



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년08월06일
(11) 등록번호 10-1886000
(24) 등록일자 2018년07월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/00 (2006.01) A61B 5/055 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/7275 (2013.01)
A61B 5/055 (2018.08)
(21) 출원번호 10-2017-0078343
(22) 출원일자 2017년06월21일
심사청구일자 2017년06월21일
(56) 선행기술조사문헌
KR100900258 B1
KR101709855 B1

(73) 특허권자
조선대학교산학협력단
광주광역시 동구 필문대로 309 (서석동)
(72) 발명자
이건호
광주광역시 남구 노대실로 33, 510동 301호
최유용
광주광역시 광산구 임방울대로 727-19
이장재
광주광역시 남구 제석로80번길 36
(74) 대리인
이종승

전체 청구항 수 : 총 11 항

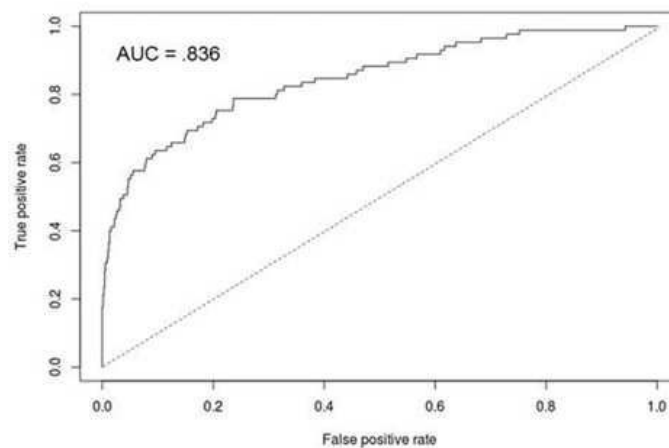
심사관 : 김성훈

(54) 발명의 명칭 뇌 자기공명 영상에 기반한 뇌 구조 비정상도 지수 및 이를 이용한 퇴행성 뇌질환 진단 방법

(57) 요약

본 발명은 정상인의 뇌 MR영상으로부터 정량 표준화 한 피질두께 추정값, 및 피험자의 뇌 MR영상으로부터 수득한 피질두께 측정값을 이용하여 뇌 구조 비정상도 지수를 산출하고, 이로부터 퇴행성 뇌질환을 진단하는 방법을 제공한다. 이와 같이, 본 발명은 고해상도 3차원 뇌영상 분석기술을 이용하여 뇌 구조를 분석하고 이를 진단에 이용하므로, 치매뿐만 아니라 인지장애를 유발하는 다양한 퇴행성 뇌질환 검진에 유용하게 활용할 수 있다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711041190

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 뇌과학원천기술개발

연구과제명 MRI 기반 알츠하이머성 치매 특이 뇌 손상 규명 및 뇌지도 구축

기 여 율 1/1

주관기관 조선대학교

연구기간 2016.07.01 ~ 2017.06.30

명세서

청구범위

청구항 1

- (i) 피험자 뇌의 임의의 각 정점 (vertex) 위치에서 피질두께 (y)를 측정하고;
- (ii) 상기 (i)의 피질두께 (y)를 하기 수식 1의 로지스틱회귀분석에 따라 계산되는 정상인 뇌의 대응하는 임의의 각 정점 위치에서의 피질두께 추정값 및 하기 수식 2에 따라 계산되는 피질두께 표준편차 추정값과 연산하여, 하기 수식 3에 따라 비정상도 지수를 산출하며;
- (iii) 상기 뇌의 임의의 각 정점 위치에서 정상인의 피질두께 분포와 피험자의 피질두께 분포의 차이를 기초로 하여, 피험자의 퇴행성 뇌질환의 발병 위험도에 관한 정보를 제공하는 것인,
- 퇴행성 뇌질환의 발병 위험도에 관한 정보를 제공하기 위한, 뇌 피질두께 분석방법:

(수식 1)

$$\hat{y} = \beta_0 + \beta_1 \cdot age + \beta_2 \cdot sex + \beta_3 \cdot edu$$

(상기 수식 1에서, $\hat{y}$: 정상인 뇌의 임의의 각 정점 위치에서의 피질두께 추정값; $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3$ 는 적합 (fitting) 과정에서 계산되는 회귀계수; age: 연령; sex는 성별로서 남성은 1, 여성은 0; 및 edu: 교육 년 수이다);

(수식 2)

$$\hat{\sigma} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n-2}}$$

(상기 수식 2에서, $\hat{\sigma}$: 정상인 뇌의 임의의 각 정점 위치에서의 피질두께 표준편차 추정값; n: 표본 수; $\hat{y}_i$: i 번째 샘플의 피질두께 추정값; y_i : i 번째 샘플의 피질두께 측정값이다);

(수식 3)

$$z = \frac{y - \hat{y}}{\hat{\sigma}}$$

(상기 수식 3에서, z: 비정상도 지수; y: 피험자에서 측정한 뇌의 임의의 각 정점 위치에서의 피질두께; $\hat{y}$: 상기 수식 1에 따라 산출된 정상인 뇌의 각 정점 위치에서의 피질두께 추정값; $\hat{\sigma}$: 상기 수식 2에 따라 산출된 정상인 뇌의 각 정점 위치에서의 피질두께의 표준편차 추정값이다).

