

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구

국제사무국

(43) 국제공개일

2024년 4월 4일 (04.04.2024)



(10) 국제공개번호

WO 2024/071796 A1

(51) 국제특허분류:

A61B 6/00 (2006.01)

G16H 50/20 (2018.01)

G06N 3/08 (2006.01)

G16H 30/40 (2018.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2023/014097

(22) 국제출원일:

2023년 9월 18일 (18.09.2023)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2022-0125518 2022년 9월 30일 (30.09.2022) KR

10-2023-0033364 2023년 3월 14일 (14.03.2023) KR

(71) 출원인: 연세대학교 산학협력단 (UIF (UNIVERSITY INDUSTRY FOUNDATION), YONSEI UNIVERSITY)

[KR/KR]; 03722 서울특별시 서대문구 연세로 50, Seoul (KR).

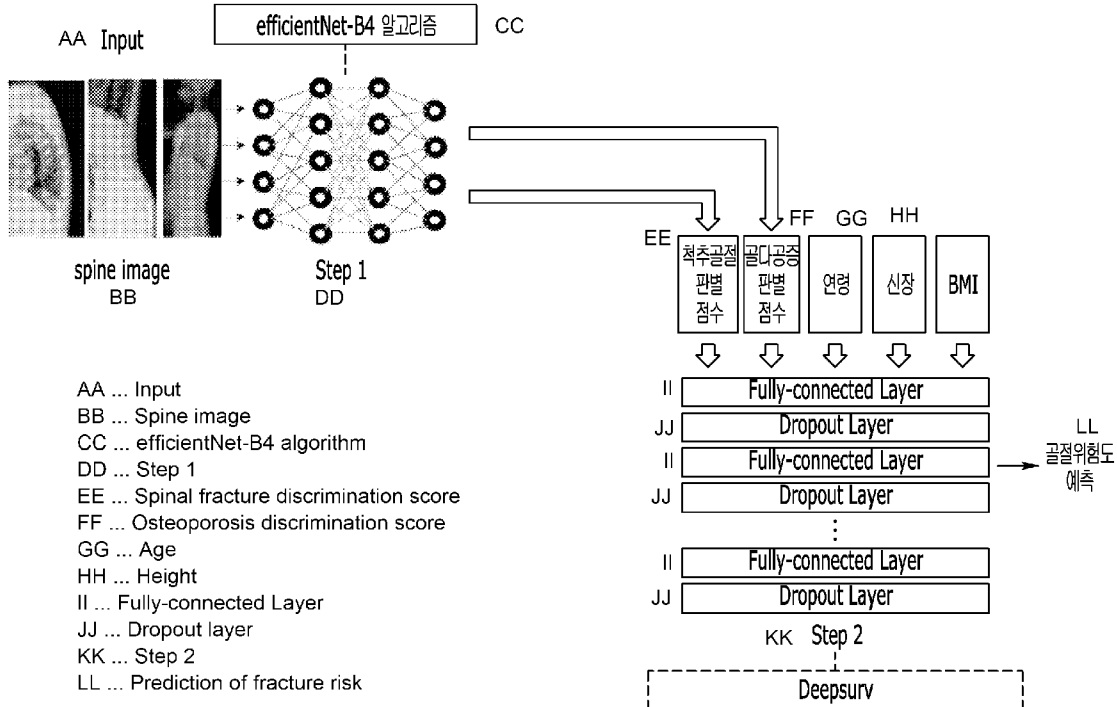
(72) 발명자: 홍남기 (HONG, Namki); 03722 서울특별시 서대문구 연세로 50-1, Seoul (KR). 김경민 (KIM, Kyoung Min); 03722 서울특별시 서대문구 연세로 50-1, Seoul (KR). 조상욱 (CHO, Sang Wouk); 03722 서울특별시 서대문구 연세로 50-1, Seoul (KR).

(74) 대리인: 유미특허법인 (YOU ME PATENT AND LAW FIRM); 06134 서울특별시 강남구 테헤란로 115, 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, 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,

(54) Title: METHOD AND SYSTEM FOR MACHINE LEARNING FOR PREDICTING FRACTURE RISK BASED ON SPINE RADIOGRAPHIC IMAGE, AND METHOD AND SYSTEM FOR PREDICTING FRACTURE RISK USING SAME

(54) 발명의 명칭: 척추 방사선 영상 기반의 골절 위험도 예측을 위한 머신 러닝 방법 및 시스템 그리고 이를 이용한 골절 위험도 예측 방법 및 시스템



(57) Abstract: Provided are a method and system for machine learning for predicting fracture risk on the basis of a spine radiographic image, and a method and system for predicting fracture risk. A method for machine learning for predicting fracture risk on the basis of a spine radiographic image by using a microprocessor comprises the steps of: i) providing, as training data, a patient's spine radiographic image, whether or not a spinal fracture is present, and whether or not osteoporosis is present; ii) providing a first artificial intelligence model by using a spine radiographic image as a first input value, and performing primary machine learning on whether or not a spinal fracture is present and osteoporosis is present, as a first label; and providing a second artificial intelligence model by using, as second

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).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

input values, a spinal fracture discrimination score and an osteoporosis discrimination score outputted from the first artificial intelligence model, the patient's age, the patient's height, and the patient's body mass index (BMI), and performing secondary machine learning on whether or not a spinal fracture is present, as a second label.

(57) 요약서: 척추 방사선 영상 기반의 골절 위험도 예측을 위한 머신 러닝 방법 및 시스템 그리고 골절 위험도 예측 방법 및 시스템을 제공한다. 마이크로프로세서를 이용한 척추 방사선 영상 기반의 골절 위험도 예측을 위한 머신 러닝 방법은, i) 학습 데이터로서 환자의 척추 방사선 영상, 척추 골절 여부 및 골다공증 여부를 제공하는 단계, ii) 척추 방사선 영상을 제1 입력값으로 하고, 척추 골절 여부 및 골다공증 여부를 제1 레이블로서 1차 머신 러닝하여 제1 인공지능모델을 제공하는 단계, 그리고 iii) 제1 인공지능모델에서 출력되는 척추 골절 판별 점수, 골다공증 판별 점수, 환자의 연령, 환자의 신장 및 환자의 BMI(body mass index, 체질량 지수)를 제2 입력값으로 하고, 척추 골절 여부를 제2 레이블로서 2차 머신 러닝하여 제2 인공지능모델을 제공하는 단계를 포함한다.

명세서

발명의 명칭: 척추 방사선 영상 기반의 골절 위험도 예측을 위한 머신 러닝 방법 및 시스템 그리고 이를 이용한 골절 위험도 예측 방법 및 시스템

기술분야

- [1] 본 출원은 한국특허청에 2022년 9월 30일자로 출원된 한국특허출원 제10-2022-0125518호 및 2023년 3월 14일자로 출원된 한국특허출원 제 10-2023-0033364호의 우선권을 주장하며, 그 내용 전부는 본 명세서에 결부되어 있다.
- [2] 본 발명은 골절 위험도 예측을 위한 머신 러닝 방법 및 시스템 그리고 이를 이용한 골절 위험도 예측 방법 및 시스템에 관한 것이다. 좀더 상세하게는, 본 발명은 척추 방사선 영상 기반의 골절 위험도 예측을 위한 머신 러닝 방법 및 시스템, 그리고 골절 위험도 예측 방법 및 시스템에 관한 것이다.

배경기술

- [3] 골절은 뼈에 금이 가거나 부러지는 현상이다. 대부분의 골절은 뼈에 가해지는 힘으로 인해 발생하며, 손상 또는 혹사에 기인한다. 손상된 부위는 아프고, 부기가 발생하며, 멍이 들거나 뒤틀리거나 구부러지거나 제자리에서 이탈된다. 골절 임상 실습시 골절 위험이 높은 골다공증 및 형태학적 척추 골절 환자의 검출률이 낮다. 특히, 척추 골절은 가장 흔한 골절 유형이나 무증상이 대부분이므로, 골다공증이 발견되지 않아 그 치료율이 낮은 원인이 된다.
- [4] 여러 연구에서 임상적 특징을 함께 사용하거나 사용하지 않고 다양한 목적으로 수행된 복부-골반 컴퓨터 단층 촬영, 흉부, 척추 또는 골반 방사선 사진을 포함한 영상 연구에서 골다공증 또는 척추 골절 여부를 선별하고 있다. 그러나 대부분의 연구에서는 단일 결과만을 분석하거나 상대적으로 작은 표본 크기를 사용하거나 외부 검증이 부족한 문제점이 있다. 이로 인해 연구 성과가 제한되어 왔다. 한편, 골 강도의 평가를 위해 에너지 X선 흡수 측정법(dual energy x-ray absorptiometry, DXA)을 사용하여 면적 골밀도(bone mineral density, BMD)를 측정한다. 그러나 DXA의 제한된 가용성으로 인해 골다공증의 탐지율이 낮다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [5] 척추 방사선 영상 기반으로 현재의 골절 및 골다공증 여부를 파악하고, 향후 척추 골절 여부를 예측하기 위한 머신 러닝 방법을 제공하고자 한다. 또한, 이러한 머신 러닝 방법을 구현하기 위한 머신 러닝 시스템을 제공하고자 한다. 그리고 척추 방사선 영상 기반으로 현재의 골절 여부 및 골다공증 여부를 판별하고 향후

의 골절 위험도를 예측할 수 있는 방법을 제공하고자 한다. 또한, 이러한 골절 위험도 예측 방법을 구현하기 위한 골절 위험도 예측 시스템을 제공하고자 한다.

과제 해결 수단

- [6] 본 발명의 일 실시예에 따른 머신 러닝 방법은 마이크로프로세서를 이용하여 척추 방사선 영상 기반의 골절 위험도를 예측한다. 머신 러닝 방법은, i) 학습 데이터로서 환자의 척추 방사선 영상, 척추 골절 여부 및 골다공증 여부를 제공하는 단계, ii) 척추 방사선 영상을 제1 입력값으로 하고, 척추 골절 여부 및 골다공증 여부를 제1 레이블로서 1차 머신 러닝하여 제1 인공지능모델을 제공하는 단계, 그리고 iii) 제1 인공지능모델에서 출력되는 척추 골절 판별 점수, 골다공증 판별 점수, 환자의 연령, 환자의 신장 및 환자의 BMI(body mass index, 체질량 지수)를 제2 입력값으로 하고, 척추 골절 여부를 제2 레이블로서 2차 머신 러닝하여 제2 인공지능모델을 제공하는 단계를 포함한다.
- [7] 본 발명의 일 실시예에 따른 머신 러닝 방법은 제1 인공지능모델을 SHAP(Shapley Additive Explanation) 요약 플롯에 의해 평가하는 단계를 더 포함할 수 있다. SHAP 요약 플롯에 의해 평가하는 단계에서, SHAP 요약 플롯에서의 특성값(feature value)은 척추 골절 판별 점수가 가장 클 수 있다. 특성값은 척추 골절 판별 점수 다음으로 골다공증 판별 점수, 신장, 환자의 체중 순으로 클 수 있다.
- [8] 제1 인공지능모델을 제공하는 단계는, i) 척추 방사선 영상에 제로 패딩을 적용하여 척추 방사선 영상의 종횡비를 유지하는 단계, 및 ii) 히스토그램 균등화에 의해 척추 방사선 영상의 콘트라스트를 높여 디지털화하는 단계를 포함할 수 있다. 제2 인공지능모델을 제공하는 단계에서, 척추 골절 판별 점수는 0 내지 1로 제공될 수 있다. 제2 인공지능모델을 제공하는 단계에서, 골다공증 판별 점수는 0 내지 1로 제공될 수 있다. 제1 인공지능모델을 제공하는 단계에서, 1차 머신 러닝은 efficientNet-B4 알고리즘에 의해 이루어질 수 있다. 제2 인공지능모델을 제공하는 단계에서, 2차 머신 러닝은 Deepsurv에 의해 이루어질 수 있다. 환자의 척추 방사선 영상을 제공하는 단계에서, 척추 방사선 영상 중 하부 흉부 영역과 요추 영역의 중요도가 다른 영역의 중요도보다 높을 수 있다.
- [9] 본 발명의 일 실시예에 따른 골절 위험도 예측 방법은 전술한 머신 러닝 방법을 이용하여 학습된 제1 인공지능모델 및 제2 인공지능모델을 이용한 척추 방사선 영상을 기반으로 한다. 골절 위험도 예측 방법은, i) 피검 환자의 척추 방사선 영상을 학습된 제1 인공지능모델에 입력하는 단계, ii) 학습된 제1 인공지능모델로부터 피검 환자의 척추 방사선 영상에 대응하는 척추 골절 판별 점수 및 골다공증 판별 점수를 출력값으로 제공하는 단계, 및 iii) 출력값, 피검 환자의 연령, 피검 환자의 신장 및 피검 환자의 BMI를 학습된 제2 인공지능모델에 입력하여 골절 위험도를 출력하는 단계를 포함할 수 있다. 척추 골절 판별 점수 및 골다공증 판별 점수를 출력값으로 제공하는 단계에서, 척추 골절 판별 점수는 0 내지 1로

제공되고, 척추 골절 판별 점수가 0.5 미만인 경우, 피검 환자는 현재 척추 골절이 아닌 것으로 판단하고, 척추 골절 판별 점수가 0.5 이상인 경우, 피검 환자는 현재 척추 골절인 것으로 판단할 수 있다. 척추 골절 판별 점수 및 골다공증 판별 점수를 출력값으로 제공하는 단계에서, 골다공증 판별 점수는 0 내지 1로 제공되고, 골다공증 판별 점수가 0.5 미만인 경우, 피검 환자는 현재 골다공증이 아닌 것으로 판단하고, 골다공증 판별 점수가 0.5 이상인 경우, 피검 환자는 현재 골다공증인 것으로 판단할 수 있다.

[10] 골절 위험도를 출력하는 단계에서, 피검 환자의 골절 위험도는 0 내지 1로 제공되고, 골절 위험도가 0.5 미만인 경우, 피검 환자는 향후에 골절 위험이 낮은 것으로 예측하고, 골절 위험도가 0.5 이상인 경우, 피검 환자는 향후에 골절 위험이 높은 것으로 예측할 수 있다. 골절 위험도를 출력하는 단계에서, 골절 위험도는 경과년으로서 1년부터 10년까지 출력될 수 있다.

[11] 본 발명의 일 실시예에 따른 머신 러닝 시스템은 척추 방사선 영상 기반으로 골절 위험도를 예측한다. 머신 러닝 시스템은 i) 환자의 척추 방사선 영상, 척추 골절 여부 및 골다공증 여부를 제공하는 제1 학습용 데이터 입력부, ii) 제1 학습용 데이터 입력부와 연결되고, 척추 방사선 영상이 제1 입력값으로 제공되고, 척추 골절 여부 및 골다공증 여부가 제1 레이블로 제공되어 머신 러닝되는 제1 인공지능모델 머신러닝부, iii) 환자의 연령, 환자의 신장, 및 환자의 BMI와 제1 인공지능모델 머신러닝부로부터 출력되는 척추 골절 판별 점수 및 골다공증 판별 점수를 제2 입력값으로 제공하고, 환자의 척추 골절 여부를 제2 레이블로 제공하는 제2 학습용 데이터 입력부, iv) 제2 학습용 데이터 입력부 및 제1 인공지능모델 머신러닝부와 연결되고, 제2 입력값 및 제2 레이블이 제공되어 머신 러닝되는 제2 인공지능모델 머신러닝부, 및 v) 제1 학습용 데이터 입력부, 제2 학습용 데이터 입력부, 제1 인공지능모델 머신러닝부, 및 제2 인공지능모델 머신러닝부와 각각 연결되어 제1 학습용 데이터 입력부, 제2 학습용 데이터 입력부, 제1 인공지능모델 머신러닝부, 및 제2 인공지능모델 머신러닝부를 제어하는 제어부를 포함한다.

[12] 척추 골절 판별 점수는 0 내지 1로 제공될 수 있다. 골다공증 판별 점수는 0 내지 1로 제공될 수 있다. 제1 인공지능모델 머신러닝부는 efficientNet-B4 알고리즘일 수 있다. 제2 인공지능모델 머신러닝부는 완전연결계층(fully-connected layer) 및 드롭아웃층(dropout layer)이 반복 형성된 DeepSurv일 수 있다.

