



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0101595
(43) 공개일자 2018년09월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/68 (2006.01) A61B 5/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/6893 (2013.01)
A61B 5/02 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7024496
(22) 출원일자(국제) 2017년02월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년08월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/016081
(87) 국제공개번호 WO 2017/136464
국제공개일자 2017년08월10일
(30) 우선권주장
62/289,513 2016년02월01일 미국(US)
62/378,535 2016년08월23일 미국(US)

(71) 출원인
프리벤치오 인코포레이티드
미국, 워싱턴 98034, 커클랜드, 스위트 105,
11335 엔이 122번째 웨이
(72) 발명자
라이네 론다 페이
미국, 워싱턴 98033, 커클랜드, 넘버13, 6424 레
이크 워싱턴 블러바드 엔이
마가렛 크레이그 아가멤논
미국, 워싱턴 98115, 시애틀, 2534 엔이 83번째
스트리트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
손민

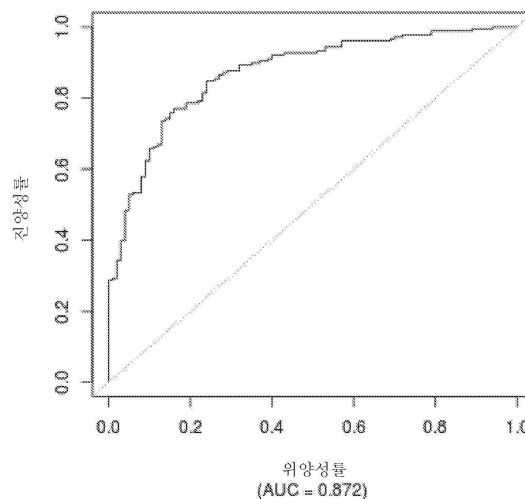
전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 심혈관 질환 및 사건을 위한 진단학적 및 예후적 방법

(57) 요약

대상체에서의 심혈관 질환 또는 사건의 진단 및/또는 예후를 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 몇몇 실시형태에
서, 상기 방법은 특정한 단백질의 수준을 측정하고 다른 단백질과 비교하는 단계를 포함한다. 다른
실시형태에서, 상기 방법은 임상 변수 정보와의 비교를 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

G01N 2800/32 (2013.01)

G01N 2800/52 (2013.01)

(72) 발명자

스트로벡 존 에드워드

미국, 뉴저지 07458, 새들 릿지, 59 웨스트 새들
리버 로드

자누치 제임스 루이스 주니어

미국, 매사추세츠 02481, 웰즐리, 83 필그림 로드

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에서의 심혈관 질환 또는 결과의 진단 및/또는 예후를 결정하는 방법으로서,

(i) 상기 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플 내의 적어도 2개의 바이오마커의 수준을 결정하는 단계로서, 상기 바이오마커는 표 1A, 표 1B, 표 2A 및 표 2B에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택된, 상기 적어도 2개의 바이오마커의 수준을 결정하는 단계;

(ii) 임의로, 상기 대상체에 대한 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 단계로서, 상기 임상 변수는 표 3A, 표 3B, 표 4A 및 표 4B에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택된, 상기 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 단계;

(iii) 단계 (i)에서 결정된 바이오마커의 수준 및, 임의로, 단계 (ii)에서 결정된 임상 변수(들)의 상태에 기초하여, 진단학적 또는 예후적 점수를 계산하는 단계;

(iv) 상기 진단학적 또는 예후적 점수를 양성 또는 음성의 결과로 분류하는 단계; 및

(v) 상기 양성 또는 음성의 결과에 기초하여 치료학적 또는 진단학적 중재 섭생을 결정하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 심혈관 질환 또는 결과의 진단 및/또는 예후를 결정하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 바이오마커는 0.1 미만, 0.05 미만, 0.01 미만 또는 0.001 미만의 p 값을 갖는, 대상체에서의 심혈관 질환 또는 결과의 진단 및/또는 예후를 결정하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 적어도 1개의 임상 변수는 0.1 미만, 0.05 미만, 0.01 미만 또는 0.001 미만의 p 값을 갖는, 대상체에서의 심혈관 질환 또는 결과의 진단 및/또는 예후를 결정하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환의 진단을 제공하는, 대상체에서의 심혈관 질환 또는 결과의 진단 및/또는 예후를 결정하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 방법은 심근 경색(myocardial infarct: MI), 뇌졸중, 심혈관성 사망, 모든 원인 사망 또는 이들의 복합에 대한 위험의 예후를 제공하는, 대상체에서의 심혈관 질환 또는 결과의 진단 및/또는 예후를 결정하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 단계 (i)은 아디포넥틴, 아포지방단백 A-II, 아포지방단백 C-I, 디코린, 인터류킨-8, 신장 손상 분자-1, 기질 금속단백질분해효소 9, 미드카인, 미오글로빈, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(N terminal prohormone of brain natriuretic protein: NT-proBNP), 오스테오폰틴, 폐 표면활성제 연관된 단백질 D, 줄기 세포 인자, 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(tissue inhibitor of metalloproteinases-1: TIMP-1), 트로포닌 및 혈관 세포 부착 분자로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 2개의 바이오마커의 수준을 결정하는 것을 포함하는, 대상체에서의 심혈관 질환 또는 결과의 진단 및/또는 예후를 결정하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 임의의 단계 (ii)는 연령, 관상 동맥 우회로 이식 수술(coronary artery bypass graft surgery: CABG)의 병력, 2형 당뇨병의 병력, 혈액투석의 병력, 심근

경색(MI)의 병력, 경피성 중재술, 예를 들어 관상동맥 스텐트 및/또는 관상동맥 혈관성형술의 병력 및 성별로부터 선택되는, 대상체에서의 심혈관 질환 또는 결과의 진단 및/또는 예후를 결정하는 방법.

청구항 8

대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환의 존재를 진단하는 방법으로서,

(i) 아디포넥틴, 아포지방단백 C-I, 디코린, 인터류킨-8, 신장 손상 분자-1, 기질 금속단백질분해효소 9, 미드카인, 미오글로빈, 폐 표면활성제 연관된 단백질 D, 줄기 세포 인자 및 트로포닌으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 2개의 바이오마커의 수준을 결정하는 단계;

(ii) 임의로, 연령, 관상 동맥 우회로 이식 수술(CABG)의 병력, 2형 당뇨병의 병력, 혈액투석의 병력, 심근 경색(MI)의 병력, 경피성 중재술, 예를 들어 관상동맥 스텐트 및/또는 관상동맥 혈관성형술의 병력 및 성별로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 단계;

(iii) 단계 (i)에서 결정된 바이오마커의 수준 및, 임의로, 단계 (ii)에서 결정된 적어도 1개의 임상 변수의 상태에 기초하여 진단학적 점수를 계산하는 단계;

(iv) 상기 진단학적 또는 예후적 점수를 폐쇄성 관상 동맥 질환의 양성 또는 음성의 진단으로 분류하는 단계; 및

(v) 상기 양성 또는 음성의 진단에 기초하여 치료학적 또는 진단학적 중재 섭생을 결정하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환의 존재를 진단하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 단계 (i)은 아디포넥틴, 아포지방단백 C-I, 신장 손상 분자-1 및 미드카인으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 2개의 바이오마커의 수준을 결정하는 것을 포함하고, 임의의 단계 (ii)는 연령, 2형 진성 당뇨병의 병력, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 것을 포함하는, 대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환의 존재를 진단하는 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 단계 (i)은 아디포넥틴, 디코린 및 미드카인으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 2개의 바이오마커의 수준을 결정하는 것을 포함하고, 임의의 단계 (ii)는 심근 경색(MI)의 병력, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 것을 포함하는, 대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환의 존재를 진단하는 방법.

청구항 11

제8항에 있어서, 단계 (i)은 아디포넥틴, 아포지방단백 C-1, 인터류킨-8, 신장 손상 분자-1 및 줄기 세포 인자로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 4개의 바이오마커의 수준을 결정하는 것을 포함하고, 임의의 단계 (ii)는 연령, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 것을 포함하는, 대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환의 존재를 진단하는 방법.

청구항 12

제8항에 있어서, 단계 (i)은 아디포넥틴, 아포지방단백 C-1, 기질 금속단백질분해효소 9, 미드카인, 미오글로빈, 폐 표면활성제 연관된 단백질 D의 수준을 결정하는 것을 포함하고, 임의의 단계 (ii)는 관상 동맥 우회로 이식 수술(CABG)의 병력, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 임상 변수를 결정하는 것을 포함하는, 대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환의 존재를 진단하는 방법.

청구항 13

제8항에 있어서, 단계 (i)은 아디포넥틴, 미드카인, 폐 표면활성제 연관된 단백질 D 및 트로포닌의 수준을 결

정하는 것을 포함하고, 단계 (ii)는 관상 동맥 우회로 이식 수술(CABG)의 병력, 혈액투석의 병력, 심근 경색의 병력 및 성별로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 것을 포함하는, 대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환의 존재를 진단하는 방법.

청구항 14

제8항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환의 진단은 주요 심외막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 포함하는, 대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환의 존재를 진단하는 방법.

청구항 15

제8항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에서의 양성의 진단은 진단학적 심장 카테터화, 경피성 관상동맥 중재(스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술), 관상 동맥 우회로 이식술(CABG), 및 나이트레이트, 베타 차단제, ACE 저해제 및 지질강화제로부터 선택된 약리학적 물질의 투여 중 하나 이상으로부터 선택된 중재의 필요에 대한 의사의 결정을 수월하게 하는, 대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환의 존재를 진단하는 방법.

청구항 16

제8항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에서의 음성의 진단은 고혈압, 당뇨병 및 흡연을 포함하는 관상동맥 위험 인자의 진행 중인 모니터링 및 관리 및 식이 변경, 운동 및 금연으로부터 선택된 라이프스타일 변경 중 하나 이상으로부터 선택된 중재의 필요에 대한 의사의 결정을 수월하게 하는, 대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환의 존재를 진단하는 방법.

청구항 17

시간 종점 내에 대상체에서의 심장 결과의 예후를 위한 방법으로서,

(i) 상기 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플 내의 적어도 2개의 바이오마커의 수준을 결정하는 단계로서, 상기 바이오마커는 아포지방단백 A-II, 신장 손상 분자-1, 미드카인, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오폰틴, 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIMP-1) 및 혈관 세포 부착 분자로 이루어진 군으로부터 선택된, 상기 적어도 2개의 바이오마커의 수준을 결정하는 단계;

(ii) 임의로, 연령, 관상 동맥 우회로 이식 수술(CABG)의 병력, 2형 당뇨병의 병력, 혈액투석의 병력, 심근 경색(MI)의 병력, 경피성 중재술, 예를 들어 관상동맥 스텐트 및/또는 관상동맥 혈관성형술의 병력 및 성별로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 단계;

(iii) 단계 (i)에서 결정된 바이오마커의 수준 및, 임의로, 단계 (ii)에서 결정된 임상 변수(들)의 상태에 기초하여 예후적 점수를 계산하는 단계;

(iv) 상기 예후적 점수를 양성 또는 음성의 예후로 분류하는 단계; 및

(v) 상기 양성 또는 음성의 예후에 기초하여 치료학적 또는 진단학적 중재 섭생을 결정하는 단계를 포함하는, 시간 종점 내에 대상체에서의 심장 결과의 예후를 위한 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 심장 결과의 예후는 심근 경색(MI), 뇌졸중, 심혈관성 사망, 모든 원인 사망 또는 이들의 복합의 예후이고; 추가로 상기 시간 종점은 0일 내지 365일 및 3일 내지 365일로 이루어진 군으로부터 선택된, 시간 종점 내에 대상체에서의 심장 결과의 예후를 위한 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 단계 (i)은 아포지방단백 A-II, 신장 손상 분자-1, 미드카인, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오폰틴, 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIMP-1) 및 혈관 세포 부착 분자로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 이상의 바이오마커의 수준을 결정하는 것을 포함하고, 단계 (ii)는 임의로 2형 당뇨병의 병력의 상태를 결정하는 것을 포함하는, 시간 종점 내에 대상체에서의 심장 결과의 예후를 위한 방법.

청구항 20

제17항에 있어서, 단계 (i)은 신장 손상 분자-1, 미드카인, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오폰틴, 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIMP-1)의 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 예후는 복합 심혈관성 사망(CVD), 심근 경색(MI) 또는 뇌졸중의 3일 내지 365일 예후인, 시간 종점 내에 대상체에서의 심장 결과의 예후를 위한 방법.

청구항 21

제17항에 있어서, 단계 (i)은 신장 손상 분자-1, 미드카인, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오폰틴, 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIMP-1)의 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 예후는 복합 심혈관성 사망(CVD), 심근 경색(MI) 또는 뇌졸중의 0일 내지 365일 예후인, 시간 종점 내에 대상체에서의 심장 결과의 예후를 위한 방법.

청구항 22

제17항에 있어서, 단계 (i)은 아포지방단백 A-II, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP) 및 오스테오폰틴의 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 예후는 복합 심혈관성 사망(CVD) 또는 심근 경색(MI)의 3일 내지 365일 예후인, 시간 종점 내에 대상체에서의 심장 결과의 예후를 위한 방법.

청구항 23

제17항에 있어서, 단계 (i)은 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP) 및 오스테오폰틴의 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 예후는 심근 경색(MI)의 3일 내지 365일 예후인, 시간 종점 내에 대상체에서의 심장 결과의 예후를 위한 방법.

청구항 24

제17항에 있어서, 단계 (i)은 아포지방단백 A-II 및 오스테오폰틴의 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 예후는 심혈관성 사망(CVD)의 3일 내지 365일 예후인, 시간 종점 내에 대상체에서의 심장 결과의 예후를 위한 방법.

청구항 25

제17항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 심장 결과의 양성의 예후는 ECG 반응 또는 심근 관류 영상에 의한 스트레스 시험, 관상동맥 컴퓨터 단층촬영 혈관조영술, 진단학적 심장 카테터화, 경피성 관상동맥 중재, 관상동맥 우회로 이식술(CABG), 임상 시험 등록, 및 나이트레이트, 베타 차단제, ACE 저해제, 항혈소판제 및 지질강하제로부터 선택되지만 이들로 제한되지는 않는 물질의 투여 또는 효과의 모니터링 중 하나 이상으로부터 선택된 중재의 필요에 대한 의사의 결정을 수월하게 하는, 시간 종점 내에 대상체에서의 심장 결과의 예후를 위한 방법.

청구항 26

제17항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 심장 결과의 음성의 예후는 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 및 흡연을 포함하는 관상동맥 위험 인자의 진행 중인 모니터링 및 관리; 및 식이 변경, 운동 및 금연으로부터 선택된 라이프스타일 변경 중 하나 이상으로부터 선택된 중재의 필요에 대한 의사의 결정을 수월하게 하는, 시간 종점 내에 대상체에서의 심장 결과의 예후를 위한 방법.

청구항 27

표 1A 및 표 1B에 기재된 것으로부터 선택된 적어도 2개의 바이오마커 및 임의로 표 3A 및 표 3B에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 임상 변수를 포함하는, 폐쇄성 관상 동맥 질환의 진단용 패널.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 적어도 2개의 바이오마커는 0.1 미만, 0.05 미만, 0.01 미만 또는 0.001 미만의 p 값을 갖는, 폐쇄성 관상 동맥 질환의 진단용 패널.

청구항 29

제27항에 있어서, 상기 적어도 1개의 임상 변수는 0.1 미만, 0.05 미만, 0.01 미만 또는 0.001 미만의 p 값을 갖는, 폐쇄성 관상 동맥 질환의 진단용 패널.

청구항 30

제27항에 있어서, 상기 적어도 2개의 바이오마커는 아디포넥틴, 아포지방단백 C-I, 디코린, 인터류킨-8, 신장 손상 분자-1, 기질 금속단백질분해효소 9, 미드카인, 미오글로빈, 폐 표면활성제 연관된 단백질 D, 줄기 세포 인자 및 트로포닌으로 이루어진 군으로부터 선택된, 폐쇄성 관상 동맥 질환의 진단용 패널.

청구항 31

제27항에 있어서, 상기 적어도 1개의 임상 변수는 연령, 관상 동맥 우회로 이식 수술(CABG)의 병력, 2형 당뇨병의 병력, 혈액투석의 병력, 심근 경색(MI)의 병력, 경피성 중재술, 예를 들어 관상동맥 스텐트 및/또는 관상동맥 혈관성형술의 병력 및 성별로 이루어진 군으로부터 선택된, 폐쇄성 관상 동맥 질환의 진단용 패널.

청구항 32

아디포넥틴, 아포지방단백 C-1, 신장 손상 분자-1 및 미드카인에 대한 바이오마커 및 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별의 임상 변수를 포함하는, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단용 패널.

청구항 33

아디포넥틴, 미드카인, 폐 표면활성제 연관된 단백질 D 및 트로포닌에 대한 바이오마커 및 관상 동맥 우회로 이식 수술(CABG)의 병력, 혈액투석의 병력, 심근 경색의 병력 및 성별의 임상 변수를 포함하는, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단용 패널.

청구항 34

표 2A 및 2B에 기재된 바이오마커로부터 선택된 적어도 2개의 바이오마커 및 임의로 표 4A 및 표 4B에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 임상 변수를 포함하는, 심장 결과의 예후를 위한 패널.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 적어도 2개의 바이오마커는 0.1 미만, 0.05 미만, 0.01 미만 또는 0.001 미만의 p 값을 갖는, 심장 결과의 예후를 위한 패널.

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 적어도 1개의 임상 변수는 0.1 미만, 0.05 미만, 0.01 미만 또는 0.001 미만의 p 값을 갖는, 심장 결과의 예후를 위한 패널.

청구항 37

제34항에 있어서, 상기 적어도 2개의 바이오마커는 아포지방단백 A-II, 신장 손상 분자-1, 미드카인, 뇌 나트륨 배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오펀틴, 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIMP-1) 및 혈관 세포 부착 분자로 이루어진 군으로부터 선택된, 심장 결과의 예후를 위한 패널.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 적어도 1개의 임상 변수는 당뇨병의 병력인, 심장 결과의 예후를 위한 패널.

청구항 39

신장 손상 분자-1, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오펀틴 및 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIMP-1)에 대한 바이오마커를 포함하는, 복합 심혈관성 사망(CVD), 심근 경색(MI) 또는 뇌졸중의 예후를 위한 패널.

청구항 40

아포지방단백 A-II, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP) 및 오스테오펀틴에 대한 바이오마커를 포함하는, 복합 심혈관성 사망(CVD) 또는 심근 경색(MI)의 예후를 위한 패널.

청구항 41

뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP) 및 오스테오펀틴에 대한 바이오마커를 포함하는, 심근 경색(MI)의 예후를 위한 패널.

청구항 42

아포지방단백 A-II 및 오스테오펀틴에 대한 바이오마커를 포함하는, 심혈관성 사망(CVD)의 예후를 위한 패널.

청구항 43

제27항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 패널을 포함하는, 진단학적 또는 예후적 키트.

청구항 44

적어도 2개의 항체 또는 이의 결합 단편을 포함하는, 폐쇄성 관상 동맥 질환의 진단에서 유용한 진단 키트로서, 상기 항체 또는 이의 결합 단편은 아디포넥틴, 아포지방단백 C-I, 디코린, 인터류킨-8, 신장 손상 분자-1, 기질 금속단백질분해효소 9, 미드카인, 미오글로빈, 폐 표면활성제 연관된 단백질 D, 줄기 세포 인자 및 트로포닌으로 이루어진 군으로부터 선택된 바이오마커에 특이적인, 진단 키트.

청구항 45

적어도 2개의 항체 또는 이의 결합 단편을 포함하는, 심근 경색(MI), 뇌졸중, 심혈관성 사망, 모든 원인 사망 또는 이들의 복합의 예후에서 유용한 예후적 키트로서, 상기 항체 또는 이의 결합 단편은 아포지방단백 A-II, 신장 손상 분자-1, 미드카인, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오펀틴, 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제 및 혈관 세포 부착 분자로 이루어진 군으로부터 선택된 바이오마커에 특이적인, 예후적 키트.

청구항 46

대상체에서의 심혈관 상태를 평가하는 방법으로서,

(i) 평가에 선택된 대상체로부터 샘플을 얻는 단계;

(ii) 상기 대상체로부터 얻은 샘플을 검정 기구로 도입함으로써, 표 1A, 표 1B, 표 2A 및 표 2B에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택된 바이오마커를 검출하도록 구성된 하나 이상의 검정을 수행하여 하나 이상의 검정 결과를 제공하는 단계로서, 상기 검정 기구는 (a) 평가되는 바이오마커(들)의 검출을 위해 상기 샘플을 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항체와 접촉시키고, (b) 평가되는 각각의 바이오마커의 각각의 항체에 대한 결합을 나타내는 하나 이상의 검정 결과를 생성하는, 상기 제공하는 단계;

(iii) 임의로, 상기 대상체에 대한 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 단계로서, 상기 임상 변수는 표 3A, 표 3B, 표 4A 및 표 4B에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택된, 상기 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 단계;

(iv) 상기 검정 기구에 의해 생성된 검정 결과(들) 및 임의로 상기 임상 변수 상태를 상기 대상체의 심혈관 상태와 상관시키는 단계로서, 상기 상관시키는 단계는 상기 검정 결과(들)를 상기 대상체의 심혈관 상태의 위험 계층화, 예후, 진단, 분류 및 모니터링 중 하나 이상과 상관시키는 것을 포함하고, 상기 검정 결과(들)에 기초하여 양성 또는 음성의 진단의 가능성, 또는 심혈관 상태의 하나 이상의 미래의 변화를 상기 대상체에 배정하는 것을 포함하는, 상기 상관시키는 단계; 및

(v) 상기 환자가 배정된 미리 결정된 하위집단의 개인에 기초하여 상기 환자를 치료하는 단계로서, 상기 치료는 치료학적 또는 진단학적 중재 섭생을 포함하는, 상기 치료하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 심혈관 상태를 평가하는 방법.

청구항 47

대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환을 진단하는 방법으로서,

- (i) 평가에 선택된 대상체로부터 샘플을 얻는 단계;
- (ii) 상기 대상체로부터 얻은 샘플을 검정 기구로 도입함으로써, 표 1A 및 표 1B에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택된 바이오마커를 검출하도록 구성된 하나 이상의 검정을 수행하여 하나 이상의 검정 결과를 제공하는 단계로서, 상기 검정 기구는 (a) 평가되는 바이오마커(들)의 검출을 위해 상기 샘플을 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항체와 접촉시키고, (b) 평가되는 각각의 바이오마커의 각각의 항체에 대한 결합을 나타내는 하나 이상의 검정 결과를 생성하는, 상기 제공하는 단계;
- (iii) 임의로, 상기 대상체에 대한 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 단계로서, 상기 임상 변수는 표 3A 및 표 3B에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택된, 상기 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 단계;
- (iv) 상기 검정 기구에 의해 생성된 검정 결과(들) 및 임의로 상기 임상 변수 상태를 폐쇄성 관상 동맥 질환과 상관시키는 단계로서, 상기 상관시키는 단계는 상기 검정 결과(들) 및 임의로 상기 임상 변수(들)를 진단학적 점수와 상관시키는 것을 포함하고, 상기 점수를 양성 또는 음성의 결과에 배정하는 것을 포함하는, 상기 상관시키는 단계; 및
- (v) 상기 양성 또는 음성의 결과에 기초하여 상기 환자를 치료하는 단계로서, 상기 치료는 치료학적 또는 진단학적 중재 섭생을 포함하는, 상기 치료하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환을 진단하는 방법.

청구항 48

시간 종점 내에 대상체에서의 심장 결과의 예후를 위한 방법으로서,

- (i) 평가에 선택된 대상체로부터 샘플을 얻는 단계;
- (ii) 상기 대상체로부터 얻은 샘플을 검정 기구로 도입함으로써, 표 2A 및 표 2B에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택된 바이오마커를 검출하도록 구성된 하나 이상의 검정을 수행하여 하나 이상의 검정 결과를 제공하는 단계로서, 상기 검정 기구는 (a) 평가되는 바이오마커(들)의 검출을 위해 상기 샘플을 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항체와 접촉시키고, (b) 평가되는 각각의 바이오마커의 각각의 항체에 대한 결합을 나타내는 하나 이상의 검정 결과를 생성하는, 상기 제공하는 단계;
- (iii) 임의로, 상기 대상체에 대한 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 단계로서, 상기 임상 변수는 표 4A 및 표 4B에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택된, 상기 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 단계;
- (iv) 상기 검정 기구에 의해 생성된 검정 결과(들) 및 임의로 상기 임상 변수 상태를 상기 대상체에서의 심장 결과의 가능성과 상관시키는 단계로서, 상기 상관시키는 단계는 상기 검정 결과(들) 및 임의로 상기 임상 변수(들)를 예후적 점수와 상관시키는 것을 포함하고, 상기 점수를 양성 또는 음성의 결과에 배정하는 것을 포함하는, 상기 상관시키는 단계; 및
- (v) 상기 양성 또는 음성의 결과에 기초하여 상기 환자를 치료하는 단계로서, 상기 치료는 치료학적 또는 진단학적 중재 섭생을 포함하는, 상기 치료하는 단계를 포함하는, 시간 종점 내에 대상체에서의 심장 결과의 예후를 위한 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2016년 2월 1일자에 출원된 미국 가출원 제62/289,513호 및 2016년 8월 23일자에 출원된 미국 가출원 제62/378,535호에 대한 우선권 및 이의 이익을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시내용은 환자에서의 심혈관 질환 또는 결과의 진단 및/또는 예후를 결정하기 위한 바이오마커 패널, 검정 및 키트 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 죽상동맥경화성 심혈관 질환(atherosclerotic cardiovascular disease: ASCVD), 및 예를 들어 폐쇄성 관상 동맥 질환(coronary artery disease: CAD), 심근 경색(myocardial infarction: MI), 뇌졸중 및 심혈관성 사망(cardiovascular death: CVD)을 포함하는 이의 연관된 심혈관 사건(cardiovascular event: CVE)은 기초하는 혈관 내피 과정에 의해 주로 생기고, 이는 인간 신체에서 다수의 혈관 층에서의 죽상경화반 형성을 발생시키는 지질 재료 및 다른 단백질의 침착을 발생시킨다. 이 과정이 확인 가능하고 변형 가능한 위험 인자와 연관되지만, 상기 기재된 질환 과정 및 이의 관련된 사건은 세계에서 사망 및 중증 불능의 주요 원인으로 있다(Yusuf et al., Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study, Lancet, 364:937-52 (2004)).

[0006] 서구에서, 통상적으로 기초하는 죽상동맥경화증과 연관된 심혈관 질환은 사망의 주요 원인이다(Martin-Ventura et al., 2009, Rev. Esp. Cardiol 62(6):677-688, citing Murray and Lopez, 1997, Lancet 349:1269-1276). 심장 질환에 대한 위험 인자는 널리 공지되어 있고, 고혈압, 당뇨병, 흡연, 콜레스테롤 상승, 비만 및 가족 병력을 포함한다. 그러나, 폐쇄성 관상 동맥 질환(CAD)의 유병률 및 이의 위험 인자의 평가에도 불구하고, 증상의 발병과 중재를 요하는 심장 질환 사이의 연결은 여전히 규정하기 어렵다. 증상은 가슴의 답답함의 느낌과 같이 비특이적일 수 있고, CAD를 반영할 수 있지만, 위장질환(gastric distress)에 의해 또한 설명될 수 있고, 왼쪽 팔에서의 통증은 심장 기원일 수 있거나, 관절염에 의해 생길 수 있다. 통증이 심장 기원일 가능성이 높더라도, 필요한 치료의 유형 및 강도에 관한 문제가 있을 수 있고, 몇몇 시나리오에서, 약제는 충분할 수 있지만, 다른 시나리오에서, CVE를 회피하기 위해 중재적인 전략이 필요하다.

[0007] 다수의 기술은 불리한 심장 질환에 대한 높은 위험에 있는 환자를 확인하기 위해 개발되었다. 이것은 ECG 반응의 평가를 이용한 운동 및 약리학적 스트레스 시험, 초음파를 이용한 심장 벽 이동 반응 및 핵 영상화 기법을 이용한 심근 관류의 변화를 포함한다. 가장 침윤성인 접근법인 관상동맥 혈관조영술은 관상 동맥 해부학, 심장 구조 및 기능을 평가하기 위한 "최적 표준" 진단학적 도구로 생각되지만, 이것은 침윤성이고, 비싸고, 한정된 합병증을 가지고, 오퍼레이터 의존적 가변성으로 처리된다(Sharma et al., 2010, Vasc. Health Risk Manag. 6:307-316). 관상동맥 컴퓨터 단층촬영 혈관조영술(상기 Sharma 등의 문헌; Cury et al., 2008, J. Nucl. Cardiol. 15(4):564-575), 바이오마커(예를 들어, Martin-Ventura et al., 2009, Rev. Esp. Cardiol 62(6):677-688), 아테노신 스트레스 자기 공명 관류 영상화(Ingkanisorn et al., 2006, J. Am. Coll. Cardiol. 47(7): 1427-1432), 임상학적 예측자의 사용(Tadros et al., 2003, South Med. J. 96(11):1113-1120; Schillinger et al., 2004, Wien Klin. Wochenschr. 116(3):83-89), 및 혈소판 활동의 표시자(Marcucci et al., 2009, Circulation 119:237-242(원래 2008년 12월 31일 온라인 공개); Selvaraj et al., 2004, J. Throm. Thrombolysis 18(2):109-115)를 포함하는, 다른 더 새롭고 덜 침윤성인 옵션이 개발되고 있다.

[0008] 따라서, 심혈관 병리학의 진단 및 CVE의 예측을 개선하기 위한 단순하고 신뢰할만한 방법에 대한 수요가 존재한다.

발명의 내용

[0009] 본 개시내용은 대상체에서의 심혈관 질환 또는 결과의 진단 및/또는 예후를 결정하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 (i) 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플 내에 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 또는 4개 초과 바이오마커의 수준을 결정하는 단계(여기서, 바이오마커는 표 1A, 표 1B, 표 2A 및 표 2B에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택됨); (ii) 임의로, 대상체에 대한 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 단계(여기서, 임상 변수는 표 3A, 표 3B, 표 4A 및 표 4B에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택됨); (iii) 적어도 1개의 바이오마커의 결정된 수준 및, 임의로, 단계 (ii)에서 결정된 임상 변수(들)의 상태에 기초하여 대상체에 대한 진단학적 및/또는 예후적 점수를 계산하는 단계; (iv) 진단학적 또는 예후적 점수를 양성 또는 음성의 결과로 분류하는 단계; 및 (v) 양성 또는 음성의 결과에 기초하여 치료학적 또는 진단학적 중재 섭생을 결정하는 단계를 포함한다.

[0010] 본 개시내용의 방법에 의해 제공된 진단 또는 예후는 관상 동맥 질환의 양성 진단 및/또는 심혈관성 사망, 심

근 경색(MI), 뇌졸중, 모든 원인 사망 또는 이들의 복합의 양성의 예후를 받은 환자에 대한 앞으로 치료학적 경로를 한정하고 결정하는 데 특히 중요하다. 이러한 방식으로, 대상체에서의 심혈관 질환 또는 결과의 결정된 진단 및/또는 예후는 대상체에서의 치료학적 또는 진단학적 중재의 필요에 대한 의사의 결정을 수월하게 한다.

- [0011] 소정의 더 구체적인 실시형태에서, 상기 방법에서 사용된 바이오마커는 표 1A, 표 1B, 표 2A 및 표 2B에 기재된 바이오마커, 특히 0.1 미만, 0.05 미만, 0.01 미만 또는 0.001 미만의 p 값을 갖는 것으로부터 선택된다.
- [0012] 특정한 실시형태에서, 상기 방법은 아디포넥틴, 아포지방단백 A-II, 아포지방단백 C-I, 디코린, 인터류킨-8, 신장 손상 분자-1, 기질 금속단백질분해효소 9(MMP-9), 미드카인, 미오글로빈, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(N terminal prohormone of brain natriuretic protein: NT-proBNP), 오스테오펀틴, 폐 표면활성제 연관된 단백질 D, 줄기 세포 인자, 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(tissue inhibitor of metalloproteinases-1: TIMP-1), 트로포닌 및 혈관 세포 부착 분자(vascular cell adhesion molecule: VCAM)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 또는 4개 초과 바이오마커의 수준을 결정하는 단계를 포함한다.
- [0013] 훨씬 다른 실시형태에서, 생물학적 샘플 내의 바이오마커 수준을 결정하는 것 이외에, 상기 방법은 적어도 1개의 임상 변수, 예컨대 표 3A, 표 3B, 표 4A 및 표 4B에 기재된 것, 특히 0.1 미만, 0.05 미만, 0.01 미만 또는 0.001 미만의 p 값을 갖는 것의 상태를 결정하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0014] 더 특정한 실시형태에서, 상기 방법은 연령, 관상 동맥 우회로 이식 수술(coronary artery bypass graft surgery: CABG)의 병력, 2형 당뇨병의 병력, 혈액투석의 병력, 심근 경색(MI)의 병력, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 단계를 포함한다.
- [0015] 본 개시내용의 훨씬 다른 실시형태에서, 상기 방법의 단계 (i)은 아디포넥틴, 아포지방단백 A-II, 아포지방단백 C-I, 디코린, 인터류킨-8, 신장 손상 분자-1, 기질 금속단백질분해효소 9(MMP-9), 미드카인, 미오글로빈, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오펀틴, 폐 표면활성제 연관된 단백질 D, 줄기 세포 인자, 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIM-1), 트로포닌 및 혈관 세포 부착 분자(VCAM)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 또는 4개 초과 바이오마커의 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 단계 (ii)는 연령, 관상 동맥 우회로 이식 수술(CABG)의 병력, 2형 당뇨병의 병력, 혈액투석의 병력, 심근 경색(MI)의 병력, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별로부터 선택된 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 단계를 포함한다.
- [0016] 상기 방법은 유리하게는 대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환의 진단을 제공한다. 소정의 더 구체적인 실시형태에서, 대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환의 진단은 주요 심외막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 포함한다.
- [0017] 본 개시내용의 훨씬 추가의 실시형태에서, 상기 방법의 단계 (i)은 아디포넥틴, 아포지방단백 C-I, 디코린, 인터류킨-8, 신장 손상 분자-1, 기질 금속단백질분해효소 9, 미드카인, 미오글로빈, 폐 표면활성제 연관된 단백질 D, 줄기 세포 인자 및 트로포닌으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 또는 4개 초과 바이오마커의 수준을 결정하는 단계를 포함한다.
- [0018] 추가의 특정한 실시형태에서, 상기 방법은 심장 결과, 예컨대 심혈관성 사망, 심근 경색(MI), 뇌졸중, 모든 원인 사망, 또는 이들의 복합으로부터 선택된 결과에 대한 가능성의 예후를 제공한다.
- [0019] 본 발명의 또 다른 양태에 따라, 대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환의 존재를 진단하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 (i) 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플 내의 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 또는 4개 초과 바이오마커의 수준을 결정하는 단계(여기서, 바이오마커는 표 1A 및 표 1B에 기재된 바이오마커로 이루어진 군으로부터 선택됨); (ii) 임의로, 대상체에 대한 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 단계(여기서, 임상 변수는 표 3A 및 표 3B에 기재된 임상 변수로 이루어진 군으로부터 선택됨); (iii) 적어도 1개의 바이오마커의 결정된 수준 및 임의로 적어도 1개의 임상 변수의 상태에 기초하여 대상체에 대한 진단학적 점수를 계산하는 단계; (iv) 점수를 폐쇄성 관상 동맥 질환의 양성 또는 음성의 진단으로 분류하는 단계; 및 (v) 양성 또는 음성의 진단에 기초하여 치료학적 또는 진단학적 중재 섭생을 결정하는 단계를 포함한다.
- [0020] 소정의 더 구체적인 실시형태에서, 바이오마커는 0.1 미만, 0.05 미만, 0.01 미만 또는 0.001 미만의 p 값을 갖는 표 1A 및 표 1B에 기재된 것으로부터 선택된다.

- [0021] 다른 더 구체적인 실시형태에서, 상기 방법의 단계 (i)은 아디포넥틴, 아포지방단백 C-I, 디코린, 인터류킨-8, 신장 손상 분자-1, 기질 금속단백질분해효소 9, 미드카인, 미오글로빈, 폐 표면활성제 연관된 단백질 D, 줄기 세포 인자 및 트로포닌으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 4개 초과와 바이오마커의 수준을 결정하는 것을 포함한다.
- [0022] 다른 실시형태에서, 상기 방법에 따라 평가된 임상 변수(들)는 0.1 미만, 0.05 미만, 0.01 미만 또는 0.001 미만의 p 값을 갖는 표 3A 및 표 3B에 기재된 것으로부터 선택된다.
- [0023] 훨씬 다른 실시형태에서, 상기 방법의 단계 (ii)는 연령, 관상 동맥 우회로 이식 수술(CABG)의 병력, 2형 당뇨병의 병력, 혈액투석의 병력, 심근 경색(MI)의 병력, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 것을 포함한다.
- [0024] 추가의 실시형태에서, 상기 방법의 단계 (i)은 아디포넥틴, 아포지방단백 C-I, 디코린, 인터류킨-8, 신장 손상 분자-1, 기질 금속단백질분해효소 9, 미드카인, 미오글로빈, 폐 표면활성제 연관된 단백질 D, 줄기 세포 인자로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 4개 초과와 바이오마커의 수준을 결정하는 것을 포함하고, 단계 (ii)는 연령, 관상 동맥 우회로 이식 수술(CABG)의 병력, 2형 당뇨병의 병력, 혈액투석의 병력, 심근 경색(MI)의 병력, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별로부터 선택된 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 것을 포함한다.
- [0025] 다른 실시형태에서, 대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환에 대한 양성 진단은 중재 또는 추가의 시험에 대한 필요에 대한 의사의 결정을 수월하게 한다. 중재 또는 추가의 시험은 진단학적 심장 카테터화("cath"라고도 칭함), 경피성 관상동맥 중재(스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술), 관상 동맥 우회로 이식술(CABG), 및 약리학적 물질, 예컨대 나이트레이트, 베타 차단제, ACE 저해제 및 지질강화제 중 하나 이상으로부터 선택된 것의 투여 중 하나 이상을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0026] 다른 실시형태에서, 대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환에 대한 음성의 진단은 중재 또는 추가의 시험에 대한 필요에 대한 의사의 결정을 수월하게 한다. 중재 또는 추가의 시험은 고혈압, 당뇨병 및 흡연을 포함하는 관상 동맥 위험 인자의 진행 중인 모니터링 및 관리 및 식이 변경, 운동 및 금연으로부터 선택된 라이프스타일 변경 중 하나 이상을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0027] 본 개시내용의 또 다른 양태는 대상체에서의 심장 결과의 예후를 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 (i) 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플 내의 적어도 1개의 바이오마커의 수준을 결정하는 단계(여기서, 바이오마커는 표 2A 및 표 2B에 기재된 바이오마커로 이루어진 군으로부터 선택됨); (ii) 임의로, 대상체에 대한 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 단계(여기서, 임상 변수는 표 4A 및 표 4B에 기재된 임상 변수로 이루어진 군으로부터 선택됨); (iii) 적어도 1개의 바이오마커의 결정된 수준 및, 임의로, 단계 (ii)에서 결정된 임상 변수(들)의 상태에 기초하여 대상체에 대한 예후적 점수를 계산하는 단계; (iv) 예후적 점수를 양성 또는 음성의 예후로 분류하는 단계; 및 (v) 양성 또는 음성의 예후에 기초하여 치료학적 또는 진단학적 중재 선택을 결정하는 단계를 포함한다.
- [0028] 더 구체적인 실시형태에서, 상기 방법에서 평가된 바이오마커는 0.1 미만, 0.05 미만, 0.01 미만 또는 0.001 미만의 p 값을 갖는 표 2A 및 표 2B에 기재된 것으로부터 선택된다.
- [0029] 다른 실시형태에서, 상기 방법에 따라 평가된 임상 변수(들)는 0.1 미만, 0.05 미만, 0.01 미만 또는 0.001 미만의 p 값을 갖는 표 4A 및 표 4B에 기재된 것으로부터 선택된다.
- [0030] 다른 구체적인 실시형태에서, 상기 방법의 단계 (i)은 아포지방단백 A-II, 신장 손상 분자-1, 미드카인, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오펀틴, 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIM-1) 및 혈관 세포 부착 분자(VCAM)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 또는 4개 초과와 바이오마커의 수준을 결정하는 것을 포함한다.
- [0031] 훨씬 다른 실시형태에서, 심장 결과의 예후는 심혈관성 사망, 심근 경색(MI), 뇌졸중, 모든 원인 사망 또는 이들의 복합의 예후가다.
- [0032] 추가의 실시형태에서, 심장 결과의 양성 예후는 중재 또는 추가의 시험에 대한 필요에 대한 의사의 결정을 수월하게 한다. 중재 또는 추가의 시험은 ECG 반응 또는 심근 관류 영상에 의한 스트레스 시험, 관상동맥 컴퓨터 단층촬영 혈관조영술, 진단학적 심장 카테터화, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는

풍선 혈관성형술), 관상 동맥 우회로 이식술(CABG), 임상 실험 등록, 및 나이트레이트, 베타 차단제, ACE 저해제, 항혈소판제 및 지질강하제(이들로 제한되지는 않음)로부터 선택된 물질의 투여 또는 효과의 모니터링 중 하나 이상을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0033] 다른 실시형태에서, 심장 결과의 음성의 예후는 중재 또는 추가의 시험에 대한 필요에 대한 의사의 결정을 수월하게 한다. 중재 또는 추가의 시험은 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 및 흡연을 포함하는 관상동맥 위험 인자의 진행 중인 모니터링 및 관리; 및 식이 변경, 운동 및 금연으로부터 선택된 라이프스타일 변경 중 하나 이상을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0034] 다른 양태에서, 본 개시내용은 바이오마커 및 임의로 기재된 바와 같은 임상 변수의 패널을 포함하는 진단학적 또는 예후적 키트를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0035] 도 1은 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 (실시에 1에 기재된 바와 같은) Prevencio CAD 패널 FM139/685에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.87의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 2는 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 (실시에 1에 기재된 바와 같은) CAD 패널 FM139/685의 분포를 보여준다. 이봉 분포는 더 높은 점수에서 분포된 유의미한 CAD를 갖는 것의 우세에 의해 표시된다. 양성 = 적어도 하나의 70% 이상의 관상동맥 협착증을 갖는 대상체, 음성 = 70% 이상의 관상동맥 협착증을 갖지 않는 대상체.

도 3은 내부 검증 세트(N = 278)에서 (실시에 1에 기재된 바와 같은) CAD 패널 FM139/685를 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 예측된 가능성의 5개의 카테고리로 분할하는 것으로부터의 결과를 보여준다. 이렇게 함으로써, 42%의 대상체는, 각각 93%의 PPV 및 91%의 NPV로, 중증 CAD에 대해 "포함" 또는 "배제"될 수 있다.

도 4는 (실시에 1에 기재된 바와 같은) 패널 FM139/685에서의 CAD 점수의 함수로서의 사건 급성 MI에 대한 시한을 도시하는 카플란-마이어(Kaplan Meier) 생존 곡선을 보여준다. CAD에 대한 진단학적 도구로서 개발되었지만, 점수는 또한 추적관찰 동안 사건 급성 MI를 예지하였다.

도 5는 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio CAD 패널 FM144/696에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.87의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 6은 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio CAD 패널 FM145/701에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.72의 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 7은 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio CAD 패널 FM146/690에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.69의 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 8은 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio CAD 패널 FM152/757에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.73의 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 9는 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio CAD 패널 FM117a/657에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.84의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 10은 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio CAD 패널 FM139CLa/658에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.80의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 11은 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio CAD 패널 FM139CLb/750에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.84의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 12는 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio CAD 패널 FM139CLc/751에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.83의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 13은 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio CAD 패널 FM117b/663에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.85의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 14는 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio CAD 패널 FM139CLd/752에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.86의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 15는 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio CAD 패널 FM139CLe/753에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.85의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 16은 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio CAD 패널 FM139CLf/754에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.86의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 17은 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio CAD 패널 FM139CLg/755에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.86의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 18은 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 (실시예 2에 기재된 바와 같은) Prevencio CAD 패널 FM46/572에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.84의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 19는 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 (실시예 2에 기재된 바와 같은) CAD 패널 FM46/572의 분포를 보여준다. 이봉 분포는 더 높은 점수에서 분포된 유의미한 CAD를 갖는 것의 우세에 의해 표시된다. 양성 = 적어도 하나의 70% 이상의 관상동맥 협착증을 갖는 대상체, 음성 = 70% 이상의 관상동맥 협착증을 갖지 않는 대상체.

도 20은 (실시예 2에 기재된 바와 같은) CAD 점수 패널 FM 46/572의 함수로서의 사건 급성 MI에 대한 시간을 도식하는 카플란-마이어 생존 곡선을 보여준다. CAD에 대한 진단학적 도구로서 개발되었지만, 점수는 또한 추적 관찰 동안 사건 급성 MI를 예지하였다.

도 21은 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio CAD 패널 FM46Fd/586에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.84의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 22는 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio CAD 패널 FM46Fe/587에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.83의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 23은 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio CAD 패널 FM46Ff/588에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.80의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 24는 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio CAD 패널 FM186/796에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.84의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 25는 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio CAD 패널 FM189/798에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.83의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 26은 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio CAD 패널 FM187/792에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.85의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 27은 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio CAD 패널 FM188/794에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.85의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 28은 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 243)에서의 (실시에 3에 기재된 바와 같은) Prevencio CAD 패널 FM02/410에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.89의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 29는 중증 CAD(임의의 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 진단하기 위한 내부 검증 세트(N = 243)에서의 Prevencio CAD 패널 FM01/390에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.87의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 30은 1년(3일 내지 365일) 복합 심혈관성 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 (실시에 4에 기재된 바와 같은) Prevencio 예후적 패널 FM160/02에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.79의 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 31은 1년(0일 내지 365일) 복합 심혈관성 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 (실시에 5에 기재된 바와 같은) Prevencio 예후적 패널 FM96/04에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.77의 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 32는 1년(3일 내지 365일) 복합 심혈관성 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널 FM190/33에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.78의 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 33은 1년(0일 내지 365일) 복합 심혈관성 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널 FM98/03에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.75의 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 34는 1년(3일 내지 365일) 모든 원인의 복합 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널 FM209/02에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.79의 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 35는 1년(0일 내지 365일) 모든 원인의 복합 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널 FM111/05에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.77의 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 36은 1년(3일 내지 365일) 모든 원인의 복합 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널 FM210/03에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.78의 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 37은 1년(0일 내지 365일) 모든 원인의 복합 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널 FM110/04에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.75의 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 38은 1년(3일 내지 365일) 복합 심혈관성 사망 또는 심근 경색의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널 FM211/03에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.79의 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 39는 1년(0일 내지 365일) 복합 심혈관성 사망 또는 심근 경색의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널 FM77/26에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.77의 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 40은 1년(3일 내지 365일) 복합 심혈관성 사망 또는 심근 경색의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널 FM212/02에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.79의 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 41은 1년(3일 내지 365일) 심근 경색의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널

FM201/MI002에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.76의 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 42는 1년(3일 내지 365일) 심근 경색의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널 FM204/MI003에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.76의 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 43은 1년(3일 내지 365일) 심근 경색의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널 FM202/MI005에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.75의 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 44는 1년(3일 내지 365일) 심근 경색의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널 FM205/MI007에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.75의 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 45는 1년(0일 내지 365일) 심근 경색의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널 FM63/64에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.73의 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 46은 1년(0일 내지 365일) 심혈관성 사망의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널 FM52/244에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.80의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 47은 1년(3일 내지 365일) 심혈관성 사망의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널 FM194/CVD001에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.80의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 48은 1년(3일 내지 365일) 심혈관성 사망의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널 FM193/R08에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.80의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 49는 1년(0일 내지 365일) 심혈관성 사망의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널 FM53/237에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.81의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 50은 1년(3일 내지 365일) 심혈관성 사망의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널 FM195/CVD002에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.81의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 51은 1년(3일 내지 365일) 심혈관성 사망의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널 FM207/04에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.83의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

도 52는 1년(3일 내지 365일) 심혈관성 사망의 예후에 대한 내부 검증 세트(N = 278)에서의 Prevencio 예후적 패널 FM208/R05에 대한 수신자 조작 특징 곡선을 보여준다. 패널은 0.82의 튼튼한 곡선 하 면적(AUC)을 가졌다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] 본 발명의 실행은, 구체적으로 반대로 표시되지 않는 한, 당해 분야의 기술 내에 있는, 화학, 생화학, 유기 화학, 분자 생물학, 미생물학, 재조합 DNA 기법, 유전학, 면역학 및 세포 생물학의 종래의 방법을 이용할 것이고, 이들 중 대부분은 예시의 목적을 위해 하기 기재되어 있다. 이러한 기법은 문헌에 완전히 설명되어 있다. 예를 들어, 문헌[Sambrook, et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (3rd Edition, 2001); Sambrook, et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2nd Edition, 1989); Maniatis et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (1982); Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley and Sons, updated July 2008); Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience; Glover, DNA Cloning: A Practical Approach, vol. I & II (IRL Press, Oxford, 1985); Anand, Techniques for the Analysis of Complex Genomes, (Academic Press, New York, 1992); Transcription and Translation (B. Hames & S. Higgins, Eds., 1984); Perbal, A Practical Guide to Molecular Cloning (1984); 및 Harlow and Lane, Antibodies, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., 1998)]을 참조한다.

[0037] 상기 및 하기에 본 명세서에 언급된 모든 특허, 특허 출원, 논문 및 공보는 그 전문이 본 명세서에서 참고로 본 명세서에 명확히 포함된다.

[0038] 본 명세서에 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 분야의 숙련자에 의해 흔히 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 포함된 용어를 포함하는 다양한 과학 사전은 널리 공지되어 있고, 당업자에게 이용 가능하다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 개시내용의 실행 또는 시험에서 용도가 발견되지만, 몇몇 바람직한 방법 및 재료가 기재되어

있다. 따라서, 하기 바로 정의된 용어는 전체로서 본 명세서에 참고로 더 완전히 기재되어 있다. 당해 분야의 숙련자가 기재된 특정한 방법론, 프로토콜 및 시약을 사용하는 맥락에 따라 이들이 변할 수 있으면서, 본 개시 내용이 이들에 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0039] 본 명세서에 사용된 바대로, 단수 용어 "일", "하나" 및 "이"는, 맥락이 달리 명확히 표시하지 않는 한, 복수 지시어를 포함한다.

[0040] 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "발명" 또는 "본 발명"은 비제한적인 용어이고, 특정한 발명의 임의의 단일 실시형태를 의미하도록 의도되지 않지만, 본 명세서 및 청구항에 기재된 바와 같은 모든 가능한 실시형태를 포함한다.

[0041] 본 명세서에 걸쳐 예를 들어 "일 실시형태", "하나의 실시형태", "또 다른 실시형태", "특정한 실시형태", "관련 실시형태", "소정의 실시형태", "추가 실시형태" 또는 "부가적인 실시형태" 또는 이들의 조합의 언급은 실시형태와 연결되어 기재된 특정한 특성, 구조 또는 특징이 본 발명의 적어도 하나의 실시형태에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서에 걸쳐 다양한 장소에서의 상기 구절의 출현은 반드시 모두 동일한 실시형태를 의미하지 않는다. 더욱이, 특정한 특성, 구조 또는 특징은 하나 이상의 실시형태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.

[0042] 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "약" 또는 "대략"은 기준 분량, 수준, 값, 수, 빈도, 백분율, 치수, 크기, 양, 중량 또는 길이와 30%, 25%, 20%, 25%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1%만큼 많이 변하는 분량, 수준, 값, 수, 빈도, 백분율, 치수, 크기, 양, 중량 또는 길이를 의미한다. 특정한 실시형태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은, 숫자 값에 선행할 때, 15%, 10%, 5%, 또는 1%의 범위의 플러스 또는 마이너스의 값을 나타낸다.

[0043] 본 명세서에 걸쳐, 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 단어 "포함한다", "포함" 및 "포함하는"은 임의의 다른 단계 또는 요소 또는 단계 또는 요소의 그룹의 배제가 아니라 기재된 단계 또는 요소 또는 단계 또는 요소의 그룹의 포함을 의미하는 것으로 이해될 것이다. "이루어지는"이란 구절 "이루어진"에 후행하는 어떤 것이든 포함하고 이들로 제한된다는 것을 의미한다. 따라서, 구절 "이루어진"은 기재된 요소가 필요하거나 의무적이고, 다른 요소가 존재하지 않을 수 있다는 것을 나타낸다. "본질적으로 이루어지는"이란 구절 뒤에 기재된 임의의 요소를 포함하고, 기재된 요소에 대해 본 개시내용에 기재된 활동 또는 작용을 방해하거나 이에 기여하지 않는 다른 요소로 제한된다는 것을 의미한다. 따라서, 구절 "본질적으로 이루어지는"은 기재된 요소가 필요하거나 의무적이지만, 다른 요소가 임의가 아니고, 이들이 기재된 요소의 활동 또는 작용에 영향을 미치거나 그렇지 않은지에 따라 존재하거나 존재하지 않을 수 있다는 것을 나타낸다.

[0044] 심혈관 질환 및 사건

[0045] 본 개시내용은 일반적으로 심혈관 질환 및/또는 불리한 심혈관 사건의 진단 및/또는 예후에 관한 것이다. 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "진단"은 대상체에서의 심혈관 질환 또는 사건의 확인 또는 가능성을 의미한다. 본 명세서에 또한 사용된 바대로, 용어 "예후"는 특정한 결과 또는 특정한 사건을 발생시키는 대상체의 가능성 또는 위험을 의미한다.

[0046] 용어 "심혈관 질환"은 심장 또는 혈관을 수반하는 질환의 종류를 의미한다. 심혈관 질환은 관상 동맥 질환(CAD), 심근 경색(흔히 심정지로 공지됨), 뇌졸중, 고혈압성 심장 질환, 류마티스성 심장 질환, 심근병증, 심장 부정맥(즉, 심방 세동, 심실 빈맥 등), 뇌혈관 질환, 말초 동맥 질환 및 동맥 혈전증을 포함한다.

[0047] 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "심혈관 사건"은 심혈관계와 관련된 다양한 불리한 결과를 의미한다. 이 사건은 심근 경색, 심혈관성 사망 및 뇌졸중을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0048] 용어 "관상 동맥 질환" 또는 "CAD"는 특정한 유형의 심혈관 질환을 의미한다. "폐쇄성 관상 동맥 질환"은 관상 동맥에서의 죽상동맥경화성 폐쇄를 특징으로 한다. 이러한 폐쇄는 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 100%의 수준에서 임상학적으로 관련될 수 있다. 죽상동맥경화증의 특징인 죽상경화반은 계속해서 관상 동맥 내강을 좁히고, 전방 심근 혈류를 손상시킨다. 관상 동맥 흐름의 감소는 증후성 또는 무증후성일 수 있다. 관상동맥 폐쇄의 증상은 통상적으로 노력에 의해 발생하지만, 휴식 시 발생할 수 있고, 폐쇄 중증도 및 발생의 신속성에 따라 심근 경색, 뇌졸중, 및/또는 심혈관성 사망에서 축적될 수 있다.

[0049] 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "심혈관성 사망" 또는 "CV 사망" 또는 "CVD"는 시험 샘플이 얻어진 후 특정한 시간 기간 내에 급성 심근 경색(MI), 급성 심장사, 심부전(HF)으로 인한 사망, 뇌졸중으로 인한 사망, 심

혈관(CV) 시술로 인한 사망, CV 혈전증 또는 출혈로 인한 사망, 심장 감염으로 인한 사망 및 다른 인지된 CV 원인으로 인한 사망으로부터 생긴 사망을 의미한다.

[0050] 용어 "심근 경색" 또는 "MI" 및 "급성 심근 경색" 또는 "AMI"는 심정지로 흔히 공지되어 있고, 혈류가 심장의 일부로 제한될 때 발생하여서, 심근을 손상시킨다. 가장 흔한 증상은 어깨, 팔, 등, 목 또는 턱으로 이동할 수 있는 가슴 통증 또는 불편감이다. 대개, 이것은 가슴의 중앙 또는 왼쪽 측에 있고 수분을 넘게 지속한다. 불편감은 때때로 속쓰림같이 느껴질 수 있다. 다른 증상은 숨가쁨, 구역, 현기증, 식은땀 또는 피곤하게 느끼는 것을 포함할 수 있다. 대부분의 MI는 폐쇄성 관상 동맥 질환으로 인해 생긴다. 폐쇄성 관상 동맥 질환의 확인된 위험 인자는 무엇보다도 고혈압, 흡연, 당뇨병, 운동 부족, 비만, 높은 혈중 콜레스테롤, 불량한 식이, 조기 심혈관성 사망 또는 심근 경색의 가족 병력, 및 과도한 알콜 섭취를 포함한다. MI의 기전은 대개 관상 동맥의 완전한 봉쇄를 발생시키는 죽상경화반의 진행 또는 파열을 수반한다. MI는 무엇보다도 코카인과 같은 약제, 상당한 감정 스트레스 및 혹은 때문일 수 있는 관상 동맥 경련에 의해서 덜 흔하게 생긴다.

