

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

(43) 국제공개일
2024년 3월 28일 (28.03.2024) WIPO PCT

WO 2024/063271 A1

(51) 국제특허분류:

G16H 50/50 (2018.01) A61B 5/00 (2006.01)
G16H 50/20 (2018.01) A61B 5/055 (2006.01)
G16H 30/20 (2018.01) A61B 5/02 (2006.01)
G16H 30/40 (2018.01) A61B 5/0205 (2006.01)
G16H 50/70 (2018.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2023/009206

(22) 국제출원일: 2023년 6월 30일 (30.06.2023)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2022-0118418 2022년 9월 20일 (20.09.2022) KR

(71) 출원인: 전남대학교산학협력단 (INDUSTRY FOUNDATION OF CHONNAM NATIONAL UNIVERSITY) [KR/KR]; 61186 광주광역시 북구 용봉로

77, Gwangju (KR). 전남대학교병원 (CHONNAM NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL) [KR/KR]; 61469 광주광역시 동구 제봉로 42, Gwangju (KR).

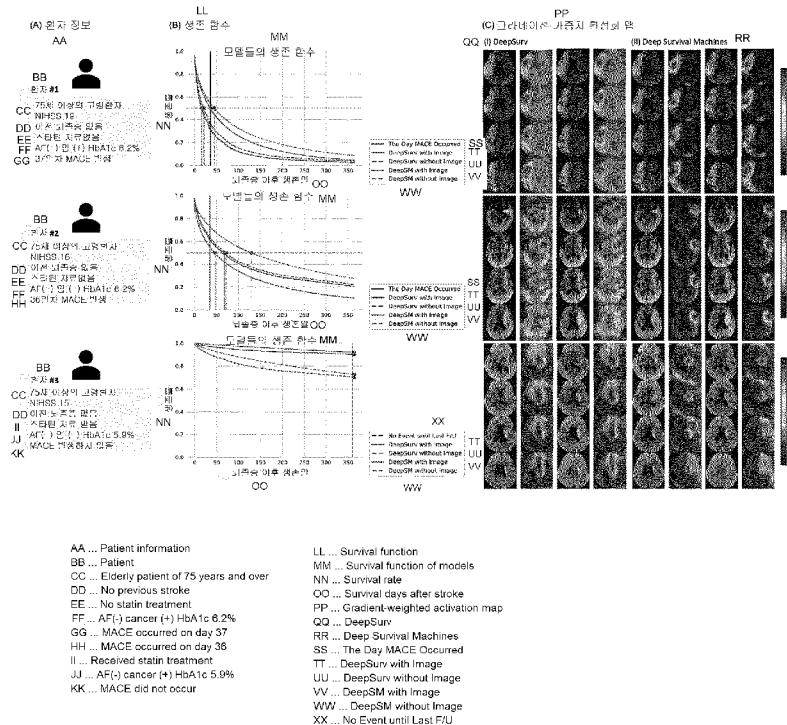
(72) 발명자: 김자혜 (KIM, Jahea); 61469 광주광역시 동구 백서로 160, 429호, Gwangju (KR). 최강호 (CHOI, Kang-Ho); 61469 광주광역시 동구 제봉로 42, 402호, Gwangju (KR). 김두영 (KIM, Doo Young); 61098 광주광역시 북구 서강로 155, 305동 1109호, Gwangju (KR).

(74) 대리인: 특허법인 에스알비 (SRB IP & LAW FIRM); 06130 서울특별시 강남구 강남대로94길 53, 4층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH,

(54) Title: METHOD AND PROGRAM FOR PREDICTING RISK OF MAJOR ADVERSE CEREBRO-CARDIOVASCULAR EVENTS AFTER ACUTE ISCHEMIC STROKE

(54) 발명의 명칭: 급성 허혈성 뇌졸중 이후 주요 심뇌혈관사건 위험도 예측 방법 및 프로그램



(57) Abstract: The present invention relates to a method and a program for predicting the risk of major adverse cardiovascular events after an acute ischemic stroke, and the method and the program, according to the present invention, can accurately predict major adverse cerebro-cardiovascular events (MACE) in a subject after the onset of symptoms of an acute ischemic stroke and the like.

(57) 요약서: 본 발명은 급성 허혈성 뇌졸중 이후 주요 심뇌혈관사건 위험도 예측 방법 및 프로그램에 관한 것으로, 본 발명에 따른 방법 및 프로그램은 급성 허혈성 뇌졸중 등의 증상 발생 이후 대상의 주요 심뇌혈관 사건 (major adverse cerebro-cardiovascular events; MACE)을 정확하게 예측할 수 있다.

[다음 쪽 계속]

KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

규칙 4.17에 의한 선언서:

- 신규성을 해치지 아니하는 개시 또는 신규성 상실의 예외에 관한 선언 (규칙 4.17(v))

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 급성 허혈성 뇌졸중 이후 주요 심 뇌혈관사건 위험도 예측 방법 및 프로그램

기술분야

- [1] 본 발명은 과학기술정보통신부의 지원 하에서 과제고유번호 1711165771, 과제번호 2020R1A2C1101082에 의해 이루어진 것으로서, 상기 과제의 연구관리전문기관은 한국연구재단, 연구사업명은 "(유형1-1)중견연구", 연구과제명은 "이동형 차세대 영상 기반의 혈관내 내비게이션 기법을 활용한 외상성 손상 치료기술 개발", 주관기관은 전남대학교(학동), 연구기간은 2020.09.01. ~ 2025.02.28.이다.
- [2] 본 발명은 급성 허혈성 뇌졸중 이후 주요 심뇌혈관사건 위험도 예측 방법 및 프로그램에 관한 것으로, 더욱 상세하게는, 의료 영상 및 임상 정보를 이용하여 급성 허혈성 뇌졸중 등의 증상 발생 이후 대상의 주요 심뇌혈관사건 (major adverse cerebro-cardiovascular events; MACE) 위험을 예측하는 방법 및 프로그램에 관한 것이다.

배경기술

- [3] 뇌졸중은 전 세계적으로 두 번째로 흔한 사망 및 장애 원인이다. 뇌졸중 예방 및 치료를 위한 의학적 관리 및 신경외과 기술의 상당한 발전에도 불구하고 뇌졸중은 여전히 높은 사망률과 장애를 초래한다. 급성 허혈성 뇌졸중 (Acute Ischemic Stroke; AIS) 환자는 뇌졸중 발병 후 1년 이내 사망률과 재발률이 높기 때문에 특히 첫 1년 이내에 지속적인 주의가 필요하다. 기존에 연구된 바에 따르면 급성 허혈성 뇌졸중 환자의 사망률은 30일 이내에 약 10%, 1년 이내에 20%였다. 특히, 급성 허혈성 뇌졸중 후 혈관 관련 장애로 인한 사망이 높은 비율로 발생하여 주요 심뇌혈관 사건 (major adverse cerebro-cardiovascular events; MACE) 위험 예측이 필요함을 나타낸다. 또한 급성 허혈성 뇌졸중 발생 후 1년 누적 뇌졸중 재발 확률이 20%에 달하기 때문에 급성 허혈성 뇌졸중을 경험한 환자의 주요 심뇌혈관 사건에 대한 예측 모델 개발이 시급하다.
- [4] 급성 허혈성 뇌졸중 후 결과를 예측하는 대부분의 이전 연구는 수정된 란킨스 케일 (modified Rankin Scale; mRS) 또는 조기 신경학적 악화 (early neurological deterioration; END)에 기반한 분류 또는 사망률/이환율 분류와 같은 분류 작업으로만 구현되었다. 생존 분석 방법은 급성 허혈성 뇌졸중 후 개별 주요 심뇌혈관 사건에 따른 생존을 추정하는 데 사용되었다. 임상 정보를 이용한 생존 분석의 널리 사용되는 방법인 Cox 비례 위험 모델 (Cox proportional hazard model; Cox PH)은 변수가 생존에 미치는 영향을 평가하기 위한 선형 회귀 모델이고, 랜덤 서바이벌 포레스트 (Random Survival Forest; RSF)는 다중 결정 트리의 앙상블 예측을 사용한다. Cox PH를 사용하여 급성 허혈성 뇌졸중에서 주요 심뇌혈관 사건에 따른 생존을 예측하는 임상 예측 인자를 분석하기 위한 연구가 이전에 수행되었

으나, 급성 허혈성 뇌졸중 후 주요 혈관 사건의 장기 위험은 개별 수준에서 전통적인 생존 분석에 의해 안정적으로 평가될 수 없었다.

- [5] 최근 생존분석 분야에서 딥러닝을 적용한 사례가 증가하고 있다. 딥 러닝 모델은 영상과 임상 정보 간의 비선형적이고 복잡한 관계를 학습할 수 있어 기존 모델보다 성능이 향상될 것으로 기대된다. 그럼에도 불구하고, 개인화된 임상 요인과 뇌 이미지를 사용하여 급성 허혈성 뇌졸중 발생 후 주요 심뇌혈관 위험을 직접 예측한 연구는 존재하지 않았다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 이에 본 발명자들은 의료 영상 및 임상 정보를 이용하여 급성 허혈성 뇌졸중 등의 증상 발생 이후 대상의 주요 심뇌혈관 사건 (major adverse cerebro-cardiovascular events; MACE) 위험을 예측하는 방법 및 프로그램을 제작하였으며, 이의 예측 정확도가 월등히 우수한 것을 확인하였다.
- [7] 이에, 본 발명의 목적은 주요 심뇌혈관 사건 위험을 예측하는 방법을 제공하는 것이다.
- [8] 본 발명의 다른 목적은 주요 심뇌혈관 사건 위험을 예측하는 컴퓨터 프로그램을 제공하는 것이다.
- [9] 본 발명의 또 다른 목적은 주요 심뇌혈관 사건 위험을 예측하는 컴퓨팅 장치를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [10] 본 발명은 급성 허혈성 뇌졸중 이후 주요 심혈관사건 위험도 예측 방법 및 프로그램에 관한 것으로, 본 발명에 따른 방법 및 프로그램은 급성 허혈성 뇌졸중 등의 증상 발생 이후 대상의 주요 심뇌혈관 사건 (major adverse cerebro-cardiovascular events; MACE)을 정확하게 예측할 수 있다.
- [11] 이하 본 발명을 더욱 자세히 설명하고자 한다.
- [12]
- [13] 본 발명의 일 양태는, 컴퓨팅 장치에 의해 임상 정보 및 의료 영상데이터로부터 주요 심뇌혈관 사건 (major adverse cerebro-cardiovascular events; MACE) 위험을 예측하는 방법에 있어서, 대상의 뇌 영상을 포함하는 의료 영상데이터로부터 입력 데이터를 생성하는 생성 단계; 미리 학습된 제1예측모델을 통해 입력 데이터로부터 이미지 피쳐를 추출하는 추출 단계; 미리 학습된 제2예측 모델을 이용하여, 추출된 이미지 피쳐 및 대상의 임상 정보를 기초로 주요 심뇌혈관 사건과 연관된 생존 함수를 도출하는 도출 단계; 및 생존 함수를 기초로 대상의 주요 심뇌혈관 사건의 위험을 예측하는 예측 단계;를 포함하는, 주요 심뇌혈관 사건 위험을 예측하는 방법이다.
- [14] 본 명세서 상의 용어 "의료 영상데이터"는, 이산적 영상 요소들 (예를 들어, 2차원 영상에 있어서는 픽셀)로 구성된 다차원 의료 영상 데이터를 포함하는 것

일 수 있다. 구체적으로, 의료 영상데이터는 눈으로 볼 수 있는 대상 또는 (예컨대, CT, MRI 검출기 등의 픽셀 출력에 대응되는 파일과 같은) 그 대상의 디지털 표현물을 포함할 수 있다. 의료 영상데이터는 전산화 단층 촬영 (computed tomography; CT), 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging; MRI), 안저 영상, 초음파 또는 본 발명의 기술분야에서 공지된 임의의 다른 의료 영상 시스템의 의하여 수집된 대상 (subject)의 의료 영상을 포함하는 것일 수 있다.

- [15] 본 발명의 일 구현예에서, 의료 영상 데이터는, MRI의 확산강조영상 (diffusion weighted image; DWI) 데이터를 포함하는 것일 수 있다.
- [16] 본 명세서 상의 용어 "주요 심뇌혈관 사건"은, 특정 질환, 예를 들어, 급성 허혈성 뇌졸중 등의 질환 이후 뇌, 심장 또는 혈관과 관련된 특정 증상이나 생존 이벤트가 발생하는 경우를 의미한다. 예를 들어, 주요 심뇌혈관 사건은 심근경색증, 심뇌혈관 재관류술, 뇌혈관 질환(뇌경색, 뇌출혈, 일과성 뇌허혈), 사망 중 하나 이상을 의미하는 것일 수 있다.
- [17] 본 명세서 상의 용어 "대상"은 주요 심뇌혈관 사건의 발생이 예상되는 개체 (또는 피검체)일 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 대상은 포유류 일 수 있고, 예를 들어, 대상은 인간, 원숭이, 개, 고양이, 마우스, 래트, 소, 말, 돼지, 염소 및 양으로 이루어지는 그룹에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.
- [18] 본 발명의 일 구현예에서, 제1예측모델 및/또는 제2예측모델은 딥 뉴럴 네트워크인 것일 수 있다.
- [19] 본 명세서 상의 용어 "딥 뉴럴 네트워크"는 입력 레이어와 출력 레이어 외에 복수의 히든 레이어를 포함하는 신경망을 의미할 수 있다. 용어 "딥 뉴럴 네트워크"는 본 명세서에 걸쳐 용어 "신경망", "네트워크 함수", "뉴럴 네트워크 (neural network)"와 상호교차되어 사용될 수 있다. 딥 뉴럴 네트워크를 이용하면 데이터의 잠재적인 구조 (latent structures)를 파악하는 것이 가능하다. 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. 본 발명에 있어서, 딥 뉴럴 네트워크는 컨볼루션 뉴럴 네트워크 (convolutional neural network; CNN), 리커런트 뉴럴 네트워크(recurrent neural network; RNN), 제한 볼츠만 머신 (restricted boltzmann machine; RBM), 심층 신뢰 네트워크(deep belief network; DBN), Q 네트워크, U 네트워크, 삼 네트워크 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [20] 본 발명의 일 구현예에서, 제1예측모델 및 제2예측모델은 심뇌혈관 위험 예측모델의 하위 모델로 구성되는 것일 수 있다. 또는 제1예측모델 및 제2예측모델은 서로 별개의 독립적인 모델인 것일 수 있다.
- [21] 본 명세서 상의 용어 "임상 정보"는, 대상의 인구통계학적 정보, 건강 상태 정보, 특정 질환의 유무, 치료 기록 등의 대상과 관련된 의료정보를 의미한다. 본 발명에 있어서, 임상 정보는, 예를 들어, 성별, 연령, 체질량 지수 (BMI), 스타틴 요법 유무, LAA, SVO, CE, OD, UD 등의 TOAST 분류 정보, modified Rankin Scale

(mRS), 이전의 일과성 뇌허혈, 동반질환, 이전 뇌졸중, 말초동맥 협착증, 관상동맥 협착증, 고혈압, 당뇨병, 이상 지지혈증, 흡연여부, 암, 심방세동, 대뇌 미세출혈, 좌심실 확장기 기능 장애, 폐 고혈압, 심근경색, 심근병증, 좌심실 비대, 좌심방 확대여부, 심방 빈맥, 심실 빈맥, 판막 심장병, 대동맥 판막 경화증, 색전증, 국립보건원 뇌졸중 척도 (National Institutes of Health Stroke Scale; NIHSS)으로 이루어지는 그룹에서 선택된 하나 이상의 정보가 포함된 것일 수 있다.

