

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2024-0126485
(43) 공개일자 2024년08월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G16H 50/20 (2018.01) A61B 5/00 (2021.01)

G06N 3/08 (2023.01) G16H 10/60 (2018.01)

G16H 20/10 (2018.01)

(52) CPC특허분류

G16H 50/20 (2018.01)

A61B 5/4848 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-0018784

(22) 출원일자 2023년02월13일

심사청구일자 2023년02월13일

(71) 출원인

주식회사 지오비전

강원도 춘천시 강원대학길 1, 보듬관404호(효자동)

(72) 발명자

김도현

강원특별자치도 춘천시 강원대학길 1, 보듬관 404호 (효자동)

김민규

강원특별자치도 춘천시 강원대학길 1, 보듬관 404호 (효자동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인임앤정

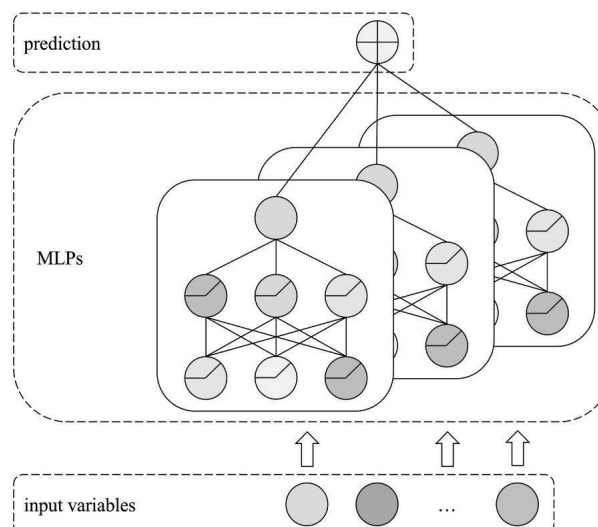
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 공동 다층 퍼셉트론 모델을 이용한 약제 농도 모니터링 시스템

(57) 요약

본 발명은 다층 퍼셉트론이 복수개가 병렬로 구성되며 동시에 훈련되도록 구성된 공동 다층 퍼셉트론 모델을 학습시켜 생성된 딥러닝 모델에 약제 농도 모니터링이 필요한 약제를 투약하는 환자의 정보를 입력하여 약제를 투약한 환자의 약제 농도를 예측하거나, 개별 환자의 적정한 약제 투약 농도 및 시기를 결정하는 약제 농도 모니터링 시스템에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

G06N 3/08 (2023.01)
G16H 10/60 (2021.08)
G16H 20/10 (2021.08)

(72) 발명자

김윤

강원특별자치도 춘천시 강원대학길 1, 보듬관 404호 (효자동)

박진경

강원특별자치도 춘천시 강원대학길 1, 보듬관 404호 (효자동)

이동훈

강원특별자치도 춘천시 강원대학길 1, 보듬관 404호 (효자동)

최현수

강원특별자치도 춘천시 강원대학길 1, 보듬관 404호 (효자동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465036023
과제번호	HI21C1074310022
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	중환자 특화 빅데이터 구축 및 AI 기반 CDSS 개발
연구과제명	중환자실 내 포괄적 의사 결정 모델 개발
기 여 율	1/2
과제수행기관명	(주)지오비전
연구기간	2021.04.01 ~ 2025.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345356238
과제번호	2022RIS-005
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	강원지역혁신플랫폼
연구사업명	지자체-대학 협력 기반 지역혁신 사업
연구과제명	AI기반 정밀의료를 위한 핵심 기술 고도화
기 여 율	1/2
과제수행기관명	강원대학교
연구기간	2022.05.01 ~ 2023.03.31

