



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0051099
 (43) 공개일자 2014년04월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/50 (2006.01) *C08B 37/08* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2013-7010404
 (22) 출원일자(국제) 2011년09월23일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2013년04월23일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2011/053015
 (87) 국제공개번호 WO 2012/040592
 국제공개일자 2012년03월29일
 (30) 우선권주장
 61/386,421 2010년09월24일 미국(US)

(71) 출원인
아스튜트 메디컬 인코포레이티드
 미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 제너럴 아토믹
 스 코트 3550 알. 645 빌딩 2
유니버시티 오브 피츠버그 - 오브 더 커먼웰쓰 시
스템 오브 하이어 에듀케이션
 미국 펜실베니아 15260 피츠버그 테크라이 앤드
 오하라 스트리츠 가드너 스틸 컨퍼런스 센터 200
 (72) 발명자
앤더버그, 조셉
 미국 캘리포니아주 92024 앤시니타스 들타주 코트
 470
그레이, 제프
 미국 캘리포니아주 92075 솔라나 비치 베이 메도
 우 웨이 417
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
특허법인 아주양현

전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 **히알루론산을 이용하는 신장 손상의 평가를 위한 방법 및 조성물**

(57) 요약

본 발명은 신장 손상을 앓고 있거나 신장 손상을 갖는 것으로 의심되는 대상체에서의 모니터링, 진단, 예후, 및 치료 요법의 결정을 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 신장 손상에서 진단 및 예후 바이오마커 분석으로서 히알루론산(HA) 중 하나 이상을 검출하는 분석의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

맥퍼슨, 폴

미국 캘리포니아주 92024 앤시니타스 엘바 코트
1449

나카무라, 케빈

미국 캘리포니아주 92007 카디프 바이 더 시 뉴캐
슬 애비뉴 2409

캄프, 제임스, 패트릭

미국 캘리포니아주 92130 샌디에고 게이블우드 웨
디 5882

싱바릴, 카이

미국 펜실베니아주 15206 피츠버그 아파트먼트 2
에스. 하이랜드 애비뉴 413

켈럼, 존, 에이., 주니어

미국 펜실베니아주 15206 피츠버그 햄튼 스트리트
5541

특허청구의 범위

청구항 1

신장 대체 요법을 받고 있지 않은 대상체에서 신장 상태의 평가 방법으로서,

상기 대상체로부터 얻은 체액 샘플 상에서 하나 이상의 히알루론산(hyaluronic acid: HA)을 검출하도록 구성된 하나 이상의 분석(assay)을 수행하여 하나 이상의 분석 결과를 제공하는 단계; 및

상기 분석 결과(들)를 상기 대상체의 상기 신장 상태의 위험도 평가, 예후, 분류 및 모니터링 중 하나 이상과 상호관련시키는 단계를 포함하는 것인, 대상체에서 신장 상태의 평가 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 대상체는 급성 신부전이 아닌 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 대상체는 상기 체액 샘플을 얻은 시간 전에 결정된 기준선 값 이상으로 혈청 크레아티닌에서 1.5배 이상 증가를 경험하지 않은 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 대상체는 상기 체액 샘플을 얻은 시간 전 12시간에 걸쳐 적어도 0.5ml/kg/시간의 소변 배출을 갖는 것인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 대상체는 상기 체액 샘플을 얻은 시간 전에 결정된 기준선 값 이상으로 혈청 크레아티닌에서 0.3mg/dl의 증가를 경험하지 않은 것인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 대상체는 (i) 체액 샘플을 얻은 시간 전에 결정된 기준선 값 이상으로 혈청 크레아티닌에서 1.5-배 이상을 경험하지 않았고, (ii) 체액 샘플을 얻은 시간 전 12시간에 걸쳐 적어도 0.5ml/kg/시간의 소변 배출을 가지며, (iii) 체액 샘플을 얻은 시간 전에 결정된 기준선 값 이상으로 혈청 크레아티닌에서 0.3mg/dl의 증가를 경험하지 않은 것인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 대상체는 RIFLE 단계 0 또는 R에 있는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 대상체는 RIFLE 단계 0에 있고, 상기 상호관련시키는 단계는 상기 대상체가 72시간 이내에 RIFLE 단계 R, I 또는 F에 도달할 가능성을 지정하는(assaining) 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 대상체는 RIFLE 단계 0 또는 R에 있고, 상기 상호관련시키는 단계는 상기 대상체가 72시간 이내에 RIFLE 단계 I 또는 F에 도달할 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 대상체는 RIFLE 단계 0에 있고, 상기 상호관련시키는 단계는 상기 대상체가 72시간 이내에 RIFLE 단계 F에 도달할 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 대상체는 RIFLE 단계 R에 있고, 상기 상호관련시키는 단계는 상기 대상체가 72시간 이내에 RIFLE 단계 I 또는 F에 도달할 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 대상체는 RIFLE 단계 0, R 또는 I에 있고, 상기 상호관련시키는 단계는 상기 대상체가 72시간 이내에 RIFLE 단계에 도달할 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 대상체는 RIFLE 단계 I에 있고, 상기 상호관련시키는 단계는 상기 대상체가 72시간 이내에 RIFLE 단계 F에 도달할 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 14

제8항에 있어서, 상기 상호관련시키는 단계는 상기 대상체가 48시간 이내에 RIFLE 단계 R, I 또는 F에 도달할 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 15

제9항에 있어서, 상기 상호관련시키는 단계는 상기 대상체가 48시간 이내에 RIFLE 단계 I 또는 F에 도달할 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 16

제10항에 있어서, 상기 상호관련시키는 단계는 상기 대상체가 48시간 이내에 RIFLE 단계 I 또는 F에 도달할 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 17

제11항에 있어서, 상기 상호관련시키는 단계는 상기 대상체가 48시간 이내에 RIFLE 단계 F에 도달할 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 18

제12항에 있어서, 상기 상호관련시키는 단계는 상기 대상체가 48시간 이내에 RIFLE 단계 F에 도달할 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제13항에 있어서, 상기 상호관련시키는 단계는 상기 대상체가 48시간 이내에 RIFLE 단계 F에 도달할 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제14항에 있어서, 상기 상호관련시키는 단계는 상기 대상체가 24시간 이내에 RIFLE 단계 R, I 또는 F에 도달할 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 21

제15항에 있어서, 상기 상호관련시키는 단계는 상기 대상체가 24시간 이내에 RIFLE 단계 I 또는 F에 도달할 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 22

제16항에 있어서, 상기 상호관련시키는 단계는 상기 대상체가 24시간 이내에 RIFLE 단계 I 또는 F에 도달할 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 23

제17항에 있어서, 상기 상호관련시키는 단계는 상기 대상체가 24시간 이내에 RIFLE 단계 F에 도달할 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 24

제18항에 있어서, 상기 상호관련시키는 단계는 상기 대상체가 24시간 이내에 RIFLE 단계 F에 도달할 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 25

제19항에 있어서, 상기 상호관련시키는 단계는 상기 대상체가 24시간 이내에 RIFLE 단계 F에 도달할 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 26

제1항에 있어서, 상기 분석 결과(들)는 HA의 측정된 소변 농도를 포함하며, 상기 상호관련시키는 단계는, 상기 측정된 농도를 역치 농도와 비교하는 단계, 및

상기 측정된 농도가 상기 역치 이상일 때, 상기 대상체의 현재 RIFLE 단계에 비해 상기 대상체에 대해 악화되는 RIFLE 단계로 진행될 증가된 가능성을 지정하는 단계, 또는 상기 측정된 농도가 상기 역치 미만일 때, 상기 대상체의 현재 RIFLE 단계에 비해 상기 대상체에 대해 악화되는 RIFLE 단계로 진행될 감소된 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제1항에 있어서, 상기 분석 결과(들)는 HA의 측정된 소변 농도를 포함하며, 상기 상호관련시키는 단계는, 상기 측정된 농도를 역치 농도와 비교하는 단계, 및

상기 측정된 농도가 상기 역치 이상일 때, 상기 대상체에 대해 신장 대체 요법에 대한 필요로 진행될 증가된 가능성을 지정하는 단계, 또는 상기 측정된 농도가 상기 역치 미만일 때, 신장 대체 요법에 대한 필요로 진행될 감소된 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 28

제1항에 있어서, 상기 분석 결과(들)는 HA의 측정된 소변 농도를 포함하며, 상기 상호관련시키는 단계는, 상기 측정된 농도를 역치 농도와 비교하는 단계, 및

상기 측정된 농도가 상기 역치 이상일 때, 상기 대상체의 현재 RIFLE 단계에 비해 상기 대상체에 대해 악화되는 RIFLE 단계로 진행될 증가된 가능성을 지정하는 단계, 또는 상기 측정된 농도가 상기 역치 미만일 때, 상기 대상체의 현재 RIFLE 단계에 비해 상기 대상체에 대해 악화되는 RIFLE 단계로 진행될 감소된 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 29

제2항에 있어서, 상기 분석 결과(들)는 HA의 측정된 소변 농도를 포함하며, 상기 상호관련시키는 단계는, 상기 측정된 농도를 역치 농도와 비교하는 단계, 및

상기 측정된 농도가 상기 역치 이상일 때 급성 신부전으로 진행될 증가된 가능성을 지정하는 단계, 또는 상기 측정된 농도가 상기 역치 미만일 때, 상기 대상체에 대해 급성 신부전으로 진행될 감소된 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 30

제8항에 있어서, 상기 분석 결과(들)는 HA의 측정된 소변 농도를 포함하며, 상기 상호관련시키는 단계는, 상기 측정된 농도를 역치 농도와 비교하는 단계, 및

상기 측정된 농도가 상기 역치 이상일 때, 상기 대상체에 대해 RIFLE 단계 R, I 또는 F로 진행될 증가된 가능성을 지정하는 단계, 또는 상기 측정된 농도가 상기 역치 미만일 때, 상기 대상체에 대해 RIFLE 단계 R, I 또는 F로 진행될 감소된 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 31

제9항에 있어서, 상기 분석 결과(들)는 HA의 측정된 소변 농도를 포함하며, 상기 상호관련시키는 단계는, 상기 측정된 농도를 역치 농도와 비교하는 단계, 및

상기 측정된 농도가 상기 역치 이상일 때, 상기 대상체에 대해 RIFLE 단계 I 또는 F로 진행될 증가된 가능성을 지정하는 단계, 또는 상기 측정된 농도가 상기 역치 미만일 때, 상기 대상체에 대해 RIFLE 단계 I 또는 F로 진행될 감소된 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 32

제10항에 있어서, 상기 분석 결과(들)는 HA의 측정된 소변 농도를 포함하며, 상기 상호관련시키는 단계는, 상기 측정된 농도를 역치 농도와 비교하는 단계, 및

상기 측정된 농도가 상기 역치 이상일 때, 상기 대상체에 대해 RIFLE 단계 F로 진행될 증가된 가능성을 지정하는 단계, 또는 상기 측정된 농도가 상기 역치 미만일 때, 상기 대상체에 대해 RIFLE 단계 F로 진행될 감소된 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 33

제11항에 있어서, 상기 분석 결과(들)는 HA의 측정된 소변 농도를 포함하며, 상기 상호관련시키는 단계는, 상기 측정된 농도를 역치 농도와 비교하는 단계, 및

상기 측정된 농도가 상기 역치 이상일 때, 상기 대상체에 대해 RIFLE 단계 F로 진행될 증가된 가능성을 지정하는 단계, 또는 상기 측정된 농도가 상기 역치 미만일 때, 상기 대상체에 대해 RIFLE 단계 I 또는 F로 진행될 감소된 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 34

제12항에 있어서, 상기 분석 결과(들)는 HA의 측정된 소변 농도를 포함하며, 상기 상호관련시키는 단계는, 상기 측정된 농도를 역치 농도와 비교하는 단계, 및

상기 측정된 농도가 상기 역치 이상일 때, 상기 대상체에 대해 RIFLE 단계 F로 진행될 증가된 가능성을 지정하는 단계, 또는 상기 측정된 농도가 상기 역치 미만일 때, 상기 대상체에 대해 RIFLE 단계 F로 진행될 감소된 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 35

제13항에 있어서, 상기 분석 결과(들)는 HA의 측정된 소변 농도를 포함하며, 상기 상호관련시키는 단계는, 상기 측정된 농도를 역치 농도와 비교하는 단계, 및

상기 측정된 농도가 상기 역치 이상일 때, 상기 대상체에 대해 RIFLE 단계 F로 진행할 가능성을 지정하는 단계, 또는 상기 측정된 농도가 상기 역치 미만일 때, 상기 대상체에 대해 RIFLE 단계 F로 진행될 감소된 가능성을 지정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 36

제1항에 있어서, 상기 대상체는, 신전성(prerenal), 신성(intrinsic renal) 또는 신후성(postrenal) ARF에 대한 하나 이상의 공지되어 있는 위험 인자의 상기 대상체에서의 사전-존재에 기초하여, 신장 상태의 평가를 위해 선택되는 것인 방법.

청구항 37

제1항에 있어서, 상기 대상체는, 울혈성 심부전, 전자간증, 경련, 진성 당뇨병, 고혈압, 관상 동맥 질환, 단백뇨, 신장 기능 부전, 정상 범위 미만의 신사구체 여과, 경화, 평균 범위 초과의 혈청 크레아티닌, 패혈증, 신장 기능에 대한 손상, 감소된 신장 기능 또는 ARF 중 하나 이상의 기준의 진단에 기초하여, 또는 겪고 있거나 겪은 적이 있는 주요 혈관 수술, 관상 동맥 우회술, 또는 다른 심장 수술에 기초하여, 또는 NSAID, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 아미노글리코시드, 포스카詈, 에틸렌 글리콜, 헤모글로빈, 미오글로빈, 이포스파미드, 중금속, 메토트렉세이트, 방사선 불투과성 조영제, 또는 스트렙토조토신에 대한 노출에 기초하여, 신장 상태의 평가를 위해 선택되는 것인 방법.

청구항 38

신장 대체 요법을 받고 있지 않은 대상체의 신장 상태의 위험도 평가, 예후, 분류 및 모니터링을 위한 HA의 소

변 측정.

청구항 39

급성 신부전이 아닌 대상체의 신장 상태의 위험도 평가, 예후, 분류 및 모니터링을 위한 HA의 소변 측정.

청구항 40

대상체의 현재 RIFLE 단계에 비해, 대상체에 대해 악화된 RIFLE 단계로 진행될 증가된 가능성을 지정하기 위한 HA의 소변 측정.

명세서

기술 분야

[0001] 본 출원은 모든 표, 도면 및 특허청구범위를 비롯한 그 전체가 본 명세서에 포함되는 미국 특허 가출원 제 61/386,421호(출원일: 2010년 9월 24일)에 대한 우선권을 주장한다.

[0002] 정부 권리에 대한 언급

[0003] 본 발명은 당뇨 및 소화 및 신장병의 국립 연구소(National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)에 의해 부여된 허가/계약 5R01DK070910-035R01DK070910-03호 하에 정부 지원으로 만들어졌다. 정부는 본 발명에 특정 권리를 가진다.

배경 기술

[0004] 본 발명의 배경에 대한 다음의 논의는 단지 독자가 본 발명을 이해하는데 도움을 주기 위하여 제공되며, 본 발명에 종래 기술을 기재하거나 구성하는 것을 승인하지 않는다.

[0005] 신장은 신체로부터의 물 및 용질의 배설을 담당한다. 그의 기능은 산-염기 균형의 유지, 전해질 농도의 조절, 혈액량의 제어 및 혈압의 조절을 포함한다. 그에 따라, 손상 및/또는 질환을 통한 신장 기능의 소실은 상당한 이환율 및 사망률을 야기한다. 신장 손상의 상세한 논의는 그 전문이 참고로 본 명세서에 포함되는 문헌 [Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Ed., McGraw Hill, New York, pages 1741-1830]에 제공되어 있다. 신장 질환 및/또는 손상은 급성 또는 만성일 수 있다. 급성 및 만성 신장 질환은 하기와 같이 기술된다(그 전문이 참고로 본 명세서에 포함되는 문헌[Current Medical Diagnosis & Treatment 2008, 47th Ed, McGraw Hill, New York, pages 785-815]으로부터): "급성 신부전은 수시간 내지 수일에 걸친 혈액 중의 질소 노폐물(요소 질소와 같은) 및 크레아티닌의 정체를 야기하는, 신장 기능의 악화이다. 이들 물질의 정체는 질소 과잉혈증이라 불린다. 만성 신부전(만성 신장 질환)은 몇 달 내지 몇 년에 걸친 신장 기능의 비정상적 소실로부터 초래된다".

[0006] 급성 신부전(acute renal failure)(ARF, 또한 급성 신장 손상(acute kidney injury), 또는 AKI)은 신사구체 여과에서의 갑작스러운(전형적으로 약 48시간 내지 1주 내에 검출됨) 감소이다. 이 여과 능력의 소실은 보통 신장에 의해 배설되는 질소(요소 및 크레아티닌) 및 비-질소 노폐물 생성물의 정체, 요배설량의 감소, 또는 둘 다에 의해 야기된다. ARF는 병원 입원의 약 5%, 심폐 우회술의 4-15%, 및 중환자실 입원의 최대 30%가 악화되는 것이 보고되었다. ARF는 원인에 따라 신전성(prerenal), 신성(intrinsic renal) 또는 신후성(postrenal)으로 분류될 수 있다. 신성 질환은 추가로 신사구체, 관성, 간질성, 및 혈관이상으로 나눌 수 있다. ARF의 주요 원인은 그 전문이 참고로 본 명세서에 포함되는 문헌[Merck Manual, 17th ed., Chapter 222]에서 채용한 하기 표에 기술되어 있다:

유형	위험 인자
신전성	
ECF 용적체액 감소	배뇨 과다증, 출혈, GI 소실, 혈관외 공간으로의 혈관 내 체액의 소실(복수, 복막염, 췌장염, 또는 화상에 기인하는), 피부 및 점막의 소실, 신장 염- 및 물-소모 상태
낮은 심박출량	심근증, MI, 심낭압전, 폐색전증, 폐고혈압, 정압 인공호흡기
낮은 전신성 혈관 저항	폐혈 쇼크, 간부전, 항고혈압 약물
증가된 신장 혈관 저항	NSAID, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 고칼슘혈증, 파민증, 마취제, 신동맥 폐색, 신정맥 혈전증, 폐혈증, 간신 증후군
감소된 수출성 세동맥 저항(특히 양쪽 신동맥 협착증이 있는 환자에서, 감소된 신사구체 모세관암으로부터 감소된 GFR로 이어지는)	ACE 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제
신성	
급성 관상 손상	허혈(장기화되거나 중증의 신전성 상태): 수술, 출혈, 동맥 또는 정맥 폐쇄; 독소: NSAID, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 아미노글리코시드, 포스카넷, 에틸렌 글리콜, 헤모글로빈, 미오글로빈, 이포스파미드, 중금속, 메토트렉세이트, 방사선 불투과성 조영제, 스트렙토조토신
급성 사구체 신염	ANCA-연관: 반월형 사구체 신염, 결절성 다발동맥염, 베게너 육아종증; 항-GBM 사구체 신염: 구드파스튜어 증후군; 면역-복합체: 루푸스 사구체 신염, 감염후 사구체 신염, 한냉글로불린혈증 사구체 신염
급성 세뇨간질성 신염	약물 반응(예컨대, β -락탐, NSAID, 술폰아미드, 시프로폴록사신, 티아자이드 이뇨제, 푸로세미드, 폐니토인, 알로퓨리놀, 신우신염, 신유두 괴사)
급성 혈관신증	혈관염, 악성 고혈압, 혈전성 미소혈관 장애, 경피증, 죽종색전증
침윤성 질환	림프종, 유육종증, 백혈병
신후성	
관상 침전	요산(종양 용해), 술폰아미드, 트리암테렌, 아시클로버, 인디나비어, 메토트렉세이트, 에틸렌 글리콜 섭취, 골수종 단백질, 미오글로빈
요관 폐쇄	내적: 결석, 혈병, 겹질이 벗겨진 신장 조직, 진균구, 부종, 악성 종양, 선천성 결손; 외적:

	악성 종양, 후복막 섬유증, 수술 또는 높은 충격 손상에 의한 요관 손상
방광 폐쇄	기구: 양성 전립선 비대증, 전립선암, 방광암, 요도 협착, 포경, 감돈포경, 요도 판막증, 차단된 내재성 비뇨기 카테터; 신경성: 항콜린제 약물, 상위 또는 하위 운동 뉴런 손상

[0007]

[0008]

허혈성 ARF의 경우에서, 질환의 경과는 4 단계로 나뉠 수 있다. 수시간 내지 수일간 지속되는 개시 단계 동안, 신장의 감소한 관류가 손상으로 발전한다. 신사구체 초여과가 감소하고, 여과 호흡이 관내의 데브리스(debris)로 인해 감소되고, 손상된 상피를 통한 여액의 역누출이 발생한다. 이 단계 동안 신장 손상이 신장의 재관류에 의해 매개될 수 있다. 개시는 지속되는 허혈성 손상 및 염증을 특징으로 하며, 내피 손상 및 혈관 울혈을 포함할 수 있는 확대 단계로 이어진다. 1 내지 2주 동안 지속되는 유지 단계 동안 신장 세포 손상이 일어나고 신사구체 여과 및 요배설량은 최소에 도달한다. 신장 상피가 복구되고 GFR이 점차 회복되는 회복 단계가 따를 수 있다. 이것에도 불구하고, ARF가 있는 대상체의 생존율은 약 60%만큼 낮을 수 있다.

[0010]

방사선 조영제(또한 조영제로 불림) 및 사이클로스포린과 같은 다른 신장 독소, 아미노글리코시드를 포함하는 항생제 및 시스플라틴과 같은 항암 약물에 의해 유도되는 급성 신장 손상은 수일 내지 약 1주의 기간에 걸쳐 나

타난다. 조영제 유도된 신장병증(CIN, 방사선 조영제에 의해 유발되는 AKI)은 신장내 혈관 수축(허혈성 손상으로 이어짐)에 의해, 그리고 신장 관상 상피 세포에 직접적으로 독성인 반응성 산소 종의 생성으로부터 유발되는 것으로 생각된다. CIN은 고전적으로 급성(24 내지 48시간 내에 발병)으로서 존재하지만, 가역적으로 혈액 요소 질소 및 혈청 크레아티닌(피크 3 내지 5일, 1주 내의 분해)을 상승시킨다.

[0011] AKI를 정의하고 검출하기 위해 일반적으로 보고된 기준은 혈청 크레아티닌의 갑작스러운(전형적으로 약 2 내지 7일 내 또는 입원 기간 내) 상승이다. AKI를 정의하고 검출하기 위한 혈청 크레아티닌 상승의 용도가 잘 확립되어 있지만, 혈청 크레아티닌 상승의 정도 및 AKI를 정의하기 위해 측정되는 시간은 공개문헌에서 상당히 다양하다. 전통적으로, 100%, 200%와 같은 혈청 크레아티닌의 상대적으로 큰 증가, 2 mg/dl를 넘는 값에 대해 적어도 100%의 증가 및 다른 정의를 AKI를 정의하는데 사용하였다. 그러나 최근의 경향은 AKI를 정의하기 위해 더 적은 혈청 크레아티닌 상승을 사용하는 쪽으로 가고 있다. 혈청 크레아티닌 상승, AKI 및 관련된 건강 위험 간의 관계는 그 전체가 그 안에 나열된 참고문헌과 함께 본 발명에 참고로 포함되는 문헌[Praught and Shlipak, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:265-270, 2005] 및 문헌[Chertow et al, *J Am Soc Nephrol* 16: 3365-3370, 2005]에서 개괄되어 있다. 이를 공개문헌에서 기술된 것과 같이, 급성 악화 신장 기능(AKI) 및 증가된 사망의 위험 및 다른 해로운 결과는 현재 혈청 크레아티닌의 매우 적은 증가와 관련되어 있는 것으로 알려져 있다. 이를 증가는 상대값(백분율) 또는 근소한 값으로서 결정될 수 있다. 전-손상값으로부터 20%만큼 적은 혈청 크레아티닌의 상대적 증가가 급성 악화 신장 기능(AKI) 및 증가된 건강 위험을 가리키는 것으로 보고되었지만, AKI 및 증가된 건강 위험을 정의하기 위한 더욱 일반적으로 보고된 값은 적어도 25%의 상대적 증가이다. 0.3mg/dl, 0.2mg/dl 또는 심지어 0.1mg/dl만큼 적은 근소한 증가가 악화하는 신장 기능 및 증가된 사망의 위험을 가리키는 것으로 보고되었다. 혈청 크레아티닌이 이를 역치값까지 상승하는 다양한 기간, 예를 들면, 2일, 3일, 7일, 또는 환자가 병원 또는 중환자실에 있는 시간으로서 정의되는 다양한 기간의 범위가 AKI를 정의하기 위해 사용되었다. 이를 연구는 악화하는 신장 기능 또는 AKI에 대한 특정 역치 혈청 크레아티닌 상승(또는 상승을 위한 기간)이 없으나, 오히려 혈청 크레아티닌의 강도가 상승함에 따라 계속적인 위험의 증가가 있음을 나타낸다.