청구항 2

퇴행성 뇌질환의 발병 위험도 및 확률을 예측하는 함수를 생성하는 방법으로서,

- (i) 정상인 및 피험자로부터 수득한 뇌 MR 영상 정보 및 퇴행성 뇌질환에 대한 임상 확진 데이터를 입력하고;
- (ii) 하기 수식 1에 따라 정상인 뇌의 임의의 각 정점 (vertex) 위치에서 피질두께 추정값을 계산하고,

(수식 1)

$$\hat{y} = \beta_0 + \beta_1 \cdot age + \beta_2 \cdot sex + \beta_3 \cdot edu$$

(상기 수식 1에서, $\hat{y}$: 피질두께 추정값; $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3$: 적합 (fitting) 과정에서 계산되는 회귀계수; age : 연령; sex : 남성은 1, 여성은 0; 및 edu : 교육 년 수이다),

하기 수식 2에 따라, 정상인 뇌의 임의의 각 정점 위치에서 피질두께의 표준편차 추정값을 계산하며,

(수식 2)

$$\hat{\sigma} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n-2}}$$

(상기 수식 2에서, $\hat{\sigma}$: 두께 표준편차 추정값; n : 표본 수; $\hat{y}_i$: i 번째 샘플의 피질두께 추정값; y_i : i 번째 샘플의 두께 측정값 이다);

하기 수식 3에 따라 뇌의 임의의 각 정점 위치에서 구조 비정상도 지수 z 및 이것의 평균값을 산출하며,

(수식 3)

$$z = \frac{y - \hat{y}}{\hat{\sigma}}$$

(상기 수식 3에서, z : 비정상도 지수; y : 피험자에서 측정된 뇌의 임의의 각 정점 위치에서의 피질두께; $\hat{y}$: 상기 수식 1에 따라 산출된 피질두께 추정값; $\hat{\sigma}$: 상기 수식 2에 따라 산출된 피질두께의 표준편차 추정값이다); 및

(iv) 상기 뇌의 임의의 각 정점 위치와 상기 비정상도 지수 z 의 평균값, 및 상기 임상 확진 데이터와의 상관관계를 연산처리 하는 것을 포함하여,

퇴행성 뇌질환의 발병 위험도 및 확률을 예측하는 함수를 생성하는 방법.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 (iv)의 연산처리가 상기 비정상도 지수 z 의 평균값의 크기에 따라 상기 뇌 정점 위치를 분류하는 것을 포함하는 것인, 퇴행성 뇌질환의 발병 위험도 및 확률을 예측하는 함수를 생성하는 방법.

청구항 4

제 2항에 있어서, 상기 (iv)의 연산처리가 로지스틱회귀분석에 포워드 방법을 적용하여 수행되는 것인, 퇴행성 뇌질환 발병 위험도 및 확률을 예측하는 함수를 생성하는 방법.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 (iv)의 연산처리가 하기 수식 4에 의해 수행되는 것인, 퇴행성 뇌질환 발병 위험도 및 확률을 예측하는 함수를 생성하는 방법:

(수식 4)

$$diag = b_0 + b_1 entorhinal_L + b_2 entorhinal_R + b_3 fusiform_L + b_4 middletemporal_L$$

(diag: 퇴행성 뇌질환 발병 위험도 및 확률을 예측하는 함수; b_0, b_1, b_2, b_3, b_4 : 적합화 과정에서 계산되는 회귀계수; $entorhinal_L$: 좌뇌 내후각 (left entorhinal) 영역의 비정상도 지수; $entorhinal_R$: 우뇌 내후각 (right entorhinal) 영역의 비정상도 지수; $fusiform_L$: 좌뇌 방추상 (left fusiform) 영역의 비정상도 지수; $middletemporal_L$: 좌뇌 중양관자 (left middle temporal) 영역의 비정상도 지수).

청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 수식 4의 함수가 이것의 ROC (Receiver operating characteristic) 곡선에서 AUC (Area under the ROC curve)가 0.8 이상인 것인, 퇴행성 뇌질환 발병 위험도 및 확률을 예측하는 함수를 생성하는 방법.

청구항 7

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항의 방법을 실행하는 프로그램을 기록한 컴퓨터 판독 가능 기록 매체.

청구항 8

퇴행성 뇌질환의 발병 위험도 및 확률을 예측하는 함수를 생성하는 장치로서,

(i) 정상인 및 피험자로부터 뇌 MR 영상 및 퇴행성 뇌질환에 대한 임상 확진 데이터를 입력하는 입력부;

(ii) 하기 수식 1에 따라 뇌의 각 정점 (vertex) 위치에서 피질두께 추정값을 계산하고, 하기 수식 2에 따라, 뇌의 각 정점 위치에서 피질두께의 표준편차 추정값을 계산하며; 하기 수식 3에 따라 뇌의 각 정점 위치에서 구조 비정상도 지수 z 및 이것의 평균값을 계산하고; 상기 뇌의 각 정점 위치와 상기 비정상도 지수 z 의 평균값, 및 상기 임상 확진 데이터와의 상관관계를 연산처리 하는 것을 포함하는 연산부;

(수식 1)

$$\hat{y} = \beta_0 + \beta_1 \cdot age + \beta_2 \cdot sex + \beta_3 \cdot edu$$

(상기 수식 1에서, $\hat{y}$: 두께 추정값; $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3$: 적합 (fitting) 과정에서 계산되는 회귀계수; age : 연령; sex : 남성은 1, 여성은 0; 및 edu : 교육 년 수이다),

(수식 2)

$$\hat{\sigma} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n-2}}$$

(상기 수식 2에서, $\hat{\sigma}$: 두께 표준편차 추정값; n : 표본 수; $\hat{y}_i$: i 번째 샘플의 피질두께 추정값; y_i : i 번째 샘플의 두께 측정값 이다),

(수식 3)

$$z = \frac{y - \hat{y}}{\hat{\sigma}}$$

(상기 수식 3에서, z : 비정상도 지수; y : 피험자에서 측정된 뇌의 임의의 각 정점 위치에서의 피질두께; $\hat{y}$: 상기 수식 1에 따라 산출된 피질두께 추정값; $\hat{\sigma}$: 상기 수식 2에 따라 산출된 피질두께의 표준편차 추정값이다); 및

(iii) 상기 뇌의 각 정점 위치와 상기 비정상도 지수 z 의 평균값, 및 상기 임상 확진 데이터와의 연산된 상관관계를 이용하여, 퇴행성 뇌질환의 발병 위험도 및 확률을 예측하는 함수를 생성하는 생성부를 포함하는,

퇴행성 뇌질환의 발병 위험도 및 확률을 예측하는 함수 생성 장치.