[13] 본 발명의 일 실시예에 따른 골절 위험도 예측 시스템은 전술한 머신 러닝 방법에 따라 학습된 제1 인공지능 모델부 및 제2 인공지능 모델부를 포함한다. 골절 위험도 예측 시스템은, i) 피검 환자의 척추 방사선 영상을 제공하는 제1 데이터 입력부, ii) 피검 환자의 연령, 신장, 및 BMI를 제공하는 제2 데이터 입력부, iii) 제2 인공지능 모델부와 연결되어 피검 환자의 골절 위험도를 출력하는 데이터 출력부, 및 iv) 제1 데이터 입력부, 제2 데이터 입력부, 제1 인공지능 모델부, 제2 인공지능 모델부, 및 데이터 출력부와 연결되어 제1 데이터 입력부, 제2 데이터 입

력부, 제1 인공지능 모델부, 제2 인공지능 모델부, 및 데이터 출력부를 제어하는 제어부를 포함한다. 제1 인공지능 모델부는 제1 데이터 입력부와 연결되어 척추 방사선 영상에 대응하는 피검 환자의 척추 골절 판별 점수 및 골다공증 판별 점수를 출력값으로 제공한다. 제2 인공지능 모델부는 제1 인공지능 모델부 및 제2 데이터 입력부와 연결되고, 출력값, 연령, 신장, 및 BMI를 제공받아 피검 환자의 골절 위험도를 예측한다.

- [14] 척추 골절 판별 점수는 0 내지 1로 제공될 수 있다. 제어부는 척추 골절 판별 점수가 0.5 미만인 경우, 피검 환자는 현재 척추 골절이 아닌 것으로 판단하고, 척추 골절 판별 점수가 0.5 이상인 경우, 피검 환자는 현재 척추 골절인 것으로 판단할 수 있다. 골다공증 판별 점수는 0 내지 1로 제공되고, 제어부는 골다공증 판별 점수가 0.5 미만인 경우, 피검 환자는 현재 골다공증이 아닌 것으로 판단하고, 골다공증 판별 점수가 0.5 이상인 경우, 피검 환자가 현재 골다공증인 것으로 판단할 수 있다.

- [15] 피검 환자의 골절 위험도는 0 내지 1로 제공되고, 제어부는 골절 위험도가 0.5 미만인 경우, 피검 환자는 향후에 골절 위험이 낮은 것으로 예측하고, 골절 위험도가 0.5 이상인 경우, 피검 환자는 향후에 골절 위험이 높은 것으로 예측할 수 있다. 피검 환자의 골절 위험도는 경과년으로서 1년부터 10년까지 예측될 수 있다.

발명의 효과

- [16] 머신 러닝을 이용해 임상에서는 잘 발견되지 않는 척추 골절과 골다공증을 판별할 수 있다. 종래에는 이러한 척추 골절과 골다공증의 임상에서의 조기 발견이 쉽지 않았으나 본 발명의 일 실시예에 따른 판별 방법에 따라 골절과 골다공증의 조기 발견이 용이하다. 즉, 척추 방사선 영상에서는 육안으로 잘 관찰되지 않는 척추 골절 및 골다공증과 관련된 정보를 딥러닝을 이용해 얻을 수 있다. 그 결과, 효과적이면서 실용적으로 골절 위험도를 예측하여 이를 예방할 수 있다. 좀더 구체적으로, 향후에 발생할 수 있는 형태학적 골절의 위험을 예측할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [17] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 골절 위험도 예측 방법의 개략적인 개념도이다.
- [18] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 골절 위험도 예측을 위한 머신 러닝 방법의 개략적인 순서도이다.
- [19] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 골절 위험도 예측 방법의 개략적인 순서도이다.
- [20] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 골절 위험도 예측을 위한 머신 러닝 시스템의 개략적인 블록도이다.
- [21] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 골절 위험도 예측 시스템의 개략적인 블록도이다.

- [22] 도 6은 도 2 또는 도 3의 골절 위험도 예측 방법이 실행되는 컴퓨터 기록 매체의 개략적인 구조도이다.
- [23] 도 7은 본 발명의 실험예 1에서 내부 테스트 세트와 내부 외부 테스트 세트에서의 척추 골절 및 골다공증에 대한 SHAP 요약 플롯이다.
- [24] 도 8은 본 발명의 실험예 1에 따른 척추 골절 및 골다공증 심층 신경망 모델들에 사용된 GRAD-CAM의 측면 척추 방사선 사진들이다.
- [25] 도 9는 본 발명의 실험예 1에서 내부 테스트 세트와 내부 외부 테스트 세트에서의 척추 골절 및 골다공증에 대해 AUROC 점수를 비교한 그래프이다.
- [26] 도 10은 본 발명의 실험예 2, 실험예 3, 실험예 4 및 종래 기술의 비교예 1에서의 경과년수에 따른 통합 AUROC 그래프이다.
- [27] 도 11의 (a), (b), (c)는 각각 1년, 5년, 10년의 경과년에서의 도 10의 AUROC 그래프이다.
- [28] 도 12는 도 10의 본 발명의 실험예 2에 따른 케플란-마이어(Kaplan-Meier) 생존 확률 추정 그래프이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [29] 아래에서는 첨부한 도면을 참고로 하여 본 개시의 실시예에 대하여 본 개시가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 그러나 본 개시는 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본 개시를 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.
- [30] 명세서에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 네트워크를 구성하는 장치들은 하드웨어나 소프트웨어 또는 하드웨어 및 소프트웨어의 결합으로 구현될 수 있다.
- [31] 또한, 명세서에 기재된 ".....부", ".....기", ".....모듈" 등의 용어는 적어도 하나의 기능이나 작동을 처리하는 단위를 의미하며, 이는 하드웨어나 소프트웨어 또는 하드웨어 및 소프트웨어의 결합으로 구현될 수 있다.
- [32] 본 발명의 일 실시예에서 설명하는 장치들은 적어도 하나의 프로세서, 메모리 장치, 통신 장치 등을 포함하는 하드웨어로 구성되고, 지정된 장소에 하드웨어와 결합되어 실행되는 프로그램이 저장된다. 하드웨어는 본 발명의 방법을 실행할 수 있는 구성과 성능을 가진다. 프로그램은 도면들을 참고로 설명한 본 발명의 작동 방법을 구현한 명령어(instructions)를 포함하고, 프로세서와 메모리 장치 등의 하드웨어와 결합하여 본 발명을 실행한다.
- [33] 본 명세서에서 "전송 또는 제공"은 직접적인 전송 또는 제공하는 것뿐만 아니라 다른 장치를 통해 또는 우회 경로를 이용하여 간접적으로 전송 또는 제공도 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용하는 "머신 러닝(machine learning)"은 강화 학

습, 딥 러닝(deep learning) 등 모든 유형의 기계 학습을 포함하는 것으로 해석된다.

- [34] 본 명세서에서 단수로 기재된 표현은 "하나" 또는 "단일" 등의 명시적인 표현을 사용하지 않은 이상, 단수 또는 복수로 해석될 수 있다.
- [35] 본 명세서에서, 제1, 제2 등과 같이 서수를 포함하는 용어들은 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용될 수 있지만, 상기 구성요소들은 상기 용어들에 의해 한정되지는 않는다. 상기 용어들은 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로만 사용된다. 예를 들어, 본 개시의 권리 범위를 벗어나지 않으면서 제1 구성요소는 제2 구성요소로 명명될 수 있고, 유사하게 제2 구성요소도 제1 구성요소로 명명될 수 있다.
- [36] 본 명세서에서 도면을 참고하여 설명한 흐름도에서, 작동 순서는 변경될 수 있고, 여러 작동들이 병합되거나, 어느 작동이 분할될 수 있고, 특정 작동은 수행되지 않을 수 있다.
- [37] 이하에서 사용하는 “골절”이라는 용어는 척추 골절, 골다공증 등을 포함하여 뼈에 금이 가거나 부러지는 상태 또는 뼈가 얇아지고 약해져서 잘 부러질 수 있는 상태를 포함하는 것으로 해석된다.
- [38] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 골절 위험도 예측 방법의 개념을 개략적으로 나타낸다. 도 1의 골절 위험도 예측 방법은 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 본 발명이 여기에 한정되는 것은 아니다. 따라서 골절 위험도 예측 방법을 다른 형태로 변형할 수 있다.
- [39] 도 1에 도시한 바와 같이, 척추 방사선 영상을 이용하고 2단계의 머신 러닝을 통해 향후의 환자의 골절 위험도를 예측한다. 1단계에서는 척추 방사선 영상을 이용하여 척추 골절 판별 점수와 골다공증 판별 점수를 출력하여 미래의 골절 위험도 예측과 타질병간의 위험도 산출 등 다양한 확장성을 가진 점수로 활용한다. 척추 골절 판별 점수와 골다공증 판별 점수는 다른 연구에서도 활용할 수 있으므로, 제1 단계 완료에 따른 결과의 출력이 필요하다. 척추 골절 판별 점수와 골다공증 판별 점수는 임상적 특징 기반의 다른 모델들에 비해 우월한 척추 골절 및 골다공증의 판별 능력을 가진다. 특히, 척추 방사선 영상이 임상 특징에 비해 예측 위험에 가장 큰 영향을 미치는 점을 반영한다. 제2 단계에서는 임상 인자들을 반영하여 최종적으로 향후 골절 위험도를 예측한다.
- [40] 척추 골절 및 골다공증 판별을 위한 머신 러닝
- [41] 좀더 구체적으로 설명하면, 제1 단계로서, 척추 방사선 영상, 예를 들면, X선 사진, CT 사진 또는 MRI 사진을 입력값으로 사용하고, 척추 골절 여부 및 골다공증 여부를 레이블로 머신 러닝하여 제1 인공지능모델을 구축할 수 있다. 제1 인공지능모델을 구축하기 위해 efficientNet-B4 알고리즘을 사용할 수 있다. 임의의 척추 방사선 영상을 제1 인공지능모델 머신러닝부에 입력하는 경우, 척추 골절 판별 점수와 골다공증 판별 점수가 출력된다. 척추 골절 판별 점수와 골다공증 판별 점수는 각각 척추 방사선 영상이 어느 정도 척추 골절 및 골다공증과 관련이

있는지 여부를 나타내어 현재 피검 환자의 골절 또는 골다공증 판별에 대한 정보를 제공한다.

- [42] 1개의 레이어를 가진 efficientNet-B4 알고리즘을 사용하여 최종 출력으로 나온 로짓(Logit, log-odds function)을 시그모이드(sigmoid) 함수에 넣어서 척추 골절 판별 점수와 골다공증 판별 점수를 각각 산출한다. 이 점수들은 각각 0 내지 1로 정규화된다. 캘리브레이션을 위해 온도 스케일링(temperature scaling)을 통해 점수에 대한 신뢰도를 높일 수 있다.

[43] 골절 위험도 예측을 위한 머신 러닝

- [44] 제2 단계로서, 피검 환자의 연령, 신장 및 BMI와 함께 척추 골절 판별 점수와 골다공증 판별 점수들을 입력값으로 하고, 다시 척추 골절 여부를 레이블로서 머신 러닝하여 제2 인공지능모델을 구축한다. 연령은 골절 위험도에 비례한다. 특히, 여성은 남성에 비해 연령이 높아질수록 골절 위험 가능성이 더 높다. 또한, 키가 줄면 골절 가능성이 높아진다. 그리고 BMI가 낮으면 골다공증이 발생할 확률이 높다. 이와 같이 연령, 신장 및 BMI는 척추 골절 또는 골다공증에 상당한 영향을 미친다. 따라서 연령, 신장 및 BMI를 이용하여 피검 환자가 향후에 골절이 발생할 가능성을 좀더 정확하게 예측할 수 있다.

- [45] 제2 인공지능모델 머신러닝부로는 완전연결계층(fully-connected layer) 및 드롭아웃층(dropout layer)이 반복 형성된 딥러닝 기반의 콕스 비례 위험 모델(Cox proportional hazard model)인 DeepSurv를 이용한다. 그 결과, 학습된 제1 인공지능모델에 피검 환자의 척추 방사선 영상을 입력하고, 피검 환자의 나이, 신장 및 BMI를 학습된 제2 인공지능모델에 입력해 향후 골절 위험도를 예측할 수 있다. 골절 위험도는 0 내지 1로 제공된다. 골절 위험도가 0.5 미만인 경우, 피검 환자는 향후에 골절 위험이 낮은 것으로 예측한다. 반대로, 골절 위험도가 0.5 이상인 경우, 피검 환자는 향후에 골절 위험이 높은 것으로 예측한다. 이를 이하에서 좀더 상세하게 설명한다.

- [46] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 골절 위험도 예측을 위한 머신 러닝 방법의 순서도를 개략적으로 나타낸다. 도 2의 머신 러닝 방법은 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 본 발명이 여기에 한정되는 것은 아니다. 따라서 머신 러닝 방법을 다르게 변형할 수 있다.

- [47] 도 2에 도시한 바와 같이, 골절 위험도 예측을 위한 머신 러닝 방법은, 학습 데이터로서 환자의 척추 방사선 영상, 척추 골절 여부 및 골다공증 여부를 제공하는 단계(S10), 척추 방사선 영상을 제1 입력값으로 하고, 척추 골절 여부 및 골다공증 여부를 제1 레이블로서 1차 머신 러닝하여 제1 인공지능모델을 제공하는 단계(S20), 그리고 제1 인공지능모델에서 출력되는 척추 골절 판별 점수, 골다공증 판별 점수, 환자의 연령, 환자의 신장 및 환자의 BMI를 제2 입력값으로 하고, 척추 골절 여부를 제2 레이블로서 2차 머신 러닝하여 제2 인공지능모델을 제공하는 단계(S30)를 포함한다. 이외에, 골절 위험도 예측을 위한 머신 러닝 방법은 다른 단계들을 더 포함할 수 있다.

[48] 척추 골절 및 골다공증 판별을 위한 머신 러닝

[49] 먼저, 단계(S10)에서는 환자의 척추 방사선 영상, 환자의 척추 골절 여부 및 골다공증 여부에 대한 정보를 제공한다. 이러한 데이터들은 지도 학습을 위해 입력값 및 레이블로 기능하여 인공지능모델의 머신 러닝을 위해 제공된다. 방사선 영상은 X-ray 사진, CT(computed tomography, 컴퓨터 단층) 사진 또는 MRI (magnetic resonance imaging, 자기 공명 영상) 사진일 수 있다. 척추 방사선 영상은 골밀도, 척추 구성 및 연조직을 포함하는 상당한 양의 정보를 포함한다. 또한, 척추 방사선 촬영은 범용적으로 이루어지고 있으므로, 데이터 확보가 용이하다. 이러한 점을 고려하여 척추 방사선 영상을 이용한다. 척추 방사선 영상은 제로 패딩을 적용하여 척추 방사선 영상의 중형비를 유지하고, 히스토그램 균등화에 의해 척추 방사선 영상의 콘트라스트를 높여 디지털화하는 전처리 과정을 거친다.

[50] 단계(S20)에서는 척추 방사선 영상을 제1 입력값으로 하고, 척추 골절 여부 및 골다공증 여부를 제1 레이블로 1차 머신 러닝하여 제1 인공지능모델을 제공한다. 즉, 척추 방사선 영상으로부터 척추 골절 판별 점수 및 골다공증 판별 점수를 획득하도록 머신 러닝한다. 한편, 척추 방사선 영상 자체만으로 골절 위험도를 예측하기는 다소 어렵다. 다만, 척추 방사선 영상에서 하부 흉부 영역과 요추 영역의 중요도는 다른 영역의 중요도보다 높다. 따라서 이들 영역들로부터 골절 위험도를 예측할 수도 있으나 제1 인공지능모델만으로는 어렵다. 따라서 시계열적으로 연결된 제2 인공지능모델을 추가로 이용한다.

