



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0105008
(43) 공개일자 2024년07월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G16H 50/20 (2018.01) A61B 10/02 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01) G06N 3/08 (2023.01)
(52) CPC특허분류
G16H 50/20 (2018.01)
A61B 10/02 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-0187796
(22) 출원일자 2022년12월28일
심사청구일자 2022년12월28일

(71) 출원인
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
(72) 발명자
정세리
서울시 영등포구 신길로1길 6 강남성심병원 본관
3동 5층
이근영
서울시 영등포구 시흥대로 665 강남성심병원 신관
산부인과
(74) 대리인
특허법인알파엠

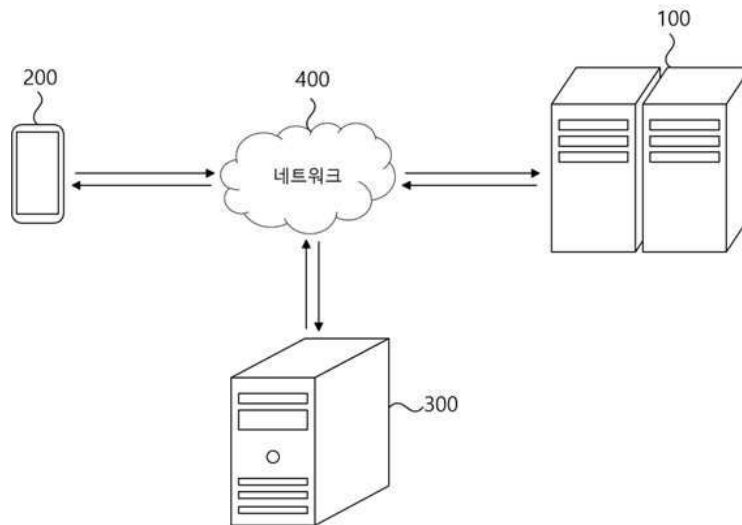
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법, 서버 및 컴퓨터 프로그램

(57) 요약

전술한 바와 같은 과제를 실현하기 위한 본 발명의 다양한 실시예에 따른 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법이 개시된다. 상기 방법은, 자궁경부에서 채취된 샘플 데이터를 획득하는 단계, 상기 샘플 데이터에 기초하여 참조 데이터를 생성하는 단계 및 상기 참조 데이터에 기초하여 조산 예측 정보를 생성하는 단계를 포함할 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

G01N 33/48 (2019.01)

G06N 3/08 (2023.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711155959
과제번호	2022R1A2C1003503
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)
연구과제명	자궁경부무력증 환자에서 조산 예측을 위한 마이크로바이옴 및 면역 관문 표지자 연
구	
기 여 율	1/1
과제수행기관명	한림대학교
연구기간	2022.03.01 ~ 2023.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

컴퓨팅 장치의 하나 이상의 프로세서에서 수행되는 방법에 있어서,
자궁경부에서 채취된 샘플 데이터를 획득하는 단계;
상기 샘플 데이터에 기초하여 참조 데이터를 생성하는 단계; 및
상기 참조 데이터에 기초하여 조산 예측 정보를 생성하는 단계;
를 포함하는,
자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,
상기 샘플 데이터는,
내자궁경부(endocervix)에서 채취되는 제1샘플 데이터 및 외자궁경부(exocervix)에서 채취되는 제2샘플 데이터를 포함하며,
상기 참조 데이터는,
상기 제1샘플 데이터에 대응하는 제1참조 데이터 및 상기 제2샘플 데이터에 대응하는 제2참조 데이터를 포함하
는,
자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,
상기 제1참조 데이터는,
미생물(Microbiota)에 관한 정보, 면역 관문 단백질(immune checkpoint protein)에 관한 정보 및 염증성 사이
토카인(inflammatory cytokine)에 관한 정보를 포함하며,
상기 제2참조 데이터는,
면역 관문 단백질에 관한 정보 및 염증성 사이토카인에 관한 정보를 포함하는,
자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,
상기 참조 데이터는,
산모의 조산 예측에 유의한 연관성을 나타내는 참조 서브 데이터들을 포함하며,
상기 조산 예측 정보는,

조산 및 자궁경부무력증 중 적어도 하나에 관련한 예측 정보를 포함하는 것을 특징으로 하는,
자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법.

청구항 5

제4항에 있어서,
상기 샘플 데이터에 기초하여 상기 참조 데이터를 생성하는 단계는,
상기 샘플 데이터로부터 미리 정해진 항목들을 식별하는 단계; 및
상기 샘플 데이터로부터 식별된 상기 미리 정해진 항목들 및 각 항목들에 대응하는 수치 정보들을 추출하여 상기 참조 데이터를 생성하는 단계;
를 포함하는,
자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,
상기 조산 예측 정보는,
미생물의 존재 유무 및 염증성 사이토 카인의 수치에 기초하여 생성되는 것을 특징으로 하는,
자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,
상기 조산 예측 정보를 생성하는 단계는,
상기 참조 데이터에서 모락셀라 오슬로엔시스(*moraxella osloensis*)에 관련한 항목이 식별되는지 여부를 판별하는 단계;
상기 참조 데이터에서 상기 모락셀라 오슬로엔시스에 관련한 항목이 식별되는 경우, 케모카인 리간드2(CCL2)의 수치를 식별하는 단계; 및
상기 샘플 데이터에서 식별된 케모카인 리간드2의 수치가 미리 정해진 기준치 이상인지 여부에 기초하여 상기 조산 예측 정보를 생성하는 단계;
를 포함하는,
자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법.

청구항 8

제1항에 있어서,
상기 조산 예측 정보를 생성하는 단계는,
상기 샘플 데이터를 조산 예측 모델에 입력으로 처리하여 상기 조산 예측 정보를 생성하는 단계; 를 포함하며,
상기 조산 예측 모델은,
복수의 산모 각각에 대응하는 복수의 샘플 데이터 및 복수의 조산 정보를 포함하는 학습 데이터 세트를 통해 학

습된 신경망 모델인 것을 특징으로 하는,
자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법.

청구항 9

하나 이상의 인스트럭션을 저장하는 메모리; 및
상기 메모리에 저장된 상기 하나 이상의 인스트럭션을 실행하는 프로세서를 포함하고,
상기 프로세서는 상기 하나 이상의 인스트럭션을 실행함으로써,
제1항의 방법을 수행하는, 서버.

청구항 10

하드웨어인 컴퓨터와 결합되어, 제1항의 방법을 수행할 수 있도록 컴퓨터에서 독출가능한 기록매체에 저장된 컴퓨터프로그램.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명의 다양한 실시예는 조산 환자 또는 조산과 밀접한 연관이 있는 자궁경부무력증 환자를 예측하기 위한 것으로, 보다 구체적으로, 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반하여 조산에 관련한 예측 정보를 제공하는 방법, 서버 및 컴퓨터 프로그램에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 조산은 일반적으로 임신 20주를 지나 임신 37주 이전에 분만하는 것을 의미한다. 우리나라의 경우 산모의 고령화 등으로 인해 조산율이 꾸준히 증가하는 추세이며, 최근 전체 임신의 약 10%정도가 조산인 것으로 추정되고 있다.

[0004] 조산아의 경우 모체로부터 충분한 영양공급을 받지 못하며, 신체의 기관들이 미형성된 상태로 태어나기 때문에 사망의 위험이 매우 크다. 또한, 조산으로 태어난 아이는 합병증 발생률이 높고, 신생아의 예후에도 영향을 미칠 수 있다. 특히, 조산은 신생아 사망의 75% 정도를 차지하므로, 조산 예방 관리에 힘쓰고 미리 징후들을 예측하여 대비하는 것이 중요하다.

[0005] 조산의 원인으로 높은 비중을 차지하고 있는 자궁경부무력증은 임신 중기에 진통 없이 자궁 경부가 열리는 질환이다. 자궁 경부는 임신 중에 단단하게 유지돼 닫혀 있어야 하지만, 자궁경부무력증의 경우에는 특별한 증상 없이 경부 길이가 짧아지면서 벌어지게 돼 그 사이로 양막이 빠져나와 불가피하게 조산에 이르게 된다.

[0006] 한편, 조산을 예측하기 위한 방법으로, risk scoring system, 과거 조산 유무, 초음파를 통한 자궁경부의 변화 확인, 증상과 징후, 자궁경부 및 질 내 태아 파이브로넥틴(fetal fibronectin) 검출, ambulatory ureine contraction test 및 타액 내 estriol 측정 방법들이 있다. 특히, 현재 가장 유용하게 이용되고 있는 것은 초음파를 이용하여 자궁경부 길이를 측정하는 것이다. 예컨대, 자궁경부 길이에 따라 조산 또는 자궁경부무력증 발생 가능성이 예측될 수 있다. 구체적인 예를 들어, 통상적으로 자궁경부 길이가 25mm 미만인 경우, 조산 위험이 약 18%, 자궁경부 길이가 20mm 미만인 경우, 조산 위험이 약 25%, 그리고 자궁경부 길이가 15mm미만인 경우, 조산 위험이 약 50% 정도로 예측될 수 있다. 즉, 자궁경부의 길이가 짧아질수록 조산 또는 자궁경부무력증의 발생 확률이 높아질 것으로 예측된다. 다만, 전술한 기존의 조산 예측 방법들은, 방식이 민감하거나 특이적이지 않을 수 있어, 예측에 있어 높은 신뢰도를 담보하지 못할 우려가 있다.

[0007] 조산의 시기가 빠를수록 신생아에게 후유증을 남길 가능성이 높고, 후유증의 정도도 심하기 때문에, 조산을 미

리 정확하게 예측할 수 있다면, 미숙아와 그로 인한 장애아의 발생률이 현저하게 줄어들 수 있다. 즉, 조산의 위험성을 미리 예측함으로써, 조산 위험 산모군을 선별하고, 이들에 대한 적절한 관리를 통하여 조산을 방지하거나 효과적인 치료를 하는 것이 매우 중요하다.

[0008] 따라서, 당 업계에는, 검출이 용이하고 민감도 및 특이도가 높은 조산 예측을 위한 생체표지자의 연구 개발이 요구될 수 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 공개특허공보 제10-2012-0010872호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 진술한 배경기술에 대응하여 안출된 것으로, 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반하여 조산에 관련한 예측 정보를 제공하기 위함이다.

[0011] 본 발명이 해결하고자 하는 과제들은 이상에서 언급된 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0013] 상술한 과제를 해결하기 위한 본 발명의 일 실시예에 따른 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법이 개시된다. 상기 방법은, 컴퓨팅 장치의 하나 이상의 프로세서에서 수행되는 것으로, 자궁경부에서 채취된 샘플 데이터를 획득하는 단계, 상기 샘플 데이터에 기초하여 참조 데이터를 생성하는 단계 및 상기 참조 데이터에 기초하여 조산 예측 정보를 생성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0014] 대안적인 실시예에서, 상기 샘플 데이터는, 내자궁경부(endocervix)에서 채취되는 제1샘플 데이터 및 외자궁경부(exocervix)에서 채취되는 제2샘플 데이터를 포함하며, 상기 참조 데이터는, 상기 제1샘플 데이터에 대응하는 제1참조 데이터 및 상기 제2샘플 데이터에 대응하는 제2참조 데이터를 포함할 수 있다.

