(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020 년 5 월 22 일 (22.05.2020)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2020/101456 A1

(51) 국제특허분류:
G16H 50/50 (2018.01) *A61B 5/00* (2006.01)
G16H 50/30 (2018.01) *A61B 5/20* (2006.01)
G16H 10/60 (2018.01) *A61B 5/145* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2019/015727

(22) 국제출원일: 2019 년 11 월 18 일 (18.11.2019)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
62/768,221 2018 년 11 월 16 일 (16.11.2018) US
10-2019-0139378 2019 년 11 월 4 일 (04.11.2019) KR

(71) 출원인: 서울대학교병원 **(SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL)** [KR/KR]; 03080 서울시 종로구 대학로 101(연건동), Seoul (KR).

(72) 발명자: 이하정 **(LEE, Ha Jeong)**; 03080 서울시 종로구 대학로 101(연건동), Seoul (KR). 박세훈 **(PARK, Se Hoon)**; 03080 서울시 종로구 대학로 101(연건동), Seoul (KR). 김연수 **(KIM, Yon Su)**; 03080 서울시 종로구 대학로 101(연건동), Seoul (KR).

(74) 대리인: 특허법인리채 **(LEECHAE INTELLECTUAL PROPERTY)**; 06236 서울시 강남구 테헤란로26길12, 3층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

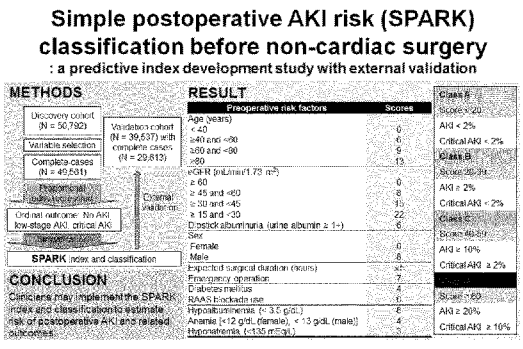
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

WO 2020/101456 A1

(54) **Title:** SYSTEM AND METHOD FOR PREDICTING RISK OF ACUTE RENAL FAILURE FOLLOWING NON-CARDIAC SURGERY

(54) **발명의 명칭:** 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측 시스템 및 방법



(57) **Abstract:** The present invention relates to a system and method for predicting the risk of acute renal failure following non-cardiac surgery. Specifically, the system comprises: a variable selection part; a classification reference point setting part; and a post-non-cardiac-surgery acute renal failure risk prediction part. The method comprises: a first step of selecting a variable; a second step of setting a classification reference point; and a third step of predicting the risk of acute renal failure following non-cardiac surgery. The present invention is one that is simple and accurate, and thus has a very high likelihood of clinical applicability.

(57) **요약서:** 본 발명은 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측 시스템 및 방법에 관한 것으로, 구체적으로 상기 시스템은 변수선택부; 분류 기준점 설정부; 및 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측부를 포함하며, 상기 방법은 변수를 선택하는 제1 단계; 분류 기준점을 설정하는 제2 단계; 및 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도를 예측하는 제3 단계를 포함한다. 본 발명은 단순하고, 정확하므로 임상 활용가능성이 매우 높은 발명이다.

명세서

발명의 명칭: 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측 시스템 및 방법

기술분야

[1] 본 발명은 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측 시스템 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

[2] 수술 후 급성 신손상은 수술 후 환자의 사망/투석/입원 기간 연장 등과 연관되어 있는 중요한 사건으로, 이는 수술을 시행한 환자에서 1-30% 정도의 비율로 발생한다. 기존 보고에서, 급성 신손상이 발생하면 단기/장기적인 사망의 위험성이나, 신부전으로 인해 투석을 받을 위험성이 올라가며, 또한 재원기간과 재원 중 의료비용 또한 크게 증가하는 것으로 알려져 있다. 기존 연구들에서 심장 수술 후 신손상에 대한 보고들은 많았으나, 비심장 수술 후 신손상에 대한 연구들은 비교적 드물었다. 특히, 수술 후 급성 신손상의 위험성이 높은 환자들을 평가하고 발생 위험도를 예측하는 예측 모델은 드물게 보고되었으며, 그 중에서도 "독립적인 환자군에서 타당성을 확인한" "임상에서 쓰기 쉬운 점수체계를 이용한" 예측 모델은 그 보고가 없었다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[3] 본 발명은 비심장 수술 대상 환자들의 비심장 수술 전 임상 자료들을 이용하여 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측 시스템 및 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

[4] 1. 비심장 수술 대상 환자들의 비심장 수술 전 임상 자료로 구성되는 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 관련 요인을 변수로 선택하고, 상기 변수 별로 지수 세트를 설정하는 변수선택부;

[5] 상기 각 지수 세트 별 지수의 조합의 합계에 대한 민감도(sensitivity) 및 특이도(specificity)를 산출하고, 상기 민감도 및 특이도에 따라 분류 기준점(cut-off value)들을 설정하는 분류 기준점 설정부; 및

[6] 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자에 대해 상기 변수선택부에서 선택된 변수 별로 설정된 지수세트에 따라 결정되는 지수의 총합을 계산하고, 상기 분류 기준점 설정부에서 설정된 분류 기준점들을 토대로 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도를 예측하는 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측부;를 포함하며,

[7] 상기 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 관련 요인은 연령(age), 추정된 사구체 여과 속도(estimated glomerular filtration rate, eGFR), 딥스틱 단백뇨증(Dipstick

albuminuria), 성별(sex), 예상된 수술 기간(Expected surgical duration), 응급 수술(Emergency operation), 당뇨(diabetes mellitus), 레닌-알도스테론-앤지오텐신계 차단제 투약력(renin-aldosterone-angiotensin-system blockade use, RAAS blockade use), 저알부민혈증(Hypoalbuminemia), 빈혈(Anemia) 및 저나트륨혈증(Hyponatremia)으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나를 포함하는, 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측 시스템.

[8] 2. 위 1에 있어서, 상기 지수 세트는 예상된 수술 기간(Expected surgical duration)을 제외한 변수 별 선택 범주에 따라 설정되고, 각 선택 범주마다 0, 3, 4, 6 내지 9, 13, 15 및 22 중 선택되는 어느 하나의 지수가 설정되고, 상기 변수의 선택 범주 별 지수의 총 합은 0 내지 81인, 시스템.

[9] 3. 위 1에 있어서, 상기 변수 중 예상된 수술 기간(Expected surgical duration)에 설정된 지수는 예상된 수술 기간(시간)의 5배의 지수가 설정되는 것인, 시스템.

[10] 4. 위 1에 있어서, 상기 변수 중 연령(age)은 40세 미만, 40 이상 60세 미만, 60 이상 80세 미만 및 80세 이상의 선택 범주로 구분되며,

[11] 상기 추정된 사구체 여과 속도(estimated glomerular filtration rate, eGFR)는 60 mL/min/1.73 m^2 이상, 45 mL/min/1.73 m^2 이상 60 mL/min/1.73 m^2 미만, 30 mL/min/1.73 m^2 이상 45 mL/min/1.73 m^2 미만, 15 mL/min/1.73 m^2 이상 30 mL/min/1.73 m^2 미만의 선택 범주로 구분되는, 시스템.

[12] 5. 위 1에 있어서, 상기 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 관련 요인은 연령(age), 추정된 사구체 여과 속도(estimated glomerular filtration rate, eGFR), 딥스틱 단백뇨증(Dipstick albuminuria), 성별(sex), 예상된 수술 기간(Expected surgical duration), 응급 수술(Emergency operation), 당뇨(diabetes mellitus), 레닌-알도스테론-앤지오텐신계 차단제 투약력(renin-aldosterone-angiotensin-system blockade use, RAAS blockade use), 저알부민혈증(Hypoalbuminemia), 빈혈(Anemia) 및 저나트륨혈증(Hyponatremia)을 포함하는, 시스템.

[13] 6. 위 1에 있어서, 상기 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측은 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자에 대해 상기 변수선택부에서 선택된 변수 별로 설정된 지수세트에 따라 결정되는 지수의 총합에 따라 A, B, C, D 총 4개의 등급으로 분류되는, 시스템.

[14] 7. 위 6에 있어서, 상기 A 등급은 상기 지수의 총합이 20 미만인 경우, 상기 B 등급은 상기 지수의 총합이 20 이상 40 미만인 경우, 상기 C 등급은 상기 지수의 총합이 40 이상 60 미만인 경우, 상기 D 등급은 상기 지수의 총합이 60 이상인 경우에 분류되는 것인, 시스템.

[15] 8. 위 7에 있어서, 상기 A 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 및 심각한 급성 신부전 발생 확률이 2% 미만이고,

[16] 상기 B 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후

급성 신부전 발생 확률은 2% 이상, 심각한 급성 신부전 발생 확률은 2% 미만이고,

[17] 상기 C 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 확률은 10% 이상, 심각한 급성 신부전 발생 확률은 2% 이상이고,

[18] 상기 D 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 확률은 20% 이상, 심각한 급성 신부전 발생 확률은 10% 이상인, 시스템.

[19] 9. 비심장 수술 대상 환자들의 비심장 수술 전 임상 자료로 구성되는 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 관련 요인을 변수로 선택하고, 상기 변수 별로 지수 세트를 설정하는 제1 단계;

[20] 상기 각 지수 세트 별 지수의 조합의 합계에 대한 민감도(sensitivity) 및 특이도(specificity)를 산출하고, 상기 민감도 및 특이도에 따라 분류 기준점(cut-off value)들을 설정하는 제2 단계; 및

[21] 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자에 대해 상기 제1 단계에서 선택된 변수 별로 설정된 지수세트에 따라 결정되는 지수의 총합을 계산하고, 상기 제2 단계에서 설정된 분류 기준점들을 토대로 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도를 예측하는 제3 단계;를 포함하고,

[22] 상기 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 관련 요인은 연령(age), 추정된 사구체 여과 속도(estimated glomerular filtration rate, eGFR), 딥스틱 단백뇨증(Dipstick albuminuria), 성별(sex), 예상된 수술 기간(Expected surgical duration), 응급 수술(Emergency operation), 당뇨(diabetes mellitus), 레닌-알도스테론-앤지오텐신계 차단제 투약력(renin-aldosterone-angiotensin-system blockade use, RAAS blockade use), 저알부민혈증(Hypoalbuminemia), 빈혈(Anemia) 및 저나트륨혈증(Hyponatremia)으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나를 포함하는, 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측 방법.

[23] 10. 위 9에 있어서, 상기 지수 세트는 예상된 수술 기간(Expected surgical duration)을 제외한 변수 별 선택 범주에 따라 설정되고, 각 선택 범주마다 0, 3, 4, 6 내지 9, 13, 15 및 22 중 선택되는 어느 하나의 지수가 설정되고, 상기 변수의 선택 범주 별 지수의 총 합은 0 내지 81인, 방법.

[24] 11. 위 9에 있어서, 상기 변수 중 예상된 수술 기간(Expected surgical duration)에 설정된 지수는 예상된 수술 기간(시간)의 5배의 지수가 설정되는 것인, 방법.

[25] 12. 위 9에 있어서, 상기 변수 중 연령(age)은 40세 미만, 40 이상 60세 미만, 60 이상 80세 미만 및 80세 이상의 선택 범주로 구분되며,

[26] 상기 추정된 사구체 여과 속도(estimated glomerular filtration rate, eGFR)는 60 mL/min/1.73 m^2 이상, 45 mL/min/1.73 m^2 이상 60 mL/min/1.73 m^2 미만, 30

mL/min/1.73 m^2 이상 45 mL/min/1.73 m^2 미만, 15 mL/min/1.73 m^2 이상 30 mL/min/1.73 m^2 미만의 선택 범주로 구분되는, 방법.

[27] 13. 위 9에 있어서, 상기 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 관련 요인은 연령(age), 추정된 사구체 여과 속도(estimated glomerular filtration rate, eGFR), 딥스틱 단백뇨증(Dipstick albuminuria), 성별(sex), 예상된 수술 기간(Expected surgical duration), 응급 수술(Emergency operation), 당뇨(diabetes mellitus), 레닌-알도스테론-앤지오텐신계 차단제 투약력(renin-aldosterone-angiotensin-system blockade use, RAAS blockade use), 저알부민혈증(Hypoalbuminemia), 빈혈(Anemia) 및 저나트륨혈증(Hyponatremia)을 포함하는, 방법.

[28] 14. 위 9에 있어서, 상기 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측은 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자에 대해 상기 변수선택부에서 선택된 변수 별로 설정된 지수세트에 따라 결정되는 지수의 총합에 따라 A, B, C, D 총 4개의 등급으로 분류되는, 방법.

[29] 15. 위 14에 있어서, 상기 A 등급은 상기 지수의 총합이 20 미만인 경우, 상기 B 등급은 상기 지수의 총합이 20 이상 40 미만인 경우, 상기 C 등급은 상기 지수의 총합이 40 이상 60 미만인 경우, 상기 D 등급은 상기 지수의 총합이 60 이상인 경우에 분류되는 것인, 방법.

[30] 16. 위 15에 있어서, 상기 A 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 및 심각한 급성 신부전 발생 확률이 2% 미만이고,

[31] 상기 B 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 확률은 2% 이상, 심각한 급성 신부전 발생 확률은 2% 미만이고,

[32] 상기 C 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 확률은 10% 이상, 심각한 급성 신부전 발생 확률은 2% 이상이고,

[33] 상기 D 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 확률은 20% 이상, 심각한 급성 신부전 발생 확률은 10% 이상인, 방법.

[34]

발명의 효과

[35] 본 발명은 수술 전에 측정/예측 가능한 지표들로 실제 수술이 이루어지기 이전에 환자의 급성 신부전 또는 관련 예후를 예측할 수 있다. 나아가, 본 발명을 통해 단기/장기적 사망의 위험, 투석의 위험 등을 줄일 수 있을 뿐만 아니라, 정확하며 간단하고 쉬운 점수체계를 이용하는 바, 임상에서 활용가능성이 높은 발명이다.

[36]

도면의 간단한 설명

[37] 도 1은 본 발명의 실시예를 요약한 도이다.

[38] 도 2는 발견 코호트에서 수행된 변수 선택 과정을 나타낸 도이다.

[39] 도 3은 보정 도표 및 수신자 조작 특성 곡선을 나타낸 도이다.

[40] 도 4는 SPARK 지수에 대한 민감도 및 특이도를 나타낸 도이다.

[41] 도 5는 SPARK 위험 분류 및 저단계 AKI 및 심각한 AKI의 발생률을 나타낸 도이다.

[42] 도 6은 제안된 SPARK 분류에 기초한 수술 전 PO-AKI 위험 평가 전략을 나타낸 도이다.

[43] 도 7은 각 수술 부서의 보정 도표 및 수신자 조작 특성 곡선을 나타낸 도이다.

[44]

발명의 실시를 위한 형태

[45] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.

[46]

[47] 본 발명은 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측 시스템에 관한 것이다.

[48] 본 발명의 시스템은 비심장 수술 대상 환자들의 비심장 수술 전 임상 자료로 구성되는 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 관련 요인을 변수로 선택하고, 상기 변수 별로 지수 세트를 설정하는 변수선택부;를 포함한다.

[49] 상기 비심장 수술은 심장 수술이 아닌 모든 수술을 의미한다.