[51] 골절 위험도 예측을 위한 머신 러닝

[52] 단계(S30)에서는 제1 인공지능모델에서 출력되는 척추 골절 판별 점수 및 골다공증 판별 점수와 함께 환자의 연령, 환자의 신장 및 환자의 BMI를 제2 입력값으로 하고, 척추 골절 여부를 제2 레이블로서 2차 머신 러닝하여 제2 인공지능모델을 제공한다. 이외에, 이전 골절 여부, 글루코코르티코이드(glucocorticoid) 사용 여부, 류마티스 관절염, 2차성 골다공증 등을 입력값으로서 추가할 수 있다.

[53] 한편, 도 2에는 도시하지 않았지만, 전술한 방법으로 얻어진 제1 인공지능모델을 평가하기 위해 SHAP(Shapley Additive Explanation) 요약 플롯(summary plot)을 사용할 수 있다. 즉, SHAP 요약 플롯에 척추 골절 판별 점수, 골다공증 판별 점수, 연령, 신장 및 BMI의 특성 점수를 출력하여 골절 위험도에 대한 영향 정도를 파악할 수 있다. SHAP 요약 플롯의 각 점은 특성에 대한 SHAP 값과 관측치이며, x축은 SHAP 값에 의해 결정되고 y축은 특성에 의해 결정된다. 위로 갈수록 골절 위험도 예측에 큰 영향을 미친다. 즉, 특성값에 있어서 척추 골절 판별 점수가 가장 높게 나타나므로, 척추 골절 판별 점수가 골절 위험도 예측에 가장 큰 영향을 끼치는 것을 알 수 있다. 그 다음으로, 골다공증 판별 점수, 연령, 신장, 및 BMI 순으로 상대적으로 높은 특성값을 나타낸다.

[54] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 골절 위험도 예측 방법의 순서도를 개략적으로 나타낸다. 도 3의 골절 위험도 예측 방법은 단지 본 발명을 예시하기 위한

것이며, 본 발명이 여기에 한정되는 것은 아니다. 따라서 골절 위험도 예측 방법을 다르게 변형할 수 있다.

- [55] 도 3에 도시한 바와 같이, 골절 위험도 예측 방법은, 피검 환자의 척추 방사선 영상을 학습된 제1 인공지능모델에 입력하는 단계(S40), 학습된 제1 인공지능모델로부터 피검 환자의 척추 방사선 영상에 대응하는 척추 골절 판별 점수 및 골다공증 판별 점수를 출력값으로 제공하는 단계(S50), 그리고 출력값, 피검 환자의 연령, 신장 및 BMI를 학습된 제2 인공지능모델에 입력하여 골절 위험도를 출력하는 단계(S60)를 포함한다. 이외에, 골절 위험도 예측 방법은 다른 단계들을 더 포함할 수 있다.

[56] 척추 골절 및 골다공증 진단

- [57] 먼저, 단계(40)에서는 피검 환자의 척추 방사선 영상을 학습된 제1 인공지능모델에 입력한다. 즉, 피검 환자의 척추 방사선 영상으로 향후에 척추 골절 또는 골다공증이 이 발생할지 여부를 예측하기 위한 작업을 시작한다.

- [58] 단계(50)에서는 학습된 제1 인공지능모델로부터 피검 환자의 척추 방사선 영상에 대응하는 척추 골절 판별 점수 및 골다공증 판별 점수를 출력값으로 제공한다. 즉, 제1 인공지능모델로부터 피검 환자의 현재의 척추 골절 판별 점수 및 골다공증 판별 점수를 출력한다. 척추 골절 판별 점수는 0 내지 1로 제공될 수 있다. 척추 골절 판별 점수가 0.5 미만인 경우, 피검 환자는 현재 척추 골절이 아닌 것으로 판단하고, 척추 골절 판별 점수가 0.5 이상인 경우, 피검 환자는 현재 척추 골절인 것으로 판단한다. 골다공증 판별 점수는 0 내지 1로 제공될 수 있다. 골다공증 판별 점수가 0.5 미만인 경우, 피검 환자는 현재 골다공증이 아닌 것으로 판단하고, 골다공증 판별 점수가 0.5 이상인 경우, 피검 환자는 현재 골다공증인 것으로 판단한다.

[59] 골절 위험도 예측

- [60] 단계(S60)에서는 전술한 출력값인 척추 골절 판별 점수와 골다공증 판별 점수, 피검 환자의 연령, 신장, 및 BMI를 학습된 제2 인공지능모델에 입력하여 골절 위험도를 출력한다. 골절 위험도는 선형 조합(linear combination)으로서 로짓값을 시그모이드 함수에 넣어 0 내지 1의 점수로 출력한다. 골절 위험도를 판단하는 기준값은 0.5이다. 즉, 골절 위험도가 0.5 미만인 경우, 피검 환자는 향후에 골절 위험이 낮은 것으로 예측하고, 골절 위험도가 0.5 이상인 경우, 피검 환자는 향후에 골절 위험이 높은 것으로 예측한다. 그 결과, 피검 환자의 국한된 정보만으로도 향후에 골절이 발생할지 여부에 대한 정확한 예측이 가능하다. 이러한 피검 환자의 골절 위험도는 경과년으로서 1년부터 10년까지 출력될 수 있다.

- [61] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 골절 위험도 예측을 위한 머신 러닝 시스템(100)의 블록도를 개략적으로 나타낸다. 도 4의 머신 러닝 시스템(100)의 구조는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 본 발명이 여기에 한정되는 것은 아니다. 따라서 머신 러닝 시스템(100)의 구조를 다르게 변형할 수 있다.

- [62] 도 4에 도시한 바와 같이, 머신 러닝 시스템(100)은 학습용 데이터 입력부(1001, 1007), 인공지능모델 머신러닝부(1003, 1005) 및 제어부(1009)를 포함한다. 이외에, 머신 러닝 시스템(100)은 다른 구성요소들을 더 포함할 수 있다.
- [63] 먼저, 제1 학습용 데이터 입력부(1001)는 환자의 척추 방사선 영상, 척추 골절 여부 및 골다공증 여부의 데이터들을 제공한다. 이러한 데이터들은 제1 인공지능모델 머신러닝부(1003)의 학습에 사용된다.
- [64] 제1 학습용 인공지능모델 머신러닝부(1001)는 제1 학습용 데이터 입력부(1001)에 연결된다. 제1 학습용 인공지능모델 머신러닝부(1001)에서는 척추 방사선 영상이 제1 입력값으로 제공되고, 척추 골절 여부 및 골다공증 여부가 제1 레이블로 제공된다. 제1 학습용 인공지능모델 머신러닝부(1001)는 이러한 데이터들을 이용해 그 머신 러닝 효율을 최대화할 수 있다.
- [65] 제2 학습용 데이터 입력부(1007)는 환자의 연령, 신장, 및 BMI를 제2 입력값으로 제공하고, 환자의 척추 골절 판별 점수 및 골다공증 판별 점수를 제2 레이블로 제공한다. 이러한 데이터들을 이용해 제2 학습용 인공지능모델 머신러닝부(1005)를 머신 러닝한다.
- [66] 제2 학습용 인공지능모델 머신러닝부(1005)는 제2 학습용 데이터 입력부(1007) 및 제1 인공지능모델 머신러닝부(1003)와 연결된다. 제2 학습용 인공지능모델 머신러닝부(1005)는 제1 인공지능모델 머신러닝부(1003)의 출력값인 척추 골절 판별 점수와 골다공증 판별 점수를 제2 입력값으로 제공받는다. 제2 학습용 인공지능모델 머신러닝부(1005)는 제2 입력값과 척추 골절 여부를 레이블로 하여 머신 러닝된다.
- [67] 제어부(1009)는 제1 학습용 데이터 입력부(1001), 제2 학습용 데이터 입력부(1007), 제1 인공지능모델 머신러닝부(1003), 및 제2 인공지능모델 머신러닝부(1005)와 각각 연결된다. 제어부(1009)는 이들을 제어한다.
- [68] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 골절 위험도 예측 시스템(200)의 블록도를 개략적으로 나타낸다. 도 5의 골절 위험도 예측 시스템(200)의 구조는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 본 발명이 여기에 한정되는 것은 아니다. 따라서 골절 위험도 예측 시스템(200)의 구조를 다르게 변형할 수 있다.
- [69] 도 5에 도시한 바와 같이, 골절 위험도 예측 시스템(200)은 데이터 입력부(2001, 2004), 인공지능 모델부(2003, 2005), 데이터 출력부(2007) 및 제어부(1009)를 포함한다. 이외에, 골절 위험도 예측 시스템(200)은 다른 구성요소들을 더 포함할 수 있다.
- [70] 제1 데이터 입력부(2001)는 피검 환자의 척추 방사선 영상을 제공하고, 제2 데이터 입력부(2004)는 피검 환자의 연령, 신장, 및 BMI를 제공한다. 제1 인공지능 모델부(2003)는 제1 데이터 입력부(2001)와 연결된다. 제1 인공지능 모델부(2003)는 척추 방사선 영상에 대응하는 피검 환자의 척추 골절 판별 점수 또는 골다공증 판별 점수를 출력값으로 제공한다. 즉, 척추 골절에 대해서는 척추 골절

판별 점수를 출력값으로 제공하고, 골다공증에 대해서는 골다공증 판별 점수를 출력값으로 제공한다.

- [71] 제2 인공지능 모델부(2005)는 제1 인공지능 모델부(2003) 및 제2 데이터 입력부(2004)와 연결된다. 제2 인공지능 모델부(2005)는 제1 인공지능 모델부(2003)로부터 피검 환자의 척추 골절 판별 점수 및 골다공증 판별 점수를 제공받고, 제2 데이터 입력부(2004)로부터 피검 환자의 연령, 신장, 및 BMI 정보를 제공받는다. 데이터 출력부(2007)는 제2 인공지능 모델부(2005)와 연결되어 피검 환자의 골절 위험도를 출력한다. 이러한 피검 환자의 골절 위험도는 경과년으로서 1년부터 10년까지 출력될 수 있다. 제어부(1009)는 데이터 입력부(2001, 2004), 인공지능 모델부(2003, 2005), 데이터 출력부(2007)와 각각 연결되어 이들을 제어한다.
- [72] 도 6은 도 2 또는 도 3의 골절 위험도 예측 방법이 실행되는 컴퓨터 기록 매체(90)의 구조를 개략적으로 나타낸다. 도 6의 컴퓨터 기록 매체(90)의 구조는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 본 발명이 여기에 한정되는 것은 아니다. 따라서 컴퓨터 기록 매체(90)의 구조를 다르게 변형할 수 있다.
- [73] 골절 위험도 예측 방법을 구현하는 하드웨어는 하나 이상의 프로세서(910), 하나 이상의 메모리(930), 하나 이상의 스토리지(920), 및 하나 이상의 통신 인터페이스(940)를 포함한다. 이들은 버스(bus)를 통해 서로 연결될 수 있다. 이외에도, 데이터 흐름 시스템은 입력 장치 및 출력 장치 등의 하드웨어를 포함할 수 있다. 그리고 데이터 흐름 시스템은 프로그램을 구동할 수 있는 운영 체제를 비롯한 각종 소프트웨어를 탑재할 수 있다.
- [74] 프로세서(910)는 데이터 흐름 시스템의 동작을 제어하며 척추 방사선 영상 기반의 골절 위험도 예측 방법 및 이를 위한 머신 러닝 방법을 구현한다. 프로세서는 프로그램에 포함된 명령들을 처리하는 다양한 형태의 마이크로프로세서일 수 있다. 예를 들면, 프로세서는 CPU(Central Processing Unit), MPU(Micro Processor Unit), MCU(Micro Controller Unit), GPU(Graphic Processing Unit) 등일 수 있다. 메모리(930)는 전력 수요 예측 방법을 실행하도록 기술된 명령들이 프로세서에 의해 처리되도록 해당 프로그램을 로딩한다. 예를 들면, 메모리는 ROM(read only memory), RAM(random access memory) 등일 수 있다. 스토리지(920)는 본 발명의 일 실시예에 따른 동작을 실행하기 위해 요구되는 각종 데이터, 프로그램 등을 저장한다. 통신 인터페이스(940)는 유/무선 통신 모듈로서, 유무선 네트워크를 통해 외부 데이터베이스와 연동할 수 있다.
- [75] 이하에서는 실험예를 통하여 본 발명을 상세하게 설명한다. 이러한 실험예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 본 발명이 여기에 한정되는 것은 아니다.
- [76] **실험예 1**
- [77] **파생 코호트들의 추출**
- [78] 서울 세브란스 병원의 2007년 1월부터 2018년 12월까지의 52,466명의 파생 코호트들의 측면 엑스레이 사진을 대상으로 실험하였다. 이 중에서 50세 미만의 환자 19,820명, 실험일로부터 1년 이내의 뼈 전이(bone metastasis) 환자 648명, 실험

일로부터 1년 이내의 혈액암(hematologic malignancy) 환자 408명, 심한 척추 측만증(scoliosis, kyphosis) 환자 46명, 저품질 엑스레이 사진의 환자 46명, 외국인 환자 2명을 제외한 총 31,496명을 추출하였다. 다시 이 중에서 실험일 이후 적어도 28일 이내에 측면 엑스레이 사진이 없는 22,220명의 환자들을 제외하고 최종적으로 남은 9,276명의 파생 코호트들을 대상으로 실험하였다. 파생 코호트들의 평균 연령은 67.5세이었고, 여성이 66%, 남성이 34%이었다. 9,276명을 훈련 세트로 5,568명(60%), 검증 세트로 1,856명(20%), 시험 세트로 1,852명(20%)으로 나누어 실험하였다.

[79] 외부 시험 코호트들의 추출

[80] 한편, 2021년 6월부터 2021년 12월까지 경기도 용인에 위치한 세브란스 병원의 골다공증 클리닉을 방문한 395명의 외부 시험 코호트들을 대상으로 하였다. 이 중에서 50세 미만의 환자 55명, 실험일로부터 1년 이내의 혈액암 환자 4명, 및 측면 엑스레이 사진이 없는 102명의 환자들을 제외하고 총 234명의 환자들을 대상으로 실험하였다. 외부 시험 코호트들의 평균 연령은 67.5세이었고, 여성이 66%, 남성이 34%이었다.

[81] 아래의 표 1에 전술한 파생 코호트들 및 외부 시험 코호트들의 검사 결과들을 나타낸다. 여기서, *로 표시한 DXA 시험 결과는 6,579명의 파생 코호트들, 3,949명의 훈련 세트, 1,317명의 검증 세트, 234명의 외부 시험 세트들로부터 추출되었다.

