



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년01월08일
(11) 등록번호 10-2200035
(24) 등록일자 2021년01월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G16H 50/20 (2018.01) G16H 50/30 (2018.01)
G16H 50/50 (2018.01)
- (52) CPC특허분류
G16H 50/20 (2018.01)
G16H 50/30 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2018-0160556
(22) 출원일자 2018년12월13일
심사청구일자 2018년12월13일
- (65) 공개번호 10-2020-0073306
(43) 공개일자 2020년06월24일
- (56) 선행기술조사문헌
JP2009110341 A*
Kidney International (2006) 69, pp. 157-160*
The Journal of Urology, Vol. 172, pp. 175-179, July 2004*
The Journal of Urology, Vol. 164, pp. 326-328, Aug. 2000*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
- (72) 발명자
이광석
서울특별시 영등포구 국제금융로 108-6 B동 803호 (여의도동, 진주아파트)
- (74) 대리인
이강욱

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 김재현

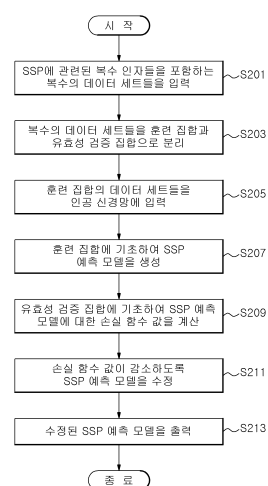
(54) 발명의 명칭 요관 결석의 자연 배출에 대한 기계 학습 기반 예측 모델을 생성하기 위한 방법 및 장치

(57) 요약

본 발명은, 요관 결석의 자연 배출(spontaneous ureter stone passage, SSP)에 대한 인공 신경망 기반 예측 모델을 생성하기 위한 방법 및 장치에 관한 것이다. 본 발명에 의하면, 요관 결석의 자연 배출(spontaneous ureter stone passage, SSP)에 대한 인공 신경망 기반 예측 모델의 생성 방법에 있어서, SSP에 관련된 복수의 인자들을

(뒷면에 계속)

대표도 - 도2



포함하는 복수의 데이터 세트들을 입력하는 단계, 상기 복수의 데이터 세트들을 훈련 집합과 유효성 검증 집합으로 분리하는 단계, SSP에 관련된 상기 훈련 집합의 데이터 세트들을 인공 신경망에 입력하는 단계, 상기 훈련 집합에 기초하여, 복수의 인자들에 대한 상기 인공 신경망의 가중치를 포함하는 학습 파라미터들을 조정함으로써 SSP 예측 모델을 생성하는 단계, 상기 유효성 검증 집합에 기초하여, 상기 SSP 예측 모델에 의한 SSP 예측 값과 실제 SSP 측정 값을 비교하여 손실 함수의 값을 계산하는 단계, 상기 손실 함수의 값이 감소하도록 상기 인공 신경망의 상기 학습 파라미터들을 조정함으로써 상기 SSP 예측 모델을 수정하는 단계, 및 상기 수정된 SSP 예측 모델을 출력하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

G16H 50/50 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

요관 결석의 자연 배출(spontaneous ureter stone passage, SSP)에 대한 기계 학습 기반 예측 모델의 생성 방법에 있어서,

SSP에 관련된 복수의 인자들을 포함하는 복수의 데이터 세트들을 입력하는 단계;

상기 복수의 데이터 세트들을 훈련 집합과 유효성 검증 집합으로 분리하는 단계;

SSP에 관련된 상기 훈련 집합의 데이터 세트들을 인공 신경망에 입력하는 단계;

상기 훈련 집합에 기초하여, 상기 복수의 인자들에 대한 상기 인공 신경망의 가중치를 포함하는 학습 파라미터들을 조정함으로써 SSP 예측 모델을 생성하는 단계;

상기 유효성 검증 집합에 기초하여, 상기 SSP 예측 모델에 의한 SSP 예측 값과 실제 SSP 측정 값을 비교하여 손실 함수의 값을 계산하는 단계;

상기 손실 함수의 값이 감소하도록 상기 인공 신경망의 상기 학습 파라미터들을 조정함으로써 상기 SSP 예측 모델을 수정하는 단계; 및

상기 수정된 SSP 예측 모델을 출력하는 단계를 포함하고,

상기 복수의 인자들은 요관 결석의 크기 및 환자의 첫 번째 요관 결석 발생인지 여부를 포함하는 방법.

청구항 2

제1 항에 있어서,

상기 SSP 예측 모델을 생성하는 단계는,

상기 복수의 인자들에 기초하여 최상의 예측 성능을 나타내는 인자들, 가중치를 선택하는 단계;

상기 선택된 인자들을 상기 선택된 가중치에 적용하여 상기 SSP 예측 모델을 생성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 3

삭제

청구항 4

제2 항에 있어서,

상기 선택된 인자들은 요관 결석의 크기가 5mm 이하인 경우와 요관 결석의 크기가 5mm 내지 10mm인 경우를 나누어 선택된 방법.

청구항 5

제4 항에 있어서,

상기 요관 결석의 크기가 5mm인 경우, 상기 선택된 인자들은 환자의 첫 번째 요관 결석 발생인지 여부를 포함하는 방법.

청구항 6

제4 항에 있어서,

상기 요관 결석의 크기가 5mm 내지 10mm인 경우, 상기 선택된 인자들은 요관 결석의 크기 또는 요관 결석의 비투과성 여부 중 적어도 하나를 포함하는 방법.

청구항 7

요관 결석의 자연 배출(spontaneous ureter stone passage, SSP)에 대한 기계 학습 기반 예측 모델의 생성 장치에 있어서,

SSP 예측 모델이 저장되는 메모리;

입출력부; 및

상기 메모리 및 상기 입출력부와 기능적으로 연결된 적어도 하나의 프로세서를 포함하며,

상기 적어도 하나의 프로세서는,

SSP에 관련된 복수의 인자들을 포함하는 복수의 데이터 세트들을 입력하고,

상기 복수의 데이터 세트들을 훈련 집합과 유효성 검증 집합으로 분리하며,

SSP에 관련된 상기 훈련 집합의 데이터 세트들을 인공 신경망에 입력하고,

상기 훈련 집합에 기초하여, 상기 복수의 인자들에 대한 상기 인공 신경망의 가중치를 포함하는 학습 파라미터들을 조정함으로써 상기 SSP 예측 모델을 생성하고,

상기 유효성 검증 집합에 기초하여, 상기 SSP 예측 모델에 의한 SSP 예측 값과 실제 SSP 측정 값을 비교하여 손실 함수의 값을 계산하며,

상기 손실 함수의 값이 감소하도록 상기 인공 신경망의 상기 학습 파라미터들을 조정함으로써 상기 SSP 예측 모델을 수정하고,

상기 수정된 SSP 예측 모델을 출력하도록 구성되고,

상기 복수의 인자들은 요관 결석의 크기 및 환자의 첫 번째 요관 결석 발생인지 여부를 포함하는 장치.

청구항 8

제7 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 프로세서는,

상기 SSP 예측 모델을 생성함에 있어서,

상기 복수의 인자들에 기초하여 최상의 예측 성능을 나타내는 인자들, 가중치를 선택하고,

상기 선택된 인자들을 상기 선택된 가중치에 적용하여 상기 SSP 예측 모델을 생성하도록 더 구성된 장치.

청구항 9

삭제

청구항 10

제8 항에 있어서,

상기 선택된 인자들은 요관 결석의 크기가 5mm 이하인 경우와 요관 결석의 크기가 5mm 내지 10mm인 경우를 나누

어 선택된 장치.

청구항 11

제10 항에 있어서,

상기 요관 결석의 크기가 5mm인 경우, 상기 선택된 인자들은 환자의 첫 번째 요관 결석 발생인지 여부를 포함하는 장치.

청구항 12

제10 항에 있어서,

상기 요관 결석의 크기가 5mm 내지 10mm인 경우, 상기 선택된 인자들은 요관 결석의 크기 또는 요관 결석의 비투과성 여부 중 적어도 하나를 포함하는 장치.

청구항 13

제1 항 내지 제2 항, 제4 항 내지 제6 항 중 어느 한 항에 따른 방법을 수행하도록 구성되며, 컴퓨터 판독 가능한 저장 매체에 기록된 컴퓨터 프로그램.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 요관 결석의 자연 배출(spontaneous ureter stone passage, SSP)에 대한 기계 학습 기반 예측 모델을 생성하기 위한 방법 및 장치에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 10mm 이하 크기의 요관 결석에 대하여 SSP 가능성에 대한 예측을 제공할 수 있는 기계 학습 기반 예측 모델을 생성하기 위한 방법 및 장치에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 5mm 내지 10mm 크기의 요관 결석에 대한 SSP 가능성의 예측에 대하여 종래 기술과 비교할 때 유의미한 효과를 제공한다.

배경 기술

[0003] 가장 흔한 비뇨기와 응급 상황을 나타내는 요관 결석은 통증, 신장 장애 및 요관 감염과 관련이 있다.

[0004] 요관 결석이 발생하였을 때 임상의가 선택할 수 있는 방안으로는 요관 결석의 자연 배출(spontaneous ureter stone passage, SSP)을 기다리는 것과 체외 충격파 쇄석술(extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL), 요관경 검사, 복강경 제거 및 경피 치료를 포함하는 적극적인 개입에 의한 치료가 있다. 유럽 비뇨기 학회(European Association of Urology, EAU)의 가이드 라인에 따르면, SSP의 가능성이 있는 결석에 대한 정확한 컷 오프 크기는 제공할 수 없지만, 6mm 미만의 결석은 잘 통제된 환자들에서 SSP가 수행될 수 있다. 그러나, 5mm 내지 10mm의 결석의 경우 치료 옵션에 대한 최적의 전략은 아직 명확하지 않다. 따라서, 임상의는 SSP를 기다리는 것과 같은 보수적인 관리보다는 ESWL이나 요관 결석 제거술(ureteroscopic), 요관 절석술(ureterolithotomy)과 같은 적극적인 개입에 의한 치료를 선호할 수 있다.

