



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년04월04일

(11) 등록번호 10-2517894

(24) 등록일자 2023년03월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G16H 50/50 (2018.01) A61B 5/00 (2021.01)

A61B 5/145 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01)

G16H 10/60 (2018.01) G16H 20/40 (2018.01)

G16H 50/20 (2018.01)

(52) CPC특허분류

G16H 50/50 (2018.01)

A61B 5/14546 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-0023767

(22) 출원일자 2021년02월23일

심사청구일자 2021년02월23일

(65) 공개번호 10-2022-0120089

(43) 공개일자 2022년08월30일

(56) 선행기술조사문헌

JP2009502849 A

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 13 항

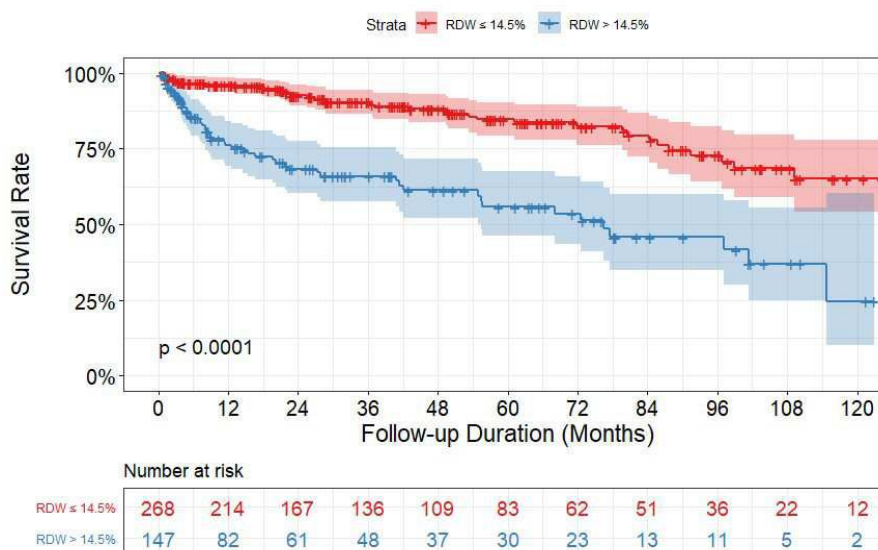
심사관 : 유창용

(54) 발명의 명칭 당뇨병에 의한 하지 절단 수술의 치료 반응성을 예측하는 방법

(57) 요약

본 발명은 당뇨병에 의한 하지 절단 수술의 시행 전, 수술의 예후를 예측하는 방법에 대한 것으로, 비용이 적게 드는 혈액 검사만으로 신속하고, 정확하게 당뇨병 환자의 하지 절단 후 사망률 또는 장기간의 입원 여부와 같은 임상학적 정확한 기초 정보를 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61B 5/4842 (2013.01)

A61B 5/7275 (2013.01)

G01N 33/49 (2019.01)

G16H 10/60 (2021.08)

G16H 20/40 (2021.08)

G16H 50/20 (2018.01)

(56) 선행기술조사문헌

JP2016035467 A

WO2021163209 A1

KR1020190013878 A

JP2020143156 A

공지예외적용 : 있음

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 목적하는 개체로부터 얻어진 생물학적 시료로부터 평균 혈구 용적(mean corpuscular volume; MCV)의 인자에 대한 측정값이 입력되는 입력부; 및

(b) 상기 입력부에서 획득된 평균 혈구 용적 측정값으로부터 적혈구 크기 분포 폭(RBC distribution width; RDW)을 계산하는 연산부;를 포함하는, 하지 절단 수술의 치료 반응성을 예측하기 위한 정보를 제공하는 장치.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 장치는 연산부에서 예측된 절단 수술의 예후를 출력하는 출력부를 추가로 더 포함하는, 장치.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 목적하는 개체는 당뇨병 질환을 가진 개체인, 장치.

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 당뇨병 질환은 당뇨병, 당뇨병성 족부 질환, 당뇨병성 산성증, 당뇨병성 황색종, 당뇨병성 근육 위축, 당뇨병성 케토시스, 당뇨병성 혼수, 당뇨병성 위장 장애, 당뇨병성 괴저, 당뇨병성 궤양, 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 설사증, 당뇨병성 미세혈관병증, 당뇨병성 자궁 체 경화증, 당뇨병성 심근 경색증, 당뇨병성 신경병, 당뇨병성 신부전, 당뇨병성 물집, 당뇨병성 백내장, 당뇨병성 피부 질환, 당뇨병성 경화부종, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 리포이드류 괴사증, 당뇨병성 혈액 순환장애 및 당뇨병 케톤산 혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인, 장치.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 하지 절단 수술(lower extremity amputation; LEA)은 족부 절단(partial foot amputation), 족관절 이단(ankle disarticulation), 하퇴 절단(transtibial amputation), 슬관절 이단(knee disarticulation), 대퇴 절단(transfemoral amputation), 고관절 이단(hip disarticulation), 골반 절단(transpelvic amputation) 및 하반신 절단(translumbal amputation, hemicorporectomy)으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인, 장치.

청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 족부 절단은 족지 절단(toe amputation), 중족골 절단(transmetatarsal amputation), Lisfranc 절단(Lisfranc's amputation), Chopart 절단(Chopart's amputation), Pirogoff 절단(Pirogoff's amputation) 및 Boyd 절단(Boyd's amputation)으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인, 장치.

