(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0067560
(43) 공개일자 2019년06월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/00 (2006.01) *G06N 3/02* (2019.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/7275 (2013.01)
A61B 5/48 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0167620
(22) 출원일자 2017년12월07일
심사청구일자 2017년12월07일

(71) 출원인
울산대학교 산학협력단
울산광역시 남구 대학로 93(무거동)
재단법인 아산사회복지재단
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)
(72) 발명자
김남국
서울특별시 송파구 올림픽로35길 104 장미아파트 16동 607호
김영곤
서울특별시 성동구 왕십리로16길 16, 민락연립 B동 202호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

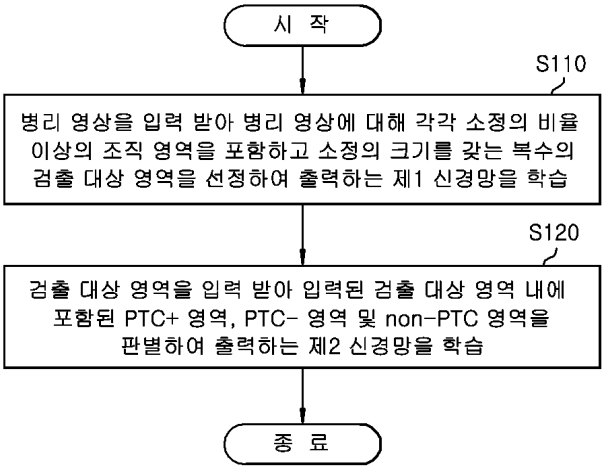
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **이식 거부반응 판별 모델 생성 방법 및 장치**

(57) 요 약

본 발명의 일 실시예에 따른 이식 거부반응 판별 모델 생성 방법은 병리 영상을 입력 받아 병리 영상에 대해 각각 소정의 비율 이상의 조직 영역을 포함하고 제1 크기를 갖는 복수의 검출 대상 영역을 선정하여 출력하는 제1 신경망을 학습시키는 단계 및 각 검출 대상 영역 별로 검출 대상 영역 내에 포함된 PTC+ 영역, PTC- 영역 및 non-PTC 영역을 판별하는 제2 신경망을 학습시키는 단계를 포함한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
G06N 3/02 (2019.01)
(72) 발명자
고현정
서울특별시 광진구 아차산로 262, A동 4306호(자양동, 더샵스타시티)
최규헌
강원도 춘천시 공지로317번길 11, 104동 906호

명 세 서

청구범위

청구항 1

하나 이상의 프로세서에 의해 수행되는 이식 거부반응 판별 모델 생성 방법에 있어서,

병리 영상을 입력 받아, 상기 병리 영상에 대해 각각 소정의 비율 이상의 조직 영역을 포함하고 제1 크기를 갖는 복수의 검출 대상 영역을 선정하여 출력하는 제1 신경망을 학습시키는 단계; 및

각 검출 대상 영역 별로 상기 검출 대상 영역 내에 포함된 PTC+(positive peritubular capillary) 영역, PTC-(negative peritubular capillary) 영역 및 non-PTC(non-peritubular capillary) 영역을 판별하는 제2 신경망을 학습시키는 단계를 포함하는

이식 거부반응 판별 모델 생성 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 병리 영상은,

상기 조직 영역 이외의 영역에 포함된 정보가 제거된 영상인

이식 거부반응 판별 모델 생성 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 제1 신경망을 학습시키는 단계는,

조직 영역을 포함하는 학습용 병리 영상을 입력받는 단계;

상기 학습용 병리 영상 내에서 상기 제1 크기를 갖는 다수의 제1 샘플을 선정하는 단계;

상기 다수의 제1 샘플 각각에 대해 상기 검출 대상 영역으로 선정할 것인지 비선정할 것인지 여부를 레이블링하는 단계; 및

상기 레이블 및 상기 다수의 제1 샘플을 기초로 상기 제1 신경망을 학습하여 상기 소정 비율을 결정하는 단계를 포함하는

이식 거부반응 판별 모델 생성 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 제2 신경망을 학습시키는 단계는,

상기 제1 크기를 갖는 다수의 제2 샘플 및 상기 다수의 제2 샘플이 포함하는 PTC+, PTC-, non-PTC에 대한 마스킹 정보를 입력 받는 단계;

상기 마스킹 정보를 기초로 상기 다수의 제2 샘플 내의 PTC+, PTC-, non-PTC를 특정하는 단계;

상기 특정된 PTC+, PTC-에 최종 주변 영역을 포함시켜 각각 PTC+ 영역, PTC- 영역으로 레이블링 하고, 상기 특

정된 non-PTC에 대해 non-PTC 영역으로 레이블링하는 단계; 및

상기 레이블 및 상기 다수의 제2 샘플을 기초로 상기 제2 신경망을 학습시키는 단계를 포함하는

이식 거부반응 판별 모델 생성 방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 레이블링하는 단계는,

상기 검출된 PTC+, PTC- 에 제1 주변 영역을 포함시켜 각각 제1 PTC+ 영역, 제1 PTC- 영역으로 레이블링한 제1 레이블링 정보를 기초로 제1 테스트 신경망을 생성하고, 상기 검출된 PTC+, PTC- 에 제1 주변 영역과 다른 크기의 제2 주변 영역을 포함시켜 각각 제2 PTC+영역, 제2 PTC- 영역으로 레이블링한 제2 레이블링 정보를 기초로 제2 테스트 신경망을 생성하는 단계;

PTC+ 영역, PCT- 영역, non-PTC 영역이 각각 정해져 있는 테스트 샘플을 입력 받는 단계;

상기 테스트 샘플을 각각 상기 제1 테스트 신경망 및 상기 제2 테스트 신경망에 입력하여 상기 테스트 샘플 내의 PTC+, PTC-, non-PTC 영역을 판별하도록 하는 단계; 및

상기 정해져 있는 상기 테스트 샘플 내의 PTC+ 영역, PTC- 영역, non-PTC 영역과, 상기 판별된 상기 테스트 샘플 내의 PTC+ 영역, PTC- 영역, non-PTC 영역의 비교를 통해, 상기 제1 테스트 신경망과 상기 제2 테스트 신경망 중 정확도가 더 높은 신경망에 사용된 주변 영역의 크기를 상기 최종 주변 영역으로 결정하는 단계를 포함하는

이식 거부반응 판별 모델 생성방법.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 레이블링하는 단계는,

상기 특정된 non-PTC의 영역보다 소정의 비율로 축소시킨 영역을 상기 non-PTC 영역으로 레이블링하는 단계를 포함하는

이식 거부반응 판별 모델 생성 방법.