[0005] 그러나, 만성 대장균에 의한 요로 감염, 신장 기능 합병증의 악화 등 원치 않는 합병증을 피하기 위해 잘 통제된 환자들의 SSP를 기다리지 않고, 적극적인 개입에 의한 치료를 위한 즉각적인 계획은 과잉 치료에 책임이 있을 수 있다. 특히, SSP가 수행될 수 있었음에도 불구하고 적극적인 개입에 의한 치료를 수행하는 것은 불필요한 사회적 비용의 지출을 야기할 수 있다.

[0006] 따라서, SSP 가능성이 낮은 결석을 선택하는 것이 치료 결정을 내리는 데 가장 중요하다. 현재 5mm 내지 10mm의 결석에 대하여 임상의에게 보존적 치료 또는 적극적 치료가 동일하게 권고되는 이유는 SSP의 가능성에 대한 예측 모델이 제시되지 않고 있기 때문이다.

[0007] 기계 학습(machine learning) 기술은 다양한 변수에 기반한 결과의 예측 가능성을 안정적으로 제시함으로써 인

간의 일상 생활에 영향을 미치기 시작했으며, 의학 분야도 예외가 아니다. 의학 연구에 기계 학습을 적용하는 연구의 수는 최근 몇 년 사이에 급속하게 증가하고 있다. 기계 학습은 진단 및 예측 분야에서 많이 적용되고 있으며, 인상적인 결과를 도출하고 있다.

[0008] 따라서, 요관 결석의 자연 배출에 대한 기계 학습 기반 예측 모델을 생성하기 위한 방법 및 장치가 필요한 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 전술한 문제점을 해결하기 위하여 다음과 같은 해결 과제를 목적으로 한다.

[0011] 본 발명은 10mm 이하 크기의 요관 결석에 대하여 요관 결석의 자연 배출(spontaneous ureter stone passage, SSP) 가능성에 대한 예측을 제공할 수 있는 기계 학습 기반 예측 모델을 생성하기 위한 방법 및 장치를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0012] 본 발명의 해결과제는 이상에서 언급된 것들에 한정되지 않으며, 언급되지 아니한 다른 해결과제들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야에 있어서의 통상의 지식을 가진 자가 명확하게 이해할 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 요관 결석의 자연 배출(spontaneous ureter stone passage, SSP)에 대한 기계 학습 기반 예측 모델의 생성 방법은, SSP에 관련된 복수의 인자들을 포함하는 복수의 데이터 세트들을 입력하는 단계, 상기 복수의 데이터 세트들을 훈련 집합과 유효성 검증 집합으로 분리하는 단계, SSP에 관련된 상기 훈련 집합의 데이터 세트들을 인공 신경망에 입력하는 단계, 상기 훈련 집합에 기초하여, 복수의 인자들에 대한 상기 인공 신경망의 가중치를 포함하는 학습 파라미터들을 조정함으로써 SSP 예측 모델을 생성하는 단계, 상기 유효성 검증 집합에 기초하여, 상기 SSP 예측 모델에 의한 SSP 예측 값과 실제 SSP 측정 값을 비교하여 손실 함수의 값을 계산하는 단계, 상기 손실 함수의 값이 감소하도록 상기 인공 신경망의 상기 학습 파라미터들을 조정함으로써 상기 SSP 예측 모델을 수정하는 단계, 및 상기 수정된 SSP 예측 모델을 출력하는 단계를 포함한다.

[0015] 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 요관 결석의 자연 배출(spontaneous ureter stone passage, SSP)에 대한 기계 학습 기반 예측 모델의 생성 장치는, SSP 예측 모델이 저장되는 메모리, 입출력부, 및 상기 메모리 및 상기 입출력부와 기능적으로 연결된 적어도 하나의 프로세서를 포함하며, 상기 적어도 하나의 프로세서는, SSP에 관련된 복수의 인자들을 포함하는 복수의 데이터 세트들을 입력하고, 상기 복수의 데이터 세트들을 훈련 집합과 유효성 검증 집합으로 분리하며, SSP에 관련된 상기 훈련 집합의 데이터 세트들을 인공 신경망에 입력하고, 상기 훈련 집합에 기초하여, 복수의 인자들에 대한 상기 인공 신경망의 가중치를 포함하는 학습 파라미터들을 조정함으로써 상기 SSP 예측 모델을 생성하고, 상기 유효성 검증 집합에 기초하여, 상기 SSP 예측 모델에 의한 SSP 예측 값과 실제 SSP 측정 값을 비교하여 손실 함수의 값을 계산하며, 상기 손실 함수의 값이 감소하도록 상기 인공 신경망의 상기 학습 파라미터들을 조정함으로써 상기 SSP 예측 모델을 수정하고, 상기 수정된 SSP 예측 모델을 출력하도록 구성된다.

[0016] 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 컴퓨터 프로그램은, 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 요관 결석의 자연 배출(spontaneous ureter stone passage, SSP)에 대한 기계 학습 기반 예측 모델의 생성 방법을 수행하도록 구성되며, 컴퓨터 판독 가능한 저장매체에 기록된다.

발명의 효과

[0018] 본 발명은 10mm 이하 크기의 요관 결석에 대하여 요관 결석의 자연 배출(spontaneous ureter stone passage, SSP) 가능성에 대한 예측을 제공할 수 있는 기계 학습 기반 예측 모델을 생성하기 위한 방법 및 장치를 제공할 수 있다.

[0019] 본 발명의 효과는 이상에서 언급된 것들에 한정되지 않으며, 언급되지 아니한 다른 효과들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야에 있어서의 통상의 지식을 가진 자가 명확하게 이해할 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0021] 도 1은 요관 결석이 발생하였을 때 임상의가 선택할 수 있는 치료 방안의 예를 도시한다.
- 도 2는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 요관 결석의 자연 배출(spontaneous ureter stone passage, SSP)에 대한 기계 학습 기반 예측 모델의 생성 방법의 순서도를 도시한다.
- 도 3은 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 SSP에 대한 기계 학습 기반 예측 모델의 생성 장치의 블록 구성을 도시한다.
- 도 4는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 SSP에 대한 기계 학습 기반 예측 모델을 생성하기 위한 다층 인공 신경망(multi-layer perceptron, MLP)의 구조를 도시한다.
- 도 5a 내지 도 5b는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따라서 생성된 SSP에 대한 기계 학습 기반 예측 모델의 훈련 및 유효성 검증 곡선을 도시한다.
- 도 6는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 SSP 성공에 따른 환자들의 특성 비교를 도시한다.
- 도 7은 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 SSP를 예측하기 위한 인자들의 단변량 및 다변량 분석 결과를 도시한다.
- 도 8a 내지 도 8b는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 결석의 크기에 따라서 SSP를 예측하기 위한 인자들의 단변량 및 다변량 분석 결과를 도시한다.
- 도 9a 내지 도 9c는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 SSP를 예측하기 위한 기계 학습 알고리즘의 비교를 도시한다.
- 도 10a 내지 도 10b는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 SSP의 예측을 위한 수신자 조작 특성(receiving operating characteristic, ROC) 곡선을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0022] 이하, 첨부한 도면을 참고로 하여 본 발명의 실시 예에 대하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시 예에 한정되지 않는다.
- [0024] 도 1은 요관 결석이 발생하였을 때 임상의가 선택할 수 있는 치료 방안의 예를 도시한다.
- [0025] S101 단계에서, 요관 결석 환자가 발생하였을 경우, 임상의는 첫 번째 요관 결석이 발생했을 때부터 3주 후까지 통증을 조절하면서 적극적 치료 없이 상태를 관찰할 수 있다. 첫 번째 요관 결석이 발생한 후 3주가 경과하였을 경우, 임상의는 환자에게 비-조영 증강 CT(non-contrast enhanced CT, NCCT)를 권장할 수 있다.
- [0026] S111 단계에서, 첫 번째 요관 결석이 발생했을 때부터 3주의 기간 동안, 환자에게 통증 조절이 불가하거나, 신장 기능에 이상이 생기거나, 요로 감염이 동반될 수 있다. 이 때, 임상의는 S121 단계로 넘어가, 환자에게 적극적 치료인 수술을 수행할 것을 결정할 수 있다.
- [0027] S113 단계에서, 첫 번째 요관 결석이 발생했을 때부터 3주의 기간 동안, 환자에게 통증 조절이 가능하고, 신장 기능이 정상이며, 요로 감염이 없을 수 있다. 이 때, 임상의는 결석의 크기에 따라서 S123, S125 및 S127 중 어느 하나의 단계를 선택할 수 있다. 즉, 결석의 크기가 5mm 이하인 경우 S123 단계로, 결석의 크기가 5mm 내지 10mm인 경우 S125 단계로, 결석의 크기가 10mm를 초과하는 경우 S127 단계로 넘어갈 수 있다.
- [0028] S123 단계는 결석의 크기가 5mm 이하인 경우 임상의가 선택할 수 있는 방안이다. 유럽 비뇨기 학회(European Association of Urology, EAU)의 가이드 라인에 따르면, SSP의 가능성이 있는 결석에 대한 정확한 컷 오프 크기는 제공할 수 없지만, 6mm 미만의 결석은 잘 통제된 환자들에서 SSP가 수행될 수 있다. 따라서, 임상의는 우선적으로 보존적 치료를 선택할 수 있다. 즉, 환자에게 SSP를 기대할 수 있다고 판단하고, 결석이 자연 배출되는 것을 기다릴 것을 선택할 수 있다. 그러나, 소정의 기간 동안 결석이 자연 배출되지 않는 경우, 임상의는 적극적 치료로서 체외 충격파 쇄석술(extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL) 또는 수술, 즉, 요관 결석 제거술(ureteroscopic), 요관 절석술(ureterolithotomy)을 선택할 수 있다.
- [0029] S125 단계는 결석의 크기가 5mm 내지 10mm인 경우 임상의가 선택할 수 있는 방안이다. 가이드 라인에 의하면, 결석의 크기가 5mm 내지 10mm인 경우, 치료 옵션에 대한 최적의 전략은 아직 명확하지 않다. 즉, 임상의에게 보존적 치료 또는 적극적 치료가 동일하게 권고된다. 따라서, 임상의는 SSP를 기다리는 것과 같은 보수적인 관리

보다는 ESWL이나 요관 결석 제거술(ureteroscopic), 요관 절석술(ureterolithotomy)과 같은 적극적인 개입에 의한 치료를 선호할 수 있다.

