학술연구개발용역과제
연차 실적·계획서

희귀 사구체신염 임상연구네트워크 구축 및 운영

Establishment and Operation of the Clinical Research Network for Rare Glomerular Diseases

주관연구기관 :
연세대학교 산학협력단

질병관리본부

※ 주 의 내 용

주 의

1. 이 보고서는 질병관리본부에서 시행한 학술연구개발용역과제의 연차실적·계획서입니다.

2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 질병관리본부에서 시행한 학술연구개발용역과제의 연차 실적·계획임을 밝혀야 합니다.

3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니 됩니다.

학술연구개발용역과제 연차 실적 · 계획서

과제번호	2019-ER6901-00		발주부서	희귀질환과
과제명	국문명	희귀 사구체신염 임상연구네트워크 구축 및 운영		
	영문명	Establishment and Operation of the Clinical Research Network for Rare Glomerular Diseases		
보안여부	보안( ), 일반(O)		결과공개 여부	가(O), 부( )
총 연구기간	2019.02.08. ~ 2021.12.31		총 연구비	450,000천원
(1)차년도 협약기간	2019.02.08 ~ 2019.12.31		(1)차년도 연구비	150,000천원
주관 연구기관	기관명		대표자명	소재지
	연세대학교 산학협력단		이원용	서울특별시 서대문구 연세로 50
주관 연구책임자	소속/ 부서		성명	직위/ 전공
	연세대학교 의과대학/ 신장내과		박정탁	부교수/내과학
연구참여자	총 35 명 (책임연구원: 1명, 연구원: 34명, 연구보조원: 0명 보조원: 0명)			

2019년도 학술연구용역개발과제의 연차 실적·계획서를 붙임과 같이 제출합니다.

2019년 11월 20일

주관연구책임자 박 정 탁 (인 또는 서명)

주관연구기관장 이 원 용 (직인)

의료원전용

질병관리본부장 귀하

목 차

□ 당해연도 연구 실적

Ⅰ. 학술연구개발용역과제 당해연도 연구결과
제1장 연구의 필요성
제2장 최종 연구 목표 와 해당년도 연구 목표
제3장 당해연도 연구 내용 및 방법
제4장 당해연도 연구 결과 및 고찰
제5장 당해연도 연구성과
제6장 당해연도 연구비 집행 실적
제7장 연구수행에 따른 문제점 및 대책
제8장 참고문헌
제9장 첨부서류

□ 차기연도 연구 계획

Ⅰ. 학술연구개발용역과제 차기연도 연구계획
제1장 국내외 관련분야의 환경변화(전년도 계획서의 내용과 비교분석)
제2장 차기연도 연구 목표 및 내용
제3장 차기연도 연구 분담표(참여연구원 현황)
제4장 그 밖에 주요 변경사항(전년도 계획과 상이한 부분)
제5장 주요 연구 기자재 및 시설
제6장 연구 추진일정
제7장 연구결과에 대한 기여도, 기대효과 및 활용방안
제8장 연구비, 산출내역서 및 기초내역서

학술연구개발용역과제 당해연도 연구결과

제1장 연구의 필요성

1.1 연구 배경 및 이론적 근거

사구체 질환은 사구체의 손상을 야기하는 질병을 통칭하며, 일차성 사구체 신염 (primary glomerulonephritis)과 전신질환에 의한 이차성 사구체 신염 (secondary glomerulonephritis)으로 분류됨. 사구체 신염은 혈뇨 혹은 단백뇨의 증상을 보이는 질환으로 많은 경우 투석 혹은 신장이식이 필요한 만성 신부전으로 진행하게 되어 많은 의료비용 지출의 원인이 됨 (그림 1, 2016년 전체 말기 신부전 환자의 8.4%). 그러나 아직까지 이러한 사구체 신염의 유발인자 및 손상 기전이 명확하게 밝혀져 있지 않고 효과적인 치료법 및 임상 가이드라인이 없음. 뿐만 아니라, 바이오마커가 부재하여 질환의 예후를 사전에 예측할 수 있는 방법이 전무한 실정임.

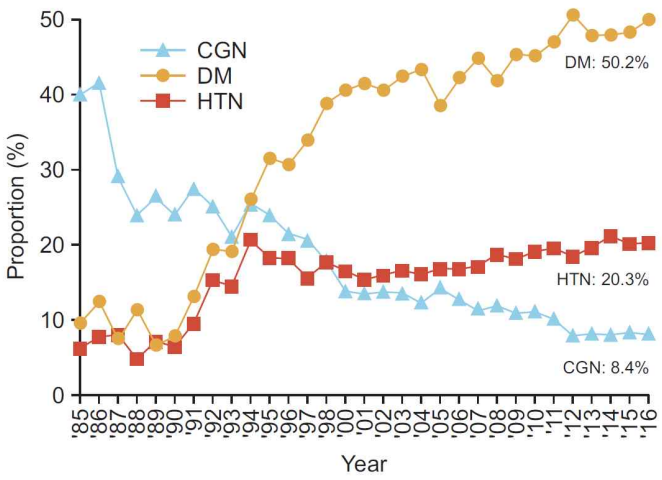


그림 1 말기신부전의 원인 질환. 대한신장학회 2017.

1.2 희귀 사구체 신염 임상 네트워크 구축의 필요성

사구체 신염의 병인을 뚜렷하게 밝히고 치료의 근거를 마련하기 위해서는 관련된 면역학 기전 및 유전체에 대한 연구가 병행되어야 함. 질환의 활성도가 높은 시기인 발병 당시의 인체 자원을 확보하고 전향적으로 임상 정보를 추적함으로서 사구체 질환의 병인을 규명하고 효과적인 치료 방안에 대한 평가를 진행할 수 있음. 또한, 진단 당시의 인체 자원을 활용하여 예후를 예측할 수 있는 바이오마커의 개발로 보다 효율적으로 질환을 관리할 수 있음.

현재 사구체 신염과 관련된 레지스트리는 대부분 해외에서 진행 중으로 국내 사구체 신염 환자들의 특성을 잘 반영하지 못함. 특히 유전적 소인 및 환경적 요인이 질환의 발병 및 진행에 많은 영향을 미치기 때문에 국내 환자를 대상으로 하는 임상 자료 수집 및 인체 자원 확보가 요구됨.

환자 수가 상대적으로 적은 희귀질환의 특성상 단일 기관에서 많은 환자를 모집하고 지속적으로 추적·관찰하는 것이 불가능하므로, 향후 국제 협력이 가능한 형태의 다기관 진료 네트워크 및 표준화된 환자 레지스트리를 구축하여 이를 활용한 사구체 신염의 연구 기반 마련이 필요함.

제2장 최종 연구목표와 당해연도 연구목표

1.1 목표

1. 사구체 신염 전문가 네트워크 및 표준화된 환자 레지스트리 구축을 통한 국내외 협력 기반 마련

- 전국 전문 의료센터를 포함하는 사구체 신염 전문가 네트워크를 구축하고 이를 바탕으로 희귀 사구체 신염 임상 자료 및 인체 자원을 전향적으로 수집하고자 함. 임상 자료를 웹 기반 증례 기록지 (electronic case report form, eCRF)로 취합하여 예후 및 경과 분석하고자 하며, 인체 자원을 국립인체자원은행 및 중앙 검사실 (별첨 중앙검사실 수탁기관인증 확인서)을 이용하여 보관 분석하고자 하며 이를 통하여 병인 규명 및 바이오마커 발굴 연구를 진행하고자 함 (그림 2).

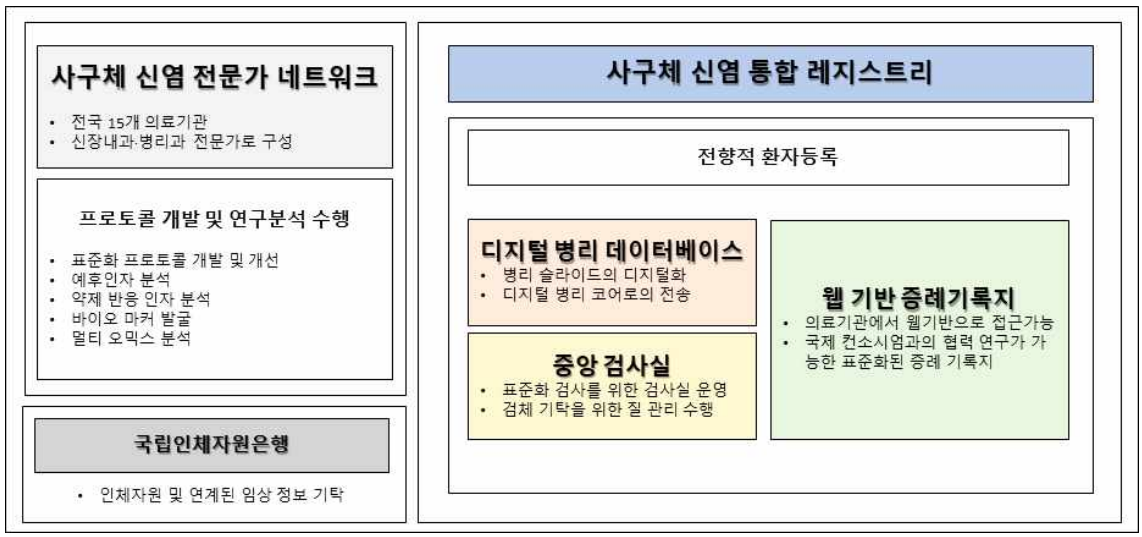


그림 2 희귀 사구체 신염 임상연구네트워크 구조도

2. 표준화된 프로토콜에 의한 발병 당시 정보 수집 및 체계적인 추적을 통한 희귀 질환 연구 기반 마련

- 희귀 사구체 신염 발병 당시의 임상정보, 혈액, 소변, 조직병리 소견을 수집하며 전향적으로 추적하고자 함. 전국 네트워크를 통하여 환자 발굴을 진행하며, 질환이 진단된 환자의 발병 당시 임상 정보를 중앙에서 관리하는 웹기반 증례 기록을 수집하여

유지할 계획임. 또한 혈액 및 소변을 포함한 인체 자원을 중앙 검사실에서 처리하여 단백 및 유전자 검체를 보관하고자 함. 뿐만 아니라, 사구체 신염의 조직학적 소견을 디지털 병리 데이터베이스 (digital pathology database)화하여 관리하고 이들 정보를 바탕으로 예후 예측 및 치료 근거 확보를 위한 연구 자원으로 활용하고자 계획함.

3. 레지스트리에 축적된 정보를 활용한 사구체 신염의 병인, 예후 인자 및 치료법에 대한 근거 개발

- 희귀 사구체 신염 레지스트리의 전향적 추적을 통하여 역학 요인을 분석할 계획임. 질병의 호전, 악화 및 신부전으로의 진행과 같은 임상 결과에 대한 정보를 수집 관리하여 예후를 예측할 수 있는 바이오마커 개발을 진행하며, 예후 및 질병의 발생 및 진행에 관여하는 유전적 요인에 대한 발굴 또한 수행하고자 함.

1.2 목표달성도

1차년도 개발 목표	개발 수행 내용	달성률
임상연구네트워크 구축	전국 15개 기관이 참여하는 임상연구네트워크 구축	**100%**
환자등록 100건 및 인체자원 등록 70% 이상	12월 기준 환자 등록 47명(인체자원등록 40명)	47% (인체자원등록 **85.0%**)
웹기반 증례기록 구축	eCRF 개발 완료 (ecase.yuhs.ac)	**100%**
사구체 신염 환자의 후향적 코호트와의 연계를 통한 임상연구 진행	후향적인 코호트를 활용한 연구를 수행하여 논문 1건 게재, 초록 발표 1건 수행	**100%**

1.3 국내·외 기술 현황

1. 사구체 신염 임상연구네트워크 관련 국내 현황

- 희귀질환관리법에 의해 공고된 희귀질환 목록에 다양한 사구체 신염이 포함됨에 따라 사구체 신염 환자의 체계적인 관리, 조기 진단 및 치료법 개발이 요구됨.

- Progressive Renal Disease and Medical Informatics and Genomics Research (PREMIER) study: 조직검사를 수행한 국내 사구체 신염 환자들에 대한 후향적 연구로 계획되었으나 조직병리 소견이 체계적으로 수집되지 않았으며, 중앙 검사실을 활용한 인체 자원 수집이 이루어지지 못하여 자원을 이용한 연구가 불가능함. 또한, 전국적인 다기관 네트워크 운영이 원활하지 못해 환자 임상 정보의 등록이 효과적이니 못하였음. 무엇보다 후향적 연구라는 한계로 인하여 예후 예측 및 임상 결과와 연관된 연구를 하기에 어려움이 많음.

- 유형별 만성신장질환 생존 및 신기능 보존 10년 추적조사 연구 (KNOW-CKD): 총 대상 만성신질환 환자 2238명 중 사구체 신염 환자는 810명(IgAN 321명, FSGS 60명, MGN 48명 등)이 포함되었으나 무증상요이상 혹은 만성신부전 상태의 환자들이 대부분 포함되어 심한 신증후군, 급성사구체염 및 급속진행성사구체신염등 질환 활성도가 높은 상태의 환자들이 등록되지 못함. 이에 따라 희귀 사구체 신염의 등록율이 낮아 이들 질환에 대한 연구로는 한계점이 있음. 또한, 질병의 활성도가 높은 발병 당시의 인체 자원 수집이 되어야 병인 및 예후 인자 발굴 연구가 가능한데, KNOW-CKD 연구의 경우 발병 시기가 지나 만성신부전으로 이환된 이후 환자 등록이 진행 되었다는 것이 단점으로 지목됨.

- 사구체 질환 연구회: 대한신장학회 산하 연구회로 설립되어 2017년, 2018년 정기학술행사를 개최하였으며 사구체 신염의 역학조사, 병태생리 기전 연구, 치료개발을 위하여 연구 활동과 홍보활동을 수행 중으로 향후 국내 사구체 신염의 연구 활성화가 기대되며 임상네트워크 구축 효과가 클 것으로 기대됨. 본 연구계획으로 기획하는 희귀 사구체 신염 임상연구 네트워크는 사구체 신염 연구회의 협조를 통해 전국적인 환자 등록 및 의견 수렴을 하여 연구의 효율성을 높일 수 있을 것으로 기대함.

2. 사구체 신염 임상연구네트워크 관련 국외 현황

- 미국은 2002년 Rare Disease Act에 따라 국립보건원에서 2003년 10개 희귀질환의

임상연구 네트워크 사업을 시작하였음. RDCRN (Rare Diseases Clinical Research Network)은 임상연구 지원, 공동연구 촉진, 연구 등록, 데이터 공유 등을 위한 희귀질환별 연구자 네트워크 구성 및 연구를 추진하며 190개 이상의 희귀질환에 대해 21개의 임상연구그룹을 운영 중임 (그림 3).

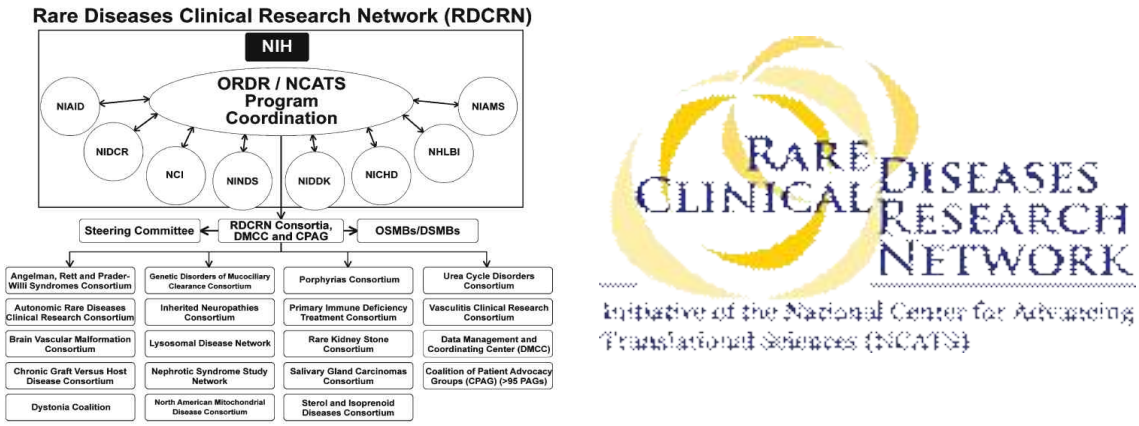


그림 3 미국 Rare Diseases Clinical Research Network (RDCRN)의 구성(좌) 및 RDCRN의 로고(우)

- 그 중, Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE)은 신증후군 (nephrotic syndrome)을 일으키는 일차 사구체 신염의 이해 및 치료법 개발을 위한 연구 네트워크로 다양한 의료기관 및 환자 지원단체가 포함됨 (그림 4). 일차성 사구체 신염인 최소변화콩팥병증 (minimal change diesease, MCD), 초점분절성 사구체경화증 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), 막성콩팥병증 (membranous nephropathy, MN) 환자를 대상으로 미국과 캐나다의 23개 센터에서 등록하고 인체 자원 및 임상 정보를 수집하는 전향적 추적조사 (longitudinal cohort study)와 함께, 이를 활용한 임상 연구를 수행중임 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01209000).

- CureGN (Cure Glomerulonephropathy Network)은 현재 전향적으로 소아 및 성인 환자가 포함된 최소변화콩팥병증 (MCD), 초점분절성 사구체경화증 (FSGS), 막성콩팥병증 (MN), IgA신증 (IgA nephritis) 환자를 모집 중에 있으며 각 질환별 600명의 환자 모집을 목표로 함. 2014년 12월 환자 등록을 시작하였으며 phase I은 5년간 지속될 예정으로 질병의 활성도 및 진행에 대한 정밀한 바이오마커 탐색과 추후 임상시험에 필요한 기반 정보를 마련하는 것을 목표로 함.

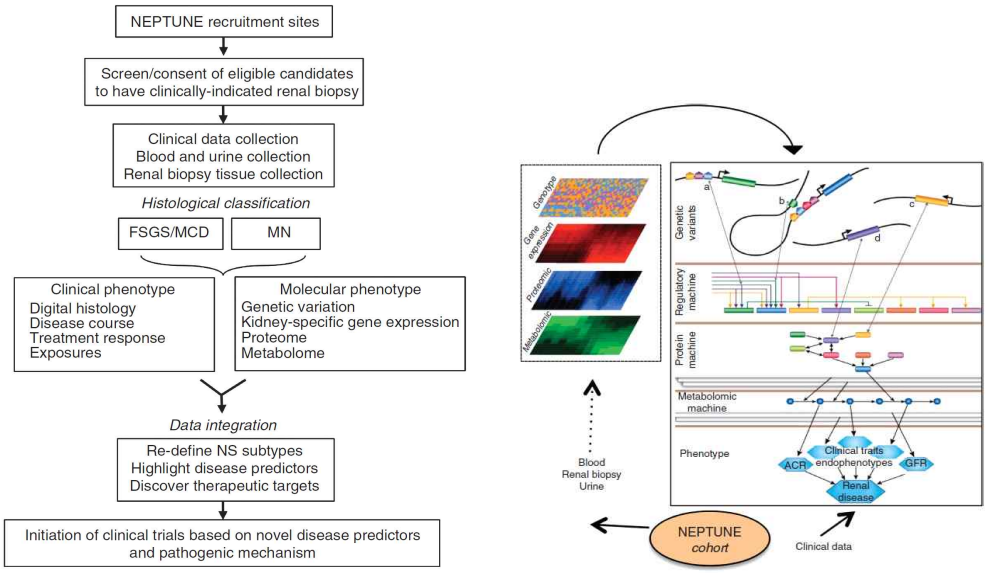


그림 4 NEPTUNE 코호트 스터디 디자인 및 데이터 통합 개요

- 또한 스테로이드 저항성 신증후군 유럽인 환자를 대상으로 하는 관찰 연구인 PodoNet, 영국에서 일차성 신증후군 환자를 대상으로 하는 NephroS (the United Kingdom Renal Rare Disease Registry의 일부), 중국의 China-DiKiP (MCD, FSGS, MN을 대상으로 하며 바이오마커 및 디지털병리 데이터 수집) 등의 연구가 국외에서 진행되고 있음. 이들 연구는 각각의 국가에서 사구체 신염의 임상정보 및 인체자원을 수집하고 이를 활용한 다양한 연구 결과를 생산중임.

제3장 당해연도 연구 내용 및 방법

1.1 연구 프로토콜 개발

1. 대상 질환 및 대상자 선정

선정기준
원발성, 이차성에 관계 없이 조직검사를 통해 첫 진단된 o 비만 유도 사구체 경화증 (focal nodular glomerulosclerosis) o 막사구체신염 (idiopathic membranous glomerulonephritis) o 막증식사구체신염 (mesangial proliferation with immune deposits) o 원섬유성 사구체신염 (fibrillary glomerulonephritis) o IgM 사구체신염 (IgM nephropathy) o C3 사구체신염 (C3 glomerulonephritis) o 항사구체 기저막 항체 사구체신염 (anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis) o 루프스신염 (lupus nephritis) o ANCA 혈관염 관련 사구체 신염 (ANCA associated glomerulonephritis) o 알포트 증후군(Alport syndrome) o 파브리병 (Fabry disease) o 기타 제외기준에 해당하지 않는 사구체질환이 있는 환자 조직검사를 수행 한지 6개월 이내의 환자 만 19세 이상의 성인
제외기준
A. 스크리닝 시에 이미 말기신부전으로 투석을 받고 있거나 신장 이식을 받은 환자 B. 조직검사상 당뇨병성 신증으로 확진된 환자 C. IgA신병증 D. 스크리닝 시에 이미 면역억제제를 시작한 환자 E. 인체유래물 연구 동의서 또는 인체유래물등 기탁동의서에 동의하지 않은 환자 당뇨병성 신증이나 IgA신병증이 있더라도, 다른 사구체 질환이 동반되어 있다면 모집할 수 있다.

