기관 국립암센터
 연구사업명 암연구기금지원사업
 연구과제명 담도암 조기 진단을 위한 저질량 이온 판별식의 유효성
 기여율 1/2
 주관기관 (재)국립암센터발전기금
 연구기간 2015.05.01 ~ 2016.04.30

명세서

청구범위

청구항 1

담도암 진단을 위한 정보제공방법에 있어서,
 생물학적 시료를 얻는 단계;
 상기 생물학적 시료에서 담도암 예측용 표지자의 농도를 측정하는 단계; 및
 측정된 상기 표지자의 농도로부터 담도암 진단 정보를 제공하는 단계를 포함하며,
 상기 표지자는 Nudifloramide를 포함하는 담도암 진단을 위한 정보제공방법.

청구항 2

제1항에 있어서,
 상기 표지자는 LPC 18:0 및 피브리노겐 알파 체인 중 적어도 어느 하나를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 담도암 진단을 위한 정보제공방법.

청구항 3

제1항 및 제2항 중 어느 한 항에 있어서,
 담도암 진단을 위한 상기 Nudifloramide의 기준 농도는 220 내지 320pg/ul 인 것을 특징으로 하는 정보제공방법.

청구항 4

제2항에 있어서,
 담도암 진단을 위한 상기 피브리노겐 알파 체인의 기준 농도는 130 내지 200pg/ul인 것을 특징으로 하는 정보제공방법.

청구항 5

제2항에 있어서,
 상기 LPC 18:0의 농도는 질량분석기를 이용하여 측정하며,
 담도암 진단을 위한 상기 LPC 18:0의 기준 농도는 1,500,000 내지 2,000,000 au인 것을 특징으로 하는 정보제공방법.

청구항 6

제2항에 있어서,
 상기 정보 제공단계에서는,
 상기 Nudifloramide 및 피브리노겐 알파 체인은 특정 농도 이상을 기준으로 하며 상기 LPC 18:0은 특정 농도 이하를 기준으로 하여 담도암 여부를 판단하는 것을 특징으로 하는 담도암 진단을 위한 정보제공방법.

청구항 7

제1항에 있어서,
 상기 생물학적 시료는 혈청을 포함하는 것을 특징으로 하는 담도암 진단을 위한 정보제공방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 농도는 질량분석을 통해 측정하는 것을 특징으로 하는 담도암 진단을 위한 정보제공방법.

청구항 9

담도암 진단 장치에 있어서,

생물학적 시료에서 검출한 질량스펙트럼 데이터를 입력하는 입력부;

상기 질량스펙트럼 데이터로부터 담도암 예측용 표지자의 농도를 산출하고, 산출된 농도를 근거로 담도암 진단 정보를 판정하는 진단부를 포함하며,

상기 표지자는 Nudifloramide를 포함하는 담도암 진단 장치.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 표지자는 LPC 18:0 및 피브리노겐 알파 체인 중 적어도 어느 하나를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 담도암 진단 장치.

청구항 11

제10항에 있어서,

담도암 진단 정보 판단을 위한 상기 Nudifloramide의 기준 농도는 220 내지 320pg/ul 인 것을 특징으로 하는 담도암 진단 장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 담도암 진단 정보 제공 방법과 담도암 진단 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암은 세포가 무한히 증식해 정상적인 세포의 기능을 방해하는 질병으로, 폐암, 위암(gastric cancer, GC), 유방암(breast cancer, BRC), 대장암(colorectal cancer, CRC), 담도암(biliary tract cancer) 및 난소암(ovarian cancer, OVC) 등이 대표적이거나, 실질적으로는 어느 조직(tissue)에서나 발생할 수 있다.