[0051] 뇌혈관 사건(CVA), 뇌혈관 손상(CVI) 또는 뇌 발작으로도 공지된, 용어 "뇌졸중"은 뇌로의 빈약한 혈류가 뇌 세포 사망을 발생시키는 상황을 의미한다. 뇌졸중의 2개의 주요 유형이 존재한다: 혈전증 또는 색전증에 의해 생긴 혈류 부족으로 인한 허혈성 및 출혈로 인한 출혈성. 이들은 통상적으로 영향을 받은 뇌의 부분에서 유의미한 기능이상을 발생시킨다. 뇌졸중의 징후 및 증상은 무엇보다도 혀를 움직이거나 혀의 감각을 경험할 수 없음, 열, 감기, 또는 신체의 한 측에서의 통증, 이해 또는 말하기의 어려움, 세상이 도는 것 같이 느낌 또는 한 측에서의 시각 손실을 포함할 수 있다. 징후 및 증상은 대개 뇌졸중이 발생한 후 즉시 나타난다.

[0052] 용어 "모든 원인 사망" 또는 "모든 원인 사망률"은 시험 샘플이 얻어진 후 특정한 시간 기간 내에 CV 사망을 포함하는 임의의 외상 비관련된 원인으로부터의 사망으로 정의된다.

[0053] 바이오마커 및 임상 변수

[0054] 본 명세서에 기재된 바대로, 본 발명의 바이오마커는 유리하게는 심혈관 질환 및 사건의 진단 및 예후에 사용될 수 있다. 용어 "마커" 및 "바이오마커"는 본 개시내용에 걸쳐 상호 호환되어 사용된다. 본 명세서에 사용된 바대로, 바이오마커는 일반적으로 수준 또는 농도가 특정한 생물학적 상태, 특히 심혈관 질환, 사건 또는 결과와 연관된 상태와 연관되는 단백질 또는 폴리펩타이드를 의미한다. 본 발명의 패널, 검정, 키트 및 방법은 본 명세서에 기재된 바이오마커에 특이적인 항체, 이의 결합 단편 또는 다른 유형의 결합제를 포함할 수 있다.

[0055] 본 명세서에서 상호 호환되어 사용되는, 용어 "폴리펩타이드" 및 "단백질"은 코딩된 및 비코딩된 아미노산, 화학적으로 또는 생화학적으로 변형되거나 유도체화된 아미노산, 및 변형된 펩타이드 골격을 갖는 폴리펩타이드를 포함할 수 있는 임의의 길이의 아미노산의 중합체 형태를 의미한다. 다양한 실시형태에서, 생물학적 샘플 내의 천연 발생 바이오마커 단백질의 수준을 검출하는 것은 본 명세서에 개시된 진단학적, 예후적 또는 모니터링 방법 내에 사용하도록 고려된다. 상기 용어는 또한 비상동성 아미노산 서열을 갖는 천연 발생 융합 단백질, N 말단 메티오닌 잔기를 갖거나 갖지 않는 비상동성 및 상동성 리더 서열을 갖는 융합체; 면역학적으로 태그화된 단백질; 등(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 융합 단백질을 포함한다.

[0056] "실질적으로 단리된" 또는 "단리된 물질"은 자연에서 이의 연관된 주변 재료가 실질적으로 없는 것이다. 실질적으로 없는 것이란 이것이 자연에서 연관된 재료가 적어도 50%, 바람직하게는 적어도 70%, 더 바람직하게는 적어도 80%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 90% 없다는 것을 의미한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 "단리된"은 폴리뉴클레오타이드, 폴리펩타이드, 항체, 세포, 샘플 등을 의미할 수 있다.

[0057] 본 발명의 소정의 예시적인 진단학적 바이오마커가 표 1A 및 표 1B에 기재되어 발견될 수 있는 한편, 소정의 예시적인 예후적 바이오마커는 표 2A 및 표 2B에 기재되어 발견될 수 있다. 표 1A, 표 1B, 표 2A 및 표 2B에서 여기에서의 정보에 기초하여, 숙련자는 본 개시내용에 따라 바이오마커 또는 바이오마커 조합을 용이하게 확인하고 선택하고 실행할 수 있다.

[0058] 소정의 구체적인 실시형태에서, 본 발명에 따라 사용된 바이오마커는 표 1A, 표 1B, 표 2A 및 표 2B, 특히 0.1 미만, 0.05 미만, 0.01 미만 또는 0.001 미만의 p 값과 연관된 것에 기재된 것을 포함한다.

[0059] 다른 구체적인 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 사용된 바이오마커는 아디포넥틴, 아포지방단백 A-II, 아포지방단백 C-I, 디코린, 인터튜킨-8, 신장 손상 분자-1, 기질 금속단백질분해효소 9, 미드카인, 미오글로빈, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오펀틴, 폐 표면활성제 연관된 단백질 D, 줄기 세포 인자, 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIMP-1), 트로포닌 및 혈관 세포 부착 분자(VCAM)로 이루어진 군으

로부터 선택된다.

- [0060] 본 명세서에 사용된 바와 같은, "아디포넥틴"은 포도당 조절, 및 지방산 분해에 관여하는 단백질을 의미한다. 이것은 또한 GBP-28, apM1, AdipoQ 및 Acrp30이라 칭해진다. 아디포넥틴은 역할이 포도당 조절 및 지방산 대사를 포함하는 지방 조직에 의해 분비된 244개 아미노산 펩타이드이다.
- [0061] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "아포지방단백 A-II"는 혈장에서 고밀도 지방단백(HDL) 콜레스테롤에서 발견되는 아포지방단백이다.
- [0062] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "아포지방단백 C-I"는 혈장에서 보통 발견되고, 에스터화된 레시틴 콜레스테롤의 활성화 및 조직으로부터의 콜레스테롤의 제거를 담당하는 지방단백의 단백질 성분이다.
- [0063] PG40 및 PGS2로도 공지된, 본 명세서에 사용된 바와 같은 "디코린"은 작은 류신 농후 프로테오글라이칸 패밀리에 속하는 단백질이다. 이것은 세포의 콜라겐 기질의 어셈블리를 조절한다.
- [0064] IL8, 호중구 주화성 인자, 케모카인 리간드 8 및 CXCL8로도 공지된, 본 명세서에 사용된 바와 같은, "인터류킨-8"은 대식세포 및 다른 세포 유형, 예컨대 상피 세포, 기도 평활근 세포 및 내피 세포에 의해 생성된 케모카인이다. 이것은 표적 세포, 주로 호중구, 그러나 또한 다른 과립구에서 주화성을 유도하여서, 감염의 부위를 향해 이것이 이동하게 한다. IL-8은 또한 이들이 도달하면 식세포작용을 유도한다. IL-8은 혈관신생의 강력한 촉진자인 것으로 또한 공지되어 있다. 표적 세포에서, IL-8은, 세포내 Ca^{2+} 의 증가, 세포외배출(예를 들어, 히스타민 방출) 및 호흡 폭발과 같은, 이동 및 식세포작용에 필요한 일련의 생리학적 반응을 유도한다.
- [0065] "KIM-1"로도 공지된, 본 명세서에 사용된 바와 같은, "신장 손상 분자-1"은 산화된 지방단백에 대한 수용체로서 작용하고, 신장에서 기능적 역할을 하는, I형 세포막 당단백질이다. KIM-1은 농도가 급성 신장 손상에 연결된 근위 신세뇨관 마커이다.
- [0066] MMP-9, 92kDa IV형 콜라게나제, 92kDa 젤라티나제 및 젤라티나제 B, 또는 GELB로도 공지된, 본 명세서에 사용된 바와 같은, "기질 금속단백질분해효소 9"는 세포의 기질의 분해에 관여된 아연-금속단백질분해효소 패밀리에 속하는 효소의 종류인 매트릭신(matrixin)이다. 기질 금속단백질분해효소(MMP) 패밀리의 단백질은 정상 생리학적 과정, 예컨대 배아 발생, 생식, 혈관신생, 골 발생, 상처 치유, 세포 이동, 학습 및 기억, 및 병리학적 과정, 예컨대 관절염, 뇌내 출혈 및 전이에서 세포의 기질의 분해에 관여한다.
- [0067] "신경돌기 성장 촉진 인자 2" 또는 "NGF2"로도 공지된, 본 명세서에 사용된 바와 같은, "미드카인"은 저분자량의 기본적인 헤파린 결합 성장 인자를 의미하고, 플레이오토로핀을 갖는 패밀리를 형성한다. 미드카인은 13kDa의 분자량을 갖는 헤파린 결합 사이토카인/성장 인자이다.
- [0068] 본 명세서에 사용된 바와 같은, "미오글로빈"은 일반적으로 척추동물의 근육 조직 및 거의 모든 포유류에서 발견되는 철 및 산소 결합 단백질이다. 미오글로빈은 매우 높은 농도의 미오글로빈을 갖는 손상된 근육 조직으로부터 방출된다(횡문근융해). 방출된 미오글로빈은 신장에 의해 여과되지만, 신세뇨관 상피에 독성이고, 그래서 급성 신장 손상을 발생시킬 수 있다. 이것은 독성(이것은 프로톡신인)인 미오글로빈 자체가 아니라 산성 환경(예를 들어, 산성뇨, 리소좀)에서 미오글로빈으로부터 분해되는 페리헤메이트(ferrihemate) 부분이다. 미오글로빈은 근육 손상에 대한 민감한 마커여서, 가슴 통증을 갖는 환자에서 이것이 심정지의 가능한 마커에게 한다.
- [0069] 본 명세서에 사용된 바와 같은, "뇌 나트륨배설 펩타이드의 N 말단 프로호르몬" 또는 "NT-PBNP"는 "NT-proBNP" 또는 "BNPT"로도 공지되어 있고, 뇌 나트륨배설 펩타이드를 방출시키도록 proBNP로부터 절단된 N 말단 불활성 단백질을 의미한다.
- [0070] "골 시알로단백질 I", "BSP-1", "BNSP", "초기 T 림프구 활성화", "ETA-1", "분비된 포스포단백질 1", "SPP1", "2ar", "리케차 내성" 또는 "Ric"로도 공지된, 본 명세서에 사용된 바와 같은, "오스테오펀틴"은 조골세포에서 처음에 확인된 당단백질(작은 인테그린 결합 리간드 N 연결 당단백질)을 의미한다. 이것은 모든 아이소폼 및 변역 후 변형을 포함한다.
- [0071] 표면활성제, 폐 연관된 단백질 D, 또는 SP-D 또는 SFTPD로도 칭해지는, 본 명세서에 사용된 바와 같은, "폐 표면활성제 연관된 단백질 D"는 흡입된 미생물, 유기 항원 및 독소에 대해 폐의 방어에 기여하는 단백질이다.
- [0072] SCF, KIT-리간드, KL 및 스틸 인자(steel factor)로도 공지된, 본 명세서에 사용된 바와 같은, "줄기 세포 인자"는 c-KIT 수용체(CD117)에 결합하는 사이토카인이다. SCF는 막관통 단백질 및 가용성 단백질로서 둘 다 존재할 수 있다. 이 사이토카인은 조혈작용(혈액 세포의 형성), 정자형성 및 멜라닌형성에서 중요한 역할을 한다.

- [0073] "TIMP-1" 또는 "TIMP 메탈로펩티다제 저해제 1"로도 공지된, 본 명세서에 사용된 바와 같은, "금속단백질분해효소-1의 조직 저해제"는 몇몇 조직에서 발현되는 당단백질을 의미한다. 이것은 세포의 기질의 분해에 관여된 펩티다제의 그룹인 기질 금속단백질분해효소의 천연 저해제이다. 이것은 넓은 범위의 세포 유형에서 세포 증식을 촉진할 수 있다.
- [0074] 트로포닌 복합체로도 공지된, 본 명세서에 사용된 바와 같은, "트로포닌"은 평활근이 아니라 골격근 및 심근에서의 근육 수축에 필수적인 3개의 조절 단백질(트로포닌 C, 트로포닌 I 및 트로포닌 T)의 복합체이다. 본 명세서에 사용된 바대로, 트로포닌 바이오마커는 각각의 이들 단백질을 개별적으로 또는 조합하여 확인할 수 있다. 혈액에서 순환하는 트로포닌의 심장 단백질 아이소폼의 수준의 증가는 심장 장애의 바이오마커인 것으로 밝혀졌고, 이들 중 심근 경색이 가장 중요하다. 심장에 대한 손상 시 분자가 혈액으로 방출되면서, 트로포닌 수준의 상승은 심근 세포 사망을 나타낸다.
- [0075] VCAM-1, VCAM, 분화의 클러스터 106 및 CD106으로도 공지된, 본 명세서에 사용된 바와 같은, "혈관 세포 부착 분자"는 세포 부착 분자이다. VCAM-1 단백질은 혈관 내피에 대한 림프구, 단핵구, 호산구 및 호염구의 부착을 매개한다. 이것은 또한 백혈구-내피 세포 신호 형질도입에서 기능하고, 이것은 죽상동맥경화증 및 류마티스성 관절염의 발생에서 역할을 할 수 있다.
- [0076] 본 명세서에 개시된 이들 및 다른 바이오마커(예를 들어, 표 1A, 표 1B, 표 2A 및 표 2B에 기재된 것)가 본 명세서에 제공된 정보의 견지에서 본 개시내용의 맥락에서 용이하게 확인되고, 제조되고, 사용될 수 있는 것으로 당해 분야의 숙련자에 의해 이해될 것이다.
- [0077] 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "점수"는, 이것이 진단학적 또는 예후적 결정과 관련되면서, 2원, 다수준 또는 연속 결과를 의미한다.
- [0078] 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "패널"은 대상체에서의 심혈관 질환 또는 결과의 진단 또는 예후를 결정하기 위해 사용된 바이오마커 및 임상 마커의 특정한 조합을 의미한다. 용어 "패널"은 대상체에서의 심혈관 질환 또는 결과의 진단 또는 예후를 결정하기 위해 사용된 바이오마커의 세트를 포함하는 검정을 또한 의미할 수 있다.
- [0079] 본 명세서에 추가로 기재된 바와 같은, "훈련 세트"는 최종 진단학적 또는 예후적 모델을 훈련(즉, 발생, 평가 및 구축)시키는 과정에서 사용되는 환자 또는 환자 샘플의 세트이다. "검증 세트"는 훈련 과정으로부터 보류되고, 오직 최종 진단학적 또는 예후적 모델의 성능을 검증하기 위해 사용되는, 환자 또는 환자 샘플의 세트이다.
- [0080] 본 명세서에 추가로 기재된 바대로, 본 발명의 바이오마커는 임의로 대상체에서의 심혈관 질환 또는 사건의 개선된 진단 및/또는 예후를 제공하기 위해 소정의 임상 변수와 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 맥락에서 유용한 예시적인 임상 변수는 표 3A, 표 3B, 표 4A 및 표 4B에 기재되어 발견될 수 있다.
- [0081] 하기 표 1A는 적어도 하나의 70% 이상의 관상 동맥 협착증(N = 428)을 갖는 훈련 세트(N = 649)에서의 것과, 임의의 말초 cath를 갖거나 갖지 않는, 관상동맥 cath를 받은, 대상체의 코호트에서 그렇지 않는 것 사이에 다른 바이오마커 농도 및 이의 진단학적 연관을 보여준다.

표 1A - 진단학적 바이오마커(관상동맥 Cath를 받음; 말초 Cath 임의)(훈련 세트)

바이오마커	관상동맥 협착증을 갖는 대상체에서의 농도 (N=428)	관상동맥 협착증을 갖지 않는 대상체에서의 농도 (N=221)	P 값
아디포넥틴($\mu\text{g}/\text{mL}$)	3.4(2.2, 5.1)	4.5(2.9, 7.2)	< 0.001
알파-1-항트립신(AAT)(mg/mL)	1.8(1.5, 2.1)	1.8(1.5, 2.1)	0.248
알파-2-마크로글로불린(A2Macro)(mg/mL)	1.9(1.6, 2.3)	1.9(1.6, 2.3)	0.816
안지오텐신-1(ANG-1)(ng/mL)	6.7(5, 9.6)	7.3(5, 11)	0.179
안지오텐신 전환 효소(ACE)(ng/mL)	79(60, 103.2)	78(59.8, 105)	0.954
아포지방단백(a)(Lp(a))($\mu\text{g}/\text{mL}$)	193.5(68, 457.2)	152(56, 446.5)	0.295
아포지방단백 A-I(Apo A-I)(mg/mL)	1.7(1.4, 2.1)	1.8(1.6, 2.2)	< 0.001
아포지방단백 A-II(Apo A-II)(ng/mL)	309(247, 371.2)	308(255, 376.2)	0.662
아포지방단백 B(Apo B)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1350(1040, 1790)	1390(1150, 1852)	0.113
아포지방단백 C-I(Apo C-I)(ng/mL)	307(252, 367.8)	336.5(277.8, 391.2)	< 0.001
아포지방단백 C-III(Apo C-III)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	218(164, 271.8)	212(155.8, 267.2)	0.691
아포지방단백 H(Apo H)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	331(270, 390.5)	343.5(268, 384)	0.987
베타-2-마이크로글로불린(B2M)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.7(1.4, 2.5)	1.6(1.4, 2.1)	0.012
뇌 유래 신경영양성 인자(BDNF)(ng/mL)	2.15(0.9, 4.325)	2.75(1.1, 4.725)	0.017
C 반응성 단백질(CRP)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	3.75(1.6, 11)	3.05(1.2, 7.575)	0.014
탄산무수화효소 9(CA-9)(ng/mL)	0.16(0.091, 0.26)	0.14(0.085, 0.222)	0.055
암배아 항원 관련 세포 접착 분자 1(CEACAM1)(ng/mL)	24(20, 27)	23(21, 28.2)	0.258
CD5 항원 유사(CD5L)(ng/mL)	3760(2898, 5275)	3470(2690, 4900)	0.031
디코린(ng/mL)	2.4(2, 3.6)	2.3(1.9, 2.9)	0.009
E-Selectin(ng/mL)	5.2(3.6, 7.1)	4.8(3.6, 6.8)	0.312
EN-RAGE(ng/mL)	28(16, 50)	24(15.8, 49)	0.243
에오타신-1(pg/mL)	104(42.5, 148)	96(42.5, 137.2)	0.343
VII 인자(ng/mL)	465.5(346, 587.2)	451.5(350.5, 577.8)	0.894
페리틴(FRTN)(ng/mL)	134(69.8, 235)	129.5(67, 198.8)	0.409
페루인-A($\mu\text{g}/\text{mL}$)	698.5(582.5, 828)	675.5(583.8, 810)	0.627
피브리노겐(mg/mL)	4.4(3.6, 5.4)	4.1(3.4, 5.1)	0.026
난포 자극 호르몬(FSH)(mIU/mL)	6.2(3.7, 17)	8.7(3.5, 42.2)	0.011
성장 호르몬(GH)(ng/mL)	0.32(0.07, 0.9)	0.26(0.07, 0.69)	0.134
합도글로빈(mg/mL)	1.3(0.66, 2.1)	0.88(0.478, 1.7)	< 0.001
면역글로불린 A(IgA)(mg/mL)	2.4(1.5, 3.425)	2.25(1.6, 3.125)	0.536
면역글로불린 M(IgM)(mg/mL)	1.4(0.928, 2.2)	1.4(0.995, 2.225)	0.348
인슐린(uIU/mL)	1(0.11, 2.5)	0.49(0.11, 1.5)	< 0.001
세포간 접착 분자 1(ICAM-1)(ng/mL)	107(85, 133)	102.5(83, 125.2)	0.102
인터페론 감마 유도 단백질 10(IP-10)(pg/mL)	307.5(232.8, 399.2)	288(223.2, 402)	0.207
인터류킨-1 수용체 길항제(IL-1ra)(pg/mL)	119(90, 158)	108.5(83.8, 140.2)	0.005
인터류킨-6 수용체(IL-6r)(ng/mL)	24(19, 29)	23(18, 29)	0.174
인터류킨-8(IL-8)(pg/mL)	6.7(4.6, 10)	5.7(4, 9)	0.01
인터류킨-12 아단위 p40(IL-12p40)(ng/mL)	0.595(0.468, 0.73)	0.57(0.44, 0.71)	0.132
인터류킨-15(IL-15)(ng/mL)	0.57(0.46, 0.7)	0.54(0.448, 0.66)	0.071
인터류킨-18(IL-18)(pg/mL)	203(155.2, 272)	188(135.5, 255)	0.009
인터류킨-18 결합 단백질(IL-18bp)(ng/mL)	9.6(7.4, 13)	8.8(6.6, 11)	< 0.001
인터류킨-23(IL-23)(ng/mL)	2.6(2, 3.2)	2.4(1.9, 3.1)	0.146
신장 손상 분자-1(KIM-1)(ng/mL)	0.043(0.014, 0.073)	0.032(0.014, 0.052)	< 0.001
렘틴(ng/mL)	9.2(4.5, 21)	7.9(4, 20)	0.424

[0082]

항체형성 호르몬(LH)(mIU/ml)	4.7(3.3, 7.9)	5.3(3.375, 13)	0.014
대식세포 콜로니 자극 인자 1(M-CSF)(ng/ml)	0.45(0.16, 0.73)	0.38(0.16, 0.572)	0.005
대식세포 염증성 단백질-1 베타(MIP-1 베타)(pg/ml)	258(193.8, 355.2)	264(182.5, 351)	0.539
기질 금속단백질분해효소-2(MMP-2)(ng/ml)	1360(1130, 1642)	1320(1120, 1600)	0.314
기질 금속단백질분해효소-3(MMP-3)(ng/ml)	7.2(5.3, 11)	6(4.3, 9.2)	< 0.001
기질 금속단백질분해효소-7(MMP-7)(ng/ml)	0.37(0.26, 0.58)	0.3(0.218, 0.46)	< 0.001
기질 금속단백질분해효소-9(MMP-9)(ng/ml)	128(91.5, 183)	119.5(86.8, 167.2)	0.197
기질 금속단백질분해효소-9, 전체(MMP-9, 전체)(ng/ml)	597.5(435.5, 833.2)	531(379.5, 741)	0.013
미드카인(ng/ml)	15(10.8, 22)	12(9.9, 17)	< 0.001
단핵구 주화성 단백질 1(MCP-1)(pg/ml)	112(79, 160.2)	103(77, 152)	0.272
단핵구 주화성 단백질 2(MCP-2)(pg/ml)	23(17, 29)	23(17.8, 30)	0.804
단핵구 주화성 단백질 4(MCP-4)(pg/ml)	2300(1720, 3382)	2300(1538, 3362)	0.587
감마 인터페론에 의해 유도된 모노카인(MIG)(pg/ml)	990(591.5, 1780)	852(551, 1462)	0.033
골수성 전구자 저해 인자 1(MP1F-1)(ng/ml)	1.3(0.98, 1.6)	1.1(0.88, 1.4)	< 0.001
미오글로빈(ng/ml)	33(24, 52.2)	28(20, 43.2)	< 0.001
뇌 나트륨이노 펩타이드의 N 말단 프로호르몬(NT proBNP)(pg/ml)	1520(552.5, 4270)	1370(449.8, 3650)	0.144
오스테오펀틴(ng/ml)	28(21, 43.5)	26(19, 37)	0.022
체장 폴리펩타이드(PPP)(pg/ml)	98(54, 183)	79(43, 130)	0.005
플라스미노겐 활성화 저해제 1(PAI-1)(ng/ml)	43(26, 69)	46.5(25, 75)	0.465
혈소판 내피 세포 접착 분자(PECAM-1)(ng/ml)	54(46, 64.2)	55(45, 62.2)	0.575
프로락틴(PRL)(ng/ml)	8(5.4, 12)	8.4(5.6, 13)	0.188
메 및 활성화 규제된 케모카인(PARC)(ng/ml)	101(75.8, 138.2)	92(65.8, 135.2)	0.08
메 표면활성제 연관된 단백질 D(SF-D)(ng/ml)	5.5(3.4, 8.7)	4.5(3.1, 7.3)	0.003
레시스틴(ng/ml)	2.4(1.8, 3.5)	2.3(1.7, 3.2)	0.149
세로트랜스페린(트랜스페린)(mg/dl)	273.5(235.8, 316.2)	274.5(233, 315)	0.765
혈청 아밀로이드 P-성분(SAP)(μg/ml)	13(10, 16)	12(9.4, 15)	0.016
줄기 세포 인자(SCF)(pg/ml)	376(292, 478.2)	340.5(258, 423.2)	< 0.001
T 세포 특이적 단백질 RANTES(RANTES)(ng/ml)	8.1(3.7, 16)	9.3(4.5, 19)	0.07
Tamm-Horsfall 요 당단백질(THP)(μg/ml)	0.029(0.02, 0.038)	0.034(0.024, 0.044)	< 0.001
트롬보모듈린(TM)(ng/ml)	3.8(3.1, 4.7)	3.55(3, 4.2)	0.002
트롬보스폰딘-1(ng/ml)	4090(2020, 7100)	5260(2442, 7742)	0.019
갑상선 자극 호르몬(TSH)(uIU/ml)	1.2(0.79, 1.8)	1.2(0.82, 1.8)	0.385
타이록신 결합 글로불린(TBG)(μg/ml)	38(32, 44)	36(29, 45)	0.124
금속단백질분해효소 1의 조직 저해제(TIMF-1)(ng/ml)	73(60, 94)	72.5(58, 90.2)	0.451
트란스타이레틴(TTR)(mg/dl)	26(22, 30)	25.5(21, 31)	0.854
트로포닌(pg/ml)	9.6(4, 35.7)	5.8(3, 13.6)	< 0.001
중양 피사 인자 수용체 2(TNFR2)(ng/ml)	6.4(4.8, 9.6)	6(4.5, 7.5)	0.001
혈관 세포 접착 분자-1(VCAM-1)(ng/ml)	586(464.8, 730.2)	528(442, 669.2)	0.004
혈관 내피 성장 인자(VEGF)(pg/ml)	98.5(70.8, 137.5)	103.5(73.8, 140)	0.373
비타민 D 결합 단백질(VDBP)(μg/ml)	249(191.2, 310.5)	249(194.5, 306.2)	0.927
비타민 K 의존적 단백질 S(VKDPS)(μg/ml)	14(11, 17)	13(11, 16)	0.078
비트로넥틴(μg/ml)	465(352, 593)	444.5(349.5, 552)	0.148
폰 빌레브란트 인자(vWF)(μg/ml)	134(96, 181)	124.5(90, 175.2)	0.147

[0083]

[0084]

하기 표 1B는 적어도 하나의 70% 이상의 관상 동맥 협착증(N = 361)을 갖는 훈련 세트(N = 566)에서의 것과 오직 관상동맥 cath를 받은 대상체의 코호트에서 그렇지 않는 것 사이에 다른 바이오마커 농도 및 이의 진단학적 연관성을 보여준다.

표 1B - 진단학적 바이오마커(오직 관상동맥 Cath를 받음)(훈련 세트)

바이오마커	관상동맥 협착증을 갖는 대상체에서의 농도 (N=361)	관상동맥 협착증을 갖지 않는 대상체에서의 농도 (N=205)	P 값
아디포넥틴($\mu\text{g}/\text{mL}$)	3.5(2.2, 5.4)	4.6(2.9, 7.3)	< 0.001
알파-1-항트립신(AAT)(mg/mL)	1.8(1.5, 2.1)	1.8(1.5, 2.1)	0.479
알파-2-마크로글로불린(A2Macro)(mg/mL)	1.9(1.5, 2.3)	1.9(1.6, 2.3)	0.989
안지오텐신-1(ANG-1)(ng/mL)	6.7(5, 9.5)	7.3(5.1, 11)	0.155
안지오텐신 전환 효소(ACE)(ng/mL)	79(60, 106)	77.5(59.8, 103.2)	0.763
아포지방단백(a)(Lp(a))($\mu\text{g}/\text{mL}$)	199(69, 455)	156.5(55.5, 446.5)	0.313
아포지방단백 A-I(Apo A-I)(mg/mL)	1.7(1.4, 2.1)	1.9(1.6, 2.225)	< 0.001
아포지방단백 A-II(Apo A-II)(ng/mL)	308(247, 369)	311.5(255, 377.2)	0.5
아포지방단백 B(Apo B)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1320(1040, 1770)	1395(1150, 1875)	0.048
아포지방단백 C-I(Apo C-I)(ng/mL)	308(251, 367)	339(287.8, 393.5)	< 0.001
아포지방단백 C-III(Apo C-III)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	218(159, 274)	214(158, 267.2)	0.977
아포지방단백 H(Apo H)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	328(270, 388)	344.5(277.2, 384.2)	0.707
베타-2-마이크로글로불린(B2M)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.7(1.3, 2.4)	1.6(1.4, 2.1)	0.096
뇌 유래 신경영양성 인자(BDNF)(ng/mL)	2.2(0.89, 4.3)	2.85(1.175, 4.7)	0.013
C 반응성 단백질(CRP)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	3.5(1.5, 10)	3.2(1.3, 8)	0.094
탄산무수화효소 9(CA-9)(ng/mL)	0.16(0.09, 0.26)	0.14(0.084, 0.22)	0.04
암배아 항원 관련 세포 접착 분자 1(CEACAM1)(ng/mL)	23(20, 27)	23(21, 28)	0.271
CD5 항원 유사(CD5L)(ng/mL)	3750(2840, 5110)	3470(2690, 4845)	0.101
디코린(ng/mL)	2.4(2, 3.7)	2.3(1.9, 2.925)	0.014
E-Selectin(ng/mL)	5.2(3.6, 7)	4.8(3.6, 6.8)	0.33
EN-RAGE(ng/mL)	27(16, 51)	25(15, 49)	0.333
에오타신-1(pg/mL)	102(42.5, 144)	96(42.5, 137)	0.664
VII 인자(ng/mL)	465(340, 592)	450(357.8, 577)	0.971
페리틴(FRTN)(ng/mL)	137(73, 241)	130(67, 197.2)	0.303
페루인-A($\mu\text{g}/\text{mL}$)	700(584, 829)	676.5(583.8, 813.8)	0.689
피브리노겐(mg/mL)	4.4(3.6, 5.3)	4.1(3.5, 5.1)	0.133
난포 자극 호르몬(FSH)(mIU/mL)	6(3.7, 17)	8.8(3.6, 43)	0.007
성장 호르몬(GH)(ng/mL)	0.34(0.07, 0.98)	0.26(0.07, 0.69)	0.053
합도글로빈(mg/mL)	1.3(0.65, 2.1)	0.825(0.458, 1.6)	< 0.001
면역글로불린 A(IgA)(mg/mL)	2.4(1.5, 3.4)	2.2(1.5, 3.125)	0.445
면역글로불린 M(IgM)(mg/mL)	1.4(0.93, 2.2)	1.4(1, 2.3)	0.34
인슐린(uIU/mL)	1(0.22, 2.5)	0.545(0.11, 1.6)	< 0.001
세포간 접착 분자 1(ICAM-1)(ng/mL)	106(85, 133)	102(81.8, 125)	0.098
인터페론 감마 유도 단백질 10(IP-10)(pg/mL)	304(232, 396)	291(227.8, 406.2)	0.631
인터류킨-1 수용체 길항제(IL-1ra)(pg/mL)	119(90, 158)	108.5(84, 141)	0.018
인터류킨-6 수용체(IL-6r)(ng/mL)	24(19, 29)	23(18, 29)	0.304
인터류킨-8(IL-8)(pg/mL)	6.6(4.6, 10)	5.7(4, 8.8)	0.014
인터류킨-12 아단위 p40(IL-12p40)(ng/mL)	0.58(0.46, 0.73)	0.57(0.44, 0.71)	0.346
인터류킨-15(IL-15)(ng/mL)	0.57(0.45, 0.7)	0.54(0.45, 0.67)	0.231
인터류킨-18(IL-18)(pg/mL)	204(156, 272)	188(136, 256)	0.021
인터류킨-18 결합 단백질(IL-18bp)(ng/mL)	9.4(7.3, 13)	8.9(6.6, 11)	0.002
인터류킨-23(IL-23)(ng/mL)	2.6(2, 3.3)	2.4(1.9, 3.1)	0.253
신장 손상 분자-1(KIM-1)(ng/mL)	0.042(0.014, 0.07)	0.032(0.014, 0.051)	< 0.001
렐틴(ng/mL)	9.2(4.3, 21)	8.1(4, 20.2)	0.603
황체형성 호르몬(LH)(mIU/mL)	4.7(3.3, 7.8)	5.35(3.375, 13)	0.01

[0085]

대식세포 콜로니 자극 인자 1(M-CSF)(ng/ml)	0.45(0.16, 0.73)	0.38(0.16, 0.572)	0.012
대식세포 염증성 단백질-1 베타(MIP-1 베타)(pg/ml)	256(101, 345)	269(187.5, 350)	0.064
기질 금속단백질분해효소-2(MMP-2)(ng/ml)	1360(1130, 1640)	1320(1120, 1615)	0.35
기질 금속단백질분해효소-3(MMP-3)(ng/ml)	7(5.1, 11)	6(4.3, 9.2)	0.001
기질 금속단백질분해효소-7(MMP-7)(ng/ml)	0.36(0.25, 0.56)	0.305(0.21, 0.46)	0.006
기질 금속단백질분해효소-9(MMP-9)(ng/ml)	133(94, 183)	119.5(89.2, 168.5)	0.147
기질 금속단백질분해효소-9, 전체(MMP-9, 전체)(ng/ml)	605(440, 859)	531(379.5, 741.5)	0.007
미드카인(ng/ml)	14(10, 21)	12(9.8, 17)	0.004
단핵구 주화성 단백질 1(MCP-1)(pg/ml)	110(77, 158)	103(78, 150.5)	0.567
단핵구 주화성 단백질 2(MCP-2)(pg/ml)	23(17, 29)	23(18, 30)	0.297
단핵구 주화성 단백질 4(MCP-4)(pg/ml)	2260(1690, 3300)	2305(1562, 3360)	0.85
감마 인터페론에 의해 유도된 모노카인(MIG)(pg/ml)	964(578, 1750)	877.5(551, 1560)	0.175
골수성 전구자 저해 인자 1(MPIF-1)(ng/ml)	1.3(0.97, 1.6)	1.1(0.88, 1.5)	0.003
미오글로빈(ng/ml)	33(24, 52)	27(20, 43.2)	< 0.001
뇌 나트륨이노 펩타이드의 N 말단 프로호르몬(NT proBNP)(pg/ml)	1500(535, 4700)	1380(449.8, 3820)	0.15
오스테오펀틴(ng/ml)	28(20, 43.2)	25(18.5, 35.5)	0.049
혈장 폴리펩타이드(PPP)(pg/ml)	93(49, 181)	76.5(43, 131)	0.02
플라스미노겐 활성화 저해제 1(PAI-1)(ng/ml)	44(26, 69)	47(25.8, 75)	0.442
혈소판 내피 세포 접착 분자(PECAM-1)(ng/ml)	54(45, 64)	55(45, 62)	0.702
프로락틴(PRL)(ng/ml)	8(5.2, 12)	8.4(5.5, 13)	0.195
폐 및 활성화 규제된 케모카인(PARC)(ng/ml)	99(74, 135)	94(66, 136.2)	0.329
폐 표현형제 연관된 단백질 D(SP-D)(ng/ml)	5.5(3.5, 8.7)	4.5(3, 7.2)	0.002
레시스틴(ng/ml)	2.4(1.8, 3.5)	2.3(1.7, 3.2)	0.268
세로트랜스페린(트랜스페린)(mg/dl)	272(235, 314)	276.5(233, 315)	0.994
혈청 아밀로이드 P-성분(SAP)(μg/ml)	13(10, 16)	12(9.4, 15)	0.052
줄기 세포 인자(SCF)(pg/ml)	374(284, 478)	341(258, 423.2)	0.006
T 세포 특이적 단백질 RANTES(RANTES)(ng/ml)	8(3.6, 16)	9.5(4.4, 18)	0.061
Tamm-Horsfall 요 당단백질(THP)(μg/ml)	0.03(0.02, 0.039)	0.034(0.024, 0.044)	0.002
트롬보모듈린(TM)(ng/ml)	3.8(3.1, 4.7)	3.55(3, 4.2)	0.01
트롬보스폰딘-1(ng/ml)	3940(2020, 7080)	5360(2478, 7655)	0.011
갑상선 자극 호르몬(TSH)(uIU/ml)	1.1(0.79, 1.7)	1.2(0.818, 1.8)	0.218
타이록신 결합 글로불린(TBG)(μg/ml)	37(32, 44)	36(29, 45)	0.359
금속단백질분해효소 1의 조직 저해제(TIMP-1)(ng/ml)	72(58, 93)	71.5(58, 89.5)	0.712
트랜스타이레틴(TTR)(mg/dl)	26(22, 30)	26(21, 31)	0.928
트로포닌(pg/ml)	9.6(3.8, 40.7)	5.8(2.9, 14)	< 0.001
종양 괴사 인자 수용체 2(TNFR2)(ng/ml)	6.3(4.8, 9.6)	6(4.6, 7.5)	0.015
혈관 세포 접착 분자-1(VCAM-1)(ng/ml)	588(465, 733)	533(448.8, 682.2)	0.022
혈관 내피 성장 인자(VEGF)(pg/ml)	99(68, 144)	105.5(73.8, 140)	0.39
비타민 D 결합 단백질(VDBP)(μg/ml)	248(188, 313)	250(192.2, 310.2)	0.984
비타민 K 의존적 단백질 S(VKDPS)(μg/ml)	14(11, 17)	13(11, 16)	0.099
비트로넥틴(μg/ml)	467(352, 593)	446(350, 552)	0.224
폰 빌레브란트 인자(vWF)(μg/ml)	135(95, 184)	124.5(90.8, 171.8)	0.187

[0086]

[0087]

표 2A는 365일의 채혈 내의 주요 불리한 심장 질환(major adverse cardiac event: MACE)을 갖는 환자(훈련 세트에 대해, N = 649)에서의 바이오마커 농도 및 이의 예후적 연관을 보여준다. 이 표에서의 숫자는 CV 사망, MI 또는 주요 뇌졸중에 의한 1년 MACE의 복합 중점을 이용하여 계산되고, 이 단백질은 모든 원인의 사망, MI 및/또는 주요 뇌졸중에 의한 1년 MACE의 복합 중점에 의해 유사한 결과를 생성한다.

표 2A - 예후적 바이오마커(Cath 후 365 일 내)(훈련 세트)

바이오마커	1 년 MACE를 갖는 대상체에서의 농도 (N=82)	1 년 MACE를 갖지 않는 대상체에서의 농도(N=567)	P 값
아디포넥틴($\mu\text{g}/\text{mL}$)	4.9(2.85, 7.45)	3.6(2.325, 5.6)	0.002
알파-1-항트립신(AAT)(mg/mL)	2(1.625, 2.4)	1.8(1.5, 2.1)	< 0.001
알파-2-마크로글로불린(A2Macro)(mg/mL)	2.1(1.7, 2.575)	1.9(1.6, 2.3)	0.001
안지오텐신-1(ANG-1)(ng/mL)	7(5, 10.8)	6.8(5, 9.8)	0.715
안지오텐신 전환 효소(ACE)(ng/mL)	75(59, 106.5)	79(60, 104.8)	0.629
아포지방단백(a)(Lp(a))($\mu\text{g}/\text{mL}$)	187(77.8, 438.5)	169.5(60.2, 454.8)	0.619
아포지방단백 A-I(Apo A-I)(mg/mL)	1.75(1.4, 2)	1.8(1.5, 2.1)	0.117
아포지방단백 A-II(Apo A-II)(ng/mL)	262(214, 333.5)	312.5(255.5, 380)	< 0.001
아포지방단백 B(Apo B)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1270(964.5, 1668)	1390(1090, 1820)	0.028
아포지방단백 C-I(Apo C-I)(ng/mL)	309(245.2, 357.2)	314(262, 381.5)	0.089
아포지방단백 C-III(Apo C-III)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	222(170.5, 274)	215.5(158.2, 271)	0.399
아포지방단백 H(Apo H)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	328(271.2, 388.5)	333(270, 387.8)	0.965
베타-2-마이크로글로불린(B2M)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.5(1.8, 3.425)	1.6(1.3, 2.2)	< 0.001
뇌 유래 신경영양성 인자(BDNF)(ng/mL)	2(0.755, 4.325)	2.35(1, 4.6)	0.238
C 반응성 단백질(CRP)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	6.55(2.225, 18.75)	3.3(1.4, 8.3)	< 0.001
탄산무수화효소 9(CA-9)(ng/mL)	0.23(0.15, 0.338)	0.14(0.085, 0.238)	< 0.001
암배아 항원 관련 세포 접착 분자 1(CEACAM1)(ng/mL)	24(21, 29)	23(20, 27.8)	0.254
CD5 항원 유사(CD5L)(ng/mL)	4200(2798, 6418)	3700(2792, 4998)	0.058
디코린(ng/mL)	2.85(2.1, 4.075)	2.3(1.9, 3.1)	< 0.001
E-Selectin(ng/mL)	4.8(3.5, 7)	5.1(3.7, 7)	0.436
EN-RAGE(ng/mL)	34.5(15, 56.8)	26(16, 49)	0.378
에오타신-1(pg/mL)	118.5(42.5, 153)	97(42.5, 143.8)	0.034
VII 인자(ng/mL)	404(294.8, 544)	468(366, 586.5)	0.009
페리틴(FRTN)(ng/mL)	136(81.2, 249.2)	132(68, 217.8)	0.17
페루인-A($\mu\text{g}/\text{mL}$)	644.5(539.8, 766)	696(593, 828.5)	0.005
피브리노겐(mg/mL)	4.9(4, 5.6)	4.2(3.5, 5.3)	0.003
난포 자극 호르몬(FSH)(mIU/mL)	7.7(4, 34.5)	6.3(3.6, 26.8)	0.513
성장 호르몬(GH)(ng/mL)	0.55(0.19, 1.075)	0.28(0.07, 0.798)	0.009
합도글로빈(mg/mL)	1.2(0.68, 2.2)	1.1(0.54, 1.9)	0.104
면역글로불린 A(IgA)(mg/mL)	2.25(1.6, 3.2)	2.4(1.5, 3.4)	0.959
면역글로불린 M(IgM)(mg/mL)	1.4(1.1, 2)	1.4(0.942, 2.2)	0.674
인슐린(uIU/mL)	0.89(0.11, 1.8)	0.815(0.11, 2.175)	0.837
세포간 접착 분자 1(ICAM-1)(ng/mL)	107(86, 132.5)	104(84, 131)	0.557
인터페론 감마 유도 단백질 10(IP-10)(pg/mL)	335(242.5, 432.5)	299.5(228, 398)	0.094
인터류킨-1 수용체 길항제(IL-1ra)(pg/mL)	122(97.2, 160.5)	114(88, 148)	0.1
인터류킨-6 수용체(IL-6r)(ng/mL)	23(19, 29.8)	24(19, 29)	0.988
인터류킨-8(IL-8)(pg/mL)	10(6.7, 15.8)	6(4.2, 9)	< 0.001
인터류킨-12 아단위 p40(IL-12p40)(ng/mL)	0.64(0.48, 0.758)	0.58(0.45, 0.71)	0.186
인터류킨-15(IL-15)(ng/mL)	0.56(0.46, 0.69)	0.555(0.45, 0.7)	0.712
인터류킨-18(IL-18)(pg/mL)	202(154.8, 288.8)	198(144, 266)	0.33
인터류킨-18 결합 단백질(IL-18bp)(ng/mL)	13(9.3, 19)	8.9(7, 12)	< 0.001
인터류킨-23(IL-23)(ng/mL)	2.5(1.725, 3.275)	2.5(2, 3.2)	0.508
신장 손상 분자-1(KIM-1)(ng/mL)	0.062(0.042, 0.14)	0.034(0.014, 0.058)	< 0.001
렐틴(ng/mL)	7.8(3.5, 18.8)	9.1(4.2, 21)	0.252
황체형성 호르몬(LH)(mIU/mL)	5.35(3.5, 11.5)	4.75(3.3, 8.775)	0.168

[0088]

대식세포 콜로니 자극 인자 1(M-CSF)(ng/ml)	0.74(0.482, 1.4)	0.385(0.16, 0.6)	< 0.001
대식세포 염증성 단백질-1 베타(MIP-1 베타)(pg/ml)	270(196.2, 401.5)	258(188, 345)	0.414
기질 금속단백질분해효소-2(MMP-2)(ng/ml)	1440(1255, 1888)	1325(1120, 1608)	< 0.001
기질 금속단백질분해효소-3(MMP-3)(ng/ml)	9.6(7, 15.8)	6.6(4.7, 9.8)	< 0.001
기질 금속단백질분해효소-7(MMP-7)(ng/ml)	0.46(0.33, 0.768)	0.34(0.232, 0.51)	< 0.001
기질 금속단백질분해효소-9(MMP-9)(ng/ml)	123.5(76, 192.8)	126.5(91.2, 177.8)	0.608
기질 금속단백질분해효소-9, 전체(MMP-9, 전체)(ng/ml)	554.5(382.5, 931)	580.5(419.2, 795)	0.921
미드카인(ng/ml)	21.5(13.2, 36.5)	13(10, 19)	< 0.001
단핵구 주화성 단백질 1(MCP-1)(pg/ml)	113.5(74, 161)	108(78, 158)	0.811
단핵구 주화성 단백질 2(MCP-2)(pg/ml)	24(19, 29.8)	23(17, 30)	0.268
단핵구 주화성 단백질 4(MCP-4)(pg/ml)	2295(1680, 3385)	2300(1662, 3360)	0.867
감마 인터페론에 의해 유도된 모노카인(MIG)(pg/ml)	1555(876.8, 2538)	876(554.5, 1588)	< 0.001
골수성 전구자 저해 인자 1(MFIF-1)(ng/ml)	1.5(1.1, 2)	1.2(0.93, 1.5)	< 0.001
미오글로빈(ng/ml)	47(29, 78.5)	30(21, 45.8)	< 0.001
뇌 나트륨이뇨 펩타이드의 N 말단 프로호르몬(NT proBNP)(pg/ml)	5610(2050, 15980)	1310(460.8, 3235)	< 0.001
오스테오펀틴(ng/ml)	49(26.2, 82.5)	26(19, 37)	< 0.001
체강 폴리펩타이드(PPP)(pg/ml)	147(65, 317)	87(47.2, 148)	< 0.001
플라스미노겐 활성화 저해제 1(PAI-1)(ng/ml)	46(26, 74.2)	44(26, 71.8)	0.905
혈소판 내피 세포 접착 분자(PECAM-1)(ng/ml)	55(46, 67.5)	54(45, 63)	0.344
프로락틴(PRL)(ng/ml)	9.8(6.2, 15)	7.9(5.4, 12)	0.019
폐 및 활성화 규제된 케모카인(PARC)(ng/ml)	109(84.2, 150.8)	97(71, 136)	0.033
폐 표면활성제 연관된 단백질 D(SP-D)(ng/ml)	7(4.1, 9.9)	5(3.1, 8.1)	< 0.001
레시스틴(ng/ml)	2.9(2.1, 4.575)	2.3(1.8, 3.3)	< 0.001
세로트랜스페린(트랜스페린)(mg/dl)	253.5(210, 302)	275.5(239.2, 317)	0.003
혈청 아밀로이드 P-성분(SAP)(μg/ml)	11.5(9.1, 14.8)	13(10, 16)	0.015
줄기 세포 인자(SCF)(pg/ml)	432(314.8, 621)	348.5(274, 443.2)	< 0.001
T 세포 특이적 단백질 RANTES(RANTES)(ng/ml)	8.1(3.5, 18.8)	8.5(3.9, 17)	0.866
Tamm-Horsfall 요 당단백질(THP)(μg/ml)	0.022(0.013, 0.03)	0.032(0.022, 0.041)	< 0.001
트롬보모듈린(TM)(ng/ml)	4.45(3.6, 6.3)	3.6(3, 4.4)	< 0.001
트롬보스폰딘-1(ng/ml)	3670(2010, 7210)	4305(2170, 7392)	0.404
갑상선 자극 호르몬(TSH)(uIU/ml)	1.3(0.718, 1.9)	1.2(0.802, 1.7)	0.709
타이록신 결합 글로불린(TBG)(μg/ml)	36(31, 41.8)	38(31, 45)	0.177
금속단백질분해효소 1 의 조직 저해제(TIMF-1)(ng/ml)	94.5(77, 118.8)	70(58, 87)	< 0.001
트랜스타이레틴(TTR)(mg/dl)	23(19, 28.8)	26(22, 30)	0.001
트로포닌(pg/ml)	39(15.2, 184.3)	6.5(3.3, 18.1)	< 0.001
종양 괴사 인자 수용체 2(TNFR2)(ng/ml)	9.4(6.3, 15)	6(4.7, 8.1)	< 0.001
혈관 세포 접착 분자-1(VCAM-1)(ng/ml)	705.5(544, 982.2)	545(448.2, 681.8)	< 0.001
혈관 내피 성장 인자(VEGF)(pg/ml)	103.5(69.5, 162.5)	101(72, 135)	0.415
비타민 D 결합 단백질(VDBP)(μg/ml)	233.5(174.2, 306.8)	250.5(195.2, 309.2)	0.189
비타민 K 의존적 단백질 S(VKDFS)(μg/ml)	13(11, 16)	14(11, 16)	0.454
비트로넥틴(μg/ml)	426(328.2, 534.5)	463.5(358, 591)	0.043
폰 빌레브란트 인자(vWF)(μg/ml)	182.5(134.2, 233.5)	123(91, 171)	< 0.001

[0089]

[0090]

하기 표 2B는 3일 내지 365일의 채혈로부터의 주요 불리한 심장 질환(MACE)을 갖는 훈련 세트(N = 648)에서의 것과 그렇지 않는 것 사이에 다른 바이오마커 농도 및 이의 예후적 연관을 보여준다. 이 표에서의 숫자는 CV 사망, MI 또는 주요 뇌졸중에 의한 1년 MACE의 복합 중점을 이용하여 계산되고, 이 단백질은 모든 원인의 사망, MI 및/또는 주요 뇌졸중에 의한 1년 MACE의 복합 중점에 의해 유사한 결과를 생성한다.

표 2B - 예후적 바이오마커(Cath 후 3 일 내지 365 일)(훈련 세트)

바이오마커	1년 MACE를 갖는 대상체에서의 농도 (N=71)	1년 MACE를 갖지 않는 대상체에서의 농도(N=577)	P 값
아디포넥틴($\mu\text{g}/\text{mL}$)	5.1(3.3, 7.95)	3.6(2.3, 5.6)	< 0.001
알파-1-항트립신(AAT)(mg/mL)	2(1.7, 2.4)	1.8(1.5, 2.1)	< 0.001
알파-2-마크로글로불린(A2Macro)(mg/mL)	2.1(1.75, 2.5)	1.9(1.6, 2.3)	0.002
안지오텐신-1(ANG-1)(ng/mL)	6.8(4.9, 10)	6.8(5, 9.8)	0.873
안지오텐신 전환 효소(ACE)(ng/mL)	74(59, 105)	79(60, 105)	0.38
아포지방단백(a)(Lp(a))($\mu\text{g}/\text{mL}$)	199(109, 420)	166.5(59, 455.5)	0.271
아포지방단백 A-I(Apo A-I)(mg/mL)	1.8(1.4, 2)	1.8(1.5, 2.1)	0.279
아포지방단백 A-II(Apo A-II)(ng/mL)	263(215, 331.5)	312(255, 380)	< 0.001
아포지방단백 B(Apo B)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1280(952.5, 1665)	1390(1090, 1820)	0.063
아포지방단백 C-I(Apo C-I)(ng/mL)	308(250.5, 356.5)	314(262, 380.2)	0.166
아포지방단백 C-III(Apo C-III)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	222(168.5, 272)	216(158.8, 271)	0.471
아포지방단백 H(Apo H)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	337(278.5, 397.5)	332(270, 387.2)	0.54
베타-2-마이크로글로불린(B2M)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.5(1.8, 3.6)	1.7(1.3, 2.2)	< 0.001
뇌 유래 신경영양성 인자(BDNF)(ng/mL)	1.9(0.745, 4.05)	2.35(1, 4.6)	0.192
C 반응성 단백질(CRP)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	7(2.95, 19.5)	3.3(1.4, 8.325)	< 0.001
탄산무수화효소 9(CA-9)(ng/mL)	0.23(0.16, 0.36)	0.14(0.085, 0.232)	< 0.001
암배아 항원 관련 세포 접착 분자 1(CEACAM1)(ng/mL)	24(21, 29)	23(20, 28)	0.28
CD5 항원 유사(CD5L)(ng/mL)	4090(2770, 6630)	3700(2798, 5010)	0.071
디코린(ng/mL)	2.9(2.15, 4.25)	2.3(1.9, 3.1)	< 0.001
E-Selectin(ng/mL)	5.1(3.5, 7)	5.1(3.7, 7)	0.536
EN-RAGE(ng/mL)	35(16, 58.5)	26(16, 49)	0.219
예오탁신-1(pg/mL)	118(42.5, 152)	97(42.5, 144.2)	0.068
VII 인자(ng/mL)	395(293, 539.5)	468(364, 587)	0.009
페리틴(FRTN)(ng/mL)	133(84, 253)	133(68, 217.2)	0.141
페루인-A($\mu\text{g}/\text{mL}$)	651(541.5, 766.5)	692.5(588.8, 827.2)	0.021
피브리노겐(mg/mL)	4.9(4.1, 5.75)	4.2(3.5, 5.3)	< 0.001
난포 자극 호르몬(FSH)(mIU/mL)	8(4.7, 35)	6.3(3.6, 26.2)	0.151
성장 호르몬(GH)(ng/mL)	0.56(0.195, 0.98)	0.28(0.07, 0.802)	0.009
합토글로빈(mg/mL)	1.2(0.67, 2.2)	1.15(0.54, 1.9)	0.234
면역글로불린 A(IgA)(ng/mL)	2.2(1.6, 3.3)	2.4(1.5, 3.4)	0.839
면역글로불린 M(IgM)(ng/mL)	1.4(1.1, 1.9)	1.4(0.94, 2.2)	0.969
인슐린(uIU/mL)	1(0.11, 1.9)	0.815(0.11, 2.1)	0.806
세포간 접착 분자 1(ICAM-1)(ng/mL)	106(83.5, 130.5)	104(84, 132.2)	0.81
인터페론 감마 유도 단백질 10(IP-10)(pg/mL)	336(246, 437)	300(228, 398)	0.076
인터류킨-1 수용체 길항제(IL-1ra)(pg/mL)	121(95.5, 158)	114.5(88, 148)	0.224
인터류킨-6 수용체(IL-6r)(ng/mL)	23(19, 30)	24(19, 29)	0.782
인터류킨-8(IL-8)(pg/mL)	11(6.7, 16.5)	6(4.2, 9.1)	< 0.001
인터류킨-12 아단위 p40(IL-12p40)(ng/mL)	0.64(0.48, 0.765)	0.58(0.458, 0.71)	0.193
인터류킨-15(IL-15)(ng/mL)	0.55(0.46, 0.69)	0.56(0.45, 0.7)	0.888
인터류킨-18(IL-18)(pg/mL)	203(160, 295.5)	197(143.5, 266)	0.188
인터류킨-18 결합 단백질(IL-18bp)(ng/mL)	14(9.3, 19)	9(7, 12)	< 0.001
인터류킨-23(IL-23)(ng/mL)	2.6(1.8, 3.2)	2.5(2, 3.2)	0.604
신장 손상 분자-1(KIM-1)(ng/mL)	0.066(0.043, 0.14)	0.034(0.014, 0.059)	< 0.001
렐틴(ng/mL)	8.4(4.6, 19.5)	8.9(4.2, 21)	0.743
황체형성 호르몬(LH)(mIU/mL)	5.8(3.65, 12)	4.75(3.3, 8.725)	0.061

[0091]

대식세포 콜로니 자극 인자 1(M-CSF)(ng/ml)	0.79(0.51, 1.55)	0.39(0.16, 0.6)	< 0.001
대식세포 염증성 단백질-1 베타(MIP-1 베타)(pg/ml)	271(198.5, 404.5)	257(187.5, 345)	0.263
기질 금속단백질분해효소-2(MMP-2)(ng/ml)	1500(1320, 1900)	1320(1120, 1600)	< 0.001
기질 금속단백질분해효소-3(MMP-3)(ng/ml)	9.5(7.1, 17)	6.6(4.7, 9.8)	< 0.001
기질 금속단백질분해효소-7(MMP-7)(ng/ml)	0.47(0.315, 0.805)	0.34(0.24, 0.51)	< 0.001
기질 금속단백질분해효소-9(MMP-9)(ng/ml)	122(74, 194)	127(91, 178)	0.569
기질 금속단백질분해효소-9, 전체(MMP-9, 전체)(ng/ml)	572(366, 951)	579.5(418.5, 791)	0.977
미드카인(ng/ml)	22(14.5, 37)	13(10, 19)	< 0.001
단핵구 주화성 단백질 1(MCP-1)(pg/ml)	113(73, 161.5)	108(78, 158)	0.938
단핵구 주화성 단백질 2(MCP-2)(pg/ml)	26(19, 30)	23(17, 30)	0.135
단핵구 주화성 단백질 4(MCP-4)(pg/ml)	2370(1635, 3320)	2295(1668, 3362)	0.892
감마 인터페론에 의해 유도된 모노카인(MIG)(pg/ml)	1590(915.5, 2690)	879(557.5, 1602)	< 0.001
골수성 전구자 억제 인자 1(MFIF-1)(ng/ml)	1.5(1.1, 2)	1.2(0.93, 1.5)	< 0.001
미오글로빈(ng/ml)	49(30, 86)	30(21, 45.2)	< 0.001
뇌 나트륨이노 펩타이드의 N 말단 프로호르몬(NT proBNP)(pg/ml)	6470(2220, 15980)	1330(461.5, 3302)	< 0.001
오스테오펀틴(ng/ml)	53(29.5, 83.5)	26(19, 37)	< 0.001
체강 폴리펩타이드(PPP)(pg/ml)	149(68, 328)	87(46.5, 150.5)	< 0.001
플라스미노겐 활성화 억제제 1(PAI-1)(ng/ml)	46(26, 66.5)	44(26, 73)	0.766
혈소판 내피 세포 접착 분자(PECAM-1)(ng/ml)	56(46, 70)	54(45, 63)	0.191
프로락틴(PRL)(ng/ml)	9.7(6.3, 15)	8(5.5, 12)	0.029
페 및 활성화 규제된 케모카인(PARC)(ng/ml)	108(86, 141.5)	97(71, 137)	0.056
페 표면활성제 연관된 단백질 D(SP-D)(ng/ml)	7.2(4.1, 9.8)	5.1(3.1, 8.1)	0.002
레스스틴(ng/ml)	3.1(2.1, 4.65)	2.3(1.8, 3.3)	< 0.001
세로트랜스페린(트랜스페린)(mg/dl)	253(206.5, 303.5)	274.5(239, 317)	0.007
혈청 아밀로이드 P-성분(SAP)(μg/ml)	11(9.2, 14.5)	13(10, 16)	0.014
줄기 세포 인자(SCF)(pg/ml)	449(317.5, 635)	349(274, 444)	< 0.001
T 세포 특이적 단백질 RANTES(RANTES)(ng/ml)	8.2(3.7, 17)	8.4(3.9, 17)	0.801
Tamm-Horsfall 요 당단백질(THP)(μg/ml)	0.022(0.013, 0.03)	0.032(0.022, 0.041)	< 0.001
트롬보모듈린(TM)(ng/ml)	4.7(3.7, 6.95)	3.6(3, 4.4)	< 0.001
트롬보스폰딘-1(ng/ml)	3660(1860, 6960)	4305(2170, 7445)	0.359
갑상선 자극 호르몬(TSH)(uIU/ml)	1.2(0.625, 1.85)	1.2(0.808, 1.8)	0.686
타이록신 결합 글로블린(TBG)(μg/ml)	36(32, 41.5)	37.5(31, 45)	0.46
금속단백질분해효소 1의 조직 억제제(TIMP-1)(ng/ml)	96(78, 126.5)	71(58, 87)	< 0.001
트란스타이레틴(TTR)(mg/dl)	23(18, 28.5)	26(22, 30)	< 0.001
트로포닌(pg/ml)	38.5(15.2, 185.7)	6.6(3.3, 18.3)	< 0.001
종양 괴사 인자 수용체 2(TNFR2)(ng/ml)	10(6.7, 15)	6(4.7, 8.1)	< 0.001
혈관 세포 접착 분자-1(VCAM-1)(ng/ml)	792(582, 1015)	543.5(448.8, 680.2)	< 0.001
혈관 내피 성장 인자(VEGF)(pg/ml)	104(67.5, 166)	100(72, 135)	0.243
비타민 D 결합 단백질(VDBP)(μg/ml)	231(176.5, 309.5)	250(195.8, 307.8)	0.316
비타민 K 의존적 단백질 S(VKDPS)(μg/ml)	13(11, 16)	14(11, 16)	0.493
비트로넥틴(μg/ml)	424(326.5, 542.5)	463.5(355.8, 591)	0.062
폰 빌레브란트 인자(vWF)(μg/ml)	190(140.5, 238.5)	123(91, 171)	< 0.001

[0092]

[0093]

하기 표 3A는 적어도 하나의 70% 이상의 관상 동맥 협착증(N = 428)을 갖는 훈련 세트(N = 649)에서의 것과, 임의의 말초 cath를 갖거나 갖지 않는, 관상동맥 cath를 받은, 대상체의 코호트에서 그렇지 않는 것 사이에 다른 기준치 임상 변수 및 이의 진단학적 연관을 보여준다.