표 1 희귀 사구체 신염 임상연구네트워크 대상 질환 및 대상자 선정 기준

2. 연구 설계

- 본 연구의 대상자는 조직검사를 시행한 선정기준에 맞는 질환이 확진된 환자 (표 1)로, 조직검사 후 외래 내원 시 본 연구가 있음을 설명 후 선정기준, 제외 기준을 확인하여 참가자를 연구에 참여하고 각 질환에 따른 현재 통상적인 치료방법을 벗어나지 않게 진료하며, 6개월마다 총 3년을 관찰할 예정임.

3. 연구의 방법 및 절차

가. 대상자 동의확보

- 자발적 참여자로서 연구에 대해 충분한 설명을 듣고 동의서에 서명한 사람으로 연구와 관련된 어떠한 이익에 대한 권리도 없음을 명시

- 검사 결과 정보가 부적절하게 외부로 유출되지 않을 것이며 개인 정보도 철저하게 그 비밀을 보장하고 있음을 명시

- 인체유래물 (혈액, 소변, 병리슬라이드)을 사용한 연구임을 충분히 설명하고 대상자의 동의를 얻으며 2013년 2월 2일 개정된 생명윤리 및 안전에 관한 법률에 따라 인체 유래물 연구 동의서 (별첨 인체유래물 연구 동의서)를 확보

- 인체유래물의 일부를 인체유래물은행에 기탁됨에 대해 설명하고 동의서 (별첨 인체유래물등의 기증 동의서)를 확보

나. 연구 계획

- 등록 환자 기반 조사 (baseline study)

본 연구에 동의한 환자를 대상으로 조직검사 이전에 시행한 아래와 같은 기본 검사를 수행하고 정규 방문 시마다 선정된 추적 검사를 수행하여 증례 기록지에 입력

- 등록 시 기초자료

- 인구학적 자료: 생년월일, 성별, 연락처, 주민등록번호
- 생활습관정보: 식이, 음주, 흡연, 운동
- 신장조직검사 시행 날짜
- 과거력, 가족력 및 현재 동반 질환

- 투약 중인 약제에 대한 정보
- 혈압
- 체중, 키
- 희귀 사구체신염 임상연구네트워크 기본 검사 항목
- 신장 조직검사 병리 이미지

* 주민등록번호는 후술한 관심 사건의 발생 여부를 파악하기 위하여 사용될 예정임. 이는 연구 참가자가 전화, 서신, 이메일 등의 방법으로 연락을 취하였음에도 불구하고 연락이 되지 않아 사망의 관심 사건의 여부가 불분명한 경우에만 통계청에 자료를 의뢰하여 확인할 예정으로 그 이외의 목적으로는 사용하지 않음.

- CBC with differential count - Blood urea nitrogen, Serum albumin - Serum creatinine - Serum electrolyte (Na/K/Cl/tCO2) - Lipid profile (Total cholesterol, HDL, TG) - Aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase - hsCRP - Serum osmolality - Ca, P, alkaline phosphatase - U/A with microscope, RBC dysmorphism - 24-hour urine analysis (protein, albumin, Na, K, creatinine) - Random urine analysis (protein, creatinine, albumin, K, Na, Osm) - Other serologic tests (C3, C4, IgG, IgA, IgM, Anti-DNA, ANA, P-ANCA, C-ANCA, Rheumatoid factor, ASO titer, Anti-PLA2R IgG Ab) - HBs Ag/anti-HBs, anti-HCV - Anti-GBM

표 2. 기본 검사 항목

- 디지털 병리 데이터베이스 구축 (그림 5)
- 네트워크 참여기관에서 제작된 신장 조직 병리 슬라이드를 각 기관 연구 담당자(연구 간호사)를 통해 대출
- 대출된 슬라이드는 주식회사 휴민텍에서 스캔 후 데이터베이스에 저장
- 스캔 완료된 병리 슬라이드는 연구 간호사를 통해 반납
- 병리 디지털 베이스는 보안을 위해 권한을 부여받은 연구자에 한해 VPN (virtual

private network)을 통해 각 기관 등록 환자의 자료만 열람 가능

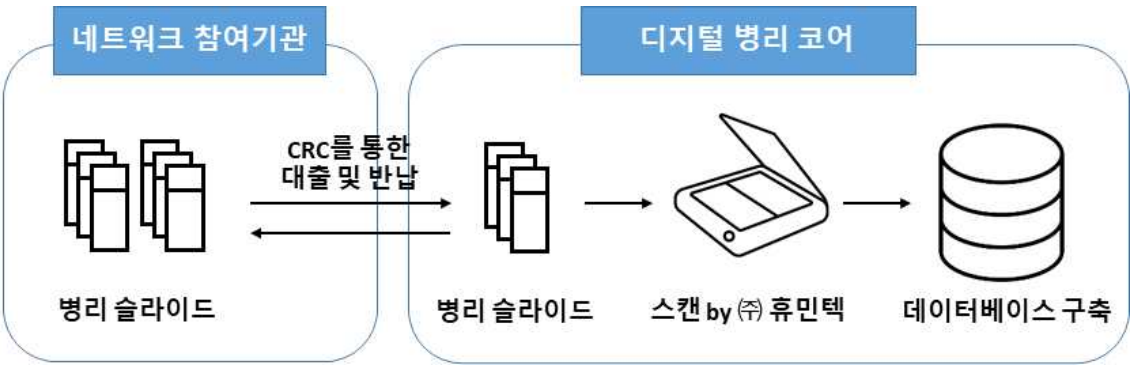


그림 5 디지털 병리 데이터베이스 구축 모식도

- 추적 관찰

- 등록 후 6개월마다 아래의 항목을 추적 관찰할 예정임 (표 3. 다만 관심 사건 (신기능 악화, 사망 또는 사구체 신염의 관해)가 발생한 경우 추적관찰 검사 항목을 실시한다 (표 4).
- 진단 의료기관에서 기본 검사를 수행하되 혈액과 소변 샘플을 중앙 검사실로 보내 관심 결과 발생에 따른 중앙 검사실 검사를 수행하도록 함.
- 검사 결과는 6개월 추적 관찰 결과와는 별도로 웹 기반 증례 기록지에 기록함.
- 기타 미분류 사건 (Other unclassified events): 매 방문마다 일차 및 이차 연구 결과에 해당하지 않지만 중요한 사건을 기재함. 해당 시기 검사의 누락 사유나 임신, 장기출장 같은 특이사항을 기록함.

Primary Outcome
- 기저 신기능 40% 이상 감소 (Loss of 40% eGFR from baseline)
Secondary Outcome
- 말기신부전(ESRD) 혹은 사망(death) - 사구체 신염의 완전 관해 (Complete remission (proteinuria <0.3g/d)) - Creatinine의 증가 (Doubling in creatinine) - 심혈관 질환의 발생 (심근경색, 뇌졸중, 심부전의 발생)

표 3. 관심사건

관찰 검사 항목
• 최근 사건 발생: 투석/이식, 심혈관계 합병증, 사망 등 • 약물복용력 (최근 1개월 이내): 항고혈압제, 혈당강하약물, 고지혈증약물 • 혈압 • 체중, 키

표 4. 관찰 검사 항목

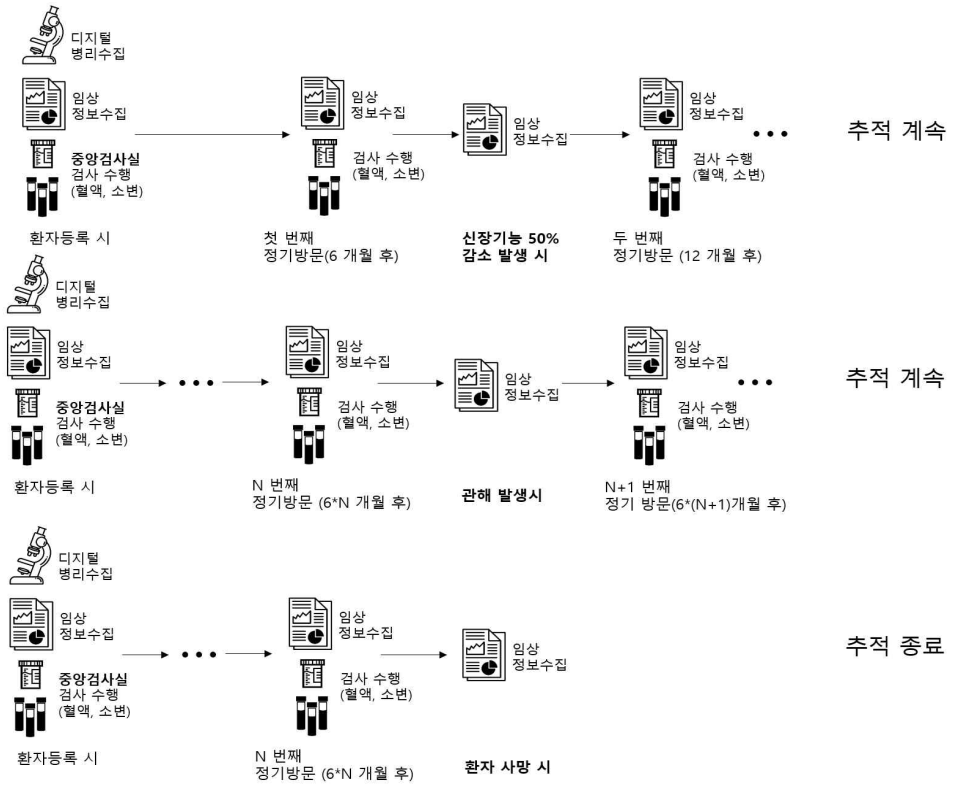


그림 6 추적 관찰 모식도

Parameter	Screen	B0	6m	12 m	18 m	24 m	30 m	36 m
Informed consent	V							
Demographic information	V							
Medical History	V	V	V	V	V	V	V	V
Eligibility confirmation	V							
Recent events		V	V	V	V	V	V	V
Medications		V	V	V	V	V	V	V
건강설문지		V						

Blood pressure		V	V	V	V	V	V	V
Digital pathology		V						
CBC with differential count		V	V	V	V	V	V	V
Serum BUN/Protein/Albumin/Creatinine/AST/ALT /ALP		V	V	V	V	V	V	V
Serum Na/K/Cl/tCO2/Ca/P/Osm		V	V	V	V	V	V	V
Lipid (Total cholesterol, TG, HDL)		V	V	V	V	V	V	V
hsCRP		V						
C3, C4, IgG/IgA/IgM/Anti-DNA/ ANA/P-ANCA/C-ANCA/ Rheumatoid factor/ ASO titer/Anti-PLA2R IgG Ab		V						
HBsAg/anti-HBs/Anti-HCV/ Anti-GBM		V						
Urinalysis with microscope, RBC dysmorphism		V	V	V	V	V	V	V
Spot urine-Protein/Cr/albumin/K/Na/Osm		V	V	V	V	V	V	V
24HU-Protein/albumin/NA/K/Cr		V						
IDMS-serum Cr*		V						
Cystatin C*		V						
Urine albumin*		V						
Urine protein*		V						
Urine creatinine*		V						

표 5. 환자 추적관찰 일정

- 검체의 측정방법 및 해석

1. 신기능의 평가
- CKD-EPI 공식 (Stevens et al. 2009)을 기준으로 함, CKD stage 분류 및 추적의 기준으로 삼음
2. 혈압의 측정 (Pickering et al. 2005)
- 수은혈압계를 이용해서 표준화된 측정 방법에 따라서 office BP 를 측정하는 것이 원칙.
- 자동혈압계(electronic devices)를 이용하는 경우, 수은혈압계를 이용한 측정값과 비교하여 확인한 뒤 적용 가능

혈압 측정법을 숙지한 2명이 자동혈압계와 수은혈압계를 서로 번갈아 가면서 각각 4회와 5회 측정. 수축기 혈압과 이완기 혈압 모두 적어도 50% 이상의 측정치가 서로 5 mm Hg 이내에서 일치하여야 사용 가능.

3. 단백뇨의 측정
- 아침 두 번째 또는 임의뇨에서 채취한 샘플을 이용함.
- albumin-to-creatinine ratio를 측정함.
- 또한 24시간 소변에서 정량적으로 하루 단백뇨량을 측정함.

4. 개인 정보 보호 방안

• 자료관리

본 연구에서는 환자 관련 정보를 eCRF를 통해 입력, 수정, 저장, 삭제할 예정으로 eCRF는 권한을 가진 연구자만 접근할 수 있음.

• 연구 관련 문서와 자료의 보관

근거 문서는 연구의 자료수집 활동과 관찰의 결과물로 정의됨. 근거 문서는 의무기록, 전자 데이터, 기기에 의한 측정된 기록 등을 포함하며 기타 기록들이 포함될 수 있음. 본 연구에 존재하는 모든 근거 문서는 연구시행기관의 연구자에 의해 기록 및 보관되며, 근거 문서에는 권한이 있는 자만 접근 및열람이 가능함. 연구자는 연구과 관련된 모든 기록의 보관에 주의를 기울여야 하며, 실태조사가 완료된 이후에는 실시기관의 문서보관 책임자에게 이관할 수 있다. 실시기관에서는 연구 관련 문서를 연구종료 후 3년간 보관할 예정임.

• 연구 자료 및 연구대상자의 기록에 대한 기밀유지

모든 연구대상자의 성명은 비밀로 유지되어야 하고, 연구대상자는 연구 참가 시작 시에 부여한 번호 및 이니셜 (연구환자번호)에 의하여 관리 및 평가될 예정임. 연구대상자의 신원에 대한 모든 기록은 비밀보장이 되도록 하여야 한다. 모든 연구대상자에 대해 사망 여부를 확인하기 위한 주민등록번호를 수집할 예정임. 이는 eCRF에 입력하지만, 연구진에게 공개하지 않음. 관찰기간 동안 추적 소실이 발생하고 1년 이후에 통계청에 의뢰하여 사망 여부를 확인할 예정임.

다만, 점검을 실시하는 자, 심사위원회는 연구대상자의 비밀보장을 침해하지 않고 관련 규정이 정하는 범위 내에서 시험 절차와 자료의 신뢰성을 검증하기 위하여 연구대상자에 대한 기록을 열람할 수 있음.

• 민감 정보에 대한 기밀유지 방안

주소 등 민감 정보는 지어 연구 참가 시 별도로 eCRF에 보관하며, 민감 정보에 대한 접근은 연구책임자가 승인한 사람만 열람할 수 있도록 설계하며, 민간정보에 대한 접근의 승인 내역 및 열람 내역을 따로 보관할 예정임.

• 인체유래물 및 유전정보 수집 시 관리・보관・폐기 방안

‘인체유래물’이란, “인체로부터 수집하거나 채취한 조직, 세포, 혈액, 체액 등 인체구성물 또는 인체구성물로부터 분리된 혈청, 혈장, 염색체, DNA, RNA, 단백질 등”을 의미하는 것으로, 본 연구에서는 대상자의 혈액, 소변 등의 검체 채취의 내용이, 본 연구 참여하고자 하는 연구참가자동의서 내용에 기술함. 본 관찰연구를 위한 참가자로부터 채취한 인체 유래물 검체 관리 및 폐기 등의 관리는 아래와 같음.

인체유래물 검체(혈액, 소변) 는 다음의 목적으로 사용되며 연구동의서, 인체유래물 연구동의서, 인체유래물등의 기증동의서를 구득함. 1) Central lab의 측정 2) 희귀사구체신염네트워크구축 연구진의 바이오마커 탐색을 위한 시료 3) 국립인체자원은행으로의 기탁

상기 목적의 2번, 3번의 경우, 각각 목적이 다르므로, 이에 대한 각각의 인체유래물 연구동의서, 인체유래물등의 기증 동의서를 구득 중임.

- 인체유래물 검체 중 채혈 등 침습적 방법으로 채취하는 경우, 전문적인 의료진의 감독 등 검체 당사자의 안전을 위한 조치가 마련되어 있도록 한다.
- 인체유래물 검체는 아래의 사유에 해당하면 폐기할 수 있음.

1. 연구 당사자가 인체자원의 폐기를 요청한 경우 2. 연구 당사자가 작성한 인체유래물 연구동의서의 인체 자원 보존기간이 경과한 경우 3. 그 밖에 법률에 의하여 질병관리본부장이 인체 자원의 폐기가 필요하다고 판단한 경우

5. 연구 결과의 평가

가. 추적 중 관심 결과 정의 및 보고

- 6개월 간격 추적 중 언제라도 아래와 같이 정의된 관심 결과가 발생하는 경우 이를 보고함.

Primary Outcome
기저 신기능 40% 이상 감소 (Loss of 40% eGFR from baseline)
Secondary Outcome
말기신부전(ESRD) 혹은 사망(death) 사구체 신염의 완전 관해 (Complete remission (proteinuria <0.3g/d)) Creatinine의 증가 (Doubling in creatinine) 심혈관 질환의 발생 (심근경색, 뇌졸중, 심부전의 발생)

- 진단 의료기관에서 기본 검사를 수행하되 혈액과 소변 샘플을 중앙 검사실로 보내 관심 결과 발생에 따른 중앙 검사실 검사를 수행하도록 함.

- 검사 결과는 6개월 추적관찰 결과와는 별도로 웹 기반 증례 기록지에 기록함.

- 기타 미분류 사건 (Other unclassified events): 매 방문 시마다 일차 및 이차 연구 결과에 해당하지 않지만 중요한 사건을 기재함. 해당 시기 검사의 누락 사유나 임신, 장기출장 같은 특이사항을 기록함.

나. 연구 결과에 도달한 대상자의 추적관찰

- 사망한 경우: 연구종료

- 신장 질환의 진행 (투석이나 이식 전), 심혈관 질환의 발생, 완전 관해, 기타 미분류 사건이 발생한 경우에는 임상 정보 수집 및 임상 검사의 시행 등 정해진 프로토콜을 따라 연구를 지속함.

다. 자료 분석과 통계 방법

- 사구체 질환의 연구를 위해 참여기관의 후향적 데이터를 이용한 연구를 병행함.
- 본 연구에서 결측치가 발생했을 시, 원칙적으로는 특별한 결측값 대체를 하지 않음.
- 일차연구결과는 Kaplan-Meier 생존곡선 과 Cox proportional hazards 분석을 수행.
- 신장 기능 등 시간에 따른 변화가 평가변수인 경우, repeated measures에 대한 분석방법으로 generalized estimating equation (GEE) 또는 mixed modeling을 이용해서 분석을 수행.
- 연구 기간 동안 수집되는 검체를 이용한 유전체 정보 또는 바이오마커 정보와 임상결과지표의 연관성에 대해서는 환자-대조군 연구 설계에 따라서 카이검정 또는 선형회귀분석 모델을 이용하여 분석.

마. 자원 제작 SOP

(1) 시료에 따른 보관

* Baseline 시료

시료	분류	분주 수 (-80℃)
Urine (>15 ml)	Urine	9 vial (1ml/vial)
SST (>15 ml)	Serum	9 vial (300ul/vial)

(2) 시료 보관 순서

(가) 시료 이동

수거 담당자가 직접 방문하여 시료를 수거한 후, 통상시스템으로 시료 은행 담당자에게 전달한다. 통상은 아이스박스를 사용하며 아이스팩을 넣어, 이동 시 시료의 안정성을 유지 하도록 한다.

(나) 시료 확인

시료 수거 시, 인수자와 인계자가 시료 수량 및 상태를 확인하여 인수인계서에 확인 서명을 한다. 확인 서명된 인수인계서는 시료와 함께 동봉하여 통상으로 전달한다. 시료은행 담당자는 시료와 인수인계서를 서로 대조하여 확인 후 이상이 없음을 확인한다. 이상이 있을 시 병원 담당자와 이를 확인한다. 전달받은 시료는 RGD 코호트 관리대장에 기록하여 관리하고, 주 1회 병원 담당자, 뱅킹 총괄 책임자에게 메일로 “RGD 코호트 관리대장“을 보내어 상호 확인한다.

(다) 분주용기

Serum, Urine은 각각 1.8ml Cryo tube 9vial에 분주하여 -80℃ 에 보관한다.

(라) 시료 코드번호 표기

분주될 1.8ml Cryo tube 상단에 3D바코드 라벨을 부착하여 시료 코드번호를 표기한다. 표기방법은 아래와 같다.

사이트 Prefix + 일련번호(4자리)
ex) SEV-EN-0001

* 사이트 Prefix 표기

세브란스병원	SEV-EN-
건강보험공단 일산병원	NHI-EN-
경북대병원	KBU-EN-
고려대학교 구로병원	KUG-EN-
고려대학교 안암병원	KUA-EN-
동국대학교 일산병원	DKI-EN-
분당서울대학교병원	SNB-EN-
서울대학교병원	SNU-EN-
순천향대학교 부천병원	BSH-UN-
순천향대학교 서울병원	SCH-EN-
순천향대학교 천안병원	CSH-EN-
을지대학교 을지병원	SEU-EN-
이화여자대학교병원	EHU-EN-
전남대학교병원	CNU-EN-

CODE :
사이트 prefix + 일련번호(숫자4자리)

*식별코드 생성법 : 질병관리통합시스템을 이용하여 자동 생성 한다.

(마) 시료별 분주 방법

① Serum: SST tube에 들어있는 혈액에서 3000rpm 10분동안 원심분리 후, serum을 1.8ml Cryo tube에 300㎕씩 9vial 분주하여 보관한다.

② Urine : Urine tube에 들어있는 urine을 3000rpm 10분동안 원심분리 후, 1.8ml Cryo tube에 1ml씩9vial 분주하여 보관한다.