- [0030] 그러나, 만성 대장균에 의한 요로 감염, 신장 기능 합병증의 악화 등 원치 않는 합병증을 피하기 위해 잘 통제된 환자들의 SSP를 기다리지 않고, 적극적인 개입에 의한 치료를 위한 즉각적인 계획은 과처리에 책임이 있을 수 있다. 특히, SSP가 수행될 수 있었음에도 불구하고 적극적인 개입에 의한 치료를 수행하는 것은 불필요한 사회적 비용의 지출을 야기할 수 있다.
- [0031] S127 단계는 결석의 크기가 10mm를 초과하는 경우 임상의가 선택할 수 있는 방안이다. 결석의 크기가 10mm를 초과하는 경우, 임상의는 SSP를 기대하기 어렵다고 판단하고 환자에게 적극적 치료인 수술을 수행할 것을 결정할 수 있다.
- [0032] 따라서, SSP 가능성이 낮은 결석을 선택하는 것이 치료 결정을 내리는 데 가장 중요하다. 현재 5mm 내지 10mm의 결석에 대하여 임상의에게 보존적 치료 또는 적극적 치료를 동일하게 권고되는 이유는 SSP의 가능성에 대한 예측 모델이 제시되지 않고 있기 때문이다.
- [0033] 최근의 기계 학습(machine learning) 기술은 다양한 변수에 기반한 결과의 예측 가능성을 안정적으로 제시함으로써 인간의 일상 생활에 영향을 미치기 시작했으며, 의학 분야도 예외가 아니다. 따라서, 요관 결석의 자연 배출에 대한 기계 학습 기반 예측 모델을 생성하기 위한 방법 및 장치가 필요한 실정이다.
- [0035] 도 2는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 요관 결석의 자연 배출(spontaneous ureter stone passage, SSP)에 대한 기계 학습 기반 예측 모델의 생성 방법의 순서도를 도시한다.
- [0036] S201 단계에서, SSP에 관련된 복수의 인자들을 포함하는 복수의 데이터 세트들을 입력한다. 일 실시 예에 따라서, 복수의 인자들은 요관 결석의 크기 및 환자의 첫 번째 요관 결석 발생인지 여부를 포함할 수 있다.
- [0037] S203 단계에서, 복수의 데이터 세트들을 훈련 집합과 유효성 검증 집합으로 분리한다. 일 실시 예에 따라서, 복수의 데이터 세트들을 상호 배타적인 집합인 훈련 집합과 유효성 검증 집합으로 나눌 수 있다. 훈련 집합을 사용하여 예측 모델을 생성하고, 유효성 검증 집합을 사용하여 각 모델의 성능을 검증할 수 있다.
- [0038] S205 단계에서, SSP에 관련된 상기 훈련 집합의 데이터 세트들을 인공 신경망에 입력한다. 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 MLP 모델의 인공 신경망은 입력 계층, 복수 개의 은닉 계층, 출력 계층으로 구성된다. 입력 계층의 노드에는 SSP에 관련된 복수의 인자들과 같은 입력 데이터가 입력된다.
- [0039] S207 단계에서, 훈련 집합에 기초하여, 복수의 인자들에 대한 상기 인공 신경망의 가중치를 포함하는 학습 파라미터들을 조정함으로써 SSP 예측 모델을 생성한다. 일 실시 예에 따라서, 학습 파라미터들은 가중치 및 편차를 포함한다. 일 실시 예에 따라서, 복수의 인자들에 기초하여 최상의 예측 성능을 나타내는 인자들, 가중치를 선택하고, 선택된 인자들을 선택된 가중치에 적용하여 SSP 예측 모델을 생성할 수 있다. 일 실시 예에 따라서, 선택된 인자들은 요관 결석의 크기가 5mm 이하인 경우와 요관 결석의 크기가 5mm 내지 10mm인 경우를 나누어 선택될 수 있다. 일 실시 예에 따라서, 요관 결석의 크기가 5mm인 경우, 선택된 인자들은 환자의 첫 번째 요관 결석 발생인지 여부를 포함할 수 있다. 일 실시 예에 따라서, 요관 결석의 크기가 5mm 내지 10mm인 경우, 선택된 인자들은 요관 결석의 크기 또는 요관 결석의 비투과성 여부 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [0040] 일 실시 예에 따라서, MLP 모델의 인공 신경망 중 은닉 계층의 노드에서는 입력된 인자들에 기초한 계산이 이루어지며, 출력 계층의 노드에서는 계산된 예측 결과를 나타낸다. 인공 신경망은 학습 파라미터들을 조정하여 학습한다. 일 실시 예에 따라서, 학습 파라미터들은 가중치 및 편차 중 적어도 하나를 포함한다. 학습 파라미터들은 기울기 하강법(gradient descent)이라는 최적화 알고리즘을 통해 반복적으로 조정된다. 학습 파라미터들이 조정된 인공 신경망은 주어진 데이터 샘플로부터 예측 결과를 계산한다. 이 과정은 순방향 전파(forward propagation)라고 한다.
- [0041] S209 단계에서, 유효성 검증 집합에 기초하여, 상기 SSP 예측 모델에 의한 SSP 예측 값과 실제 SSP 측정 값을 비교하여 손실 함수의 값을 계산한다. 일 실시 예에 따라서, 인공 신경망에 의하여 주어진 데이터 샘플로부터 예측 결과가 계산될 때마다(순방향 전파, forward propagation), 예측 오류를 측정하는 손실 함수를 통해 네트워크의 성능이 평가된다.
- [0042] S211 단계에서, 손실 함수의 값이 감소하도록 상기 인공 신경망의 상기 학습 파라미터들을 조정함으로써 상기 SSP 예측 모델을 수정한다. 일 실시 예에 따르면, 인공 신경망의 각 학습 파라미터는 손실 함수의 값을 최소화

하는 방향으로 조금씩 증가하여 조정되는데, 이 과정은 역 전파(back-propagation)라고 한다.

- [0043] S213 단계에서, 수정된 SSP 예측 모델을 출력한다. 수정된 SSP 예측 모델은 유선으로 연결되거나 또는 네트워크를 통해 외부의 다른 장치로 출력하거나, 또는 SSP 예측 모델 생성 장치 내 메모리에 저장하도록 출력될 수 있다.
- [0045] 도 3은 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 SSP에 대한 기계 학습 기반 예측 모델의 생성 장치의 블록 구성을 도시한다.
- [0046] 도 3을 참고하면, 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 SSP에 대한 기계 학습 기반 예측 모델의 생성 장치(300)는 메모리(310), 입출력부(330), 프로세서(350)를 포함한다.
- [0047] 메모리(310)는, 프로세서(350)와 연결되고 프로세서(350)의 동작을 위한 기본 프로그램, 응용 프로그램, 설정 정보 등의 데이터를 저장한다. 메모리(310)는 휘발성 메모리, 비휘발성 메모리 또는 휘발성 메모리와 비휘발성 메모리의 조합으로 구성될 수 있다. 그리고, 메모리(310)는 프로세서(350)의 요청에 따라 저장된 데이터를 제공한다. 일 실시 예에 따라서, 메모리(310)는 SSP에 관련된 복수의 인자들, 및 SSP 예측 모델 등을 저장할 수 있다.
- [0048] 입출력부(330)는, 프로세서(350)와 연결되고 정보 등을 입력 및/또는 출력한다. 입출력부(330)의 전부 또는 일부는 입력기(input device), 출력기(output device), 또는 입출력기(input/output device)로 지칭될 수 있다. 일 실시 예에 따라서, 입출력부(330)는 유선으로 연결되거나 또는 네트워크를 통해 다른 장치와 정보 등을 입력 및/또는 출력할 수 있다. 일 실시 예에 따라서, 입출력부(330)는 SSP에 관련된 복수의 인자들을 포함하는 복수의 데이터 세트들을 입력받을 수 있다. 또한, 입출력부(330)는 SSP 예측 모델을 외부 장치로 출력하거나, 또는 SSP 예측 모델 생성 장치 내 메모리(310)에 저장되도록 출력할 수 있다.
- [0049] 프로세서(350)는, 본 발명에서 제안한 절차 및/또는 방법들을 구현하도록 구성될 수 있다. 프로세서(350)는 SSP에 대한 기계 학습 기반 예측 모델의 생성 장치(300)의 전반적인 동작들을 제어한다. 예를 들어, 프로세서(350)는 입출력부(330)를 통해 정보 등을 입력 및 출력한다. 또한, 프로세서(350)는 메모리(310)에 데이터를 기록하고, 읽는다. 프로세서(350)은 적어도 하나의 프로세서(processor)를 포함할 수 있다.
- [0051] 이하의 실시 예는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따라서 생성되는 기계 학습 기반 SSP 예측 모델에 관한 것이다.
- [0053] **실시 예**
- [0054] 실험 방법
- [0055] 2014년 8월과 2018년 9월 사이에 일 측성 요관 결석(unilateral ureteral stones)으로 진단받은 비뇨기과 외래 환자를 대상으로 소급적 검토를 실시했다. 초기 868명의 환자 중 35명에 대하여, (i) 25명은 통증을 통제할 수 없으며, (ii) 4명이 신장 장애로 열이 났고, (iii) 6명은 해외 여행 계획이 있었다. 이에 따라, 나머지 833명의 환자가 최종 연구 그룹에 포함되었다.
- [0057] 요관 결석 발생 환자에 대한 관리 계획
- [0058] 신장 통증 관리 계획에 따라서 모든 환자에 대하여 상세한 병력, 신체 검사, 소변 검사, 전체 혈구 수, 일상 혈청 화학 측정, 신장, 요관 및 방광 방사선 촬영(kidneys, ureters and bladder radiography, KUB radiography), 및 비-조영 증강 컴퓨터 단층 촬영(non-contrast-enhanced computed tomography, NCCT)를 사용하여 평가를 수행하였다. 환자는 통증의 정도, 합병증, 이전 요관 결석의 병력, 환자가 소변을 보는 동안 통증이나 결석 조각을 관찰했는지 여부에 대해 질문을 받았다. 모든 환자에게 관찰 기간 동안 매일 1.5L 이상의 수분 섭취가 권장되었다. 후속 관리 계획은 결석이 자연적으로 배출되지 않았다면 첫 결석 발생으로부터 3주 후에 NCCT를 수행하는 것이었다. SSP를 경험하지 않은 환자의 경우, 2주간 후속 조사를 계속하는지 또는 개입하는지 여부는 담당 의사의 재량과 환자의 선호도에 따라 결정되었다.
- [0059]
- [0060] 결석 특성과 관련된 변수의 정의
- [0061] 요관 결석의 진단은 NCCT에서 결석의 확실한 발견의 존재에 기초를 두었다. 결석의 크기는 결석의 가장 큰 직경으로 정의되었으며, 5mm까지 측정되는 것, 5mm 내지 10mm에서 측정되는 것 및 10mm를 초과하여 측정되는 것으로