[82] [표1]

	Derivation cohort				External test cohort
	Overall (n=9276)	Train set (n=5568, 60%)	Validation set (n=1856, 20%)	Train set (n=1852, 20%)	External test set (n=234)
Women, n (%)	6105 (66)	1219 (66)	1220 (66)	3666 (66)	204 (87)
Age, years	65.7 ± 8.5	65.7 ± 8.5	65.8 ± 8.5	65.7 ± 8.5	68.5 ± 9.2
Height, cm	159.1 ± 8.5	61.1 ± 10.6	61.2 ± 10.6	61.0 ± 10.3	56.3 ± 9.2
Weight, kg	61.1 ± 10.6	61.1 ± 10.6	61.2 ± 10.6	61.0 ± 10.3	56.3 ± 9.2
BMI, kg/m ²	24.0 ± 3.2	24.0 ± 3.2	24.1 ± 3.3	24.1 ± 3.2	23.2 ± 3.4
Lumbar spine BMD (g/cm ²)*	0.895 ± 0.212	0.894 ± 0.215	0.654 ± 0.209	0.899 ± 0.221	0.827 ± 0.162
Lumbar score T-score*†	-1.4 ± 1.9	-1.4 ± 1.9	-1.3 ± 2.0	-1.4 ± 2.0	-1.9 ± 1.5
Femoral neck BMD (g/cm ²)*	0.654 ± 0.138	0.650 ± 0.138	0.654 ± 0.137	0.657 ± 0.141	0.616 ± 0.116
Femoral neck T-score*†	-1.7 ± 1.2	-1.7 ± 1.1	-1.7 ± 1.2	-1.7 ± 1.2	-2.0 ± 1.0
Total hip BMD (g/cm ²)*	0.792 ± 0.155	0.788 ± 0.153	0.792 ± 0.154	0.795 ± 0.159	0.762 ± 0.126
Total hip T-score*†	-1.2 ± 1.3	-1.2 ± 1.3	-1.2 ± 1.3	-1.2 ± 1.3	-1.5 ± 1.0
Osteoporosis, n (%)*	2649 (40.3)	1590 (40.3)	533 (40.1)	526 (40.1)	133 (56.8)
Morphometric vertebral fracture	1723 (18.6)	1035 (18.6)	349 (18.8)	339 (18.3)	40 (15.8)
History of fracture (clinical)	682 (7.4)	426 (7.7)	124 (6.7)	132 (7.1)	22 (9.4)
Glucocorticoid users, n (%)	437 (4.7)	250 (4.5)	86 (4.6)	101 (5.5)	13 (5.6)
Rheumatoid arthritis, n (%)	252 (2.7)	145 (2.6)	46 (2.5)	61 (3.3)	3 (1.3)
Secondary osteoporosis	188 (2.0)	119 (2.1)	31 (1.7)	38 (2.1)	8 (3.4)

[83] **1단계 머신 러닝 실험**

[84] 파생 코호트들과 외부 시험 코호트들 중에서 척추 골절 환자는 각각 18.6% 및 15.8%이었다. 또한, DXA 시험 결과를 가진 파생 코호트들과 외부 시험 코호트들 중에서 골다공증 유병률 환자는 각각 40.3% 및 54.8%이었다. 앞서 전처리한 측면 척추 방사선 촬영 영상을 EfficientNet-B4 알고리즘을 사용해 머신 러닝을 실시하였다.

[85] 1차 머신 러닝시 배치 사이즈를 30으로 하고, lr를 epoch 업데이트하면서 $5e^{-6}$ 이하로 떨어지지 않도록 조정하였다. 아담 최적화기(Adam Optimizer)를 사용하고, 손실 함수(loss function)은 Binary focal loss를 사용해 학습을 진행하였다. 총

100 Epoch를 기준으로 학습시켰고, Validation loss와 F1 score를 동시에 고려해 최적의 Weight값을 찾아 선택해 사용하였다. 출력은 1개의 층을 가진 값으로 해당 logit 값을 sigmoid에 넣어 얻은 값을 해당 모델의 리스크 점수로 사용하였고, 모델의 캘리브레이션을 위해서 모든 모델에서 온도 스케일링을 사용하였고, T 값은 1.5를 사용하였다.

- [86] 머신 러닝 후에는 검증 세트에서 심층 신경망 모델들의 하이퍼 파라미터를 최적화한 후, 각 결과에 대한 확률로 정의된 환자 수준 점수로 개인 내 이미지 수준 보정 점수를 평균하여 계산하였다. 환자 수준 점수는 0 내지 1로 설정하였다. 척추 골절 및 골다공증의 고위험군 환자들에 대한 이분화된 예측 역치에서 각 결과에 대한 척추 방사선 점수를 0.5 이상으로 설정했다. 1단계 머신 러닝 실험을 통해 척추 골절 판별 점수와 골다공증 판별 점수를 출력하였다.
- [87] 도 7은 내부 테스트 세트와 내부 외부 테스트 세트에서의 척추 골절 및 골다공증에 대한 SHAP(Shapley Additive Explanation) 요약 플롯(summary plot)을 나타낸다. 도 7의 SHAP 요약 플롯의 각 점은 특성에 대한 SHAP 값과 관측치이며, x축은 SHAP 값에 의해 결정되고 y축은 특성에 의해 결정된다. 위로 갈수록 각각 척추 골절 및 골다공증에 큰 영향을 미친다. 즉, 특성값에 있어서 전술한 입력변수 중 척추 방사선 점수, 신장, 나이, 몸무게, 이전 임상 골절, 성별, 2차 골다공증, 글루코코르티코이드, 류마티스 관절염에 대한 SHAP 값을 관찰하였다.
- [88] 도 7에 도시한 바와 같이, 척추 골절 판별 점수 및 골다공증 판별 점수가 척추 방사선 점수에서 다른 변수들에 압도적으로 높은 것을 알 수 있었다. 한편, 척추 방사선 점수에서 척추 골절 판별 점수는 골다공증 판별 점수보다 높았다. 따라서 척추 방사선 영상을 이용하여 현재의 척추 골절 여부 및 골다공증 여부를 효율적으로 판별할 수 있다는 점을 확인하였다.

[89] **GRAD-COM 실험**

- [90] Gradient-Weighted Class Activation Mapping (GRAD-CAM)을 생성하여 앞서 언급한 심층 신경망 모델들을 해석하였다.
- [91] 도 8은 본 발명의 실험예에 따른 심층 신경망 모델들에 사용된 GRAD-CAM의 측면 척추 방사선 사진들을 나타낸다. 도 8의 (A) 및 (B)는 각각 척추 골절이 있는 상태와 없는 상태를 나타내고, 도 8의 (C) 및 (D)는 각각 골다공증이 있는 상태와 없는 상태를 나타낸다. GRAD-COM을 통해 심층 신경망 모델들의 특정 클래스 이미지의 히트맵을 생성하였다. 히트맵을 통해 CNN의 이미지의 특정 클래스 예측 방법을 이해할 수 있었다.
- [92] 도 8에 노란색 및 초록색으로 나타낸 바와 같이, GRAD-CAM으로 확인한 결과, 심층 신경망 모델에서 척추 뼈 영역의 픽셀값이 중요도가 높은 특징으로 사용된다는 것을 확인했다. 즉, 하부 흉부 영역과 요추 영역 주변의 픽셀 값이 중요한 것으로 판단되었다. 다양한 유형의 척추 방사선 영상에서 훈련된 심층 신경망 모델은 척추 골절 여부 또는 골다공증 여부를 판별하기 위해 하부 흉부 영역과 요추 영역 주변의 픽셀 값과 그 공간적 관계의 정보에 더 높은 가중치를 부여하는

방법을 학습할 수 있었다. 일반적인 척추 골절에서, 심층 신경망 모델은 인간의 이해와 일치하는 GRAD-CAM의 골절 영역을 강조했다. 한편, 심층 신경망 모델에서 대부분 GRAD-CAM은 요추 부위를 가장 중요한 부위로 강조했다. GRAD-CAM은 일부 방사선 사진에서는 대퇴골 근위부를 추가로 강조했다.

[93] **1단계 심층 신경망 모델 평가**

[94] 임상 특징에 기반한 모델들에 비해 1단계에서 얻어진 심층 신경망 모델들은 전술한 척추 골절 판별 점수 및 골다공증 판별 점수를 통해 척추 골절 및 골다공증에 대한 판별 능력을 향상시킬 수 있었다. 더 나은 결과를 예측하기 위해 Light Gradient Boosting Machine 알고리즘을 사용하여 1단계의 심층 신경망 모델을 평가하였다. 기본 임상 양상, 전체 임상 양상, 및 복합 임상을 고려하였다. 기본 임상 양상에서는 연령, 성별, 체중 및 키를 이용하였다. 전체 임상 양상에서는 기본 임상 양상과 함께 과거 임상 골절 유무, 글루코코르티코이드 사용, 류마티스 관절염, 및 속발성 골다공증 유무를 체크하였다. 복합 양상에서는 1단계 머신 러닝 실험에서의 방사선 영상 점수와 전체 임상 특징을 고려하였다.

[95] 머신 러닝 모델에 대해 연속형 변수와 범주형 변수를 각각 비교하기 위해 T 테스트와 카이제곱검정 테스트를 독립적으로 실시하였다. 척추 골절 여부 및 골다공증 여부를 판별하기 위해 척추 방사선 점수, 임상 리스크 모델, 및 결합 모델에 대한 AUROC를 DeLong 방법을 사용해 비교하였다. DXA 테스트 지표 이외에 척추 방사선 영상 점수에 기반 심층 신경망을 이용한 순이익을 시험하기 위해 재분류 개선이 외부 시험 세트 및 내부 시험 세트에 대해 계산되었다. 통계적 유의성은 양면 p-값 0.05로 설정되었다. 모든 통계 분석은 Python Stata 16.1(Statacorp, TX, USA)을 사용하여 이루어졌다.

[96] 도 9는 내부 테스트 세트와 내부 외부 테스트 세트에서의 척추 골절 및 골다공증에 대해 AUROC 점수를 비교한 그래프를 나타낸다. 도 9의 (a) 및 (b)는 각각 내부 테스트 세트 및 외부 테스트 세트의 척추 골절에 대한 AUROC 점수를 나타내고, 도 9의 (c) 및 (d)는 각각 내부 테스트 세트 및 외부 테스트 세트의 골다공증에 대한 AUROC 점수를 나타낸다.

[97] 척추 골절과 관련하여 도 9의 (a)의 내부 테스트 세트 AUROC에서 척추 방사선 점수는 95% 신뢰구간이 0.908 내지 0.944 이었고, 평균은 0.926이었다. 또한, 기본 임상 점수는 95% 신뢰구간이 0.662 내지 0.724 이었고, 평균은 0.693이었으며, 풀 임상 점수는 95% 신뢰구간이 0.752 내지 0.807 이었고, 평균은 0.779이었다. 그리고 척추 방사선 점수와 풀 임상 점수의 합은 95% 신뢰구간이 0.903 내지 0.941 이었고, 평균은 0.922이었다.

[98] 한편, 도 9의 (b)의 외부 테스트 세트 AUROC에서 척추 방사선 점수는 95% 신뢰구간이 0.846 내지 0.915 이었고, 평균은 0.915이었다. 또한, 기본 임상 점수는 95% 신뢰구간이 0.592 내지 0.783 이었고, 평균은 0.688이었으며, 풀 임상 점수는 95% 신뢰구간이 0.697 내지 0.880 이었고, 평균은 0.789이었다. 그리고 결합 모델

인 척추 방사선 점수와 폴 임상 점수의 합은 95% 신뢰구간이 0.878 내지 0.981 이었고, 평균은 0.929이었다.

- [99] 도 9의 (a) 및 (b)에 도시한 바와 같이, 내부 테스트 세트 및 외부 테스트 세트 모두 통계적으로 유의미한 판별 성능을 나타내었다. 따라서 척추 방사선 영상 점수를 이용한 골절 위험도 예측이 가능함을 알 수 있었다. 한편, 결합 모델은 임상 모델에 비해 그 성능이 우수한 것으로 나타났지만, 척추 방사선 점수 단독의 성능과 유사하였다.
- [100] 골다공증과 관련하여 도 9의 (c)의 내부 테스트 세트 AUROC에서 척추 방사선 점수는 95% 신뢰구간이 0.827 내지 0.869 이었고, 평균은 0.848이었다. 또한, 기본 임상 점수는 95% 신뢰구간이 0.752 내지 0.802 이었고, 평균은 0.777이었으며, 폴 임상 점수는 95% 신뢰구간이 0.763 내지 0.822 이었고, 평균은 0.788이었다. 그리고 척추 방사선 점수와 폴 임상 점수의 합은 95% 신뢰구간이 0.833 내지 0.874 이었고, 평균은 0.853이었다.
- [101] 한편, 도 9의 (d)의 외부 테스트 세트 AUROC에서 척추 방사선 점수는 95% 신뢰구간이 0.775 내지 0.880 이었고, 평균은 0.827이었다. 또한, 기본 임상 점수는 95% 신뢰구간이 0.583 내지 0.726 이었고, 평균은 0.655이었으며, 폴 임상 점수는 95% 신뢰구간이 0.580 내지 0.722 이었고, 평균은 0.651이었다. 그리고 척추 방사선 점수와 폴 임상 점수의 합은 95% 신뢰구간이 0.760 내지 0.873 이었고, 평균은 0.817이었다.
- [102] 도 9의 (c) 및 (d)에 도시한 바와 같이, 내부 테스트 세트 및 외부 테스트 세트 모두 통계적으로 유의미한 판별 성능을 나타내었다. 다만, 외부 테스트 세트보다는 내부 테스트 세트가 좀더 유의미한 판별 성능을 나타내었다. 따라서 척추 방사선 점수를 이용한 골다공증 예측이 가능함을 알 수 있었다. 한편, 결합 모델은 임상 모델에 비해 그 성능이 우수한 것으로 나타났지만, 척추 방사선 점수 단독의 성능과 유사하였다.
- [103] 도 9의 척추 골절 및 골다공증에 대한 AUROC 점수 비교 그래프를 표 2를 통하여 좀더 상세하게 설명한다.
- [104] 표 2는 1단계 머신 러닝에 따른 심층 신경망 모델의 통계 분석 결과를 나타낸다. 즉, 표 2는 현재의 척추 골절과 골다공증을 판단하기 위한 척추 방사선 사진 이미지 기반의 심층 신경망 모델의 점수를 나타낸다.
- [105] [표2]

Performance metrics	Internal test set (in derivation cohort)		External test set (external cohort)	
	Vertebral fracture	Osteoporosis	Vertebral fracture	Osteoporosis
AUROC	0.93	0.85	0.92	0.83
AUPRC	0.83	0.80	0.81	0.85

Accuracy	0.91	0.77	0.94	0.72
Sensitivity	0.76	0.70	0.75	0.62
Specificity	0.94	0.83	0.97	0.85
Positive predictive value	0.74	0.73	0.82	0.85
Negative predictive value	0.95	0.80	0.96	0.63
F1-score	0.91	0.71	0.78	0.72

[106] 표 2에 기재한 바와 같이, 척추 방사선 영상 점수는 파생 코호트의 내부 테스트 세트 및 외부 테스트 세트에서 각각 척추 골절 및 골다공증에 대해 우수한 판별 성능을 나타냈다. 즉, 내부 테스트 세트에서는 AUROC 값이 각각 0.93 및 0.85로 나타났고, 외부 테스트 세트에서는 AUROC 값이 각각 0.92 및 0.83으로 나타났다. 척추 골절의 내부 테스트 세트에서 척추 방사선 영상 점수에 의한 민감도 및 양성 예측도는 각각 0.76 및 0.74이었고, F1-점수는 0.91이었다. 한편, 척추 골절의 외부 테스트 세트에서 척추 방사선 영상 점수에 의한 민감도 및 양성 예측도는 각각 0.75 및 0.82이었다. 또한, 골다공증의 내부 테스트 세트에서 척추 방사선 영상 점수에 의한 민감도 및 양성 예측도는 각각 0.70 및 0.73이었고, F1-점수는 0.71이었다. 한편, 골다공증의 외부 테스트 세트에서 척추 방사선 영상 점수에 의한 민감도 및 양성 예측도는 각각 0.62 및 0.85이었다. 따라서 외부 테스트 세트와 유사하게 내부 테스트 세트에서도 유사한 민감도 및 양성 예측도가 관찰되었다. 표 3은 1313명에 대한 임상 DXA 검사 중 골다공증을 가진 개인을 탐지하기 위해 척추 방사선 영상 점수에 대한 순 재분류의 개선을 나타낸다. 표 3에는 1313명에 대한 DXA 검사 가능 내부 테스트 세트와 234명에 대한 DXA 검사 가능 외부 테스트 세트를 나타낸다.