표 3A - 진단학적 임상 변수(관상동맥 Cath를 받은; 말초 Cath 임의)(훈련 세트)

임상학적 특징	70% 이상의 관상동맥 협착증을 갖는 대상체(N=428)	70% 이상의 관상동맥 협착증을 갖지 않는 대상체(N=221)	P 값
인구통계특성			
연령(세)	67.3(11.5)	64(11.7)	< 0.001
남성 성별	337 / 428(78.7%)	129 / 221(58.4%)	< 0.001
백인	408 / 428(95.3%)	204 / 221(92.3%)	0.152
활력 징후			
심박수(회/분)	69(12.9)	70.4(14.5)	0.246
수축기 BP(mmHg)	138.1(23.8)	135.1(20.5)	0.101
이완기 BP(mmHg)	72.6(11.7)	73(10.9)	0.658
의학 병력			
흡연	60 / 424(14.2%)	32 / 219(14.6%)	0.906
심방 세동/조동	79 / 428(18.5%)	49 / 221(22.2%)	0.298
고혈압	338 / 428(79%)	147 / 221(66.5%)	< 0.001
관상 동맥 질환	288 / 428(67.3%)	58 / 221(26.2%)	< 0.001
심근 경색	138 / 428(32.2%)	26 / 221(11.8%)	< 0.001
심부전	94 / 428(22%)	54 / 221(24.4%)	0.491
말초 동맥 질환	102 / 428(23.8%)	29 / 221(13.1%)	0.001
COPD	74 / 428(17.3%)	45 / 221(20.4%)	0.338
1형 당뇨병	9 / 428(2.1%)	3 / 221(1.4%)	0.76
2형 당뇨병	125 / 428(29.2%)	30 / 221(13.6%)	< 0.001
임의의 당뇨병	134 / 428(31.3%)	33 / 221(14.9%)	< 0.001
CVA/TIA	46 / 428(10.7%)	22 / 221(10%)	0.789
만성 신장 질환	68 / 428(15.9%)	10 / 221(4.5%)	< 0.001
혈액투석	12 / 426(2.8%)	3 / 221(1.4%)	0.285
혈관성형술, 말초 및/또는 관상동맥	64 / 428(15%)	12 / 221(5.4%)	< 0.001
스텐트, 말초 및/또는 관상동맥	153 / 428(35.7%)	36 / 221(16.3%)	< 0.001
CABG	126 / 428(29.4%)	4 / 221(1.8%)	< 0.001
경피성 관상동맥 중재	183 / 428(42.8%)	6 / 221(2.7%)	< 0.001
약제			
ACE-I/ARB	249 / 427(58.3%)	102 / 220(46.4%)	0.005
베타 차단제	342 / 427(80.1%)	133 / 220(60.5%)	< 0.001
알도스테론 길항제	17 / 427(4%)	8 / 220(3.6%)	1
루프 이뇨제	94 / 427(22%)	52 / 220(23.6%)	0.691
나이트레이트	110 / 427(25.8%)	18 / 220(8.2%)	< 0.001
CCB	105 / 427(24.6%)	44 / 220(20%)	0.201
스타틴	337 / 426(79.1%)	129 / 220(58.6%)	< 0.001
아스피린	349 / 425(82.1%)	136 / 220(61.8%)	< 0.001
와파린	58 / 427(13.6%)	44 / 220(20%)	0.04
클로피도그렐	114 / 426(26.8%)	30 / 220(13.6%)	< 0.001
심초음파 결과			
LVEF(%)	55.4(15.3)	57.3(15.6)	0.245
RSVP(mmHg)	40.9(10.8)	41.3(11.8)	0.817
스트레스 시험 결과			
스캔에서의 허혈	105 / 131(80.2%)	22 / 43(51.2%)	< 0.001
ECG에서의 허혈	57 / 113(50.4%)	14 / 41(34.1%)	0.099
혈관조영술 결과			
2 이상의 혈관에서의 70% 이상의 관상동맥 협착증	274 / 428(64%)	0 / 221(0%)	< 0.001

[0094]

3 이상의 혈관에서의 70% 이상의 관상동맥 협착증	152 / 428(35.5%)	0 / 221(0%)	< 0.001
실험실 측정치			
나트륨	139.2±3	140.1±3.3	0.004
혈액 요소 질소(mg/dL)	18(15, 25)	17(14, 22)	0.002
크레아티닌(mg/dL)	1.1(0.9, 1.4)	1(0.9, 1.2)	< 0.001
eGFR(중앙치, CKDEPI)	96.9(69, 110.1)	103.8(84.6, 112.6)	< 0.001
전체 콜레스테롤(mg/dL)	141.4(39.1)	160.5(49)	< 0.001
LDL 콜레스테롤(mg/dL)	75.4(31.1)	90.3(37.8)	< 0.001
당혈색소(%)	6.4(5.6, 7.1)	5.7(5.4, 6)	< 0.001
포도당(mg/dL)	104(93, 129.5)	99(89, 108.5)	0.001
HGB(mg/dL)	13.1(1.8)	13.4(1.7)	0.024

모든 연속 변수는, 달리 기재되지 않는 한, 평균 ± 표준 편차로 표시된다. BP = 혈압, MI = 심근 경색, COPD = 만성 폐쇄성 폐 질환, CVA/TIA = 뇌혈관 사건/일시적 허혈성 발작, CKD = 만성 신장 질환, CABG = 관상 동맥 우회로 이식술, ACE-I/ARB = 안지오텐신 전환 효소 저해제/안지오텐신 수용체 차단제, CCB = 칼슘 통로 차단제, LVEF = 좌심실 박출률, RSVP = 우심실 수축기압, eGFR = 예상된 사구체 여과율, LDL = 저밀도 지단백, HGB = 헤모글로빈.

[0095]

[0096]

하기 표 3B는 적어도 하나의 70% 이상의 관상 동맥 협착증(N = 361)을 갖는 훈련 세트(N = 566)에서의 것과 오직 관상동맥 cath를 받은 대상체의 코호트에서 그렇지 않는 것 사이에 다른 기준치 임상 변수 및 이의 진단학적 연관성을 보여준다.

표 3B - 진단학적 임상 변수(오직 관상동맥 Cath를 받은)(훈련 세트)

임상학적 특징	70% 이상의 관상동맥 협착증을 갖는 대상체(N=361)	70% 이상의 관상동맥 협착증을 갖지 않는 대상체(N=205)	P 값
인구통계특성			
연령(세)	67(11.7)	63.8(11.7)	0.002
남성 성별	283 / 361(78.4%)	118 / 205(57.6%)	< 0.001
백인	341 / 361(94.5%)	191 / 205(93.2%)	0.582
활력 징후			
심박수(회/분)	69.3(13.2)	70.7(14.7)	0.268
수축기 BP(mmHg)	136.4(22.9)	134.5(19.9)	0.311
이완기 BP(mmHg)	72.6(11.9)	73.1(11)	0.604
의학 병력			
흡연	49 / 358(13.7%)	27 / 203(13.3%)	1
심방 세동/조동	70 / 361(19.4%)	48 / 205(23.4%)	0.282
고혈압	282 / 361(78.1%)	133 / 205(64.9%)	< 0.001
관상 동맥 질환	235 / 361(65.1%)	46 / 205(22.4%)	< 0.001
심근 경색	116 / 361(32.1%)	16 / 205(7.8%)	< 0.001
심부전	78 / 361(21.6%)	50 / 205(24.4%)	0.465
말초 동맥 질환	72 / 361(19.9%)	21 / 205(10.2%)	0.003
COPD	61 / 361(16.9%)	43 / 205(21%)	0.259
1형 당뇨병	7 / 361(1.9%)	3 / 205(1.5%)	1
2형 당뇨병	97 / 361(26.9%)	28 / 205(13.7%)	< 0.001
임의의 당뇨병	104 / 361(28.8%)	31 / 205(15.1%)	< 0.001
CVA/TIA	32 / 361(8.9%)	20 / 205(9.8%)	0.763
만성 신장 질환	52 / 361(14.4%)	9 / 205(4.4%)	< 0.001
혈액투석	9 / 359(2.5%)	3 / 205(1.5%)	0.55
혈관성형술, 말초 및/또는 관상동맥	52 / 361(14.4%)	7 / 205(3.4%)	< 0.001
스텐트, 말초 및/또는 관상동맥	124 / 361(34.3%)	26 / 205(12.7%)	< 0.001
CABG	94 / 361(26%)	1 / 205(0.5%)	< 0.001
경피성 관상동맥 중재	166 / 361(46%)	6 / 205(2.9%)	< 0.001
약제			
ACE-I/ARB	209 / 361(57.9%)	92 / 204(45.1%)	0.004
베타 차단제	289 / 361(80.1%)	120 / 204(58.8%)	< 0.001
알도스테론 길항제	12 / 361(3.3%)	8 / 204(3.9%)	0.813
루프 이뇨제	76 / 361(21.1%)	48 / 204(23.5%)	0.526
나이트레이트	89 / 361(24.7%)	14 / 204(6.9%)	< 0.001
CCB	86 / 361(23.8%)	40 / 204(19.6%)	0.293
스타틴	280 / 360(77.8%)	117 / 204(57.4%)	< 0.001
아스피린	292 / 359(81.3%)	124 / 204(60.8%)	< 0.001
와파린	51 / 361(14.1%)	43 / 204(21.1%)	0.035
클로피도그렐	96 / 361(26.6%)	23 / 204(11.3%)	< 0.001
심초음파 결과			
LVEF(%)	55.2(15.3)	57.6(15.9)	0.18
RSVP(mmHg)	41.2(11.2)	41.5(11.9)	0.862
스트레스 시험 결과			
스캔에서의 허혈	89 / 112(79.5%)	20 / 37(54.1%)	0.005
ECG에서의 허혈	48 / 97(49.5%)	14 / 36(38.9%)	0.33
혈관조영술 결과			
2 이상의 혈관에서의 70% 이상의 관상동맥 협착증	220 / 361(60.9%)	0 / 205(0%)	< 0.001

3 이상의 혈관에서의 70% 이상의 관상동맥 협착증	110 / 361(30.5%)	0 / 205(0%)	< 0.001
실험실 측정치			
나트륨	139.2(3.1)	140.1(3.3)	0.005
혈액 요소 질소(mg/dL)	18(15, 25)	17(14, 22.2)	0.012
크레아티닌(mg/dL)	1.1(0.9, 1.4)	1(0.9, 1.2)	< 0.001
eGFR(중양치, CKDEPI)	99.4(69.8, 111.1)	103.8(84.6, 112.5)	0.012
전체 콜레스테롤(mg/dL)	140.7(37.1)	164.6(48.4)	< 0.001
LDL 콜레스테롤(mg/dL)	75.2(29.4)	93.3(37.9)	< 0.001
당혈색소(%)	6.3(5.6, 7.1)	5.7(5.4, 6)	0.001
포도당(mg/dL)	103(93, 125.2)	99(89, 107.8)	0.006
HGB(mg/dL)	13.1(1.7)	13.5(1.7)	0.02

모든 연속 변수는, 달리 기재되지 않는 한, 평균 ± 표준 편차로 표시된다. BP = 혈압, MI = 심근 경색, COPD = 만성 폐쇄성 폐 질환, CVA/TIA = 뇌혈관 사건/일시적 허혈성 발작, CKD = 만성 신장 질환, CABG = 관상 동맥 우회로 이식술, ACE-I/ARB = 안지오텐신 전환 효소 저해제/안지오텐신 수용체 차단제, CCB = 칼슘 통로 차단제, LVEF = 좌심실 박출률, RSVP = 우심실 수축기압, eGFR = 예상된 사구체 여과율, LDL = 저밀도 지방단백, HGB = 헤모글로빈.

하기 표 4A는 365일의 채혈 내의 주요 불리한 심장 질환(MACE)을 갖는 환자에서의 훈련 세트(N = 649)에서의 것 사이에 다른 기준치 임상 변수 및 이의 예후적 연관을 보여준다. 이 표에서의 숫자는 CV 사망, MI 또는 주요 뇌졸중에 의한 1년 MACE의 복합 중점을 이용하여 계산되고, 이 단백질은 모든 원인의 사망, MI 및/또는 주요 뇌졸

중에 의한 1년 MACE의 복합 중점에 의해 유사한 결과를 생성한다.

표 4A - 예후적 임상 변수(Cath 후 365 일 내)(훈련 세트)

임상학적 특징	1년 MACE를 갖는 대상체에서의 농도 (N=82)	1년 MACE를 갖지 않는 대상체에서의 농도(N=567)	P 값
인구통계특성			
연령(세)	71.9(11.7)	65.3(11.4)	< 0.001
남성 성별	60 / 82(73.2%)	406 / 567(71.6%)	0.896
백인	78 / 82(95.1%)	534 / 567(94.2%)	1
활력 징후			
심박수(회/분)	72.1(14)	69.1(13.4)	0.071
수축기 BP(mmHg)	133.4(25.9)	137.6(22.2)	0.173
이완기 BP(mmHg)	69.9(11.5)	73.2(11.4)	0.02
의학 병력			
흡연	13 / 82(15.9%)	79 / 561(14.1%)	0.617
심방 세동/조동	16 / 82(19.5%)	112 / 567(19.8%)	1
고혈압	69 / 82(84.1%)	416 / 567(73.4%)	0.041
관상 동맥 질환	51 / 82(62.2%)	295 / 567(52%)	0.097
이전의 MI	28 / 82(34.1%)	136 / 567(24%)	0.057
심부전	35 / 82(42.7%)	113 / 567(19.9%)	< 0.001
말초 동맥 질환	22 / 82(26.8%)	109 / 567(19.2%)	0.14
COPD	26 / 82(31.7%)	93 / 567(16.4%)	0.002
1형 당뇨병	2 / 82(2.4%)	10 / 567(1.8%)	0.655
2형 당뇨병	38 / 82(46.3%)	117 / 567(20.6%)	< 0.001
임의의 당뇨병	40 / 82(48.8%)	127 / 567(22.4%)	< 0.001
CVA/TIA	11 / 82(13.4%)	57 / 567(10.1%)	0.338
만성 신장 질환	26 / 82(31.7%)	52 / 567(9.2%)	< 0.001
혈액투석	6 / 81(7.4%)	9 / 566(1.6%)	0.006
혈관성형술, 말초 및/또는 관상동맥	8 / 82(9.8%)	68 / 567(12%)	0.713
스텐트, 말초 및/또는 관상동맥	31 / 82(37.8%)	158 / 567(27.9%)	0.069
CABG	21 / 82(25.6%)	109 / 567(19.2%)	0.185
경피성 관상동맥 중재	26 / 82(31.7%)	163 / 567(28.7%)	0.604
약제			
ACE-I/ARB	50 / 82(61%)	301 / 565(53.3%)	0.195
베타 차단제	60 / 82(73.2%)	415 / 565(73.5%)	1
알도스테론 길항제	3 / 82(3.7%)	22 / 565(3.9%)	1
루프 이뇨제	32 / 82(39%)	114 / 565(20.2%)	< 0.001
나이트레이트	23 / 82(28%)	105 / 565(18.6%)	0.053
CCB	21 / 82(25.6%)	128 / 565(22.7%)	0.575
스타틴	61 / 82(74.4%)	405 / 564(71.8%)	0.694
아스피린	61 / 82(74.4%)	424 / 563(75.3%)	0.891
와파린	12 / 82(14.6%)	90 / 565(15.9%)	0.872
클로피도그렐	24 / 82(29.3%)	120 / 564(21.3%)	0.118
심조율과 결과			
LVEF(%)	49.3(16.8)	57.3(14.8)	< 0.001
RSVP(mmHg)	44.2(11.3)	40.4(11.1)	0.067
스트레스 시험 결과			
스텐에서의 허혈	17 / 20(85%)	110 / 154(71.4%)	0.286
ECG에서의 허혈	6 / 15(40%)	65 / 139(46.8%)	0.787
혈관조영술 결과			
2 이상의 혈관에서의 70% 이상의 관상동맥 협착증	52 / 82(63.4%)	222 / 567(39.2%)	< 0.001

[0100]

3 이상의 혈관에서의 70% 이상의 관상동맥 협착증	27 / 82(32.9%)	125 / 567(22%)	0.036
실험실 측정치			
나트륨	138.6(3.5)	139.6(3.1)	0.026
혈액 요소 질소(mg/dL)	25(18.5, 37)	17(14, 22.5)	< 0.001
크레아티닌(mg/dL)	1.3(1.1, 1.9)	1.1(0.9, 1.3)	< 0.001
eGFR(중양치, CKDEPI)	67.7(45.3, 89.3)	102.3(79.7, 112.3)	< 0.001
전체 콜레스테롤(mg/dL)	140.5(51.3)	147.2(40.8)	0.333
LDL 콜레스테롤(mg/dL)	77.5(42.9)	79.4(31.6)	0.735
당혈색소(%)	6.5(5.7, 7.7)	6(5.5, 6.9)	0.077
포도당(mg/dL)	114(101, 145)	100(90, 120)	< 0.001
HGB(mg/dL)	12.2(1.9)	13.3(1.7)	< 0.001

모든 연속 변수는, 달리 기재되지 않는 한, 평균 ± 표준 편차로 표시된다. BP = 혈압, MI = 심근 경색, COPD = 만성 폐쇄성 폐 질환, CVA/TIA = 뇌혈관 사건/일시적 허혈성 발작, CKD = 만성 신장 질환, CABG = 관상 동맥 우회로 이식술, ACE-I/ARB = 안지오텐신 전환 효소 저해제/안지오텐신 수용체 차단제, CCB = 칼슘 통로 차단제, LVEF = 좌심실 박출률, RVSP = 우심실 수축기압, eGFR = 예상된 사구체 여과율, LDL = 저밀도 지단백, HGB = 헤모글로빈.

[0101]

[0102]

하기 표 4B는 3일 내지 365일의 채혈로부터의 주요 불리한 심장 질환(MACE)을 갖는 훈련 세트(N = 648)에서의 것과 그렇지 않는 것 사이에 다른 기준치 임상 변수 및 이의 예후적 연관을 보여준다. 이 표에서의 숫자는 CV

사망, MI 또는 주요 뇌졸중에 의한 1년 MACE의 복합 종점을 이용하여 계산되고, 이 단백질은 모든 원인의 사망, MI 및/또는 주요 뇌졸중에 의한 1년 MACE의 복합 종점에 의해 유사한 결과를 생성한다.

표 4B - 예후적 임상 변수(Cath 후 3일 내지 365일)(혼련 세트)

임상학적 특징	1년 MACE를 갖는 대상체에서의 농도 (N=71)	1년 MACE를 갖지 않는 대상체에서의 농도(N=577)	P 값
인구통계특성			
연령(세)	73(11)	65.3(11.5)	< 0.001
남성 성별	50 / 71(70.4%)	415 / 577(71.9%)	0.781
백인	67 / 71(94.4%)	544 / 577(94.3%)	1
활력 징후			
심박수(회/분)	72.4(14.1)	69.1(13.4)	0.068
수축기 BP(mmHg)	132.9(26.5)	137.5(22.2)	0.163
이완기 BP(mmHg)	69.3(11.8)	73.2(11.3)	0.012
의학 병력			
흡연	10 / 71(14.1%)	82 / 571(14.4%)	1
심방 세동/조동	15 / 71(21.1%)	113 / 577(19.6%)	0.753
고혈압	62 / 71(87.3%)	423 / 577(73.3%)	0.009
관상 동맥 질환	46 / 71(64.8%)	300 / 577(52%)	0.044
이전의 MI	26 / 71(36.6%)	138 / 577(23.9%)	0.029
심부전	29 / 71(40.8%)	119 / 577(20.6%)	< 0.001
말초 동맥 질환	20 / 71(28.2%)	111 / 577(19.2%)	0.085
COPD	23 / 71(32.4%)	95 / 577(16.5%)	0.003
1형 당뇨병	2 / 71(2.8%)	10 / 577(1.7%)	0.631
2형 당뇨병	33 / 71(46.5%)	122 / 577(21.1%)	< 0.001
임의의 당뇨병	35 / 71(49.3%)	132 / 577(22.9%)	< 0.001
CVA/TIA	10 / 71(14.1%)	58 / 577(10.1%)	0.304
만성 신장 질환	23 / 71(32.4%)	55 / 577(9.5%)	< 0.001
혈액투석	6 / 71(8.5%)	9 / 575(1.6%)	0.003
혈관성형술, 말초 및/또는 관상동맥	7 / 71(9.9%)	69 / 577(12%)	0.7
스텐트, 말초 및/또는 관상동맥	28 / 71(39.4%)	161 / 577(27.9%)	0.052
CABG	20 / 71(28.2%)	110 / 577(19.1%)	0.083
경피성 관상동맥 중재	20 / 71(28.2%)	168 / 577(29.1%)	1
약제			
ACE-I/ARB	41 / 71(57.7%)	310 / 575(53.9%)	0.614
베타 차단제	54 / 71(76.1%)	421 / 575(73.2%)	0.671
알도스테론 길항제	2 / 71(2.8%)	23 / 575(4%)	1
루프 이뇨제	30 / 71(42.3%)	116 / 575(20.2%)	< 0.001
나이트레이트	22 / 71(31%)	106 / 575(18.4%)	0.017
CCB	19 / 71(26.8%)	130 / 575(22.6%)	0.456
스타틴	53 / 71(74.6%)	412 / 574(71.8%)	0.675
아스피린	51 / 71(71.8%)	433 / 573(75.6%)	0.471
와파린	12 / 71(16.9%)	90 / 575(15.7%)	0.733
클로피도그렐	21 / 71(29.6%)	122 / 574(21.3%)	0.129
심조음파 결과			
LVEF(%)	50.3(16.9)	57(15)	0.008
RSVP(mmHg)	44.2(11.6)	40.5(11)	0.098
스트레스 시험 결과			
스캔에서의 허혈	14 / 16(87.5%)	113 / 158(71.5%)	0.241
ECG에서의 허혈	4 / 12(33.3%)	67 / 142(47.2%)	0.387
혈관조영술 결과			
2 이상의 혈관에서의 70% 이상의 관상동맥 협착증	44 / 71(62%)	229 / 577(39.7%)	< 0.001

3 이상의 혈관에서의 70% 이상의 관상동맥 협착증	25 / 71(35.2%)	127 / 577(22%)	0.017
실험실 측정치			
나트륨	138.7(3.6)	139.6(3.1)	0.058
혈액 요소 질소(mg/dL)	25.5(18.8, 36.5)	17(14, 23)	< 0.001
크레아티닌(mg/dL)	1.3(1.1, 1.9)	1.1(0.9, 1.3)	< 0.001
eGFR(중앙치, CKDEPI)	65.7(42.9, 86)	102.2(79.1, 112.4)	< 0.001
전체 콜레스테롤(mg/dL)	135.6(44.2)	147.8(42.2)	0.062
LDL 콜레스테롤(mg/dL)	73.6(36.2)	80(33.1)	0.221
당혈색소(%)	6.5(5.7, 7.2)	6(5.5, 6.9)	0.117
포도당(mg/dL)	114(101, 144)	101(91, 120)	< 0.001
HGB(mg/dL)	12(1.8)	13.4(1.7)	< 0.001

모든 연속 변수는, 달리 기재되지 않는 한, 평균 ± 표준 편차로 표시된다. BP = 혈압, MI = 심근 경색, COPD = 만성 폐쇄성 폐 질환, CVA/TIA = 뇌혈관 사건/일시적 허혈성 발작, CKD = 만성 신장 질환, CABG = 관상 동맥 우회로 이식술, ACE-I/ARB = 안지오텐신 전환 효소 저해제/안지오텐신 수용체 차단제, CCB = 칼슘 통로 차단제, LVEF = 좌심실 박출률, RVSP = 우심실 수축기압, eGFR = 예상된 사구체 여과율, LDL = 저밀도 지방단백, HGB = 헤모글로빈.

진단학적 및 예후적 방법

- [0106] 본 발명의 방법은 일반적으로 대상체에서의 심혈관 질환 또는 결과의 진단 및/또는 예후를 제공하는 것에 관한 것이고, 이것은 (i) 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플 내의 적어도 1개의 바이오마커의 수준을 결정하는 단계(여기서, 특히 바이오마커는 표 1A, 표 1B, 표 2A 및 표 2B에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택됨); (ii) 임의로, 대상체에 대한 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 단계(여기서, 임상 변수는 표 3A, 표 3B, 표 4A 및 표 4B에 기재된 것에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택됨); (iii) 단계 (i)에서 결정된 바이오마커의 수준 및, 임의로, 단계 (ii)에서 결정된 임상 변수(들)의 상태에 기초하여, 진단학적 또는 예후적 점수를 계산하는 단계; (iv) 진단학적 또는 예후적 점수를 양성 또는 음성의 결과로 분류하는 단계; 및 (v) 양성 또는 음성의 결과에 기초하여 치료학적 또는 진단학적 중재 섭생을 결정하는 단계를 포함한다.
- [0107] 본 발명의 실시형태는 대상체에서의 심혈관 상태를 평가하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 (i) 평가에 선택된 대상체로부터 샘플을 얻는 단계; (ii) 대상체로부터 얻은 샘플을 검정 기구로 도입함으로써, 표 1A, 표 1B, 표 2A 및 표 2B에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택된 바이오마커를 검출하도록 구성된 하나 이상의 검정을 수행하여 하나 이상의 검정 결과를 제공하는 단계(상기 검정 기구는 (a) 평가되는 바이오마커(들)의 검출을 위해 샘플을 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항체와 접촉시키고, (b) 평가되는 각각의 바이오마커의 각각의 항체에 대한 결합을 나타내는 하나 이상의 검정 결과를 생성함); (iii) 임의로, 대상체에 대한 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 단계(여기서, 임상 변수는 표 3A, 표 3B, 표 4A 및 표 4B에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택됨); (iv) 검정 기구에 의해 생성된 검정 결과(들) 및 임의로 임상 변수 상태를 대상체의 심혈관 상태와 상관시키는 단계(여기서, 상관시키는 단계는 검정 결과(들)를 대상체의 심혈관 상태의 위험 계층화, 예후, 진단, 분류 및 모니터링 중 하나 이상과 상관시키는 것을 포함하고, 검정 결과(들)에 기초하여 양성 또는 음성의 진단의 가능성, 또는 심혈관 상태의 하나 이상의 미래의 변화를 대상체에 배정하는 것을 포함함); 및 (v) 환자가 배정된 미리 결정된 하위집단의 개인에 기초하여 환자를 치료하는 단계(여기서, 치료는 치료학적 또는 진단학적 중재 섭생을 포함함)를 포함한다.
- [0108] 본 발명의 실시형태는 대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환을 진단하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 (i) 평가에 선택된 대상체로부터 샘플을 얻는 단계; (ii) 대상체로부터 얻은 샘플을 검정 기구로 도입함으로써, 표 1A 및 표 1B에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택된 바이오마커를 검출하도록 구성된 하나 이상의 검정을 수행하여 하나 이상의 검정 결과를 제공하는 단계(상기 검정 기구는 (a) 평가되는 바이오마커(들)의 검출을 위해 샘플을 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항체와 접촉시키고, (b) 평가되는 각각의 바이오마커의 각각의 항체에 대한 결합을 나타내는 하나 이상의 검정 결과를 생성함); (iii) 임의로, 대상체에 대한 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 단계(여기서, 임상 변수는 표 3A 및 표 3B에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택됨); (iv) 검정 기구에 의해 생성된 검정 결과(들) 및 임의로 임상 변수 상태를 폐쇄성 관상 동맥 질환과 상관시키는 단계(여기서, 상관시키는 단계는 검정 결과(들) 및 임의로 임상 변수(들)를 진단학적 점수와 상관시키는 것을 포함하고, 점수를 양성 또는 음성의 결과에 배정하는 것을 포함함); 및 (v) 양성 또는 음성의 결과에 기초하여 환자를 치료하는 단계(여기서, 치료는 치료학적 또는 진단학적 중재 섭생을 포함함)를 포함한다.
- [0109] 훨씬 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 시간 종점 내에 대상체에서의 심장 결과의 예후를 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 (i) 평가에 선택된 대상체로부터 샘플을 얻는 단계; (ii) 대상체로부터 얻은 샘플을 검정 기구로 도입함으로써, 표 2A 및 표 2B에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택된 바이오마커를 검출하도록 구성된 하나 이상의 검정을 수행하여 하나 이상의 검정 결과를 제공하는 단계(상기 검정 기구는 (a) 평가되는 바이오마커(들)의 검출을 위해 샘플을 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항체와 접촉시키고, (b) 평가되는 각각의 바이오마커의 각각의 항체에 대한 결합을 나타내는 하나 이상의 검정 결과를 생성함); (iii) 임의로, 대상체에 대한 적어도 1개의 임상 변수의 상태를 결정하는 단계(여기서, 임상 변수는 표 4A 및 표 4B에 기재된 것으로 이루어진 군으로부터 선택됨); (iv) 검정 기구에 의해 생성된 검정 결과(들) 및 임의로 임상 변수 상태를 대상체에서의 심장 결과의 가능성과 상관시키는 단계(여기서, 상관시키는 단계는 검정 결과(들) 및 임의로 임상 변수(들)를 예후적 점수와 상관시키는 것을 포함하고, 점수를 양성 또는 음성의 결과에 배정하는 것을 포함함); 및 (v) 양성 또는 음성의 결과에 기초하여 환자를 치료하는 단계(여기서, 치료는 치료학적 또는 진단학적 중재 섭생을 포함함)를 포함한다.
- [0110] 소정의 구체적인 실시형태에서, 임의로 임상 변수와 함께 사용된 바이오마커는 폐쇄성 관상 동맥 질환의 진단을 위해 본 발명의 방법에서 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, 임의로 임상 변수와 함께 사용된 바이오마커는 심혈관성 사망, 심근 경색 및 뇌졸중(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 심혈관 결과의 예후에 사용될 수 있다. 상기 방법은 또한 예를 들어 일어날 수 있는 다양한 임상학적 사건, 예컨대 심혈관성 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 조합인 복합 종점의 위험을 예측하기 위해 사용될 수 있고, 여기서 이들 사건 중 임의의 하나는 복합

중점의 일부로서 계수될 것이다. 복합은 심혈관성 사망을 포함하는 모든 원인의 사망을 포함할 수 있다.

- [0111] 소정의 구체적인 실시형태에서, 본 발명의 방법에 따라 사용된 바이오마커 및/또는 임상 변수는 표 1A, 표 1B, 표 2A, 표 2B, 표 3A, 표 3B, 표 4A 및 표 4B에 기재된 것, 특히 0.1 미만, 0.05 미만, 0.01 미만 또는 0.001 미만의 p 값과 연관된 것을 포함한다.
- [0112] 몇몇 실시형태에서, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 바이오마커는 본 명세서에 기재된 방법에서 사용된다. 다른 실시형태에서, 사용된 바이오마커의 수는 변할 수 있고, 적어도 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 이것 초과를 포함할 수 있다. 훨씬 다른 실시형태에서, 바이오마커의 수는 적어도 15개, 20개, 25개 또는 50개 또는 이것 초과를 포함할 수 있다.
- [0113] 더 구체적인 실시형태에서, 본 발명의 진단학적 방법에서 사용된 바이오마커는 아디포넥틴, 아포지방단백 C-I, 디코린, 인터류킨-8, 신장 손상 분자-1, 기질 금속단백질분해효소 9, 미드카인, 미오글로빈, 폐 표면활성제 연관된 단백질 D, 줄기 세포 인자 및 트로포닌으로부터 선택된다.
- [0114] 다른 구체적인 실시형태에서, 본 발명의 예후적 방법에서 사용된 바이오마커는 아포지방단백 A-II, 신장 손상 분자-1, 미드카인, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오폰틴, 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIMP-1) 및 혈관 세포 부착 분자로부터 선택된다.
- [0115] 몇몇 실시형태에서, 진단학적 또는 예후적 모델은 예를 들어 특정한 시간 기간 내에 생기는 심혈관 사건의 양성 예측 값(PPV), 음성의 예측 값(NPV), 민감도(Sn), 또는 특이성(Sp) 또는 위험(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 CAD의 가능성의 환자의 수준에 관한 숫자 또는 카테고리 점수를 생성시킬 것이다. 진단학적 모델에 의해 사용된 수준의 수는 2개("양성" 대 "음성")만큼 적거나 임상학적으로 관련된 바대로 많을 수 있고, 예를 들어 CAD에 대한 진단학적 모델은 5-수준 점수(여기서, 더 높은 점수는 더 높은 질환 가능성을 나타냄)를 발생시킬 수 있다. 구체적으로, 1의 점수는 (시험의 NPV에 의해 결정된) 낮은 CAD 가능성에서의 신뢰도의 강한 정도를 나타내고, 5의 점수는 (시험의 PPV에 의해 결정된) 높은 CAD 가능성에서의 신뢰도의 강한 정도를 나타내고, 3의 점수는 보통의 CAD 가능성을 나타낸다.
- [0116] 더욱이, 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 상기 방법에 따라 대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환을 위한 양성의 진단을 만들 시에, 의사는 유리하게는 대상체에서의 치료학적, 진단학적 또는 다른 중재, 특히 진단학적 심장 카테터화, 경피성 관상동맥 중재(스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술), 관상 동맥 우회로 이식술(CABG), 및 나이트레이트, 베타 차단제, ACE 저해제 및 지질강하제로부터 선택된 약리학적 물질의 투여 중 하나 이상으로부터 선택된 중재의 필요를 확인하기 위해 진단을 이용할 수 있다.
- [0117] 추가로 더욱, 소정의 관련 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 상기 방법에 따라 대상체에서의 폐쇄성 관상 동맥 질환을 위한 음성의 진단을 만들 시에, 의사는 유리하게는 대상체에서의 중재, 예컨대 고혈압, 당뇨병 및 흡연을 포함하는 관상동맥 위험 인자의 진행 중인 모니터링 및 관리 및 식이 변경, 운동 및 금연으로부터 선택된 라이프스타일 변경 중 하나 이상으로부터 선택된 중재의 필요를 확인하기 위해 이로써 얻은 정보를 이용할 수 있다.
- [0118] 훨씬 다른 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 상기 방법에 따라 심장 결과의 양성의 예후(예를 들어, 심혈관성 사망, 심근 경색(MI), 뇌졸중, 모든 원인 사망 또는 이들의 복합의 예후)를 만들 시에, 의사는 유리하게는 대상체에서의 중재, 예컨대 ECG 반응 또는 심근 관류 영상에 의한 스트레스 시험, 관상동맥 컴퓨터 단층촬영 혈관조영술, 진단학적 심장 카테터화, 경피성 관상동맥(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술), 관상 동맥 우회로 이식술(CABG), 임상 실험 등록, 및 나이트레이트, 베타 차단제, ACE 저해제, 항혈소판제 및 지질강하제로부터 선택된 물질(이들로 제한되지는 않음)로부터 선택된 물질의 투여 또는 효과의 모니터링 중 하나 이상으로부터 선택된 중재의 필요를 확인하기 위해 이로써 얻은 예후적 정보를 이용할 수 있다.
- [0119] 추가의 관련 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 상기 방법에 따라 심장 결과의 음성의 예후를 만들 시에, 의사는 유리하게는 중재, 특히 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 및 흡연을 포함하는 관상동맥 위험 인자의 진행 중인 모니터링 및 관리; 및 식이 변경, 운동 및 금연으로부터 선택된 라이프스타일 변경 중 하나 이상으로부터 선택된 중재의 필요를 확인하기 위해 이로써 얻은 정보를 이용할 수 있다.
- [0120] 본 명세서에 사용된 바와 같은, "생물학적 샘플"은 본 명세서에 기재된 진단학적 또는 예후적 방법에서 사용될 수 있는 대상체로부터 얻은 임의의 샘플 유형을 본질적으로 포함한다. 생물학적 샘플은 임의의 신체 유체, 조직 또는 임상학적으로 관련된 바이오마커 수준이 결정될 수 있는 임의의 다른 샘플일 수 있다. 상기 정의는 혈액 및 생물학적 기원의 다른 액체 샘플, 고체 조직 샘플, 예컨대 생검 시편 또는 조직 배양물 또는 이로부터 유래

한 세포 및 이의 자손을 포함한다. 상기 정의는 이의 조달 후 임의의 방식으로, 예컨대 시약에 의한 처리, 가용화 또는 소정의 성분, 예컨대 폴리뉴클레오타이드에 대한 농후화에 의해 조작되는 샘플을 또한 포함한다. 용어 "생물학적 샘플"은 임상학적 샘플을 포함하지만, 또한, 몇몇 경우에, 배양물 중의 세포, 세포 상청액, 세포 용해물, 혈액, 혈청, 혈장, 뇨, 뇌척수액, 생물학적 유체 및 조직 샘플을 포함한다. 샘플은 필요한 마대로 적절한 완충제 용액 중의 희석에 의해 전처리되거나, 원하는 경우 농축될 수 있다. 바람직하게는 생리학적 pH에서 다양한 완충제, 예컨대 포스페이트, Tris 등 중 하나를 이용하여, 임의의 다수의 표준 수성 완충제 용액을 사용할 수 있다. 생물학적 샘플은 널리 공지된 기법, 예컨대 정맥천자, 요추천자, 유체 샘플, 예컨대 타액 또는 뇨, 또는 조직 생검 등을 이용하여 환자로부터 유래할 수 있다.

[0121] 소정의 구체적인 실시형태에서, 본 개시내용의 방법에 사용된 생물학적 샘플은 전혈, 혈장, 혈청 또는 뇨를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시형태에서, 샘플은 전혈이다. 몇몇 실시형태에서, 샘플은 혈장이다. 다른 실시형태에서, 샘플은 혈청 또는 뇨이다.

[0122] 대상체로부터 취한 샘플 내의 바이오마커 수준의 결정은 숙련자에게 공지되고 이용 가능한 표준 기법에 따라 달성될 수 있다. 많은 경우에, 이것은 생물학적 샘플에 존재하는 단백질 바이오마커의 정량적 측정치를 제공하는 단백질 검출 방법을 수행하는 것을 수반할 것이다.

[0123] 본 개시내용의 많은 실시형태는, 부분적으로, 본 명세서에 기재된 바이오마커에 특이적으로 결합하고, 이로써 생물학적 샘플 내의 바이오마커의 수준의 결정을 허용하는 결합체의 사용에 기초한다. 예를 들어, 항체, 폴리펩타이드, 당 및 핵산을 포함하는 임의의 다양한 결합체를 사용할 수 있다.

[0124] 본 개시내용의 구체적인 실시형태에서, 결합체는 본 개시내용의 바이오마커에 특이적으로 결합하고, 생물학적 샘플 내에 이것이 결합하는 바이오마커의 수준을 결정하기에 효과적인 항체 또는 이의 단편이다.

[0125] 2개의 분자 사이의 결합 상호작용의 맥락에서 용어 "특이적으로 결합한다" 또는 "특이적으로 결합하는"은 바이오마커의 특이적 폴리펩타이드 하위서열 또는 에피토프에 대한 항체(또는 다른 결합체)의 높은 결합도 및/또는 높은 친화도 결합을 의미한다. 특이적 바이오마커 서열에서의 에피토프(본 명세서에서 "에피토프"라고도 칭함)에 대한 항체 결합은 바람직하게는 임의의 다른 에피토프와 동일한 항체, 특히 관심 대상의 특이적 바이오마커와 동일한 샘플에서 또는 이것과 연관되어 분자에 존재할 수 있는 것의 결합보다 강하다. 관심 대상의 바이오마커에 특이적으로 결합하는 항체는 약하지만, 검출 가능한, 수준(예를 들어, 관심 대상의 폴리펩타이드에 보이는 10% 이하, 5% 이하, 1% 이하의 결합)으로 다른 폴리펩타이드를 결합시킬 수 있다. 이러한 약한 결합, 또는 배경 결합은 용이하게 예를 들어 적절한 대조군의 사용에 의해 관심 대상의 화합물 또는 폴리펩타이드에 대한 특이적 항체 결합으로부터 구별된다. 일반적으로, 10^7 mol/l 이상, 바람직하게는 10^8 mol/l 이상의 결합 친화도에 의해 특이적 바이오마커 단백질에 결합하는 본 발명의 조성물 및 방법에서 사용된 항체는 특이적 바이오마커 단백질에 특이적으로 결합한다고 말해진다.

[0126] 일 실시형태에서, 바이오마커에 대한 항체 또는 다른 결합체의 특이적 결합의 친화도는 배경 결합의 약 2배 초과, 배경 결합의 약 5배 초과, 배경 결합의 약 10배 초과, 배경 결합의 약 20배 초과, 배경 결합의 약 50배 초과, 배경 결합의 약 100배 초과, 또는 배경 결합의 약 1000배 초과 또는 이것 초과이다.

[0127] 또 다른 실시형태에서, 바이오마커에 대한 항체 또는 다른 결합체의 특이적 결합의 친화도는 배경 결합의 약 2배 내지 약 1000배 초과, 배경 결합의 약 2배 내지 500배 초과, 배경 결합의 약 2배 내지 약 100배 초과, 배경 결합의 약 2배 내지 약 50배 초과, 배경 결합의 약 2배 내지 약 20배 초과, 배경 결합의 약 2배 내지 약 10배 초과, 또는 친화도의 임의의 개재 범위이다.

[0128] 본 명세서에서 용어 "항체"는 가장 광범위한 의미로 사용되고, 이들이 원하는 생물학적 특이성을 나타내는 한, 적어도 2개의 온전한 항체, 단쇄 항체(예를 들어, scFv), 및 항체 단편 또는 다른 유도체로부터 형성된 단일클론 항체, 다중클론 항체, 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체)를 구체적으로 다루지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0129] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "단일클론 항체"는 실질적으로 균일한 항체의 집단으로부터 얻어진 항체를 의미하고, 즉 집단을 포함하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 천연 발생 돌연변이를 제외하고 동일하다. 소정의 구체적인 실시형태에서, 단일클론 항체는 본 명세서에 기재된 바이오마커에 특이적인 항체이다.

[0130] 단일클론 항체는 매우 특이적이고, 단일 항원 자리에 지향된다. 더욱이, 상이한 결정부위(에피토프)에 지향된 상이한 항체를 통상적으로 포함하는 종래의 (다중클론) 항체 제제와 비교하여, 각각의 단일클론 항체는 항원 상

의 단일 결정부위에 지향된다. 이의 특이성 이외에, 단일클론 항체는 이것이 다른 면역글로불린에 의해 비오염된 하이브리도마 배양에 의해 합성된다는 점에서 유리하다. 수식어 "단일클론"은 항체의 실질적으로 균일한 집단으로부터 얻은 것으로 항체의 특성을 나타내고, 임의의 특정한 방법에 의해 항체의 제조를 요하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용하고자 하는 단일클론 항체는 문헌[Kohler et al., Nature, 256: 495 (1975)]에 의해 처음에 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 재조합 DNA 방법(예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호 참조), 또는 당해 분야에 공지되고 이용 가능한 임의의 다른 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. "단일클론 항체"는 예를 들어 문헌[Clackson et al., Nature, 352: 624-628 (1991)] 및 Marks et al., J. Mol. Biol., 222: 581-597 (1991)]에 기재된 기법을 이용하여 파지 항체 라이브러리로부터 또한 단리될 수 있다.

[0131] 본 명세서에서 단일클론 항체는 구체적으로 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정한 종으로부터 유래하거나 특정한 항체 종류 또는 하위종류에 속하는 항체에서의 상응하는 서열과 동일하거나 이에 상동성인 "키메라" 항체를 포함하는 한편, 사슬(들)의 나머지는, 이들이 원하는 생물학적 활동 및/또는 특이성을 나타내는 한, 다른 종으로부터 유래하거나 또 다른 항체 종류 또는 하위종류에 속하는 항체, 및 이러한 항체의 단편에서의 상응하는 서열과 동일하거나 이에 상동성이다(예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호; Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984)). 키메라 항체를 제조하는 방법이 당해 분야에 공지되어 있다.

[0132] 항체의 "기능적 단편"은 또한 사용될 수 있고, 생물학적 샘플 내의 바이오마커의 수준의 결정을 허용하도록 바이오마커에 대한 충분한 결합 친화도 및 특이성을 보유하는 단편을 포함한다. 몇몇 경우에, 기능적 단편은 이것이 유래한 온전한 완전 사슬 분자와 동일한 친화도 및/또는 특이성을 실질적으로 갖는 바이오마커에 결합할 것이다.

[0133] "단리된" 항체는 확인되고, 이의 천연 환경의 성분으로부터 분리되고/되거나 회수된 것이다. 이의 천연 환경의 오염물질 성분은 항체에 대한 진단학적 또는 예후적 사용을 방해하는 재료이고, 효소, 호르몬, 및 다른 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 구체적인 실시형태에서, 항체는 예를 들어 Lowry 방법에 의해 결정된 바대로 95중량% 초과, 가장 바람직하게는 99중량% 초과 항체로 정제될 것이다.

[0134] 용어 "검출 가능하게 표지된 항체"는 본 명세서에 기재된 바이오마커에 대한 결합 특이성을 보유하고, 부착된 검출 가능한 라벨을 갖는 항체(또는 항체 단편)를 의미한다. 검출 가능한 라벨은 임의의 적합한 수단에 의해, 예를 들어 화학 접합 또는 유전적 조작 기법에 의해 부착될 수 있다. 검출 가능하게 표지된 단백질의 제조 방법은 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 검출 가능한 라벨은, 합텐, 방사성 동위원소, 형광단, 상자성 라벨, 효소(예를 들어, 겨자무과산화효소), 또는 검출 가능한 신호(예를 들어, 방사성, 형광, 색상)를 방출하거나 이의 기질에 대한 라벨의 노출 후 검출 가능한 신호를 방출하는 다른 모이어티 또는 화합물(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는, 당해 분야에 공지된 다양한 이러한 라벨로부터 선택될 수 있다. 다양한 검출 가능한 라벨/기질 쌍(예를 들어, 겨자무과산화효소/다이아미노벤지딘, 아비딘/스트렙타비딘, 루시페라제/루시페린), 항체를 표지하는 방법 및 표지된 항체를 사용하는 방법은 당해 분야에 널리 공지되어 있다(예를 들어 문헌[Harlow and Lane, eds. (Antibodies: A Laboratory Manual (1988) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.)] 참조).

[0135] 소정의 특정한 실시형태에서, 본 개시내용의 단백질 바이오마커의 수준은 예를 들어 면역검정, ELISA 샌드위치 검정, 측면 유동 검정, 유세포분석법, 질량 분광 검출, 열량측정 검정, 단백질 어레이(예를 들어, 항체 어레이)에 대한 결합, 단일 분자 검출 방법, 나노기술 기반 검출 방법, 또는 형광성 활성화 세포 분류(FACS)(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 검정 또는 포맷을 이용하여 결정된다. 몇몇 실시형태에서, 접근법은 ELISA, 항체 표지된 형광성 비드 어레이, 항체 어레이 또는 FACS 스크린에서 1개 이상의 바이오마커 단백질의 에피토프를 인식하는 표지된 친화도 시약(예를 들어, 항체, 소분자 등)의 사용을 수반한다. 기재된 바대로, 본 명세서에서 바이오마커를 검출하고 정량화하기 위해 항체를 제조하고/하거나, 평가하고/하거나 사용하기 위한 임의의 다수의 예시적인 방법은 당해 분야에서 널리 공지되어 있고, 이용 가능하다. 본 명세서에 기재된 방법에 따른 단백질 검출 및 정량화가 단일 검정 포맷, 다중 포맷, 또는 다른 공지된 포맷에서 수행될 수 있다는 것이 또한 이해될 것이다.

[0136] 다수의 적합한 고출력 다중 포맷은 개시된 바이오마커를 평가하기 위해 존재한다. 통상적으로, 용어 "고출력"은 하루에 많은 수의 검정, 예컨대 하루에 적어도 100회 검정, 1000회 검정, 10,000회까지의 많은 검정 또는 이것 초과를 수행하는 포맷을 의미한다. 검정을 열거할 때, 평가된 마커의 수 또는 샘플의 수는 고려될 수 있다.

[0137] 본 발명의 몇몇 실시형태에서, 샘플은 검정 기구에서 분석된다. 예를 들어, 검정 기구는 단일 마이크로플레이트

웰에서 다수의 분석물질, 예를 들어 단백질을 동시에 측정하는 다중 분석장치일 수 있다. 검정 포맷은 수용체-리간드 검정, 면역검정 및 효소 검정일 수 있다. 이러한 분석장치의 예는 3개의 xMAP(등록상표) Technologies의 조합인 Luminex(등록상표) 100/200 시스템이다. 첫째는 검정을 구축하기 위해 식별자 및 고체 표면 둘 다로서 작용하는 형광으로 염색된 마이크로 크기의 폴리스타이렌 마이크로구의 패밀리에 xMAP 마이크로구이다. 둘째는 중요한 xMAP(등록상표) 검출 부품, 예컨대 레이저, 광학장치, 유체소자 및 고속 디지털 신호 프로세서를 통합하는 Luminex(등록상표) 100/200 분석장치인 유세포분석법 기반 기구이다. 셋째의 부품은 튼튼한 데이터 회귀 분석에 의한 프로토콜 기반 데이터 획득에 설계된 xPONENT(등록상표) 소프트웨어이다.

[0138] 대상체에 대한 바이오마커 수준 및 임의로 임상 변수 상태를 결정함으로써, 데이터세트는 생물학적 샘플을 대상체의 심혈관 상태의 위험 계층화, 예후, 진단 및 모니터링 중 하나 이상에 분류하고, 양성 또는 음성의 진단, 결과의 가능성 또는 심혈관 상태의 하나 이상의 미래의 변화를 대상체에 배정하고, 이로써 본 명세서에 기재된 바와 같은 심혈관 질환 및/또는 결과의 진단 및/또는 예후를 확립하기 위해 (본 명세서에 추가로 기재된 바대로) 생성되고 사용될 수 있다. 물론, 데이터세트는 자동 또는 수동 방법을 통해 얻어질 수 있다.

[0139] 통계학적 분석

[0140] 본 명세서에 기재된 바와 같은 바이오마커 및 임의로 임상 변수의 조합을 분석함으로써, 본 발명의 방법은 상이한 중점 사이를 구별할 수 있다. 중점은 예를 들어 폐쇄성 관상 동맥 질환(CAD), 심혈관성 사망(CVD), 심근 경색(MI), 뇌졸중, 이들의 복합, 및 모든 원인 사망의 추가의 복합을 포함할 수 있다. 마커의 동일성 및 이의 상응하는 특징(예를 들어, 농도, 정량적 수준)은 환자의 임상학적으로 관련된 종류 사이를 구별하는 분석 과정, 또는 복수의 분석 과정을 개발하고 실행하는 데 사용된다.

[0141] 바이오마커 및 임상 변수 데이터세트는 검정 기구에 의해 생성된 검정 결과(들) 및 임의로 임상 변수 상태를 대상체의 심혈관 상태와 상관시키기 위한 분석 과정에서 사용될 수 있고, 상기 상관시키는 단계는 검정 결과(들)를 대상체의 심혈관 상태의 위험 계층화, 예후, 진단, 분류 및 모니터링 중 하나 이상과 상관시키는 것을 포함하고, 상기 상관시키는 단계는 검정 결과(들)에 기초하여 양성 또는 음성의 진단의 가능성, 또는 심혈관 상태의 하나 이상의 미래의 변화를 대상체에 배정하는 것을 포함한다.