청구항 9

(i) 정상인 및 피험자로부터 취득한 뇌 MR 영상에 대해 하기 수식 1에 따라 뇌의 각 정점 (vertex) 위치에서 피질두께 추정값을 계산하며:

(수식 1)

$$\hat{y} = \beta_0 + \beta_1 \cdot age + \beta_2 \cdot sex + \beta_3 \cdot edu$$

(상기 수식 1에서, $\hat{y}$: 피질두께 추정값; $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3$: 적합 (fitting) 과정에서 계산되는 회귀계수; age : 연령; sex : 남성은 1, 여성은 0; 및 edu : 교육 년 수이다);

(ii) 하기 수식 2에 따라, 뇌의 각 정점 (vertex) 위치에서 피질두께의 표준편차 추정값을 계산하고:

(수식 2)

$$\hat{\sigma} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y})^2}{n-2}}$$

(상기 수식 2에서, $\hat{\sigma}$: 두께 표준편차 추정값; n : 표본 수; $\hat{y}_i$: i 번째 샘플의 피질두께 추정값; y_i : i 번째 샘플의 두께 측정값 이다.);

(iii) 하기 수식 3에 따라 뇌의 각 정점 위치에서 비정상도 지수 z 를 계산하며:

(수식 3)

$$z = \frac{y - \hat{y}}{\hat{\sigma}}$$

(상기 수식 3에서, z : 비정상도 지수; y : 피험자에서 측정한 뇌의 임의의 각 정점 위치에서의 피질두께; $\hat{y}$: 상기 수식 1에 따라 산출된 피질두께 추정값; $\hat{\sigma}$: 상기 수식 2에 따라 산출된 피질두께의 표준편차 추정값이다);

(iv) 상기 (iii)에서 취득한 비정상도 지수 z 의 평균값의 절대값의 크기가 상위 5% 내에 포함되는 뇌의 정점 위치를 선정하고; 및

(e) 상기 선정된 정점 위치의 비정상도 지수 z 의 평균값의 절대값이 1 이상인 경우 피험자가 인지장애를 갖는 퇴행성 뇌질환 위험군인 것으로 판별하는 것인,

뇌 구조 비정상도 지수 z 로부터 퇴행성 뇌질환의 발병 위험도 및 확률을 예측하는 방법.

청구항 10

제 7항에 있어서, 상기 퇴행성 뇌질환은 치매인 것인, 뇌 구조 비정상도 지수 z 로부터 퇴행성 뇌질환의 발병 위험도 및 확률을 예측하는 방법.

청구항 11

- (i) 피험자의 뇌 MR 영상으로부터 뇌 정점위치의 피질두께를 측정하고,
 - (ii) 제 5항 또는 제 6항의 방법에 따른 함수에 상기 (i)에서 측정한 피질두께를 상기 피험자의 뇌 정점위치와 대응하는 정상인의 뇌 정점위치의 피질두께 추정값 ($\hat{\theta}$) 및 피질두께 표준편차 추정값 ($\hat{\sigma}$)과 함께 적용하여, *diag* 값을 산출하며; 및
 - (iii) 상기 *diag* 값이 0.9 이상인 경우, 피험자가 인지장애를 갖는 퇴행성 뇌질환 환자인 것으로 판별하는 것인,
- 뇌 구조 비정상도 지수 z 로부터 퇴행성 뇌질환의 발병 위험도 및 확률을 예측하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 뇌 MR영상 분석 및 이를 이용한 퇴행성 뇌질환의 조기진단 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 알츠하이머성 치매의 조기진단에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 고령화 인구의 증가와 함께 치매 환자를 포함하는 퇴행성 뇌질환 환자수가 급속히 증가하고 있으며, 이에 따른 사회적 비용 또한 증가하고 있다. 치매에 대한 사회적 비용은 암, 심장질환, 및 뇌졸중 등 3가지 질병에 대한 비용을 합산한 것을 초과하는 것으로 보고된 바 있다 (Alzheimer Disease: International World Alzheimer Report, 2009). 건강보험심사평가원에 따르면, 국내 치매 환자 수는 2011년 29만5,000명에서 2015년 45만 9,000명으로 5년간 연평균 11.7% 증가하였고, 이들 치매 환자를 진료한 병원에 지급된 건강보험진료비 총액은 2011년 8,655억원에서 2015년 1조6,285억원으로 5년간 연평균 17.7% 증가한 것으로 나타났다.

[0003] 퇴행성 뇌질환의 일종인 알츠하이머성 치매에 대한 치료제로서 현재 시판 중인 대표적인 약물은 아세틸콜린분해 효소 억제제 (acetylcholinesterase inhibitor)와 NMDA수용체 길항제 (NMDA receptor antagonist) 이다. 아세틸콜린분해효소 억제제는 주로 경도 내지 중등도 치매환자에게 효과가 있으며, NMDA수용체 길항제는 중등도 내지 중증 치매환자에게 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 그러나, 이들 약물 모두 치매를 근본적으로 치료하기 보다는 치매 증상을 경감시키고 진행을 억제시키기 위한 것으로서, 치매를 조기에 발견하지 못할 경우 치매 증상을 지연시키는 효과가 급격히 반감하여 완치는 거의 불가능한 것으로 여겨진다. 따라서, 치매와 같은 퇴행성 뇌질환의 조기 진단은 치료를 위해서도 매우 중요하다.

