creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

의학박사 학위논문

심층 신경망을 이용한 흉부X선사진에서 비결핵 항산균 폐질환의 예후 예측

Deep learning-based prediction model using chest X-ray in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease

2023년 2월

서울대학교 대학원

의학과 내과학

이 현 우

심층 신경망을 이용한 흉부X선사진에서 비결핵 항산균 폐질환의 예후 예측

지도 교수 임 재 준

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함

2022년 10월

서울대학교 대학원
의학과 내과학
이 현 우

이현우의 의학박사 학위논문을 인준함
2023년 1월

위 원 장 구 진 모 (인)

부위원장 임 재 준 (인)

위 원 김 남 중 (인)

위 원 이 상 민 (인)

위 원 강 영 애 (인)

초 록

배경: 비결핵 항산균 폐질환은 만성적으로 폐 실질을 파괴하는 질환으로 임상 정보와 영상학적 소견을 같이 고려하더라도 예후를 정확히 예측하는데 제한이 있다. 딥러닝 기법을 이용한 흉부X선사진 판독은 사람이 인지하기 어려운 신호를 발견하여 임상 의사의 의사결정에 도움을 주고 있다. 본 연구는 딥러닝 기법을 사용하여 비결핵 항산균 폐질환 환자의 예후를 예측하는 모델을 개발하고 검증해보고자 한다.

방법: 2000년 1월부터 2015년 12월까지 서울대학교병원과 2006년 1월부터 2015년 12월까지 보라매병원에서 비결핵 항산균 폐질환으로 진단받은 환자를 대상으로 하였다. 서울대학교병원에서 진단 시 시행된 흉부X선사진을 사용하여 3년, 5년, 그리고 10년 사망을 예측하도록 딥러닝 모델을 훈련했다. 1) 딥러닝 모델에서 도출된 CXR 점수, 2) 임상 정보 (나이, 성별, 체질량 지수, 및 비결핵 항산균 종)를 이용한 모델을 만들고, 3) CXR 점수와 임상 정보를 통합한 모델을 만들어 사망 예측의 정확도를 비교했다. 서울대학교병원 환자의 흉부X선사진으로 만들어진 딥러닝 모델을 보라매병원에서 진단 시 시행된 흉부X선사진을 이용하여 검증하였다. 또한, 하위 분석을 통해

예측 모델의 정확도가 항생제 사용 여부, 균 음전 여부, 또는 균 종에 따라서 달라지는지를 확인하였다.

결과: 서울대학교병원에서 진단된 1,034명의 환자에서 시행된 1,638개의 흉부X선사진을 사용하여 예측 모델을 학습시키고 튜닝하였고, 보라매병원에서 진단된 200명의 환자에서 시행된 566개의 흉부X선사진을 사용하여 검증을 하였다. 딥러닝 모델에서 도출된 흉부X선사진 점수의 3년, 5년, 그리고 10년 사망에 대한 수신자 조작 특성 곡선 아래 면적은 각각 0.792, 0.781, 그리고 0.844로 확인되었다. 흉부X선사진 점수와 임상 정보를 통합한 모델의 3년, 5년, 그리고 10년 사망에 대한 수신자 조작 특성 곡선 아래 면적은 각각 0.865, 0.942, 0.922으로 개선되었다. 흉부X선사진 점수와 임상 정보를 통한 예측 모델의 정확도는 항생제 치료, 음성 배양 전환 여부, 그리고 비결핵 항산균 종에 따라 차이를 보였다.

결론: 진단 당시 시행된 흉부X선사진을 사용한 딥러닝 예측 모델은 비결핵 항산균 폐질환 환자의 중장기 사망률을 예측할 수 있었고, 임상 정보를 추가함으로써 예측의 정확도가 개선되었다.

주요어: 비결핵 항산균 폐질환; 인공지능 학습; 예측 모델; 사망; 예후

학번: 2019-32291

이름: 이 현 우

목 차

제 1 장 서 론 6

제 1 절 연구의 배경 6

제 2 절 연구의 목적 17

제 2 장 연 구 방 법 19

제 1 절 연구 설계와 대상자 19

제 2 절 데이터 수집 19

제 3 절 딥러닝 모델의 개발 20

제 4 절 예측 모델의 성능 평가 22

제 5 절 통계 분석 24

제 6 절 연구 윤리 24

재 3 장 연 구 결 과 26

제 1 절 기본적인 특성 26

제 2 절 기관 별 환자의 임상적 차이 27

제 3 절 생존 여부에 따른 환자의 임상적 차이 28

제 4 절 딥러닝 예측 모델의 성능 29

제 5 절 항생제 치료 여부에 따른 하위 그룹 분석 31

제 6 절 음성 배양 전환 여부에 따른 하위 그룹 분석 32

제 7 절 비결핵 항산균 종에 따른 층화 분석 33

제 4 장 고 찰 35

참 고 문 헌 66

표 목차

[표 1] 84
[표 2] 85
[표 3] 87
[표 4] 89
[표 5] 90
[표 6] 91
[표 7] 92
[표 8] 93
[표 9] 94

그림 목차

[그림 1] 95
[그림 2] 96
[그림 3] 97
[그림 4] 98
[그림 5] 99

Abstract in English 100

제 1 장 서 론

제 1 절 연구의 배경

호흡기 검체에서 분리될 수 있는 마이코박테리아는 크게 결핵균과 비결핵 항산균으로 분류된다. 그 중 비결핵 항산균은 토양과 물에서 흔히 발견되는 균종으로 면역력이 감소된 사람들 뿐만 아니라 정상 면역의 사람들에서도 기회 감염으로 빈번히 확인된다 (1). 비결핵 항산균은 그동안 비정형항산균, 환경항산균, 결핵 이외의 항산균 등 다양한 이름으로 불리어 왔다. 이러한 이름들로부터 추정할 수 있듯이 비결핵 항산균 폐질환은 폐결핵보다 덜 주목을 받았으며 사소한 질병으로 간주되었다. 비결핵 항산균은 19세기 후반에 처음 발견되었지만 1950년대 후반까지도 사람에게 발생할 수 있는 폐질환의 원인균으로는 널리 인식되지 않았다 (2).

하지만 현재는 비결핵 항산균이 전 세계적으로 중요한 병원균으로 부상하고 있다 (3, 4). 비결핵 항산균 폐질환에 의한 질병 부담은 지난 수 십년간 전 세계적으로 증가해왔고, 특히 여성과 노인에서 두드러졌다 (5). 국내에서는 비결핵 항산균

폐질환의 발병률은 2008~2016년 사이에 3배 이상 증가한 것으로 보고된다 (6). 미국의 경우 2008년에서 2015년 사이에 비결핵 항산균 폐질환의 발병률이 여성의 경우 100,000명당 4.16명에서 100,000명당 6.69명으로, 65세 이상 노인의 경우 100명당 12.70명에서 100,000명당 18.37명으로 증가했다 (7). 영국에서 비결핵 항산균의 발견은 2007년과 2012년 사이에 10만 명당 5.6명에서 10만 명당 7.6명으로 증가했다 (8).

비결핵 항산균은 현재까지 전세계적으로 200종 이 넘는 것으로 알려져 있다. 그 중 가장 많이 보고되는 종은 *Mycobacterium avium* complex이며, 동아시아와 미국에서는 *Mycobacterium abscessus* complex가 그 뒤를 잇는다 (9, 10). *Mycobacterium avium* complex 에는 *Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium chimaera, Mycobacterium arosiense, Mycobacterium bouchedurhonense, Mycobacterium colombiense, Mycobacterium marseillense, Mycobacterium timonense, Mycobacterium vulneris,* 그리고 *Mycobacterium yongonense* 등이 포함된다. 그 중에서도 *Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare,* 그리고 *Mycobacterium chimaera* 가 사람에게 가장 흔히 감염되는 균종으로 알려져 있다 (11). 국내에서 *Mycobacterium*

*chimaera*는 드물고, 대부분 *Mycobacterium avium*과 *Mycobacterium intracellulare*이 흔히 발견된다 (12, 13). 국내에서는 과거에 *Mycobacterium intracellulare*가 *Mycobacterium* avium보다 더 많이 분리되었으나, 최근에는 *Mycobacterium* avium이 *Mycobacterium intracellulare* 보다 더 자주 분리되고 있다 (14, 15). *Mycobacterium avium*과 *Mycobacterium intracellulare*는 *Mycobacterium chimaera*에 비해서 폐 감염으로 인한 유해한 영향이 더 크다고 보고되었다 (16). 한편, *Mycobacterium avium*은 *Mycobacterium intracellulare*에 비해서 재감염 또는 재발이 더 많은 것으로 보고되기도 하였다 (13).

Mycobacterium abscessus complex는 빠르게 자라는 비결핵 항산균의 한 종으로 *Mycobacterium avium* complex에 비해서 폐질환의 유병율은 더 낮은 것으로 알려져 있다. 하지만, *Mycobacterium abscessus* complex는 여러 항생제에 대한 내성을 가지고 있어서 폐질환으로 발병 할 경우 치료하기가 더 까다롭다 (17). 명확한 이유는 알 수 없으나, *Mycobacterium abscessus* complex는 동양에서 더 많이 분리되는 경향이 있다. 미국에서 *Mycobacterium abscessus* complex와 *Mycobacterium chelonae*의 복합 감염은 *Mycobacterium avium* complex 감염에

이어 2번째로 많은 비결핵 항산균 폐감염으로 전체의 2.6%-13.0%를 차지한다 (18). 반면, *Mycobacterium abscessus* complex는 대만에서 분리된 비결핵 항산균의 17.2%를 차지하고 국내에서 분리된 비결핵 항산균의 20%-30%를 차지한다 (19, 20). *Mycobacterium abscessus* complex는 3 가지 아종이 알려져 있으며, 이는 *Mycobacterium abscessus* subspecies *abscessus, Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense,* 그리고 드물게 발견되는 Mycobacterium *abscessus* subspecies *bolletii*이다. *Mycobacterium abscessus* complex 아종 간에는 임상적으로 중요한 차이가 있으며, *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* 와 달리 *Mycobacterium abscessus* subspecies *abscessus*는 clarithromycin에 대한 약제 내성이 유도되기 때문에 치료가 매우 어렵다 (21).

비결핵 항산균 폐질환 환자들에서 효과적인 치료 전략을 세우기 위해서는 먼저 환자의 예후를 파악할 수 있어야 한다. 비결핵 항산균 폐질환의 임상 경과는 안정적이고 거의 변동이 없는 경우가 있는 반면, 지속적인 질병 진행으로 인해 호흡 부전에 빠지는 경우까지 다양하고 예측하기가 어렵다는 특징이 있다 (22-24). 따라서, 그 동안 비결핵 항산균 폐질환의 임상 경과 및 사망과 관련된 임상 인자를 찾기 위해 많은 연구들이

시행되었다.

비결핵 항산균의 영상학적 악화와 관련이 있다고 잘 알려진 임상 요인 들에는 고령 (25, 26), 간질성 폐질환 (27), 폐 공동 (26), 빈혈 (27), 높은 C-reactive protein 수치 (27), 그리고 백혈구 증가 (25) 가 있다. 대만에서 시행된 연구에서는 2010년부터 2014년까지 *Mycobacterium kansasii* 가 동정된 130명의 비결핵 항산균 폐질환 환자에서 흉부X선사진에서 병변의 진행을 예측할 수 있는 인자를 확인하였다 (25). 65세 이상의 고령, 비결핵 항산균 균종, 폐 공동, 당뇨, 백혈구의 증가는 흉부X선사진에서 병변의 진행과 관련이 있었다. 이 연구에서는 검증 코호트에서 다시 해당 변수들을 재평가했는데, 수신자 조작 특성 곡선의 아래 면적 (area under the receiver-operating characteristic curve, AU-ROC) 이 0.732 정도로 좋은 결과를 보여주지는 못했다. 또한 흉부X선사진에서 병변의 진행하는 것이 사망율의 증가와 유의한 관련성이 있음을 생존 곡선을 통해 보여주었다. 대만에서 시행되었던 또 다른 연구에서는 2009년부터 2017년까지 3개월 동안 객담에서 2번 이상 음성이 나왔다가 기관지내시경을 통해 비결핵 항산균 폐질환으로 진단된 환자에서 2년 내에 영상학적으로 병변이 진행하는지를 살펴보았다 (28). 연구에 포함된 66명의 환자들 중 26%에서 2년 내에

영상학적인 질병 진행이 확인되었다. 영상학적인 질병 진행이 확인되었음에도 그들 중 58.8%는 한번도 비결핵 항산균에 대한 치료를 받지 않았는데, 6명은 비결핵 항산균 폐질환이 악화되었고, 3명은 사망했다. 영상학적 질병 진행과 관련된 임상 요인들에는 남성, 낮은 체질량지수, 흡입성 스테로이드의 사용, 기관지내시경을 통해 얻은 호흡기 검체에서 도말 검사 상 2+ 이상인 경우였다. 이 연구가 객담을 통해 연구된 다른 연구들에 비해서 더 의미 있었던 것은 기관지내시경을 통해 진단된 비결핵 항산균 폐질환은 질병의 진행율이 더 높은 경향을 보여주었고, 또한 치료를 하지 않을 시 90%에서 질병의 악화 또는 사망에 이른다는 것이었다. 일본에서 시행된 연구에서는 2006년부터 2016년까지 *Mycobacterium avium* complex 가 동정된 97명의 비결핵 항산균 폐질환 환자에서 공동의 진행을 예측할 수 있는 유의한 인자를 분석하였다 (26). 이 연구에서는 나이, 공동 내부 직경의 최대 크기, 그리고 공동 주변의 폐경화가 유의하게 공동의 진행과 관련이 있었다. 또한, 공동의 진행이 진행할수록 사망과 호흡부전의 위험도가 증가했다. 일본에서 시행된 또 다른 연구에서는 비결핵 항산균에 대한 항생제 치료제 효과를 보정한 결과를 보여준다 (27). 이 연구에서 특발성 폐섬유화증, 빈혈, 높은 C-reactive protein, 그리고 폐 공동이 폐병변의 악화와

관련이 있었다. 특히 폐 공동은 비결핵 항산균 폐질환의 악화에 의한 사망의 위험도를 유의하게 증가시켰다.