명세서

청구범위

청구항 1

다층 퍼셉트론이 복수개가 병렬로 구성되며 동시에 훈련되도록 구성된 공동 다층 퍼셉트론 모델을 학습시켜 생성된 딥러닝 모델에 약제 농도 모니터링이 필요한 약제를 투약하는 환자의 정보를 입력하여 약제를 투약한 환자의 약제 농도를 예측하거나, 개별 환자의 적정한 약제 투약 농도 및 시기를 결정하는 약제 농도 모니터링 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 다층 퍼셉트론은 복수개의 은닉층을 가지며, 복수 개의 은닉층 중 적어도 하나의 앞에는 중요한 정보에 더 집중하고, 상대적으로 의미가 떨어지는 정보의 영향을 감소시키는 마스크_어텐션 모듈이 배치되는 약제 농도 모니터링 시스템.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 공동 다층 퍼셉트론 모델을 학습시키는 학습 데이터의 입력 데이터는 약제의 총 투여량, 약제 첫 번째 투여시 투여량, 약제의 주입의 총 수, 주입당 약제의 투여량, 약제의 평균 주입 간격, 약제 투여 시작부터 혈중 약제 농도 측정까지의 간격, 나이, 성별, 키, 체중, 혈중 크레아틴 수치, 투석 여부 및 약제 투여 시작부터 혈중 약제 농도 측정까지의 수혈량 중 적어도 하나이며, 학습 데이터의 출력 데이터는 혈중 약제 농도인 약제 농도 모니터링 시스템.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 공동 다층 퍼셉트론 모델을 학습시키는 학습 데이터의 입력 데이터는 사구체 여과율을 포함하는 약제 농도 모니터링 시스템.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 공동 다층 퍼셉트론 모델의 학습과정은 상기 공동 다층 퍼셉트론 모델을 구성하는 복수개의 다층 퍼셉트론에 각각 학습데이터의 입력데이터가 동시에 입력되고, 각각의 다층 퍼셉트론에서 출력데이터가 출력되고, 각각의 다층 퍼셉트론에서 출력된 출력데이터를 종합하여 최종 출력데이터를 출력하고, 최종 출력데이터가 출력되면 손실 함수를 통하여 각각의 다층 퍼셉트론의 그래디언트를 계산하여 가중치를 학습하는 것인 약제 농도 모니터링 시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 약제 농도 모니터링 시스템에 관한 것으로서, 신규한 아키텍처를 가지는 공동 다층 퍼셉트론 모델을 이용하여 반코마이신이나 아미노글리코사이드 등의 약제를 투약한 환자의 약제 농도를 예측하거나, 개별 환자의 적절한 약제 투약 농도 및 시기를 결정하기 위한 약제 농도 모니터링 시스템에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 환자의 치료를 이용하여 사용되는 약제 중에는 적절한 사용량이 매우 중요한 것들이 다수 존재한다. 이와 같은 적절한 사용량이 중요한 약제는 투약시 약제 농도 모니터링(TDM: Therapeutic Drug Monitoring)이 필수적으로 수행된다.

[0004] TDM이 필요한 대표적인 약제로는 반코마이신(Vancomycin)이 있다. 반코마이신(Vancomycin)은 글리코펩타이드(Glycopeptide)계 항생제로서 펩타이드의 교차연결점의 D-Ala-D-Ala 아미노산에 결합하여 펩티도글리칸의 소단위의 펩타이드 전달을 억제하여 살균작용을 가지는 약제다. 반코마이신의 주용도는 다제내성균(Multi-drug resistance bacteria)을 살균하기 위한 것으로서, 대표적으로 MRSA(Methicillin-resistant Staphylococcus aureus)감염의 적응증이 된다. MRSA는 병독성(Virulence)이 강해 많은 입원환자들을 사망에 이르게 하는 무서운 균으로서, 메치실린이라는 차세대 페니실린계 항생제에 반응하지 않는 균이며, 이를 치료하기 위해 반코마이신을 이용한다.

[0005] 그런데 앞서 말한 바와 같이 반코마이신의 경우 치료범위가 좁고 약동학의 매개변수의 개인차가 있기 때문에 독성을 최소화하고 치료 효능을 향상시키기 위해 약제 농도 모니터링을 이용한다.

[0006] 반코마이신을 투약하여 약제가 신체 내에서 수용체 부위에 도달해 약효를 나타내는데까지는 약동학(pharmacokinetic, PK) 단계(phase)와 약력학(pharmacodynamic, PD) 단계를 거쳐야 한다. 이 때 PK 단계에서는 약제에 대한 현저한 개인차로 인해 개별 환자들에서 다양한 약제 농도가 발생하게 된다. 실제 약제 농도는 환자요인(나이, 체중, 간기능, 신장기능, 질병상태, 특이체질, 유전, 영양상태, 대사능력) 및 약제요인(약제의 물리화학적 성질, 제제의 약제학적 성질, 용량, 내성, 상호작용, 약제동태, 제형)에 영향을 받기 때문에, 종래 제안된 방법으로 환자에 맞는 반코마이신의 투여량, 투여간격을 결정하는 것은 결코 쉬운 일이 아니다. 또한, 약제 농도를 모니터링하기 위해서 채혈을 수차례 반복하는 것도 중환자에게는 부담되는 일이 된다.

[0007] 현재 TDM이 필요한 약제 농도 추정에서 가장 많이 이용되는 방법으로는 베이지안 통계기법이 있다. 베이지안 통계기법은 이미 알려진 집단 약동학의 변수를 사용하여 환자의 기본정보(혈청크레아티닌, 몸무게 등)와 투여된 약제의 용량과 용법으로부터 환자가 속할만한 집단의 약동학적 변수(V_d , k_e 등)를 추정하고, 시뮬레이션 그래프와 항정상태의 peak 및 trough 예측치를 만들고, 항정상태의 peak 및 trough 예측치와 실제 측정된 1 ~ 2개의 실측값과 비교하여 임상약사 등의 전문가가 적정농도인지를 해석하여 알려주는 것이다.