[0003] 암을 조기에 진단하기 위한 많은 노력이 있었으며, 담도암의 경우 복부 CT, CA19-9 ECLIA(Electrochemiluminescence immunoassay) 및 Alpha-fetoprotein 검사 등이 있으나, 정확도가 높으면서도 비침습적인 진단방법은 아직 개발되어 있지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

[0004] (특허문헌 0001) 미국특허공개 제2013-0109592호(2013년 5월 2일 공개)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명의 목적은 정확도가 높으면서도 비침습적인 담도암 진단 정보 제공 방법와 담도암 진단 장치를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0006] 상기 본 발명의 목적은 담도암 진단을 위한 정보제공방법에 있어서, 생물학적 시료를 얻는 단계; 상기 생물학적 시료에서 담도암 예측용 표지자의 농도를 측정하는 단계; 및 측정된 상기 표지자의 농도로부터 담도암 진단 정보를 제공하는 단계를 포함하며, 상기 표지자는 Nudifloramide를 포함하는 것에 의해 달성된다.
- [0007] 상기 표지자는 LPC 18:0 및 피브리노겐 알파 체인 중 적어도 어느 하나를 더 포함할 수 있다.
- [0008] 담도암 진단을 위한 상기 Nudifloramide의 기준 농도는 220 내지 320pg/ul일 수 있다.
- [0009] 담도암 진단을 위한 상기 피브리노겐 알파 체인의 기준 농도는 130 내지 200pg/ul일 수 있다.
- [0010] 상기 LPC 18:0의 농도는 질량분석기를 이용하여 측정하며, 담도암 진단을 위한 상기 LPC 18:0의 기준 농도는 1,500,000 내지 2,000,000 au일 수 있다.
- [0011] 상기 정보 제공단계에서는, 상기 Nudifloramide 및 피브리노겐 알파 체인은 특정 농도 이상을 기준으로 하며 상기 LPC 18:0은 특정 농도 이하를 기준으로 하여 담도암 여부를 판단할 수 있다.
- [0012] 상기 생물학적 시료는 혈청을 포함할 수 있다.
- [0013] 상기 농도는 질량분석을 통해 측정할 수 있다.
- [0014] 상기 본 발명의 목적은 담도암 진단 장치에 있어서, 생물학적 시료에서 검출한 질량스펙트럼 데이터를 입력하는 입력부; 상기 질량스펙트럼 데이터로부터 담도암 예측용 표지자의 농도를 산출하고, 산출된 농도를 근거로 담도암 진단 정보를 판정하는 진단부를 포함하며, 상기 표지자는 Nudifloramide를 포함하는 것에 의해 달성된다.
- [0015] 상기 표지자는 LPC 18:0 및 피브리노겐 알파 체인 중 적어도 어느 하나를 더 포함할 수 있다.
- [0016] 담도암 진단 정보 판단을 위한 상기 Nudifloramide의 기준 농도는 220 내지 320pg/ul일 수 있다.

발명의 효과

- [0017] 본 발명에 따르면 정확도가 높으면서도 비침습적인 담도암 진단 정보 제공 방법과 담도암 진단 장치가 제공된다.

도면의 간단한 설명

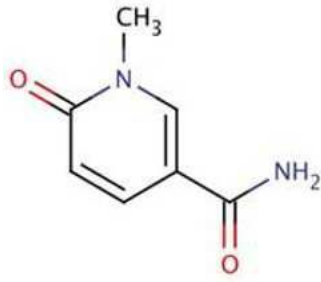
- [0018] 도 1은 본 발명에 따른 담도암 진단 장치를 나타낸 것이고,
 도 2는 nudifloramide 농도를 이용한 진단 결과를 나타낸 것이고,
 도 3은 LPC 18:0 농도를 이용한 진단 결과를 나타낸 것이고,
 도 4는 LPC 18:0 농도를 이용한 다른 진단 결과를 나타낸 것이고,
 도 5는 FAC 농도를 이용한 진단 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 본 발명에서, "생물학적 시료"는 전혈(whole blood), 혈청(serum), 혈장(plasma), 요(urine), 분변(stool), 객담(sputum), 타액(saliva), 조직, 세포, 세포 추출물, 체외 세포 배양물 등과 같은 시료들을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

- [0020] 본 발명은 Nudifloramide가 담도암의 표지자로서 유용함을 발견한 것에 근거한다.