한편, 비결핵 항산균 폐질환 환자에서 사망과 관련이 있다고 잘 알려진 임상 요인 들에는 고령 (29), 남성 (30), 낮은 BMI (29), 결핵의 과거력 (30), 당뇨 (29, 30), 만성 심장질환 (30), 만성 간질환 (30), 악성 종양 (30), 면역 저하 (31), 객담 도말 양성 (30), 높은 적혈구 침강 속도 (27), 빈혈 (32), 혈소판 수치 증가 (33), 높은 C-reactive protein 수치 (26, 31) 가 있다. 국내에서 2005년부터 2017년까지 *Mycobacterium avium* complex 가 동정된 663명의 비결핵 항산균 폐질환 환자에서 고령, 남성, 낮은 체질량지수, 객담 도말 양성, 영양 결핍, 치료를 하지 않은 경우, 그리고 악성 종양이 있는 경우 사망의 위험도가 높았다 (29). 이 연구에서는 특히 영양 결핍이 시간이 지남에 따라 생존율 저하에 유의한 영향을 미침을 보여주었다. 또 다른 국내 연구에서는 1997년과 2013년까지 치료를 한 적이 없는 비결핵 항산균 폐질환 환자 1445명을 대상으로 장기 사망과 관련된 인자들을 살펴보았다 (30). 5년, 10년, 그리고 15년 사망률은 12.4%, 24.0%, 그리고 36.4% 였다. 비결핵 항산균 균종 및 공동에 따라서 유의한 생존율의 차이를 보였다. 또한, 고령, 남성, 낮은 체질량 지수, 만성 폐 아스페르길루스증, 악성

종양, 만성 심장 질환, 만성 간 질환, 높은 적혈구 침강 속도, 비결핵 항산균 균종 중에서도 *Mycobacterium intracellulare* 나 *Mycobacterium abscessus*, 그리고 공동성 결절성 기관지확장증 또는 섬유 공동을 보이는 영상 소견이 장기 사망과 연관성을 보였다. 이 연구에서는 치료를 한 경우에 사망의 위험도가 더 높았는데, 이는 다변량 분석에서 유의하지 않았다. 일본에서 시행된 연구들에서는 폐 아스페르길루스가 비결핵 항산균 폐질환의 사망에 미치는 영향을 분석하였다. 한 연구에서는 2007년부터 2014년까지 131명의 비결핵 항산균 폐질환 환자를 분석했다. 혈청 내 아스페르길루스 항체가 확인된 환자들에서 그렇지 않은 환자들에 비해서 사망률이 더 높음이 확인되었다 (32). 다변량 분석에서도 고령, 폐 공동, 낮은 알부민 수치, 그리고 혈청 내 아스페르길루스 항체는 비결핵 항산균 폐질환의 사망에 미치는유의한 인자라는 것이 확인되었다. 다른 연구에서는 2010년부터 2015년까지 62명의 비결핵 항산균 폐질환과 만성 폐 아스페르길루스증을 동시 갖고 있는 환자에서 사망의 위험 인자를 찾아보았다 (31). 다변량 분석에서 전신 스테로이드의 사용과 높은 C-reactive protein 수치가 유의한 요인들이었다. 덴마크에서 시행된 한 연구에서는 1997년부터 2008년까지 한번이라도 호흡기 검체에서 비결핵 항산균이 검출된 1282명의

환자들을 대상으로 분석을 시행했다 (22). 그들 중 26%는 명확한 비결핵 항산균 폐질환이 보였고, 19%는 비결핵 항산균 폐질환의 가능성이 있었으며, 나머지 55%는 질병을 일으키지 않고 집락화 되어 있었다. 명확히 비결핵 항산균 폐질환이 있는 것으로 분류된 환자들에서 5년 사망율은 40.1% 로 높은 수치를 보여주었고, 질병을 일으키지 않고 집락화 되어 있는 환자들에 비해서 15% 정도 사망의 위험도가 유의하게 더 높았다. 또한 *Mycobacterium intracellulare*에 비해서 *Mycobacterium xenopi*는 유의하게 51% 정도 더 높은 사망의 위험도를 보였다. 그 외에 고령, 남성, 그리고 다른 동반 질환이 있는 경우 사망의 위험도가 더 높았다.

질병의 진행 및 생존과 관련된 여러 임상 요인들 중에서도 비결핵 항산균 폐질환의 영상학적 표현형은 질병의 진행 및 예후와 관련이 있음이 잘 알려져 있어 치료를 결정하는 데 중요한 인자로 여겨지고 있지만, 여전히 임상 경과를 예측하는 것에는 한계가 있다. 비결핵 항산균 폐질환은 영상학적으로 섬유공동 형태 또는 결절성 기관지확장성 형태의 서로 다른 두가지 표현형을 보인다. 섬유공동형태는 폐 상엽의 공동 병변으로 나타나며 일반적으로 이전 폐결핵의 과거력 또는 만성 폐쇄성 폐질환 등의 질환들과 관련이 있다고 알려져 있다. 섬유공동 형태는 일반적으로 남성, 노인, 또는 흡연자에서 더 많이 발생하고,

빠른 진행을 보인다 (34). 결절성 기관지확장성 형태는 컴퓨터 단층촬영에서 오른쪽 중간엽과 왼쪽 상엽 중 설엽 부분에 주로 발생하며, 나뭇가지에 싹이 나는 모양의 여러 결절 및 폐 음영이 있는 양측성 기관지확장증이 특징이다. 결절성 기관지확장성 형태는 일반적으로 폐경 후 비흡연 여성에서 발생하며 느리게 진행된다 (34). 공동이 없는 결절성 기관지확장성 형태의 표현형을 가진 환자들의 약 1/3에서 치료 없이도 저절로 음성 배양 전환이 달성된 반면, 약 50%는 질병 진행으로 인해 결국 항생제 치료가 필요했다 (35). 일반적으로 섬유공동 형태의 표현형이 있으면 질병이 더 많이 진행하였음을 시사하고, 중증도와 관련이 있으며, 예후는 공동이 없는 결절성 기관지확장성 형태의 표현형 보다 나쁘다. 그렇지만, 공동이 있다고 해서 모두 예후가 나쁜 것도 아니고, 공동의 크기에 따라서도 질병의 진행에 차이를 보이기 때문에 여전히 비결핵 항산균 폐질환의 영상학적 표현형만으로는 자연 경과를 예측하기 어렵다 (36).

여러 위험인자들을 통합한 정보에 기반한 사망 예측 모델은 치료가 필요한 환자군을 선별할 수 있고, 어느 시점에 치료를 시작해야할 지에 대하여 이해하고 결정하는 데 도움이 될 수 있다. 이러한 사망 예측 모델은 2017년에 일본에서 처음으로

개발 후 외부 검증을 시행한 것으로 보고되었다. 서로 다른 의료기관에서 비결핵 항산균 폐질환으로 진단된 환자들을 대상으로 후향적 관찰 연구가 시해되었다. 이 연구에서는 7가지 예측 인자 (나이, 성별, 체질량 지수, 악성 종양 여부, 혈액 내 림프구 수, 혈액 내 알부민 수치, 그리고 섬유공동 형태의 표현형) 들을 이용하여 높은 정확도로 사망을 예측할 수 있음을 보여주었다 (37). 국내에서도 2개 병원에서 비결핵 항산균 폐질환으로 진단된 환자들을 대상으로 사망 예측 모델을 개발하였다. 이 예측 모델에서는 5가지 예측 인자 (나이, 성별, 체질량 지수, 적혈구 침강 속도, 그리고 폐 공동) 만 가지도 사망을 예측하는데 있어서 좋은 결과를 보여주었다 (38). 기존의 두가지 예후 예측 모델에서 공통으로 중요한 인자들은 나이, 성별, 체질량 지수, 그리고 영상학적 표현형이었다. 기존 예측 모델들의 한계점은 영상학적 표현형을 단순히 공동 여부에 따라 2가지로 나누었다는 점과 비결핵 항산균 종에 따른 분석이 없었다는 점이다. 하지만, 임상적으로는 영상학적 표현형이 훨씬 다양하며, 이를 사람이 객관적이고 정량적인 결과로 표현해내기에는 한계가 있다.

딥러닝 (deep learning) 은 다층 합성곱 신경망 (multilayer convolutional neural network)을 통해 이미지 정보를

반복적으로 처리할 수 있는 유망한 기술로 여겨지고 있다 (39). 딥러닝 모델은 의사의 직접적인 감시 없이도 영상학적 이상 소견과 관련된 이미지 데이터 내 특정 패턴을 인식할 수 있다. (40). 흉부X선 촬영은 일반적으로 비결핵 항산균 폐질환을 가진 환자의 선별, 진단, 그리고 질병 진행을 평가하기 위한 기본적인 영상학적 검사로 시행되어 왔다 (34). 최근 연구들에서는 흉부X선사진을 이용하여 영상학적 이상소견을 감지하거나 (41), 임상 결과를 예측하는 (42) 딥러닝 모델을 보고했다. 우리는 과거에 흉부X선사진에서 폐결핵의 활동성을 예측하는 모델을 개발하기도 했다 (43). 그러나 아직까지 비결핵 항산균 폐질환의 예후를 예측하는데 있어서 딥러닝 모델의 역할은 확립되지 않았다.

제 2 절 연구의 목적

따라서 본 연구는 딥러닝 기술을 이용하여 비결핵 항산균 폐질환을 가진 환자의 예후를 평가하기 위한 예측 모델을 개발하고자 하였다. 또한 개발한 딥러닝 예후 예측 모델을 다른 병원의 비결핵 항산균 폐질환을 가진 환자에 적용하여 외부 검증하고, 여러 임상 양상에 따라 예측의 성능에 차이를 보이는지

알아보고자 하였다.

제 2 장 연 구 방 법

제 1 절 연구 설계와 대상자

본 연구는 후향적 관찰 코호트 연구로 설계되었고, 2000년 1월 1일부터 2015년 12월 31일 사이에 서울대학교병원과 보라매병원에서 비결핵 항산균 폐질환으로 진단된 환자들을 대상으로 분석하였다. 본 연구에서 비결핵 항산균 폐질환의 진단은 미국 흉부 학회, 유럽 호흡기 학회, 유럽 임상 미생물 및 전염병 학회, 미국 전염병 학회의 전문가 패널이 개발한 지침에서 제공한 기준을 따랐다. 말기 상태의 만성 질환, 난치성 악성 종양, 그리고 완화 치료 또는 임종 치료를 받고 있는 환자는 제외했다.

제 2 절 데이터 수집

연령, 성별, 체질량 지수 및 기저 질환을 포함한 기본 특성에 대한 임상 정보를 수집했다. 호흡기 검체 항산균 도말 및 배양 검사 결과와 원인이 되는 비결핵 항산균 종에 대한 정보도 얻었다.

비결핵 항산균 폐질환을 가진 환자에서 여러 비결핵 항산균 종이 분리되는 경우에는 가장 자주 검출된 비결핵 항산균 종을 원인이 되는 비결핵 항산균 종으로 간주했다. 비결핵 항산균 폐질환을 가진 환자의 사망일자는 대한민국 행정안전부에서 제공받았으며, 비결핵 항산균 폐질환이 진단된 이후 3년, 5년, 그리고 10년째 사망률을 계산하였다. 비결핵 항산균 폐질환으로 진단되기 1개월 전부터 6개월 후까지 촬영된 흉부X선사진을 진단 시 시행된 흉부X선사진으로 간주했다 (44). 진단 시 시행된 흉부X선사진이 시행된 날짜와 사망한 날짜 사이의 기간을 사용하여 기준선에서 사망까지의 시간을 계산했다. 흉부X선사진은 국제표준규약인 Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) 형식으로 수집하였으나 2008년 이전에 찍은 사진은 디지털화된 필름 스캔으로 수집되었다.

제 3 절 딥러닝 모델의 개발

비결핵 항산균 폐질환을 가진 환자들의 사망을 예측할 수 있는 딥러닝 모델을 개발하기 위해서 기준선 흉부X선사진 이미지를 3년, 5년, 그리고 10년 사망률에 따라 분류하여 세 가지

데이터셋으로 구성했다 (**표 1**). 서울대학교병원 환자의 흉부X선사진은 7:3의 비율로 무작위로 학습용 데이터셋과 튜닝용 데이터셋으로 나뉘었다. 서울특별시-보라매병원 환자의 흉부X선사진은 테스트 데이터셋으로 사용하였다. 학습, 튜닝 및 테스트 데이터셋 간에 중복되는 경우는 없었다. 딥러닝 예후 예측 모델은 단일 GPU (GEFORCE RTX 3090; NVIDIA, Santa Clara, CA, USA)에서 CUDA/cuDNN (각각 버전 11.0 및 8.0.3) 컴퓨팅 프레임워크와 함께 오픈 소스 TensorFlow 라이브러리 (버전 2.4.1)를 사용하여 구현되었다.

딥러닝 예후 예측 모델은 입력 레이어, 특징 추출 레이어, 글로벌 평균 풀링 레이어, 밀집 분류기 레이어, 그리고 출력 레이어로 구성되었다 (**그림 1**). 입력 레이어는 300x300 픽셀의 흉부X선사진 이미지를 0과 1 사이의 픽셀 값으로 정보를 압축하여 축소한다. 특징 추출 레이어는 Tan 등이 도입한 "EfficientNet-B5" 구조를 채택했다 (45). 글로벌 평균 풀링 레이어는 특징 추출 레이어에서 도출된 값을 평균화하고 밀집 분류기 레이어에 값을 전달했다. 두 개의 완전히 연결된 밀집 계층은 평균 특성 값을 사용하여 분류 작업을 수행했다. 마지막으로 딥러닝 예후 예측 모델은 사망 확률을 출력 값으로 산출했다.