[0004] 현재 임상에서 시행 중이거나 개발 중인 치매 진단방법으로는, 인지기능검사, 뇌구조 및 기능분석, 및 바이오마커 분석 등의 방법이 있다. 인지기능검사법으로서 정밀하고 신뢰도 높은 검사법으로는 SNSB (Seoul Neuropsychological Screening Battery) 및 CERAD 신경심리검사가 알려져 있으며, 이 밖에 임상치매평가척도 (CDR/GDS), 하세가와 치매척도 (HDS), 7분 치매선별검사, 및 몬트리올 인지검사(MoCA) 등이 인지기능검사를 통한 치매 진단방법으로 활용되고 있다. 또한, 보건소에서 시행되고 있는 치매검사로써 간이정신상태검사 (Mini-Mental State Examination, MMSE)가 있으며, 이는 검사 시간의 단축을 목적으로 개발한 간단한 검사로서 정확도와 신뢰도가 다소 떨어진다. 이러한 인지기능검사법에 의한 치매 진단은 전문검사요원이 각 피험자별로 장시간 검사를 수행해야 하므로 비용 및 시간 등에 있어 큰 제한이 있다. 뇌 구조 및 기능 분석을 통한 치매진단 방법에는, 뇌 MR 영상 또는 CT 영상이 주로 이용되고 있다. 그러나, 이와 같은 영상분석을 통한 진단은 이미 질환이 상당히 진행된 상태에서 비로소 가능하므로, 치매의 조기진단에 적합하지 않다는 문제가 있다. 따라서, 해상도가 높은 뇌영상을 토대로 미묘한 뇌 손상도 분석할 수 있는 첨단 뇌영상분석기술의 개발이 반드시 필요하다. 또한, 항체 등 바이오마커를 통한 치매진단기술이 개발되고 있으나, 아직 임상에서 진단에 적용할 수 있는 수준에 이르지 못하고 있는 실정이다.

[0005] 이와 같이, 종래 치매 등 퇴행성 뇌질환의 진단을 위한 방법은, 피험자의 증세와 병변을 기반으로 하므로 질환의 조기 예측 또는 진단에 적합하지 않다. 이에 본 발명자들은 퇴행성 뇌질환의 조기진단을 위한 방법을 개발하기 위해 부단히 노력하였으며, 그 결과 치매환자의 뇌 MR영상으로부터 대뇌피질두께에 대한 광범위한 데이터를 분석하고 이를 정상인의 값과 비교함으로써, 치매 환자를 조기 진단할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 한국특허출원 제 10-2015-0031198호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 뇌 MR영상을 분석하여 뇌 구조 비정상도 지수를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0008] 또한, 본 발명은 뇌 MR영상을 분석하여 획득한 뇌 구조 비정상도 지수를 이용하여 퇴행성 뇌질환을 조기 진단하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 뇌 MR영상으로부터 뇌 구조 비정상도 지수를 산출하는 방법을 제공한다.

[0010] 또한, 본 발명은 정상인의 뇌 MR영상으로부터 정량 표준화 한 피질두께 추정값, 및 피험자의 뇌 MR영상으로부터 획득한 피질두께 측정값을 이용하여 뇌 구조 비정상도 지수를 산출하고, 이로부터 퇴행성 뇌질환을 진단하는 방법을 제공한다.

[0011] 또한, 본 발명은 뇌 MR영상으로부터 획득한 뇌 구조 비정상도 지수를 이용하여 알츠하이머성 치매를 진단하는 방법을 제공한다.

[0012] 본 발명의 일 예는, 퇴행성 뇌질환의 발병 위험도에 관한 정보를 제공하기 위한, 뇌 피질두께 분석방법으로서, (i) 피험자 뇌의 임의의 각 정점 (vertex) 위치에서 피질두께 (y)를 측정하고; (ii) 상기 (i)의 피질두께 (y)를 하기 수식 1의 로지스틱회귀분석에 따라 계산되는 정상인 뇌의 대응하는 임의의 각 정점 위치에서의 피질두께 추정값 및 하기 수식 2에 따라 계산되는 피질두께 표준편차 추정값과 연산하여, 하기 수식 3에 따라 비정상도 지수를 산출하며; (iii) 상기 뇌의 임의의 각 정점 위치에서 정상인의 피질두께 분포와 피험자의 피질두께 분포의 차이를 기초로 하여, 피험자의 퇴행성 뇌질환의 발병 위험도에 관한 정보를 제공하는 것인, 퇴행성 뇌질환의 발병 위험도에 관한 정보를 제공하기 위한, 뇌 피질두께 분석방법을 제공한다.

[0013] (수식 1)

$$\hat{y} = \beta_0 + \beta_1 \cdot age + \beta_2 \cdot sex + \beta_3 \cdot edu$$

[0015] (상기 수식 1에서, $\hat{y}$: 정상인 뇌의 임의의 각 정점 위치에서의 피질두께 추정값; $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3$ 는 적합 (fitting) 과정에서 계산되는 회귀계수; age: 연령; sex는 성별로서 남성은 1, 여성은 0; 및 edu: 교육 년 수이다);

[0016] (수식 2)

$$\hat{\sigma} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y})^2}{n-2}}$$

[0017]

[0018] (상기 수식 2에서, $\hat{\sigma}$: 정상인 뇌의 임의의 각 정점 위치에서의 피질두께 표준편차 추정값; n: 표본 수; $\hat{y}_i$: i 번째 샘플의 피질두께 추정값; y_i : i 번째 샘플의 피질두께 측정값 이다);

[0019] (수식 3)

$$z = \frac{y - \hat{y}}{\hat{\sigma}}$$

[0020]