[107] [표3]

DXA-available internal test set (n=1313)						
	With osteoporosis			Without osteoporosis		
	Spine x-ray score or clinical indications for DXA testing [†]		Total	Spine x-ray score or clinical indications for DXA testing [†]		Total
Clinical indications for DXA testing*	Not recommend	Recommend		Not recommend	Recommend	
Not recommend	56	77	133	369	34	403
Recommend	0	393	393	0	384	384
Total	56	470	526	369	418	787
Net reclassification improvement (NRI): 0.10 (95% CI 0.07 to 0.14, p<0.001)						
DXA-available external test set (n=234)						
	With osteoporosis			Without osteoporosis		
	Spine x-ray score or clinical indications for DXA testing [‡]		Total	Spine x-ray score or clinical indications for DXA testing [‡]		Total
Clinical indications for DXA testing*	Not recommend	Recommend		Not recommend	Recommend	
Not recommend	14	24	38	30	4	34
Recommend	0	95	95	0	67	67
Total	14	119	133	30	71	101
NRI: 0.14 (95% CI 0.06 to 0.22, p<0.001)						

[108] 표 3에서, 어두운 회색 셀은 기존의 임상 시험 참가자와 비교해 DXA 시험을 권장시의 척추 방사선 영상 점수를 사용시에 올바르게 재분류된 환자들을 나타낸다. 골다공증을 가진 참가자를 DXA 시험 권장 그룹으로 이동하고 골다공증이 없는 참가자는 DXA 시험 비권장 그룹으로 이동시켰다. 반면에, 밝은 회색 셀은 잘못 재분류된 참가자를 나타낸다. ISCD(International Society for Clinical Densitometry)의 DXA 시험에 대한 임상 지표는 이전 척추 방사선 사진에서 임상적 골절 또는 형태학적 척추 골절이 있었거나 만성 글루코코르티코이드 사용 이력, 류마티스 관절염 이력 또는 기타 뼈 손실의 2차 원인이 있는 65세 이상 여성 및 70세 이상의 남성을 의미한다. DXA 검사용 임상 지표에 더해 DXA 검사용 척추 방사선 영상 점수 또는 임상 지표는 척추 방사선 영상 점수가 척추 골절 또는

골다공증에 대한 고위험군으로 분류된 개인을 DXA 검사 권장 그룹으로 간주했다. DXA 시험을 위한 임상 징후가 없는 경우에도 동일하게 적용한다.

- [109] 척추 방사선 영상 점수로 분류된 척추 골절 또는 골다공증의 고위험군을 DXA 검사군으로 고려하는 경우, 척추 방사선 영상 점수는 526명의 참가자들 중에서 77명을 DXA 검사군으로 올바르게 재분류했다. 골다공증이 없는 참가자 787명 중 34명은 DXA 검사군으로 잘못 재분류되어 순 재분류 개선(NRI)이 95% 신뢰구간에서 0.07 내지 0.14, 평균 0.1을 나타냈다. ($p < 0.001$). 척추 방사선 영상 점수에 의한 순 재분류 개선은 외부 테스트 세트에서 견고하게 유지되었다. 즉, DXA 검사군으로 133명 중 23명이 바르게 재분류되었고, 101명 중 4명이 DXA 검사군으로 잘못 재분류되었다. 순 재분류 개선(NRI)은 95% 신뢰구간에서 0.06 내지 0.22, 평균 0.14를 나타냈다. ($p < 0.001$).

[110] **2단계 심층 신경망 모델 평가**

- [111] 전술한 방법으로 구축한 2단계 심층 신경망 모델에 대해 AUROC 점수를 이용해 평가하였다. 2단계 심층 신경망 모델에서 얻어진 결과값인 골절 위험도에 대해 평가하였다.

[112] **실험예 2**

- [113] 도 1의 제1 단계 및 제2 단계와 동일한 방법으로 골절 위험도 점수를 얻었다. 즉, 제1 단계에서는 영상 정보를 사용하였고, 제2 단계에서는 임상 정보를 사용하였다. 나머지 상세한 내용은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 이해할 수 있으므로, 그 상세한 설명을 생략한다.

[114] **실험예 3**

- [115] 도 1의 제1 단계에서 얻어진 척추 골절 판별 점수와 골다공증 판별 점수만을 도 1의 제2 단계에 사용하여 골절 위험도 점수를 얻었다. 즉, 영상 정보만 사용하고, 임상 정보는 사용하지 않았다. 도 1의 제2 단계에서의 연령, 신장 및 BMI의 임상 변수는 사용하지 않았다. 나머지 실험 내용은 전술한 실험예 2와 동일하였다.

[116] **실험예 4**

- [117] 연령, 신장 및 BMI만 도 1의 제2 단계를 통해 골절 위험도 점수를 얻었다. 즉, 도 1의 제1 단계는 수행되지 않아 임상 정보만 사용하고, 영상 정보는 사용하지 않았다. 나머지 실험 내용은 전술한 실험예 2와 동일하였다.

[118] **비교예 1**

- [119] 전술한 환자 데이터를 이용해 FRAX(Fracture Risk Assessment Tool) MOF 예측값을 얻었다. 참고로, FRAX는 WHO에서 2008년에 공개한 소프트웨어로서 환자들의 향후 10년내 골절 가능성에 대해 임상 정보만을 가지고 계산할 수 있다. FRAX에서는 총 60,000명에 대해 1,000건의 대퇴골절을 포함한 총 5,400건의 골절 자료를 기준으로 골절의 절대 위험도가 평가되어 있다. FRAX는 국가마다 골절 위험이 상이하여 골절과 사망 유발률을 활용하여 한국을 포함한 64개국의 모델이 개발되어 있다. 유제는 연령, 성별, 체질량지수, 골절병력, 알코올 섭취, 흡연 유무, 스테로이드제제 복용 유무, 류마티스 관절염 유무, 이차성 골다공증 유

무 정보를 입력하여 10년내 대퇴골 골절과 골다공증성 골절 위험도를 계산할 수 있다. 그러나 FRAX는 비타민 D, 낙상 위험 등 골절의 중요 위험 인자가 반영되지 않아 실제보다 골절 위험도가 낮게 평가할 우려가 있다. 또한, FRAX는 약물 치료 반응의 평가에 사용할 수 없으며, 치료 대상을 선별하는 목적으로만 사용 가능하다.

[120] 전술한 실험예 2 내지 실험예 4 및 비교예 1에 대해 내부 테스트 셋을 이용하여 경과년에 따른 AUROC 점수를 얻었다. 그 결과를 아래에서 설명한다.

[121] 실험 결과

[122] 경과년에 따른 통합 AUROC 실험 결과

[123] 도 10은 실험예 2 내지 실험예 4 및 비교예에서의 경과년에 따른 통합 AUROC 그래프를 나타낸다. 도 10에서 실험예 1의 AUROC 점수는 노란색(적색 원)으로 나타내고, 실험예 2의 AUROC 점수는 청색(적색 삼각형)으로 나타내며, 실험예 3의 AUROC 점수는 주황색(적색 사각형), 그리고 실험예 4의 AUROC 점수는 회색(적색 마름모형)으로 나타낸다.

[124] 실험 결과, 실험예 2, 실험예 3, 실험예 4 및 비교예에서 각각의 AUROC 평균 점수는 0.74, 0.71, 0.70, 0.67이었다. AUROC의 값이 1에 가까울수록 정확도가 높은 것을 의미하므로, 실험예 2의 인공지능모델의 성능이 가장 좋은 것을 알 수 있었다. 또한, 실험예 2, 실험예 3, 실험예 4, 비교예 순으로 모델의 성능이 우수하였으며, 본 발명의 실험예 2 내지 실험예 4가 비교예에 비해 뛰어난 것을 알 수 있었다. 한편, 특정 경과년에서의 AUROC 값을 도 11을 통해 분석하면 아래와 같다.

[125] 도 11의 (a)는 경과년 1년에서의 도 10의 AUROC 그래프이고, 도 11의 (b)는 경과년 5년에서의 도 10의 AUROC 그래프이며, 도 11의 (c)는 경과년 10년에서의 도 10의 AUROC 그래프이다.

[126] 도 11의 (a)에서 경과년 1년의 실험예 2, 실험예 3, 실험예 4 및 비교예에서 각각의 AUROC 평균 점수는 0.77, 0.78, 0.69, 0.63이었다. 즉, 영상 정보만 사용한 실험예 3이 가장 높은 정확도를 나타내었고, 영상 정보와 임상 정보를 모두 사용한 실험예 2가 그 다음으로 높은 정확도를 나타내었다.

[127] 도 11의 (b)에서 경과년 5년의 실험예 2, 실험예 3, 실험예 4 및 비교예에서 각각의 AUROC 평균 점수는 0.74, 0.70, 0.71, 0.69이었다. 즉, 영상 정보와 임상 정보를 모두 사용한 실험예 2가 가장 높은 정확도를 나타내었고, 임상 정보만 사용한 실험예 4가 그 다음으로 높은 정확도를 나타내었다.

[128] 도 11의 (c)에서 경과년 10년의 실험예 2, 실험예 3, 실험예 4 및 비교예에서 각각의 AUROC 평균 점수는 0.77, 0.70, 0.74, 0.73이었다. 즉, 영상 정보와 임상 정보를 모두 사용한 실험예 2가 가장 높은 정확도를 나타내었고, 임상 정보만 사용한 실험예 4가 그 다음으로 높은 정확도를 나타내었다.

[129] 실험예 3과 같이 영상 정보만 활용하는 경우, 가까운 몇 년 내에서는 모델이 비교적 좋은 성능을 나타내었으나 년수가 경과할수록 모델의 성능이 저하되는 것을 알 수 있었다. 이와는 달리, 실험예 2와 같이 영상 정보와 임상 정보를 모두 활

용하는 경우, 전반적으로 모든 경과년수에서 비교적 높은 성능을 유지해 높은 예측 정확도의 골절 위험도를 얻을 수 있었다. 한편, 비교예 1의 FRAX는 FRAX 자체가 10년 골절 위험도를 타겟으로 하는 평가 지표라는 점에서 경과년수가 10년에 가까워질수록 높은 예측 정확도를 나타내었다.

[130] 캐플란-마이어(Kaplan-Meier) 생존 추정

[131] 전술한 실험예 2의 AUROC 점수를 4분위(quartile)하여 4개의 그룹으로 나누었다. 그리고 각 4개의 그룹에 대해 아래와 같이 평가 실험을 실시하였다.

[132] 도 12는 도 10의 본 발명의 실험예 2에 따른 캐플란-마이어(Kaplan-Meier) 생존 확률 추정 그래프를 나타낸다. 도 12의 그래프에서 아래로 갈수록 척추 골절의 위험도는 높아진다. 즉, 도 12의 위쪽은 저위험군을 나타내고, 도 12의 아래쪽은 고위험군을 나타낸다.

[133] 도 12에 도시한 바와 같이, 실험예 2에서는 저위험군부터 고위험군까지 그룹이 잘 나누어진 것을 확인할 수 있었다. 즉, 고위험군으로 갈수록, 특히 10년차에 가까워짐에 따라 생존 확률이 급격히 낮아지는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 4개의 각 그룹간에 $p < 0.001$ 로서 의미있는 차이를 나타내었다. 따라서 본 발명의 실험예 2에 따른 모델은 FRAX를 대체할 수 있는 골절 위험도 예측 모델로서 사용할 수 있음이 입증되었다.

[134] 전술한 바와 같이, 척추 방사선 영상 점수와 임상 점수를 이용한 심층 신경망 모델은 내부 테스트 세트 및 외부 테스트 세트의 척추 골절 및 골다공증에서 우수한 판별 성능을 나타냈다. 또한, 골절 위험도 예측에서도 우수한 성능을 보였다. 이러한 심층 신경망 모델은 임상 기반 모델보다 더 우수한 성능을 나타내었으므로, 사후 분석시, 척추 방사선 영상 점수는 성인의 임상 DXA 검사군과 함께 사용시 골다공증을 가진 개인의 DXA 검사군의 재분류 개선에 기여하였다. 그 결과, 심층 신경망 모델을 이용하여 척추 골절 또는 골다공증을 가진 것으로 예측되는 개인을 DXA 검사군으로 추천하여 척추 골절 또는 골다공증을 효율적으로 치료할 수 있었으며, 정확한 골절 위험도 예측이 가능하였다.

[135] 이상에서 본 개시의 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 개시의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본 개시의 기본 개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태 또한 본 개시의 권리범위에 속하는 것이다.

[136] [부호의 설명]

[137] 90. 컴퓨터 기록 매체

[138] 100. 머신 러닝 시스템

[139] 200. 골절 위험도 예측 시스템

[140] 910. 프로세서

[141] 920. 스토리지

[142] 930. 메모리

[143] 940. 통신 인터페이스

- [144] 1001, 1007. 학습용 데이터 입력부
- [145] 1003, 1005. 인공지능모델 머신러닝부
- [146] 1009. 제어부
- [147] 2001, 2004. 데이터 입력부
- [148] 2003, 2005. 인공지능 모델부
- [149] 2007. 데이터 출력부

청구범위

- [청구항 1] 마이크로프로세서를 이용한 척추 방사선 영상 기반의 골절 위험도 예측을 위한 머신 러닝 방법으로서,
학습 데이터로서 환자의 척추 방사선 영상, 척추 골절 여부 및 골다공증 여부를 제공하는 단계,
상기 척추 방사선 영상을 제1 입력값으로 하고, 상기 척추 골절 여부 및 상기 골다공증 여부를 제1 레이블로서 1차 머신 러닝하여 제1 인공지능모델을 제공하는 단계, 및
상기 제1 인공지능모델에서 출력되는 척추 골절 판별 점수, 골다공증 판별 점수, 상기 환자의 연령, 상기 환자의 신장 및 상기 환자의 BMI(body mass index, 체질량 지수)를 제2 입력값으로 하고, 상기 척추 골절 여부를 제2 레이블로서 2차 머신 러닝하여 제2 인공지능모델을 제공하는 단계를 포함하는 머신 러닝 방법.
- [청구항 2] 제1항에서,
상기 제1 인공지능모델을 SHAP(Shapley Additive Explanation) 요약 플롯에 의해 평가하는 단계를 더 포함하고,
상기 SHAP 요약 플롯에 의해 평가하는 단계에서, 상기 SHAP 요약 플롯에서의 특성값(feature value)은 상기 척추 골절 판별 점수가 가장 큰 머신 러닝 방법.
- [청구항 3] 제2항에서,
상기 특성값은 상기 척추 골절 판별 점수 다음으로 상기 골다공증 판별 점수, 상기 신장, 상기 환자의 체중 순으로 큰 머신 러닝 방법.
- [청구항 4] 제1항에서,
상기 제1 인공지능모델을 제공하는 단계는,
상기 척추 방사선 영상에 제로 패딩을 적용하여 상기 척추 방사선 영상의 종횡비를 유지하는 단계, 및
히스토그램 균등화에 의해 상기 척추 방사선 영상의 콘트라스트를 높여 디지털화하는 단계를 포함하는 머신 러닝 방법.
- [청구항 5] 제1항에서,
상기 제2 인공지능모델을 제공하는 단계에서, 상기 척추 골절 판별 점수는 0 내지 1로 제공되는 머신 러닝 방법.
- [청구항 6] 제1항에서,
상기 제2 인공지능모델을 제공하는 단계에서, 상기 골다공증 판별 점수는 0 내지 1로 제공되는 머신 러닝 방법.
- [청구항 7] 제1항에서,

- 상기 제1 인공지능모델을 제공하는 단계에서, 상기 1차 머신 러닝은 efficientNet-B4 알고리즘에 의해 이루어지는 머신 러닝 방법.
- [청구항 8] 제1항에서,
상기 제2 인공지능모델을 제공하는 단계에서, 상기 2차 머신 러닝은 DeepSurv에 의해 이루어지는 머신 러닝 방법.
- [청구항 9] 제1항에서,
상기 환자의 척추 방사선 영상을 제공하는 단계에서, 상기 척추 방사선 영상 중 하부 흉부 영역과 요추 영역의 중요도가 다른 영역의 중요도보다 높은 머신 러닝 방법.
- [청구항 10] 제1항에 따른 머신 러닝 방법을 이용하여 학습된 상기 제1 인공지능모델 및 상기 제2 인공지능모델을 이용한 척추 방사선 영상 기반의 골절 위험도 예측 방법으로서,
피검 환자의 척추 방사선 영상을 학습된 상기 제1 인공지능모델에 입력하는 단계,
상기 학습된 제1 인공지능모델로부터 상기 피검 환자의 척추 방사선 영상에 대응하는 척추 골절 판별 점수 및 골다공증 판별 점수를 출력값으로 제공하는 단계, 및
상기 출력값, 상기 피검 환자의 연령, 상기 피검 환자의 신장 및 상기 피검 환자의 BMI를 학습된 상기 제2 인공지능모델에 입력하여 골절 위험도를 출력하는 단계
를 포함하는 골절 위험도 예측 방법.
- [청구항 11] 제10항에서,
상기 척추 골절 판별 점수 및 상기 골다공증 판별 점수를 출력값으로 제공하는 단계에서, 상기 척추 골절 판별 점수는 0 내지 1로 제공되고, 상기 척추 골절 판별 점수가 0.5 미만인 경우, 상기 피검 환자는 현재 척추 골절이 아닌 것으로 판단하고, 상기 척추 골절 판별 점수가 0.5 이상인 경우, 상기 피검 환자는 현재 척추 골절인 것으로 판단하는 골절 위험도 예측 방법.
- [청구항 12] 제10항에서,
상기 척추 골절 판별 점수 및 상기 골다공증 판별 점수를 출력값으로 제공하는 단계에서, 상기 골다공증 판별 점수는 0 내지 1로 제공되고, 상기 골다공증 판별 점수가 0.5 미만인 경우, 상기 피검 환자는 현재 골다공증이 아닌 것으로 판단하고, 상기 골다공증 판별 점수가 0.5 이상인 경우, 상기 피검 환자는 현재 골다공증인 것으로 판단하는 골절 위험도 예측 방법.
- [청구항 13] 제10항에서,
상기 골절 위험도를 출력하는 단계에서, 상기 피검 환자의 골절 위험도는 0 내지 1로 제공되고, 상기 골절 위험도가 0.5 미만인 경우, 상기 피검 환자는 향후에 골절 위험이 낮은 것으로 예측하고, 상기 골절 위험도가 0.5 이