- [0021] Nudifloramide의 정식명칭은 (N-Methyl-2-pyridoxone-5-carboxamide; 1,6-Dihydro-1-methyl-6-oxonicotinamide; 3-Carbamoyl-1-methyl-6-pyridone)이며, 구조식은 다음과 같다.



- [0022]
- [0023] 담도암 표지자로 LPC(lysophosphatidylcholine) 18:0 및/또는 피브리노젠 알파 체인(FAC, fibrinogen alpha chain)을 더 이용할 수 있다.
- [0024] 생물학적 시료, 예를 들어, 혈청 내 표지자의 농도(농도값)를 측정하고, 측정된 농도로부터 담도암 여부를 진단할 수 있다. 농도 측정은, 이에 한정되지 않으나, 질량분석기를 이용하여 수행할 수 있으며, 질량분석기에서 측정된 표지자에 해당하는 arbitrary unit 값을 이용하여 각 표지자의 농도를 측정한다.
- [0025] LPC 18:0와 fibrinogen alpha chain은 진단 결과의 특이도, PPV(양성예측율, positive prediction value) 및/또는 NPV(음성예측율, Negative prediction value)를 향상시키는 역할을 한다.
- [0026] 담도암 진단에 있어 Nudifloramide과 FAC는 특정 농도 이상인 경우 담도암이라고 판단할 수 있으며, LPC 18:0은 특정 농도 이하인 경우 담도암이라고 판단할 수 있다.
- [0027] Nudifloramide의 경우, 담도암 진단의 기준이 되는 특정 농도는 150 내지 500pg/ul, 200 내지 350pg/ul, 220 내지 320pg/ul 또는 250 내지 300pg/ul 사이에 있을 수 있다.
- [0028] FAC의 경우, 담도암 진단의 기준이 되는 특정 농도는 100 내지 250pg/ul, 130 내지 200pg/ul 또는 150 내지 180pg/ul 사이에 있을 수 있다.
- [0029] LPC 18:0의 경우, 담도암 진단의 기준이 되는 특정 농도는 질량분석기의 au값으로 1,000,000 내지 2,500,000, 1,500,000 내지 2,000,000 또는 1,600,000 내지 1,800,000 사이에 있을 수 있다.
- [0030] 한편, 위에서 제시한 특정 농도 범위는 본 발명의 실험예에 따른 조건에서의 값이다. 다른 샘플링 조건, 전처리 조건 또는 다른 기기를 사용하여 위에서 제시한 특정 농도 범위를 벗어나는 경우라도 본 실험예의 조건에 따라 경우 위에서 제시한 특정 농도 범위에 있다면 본발명의 권리범위 내에 속한다.
- [0031] 이하 도면을 참조하여 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.
- [0032] 첨부된 도면은 본 발명의 기술적 사상을 더욱 구체적으로 설명하기 위하여 도시한 일례에 불과하므로 본 발명의 사상이 첨부된 도면에 한정되는 것은 아니다.
- [0033] 도 1은 본 발명의 실시 예에 따른 담도암 진단 장치를 나타낸 것이다.
- [0034] 입력부(100)에서는 생물학적 시료에서 검출한 질량스펙트럼 데이터(이하 "진단대상 데이터"라 한다)를 입력한다.
- [0035] 진단부(200)는 진단대상 데이터로부터 표지자의 농도를 측정하고, 측정된 농도를 근거로 담도암 진단 정보를 생성한다. 즉, 진단부(200)에서는 진단대상 데이터에 대해 담도암 양성 또는 담도암 음성을 판정한다. 이 과정에서 진단부(200)는 Nudifloramide 농도만을 단독으로 사용하거나, LPC 18:0와 fibrinogen alpha chain의 농도 중 적어도 어느 하나를 추가로 사용할 수도 있다.
- [0036] 진단부(200)에는 각 표지자에 대하여 기준 농도가 설정되어 있으며, 기준 농도는 진단대상자의 여러 정보, 예를 들어, 나이, 성별, 다른 암 여부 등에 의해 변경될 수 있다.
- [0037] 출력부(300)는 담도암 진단 정보를 외부로 출력하며, 디스플레이를 이용할 수 있다.
- [0038] 이하 실험예를 통해 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.
- [0039] 혈청의 확보
- [0040] 담도암 환자 92명, 체장암 환자 34명, 폐암 환자 100명, 위암 환자 30명, 난소암 환자 3명, 정상 대조군 340명으로부터 혈청을 확보하였다.