신경망을 훈련시키기 전에 과거 우리 연구에서 개발된 결핵의 활동성을 확인하기 위한 신경망에서 특징 추출 레이어의 초기 가중치를 추출하여 이번 연구에 이용하였다 (43). 이전 연구에서는 활동성 결핵 또는 완치된 결핵 환자의 흉부X선사진 9,836장을 사용하여 신경망을 훈련시켜 활동성 결핵과 완치된 결핵을 구별했었다. 결핵 연구에서 사용된 신경망의 가중치를 이용함으로써 비결핵 항산균 환자에서의 예후 예측 딥러닝 모델은 병변의 특징을 쉽게 학습할 수 있었다. 예후 예측 딥러닝 모델의 학습 과정에서 신경망의 모든 계층을 훈련시킬 수 있었고 무작위 회전, 밝기 이동, 이미지 뒤집기와 같은 다중 이미지 증강 기술이 적용되었다. 최적화를 위해 예후 예측 딥러닝 모델은 100 에포크 이상에 걸쳐 이진 교차 엔트로피 손실을 최소화하도록 훈련되었다. 튜닝용 데이터셋에서 최소 손실을 나타내는 네트워크 가중치가 최종 모델로 선택되었다. 히트맵은 고전적인 기울기 가중 클래스 활성화 매핑 방법을 사용하여 높은 사망률과 관련된 폐 실질의 병변을 시각적으로 제시하였다 (46).

제 4 절 예측 모델의 성능 평가

딥러닝 예후 예측 모델은 비결핵 항산균 폐질환을 가진 환자에서 개별의 흉부X선사진을 이용하여 3년, 5년, 그리고 10년 전체 사망률의 추정 확률로 0과 1 사이의 값을 출력하였고, 이를 "CXR 점수" 라고 정의했다. 또한 우리는 사망과 관련된 임상적으로 중요한 변수들 (연령, 성별, 체질량지수, 그리고 비결핵 항산균의 아종)(30, 47-49)을 이용하여 3년, 5년, 그리고 10년 전체 사망률을 예측하는 로지스틱 회귀 예후 예측 모델을 만들었다. 마지막으로 CXR 점수와 임상적으로 중요한 변수를 모두 통합한 로지스틱 회귀 모형을 이용해 3년, 5년, 그리고 10년 전체 사망률을 예측하는 통합 예후 예측 모델을 만들었다. 3가지 예측 모델의 성능은 AU-ROC 또는 C-통계량을 이용하여 평가했다. 우리는 AU-ROC >0.8을 훌륭한 성능으로, 0.7-0.8을 좋은 성능으로 해석했다 (50). 또한 각 예측 모델의 성능을 평가하기 위해 다음과 같이 1) 비결핵 항산균를 치료하기 위한 항생제 처방 여부, 2) 미생물학적 음성 배양 전환 여부, 그리고 3) 비결핵 항산균 종에 따른 하위 그룹 분석을 시행하였다. 비결핵 항산균에 대한 항생제 치료는 적어도 2주 이상 마크로라이드계 항생제를 포함한 두 가지 이상의 항생제를 사용하는 것으로 정의되었다. 미생물학적 음성 배양 전환은 마지막 외래 관찰까지 연속적으로

3번 이상 호흡기 검체의 배양 검사에서 음성이 나오는 것으로 정의되었다.

제 5 절 통계 분석

연속형 변수를 평가하기 위해 Student's t-test를, 범주형 변수를 평가하기 위해 카이제곱 검정을 수행하였다. 단변량 및 다변량 로지스틱 회귀 분석을 수행하여 사망과 관련된 임상 변수를 확인하였다. DeLong테스트 (51) 또는 부트스트랩 테스트 (52)를 사용하여 두 개의 서로 다른 예후 예측 모델의 통계학적 차이를 평가하였다. P-값 <0.05을 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 통계 분석을 위해 R 소프트웨어 버전 4.0.5 [R Core Team (2018), Vienna, Austria]를 사용했다.

제 6 절 연구 윤리

서울대학교병원과 보라매병원의 기관 검토 윤리위원회는 연구 프로토콜을 승인하였고 전자 의료 기록에 대한 정보 제공 동의의

필요성을 면제했다 (IRB number H-1908-190-1060 [서울대학교병원] 및 10-2020-208 [보라매병원]). 본 연구를 위한 데이터 수집은 서울대학교병원 빅데이터 심의위원회의 승인을 받았다.

제 3 장 연 구 결 과

제 1 절 기본적인 환자 특성

서울대학교병원에서 비결핵 항산균 폐질환으로 진단된 1,034명의 환자와 보라매병원에 비결핵 항산균 폐질환으로 진단된 200명의 환자를 분석하였다. 학습 및 튜닝을 위해 서울대학교병원 환자에게서 1,638장의 흉부X선사진을 얻었고, 테스트를 위해 보라매병원 환자에게서 566장의 흉부X선사진을 얻었다. 연구에 포함된 환자들은 중앙값 73 (사분위수 범위, 41−123) 개월 동안 추적 관찰되었다. 전체 환자 및 각 병원 별 환자의 기본적인 특성은 **표 2**에 요약하였다. 평균 연령은 64.7 (±11.5) 세, 남성은 38.5%, 평균 체질량 지수는 20.7 (±3.5) 이었다. 기저 폐질환이 있는 환자 중 57%는 기관지확장증, 11.2%는 결핵성 폐질환, 10.0%는 만성 폐쇄성 폐질환, 6.3%는 천식이 있었다. 가장 흔히 분리된 비결핵 항산균 종은 *Mycobacterium avium* (524, 42.5%), *Mycobacterium intracellulare* (434, 35.2%), *Mycobacterium abscessus complex* (277, 22.4%) 였다. 연구 기간 동안 항생제 치료를 받은 환자는 996 (80.8%) 명이었고,

수술적 절제술을 받은 환자는 18 (1.5%) 명이었다. 치료를 시행한 환자들 중 미생물학적 음전이 이루어진 경우는 599명 (60.1%), 그렇지 않은 경우가 397명 (39.9%) 이었고, 치료를 시행하지 않은 환자들 중 미생물학적 음전이 이루어진 경우는 66명 (27.8%), 그렇지 않은 경우가 171명 (72.2%) 이었다. 연구에 포함된 환자들에서 3년, 5년, 그리고 10년 사망률은 각각 7.1%, 10.0%, 14.3%였다.

제 2 절 기관 별 환자의 임상적 차이

서울대병원 환자와 보라매병원 환자 간에는 임상적인 특성에 있어서 유의한 차이를 보였다. 서울대병원 환자에 비해서 보라매병원 환자의 평균 나이가 유의하게 높았고 (64.4 *vs.* 66.3, P-값=0.046), 남성이 더 많았다 (37.2% *vs.* 45.0%, P-값=0.030). 또한 서울대병원 환자에 비해서 보라매병원 환자는 만성 폐쇄성 폐질환 (6.6% *vs.* 28.0%, P-값<0.001), 기관지 확장증 (55.4% *vs.* 68.0%, P-값=0.001), 결핵성 파괴폐 (7.1% *vs.* 32.5%, P-값<0.001), 그리고 천식 (5.1% *vs.* 12.5%, P-값<0.001) 과 같은 만성 폐질환의 유병율이 유의하게 더 높았다.

비결핵 항산균 종 중에서 *Mycobacterium fortuitum* 이 보라매병원 환자에서 더 많이 발견되었다 (2.4% vs. 11.5%, P-값<0.001). 비결핵 항산균 치료는 서울대병원에서 더 많이 시행되었으나 (88.1% vs. 42.7%, P-값<0.001), 사망률은 기관별로 유의한 차이를 보이지 않았다.

제 3 절 생존 여부에 따른 환자의 임상적 차이

연구 기간 동안 1,234명의 환자 중 177명이 사망했는데, 학습 또는 튜닝 코호트 (서울대병원 환자)에서 144명 (13.9%), 테스트 코호트 (보라매병원 환자)에서 33명 (16.5%)이 사망했다. 생존한 환자와 사망한 환자 간의 기본 특성 비교는 **표 3**에 제시하였다. 사망한 환자들은 생존한 환자들에 비해서 평균 나이가 더 많고 (63.7 *vs.* 70.8, P-값<0.001), 남성이 더 많았다 (33.4% vs. 68.9%, P-값<0.001). 기저 폐 질환 중에서는 사망한 환자들에서 만성 폐쇄성 폐질환이 더 많았고 (8.1% vs. 21.5%, P-값<0.001), 결핵성 폐파괴도 더 많이 확인되었다 (9.3% vs. 22.6%, P-값<0.001). 비결핵 항산균 종 중에서 사망한 환자에서는 *Mycobacterium avium* (44.7% *vs.* 29.4%, P-

값<0.001)과 *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* (8.9% *vs.* 3.4%, P-값=0.020)가 더 적게 발견되었지만, *Mycobacterium intracellulare* (33.9% *vs.* 42.9%, P-값=0.024)는 더 많이 발견되었다. 사망한 환자와 생존한 환자 간에 비결핵 항산균 폐질환 치료율에는 유의한 차이가 없었다 (80.7% *vs.* 81.4%, P-value=0.914).

제 4 절 딥러닝 예측 모델의 성능

진단 당시 흉부X선사진을 이용한 딥러닝 예후 예측 모델을 통해 테스트셋에서 CXR점수를 산출하였고, CXR점수의 AU-ROC는 3년 사망률을 예측할 때 0.792, 5년 사망을 예측할 때 0.781, 그리고 10년 사망을 예측할 때 0.844 이었다. 히트맵을 통해 딥러닝 모델이 사망을 예측하기 위해 폐경화, 기관지확장증, 그리고 세기관지염을 우선적으로 인식한다는 것을 보여주었다 (**그림 2**).

3년, 5년, 그리고 10년 사망과 유의하게 연관성을 보이는 임상 변수를 찾기 위한 단변량 및 다변량 로지스틱 회귀 분석 결과는 **표 4**에 요약되어 있다. 연령, 성별, 체질량지수, 기저

폐질환, 그리고 비결핵 항산균 종이 유의하게 사망과 관련이 있음을 확인할 수 있었다. 기저 폐질환의 경우 흉부X선사진을 이용한 딥러닝 예후 예측 모델에서 인식될 것이므로, 연령, 성별, 체질량지수, 그리고 비결핵 항산균 종 정보를 이용하여 로지스틱 회귀 예측 모델을 개발하였다. 이러한 임상 변수들을 이용한 로지스틱 회귀 예측 모델의 AU-ROC는 3년 사망률을 예측할 때 0.780, 5년 사망을 예측할 때 0.931, 그리고 10년 사망을 예측할 때 0.845 이었다.

진단 당시 시행한 흉부X선사진을 이용한 딥러닝 예후 예측 모델은 임상적으로 중요한 변수가 추가될 경우 3년, 5년, 10년 사망률을 예측하는데 있어서 유의하게 개선된 성능을 보였다 (**그림 3**). AU-ROC는 3년 사망률의 경우 0.792에서 0.865 로 (P-값<0.001), 5년 사망률의 경우 0.781에서 0.942로 (P-값<0.001), 10년 사망률의 경우 0.844에서 0.922로 (P-값<0.001) 유의하게 상승하였다. 또한 임상 변수들을 이용한 예후 예측 모델에 CXR 점수가 추가될 경우에도 3년 과 10년 사망률을 예측하는데 있어서 유의하게 개선된 성능을 보였다 (**그림 3**). AU-ROC는 3년 사망률의 경우 0.780에서 0.865로 (P-값<0.001), 10년 사망률의 경우 0.845에서 0.922로 (P-값<0.001) 유의하게 상승하였다.

제 5 절 항생제 치료 여부에 따른 하위 그룹 분석

테스트 코호트에서 비결핵 항산균 폐질환을 치료하기 위한 항생제 처방을 받은 환자와 받지 않은 환자 사이에서 딥러닝 예후 예측 모델의 성능을 평가했다 (**그림 4**, 파란색 선). 10년 사망 예측의 경우, AU-ROC는 치료를 받았을 때와 받지 않았을 때 비결핵 항산균 폐질환을 가진 환자에서 각각 0.832와 0.732였다 (P-값=0.022). 5년 사망 예측의 경우, AU-ROC는 치료를 받았을 때와 받지 않았을 때 각각 비결핵 항산균 폐질환을 가진 환자에서 각각 0.831과 0.749 였다 (P-값=0.064). 3년 사망 예측의 경우, AU-ROC는 치료를 받았을 때와 받지 않았을 때 각각 비결핵 항산균 폐질환을 가진 환자에서 각각 0.850과 0.776였다 (P-값=0. 207). CXR 점수와 임상 정보를 같이 사용한 통합 예후 예측 모델은 비결핵 항산균에 대한 항생제 치료를 받은 환자와 받지 않은 환자 사이에 예측 성능에 큰 차이가 없음을 보여주었다(**그림 4**, 빨간색 선, **표 5** 및 6).

제 6 절 음성 배양 전환 여부에 따른 하위 그룹 분석

테스트 코호트에서 미생물학적 음성 배양 전환이 된 환자와 그렇지 않은 환자 사이에서 딥러닝 예후 예측 모델의 성능을 평가했다 (**그림 5**, 파란색 선). 10년 사망 예측의 경우, AU-ROC는 미생물학적 음성 배양 전환이 된 환자와 그렇지 않은 환자에서 각각 0.836와 0.853였다 (P-값=0.477). 5년 사망 예측의 경우, AU-ROC는 미생물학적 음성 배양 전환이 된 환자와 그렇지 않은 환자에서 각각 0.605와 0.838였다 (P-값=0.002). 3년 사망 예측의 경우, AU-ROC는 미생물학적 음성 배양 전환이 된 환자와 그렇지 않은 환자에서 각각 0.603 과 0.811 이었다 (P-값=0.091). CXR 점수와 임상 정보를 같이 사용한 통합 예후 예측 모델은 10년 및 3년 사망을 예측하는데 있어서 미생물학적 음성 배양 전환이 된 환자와 그렇지 않은 환자 사이에 성능에 큰 차이가 없음을 보여주었다 (**그림 5,** 빨간색 선, **표 7** 및 **8**). 그러나 5년 사망을 예측하는데 있어서 미생물학적 음성 배양 전환이 된 환자와 그렇지 않은 환자 사이에 통합 예후 예측 모델의 성능에 유의미한 차이가 있었다 (0.882 *vs.* 0.942, P-값=0.040).