[50] 상기 비심장 수술 대상 환자들의 비심장 수술 전 임상 자료는 병원의 전자 의무 기록(eletronic medical record, EMR), 환자나 보호자의 면담, 입원간호정보기록지, 간호활동사정지 및 입원기록지 중에서 선택된 적어도 하나 이상의 경로에 의할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[51] 상기 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 관련 요인은 발견 코호트(discovery cohort) 및 검증 코호트(validation cohort)로부터 수집될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[52] 상기 변수선택부는 비례형 오즈 회귀(proportional odds regression) 기법을 위한 통계학적 가정 및 다변량 분석(multivariable analysis)을 고려함과 동시에 모델 계수(model coefficient)가 큰 요인들을 변수들로 선택할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[53] 또한, 상기 변수선택부는 상기 선택된 변수들로 비례형 오즈 회귀(proportional odds regression) 기법을 이용하여 급성 신부전과 관련된 부정적인 예후들로 구성된 순차 변수(ordinal variable)을 대상으로 다변량 모델(multivariable model)을 구축할 수 있고, 이와 동시에 모델 계수를 정수로 환산하여 각 변수들에 설정된 지수의 합이 위험도를 반영되도록 변수 별 지수 세트를 설정할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[54] 상기 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 관련 요인은 연령(age), 추정된 사구체 여과 속도(estimated glomerular filtration rate, eGFR), 딥스틱 단백뇨증(Dipstick albuminuria), 성별(sex), 예상된 수술 기간(Expected surgical duration), 응급 수술(Emergency operation), 당뇨(diabetes mellitus), 레닌-알도스테론-앤지오텐신계 차단제 투약력(renin-aldosterone-angiotensin-system blockade use, RAAS blockade use), 저알부민혈증(Hypoalbuminemia), 빈혈(Anemia) 및 저나트륨혈증(Hyponatremia)으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나를 포함할 수 있고, 바람직하게는 모두를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[55] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 예상된 수술 기간(Expected surgical duration)을 제외한 각 변수마다 지수마다 지수세트가 설정될 수 있다. 지수세트는 (0,X)로 설정되며, X는 3, 4, 6 내지 9, 13, 15 및 22 중 선택되는 어느 하나의 지수이다. 예를 들어, 환자는 해당 변수의 정의에 따라 지수세트 중 하나의 지수를 갖게 된다. 예컨대 성별 변수의 지수세트가 (0, 8)인 경우 환자가 남자이면 지수가 10점, 여자이면 0점일 수 있다.

[56] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 각 변수는 선택 범주의 개수만큼 지수세트의 크기가 달라질 수 있다. 예를 들어, 소정 변수가 3개의 선택 범주를 가지면 상기 소정 변수에 설정되는 지수세트는 (0, Y, Z)일 수 있다. 이 때, Y, Z는 상기 X 중 어느 하나에 해당하는 값으로서, Y는 Z와 동일한 값을 갖지 않는다.

[57] 구체적으로, 연령(age)은 40세 미만, 40 이상 60세 미만, 60 이상 80세 미만 및 80세 이상의 선택 범주로 구분될 수 있고,

[58] 상기 추정된 사구체 여과 속도(estimated glomerular filtration rate, eGFR)는 60 mL/min/1.73 m^2 이상, 45 mL/min/1.73 m^2 이상 60 mL/min/1.73 m^2 미만, 30 mL/min/1.73 m^2 이상 45 mL/min/1.73 m^2 미만, 15 mL/min/1.73 m^2 이상 30 mL/min/1.73 m^2 미만의 선택 범주로 구분될 수 있다.

[59] 보다 구체적으로, 연령(age)은 40세 미만이면 0, 40 이상 60세 미만이면 6, 60 이상 및 80세 미만이면 9, 80세 이상이면 13의 지수세트가 설정될 수 있고; 추정된 사구체 여과 속도(estimated glomerular filtration rate, eGFR)는 60 mL/min/1.73 m^2 이상이면 0, 45 mL/min/1.73 m^2 이상 60 mL/min/1.73 m^2 미만이면 8, 30 mL/min/1.73 m^2 이상 45 mL/min/1.73 m^2 미만이면 15, 15 mL/min/1.73 m^2 이상 30 mL/min/1.73 m^2 미만이면 22의 지수세트가 설정될 수 있고; 딥스틱 단백뇨증(Dipstick albuminuria)이 있으면 6, 없으면 0의 지수세트가 설정될 수 있고; 성별(sex)이 남성이면 8, 여성이면 0의 지수세트가 설정될 수 있고; 응급 수술(Emergency operation)이면 7, 아니면 0의 지수세트가 설정될 수 있고; 당뇨(diabetes mellitus)가 있으면 4, 없으면 0의 지수세트가 설정될 수 있고; 레닌-알도스테론-앤지오텐신계 차단제 투약력(renin-aldosterone-angiotensin-system blockade use, RAAS blockade use)이

있다면 6, 없으면 0의 지수세트가 설정될 수 있고;
저알부민혈증(Hypoalbuminemia)이 있으면 8, 없으면 0의 지수세트가 설정될 수 있고; 빈혈(Anemia)이 있다면 4, 없다면 0의 지수세트가 설정될 수 있고;
저나트륨혈증(Hyponatremia)이 있다면 3, 없다면 0의 지수세트가 설정될 수 있다.
따라서, 상기 예상된 수술 기간을 제외한 변수 별 지수의 총 합은 최저 0에서 최대 81까지 계산될 수 있다.

[60] 또한, 변수 중 예상된 수술 기간(Expected surgical duration)의 단위는 시간일 수 있고, 예상된 수술 기간은 해당 기간의 5배의 지수가 설정될 수 있다. 예를 들어, 예상된 수술 기간이 3시간인 경우, 해당 변수의 지수는 15이다.

[61] 또한, 본 발명의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측 시스템은 상기 각 지수 세트 별 지수의 조합의 합계에 대한 민감도(sensitivity) 및 특이도(specificity)를 산출하고, 상기 민감도 및 특이도에 따라 분류 기준점(cut-off value)들을 설정하는 분류 기준점 설정부;를 포함한다.

[62] 상기 분류 기준점 설정부는 수신자 조작 특성 곡선(receiver operating characteristic curve, ROC curve)을 이용하여 상기 각 지수 세트 별 지수의 조합의 합계에 대한 민감도 및 특이도를 산출함으로써 분류 기준점을 설정할 수 있다.

[63] 상기 지수 세트란, 각 변수의 선택 범주 크기에 따라 설정된 지수 세트를 의미하며, 상기 각 지수 세트 별 지수의 조합이란, 비심장 수술 대상 환자의 임상 자료로부터 얻어지는 예상된 수술 기간을 제외한 각 해당하는 변수의 선택 범주에 따른 지수의 조합을 의미하는 것으로서, 예상된 수술 기간을 제외한 각 지수 세트 별 지수의 조합의 합계는 최소 0부터 최대 81일 수 있다.

[64] 각 지수의 조합 합계별 민감도 및 특이도는 수신자 조작 특성 곡선 분석을 시행하여, 발견 코호트 및 검증 코호트의 곡선 아래의 면적(area under the curve, AUC) 값에 따라 변수의 민감도 및 특이도를 산출할 수 있다.

[65] 한편, 분류 기준점 설정은, 추정회귀계수 값으로 예측확률을 구하기 위하여 수신자 조작 특성(ROC) 곡선 분석을 시행할 수 있고, 이때, 민감도 및 특이도의 합을 구함으로써 분류 기준점으로 설정할 수 있다.

[66] 보다 구체적으로, 수신자 조작 특성 곡선(ROC curve)의 유덴 인덱스(youden index)를 사용하여 분류 기준점(cut-off value)을 설정할 수 있다.

[67] 또한, 본 발명의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측 시스템은 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자에 대해 상기 변수선택부에서 선택된 변수 별로 설정된 지수세트에 따라 결정되는 지수의 총합을 계산하고, 상기 분류 기준점 설정부에서 설정된 분류 기준점들을 토대로 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도를 예측하는 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측부;를 포함한다.

[68] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측은 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자에 대해 상기 변수선택부에서 선택된 변수 별로 설정된 지수세트에 따라 결정되는 지수의 총합에 따라 A, B, C,

D 총 4개의 등급으로 분류될 수 있다.

[69] 상기 A 등급은 상기 지수의 총합이 20 미만인 경우, 상기 B 등급은 상기 지수의 총합이 20 이상 40 미만인 경우, 상기 C 등급은 상기 지수의 총합이 40 이상 60 미만인 경우, 상기 D 등급은 상기 지수의 총합이 60 이상인 경우에 분류되는 것일 수 있다.

[70] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 A 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 및 심각한 급성 신부전 발생 확률이 2% 미만일 수 있고, 상기 B 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 확률은 2% 이상, 심각한 급성 신부전 발생 확률은 2% 미만일 수 있고, 상기 C 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 확률은 10% 이상, 심각한 급성 신부전 발생 확률은 2% 이상일 수 있고, 상기 D 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 확률은 20% 이상, 심각한 급성 신부전 발생 확률은 10% 이상일 수 있다.

[71]

[72] 또한, 본 발명은 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측 방법에 관한 것이다(도 1 참조).

[73] 상기 방법은 비심장 수술 대상 환자들의 비심장 수술 전 임상 자료로 구성되는 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 관련 요인을 변수로 선택하고, 상기 변수 별로 지수 세트를 설정하는 제1 단계;

[74] 상기 각 지수 세트 별 지수의 조합의 합계에 대한 민감도(sensitivity) 및 특이도(specificity)를 산출하고, 상기 민감도 및 특이도에 따라 분류 기준점(cut-off value)들을 설정하는 제2 단계; 및

[75] 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자에 대해 상기 제1 단계에서 선택된 변수 별로 설정된 지수세트에 따라 결정되는 지수의 총합을 계산하고, 상기 제2 단계에서 설정된 분류 기준점들을 토대로 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도를 예측하는 제3 단계;를 포함한다.

[76] 상기 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 관련 요인은 연령(age), 추정된 사구체 여과 속도(estimated glomerular filtration rate, eGFR), 딥스틱 단백뇨증(Dipstick albuminuria), 성별(sex), 예상된 수술 기간(Expected surgical duration), 응급 수술(Emergency operation), 당뇨(diabetes mellitus), 레닌-알도스테론-앤지오텐신계 차단제 투약력(renin-aldosterone-angiotensin-system blockade use, RAAS blockade use), 저알부민혈증(Hypoalbuminemia), 빈혈(Anemia) 및 저나트륨혈증(Hyponatremia)으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나를 포함할 수 있고, 바람직하게는 모두를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[77] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 지수 세트는 예상된 수술 기간(Expected surgical duration)을 제외한 변수 별 선택 범주에 따라 설정되고, 각 선택 범주마다 0, 3, 4, 6 내지 9, 13, 15 및 22 중 선택되는 어느 하나의 지수가 설정되고, 상기 변수의 선택 범주 별 지수의 총 합은 0 내지 81일 수 있다.

[78] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 변수 중 예상된 수술 기간(Expected surgical duration)에 설정된 지수는 예상된 수술 기간(시간)의 5배의 지수가 설정되는 것일 수 있다.

[79] 또한, 상기 변수 중 연령(age)은 40세 미만, 40 이상 60세 미만, 60 이상 80세 미만 및 80세 이상의 선택 범주로 구분되며, 상기 추정된 사구체 여과 속도(estimated glomerular filtration rate, eGFR)는 60 mL/min/1.73 m^2 이상, 45 mL/min/1.73 m^2 이상 60 mL/min/1.73 m^2 미만, 30 mL/min/1.73 m^2 이상 45 mL/min/1.73 m^2 미만, 15 mL/min/1.73 m^2 이상 30 mL/min/1.73 m^2 미만의 선택 범주로 구분될 수 있다.

[80] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측은 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자에 대해 상기 변수선택부에서 선택된 변수 별로 설정된 지수세트에 따라 결정되는 지수의 총합에 따라 A, B, C, D 총 4개의 등급으로 분류될 수 있다.

[81] 상기 A 등급은 상기 지수의 총합이 20 미만인 경우, 상기 B 등급은 상기 지수의 총합이 20 이상 40 미만인 경우, 상기 C 등급은 상기 지수의 총합이 40 이상 60 미만인 경우, 상기 D 등급은 상기 지수의 총합이 60 이상인 경우에 분류되는 것일 수 있다.

[82] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 A 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 및 심각한 급성 신부전 발생 확률이 2% 미만일 수 있고, 상기 B 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 확률은 2% 이상, 심각한 급성 신부전 발생 확률은 2% 미만일 수 있고, 상기 C 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 확률은 10% 이상, 심각한 급성 신부전 발생 확률은 2% 이상일 수 있고, 상기 D 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 확률은 20% 이상, 심각한 급성 신부전 발생 확률은 10% 이상일 수 있다.

[83] 상기 방법의 제1 단계, 제2 단계 및 제3 단계의 구체적인 내용은 전술한 본 발명의 시스템의 변수선택부, 분류 기준점 설정부, 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측부에 의해 각각 수행되는 바와 같으므로, 이하 생략한다.

[84]

[85] 이하, 본 발명을 구체적으로 설명하기 위해 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다.

[86]

[87] <u>실시예</u>

[88] **1. 실험 방법**

[89] **(1) 본 발명의 실험이 실시된 병원 및 발명 디자인**

[90] 본 발명은 한국 내 정부 지정 3차 진료 병원에서 수행된 후향적 관찰 코호트 실험에 관한 것이다. 이 발견 코호트에는 2004년 내지 2013년에 서울대학교 병원에서 수술을 받은 18세 이상의 성인 환자들을 포함하며, 검증 코호트는 2006년 내지 2015년에 서울대학교 분당 병원에서 수술을 받은 성인들을 포함한다. 양 병원은 1000개 이상의 침상 및 서울대학교 의과대학에 소속된 상위 임상의학자들을 가진다. 하지만, 두 병원은 한국 내 다른 행정구역상에 위치하며, 환자 풀이나 주요 의료진을 공유하지 않는다.

[91] 우리는 하기 5개의 수술 부서 내 실험 기간 중 첫 번째 수술 사례들을 포함하였다: 일반 외과, 정형외과, 산부인과, 신경외과 및 비뇨기과. 제외 기준은 하기와 같았다: 1) 심장 수술, 2) 사망한 환자의 수술(예: 사망한 기증자의 이식), 3) 신장절제술 또는 신장 이식 환자, 4) 1시간 미만의 수술 진행 시간으로 정의되는 작은 수술 절차, 5) 신장 대체 치료의 이력, 수술 전 혈청 크레아티닌(serum creatinine, sCr) 수준이 4 mg/dL 이상, 추정된 사구체 여과 속도(estimated glomerular filtration rate, eGFR)가 15 mL/min/1.73 m^2 미만이거나 수술 2주 전에 최소값으로부터 0.3 mg/dL 이상 또는 1.5배 이상으로 sCr의 기준선이 증가되는 것으로 정의되는 수술 전 신장 기능장애를 가진 환자 및 6) 수술 후 급성 신부전(Postoperative acute kidney injury, PO-AKI) 사건들을 확인하기 위한 기준선 또는 후속 sCr 값이 없는 환자.

[92]

[93] **(2) 모델 구축을 위한 데이터 수집 및 변수**

[94] 수술 전 수집되거나 계획될 수 있는 정보들은 수술 전 위험 분류가 본 발명의 목적이기 때문에 포함되었다. 본 발명의 실제 적용을 위해 통상적으로 사용되는 범위들에 의해 대부분의 연속적인 변수들을 카테고리화하였다. 수집된 변수에 관한 상세한 정보는 하기와 같다.