[0008] 베이지안 통계기법은 통계적 방식에 따른 접근이기에 개별 환자에 대한 정확도가 낮으며, 특히 통계에서 벗어난 환자, 예를 들어 중환자와 같이 이상상태인 환자에 대해서는 정확도가 매우 떨어지는 문제가 있다. 또한, 베이지안 통계기법은 새로운 변수를 이용하기 위해서는 통계 수집이 다시 이루어져야 하기 때문에 새로운 변수를 이용하는 것이 사실상 불가능하다는 단점이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 일 목적은 신규한 아키텍처를 가지는 공동 다층 퍼셉트론 모델을 이용하여 약제 농도 모니터링(TDM)이 필요한 약제를 투약한 환자의 약제 농도를 예측하거나, 개별 환자의 적절한 약제 투약 농도 및 시기를 결정하기 위한 약제 농도 모니터링 시스템을 제공하는 것이다.

[0011] 한편, 본 발명의 명시되지 않은 또 다른 목적들은 하기의 상세한 설명 및 그 효과로부터 용이하게 추론할 수 있는 범위 내에서 추가적으로 고려될 것이다.

과제의 해결 수단

- [0013] 이상에서 제안한 목적을 달성하기 위해 다음과 같은 해결수단을 제안한다.
- [0014] 본 발명의 일 실시예에 따른 약제 농도 모니터링 시스템은, 다층 퍼셉트론이 복수개가 병렬로 구성되되, 동시에 훈련되도록 구성된 공동 다층 퍼셉트론 모델을 학습시켜 생성된 딥러닝 모델에 약제 농도 모니터링이 필요한 약제를 투약하는 환자의 정보를 입력하여 약제를 투약한 환자의 약제 농도를 예측하거나, 개별 환자의 적정한 약제 투약 농도 및 시기를 결정한다.
- [0015] 일 실시예에 있어서, 상기 다층 퍼셉트론은 복수개의 은닉층을 가지며, 복수 개의 은닉층 중 적어도 하나의 앞에는 중요한 정보에 더 집중하고, 상대적으로 의미가 떨어지는 정보의 영향을 감소시키는 마스크_어텐션 모듈이 배치되는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0016] 일 실시예에 있어서, 상기 공동 다층 퍼셉트론 모델을 학습시키는 학습 데이터의 입력 데이터는 약제의 총 투여량, 약제 첫 번째 투여시 투여량, 약제의 주입의 총 수, 주입당 약제의 투여량, 약제의 평균 주입 간격, 약제 투여 시작부터 혈중 약제 농도 측정까지의 간격, 나이, 성별, 키, 체중, 혈중 크레아틴 수치, 투석 여부 및 약제 투여 시작부터 혈중 약제 농도 측정까지의 수혈량 중 적어도 하나이며, 학습 데이터의 출력 데이터는 혈중 약제 농도인 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0017] 일 실시예에 있어서, 상기 공동 다층 퍼셉트론 모델을 학습시키는 학습 데이터의 입력 데이터는 사구체 여과율을 포함하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0018] 일 실시예에 있어서, 상기 공동 다층 퍼셉트론 모델의 학습과정은 상기 공동 다층 퍼셉트론 모델을 구성하는 복수개의 다층 퍼셉트론에 각각 학습데이터의 입력데이터가 동시에 입력되고, 각각의 다층 퍼셉트론에서 출력데이터가 출력되고, 각각의 다층 퍼셉트론에서 출력된 출력데이터를 종합하여 최종 출력데이터를 출력하고, 최종 출력데이터가 출력되면 손실 함수를 통하여 각각의 다층 퍼셉트론의 그라디언트를 계산하여 가중치를 학습하는 것을 특징으로 할 수 있다.

발명의 효과

- [0020] 본 발명의 일 실시예에 따른 약제 농도 모니터링 시스템은 다층 퍼셉트론이 복수개가 병렬로 구성되되, 동시에 훈련되도록 구성된 공동 다층 퍼셉트론 모델을 이용하여 약제 농도를 모니터링 하여 베이지안 통계기법과 다른 인공지능 모델을 이용한 약제 농도 모니터링 시스템보다 더욱 정확하게 약제 농도를 예측할 수 있다.
- [0021] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따른 약제 농도 모니터링 시스템은 학습데이터의 변수로 약제의 총 투여량, 약제 첫 번째 투여시 투여량, 약제의 주입의 총 수, 주입당 약제의 투여량, 약제의 평균 주입 간격, 약제 투여 시작부터 혈중 약제 농도 측정까지의 간격, 나이, 성별, 키, 체중, 혈중 크레아틴 수치, 혈중 약제 농도, 투석, 약제 투여 시작부터 혈중 약제 농도 측정까지의 수혈량을 이용하였으며, 특히 혈중 크레아틴 농도로부터 도출한 사구체 여과율(eGFR)을 변수로 이용함으로써 더욱 정확하게 약제 농도를 예측할 수 있다.
- [0022] 한편, 여기에서 명시적으로 언급되지 않은 효과라 하더라도, 본 발명의 기술적 특징에 의해 기대되는 이하의 명세서에서 기재된 효과 및 그 잠정적인 효과는 본 발명의 명세서에 기재된 것과 같이 취급됨을 첨언한다.