(바) 시료 보관

시료 보관 시, 시료뱅킹 담당자가 위치정보를 시료관리대장에 기록하고, 시료뱅킹 정담당자와 부담당자가 상호 확인한다. 시료 보관 박스라벨은 질병관리본부 통합관리시스템에 자동 생성하여 부착한다.

(사) 시료 폐기

① 원검체의 경우

- 시료 분주와 -80℃ 보관까지 처리가 끝난 원검체는 2주동안 4℃ 냉장고에 보관하였다가 폐기한다.
- 환자의 정보를 확인할 수 없도록 라벨을 제거한 후, 위해의료폐기물로 분류하여 폐기한다.

② 분주된 검체의 경우

- 메일로 폐기요청 확인후 검체대장에도 이를 반영한다.
- 폐기 대상 시험관의 라벨을 환자의 정보를 확인할 수 없도록 제거한 후에 위해의료폐기물로 분류하여 폐기한다.

(아) 시료관리대장의 작성

시료관리대장의 명칭은 “RGD 코호트 관리대장“으로 한다. 시료관리대장은 아래와 같이 기록한다.

개인별 ID code-병록번호-병원명-수거된 시료별 수량-보관되는 시료별 수량-시료 인계일-시료 처리일- 비고

시료관리대장은 세브란스병원 신장내과 박정탁 교수, 세브란스병원 신장내과 유미현 간호사에게 이메일로 주 1회 이상 보내어 상호 확인한다.

(자) 저장설비관리

시료뱅킹 담당자가 저장설비인 deep freezer의 온도가 -80℃가 유지됨을 매일 1회 확인한 후 점검일지에 기록하고, 정도관리책임자가 주 1회 확인 한다.

1.2 임상연구 네트워크 구축

1. 임상연구 네트워크 참여기관

번호	의료기관명	책임 연구자
1	세브란스병원	박정탁 교수
2	강남세브란스병원	임범진 교수
3	건강보험공단 일산병원	장태익 교수
4	경북대학교병원	박선희 교수
5	고려대학교 구로병원	안신영 교수
6	고려대학교 안암병원	오세원 교수
7	순천향대학교 부천병원	유병철 교수
8	동국대학교 일산병원	박재윤 교수
9	분당서울대학교 병원	진호준 교수
10	순천향대학교 서울병원	노현진 교수
11	순천향대학교 천안병원	길효욱 교수
12	을지대학교 을지병원	이성우 교수
13	이화여자대학교병원 서울병원	류동열 교수
14	전남대학교 병원	배은희 교수
15	서울대학교 병원	김동기 교수

나. 참여 연구원 (책임연구자 외 가나다 순)

이름	소속기관	직위	비고
박정탁	세브란스병원	부교수	책임연구자
권영주	고려대학교 구로병원	교수	공동연구자
길효욱	순천향대학교 천안병원	부교수	공동연구자
김동기	서울대학교병원	교수	공동연구자
김형래	순천향대학교 서울병원	조교수	공동연구자
노현진	순천향대학교 서울병원	교수	공동연구자
류동열	이화여자대학교 서울병원	교수	공동연구자
문아림	순천향대학교 부천병원	부교수	공동연구자
박선희	경북대학교병원	교수	공동연구자
박재윤	동국대학교 일산병원	조교수	공동연구자
배은희	전남대학교병원	교수	공동연구자
신성준	동국대학교 일산병원	교수	공동연구자
안신영	고려대학교 구로병원	조교수	공동연구자
오세원	고려대학교 안암병원	조교수	공동연구자
유병철	순천향대학교 부천병원	조교수	공동연구자
유태현	세브란스병원	교수	공동연구자
윤해룡	세브란스병원	조교수	공동연구자
이성우	을지대학교 을지병원	교수	공동연구자
임범진	강남세브란스병원	교수	공동연구자
장태익	건강보험공단 일산병원	교수	공동연구자
정현주	세브란스병원	교수	공동연구자
조남준	순천향대학교 천안병원	조교수	공동연구자
주영수	명지병원	조교수	공동연구자
진호준	분당서울대학교병원	교수	공동연구자
한승혁	세브란스병원	교수	공동연구자
김형우	세브란스병원	임상강사	공동연구자
이슬기	을지대학교 을지병원	연구간호사	공동연구자
이다혜	경북대학교병원	연구간호사	공동연구자
김은영	서울대학교병원	연구간호사	공동연구자
김은정	이화여자대학교 서울병원	연구간호사	공동연구자
박지윤	동국대학교 일산병원	연구간호사	공동연구자
양은경	순천향대학교 천안병원	연구간호사	공동연구자
유미현	세브란스병원	연구간호사	공동연구자
백은희	분당서울대학교병원	연구간호사	공동연구자
최애경	건강보험공단 일산병원	연구간호사	공동연구자

제4장 당해연도 연구 결과 및 결론

1.1 월별 과제 추진경과

월	추진 경과
2월	•과제 계약 및 킥 오프 미팅 •후향적 코호트 구축 시작 •연구자 준비모임 개최
4월	•eCRF개발 착수
5월	•대한신장학회 춘계학술대회 중 과제 현황 보고 •Central Lab 계약
6월	•주관연구기관 IRB 심의통과 •연구 담당자 및 실무자를 위한 교육 실시 •첫 대상자 등록
7월	•eCRF개발 완료
9월	•후향적 코호트 기반 연구 논문 게재
10월	•환자 등록 35% 달성 •1차년도 디지털 병리 DB 구축
11월	•사구체 연구회 학술 세미나 공동 주최 •국립인체자원은행 인체 유래물 기탁 심의 신청 •환자 등록 44% 달성

1.2 기관윤리심의위원회 (IRB) 심의

참여기관	심의 진행 상황
연세대학교세브란스병원	심의완료
서울대학교병원	심의완료
순천향대학교 서울병원	심의완료
고려대학교 구로병원	심의완료
전남대학교병원	심의완료
경북대학교병원	심의완료
을지대학교 을지병원	심의완료
순천향대학교천안병원	심의완료
건강보험공단일산병원	심의완료
분당서울대학교병원	심의완료
고려대학교안암병원	심의완료
순천향대학교 부천병원	심의 진행 중
동국대학교 일산병원	심의완료
이화여대 서울병원	심의완료

1.3 참여기관 회의 및 교육

1. 킥 오프 미팅

- 일시: 2019년 2월 14일 오전 9시
- 장소: 연세대학교 의과대학 3C 회의실
- 참석자

소속기관	**이름**	**소속기관**	**이름**
질병관리본부	안윤진	연세대학교 의과대학	한승혁
질병관리본부	황주연	연세대학교 의과대학	박정탁
질병관리본부	김형우	연세대학교 의과대학	주영수

- 회의내용:
- 용역계약 내용 점검 및 연구 일정 확인
- 연구 진행 시 주의사항 점검

2. 연구자 준비모임

- 일시: 2019년 2월 21일 목요일 오후 7시
- 장소: 서울역 티원
- 참석자: 대한신장학회 사구체 연구회 회원 및 희귀 사구체신염 임상연구네트워크 참여 연구진
- 회의내용
- 희귀 사구체신염 임상연구네트워크 구축 및 운영 과제 소개
- 희귀 사구체신염 임상연구네트워크 구축 및 운영 과제 진행 상황 공유
- 희귀 사구체신염 임상연구네트워크 구축 및 운영 과제 디지털 병리 데이터베이스 구축 계획 설명
- Web-based eCRF 포함 항목 논의

3. 임상연구네트워크 구축 및 운영 과제 진행현황 보고

- 일시: 2019년 5월 25일 토요일 오전 11시
- 장소: 용산구 드래곤시티 호텔
- 회의내용:
- 희귀 사구체신염 임상연구네트워크 구축 및 운영 과제 진행현황 보고
- Web-based eCRF 구축현황 보고 및 추가 항목 논의
- 디지털 병리 데이터베이스 구축 방안 논의
- IRB 심의 일정 및 환자 모집 일정 공유
- 질의응답

4. 연구 담당자/실무자를 위한 eCRF 및 동의서 실무 교육

- 일시: 2019년 6월 21일 금요일 오후 6시
- 장소: 서울역 공항철도 회의실
- 참석자: 희귀 사구체신염 임상연구네트워크 구축 및 운영 과제 참여 연구원 및 실무 담당자

소속기관	이름	소속기관	이름
세브란스병원	박정탁	분당서울대학교병원	조현진
세브란스병원	주영수	이화여대 서울병원	김은정
세브란스병원	김형우	순천향대학교 서울병원	이해경
세브란스병원	최윤정	순천향대학교 천안병원	조남준
동국대학교 일산병원	박지윤	경북대학교병원	양은경
서울대학교병원	김은영	건강보험공단 일산병원	최애경
전남대학교병원	이세정	고려대학교 구로병원	김유정

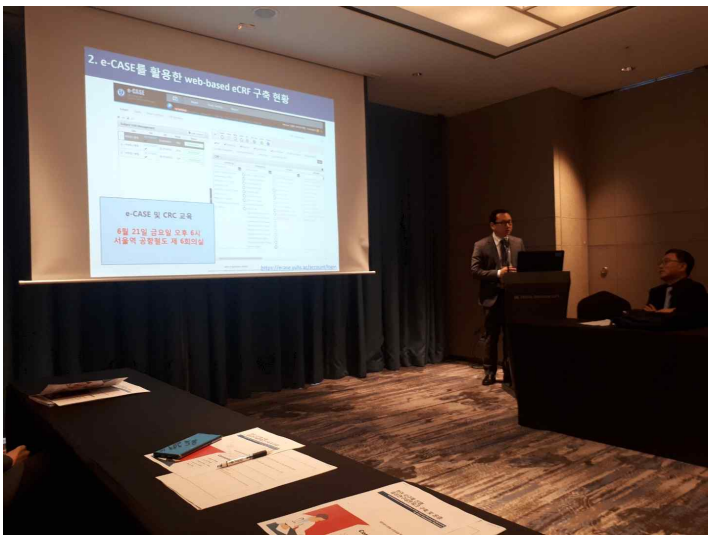


그림 7 임상연구네트워크 구축 및 운영 과제 진행현황 보고 장면

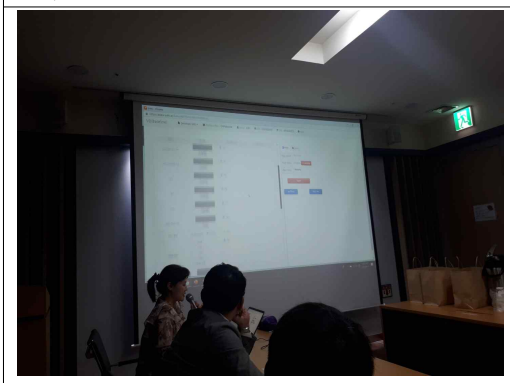
- 회의내용

- 희귀 사구체신염 임상연구네트워크 구축 및 운영 과제 개요 설명
- 희귀 사구체신염 임상연구네트워크 구축 및 운영 과제 eCRF 소개
- 희귀 사구체신염 임상연구네트워크 구축 및 운영 과제 동의서 취득 주의사항 및 검체 기탁 과정 설명
- 질의응답

5. 주관 연구기관 주요 회의

(1) 2019년 4월 16일

- 참석자: 한승혁(세브란스병원), 박정탁(세브란스병원), 주영수(세브란스병원), 김형우(세브란스병원), 임범진(세브란스병원), 최윤정(CRC)
- 장소: 의과대학 교수식당 내 회의실

<table>
<tr><td>
그림 8 과제 책임연구자 소개</td><td>
그림 9 용역과제 개요 소개</td></tr>
<tr><td>
그림 10 웹기반 증례기록 작성 방법 설명</td><td>
그림 11 동의서 작성 및 기타 안내</td></tr>
</table>

- 회의내용:

- eCRF 개발 착수 및 수집 변수 상의
- 디지털 병리 데이터 베이스 개발 착수 및 수집 슬라이드 상의
- 주관기관 IRB 진행 상황 공유

(2) 2019년 5월 14일

- 참석자: 한승혁(세브란스병원), 박정탁(세브란스병원), 주영수(세브란스병원), 김형우(세브란스병원), 최윤정(CRC)
- 장소: 의과대학 교수식당 내 회의실
- 회의내용:

- eCRF 개발 진행 공유
- Central lab (랩지노믹스) 계약 관련 논의
- 디지털 병리 데이터베이스 전달 방법
- 주관기관 IRB 진행 상황 공유

(3) 2019년 6월 4일

- 참석자: 한승혁(세브란스병원), 박정탁(세브란스병원), 주영수(세브란스병원),

김형우(세브란스병원), 임범진(세브란스병원), 최윤정(CRC)
- 장소: 의과대학 교수식당 내 회의실
- 회의내용:
• 주관기관 IRB 진행 상황 공유
• eCASE(eCRF) 개발 검토
• 참여기관 병리 슬라이드 수집 가능여부 확인

(4) 2019년 6월 18일
- 참석자: 한승혁(세브란스병원), 박정탁(세브란스병원), 주영수(세브란스병원), 김형우(세브란스병원), 최윤정(CRC)
- 장소: 의과대학 교수식당 내 회의실
- 회의내용:
• 중간 진도 보고서 내용 검토
• eCASE(eCRF) 개발 최종 검토
• eCASE(eCRF) 예산 내역 검토
• 병리 슬라이드 전달 방법 논의

(5) 2019년 7월 23일
- 참석자: 한승혁(세브란스병원), 박정탁(세브란스병원), 주영수(세브란스병원), 김형우(세브란스병원), 임범진(세브란스병원), 최윤정(CRC)
- 장소: 의과대학 교수식당 내 회의실
- 회의내용:
• 중간 진도 보고서 제출 완료 (2019.07.22)
• 연구계획 변경 및 예산 변경 신청 예정
• 사구체 연구회 공동 주최 학술 연구 대회 준비 관련 회의 예정
• 현재 기 수집되어 있는 검체는 tubule (whole tissue), glomeruli (cDNA), serum, urine으로 희귀질환과의 공동연구 관련 연락 예정

(6) 2019년 7월 30일
- 참석자: 한승혁(세브란스병원), 박정탁(세브란스병원), 지종현(강남세브란스병원), 주영수(세브란스병원), 김형우(세브란스병원), 최윤정(CRC)
- 장소: 의과대학 교수식당 내 회의실
- 회의내용:
• 연구계획 변경 및 예산 변경 신청 세부 사항 재 조정
• 참여 연구원 현황 업데이트 예정 내용 공유
• 참여 연구원 게재료 지원 가능 금액 확인

• 등록 현황 공유

(7) 2019년 8월 6일
- 참석자: 한승혁(세브란스병원), 박정탁(세브란스병원), 지종현(강남세브란스병원), 주영수(세브란스병원), 김형우(세브란스병원), 최윤정(CRC)
- 장소: 의과대학 교수식당 내 회의실
- 회의내용:
• 연구계획 변경 및 예산 변경 신청 세부 사항 재 조정
• 연구 성과물 보고 1건 공유
• 등록 현황 공유 (8월 6일 현재 7건)
• 2주마다 참여 연구 병원에 등록 현황 자료를 전송하기로 함

(8) 2019년 8월 20일
- 참석자: 한승혁(세브란스병원), 박정탁(세브란스병원), 주영수(세브란스병원), 김형우(세브란스병원), 임범진 (강남세브란스병원), 최윤정(CRC)
- 장소: 의과대학 교수식당 내 회의실
- 회의내용:
• 대상 질환 확대를 위한 IRB 변경 심의 신청건 논의
• Enroll 가능 병원 확대 확인
• 등록 현황 공유 (8월 20일 현재 16건)
• 다음 주에 등록 현황 자료를 전송하기로 함
• 11월 4일 희귀질환과 심포지엄 참석자 확인

(9) 2019년 9월 3일
- 참석자: 한승혁(세브란스병원), 박정탁(세브란스병원), 김형우(세브란스병원), 최윤정(CRC)
- 장소: 의과대학 교수식당 내 회의실
- 회의내용:
• 예산 사용 내역 확인 및 변경 관련 논의
• 환자 모집현황 및 중앙검사실 검체 접수 현황 공유
• 연구 성과물 (논문 게재건) 심의 신청

(10) 2019년 9월 17일
- 참석자: 한승혁(세브란스병원), 박정탁(세브란스병원), 김형우(세브란스병원), 최윤정(CRC)
- 장소: 의과대학 교수식당 내 회의실
- 회의내용:
• 사구체신염 연구회 연수강좌 개최 관련 논의

• 환자 모집현황 및 중앙검사실 검체 접수 현황 공유
• 예산 및 연구 변경 건 진행 상황 공유

(11) 2019년 10월 1일
- 참석자: 한승혁(세브란스병원), 박정탁(세브란스병원), 김형우(세브란스병원), 최윤정(CRC)
- 장소: 의과대학 교수식당 내 회의실
- 회의내용:
• 사구체신염 연구회 연수강좌 개최 관련 논의
• 환자 모집현황 및 중앙검사실 검체 접수 현황 공유
• 예산 및 연구 변경 건 진행 상황 공유

(12) 2019년 10월 15일
- 참석자: 한승혁(세브란스병원), 박정탁(세브란스병원), 김형우(세브란스병원), 임범진(강남세브란스), 최윤정(CRC)
- 장소: 의과대학 교수식당 내 회의실
- 회의내용:
• 환자 모집현황 및 중앙검사실 검체 접수 현황 공유
• 참여 기관 계약 현황 공유 및 필요 물품 발송 계획 논의

(13) 2019년 10월 29일
- 참석자: 한승혁(세브란스병원), 박정탁(세브란스병원), 김형우(세브란스병원), 최윤정(CRC)
- 장소: 의과대학 교수식당 내 회의실
- 회의내용:
• 희귀질환 임상연구네트워크 심포지엄 발표 내용 검토
• 환자 모집현황 및 중앙검사실 검체 접수 현황 공유
• 연차 보고서 내용 검토

(14) 2019년 11월 12일
- 참석자: 한승혁(세브란스병원), 박정탁(세브란스병원), 김형우(세브란스병원), 주영수(세브란스), 최윤정(CRC)
- 장소: 의과대학 교수식당 내 회의실
- 회의내용:
• 환자 모집현황 및 중앙검사실 검체 접수 현황 공유
• 연차 보고서 내용 검토
• 2차 년도 연구 계획 점검 (DNA 추가 수집, 참여기관 확대 등)

(15) 2019년 11월 19일

- 참석자: 한승혁(세브란스병원), 박정탁(세브란스병원), 김형우(세브란스병원), 임범진(세브란스), 최윤정(CRC)
- 장소: 의과대학 교수식당 내 회의실
- 회의내용:

• 2차 년도 연구 계획 점검 (DNA 수집 프로토콜 추가 관련)
• 연차 보고서 내용 검토
• 집행 예산 점검
• 자원 입고 현황 확인 (11월 18일 기준 37명)

1.4 웹기반 증례 기록 시스템 (eCRF 구축)

1. eCASE (electronic-CRF System with Accuracy, Safety and Efficiency; ecase.yuhs.ac) 시스템 내 '희귀 사구체신염 임상연구네트워크 구축 및 운영' 과제의 웹기반 증례 기록지 개발 (2019년 7월 2일 최종 개발 완료)

가. e-CASE (electronic CRF system with Accuracy, Safety and Efficiency): 세브란스병원에서 자체 개발한 임상연구 전자 자료 관리시스템으로 OCS/EMR과 실시간 연동이 되어 연구자의 반복 입력에 따른 입력 오류와 비용을 대폭 단축하고 자료의 신뢰성 확보와 자료 관리의 효용성을 한층 높임으로써 보다 신속하고 정확한 분석과 통계가 가능함. 또한, 세브란스병원 OCS/EMR과 동일한 정보보호 체계를 유지하여 자료의 안전성이 뛰어남.