[95]

[96] 하기 인구통계학적 데이터들이 발견 및 검증 코호트로부터 수집되었다: 입수 당시의 연령, 성별 및 체질량지수(baseline body mass index, BMI). 연령은 < 40, ≥40 및 < 60, ≥60 및 < 80 또는 ≥80세로서 분류되었고, 간격은 간결성을 위해 분류의 수를 제한하는 것으로 결정되었다. BMI는 저체중(< 18.5 kg/m^2), 정상 범위(≥18.5 및 < 25 kg/m^2), 비만(≥25 kg/m^2)으로 분류되었다. 심부전 또는 관상 동맥 질환(예를 들어, 협심증이나 심근 경색), 고혈압 및 당뇨병 의 이력을 포함하는 심장 질환의 동반이환들이 수집되었다. 동반이환 이력들은 주로 마취과 의사들의 기록, 관련 약물의 복용 및 진단 코드를 검토하여 확인되었다. 마취 일정을 잡고 수술실을 예약하기 위해 수술을 수행하기 전에 주치의가 참석하여 입력한 실제 수술 기간(시간) 및 예상된 수술 기간(시간)에 관한 데이터들이 수집되었다. 오직 예상된 수술 기간만이 수술 전에 수집 가능한

변수이므로 모델에 포함되었다. 마취 유형(일반 또는 비일반) 및 수술이 예정대로 또는 응급 수술로서 수행되었는지 수집되었다. 수술 전 수축기 혈압 및 이완기 혈압이 기록되었다. 잘 알려진 PO-AKI 관련 약제 중에서, 레닌-알도스테론-앤지오텐신계(renin-aldosterone-angiotensin-system) 차단제의 수술 전 사용이 본 발명의 변수에 포함되었다. 이뇨제, 비스테로이드성 소염제 또는 신독성의 항생제들이 용량 과부하, 통증 또는 감염을 조절하기 위해 수술을 수행한 후에 새롭게 빈번하게 사용되기 때문에 수집되지 않았다. 수집된 실험실 값들은 수술 전 3개월 내의 최종 검사 결과였다. 기준선 eGFR은 CKD-EPI 방정식을 이용하여 sCr 수준에 기초하여 계산되고, 4가지 분류로 계층화되었다(기준 범위 = 60 mL/min/1.73 m^2 이상; CKD 3A = 45 mL/min/1.73 m^2 이상 및 60 mL/min/1.73 m^2 미만; CKD 3B = 30 mL/min/1.73 m^2 이상 및 45 mL/min/1.73 m^2 미만; 또는 CKD 4 = 15 mL/min/1.73 m^2 이상 및 30 mL/min/1.73 m^2 미만). 또다른 신장 기능 변수인 기준선 단백뇨증의 존재는 단순 딥스틱 테스트에 의해 확인되었다. 백혈구 계수의 이상은 백혈구 감소증(< 4,000/μL) 및 백혈구 증가증(≥ 10,000/μL)으로 분류되었다. 빈혈은 여성의 경우 < 12 g/dL, 남성의 경우 < 13 g/dL의 헤모글로빈 수치로 정의되었다. 3.5 g/dL 미만의 혈청 알부민 수치는 저알부민 혈증에 대한 정의이다. 저나트륨 혈증(혈중 나트륨 < 135 mEq/L), 고나트륨 혈증(혈중 나트륨 > 145 mEq/L), 저칼륨 혈증(혈중 칼륨 < 3.5 mEq/L), 고칼륨 혈증(혈중 칼륨 > 5.5 mEq/L)을 포함하는 기준 전해질 불균형이 기록되었다.

[97]

[98] **(3) 실험 결과**

[99] PO-AKI는 수술 후 2주 내 sCr의 피크 수치를 이용한 Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines의 sCr-기준에 따라 정의되었다. 용어 "PO-AKI"는 AKI 중증도와 관계없이 모든 AKI를 포함하였다. 중증도 및 PO-AKI의 환자지향적 결과를 다루기 위해, 우리는 하기 3개의 결과 분류를 포함하는 예측 모델 구축을 위한 차례를 나타내는 결과를 정의하였다: "AKI 없음", "저단계 AKI" 및 "심각한 AKI". PO-AKI 환자들 사이에서, 심각한 AKI는 2 이상의 AKI 단계 및 결과적으로 AKI 후 사망 및 90일 이내의 투석을 유발하는 AKI가 나타난 것에 의해 정의되었다. 몇몇의 환자들이 실험 병원 외부에서 신장 이식 치료를 시작했거나 사망했을 때, 우리는 통계청으로부터의 전국 사망 데이터베이스 및 한국 신장 학회에 의해 유지되는 전국 투석 기록을 검토하였고, 결과를 확인하였다. 1 단계 PO-AKI로 발전했지만 중증의 AKI는 없는 다른 환자들은 순차 결과의 "저단계 AKI" 분류로 포함되었다.

[100]

[101] **(4) 변수 선택**

[102] 첫 째, 변수 선택 과정은 발견 코호트에서 수행되었다(도 2). 평행 회귀 추정을 위배한 변수들을 확인하기 위해 순차 결과에서 다른 기준치로 정의된 이진

결과를 갖는 단일변이 누적 로지스틱 회귀 분석이 수행되었다. 평행 회귀 추정은 대용량 데이터 세트에서 통상적으로 반보존적인 통계적 테스트보다는 모델 계수들의 방향과 크기를 검사함으로써 체크되었다. 다음으로, 우리는 순차 결과를 다변량 비례형 오즈(odds) 모델에 맞추었고, 독립적인, 순차 결과를 갖는 통계적으로 유의미한 관계들을 갖는 것으로 나타난 변수들만이 남았다. 최종적으로, 우리는 모델 계수들의 절대 크기에 따라 모델에 포함된 변수들의 수를 줄이고, 상대적으로 작은 효과 크기를 갖는 변수들을 제외하였다. 상기 변수 선택 후에 선택된 변수들 내 누락된 값이 없는 환자들로 추가 과정들이 수행되었다.

[103]

[104] **(5) 단순 수술 후 급성 신부전 위험(Simple Postoperative AKI risK, SPARK) 지수 및 분류**

[105] 추가적인 단순 수술 후 급성 신부전 위험(Simple Postoperative Aki RisK, SPARK) 지수를 구축하기 위해 추가적인 단순화가 진행되었다. 단순 모델의 보정을 확인한 후, 우리는 발견 코호트에서 모델 계수의 최대 합을 100으로 설정하기 위해 계수들을 곱하였고, SPARK 지수를 생성하기 위해 각 계수들을 정수로 반올림하였다. 최종적으로, 실제로 쉽게 해석될 수 있는 포괄적인 분류를 생성하기 위해 발견 코호트에서 4개의 분류를 정의하는 분류기준점(cutoff value)들이 확인되었다. A/B 등급에 대한 분류기준점(cutoff value)은 고민감도(90%)를 갖는 PO-AKI 스크리닝을 위한 임계값을 제시하기 위해 정의된 반면에, B/C 등급에 대한 임계값은 PO-AKI에 대한 고특이성(90%)을 갖는 값이 제시되었다. 마지막으로, B/C 등급에 대한 분류기준점(cutoff value)보다 높은 SPARK 지수를 갖는 환자들에서, 우리는 C/D 등급에 대한 분류기준점(cutoff value)을 추가적으로 결정하였고, 심각한 AKI에 대한 고특이성(90%)를 갖는 임계값이 D 등급을 정의하기 위해 선택되었다. 실용적인 문제들을 고려하여, 우리는 임계값을 거의 10에 가장 가깝게 반올림하였다.

[106]

[107] **(6) 민감도 분석 및 다른 통계학적 분석**

[108] 민감도 분석들을 포함하는 다른 통계학적 분석 방법들은 하기와 같았다.

[109] 분류형 변수들은 빈도(백분율)로서 나타내었고, 연속적인 변수들은 중앙값(사분위 범위)으로 나타내었다. 카이제곱 검정(chi-squared test) 및 맨-휘트니 유 검정(Mann-Whitney U test)은 발견 및 검증 코호트의 기본 특성을 비교하기 위해 구현되었다. 모델 보정은 먼저 추정된 저단계 AKI 및 심각한 AKI 모두에 대한 확률에 대한 보정 플롯으로 시각적으로 검사되었다. 본 발명이 많은 수의 환자들(25000명 초과)을 포함하였기 때문에, Hosmer-Lemeshow test를 기본적으로 적용시키는 것은 권장되지 않았다. 따라서, 우리는 고정된 하위 샘플 크기(n=1000)를 갖는 수천 가지의 무작위 하위 샘플에서 Hosmer-Lemeshow test의 P 값을 계산하였다. 모델의 판별력은 c-stat으로 확인되었다. SPARK

지수의 예측력의 최종 검사는 수신자 조작 특성 곡선(receiver operating characteristics curve, ROC curve) 분석과 함께 PO-AKI 및 심각한 AKI 결과에 대해 수행되었고, 0.7 이상인 곡선 하 면적(area under curve, AUC)이 수용 가능한 것으로 간주되었다. 우리의 배제 기준 때문에 상당한 편향이 존재했는지 검사하기 위해, 민감도 분석이 수행되었다. 분석들에서, 순차 결과에 대한 최종 SPARK 지수의 판별력은 1) 비선형 추가 변형 및 대체를 이용한 대체된 데이터 세트, 2) 예상된 것이 대신 실제 수술 기간의 입력, 3) 본 실험 및 검증 코호트의 병합 후, 3개의 시대(2004년 내지 2007년, 2008년 내지 2011년, 2012년 내지 2015년)에 따라 구분된 데이터 세트 및 4) 수술 전 미규정된 AKI를 가진 환자들의 가능한 포함물들을 엄격하게 조절하기 위해 수술들 간의 간격과 관계없이, 수술 후에 수술 전 3개월 내 최저 수치보다 0.3 mg/dL 이상 또는 1.5 배 증가된 sCr을 가진 환자들을 추가적으로 제외한 후의 데이터 세트와 함께 계산되었다. 또한, SPARK 지수 및 분류의 성능은 발견 및 검증 코호트들을 결합한 후에 각 외과 부문에서 검사되었다. 모든 분석들은 귀속된 데이터세트와 함께 민감도 분석에 대한 것을 제외하고는 누락된 값 없이 완벽한 사례들로 수행되었다. 통계적인 분석들은 R(version 3.4.3, the R foundation)로 수행되었으며, 양측 P 값은 0.05 미만이 통계적으로 유의하다고 간주되었다.

[110]

[111] **2. 실험 결과**

[112] **(1) 실험된 코호트의 특성**

[113] 총 162,095명의 환자들이 본 실험에서 스크리닝되는 것에 포함되었고, 이는 각각 SNUH(서울대학교 병원) 및 SNUBH(서울대학교 분당 병원)에서 시험된 93,370 및 68,725의 수술 사례들의 합이었다(도 2). 제외 기준이 적용된 후에, 51,041 및 39,764 명의 환자들이 각각 발견 및 검증 코호트에서 모델 구축을 위해 스크리닝되었다. 저단계 AKI 및 심각한 AKI를 가진 환자들의 수는 발견 코호트에서 2,132(4.2%) 및 605(1.2%)였다. 심각한 AKI를 가진 발견 코호트 환자들 중 511(1.0%), 167(0.3%) 및 88(0.2%) 명의 PO-AKI 환자들은 각각 2단계 이상의 AKI, AKI 후 사망 및 90일 이내 투석을 가졌다. 불리한 결과의 발생률은 1,774 (4.5%) 및 727 (1.8%)명의 환자들이 저단계 AKI 및 심각한 AKI를 가짐으로써 발견 코호트에서 점진적으로 증가하였다. 2단계 이상의 AKI, AKI 후 사망, 90일 이내의 투석은 발견 코호트에서 각각 644 (1.6%), 176 (0.4%) 및 64 (0.2%)였다. 두 코호트의 다른 특성들은 검증 코호트는 나이가 더 많고, 남성이 더 많은 비율로 존재하는 환자들로 구성됨으로써 유의하게 달랐다(표 1). 산부인과 수술은 발견 코호트에서 비교적 일반적이었지만, 정형외과 수술은 발견 코호트에서 가장 많은 부분을 차지한 수술로 나타났다. 기준선 실험값 및 약물 사용과 관련하여 유의미한 차이가 또한 확인되었다.

[114]

[115]

[표1]

변수(Variables)	발견 코호트(Discovery cohort) (N=51,041)	검증 코호트(Validation cohort) (N=39,764)	P
인구통계(Demographics)			
연령(Age)(years)	56 [44; 66]	60 [48; 70]	<0.001
<40	9,206 (18.0%)	5,559 (14.0%)	
≥40 및(and) <60	20,877 (40.9%)	13,492 (33.9%)	
≥60 and <80	19,684 (38.6%)	18,698 (47.0%)	
≥80	1,274 (2.5%)	2,015 (5.1%)	
성별(Sex)			<0.001
여성(female)	28,306 (55.5%)	18,706 (47.0%)	
남성(male)	22,735 (44.5%)	21,058 (53.0%)	
체질량지수(Body mass index)(kg/m ^{2})	23.8 [21.7; 26.0]	24.1 [21.9; 26.4]	<0.001
<18.5	1,919 (3.9%)	854 (3.8%)	
≥18.5 and <30	45,098 (91.5%)	20,624 (90.9%)	
≥30	2,294 (4.7%)	1,218 (5.4%)	
기존의 동반이환(Preexisting comorbidities)			
심장병(Heart disease)	1,629 (3.2%)	1,163 (2.9%)	0.022
고혈압(Hypertension)	9,824 (19.2%)	9,161 (23.0%)	<0.001
당뇨(Diabetes mellitus)	3,956 (7.8%)	3,581 (9.0%)	<0.001
수술 특성(Surgery characteristics)			
부서(Departments)			<0.001

일반 외과(General surgery)	22,447 (44.0%)	14,733 (37.1%)	
신경외과(Neurosurgery)	5,063 (9.9%)	3,842 (9.7%)	
산부인과(Obstetrics and gynecology)	7,894 (15.5%)	908 (2.3%)	
정형외과(Orthopedics)	11,372 (22.3%)	16,823 (42.3%)	
비뇨기과(Urologic surgery)	4,265 (8.4%)	3,458 (8.7%)	
수술 기간(Surgery duration)(hours)	2.2 [1.5; 3.3]	2.5 [1.7; 3.6]	<0.001
예상된 수술 기간(Expected surgery duration)(hours)	2.5 [2.0; 3.0]	3.0 [2.0; 4.0]	<0.001
마취 유형(Anesthesia type)			<0.001
일반(General)	43,921 (86.6%)	30,570 (76.9%)	
비일반(Non-general)	6,789 (13.4%)	9,194 (23.1%)	
응급 수술(Emergency operation)	732 (1.4%)	1,965 (4.9%)	<0.001
수술 전 혈압(BP before operation) (mmHg)			
수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP)	124 [113; 135]	128 [116; 142]	<0.001
이완기 혈압(diastolic blood pressure, DBP)	77 [70; 85]	73 [65; 81]	<0.001
정상 혈압(Normotensive)	36,976 (75.0%)	22,934 (57.7%)	
Hypertensive (SBP ≥140 or DBP ≥90)	10,206 (20.7%)	11,472 (28.9%)	
Hypotensive (SBP <90 or DBP <60)	2,134 (4.3%)	5,358 (13.5%)	
약제 복용(Medication usage)			
RAAS 차단제(RAAS blockade)	2,881 (5.6%)	2,915 (7.3%)	<0.001
검사 결과(Laboratory			

findings)			
eGFR (mL/min/1.73 m ^{2})	82.1 [71.4; 95.1]	87.7 [73.1; 99.7]	<0.001
No CKD or CKD stage 1 or 2 (≥60)	46,971 (92.0%)	35,881 (90.2%)	
CKD stage 3A (≥45 and <60)	3,226 (6.3%)	2,918 (7.3%)	
CKD stage 3B (≥30 and <45)	641 (1.3%)	703 (1.8%)	
CKD stage 4 (≥15 and <30)	203 (0.4%)	262 (0.7%)	
딥스틱 단백뇨증(Dipstick albuminuria) (≥ 1+)	4,682 (9.3%)	2,169 (7.0%)	<0.001
백혈구 계수(White blood cell count)(/mm ^{2})	6,100 [5,000; 7,500]	6,500 [5,400; 8,000]	<0.001
기준 범위(Reference range)(4000~10000)	43,262 (84.8%)	33,902 (85.3%)	
백혈구 감소증(Leukopenia)(<4000)	3,934 (7.7%)	1,806 (4.5%)	
백혈구 증가증(Leukocytosis)(≥10000)	3,823 (7.5%)	4,033 (10.1%)	
헤모글로빈(Hemoglobin)(g/dL)	13.2 [12.1; 14.4]	13.6 [12.4; 14.8]	<0.001
빈혈(Anemia)(<12 for female, <13 for male)	14,177 (27.8%)	9,212 (23.2%)	<0.001
혈소판(Platelet)(x10 ^{3}/μL)	200 [152; 256]	239 [199; 284]	< 0.001
혈소판 감소증(Thrombocytopenia)(<10)	4,160 (8.2%)	493 (1.2%)	< 0.001
알부민(Albumin)(g/dL)	4.2 [3.9; 4.5]	4.3 [4.0; 4.5]	<0.001
저알부민혈증(Hypoalbumin	5,148 (10.1%)	2,679 (6.8%)	<0.0

emia)(<3.5)			01
나트륨(Sodium)(mEq/L)	140 [139; 142]	141 [139; 142]	<0.001
정상 나트륨 혈중 농도(Normonatremia)(135~145)	48,288 (94.8%)	31,156 (92.8%)	
저나트륨혈증(Hyponatremia)(<135)	1,291 (2.5%)	986 (2.9%)	
고나트륨혈증(Hypernatremia)(>145)	1,361 (2.7%)	1,418 (4.2%)	
칼륨(Potassium)(mEq/L)	4.2 [4.0; 4.4]	4.2 [4.0; 4.5]	<0.001
정상 칼륨 혈중농도(Normokaleima)(3.5~5.5)	49,711 (97.6%)	32,649 (97.3%)	
저칼륨혈증(Hypokalemia)(<3.5)	1,016 (2.0%)	711 (2.1%)	
고칼륨혈증(Hyperkalemia)(>5.5)	213 (0.4%)	200 (0.6%)	

[116] CKD = chronic kidney disease(만성 신부전)

[117] **(2) 변수 선택**

[118] 발견 코호트에서 실험된 순차 결과를 따른 환자 특성들을 하기 표 2에 나타내었다. 누적 로지스틱 회귀 분석에서 수술 부서, 체질량지수 및 혈압(Blood Pressure, BP) 분류, 마취 유형 및 고나트륨 혈증은 평행 회귀 추정에서 부적합하게 충족되었기 때문에 추가 모델 구축으로부터 제외되었다(표 3). 추가적으로, 혈청 칼륨 수치 범주 및 백혈구 증가증은 우리의 다변량 비례형 오즈 모델에서 순차 결과와 유의미한 관계를 나타내지는 않았다(표 4). 최종적으로, 심장병, 고혈압 및 백혈구 감소증은 모델 계수들이 다른 것들에 비해 상대적으로 작기 때문에 모델에서 제외되었다(표 5). 다른 변수들은 최종 지수 구축 및 검증을 위해 포함되었다.