[0015] 대안적인 실시예에서, 상기 제1참조 데이터는, 미생물(Microbiota)에 관한 정보, 면역 관문 단백질(immune checkpoint protein)에 관한 정보 및 염증성 사이토카인(inflammatory cytokine)에 관한 정보를 포함하며, 상기 제2참조 데이터는, 면역 관문 단백질에 관한 정보 및 염증성 사이토카인에 관한 정보를 포함할 수 있다.

[0016] 대안적인 실시예에서, 상기 참조 데이터는, 산모의 조산 예측에 유의한 연관성을 나타내는 참조 서브 데이터들을 포함하며, 상기 조산 예측 정보는, 조산 및 자궁경부무력증 중 적어도 하나에 관련한 예측 정보를 포함하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0017] 대안적인 실시예에서, 상기 샘플 데이터에 기초하여 상기 참조 데이터를 생성하는 단계는, 상기 샘플 데이터로부터 미리 정해진 항목들을 식별하는 단계 및 상기 샘플 데이터로부터 식별된 상기 미리 정해진 항목들 및 각 항목들에 대응하는 수치 정보들을 추출하여 상기 참조 데이터를 생성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0018] 대안적인 실시예에서, 상기 조산 예측 정보는, 미생물의 존재 유무 및 염증성 사이토 카인의 수치에 기초하여 생성되는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0019] 대안적인 실시예에서, 상기 조산 예측 정보를 생성하는 단계는, 상기 참조 데이터에서 모락셀라 오슬로엔시스(moraxella osloensis)에 관련한 항목이 식별되는지 여부를 판별하는 단계, 상기 참조 데이터에서 상기 모락셀라 오슬로엔시스에 관련한 항목이 식별되는 경우, 케모카인 리간드2(CCL2)의 수치를 식별하는 단계 및 상기 샘플 데이터에서 식별된 케모카인 리간드2의 수치가 미리 정해진 기준치 이상인지 여부에 기초하여 상기 조산 예측 정보를 생성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0020] 대안적인 실시예에서, 상기 조산 예측 정보를 생성하는 단계는, 상기 샘플 데이터를 조산 예측 모델에 입력으로

처리하여 상기 조산 예측 정보를 생성하는 단계를 포함하며, 상기 조산 예측 모델은, 복수의 산모 각각에 대응하는 복수의 샘플 데이터 및 복수의 조산 정보를 포함하는 학습 데이터 세트를 통해 학습된 신경망 모델인 것을 특징으로 할 수 있다.

[0021] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법을 수행하기 위한 서버가 개시된다. 상기 서버는 하나 이상의 인스트럭션을 저장하는 메모리 및 상기 메모리에 저장된 하나 이상의 인스트럭션을 실행하는 프로세서를 포함하고, 상기 프로세서는 상기 하나 이상의 인스트럭션을 실행함으로써, 진술한 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법을 수행할 수 있다.

[0022] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 컴퓨터에서 독출가능한 기록매체에 저장된 컴퓨터 프로그램이 개시된다. 상기 컴퓨터 프로그램은 하드웨어인 컴퓨터와 결합되어, 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법을 수행할 수 있다.

[0023] 본 발명의 기타 구체적인 사항들은 상세한 설명 및 도면들에 포함되어 있다.

발명의 효과

[0025] 본 발명의 다양한 실시예에 따르면, 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반하여 조산을 예측하는 방법을 제공할 수 있다.

[0026] 본 발명의 효과들은 이상에서 언급된 효과로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 효과들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

[0028] 도 1은 본 발명의 일 실시예와 관련된 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법을 구현하기 위한 시스템을 개략적으로 도시한 예시도이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예와 관련된 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법을 수행하는 서버의 하드웨어 구성도이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예와 관련된 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법을 예시적으로 나타낸 순서도를 도시한다.

도 4는 본 발명의 일 실시예와 관련된 산모들의 조산 예측에 관련한 단변량 및 다변량 분석 결과를 도시한다.

도 5는 본 발명의 일 실시예와 관련된 *Moraxella osloensis*와 CCL2의 조합에 따른 상대적 수행능 곡선을 도시한다.

도 6은 본 발명의 일 실시예와 관련된 하나 이상의 네트워크 함수를 나타낸 개략도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 다양한 실시예들이 이제 도면을 참조하여 설명된다. 본 명세서에서, 다양한 설명들이 본 발명의 이해를 제공하기 위해서 제시된다. 그러나, 이러한 실시예들은 이러한 구체적인 설명 없이도 실행될 수 있음이 명백하다.

[0030] 본 명세서에서 사용되는 용어 "컴포넌트", "모듈", "시스템" 등은 컴퓨터-관련 엔티티, 하드웨어, 펌웨어, 소프트웨어, 소프트웨어 및 하드웨어의 조합, 또는 소프트웨어의 실행을 지칭한다. 예를 들어, 컴포넌트는 프로세서 상에서 실행되는 처리과정(procedure), 프로세서, 객체, 실행 스레드, 프로그램, 및/또는 컴퓨터일 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 컴퓨팅 장치에서 실행되는 애플리케이션 및 컴퓨팅 장치 모두 컴포넌트일 수 있다. 하나 이상의 컴포넌트는 프로세서 및/또는 실행 스레드 내에 상주할 수 있다. 일 컴포넌트는 하나의 컴퓨터 내에 로컬화 될 수 있다. 일 컴포넌트는 2개 이상의 컴퓨터들 사이에 분배될 수 있다. 또한, 이러한 컴포넌트들은 그 내부에 저장된 다양한 데이터 구조들을 갖는 다양한 컴퓨터 판독가능한 매체로부터 실행할 수 있다. 컴포넌트들은 예를 들어 하나 이상의 데이터 패킷들을 갖는 신호(예를 들면, 로컬 시스템, 분산 시스템에서 다른 컴포넌트와 상호작용하는 하나의 컴포넌트로부터의 데이터 및/또는 신호를 통해 다른 시스템과 인터넷과 같은 네트워크를 통해 전송되는 데이터)에 따라 로컬 및/또는 원격 처리들을 통해 통신할 수 있다.

- [0031] 더불어, 용어 "또는"은 배타적 "또는"이 아니라 내포적 "또는"을 의미하는 것으로 의도된다. 즉, 달리 특정되지 않거나 문맥상 명확하지 않은 경우에, "X는 A 또는 B를 이용한다"는 자연적인 내포적 치환 중 하나를 의미하는 것으로 의도된다. 즉, X가 A를 이용하거나; X가 B를 이용하거나; 또는 X가 A 및 B 모두를 이용하는 경우, "X는 A 또는 B를 이용한다"가 이들 경우들 어느 것으로도 적용될 수 있다. 또한, 본 명세서에 사용된 "및/또는"이라는 용어는 열거된 관련 아이템들 중 하나 이상의 아이템의 가능한 모든 조합을 지칭하고 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0032] 또한, "포함한다" 및/또는 "포함하는"이라는 용어는, 해당 특징 및/또는 구성요소가 존재함을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 다만, "포함한다" 및/또는 "포함하는"이라는 용어는, 하나 이상의 다른 특징, 구성요소 및/또는 이들의 그룹의 존재 또는 추가를 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 달리 특정되지 않거나 단수 형태를 지시하는 것으로 문맥상 명확하지 않은 경우에, 본 명세서와 청구범위에서 단수는 일반적으로 "하나 또는 그 이상"을 의미하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0033] 당업자들은 추가적으로 여기서 개시된 실시예들과 관련되어 설명된 다양한 예시적 논리적 블록들, 구성들, 모듈들, 회로들, 수단들, 로직들, 및 알고리즘 단계들이 전자 하드웨어, 컴퓨터 소프트웨어, 또는 양쪽 모두의 조합들로 구현될 수 있음을 인식해야 한다. 하드웨어 및 소프트웨어의 상호교환성을 명백하게 예시하기 위해, 다양한 예시적 컴포넌트들, 블록들, 구성들, 수단들, 로직들, 모듈들, 회로들, 및 단계들은 그들의 기능성 측면에서 일반적으로 위에서 설명되었다. 그러한 기능성이 하드웨어로 또는 소프트웨어로서 구현되는지 여부는 전반적인 시스템에 부과된 특정 어플리케이션(application) 및 설계 제한들에 달려 있다. 숙련된 기술자들은 각각의 특정 어플리케이션들을 위해 다양한 방법들로 설명된 기능성을 구현할 수 있다. 다만, 그러한 구현의 결정들이 본 발명내용의 영역을 벗어나게 하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0034] 제시된 실시예들에 대한 설명은 본 발명의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 본 발명을 이용하거나 또는 실시할 수 있도록 제공된다. 이러한 실시예들에 대한 다양한 변형들은 본 발명의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명백할 것이다. 여기에 정의된 일반적인 원리들은 본 발명의 범위를 벗어남이 없이 다른 실시예들에 적용될 수 있다. 그리하여, 본 발명은 여기에 제시된 실시예들로 한정되는 것이 아니다. 본 발명은 여기에 제시된 원리들 및 신규한 특징들과 일관되는 최광의의 범위에서 해석되어야 할 것이다.
- [0035] 본 명세서에서, 컴퓨터는 적어도 하나의 프로세서를 포함하는 모든 종류의 하드웨어 장치를 의미하는 것이고, 실시 예에 따라 해당 하드웨어 장치에서 동작하는 소프트웨어적 구성도 포괄하는 의미로서 이해될 수 있다. 예를 들어, 컴퓨터는 스마트폰, 태블릿 PC, 데스크톱, 노트북 및 각 장치에서 구동되는 사용자 클라이언트 및 애플리케이션을 모두 포함하는 의미로서 이해될 수 있으며, 또한 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0036] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예를 상세하게 설명한다.
- [0037] 본 명세서에서 설명되는 각 단계들은 컴퓨터에 의하여 수행되는 것으로 설명되나, 각 단계의 주체는 이에 제한되는 것은 아니며, 실시 예에 따라 각 단계들의 적어도 일부가 서로 다른 장치에서 수행될 수도 있다.
- [0039] 도 1은 본 발명의 일 실시예와 관련된 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법을 구현하기 위한 시스템을 개략적으로 도시한 예시도이다.
- [0040] 도 1에 도시된 바와 같이, 본 발명의 실시예들에 따른 시스템은, 서버(100), 사용자 단말(200), 외부 서버(300) 및 네트워크(400)를 포함할 수 있다. 도 1에서 도시되는 컴포넌트들은 예시적인 것으로서, 추가적인 컴포넌트들이 존재하거나 또는 도 1에서 도시되는 컴포넌트들 중 일부는 생략될 수 있다. 본 발명의 실시예들에 따른 서버(100), 외부 서버(300) 및 사용자 단말(200)은 네트워크(400)를 통해, 본 발명의 일 실시예들에 따른 시스템을 위한 데이터를 상호 송수신할 수 있다.
- [0041] 본 발명의 실시예들에 따른 네트워크(400)는 공중전화 교환망(PSTN: Public Switched Telephone Network), xDSL(x Digital Subscriber Line), RADSL(Rate Adaptive DSL), MDL(Multi Rate DSL), VDSL(Very High Speed DSL), UADSL(Universal Asymmetric DSL), HDSL(High Bit Rate DSL) 및 근거리 통신망(LAN) 등과 같은 다양한 유선 통신 시스템들을 사용할 수 있다.
- [0042] 또한, 여기서 제시되는 네트워크(400)는 CDMA(Code Division Multi Access), TDMA(Time Division Multi Access), FDMA(Frequency Division Multi Access), OFDMA(Orthogonal Frequency Division Multi Access), SC-FDMA(Single Carrier-FDMA) 및 다른 시스템들과 같은 다양한 무선 통신 시스템들을 사용할 수 있다.