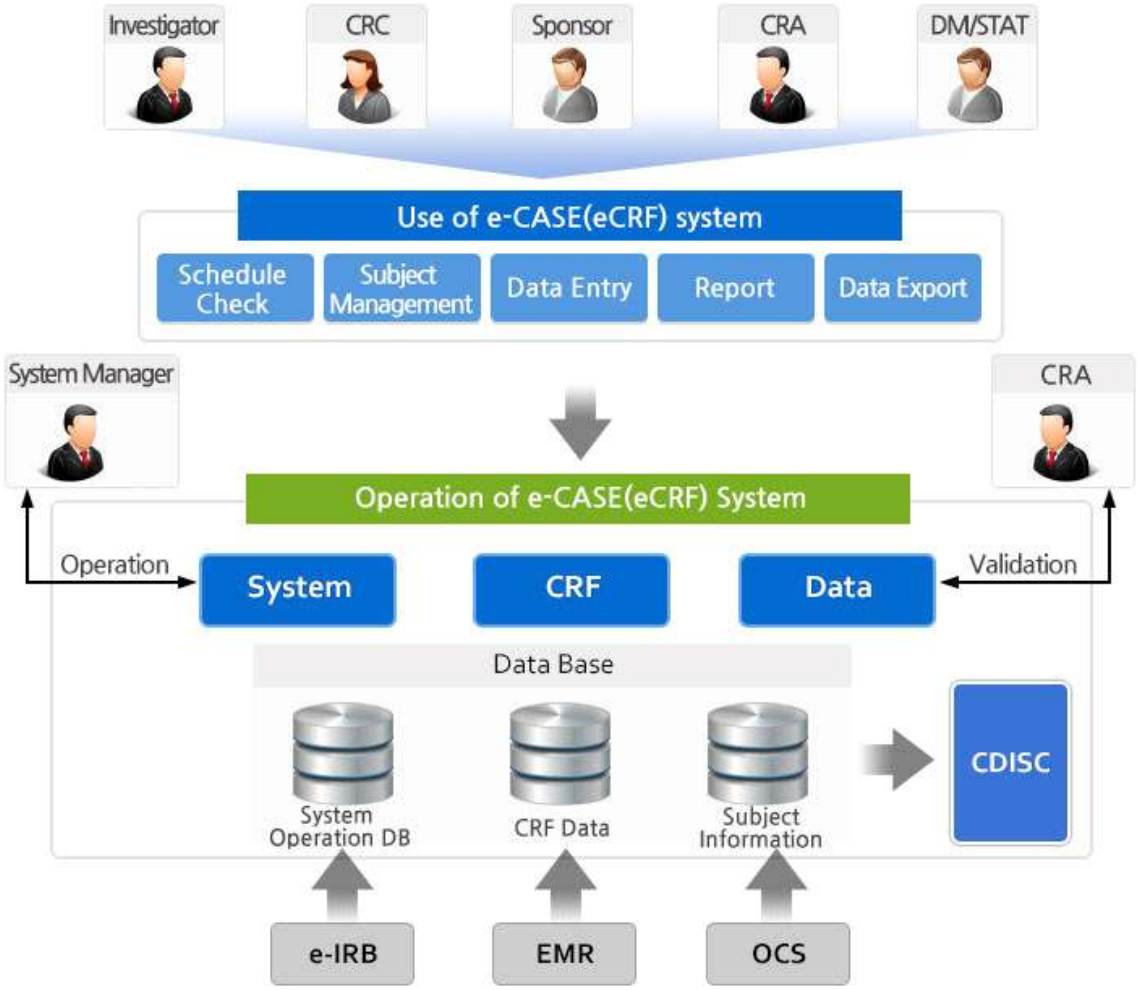


그림 12 eCASE(eCRF) 모식도

나. 희귀 사구체신염 eCRF 구성



그림 13 eCASE (eCRF) 초기 화면. ecase.yuhs.ac로 접속하면 권한을 부여받은 아이디로 접속 가능

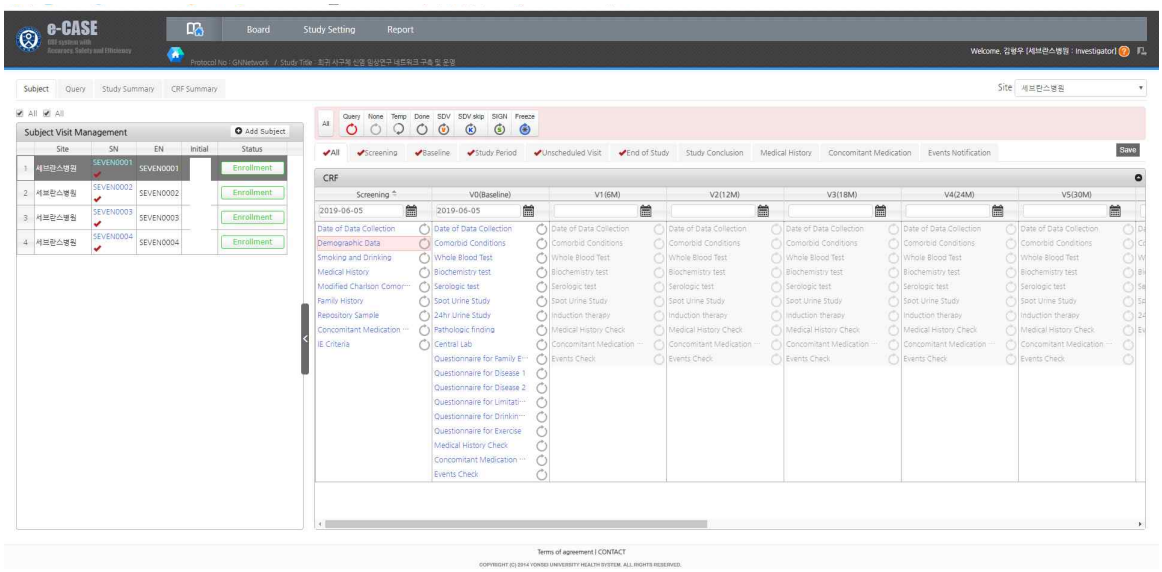


그림 14 권한을 부여받은 아이디로 접속한 화면. 왼쪽 컬럼에는 등록된 환자의 목록이, 오른쪽 컬럼에는 진행한 검사 및 설문조사 여부가 표기됨

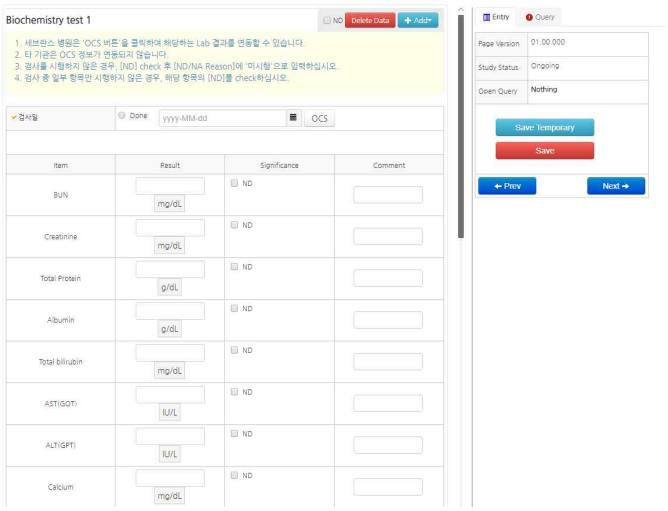


그림 15 환자별 검사 수치를 입력하는 화면

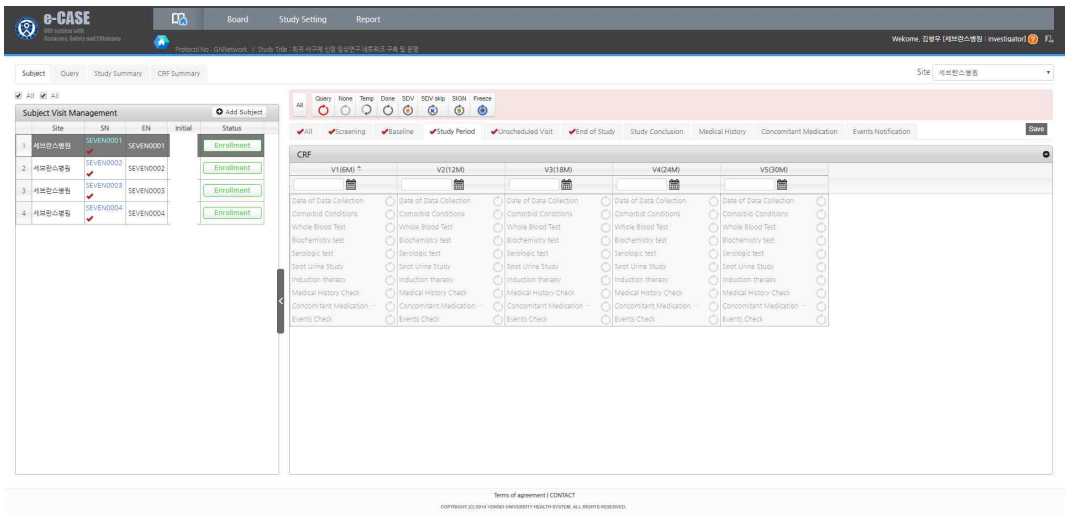


그림 16 6개월 간격으로 환자의 추적관찰 현황을 표기한 화면

Study Title : 희귀 사구체 신염 임상연구 네트워크 구축 및 운영
Protocol No. : GNNetwork

Annotated eCRF

CRF Version: 1.2

▣ All

1. Schedule

CRF	Screening	Baseline	Study Period					Unscheduled Visit			End of Study	Study Conclusion	Medical History	Concomitant Medication	Events Notification
	Screening	V0(Baseline)	V1(6M)	V2(12M)	V3(18M)	V4(24M)	V5(30M)	Unscheduled Visit 1	Unscheduled Visit 2	Unscheduled Visit 3	V6(36M)	Study Conclusion	Medical History	Concomitant Medication	Events Notification
Date of Data Collection	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				
Demographic Data	○														
Smoking and Drinking	○														
Medical History	○												○		
Modified Charlson Comorbidity Index	○														
Family History	○														
Repository Sample	○														
Concomitant Medication Check	○	○	○	○	○	○	○				○				
IE Criteria	○														
Comorbid Conditions		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				
Whole Blood Test		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				
Biochemistry test		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				
Serologic test		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				
Spot Urine Study		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				
24hr Urine Study		○						○	○	○					
Pathologic finding		○													
Central Lab		○													
Questionnaire for Family Education Economy		○													
Questionnaire for Disease 1		○													
Questionnaire for Disease 2		○													
Questionnaire for Drinking Sleep Smoking		○													
Medical History Check		○	○	○	○	○	○				○				
Events Check		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				
Induction therapy			○	○	○	○	○				○				
Study Conclusion												○			
Concomitant Medication														○	
Events Notification															○

그림 17 eCRF 사본 (별첨 자료 참고)

1.5 디지털 병리 데이터 베이스 구축

1. 디지털 병리 데이터 베이스 개요

가. 고용량의 신장 조직검사 이미지 처리를 위해 오픈소스 (OpenSlide library) 기술을 활용한 웹 뷰어를 개발함.

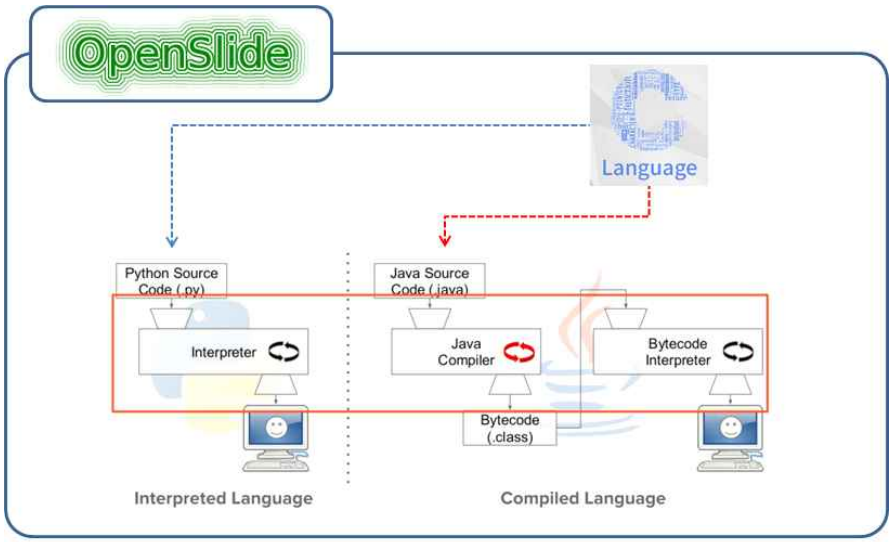


그림 18 OpenSlide 라이브러리 개발 환경 모식도

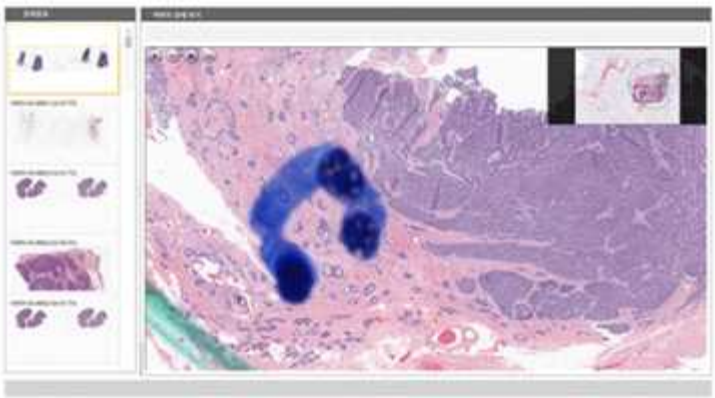


그림 19 병리 슬라이드 예시

나. 슬라이드 전달 및 데이터베이스 구축 절차

(1) 환자 등록 및 동의 구독
(2) 각 기관에서 염색별 슬라이드 대출
(3) 업체로의 전달 및 스캔
(4) 각 기관으로의 슬라이드 반납

다. 디지털 병리 데이터베이스 보안 설정

① 인허가 승인된 접속자만 시스템 접근
② 사용자별 E-mail 인증을 통한 VPN 로그인 접속
③ 로그인 이후 희귀 사구체신염 임상연구네트워크 Digital Pathology 시스템 접속

2. 디지털 병리 데이터베이스 데이터 현황 (12월 기준)

대상자 수 (명)	슬라이드 (장)	비고
32	219	전체 등록 환자의 68.1%

1.6 희귀 사구체신염 환자 등록 및 추적

1. 공동 연구 기관 계약 상황 (공동연구 기관 총 13개 중 9개 완료)

참여기관	공동연구 기관계약상황
연세대학교세브란스병원	-
서울대학교병원	완료
순천향대학교 서울병원	완료
고려대학교 구로병원	완료
전남대학교병원	완료
경북대학교병원	완료
을지대학교 을지병원	완료
순천향대학교천안병원	계약 진행 중
건강보험공단일산병원	계약 진행 중
분당서울대학교병원	완료
고려대학교안암병원	계약 진행 중
순천향대학교 부천병원	IRB 심의 진행 중
동국대학교 일산병원	완료
이화여대 서울병원	완료

2. 기관별 환자 등록 현황

가. 월별 환자 등록 현황 (2019년 12월 기준, 총 47명)

번호	의료기관명	6월	7월	8월	9월	10월	11월
1	세브란스병원	3	3	5	4	7	3
2	강남세브란스병원	0	0	0	0	0	0
3	건강보험공단 일산병원	0	0	0	0	0	0
4	경북대학교병원	0	0	0	0	0	2
5	고려대학교 구로병원	0	0	0	0	0	0
6	고려대학교 안암병원	0	0	0	0	0	0
7	부천순천향대학교 병원	0	0	0	0	0	0
8	동국대학교 일산병원	0	0	0	0	0	0
9	분당서울대학교 병원	0	0	0	0	0	2
10	순천향대학교 병원	0	0	0	1	0	0
11	순천향대학교 천안병원	0	0	0	0	0	0
12	을지대학교 을지병원	0	0	0	0	0	0
13	이화여자대학교병원	0	0	0	1	0	0
14	전남대학교 병원	0	0	0	0	0	0
15	서울대학교 병원	0	1	10	3	2	0
합계 (누적 인원)		3 (3)	4 (7)	15 (22)	9 (31)	9 (40)	7 (47)

나. 기탁 가능 검체 현황 (2019년 12월 기준 총 40명)

번호	의료기관명	SERUM (vial)	URINE
1	세브란스병원	22명 (110 vials)	22명 (110 vials)
2	서울대학교병원	16명 (80 vials)	16명 (80 vials)
3	순천향대학교 서울병원	1명 (5 vials)	1명 (5 vials)
4	경북대학교병원	1명 (5 vials)	1명 (5 vials)

1.6 연구 성과

1. 논문 (게재완료, Epub)

- 제목 : Relationship Between Complement Deposition and the Oxford Classification Score and Their Combined Effects on Renal Outcome in IgA nephropathy
- 저자 : 박서현 (공동 제1저자), 김형우 (공동 제1저자), 박정탁, 장태익, 강이화, 류동열, 유태현, 진호준, 정현주, 강신욱, 임범진 (공동 교신저자), 한승혁(공동 교신저자)
- 투고 저널명: Nephrology Dialysis Transplantation (IF: 4.198)

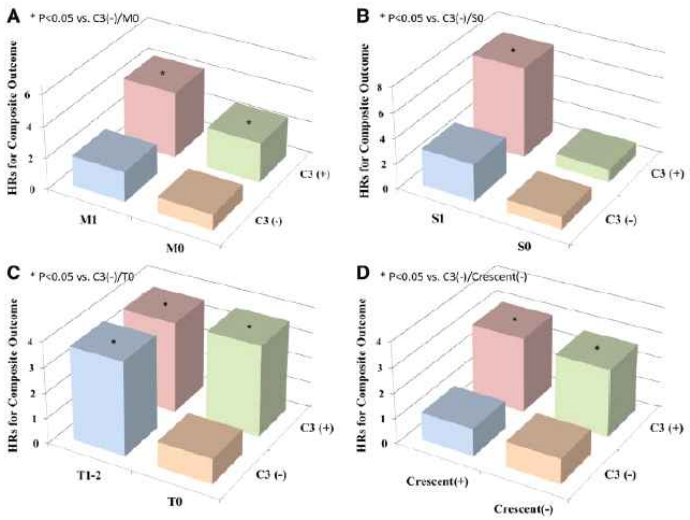


FIGURE 2: HRs for a composite of a ≥30% decline in eGFR from baseline values or an increase in proteinuria ≥3.5 g/g according to the combination of mesangial C3 deposition and the Oxford classification. The Cox proportional hazards model was adjusted for age, sex, history of hypertension, log-transformed UPCR, eGFR, MAP and glucocorticoid treatment. (A) C3 deposition and M-score, (B) C3 deposition and S-score, (C) C3 deposition and T-score and (D) C3 deposition and C-score; *P < 0.05.

2. 학술대회 발표 (2019년 11월 8일)

- 제목: Time-updated systolic blood pressure and progression of chronic kidney disease in patients with glomerulonephritis
- 저자: 김형우 (제1저자), 박정탁, 유태현, 한승혁(교신저자) 등
- 학술대회 명: American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2019
- 학술대회 장소 및 날짜: 미국 워싱턴 D.C., 2019년 11월 5일-10일

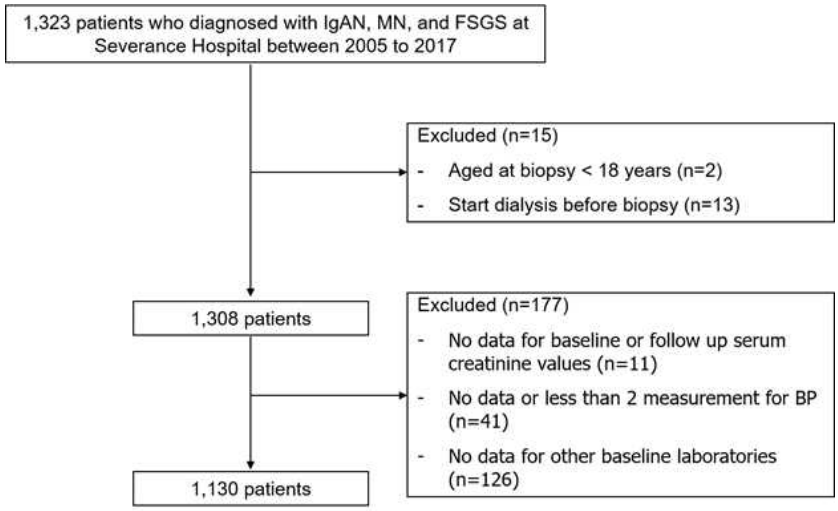


Figure Flow chart of patients in this study

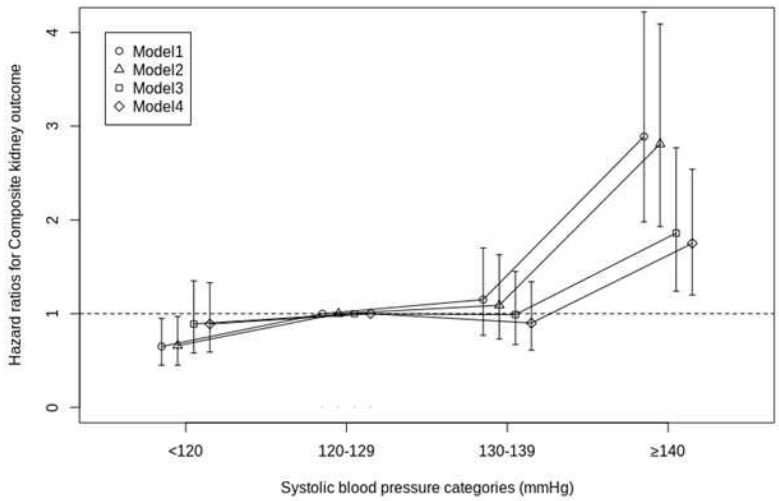


Figure The relationships between SBP and CKD progression in patients with glomerular disease.

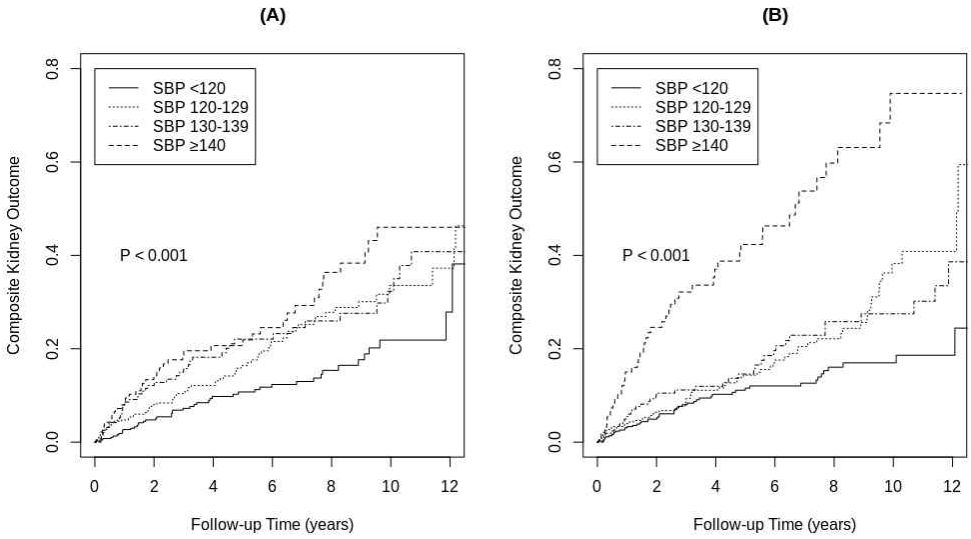


Figure Cumulative probabilities of composite kidney outcome.