제 7 절 비결핵 항산균 종에 따른 층화 분석

비결핵 항산균 종에 따른 3년, 5년, 그리고 10년 사망을 예측하는 층화 분석에서 CXR 점수의 AU-ROC는 *Mycobacterium abscessus* complex가 동정된 환자에서 *Mycobacterium avium* complex가 동정된 환자에 비해서 유의하게 더 예측력이 높았다 (**표 9**). 3년 사망을 예측하는데 있어서 *Mycobacterium abscessus* complex 가 동정된 환자에서 CXR 점수의 AU-ROC 가 0.935 였던 반면, *Mycobacterium avium* complex가 동정된 환에서 CXR 점수의 AU-ROC는 0.721 이었다 (P-값<0.001). 5년 사망을 예측하는데 있어서 *Mycobacterium abscessus* complex 가 동정된 환자에서 CXR 점수의 AU-ROC 가 0.916 이었던 반면, *Mycobacterium avium* complex가 동정된 환에서 CXR 점수의 AU-ROC는 0.835 이었다 (P-값=0.038). 10년 사망을 예측하는데 있어서 *Mycobacterium abscessus* complex 가 동정된 환자에서 CXR 점수의 AU-ROC 가 0.925 이었던 반면, *Mycobacterium avium* complex가 동정된 환에서 CXR 점수의 AU-ROC는 0.857 이었다 (P-값=0.043). 또한, 5년과 10년 사망을 예측하는 층화 분석에서 CXR 점수의 AU-

ROC는*Mycobacterium avium* complex 가 동정된 환자에서 그 외 균 종이 동정된 환자들에 비해서 유의하게 더 예측력이 높았다. 5년 사망을 예측하는데 있어서 *Mycobacterium avium* complex 가 동정된 환자에서 CXR 점수의 AU-ROC 가 0.835 이었던 반면, 그 외 균 종이 동정된 환에서 CXR 점수의 AU-ROC는 0.658 이었다 (P-값=0.010). 10년 사망을 예측하는데 있어서 *Mycobacterium avium* complex 가 동정된 환자에서 CXR 점수의 AU-ROC 가 0.857 이었던 반면, 그 외 균 종이 동정된 환에서 CXR 점수의 AU-ROC는 0.681 이었다 (P-값<0.001).

제 4 장 고 찰

비결핵 항산균 폐질환은 장기간에 걸쳐 천천히 폐 조직을 파괴시키는 기회 감염이다 (53). 비결핵 항산균에 대한 치료 전략을 세울 때, 환자별로 질병의 진행 가능성을 계층화하여 위험도에 따라 치료를 최적화하는 것이 필요하다. 우리 연구에서는 딥러닝 모델을 통해 진단 시 시행된 흉부X선사진을 기반으로 비결핵 항산균 폐질환을 가진 환자의 예후를 예측할 수 있었고, 또한 임상 정보를 추가함으로써 예후 예측 성능을 더 개선시킬 수 있었다. 기존 연구에서 결핵의 활동성을 평가하기 위해 만들어진 딥러닝 알고리즘을 참고해서, 비결핵 항산균 폐질환의 진단 시 시행된 흉부X선사진을 이용한 예후 예측 딥러닝 모델을 성공적으로 학습시킬 수 있었다. 딥러닝 모델에서 도출된 CXR 점수는 테스트셋에서 3년, 5년, 그리고 10년 사망을 예측하는 데 있어서 좋은 성능을 보였다. 또한 CXR 점수와 연령, 성별, 체질량지수, 그리고 비결핵 항산균 종을 포함한 임상 정보를 사용한 통합 예측 모델은 딥러닝 단독 예측 모델 또는 임상 정보 단독 예측 모델에 비해서 유의하게 높은 AU-ROC로 우수한 성능을 보였다. 다만, 5년 사망을 예측하는 데 있어서 임상 정보를

이용한 예후 예측 모델의 AU-ROC 가 매우 높기 때문에 CXR 점수를 통합하는 것에 따른 추가적인 이득이 미미했다. 세부적으로 데이터를 살펴보았지만, 3년 사망과 10년 사망과 달리 5년 사망을 예측하는 데 있어서 임상 정보를 이용한 예후 예측 모델이 훨씬 더 좋은 성능을 보였던 이유를 명확하게 알기가 어려웠다. 그에 반해 딥러닝 단독 모델의 3년 사망, 5년 사망, 그리고 10년 사망 예측력은 거의 비슷한 것으로 확인되었다.

비결핵 항산균 폐질환의 임상적 경과는 다양하기 때문에 진단 당시에 질병 진행 여부를 예상하기란 어렵다. 일부 환자들은 수 년 동안 질병의 진행 없이 안정적인 상태를 유지하지만, 다른 환자들은 질병 진행으로 인하여 항생제 치료가 필요하게 된다 (30). 특히 결절성 기관지 확장증의 영상학적 표현형을 가진 비결핵 항산균 폐질환 환자들에서 질병 진행에 상당한 이질성을 보여서 일부 환자는 빠른 진행을 보이는 반면, 다른 환자는 안정적인 질병을 나타낸다 (35, 54-57). 국내에서 시행된 한 연구에서는 *Mycobacterium avium* complex 가 확인된 비결핵 항산균 폐질환을 가진 488명의 환자를 약 5.6년간 관찰해보았을 때, 62.5%는 진단 3년 이내에 치료가 필요했던 반면, 23.6%에서는 안정적인 경과를 보였다 (54). 같은 기관에서 후속연구가 시행되었고, *Mycobacterium avium* complex 가 확인된 비결핵

항산균 폐질환 중에서도 비공동성 결절성 기관지확장증의 표현형을 보이는 환자들만 대상으로 분석을 했는데, 58.6%는 진단 3년 이내에 치료가 필요했다 (57). 5년간 추적관찰을 해보았을 때, 치료를 하지 않았던 41.4%의 환자들 중 52.2% 에서는 객담 내에서 저절로 미생물학적 음전이 이루어졌다. 다른 국내 의료기관에서 시행된 몇몇 연구 들에서도 유사한 결과를 보여주었다. 비결핵 항산균 폐질환으로 진단된 1021명의 환자를 2003년부터 2013년까지 자연 경과를 관찰을 했을 때, 약 55%의 환자들에서 약 1년내에 치료를 시작했다 (35). 치료 시작과 관련된 유의한 인자에는 나이가 어린 경우, 체질량 지수가 낮은 경우, 이전 결핵의 과거력이 있었던 경우, 호흡기 증상이 있는 경우, 흉부 컴퓨터 단층 촬영에서 확인된 폐질환의 범위가 있었다. 한편, 치료를 시작하지 않았던 약 45%의 환자들을 추적 관찰했을 때, 약 34%는 객담 내에서 저절로 미생물학적 음전이 이루어졌다. 하지만, 객담 내에서 저절로 미생물학적 음전이 이루어지는 유의한 요인은 확인되지 못했다. 그런데, 객담 내에서 저절로 미생물학적 음전이 이루어졌던 환자들을 추가로 추적 관찰해보았을 때, 17%에서는 이전과 다른 종의 비결핵 항산균에 의한 폐질환이 발생하였다. 국내의 다른 의료기관에서 시행된 연구에서는 치료를 받지 않은 *Mycobacterium avium* complex에

의한 비결핵 항산균 폐질환 환자들 중 결절성 기관지 확장증의 영상학적 표현형을 가지고 최소 4년 이상 흉부 컴퓨터 단층 촬영을 연속해서 시행한 환자들만 대상으로 분석을 시행하였다 (55). 이 연구에 포함된 40명의 환자들 중 39명 (97.5%)의 환자들에서 결국 영상학적으로 질병이 진행하는 것으로 보고되었다. 특히 병변 별로 질병 진행 양상에 차이를 보이는데, 폐병변의 크기가 증가하는 것은 공동이 가장 두드러졌고, 반면 다른 폐엽을 침범하는 것은 기관지 확장증에서 가장 두드러졌다.

이와 같이 수많은 연구들을 통해 섬유공동 표현형의 비결핵 폐질환의 경우 질병의 진행 및 불량한 예후가 예상되기 때문에 대부분 환자에서 치료가 필요하다고 여겨진다. 반면, 비공동성 또는 결절성 기관지확장성 비결핵 항산균 폐질환의 경우에는 각 의료기관 마다 자연 경과가 복잡하고, 유의한 임상적인 요인을 통해 예후를 예측하기 힘들다. 비결핵 항산균 폐질환의 치료를 어느 시점에 시작해야 하는지를 살펴본 무작위 대조 시험은 아직까지 없기 때문에, 어떤 환자에서 항생제 치료에 임상적인 이득이 있을지에 대해서는 여전히 명확한 근거가 없는 실정이다. 따라서, 2017년 영국 흉부 학회 진료지침에서는 비결핵 항산균 폐질환의 중증도, 질병 진행의 위험도, 동반 질환의 유무, 그리로 치료의 목표를 바탕으로 치료 여부를 결정할 것을

제시하였다 (58). 특히, 각 환자 별로 일정 기간동안 시간에 따른 증상, 영상 소견, 그리고 미생물학적 결과의 변화에 평가가 치료 결정에 필요할 수 있다고 언급하였다. 2020년에는 미국 흉부 학회/유럽 호흡기 학회/유럽 임상 미생물학 및 감염질환 학회/미국 감염병 학회가 모여서 2007년에 만들었던 진료지침을 개정하였다 (59). 이 지침에서는 비결핵 항산균 폐질환에 합당하다면 치료를 시행하고, 특히 가래 도말 검사 양성이거나 공동이 동반된 경우에는 치료가 더 권고되었다. 여기서 비결핵 항산균 폐질환의 진단 기준은 2007년과 마찬가지로 임상적 그리고 영상학적 기준에 합당하면서 비결핵 항산균이 유의하게 동정되는 경우를 말하는데, 이번 연구에서도 동일한 기준을 사용하였다. 임상적 기준은 비결핵 항산균 폐질환에 합당한 호흡기 또는 전신적 증상이 있는 경우이고, 영상학적 기준은 흉부X선사진에서 결절 또는 공동이 보이거나, 흉부 컴퓨터 단층 촬영에서 기관지확장증과 여러 개의 결절이 보이는 경우이다. 유의한 비결핵 항산균의 동정 기준은 가래에서 2번 이상 또는 기관지 내시경 검사를 통해 1번 이상 동일한 균 종의 비결핵 항산균이 나오는 경우이다. 또는 조직검사에서 비결핵 항산균 폐질환에 합당하면서 가래에서 1번 이상 비결핵 항산균이 나오는 경우도 미생물학적 기준에 합당하다. 미생물학적 기준이 다소 엄격한데,

그 이유는 비결핵 항산균이 주위 환경에 많이 분포하기 때문에 검체가 오염이 되었을 가능성이 있고, 비결핵 항산균이 한차례만 분리된 환자들에서는 비결핵 항산균 폐질환이 잘 진행하지 않기 때문이다. 하지만, 2017년 영국 흉부 학회 진료지침과 마찬가지로 비결핵 항산균 폐질환에 대한 항생제 치료를 시작할지 여부를 결정하는 것은 임상적 요인, 균 종, 그리고 각 환자에서 우선해야 할 상황에 따라 개별화되어야 한다고 제시하고 있다. 또한 치료를 시작하기 전에 항생제 치료에 따른 잠재적인 부작용, 항생제 치료에 따른 임상적 이득이 아직 불확실하다는 점, 그리고 재감염 및 재발 가능성에 대한 논의가 충분히 이루어져야 한다.

그런데 복합적인 의사 결정 과정을 거쳐 치료 시작 결정을 내리더라도 항생제 치료에 따른 임상 경과가 얼마나 호전될 수 있는지에 대해서는 확실하지 않다. *Mycobacterium avium* complex 가 확인된 비결핵 항산균 폐질환을 가진 환자와 *Mycobacterium abscessus* complex 가 확인된 비결핵 항산균 폐질환을 가진 환자를 대상으로 메타분석을 시행한 결과 개별 연구마다 다양한 치료 성공율을 보고 하고 있어서, 치료 후에도 다양한 임상 경과가 진행되고 있음을 알 수 있었다 (*Mycobacterium avium* complex, I^2=69.4%; *Mycobacterium abscessus* complex, I^2=73.6~90.7%;) (60, 61). *Mycobacterium*

avium complex 가 확인된 비결핵 항산균 폐질환을 분석한 메타분석에서는 총 16개의 연구에 포함된 1462명의 환자를 대상으로 하였다 (60). 연구 별로 항생제를 2개부터 5개까지 다양한 조합으로 치료가 되었고, 후향적 연구 디자인이거나 전향적 코호트를 이용한 분석으로 인해 음성 전환의 기준도 다양했다. 그 결과 연구별로 상당한 임상적 그리고 통계적 이질성을 보이고 있었는데, 치료약제를 4가지 조합으로 한정하거나 또는 영상학적 표현형 별로 분석했을 때 이러한 이질성이 사라졌다. 전체 환자를 대상으로 메타분석 했을 때 약 60%에서 치료 성공을 보이고 있으며, 반면 치료 중단은 16%에서 확인되었고 약제 관련 부작용은 6% 에서만 확인되었다. 약제를 주 3회로 투약한 연구들에서만 분석해보았을 때, 치료 중단이 12%로 낮은 경향을 보여주었다. 따라서, 마크로라이드계 항생제를 포함한 비결핵 항산균 치료 결과는 치료 성공률과 치료 중단율 모두 임상적으로 만족할 만한 수준에는 미치지 못했다. *Mycobacterium abscessus* complex가 확인된 비결핵 항산균 폐질환을 분석한 메타분석에서는 총 8개의 연구에 포함된 303명의 환자를 대상으로 하였다 (61). 연구 별로 대상 환자 수가 8명에서 71명으로 한 센터를 제외하고 후향적 연구들이었으며, 개별 의사의 경험에 따른 항생제 치료가

시행되었다. 그 결과 연구별로 상당한 임상적 그리고 통계적 이질성을 보이고 있었다. 이 연구에서 *Mycobacterium abscessus* complex의 치료 성공율은 46%였는데, *Mycobacterium abscessus* subspecies *abscessus*의 치료 성공율은 33%, *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense*의 치료 성공율은 57%였다. *Mycobacterium abscessus* subspecies *abscessus*의 치료 성공과 유의하게 관련성이 있었던 약제는 아지트로마이신, 이미페넴, 아미카신이었다. 반면, 클라리트로마이신의 사용은 치료 실패와 유의하게 관련이 있었다.