청구항 7

(a) 목적하는 개체로부터 얻어진 생물학적 시료로부터 혈구분석 기기를 이용하여 평균 혈구 용적(mean corpuscular volume; MCV)을 측정하는 단계; 및

(b) 측정된 평균 혈구 용적 값으로부터 상기 기기에 의해 적혈구 크기 분포 폭(RBC distribution width; RDW)이

계산되는 단계;를 포함하는, 하지 절단 수술의 치료 반응성을 예측하기 위한 정보 제공 방법.

청구항 8

제 7항에 있어서,

(c) 계산된 적혈구 크기 분포 폭의 값이 14.5 % 이하인 경우 절단 수술 후 5년 생존율이 83% 이상이고, 입원 기간이 1개월 미만일 것으로 예측하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 9

제 7항에 있어서,

(c) 계산된 적혈구 크기 분포 폭의 값이 14.5 % 초과인 경우 절단 수술 후 5년 생존율이 56% 미만이고, 입원 기간이 1개월 이상일 것으로 예측하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 10

제 7항에 있어서,

상기 목적하는 개체는 당뇨병 질환을 가진 개체인, 방법.

청구항 11

제 10항에 있어서,

상기 당뇨병 질환은 당뇨병, 당뇨병성 족부 질환, 당뇨병성 산성증, 당뇨병성 황색종, 당뇨병성 근육 위축, 당뇨병성 케토시스, 당뇨병성 혼수, 당뇨병성 위장 장애, 당뇨병성 괴저, 당뇨병성 궤양, 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 설사증, 당뇨병성 미세혈관병증, 당뇨병성 자궁 체 경화증, 당뇨병성 심근 경색증, 당뇨병성 신경병, 당뇨병성 신부전, 당뇨병성 물집, 당뇨병성 백내장, 당뇨병성 피부 질환, 당뇨병성 경화부종, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 리포이드류 괴사증, 당뇨병성 혈액 순환장애 및 당뇨병 케톤산 혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인, 방법.

청구항 12

제 7항에 있어서,

상기 하지 절단 수술 (lower extremity amputation; LEA)은 족부 절단 (partial foot amputation), 족관절 이단 (ankle disarticulation), 하퇴 절단 (transtibial amputation), 슬관절 이단 (knee disarticulation), 대퇴 절단 (transfemoral amputation), 고관절 이단 (hip disarticulation), 골반 절단 (transpelvic amputation) 및 하반신 절단 (translumbal amputation, hemicorporectomy) 으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인, 방법.

청구항 13

제 12항에 있어서,

상기 족부 절단은 족지 절단 (toe amputation), 중족골 절단 (transmetatarsal amputation), Lisfranc 절단 (Lisfranc's amputation), Chopart 절단 (Chopart's amputation), Pirogoff 절단 (Pirogoff's amputation) 및 Boyd 절단 (Boyd's amputation)으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 당뇨병 등 다양한 원인으로 인한 하지 절단 수술의 치료 반응성을 예측하기 위한 정보 제공 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 당뇨병은 혈액 중 높은 당 수치가 오랜 시간 지속되는 것(고혈당증)을 특징으로 하는 만성적인 대사 질환으로

당뇨병에 대한 전 세계적 부담의 영향은 시간이 지남에 따라 증가하고 있다. 전 세계적으로 당뇨병 환자 수가 2019년 기준 4 억 6,600 만 명에서 2045 년 7 억 명으로 약 51 % 가 증가할 것으로 예측되고 있다. 이러한 당뇨병의 폭발적인 증가로 인하여 당뇨로 인한 다양한 합병증 등을 포함한 당뇨병성 질환들이 증가하게 된다. 당뇨병성 질환 중에서도 당뇨병을 앓는 기간이 길수록 궤양이나 괴저를 포함한 당뇨병성 족부 질환의 발병 위험이 높아지게 되는데, 당뇨병성 족부 질환이란 당뇨병을 앓는 환자의 발에 생기는 신경병, 구조적 변형, 피부 못, 피부와 조갑의 변화, 발의 궤양, 감염, 혈관 질환 등을 말한다. 당뇨병 발병 시 혈액 순환이 잘 되지 않으며 세균 감염에 대한 저항력이 떨어지게 되는 원인으로 상처 치유력과 세균에 대한 저항력이 낮아져 가벼운 상처도 급속히 진행하여 궤양이나 괴저 등 심각한 합병증을 초래하게 되어 심하면 절단에 이르는 질환에 해당한다.

[0003] 이처럼 적절한 관리에도 반응하지 않는 진행된 당뇨병성 족부 질환은 절단 수술이 수행되며, 이러한 수술은 지구상에서 30 초마다 수행되는 실정이다. 당뇨병성 족부 질환 환자의 5 년 생존율은 악성 종양을 지닌 환자의 생존율과 비슷하며 그에 따른 의료적 또는 사회적 부담이 매우 크다. 또한, 당뇨병 환자는 다양한 합병증이 있으며, 당뇨병성 족부 질환의 경우 신경 병증, 혈관 병증 및 기타 기저 상태가 복잡한 상호 작용과 관련이 있는 만큼 적절한 임상 평가가 어려운 문제점이 존재한다.

[0004] 적혈구 크기의 이질성을 나타내는 적혈구 크기 분포 폭 (RBC distribution width; RDW)은 현재까지 빈혈의 감별 진단에 사용되는 인자 중에 하나에 해당한다. 최근 수십 년 동안 RDW와 다른 질병 간의 관계에 대하여 많은 연구가 이루어지고 있다. 예후 표지자로서 RDW의 임상적 유용성은 심혈관 질환, 암, 신장 질환, 당뇨병 등에서 입증된 바 있다. 그러나 당뇨병성 족부 질환에서의 RDW의 임상적 역할에 대한 연구는 아직 미흡한 실정이다.