그룹을 계층화였다. 결석의 위치는 결석의 해부학적 위치를 기준으로 위 결석 또는 아래 결석의 두 그룹으로 분류되었다. 과거의 요관 결석 병력이 있었던 환자 중에서 다른 쪽의 요관 결석이 있었던 경우는 첫 번째 요관 결석으로 간주되었다. 추정 치환율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)은 신장 질환 공식에서 다이어트(diet)의 수정을 사용하여 결정되었다.

[0063] 결석 발생으로부터 3주째 결석의 자연 배출 예측

[0064] 다음을 기준으로 SSP 예측 인자를 조사했다: 1) 소변검사, 전체 혈구 수 및 일상적인 혈청 화학 측정을 포함한 환자의 실험실, 2) 결석의 크기, 결석의 위치, 방사선 특성 및 수신증(hydronephrosis)의 존재, 3) 알파 차단제(alpha blocker)를 이용한 의학적 배출 요법(medical expulsive therapy, MET), 4) 이전 결석 발생 환자의 이전 결석 이력 및 개입 치료 내역.

[0066] 머신 러닝

[0067] 머신 러닝 모델을 공식화하기 전에, 데이터 세트를 무작위로 두 개의 상호 배타적인 집합인 훈련 집합(80%)과 유효성 검증 집합(20%)으로 나누었다. 훈련 집합을 사용하여 예측 모델을 생성하고, 유효성 검증 집합을 사용하여 각 모델의 성능을 검증하였다. 머신 러닝 모델은 R 프로그래밍 언어가 있는 케라스(Keras) 프레임 워크를 사용하여 구현되었다.(R Core Team, Vienna, Austria, 2016)(Chollet et al., 2017)

[0069] 도 4는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 SSP에 대한 기계 학습 기반 예측 모델을 생성하기 위한 다층 인공 신경망(multi-layer perceptron, MLP)의 구조를 도시한다.

[0070] 딥 러닝(deep learning)은 최근 기계학습 분야에서 대두되고 있는 기술 중 하나로써, 복수 개의 은닉 계층(hidden layer)과 이들에 포함되는 복수 개의 유닛(hidden unit)으로 구성되는 신경망(neural network)이다. 딥 러닝 모델에 기본 특성(low level feature)들을 입력하는 경우, 이러한 기본 특성들이 복수 개의 은닉 계층을 통과하면서 예측하고자 하는 문제를 보다 잘 설명할 수 있는 상위 레벨 특성(high level feature)로 변형된다. 이러한 과정에서 전문가의 사전 지식 또는 직관이 요구되지 않기 때문에 특성 추출에서의 주관적 요인을 제거할 수 있으며, 보다 높은 일반화 능력을 갖는 모델을 개발할 수 있게 된다. 나아가, 딥 러닝의 경우 특징 추출과 모델 구축이 하나의 세트로 구성되어 있기 때문에 기존의 기계학습 이론들 대비 보다 단순한 과정을 통하여 최종 모델을 형성할 수 있다는 장점이 있다.

[0071] 다층 인공 신경망(multi-layer perceptron, MLP)는 딥 러닝에 기반하여 여러 개의 노드가 있는 인공 신경망(artificial neural network, ANN)의 한 종류이다. 각 노드는 동물의 연결 패턴과 유사한 뉴런으로 비선형 활성화 기능을 사용한다. 이 비선형 성질은 분리할 수 없는 데이터를 선형적으로 구분할 수 있게 한다. 본 발명의 실시 예에서 MLP 모델을 구성하기 위해 최근의 심층 학습 인터페이스인 케라스(Keras) 프레임 워크가 사용되었다.(Chollet et al., 2017)

[0072] 도 4를 참고하면, 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 MLP 모델의 인공 신경망(400)은 입력 계층(input layer)(410), 복수 개의 은닉 계층(hidden layer)(430), 출력 계층(output layer)(450)으로 구성된다.

[0073] 입력 계층(410)의 노드에는 SSP에 관련된 복수의 인자들과 같은 입력 데이터가 입력된다. 여기서, SSP에 관련된 복수의 인자들(411)은 딥 러닝 모델의 기본 특성(low level feature)에 해당한다.

[0074] 은닉 계층(430)의 노드에서는 입력된 인자들에 기초한 계산이 이루어진다. 은닉 계층(430)은 SSP에 관련된 복수의 인자들(411)을 규합시켜 형성된 복수 개의 노드로 정의되는 유닛들이 저장된 계층이다. 은닉 계층(430)은 도 4에 도시된 바와 같이 복수 개의 은닉 계층으로 구성될 수 있다.

[0075] 예를 들어, 은닉 계층(430)이 제1 은닉 계층(431) 및 제2 은닉 계층(433)으로 구성될 경우, 제1 은닉 계층(431)은 가장 하위 특징인 SSP에 관련된 복수의 인자들(411)을 규합시켜 형성된 복수 개의 노드로 정의되는 제1 유닛들(432)이 저장되는 계층으로서, 제1 유닛(432)은 SSP에 관련된 복수의 인자들의 상위 특징에 해당된다. 제2 은닉 계층(433)은 제1 은닉 계층(431)의 제1 유닛들을 규합시켜 형성된 복수 개의 노드로 정의되는 제2 유닛들(434)이 저장되는 계층으로, 제2 유닛(434)은 제1 유닛(432)의 상위 특징에 해당된다.

[0076] 출력 계층(450)의 노드에서는 계산된 예측 결과를 나타낸다. 출력 계층(450)에는 복수 개의 예측 결과 유닛들(451)이 구비될 수 있다. 구체적으로 복수 개의 예측 결과 유닛들(451)은 참(True) 유닛 및 거짓(False) 유닛의 두 개의 유닛들로 구성될 수 있다. 구체적으로, 참 유닛은 SSP가 발생한다는 의미를 지닌 예측 결과 유닛이고, 거짓 유닛은 SSP가 발생하지 않는다는 의미를 지닌 예측 결과 유닛이다.