[22] 본 발명의 일 구현예에서, 임상정보는 국립보건원 뇌졸중 척도 (National Institutes of Health Stroke Scale; NIHSS)를 포함하는 것일 수 있고, 예를 들어, 임상정보는 국립보건원 뇌졸중 척도 및 스타틴 투여여부 정보를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[23] 본 발명의 일 구현예에서, 제2예측모델은, 하나 이상의 학습 데이터 및 상기 학습 데이터에 대응되며 주요 심뇌혈관 사건 위험 결과를 포함하는 가이드 라벨에 기초하여 지도학습되며, 지도학습은 제2예측모델을 이용하여 학습 데이터에 대해 생성한 학습 정보와 가이드 라벨의 비교 결과에 기초하여 수행되는 것일 수 있다.

[24] 본 발명의 일 구현예에서, 지도학습은, 학습 정보와 상기 가이드 라벨을 최대 우도 추정법 (Maximum Likelihood Estimation)을 사용하여 계산한 결과값에 기초하여 수행되는 것일 수 있다.

[25] 본 발명의 일 구현예에서, 제2예측모델은, 하기 수학식 2의 위험 함수를 도출하여, 수학식 3의 생존함수를 도출하는 것일 수 있다.

[26] [수학식 2]

$$[27] \quad \lambda(t|x) = \lambda_0(t) \cdot \exp [h(x)]$$

[28] (여기서, $\lambda(t|x)$ 는 위험함수로 특정 시간 t 에 주요 심뇌혈관 사건이 발생할 확률, $\lambda_0(t)$ 는 x 를 입력으로 받지 않는 기저 위험 함수, $h(x)$ 는 제2예측모델의 출력값으로 각 환자에 대한 로그 위험임)

[29] [수학식 3]

$$[30] \quad S(t|x) = \exp \left[- \int_0^t \lambda(t_i|x) dt_i \right]$$

[31] (여기서, $S(t|x)$ 는 생존함수로 환자정보 x 가 주어질때 시간 t 보다 오래 생존할 확률, $\lambda(t_i|x)$ 는 t_i 시간에 환자정보 x 가 주어질때 위험도를 의미함)

[32] 본 발명의 일 구현예에서, 제2예측모델은, 수학식 5에 따른 웨이블 분포 형태의 생존함수를 도출하고, K 개의 웨이블 분포 (Weibull distribution) 형태의 생존 분포를 결합하여 하기 수학식 6에 따른 생존함수를 도출하는 것일 수 있다.

[33] [수학식 5]

[34]

$$S(t|x) = e^{-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^{\rho}}$$

[35] (여기서, $S(t|x)$ 는 생존함수로 환자정보 x 가 주어질때 시간 t 보다 오래 생존할 확률, t 는 시간, ρ 및 λ 는 웨이블 분포의 모수를 의미함)

[36] [수학식 6]

[37]

$$S(t|x) = \sum_{k=1}^K e^{-\left(\frac{t}{\lambda_k}\right)^{\rho_k}} + w_k$$

[38] (여기서, $S(t|x)$ 는 생존함수로 환자정보 x 가 주어질때 시간 t 보다 오래 생존할 확률, t 는 시간, ρ 및 λ 는 웨이블 분포의 모수, w_k 는 k 번째 분포의 가중치임)

[39] 본 발명의 일 구현예에서, 방법은, 급성 허혈성 뇌졸중 (acute ischemic stroke; AIS) 이후 주요 심뇌혈관 사건 위험을 예측하는 것일 수 있다. 따라서, 본 발명에 있어서, 대상은, 급성 허혈성 뇌졸중 (acute ischemic stroke; AIS)을 경험한 객체인 것일 수 있다.

[40] 본 발명의 다른 양태는, 저장 매체에 저장된 컴퓨터 프로그램으로서, 컴퓨터 프로그램은 하나 이상의 프로세서에서 실행되는 경우, 주요 심뇌혈관 사건 (major adverse cerebro-cardiovascular events; MACE) 위험을 예측하기 위한 이하의 동작들을 수행하도록 하며, 동작들은: 대상의 뇌 영상을 포함하는 의료 영상데이터로부터 입력 데이터를 생성하는 생성 동작; 미리 학습된 제1예측모델을 통해 입력 데이터로부터 이미지 피쳐를 추출하는 추출 동작; 미리 학습된 제2예측 모델을 이용하여, 추출된 이미지 피쳐 및 대상의 임상 정보를 기초로 주요 심뇌혈관 사건과 연관된 생존 함수를 도출하는 도출 동작; 및 생존 함수를 기초로 대상의 주요 심뇌혈관 사건의 위험을 예측하는 예측 동작;을 포함하는 것인, 저장 매체에 저장된 컴퓨터 프로그램이다.

[41] 본 발명의 또 다른 양태는, 주요 심뇌혈관 사건 (major adverse cerebro-cardiovascular events; MACE) 위험을 예측하기 위한 컴퓨팅 장치로서, 하나 이상의 코어를 포함하는 프로세서; 및 메모리;를 포함하고, 프로세서는, 대상의 뇌 영상을 포함하는 의료 영상데이터로부터 입력 데이터를 생성하고, 미리 학습된 제1예측모델을 통해 입력 데이터로부터 이미지 피쳐를 추출하고, 미리 학습된 제2예측 모델을 이용하여, 추출된 이미지 피쳐 및 대상의 임상 정보를 기초로 주요

심뇌혈관 사건과 연관된 생존 함수를 도출하고, 및 생존 함수를 기초로 대상의 주요 심뇌혈관 사건의 위험을 예측하는, 컴퓨팅장치이다.

발명의 효과

- [42] 본 발명은 급성 허혈성 뇌졸중 이후 주요 심혈관사건 위험도 예측 방법 및 프로그램에 관한 것으로, 본 발명에 따른 방법 및 프로그램은 급성 허혈성 뇌졸중 등의 증상 발생 이후 대상의 주요 심뇌혈관 사건 (major adverse cerebro-cardiovascular events; MACE)을 정확하게 예측할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [43] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 주요 심뇌혈관 사건 (major adverse cerebro-cardiovascular events; MACE) 위험을 예측하기 위한 동작을 수행하는 컴퓨팅 장치의 블록구성도를 도시한 도면이다.
- [44] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 딥 뉴럴 네트워크를 나타낸 개략도이다.
- [45] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 주요 심뇌혈관 사건 (major adverse cerebro-cardiovascular events; MACE) 위험을 예측하는 과정을 설명하기 위한 블록구성도를 도시한 도면이다.
- [46] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따라 제작한 딥러닝 모델의 구조를 나타내는 도면이다.
- [47] 도 5은 본 발명의 일 실시예에 따라 임상정보와 이미지 피처의 활용에 따른 성능 비교 결과를 나타낸 도면이다.
- [48] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 딥러닝 모델 (DeepSurv 및 Deep Survival Machines)에서 인풋된 데이터의 중요도 순위를 순열 특징 중요도 방법으로 산출한 결과를 나타낸 도면이다.
- [49] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 딥러닝 모델을 이용한 개인화 MACE 예측의 대표적인 사례를 나타낸 도면이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [50] 컴퓨팅 장치에 의해 임상 정보 및 의료 영상데이터로부터 주요 심뇌혈관 사건 (major adverse cerebro-cardiovascular events; MACE) 위험을 예측하는 방법에 있어서,
- [51] 대상의 뇌 영상을 포함하는 의료 영상데이터로부터 입력 데이터를 생성하는 생성 단계;
- [52] 미리 학습된 제1예측모델을 통해 입력 데이터로부터 이미지 피처를 추출하는 추출 단계;
- [53] 미리 학습된 제2예측 모델을 이용하여, 추출된 이미지 피처 및 대상의 임상 정보를 기초로 주요 심뇌혈관 사건과 연관된 생존 함수를 도출하는 도출 단계; 및
- [54] 생존 함수를 기초로 대상의 주요 심뇌혈관 사건의 위험을 예측하는 예측 단계;를 포함하는, 주요 심뇌혈관 사건 위험을 예측하는 방법.

발명의 실시를 위한 형태

- [55] 아래에서는 첨부한 도면을 참고로 하여 본 발명의 실시예에 대하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.
- [56] 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 용어 "및/또는," "그리고/또는"은 그 관련되어 나열되는 항목들의 모든 조합들 및 어느 하나를 포함한다.
- [57] 또한, 명세서에 기재된 "편 부", "편 모듈"의 용어는 적어도 하나의 기능이나 동작을 처리하는 단위를 의미하며, 이는 하드웨어나 소프트웨어 또는 하드웨어 및 소프트웨어의 결합으로 구현될 수 있다.
- [58] 본 명세서 상에서 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 개시내용의 영역을 벗어나게 하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [59]
- [60] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 주요 심뇌혈관 사건 (major adverse cerebro-cardiovascular events; MACE) 위험을 예측하기 위한 동작을 수행하는 컴퓨팅 장치의 블록구성을 도시한 도면이다.
- [61] 도 1을 참조하면, 일 실시예에 따른 주요 심뇌혈관 사건 (major adverse cerebro-cardiovascular events; MACE) 위험을 예측하기 위한 동작을 수행하는 컴퓨팅 장치 (1000)는 프로세서 (100) 및 메모리 (200)를 포함할 수 있다.
- [62] 프로세서 (100)는, 대상의 뇌 영상을 포함하는 의료 영상데이터로부터 입력 데이터를 생성하고, 미리 학습된 제1예측모델을 통해 입력 데이터로부터 이미지 피쳐를 추출하고, 미리 학습된 제2예측모델을 이용하여, 추출된 이미지 피쳐 및 대상의 임상 정보를 기초로 주요 심뇌혈관 사건과 연관된 생존 함수를 도출하고, 생존 함수를 기초로 대상의 주요 심뇌혈관 사건의 위험 정도가 반영된 예측 정보를 생성하는 동작을 수행할 수 있다.

- [63] 미리 학습된 제1예측모델 및 제2예측모델은 딥 뉴럴 네트워크 (deep neural network; DNN)일 수 있다. 딥 뉴럴 네트워크는 입력 레이어, 출력 레이어를 포함할 수 있고, 또는 입력 레이어 및 출력 레이어 외의 별개의 복수의 히든 레이어를 포함하는 것일 수 있다. 딥 뉴럴 네트워크는 컨볼루셔널 뉴럴 네트워크 (convolutional neural network; CNN), 리커런트 뉴럴 네트워크 (recurrent neural network; RNN), 제한 볼츠만 머신 (restricted boltzmann machine; RBM), 심층 신뢰 네트워크 (deep belief network; DBN), Q 네트워크, U 네트워크, 삼 네트워크 등을 포함할 수 있고, 예를 들어, 딥 뉴럴 네트워크는 컨볼루셔널 뉴럴 네트워크일 수 있다. 이때, 제1예측모델은 컨볼루셔널 뉴럴 네트워크 모델일 수 있다. 제1예측모델 및 제2예측모델은 심뇌혈관 위험 예측 모델의 하위 모델로 구성될 수 있고, 또는, 제1예측모델 및 제2예측모델은 독립적인 모델로 구성될 수 있다. 제1예측모델과 제2예측모델이 심뇌혈관 위험 예측 모델의 하위 모델로 구성되는 경우, 심뇌혈관 위험 예측 모델은 컨볼루셔널 뉴럴 네트워크 모델인 제1예측모델과 딥 뉴럴 네트워크 모델인 제2예측모델을 포함할 수 있으며, 따라서, 제1예측모델을 통해 추출된 이미지 피처가 임상정보와 함께 제2예측모델로 인풋되어 주요 심뇌혈관 사건과 연관된 생존 함수가 도출될 수 있다. 또한, 제1예측모델과 제2예측모델이 별개의 독립적인 모델로 구성되는 경우, 동일하게, 제1예측모델을 통해 이미지 피처가 추출되고, 제2예측모델에 임상정보와 추출된 이미지 피처가 인풋됨에 따라 주요 심뇌혈관 사건과 연관된 생존 함수가 도출될 수 있다.
- [64] 전술한 바와 같이 본 발명에 따른 컴퓨터 장치는 주요 심뇌혈관 사건의 예측 정보를 생성하는 과정에 있어서, 의료 영상데이터로부터 추출된 이미지 피처가 임상정보와 함께 사용된다. 생존 함수를 이용하여 예측 정보를 생성하는 과정에 있어서 임상정보 단독적으로 사용되는 것에 비하여, 이미지 피처가 함께 사용되는 경우 제2예측모델이 대상의 주요 심뇌혈관 사건과 관련된 더욱 정확한 예측 정보를 생성하는 것이 가능하다 (실시예 2 참조).
- [65] 컨볼루셔널 뉴럴 네트워크는 다계층 퍼셉트론의 한 종류로 컨볼루셔널 레이어를 포함하는 신경망을 포함할 수 있다. 컨볼루셔널 뉴럴 네트워크는 신경망을 통한 연산과정에서 가중치를 이용할 수 있다. 컨볼루셔널 뉴럴 네트워크는 하나 이상의 컨볼루셔널 레이어 및 이와 결합된 신경망 레이어로 구성될 수 있다. 컨볼루셔널 레이어는 필터를 사용하여 입력된 데이터로부터 특징 (feature)를 추출할 수 있다. 이때, 컨볼루셔널 레이어는 필터와 필터를 비선형 값으로 바꾸는 액티베이션 함수를 포함할 수 있다. 컨볼루셔널 뉴럴 네트워크는 이미지 데이터를 차원을 가진 행렬로 나타내어 처리할 수 있으며, 이를 통해 컨볼루셔널 뉴럴 네트워크는 이미지에서 오브젝트를 인식하기 위해 이용될 수 있다. 예를 들어, 레드, 그린 및 블루로 인코딩 된 이미지 데이터는 R, G, B 색상별로 2차원 행렬로 나타낼 수 있고, 즉, 각 픽셀의 색상 값이 행렬의 성분이 될 수 있으며, 이때, 행렬의 크기는 이미지의 크기와 동일할 수 있다. 컨볼루셔널 뉴럴 네트워크는 풀링 레이어

어 (Pooling layer)를 포함할 수 있고, 그리고, 이를 통해 2차원 구조의 입력 데이터를 활용하는 것이 가능하다.