[0012] 한 연구(그 전체가 참고로 본 명세서에 포함되는 문헌[Lassnigg et al, *J Am Soc Nephrol* 15:1597-1605, 2004]에서는 혈청 크레아티닌의 증가 및 감소 모두를 조사하였다. 심장 수술 이후의 -0.1 내지 -0.3mg/dl의 혈청 크레아티닌의 온건한 감소를 갖는 환자는 가장 낮은 사망률을 가졌다. 혈청 크레아티닌이 크게 떨어지거나(-0.4 mg/dl 이상) 혈청 크레아티닌이 임의로 증가한 환자는 더 큰 사망률을 가졌다. 이를 발견은 저자가 신장 기능에서 심지어 매우 미묘한 변화(수술 후 48시간 이내에 적은 크레아티닌 변화에 의해 검출된 것과 같이)도 환자의 결과에 심각하게 영향을 미친다고 결론짓게 하였다. 임상 시험에서 및 임상적 실행에서 AKI를 정의하기 위해 혈청 크레아티닌을 사용하는 것을 위해 단일화된 분류 시스템에 관한 합의에 도달하기 위한 노력에서, 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함되는 문헌[Bellomo et al., *Crit Care*. 8(4):R204-12, 2004]은 AKI 환자를 계층화하는 것에 대한 하기 분류를 제안하며:

[0013] "위험": 기준선으로부터 1.5배 증가된 혈청 크레아티닌 또는 6시간 동안 0.5ml/kg(체중)/시간 미만의 요배설량;

[0014] "손상": 기준선으로부터 2.0배 증가된 혈청 크레아티닌 또는 12시간 동안 0.5ml/kg/시간 미만의 요배설량;

[0015] "실패": 기준선으로부터 3.0배 증가된 혈청 크레아티닌 또는 355 μ mol / l 초과(>44(즉, 44 초과)의 상승과 함께)의 크레아티닌 또는 24시간 동안 0.3ml/kg/시간 미만의 요배설량 또는 적어도 12시간 동안의 무뇨증;

[0016] 두 개의 임상 결과를 포함한다:

[0017] "소실": 4주 초과의 기간 동안 지속적인 신장 대체 요법이 요구됨.

[0018] "ESRD": 말기 신장 질환-3개월 초과의 기간 동안 투석이 요구됨.

[0019] 이를 기준은 신장 상태를 분류하는데 유용한 임상 도구를 제공하는 RIFLE 기준으로 불린다. 각각 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함되는 문헌[Kellum, *Crit. Care Med.* 36: S141-45, 2008] 및 문헌[Ricci et al., *Kidney Int.* 73, 538-546, 2008]에서 논의한 것과 같이, RIFLE 기준은 다수의 연구에서 입증된 AKI의 일정한 정의를 제공한다. 본 발명의 목적을 위해, "RIFLE 단계 0"은 RIFLE R, I 또는 F 기준 내에 속하지 않는 환자를 지칭하며, 따라서 "위험 전"이다.

[0020] 더 최근에, 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함되는 문헌[Mehta et al., *Crit. Care* 11:R31(doi:10.1186.cc5713), 2007]에서는 RIFLE로부터 변형된, AKI 환자를 계층화하기 위하여 하기의 유사한 분류를 제안하였다:

- [0021] "단계 I": 0.3mg/dl 이상($26.4 \mu\text{mol/l}$ 이상)의 혈청 크레아티닌의 증가 또는 기준선에서 150%(1.5-배) 이상의 증가 또는 6시간 초과 동안의 시간당 0.5ml/kg 미만의 요배설량;
- [0022] "단계 II": 기준선에서 200% 초과(2배 초과)의 혈청 크레아티닌의 증가 또는 12시간 초과 동안의 시간당 0.5ml/kg 미만의 요배설량;
- [0023] "단계 III": 기준선에서 300% 초과(3배 초과)의 혈청 크레아티닌의 증가 또는 적어도 $44 \mu\text{mol/l}$ 의 급성 증가에 의해 달성되는 $354 \mu\text{mol/L}$ 이상의 혈청 크레아티닌 또는 24시간 동안의 시간당 0.3ml/kg 미만의 요배설량 또는 12시간 동안의 무뇨증.
- [0024] CIN 컨센서스 워킹 패널(Consensus Working Panel)(그 전체가 참고로 본 명세서에 포함되는 문헌[McCollough et al, Rev Cardiovasc Med. 2006; 7(4):177-197])은 조영제 유도된 신장병증(AKI의 유형)을 정의하기 위하여 25%의 혈청 크레아티닌 상승을 사용한다. 다양한 그룹이 AKI를 정의하기 위해 혈청 크레아티닌을 사용하는 것에 대한 약간 다른 기준을 제안하지만, 합의는 0.3mg/dl 또는 25%와 같은 혈청 크레아티닌의 작은 변화가 AKI(악화 신장 기능)를 검출하는데 충분하다는 것이고, 혈청 크레아티닌 변화의 크기가 AKI의 중증도 및 사망 위험의 척도라는 것이다.
- [0025] 소정의 기간에 걸친 일련의 혈청 크레아티닌의 측정이 AKI를 검출하고 진단하는 것의 용인된 방법이고, AKI 환자를 평가하기 위한 가장 중요한 도구 중 하나로 고려되기는 하지만, 혈청 크레아티닌은 일반적으로 AKI 환자의 진단, 평가 및 모니터링에서 몇몇의 제한을 가지는 것으로 간주된다. 혈청 크레아티닌이 AKI에 대한 진단으로 간주되는 값(예컨대, 0.3mg/dl 또는 25% 상승)까지 상승하기 위한 기간은 사용한 정의에 의존하여 48시간이거나 더 길 수 있다. AKI에서의 세포 손상이 소정의 시간에 걸쳐 일어날 수 있으므로, 48시간 또는 그 이상에서 검출되는 혈청 크레아티닌 상승이 손상의 뒤늦은 지표일 수 있고, 따라서 혈청 크레아티닌에 의존하는 것이 AKI의 진단을 지연시킬 수 있다. 더욱이, 혈청 크레아티닌은 정확한 신장 상태의 우수한 지표가 아니고, 치료는 신장 기능이 급격히 변화할 때 AKI의 가장 급성 단계 동안 요구된다. AKI가 있는 일부 환자는 완전히 회복될 것이고, 일부는 투석이 필요할 것이고(단기간 또는 장기간 중 어느 하나), 일부는 사망, 주요 심장 역효과 및 만성 신장 질환을 포함하는 다른 해로운 결과를 가질 것이다. 혈청 크레아티닌이 여과 속도의 마커이기 때문에, AKI(신전성, 신성 또는 신후성 폐쇄, 신죽상전색병 등)의 원인 또는 신성 질환(예를 들면, 기원이 관상, 신사구체 또는 간질임)에서의 손상의 카테고리 또는 위치를 구별할 수 없다. 요배설량은 유사하게 제한되고, 이러한 것들을 아는 것은 AKI 환자를 관리하고 치료하는데 매우 중요할 수 있다.
- [0026] 이들 제한은 특히 초기 및 전임상 단계뿐만 아니라 신장의 회복 및 복구가 일어날 수 있을 때 후기 단계에서의 AKI를 검출하고 평가하기 위한 더 나은 방법에 대한 필요를 강조한다. 더욱이, AKI에 걸릴 위험이 있는 환자를 더 잘 식별할 필요가 있다.

발명의 내용

- [0027] 본 발명의 목적은 대상체에서 신장 기능을 평가하기 위한 방법 및 조성물을 제공하는 데 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 명세서에 기재된 신장 손상 마커의 측정은 신장 기능에 대한 손상, 감소된 신장 기능, 및/ 또는 급성 신부전(급성 신장 손상으로도 불림)을 앓고 있거나 이를 앓을 위험이 있는 대상체에서 추가의 진단 및 치료 요법의 진단, 예후, 위험도 평가, 병기 결정, 모니터링, 분류 및 결정에 사용될 수 있다.
- [0028] 이들 신장 손상 마커는, 위험도 평가를 위해(즉, 장래의 신장 기능에 대한 손상, 장래의 감소된 신장 기능에 대한 진행, 장래의 ARF에 대한 진행, 장래의 신장 기능의 개선 등에 대한 위험에 있는 대상체를 확인하기 위해); 현재의 질환의 진단을 위해(즉, 신장 기능에 대한 손상을 앓고 있는, 감소된 신장 기능으로 진행된, ARF로 진행된 대상체 등을 확인하기 위해); 신장 기능의 악화 또는 개선에 대한 모니터링을 위하여; 그리고 개선된 또는 악화된 신장 기능, 감소되거나 증가된 사망 위험, 대상체가 신장 대체 요법의 개시 또는 지속(즉, 혈액투석, 복막 투석, 혈액여과, 및/또는 신장 이식)을 필요로 하는 위험의 감소 또는 증가, 대상체가 신장 기능에 대한 손상으로부터 회복될 감소되거나 증가된 위험, 대상체가 ARF로부터 회복될 감소되거나 증가된 위험, 대상체가 말기 신장 질환으로 진행될 감소되거나 증가된 위험, 대상체가 만성 신부전으로 진행될 감소되거나 증가된 위험, 대상체가 이식된 신장의 거부 반응을 일으킬 감소되거나 증가된 위험 등과 같은 장래의 의학적 결과를 예측하기 위하여, 개별적으로 또는 복수의 신장 손상 마커를 포함하는 패널에서 사용될 수 있다.
- [0029] 제1양상에서, 본 발명은 대상체에서 신장 상태를 평가하기 위한 방법에 관한 것이다. 이들 방법은 대상체로부터 얻은 체액 샘플에서 히알루론산(hyaluronic acid: HA)을 검출하도록 구성된 분석 방법을 수행하는 단계를 포함한다. 이어서, 분석 결과(들), 예를 들면, HA의 측정된 농도는 대상체의 신장 상태와 상호관련시킨다. 신장 상

태에 대한 이러한 상호관련은 본 명세서에서 기술한 것과 같은 대상체의 하나 이상의 위험도 평가, 진단, 예후, 병기 결정, 분류 및 모니터링에 대한 분석 결과(들)를 상호관련시키는 것을 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명은 신장 손상의 평가를 위한 본 발명의 하나 이상의 신장 손상 마커를 사용한다. 바람직한 대상체는 신장 대체 요법을 받지 않는 것을 포함하여 상대적으로 정상인 신장 기능을 갖는 것이다. 이는 시험되는 샘플이 피험체로부터 얻어지는 시간에 RIFLE 단계 0 또는 R인 피험체를 포함한다.

[0030] 특정 실시형태에서, 본 명세서에서 기술한 신장 상태를 평가하는 방법은 대상체의 위험도 평가; 즉, 신장 상태에서 하나 이상의 장래의 변화의 가능성을 대상체에 지정하는(assigning) 방법이다. 이를 실시형태에서, 분석 결과(들)는 하나 이상의 이러한 장래의 변화와 상호관련된다. 하기는 바람직한 위험도 평가 실시형태이다.

[0031] 바람직한 위험도 평가 실시형태에서, 이들 방법은 장래의 신장 기능에 대한 손상에 대한 대상체의 위험을 결정하는 단계를 포함하고, 분석 결과(들)는 장래의 신장 기능에 대한 손상의 가능성과 상호관련된다. 예를 들면, 측정된 농도(들)는 각각 역치값과 비교될 수 있다. "양성 진행" 신장 손상 마커에 대하여, 장래의 신장 기능에 대한 손상을 앓을 가능성의 증가는 측정된 농도가 역치보다 낮을 때 지정된 가능성에 비해 측정된 농도가 역치보다 높을 때, 대상체에 지정된다. "음성 진행" 신장 손상 마커에 대하여, 장래의 신장 기능에 대한 손상을 앓을 가능성의 증가는 측정된 농도가 역치보다 높을 때 지정된 가능성에 비해 측정된 농도가 역치보다 낮을 때, 대상체에 지정된다.

[0032] 다른 바람직한 위험도 평가 실시형태에서, 이들 방법은 장래의 감소된 신장 기능에 대한 대상체의 위험을 결정하는 단계를 포함하고, 분석 결과(들)는 이러한 감소된 신장 기능의 가능성과 상호관련된다. 예를 들면, 측정된 농도는 각각 역치값과 비교될 수 있다. "양성 진행" 신장 손상 마커에 대하여, 장래의 감소된 신장 기능을 앓을 가능성의 증가는 측정된 농도가 역치보다 낮을 때 지정된 가능성에 비해 측정된 농도가 역치보다 높을 때, 대상체에 지정된다. "음성 진행" 신장 손상 마커에 대하여, 장래의 감소된 신장 기능의 증가된 가능성은 측정된 농도가 역치보다 높을 때 지정된 가능성에 비해 측정된 농도가 역치보다 낮을 때, 대상체에 지정된다.

[0033] 또 다른 바람직한 위험도 평가 실시형태에서, 이들 방법은 장래의 신장 기능의 개선에 대한 대상체의 가능성을 결정하는 단계를 포함하고, 분석 결과(들)는 이러한 장래의 신장 기능의 개선의 가능성과 상호관련된다. 예를 들면, 측정된 농도(들)는 각각 역치값과 비교될 수 있다. "양성 진행" 신장 손상 마커에 대하여, 장래의 신장 기능의 개선의 증가된 가능성은 측정된 농도가 역치보다 높을 때 지정된 가능성에 비해 측정된 농도가 역치보다 낮을 때, 대상체에 지정된다. "음성 진행" 신장 손상 마커에 대하여, 장래의 신장 기능의 개선의 증가된 가능성은 측정된 농도가 역치보다 낮을 때 지정된 가능성에 비해 측정된 농도가 역치보다 높을 때, 대상체에 지정된다.

[0034] 또 다른 바람직한 위험도 평가 실시형태에서, 이들 방법은 ARF로의 진행에 대한 대상체의 위험을 결정하는 단계를 포함하고, 결과(들)는 이러한 ARF로의 진행의 가능성과 상호관련된다. 예를 들면, 측정된 농도(들)는 각각 역치값과 비교될 수 있다. "양성 진행" 신장 손상 마커에 대하여, ARF로의 진행의 증가된 가능성은 측정된 농도가 역치보다 낮을 때 지정된 가능성에 비해 측정된 농도가 역치보다 높을 때, 대상체에 지정된다. "음성 진행" 신장 손상 마커에 대하여, ARF로의 진행의 가능성의 증가는 측정된 농도가 역치보다 높을 때 지정된 가능성에 비해 측정된 농도가 역치보다 낮을 때, 대상체에 지정된다.

[0035] 그리고 다른 바람직한 위험도 평가 실시형태에서, 이들 방법은 대상체의 위험 결과를 결정하는 단계를 포함하고, 분석 결과(들)는 대상체가 앓고 있는 신장 손상과 관련된 임상 결과의 발생 가능성과 상호관련된다. 예를 들면, 측정된 농도(들)는 각각 역치값과 비교될 수 있다. "양성 진행" 신장 손상 마커에 대하여, 급성 신장 손상, AKI 악화 단계로의 진행, 사망, 신장 대체 요법에 대한 요구, 신장 독소의 제거에 대한 요구, 말기 신장 질환, 심부전, 뇌졸중, 심근 경색, 만성 신장 질환으로의 진행 등 중 하나 이상의 증가된 가능성은 측정된 농도가 역치보다 낮을 때 지정된 가능성에 비해 측정된 농도가 역치보다 높을 때, 대상체에 지정된다. "음성 진행" 신장 손상 마커에 대하여, 급성 신장 손상, AKI 악화 단계로의 진행, 사망, 신장 대체 요법에 대한 요구, 신장 독소의 제거에 대한 요구, 말기 신장 질환, 심부전, 뇌졸중, 심근 경색, 만성 신장 질환으로의 진행 등 중 하나 이상의 증가된 가능성은 측정된 농도가 역치보다 높을 때 지정된 가능성에 비해 측정된 농도가 역치보다 낮을 때, 대상체에 지정된다.

[0036] 이러한 위험도 평가 실시형태에서, 바람직하게는 지정된 가능성 또는 위험은 관심 사건이 대상체로부터 체액 샘플을 얻은 시간의 180일 이내에 대체로 발생하는 것이다. 특히 바람직한 실시형태에서, 지정된 가능성 또는 위험은 18개월, 120일, 90일, 60일, 45일, 30일, 21일, 14일, 7일, 5일, 96시간, 72시간, 48시간, 36시간, 24시간, 12시간 이하와 같은 더 짧은 기간 내에 발생하는 대상 사건에 관한 것이다. 체액 샘플을 대상체로부터 얻은

후 0시간에서의 위험은 현재 병상의 진단과 동등하다.

[0037] 바람직한 위험도 평가 실시형태에서, 대상체는 신전성, 신성 또는 신후성 ARF에 대한 하나 이상의 알려진 위험 인자의 대상체에서의 사전-존재에 기초한 위험도 평가를 위해 선택된다. 예를 들면, 주요 혈관 수술, 관상 동맥 우회술, 또는 다른 심장 수술을 겪고 있거나 겪은 적이 있는 대상체; 사전-존재하는 울혈성 심부전, 전자간증, 경련, 진성 당뇨병, 고혈압, 관상 동맥 질환, 단백뇨, 신장 기능 부전, 정상 범위 미만의 신사구체 여파, 경화, 정상 범위 초파의 혈청 크레아티닌, 또는 패혈증을 갖는 대상체; 또는 NSAID, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 아미노글리코사이드, 포스카넷, 에틸렌 글리콜, 헤모글로빈, 미오글로빈, 이포스파미드, 중금속, 메토트렉세이트, 방사선 불투과성 조영제, 또는 스트렙토조토신에 노출된 대상체가 본 명세서에서 기술한 방법에 따른 위험을 모니터링 하기 위해 모두 바람직한 대상체이다. 이 목록은 제한을 의미하는 것이 아니다. 이 문맥에서 "사전-존재하는"은 체액 샘플을 대상체로부터 얻은 시간에서 위험 인자가 존재하는 것을 의미한다. 특히 바람직한 실시형태에서, 대상체는 신장 기능의 손상, 감소된 신장 기능, 또는 ARF의 기준의 진단에 기초하여 위험도 평가를 위해 선택된다.

[0038] 다른 실시형태에서, 본 명세서에서 기술된 신장 상태를 평가하는 방법은 대상체에서의 신장 손상을 진단하는 방법; 즉, 대상체가 신장 기능에 대한 손상, 감소된 신장 기능, 또는 ARF를 앓고 있는지 여부를 평가하는 방법이다. 이들 실시형태에서, 분석 결과(들), 예를 들어, HA의 측정된 농도는 신장 상태에서의 변화의 발생 또는 비발생과 상호관련된다. 하기는 바람직한 진단 실시형태이다.

[0039] 바람직한 진단 실시형태에서, 이들 방법은 신장 기능에 대한 손상의 발생 또는 비발생을 진단하는 단계를 포함하고, 분석 결과(들)는 이러한 손상의 발생 또는 비발생과 상호관련된다. 예를 들면, 각각의 측정된 농도(들)는 역치값과 비교될 수 있다. 양성 진행 마커에 대하여, 신장 기능에 대한 손상이 발생할 증가된 가능성은 (측정된 농도가 역치보다 낮을 때 지정된 가능성에 비해) 측정된 농도가 역치보다 높을 때 대상체에 지정되고; 대안적으로, 측정된 농도가 역치보다 낮을 때 지정된 가능성에 비해) 신장 기능에 대한 손상이 발생할 증가된 가능성은 측정된 농도가 역치보다 높을 때 지정된 가능성에 비해) 신장 기능에 대한 손상이 발생하지 않을 증가된 가능성은 대상체에 지정될 수 있다.

[0040] 다른 바람직한 진단 실시형태에서, 이들 방법은 감소된 신장 기능의 발생 또는 비발생을 진단하는 단계를 포함하고, 분석 결과(들)는 감소된 신장 기능을 유발하는 손상의 발생 또는 비발생과 상호관련된다. 예를 들면, 각각의 측정된 농도(들)는 역치값과 비교될 수 있다. 양성 진행 마커에 대하여, 감소된 신장 기능을 유발하는 손상이 발생할 증가된 가능성은 (측정된 농도가 역치보다 낮을 때 지정된 가능성에 비해) 측정된 농도가 역치보다 높을 때 대상체에 지정되고; 대안적으로, 측정된 농도가 역치보다 낮을 때 지정된 가능성에 비해) 신장 기능에 대한 손상이 발생할 증가된 가능성은 측정된 농도가 역치보다 낮을 때 지정된 가능성에 비해) 감소된 신장 기능을 유발하는 손상이 발생하지 않을 증가된 가능성은 대상체에 지정될 수 있다. 음성 진행 마커에 대하여, 감소된 신장 기능을 유발하는 손상이 발생할 증가된 가능성은 (측정된 농도가 역치보다 높을 때 지정된 가능성에 비해) 측정된 농도가 역치보다 낮을 때 대상체에 지정되고; 대안적으로, 측정된 농도가 역치보다 높을 때 지정된 가능성에 비해) 측정된 농도가 역치보다 낮을 때 지정된 가능성에 비해) 감소된 신장 기능을 유발하는 손상이 발생하지 않을 증가된 가능성은 대상체에 지정될 수 있다.

[0041] 또 다른 바람직한 진단 실시형태에서, 이들 방법은 ARF의 발생 또는 비발생을 진단하는 단계를 포함하고, 분석 결과(들)는 ARF를 유발하는 손상의 발생 또는 비발생과 상호관련된다. 예를 들면, 각각의 측정된 농도(들)는 역치값과 비교될 수 있다. 양성 진행 마커에 대하여, ARF가 발생할 증가된 가능성은 (측정된 농도가 역치보다 낮을 때 지정된 가능성에 비해) 측정된 농도가 역치보다 높을 때 대상체에 지정되고; 대안적으로, 측정된 농도가 역치보다 낮을 때 지정된 가능성에 비해) ARF가 발생하지 않을 증가된 가능성은 대상체에 지정될 수 있다. 음성 진행 마커에 대하여, ARF가 발생할 증가된 가능성은 (측정된 농도가 역치보다 높을 때 지정된 가능성에 비해) 측정된 농도가 역치보다 낮을 때 대상체에 지정되고; 대안적으로, 측정된 농도가 역치보다 높을 때 지정된 가능성에 비해) 측정된 농도가 역치보다 낮을 때 지정된 가능성에 비해) ARF가 발생하지 않을 증가된 가능성은 대상체에 지정될 수 있다.