[0142] 바이오마커 및 임상 변수 데이터세트는 진단학적 및/또는 예후적 결과 또는 점수를 생성하기 위해 분석 과정에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 예시적인 분석 과정은 각각의 성분에 대한 하나의 항(term)(단백질 수준 또는 임상 인자)을 가지는 선형 모델을 포함할 수 있다. 모델의 결과는 진단 및/또는 예후를 생성하는 수이다. 결과는 또한 다중수준 또는 연속 점수를 제공할 수 있고, 더 높은 수는 질환 또는 사건의 위험의 더 높은 가능성을 나타낸다.

[0143] 하기 예는 다수의 이러한 분석 과정을 구성하기 위해 어떻게 데이터 분석 알고리즘을 이용할 수 있는지를 예시한다. 예에 기재된 데이터 분석 알고리즘의 각각은 훈련 집단에 걸쳐 본 명세서에서 확인된 마커의 하위집단의 특징(예를 들어, 정량적 단백질 수준 및/또는 임상 인자)을 이용한다. 본 명세서에 개시된 대상체 사이를 구별하는 분석 과정 또는 복수의 분석 과정을 구축하기 위한 특정한 데이터 분석 알고리즘은 하기 하위부문에 기재될 것이다. 이 예시적인 데이터 분석 알고리즘 또는 당해 분야에 공지된 다른 기법을 이용하여 분석 과정이 구축되면, 분석 과정은 혈액 시험이 얻어진 후 특정한 시간 기간 내에 2개 이상의 표현형 종류 중 하나로 시험 대상체를 분류하고/하거나, 생존율/사망률 또는 중증 의학 사건을 예측하기 위해 사용될 수 있다. 이는 하나 이상의 분석 과정을 시험 대상체로부터 얻은 하나 이상의 마커 프로파일(들)로 적용함으로써 달성된다. 따라서, 이러한 분석 과정은 진단학적 또는 예후적 표시자로서 막대한 가치를 갖는다.

[0144] 본 발명은 따라서 상기 기재된 바와 같은 바이오마커의 패널의 수준을, 환자가 폐쇄성 관상 동맥 질환에 의해 진단되거나 불리한 심혈관 사건을 발생시킬 위험의 예후를 갖는지를 결정하기 위해 사용될 수 있는 점수로, 변환하기 위해 사용될 수 있는 알고리즘을 추가로 제공한다.

[0145] 데이터는 분석 과정 전에 프로세싱된다. 각각의 데이터세트 내의 데이터는 보통 이중 또는 삼중 또는 다중 반복으로 각각의 마커에 대한 값을 측정함으로써 수집된다. 데이터를 조작할 수 있고, 예를 들어 원 데이터는 각각의 환자에 대한 평균 및 표준 편차를 계산하기 위해 사용된 반복 측정의 평균, 및 표준 곡선을 이용하여 변환될 수 있다. 이 값은 모델에서 사용되기 전에 변환되고, 예를 들어 로그 변환되고, 표준 스케일, Winsorized 등으로 정규화될 수 있다. 데이터는 컴퓨터 소프트웨어를 통해 변환된다. 이후, 이 데이터는 한정된 매개변수에 의해 분석 과정으로 입력될 수 있다.

[0146] (로그 변환 및 정규화 후) 단백질의 직접적인 수준, 2원 형태로 표시되는 임상 인자의 존재/부재(예를 들어, 성

별), 및/또는 정량적 형태의 임상 인자(예를 들어, BMI, 연령)는 소프트웨어에 의해 제공된 진단학적 모델로 플러징된 값을 제공하고, 그 결과는 진단 또는 예후를 결정하기 위해 하나 이상의 컷오프에 대해 평가된다.

- [0147] 하기는 개시된 방법, 패널, 검정 및 키트의 실행을 돕도록 당해 분야의 숙련자에게 이용 가능한 통계학적 분석 방법의 유형의 예이다. 통계학적 분석은 2개의 업무 중 하나 또는 둘 다에 대해 적용될 수 있다. 첫째로, 이들 및 다른 통계학적 방법은 마커의 바람직한 하위집단 및 바람직한 데이터세트를 형성하는 다른 지표를 확인하기 위해 사용될 수 있다. 게다가, 이들 및 다른 통계학적 방법은 결과를 생성시키도록 데이터세트와 사용되는 분석 과정을 생성하도록 이용될 수 있다. 본 명세서에 제시되거나 당해 분야에서 달리 이용 가능한 몇몇 통계학적 방법은 이 업무의 둘 다를 수행하고, 본 명세서에 개시된 방법의 실행을 위한 분석 과정으로서 사용하기에 적합한 모델을 생성시킬 것이다.
- [0148] 분석 전에, 데이터는 훈련 세트 및 검증 세트로 분할된다. 훈련 세트는 최종 진단학적 또는 예후적 모델을 훈련시키고 평가하고 구축하도록 이용된다. 검증 세트는 훈련 과정 동안 결코 사용되지 않고, 최종 진단학적 또는 예후적 모델을 검증하도록 오직 이용된다. 명확히 언급될 때를 제외하고 하기 모든 과정은 오직 훈련 세트의 이용을 수반한다.
- [0149] 훈련 세트 및 검증 세트의 생성은 랜덤 선택을 통해 수행된다. 이 세트가 결정된 후, 다양한 결과(예를 들어, 70% 이상의 폐쇄의 존재, 1년 내의 MI의 발생 등)의 균형은 관심 대상의 결과가 각각의 데이터 세트에서 적절히 표시된다는 것을 확인시켜 주는 것으로 생각된다.
- [0150] 진단학적 및/또는 예후적 모델의 특징(예를 들어, 단백질 및/또는 임상 인자)은 최소 각 회귀(LARS(least angle regression); 단계별 정방향 선택에 기초한 절차), 통계학적 학습 방법에서의 수축, 예컨대 최소 절대 수축 및 선택 오퍼레이터(LASSO), 유의성 시험 및 전문가 의견을 포함하는 분석과정의 조합을 이용하여 각각의 결과에 선택된다.
- [0151] 결과를 생성하기 위해 이용된 통계학적 학습 방법(특정한 시간 내의 분류, 생존율/사망률 등)은 샘플을 분류하기에 유용한 결과를 제공할 수 있는 임의의 유형의 과정(예를 들어, 선형 모델, 확률적 모델, 결정 나무 알고리즘 또는 얻은 데이터세트의 기준 데이터세트와의 비교)일 수 있다.
- [0152] 특징에서의 진단학적 또는 예후적 신호는 교차 검증 절차를 이용하여 이 통계학적 학습 방법에 의해 평가된다. 각각의 교차 검증 폴드에 대해, 훈련 세트는 훈련 세트 및 검증 세트(이로써 CV-훈련 및 CV-검증 데이터 세트라 칭해짐)로 추가로 분할된다.
- [0153] 교차 검증의 각각의 폴드에 대해, 진단학적 또는 예후적 모델은 CV-훈련 데이터를 이용하여 구축되고, CV-검증 데이터에 의해 평가된다.
- [0154] 교차 검증 과정 동안에 모델은 분류 정확성의 표준 측정법, 예를 들어 ROC 곡선 하 면적(AUC), 민감도(Sn), 특이성(Sp), 양성 예측 값(PPV) 및 음성 예측 값(NPV)에 의해 평가된다.
- [0155] 일련의 특징(예를 들어, 정량적 단백질 수준 및 임의로 임상 인자)이 최종 진단학적 또는 예후적 패널을 구성하도록 선택되면, 최종 예측 모델은 모든 훈련 데이터를 이용하여 구축된다.
- [0156] 최종 예측 모델로의 환자 데이터(예를 들어, 정량적 단백질 수준 및/또는 임상 인자)의 적용은 분류 결과를 생성시킨다. 이 결과는 소정의 종류 내에 샘플을 분류하기 위한 한계치(예를 들어, 양성 또는 음성의 진단 및/또는 예후, 또는 중증도/가능성 점수)에 대해 비교될 수 있다.
- [0157] 최종 모델은 검증 데이터 세트에 의해 평가된다. 검증 데이터 세트의 권한을 존중하기 위해, 이것은 정보를 훈련 과정으로 다시 주도록 반복적 방식으로 사용되지 않는다. 이것은 오직 분석 파이프라인의 완전 중단으로서 사용된다.
- [0158] 모델은 AUC, 민감도, 특이성, 양성 예측 값 및/또는 음성 예측 값을 포함하는 정확성의 측정법을 이용하여 검증 데이터 세트에 의해 평가된다. 위험 비율, 상대 위험 및 순 재분류 지수와 같은 정확성의 다른 측정법은 관심 대상의 모델에 대해 별개로 고려된다.
- [0159] 이 최종 모델 또는 특정한 바이오마커 플랫폼에 최적화된 모델은, 임상 환경에서 사용될 때, 직접적으로 검정 하드웨어 플랫폼 또는 독립 시스템에서 실행되면서, 소프트웨어 시스템으로서 실행될 수 있다. 모델은 검정 플랫폼 또는 데이터 전달의 다른 수단으로부터 단백질 수준 또는 농도 데이터를 직접적으로 받을 수 있고, 환자 임상 데이터는 환자 의학 기록의 전자, 수동 또는 다른 문의를 통해 또는 오퍼레이터에 의한 대화형 입력을 통

해 수신될 수 있다. 이 환자 데이터는 프로세싱되고 최종 모델을 통해 실행될 수 있고, 이는 결정 지원의 목적을 위해 임상의 및 의학 직원에게 결과를 제공할 것이다.

[0160] **패널, 검정 및 키트**

[0161] 본 발명은 본 개시내용에 따른 진단학적 또는 예후적 발견을 돕거나 이를 수월하게 하도록 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 또는 4개 초과 바이오마커 및/또는 임상 변수(들)를 포함하는 패널, 검정 및 키트를 추가로 제공한다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 진단학적 또는 예후적 패널 또는 키트는 표 1A, 표 1B, 표 2A 및 표 2B에 기재된 하나 또는 복수의 바이오마커 및 임의로 표 3A, 표 3B, 표 4A 및 표 4B에 기재된 하나 또는 복수의 적용 가능한 임상 변수를 포함한다.

[0162] 많은 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 패널, 검정 및 키트가 표 1A, 표 1B, 표 2A 및 표 2B의 바이오마커에 특이적이고, 본 명세서에 기재된 방법에 따라 생물학적 샘플 내의 상응하는 바이오마커의 수준을 결정하기에 유용한 항체, 이의 결합 단편 및/또는 다른 유형의 결합제를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 하나 또는 복수의 바이오마커를 포함하는 패널, 검정 또는 키트의 본 명세서에서의 각각의 설명에서, 매우 동일한 패널, 검정 또는 키트가 유리하게는 표 1A, 표 1B, 표 2A 및 표 2B의 바이오마커에 특이적인 하나 또는 복수의 항체, 이의 결합 단편 또는 다른 유형의 결합제를 또한 또는 대신에 포함할 수 있는 것으로 이해될 것이다. 물론, 패널, 검정 및 키트는 표 3A, 표 3B, 표 4A 및 표 4B에 기재된 바와 같은 하나 또는 복수의 적용 가능한 임상 변수의 결정을 추가로 포함하거나, 함유하거나, 권고할 수 있다.

[0163] 소정의 구체적인 실시형태에서, 패널, 검정 또는 키트와 함께 사용된 바이오마커 및/또는 임상 변수는 각각 표 1A, 1B, 2A, 2B 및 표 3A, 표 3B, 표 4A 및 표 4B에 기재된 것, 특히 0.1 미만, 0.05 미만, 0.01 미만 또는 0.001 미만의 p 값으로 연관된 것을 포함한다.

[0164] 몇몇 실시형태에서, 패널, 검정 및 키트는 본 명세서에 기재된 바대로 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개의 바이오마커를 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 사용된 바이오마커의 수는 적어도 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 또는 이것 초과를 포함할 수 있다. 훨씬 다른 실시형태에서, 사용된 바이오마커의 수는 적어도 15개, 20개, 25개 또는 50개 또는 이것 초과를 포함할 수 있다.

[0165] 표 1A, 표 1B, 표 2A 및 표 2B에 개시된 바이오마커 이외에, 패널, 검정 또는 키트는 본 명세서에 구체적으로 기재되지 않는 추가의 바이오마커(또는 이에 대한 결합제)를 포함할 수 있고, 특히 패널 내의 바이오마커는 자체로 관심 대상의 진단 또는 예후, 예를 들어 환자가 1년 내에, 1년에 또는 1년을 넘어 관상 동맥 질환을 갖거나 심혈관 질환 및/또는 불리한 심혈관 사건의 증가한 위험에 있는지에 관한 통계학적으로 유의미한 정보를 제공한다.

[0166] 본 명세서에 기재된 바대로, 본 개시내용의 패널, 검정 및 키트는 대상체에서의 심혈관 질환의 존재, 특히 폐쇄성 관상 동맥 질환의 존재를 예측하고/하거나, 심장 질환을 예측하기 위해 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 진단학적 패널, 검정 또는 키트는 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 존재를 대상체에서 확인한다.

[0167] 다른 실시형태에서, 예후적 패널, 검정 또는 키트는 샘플이 채취된 날짜로부터 1년, 약 1년, 약 2년, 약 3년, 약 4년, 약 5년 또는 이것 초과 내에 심혈관 질환 또는 사건의 위험을 예측하도록 사용된다. 시간 종점은 샘플 채취로부터 정의되고, 1년 미만, 1년 및 1년 초과를 포함한다. 1년 미만 또는 1년 내는 샘플 채취 시간으로부터 365일(이것 포함)까지의 임의의 시간일 수 있다. 예를 들어, 패널 결과는 샘플 채취의 시간으로부터 30일, 60일, 90일, 120일, 150일, 180일, 210일, 240일, 270일, 300일, 330일, 360일, 365일까지 심혈관 질환 또는 사건의 위험을 예측할 수 있다. 더 다른 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취 후 3일로부터 30일, 60일, 90일, 120일, 150일, 180일, 210일, 240일, 270일, 300일, 330일, 360일, 365일까지로 정의된다.

[0168] 구체적인 실시형태에서, 폐쇄성 CAD의 진단을 위한 패널, 검정 및 키트는 바이오마커에 특이적인 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 또는 4개 초과 바이오마커, 또는 항체, 이의 결합 단편 또는 다른 유형의 결합제를 포함하고, 바이오마커는 아디포넥틴, 아포지단백 C-I, 디코린, 인터류킨-8, 신장 손상 분자-1, 기질 금속단백질분해효소 9, 미드카인, 미오글로빈, 폐 표면활성제 연관된 단백질 D, 줄기 세포 인자 및 트로포닌으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 적어도 1개의 임상 변수는 결정된 바이오마커 수준과 함께 사용된다. 다른 실시형태에서, 임상 변수는 연령, 관상 동맥 우회로 이식 수술(CABG)의 병력, 2형 당뇨병의 병력, 혈액투석의 병력, 심근 경색(MI)의 병력, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치)가 있거나 없는 풍선 혈관성형술의 병력 및 성별로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0169] 구체적인 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 아

디포넥틴, 아포지방단백 C-1, 신장 손상 분자-1 및 미드카인에 대한 바이오마커 및 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM139/685, 실시예 1 및 도 1 내지 도 4에 의해 표시된다.

[0170] 구체적인 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 아디포넥틴, 아포지방단백 C-1, 신장 손상 분자-1 및 미드카인에 대한 바이오마커 및 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별 및 연령의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM144/696 및 도 5에 의해 표시된다.

[0171] 또 다른 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 아디포넥틴, 아포지방단백 C-I, 신장 손상 분자-1 및 미드카인에 대한 바이오마커 및 성별 및 연령의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM145/701 및 도 6에 의해 표시된다.

[0172] 또 다른 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 아디포넥틴, 아포지방단백 C-I, 신장 손상 분자-1 및 미드카인에 대한 바이오마커를 포함한다. 바이오마커의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM146/690 및 도 7에 의해 표시된다.

[0173] 또 다른 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 아디포넥틴, 신장 손상 분자-1 및 미드카인에 대한 바이오마커 및 2형 진성 당뇨병의 병력, 성별 및 연령의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM152/757 및 도 8에 의해 표시된다.

[0174] 본 발명의 실시형태는 적어도 1개의 바이오마커 및 1개 이상의 임상 변수를 포함하는 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 및 키트를 포함한다.

[0175] 구체적인 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 미드카인에 대한 바이오마커 및 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM117a/657 및 도 9에 의해 표시된다.

[0176] 구체적인 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 아디포넥틴에 대한 바이오마커 및 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM139CLa/658 및 도 10에 의해 표시된다.

[0177] 구체적인 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 아포지방단백 C-1에 대한 바이오마커 및 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM139CLb/750 및 도 11에 의해 표시된다.

[0178] 구체적인 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 신장 손상 분자-1에 대한 바이오마커 및 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM139CLc/751 및 도 12에 의해 표시된다.

[0179] 더 다른 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 아디포넥틴 및 미드카인에 대한 바이오마커 및 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM117b/663 및 도 13에 의해 표시된다.

[0180] 또 다른 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 아포지방단백 C-I 및 미드카인에 대한 바이오마커 및 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM139CLd/752 및 도 14에 의해 표시된다.

[0181] 또 다른 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 신장 손상 분자-1 및 미드카인에 대한 바이오마커 및 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서

의 패널 FM139C1e/753 및 도 15에 의해 표시된다.

- [0182] 추가의 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 아디포넥틴, 아포지방단백 C-I 및 미드카인에 대한 바이오마커 및 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM139CLf/754 및 도 16에 의해 표시된다.
- [0183] 훨씬 또 다른 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 아디포넥틴, 신장 손상 분자-1 및 미드카인에 대한 바이오마커 및 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM139CLg/755 및 도 17에 의해 표시된다.
- [0184] 훨씬 또 다른 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 아디포넥틴, 디코린 및 미드카인에 대한 바이오마커 및 심근 경색(MI)의 병력, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM46/572, 실시예 2 및 도 18 내지 도 20에 의해 표시된다.
- [0185] 훨씬 또 다른 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 아디포넥틴 및 미드카인에 대한 바이오마커 및 심근 경색(MI)의 병력, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM46Fd/586 및 도 21에 의해 표시된다.
- [0186] 훨씬 또 다른 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 디코린 및 미드카인에 대한 바이오마커 및 심근 경색(MI)의 병력, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM46Fe/587 및 도 22에 의해 표시된다.
- [0187] 훨씬 또 다른 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 아디포넥틴 및 디코린에 대한 바이오마커 및 심근 경색(MI)의 병력, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM46Ff/588 및 도 23에 의해 표시된다.
- [0188] 훨씬 또 다른 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 아디포넥틴, 인터류킨-8, 신장 손상 분자-1 및 줄기 세포 인자에 대한 바이오마커 및 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별 및 연령의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM186/796 및 도 24에 의해 표시된다.
- [0189] 훨씬 또 다른 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 아디포넥틴, 인터류킨-8, 신장 손상 분자-1 및 줄기 세포 인자에 대한 바이오마커 및 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM189/798 및 도 25에 의해 표시된다.
- [0190] 훨씬 또 다른 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 아디포넥틴, 아포지방단백 C-1, 인터류킨-8, 신장 손상 분자-1 및 줄기 세포 인자에 대한 바이오마커 및 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별 및 연령의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM187/792 및 도 26에 의해 표시된다.
- [0191] 훨씬 또 다른 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 아디포넥틴, 아포지방단백 C-1, 인터류킨-8, 신장 손상 분자-1 및 줄기 세포 인자에 대한 바이오마커 및 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM188/794 및 도 27에 의해 표시된다.
- [0192] 훨씬 또 다른 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 아디포넥틴, 아포지방단백 C-1, 기질 금속단백질분해효소 9, 미드카인, 미오글로빈 및 폐 표면활성제 연관된 단백질 D에 대한 바이오마커 및 관상 동맥 우회로 이식 수술(CABG)의 병력, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력 및 성별의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM02/410, 실시예 3 및 도 28에 의해 표시된다.

- [0193] 혈전 또 다른 실시형태에서, 임의의 주요 심외막 혈관의 70% 이상의 폐쇄의 진단을 위한 패널, 검정 또는 키트는 아디포넥틴, 미드카인, 폐 표면활성제 연관된 단백질 D 및 트로포닌에 대한 바이오마커 및 관상 동맥 우회로 이식 수술(CABG)의 병력, 혈액투석의 병력, 심근 경색의 병력 및 성별의 임상 변수를 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM01/390 및 도 29에 의해 표시된다.
- [0194] 본 발명의 실시형태는 또한 복합 심혈관성 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 예후를 위한 패널, 검정 및 키트를 제공하고, 패널은 본 명세서에 개시된 바이오마커에 특이적인 1개 이상의 바이오마커 또는 항체, 이의 결합 단편 또는 다른 유형의 결합제를 포함한다. 예를 들어, 대상체에서의 특정한 시간 내에, 예컨대 1년 내에 또는 3년 내에 복합 심혈관성 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 위험의 예후를 결정하기 위해, 이러한 패널, 검정 및 키트를 사용할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취로부터 시작하는 것으로 정의된다. 다른 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취 후 삼(3)일로부터 시작하는 것으로 정의된다.
- [0195] 소정의 구체적인 실시형태에서, 복합 심혈관성 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 예후를 위한 패널, 검정 또는 키트는 바이오마커 신장 손상분자-1, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오폰틴 및 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIMP-1)를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취 후 삼(3)일로부터 시작하는 것으로 정의된다. 바이오마커의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM160/02, 실시예 4 및 도 30에 의해 표시된다.
- [0196] 소정의 구체적인 실시형태에서, 복합 심혈관성 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 예후를 위한 패널, 검정 또는 키트는 바이오마커 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오폰틴 및 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIMP-1)를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 시간 종점은 (표 25에서의 패널 FM96/04, 실시예 5 및 도 31에 의해 기재된 바대로) 샘플 채취로부터 시작하는 것으로 정의된다. 다른 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취 후 삼(3)일로부터 시작하는 것으로 정의된다. 바이오마커의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM 190/33 및 도 32에 의해 표시된다.
- [0197] 또 다른 구체적인 실시형태에서, 복합 심혈관성 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 예후를 위한 패널, 검정 또는 키트는 적어도 NT-proBNP 및 오스테오폰틴을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취로부터 시작하는 것으로 정의된다. 바이오마커의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM98/03 및 도 33에 의해 표시된다.
- [0198] 본 발명의 실시형태는 또한 모든 원인의 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합 종점의 예후를 위한 패널, 검정 및 키트를 제공하고, 패널은 본 명세서에 개시된 바이오마커에 특이적인 1개 이상의 바이오마커 또는 항체, 이의 결합 단편 또는 다른 유형의 결합제를 포함한다. 예를 들어, 대상체에서의 특정한 시간 내에, 예컨대 1년 내에 또는 3년 내에 모든 원인의 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합 종점의 위험의 예후를 결정하기 위해, 이러한 패널, 검정 및 키트를 사용할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취로부터 시작하는 것으로 정의된다. 다른 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취 후 삼(3)일로부터 시작하는 것으로 정의된다.
- [0199] 소정의 구체적인 실시형태에서, 모든 원인의 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합 종점의 예후를 위한 패널, 검정 또는 키트는 신장 손상 분자-1, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오폰틴 및 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIMP-1)에 대한 바이오마커를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취 후 삼(3)일로부터 시작하는 것으로 정의된다. 바이오마커의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM209/02 및 도 34에 의해 표시된다.
- [0200] 하나의 구체적인 실시형태에서, 모든 원인의 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합 종점의 예후를 위한 패널, 검정 또는 키트는 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오폰틴 및 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIMP-1)를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취로부터 시작하는 것으로 정의된다. (표 25에서의 패널 FM111/05 및 도 35에 의해 기재된 바대로). 다른 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취 후 삼(3)일로부터 시작하는 것으로 정의된다. 바이오마커의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM210/03 및 도 36에 의해 표시된다.
- [0201] 또 다른 구체적인 실시형태에서, 모든 원인의 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 복합 종점의 예후를 위한 패널, 검정 또는 키트는 NT-proBNP 및 오스테오폰틴을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취로부터 시작하는 것으로 정의된다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM110/04 및 도 37에 의해 표시된다.
- [0202] 본 발명의 실시형태는 또한 심혈관성 사망 또는 심근 경색의 복합 종점의 예후를 위한 패널, 검정 및 키트를 제공하고, 패널, 검정 및 키트는 본 명세서에 개시된 바이오마커에 특이적인 1개 이상의 바이오마커 또는 항체,

이의 결합 단편 또는 다른 유형의 결합제를 포함한다. 예를 들어, 대상체에서의 특정한 시간 내에, 예컨대 1년 내에 또는 3년 내에 심혈관성 사망 또는 심근 경색의 예후를 결정하기 위해, 이러한 패널, 검정 및 키트를 사용할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취로부터 시작하는 것으로 정의된다. 다른 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취 후 삼(3)일로부터 시작하는 것으로 정의된다.

[0203] 소정의 구체적인 실시형태에서, 심혈관성 사망 또는 심근 경색의 복합 종점의 예후를 위한 패널, 검정 또는 키트는 아포지방단백 A-II, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP) 및 오스테오폰틴에 대한 바이오마커를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취 후 삼(3)일로부터 시작하는 것으로 정의된다. 바이오마커의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM211/03 및 도 38에 의해 표시된다.

[0204] 다른 구체적인 실시형태에서, 심혈관성 사망 또는 심근 경색의 복합 종점의 예후를 위한 패널, 검정 또는 키트는 아포지방단백 A-II, 미드카인, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP) 및 오스테오폰틴에 대한 바이오마커를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 시간 종점은 (표 25에서의 패널 FM77/26 및 도 39에 의해 기재된 바대로) 샘플 채취로부터 시작하는 것으로 정의된다. 다른 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취 후 삼(3)일로부터 시작하는 것으로 정의된다. 바이오마커의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM212/02 및 도 40에 의해 표시된다.

[0205] 본 발명의 실시형태는 또한 심근 경색(MI)의 예후를 위한 패널, 검정 및 키트를 제공하고, 패널은 본 명세서에 개시된 바이오마커에 특이적인 1개 이상의 바이오마커 또는 항체, 이의 결합 단편 또는 다른 유형의 결합제를 포함한다. 예를 들어, 대상체에서의 특정한 시간 내에, 예컨대 1년 내에 또는 3년 내에 심근 경색의 위험의 예후를 결정하기 위해, 이들을 사용할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취로부터 시작하는 것으로 정의된다. 다른 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취 후 삼(3)일로부터 시작하는 것으로 정의된다.

[0206] 소정의 구체적인 실시형태에서, 심근 경색의 예후를 위한 패널, 검정 또는 키트는 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP) 및 오스테오폰틴에 대한 바이오마커를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취 후 삼(3)일로부터 시작하는 것으로 정의된다. 바이오마커의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM201/MI002 및 도 41에 의해 표시된다.

[0207] 소정의 구체적인 실시형태에서, 심근 경색의 예후를 위한 패널, 검정 또는 키트는 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오폰틴 및 혈관 세포 부착 분자에 대한 바이오마커를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취 후 삼(3)일로부터 시작하는 것으로 정의된다. 바이오마커의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM204/MI003 및 도 42에 의해 표시된다.

[0208] 소정의 구체적인 실시형태에서, 심근 경색의 예후를 위한 패널, 검정 또는 키트는 신장 손상 분자-1, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP) 및 혈관 세포 부착 분자에 대한 바이오마커를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취 후 삼(3)일로부터 시작하는 것으로 정의된다. 바이오마커의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM202/MI005 및 도 43에 의해 표시된다.

[0209] 소정의 구체적인 실시형태에서, 심근 경색의 예후를 위한 패널, 검정 또는 키트는 신장 손상 분자-1, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP) 및 오스테오폰틴에 대한 바이오마커를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취 후 삼(3)일로부터 시작하는 것으로 정의된다. 바이오마커의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM205/MI007 및 도 44에 의해 표시된다.

[0210] 소정의 구체적인 실시형태에서, 심근 경색의 예후를 위한 패널, 검정 또는 키트는 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP)에 대한 바이오마커를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취로부터 시작하는 것으로 정의된다. 바이오마커의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM63/64 및 도 45에 의해 표시된다.

[0211] 본 발명의 실시형태는 심혈관성 사망의 예후를 위한 패널, 검정 및 키트를 추가로 제공하고, 패널은 본 명세서에 개시된 바이오마커에 특이적인 1개 이상의 바이오마커 또는 항체, 이의 결합 단편 또는 다른 유형의 결합제를 포함한다. 예를 들어, 대상체에서의 특정한 시간 내에, 예컨대 1년 내에 또는 3년 내에 심혈관성 사망의 예후를 결정하기 위해, 이러한 패널, 검정 및 키트를 사용할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취로부터 시작하는 것으로 정의된다. 다른 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취 후 삼(3)일로부터 시작하는 것으로 정의된다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 적어도 1개의 임상 변수는 결정된 바이오마커 수준과 함께 사용된다. 구체적인 실시형태에서, 임상 변수는 2형 진성 당뇨병의 병력이다.

[0212] 소정의 구체적인 실시형태에서, 심혈관성 사망의 예후를 위한 패널, 검정 또는 키트는 아포지방단백 A-II 및 오스테오폰틴에 대한 바이오마커를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 시간 종점은 샘플 채취로부터 시작하는 것으로

정의된다. 몇몇 실시형태에서, 시간 중점은 (표 25에서의 패널 FM52/244 및 도 46에 의해 기재된 바대로) 샘플 채취로부터 시작하는 것으로 정의된다. 몇몇 실시형태에서, 시간 중점은 샘플 채취 후 삼(3)일로부터 시작하는 것으로 정의된다. 바이오마커의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM194/CVD001 및 도 47에 의해 표시된다. 구체적인 실시형태에서, 시간 중점은 샘플 채취 후 삼(3)일로부터 시작하는 것으로 정의되고, 임상 변수에서 2형 진성 당뇨병의 병력을 추가로 포함한다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM193/R08 및 도 48에 의해 표시된다.

[0213] 소정의 구체적인 실시형태에서, 심혈관성 사망의 예후를 위한 패널, 검정 또는 키트는 아포지방단백 A-II, 미드카인 및 오스테오폰틴에 대한 바이오마커를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 시간 중점은 샘플 채취로부터 시작하는 것으로 정의된다. 바이오마커의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM53/237 및 도 49에 의해 표시된다. 몇몇 실시형태에서, 시간 중점은 샘플 채취 후 삼(3)일로부터 시작하는 것으로 정의된다. 이것은 표 25에서의 패널 FM195/CVD002 및 도 50에 의해 표시된다.

[0214] 소정의 구체적인 실시형태에서, 심혈관성 사망의 예후를 위한 패널, 검정 또는 키트는 아포지방단백 A-II, 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오폰틴 및 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제에 대한 바이오마커를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 시간 중점은 샘플 채취 후 삼(3)일로부터 시작하는 것으로 정의된다. 바이오마커의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM207/R04 및 도 51에 의해 표시된다.

[0215] 소정의 구체적인 실시형태에서, 심혈관성 사망의 예후를 위한 패널, 검정 또는 키트는 뇌 나트륨배설 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오폰틴 및 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제에 대한 바이오마커를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 시간 중점은 샘플 채취 후 삼(3)일로부터 시작하는 것으로 정의된다. 바이오마커의 이 조합은 표 25에서의 패널 FM208/R05 및 도 52에 의해 표시된다.

[0216] 소정의 실시형태에서, 패널, 검정 또는 키트는 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 또는 4개 초과 의 항체 또는 이의 결합 단편, 또는 결합체의 다른 유형을 포함하고, 항체, 결합 단편 또는 다른 결합체는 표 1A, 표 1B, 표 2A 및 표 2B의 바이오마커에 특이적이다.

[0217] 본 개시내용의 패널, 검정 및 키트가, 본 개시내용에 따라 진단 또는 예후의 결정을 수월하게 하는 데 있어서 필요할 수 있거나 원해지는, 임의의 다른 화합물, 조성물, 성분, 지시 등을 실질적으로 추가로 포함할 수 있는 것으로 이해될 것이다. 이것은 패널, 검정 또는 키트를 사용하기 위한 지시, (예를 들어, 진단학적 또는 예후적 점수를 계산함으로써) 진단학적 또는 예후적 결정을 만들기 위한 지시, 진단학적 또는 예후적 결정의 견지에서 대상체에서의 치료학적 또는 진단학적 중재의 바람직하거나 원하는 방식에 관한 의사에 대한 지시 또는 다른 권고사항 등을 포함할 수 있다.

[0218] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 패널, 검정 및 키트는 본 명세서에 기재된 바이오마커의 검출을 수월하게 할 것이다. 이러한 혈액, 혈장 및/또는 혈청 수준을 결정하기 위한 수단은 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들어 면역검정의 사용을 포함한다. 사용될 수 있는 표준 기법은 예를 들어 효소 결합 면역흡착 검정("ELISA") 또는 웨스턴 블롯을 포함한다.

[0219] 상기 기재된 방법 이외에, 샘플 내의 단백질의 수준을 정량적으로 측정하기 위한 당해 분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 비항체 기반 방법은 본 발명의 방법 및 키트에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 질량 분광법 기반 (예를 들어, 다중 반응 모니터링(Multiple Reaction Monitoring: MRM) 질량 분광법 등) 또는 HPLC 기반 방법을 이용할 수 있다. 단백질 정량화의 방법은 예를 들어 문헌[Ling-Na Zheng et al., 2011, J. of Analytical Atomic Spectrometry, 26, 1233-1236; Vaudel, M., et al., 2010, Proteomics, Vol. 10: 4; Pan, S., 2009 J. Proteome Research, February; 8(2):787-97; Westermeier and Marouga, 2005, Bioscience Reports, Vol. 25, Nos. 1/2; Carr and Anderson, 2008, Clinical Chemistry. 54:1749-1752; 및 Aebersold and Mann, 2003, Nature, Vol. 422]에 기재되어 있다.

[0220] 추가로, 단백질체학 및 다른 분야에서 사용되는 것과 같은 기술은 본 발명의 방법, 키트 및 다른 양태에서 또한 구현될 수 있다. 이러한 기술은 예를 들어 마이크로- 및 나노-유체 칩, 바이오센서 및 예를 들어 미국 특허 출원 제US2008/0202927호; 제US2014/0256573호; 제US2016/0153980호; 제W02016/001795호; 제US2008/0185295호; 제US2010/0047901호; 제US2010/0231242호; 제US2011/0154648호; 제US2013/0306491호; 제US2010/0329929호; 제US2013/0261009호; 문헌[Sorger, 2008, Nature Biotechnol. 26:1345-1346; Sorger, 2008, Nature Biotechnol. 26:1345-1346; Li et al., 2002, Mol. Cell. Proteomics 1.2:157; Hou et al., 2006, J. Proteome Res. 5(10):2754-2759; Li et al., 2001, Proteomics1(8):975-986; Ramsey et al., 2003, Anal. Chem.

75(15):3758-3764; Armenta et al., 2009, Electrophoresis 30(7): 1145-1156; Lynch et al., 2004, Proteomics 4(6):1695-1702; Kingsmore et al., 2003, Curr. Opin. Biotechnol. 14(1):74-81]에 기재된 바와 같은 다른 기술의 사용을 포함한다.

[0221] 실시예

[0222] 실시예 1: 폐쇄성 관상 동맥 질환(CAD)을 진단하기 위한 임상학적 및 바이오마커 스코어링 시스템, 패널 FM139/685

[0223] 2008년 내지 2011년에 중재를 갖거나 갖지 않는 관상동맥 및/또는 말초 혈관조영술을 겪은 1251명의 환자의 편리한 샘플은 후향적으로 등록되었다. 말초 혈관조영술을 오직 받거나 카테터화 절차를 결코 받지 않는 환자는 이 분석(N = 244)으로부터 배제되었다. 추가로, 관상동맥 또는 말초 cath를 받은 최종 153명의 환자의 생활연령 하위집단은 이 모델의 추가의 검증에서 이의 잠재적 사용에 대해 이 분석으로부터 보류되었다. 환자는 다수의 이유로 이 절차에 귀속되고; 이것은 급성 과정 이후에, 예컨대 심근 경색(MI), 불안정 협심증 및 심부전(HF), 그러나 또한 비급성 과정에 대해, 예컨대 안정한 가슴 통증의 진단학적 평가, 실패한 스트레스 시험에 대해, 또는 수술 전에 관막 수술 전에 혈관조영술을 포함하였다.

[0224] 사전동의를 얻은 후, 상세한 임상학적 및 병력학적 변수 및 혈관조영술에 대해 귀속에 대한 이유는 절차의 시간에 기록되었다. 관상동맥 혈관조영술의 결과는 각각의 주요 관상 동맥 또는 이의 가지 내에 가장 높은 퍼센트 협착증에 의해 또한 보고되었다. 이 분석의 목적을 위해, 유의미한 관상동맥 협착증은 70% 이상의 내강 폐쇄를 특징으로 하였다.

[0225] 등록의 시간으로부터 추적관찰의 종료까지 의학 기록 검토가 수행되었다. 임상학적 종점의 확인을 위해, 환자 및/또는 관리 의사에 의한 의학 기록, 및 전화 추적관찰의 검토를 수행하였다. 사회 보장 사망 지수(Social Security Death Index) 및/또는 사망 발표의 발언은 활력 상태를 확인하도록 사용되었다. 하기 임상학적 말단 사건이 확인되고, 선고되고, 연구 조사자에 의해 기록되었다: 사망, 비치명적인 MI, HF, 뇌졸중, 일시적 허혈성 발작, 말초 동맥 합병증 및 심장 부정맥. 임의의 재발성 사건에 대해, 각각의 별개의 사건을 기록하였다. 추가로, 사망은 심혈관 원인의 존재/부재에 대해 선고되었다.

[0226] 중앙에 배치된 혈관 접근 쉬스(sheath)를 통해 혈관조영 시술 직전 및 직후 십오(15)ml의 혈액을 얻었다. 혈액을 15분 동안 즉시 원심분리하고, 혈청 및 혈장을 얼음에서 분취하고, 바이오마커 측정까지 -80℃에서 동결시켰다. 시술 직후 얻은 혈액만을 이 분석에 사용하였다.

[0227] 단일 냉동-해동 사이클 후, Luminex 100/200 xMAP 기술 플랫폼에서 100개 초과인 단백질 바이오마커에 대해 200 μ l의 혈장을 분석하였다. 이 기술은 단일 반응 용기에서 복합 마이크로구 기반 검정을 이용한다. 이것은 광학 분류 계획, 생화학 검정, 유세포분석법 및 어드밴스트 디지털 신호 프로세싱 하드웨어 및 소프트웨어를 조합한다. 복합화는 각각의 단백질-특이적 검정을 고유한 형광 서명에 의해 표지된 마이크로구 세트에 배정함으로써 달성된다. 검정 특이적 포획 항체는 마이크로구의 각각의 고유한 세트에 공유로 접합된다. 각각의 마이크로구에서의 검정 특이적 포획 항체는 관심 대상의 단백질을 결합시킨다. 검정 특이적인 바이오티닐화 검출 항체의 각 테일을 마이크로구 혼합물, 이어서 스트렙타비딘 표지된 형광성 "리포터" 분자와 반응시킨다. 각각의 개별 마이크로구가 일련의 여기 빔을 통과하면서 유세포분석장치와 유사하게, 이것은 크기에 대해 분석되고, 코딩된 형광 서명 및 생성된 형광의 양은 단백질 수준에 비례한다. 각각의 고유한 세트로부터 최소 100개의 개별 마이크로구를 분석하고, 단백질 특이적 형광의 중앙치 값을 기록하였다. 공지된 분량의 내부 대조군을 이용하여, 데이터 점마다 100개의 마이크로구의 분석에 의해 향상된 정확도로 민감하고 정량적인 결과를 획득한다.

[0228] 분석에 선택된 환자는 생활연령으로 관상동맥 혈관조영술을 받은 초기 927명의 환자로 이루어졌다. 이것은 말초 혈관조영술을 동반하여 또한 받을 수 있는 환자를 포함하였다.

[0229] 분석에 선택된 927명의 환자를 훈련 세트(70%, 또는 N = 649) 및 홀드아웃 검증 세트(30%, 또는 N = 278)로 무작위로 분할하였다. 적어도 하나의 주요 심의학 관상 동맥에서 70% 이상의 관상동맥 협착증을 갖는 것과 갖지 않는 것 사이의 기준치 임상 특징 및 단백질 농도를 비교하고(표 1A, 표 3A, 표 5 및 표 6), 이분법 변수를 2측 피서 정확 시험을 이용하여 비교하는 한편, 연속 변수를 2측 2개-샘플 T 시험을 이용하여 비교하였다. 비교된 바이오마커를, 이의 농도가 정규 분포되지 않으므로, Wilcoxon Rank Sum 시험에 의해 시험하였다. 측정 불가능한 임의의 마커 결과에 대해, 본 발명자들은 검출 한계보다 50% 낮은 농도를 전가하는 표준 접근법을 이용하였다.

[0230] 바이오마커 선택 및 진단학적 모델의 개발을 위한 모든 작업은 훈련 세트에서 배타적으로 수행되었다. 모든 단

백질에 대한 수준 또는 농도 값은 예측 분석을 수월하게 하도록 하기 변환을 겪었다: (a) 이들은 정규 분포를 달성하도록 로그 변환되었다; (b) 극단치는 중앙치 절대 편차의 3배의 값에서 고정되었다; 및 (c) 값은 0의 평균 및 단위 변량을 갖는 분포로 재스케일링되었다. 단백질의 후보 패널 및 임상 특징은 최소 각 회귀(LARS)를 통해 선택되고, 모델은 400회 반복에 의해 Monte Carlo 교차검증을 이용하여 로지스틱 회귀에 의한 최소 절대 수축 및 선택 오퍼레이터(LASSO)를 이용하여 생성되었다. 후보는 반복적 모델 구축을 통해 구별의 추가의 평가로 처리되어, 기본 모델에 대한 바이오마커의 추가에 의해 곡선 하 면적(AUC)의 변화를, Akaike 또는 베이지안 정보 기준(AIC, BIC)의 최소화 및 Hosmer-Lemeshow 시험에서의 적합도를 통해 이의 추가로부터의 보정의 개선의 평가와 함께, 평가한다.

[0231] 최종 패널이 선택되면, 모든 훈련 데이터에 의해 최종 모델을 구축하였다. 다변수 로지스틱 회귀는 전체로서 훈련 세트에서, 및 몇몇 관련된 하위그룹에서, CAD의 병력을 갖지 않는 사람에 대한 CAD의 병력을 갖는 사람에서, 및 심근 경색의 유 및 무를 제시하는 사람에서 여성에 대해 남성에서 얼마나 잘 모델을 수행하는지를 결정하기 위해 모델의 성능을 평가하였다. 95% 신뢰도 간격(CI)을 갖는 진단학적 승산비(OR)를 생성하였다. 후속하여, 검증 세트에 의해 최종 모델을 평가하고: 이렇게 하여서, 본 발명자들은 검증 코호트 내에 점수 분포, 이어서 AUC의 함수로서, 점수의 호용으로, 수신자 오퍼레이터 특징(ROC) 시험을 생성하였다. 민감도(Sn), 특이성(Sp), 생성된 양성 및 음성의 예측 값(PPV, NPV)에 의해 점수의 조작 특징을 계산하였다. 본 발명자들은 또한 단일 진단학적 점수를 가능성의 수준으로 변환하는 방법(예를 들어, 5-수준 점수(여기서, 1의 점수는 환자가 CAD를 극도로 갖지 않을 것 같다는 것을 의미하고, 5의 점수는 환자가 CAD를 극도로 가질 것 같다는 것을 의미함)을 검토하고, 상기 조작 특징에 의해 이들 수준의 각각을 평가하였다(도 3 및 표 9). CAD 점수의 예측적 의미를 평가하기 위해, 본 발명자들은 연령 및 CAD 점수 조정된 Cox 비례 위험 분석을 수행하여, CAD 진단에 대한 최적 한계치 위의 점수가 미래의 급성 MI를 또한 예측하는지를 평가하였고; 상승한 CAD 점수에 대한, 및 95% CI에 의한 단위 점수 증가마다 위험 비율(HR)을 예상하였다. 마지막으로, 상승한 CAD 점수의 함수로서 제1 급성 MI 사건에 대한 시간이 계산되고, 카플란-마이어 생존 곡선으로 표시되고, 로그 랭크 시험을 이용하여 비교되었다(도 4).

[0232] 모든 통계학은 R 소프트웨어, 버전 3.3(R Foundation for Statistical Computing(오스트리아 비엔나))을 이용하여 수행되고; p 값은 2측이고, 값 < 0.05는 유의미하게 생각되었다.

[0233] 하기 표 1A는 적어도 하나의 70% 이상의 관상 동맥 협착증(N = 428)을 갖는 훈련 세트(N = 649)에서의 것과, 임의의 말초 cath를 갖거나 갖지 않는, 관상동맥 cath를 받은, 대상체의 코호트에서 그렇지 않는 것 사이에 다른 바이오마커 농도 및 이의 진단학적 연관을 보여준다.

[0234] 뚜렷이, 훈련 세트에서 측정된 모든 단백질 바이오마커(표 1A) 중에서, 중증 CAD를 갖는 것은 더 낮은 농도의 아디포넥틴 및 아포지방단백 C-I(apo C-I) 및 더 높은 농도의 신장 손상 분자-1 및 미드카인을 갖는다.

[0235] 검증 세트(N = 278)에서의 대상체의 기준치 임상 변수는 훈련 세트에서의 것과 유사하고, (진단학적 단백질 바이오마커에 대한) 표 5 및 (임상 변수에 대한) 표 6에 포함된다. 하기 표 5는 적어도 하나의 70% 이상의 관상 동맥 협착증(N = 178)을 갖는 검증 세트(N = 278)에서의 것과, 임의의 말초 cath를 갖거나 갖지 않는, 관상동맥 cath를 받은, 대상체의 코호트에서 그렇지 않는 것 사이에 다른 단백질 바이오마커 농도 및 이의 진단학적 연관을 보여준다.

표 5 - 진단학적 바이오마커(관상동맥 Cath를 받음; 말초 Cath 임의)(검증 세트)

바이오마커	관상동맥 협착증을 갖는 대상체에서의 농도 (N=178)	관상동맥 협착증을 갖지 않는 대상체에서의 농도 (N=100)	P 값
아디포넥틴($\mu\text{g}/\text{mL}$)	3.85(2.225, 5.825)	4.3(2.9, 7.35)	0.03
알파-1-항트립신(AAT)(mg/mL)	1.8(1.5, 2.175)	1.8(1.5, 2.1)	0.63
알파-2-마크로글로불린(A2Macro)(mg/mL)	1.8(1.5, 2.3)	1.8(1.5, 2.2)	0.602
안지오텐신-1(ANG-1)(ng/mL)	6.4(4.9, 9.6)	7.2(5.1, 11)	0.171
안지오텐신 전환 효소(ACE)(ng/mL)	81(62.2, 106)	77(63.5, 104.8)	0.934
아포지방단백(a)(Lp(a))($\mu\text{g}/\text{mL}$)	210(73, 600.2)	250.5(68, 544)	0.929
아포지방단백 A-I(Apo A-I)(mg/mL)	1.7(1.4, 2.1)	1.9(1.6, 2.325)	0.007
아포지방단백 A-II(Apo A-II)(ng/mL)	306.5(251.2, 383.8)	345(276, 395.8)	0.058
아포지방단백 B(Apo B)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1395(1082, 1830)	1495(1210, 1818)	0.116
아포지방단백 C-I(Apo C-I)(ng/mL)	304(244.5, 362.5)	357.5(303.5, 411)	< 0.001
아포지방단백 C-III(Apo C-III)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	208(158.2, 271.8)	215.5(171.5, 266.2)	0.844
아포지방단백 H(Apo H)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	336.5(278.2, 402)	329.5(271.2, 391.5)	0.457
베타-2-마이크로글로불린(B2M)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.8(1.4, 2.5)	1.75(1.3, 2.3)	0.355
뇌 유래 신경영양성 인자(BDNF)(ng/mL)	2.2(1.1, 4.275)	2.65(1.35, 5.7)	0.181
C 반응성 단백질(CRP)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	4(1.4, 11)	4.55(1.575, 10.25)	0.845
탄산무수화효소 9(CA-9)(ng/mL)	0.14(0.089, 0.25)	0.12(0.072, 0.2)	0.084
암배아 항원 관련 세포 접착 분자 1(CEACAM1)(ng/mL)	24(20, 29)	23.5(20, 29)	0.924
CD5 항원 유사(CD5L)(ng/mL)	3715(2880, 4905)	3060(2782, 5170)	0.60
디코린(ng/mL)	2.4(1.925, 3.4)	2.3(1.9, 3.2)	0.339
E-Selectin(ng/mL)	5.2(3.6, 6.7)	5.8(4.5, 7.1)	0.066
EN-RAGE(ng/mL)	34(19, 61.5)	23.5(15.8, 48.2)	0.006
에오타신-1(pg/mL)	98(42.5, 156)	97(42.5, 131)	0.273
VII 인자(ng/mL)	455.5(351.8, 581.2)	491.5(369.2, 605.8)	0.387
페리틴(FITN)(ng/mL)	145.5(70.2, 266.5)	135.5(67.8, 223.2)	0.625
페루인-A($\mu\text{g}/\text{mL}$)	677(550.5, 826.2)	732(581.2, 825.8)	0.098
피브리노겐(mg/mL)	4.5(3.7, 5.575)	4.45(3.5, 5.5)	0.443
난포 자극 호르몬(FSH)(mIU/mL)	6.2(1.8, 13)	13.5(5.8, 40.2)	< 0.001
성장 호르몬(GH)(ng/mL)	0.38(0.162, 1.3)	0.32(0.13, 0.935)	0.244
합도글로빈(mg/mL)	1.1(0.565, 1.9)	1(0.372, 1.9)	0.423
면역글로불린 A(IgA)(mg/mL)	2.3(1.625, 3.175)	2.3(1.575, 3.325)	0.839
면역글로불린 M(IgM)(mg/mL)	1.3(0.872, 1.975)	1.4(0.988, 2.025)	0.188
인슐린(uIU/mL)	0.86(0.11, 2.4)	0.495(0.11, 1.35)	0.007
세포간 접착 분자 1(ICAM-1)(ng/mL)	100(86.2, 126)	107.5(85, 134.2)	0.426
인터페론 감마 유도 단백질 10(IP-10)(pg/mL)	291(221.5, 403)	304.5(225.2, 421.2)	0.691
인터류킨-1 수용체 길항제(IL-1ra)(pg/mL)	121(88, 157.8)	106.5(79.5, 134.8)	0.046
인터류킨-6 수용체(IL-6r)(ng/mL)	25(20, 30)	23(18, 29)	0.142
인터류킨-8(IL-8)(pg/mL)	6.8(4.5, 9.3)	6.2(4.4, 9.1)	0.21
인터류킨-12 아단위 p40(IL-12p40)(ng/mL)	0.58(0.49, 0.72)	0.575(0.448, 0.702)	0.272
인터류킨-15(IL-15)(ng/mL)	0.595(0.46, 0.69)	0.555(0.45, 0.67)	0.271
인터류킨-18(IL-18)(pg/mL)	213(156.5, 289.8)	180.5(135.8, 234)	0.003
인터류킨-18 결합 단백질(IL-18bp)(ng/mL)	9.9(7.7, 14)	8.7(6.7, 12)	0.027
인터류킨-23(IL-23)(ng/mL)	2.7(2, 3.2)	2.5(1.875, 3.2)	0.116
신장 손상 분자-1(KIM-1)(ng/mL)	0.042(0.014, 0.084)	0.031(0.014, 0.052)	0.005
렙틴(ng/mL)	8(4.2, 16.8)	10(4.7, 21.2)	0.278

[0236]

항체형성 호르몬(LH)(mIU/ml)	4.7(3, 7.8)	7(3.9, 13)	< 0.001
대식세포 콜로니 자극 인자 1(M-CSF)(ng/ml)	0.45(0.16, 0.72)	0.39(0.16, 0.62)	0.051
대식세포 염증성 단백질-1 베타(MIP-1 베타)(pg/ml)	273(204.8, 366.8)	259(208, 345.5)	0.693
기질 금속단백질분해효소-2(MMP-2)(ng/ml)	1330(1070, 1618)	1275(1050, 1602)	0.938
기질 금속단백질분해효소-3(MMP-3)(ng/ml)	7.2(5.3, 11)	5.6(3.9, 7.8)	< 0.001
기질 금속단백질분해효소-7(MMP-7)(ng/ml)	0.345(0.23, 0.55)	0.315(0.22, 0.5)	0.255
기질 금속단백질분해효소-9(MMP-9)(ng/ml)	133.5(97, 192)	111.5(81.8, 169.2)	0.028
기질 금속단백질분해효소-9, 전체(MMP-9, 전체)(ng/ml)	641.5(463.5, 879.5)	526.5(395, 799.2)	0.022
미드카인(ng/ml)	15(10, 22.8)	13(9.3, 19)	0.066
단핵구 주화성 단백질 1(MCP-1)(pg/ml)	104.5(77, 152)	113.5(73, 152.8)	0.666
단핵구 주화성 단백질 2(MCP-2)(pg/ml)	23.5(17.2, 30.8)	25(19, 30.2)	0.339
단핵구 주화성 단백질 4(MCP-4)(pg/ml)	2140(1530, 3200)	2415(1575, 3262)	0.517
감마 인터페론에 의해 유도된 모노카인(MIG)(pg/ml)	1000(575, 1748)	868(536.8, 1462)	0.342
골수성 전구자 저해 인자 1(MPIF-1)(ng/ml)	1.3(1, 1.7)	1.2(0.992, 1.6)	0.553
미오글로빈(ng/ml)	35(24, 47)	27(21, 42.2)	0.007
뇌 나트륨이뇨 펩타이드의 N 말단 프로호르몬(NT proBNP)(pg/ml)	1415(531, 4288)	1815(604.8, 4655)	0.424
오스테오펀틴(ng/ml)	31(21, 47.8)	25.5(19.8, 38.2)	0.026
혈장 폴리펩타이드(PPP)(pg/ml)	86(54, 161)	79.5(44.8, 152.2)	0.145
플라스미노겐 활성화 저해제 1(PAI-1)(ng/ml)	45.5(28, 67.8)	44.5(27, 77.2)	0.613
혈소판 내피 세포 접착 분자(PECAM-1)(ng/ml)	53(45.2, 65.8)	58(47.5, 69)	0.096
프로락틴(PRL)(ng/ml)	7(4.9, 11.8)	9(5.7, 13)	0.042
예 및 활성화 규제된 케모카인(PARC)(ng/ml)	102.5(76.5, 134)	96(72.5, 142.2)	0.368
예 표면활성제 연관된 단백질 D(SP-D)(ng/ml)	5.5(3.6, 8.7)	5.3(3.2, 8.4)	0.54
레시스틴(ng/ml)	2.7(2, 3.875)	2.3(1.675, 3.3)	0.002
세로트랜스페린(트랜스페린)(mg/dl)	269(224.5, 303.8)	264.5(239.2, 319.5)	0.859
혈청 아밀로이드 P-성분(SAP)(μg/ml)	13(10, 17)	13(9.5, 17)	0.472
줄기 세포 인자(SCF)(pg/ml)	383(293, 493.8)	345.5(290.8, 427.2)	0.025
T 세포 특이적 단백질 RANTES(RANTES)(ng/ml)	7.8(4.1, 13.8)	11(4.1, 20.2)	0.121
Tamm-Horsfall 요 당단백질(THP)(μg/ml)	0.03(0.021, 0.041)	0.032(0.022, 0.041)	0.382
트롬보모듈린(TM)(ng/ml)	4(3.3, 4.975)	3.6(3, 4.425)	0.015
트롬보스폰딘-1(ng/ml)	4415(2248, 7315)	4610(2285, 7835)	0.599
갑상선 자극 호르몬(TSH)(uIU/ml)	1.2(0.782, 1.875)	1.2(0.728, 1.9)	0.931
타이록신 결합 글로불린(TBG)(μg/ml)	37(31, 43)	38(32, 45.2)	0.246
금속단백질분해효소 1의 조직 저해제(TIMP-1)(ng/ml)	72(62, 92)	76(58, 93.5)	0.921
트랜스타이레틴(TTR)(mg/dl)	26(21, 31)	26(21, 30.2)	0.962
트로포닌(pg/ml)	10.3(4, 110.6)	6.2(3.1, 20.8)	0.002
중양 피사 인자 수용체 2(TNFR2)(ng/ml)	6.7(5, 9.7)	6.3(4.5, 8.7)	0.097
혈관 세포 접착 분자-1(VCAM-1)(ng/ml)	581.5(460, 752.8)	533(416.8, 693.5)	0.081
혈관 내피 성장 인자(VEGF)(pg/ml)	99.5(71.2, 135)	93(63, 145.5)	0.618
비타민 D 결합 단백질(VDBP)(μg/ml)	246.5(190.5, 315.5)	250.5(158.8, 314.2)	0.902
비타민 K 의존적 단백질 S(VKDPS)(μg/ml)	14(11, 17)	14(11, 17)	0.559
비트로넥틴(μg/ml)	445.5(350, 560)	463.5(358.8, 581)	0.584
폰 빌레브란트 인자(vWF)(μg/ml)	139.5(100, 188.8)	123(87, 166.8)	0.038

[0237]

[0238]

하기 표 6은 적어도 하나의 70% 이상의 관상 동맥 협착증(N = 178)을 갖는 검증 세트(N = 278)에서의 것과, 임의의 말초 cath를 갖거나 갖지 않는, 관상동맥 cath를 받은, 대상체의 코호트에서 그렇지 않는 것 사이에 다른 기준치 임상 변수 및 이의 진단학적 연관을 보여준다.