- [66] 컨볼루셔널 뉴럴 네트워크는 하나 이상의 컨볼루셔널 레이어 및 서브 샘플링 레이어를 포함할 수 있다. 컨볼루셔널 레이어의 출력에는 서브샘플링 레이어가 연결되어 컨볼루셔널 레이어의 출력을 단순화할 수 있다. 예를 들어, 2×2 에버리지 풀링 필터를 가지는 풀링 레이어에 컨볼루셔널 레이어의 출력을 입력시키는 경우, 이미지의 각 픽셀에서 2×2 패치마다 각 패치에 포함되는 평균값을 출력하여 이미지를 압축할 수 있다. 전술한 풀링은 패치에서 최소값을 출력하거나, 패치의 최대값을 출력하는 방식일 수도 있으며 임의의 풀링 방식이 이용될 수 있다. 컨볼루셔널 뉴럴 네트워크는 컨볼루셔널 과정과 풀링 등의 서브 샘플링 과정을 반복적으로 수행하여 주어진 이미지에서 특징 (feature)를 추출할 수 있다. 이때, 컨볼루셔널 레이어 및/또는 서브샘플링 레이어에서 출력은 풀리 커넥티드 레이어 (fully connected layer)에 입력될 수 있다. 풀리 커넥티드 레이어는 하나의 레이어에 있는 모든 뉴런과 이웃한 레이어에 있는 모든 뉴런이 연결되는 레이어이다.
- [67] 의료 영상데이터는 뇌 영상을 포함할 수 있다. 예를 들어, 의료 영상데이터는 뇌 영역 중 하나 이상의 뇌영역에 대한 영상을 포함하는 것일 수 있다. 이때, 의료데이터는 이산적 영상 요소들로 구성된 다차원 의료 영상 데이터를 포함하는 것일 수 있다. 예를 들어, 의료 데이터는 전산화 단층 촬영 (computed tomography; CT), 자기 공명 영상 (magnetic resonance imaging; MRI), 안저 영상, 초음파 또는 본 발명의 기술분야에서 공지된 임의의 다른 의료 영상 시스템의 의하여 수집된 대상 (subject)의 의료 영상일 수 있고, 구체적으로, 의료 영상데이터는 MRI의 확산강조영상 (diffusion weighted image; DWI) 데이터를 포함할 수 있다.
- [68] 프로세서 (100)는, 의료 영상데이터를 기초로 입력 데이터를 생성할 때, 의료 영상데이터를 균일화하는 동작을 수행할 수 있다. 예를 들어, MRI의 확산강조영상을 기초로 입력 데이터를 생성하는 경우, 영상의 강도 (intensity) 및 대비 등을 조절하여 영상을 균일화한 후, 입력 데이터를 생성할 수 있다.
- [69] 프로세서 (100)는, 입력데이터에서 예측 정보를 생성한 원인이 되는 영역을 다른 영역과 구분하여 표시하는 시각 영상을 생성하는 시각화 동작을 수행할 수 있다. 전술한 바와 같이, 예측 정보 생성에는 임상정보와 함께 이미지 피처가 이용되므로, 프로세서는 예측 정보를 생성한 원인이 되는 영역을 다른 영역과 구분하여 표시하는 시각 영상을 생성하는 시각화 동작을 수행할 수 있다. 시각화 동작은 생성된 예측 정보에 기초하여 출력값 및 경사도를 비교하여 입력 데이터에서 정상, 예측 원인이 되는 영역을 표시하고, 이를 다른 영역과 구분하여 표시함으로써 수행될 수 있다. 이때, 프로세서는 해당 영역을 색의 종류 및 밝기를 이용하여 표시할 수 있다. 시각 영상은 CAM (Class Activation Map), Grad-CAM 또는 Grad-CAM++이 될 수 있다.

[70] 임상정보는 대상의 인구통계학적 정보, 건강 상태 정보, 특정 질환의 유무, 치료 기록 등의 대상과 관련된 의료정보를 포함할 수 있다. 임상 정보는, 예를 들어, 성별, 연령, 체질량 지수 (BMI), 스타틴 요법 유무, LAA, SVO, CE, OD, UD 등의 TOAST 분류 정보, modified Rankin Scale (mRS), 이전의 일과성 뇌허혈, 동반질환, 이전 뇌졸중, 말초동맥 협착증, 관상동맥 협착증, 고혈압, 당뇨병, 이상 지지혈증, 흡연여부, 암, 심방세동, 대뇌 미세출혈, 좌심실 확장기 기능 장애, 폐 고혈압, 심근경색, 심근병증, 좌심실 비대, 좌심방 확대여부, 심방 빈맥, 심실 빈맥, 판막 심장병, 대동맥 판막 경화증, 색전증, 국립보건원 뇌졸중 척도 (National Institutes of Health Stroke Scale; NIHSS)으로 이루어지는 그룹에서 선택된 하나 이상의 정보가 포함된 것일 수 있다. 구체적으로, 임상정보는 국립보건원 뇌졸중 척도를 포함하는 것일 수 있고, 예를 들어, 임상정보는 국립보건원 뇌졸중 척도 및 스타틴 투여여부 정보를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[71] 프로세서 (100)는, 미리 학습된 제2예측모델을 이용하여, 추출된 이미지 피쳐 및 대상의 임상 정보를 기초로 주요 심뇌혈관 사건과 연관된 생존 함수를 도출할 때, 제2예측모델이 하기 수학식 2의 위험 함수를 도출하여, 수학식 3의 생존함수를 도출하는 것일 수 있다.

[72] [수학식 2]

[73]

$$\lambda(t|x) = \lambda_0(t) \cdot \exp [h(x)]$$

[74] (여기서, $\lambda(t|x)$ 는 위험함수로 특정 시간 t 에 주요 심뇌혈관 사건이 발생할 확률, $\lambda_0(t)$ 는 x 를 입력으로 받지 않는 기저 위험 함수, $h(x)$ 는 제2예측모델의 출력값으로 각 환자에 대한 로그 위험임)

[75] [수학식 3]

[76]

$$S(t|x) = \exp \left[- \int_0^t \lambda(t_i|x) dt_i \right]$$

[77] (여기서, $S(t|x)$ 는 생존함수로 환자정보 x 가 주어질 때 시간 t 보다 오래 생존할 확률, $\lambda(t_i|x)$ 는 t_i 시간에 환자정보 x 가 주어질 때 위험도를 의미함)

[78] 또는, 프로세서 (100)는, 미리 학습된 제2예측모델을 이용하여, 추출된 이미지 피쳐 및 대상의 임상 정보를 기초로 주요 심뇌혈관 사건과 연관된 생존 함수를 도출할 때, 수학식 5에 따른 웨이بل 분포 형태의 생존함수를 도출하고, K 개의 웨이بل 분포 (Weibull distribution) 형태의 생존 분포를 결합하여 하기 수학식 6에 따른 생존함수를 도출하는 것일 수 있다.

[79] [수학식 5]

[80]

$$S(t|x) = e^{-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^{\rho}}$$

[81] (여기서, $S(t|x)$ 는 생존함수로 환자정보 x 가 주어질때 시간 t 보다 오래 생존할 확률, t 는 시간, ρ 및 λ 는 웨이블 분포의 모수를 의미함)

[82] [수학식 6]

[83]

$$S(t|x) = \sum_{k=1}^K e^{-\left(\frac{t}{\lambda_k}\right)^{\rho_k}} + w_k$$

[84] (여기서, $S(t|x)$ 는 생존함수로 환자정보 x 가 주어질때 시간 t 보다 오래 생존할 확률, t 는 시간, ρ 및 λ 는 웨이블 분포의 모수, w_k 는 k 번째 분포의 가중치임)

[85] 이때, K 개의 웨이블 분포 형태의 생존 분포를 결합하는 과정에서 가중치가 이용될 수 있다. 가중치 정보는, 훈련 과정에서 웨이블 분포의 모수와 함께 학습되며, 각 분포의 합성을 통한 정확도 증가에 기여할 수 있다.

[86] 프로세서 (100)는, 하나 이상의 코어로 구성될 수 있으며, 컴퓨팅 장치의 중앙 처리 장치 (central processing unit; CPU), 그래픽 처리 장치 (graphics processing unit; GPU), 텐서 처리 장치(tensor processing unit; TPU) 등의 데이터 분석, 딥러닝을 위한 프로세서를 포함할 수 있다. 프로세서는, 메모리에 저장된 컴퓨터 프로그램을 판독하여 일 실시예에 따른 기계 학습을 위한 데이터 처리를 수행할 수 있다. 일 실시예에 따라 프로세서는, 신경망의 학습을 위한 연산을 수행할 수 있다. 프로세서는, 딥러닝 (deep learning; DL)에서 학습을 위한 입력 데이터의 처리, 입력 데이터에서의 피쳐 추출, 오차 계산, 역전파 (backpropagation)를 이용한 신경망의 가중치 업데이트 등의 신경망의 학습을 위한 계산을 수행할 수 있다. 프로세서(110)의 CPU, GPU, 및 TPU 중 적어도 하나가 네트워크 함수의 학습을 처리할 수 있다.

[87] 메모리 (200)는, 플래시 메모리 타입 (flash memory type), 하드디스크 타입 (hard disk type), 멀티미디어 카드 마이크로 타입 (multimedia card micro type), 카드 타입의 메모리 (예를 들어 SD 또는 XD 메모리 등), 램 (Random Access Memory; RAM), SRAM (Static Random Access Memory), 롬 (Read-Only Memory; ROM), EEPROM (Electrically Erasable Programmable Read-Only Memory), PROM (Programmable Read-Only Memory), 자기 메모리, 자기 디스크, 광디스크 중 적어도 하나의 타입의 저장매체를 포함할 수 있다.

[88]

[89] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 딥 뉴럴 네트워크를 나타낸 개략도이다.

[90]

뉴럴 네트워크는 입력 데이터로부터 특징 데이터를 추출하고 특징 데이터를 이용한 추론 (inference) 연산을 제공하도록 설계된 기계 학습 구조의 모델을 나타낼 수 있다. 이때, 특징 데이터는 입력 데이터가 추상화된 특징에 관한 데이터를 나타낼 수 있다. 도 2는 설명의 편의를 위해 히든 레이어가 3개의 레이어를 포함하는 것으로 도시되었으나, 히든 레이어에는 다양한 수의 레이어들을 포함할 수 있다. 신경망은 하나 이상의 레이어를 포함할 수 있으며, 각각의 레이어는 하나 이상의 노드를 포함할 수 있다.

[91]

노드 (또는 유닛)은 각 레이어를 구성하는 요소로, 각각의 레이어는 노드 또는 노드들의 집합으로 구성될 수 있다. 뉴럴 네트워크내에서 출력 레이어를 제외한 레이어들의 노드들은 출력 신호를 전송하기 위한 링크들을 통해 다음 레이어의 노드들과 연결될 수 있다. 이때, 각각의 레이어들의 노드들은 링크를 통해 서로 연결될 수 있으며, 연결된 레이어의 노드들은 신호의 송 수신 여부에 따라 입력 노드 및 출력 노드의 관계에 있을 수 있다. 링크를 통해 연결된 노드 중, 출력 노드의 데이터는 입력 노드에 입력된 데이터에 따라 값이 결정될 수 있다. 히든 레이어에 포함된 각각의 노드에는 이전 레이어에 포함된 노드들의 가중된 입력들 (weighted inputs)에 관한 활성화 함수 (activation function)의 출력이 입력될 수 있다. 가중된 입력은 이전 레이어에 포함된 노드들의 입력에 가중치(weight)가 반영된 것이다. 이때, 가중치는 가변적일 수 있으며, 신경망의 기능 및 알고리즘에 따라서 가변될 수 있다. 가중치는 뉴럴 네트워크의 파라미터로 지칭될 수 있으며, 활성화 함수는 시그모이드 (sigmoid), 하이퍼볼릭 탄젠트 (hyperbolic tangent; tanh), 렐루 (rectified linear unit; ReLU) 및 셀루 (Scaled Exponential Linear Units; SELU)를 포함할 수 있다.

[92]

최초 입력 노드는 신경망 내의 노드들 중 다른 노드들과의 관계에서 링크를 거치지 않고 데이터가 직접 입력되는 하나 이상의 노드들을 의미할 수 있다. 또는, 신경망 네트워크 내에서, 링크를 기준으로 한 노드 간의 관계에 있어서, 링크로 연결된 다른 입력 노드들을 가지지 않는 노드들을 의미할 수 있다. 이와 유사하게, 최종 출력 노드는 신경망 내의 노드들 중 다른 노드들과의 관계에서, 출력 노드를 가지지 않는 하나 이상의 노드들을 의미할 수 있다. 또한, 히든 노드는 최초 입력 노드 및 최후 출력 노드가 아닌 신경망을 구성하는 노드들을 의미할 수 있다.

[93]

딥 뉴럴 네트워크 (deep neural network; DNN)는 입력 레이어와 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 (convolutional

neural network; CNN), 리커런트 뉴럴 네트워크 (recurrent neural network; RNN), 오토 인코더 (auto encoder), GAN (Generative Adversarial Networks), 제한 볼츠만 머신 (restricted boltzmann machine; RBM), 심층 신뢰 네트워크 (deep belief network; DBN), Q 네트워크, U 네트워크, 삼 네트워크, 적대적 생성 네트워크 (GAN: Generative Adversarial Network) 등을 포함할 수 있다.