- [0077] 은닉 계층(430) 중 마지막 계층인 제2 은닉 계층(433)에 포함된 제2 유닛들(434)과 예측 결과 유닛들(451) 간의 연결에 대하여 각각의 가중치들이 부여되게 된다. 이러한 가중치에 기초하여 SSP 발생 여부를 예측하게 된다.
- [0078] 예를 들어, 제2 유닛(434) 중 어느 하나의 유닛이 SSP가 발생할 것으로 예측하는 경우 참 유닛 및 거짓 유닛과 각각 연결되는데, 참 유닛과의 연결에 대해서는 양의 값을 갖는 가중치가 부여될 것이고, 거짓 유닛과의 연결에 대해서는 음의 값을 갖는 가중치가 부여될 것이다. 반대로, 제2 유닛(434) 중 어느 하나의 유닛이 SSP가 발생하지 않을 것으로 예측하는 경우 참 유닛 및 거짓 유닛과 각각 연결되는데, 참 유닛과의 연결에 대해서는 음의 값을 갖는 가중치가 부여될 것이고, 거짓 유닛과의 연결에 대해서는 양의 값을 갖는 가중치가 부여될 것이다.
- [0079] 복수 개의 제2 유닛들(434)과 참 유닛 사이에는 복수 개의 연결선들이 형성될 것이다. 복수 개의 연결선들의 총 합이 양의 값을 갖는 경우, 입력 계층(410)에서의 SSP에 관련된 복수의 인자들(411)은 SSP 발생 가능한 인자들로 예측될 것이다. 일 실시 예에 따라서, 이러한 SSP의 발생 가능 여부는 복수 개의 연결선들의 총 합과 미리 설정된 값을 비교하여 예측할 수도 있다.
- [0080] MLP 모델의 인공 신경망(400)은 학습 파라미터들을 조정하여 학습한다. 일 실시 예에 따라서, 학습 파라미터들은 가중치 및 편차 중 적어도 하나를 포함한다. 학습 파라미터들은 기울기 하강법(gradient descent)이라는 최적화 알고리즘을 통해 반복적으로 조정된다. 주어진 데이터 샘플로부터 예측 결과가 계산될 때마다(순방향 전파, forward propagation), 예측 오류를 측정하는 손실 함수를 통해 네트워크의 성능이 평가된다. 인공 신경망(400)의 각 학습 파라미터는 손실 함수의 값을 최소화하는 방향으로 조금씩 증가하여 조정되는데, 이 과정은 역 전파(back-propagation)라고 한다.
- [0082] 도 5a 내지 도 5b는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따라서 생성된 SSP에 대한 기계 학습 기반 예측 모델의 훈련 및 유효성 검증 곡선을 도시한다.
- [0083] 구체적으로, 도 5a 내지 도 5b는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 도 4의 다층 인공 신경망(multi-layer perceptron, MLP)의 학습 과정의 결과 데이터를 도시한다.
- [0084] 도 5a를 참고하면, 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 MLP의 학습 과정의 결과 데이터를 측정한 결과, 학습 수가 증가하면서 훈련 집합 및 유효성 검증 집합에 대한 정확성이 높아졌다.
- [0085] 도 5b를 참고하면, 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 MLP의 학습 과정의 결과 데이터를 측정한 결과, 학습 수가 증가하면서 훈련 집합 및 유효성 검증 집합에 대한 손실 함수 값이 낮아진다.
- [0087] 통계 분석
- [0088] 카테고리 별로 변수들을 소표본의 정확 추론(Fisher's exact test)에 의해 평가되었다. 범주 전체에 걸친 연속 분포의 변수 차이는 Mann-Whitney U 검정을 사용하여 평가되었다. 일 변량 분석에서 p 값(p-value)이 0.05 미만(<0.05)인 결석 자연 배출 예측 인자에 대해 다변량 콕스 회귀 분석(Cox regression analysis)을 실시하였다. 수신기 작동 특성(receiver operating characteristic, ROC) 곡선 아래 영역(area under ROC, AUC)은 각 모델의 성능을 다른 모델과 비교하는 데 사용되었다. 보고된 모든 p 값은 양면이며 통계적 유의성은 0.05 미만(<0.05)으로 설정되었다. 통계 분석은 Windows의 사회 과학 통계 패키지 버전 23.0(SPSS, Chicago, IL, USA)을 사용하여 수행되었다. 통계 분석은 R 프로그래밍 언어(R Core Team, Vienna, Austria, 2018)를 사용하여 수행되었다.
- [0090] 도 6는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 SSP 성공에 따른 환자들의 특성 비교를 도시한다.
- [0091] 분석에 포함된 833명의 환자 중 606명(72.7%)의 환자에서 SSP가 관찰되었다. SSP가 관찰된 그룹과 SSP가 관찰되지 않은 그룹 사이에서, 계산된 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR), 첫 번째 요관 결석 발생 여부, 이전의 요관 결석 자연 배출 여부, 결석의 위치와 크기, 수신증(hydronephrosis)의 존재, 결석의 불투명 여부, 결석이 복수 개인지 여부에 대하여 유의한 차이가 관찰되었다.
- [0093] 도 7은 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 SSP를 예측하기 위한 인자들의 단변량 및 다변량 분석 결과를 도시한다.
- [0094] SSP 예측을 위한 다변량 분석에서, 첫 번째 요관 결석 발생(예)(승산비(odds ratio, OR) = 2.53(1.819-3.510), $p < 0.001$), 결석 위치(OR = 2.43(1.738-3.390) $p < 0.001$)과 결석의 불투명 여부(방사선 불 투과성)(OR = 1.91(1.36-2.655), $p < 0.001$)는 SSP의 독립적인 예측 인자로 나타났다. 결석 크기와, 알파 차단제(alpha

blocker)를 이용한 의학적 배출 요법(medical expulsive therapy, MET)은 SSP의 중요한 예측 인자로 확인되지 않았다.

- [0096] 도 8a 내지 도 8b는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 결석의 크기에 따라서 SSP를 예측하기 위한 인자들의 단변량 및 다변량 분석 결과를 도시한다.
- [0097] 결석 크기 5mm 이하(<5mm)에 대한 하위 분석에서, SSP는 첫 번째 요관 결석 발생(승산비(odds ratio, OR) = 3.26(2.124-4.999), $p < 0.001$)과 결석 위치(아래)(OR = 1.93(1.221- 3.035), $p = 0.005$)와 상당히 관련이 있었다. 알파 차단제(alpha blocker)를 이용한 의학적 배출 요법(medical expulsive therapy, MET)과 결석의 불투명 여부는 SSP의 중요한 예측 인자로 확인되지 않았다.
- [0098] 결석 크기 5mm 내지 10mm(5-10mm)에 대한 하위 분석에서, SSP는 요관 결석 발생(예)(OR = 2.53(1.819-3.810), $p < 0.001$)과 유의한 관련이 있었으며, 결석의 위치(아래)(OR = 2.43(1.738- 3.390), 결석의 불투명 여부(예)(OR = 1.91(1.369-2.655), $p < 0.001$)는 다변량 분석에서 SSP의 독립적인 예측 인자로 나타났다.
- [0099]
- [0100] 도 9a 내지 도 9c는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 SSP를 예측하기 위한 기계 학습 알고리즘의 비교를 도시한다.
- [0101] 구체적으로, 도 9a 내지 도 9c는 본 발명에서 제안하는 다층 인공 신경망(multi-layer perceptron, MLP)에 따른 SSP 예측 성능과 기존의 로지스틱 회귀 방법에 따른 SSP 예측 성능의 비교를 도시한다.
- [0102] AUC(area under curve)는 기계 학습 결과의 합리성을 측정하는 기준으로서, 0.5는 무작위 예측을 의미하며, 1에 근접할수록 완벽한 예측을 의미한다. 민감도(sensitivity)는 SSP가 발생할 환자에게 SSP가 발생할 것이라고 예측하는 정도를 나타낸다. 특이도(specificity)는 SSP가 발생하지 않을 환자에게 SSP가 발생하지 않을 것이라고 예측하는 정도를 나타낸다.
- [0103] 결석의 크기 별로 그룹을 나누어 측정한 도 9a 및 도 9b의 경우에서, 본 발명에서 제안하는 MLP에 따른 SSP 예측 성능은 AUC가 기존의 로지스틱 회귀 방법에 따른 SSP 예측 성능보다 뛰어났다.
- [0104] 또한, SSP 예측 필요성이 큰 그룹인 결석 크기 5mm 내지 10mm에 대한 예측 결과인 도 9b를 참고하면, 본 발명에서 제안하는 MLP에 따른 SSP 예측 성능은 SSP가 발생하지 않을 환자에게 SSP가 발생하지 않을 것이라고 예측하는 정도인 특이도(specificity)에 있어서 100%의 예측 성능을 나타냈다.
- [0106] 도 10a 내지 도 10b는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 SSP의 예측을 위한 수신자 조작 특성(receiving operating characteristic, ROC) 곡선을 도시한다.
- [0107] ROC 곡선은 다양한 분류 임계 값에서 참양성률과 거짓양성률이 이루는 곡선이다. AUC(area under curve, ROC 곡선 아래 영역)는 무작위로 선택한 긍정 예가 실제로 긍정일 가능성이 무작위로 선택한 부정 예가 긍정일 가능성보다 높다고 분류자가 신뢰할 확률이다.
- [0108] 결석 크기가 5mm 미만인 경우, 본 발명에서 제안하는 다층 인공 신경망(multi-layer perceptron, MLP) 및 기존의 로지스틱 회귀에 대한 ROC 곡선의 AUC는 각각 0.859와 0.847($p = 0.410$)이었다.
- [0109] 결석 크기 5mm 내지 10mm에서, MLP 및 로지스틱 회귀에 대한 ROC 곡선의 AUC는 각각 0.881과 0.817($p = 0.170$)이었다.
- [0110] 도 10a 내지 도 10b를 참고하면, 본 발명에서 제안하는 MLP에 따른 SSP 예측 성능은 AUC가 기존의 로지스틱 회귀 방법에 따른 SSP 예측 성능보다 뛰어났다.
- [0112] 결론
- [0113] 비뇨기와 의사가 직면 한 가장 큰 딜레마는 요관 결석증에 대한 SSP와 개입을 기다리는 것 중에서 선택하는 것이다. 가이드 라인에 의해 권장되는 진단 평가를 포함하는 매개 변수 중 첫 번째 요관 결석 발생 여부, 결석의 위치 및 결석의 불투명 여부가 SSP의 예측 인자로 확인되었다.
- [0114] 본 발명은 기존의 로지스틱 회귀 분석 모델 외에, 새로운 방법으로 SSP의 예측 인자가 머신 러닝 기반 예측 모델을 구축하는 방법을 제안한다. 본 발명의 다양한 실시 예들에서는 딥 러닝의 한 종류인 다층 인공 신경망(multi-layer perceptron, MLP)이 사용되었다. SSP에 대하여 딥 러닝 또는 머신 러닝과 기존의 접근 방법을 적

용한 비교 설계에 대하여 본 발명 이전에 발표된 연구는 없다.