- [0043] 본 발명의 실시예들에 따른 네트워크(400)는 유선 및 무선 등과 같은 그 통신 양태를 가리지 않고 구성될 수 있으며, 단거리 통신망(PAN: Personal Area Network), 근거리 통신망(WAN: Wide Area Network) 등 다양한 통신망으로 구성될 수 있다. 또한, 네트워크(400)는 공지의 월드와이드웹(WWW: World Wide Web)일 수 있으며, 적외선(IrDA: Infrared Data Association) 또는 블루투스(Bluetooth)와 같이 단거리 통신에 이용되는 무선 전송 기술을 이용할 수도 있다. 본 명세서에서 설명된 기술들은 위에서 언급된 네트워크들뿐만 아니라, 다른 네트워크들에서도 사용될 수 있다.
- [0044] 본 발명의 실시예에 따르면, 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법을 수행하는 서버(100)(이하 '서버(100)')는 산모의 자궁 경부에서 채취된 샘플 데이터를 기반으로 산모에 대응하는 조산 예측 정보를 생성할 수 있다. 예컨대, 조산 예측 정보는, 조산 및 자궁경부무력증 중 적어도 하나에 관련한 예측 정보를 포함할 수 있다.
- [0045] 구체적으로, 서버(100)는 산모의 자궁경부에서 채취된 샘플 데이터를 획득할 수 있다. 이 경우, 샘플 데이터는, 산모의 내자궁경부(endocervix)에서 채취된 제1샘플 데이터 및 산모의 외자궁경부(exocervix)에서 채취된 제2샘플 데이터를 포함할 수 있다. 제1샘플 데이터는 자궁경부 안에서 채취한 샘플이며, 제2샘플 데이터는, 자궁경부 외부 질 안에서 채취한 샘플을 의미할 수 있다.
- [0046] 또한, 서버(100)는 샘플 데이터에 기반하여 참조 데이터를 생성할 수 있다. 서버(100)는 샘플 데이터에서 조산 예측에 활용되는 정보들(예컨대, 참조 서브 데이터들)만을 추출하여 참조 데이터를 생성할 수 있다. 즉, 참조 데이터는, 산모의 자궁경부에서 채취된 샘플 데이터들 중 조산 예측에 활용되는 데이터만을 추출하여 생성한 데이터일 수 있다. 실시예에서, 서버(100)는 내자궁경부에 대응하는 제1샘플 데이터에 기반하여 제1참조 데이터를 생성하고, 외자궁경부에 대응하는 제2샘플 데이터에 기반하여 제2참조 데이터를 생성할 수 있다.
- [0047] 또한, 서버(100)는 참조 데이터에 기초하여 조산 예측 정보를 생성할 수 있다. 구체적으로, 서버(100)는 참조 데이터를 통해 미생물의 존재 여부 및 염증성 사이토 카인에 대응하는 수치 정보를 획득할 수 있으며, 이를 기반으로 조산 예측 정보를 생성할 수 있다. 서버(100)는 참조 데이터를 통해 산모에 대응하는 샘플 데이터에 특정 미생물이 존재하는 것을 식별하고, 그리고 염증성 사이토카인의 수치가 미리 정해진 기준치를 초과하는 것을 식별한 경우, 조산 또는 자궁경부무력증 발생 확률이 높은 것으로 판별할 수 있다. 즉, 서버(100)는 자궁경부 샘플에서 특정 미생물의 존재 유무와 특정 염증성 사이토카인의 수치가 일정 기준치 이상인 경우, 조산 발생 가능성이 크다는 예측 정보를 생성할 수 있다. 다시 말해, 서버(100)는 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반하여 조산에 대한 예측 정보를 제공할 수 있다. 서버(100)에서 수행되는 조산 예측 정보 생성 과정에 대한 보다 구체적인 설명은 도 3을 참조하여 후술하도록 한다.
- [0048] 실시예에서, 도 1에서의 1개의 서버(100)만을 도시하고 있으나, 이보다 많은 서버들 또한 본 발명의 범위에 포함될 수 있다는 점 그리고 서버(100)가 추가적인 컴포넌트들을 포함할 수 있다는 점은 당해 출원분야에 있어서 통상의 지식을 가진 자에게 명백할 것이다. 즉, 서버(100)는 복수 개의 컴퓨팅 장치로 구성될 수도 있다. 다시 말해, 복수의 노드의 집합이 서버(100)를 구성할 수 있다.
- [0049] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 서버(100)는 클라우드 컴퓨팅 서비스를 제공하는 서버일 수 있다. 보다 구체적으로, 서버(100)는 인터넷 기반 컴퓨팅의 일종으로 정보를 사용자의 컴퓨터가 아닌 인터넷에 연결된 다른 컴퓨터로 처리하는 클라우드 컴퓨팅 서비스를 제공하는 서버일 수 있다. 상기 클라우드 컴퓨팅 서비스는 인터넷 상에 자료를 저장해 두고, 사용자가 필요한 자료나 프로그램을 자신의 컴퓨터에 설치하지 않고도 인터넷 접속을 통해 언제 어디서나 이용할 수 있는 서비스일 수 있으며, 인터넷 상에 저장된 자료들을 간단한 조작 및 클릭으로 쉽게 공유하고 전달할 수 있다. 또한, 클라우드 컴퓨팅 서비스는 인터넷 상의 서버에 단순히 자료를 저장하는 것뿐만 아니라, 별도로 프로그램을 설치하지 않아도 웹에서 제공하는 응용프로그램의 기능을 이용하여 원하는 작업을 수행할 수 있으며, 여러 사람이 동시에 문서를 공유하면서 작업을 진행할 수 있는 서비스일 수 있다. 또한, 클라우드 컴퓨팅 서비스는 IaaS(Infrastructure as a Service), PaaS(Platform as a Service), SaaS(Software as a Service), 가상 머신 기반 클라우드 서버 및 컨테이너 기반 클라우드 서버 중 적어도 하나의 형태로 구현될 수 있다. 즉, 본 발명의 서버(100)는 상술한 클라우드 컴퓨팅 서비스 중 적어도 하나의 형태로 구현될 수 있다. 전술한 클라우드 컴퓨팅 서비스의 구체적인 기제는 예시일 뿐, 본 발명의 클라우드 컴퓨팅 환경을 구축하는 임의의 플랫폼을 포함할 수도 있다.
- [0050] 본 발명의 실시예에 따른 사용자 단말(200)은 서버(100)와 통신을 위한 메커니즘을 갖는 시스템에서의 임의의 형태의 노드(들)를 의미할 수 있다. 사용자 단말(200)은 서버(100)와의 정보 교환을 통해 조산에 관한 예측 정보들을 제공받을 수 있는 단말로, 사용자가 소지한 단말을 의미할 수 있다. 예를 들어, 사용자 단말(200)은 조

산 예측 정보를 통해 산모의 조산 가능성을 예측하고자 하는 검사자(예컨대, 의사)에 관련한 단말일 수 있다. 사용자 단말(200)이 산모의 조산 가능성에 대한 예측 정보를 제공하는 검사자에 관련한 단말인 경우, 서버(100)로부터 수신하는 조산 예측 정보는, 산모의 건강 상태 관독을 위한 의료 보조 정보로 활용될 수 있다. 사용자 단말(200)은 디스플레이를 구비하고 있어서, 사용자의 입력을 수신하고 사용자에게 임의의 출력을 제공할 수 있다.

[0051] 사용자 단말(10)의 사용자는 의료 전문가로서, 의사, 간호사, 임상 병리사 등을 의미할 수 있으며, 의료 장치를 제공하는 기술자가 될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한 예를 들어, 사용자는 개시된 실시 예에 따른 시스템을 이용하여 산모에 대응하는 조산 예측 정보를 획득하고자 하는 산모 본인일 수도 있다.

[0052] 일 실시예에서, 사용자 단말(200)은 네트워크(400)를 통해 서버(100)와 연결될 수 있으며, 서버(100)로 샘플 데이터를 제공할 수 있고, 제공된 샘플 데이터에 대한 응답으로 조산 예측 정보를 제공받을 수 있다. 사용자 단말(200)은 서버(100)와 통신을 위한 메커니즘을 갖는 시스템에서의 임의의 형태의 엔티티(들)를 의미할 수 있다. 예를 들어, 이러한 사용자 단말(200)은 PC(personal computer), 노트북(note book), 모바일 단말기(mobile terminal), 스마트 폰(smart phone), 태블릿 PC(tablet pc) 및 웨어러블 디바이스(wearable device) 등을 포함할 수 있으며, 유/무선 네트워크에 접속할 수 있는 모든 종류의 단말을 포함할 수 있다. 또한, 사용자 단말(200)은 에이전트, API(Application Programming Interface) 및 플러그-인(Plug-in) 중 적어도 하나에 의해 구현되는 임의의 서버를 포함할 수도 있다. 또한, 사용자 단말(200)은 애플리케이션 소스 및/또는 클라이언트 애플리케이션을 포함할 수 있다.

[0053] 일 실시예에서, 외부 서버(300)는 네트워크(400)를 통해 서버(100)와 연결될 수 있으며, 서버(100)가 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법을 수행하기 위해 필요한 각종 정보/데이터를 제공하거나, 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법을 수행함에 따라 도출되는 결과 데이터를 제공받아 저장 및 관리할 수 있다. 예를 들어, 외부 서버(300)는 서버(100)의 외부에 별도로 구비되는 저장 서버일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0054] 실시예에서, 외부 서버(300)에 저장된 정보들은 본 발명에서의 신경망을 학습시키기 위한 학습 데이터, 검증 데이터 및 테스트 데이터로 활용될 수 있다. 즉, 외부 서버(300)는 본 발명의 신경망 모델을 학습시키기 위한 데이터 세트에 관한 정보를 저장하고 있는 서버일 수 있다.

[0055] 본 발명의 서버(100)는 외부 서버(300)에 저장된 정보들을 통해 학습 데이터 세트를 구축할 수 있으며, 학습 데이터 세트를 통해 하나 이상의 네트워크 함수를 포함하는 신경망 모델을 학습시킴으로써, 본 발명의 조산 예측 모델을 생성할 수 있다.