- [94] 컨볼루션 뉴럴 네트워크 (convolutional neural network; CNN)는 동물의 시각 피질의 구성에서 영감을 받아, 이미지와 같은 격자 패턴을 갖는 데이터를 처리하기 위한 딥 러닝 모델의 일종이다. 컨볼루션 뉴럴 네트워크는 일반적으로 컨볼루션 레이어, 풀링 레이어 및 풀리 커넥티드 레이어 (fully connected layer)를 포함할 수 있다. 컨볼루션 레이어 및 풀링 레이어는 신경망 내에 반복적으로 존재할 수 있으며, 입력 데이터는 이러한 레이어 계층을 통해 출력으로 변환될 수 있다. 컨볼루션은 레이어는 특징 추출을 위해서 커널 (또는 마스크)를 이용하여, 커널의 각 요소와 입력 값 간의 요소별 곱은 각각의 위치에서 계산되고 합산되어 출력 값을 얻게되며, 이를 특징 맵 (feature map)이라 지칭한다. 이러한 절차는 임의의 수의 특징 맵을 형성하기 위해 여러 커널을 적용하며 반복될 수 있다. 컨볼루션 뉴럴 네트워크에서 컨볼루션 및 풀링 레이어는 특징 추출을 수행하는 반면, 풀리 커넥티드 레이어는 추출된 특징을 분류하는 동작 등의 최종 출력에 매핑한다.
- [95] 컨볼루션 뉴럴 네트워크는 등의 뉴럴 네트워크는 출력 오류를 최소화하는 방향으로 학습될 수 있다. 입력 레이어에서 출력 레이어로부터 값을 추출하는 순전파과정과 별개로, 뉴럴 네트워크 내에서는 입력된 학습데이터 및 이에 대한 뉴럴 네트워크의 출력값 사이의 오류를 계산하고 이러한 오류를 줄이기 위해 각각의 레이어의 노드들에 대한 가중치를 업데이트 하는 역전파 (backpropagation)가 일어나게 된다. 컨볼루션 뉴럴 네트워크에서 학습시키는 과정은 주어진 학습데이터를 기반으로, 가장 오류가 적은 출력값을 추출하는 커널을 찾는 과정으로 요약될 수 있다. 커널은 컨볼루션 레이어의 훈련과정에서 자동으로 학습되는 유일한 매개변수이다. 반면, 컨볼루션 뉴럴 네트워크에서 커널의 크기, 커널의 수, 패딩 등은 훈련 과정을 시작하기 전에 설정해야하는 하이퍼 파라미터이며, 따라서, 커널의 크기, 커널의 수, 컨볼루션 레이어 및 풀링 레이어의 숫자에 따라서 각기 다른 컨볼루션 뉴럴 네트워크 모델로 구분될 수 있다.
- [96] 뉴럴 네트워크는 각각의 학습 데이터에 정답이 라벨링 된 학습데이터를 이용하는 교사 학습 (supervised learning), 학습 데이터에 정답이 라벨링 되지 않은 비교사 학습 (unsupervised learning), 반교사학습 (semi supervised learning), 또는 강화 학습 (reinforcement learning) 중 적어도 하나의 방식으로 학습될 수 있다. 이때, 뉴럴 네트워크를 통한 출력과 라벨 또는 학습 데이터가 비교되면서 오류가 계산될 수 있고, 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.

- [97] 과적합 (overfitting)은 뉴럴 네트워크에서 학습 데이터에 대한 학습이 과하게 일어나게 됨에 따라 학습 수가 증가함에도 오히려 오류가 증가하는 현상이다. 과적합은 머신러닝 알고리즘의 오류를 증가시키는 원인으로 작용할 수 있으며, 이러한 과적합을 막기 위하여 다양한 최적화 방법이 사용될 수 있다. 과적합을 막기 위해서는 학습 데이터를 증가시키거나, 레귤라이제이션 (regularization), 학습의 과정에서 네트워크의 노드 일부를 비활성화하는 드롭아웃 (dropout), 배치 정규화 레이어 (batch normalization layer)의 활용 등의 방법이 적용될 수 있다.
- [98] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 주요 심뇌혈관 사건 (major adverse cerebro-cardiovascular events; MACE) 위험을 예측하는 과정을 설명하기 위한 블록구성도를 도시한 도면이다.
- [99] 도 3을 참조하면, 일 실시예에 따른 주요 심뇌혈관 사건 (major adverse cerebro-cardiovascular events; MACE) 위험을 예측하는 컴퓨팅 장치는, 대상의 뇌 영상을 포함하는 의료 영상데이터로부터 입력 데이터를 생성하고 (S101), 미리 학습된 제1예측모델을 통해 입력 데이터로부터 이미지 피처를 추출하고 (S102), 미리 학습된 제2예측모델을 이용하여, 추출된 이미지 피처 및 대상의 임상 정보를 기초로 주요 심뇌혈관 사건과 연관된 생존 함수를 도출하고 (S103), 생존 함수를 기초로 대상의 주요 심뇌혈관 사건의 위험을 예측 (S104)할 수 있다.
- [100] 컴퓨팅 장치는, 의료 영상데이터를 기초로 입력 데이터를 생성할 때, 의료 영상데이터를 균일화할 수 있다. 예를 들어, MRI의 확산강조영상을 기초로 입력 데이터를 생성하는 경우, 영상의 강도 (intensity) 및 대비 등을 조절하여 영상을 균일화한 후, 입력 데이터를 생성할 수 있다.
- [101] 컴퓨팅 장치는, 입력데이터에서 예측 정보를 생성한 원인이 되는 영역을 다른 영역과 구분하여 표시하는 시각 영상을 생성할 수 있다.
- [102] 컴퓨팅 장치는, 미리 학습된 제2예측모델을 이용하여, 추출된 이미지 피처 및 대상의 임상 정보를 기초로 주요 심뇌혈관 사건과 연관된 생존 함수를 도출할 때, 하기 수학식 2의 위험 함수를 도출하여, 수학식 3의 생존함수를 도출하는 것일 수 있다.
- [103] [수학식 2]
- [104]
$$\lambda(t|x) = \lambda_0(t) \cdot \exp [h(x)]$$
- [105] (여기서, $\lambda(t|x)$ 는 위험함수로 특정 시간 t 에 주요 심뇌혈관 사건이 발생할 확률, $\lambda_0(t)$ 는 x 를 입력으로 받지 않는 기저 위험 함수, $h(x)$ 는 제2예측모델의 출력값으로 각 환자에 대한 로그 위험임)
- [106] [수학식 3]

[107]

$$S(t|x) = \exp \left[- \int_0^t \lambda(t_i|x) dt_i \right]$$

[108] (여기서, $S(t|x)$ 는 생존함수로 환자정보 x 가 주어질때 시간 t 보다 오래 생존할 확률, $\lambda(t_i|x)$ 는 t_i 시간에 환자정보 x 가 주어질 때 위험도를 의미함)

[109] 또는, 컴퓨터 장치는, 미리 학습된 제2예측모델을 이용하여, 추출된 이미지 피쳐 및 대상의 임상 정보를 기초로 주요 심뇌혈관 사건과 연관된 생존 함수를 도출할 때, 수학식 5에 따른 웨이블 분포 형태의 생존함수를 도출하고, K 개의 웨이블 분포 (Weibull distribution) 형태의 생존 분포를 결합하여 하기 수학식 6에 따른 생존함수를 도출하는 것일 수 있다.

[110] [수학식 5]

[111]

$$S(t|x) = e^{-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^\rho}$$

[112] (여기서, $S(t|x)$ 는 생존함수로 환자정보 x 가 주어질때 시간 t 보다 오래 생존할 확률, t 는 시간, ρ 및 λ 는 웨이블 분포의 모수를 의미함)

[113] [수학식 6]

[114]

$$S(t|x) = \sum_{k=1}^K e^{-\left(\frac{t}{\lambda_k}\right)^{\rho_k}} + w_k$$

[115] (여기서, $S(t|x)$ 는 생존함수로 환자정보 x 가 주어질때 시간 t 보다 오래 생존할 확률, t 는 시간, ρ 및 λ 는 웨이블 분포의 모수, w_k 는 k 번째 분포의 가중치임)

[116]

[117] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐이며, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다.

[118] **실시예 1: 방법**[119] **1-1. 연구 설계 및 모집단**

[120] 연구는 2010년 1월부터 2019년 12월 사이에 정부 주도의 종합 뇌졸중 센터에 입원한 AIS 환자의 전향적 레지스트리를 사용했다. 사용한 환자정보는, 1) 급성 허

혈성 뇌졸중 (acute ischemic stroke; AIS)가 있고 증상 후 5일 이내에 입원한 경우, 2) 입원 시 확산 강조 영상 (diffusion weighted image; DWI)을 포함한 뇌 MRI를 받았고, 3) 일상적인 실험실 테스트와 12-리드 심전도를 받은 환자 정보가 사용되었다. 1) 적절한 DWI 영상으로 뇌 MRI를 시행하지 않았거나, 2) 증상 발생 후 5일 후에 지연 뇌 MRI를 받았거나, 3) 딥 러닝의 이미지 분석에 영향을 미칠 수 있는 뇌 MRI에서 거대한 인공물이 있는 환자 정보는 제외하였다. 총 8,590명의 급성 허혈성 뇌졸중 환자의 정보가 이용되었다.

[121]

[122] **1-2. 임상 평가 및 결과 측정**

[123] 1차 종합 결과는 1년 후 최종 추적 조사 전 어느 시점에서든 MACE (재발 뇌졸중, 급성 심근경색증 또는 사망의 복합)의 발생이었다. 재발성 뇌졸중은 AIS 후 기존의 신경학적 결손이 갑자기 발생하거나 악화되고 뇌 영상(CT 또는 MRI)에서 새로운 뇌졸중 병변의 증거가 있는 것으로 정의되었다. 신경학적 결손의 중증도는 NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) 및 mRS (modified Rankin Scale) 점수를 사용하여 평가되었다. 결과에 대한 임상 정보는 입원, 일상적인 진료소 방문 또는 환자 또는 간병인과의 전화 인터뷰 동안 모든 환자로부터 전향적으로 얻었고 3개월 및 12개월에 훈련된 뇌졸중 의사 또는 간호사에 의해 평가되었다. 등록된 환자는 추적 관찰에 실패하지 않았다.

[124]

[125] **1-3. 딥러닝 모델**

[126] 도 4와 같이 딥 러닝 생존 분석(DeepSurv 및 DeepSM)을 기반으로 두 가지 모델을 구축하였다. 이러한 딥 러닝 모델은 CNN (Convolutional Neural Network)을 사용하여 DWI에서 기능을 자동으로 추출하고 개별 MACE 위험 예측에 사용하였다. 또한 CNN의 그라디언트 및 피쳐 맵을 사용하여 Grad-CAM 방법은 이미지의 중요한 영역을 강조 표시할 수 있다. 또한, 모든 이미지는 128 X 128 X 64로 크기가 조정되었으며 데이터 증대를 위해 이미지에 무작위로 변환 (플립, 회전, 전단, 감마 보정, 이동 및 가우시안 노이즈)이 적용되었다. 모든 이미지와 임상 특징은 모델 입력에 대한 z-점수를 사용하여 정규화되었다.

[127] 구체적으로, 도 4와 같이 CNN (Convolutional Neural Network)을 사용하여 DWI (Diffusion-Weighted Image)에서 특징을 추출했다. CNN 및 임상 정보에서 추출한 총 64개의 이미지 특징이 각각 하위 Deep Survival Machines 및 DeepSurv 모델에 입력되었다.

[128] Deep Survival Machines 모델의 경우 출력 노드는 각 K개의 생존 분포의 매개변수와 상호 작용하는 $\tilde{\mathbf{x}}_{DSM}$ 및 이러한 K 분포에 대한 혼합 가중치 $\mathbf{w}$ 를 나타낸다. DeepSurv 모델의 경우 단일 출력 노드는 각 환자의 로그 위험을 나타낸다.

[129] 모델에는 과적합을 방지하기 위해 20% 드롭 아웃과 배치 정규화 계층이 포함되었다. 200개의 배치 크기와 최대 100개의 Epoch로 ADAM 최적화 프로그램을

훈련했다. 러닝 레이트 (learning rate)는 0.0004로 설정하였고, 15epoch 이상의 지속적인 로스 감소 (loss reduction)가 없으면 학습을 중단하였다. 훈련 중 검증 세트의 손실이 가장 적은 모델을 선택했다.

[130] Deep Survival Machines는 가중치 w 를 사용하여 K 개의 생존 분포를 결합하여 생존 함수를 유도하고 DeepSurv는 각 환자에 대한 로그 위험 $h(x)$ 을 사용하여 생존 함수를 계산하였다.

[131] 실시예에서, CoxPH (Cox Proportional Hazards) 모델과 RSF(Random Survival Forest)를 포함한 모든 모델이 수학식 1과 같이 정의된 생존 함수를 사용하여 개인화된 결과를 비교하였다.

[132] [수학식 1]

$$[133] \quad S(t|x) = P(t < T|x) = 1 - F(t|x)$$

[134] (여기서, $S(t|x)$ 는 생존함수 환자정보 x 가 주어질때 시간 t 보다 오래 생존할 확률이고, $P(t < T|x)$ 는 t 시간에 생존해 있을 확률, t 는 시간변수, T 는 주요 심뇌혈관사건 발생에 이르는 시점, $F(t|x)$ 는 생애분포함수로 t 시간 내에 주요 심뇌혈관사건이 발생할 확률을 의미함)

[135]

[136] 이때, DeepSurv 모델은 수학식 2로 정의된 위험 함수를 추정하고, 수학식 3에 따른 생존 함수를 도출하도록 학습되었다.

[137] [수학식 2]

$$[138] \quad \lambda(t|x) = \lambda_0(t) \cdot \exp [h(x)]$$

[139] (여기서, $\lambda(t|x)$ 는 위험함수로 특정 시간 t 에 주요 심뇌혈관 사건이 발생할 확률, $\lambda_0(t)$ 는 x 를 입력으로 받지 않는 기저 위험 함수, $h(x)$ 는 DeepSurv 모델의 출력값으로 각 환자에 대한 로그 위험임)

[140] [수학식 3]

[141]

$$S(t|x) = \exp \left[- \int_0^t \lambda(t_i|x) dt_i \right]$$

[142] (여기서, $S(t|x)$ 는 생존함수로 환자정보 x 가 주어질때 시간 t 보다 오래 생존할 확률, $\lambda(t_i|x)$ t_i 시간에 환자정보 x 가 주어질때 위험도를 의미함)

[143] 한편, Deep Survival Machines은 수학식 4를 통해 훈련하는 동안 K 개의 Weibull 분포의 매개변수 및 각각의 가중치 w 를 학습시켰고, 수학식 5에 따른 웨이블 분포를 도출하고, 이러한 K 분포를 가중치 w 와 혼합하여 수학식 6에 따른 생존 함수를 계산하였다. 이때, 가중치 w 는 수학식 7에 따라 계산되었다.

[144] [수학식 4]

[145] $\{\lambda_k = \tilde{\lambda}_k + SELU(\tilde{x}_{DSM} \cdot \zeta), \rho_k = \tilde{\rho}_k + SELU(\tilde{x}_{DSM} \cdot \xi)\}_{k=1}^K$

[146] (여기서, $\tilde{x}_{DSM}$ 은 Deep Survival Machines 모델의 출력, $\zeta, \xi, \tilde{\lambda}, \tilde{\rho}$ 는 모델을 통해 학습되는 파라미터, SELU는 활성화 함수를 의미함)

[147] [수학식 5]

[148]

$$S(t|x) = e^{-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^\rho}$$

[149] (여기서, S(t|x)는 생존함수로 환자정보 x가 주어질때 시간 t보다 오래 생존할 확률, t는 시간, ρ 및 λ 는 웨이블 분포의 모수를 의미함)

[150] [수학식 6]

[151]

$$S(t|x) = \sum_{k=1}^K e^{-\left(\frac{t}{\lambda_k}\right)^{\rho_k}} + w_k$$

[152] (여기서, S(t|x)는 생존함수로 환자정보 x가 주어질때 시간 t보다 오래 생존할 확률, t는 시간, ρ 및 λ 는 웨이블 분포의 모수, w_k 는 k번째 분포의 가중치임)

[153] [수학식 7]

[154]

$$w = \tilde{x}_{DSM} \cdot \theta$$

[155]

[156] **1-4. 성능 평가**

[157] 모델 평가를 위해 생존 분석에서 일반적으로 사용되는 판별 척도인 Harrell의 일치 지수인 C 지수 (Harrell's concordance index; C index)의 확장인 시간 종속 일치 지수 (C^{td} index)를 계산했다.