[119] 최종적으로 선택된 변수들의 완벽한 정보를 갖는 발견 및 검증 코호트에서 각각 총 49,803 및 29,715의 사례들이 단순화된 모델 건설 및 검증을 위해 추가 분석에 사용되었다(도 2). 포함된 저단계 AKI 환자들의 수는 발견 및 검증 코호트에서 각각 2,062 (4.1%) 및 1,109 (3.7%) 명이었고, 누락된 값은 없었다. 심각한 AKI 사건들은 완벽한 사례들에서 하기와 같이 나타났다: 발견 코호트 내

563 (1.1 %) 명 및 검증 코호트 내 445 (1.5 %) 명. 최종적으로 비례형 오즈 모델에서 선택된 변수들의 모델 계수들은 하기 표 6과 같았다.

[120]

[121]

[표2]

Variables	No AKI (N=48,304)	저단계 AKI(Low stage AKI)(N=2,132)	심각한 AKI(Critical AKI)(N=605)	P
Demographics				
Age	55 [44; 66]	63 [53; 71]	65 [55; 73]	<0.001
<40	9,016 (18.7%)	152 (7.1%)	38 (6.3%)	
≥40 and <60	19,990 (41.4%)	698 (32.7%)	189 (31.2%)	
≥60 and <80	18,194 (37.7%)	1,158 (54.3%)	332 (54.9%)	
≥80	1,104 (2.3%)	124 (5.8%)	46 (7.6%)	
Sex				<0.001
female	27,402 (56.7%)	706 (33.1%)	198 (32.7%)	
male	20,902 (43.3%)	1,426 (66.9%)	407 (67.3%)	
Body mass index (kg/m^2)	23.8 [21.6; 26.0]	24.0 [21.9; 26.3]	23.7 [21.3; 26.1]	0.005
<18.5 (underweight)	1,802 (3.9%)	77 (3.8%)	40 (7.1%)	
≥18.5 and <30 (normal range)	42,743 (91.5%)	1,854 (90.4%)	501 (88.5%)	
>30 (obesity)	2,150 (4.6%)	119 (5.8%)	25 (4.4%)	
Preexisting comorbidities				
Heart disease	1,445 (3.0%)	132 (6.2%)	52 (8.6%)	<0.001
Hypertension	8,989 (18.6%)	653 (30.6%)	182 (30.1%)	<0.001

Diabetes mellitus	3,494 (7.2%)	357 (16.7%)	105 (17.4%)	<0.001
Surgery characteristics				
Departments				<0.001
General surgery	20,962 (43.4%)	1,167 (54.7%)	318 (52.6%)	
Neurosurgery	4,920 (10.2%)	106 (5.0%)	37 (6.1%)	
Obstetrics and gynecology	7,802 (16.2%)	61 (2.9%)	31 (5.1%)	
Orthopedics	10,834 (22.4%)	476 (22.3%)	62 (10.2%)	
Urologic surgery	3,786 (7.8%)	322 (15.1%)	157 (26.0%)	
Surgery duration (hours)	2.2 [1.4; 3.2]	3.8 [2.2; 5.8]	3.9 [2.3; 6.2]	<0.001
Expected surgery duration (hours)	2.5 [2.0; 3.0]	3.0 [2.5; 5.0]	3.0 [2.5; 5.0]	<0.001
Anesthesia type				<0.001
General	41,480 (86.4%)	1,878 (88.6%)	563 (93.5%)	
Non-general	6,508 (13.6%)	242 (11.4%)	39 (6.5%)	
Emergency operation	613 (1.3%)	74 (3.5%)	45 (7.8%)	<0.001
BP before operation				
SBP	123 [113; 135]	126 [114; 138]	125 [113; 137]	<0.001
DBP	77 [70; 85]	76 [69; 84]	75 [68; 83]	<0.001
Normotensive	35,199 (75.2%)	1,389 (69.4%)	388 (72.4%)	

Hypertensive (SBP ≥ 140 or DBP ≥ 90)	9,601 (20.5%)	493 (24.6%)	112 (20.9%)	
Hypotensive (SBP < 90 or DBP < 60)	1,978 (4.2%)	120 (6.0%)	36 (6.7%)	
Preoperative RAAS blockade	2,482 (5.1%)	294 (13.8%)	105 (17.4%)	<0.001
Laboratory findings				
eGFR (mL/min/1.73 m ^{2})	82.3 [71.8; 95.1]	76.9 [61.9; 93.6]	74.0 [57.6; 92.9]	<0.001
No CKD or CKD stage 1 or 2 (≥60)	44,900 (93.0%)	1,633 (76.6%)	438 (72.4%)	
CKD stage 3A (≥45 and <60)	2,836 (5.9%)	311 (14.6%)	79 (13.1%)	
CKD stage 3B (≥30 and <45)	459 (1.0%)	132 (6.2%)	50 (8.3%)	
CKD stage 4 (≥15 and <30)	109 (0.2%)	56 (2.6%)	38 (6.3%)	
Presence of albuminuria (dipstick ≥1+)	4,060 (8.6%)	427 (20.5%)	195 (33.2%)	<0.001
White blood cell count (1000/mm ^{2})	6.1 [5.0; 7.5]	6.3 [4.9; 7.9]	6.6 [4.9; 8.9]	<0.001
Reference range (4000~10000)	41,211 (85.3%)	1,627 (76.3%)	424 (70.3%)	
Leukopenia (<4000)	3,581 (7.4%)	278 (13.0%)	75 (12.4%)	
Leukocytosis (≥10000)	3,493 (7.2%)	226 (10.6%)	104 (17.2%)	
Hemoglobin (g/dL)	13.3 [12.1; 14.4]	12.6 [10.9; 14.0]	12.1 [10.4; 13.8]	<0.001
Anemia (<12 for female, <13 for	12,819 (26.6%)	1,010 (47.4%)	348 (57.6%)	<0.001

male)				
Platelet ($10^3/\mu L$)	200 [152; 255]	206 [140; 294]	207 [135; 324]	<0.001
Thrombocytopenia (<10)	3,807 (7.9%)	263 (12.6%)	90 (15.2%)	<0.001
Albumin (g/dL)	4.2 [3.9; 4.5]	3.9 [3.3; 4.3]	3.7 [3.0; 4.2]	<0.001
Hypoalbuminemia (<3.5)	4,322 (9.0%)	591 (27.7%)	235 (38.8%)	<0.001
Sodium (mEq/L)	140 [139; 142]	140 [138; 142]	140 [137; 142]	<0.001
Normonatremia (135~145)	45,900 (95.2%)	1,881 (88.2%)	507 (83.8%)	
Hyponatremia (<135)	1,028 (2.1%)	190 (8.9%)	73 (12.1%)	
Hypernatremia (>145)	1,275 (2.6%)	61 (2.9%)	25 (4.1%)	
Potassium (mEq/L)	4.2 [4.0; 4.4]	4.2 [4.0; 4.5]	4.2 [3.9; 4.5]	<0.001
Normokaleima (3.5~5.5)	47,108 (97.7%)	2,041 (95.7%)	562 (92.9%)	
Hypokalemia (<3.5)	920 (1.9%)	64 (3.0%)	32 (5.3%)	
Hyperkalemia (>5.5)	175 (0.4%)	27 (1.3%)	11 (1.8%)	

[122]

[표3]

	(Low stage AKI + Critical AKI) vs. (No AKI)			(Critical AKI) vs. (Low stage AKI + No AKI)		
	Coefficient	95% CI	P	Coefficient	95% CI	P
Age <40	Reference			Reference		
≥40 and <60	0.745	0.588, 0.906	<0.001	0.790	0.453, 1.154	<0.001
≥60 and <80	1.357	1.207, 1.513	<0.001	1.420	1.098, 1.773	<0.001
≥80	1.989	1.772, 2.205	<0.001	2.201	1.769, 2.640	<0.001
Male sex (vs. female)	0.978	0.896, 1.060	<0.001	0.951	0.782, 1.123	<0.001
Departments						
General surgery	Reference			Reference		
Neurosurgery	-0.891	-1.069, -0.720	<0.001	-0.669	-1.027, -0.341	<0.001
Obstetrics and gynecology	-1.793	-2.012, -1.587	<0.001	-1.293	-1.683, -0.941	<0.001
Orthopedics	-0.355	-0.457, -0.255	<0.001	-0.964	-1.246, -0.698	<0.001
Urologic surgery	0.580	0.470, 0.688	<0.001	0.978	0.782, 1.170	<0.001
BMI category						
Underweight (vs. reference range)	0.164	-0.032, 0.351	0.093	0.639	0.299, 0.951	<0.001
Obesity (vs. reference range)	0.195	0.017, 0.365	0.028	-0.019	-0.449, 0.362	0.925
Heart disease (vs. none)	0.849	0.688, 1.005	<0.001	1.069	0.769, 1.348	<0.001

Hypertension (vs. none)	0.652	0.567, 0.737	<0.001	0.599	0.422, 0.772	<0.001
Diabetes mellitus (vs. none)	0.957	0.850, 1.062	<0.001	0.932	0.714, 1.141	<0.001
Expected surgery duration (hours)	0.539	0.515, 0.563	<0.001	0.458	0.417, 0.500	<0.001
Non-general anesthesia (vs. general)	-0.310	-0.438, -0.185	<0.001	-0.810	-1.151, -0.499	<0.001
Emergency operation (vs. non-emergency)	1.277	1.073, 1.474	<0.001	1.803	1.477, 2.105	<0.001
BP category						
Hypotensive before surgery (vs. normotensive)	0.222	0.126, 0.316	<0.001	0.045	-0.170, 0.253	0.675
Hypertensive before surgery (vs. normotensive)	0.446	0.273, 0.613	<0.001	0.481	0.120, 0.811	0.006
Preoperative RAAS blockade use (vs. no use)	1.148	1.033, 1.260	<0.001	1.282	1.064, 1.492	<0.001
eGFR ≥60	Reference			Reference		
≥45 and <60	1.092	0.977, 1.206	<0.001	0.981	0.732, 1.217	<0.001
≥30 and <45	2.151	1.972, 2.327	<0.001	2.196	1.881, 2.490	<0.001
≥15 and <30	2.928	2.648, 3.207	<0.001	3.197	2.819, 3.551	<0.001
Leukopenia (vs. reference range)	0.683	0.564, 0.800	<0.001	0.675	0.420, 0.916	<0.001
Leukocytosis (vs. reference range)	0.641	0.518, 0.761	<0.001	1.039	0.817, 1.251	<0.001
Anemia (vs. none)	1.004	0.926, 1.081	<0.001	1.280	1.118, 1.443	<0.001
Hypoalbuminemia (vs. none)	1.481	1.393, 1.568	<0.001	1.772	1.605, 1.937	<0.001
Hyponatremia (vs.	1.593	1.450,	<0.00	1.731	1.472,	<0.00

reference range)		1.733	1		1.976	1
Hypernatremia (vs. reference range)	0.260	0.030, 0.475	0.022	0.567	0.136, 0.950	0.006
Hypokalemia (vs. reference range)	0.636	0.416, 0.844	<0.001	1.045	0.664, 1.390	<0.001
Hyperkalemia (vs. reference range)	1.369	1.002, 1.710	<0.001	1.561	0.888, 2.125	<0.001
Urine albuminuria (vs. none)	1.175	1.079, 1.270	<0.001	1.605	1.429, 1.778	<0.001
Thrombocytopenia (vs. none)	0.564	0.446, 0.680	<0.001	0.707	0.475, 0.928	<0.001

[123] AKI = acute kidney injury(급성 신부전), CI = confidence interval, BMI = body mass index, BP = blood pressure, RAAS = renin-angiotensin-aldosterone system, eGFR = estimated glomerular filtration rate상기 표 3의 변수 중 수술 부서(General surgery, Neurosurgery, Obstetrics and gynecology, Orthopedics, Urologic surgery), 체질량지수(Underweight (vs. reference range), Obesity (vs. reference range)), 비일반 마취(Non-general anesthesia (vs. general)), 혈압(Hypotensive before surgery (vs. normotensive), Hypertensive before surgery (vs. normotensive)), 고나트륨혈증(Hypernatremia (vs. reference range))은 각 임계점에서 계수들의 유의미한 차이 때문에 추가 모델 구축에서 포함되지 않았고, 평행 추정은 거의 변수들로 추정될 수 없다.

[124]

[표4]

	모델 계수(Model coefficient)	95% CI	P
Age <40	Reference		
≥40 and <60	0.473	0.302, 0.644	<0.001
≥60 and <80	0.787	0.617, 0.956	<0.001
80≥	1.120	0.875, 1.366	<0.001
Male sex (vs. female)	0.714	0.624, 0.804	<0.001
Heart disease (vs. none)	0.190	0.006, 0.374	0.042
Hypertension (vs. none)	0.176	0.069, 0.282	0.001
Diabetes mellitus (vs. none)	0.263	0.135, 0.391	<0.001
Expected surgery duration (hours)	0.451	0.424, 0.478	<0.001
Emergency operation (vs. non-emergency)	0.690	0.448, 0.931	<0.001
Preoperative RAAS blockade use (vs. none)	0.473	0.338, 0.608	<0.001
eGFR ≥60			
≥45 and <60	0.663	0.532, 0.794	<0.001
≥30 and <45	1.321	1.113, 1.528	<0.001
≥15 and <30	1.921	1.607, 2.235	<0.001
Leukopenia (vs. reference range)	0.395	0.254, 0.536	<0.001
Leukocytosis (vs. reference range)	0.027	-0.117, 0.172	0.712
Anemia (vs. none)	0.292	0.192, 0.392	<0.001
Hypoalbuminemia (vs. none)	0.683	0.563, 0.802	<0.001
Hyponatremia (vs. reference range)	0.307	0.162, 0.452	<0.001
Hypokalemia (vs. reference range)	0.169	-0.080, 0.418	0.184
Hyperkalemia (vs. reference range)	0.270	-0.155, 0.696	0.212

Urine albuminuria (vs. none)	0.533	0.421, 0.646	<0.001
Thrombocytopenia (vs. none)	0.041	-0.090, 0.172	0.543

[125] CI = confidence interval(신뢰구간), RAAS = renin angiotensin aldosterone system(레닌-앤지오텐신-알도스테론계), eGFR = estimated glomerular filtration rate(추정된 사구체 여과 속도)상기 표 4의 변수 중 백혈구 증가증(Leukocytosis (vs. reference range)), 저칼륨혈증(Hypokalemia (vs. reference range)), 고칼륨혈증(Hyperkalemia (vs. reference range)), 혈소판 감소증(Thrombocytopenia (vs. none))은 각 임계점의 계수의 유의한 차이로 인해 추가 모델 구축에서 포함되지 않았다.