- [0041] 혈청의 추출
- [0042] 변형된 Bligh and dyer method를 이용하여 담도암 환자와 타 종류의 암환자 및 정상대조군 포함의 혈액을 추출하였다. 구체적인 방법은 다음과 같다.
- [0043] 50ul의 혈청에 1ml의 증류수를 첨가한 후, 2ml의 메탄올과 0.9 ml의 디클로로메탄을 첨가하였다.
- [0044] 잘 섞은 후, 얼음 위에서 30분간 방치한 후, 다시 1ml의 증류수와 0.9ml의 디클로로메탄을 첨가하였다.
- [0045] 이후, 상온에서 1,500rpm-10분의 원심분리를 시행하였으며, 상층액을 분리한 후 질소가스로 건조시켰다.
- [0046] 질량분석(농도 측정)
- [0047] 추출 시료 5ul를 Nexera X2 LC system (Shimadzu)에 주입하고, 분석 용매의 농도구배(solvent A, 0.1% FA in water; solvent B, 100% ACN; with 1% solvent B for 1.5 min, 1 to 25% B for 4.5 min, 25 to 45% B for 2 min, 45 to 90% B for 2 min, 90% B for 4 min, 90 to 1% B for 0.5 min and 5.5 min in 1% B)를 이용하여 분리한 후, Positive ion MRM mode를 이용하여 Triple TOF 5600+ system (SCIEX) 질량 분석기로 질량 분석하였다.
- [0048] Nudifloramide
- [0049] 각 암 및 정상대조군에서의 Nudifloramide의 농도 분포는 도 2와 같으며, 270pg/ul를 기준으로 한 판정결과는 표 1과 같다.

표 1

	담도암 (BC)	췌장암 (PC)	정상대조군	폐암 (LC)	위암 (GC)	난소암 (OVC)
Nudifloramide 270pg/ul over	74	6	30	2	2	7
Nudifloramide 270pg/ul less	18	28	310	98	28	56

- [0051] 표 1에서의 판단 결과로부터 Nudifloramide 270pg/ul 기준의 담도암 민감도, 특이도, PPV 및 NPV는 다음과 같다.
- [0052] 민감도(Sensitivity) : 80.43% (74/92)
- [0053] 특이도(Specificity) : 91.71% ((28+310+98+28+56)/(34+340+100+30+63))
- [0054] PPV(Positive Prediction Value) : 61.16% (74/(74+6+30+2+2+7))
- [0055] NPV(Negative Prediction Value) : 96.65% ((28+310+98+28+56)/(18+28+310+98+28+56))
- [0056] 위 결과를 보면 Nudifloramide 단독으로도 높은 민감도, 특이도, PPV 및 NPV를 가진다.
- [0057] LPC 18:0
- [0058] 각 암 및 정상대조군에서의 LPC 18:0의 농도 분포는 도 3과 같으며, 질량분석기 au 1,000,000을 기준으로 한 판정결과는 표 2와 같다.

표 2

	담도암 (BC)	췌장암 (PC)	정상대조군	폐암 (LC)	위암 (GC)	난소암 (OVC)
LPC 18:0 1,000,000 over	39	1	329	92	17	36
LPC 18:0 1,000,000 less	53	33	11	8	13	27

[0060] 표 2에서의 판단 결과로부터 LPC 18:0의 질량분석기 au 1,000,000 기준의 채장암 민감도, 특이도, PPV 및 NPV는 다음과 같다.