[0042] 또 다른 바람직한 진단 실시형태에서, 이들 방법은 신장 대체 요법이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 단계를 포함하고, 분석 결과(들)는 신장 대체 요법에 대한 필요와 상호관련된다. 예를 들면, 각각의 측정된 농도(들)는 역치값과 비교될 수 있다. 양성 진행 마커에 대하여, 신장 대체 요법에 대한 필요를 야기하는 손상이 발생할 증가된 가능성은 (측정된 농도가 역치보다 낮을 때 지정된 가능성에 비해) 측정된 농도가 역치보다 높을 때 대상

체에 지정되고; 대안적으로, 측정된 농도가 역치보다 낮을 때, (측정된 농도가 역치보다 높을 때 지정된 가능성에 비해) 신장 대체 요법에 대한 필요를 야기하는 손상이 발생하지 않을 증가된 가능성이 대상체에 지정될 수 있다. 음성 진행 마커에 대하여, 신장 대체 요법에 대한 필요를 야기하는 손상이 발생할 증가된 가능성은 (측정된 농도가 역치보다 높을 때 지정된 가능성에 비해) 측정된 농도가 역치보다 낮을 때 대상체에 지정되고; 대안적으로, 측정된 농도가 역치보다 높을 때, (측정된 농도가 역치보다 낮을 때 지정된 가능성에 비해) 신장 대체 요법에 대한 필요를 야기하는 손상이 발생하지 않을 증가된 가능성이 대상체에 지정될 수 있다.

[0043] 또 다른 바람직한 진단 실시형태에서, 이들 방법은 신장 이식이 필요한 것으로 대상체를 진단하는 단계를 포함하고, 분석 결과(들)는 신장 이식에 대한 필요와 상호관련된다. 예를 들면, 각각의 측정된 농도(들)는 역치값과 비교될 수 있다. 양성 진행 마커에 대하여, 신장 이식에 대한 필요를 야기하는 손상이 발생할 가능성의 증가는 (측정된 농도가 역치보다 낮을 때 지정된 가능성에 비해) 측정된 농도가 역치보다 높을 때 대상체에 지정되고; 대안적으로, 측정된 농도가 역치보다 낮을 때, (측정된 농도가 역치보다 높을 때 지정된 가능성에 비해) 신장 이식에 대한 필요를 야기하는 손상이 발생하지 않을 증가된 가능성이 대상체에 지정될 수 있다. 음성 진행 마커에 대하여, 신장 이식에 대한 필요를 야기하는 손상이 발생할 가능성의 증가는 (측정된 농도가 역치보다 높을 때 지정된 가능성에 비해) 측정된 농도가 역치보다 낮을 때 대상체에 지정되고; 대안적으로, 측정된 농도가 역치보다 높을 때, (측정된 농도가 역치보다 낮을 때 지정된 가능성에 비해) 신장 이식에 대한 필요를 야기하는 손상이 발생하지 않을 증가된 가능성이 대상체에 지정될 수 있다.

[0044] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에서 기술한 신장 상태를 평가하는 방법은 대상체에서 신장 손상을 모니터링하기 위한 방법; 즉, 신장 기능에 대한 손상, 감소된 신장 기능, 또는 ARF를 앓고 있는 대상체에서 신장 기능이 개선될 것인지 또는 악화될 것인지 여부를 평가하는 방법이다. 이들 실시형태에서, 분석 결과(들), 예를 들어, HA의 측정된 농도는 신장 상태에서의 변화의 발생 또는 비발생과 상호관련된다. 하기는 바람직한 모니터링 실시 형태이다.

[0045] 바람직한 모니터링 실시형태에서, 이들 방법은 신장 기능에 대한 손상을 앓고 있는 대상체에서 신장 상태를 모니터링하는 단계를 포함하고, 분석 결과(들)는 대상체의 신장 상태에서 변화의 발생 또는 비발생과 상호관련된다. 예를 들면, 측정된 농도(들)는 역치값과 비교될 수 있다. 양성 진행 마커에 대하여, 측정된 농도가 역치보다 높을 때, 신장 기능의 악화가 대상체에 지정될 수 있으며; 대안적으로, 측정된 농도가 역치보다 낮을 때, 신장 기능의 개선이 대상체에 지정될 수 있다. 음성 진행 마커에 대하여, 측정된 농도가 역치보다 낮을 때, 신장 기능의 악화가 대상체에 지정될 수 있으며; 대안적으로, 측정된 농도가 역치보다 높을 때, 신장 기능의 개선이 대상체에 지정될 수 있다.

[0046] 다른 바람직한 모니터링 실시형태에서, 이들 방법은 감소된 신장 기능을 앓고 있는 대상체에서 신장 상태를 모니터링하는 단계를 포함하고, 분석 결과(들)는 대상체의 신장 상태의 변화의 발생 또는 비발생과 상호관련된다. 예를 들면, 측정된 농도(들)는 역치값과 비교될 수 있다. 양성 진행 마커에 대하여, 측정된 농도가 역치보다 높을 때, 신장 기능의 악화가 대상체에 지정될 수 있으며; 대안적으로, 측정된 농도가 역치보다 낮을 때, 신장 기능의 개선이 대상체에 지정될 수 있다. 음성 진행 마커에 대하여, 측정된 농도가 역치보다 낮을 때, 신장 기능의 악화가 대상체에 지정될 수 있으며; 대안적으로, 측정된 농도가 역치보다 높을 때, 신장 기능의 개선이 대상체에 지정될 수 있다.

[0047] 또 다른 바람직한 모니터링 실시형태에서, 이들 방법은 급성 신부전을 앓고 있는 대상체에서 신장 상태를 모니터링하는 단계를 포함하고, 분석 결과(들)는 대상체의 신장 상태의 변화의 발생 또는 비발생과 상호관련된다. 예를 들면, 측정된 농도(들)는 역치값과 비교될 수 있다. 양성 진행 마커에 대하여, 측정된 농도가 역치보다 높을 때, 신장 기능의 악화가 대상체에 지정될 수 있으며; 대안적으로, 측정된 농도가 역치보다 낮을 때, 신장 기능의 개선이 대상체에 지정될 수 있다. 음성 진행 마커에 대하여, 측정된 농도가 역치보다 낮을 때, 신장 기능의 악화가 대상체에 지정될 수 있으며; 대안적으로, 측정된 농도가 역치보다 높을 때, 신장 기능의 개선이 대상체에 지정될 수 있다.

[0048] 다른 추가의 바람직한 모니터링 실시형태에서, 이들 방법은 신전성, 신성 또는 신후성 ARF에 대하여 하나 이상의 알려진 위험 인자의 사전-존재에 기인한 신장 기능에 대한 손상의 위험이 있는 대상체에서 신장 상태를 모니터링하는 단계를 포함하고, 분석 결과(들)는 대상체의 신장 상태의 변화의 발생 또는 비발생과 상호관련된다. 예를 들면, 측정된 농도(들)는 역치값과 비교될 수 있다. 양성 진행 마커에 대하여, 측정된 농도가 역치보다 높을 때, 신장 기능의 악화가 대상체에 지정될 수 있으며; 대안적으로, 측정된 농도가 역치보다 낮을 때, 신장 기능의 개선이 대상체에 지정될 수 있다. 음성 진행 마커에 대하여, 측정된 농도가 역치보다 낮을 때, 신장 기능

의 악화가 대상체에 지정될 수 있으며; 대안적으로, 측정된 농도가 역치보다 높을 때, 신장 기능의 개선이 대상체에 지정될 수 있다.

[0049] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에서 기술한 신장 상태를 평가하는 방법은 대상체에서 신장 손상을 분류하는 방법; 즉, 대상체에서의 신장 손상이 신전성, 신성 또는 신후성인지 결정하는 방법; 및/또는 추가로 이들 분류를 급성 관상 손상, 급성신사구체 신염 급성 세뇨간질성 신염, 급성 혈관신증, 또는 침윤성 질환과 같은 하위분류로 세분하는 방법; 및/또는 대상체가 특정 RIFLE 단계로 진행될 가능성을 지정하는 방법이다. 이들 실시형태에서, 분석 결과(들), 예를 들어, HA의 측정된 농도는 특정 분류 및/또는 하위분류와 관련된다. 하기는 바람직한 분류 실시형태이다.

[0050] 바람직한 분류 실시형태에서, 이들 방법은 대상체에서 신장 손상이 신전성, 신성 또는 신후성인지 결정하는 단계; 및/또는 추가로 이들 분류를 급성 관상 손상, 급성신사구체 신염 급성 세뇨간질성 신염, 급성 혈관신증, 또는 침윤성 질환과 같은 하위분류로 세분하는 단계; 및/또는 대상체가 특정 RIFLE 단계로 진행될 가능성을 지정하는 단계를 포함하며, 분석 결과(들)는 대상체에 대한 손상 분류와 상호관련된다. 예를 들면, 측정된 농도는 역치값과 비교될 수 있고, 측정된 농도가 역치보다 높을 때, 특정 분류가 지정되며; 대안적으로, 측정된 농도가 역치보다 낮을 때, 다른 분류가 대상체에 지정될 수 있다.

[0051] 다양한 방법이 이들 방법에서의 용도에 원하는 역치값에 도달하기 위해 당업자에 의해 사용될 수 있다. 예를 들면, 역치값은 정상 대상체의 집단으로부터 이러한 정상 대상체에서 측정된 신장 손상 마커의 75번째, 85번째, 90번째, 95번째 또는 99번째 백분위수를 나타내는 농도를 선별하는 것에 의해 결정될 수 있다. 선택적으로, 역치값은 대상체의 "질환에 걸린" 집단, 예컨대, 손상을 앓고 있거나 손상에 대한 소인을 갖고 있는 대상체(예컨대, ARF 또는 사망, 투석, 신장 이식 등과 같은 일부 다른 임상 결과로의 진행)로부터 이러한 대상체에서 측정된 신장 손상 마커의 75번째, 85번째, 90번째, 95번째 또는 99번째 백분위수를 나타내는 농도를 선별하는 것에 의해 결정될 수 있다. 다른 대안에서, 역치값은 동일한 대상체에서의 신장 손상 마커의 이전의 측정으로부터 결정될 수 있고; 즉, 대상체에서 신장 손상 마커의 수준의 일시적 변화는 대상체에 대한 위험을 지정하는데 사용할 수 있다.

[0052] 이전의 논의에서 암시되지 않으나, 본 발명의 신장 손상 마커는 상응하는 개별 역치와 비교되어야만 한다. 분석 결과를 결합하는 방법은 다변량 회기 분석, 로그 선형 모형, 신경망 분석, m-중-n 분석, 의사결정수 분석, 마커의 비율의 계산 등의 사용을 포함할 수 있다. 이 목록은 제한을 의미하는 것이 아니다. 이들 방법에서, 개별 마커를 결합하는 것에 의해 결정된 합성 결과는 마치 그 자체가 마커인 것처럼 처리될 수 있고; 즉, 역치는 본 발명에서 개별 마커에 대해 기술한 것과 같은 복합 결과 및 이 역치와 비교한 개별 환자에 대한 복합 결과에 대하여 결정될 수 있다.

[0053] 두 집단을 구별하기 위한 특정 시험의 능력은 ROC 분석을 사용하여 확립할 수 있다. 예를 들면, 신장 상태에서 하나 이상의 장래의 변화에 대한 성인이 있는 "제1" 하위집단 및 성인이 없는 "제2" 하위집단으로부터 확립된 ROC 곡선은 ROC 곡선을 계산하기 위하여 사용할 수 있고, 곡선 하 면적은 시험의 질의 척도를 제공한다. 바람직하게는, 본 명세서에서 기술된 시험은 0.5 초과, 바람직하게는 적어도 0.6, 더욱 바람직하게는 0.7, 더욱 바람직하게는 적어도 0.8, 더더욱 바람직하게는 적어도 0.9, 가장 바람직하게는 적어도 0.95의 ROC 곡선 영역을 제공한다.

[0054] 특정 양상에서, 하나 이상의 신장 손상 마커, 또는 이러한 마커의 복합의 측정된 농도는 연속 변수로서 처리될 수 있다. 예를 들면, 임의의 특정 농도는 대상체에 대한 신장 기능의 장래의 감소, 손상의 발생, 분류 등의 상응하는 가능성으로 전환될 수 있다. 또 다른 대안에서, 역치는 "제1" 하위집단(예컨대, 신장 상태, 손상의 발생, 분류 등에서 하나 이상의 장래의 변화의 소인이 있음) 및 소인이 없는 "제2" 하위집단과 같은 "빈(bin)"으로 대상체의 집단을 분리하는 것에서 특이성 및 감수성의 허용가능한 수준을 제공할 수 있다. 역치값은 하기 시험 정확도의 척도 중 하나 이상에 의해 이러한 제1 및 제2 집단을 분리하기 위해 선택된다:

[0055] 1 초과, 바람직하게는 적어도 약 2 이상 또는 약 0.5 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 3 이상 또는 약 0.33 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 4 이상 또는 약 0.25 이하, 더더욱 바람직하게는 적어도 약 5 이상 또는 약 0.2 이하, 가장 바람직하게는 적어도 약 10 이상 또는 약 0.1 이하의 오즈비(odds ratio);

[0056] 0.2 초과, 바람직하게는 약 0.3 초과, 더욱 바람직하게는 약 0.4 초과, 더욱 바람직하게는 적어도 약 0.5, 더욱 바람직하게는 약 0.6, 더더욱 바람직하게는 약 0.7 초과, 더욱 바람직하게는 약 0.8 초과, 더욱 바람직하게는 약 0.9 초과, 가장 바람직하게는 약 0.95 초과의 상응하는 감수성과 함께, 0.5 초과, 바람직하게는 적어도

약 0.6, 더욱 바람직하게는 적어도 약 0.7, 더욱 바람직하게는 적어도 약 0.8, 더더욱 바람직하게는 적어도 약 0.9, 가장 바람직하게는 적어도 약 0.95의 특이성;

[0057] 0.2 초과, 바람직하게는 약 0.3 초과, 더욱 바람직하게는 약 0.4 초과, 더욱 바람직하게는 적어도 약 0.5, 더더욱 바람직하게는 약 0.6, 더더욱 바람직하게는 약 0.7 초과, 더욱 바람직하게는 약 0.8 초과, 더욱 바람직하게는 약 0.9 초과, 가장 바람직하게는 약 0.95 초과의 상응하는 특이성과 함께, 0.5 초과, 바람직하게는 적어도 약 0.6, 더욱 바람직하게는 적어도 약 0.7, 더욱 바람직하게는 적어도 약 0.8, 더욱 바람직하게는 적어도 약 0.9, 가장 바람직하게는 적어도 약 0.95의 감수성;

[0058] 적어도 약 75%의 특이성과 조합된 적어도 약 75%의 감수성;

[0059] 1 초과, 적어도 약 2, 더욱 바람직하게는 적어도 약 3, 더욱 바람직하게는 적어도 약 5, 가장 바람직하게는 적어도 약 10의 양성 우도비(likelihood ratio)(감수성/(1-특이성)으로서 계산됨); 또는

[0060] 1 미만, 약 0.5 이하, 더욱 바람직하게는 약 0.3 이하, 가장 바람직하게는 약 0.1 이하의 음성 우도비((1-감수성)/특이성으로서 계산됨).

[0061] 임의의 상기 척도에 관하여, 용어 "약"은 주어진 척도의 ±5%를 지칭한다.

[0062] 다중 역치는 또한 대상체에서 신장 상태를 평가하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 신장 상태, 손상의 발생, 분류 등에서 하나 이상의 장래의 변화의 소인이 있는 "제1" 하위집단 및 소인이 없는 "제2" 하위집단을 단일 그룹으로 조합할 수 있다. 이 그룹은 이 후 3개 이상의 동등한 부분으로 세분한다(세분의 수에 의존하여 삼분위수, 사분위수, 오분위수 등으로 알려짐). 오즈비는 그들이 어떤 구획으로 분류될 것인지에 기초하여 대상체에 지정한다. 만약 하나를 삼분위수라고 간주한다면, 가장 낮거나 높은 삼분위수는 다른 구획의 비교를 위한 참조로서 사용할 수 있다. 이 참조 구획은 오즈비 1로 지정된다. 두 번째 삼분위수는 첫 번째 삼분위수의 오즈비에 비하여 지정된다. 즉, 두 번째 삼분위수의 일부는 첫 번째 삼분위수의 일부에 비하여 3배 이상 신장 상태에서 하나 이상의 장래의 변화를 겪을 수 있다. 세 번째 삼분위수도 첫 번째 삼분위수에 비하여 오즈비가 지정된다.

[0063] 특정 실시형태에서, 분석 방법은 면역분석이다. 이러한 분석에서의 사용을 위한 항체는 하기에서 그 용어가 정의되는 것과 같이 관심의 전장 신장 손상 마커에 특이적으로 결합할 것이고, 또한 이에 "관련된" 하나 이상의 폴리펩티드에 결합할 수 있다. 다수의 면역분석 형식이 당업자에게 알려져 있다. 바람직한 체액 샘플은 소변, 혈액, 혈청, 타액, 눈물 및 혈장으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0064] 앞서 언급한 방법 단계는 신장 손상 마커 분석 결과(들)가 본 명세서에서 기술한 방법에서 분리하여 사용되는 것을 의미하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 오히려, 추가의 변수 또는 다른 임상적 표시가 본 명세서에서 기술한 방법에서 포함될 수 있다. 예를 들면, 위험도 평가, 진단, 분류, 모니터링 등. 방법은 인구 통계 정보(예컨대, 체중, 성별, 나이, 인종), 병력(예컨대, 가족력, 수술의 유형, 동맥류, 울혈성 심부전, 전자간증, 경련, 진성 당뇨병, 고혈압, 관상 동맥 질환, 단백뇨, 신장 기능 부전, 또는 패혈증과 같은 사전에 존재하는 질환, NSAID, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 아미노글리코사이드, 포스카넷, 에틸렌 글리콜, 헤모글로빈, 미오글로빈, 이포스파미드, 중금속, 메토트렉세이트, 방사선 불투과성 조영제, 또는 스트렙토조토신과 같이 노출된 독소의 유형), 임상 변수(예컨대, 혈압, 온도, 호흡 속도), 위험 점수(APACHE 점수, PREDICT 점수, UA/NSTEMI에 대한 TIMI 위험 점수, 프레이밍햄 위험 점수, 신사구체 여과 속도, 추정 신사구체 여과 속도, 소변 생산 속도, 혈청 또는 혈장 크레아티닌 농도, 소변 크레아티닌 농도, 나트륨 분획 배설률, 소변 나트륨 농도, 소변 크레아티닌 대 혈청 또는 혈장 크레아티닌 비, 소변 비중, 소변 오스몰, 소변 요소질소 대 혈장 요소질소 비, 혈장 BUN 대 크레아티닌 비, 소변 나트륨/(소변 크레아티닌/혈장 크레아티닌)으로서 계산되는 신부전 지표, 혈청 또는 혈장 호중구 젤라티나제(NGAL) 농도, 소변 NGAL 농도, 혈청 또는 혈장 시스스타틴 C 농도, 혈청 또는 혈장 심장 트로포닌 농도, 혈청 또는 혈장 BNP 농도, 혈청 또는 혈장 NTproBNP 농도, 및 혈청 또는 혈장 proBNP 농도로 이루어진 군으로부터 선택되는 대상체에 대하여 측정된 하나 이상의 변수와 분석 결과(들)를 조합시킬 수 있다. 하나 이상의 신장 손상 마커 분석 결과(들)와 조합될 수 있는 신장 기능의 다른 척도는 하기 및 그 전체가 각각 본 명세서에 참고로 포함되는 문헌에서 기술된다(문헌[Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Ed., McGraw Hill, New York, pages 1741-1830] 및 문헌[Current Medical Diagnosis & Treatment 2008, 47th Ed., McGraw Hill, New York, pages 785-815]).

[0065] 1개 초과의 마커를 측정하는 경우, 개별 마커는 동시에 얻은 샘플에서 측정될 수 있거나, 상이한(예컨대, 조기

또는 후기) 시간에 얻은 샘플로부터 결정될 수 있다. 또한 개별 마커는 동일하거나 상이한 체액 샘플에서 측정될 수 있다. 예를 들면, 하나의 신장 손상 마커는 혈청 또는 혈장 샘플에서 측정될 수 있고, 다른 신장 손상 마커는 소변 샘플에서 측정될 수 있다. 게다가, 가능성의 지정은 하나 이상의 추가적 변수에서 일시적인 변화가 있는 개별 신장 손상 마커 분석 결과를 조합시킬 수 있다.

[0066] 다양하게 관련된 양상에서, 또한 본 발명은 본 명세서에서 기술한 방법을 실시하기 위한 장치 및 키트에 관한 것이다. 적당한 키트는 기재된 신장 손상 마커 중 적어도 하나에 대한 분석을 수행하는데 충분한 시약을 기재된 역치 비교를 수행하기 위한 지침서와 함께 포함한다.

[0067] 특정 실시형태에서, 이러한 분석을 수행하기 위한 시약이 분석 장치에서 제공되고, 이러한 분석 장치는 이러한 키트에 포함될 수 있다. 바람직한 시약은 하나 이상의 고체상 항체를 포함할 수 있고, 고체상 항체는 고체 지지체에 결합되는 의도된 바이오마커 표적(들)을 검출하는 항체를 포함한다. 샌드위치 면역분석의 경우에서, 또한 이러한 시약은 하나 이상의 검출가능하게 표지된 항체, 검출가능한 표지에 결합된 의도된 바이오마커 표적(들)을 검출하는 항체를 포함하는 검출가능하게 표지된 항체를 포함할 수 있다. 분석 장치의 일부로서 제공될 수 있는 추가의 선택적 요소는 하기에 기재된다.

[0068] 검출가능한 표지는 그들 자체를 검출할 수 있는 문자(예컨대, 형광 부분, 전자화학적 표지, ecl(전자화학적 발광) 표지, 금속 킬레이트, 콜로이드성 금속 입자 등)뿐만 아니라 검출가능한 반응 생성물(예컨대, 양고추냉이 폐록시다제, 알칼리성 포스파타제 등과 같은 효소)의 생산에 의해 또는 그 자체가 검출가능할 수 있는 특이적 결합 문자의 사용을 통해(예컨대, 이차 항체, 비오틴, 디옥시제닌, 말토스, 올리고히스티딘, 2,4-다이나이트로 벤젠, 페닐 비산염, ssDNA, dsDNA 등에 결합하는 표지된 항체) 간접적으로 검출될 수 있는 문자를 포함할 수 있다.

[0069] 신호 발생 요소로부터의 신호의 생성은 당업계에 잘 알려진 다양한 광학적, 음향학적, 및 전기화학적 방법을 사용하여 수행할 수 있다. 검출 방법의 예는 형광, 방사화학 검출, 반사율, 흡광도, 전류법, 전도도, 임피던스, 간섭법, 타원편광분석 등을 포함한다. 이들 방법 중 어떤 것에서는 고체상 항체가 신호의 생성을 위해 변환기와 결합될 수 있는 한편(예컨대, 회절 격자, 전기화학적 센서 등), 다른 것들에서는 신호가 고체상 항체로부터 공간적으로 분리된 변환기에 의해 생성된다(예컨대, 여기 광 공급원 및 광학 검출기를 사용하는 형광계). 이 목록은 제한을 의미하는 것이 아니다. 항체-기반 바이오센서는 또한 선택적으로 표지된 문자에 대한 필요를 없애는 분석물의 존재 또는 양을 결정하기 위하여 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0070] 도 1은 화학적으로 유발된 급성 신장 손상에 대한 히알루론산의 정규화된 소변 농도의 변화를 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0071] 본 발명은, 본 발명의 하나 이상의 신장 손상 마커의 측정을 통해 신장 기능에 대한 손상, 감소된 신장 기능 및 /또는 급성 신부전을 앓고 있거나 이를 앓을 위협이 있는 대상체에서 진단, 차별적 진단, 위험도 평가, 모니터링, 분류 및 치료 요법의 결정을 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다.

[0072] 다음은 본 발명의 신장 손상 마커의 간략한 기재이다.

[0073] 히알루론산(HA)은 가장 세포밖 매트릭스의 고분자량 성분으로서 생체내에 존재하는 혼한 결합조직이다. HA는 정상 신장 표피 간질의 주요 구성요소가 아니지만(3), 이는 수많은 질병에 의해 야기되는 급성 신장손상과 만성 신장손상 후 신장 근위 세뇨관 상피세포(proximal tubular epithelial cell, PTC) 주변에서 발현된다(4, 5). 더 나아가, 사이질 HA의 증가된 침전은 진행성 신장병에서 단백뇨와 신장 기능과 관련된다.6 원칙적 수용체인 CD44에 HA의 결합은 HA와 CD44 사이의 상호작용을 통해 염증을 촉진하며, 이는 염증 세포에서 발현된다(7). HA/CD44 결합은 마이토겐-활성화 단백질 키나제(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 경로를 활성화하며, PTC 이송, 상피세포-섬유아세포 전환분화 및 진행성 신장 섬유증에 연루된 과정을 향상시킨다(8). 당뇨 대상체로부터의 허혈성 신장에서, 신장 HA-함량은 허혈/재판류(I/R) 후 24시간 후에 이미 증가하기 시작해서 1 내지 8주에 상당히 증가된다(9).