[126]

[표5]

	Model coefficient	95% CI	P
Age (vs. <40)			
≥40 and <60	0.502	0.332, 0.672	<0.001
≥60 and <80	0.807	0.638, 0.976	<0.001
≥80	1.136	0.892, 1.379	<0.001
Male sex (vs. female)	0.705	0.616, 0.794	<0.001
Heart disease (vs. none)	0.187	0.004, 0.370	0.040
Hypertension (vs. none)	0.171	0.065, 0.276	< 0.001
Diabetes mellitus (vs. none)	0.275	0.148, 0.401	<0.001
Expected surgical duration (continuous, hours)	0.458	0.432, 0.484	<0.001
Emergency operation	0.669	0.432, 0.906	<0.001
Preoperative RAAS blockade use (vs. none)	0.453	0.319, 0.588	<0.001
eGFR (vs. ≥60 mL/min/1.73 m ^{2})			
≥45 and <60	0.680	0.551, 0.809	<0.001
≥30 and <45	1.331	1.127, 1.536	<0.001
≥15 and <30	2.021	1.714, 2.328	<0.001
Leukopenia (vs. none)	0.204	0.097, 0.310	<0.001
Anemia (vs. none)	0.305	0.206, 0.404	<0.001
Hypoalbuminemia (vs. none)	0.667	0.550, 0.784	<0.001
Hyponatremia (vs. none)	0.296	0.153, 0.438	<0.001
Albuminuria (vs. none)	0.505	0.394, 0.617	<0.001

[127] CI = confidence interval, RAAS = renin angiotensin aldosterone system, eGFR = estimated glomerular filtration rate추가 단순 모델은 모델 계수들의 크기에 따라 연령 및 추가적인 열개의 변수들로 구성되며, 상기 표 5의 변수 중 심장병(Heart disease (vs. none)), 고혈압(Hypertension (vs. none)), 백혈구 감소증(Leukopenia (vs. none))은 상대적으로 작은 모델 계수 때문에 추가 모델 구축에서 포함되지 않았다.

[128]

[표6]

	Model coefficients	95% CI	P
Age (vs. <40)			
≥40 and <60	0.522	0.353, 0.691	<0.001
≥60 and <80	0.852	0.686, 1.019	<0.001
≥80	1.203	0.962, 1.443	<0.001
Male sex (vs. female)	0.705	0.616, 0.794	<0.001
Diabetes mellitus (vs. none)	0.347	0.227, 0.467	<0.001
Expected surgical duration (continuous, hours)	0.459	0.433, 0.484	<0.001
Emergency operation	0.678	0.441, 0.915	<0.001
RAAS blockade use (vs. none)	0.506	0.375, 0.638	<0.001
eGFR (vs. ≥60 mL/min/1.73 m ^{2})			
≥45 and <60	0.690	0.561, 0.818	<0.001
≥30 and <45	1.345	1.141, 1.549	<0.001
≥15 and <30	2.012	1.705, 2.319	<0.001
Anemia (vs. none)	0.319	0.221, 0.418	<0.001
Hypoalbuminemia (vs. none)	0.705	0.590, 0.820	<0.001
Hyponatremia (vs. none)	0.298	0.156, 0.441	<0.001
Albuminuria (vs. none)	0.510	0.399, 0.621	<0.001

[129] CI = confidence interval, RAAS = renin angiotensin aldosterone system, eGFR = estimated glomerular filtration rate모델 계수들은 11.0306과 곱해지며, 정수로 반올림되어 SPARK 지수를 구성한다.

[130] **(3) SPARK 지수 및 분류**

[131] 선택된 변수들은 비례형 오즈 모델로 순차 결과에 맞추어졌다. 비록 일부 과소 평가가 발견 코호트의 높은 확률 범위에서 발견되었지만, 보정 도표는 추정 및 예상되는 확률의 허용가능한 분포를 나타냈다(도 3). 고정된 크기(n = 1,000)의 1000개의 무작위 하위 샘플들에서 Hosmer-Lemeshow test는 각각 발견 코호트 내 저단계 AKI 및 심각한 AKI 결과에 대한 0.372[사분위수 범위(interquartile range, IQR) 0.171 내지 0.592, P ≥0.05를 갖는 샘플들 중 90.9%] 및 0.485(IQR 0.171 내지 0.739, P ≥0.05를 갖는 샘플들 중 88.3%)의 중앙 P 값을 제공하였다. 같은 테스트로부터 발견 코호트 내 중앙 P 값들은 또한 모델 적합도가 유의하게 수용 가능하다 (P > 0.05)는 것을 나타내었다. 하지만, 하위 샘플들의 적은 비율이 좋은

모델 적합도를 나타냄으로써 보정 결과는 검증 코호트 내에서 비교적 양호하였다. 저단계 AKI에 대한 중앙 P값은 0.119(IQR 0.032 내지 0.294, P ≥0.05를 갖는 샘플들 중 67.8%)였고, 심각한 AKI의 중앙 P값은 0.130(IQR 0.016 내지 0.437, P ≥0.05를 갖는 샘플들 중 65.0%)였다. c-stat은 발견 및 검증 코호트에서 각각 0.798 및 0.715였고, 이는 허용 가능한 범위였다. 모델 계수들을 정수 점수로 변환한 후, 최종 SPARK 지수는 PO-AKI[발견 코호트 곡선 하 면적(AUC) 0.800 (95% CI 0.791-0.809), 검증 코호트 AUC = 0.717 (95% CI 0.705-0.730)] 및 심각한 AKI[발견 코호트 AUC = 0.826 (95% CI 0.810-0.843), 검증 코호트 AUC = 0.765 (95% CI 0.743-0.786)] 결과 모두에 대해 수용 가능한 판별력을 나타냈다.

[132] 그 후, 우리는 민감도/특이도 값을 시험하였고(도 4), 20 및 40의 분류기준점(cutoff value)들을 SPARK 등급 A/B 및 B/C 사이의 임계 값으로 각각 선택하였다(표 7). 추가적으로, 60의 임계값은 SPARK C 및 D 등급 사이의 임계값으로서 확인되었다. 지정된 분류기준점(cutoff value)으로 분류가 수행된 후, AKI 및 심각한 AKI의 발생률은 모두 발견 및 검증 코호트 내 등급 의존적 증가를 나타내었다(도 5). 상기 언급된 결과로, 우리는 SPARK 지수 및 분류를 구축하였고, 수술 전 AKI 모니터링 전략을 제안하였다(도 6).

[133]

[134]

[표7]

	민감도(Sensitivity)	특이도(Specificity)	음성예측치(Negative predictive value)	양성예측치(Positive predictive value)
PO-AKI				
Discovery cohort				
분류기준점(Cutoff) = 20	96.0 %	27.2 %	99.2 %	6.8 %
Cutoff = 40	51.0 %	88.6 %	97.0 %	20.0 %
Validation cohort				
Cutoff = 20	95.9 %	16.0 %	98.6 %	5.9 %
Cutoff = 40	38.5 %	85.8 %	96.2 %	13.0 %
Critical AKI (among SPARK index ≥40)				
Discovery cohort				
Cutoff = 60	25.8 %	91.7 %	96.0 %	13.9 %
Validation cohort				
Cutoff = 60	18.2 %	94.9 %	96.0 %	14.8 %

[135] PO-AKI = postoperative acute kidney injury, AKI = acute kidney injury, SPARK = simple postoperative acute kidney injury risk(단순 수술 후 급성 신부전 위험)

[136] **(4) 민감도 분석**

[137] 우리의 배제 기준으로 인한 상당한 편향이 있었는지 조사하기 위해 민감도 분석이 수행되었다. 누락된 값들이 존재하는 사례들을 포함하여 귀속된 데이터세트 내 SPARK 지수의 판별력은 발견 코호트 내 허용가능하였다[c-stat = 0.802 (N = 51,041)]. 하지만, 누락된 값들의 높은 비율을 갖는 검증 코호트 내에서, 주로 딥스틱 단백뇨증 변수가 많이 누락되었던, 판별력은 비교적 감소하였다[c-stat = 0.698 (N = 39,764)]. 실제 수술 기간이 예상된 기간 대신 포함되었을 때, 그 판별력의 현저한 감소는 나타나지 않았다[발견 코호트(N =

49,803) 내 c-stat = 0.810 및 검증 코호트(N = 29,715) 내 c-stat = 0.723]. 그런 다음, 우리는 발견 및 검증 코호트를 결합시킨 후, 시간 경과에 따라 명백한 차이가 존재하는 지를 테스트하였고, 본 실험의 3가지 시대에서 c-stat의 현저한 차이나 감소가 관찰되지는 않았다[2004년 내지 2007년(N = 18,560)의 c-stat = 0.754, 2008년 내지 2011년(N = 34,016)의 c-stat = 0.779 및 2012년 내지 2015년(N = 26,942)의 c-stat = 0.768]. 마지막으로, 우리는 수술 전 아급성 또는 만성 진행형 신장 손상의 집합으로부터의 잠재적 편향을 조절하기 위해 그 기간에 관계없이 수술 전 3개월 내 최소 값으로부터 0.3 mg/dL 이상 또는 1.5배 이상의 뚜렷한 수술 전 크레아티닌이 상승된 환자는 제외하였다. 분석에서도, SPARK 지수의 판별력은 허용가능한 범위로 유지되었다[발견 코호트(N = 48,124)의 c-stat = 0.792 및 검증 코호트(N = 29,315)의 c-stat = 0.711].

[138]

[139] **(5) SPARK 지수의 수행 및 각 수술 부서에서의 분류**

[140] 우리가 발견 및 검증 코호트에서 누락된 값 없이 사례들을 병합할 때, 임상 특성과 관련된 특정 차이점들이 부서 사이에서 존재하였다(표 8). 각 부서의 단순화된 비례형 오즈 모델 및 SPARK 지수의 수행 결과는 도 7에 나타내었다. 보정 결과는 모든 보정이 일반 외과 및 정형외과에서 수용 가능하였고, 산부인과에서 양호한 정도였음을 나타냈다. 하지만, 우리 모델이 비뇨기과 수술에서는 유해한 결과의 위험을 과소평가하는 반면에 신경외과 부서에서는 현저한 과대평가가 확인되었다. 이 것은 판별력에 있어서도 비슷한 경향을 나타냈으며, 신경외과와 비뇨기과 부서에서 AUC 값은 0.7 이하로 상대적으로 낮은 판별력을 나타내었다. 그럼에도 불구하고, SPARK 분류가 적용되었을 때, 유해한 결과의 현저한 등급에 따른 발생의 증가가 다시 관찰되었다(표 9).

[141]

[142]

[표8]

	General surgery(N=31,810)	Orthopedic surgery (N=24,873)	Obstetrics and gynecology (N=8,351)	Neurosurgery (N=7,280)	Urologic surgery (N=7,204)	P
Age (years)	58 [49; 68]	59 [44; 69]	45 [36; 52]	56 [45; 65]	66 [57; 72]	<0.001
<40	3,023 (9.5%)	5,171 (20.8%)	2,827 (33.9%)	1,186 (16.3%)	692 (9.6%)	
≥40 and <60	13,949 (43.9%)	7,559 (30.4%)	4,332 (51.9%)	3,185 (43.8%)	1,473 (20.4%)	
≥60 and <80	13,869 (43.6%)	11,149 (44.8%)	1,133 (13.6%)	2,813 (38.6%)	4,780 (66.4%)	
≥80	969 (3.0%)	994 (4.0%)	59 (0.7%)	96 (1.3%)	259 (3.6%)	
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	82.7 [71.7; 95.2]	85.7 [72.6; 98.0]	86.5 [75.4; 100.8]	85.5 [72.8; 99.4]	76.6 [64.7; 88.2]	<0.001
≥60	29,432 (92.5%)	22,516 (90.5%)	8,042 (96.3%)	6,740 (92.6%)	5,936 (82.4%)	
≥45 and <60	1,895 (6.0%)	1,830 (7.4%)	250 (3.0%)	440 (6.0%)	963 (13.4%)	
≥30 and <45	366 (1.2%)	401 (1.6%)	43 (0.5%)	74 (1.0%)	226 (3.1%)	
≥15 and <30	117 (0.4%)	126 (0.5%)	16 (0.2%)	26 (0.4%)	79 (1.1%)	
Dipstick albuminuria	2,806 (8.8%)	1,459 (5.9%)	699 (8.4%)	402 (5.5%)	1,316 (18.3%)	<0.001
Male sex	16,900 (53.1%)	11,025 (44.3%)	0 (0.0%)	3,366 (46.2%)	6,455 (89.6%)	<0.00

						1
Expected surgery duration (hours)	3.0 [2.0; 3.5]	2.5 [2.0; 3.0]	2.0 [2.0; 3.0]	4.0 [3.0; 5.0]	3.0 [2.0; 4.0]	<0.001
Emergency department	444 (1.4%)	296 (1.2%)	164 (2.0%)	233 (3.2%)	58 (0.8%)	<0.001
Diabetes mellitus	2,705 (8.5%)	2,522 (10.1%)	255 (3.1%)	595 (8.2%)	597 (8.3%)	<0.001
RAAS blockade use	1,647 (5.2%)	1,756 (7.1%)	235 (2.8%)	712 (9.8%)	472 (6.6%)	<0.001
Albumin (g/dL)	4.2 [3.9; 4.5]	4.4 [4.1; 4.6]	4.3 [4.1; 4.5]	4.2 [3.9; 4.5]	4.4 [4.2; 4.6]	<0.001
Hypoalbuminemia (<3.5)	3,126 (9.8%)	1,478 (5.9%)	554 (6.6%)	683 (9.4%)	197 (2.7%)	
Hemoglobin (g/dL)	13.3 [12.0; 14.4]	13.6 [12.5; 14.9]	12.7 [11.6; 13.5]	13.4 [12.4; 14.5]	14.3 [13.2; 15.2]	<0.001
Anemia (<12 for female, <13 for male)	9,425 (29.6%)	4,444 (17.9%)	2,555 (30.6%)	1,631 (22.4%)	1,280 (17.8%)	
Sodium (mEq/L)	141 [139; 142]	141 [139; 142]	140 [139; 141]	141 [139; 142]	141 [139; 142]	<0.001
Hyponatremia (<135)	933 (2.9%)	545 (2.2%)	102 (1.2%)	169 (2.3%)	111 (1.5%)	

[143] eGFR = estimated glomerular filtration rate, RAAS = renin-angiotensin-aldosterone system

[144]

[표9]

	Class A	Class B	Class C	Class D	P
General surgery	(N=6,228)	(N=19,988)	(N=4,988)	(N=606)	
Any AKI	47 (0.8%)	785 (3.9%)	827 (16.6%)	347 (57.3%)	<0.001
Low-stage AKI	41 (0.7%)	606 (3.0%)	610 (12.2%)	259 (42.7%)	<0.001
Critical AKI	6 (0.1%)	179 (0.9%)	217 (4.4%)	88 (14.5%)	<0.001
Orthopedic surgery	(N=6,119)	(N=16,776)	(N=1,908)	(N=70)	
Any AKI	78 (1.3%)	604 (3.6%)	219 (11.5%)	14 (20.0%)	<0.001
Low-stage AKI	71 (1.2%)	539 (3.2%)	169 (8.9%)	8 (11.4%)	<0.001
Critical AKI	7 (0.1%)	65 (0.4%)	50 (2.6%)	6 (8.6%)	<0.001
Obstetrics and gynecology	(N=4,300)	(N=3,900)	(N=145)	(N=6)	
Any AKI	26 (0.6%)	68 (1.7%)	20 (13.8%)	1 (16.7%)	<0.001
Low-stage AKI	17 (0.4%)	44 (1.1%)	13 (9.0%)	0 (0.0%)	<0.001
Critical AKI	9 (0.2%)	24 (0.6%)	7 (4.8%)	1 (16.7%)	<0.001
Neurosurgery	(N=287)	(N=5,133)	(N=1,781)	(N=79)	
Any AKI	7 (2.4%)	91 (1.8%)	76 (4.3%)	15 (19.0%)	<0.001
Low-stage AKI	6 (2.1%)	71 (1.4%)	52 (2.9%)	6 (7.6%)	<0.001
Critical AKI	1 (0.3%)	20 (0.4%)	24 (1.3%)	9 (11.4%)	<0.001
Urologic surgery	(N=552)	(N=4,935)	(N=1,603)	(N=114)	
Any AKI	10 (1.8%)	526 (10.7%)	361 (22.5%)	57 (50.0%)	<0.001
Low-stage AKI	6 (1.1%)	376 (7.6%)	240 (15.0%)	37 (32.5%)	<0.001
Critical AKI	4 (0.7%)	150 (3.0%)	121 (7.5%)	20 (17.5%)	<0.001

[145] AKI = acute kidney injury

청구범위

[청구항 1] 비심장 수술 대상 환자들의 비심장 수술 전 임상 자료로 구성되는 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 관련 요인을 변수로 선택하고, 상기 변수 별로 지수 세트를 설정하는 변수선택부;
상기 각 지수 세트 별 지수의 조합의 합계에 대한 민감도(sensitivity) 및 특이도(specificity)를 산출하고, 상기 민감도 및 특이도에 따라 분류 기준점(cut-off value)들을 설정하는 분류 기준점 설정부; 및
예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자에 대해 상기 변수선택부에서 선택된 변수 별로 설정된 지수세트에 따라 결정되는 지수의 총합을 계산하고, 상기 분류 기준점 설정부에서 설정된 분류 기준점들을 토대로 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도를 예측하는 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측부;를 포함하며,
상기 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 관련 요인은 연령(age), 추정된 사구체 여과 속도(estimated glomerular filtration rate, eGFR), 딥스틱 단백뇨증(Dipstick albuminuria), 성별(sex), 예상된 수술 기간(Expected surgical duration), 응급 수술(Emergency operation), 당뇨(diabetes mellitus), 레닌-알도스테론-앤지오텐신계 차단제 투약력(renin-aldosterone-angiotensin-system blockade use, RAAS blockade use), 저알부민혈증(Hypoalbuminemia), 빈혈(Anemia) 및 저나트륨혈증(Hyponatremia)으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나를 포함하는, 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측 시스템.