하지만 치료가 성공되었다고 하더라도, 음성 배양 전환을 달성한 환자의 약 절반에서는 결국 다시 비결핵 항산균 폐질환이 재발하는 것으로 알려져 있다. 미국에서 시행한 연구에 따르면, 180명의 환자를 대상으로 12개월 이상 마크로라이드계 항생제를 포함한 복합 항생제 치료를 시행하였을 때, 86%의 환자에서 객담 음성 배양 전환이 이루어졌다 (62). 마크로라이드계 항생제의 종류에 따른 임상적 결과에 유의한 차이를 보이지는 않았으나, 매일 투약하는 군은 간헐적으로 투약하는 군에 비해서 유의하게 치료 요법의 변경을 필요로 했다. 매일 클라리트로마이신을 사용했던 환자들이 주 3일 요법으로 변경한 경우는 67% 였던 것에 비해 주 3일 요법의 클라리트로마이신을 사용했던 환자들이

매일 요법으로 변경한 경우는 4%에 불과했다. 반면, 매일 아지트로마이신을 사용했던 환자들이 주 3일 요법으로 변경한 경우는 77% 였던 것에 비해 주 3일 요법의 아지트로마이신을 사용했던 환자들이 매일 요법으로 변경한 경우는 3% 였다. 전체적으로는 매일 항생제를 처방받은 71%의 환자들에서 끝까지 치료를 유지하지 못하고, 3일 요법으로 변경할 수 밖에 없었다. 한편, 치료받는 동안에 마크로라이드계 항생제에 대한 내성은 발생하지 않았으며, 14% 에서는 미생물학적 재발이 확인되었으나, 84% 에서는 치료 성공을 이루었다. 하지만, 치료 성공 이후에 48%는 미생물학적 재발이 확인되었는데, 그 중 75%는 재감염이 된 것이고, 25%는 다시 재발한 것이었다. 이렇게 비결핵 항산균 폐질환의 복잡한 임상 경과와 불확실한 치료 효과를 고려했을 때, 비결핵 항산균 폐질환 환자의 장기적인 예후를 예측하는 것이 치료 전략을 세우는데 있어서 매우 중요하다는 것을 알 수 있다.

이전에 비결핵 항산균 환자의 예후 인자를 찾으려고 했던 많은 연구들을 종합해보았을 때, 고령, 남성, 낮은 체질량 지수, 비결핵 항산균의 균종, 동반 질환, 그리고 섬유공동 형태가 사망과 관련이 있는 불량한 예후 인자임을 확인할 수 있었다 (22, 23, 28, 30). 최근 국내에서 시행된 연구에서 임상 정보와 흉부 컴퓨터 단층촬영에서 확인된 공동 여부를 이용하여 사망을 잘 예측할 수

있는 BACES 점수를 개발하여 다른 코호트에서 검증한 결과를 제시했었다 (38). 이 연구에서는 1997년부터 2007년까지 후향적으로 자료를 모았고, 2008년부터는 전향적으로 환자들을 등록하여 2017까지 추적관찰을 시행하였다. 환자들은 중위 값 6.2년간 추적 관찰되었고, 이 기간 동안 사망률은 17.6% 이었는데, 모델을 만든 코호트에서는 사망률이 21.0% 이었으나, 검증을 시행한 코호트에서는 사망률이 6.9% 로 사망의 위험도에 차이를 보이는 것을 확인할 수 있었다. 환자 간 이질성을 줄이고자 *Mycobacterium avium* complex 중 *Mycobacterium avium* 과 *Mycobacterium intracellulare*, 그리고 *Mycobacterium abscessus* complex 중 *Mycobacterium abscessus* subspecies *abscessus*와 *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense*가 동정된 환자만 연구에 포함되었다. 기존에 잘 알려진 사망의 위험인자인 나이, 성별, 체질량지수, 흡연 여부, 과거 결핵 감염력, 비결핵 항산균 종, 적혈구 침강 속도, 그리고 흉부 컴퓨터 단층 촬영에서 공동여부를 조사하였다. 다변량 콕스 회귀 분석으로 유의한 임상 요인을 확인하였을 때, 65세 이상 (위험비, 3.31), 남성 (위험비, 2.29), 낮은 체질량 지수 (위험비 2.25), 호흡기 검체 도말 양성 (위험비 1.38), 증가된 적혈구 침강 속도 (위험비, 2.38), 그리고 흉부 컴퓨터

단층 촬영에서 확인된 공동 (위험비, 2.41)이 사망과 관련되었다. 개별 변수의 위험비에 자연로그를 취하고 반올림을 함으로써 낮은 체질량 지수를 1점, 65세 이상을 1점, 흉부 컴퓨터 단층 촬영에서 확인된 공동을 1점, 증가된 적혈구 침강 속도를 1점, 그리고 호흡기 검체 도말 양성을 1점으로 총 5개 변수에 대한 BACES 점수를 제시하였다. 예측 모델을 만든 환자군과 검증을 시행한 환자군의 사망의 위험도가 상당히 다름에도 불구하고, 실제 사망과 BACES 점수에 따른 사망 예측을 검정 곡선을 통해 확인해보았을 때 놀라울 정도로 일치함을 보여주었기 때문에 이 모델이 다양한 중증도의 비결핵 항산균 폐질환 환자에서 일반화될 수 있음을 보여주었다. 모델을 만든 코호트에서는 AU-ROC 가 0.812, 검증을 시행한 코호트에서는 AU-ROC 가 0.854 로 상당히 좋은 예측력을 보였다. BACES 점수가 0점일 경우 5년 예측 사망률은 1.2% 였지만, 5점일 경우 5년 예측 사망률은 82.9%로 구분이 잘 되는 것을 알 수 있었다. 한편, 비결핵 항산균 폐질환의 예후를 예측하려는 시도는 일본에서도 시행되었다. 2006년부터 2011년까지 *Mycobacterium avium* complex에 의한 비결핵 항산균 폐질환으로 진단된 환자의 의무기록을 두 개의 의료기관에서 후향적으로 살펴보았다 (37). 이 연구에서는 미국흉부학회/미국감염병학회에서 2007년에 제시한 기준에 따라

비결핵 항산균 폐질환의 진단을 내렸다. 코호트 1에서 368명, 코호트 2에서 118명이 포함되었고, 총 486명의 환자를 분석하였다. 코호트 1에서는 중위 값 42개월간 추적관찰을 하였고, 코호트 2에서는 중위 값 71개월간 추적관찰을 하였다. 이들 중에 마크로라이드계 항생제에 대한 내성은 확인되지 않았고, 5년 사망율은 코호트 1에서 22.5%, 코호트 2에서 14.7% 였다. 다변량 콕스 회귀 분석에서 사망과 관련이 있는 유의한 인자는 고령 (위험비, 2.15), 남성 (위험비, 3.16), 낮은 체질량 지수 (위험비, 2.12),악성 종양 (위험비, 1.98), 낮은 림프구 (위험비, 2.36), 낮은 알부민 수치 (위험비, 3.93), 그리고 섬유 공동 (위험비, 1.96) 이었다. 이 연구에서는 두개의 예측 모델을 만들었는데, 모델 1은 개별 요인에 일괄적으로 1점씩 주는 방식이었고, 모델 2는 각 요인 별 위험비를 반올림을 해서 점수를 주는 방식이었다. 두 모델 간에 유의한 차이를 보이지 않았기 때문에 (모델 1, AU-ROC=0.84; 모델 2, AU-ROC=0.85; P-값=0.310), 임상적으로 사용하기 더 좋은 모델 1을 선정하였다. 선정된 예측 모델을 이용하여 코호트 1과 코호트 2에서 사망률을 예측해보았을 때, AU-ROC 가 0.84 로 좋은 예측 능력을 보여주었다. 개발된 예측 모델을 이용해서 사망 위험도를 평가했을 때, 위험도에 따라서 전체 사망 뿐 만 아니라 비결핵

항산균에 의한 사망 또한 유의하게 차이를 보였다. 흥미롭게도 이 연구에서는 개발된 예측 모델에 따른 사망의 위험도에 따라서 비결핵 항산균 치료의 효과를 살펴보았는데, 위험도가 낮거나, 높은 환자에서는 비결핵 항산균 치료가 예후를 바꾸지 못했으나, 위험도가 중등도인 환자에서만 비결핵 항산균 치료가 사망을 낮추는 것으로 확인되었다. 이는 위험도가 너무 낮다면 굳이 치료할 필요가 없고, 위험도가 너무 높다면 현재 사용되는 비결핵 항산균 치료가 예후를 바꿀 만큼 충분히 작용하지 못함을 시사한다. 본 연구에서는 비결핵 항산균 폐질환 진단 당시의 간단한 임상 정보와 흉부X선사진만 가지고 직관적인 방법으로 장기적 예후를 예측하고자 하였다. 우리는 준지도 학습을 통해 10년 사망을 예측할 수 있는 딥러닝 예후 예측 모델을 개발하였고, 우수한 성능을 검증하였다. 히트맵 이미지를 검토해보았을 때, 딥러닝 모델이 흉부X선사진을 통해 예후를 예측하는 방식은 폐 실질의 비결핵 항산균 폐질환 병변에서 얻은 방사선학적 정보를 기반으로 하는 것으로 보인다.

본 연구에서는 학습용 데이터셋의 크기가 상대적으로 작았기 때문에, 이를 극복하기 위하여 딥러닝 모델을 훈련시키는 중에 전이 학습 기법을 이용했다. 전이 학습 기법은 일반적으로 "ImageNet" 데이터셋에서 훈련된 다른 모델의 값을 딥러닝

모델의 초기 가중치에 적용하는 방식으로 수행된다. "ImageNet" 데이터셋에는 실생활에서 흔히 볼 수 있는 "딸기" 또는 "사과"와 같은 수천 종류의 사물이 포함되어 있지만, 흉부X선사진과 같은 의학적 영상 소견은 포함되지 않았다. 그렇기 때문에 "ImageNet" 으로부터의 전이 학습은 딥러닝 모델이 실생활에서 확인되는 객체의 기본적인 영상학적 특성을 인식하는 데 도움이 될 수는 있겠지만, 폐 결절, 경화, 폐 섬유화, 그리고 흉막 삼출과 같은 흉부X선사진의 소견을 인식하는 데는 도움이 되지 않는다. 따라서, 우리는 흉부X선사진을 이용하여 결핵의 활성도를 평가할 수 있는 기존의 신경망에서 가중치를 도입하는 방식으로 전이 학습 기법을 사용했다. 국내에서 결핵의 활성도를 평가하는 딥러닝 알고리즘을 개발하고 검증을 시행된 연구가 2019년에 발표되었다 (63). 이 연구에서는 60089 장의 흉부X선사진을 학습에 이용하였고, 450장의 흉부X선사진을 튜닝에 이용하였으며, 또 다른 450장의 흉부X선사진을 내부 검증에 이용하였다. 내부 검증 결과 결핵의 활성도를 예측하는 AU-ROC 가 0.993 로 상당히 정확한 결과를 보였다. 뿐만 아니라 5개의 외부 데이터셋을 이용하여 외부 검증을 시행하였는데, AU-ROC 가 0.977에서 1.000으로 역시나 정확한 결과를 보여주었다. 또한 이 연구에서는 비영상의학과 의사, 영상의학과 의사, 흉부 전문 영상의학과 의사에 따라서

결핵의 활성도를 얼마나 잘 평가하는지 확인하였고, 비영상의학과 의사의 경우 AU-ROC 가 0.746, 영상의학과 의사의 경우 AU-ROC 가 0.946, 흉부 전문 영상의학과 의사의 경우 AU-ROC 가 0.971 이었다. 이후 딥러닝 알고리즘 결과를 보여주어서 다시 판독하였을 때, 비영상의학과 의사의 경우 AU-ROC 가 0.850, 영상의학과 의사의 경우 AU-ROC 가 0.961, 흉부 전문 영상의학과 의사의 경우 AU-ROC 가 0.977 로 확인되어서 특히 비영상의학과 의사에서 딥러닝 알고리즘이 도움이 될 가능성을 보여주었다. 폐결핵과 비결핵 항산균 폐질환은 흉부X선사진 소견이 유사하다. 따라서 우리 연구에서 결핵환자로부터 학습된 합성곱 신경망의 가중치를 이용한 전이 학습 기술은 비결핵 항산균 폐질환 환자의 데이터만 사용한 경우와 비교할 때, 딥러닝 모델의 성능을 크게 향상시켰다.