[158] C 지수는 아직 재발을 경험하지 않은 환자보다 조기에 재발을 경험한 환자의 위험이 더 높은 환자 쌍의 비율을 나타낸다. 값 0.5는 무작위 예측을 나타내고 값 1은 완벽한 예측을 나타낸다. C 지수는 개별 환자의 재발 시간을 기준으로 계산한 반면 C^{td} index는 시간 경과에 따른 환자의 위험도를 반영하여 계산했다. 또한 전반적인 성능을 평가하기 위해 통합 Brier 점수(integrated Brier score; IBS)를 계

산했다. IBS는 모델 예측 확률과 실제 결과의 차이를 나타낸다. C^{td} 인덱스와 달리 IBS가 0이면 완벽한 예측을 나타낸다.

[159]

[160] **1-5. 통계 분석**

[161] DWI가 모델 성능에 미치는 영향을 검증하기 위해 이미지 기능과 CNN을 사용하지 않고 각 모델을 학습했다. 딥러닝으로 구현된 모델을 널리 사용되는 다른 모델과 비교하기 위해 동일한 데이터 세트를 사용하여 CoxPH 및 RSF 모델을 훈련했다. CoxPH와 RSF는 영상 특징을 직접 추출할 수 없기 때문에 DeepSurv와 DeepSM에서 추출한 영상 특징을 이용하여 훈련을 진행하였다. 마찬가지로 DWI의 효과를 검증하기 위해 이미지 기능을 제외한 데이터로 CoxPH 및 RSF 모델을 훈련했다. CoxPH 및 RSF는 Python 모듈 scikit-survival에서 구현되었다. 또한, 임상 정보의 양이 변화하더라도 영상의 영향이 감소하지 않는 것을 확인하기 위해 임상 데이터 값의 수를 1, 5, 10, 20, 30, 39, 60으로 변경하여 위의 모델들을 훈련 및 평가하였다. 95% 신뢰 구간 (CI)을 계산하기 위해 1000번 반복하는 부트스트랩 방법을 사용했다. 또한 순열 특성 중요도 방법 (permutation feature importance method)을 사용하여 특성 중요도의 순위를 매겼다. 특성 중요도는 각 변수를 무작위로 혼합하여 측정한 예측 오차의 변화를 통해 계산되었다.

[162]

[163] **실시예 2: 결과**

[164] 데이터세트에 포함된 총 환자 수는 8,590명이었고, 남성은 4,940명(57.51%), 여성은 3,650명(42.49%)이었다. 최초 내원일 기준으로 환자의 평균 연령은 71.0세였다. 총 8,590개의 데이터 중 6,872개는 학습 데이터셋으로, 나머지 1,718개는 테스트 데이터셋으로 나뉘었다. 또한, 훈련 데이터 세트의 20%를 검증 세트로 나누어 훈련 과정에서 모델 평가에 사용하고, 최종 모델 평가는 테스트 데이터셋을 이용하여 수행하였다. 환자 기준선 특성은 표 1에 요약하였다.

[165]

[표1]

Characteristic	Total Dataset ($n = 8,590$)	Train Dataset ($n = 5,498$)	Validation Dataset ($n = 1,374$)	Test Dataset ($n = 1,718$)
Men, $n(\%)$	4940 (57.5)	3157 (57.4)	796 (57.9)	987 (57.5)
Age,years(mean $\pm$ SD)	68.4 (12.7)	68.4 (12.7)	68.4 (12.7)	68.3 (12.5)
Body mass index(mean $\pm$ SD)	23.5 (3.3)	23.6 (3.3)	23.4 (3.2)	23.5 (3.4)
Pre-stroke mRS of $\geq 1, n(\%)$	2537 (29.5)	1635 (29.7)	414 (30.1)	488 (28.4)

Prior statin therapy, <i>n</i> (%)	238 (2.8)	147 (2.7)	38 (2.8)	53 (3.1)
TOAST classification, <i>n</i>(%)				
LAA	2416 (28.1)	1513 (27.5)	412 (30.0)	491 (28.6)
SVO	896 (10.4)	596 (10.8)	139 (10.1)	161 (9.4)
CE	1956 (22.8)	1260 (22.9)	312 (22.7)	384 (22.4)
OD	136 (1.6)	84 (1.5)	23 (1.7)	29 (1.7)
UD	3186 (37.1)	2045 (37.2)	488 (35.5)	653 (38.0)
Comorbidities, <i>n</i> (%)				
Prior transient cerebral ischemia	156 (1.8)	113 (2.1)	18 (1.3)	25 (1.5)
Prior stroke	1279 (14.9)	841 (15.3)	202 (14.7)	236 (13.7)
Peripheral artery stenosis	83 (1.0)	56 (1.0)	14 (1.0)	13 (0.8)
Coronary artery stenosis	475 (5.5)	301 (5.5)	86 (6.3)	88 (5.1)
Hypertension	4980 (58.0)	3220 (58.6)	784 (57.1)	976 (56.8)
Diabetes mellitus	2357 (27.4)	1510 (27.5)	366 (26.6)	481 (28.0)
Dyslipidemia	1420 (16.5)	917 (16.7)	211 (15.4)	292 (17.0)
Current smoking	1673 (19.5)	1062 (19.3)	258 (18.8)	353 (20.5)
Cancer	1140 (13.3)	739 (13.4)	178 (13.0)	223 (13.0)
Atrial fibrillation	2060 (24.0)	1337 (24.3)	327 (23.8)	396 (23.1)
Cerebral microbleed	1430 (16.6)	920 (16.7)	235 (17.1)	275 (16.0)
LV diastolic dysfunction	3180 (37.0)	1992 (36.2)	497 (36.2)	691 (40.2)
Pulmonary hypertension	1741 (20.3)	1105 (20.1)	286 (20.8)	350 (20.4)
Old myocardial infarction	449 (5.2)	277 (5.0)	75 (5.5)	97 (5.6)
Cardiomyopathy	268 (3.1)	172 (3.1)	55 (4.0)	41 (2.4)
Left ventricular hypertrophy	295 (3.4)	186 (3.4)	45 (3.3)	64 (3.7)
Left atrial enlargement	1188 (13.8)	755 (13.7)	189 (13.8)	244 (14.2)
Atrial tachycardia	358 (4.2)	222 (4.0)	61 (4.4)	75 (4.4)
Ventricular tachycardia	18 (0.2)	12 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.2)
Valvular heart disease	2494 (29.0)	1590 (28.9)	379 (27.6)	525 (30.6)

Aortic valve sclerosis	624 (7.3)	393 (7.1)	93 (6.8)	138 (8.0)
Paradoxical embolism,n(%)	1721 (20.0)	1116 (20.3)	238 (17.3)	367 (21.4)
Atrial septal aneurysm,n(%)	34 (0.4)	22 (0.4)	5 (0.4)	7 (0.4)
Initial NIHSS, median(IQR)	2.0 (1.0-7.0)	2.0 (1.0-7.0)	2.0 (1.0-6.0)	2.0 (1.0-6.0)
Multiple infarct lesions,n(%)	1584 (18.4)	1023 (18.6)	239 (17.4)	322 (18.7)
Pulmonary /Pericardial edema,n(%)	98 (1.1)	64 (1.2)	21 (1.5)	13 (0.8)
Cerebralartery status, n(%)				
Multi-vesselstenosis≥50%	1054 (12.3)	700 (12.7)	138 (10.0)	216 (12.6)
Relevantarterystenosis≥70%	1379 (16.1)	892 (16.2)	210 (15.3)	277 (16.1)
Non-relevantstenosis≥70%	136 (1.6)	87 (1.6)	21 (1.5)	28 (1.6)
Cerebralatherosclerosis	4909 (57.1)	3138 (57.1)	765 (55.7)	1006 (58.6)
Largevesselocclusion	3042 (35.4)	1921 (34.9)	468 (34.1)	653 (38.0)
Recanalization	1150 (13.4)	735 (13.4)	158 (11.5)	257 (15.0)
Acutestrokettreatment, n(%)				
Thrombolytictherapy	1291 (15.0)	861 (15.7)	178 (13.0)	252 (14.7)
Endovasculartherapy	741 (8.6)	470 (8.5)	104 (7.6)	167 (9.7)
Oralanticoagulants	1553 (18.1)	977 (17.8)	263 (19.1)	313 (18.2)
Statintherapy	7224 (84.1)	4637 (84.3)	1137 (82.8)	1450 (84.4)
Laboratoryvalues(mean±SD)				
Hemoglobin,g/dL	13.6 (1.9)	13.6 (1.9)	13.6 (1.9)	13.5 (1.9)
Whitebloodcells,×10 ³ /μL	8.4 (3.2)	8.4 (3.2)	8.3 (3.1)	8.4 (3.1)

Platelet, $\times 10^3/\mu\text{L}$	224.6 (68.6)	225.1 (69.7)	222.2 (66.6)	224.7 (66.9)
Iron, $\mu\text{g/dL}$	82.8 (40.7)	83.1 (41.1)	83.1 (39.4)	81.6 (40.1)
D-dimer, mg/L	1.3 (3.3)	1.3 (3.5)	1.2 (3.0)	1.3 (3.2)
Homocysteine, mcmol/L	10.4 (5.4)	10.4 (5.4)	10.4 (5.2)	10.3 (5.4)
Blood ureanitrogen, mg/dL	17.1 (8.4)	17.1 (8.2)	16.8 (9.2)	17.2 (8.3)
Creatinine, mg/dL	0.9 (0.8)	0.9 (0.8)	0.9 (0.9)	0.9 (0.7)
Total-cholesterol, mg/dL	177.0 (44.0)	177.4 (44.5)	176.8 (44.2)	176.1 (42.1)
Triglyceride, mg/dL	115.7 (70.7)	115.9 (69.9)	115.8 (74.6)	114.9 (70.1)
HDL-cholesterol, mg/dL	44.9 (12.1)	45.1 (12.3)	44.8 (12.0)	44.7 (11.7)
LDL-cholesterol, mg/dL	111.9 (36.5)	112.2 (36.9)	111.3 (36.5)	111.6 (35.3)
Fasting blood sugar, mg/dL	129.6 (51.8)	129.9 (51.8)	128.4 (52.2)	129.7 (51.2)
Admission blood sugar, mg/dL	138.2 (56.4)	139.0 (58.3)	136.6 (55.0)	137.1 (51.2)
Glycated hemoglobin, %	6.3 (1.3)	6.3 (1.3)	6.2 (1.2)	6.3 (1.3)
Elevated troponin (ng/L), $n(\%)$	2426 (28.2)	1585 (28.8)	387 (28.2)	454 (26.4)
Systolic blood pressure, mm Hg	138.8 (23.1)	139.0 (23.2)	138.7 (22.8)	138.5 (23.2)
Diastolic blood pressure, mmHg	83.4 (13.9)	83.6 (13.9)	83.1 (13.8)	83.1 (13.9)

[166]

[167] 또한, 75개의 임상 정보를 사용하여 CoxPH를 훈련시켰다. LASSO 패널티가 있는 훈련된 CoxPH 모델의 절대 계수 값 순서로 75개의 표 2와 같이 임상 정보를 간단히 정렬하여 정보를 선택했다. 모델의 견고성을 검증하기 위해, 임상 데이터의 양을 1, 5, 10, 20, 30, 39, 60으로 변경하여 학습하여 모델을 평가했다.

[168]

[169]

[표2]

Clinical feature	Coefficient	Clinical feature	Coefficient
Initial NIHSS score	0.621385	Aortic valve sclerosis	0.016857
Statin therapy	-0.287705	Large vessel occlusion	0.016221
Age	0.228899	Men	0.010972
Prior stroke	0.163209	Pulmonary /Pericardial edema	0.010321
Multiple infarct lesions	0.098845	Coronary artery stenosis	0.008995
White blood cells	0.098644	Cerebral microbleed	0.007036
Triglyceride	-0.096746	Relevant artery stenosis $\geq$ 70%	0.004080
Iron	-0.091373	Paradoxical embolism	0.002350
Hemoglobin	-0.086269	Cardiomyopathy	0.001906
Body mass index	-0.080133	Dyslipidemia	0
Atrial fibrillation	0.079687	Systolic blood pressure	0
Cancer	0.077873	Pre-stroke mRS score	0
Glycated hemoglobin	0.075544	Admission blood sugar	0
Troponin	0.061316	Prior transient cerebral ischemia	0
TOAST	0.053817	LDL-cholesterol	0
D-dimer	0.049070	Peripheral artery stenosis	0
Creatinine	0.041423	Hypertension	0
Multi-vessel stenosis $\geq$ 50%	0.038831	Diabetes mellitus	0
Ventricular tachycardia	0.036857	LV diastolic dysfunction	0
Platelet	-0.034121	Current smoking	0
Prior statin therapy	-0.032740	Pulmonary hypertension	0
Old myocardial infarction	0.032095	Blood urea nitrogen	0
Endovascular therapy	-0.031002	Recanalization	0
Fasting blood sugar	0.028262	Atrial septal aneurysm	0
Oral anticoagulants	-0.025244	Atrial tachycardia	0

Total-cholesterol	-0.025138	Non-relevant stenosis $\geq$ 7 0%	0
Thrombolytic therapy	-0.023814	Cerebral atherosclerosis	0
HDL-cholesterol	-0.019060	Left atrial enlargement	0
Diastolic blood pressure	0.018015	Left ventricular hypertro phy	0
Homocysteine	0.017806	Valvular heart disease	0

[170]

[171] **2-1. 모델 성능 평가**

[172] 딥러닝 모델 간의 전반적인 성능과 차별성을 평가하기 위해 각 모델(DeepSurv, DeepSM, CoxPH 및 RSF)의 C^{td} 인덱스와 IBS를 계산했다. 먼저, 임상 정보만 사용하여 딥러닝 모델과 기존 기준 모델을 훈련하고 평가하였다. 도 5에서 확인할 수 있듯이, 개별 뇌 영상을 사용할 수 없는 CoxPH 및 RSF의 기존 생존 모델은 상위 1 내지 10개 임상 정보 세트에서 각각 0.7236 내지 0.8101 및 0.7279 내지 0.8143의 C^{td} 지수를 나타냈다. DeepSM, CoxPH 및 RSF는 상위 20개 임상 정보 세트에서 가장 높은 C^{td} 지수를 나타냈고, 그 값은 각각 0.8235(95% CI 0.7489 ~ 0.8846), 0.8222(95% CI 0.7477 ~ 0.8836) 및 0.8335(95% CI 0.7624 ~ 0.8936)를 나타냈다. DeepSurv는 상위 39개 임상 정보 세트에서 가장 높은 C^{td} 지수를 나타냈고, 그 값은 0.8242(95% CI 0.7503 ~ 0.8853)을 나타냈다.