[0074] 본 발명의 목적을 위하여, 하기 정의가 적용된다:

[0075] 본 발명에서 사용된 것과 같이, "신장 기능에 대한 손상"은 신장 기능의 척도의 갑작스러운(14일 이내, 바람직하게는 7일 이내, 더욱 바람직하게는 72시간 이내 및 더욱 바람직하게는 48시간 이내) 측정가능한 감소이다. 이

러한 손상은 예를 들면, 신사구체 여과 속도 또는 추정된 GFR에서의 감소, 요배설량에서의 감소, 혈청 크레아티닌에서의 증가, 혈청 시스타틴 C에서의 증가, 신장 대체 요법에 대한 필요 등에 의해 확인할 수 있다. "신장 기능에서의 개선"은 신장 기능의 척도에서 갑작스러운(14일 이내, 바람직하게는 7일 이내, 더욱 바람직하게는 72시간 이내, 더욱 바람직하게는 48시간 이내) 측정가능한 증가이다. GFR을 측정 및/또는 평가하기 위한 바람직한 방법은 하기에서 기술한다.

[0076] 본 발명에서 사용된 것과 같이, "감소된 신장 기능"은 0.1mg/dl 이상($8.8\mu\text{mol/l}$ 이상)의 혈청 크레아티닌에서의 절대적 증가, 20%(기준선으로부터 1.2배) 이상의 혈청 크레아티닌에서의 백분율 증가, 또는 요배설량(시간당 0.5ml/kg 미만의 증명된 요량 감소증)에서의 감소에 의해 확인되는 신장 기능에서의 갑작스러운(14일 이내, 바람직하게는 7일 이내, 더욱 바람직하게는 72시간 이내, 더욱 바람직하게는 48시간 이내) 감소이다.

[0077] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, "급성 신부전" 또는 "ARF"는 0.3mg/dl 이상($26.4\mu\text{mol/l}$ 이상)의 혈청 크레아티닌에서의 절대적 증가, 50%(기준선으로부터 1.5배) 이상의 혈청 크레아티닌에서의 백분율 증가, 또는 요배설량(적어도 6시간 동안 시간당 0.5ml/kg 미만의 증명된 요량 감소증)에서의 감소에 의해 확인되는 신장 기능에서의 갑작스러운(14일 이내, 바람직하게는 7일 이내, 더욱 바람직하게는 72시간 이내, 및 더욱 바람직하게는 48시간 이내) 감소이다. 이 용어는 "급성 신장 손상" 또는 "AKI"와 동의어이다.

[0078] 이와 관련하여, 당업자는 면역분석법으로부터 수득한 신호가 하나 이상의 항체와, 표적 생체분자(즉, 분석물) 및 항체가 결합하는데 필요한 에피토프(들)를 포함하는 폴리펩타이드 간에 형성된 복합체의 직접적인 결과임을 이해할 것이다. 이러한 분석법이 전장 바이오마커를 검출할 수 있으며, 분석 결과가 대상 바이오마커의 농도로 표현될 수 있지만, 분석법으로부터의 신호는 실제로 샘플에 존재하는 모든 이러한 "면역반응성" 폴리펩타이드의 결과이다. 또한, 바이오마커의 발현은 단백질 측정(예컨대, 도트 블롯(dot blot), 웨스턴 블롯, 크로마토그래피 방법, 질량분석법 등) 및 핵산 측정(mRNA 정량화)을 비롯한 면역분석법 이외의 수단에 의해 결정할 수 있다. 이러한 목록은 제한하는 것을 의미하지 않는다.

[0079] 본 명세서에서 사용되는 용어 분석물의 "존재 또는 양과 신호를 관련시키는 것"은 이런 이해를 반영한다. 분석 신호는 전형적으로 관심 분석물의 알려진 농도를 사용하여 계산된 표준 곡선의 사용을 통한 분석물의 존재 또는 양에 관한 것이다. 분석으로부터 얻은 신호는 종종 하나 이상의 항체와 표적 생체분자(즉, 분석물) 및 항체가 결합되는 필요한 에피토프(들)를 함유하는 폴리펩타이드 간에 형성된 복합체의 직접적인 결과이다. 이러한 분석이 전장 바이오마커를 검출할 수 있고, 분석 결과는 관심의 바이오마커의 농도로서 표현되지만, 분석으로부터의 신호는 사실상 샘플 내 존재하는 모든 이러한 "면역반응성" 폴리펩티드의 결과이다. 바이오마커의 발현은 또한 단백질 측정(예컨대 도트 블롯, 웨스턴 블롯, 크로마토그래피 방법, 질량 분석법 등) 및 핵산 측정(mRNA 정량화)을 포함하는 면역분석법 이외의 수단에 의해 결정될 수 있다. 이 열거는 제한되도록 의미되지 않는다.

[0080] 용어가 본 발명에서 사용된 것과 같이, 분석이 분석물의 생리학적으로 유의미한 농도의 존재 또는 양을 가리키는 검출가능한 신호를 생성할 수 있다면, 분석은 분석물을 "검출하도록 구성될" 수 있다. 항체 에피토프가 8개 아미노산의 순서이기 때문에, 관심 마커를 검출하도록 구성된 면역분석은 이를 폴리펩티드가 분석에서 사용된 항체 또는 항체들에 결합하는 것이 요구하는데 필요한 에피토프(들)를 함유하는 한, 또한 마커 서열과 관련된 폴리펩티드를 검출할 것이다. 본 명세서에서 기술된 하나의 신장 손상 마커와 같은 바이오마커에 대하여 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "관련된 마커"는 마커 자체에 대한 대용물로서 또는 독립적 바이오마커로서 검출될 수 있는, 특정 마커 또는 그것의 생합성 모체의 하나 이상의 단편, 변이체 등을 지칭한다. 또한 용어는 결합 단백질, 수용체, 헤파린, 지질, 당 등과 같은 추가의 종과 복합체화된 바이오마커 전구체로부터 유래한, 생물학적 샘플에서 존재하는 하나 이상의 폴리펩티드를 지칭한다.

[0081] 용어 "양성 진행" 마커는 그 용어가 본 명세서에서 사용된 것과 같이 질환 또는 병상을 앓고 있지 않은 대상체에 비해, 질환 또는 병상을 앓고 있는 대상체에서 상승할 것으로 결정된 마커를 지칭한다. 용어 "음성 진행" 마커는 그 용어가 본 명세서에서 사용된 것과 같이 질환 또는 병상을 앓고 있지 않은 대상체에 비해, 질환 또는 병상을 앓고 있는 대상체에서 감소될 것으로 결정된 마커를 지칭한다.

[0082] 용어 "대상체"는 본 명세서에서 사용된 것과 같이 인간 또는 비-인간 유기체를 지칭한다. 그러므로, 본 명세서에서 기술한 방법 및 조성물은 인간 및 가축 질환 모두에 적용가능하다. 추가로, 대상체가 바람직하게는 살아있는 유기체이지만, 본 명세서에서 기술한 발명은 사후 분석에서도 사용될 수 있다. 바람직한 대상체는 인간, 가장 바람직하게는 본 발명에서 사용된 것과 같이 질환 또는 병상에 대하여 의학적 관리를 받고 있는 살아있는 인간을 가리키는 "환자"이다. 이것은 병리학의 신호에 대해 조사될, 병이 정의되지 않은 인간을 포함한다.

- [0083] 바람직하게는, 분석물은 샘플에서 측정된다. 이러한 샘플은 대상체로부터 얻을 수 있거나, 대상체에게 제공되는 것을 의도한 생물학적 재료로부터 얻을 수 있다. 예를 들면, 샘플은 대상체에게 적절한 이식에 대하여 평가될 신장으로부터 얻을 수 있고, 분석물 측정은 이미 존재하는 손상에 대하여 신장을 평가하기 위해 사용된다. 바람직한 샘플은 체액 샘플이다.
- [0084] 본 명세서에서 사용된 것과 같이 용어 "체액 샘플"은 환자 또는 이식 제공자와 같은 관심의 대상체의 진단, 예후, 분류 또는 평가의 목적을 위해 얻은 체액의 샘플을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 이러한 샘플은 진행중인 병상의 결과 또는 병상에 대한 치료 요법의 효과를 결정하기 위한 목적을 위해 얻을 수 있다. 바람직한 체액 샘플은 혈액, 혈청, 혈장, 뇌척수액, 소변, 타액, 가래, 및 흉막삼출액을 포함한다. 게다가, 당업자는 특정 체액 샘플을 하기 분류 또는 정제 절차, 예를 들면, 전체 혈액을 혈청 또는 혈장 구성 요소로 분리하는 것을 더욱 용이하게 분석할 것임을 이해할 것이다.
- [0085] 본 명세서에서 사용된 것과 같이 용어 "진단"은 당업자가 환자가 주어진 질환 또는 병상을 앓고 있는지 아닌지의 확률("가능성")을 평가 및/또는 결정할 수 있는 방법을 지칭한다. 본 발명의 경우에서, "진단"은 샘플을 얻고 분석된 대상체에 대한 급성 신장 손상 및 ARF의 진단(즉, 발생 또는 비발생)에 도달하기 위하여, 선택적으로 다른 임상적 특징과 함께 본 발명의 신장 손상 마커에 대한 분석, 가장 바람직하게는 면역분석의 결과를 사용하는 것을 포함한다. 그것은 이러한 진단이 "결정되는" 것이 진단이 100% 정확하다는 것을 암시하는 것을 의미하지 않는다. 많은 바이오마커가 다중 병상을 가리킨다. 당업자는 정보 공백에서 바이오마커 결과를 사용하지 않고, 오히려 시험 결과를 진단에 도달하기 위하여 다른 임상적 표시와 함께 사용한다. 그러므로, 사전 결정된 진단 역치의 하나의 양상에서 측정된 바이오마커 수준이 미리 결정된 진단 역치의 다른 양상에서 측정된 수준에 비해 대상체에서의 질환 발생의 더 큰 가능성을 가리킨다.
- [0086] 유사하게, 예후 위험은 주어진 진로 또는 결과가 일어날 확률("가능성")을 나타낸다. 차례로 이환률(예컨대, 악화 신장 기능, 장래의 ARF, 또는 사망)의 증가된 확률과 관련된 예후 지표의 수준에서의 수준 또는 변화는 환자에서 불리한 결과의 "증가된 가능성"을 가리키는 것으로서 지칭된다.
- [0087] 마커 분석
- [0088] 일반적으로, 면역분석은 관심 바이오마커를 함유하거나 함유하는 것으로 의심되는 샘플과 바이오마커에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체를 접촉시키는 단계를 포함한다. 그 후에 항체에 대한 샘플 중의 폴리펩티드의 결합에 의해 형성된 복합체의 존재 또는 양을 나타내는 신호가 생성된다. 따라서 신호는 샘플 중의 바이오마커의 존재 또는 양과 관련된다. 바이오마커의 검출 및 분석을 위한 다수의 방법 및 장치가 당업자에게 잘 알려져 있다. 예컨대, 전체 표, 도면, 및 특허청구범위를 포함하는 그 전체가 각각 참고로 본 명세서에 포함되는 미국 특허 제6,143,576호; 제6,113,855호; 제6,019,944호; 제5,985,579호; 제5,947,124호; 제5,939,272호; 제5,922,615호; 제5,885,527호; 제5,851,776호; 제5,824,799호; 제5,679,526호; 제5,525,524호; 및 제5,480,792호, 및 문헌[The Immunoassay Handbook, David Wild, ed. Stockton Press, New York, 1994]을 참조한다.
- [0089] 당업계에서 알려진 분석 장치 및 방법은 관심 바이오마커의 존재 또는 양과 관련된 신호를 생성하기 위하여, 다양한 샌드위치, 경쟁적, 또는 비-경쟁적 분석 형식에서 표지된 분자를 사용할 수 있다. 또한, 적당한 분석 형식은 크로마토그래피, 질량 분석기, 및 단백질 "블롯팅" 방법을 포함한다. 추가적으로, 바이오센서 및 광학적 면역분석과 같은, 특정 방법 및 장치는 표지된 분자를 필요로 하지 않고 분석물의 존재 또는 양을 결정하기 위하여 사용될 수 있다. 예컨대, 모든 표, 도면, 및 특허청구범위를 포함하는 전체가 각각 참고로 본 명세서에 포함되는 미국 특허 제5,631,171호; 및 제5,955,377호를 참조한다. 또한, 당업자는 베크만(Beckman) ACCESS(등록상표), 애보트(Abbott) AXSYM(등록상표), 로슈(Roche) ELECSYS(등록상표), 데이드 베흐링(Dade Behring) STRATUS(등록상표) 시스템을 포함하지만 이에 제한되지 않는 로봇식 기계가 면역분석을 수행하는 능력이 있는 면역분석 분석기 중 하나임을 인식한다. 하지만 임의의 적당한 면역분석, 예를 들면, 효소-결합 면역분석(enzyme-linked immunoassay: ELISA), 방사선동위원소 면역분석(radioimmunoassay: RIA), 경쟁적 결합 분석 등이 사용될 수 있다.
- [0090] 항체 또는 다른 폴리펩티드가 분석에서 사용하기 위해 다양한 고체 지지체 위에 고정될 수 있다. 특이적 결합 구성을 고정화시키기 위해 사용될 수 있는 고체상은 고체상 결합 분석에서 고체상으로서 개발 및/또는 사용된 것들을 포함한다. 적당한 고체상의 예시는 맴브레인 필터, 셀룰로오스-기반 종이, 비드(종합체, 라텍스 및 상자 성 입자를 포함함), 유리, 실리콘 웨이퍼, 마이크로입자, 나노입자, TentaGel, AgroGel, PEGA 젤, SPOCC 젤, 및 다중-웰 플레이트를 포함한다. 분석 스트립은 고체 지지체 위의 어레이에 항체 또는 다수의 항체를 코팅하는 것에 의해 제조될 수 있다. 그 다음으로 이 스트립을 시험 샘플에 담근 후 착색된 점과 같은 측정가능한 신호를

생성하기 위한 세척 및 검출 단계를 통해 빠르게 처리될 수 있다. 항체 또는 다른 폴리펩티드는 분석 장치 표면에 직접적으로 접합시키는 것에 의해서 또는 간접 결합에 의해서 중 어느 하나로 분석 장치의 특이적 구역에 결합될 수 있다. 후자의 예시에서, 항체 또는 다른 폴리펩티드는 입자 또는 다른 고체 지지체에 고정되고, 고체 지지체는 장치 표면에 고정될 수 있다.

[0091] 생물학적 분석은 검출 방법이 필요한데, 결과의 정량화를 위한 가장 일반적인 방법 중 하나는 연구할 생물학적 시스템에서의 구성요소 중 하나에 대하여 친화성을 갖는 단백질 또는 핵산에 검출가능한 표지를 접합시키는 것이다. 검출가능한 표지는 그들 자체가 검출가능한 문자(예컨대, 형광 부분, 전기화학적 표지, 금속 키레이트 등)를 포함할 수 있을 뿐만 아니라 검출가능한 반응 생성물의 생성(예컨대, 양고추냉이 폐록시다아제, 알칼리성 포스파타제 등과 같은 효소)에 의해 또는 그 자체가 검출가능할 수 있는 특이적 결합 문자(예컨대, 비오틴, 디곡시제닌, 말토오스, 올리고히스티딘, 2,4-다이나이트로벤젠, 폐닐 비산염, ssDNA, dsDNA 등)에 의해 간접적으로 검출될 수 있는 문자를 포함할 수 있다.

[0092] 고체상 및 검출가능한 표지 접합체의 제조는 종종 화학적 교차-링커의 사용을 포함한다. 교차-결합 시약은 적어도 두 개의 반응성 기를 함유하고, 일반적으로 동종기능성 교차-링커(동일한 반응성 기를 함유함) 및 이종기능성 교차-링커(동일하지 않은 반응성 기를 함유함)로 나뉜다. 아민, 설프하이드릴기를 통해 결합되거나 비 특이적으로 반응하는 동종 이중기능성 교차-링커는 많은 상업적 공급원으로부터 사용가능하다. 말레이미드, 알킬 및 아릴 할로겐화물, 알파-할로아실 및 피리딜 이황화물을 티올 반응성 기이다. 말레이미드, 알킬 및 아릴 할로겐화물, 및 알파-할로아실은 설프하이드릴과 반응하여 티올 에터 결합을 형성하는 한편, 피리딜 이황화물은 설프하이드릴과 반응하여, 혼합된 이황화물을 생성한다. 피리딜 이황화물 생성물은 절단가능하다. 이미도에스터는 또한 단백질-단백질 교차-결합에 매우 유용하다. 각각 성공적인 접합을 위하여 상이한 속성을 조합하는 다양한 이종 이중기능성 교차-링커가 상업적으로 입수할 수 있다.

[0093] 특정 양상에서, 본 발명은 기술된 신장 손상 마커의 분석을 위한 키트를 제공한다. 키트는 신장 손상 마커에 대한 적어도 하나의 항체를 포함하는 적어도 하나의 시험 샘플의 분석을 위한 시약을 포함한다. 또한, 키트는 본 명세서에서 기술한 상호관련의 하나 이상의 진단 및/또는 예후 상호관련을 수행하기 위한 장치 및 지침서를 포함할 수 있다. 바람직한 키트는 분석물에 대하여 샌드위치 분석을 수행하기 위한 항체 쌍, 또는 경쟁적 분석을 수행하기 위한 표지된 종을 포함할 것이다. 바람직하게는, 항체 쌍은 고체상에 접합된 제1 항체 및 검출가능한 표지에 접합된 제2 항체를 포함하고, 각각의 제1 및 제2 항체는 신장 손상 마커에 결합한다. 가장 바람직하게는 각각의 항체는 모노클로널 항체이다. 키트의 사용 및 상호관련의 수행을 위한 지침서는 그것을 제조하거나, 수송하거나, 판매하거나, 사용하는 동안의 임의의 시간에서, 키트에 부착되거나 달리 수반되는 임의의 문자로 쓰거나 기록된 재료를 지칭하는 라벨의 형태에 있을 수 있다. 예를 들면, 용어 라벨은 광고 전단 및 브로셔, 포장재료, 지침서, 오디오 또는 비디오 카세트, 컴퓨터 디스크뿐만 아니라 키트에 직접적으로 찍어낸 문서를 포함한다.

항체

[0095] 본 명세서에서 사용된 것과 같이 용어 "항체"는 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있는 면역글로불린 유전자 또는 면역글로불린 유전자들, 또는 이들의 단편으로부터 유도되거나, 이들을 본떠서 만들었거나, 이들에 의해 실질적으로 암호화되는 웨티드 또는 폴리펩티드를 지칭한다. 예컨대, 문헌[Fundamental Immunology, 3rd Edition, W. E. Paul, ed., Raven Press, N.Y.(1993)]; 문헌[Wilson(1994; J. Immunol. Methods 175:267-273]; 문헌[Yarmush(1992) J. Biochem. Biophys. Methods 25:85-97]을 참조한다. 용어 항체는 항원-결합 부분, 즉, (i) Fab 단편, VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 구성되는 1가 단편; (ii) F(ab')₂ 단편, 헌지 영역에서 이황화 결합에 의해 연결된 두 개의 Fab 단편으로 이루어진 2가 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암(arm)의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편, (v) VH 도메인으로 구성되는 dAb 단편(문헌[Ward et al.,(1989) Nature 341:544-546]); 및 (vi) 분리된 상보성 결정 영역(complementarity determining region: CDR)을 포함하는 항원에 결합하기 위는 능력을 보유하는 "항원 결합 부위"(예컨대, 단편, 하위서열, 상보성 결정 영역(CDR))를 포함한다. 단체 항체는 또한 용어 "항체"에 참고로 포함된다.

[0096] 본 명세서에서 기술한 면역분석에서 사용된 항체는 바람직하게는 본 발명의 신장 손상 마커에 특이적으로 결합한다. 용어 "특이적으로 결합하는"은 앞에서 언급한 것과 같이, 항체가 결합하는 에피토프(들)를 나타내는 임의의 폴리펩티드에 항체가 결합하기 때문에, 항체가 그것의 의도된 표적에 배타적으로 결합하는 것을 가리키도록 의도하지 않는다. 오히려, 항체는 그것의 의도된 표적에 대한 그것의 친화도가 적절한 에피토프(들)를 나타내지 않는 비-표적 분자에 대한 그것의 친화성에 비하여 약 5-배 더 클 때 "특이적으로 결합한다". 바람직하게는 항

체의 친화성은 비-표적 분자에 대한 그것의 친화성보다 표적 분자에 대하여 적어도 약 5배, 바람직하게는 10배, 더욱 바람직하게는 25-배, 더더욱 바람직하게는 50-배, 가장 바람직하게는 100-배 이상 크다. 바람직한 실시형태에서, 바람직한 항체는 적어도 약 $10^7 M^{-1}$, 바람직하게는 약 $10^8 M^{-1}$ 내지 약 $10^9 M^{-1}$, 약 $10^9 M^{-1}$ 내지 약 $10^{10} M^{-1}$, 또는 약 $10^{10} M^{-1}$ 내지 약 $10^{12} M^{-1}$ 의 친화성으로 결합한다.

[0097] 친화성은 $K_d = k_{off}/k_{on}$ (k_{off} 는 해리 속도 상수, k_{on} 은 결합 속도 상수 및 K_d 는 평형 상수)로서 계산된다. 친화성은 다양한 농도(c)에서 표지된 리간드의 결합된 분획(r)을 측정하는 것에 의해 평형상태에서 결정될 수 있다. 데이터는 스캐차드 식을 사용하여 그래프화할 수 있다: $r/c = K(n-r)$: r =결합한 리간드의 몰수/평형상태에서 수용체의 몰수; c =평형상태에의 자유 리간드 농도; K =평형상태 회합 상수; 및 n =수용체 분자 당 리간드 결합 부위의 수. 그래프 분석에 의해, r/c 는 Y축에 플롯팅하고, r 은 X축에 플롯팅함으로써 스캐차드 플롯을 생성한다. 스캐차드 분석에 의한 항체 친화성 측정은 당업계에서 잘 알려져 있다. 예컨대, 문헌[van Erp et al., *J. Immunoassay* 12: 425-43, 1991]; 문헌[Nelson and Griswold, *Comput. Methods Programs Biomed.* 27: 65-8, 1988]을 참조한다.

[0098] 용어 "에피토프"는 항체에 대하여 특이적으로 결합할 수 있는 항원 결정인자를 지칭한다. 에피토프는 일반적으로 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자의 화학적으로 활성인 표면 기들로 이루어지고, 특이적인 3차원 구조의 특징뿐만 아니라 특이적 전하 특징을 갖는다. 입체구조적 및 비-입체구조적 에피토프는 전자에 대해서는 결합하지만, 후자에 대해서는 변성 용매의 존재 하에서 소실되는 것으로 구별된다.