- [0021] (상기 수식 3에서, z : 비정상도 지수; y : 피험자에서 측정된 뇌의 임의의 각 정점 위치에서의 피질두께; $\hat{y}$: 상기 수식 1에 따라 산출된 정상인 뇌의 각 정점 위치에서의 피질두께 추정값; $\hat{\sigma}$: 상기 수식 2에 따라 산출된 정상인 뇌의 각 정점 위치에서의 피질두께의 표준편차 추정값이다).
- [0022] 본 발명의 다른 일 예는, 퇴행성 뇌질환의 발병 위험도 및 확률을 예측하는 함수를 생성하는 방법으로서, (i) 정상인 및 피험자로부터 수득한 뇌 MR 영상 정보 및 퇴행성 뇌질환에 대한 임상 확진 데이터를 입력하고; (ii) 상기 수식 1에 따라 정상인 뇌의 임의의 각 정점 (vertex) 위치에서 피질두께 추정값을 계산하고; 상기 수식 2에 따라, 정상인 뇌의 임의의 각 정점 위치에서 피질두께의 표준편차 추정값을 계산하며; 상기 수식 3에 따라 뇌의 임의의 각 정점 위치에서 구조 비정상도 지수 z 및 이것의 평균값을 산출하고; 및 (iv) 상기 뇌의 임의의 각 정점 위치와 상기 비정상도 지수 z 의 평균값, 및 상기 임상 확진 데이터와의 상관관계를 연산처리 하는 것을 포함하여, 퇴행성 뇌질환의 발병 위험도 및 확률을 예측하는 함수를 생성하는 방법을 제공한다.
- [0023] 본 발명의 또 다른 일 예는, 상기 (iv)의 연산처리가 상기 비정상도 지수 z 의 평균값의 절대값의 크기에 따라 상기 뇌 정점 위치를 분류하는 것을 포함하는 것인, 퇴행성 뇌질환의 발병 위험도 및 확률을 예측하는 함수를 생성하는 방법을 제공한다.
- [0024] 본 발명의 또 다른 일 예는, 상기 (iv)의 연산처리가 로지스틱회귀분석에 포워드 (forward) 방법을 수행하는 것인, 퇴행성 뇌질환 발병 위험도 및 확률을 예측하는 함수를 생성하는 방법을 제공한다.
- [0025] 본 발명의 또 다른 일 예는, 상기 연산처리가 하기 수식 4에 의해 수행되는 것인, 퇴행성 뇌질환 발병 위험도 및 확률을 예측하는 함수를 생성하는 방법을 제공한다.
- [0026] (수식 4)
- [0027]
$$diag = b_0 + b_1 entorhinal_L + b_2 entorhinal_R + b_3 fusiform_L + b_4 middletemporal_L$$
- [0028] ($diag$: 퇴행성 뇌질환 발병 위험도 및 확률을 예측하는 함수; b_0, b_1, b_2, b_3, b_4 : 적합과정에서 계산되는 회귀계수; $entorhinal_L$: 좌뇌 내후각 (left entorhinal) 영역의 비정상도 지수; $entorhinal_R$: 우뇌 내후각 (right entorhinal) 영역의 비정상도 지수; $fusiform_L$: 좌뇌 방추상 (left fusiform) 영역의 비정상도 지수; $middletemporal_L$: 좌뇌 중양관자 (left middle temporal) 영역의 비정상도 지수).
- [0029] 본 발명에서 상기 수식 4의 모델 함수에 대해 ROC (Receiver operating characteristic) 분석을 수행한 결과, 상기 모델은 AUC (Area under the ROC curve) 값이 0.836으로 상당히 높은 수준의 예측력을 보여 주었다. 상기 수식 4의 $diag$ 값을 이용한 치매 진단에 있어서 컷-오프 값 (cut-off value)은 응용 영역에 따라 민감도 (sensitivity), 특이도 (specificity), 또는 그 둘의 균형이 중요한 세 가지 경우가 있다. 예를 들어, 균형이 중요한 경우에 기준 값을 0.9로 정하면, 민감도와 특이도가 모두 0.77가 된다. 따라서, 본 발명의 일 예에서, $diag$ 값이 0.9 이상인 경우 치매 환자로 판단하였다. 한편, 정확도, 민감도, 및 특이도는 판단기준 값에 따라 달라져 하나의 모델에서도 여러 값을 가지나, AUC는 한 모델에 하나의 값만 갖게 되어 모델의 성능을 나타내는 대표 값으로 사용될 수 있다.
- [0030] 본 발명의 또 다른 예는 상기 분석 방법 및/또는 함수 생성 방법을 실행하는 프로그램을 기록한 컴퓨터 판독 가능 기록 매체를 제공한다.
- [0031] 본 발명의 또 다른 예는, 퇴행성 뇌질환의 발병 위험도 및 확률을 예측하는 함수를 생성하는 장치로서, (i) 정상인 및 피험자로부터 뇌 MR 영상 및 퇴행성 뇌질환에 대한 임상 확진 데이터를 입력하는 입력부; (ii) 상기 수식 1에 따라 뇌의 각 정점 (vertex) 위치에서 피질두께 추정값을 계산하고, 상기 수식 2에 따라, 뇌의 각 정점 위치에서 피질두께의 표준편차 추정값을 계산하며, 상기 수식 3에 따라 뇌의 각 정점 위치에서 구조 비정상도 지수 z 및 이것의 평균값을 계산하고; 상기 뇌의 각 정점 위치와 상기 비정상도 지수 z 의 평균값, 및 상기 임상 확진 데이터와의 상관관계를 연산처리 하는 것을 포함하는 연산부; 및 (iii) 상기 뇌의 각 정점 위치와 상기 비정상도 지수 z 의 평균값, 및 상기 임상 확진 데이터와의 연산된 상관관계를 이용하여, 퇴행성 뇌질환의 발병 위험도 및 확률을 예측하는 함수를 생성하는 생성부를 포함하는, 퇴행성 뇌질환의 발병 위험도 및 확률을 예측하는 함수 생성 장치를 제공한다.