-학술대회 발표

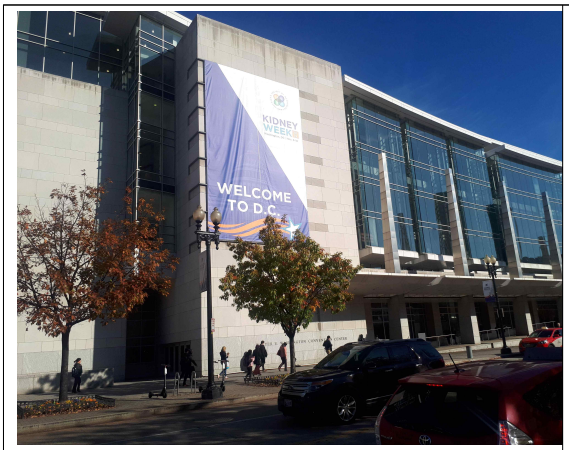


그림 20 미국 신장학회 학회장 전경1

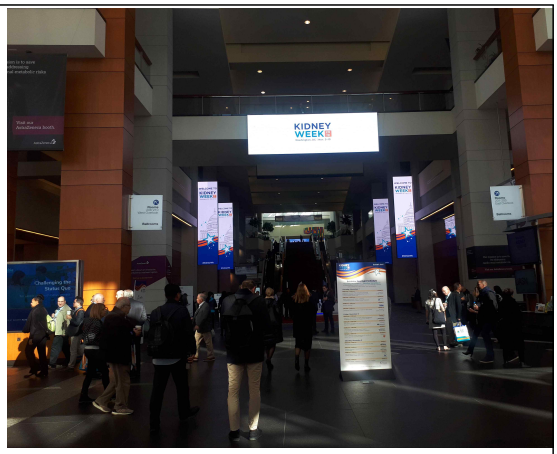


그림 21 미국 신장학회 학회장 전경2

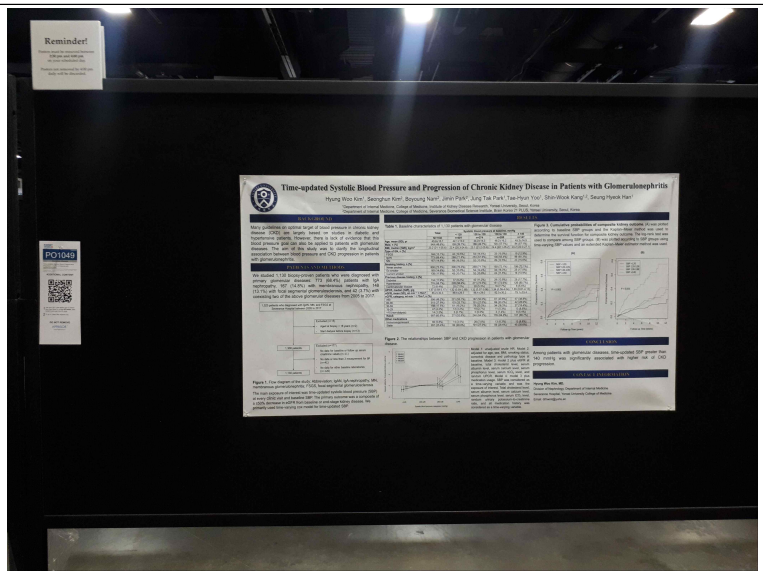


그림 22 미국 신장학회 포스터 발표장 전경

3. 후향적 코호트 구축

- 목적: 다기관에서 수집된 신장조직검사 결과를 바탕으로 한국인에게 발생하는 사구체신염의 종류와 치료경향을 분석하고 이에 따른 신 생존율 및 사망률을 확인하여 사구체신염의 예후를 예측

- 연구방법

1. 대상 환자들의 성별, 나이, 최초방문일 및 조직검사일 등 기본정보와, 병력 및 이학적 검사 결과를 의무기록을 통해 후향적으로 조사한다.

2. 대상 환자들의 조직검사 결과를 광학현미경검사, 전자현미경검사, 면역형광검사로 나누어 조사하고, 이를 종합하여 최종진단명을 조사한다.

3. 신조직검사 결과를 사구체신염, 혈관 질환, 세뇨관간질질환, 감염, 폐쇄, 종양, 이식, 급성세뇨관괴사, 말기신부전, 부적절한 검체, 진단적 의미가 있는 이상 소견이 없는 경우로 나누어 분류한다.

4. 사구체신염을 진단받은 경우, 조직검사를 시행 받을 당시 시행하였던 일반혈액검사, 요검사, 혈청 검사 등을 의무기록을 통해 조사한다.

5. 사구체신염을 진단받은 경우, 대상 환자들이 조직검사를 시행 받을 당시 시행하였던 요검사(임의요 및 24시간 요)총단백량 측정값을 조사한다.

6. 사구체신염을 진단받은 경우, 대상환자들이 조직검사 후 시행받은 치료 약제에 대하여 조사한다. 약제는 크게 스테로이드, 면역억제제, Renin-angiotensin system blockade, statin, 기타 고혈압약제, 당뇨병 약제로 나누어 기록한다.

7. 사구체신염을 진단받은 경우, 대상환자들이 조직검사를 시행 받은 후 최종적으로 추적 관찰한 날짜를 조사하고, 최종 추적일까지 신기능의 변화를 후향적으로 검토하여, 신 생존 여부를 확인한다. 신대체요법을 시행하게 된 경우, 신대체요법의 종류와 시작 날짜도 함께 조사하며, 이식을 받은 경우 이식수술을 받은 날짜를 함께 기록한다.

8. 사구체신염을 진단받은 경우, 대상환자들의 생존 여부와 말기신부전으로의 이행여부를 시기별로 나누어 통계청과 대한신장학회의 말기신부전등록사업처에 의뢰하여 조사한다.

- 구축결과

- 1979년부터 2018년 10월까지 네트워크 참여 기관에서 신장 조직검사를 수행한 환자를 대상으로 후향적 코호트를 구축함
- 대상 환자들의 성별, 나이, 최초방문일 및 조직검사일 등 기본정보와, 병력 및 이학적 검사 결과를 의무기록을 통해 조사함
- 조직검사를 시행 받을 당시 시행하였던 일반혈액검사, 요검사, 혈청 검사, 치료 약제 등을 의무기록을 통해 조사함
- IgA 신증 (7,521명), 최소변화신병증 (2,028명), 막사구체신염 (2,027명), 초점분절성 사구체경화증 (1,670명), 루푸스신염 (1,398명), 막증식사구체신염 (585명) 등 총 21,697명의 환자를 57개 조직학적 병변으로 분류함
- 대상 환자들이 조직검사를 시행 받은 후 최종적으로 추적 관찰한 날짜를 조사하고, 최종 추적일까지 신기능의 변화를 후향적으로 검토하여, 신 생존 여부를 확인함

1.7 사구체 연구회 학술 세미나 공동 주최

1. 제 3회 사구체신염연구회 연수강좌 공동개최 (2019년 11월 17일)

가. 임상연구네트워크의 홍보 및 사구체 관련 연구 활성화를 위한 방안으로 대한신장학회 산하 사구체 연구회에서 개최하는 사구체신염 연수강좌를 공동 주관함.

나. 연구자들의 추가적인 참여를 유도하고 임상연구네트워크를 활용한 연구 주제를 기획할 수 있도록 하는 계기가 될 것으로 생각됨



그림 23 사구체신염 연구회 연수강좌 연자 사진

다. 프로그램

12:00-12:30	Registration	
12:30-14:00	Paraproteinemia related kidney disease (좌장: 이화여자대학교 류동열 교수)	
	12:30-13:00	Pathology of paraproteinemia related kidney disease (연세대학교 임범진 교수)
	13:00-13:30	Clinical presentation of paraproteinemia related kidney disease (성균관대학교 이정은 교수)
	13:30-14:00	Treatment of paraproteinemia (분당서울대학교병원 이정옥 교수)
14:00-16:00	Hereditary kidney disease (좌장:서울대학교 강희경 교수)	
	14:00-14:30	Functional studies for diagnosis of aHUS (서울대학교 강희경 교수)
	14:30-15:00	Disorders of renal development: nephronophthisis (연세대학교 지헌영 교수)
	15:00-15:30	Hereditary tubular disorder; Dent disease and Lowe syndrome (성균관대학교 조희연 교수)
	15:30-16:00	Hereditary nephrotic syndrome (서울대학교 정해일 교수)
16:00-16:30	Intermission	
16:30-18:00	Prognosis and management of primary glomerulonephrtitis (좌장: 서울대학교 진호준 교수)	
	16:30-17:00	Management of recurrent MCD and FSGS (고려대학교 오세원 교수, 서울대학교 진호준 교수, 서울대학교 강희경 교수)
	17:00-17:20	Prognosis of IgA nephropathy combined with minimal change disease (경희대학교 이상호 교수)
	17:20-17:40	Renal outcome based on chronicity scoring system in IgA nephropathy (가톨릭대학교 최범순 교수)
	17:40-18:00	Prognosis of membranous nephropathy (경북대학교 최지영 교수)
18:00	Closing remark	

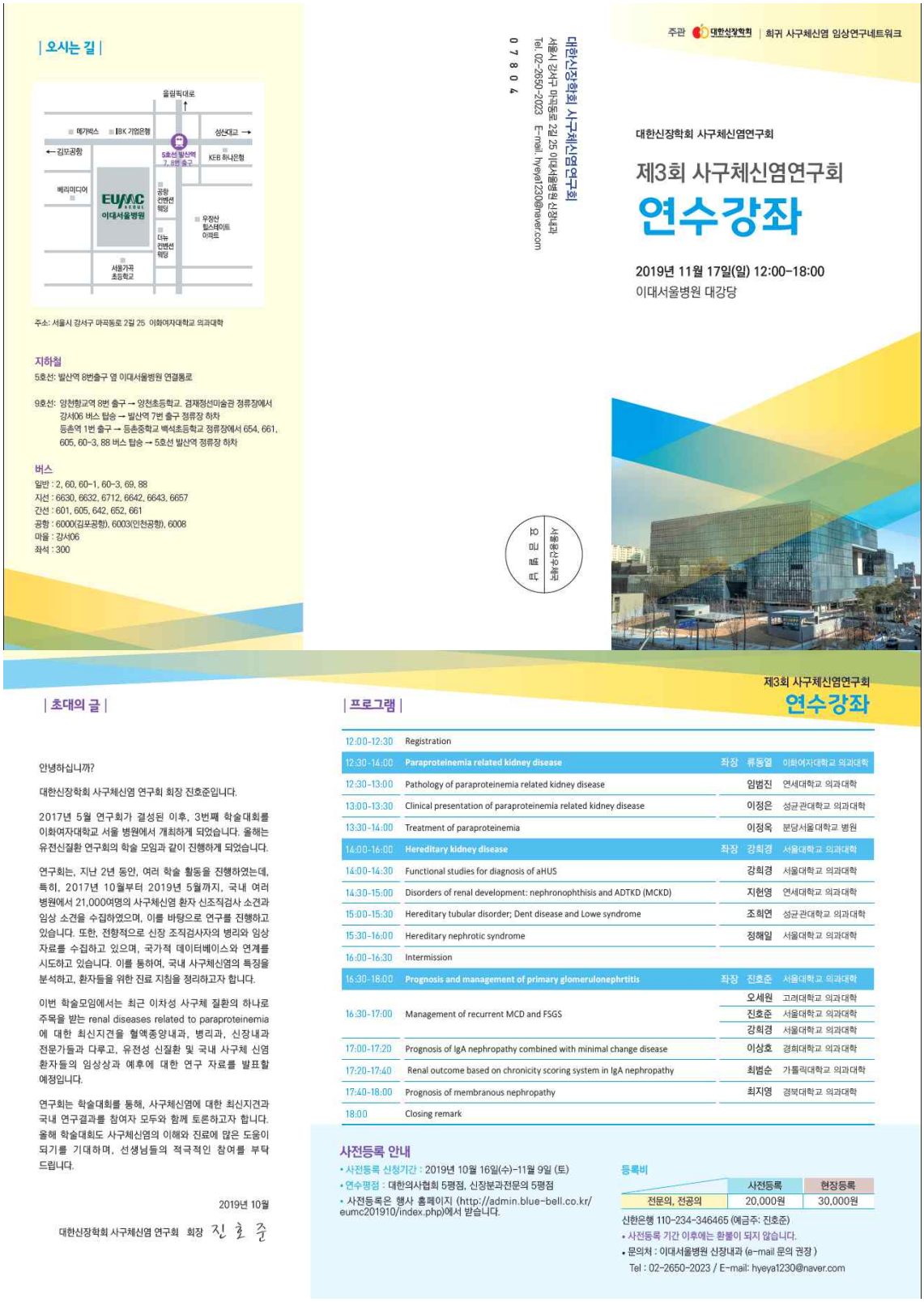


그림 24 사구체연구회 연수강좌 포스터 및 리플렛

제5장 당해연도 연구성과

과제명	희귀 사구체신염 임상연구네트워크 구축 및 운영
연구책임자	박정탁 / 연세대학교 의과대학 신장내과 / 내과학

가. 연구논문

번호	논문제목	저자명	저널명	집(권)	페이지	Impact factor	국내/국외	SCI 여부
1	Relationship Between Complement Deposition and the Oxford Classification Score and Their Combined Effects on Renal Outcome in IgA nephropathy	박서현 (공동 제1저자), 김형우 (공동 제1저자), 박정탁, 장태익, 강이화, 류동열, 유태현, 진호준, 정현주, 강신욱, 임범진 (공동교신저자), 한승혁 (공동 교신저자)	Nephrology Dialysis Transplantation	Epub	Epub	4.198	국외	SCIE
2								

나. 학술발표

번호	발표제목	발표형태	발표자	학회명	연월일	발표지	국내/국제
1	Time-updated systolic blood pressure and progression of chronic kidney disease in patients with glomerulonephritis	포스터	김형우 (제1저자), 강신찬, 이상미, 박정탁, 류동열, 유태현, 진호준, 강신욱, 한승혁(교신저자)	American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2019	2019.11.08	American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2019	국제

다. 지적재산권

번호	출원/등록	특허명	출원(등록)인	출원(등록)국	출원(등록)번호	IPC분류
1						

라. 정책활용

마. 타연구/차기연구에 활용

바. 언론홍보 및 대국민교육

사. 기타

1. 디지털 병리 데이터베이스 구축 2. 사구체 신염 연구회와의 공동 학술연수강좌 개최

제6장 당해연도 연구비 집행 실적

(단위: 원)

비목 / 구분	금액	구 성 비	비고
ㅇ 인 건 비 소 계	30,591,000	24.46	
책 임 연 구 원 연 구 원 연 구 보 조 원 보 조 원	30,591,000		
ㅇ 경 비 소 계	75,377,209	60.27	
여 비	180,900		
유 인 물 비	6,152,728		
전 산 처 리 비	20,058,220		
시 약 및 연 구 용 재 료 비	45,755,979		
회 의 비	309,364		
임 차 료	600,000		
교 통 통 신 비	88,926		
위 탁 정 산 수 수 료	380,000		
연 구 활 동 비 ()%	1,831,092	1.46	
일 반 관 리 비 ()%	7,718,735	6.17	
부 가 가 치 세	11,368,694	9.09	
ㅇ 계	125,055,638		

제7장 연구수행에 따른 문제점 및 대책

1.1 희귀 사구체신염 전문가 네트워크 구성 지연

1. 과제 계약이 2월 8일 지연 체결되어 발생한 문제 2월 21일 연구자 모임을 개최하여 일정에 차질이 없도록 수행함

2. 5월 대한신장학회에서 추가 회의를 개최함.

1.2 환자 등록 및 추적조사 지연

1. 11월 13일 현재 실제 환자를 모집하게 될 14개 기관 (총 15개 기관) 중 14개 기관이 IRB 심의를 완료하였고, 이 중 9개 기관이 주관연구기관과 연구 협약을 완료하여 환자를 모집 중.

2. 6월부터 실제 모집을 시작하여 11월 13일 현재 총 44명의 환자가 등록 되었고, 이 중 37명의 검체가 채취되어 중앙 검사실로 수집됨. 11월 국립인체자원은행으로 인체유래물 기탁 심의를 신청하였으며, 희귀질환과 및 국립인체자원은행과 협의 후 내년도 과제의 검체와 함께 기탁하기로 함.

3. 당해연도 환자 등록의 미비함은 과제 계약 지연 및 기관별 IRB 심의 지연으로 인한 문제로 약 5개월간 44명의 환자가 등록된 것을 감안 하면 차기 연도에는 등록 목표 (100명)를 달성할 수 있을 것으로 기대됨.

1.3 참여 연구진 교육 지연

1. 과제 계약 지연으로 부득이하게 교육이 지연되었으며 6월까지 연구진 교육을 완료함.

2. 연구자용 교육 자료 (동의서 작성 및 eCRF 사용법)를 배포 (아래 그림) 하여 연구에 대한 이해도를 높이고 문제 상황에 대해 즉각적인 답변 진행 중.

희귀 사구체 신염
임상연구네트워크 구축 및 운영

Establishment and Operation of the Clinical Research Network for Rare Glomerular Diseases

-동의서 작성 주의사항 및 검체 발송

세브란스병원 신장내과 강사 김형우

1

1. 동의서 작성 안내

1. 대상자 설명문 및 동의서
2. 인체 유래물 연구 동의서 [별지 제 34호 서식]
3. 인체 유래물등의 기증 동의서 [별지 제 41호 서식]

2

1. 동의서 작성 안내

1. 대상자 설명문 및 동의서

대 상 자 동 의 서

연구제목: 희귀 사구체 신염 임상연구 네트워크 구축 및 운영
임상연구 책임자: 박정탁

- □ 본인은(는) 본 임상 연구에 앞서 설명된 모든 정보를 읽고 이해했으며, 모든 의문사항에 대하여 만족스러운 답변을 들었습니다.
- □ 본인은 자발적으로 본 임상연구에 참여하기를 원하며, 동의 후에 동의서 사본을 제공받을 것임을 알고 있습니다.
- □ 본인은 임상연구에 참여 하는 동안 엄격한 비밀보장 하에 이름, 주소, 주민등록번호 등의 개인정보를 수집하고, 본인의 의료기록 및 임상정보를 수집하는 것을 동의합니다.
- □ 본인은 임상연구 기간 동안 수집된 본인의 혈액 및 소변 검체에 대해 연구 종료 후 연구보존 를은 귀하가 지정하는 기간 동안 (년간) 보관한 후에 폐기하는 것에 동의합니다.
- □ 본인은 인체 유래물의 보존 기간 내 2 차적 사용을 위한 제공에 동의합니다.
- □ 향후 임상 연구가 종료되거나 중도 탈락한 이후라도 통계청과 의료보험 공단에 본인의 건강 관련 정보를 열람하는 것에 동의합니다. 다만 열람 내용은 동의를 철회하기 전의 내용에만 한정합니다.

- **대상자 동의서 주의사항**
  - 연구 대상자 성명/서명 기입
  - 연구자의 성명/서명을 기입
  - 동의서 첫 페이지 상단에 환자 관리번호 기재 (ex. SEV-EN-0001)
  - 동의서 작성일은 자원 채취 시점

3

1. 동의서 작성 안내

2. 인체 유래물 연구 동의서 [별지 제 34호 서식]

※ 위의 모든 사항에 대해 충분한 설명을 듣고, 작성된 동의서 사본을 1부 받아야 합니다.