[0099] 다수의 공개문헌들이 선택된 분석물로의 결합에 대해 폴리펩티드의 라이브러리를 생성 미 스크리닝하기 위한 파지 디스플레이 기술의 사용을 논의한다. 예컨대, 문헌[Cwirla et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 6378-82, 1990]; 문헌[Devlin et al., *Science* 249, 404-6, 1990]; 및 문헌[Scott and Smith, *Science* 249, 386-88, 1990]; 및 라드너(Ladner) 등의 미국 특허 제5,571,698호를 참조한다. 파지 디스플레이 방법의 기본 개념은 스크리닝할 폴리펩티드를 암호화하는 DNA 및 폴리펩티드 사이의 물리적 회합의 성립이다. 이 물리적 회합은 폴리펩티드를 암호화하는 파지 계놈을 둘러싸는 캡시드의 일부로서 폴리펩티드를 나타내는 파지 입자에 의해 제공된다. 폴리펩티드 및 그들의 유전적 물질 사이의 물리적 회합의 성립은 상이한 폴리펩티드를 갖는 매우 많은 수의 파지의 동시 집단 스크리닝을 허용한다. 표적에 대한 친화성을 갖는 폴리펩티드를 나타내는 파지는 표적에 결합하고, 이들 파지는 표적에 대한 친화성 스크리닝에 의해 놓축된다. 이들 파지로부터 나타내어진 폴리펩티드의 아이덴티티(identity)는 그들 각각의 계놈으로부터 결정될 수 있다. 이들 방법을 사용하여 원하는 표적에 대한 결합 친화성을 갖는 것으로 확인된 폴리펩티드는 이후 통상적인 수단에 의해 대량으로 합성될 수 있다. 예컨대, 모든 표, 도면, 및 특허청구범위를 포함하는 전체가 본 명세서에 참고로 포함되는 미국 특허 제6,057,098호를 참고한다.

[0100] 이들 방법에 의해 생성된 항체는 이후 정제된 관심 폴리펩티드를 사용한 친화성 및 특이성에 대한 첫 번째 스크리닝에 의해 선택될 수 있고, 필요에 따라, 결합으로부터 배제되고자 하는 폴리펩티드를 사용한 항체의 친화성 및 특이성에 대한 결과와 비교한다. 스크리닝 절차는 마이크로타이터 플레이트의 개별 웰에서의 정제된 폴리펩티드의 고정화를 포함할 수 있다. 유력한 항체 또는 항체의 그룹을 함유하는 용액을 이후 각각의 마이크로타이터 웰에 두고, 약 30분 내지 2시간 동안 인큐베이션한다. 마이크로타이터 웰을 이후 세척하고, 표지된 2차 항체(예를 들면, 생성된 항체가 마우스 항체일 때, 알칼리성 포스파타제에 접합된 항-마우스 항체)를 웰에 첨가하고, 약 30분 동안 인큐베이션시킨 뒤 세척한다. 웰에 기질을 첨가하면, 고정된 폴리펩티드(들)에 대한 항체가 존재하는 곳에서 변색 반응이 나타날 것이다.

[0101] 그 다음, 그렇게 확인된 항체는 선택된 분석 설계에서 친화성 및 특이성에 대하여 추가로 분석할 수 있다. 표적 단백질에 대한 면역 분석의 개발에서, 정제된 표적 단백질은 선택된 항체를 사용한 면역분석의 감수성 및 특이성을 평가하기 위한 표준으로 작용한다. 다양한 항체의 결합 친화성이 상이할 수 있기 때문에; 특정 항체 쌍(예컨대, 샌드위치 분석에서)은 서로 입체적으로 간섭할 수 있는 등이고, 항체의 분석 성능은 항체의 절대 친화성 및 특이성보다 더욱 중요한 척도일 수 있다.

0102] 분석 상호관련

[0103] 바이오마커의 사용에 대한 언급에서 본 명세서에서 사용된 것과 같이 용어 "상호관련시키는"은 주어진 병상을 앓고 있는 것으로 알려져 있거나 주어진 병상의 위험이 있는 것으로 알려진 인간에서; 또는 주어진 병상이 없는 것으로 알려져 있는 인간에서 그것의 존재 또는 양에 대하여 환자에서의 바이오마커의 존재 또는 양을 비교하는 것을 지칭한다. 종종, 이것은 질환의 발생 또는 비발생 또는 일부 장래의 결과의 가능성성을 가리키도록 선택된,

사전 결정된 역치에 대한 바이오마커 농도의 형태로 분석 결과를 비교하는 것의 형태를 취한다.

[0104] 진단 역치의 선택은 다른 것들 중에서, 질환의 확률의 고려, 상이한 시험 역치에서의 참 및 거짓 진단의 분포, 및 진단에 기초한 치료(또는 치료에 대한 실패)의 결과의 추정을 포함한다. 예를 들면, 효능이 높고, 낮은 위험 수준을 갖는 특이적 치료를 실행하는 것을 고려할 때, 임상의가 상당한 진단 불확실성을 수용할 수 있기 때문에 약간의 시험이 필요하다. 다른 한편, 치료 옵션이 딜 효과적이고 더 위험한 상황에서, 임상의는 종종 더 높은 정도의 진단 확실성을 요구한다. 그러므로 진단 역치의 선택에서 비용/이익 분석이 포함된다.

[0105] 적당한 역치는 다양한 방법으로 결정될 수 있다. 예를 들면, 심장 트로포닌을 사용하여 급성 심근 경색의 진단을 위해 권고된 하나의 진단 역치는 정상 집단에서 보인 농도의 97.5번째 백분위수이다. 다른 방법은 이전의 "기준선" 결과가 바이오마커 수준에서 일시적인 변화에 대하여 모니터링하기 위해 사용되는 경우, 동일한 환자로부터의 일련의 샘플을 관찰하는 것일 수 있다.

[0106] 또한 집단 연구를 결정 역치를 선택하기 위해 사용할 수 있다. 수신기 작동 특성(Reciever Operating Characteristic: "ROC")은 레이더 이미지의 분석을 위해 제2차 세계대전 동안 개발된 신호 검출 이론의 분야로부터 발생되었고, ROC 분석은 종종 "질환에 걸리지 않은" 하위집단으로부터 "질환에 걸린" 하위집단을 가장 잘 구분할 수 있는 역치를 선택하는데 사용된다. 이 경우에서 위양성(false positive)은 인간이 양성으로 시험되었지만 실제로 질환을 가지고 있지 않았을 때 일어난다. 다른 한편, 위음성은 인간이 그들이 건강한 것을 의미하는 음성으로 시험되었지만, 그들이 실제로 질환을 가지고 있을 때 일어난다. ROC 곡선을 그리기 위하여, 진양성률(true positive rate: TPR) 및 위양성률(false positive rate: FPR)이 결정 역치가 계속해서 변하는 것으로서 결정된다. TPR은 감수성과 동등하고, FPR은 1-특이성과 동등하기 때문에, ROC 그래프는 때때로 감수성 대(1-특이성) 플롯으로 불린다. 완벽한 시험은 1.0의 ROC 곡선 하 면적을 가질 것이고; 무작위 시험은 0.5의 면적을 가질 것이다. 역치는 특이성 및 감수성의 허용가능한 수준을 제공하도록 선택된다.

[0107] 이 문맥에서, "질환에 걸린"은 하나의 특징(질환 또는 병상의 존재 또는 일부 결과의 발생)을 가지고 있는 집단을 지칭하는 것을 의미하고, "질환에 걸리지 않은"은 특징이 없는 집단을 지칭하는 것을 의미한다. 단일 결정 역치가 이러한 방법 중 가장 단순한 적용이지만, 다중 결정 역치가 사용될 수도 있다. 예를 들면, 첫 번째 역치 미만에서, 질환의 부재는 상대적으로 높은 신뢰도로 지정될 수 있고, 두 번째 역치 초과에서, 질환의 존재는 또한 상대적으로 높은 신뢰도로 지정될 수 있다. 2개의 역치 사이는 불확실한 것으로 간주될 수 있다. 이것은 오직 자연계에서 전형적인 것을 의미한다.

[0108] 역치 비교에 더하여, 분석 결과를 환자 분류(질환의 발생 또는 비발생, 결과의 가능성 등)에 상호관련시키기 위한 다른 방법은 의사결정수, 규칙 세트, 베이지안 방법, 및 신경망 방법을 포함한다. 이들 방법은 대상체가 복수의 분류로부터의 한 분류에 속하는 정도를 나타내는 확률값을 생성할 수 있다.

[0109] 시험 정확도의 척도는 문헌[Fischer et al., *Intensive Care Med.* 29: 1043-51, 2003]에서 기술된 것과 같이 얻을 수 있고, 주어진 바이오마커의 효율성을 결정하기 위해 사용된다. 이들 척도는 감수성 및 특이성, 예측값, 우도비, 진단 오즈비, 및 ROC 곡선 영역을 포함한다. ROC 플롯의 곡선 하 면적(area under the curve: "AUC")은 분류자가 무작위로 선택된 음성 예보다 더 높게, 무작위로 선택된 양성 예를 평가할 확률과 같다. ROC 곡선 하 면적은 그룹이 연속적 데이터의 것일 때 고려되는 두 가지 그룹에서 얻은 점수 사이의 중앙값 차이에 대한 시험인 맨-휘트니 U 검정 또는 윌콕슨 순위 검정과 등가인 것으로 생각될 수 있다.

[0110] 앞에서 논의한 것과 같이, 적당한 검정은 이들 다양한 척도에서 하기의 결과 중 하나 이상을 나타낼 수 있다: 0.2 초과, 바람직하게는 0.3 초과, 더욱 바람직하게는 0.4 초과, 더욱 바람직하게는 적어도 0.5 초과, 더욱 바람직하게는 0.6, 더욱 바람직하게는 0.7 초과, 더욱 바람직하게는 0.8 초과, 더욱 바람직하게는 0.9 초과, 가장 바람직하게는 0.95 초과의 상응하는 감수성과 함께 0.5 초과, 바람직하게는 적어도 0.6, 더욱 바람직하게는 적어도 0.7, 더욱 바람직하게는 적어도 0.8, 더욱 바람직하게는 적어도 0.9, 가장 바람직하게는 적어도 0.95의 특이성; 0.2 초과, 바람직하게는 0.3 초과, 더욱 바람직하게는 0.4 초과, 더욱 바람직하게는 적어도 0.5, 더욱 바람직하게는 0.6, 더욱 바람직하게는 0.7 초과, 더욱 바람직하게는 0.8 초과, 더욱 바람직하게는 0.9 초과, 가장 바람직하게는 0.95 초과의 상응하는 특이성과 함께 0.5 초과, 바람직하게는 적어도 0.6, 더욱 바람직하게는 적어도 0.7, 더욱 바람직하게는 적어도 0.8, 더욱 바람직하게는 적어도 0.9, 가장 바람직하게는 적어도 0.95의 감수성; 적어도 75%의 특이성과 조합된 적어도 75%의 감수성; 0.5 초과, 바람직하게는 적어도 0.6, 더욱 바람직하게는 0.7, 더욱 바람직하게는 적어도 0.8, 더욱 바람직하게는 적어도 0.9, 가장 바람직하게는 적어도 0.95의 ROC 곡선 영역; 1과 상이한, 바람직하게는 적어도 약 2 이상 또는 약 0.5 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 3 이상 또는 약 0.33 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 4 이상 또는 약 0.25 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 5 이상 또는 약 0.2 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 6 이상 또는 약 0.17 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 7 이상 또는 약 0.14 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 8 이상 또는 약 0.125 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 9 이상 또는 약 0.11 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 10 이상 또는 약 0.1 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 11 이상 또는 약 0.09 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 12 이상 또는 약 0.085 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 13 이상 또는 약 0.08 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 14 이상 또는 약 0.075 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 15 이상 또는 약 0.07 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 16 이상 또는 약 0.065 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 17 이상 또는 약 0.06 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 18 이상 또는 약 0.055 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 19 이상 또는 약 0.05 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 20 이상 또는 약 0.045 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 21 이상 또는 약 0.04 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 22 이상 또는 약 0.035 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 23 이상 또는 약 0.03 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 24 이상 또는 약 0.025 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 25 이상 또는 약 0.02 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 26 이상 또는 약 0.015 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 27 이상 또는 약 0.01 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 28 이상 또는 약 0.005 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 29 이상 또는 약 0.0025 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 30 이상 또는 약 0.001 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 31 이상 또는 약 0.0005 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 32 이상 또는 약 0.00025 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 33 이상 또는 약 0.0001 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 34 이상 또는 약 5e-05 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 35 이상 또는 약 2.5e-05 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 36 이상 또는 약 1.25e-05 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 37 이상 또는 약 6.25e-06 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 38 이상 또는 약 3.125e-06 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 39 이상 또는 약 1.5625e-06 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 40 이상 또는 약 7.8125e-07 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 41 이상 또는 약 3.90625e-07 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 42 이상 또는 약 1.953125e-07 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 43 이상 또는 약 9.765625e-08 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 44 이상 또는 약 4.8828125e-08 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 45 이상 또는 약 2.44140625e-08 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 46 이상 또는 약 1.220703125e-08 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 47 이상 또는 약 6.103515625e-09 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 48 이상 또는 약 3.0517578125e-09 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 49 이상 또는 약 1.52587890625e-09 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 50 이상 또는 약 7.62939453125e-10 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 51 이상 또는 약 3.814697265625e-10 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 52 이상 또는 약 1.9073486328125e-10 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 53 이상 또는 약 9.5367431640625e-11 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 54 이상 또는 약 4.76837158203125e-11 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 55 이상 또는 약 2.384185791015625e-11 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 56 이상 또는 약 1.1920928955078125e-11 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 57 이상 또는 약 5.9604644775390625e-12 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 58 이상 또는 약 2.980232238769531e-12 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 59 이상 또는 약 1.4901161193847655e-12 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 60 이상 또는 약 7.450580596923828e-13 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 61 이상 또는 약 3.725290298461914e-13 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 62 이상 또는 약 1.862645149230957e-13 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 63 이상 또는 약 9.313225746154785e-14 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 64 이상 또는 약 4.656612873077393e-14 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 65 이상 또는 약 2.328306436538696e-14 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 66 이상 또는 약 1.164153218269348e-14 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 67 이상 또는 약 5.82076609134674e-15 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 68 이상 또는 약 2.91038304567337e-15 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 69 이상 또는 약 1.455191522836685e-15 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 70 이상 또는 약 7.275957614183425e-16 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 71 이상 또는 약 3.637978807091713e-16 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 72 이상 또는 약 1.818989403545856e-16 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 73 이상 또는 약 9.09494701772928e-17 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 74 이상 또는 약 4.54747350886464e-17 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 75 이상 또는 약 2.27373675443232e-17 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 76 이상 또는 약 1.13686837721616e-17 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 77 이상 또는 약 5.6843418860808e-18 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 78 이상 또는 약 2.8421709430404e-18 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 79 이상 또는 약 1.4210854715202e-18 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 80 이상 또는 약 7.105427357601e-19 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 81 이상 또는 약 3.5527136788005e-19 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 82 이상 또는 약 1.77635683940025e-19 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 83 이상 또는 약 8.88178419700125e-20 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 84 이상 또는 약 4.440892098500625e-20 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 85 이상 또는 약 2.2204460492503125e-20 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 86 이상 또는 약 1.11022302462515625e-20 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 87 이상 또는 약 5.551115123125781e-21 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 88 이상 또는 약 2.775557561562891e-21 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 89 이상 또는 약 1.3877787807814455e-21 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 90 이상 또는 약 6.938893903907228e-22 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 91 이상 또는 약 3.469446951953614e-22 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 92 이상 또는 약 1.734723475976807e-22 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 93 이상 또는 약 8.673617379884035e-23 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 94 이상 또는 약 4.336808689942018e-23 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 95 이상 또는 약 2.168404344971009e-23 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 96 이상 또는 약 1.0842021724855045e-23 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 97 이상 또는 약 5.421010862427522e-24 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 98 이상 또는 약 2.710505431213761e-24 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 99 이상 또는 약 1.3552527156068805e-24 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 100 이상 또는 약 6.776263578034402e-25 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 101 이상 또는 약 3.388131789017201e-25 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 102 이상 또는 약 1.6940658945086005e-25 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 103 이상 또는 약 8.470329472543002e-26 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 104 이상 또는 약 4.235164736271501e-26 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 105 이상 또는 약 2.1175823681357505e-26 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 106 이상 또는 약 1.0587911840678752e-26 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 107 이상 또는 약 5.293955920339376e-27 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 108 이상 또는 약 2.646977960169688e-27 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 109 이상 또는 약 1.323488980084844e-27 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 110 이상 또는 약 6.61744490042422e-28 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 111 이상 또는 약 3.30872245021211e-28 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 112 이상 또는 약 1.654361225106055e-28 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 113 이상 또는 약 8.271806125530275e-29 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 114 이상 또는 약 4.135903062765138e-29 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 115 이상 또는 약 2.067951531382569e-29 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 116 이상 또는 약 1.0339757656912845e-29 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 117 이상 또는 약 5.169878828456422e-30 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 118 이상 또는 약 2.584939414228211e-30 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 119 이상 또는 약 1.2924697071141055e-30 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 120 이상 또는 약 6.462348535570525e-31 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 121 이상 또는 약 3.2311742677852625e-31 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 122 이상 또는 약 1.615587133892631e-31 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 123 이상 또는 약 8.077935669463155e-32 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 124 이상 또는 약 4.038967834731577e-32 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 125 이상 또는 약 2.0194839173657885e-32 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 126 이상 또는 약 1.0097419586828942e-32 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 127 이상 또는 약 5.048709793414471e-33 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 128 이상 또는 약 2.5243548967072355e-33 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 129 이상 또는 약 1.2621774483536175e-33 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 130 이상 또는 약 6.310887241768087e-34 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 131 이상 또는 약 3.1554436208840435e-34 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 132 이상 또는 약 1.5777218104420218e-34 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 133 이상 또는 약 7.888609052210109e-35 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 134 이상 또는 약 3.9443045261050545e-35 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 135 이상 또는 약 1.9721522630525275e-35 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 136 이상 또는 약 9.860761315262638e-36 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 137 이상 또는 약 4.930380657631319e-36 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 138 이상 또는 약 2.4651903288156595e-36 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 139 이상 또는 약 1.2325951644078298e-36 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 140 이상 또는 약 6.162975822039149e-37 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 141 이상 또는 약 3.0814879110195745e-37 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 142 이상 또는 약 1.5407439555097872e-37 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 143 이상 또는 약 7.703719777548936e-38 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 144 이상 또는 약 3.851859888774468e-38 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 145 이상 또는 약 1.925929944387234e-38 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 146 이상 또는 약 9.62964972193617e-39 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 147 이상 또는 약 4.814824860968085e-39 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 148 이상 또는 약 2.4074124304840425e-39 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 149 이상 또는 약 1.2037062152420212e-39 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 150 이상 또는 약 6.018531076210106e-40 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 151 이상 또는 약 3.009265538105053e-40 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 152 이상 또는 약 1.5046327690525265e-40 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 153 이상 또는 약 7.523163845251632e-41 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 154 이상 또는 약 3.761581922625816e-41 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 155 이상 또는 약 1.880790961312908e-41 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 156 이상 또는 약 9.40395480656454e-42 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 157 이상 또는 약 4.70197740328227e-42 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 158 이상 또는 약 2.350988701641135e-42 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 159 이상 또는 약 1.1754943508205675e-42 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 160 이상 또는 약 5.877471754102838e-43 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 161 이상 또는 약 2.938735877051419e-43 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 162 이상 또는 약 1.4693679385257095e-43 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 163 이상 또는 약 7.346839692628547e-44 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 164 이상 또는 약 3.673419846314274e-44 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 165 이상 또는 약 1.836709923157137e-44 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 166 이상 또는 약 9.183549615785685e-45 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 167 이상 또는 약 4.591774807892843e-45 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 168 이상 또는 약 2.2958874039464215e-45 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 169 이상 또는 약 1.1479437019732108e-45 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 170 이상 또는 약 5.739718509866054e-46 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 171 이상 또는 약 2.869859254933027e-46 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 172 이상 또는 약 1.4349296274665135e-46 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 173 이상 또는 약 7.174648137332567e-47 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 174 이상 또는 약 3.5873240686662835e-47 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 175 이상 또는 약 1.7936620343331415e-47 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 176 이상 또는 약 8.968310171665707e-48 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 177 이상 또는 약 4.4841550858328535e-48 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 178 이상 또는 약 2.2420775429164265e-48 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 179 이상 또는 약 1.1210387714582132e-48 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 180 이상 또는 약 5.605193857291066e-49 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 181 이상 또는 약 2.802596928645533e-49 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 182 이상 또는 약 1.4012984643227665e-49 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 183 이상 또는 약 7.006492321613832e-50 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 184 이상 또는 약 3.503246160806916e-50 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 185 이상 또는 약 1.751623080403458e-50 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 186 이상 또는 약 8.75811540200729e-51 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 187 이상 또는 약 4.379057701003645e-51 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 188 이상 또는 약 2.1895288505018225e-51 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 189 이상 또는 약 1.0947644252509115e-51 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 190 이상 또는 약 5.473822126254558e-52 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 191 이상 또는 약 2.736911063127279e-52 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 192 이상 또는 약 1.36845553156364e-52 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 193 이상 또는 약 6.8422776578182e-53 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 194 이상 또는 약 3.4211388289091e-53 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 195 이상 또는 약 1.71056941445455e-53 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 196 이상 또는 약 8.55284707227275e-54 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 197 이상 또는 약 4.276423536136375e-54 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 198 이상 또는 약 2.1382117680681875e-54 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 199 이상 또는 약 1.0691058840340938e-54 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 200 이상 또는 약 5.345529420170469e-55 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 201 이상 또는 약 2.6727647100852345e-55 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 202 이상 또는 약 1.3363823550426175e-55 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 203 이상 또는 약 6.681911775213087e-56 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 204 이상 또는 약 3.3409558876065435e-56 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 205 이상 또는 약 1.6704779438032718e-56 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 206 이상 또는 약 8.352389719016359e-57 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 207 이상 또는 약 4.176194859508179e-57 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 208 이상 또는 약 2.0880974297540895e-57 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 209 이상 또는 약 1.0440487148770448e-57 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 210 이상 또는 약 5.220243574385224e-58 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 211 이상 또는 약 2.610121787192612e-58 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 212 이상 또는 약 1.305060893596306e-58 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 213 이상 또는 약 6.52530446798153e-59 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 214 이상 또는 약 3.262652233990765e-59 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 215 이상 또는 약 1.6313261179953825e-59 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 216 이상 또는 약 8.156630589976912e-60 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 217 이상 또는 약 4.078315294988456e-60 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 218 이상 또는 약 2.039157647494228e-60 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 219 이상 또는 약 1.019578823747114e-60 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 220 이상 또는 약 5.09789411873557e-61 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 221 이상 또는 약 2.548947059367785e-61 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 222 이상 또는 약 1.2744735296838925e-61 이하, 더욱 바람직하게는 적어도 약 223 이상 또는 약 6.372367648419462e-62 이하, 더욱 바람직하게는 적

더욱 바람직하게는 적어도 약 5 이상 또는 약 0.2 이하, 가장 바람직하게는 적어도 약 10 이상 또는 약 0.1 이하의 오즈비; 1 초파, 적어도 2, 더욱 바람직하게는 적어도 3, 더욱 바람직하게는 적어도 5, 가장 바람직하게는 적어도 10의 양성 우도비(감수성/(1-특이성)으로서 계산됨); 및/또는 1 미만, 0.5 이하, 더욱 바람직하게는 0.3 이하, 가장 바람직하게는 0.1 이하의 음성 우도비((1-감수성)/특이성으로서 계산됨).