도면의 간단한 설명

- [0024] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 약제 농도 모니터링 시스템의 공동 다층 퍼셉트론 모델의 개략적 아키텍처를 도시한 것이다.
- 첨부된 도면은 본 발명의 기술사상에 대한 이해를 위하여 참조로서 예시된 것임을 밝히며, 그것에 의해 본 발명의 권리범위가 제한되지는 아니한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] 이하, 도면을 참조하여 본 발명의 다양한 실시예가 안내하는 본 발명의 구성과 그 구성으로부터 비롯되는 효과에 대해 살펴본다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지기능에 대하여 이 분야의 기술자에게 자명한 사항으로서 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략한다.

- [0026] 본 문서에서 사용된 용어 "모듈"은 하드웨어, 소프트웨어 또는 펌웨어로 구현된 유닛을 포함할 수 있으며, 예를 들면, 로직, 논리 블록, 부품, 또는 회로 등의 용어와 상호 호환적으로 사용될 수 있다. 모듈은, 일체로 구성된 부품 또는 하나 또는 그 이상의 기능을 수행하는, 상기 부품의 최소 단위 또는 그 일부가 될 수 있다.
- [0027] 본 문서에서 "모듈"이나 "노드"는 CPU, AP 등과 같은 연산 장치를 이용하여 데이터를 이동, 저장, 변환 등의 작업을 수행한다. 예컨대 "모듈"이나 "노드"는 서버, PC, 태블릿 PC, 스마트폰 등과 같은 장치로 구현될 수 있다.
- [0028] 본 문서에서 "딥러닝 모델"이라는 것은 인간의 두뇌 작동 방식을 기반으로 모델링한 알고리즘인 신경망을 학습시켜 신경을 구성시킨 것을 의미하며, 당업계에서 널리 사용되는 의미로 넓게 해석된다.
- [0029] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 약제 농도 모니터링 시스템의 공동 다층 퍼셉트론 모델의 개략적 아키텍처를 도시한 것이다.
- [0030] 본 발명의 일 실시예에 따른 약제 농도 모니터링 시스템은 약제를 투약한 환자의 약제 농도를 예측하거나, 개별 환자의 적정한 약제 투약 농도 및 시기를 결정하기 위한 것으로서, 신규하게 제안하는 공동 다층 퍼셉트론 모델을 학습시켜 생성된 딥러닝 모듈을 이용한다.
- [0031] 여기서 약제는 항경련제(antiepileptics, antoconvulsants), 부정맥치료제(antiarrhythmics), 기관지확장제(bronchodilators, antiasthmatic drug), 항생물질(antibiotics), 항정신약물(antipsychotics), 조울병 치료제(antimanics, mood stabilizers), 항암제(antineoplastic) 및 면역억제제(immunosuppressives)으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나 일 수 있다. 보다 구체적으로 항경련제는 Phenobarbital, Phenytoin (DILANTIN), carbamazepine (TEGRETOL), Ethosuximide, Primidone 및 Valproic acid (VPA)으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나이며, 부정맥 치료제는 Digoxin, Digitoxin (강심제), Quinidine, Procainamide 및 Lidocaine으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나이며, 기관지 확장제는 Theophylline 및 Caffeine으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나이며, 항생물질은 Aminoglycosides (Gentamycin, Tobramycin, Amikacin) 및 Vancomycin로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나이며, 항정신약물은 Imipramine, Desipramine (항우울제), Pimozide 및 Clozapine로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나이며, 조울병 치료제는 Lithium citrate이며, 항암제는 Methotrexate이고, 면역억제제는 Cyclosporine, Mycophenolic acid (CELLCEPT, MYCOFORTIC), Tacrolimus (PROGRAF), 및 Sirolimus (RAPAMUNE)으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나일 수 있다. 다만, 본 발명이 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0032] 본 발명에서 제안하는 공동 다층 퍼셉트론 모델은 다층 퍼셉트론이 복수개가 병렬로 구성되며, 동시에 혼련되도록 구성된다. 예컨대, 다층 퍼셉트론은 입력층에서 전달되는 값이 은닉층의 모든 노드로 전달되며, 은닉층의 모든 노드의 출력값 역시 출력층의 모든 노드로 전달되는 순전파(feedforward)가 이루어지도록 구성된다. 본 발명의 공동 다층 퍼셉트론을 구성하는 다층 퍼셉트론은 공지의 구조를 가지는 것을 이용할 수 있으며, 본 발명이 특정한 구조의 다층 퍼셉트론에 의해 제한되는 것은 아니다. 본 발명에서 제안하는 공동 다층 퍼셉트론 모델에서 이용한 다층 퍼셉트론(MLP)은 은닉 유닛의 크기가 32이고, leakyReLU를 활성화 함수로 사용하는 복수개(예를 들어, 3개)의 은닉 계층으로 구성되며, 다층 퍼셉트론(MLP)들은 서로 다른 입력에 집중하여 학습하도록 구성되는 것을 이용하였다. 한편, 본 발명의 공동 다층 퍼셉트론 모델은 적어도 2개 이상의 다층 퍼셉트론이 병렬로 구성될 수 있다.
- [0033] 나아가 본 발명에서 제안하는 공동 다층 퍼셉트론 모델은 다층 퍼셉트론 모델을 구성하는 복수개의 은닉층의 적어도 하나의 앞에는 마스크_어텐션(Mask_attention) 모듈을 더 포함할 수 있다. 마스크_어텐션 모듈은 중요한 정보에 더 집중하고, 상대적으로 의미가 떨어지는 정보의 영향을 감소시키는 모듈로 학습을 통해 가중치(weight)를 학습하는 모듈이다. 마스크_어텐션 모듈은 각각의 은닉층 앞에 배치될 수 있으며, 본 특허문서에서는 다층 퍼셉트론의 첫번째 은닉층 앞에 마스크_어텐션 모듈을 배치하였다.
- [0034] 한편, 종래 딥러닝 기술분야에서는 앙상블 배깅 또는 앙상블 부스팅과 같은 기법이 제안되어 왔다. 앙상블 배깅 기법은 여러 개의 단일 모델을 만들고 부스트스트랩(booststrap) 과정으로 데이터를 랜덤으로 추출하여 모델을 학습시키고, 그 모델에 최종적으로 보팅(voting) 과정을 통해 데이터를 추측하는 것이다. 앙상블 부스팅 기법은 배깅과 유사하게 초기 샘플 데이터를 뽑아내고 다수의 분류기를 생성한다는 점에서 유사하나, 학습 과정에서 앞 모델이 틀렸던 부분을 가중치를 부여하여 진행한다는 점에 차이가 있다. 앙상블 배깅 기법 또는 앙상블 부스팅 기법은 학습과정이 순차적으로 이루어진다는 점에 공통점이 있다. 하지만 본 발명에서 제안하는 공동 다층 퍼셉트론 모델은 복수개의 서로 다른 다층 퍼셉트론으로 아키텍처를 구축하되, 서로 다른 다층 퍼셉트론이 입력되는 학습데이터를 동시에 학습한다는 점에서 기존의 앙상블 기법들과 차이가 있다.