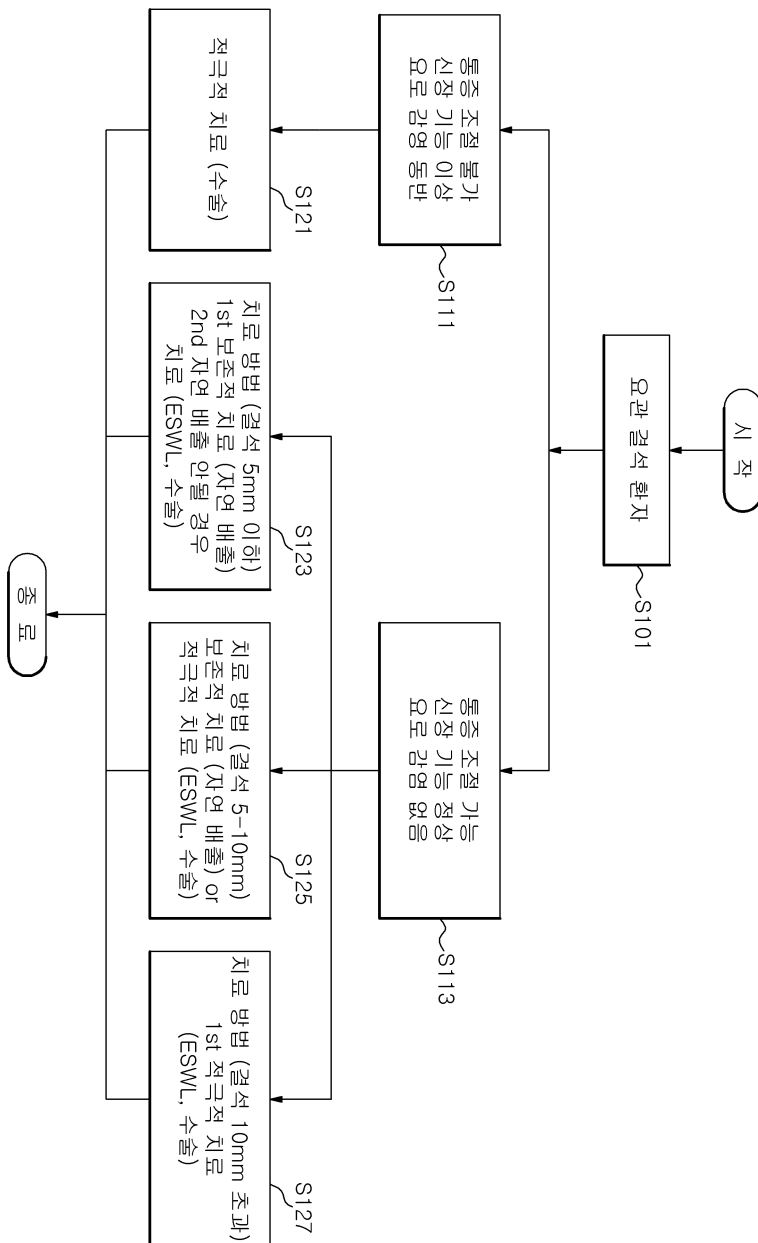
- [0115] 일반적으로 결석 크기와 위치는 SSP를 기대하는 환자를 선택하는 가장 중요한 요소로 간주된다. 520개의 요관 결석 케이스를 분석한 결과, 평균 길이가 6.3mm인 286개(55.0%)의 결석이 배출되었다. 유럽 비뇨기 학회(European Association of Urology, EAU)와 미국 비뇨기 학회(American Urological Association, AUA)는 2007년에 5mm 컷오프 값을 설정하는 공동 가이드 라인을 발표했다. 결석 크기에 따라 SSP 주제에 대한 제한된 데이터만 발견되었다. 따라서, 이전의 연구의 결과는 5mm 결석까지의 62-68% 및 5-10mm의 47-88%인 결석 크기에 따라 크게 달랐다. 5mm 이하의 결석에 대해서는 5개의 환자 그룹(224명의 환자)에 대한 메타 분석 결과 68%가 자연 배출될 것이라는 예측이 나왔다(95% CI: 46% ~ 85%). 결석이 5mm 이상 10mm 이하인 경우, 세 그룹(104명의 환자)의 분석 결과 47%가 자연적으로 배출될 것이라는 예측이 나왔다(95% CI: 36% - 59%). 이 연구에 따르면 결석이 5mm 미만인 환자의 3주내 SSP 비율은 75.6% 였고 결석 크기가 5-10mm 인 환자의 SSP 비율은 68.2%였다. 833명의 환자 중 가장 많은 수의 결과는 이전 연구와 부분적으로 유사했다.
- [0116] 이전의 요관 결석 병력, MET 및 수신증(hydronephrosis)을 포함하는 인자들이 SSP의 예측 인자로 제시되었다. 일부 연구에서는 4 ~ 10mm 원위 요관 결석 환자 251명에서 SSP의 양성 예측 인자로 이전의 SSP 병력을 제시하였다. 그러나, 이전의 SSP 병력은 염증으로 인하여 요관에 영구적인 변화를 야기했을 수 있다. 본 발명의 코호트에서, 이전의 SSP 병력은 일 변량 분석에서 중요한 변수로 발견되지 않았다. 첫 번째 요관 결석 발생은 다변량 분석에서 SSP의 양성 예측 인자로 나타났다. 칼슘 채널 차단제, 알파 차단제(alpha blocker) 및 포스포디에스테라제 타입-5 차단제(phosphodiesterase type 5 inhibitors, PDE-5 차단제)를 사용하는 MET은 그러한 치료를 받지 않은 환자보다 적은 요관 통증으로 결석을 통과시킬 가능성이 더 높다.
- [0117] EAU 가이드 라인의 패널은 알파 차단제(alpha blocker)를 5mm 이상인(비정상적인) 요관 결석의 치료 옵션 중 하나로 의학적 배출 요법(medical expulsive therapy, MET)으로 제공할 것을 강력히 권장한다. 한국에서는 MET용 약이 요관 결석 환자에게 환급되지 않는다. 그러므로 제한된 환자들만이 의사의 선호도에 따라 MET에 대한 약물 치료를 받았다. MET는 본 발명의 실시 예들에서 SSP의 유의한 예측 인자는 아니었다. 수신증(hydronephrosis)의 존재는 SSP의 음성 예측 인자와 관련이 있었다. 그러나, 다변량 분석에서 수신증(hydronephrosis)는 유의한 매개 변수로 발견되지 않았다. CT를 수행하는 시간에 수신증(hydronephrosis)의 존재는 모양, 크기, 요관의 해부학적 특징과 같이 결석과 관련된 물리적 매개 변수 사이의 시간적 상호 작용과 관련이 있었기 때문에, 이 결과가 도출된 것으로 보인다.
- [0118] 본 발명은 몇 가지 중요한 강점을 가지고 있다. 대부분의 이전 연구는 SSP의 예측 요인에 대해 설명했다. 본 발명은 가이드 라인에 의해 권장되는 진단 평가에 기초한 SSP의 일관된 예측을 제공하는 첫 번째 연구이며, 가장 큰 코호트를 포함한다. 본 발명은 SSP를 예측에 있어 로지스틱 회귀 분석을 하는 기존의 통계 방법과 비교하여 케라스(Keras) 프레임 워크를 기반으로 한 딥 러닝 방법 MLP를 비교한 최초의 연구이다. 각 모델의 예측 성능을 비교하면, MLP는 로지스틱 회귀보다 AUC와 정확도가 높았다.
- [0120] 결과로서, 분석에 포함된 환자 833명 중 606명(72.7%)에서 SSP가 관찰되었다. 결석 크기(5mm 내지 10mm 그룹 및 5mm 이하 그룹)에 따른 SSP 비율은 각각 68.2% 및 75.6%이다. 5mm 미만의 결석 크기에서 SSP는 첫 번째 요관 결석 발생과 결석의 위치가 유의한 관련이 있었다. 결석 크기 5-10mm에서 첫 번째 요관 결석 발생, 결석의 위치 및 결석의 불투명 여부가 SSP의 독립적인 예측 인자로 밝혀졌다. 결석 크기가 5mm 미만인 예측 성능의 경우, MLP와 로지스틱 회귀에 대한 ROC 곡선의 AUC는 각각 0.859와 0.847이었다. 결석 크기 5mm 내지 10mm에서 MLP와 로지스틱 회귀에 대한 ROC 곡선의 AUC는 각각 0.881과 0.817이었다.
- [0122] 하드웨어를 이용하여 본 발명의 실시 예를 구현하는 경우에는, 본 발명을 수행하도록 구성된 ASICs(application specific integrated circuits) 또는 DSPs(digital signal processors), DSPDs(digital signal processing devices), PLDs(programmable logic devices), FPGAs(field programmable gate arrays) 등이 본 발명의 프로세서(350)에 구비될 수 있다.
- [0123] 한편, 상술한 방법은, 컴퓨터에서 실행될 수 있는 프로그램으로 작성 가능하고, 컴퓨터 판독 가능 매체를 이용하여 상기 프로그램을 동작시키는 범용 디지털 컴퓨터에서 구현될 수 있다. 또한, 상술한 방법에서 사용된 데이터의 구조는 컴퓨터 판독 가능한 저장 매체에 여러 수단을 통하여 기록될 수 있다. 본 발명의 다양한 방법들을 수행하기 위한 실행 가능한 컴퓨터 코드를 포함하는 저장 디바이스를 설명하기 위해 사용될 수 있는 프로그램 저장 디바이스들은, 반송파(carrier waves)나 신호들과 같이 일시적인 대상들은 포함하는 것으로 이해되지는 않아야 한다. 상기 컴퓨터 판독 가능한 저장 매체는 마그네틱 저장매체(예를 들면, 롬, 플로피 디스크, 하드 디스크 등), 광학적 판독 매체(예를 들면, 시디롬, DVD 등)와 같은 저장 매체를 포함한다.

