

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2024-0091538  
(43) 공개일자 2024년06월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G16H 50/50 (2018.01) A61B 10/02 (2006.01)  
G06V 10/26 (2022.01) G06V 20/69 (2022.01)  
G16H 30/00 (2024.01)

(52) CPC특허분류

G16H 50/50 (2018.01)  
A61B 10/02 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-0174559

(22) 출원일자 2022년12월14일

심사청구일자 2022년12월14일

(71) 출원인

경상국립대학교산학협력단

경상남도 진주시 진주대로 501 (가좌동)

주식회사 덩노이드

서울특별시 구로구 디지털로33길 55, 13층 제130  
5호(구로동, 이앤씨벤처드림타워2차)

재단법인 정석연구재단

경상남도 김해시 주촌면 골든루트로 80-59, 705  
호(김해의생명센터테크노타운운동)

(72) 발명자

김진현

경남 통영시 광도면 향교옆길 33-31

송대현

경남 창원시 성산구 삼성자로 79

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김종석

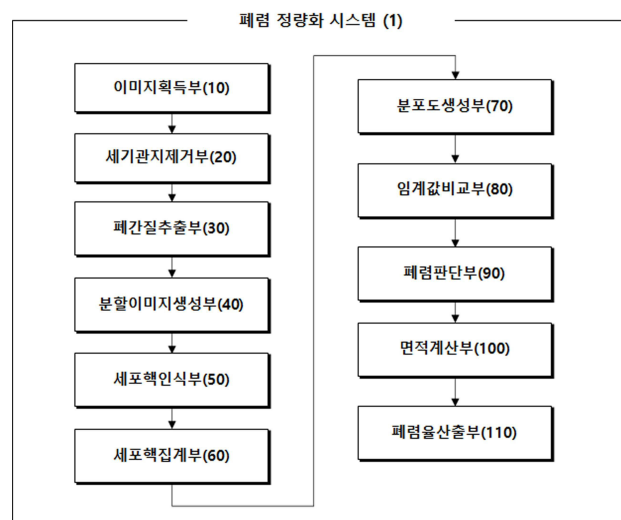
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 시스템 및 이를 이용한 폐렴 정량화 방법

## (57) 요약

본 발명은 폐 검체의 폐렴 정량화 시스템 및 이를 이용한 폐렴 정량화 방법에 관한 것으로, 폐 검체의 이미지에서 폐렴 병변을 감지하고 이를 이용하여 폐렴을 확인하도록 구성되어 전문가의 소견에 대한 표준 정량화가 가능한 컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 시스템 및 이를 이용한 폐렴 정량화 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

**G06V 10/26** (2023.08)  
**G06V 20/69** (2022.01)  
**G16H 30/00** (2024.01)  
**G06V 2201/031** (2022.01)  
**G06V 2201/032** (2022.01)

(72) 발명자

**성주현**

경남 창원시 성산구 외동반림로 156

**김아라**

울산 울주군 상북면 웃궁평길 36-11

**백승주**

경북 청도군 청도읍 고수산북길 86

**권민욱**

경남 창원시 성산구 대암로 82

**김지연**

대구 달서구 갈밭남로 64

**김태규**

경기 용인시 기흥구 동백죽전대로 455-17

**최현주**

경남 김해시 무계로 80

**최우식**

인천 계양구 새폴로 30

**이승환**

부산 북구 금곡대로 268

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|             |                         |
|-------------|-------------------------|
| 과제고유번호      | 1345341781              |
| 과제번호        | 2021RIS-003             |
| 부처명         | 교육부                     |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국연구재단                  |
| 연구사업명       | 지자체-대학협력기반지역혁신사업        |
| 연구과제명       | (울산경남지역혁신플랫폼)경상국립대학교    |
| 기 여 율       | 1/1                     |
| 과제수행기관명     | 경상대학                    |
| 연구기간        | 2021.06.01 ~ 2022.04.30 |

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

폐를 생검하여 현미경 촬영을 통해 폐이미지 획득하는 이미지획득부(10);

상기 폐이미지에서 세기관지(bronchiole)를 인식 후 상기 세기관지(bronchiole)를 제거하는 세기관지제거부(20);

상기 세기관지(bronchiole)가 제거된 폐이미지에서 폐간질(interstitium) 영역을 추출하는 폐간질추출부(30);

상기 폐간질(interstitium) 영역이 추출된 폐이미지를 분할 후 분할이미지를 생성하는 분할이미지생성부(40);

상기 분할이미지에서 세포핵(cell nucleus)을 인식하는 세포핵인식부(50);

상기 인식된 세포핵(cell nucleus)의 개수를 집계하는 세포핵집계부(60);

상기 집계된 세포핵(cell nucleus)의 개수에 따라 폐이미지를 시각화하여 세포핵(cell nucleus) 분포도를 생성하는 분포도생성부(70);

상기 집계된 세포핵(cell nucleus)의 개수와 임계값을 비교하는 임계값비교부(80);

상기 임계값과 비교하여 상기 집계된 세포핵(cell nucleus)의 개수가 많은 경우 폐렴으로 판단하는 폐렴판단부(90);

상기 폐렴으로 판단된 분할이미지에서 폐간질(interstitium) 영역을 계산하는 면적계산부(100);

폐의 폐렴율을 산출하는 폐렴율산출부(110);를 포함하는 것을 특징으로 하는,

컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 시스템.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 세기관지제거부(20)는,

상기 폐이미지를 일정 크기로 분할하여 파티션을 설정하고, 상기 설정된 파티션 중 일부에 세기관지영역으로 레이블링(labeling) 하는 것을 특징으로 하는, 컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 시스템.

#### 청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 설정된 파티션 중에서 상기 세기관지영역으로 레이블링(labeling) 되지 않은 파티션 중,

일부는 학습을 위한 학습데이터로 사용하고, 나머지는 테스트를 위한 테스트데이터로 사용하는 것을 특징으로 하는, 컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 시스템.

#### 청구항 4

제 2항에 있어서,

상기 세기관지제거부(20)는,

상기 세기관지영역 레이블링(labeling)이 완료된 후 상기 분할된 파티션을 다시 모아 하나의 폐이미지를 재생성

하는 것을 특징으로 하는, 컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 시스템.

#### 청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 폐간질추출부(30)는,

상기 폐간질(interstitium) 영역을 동일한 색상의 픽셀로 레이블링(labeling) 한 후 상기 레이블링(labeling) 된 픽셀 영역을 추출하는 것을 특징으로 하는, 컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 시스템.

#### 청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 분할이미지생성부(40)는,

상기 분할이미지의 너비와 길이가 동일하도록 마련하는 것을 특징으로 하는, 컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 시스템.

#### 청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 폐렴율산출부(110)는 아래의 [식 1]에 의해 상기 폐렴율을 산출하는 것을 특징으로 하는, 컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 시스템 :

[식 1]

$$\text{폐렴율} = A_P / A_{INT}$$

(여기서,  $A_P$  는 상기 면적계산부(100)에서 계산된 폐간질 영역의 면적이고,  $A_{INT}$  는 폐간질추출부(30)에서 추출된 폐간질 영역의 면적).

#### 청구항 8

이미지획득부(10)가 폐를 생검한 현미경 촬영을 통해 폐이미지를 획득하는 이미지 획득 단계;

세기관지제거부(20)가 상기 폐이미지에서 세기관지(bronchiole)를 인식 후 상기 세기관지(bronchiole)를 제거하는 세기관지 제거 단계;

폐간질추출부(30)가 상기 세기관지(bronchiole)가 제거된 폐이미지에서 폐간질(interstitium) 영역을 추출하는 폐간질 추출 단계;

분할이미지생성부(40)가 상기 폐간질(interstitium) 영역이 추출된 폐이미지를 분할 후 분할이미지를 생성하는 분할이미지 생성 단계;

세포핵인식부(50)가 상기 분할이미지에서 세포핵(cell nucleus)을 인식하는 세포핵 인식 단계;

세포핵집계부(60)가 상기 인식된 세포핵(cell nucleus)의 개수를 집계하는 세포핵 집계 단계;

분포도생성부(70)가 상기 집계된 세포핵(cell nucleus)의 개수에 따라 폐이미지를 시각화하여 세포핵(cell nucleus) 분포도를 생성하는 분포도 생성 단계;

임계값비교부(80)가 상기 집계된 세포핵(cell nucleus)의 개수와 임계값을 비교하는 임계값 비교 단계;

폐렴판단부(90)가 상기 임계값과 비교하여 상기 집계 된 세포핵(cell nucleus)의 개수가 많은 경우 폐렴으로 판단하는 폐렴 판단 단계;

면적계산부(100)가 상기 폐렴으로 판단된 분할이미지에서 폐간질(interstitium) 영역을 계산하는 면적 계산 단계;

폐렴율산출부(110)가 폐의 폐렴율을 산출하는 폐렴율 산출 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는, 컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 방법.

## 청구항 9

제 8항에 있어서,

상기 세기관지제거부(20)는,

상기 폐이미지를 일정 크기로 분할하여 파티션을 설정하고, 상기 설정된 파티션 중 일부에 세기관지영역으로 레이블링(labeling) 하는 것을 특징으로 하는, 컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 방법.

## 청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 설정된 파티션 중에서 상기 세기관지영역으로 레이블링(labeling) 되지 않은 파티션 중,

일부는 학습을 위한 학습데이터로 사용하고, 나머지는 테스트를 위한 테스트데이터로 사용하는 것을 특징으로 하는, 컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 방법.