[0111]

추가적 임상적 표시는 본 발명의 신장 손상 마커 분석 결과와 조합될 수 있다. 이들은 신장 상태와 관련된 다른 바이오마커를 포함한다. 예시는 하기, 일반적 바이오마커 명칭, 그 뒤의 바이오마커 또는 그것의 모체에 대한 스위스-프로트 엔트리 번호를 포함한다: 액틴(P68133); 아데노신 데아미나제 결합 단백질(DPP4, P27487); 알파-1-산 당단백질 1(P02763); 알파-1-마이크로글로불린(P02760); 알부민(P02768); 안지오텐시노케나제(레닌, P00797); 아넥신 A2(P07355); 베타-글루쿠로니다제(P08236); B-2-마이크로글로불린(P61679); 베타-갈락토시다제(P16278); BMP-7(P18075); 뇌 나트륨이뇨 펩티드(proBNP, BNP-32, NTproBNP; P16860); 칼슘-결합 단백질 베타(S100-베타, P04271); 탄산탈수효소(Q16790); 카제인 키나제 2(P68400); 카테린-3(P07858); 세룰로플라스민(P00450); 클러스테린(P10909); 보체 C3(P01024); 시스테인-풍부 단백질(CYR61, 000622); 사이토크롬 C(P99999); 상피 성장 인자(EGF, P01133); 엔도텔린-1(P05305); 엑소좀 폐투인-A(P02765); 지방산-결합 단백질, 심장(FABP3, P05413); 지방산-결합 단백질, 간(P07148); 폐리틴(경쇄, P02793; 중쇄 P02794); 프록토오스-1,6-바이포스파타제(P09467); GRO-알파(CXCL1, P09341); 성장 호르몬(P01241); 간세포 성장 인자(P14210); 인슐린-유사 성장 인자 I(P01343); 면역글로불린 G; 면역글로불린 경쇄(카파 및 람다); 인터페론 감마(P01308); 라이소자임(P61626); 인터류킨-1알파(P01583); 인터류킨-2(P60568); 인터류킨-4(P60568); 인터류킨-9(P15248); 인터류킨-12p40(P29460); 인터류킨-13(P35225); 인터류킨-16(Q14005); L1 세포 부착 분자(P32004); 락테이트 데하이드로게나제(P00338); 류신 아미노펩티다제(P28838); 메프린 A-알파 서브유닛(Q16819); 메프린 A-베타 서브유닛(Q16820); 미드카인(P21741); MIP2-알파(CXCL2, P19875); MMP-2(P08253); MMP-9(P14780); 네트린-1(095631); 중성 엔도펩티다제(P08473); 오스테오픈틴(P10451); 신장 유두 항원 1(RPA1); 신장 유두 항원 2(RPA2); 레티놀 결합 단백질(P09455); 리보뉴클레아제; S100 칼슘-결합 단백질 A6(P06703); 혈청 아밀로이드 P 성분(P02743); 나트륨/수소 교환 아이소형(NHE3, P48764); 스퍼미딘/스퍼민 N1-아세틸트랜스페라제(P21673); TGF-베타1(P01137); 트랜스페린(P02787); 트레포일 인자 3(TFF3, Q07654); 톨-유사 단백질 4(000206); 전체 단백질; 세뇨간질성 신장염 항원(Q9UJW2); 유로모듈린(탐-호스풀 단백질, P07911).

[0112]

위험도 평가의 목적을 위해, 아디포넥틴(Q15848); 알칼리성 포스파타제(P05186); 아미노펩티다제 N(P15144); 칼빈딘D28k(P05937); 시스타틴 C(P01034); F1FO ATPase의 8 서브유닛(P03928); 감마-글루타밀트랜스페라제(P19440); GSTα(알파-글루타티온-S-트랜스페라제, P08263); GSTpi(글루타티온-S-트랜스페라제 P; GST 클래스-파이; P09211); IGFBP-1(P08833); IGFBP-2(P18065); IGFBP-6(P24592); 내재막 단백질 1(Itm1, P46977); 인터류킨-6(P05231); 인터류킨-8(P10145); 인터류킨-18(Q14116); IP-10(10 kDa 인터페론-감마-유도 단백질, P02778); IRPR(IFRD1, 000458); 아이소발레릴-CoA 데하이드로게나제(IVD, P26440); I-TAC/CXCL11(014625); 캐라틴 19(P08727); Kim-1(A형 간염 바이러스 세포 수용체 1, 043656); L-아르기닌:글리신 아미디노트랜스페라제(P50440); 렙틴(P41159); 리포칼린2(NGAL, P80188); MCP-1(P13500); MIG(감마-인터페론-유도 모노카인 Q07325); MIP-1a(P10147); MIP-3a(P78556); MIP-1베타(P13236); MIP-1d(Q16663); NAG(N-아세틸-베타-D-글루코사미니다제, P54802); 유기 이온 수송체(OCT2, 015244); 오스테오프로테제린(014788); P8 단백질(060356); 플라스미노겐 활성화제 억제제 1(PAI-1, P05121); ProANP(1-98)(P01160); 단백질 포스파타제 1-베타(PPI-베타, P62140); Rab GDI-베타(P50395); 신장 칼리크레인(Q86U61); 내재막 단백질의 RT1.B-1(알파) 쇄(Q5Y7A8); 용해성 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼페밀리 구성원 1A(sTNFR-I, P19438); 용해성 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼페밀리 구성원 1B(sTNFR-II, P20333); 메탈로프로테이나제 3의 조직 억제제(TIMP-3, P35625); uPAR(Q03405)이 본 발명의 신장 손상 마커 분석 결과(들)와 조합될 수 있다.

[0113]

본 발명의 신장 손상 마커 분석 결과(들)와 조합될 수 있는 다른 임상적 표시는 인구 통계 정보(예컨대, 체중, 성별, 나이, 인종), 병력(예컨대, 가족력, 수술의 유형, 동맥류, 울혈성 심부전, 전자간증, 경련, 진성 당뇨병, 고혈압, 관상 동맥 질환, 단백뇨, 신장 기능 부전, 또는 패혈증과 같은 사전 존재하는 질환, NSAID, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 아미노글리코사이드, 포스카넷, 에틸렌 글리콜, 혜모글로빈, 미오글로빈, 이포스파미드, 중금속, 메토트렉세이트, 방사선 불투과성 조영제, 또는 스트렙토조토신과 같은 독소 노출의 유형), 임상 변수(예컨대, 혈압, 온도, 호흡 속도), 위험 점수(APACHE 점수, PREDICT 점수, UA/NSTEMI에 대한 TIMI 위험 점수, 프레이밍햄 위험 점수), 소변 전체 단백질 측정, 신사구체 여과 속도, 추정 신사구체 여과 속도, 소변 생산 속도, 혈청 또는 혈장 크레아티닌 농도, 신장 유두 항원 1(RPA1) 측정; 신장 유두 항원 2(RPA2) 측정; 소변 크레아티닌 농도, 나트륨 분획 배설률, 소변 나트륨 농도, 소변 크레아티닌 대 혈청 또는 혈장 크레아티닌 비, 소변 비

중, 소변 오스몰, 소변 요소질소 대 혈장 요소질소 비, 혈장 BUN 대 크레아티닌 비, 및/또는 소변 나트륨/(소변 크레아티닌/혈장 크레아티닌)으로서 계산되는 신부전 지표를 포함한다. 신장 손상 마커 분석 결과(들)와 조합될 수 있는 신장 기능의 다른 측정은 하기 및 그 전체가 각각 본 명세서에 참고로 포함되는 문헌[Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Ed., McGraw Hill, New York, pages 1741-1830], 및 문헌[Current Medical Diagnosis & Treatment 2008, 47th Ed, McGraw Hill, New York, pages 785-815]에 기재되어 있다.

- [0114] 이 방법에서 분석 결과/임상적 표시를 조합하는 것은 다변량 회기 분석, 로그 선형 모형, 신경망 분석, m-중-n 분석(n-of-m analysis), 의사결정수 분석 등의 사용을 포함할 수 있다. 이 목록은 제한을 의미하는 것이 아니다.

[0115] 급성 신부전의 진단

- [0116] 앞에서 언급한 것과 같이, 본 발명에서 사용된 것과 같은 용어 "급성 신(또는 신장) 손상" 및 "급성 신(또는 신장) 실패"는 부분적으로 기준선 값으로부터 혈청 크레아티닌의 변화의 표현으로 정의된다. ARF의 대부분의 정의는 혈청 크레아티닌 및, 종종, 요배설량의 사용을 포함하는 공통 요소를 갖는다. 환자는 이 비교에서 사용하기 위한 신장 기능의 사용 가능한 기준선 측정이 없는 신장 기능 장애가 존재할 수 있다. 이러한 경우에서, 환자가 처음에 정상 GFR을 가졌다고 가정하는 것에 의해 기준선 혈청 크레아티닌 값을 평가할 수 있다. 신사구체 여과 속도(glomerular filtration rate: GFR)는 단위 시간당 보면 주머니로 신장 신사구체 모세혈관으로부터 여과되는 유체의 부피이다. 신사구체 여과 속도(GFR)는 자유롭게 여과되지만, 재흡수되거나 신장에 의해 분비되지 않아 혈액에서 일정한 수준을 갖는 임의의 화학물질을 측정하는 것에 의해 계산될 수 있다. GFR은 전형적으로 ml/분의 단위로 표현된다:

$$GFR = \frac{\text{소변 농도} \times \text{소변 유동량}}{\text{혈장 농도}}$$

- [0117] 체표면적에 대하여 GFR을 정규화시킴으로써, 1.73 m²당 대략 75 내지 100ml/분의 GFR이 가정될 수 있다. 그러므로 측정된 속도는 혈액의 계산 가능한 부피로부터 비롯한 소변에서의 물질의 양이다.

- [0119] 몇몇의 다른 기술이 신사구체 여과 속도(GFR 또는 eGFR)를 계산하거나 평가하기 위해 사용되고 있다. 그러나, 임상적 실행에서 크레아티닌 제거가 GFR을 측정하기 위해 사용된다. 크레아티닌은 신체에서 천연적으로 생산된다(크레아티닌은 근육에서 관찰되는, 크레아티닌의 대사산물이다). 그것은 신사구체에 의해 자유롭게 여과되지만, 또한 크레아티닌 제거가 실제 GFR을 10 내지 20%만큼 과대평가되도록 매우 적은 양으로 신장 세관에 의해 활발히 분비된다. 이 오차의 여유는 크레아티닌 제거를 측정하는 용이함을 고려하여 허용가능하다.

- [0120] 크레아티닌 제거(Creatinine clearance: CCr)는 크레아티닌의 소변 농도(U_{Cr}), 소변 유속(v), 및 크레아티닌의 혈장 농도(P_{Cr})에 대한 값이 알려졌을 때 계산할 수 있다. 소변 농도 및 소변 유속의 생성물이 크레아티닌의 배설 속도를 산출하므로, 크레아티닌 제거는 또한 그것의 혈장 속도로 나눈 그것의 배설 속도(U_{Cr}×V)를 말한다:

$$CCr = \frac{U_{Cr} \times V}{P_{Cr}}$$

- [0121] 하루 아침의 빈-방광으로부터 다음날 아침의 방광의 내용물까지 보통 24시간의 소변 수집을 착수하였고, 이후 상대적 혈액 시험을 수행하였다:

$$CCr = \frac{U_{Cr} \times 24\text{시간} \times \text{부피}}{P_{Cr} \times 24 \times 60\text{분}}$$

- [0124] 상이한 크기의 인간 간의 결과의 비교를 가능하게 하기 위해, CCr은 종종 체표면적(body surface area: BSA)에 대하여 보정되고, ml/분/1.73m²의 평균 크기의 남자에 대하여 비교하여 표현된다. 대부분의 성인이 1.7(1.6 내지 1.9) 근처의 BSA를 가지고 있지만, 고도로 비만하거나 마른 환자는 그들의 실제 BSA에 대하여 보정된 그들의 CCr을 가져야만 한다:

$$CCr\text{-보정} = \frac{CCr \times 1.73}{BSA}$$

- [0125]

- [0126] 신사구체 여과 속도(GFR)가 떨어지고, 크레아티닌 분비가 증가됨에 따라, 혈청 크레아티닌에서의 증가는 더 적기 때문에, 크레아티닌 제거 측정의 정확성(심지어 수집이 완료되었을 때)이 제한된다. 그러므로, 크레아티닌 배설은 여과되는 로드(load)보다 훨씬 더 많아서, 잠재적으로 GFR의 큰 과대평가(2배만큼 큰 차이)를 야기한다. 그러나 임상적 목적을 위해서, 신장 기능이 안정될 것인지, 나빠지거나 좋아질 것인지 여부를 결정하는 것은 중요하다. 이것은 종종 혈청 크레아티닌을 단독으로 모니터링하는 것에 의해 결정된다. 크레아티닌 제거와 같이, 혈청 크레아티닌은 ARF의 비-안정-상태 조건에서는 GFR을 정확하게 반영하지 않을 것이다. 그럼에도 불구하고, 기준선으로부터의 혈청 크레아티닌 변화에 대한 정도는 GFR의 변화를 반영할 것이다. 혈청 크레아티닌은 용이하고 쉽게 측정되며, 그것은 신장 기능에 특이적이다.
- [0127] ml/kg/시간 기반의 요배설량으로 요배설량을 결정하는 것의 목적을 위해서, 시간별 소변 수집 및 측정이 적당하다. 예를 들면, 오직 24-시간 누적 결과가 사용가능했고, 환자 체중이 제공되지 않았던 경우에서, RIFLE 요배설량 기준의 근소한 변형이 기술되었다. 예를 들면, 문헌[Bagshaw et al., *Nephrol. Dial. Transplant.* 23:12031210, 2008]은 평균 환자 체중을 70 kg으로 추정하고, 하기에 기초하여 환자에게 RIFLE 분류를 지정하였다: 35ml/시간 미만(위험), 21ml/시간 미만(손상) 또는 4ml/시간 미만(실패).
- [0128] 치료 요법의 선택
- [0129] 일단 진단이 수득되면, 임상의는 신장 대체 요법의 시작, 신장에 손상을 주는 것으로 알려진 화합물의 전달의 철회, 신장 이식, 신장에 손상을 주는 것으로 알려진 절차의 자연 또는 회피, 이뇨제 투여의 변형, 목표 지정된 치료법의 시작 등과 같은 진단과 양립할 수 있는 치료 요법을 용이하게 선택할 수 있다. 당업자는 본 명세서에서 기술된 진단의 방법과 관련하여 논의된 다수의 질환에 대한 적절한 치료를 안다. 예컨대, 문헌[Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th Ed. Merck Research Laboratories, White house Station, NJ, 1999]을 참조한다. 게다가, 본 명세서에서 기술된 방법 및 조성물이 예후 정보를 제공하므로, 본 발명의 마커는 치료의 단계를 모니터링하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 향상되거나 악화된 예후 상태는 특정 치료가 효능이 있거나 없는 것을 가리킬 수 있다.
- [0130] 당업자는 본 발명이 목적을 수행하고, 언급한 결과 및 이익뿐 아니라 상기의 것에 내재하는 것들을 얻기 위하여 잘 적응하는 것을 용이하게 인식한다. 본 발명에서 제공된 실시예는 대표적인 바람직한 실시형태이며, 예시적인 것으로, 본 발명의 범주를 제한하는 것으로서 의도되지 않는다.
- [0131] 실시예 1: AKI의 진단 마커로서 HA
- [0132] 공지된 신장 독소인 폴산(folic acid)의 투여 후 마우스에서 소변 HA 및 혈장 크레아티닌을 측정하였다. 폴산(FA, NaHCO₃ 중에서 300mg/kg 용해)의 복강내 주사를 표시된 파일롯 연구를 기반으로 AKI(시간= 0시간)를 유발하기에 적합하게 선택하였고, 이는 AKI를 나타내는 혈장 크레아티닌 수준의 증가를 야기하기에 효과적이지만, FA가 중증의 질병 또는 사망을 야기하지 않는다. 상업적으로 입수가능한 분석기구(Diazyme(캘리포니아주 샌디에고에 소재)제의 크레아티닌 키트, Sigma(미주리주 세인트루이스에 소재)제의 BUN 키트)를 사용하여 신장 기능을 평가하기 위해 비히클(NaHCO₃) 복강내(i.p.) 혈장 크레아티닌 및 혈액 유레아 질소(blood urea nitrogen, BUN)의 동일한 양을 공급받은 대조군 동물을 측정하였다. 소변 크레아티닌의 mg 당 HA 농도를 표현함으로써 소변 HA 수준을 정규화시켰다.
- [0133] 이 분석 결과를 도 1에 도시한다. 알 수 있는 바와 같이, 정규화된 HA 수준은 이 유발된 AKI 모델 시스템에서 AKI를 표시하는 크레아티닌 수준을 반영한다.
- [0134] 실시예 2: 예후 및 진단 마커로서 HA의 사용
- [0135] 집중 치료실(intensive care unit, ICU)의 환자를 다음의 연구에 등록하였다. 각 환자를 RIFLE 기준에 따라 결정되는 바와 같은 등록 7일 이내에 도달된 최대 단계에 따라 비-손상(0), 손상 위험(R), 손상(I) 및 실패(F)로서 신장 상태에 따라 분류하였다. EDTA 항-응고 혈액 샘플(10ml) 및 소변 샘플(25 내지 30ml)을 등록 시, 조영제 투여 후(적용가능하다면) 4(± 0.5) 및 8(± 1) 시간에; 등록 후 12(± 1), 24(± 2), 및 48(± 2) 시간에, 및 그 후에 대상체가 입원한 제7일 내지 제14일에 각 환자로부터 수집하였다. 소변 샘플 내 상업적으로 입수가능한 분석 시약을 사용하여 표준 면역분석 방법에 의해 HA를 측정하였고, 혈액 샘플의 혈장 성분을 수집하였다.
- [0136] 각각의 다음의 표에 대해 도입에서 기재하는 바와 같이 2개의 코호트를 정하였다. 다음의 표에서, 시간 "최대 단계 전"은 특정 환자가 해당 코호트에 대해 정해진 것과 같은 가장 낮은 질병 단계에 도달된 시간에 대해 샘플이 수집된 시간을 나타내며, +/- 12 시간인 3개의 그룹으로 저장한다. 예를 들어 2개의 코호트로서 0 대 R, I,

F를 사용하는 "24 시간 전"은 단계 R(또는 R에서 샘플이 없다면 I, 또는 R 또는 I에서 샘플이 없다면 F)에 도달되기 전 평균 24시간 (+/- 12 시간)을 의미한다.

[0137] 수신자 조작 특성(receiver operating characteristic, ROC) 곡선을 HA에 대해 만들었고, 각 ROC 곡선 하 면적 (AUC)을 결정하였다. 또한, 코호트 2의 환자를 혈청 크레아티닌 측정치(sCr)에 기초하거나, 요배설량(urine output: UO)에 기초하거나, 또는 혈청 크레아티닌 측정치 또는 요배설량 중 어느 하나에 기초하기 때문에, 코호트 2에 대한 결정의 이유에 따라 분리하였다. 상기 논의한 동일 예를 사용하여(0 대 R, I, F), 단독의 혈청 크레아티닌 측정치에 기초하여 단계 R, I 또는 F로 결정된 환자에 대하여, 단계 0 코호트는 요배설량에 기초하여 단계 R, I 또는 F로 결정된, 포함되는 환자를 가질 수 있으며; 단독의 요배설량에 기초하여 단계 R, I 또는 F로 결정된 환자에 대하여, 단계 0 코호트는 혈청 크레아티닌 측정치에 기초하여 단계 R, I 또는 F로 결정된 포함되는 환자를 가질 수 있으며; 혈청 크레아티닌 측정치 또는 요배설량에 기초하여 단계 R, I 또는 F로 결정된 환자에 대하여, 단계 0 코호트는 혈청 크레아티닌 측정치 및 요배설량 둘 모두에 대한 단계 0의 환자만을 포함한다. 또한, 크레아티닌 측정치 또는 요배설량에 기초하여 결정된 환자에 대한 데이터에서, 가장 중증의 RIFLE 단계를 제공하는 결정 방법을 사용하였다.

[0138] 코호트 2로부터 코호트 1을 구별하기 위한 능력을 ROC 분석을 사용하여 결정하였다. SE는 AUC의 표준오차이며, n은 샘플 또는 개개 환자("pts"로 표시)의 수이다. 표준오차를 문헌[Hanley, J. A., and McNeil, B.J., The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology (1982) 143: 29-36]에 기재된 바와 같이 계산하였고; p 값을 양측 Z-검정으로 계산하였다. AUC < 0.5는 비교를 위한 음성 진행 마커를 표시하며, AUC > 0.5는 비교를 위한 양성 진행 마커를 표시한다.

[0139] 다양한 HA 역치(또는 "컷오프") 농도를 선택하였고, 코호트 2로부터 코호트 1을 구별하기 위한 관련된 민감도 및 특이성을 결정하였다. OR은 특정 컷오프 농도에 대해 계산한 오즈비이며, 95% CI는 오즈비에 대한 신뢰구간이다.

표 1

코호트 1(RIFLE 단계 0 이상으로 진행되지 않은 환자)로부터 수집한 소변 샘플에서와
코호트 2에서 단계 R, I 또는 F에 도달하기 전 0, 24 시간 및 48 시간에 대상체로부터
수집한 소변 샘플에서 마커 수준의 비교

sCr 또는 UO	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	979	1840	979	1280	979	1330
평균	1290	2010	1290	1870	1290	2030
표준편차	1090	1300	1090	1460	1090	1540
p(t-검정)		2.3E-13		3.4E-8		3.0E-6
최소	41.6	151	41.6	77.8	41.6	126
최대	6400	5710	6400	6300	6400	5450
n (샘플)	570	189	570	170	570	58
n (환자)	259	189	259	170	259	58

sCr 만	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	1280	1600	1280	1550	1280	1150
평균	1700	1720	1700	1850	1700	1750
표준편차	1350	1120	1350	1290	1350	1440
p(t-검정)		0.87		0.39		0.82
최소	41.6	151	41.6	77.8	41.6	152
최대	6400	6400	6400	5710	6400	5910
n (샘플)	1322	59	1322	60	1322	36
n (환자)	467	59	467	60	467	36

UO 만	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	1040	2020	1040	1560	1040	1500
평균	1370	2230	1370	2090	1370	2130
표준편차	1130	1400	1130	1580	1130	1550
p(t-검정)		4.7E-16		1.5E-10		6.0E-6
최소	41.6	168	41.6	91.1	41.6	126
최대	5540	6400	5540	6390	5540	6190
n (샘플)	587	173	587	161	587	54
n (환자)	223	173	223	161	223	54

	AKI 단계 전 0시간			AKI 단계 전 24시간			AKI 단계 전 48시간		
	sCr 또는 UO	sCr 만 UO	UO 만 UO	sCr 또는 UO	sCr 만 UO	UO 만 UO	sCr 또는 UO	sCr 만 UO	UO 만 UO
AUC	0.69	0.54	0.71	0.62	0.56	0.64	0.63	0.51	0.64
SE	0.024	0.039	0.024	0.025	0.039	0.026	0.041	0.049	0.042
p	4.0E-15	0.26	0	1.9E-6	0.16	8.9E-8	9.4E-4	0.88	5.9E-4
n 코호트 1	570	1322	587	570	1322	587	570	1322	587
n 코호트 2	189	59	173	170	60	161	58	36	54
컷오프 1	1180	1040	1360	886	1100	964	854	849	976
민감도 1	70%	71%	71%	70%	70%	70%	71%	72%	70%
특이성 1	58%	40%	64%	45%	42%	46%	43%	32%	47%
컷오프 2	893	640	1020	690	770	741	719	648	776
민감도 2	80%	81%	80%	80%	80%	80%	81%	81%	81%
특이성 2	46%	22%	49%	35%	29%	35%	37%	22%	38%
컷오프 3	451	358	583	392	389	465	437	477	437
민감도 3	90%	92%	90%	90%	90%	90%	91%	92%	91%
특이성 3	19%	9%	25%	16%	10%	18%	19%	15%	17%
컷오프 4	1480	2010	1600	1480	2010	1600	1480	2010	1600
민감도 4	61%	37%	65%	46%	37%	49%	47%	36%	48%
특이성 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
컷오프 5	1820	2610	2010	1820	2610	2010	1820	2610	2010
민감도 5	52%	19%	50%	42%	20%	42%	45%	19%	46%
특이성 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
컷오프 6	2660	3790	2890	2660	3790	2890	2660	3790	2890
민감도 6	25%	2%	24%	25%	8%	27%	34%	11%	33%
특이성 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR 쿼트 2	1.1	0.66	1.3	1.6	1.6	2.6	1.8	1.1	1.3
p 값	0.79	0.37	0.43	0.10	0.24	0.0013	0.19	0.82	0.63
95% CI	0.61	0.27	0.69	0.91	0.73	1.4	0.74	0.45	0.49
OR 쿼트 2	1.9	1.6	2.4	2.7	3.6	4.6	4.5	2.8	3.3
OR 쿼트 3	1.9	1.8	2.7	1.4	1.6	1.5	1.3	0.89	1.4
p 값	0.015	0.11	5.9E-4	0.21	0.23	0.22	0.63	0.81	0.48
95% CI	1.1	0.87	1.5	0.82	0.73	0.80	0.49	0.34	0.55
OR 쿼트 3	3.2	3.7	4.8	2.5	3.6	2.7	3.3	2.3	3.6
OR 쿼트 4	5.1	1.5	6.5	3.8	1.8	4.9	3.7	1.00	3.5
p 값	1.6E-10	0.27	2.0E-11	2.7E-7	0.13	1.7E-8	0.0019	0.99	0.0081
95% CI	3.1	0.72	3.7	2.3	0.84	2.8	1.6	0.39	1.5
OR 쿼트 4	8.3	3.2	11	6.3	4.0	8.5	8.4	2.5	8.0