[0056] 외부 서버(300)는 디지털 기기로서, 랩탑 컴퓨터, 노트북 컴퓨터, 데스크톱 컴퓨터, 웹 패드, 이동 전화기와 같이 프로세서를 탑재하고 메모리를 구비한 연산 능력을 갖춘 디지털 기기일 수 있다. 외부 서버(300)는 서비스를 처리하는 웹 서버일 수 있다. 전술한 서버의 종류는 예시일 뿐이며 본 발명은 이에 제한되지 않는다. 이하, 도 2를 참조하여, 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법을 수행하는 서버(100)의 하드웨어 구성에 대해 설명하도록 한다.

[0058] 도 2는 본 발명의 일 실시예와 관련된 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법을 수행하는 서버의 하드웨어 구성도이다.

[0059] 도 2를 참조하면, 본 발명의 일 실시예와 관련된 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법을 수행하는 서버(100)는 하나 이상의 프로세서(110), 프로세서(110)에 의하여 수행되는 컴퓨터 프로그램(151)을 로드(Load)하는 메모리(120), 버스(130), 통신 인터페이스(140) 및 컴퓨터 프로그램(151)을 저장하는 스토리지(150)를 포함할 수 있다. 여기서, 도 2에는 본 발명의 실시예와 관련 있는 구성요소들만 도시되어 있다. 따라서, 본 발명이 속한 기술분야의 통상의 기술자라면 도 2에 도시된 구성요소들 외에 다른 범용적인 구성 요소들이 더 포함될 수 있음을 알 수 있다.

[0060] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 프로세서(110)는 통상적으로 서버(100)의 전반적인 동작을 처리할 수 있다. 프로세서(110)는 위에서 살펴본 구성요소들을 통해 입력 또는 출력되는 신호, 데이터, 정보 등을 처리하거나 메모리(120)에 저장된 응용 프로그램을 구동함으로써, 사용자 또는 사용자 단말에게 적절한 정보 또는, 기능을 제공하거나 처리할 수 있다.

- [0061] 또한, 프로세서(110)는 본 발명의 실시예들에 따른 방법을 실행하기 위한 적어도 하나의 애플리케이션 또는 프로그램에 대한 연산을 수행할 수 있으며, 서버(100)는 하나 이상의 프로세서를 구비할 수 있다.
- [0062] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 프로세서(110)는 하나 이상의 코어로 구성될 수 있으며, 컴퓨팅 장치의 중앙 처리 장치(CPU: central processing unit), 범용 그래픽 처리 장치(GPGPU: general purpose graphics processing unit), 텐서 처리 장치(TPU: tensor processing unit) 등의 데이터 분석, 딥러닝을 위한 프로세서를 포함할 수 있다.
- [0063] 프로세서(110)는 메모리(120)에 저장된 컴퓨터 프로그램을 판독하여 본 발명의 일 실시예에 따른 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법을 수행할 수 있다.
- [0064] 다양한 실시예에서, 프로세서(110)는 프로세서(110) 내부에서 처리되는 신호(또는, 데이터)를 일시적 및/또는 영구적으로 저장하는 램(RAM: Random Access Memory, 미도시) 및 롬(ROM: Read-Only Memory, 미도시)을 더 포함할 수 있다. 또한, 프로세서(110)는 그래픽 처리부, 램 및 롬 중 적어도 하나를 포함하는 시스템온칩(SoC: system on chip) 형태로 구현될 수 있다.
- [0065] 메모리(120)는 각종 데이터, 명령 및/또는 정보를 저장한다. 메모리(120)는 본 발명의 다양한 실시예에 따른 방법/동작을 실행하기 위하여 스토리지(150)로부터 컴퓨터 프로그램(151)을 로드할 수 있다. 메모리(120)에 컴퓨터 프로그램(151)이 로드되면, 프로세서(110)는 컴퓨터 프로그램(151)을 구성하는 하나 이상의 인스트럭션들을 실행함으로써 상기 방법/동작을 수행할 수 있다. 메모리(120)는 RAM과 같은 휘발성 메모리로 구현될 수 있을 것이나, 본 개시의 기술적 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0066] 버스(130)는 서버(100)의 구성 요소 간 통신 기능을 제공한다. 버스(130)는 주소 버스(address Bus), 데이터 버스(Data Bus) 및 제어 버스(Control Bus) 등 다양한 형태의 버스로 구현될 수 있다.
- [0067] 통신 인터페이스(140)는 서버(100)의 유무선 인터넷 통신을 지원한다. 또한, 통신 인터페이스(140)는 인터넷 통신 외의 다양한 통신 방식을 지원할 수도 있다. 이를 위해, 통신 인터페이스(140)는 본 발명의 기술 분야에 잘 알려진 통신 모듈을 포함하여 구성될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 통신 인터페이스(140)는 생략될 수도 있다.
- [0068] 스토리지(150)는 컴퓨터 프로그램(151)을 비 임시적으로 저장할 수 있다. 서버(100)를 통해 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 정보를 제공하기 위한 프로세스를 수행하는 경우, 스토리지(150)는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 정보를 제공하기 위한 프로세스를 제공하기 위하여 필요한 각종 정보를 저장할 수 있다.
- [0069] 스토리지(150)는 ROM(Read Only Memory), EPROM(Erasable Programmable ROM), EEPROM(Electrically Erasable Programmable ROM), 플래시 메모리 등과 같은 비휘발성 메모리, 하드 디스크, 착탈형 디스크, 또는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 잘 알려진 임의의 형태의 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록 매체를 포함하여 구성될 수 있다.
- [0070] 컴퓨터 프로그램(151)은 메모리(120)에 로드될 때 프로세서(110)로 하여금 본 발명의 다양한 실시예에 따른 방법/동작을 수행하도록 하는 하나 이상의 인스트럭션들을 포함할 수 있다. 즉, 프로세서(110)는 상기 하나 이상의 인스트럭션들을 실행함으로써, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 상기 방법/동작을 수행할 수 있다.
- [0071] 일 실시예에서, 컴퓨터 프로그램(151)은 자궁경부에서 채취된 샘플 데이터를 획득하는 단계, 상기 샘플 데이터에 기초하여 참조 데이터를 생성하는 단계 및 상기 참조 데이터에 기초하여 조산 예측 정보를 생성하는 단계를 포함하는 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법을 수행하도록 하는 하나 이상의 인스트럭션을 포함할 수 있다.
- [0072] 본 발명의 실시예와 관련하여 설명된 방법 또는 알고리즘의 단계들은 하드웨어로 직접 구현되거나, 하드웨어에 의해 실행되는 소프트웨어 모듈로 구현되거나, 또는 이들의 결합에 의해 구현될 수 있다. 소프트웨어 모듈은 RAM(Random Access Memory), ROM(Read Only Memory), EPROM(Erasable Programmable ROM), EEPROM(Electrically Erasable Programmable ROM), 플래시 메모리(Flash Memory), 하드 디스크, 착탈형 디스크, CD-ROM, 또는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 잘 알려진 임의의 형태의 컴퓨터 판독가능 기록매체에 상주할 수도 있다.
- [0073] 본 발명의 구성 요소들은 하드웨어인 컴퓨터와 결합되어 실행되기 위해 프로그램(또는 애플리케이션)으로 구현되어 매체에 저장될 수 있다. 본 발명의 구성 요소들은 소프트웨어 프로그래밍 또는 소프트웨어 요소들로 실행될 수 있으며, 이와 유사하게, 실시 예는 데이터 구조, 프로세스들, 루틴들 또는 다른 프로그래밍 구성들의 조합으로 구현되는 다양한 알고리즘을 포함하여, C, C++, 자바(Java), 어셈블리(assembler) 등과 같은 프로그래밍 또는 스크립팅 언어로 구현될 수 있다. 기능적인 측면들은 하나 이상의 프로세서들에서 실행되는 알고리즘으로

구현될 수 있다. 이하, 도 3 내지 도 6을 참조하여, 서버(100)에 의해 수행되는 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법에 대하여 구체적으로 후술하도록 한다.

- [0075] 도 3은 본 발명의 일 실시예와 관련된 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법을 예시적으로 나타낸 순서도를 도시한다. 도 3에 도시된 단계들은 필요에 의해 순서가 변경될 수 있으며, 적어도 하나 이상의 단계가 생략 또는 추가될 수 있다. 즉, 이하의 단계들은 본 발명의 일 실시예에 불과할 뿐, 본 발명의 권리 범위는 이에 제한되지 않는다.
- [0076] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법은, 자궁경부에서 채취된 샘플 데이터를 획득하는 단계(S110)를 포함할 수 있다.
- [0077] 본 발명의 일 실시예에 따른, 샘플 데이터의 획득은, 메모리(120)에 저장된 샘플 데이터를 수신하거나, 또는 로딩(loading)하는 것일 수 있다. 또한, 샘플 데이터의 획득은, 유/무선 통신 수단에 기초하여 다른 저장 매체, 다른 컴퓨팅 장치, 동일한 컴퓨팅 장치 내의 별도 처리 모듈로부터 데이터를 수신하거나 또는 로딩하는 것일 수 있다.
- [0078] 실시예에서, 샘플 데이터는, 산모의 내자궁경부에서 채취되는 제1샘플 데이터 및 산모의 외자궁경부에서 채취되는 제2샘플 데이터를 포함할 수 있다. 제1샘플 데이터는, 산모의 자궁경부에서 채취한 샘플이며, 제2샘플 데이터는 산모의 자궁경부 외부 질 안쪽 부분에서 채취한 샘플일 수 있다.
- [0079] 본 발명은, 산모의 조산을 예측하기 위한 데이터로, 산모의 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터를 활용할 수 있다. 본 발명의 실시예에 따르면, 자궁경부 내 미세환경은, 자궁경부무력증 환자 및 조산 환자와 밀접한 관련이 있는 것으로 나타났다. 구체적으로, 자궁경부무력증 환자와 조산 환자에서 자궁경부에서의 면역 관문 단백질, 염증성 사이토카인 및 마이크로바이옴에 관련한 인자들의 유의미한 차이를 관찰하였다.
- [0080] 이에 따라, 내부 및 외부 자궁경부에서의 면역 관문 단백질(또는 면역 관문 표지자), 염증성 사이토카인 및 마이크로바이옴에 관련한 샘플 데이터를 획득하였다. 즉, 실시예에서, 본 발명의 샘플 데이터는, 면역 관문 단백질, 염증성 사이토카인 및 마이크로바이옴에 관련한 정보들을 포함할 수 있다.
- [0081] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법은, 샘플 데이터에 기초하여 참조 데이터를 생성하는 단계(S120)를 포함할 수 있다.
- [0082] 샘플 데이터에 기초하여 참조 데이터를 생성하는 단계는, 샘플 데이터로부터 미리 정해진 항목들을 식별하는 단계 및 샘플 데이터로부터 식별된 미리 정해진 항목들 및 각 항목들에 대응하는 수치 정보들을 추출하여 참조 데이터를 생성하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0083] 실시예에서, 샘플 데이터는, 내부 및 외부 자궁경부에서 채취된 것으로, 면역 관문 단백질, 염증성 사이토카인 및 마이크로바이옴에 관련한 복수의 인자들을 포함할 수 있다. 실시예에서, 샘플 데이터에서 마이크로바이옴은, 하나 이상의 미생물 또는 군집을 의미할 수 있다.
- [0084] 서버(100)는 이러한 복수 개의 인자들 중 조산 예측에 유의한 인자들만을 선별하여 참조 데이터를 구축할 수 있다.
- [0085] 실시예에서, 참조 데이터는 제1샘플 데이터에 대응하는 제1참조 데이터 및 제2샘플 데이터에 대응하는 제2참조 데이터를 포함할 수 있다. 다시 말해, 참조 데이터는, 내자궁경부에 대응하는 제1참조 데이터 및 외자궁경부에 대응하는 제2참조 데이터를 포함할 수 있다. 이러한 참조 데이터는, 조산 예측에 유의한 정보들로 구성되는 것으로, 산모의 조산 예측에 유의한 연관성을 나타내는 참조 서브 데이터들을 통해 구성될 수 있다.
- [0086] 다양한 실시예에서, 산모의 내자궁경부에 대응하는 제1참조 데이터는, 미생물(Microbiota)에 관한 정보, 면역 관문 단백질(immune checkpoint protein)에 관한 정보 및 염증성 사이토카인(inflammatory cytokine)에 관한 정보를 포함할 수 있다.
- [0087] 또한, 실시예에서, 산모의 외자궁경부에 대응하는 제2참조 데이터는, 면역 관문 단백질에 관한 정보 및 염증성 사이토카인에 관한 정보를 포함할 수 있다.
- [0088] 본 발명의 참조 데이터에 포함된 면역 관문 단백질(또는 면역 관문 표지자)는 내자궁경부에서 채취되는 TIM-3, 외자궁경부에서 채취되는 CD80/B7-1 및 PD-L2를 포함할 수 있다. 즉, 제1참조 데이터에서 면역 관문 단백질은