## 청구항 11

제 9항에 있어서,

상기 세기관지제거부(20)는,

상기 세기관지영역 레이블링(labeling)이 완료된 후 상기 분할된 파티션을 다시 모아 하나의 폐이미지를 재생성 하는 것을 특징으로 하는, 컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 방법.

## 청구항 12

제 8항에 있어서,

상기 폐간질추출부(30)는,

상기 폐간질(interstitium) 영역을 동일한 색상의 픽셀로 레이블링(labeling) 한 후 상기 레이블링(labeling) 된 픽셀 영역을 추출하는 것을 특징으로 하는, 컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 방법.

## 청구항 13

제 8항에 있어서,

상기 분할이미지생성부(40)는,

상기 분할이미지의 너비와 길이가 동일하도록 마련하는 것을 특징으로 하는, 컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 방법.

## 청구항 14

제 8항에 있어서,

상기 폐렴을산출부(110)는 아래의 [식 1]에 의해 상기 폐렴율을 산출하는 것을 특징으로 하는, 컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 방법 :

[식 1]

$$\text{폐렴율} = A_p / A_{INT}$$

(여기서,  $A_p$  는 상기 면적계산부(100)에서 계산된 폐간질 영역의 면적이고,  $A_{INT}$  는 폐간질추출부(30)에서 추출된 폐간질 영역의 면적).

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 폐 검체의 폐렴 정량화 시스템 및 이를 이용한 폐렴 정량화 방법에 관한 것으로, 폐 검체의 이미지에 서 폐렴 병변을 감지하고 이를 이용하여 폐렴율을 확인하도록 구성되어 전문가의 소견에 대한 표준 정량화가 가능한 컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 시스템 및 이를 이용한 폐렴 정량화 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0003] 미세먼지와 초미세먼지는 만들어지는 상황과 주변 환경에 따라 서로 다른 성분을 가지고 있는 것으로 알려져 있으며, 미세먼지의 구성성분에는 작은 입자, 액체, 유기화합물, 금속, 흙 등이 포함될 수 있다. 특히 산업단지 주변 대기 중 유해물질로 알려진 중금속의 농도가 높아 이들 중금속이 건강에 미치는 영향이 더 클 가능성이 높다.

[0004] 환경부는 공기역학적 직경이  $10\mu\text{m}$  미만인 것을 초미세먼지 10(PM10),  $2.5\mu\text{m}$  미만인 것을 초미세먼지 2.5(PM 2.5)로 분류(환경부, 환경정책기본법)한다. 미세먼지가 체내로 유입되는 1차 경로는 호흡기이며, 먼저 호흡기 상피세포와 폐포 대식세포가 염증성 사이토카인을 생성하도록 유도하여 외부 물질을 제거한다. 그 결과, 폐 조직의 사이토카인에 의해 염증 반응이 일어나고, Tcell 이라는 면역 세포가 작용하여 활성산소종(ROS)이 증가하고, 폐 조직의 활성산소에 의해 산화 스트레스가 유발된다. 산화 스트레스는 다시 폐 조직 세포에 염증을 일으키고 DNA 손상을 일으킨다. 이러한 반응의 지속적인 발현은 폐 기능 감소, 폐기종, 만성 폐쇄성 폐질환 악화, 만성 염증, 폐암으로 이어질 수 있다.

[0005] 병리학에서는 미세 중금속에 의해 발생하는 폐렴(pneumonia)을 X-ray나 CT를 사용한 폐 사진을 가지고 전문가가 진단한다. 폐렴은 정상적인 조직에 대비 질병에 해당하는 조직의 면적을 계산하여 질병의 비율을 진단한다. 이러한 과정에서 전문가의 진단에는 전문가마다의 경험과 직관에 의존하기에 전문가 간 변동성이 심하고, 시각적 평가 또한 시간이 많이 걸린다는 단점이 있다.

[0006] 따라서 본 발명은 이러한 단점을 해결하기 위해 기계 학습을 사용하였는데 이는 훨씬 저렴한 비용으로 보다 안정적인 예측을 제고할 수 있으므로 임상 병리학자들이 비율을 계산할 때 훨씬 더 용이하게 보조해 줄 수 있다.

## 선행기술문헌

### 특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) (비특허문헌 1) Bhandary, Abhir, et al. "Deep-learning framework to detect lung abnormality-A study with chest X-Ray and lung CT scan images." Pattern Recognition Letters 129 (2020): 271-278.

(특허문헌 0002) (비특허문헌 2) El Asnaoui, Khalid, Youness Chawki, and Ali Idri. "Automated methods for detection and classification pneumonia based on x-ray images using deep learning." Artificial intelligence and blockchain for future cybersecurity applications. Springer, Cham, 2021. 257-284.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

- [0009] 본 발명은 상기의 문제점을 해결하기 위해서 안출된 것으로서, 본 발명의 목적은 머신러닝을 이용하여 폐 표본의 폐렴의 절대 기준에 따른 정량화 방법을 제시하고자 한다.
- [0010] 또한, 본 발명의 목적은 폐 표본에서 폐렴의 절대 정량화를 기반으로 인간의 경험과 직관에 기반 한 정량화 결정을 수정할 수 있는 시스템을 제공하고자 한다.
- [0011] 발명이 해결하고자 하는 기술적 과제들은 이상에서 언급한 기술적 과제들로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 기술적 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

### 과제의 해결 수단

- [0013] (1) 폐렴 정량화 시스템
- [0014] 본 발명에 따른 컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 시스템은,
- [0015] 폐를 생검하여 현미경 촬영을 통해 페이지지 획득하는 이미지획득부(10);
- [0016] 상기 페이지지에서 세기관지(bronchiole)를 인식 후 상기 세기관지(bronchiole)를 제거하는 세기관지제거부(20);
- [0017] 상기 세기관지(bronchiole)가 제거된 페이지지에서 폐간질(interstitium) 영역을 추출하는 폐간질추출부(30);
- [0018] 상기 폐간질(interstitium) 영역이 추출된 페이지지를 분할 후 분할이미지를 생성하는 분할이미지생성부(40);
- [0019] 상기 분할이미지에서 세포핵(cell nucleus)을 인식하는 세포핵인식부(50);
- [0020] 상기 인식된 세포핵(cell nucleus)의 개수를 집계하는 세포핵집계부(60);
- [0021] 상기 집계된 세포핵(cell nucleus)의 개수에 따라 페이지지를 시각화하여 세포핵(cell nucleus) 분포도를 생성하는 분포도생성부(70);
- [0022] 상기 집계된 세포핵(cell nucleus)의 개수와 임계값을 비교하는 임계값비교부(80);
- [0023] 상기 임계값과 비교하여 상기 집계된 세포핵(cell nucleus)의 개수가 많은 경우 폐렴으로 판단하는 폐렴판단부(90);
- [0024] 상기 폐렴으로 판단된 분할이미지에서 폐간질(interstitium) 영역을 계산하는 면적계산부(100);
- [0025] 폐의 폐렴율을 산출하는 폐렴율산출부(110);를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0027] (2) 폐렴 정량화 방법
- [0028] 본 발명에 따른 컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 방법은,
- [0029] 이미지획득부(10)가 폐를 생검한 현미경 촬영을 통해 페이지지를 획득하는 이미지 획득 단계;
- [0030] 세기관지제거부(20)가 상기 페이지지에서 세기관지(bronchiole)를 인식 후 상기 세기관지(bronchiole)를 제거하는 세기관지 제거 단계;
- [0031] 폐간질추출부(30)가 상기 세기관지(bronchiole)가 제거된 페이지지에서 폐간질(interstitium) 영역을 추출하는

폐간질 추출 단계;

- [0032] 분할이미지생성부(40)가 상기 폐간질(interstitium) 영역이 추출된 페이지지를 분할 후 분할이미지를 생성하는 분할이미지 생성 단계;
- [0033] 세포핵인식부(50)가 상기 분할이미지에서 세포핵(cell nucleus)을 인식하는 세포핵 인식 단계;
- [0034] 세포핵집계부(60)가 상기 인식된 세포핵(cell nucleus)의 개수를 집계하는 세포핵 집계 단계;
- [0035] 분포도생성부(70)가 상기 집계된 세포핵(cell nucleus)의 개수에 따라 페이지지를 시각화하여 세포핵(cell nucleus) 분포도를 생성하는 분포도 생성 단계;
- [0036] 임계값비교부(80)가 상기 집계된 세포핵(cell nucleus)의 개수와 임계값을 비교하는 임계값 비교 단계;
- [0037] 폐렴판단부(90)가 상기 임계값과 비교하여 상기 집계된 세포핵(cell nucleus)의 개수가 많은 경우 폐렴으로 판단하는 폐렴 판단 단계;
- [0038] 면적계산부(100)가 상기 폐렴으로 판단된 분할이미지에서 폐간질(interstitium) 영역을 계산하는 면적 계산 단계;
- [0039] 폐렴율산출부(110)가 폐의 폐렴율을 산출하는 폐렴율 산출 단계;를 포함하는 것을 특징으로 한다.