[0005] 본 발명자들은 당뇨병성 족부 질환으로 인한 절단 수술 시행 전 환자의 생존 예후 매개 변수로서 적혈구 크기 분포 폭 (RDW)의 가치를 새로이 발견하였기에 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

선행기술문헌

비특허문헌

(비특허문헌 0001) 'Red cell distribution width is an independent predictor of mortality in hip fracture', Age Ageing. 2013 Mar;42(2):258-61

(비특허문헌 0002) 'Red Cell Distribution Width as an Independent Predictor of Long-Term Mortality in Hip Fracture Patients: A Prospective Cohort Study', J Bone Miner Res. 2016 Jan;31(1):223-33.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 일 목적은 하지 절단 수술의 치료 반응성을 예측하기 위한 장치 및 방법을 제공하는 것이다.

[0007] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 이하, 본원에 기재된 다양한 구체예가 도면을 참조로 기재된다. 하기 설명에서, 본 발명의 완전한 이해를 위해서, 다양한 특이적 상세 사항, 예컨대, 특이적 형태, 조성물 및 공정 등이 기재되어 있다. 그러나, 특정의 구체예에는 이들 특이적 상세 사항 중 하나 이상 없이, 또는 다른 공지된 방법 및 형태와 함께 실행될 수 있다. 다른 예에서, 공지된 공정 및 제조 기술은 본 발명을 불필요하게 모호하게 하지 않게 하기 위해서, 특정의 상세사항으로 기재되지 않는다. "한 가지 구체예" 또는 "구체예"에 대한 본 명세서 전체를 통한 참조는 구체예와 결부되어 기재된 특별한 특징, 형태, 조성 또는 특성이 본 발명의 하나 이상의 구체예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체에 걸친 다양한 위치에서 표현된 "한 가지 구체예에서" 또는 "구체예"의 상황은 반드시 본 발명의 동일한 구체예를 나타내지는 않는다. 추가로, 특별한 특징, 형태, 조성, 또는 특성은 하나 이상의 구체예에서 어떠한 적합한 방법으로 조합될 수 있다.

[0009] 명세서 내에 특별한 정의가 없으면 본 명세서에 사용된 모든 과학적 및 기술적인 용어는 본 발명이 속하는 기술

분야에서 당업자에 의하여 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

- [0011] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 하지 절단 수술의 치료 반응성을 예측하기 위한 정보를 제공하는 장치에 관한 것이다.
- [0012] 본 발명의 상기 장치는 목적하는 개체로부터 얻어진 생물학적 시료로부터 평균 혈구 용적 (mean corpuscular volume; MCV)의 인자에 대한 측정값이 입력되는 입력부; 및 상기 입력부에서 획득된 평균 혈구 용적 측정값으로부터 적혈구 크기 분포 폭 (RBC distribution width; RDW)을 계산하는 연산부를 포함할 수 있다.
- [0013] 본 발명에서 상기 "목적하는 개체"란 사고나 질환 중 특히 당뇨병 질환 등이나 기타 다양한 원인으로 인하여 신체 부위로, 바람직하게는 하지의 절단 수술을 받을 예정이 있거나 절단 수술을 받아야 할 가능성이 의심되는 자를 의미하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명에서 상기 개체는 인간을 포함하는 포유 동물로, 예를 들면, 인간, 래트, 마우스, 모르모트, 햄스터, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 소, 말, 돼지, 양 및 염소로 구성된 군으로부터 선택될 수 있고, 바람직하게는 인간일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0014] 본 발명의 상기 "당뇨성 질환"은 당뇨병, 당뇨병성 족부 질환, 당뇨병성 산성증, 당뇨병성 황색종, 당뇨병성 근육 위축, 당뇨병성 케토시스, 당뇨병성 혼수, 당뇨병성 위장 장애, 당뇨병성 괴저, 당뇨병성 궤양, 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 설사증, 당뇨병성 미세혈관병증, 당뇨병성 자궁 체 경화증, 당뇨병성 심근 경색증, 당뇨병성 신경병, 당뇨병성 신부전, 당뇨병성 물집, 당뇨병성 백내장, 당뇨병성 피부 질병, 당뇨병성 경화부종, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 리포이드류 괴사증, 당뇨병성 혈액 순환장애 및 당뇨병 케톤산 혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나일 수 있고, 바람직하게는 당뇨병 또는 당뇨병성 족부 질환일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0015] 본 발명에서 상기 "절단 수술 (amputation)"은 조직의 괴사나 감염 등의 이유로 상반신 또는 하반신의 신체 부속지를 잘라 내는 수술을 말하며, 예를 들어 족부 절단 (partial foot amputation), 족관절 이단 (ankle disarticulation), 하퇴 절단 (transtibial amputation), 슬관절 이단 (knee disarticulation), 대퇴 절단 (transfemoral amputation), 고관절 이단 (hip disarticulation), 골반 절단 (transpelvic amputation), 하반신 절단 (translumbar amputation, hemicorporectomy), 수부 절단 (partial hand amputation), 완관절 이단 (wrist disarticulation), 전완 절단 (transradial amputation), 주관절 이단 (elbow disarticulation), 상완 절단 (transhumeral amputation), 견관절 이단 (shoulder disarticulation) 또는 전사반부 절단 (forequarter amputation)일 수 있으며, 바람직하게는 하반신의 부속지를 잘라내는 수술로 하지 절단 수술 (lower extremity amputation; LEA)일 수 있고, 보다 바람직하게는 족부 절단 수술일 수 있다. 여기서 상기 족부 절단은 족지 절단 (toe amputation), 중족골 절단 (transmetatarsal amputation), Lisfranc 절단 (Lisfranc's amputation), Chopart 절단 (Chopart's amputation), Pirogoff 절단 (Pirogoff's amputation) 및 Boyd 절단 (Boyd's amputation)으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나에 해당하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0016] 본 발명에서 상기 생물학적 시료는 전혈 (whole blood), 백혈구 (leukocytes), 말초혈액 단핵 세포 (peripheral blood mononuclear cells), 백혈구 연층 (buffy coat), 혈장 (plasma), 혈청 (serum), 객담 (sputum), 눈물 (tears), 점액 (mucus), 세비액 (nasal washes), 비강 흡인물 (nasal aspirate), 호흡 (breath), 소변 (urine), 정액 (semen), 침 (saliva), 복강 세척액 (peritoneal washings), 복수 (ascites), 낭종액 (cystic fluid), 뇌척수막 액 (meningeal fluid), 양수 (amniotic fluid), 선액 (glandular fluid), 췌장액 (pancreatic fluid), 림프액 (lymph fluid), 흉수 (pleural fluid), 유두 흡인물 (nipple aspirate), 기관지 흡인물 (bronchial aspirate), 활액 (synovial fluid), 관절 흡인물 (joint aspirate), 기관 분비물 (organ secretions), 세포 (cell), 세포 추출물 (cell extract) 및 뇌척수액 (cerebrospinal fluid) 등으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나일 수 있고, 바람직하게는 전혈일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0017] 본 발명의 상기 장치의 입력부에서 이용하는 "평균 혈구 용적 (mean corpuscular volume; MCV)"은 단일 적혈구의 크기 혹은 적혈구의 평균 용적을 측정한 것으로 빈혈을 분류하는데 유용하게 이용하는 인자에 해당한다. 평균 혈구 용적은 총 적혈구 수를 적혈구 용적 (hematocrit) 수치로 나누어 계산한 것일 수 있다.
- [0018] 본 발명의 상기 장치의 연산부는 상기 입력부에서 얻어진 평균 혈구 용적 측정값으로부터 적혈구 크기 분포 폭 (RBC distribution width; RDW)을 계산하는 기능을 수행하는 것일 수 있다.
- [0019] 본 발명에서 상기 "적혈구 크기 분포 폭 (red blood cell distribution width RDW)"은 적혈구 집단 중에서 적혈구 크기의 분포 정도를 알아보는 검사로 빈혈의 진단과 유형을 결정하는데 유용한 검사 파라미터에 해당한다.