[청구항 2] 청구항 1에 있어서, 상기 지수 세트는 예상된 수술 기간(Expected surgical duration)을 제외한 변수 별 선택 범주에 따라 설정되고, 각 선택 범주마다 0, 3, 4, 6 내지 9, 13, 15 및 22 중 선택되는 어느 하나의 지수가 설정되고, 상기 변수의 선택 범주 별 지수의 총 합은 0 내지 81인, 시스템.

[청구항 3] 청구항 1에 있어서, 상기 변수 중 예상된 수술 기간(Expected surgical duration)에 설정된 지수는 예상된 수술 기간(시간)의 5배의 지수가 설정되는 것인, 시스템.

[청구항 4] 청구항 1에 있어서, 상기 변수 중 연령(age)은 40세 미만, 40 이상 60세 미만, 60 이상 80세 미만 및 80세 이상의 선택 범주로 구분되며,
상기 추정된 사구체 여과 속도(estimated glomerular filtration rate, eGFR)는 60 mL/min/1.73 m^2 이상, 45 mL/min/1.73 m^2 이상 60 mL/min/1.73 m^2 미만, 30 mL/min/1.73 m^2 이상 45 mL/min/1.73 m^2 미만, 15 mL/min/1.73 m^2 이상 30 mL/min/1.73 m^2 미만의 선택 범주로 구분되는, 시스템.

[청구항 5] 청구항 1에 있어서, 상기 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 관련 요인은 연령(age), 추정된 사구체 여과 속도(estimated glomerular filtration rate,

eGFR), 딥스틱 단백뇨증(Dipstick albuminuria), 성별(sex), 예상된 수술 기간(Expected surgical duration), 응급 수술(Emergency operation), 당뇨(diabetes mellitus), 레닌-알도스테론-앤지오텐신계 차단제 투약력(renin-aldosterone-angiotensin-system blockade use, RAAS blockade use), 저알부민혈증(Hypoalbuminemia), 빈혈(Anemia) 및 저나트륨혈증(Hyponatremia)을 포함하는, 시스템.

[청구항 6] 청구항 1에 있어서, 상기 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측은 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자에 대해 상기 변수선택부에서 선택된 변수 별로 설정된 지수세트에 따라 결정되는 지수의 총합에 따라 A, B, C, D 총 4개의 등급으로 분류되는, 시스템.

[청구항 7] 청구항 6에 있어서, 상기 A 등급은 상기 지수의 총합이 20 미만인 경우, 상기 B 등급은 상기 지수의 총합이 20 이상 40 미만인 경우, 상기 C 등급은 상기 지수의 총합이 40 이상 60 미만인 경우, 상기 D 등급은 상기 지수의 총합이 60 이상인 경우에 분류되는 것인, 시스템.

[청구항 8] 청구항 7에 있어서, 상기 A 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 및 심각한 급성 신부전 발생 확률이 2% 미만이고,

상기 B 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 확률은 2% 이상, 심각한 급성 신부전 발생 확률은 2% 미만이고,

상기 C 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 확률은 10% 이상, 심각한 급성 신부전 발생 확률은 2% 이상이고,

상기 D 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 확률은 20% 이상, 심각한 급성 신부전 발생 확률은 10% 이상인, 시스템.

[청구항 9] 비심장 수술 대상 환자들의 비심장 수술 전 임상 자료로 구성되는 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 관련 요인을 변수로 선택하고, 상기 변수 별로 지수 세트를 설정하는 제1 단계;

상기 각 지수 세트 별 지수의 조합의 합계에 대한 민감도(sensitivity) 및 특이도(specificity)를 산출하고, 상기 민감도 및 특이도에 따라 분류 기준점(cut-off value)들을 설정하는 제2 단계; 및

예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자에 대해 상기 제1 단계에서 선택된 변수 별로 설정된 지수세트에 따라 결정되는 지수의 총합을 계산하고, 상기 제2 단계에서 설정된 분류 기준점들을 토대로 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도를 예측하는 제3 단계;를 포함하고,

상기 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 관련 요인은 연령(age), 추정된

사구체 여과 속도(estimated glomerular filtration rate, eGFR), 딥스틱 단백뇨증(Dipstick albuminuria), 성별(sex), 예상된 수술 기간(Expected surgical duration), 응급 수술(Emergency operation), 당뇨(diabetes mellitus), 레닌-알도스테론-앤지오텐신계 차단제 투약력(renin-aldosterone-angiotensin-system blockade use, RAAS blockade use), 저알부민혈증(Hypoalbuminemia), 빈혈(Anemia) 및 저나트륨혈증(Hyponatremia)으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나를 포함하는, 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측 방법.

[청구항 10] 청구항 9에 있어서, 상기 지수 세트는 예상된 수술 기간(Expected surgical duration)을 제외한 변수 별 선택 범주에 따라 설정되고, 각 선택 범주마다 0, 3, 4, 6 내지 9, 13, 15 및 22 중 선택되는 어느 하나의 지수가 설정되고, 상기 변수의 선택 범주 별 지수의 총 합은 0 내지 81인, 방법.

[청구항 11] 청구항 9에 있어서, 상기 변수 중 예상된 수술 기간(Expected surgical duration)에 설정된 지수는 예상된 수술 기간(시간)의 5배의 지수가 설정되는 것인, 방법.

[청구항 12] 청구항 9에 있어서, 상기 변수 중 연령(age)은 40세 미만, 40 이상 60세 미만, 60 이상 80세 미만 및 80세 이상의 선택 범주로 구분되며, 상기 추정된 사구체 여과 속도(estimated glomerular filtration rate, eGFR)는 60 mL/min/1.73 m^2 이상, 45 mL/min/1.73 m^2 이상 60 mL/min/1.73 m^2 미만, 30 mL/min/1.73 m^2 이상 45 mL/min/1.73 m^2 미만, 15 mL/min/1.73 m^2 이상 30 mL/min/1.73 m^2 미만의 선택 범주로 구분되는, 방법.

[청구항 13] 청구항 9에 있어서, 상기 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 관련 요인은 연령(age), 추정된 사구체 여과 속도(estimated glomerular filtration rate, eGFR), 딥스틱 단백뇨증(Dipstick albuminuria), 성별(sex), 예상된 수술 기간(Expected surgical duration), 응급 수술(Emergency operation), 당뇨(diabetes mellitus), 레닌-알도스테론-앤지오텐신계 차단제 투약력(renin-aldosterone-angiotensin-system blockade use, RAAS blockade use), 저알부민혈증(Hypoalbuminemia), 빈혈(Anemia) 및 저나트륨혈증(Hyponatremia)을 포함하는, 방법.

[청구항 14] 청구항 9에 있어서, 상기 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 위험도 예측은 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자에 대해 상기 변수선택부에서 선택된 변수 별로 설정된 지수세트에 따라 결정되는 지수의 총합에 따라 A, B, C, D 총 4개의 등급으로 분류되는, 방법.

[청구항 15] 청구항 14에 있어서, 상기 A 등급은 상기 지수의 총합이 20 미만인 경우, 상기 B 등급은 상기 지수의 총합이 20 이상 40 미만인 경우, 상기 C 등급은 상기 지수의 총합이 40 이상 60 미만인 경우, 상기 D 등급은 상기 지수의 총합이 60 이상인 경우에 분류되는 것인, 방법.

[청구항 16] 청구항 15에 있어서, 상기 A 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상

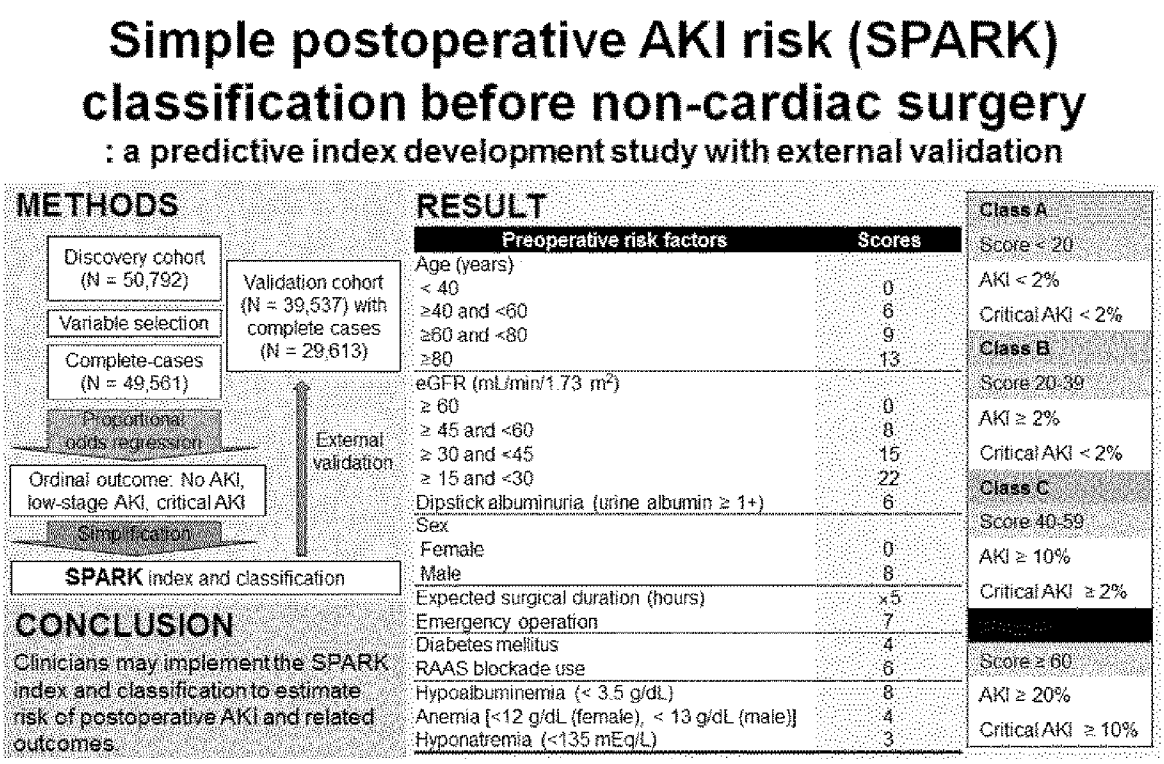
환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 및 심각한 급성 신부전 발생 확률이 2% 미만이고,

상기 B 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 확률은 2% 이상, 심각한 급성 신부전 발생 확률은 2% 미만이고,

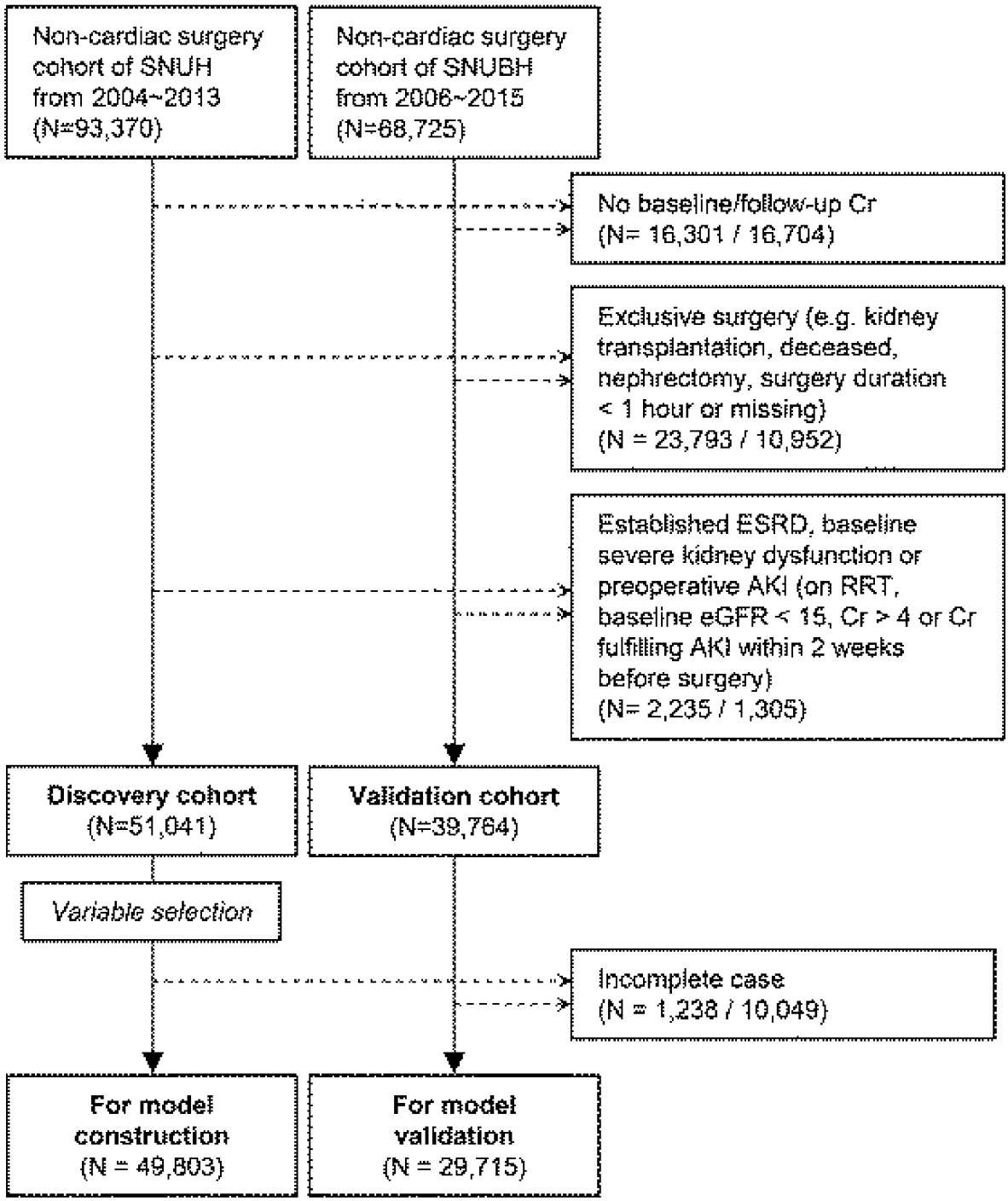
상기 C 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 확률은 10% 이상, 심각한 급성 신부전 발생 확률은 2% 이상이고,

상기 D 등급은 상기 예측이 필요한 비심장 수술 대상 환자의 비심장 수술 후 급성 신부전 발생 확률은 20% 이상, 심각한 급성 신부전 발생 확률은 10% 이상인, 방법.