### 발명의 효과

- [0041] 상기 과제의 해결 수단에 의해, 본 발명은 머신러닝을 이용하여 폐 표본의 폐렴의 절대 기준에 따른 정량화 방법을 제시할 수 있다.
- [0042] 또한, 본 발명은 폐 표본에서 폐렴의 절대 정량화를 기반으로 인간의 경험과 직관에 기반 한 정량화 결정을 수 정할 수 있는 시스템을 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

- [0044] 도 1은 본 발명인 폐렴 정량화 시스템의 구성도이다.
- 도 2는 본 발명인 폐렴 정량화 방법의 순서도이다.
- 도 3은 본 발명의 일실시예에 따라 이미지 획득 단계(S10)에서 폐 표본을 획득하기 위한 생검 방법을 나타낸 도 면이다.
- 도 4는 본 발명의 일실시예에 따라 도 3에서 질병 특성을 확인한 도면이다.
- 도 5는 본 발명의 일실시예에 따라 분할이미지 생성 단계(S40)에서 생성된 분할이미지이다.
- 도 6은 본 발명의 일실시예에 따라 세포핵인식부(50) 및 세포핵집계부(60)가 세포핵 인식 단계(S50) 및 세포핵 집계 단계(S60)를 수행하는 이미지이다.
- 도 7은 본 발명의 일실시예에 따라 폐렴판단부(90)가 폐렴 판단 단계(S90)을 수행하는 이미지이다.
- 도 8은 본 발명의 일실시예에 따라 단위 면적당 핵 수 분포도를 나타낸 그래프로, (a) 의사가 30%로 결정하는 표본 a이고, (b) 의사가 90%로 결정하는 표본 b이다.
- 도 9는 본 발명의 일실시예에 따라 전문가 1과 2의 샘플에 대한 폐렴의 비율 분포에 관한 것으로, (a) 단위면적 에 40개 이상의 핵을 포함한 패치를 폐렴으로 판단 경우, (b) 단위면적에 50개 이상의 핵을 포함한 패치를 폐렴 으로 판단한 경우, (c) 단위면적에 60개 이상의 핵을 포함한 패치를 폐렴으로 판단한 경우이다.
- 도 10은 본 발명의 일실시예에 따라 도 9의 각 샘플에 대해 정량한 결과를 바탕으로 폐렴 발병률을 정량화 한 값이다.
- 도 11은 본 발명의 일실시예에 따라 본 발명을 통해 수행한 폐렴 발병률 정량화 결과와 전문가1(a) 및 전문가 2(b)를 통해 수행한 정량화 결과의 편차를 나타낸 것이다.

도 12는 본 발명의 일실시예에 따라 전문가 1에 의해 정량화된 폐렴 비율의 결과이다.

도 13은 본 발명의 일실시예에 따라 전문가 2에 의해 정량화된 폐렴 비율의 결과이다.

도 14는 본 발명의 일실시예에 따라 본 발명을 통해 수행한 폐렴 발병률 정량 결과(50 단위 면적 이상)와 전문가1(a) 및 전문가 2(b)를 통해 수행한 정량 결과 편차이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0045] 본 명세서에서 사용되는 용어에 대해 간략히 설명하고, 본 발명에 대해 구체적으로 설명하기로 한다.
- [0046] 본 발명에서 사용되는 용어는 본 발명에서의 기능을 고려하면서 가능한 현재 널리 사용되는 일반적인 용어들을 선택하였으나, 이는 당 분야에 종사하는 기술자의 의도 또는 관례, 새로운 기술의 출현 등에 따라 달라질 수 있다. 따라서 본 발명에서 사용되는 용어는 단순한 용어의 명칭이 아닌, 그 용어가 가지는 의미와 본 발명의 전반에 걸친 내용을 토대로 정의되어야 한다.
- [0047] 명세서 전체에서 어떤 부분이 어떤 구성요소를 “포함” 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있음을 의미한다.
- [0048] 아래에서는 첨부한 도면을 참고하여 본 발명의 실시예에 대하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.
- [0049] 본 발명에 대한 해결하고자 하는 과제, 과제의 해결 수단, 발명의 효과를 포함한 구체적인 사항들은 다음에 기재할 실시예 및 도면들에 포함되어 있다. 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 첨부되는 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다.
- [0051] 폐렴과 폐기종은 흉부 X선이나 CT를 통해 정성적, 정량적으로 평가할 수 있다. 그러나 미세면지 속 미세 증금속이 폐에 미치는 미시적인 영향을 X선과 CT를 통해 분석하는 것은 어렵다. 즉, 미세 증금속과 폐질환의 상관관계를 거시적 관점에서 분석하기는 어렵다. 따라서, 본 발명은 마우스의 폐 샘플에서 폐렴의 비율을 정량화하는 방법을 제안했다. 본 발명에 따른 방법은 전문가의 경험과 직관에 근거한 정성적 판단을 반영하였고, 모든 검체에 동일한 정량 방법을 적용하여 폐렴과 폐기종을 절대적으로 정량화하였다.
- [0052] 본 발명은 폐렴을 정량화하기 위해 전문가의 판단에 따라 정성적 기준을 결정했다. 또한 정성적 기준에 따라 정량화된 방법의 정확성을 검증하기 위해 두 전문가의 판단에 따라 검증을 진행하였다.
- [0053] 폐렴은 세포의 핵 수를 확인하고 핵의 밀도에 따라 정량화했다. 두 전문가가 시료에 대해 정량한 결과와 밀도별로 정량한 결과를 비교할 때 전문가의 판단과 가장 유사하게 정량한 밀도는 단위면적당 핵수가 50개 이상일 때이다. 따라서 이를 바탕으로 정량화 기준을 설정하고 전문가의 판단과 비교분석을 진행하였다. 두 전문가가 폐렴의 비율을 중간 비율(45~70)로 판단했을 때 두 전문가의 차이는 작고 안정적이었다. 한편, 낮은 비율(0~45)의 정량화는 핵의 밀도가 높은 경우 폐렴으로 판단되는 것으로 나타났고, 높은 비율(70~90)의 정량화는 핵의 밀도가 낮은 경우 폐렴으로 판단했다.
- [0054] 본 발명에서 제안하는 정량화 방법은 전문가의 정량화 판단을 분석할 수 있다. 폐렴을 정량화할 때 전문가의 판단 경향과 전문가 간의 편차를 파악할 수 있었다. 그리고 전문가들은 병리학의 절대적 기준에 따라 수치화했다고 하지만 전문가들의 시각적 경험과 직관이 반영된 것으로 나타났다.
- [0055] 이 발명은 기계 학습과 고전적인 컴퓨터 비전 기술을 사용하여 폐 샘플에서 폐렴의 절대 정량화 방법을 제안했다. 전문가들이 개발된 방법을 기반으로 각 샘플에 대해 폐렴과 폐기종을 정량화하면 결과가 달라질 수 있음을 보여주었다. 또한 표본 내 폐렴의 정도에 따라 전문가의 정성적 판단도 달라질 수 있음을 보여주었다. 따라서 당사의 정량화 방법은 정량화의 기준이 될 수 있으며, 전문가가 정량적으로 평가할 때 전문가의 정량적 평가 결과를 수정하는 도구로 사용될 수 있다.
- [0057] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명을 보다 상세히 설명하기로 한다.

[0059] (1) 폐렴 정량화 시스템

[0060] 본 발명에 따른 컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 시스템은, 도 1에 나타난 바와 같이, 이미지획득부(10), 세기관지제거부(20), 폐간질추출부(30), 분할이미지생성부(40), 세포핵인식부(50), 세포핵집계부(60), 분포도생성부(70), 임계값비교부(80), 폐렴판단부(90), 면적계산부(100) 및 폐렴율산출부(110)를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0061] 먼저, 상기 이미지획득부(10)는 폐를 생검하여 현미경 촬영을 통해 폐이미지 획득한다.

[0062] 도 3에 나타난 바와 같이, 상기 이미지획득부(10)는 니켈, 크롬 망간 및 카드뮴 등의 다양한 중금속에 노출된 폐 생검 표본을 획득한다. 하나의 폐이미지는 하나의 슬라이드를 나타내며, 하나의 슬라이드는 2 내지 4개의 섹션으로 구성된다.

[0064] 다음으로, 상기 세기관지제거부(20)는 상기 폐이미지에서 세기관지(bronchiole)를 인식 후 상기 세기관지(bronchiole)를 제거한다.

[0065] 보다 구체적으로, 상기 세기관지제거부(20)는 상기 폐이미지에서 세기관지(bronchiole)를 인식하여 상기 세기관지(bronchiole)를 제거하는 학습을 위해 세기관지를 레이블링(labeling)해야 한다.

[0066] 상기 세기관지제거부(20)는 상기 폐이미지를 일정 크기로 분할하여 파티션을 설정하고, 상기 설정된 파티션 중 일부에 세기관지영역으로 레이블링(labeling) 한다. 상기 설정된 파티션 중에서 상기 세기관지영역으로 레이블링(labeling) 되지 않은 파티션 중, 일부는 학습을 위한 학습데이터로 사용하고, 나머지는 테스트를 위한 테스트데이터로 사용한다. 상기 세기관지제거부(20)는 상기 세기관지영역 레이블링(labeling)이 완료된 후 상기 분할된 파티션을 다시 모아 하나의 폐이미지를 재생성한다.