[0035] 또한, 다층 퍼셉트론 모델의 층 깊이를 깊게 만든 경우(예를 들어, 300 층의 다층 퍼셉트론)에 비해 보다 얇은 깊이의 공동 다층 퍼셉트론(예를 들어, 3층 다층 퍼셉트론 100개를 병렬로 연결)을 이용하는 것이 약제 농도 예측 정확성이 현저히 향상된다.

[0036] 특히, 본 발명의 약제 농도 모니터링 시스템은 공동 다층 퍼셉트론 모델을 이용함으로써 중환자와 같이 이질성이 높은 경우에도 현저히 향상된 약제 농도 예측 정확성을 보이는 효과가 있다.

[0037] 본 발명의 일 실시예에 따른 약제 농도 모니터링 시스템은 학습데이터의 입력데이터로 약제의 총 투여량, 약제 첫 번째 투여시 투여량, 약제의 주입의 총 수, 주입당 약제의 투여량, 약제의 평균 주입 간격, 약제 투여 시작부터 혈중 약제 농도 측정까지의 간격, 나이, 성별, 키, 체중, 혈중 크레아틴 수치, 투석 여부 및 약제 투여 시작부터 혈중 약제 농도 측정까지의 수혈량 중 적어도 하나 이상의 환자 정보를 이용하였다. 또한, 학습데이터의 출력데이터로 혈중 약제 농도를 이용하였다. 특히 본 발명의 일 실시예에 따른 약제 농도 모니터링 시스템은 학습데이터의 입력데이터로 혈중 크레아틴 농도로부터 도출한 사구체 여과율(eGFR)을 변수로 이용함으로써 더욱 정확하게 약제 농도를 예측할 수 있다. 사구체 여과율은 혈중 크레아틴 농도를 이용하여 MDRD(Modification of Diet in Renal Disease) 방법 및/또는 CKD-EPI(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 공식을 이용하여 구한 것을 이용한다. 아래의 표 1은 성능 평가를 위해 본 발명의 일 실시예에 따른 약제 농도 모니터링 시스템에서 이용한 입력데이터와 출력데이터 항목을 정리한 것이다.