청구항 7

제4항에 있어서,

상기 최종 주변 영역의 크기는,

30 pixel 이상 50 pixel 이하를 포함하는

이식 거부반응 판별 모델 생성 방법.

청구항 8

제4항에 있어서,

상기 non-PTC는,

상기 다수의 제2 샘플 중의 일부를 통해 테스트 신경망을 생성하고 상기 다수의 제2 샘플 중의 나머지 일부로 상기 테스트 신경망에 입력하였을 때 PTC+ 영역으로 잘못 판별된 위치, 세뇨관(tubular) 및 사구체(glomerulus)

중 적어도 하나를 포함하는

이식 거부반응 판별 모델 생성 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 방법을 수행하는 프로세서를 포함하는 장치.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 방법을 프로세서가 수행하게 하는 명령어를 포함하는 컴퓨터 프로그램이 기록된 컴퓨터 판독 가능 기록매체.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 방법을 프로세서가 수행하도록 하는 컴퓨터 판독 가능 기록매체에 저장된 컴퓨터 프로그램.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 방법에 따라 학습된 상기 제1 신경망 및 상기 제2 신경망에 의해 수행되는 이식 거부반응 판별 방법에 있어서,

상기 제1 신경망이 타겟 병리 영상을 입력받아 소정의 크기를 갖는 복수의 검출 대상 영역을 출력하는 단계;

상기 제2 신경망이 상기 제1 신경망이 출력한 상기 복수의 검출 대상 영역을 입력 받아 상기 복수의 검출 대상 영역 내의 PTC+(positive peritubular capillary) 영역, PTC-(negative peritubular capillary) 영역 및 non-PTC(non-peritubular capillary) 영역을 판별하는 단계; 및

상기 판별된 상기 PTC+ 영역 및 상기 PTC- 영역의 개수를 기초로 상기 타겟 병리 영상의 C4d 점수를 계산하는 단계를 포함하는

이식 거부반응 판별 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 이식 거부반응 판별 모델 생성 방법 및 장치에 관한 것으로서, 보다 자세하게는 병리 영상 내에서 이식 거부반응의 진단에 사용되는 영역을 특정하여 장기를 이식 받은 환자의 거부반응의 발생 여부 및 거부반응의 종류를 진단하는 이식 거부반응 판별 모델 생성 방법 및 장치에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 최근 전세계적으로 장기 기증자의 수가 증가함에 따라 장기를 이식 받는 환자의 수도 증가하고 있다. 이때 환자에게 장기를 이식한 후 거부반응이 나타나는 경우 환자는 강력한 면역억제치료 또는 혈장교환술 등의 시술을 받아야 하기 때문에 많은 비용이 발생할 뿐만 아니라 거부반응이 심각한 경우 사망에 이를 수 있다. 이에 따라, 환자가 이식 받은 장기에서 거부 반응이 발생한 경우 즉각적으로 적절한 치료를 해야만 이식 실패를 최소화 할 수 있다. 따라서 거부반응이 발생함에 따라 적절한 치료 방법을 결정하기 위해서는 필수적으로 환자의 이식 받은 장기에서 채취한 조직의 관찰을 통한 정확한 병리진단이 선행되어야 한다.

[0004] 현재, 이러한 이식 거부반응에 대한 병리 진단은 병리 영상에 대한 의사의 시각적 평가에 의존하고 있는데, 병

리 영상은 일반적으로 10기가 바이트 이상의 용량으로 매우 크고 각각의 조직학적 구성요소에 대한 정량적 평가를 개별적으로 수행해야 한다. 또한, 한 명의 환자에 대해 이식 거부반응을 진단하기 위해서는 거부반응에 대해 전문적인 훈련을 받은 일부의 병리 의사만 거부반응에 대한 진단이 가능하며 그 조차도 매우 많은 시간이 소요된다. 이와 같이, 이식 거부반응의 진단에 대한 최종 판단은 의사의 시각적 평가에 좌우되기 때문에 진단의 재현성과 정확성이 높지 않은 경향이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 실시예에서 해결하고자 하는 과제는 기계 학습 신경망 기술을 이용하여 이식편에 발현되는 특정한 요소를 특정하여 이식 거부반응을 진단하는 기술을 제공하는 것이다.

[0007] 다만, 본 발명의 실시예가 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 이하에서 설명할 내용으로부터 통상의 기술자에게 자명한 범위 내에서 다양한 기술적 과제가 도출될 수 있다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명의 일 실시예에 따른 이식 거부반응 판별 모델 생성 방법은 병리 영상을 입력 받아, 상기 병리 영상에 대해 각각 소정의 비율 이상의 조직 영역을 포함하고 제1 크기를 갖는 복수의 검출 대상 영역을 선정하여 출력하는 제1 신경망을 학습시키는 단계 및 각 검출 대상 영역 별로 상기 검출 대상 영역 내에 포함된 PTC+(positive peritubular capillary) 영역, PTC-(negative peritubular capillary) 영역 및 non-PTC(non-peritubular capillary) 영역을 판별하는 제2 신경망을 학습시키는 단계를 포함한다.

[0010] 이때 상기 병리 영상은 상기 조직 영역 이외의 영역에 포함된 정보가 제거된 영상일 수 있다.