표 6 - 진단학적 임상 변수(관상동맥 Cath를 받은; 말초 Cath 임의)(검증 세트)

임상학적 특징	70% 이상의 관상동맥 협착증을 갖는 대상체(N=178)	70% 이상의 관상동맥 협착증을 갖지 않는 대상체(N=100)	P 값
인구통계특성			
연령(세)	67.8(11.6)	65.5(11.8)	0.109
남성 성별	144 / 178(80.9%)	55 / 100(55%)	< 0.001
백인	167 / 178(93.8%)	95 / 100(95%)	0.793
활력 징후			
심박수(회/분)	67.6(14.1)	70.8(13.4)	0.071
수축기 BP(mmHg)	136.4(22.2)	132.6(22.2)	0.182
이완기 BP(mmHg)	73(11.3)	70.5(11.5)	0.099
의학 병력			
흡연	29 / 176(16.5%)	12 / 99(12.1%)	0.381
심방 세동/조동	30 / 178(16.9%)	28 / 100(28%)	0.032
고혈압	130 / 178(73%)	70 / 100(70%)	0.677
관상 동맥 질환	106 / 178(59.6%)	29 / 100(29%)	< 0.001
심근 경색	47 / 178(26.4%)	15 / 100(15%)	0.035
심부전	34 / 178(19.1%)	21 / 100(21%)	0.754
말초 동맥 질환	38 / 178(21.3%)	9 / 100(9%)	0.008
COPD	25 / 178(14%)	18 / 100(18%)	0.392
1형 당뇨병	1 / 178(0.6%)	2 / 100(2%)	0.294
2형 당뇨병	54 / 178(30.3%)	14 / 100(14%)	0.002
임의의 당뇨병	54 / 178(30.3%)	16 / 100(16%)	0.009
CVA/TIA	24 / 178(13.5%)	5 / 100(5%)	0.026
만성 신장 질환	27 / 178(15.2%)	7 / 100(7%)	0.056
혈액투석	3 / 178(1.7%)	3 / 100(3%)	0.67
혈관성형술, 말초 및/또는 관상동맥	19 / 178(10.7%)	4 / 100(4%)	0.068
스텐트, 말초 및/또는 관상동맥	51 / 178(28.7%)	14 / 100(14%)	0.005
CABG	46 / 178(25.8%)	3 / 100(3%)	< 0.001
경피성 관상동맥 중재	87 / 178(48.9%)	3 / 100(3%)	< 0.001
약제			
ACE-I/ARB	94 / 177(53.1%)	51 / 99(51.5%)	0.803
베타 차단제	120 / 177(67.8%)	64 / 100(64%)	0.596
알도스테론 길항제	8 / 177(4.5%)	5 / 100(5%)	1
루프 이뇨제	35 / 177(19.8%)	22 / 100(22%)	0.757
나이트레이트	40 / 176(22.7%)	14 / 100(14%)	0.085
CCB	48 / 178(27%)	25 / 100(25%)	0.777
스타틴	136 / 177(76.8%)	62 / 100(62%)	0.012
아스피린	149 / 178(83.7%)	59 / 100(59%)	< 0.001
와파린	26 / 177(14.7%)	24 / 100(24%)	0.073
클로피도그렐	55 / 177(31.1%)	10 / 100(10%)	< 0.001
심초음파 결과			
LVEF(%)	55.8(15)	55.5(15.8)	0.904
RSVP(mmHg)	41.7(11.6)	42(12.7)	0.905
스트레스 시험 결과			
스캔에서의 허혈	38 / 49(77.6%)	10 / 12(83.3%)	1
ECG에서의 허혈	19 / 36(52.8%)	6 / 11(54.5%)	1
혈관조영술 결과			
2 이상의 혈관에서의 70% 이상의 관상동맥 협착증	104 / 178(58.4%)	0 / 100(0%)	< 0.001

[0239]

3 이상의 혈관에서의 70% 이상의 관상동맥 협착증	57 / 178(32%)	0 / 100(0%)	< 0.001
실험실 측정치			
나트륨	139(3.5)	139.7(3.1)	0.116
혈액 요소 질소(mg/dL)	19(15, 25.2)	17(14, 22.2)	0.048
크레아티닌(mg/dL)	1.1(0.9, 1.3)	1.1(0.9, 1.2)	0.077
eGFR(중앙치, CKDEPI)	96.8(73.5, 110.4)	98.5(80.8, 110.5)	0.788
전체 콜레스테롤(mg/dL)	154.6(45.8)	163.9(41.9)	0.175
LDL 콜레스테롤(mg/dL)	89.2(40.2)	90(29.4)	0.889
당혈색소(%)	6.2(5.7, 6.6)	6.2(5.9, 6.9)	0.412
포도당(mg/dL)	102(95, 124)	104(89.8, 123.2)	0.936
HGB(mg/dL)	13.2(1.7)	13.2(1.5)	0.974

[0240]

[0241]

기재된 방법에 따라, 훈련 코호트(N = 649)로부터, 임의의 하나의 혈관에서의 70% 이상의 CAD의 독립적인 예측자는 4개의 바이오마커(아디포넥틴, 아포지방단백 C-I, 신장 손상 분자-1 및 미드카인) 및 임상 변수(경피성 관상동맥 중재, 예를 들어 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술의 병력 및 성별)를 포함하였다. 단백질 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에 도시된 바와 같은 패널 FM139/685 및 도 1 내지 도 4에 의해 표시된다.

[0242]

모델 피팅은 표 7에 표시되어 있고, 이것은, AIC 또는 BIC의 최소화에 의해 입증된 바대로, Hosmer-Lemeshow 시

험을 통한 동반 적합도로 70% 이상의 관상동맥 협착증에 대한 보정을 동시에 개선하면서, 임상 변수에 대한 각각의 개별 바이오마커의 첨가는 구별을 개선한다는 것을 나타낸다. 바이오마커와 관련하여, 후보는 모델 및/또는 개선된 보정을 강화하는 경우 보유되었다.

표 7 - 진단학적 CAD 패널 FM139/685에 대한 모델 피팅, 실시예 1(관상동맥 Cath를 받음; 말초 Cath 임의)(검증 세트)

모델	AUC	AIC	BIC	Hosmer-Lemeshow P 값
모델 1: 임상학적 인자 단독	0.79	671.7	685.1	1.0
모델 2: 임상학적 인자 + 미드카인	0.84	639.4	657.3	0.35
모델 3: 임상학적 인자 + 아디포넥틴	0.80	667.9	685.8	0.83
모델 4: 임상학적 인자 + 아포지단백 C-I	0.84	662.4	680.3	0.90
모델 5: 임상학적 인자 + 신장 손상 분자-1	0.83	648.2	666.1	0.77
모델 6: 임상학적 인자 + 미드카인, 아디포넥틴, 아포지단백 C-I, 및 신장 손상 분자-1	0.87	612.1	643.4	0.40

AUC = 곡선 하 면적, AIC = Akaike 정보 기준, BIC = 베이지안 정보 기준

[0243]

[0244]

다변수 로지스틱 회귀에서, 훈련 코호트에서의 것 중에서, 본 발명자들의 점수는 모든 대상체에서의 중증 CAD를 강하게 예측하였다(OR = 9.74, 95% CI 6.05 내지 16.1; $P < 0.001$). 다양한 하위그룹에서 점수의 성능을 더 잘 이해하기 위해, 본 발명자들은 이후 남성(OR = 7.88, 95% CI = 4.31 내지 14.9; $P < 0.001$), 여성(OR = 24.8, 95% CI = 7.11 내지 111.6; $P < 0.001$), 및 CAD의 이전의 병력이 없는 사람(OR = 8.67, 95% CI = 4.38 내지 17.9; $P < 0.001$)에서의 점수 실적을 조사하였다.

[0245]

검증 코호트에 대해, 본 발명자들은 개별 점수를 계산하고, CAD 존재의 함수로서 결과를 표시하였다. 이렇게 하여서, 이봉 점수 분포가 밝혀졌고(도 2), 중증 CAD의 더 높은 유병률은 더 높은 점수를 갖는 사람 중에 있고, 더 낮은 유병률은 더 낮은 점수를 갖는 사람 중에 있었다. ROC 시험에서, 임의의 주요 심외막 관상 동맥의 70% 이상의 협착증의 최적 표준 진단을 위해, 생성된 점수는 0.87의 AUC를 가졌다(도 1; $P < 0.001$).

[0246]

표 8은 다양한 점수에 걸친 FM139/685 CAD 알고리즘의 조작 특징을 보여준다. 민감도 및 특이성에 대해, 95% 신뢰도 간격은 괄호 내에 기재되어 있다. 최적 점수 차단점에서, 본 발명자들은 중증 CAD에 대해 77% 민감도, 84% 특이성, 90%의 PPV 및 67%의 NPV를 발견하였다. CAD의 병력을 갖는 대상체에서, 점수는 CAD의 예측에 대해 84%의 민감도, 66%의 특이성, 90%의 PPV 및 53%의 NPV를 가졌다. CAD의 병력이 없는 대상체에서, 점수는 CAD의 예측에 대해 78%의 민감도, 80%의 특이성, 80%의 PPV 및 78%의 NPV를 가졌다. CAD 점수는 MI의 유 및 무를 제시하는 환자에서 또한 성능에 대해 시험되었다. 급성 MI의 무를 제시하는 대상체에서 중증 CAD를 예측하기 위한 점수의 AUC는 0.87이었다($P < 0.001$).

표 8 - 진단학적 패널 FM139/685의 수행, 실시예 1(관상동맥 Cath를 받음; 말초 Cath 임의)(검증 세트)

컷오프	민감도	특이성	PPV	NPV
6.5	0(0, 0)	1(1, 1)	-	0.36
6	0.006(0, 0.017)	1(1, 1)	1	0.361
5.5	0.011(0, 0.027)	1(1, 1)	1	0.362
5	0.034(0.007, 0.06)	1(1, 1)	1	0.368
4.5	0.034(0.007, 0.06)	1(1, 1)	1	0.368
4	0.118(0.071, 0.165)	1(1, 1)	1	0.389
3.5	0.281(0.215, 0.347)	1(1, 1)	1	0.439
3	0.36(0.289, 0.43)	0.97(0.937, 1)	0.955	0.46
2.5	0.433(0.36, 0.505)	0.96(0.922, 0.998)	0.951	0.487
2	0.506(0.432, 0.579)	0.95(0.907, 0.993)	0.947	0.519
1.5	0.584(0.512, 0.657)	0.91(0.854, 0.966)	0.92	0.552
1	0.674(0.605, 0.743)	0.87(0.804, 0.936)	0.902	0.6
0.5	0.787(0.726, 0.847)	0.79(0.71, 0.87)	0.87	0.675
0	0.904(0.861, 0.948)	0.61(0.514, 0.706)	0.805	0.782
-0.5	0.961(0.932, 0.989)	0.41(0.314, 0.506)	0.743	0.854
-1	0.989(0.973, 1)	0.21(0.13, 0.29)	0.69	0.913
-1.5	0.994(0.983, 1)	0.09(0.034, 0.146)	0.66	0.9
-2	1(1, 1)	0(0, 0)	0.64	-

[0247]

[0248]

하기 표 9는 5-수준 스코어링 시스템을 이용한 스코어링 모델을 보여주고, 원 진단학적 값이 5-수준 점수로 분배될 때(각각은 상이한 조작 특징 및 진단학적 신뢰도에 최적화됨)의 모델의 성능을 예시하고, 더 높은 점수는 CAD의 존재에 대한 위험의 증가를 나타낸다. 점수 1 내지 2는 음성의 진단을 나타내고, 점수 4 내지 5는 양성의 진단을 나타내고, 3의 점수는 보통의 위험의 진단을 나타낸다. 점수 수준 1 및 2에 대한 컷오프는 NPV에 대해 최적화되고(각각 0.9 및 0.8), 각각 0.91 및 0.76의 NPV 값을 갖는 검증 세트에서 시험되었다. 점수 수준 4 및 5에 대한 컷오프는 PPV에 대해 최적화되고(각각 0.9 및 0.95), 각각 0.85 및 0.93의 PPV 값을 갖는 검증 세트에서 시험되었다. 이것은 또한 도 3에 도시되어 있다.

표 9 - 진단학적 패널 FM139/685 에 대한 5-수준 점수의 수행, 실시예 1(관상동맥 Cath 를 받음; 말초 Cath 임의)(검증 세트)

점수	환자 번호	하기에 대해 최적화		검증 세트에서 관찰됨	
		PPV	NPV	PPV	NPV
5	107	0.95	-	0.925	-
4	39	0.9	-	0.846	-
3	78	해당 없음	해당 없음	0.462	0.538
2	43	-	0.8	-	0.791
1	11	-	0.9	-	0.909

[0249]

[0250]

뚜렷이, Framingham 위험 점수(N = 577)를 계산하기 위한 이용 가능한 데이터를 갖는 것 중에서, 본 발명자들은 CAD 알고리즘이 CAD의 존재를 예측하는 Framingham 위험 점수의 능력에 비해 일치하고 더 우수한 AUC를 갖는 것을 발견하였다(0.87 대 0.52; $P < 0.001$). 훈련 세트에서의 649명 중에서, 154명은 영상화 없이 운동 스트레스 시험을 가졌고, 174명은 핵 스트레스 시험을 가졌고; 검증 세트에서의 278명의 환자에서, 47명은 영상화 없이 운동 스트레스 시험을 갖고, 61명은 핵 스트레스 시험을 가졌다. 표준 관리마다 심장 스트레스 시험을 겪은 환자 중에서, CAD 점수는 혈관조영술로 중증 CAD를 예측하기에 실질적으로 더 정확하였다(다시, 0.87 대 0.52; AUC에서의 차이에 대해 $P < 0.001$).

[0251]

3.6년의 평균 추적관찰 동안, 대상체의 전체 코호트에서, CAD 진단학적 스코어링 시스템은 연령 및 점수 조정된 모델에서 급성 MI의 후속하는 사건을 독립적으로 예측하였다(HR = 2.39; 95% CI = 1.65 내지 3.47; $P < 0.001$). 연속 변수로서 모델링될 때, 점수는 유사하게 예측성이고, 더 높은 점수는 사건 급성 MI에 대한 더 높은 위험을 예측한다(HR = 단위 점수 증가마다 1.19; 95% CI = 1.09 내지 1.31; $P < 0.001$). 이분법으로 상승한 점수를 갖는 것은, 카플란-마이어 생존 곡선의 신속하고 지속적인 발산에 의해 입증된 바대로(도 4; 로그 랭크 p 값 < 0.001), 더 낮은 CAD 점수를 갖는 것보다 제1 사건에 더 짧은 시간을 가졌다.

[0252]

넓은 범위의 적응증에 대한 관상동맥 혈관조영술에 귀속된 환자를 사용하여, 본 발명자들은 중증 심외막 CAD(적어도 하나의 주요 혈관에서의 70% 이상의 협착증)의 존재를 예측하기 위한 신규한 스코어링 시스템을 기재한다. 이 점수는 임상 변수 및 4개의 생물학적으로 관련된 바이오마커의 농도의 조합으로 이루어졌다. 임의의 주요 심외막 관상 동맥의 70% 이상의 협착증의 진단을 위해, 생성된 점수는 검증 세트에서 0.87의 ROC 곡선 면적을 갖고, 최적 차단점에서, 점수는 90%의 PPV로 CAD의 진단에 매우 민감하고(77%) 특이적(84%)이었다. 중요하게는, CAD 점수는 여성에서 특히 잘 수행되었고, 점수의 하나의 요소가 경피성 관상동맥 중재(PCI라고도 칭함)의 병력인 한편, 점수 실적은 CAD의 병력이 없는 대상체 또는 존재 시 MI가 없는 대상체에서 유사하였다. Framingham 위험 점수를 계산하기 위한 이용 가능한 데이터를 갖는 것 중에서, CAD 점수는 Framingham 위험 점수보다 CAD의 존재를 예측할 때 유의미하게 더 높은 AUC를 가졌고; 이러한 데이터는 Pen 및 동료와 유사하였고, 이들은 Framingham 점수가 CT 혈관조영술에 의해 검출된 널리 퍼진 관상동맥 플라크 부담을 결정하기 위해 덜 정확하다는 것을 발견하였다. 점수는 또한 스트레스 시험보다 CAD의 진단을 위해 유의미하게 더 양호하게 수행되었다.

[0253]

본 명세서에 개시된 임상학적 및 바이오마커 스코어링 전략은 중증 심외막 CAD의 존재를 신뢰할만하게 진단할 수 있다. CAD 존재를 진단하기 위한 신뢰할만한 임상학적 및 바이오마커 점수의 이점은 이러한 기술이 비용 효과적인 방식으로 널리 보급되고, 쉽게 해석될 수 있고, 치료학적 단계의 잘 한정된 순서와 연관된다는 사실을 포함한다.

[0254]

실시예 2: 폐쇄성 관상 동맥 질환(CAD)을 진단하기 위한 임상학적 및 바이오마커 스코어링 시스템, 패널 FM46/572

[0255]

이 실시예는 무엇보다도 해부학상으로 유의미한 CAD의 존재를 진단하고, 심혈관 사건의 예후를 제공하는 데 있어서 높은 정확성을 제공하는 임상학적 및 바이오마커 스코어링 시스템을 이용하는 훨씬 또 다른 비침윤성 방법을 입증한다. 이 실시예는 실시예 1과 동일한 기재된 방법(연구 설계 및 참여, 데이터 획득, 추적관찰, 바이오마커 시험, 통계학 및 결과(표 1A, 표 3A, 표 5 및 표 6; 도 18 내지 도 20))을 이용하였다. 실시예 1과 실시예 2 사이의 주요 차이는 이용된 임상 변수 및 단백질이다.

[0256]

기재된 방법에 따라, 훈련 코호트(N = 649)로부터, 임의의 하나의 혈관에서의 70% 이상의 CAD의 독립적인 예측자는 3개의 바이오마커(아디포넥틴, 디코린 및 미드카인) 및 3개의 임상 변수(심근 경색의 병력, 경피성 관상동맥 중재의 병력 및 성별)를 포함하였다. 바이오마커 및 임상 변수의 이 조합은 표 25에 도시된 바와 같은 패널 FM46/572 및 도 18 내지 도 20에 의해 표시된다.

[0257]

모델 피팅은 표 10에 표시되어 있고, 이것은, AIC 또는 BIC의 최소화에 의해 입증된 바대로, Hosmer-Lemeshow 시험을 통한 동반 적합도로 70% 이상의 관상동맥 협착증에 대한 보정을 동시에 개선하면서, 임상 변수에 대한

각각의 개별 바이오마커의 첨가는 구별을 개선한다는 것을 나타낸다. 바이오마커와 관련하여, 후보는 모델 및/또는 개선된 보정을 강화하는 경우 보유되었다.

표 10 - 진단학적 CAD 패널 FM46/572 에 대한 모델 피팅, 실시예 2(관상동맥 Cath 를 받음; 말초 Cath 임의)(검증 세트)

모델	AUC	AIC	BIC	Hosmer-Lemeshow P 값
모델 1: 임상학적 인자 단독	0.80	639.3	657.2	0.999
모델 2: 임상학적 인자 + 미드카인	0.84	610.7	633.1	0.806
모델 3: 임상학적 인자 + 아디포넥틴	0.81	637.8	660.2	0.956
모델 4: 임상학적 인자 + 디코린	0.80	636.9	659.2	0.564
모델 5: 임상학적 인자 + 아디포넥틴, 미드카인	0.84	600.0	626.8	0.386
모델 6: 임상학적 인자 + 아디포넥틴, 디코린, 미드카인	0.84	595.1	626.4	0.987

[0258]

[0259]

뚜렷이, 중증 CAD를 갖는 것은 더 낮은 농도의 아디포넥틴 및 더 높은 농도의 미드카인 및 디코린을 가졌다. 관상동맥 협착증을 갖는 훈련 세트 및 갖지 않는 것에서의 대상체에서의 바이오마커 및 이의 농도는 표 1A에 기재되어 있고, 훈련 세트에서의 기준치 임상 변수 값은 표 3A에서 발견된다. 검증 세트(N = 278)에서의 대상체의 기준치 바이오마커 및 임상 변수는 각각 표 5 및 표 6에 포함된다.

[0260]

검증 코호트에 대해, ROC 시험에서, 임의의 주요 심외막 관상 동맥의 70% 이상의 협착증의 최적 표준 진단에 대해, 생성된 점수는 0.84의 AUC를 가졌다(도 18; $P < 0.001$). 검증 코호트에 대해, 개별 점수를 계산하고, CAD 존재의 함수로서 결과를 표시하였다. 이렇게 하여서, 이봉 점수 분포가 밝혀졌고(도 19), 중증 CAD의 더 높은 유병률은 더 높은 점수를 갖는 사람 중에 있고, 더 낮은 유병률은 더 낮은 점수를 갖는 사람 중에 있었다.

[0261]

하기 표 11은 다양한 점수에 걸친 FM46/572 CAD 알고리즘의 조작 특징을 보여준다. 민감도 및 특이성에 대해, 95% 신뢰도 간격은 괄호 안에 기재되어 있다. 최적 점수 차단점에서, 본 발명자들은 중증 CAD에 대해 69.7% 민감도, 81.0% 특이성, 86.7%의 PPV 및 60.0%의 NPV를 발견하였다.

표 11 - 진단학적 패널 FM46/572 의 수행, 실시예 2(관상동맥 Cath 를 받음; 말초 Cath 임의)(검증 세트)

컷오프	민감도	특이성	PPV	NPV
6.5	0(0, 0)	1(1, 1)	해당 없음	0.36
6	0.006(-0.005, 0.017)	1(1, 1)	1	0.361
5.5	0.006(-0.005, 0.017)	1(1, 1)	1	0.361
5	0.017(-0.002, 0.036)	1(1, 1)	1	0.364
4.5	0.062(0.026, 0.097)	1(1, 1)	1	0.375
4	0.146(0.094, 0.198)	0.98(0.953, 1.007)	0.929	0.392
3.5	0.236(0.174, 0.298)	0.98(0.953, 1.007)	0.955	0.419
3	0.354(0.284, 0.424)	0.97(0.937, 1.003)	0.955	0.458
2.5	0.468(0.393, 0.54)	0.96(0.922, 0.998)	0.954	0.503
2	0.551(0.477, 0.624)	0.95(0.907, 0.993)	0.951	0.543
1.5	0.59(0.518, 0.662)	0.9(0.841, 0.959)	0.913	0.552
1	0.657(0.588, 0.727)	0.87(0.804, 0.936)	0.9	0.588
0.5	0.764(0.702, 0.826)	0.77(0.688, 0.852)	0.855	0.647
0	0.848(0.796, 0.901)	0.63(0.535, 0.725)	0.803	0.7
-0.5	0.916(0.875, 0.957)	0.38(0.285, 0.475)	0.724	0.717
-1	0.966(0.94, 0.993)	0.22(0.139, 0.301)	0.688	0.786
-1.5	0.994(0.983, 1.005)	0.05(0.007, 0.093)	0.651	0.833
-2	1(1, 1)	0.01(-0.01, 0.03)	0.643	1
-2.5	1(1, 1)	0(0, 0)	0.64	해당 없음

[0262]

[0263]

하기 표 12는 3-수준 스코어링 시스템을 이용한 스코어링 모델을 보여주고, 원 진단학적 값이 3-수준 점수로 분배될 때(각각은 상이한 조작 특징 및 진단학적 신뢰도에 최적화됨)의 모델의 성능을 예시하고, 더 높은 점수는 CAD의 존재에 대한 위험의 증가를 나타낸다. 3-수준 점수에서, 1의 점수는 CAD 진단의 음성이거나 낮은 가능성을 나타내고, 3의 점수는 CAD 진단의 양성이거나 높은 가능성을 나타내고, 2의 점수는 CAD 진단의 보통의 가능성의 진단을 나타낸다. 점수 수준 1에 대한 컷오프는 훈련 세트에서 0.8의 NPV에 대해 최적화되고, 3의 점수 수준에 대한 컷오프는 훈련 세트에서 0.95의 PPV에 대해 최적화된다.

표 12 - 진단학적 패널 FM46/572 에 대한 3-수준 점수의 수행, 실시예 2(관상동맥 Cath 를 받음; 말초 Cath 임의)(검증 세트)

점수	환자 번호	하기에 대해 최적화		검증 세트에서 관찰됨	
		PPV	NPV	PPV	NPV
3	103	0.95	-	0.951	-
2	85	해당 없음	해당 없음	0.624	0.376
1	90	-	0.8	-	0.700

[0264]

[0265]

뚜렷이, Framingham 위험 점수(N = 577)를 계산하기 위한 이용 가능한 데이터를 갖는 것 중에서, 본 발명자들은

CAD 알고리즘이 CAD의 존재를 예측하는 Framingham 위험 점수의 능력에 비해 일치하고 더 우수한 AUC를 갖는 것을 발견하였다(0.84 대 0.52; $P < 0.001$). 훈련 세트에서의 649명 중에서, 154명은 영상화 없이 운동 스트레스 시험을 가졌고, 174명은 핵 스트레스 시험을 가졌고; 검증 세트에서의 278명의 환자에서, 47명은 영상화 없이 운동 스트레스 시험을 갖고, 61명은 핵 스트레스 시험을 가졌다. 표준 관리마다 심장 스트레스 시험을 겪은 환자 중에서, CAD 점수는 혈관조영술로 중증 CAD를 예측하기에 실질적으로 더 정확하였다(다시, 0.84 대 0.52; AUC에서의 차이에 대해 $P < 0.001$).

[0266] 3.6년의 평균 추적관찰 동안, 대상체의 전체 코호트에서, CAD 스코어링 시스템은 연령 및 점수 조정된 모델에서 후속하는 사건 급성 MI를 독립적으로 예측하였다(HR = 1.85; 95% CI = 1.28 내지 2.67; $P < 0.001$). 연속 변수로서 모델링될 때, 점수는 유사하게 예측성이고, 더 높은 점수는 사건 급성 MI에 대한 더 높은 위험을 예측한다(HR = 단위 점수 증가마다 1.19; 95% CI = 1.08 내지 1.30; $P < 0.001$). 이분법으로 상승한 점수를 갖는 것은, 카플란-마이어 생존 곡선의 신속하고 지속적인 발산에 의해 입증된 바대로(도 20; 로그 랭크 p 값 < 0.001), 더 낮은 CAD 점수를 갖는 것보다 제1 사건에 더 짧은 시간을 가졌다.

[0267] **실시예 3: 폐쇄성 관상 동맥 질환(CAD)을 진단하기 위한 임상학적 및 바이오마커 스코어링 시스템, 패널 FM02/410**

[0268] 이 실시예는 무엇보다도 해부학상으로 유의미한 CAD의 존재를 진단하고, 심혈관 사건의 예후를 제공하는 데 있어서 높은 정확성을 제공하는 임상학적 및 바이오마커 스코어링 시스템을 이용하는 훨씬 또 다른 비침윤성 방법을 입증한다.

[0269] 이 실시예는, 대상체의 배제에 의해, 실시예 1 및 2와 동일한 기재된 방법(연구 설계, 데이터 획득, 추적관찰, 바이오마커 시험, 통계학 및 결과)을 이용하였다. 이 실시예는 (관상동맥 카테터화를 갖는 대상체에 비해) 오직 관상동맥 카테터화(N = 809) 및 임의로 말초 카테터화(표 1B, 표 3B, 표 13, 표 14, 표 15 및 표 16 및 도 28)를 받은 대상체를 포함하였다.

[0270] 분석에 선택된 환자는 생활연령으로 오직 관상동맥 혈관조영술을 받은 초기 809명의 환자로 이루어졌다. 말초 혈관조영술을 동반하여 또한 받은 환자는 배제되었다.

[0271] 분석에 선택된 809명의 환자를 훈련 세트(70%, 또는 N = 566, 표 1B 및 표 3B) 및 홀드아웃 검증 세트(30%, 또는 N = 243, 표 13 및 표 14)로 무작위로 분할하였다. 적어도 하나의 주요 심외막 관상 동맥에서 70% 이상의 관상동맥 협착증을 갖는 것과 갖지 않는 것 사이의 기준치 단백질 및 임상 특징을 비교하고, 이분법 변수를 2측 피서 정확 시험을 이용하여 비교하는 한편, 연속 변수를 2측 2개-샘플 T 시험을 이용하여 분석하였다. 비교된 바이오마커를, 이의 농도가 정규 분포되지 않으므로, Wilcoxon Rank Sum 시험에 의해 시험하였다. 측정 불가능한 임의의 마커 결과에 대해, 본 발명자들은 검출 한계보다 50% 낮은 농도를 전가하는 표준 접근법을 이용하였다.

[0272] 하기 표 13은 적어도 하나의 70% 이상의 관상 동맥 협착증(N = 148)을 갖는 검증 세트(N = 243)에서의 것과 오직 관상동맥 cath를 받은 대상체의 코호트에서 그렇지 않는 것 사이에 다른 바이오마커 농도 및 이의 진단학적 연관을 보여준다.

표 13 - 진단학적 패널 FM02/410 에 대한 진단학적 바이오마커, 실시예 3(오직 판상동맥 Cath 들 받음)(검증 세트)

바이오마커	판상동맥 협착증을 갖는 대상체에서의 농도 (N=148)	판상동맥 협착증을 갖지 않는 대상체에서의 농도 (N=95)	P 값
아디포넥틴($\mu\text{g}/\text{mL}$)	3.85(2.2, 5.925)	4.3(2.85, 7.2)	0.067
알파-1-항트립신(AAT)(mg/mL)	1.8(1.5, 2.225)	1.8(1.5, 2.05)	0.439
알파-2-마크로글로불린(A2Macro)(mg/mL)	1.8(1.5, 2.2)	1.8(1.5, 2.2)	0.893
안지오텐신-1(ANG-1)(ng/mL)	6.4(4.9, 9)	7.2(5, 11)	0.18
안지오텐신 전환 효소(ACE)(ng/mL)	79(59.8, 105.2)	80(64, 108)	0.55
아포지방단백(a)(Lp(a))($\mu\text{g}/\text{mL}$)	195(71, 557.8)	238(76.5, 549)	0.688
아포지방단백 A-I(Apo A-I)(mg/mL)	1.7(1.4, 2.1)	1.9(1.6, 2.35)	0.008
아포지방단백 A-II(Apo A-II)(ng/mL)	303.5(250.8, 381.5)	344(277.5, 394)	0.045
아포지방단백 B(Apo B)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1395(1080, 1830)	1490(1210, 1905)	0.082
아포지방단백 C-I(Apo C-I)(ng/mL)	304(243, 363.8)	357(298.5, 410)	< 0.001
아포지방단백 C-III(Apo C-III)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	208(153.8, 274.8)	214(171, 260.5)	0.823
아포지방단백 H(Apo H)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	330(273.8, 398.5)	331(270.5, 388.5)	0.751
베타-2-마이크로글로불린(B2M)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.8(1.375, 2.325)	1.7(1.3, 2.35)	0.672
뇌 유래 신경영양성 인자(BDNF)(ng/mL)	2.15(1.1, 4.2)	2.6(1.09, 5.4)	0.292
C 반응성 단백질(CRP)($\mu\text{g}/\text{mL}$)	4.15(1.55, 11.25)	4.4(1.55, 9.8)	0.85
탄산수소화효소 9(CA-9)(ng/mL)	0.14(0.089, 0.26)	0.13(0.074, 0.2)	0.117
암배아 항원 관련 세포 접착 분자 1(CEACAM1)(ng/mL)	24(20, 29)	23(20, 29)	0.926
CD5 항원 유사(CD5L)(ng/mL)	3680(2780, 4882)	4030(2865, 5330)	0.288
디코린(ng/mL)	2.35(1.975, 3.7)	2.3(1.9, 3.2)	0.352
E-Selectin(ng/mL)	5.2(3.7, 6.7)	5.8(4.5, 7.1)	0.056
EN-RAGE(ng/mL)	31.5(19, 56.5)	23(15.5, 48.5)	0.012
에오타신-1(pg/mL)	103(42.5, 160.5)	97(42.5, 130)	0.123
VII 인자(ng/mL)	458.5(353.2, 578.2)	479(367.5, 601.5)	0.466
페리틴(FITN)(ng/mL)	147.5(72.5, 258.5)	135(72, 234)	0.677
페루인-A($\mu\text{g}/\text{mL}$)	662.5(546.8, 822.8)	735(588.5, 819)	0.07
피브리노겐(mg/mL)	4.5(3.6, 5.525)	4.4(3.5, 5.45)	0.434
난포 자극 호르몬(FSH)(mIU/mL)	6.4(3.1, 13.2)	10(5.7, 40.5)	< 0.001
성장 호르몬(GH)(ng/mL)	0.375(0.16, 1.2)	0.31(0.07, 0.94)	0.363
합도글로빈(mg/mL)	1.2(0.588, 1.9)	1(0.34, 1.8)	0.173
면역글로불린 A(IgA)(mg/mL)	2.3(1.7, 3.2)	2.3(1.65, 3.25)	0.995
면역글로불린 M(IgM)(mg/mL)	1.35(0.868, 2)	1.4(0.985, 2.05)	0.21
인슐린(uIU/mL)	0.725(0.11, 2.3)	0.5(0.11, 1.4)	0.037
세포간 접착 분자 1(ICAM-1)(ng/mL)	101(82, 126)	108(85, 134.5)	0.413
인터페론 감마 유도 단백질 10(IP-10)(pg/mL)	295(221, 432.5)	309(230.5, 440.5)	0.828
인터류킨-1 수용체 길항제(IL-1ra)(pg/mL)	122(87.8, 160.2)	106(79, 135.5)	0.042
인터류킨-6 수용체(IL-6r)(ng/mL)	25(19, 30)	23(18, 29)	0.27
인터류킨-8(IL-8)(pg/mL)	6.7(4.2, 9.3)	6.1(4.3, 8.8)	0.239
인터류킨-12 아단위 p40(IL-12p40)(ng/mL)	0.575(0.49, 0.72)	0.57(0.445, 0.715)	0.297
인터류킨-15(IL-15)(ng/mL)	0.585(0.46, 0.69)	0.56(0.45, 0.68)	0.363
인터류킨-18(IL-18)(pg/mL)	216(155.5, 292.5)	181(136, 234)	0.004
인터류킨-18 결합 단백질(IL-18bp)(ng/mL)	9.9(7.3, 14)	8.7(6.8, 12)	0.082
인터류킨-23(IL-23)(ng/mL)	2.65(2, 3.2)	2.5(1.85, 3.2)	0.099
신장 손상 분자-1(KIM-1)(ng/mL)	0.04(0.014, 0.08)	0.031(0.014, 0.053)	0.012

[0273]

렙틴(ng/ml)	7.9(4.2, 15)	10(4.7, 21.5)	0.162
황체형성 호르몬(LH)(mIU/ml)	4.6(3, 7.85)	6.8(3.9, 13)	0.002
대식세포 콜로니 자극 인자 1(M-CSF)(ng/ml)	0.435(0.16, 0.672)	0.38(0.16, 0.615)	0.084
대식세포 염증성 단백질-1 베타(MIP-1 베타)(pg/ml)	271.5(201, 363.5)	262(209.5, 350)	0.915
기질 금속단백질분해효소-2(MMP-2)(ng/ml)	1325(1068, 1605)	1270(1050, 1620)	0.905
기질 금속단백질분해효소-3(MMP-3)(ng/ml)	7(5.1, 11)	5.7(4, 7.8)	0.002
기질 금속단백질분해효소-7(MMP-7)(ng/ml)	0.34(0.23, 0.535)	0.3(0.22, 0.495)	0.31
기질 금속단백질분해효소-9(MMP-9)(ng/ml)	131.5(93, 192)	111(81.5, 169.5)	0.068
기질 금속단백질분해효소-9, 전체(MMP-9, 전체)(ng/ml)	625(450.2, 877.8)	526(393, 806)	0.081
미드카인(ng/ml)	15(9.9, 21.2)	13(9.3, 19)	0.225
단핵구 주화성 단백질 1(MCP-1)(pg/ml)	104.5(77.8, 158)	115(74.5, 151)	0.782
단핵구 주화성 단백질 2(MCP-2)(pg/ml)	23.5(18, 31)	25(19.5, 30.5)	0.349
단핵구 주화성 단백질 4(MCP-4)(pg/ml)	2125(1538, 3050)	2440(1570, 3220)	0.396
감마 인터페론에 의해 유도된 모노카인(MIG)(pg/ml)	1040(559.5, 1992)	962(547, 1480)	0.484
골수성 전구자 저해 인자 1(MPlF-1)(ng/ml)	1.3(1, 1.6)	1.2(0.95, 1.6)	0.475
미오글로빈(ng/ml)	34(22.8, 45)	27(21, 40.5)	0.038
뇌 나트륨이뇨 펩타이드의 N 말단 프로호르몬(NT proBNP)(pg/ml)	1290(475.5, 3675)	1710(575, 4750)	0.366
오스테오펀틴(ng/ml)	30(20, 46.2)	25(18.5, 38)	0.046
체강 폴리펩타이드(PPP)(pg/ml)	86.5(51.8, 155.8)	80(40.5, 158.5)	0.308
플라스미노겐 활성화 저해제 1(PAI-1)(ng/ml)	45.5(27.8, 69.5)	44(27, 76.5)	0.736
혈소판 내피 세포 접착 분자(PecAM-1)(ng/ml)	53(45, 65.2)	58(48, 68.5)	0.075
프로락틴(PRL)(ng/ml)	7(4.7, 11.2)	8.9(5.8, 13)	0.033
폐 및 활성화 규제된 케모카인(PARC)(ng/ml)	98.5(75.8, 134)	96(72, 142.5)	0.47
폐 표면활성제 연관된 단백질 D(SP-D)(ng/ml)	5.1(3.6, 8.2)	5.3(3.2, 8.4)	0.683
레시스틴(ng/ml)	2.6(1.9, 3.625)	2.3(1.7, 3.3)	0.042
세로트랜스페린(트랜스페린)(mg/dl)	270.5(224, 301.5)	265(240, 323.5)	0.704
혈청 아밀로이드 P-성분(SAP)(μg/ml)	13(10, 17.2)	13(9.4, 17)	0.299
줄기 세포 인자(SCF)(pg/ml)	384(295, 496.5)	345(287.5, 431.5)	0.037
T 세포 특이적 단백질 RANTES(RANTES)(ng/ml)	7.8(4, 14)	11(4, 19.5)	0.249
Tamm-Horsfall 요 당단백질(THP)(μg/ml)	0.03(0.022, 0.042)	0.032(0.021, 0.042)	0.804
트롬보모듈린(TM)(ng/ml)	4(3.3, 4.825)	3.6(3, 4.4)	0.025
트롬보스폰딘-1(ng/ml)	4415(2175, 7255)	4500(2225, 7615)	0.725
갑상선 자극 호르몬(TSH)(uIU/ml)	1.25(0.822, 1.825)	1.3(0.735, 1.9)	0.963
타이록신 결합 글로불린(TBG)(μg/ml)	37(30.8, 43)	38(32, 46)	0.234
금속단백질분해효소 1의 조직 저해제(TIMP-1)(ng/ml)	70(59.8, 89)	76(58, 92.5)	0.766
트란스타이레틴(TTR)(mg/dl)	25.5(21, 31)	26(22, 30.5)	0.691
트로포닌(pg/ml)	10.2(3.8, 111.2)	6(2.8, 20.8)	0.003
종양 괴사 인자 수용체 2(TNFR2)(ng/ml)	6.7(5, 9.5)	6.3(4.5, 9)	0.208
혈관 세포 접착 분자-1(VCAM-1)(ng/ml)	570.5(459, 725.5)	536(420.5, 697)	0.232
혈관 내피 성장 인자(VEGF)(pg/ml)	100(73, 136.2)	93(63, 147.5)	0.628
비타민 D 결합 단백질(VDBP)(μg/ml)	246.5(189.2, 314.5)	250(140.5, 311.5)	0.881
비타민 K 의존적 단백질 S(VKDFS)(μg/ml)	13(11, 17)	14(11, 17)	0.477
비트로넥틴(μg/ml)	445.5(341, 556.2)	465(356.5, 584)	0.466
폰 빌레브란트 인자(vWF)(μg/ml)	138(99, 189)	125(88, 166)	0.086

[0274]

[0275]

하기 표 14는 적어도 하나의 70% 이상의 관상 동맥 협착증(N = 148)을 갖는 검증 세트(N = 243)에서의 것과 오직 관상동맥 cath를 받은 대상체의 코호트에서 그렇지 않는 것 사이에 다른 기준치 임상 변수 및 이의 진단학적 연관성을 보여준다.

표 14 - 진단학적 패널 FM02/410에 대한 진단학적 임상 변수, 실시예 3(오직 관상동맥 Cath를 받음)(검증 세트)

임상학적 특징	70% 이상의 관상동맥 협착증을 갖는 대상체(N=148)	70% 이상의 관상동맥 협착증을 갖지 않는 대상체(N=95)	P 값
인구통계특성			
연령(세)	67.5(12.2)	65.4(12)	0.176
남성 성별	120 / 148(81.1%)	53 / 95(55.8%)	< 0.001
백인	140 / 148(94.6%)	90 / 95(94.7%)	1
활력 징후			
심박수(회/분)	68.2(14.4)	70.4(12.9)	0.212
수축기 BP(mmHg)	136.1(22.1)	133.6(22.2)	0.411
이완기 BP(mmHg)	73.7(11.7)	71.3(11.1)	0.121
의학 병력			
흡연	25 / 146(17.1%)	9 / 94(9.6%)	0.129
심방 세동/조동	27 / 148(18.2%)	26 / 95(27.4%)	0.112
고혈압	105 / 148(70.9%)	68 / 95(71.6%)	1
관상 동맥 질환	88 / 148(59.5%)	27 / 95(28.4%)	< 0.001
심근 경색	37 / 148(25%)	14 / 95(14.7%)	0.075
심부전	24 / 148(16.2%)	19 / 95(20%)	0.493
말초 동맥 질환	22 / 148(14.9%)	8 / 95(8.4%)	0.164
COPD	21 / 148(14.2%)	17 / 95(17.9%)	0.472
1형 당뇨병	0 / 148(0%)	2 / 95(2.1%)	0.152
2형 당뇨병	42 / 148(28.4%)	13 / 95(13.7%)	0.008
임의의 당뇨병	42 / 148(28.4%)	15 / 95(15.8%)	0.03
CVA/TIA	20 / 148(13.5%)	5 / 95(5.3%)	0.05
만성 신장 질환	15 / 148(10.1%)	7 / 95(7.4%)	0.503
혈액투석	2 / 148(1.4%)	3 / 95(3.2%)	0.382
혈관성형술, 말초 및/또는 관상동맥	12 / 148(8.1%)	4 / 95(4.2%)	0.295
스텐트, 말초 및/또는 관상동맥	43 / 148(29.1%)	14 / 95(14.7%)	0.013
CABG	35 / 148(23.6%)	3 / 95(3.2%)	< 0.001
경피성 관상동맥 중재	70 / 148(53.4%)	3 / 95(3.2%)	< 0.001
약제			
ACE-I/ARB	77 / 147(52.4%)	50 / 94(53.2%)	1
베타 차단제	95 / 147(64.6%)	61 / 95(64.2%)	1
알도스테론 길항제	7 / 147(4.8%)	5 / 95(5.3%)	1
루프 이뇨제	28 / 147(19%)	20 / 95(21.1%)	0.743
나이트레이트	27 / 146(18.5%)	13 / 95(13.7%)	0.378
CCB	41 / 148(27.7%)	24 / 95(25.3%)	0.767
스타틴	113 / 147(76.9%)	59 / 95(62.1%)	0.02
아스피린	123 / 148(83.1%)	58 / 95(61.1%)	< 0.001
와파린	24 / 147(16.3%)	23 / 95(24.2%)	0.138
클로피도그렐	45 / 147(30.6%)	10 / 95(10.5%)	< 0.001
심초음파 결과			
LVEF(%)	54.6(15.1)	56.2(15.7)	0.541
RSVP(mmHg)	41.2(12.4)	41.7(12.9)	0.856
스트레스 시험 결과			
스캔에서의 허혈	28 / 38(73.7%)	9 / 11(81.8%)	0.708
ECG에서의 허혈	13 / 27(48.1%)	6 / 11(54.5%)	1
혈관조영술 결과			

[0276]

2 이상의 혈관에서의 70% 이상의 관상동맥 협착증	84 / 148(56.8%)	0 / 95(0%)	< 0.001
3 이상의 혈관에서의 70% 이상의 관상동맥 협착증	43 / 148(29.1%)	0 / 95(0%)	< 0.001
실험실 측정치			
나트륨	139.3(3.2)	139.9(3.1)	0.209
혈액 요소 질소(mg/dL)	18(15, 22.2)	18(14.5, 23)	0.478
크레아티닌(mg/dL)	1.1(0.9, 1.3)	1.1(0.9, 1.2)	0.371
eGFR(중양치, CKDEPI)	100.4(75.6, 111.1)	98.5(81, 110.7)	0.791
전체 콜레스테롤(mg/dL)	153.8(45.9)	164.9(43.2)	0.143
LDL 콜레스테롤(mg/dL)	87.8(40.2)	90.2(30.3)	0.692
당혈색소(%)	6(5.7, 6.4)	6.2(5.8, 7)	0.316
포도당(mg/dL)	101(95, 118.5)	103(89, 123.5)	0.986
HGB(mg/dL)	13.2(1.7)	13.2(1.5)	0.69

[0277]

[0278]

(실시예 1 및 2에 비교하여) 실시예 3에서의 추가의 차이는 패널(FM02/410)에 사용된 임상 변수 및 단백질이다. 기재된 방법에 따라, 훈련 코호트(N = 566)로부터, 임의의 하나의 혈관에서의 70% 이상의 CAD의 독립 예측자는 6개의 바이오마커(아디포넥틴, 아포지방단백 C-1, 기질 금속단백질분해효소 9, 미드카인, 미오글로불린 및 페표면활성제 단백질 D) 및 3개의 임상 변수(관상 동맥 우회로 이식 수술[CABG]의 병력, 경피성 관상동맥 중재[예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술]의 병력 및 성별)를 포함하였다. 바이오마커 및 임상 변

수의 이 조합은 표 25에 도시된 바와 같은 패널 FM02/410 및 도 28에 의해 표시된다.

[0279]

하기 표 15는 다양한 점수에 걸친 FM02/410 CAD 알고리즘의 조작 특징을 보여준다. 민감도 및 특이성에 대해, 95% 신뢰도 간격은 괄호 내에 기재되어 있다. 최적 점수 차단점에서, 본 발명자들은 중증 CAD에 대해 84.5% 민감도, 77.9% 특이성, 85.6%의 PPV 및 76.3%의 NPV를 발견하였다.

표 15 - 진단학적 패널 FM02/410의 수행, 실시예 3(오직 관상동맥 Cath를 받음)(검증 세트)

컷오프	민감도	특이성	PPV	NPV
8.5	0(0, 0)	1(1, 1)	-	0.391
8	0.007(-0.006, 0.02)	1(1, 1)	1	0.393
7.5	0.027(0.001, 0.053)	1(1, 1)	1	0.397
7	0.068(0.027, 0.108)	0.989(0.969, 1.01)	0.909	0.405
6.5	0.095(0.047, 0.142)	0.989(0.969, 1.01)	0.933	0.412
6	0.122(0.069, 0.174)	0.989(0.969, 1.01)	0.947	0.42
5.5	0.122(0.069, 0.174)	0.979(0.95, 1.008)	0.9	0.417
5	0.122(0.069, 0.174)	0.979(0.95, 1.008)	0.9	0.417
4.5	0.149(0.091, 0.206)	0.979(0.95, 1.008)	0.917	0.425
4	0.203(0.138, 0.267)	0.979(0.95, 1.008)	0.938	0.441
2.5	0.324(0.249, 0.4)	0.979(0.95, 1.008)	0.96	0.482
3	0.453(0.373, 0.533)	0.968(0.933, 1.004)	0.957	0.532
2.5	0.541(0.46, 0.621)	0.947(0.902, 0.992)	0.941	0.57
2	0.622(0.543, 0.7)	0.947(0.902, 0.992)	0.948	0.616
1.5	0.649(0.572, 0.726)	0.937(0.888, 0.986)	0.941	0.631
1	0.696(0.622, 0.77)	0.926(0.874, 0.979)	0.936	0.662
0.5	0.77(0.702, 0.838)	0.842(0.769, 0.915)	0.884	0.702
0	0.851(0.794, 0.909)	0.758(0.672, 0.844)	0.846	0.766
-0.5	0.926(0.883, 0.968)	0.537(0.437, 0.637)	0.757	0.823
-1	0.966(0.937, 0.995)	0.326(0.232, 0.421)	0.691	0.861
-1.5	0.993(0.98, 1.006)	0.147(0.076, 0.219)	0.645	0.933
-2	1(1, 1)	0.032(-0.004, 0.067)	0.617	1
-2.5	1(1, 1)	0(0, 0)	0.609	-

[0280]

[0281]

표 16은 3-수준 스코어링 시스템을 이용한 스코어링 모델을 보여주고, 원 진단학적 값이 3-수준 점수로 분배될 때(각각은 상이한 조작 특징 및 진단학적 신뢰도에 최적화됨)의 모델의 성능을 예시하고, 더 높은 점수는 CAD의 존재에 대한 위험의 증가를 나타낸다. 3-수준 점수에서, 1의 점수는 CAD 진단의 음성이거나 낮은 가능성을 나타내고, 3의 점수는 CAD 진단의 양성이거나 높은 가능성을 나타내고, 2의 점수는 CAD 진단의 보통의 가능성의 진단을 나타낸다. 점수 수준 1에 대한 컷오프는 훈련 세트에서 0.8의 NPV에 대해 최적화되고, 3의 점수 수준에 대한 컷오프는 훈련 세트에서 0.95의 PPV에 대해 최적화된다.

표 16 - 진단학적 패널 FM02/410에 대한 3-수준 점수의 수행(오직 관상동맥 Cath를 받음)(검증 세트)

점수	환자 번호	하기에 대해 최적화		검증 세트에서 관찰됨	
		PPV	점수	환자 번호	PPV
3	110	0.95	-	0.936	-
2	71	해당 없음	해당 없음	0.479	0.521
1	62	-	0.8	-	0.823

[0282]

[0283]

실시예 4: 복합 심혈관성 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 샘플 채취 후 3일 내지 1년(3일 내지 365일) 위험을 예측하기 위한 바이오마커 스코어링 시스템(FM160/02)

[0284]

이 실시예는 무엇보다도 복합 심혈관성 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 1년 위험의 예후를 제공하는 데 있어서 높은 정확성을 제공하는 바이오마커 스코어링 시스템을 이용하는 비침윤성 방법을 입증한다. 이 실시예는 실시예 1에 기재된 동일한 방법을 이용하였다(연구 설계 및 대상체, 데이터 획득, 추적관찰, 바이오마커 시험, 통계학 및 결과(표 2B, 표 4B, 표 17, 표 18, 표 19 및 표 20 및 도 30)).

[0285]

분석에 선택된 환자는 생활연령으로 오직 관상동맥 혈관조영술을 받은 초기 927명의 환자로 이루어졌다. 말초 혈관조영술을 동반하여 또한 받은 환자는 배제되었다.

[0286]

분석에 선택된 927명의 환자를 훈련 세트(70%, 또는 N = 649; 표 2B 및 표 4B) 및 홀드아웃 검증 세트(30%, 또는 N = 278; 표 17 및 18)로 무작위로 분할하였다. 훈련 세트는 cath 절차 후(즉, 3일 전)의 일자에 죽은 1명의 대상체를 가져서, 이 환자는 훈련 세트로부터 제거되어서, N = 648의 집단을 생성시켰다. MACE를 갖는 것과 갖지 않는 것 사이의 기준치 임상 변수를 비교하고(표 4B 및 표 18), 이분법 변수를 2측 피서 정확 시험을 이용하여 비교하는 한편, 연속 변수를 2측 2개-샘플 T 시험을 이용하여 분석하였다. 비교된 바이오마커를, 이의 농도가 정규 분포되지 않으므로, Wilcoxon Rank Sum 시험에 의해 시험하였다. 측정 불가능한 임의의 마커 결과에 대해, 본 발명자들은 검출 한계보다 50% 낮은 농도를 전가하는 표준 접근법을 이용하였다.

[0287]

하기 표 17은 채혈의 3일 내지 365일에 주요 불리한 심장 질환(MACE)을 갖는 검증 세트(N = 278)에서의 것과 그렇지 않는 것 사이에 다른 바이오마커 농도 및 이의 예후적 연관을 보여준다. 이 표에서의 숫자는 CV 사망, MI 또는 주요 뇌졸중에 의해 1년 MACE의 복합 중점을 이용하여 계산되고, 이 단백질은 모든 원인의 사망, MI 및/또는 주요 뇌졸중에 의한 1년 MACE의 복합 중점에 의해 유사한 결과를 생성한다.