[표 1]

입력 데이터	출력 데이터
Female(Gender)	Trough levels of drug (mcg/ml)
Age	
Height (cm)	
Body weight (kg)	
Serum creatinine, $\mu\text{mol/L}$	
Dialysis	
The total dose of drug before TDM (mg)	
Number of drug injections	
The average dose of drug before TDM (mg)	
Time between administration of drug and the TDM (day)	
Interval among each dose of drug	
drug loading	
Volume distribution (L)	
The elimination rate constant at infusion time (Kt)	
Calculated CKD-EPI	

[0042] 데이터 정규화를 위해 학습데이터의 입력데이터는 min-max 스케일러를 사용하여 [-1, 1] 범위에서 스케일링 하였으며, 성별이나 투석 여부는 0 또는 1로 표현하였다.

[0043] 공동 다층 퍼셉트론 모델을 학습과정은 다음과 같다. 공동 다층 퍼셉트론 모델을 구성하는 복수개의 다층 퍼셉

트론에 각각 입력데이터가 동시에 입력(input)되며, 각각의 다층 퍼셉트론에서 출력데이터가 출력(Output)되며, 각각의 다층 퍼셉트론에서 출력된 출력데이터를 중합(Summation)하여 최종 출력데이터를 출력한다. 최종 출력데이터가 출력되면 손실 함수(Loss function)를 통하여 각각의 다층 퍼셉트론의 그라디언트(gradient)를 계산하여 가중치(weight)를 학습하도록 수행된다. 이에 따라 공동 다층 퍼셉트론 모델은 각각의 다층 퍼셉트론이 서로 다른 입력에 집중하게 되고, 그 결과 본 발명의 일 실시예에 따른 약제 농도 모니터링 시스템의 혈중 약제 농도 예측 정확성이 향상된다.

[0044] 아래에서는 본 발명의 일 실시예에 따른 약제 농도 모니터링 시스템의 성능을 반코마이신을 투약한 중환자의 데이터를 이용하여 평가하였다.

[0045] 학습 데이터 및 테스트 데이터는 2010년 1월 1일부터 2022년 2월 28일까지 동국대학교 일산병원(DUIH)과 강원대학교병원(KNUH)에 중환자실(ICU: Intensive Care Unit)에 입원한 2,406명의 중환자에 관한 데이터를 이용하였다. 동국대학교 일산병원의 데이터는 내부 검증데이터 세트로 이용하였으며 977명의 환자가 포함되어 있으며, 강원대학교병원의 데이터는 외부 검증 데이터로 이용하였으며 1,429명의 환자가 포함되어 있다. 내부 검증데이터 세트는 90%의 훈련 데이터(879건)과 10%의 테스트 데이터(98건)으로 구성하였다. 환자는 반코마이신 치료 이력이 있으며, 반코마이신 투약에 대한 약제 농도 모니터링(TDM)을 최소 1회 이상 검사를 받은 중환자(>18세)를 대상으로 하였다. 신기능이 정상인 환자 중 반코마이신 TDM을 여러번 수행한 경우에는 첫번째 TDM 값을 선택하여 데이터로 이용하였으며, 반코마이신 중단 후 재투여까지의 간격이 2주 이상인 경우에는 독립적인 TDM으로 간주하여 분석에 사용하였다. 경구용 반코마이신을 투여받았거나 18세 미만인 환자는 제외하였고, 총 혈중 반코마이신 농도는 형광면역측정법(VANC3, Cobas c 702, Roche Diagnostics, IN, USA)에 의해 측정되었다. 측정하고자 하는 출력데이터는 반코마이신의 혈중 최저 농도이다.

[0046] 비교예의 모델로는 PPK 모델(비교예 1: Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. Antimicrob Agents Chemother. 1984 Apr;25(4):433-7. PMID: 6732213. doi: 10.1128/AAC.25.4.433.)과,], XGBoost(extreme gradient boosting) 모델(비교예 2), TabNet 모델(비교예 3)을 이용하였다. PPK 모델은 전통적인 통계적 방법이다. XGBoost는 Decision Tree 기반 Gradient Boosting Machine Learning을 위한 오픈 소스 라이브러리이며, 테이블 형식 데이터 학습에서 잘 작동하는 것으로 알려져 있고, 분산 교육 또는 정규화를 위한 중요한 모델이다. TabNet의 모델은 테이블 데이터셋에 특화된 딥러닝 모델 중 하나로서, . 입력 변수를 자동으로 변환하고 추가 검증 데이터를 사용하여 필요한 변수를 선택함으로써 TabNet을 최적화할 수 있다.