[0124] 이상에서 설명된 실시 예들은 본 발명의 구성요소들과 특징들이 소정 형태로 결합된 것들이다. 각 구성요소 또는 특징은 별도의 명시적 언급이 없는 한 선택적인 것으로 고려되어야 한다. 각 구성요소 또는 특징은 다른 구성요소나 특징과 결합되지 않은 형태로 실시될 수 있다. 또한, 일부 구성요소들 및/또는 특징들을 결합하여 본 발명의 실시 예를 구성하는 것도 가능하다. 발명의 실시 예들에서 설명되는 동작들의 순서는 변경될 수 있다. 어느 실시 예의 일부 구성이나 특징은 다른 실시 예에 포함될 수 있고, 또는 다른 실시 예의 대응하는 구성 또는 특징과 교체될 수 있다. 특허청구범위에서 명시적인 인용 관계가 있지 않은 청구항들을 결합하여 실시 예를 구성하거나 출원 후의 보정에 의해 새로운 청구항으로 포함시킬 수 있음은 자명하다.

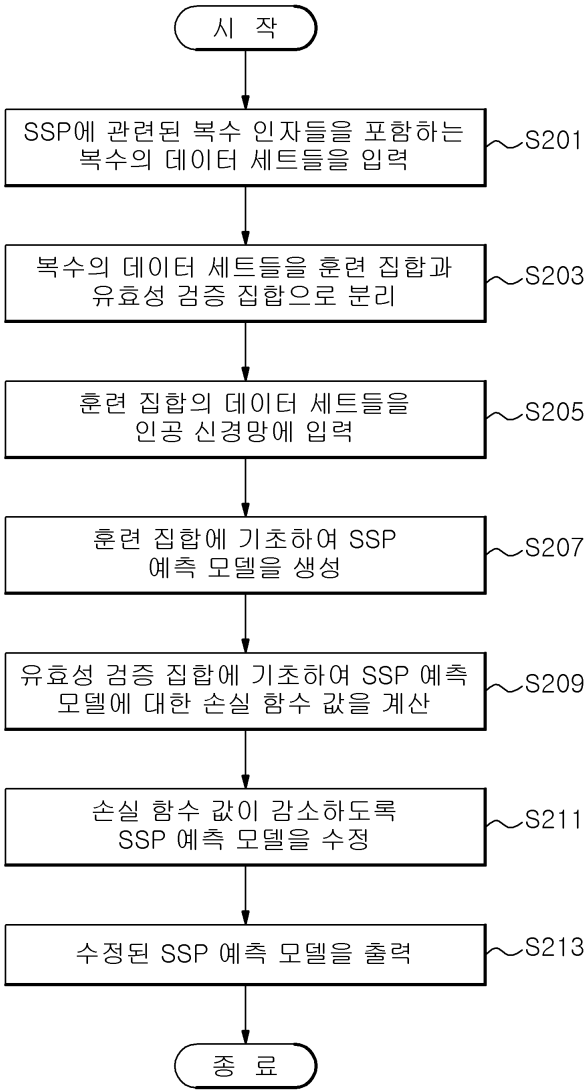
[0125] 본 발명이 본 발명의 기술적 사상 및 본질적인 특징을 벗어나지 않고 다른 형태로 구체화될 수 있음은 본 발명이 속한 분야 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 따라서, 상기 실시 예는 제한적인 것이 아니라 예시적인 모든 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 권리범위는 첨부된 청구항의 합리적 해석 및 본 발명의 균등한 범위 내 가능한 모든 변화에 의하여 결정되어야 한다.