[173] 다음으로, 이미지와 임상 정보를 모두 사용하여 딥러닝 모델과 기존 기준 모델을 훈련하고 평가하였다. 딥러닝 모델에 이미지를 추가하면 성능이 향상되었다. DeepSurv 및 DeepSM는 상위 39개의 관련 임상 요인이 모두 포함된 경우 가장 높은 C^{td} 지수를 나타냈고, 그 값은 각각 0.8496(95% CI 0.7837 ~ 0.9038) 및 0.8531(95% CI 0.7882 ~ 0.9028)을 나타냈다. 관련 임상 요인을 사용한 모든 경우에서 이미지와 임상 정보를 사용한 딥러닝 모델의 성능이 임상 정보만 사용한 모델을 능가하였다. 이미지를 사용한 경우, 딥러닝 모델은 임상 정보가 거의 없는 경우에도 높은 C^{td} 지수를 나타냈다.

[174] 마지막으로, 기존 모델도 기존 모델도 DeepSurv 및 DeepSM 모델에서 추출한 임상 정보 및 이미지 특징을 사용하여 훈련하고 평가하였다. 기존 모델에 딥러닝 모델이 지원하는 이미지를 추가하면 기존 모델의 성능이 향상되었다. 대부분의 경우 딥러닝 모델의 지원을 받는 이미지를 사용하는 기존 모델의 성능은 포함된 임상 요인의 수에 관계없이 임상 정보만 사용하는 기존 모델의 성능을 능가하였다. DeepSurv 지원 CoxPH, DeepSurv 지원 RSF, 및 DeepSM 지원 CoxPH는 상위 39개의 관련 임상 요인이 모두 포함된 경우 가장 높은 C^{td} 지수를 나타냈고, 그 값은 각각 0.8514(95% CI 0.7880 ~ 0.9016), 0.8485(95% CI 0.7873 ~ 0.8999) 및 0.8513(95% CI 0.7873 ~ 0.90)를 나타냈다. DeepSM 지원 RSF는 상위 60개

의 관련 임상 요인이 모두 포함된 경우 가장 높은 C^{nd} 지수를 나타냈고, 그 값은 0.8488(95% CI 0.7874 ~ 0.9020)를 나타냈다.

- [175] 전반적인 IBS 성능 측면에서 볼 때, 기존 모델과 딥러닝 모델 모두 0.075 이하의 우수한 IBS를 기록했으며, 이는 무작위 예측 한계치인 0.25보다 훨씬 낮은 수치로 신뢰할 수 있는 모델이라는 것을 보여주었다. 이미지 포함 여부에 따른 임상 인자 수에 따라 모델 간에는 전반적으로 큰 차이가 없었다. 그러나 딥러닝 모델과 딥러닝 모델의 지원을 받는 기존 모델에 이미지를 추가하면 전반적인 IBS 성능이 다소 향상되었다. 상위 39개의 관련 임상 요인을 모두 포함하였을 때 DeepSM이 0.0622(95% CI 0.0462~0.0800)로 가장 좋은 IBS를 산출하였다.

[176]

[177] **2-2. 피쳐 중요도 판별**

- [178] 예측 모델에 사용된 임상 정보의 순위를 순열 특징 중요도 방법을 사용하여 구하였으며, 이를 도 6에 나타내었다. 이미지 기능은 두 번째로 중요한 기능이며 NIHSS는 항상 가장 중요한 영향을 미치는 것으로 나타났다. 처음에는 NIHSS, 스타틴 요법, 연령, 뇌졸중 이전 백혈구 및 다발성 경색 병변이 임상 특징으로 포함되었다. 도 6에 나타나 있듯이, 나이와 스타틴 치료는 NIHSS와 영상 다음으로 중요한 임상 정보이며, 임상 정보가 추가되어도 대부분의 경우 순위가 유지되었다. 둘째, 헤모글로빈, 백혈구, 철 수치, 중성지방, 체질량지수를 추가하였다. 추가된 임상 데이터 값의 효과는 초기 임상 정보에 비해 미미했다. 셋째, 혈관 내 치료, 심방세동, D-이량체, 남성, 심실 빈맥, 철, 당화 헤모글로빈, 경구 항응고제, 암, 큰혈관 폐쇄, 공복혈당, 중성지방, 호모시스테인, 혈소판, 폐 /심낭 부종, 대뇌 미세 출혈, 이완기 혈압, 역설적 색전증, 혈전용해요법, 대동맥 판막 경화증, 크레아틴, 관상 동맥 협착증, 심근병증, 스타틴 치료 경험, 트로포닌, 오래된 심근 경색, TOAST, HDL-콜레스테롤, 전체-콜레스테롤, 관상동맥 협착증, 다혈관 협착증이 추가되었다. 그러나 이 단계에 대해 추가된 임상 정보는 이전 단계에 비해 유의미한 영향을 미치지 않았다. 임상 정보의 개수가 5, 10, 39로 변경되더라도 DeepSurv 및 DeepSM에서 뇌 이미지의 특징 중요도는 일관되게 높은 순위를 차지했다.

[179]

[180] **2-3. 개인화된 모델 예측 및 이미지의 중요 영역**

- [181] 도 7은 딥러닝 모델의 개인화된 예측과 예측에 사용된 이미지 영역을 보여준다. 모델의 신뢰성을 검증하기 위해 Grad-CAM 방법을 사용하여 예측에 사용된 이미지의 속성 부분을 시각화했다. Grad-CAM은 모델이 초점을 맞추고 예측에 사용한 특정 환자의 뇌 영역을 시각화할 수 있다. 생존 함수는 모델이 각 환자의 위험을 평가하고 MACE가 발생할 날짜를 예측하는 방법을 보여준다. #1 및 #2 환자의 경우 MACE가 실제로 각각 37일째 (혈관 사망) 및 36일째 (재발성 뇌졸중)에 발생했다. 또한, 환자 #3의 경우 마지막 후속 조치까지 이벤트가 발생하지 않았다. 그림 5B와 같이 각 딥러닝 모델은 MACE가 있는 #1, #2 환자의 생존 함수로 고위

험을 예측하고 사건의 실제 날짜를 밀접하게 예측했다. 대조적으로, 피질하 실어증의 증상으로 지표 뇌졸중 후 실제로 MACE를 경험하지 않은 환자 #3은 환자가 노년이고 유사한 임상 중증도 점수 (NIHSS)를 가졌음에도 불구하고 MACE의 위험이 낮을 것으로 예상되었다.

- [182] 따라서, 본 발명에 따른 딥 러닝 모델은 MACE 예측에 환자의 의미 있고 중요한 병변을 반영하는 것이 확인되었다.

산업상 이용가능성

- [183] 이에 본 발명자들은 의료 영상 및 임상 정보를 이용하여 급성 허혈성 뇌졸중 등의 증상 발생 이후 대상의 주요 심뇌혈관 사건 (major adverse cerebro-cardiovascular events; MACE) 위험을 예측하는 방법 및 프로그램을 제작하였으며, 이의 예측 정확도가 월등히 우수한 것을 확인하였다.
- [184] 이에, 본 발명의 목적은 주요 심뇌혈관 사건 위험을 예측하는 방법을 제공하는 것이다.
- [185] 본 발명의 다른 목적은 주요 심뇌혈관 사건 위험을 예측하는 컴퓨터 프로그램을 제공하는 것이다.
- [186] 본 발명의 또 다른 목적은 주요 심뇌혈관 사건 위험을 예측하는 컴퓨팅 장치를 제공하는 것이다.

청구범위

- [청구항 1] 컴퓨팅 장치에 의해 임상 정보 및 의료 영상데이터로부터 주요 심뇌혈관 사건 (major adverse cerebro-cardiovascular events; MACE) 위험을 예측하는 방법에 있어서,
 대상의 뇌 영상을 포함하는 의료 영상데이터로부터 입력 데이터를 생성하는 생성 단계;
 미리 학습된 제1예측모델을 통해 입력 데이터로부터 이미지 피쳐를 추출하는 추출 단계;
 미리 학습된 제2예측 모델을 이용하여, 추출된 이미지 피쳐 및 대상의 임상 정보를 기초로 주요 심뇌혈관 사건과 연관된 생존 함수를 도출하는 도출 단계; 및
 생존 함수를 기초로 대상의 주요 심뇌혈관 사건의 위험을 예측하는 예측 단계;를 포함하는, 주요 심뇌혈관 사건 위험을 예측하는 방법.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 제1예측모델 및 제2예측모델은 심뇌혈관 위험 예측모델의 하위 모델로 구성되는 것인, 주요 심뇌혈관 사건 위험을 예측하는 방법.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 의료 영상 데이터는,
 MRI의 확산강조영상 (diffusion weighted image; DWI) 데이터를 포함하는 것인, 주요 심뇌혈관 사건 위험을 예측하는 방법.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 임상 정보는,
 국립보건원 뇌졸중 척도 (National Institutes of Health Stroke Scale; NIHSS) 정보를 포함하는 것인, 주요 심뇌혈관 사건 위험을 예측하는 방법.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 임상정보는,
 국립보건원 뇌졸중 척도 (National Institutes of Health Stroke Scale; NIHSS) 정보 및 스타틴 투여여부 정보를 포함하는 것인, 주요 심뇌혈관 사건 위험을 예측하는 방법.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 제2예측모델은,
 하나 이상의 학습 데이터 및 상기 학습 데이터에 대응되며 주요 심뇌혈관 사건 위험 결과를 포함하는 가이드 라벨에 기초하여 지도학습되며,
 상기 지도학습은 제2예측모델을 이용하여 학습 데이터에 대해 생성한 학습 정보와 가이드 라벨의 비교 결과에 기초하여 수행되는 것인, 주요 심뇌혈관 사건 위험을 예측하는 방법.
- [청구항 7] 제7항에 있어서, 상기 지도학습은,
 상기 학습 정보와 상기 가이드 라벨을 이진 크로스 엔트로피 (Binary Cross-Entropy) 손실함수에 대입하여 계산한 결과값에 기초하여 수행되는 것인, 주요 심뇌혈관 사건 위험을 예측하는 방법.

[청구항 8] 제1항에 있어서, 상기 제2예측모델은, 하기 수학식 2의 위험 함수를 도출하여, 수학식 3의 생존함수를 도출하는 것인, 주요 심뇌혈관 사건 위험을 예측하는 방법.

[수학식 2]

$$\lambda(t|x) = \lambda_0(t) \cdot \exp [h(x)]$$

(여기서, $\lambda(t|x)$ 는 위험함수로 특정 시간 t 에 주요 심뇌혈관 사건이 발생할 확률, $\lambda_0(t)$ 는 x 를 입력으로 받지 않는 기저 위험 함수, $h(x)$ 는 제2예측모델의 출력값으로 각 환자에 대한 로그 위험임)

[수학식 3]

$$S(t|x) = \exp \left[- \int_0^t \lambda(t_i|x) dt_i \right]$$

(여기서, $S(t|x)$ 는 생존함수로 환자정보 x 가 주어질 때 시간 t 보다 오래 생존할 확률, $\lambda(t_i|x)$ 는 t_i 시간에 환자정보 x 가 주어질 때 위험도를 의미함)

[청구항 9] 제1항에 있어서, 상기 제2예측모델은, 수학식 5에 따른 웨이블 분포 형태의 생존함수를 도출하고, K 개의 웨이블 분포 (Weibull distribution) 형태의 생존 분포를 결합하여 하기 수학식 6에 따른 생존함수를 도출하는 것인, 주요 심뇌혈관 사건 위험을 예측하는 방법.

[수학식 5]

$$S(t|x) = e^{-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^\rho}$$

(여기서, $S(t|x)$ 는 생존함수로 환자정보 x 가 주어질 때 시간 t 보다 오래 생존할 확률, t 는 시간, ρ 및 λ 는 웨이블 분포의 모수를 의미함)

[수학식 6]

$$S(t|x) = \sum_{k=1}^K e^{-\left(\frac{t}{\lambda_k}\right)^{\rho_k}} + w_k$$

(여기서, $S(dx)$ 는 생존함수로 환자정보 x 가 주어질때 시간 t 보다 오래 생존할 확률, t 는 시간, ρ 및 λ 는 웨이블 분포의 모수, W_k 는 k 번째 분포의 가중치임)

[청구항 10] 제1항에 있어서, 상기 방법은,

급성 허혈성 뇌졸중 (acute ischemic stroke; AIS)이후 주요 심뇌혈관 사건 위험을 예측하는 것인, 주요 심뇌혈관 사건 위험을 예측하는 방법.

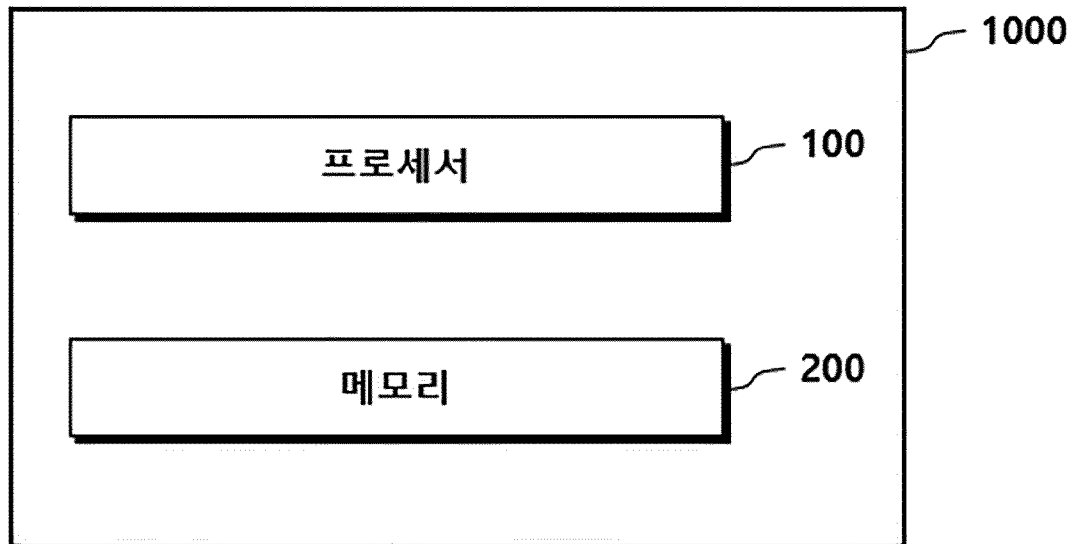
[청구항 11]

저장 매체에 저장된 컴퓨터 프로그램으로서, 컴퓨터 프로그램은 하나 이상의 프로세서에서 실행되는 경우, 주요 심뇌혈관 사건 (major adverse cerebro-cardiovascular events; MACE) 위험을 예측하기 위한 이하의 동작들을 수행하도록 하며, 동작들은: 대상의 뇌 영상을 포함하는 의료 영상데이터로부터 입력 데이터를 생성하는 생성 동작; 미리 학습된 제1예측모델을 통해 입력 데이터로부터 이미지 피처를 추출하는 추출 동작; 미리 학습된 제2예측 모델을 이용하여, 추출된 이미지 피처 및 대상의 임상 정보를 기초로 주요 심뇌혈관 사건과 연관된 생존 함수를 도출하는 도출 동작; 및 생존 함수를 기초로 대상의 주요 심뇌혈관 사건의 위험을 예측하는 예측 동작;을 포함하는 것인, 저장 매체에 저장된 컴퓨터 프로그램.