[0047] 실시예와 비교예의 모델들의 일반화 및 예상 오류 범위를 조사하기 위해 10겹 교차 검증을 수행하였다.

[0048] 내부 및 외부 데이터 세트의 기본 변수 및 환자 특성은 백분율이 있는 빈도 또는 표준 편차가 있는 평균값으로 표시되었다. 데이터 세트 간 비교는 연속 변수에 대한 대응 t-검정 또는 범주형 변수에 대한 카이제곱 검정을 사용하여 수행된다. 측정된 혈청 반코마이신 수치는 실제 값으로 사용되었다. 반코마이신 최저 농도에 대한 실시예 및 비교예의 모델 예측 능력과 MAE(평균 절대 오차), RMSE(평균 제곱근 오차), R 제곱 및 조정된 R 제곱을 계산하여 편향과 정밀도를 평가하였다. 모델 간 예측 성능의 유의미한 차이를 확인하기 위해 RMSE에 대한 paired t-test를 사용했다[15, 16]. P-값은 ≤ 0.05 또는 ≤ 0.01 로 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다.

[0049] 아래의 표 2는 내부데이터(훈련 데이터와 테스트 데이터)와 외부데이터의 환자들의 특성을 정리한 것이다.

[0051] [표 2]

Variable	Internal dataset		External dataset	P-value
	Test	Train/validation		
N	98	879	1429	
Female	31 (31.6)	328 (37.3)	555 (38.8)	0.319
Age	67.65 (15.49)	68.38 (15.56)	70.48 (14.39)	0.002
Height (cm)	163.56 (9.04)	162.42 (9.61)	161.36 (9.51)	0.006
Body weight (kg)	58.54 (15.80)	57.02 (13.27)	58.36 (13.60)	0.063
Serum trough value, mg/L	14.49 (10.33)	15.01 (10.29)	13.37 (9.49)	<0.001
Serum creatinine, μ mol/L	1.10 (1.16)	1.11 (1.32)	1.06 (1.34)	0.663
Dialysis	3 (3.1)	41 (4.7)	55 (3.8)	0.547
The total dose of vancomycin before TDM (mg)	3961.28 (2812.91)	4289.52 (3504.59)	4446.94 (4933.77)	0.453
Number of vancomycin injections	4.42 (2.72)	4.80 (4.03)	4.77 (5.17)	0.749
The average dose of vancomycin before TDM (mg)	882.40 (207.66)	891.90 (186.89)	931.31 (184.90)	<0.001
Time between administration of vancomycin and the TDM (day)	3.81 (1.37)	4.01 (2.70)	2.86 (2.62)	<0.001
Interval among each dose of vancomycin	21.43 (11.59)	21.12 (11.75)	16.90 (10.58)	<0.001
Vancomycin loading	8 (8.2)	54 (6.1)	0 (0.0)	<0.001
Volume distribution (L)	40.98 (11.06)	39.92 (9.29)	40.86 (9.52)	0.063
Adjusted volume distribution(L)	39.38 (3.81)	39.17 (3.34)	39.82 (3.25)	<0.001
CrCl (min)	91.49 (73.26)	84.06 (58.85)	90.36 (82.44)	0.128
CrCl (hour)	0.08 (0.06)	0.07 (0.05)	0.08 (0.07)	0.128
The elimination rate constant at infusion time (Kt)	1.70 (1.26)	1.59 (1.21)	1.17 (1.07)	<0.001
Trough levels of vancomycin (mcg/ml)	10.07 (9.15)	12.19 (14.62)	20.87 (20.79)	<0.001
Calculated MDRD	116.94 (100.14)	114.23 (90.33)	122.70 (123.49)	0.204
Calculated CKD-EPI	82.33 (39.87)	82.00 (38.47)	84.35 (36.96)	0.333
Vancomycin clearance	4.00 (3.03)	3.69 (2.43)	3.96 (3.41)	0.128

[0052]

[0054] 기본적인 특성은 내부 데이터와 외부 데이터 사이에 크게 차이가 없었으며, 다만 외부 데이터에는 노인 환자가 조금 더 많고 키가 작았으며, CKD-EPI 방법으로 계산한 신기능이 조금 더 나빴다.

[0055] 아래의 표 3은 비교예와 실시예를 이용하여 반코마이신 약제 농도 모니터링을 시도한 결과이다.