TIM-3에 관한 정보를 포함할 수 있으며, 제2참조 데이터에서 면역 관문 단백질은 CD80/B7-1 및 PD-L2 각각에 대한 정보를 포함할 수 있다.

- [0089] 다양한 실시예에서, 참조 데이터에 포함된 미생물은, 내자궁경부에서 채취되는 모락셀라 오슬로엔시스(*moraxella osloensis*)를 포함할 수 있다.
- [0090] 또한, 참조 데이터에 포함된 염증성 사이토카인은, 내자궁경부에서 채취되는 케모카인 리간드2(CCL2) 및 IL-6, 외자궁경부에서 채취되는 IL-6를 포함할 수 있다.
- [0091] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기반한 조산 예측 방법은, 참조 데이터에 기초하여 조산 예측 정보를 생성하는 단계(S130)를 포함할 수 있다.
- [0092] 일 실시예에서, 조산 예측 정보는 조산 및 자궁경부무력증 중 적어도 하나에 관련한 예측 정보를 포함하는 것을 특징으로 할 수 있다. 본 발명에서 조산 예측이란, 산모에 대하여 임신 주수 37주 미만에서 조산을 할 가능성이 있는지, 37주 미만에서 조산의 가능성이 상대적으로 높은지 또는, 37주 미만에서 조산의 징후를 나타낼 가능성이 있는지 여부를 판별하기 위한 정보를 의미할 수 있다. 본 발명의 조산 예측 정보는, 산모들에 대하여 37주 미만의 조산 위험성이 높은 산모들을 특별하고 적절한 관리를 통하여 조산을 지연시키거나 방지하는데 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 조산 예측 정보는, 37주 미만의 조산을 조기에 진단하여 가장 적절한 치료 방식을 선택함으로써, 치료 결정을 하기 위해 임상적으로 사용될 수 있다.
- [0093] 서버(100)는 참조 데이터에 포함된 참조 서브 데이터들의 항목 정보 및 각 참조 서브 데이터들에 대응하는 수치 정보에 기초하여 조산 및 자궁경부무력증에 관련한 조산 예측 정보를 생성할 수 있다.
- [0094] 즉, 본 발명은 내자궁경부 및 외자궁경부에서 채취된 미생물에 관한 정보, 면역 관문 단백질에 관한 정보 및 염증성 사이토카인에 관한 정보를 조산을 예측하기 위한 바이오마커로 제공할 수 있다.
- [0095] 본 발명은 이하의 실험을 통해 미생물, 면역 관문 단백질 및 염증성 사이토카인이 조산 예측에 유의한 연관성을 나타냄을 확인하였다. 본 발명에서 참조 데이터에 포함된 참조 서브 데이터들에 관한 정보가 조산 예측에 유의한 정보를 제공함은 다음과 같은 실험 내용에 의해 뒷받침될 수 있다.
- [0096] 미생물 정보는 샷건 메타지노믹 염기서열분석(shotgun metagenomic sequencing)을 통해 획득되었다. 면역관문표지자와 염증성 사이토카인은 패널 시약을 이용하여 Luminex-based multiplex technology를 통해 분석하였다. 측정된 면역관문표지자는 soluble cluster of differentiation 28(sCD28), soluble T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3(sTIM-3), soluble herpes virus entry mediator (sHVEM), sCD40, lymphocyte activation gene 3(sLAG-3), soluble Toll-like receptor 2 (sTLR-2), soluble programmed death-ligand 1(sPD-L1), soluble cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4(sCTLA-4), sCD80/B7-1, sCD86/B7-1, soluble programmed cell death protein 1(sPD-1), sPD-L2, and soluble B-lymphocyte 및 T-lymphocyte attenuator(sICOS)이었다. 염증성 사이토카인은 Chemokine CC motif ligand 2(CCL2), CCL3, CCL4, C-X-C motif chemokine ligand(CXCL10), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF), interferon(IFN)- α , IFN- γ , interleukin(IL)-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17A, 및 tumor necrosis factor- α (TNF- α)이 측정되었다. 이 중 Mann-Whitney test나 Chi-square test를 통해 조산 산모에서 유의한 차이가 있는 항목을 조산에 대해 단변량 분석하였다. 단변량 분석에서 유의한 항목에 대해서는 다변량 분석(Multivariate logistic regression analysis)을 통해 분석하였으며, 실험 결과에 관한 분석은 도4에 도시된 표와 같다.
- [0097] 도 4는 임신한 산모들의 조산 예측에 관련한 단변량 및 다변량 분석 결과를 도시한다.
- [0098] 도 4를 참조하면, 단변량 분석(univariate analysis) 시, 조산 예측에 관련하여 면역 관문 단백질인 TIM-3는 OR(odds ratio)가 11.348, CD80/B7-1은 31.5, PD-L2는 18 정도인 것을 확인할 수 있다. 여기서 OR은 요인이 질병 발생(즉, 조산 발생)에 유의미한 영향을 주는지 여부를 나타내는 값으로, OR이 1을 초과하는 경우, 해당 요인이 노출되었을 때, 질병이 발생할 오즈가 노출되지 않은 경우보다 몇 배 더 높은 것을 의미할 수 있다. 예컨대, TIM-3의 OR이 11.348인 경우, 해당 TIM-3인자로 인한 조산 발생 확률이 해당 인자가 없을 경우 조산 발생 확률 보다 약 11배 높다는 것을 의미할 수 있다. 즉, 전술한 바와 같이, 단변량 분석에 관련하여 내자궁경부에 대응하는 면역 관문 단백질인 TIM-3, 외자궁경부에 대응하는 면역 관문 단백질인 CD80/B7-1 및 PD-L2는 조산 발생과 유의한 연관성을 가짐을 확인할 수 있다.
- [0099] 여러 요인을 같이 넣은 다변량 분석(multivariate analysis)에서는 각 요인에 대한 분석값이 다소 감소함(TIM-

3: 9.387, CD80/B7-1: 20.314, PD-L2: 13.680)에 따라 유의한 연관성이 감소하지만, 면역 관문 단백질의 경우, T 세포 조절을 통해 염증성 사이토카인을 조절한다는 측면과 최초의 측정이 의미가 있다.

- [0100] 또한, 염증성 사이토카인으로서는 내자궁경부 및 외자궁경부 각각의 IL-6는 단변량 분석에서만 상관성을 보이는 것을 확인할 수 있다. 예컨대, 내자궁경부 및 외자궁경부 각각에 대응하는 IL-6는 다변량 분석 시, P-value값이 0.05 이상으로 그 결과가 유의하지 못하다.
- [0101] 특히, 염증성 사이토카인 중 케모카인 리간드2(CCL2)의 경우, multivariate에서도 odds ratio 40.049로 조산 예측에 유의한 관련성을 보이는 것을 확인할 수 있다.
- [0102] 또한, 미생물에 관련해서는 모락셀라 오슬로엔시스(*Moraxella osloensis*) 유무가 단변량 및 다변량 분석 각각에서 odds ratio 4.696 및 14.785로 조산과 유의한 상관성을 보이는 것을 확인할 수 있다.
- [0103] 즉, 상기의 분석 결과를 통해 내자궁경부에서 채취된 샘플과 관련한 미생물, 면역 관문 단백질 및 염증성 사이토카인, 그리고, 외자궁경부에서 채취된 샘플과 관련한 면역 관문 단백질 및 염증성 사이토카인이 조산과 유의한 상관성을 갖는 것을 확인할 수 있다. 보다 구체적으로, 내자궁경부에 대응하는, 모락셀라 오슬로엔시스, TIM-3, 케모카인 리간드2 및 IL-6과 외자궁경부에 대응하는 CD80/B7-1, PD-L2 및 IL-6은 조산과 유의한 상관성을 갖고 있으므로, 조산을 예측하기 위한 생체표지자로써 활용될 수 있다. 즉, 본 발명은, 상기와 같이 내자궁경부 및 외자궁경부에서 채취되는 정보들을 생체표지자로 활용함으로써, 조산 발생 가능성에 관련한 조산 예측 정보를 생성할 수 있다.
- [0104] 본 발명의 조산 예측 정보는, 미생물의 존재 유무 및 염증성 사이토카인의 수치에 기초하여 생성되는 것을 특징으로 할 수 있다. 본 발명은 전술한 실험 분석 결과에서 모락셀라 오슬로엔시스와 케모카인 리간드2가 여러 요인들을 함께 고려한 다변량 분석에서도 조산과 유의한 상관성을 가짐을 확인할 수 있었다.
- [0105] 상기와 같은 분석 결과에 따라, 본 발명의 서버(100)는 미생물의 존재 유무와 케모카인 리간드2의 수치에 기초하여 조산 예측 정보를 생성하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0106] 구체적인 실시예에서, 조산 예측 정보를 생성하는 단계는, 참조 데이터에서 모락셀라 오슬로엔시스에 관련한 항목이 식별되는지 여부를 판별하는 단계, 참조 데이터에서 모락셀라 오슬로엔시스에 관련한 항목이 식별되는 경우, 케모카인 리간드2의 수치를 식별하는 단계 및 샘플 데이터에서 식별된 케모카인 리간드2의 수치가 미리 정해진 기준치 이상인지 여부에 기초하여 조산 예측 정보를 생성하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0107] 여기서, 미리 정해진 기준치는, 73 pg/ml일 수 있다. 즉, 서버(100)는 참조 데이터에서 *Moraxella osloensis*가 식별되며, CCL2 측정치 73 pg/mL 이상인 경우, 조산할 가능성이 높다고 판별할 수 있다.
- [0108] 일 실시예에서, 미리 정해진 기준치가 73 pg/ml로 결정되는 것은 도 5를 참조하여 이하에서 후술하도록 한다.
- [0109] 도 5는 *Moraxella osloensis*와 CCL2의 조합에 따른 상대적 수행능 곡선을 도시한다. 조산에 대한 다변량 분석에서 유의한 항목으로 분석된 *Moraxella osloensis*와 CCL2에 대해 두 가지 항목을 조합한 항목을 만들어 조산 유무에 대해 Analyse-it Method Evaluation Edition software, version 2.26 (Analyse-it Software Ltd., Leeds, UK)를 사용하여 상대적 수행능 곡선을 만들었다. 곡선화 면적에 대해 acceptable ($0.7 < AUC < 0.8$), excellent ($0.8 < AUC < 0.9$), 및 outstanding ($0.9 < AUC$)으로 평가하였고 0.846은 우수한(excellent) 성능으로 판정하였다.
- [0110] 상대적 수행능 곡선은, 민감도와 특이도의 조합으로 곡선이 이루어지며, 이 곡선 아래의 면적이 클수록 예측 성능이 좋은 것으로 판단된다. *Moraxella osloensis*의 유무와 CCL2 73 pg/mL(상대적 수행능 곡선에 대해 Youden index를 통해 얻은 최적의 cutoff 수치)를 조합하는 경우, 상대적 수행능 곡선화 면적이 0.846으로 우수한 성능을 갖는 것을 확인할 수 있다.
- [0111] 즉, 모락셀라 오슬로엔시스의 존재 유무와 케모카인 리간드2의 수치를 활용하는 경우 높은 신뢰도를 담보하는 조산 예측 정보 생성이 가능해질 수 있다. 특히, 모락셀라 오슬로엔시스 및 케모카인 리간드2의 경우, 다변량 분석에서도 유의미하게 조산과 연관성이 있으며, 내자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터에 기초하여 식별되는 것으로, 위치상으로 양막과 근접하여 큰 의의를 가질 수 있다.
- [0112] 다시 말해, 본 발명은, 자궁경부에서 채취되는 샘플 데이터를 활용하여 조산을 예측할 수 있는 생체표지자를 제공할 수 있다. 구체적으로, 모락셀라 오슬로엔시스의 존재 유무와 케모카인 리간드2의 수치에 관련한 생체표지자를 제공함으로써, 산모의 자궁경부(예컨대, 내자궁경부)에서 획득되는 샘플 데이터를 기반으로 조산 발생 가