[0032] 본 발명의 또 다른 예는, (i) 정상인 및 피험자로부터 수득한 뇌 MR 영상에 대해 상기 수식 1에 따라 뇌의 각 정점 (vertex) 위치에서 피질두께 추정값을 계산하며; (ii) 상기 수식 2에 따라, 뇌의 각 정점 (vertex) 위치에서 피질두께의 표준편차 추정값을 계산하고; (iii) 상기 수식 3에 따라 뇌의 각 정점 위치에서 비정상도 지수 z 를 계산하며; (iv) 상기 (iii)에서 수득한 각 비정상도 지수 z 의 평균값의 절대값의 크기가 상위 5% 내에 포함되는 뇌의 정점 위치를 선정하고; 및 (e) 상기 선정된 정점 위치의 z 의 평균값의 절대값이 1 이상이 경우 피험자가 인지장애를 갖는 퇴행성 뇌질환 위험군인 것으로 판별하는 것인, 뇌 구조 비정상도 지수 z 로부터 퇴행성 뇌질환의 발명 위험도 및 확률을 예측하는 방법을 제공한다.

[0033] 본 발명의 또 다른 일 예에서, 상기 퇴행성 뇌질환은 치매인 것인, 뇌 구조 비정상도 지수로부터 퇴행성 뇌질환을 진단하는 방법을 제공한다.

[0034] 본 발명의 또 다른 예는, (i) 피험자의 뇌 MR 영상으로부터 뇌 정점위치의 피질두께를 측정하고, (ii) 본 발명의 상기 방법에 따른 함수에 상기 (i)에서 측정된 피질두께를 상기 피험자의 뇌 정점위치와 대응하는 정상인의 뇌 정점 위치의 피질두께 추정값 ($\hat{t}$) 및 피질두께 표준편차 추정값 ($\hat{\sigma}$)과 함께 적용하여, $diag$ 값을 산출하며; 및 (iii) 상기 $diag$ 값이 0.9 이상인 경우, 피험자가 인지장애를 갖는 퇴행성 뇌질환 환자인 것으로 판별하는 것인, 뇌 구조 비정상도 지수 z 로부터 퇴행성 뇌질환의 발명 위험도 및 확률을 예측하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0035] 본 발명은 치매를 포함하는 다양한 퇴행성 뇌질환을 뇌 MRI에 기반한 뇌영상 분석으로 진단하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 고해상도 3차원 뇌영상 분석기술을 이용하여 뇌 구조를 분석하고 이를 진단에 이용하므로, 치매뿐만 아니라 인지장애를 유발하는 다양한 퇴행성 뇌질환 검진에 유용하게 활용할 수 있다. 특히, 뇌 MR영상에 기반한 진단은 인터넷을 통한 원격 진단 서비스에 적용할 수 있으므로, 지역적 제한 없이 국내외 피험자에게 진단 서비스를 제공할 수 있는 장점이 있다. 따라서, 전 세계 의료시장으로부터 경제적 부가가치를 창출할 수 있을 것이다. 또한, 뇌 MR영상을 이용한 뇌 구조 분석은 정상 노화로 인한 인지기능 저하와 퇴행성 뇌질환의 차이점과 공통점을 규명하고 인지기능 저하의 뇌과학적 이해를 통해 노화로 인한 인지기능을 향상시킬 수 있는 개선 방법을 연구하는데 기여 할 수 있을 것이다. 이와 같이, 본 발명의 뇌 MR영상 기반 치매예측 및 분석기술은 21세기 고령화 사회의 삶의 질 향상에 크게 기여할 수 있을 것으로 기대되며, 조기진단을 통한 치매 예방은 노인뿐만 아니라 가족 전체의 행복과 삶의 질에 크게 기여 할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0036] 도 1은 ROC curve (Receiver Operating Characteristic curve)를 나타낸 것으로서, X축은 위양성율 (False Positive Rate; FPR), Y축은 양성율 (True Positive Rate; TPR)을 나타낸다. ROC커브의 밀면적 (the Area Under a ROC Curve; AUC)은 ROC 커브의 X, Y축 [0, 1]의 범위를 의미하고, (0, 0)에서 (1, 1)을 잇는 곡선 하부의 면적이다. ROC 커브의 밀면적이 1에 가까울수록 우수한 결과를 의미한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 이하, 실시예에 기초하여 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것일 뿐 본 발명의 권리범위가 하기 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0038] 실시예

[0039] 실시예 1: 고령 정상인 및 치매 환자의 뇌 MR영상 촬영

[0040] 조선대학교 치매국책연구단에서 모집한 참가자를 대상으로 3차원 T1 MRI 영상을 3T 자기공명영상장치에서 사상 (sagittal) 방향으로 촬영하였다 (Simens Skyra 3T scanner, 3D T1-MPRAGE, TR/TE=1850/3.45, TI=900, Flip angle=9, Voxel size = $0.8 \times 0.8 \times 0.8 \text{ mm}^3$). 참가자에 대해 종합신경심리검사 (서울신경심리검사, SNSB)와 MRI 뇌영상 촬영을 실시하고 그 결과를 고려하여 전문의가 진단하였다. 이를 통해 인지적 정상으로 판단된 정상인 674명 (여성 = 451명, 나이 = 72.3 ± 4.5 세)의 뇌 MR영상을 후속하는 분석에 사용하였다.

[0041] 치매의 경우, 조선대학교 치매국책연구단, 조선대학교병원, 전남대학교병원에서 모집한 참가자를 대상으로 종합신경심리검사 (서울신경심리검사, SNSB)와 MRI 뇌영상 촬영을 실시하고 그 결과를 고려하여 전문의가 진단하였다. 이를 통해 알츠하이머성 치매로 확진된 치매 환자 153명 (여성 = 80명, 나이 = 72.6 ± 4.5 세)의 뇌 MR영상을

후속하는 분석에 사용하였다. 아래 표 1은 피험자 정보를 나타낸다.