도면

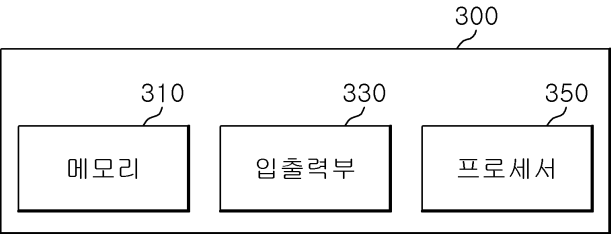
도면1



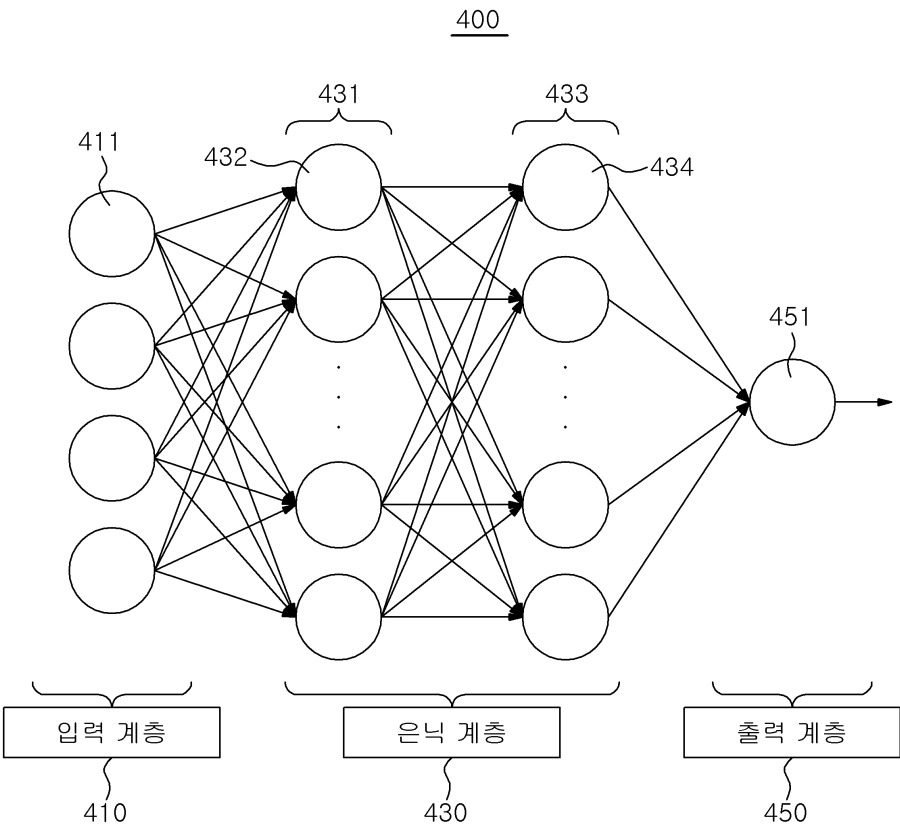
도면2



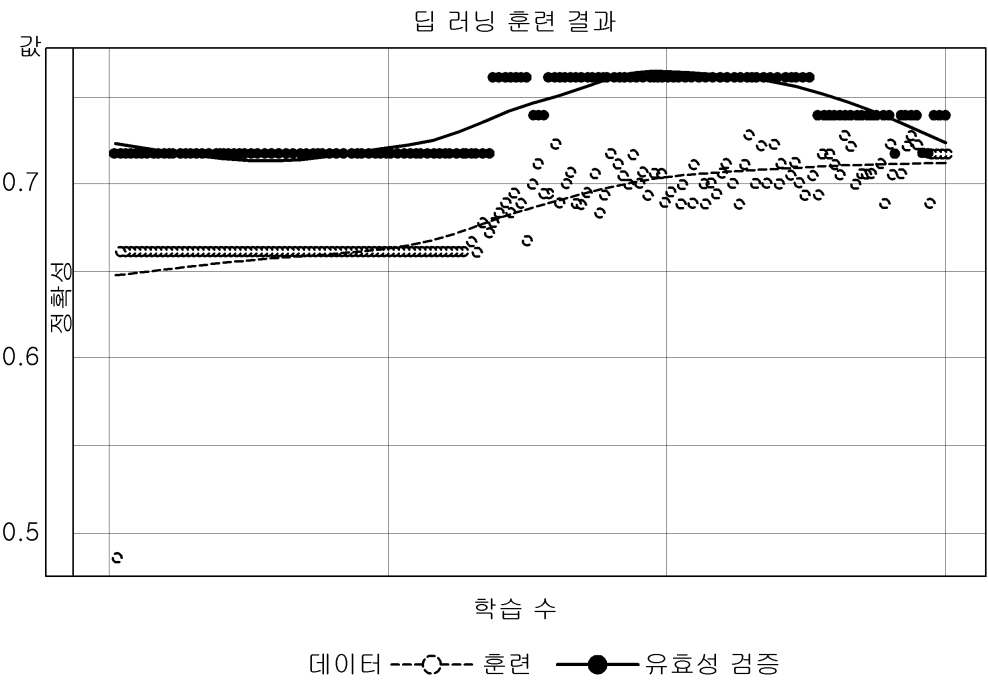
도면3



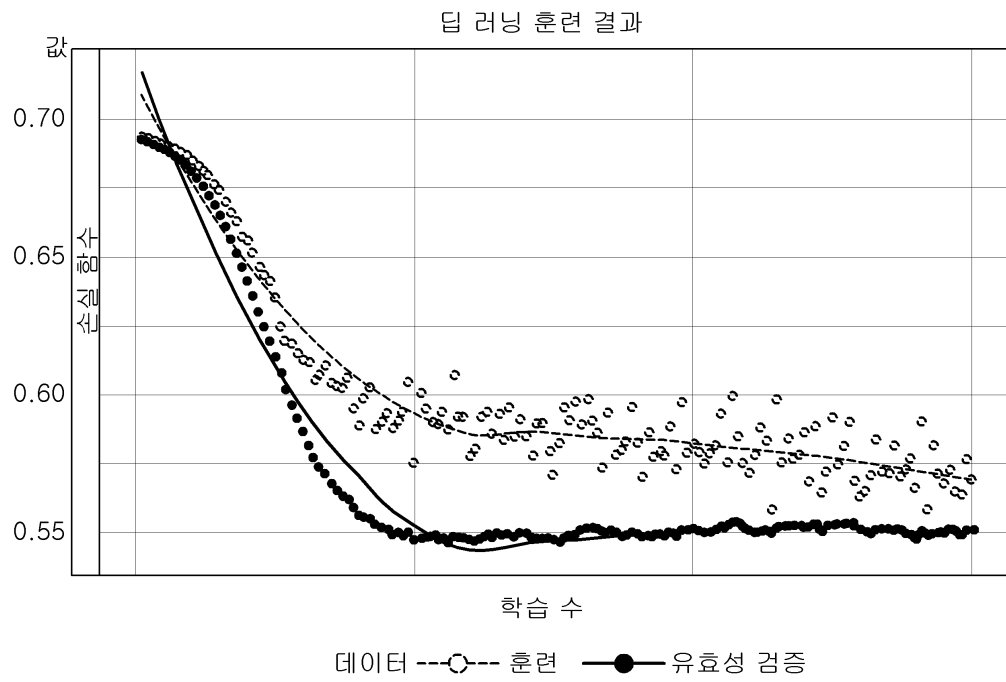
도면4



도면5a



도면5b



도면6

	SSP(-)	SSP(+)	p 값
환자 수	227(27.3)	606(72.7)	
성별(남성)	157(69.2)	403(66.5)	0.467
BMI(kg/cm ²)	24.1 ± 3.6	24.3 ± 3.7	0.532
나이(세)	45.7 ± 14.3	47.9 ± 14.3	0.051
eGFR(ml/min/1.73m ²)	97.5 ± 73.5	89.0 ± 24.7	0.014
첫 번째 요관 결석 발생 여부 (예)	104(45.8)	419(69.1)	<0.001
이전의 요관 결석 자연 배출 여부 (예)	8(3.5)	43(7.1)	0.027
측면 (우측)	114(50.2)	300(49.5)	0.854
위치 (아래)	115(50.7)	434(71.6)	<0.001
결석 크기(mm)	4.99 ± 2.67	4.52 ± 1.92	0.018
<5 mm	127(55.9)	394(65.0)	0.020
5-10 mm	93(41.0)	199(32.8)	
≥10 mm	7(3.1)	13(2.2)	
알파 차단제 사용 여부 (예)	38(16.7)	77(12.7)	0.155
수신증 존재 여부 (예)	224(98.7)	580(95.7)	0.008
결석의 불투명 여부 (예)	90(39.6)	344(56.8)	<0.001
결석이 복수개인지 여부 (예)	4(1.8)	10(1.7)	<0.001
소변 내 RBC 수 (/mcl)	2171.7 ± 5208.01	2150.16 ± 5864.09	0.962
소변 내 WBC 수 (/mcl)	37.77 ± 163.62	39.26 ± 279.98	0.940

도면7

	단변량		다변량	
	승산비	p 값	승산비	p 값
성별(남성)	0.89(0.637-1.229)	0.446		
BMI	1.02 (0.966-1.068)	0.531		
나이(세)	1.01 (1.000-1.022)	0.051		
eGFR	0.99 (0.988-1.000)	0.044	0.99 (0.987-1.000)	0.056
첫 번째 요관 결석 발생 여부 (예)	2.66 (1.948-3.644)	<0.001	2.53 (1.819-3.510)	<0.001
이전의 요관 결석 자연 배출 여부 (예)	2.10 (0.969-4.527)	0.060		
측면 (우측)	0.97 (0.716-1.318)	0.854		
위치 (아래)	2.46 (1.794-3.366)	<0.001	2.43 (1.738-3.390)	<0.001
결석 크기(mm)	0.91 (0.850-0.976)	0.008	0.94 (0.872-1.006)	0.071
알파 차단제 사용 여부 (예)	0.72 (0.474-1.105)	0.134		
수신증 존제 여부 (예)	0.30 (0.090-0.997)	0.049	0.44 (0.126-1.515)	0.192
결석의 불투명 여부 (예)	2.00 (1.465-2.727)	<0.001	1.91 (1.369-2.655)	<0.001
결석이 복수개인지 여부 (예)	0.94 (0.290-3.013)	0.911		
소변 내 RBC 수 (/mcl)	1.00 (1.000-1.000)	0.962		
소변 내 WBC 수 (/mcl)	1.00 (0.999-1.001)	0.940		

도면 8a

결석 크기 5mm 미만	단변량		다변량	
	증산비	p 값	증산비	p 값
성별(남성)	0.97 (0.636-1.490)	0.903		
BMI	1.05 (0.976-1.123)	0.198		
나이(세)	1.00 (0.989-1.016)	0.750		
eGFR	0.99 (0.986-1.002)	0.120		
첫 번째 요관 결석 발생 여부 (예)	3.50 (2.306-5.304)	<0.001	3.26 (2.124-4.999)	<0.001
이전의 요관 결석 자연 배출 여부 (예)	2.17 (0.744-6.348)	0.156		
충면 (우측)	1.07 (0.719-1.603)	0.729		
위치 (아래)	1.93 (1.256-2.962)	0.003	1.93 (1.221-3.035)	0.005
결석 크기(mm)	0.99 (0.744-1.313)	0.937		
알파 차단제 사용 여부 (예)	0.47 (0.275-0.790)	0.005	0.58 (0.332-1.026)	0.061
수신증 존재 여부 (예)	0.30 (0.069-1.298)	0.107		
결석의 불투명 여부 (예)	1.65 (1.099-2.476)	0.016	1.48 (0.964-2.272)	0.073
결석이 복수개인지 여부 (예)	1.13 (0.232-5.512)	0.879		
소변 내 RBC 수 (/mcl)	1.00 (1.000-1.000)	0.476		
소변 내 WBC 수 (/mcl)	1.00 (0.999-1.001)	0.688		

결석 크기 5mm 내지 10mm	단변량		다변량	
	증산비	p 값	증산비	p 값
성별(남성)	1.39 (0.813-2.361)	0.230		
BMI	0.98 (0.910-1.057)	0.619		
나이(세)	1.03 (1.009-1.049)	0.004	1.04 (1.013-1.058)	0.001
eGFR	0.99 (0.982-1.002)	0.128		
첫 번째 요관 결석 발생 여부 (예)	1.99 (1.210-3.283)	0.007	2.00 (1.145-3.479)	0.015
이전의 요관 결석 자연 배출 여부 (예)	1.96 (0.635-6.023)	0.242		
측면 (우측)	0.76 (0.464-1.252)	0.283		
위치 (아래)	3.45 (2.06-5.799)	<0.001	3.64 (2.079-6.364)	<0.001
결석 크기(mm)	0.86 (0.691-1.060)	0.153		
알파블록커 사용 여부 (예)	1.47 (0.687-3.158)	0.319		
수신증 존재 여부 (예)	0.35 (0.041-2.947)	0.334		
결석의 볼투명 여부 (예)	3.20 (1.915-5.339)	<0.001	3.43 (1.956-6.003)	<0.001
결석이 복수개인지 여부 (예)	1.41 (0.145-13.722)	0.768		
소변 내 RBC 수 (/mcl)	1.00 (1.000-1.000)	0.771		
소변 내 WBC 수 (/mcl)	1.00 (0.997-1.001)	0.219		

도면9a

결석 크기 5mm 미만	AUC	민감도	특이도
다층 인공 신경망	0.859	86.0%	85.7%
로지스틱 회귀	0.847	87.2%	71.4%

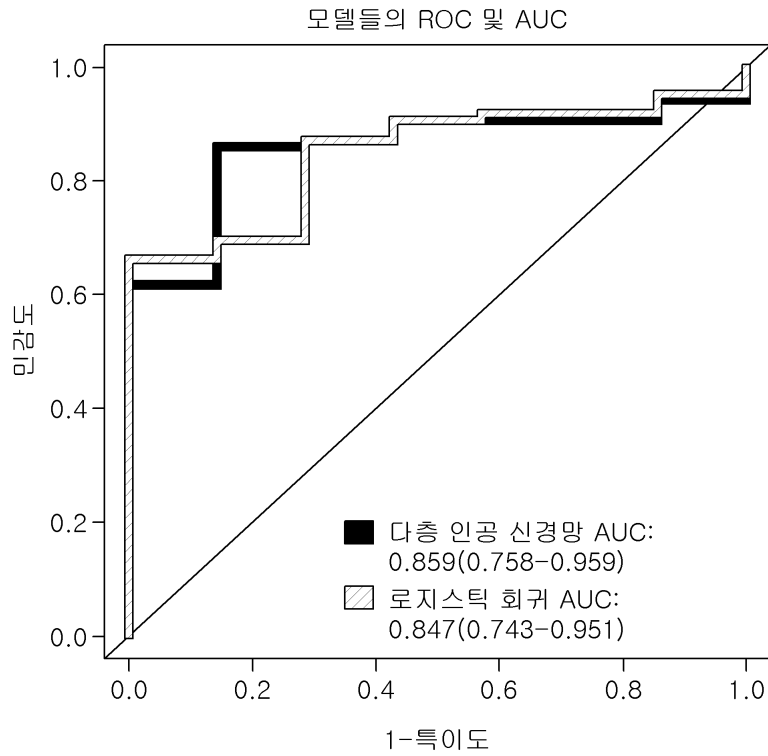
도면9b

결석 크기 5mm 내지 10mm	AUC	민감도	특이도
다층 인공 신경망	0.881	71.4%	100.0%
로지스틱 회귀	0.817	90.5%	66.7%

도면9c

모든 크기	AUC	민감도	특이도
다층 인공 신경망	0.756	63.3%	77.8%
로지스틱 회귀	0.811	68.3%	83.3%

도면10a



도면10b