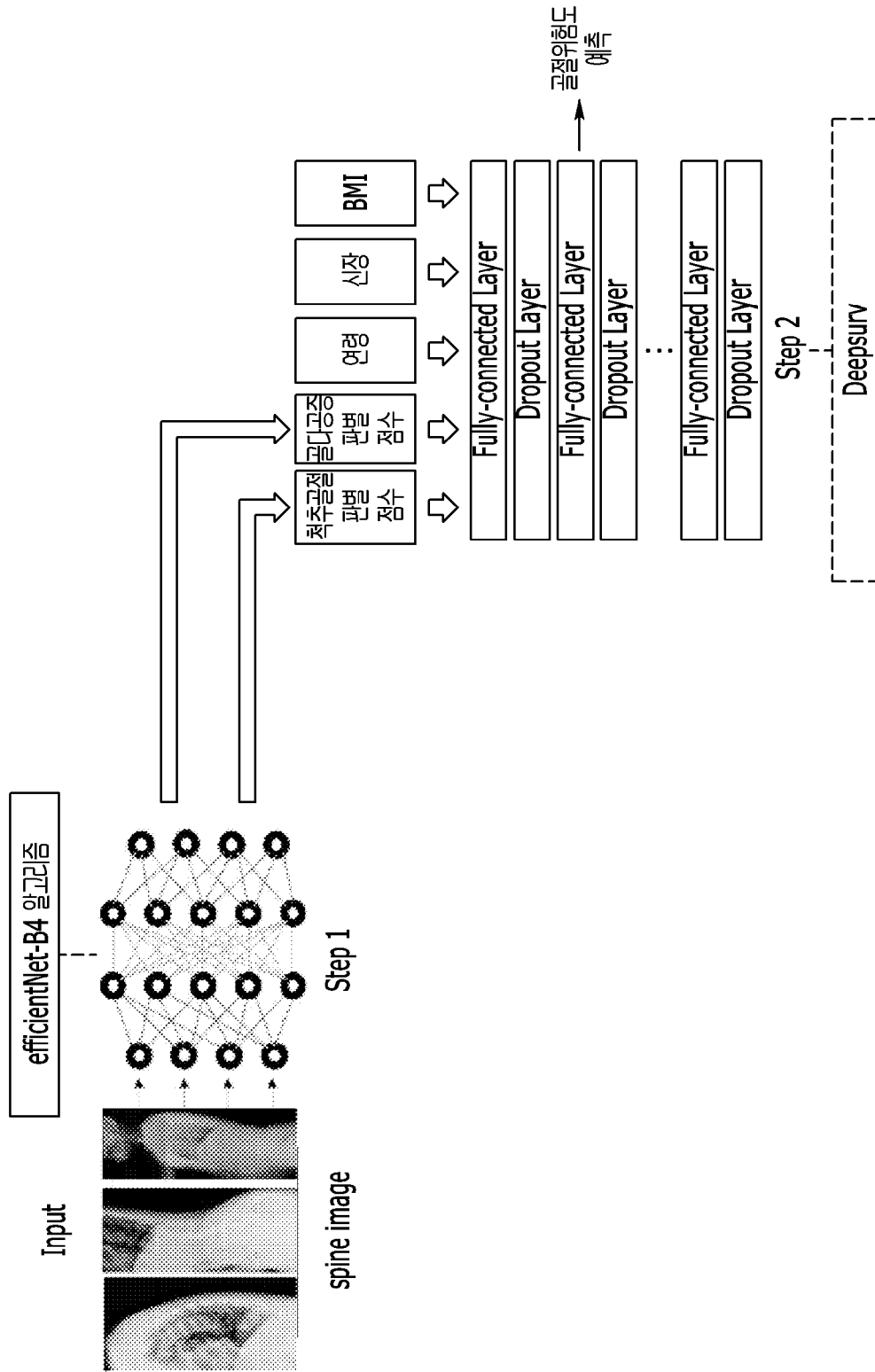
상인 경우, 상기 피검 환자는 향후에 골절 위험이 높은 것으로 예측하는 골절 위험도 예측 방법.

- [청구항 14] 제10항에서,
상기 골절 위험도를 출력하는 단계에서, 상기 골절 위험도는 경과년으로서 1년부터 10년까지 출력되는 골절 위험도 예측 방법.
- [청구항 15] 척추 방사선 영상 기반의 골절 위험도 예측을 위한 머신 러닝 시스템으로서,
환자의 척추 방사선 영상, 척추 골절 여부 및 골다공증 여부를 제공하는 제1 학습용 데이터 입력부,
상기 제1 학습용 데이터 입력부와 연결되고, 상기 척추 방사선 영상이 제1 입력값으로 제공되고, 상기 척추 골절 여부 및 상기 골다공증 여부가 제1 레이블로 제공되어 머신 러닝되는 제1 인공지능모델 머신러닝부,
상기 환자의 연령, 상기 환자의 신장, 및 상기 환자의 BMI와 상기 제1 인공지능모델 머신러닝부로부터 출력되는 척추 골절 판별 점수 및 골다공증 판별 점수를 제2 입력값으로 제공하고, 상기 환자의 척추 골절 여부를 제2 레이블로 제공하는 제2 학습용 데이터 입력부,
제2 학습용 데이터 입력부 및 상기 제1 인공지능모델 머신러닝부와 연결되고, 상기 제2 입력값 및 상기 제2 레이블이 제공되어 머신 러닝되는 제2 인공지능모델 머신러닝부, 및
상기 제1 학습용 데이터 입력부, 상기 제2 학습용 데이터 입력부, 상기 제1 인공지능모델 머신러닝부, 및 상기 제2 인공지능모델 머신러닝부와 각각 연결되어 상기 제1 학습용 데이터 입력부, 상기 제2 학습용 데이터 입력부, 상기 제1 인공지능모델 머신러닝부, 및 상기 제2 인공지능모델 머신러닝부를 제어하는 제어부를 포함하는 머신 러닝 시스템.
- [청구항 16] 제15항에서,
상기 척추 골절 판별 점수는 0 내지 1로 제공되는 머신 러닝 시스템.
- [청구항 17] 제15항에서,
상기 골다공증 판별 점수는 0 내지 1로 제공되는 머신 러닝 시스템.
- [청구항 18] 제15항에서,
상기 제1 인공지능모델 머신러닝부는 efficientNet-B4 알고리즘인 머신 러닝 시스템.
- [청구항 19] 제15항에서,
상기 제2 인공지능모델 머신러닝부는 완전연결계층(fully-connected layer) 및 드롭아웃층(dropout layer)이 반복 형성된 DeepSurv인 머신 러닝 시스템.
- [청구항 20] 제1항에 따른 머신 러닝 방법에 따라 학습된 제1 인공지능 모델부 및 제2 인공지능 모델부를 포함하는 골절 위험도 예측 시스템으로서,

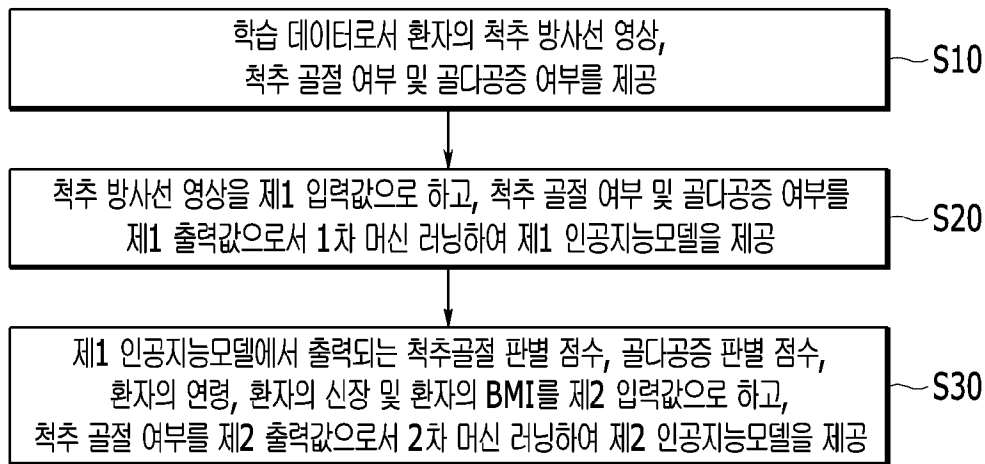
피검 환자의 척추 방사선 영상을 제공하는 제1 데이터 입력부,
 상기 피검 환자의 연령, 신장, 및 BMI를 제공하는 제2 데이터 입력부,
 상기 제2 인공지능 모델부와 연결되어 상기 피검 환자의 골절 위험도를
 출력하는 데이터 출력부, 및
 상기 제1 데이터 입력부, 상기 제2 데이터 입력부, 상기 제1 인공지능 모델
 부, 상기 제2 인공지능 모델부, 및 상기 데이터 출력부와 연결되어 상기 제
 1 데이터 입력부, 상기 제2 데이터 입력부, 상기 제1 인공지능 모델부, 상
 기 제2 인공지능 모델부, 및 상기 데이터 출력부를 제어하는 제어부
 를 포함하고,
 상기 제1 인공지능 모델부는 상기 제1 데이터 입력부와 연결되어 상기 척
 추 방사선 영상에 대응하는 상기 피검 환자의 척추 골절 판별 점수 및 골
 다공증 판별 점수를 출력값으로 제공하고,
 상기 제2 인공지능 모델부는 상기 제1 인공지능 모델부 및 상기 제2 데이
 터 입력부와 연결되고, 상기 출력값, 상기 연령, 상기 신장, 및 상기 BMI를
 제공받아 상기 피검 환자의 골절 위험도를 예측하는 골절 위험도 예측 시
 스템.

- [청구항 21] 제20항에서,
 상기 척추 골절 판별 점수는 0 내지 1로 제공되고, 상기 제어부는 상기 척
 추 골절 판별 점수가 0.5 미만인 경우, 상기 피검 환자는 현재 척추 골절이
 아닌 것으로 판단하고, 상기 척추 골절 판별 점수가 0.5 이상인 경우, 상기
 피검 환자는 현재 척추 골절인 것으로 판단하는 골절 위험도 예측 시스템.
- [청구항 22] 제20항에서,
 상기 골다공증 판별 점수는 0 내지 1로 제공되고, 상기 제어부는 상기 골
 다공증 판별 점수가 0.5 미만인 경우, 상기 피검 환자는 현재 골다공증이
 아닌 것으로 판단하고, 상기 골다공증 판별 점수가 0.5 이상인 경우, 상기
 피검 환자가 현재 골다공증인 것으로 판단하는 골절 위험도 예측 시스템.
- [청구항 23] 제20항에서,
 상기 피검 환자의 골절 위험도는 0 내지 1로 제공되고, 상기 제어부는 상
 기 골절 위험도가 0.5 미만인 경우, 상기 피검 환자는 향후에 골절 위험이
 낮은 것으로 예측하고, 상기 골절 위험도가 0.5 이상인 경우, 상기 피검 환
 자는 향후에 골절 위험이 높은 것으로 예측하는 골절 위험도 예측 시스템.
- [청구항 24] 제23항에서,
 상기 피검 환자의 골절 위험도는 경과년으로서 1년부터 10년까지 예측되
 는 골절 위험도 예측 시스템.

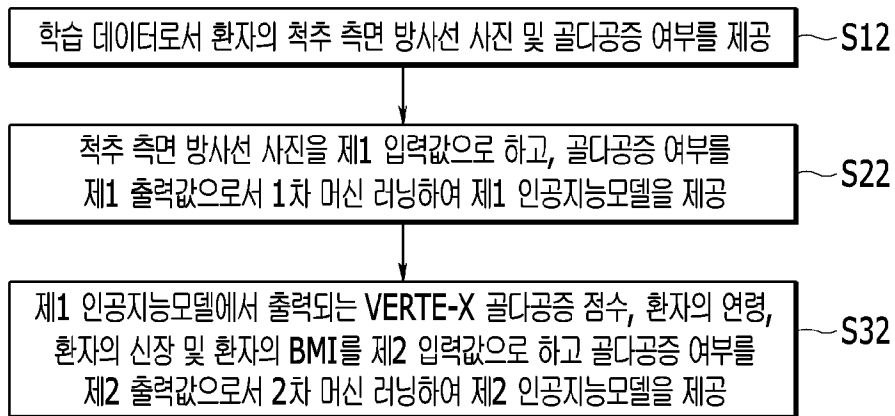
[도 1]



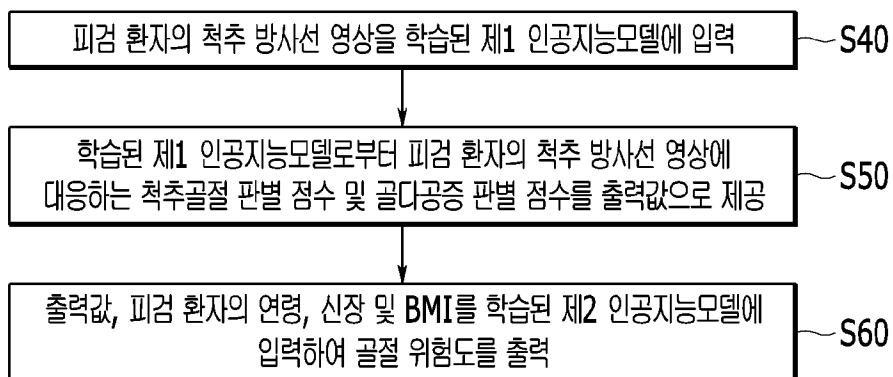
[도2]



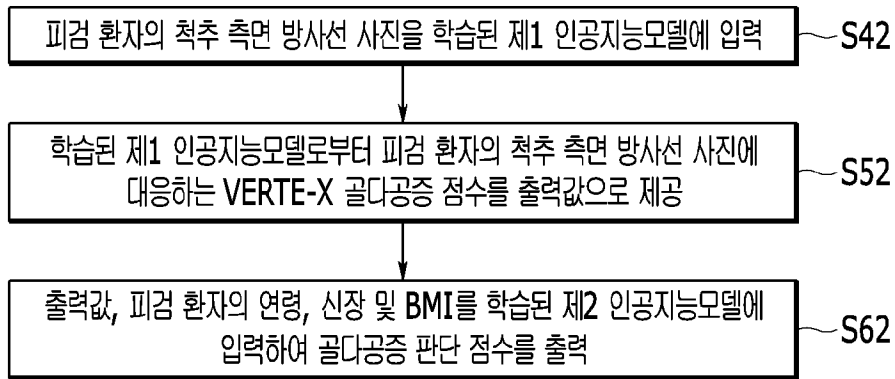
[도3]