적혈구 크기의 다양한 형태적인 특징을 기준으로 다양한 질환의 진단, 예후 예측 등에 활용이 가능하여 많은 연구가 이루어지고 있다. 본 발명의 적혈구 크기 분포 폭의 연산 시 평균에서 분산된 정도를 파악하기 위하여 표준 적혈구 크기 분포 (standard deviation of RBC size) 값을 평균 혈구 용적 (MCV) 값으로 나누어 백분율로 환산할 수 있다.

- [0020] 본 발명의 상기 장치의 연산부는 도출된 적혈구 크기 분포 폭의 값으로부터 목적하는 개체의 절단 수술의 예후를 예측할 수 있다. 보다 상세하게는 상기 연산부에서는 도출된 적혈구 크기 분포 폭의 범주에 따라 절단 수술의 예후 예측에 관한 정보를 생성하여 분류함으로써 나쁜 예후가 예견되는 목적하는 개체를 결정할 수 있다.
- [0021] 본 발명의 일 예시에서, 본 발명의 상기 연산부에서는 계산된 적혈구 크기 분포 폭 (RDW)의 값이 14.5 % 이하인 경우 절단 수술 후 생존율이 높고, 입원 기간이 짧을 것으로 예측하여 이의 정보를 출력할 수 있다.
- [0022] 본 발명의 다른 예시에서, 본 발명의 상기 연산부에서는 계산된 적혈구 크기 분포 폭 (RDW)의 값이 14.5 % 초과인 경우 절단 수술 후 사망율이 높고, 입원 기간이 길 것으로 예측하여 이의 정보를 출력할 수 있다.
- [0023] 본 발명의 상기 장치는 상기 연산부에서 예측된 절단 수술의 예후를 출력하는 출력부를 추가로 더 포함할 수 있다.
- [0025] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 하지 절단 수술의 치료 반응성을 예측하기 위한 정보 제공 방법에 관한 것이다.
- [0026] 본 발명에서 상기 방법은 (a) 목적하는 개체로부터 얻어진 생물학적 시료로부터 평균 혈구 용적(mean corpuscular volume; MCV)을 측정하는 단계; 및 (b) 측정된 평균 혈구 용적 값으로부터 적혈구 크기 분포 폭 (RBC distribution width; RDW)을 계산하는 단계;를 포함할 수 있다.
- [0027] 본 발명에서 상기 평균 혈구 용적은 혈구분석 기기(혈액분석 기기)를 통해 측정될 수 있으며, 상기 혈구분석 기기는 자동 또는 반자동 혈구분석 기기로서 바람직하게는 당업계에서 사용되는 측정 장치로 Sysmex XN-2000, Beckman Coulter GEN-S, CELL-DYN Sapphire, XE-2100, ADVIA-120, Hemavet 950FS, Mindray BC-6800, XN-V 등으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 혈구분석 기기를 이용하는 것일 수 있으나, 적혈구와 관련된 진단 정보를 측정할 수 있는 기기에 해당한다면 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0028] 본 발명의 일 예시에서, 상기 방법은 상기에서 계산된 적혈구 크기 분포 폭의 값이 14.5 % 이하인 경우 절단 수술 후 생존율이 높고, 입원 기간이 짧을 것으로 예측하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0029] 본 발명의 다른 예시에서, 상기 방법은 상기에서 계산된 적혈구 크기 분포 폭의 값이 14.5 % 초과인 경우 절단 수술 후 사망율이 높고, 입원 기간이 길 것으로 예측하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0030] 본 발명에서 상기 목적하는 개체, 생물학적 시료, 평균 혈구 용적 및 적혈구 크기 분포 폭, 당뇨, 절단 수술 등에 관한 기재는 하지 절단 수술의 치료 반응성을 예측하는 장치에서 기재한 바와 동일하여, 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여 생략한다.