표 1

			CN		AD	
N			674		153	
Females			451		80	
Age			72.3 ± 4.5		72.6 ± 4.5	
MMSE			27.1 ± 4.3		10.0 ± 5.2	
CN, cognitively normal; ADD, Alzheimer dementia; MMSE, mini mental state examination						

실시예 2: 뇌 구조 (피질두께) 측정

상기 실시예 1에서 획득한 뇌 MR영상에 대해, 뇌 영상 연구에 널리 사용되는 Freesurfer v5.3를 이용하여 대뇌 피질두께를 측정하였다. Freesurfer의 처리과정을 간략히 설명하면, 뇌 MR영상에서 두개골을 제거한 후, 회질, 백질, 및 뇌척수액으로 분할하고, 회질/뇌척수액 경계면과 회질/백질 경계면의 거리를 피질두께로 측정하였다. 한 사람의 뇌에서 좌/우반구 별로 163,842개씩, 총 327,684개의 정점 위치에서 피질두께를 획득하였다.

실시예 3: 피질두께의 정량 표준화를 통해 비정상도 지수 (z-score) 개발

(1) 정점 단위 비정상도 지수 (vertex-wise z-score)

피질두께에 영향을 미치는 변수로 알려진 연령 (age), 성별 (sex), 교육수준 (edu)을 보정하여 각 정점 위치에서 선형회귀모형에 기반 한 하기 수식 1로 피질두께 추정값 $\hat{y}$ 를 계산하였다.

(수식 1)

$$\hat{y} = \beta_0 + \beta_1 \cdot age + \beta_2 \cdot sex + \beta_3 \cdot edu$$

(상기 수식 1에서, $\hat{y}$: 정상인 뇌의 임의의 각 정점 위치에서의 피질두께 추정값; $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3$ 는 적합 (fitting) 과정에서 계산되는 회귀계수; age: 연령; sex는 성별로서 남성은 1, 여성은 0; 및 edu: 교육 년 수이다.)

비정상도 지수를 계산하기 위해, 각 정점 위치에서 피질두께 표준편차 추정값 $\hat{\sigma}$ 를 다음 수식 2에 따라 계산하였다:

(수식 2)

$$\hat{\sigma} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y})^2}{n-2}}$$

(상기 수식 2에서, $\hat{\sigma}$: 정상인 뇌의 임의의 각 정점 위치에서의 피질두께 표준편차 추정값; n: 표본 수; $\hat{y}_i$: i 번째 샘플의 피질두께 추정값; y_i : i 번째 샘플의 피질두께 측정값 이다);

상기 수식의 적합화 (fitting)는 정상인 집단에서 진행하였으며, 이는 피질두께 추정값이 정상인 집단의 평균임을 의미한다. 다음, 진단이 필요한 피험자 개인별 피질두께 y가 정상 집단과 어느 정도 수준으로 차이 나는지를 정량화하기 위해 아래 식을 이용하여 각 정점 위치에서 z 값을 구하였다:

(수식 3)

$$z = \frac{y - \hat{y}}{\hat{\sigma}}$$

(상기 수식 3에서, z: 비정상도 지수; y: 피험자에서 측정한 뇌의 임의의 각 정점 위치에서의 피질두께; $\hat{y}$: 상

기 수식 1에 따라 산출된 정상인 뇌의 각 정점 위치에서의 피질두께 추정값; $\hat{d}$: 상기 수식 2에 따라 산출된 정상인 뇌의 각 정점 위치에서의 피질두께의 표준편차 추정값이다).

[0061] z 점수는 표준정규분포 상 표준점수로 해석할 수 있으며, 점수가 클수록 정상인 집단과 차이가 커진다는 의미에서 "비정상도 지수"로 명명하였다. 본 명세서에서 용어 "비정상도 지수"는 필요에 따라 " z 점수"라는 용어와 혼용하여 사용되었다. 아래 표 2는 알츠하이머 ROI (Region of Interest)에서 정점 단위별 z 값과 정점 위치에 따른 z 값을 나타낸 것이다.

표 2

[0062]

hemisphere	region	n of vertices	mean z
L	entorhinal	1017	-1.517
R	entorhinal	965	-1.506
L	Inferior temporal	959	-1.223
R	fusiform	1254	-1.213
R	parahippocampal	937	-1.201
R	Inferior temporal	1021	-1.195
L	superior temporal	2201	-1.191
L	Parahippocampal	386	-1.183
L	Fusiform	1390	-1.167
R	superior temporal	3116	-1.129
L	middle temporal	687	-1.101
R	insula	267	-1.089
R	middle temporal	784	-1.073
L	insula	10	-1.019

[0064]

(2) 특징 (feature) 선택

[0065]

알츠하이머성 치매군의 비정상도지수 평균을 구하였다. 치매 환자에게서 얻은 비정상도지수 평균의 절대 값이 가장 큰 것에서부터 상위 5% 안에 속하는 정점 위치를 특징로 선택하였다. 즉, 327,684개의 변수 중 5%, 16,000개를 특징 변수 후보로 선택하였다. 다음, 16,000개의 변수를 다시 해부학적 영역을 기준으로 분류하고 영역별 평균을 구하여 예측 변수로 사용하였다. 특징 변수의 영역별 정보는 표 1에 나타났다. 총 14개 영역의 평균을 예측 변수 후보로 선정하였다. 표 3은 다중 로지스틱회귀분석의 계수를 나타낸다.