[0011] 또한 상기 제1 신경망을 학습시키는 단계는 조직 영역을 포함하는 학습용 병리 영상을 입력받는 단계, 상기 학습용 병리 영상 내에서 상기 제1 크기를 갖는 다수의 제1 샘플을 선정하는 단계, 상기 다수의 제1 샘플 각각에 대해 상기 검출 대상 영역으로 선정할 것인지 비선정할 것인지 여부를 레이블링하는 단계 및 상기 레이블 및 상기 다수의 제1 샘플을 기초로 상기 제1 신경망을 학습하여 상기 소정 비율을 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0012] 더불어 상기 제2 신경망을 학습시키는 단계는 상기 제1 크기를 갖는 다수의 제2 샘플 및 상기 다수의 제2 샘플이 포함하는 PTC+, PTC-, non-PTC에 대한 마스킹 정보를 입력 받는 단계, 상기 마스킹 정보를 기초로 상기 다수의 제2 샘플 내의 PTC+, PTC-, non-PTC를 특정하는 단계, 상기 특정된 PTC+, PTC-에 최종 주변 영역을 포함시켜 각각 PTC+ 영역, PTC- 영역으로 레이블링 하고, 상기 특정된 non-PTC에 대해 non-PTC 영역으로 레이블링하는 단계 및 상기 레이블 및 상기 다수의 제2 샘플을 기초로 상기 제2 신경망을 학습시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0013] 아울러 상기 레이블링하는 단계는 상기 검출된 PTC+, PTC-에 제1 주변 영역을 포함시켜 각각 제1 PTC+ 영역, 제1 PTC- 영역으로 레이블링한 제1 레이블링 정보를 기초로 제1 테스트 신경망을 생성하고, 상기 검출된 PTC+, PTC-에 제1 주변 영역과 다른 크기의 제2 주변 영역을 포함시켜 각각 제2 PTC+영역, 제2 PTC- 영역, 제2 non-PTC 영역으로 레이블링한 제2 레이블링 정보를 기초로 제2 테스트 신경망을 생성하는 단계, PTC+ 영역, PCT- 영역, non-PTC 영역이 각각 정해져 있는 테스트 샘플을 입력 받는 단계, 상기 테스트 샘플을 각각 상기 제1 테스트 신경망 및 상기 제2 테스트 신경망에 입력하여 상기 테스트 샘플 내의 PTC+, PTC-, non-PTC 영역을 판별하도록 하는 단계 및 상기 정해져 있는 상기 테스트 샘플 내의 PTC+ 영역, PTC- 영역, non-PTC 영역과, 상기 판별된 상기 테스트 샘플 내의 PTC+ 영역, PTC- 영역, non-PTC 영역의 비교를 통해, 상기 제1 테스트 신경망과 상기 제2 테스트 신경망 중 정확도가 더 높은 신경망에 사용된 주변 영역의 크기를 상기 최종 주변 영역으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0014] 더하여 상기 레이블링하는 단계는 상기 특정된 non-PTC의 영역보다 소정의 비율로 축소시킨 영역을 상기 non-PTC 영역으로 레이블링하는 단계를 포함할 수 있다.

[0015] 이때 상기 최종 주변 영역의 크기는 30 pixel 이상 50 pixel 이하의 영역을 포함할 수 있다.

[0016] 또한 상기 non-PTC는 상기 다수의 제2 샘플 중의 일부를 통해 테스트 신경망을 생성하고 상기 다수의 제2 샘플

중의 나머지 일부로 상기 테스트 신경망에 입력하였을 때 PTC+ 영역으로 잘못 판별된 위치, 세뇨관(tubular) 및 사구체(glomerulus) 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0017] 본 발명의 일 실시예에 따른 이식 거부반응 판별 방법은 상기 제1 신경망 및 상기 제2 신경망에 의해 수행되며, 상기 제1 신경망이 타겟 병리 영상을 입력받아 소정의 크기를 갖는 복수의 검출 대상 영역을 출력하는 단계, 상기 제2 신경망이 상기 제1 신경망이 출력한 상기 복수의 검출 대상 영역을 입력 받아 상기 복수의 검출 대상 영역 내의 PTC+ 영역, PTC- 영역 및 non-PTC 영역을 판별하는 단계 및 상기 판별된 상기 PTC+ 영역 및 상기 PTC- 영역의 개수를 기초로 상기 타겟 병리 영상의 C4d 점수를 계산하는 단계를 포함한다.

발명의 효과

[0019] 본 발명의 실시예에 따르면, 의사가 병리 영상의 특정 영역에 레이블을 표시할 수 있는 소정 크기로 분할된 샘플을 학습에 사용하므로 진단의 재현율 및 정확성을 향상시킬 수 있다.

[0020] 또한 PTC+ 영역 및 PTC- 영역만을 특정할 수 있도록 모델을 학습시키는 것이 아니라, non-PTC 영역까지 구분할 수 있도록 모델을 학습시킴으로써 모델이 병리 영상 내에 존재하는 PTC+ 영역 및 PTC- 영역을 보다 잘 구분하도록 학습시킬 수 있다.

[0021] 더불어 병리 영상에 포함된 PTC+ 영역, PTC- 영역 및 non-PTC 영역의 각각에 레이블을 설정하기 위한 최적의 크기를 결정함으로써 재현율 및 정확성을 향상시킬 수 있다.

[0022] 이에 따라, 본 발명의 실시예는 이식 거부반응에 대한 진단을 보다 신속하고 정확하게 판단할 수 있게 하여, 진단에 소요되는 시간과 노동력을 크게 절감할 수 있을 뿐만 아니라 의사 및 환자 모두에게 진단의 편의성 및 안전성을 증가시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 이식 거부반응 판별 모델 생성 방법의 프로세스를 도시하는 흐름도이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 마스킹 정보를 기초로 제2 샘플 내의 특정 위치에 레이블링하는 것을 설명하기 위한 예시도이다.

도 3은 PTC+, PTC- 및 non-PTC 각각에 대해 그 주변 영역을 일정 부분 포함하도록 레이블링 함에 따라 학습되는 모델의 정확도가 달라지는 것을 설명하기 위한 예시도이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 이식 거부반응 판별 방법의 프로세스를 도시하는 흐름도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 첨부되는 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 다양한 형태로 구현될 수 있으며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하고, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명의 범주는 청구항에 의해 정의될 뿐이다.

[0026] 본 발명의 실시예들을 설명함에 있어서 공지 기능 또는 구성에 대한 구체적인 설명은 본 발명의 실시예들을 설명함에 있어 실제로 필요한 경우 외에는 생략될 것이다. 그리고 후술되는 용어들은 본 발명의 실시예에서의 기능을 고려하여 정의된 용어들로서 이는 사용자, 운용자의 의도 또는 관례 등에 따라 달라질 수 있다. 그러므로 그 정의는 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 내려져야 할 것이다.

[0027] 도면에 표시되고 아래에 설명되는 기능 블록들은 가능한 구현의 예들일 뿐이다. 다른 구현들에서는 상세한 설명의 사상 및 범위를 벗어나지 않는 범위에서 다른 기능 블록들이 사용될 수 있다. 또한 본 발명의 하나 이상의 기능 블록이 개별 블록들로 표시되지만, 본 발명의 기능 블록들 중 하나 이상은 동일 기능을 실행하는 다양한 하드웨어 및 소프트웨어 구성들의 조합일 수 있다.

[0028] 또한 어떤 구성 요소들을 포함한다는 표현은 개방형의 표현으로서 해당 구성 요소들이 존재하는 것을 단순히 지

칭할 뿐이며, 추가적인 구성 요소들을 배제하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

[0029] 나아가 어떤 구성 요소가 다른 구성 요소에 연결되어 있다거나 접속되어 있다고 언급될 때에는, 그 다른 구성 요소에 직접적으로 연결 또는 접속되어 있을 수도 있지만, 중간에 다른 구성 요소가 존재할 수도 있다고 이해되어야 한다.