동의 내용	연구 목적	희귀 사구체신염의 바이오 마커 개발 및 원인 유전자 발굴
	인체유래물 종류 및 양	혈액 15ml 소변 20ml
	인체유래물 보존기간	1. 연구보존 [ ] 2. 동의 후 [ ] 년
	보존 기간 내 2차적 사용을 위한 제공 여부	1. 유사한 연구 범위 안에서만 제공하는 것에 동의합니다. [ ] 2. 포괄적 연구 목적으로 제공하는 것에 동의합니다 [ ] 3. 동의하지 않습니다. [ ]
	2차적 사용을 위한 제공 시 개인식별정보 포함 여부	1. 개인식별정보 포함 [ ] 2. 개인식별정보 불포함 [ ]

- **인체 유래물 연구 동의서 주의사항**
  - 인체 유래물 기증자의 정보를 빠짐없이 기입
  - 동의서 첫 페이지 상단에 환자 관리번호와 환자 성명을 기재 (ex. SEV-EN-0001 김형우)
  - 동의서 작성일은 자원 채취 시점

4

1. 동의서 작성 안내

3. 인체 유래물 기증 동의서 [별지 제 41호 서식]

인체유래물의 기증자	성 명	홍길동
	주 소	서울시 서대문구 신촌동
	연락처	010-1234-1234
법정대리인	성 명	
	연락처	
인체유래물을 취득	기관 명칭	질병관리본부 국립중앙인체자원은행
	연락처	043-719-6520

생년월일 851010
성별 남

동의서 작성일 자원채취 시점으로 작성
인체유래물의 기증자 이름과 서명 둘다 작성
법정대리인
신청자 이름과 서명 둘다 작성

- **인체 유래물 기증 동의서 주의사항**
  - 인체유래물 은행 기관명칭에 국립중앙인체자원은행 기입
  - 인체 유래물 기증자의 정보(성명, 서명)를 빠짐없이 기입
  - 동의서 첫 페이지 상단에 환자 관리번호와 환자 성명을 기재 (ex. SEV-EN-0001 김형우)
  - 동의서 작성일은 자원 채취 시점

5

1. 동의서 작성 안내

4. 동의서 취합안내

대상자 설명문 및 동의서
인체 유래물 연구 동의서 [별지 제 34호]

→ 스캔 후 PDF 형태로 주관연구기관으로 이메일 전달
- 최윤정 CRC (SHINER216@YUHS.AC)

인체 유래물 기증 동의서 [별지 제 41호]

→ 원본을 주관연구기관으로 전달
- 시기와 방법에 대해서는 추후 공지

6

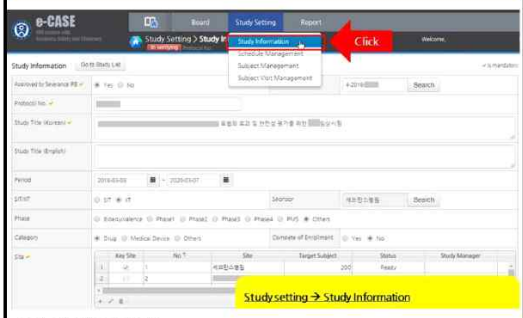
희귀 사구체 신염
임상연구네트워크 구축 및 운영

e-CRF 소개

연세대학교 세브란스 병원

1

1. 세부정보확인



연구 세부 정보를 확인함

4

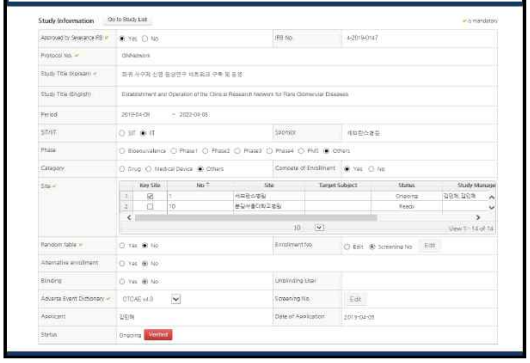
e-CRF (Log in)

http://ecase.yuhs.ac/Study



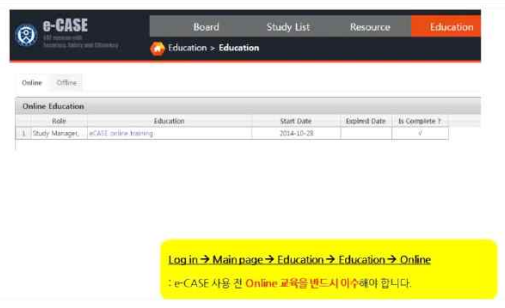
2

1. 세부정보확인



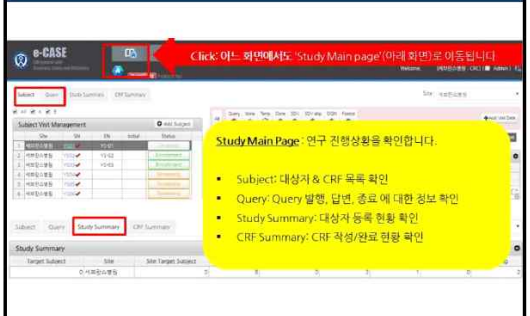
5

e-CRF (Online 교육)



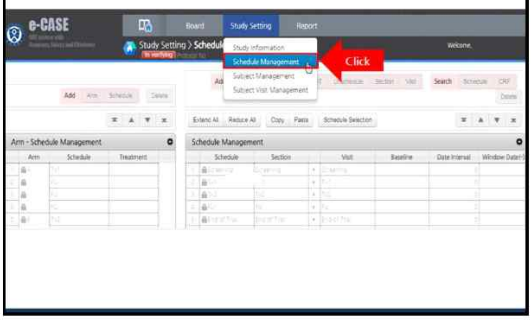
3

2. Study Main page



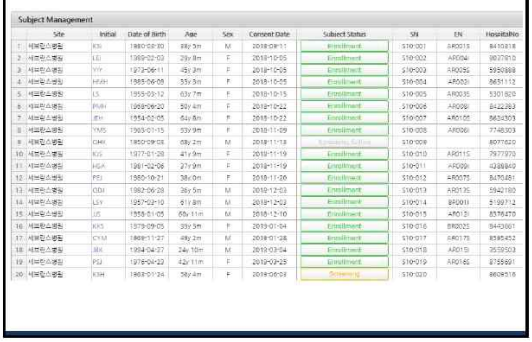
6

3. 연구 일정 확인 (Subject Management)



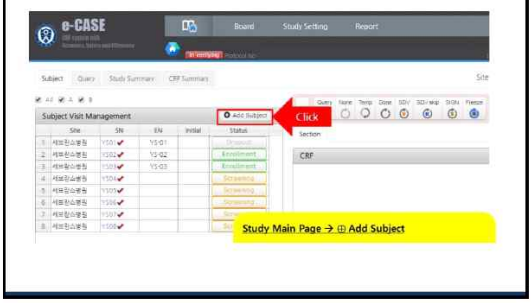
7

3. 연구 일정 확인



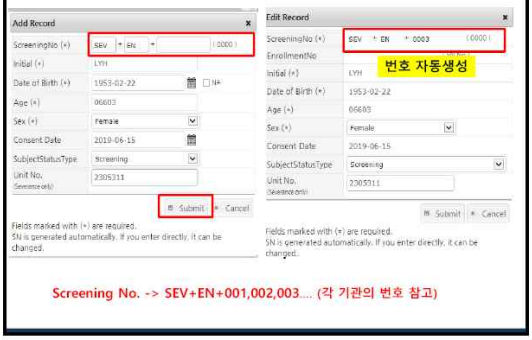
8

4. 대상자 등록



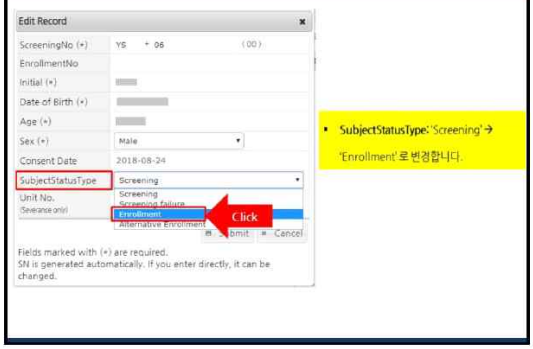
9

4. 대상자 등록 (Screening)



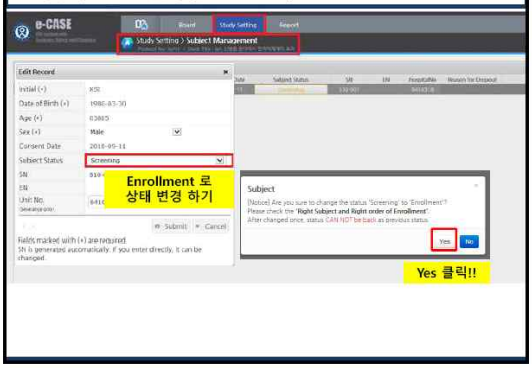
10

5. 대상자 status 관리 (Enrollment)



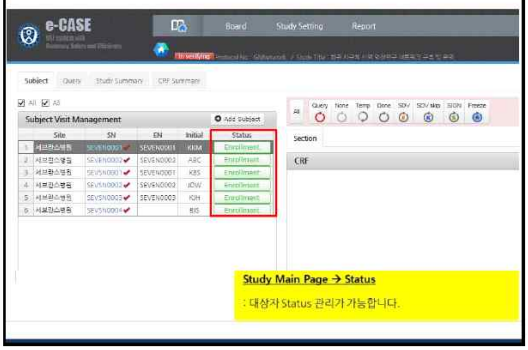
11

5. 대상자 status 관리 (Enrollment)



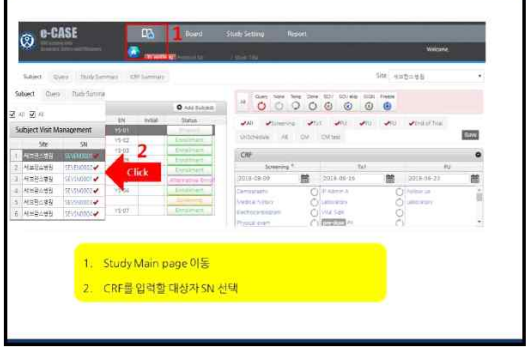
12

5. 대상자 status 관리



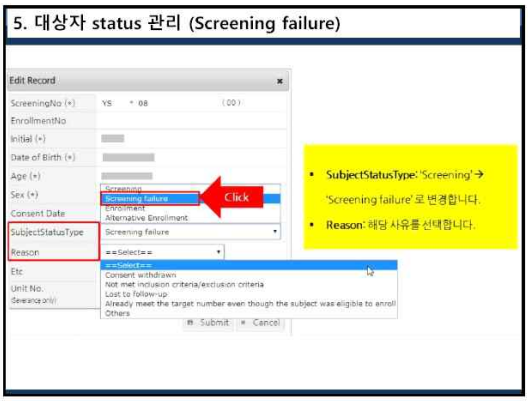
13

6. 대상자 등록일 방문 (main 화면에서)



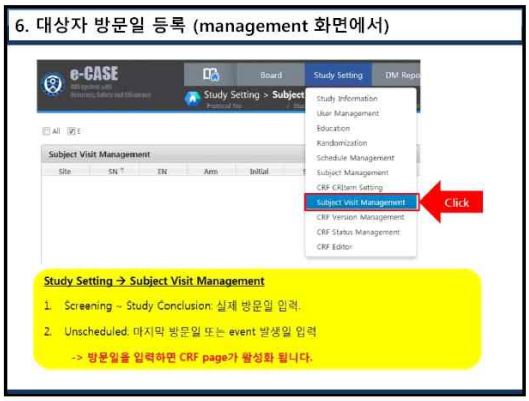
16

5. 대상자 status 관리 (Screening failure)



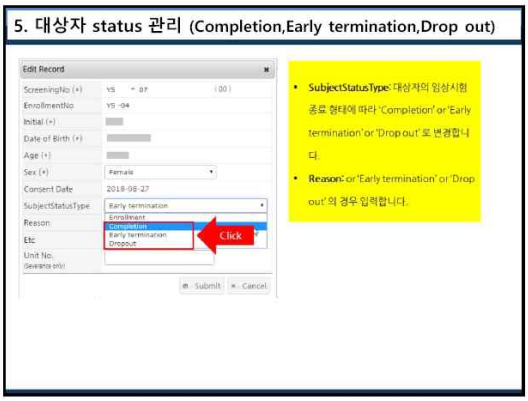
14

6. 대상자 방문일 등록 (management 화면에서)



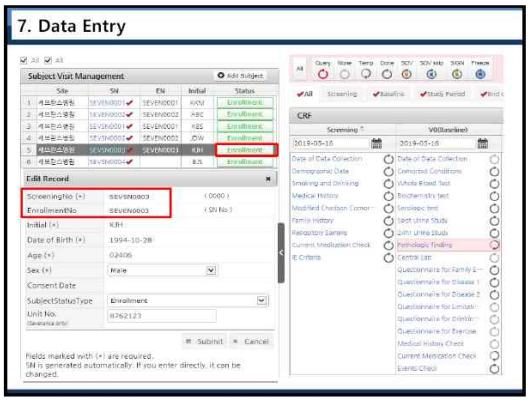
17

5. 대상자 status 관리 (Completion,Early termination,Drop out)



15

7. Data Entry



18



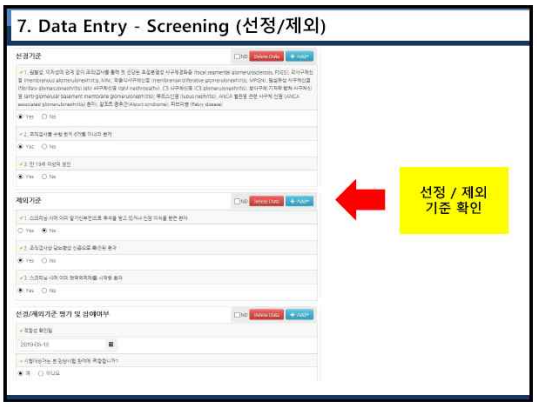
19



22



20



23



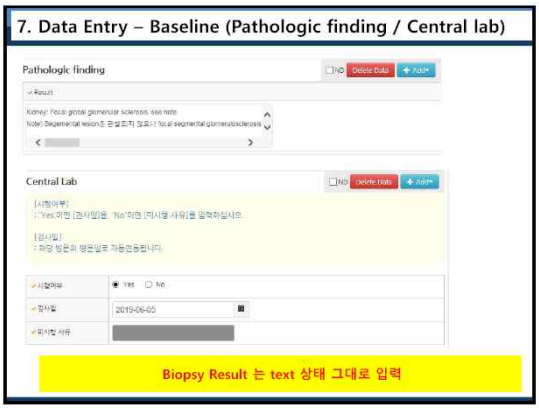
21



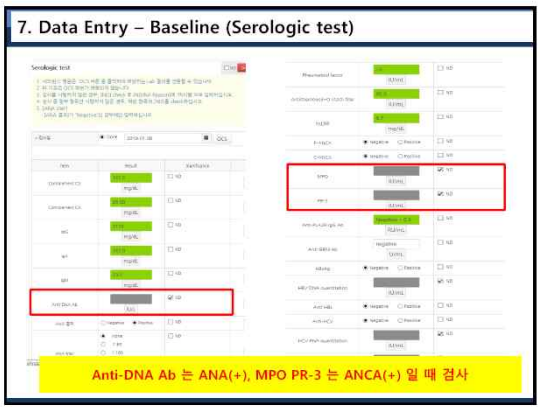
24



25



28



26



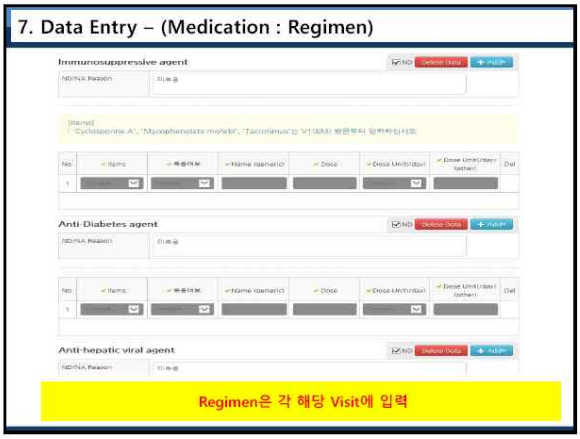
29



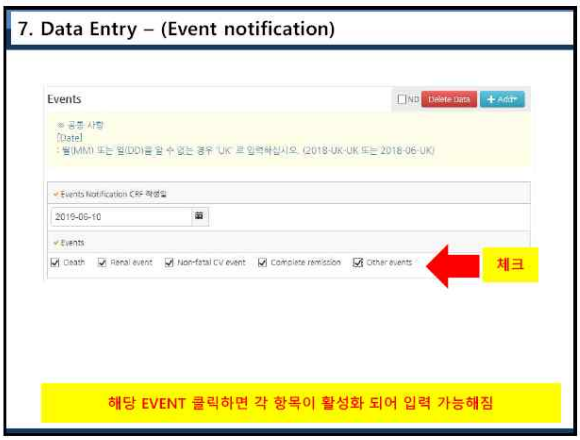
27



30


7. Data Entry – (Medication : Regimen)
Immunosuppressive agent
Anti-Diabetes agent
Anti-hepatic viral agent
Regimen은 각 해당 Visit에 입력

31


7. Data Entry – (Event notification)
Events
체크
해당 EVENT 클릭하면 각 항목이 활성화 되어 입력 가능해짐

32


7. Data Entry – (Event notification)
Renal event
CV event
Complete remi
Renal Event : 1) Doubling Cr or 40% Decline of GFR
2) PD or HD dialysis or KT

33

1.4 연구 활성화 방안

1. 각 참여기관의 후향적 자료를 수집하여 임상연구네트워크를 활용한 연구 주제 탐색에 도움이 될 것으로 생각됨

2. 대한신장학회 산하 사구체연구회에서 개최하는 사구체신염 연수강좌를 공동 주관하여 연구자들의 참여를 유도하고 임상연구네트워크를 활용한 연구 주제를 기획할 수 있도록 함.

제8장 참고문헌

1. 희귀질환관리법, 국가법령센터

2. Ko, Gang Jee, et al. “The association of Klotho polymorphism with disease progression and mortality in IgA nephropathy.“ Kidney and Blood Pressure Research 36.1 (2012): 191-199.

3. 질병관리본부 정책용역과제 연차실적계획서: 유형별 만성신장질환자 생존 및 신기능보존 10년 추적조사연구(8차년도), http://www.prism.go.kr

4. NEPTUNE, https://www.rarediseasesnetwork.org/cms/neptune

5. CureGN, https://curegn.org/

6. UNC Glomerular Disease Collaborative Network, https://unckidneycenter.org/research/gdcn/

7. PodoNet, http://www.podonet.org/

8. NephroS, http://rarerenal.org/radar-registry/

9. Craig, Jonathan C., Allison Tong, and Giovanni FM Strippoli. “New approaches to trials in glomerulonephritis.“ Nephrology Dialysis Transplantation 32.suppl_1 (2017): i1-i6.

10. Anatomy & Physiology, Connexions Web site. http://cnx.org/content/col11496/1.6/, Jun 19, 2013.

11. Jin, Dong-Chan, et al. “Current characteristics of dialysis therapy in Korea: 2016 registry data focusing on diabetic patients.“ Kidney research and clinical practice 37.1 (2018): 20.

제9장 첨부서류

[별첨] 희귀 사구체신염 임상연구네트워크 인체유래물등의 기증동의서
[별첨] 희귀 사구체신염 임상연구네트워크 인체유래물연구동의서
[별첨] 희귀 사구체신염 임상연구네트워크 eCRF
[별첨] 희귀 사구체신염 임상연구네트워크 중앙검사실 수탁기관인증서
[별첨] 희귀 사구체신염 임상연구네트워크 환자 설명문 및 동의서
[별첨] 희귀 사구체신염 임상연구네트워크 환자 설명문
[별첨] 희귀 사구체신염 임상연구네트워크 소개 자료
[별첨] 희귀 사구체신염 임상연구네트워크 동의서 작성 관련 안내 자료
[별첨] 희귀 사구체신염 임상연구네트워크 eCRF 작성 안내 자료
[별첨] 게재논문 사본

학술연구개발용역과제 차기년도 연구계획

제1장 국내외 관련분야의 환경변화

1.1 해외 기존 사구체신염 레지스트리를 활용한 연구 결과

1. Treatment Patterns among adults and children with MN in the CureGN: CureGN에 등록된 환자를 바탕으로 진행된 연구로 막성사구체신염 환자들의 치료 패턴을 확인함.

Table 1. Characteristics of IST-naïve patients at the time of biopsy

Characteristics	Adults (n = 324)	Children (n = 37)	P
Age at biopsy (yr)	53 (40, 63)	14 (12, 16)	<0.001
Follow-up time after biopsy (mo)	33 (18, 56)	23 (10, 33)	0.006
Female	122 (38)	21 (57)	0.02
Race			0.08
Asian	28 (9)	1 (3)	
Black/African American	46 (14)	8 (22)	
Native American	1 (0)	1 (3)	
White/Caucasian	235 (73)	23 (62)	
Multiracial	5 (2)	2 (5)	
Unknown	9 (3)	2 (5)	
Hispanic ethnicity	26 (8)	12 (32)	<0.001
uPCR (g/g)	5.9 (3.5, 8.7)	3.0 (1.2, 7.1)	0.005
Unknown	102 (31)	8 (22)	
Hematuria (≥1+)	122 (67[a])	20 (77[a])	0.25
Unknown	141 (44)	11 (30)	
Serum albumin (g/dl)	2.6 (2.1, 3.5)	2.2 (1.6, 3.0)	0.005
Unknown	95 (29)	3 (8)	
eGFR (ml/min per 1.73 m^2)	83 (60, 106)	107 (84, 128)	<0.001
Unknown	66 (20)	4 (11)	
Thromboembolism before biopsy	16 (5)	1 (3)	0.54

eGFR, estimated glomerular filtration rate; IST, immunosuppressive therapy; uPCR, urinary protein-to-creatinine ratio.
[a]Among those with available urinalysis results from time of kidney biopsy.
Continuous variables are expressed as median (interquartile range). Categorical variables are expressed as n (%).

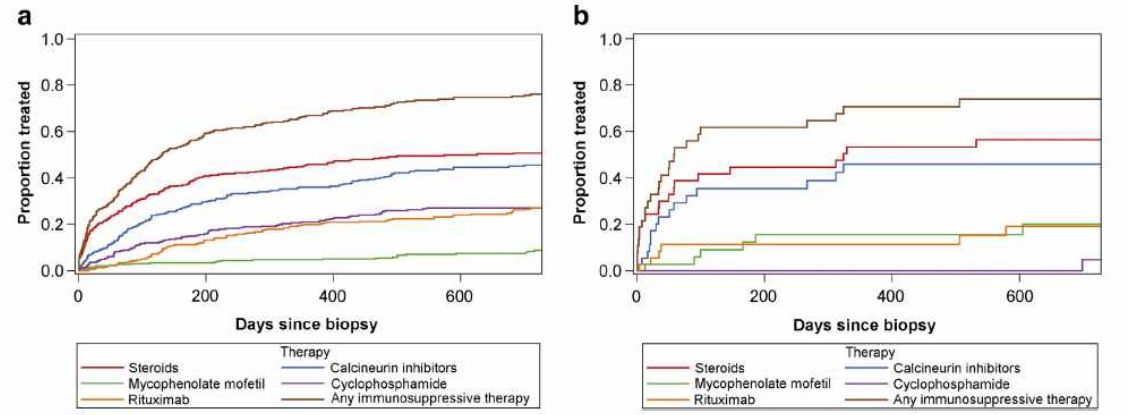


Figure 2. Time to immunosuppressive therapy (IST) initiation after biopsy among adults (a) and children (b) with membranous nephropathy who were IST-naïve at the time of kidney biopsy. Any IST also includes adrenocorticotropic hormone and azathioprine.