표 17 - 예후적 패널 FM160/02 에 대한 예후적 바이오마커, 실시예 4(Cath 후 3 일 내지 365 일, 관상동맥 Cath를 받음; 말초 Cath 임의)(검증 세트)

바이오마커	1년 MACE를 갖는 대상체에서의 농도 (N=36)	1년 MACE를 갖지 않는 대상체에서의 농도(N=242)	P 값
아디포넥틴(μg/ml)	4.55(3.475, 6.325)	3.8(2.4, 6.275)	0.072
알파-1-항트립신(AAT)(mg/ml)	2.1(1.9, 2.425)	1.7(1.5, 2.075)	< 0.001
알파-2-마크로글로불린(A2Macro)(mg/ml)	2.05(1.575, 2.525)	1.8(1.5, 2.2)	0.036
안지오텐신-1(ANG-1)(ng/ml)	6.4(5, 10.2)	6.9(4.9, 10)	0.797
안지오텐신 전환 효소(ACE)(ng/ml)	79.5(67.8, 101.5)	80.5(62, 106.8)	1
아포지방단백(a)(Lp(a))(μg/ml)	553.5(191.8, 881)	197.5(63.5, 536)	< 0.001
아포지방단백 A-I(Apo A-I)(mg/ml)	1.65(1.3, 2.1)	1.8(1.5, 2.2)	0.105
아포지방단백 A-II(Apo A-II)(ng/ml)	273.5(226.8, 367.5)	318(262.5, 392)	0.037
아포지방단백 B(Apo B)(μg/ml)	1325(922.8, 1700)	1440(1155, 1848)	0.159
아포지방단백 C-I(Apo C-I)(ng/ml)	313(248.8, 366.5)	323.5(261.5, 382.5)	0.253
아포지방단백 C-III(Apo C-III)(μg/ml)	194(151.2, 263.2)	214.5(163.8, 266)	0.695
아포지방단백 H(Apo H)(μg/ml)	356(290.8, 428.5)	331(274.2, 397.8)	0.155
베타-2-마이크로글로불린(B2M)(μg/ml)	2.55(1.975, 3.65)	1.7(1.3, 2.2)	< 0.001
뇌 유래 신경영양성 인자(BDNF)(ng/ml)	1.75(0.98, 3.625)	2.4(1.125, 4.675)	0.237
C 반응성 단백질(CRP)(μg/ml)	8.55(3.6, 25)	3.6(1.4, 9.375)	< 0.001
탄산무수화효소 9(CA-9)(ng/ml)	0.21(0.135, 0.29)	0.13(0.076, 0.21)	0.001
암배아 항원 관련 세포 접착 분자 1(CEACAM1)(ng/ml)	24(22, 32.2)	24(20, 28)	0.158
CD5 항원 유사(CD5L)(ng/ml)	4515(3208, 5472)	3735(2760, 4925)	0.06
디크린(ng/ml)	2.7(2.375, 3.7)	2.3(1.9, 3.2)	0.041
E-Selectin(ng/ml)	5.6(3.1, 7.8)	5.4(3.9, 6.7)	0.934
EN-RAGE(ng/ml)	28.5(16.2, 59.5)	28.5(17.2, 52.8)	0.859
에오타신-1(pg/ml)	91.5(42.5, 136.5)	97(42.5, 148)	0.397
VII 인자(ng/ml)	453.5(337.8, 584)	474.5(357.8, 592.8)	0.726
페리틴(FRIN)(ng/ml)	124(50.8, 248.5)	143(75.2, 262)	0.434
페루인-A(μg/ml)	688.5(493.8, 771.2)	693.5(574.2, 832.5)	0.356
피브리노겐(mg/ml)	4.85(3.9, 6.825)	4.5(3.5, 5.475)	0.009
난포 자극 호르몬(FSH)(mIU/ml)	11(5.3, 38.8)	7(4.2, 25.5)	0.074
성장 호르몬(GH)(ng/ml)	0.315(0.07, 1.1)	0.37(0.15, 1.2)	0.476
합토글로빈(mg/ml)	1.15(0.648, 3.025)	1.1(0.482, 1.8)	0.125
면역글로불린 A(IgA)(mg/ml)	2.7(1.8, 3.775)	2.25(1.6, 3.175)	0.199
면역글로불린 M(IgM)(mg/ml)	1.1(0.695, 1.725)	1.4(0.922, 2)	0.084
인슐린(uIU/ml)	1.3(0.608, 2.35)	0.635(0.11, 1.875)	0.01
세포간 접착 분자 1(ICAM-1)(ng/ml)	116(98.5, 174.8)	101.5(83, 126)	0.002
인터페론 감마 유도 단백질 10(IP-10)(pg/ml)	369.5(281.8, 482.5)	286(219, 400)	0.02
인터류킨-1 수용체 길항제(IL-1ra)(pg/ml)	129.5(94.5, 172.2)	114(82.2, 146)	0.073
인터류킨-6 수용체(IL-6r)(ng/ml)	24(17.8, 33)	24(19, 30)	0.693
인터류킨-8(IL-8)(pg/ml)	7(6.2, 9.9)	6.5(4, 9.2)	0.022
인터류킨-12 아단위 p40(IL-12p40)(ng/ml)	0.65(0.552, 0.882)	0.57(0.45, 0.708)	0.016
인터류킨-15(IL-15)(ng/ml)	0.625(0.48, 0.745)	0.56(0.452, 0.67)	0.119
인터류킨-18(IL-18)(pg/ml)	236(180, 326.8)	191.5(141.2, 255.2)	0.012
인터류킨-18 결합 단백질(IL-18bp)(ng/ml)	14.5(11.8, 17.2)	9(6.8, 12)	< 0.001
인터류킨-23(IL-23)(ng/ml)	2.75(2.075, 3.225)	2.6(2, 3.175)	0.502
신장 손상 분자-1(KIM-1)(ng/ml)	0.064(0.042, 0.18)	0.034(0.014, 0.061)	< 0.001
렙틴(ng/ml)	11(5.9, 26.5)	7.9(4.3, 17)	0.135

[0288]

황체형성 호르몬(LH)(mIU/ml)	9.4(4.4, 16.2)	4.8(3.3, 9)	0.002
대식세포 콜로니 자극 인자 1(M-CSF)(ng/ml)	0.72(0.428, 1.425)	0.42(0.16, 0.62)	< 0.001
대식세포 염증성 단백질-1 베타(MIP-1 베타)(pg/ml)	278.5(236.5, 380.2)	264.5(202.5, 350.8)	0.197
기질 금속단백질분해효소-2(MMP-2)(ng/ml)	1500(1270, 1612)	1285(1050, 1608)	0.032
기질 금속단백질분해효소-3(MMP-3)(ng/ml)	8(5.5, 12.2)	6.4(4.5, 9.3)	0.048
기질 금속단백질분해효소-7(MMP-7)(ng/ml)	0.48(0.27, 0.735)	0.32(0.22, 0.5)	0.003
기질 금속단백질분해효소-9(MMP-9)(ng/ml)	127.5(85.5, 170.8)	125.5(91, 187.2)	0.834
기질 금속단백질분해효소-9, 전체(MMP-9, 전체)(ng/ml)	596.5(413, 845.8)	594.5(434.5, 858)	0.886
미드카인(ng/ml)	20(15, 27.2)	13(9.5, 20)	< 0.001
단핵구 주화성 단백질 1(MCP-1)(pg/ml)	107.5(75.5, 159)	107.5(75.2, 151)	0.813
단핵구 주화성 단백질 2(MCP-2)(pg/ml)	25(16.8, 29.5)	24(18, 30.8)	0.766
단핵구 주화성 단백질 4(MCP-4)(pg/ml)	2075(1640, 3288)	2240(1532, 3215)	0.906
감마 인터페론에 의해 유도된 모노카인(MIG)(pg/ml)	1595(1128, 2642)	856.5(531, 1498)	< 0.001
골수성 전구자 저해 인자 1(MPlF-1)(ng/ml)	1.65(1.175, 2.1)	1.2(1, 1.6)	0.003
미오글로빈(ng/ml)	42.5(30, 65.2)	31.5(22, 44)	0.002
뇌 나트륨이노 펩타이드의 N 말단 프로호르몬(NT proBNP)(pg/ml)	4665(1822, 15080)	1275(520.2, 3805)	< 0.001
오스테오펀틴(ng/ml)	45(33.8, 72.2)	27(19, 39)	< 0.001
체장 폴리펩타이드(PPP)(pg/ml)	137(83.5, 227.8)	80(49, 149.5)	< 0.001
플라스미노겐 활성화 저해제 1(PAI-1)(ng/ml)	45(24, 68.2)	45(27.2, 71.8)	0.945
혈소판 내피 세포 접착 분자(PECAM-1)(ng/ml)	53.5(45.8, 60)	54(46, 67)	0.67
프로락틴(PRL)(ng/ml)	7.7(5.7, 11.2)	7.6(5.2, 13)	0.835
폐 및 활성화 규제된 케모카인(PARC)(ng/ml)	145.5(116.8, 199)	94.5(72, 127.8)	< 0.001
폐 표면활성제 연관된 단백질 D(SP-D)(ng/ml)	6.2(4.2, 10.4)	5(3.4, 8.4)	0.072
레시스틴(ng/ml)	3.2(1.9, 4.9)	2.5(1.8, 3.475)	0.069
세로트랜스페린(트랜스페린)(mg/dl)	251.5(222.5, 289)	267.5(227.8, 314.8)	0.211
혈청 아밀로이드 P-성분(SAP)(μg/ml)	13(10.7, 17)	13(9.9, 17)	0.639
줄기 세포 인자(SCF)(pg/ml)	421.5(318.8, 599.2)	361.5(280.2, 454.5)	0.016
T 세포 특이적 단백질 RANTES(RANTES)(ng/ml)	8.2(5.4, 12.8)	8.9(3.9, 16.8)	0.969
Tamm-Horsfall 요 당단백질(THP)(μg/ml)	0.023(0.017, 0.031)	0.032(0.022, 0.043)	< 0.001
트롬보모듈린(TM)(ng/ml)	4.8(3.75, 6.275)	3.8(3.1, 4.6)	< 0.001
트롬보스폰딘-1(ng/ml)	4450(2520, 7698)	4530(2215, 7390)	0.895
갑상선 자극 호르몬(TSH)(uIU/ml)	1.3(0.76, 1.825)	1.2(0.752, 1.9)	0.677
타이록신 결합 글로불린(TBG)(μg/ml)	40.5(33.8, 46.2)	37(31, 44)	0.124
금속단백질분해효소 1의 조직 저해제(TIMP-1)(ng/ml)	92.5(80, 114.5)	70(58, 89)	< 0.001
트랜스타이레틴(TTR)(mg/dl)	22(17.8, 29.5)	26(22, 31)	0.05
트로포닌(pg/ml)	21.4(9.2, 85)	7.7(3.5, 32.5)	0.003
중양 과사 인자 수용체 2(TNFR2)(ng/ml)	9.5(7.9, 15.2)	6.3(4.6, 8.4)	< 0.001
혈관 세포 접착 분자-1(VCAM-1)(ng/ml)	686.5(590.5, 815.5)	541(439, 705.5)	< 0.001
혈관 내피 성장 인자(VEGF)(pg/ml)	107.5(77, 174.5)	96(65.2, 132)	0.105
비타민 D 결합 단백질(VDBP)(μg/ml)	226.5(179.5, 287.8)	250.5(187.2, 317)	0.358
비타민 K 의존적 단백질 S(VKDFS)(μg/ml)	13.5(11.8, 16.2)	14(11, 17)	0.914
비트로넥틴(μg/ml)	500(389.5, 635)	445.5(335.5, 563)	0.038
폰 빌레브란트 인자(vWF)(μg/ml)	179(142, 262.8)	127(95.2, 171.8)	< 0.001

[0289]

[0290]

하기 표 18은 채혈의 3일 내지 365일에 주요 불리한 심장 질환(MACE)을 갖는 검증 세트(N = 278)에서의 것과 그렇지 않은 것 사이에 다른 기준치 임상 변수 및 이의 예측적 연관을 보여준다. 이 표에서의 숫자는 CV 사망, MI 또는 주요 뇌졸중에 의해 1년 MACE의 복합 중점을 이용하여 계산되고, 이 단백질은 모든 원인의 사망, MI 및/또는 주요 뇌졸중에 의한 1년 MACE의 복합 중점에 의해 유사한 결과를 생성한다.

표 18 - 예후적 패널에 대한 예후적 임상 변수, FM160/02 실시예 4, (Cath 후 3 일 내지 365 일, 관상동맥 Cath를 받음; 말초 Cath 임의)(검증 세트)

임상학적 특징	1년 MACE를 갖는 대상체 (N=36)	1년 MACE를 갖지 않는 대상체 (N=242)	P 값
인구통계특성			
연령(세)	71.6(12.2)	66.3(11.5)	0.018
남성 성별	26 / 36(72.2%)	173 / 242(71.5%)	1
백인	33 / 36(91.7%)	229 / 242(94.6%)	0.445
활력 징후			
심박수(회/분)	70.1(12)	68.6(14.2)	0.5
수축기 BP(mmHg)	131(26.1)	135.7(21.6)	0.311
이완기 BP(mmHg)	68.3(10.3)	72.7(11.5)	0.025
의학 병력			
흡연	1 / 36(2.8%)	40 / 239(16.7%)	0.024
심방 세동/조동	8 / 36(22.2%)	50 / 242(20.7%)	0.827
고혈압	32 / 36(88.9%)	168 / 242(69.4%)	0.016
관상 동맥 질환	25 / 36(69.4%)	110 / 242(45.5%)	0.008
심근 경색	12 / 36(33.3%)	50 / 242(20.7%)	0.131
심부전	13 / 36(36.1%)	42 / 242(17.4%)	0.013
말초 동맥 질환	16 / 36(44.4%)	31 / 242(12.8%)	< 0.001
COPD	5 / 36(13.9%)	38 / 242(15.7%)	1
1형 당뇨병	0 / 36(0%)	3 / 242(1.2%)	1
2형 당뇨병	18 / 36(50%)	50 / 242(20.7%)	< 0.001
임의의 당뇨병	18 / 36(50%)	52 / 242(21.5%)	< 0.001
CVA/TIA	6 / 36(16.7%)	23 / 242(9.5%)	0.237
만성 신장 질환	8 / 36(22.2%)	26 / 242(10.7%)	0.059
혈액투석	0 / 36(0%)	6 / 242(2.5%)	1
혈관성형술, 말초 및/또는 관상동맥	7 / 36(19.4%)	16 / 242(6.6%)	0.018
스텐트, 말초 및/또는 관상동맥	14 / 36(38.9%)	51 / 242(21.1%)	0.033
CABG	15 / 36(41.7%)	34 / 242(14%)	< 0.001
경피성 관상동맥 중재	10 / 36(27.8%)	80 / 242(33.1%)	0.573
약제			
ACE-I/ARB	22 / 36(61.1%)	123 / 240(51.2%)	0.288
베타 차단제	27 / 36(75%)	157 / 241(65.1%)	0.264
알도스테론 길항제	5 / 36(13.9%)	8 / 241(3.3%)	0.017
루프 이뇨제	14 / 36(38.9%)	43 / 241(17.8%)	0.007
나이트레이트	15 / 36(41.7%)	39 / 240(16.2%)	0.001
CCB	14 / 36(38.9%)	59 / 242(24.4%)	0.071
스타틴	28 / 36(77.8%)	170 / 241(70.5%)	0.433
아스피린	26 / 36(72.2%)	182 / 242(75.2%)	0.684
와파린	7 / 36(19.4%)	43 / 241(17.8%)	0.817
클로피도그렐	12 / 36(33.3%)	53 / 241(22%)	0.143
심초음파 결과			
LVEF(%)	50.4(17.7)	56.7(14.5)	0.082
RSVP(mmHg)	42.4(10.8)	41.8(12.4)	0.849
스트레스 시험 결과			
스캔에서의 허혈	7 / 9(77.8%)	41 / 52(78.8%)	1
ECG에서의 허혈	0 / 4(0%)	25 / 43(58.1%)	0.041
혈관조영술 결과			

2 이상의 혈관에서의 70% 이상의 관상동맥 협착증	17 / 36(47.2%)	87 / 242(36%)	0.201
3 이상의 혈관에서의 70% 이상의 관상동맥 협착증	11 / 36(30.6%)	46 / 242(19%)	0.123
실험실 측정치			
나트륨	138.3(2.9)	139.4(3.4)	0.073
혈액 요소 질소(mg/dL)	22(17, 30)	18(15, 23)	0.023
크레아티닌(mg/dL)	1.3(1.1, 1.5)	1.1(0.9, 1.3)	< 0.001
eGFR(중양치, CKDEPI)	70.9(49.3, 92.7)	100.7(78, 111)	< 0.001
전체 콜레스테롤(mg/dL)	136.2(42.7)	161.1(44.1)	0.011
LDL 콜레스테롤(mg/dL)	75.5(33.5)	91.8(37)	0.033
당혈색소(%)	6.5(6.1, 6.8)	6.1(5.7, 6.6)	0.247
포도당(mg/dL)	110(101, 147)	102(92, 118.2)	0.022
HGB(mg/dL)	12.3(1.7)	13.3(1.6)	0.005

하기 표 19는 다양한 점수에 걸친 FM160/02 MACE 예후적 알고리즘의 조작 특징을 보여준다. 민감도 및 특이성에 대해, 95% 신뢰도 간격은 괄호 내에 기재되어 있다. 최적 점수 차단점에서, 본 발명자들은 CV 사망, MI 또는 주요 뇌졸중에 의해 1년 MACE의 복합 종점에 대해 63.9% 민감도, 77.3% 특이성, 29.5%의 PPV 및 93.5%의 NPV를 발견하였다.

표 19 - 예후적 패널 FM160/02의 수행, 실시예 4(Cath 후 3일 내지 365일, 관상동맥 Cath를 받음; 말초 Cath 임의)(검증 세트)

컷오프	민감도	특이성	PPV	NPV
1	0(0, 0)	1(1, 1)	-	0.871
0.5	0(0, 0)	0.988(0.974, 1.002)	0	0.869
0	0.111(0.008, 0.214)	0.967(0.944, 0.989)	0.333	0.88
-0.5	0.278(0.131, 0.424)	0.942(0.913, 0.972)	0.417	0.898
-1	0.389(0.23, 0.548)	0.905(0.868, 0.942)	0.378	0.909
-1.5	0.528(0.365, 0.691)	0.86(0.816, 0.903)	0.358	0.924
-2	0.667(0.513, 0.821)	0.748(0.693, 0.803)	0.282	0.938
-2.5	0.889(0.786, 0.992)	0.624(0.563, 0.685)	0.26	0.974
-3	0.917(0.826, 1.007)	0.475(0.412, 0.538)	0.206	0.975
-3.5	0.944(0.87, 1.019)	0.277(0.22, 0.333)	0.163	0.971
-4	1(1, 1)	0.128(0.086, 0.17)	0.146	1
-4.5	1(1, 1)	0.058(0.028, 0.087)	0.136	1
-5	1(1, 1)	0.004(-0.004, 0.012)	0.13	1
-5.5	1(1, 1)	0(0, 0)	0.129	-

[0294]

[0295]

하기 표 20은 3-수준 스코어링 시스템을 이용한 스코어링 모델을 보여주고, 원 예후적 값이 3-수준 점수로 배분될 때(각각은 상이한 조작 특징 및 예후적 신뢰도에 최적화됨)의 모델의 성능을 예시하고, 더 높은 점수는 복합 MACE에 대한 위험의 증가를 나타낸다. 3-수준 점수에서, 1의 점수는 낮은 위험 또는 음성의 예후를 나타내고, 3의 점수는 높은 위험 또는 양성의 예후를 나타내고, 2의 점수는 보통의 위험의 예후를 나타낸다. 점수 수준 1에 대한 컷오프는 훈련 세트에서 0.97의 NPV에 대해 최적화되고, 3의 점수 수준에 대한 컷오프는 훈련 세트에서 0.45의 PPV에 대해 최적화된다.

표 20 - 예후적 패널 FM160/02에 대한 3-수준 점수의 수행, 실시예 4(Cath 후 3일 내지 365일, 관상동맥 Cath를 받음; 말초 Cath 임의)(검증 세트)

점수	환자 번호	하기에 대해 최적화		검증 세트에서 관찰됨	
		PPV	점수	환자 번호	PPV
3	33	0.45	-	0.394	-
2	127	해당 없음	해당 없음	0.157	0.843
1	118	-	0.97	-	0.975

[0296]

[0297]

실시예 5: 복합 심혈관성 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 1년(0일 내지 365일) 위험을 예측하기 위한 바이오마커 스코어링 시스템(FM96/04)

[0298]

이 실시예는 무엇보다도 심혈관성 사망, 심근 경색 또는 뇌졸중의 MACE 합병증의 1년 위험(0일 내지 365일)의 예후를 제공하는 데 있어서 높은 정확성을 제공하는 바이오마커 스코어링 시스템을 이용하는 비침윤성 방법을 입증한다. 이 실시예는 실시예 1에 기재된 동일한 방법을 이용하였다(연구 설계, 대상체, 데이터 획득, 추적관찰, 바이오마커 시험, 통계학 및 결과(표 2A, 표 4A, 표 21, 표 22, 표 23 및 표 24 및 도 31)).

[0299]

분석에 선택된 환자는 생활연령으로 관상동맥 혈관조영술을 받은 초기 928명의 환자로 이루어졌다. 환자는 동반하여 말초 혈관조영술을 또한 받을 수 있다.

[0300]

분석에 선택된 928명의 환자를 훈련 세트(70%, 또는 N = 649, 표 2A) 및 홀드아웃 검증 세트(30%, 또는 N = 279, 표 21)로 무작위로 분할하였다.

[0301]

MACE를 갖는 것과 갖지 않는 것 사이의 기준치 특징을 비교하고, 이분법 변수를 2측 피서 정확 시험을 이용하여 비교하고, 연속 변수를 2측 2개-샘플 T 시험을 이용하여 분석하였다. 비교된 바이오마커를, 이의 농도가 정규 분포되지 않으므로, Wilcoxon Rank Sum 시험에 의해 시험하였다. 측정 불가능한 임의의 마커 결과에 대해, 본 발명자들은 검출 한계보다 50% 낮은 농도를 전가하는 표준 접근법을 이용하였다.

[0302]

하기 표 21은 0일 내지 365일에 주요 불리한 심장 질환(MACE)을 갖는 검증 세트(N = 278)에서의 것과 그렇지 않은 것 사이에 다른 바이오마커 농도 및 이의 예후적 연관을 보여준다. 이 표에서의 숫자는 CV 사망, MI 또는 주요 뇌졸중에 의해 1년 MACE의 복합 종점을 이용하여 계산되고, 이 단백질은 모든 원인의 사망, MI 및/또는 주요 뇌졸중에 의한 1년 MACE의 복합 종점에 의해 유사한 결과를 생성한다.

표 21 - 예후적 패널 FM96/04 에 대한 예후적 바이오마커, 실시예 5(Cath 후 0 일 내지 365 일, 관상동맥 Cath를 받음; 말초 Cath 임의)(검증 세트)

바이오마커	1 년 MACE 를 갖는 대상체에서의 농도 (N=39)	1 년 MACE 를 갖지 않는 대상체에서의 농도 (N=239)	P 값
아디포넥틴($\mu\text{g/ml}$)	4.5(3.4, 6.3)	3.8(2.4, 6.3)	0.17
알파-1-항트립신(AAT)(mg/ml)	2.1(1.75, 2.45)	1.7(1.5, 2.05)	< 0.001
알파-2-마크로글로불린(A2Macro)(mg/ml)	2(1.5, 2.5)	1.8(1.5, 2.2)	0.132
안지오텐신-1(ANG-1)(ng/ml)	7.1(5, 11)	6.8(4.9, 9.8)	0.798
안지오텐신 전환 효소(ACE)(ng/ml)	79(66.5, 100)	81(62, 108)	0.849
아포지방단백(a)(Lp(a))($\mu\text{g/ml}$)	586(204.5, 924)	190(62.5, 534)	< 0.001
아포지방단백 A-I(Apo A-I)(mg/ml)	1.7(1.3, 2.1)	1.8(1.5, 2.2)	0.186
아포지방단백 A-II(Apo A-II)(ng/ml)	290(233, 364)	318(262, 393.5)	0.045
아포지방단백 B(Apo B)($\mu\text{g/ml}$)	1430(985, 1790)	1430(1140, 1835)	0.463
아포지방단백 C-I(Apo C-I)(ng/ml)	313(256, 361.5)	325(260.5, 383)	0.263
아포지방단백 C-III(Apo C-III)($\mu\text{g/ml}$)	197(156, 249)	215(162, 267.5)	0.717
아포지방단백 H(Apo H)($\mu\text{g/ml}$)	351(289.5, 429)	331(274, 397.5)	0.138
베타-2-마이크로글로불린(B2M)($\mu\text{g/ml}$)	2.4(1.75, 3.5)	1.7(1.3, 2.25)	< 0.001
뇌 유래 신경영양성 인자(BDNF)(ng/ml)	2(1.05, 4)	2.4(1.1, 4.6)	0.548
C 반응성 단백질(CRP)($\mu\text{g/ml}$)	8.2(3.1, 25)	3.6(1.4, 9.25)	0.001
탄산무수화효소 9(CA-9)(ng/ml)	0.24(0.145, 0.315)	0.12(0.076, 0.21)	< 0.001
암배아 항원 관련 세포 접착 분자 1(CEACAM1)(ng/ml)	24(22, 34)	24(20, 28)	0.119
CD5 항원 유사(CD5L)(ng/ml)	4580(3280, 5515)	3720(2740, 4900)	0.021
디코린(ng/ml)	2.7(2.4, 3.7)	2.3(1.9, 3.2)	0.013
E-Selectin(ng/ml)	5.7(3.2, 7.5)	5.4(3.9, 6.7)	0.949
EN-RAGE(ng/ml)	38(18.5, 69.5)	28(17, 51)	0.415
에오타신-1(pg/ml)	93(42.5, 138)	97(42.5, 148)	0.56
VII 인자(ng/ml)	433(348, 579.5)	475(358.5, 593)	0.499
페리틴(FRIN)(ng/ml)	131(54.5, 255)	143(74, 255.5)	0.67
페루인-A($\mu\text{g/ml}$)	689(515.5, 825.5)	693(573, 825.5)	0.599
피브리노겐(mg/ml)	4.7(4, 6.8)	4.5(3.5, 5.45)	0.007
난포 자극 호르몬(FSH)(mIU/ml)	9.8(4.3, 35.5)	7.2(4.3, 26.5)	0.281
성장 호르몬(GH)(ng/ml)	0.38(0.115, 1.1)	0.37(0.15, 1.2)	0.756
합토글로빈(mg/ml)	1.1(0.57, 2.95)	1.1(0.485, 1.85)	0.27
면역글로불린 A(IgA)(mg/ml)	2.7(1.8, 3.65)	2.3(1.6, 3.2)	0.26
면역글로불린 M(IgM)(mg/ml)	1.3(0.78, 1.8)	1.3(0.92, 2)	0.237
인슐린(uIU/ml)	1.3(0.405, 2.3)	0.64(0.11, 1.9)	0.03
세포간 접착 분자 1(ICAM-1)(ng/ml)	115(95.5, 172.5)	102(83, 126)	0.005
인터페론 감마 유도 단백질 10(IP-10)(pg/ml)	364(264, 465)	286(219, 400)	0.036
인터류킨-1 수용체 길항제(IL-1ra)(pg/ml)	129(98.5, 170)	113(82, 146.5)	0.059
인터류킨-6 수용체(IL-6r)(ng/ml)	24(18.5, 33)	24(19, 30)	0.657
인터류킨-8(IL-8)(pg/ml)	7.1(6.3, 10.3)	6.4(4, 9.1)	0.012
인터류킨-12 아단위 p40(IL-12p40)(ng/ml)	0.64(0.545, 0.845)	0.57(0.45, 0.705)	0.013
인터류킨-15(IL-15)(ng/ml)	0.62(0.49, 0.73)	0.56(0.45, 0.67)	0.088
인터류킨-18(IL-18)(pg/ml)	239(178, 339)	191(141.5, 251.5)	0.007
인터류킨-18 결합 단백질(IL-18bp)(ng/ml)	14(9.9, 17)	9(6.8, 12)	< 0.001
인터류킨-23(IL-23)(ng/ml)	2.8(2.2, 3.25)	2.6(2, 3.15)	0.351
신장 손상 분자-1(KIM-1)(ng/ml)	0.063(0.038, 0.16)	0.035(0.014, 0.062)	< 0.001
렙틴(ng/ml)	9.6(5.7, 24.5)	8(4.3, 17.5)	0.255

[0303]

항체형성 호르몬(LH)(mIU/ml)	8.3(3.7, 16)	4.9(3.3, 9)	0.013
대식세포 콜로니 자극 인자 1(M-CSF)(ng/ml)	0.72(0.425, 1.25)	0.42(0.16, 0.615)	< 0.001
대식세포 염증성 단백질-1 베타(MIP-1 베타)(pg/ml)	278(234, 388.5)	264(200.5, 358.5)	0.167
기질 금속단백질분해효소-2(MMP-2)(ng/ml)	1480(1260, 1615)	1290(1050, 1605)	0.05
기질 금속단백질분해효소-3(MMP-3)(ng/ml)	7.7(5.4, 12)	6.4(4.5, 9.3)	0.066
기질 금속단백질분해효소-7(MMP-7)(ng/ml)	0.44(0.26, 0.73)	0.33(0.22, 0.505)	0.009
기질 금속단백질분해효소-9(MMP-9)(ng/ml)	133(89, 187)	125(90.5, 184)	0.674
기질 금속단백질분해효소-9, 전체(MMP-9, 전체)(ng/ml)	638(426, 874)	590(431.5, 851.5)	0.697
미드카인(ng/ml)	19(13, 26)	13(9.6, 20)	< 0.001
단핵구 주화성 단백질 1(MCP-1)(pg/ml)	111(73, 159)	107(75.5, 151)	0.854
단핵구 주화성 단백질 2(MCP-2)(pg/ml)	25(16, 30)	24(18.5, 30.5)	0.663
단핵구 주화성 단백질 4(MCP-4)(pg/ml)	2060(1640, 3395)	2270(1535, 3210)	0.869
감마 인터페론에 의해 유도된 모노카인(MIG)(pg/ml)	1540(1003, 2545)	857(534, 1510)	< 0.001
골수성 전구자 저해 인자 1(MFIF-1)(ng/ml)	1.6(1.1, 2.1)	1.2(1, 1.6)	0.007
미오글로빈(ng/ml)	39(30, 63)	32(22, 44)	0.006
뇌 나트륨이뇨 펩타이드의 N 말단 프로호르몬(NT proBNP)(pg/ml)	4400(1685, 15980)	1270(521.5, 3835)	< 0.001
오스테오펀틴(ng/ml)	43(29, 70)	27(19, 39)	< 0.001
혈장 플리펩타이드(PPP)(pg/ml)	119(82, 221.5)	80(49, 151)	0.002
플라스미노겐 활성화 저해제 1(PAI-1)(ng/ml)	50(26.5, 68.5)	44(27, 71.5)	0.6
혈소판 내피 세포 접착 분자(PECAM-1)(ng/ml)	54(46.5, 67.5)	54(46, 67.5)	0.62
프로락틴(PRL)(ng/ml)	8(5.7, 11.5)	7.6(5.2, 13)	0.692
폐 및 활성화 규제된 케모카인(PARC)(ng/ml)	135(112.5, 197)	96(72, 128.5)	< 0.001
폐 표면활성제 연관된 단백질 D(SP-D)(ng/ml)	6.2(4.1, 10.4)	5(3.4, 8.4)	0.079
레시스틴(ng/ml)	3.1(1.9, 4.75)	2.5(1.8, 3.45)	0.054
세로트랜스페린(트랜스페린)(ng/dl)	249(225, 288.5)	268(226.5, 315.5)	0.119
혈청 아밀로이드 P-성분(SAP)(μg/ml)	13(10.5, 17)	13(9.8, 17)	0.793
줄기 세포 인자(SCF)(pg/ml)	417(316.5, 595.5)	382(280, 456.5)	0.028
T 세포 특이적 단백질 RANTES(RANTES)(ng/ml)	8.3(5.2, 13.5)	8.6(3.8, 16.5)	0.878
Tamm-Horsfall 요 당단백질(THP)(μg/ml)	0.026(0.018, 0.031)	0.032(0.022, 0.042)	0.002
트롬보모듈린(TM)(ng/ml)	4.7(3.6, 6.05)	3.8(3.1, 4.6)	< 0.001
트롬보스폰딘-1(ng/ml)	4630(2765, 8155)	4440(2200, 7300)	0.533
갑상선 자극 호르몬(TSH)(uIU/ml)	1.3(0.76, 2.05)	1.2(0.755, 1.9)	0.526
타이록신 결합 글로불린(TBG)(μg/ml)	40(33.5, 46.5)	37(31, 44)	0.115
금속단백질분해효소 1의 조직 저해제(TIMP-1)(ng/ml)	92(78, 114.5)	70(58, 89)	< 0.001
트란스타이레틴(TTR)(ng/dl)	23(18, 30.5)	26(21.5, 31)	0.095
트로포닌(pg/ml)	22.1(8.8, 167.4)	7.3(3.5, 30.8)	< 0.001
흉양 피사 인자 수용체 2(TNFR2)(ng/ml)	9.2(7, 15)	6.3(4.6, 8.7)	< 0.001
혈관 세포 접착 분자-1(VCAM-1)(ng/ml)	676(576, 807)	541(438.5, 707)	< 0.001
혈관 내피 성장 인자(VEGF)(pg/ml)	106(74, 170)	95(65.5, 132)	0.117
비타민 D 결합 단백질(VDBP)(μg/ml)	236(185, 281)	250(185.5, 317)	0.457
비타민 K 의존적 단백질 S(VKDFS)(μg/ml)	14(12, 17)	14(11, 17)	0.827
비트로넥틴(μg/ml)	503(398.5, 629)	442(333.5, 558.5)	0.017
폰 빌레브란트 인자(vWF)(μg/ml)	176(137, 259.5)	127(94.5, 171.5)	< 0.001

[0304]

[0305]

하기 표 22는 0일 내지 365일에 주요 불리한 심장 질환(MACE)을 갖는 검증 세트(N = 278)에서의 것과 그렇지 않은 것 사이에 다른 기준치 임상 변수 및 이의 예측적 연관을 보여준다. 이 표에서의 숫자는 CV 사망, MI 또는 주요 뇌졸중에 의해 1년 MACE의 복합 중점을 이용하여 계산되고, 이 단백질은 모든 원인의 사망, MI 및/또는 주요 뇌졸중에 의해 1년 MACE의 복합 중점에 의해 유사한 결과를 생성한다.

표 22 - 예후적 패넌 FM96/04 에 대한 예후적 임상 변수, 실시예 5(Cath 후 0 일 내지 365 일, 관상동맥 Cath를 받음; 말초 Cath 임의)(검증 세트)

임상학적 특징	1년 MACE를 갖는 대상체 (N=39)	1년 MACE를 갖지 않는 대상체 (N=239)	P 값
인구통계특성			
연령(세)	70.6(12.4)	66.4(11.5)	0.054
남성 성별	29 / 39(74.4%)	170 / 239(71.1%)	0.848
백인	36 / 39(92.3%)	226 / 239(94.6%)	0.477
활력 징후			
심박수(회/분)	69.6(11.9)	68.6(14.2)	0.658
수축기 BP(mmHg)	131.1(25.1)	135.7(21.7)	0.28
이완기 BP(mmHg)	68.7(10)	72.7(11.6)	0.028
의학 병력			
흡연	2 / 39(5.1%)	39 / 236(16.5%)	0.087
심방 세동/조동	8 / 39(20.5%)	50 / 239(20.9%)	1
고혈압	33 / 39(84.6%)	167 / 239(69.9%)	0.082
관상 동맥 질환	25 / 39(64.1%)	110 / 239(46%)	0.039
심근 경색	12 / 39(30.8%)	50 / 239(20.9%)	0.212
심부전	13 / 39(33.3%)	42 / 239(17.6%)	0.03
말초 동맥 질환	16 / 39(41%)	31 / 239(13%)	< 0.001
COPD	5 / 39(12.8%)	38 / 239(15.9%)	0.812
1형 당뇨병	0 / 39(0%)	3 / 239(1.3%)	1
2형 당뇨병	18 / 39(46.2%)	50 / 239(20.9%)	0.002
임의의 당뇨병	18 / 39(46.2%)	52 / 239(21.8%)	0.002
CVA/TIA	6 / 39(15.4%)	23 / 239(9.6%)	0.265
만성 신장 질환	8 / 39(20.5%)	26 / 239(10.9%)	0.111
혈액투석	0 / 39(0%)	6 / 239(2.5%)	1
혈관성형술	7 / 39(17.9%)	16 / 239(6.7%)	0.027
혈관성형술, 말초 및/또는 관상동맥	15 / 39(38.5%)	50 / 239(20.9%)	0.024
스텐트, 말초 및/또는 관상동맥	15 / 39(38.5%)	34 / 239(14.2%)	< 0.001
경피성 관상동맥 중재	11 / 39(28.2%)	79 / 239(33.1%)	0.586
약제			
ACE-I/ARB	23 / 39(59%)	122 / 237(51.5%)	0.489
베타 차단제	28 / 39(71.8%)	156 / 238(65.5%)	0.583
알도스테론 길항제	5 / 39(12.8%)	8 / 238(3.4%)	0.023
루프 이뇨제	14 / 39(35.9%)	43 / 238(18.1%)	0.017
나이트레이트	16 / 39(41%)	38 / 237(16%)	< 0.001
CCB	14 / 39(35.9%)	59 / 239(24.7%)	0.169
스타틴	30 / 39(76.9%)	168 / 238(70.6%)	0.566
아스피린	28 / 39(71.8%)	180 / 239(75.3%)	0.691
와파린	7 / 39(17.9%)	43 / 238(18.1%)	1
클로피도그렐	13 / 39(33.3%)	62 / 238(21.8%)	0.152
심조율과 결과			
LVEF(%)	50.9(17.5)	56.7(14.6)	0.095
RSVP(mmHg)	42.4(10.8)	41.8(12.4)	0.849
스트레스 시험 결과			
스캔에서의 허혈	8 / 10(80%)	40 / 51(78.4%)	1
ECG에서의 허혈	1 / 5(20%)	24 / 42(57.1%)	0.171
혈관조영술 결과			

[0306]

2 이상의 혈관에서의 70% 이상의 관상동맥 협착증	19 / 39(48.7%)	85 / 239(35.6%)	0.153
3 이상의 혈관에서의 70% 이상의 관상동맥 협착증	12 / 39(30.8%)	45 / 239(18.8%)	0.091
실험실 측정치			
나트륨	138.2(3.3)	139.4(3.4)	0.055
혈액 요소 질소(mg/dL)	21(16.2, 30)	18(15, 23)	0.039
크레아티닌(mg/dL)	1.3(1.2, 1.5)	1.1(0.9, 1.3)	< 0.001
eGFR(중앙치, CKDEPI)	73.1(49.9, 97)	100.5(77.8, 111)	< 0.001
전체 콜레스테롤(mg/dL)	136.4(42.2)	161.4(44.1)	0.008
LDL 콜레스테롤(mg/dL)	75.8(32.8)	91.9(37.2)	0.027
당혈색소(%)	6.5(6.1, 6.8)	6.1(5.7, 6.6)	0.247
포도당(mg/dL)	109.5(99.8, 147.5)	102(92, 118)	0.018
HGB(mg/dL)	12.6(1.8)	13.3(1.6)	0.028

[0307]

[0308]

하기 표 23은 다양한 점수에 걸친 FM96/04 MACE 예후적 알고리즘의 조작 특징을 보여준다. 민감도 및 특이성에 대해, 95% 신뢰도 간격은 괄호 내에 기재되어 있다. 최적 점수 차단점에서, 본 발명자들은 CV 사망, MI 또는 주요 뇌졸중에 의해 1년(0일 내지 365일) MACE의 복합 중점에 대해 66.7% 민감도, 76.6% 특이성, 31.7%의 PPV 및 93.4%의 NPV를 발견하였다.

표 23 - 예후적 패널 FM96/04 의 수행, 실시예 5(Cath 후 0 일 내지 365 일, 관상동맥 Cath 를 받음; 말초 Cath 임의)(검증 세트)

컷오프	민감도	특이성	PPV	NPV
1	0(0, 0)	1(1, 1)	-	0.86
0.5	0(0, 0)	0.992(0.98, 1.003)	0	0.859
0	0.077(-0.007, 0.161)	0.967(0.944, 0.989)	0.273	0.865
-0.5	0.256(0.119, 0.393)	0.929(0.896, 0.961)	0.37	0.884
-1	0.359(0.208, 0.51)	0.9(0.861, 0.938)	0.368	0.896
-1.5	0.487(0.33, 0.644)	0.82(0.771, 0.869)	0.306	0.907
-2	0.718(0.577, 0.859)	0.678(0.619, 0.737)	0.267	0.936
-2.5	0.897(0.802, 0.993)	0.51(0.447, 0.574)	0.23	0.968
-3	0.974(0.925, 1.024)	0.326(0.267, 0.386)	0.191	0.987
-3.5	1(1, 1)	0.151(0.105, 0.196)	0.161	1
-4	1(1, 1)	0.059(0.029, 0.088)	0.148	1
-4.5	1(1, 1)	0.004(-0.004, 0.012)	0.141	1
-5	1(1, 1)	0(0, 0)	0.14	-

[0309]

[0310]

하기 표 24는 3-수준 스코어링 시스템을 이용한 스코어링 모델을 보여주고, 원 예후적 값이 3-수준 점수로 배분 될 때(각각은 상이한 조작 특징 및 예후적 신뢰도에 최적화된)의 모델의 성능을 예시하고, 더 높은 점수는 복합 MACE에 대한 위험의 증가를 나타낸다. 3-수준 점수에서, 1의 점수는 낮은 위험 또는 음성의 예후를 나타내고, 3의 점수는 높은 위험 또는 양성의 예후를 나타내고, 2의 점수는 보통의 위험의 예후를 나타낸다. 점수 수준 1에 대한 컷오프는 훈련 세트에서 0.97의 NPV에 대해 최적화되고, 3의 점수 수준에 대한 컷오프는 훈련 세트에서 0.4의 PPV에 대해 최적화된다.

표 24 - 예후적 패널 FM96/04 에 대한 3-수준 점수의 수행, 실시예 5(Cath 후 0 일 내지 365 일, 관상동맥 Cath 를 받음; 말초 Cath 임의)(검증 세트)

점수	환자 번호	하기에 대해 최적화		검증 세트에서 관찰됨	
		PPV	점수	환자 번호	PPV
3	38	0.4	-	0.368	-
2	168	해당 없음	해당 없음	0.143	0.857
1	71	-	0.97	-	0.986

[0311]

[0312]

실시예 6: 진단 심혈관 질환에 대한 임상학적 및 바이오마커 분석을 이용하는 방법의 추가의 입증

[0313]

표 25는 소정의 결과에 대해 상응하는 AUC에 의한 단백질 바이오마커 및 임의로 임상 변수를 포함하는 상이한 패널의 차트이다. 이것은 상기 언급된 실시예 1 내지 5, 및 본 명세서에 제공된 방법 및 분석을 이용하여 생성된 추가의 패널을 반영한다.

표 25 - 상응하는 AUC 및 도면에 의한 단백질 바이오마커 및 임의로 임상 변수를 포함하는 다양한 결과에 대한 상이한 패널의 수행

분석 번호	시험 결과/ 양성 동점	바이오마커 및 임상 변수	교차 검증된 평균 AUC	검증 세트 AUC	도면 번호
진단학적					
FM139/685 실시예 1	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	아디포넥틴, 아포지방단백 C-I, 신장 손상 분자-1(KIM-1), 미드카인, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별	0.83	0.87	1,2,3,4
FM144/696	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	아디포넥틴, 아포지방단백 C-I, 신장 손상 분자-1(KIM-1), 미드카인, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별, 연령	0.83	0.87	5
FM145/701	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	아디포넥틴, 아포지방단백 C-I, 신장 손상 분자-1(KIM-1), 미드카인, 성별, 연령	0.71	0.72	6
FM146/690	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	아디포넥틴, 아포지방단백 C-I, 신장 손상 분자-1(KIM-1), 미드카인	0.69	0.69	7
FM152/757	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	아디포넥틴, 신장 손상 분자- 1(KIM-1), 미드카인, 2 형 진성 당뇨병의 병력, 성별, 연령	0.72	0.73	8
FM117a/657	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	미드카인, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별	0.80	0.84	9
FM139CLa/658	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	아디포넥틴, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별	0.76	0.80	10
FM139CLb/750	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	아포지방단백 C-I, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별	0.78	0.84	11
FM139CLc/751	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70%	신장 손상 분자-1(KIM-1), 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나	0.80	0.83	12

[0314]

	이상의 폐쇄의 진단	없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별			
FM117b/663	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	아디포넥틴, 미드카인, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별	0.82	0.85	13
FM139CLd/752	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	아포지방단백 C-I, 미드카인, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별	0.81	0.86	14
FM139CLe/753	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	신장 손상 분자-1(KIM-1), 미드카인, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별	0.81	0.85	15
FM139CLf/754	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	아디포넥틴, 아포지방단백 C-I, 미드카인, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별	0.82	0.86	16
FM139CLg/755	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	아디포넥틴, 신장 손상 분자-1(KIM-1), 미드카인, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별	0.83	0.86	17
FM46/572 실시예 2	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	아디포넥틴, 디코린, 미드카인, 심근경색(MI)의 병력, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별	0.84	0.84	18,19,20
FM46Fd/586	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	아디포넥틴, 미드카인, 심근경색(MI)의 병력, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별	0.84	0.84	21
FM46Fe/587	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	디코린, 미드카인, 심근경색(MI)의 병력, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별	0.83	0.83	22
FM46Ff/588	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	아디포넥틴, 디코린, 심근경색(MI)의 병력, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별	0.81	0.80	23
FM186/796	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	아디포넥틴, 인터류킨-8, 신장 손상 분자-1(KIM-1), 줄기 세포 인자, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선	0.83	0.84	24

[0315]

		혈관성형술)의 병력, 성별, 연령			
FM189/798	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	아디포넥틴, 인터류킨-8, 신장 손상 분자-1(KIM-1), 줄기 세포 인자, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별	0.82	0.83	25
FM187/792	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	아디포넥틴, 아포지방단백 C-1, 인터류킨-8, 신장 손상 분자-1(KIM-1), 줄기 세포 인자, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별, 연령	0.83	0.85	26
FM188/794	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	아디포넥틴, 아포지방단백 C-1, 인터류킨-8, 신장 손상 분자-1(KIM-1), 줄기 세포 인자, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별	0.83	0.85	27
FM02/410 실시예 3	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	아디포넥틴, 아포지방단백 C-1, 기질 금속단백질분해효소 9, 미드카인, 미오글로빈, 폐 표면활성제 연관된 단백질 D, 관상 동맥 우회로 이식 수술(CABG)의 병력, 경피성 관상동맥 중재(예를 들어, 스텐트 배치가 있거나 없는 풍선 혈관성형술)의 병력, 성별	0.88	0.89	28
FM01/390	임의의 주요 심의막 혈관에서의 70% 이상의 폐쇄의 진단	아디포넥틴, 미드카인, 폐 표면활성제 연관된 단백질 D, 트로포닌, 관상 동맥 우회로 이식 수술(CABG)의 병력, 혈액투석의 병력, 심근경색의 병력, 성별	0.90	0.87	29
예후적					
FM160/02 실시예 4	복합 심혈관 사망(CVD), 심근경색(MI) 또는 뇌졸중의 1년(3일 내지 365일) 예후	신장 손상 분자-1(KIM-1), 뇌 나트륨이노 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오펀틴, 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIMP-1)	0.82	0.79	30
FM96/04 실시예 5	복합 심혈관 사망(CVD), 심근경색(MI) 또는 뇌졸중의 1년(0일-365일) 예후	뇌 나트륨이노 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오펀틴, 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIMP-1)	0.77	0.77	31
FM190/33	복합 심혈관 사망(CVD),	뇌 나트륨이노 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP),	0.80	0.78	32

[0316]

	심근경색(MI) 또는 뇌졸중의 1년(3일 내지 365일) 예후	오스테오폰틴, 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIMP-1)			
FM98/03	복합 심혈관 사망(CVD), 심근경색(MI) 또는 뇌졸중의 1년(0일-365일) 예후	뇌 나트륨이뇨 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오폰틴	0.76	0.75	33
FM209/02	복합 모든 원인 사망(ACD), 심근경색(MI) 또는 뇌졸중의 1년(3일 내지 365일) 예후	신장 손상 분자-1(KIM-1), 뇌 나트륨이뇨 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오폰틴, 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIMP-1)	0.80	0.79	34
FM111/05	복합 모든 원인 사망(ACD), 심근경색(MI) 또는 뇌졸중의 1년(0일-365일) 예후	뇌 나트륨이뇨 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오폰틴, 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIMP-1)	0.78	0.77	35
FM210/03	복합 모든 원인 사망(ACD), 심근경색(MI) 또는 뇌졸중의 1년(3일 내지 365일) 예후	뇌 나트륨이뇨 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오폰틴, 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIMP-1)	0.79	0.78	36
FM110/04	복합 모든 원인 사망(ACD), 심근경색(MI) 또는 뇌졸중의 1년(0일-365일) 예후	뇌 나트륨이뇨 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오폰틴	0.78	0.75	37
FM211/03	복합 심혈관 사망(CVD) 또는 심근경색(MI)의 1년(3일 내지 365일) 예후	아포지방단백 A-II, 뇌 나트륨이뇨 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오폰틴	0.79	0.79	38
FM77/26	복합 심혈관 사망(CVD) 또는 심근경색(MI)의 1년(0일-365일) 예후	아포지방단백 A-II, 미드카인, 뇌 나트륨이뇨 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오폰틴	0.78	0.77	39
FM212/02	복합 심혈관 사망(CVD) 또는 심근경색(MI)의 1년(3일 내지 365일) 예후	아포지방단백 A-II, 미드카인, 뇌 나트륨이뇨 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오폰틴	0.79	0.79	40

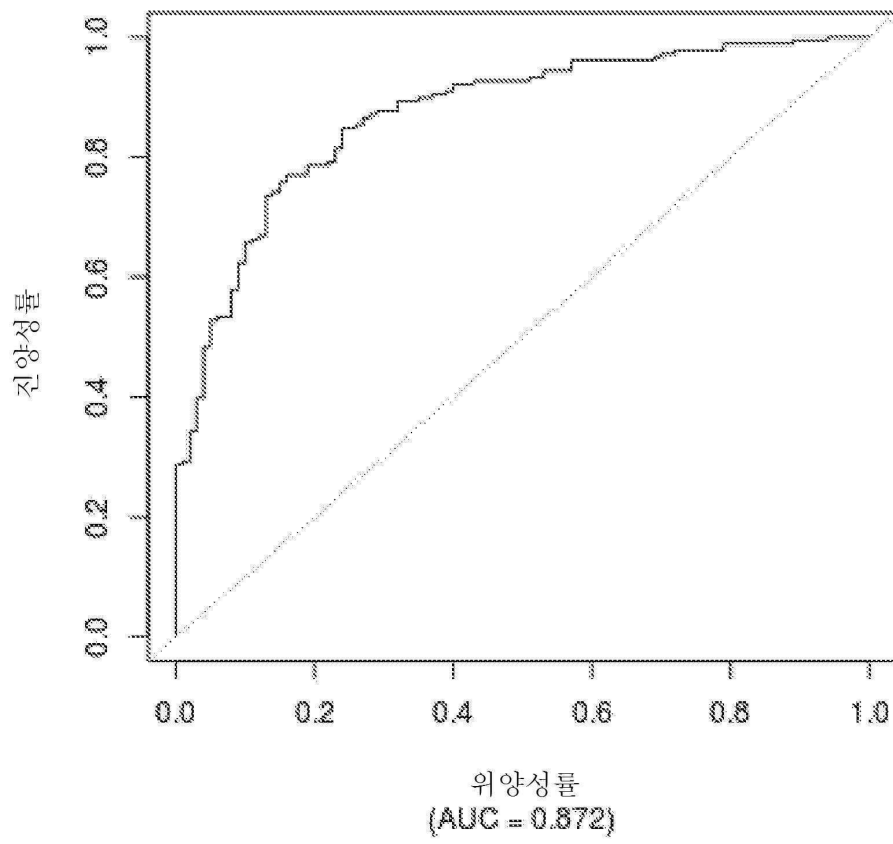
[0317]

FM201/MI002	1년(3일 내지 365일) 심근경색(MI)	뇌 나트륨이노 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오펀틴	0.78	0.76	41
FM204/MI003	1년(3일 내지 365일) 심근경색(MI)	뇌 나트륨이노 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오펀틴, 혈관 세포 접착 분자(VCAM)	0.78	0.76	42
FM202/MI005	1년(3일 내지 365일) 심근경색(MI)	신장 손상 분자-1(KIM-1), 뇌 나트륨이노 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 혈관 세포 접착 분자(VCAM)	0.80	0.75	43
FM205/MI007	1년(3일 내지 365일) 심근경색(MI)	신장 손상 분자-1(KIM-1), 뇌 나트륨이노 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오펀틴	0.78	0.75	44
FM63/64	1년(0일-365일) 심근경색(MI)	뇌 나트륨이노 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오펀틴	0.78	0.73	45
FM52/244	1년(0일-365일) 심혈관 사망(CVD)	아포지방단백 A-II, 오스테오펀틴	0.85	0.80	46
FM194/CVD001	1년(3일 내지 365일) 심혈관 사망(CVD)	아포지방단백 A-II, 오스테오펀틴	0.85	0.80	47
FM193/R08	1년(3일 내지 365일) 심혈관 사망(CVD)	아포지방단백 A-II, 오스테오펀틴, 2형 진성 당뇨병의 병력	0.86	0.80	48
FM53/237	1년(0일-365일) 심혈관 사망(CVD)	아포지방단백 A-II, 미드카인, 오스테오펀틴	0.85	0.81	49
FM195/CVD002	1년(3일 내지 365일) 심혈관 사망(CVD)	아포지방단백 A-II, 미드카인, 오스테오펀틴	0.84	0.81	50
FM207/R04	1년(3일 내지 365일) 심혈관 사망(CVD)	아포지방단백 A-II, 뇌 나트륨이노 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오펀틴, 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIMP-1)	0.84	0.83	51
FM208/R05	1년(3일 내지 365일) 심혈관 사망(CVD)	뇌 나트륨이노 단백질의 N 말단 프로호르몬(NT-proBNP), 오스테오펀틴, 금속단백질분해효소-1의 조직 저해제(TIMP-1)	0.82	0.82	52

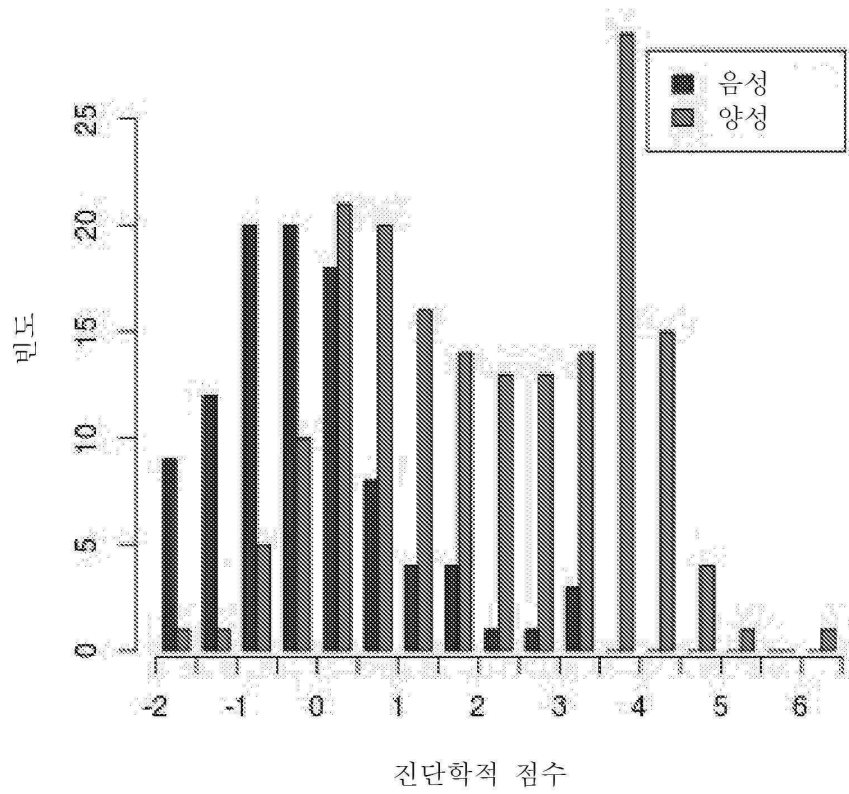
[0318]