[0067] 일실시예로, 세기관지의 크기는 전체 섹션에 비해 상대적으로 작기 때문에 파티션을 5x5로 분할하고 이 파티션 내에서 직접 세기관지 레이블을 지정한다. 하나의 파티션은 너비가 1,640, 길이가 1,440이다. 총 파티션 수는 5,925개이며 50개에 대해 레이블링을 수행하고 40개는 트레이닝 데이터로 사용하고 나머지 10개는 테스트 데이터로 사용한다. 학습 후 모든 섹션 내의 세기관지 영역이 세분화되고 분류되고, 파티션 이미지를 모아서 다시 하나의 이미지로 만든다.

[0069] 다음으로, 상기 폐간질추출부(30)는 상기 세기관지(bronchiole)가 제거된 폐이미지에서 폐간질(interstitium) 영역을 추출한다.

[0070] 보다 구체적으로, 상기 폐간질추출부(30)는 상기 폐간질(interstitium) 영역을 동일한 색상의 픽셀로 레이블링(labeling) 한 후 상기 레이블링(labeling) 된 픽셀 영역을 추출한다.

[0071] 일실시예로, 컴퓨터 비전 기술 중 하나인 OpenCV의 connected Components 를 사용하여 연결된 상기 폐간질영역을 동일한 색상의 픽셀로 레이블링하고 이 레이블의 픽셀 영역을 추출한다.

[0073] 다음으로, 상기 분할이미지생성부(40)는 상기 폐간질(interstitium) 영역이 추출된 폐이미지를 분할 후 분할 이미지를 생성한다.

[0074] 보다 구체적으로, 상기 분할이미지생성부(40)는 상기 분할이미지의 너비와 길이가 동일하도록 마련한다.

[0075] 일실시예로, 표본을 분할하여 핵을 시각적으로 식별이 용이하도록 한다. image\_slicer를 사용하여 표본을 각각 82 개 및 72 개 파티션으로 나누어 100x100 크기의 파티션으로 나눈다.

[0077] 다음으로, 상기 세포핵인식부(50)는 상기 분할이미지에서 세포핵(cell nucleus)을 인식한다.

[0078] 일실시예로, YOLOv5를 사용하여 상기 세포핵을 인식할 수 있다.

[0079] YOLOv5 학습의 경우 파티션에 검은색 핵이 캡처되고 레이블 데이터는 모두 동일한 클래스로 만들어진다. 고화질 표본 이미지에서 핵을 검출하기 위해 한 섹션을 여러 파티션으로 나누어 핵을 검출한다. 하나의 파티션은 너비

와 길이가 동일한 82 개와 72 개의 파티션으로 나뉘며 너비는 100픽셀, 그 길이는 100픽셀이다. 총 파티션 수는 1,399,248 개로 그 중 100 개의 파티션에 레이블이 지정되었으며 학습 데이터는 90개, 테스트 데이터는 10개로 구성되어 YOLOv5 학습을 진행한다.

[0081] 다음으로, 상기 세포핵집계부(60)는 상기 인식된 세포핵(cell nucleus)의 개수를 집계한다. 상기 세포핵집계부(60)는 상기 학습을 통해 상기 분할이미지에서 인식된 상기 세포핵(cell nucleus)의 개수를 집계한다.

[0083] 다음으로, 상기 분포도생성부(70)는 상기 집계된 세포핵(cell nucleus)의 개수에 따라 페이지지를 시각화하여 세포핵(cell nucleus) 분포도를 생성한다.

[0084] 보다 구체적으로, 상기 분포도생성부(70)는 페렴이 의심되는 모든 분할이미지를 선택하고, 도 8과 같이 상기 분할이미지에 의한 상기 세포핵의 분포도를 생성한다.

[0086] 다음으로, 상기 임계값비교부(80)는 상기 집계 된 세포핵(cell nucleus)의 개수와 임계값을 비교한다.

[0087] 일반적으로, 전문가들이 사용하는 방법은 단위 면적당 세포핵의 수를 계산하여 전체 비율을 계산하였다. 본 발명에서는 각 분할이미지의 크기로 단위면적을 사용하였다. 여기서 중요한 점은 단위면적당 세포핵의 개수가 페렴의 유무를 판별하는 기준이 된다는 점이다. 그러나 전통적으로 페렴을 결정하는 단위 면적의 세포 밀도에 대한 기준은 없다. 따라서 본 발명에서는 사용하는 단위 면적에 다양한 밀도를 전문가의 판단과 비교하여 적용하여 가장 적절한 페렴을 결정하는 단위 면적당 세포핵의 수를 결정하였다.

[0089] 다음으로, 상기 페렴판단부(90)는 상기 임계값과 비교하여 상기 집계 된 세포핵(cell nucleus)의 개수가 많은 경우 페렴으로 판단한다.

[0090] 일실시예로, 도 8은 단위 면적당 핵 수 분포도의 예를 보여준다. 이 분포도는 가우스 분포를 따르며, 이 분포도 만으로는 이상치, 즉 페렴을 특징하는 단위 면적당 핵 수를 지정할 수 없다. 따라서 전문가들이 정량화한 페렴의 비율에 따라 각 파티션에 존재하는 핵의 수를 분석하였다. 예를 들어 전문가가 페렴을 30% 라고 하면 위의 분포도에서 상위 30%를 차지하는 단위면적당 최소 핵 수를 찾아 페렴을 특징하는 단위면적당 핵 수를 찾아냈다. 따라서 전문가의 경험과 직관을 바탕으로 정량화를 진행하기 위해서는 한 파티션에 40개 이상, 50개 이상, 60개 이상의 핵이 있을 때 페렴의 정도를 정량화하는 것이 전문가의 것과 가장 유사함을 확인하였다. 경험과 직관에 따라서 40개, 50개, 60개 이상의 핵이 농축된 구획에 대해 발효도를 계산하였다.

[0092] 다음으로, 상기 면적계산부(100)는 상기 페렴으로 판단된 분할이미지에서 폐간질(interstitium) 영역을 계산한다.

[0093] 보다 구체적으로, 상기 면적계산부(100)는 분할이미지에서 폐간질(interstitium) 영역을 픽셀 단위로 조밀한 핵으로 계산한다.

[0095] 다음으로, 상기 폐렴율산출부(110)는 폐의 폐렴율을 산출한다.

[0096] 보다 구체적으로, 상기 폐렴율산출부(110)는 아래의 [식 1]에 의해 상기 폐렴율을 산출한다.

[0098] [식 1]

[0099] 폐렴율 =  $A_P / A_{INT}$

[0100] (여기서,  $A_P$  는 상기 면적계산부(100)에서 계산된 폐간질 영역의 면적이고,  $A_{INT}$  는 폐간질추출부(30)에서 추출된 폐간질 영역의 면적).

[0102] (2) 폐렴 정량화 방법

[0103] 본 발명에 따른 컴퓨터 비전과 머신러닝을 사용한 폐 검체의 폐렴 정량화 방법은, 도 2에 나타난 바와 같이, 상기 폐렴 정량화 시스템(1)을 이용하여 폐렴을 정량화한다.

[0104] 먼저, 제1단계(S10)는 이미지 획득 단계이다.

[0105] 상기 제1단계(S10)는 상기 이미지획득부(10)가 폐를 생검하여 현미경 촬영을 통해 폐이미지를 획득한다. 도 3에 나타난 바와 같이, 상기 이미지획득부(10)는 니켈, 크롬 망간 및 카드뮴 등의 다양한 중금속에 노출된 폐 생검 표본을 획득한다. 하나의 폐이미지는 하나의 슬라이드를 나타내며, 하나의 슬라이드는 2 내지 4개의 섹션으로 구성된다.

[0107] 다음으로, 제2단계(S20)는 세기관지 제거 단계이다.

[0108] 상기 제2단계(S20)는 상기 세기관지제거부(20)가 상기 폐이미지에서 세기관지(bronchiole)를 인식 후 상기 세기관지(bronchiole)를 제거한다. 보다 구체적으로, 상기 세기관지제거부(20)는 상기 폐이미지에서 세기관지(bronchiole)를 인식하여 상기 세기관지(bronchiole)를 제거하는 학습을 위해 세기관지를 레이블링(labeling)해야 한다.

[0109] 상기 세기관지제거부(20)는 상기 폐이미지를 일정 크기로 분할하여 파티션을 설정하고, 상기 설정된 파티션 중 일부에 세기관지영역으로 레이블링(labeling) 한다. 상기 설정된 파티션 중에서 상기 세기관지영역으로 레이블링(labeling) 되지 않은 파티션 중, 일부는 학습을 위한 학습데이터로 사용하고, 나머지는 테스트를 위한 테스트데이터로 사용한다. 상기 세기관지제거부(20)는 상기 세기관지영역 레이블링(labeling)이 완료된 후 상기 분할된 파티션을 다시 모아 하나의 폐이미지를 재생성한다.

[0110] 일실시예로, 세기관지의 크기는 전체 섹션에 비해 상대적으로 작기 때문에 파티션을 5x5로 분할하고 이 파티션 내에서 직접 세기관지 레이블을 지정한다. 하나의 파티션은 너비가 1,640, 길이가 1,440이다. 총 파티션 수는 5,925개이며 50개에 대해 레이블링을 수행하고 40개는 훈련 데이터로 사용하고 나머지 10개는 테스트 데이터로 사용한다. 학습 후 모든 섹션 내의 세기관지 영역이 세분화되고 분류되고, 파티션 이미지를 모아서 다시 하나의 이미지로 만든다.

[0112] 다음으로, 제3단계(S30)는 폐간질 추출 단계이다.