[표 3]

Model		RMSE (95% CI)		MAE (95% CI)		R2 (95% CI)	
		Internal	External	Internal	External	Internal	External
비교예 1	PPK	10.38 (7.38 to 13.42)	20.43 (18.15 to 22.64)	6.68 (5.29 to 8.45)	11.87 (11.05 to 12.75)	-0.02 (-0.44 to 0.22)	-3.64 (-5.16 to -2.48)
비교예 2	XGBoost	9.58 (6.31 to 12.6)	11.59 (10.88 to 12.17)	5.75 (4.37 to 7.48)	8.75 (8.34 to 9.13)	0.13 (-0.63 to 0.48)	-0.49 (-0.81 to -0.24)
비교예 3	TabNet	8.81 (6.33 to 11.29)	13.89 (11.01 to 17.71)	5.85 (4.53 to 7.25)	7.5 (6.90 to 8.13)	0.26 (-0.15 to 0.51)	-1.15 (-2.53 to -0.38)
비교예 4	MLP (300 layers)	10.29 (7.16 to 13.21)	9.62 (8.66 to 10.62)	7.13 (5.75 to 8.80)	6.87 (6.53 to 7.23)	-0.003 (0.011 to -1.44)	-0.03 (-0.06 to -0.01)
실시예 1	JointMLP (w/o Mask)	8.81 (5.92 to 11.64)	9.54 (8.79 to 10.30)	5.58 (4.35 to 7.14)	6.74 (6.37 to 7.08)	0.27 (-0.23 to 0.53)	-0.012 (-0.18 to 0.12)
실시예 2	JointMLP (w/ Mask)	8.27 (5.33 to 11.19)	9.5 (8.72 to 10.30)	5.11 (3.92 to 6.58)	6.56 (6.18 to 6.90)	0.35 (-0.03 to 0.59)	-0.005 (-0.17 to 0.13)

표 3에서 보는 바와 같이, 공동 다층 퍼셉트론 모델을 이용한 실시예 1 및 실시예 2의 성능이 모든 데이터에서 다른 비교예 보다 현저히 우수한 성능을 보였다. 특히, 비교예 4의 경우 300층 깊이의 다층 퍼셉트론 모델을 이용한 것으로서, 실시예 1 및 2가 3층 깊이의 다층 퍼셉트론 100개를 병렬로 이용한 경우가 비교예 4보다 현저히 우수한 성능을 보임을 알 수 있다.

한편, 공동 다층 퍼셉트론 모델을 구성하는 복수개의 다층 퍼셉트론의 첫번째 은닉층 앞에 마스크_어텐션 모듈을 배치한 실시예 2의 경우 가장 우수한 성능을 보였다.

이러한 실시예 1 및 2의 성능은 일부 중환자에서 보여진 높은 TDM 값과 같은 비정상적인 패턴을 가진 경우까지 포함한 것으로서, 실시예 1 및 2의 공동 다층 퍼셉트론 모델이 실제 반코마이신 약제 농도 모니터링에 더욱 적합하다는 것을 의미한다.

결론적으로 본 발명의 일 실시예에 따른 반코마이신 약제 농도모니터링 시스템은 다층 퍼셉트론이 복수개가 병렬로 구성되되, 동시에 훈련되도록 구성된 공동 다층 퍼셉트론 모델을 학습시켜 형성된 딥러닝 모델을 이용한다. 즉, 생성된 딥러닝 모델에 약제 농도 모니터링이 필요한 약제를 투약하는 환자의 정보(예를 들어, 상술한 입력 데이터)를 입력하여 환자에게 여러 번의 혈액을 채취하지 않고도 약제를 투약한 환자의 약제 농도를 예측하거나, 개별 환자의 적절한 약제 투약 농도 및 시기를 결정할 수 있다.

상술한 바와 같은 약제 농도 모니터링 시스템은 컴퓨터에서 실행될 수 있는 실행가능한 알고리즘을 포함하는 프로그램(또는 어플리케이션) 또는 웹(web) 상으로 구현될 수 있다. 상기 프로그램은 비일시적 판독 가능 매체(non-transitory computer readable medium)에 저장되어 제공될 수 있다. 여기서 비일시적 판독 가능 매체란 레지스터, 캐쉬, 메모리 등과 같이 짧은 순간 동안 데이터를 저장하는 매체가 아니라 반영구적으로 데이터를 저장하며, 기기에 의해 판독(reading)이 가능한 매체를 의미한다. 구체적으로는, 상술한 다양한 어플리케이션 또는 프로그램들은 CD, DVD, 하드 디스크, 블루레이 디스크, USB, 메모리카드, ROM 등과 같은 비일시적 판독 가능 매체에 저장되어 제공될 수 있다.

본 발명의 보호범위가 이상에서 명시적으로 설명한 실시예의 기재와 표현에 제한되는 것은 아니다. 또한, 본 발명이 속하는 기술분야에서 자명한 변경이나 치환으로 말미암아 본 발명이 보호범위가 제한될 수도 없음을 다시 한번 첨언한다.

도면

도면1