발명의 효과

- [0031] 본 발명은 당뇨로 인한 하지 절단 수술의 시행 전에 미리 수술 시행 후의 예후를 예측하는 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 예후 예측 방법을 이용하는 경우 하지 절단 수술 전 간단한 혈액 검사만으로 수술 후의 예후, 특히 수술 이후 높은 사망률이 나타나거나 또는 1 개월 이상의 입원 기간이 소요될 지 여부를 예측할 수 있어 시간과 비용을 절약할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0032] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 절단 수술의 예후 예측을 위한 기준 값으로 수술 전 적혈구 크기 분포 폭 (RBC distribution width; RDW)의 최적의 컷오프 값을 도출한 결과를 나타낸 도이다.
- 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 ROC 분석을 이용하여 적혈구 크기 분포 폭 (RDW)이 절단 수술의 중요한 예후 예측 인자임을 확인한 도이다.
- 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 누적 생존 곡선을 통하여 수술 전 높은 RDW 그룹 (> 14.5 %)과 수술 전 낮은 RDW 그룹 (\leq 14.5 %)의 절단 수술 (lower extremity amputation; LEA) 후의 생존율을 비교 확인한 결과를 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0033] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.
- [0035] **준비예 1: 환자군의 모집**
- [0036] 본 발명자들은 연세대학교 의과대학 평가위원회 (Institutional Review Board, IRB)의 승인을 얻어 모든 실험을 수행하였으며, 2009 년 1 월과 2019 년 1 월 사이에 하지 절단 (lower extremity amputation; LEA)을 받은 당뇨병으로 인한 족부 환자의 후향적 코호트 분석을 수행하기 위해 본 연구에 적합한 환자의 전자 의료 기록 및 데이터베이스를 검토하여 절단 당시 연령, 성별, 체질량 지수 (body mass index; BMI)를 포함한 연구 모집단의 통계학적 정보를 수집하였다.
- [0037] 연구 기간 동안의 하지 절단 수술 (LEA)은 진성 당뇨병 (diabetes mellitus)을 가진 444 명의 환자에게 수행되었다. 하지 절단 수술 (LEA)은 공격적인 보존 치료에도 불구하고 회복되지 않은 습성 괴저 (wet gangrene), 말초 동맥 질환 (wet gangrene)을 동반한 건성 괴저 (wet gangrene), 골수염 (osteomyelitis), 일상 생활을 방해할 정도의 심한 통증, 샤르코 관절병 (Charcot arthropathy)의 재건 실패 시 적용되었다. 외상성 하지 절단, 연조직 악성 종양 환자는 제외하였으며, LEA의 병력이 1 년 이내인 환자는 이월 효과를 줄이기 위해 제외시켰다. 최종 코호트에는 415 명의 환자가 포함되었다.
- [0039] **준비예 2: 하지 절단 수술 전 환자의 데이터베이스 확보**
- [0040] 준비예 1에서 선별된 최종 코호트 환자를 대상으로 수술 전 검사를 실시하였다. 고혈압, 관상 동맥 질환, 뇌 혈관 사고, 폐색 폐 질환, 혈액 투석 또는 복막 투석 말기 신질환, 고형 장기 (간 또는 신장) 이식을 기저 질환으로 평가하였으며, 헤모글로빈 (g/dL), 적혈구 크기 분포 폭 (red blood cell distribution width; RDW, %), 백혈구 수 (white blood cell; WBC, $\times 10^3/\mu\text{L}$), 림프구 수 (lymphocyte, $\times 10^3/\mu\text{L}$), 적혈구 침강 속도 (erythrocyte sedimentation rate; ESR, mm/hr), C-반응성 단백질 (C-reactive protein; CRP, mg/L), 당화 헤모글로빈 (glycated hemoglobin; HbA1c, %), 알부민 (albumin, g/dL) 및 신장 질환을 가진 이에 대해 식단을 수정 (modification of diet in renal disease; MDRD, mL/분/ 1.73m^2)하여 얻어진 사구체 여과율 (estimated glomerular filtration rate; eGFR) 등을 절단 수술 이전에 수집하였다. 수술 이전 60 일 이내에 이루어진 것으로 수술 날짜에 가장 가까운 검사 결과를 사용하였고, BMI는 25 kg/m^2 기준으로 정상군과 비만군으로 나뉘었으며, 신장 기능과 신장 질환에 대한 평가는 eGFR과 투석을 기준으로 세 그룹으로 나누어 평가하였다(정상 그룹은 60 mL/min/1.73m^2 이상, 만성 신장 질환 그룹은 15 mL/min/1.73m^2 이상과 60 mL/min/1.73m^2 미만, ESRD 그룹은 15 mL/min/1.73m^2 미만).
- [0042] **준비예 3: 하지 절단 수술 후 환자의 데이터베이스 확보**
- [0043] 모든 하지 절단 수술은 전신, 척추 또는 국소 마취 하에 수행되었다. 절단 수준은 길이를 최대한 유지하면서 생존 불가능하거나 감염된 모든 조직을 제거하였으며 충분한 연조직 (soft tissue) 범위를 확보하면서 수행되었다. 발목 관절보다 높은 부위의 절단은 주요 절단으로, 발목 관절보다 아래의 절단은 경미한 절단으로 간주하였다. 절단 수술 이후, 절단 부위의 상처는 매일 멸균 압축 드레싱을 수행하여 관리되었다. 추가 감염의 징후가 없고 상처 치유의 안정성이 확인되고 환자의 과거 병력과 현재 상태를 바탕으로 임상의와 상담하여 퇴원 여부를 확인하였다.
- [0045] **준비예 4: 통계 분석 방법**
- [0046] 본 발명의 통계 분석에서, 환자 특성 및 임상 데이터는 평균 \pm 표준 편차 또는 수 (%)로 모든 값을 나타내었다. 예측 인자의 최적 컷오프 값을 얻기 위해 장기 입원(length of stay; LOS)에 대한 생존 분석 및 수신기 작동 특성 (ROC) 곡선 분석에 최대 선택 통계량 검정 (maximally selected statistic test) 과정을 거쳐 확인하였다.
- [0047] 당뇨병으로 인한 하지 절단 수술의 예후 예측 인자로서 적혈구 크기 분포 폭 (RDW)의 최적 컷오프 값을 도출하였으며, Cox 비례 위험 및 로지스틱 회귀 모델을 사용하여 사망률 및 LOS와 관련된 중요한 예후 변수를 평가하였다. 일 변량 분석에서 유의한 요인 ($P < 0.05$)을 다변량 Cox 및 로지스틱 회귀 분석에 반영하고, P 값이 0.05보다 작