[0113] 상기 제3단계(S30)는 상기 폐간질추출부(30)가 상기 세기관지(bronchiole)가 제거된 폐이미지에서 폐간질(interstitium) 영역을 추출한다. 보다 구체적으로, 상기 폐간질추출부(30)는 상기 폐간질(interstitium) 영역을 동일한 색상의 픽셀로 레이블링(labeling) 한 후 상기 레이블링(labeling) 된 픽셀 영역을 추출한다.

[0114] 일실시예로, 컴퓨터 비전 기술 중 하나인 OpenCV의 connected Components 를 사용하여 연결된 상기 폐간질영역을 동일한 색상의 픽셀로 레이블링하고 이 레이블의 픽셀 영역을 추출한다.

[0116] 다음으로, 제4단계(S40)는 분할이미지 생성 단계이다.

[0117] 상기 제4단계(S40)는 상기 분할이미지생성부(40)가 상기 폐간질(interstitium) 영역이 추출된 폐이미지를 분할 후 분할이미지를 생성한다. 보다 구체적으로, 상기 분할이미지생성부(40)는 상기 분할이미지의 너비와 길이가 동일하도록 마련한다.

[0118] 일실시예로, 표본을 분할하여 핵을 시각적으로 식별이 용이하도록 한다. image\_slicer를 사용하여 표본을 각각 82 개 및 72 개 파티션으로 나누어 100x100 크기의 파티션으로 나눈다.

[0120] 다음으로, 제5단계(S50)는 세포핵 인식 단계이다.

[0121] 상기 제5단계(S50)는 상기 세포핵인식부(50)가 상기 분할이미지에서 세포핵(cell nucleus)을 인식한다.

- [0122] 일실시예로, YOLOv5를 사용하여 상기 세포핵을 인식할 수 있다. YOLOv5 학습의 경우 파티션에 검은색 핵이 캡처되고 레이블 데이터는 모두 동일한 클래스로 만들어진다. 고화질 표본 이미지에서 핵을 검출하기 위해 한 섹션을 여러 파티션으로 나누어 핵을 검출한다. 하나의 파티션은 너비와 길이가 동일한 크기의 82개 및 72개의 파티션으로 나뉘며 너비는 100픽셀, 그 길이는 100픽셀이다. 총 파티션 수는 1,399,248 개로 100 개의 파티션에 레이블이 지정되었으며 학습 데이터는 90개, 테스트 데이터는 10개로 구성되어 YOLOv5 학습을 진행한다.
- [0124] 다음으로, 제6단계(S60)는 세포핵 집계 단계이다.
- [0125] 상기 제6단계(S60)는 상기 세포핵집계부(60)가 상기 인식된 세포핵(cell nucleus)의 개수를 집계한다.
- [0127] 다음으로, 제7단계(S70)는 분포도 생성 단계이다.
- [0128] 상기 제7단계(S70)는 상기 분포도생성부(70)가 상기 집계된 세포핵(cell nucleus)의 개수에 따라 페이지미지를 시각화하여 세포핵(cell nucleus)분포도를 생성한다. 보다 구체적으로, 상기 분포도생성부(70)는 페렴이 의심되는 모든 분할이미지를 선택하고, 도 8과 같이 상기 분할이미지에 의한 상기 세포핵의 분포도를 생성한다.
- [0130] 다음으로, 제8단계(S80)는 임계값 비교 단계이다.
- [0131] 상기 제8단계(S80)는 상기 임계값비교부(80)가 상기 집계된 세포핵(cell nucleus)의 개수와 임계값을 비교한다.
- [0132] 일반적으로, 전문가들이 사용하는 방법은 단위 면적당 세포핵의 수를 계산하여 전체 비율을 계산하였다. 본 발명에서는 각 분할이미지의 크기로 단위면적을 사용하였다. 여기서 중요한 점은 단위면적당 세포핵의 개수가 페렴의 유무를 판별하는 기준이 된다는 점이다. 그러나 전통적으로 페렴을 결정하는 단위 면적의 세포 밀도에 대한 기준은 없다. 따라서 본 발명에서는 사용하는 단위 면적에 다양한 밀도를 전문가의 판단과 비교하여 적용하여 가장 적절한 페렴을 결정하는 단위 면적당 세포핵의 수를 결정하였다.
- [0134] 다음으로, 제9단계(S90)는 페렴 판단 단계이다.
- [0135] 상기 제9단계(S90)는 상기 페렴판단부(90)가 상기 임계값과 비교하여 상기 집계된 세포핵(cell nucleus)의 개수가 많은 경우 페렴으로 판단한다.
- [0136] 일실시예로, 도 8은 단위 면적당 핵 수 분포도의 예를 보여준다. 이 분포도는 가우스 분포를 따르며, 이 분포도 만으로는 이상치, 즉 페렴을 특징하는 단위 면적당 핵 수를 지정할 수 없다. 따라서 전문가들이 정량화한 페렴의 비율에 따라 각 파티션에 존재하는 핵의 수를 분석하였다. 예를 들어 전문가가 페렴을 30% 라고 하면 위의 분포도에서 상위 30%를 차지하는 단위면적당 최소 핵 수를 찾아 페렴을 특징하는 단위면적당 핵 수를 찾아냈다. 따라서 전문가의 경험과 직관을 바탕으로 정량화를 진행하기 위해서는 한 파티션에 40개 이상, 50개 이상, 60개 이상의 핵이 있을 때 페렴의 정도를 정량화하는 것이 전문가의 것과 가장 유사함을 확인하였다. 경험과 직관에 따라서 40개, 50개, 60개 이상의 핵이 농축된 구획에 대해 발효도를 계산하였다.
- [0138] 다음으로, 제10단계(S10)는 면적 계산 단계이다.
- [0139] 상기 제10단계(S10)는 상기 면적계산부(100)가 상기 페렴으로 판단된 분할이미지에서 폐간질(interstitium) 영역을 계산한다. 보다 구체적으로, 상기 면적계산부(100)는 분할이미지에서 폐간질(interstitium) 영역을 픽셀 단위로 조밀한 핵으로 계산한다.
- [0141] 다음으로, 제11단계(S110)는 페렴율 산출 단계이다.
- [0142] 상기 제11단계(S110)는 상기 페렴율산출부(110)가 폐의 페렴율을 산출한다. 보다 구체적으로, 상기 페렴율산출부(110)는 아래의 [식 1]에 의해 상기 페렴율을 산출한다.

- [0144] [식 1]
- [0145]  $\text{페렴율} = A_P / A_{INT}$
- [0146] (여기서,  $A_P$  는 상기 면적계산부(100)에서 계산된 폐간질 영역의 면적이고,  $A_{INT}$  는 폐간질추출부(30)에서 추출된 폐간질 영역의 면적).
- [0148] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 본 발명의 목적, 특징, 장점은 이하의 실시예를 통하여 쉽게 이해될 것이다. 본 발명은 여기서 설명하는 실시예에 한정되지 않고, 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 여기서 소개되는 실시예는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 본 발명의 사상이 충분히 전달될 수 있도록 하기 위해 제공되는 것이다. 따라서 이하의 실시예에 의해 본 발명이 제한되어서는 안 된다.
- [0150] **1) 생검 조직의 데이터 수집**
- [0151] 7주령 C57BL/6 마우스를 실험 동물로 선택하여 마우스 폐 조직 샘플, 희석된 니켈, 크롬, 망간 및 카드뮴을 각각 50nM, 20nM, 10nM, 10nM 농도로 채취 하여 노출시켰다. 1일 1회 4주 동안 단독으로 복합적으로 비강을 통해 총 70개의 샘플을 채취하였다. 본 실험은 울산대학교 SPF(특정 병원체 무침가)에서 진행되었으며, 울산대학교 동물발명소(IACUC)(IACUC No. BSK-21-030)의 심사를 받았다.
- [0152] 수집된 70개의 표본은 각 슬라이드로 구성되었다. 도 3은 하나의 슬라이드를 보여주고 하나의 슬라이드는 2-4개의 섹션으로 구성되어 있다. 따라서 총 70개의 슬라이드에서 표본을 추출하고 237장에서 단면 데이터를 수집했다. 이 중 실제 의사가 사용하는 섹션 70개만 사용했다. 한 섹션은 너비 8200, 길이 7200 크기의 고화질 이미지이다.
- [0154] **2) 폐렴 비율 측정**
- [0155] 본 발명에서는 폐렴의 비율을 정량화하였으며, 검체를 통해 폐렴의 비율을 확인하는 방법은 다음과 같다. 비율은 공기통과층을 제외한 시편의 전체 간극 면적 대비 다수의 핵이 집중된 간질 영역의 면적을 계산하여 정량화한다.
- [0156] 폐렴의 비율을 계산하는 지표는 아래 [식 1]과 같다.
- [0158] [식 1]
- [0159]  $\text{페렴율} = A_P / A_{INT}$
- [0160] (여기서,  $A_P$  는 상기 면적계산부(100)에서 계산된 폐간질 영역의 면적이고,  $A_{INT}$  는 폐간질추출부(30)에서 추출된 폐간질 영역의 면적).
- [0162] **2-1) YOLACT를 사용하여 말단 폐포 조직 제거**
- [0163] YOLACT 학습에는 세기관지 레이블이 필요하다. 세기관지의 크기는 전체 섹션에 비해 상대적으로 작기 때문에 파티션을 5x5로 분할하고 이 파티션 내에서 직접 세기관지 레이블을 지정한다. 하나의 파티션은 너비가 1,640, 길이가 1,440이다. 총 파티션 수는 5,925개이며 50개에 대해 레이블링(labeling)을 수행하고 40개는 트레이닝 데이터로 사용하고 나머지 10개는 테스트 데이터로 사용한다.
- [0164] YOLACT 학습 후 모든 섹션 내의 세기관지 영역이 세분화되고 분류된다.