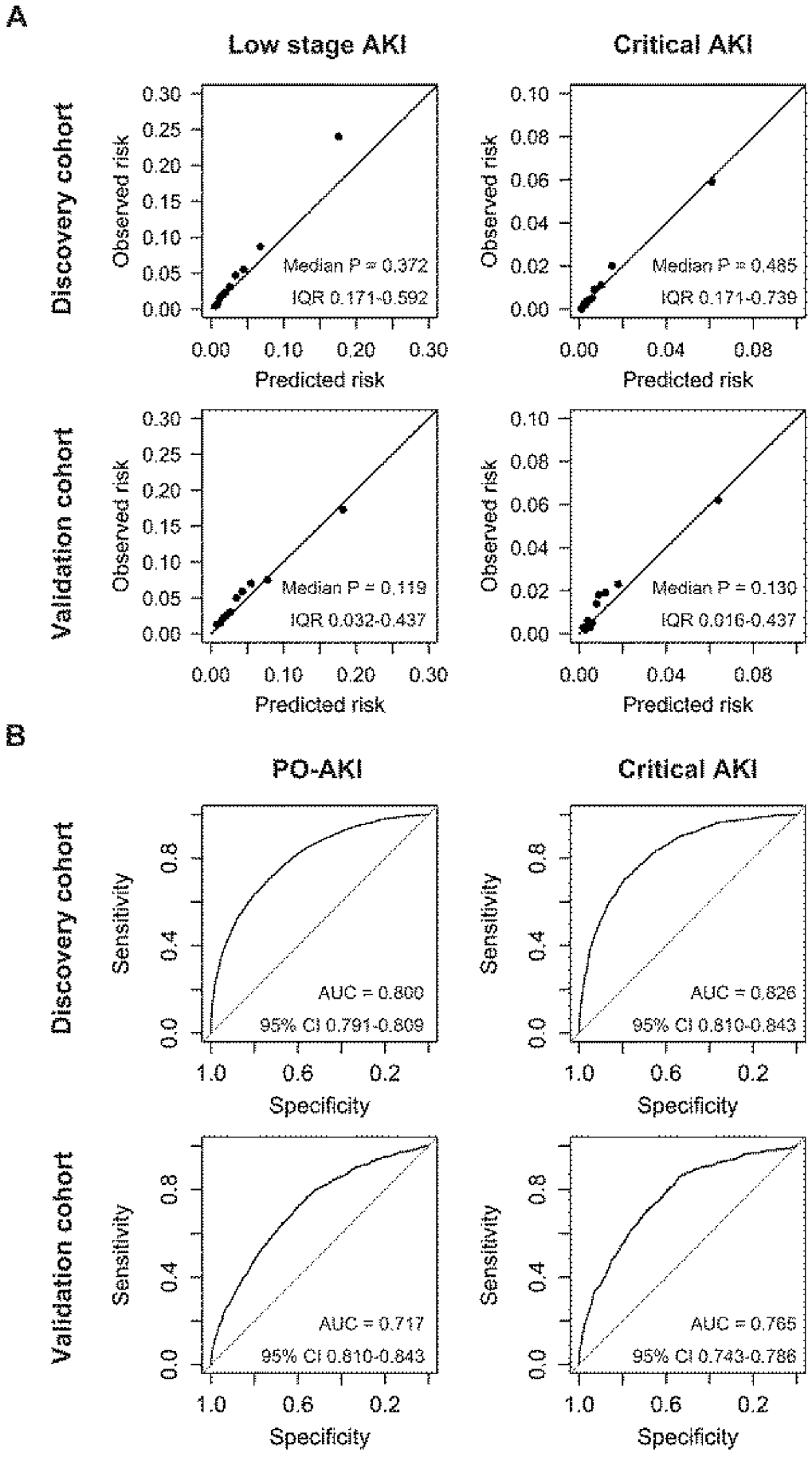
[도1]


Simple postoperative AKI risk (SPARK) classification before non-cardiac surgery
: a predictive index development study with external validation
METHODS
Discovery cohort (N = 50,792)
Validation cohort (N = 39,537) with complete cases (N = 29,613)
Variable selection
Complete-cases (N = 49,561)
Proportional odds regression
External validation
Ordinal outcome: No AKI, low-stage AKI, critical AKI
Simplification
SPARK index and classification
CONCLUSION
Clinicians may implement the SPARK index and classification to estimate risk of postoperative AKI and related outcomes.
RESULT
Preoperative risk factors
Scores
Age (years)
< 40
0
≥40 and <60
6
≥60 and <80
9
≥80
13
eGFR (mL/min/1.73 m²)
≥ 60
0
≥ 45 and <60
8
≥ 30 and <45
15
≥ 15 and <30
22
Dipstick albuminuria (urine albumin ≥ 1+)
6
Sex
Female
0
Male
8
Expected surgical duration (hours)
×5
Emergency operation
7
Diabetes mellitus
4
RAAS blockade use
6
Hypoalbuminemia (< 3.5 g/dL)
8
Anemia [<12 g/dL (female), < 13 g/dL (male)]
4
Hyponatremia (<135 mEq/L)
3
Class A
Score < 20
AKI < 2%
Critical AKI < 2%
Class B
Score 20-39
AKI ≥ 2%
Critical AKI < 2%
Class C
Score 40-59
AKI ≥ 10%
Critical AKI ≥ 2%
Class D
Score ≥ 60
AKI ≥ 20%
Critical AKI ≥ 10%

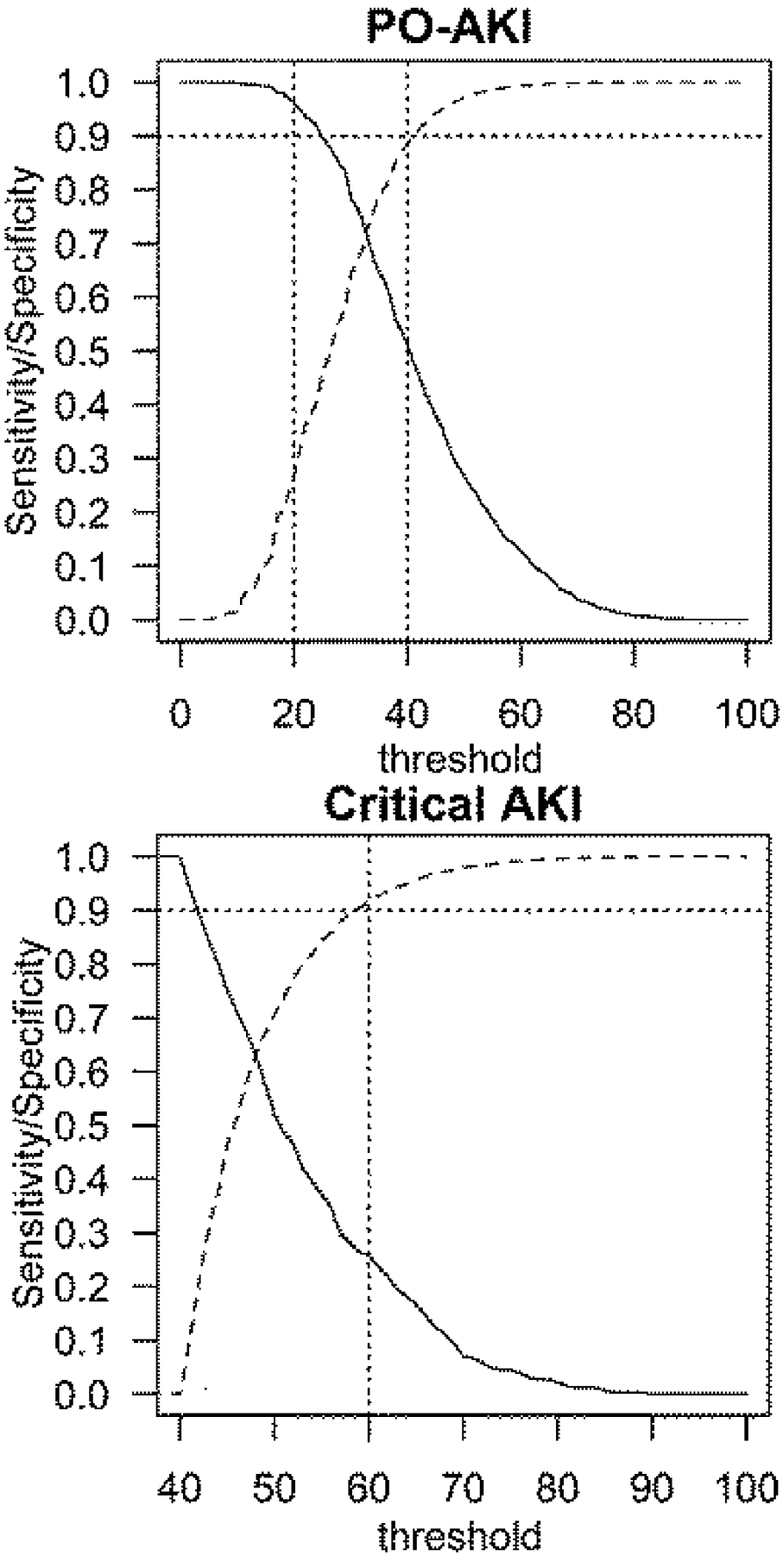
[도2]


Non-cardiac surgery cohort of SNUH from 2004~2013 (N=93,370)
Non-cardiac surgery cohort of SNUBH from 2006~2015 (N=68,725)
No baseline/follow-up Cr (N= 16,301 / 16,704)
Exclusive surgery (e.g. kidney transplantation, deceased, nephrectomy, surgery duration < 1 hour or missing) (N = 23,793 / 10,952)
Established ESRD, baseline severe kidney dysfunction or preoperative AKI (on RRT, baseline eGFR < 15, Cr > 4 or Cr fulfilling AKI within 2 weeks before surgery) (N= 2,235 / 1,305)
Discovery cohort (N=51,041)
Validation cohort (N=39,764)
Variable selection
Incomplete case (N = 1,238 / 10,049)
For model construction (N = 49,803)
For model validation (N = 29,715)

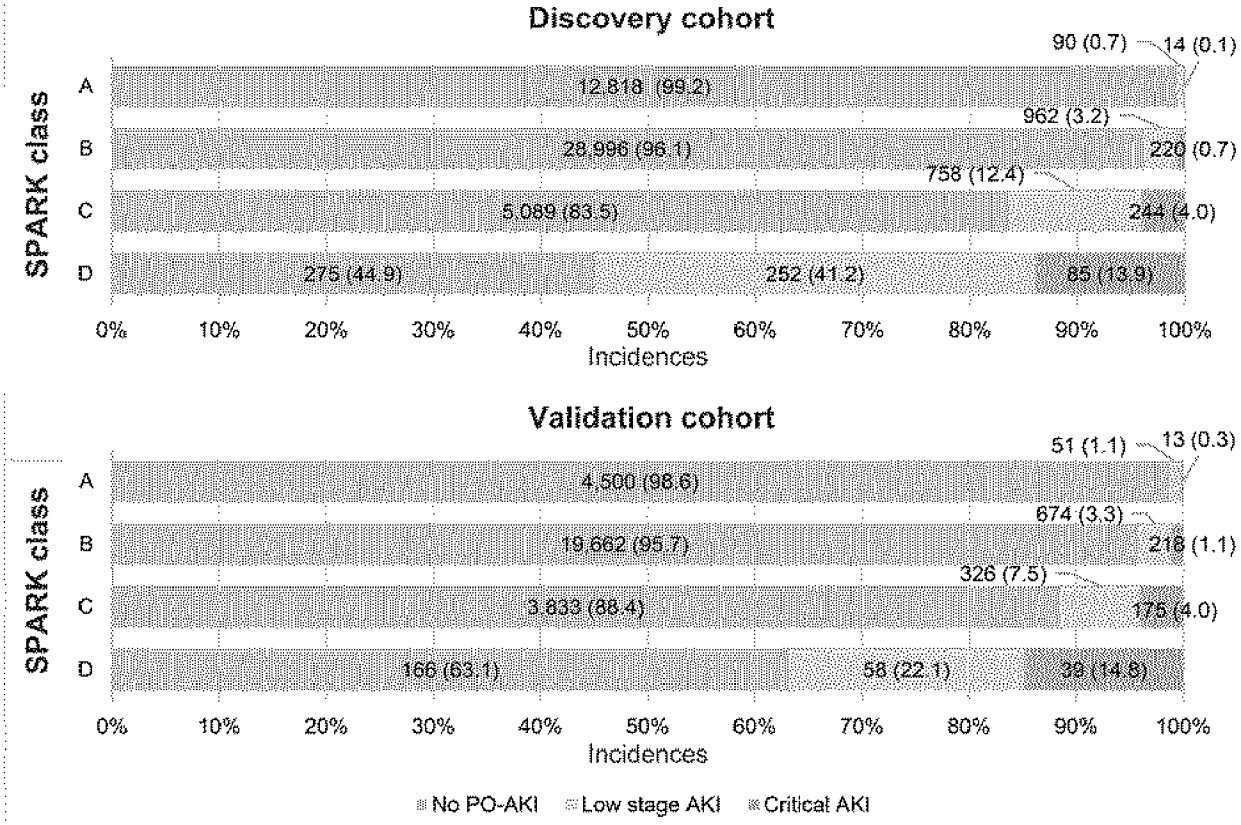
[도3]


A
Low stage AKI
Critical AKI
Discovery cohort
Validation cohort
Observed risk
Predicted risk
Median P = 0.372
IQR 0.171-0.592
Median P = 0.485
IQR 0.171-0.739
Median P = 0.119
IQR 0.032-0.437
Median P = 0.130
IQR 0.016-0.437
B
PO-AKI
Critical AKI
Sensitivity
Specificity
AUC = 0.800
95% CI 0.791-0.809
AUC = 0.826
95% CI 0.810-0.843
AUC = 0.717
95% CI 0.810-0.843
AUC = 0.765
95% CI 0.743-0.786

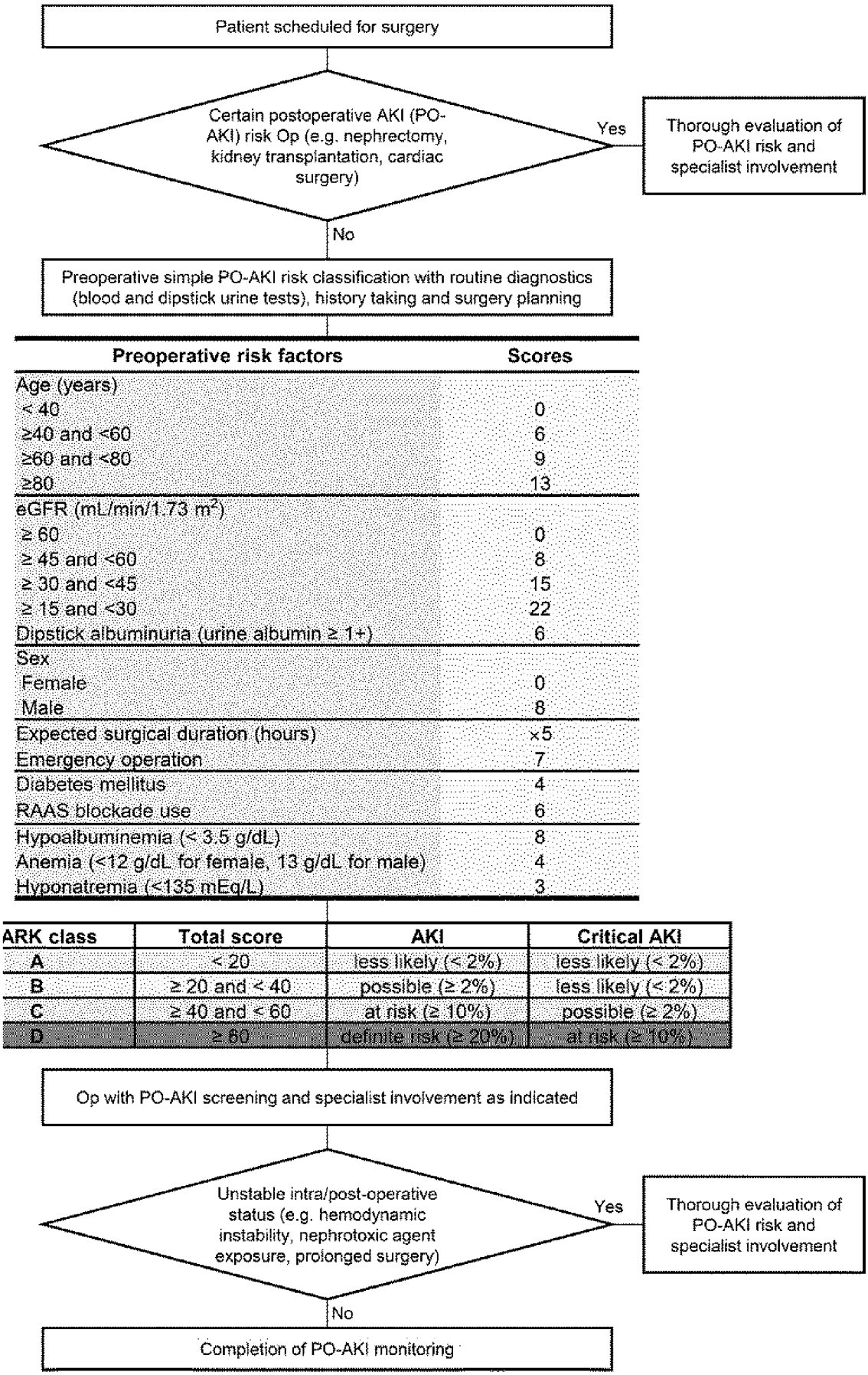
[도4]