[0141]

표 2

코호트 1 (RIFLE 단계 0 또는 R이상으로 진행하지 않은 환자)로부터 수집한 소변 샘플에서 및 코호트 2에서 단계 I 또는 F에 도달하기 전 0, 24 시간 및 48 시간에 대상체로부터 수집한 소변 샘플에서 마커 수준의 비교.

sCr 또는 UO	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	1180	2190	1180	2050	1180	1880
평균	1500	2440	1500	2450	1500	2100
표준편차	1190	1460	1190	1650	1190	1620
p(t-검정)		1.3E-13		7.7E-14		2.0E-4
최소	41.6	89.4	41.6	110	41.6	81.2
최대	6400	6400	6400	6400	6400	6190
n (샘플)	1183	102	1183	106	1183	61
n (환자)	444	102	444	106	444	61

sCr 만	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	1330	1760	1330	2010	1330	1550
평균	1740	2060	1740	2430	1740	1970
표준편차	1380	1260	1380	1470	1380	1530
p(t-검정)		0.28		0.0085		0.42
최소	41.6	404	41.6	340	41.6	324
최대	6400	6400	6400	6400	6400	6400
n (샘플)	1617	22	1617	29	1617	25
n (환자)	556	22	556	29	556	25

UO 만	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	1220	2330	1220	2180	1220	1950
평균	1550	2600	1550	2510	1550	2290
표준편차	1200	1530	1200	1700	1200	1700
p(t-검정)		5.8E-15		5.4E-13		2.3E-5
최소	41.6	89.4	41.6	110	41.6	81.2
최대	6400	6400	6400	6400	6400	6190
n (샘플)	1118	93	1118	97	1118	52
n (환자)	382	93	382	97	382	52

	AKI 단계 전 0시간			AKI 단계 전 24시간			AKI 단계 전 48시간		
	sCr 또는 UO	sCr 만 UO 만	UO 만 sCr	sCr 또는 UO	sCr 만 UO	UO 만 sCr	sCr 또는 UO	sCr 만 UO	UO 만 sCr
AUC	0.71	0.62	0.71	0.68	0.66	0.67	0.60	0.55	0.62
SE	0.030	0.064	0.031	0.030	0.056	0.031	0.039	0.060	0.042
P	2.0E-12	0.069	3.6E-12	1.5E-9	0.0033	2.0E-8	0.012	0.36	0.0051
n 코호트 1	1183	1617	1118	1183	1617	1118	1183	1617	1118
n 코호트 2	102	22	93	106	29	97	61	25	52
컷오프 1	1590	1340	1660	1330	1710	1400	886	1100	957
민감도 1	71%	73%	71%	71%	72%	70%	70%	72%	71%
특이성 1	65%	50%	65%	57%	61%	57%	37%	41%	38%
컷오프 2	1160	1070	1190	923	1150	819	582	770	648
민감도 2	80%	82%	81%	80%	83%	80%	80%	80%	81%
특이성 2	49%	40%	49%	39%	42%	32%	22%	28%	23%
컷오프 3	671	1020	671	515	641	513	469	537	470
민감도 3	90%	91%	90%	91%	93%	91%	90%	92%	90%
특이성 3	26%	38%	25%	18%	21%	17%	16%	17%	15%
컷오프 4	1770	2050	1850	1770	2050	1850	1770	2050	1850
민감도 4	62%	41%	66%	58%	48%	59%	51%	36%	54%
특이성 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
컷오프 5	2160	2700	2280	2160	2700	2280	2160	2700	2280
민감도 5	51%	18%	51%	48%	31%	47%	39%	16%	40%
특이성 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
컷오프 6	3280	3830	3390	3280	3830	3390	3280	3830	3390
민감도 6	24%	5%	27%	24%	14%	26%	26%	12%	29%
특이성 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR 쿼트 2	1.3	5.0	1.2	1.1	1.00	1.2	0.59	1.2	0.49
p 값	0.53	0.14	0.67	0.85	1.00	0.71	0.22	0.76	0.16
95% CI	0.57	0.59	0.51	0.51	0.20	0.54	0.25	0.36	0.18
OR 쿼트 2	3.0	43	2.8	2.3	5.0	2.5	1.4	4.0	1.3
OR 쿼트 3	2.5	8.1	1.8	1.8	3.7	1.5	0.59	1.6	0.91
p 값	0.017	0.049	0.13	0.098	0.044	0.28	0.22	0.41	0.83
95% CI	1.2	1.0	0.84	0.90	1.0	0.72	0.25	0.52	0.40
OR 쿼트 3	5.3	65	4.1	3.5	14	3.1	1.4	5.0	2.1
OR 쿼트 4	6.4	8.1	6.2	4.3	4.1	4.4	2.0	1.2	2.0
p 값	1.5E-7	0.049	2.9E-7	2.7E-6	0.030	4.6E-6	0.043	0.76	0.061
95% CI	3.2	1.0	3.1	2.3	1.1	2.3	1.0	0.36	0.97
OR 쿼트 4	13	65	12	8.0	15	8.3	3.7	4.0	4.1

[0143]

표 3

코호트 1(RIFLE 단계 R에 도달하였지만, 그 이상으로 진행되지 않은 환자)로부터의 및 코호트 2(RIFLE 단계 I 또는 F에 도달한 환자)로부터의 단계 R에 도달한 12시간 이내에 수집한 소변 샘플에서 마커 수준의 비교.

	sCr 또는 UO		sCr 만		UO 만	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	1680	2050	1600	2430	1850	1870
평균	1830	2300	1950	2470	1950	2220
표준편차	1160	1540	1410	1360	1130	1550
p(t-검정)		0.0071		0.15		0.16
최소	151	183	151	183	168	190
최대	5180	6350	6400	5250	5180	6400
n (샘플)	169	84	65	20	142	64
n (환자)	169	84	65	20	142	64

[0144]

	등록지		
	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만
AUC	0.58	0.62	0.53
SE	0.039	0.075	0.044
P	0.033	0.097	0.55
n 코호트 1	169	65	142
n 코호트 2	84	20	64
컷오프 1	1270	1940	1270
민감도 1	70%	70%	70%
특이성 1	36%	60%	31%
컷오프 2	945	1400	1000
민감도 2	81%	80%	81%
특이성 2	23%	38%	22%
컷오프 3	550	842	582
민감도 3	90%	90%	91%
특이성 3	13%	26%	10%
컷오프 4	2150	2560	2280
민감도 4	48%	50%	34%
특이성 4	70%	71%	70%
컷오프 5	2700	2940	2770
민감도 5	32%	35%	23%
특이성 5	80%	80%	80%
컷오프 6	3530	3790	3470
민감도 6	18%	15%	17%
특이성 6	91%	91%	90%
OR 쿼트 2	0.93	0.63	1.4
p 값	0.84	0.64	0.43
95% CI	0.43	0.094	0.60
OR 쿼트 2	2.0	4.2	3.2
OR 쿼트 3	1.0	3.7	1.1
p 값	1.0	0.089	0.83
95% CI	0.47	0.82	0.47
OR 쿼트 3	2.1	17	2.6
OR 쿼트 4	1.8	2.8	1.3
p 값	0.11	0.18	0.56
95% CI	0.87	0.61	0.55
OR 쿼트 4	3.7	13	3.0

[0145]

표 4

코호트 1(RIFLE 단계 0이상으로 진행되지 않은 환자)로부터 수집한 소변 샘플에서 최대 마커 수준 및 코호트 2에서 단계 F에 도달하기 전 등록시와 0, 24시간 및 48시간 사이에 피험체로부터 수집한 소변 샘플에서 최대 값의 비교.

sCr 또는 UO	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	1250	3410	1250	3300	1250	3210
평균	1570	3520	1570	3470	1570	3050
표준편차	1190	1570	1190	1580	1190	1230
p(t-검정)		3.9E-19		5.2E-18		1.6E-8
최소	69.2	565	69.2	565	69.2	1020
최대	6400	6400	6400	6400	6400	6190
n(샘플)	259	44	259	43	259	24
n(환자)	259	44	259	43	259	24

sCr 만	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	1760	3240	1760	3170	1760	3110
평균	2100	3070	2100	2930	2100	2860
표준편차	1470	1530	1470	1380	1470	945
p(t-검정)		0.0033		0.012		0.056
최소	69.2	565	69.2	565	69.2	1330
최대	6400	6400	6400	5080	6400	4360
n(샘플)	467	21	467	21	467	14
n(환자)	467	21	467	21	467	14

UO 만	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	1400	3720	1400	3600	1400	3130
평균	1790	3850	1790	3800	1790	3090
표준편차	1250	1590	1250	1610	1250	1400
p(t-검정)		3.0E-15		2.8E-14		3.7E-5
최소	113	687	113	687	113	1020
최대	5540	6400	5540	6400	5540	6190
n(샘플)	223	32	223	31	223	18
n(환자)	223	32	223	31	223	18

	AKI 단계 전 0시간			AKI 단계 전 24시간			AKI 단계 전 48시간		
	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만
AUC	0.84	0.69	0.85	0.83	0.68	0.84	0.83	0.71	0.78
SE	0.039	0.065	0.044	0.040	0.066	0.045	0.053	0.079	0.066
p	0	0.0035	5.6E-15	0	0.0064	7.5E-14	3.5E-10	0.0095	2.3E-5
n 코호트 1	259	467	223	259	467	223	259	467	223
n 코호트 2	44	21	32	43	21	31	24	14	18
컷오프 1	2720	2210	2910	2710	2210	2800	2200	2210	2170
민감도 1	70%	71%	72%	72%	71%	71%	71%	71%	72%
특이성 1	85%	65%	84%	85%	65%	83%	79%	65%	73%
컷오프 2	2170	1810	2470	2170	1810	2470	1810	1810	1660
민감도 2	82%	81%	81%	81%	81%	81%	83%	86%	83%
특이성 2	79%	52%	77%	79%	52%	77%	70%	52%	58%
컷오프 3	1060	1060	1810	1060	1060	1810	1590	1590	1320
민감도 3	91%	90%	91%	91%	90%	90%	92%	93%	94%
특이성 3	42%	28%	63%	42%	28%	63%	63%	45%	48%
컷오프 4	1860	2450	2120	1860	2450	2120	1860	2450	2120
민감도 4	84%	67%	88%	84%	67%	87%	79%	64%	72%
특이성 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
컷오프 5	2270	3280	2630	2270	3280	2630	2270	3280	2630
민감도 5	77%	43%	78%	77%	38%	77%	67%	36%	67%
특이성 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
컷오프 6	3260	4350	3660	3260	4350	3660	3260	4350	3660
민감도 6	57%	19%	50%	53%	19%	48%	46%	7%	22%
특이성 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR 퀘트 2	2.0	1.0	2.0	0.99	1.0	2.0	>1.0	>2.0	>2.1
p 값	0.42	1.0	0.58	0.99	1.0	0.58	<1.0	<0.56	<0.56
95% CI	0.36	0.14	0.18	0.19	0.14	0.18	>0.061	>0.18	>0.18
OR 퀘트 2	11	7.2	23	5.0	7.2	23	na	na	na
OR 퀘트 3	3.1	2.6	5.3	2.1	2.6	4.2	>7.7	>4.1	>4.3
p 값	0.17	0.27	0.14	0.31	0.27	0.20	<0.060	<0.21	<0.20
95% CI	0.61	0.49	0.60	0.50	0.49	0.46	>0.92	>0.46	>0.46
OR 퀘트 3	16	13	46	8.7	13	39	na	na	na
OR 퀘트 4	27	6.5	37	17	6.5	37	>20	>8.5	>15
p 값	1.4E-5	0.015	5.1E-4	9.6E-6	0.015	5.1E-4	<0.0040	<0.045	<0.011
95% CI	6.1	1.4	4.8	4.8	1.4	4.8	>2.6	>1.0	>1.8
OR 퀘트 4	120	30	290	57	30	290	na	na	na

[0147]

표 5

코호트 1(RIFLE 단계 0 이상으로 진행되지 않은 환자)로부터 수집한 EDTA 샘플에서 및 코호트 2에서 단계 R, I 또는 F에 도달하기 전 0, 24 시간, 및 48 시간에 피험체로부터 수집한 EDTA 샘플에서 마커 수준의 비교.

sCr 또는 UO	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중 앙값	284	335	284	331	284	428
평균	501	570	501	708	501	930
표준편차	627	641	627	839	627	999
p(t-검정)		0.43		0.053		0.021
최소	86.8	74.7	86.8	63.6	86.8	132
최대	3370	3170	3370	3200	3370	3200
n (샘플)	162	77	162	56	162	14
n (환자)	90	77	90	56	90	14

sCr 만	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중 앙값	290	350	290	573	290	309
평균	619	505	619	540	619	374
표준편차	764	488	764	251	764	269
p(t-검정)		0.50		0.71		0.43
최소	48.0	105	48.0	183	48.0	112
최대	3370	2060	3370	1020	3370	832
n (샘플)	378	21	378	13	378	6
n (환자)	178	21	178	13	178	6

UO 만	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중 앙값	323	384	323	330	323	499
평균	544	626	544	724	544	1070
표준편차	603	688	603	863	603	1080
p(t-검정)		0.36		0.075		0.0012
최소	86.8	74.7	86.8	63.6	86.8	132
최대	3370	3170	3370	3200	3370	3200
n (샘플)	187	66	187	59	187	18
n (환자)	94	66	94	59	94	18

	AKI 단계 전 0시간			AKI 단계 전 24시간			AKI 단계 전 48시간		
	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만
AUC	0.56	0.52	0.54	0.57	0.65	0.53	0.65	0.45	0.65
SE	0.040	0.066	0.042	0.045	0.084	0.044	0.082	0.12	0.073
p	0.16	0.73	0.33	0.12	0.077	0.56	0.070	0.70	0.039
n 코호트 1	162	378	187	162	378	187	162	378	187
n 코호트 2	77	21	66	56	13	59	14	6	18
컷오프 1	246	280	248	217	326	217	317	156	317
민감도 1	70%	71%	71%	71%	77%	71%	71%	83%	72%
특이성 1	40%	47%	36%	33%	55%	28%	55%	15%	49%
컷오프 2	198	194	217	190	318	190	182	156	212
민감도 2	81%	81%	80%	80%	85%	81%	86%	83%	83%
특이성 2	28%	25%	28%	27%	53%	22%	26%	15%	27%
컷오프 3	124	124	141	150	232	141	168	111	168
민감도 3	91%	90%	91%	91%	92%	92%	93%	100%	94%
특이성 3	10%	8%	12%	17%	35%	12%	23%	4%	19%
컷오프 4	409	491	501	409	491	501	409	491	501
민감도 4	40%	33%	29%	48%	54%	36%	50%	33%	50%
특이성 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
컷오프 5	578	833	751	578	833	751	578	833	751
민감도 5	25%	14%	26%	32%	15%	24%	43%	0%	44%
특이성 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
컷오프 6	1030	1820	1320	1030	1820	1320	1030	1820	1320
민감도 6	12%	5%	12%	20%	0%	20%	29%	0%	28%
특이성 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR 쿼트 2	1.4	0.73	1.4	1.5	0.99	0.89	1.0	2.0	1.0
p 값	0.45	0.69	0.40	0.40	0.99	0.79	1.0	0.57	1.0
95% CI	0.61	0.16	0.62	0.60	0.061	0.39	0.13	0.18	0.19
OR 쿼트 2	3.0	3.4	3.2	3.6	16	2.1	7.4	23	5.2
OR 쿼트 3	1.6	2.3	1.5	1.0	5.2	0.83	2.1	1.0	1.4
p 값	0.26	0.17	0.30	1.0	0.14	0.67	0.41	1.0	0.70
95% CI	0.72	0.70	0.68	0.39	0.59	0.36	0.36	0.062	0.29
OR 쿼트 3	3.5	7.9	3.5	2.6	45	1.9	12	16	6.4
OR 쿼트 4	1.7	1.2	1.5	2.1	6.3	1.2	3.3	2.0	2.9
p 값	0.19	0.75	0.33	0.10	0.092	0.72	0.16	0.57	0.13
95% CI	0.77	0.33	0.66	0.87	0.74	0.52	0.63	0.18	0.73
OR 쿼트 4	3.7	4.8	3.4	4.9	53	2.6	17	23	12

[0149]

표 6

코호트 1(RIFLE 단계 0 또는 R 이상으로 진행되지 않은 환자)로부터 수집한 EDTA 샘플에서
및 코호트 2에서 단계 I 또는 F로 진행되기 전 0, 24시간 및 48시간에 대상체로부터
수집한 EDTA 샘플에서 마커 수준의 비교

sCr 또는 UO	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	317	318	317	318	317	524
평균	581	651	581	739	581	729
표준편차	680	806	680	882	680	794
p(t-검정)		0.61		0.19		0.36
최소	74.7	113	74.7	48.0	74.7	112
최대	3370	2880	3370	3200	3370	2810
n (샘플)	357	28	357	37	357	19
n (환자)	179	28	179	37	179	19

sCr 만	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	nd	nd	nd	nd	333	469
평균	nd	nd	nd	nd	647	452
표준편차	nd	nd	nd	nd	751	285
p(t-검정)	nd	nd	nd	nd		0.53
최소	nd	nd	nd	nd	48.0	112
최대	nd	nd	nd	nd	3370	832
n (샘플)	nd	nd	nd	nd	477	6
n (환자)	nd	nd	nd	nd	216	6

UO 만	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	325	303	325	314	325	524
평균	586	638	586	745	586	760
표준편차	671	810	671	893	671	827
p(t-검정)		0.70		0.19		0.30
최소	74.7	113	74.7	48.0	74.7	119
최대	3370	2880	3370	3200	3370	2810
n (샘플)	347	28	347	36	347	17
n (환자)	167	28	167	36	167	17

	AKI 단계 전 0시간			AKI 단계 전 24시간			AKI 단계 전 48시간		
	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만
AUC	0.52	nd	0.49	0.54	nd	0.52	0.54	0.50	0.55
SE	0.057	nd	0.057	0.051	nd	0.051	0.069	0.12	0.073
p	0.76	nd	0.89	0.48	nd	0.67	0.54	0.97	0.53
n 코호트 1	357	nd	347	357	nd	347	357	477	347
n 코호트 2	28	nd	28	37	nd	36	19	6	17
컷오프 1	246	nd	246	228	nd	227	184	194	194
민감도 1	71%	nd	71%	70%	nd	72%	74%	83%	71%
특이성 1	37%	nd	35%	33%	nd	31%	22%	23%	22%
컷오프 2	168	nd	168	191	nd	191	141	194	183
민감도 2	82%	nd	82%	81%	nd	81%	84%	83%	82%
특이성 2	19%	nd	17%	24%	nd	22%	13%	23%	20%
컷오프 3	141	nd	141	112	nd	111	118	111	128
민감도 3	93%	nd	93%	92%	nd	92%	95%	100%	94%
특이성 3	13%	nd	11%	4%	nd	3%	6%	4%	8%
컷오프 4	502	nd	512	502	nd	512	502	535	512
민감도 4	29%	nd	25%	41%	nd	42%	53%	50%	53%
특이성 4	70%	nd	70%	70%	nd	70%	70%	70%	70%
컷오프 5	833	nd	841	833	nd	841	833	940	841
민감도 5	18%	nd	18%	24%	nd	25%	21%	0%	24%
특이성 5	80%	nd	80%	80%	nd	80%	80%	80%	80%
컷오프 6	1410	nd	1400	1410	nd	1400	1410	1860	1400
민감도 6	14%	nd	14%	19%	nd	19%	16%	0%	18%
특이성 6	90%	nd	90%	90%	nd	90%	90%	90%	90%
OR 퀼트 2	1.0	nd	1.2	0.99	nd	1.2	0.32	2.0	0.32
p 값	1.0	nd	0.77	0.98	nd	0.65	0.17	0.57	0.17
95% CI	0.34	nd	0.38	0.38	nd	0.49	0.063	0.18	0.063
OR 퀼트 2	3.0	nd	3.7	2.6	nd	3.1	1.6	23	1.6
OR 퀼트 3	1.0	nd	1.4	0.88	nd	0.64	0.65	1.0	0.65
p 값	1.0	nd	0.58	0.80	nd	0.41	0.52	1.0	0.52
95% CI	0.34	nd	0.45	0.32	nd	0.22	0.18	0.062	0.18
OR 퀼트 3	3.0	nd	4.1	2.4	nd	1.9	2.4	16	2.4
OR 퀼트 4	0.99	nd	1.2	1.2	nd	1.1	1.2	2.0	0.82
p 값	0.98	nd	0.76	0.65	nd	0.83	0.77	0.56	0.76
95% CI	0.33	nd	0.39	0.49	nd	0.43	0.38	0.18	0.24
OR 퀼트 4	2.9	nd	3.7	3.1	nd	2.9	3.7	23	2.8

표 7

코호트 1(RIFLE 단계 R에 도달하였지만 그 이상으로 진행되지 않은 환자)로부터 및 코호트 2(RIFLE 단계 I 또는 F에 도달한 환자)로부터 단계 R에 도달한 12시간 이내에 수집한 EDTA 샘플 내 마커 수준의 비교.

	sCr 또는 UO		sCr 만		UO 만	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	316	336	nd	nd	335	348
평균	608	776	nd	nd	591	728
표준편차	666	936	nd	nd	664	883
p(t-검정)		0.32	nd	nd		0.45
최소	74.7	110	nd	nd	74.7	110
최대	3200	3170	nd	nd	3200	3170
n (샘플)	67	30	nd	nd	51	26
n (환자)	67	30	nd	nd	51	26

	등록지		
	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만
AUC	0.53	nd	0.52
SE	0.064	nd	0.070
P	0.65	nd	0.75
n 코호트 1	67	nd	51
n 코호트 2	30	nd	26
컷오프 1	262	nd	219
민감도 1	70%	nd	73%
특이성 1	39%	nd	27%
컷오프 2	194	nd	186
민감도 2	80%	nd	81%
특이성 2	19%	nd	18%
컷오프 3	173	nd	159
민감도 3	90%	nd	92%
특이성 3	19%	nd	18%
컷오프 4	685	nd	538
민감도 4	27%	nd	27%
특이성 4	70%	nd	71%
컷오프 5	900	nd	849
민감도 5	27%	nd	23%
특이성 5	81%	nd	80%
컷오프 6	1410	nd	1200
민감도 6	20%	nd	19%
특이성 6	91%	nd	90%
OR 퀼트 2	1.0	nd	1.3
p 값	1.0	nd	0.73
95% CI	0.29	nd	0.33
OR 퀼트 2	3.5	nd	4.8
OR 퀼트 3	1.2	nd	1.3
p 값	0.76	nd	0.73
95% CI	0.36	nd	0.33
OR 퀼트 3	4.1	nd	4.8
OR 퀼트 4	1.1	nd	0.93
p 값	0.83	nd	0.91
95% CI	0.34	nd	0.24
OR 퀼트 4	3.9	nd	3.6

[0153]