[0165] 파티션 이미지를 모아서 다시 하나의 이미지로 만든다.

## [0167] 2-2) 전체 조직공간의 픽셀 영역 계산

[0168] 컴퓨터 비전 기술 중 하나인 OpenCV의 connected Components를 사용하여 연결된 간극을 동일한 색상의 픽셀로 레이블링(labeling)하고, 이 레이블의 픽셀 영역을 추출하였다.

## [0170] 2-3) YOLOv5를 사용하여 핵 감지

[0171] YOLOv5 학습의 경우 분할이미지에 검은색 핵이 캡처되고 레이블 데이터는 모두 동일한 클래스로 만들어진다. 고 화질 표본 이미지에서 핵을 검출하기 위해 한 섹션을 여러 분할로 나누어 핵을 검출한다. 하나의 분할이미지는 너비와 길이가 동일한 크기의 가로 82개 및 72개의 파티션으로 나뉘며 너비는 100 픽셀, 그 길이는 100 픽셀이다. 총 분할이미지 수는 1,399,248 개로 그 중 100 개의 분할이미지에 레이블이 지정되었으며 학습 데이터는 90 개, 테스트 데이터는 10 개로 구성되었다. 이후, YOLOv5 학습을 진행하여 각 분할이미지에 대해 감지된 핵의 수를 결정한다.

## [0173] 2-4) 폐렴이 의심되는 모든 분할이미지를 선택

[0174] 전문가들이 사용하는 방법은 단위 면적당 세포핵의 수를 계산하여 전체 비율을 계산하는 것이다. 본 발명에서는 각 분할이미지의 크기로도 단위면적을 사용하였다. 여기서 중요한 점은 단위면적당 세포핵의 개수가 폐렴의 유무를 판별하는 기준이 된다는 점이다. 그러나 전통적으로 폐렴을 결정하는 단위 면적의 세포 밀도에 대한 기준은 없다. 따라서 본 발명에서는 사용하는 단위 면적에 다양한 밀도를 전문가의 판단과 비교하여 적용하여 가장 적절한 폐렴을 결정하는 단위 면적당 세포핵의 수를 결정하였다.

[0175] 다음과 같은 방법을 사용하여 특정 폐렴에 가장 적합한 단위 면적당 세포 수를 구했다. 도 8은 단위 면적당 핵 수 분포도의 예를 보여준다. 이 분포도는 가우스 분포를 따르며, 이 분포도만으로는 이상치, 즉 폐렴을 특정 하는 단위 면적당 핵 수를 지정할 수 없다. 따라서 전문가들이 정량화한 폐렴의 비율에 따라 각 분할이미지에 존재하는 핵의 수를 분석하였다. 예를 들어 전문가가 폐렴을 30%라고 하면 위의 분포도에서 상위 30%를 차지하는 단위면적당 최소 핵 수를 찾아 폐렴을 특정 하는 단위면적당 핵 수를 찾아냈다. 따라서 전문가의 경험과 직관을 바탕으로 정량화를 진행하기 위해서는 한 분할이미지에 40개 이상, 50개 이상, 60개 이상의 핵이 있을 때 폐렴의 정도를 정량화하는 것이 전문가의 것과 가장 유사함을 확인하였다. 경험과 직관에 따라서 40개, 50개 및 60개 이상의 핵이 농축된 구획에 대해 발효도를 계산하였다.

## [0177] 2-5) 폐렴의 비율 정량화

[0178] 상기 면적계산부(100)에서 계산된 폐간질(interstitium) 영역의 면적과 폐간질추출부(30)에서 추출된 폐간질(interstitium) 영역의 면적을 픽셀 단위로 조밀한 핵으로 계산한다.

[0179] 최종 폐렴의 비율은 전체 폐간질(interstitium) 면적 대비 핵이 집중된 폐간질(interstitium) 면적을 계산하여 정량화한다.

## [0181] 3) 실험 검증

[0182] 본 발명에서는 제안된 폐렴 및 폐기종 정량 방법의 정확성을 검증하기 위해 병리학자의 판단과 우리 방법의 결과를 비교 분석한다.

[0183] 전문가 1과 전문가 2가 각 샘플에 대해 정량한 결과를 바탕으로 하나의 분할이미지에서 최소 40, 50 및 60개 핵의 폐렴 발병률을 정량화했다. 도 9는 전문가 1, 2의 샘플별 정량화 및 분할이미지별 핵 수에 따른 폐렴 비율 정량화 결과를 나타낸 것이다. 그래프에서 x축은 샘플의 수를 나타내고 y축은 각 샘플에 대한 폐렴의 비율을 나타낸다. 도 9(a)는 우리 결과의 대부분이 전문가가 정량화한 것보다 높게 계산되었음을 보여주며, 이는 폐렴을 정량화하는 기준이 단위 면적당 40개 이상의 핵에 집중되어 있을 때 전문가들이 폐렴을 고려한다는 것을 의미한다.

다.

[0184] 한편, 도 9(b)는 도 9(a) 보다 전문가의 것과 유사하다고 판단할 수 있다. 특히, 오차는 전문가들이 정량화한 60 개 범위 중 가장 작았다. 그러나 전문가들이 폐렴을 60 이상으로 정량화한 범위에서 우리의 정량화 결과는 전문가보다 작았다. 이는 전문가가 높은 비율로 정량화할 때 단위 면적당 50 개 미만의 핵 농도도 폐렴으로 간주된다는 것을 의미한다.

[0185] 도 10은 단위 면적당 핵이 50 개 이상일 때 정량한 폐렴의 비율이 두 전문가의 편차가 가장 작은 것을 확인했다. 이는 도 9(b)를 통해 확인할 수 있다. 단위 면적당 50 개 이상의 핵이 있을 때 폐렴의 비율을 정량화한 결과는 전문가의 정량적 발명과 가장 유사했으며, 우리의 정량화 방법은 샘플에 존재하는 핵의 수를 식별하여 폐렴의 비율을 정량화했기 때문에 절대적이다. 따라서 전문가의 경험과 직관을 바탕으로 한 정성적 분석을 바탕으로 절대적 기준을 통해 폐렴의 비율을 정량화할 수 있다. 아래는 단위 면적당 50 개 이상의 핵을 기준으로 한 정량화를 기반으로 전문가의 정량화 결과를 비교 분석한다.

#### [0187] 4) 본 발명의 정량화 방법에 의한 인간의 결정 평가

[0188] 본 발명에서 제공하는 정량화 방법은 인간의 마우스 샘플에 대한 전통적인 정량화 방법의 관찰 및 고려를 제공한다.

#### [0190] 4-1) 데이터 및 실험 환경

[0191] 본 발명의 샘플 데이터는 창원 경상 대학교병원과 함께 병리학 발명을 목적으로 수집한 것으로 총 237 개의 폐 샘플 이미지로 구성되어 있다. 제안된 폐렴 및 폐기종 정량 방법의 정확도를 평가하기 위해 두 명의 독립적인 병리학 전문가가 판단한 폐렴 및 폐기종 정량 발명의 결과 데이터를 수집하였다. 본 발명의 결과와 비교하기 위해 병리학 전문가가 판단한 데이터를 수집하였으며, 모두 창원 경상 대학교병원 병리학 전문가가 판단하였다.

[0192] 본 발명에 사용된 각 신경망 모델의 이미지 크기는 YOLOv5 640x640, YOLACT는 1,640x1, 440 픽셀 크기(신경망 입력 크기), RGB 32비트 이미지이다. YOLOv5 및 YOLACT 실험에 사용된 장비는 Ubuntu 20.04 LTS와 GPU를 GeForce RTX 3090 Ti GPU로 사용하여 python으로 OS를 구현하였다. 그리고 컴퓨터 비전을 이용한 실험에 사용된 장비는 OS는 Windows 10으로, GPU는 Geforce RTX 2080 Ti GPU 를 사용하여 python으로 구현 하였다.

#### [0194] 4-2) 폐렴의 정량 결과 분석

[0195] 도 11은 전문가가 정량한 폐렴 결과와 전문가가 검체를 정성적으로 분석한 결과의 편차를 나타낸 것이다. 편차는 전문가에 의해 정량화된 폐렴의 비율을 기반으로 슬라이딩 윈도우 방법을 사용하여 계산되었다. 도 11은 우리가 정량한 폐렴의 비율을 기준으로 전문가들이 정량한 폐렴의 비율을 비교분석한 결과이다.

[0196] 두 전문가가 정량화한 폐렴 정도는 45~70의 중간 범위에서 기계의 판단에 가장 가까웠다. 이는 두 전문가가 상대적으로 낮은 범위(0 ~ 45) 및 높은 범위(70 ~ 90) 보다 중간 범위(45~70)에서 안정적으로 폐렴 정도를 정량화했다는 의미다.