딥러닝은 COVID-19를 포함하여 폐결핵, 세균성, 또는 바이러스성 폐렴과 같은 호흡기 감염 분야에서 널리 사용되고 있다 (64-67). 2017년 시드니 킴멜 제퍼슨 의과 대학에서 시행된 연구에서는 AlexNet (68) 과 GoogLeNet (69) 이라는 다층 합성곱 신경망을 이용하여 이미 개발된 서로 다른 딥러닝 모델을 이용하여 폐결핵을 얼마나 잘 진단할 수 있는지 확인했다 (64). 이 연구에서는 1007 명의 환자에서 시행된 흉부X선사진을

중 150 명의 흉부X선사진을 테스트셋으로 무작위 분할을 하였다. 150 명의 흉부X선사진 중 절반인 75명은 정상인, 75명은 결핵 환자였다. 결핵환자의 흉부X선사진은 영상의학과 의사가 결핵이 폐를 침범한 정도를 <4%, 4-8%, <8% 로 분류하였다. 그 외 857명의 환자는 8:2 로 분류하여 685명은 학습 데이터셋, 172명은 내부 검증셋으로 분류하였다. 마지막으로 AlexNet 과 GoogLeNet을 하나로 통합한 Ensemble 모델을 실험하였는데, 각각 절반씩 AlexNet 과 GoogLeNet 의 결과에 가중치를 주었다. ImageNet 으로부터 120만 개의 일상 컬러 이미지를 미리 학습시킨 모델과 미리 학습을 시키지 않은 모델을 서로 비교했는데, 미리 학습시킨 모델이 미리 학습을 시키지 않은 모델보다 더 좋은 결과를 보였다. 여기에 데이터 증강기술 (augmentation)을 사용했을 때 더 좋은 진단 능력을 보였다 (미리 학습시킨 모델의 AU-ROC=0.98; 미리 학습시키지 않은 모델의 AU-ROC=0.95). 그런데 Ensemble 모델을 사용하게 되면 이보다 더 좋은 진단 능력을 보이게 된다 (AU-ROC=0.99). 다층 합성곱 신경망을 이용한 딥러닝 모델은 AU-ROC 가 0.99로 흉부X선사진에서 폐결핵을 굉장히 정확하게 분류할 수 있었으며, 데이터 증강기술은 정확도를 더욱 향상시켰으며 민감도는 97%, 특이도는 100%였다. 이 결과를 바탕으로 우리

연구에서는 결핵 활성도를 측정하는 딥러닝 모델의 가중치와 데이터 증강기술을 사용하게 되었다.

2017년 미국 스탠포드 대학에서는 ChestX-ray14 라는 데이터 베이스에 포함된 14개의 서로 다른 질환을 표시한 112,210 장의 흉부X선사진을 이용하여 딥러닝 기술을 통해 CheXNet이라는 진단 모델을 만들었다 (67). ChexNet은 121층의 합성곱 신경망을 이용하였고, 폐렴의 확률을 제시함과 동시에 흉부X선사진에서 폐렴의 가능성이 가장 높은 부분을 히트맵으로 표시하였다. ChexNet을 학습시킬 때 고밀도 연결과 배치 정규화를 사용하여 이러한 심층 신경망을 최적화시켰는데, 이러한 방식이 당시에는 가장 좋은 기술이었다. 딥러닝 모델에 폐렴을 학습시키고 진단하는 작업을 위해 데이터셋을 무작위로 분할하였다. 98637장의 흉부X선사진을 학습 데이터셋으로, 6351장의 흉부X선사진을 검증 데이터셋으로, 420장의 흉부X선사진을 테스트셋으로 나누었다. 폐렴을 진단하는데 있어서 ChexNet의 F1 score는 0.435 였고, 이는 4명의 서로 다른 영상의학과 의사의 평균 F1 score 인 0.387 보다 더 좋은 수준의 진단 능력을 보여주었다. 또한, 같은 데이터를 이용하여 딥러닝 진단모델을 만들었던 다른 연구들에 비해서 14가지 질환들에 대해 유사하거나 더 좋은 수준의 AU-ROC를 보여주었다.

ChexNet은 폐렴 진단에 대한 AU-ROC 가 0.768 로 Wang 등 (70)이 만든 모델 (AU-ROC=0.633)이나 Yao 등 (71)이 만든 모델 (AU-ROC=0.713)에 비해서 더 좋은 AU-ROC 를 보여주었다.

2020년에는 미국과 이란의 연구진들이 공동으로 흉부X선사진을 이용하여 COVID-19를 진단할 수 있는 딥러닝 모델을 개발하였다 (65). 공개되어 있는 데이터인 COVID-Xray-5k에 포함된 5000장의 흉부X선사진을 이용하였고, 영상의학과 의사에 의해 COVID-19에 합당한 소견을 가진 사진을 마킹하였다. 이 연구에서는 전이 학습을 통해 2000장의 흉부X선사진으로 4가지의 흔히 쓰이는 합성곱 신경망 (ResNet18, ResNet50, SqueezeNet, 그리고 DenseNet-121)을 학습시켰다. 그리고 남아있는 3000장의 흉부X선사진으로 4가지 합성곱 신경망의 COVID-19에 합당한 사진을 골라낼 수 있는지 검증하였다. 그 결과 ResNet18은 AU-ROC가 0.989 이면서 정밀도 재현율 곡선 아래 영역 (Area under the Precision-Recall Curve, AU-PRC)가 0.869, ResNet50은 AU-ROC가 0.990 이면서 AU-PRC가 0.899, SqueezeNet은 AU-ROC가 0.992 이면서 AU-PRC가 0.897, 그리고 DenseNet-121은 AU-ROC가 0.976 이면서 AU-PRC가 0.863으로 매우 정확한

성능을 보여주었다. 4가지 합성곱 신경망의 민감도는 98% 로 유사하였고, 특이도에서는 ResNet18이 90.7%, ResNet50이 89.6%, SqueezeNet이 92.9%, 그리고 DenseNet-121은 75.1%를 보였다.

국내에서 딥러닝 기술을 이용해 흉부X선사진의 이상을 찾는 것이 임상의에게 실질적인 도움이 될 수 있을지 알아본 전향적 무작위 연구가 시행되었다 (72). 이 연구에서는 2020년부터 2021년까지 3개 의료기관의 호흡기내과 외래에 처음 방문하여 흉부X선사진을 찍은 환자들을 대상으로 진행되었다. 이 연구에서는 이미 검증되어 있는 딥러닝 모델 (ResNet-34)을 이용하였고, 흉부X선사진 상 히트맵과 이상이 있을 확률(%)을 제시하였다. 환자가 흉부X선사진을 찍으면 인공지능 솔루션 서버를 통해 즉각 이미지를 분석하고 그 결과를 바로 의사가 확인할 수 있도록 하였다. 흉부X선사진을 시행한 이후 호흡기내과 의사들이 흉부X선사진의 어느 부위에 병변이 있고, 그 범위가 어느 정도가 되고, 어느 정도로 확신하는지를 체크하였다. 실험군에서는 호흡기내과 의사가 인공지능 솔루션을 이용하여 병변에 대한 정보를 기록한 반면, 대조군에서는 인공지능 솔루션 없이 병변에 대한 정보를 기록하였다. 총 329명의 환자가 등록되어 연구가 진행되었고, 인공지능 솔루션은 호흡기내과

의사의 흉부X선사진 판독 능력을 유의하게 개선시켜서 흉부X선사진 수준에서는 AU-ROC가 0.123, 개별 병변 수준에서는 AU-ROC가 0.174 이 개선되었다. 특히 실험군에서는 병변을 진단하는데 있어서 민감도와 음성 예측도가 크게 개선되어서, 인공지능 솔루션을 사용하면 흉부X선사진에 특별한 문제가 없다는데 확신을 가질 수 있었다. 반면, 흉부 컴퓨터 단층 촬영을 한 환자들만 대상으로 분석했을 때, 실험군에서는 병변을 진단하는데 있어서 특이도와 양성 예측도가 크게 개선되었다. 이는 불필요한 흉부 컴퓨터 단층 촬영을 막는데 도움이 된다. 그렇지만, 인공지능 솔루션이 실제로 임상 결정에 있어서 유의한 도움을 주지는 못했는데, 이는 유의하지 않은 병변까지도 인공지능 솔루션이 너무 민감하게 잡아내기 때문으로 해석되었다.

뿐만 아니라 딥러닝을 포함한 머신러닝 기술은 비결핵 항산균 폐질환의 진단에 있어서도 도움이 되고 있다 (73, 74). 중국에서 시행된 한 연구에서는 흉부 컴퓨터 단층 사진을 이용하여 기계 학습을 통해 폐결핵과 비결핵 항산균 폐질환을 잘 구분할 수 있었다 (73). 이 연구에서 비결핵 항산균 폐질환의 진단은 2020년에 출판된 미국흉부학회/유럽호흡기학회/유럽 임상 미생물학 및 감염질환 학회/미국감염병학회 진료 지침에 따랐다. 2019년부터 2020년까지 진단된 폐결핵 환자 57명과 비결핵

항산균 폐질환 환자 59명을 대상으로 분석이 진행되었다. 기본적인 임상 특성에서 폐결핵과 비결핵 항산균 폐질환 환자 간에 증상 및 기저질환에 있어서 유의한 차이를 보이지 않았기 때문에 임상 요인 만으로는 폐결핵과 비결핵 항산균을 구분하기는 어려웠다. 이 연구에서는 머신러닝을 통해 흉부 컴퓨터 단층 촬영 사진으로부터 103개의 표현형을 추출하였다. 폐결핵과 비결핵 항산균 폐질환을 구분하는 능력은 공동과 관련된 표현형의 종류에 따라 AU-ROC 가 0.69에서 0.70로 확인되어 적절한 성능을 보여주지는 못했다. 반면, 기관지 확장증과 관련된 표현형을 이용했을 때 폐결핵과 비결핵 항산균 폐질환을 구분하는 능력은 0.82에서 0.84로 확인되어 좋은 성능을 보여주었다. 공동과 관련된 표현형과 기관지 확장증과 관련된 표현형을 같이 사용하더라도 폐결핵과 비결핵 항산균 폐질환을 구분하는 능력은 0.81에서 0.82로 확인되어 크게 성능의 개선은 보이지 않았다. 따라서, 머신러닝을 이용해 주로 흉부 컴퓨터 단층 촬영 사진의 기관지 확장증과 관련된 표현형을 파악함으로써 폐결핵과 비결핵 항산균 폐질환을 잘 구분할 수 있었다. 한편, 영국에서 시행된 한 연구에서는 영상학적 소견 없이 1차 의료기관의 데이터를 이용해서 머신 러닝을 통해 비결핵 항산균 폐질환에 대한 선별 검사가 필요한 사람들을 찾고자 했다 (74). 이 연구는

2006년부터 2016년까지 비결핵 항산균 폐질환으로 진단된 741명과 대조군 112874명의 환자를 비교하여 비결핵 항산균 폐질환을 가장 잘 예측할 수 있는 임상요인들을 머신러닝을 통해 찾았다. 비결핵 항산균 폐질환과 관련 있는 임상요인들로는 나이, 마크로라이드계 항생제 처방, 흡입성 스테로이드 처방, 간기능 검사, 기침, 페니실린 처방, 천식, 기관지 확장증이었다. 이 머신러닝 모델이 선별 검사를 위한 환자를 찾아내는 성능은 정밀도 9.1%, 그리고 민감도 13.5% 정도에 불과하였다. 따라서, 아무리 머신러닝 기술을 사용한다고 해도 영상 정보 없이 임상 정보만으로 비결핵 항산균 폐질환의 진단을 내리는데 한계가 있음을 알 수 있다.

그러나, 딥러닝 기술이 비결핵 항산균 폐질환의 장기 예후를 예측하는데 있어서 아직까지 그 근거가 제한적이다. 그동안 흉부X선사진 한 장만 가지고 장기 사망 여부를 예측하는 것이 사실 상 어렵다고 생각되기 때문에 관련 연구가 거의 시행되지 않았기 때문이다. Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO)은 1993년부터 2001년까지 미국의 10개 의료 기관에서 55세에서 74세 사이의 154901 명의 참여자를 실험군과 대조군으로 1:1 임의 배정하였다 (75). 실험군은 매년 흉부X선사진을 4년간

시행하였고, 대조군은 일반적인 진료를 시행하였다. 이 연구의 목적은 흉부X선사진을 이용한 폐암 선별 검사가 폐암으로 인한 사망을 줄여줄 수 있는지를 알아보는 것이었다. 연구 결과를 살펴보면, 13년 동안 실험군에서는 1213 건의 폐암으로 인한 사망이 발생했던 반면, 대조군에서는 1230건의 폐암으로 인한 사망이 발생해서 두 군 간에 유의한 차이는 보이지 못했다. 따라서, 매년 흉부X선사진을 시행하는 것이 폐암 사망률을 낮추는데 기여하지 못한 것으로 결론을 내렸다. 다른 연구는 National Lung Screening Trial (NLST)로 미국에서 2002년부터 2004년까지 시행되었다 (76). 이 연구에서는 3년간 흉부X선사진을 찍는 사람들과 3년간 흉부 컴퓨터 단층 촬영을 시행한 사람들 간에 폐암으로 인한 사망에 차이가 있는지 알아보고자 했다. 이 연구의 대상자는 나이가 55세에서 74세 사이이면서 적어도 30년갑 이상 담배를 피웠고, 담배를 끊었다면 아직 15년이 안된 사람들이었다. 총 53454 명의 대상자가 참여했고, 약 6.5년간 추적 관찰이 되었다. 연구 결과를 살펴보면, 흉부 컴퓨터 단층 촬영을 시행했던 사람들은 흉부X선사진을 시행하는 사람들에 비해 20% 정도 폐암으로 인한 사망이 줄어들었다. 결국 이 연구에서도 흉부X선사진이 환자들의 사망을 줄이는데 도움이 되는지에 대해서는 잘 알 수가 없었다. 따라서

미국과 독일의 연구자들은 협력하여 폐암환자에서 선별 검사의 이득이 있는지 알아보았던 두 연구 (PLCO 와 NLST)에서 흉부X선사진을 시행한 환자를 대상으로 다층 합성곱 신경망을 이용한 사망 예측 모델의 성능을 평가했다 (42). 이 연구에서는 먼저 PLCO에 참여했던 환자들의 흉부X선사진 52320 장 중 41856 장을 딥러닝 모델을 학습시키는데 사용했고, 나머지 10464 장을 내부 검증을 하는데 사용했다. 이후 외부 검증을 위해 NLST에 참여했던 5493 명의 환자의 흉부X선사진을 사용했다. 딥러닝 모델을 통해 산출된 값을 CXR 위험 점수라고 정의하고, 이 점수에 따라 위험도를 매우 낮음, 낮음, 중간, 높음, 매우 높음의 5가지로 분류했다. 5가지로 분류된 환자들의 생존 분석 결과 내부 검증 데이터셋 뿐만 아니라, 외부 검증 데이터셋에서도 분명하게 전체 사망률에 차이를 보인다는 것을 확인할 수 있었다. 하지만, 이 연구의 문제점은 CXR 위험 점수를 산출하기 위해 딥러닝 모델이 흉부X선사진에서 인식했던 부분을 히트맵으로 나타내 보았을 때, 폐 실질이 아닌 뼈나 다른 인공물 등의 다른 부위를 인식해서 사망을 예측한 것으로 보인다. 폐 질환 자체에 의한 사망을 예측하는데 있어서는 폐 분절 기술을 이용해 폐 내부의 병변만 인식할 수 있도록 할 필요가 있었다. 따라서, 우리 연구에서는 폐 분절 기술을 통해 딥러닝 모델이

흉부X선사진 내 폐 부분에서만 사망을 예측할 수 있도록 알고리즘을 형성하였다.