[0030] 또한 '제1, 제2' 등과 같은 표현은 복수의 구성들을 구분하기 위한 용도로만 사용된 표현으로써, 구성들 사이의 순서나 기타 특징들을 한정하지 않는다.

[0031] 본 발명의 실시예는 병리 영상 내에서 거부반응의 진단에 사용되는 영역을 판별하는 이식 거부반응 판별 모델을 생성 및 사용한다. 여기서, 병리 영상이란 병의 원인, 발생, 경과 등을 판단하기 위한 정보를 포함하고 있는 영상을 의미한다. 예를 들어, 병리 영상은 환자에게 장기를 이식한 후 거부반응이 발생하는지 진단하기 위해, 환자가 이식 받은 장기로부터 채취한 조직에 대한 정보를 포함하는 영상일 수 있다. 다만, 병리 영상이 이러한 예시에 한정되는 것은 아니다.

[0032] 이를 위해, 이식 거부반응 판별 모델이 병리 영상 내에서 특정 영역을 인식할 수 있도록 학습시키기 위한 학습용 데이터가 필요하다. 한편, 병리 영상은 적어도 10기가 바이트 이상의 용량으로 매우 크기 때문에 병리 영상 자체에 특정 영역을 모두 레이블링(labeling)하는 것은 어려운 측면이 있다. 따라서, 본 발명의 실시예는 의사가 시각적으로 이식 거부반응을 진단할 때 관찰하는 크기(예: 1024 x 1024 pixel)로 병리 영상을 분할한 검출 대상 영역 내의 특정 위치를 레이블링하여 모델을 학습시킨다.

[0033] 이와 같이, 본 발명의 실시예는 이식 거부반응을 진단할 때 관찰하는 크기의 검출 대상 영역을 기초로 모델을 학습시키기 때문에, 이식 거부반응을 확인할 병리 영상 또한 학습에 사용된 검출 대상 영역의 크기와 동일한 크기를 갖도록 분할한 후 사용되어야 한다.

[0034] 이에 따라, 본 발명의 실시예에 따른 이식 거부반응 판별 모델은 이식 거부반응 진단에 사용될 타겟 병리 영상을 학습에 사용된 검출 대상 영역의 크기와 동일한 크기로 분할하여 출력하는 제1 신경망과, 이러한 제1 신경망을 통해 출력된 각 검출 대상 영역 내에 이식 거부반응을 진단하는 데에 사용되는 특정 영역을 판별하는 제2 신경망을 사용한다.

[0035] 한편, 본 발명의 도면 및 실시예는 이해의 편의를 위해 신이식편의 병리 영상을 사용하여 신이식 거부반응을 진단하는 것을 예시하여 설명하지만, 본 발명의 실시예는 신이식편 뿐만 아니라 다양한 병리 영상에 활용될 수 있는 기술로서 신이식편 거부반응의 진단에 한정되는 것은 아니다. 먼저, 도 1 내지 도 3과 함께 본 발명의 일 실시예에 따른 이식 거부반응 판별 모델을 구성하는 제1 신경망 및 제2 신경망을 학습시키는 방법을 설명한 이후, 도 4와 함께 학습된 모델을 사용하는 이식 거부반응 판별 방법을 설명한다.

[0036] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 이식 거부반응 판별 모델 생성 방법의 프로세스를 도시하는 흐름도이다. 도 1에 따른 이식 거부반응 판별 모델 생성 방법의 각 단계는 하나 이상의 프로세서에 의해 수행될 수 있으며, 각 단계를 설명하면 다음과 같다.

[0037] 우선, 병리 영상으로부터 소정의 비율 이상의 조직 영역을 포함하고 제1 크기를 갖는 복수의 검출 대상 영역을 선정하여 출력하는 제1 신경망을 학습시킨다(S110).

[0038] 한편, 제1 신경망에 입력될 병리 영상은 오츠의 임계화 방법(Otsu's thresholding method)를 통해 조직 영역 이외의 영역에 포함된 정보가 제거된 병리 영상일 수 있다. 이에 따라, 병리 영상은 환자의 조직에 해당하는 부분과 조직이 아닌 부분(오츠의 임계화 방법을 사용한 경우 정보가 제거된 부분)이 나뉘어져 있다. 이때 조직이 아닌 부분은 이식 거부반응을 판단하기 위한 영역을 포함하고 있지 않기 때문에 제2 신경망의 학습 데이터 또는 입력 데이터로 쓰일 필요가 없으며, 조직이 아닌 영역을 포함하는 영상을 제2 신경망에 입력하게 될 경우 모델의 전체적인 속도를 저하시킬 가능성이 있다. 이러한 점을 방지하기 위해, 제1 크기(예: 1024 x 1024 pixel) 내에 소정 비율 이상으로 병리 영상의 조직 영역을 포함하는 영역을 검출 대상 영역으로 선정하도록 학습시킬 수 있다.

[0039] 이를 위해, 프로세서는 조직 영역을 포함하는 학습용 병리 영상을 입력 받아 학습용 병리 영상 내에서 제1 크기를 갖는 다수의 제1 샘플을 선정하는 동작을 수행할 수 있다. 예를 들어, 제1 크기의 창을 통해 학습용 병리 영상 전체를 지그재그로 스캔하면서 다수의 제1 샘플을 추출하거나, 제1 크기의 창이 병리 영상 중 임의의 영역을 캡쳐하여 다수의 제1 샘플을 추출할 수 있다.

[0040] 이후, 다수의 제1 샘플 각각에 대해 검출 대상 영역으로 선정할 것인지 비선정할 것인지 여부를 레이블링한다.

예를 들어, 의사가 다수의 제1 샘플 각각에 대해, 제1 신경망이 검출 대상 영역으로 선정하도록 할 것인지 선정하게 하지 않을 것인지 학습 정보를 입력시키기 위해 레이블을 입력하거나, 기존에 알려진 영상 판별 알고리즘을 통하여 복수의 제1 샘플 중 소정 비율 이상(예: 50% 이상)으로 병리 영상의 조직 영역을 포함하는 제1 샘플에 출력을 의미하는 레이블을 설정하고, 소정의 크기 내에 소정 비율 미만(예: 50% 미만)으로 병리 영상의 조직 영역을 포함하는 제1 샘플에 비출력을 의미하는 레이블을 설정한 후, 다수의 제1 샘플과 이에 각각 설정된 레이블을 기초로 제1 신경망을 학습시킬 수 있다.