[0197] 도 11에서 전문가 1이 정량한 폐렴의 비율과 우리가 정량한 폐렴의 비율을 비교하면 단위면적에 50 개 이상의 핵이 있을 때 정량된 결과와의 편차가 0~30 범위에서 가장 작았다. 그리고 30 개 이상의 범위에서 단위 면적에 40 개 이상의 핵이 있을 때 정량화된 결과로부터의 편차가 가장 작았다.

[0198] 또한, 도 11에서 전문가 2에 의해 정량화된 폐렴의 비율과 우리가 정량한 폐렴의 비율을 비교할 때, 0~20까지의 범위에서 60 이상일 때 정량 결과로부터의 편차가 가장 작았다. 20~60의 범위에서 정량 결과와의 편차는 50 이상일 때 가장 작았다. 그리고 60 개 이상의 범위 에서는 40 개 이상일 때 정량화된 결과와의 편차가 가장 작았다.

[0199] 두 전문가는 폐렴 비율이 낮은 범위에서 단위 면적당 핵 밀도가 높은 경우를 폐렴, 반대로 폐렴이 높은 범위에서 단위 면적당 핵 밀도가 낮은 범위를 폐렴이라고 판단했다.

- [0201] 도 12 및 도 13은 또한 전문가들이 폐렴을 높은 범위 내에서 단위 면적당 핵 농도가 낮은 것으로 판단하는 경향이 있음을 보여준다.
- [0202] 도 12는 전문가 1에 의해 정량화된 폐렴 비율에 따라 정량화된 결과를 나타낸 것으로, 핵의 밀도 분포가 40 이상일 때 정량화된 결과와 유사한 결과가 대부분 나타났다. 심지어 전문가 1은 폐렴이 대부분 단위 면적당 40 개 미만으로 간주했다. 도 30에서도 전문가 2에 의해 정량화된 폐렴의 비율이 높은 범위에서 단위면적당 핵밀도가 40 미만인 경우를 폐렴으로 본다는 것을 보여주고 있다.
- [0203] 여기서 두 전문가가 폐렴을 정량화할 때 폐렴의 비율이 낮을수록 전문가가 폐간질(interstitium)과 핵 사이의 밀도를 더 높게 정량화하는 경향이 있음을 발견했다. 반대로, 폐렴의 비율이 높을수록 폐간질(interstitium)과 핵 사이의 밀도의 정량화가 낮아짐을 발견했다.
- [0205] 도 14는 본 발명에 따른 정량화 결과(단위 면적당 50개 이상인 경우 정량화한 폐렴의 비율)를 기준으로 전문가 결과의 편차를 나타낸다. x 축은 폐렴의 비율을 나타내고 y 축은 편차를 나타낸다. 도 14(a)는 본 발명의 결과를 바탕으로 전문가 1과의 편차를 나타내며, 전문가는 폐렴도 50 이상 구간에서 본 발명 결과보다 높은 수준의 폐렴을 정량화하였다. 도 14(b)는 본 발명의 결과를 바탕으로 전문가 2와의 편차를 나타내며, 전문가는 폐렴도 50 이상 구간에서 본 발명 결과보다 높은 수준의 폐렴을 정량화하였다.
- [0206] 이는 폐렴의 비율을 정량화할 때 큰 문제로 이어질 수 있다. 문제는 폐렴의 정도가 높은 검체에서 폐렴 증상이 나타나지 않는 부분도 폐렴으로 진단할 수 있다는 점이다. 이를 통해 표본의 특성에 따라 전문가의 정성적 판단도 달라질 수 있음을 확인하였다.
- [0208] 상기 과제의 해결 수단에 의해, 본 발명은 머신러닝을 이용하여 폐 표본의 폐렴의 절대 기준에 따른 정량화 방법을 제시할 수 있다.
- [0209] 또한, 본 발명은 폐 표본에서 폐렴의 절대 정량화를 기반으로 인간의 경험과 직관에 기반 한 정량화 결정을 수정할 수 있는 시스템을 제공한다.
- [0211] 이와 같이, 상술한 본 발명의 기술적 구성은 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자가 본 발명의 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다.
- [0212] 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로서 이해되어야 하고, 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타나며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

## 부호의 설명

- [0214] 1. 폐렴 정량화 시스템
10. 이미지획득부
20. 세기관지제거부
30. 폐간질추출부
40. 분할이미지생성부
50. 세포핵인식부
60. 세포핵집계부
70. 분포도생성부
80. 임계값비교부

90. 폐렴판단부

100. 면적계산부

110. 폐렴율산출부

S10. 이미지획득부(10)가 폐를 생검한 현미경 촬영을 통해 폐이미지를 획득하는 이미지 획득 단계

S20. 세기관지제거부(20)가 상기 폐이미지에서 세기관지(bronchiole)를 인식 후 상기 세기관지(bronchiole)를 제거하는 세기관지 제거 단계

S30. 폐간질추출부(30)가 상기 세기관지(bronchiole)가 제거된 폐이미지에서 폐간질(interstitium) 영역을 추출하는 폐간질 추출 단계

S40. 분할이미지생성부(40)가 상기 폐간질(interstitium) 영역이 추출된 폐이미지를 분할 후 분할이미지를 생성하는 분할이미지 생성 단계

S50. 세포핵인식부(50)가 상기 분할이미지에서 세포핵(cell nucleus)을 인식하는 세포핵 인식 단계

S60. 세포핵집계부(60)가 상기 인식된 세포핵(cell nucleus)의 개수를 집계하는 세포핵 집계 단계

S70. 분포도생성부(70)가 상기 집계된 세포핵(cell nucleus)의 개수에 따라 폐이미지를 시각화하여 세포핵(cell nucleus)분포도를 생성하는 분포도 생성 단계

S80. 임계값비교부(80)가 상기 집계된 세포핵(cell nucleus)의 개수와 임계값을 비교하는 임계값 비교 단계

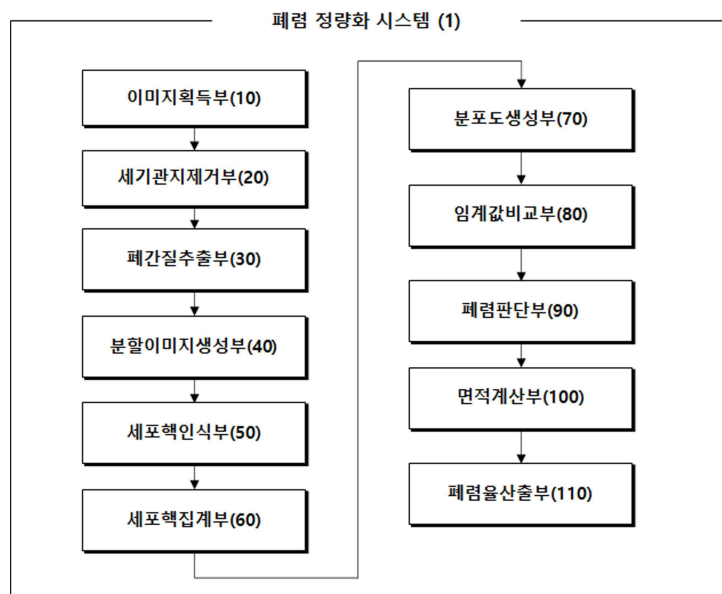
S90. 폐렴판단부(90)가 상기 임계값과 비교하여 상기 집계된 세포핵(cell nucleus)의 개수가 많은 경우 폐렴으로 판단하는 폐렴 판단 단계

S100. 면적계산부(100)가 상기 폐렴으로 판단된 분할이미지에서 폐간질(interstitium) 영역을 계산하는 면적 계산 단계

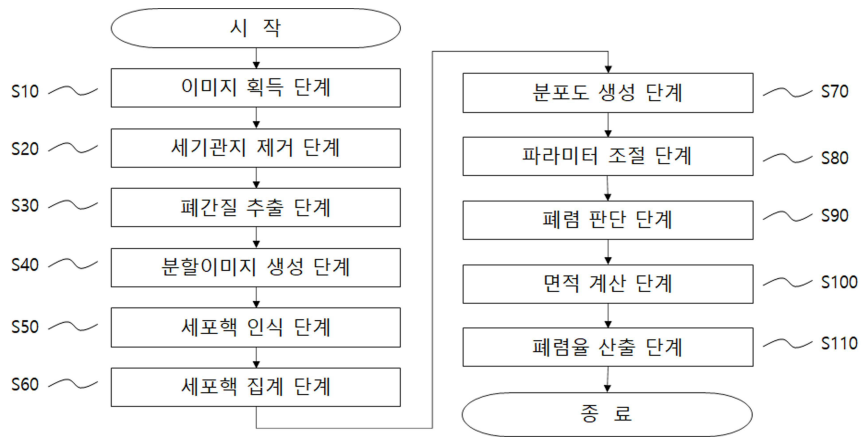
S110. 폐렴율산출부(110)가 폐의 폐렴율을 산출하는 폐렴율 산출 단계