표 8

코호트 1(RIFLE 단계 0 이상으로 진행되지 않은 환자)로부터 수집한 EDTA 샘플에서 최대 마커 수준 및 코호트 2에서 단계 F에 도달되기 전 등록시와 0, 24시간 및 48시간 사이에 수집한 EDTA 샘플에서 최대 값의 비교

sCr 또는 UO	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	345	698	345	698	345	663
평균	612	1270	612	1090	612	578
표준편차	733	1050	733	877	733	270
p(t-검정)		0.0093		0.047		0.91
최소	86.8	231	86.8	231	86.8	231
최대	3370	3200	3370	3200	3370	932
n (샘플)	90	11	90	11	90	6
n (환자)	90	11	90	11	90	6

sCr 만	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	338	655	338	655	338	655
평균	707	576	707	576	707	576
표준편차	844	270	844	270	844	270
p(t-검정)		0.70		0.70		0.70
최소	86.8	231	86.8	231	86.8	231
최대	3370	932	3370	932	3370	932
n (샘플)	178	6	178	6	178	6
n (환자)	178	6	178	6	178	6

UO 만	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	355	1390	355	1280	nd	nd
평균	632	1680	632	1410	nd	nd
표준편차	702	1110	702	948	nd	nd
p(t-검정)		4.0E-4		0.0068	nd	nd
최소	86.8	618	86.8	618	nd	nd
최대	3370	3200	3370	3200	nd	nd
n (샘플)	94	7	94	7	nd	nd
n (환자)	94	7	94	7	nd	nd

	AKI 단계 전 0시간			AKI 단계 전 24시간			AKI 단계 전 48시간		
	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만
AUC	0.76	0.62	0.85	0.75	0.62	0.83	0.64	0.62	nd
SE	0.087	0.12	0.093	0.088	0.12	0.097	0.13	0.12	nd
p	0.0029	0.35	1.8E-4	0.0046	0.35	7.3E-4	0.25	0.35	nd
n 코호트 1	90	178	94	90	178	94	90	178	nd
n 코호트 2	11	6	7	11	6	7	6	6	nd
컷오프 1	626	280	689	626	280	689	278	280	nd
민감도 1	73%	83%	71%	73%	83%	71%	83%	83%	nd
특이성 1	74%	43%	74%	74%	43%	74%	42%	43%	nd
컷오프 2	591	280	626	591	280	626	278	280	nd
민감도 2	82%	83%	86%	82%	83%	86%	83%	83%	nd
특이성 2	73%	43%	71%	73%	43%	71%	42%	43%	nd
컷오프 3	278	228	591	278	228	591	228	228	nd
민감도 3	91%	100%	100%	91%	100%	100%	100%	100%	nd
특이성 3	42%	30%	70%	42%	30%	70%	34%	30%	nd
컷오프 4	475	578	591	475	578	591	475	578	nd
민감도 4	82%	67%	100%	82%	67%	100%	67%	67%	nd
특이성 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	nd
컷오프 5	754	946	933	754	946	933	754	946	nd
민감도 5	45%	0%	57%	45%	0%	57%	17%	0%	nd
특이성 5	80%	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%	nd
컷오프 6	1660	2040	1810	1660	2040	1810	1660	2040	nd
민감도 6	27%	0%	43%	18%	0%	29%	0%	0%	nd
특이성 6	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%	90%	nd
OR 퀴트 2	>2.2	>2.1	>0	>2.2	>2.1	>0	>2.2	>2.1	nd
p 값	<0.54	<0.55	<na	<0.54	<0.55	<na	<0.54	<0.55	nd
95% CI	>0.18	>0.18	>na	>0.18	>0.18	>na	>0.18	>0.18	nd
OR 퀴트 2	na	na	na	na	na	na	na	na	nd
OR 퀴트 3	>4.8	>3.2	>3.4	>4.8	>3.2	>3.4	>1.0	>3.2	nd
p 값	<0.18	<0.32	<0.30	<0.18	<0.32	<0.30	<0.98	<0.32	nd
95% CI	>0.49	>0.32	>0.33	>0.49	>0.32	>0.33	>0.062	>0.32	nd
OR 퀴트 3	na	na	na	na	na	na	na	na	nd
OR 퀴트 4	>6.0	>1.0	>4.5	>6.0	>1.0	>4.5	>3.4	>1.0	nd
p 값	<0.12	<0.99	<0.19	<0.12	<0.99	<0.19	<0.30	<0.99	nd
95% CI	>0.64	>0.062	>0.47	>0.64	>0.062	>0.47	>0.33	>0.062	nd
OR 퀴트 4	na	na	na	na	na	na	na	na	nd

[0155]

표 9

코호트 1 (RIFLE 단계 0, R 또는 I 이상으로 진행되지 않은 환자)로부터 수집한 소변 샘플에서 및 대상체가 RIFLE 단계 I에 도달되기 전 0, 24 시간 및 48시간에 코호트 2(RIFLE 단계 F로 진행한 대상체)로부터 수집한 소변 샘플에서 마커 수준의 비교

sCr 또는 UO	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	1300	2590	1300	3200	1300	2010
평균	1670	2900	1670	3320	1670	2430
표준편차	1300	1820	1300	1750	1300	1860
p(t-검정)		1.9E-7		4.1E-11		0.020
최소	41.6	390	41.6	687	41.6	81.2
최대	6400	6400	6400	6400	6400	6190
n (샘플)	1703	31	1703	28	1703	16
n (환자)	580	31	580	28	580	16

sCr 만	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	1360	2480	1360	2500	1360	1880
평균	1750	2480	1750	2860	1750	2240
표준편차	1390	1900	1390	1150	1390	1120
p(t-검정)		0.083		0.012		0.30
최소	41.6	565	41.6	1430	41.6	1040
최대	6400	6400	6400	5000	6400	4360
n (샘플)	1782	11	1782	10	1782	9
n (환자)	600	11	600	10	600	9

UO만	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	1380	3210	1380	3220	1380	3480
평균	1720	3390	1720	3530	1720	3040
표준편차	1300	1950	1300	1930	1300	2330
p(t-검정)		2.4E-8		1.1E-11		0.0045
최소	41.6	390	41.6	687	41.6	379
최대	6400	6400	6400	6400	6400	6190
n (샘플)	1587	20	1587	25	1587	8
n (환자)	499	20	499	25	499	8

	AKI 단계 전 0시간			AKI 단계 전 24시간			AKI 단계 전 48시간		
	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만
AUC	0.71	0.62	0.75	0.78	0.78	0.78	0.61	0.67	0.63
SE	0.053	0.091	0.063	0.052	0.087	0.055	0.075	0.100	0.11
p	7.5E-5	0.20	7.1E-5	4.9E-8	0.0015	5.5E-7	0.14	0.097	0.22
n 코호트 1	1703	1782	1587	1703	1782	1587	1703	1782	1587
n 코호트 2	31	11	20	28	10	25	16	9	8
컷오프 1	1660	1070	2470	2450	2270	2450	1040	1420	480
민감도 1	71%	73%	70%	71%	70%	72%	75%	78%	75%
특이성 1	62%	40%	78%	79%	74%	78%	39%	52%	14%
컷오프 2	1030	934	1660	1440	2010	1540	480	1310	471
민감도 2	81%	82%	80%	82%	80%	80%	81%	89%	88%
특이성 2	39%	34%	60%	55%	68%	56%	15%	49%	13%
컷오프 3	874	577	874	819	1960	808	378	1040	378
민감도 3	90%	91%	90%	93%	90%	92%	94%	100%	100%
특이성 3	32%	19%	30%	30%	67%	28%	10%	38%	9%
컷오프 4	1990	2070	2050	1990	2070	2050	1990	2070	2050
민감도 4	65%	55%	70%	75%	70%	76%	50%	44%	62%
특이성 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
컷오프 5	2560	2710	2650	2560	2710	2650	2560	2710	2650
민감도 5	52%	36%	55%	61%	40%	64%	38%	22%	62%
특이성 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
컷오프 6	3620	3850	3690	3620	3850	3690	3620	3850	3690
민감도 6	29%	18%	45%	39%	20%	48%	25%	11%	38%
특이성 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR 퀘트 2	1.7	1.0	3.0	2.0	>0	4.0	0.25	>2.0	0
p 값	0.48	1.0	0.34	0.57	<na	0.21	0.21	<0.57	na
95% CI	0.40	0.14	0.31	0.18	>na	0.45	0.028	>0.18	na
OR 퀘트 2	7.0	7.1	29	22	na	36	2.2	na	na
OR 퀘트 3	1.3	0.50	2.0	5.0	>4.0	2.0	1.00	>4.0	0
p 값	0.71	0.57	0.57	0.14	<0.21	0.57	1.00	<0.21	na
95% CI	0.30	0.045	0.18	0.59	>0.45	0.18	0.25	>0.45	na
OR 퀘트 3	6.0	5.5	22	43	na	22	4.0	na	na
OR 퀘트 4	6.6	3.0	14	21	>6.1	19	1.8	>3.0	1.7
p 값	0.0026	0.18	0.010	0.0031	<0.095	0.0044	0.37	<0.34	0.48
95% CI	1.9	0.61	1.9	2.8	>0.73	2.5	0.51	>0.31	0.40
OR 퀘트 4	22	15	110	160	na	140	6.1	na	7.0

[0157]

표 10

코호트 1(RIFLE 단계 0, R 또는 I 이상으로 진행되지 않은 환자)로부터 수집한 EDTA 샘플에서 및 대상체가 RIFLE 단계 I에 도달되기 전 0, 24시간 및 48시간에 코호트 2(RIFLE 단계 F로 진행된 대상체)로부터 수집한 EDTA 샘플에서 마커 수준의 비교.

sCr 또는 UO	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	nd	nd	326	618	nd	nd
평균	nd	nd	606	1130	nd	nd
표준편차	nd	nd	706	1140	nd	nd
p(t-검정)	nd	nd		0.054	nd	nd
최소	nd	nd	48.0	190	nd	nd
최대	nd	nd	3370	3200	nd	nd
n (샘플)	nd	nd	489	7	nd	nd
n (환자)	nd	nd	222	7	nd	nd

UO만	AKI 단계 전 0시간		AKI 단계 전 24시간		AKI 단계 전 48시간	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	nd	nd	326	1000	nd	nd
평균	nd	nd	604	1340	nd	nd
표준편차	nd	nd	698	1110	nd	nd
p(t-검정)	nd	nd		0.011	nd	nd
최소	nd	nd	48.0	279	nd	nd
최대	nd	nd	3370	3200	nd	nd
n (샘플)	nd	nd	485	6	nd	nd
n (환자)	nd	nd	208	6	nd	nd

[0158]

	AKI 단계 전 0시간			AKI 단계 전 24시간			AKI 단계 전 48시간		
	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만
AUC	nd	nd	nd	0.64	nd	0.78	nd	nd	nd
SE	nd	nd	nd	0.11	nd	0.11	nd	nd	nd
p	nd	nd	nd	0.21	nd	0.012	nd	nd	nd
n 코호트 1	nd	nd	nd	489	nd	485	nd	nd	nd
n 코호트 2	nd	nd	nd	7	nd	6	nd	nd	nd
컷오프 1	nd	nd	nd	278	nd	560	nd	nd	nd
민감도 1	nd	nd	nd	71%	nd	83%	nd	nd	nd
특이성 1	nd	nd	nd	42%	nd	73%	nd	nd	nd
컷오프 2	nd	nd	nd	228	nd	560	nd	nd	nd
민감도 2	nd	nd	nd	86%	nd	83%	nd	nd	nd
특이성 2	nd	nd	nd	31%	nd	73%	nd	nd	nd
컷오프 3	nd	nd	nd	190	nd	278	nd	nd	nd
민감도 3	nd	nd	nd	100%	nd	100%	nd	nd	nd
특이성 3	nd	nd	nd	22%	nd	42%	nd	nd	nd
컷오프 4	nd	nd	nd	515	nd	518	nd	nd	nd
민감도 4	nd	nd	nd	57%	nd	83%	nd	nd	nd
특이성 4	nd	nd	nd	70%	nd	70%	nd	nd	nd
컷오프 5	nd	nd	nd	845	nd	833	nd	nd	nd
민감도 5	nd	nd	nd	43%	nd	50%	nd	nd	nd
특이성 5	nd	nd	nd	80%	nd	80%	nd	nd	nd
컷오프 6	nd	nd	nd	1670	nd	1660	nd	nd	nd
민감도 6	nd	nd	nd	29%	nd	33%	nd	nd	nd
특이성 6	nd	nd	nd	90%	nd	90%	nd	nd	nd
OR 쿼트 2	nd	nd	nd	2.0	nd	>1.0	nd	nd	nd
p 값	nd	nd	nd	0.57	nd	<1.0	nd	nd	nd
95% CI	nd	nd	nd	0.18	nd	>0.062	nd	nd	nd
OR 쿼트 2	nd	nd	nd	23	nd	na	nd	nd	nd
OR 쿼트 3	nd	nd	nd	1.0	nd	>2.0	nd	nd	nd
p 값	nd	nd	nd	1.0	nd	<0.57	nd	nd	nd
95% CI	nd	nd	nd	0.062	nd	>0.18	nd	nd	nd
OR 쿼트 3	nd	nd	nd	16	nd	na	nd	nd	nd
OR 쿼트 4	nd	nd	nd	3.0	nd	>3.0	nd	nd	nd
p 값	nd	nd	nd	0.34	nd	<0.34	nd	nd	nd
95% CI	nd	nd	nd	0.31	nd	>0.31	nd	nd	nd
OR 쿼트 4	nd	nd	nd	30	nd	na	nd	nd	nd

표 11

코호트 1 (48시간 이내에 RIFLE 단계 0 또는 R 이상으로 진행되지 않은 환자)로부터 수집한 등록 소변 샘플에서 및 코호트 2(48시간 이내에 RIFLE 단계 I 또는 F에 도달되지 않는 대상체)로부터 수집한 등록 소변 샘플에서 마커 수준의 비교. 환자로부터의 등록 샘플은 이미 RIFLE 단계 I 또는 F에서 코호트 2에 포함되었다.

	sCr 또는 UO		sCr 만		UO 만	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	1170	2300	1260	2800	1220	2220
평균	1480	2660	1680	2830	1560	2680
표준편차	1160	1770	1360	1780	1180	1810
p(t-검정)		2.1E-18		2.0E-5		3.6E-14
최소	41.6	81.2	41.6	197	41.6	81.2
최대	6300	6400	6400	6390	5430	6400
n (샘플)	484	129	576	28	406	110
n (환자)	484	129	576	28	406	110

[0160]

	등록지		
	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만
AUC	0.70	0.69	0.69
SE	0.028	0.057	0.030
p	3.5E-13	7.6E-4	6.8E-10
n 코호트 1	484	576	406
n 코호트 2	129	28	110
컷오프 1	1380	1450	1380
민감도 1	71%	71%	70%
특이성 1	58%	57%	56%
컷오프 2	886	808	949
민감도 2	81%	82%	80%
특이성 2	38%	32%	38%
컷오프 3	616	551	674
민감도 3	91%	93%	90%
특이성 3	24%	19%	25%
컷오프 4	1760	1990	1880
민감도 4	59%	68%	57%
특이성 4	70%	70%	70%
컷오프 5	2280	2660	2440
민감도 5	50%	61%	46%
특이성 5	80%	80%	80%
컷오프 6	3190	3790	3310
민감도 6	36%	29%	34%
특이성 6	90%	90%	90%
OR 퀴트 2	1.1	0.39	1.1
p 값	0.86	0.27	0.85
95% CI	0.53	0.075	0.52
OR 퀴트 2	2.2	2.1	2.2
OR 퀴트 3	2.0	0.79	1.9
p 값	0.030	0.74	0.069
95% CI	1.1	0.21	0.95
OR 퀴트 3	3.9	3.0	3.7
OR 퀴트 4	5.5	3.7	4.5
p 값	2.0E-8	0.012	3.4E-6
95% CI	3.0	1.3	2.4
OR 퀴트 4	10	10	8.4

[0161]

표 12

코호트 1(48시간 이내에 RIFLE 단계 0 또는 R 이상으로 진행되지 않은 환자)로부터 수집한 등록 EDTA 샘플에서 및 코호트 2(48시간 이내에 RIFLE 단계 I 또는 F에 도달한 대상체)로부터 수집한 EDTA 샘플에서 마커 수준의 비교. 환자로부터의 등록 샘플은 이미 단계 I 또는 F에서 코호트 2에 포함되었다.

	sCr 또는 UO		sCr 만		UO 만	
	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2	코호트 1	코호트 2
중앙값	309	266	nd	nd	354	247
평균	651	674	nd	nd	647	679
표준편차	791	841	nd	nd	774	856
p(t-검정)		0.89	nd	nd		0.85
최소	76.0	48.0	nd	nd	76.0	48.0
최대	3350	3200	nd	nd	3350	3200
n (샘플)	140	29	nd	nd	133	28
n (환자)	140	29	nd	nd	133	28

[0162]

	등록 시		
	sCr 또는 UO	sCr 만	UO 만
AUC	0.48	nd	0.47
SE	0.059	nd	0.061
p	0.79	nd	0.61
n 코호트 1	140	nd	133
n 코호트 2	29	nd	28
컷오프 1	184	nd	184
민감도 1	72%	nd	71%
특이성 1	23%	nd	21%
컷오프 2	140	nd	140
민감도 2	83%	nd	82%
특이성 2	14%	nd	11%
컷오프 3	93.7	nd	93.7
민감도 3	93%	nd	93%
특이성 3	3%	nd	3%
컷오프 4	517	nd	538
민감도 4	41%	nd	36%
특이성 4	70%	nd	71%
컷오프 5	882	nd	882
민감도 5	21%	nd	21%
특이성 5	80%	nd	80%
컷오프 6	1860	nd	1860
민감도 6	10%	nd	11%
특이성 6	90%	nd	90%
OR 쿼트 2	1.5	nd	1.2
p 값	0.53	nd	0.73
95% CI	0.46	nd	0.38
OR 쿼트 2	4.6	nd	4.1
OR 쿼트 3	1.0	nd	1.0
p 값	0.96	nd	0.96
95% CI	0.30	nd	0.30
OR 쿼트 3	3.5	nd	3.5
OR 쿼트 4	1.7	nd	1.7
p 값	0.37	nd	0.37
95% CI	0.54	nd	0.54
OR 쿼트 4	5.2	nd	5.3

[0163]

- [0164] 문헌:
- [0165] 1. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study, *Jama* 2005, 294:813-818
- [0166] 2. Manns B, Doig CJ, Lee H, Dean S, Tonelli M, Johnson D, Donaldson C: Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resource implications of renal recovery, *Crit Care Med* 2003, 31:449-455
- [0167] 3. Hansell P, Goransson V, Odlind C, Gerdin B, Hallgren R: Hyaluronan content in the kidney in different states of body hydration, *Kidney Int* 2000, 58:2061-2068
- [0168] 4. Sibalic V, Fan X, Loffing J, Wuthrich RP: Upregulated renal tubular CD44, hyaluronan, and osteopontin in kdkd mice with interstitial nephritis, *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12:1344-1353
- [0169] 5. Lewington AJ, Padanilam BJ, Martin DR, Hammerman MR: Expression of CD44 in kidney after acute ischemic injury in rats, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000, 278:R247-254
- [0170] 6. Sano N, Kitazawa K, Sugisaki T: Localization and roles of CD44, hyaluronic acid and osteopontin in IgA nephropathy, *Nephron* 2001, 89:416-421
- [0171] 7. Melin J, Hellberg O, Funa K, Hallgren R, Larsson E, Fellstrom BC: Ischemia-induced renal expression of hyaluronan and CD44 in diabetic rats, *Nephron Exp Nephrol* 2006, 103:e86-94
- [0172] 8. Yang J, Liu Y: Dissection of key events in tubular epithelial to myofibroblast transition and its implications in renal interstitial fibrosis, *Am J Pathol* 2001, 159:1465-1475
- [0173] 9. Okajima K: Regulation of inflammatory responses by natural anticoagulants, *Immunol Rev* 2001, 184:258-274
- [0174] 10. Wang X, Huang G, Mei S, Qian J, Ji J, Zhang J: Over-expression of C/EBP-alpha induces apoptosis in cultured rat hepatic stellate cells depending on p53 and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, *Biochem Biophys Res Commun* 2009, 380:286-291
- [0175] 11. Takeda K, Kojima Y, Ikejima K, Harada K, Yamashina S, Okumura K, Aoyama T, Frese S, Ikeda H, Haynes NM, Cretney E, Yagita H, Sueyoshi N, Sato N, Nakanuma Y, Smyth MJ, Okumura K: Death receptor 5 mediated-apoptosis contributes to cholestatic liver disease, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008, 105:10895-10900
- [0176] 12. Wolf G: Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-beta pathway, *Kidney Int* 2006, 70:1914-1919
- [0177] 13. Basile DP: The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: implications for acute and chronic function, *Kidney Int* 2007, 72:151-156
- [0178] 14. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, Cowland JB, Moestrup SK, Borregaard N: The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake, *FEBS Lett* 2005, 579:773-777
- [0179] 15. Mori K, Nakao K: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage, *Kidney Int* 2007, 71:967-970
- [0180] 16. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, Schmidt-Ott KM, Chen X, Li JY, Weiss S, Mishra J, Cheema FH, Markowitz G, Suganami T, Sawai K, Mukoyama M, Kunis C, D'Agati V, Devarajan P, Barasch J: Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury, *J Clin Invest* 2005, 115:610-621
- [0181] 17. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P, Barasch J: Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of

urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury, Ann Intern Med 2008, 148:810-819

[0182] 18. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, Finkel K, Kellum JA, Paganini E, Schein RM, Smith MW, Swanson KM, Thompson BT, Vijayan A, Watnick S, Star RA, Peduzzi P: Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury, N Engl J Med 2008, 359:7-20

[0183] 19. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992, Chest 2009, 136:e28

[0184] 20. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P: Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group, Crit Care 2004, 8:R204-212

[0185] 21. Ronco C, Lelangue B, Piedagnel R, Chatziantoniou C: Matrix metalloproteinases in kidney disease progression and repair: a case of flipping the coin, Semin Nephrol 2007, 27:352-362

[0186] 본 발명은 당업자가 그것을 만들고 사용하기 위해 충분히 상세하게 기재하고 예시하였다 할지라도, 여러 대안물, 변형, 및 향상이 본 발명의 목적 및 범주에서 벗어나지 않고 명백할 것이다. 본 발명에서 제공한 예시는 바람직한 실시형태의 전형이고, 예시이며, 본 발명의 범주를 제한하는 것을 의도하지 않는다. 본 발명의 변형 및 다른 용도가 당업자에 의해 일어날 것이다. 이들 변형은 본 발명의 목적 내에 포함되며, 특허청구범위의 범주에 의해 정의된다.

[0187] 다양한 치환 및 변형이 본 명세서에 개시된 본 발명에 대하여 본 발명의 범주 및 목적으로부터 벗어나지 않고 만들어질 수 있음이 당업자에게 있어 용이하게 명백할 것이다.

[0188] 명세서에서 언급한 모든 특허 및 공개문헌은 본 발명이 속하는 분야의 당업자의 수준을 가리킨다. 모든 특허 및 공개문헌은 마치 각각의 개별 공개문헌이 구체적이고 개별적으로 참조로 포함되는 것을 나타내는 것처럼 동일한 범위로 참고로 본 명세서에 포함된다.

[0189] 본 명세서에서 예증적으로 기술된 본 발명은 본 명세서에서 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한들의 부재 하에 적절하게 실행될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 본 명세서의 각각의 예에서, 임의의 용어 "포함하는", "본질적으로 이루어지는" 및 "이루어지는"은 다른 두 용어 중 어느 한쪽과 서로 교체될 수 있다. 사용된 용어 및 표현은 서술의 용어로서 사용되었고, 제한하려는 것이 아니며, 보여주고 기술한 특성 또는 이의 부분의 임의의 등가물을 제외하는 이러한 용어 및 표현을 사용하려는 의도는 없었지만, 본 발명에서 청구한 범주 내에서 다양한 변형이 가능함이 인정된다. 따라서, 본 발명을 바람직한 실시형태 및 선택적인 특징에 의해 구체적으로 나타냈음에도 불구하고, 본 명세서에서 개시된 개념의 변형 및 변화가 당업자에 의해 재분류될 수 있고, 이러한 변형 및 변화는 첨부되는 특허청구범위에 의해 정의된 바와 같이 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 간주한다.

[0190] 다른 실시형태는 하기 특허청구범위 내에서 기재된다.

도면

도면1