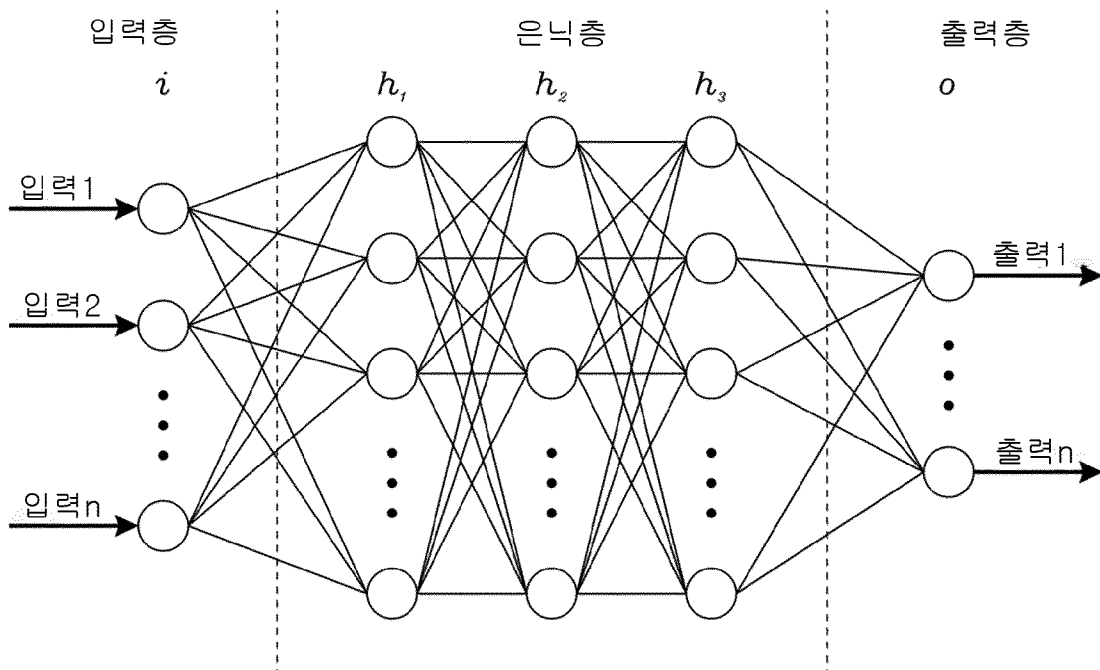
[청구항 12]

주요 심뇌혈관 사건 (major adverse cerebro-cardiovascular events; MACE) 위험을 예측하기 위한 컴퓨팅 장치로서, 하나 이상의 코어를 포함하는 프로세서; 및 메모리;를 포함하고, 프로세서는, 대상의 뇌 영상을 포함하는 의료 영상데이터로부터 입력 데이터를 생성하고, 미리 학습된 제1예측모델을 통해 입력 데이터로부터 이미지 피처를 추출하고, 미리 학습된 제2예측 모델을 이용하여, 추출된 이미지 피처 및 대상의 임상 정보를 기초로 주요 심뇌혈관 사건과 연관된 생존 함수를 도출하고, 및 생존 함수를 기초로 대상의 주요 심뇌혈관 사건의 위험을 예측하는, 컴퓨팅장치.

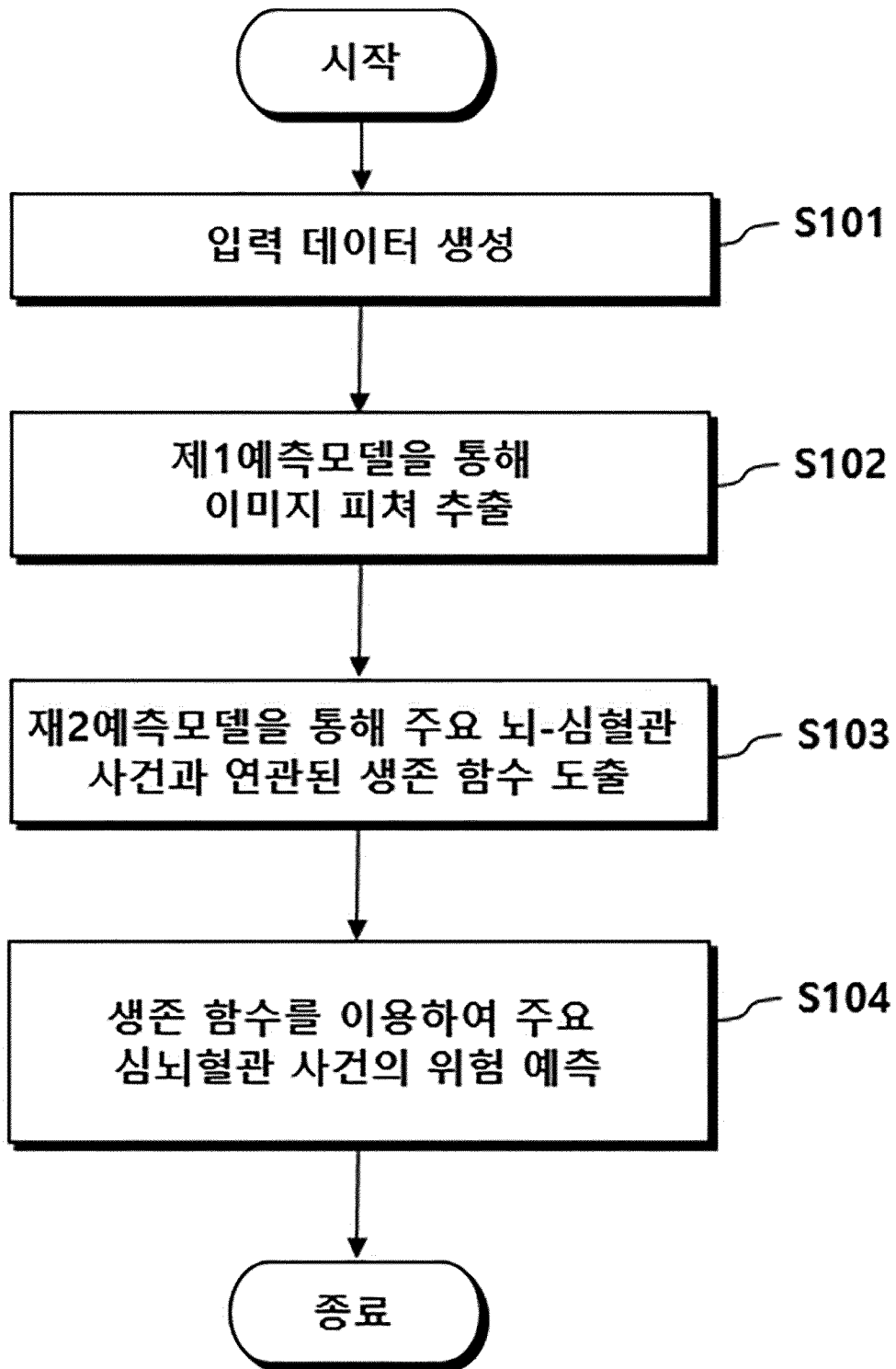
[도1]



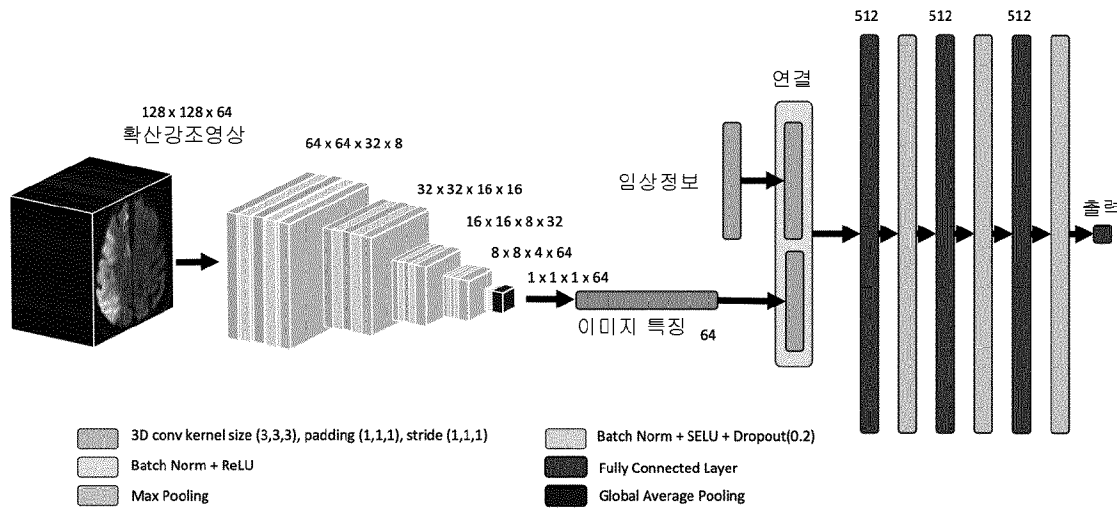
[도2]



[도3]



[도4]



[도5]

이미지 없이 사용된 임상 요인 수에 따른 성능 비교

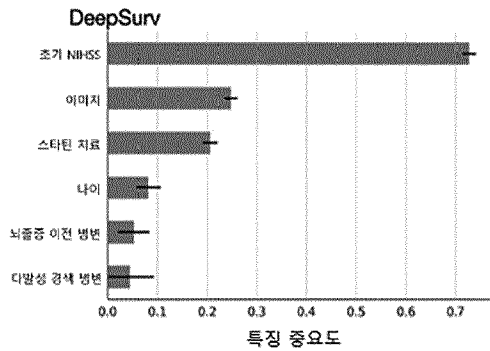
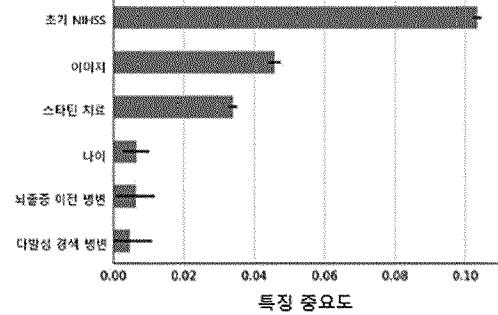
임상요인의 수	Top 1		Top 5		Top 10		Top 20		Top 30		Top 39		Top 60	
성능 (95% CI)	C^{td} index	IBS	C^{td} index	IBS	C^{td} index	IBS	C^{td} index	IBS	C^{td} index	IBS	C^{td} index	IBS	C^{td} index	IBS
DeepSurv	0.7236 (0.6249- 0.8076)	0.0722 (0.0557- 0.0918)	0.8012 (0.7195- 0.8669)	0.0658 (0.0498- 0.0842)	0.8160 (0.7420- 0.8801)	0.0652 (0.0497- 0.0830)	0.8233 (0.7508- 0.8847)	0.0647 (0.0488- 0.0821)	0.8202 (0.7434- 0.8867)	0.0658 (0.0502- 0.0837)	0.8242 (0.7503- 0.8853)	0.0657 (0.0505- 0.0834)	0.8136 (0.7394- 0.8724)	0.0682 (0.0520- 0.0856)
Deep Survival Machines	0.7272 (0.6314- 0.8091)	0.0749 (0.0569- 0.0954)	0.8097 (0.7333- 0.8724)	0.0670 (0.0504- 0.0864)	0.8080 (0.7338- 0.8756)	0.0661 (0.0502- 0.0847)	0.8235 (0.7489- 0.8846)	0.0671 (0.0511- 0.0859)	0.8066 (0.7316- 0.8682)	0.0676 (0.0510- 0.0862)	0.8167 (0.7407- 0.8780)	0.0671 (0.0509- 0.0862)	0.8105 (0.7392- 0.8717)	0.0675 (0.0511- 0.0869)
CoxPH	0.7236 (0.6249- 0.8076)	0.0718 (0.0555- 0.0916)	0.8034 (0.7265- 0.8672)	0.0667 (0.0505- 0.0854)	0.8101 (0.7339- 0.8719)	0.0660 (0.0502- 0.0838)	0.8222 (0.7477- 0.8836)	0.0652 (0.0497- 0.0825)	0.8205 (0.7480- 0.8818)	0.0658 (0.0499- 0.0835)	0.8192 (0.7447- 0.8820)	0.0656 (0.0499- 0.0832)	0.8108 (0.7333- 0.8764)	0.0665 (0.0507- 0.0843)
RSF	0.7279 (0.6353- 0.8090)	0.0713 (0.0537- 0.0917)	0.7516 (0.6640- 0.8328)	0.0711 (0.0538- 0.0902)	0.8143 (0.7442- 0.8771)	0.0656 (0.0497- 0.0834)	0.8335 (0.7624- 0.8936)	0.0643 (0.0495- 0.0812)	0.8294 (0.7566- 0.8910)	0.0658 (0.0506- 0.0834)	0.8304 (0.7611- 0.8915)	0.0655 (0.0508- 0.0833)	0.8329 (0.7617- 0.8944)	0.0660 (0.0510- 0.0839)