## 도면

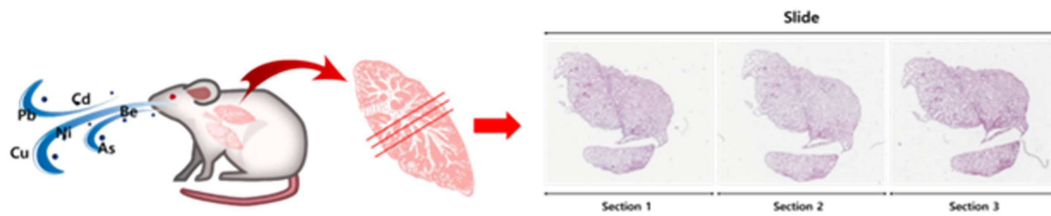
### 도면1



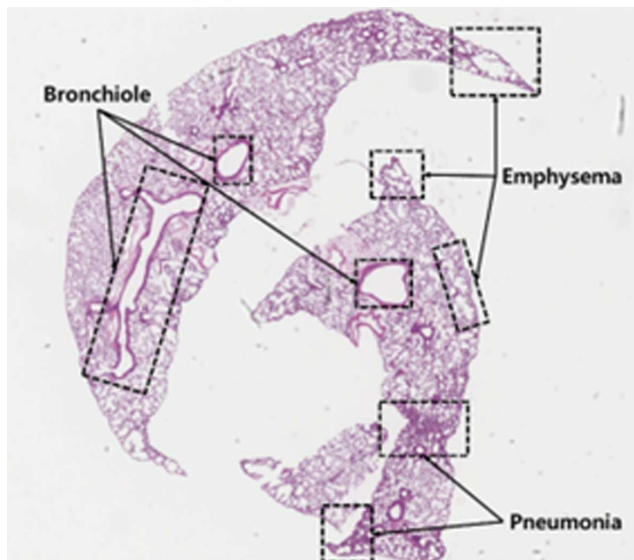
도면2



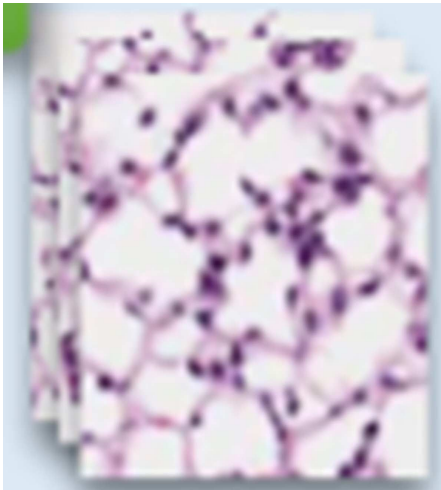
도면3



도면4



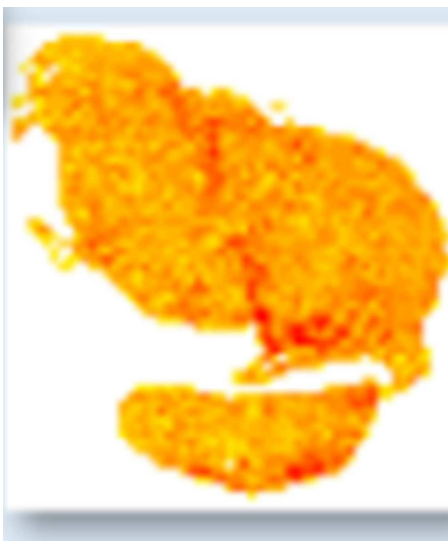
도면5



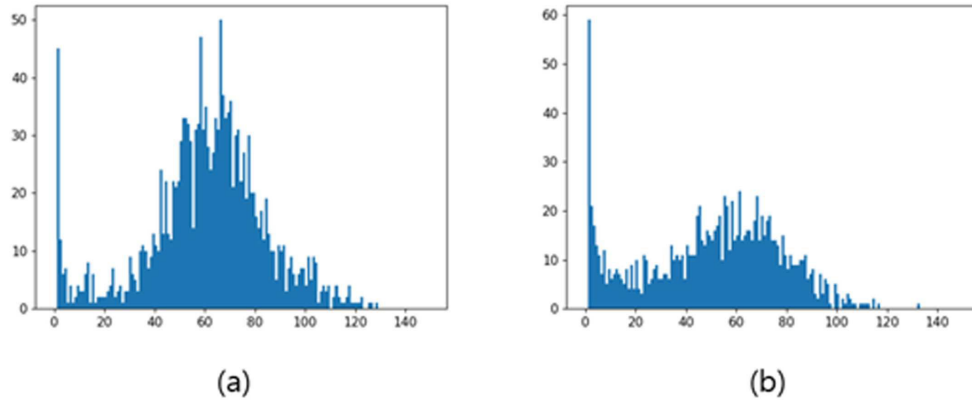
도면6



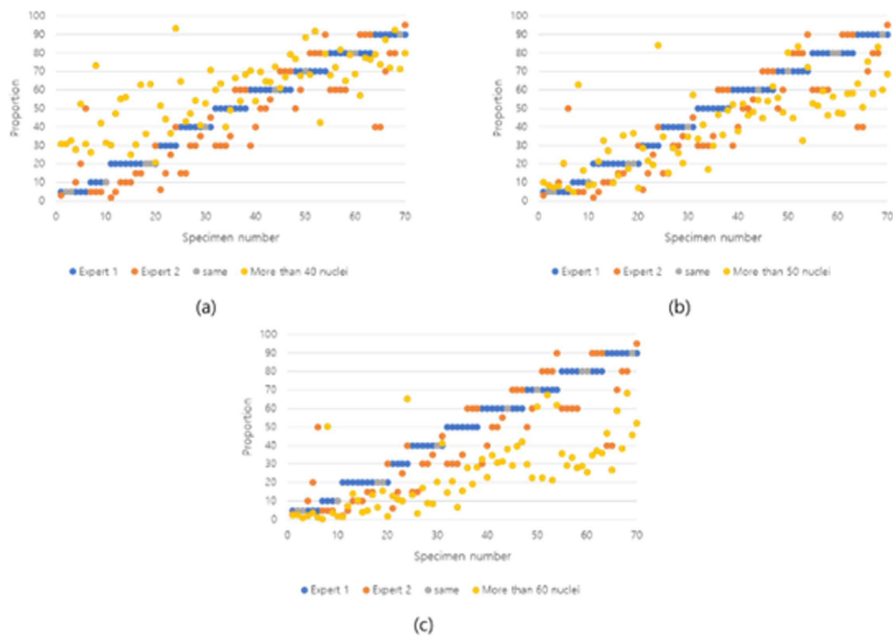
도면7



도면8



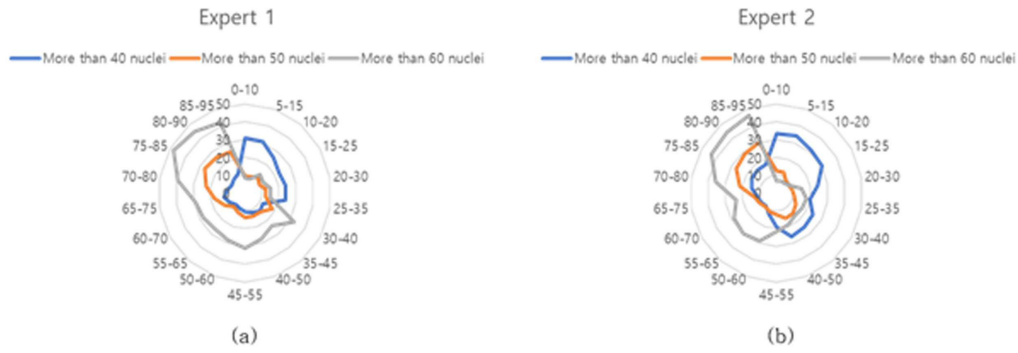
도면9



도면10

|                    | (a)      |          | (b)      |          | (c)      |          |
|--------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                    | Expert1  | Expert2  | Expert1  | Expert2  | Expert1  | Expert2  |
| Average            | 16.11501 | 21.96685 | 15.60126 | 14.45375 | 26.41199 | 21.53882 |
| Variance           | 187.6341 | 199.486  | 143.335  | 170.1485 | 264.8243 | 283.4153 |
| Standard Deviation | 13.69796 | 14.12395 | 11.97226 | 13.0441  | 16.27342 | 16.83494 |

도면11



도면12

| Expert 1 | 40  | 50  | 60  |
|----------|-----|-----|-----|
| 80       | 68% | 53% | 36% |
| 80       | 72% | 52% | 29% |
| 80       | 82% | 60% | 33% |
| 80       | 65% | 46% | 28% |
| 80       | 79% | 57% | 29% |
| 80       | 68% | 47% | 26% |
| 80       | 57% | 47% | 35% |
| 80       | 77% | 58% | 37% |
| 80       | 77% | 58% | 36% |
| 90       | 79% | 64% | 47% |
| 90       | 74% | 51% | 27% |
| 90       | 87% | 75% | 59% |
| 90       | 72% | 58% | 38% |
| 90       | 92% | 83% | 68% |
| 90       | 71% | 60% | 46% |
| 90       | 80% | 68% | 52% |

도면13

| Expert 2 | 40  | 50  | 60  |
|----------|-----|-----|-----|
| 80       | 68% | 45% | 22% |
| 80       | 92% | 84% | 67% |
| 80       | 42% | 33% | 21% |
| 80       | 79% | 57% | 29% |
| 80       | 68% | 47% | 26% |
| 80       | 72% | 58% | 38% |
| 80       | 92% | 83% | 68% |
| 90       | 80% | 72% | 62% |
| 90       | 57% | 47% | 35% |
| 90       | 77% | 58% | 37% |
| 90       | 77% | 58% | 36% |
| 90       | 71% | 60% | 46% |
| 95       | 80% | 68% | 52% |

도면14