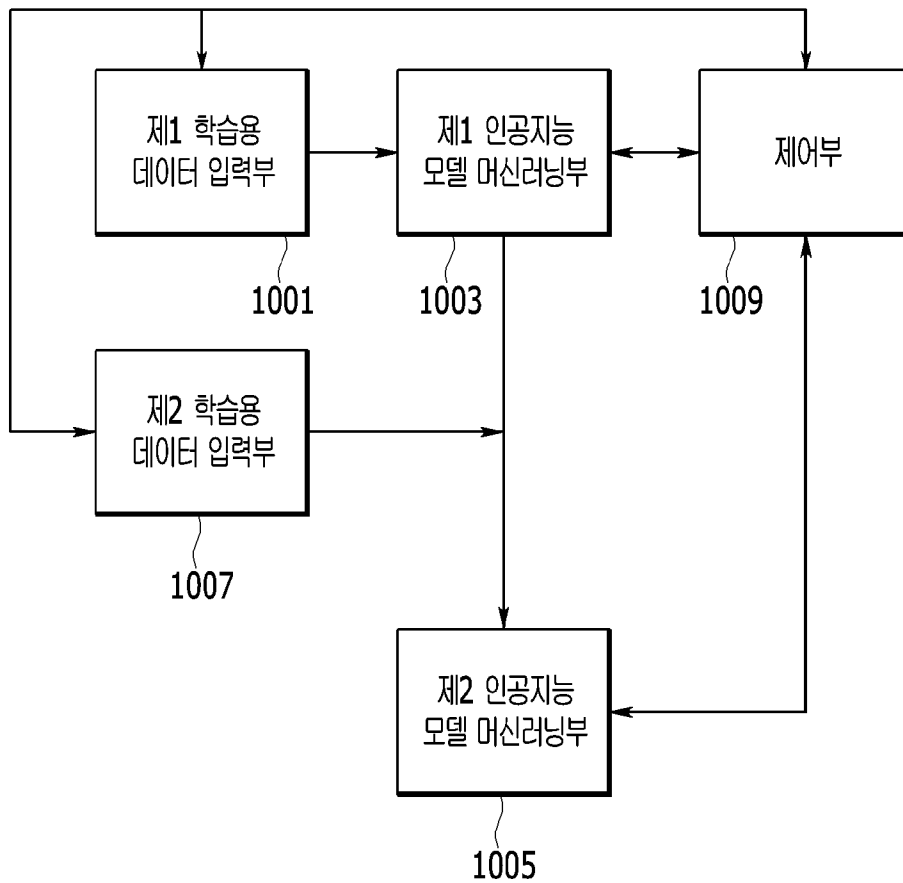
[도4]



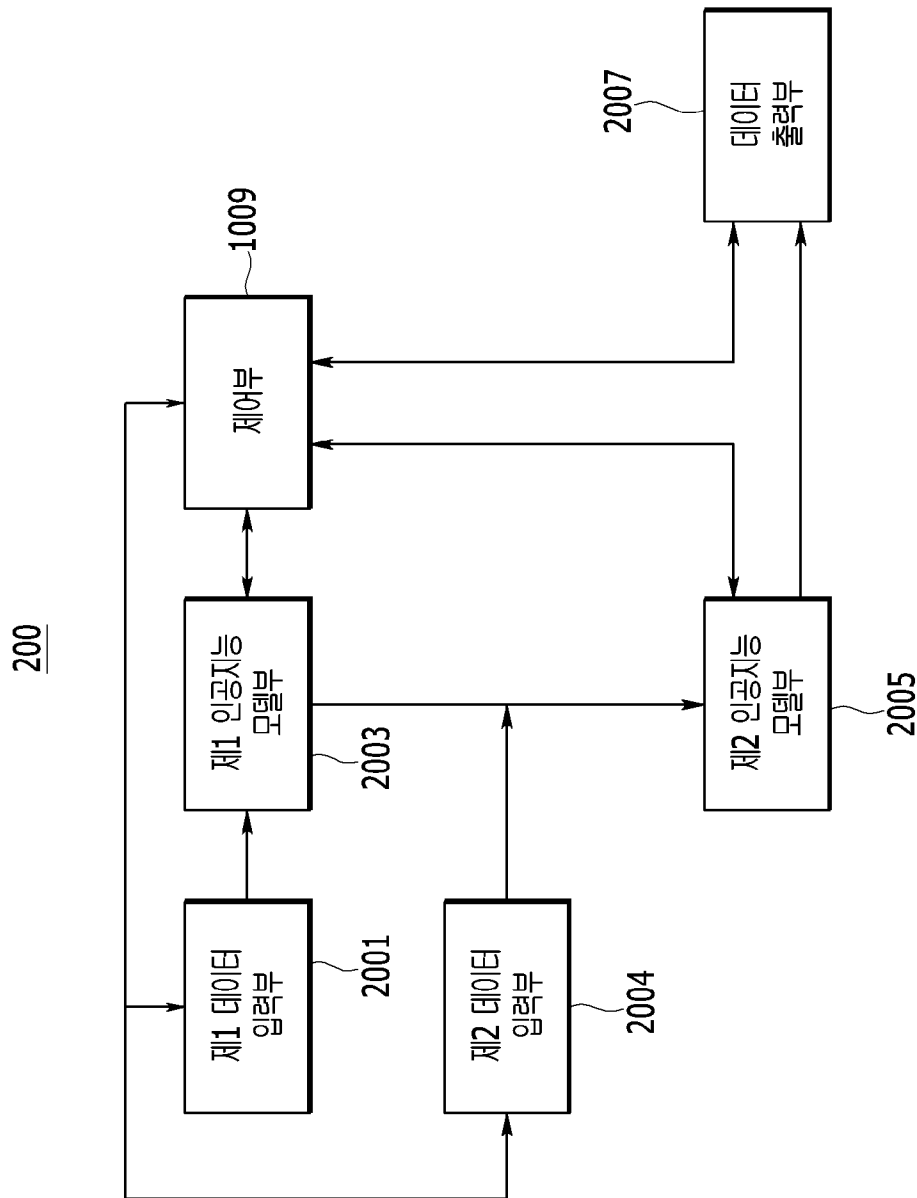
[도5]



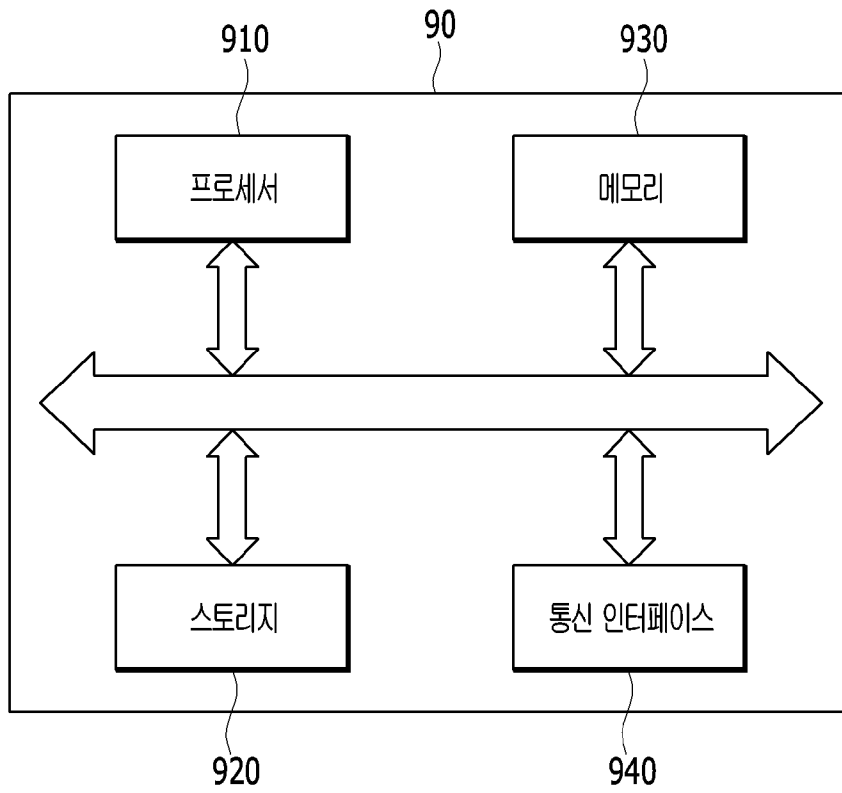
[도6]

100

[도7]

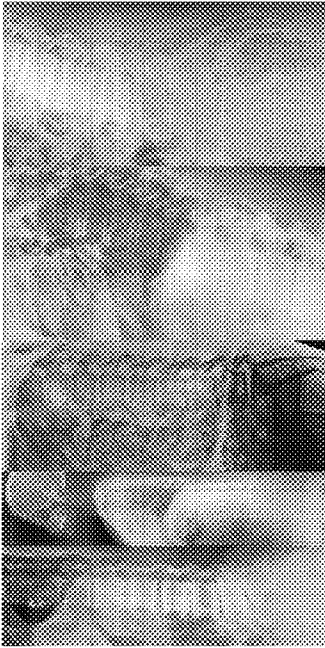


[도8]

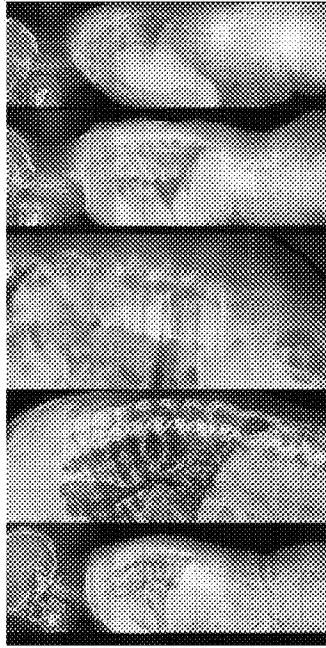


[도9]