은 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였으며, 모든 통계 분석은 R (버전 4.0.0, R Foundation for Statistical Computing)을 사용하여 수행되었다.

[0049] **실시예 1: 하지 절단 수술의 예후 인자로서의 RDW 평가 검증**

[0050] 다양한 변수들의 통제 하에 RDW 예후 인자에 대한 생존율을 비교하기 위하여 Cox 비례 위험 모델을 사용하였으며, 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

| Variables | | Univariable | | Multivariable | |
|---|--------|---------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|
| | | HR (95% CI) | P value | HR (95% CI) | P value |
| Sex | Female | | | | |
| | Male | 0.91 (0.56 – 1.47) | 0.704 | | |
| Age (years) | | 1.06 (1.03 – 1.08) | < 0.001 | 1.06 (1.04 – 1.08) | < 0.001 |
| BMI (kg/m ²) | < 25 | | | | |
| | ≥ 25 | 0.68 (0.40 – 1.14) | 0.145 | | |
| Level of Amputation | Minor | | | | |
| | Major | 1.58 (0.84 – 2.99) | 0.156 | | |
| HTN | | 2.83 (1.36 – 5.86) | 0.005 | 1.60 (0.75 – 3.44) | 0.227 |
| CAD | | 1.95 (1.26 – 3.00) | 0.003 | 1.21 (0.76 – 1.93) | 0.412 |
| Old CVA | | 2.36 (1.44 – 3.85) | 0.001 | 1.42 (0.84 – 2.40) | 0.196 |
| COPD | | 0.50 (0.18 – 1.37) | 0.180 | | |
| Transplantation | | 0.90 (0.45 – 1.79) | 0.757 | | |
| Kidney disease (eGFR by MDRD ₂) | ≥ 60 | | | | |
| | 15 ≤ | | | | |
| | CKD | 1.99 (1.15 – 3.34) | 0.014 | 1.51 (0.86 – 2.67) | 0.154 |
| | < 60 | | | | |
| | ESRD | 3.51 (2.05 – 6.01) | < 0.001 | 2.29 (1.27 – 4.11) | 0.006 |
| Hb (g/dL) | | 0.82 (0.72 – 0.93) | 0.002 | 0.95 (0.82 – 1.09) | 0.456 |
| RDW (%) | | 1.35 (1.23 – 1.49) | < 0.001 | | |
| | ≤ 14.5 | | | | |
| | > 14.5 | 3.74 (2.39 – 5.83) | < 0.001 | 2.55 (1.55 – 4.19) | < 0.001 |
| WBC (×10 ³ /μL) | | 0.95 (0.91 – 1.00) | 0.038 | 0.99 (0.94 – 1.03) | 0.572 |
| Lymphocyte (×10 ³ /μL) | | 0.66 (0.43 – 1.00) | 0.048 | 0.68 (0.44 – 1.06) | 0.087 |
| ESR (mm/hr) | | 1.00 (0.99 – 1.01) | 0.951 | | |
| CRP (mg/L) | | 1.00 (1.00 – 1.00) | 0.383 | | |
| HbA1c (%) | | 0.92 (0.81 – 1.05) | 0.205 | | |
| Albumin (g/dL) | | 0.76 (0.54 – 1.06) | 0.103 | | |

[0051]

[0052] 하기 표 2는 일 변량 및 다변량 로지스틱 회귀 모델로 분석한 결과이다.