사용된 임상 요인 및 이미지 특징 수에 따른 성능 비교

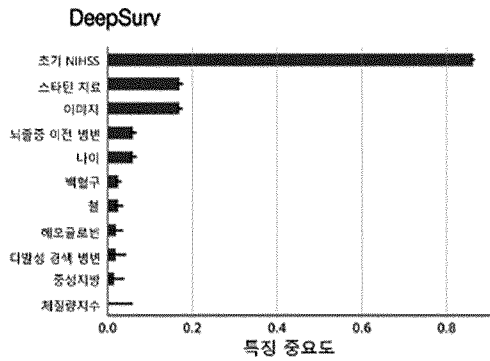
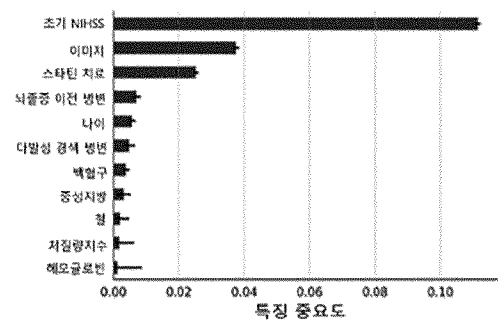
임상요인의 수	Top 1		Top 5		Top 10		Top 20		Top 30		Top 39		Top 60	
성능 (95% CI)	C^{td} index	IBS	C^{td} index	IBS	C^{td} index	IBS	C^{td} index	IBS	C^{td} index	IBS	C^{td} index	IBS	C^{td} index	IBS
DeepSurv	0.8183 (0.7507- 0.8744)	0.0685 (0.0525- 0.0879)	0.8290 (0.7583- 0.8839)	0.0643 (0.0487- 0.0817)	0.8350 (0.7704- 0.8872)	0.0643 (0.0479- 0.0820)	0.8389 (0.7680- 0.8947)	0.0637 (0.0482- 0.0815)	0.8477 (0.7821- 0.9029)	0.0634 (0.0479- 0.0803)	0.8496 (0.7837- 0.9038)	0.0635 (0.0476- 0.0806)	0.8462 (0.7805- 0.8998)	0.0645 (0.0484- 0.0827)
Deep Survival Machines	0.8238 (0.7600- 0.8787)	0.0704 (0.0533- 0.0907)	0.8240 (0.7534- 0.8809)	0.0658 (0.0491- 0.0848)	0.8385 (0.7719- 0.8944)	0.0635 (0.0475- 0.0811)	0.8449 (0.7800- 0.8968)	0.0629 (0.0473- 0.0799)	0.8525 (0.7905- 0.9028)	0.0632 (0.0482- 0.0796)	0.8531 (0.7882- 0.9028)	0.0622 (0.0462- 0.0800)	0.8300 (0.7599- 0.8855)	0.0667 (0.0504- 0.0858)
DeepSurv- assisted CoxPH	0.8166 (0.7488- 0.8691)	0.0694 (0.0533- 0.0889)	0.8293 (0.7623- 0.8820)	0.0654 (0.0490- 0.0835)	0.8316 (0.7657- 0.8841)	0.0648 (0.0487- 0.0819)	0.8353 (0.7684- 0.8888)	0.0651 (0.0482- 0.0830)	0.8468 (0.7835- 0.8980)	0.0644 (0.0487- 0.0818)	0.8514 (0.7880- 0.9016)	0.0635 (0.0480- 0.0800)	0.8438 (0.7799- 0.8963)	0.0642 (0.0487- 0.0813)
DeepSurv- assisted RSF	0.7950 (0.7285- 0.8560)	0.0736 (0.0563- 0.0929)	0.8156 (0.7469- 0.8753)	0.0684 (0.0518- 0.0877)	0.8318 (0.7681- 0.8866)	0.0681 (0.0524- 0.0859)	0.8292 (0.7672- 0.8853)	0.0680 (0.0526- 0.0860)	0.8444 (0.7822- 0.8977)	0.0669 (0.0518- 0.0841)	0.8485 (0.7873- 0.8999)	0.0655 (0.0506- 0.0824)	0.8485 (0.7913- 0.8968)	0.0667 (0.0512- 0.0835)
DeepSM- assisted CoxPH	0.8214 (0.7542- 0.8750)	0.0692 (0.0533- 0.0882)	0.8279 (0.7592- 0.8807)	0.0652 (0.0493- 0.0829)	0.8328 (0.7659- 0.8861)	0.0647 (0.0488- 0.0820)	0.8456 (0.7794- 0.8984)	0.0634 (0.0481- 0.0805)	0.8493 (0.7848- 0.9013)	0.0642 (0.0486- 0.0821)	0.8513 (0.7873- 0.9023)	0.0633 (0.0482- 0.0807)	0.8472 (0.7831- 0.8987)	0.0640 (0.0486- 0.0811)
DeepSM- assisted RSF	0.8042 (0.7391- 0.8599)	0.0725 (0.0557- 0.0916)	0.7984 (0.7229- 0.8631)	0.0709 (0.0550- 0.0891)	0.8178 (0.7531- 0.8772)	0.0685 (0.0531- 0.0855)	0.8252 (0.7534- 0.8844)	0.0679 (0.0520- 0.0854)	0.8467 (0.7871- 0.8986)	0.0664 (0.0512- 0.0838)	0.8403 (0.7840- 0.8905)	0.0673 (0.0522- 0.0844)	0.8488 (0.7874- 0.9020)	0.0656 (0.0506- 0.0819)

[도6]

(A) 탑 5 임상 요인 및 이미지 특징

**DeepSM**

(B) 탑 10 임상 요인 및 이미지 특징

**DeepSM**

(C) 탑 39 관련 임상 요인 및 이미지 특징 전부

**DeepSM**

[도7]

(A) 환자 정보

환자 #1

75세 이상의 고령환자
NIHSS 18
이전 뇌졸중 없음
스타틴 치료없음
AF(-) 양 (+) HbA1c 6.2%
37일차 MACE 발생

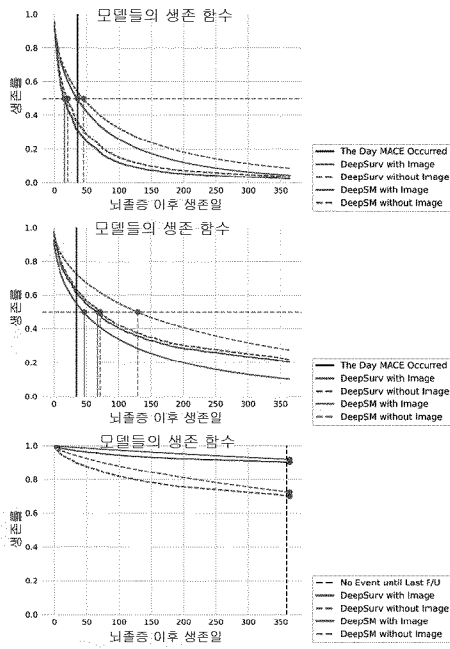
환자 #2

75세 이상의 고령환자
NIHSS 16
이전 뇌졸중 없음
스타틴 치료없음
AF(-) 양 (-) HbA1c 6.2%
36일차 MACE 발생

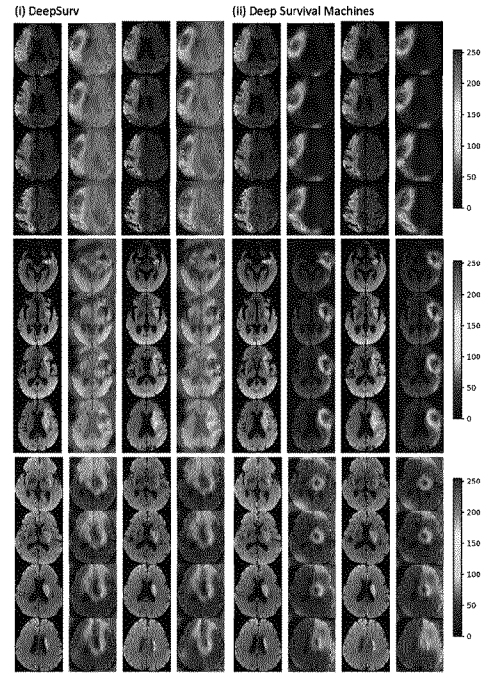
환자 #3

75세 이상의 고령환자
NIHSS 15
이전 뇌졸중 없음
스타틴 치료 받음
AF(-) 양 (-) HbA1c 5.9%
MACE 발생하지 않음

(B) 생존 함수



(C) 그라데이션 가중치 활성화 맵



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/009206

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G16H 50/50(2018.01)i; G16H 50/20(2018.01)i; G16H 30/20(2018.01)i; G16H 30/40(2018.01)i; G16H 50/70(2018.01)i; A61B 5/00(2006.01)i; A61B 5/055(2006.01)i; A61B 5/02(2006.01)i; A61B 5/0205(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																							
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G16H 50/50(2018.01); A61B 5/00(2006.01); G06T 5/00(2006.01); G06T 7/00(2006.01); G06T 7/11(2017.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 급성 허혈증 뇌졸중(acute ischemic stroke; AIS), 영상(image), 생존함수(survival function), 예측모델(prediction model), MRI, 확산강조영상(diffusion weighted image; DWI), 위험(risk)																							
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US 2022-0284578 A1 (KONINKLIJKE PHILIPS N.V.) 08 September 2022 (2022-09-08) See paragraphs [0041], [0046], [0078] and [0081]-[0082] and claims 1 and 9.</td> <td>1-7,10-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>See entire document.</td> <td>8,9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>KR 10-2021-0084979 A (IKOOB INC. et al.) 08 July 2021 (2021-07-08) See paragraphs [0098], [0100], [0104], [0148], [0173] and [0267] and claims 1-10.</td> <td>1-7,10-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>See entire document.</td> <td>8,9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2022-0012123 A (SAMSUNG LIFE PUBLIC WELFARE FOUNDATION) 03 February 2022 (2022-02-03) See paragraphs [0043]-[0044] and [0049]-[0063] and claims 1-4.</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>PARK, Seung et al. Deep Learning for Prediction of Mechanism in Acute Ischemic Stroke Using Brain MRI. [online]. 11 June 2021. [Retrieved on 27 September 2023]. Retrieved from <URL: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-604141/v1>.</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 2022-0284578 A1 (KONINKLIJKE PHILIPS N.V.) 08 September 2022 (2022-09-08) See paragraphs [0041], [0046], [0078] and [0081]-[0082] and claims 1 and 9.	1-7,10-12	A	See entire document.	8,9	Y	KR 10-2021-0084979 A (IKOOB INC. et al.) 08 July 2021 (2021-07-08) See paragraphs [0098], [0100], [0104], [0148], [0173] and [0267] and claims 1-10.	1-7,10-12	A	See entire document.	8,9	A	KR 10-2022-0012123 A (SAMSUNG LIFE PUBLIC WELFARE FOUNDATION) 03 February 2022 (2022-02-03) See paragraphs [0043]-[0044] and [0049]-[0063] and claims 1-4.	1-12	A	PARK, Seung et al. Deep Learning for Prediction of Mechanism in Acute Ischemic Stroke Using Brain MRI. [online]. 11 June 2021. [Retrieved on 27 September 2023]. Retrieved from <URL: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-604141/v1>.	1-12
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																					
Y	US 2022-0284578 A1 (KONINKLIJKE PHILIPS N.V.) 08 September 2022 (2022-09-08) See paragraphs [0041], [0046], [0078] and [0081]-[0082] and claims 1 and 9.	1-7,10-12																					
A	See entire document.	8,9																					
Y	KR 10-2021-0084979 A (IKOOB INC. et al.) 08 July 2021 (2021-07-08) See paragraphs [0098], [0100], [0104], [0148], [0173] and [0267] and claims 1-10.	1-7,10-12																					
A	See entire document.	8,9																					
A	KR 10-2022-0012123 A (SAMSUNG LIFE PUBLIC WELFARE FOUNDATION) 03 February 2022 (2022-02-03) See paragraphs [0043]-[0044] and [0049]-[0063] and claims 1-4.	1-12																					
A	PARK, Seung et al. Deep Learning for Prediction of Mechanism in Acute Ischemic Stroke Using Brain MRI. [online]. 11 June 2021. [Retrieved on 27 September 2023]. Retrieved from <URL: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-604141/v1>.	1-12																					
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.																							
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																							
Date of the actual completion of the international search 10 October 2023		Date of mailing of the international search report 10 October 2023																					
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.																					

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/009206**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2001398 B1 (THE ASAN FOUNDATION et al.) 18 July 2019 (2019-07-18) See entire document.	1-12
PX	KIM, Doo-Young et al. Deep learning-based personalised outcome prediction after acute ischaemic stroke. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 13 April 2023, vol. 94, no. 5, pp. 369-378. See entire document. ※ This document is a document declaring ‘exceptions to lack of novelty’ by the applicant.	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2023/009206

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2022-0284578	A1	08 September 2022	CN	114450716	A	06 May 2022
				EP	3786881	A1	03 March 2021
				EP	4022562	A1	06 July 2022
				JP	2022-546344	A	04 November 2022
				WO	2021-037790	A1	04 March 2021
KR	10-2021-0084979	A	08 July 2021	KR	10-2427749	B1	01 August 2022
KR	10-2022-0012123	A	03 February 2022	KR	10-2022-0133151	A	04 October 2022
				KR	10-2456892	B1	21 October 2022
KR	10-2001398	B1	18 July 2019	US	2020-0357120	A1	12 November 2020
				WO	2019-147066	A1	01 August 2019

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

G16H 50/50(2018.01)i; G16H 50/20(2018.01)i; G16H 30/20(2018.01)i; G16H 30/40(2018.01)i; G16H 50/70(2018.01)i;
A61B 5/00(2006.01)i; A61B 5/055(2006.01)i; A61B 5/02(2006.01)i; A61B 5/0205(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

G16H 50/50(2018.01); A61B 5/00(2006.01); G06T 5/00(2006.01); G06T 7/00(2006.01); G06T 7/11(2017.01)

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 급성 허혈증 뇌졸중(acute ischemic stroke; AIS), 영상(image), 생존함수(survival function), 예측모델(prediction model), MRI, 확산강조영상(diffusion weighted image; DWI), 위험(risk)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	US 2022-0284578 A1 (KONINKLIJKE PHILIPS N.V.) 2022.09.08 단락 41, 46, 78, 81-82 및 청구항 1, 9 참조.	1-7,10-12
A	전체 문헌 참조.	8,9
Y	KR 10-2021-0084979 A ((주)아이쿱 등) 2021.07.08 단락 98, 100, 104, 148, 173, 267 및 청구항 1-10 참조.	1-7,10-12
A	전체 문헌 참조.	8,9
A	KR 10-2022-0012123 A (사회복지법인 삼성생명공익재단) 2022.02.03 단락 43-44, 49-63 및 청구항 1-4 참조.	1-12
A	SEUNG PARK 등, "Deep Learning for Prediction of Mechanism in Acute Ischemic Stroke Using Brain MRI", [온라인], 2021.06.11. [검색일: 2023.09.27], 출처:<URL: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-604141/v1 >.	1-12

☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2023년10월10일(10.10.2023)

국제조사보고서 발송일

2023년10월10일(10.10.2023)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동,
정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

양성지

전화번호 +82-42-481-3362

C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2001398 B1 (재단법인 아산사회복지재단 등) 2019.07.18 전체 문헌 참조.	1-12
PX	KIM DOO-YOUNG 등, "Deep learning-based personalised outcome prediction after acute ischaemic stroke", Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2023.04.13, 94권, 5호, 페이지 369-378. 전체 문헌 참조. ※ 본 문헌은 출원인에 의해 ‘신규성 상실의 예외’가 선언된 문헌임.	1-12

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2022-0284578 A1	2022/09/08	CN 114450716 A	2022/05/06
		EP 3786881 A1	2021/03/03
		EP 4022562 A1	2022/07/06
		JP 2022-546344 A	2022/11/04
		WO 2021-037790 A1	2021/03/04
KR 10-2021-0084979 A	2021/07/08	KR 10-2427749 B1	2022/08/01
KR 10-2022-0012123 A	2022/02/03	KR 10-2022-0133151 A	2022/10/04
		KR 10-2456892 B1	2022/10/21
KR 10-2001398 B1	2019/07/18	US 2020-0357120 A1	2020/11/12
		WO 2019-147066 A1	2019/08/01