2. Using all longitudinal data to define time to specified percentages of eGFR decline: a simulation study: 신장 질환의 연구에서 신장질환의 악화 사건을 정의하는 것이 중요한데, 본 연구는 Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE) 의 데이터를 활용하여 사구체신염에서 신장 기능의 악화 시점을 회귀 (regression) 방법을 사용하여 정의하였고 이를 다른 코호트에서 검증함.

Table 1. Simulated Data Parameters Versus NEPTUNE and C-PROBE Data Parameters

	eGFR Variability, SD or RMSE[a]	Percent Missing eGFR Follow-up Values	Correlation Between Successive eGFR Values[b]
Simulated Data	3, 5, 7, 9	0%, 10%, 20%, 40%, 60%, 80%	0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8
NEPTUNE	8.4 (4.3-13.6)	10% (0%-25%)	0.79
MN	8.7 (5.1-12.0)	0% (0%-20%)	0.80
MCD	11.3 (6.1-17.4)	14% (0%-33%)	0.56
FSGS	7.5 (4.0-13.7)	10% (0%-25%)	0.85
IgA	5.5 (3.3-8.8)	0% (0%-11%)	0.93
C-PROBE	2.0 (0-6.4)	0% (0%-29%)	0.86
Diabetic nephropathy	0.5 (0-4.6)	0% (0%-27%)	0.90
CAKUT	0.3 (0-3.1)	0% (0%-0%)	0.82
Glomerular disease	3.5 (0-9.2)	0% (0%-33%)	0.83
Hypertensive nephropathy	2.1 (0-6.2)	0% (0%-29%)	0.85
Other/unknown	1.7 (0-4.6)	0% (0%-25%)	0.89

Note: Unless otherwise indicated, values shown are median (interquartile range).
Abbreviation: CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract; C-PROBE, Clinical Phenotyping and Resource Biobank Core; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; IgA, immunoglobulin A; MCD, minimal change disease; MN, membranous nephropathy; NEPTUNE, Nephrotic Syndrome Study Network; RMSE, root mean squared error; SD, standard deviation.
[a]SD for simulations; RMSE for NEPTUNE data.
[b]For NEPTUNE and C-PROBE data: estimated from linear generalized estimating equation model.

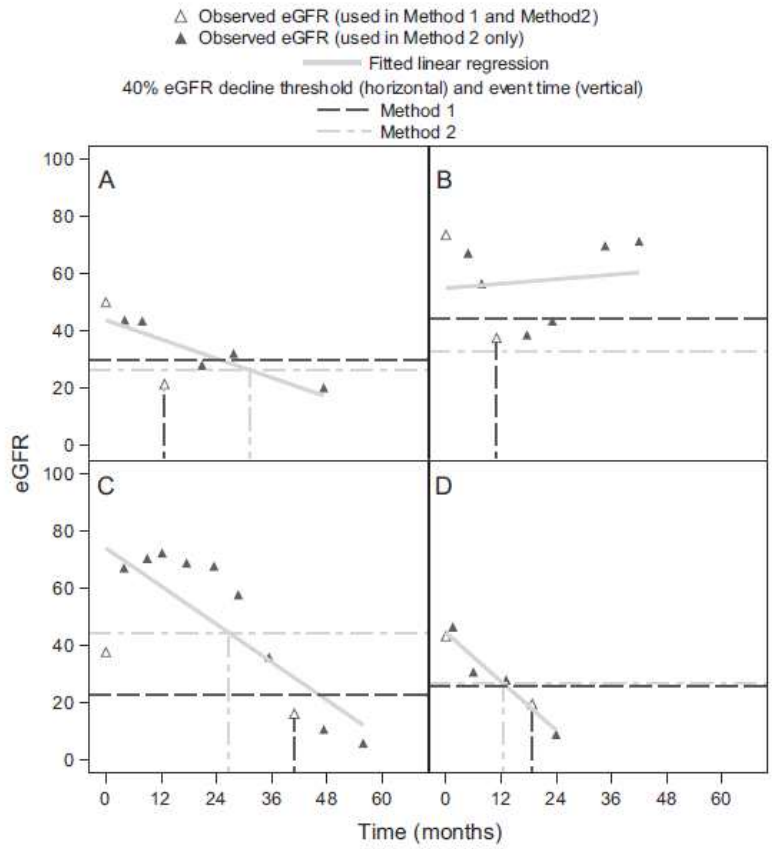


Figure 4. Four examples of estimated glomerular filtration rate (eGFR) trajectories from Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE) cohort patients. Dashed horizontal lines represent 40% decline thresholds based on the standard 2-point method (method 1, dark grey) and our proposed regression method (method 2, light grey). (A) Patient with eGFR that dips temporarily from its usual trajectory; (B) patient with nonlinear eGFR trajectory; (C) patient whose first eGFR measurement is very different from the regression line intercept; and (D) patient with linear trajectory and similar decline thresholds between the 2 methods.

1.2 새로운 사구체신염 레지스트리 및 네트워크의 등장

1. The FOrMe registry (the German Focal Segmental Glomerulosclerosis and Minimal Change Disease Registry): 독일에서 focal segemental glomerulosclerosis 및 minimal change disease 환자를 대상으로 한 registry로 스크리닝 시 환자의 임상 정보 및 인체유래물을 수집하고 추적 관찰하되, NEPTUNE과 같은 다른 레지스트리와의 협력을 위해 데이터베이스 구조를 최적화 함.

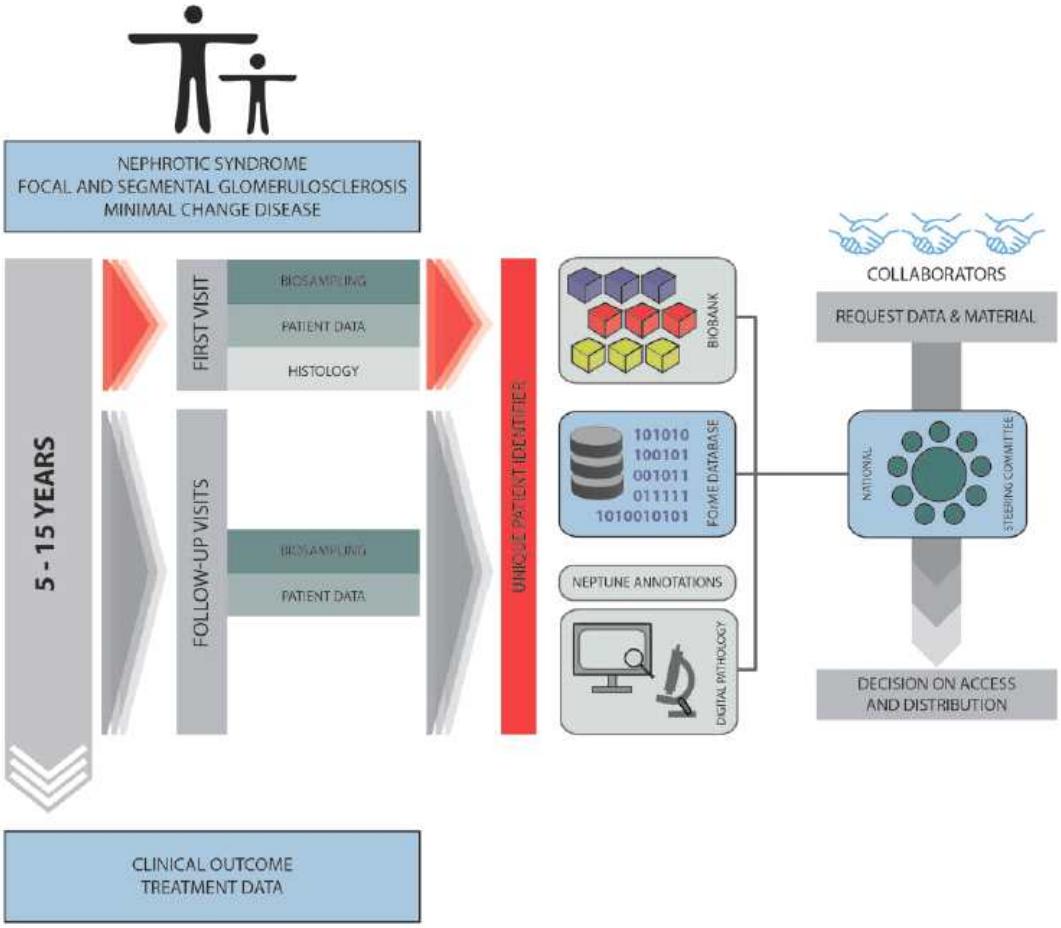


FIGURE 1: Illustration of workflow, infrastructure and decision-making process of the FOrMe registry. Patients are anonymized by a unique patient identifier that is used in communications across all platforms and centres.

2. The glomerular disease study and trial consortium: 사구체 질환을 연구하는 신장내과 전문의, 신장병리 전문의, 수련의, 기초과학자, 제약산업에 있는 사람들에게 교류의 기회를 제공하고 다양한 연구의 참여 기회를 마련하기 위한 협의체를 마련함.

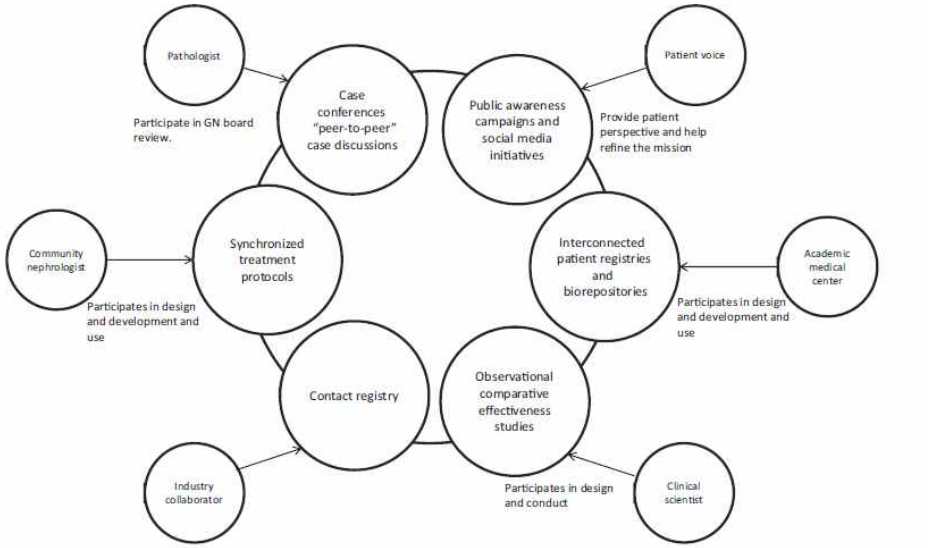


Figure 1. Overview of the Glomerular Disease Study and Trial Consortium. Six main platforms work synergistically to create new opportunities in field of glomerular kidney disease (inner circles), and one possible example on how the various members and groups may connect through a "Spoke and hub" model (outer circles). Each stakeholder can connect to lead and support any aspect of the larger initiative. GN, glomerulonephritis.

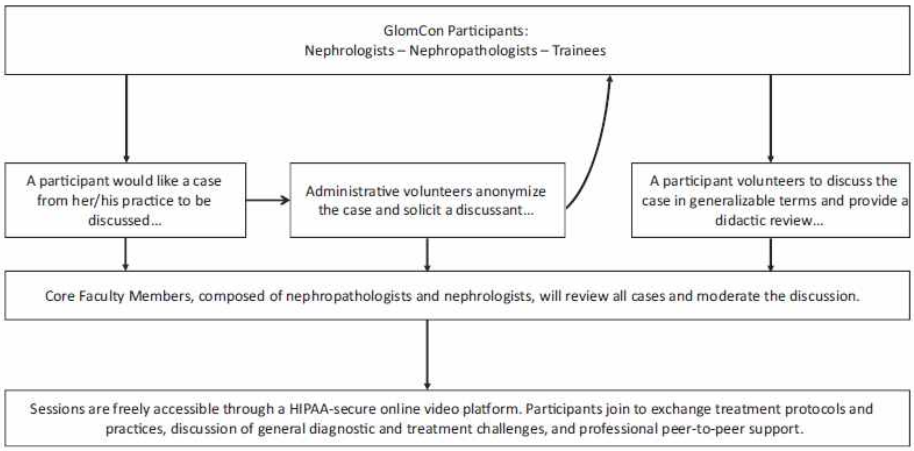


Figure 2. Glomerular Disease Clinical Case conferences. Twice monthly web-based video conferences with tumor board–like case review and peer-to-peer exchange among nephrologists and nephropathologists. GlomCon, Glomerular Disease Study and Trial Consortium; HIPAA, Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996, is United States legislation that provides data privacy and security provisions for safe-guarding medical information, https://www.hhs.gov/hipaa/.

1.3 예후 관련 예측 모델 연구의 증가

1. Renal risk score performance in a cohort of Scottish patients with ANCA-associated glomerulonephritis: ANCA 혈관염 연관 사구체 신염 환자에서 신장 조직병리 소견을 기반으로 신장 기능 악화를 예측하는 scoring system을 구축한 연구

a

Risk factor	N (%)	β Coefficient	HR	95% CI	*P* value	Points
Percentage of normal glomeruli (N)						
N0 >25%	61 (53)	Ref.				0
N1 10%–25%	39 (33.9)	1.49	4.42	1.18–16.5	0.027	4
N2 <10%	15 (13)	2.39	10.9	2.77–42.6	<0.001	6
Tubular atrophy + interstitial fibrosis (T)						
T0 ≤25%	63 (54.8)	Ref.				0
T1 >25%	52 (45.2)	0.80	2.22	0.82–6	0.117	2
Renal function at time of diagnosis (GFR)						
G0 >15 ml/min	77 (67)	Ref.				0
G1 ≤15 ml/min	38 (33)	1.06	2.89	1.19–7.02	0.019	3

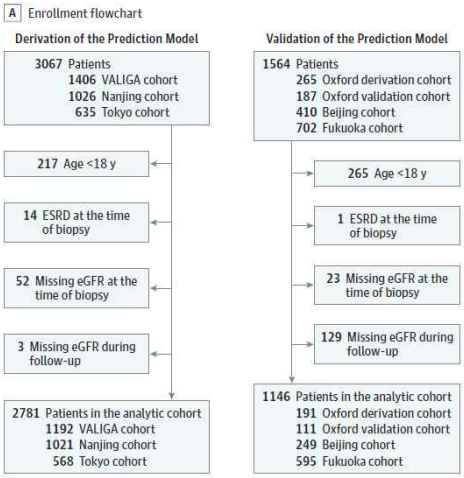
b

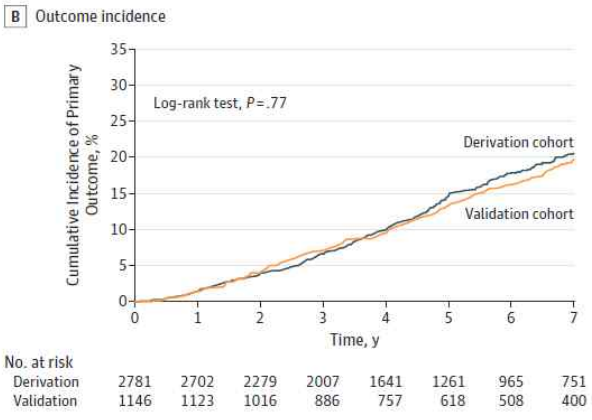
Risk group	Points
Low	0
Medium	2–7
High	8–11

Figure 4| Risk score proposal. (**a**) Clinicopathologic scoring system in antineutrophil cytoplasmic antibody–associated glomerulonephritis with parameters normal glomeruli (N), tubular atrophy and interstitial fibrosis (T), and estimated glomerular filtration rate (eGFR; G) at the time of biopsy. Proposal of a risk score with points for certain events (row 7). The sum of score points ranges from 0 (no risk factors) to 11 (N2 <10%, T1 >25%, and G1 ≤15 ml/min). (**b**) Risk score dividing patients into 3 risk groups: low, 0 points; medium, 2–7 points; and high, 8–11 points. CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

2. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy: IgA 신병증 환자를 대상으로 신 기능 악화를 예측하는 모델을 구축하고 이를 다국적 다기관 데이터를 통해 검증함.

Figure 1. Enrollment Flowchart and Cumulative Incidence of the Primary Outcome in the Derivation and Validation Cohorts





A, Derivation of the analytic cohorts used for the derivation and validation of the risk prediction models. B, The primary outcome was 50% decline in eGFR or ESRD. eGFR indicates estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease.

제2장 차기연도 연구 목표 및 내용

1.1 개발 목표

- 희귀 사구체 신염 임상연구네트워크 운영 및 점검
- 신규 희귀 사구체 신염 환자 전향적 등록 (조직검사를 통해 진단된 환자 100명)
- 사구체 신염 환자의 임상정보・인체자원을 활용한 연구 수행

1.2 연구개발 내용 및 범위

1. 사구체 신염 전문가 네트워크 운영

- 다기관・다학제 (신장내과, 병리과)로 구성된 국내 희귀 사구체 신염 전문가 협의체 운영
- 네트워크 운영 관리 및 연구 진행 상황 공유
- 정기적인 회의를 통해 네트워크 확대방안 논의
- 희귀 질환의 등록을 위한 다양한 분야의 연구자와의 논의 (소아 신장과 등)
- 사구체 연구회 학술대회 공동 개최 (11월 중)

2. 개발된 프로토콜, 웹 기반 증례 기록지, 연구수행 매뉴얼의 보완 및 수정

- 희귀 사구체 신염 환자 등록 기준, 임상 정보 수집 항목에 대한 개선
- 인체 자원 수집 항목 및 추적에 대한 프로토콜 개선
- 임상 정보 입력 중인 웹 기반 증례 기록지 및 운영 지침 보완
- 신규 수집 자원(DNA)에 대한 프로토콜 개발 및 배포

3. 임상 데이터 및 인체자원관리의 표준화 및 질 관리를 위한 교육 수행

- 수집된 데이터의 질 관리 수행을 위한 매뉴얼 개선 및 교육 프로그램 보완
- 의료진 및 중앙 검사실을 대상으로 한 정기적인 교육 수행
- 전담인력에 의한 임상 데이터의 주기적인 audit 수행
- 디지털 병리 데이터베이스의 데이터 질 관리 및 보안 점검

4. 등록된 환자의 임상 데이터, 인체 자원 수집 및 추적관리

- 연구 동의를 받은 환자의 기본 검사 (혈액, 소변) 수행
- 중앙 검사실로 보낼 인체 자원 수집 및 이송
- 기본 검사 결과 및 임상 조사항목을 숙련된 연구자가 웹 기반 증례 기록지에 입력

- 등록된 환자의 외래 추적 (6개월 간격 및 관심 이벤트 발생 시) 및 정보 입력

5. 후향적 코호트 데이터 분석 및 질 관리 수행

- 후향적으로 등록된 환자의 임상 데이터 분석 및 임상 연구 진행
- 구축된 코호트 데이터의 정기적인 질 관리

6. 레지스트리 데이터를 활용한 희귀 사구체 신염의 예후 및 약제 반응 인자, 예후 인자 발굴

- 등록된 사구체 신염 환자의 자연 경과 관찰을 통한 임상 예후 인자 발굴
- 약제 사용력에 따른 subgroup analysis를 통한 반응 인자 발굴
- 등록 당시, 추적 관찰 중 관심 결과 (사구체 여과율 감소, 투석 혹은 이식, 관해, 재발 혹은 악화)가 발생하였을 때 수집한 인체 자원 (혈액, 소변)을 활용한 예후 인자 발굴
- 수집된 DNA등의 자원을 활용한 multi-omics 연구 수행

7. 건강보험심사평가원 빅데이터를 활용한 희귀 사구체신염 발병율 조사

- 건강보험심사평가원 빅데이터를 활용하여 희귀 사구체 질환의 발병율을 조사하고 레지스트리 운영에 반영
- 진단코드가 명확하지 않은 질환에 대해서는 조작적 정의를 통해 추정

제3장 차기연도 연구 분담표

분담 내용	책임연구원 및 연구원		
	소속	직위	성명
과제 총괄, 환자 모집 및 연구	세브란스병원	부교수	박정탁
환자 모집 및 연구	고려대학교 구로병원	교수	권영주
환자 모집 및 연구	순천향대학교 천안병원	부교수	길효욱
환자 모집 및 연구	서울대학교병원	교수	김동기
환자 모집 및 연구	순천향대학교 서울병원	조교수	김형래
환자 모집 및 연구	순천향대학교 서울병원	교수	노현진
환자 모집 및 연구	이화여자대학교 서울병원	교수	류동열
환자 모집 및 연구	순천향대학교 부천병원	부교수	문아림
환자 모집 및 연구	경북대학교병원	교수	박선희
환자 모집 및 연구	동국대학교 일산병원	조교수	박재윤
환자 모집 및 연구	전남대학교병원	교수	배은희
환자 모집 및 연구	동국대학교 일산병원	교수	신성준
환자 모집 및 연구	고려대학교 구로병원	조교수	안신영
환자 모집 및 연구	고려대학교 안암병원	조교수	오세원
환자 모집 및 연구	순천향대학교 부천병원	조교수	유병철
환자 모집 및 연구	세브란스병원	교수	유태현
환자 모집 및 연구	세브란스병원	조교수	윤해룡
환자 모집 및 연구	을지대학교 을지병원	교수	이성우
디지털 병리 데이터 관리 및 연구	강남세브란스병원	교수	임범진
환자 모집 및 연구	건강보험공단 일산병원	교수	장태익
환자 모집 및 연구	세브란스병원	교수	정현주
환자 모집 및 연구	순천향대학교 천안병원	조교수	조남준
환자 모집 및 연구	명지병원	조교수	주영수
환자 모집 및 연구	분당서울대학교병원	교수	진호준
환자 모집 및 연구	세브란스병원	교수	한승혁
과제 관리 및 연구	세브란스병원	임상강사	김형우
환자 모집 및 연구	을지대학교 을지병원	연구간호사	권순빈
환자 모집 및 연구	경북대학교병원	연구간호사	김가은
환자 모집 및 연구	서울대학교병원	연구간호사	김은영
환자 모집 및 연구	이화여자대학교 서울병원	연구간호사	김은정
환자 모집 및 연구	동국대학교 일산병원	연구간호사	박지윤
환자 모집 및 연구	순천향대학교 천안병원	연구간호사	양은경
eCRF 및 데이터베이스 유지 관리	세브란스병원	연구간호사	유미현
환자 모집 및 연구	분당서울대학교병원	연구간호사	백은희
환자 모집 및 연구	건강보험공단 일산병원	연구간호사	최애경

제4장 그 밖에 주요 변경사항

1.1 사구체 연구회 학술대회 공동 개최

1. 2019년 제 3회 사구체 연구회 학술대회의 성공적인 개최로 사구체 질환 연구의 활성화를 위해 2, 3차 년도에도 공동개최 하기로 함.
2. 본 임상연구네트워크를 통해 수집된 데이터를 기반으로 신규 연구가 지속적으로 진행될 수 있도록 장려할 예정.