표 2

| Variables | | Univariable | | Multivariable | |
|-----------------------------|--------|---------------------------|-------------------|---------------------------|--------------|
| | | OR (95% CI) | P value | OR (95% CI) | P value |
| Sex | Female | | | | |
| | Male | 0.76 (0.46 – 1.28) | 0.306 | | |
| Age (years) | | 0.99 (0.98 – 1.01) | 0.549 | | |
| BMI (kg/m ²) | < 25 | | | | |
| | ≥ 25 | 0.66 (0.38 – 1.15) | 0.142 | | |
| Level of | Minor | | | | |
| Amputation | Major | 1.61 (0.82 – 3.18) | 0.170 | | |
| HTN | | 0.93 (0.54 – 1.60) | 0.795 | | |
| CAD | | 1.50 (0.92 – 2.45) | 0.106 | | |
| Old CVA | | 0.97 (0.51 – 1.84) | 0.917 | | |
| COPD | | 1.65 (0.79 – 3.42) | 0.181 | | |
| Transplantation | | 1.01 (0.46 – 2.22) | 0.974 | | |
| Kidney disease | ≥ 60 | | | | |
| (eGFR by | 15 ≤ | | | | |
| MDRD, | CKD | 1.25 (0.71 – 2.19) | 0.437 | 1.04 (0.57 – 1.90) | 0.895 |
| mL/min/1.73m ²) | < 60 | | | | |
| | ESRD | 2.06 (1.18 – 3.58) | 0.011 | 1.32 (0.72 – 2.43) | 0.375 |
| Hb (g/dL) | | 0.80 (0.70 – 0.92) | 0.002 | 0.90 (0.77 – 1.05) | 0.191 |
| RDW (%) | | 1.23 (1.09 – 1.39) | 0.001 | | |
| | ≤ 14.5 | | | | |
| | > 14.5 | 2.31 (1.45 – 3.68) | < 0.001 | 2.17 (1.29 – 3.66) | 0.004 |
| WBC (×10 ³ /μL) | | 1.02 (0.98 – 1.06) | 0.25 | | |
| Lymphocyte | | | | | |
| (×10 ³ /μL) | | 0.49 (0.31 – 0.79) | 0.003 | 0.64 (0.39 – 1.03) | 0.066 |
| ESR (mm/hr) | | 1.01 (1.00 – 1.02) | 0.025 | 1.01 (1.00 – 1.01) | 0.310 |
| CRP (mg/L) | | 1.00 (1.00 – 1.01) | 0.018 | 1.00 (1.00 – 1.01) | 0.074 |
| HbA1c (%) | | 1.03 (0.92 – 1.16) | 0.609 | | |
| Albumin (g/dL) | | 0.75 (0.52 – 1.07) | 0.108 | | |

[0053]

[0054]

상기 결과에 따르면 하지 절단 수술 (LEA) 후 평균 추적 기간은 3.12 ± 2.85 년이었으며, 코호트의 평균 연령은 64.13 ± 11.86 세였고 환자의 75.66 %가 남성이었다. 고혈압이 가장 빈번하게 동반한 기저 질환이었으며, 그 다음으로 관상 동맥 질환과 신장 질환이 뒤를 이었으며, 수술 전 평균 헤모글로빈 (Hb)은 10.50 ± 1.78 g/dL, 적혈구 크기 분포 폭 (RDW)은 14.29 ± 1.80 %, HbA1c는 7.94 ± 1.88이었다. 경미한 절단은 전체 하지 절단 (LEA)의 88.92 %를 차지하고 나머지 11.08 %는 주요 절단에 해당하였다.

[0055]

일 변수 회귀에서 유의한 변수를 조정한 후 하지 절단 수술 전의 RDW 수준이 14.5 % 초과에 해당할 경우 절단 수술 시행 후 사망률과 유의하게 연관된 것으로 나타났다(표 1 참조). 이 때 RDW의 조정된 위험 비율 (adjusted hazard ratio; [HR])은 2.55, 95 % 신뢰 구간 (95% confidence interval; [CI])은 1.55 내지 4.19, P <0.001로 확인되었다. 사망률과 긍정적으로 연관된 다른 변수인 연령은 조정된 위험 비율은 1.06, 95 % 신뢰 구간은 1.04 내지 1.08, P <0.001로 확인되었으며, 또 다른 변수인 ESRD는 조정된 위험 비율은 2.29, 95 % 신뢰 구간은 1.27 내지 4.11, P = 0.006로 확인되었다.

[0056]

최대 선택 통계량 검정 (maximally selected statistic test)에 따라 사망률 예측을 위한 수술 전 적혈구 크기

분포 폭 (RDW)의 최적 컷오프 값은 14.5 %로 확인되었다(도 1 참조). ROC (Receiver Operation Characteristic) 분석을 사용하여 적혈구 크기 분포 폭 (RDW)이 하지 절단 수술의 중요한 예후 예측 인자임을 확인한 결과를 도 2에 나타내었다. 도 2를 참조하면, 곡선 하면적 값 (area under curve; AUC)이 0.619로 하지 절단 수술 후 장기 입원 기간 (LOS)의 중요한 예측 인자임을 확인하였으며, 특히 RDW의 컷오프 값인 14.5 %의 기준은 민감도 53.1 %, 특이도 67.1 %로 측정되어 최적의 임계 기준치에 해당함을 확인하였다.