능성을 예측하도록 할 수 있다.

- [0113] 다양한 실시예에서, 조산 예측 정보를 생성하는 단계는, 샘플 데이터를 조산 예측 모델에 입력으로 처리하여 조산 예측 정보를 생성하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0114] 여기서, 조산 예측 모델은, 복수의 산모 각각에 대응하는 복수의 샘플 데이터 및 복수의 조산 정보를 포함하는 학습 데이터 세트를 통해 학습된 신경망 모델인 것을 특징으로 할 수 있다. 복수의 샘플 데이터는, 각 산모의 자궁 경부(즉, 내자궁경부 및 외자궁경부)에서 채취되는 샘플 데이터를 의미하는 것으로, 미생물, 면관 관문 단백질 및 염증성 사이토카인에 대한 정보를 포함할 수 있다. 복수의 조산 정보는, 각 산모에게 조산이 발생하였는지 여부에 관한 정보일 수 있다. 즉, 본 발명은 산모의 자궁경부에서 획득되는 샘플 데이터를 기반으로 조산 예측 정보를 출력하는 조산 예측 모델을 제공할 수 있다. 이에 따라, 학습이 완료된 조산 예측 모델은, 산모의 자궁경부에서 획득되는 샘플 데이터를 입력으로 하여 조산 예측 정보를 출력할 수 있다.
- [0115] 다양한 실시예에서, 서버(100)는 학습 데이터 세트를 활용하여 하나 이상의 네트워크 함수에 대한 학습을 수행함으로써, 조산 예측 모델을 생성할 수 있다.
- [0116] 보다 자세히 설명하면, 서버(100)는 복수의 산모들에 대응하는 복수의 샘플 데이터 및 복수의 조산 정보에 기반하여 학습 데이터 세트를 구축할 수 있다. 구체적으로, 서버(100)는 복수의 샘플 데이터에 기반하여 학습 입력 데이터 세트를 생성하고, 복수의 조산 정보에 기반하여 학습 출력 데이터 세트를 생성할 수 있다. 실시예에서, 샘플 데이터에 포함된 미생물, 면관 관문 단백질 및 염증성 사이토카인에 대한 정보와 조산과의 유의한 연관성이 확인됨에 따라, 복수의 산모의 샘플 데이터와 각 산모의 조산 여부에 대한 정보를 기반으로 학습 데이터 세트가 신경망에 대한 학습을 수행할 수 있다.
- [0117] 서버(100)는 학습 입력 데이터 세트와 학습 출력 데이터 세트를 매칭시켜 라벨링된 학습 데이터 세트를 생성할 수 있다. 예를 들어, 제1산모의 제1샘플 데이터를 기반으로 제1학습 입력 데이터를 생성하고, 제1산모의 조산 여부에 관련한 조산 정보에 기반하여 제1학습 출력 데이터를 생성한 경우, 서버(100)는 제1학습 입력 데이터와 제1학습 출력 데이터를 매칭시켜 라벨링된 학습 데이터 세트를 생성할 수 있다. 즉, 서버(100)는 학습 입력 데이터 각각과 대응되는 학습 출력 데이터 세트 각각을 매칭시켜 라벨링함으로써, 학습 데이터 세트를 생성할 수 있다.
- [0118] 일 실시예에 따르면, 서버(100)는 하나 이상의 네트워크 함수에 대한 학습을 수행하여 조산 예측 모델을 생성할 수 있다. 서버(100)는 라벨링된 학습 데이터 세트를 이용하여 하나 이상의 네트워크 함수에 대한 학습을 수행할 수 있다. 서버(100)는 학습 입력 데이터 세트 각각을 하나 이상의 네트워크 함수에 입력시키고, 하나 이상의 네트워크 함수로 연산된 출력 데이터 각각과 학습 입력 데이터 세트 각각의 라벨에 해당하는 학습 출력 데이터 세트 각각을 비교하여 오차를 도출할 수 있다. 즉, 신경망의 학습에서 학습 입력 데이터는 하나 이상의 네트워크 함수의 입력 레이어에 입력될 수 있으며, 학습 출력 데이터는 하나 이상의 네트워크 함수의 출력과 비교될 수 있다. 서버(100)는 학습 입력 데이터에 대한 하나 이상의 네트워크 함수의 연산 결과와 학습 출력 데이터(라벨)의 오차에 기초하여 신경망을 학습시킬 수 있다.
- [0119] 서버(100)는 오차에 기초하여 하나 이상의 네트워크 함수의 가중치를 역전파 방식으로 조정할 수 있다. 즉, 서버(100)는 학습 입력 데이터에 대한 하나 이상의 네트워크 함수의 연산 결과와 라벨에 해당하는 학습 출력 데이터의 오차에 기초하여 하나 이상의 네트워크 함수의 출력이 학습 출력 데이터에 가까워지도록 신경망의 가중치를 조정할 수 있다.
- [0120] 서버(100)는 하나 이상의 네트워크 함수의 학습이 사전 결정된 에폭 이상 수행된 경우, 검증 데이터를 이용하여 학습의 중단 여부를 결정할 수 있다. 사전 결정된 에폭은 전체 학습 목표 에폭의 일부일 수 있다. 검증 데이터는 라벨링된 학습 데이터 세트 중 적어도 일부로 구성될 수 있다. 즉, 서버(100)는 학습 데이터 세트를 통해 신경망의 학습을 수행하며, 신경망의 학습이 사전결정된 에폭 이상 반복된 후, 검증 데이터를 이용하여 신경망의 학습 효과가 사전 결정된 수준 이상인지 여부를 판단할 수 있다. 예를 들어, 서버(100)는 100개의 학습 데이터를 이용하여 목표 반복 학습 횟수가 10회인 학습을 수행하는 경우, 사전결정된 에폭인 10회의 반복 학습을 수행한 후, 10개의 검증 데이터를 이용하여 3회의 반복 학습을 수행하여, 3회의 반복 학습 동안 신경망 출력의 변화가 사전결정된 수준 이하인 경우 더 이상의 학습이 무의미한 것으로 판단하고 학습을 종료할 수 있다. 즉, 검증 데이터는 신경망의 반복 학습에서 에폭별 학습의 효과가 일정 이상인지 이하인지 여부에 기초하여 학습의 완료를 결정하는 데 이용될 수 있다. 전술한 학습 데이터, 검증 데이터의 수 및 반복 횟수는 예시일 뿐이며 본 발명은 이에 제한되지 않는다.