1.2 임상연구네트워크 규모 확대

1. 다양한 희귀 사구체신염 인체자원 및 임상정보 확보를 위해 임상연구네트워크 참여기관 확대 예정 (명지병원, 강남세브란스병원).
2. 기관윤리위원회 (IRB) 심의 및 공동연구 계약 진행 후 환자 모집 예정 (참여 연구원 변경 공문 추후 발송 예정).
3. 추가적으로 다양한 기관들이 참여할 수 있도록 홍보 예정

참여 기관	참여 연구자	직위	부서
명지병원	주영수	조교수	신장내과
강남세브란스병원	지종현	조교수	신장내과

1.3 수집 인체 자원 추가

1. 오믹스 연구를 위해 DNA를 추가적으로 수집하기로 함.
2. 환자별 3-6ml의 혈액을 추가 채혈하여 Buffy coat에서 DNA를 추출할 예정.
3. 국립인체자원은행의 기탁위탁지침에 맞춰 제작 후 연말 다른 검체와 함께 기탁 예정.

1.4 디지털 병리 슬라이드 수집 연 2회 수행

현재 연 1회로 계획했던 병리 슬라이드 수집을 연 2회로 확충하여 데이터 관리의 편의성을 높이고 연구자들의 연구 활용도를 높이고자 함.

1.5 연구원 (연구 간호사) 인력 확충

2차년도에 audit 및 교육을 중점적으로 시행하여 데이터의 품질 관리를 수행할 예정으로 연구 간호사 인력을 증원하기로 함.

제5장 주요 연구 기자재 및 시설

연구기자재 및 연구시설명	규 격	수 량	용 도	보유현황	확보 및 활용방안	비 고

제6장 연구 추진일정

2차년도													
		1월	2월	3월	4월	5월	6월	7월	8월	9월	10월	11월	12월
1	임상연구네트워크 및 환자 레지스트리 운영												
2	연구 프로토콜 및 웹 기반 증례 기록지 점검												
3	임상자료 및 인체자원 관리 표준화를 위한 참여연구진 교육실시												
4	환자등록/추적조사/ 임상자료입력/인체자원 수집												
5	입력 자료 validation 및 audit												
6	예후인자 및 약제 반응인자 발굴												
7	보고서(중간,최종)제출 및 연차평가												

제7장 연구결과에 대한 기여도, 기대효과 및 활용방안

과제명	희귀 사구체신염 임상연구네트워크 구축 및 운영
연구책임자	박정탁 / 연세대학교 의과대학 / 내과학

가. 연구논문

번호	논문제목	저자명	저널명	집(권)	페이지	Impact factor	국내/국외	SCI 여부
1	Relationship Between Complement Deposition and the Oxford Classification Score and Their Combined Effects on Renal Outcome in IgA nephropathy	박서현 (공동 제1저자), 김형우 (공동 제1저자), 박정탁, 장태익, 강이화, 류동열, 유태현, 진호준, 정현주, 강신욱, 임범진 (공동 교신저자), 한승혁(공동 교신저자)	Nephrology Dialysis Transplantation	Epub	Epub	4.198	국외	SCIE
2								

나. 학술발표

번호	발표제목	발표형태	발표자	학회명	연월일	발표지	국내/국제
1	Time-updated systolic blood pressure and progression of chronic kidney disease in patients with glomerulonephritis	포스터	김형우 (제1저자), 강신찬, 이상미, 박정탁, 류동열, 유태현, 진호준, 강신욱, 한승혁(교신저자)	American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2019	2019.11.08	American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2019	국제
2							

다. 지적재산권

번호	출원/등록	특허명	출원(등록)인	출원(등록)국	출원(등록)번호	IPC분류
1						
2						

라. 정책활용

마. 타연구/차기연구에 활용

• 디지털 병리 데이터베이스를 활용한 희귀 사구체신염의 임상연구 활성화에 기여 • 후향적 데이터를 사용한 희귀 사구체신염의 예후 인자 발굴 연구 활성화에 기여

바. 언론홍보 및 대국민교육

사. 기타

제8장 연구용역 연구비, 산출내역서 및 기초내역서

가. 연구비

(단위: 원)

구분 \ 비목	금액	구성비	비고
○ 인건비 소계	59,640,000	39.76%	
책임연구원	0		
연구원	59,640,000		
연구보조원	0		
보조원	0		
○ 경비 소계	67,254,587	44.84%	
여비	800,000		
유인물비	7,000,000		
전산처리비	12,030,487		
시약및연구용재료비	39,501,100		
회의비	600,000		
임차료	3,725,000		
교통통신비	500,000		
위탁정산수수료	418,000		
연구활동비 ()%	4,430,314	2.95%	
일반관리비 ()%	7,718,735	9.09%	
부가가치세	13,636,364		
○ 계	150,000,000		

○ 산출내역서(총괄)

산 출 내 역 서

1. 인 건 비

○ 책임연구원　　단가 × 1명 × 월 × % = 원
○ 연 구 원　　2,466,647원 × 2명 × 12월 × 100.74% = 59,640,000원
○ 연구보조원　　단가 × 명 × 월 × % = 원
○ 보 조 원　　단가 × 명 × 월 × % = 원

2. 여 비

1) 국내여비

가. 국내여비

○ 운 임 100,000원 × 4명 × 2회 = 800,000원

나. 국외여비

○ 해당 없음

3. 유인물비

○ 보고서

40원 × 500면 x 50 부 = 1,000,000원

○ 사구체신염 연구회 학술대회 유인물

40원 × 150면 x 500부 = 6,000,000원

4. 전산처리비

○ 디지털 병리 데이터베이스 유지 7,000,000원 × 1년= 7,000,000원
○ eCRF 운영비 5,030,487원 × 1년 = 5,030,487원

5. 시약 및 연구용 재료비

○ 내역 첨부

구분	단가	단위	건수	금액
인체자원 처리 및 검사비용				
시료운송비(14개 기관, 1년)	23,100,000	건	1	23,100,000

시료처리비 (26 tube, 핵산추출 포함)	41,910	건	100	4,191,000
시료검사비(5 항목)	30,327	건	100	3,032,700
시료보관비 (1 tube, 1년)	915.2	건	2,000	1,830,400
질병관리본부 위탁 처리비(필요시)	374,000	건	1	374,000
질병관리본부반출용 QC (필요시, 10% 진행)	19,800	건	10	198,000
			계	32,726,100
임상검사비용				
CBC[Whole blood]	4,589	건	100	458,900
PLT Count[Whole blood]	1,222	건	100	122,200
WBC Differential Count[Whole blood]	2,405	건	100	240,500
Routine Chemistry[Serum]	22,698	건	100	2,269,800
Na[Serum]	1,482	건	100	148,200
K[Serum]	1,586	건	100	158,600
Cl[Serum]	1,404	건	100	140,400
tCO2[Serum]	4,225	건	100	422,500
Microprotein,Total[Random Urine]	1,573	건	100	157,300
Microalbumin[RandomUrine]	19,217	건	100	1,921,700
Creatinine[Random Urine]	1,599	건	100	159,900
			계	6,200,000
IRB 심사비용	330,000	건	1	330,000
			계	330,000
채혈 수기료	5,000	건	25	125,000
	3,000	건	40	120,000
			계	245,000
총합계				39,501,100

6. 회 의 비

❍ 자문회의 (경비) 단가 × 10명 × 2회 = 600,000원

7. 임 차 료

❍ 사구체신염 학술대회 장소 1,000,000원 × 1일 = 1,000,000 원

❍ 회의 장소 700,000원 × 1회 = 700,000 원

❍ 회의 장소 2,025,000원 × 1회 = 2,025,000 원

8. 교통통신비

❍ 병리조직운송료 10,000 × 50회 = 500,000원

9. 위탁정산수수료

○ 위탁정산수수료표준액 = 418,000원

연구용역비 규모	정산수수료의 표준액(천원)	연구용역비 규모	정산수수료의 표준액(천원)
0.5억 미만	314	3억원 이상 ~ 5억원 미만	523
0.5억원 이상 ~ 1억원 미만	366	5억원 이상 ~ 10억원 미만	627
1억원 이상 ~ 2억원 미만	418	10억원 이상	784
2억원 이상 ~ 3억원 미만	470		

10. 연구활동비

❍ 제1항부터 제9항의 합계액 × 5%이내 : 4,430,314원

11. 일반관리비

❍ 제1항부터 제10항의 합계액 × 5%이내 : 7,718,735원

12. 부가가치세

❍ 부가가치세: 13,636,364원

○ 기초내역서(총괄)

기 초 내 역 서

1. 인 건 비

○ 필요성

- 전국 16개 기관의 임상 자료를 웹 기반 증례 기록지를 이용하여 일괄적으로 유지 보관하고자 함. 또한 신장 조직 병리검사 결과를 디지털 병리 데이터베이스화하여 일괄 유지 계획임. 특히 2 차년도에는 전담연구원이 웹 기반 증례 기록의 유지 및 질 관리를 지속적으로 진행하고 조직 병리검사의 수집 및 데이터베이스화 작업을 관리할 예정으로 2명의 연구원이 필요함.

○ 연구원 명단

구 분	소 속	직 위	성 명	수 행 업 무	연구 참여율
	연세대학교	연구원	홍희경	웹 기반 증례 기록, 디지털 병리 데이터베이스 유지 및 품질 관리	100.74%
	연세대학교	연구원	채용예정	웹 기반 증례 기록, 디지털 병리 데이터베이스 유지 및 품질 관리	100.74%

2. 여 비

가. 국내출장

○ 필요성

- 본 연구는 전국 규모의 임상연구네트워크로 전문가 회의 및 교육을 위해 부득이하게 참여 연구원의 경비가 발생함

○ 출장내용

- 조사대상별 출장자(연구원 구분), 출장기간, 출장지역 등 업무내용을 설명

조사 구분	연구원 구 분	인원	출장지	기 간	회수	업무내용	비 고
	참여연구원	4 인	서울	미정	2	전문가 네트워크 회의 및 인체 자원 관리 교육	

나. 국외출장

○ 해당 없음

3. 유인물비

○ 필요성

○ 산출근거

- 공동 연구자들과 과제 진행상황을 원활하게 공유하고자 인쇄물 배포가 필요하며, 사구체연구회 학술대회를 공동 주최할 예정으로 강의록 및 회의 자료 인쇄가 필요함.

인쇄물명	규격	예상면수	수량 (부수)	수량산출근거 (배부내역)	비 고
보고서	A4	500	50	50부 * 1회	
학술대회 유인물	A4	150	500	500부 * 1회	

4. 전산처리비

○ 필요성

- 임상 정보 수집을 위하여 웹 기반 증례 기록지를 개발하였으며 이를 유지할 예정임. 이에 따라 2차년도에 유지비용이 발생함.
- 디지털 조직병리 데이터베이스 보수 및 운영을 위해 비용이 발생함.

○ 산출근거

- 웹 기반 증례 기록지는 연세대학교 임상연구센터에서 프로그램 개발을 담당하며 이에 대한 가격 견적은 아래와 같음.

CLINICAL TRIALS CENTER

임상시험센터 서비스 2020년도 견적

<table>
<tr><td>의뢰사</td><td>연구자 주도 임상시험</td></tr>
<tr><td>IRB No.</td><td>4-2019-0147</td></tr>
<tr><td>시험제목</td><td>희귀 사구체 신염 임상연구 네트워크 구축 및 운영</td></tr>
<tr><td>소속 / 시험책임자</td><td>신장내과 / 박정탁 교수님</td></tr>
<tr><td>서비스 지원 사항</td><td>e-CASE운영 및 유지관리
e- CASE개발 및 교육</td></tr>
<tr><td>서비스지원 기간</td><td>3년 (2019.01~2021.12)</td></tr>
<tr><td>참여 대상자 수</td><td>300 명 (12개 기관)</td></tr>
<tr><td>산정 비용</td><td>
<table>
<tr><th>기간</th><th>비용</th></tr>
<tr><td>1차 (2019.01~2019.12)</td><td>13,694,583 원 (VAT 미포함)</td></tr>
<tr><td>2차 (2020.01~2020.12)</td><td>4,573,170 원 (VAT 미포함)</td></tr>
<tr><td>3차 (2021.01~2021.12)</td><td>4,573,170 원 (VAT 미포함)</td></tr>
<tr><td>총계</td><td>22,840,923 원 (VAT 미포함)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>비용처리방법</td><td>연구비 대체처리</td></tr>
<tr><td>Comment</td><td>✓ 이 금액은 예상비용으로서 비용 산정 시 반영된 내용과 다르게 연구가 진행된 경우 재 산정 및 재 협약이 진행될 수 있습니다.</td></tr>
</table>

2019년 10월 22일

세브란스병원 임상시험센터

소 장 안 중 배 (인)

- 디지털 조직병리 데이터베이스는 주식회사 휴민텍에서 관리 예정으로 1차년도와 동일하게 아래와 같이 비용이 발생할 것으로 예상됨.

Agreement No: 연세의료원산학협력단 Digital Pathology System 20190916-01

Quotation

Company Name: [연세대학교의료원 산학협력단]
Company Address: [서울특별시 서대문구 연세로 50-1(신촌동)]
Quote Number: [20190916-01]
Date: [Sep 16th, 2019]

Service Description

No	Specification/Model		Type	Vendor	Model No.	Prices	
						Unit	Amount
1	희귀사구체 신염 임상연구 네트워크 구축 및 운영	Digital Image (Virtual Slide) Viewer 개발	S/W	HuminTec	1. Digital Image(Virtual Slide) 관리 - Digital Image 등록 및 Annotation 등록 관리 - 진단 및 증례 Category 관리 - 증례 별 진단 자료 업로드 기능(육안사진, EM, IF 등) 2. Digital Image(Virtual Slide) Viewer 개발 - Annotation 등록 전용 관리자 Viewer 개발 - 회원관리 (사용자에 따른 메뉴별 권한 관리) 3. 관리 기능 - 다양한 디바이스 및 네트워크 환경을 고려한 시스템 안정성 확보	1 set	7,000,000
비고: 1. 설치비 포함 금액입니다. 2. 발주 후 8 Weeks 이내 납품 견적 담당자: 1. 성명(직책): 김은성(이사) 2. 연락처(HP/E-mail):							
Subtotal							7,000,000

All Service are quoted in the stated currency and include VAT or local taxes, and shall be governed by the terms as attached.

We hope this provides you with the information needed. If you still have open questions or if the requested services need to be discussed, please feel free to contact us any time.

Best Regards,

Peom Park

Authorized Representation of HuminTec Co,. Ltd

HuminTec

5. 시약 및 재료비

○ 필요성

- 등록 환자의 방문시마다 혈액 및 소변에 대한 검사를 진행할 예정으로 이를 위한 검사 비용 발생 예정
- 인체 자원을 국립인체자원은행 및 중앙검사실에 보관하고자 하며 보관에 따른 검체 처리 비용 발생
- 인체 자원에 대한 예측 인자 및 병인 규명 관련 연구를 위하여 단백질 및 유전자에 대한 분석 진행 예정

○ 내 용

- 수량에 대한 산출내역을 제시하고 관련업체의 견적서 등 가격근거자료 아래에 첨부

첨부 1) 중앙검사실 검사 및 검체 처리 견적

見 積 書

희귀사구체뱅킹

견적번호:

견적일자: 191106

유효기간: 발행일로부터 30일간

납품기일: 수주후 60일이내

담 당 자: 이재희

등록번호	135-81-53419		
상 호	㈜랩지노믹스	대 표	진승현
주 소	경기 성남시 분당구 삼평동 694-1 코리아바이오파크 B동 6층		
업 태	제조/ 서비스/ 도소매	종 목	의학진단/치료소재개발
전화번호		팩스번호	

(단위 : 원)

품번	품명	수량	단가	공급가액
1	시료운송비(14개 기관, 1년)	1	21,000,000	21,000,000
2	시료처리비 (26 tube, 핵산추출 포함)	100	38,100	3,810,000
4	시료검사비(5 항목)	100	27,570	2,757,000
3	시료보관비 (1 tube, 1년)	2,000	832	1,664,000
5	질병관리본부 위탁 처리비(필요시)	1회		340,000
6	질병관리본부반출용 QC(필요시, 10% 진행)	10	18,000	180,000
7				
8				
			소 계	29,751,000
			V.A.T	2,975,100
			합 계	32,726,100

1. 시료보관비는 1 tube당 1년 보관비 단가만 표기.
랩지노믹스 보관분 및 질병관리본부 기탁 전 보관기간에 부과, 실제 수량 산정 필요함.
2. 질병관리본부 반출용 기탁비용은 발생시 별도 청구 예정
3. Site 및 샘플 개수 및 조건에 따라서 최종 견적가가 변경될 수 있음.
4. 뱅킹 과정 중 발생할 수 있는 제반 문제점에 대해서 상호 협의 후 정산가격 변경 가능.

LabGenomics

첨부 2) 임상 검사 견적

1) CBC+PLT+differential, Routine chemistry, electrolyte (Na/K/Cl/Tco2), random urine protein & creatinine		
항 목	보험수가	CR 수가
CBC[Whole blood]	3,600	4,589
PLT Count[Whole blood]	940	1,222
WBC Differential Count[Whole blood]	1,830	2,405
Routine Chemistry[Serum]	18,110	22,698
Na[Serum]	1,130	1,482
K[Serum]	1,220	1,586
Cl[Serum]	1,060	1,404
tCO2[Serum]	3,260	4,225
Microprotein,Total[Random Urine]	1,280	1,573
Microalbumin[Random Urine]	14,700	19,217
Creatinine[Random Urine]	1,230	1,599
총 액		₩ 62,000

6. 회의비

○ 필요성

- 사구체 신염 전문가 네트워크 운영 및 인체자원과 임상데이터의 질관리를 위한 자문 회의가 필요함

○ 회의내용

- 회의별 회의내용, 참석범위, 참석인원 등 기재

회의구분	회의내용	참석범위 및 인원	소요시간	비 고
자문회의	인체 자원 및 임상정보의 효율적 수집 유지 방안	외부 토의자 2인 및 공동 연구자	2시간	
자문회의	사구체 신염 최신 연구 동향 토론	외부 토의자 2인 및 공동 연구자	2시간	

7. 임차료

○ 필요성

- 사구체연구회와의 공동학술대회 개최를 위한 장소 임차가 필요함.
- 전문가 네트워크 회의 및 교육을 위한 장소 임차가 필요함.

○ 임차내용

- 임차대상물품・장소, 규격, 수량, 임차기간 등을 기재

임차물품·장소	규격	수량 (면적)	임차기간	비 고
강당	200명 이상 수용	1	1일	
회의실	30인 이상 수용	1	1일	
회의실	30인 이상 수용	1	1일	

8. 교통통신비

○ 디지털 병리 데이터베이스 유지를 위하여 각 의료원에서 수집된 병리 검체를 우편 혹은 퀵서비스를 이용하여 전달 및 반환 계획임.

9. 연구활동비

○ 「보건복지부 정책연구 및 정보화 용역 계약 편람」의 비목별 산출기준 준수하여 책정함.

제 9장 참고문헌

1. O’ Shaughnessy, Michelle M., et al. “Treatment Patterns Among Adults and Children With Membranous Nephropathy in the Cure Glomerulonephropathy Network (CureGN).“ Kidney International Reports (2019).

2. Zee, Jarcy, et al. “Using all longitudinal data to define time to specified percentages of estimated GFR decline: A simulation study.“ American Journal of Kidney Diseases 73.1 (2019): 82-89.

3. Volker, Linus A., et al. “A newly established clinical registry of minimal change disease and focal and segmental glomerulosclerosis in Germany.“ Nephrology Dialysis Transplantation (2019).

4. Mehr, Ali Poyan, et al. “The Glomerular Disease Study and Trial Consortium: A Grassroots Initiative to Foster Collaboration and Innovation.“ Kidney International Reports 4.1 (2019): 20-29.

5. Smith, James R., et al. “Renal risk score performance in a cohort of Scottish patients with ANCA-associated glomerulonephritis.“ Kidney international 96.4 (2019): 1037.

6. Brix, Silke R., et al. “Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis.“ Kidney international 94.6 (2018): 1177-1188.

7. Barbour, Sean J., et al. “Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy.“ JAMA internal medicine (2019).