[0041] 이에 따라, 제1 신경망은 제1 크기 내에 소정 비율 이상으로 병리 영상의 조직 영역을 포함하는 검출 대상 영역을 선정하여 출력하도록 학습될 수 있다.

[0042] 더하여, 다수의 제1 샘플 중 제1 크기 내에 2개 이상의 명확한 PTC(peritubular capillary)를 포함하는 제1 샘플, 소정의 크기 내에 세뇨관(tubular)과 혈관(vessel)의 구분이 명확한 영역을 포함하는 제1 샘플, 소정의 크기 내에 온전한 세뇨관(tubular) 영역을 50% 이상 포함하는 제1 샘플 중 적어도 하나에 대해 출력을 의미하는 레이블을 설정하거나, 다수의 제1 샘플 중 소정의 크기 내에 빈공간을 70% 이상 포함하는 제1 샘플에 대해 비출력을 의미하는 레이블을 설정하여, 다양한 방식으로 제1 신경망이 출력할 검출 대상 영역의 특징을 결정할 수 있다.

[0043] 다음으로, 제1 신경망을 통해 출력된 각 검출 대상 영역 내에 이식 거부반응을 진단하는 데에 사용되는 특정 영역을 판별하는 제2 신경망을 학습시킨다(S120).

[0044] 예를 들어, 사용되는 학습 데이터가 신이식편의 병리 영상인 경우, 제2 신경망은 병리 영상이 포함하는 PTC(peritubular capillary, 세뇨관 주위 모세혈관), 가령, PTC+(positive peritubular capillary) 영역 및 PTC-(negative peritubular capillary) 영역을 특정하도록 학습될 수 있다.

[0045] 이를 위해, 프로세서는 제1 크기(예: 1024 x 1024 pixel)를 갖는 다수의 제2 샘플을 입력 받는 동작을 수행할 수 있다.

[0046] 이때 제2 샘플은 의사가 시각적으로 이식 거부반응을 진단할 때 관찰하는 기존 데이터이거나, 상술한 제1 신경망에 병리 영상을 입력하여 출력한 검출 대상 영역일 수 있다.

[0047] 또한 프로세서는 다수의 제2 샘플이 포함하는 PTC+, PTC-, non-PTC에 대한 마스킹 정보를 입력 받는 동작을 수행할 수 있다. 마스킹 정보는 제2 샘플 내의 PTC+, PTC-, non-PTC 위치를 레이블링하기 위한 정보이다. 프로세서는 이러한 마스킹 정보를 기초로 다수의 제2 샘플 내의 PTC+, PTC-, non-PTC를 특정하여 레이블링하고, 이러한 다수의 제2 샘플 및 제2 샘플에 레이블링된 정보를 기초로 제2 신경망을 학습시킬 수 있다.

[0048] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 마스킹 정보를 기초로 제2 샘플 내의 특정 위치에 레이블링하는 것을 설명하기 위한 예시도이다.

[0049] 도 2를 참조하면, 마스킹 정보는 제2 샘플과 동일한 크기를 갖고 제2 샘플의 특정 영역과 대응되는 위치에 마스킹되어 있다. 프로세서는 제2 샘플과 마스킹 정보의 비교를 통하여 제2 샘플 내에서 마스킹 위치와 대응되는 위치를 포함하는 사각형의 영역 내부가 특정 영역을 지칭하는 것임을 의미하는 것으로 레이블링할 수 있다. 예를 들어, 마스킹 정보에 제2 샘플 내의 세뇨관(tubular) 영역과 대응되는 위치에 마스킹 되어있다면, 제2 샘플에서 마스킹된 위치를 포함하는 사각형 내부가 non-PTC 영역임을 의미하도록 레이블링할 수 있다. 또한, PTC+ 및 PTC-도 위 예시와 같은 방식을 통해 그 위치를 레이블링할 수 있다.

[0050] 이때 PTC+ 및 PTC- 만을 포함하는 최소 크기의 사각형 영역을 레이블로 설정하여 학습된 모델은 PTC+ 영역 및 PTC- 영역의 판별 정확도가 높지 않음을 확인할 수 있었다. 본 발명의 실시예에서는 이러한 이유를 PTC+ 및 PTC- 만을 포함하는 최소 크기의 사각형 영역을 레이블로 설정하는 경우, PTC+ 및 PTC-가 존재하는 위치와 그 주변 영역과의 관계가 고려되지 않기 때문임을 가정하여, 도 3의 실시예와 같이 판별을 위한 영역과 그 주변 영역까지 포함시켜 레이블을 설정하는 경우 모델의 판별 정확도가 달라지는 것을 확인할 수 있었다.

[0051] 도 3은 PTC+ 및 PTC- 각각에 대해 그 주변 영역을 일정 부분 포함하도록 레이블링 함에 따라 학습되는 모델의 정확도가 달라지는 것을 설명하기 위한 예시도이다.

[0052] 도 3을 참조하면, 제2 신경망을 학습시키는 경우 마스킹을 포함하는 사각형의 크기가 PTC+ 및 PTC-의 주변 영역까지 포함하도록 크기를 다양하게 변화시켜 레이블링 정보를 생성할 수 있다.

[0053] 예를 들어, 마스킹 정보를 기초로 제2 샘플에서 특정된 PTC+ 및 PTC-에 제1 주변 영역을 포함시켜 각각 제1

PTC+ 영역 및 제1 PTC- 영역으로 레이블링한 제1 레이블링 정보를 기초로 제1 테스트 신경망을 생성하고, 검출된 PTC+ 및 PTC- 에 제1 주변 영역과 다른 크기의 제2 주변 영역을 포함시켜 각각 제2 PTC+영역, 제2 PTC- 영역으로 레이블링한 제2 레이블링 정보를 기초로 제2 테스트 신경망을 생성할 수 있다.

[0054] 이후, PTC+ 영역, PCT- 영역 및 non-PTC 영역이 각각 정해져 있는 테스트 샘플을 입력 받아, 테스트 샘플을 각각 제1 테스트 신경망 및 상기 제2 테스트 신경망에 입력하여 테스트 샘플 내의 PTC+, PTC-, non-PTC 영역을 판별하고, 이미 정해져 있는 정답으로서의 테스트 샘플 내의 PTC+ 영역, PTC- 영역, non-PTC 영역과, 신경망을 통해 판별된 테스트 샘플 내의 PTC+ 영역, PTC- 영역, non-PTC 영역의 비교하여, 제1 테스트 신경망과 제2 테스트 신경망 중 정확도가 더 높은 신경망에 사용된 주변 영역의 크기를 제2 신경망의 최종 학습에 사용할 최종 주변 영역으로 결정할 수 있다.