- [0121] 서버(100)는 테스트 데이터 세트를 이용하여 하나 이상의 네트워크 함수의 성능을 테스트하여 하나 이상의 네트워크 함수의 활성화 여부를 결정함으로써, 조산 예측 모델을 생성할 수 있다. 테스트 데이터는 신경망의 성능을 검증하기 위하여 사용될 수 있으며, 학습 데이터 세트 중 적어도 일부로 구성될 수 있다. 예를 들어, 학습 데이터 세트 중 70%는 신경망의 학습(즉, 라벨과 비슷한 결과값을 출력하도록 가중치를 조정하기 위한 학습)을 위해 활용될 수 있으며, 30%는 신경망의 성능을 검증하기 위한 테스트 데이터로써 활용될 수 있다. 서버(100)는 학습이 완료된 신경망에 테스트 데이터 세트를 입력하고 오차를 측정하여 사전 결정된 성능 이상인지 여부에 따라 신경망의 활성화 여부를 결정할 수 있다. 서버(100)는 학습이 완료된 신경망에 테스트 데이터를 이용하여 학습 완료된 신경망의 성능을 검증하고 학습 완료된 신경망의 성능이 사전결정된 기준 이상인 경우 해당 신경망을 다른 어플리케이션에서 사용하도록 활성화할 수 있다. 또한, 서버(100)는 학습 완료된 신경망의 성능이 사전결정된 기준 이하인 경우 해당 신경망을 비활성화하여 폐기할 수 있다. 예를 들어, 서버(100)는 정확도(accuracy), 정밀도(precision), 재현율(recall) 등의 요소를 기준으로 하여 생성된 신경망 모델의 성능을 판단할 수 있다. 전술한 성능 평가 기준은 예시일 뿐이며 본 개시는 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 일 실시예에 따라 서버(100)는 각각의 신경망을 독립적으로 학습시켜 복수의 신경망 모델을 생성할 수 있으며, 성능을 평가하여 일정 성능 이상의 신경망만을 조산 예측 정보의 산출을 위해 사용할 수 있다.
- [0123] 도 6은 본 발명의 일 실시예와 관련된 하나 이상의 네트워크 함수를 나타낸 개략도이다.
- [0124] 본 명세서에 걸쳐, 연산 모델, 신경망, 네트워크 함수, 뉴럴 네트워크(neural network)는 동일한 의미로 사용될 수 있다. 신경망은 일반적으로 “노드”라 지칭될 수 있는 상호 연결된 계산 단위들의 집합으로 구성될 수 있다. 이러한 “노드”들은 “뉴런(neuron)”들로 지칭될 수도 있다. 신경망은 적어도 하나 이상의 노드들을 포함하여 구성된다. 신경망들을 구성하는 노드(또는 뉴런)들은 하나 이상의 “링크”에 의해 상호 연결될 수 있다.
- [0125] 신경망 내에서, 링크를 통해 연결된 하나 이상의 노드들은 상대적으로 입력 노드 및 출력 노드의 관계를 형성할 수 있다. 입력 노드 및 출력 노드의 개념은 상대적인 것으로서, 하나의 노드에 대하여 출력 노드 관계에 있는 임의의 노드는 다른 노드와의 관계에서 입력 노드 관계에 있을 수 있으며, 그 역도 성립할 수 있다. 상술한 바와 같이, 입력 노드 대 출력 노드 관계는 링크를 중심으로 생성될 수 있다. 하나의 입력 노드에 하나 이상의 출력 노드가 링크를 통해 연결될 수 있으며, 그 역도 성립할 수 있다.
- [0126] 하나의 링크를 통해 연결된 입력 노드 및 출력 노드 관계에서, 출력 노드는 입력 노드에 입력된 데이터에 기초하여 그 값이 결정될 수 있다. 여기서 입력 노드와 출력 노드를 상호 연결하는 노드는 가중치(weight)를 가질 수 있다. 가중치는 가변적일 수 있으며, 신경망이 원하는 기능을 수행하기 위해, 사용자 또는 알고리즘에 의해 가변될 수 있다. 예를 들어, 하나의 출력 노드에 하나 이상의 입력 노드가 각각의 링크에 의해 상호 연결된 경우, 출력 노드는 상기 출력 노드와 연결된 입력 노드들에 입력된 값들 및 각각의 입력 노드들에 대응하는 링크에 설정된 가중치에 기초하여 출력 노드 값을 결정할 수 있다.
- [0127] 상술한 바와 같이, 신경망은 하나 이상의 노드들이 하나 이상의 링크를 통해 상호 연결되어 신경망 내에서 입력 노드 및 출력 노드 관계를 형성한다. 신경망 내에서 노드들과 링크들의 개수 및 노드들과 링크들 사이의 연관관계, 링크들 각각에 부여된 가중치의 값에 따라, 신경망의 특성이 결정될 수 있다. 예를 들어, 동일한 개수의 노드 및 링크들이 존재하고, 링크들 사이의 가중치 값이 상이한 두 신경망이 존재하는 경우, 두 개의 신경망들은 서로 상이한 것으로 인식될 수 있다.
- [0128] 딥 뉴럴 네트워크(DNN: deep neural network, 심층신경망)는 입력레이어와 출력 레이어 외에 복수의 히든 레이어를 포함하는 신경망을 의미할 수 있다. 딥 뉴럴 네트워크를 이용하면 데이터의 잠재적인 구조(latent structures)를 파악할 수 있다. 즉, 사진, 글, 비디오, 음성, 음악의 잠재적인 구조(예를 들어, 어떤 물체가 사진에 있는지, 글의 내용과 감정이 무엇인지, 음성의 내용과 감정이 무엇인지 등)를 파악할 수 있다. 딥 뉴럴 네트워크는 컨볼루션 뉴럴 네트워크(CNN: convolutional neural network), 리커런트 뉴럴 네트워크(RNN: recurrent neural network), 오토 인코더(auto encoder), GAN(Generative Adversarial Networks), 제한 볼츠만 머신(RBM: restricted boltzmann machine), 심층 신뢰 네트워크(DBN: deep belief network), Q 네트워크, U 네트워크, 삼 네트워크 등을 포함할 수 있다. 전술한 딥 뉴럴 네트워크의 기제는 예시일 뿐이며 본 발명은 이에 제한되지 않는다.
- [0129] 뉴럴 네트워크는 교사 학습(supervised learning), 비교사 학습(unsupervised learning) 및 반교사학습(semi supervised learning) 중 적어도 하나의 방식으로 학습될 수 있다. 뉴럴 네트워크의 학습은 출력의 오류를 최소화

화하기 위한 것이다. 뉴럴 네트워크의 학습에서 반복적으로 학습 데이터를 뉴럴 네트워크에 입력시키고 학습 데이터에 대한 뉴럴 네트워크의 출력과 타겟의 에러를 계산하고, 에러를 줄이기 위한 방향으로 뉴럴 네트워크의 에러를 뉴럴 네트워크의 출력 레이어에서부터 입력 레이어 방향으로 역전파(backpropagation)하여 뉴럴 네트워크의 각 노드의 가중치를 업데이트 하는 과정이다. 교사 학습의 경우 각각의 학습 데이터에 정답이 라벨링 되어 있는 학습 데이터를 사용하며(즉, 라벨링된 학습 데이터), 비교사 학습의 경우는 각각의 학습 데이터에 정답이 라벨링되어 있지 않을 수 있다. 즉, 예를 들어 데이터 분류에 관한 교사 학습의 경우의 학습 데이터는 학습 데이터 각각에 카테고리가 라벨링 된 데이터 일 수 있다. 라벨링된 학습 데이터가 뉴럴 네트워크에 입력되고, 뉴럴 네트워크의 출력(카테고리)과 학습 데이터의 라벨이 비교함으로써 오류(error)가 계산될 수 있다. 다른 예로, 데이터 분류에 관한 비교사 학습의 경우 입력인 학습 데이터가 뉴럴 네트워크 출력과 비교됨으로써 오류가 계산될 수 있다. 계산된 오류는 뉴럴 네트워크에서 역방향(즉, 출력 레이어에서 입력 레이어 방향)으로 역전파 되며, 역전파에 따라 뉴럴 네트워크의 각 레이어의 각 노드들의 연결 가중치가 업데이트 될 수 있다. 업데이트 되는 각 노드의 연결 가중치는 학습률(learning rate)에 따라 변화량이 결정될 수 있다. 입력 데이터에 대한 뉴럴 네트워크의 계산과 에러의 역전파는 학습 사이클(epoch)을 구성할 수 있다. 학습률은 뉴럴 네트워크의 학습 사이클의 반복 횟수에 따라 상이하게 적용될 수 있다. 예를 들어, 뉴럴 네트워크의 학습 초기에는 높은 학습률을 사용하여 뉴럴 네트워크가 빠르게 일정 수준의 성능을 확보하도록 하여 효율성을 높이고, 학습 후기에는 낮은 학습률을 사용하여 정확도를 높일 수 있다.

[0130] 뉴럴 네트워크의 학습에서 일반적으로 학습 데이터는 실제 데이터(즉, 학습된 뉴럴 네트워크를 이용하여 처리하고자 하는 데이터)의 부분집합일 수 있으며, 따라서, 학습 데이터에 대한 오류는 감소하나 실제 데이터에 대해서는 오류가 증가하는 학습 사이클이 존재할 수 있다. 과적합(overfitting)은 이와 같이 학습 데이터에 과하게 학습하여 실제 데이터에 대한 오류가 증가하는 현상이다. 예를 들어, 노란색 고양이를 보여 고양이를 학습한 뉴럴 네트워크가 노란색 이외의 고양이를 보고는 고양이임을 인식하지 못하는 현상이 과적합의 일종일 수 있다. 과적합은 머신러닝 알고리즘의 오류를 증가시키는 원인으로 작용할 수 있다. 이러한 과적합을 막기 위하여 다양한 최적화 방법이 사용될 수 있다. 과적합을 막기 위해서는 학습 데이터를 증가시키거나, 레귤라이제이션(regularization), 학습의 과정에서 네트워크의 노드 일부를 생략하는 드롭아웃(dropout) 등의 방법이 적용될 수 있다.

[0131] 본 명세서에 걸쳐, 연산 모델, 신경망, 네트워크 함수, 뉴럴 네트워크(neural network)는 동일한 의미로 사용될 수 있다. (이하에서는 신경망으로 통일하여 기술한다.) 데이터 구조는 신경망을 포함할 수 있다. 그리고 신경망을 포함한 데이터 구조는 컴퓨터 판독가능 매체에 저장될 수 있다. 신경망을 포함한 데이터 구조는 또한 신경망에 입력되는 데이터, 신경망의 가중치, 신경망의 하이퍼 파라미터, 신경망으로부터 획득한 데이터, 신경망의 각 노드 또는 레이어와 연관된 활성 함수, 신경망의 학습을 위한 손실 함수를 포함할 수 있다. 신경망을 포함한 데이터 구조는 상기 개시된 구성들 중 임의의 구성 요소들을 포함할 수 있다. 즉 신경망을 포함한 데이터 구조는 신경망에 입력되는 데이터, 신경망의 가중치, 신경망의 하이퍼 파라미터, 신경망으로부터 획득한 데이터, 신경망의 각 노드 또는 레이어와 연관된 활성 함수, 신경망의 트레이닝을 위한 손실 함수 등 전부 또는 이들의 임의의 조합을 포함하여 구성될 수 있다. 전술한 구성들 이외에도, 신경망을 포함한 데이터 구조는 신경망의 특성을 결정하는 임의의 다른 정보를 포함할 수 있다. 또한, 데이터 구조는 신경망의 연산 과정에 사용되거나 발생하는 모든 형태의 데이터를 포함할 수 있으며 전술한 사항에 제한되는 것은 아니다. 컴퓨터 판독가능 매체는 컴퓨터 판독가능 기록 매체 및/또는 컴퓨터 판독가능 전송 매체를 포함할 수 있다. 신경망은 일반적으로 노드라 지칭될 수 있는 상호 연결된 계산 단위들의 집합으로 구성될 수 있다. 이러한 노드들은 뉴런(neuron)들로 지칭될 수도 있다. 신경망은 적어도 하나 이상의 노드들을 포함하여 구성된다.

[0132] 본 발명의 구성 요소들은 하드웨어인 컴퓨터와 결합되어 실행되기 위해 프로그램(또는 애플리케이션)으로 구현되어 매체에 저장될 수 있다. 본 발명의 구성 요소들은 소프트웨어 프로그래밍 또는 소프트웨어 요소들로 실행될 수 있으며, 이와 유사하게, 실시 예는 데이터 구조, 프로세스들, 루틴들 또는 다른 프로그래밍 구성들의 조합으로 구현되는 다양한 알고리즘을 포함하여, C, C++, 자바(Java), 어셈블리(assembler) 등과 같은 프로그래밍 또는 스크립팅 언어로 구현될 수 있다. 기능적인 측면들은 하나 이상의 프로세서들에서 실행되는 알고리즘으로 구현될 수 있다.