표 3

[0066]

hemisphere	region	Estimate	Std. Error	z value	P
	(Intercept)	3.147	0.207	15.219	< 2e-16
<i>L</i>	<i>fusiform</i>	<i>0.846</i>	<i>0.284</i>	<i>2.974</i>	<i>0.003</i>
<i>L</i>	<i>entorhinal</i>	<i>0.913</i>	<i>0.365</i>	<i>2.502</i>	<i>0.012</i>
<i>L</i>	<i>parahippocampal</i>	-0.552	0.303	-1.824	0.068
<i>L</i>	<i>middle temporal</i>	<i>0.528</i>	<i>0.312</i>	<i>1.692</i>	<i>0.091</i>
<i>R</i>	<i>entorhinal</i>	<i>0.509</i>	<i>0.312</i>	<i>1.633</i>	<i>0.103</i>
R	Insula	0.416	0.258	1.615	0.106
<i>L</i>	<i>inferior temporal</i>	-0.477	<i>0.353</i>	<i>-1.350</i>	<i>0.177</i>
R	parahippocampal	0.384	0.351	1.095	0.273
R	middle temporal	0.310	0.310	0.998	0.318
R	superior temporal	-0.457	0.466	-0.980	0.327
R	fusiform	-0.381	0.403	-0.947	0.344
R	inferior temporal	-0.196	0.353	-0.555	0.579
L	Insula	-0.120	0.255	-0.469	0.639
L	superior temporal	0.112	0.434	0.259	0.796

[0067]

*굵은 글자와 이탤릭체는 각각 포워드 및 백워드 모델의 지표를 나타낸다.

[0069] (3) 알츠하이머성 치매 예측 모델링

[0070] 로지스틱회귀 (logistic regression) 모델에 통계적으로 유의성 있는 항목을 자동 조절하도록 하는 포워드 (forward) 방법과 백워드(backward) 방법을 모두 사용하였으나, 최종 모형은 가장 적은 예측 변수를 사용하는 포워드 (forward) 방법을 적용하여 만들었다. 즉, 선택한 독립변수들을 각각 계산하여 통계적으로 가장 유의한 항목부터 차례로 추가 대입하는 방식을 통해 최종적으로 채택할 변수들을 확인하며 이들에 대한 통계값을 계산하였다. 최종 예측 모형 식은 다음과 같다:

[0071]
$$diag = b_0 + b_1 \text{entorhinal}_L + b_2 \text{entorhinal}_R + b_3 \text{fusiform}_L + b_4 \text{middletemporal}_L$$

[0072] (상기 식에서, *diag*: 퇴행성 뇌질환 발병 위험도 및 확률을 예측하는 함수; b_0, b_1, b_2, b_3, b_4 : 적합 과정에서 계산되는 회귀계수; *entorhinal_L*: 좌뇌 내후각 (left entorhinal) 영역의 비정상도 지수; *entorhinal_R*: 우뇌 내후각 (right entorhinal) 영역의 비정상도 지수; *fusiform_L*: 좌뇌 방추상 (left fusiform) 영역의 비정상도 지수; *middletemporal_L*: 좌뇌 중양관자 (left middle temporal) 영역의 비정상도 지수).

[0073] Receiver operating characteristic (ROC) 분석 결과, 이 모델은 ROC 곡선 아래 면적 (Area under the ROC curve) (AUC) 값이 0.836으로 상당히 높은 수준의 예측력을 보여 주었다. AUC 값을 해석하기 위한 일반적인 지침은 아래와 같다 (D.W. Hosmer and S. Lemeshow 2000, Applied Logistic Regression. 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc. Pp. 162): AUC = 0.5: 판별력 없음(즉, 동전 던지기와 동일한 수준); $0.7 \leq \text{AUC} < 0.8$: 허용 가능한 판별력; $0.8 \leq \text{AUC} < 0.9$: 뛰어난 판별력; $\text{AUC} \geq 0.9$: 최고의 판별력 (그러나 실질적으로 거의 없음).

[0074] *diag* 값의 판단 기준값 (cut-off)은 응용영역에 따라 민감도 (sensitivity), 특이도 (specificity), 또는 그들의 균형이 중요한 세 가지 경우가 있다. 예를 들어, 균형이 중요한 경우에 기준 값을 0.9로 정하면, 민감도와 특이도가 모두 0.77가 될 것이다. 참고로 정확도, 민감도, 특이도는 판단기준 값에 따라 달라져 한 모델에서도 여러 값을 지니나, AUC는 한 모델에 하나의 값만 갖게 되어 모델의 성능을 나타내는 대표 값으로 사용될 수 있다.

표 4

[0075]

	Logistic regression		
	Full model ¹	Backward ²	Forward ³
AUC	0.846	0.839	0.836
Accuracy	0.764	0.769	0.773
Sensitivity	0.765	0.765	0.765
Specificity	0.764	0.769	0.774
AUC, area under curve; As predictors, ¹ L_entorhinal, L_fusiform, inferior temporal, L_insula, L_middle temporal, L parahippocampal, L superior temporal, R_entorhinal, R_fusiform, R_inferior temporal, R_insula, R_middle temporal, R parahippocampal, R superior temporal; ² L_entorhinal, R_entorhinal, L_fusiform, L_middle temporal, L_inferior temporal, L parahippocampal; ³ L_entorhinal, R_entorhinal, L_fusiform, L_middle temporal are used in each logistic regression.			

산업상 이용가능성

[0077] 본 발명은 고해상도 3차원 뇌영상 분석기술을 이용하여 뇌 구조를 분석하고 이를 진단에 이용하므로, 치매뿐만 아니라 인지장애를 유발하는 다양한 퇴행성 뇌질환 검진에 유용하게 활용될 수 있다. 또한, 뇌 MR영상에 기반한 진단은 인터넷을 통한 원격 진단 서비스에 적용할 수 있으므로, 지역적 제한 없이 국내외 피험자에게 진단 서비스를 제공할 수 있다.

도면

도면1