본 연구에서는 딥러닝 기술을 사용하게 되면, 진단 시 수행되는 흉부X선사진만으로도 비결핵 항산균 폐질환의 사망을 비교적 정확하게 예측할 수 있었다. 뿐만 아니라, 쉽게 얻을 수 있는 임상 변수 몇 가지와 결합하면 사망에 대한 예측을 더욱 향상시킬 수 있었다. 이 직관적인 예측 모델을 사용함으로써, 우리는 더 적극적으로 추적 관찰이 필요하거나, 또는 항생제 치료를 통해 이득을 얻을 가능성이 있는 환자들을 구분할 수 있게 된다. 예를 들어, 우리의 딥러닝 예후 예측 모델에 따라 사망의 위험도가 낮은 환자는 치료 없이 경과를 관찰할 수 있는 반면, 사망률이 높은 환자는 즉각적인 항생제 치료를 우선적으로 고려할 수 있다. 뿐만 아니라, 만약 치료에 따라 CXR 점수가 감소한다면, 우리가 개발한 딥러닝 모델은 치료 반응을 정량화하는 방식으로도 사용될 수 있을 것이다. 이는 후속 연구를 통해 상기 가설의 타당성을 증명할 필요가 있다.

비결핵 항산균 폐질환을 가진 환자의 사망에 대한 장기 예측 모델의 성능은 임상적인 측면에서 해석될 필요가 있다. 딥러닝 모델의 성능은 하위 그룹 분석에서 임상적 특성에 따른 차이를 보였다. 10년 또는 5년 사망에 대한 예측은 항생제 치료가

필요 했던 환자 또는 음성 배양 전환이 되지 않은 환자에서 더 정확하게 예측되었다. 항생제가 필요하거나, 음성 배양 전환이 되지 않은 환자들은 더 광범위한 폐 병변이 있었을 것이라서 딥러닝 모델에 의해 더 쉽게 사망과 관련성이 높은 영상학적 정보가 감지될 수 있었을 것으로 추정된다. 다만, 이번 연구에서는 CXR 점수가 환자의 사망을 예측하는데 있어서 항생제 치료 또는 음성 배양이 유의한 영향을 미치는가에 대해서는 답을 할 수 없었다. 이를 확인하기 위해서는 항생제 치료 여부 또는 배양 양성 여부에 따른 CXR 점수의 시간적 변화가 사망률에 미치는 영향에 대한 연구가 향후 추가적으로 필요하다.

이번 연구에서는 여러 가지의 한계점이 확인된다. 첫째로, 학습 데이터셋을 충분히 얻기 위하여 다른 딥러닝 연구들에서 시행했던 방식과 유사하게 비결핵 항산균 폐질환의 진단 1개월 전부터 진단 후 6개월까지 시행된 여러 장의 흉부X선사진을 수집했다 (63). 거의 모든 비결핵 항산균 폐질환을 가진 환자는 진단 후 6개월 동안 치료 없이 관찰되는 경우가 많다 (30). 따라서, 6개월 이내의 흉부X선사진은 진단 당시의 폐 상태를 반영했다고 말할 수 있다 (44). 그리고 진단 1개월 전부터 진단 후 6개월까지 한 환자가 여러 장의 흉부X선사진을 찍었을 경우, 각 흉부X선사진을 각각 독립적으로 가정하고 분석을 진행했다.

따라서, 학습 및 튜닝 데이터셋에서 CXR 점수 효과가 과대평가되었다는 우려가 있을 수 있다. 그러나 서울대학교병원과 보라매병원 환자의 역학적 그리고 임상적 특성의 차이에도 불구하고 딥러닝 모델은 비결핵 항산균 폐질환의 예후를 정확하게 예측할 수 있었다.

둘째로, 우리는 예측 모델에서 비결핵 항산균 폐질환을 치료하기 위한 항생제가 사망에 미치는 영향을 보정하지 못했다. 이번 연구에 포함된 환자들을 대상으로 치료 여부에 따른 3년, 5년, 10년 사망을 비교해보았을 때, 유의한 통계적 차이를 보이지 않았기 때문이다. 그 이유는 항생제가 실제 효과가 없었다고 결론 내리기 보다는 항생제의 종류, 치료 기간, 그리고 치료에 따른 부작용이 환자마다 다양했기 때문에 충분히 보정되지 못한 것으로 판단해야 할 것이다. 유사하게 15년간 추적관찰을 시행했던 국내의 한 코호트 연구에 따르면, 비결핵 항산균 폐질환을 치료하기 위한 항생제의 사용이 장기 사망에 유의하게 영향을 주는 인자에 포함되지는 않았다 (30). 향후 비결핵 항산균 폐질환 환자들에서 어떤 항생제 치료가 임상 경과 또는 예후에 유의한 영향을 주는지에 대한 전향적 임상 연구가 필요하다.

셋째로, 딥러닝 모델을 개발할 때 전체 사망에 대한 분석만 진행했고, 원인 별 따른 분석 및 동반 폐 질환의 영향을 보정하지

못했다. 하지만 비결핵 항산균 폐질환을 가진 환자의 전체 사망률은 비결핵 항산균 폐질환의 중증도와 비례한다는 것이 잘 알려져 있다 (77). 또한 비결핵 항산균 폐질환은 만성적으로 진행하기 때문에 사망의 원인이 비결핵 항산균에 의한 것인지 명확히 하기 어려운 경우가 많고, 연구자에 의해 임의로 질병 관련 사망 여부를 정하기 때문에 오히려 비뚤림의 위험이 클 수 있다. 기관지확장증, 만성 폐쇄성 폐질환, 그리고 간질성 폐질환과 같은 폐실질의 구조적인 이상을 동반하는 만성 폐질환은 사망의 위험도를 증가시키고 (78), 비결핵 항산균 폐질환에서도 흔히 발견되는 것으로 알려져 있다 (79-81). 딥러닝 모델이 흉부X선사진을 통해 영상학적 이상 소견을 토대로 예후를 예측하므로, 폐실질의 구조적인 이상이 동반된 폐질환의 경우 예후 예측 모델에 반영되었을 것이다.

넷째로, 사망에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려진 중요한 변수들이 예측 모형에 포함되지 않았다. 국내에서 시행된 연구에서 적혈구 침강 속도와 폐 공동 여부는 사망과 관련된 중요한 인자들이었다 (38). 우리 연구는 후향적 관찰 코호트 연구라는 한계로 인하여 적혈구 침강 속도에 대한 충분한 데이터를 얻지 못하였다. 폐 공동은 많은 연구들에서 알려진 중요한 사망의 위험 요인으로 임상 정보를 이용한 예후 예측

모델에 포함되지 못하였으나, 흉부X선사진을 통해 영상학적 이상 소견을 토대로 사망을 예측하는 딥러닝 모델에는 폐 공동의 정보가 반영되어 있을 것이다.

다섯째로, 비결핵 항산균 폐질환과 관련이 없는 폐병변이 CXR 점수에 반영되었을 가능성이 있다. 실제 한 연구에서는 흉부X선사진을 이용한 딥러닝 모델을 통해 일반 인구의 사망 위험도를 예측하기도 했다. (42). 하지만 우리가 개발한 딥러닝 모델은 항생제가 필요하거나 음성 배양 전환이 안된 환자에서 더 높은 성능을 보였는데, 이는 중증도가 더 높을 것으로 생각되는 환자에서 딥러닝 모델의 성능이 더 좋았다는 것이다. 따라서 비결핵 항산균 폐질환의 중증도와 관련된 영상학적 정보와 CXR 점수 사이에는 상당한 연관성이 있을 것으로 추측된다.

마지막으로, 데이터가 충분하지 못하여 딥러닝 모델의 성능을 내부 데이터셋을 이용해 충분하게 검증하지 못했다. 서울대학교병원 환자의 데이터는 학습 및 튜닝 데이터셋으로만 사용되었고, 내부 검증의 과정은 생략 후 보라매병원에서 외부 검증을 시행하였다. 외부 검증 또한 한 의료 기관에서만 시행된 것으로 여러 의료 기관에서 추가적인 검증이 더 필요하다.

이러한 제한점에도 불구하고, 간단하게 흉부X선사진만 있으면 비결핵 항산균 폐질환의 예후를 비교적 정확하게 예측할

수 있다는 장점이 있다. 사실 흉부 컴퓨터 단층 촬영은 흉부X선 촬영에 비해 훨씬 더 많은 폐의 구조적 정보를 제공할 수 있다. 그리고 임상 정보만으로도 예후를 예측하는데 있어서 충분히 좋은 정보를 제공할 수 있다 (38). 하지만, 흉부 컴퓨터 단층 촬영을 반복적으로 촬영하는 것은 방사선 피폭의 위험을 높이고 과도한 의료 비용을 발생시키기 때문에 권장되지 않는다 (82). 또한, 임상 정보로는 비결핵 항산균 폐질환의 진행 정도나 중증도를 정량적을 측정하는 것이 어렵다. 우리 연구의 장점은 진단 당시에 시행된 흉부X선사진만으로 향후 사망 위험도를 예측하는 점수를 제공할 수 있으며, 질병의 활동 정도와 중증도를 복합적으로 측정하는 데 사용될 수 있다는 점이다 (83). 향후 CXR 점수를 기반으로 비결핵 항산균 폐질환을 가진 환자를 항생제 치료가 필요한 지 아니면 추적 관찰이 필요한 지에 따라 두 그룹으로 구분할 수 있을 것으로 기대된다. 그리고 항생제로 치료가 시작된다면, CXR 점수의 변화는 치료 반응을 평가하고 치료 전략을 수정하는데 도움이 될 수 있는 임상 지표로써 유용하게 사용될 가능성이 있다. 뿐만 아니라 항생제 치료 및 음성 배양 전환 후 CXR 점수의 변화를 살펴본다면, 항생제 치료가 실제 비결핵 항산균 폐질환을 가진 환자의 사망을 줄이는데 미치는 영향을 밝히는 데에도 도움이 될 수 있을 것이다. 치료 없이 추적

관찰이 필요한 것으로 분류되었던 환자들에서도 CXR 점수를 통해 사망 위험이 증가하는 경우에는 미리 임상 경과를 예측해볼 수 있다. 우리는 딥러닝 모델을 클라우드에 구현함으로써 누구나 쉽게 접근하여 사용할 수 있도록 제공하였다 (https://radiologist.app/ntm/).

결론적으로, 본 연구는 진단 당시 시행된 흉부X선사진을 사용하여 비결핵 항산균 폐질환의 임상 경과를 예측할 수 있는 모델을 개발하고 검증했다. 딥러닝 모델의 결과인 CXR 점수는 10년 사망을 예측하는데 있어서 훌륭한 성능을 보였고, 3년과 5년 사망을 예측하는데 있어서도 좋은 성능을 보였다. 딥러닝 모델을 사용하면 비결핵 항산균 폐질환을 가진 환자의 중증도를 진단 시점에서 정확하게 평가할 수 있으므로 향후 치료 전략을 세우는데 있어서 임상적으로 도움이 될 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. Clin Chest Med. 2015;36(1):13-34.

2. Runyon EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. The Medical clinics of North America. 1959;43(1):273-90.

3. Griffith DE, Aksamit TR. Understanding nontuberculous mycobacterial lung disease: it's been a long time coming. F1000Research. 2016;5:2797.

4. Koh WJ. Nontuberculous Mycobacteria-Overview. Microbiology spectrum. 2017;5(1).

5. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020;71(4):905-13.

6. Lee H, Myung W, Koh WJ, Moon SM, Jhun BW.

Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Infection, South Korea, 2007-2016. Emerging infectious diseases. 2019;25(3):569-72.

7. Winthrop KL, Marras TK, Adjemian J, Zhang H, Wang P, Zhang Q. Incidence and Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in a Large U.S. Managed Care Health Plan, 2008-2015. Annals of the American Thoracic Society. 2020;17(2):178-85.

8. Shah NM, Davidson JA, Anderson LF, Lalor MK, Kim J, Thomas HL, et al. Pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare is the main driver of the rise in non-tuberculous mycobacteria incidence in England, Wales and Northern Ireland, 2007-2012. BMC infectious diseases. 2016;16:195.

9. Henkle E, Hedberg K, Schafer S, Novosad S, Winthrop KL. Population-based Incidence of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease in Oregon 2007 to 2012. Annals of the American Thoracic Society. 2015;12(5):642-7.

10. Lee SK, Lee EJ, Kim SK, Chang J, Jeong SH, Kang YA. Changing epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung disease in South Korea. Scand J Infect Dis. 2012;44(10):733-

8.

11. Daley CL. Mycobacterium avium Complex Disease. Microbiology spectrum. 2017;5(2).

12. Schweickert B, Goldenberg O, Richter E, Göbel UB, Petrich A, Buchholz P, et al. Occurrence and clinical relevance of Mycobacterium chimaera sp. nov., Germany. Emerging infectious diseases. 2008;14(9):1443-6.

13. Boyle DP, Zembower TR, Reddy S, Qi C. Comparison of Clinical Features, Virulence, and Relapse among Mycobacterium avium Complex Species. American journal of respiratory and critical care medicine. 2015;191(11):1310-7.

14. Koh WJ, Kwon OJ, Jeon K, Kim TS, Lee KS, Park YK, et al. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens in Korea. Chest. 2006;129(2):341-8.