PO-AKI
Sensitivity/Specificity
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
20
40
60
80
100
threshold
Critical AKI
Sensitivity/Specificity
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
40
50
60
70
80
90
100
threshold

[도5]


Discovery cohort
SPARK class
A
B
C
D
12,818 (99.2)
90 (0.7)
14 (0.1)
28,996 (96.1)
962 (3.2)
220 (0.7)
5,089 (63.5)
758 (12.4)
244 (4.0)
275 (44.9)
252 (41.2)
85 (13.9)
0%
10%
20%
30%
40%
50%
60%
70%
80%
90%
100%
Incidences
Validation cohort
SPARK class
A
B
C
D
4,500 (98.6)
51 (1.1)
13 (0.3)
19,662 (95.7)
674 (3.3)
218 (1.1)
3,833 (88.4)
326 (7.5)
175 (4.0)
166 (63.1)
58 (22.1)
39 (14.8)
0%
10%
20%
30%
40%
50%
60%
70%
80%
90%
100%
Incidences
No PO-AKI
Low stage AKI
Critical AKI

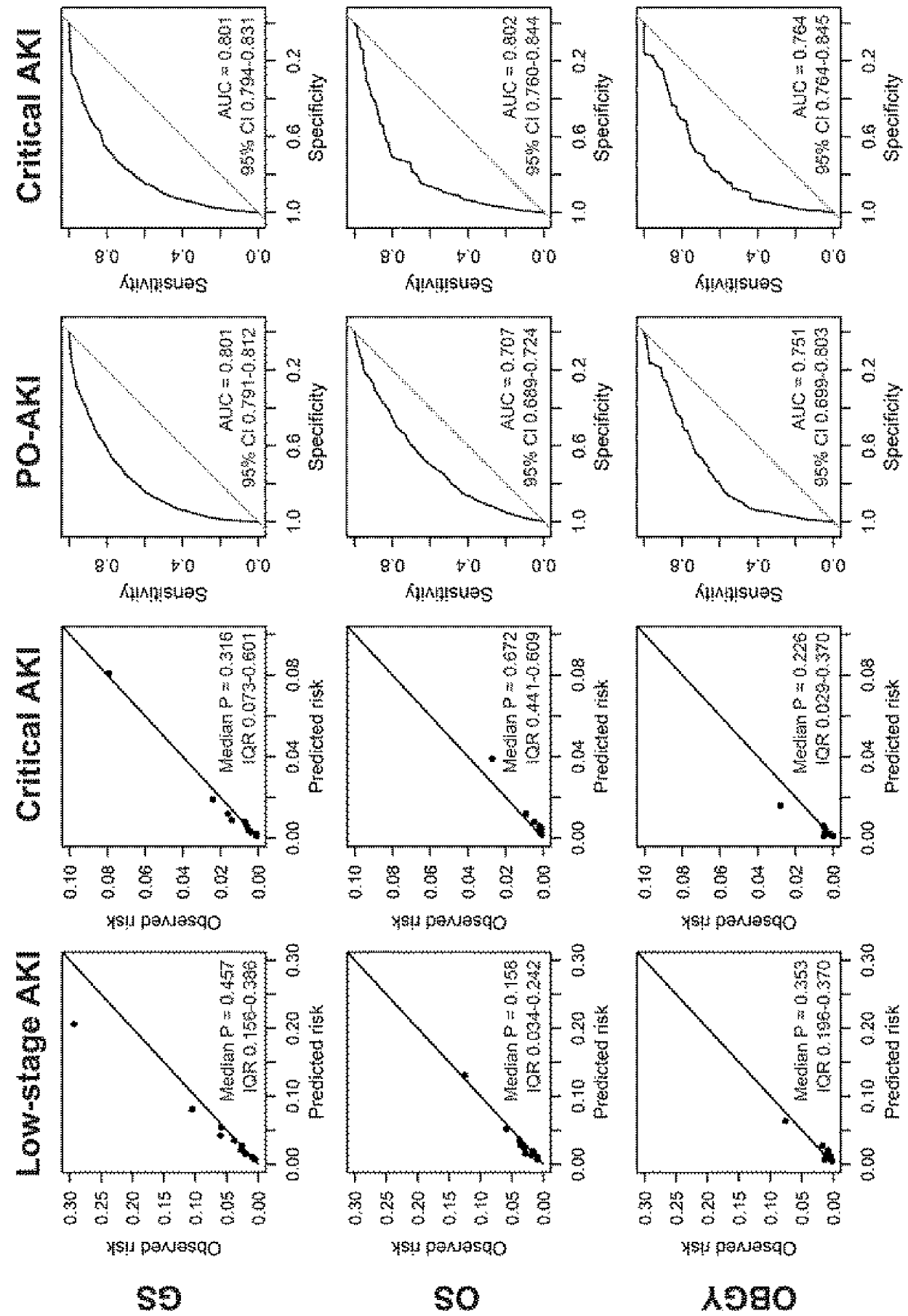
[도6]



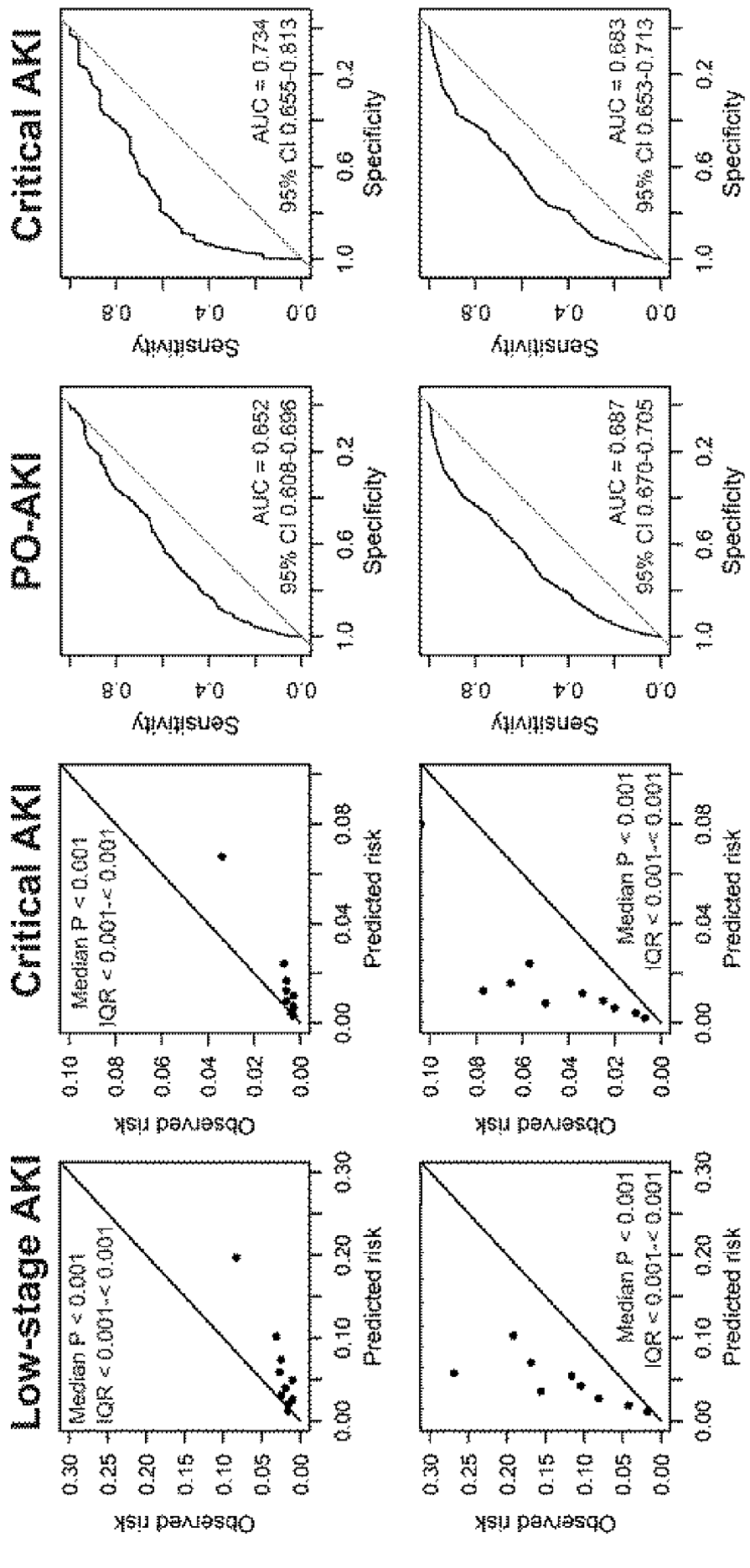
Preoperative risk factors	Scores
Age (years)	
< 40	0
≥40 and <60	6
≥60 and <80	9
≥80	13
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	
≥ 60	0
≥ 45 and <60	8
≥ 30 and <45	15
≥ 15 and <30	22
Dipstick albuminuria (urine albumin ≥ 1+)	6
Sex	
Female	0
Male	8
Expected surgical duration (hours)	×5
Emergency operation	7
Diabetes mellitus	4
RAAS blockade use	6
Hypoalbuminemia (< 3.5 g/dL)	8
Anemia (<12 g/dL for female, 13 g/dL for male)	4
Hyponatremia (<135 mEq/L)	3

ARK class	Total score	AKI	Critical AKI
A	< 20	less likely (< 2%)	less likely (< 2%)
B	≥ 20 and < 40	possible (≥ 2%)	less likely (< 2%)
C	≥ 40 and < 60	at risk (≥ 10%)	possible (≥ 2%)
D	≥ 60	definite risk (≥ 20%)	at risk (≥ 10%)

[도7a]


Low-stage AKI
Critical AKI
PO-AKI
Critical AKI
GS
OS
OBGY
Observed risk
Predicted risk
Median P = 0.457
IQR 0.156-0.386
Median P = 0.316
IQR 0.073-0.601
Median P = 0.158
IQR 0.034-0.242
Median P = 0.672
IQR 0.441-0.609
Median P = 0.353
IQR 0.196-0.370
Median P = 0.226
IQR 0.029-0.370
Sensitivity
Specificity
AUC = 0.801
95% CI 0.791-0.812
AUC = 0.801
95% CI 0.794-0.831
AUC = 0.707
95% CI 0.689-0.724
AUC = 0.802
95% CI 0.760-0.844
AUC = 0.751
95% CI 0.699-0.803
AUC = 0.764
95% CI 0.764-0.845

[도7b]


NS
UR
Low-stage AKI
Critical AKI
PO-AKI
Critical AKI
Observed risk
Predicted risk
Median P < 0.001
IQR < 0.001-< 0.001
Median P < 0.001
IQR < 0.001-< 0.001
Sensitivity
Specificity
AUC = 0.652
95% CI 0.608-0.696
AUC = 0.687
95% CI 0.670-0.705
AUC = 0.734
95% CI 0.655-0.813
AUC = 0.683
95% CI 0.653-0.713

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2019/015727

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G16H 50/50(2018.01)i, G16H 50/30(2018.01)i, G16H 10/60(2018.01)i, A61B 5/00(2006.01)i, A61B 5/20(2006.01)i, A61B 5/145(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G16H 50/50; G06F 19/00; G16H 50/30; G16H 10/60; A61B 5/00; A61B 5/20; A61B 5/145

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: non-cardiac surgery, acute kidney injury, predict, related factors, total point, ranking

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 10-1827793 B1 (INDUSTRY ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION KEIMYUNG UNIVERSITY) 09 February 2018 See paragraphs [0008], [0074]-[0077]; and claims 1, 6, 11.	1-4,6-12,14-16
A		5,13
Y	WILSON, Todd et al. Risk prediction models for acute kidney injury following major noncardiac surgery: systematic review. Nephrology Dialysis Transplantation. vol. 31, no. 2, 24 December 2015, pages 231-240. See pages 231-234.	1-4,6-12,14-16
Y	SUN, Louise Y. et al. Association of intraoperative Hypotension with Acute Kidney Injury after Elective Noncardiac Surgery. Anesthesiology. vol. 123, no. 3, 30 September 2015, pages 515-523. See pages 515-517.	3,11
A	HOBSON, Charles et al. Perioperative Acute Kidney Injury: Risk Factors and Predictive Strategies. Crit Care Clin. vol. 33, no. 2, 30 April 2017, pages 379-396. See pages 379-389.	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
03 MARCH 2020 (03.03.2020)	**03 MARCH 2020 (03.03.2020)**
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2019/015727

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	PARK, Sehoon et al. Simple Postoperative AKI Risk (SPARK) Classification before Noncardiac Surgery: A Prediction Index Development Study with External Validation. Journal of American Society of Nephrology. vol. 30, no. 1, 18 December 2018, pages 170-181. See pages 170-180. * The above document is a document declaring exceptions to lack of novelty in the earlier application that serves as the basis for claiming priority of the present international application.	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2019/015727

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1827793 B1	09/02/2018	None	

국제조사보고서

국제출원번호
PCT/KR2019/015727

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

G16H 50/50(2018.01)i, G16H 50/30(2018.01)i, G16H 10/60(2018.01)i, A61B 5/00(2006.01)i, A61B 5/20(2006.01)i, A61B 5/145(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
G16H 50/50; G06F 19/00; G16H 50/30; G16H 10/60; A61B 5/00; A61B 5/20; A61B 5/145

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 비심장 수술(non-cardiac surgery), 급성 신손상(acute kidney injury), 예측(predict), 관련 요인(related factors), 총점(total point), 등급(ranking)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	KR 10-1827793 B1 (계명대학교 산학협력단) 2018.02.09 단락 [0008], [0074]-[0077]; 및 청구항 1, 6, 11 참조.	1-4,6-12,14-16
A		5,13
Y	TODD WILSON 등. Risk prediction models for acute kidney injury following major noncardiac surgery: systematic review. Nephrology Dialysis Transplantation, 31권, 2호, 2015.12.24, 페이지 231-240. 페이지 231-234 참조.	1-4,6-12,14-16
Y	LOUISE Y. SUN 등. Association of intraoperative Hypotension with Acute Kidney Injury after Elective Noncardiac Surgery. Anesthesiology, 123권, 3호, 2015.09.30, 페이지 515-523. 페이지 515-517 참조.	3,11
A	CHARLES HOBSON 등. Perioperative Acute Kidney Injury Risk Factors and Predictive Strategies. Crit Care Clin, 33권, 2호, 2017.04.30, 페이지 379-396. 페이지 379-389 참조.	1-16

☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2020년 03월 03일 (03.03.2020)	2020년 03월 03일 (03.03.2020)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관
강민정
전화번호 +82-42-481-8131

국제조사보고서

국제출원번호
PCT/KR2019/015727

C (계속). 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
PX	SEHOON PARK 등. Simple Postoperative AKI Risk (SPARK) Classification before Noncardiac Surgery: A prediction index Development Study with External Validation. Journal of American Society of Nephrology, 30권, 1호, 2018.12.18, 페이지 170-181. 페이지 170-180 참조. * 위 문헌은 본 국제출원의 우선권 주장의 기초가 되는 선출원에서 '공지예외주장' 된 문헌임	1-16

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2019/015727

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1827793 B1	2018/02/09	없음	