[0055] 도 3의 경우, PTC+ 및 PTC-를 포함하는 최소 크기의 사각형으로서 주변 영역을 포함하지 않는 경우, PTC+ 및 PTC-를 포함하는 최소 크기의 사각형에 더하여 주변 영역을 각각 10 pixel, 20 pixel, 30 pixel, 40 pixel 및 50 pixel 포함하는 경우에 대하여, 6개의 모델을 생성하고 PTC 영역에 대한 정답을 알고 있는 테스트 샘플을 입력하여 정확도를 비교하였다. 이러한 경우, PTC+를 판별하는 정확도는 레이블이 주변 영역을 40 pixel 포함하는 경우가 가장 높았고, PTC-를 판별하는 정확도는 레이블이 주변 영역을 30 pixel 포함하는 경우가 가장 높았으며, PTC+, PTC-, non-PTC를 전체적으로 판별하는 정확도는 레이블이 주변 영역을 50 pixel 포함하는 경우가 가장 높았다.

[0056] 이에 따라, PTC+, PTC- 및 non-PTC에 대한 특정의 정확도를 향상시키기 위해서 30 pixel이상 50 pixel 이하의 주변 영역을 포함하여 레이블링하는 경우, 학습되는 모델의 정확도가 가장 높다는 것을 확인할 수 있다. 이때, 신이식편의 이식 거부반응을 진단하는 C4d 스코어링 방법에 있어서는 PTC+의 개수를 정확하게 파악하는 것이 중요하므로 주변 영역을 40 pixel 포함하도록 레이블을 설정하는 경우 효율적임을 확인할 수 있다. 따라서 병리 영상으로부터 PTC+의 특정 정확도, PTC-의 특정 정확도, 또는 전체 정확도의 목적에 따라, 최종 주변 영역의 크기가 30 pixel 이상 50 pixel 이하의 영역을 포함하도록 설정할 수 있다.

[0057] 한편, 본 발명의 실시예는 제2 신경망에 입력된 제2 샘플 내에 포함된 PTC+ 및 PTC- 을 판별하도록 학습시킬 뿐만 아니라, 추가적으로 판별의 정확도를 향상시키기 위해 PTC+/PTC-를 포함하지 않는 영역으로서 non-PTC(non-peritubular capillary)의 클래스까지 3가지 클래스를 판별하여 출력하도록 제2 신경망을 학습시킨다.

[0058] 이때 non-PTC는 PTC를 포함하지 않는 세뇨관(tubular), PTC를 포함하지 않는 사구체(glomerulus)를 non-PTC에 해당하는 것으로 정의할 수 있다. 더하여 non-PTC는 제2 신경망의 학습에 사용되는 제2 샘플 중의 일부로 테스트 신경망을 학습시키고 제2 샘플 중의 나머지 일부를 테스트 신경망에 입력하였을 때 PTC+ 영역으로 잘못 판별된 영역을 non-PTC으로 특정하여 모호한 부분의 판단을 제외시켜 정확도를 향상시킬 수 있다.

[0059] 이때 non-PTC의 경우 도 2에 도시된 바와 같이, PTC+ 및 PTC-에 비해 상대적으로 마스킹되는 영역이 클 수 있기 때문에 non-PTC를 특정하기 위한 마스킹 영역 내부에 PTC+ 또는 PTC-가 포함되어 학습이 잘못될 가능성이 있다. 따라서, 본 발명의 실시예는 non-PTC를 레이블링하는 경우, non-PTC로서 마스킹된 영역에 비해 소정의 비율 또는 소정의 픽셀만큼 축소된 영역을 non-PTC 영역으로서 레이블링한 후, 마스킹 영역의 크기에 비해 축소시켜 레이블링한 non-PTC 영역을 학습에 사용함으로써 모델의 정확도를 향상시킬 수 있다. 예를 들면, 도 2에서 마스킹을 포함하는 사각형의 크기의 70%~80% 비율로 축소시킨 사각형의 영역을 non-PTC 영역임을 특정하도록 레이블링할 수 있으나, 이러한 축소 비율은 예시일 뿐이며 마스킹된 영역을 축소시켜 레이블링하는 소정의 비율의 범위가 이러한 예시에 한정되는 것은 아니다.

[0060] 한편, 본 명세서에서 사용하는 신경망이란, 인간의 뇌가 패턴을 인식하는 방식을 모사하여 구현한 알고리즘을 의미한다. 이에 따라, 제1 신경망 및 제2 신경망은 복수 개의 레이어를 포함하면서, 이때 하나의 레이어는 하나 이상의 노드로 이루어질 수 있다. 이때 신경망의 각 노드는 학습 알고리즘을 통해 학습된 가중치 및 바이어스 값을 기초로 입력 데이터에 대해 연산을 수행하여 분류 및 군집화를 수행할 수 있다. 다만, 신경망의 구성은 매우 다양하게 구현할 수 있으며 이를 구현하기 위한 공지된 알고리즘이 매우 다양하므로 이에 대해 자세한 설명은 생략한다. 따라서, 제1 신경망 및 제2 신경망의 학습 알고리즘은 Faster R-CNN, SDD, Yolo 등의 다양한 알고리즘을 사용할 수 있으며 어느 하나에 한정되지 않고, 제1 신경망 및 제2 신경망을 구성하는 레이어 또한 다양한 방식으로 구현할 수 있다.

[0061] 상술한 실시예에 따라 학습이 완료된 제1 신경망 및 제2 신경망을 포함하는 이식 거부반응 판별 모델은 아래 도 4에 도시된 바와 같이 실제 이식 거부반응의 진단에 사용될 수 있다.

[0062] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 이식 거부반응 판별 방법의 프로세스를 도시하는 흐름도이다. 도 4에 도시된 이식 거부반응 판별 방법은 상술한 실시예에 따라 생성된 제1 신경망, 제2 신경망 및 프로세서에 의해 수행될 수 있다. 이때 제1 신경망 및 제2 신경망은 이를 저장하는 메모리 및 마이크로프로세서를 포함하는 연산 장치에 동작이 수행될 수 있다. 도 4에 도시된 이식 거부반응 판별 방법의 각 단계를 설명하면 다음과 같다.

[0063] 우선, 본 발명의 일 실시예에 따라 학습된 제1 신경망은 타겟 병리 영상을 입력받아 소정의 크기를 갖는 복수의 검출 대상 영역을 출력한다(S410).