[0133] 본 발명의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 여기에 개시된 실시예들과 관련하여 설명된 다양한 예시적인 논리 블록들, 모듈들, 프로세서들, 수단들, 회로들 및 알고리즘 단계들이 전자 하드웨어, (편의를 위해, 여기에서 "소프트웨어"로 지칭되는) 다양한 형태들의 프로그램 또는 설계 코드 또는 이들 모두의 결합에 의해 구현될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 하드웨어 및 소프트웨어의 이러한 상호 호환성을 명확하게 설명하기 위해, 다양

한 예시적인 컴포넌트들, 블록들, 모듈들, 회로들 및 단계들이 이들의 기능과 관련하여 위에서 일반적으로 설명되었다. 이러한 기능이 하드웨어 또는 소프트웨어로서 구현되는지 여부는 특정한 애플리케이션 및 전체 시스템에 대하여 부과되는 설계 제약들에 따라 좌우된다. 본 발명의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 각각의 특정한 애플리케이션에 대하여 다양한 방식으로 설명된 기능을 구현할 수 있으나, 이러한 구현 결정들은 본 발명의 범위를 벗어나는 것으로 해석되어서는 안 될 것이다.

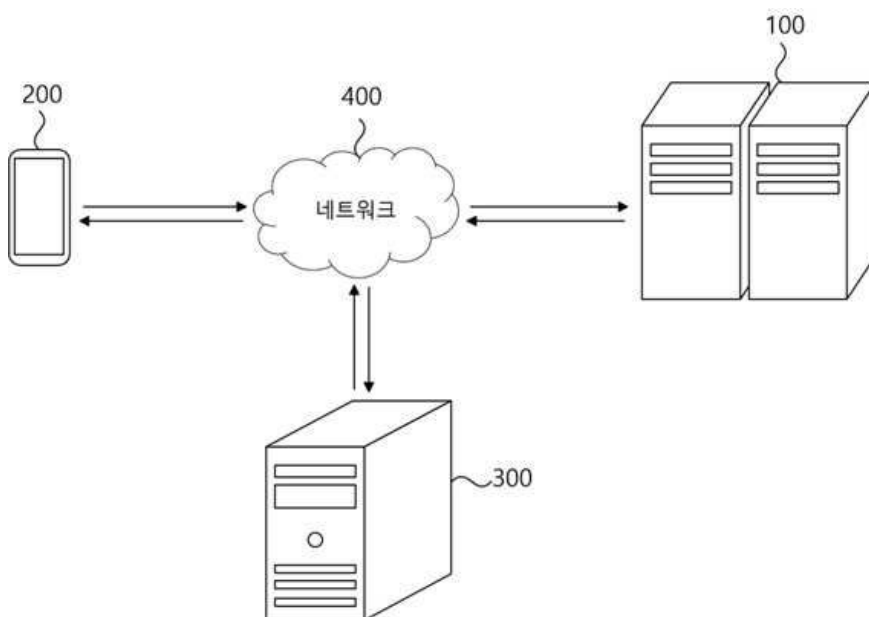
[0134] 여기서 제시된 다양한 실시예들은 방법, 장치, 또는 표준 프로그래밍 및/또는 엔지니어링 기술을 사용한 제조 물품(article)으로 구현될 수 있다. 용어 "제조 물품"은 임의의 컴퓨터-관독가능 장치로부터 액세스 가능한 컴퓨터 프로그램, 캐리어, 또는 매체(media)를 포함한다. 예를 들어, 컴퓨터-관독가능 매체는 자기 저장 장치(예를 들면, 하드 디스크, 플로피 디스크, 자기 스트립, 등), 광학 디스크(예를 들면, CD, DVD, 등), 스마트 카드, 및 플래시 메모리 장치(예를 들면, EEPROM, 카드, 스틱, 키 드라이브, 등)를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 또한, 여기서 제시되는 다양한 저장 매체는 정보를 저장하기 위한 하나 이상의 장치 및/또는 다른 기계-관독가능한 매체를 포함한다. 용어 "기계-관독가능 매체"는 명령(들) 및/또는 데이터를 저장, 보유, 및/또는 전달할 수 있는 무선 채널 및 다양한 다른 매체를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0135] 제시된 프로세스들에 있는 단계들의 특정한 순서 또는 계층 구조는 예시적인 접근들의 일례임을 이해하도록 한다. 설계 우선순위들에 기반하여, 본 발명의 범위 내에서 프로세스들에 있는 단계들의 특정한 순서 또는 계층 구조가 재배열될 수 있다는 것을 이해하도록 한다. 첨부된 방법 청구항들은 샘플 순서로 다양한 단계들의 엘리먼트들을 제공하지만 제시된 특정한 순서 또는 계층 구조에 한정되는 것을 의미하지는 않는다.

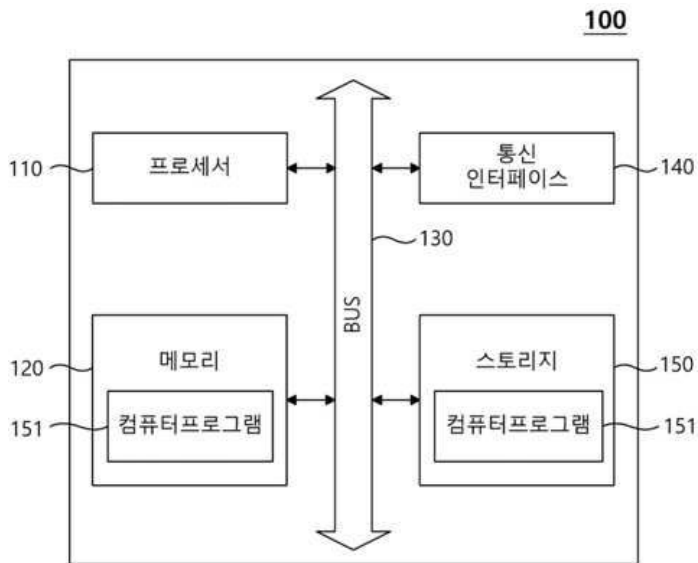
[0136] 제시된 실시예들에 대한 설명은 임의의 본 발명의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 본 발명을 이용하거나 또는 실시할 수 있도록 제공된다. 이러한 실시예들에 대한 다양한 변형들은 본 발명의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명백할 것이며, 여기에 정의된 일반적인 원리들은 본 발명의 범위를 벗어남이 없이 다른 실시예들에 적용될 수 있다. 그리하여, 본 발명은 여기에 제시된 실시예들로 한정되는 것이 아니라, 여기에 제시된 원리들 및 신규한 특징들과 일관되는 최광의의 범위에서 해석되어야 할 것이다.

도면

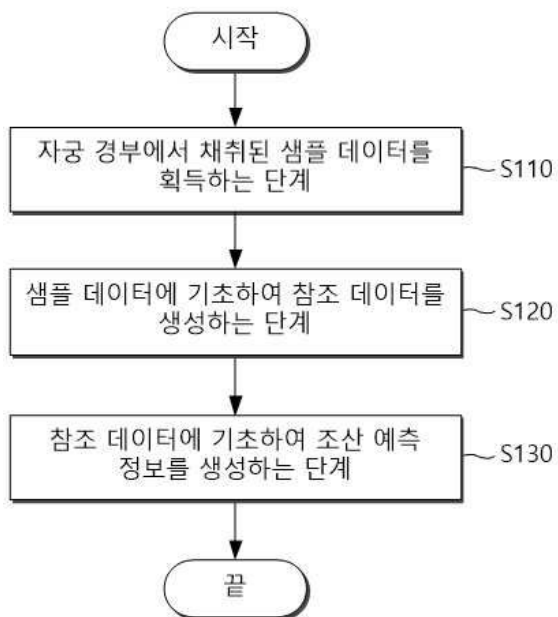
도면1



도면2



도면3



도면4

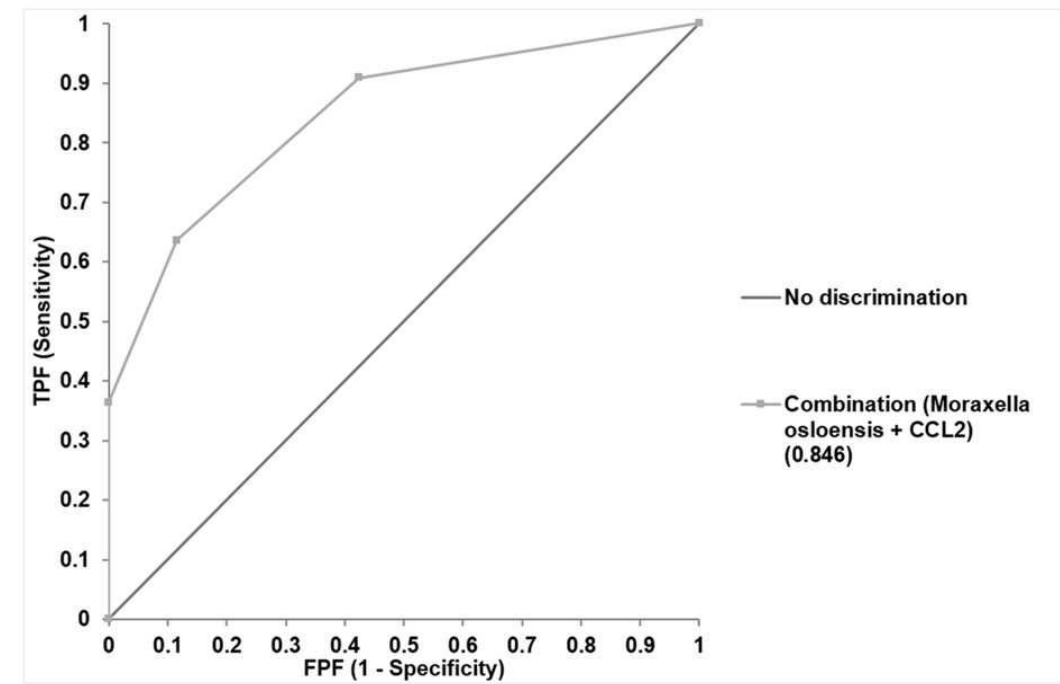
Variable	Univariate		Multivariate ^a	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Clinical features				
Cervical insufficiency	3.429 (0.870-13.514)	0.078		
Membrane bulging	5.357 (1.485-19.333)	0.010	8.915 (0.950-83.667)	0.056
Endocervix				
Microbiota				
<i>Moraxella osloensis</i>	4.696 (1.308-16.862)	0.018	14.785 (1.173-186.389)	0.037
Immune checkpoint protein^b				
TIM-3	11.348 (1.339-96.188)	0.030	9.387 (0.157-561.688)	0.283
Inflammatory cytokine^b				
CCL2	13.417 (3.011-59.789)	0.001	40.049 (3.040-527.575)	0.005
IL6	9.000 (1.715-47.223)	0.009	1.204 (0.076-19.933)	0.897
Exocervix				
Immune checkpoint protein^b				
CD80/B7-1	31.500 (2.940-337.558)	0.004	20.314 (1.021-404.347)	0.049
PD-L2	18.000 (1.692-191.529)	0.017	13.680 (0.544-344.046)	0.112
Inflammatory cytokine^b				
IL6	7.636 (1.684-34.627)	0.008	1.139 (0.047-27.856)	0.936

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

* a Variables less than 0.05 of P-value in Univariate analysis were included in the multivariate analysis.

* b The cut-off for continuous values was estimated using the Youden index.

도면5



도면6