[0061] 민감도(Sensitivity) : 97.06% (33/34)

[0062] 특이도(Specificity) : 82.08% $((39+329+92+17+36)/(92+340+100+30+63))$

[0063] PPV(Positive Prediction Value) : 22.76% $(33/(53+33+11+8+13+27))$

[0064] NPV(Negative Prediction Value) : 99.81% $(1/(39+1+329+92+17+36))$

[0065] LPC 18:0의 기준을 질량분석기 au 1,700,000으로 변경한 경우의 결과는 도 4 및 표 3과 같다.

표 3

	담도암 (BC)	췌장암 (PC)	정상대조군	폐암 (LC)	위암 (GC)	난소암 (OVC)
LPC 18:0 1,700,000 over	18	0	266	64	11	25
LPC 18:0 1,700,000 less	74	34	74	36	19	38

[0067] 표 3에서의 판단 결과로부터 LPC 18:0의 질량분석기 au 1,700,000 기준의 채장암 민감도, 특이도, PPV 및 NPV는 다음과 같다.

[0068] 민감도(Sensitivity) : 100% (34/34)

[0069] 특이도(Specificity) : 61.44% $((18+266+64+11+25)/(92+340+100+30+63))$

[0070] PPV(Positive Prediction Value) : 12.36% $(34/(74+34+74+36+19+38))$

[0071] NPV(Negative Prediction Value) : 100% $((18+266+64+11+25)/(18+0+266+64+11+25))$

[0072] 위 결과로부터 LPC 18:0은 췌장암에 대한 유용한 표지자임을 알 수 있다. 한편, LPC 18:0의 기준 농도가 높은 경우 채장암 뿐만 아니라 아래와 같이 담도암에 대한 표지자로도 활용될 수 있다.

[0073] Nudifloramide + LPC 18:0

[0074] Nudifloramide의 농도 기준은 270pg/ul으로 하고 LPC 18:0의 농도 기준을 질량분석기 au 1,700,000으로 하여 두 표지자의 농도를 모두 고려한 판정결과는 표 4와 같다. 아래 표에서는 "YES"는 Nudifloramide의 농도 270pg/ul less와 LPC 18:0의 농도 1,700,000 over를 모두 만족하는 경우이며, "NO"는 두 가지 조건 중 어느 하나라도 만족하지 못하는 경우이다.

표 4

	담도암 (BC)	췌장암 (PC)	정상대조군	폐암 (LC)	위암 (GC)	난소암 (OVC)
YES	58	6	3	1	0	5
No	34	28	337	99	30	58

[0076] 표 4에서의 판단 결과로부터 Nudifloramide 270pg/ul less 및 LPC 18:0 1,700,000 over 기준의 담도암에 대한 민감도, 특이도, PPV 및 NPV는 다음과 같다.

[0077] 민감도(Sensitivity) : 63.04% (58/92)

[0078] 특이도(Specificity) : 97.35% $(28+337+99+30+58)/(34+340+100+30+63))$

[0079] PPV(Positive Prediction Value) : 79.45% (58/(58+6+3+1+0+5))

[0080] NPV(Negative Prediction Value) : 94.18% ((28+337+99+30+58)/(34+28+337+99+30+58))

[0081] 위 결과와 같이 Nudifloramide 및 LPC 18:0를 모두 고려하면 담도암 검진의 민감도는 다소 감소하나, 임상에 실제 쓰일 수 있도록 특이도, PPV 및 NPV가 모두 증가한다.

[0082] FAC

[0083] 각 암 및 정상대조군에서의 FAC의 농도 분포는 도 5와 같으며, 167pg/ul를 기준으로 한 판정결과는 표 5와 같다.