[0064] 이때 제1 신경망은 소정의 크기(예: 1024 x 1024 pixel)를 갖고 전체 영역 중 소정 비율 이상(예: 50% 이상)으로 타겟 병리 영상의 조직 영역을 포함하는 복수의 검출 대상 영역을 출력할 수 있다.

[0065] 다음으로, 본 발명의 실시예에 따라 학습된 제2 신경망은 복수의 검출 대상 영역을 입력받아 각각의 검출 대상 영역 내에 포함된 PTC+ 영역, PTC- 영역 및 non-PTC(non-peritubular capillary) 영역을 판별한다(S420).

[0066] 이후, 프로세서는 제2 신경망에 의해 판별된 PTC+ 영역 및 PTC- 영역의 개수를 기초로 타겟 병리 영상의 C4d 점수를 계산한다(S430). 예를 들면, PTC+ 영역 개수와 PTC- 영역 개수의 합에 대한 PTC+ 영역 개수를 통해 C4d 점수를 계산할 수 있다. 이때 C4d 점수를 계산하는 알고리즘은 Banff criteria scoring 알고리즘에 기초하여 계산될 수 있다. 따라서 본 실시예를 통해 사용자는 병리 영상으로부터 바로 C4d 점수를 확인할 수 있으므로 이식 거부반응을 신속하고 간편하게 진단할 수 있다.

[0067] 상술한 실시예에 따르면, 의사가 병리 영상의 특정 영역에 레이블을 표시할 수 있는 소정 크기로 분할된 샘플을 학습에 사용하므로 진단의 재현율 및 정확성을 향상시킬 수 있다.

[0068] 또한 PTC+ 영역 및 PTC- 영역만을 특정할 수 있도록 모델을 학습시키는 것이 아니라, non-PTC 영역까지 구분할 수 있도록 모델을 학습시킴으로써 모델이 병리 영상 내에 존재하는 PTC+ 영역 및 PTC- 영역을 보다 잘 구분하도록 학습시킬 수 있다.

[0069] 더불어 병리 영상에 포함된 PTC+ 영역, PTC- 영역 및 non-PTC 영역의 각각에 레이블을 설정하기 위한 최적의 크기를 결정함으로써 재현율 및 정확성을 향상시킬 수 있다.

[0070] 이에 따라, 본 발명의 실시예는 이식 거부반응에 대한 진단을 보다 신속하고 정확하게 판단할 수 있게 하여, 진단에 소요되는 시간과 노동력을 크게 절감할 수 있을 뿐만 아니라 의사 및 환자 모두에게 진단의 편의성 및 안전성을 증가시킬 수 있다.

[0071] 상술한 본 발명의 실시예들은 다양한 수단을 통해 구현될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 실시예들은 하드웨어, 펌웨어(firmware), 소프트웨어 또는 그것들의 결합 등에 의해 구현될 수 있다.

[0072] 하드웨어에 의한 구현의 경우, 본 발명의 실시예들에 따른 방법은 하나 또는 그 이상의 응용 주문형 집적회로(ASICs, Application Specific Integrated Circuits), 디지털 신호 처리기(DSPs, Digital Signal Processors), 디지털 신호 처리 소자(DSPDs, Digital Signal Processing Devices), 프로그램가능 논리 소자(PLDs, Programmable Logic Devices), 필드 프로그램가능 게이트 어레이(FPGAs, Field Programmable Gate Arrays), 프로세서, 컨트롤러, 마이크로 컨트롤러, 마이크로 프로세서 등에 의해 구현될 수 있다.

[0073] 펌웨어나 소프트웨어에 의한 구현의 경우, 본 발명의 실시예들에 따른 방법은 이상에서 설명된 기능 또는 동작들을 수행하는 모듈, 절차 또는 함수 등의 형태로 구현될 수 있다. 소프트웨어 코드 등이 기록된 컴퓨터 프로그램은 컴퓨터 판독 가능 기록 매체 또는 메모리 유닛에 저장되어 프로세서에 의해 구동될 수 있다. 메모리 유닛은 프로세서 내부 또는 외부에 위치하여, 이미 공지된 다양한 수단에 의해 프로세서와 데이터를 주고 받을 수 있다.

[0074] 또한 본 발명에 첨부된 블록도의 각 블록과 흐름도의 각 단계의 조합들은 컴퓨터 프로그램 인스트럭션들에 의해 수행될 수도 있다. 이들 컴퓨터 프로그램 인스트럭션들은 범용 컴퓨터, 특수용 컴퓨터 또는 기타 프로그램 가능한 데이터 프로세싱 장비의 인코딩 프로세서에 탑재될 수 있으므로, 컴퓨터 또는 기타 프로그램 가능한 데이터 프로세싱 장비의 인코딩 프로세서를 통해 수행되는 그 인스트럭션들이 블록도의 각 블록 또는 흐름도의 각 단계에서 설명된 기능들을 수행하는 수단을 생성하게 된다. 이들 컴퓨터 프로그램 인스트럭션들은 특정 방법으로 기능을 구현하기 위해 컴퓨터 또는 기타 프로그램 가능한 데이터 프로세싱 장비를 지향할 수 있는 컴퓨터 이용 가능 또는 컴퓨터 판독 가능 메모리에 저장되는 것도 가능하므로, 그 컴퓨터 이용가능 또는 컴퓨터 판독 가능 메모리에 저장된 인스트럭션들은 블록도의 각 블록 또는 흐름도 각 단계에서 설명된 기능을 수행하는 인스트럭션 수단을 내포하는 제조 품목을 생산하는 것도 가능하다. 컴퓨터 프로그램 인스트럭션들은 컴퓨터 또는 기타 프로

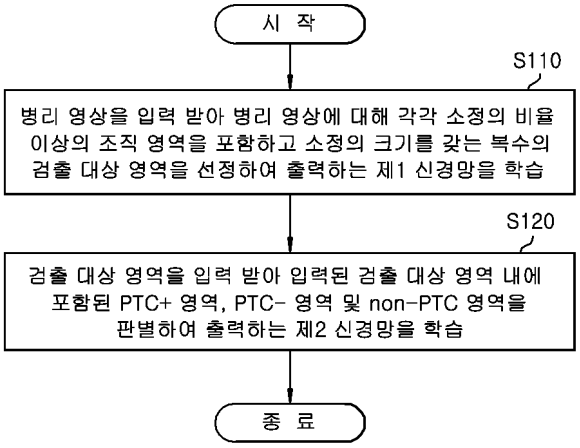
그램 가능한 데이터 프로세싱 장비 상에 탑재되는 것도 가능하므로, 컴퓨터 또는 기타 프로그램 가능한 데이터 프로세싱 장비 상에서 일련의 동작 단계들이 수행되어 컴퓨터로 실행되는 프로세스를 생성해서 컴퓨터 또는 기타 프로그램 가능한 데이터 프로세싱 장비를 수행하는 인스트럭션들은 블록도의 각 블록 및 흐름도의 각 단계에서 설명된 기능들을 실행하기 위한 단계들을 제공하는 것도 가능하다.