[0058] **실시예 2: 하지 절단 수술의 예후 인자로서 RDW의 검증**

[0059] 최종적으로 1 차 평가 변수는 사망률로 병원의 마지막 내원일을 기준으로 생존 기간을 산정하였으며, 전자 의무 기록을 통해 사망 여부를 확인하여 반영하였다. 2 차 평가 변수는 절단 후 30 일이 지난 장기 입원 기간 (LOS)으로 LOS는 절단 수술일로부터 퇴원하는 날까지의 기간으로 정의하였다.

[0060] RDW가 1 % 포인트 증가할 때마다 사망 위험이 29 % 증가했습니다. 누적 생존 곡선은 수술 전 높은 RDW (> 14.5 %) 그룹에 비해 수술 전 낮은 RDW (≤ 14.5 %) 그룹에서 하지 절단 수술 이후 우수한 생존율을 보여주었다 (도 3 참조).

[0061] 평균 입원 기간은 24.62 ± 24.70 일로 나타났으며, 일 변량 및 다변량 로지스틱 회귀 분석 (univariable and multivariable logistic regression model) 결과에 따르면 14.5 % 초과인 높은 수술 전 RDW 수준은 조정 후 30 일 이상 입원 기간이 연장된 유일한 변수였음을 확인하였다. 이 때 조정된 승산 비 (adjusted odds ratio; [OR])는 2.17, 95 % 신뢰 구간은 1.29 내지 3.66, $P = 0.004$ 로 확인되었으며, RDW를 연속 변수로 분석한 결과 RDW가 1 % 증가할 때마다 30 일 동안 LOS가 20 % 증가하는 것을 확인하였다.

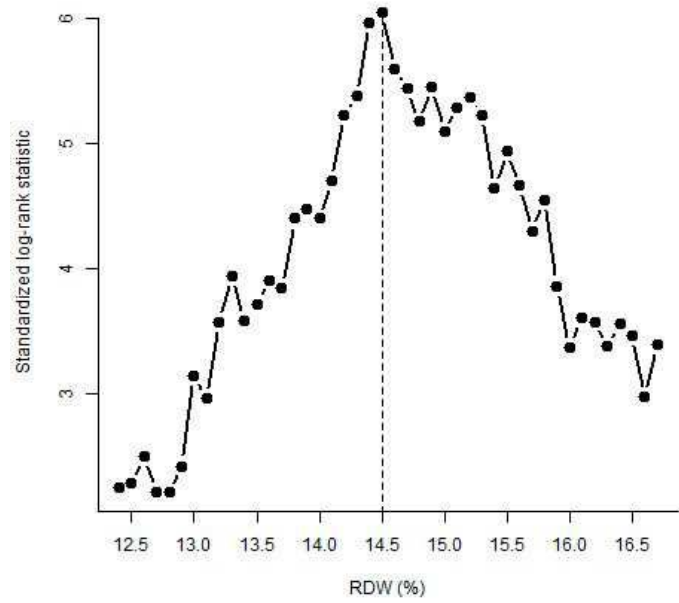
[0062] 본 연구는 당뇨병으로 인한 절단 수술 환자의 생존에 RDW의 영향을 평가한 최초의 연구로 절단 수술 전 14.5 % 초과인 RDW가 높은 사망률과 관련이 있을 뿐만 아니라 당뇨병성 족부 절단 시 장기 입원과 관련이 있음을 확인하였다.

[0063] 상기의 결과를 종합하면, 14.5 % 초과인 높은 RDW 값은 하지 절단 수술 후의 예후로서 사망률이 증가하거나 입원 기간이 연장되는 것으로 판정이 가능한 독립적인 예후 인자임을 알 수 있으며, 이러한 RDW는 간단한 혈액 검사만으로 측정이 가능하므로 당뇨병으로 인한 하지 절단이 예견되는 환자의 수술 전 위험도의 예측을 통해 시간과 비용을 절약할 수 있음을 시사한다.

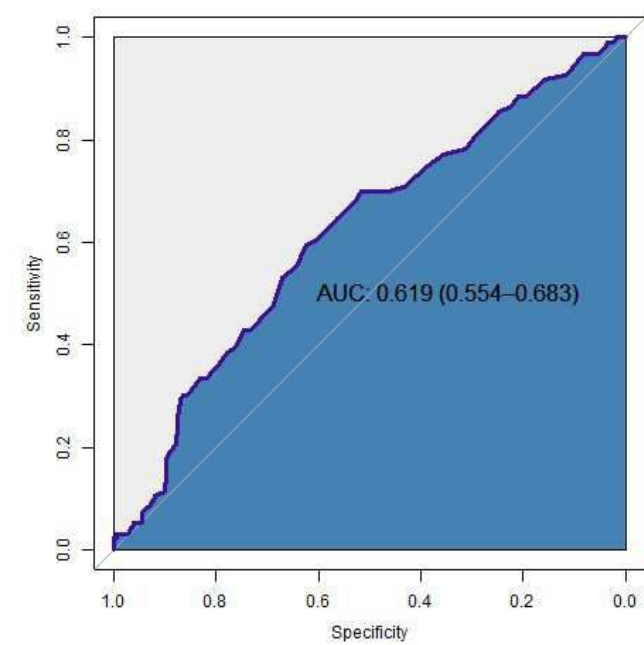
[0065] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

도면1



도면2



도면3