표 5

	담도암 (BC)	췌장암 (PC)	정상대조군	폐암 (LC)	위암 (GC)	난소암 (OVC)
FAC 167pg/ul over	49	23	19	66	5	5
FAC 167pg/ul less	43	11	321	34	25	58

[0085] 표 5에서의 판단 결과로부터 FAC 167pg/ul를 기준으로 한 담도암에 대한 민감도, 특이도, PPV 및 NPV는 다음과 같다.

[0086] 민감도(Sensitivity) : 53.26% (49/92)

[0087] 특이도(Specificity) : 79.18% ((11+321+34+25+58)/(34+340+100+30+63))

[0088] PPV(Positive Prediction Value) : 29.34% (49/(49+23+19+66+5+5))

[0089] NPV(Negative Prediction Value) : ((11+321+34+25+58)/(43+11+321+34+25+58))

[0090] Nudifloramide + LPC 18:0 + FAC

[0091] Nudifloramide, LPC 18:0 및 FAC를 모두 고려한 경우 민감도, 특이도, PPV 및 NPV는 다음 표 6과 같다. 여기서의 기준 농도는 Nudifloramide 270pg/ul, LPC 18:0 1,700,000 au 및 FAC 167pg/ul이다.

표 6

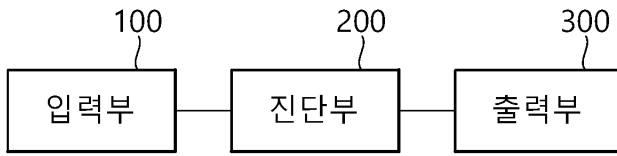
		TRUE		
		담도암	비 담도암	
Predicted	담도암	70	27	PPV 72.16%
	비 담도암	22	540	NPV 96.09%
		Sensitivity 76.09%	Specificity 95.24%	

[0093] 위 결과와 같이 Nudifloramide, LPC 18:0 및 FAC를 모두 고려하면 담도암 검진의 민감도는 다소 감소하나, 임상에 실제 쓰일 수 있도록 특이도, PPV 및 NPV가 모두 증가한다.

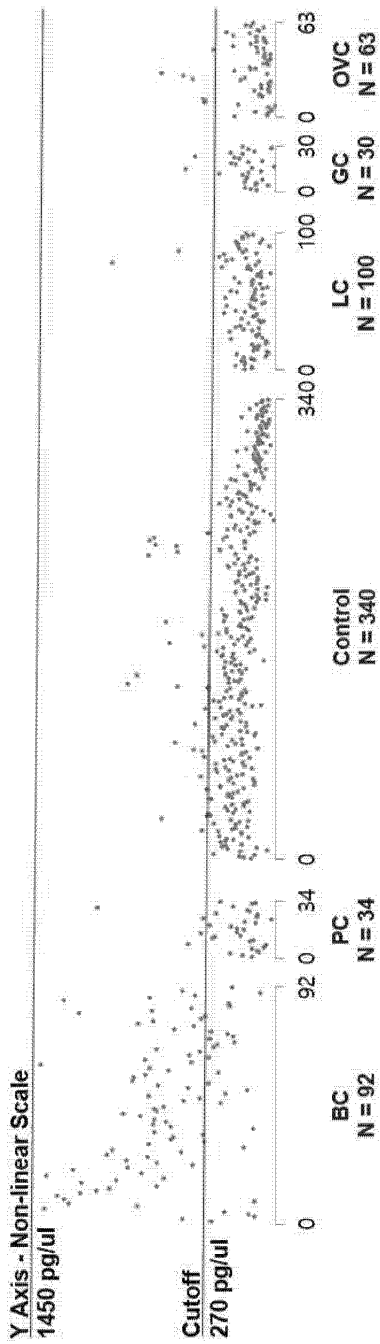
[0094] 전술한 실시예들은 본 발명을 설명하기 위한 예시로서, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양하게 변형하여 본 발명을 실시하는 것이 가능할 것이므로, 본 발명의 기술적 보호범위는 첨부된 특허청구범위에 의해 정해져야 할 것이다.