[0075] 더불어 각 블록 또는 각 단계는 특정된 논리적 기능을 실행하기 위한 하나 이상의 실행 가능한 인스트럭션들을 포함하는 모듈, 세그먼트 또는 코드의 일부를 나타낼 수 있다. 또한 몇 가지 대체 실시예들에서는 블록들 또는 단계들에서 언급된 기능들이 순서를 벗어나서 발생하는 것도 가능함을 주목해야 한다. 예컨대, 잇달아 도시되어 있는 두 개의 블록들 또는 단계들은 사실 실질적으로 동시에 수행되는 것도 가능하고 또는 그 블록들 또는 단계들이 때때로 해당하는 기능에 따라 역순으로 수행되는 것도 가능하다.

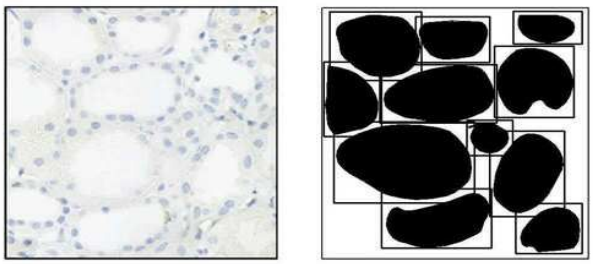
[0076] 이와 같이, 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로서 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

도면1



도면2

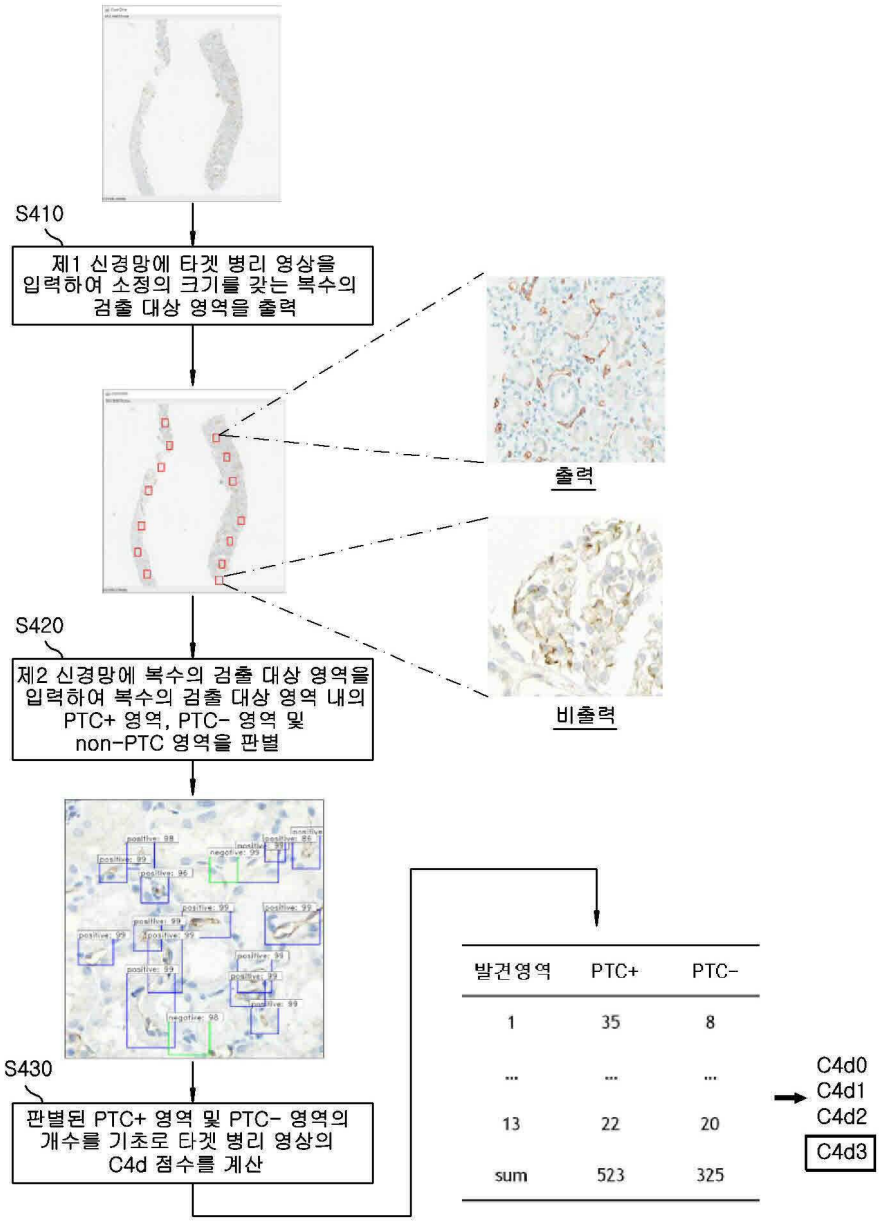


도면3



가장자리 (Pixel)	정확도			
	전체	PCT-	PTC+	Non-PTC
0	0.8558	0.7844	0.8296	0.8945
10	0.8737	0.7682	0.8444	0.9292
20	0.8807	0.8544	0.7778	0.9112
30	0.8924	0.8787	0.8370	0.9086
40	0.9026	0.8679	0.8741	0.9241
50	0.9104	0.8679	0.8370	0.9434

도면4


S410
제1 신경망에 타겟 병리 영상을 입력하여 소정의 크기를 갖는 복수의 검출 대상 영역을 출력
출력
S420
제2 신경망에 복수의 검출 대상 영역을 입력하여 복수의 검출 대상 영역 내의 PTC+ 영역, PTC- 영역 및 non-PTC 영역을 판별
비출력
S430
판별된 PTC+ 영역 및 PTC- 영역의 개수를 기초로 타겟 병리 영상의 C4d 점수를 계산
발견영역 PTC+ PTC-
1 35 8
... ...
13 22 20
sum 523 325
C4d0
C4d1
C4d2
C4d3