도면

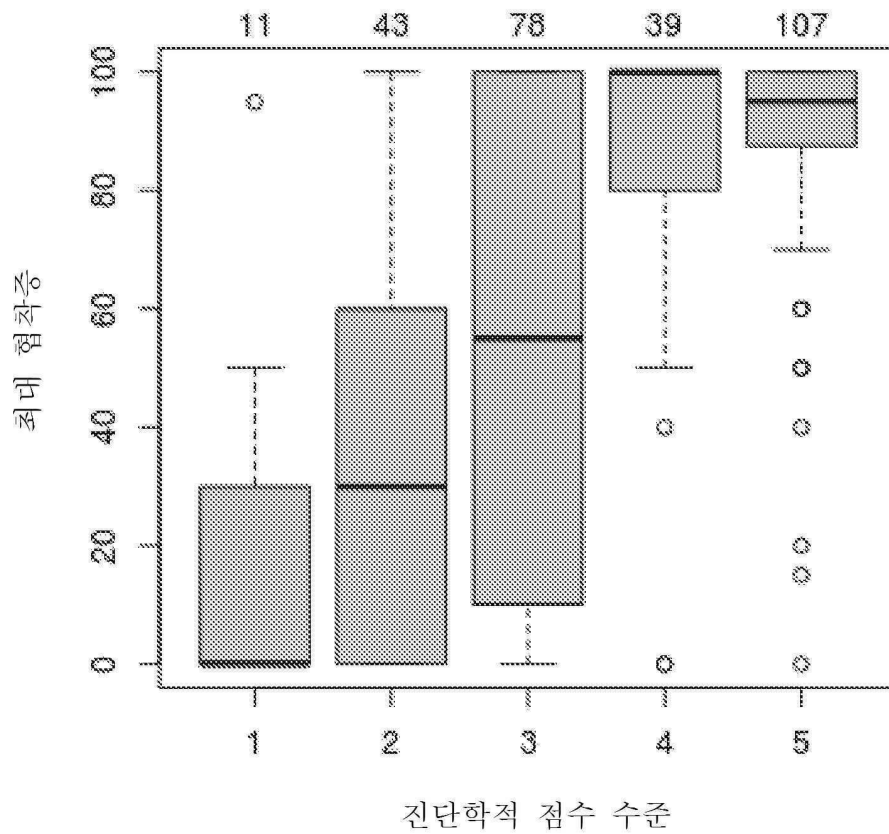
도면1



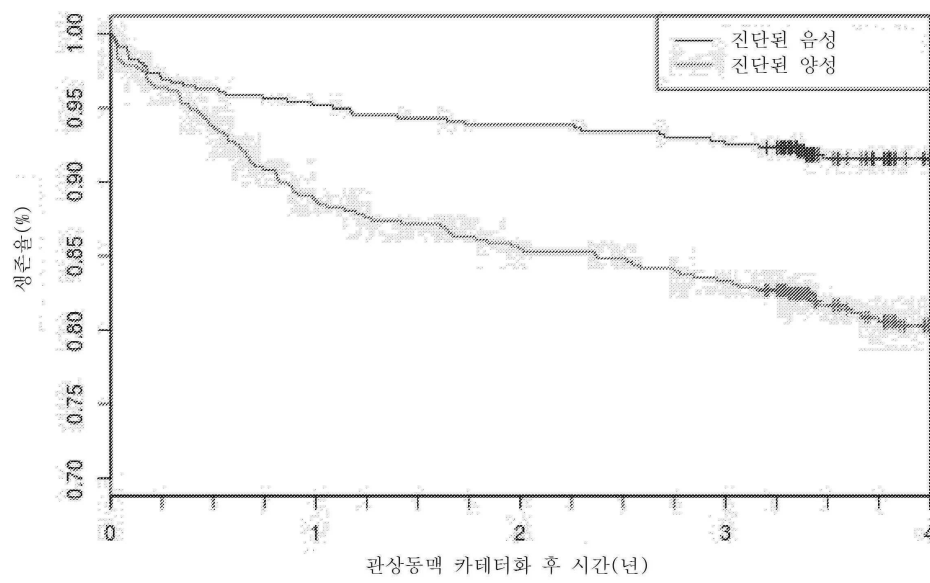
도면2



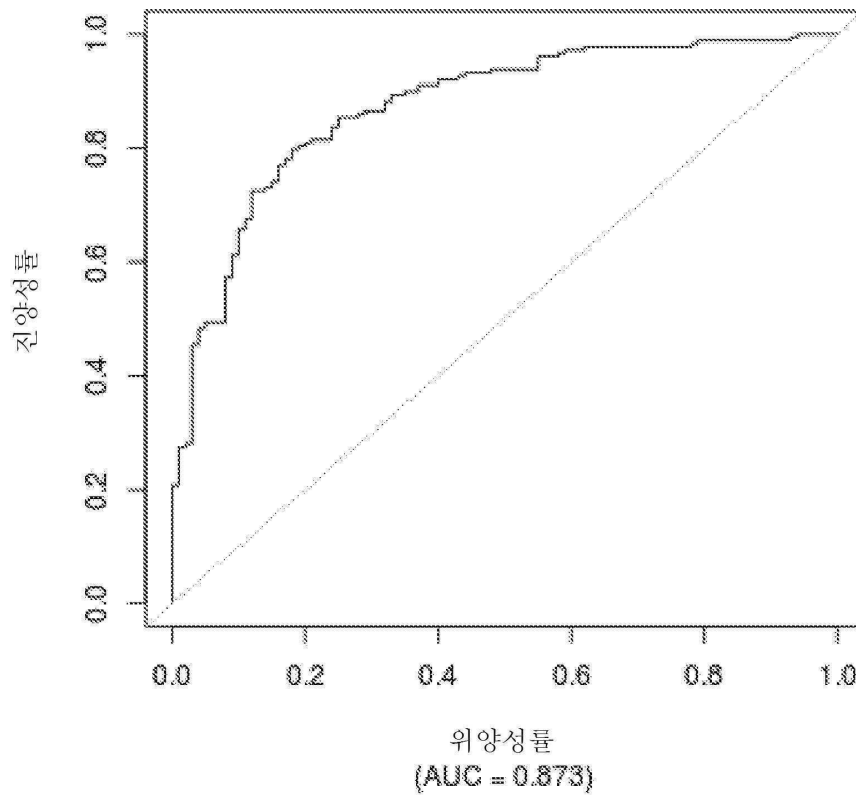
도면3



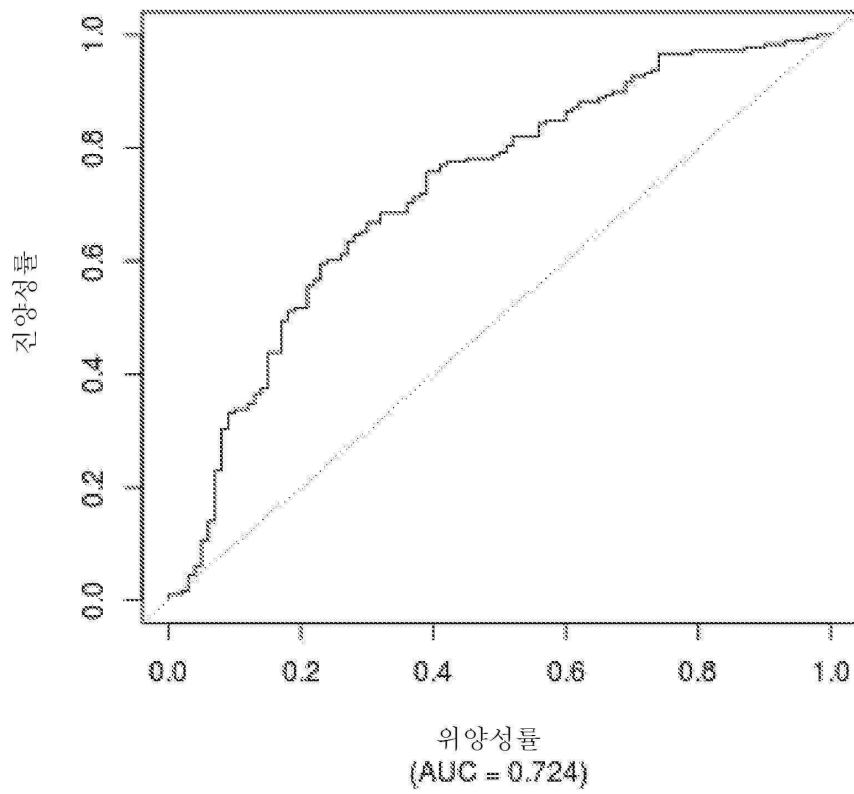
도면4



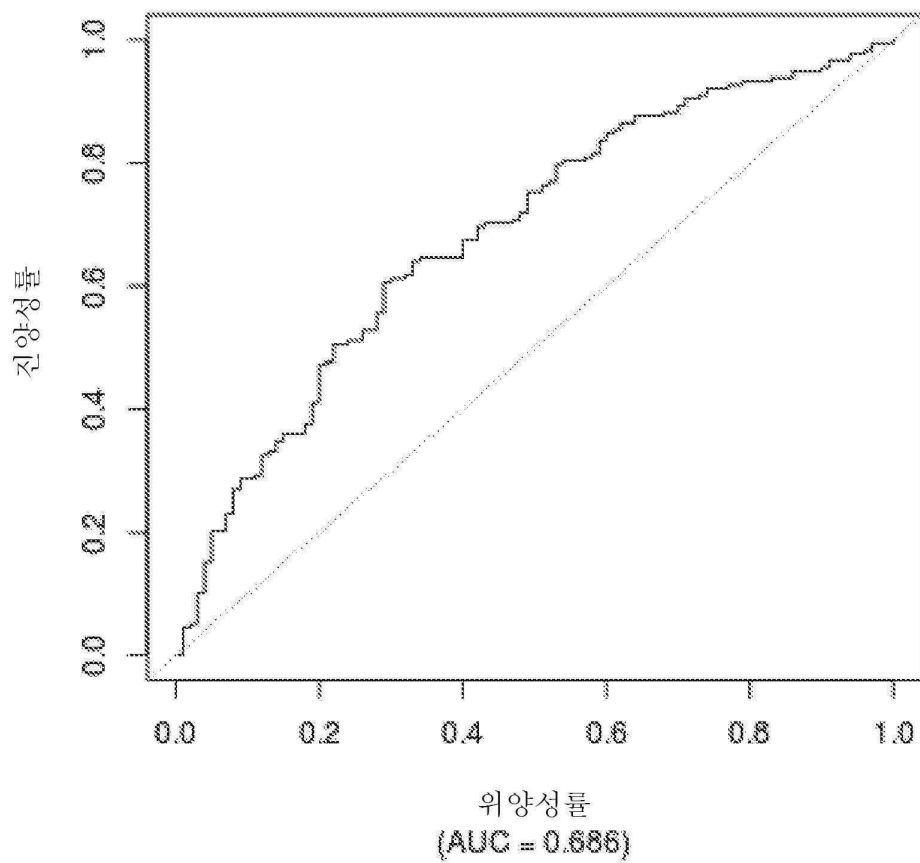
도면5



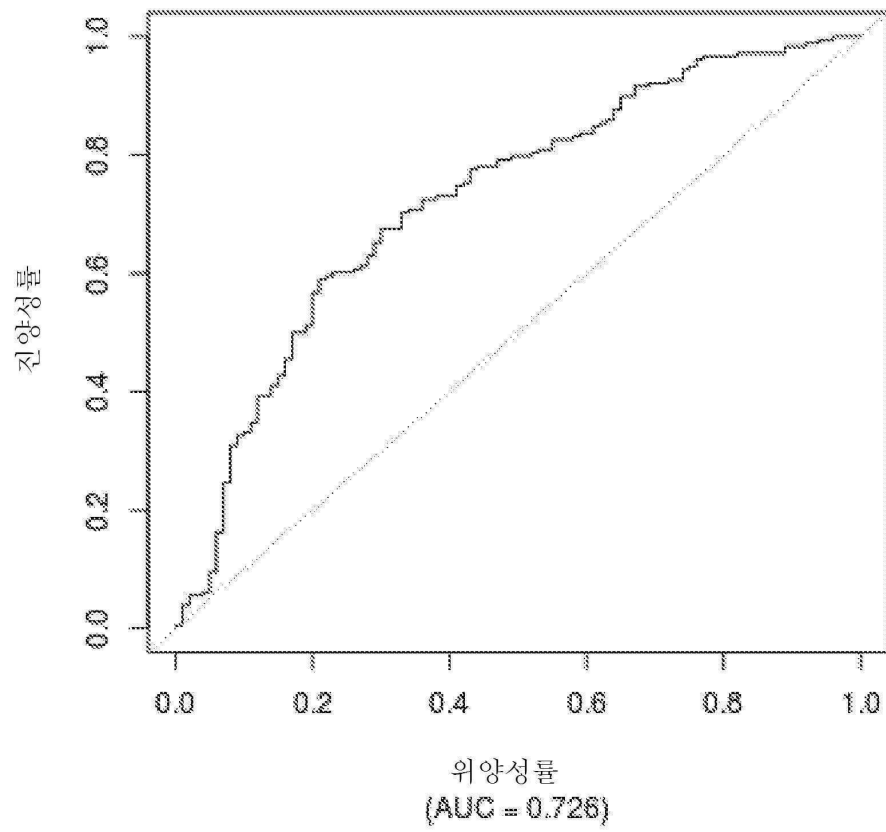
도면6



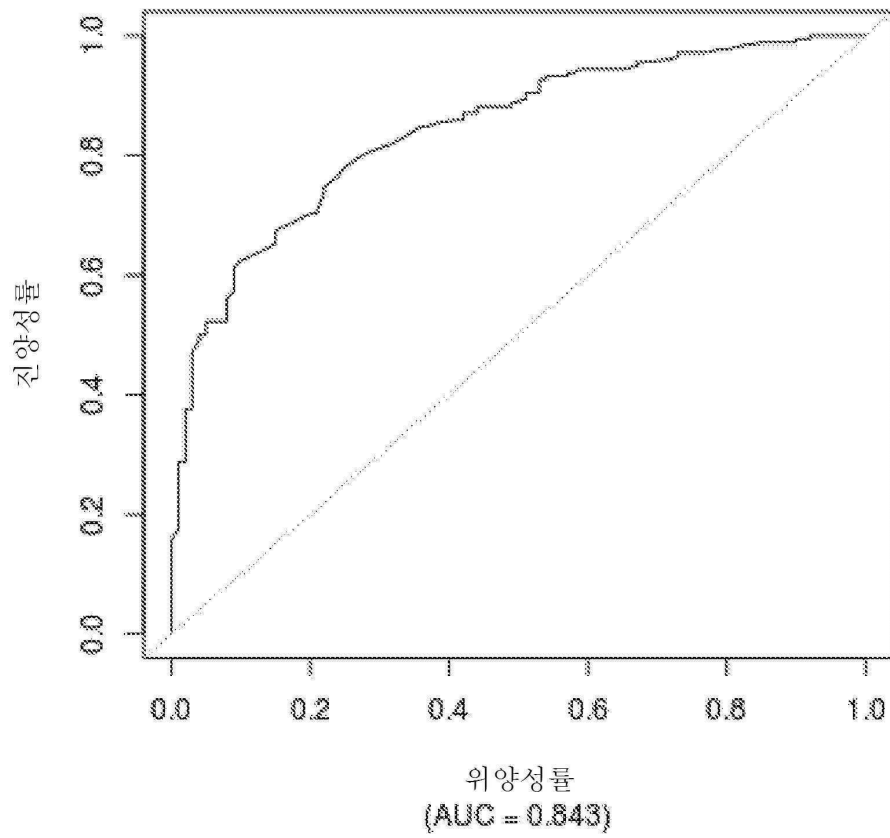
도면7



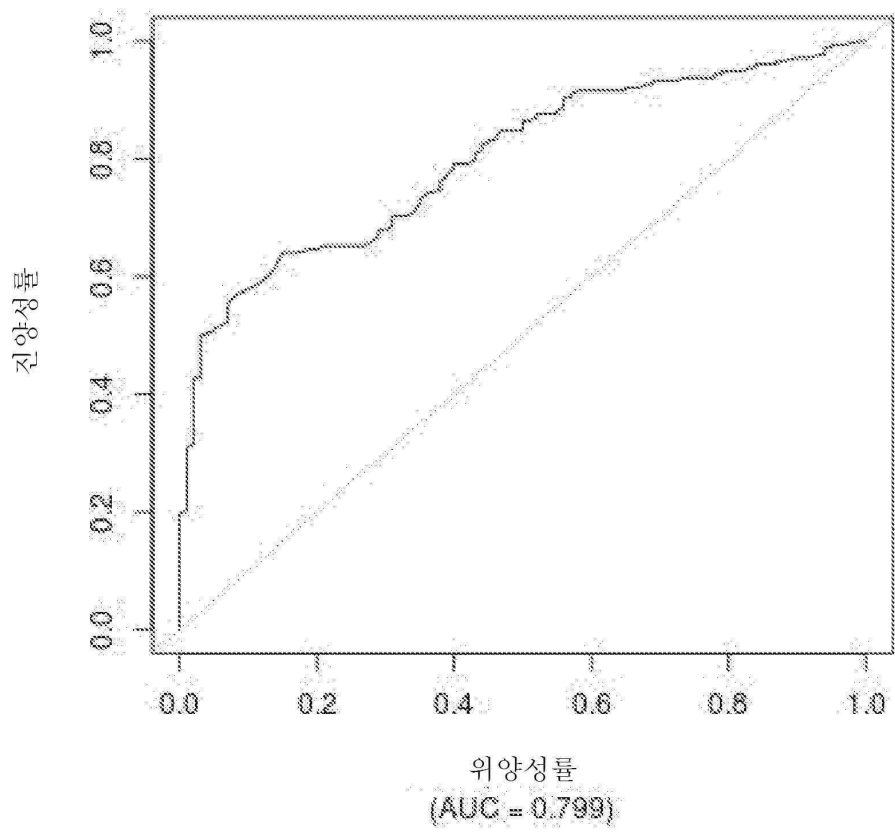
도면8



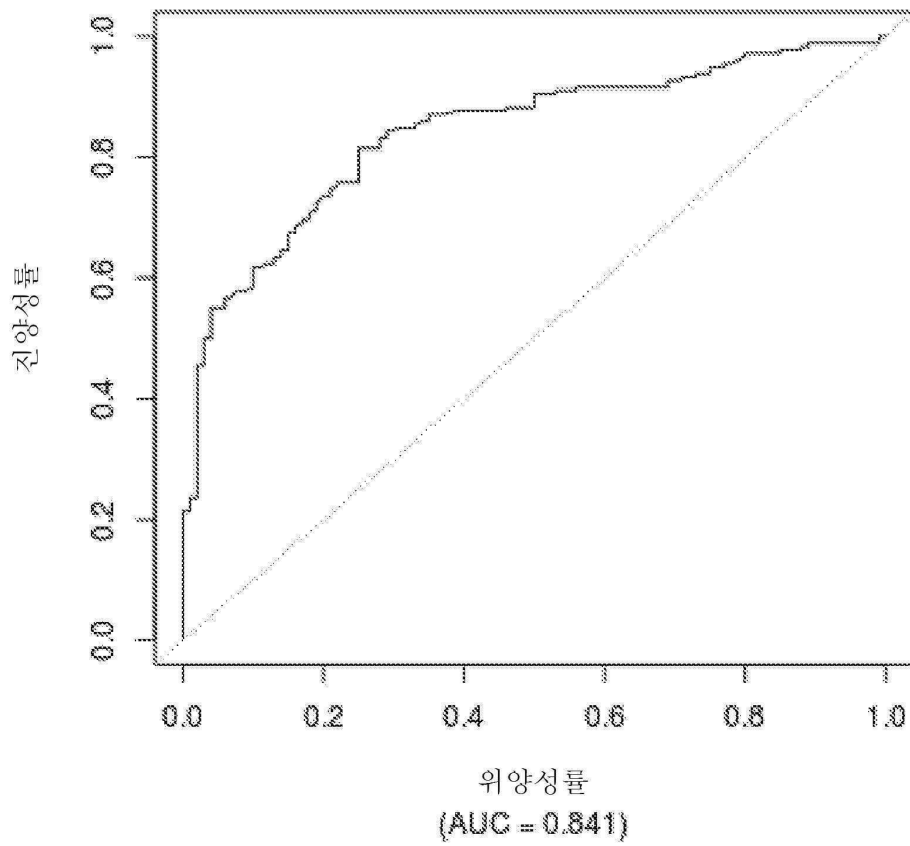
도면9



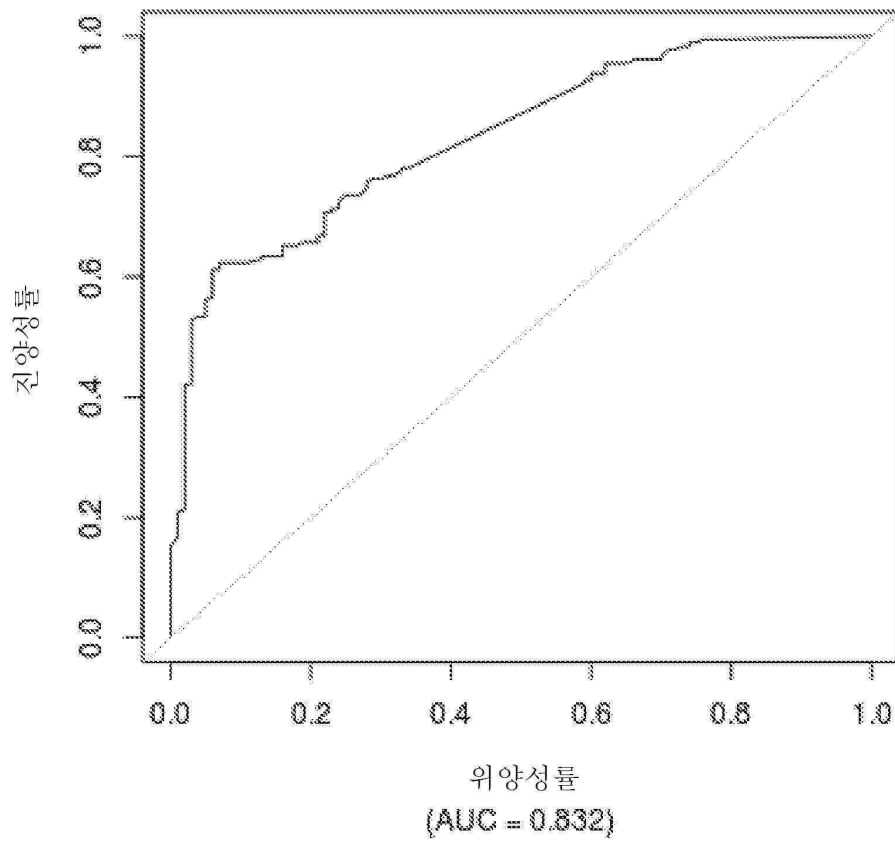
도면10



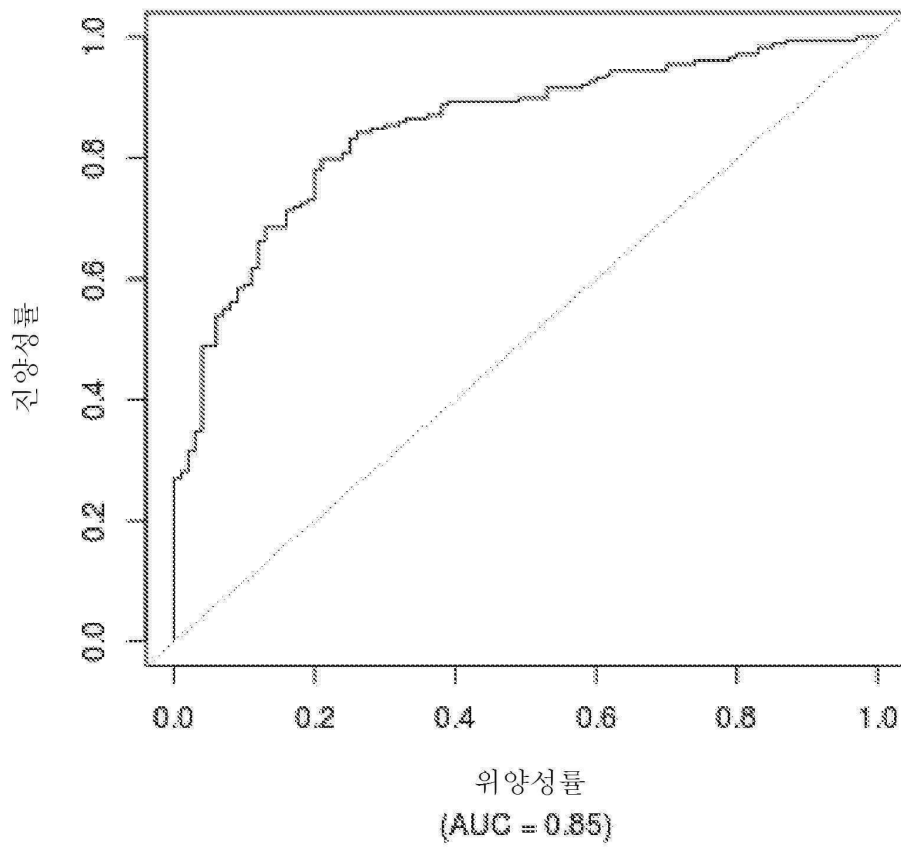
도면11



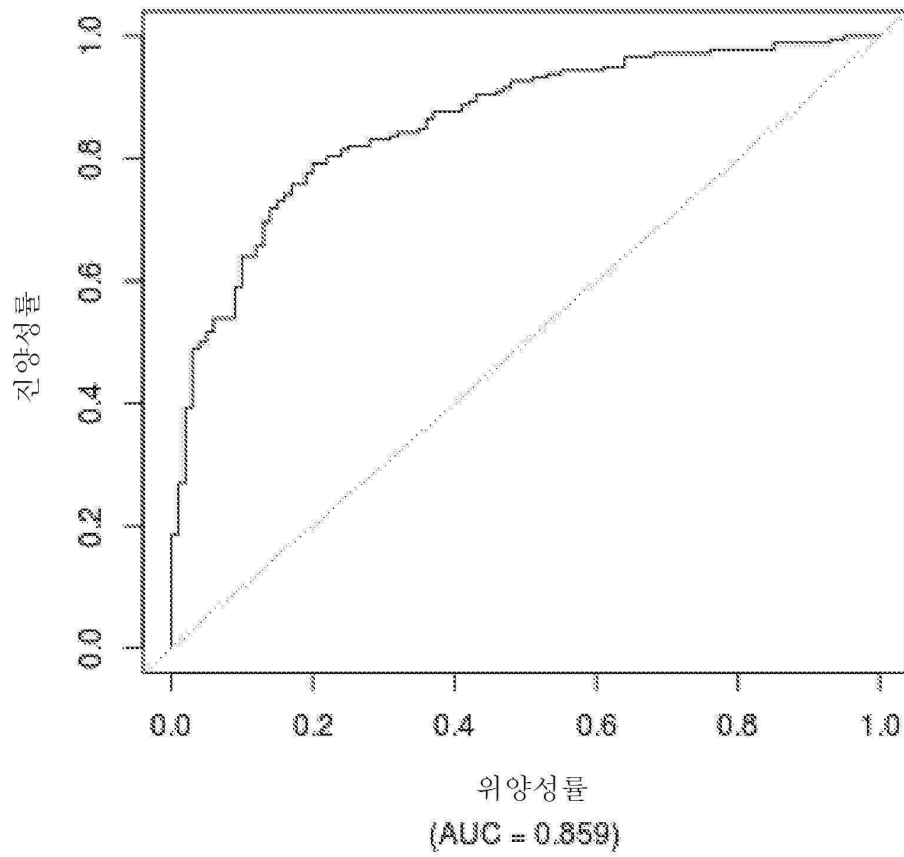
도면12



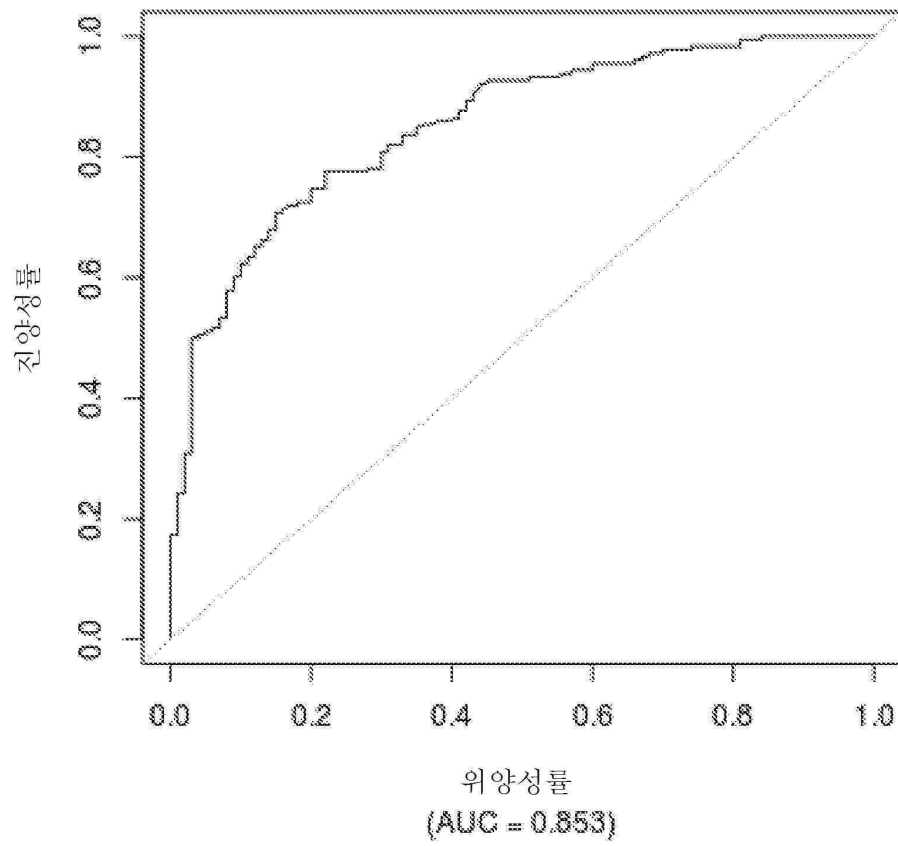
도면13



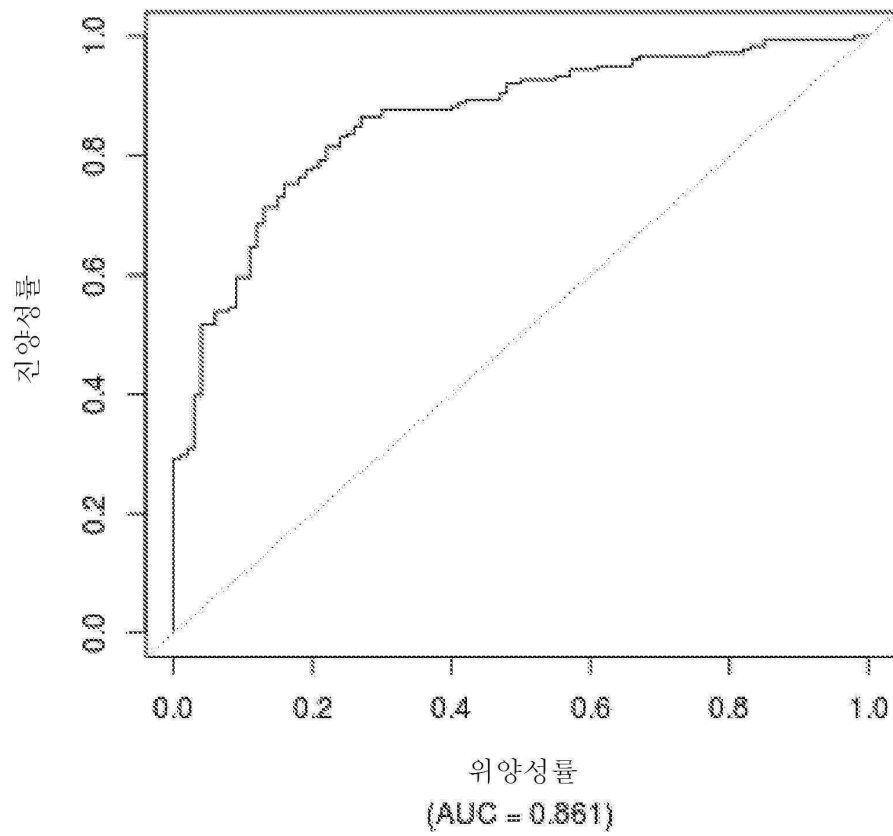
도면14



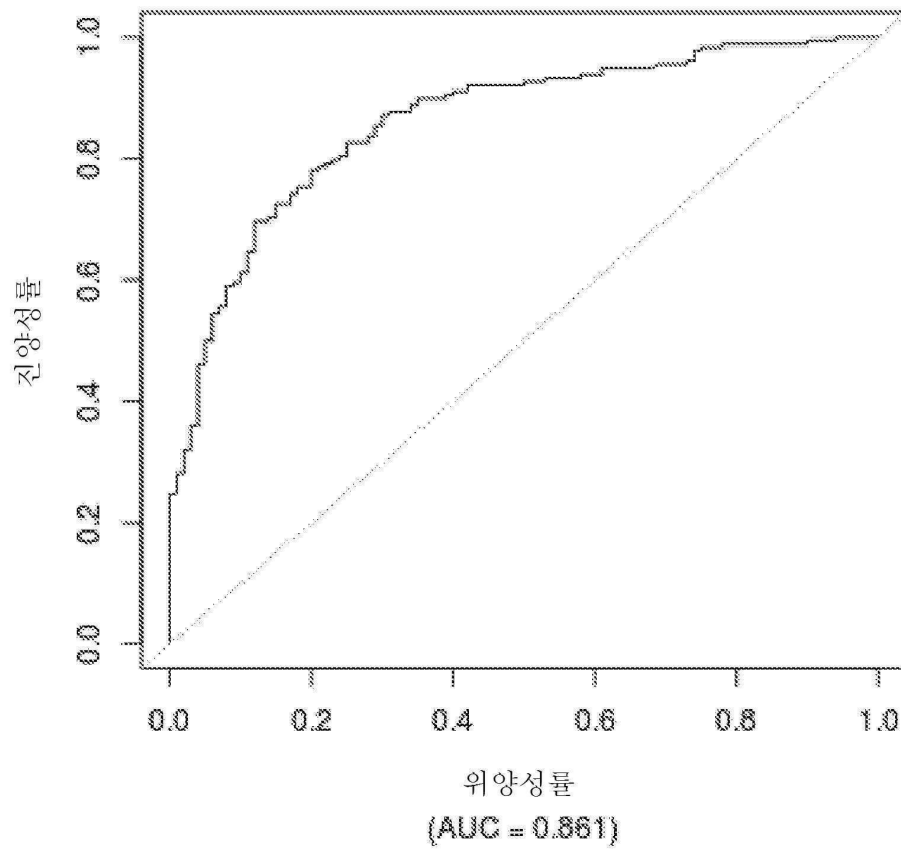
도면15



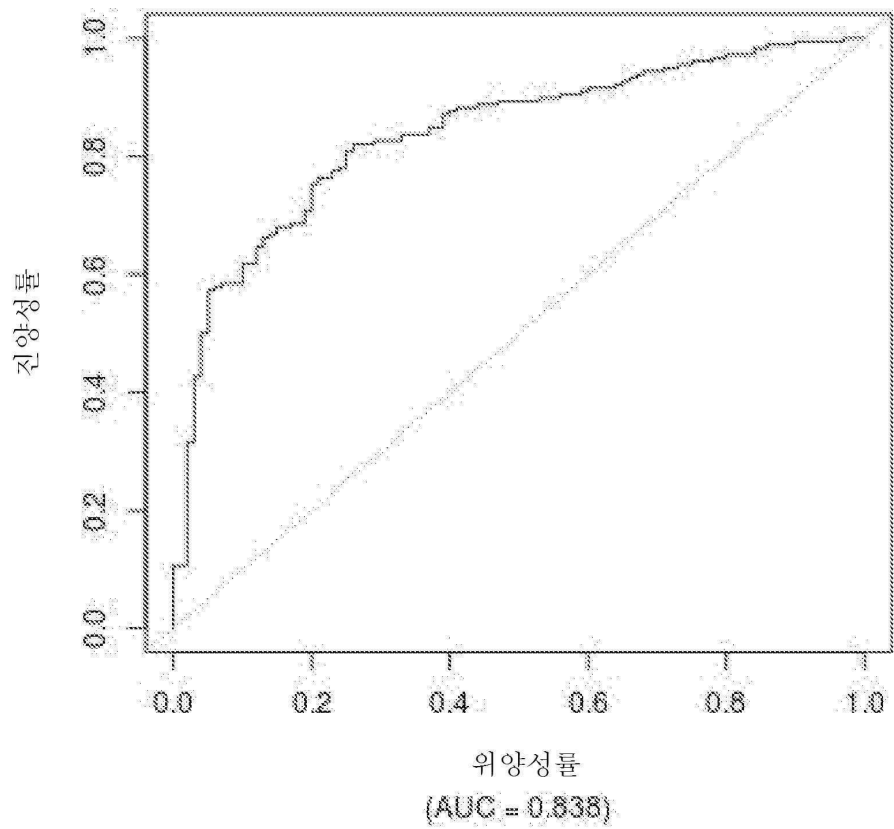
도면16



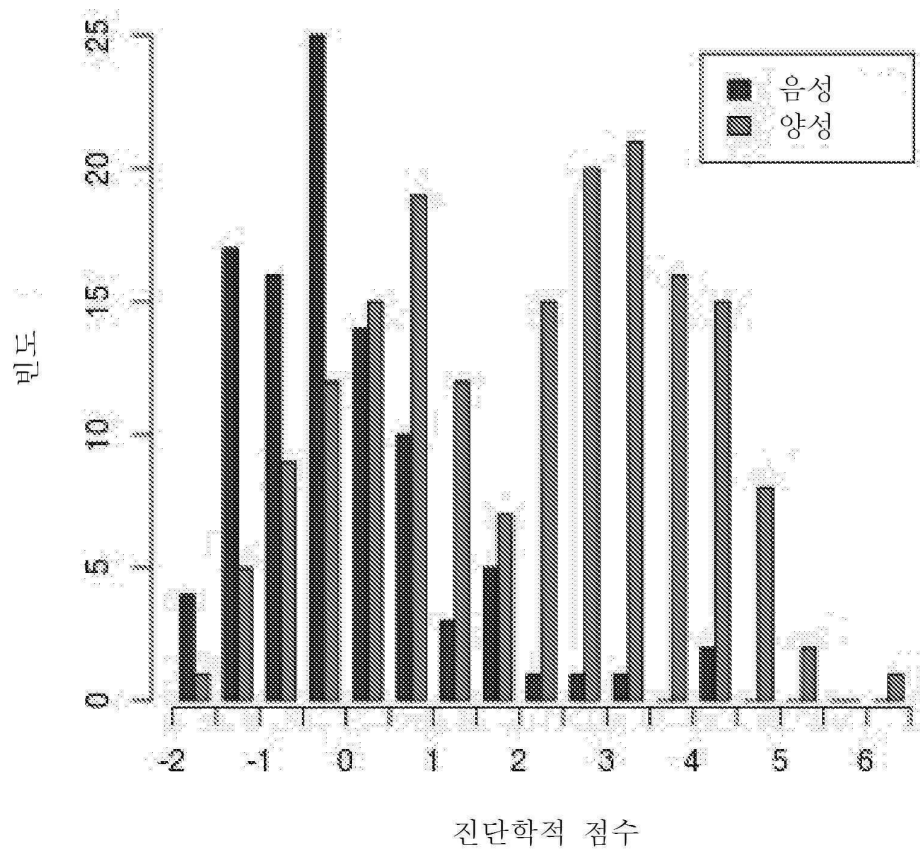
도면17



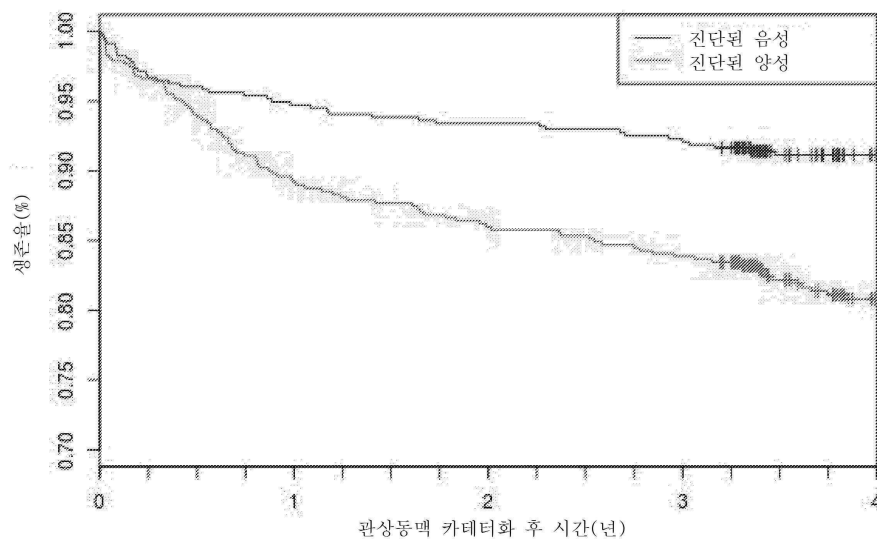
도면18



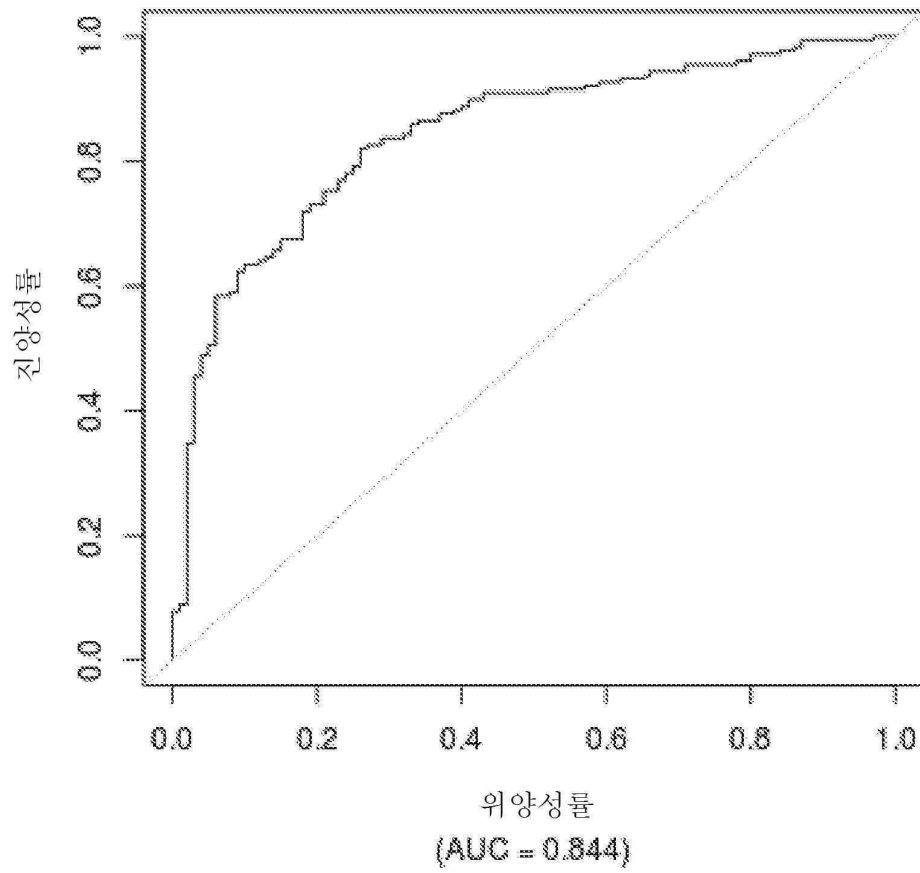
도면19



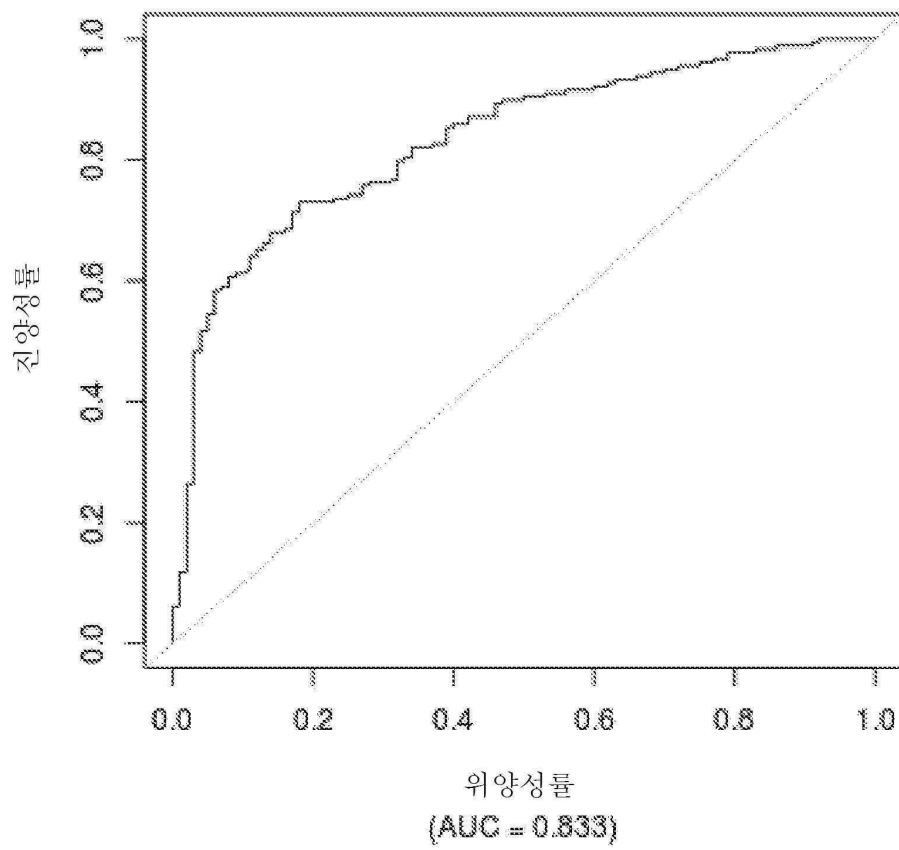
도면20



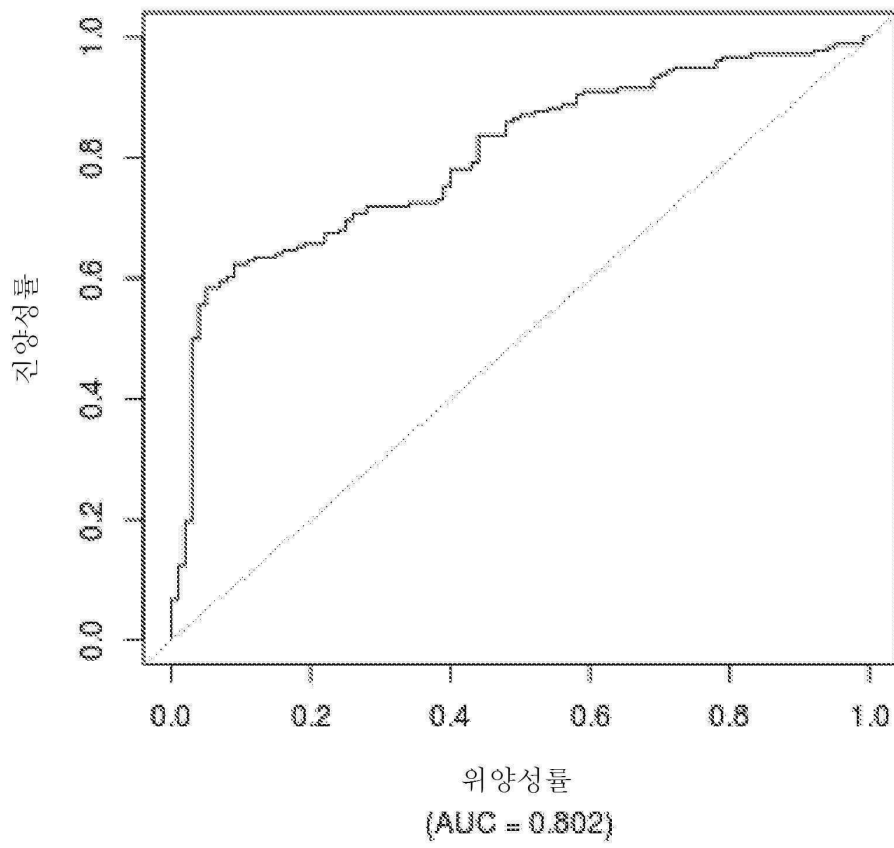
도면21



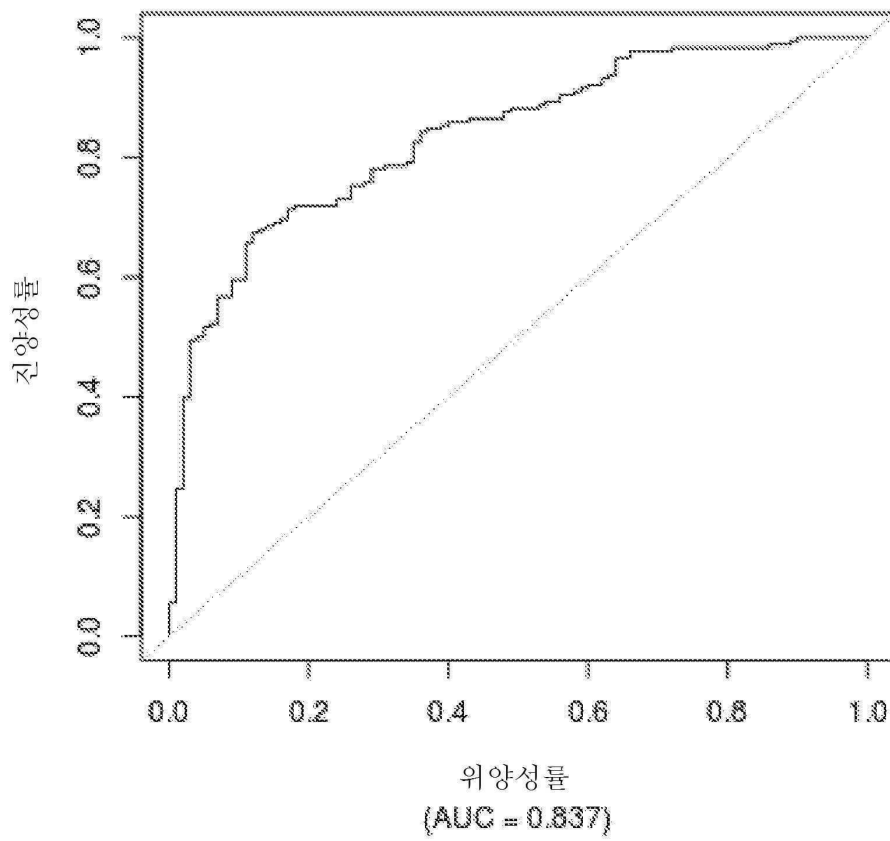
도면22



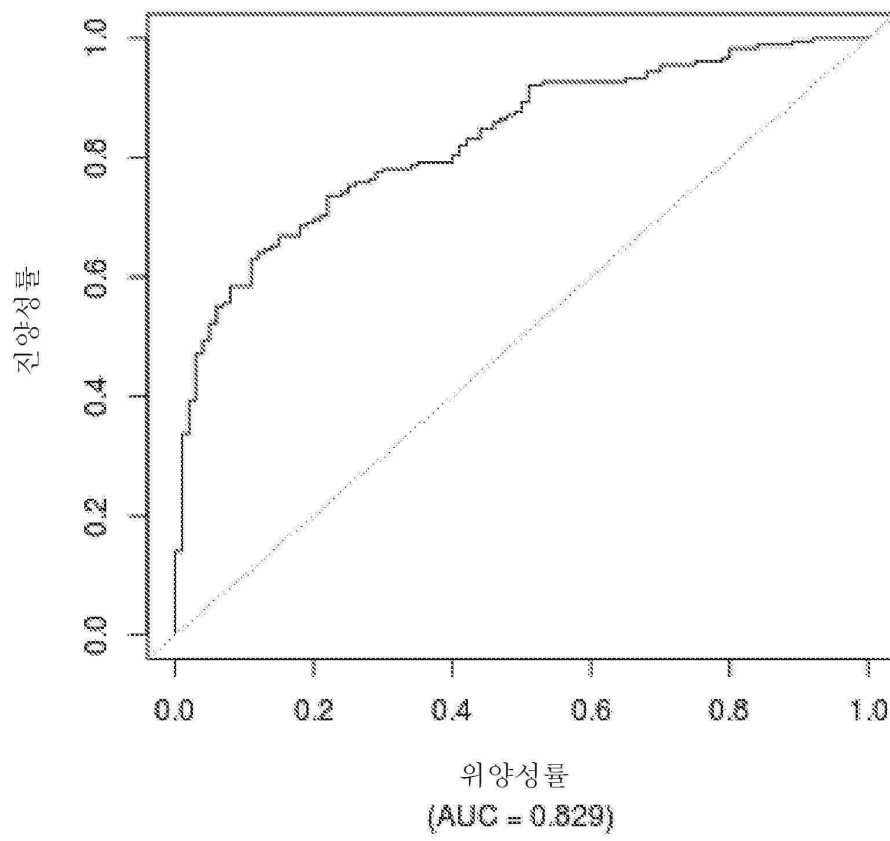
도면23



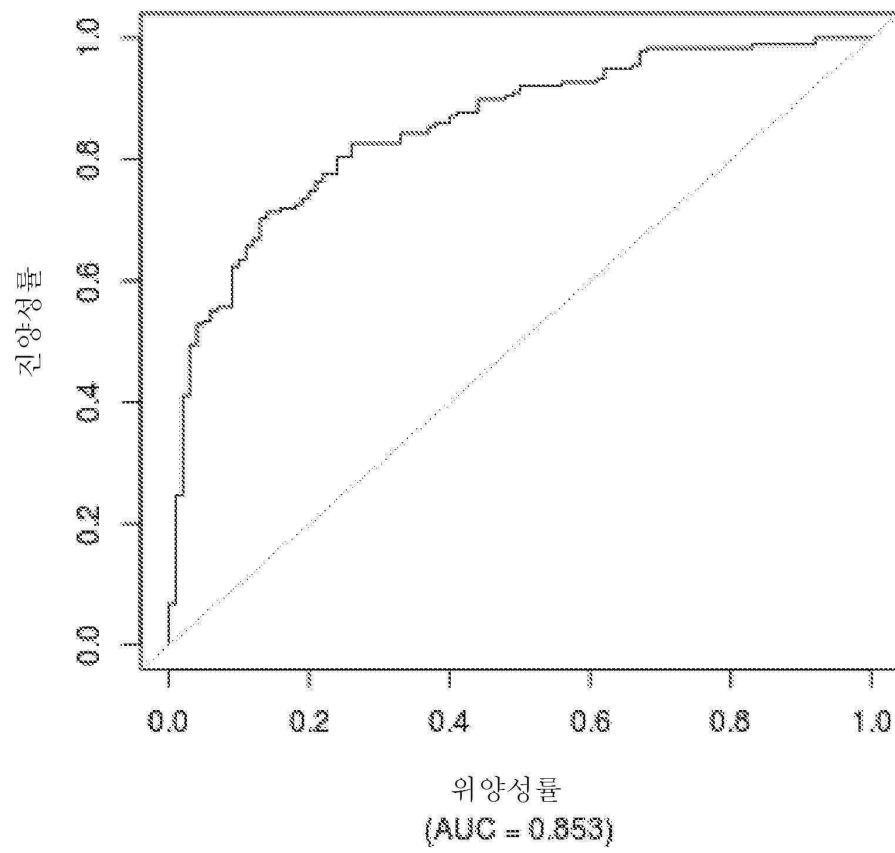
도면24



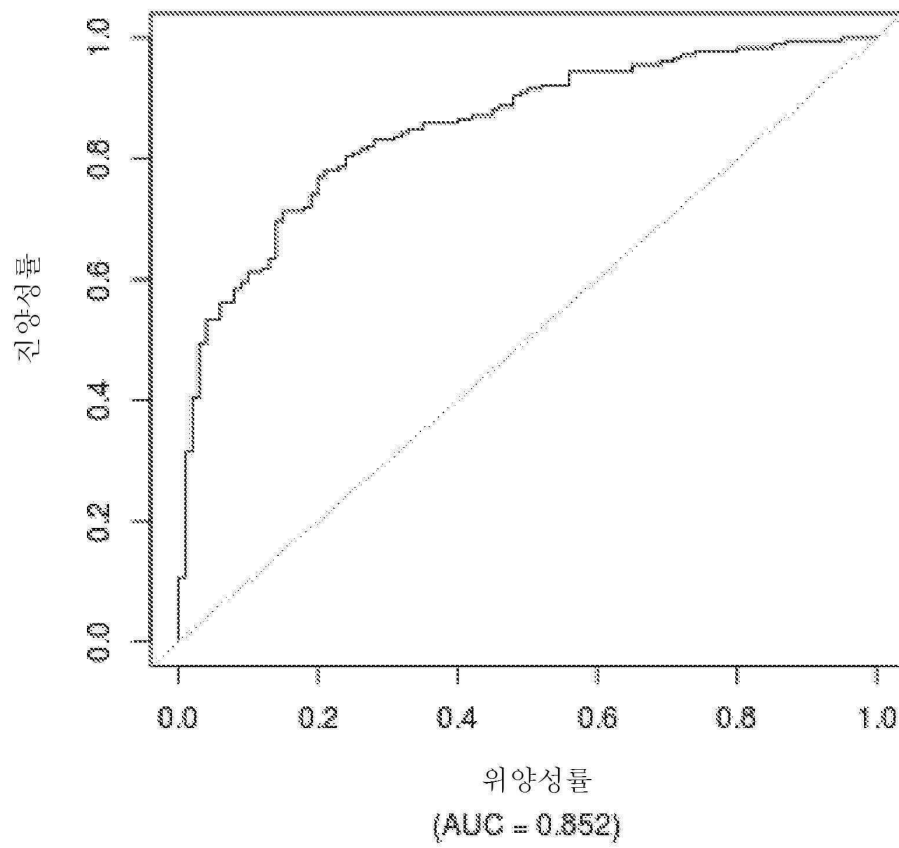