도면

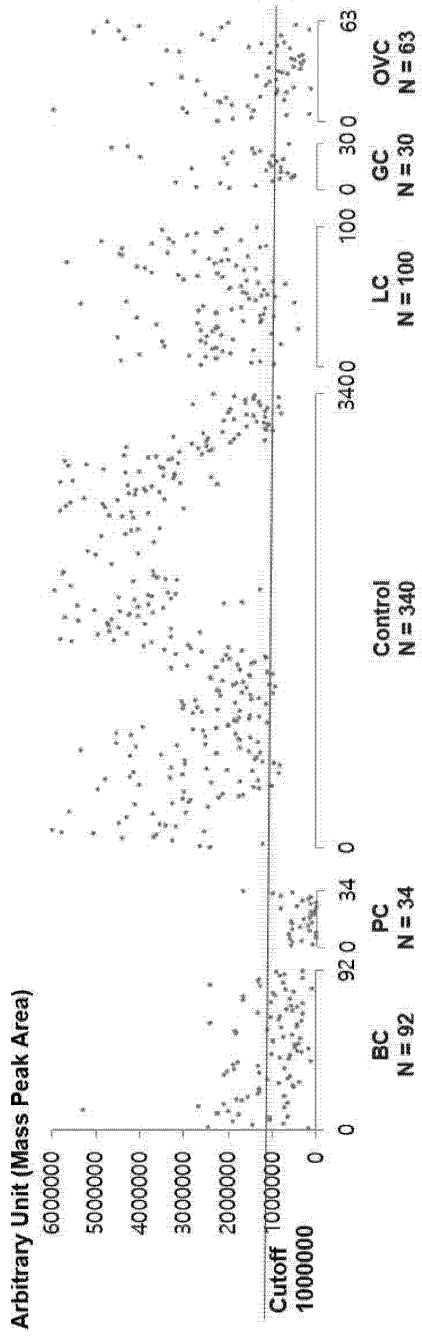
도면1



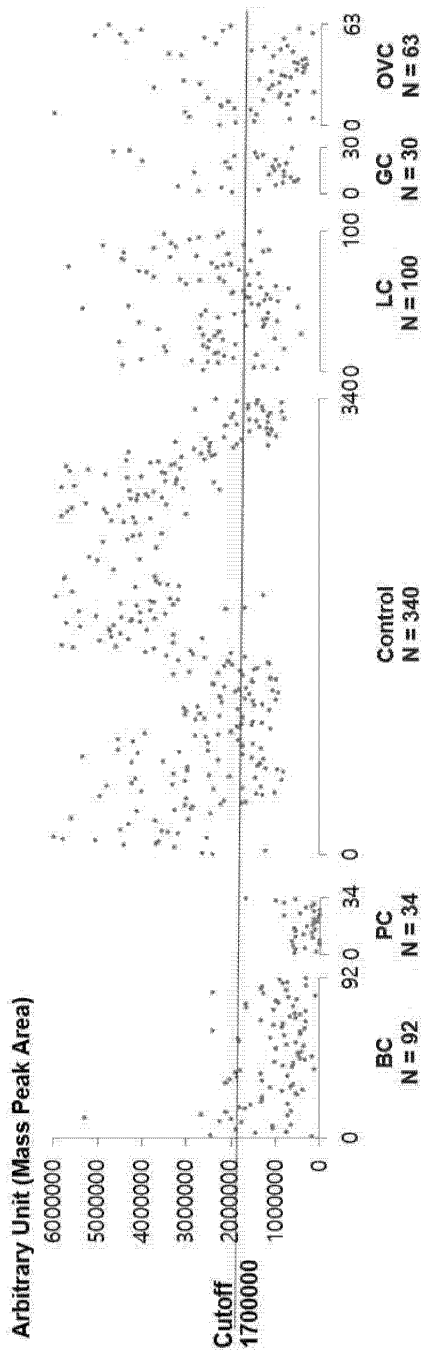
도면2



도면3



도면4



도면5