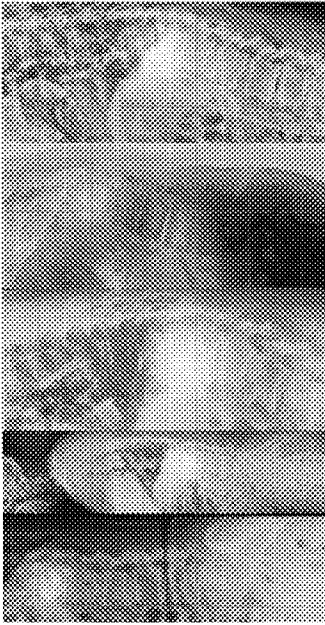
(B) Without vertebral fracture



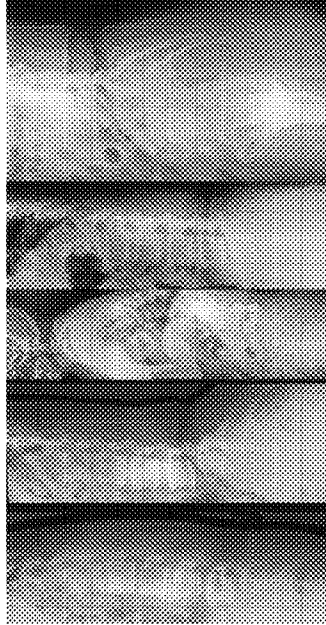
(D) Without osteoporosis



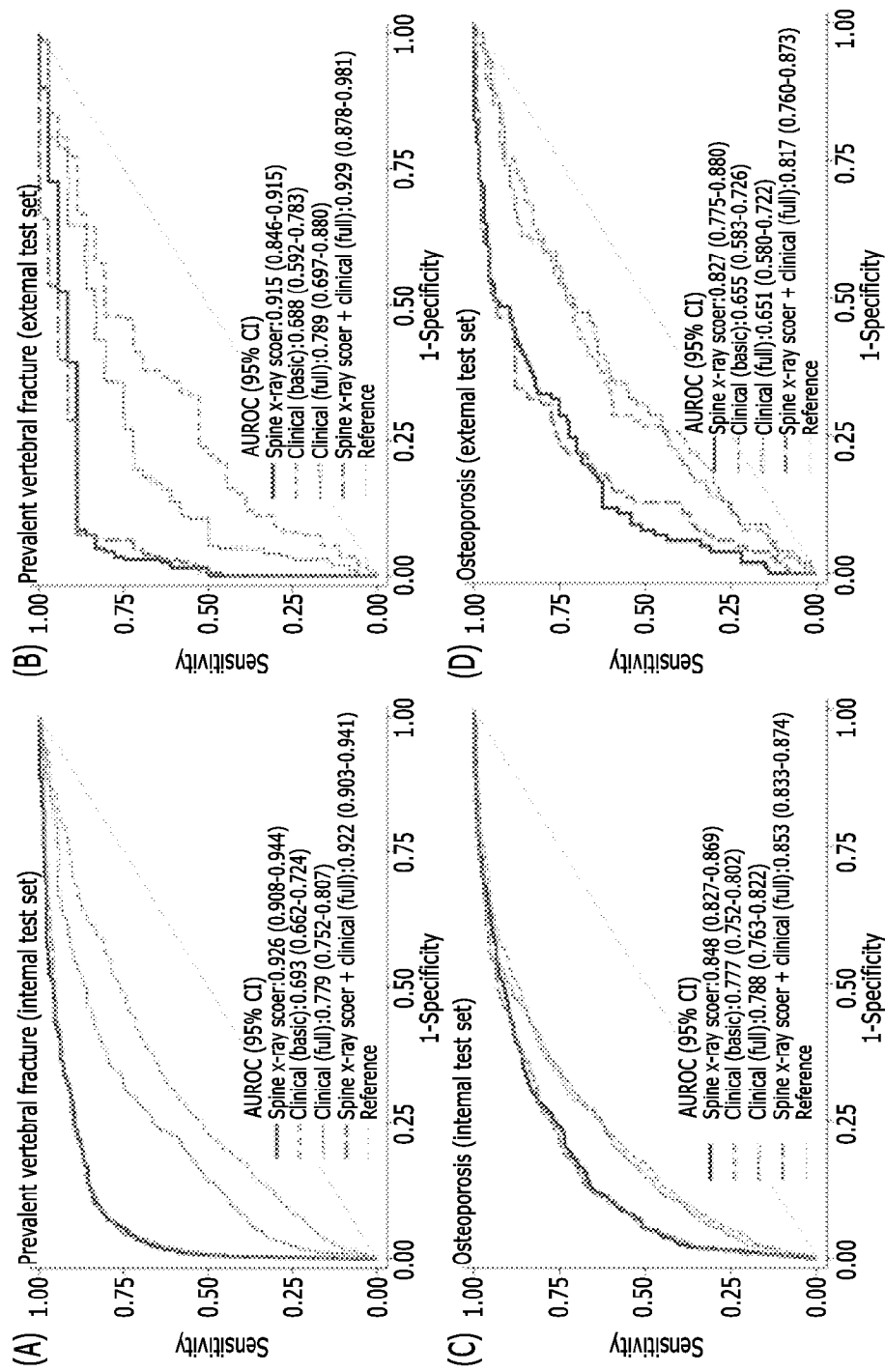
(A) With vertebral fracture



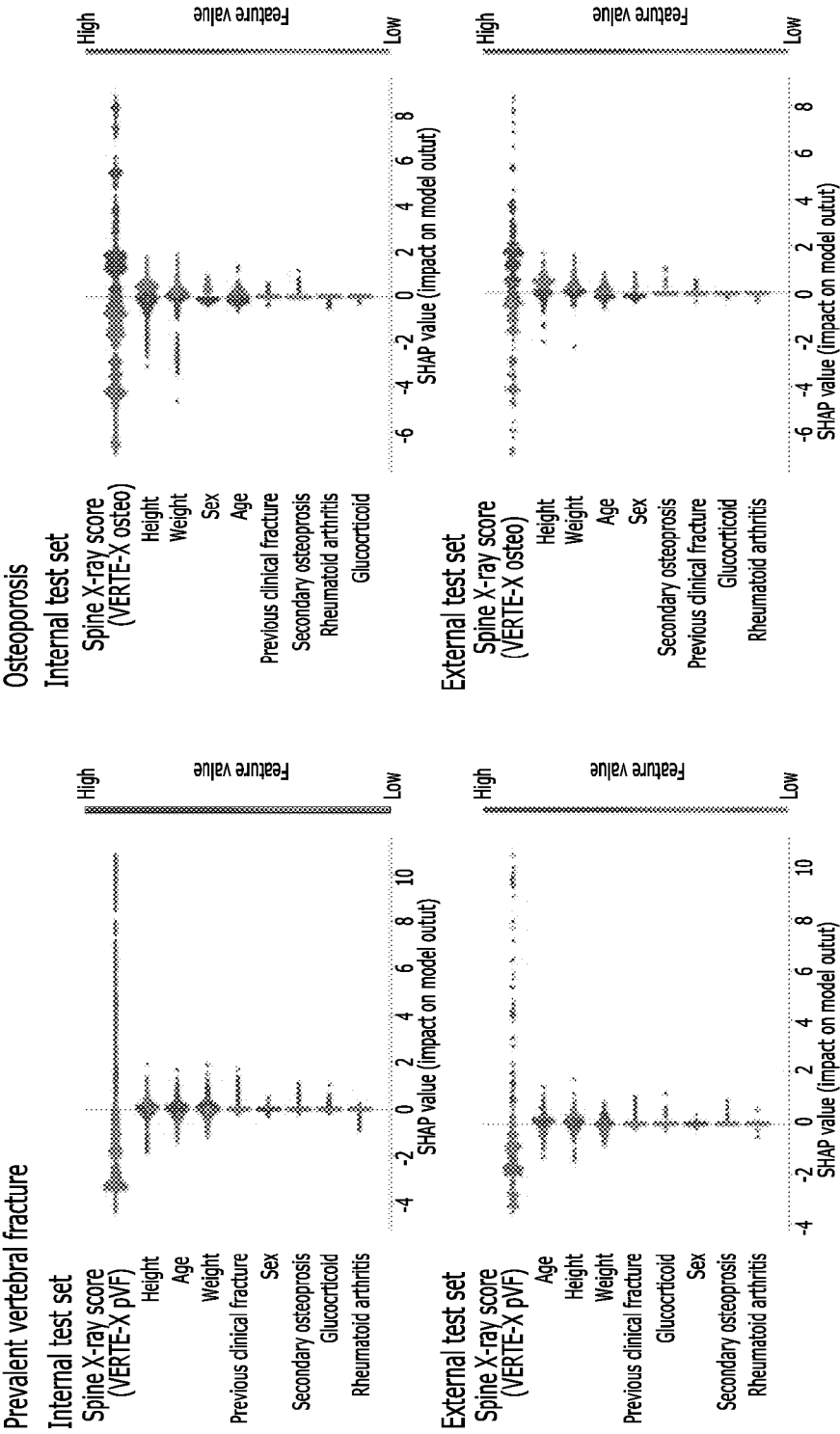
(C) With osteoporosis



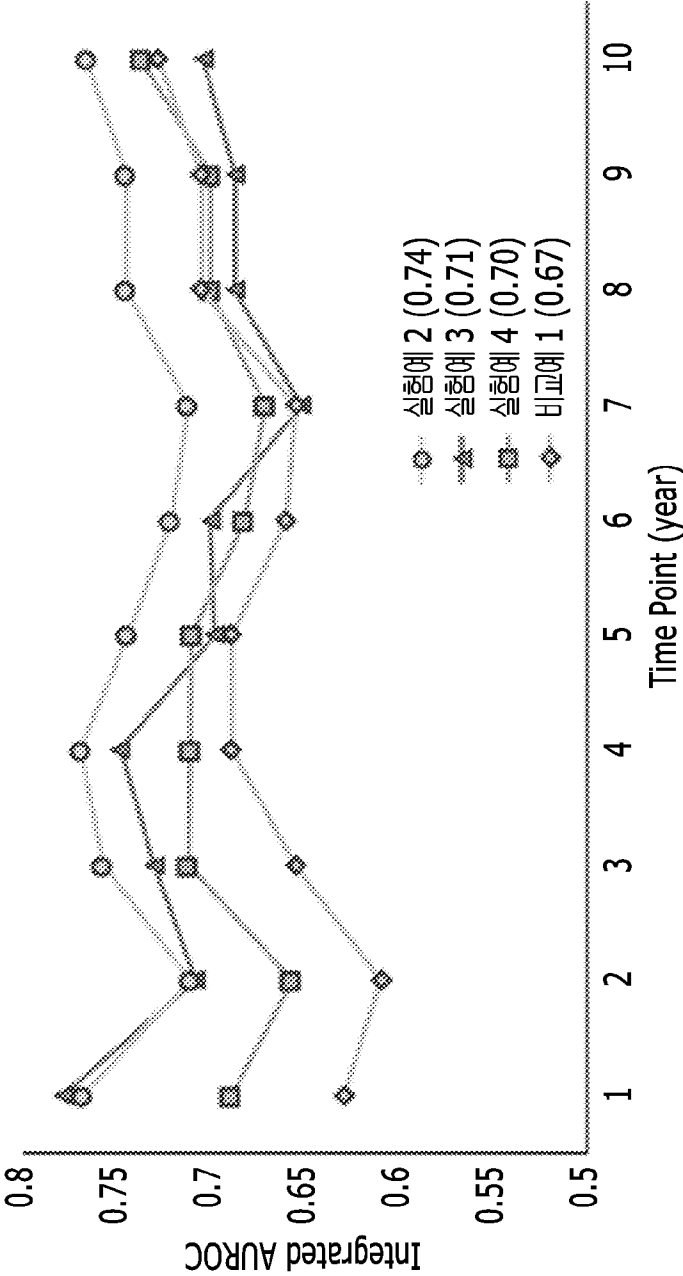
[도10]



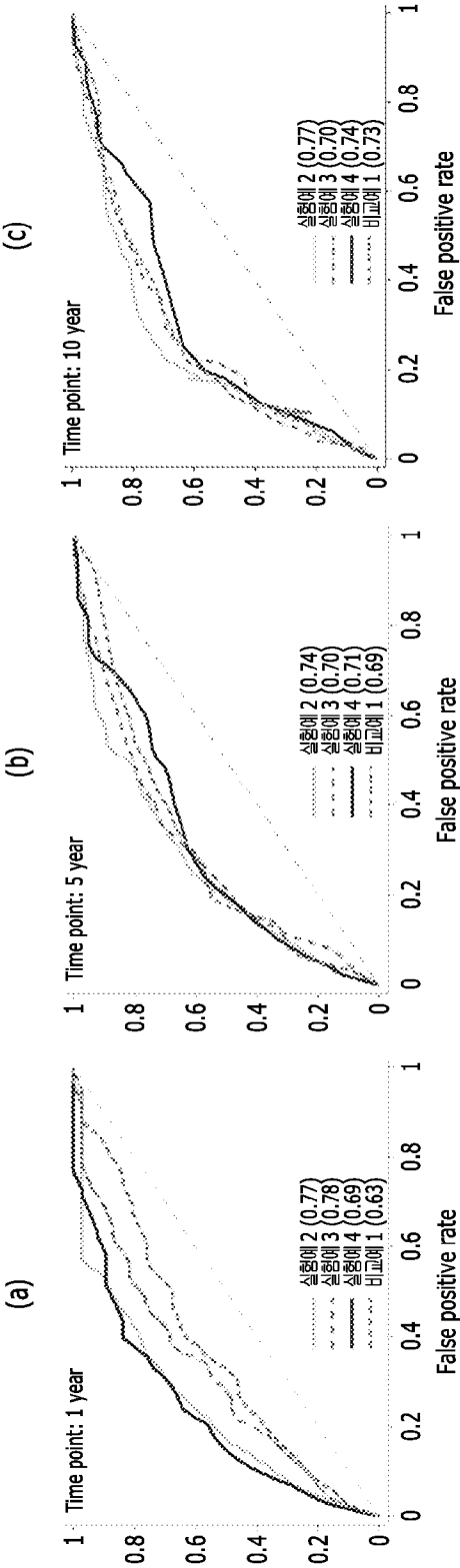
[115]



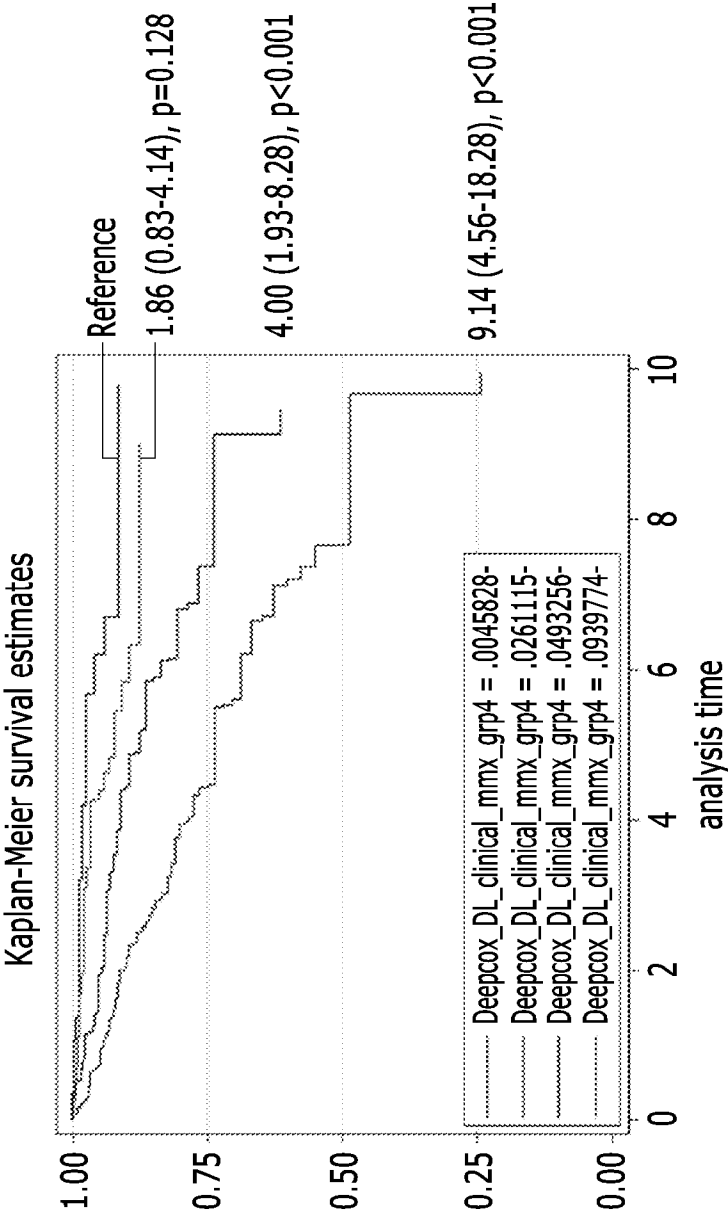
[도12]



[도13]



[도 14]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/014097

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B 6/00(2006.01)i; G06N 3/08(2006.01)i; G16H 50/20(2018.01)i; G16H 30/40(2018.01)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)

A61B 6/00(2006.01); A61B 5/00(2006.01); A61B 6/03(2006.01); G06V 10/82(2022.01); G16H 30/40(2018.01); G16H 50/20(2018.01); G16H 50/30(2018.01)

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: 골절 (fracture), 골다공증 (osteoporosis), 척추 (spine), 머신 러닝 (machine learning), 점수 (score), 연령 (age), 레이블 (label)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2022-0033373 A (UNIVERSITY OF ULSAN FOUNDATION FOR INDUSTRY COOPERATION et al.) 16 March 2022 (2022-03-16) See paragraphs [0036] and [0042]; and claims 1 and 3.	1-24
A	US 2019-0336097 A1 (ZEBRA MEDICAL VISION LTD.) 07 November 2019 (2019-11-07) See paragraphs [0356] and [0357]; and claim 1.	1-24
A	KR 10-2022-0099126 A (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY) 12 July 2022 (2022-07-12) See claims 1-8.	1-24
A	US 2021-0015421 A1 (16 BIT INC.) 21 January 2021 (2021-01-21) See entire document.	1-24
A	CN 114937502 A (XIAN JIAOTONG UNIVERSITY et al.) 23 August 2022 (2022-08-23) See entire document.	1-24



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

20 December 2023

Date of mailing of the international search report

21 December 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
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2023/014097

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2022-0033373	A	16 March 2022	KR	10-2573893	B1	01 September 2023
				WO	2022-055271	A1	17 March 2022
US	2019-0336097	A1	07 November 2019	US	10039513	B2	07 August 2018
				US	10111637	B2	30 October 2018
				US	10327725	B2	25 June 2019
				US	10588589	B2	17 March 2020
				US	10716529	B2	21 July 2020
				US	2016-0015347	A1	21 January 2016
				US	2018-0242943	A1	30 August 2018
				US	2019-0046146	A1	14 February 2019
				US	2019-0239843	A1	08 August 2019
				WO	2016-013004	A1	28 January 2016
				WO	2016-013005	A2	28 January 2016
				WO	2016-013005	A3	14 July 2016
KR	10-2022-0099126	A	12 July 2022	KR	10-2510221	B1	15 March 2023
				US	2022-0208384	A1	30 June 2022
US	2021-0015421	A1	21 January 2021	CA	3141427	A1	21 January 2021
				EP	3972496	A1	30 March 2022
				EP	3972496	A4	28 June 2023
				IL	289067	A	01 February 2022
				US	11737704	B2	29 August 2023
				WO	2021-009715	A1	21 January 2021
CN	114937502	A	23 August 2022	None			

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61B 6/00(2006.01)i; G06N 3/08(2006.01)i; G16H 50/20(2018.01)i; G16H 30/40(2018.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61B 6/00(2006.01); A61B 5/00(2006.01); A61B 6/03(2006.01); G06V 10/82(2022.01); G16H 30/40(2018.01); G16H 50/20(2018.01); G16H 50/30(2018.01)

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: 골절 (fracture), 골다공증 (osteoporosis), 척추 (spine), 머신 러닝 (machine learning), 점수 (score), 연령 (age), 레이블 (lable)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2022-0033373 A (울산대학교 산학협력단 등) 2022.03.16 단락 [36], [42]; 청구항 1, 3	1-24
A	US 2019-0336097 A1 (ZEBRA MEDICAL VISION LTD.) 2019.11.07 단락 [356], [357]; 청구항 1	1-24
A	KR 10-2022-0099126 A (연세대학교 산학협력단) 2022.07.12 청구항 1-8	1-24
A	US 2021-0015421 A1 (16 BIT INC.) 2021.01.21 전체 문헌	1-24
A	CN 114937502 A (XIAN JIAOTONG UNIVERSITY 등) 2022.08.23 전체 문헌	1-24

☐ 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

2023년12월20일(20.12.2023)

국제조사보고서 발송일

2023년12월21일(21.12.2023)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

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

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이강하

전화번호 +82-42-481-5003

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2022-0033373 A	2022/03/16	KR 10-2573893 B1	2023/09/01
		WO 2022-055271 A1	2022/03/17
US 2019-0336097 A1	2019/11/07	US 10039513 B2	2018/08/07
		US 10111637 B2	2018/10/30
		US 10327725 B2	2019/06/25
		US 10588589 B2	2020/03/17
		US 10716529 B2	2020/07/21
		US 2016-0015347 A1	2016/01/21
		US 2018-0242943 A1	2018/08/30
		US 2019-0046146 A1	2019/02/14
		US 2019-0239843 A1	2019/08/08
		WO 2016-013004 A1	2016/01/28
		WO 2016-013005 A2	2016/01/28
		WO 2016-013005 A3	2016/07/14
KR 10-2022-0099126 A	2022/07/12	KR 10-2510221 B1	2023/03/15
		US 2022-0208384 A1	2022/06/30
US 2021-0015421 A1	2021/01/21	CA 3141427 A1	2021/01/21
		EP 3972496 A1	2022/03/30
		EP 3972496 A4	2023/06/28
		IL 289067 A	2022/02/01
		US 11737704 B2	2023/08/29
		WO 2021-009715 A1	2021/01/21
CN 114937502 A	2022/08/23	없음	