도면25



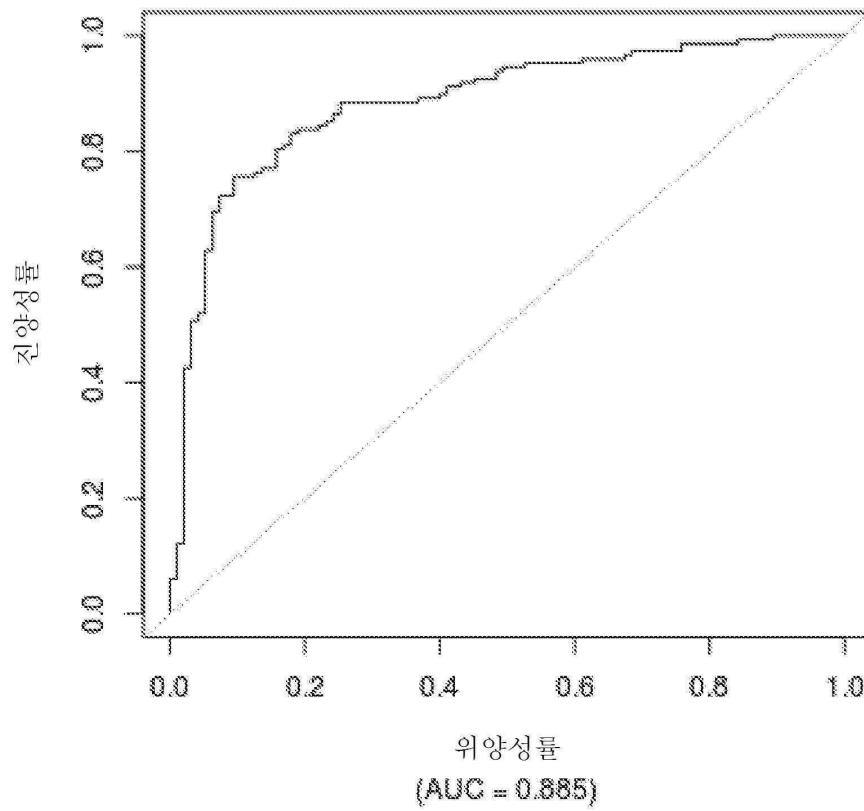
도면26



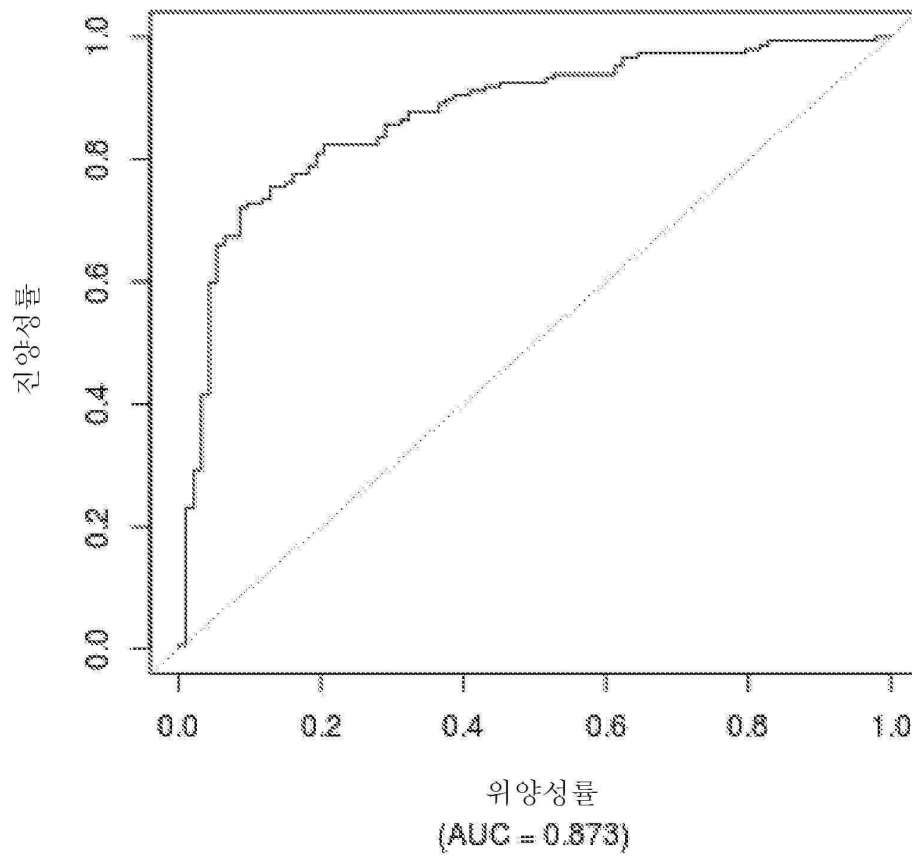
도면27



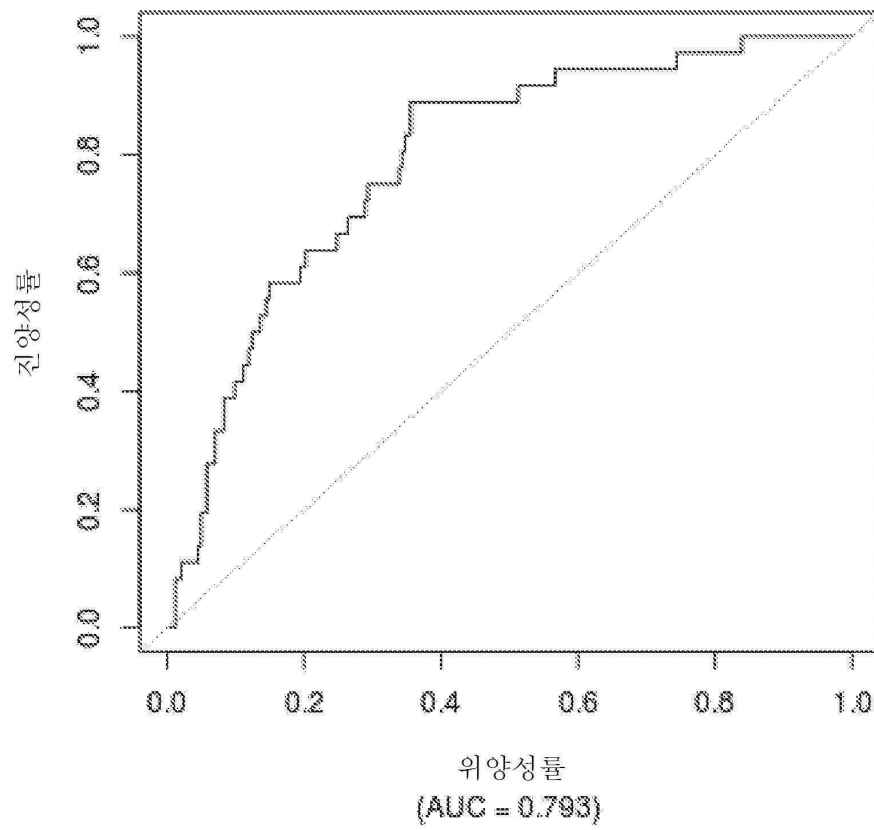
도면28



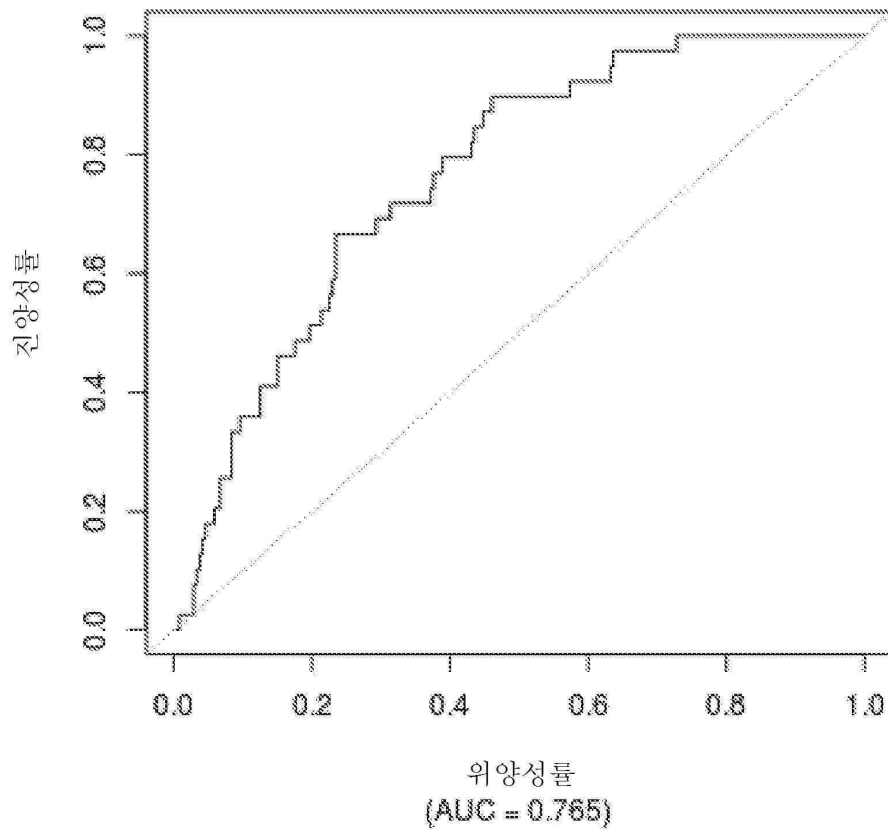
도면29



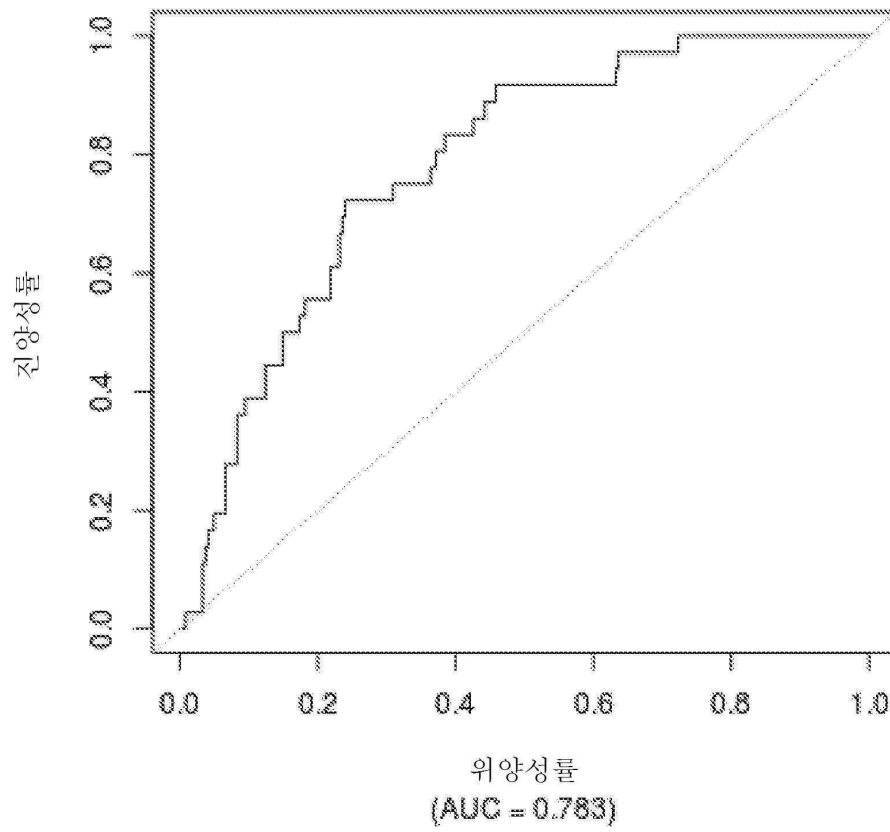
도면30



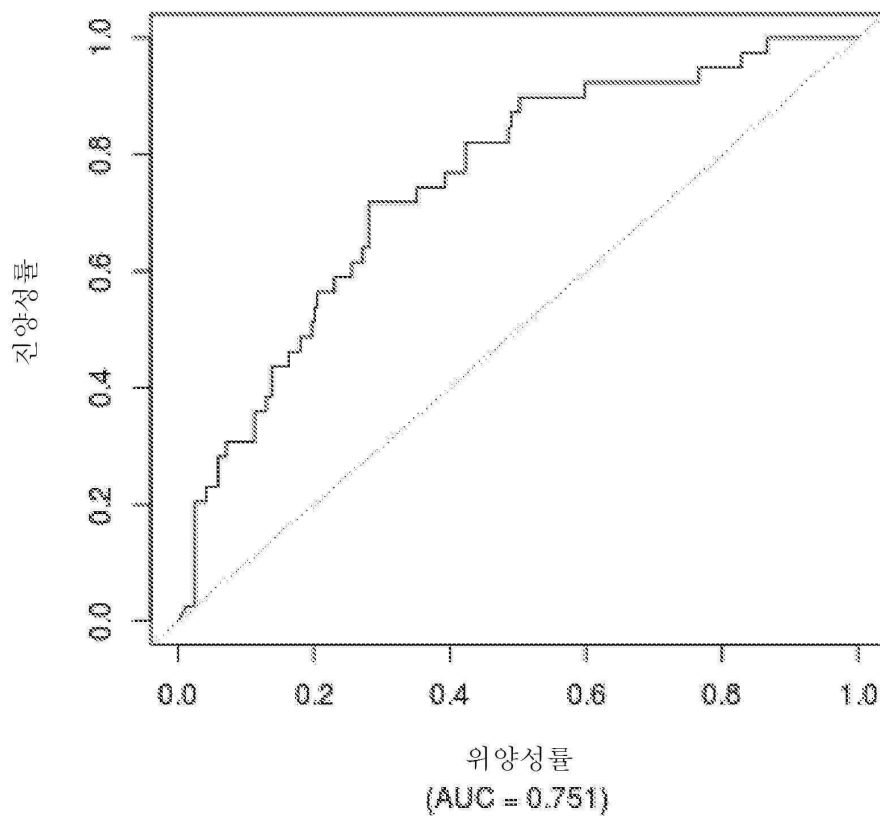
도면31



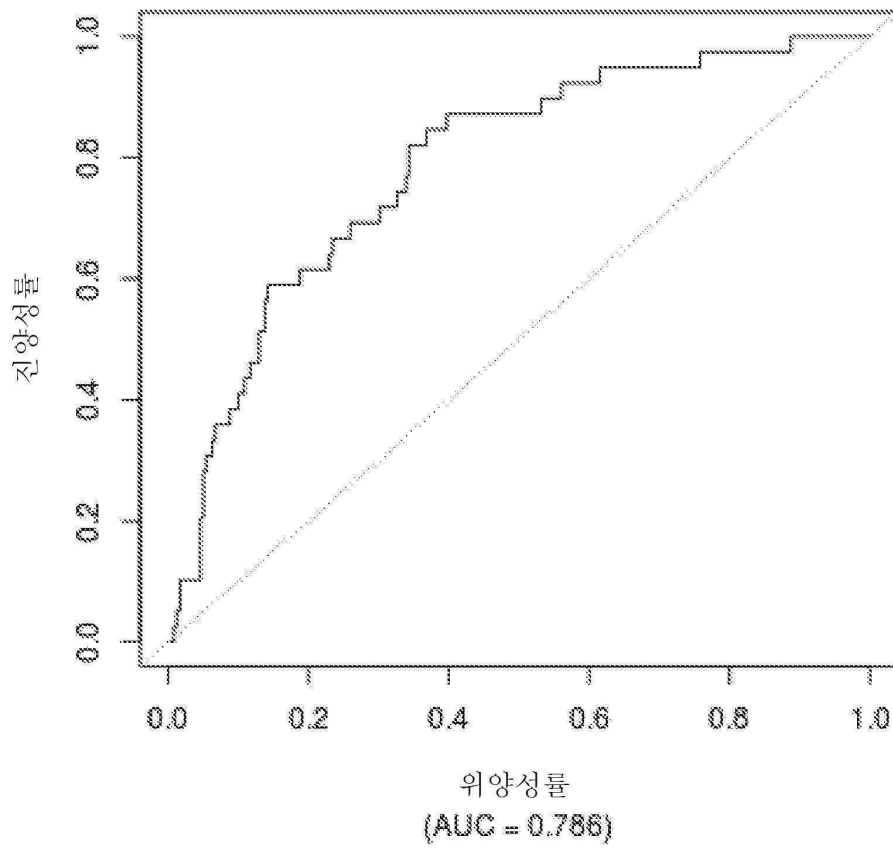
도면32



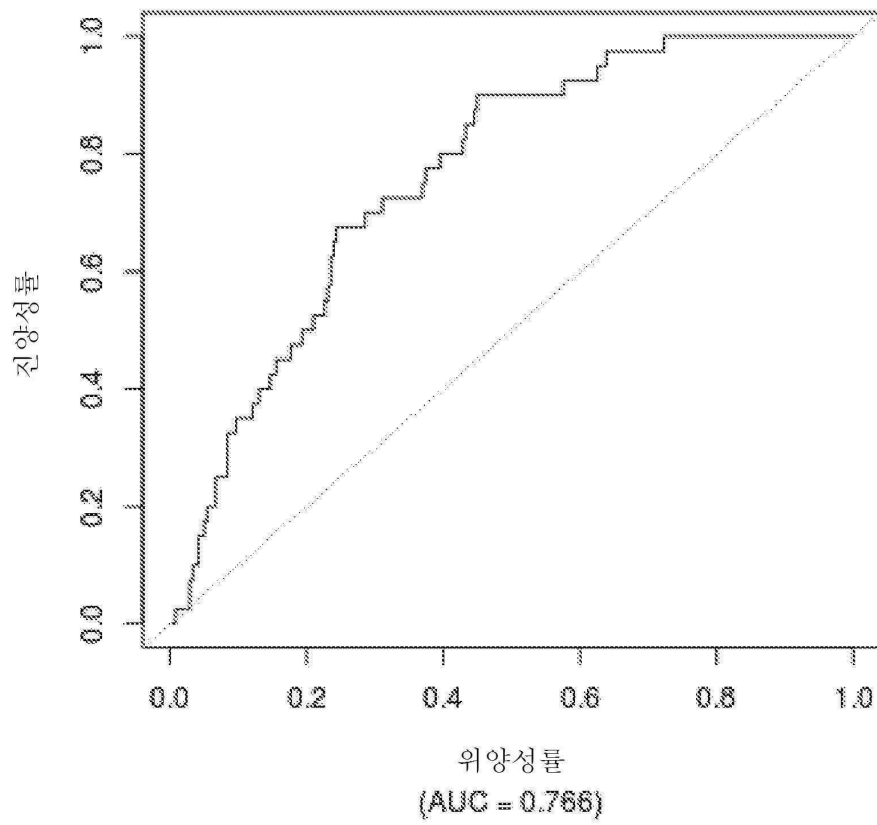
도면33



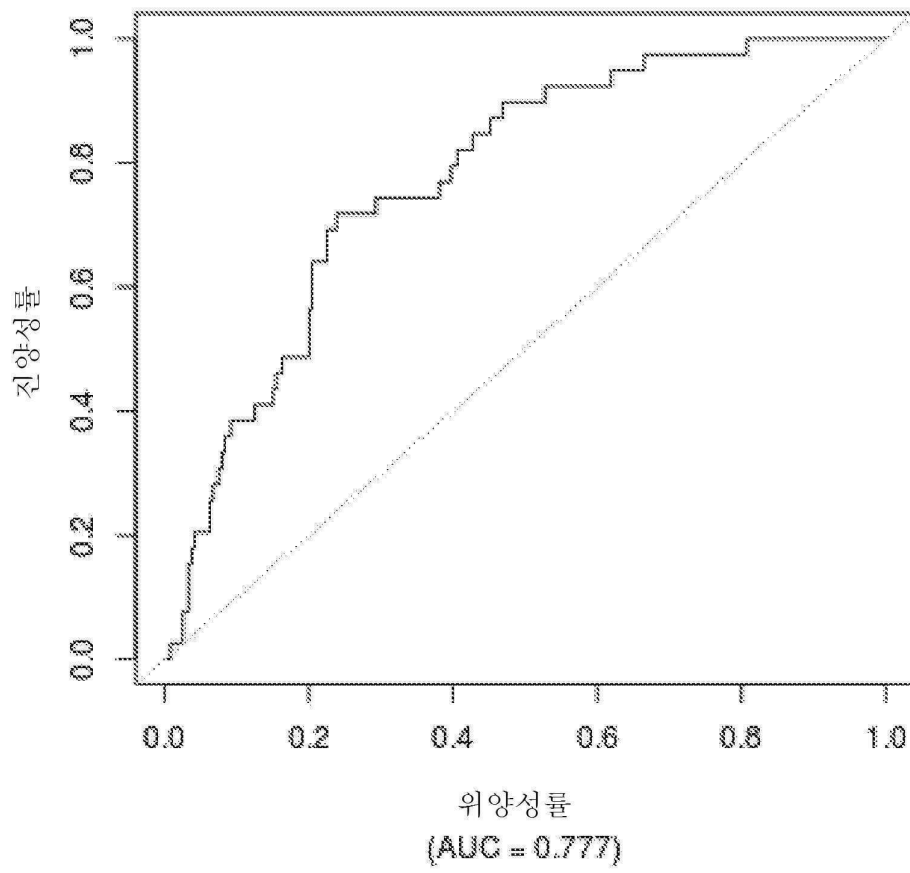
도면34



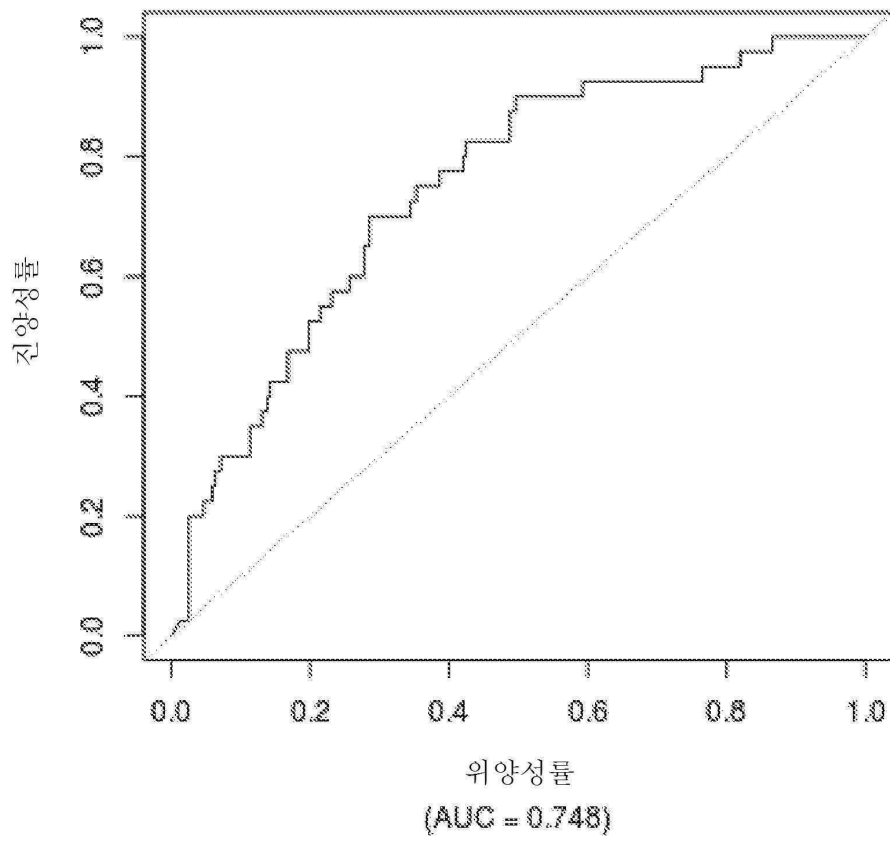
도면35



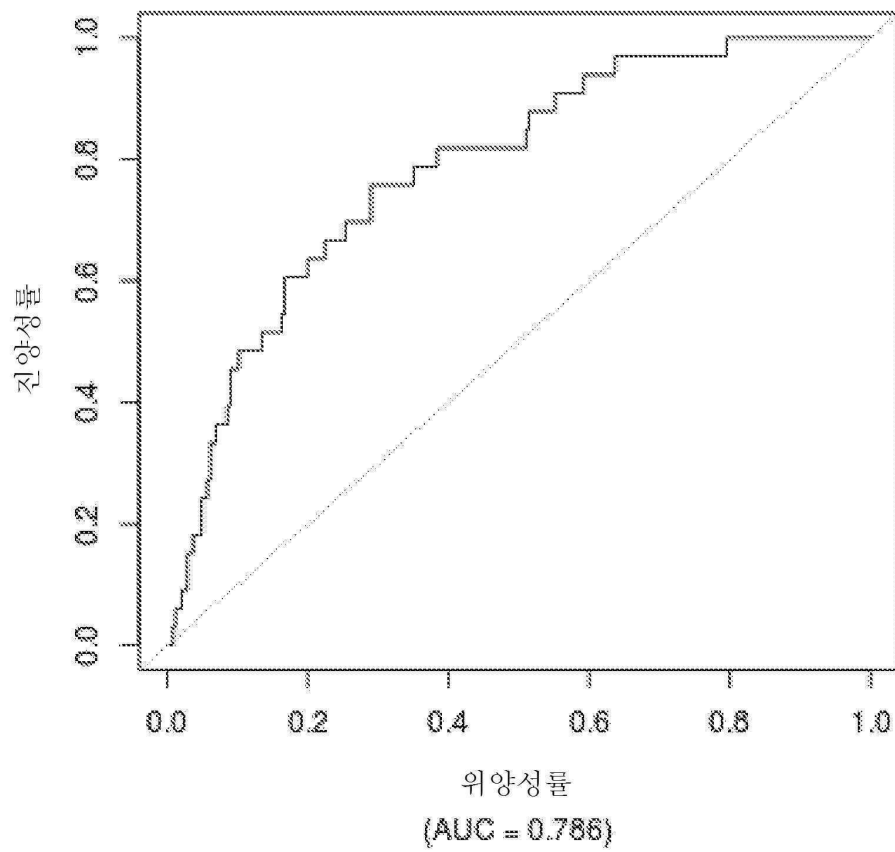
도면36



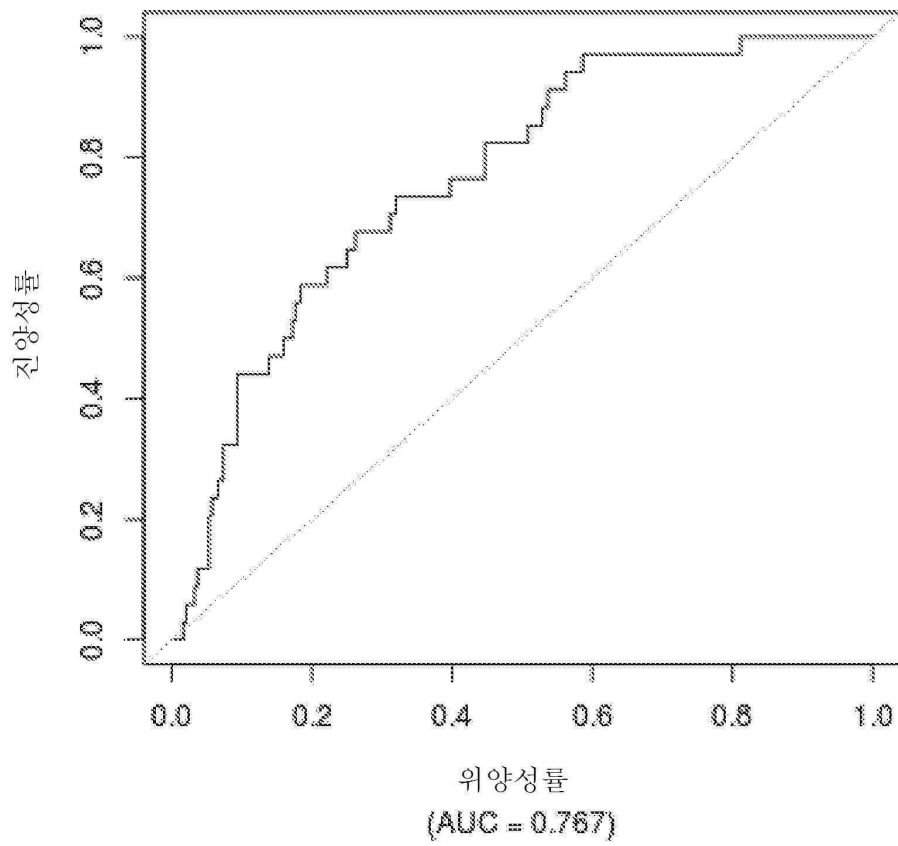
도면37



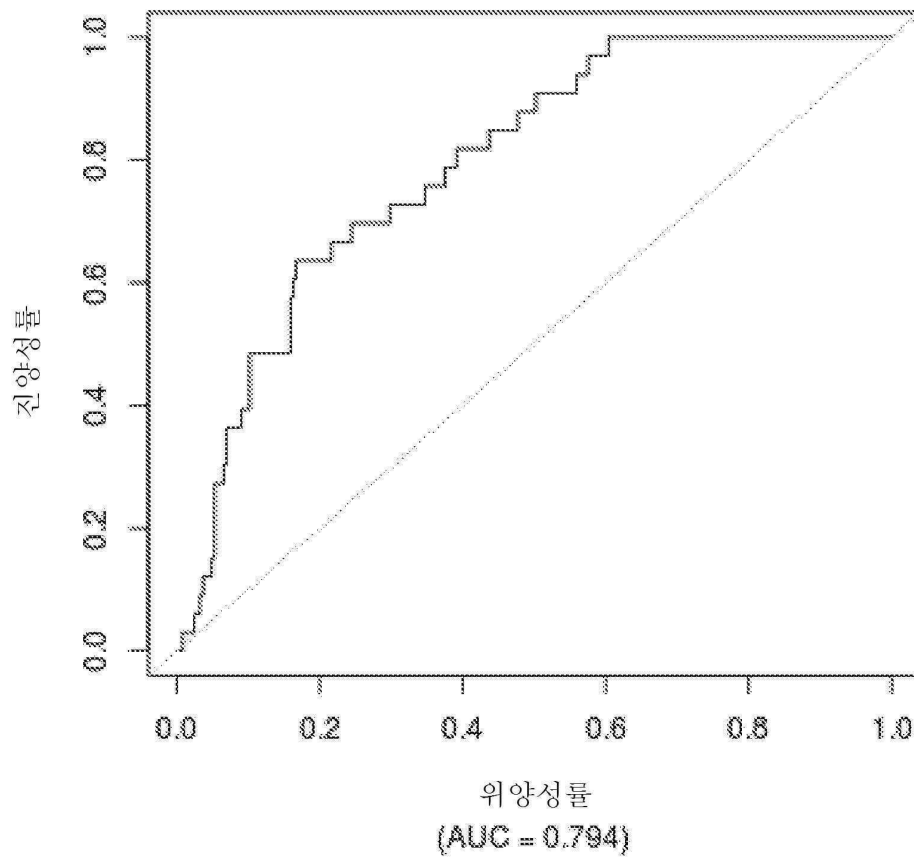
도면38



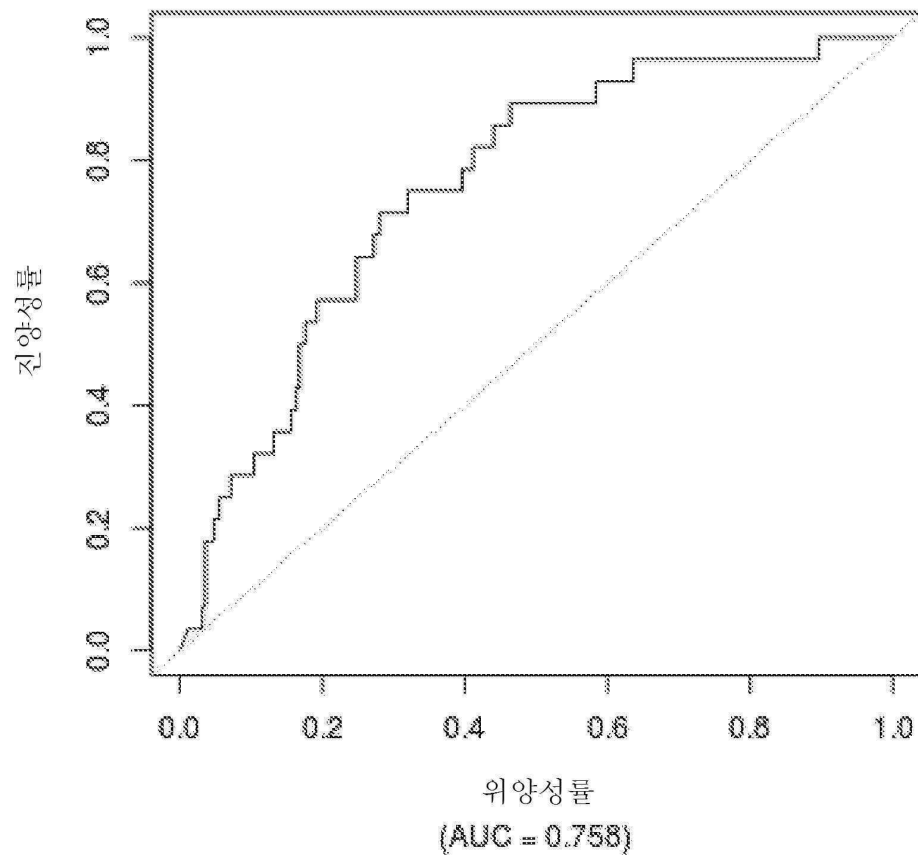
도면39



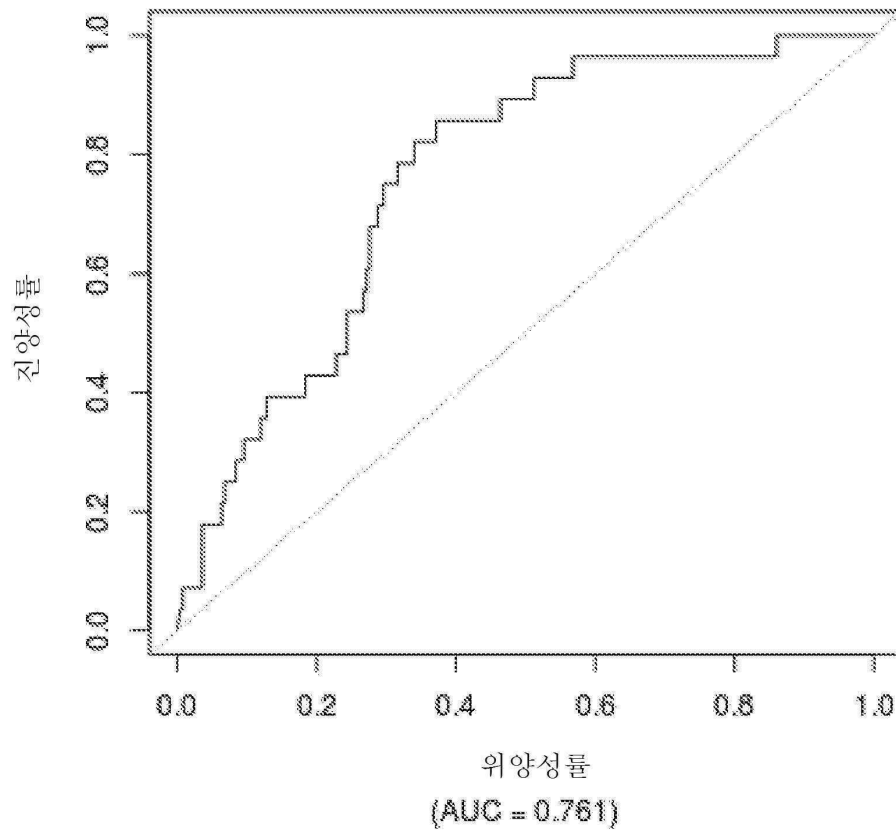
도면40



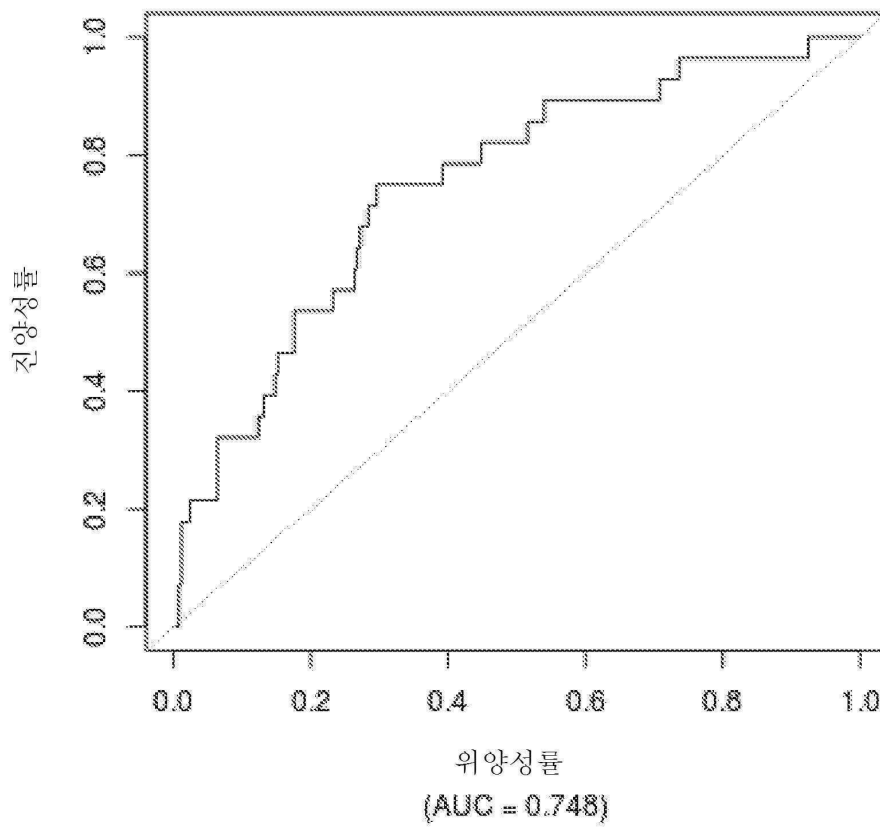
도면41



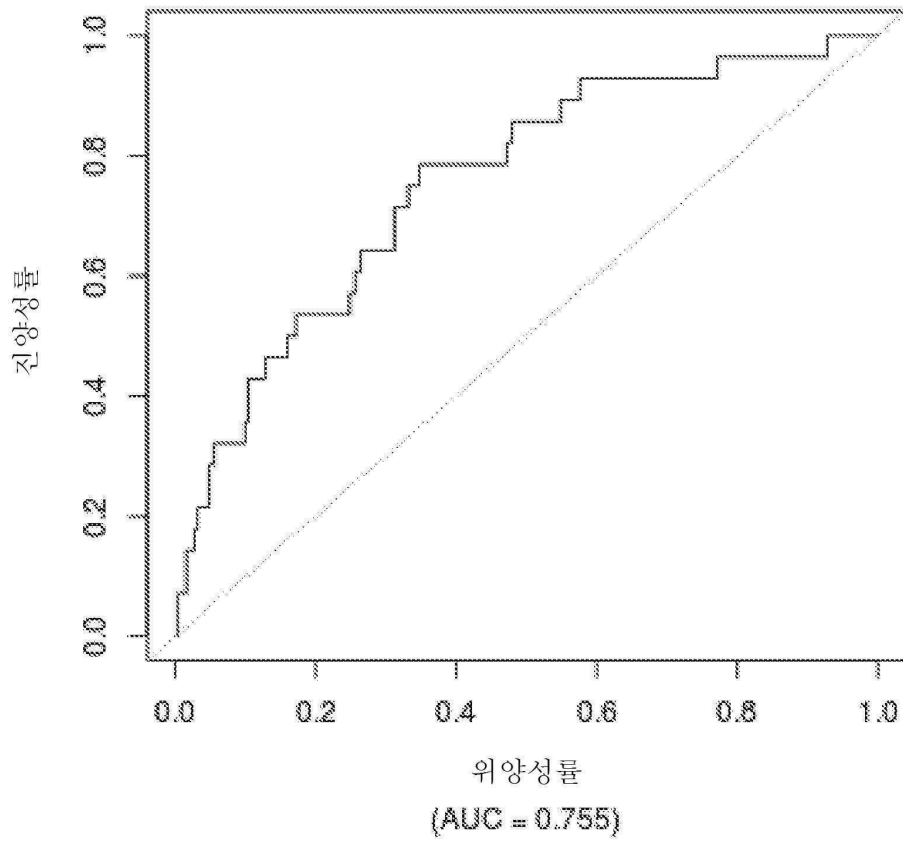
도면42



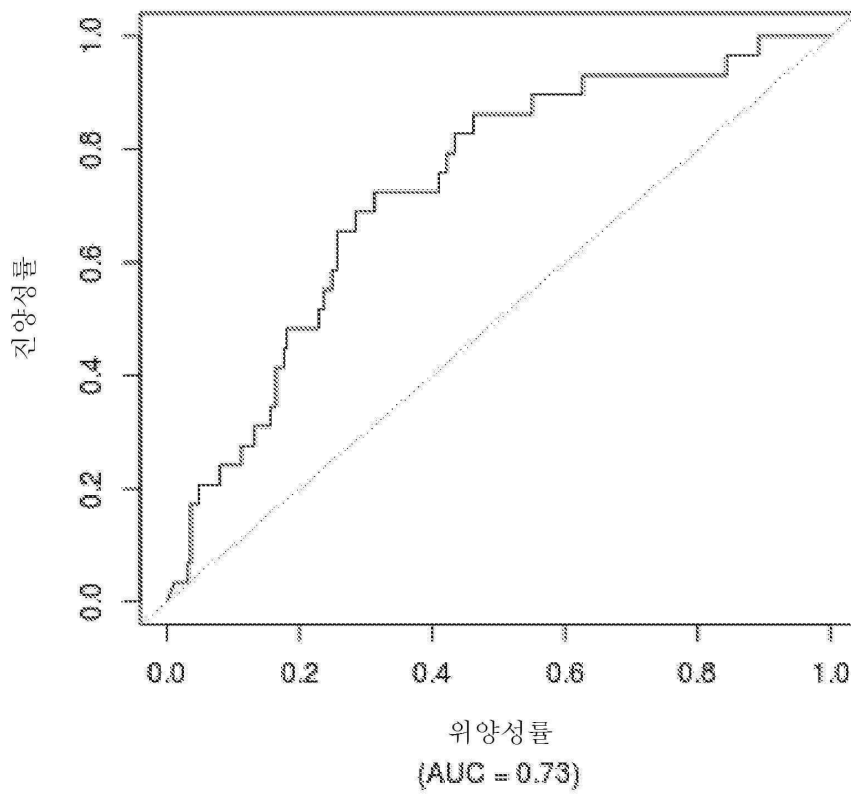
도면43



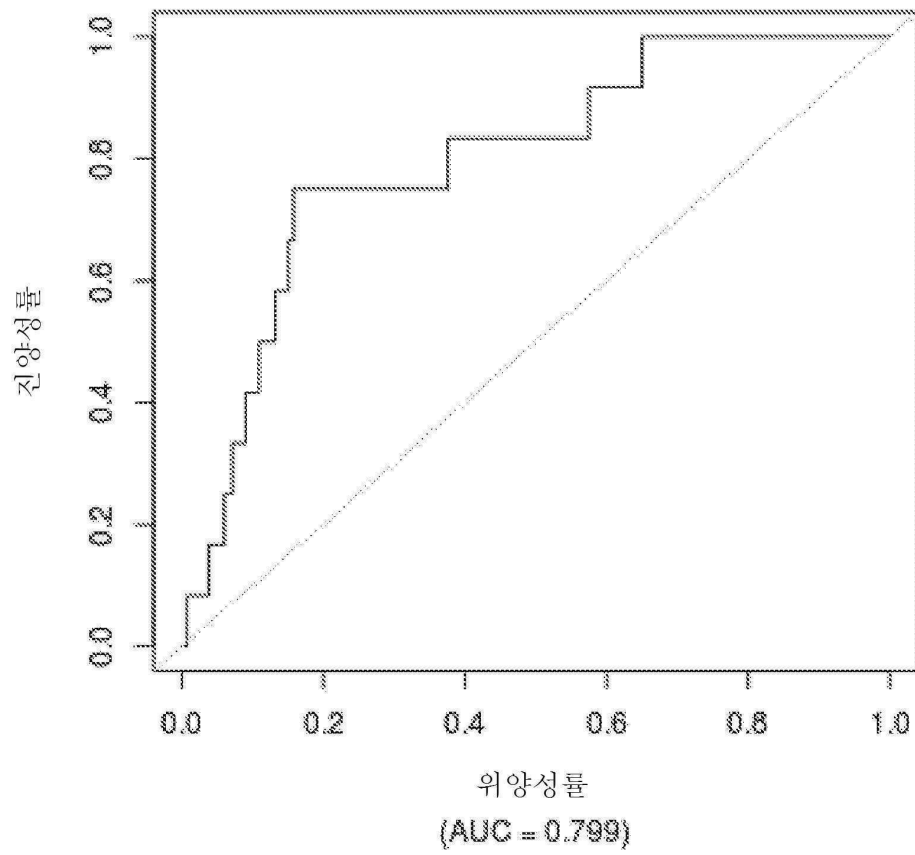
도면44



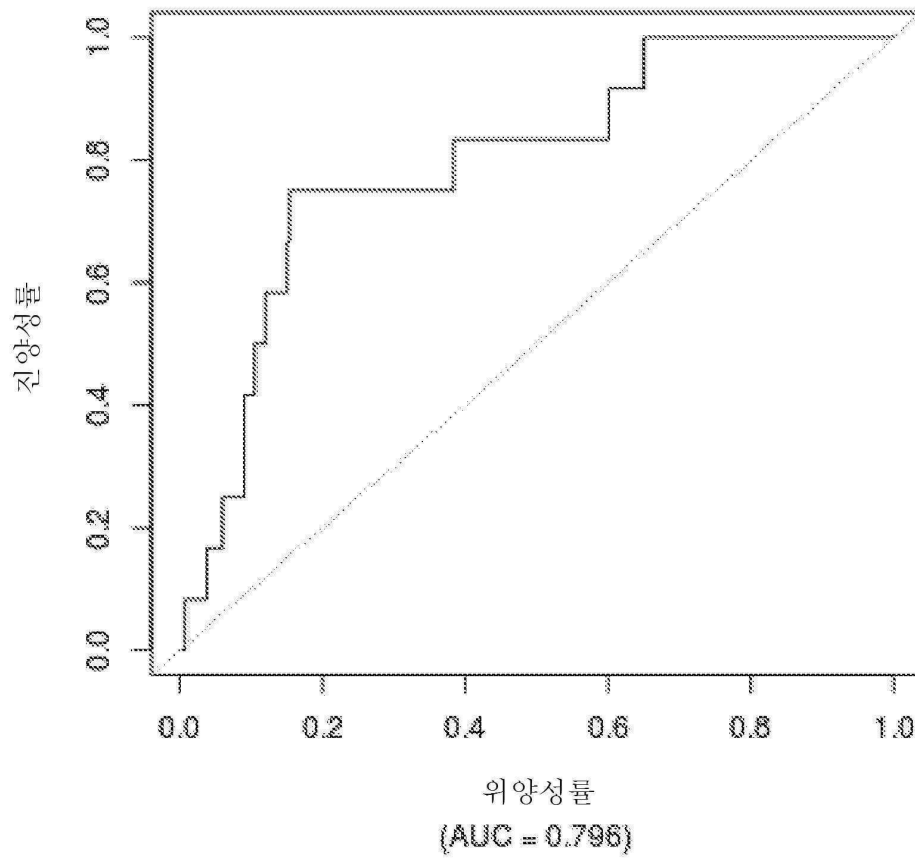
도면45



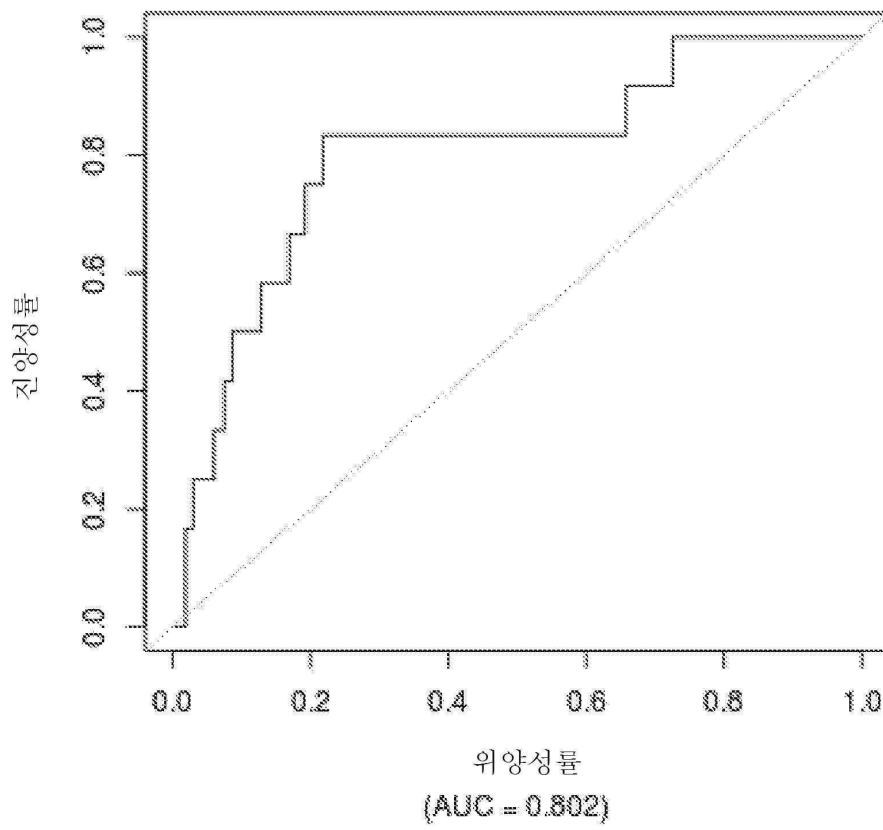
도면46



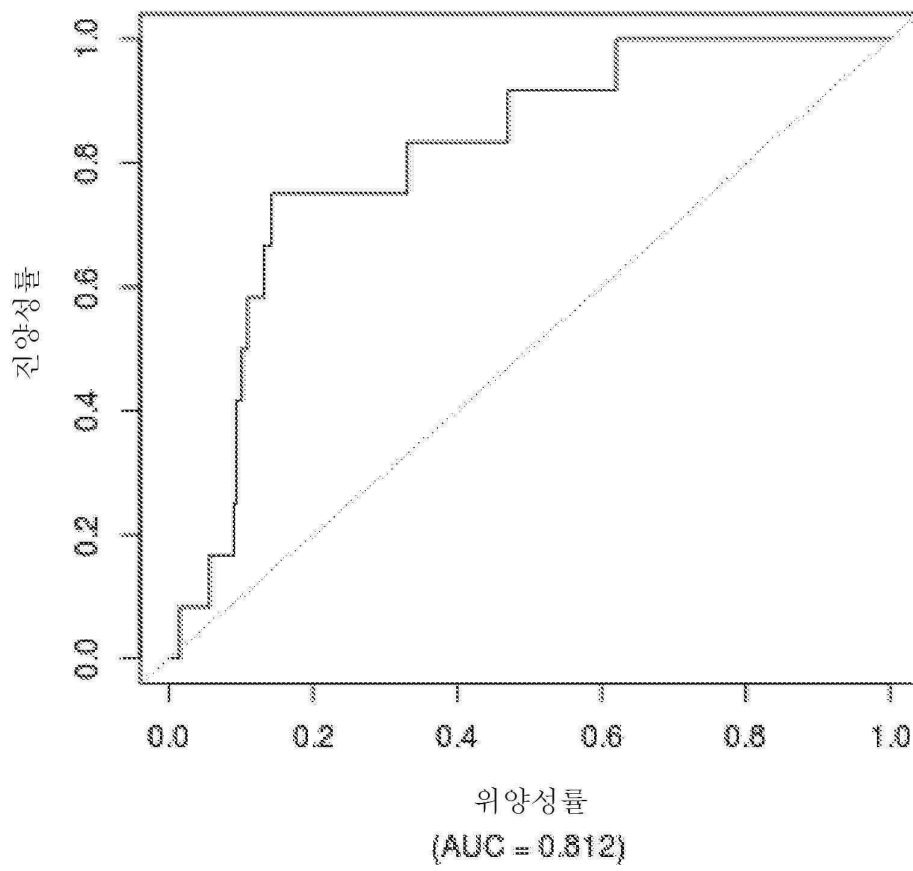
도면47



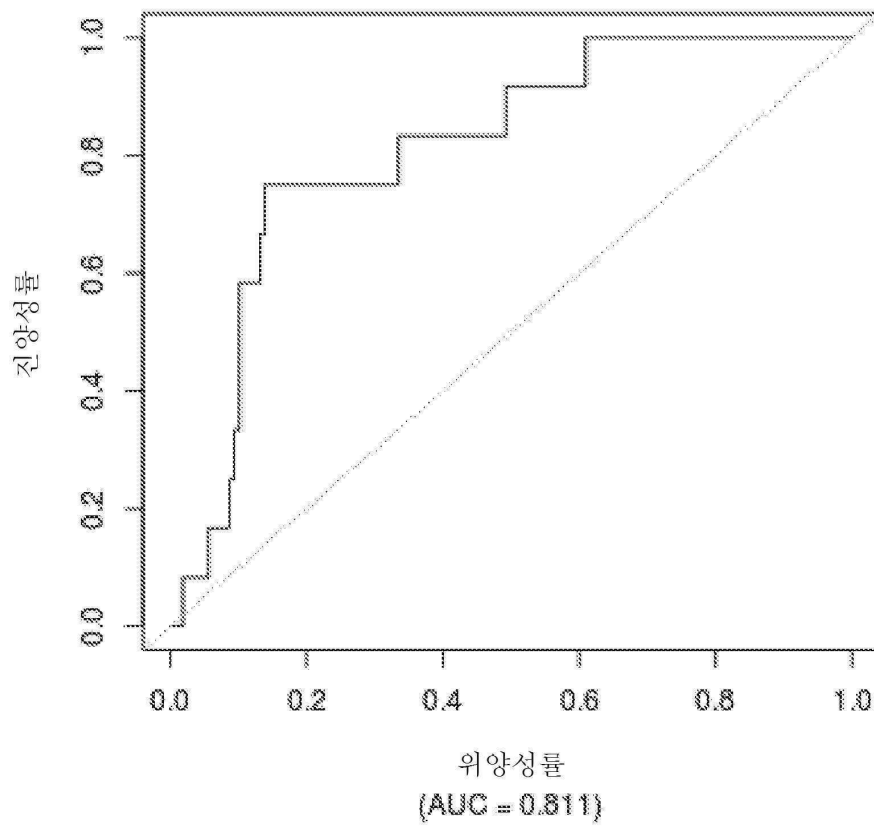
도면48



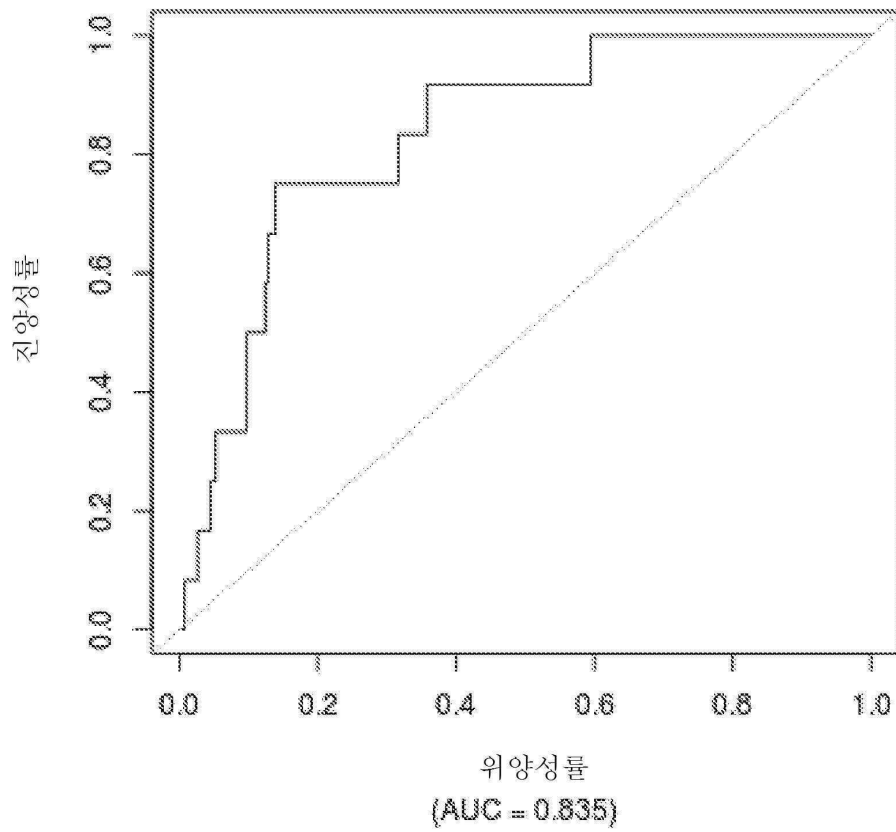
도면49



도면50



도면51



도면52