15. Yoo JW, Jo KW, Kim MN, Lee SD, Kim WS, Kim DS, et al. Increasing trend of isolation of non-tuberculous mycobacteria in a tertiary university hospital in South Korea. Tuberculosis and respiratory diseases. 2012;72(5):409-15.

16. Moon SM, Kim SY, Jhun BW, Lee H, Park HY, Jeon K, et

al. Clinical characteristics and treatment outcomes of pulmonary disease caused by Mycobacterium chimaera. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2016;86(4):382-4.

17. Nessar R, Cambau E, Reyrat JM, Murray A, Gicquel B. Mycobacterium abscessus: a new antibiotic nightmare. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2012;67(4):810-8.

18. Prevots DR, Shaw PA, Strickland D, Jackson LA, Raebel MA, Blosky MA, et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. American journal of respiratory and critical care medicine. 2010;182(7):970-6.

19. Lai CC, Tan CK, Chou CH, Hsu HL, Liao CH, Huang YT, et al. Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000-2008. Emerging infectious diseases. 2010;16(2):294-6.

20. Jhun BW, Koh W-JJTKJoM. Treatment of Mycobacterium abscessus pulmonary disease. 2019;94(4):343-52.

21. Benwill JL, Wallace RJ, Jr. Mycobacterium abscessus:

challenges in diagnosis and treatment. Current opinion in infectious diseases. 2014;27(6):506-10.

22. Andréjak C, Thomsen V, Johansen IS, Riis A, Benfield TL, Duhaut P, et al. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. American journal of respiratory and critical care medicine. 2010;181(5):514-21.

23. Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T, Miyahara Y, Yanagisawa T, Sugita Y. Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with Mycobacterium avium complex lung disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 2012;185(5):575-83.

24. Shu CC, Lee CH, Wang JY, Jerng JS, Yu CJ, Hsueh PR, et al. Nontuberculous mycobacteria pulmonary infection in medical intensive care unit: the incidence, patient characteristics, and clinical significance. Intensive care medicine. 2008;34(12):2194-201.

25. Liu CJ, Huang HL, Cheng MH, Lu PL, Shu CC, Wang JY, et al. Outcome of patients with and poor prognostic factors for Mycobacterium kansasii-pulmonary disease. Respiratory medicine. 2019;151:19-26.

26. Oshitani Y, Kitada S, Edahiro R, Tsujino K, Kagawa H, Yoshimura K, et al. Characteristic chest CT findings for progressive cavities in Mycobacterium avium complex pulmonary disease: a retrospective cohort study. Respiratory research. 2020;21(1):10.

27. Gochi M, Takayanagi N, Kanauchi T, Ishiguro T, Yanagisawa T, Sugita Y. Retrospective study of the predictors of mortality and radiographic deterioration in 782 patients with nodular/bronchiectatic Mycobacterium avium complex lung disease. BMJ open. 2015;5(8):e008058.

28. Huang HL, Lee MR, Liu CJ, Cheng MH, Lu PL, Wang JY, et al. Predictors of radiographic progression for NTM-pulmonary disease diagnosed by bronchoscopy. Respiratory medicine. 2020;161:105847.

29. Moon SW, Lee EH, Choi JS, Leem AY, Lee SH, Lee SH, et al. Impact of prognostic nutritional index on outcomes in patients with Mycobacterium avium complex pulmonary disease. PloS one. 2020;15(5):e0232714.

30. Jhun BW, Moon SM, Jeon K, Kwon OJ, Yoo H, Carriere KC, et al. Prognostic factors associated with long-term

mortality in 1445 patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a 15-year follow-up study. The European respiratory journal. 2020;55(1).

31. Naito M, Kurahara Y, Yoshida S, Ikegami N, Kobayashi T, Minomo S, et al. Prognosis of chronic pulmonary aspergillosis in patients with pulmonary non-tuberculous mycobacterial disease. Respiratory investigation. 2018;56(4):326-31.

32. Shirai T, Furuuchi K, Fujiwara K, Nakamoto K, Tanaka Y, Ishii H, et al. Impact of Aspergillus precipitating antibody test results on clinical outcomes of patients with Mycobacterium avium complex lung disease. Respiratory medicine. 2020;166:105955.

33. Hachisu Y, Murata K, Takei K, Tsuchiya T, Tsurumaki H, Koga Y, et al. Prognostic nutritional index as a predictor of mortality in nontuberculous mycobacterial lung disease. Journal of thoracic disease. 2020;12(6):3101-9.

34. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous

mycobacterial diseases. American journal of respiratory and critical care medicine. 2007;175(4):367-416.

35. Moon SM, Jhun BW, Baek SY, Kim S, Jeon K, Ko RE, et al. Long-term natural history of non-cavitary nodular bronchiectatic nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. Respiratory medicine. 2019;151:1-7.

36. Kang H-R, Hwang EJ, Kim SA, Choi SM, Lee J, Lee C-H, et al., editors. Clinical implications of size of cavities in patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: A single-center cohort study. Open Forum Infectious Diseases; 2021: Oxford University Press US.

37. Kumagai S, Ito A, Hashimoto T, Marumo S, Tokumasu H, Kotani A, et al. Development and validation of a prognostic scoring model for Mycobacterium avium complex lung disease: an observational cohort study. BMC infectious diseases. 2017;17(1):436.

38. Kim HJ, Kwak N, Hong H, Kang N, Im Y, Jhun BW, et al. BACES Score for Predicting Mortality in Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 2021;203(2):230-6.

39. He K, Zhang X, Ren S, Sun J, editors. Deep residual learning for image recognition. Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition; 2016.

40. Do S, Song KD, Chung JW. Basics of Deep Learning: A Radiologist's Guide to Understanding Published Radiology Articles on Deep Learning. Korean J Radiol. 2020;21(1):33-41.

41. Cicero M, Bilbily A, Colak E, Dowdell T, Gray B, Perampaladas K, et al. Training and Validating a Deep Convolutional Neural Network for Computer-Aided Detection and Classification of Abnormalities on Frontal Chest Radiographs. Invest Radiol. 2017;52(5):281-7.

42. Lu MT, Ivanov A, Mayrhofer T, Hosny A, Aerts H, Hoffmann U. Deep Learning to Assess Long-term Mortality From Chest Radiographs. JAMA network open. 2019;2(7):e197416.

43. Lee S, Yim JJ, Kwak N, Lee YJ, Lee JK, Lee JY, et al. Deep Learning to Determine the Activity of Pulmonary Tuberculosis on Chest Radiographs. Radiology. 2021;301(2):435-42.

44. Olivier KN, Shaw PA, Glaser TS, Bhattacharyya D, Fleshner M, Brewer CC, et al. Inhaled amikacin for treatment of refractory pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. Annals of the American Thoracic Society. 2014;11(1):30-5.

45. Tan M, Le Q, editors. Efficientnet: Rethinking model scaling for convolutional neural networks. International Conference on Machine Learning; 2019: PMLR.

46. Selvaraju RR, Cogswell M, Das A, Vedantam R, Parikh D, Batra D, editors. Grad-cam: Visual explanations from deep networks via gradient-based localization. Proceedings of the IEEE international conference on computer vision; 2017.

47. Marras TK, Vinnard C, Zhang Q, Hamilton K, Adjemian J, Eagle G, et al. Relative risk of all-cause mortality in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease in a US managed care population. Respiratory medicine. 2018;145:80-8.

48. Gommans EP, Even P, Linssen CF, van Dessel H, van Haren E, de Vries GJ, et al. Risk factors for mortality in patients with pulmonary infections with non-tuberculous mycobacteria: a retrospective cohort study. Respiratory medicine.

2015;109(1):137-45.

49. Cassidy PM, Hedberg K, Saulson A, McNelly E, Winthrop KL. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2009;49(12):e124-9.

50. D'Agostino RB, Sr., Pencina MJ, Massaro JM, Coady S. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. Glob Heart. 2013;8(1):11-23.

51. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics. 1988;44(3):837-45.

52. Liu H, Li G, Cumberland WG, Wu TJJoDS. Testing statistical significance of the area under a receiving operating characteristics curve for repeated measures design with bootstrapping. 2005;3(3):257-78.

53. Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. Int J Infect Dis. 2016;45:123-34.

54. Hwang JA, Kim S, Jo KW, Shim TS. Natural history of Mycobacterium avium complex lung disease in untreated patients with stable course. The European respiratory journal. 2017;49(3).

55. Park TY, Chong S, Jung JW, Park IW, Choi BW, Lim C, et al. Natural course of the nodular bronchiectatic form of Mycobacterium Avium complex lung disease: Long-term radiologic change without treatment. PloS one. 2017;12(10):e0185774.

56. Henkle E, Novosad SA, Shafer S, Hedberg K, Siegel SAR, Ku J, et al. Long-Term Outcomes in a Population-based Cohort with Respiratory Nontuberculous Mycobacteria Isolation. Annals of the American Thoracic Society. 2017;14(7):1120-8.

57. Kwon BS, Lee JH, Koh Y, Kim WS, Song JW, Oh YM, et al. The natural history of non-cavitary nodular bronchiectatic Mycobacterium avium complex lung disease. Respiratory medicine. 2019;150:45-50.

58. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the

management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax. 2017;72(Suppl 2):ii1-ii64.

59. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Jr., Andrejak C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020;71(4):e1-e36.

60. Kwak N, Park J, Kim E, Lee CH, Han SK, Yim JJ. Treatment Outcomes of Mycobacterium avium Complex Lung Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2017;65(7):1077-84.

61. Kwak N, Dalcolmo MP, Daley CL, Eather G, Gayoso R, Hasegawa N, et al. M ycobacterium abscessus pulmonary disease: individual patient data meta-analysis. The European respiratory journal. 2019;54(1).

62. Wallace RJ, Jr., Brown-Elliott BA, McNulty S, Philley JV, Killingley J, Wilson RW, et al. Macrolide/Azalide therapy for nodular/bronchiectatic mycobacterium avium complex lung

disease. Chest. 2014;146(2):276-82.

63. Hwang EJ, Park S, Jin KN, Kim JI, Choi SY, Lee JH, et al. Development and Validation of a Deep Learning-based Automatic Detection Algorithm for Active Pulmonary Tuberculosis on Chest Radiographs. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2019;69(5):739-47.

64. Lakhani P, Sundaram B. Deep Learning at Chest Radiography: Automated Classification of Pulmonary Tuberculosis by Using Convolutional Neural Networks. Radiology. 2017;284(2):574-82.

65. Minaee S, Kafieh R, Sonka M, Yazdani S, Jamalipour Soufi G. Deep-COVID: Predicting COVID-19 from chest X-ray images using deep transfer learning. Med Image Anal. 2020;65:101794.

66. Ibrahim AU, Ozsoz M, Serte S, Al-Turjman F, Yakoi PS. Pneumonia Classification Using Deep Learning from Chest X-ray Images During COVID-19. Cognit Comput. 2021:1-13.

67. Rajpurkar P, Irvin J, Zhu K, Yang B, Mehta H, Duan T, et al. Chexnet: Radiologist-level pneumonia detection on chest

x-rays with deep learning. 2017.

68. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GEJCotA. Imagenet classification with deep convolutional neural networks. 2017;60(6):84-90.

69. Szegedy C, Jia Y, editors. Going deeper with convolutions, in proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 1-9 https://doi.org/10.11092015: CVPR.

70. Wang X, Peng Y, Lu L, Lu Z, Bagheri M, Summers RM, editors. Chestx-ray8: Hospital-scale chest x-ray database and benchmarks on weakly-supervised classification and localization of common thorax diseases. Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition; 2017.

71. Yao L, Poblenz E, Dagunts D, Covington B, Bernard D, Lyman KJapa. Learning to diagnose from scratch by exploiting dependencies among labels. 2017.

72. Lee HW, Jin KN, Oh S, Kang S-Y, Lee SM, Jeong IB, et al. Artificial intelligence solution for chest radiographs in respiratory outpatient clinics: Multicenter Prospective

Randomized Study. Annals of the American Thoracic Society. 2022:In Press.

73. Xing Z, Ding W, Zhang S, Zhong L, Wang L, Wang J, et al. Machine Learning-Based Differentiation of Nontuberculous Mycobacteria Lung Disease and Pulmonary Tuberculosis Using CT Images. BioMed research international. 2020;2020:6287545.

74. Doyle OM, van der Laan R, Obradovic M, McMahon P, Daniels F, Pitcher A, et al. Identification of potentially undiagnosed patients with nontuberculous mycobacterial lung disease using machine learning applied to primary care data in the UK. The European respiratory journal. 2020;56(4).

75. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. Jama. 2011;306(17):1865-73.

76. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. The New England journal of medicine. 2011;365(5):395-409.

77. Im Y, Hwang NY, Kim K, Kim H, Kwon OJ, Jhun BW. Impact of time between diagnosis and treatment for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease on culture conversion and all-cause mortality. Chest. 2021.

78. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Respir Med. 2020;8(6):585-96.

79. Fowler SJ, French J, Screaton NJ, Foweraker J, Condliffe A, Haworth CS, et al. Nontuberculous mycobacteria in bronchiectasis: Prevalence and patient characteristics. The European respiratory journal. 2006;28(6):1204-10.

80. Huang CT, Tsai YJ, Wu HD, Wang JY, Yu CJ, Lee LN, et al. Impact of non-tuberculous mycobacteria on pulmonary function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(4):539-45.

81. Hojo M, Iikura M, Hirano S, Sugiyama H, Kobayashi N, Kudo K. Increased risk of nontuberculous mycobacterial infection in asthmatic patients using long-term inhaled corticosteroid therapy. Respirology. 2012;17(1):185-90.

82. Griffith DE, Aksamit TR. Managing Mycobacterium avium Complex Lung Disease With a Little Help From My Friend. Chest. 2021;159(4):1372-81.

83. Henkle E, Aksamit T, Barker A, Daley CL, Griffith D, Leitman P, et al. Patient-Centered Research Priorities for Pulmonary Nontuberculous Mycobacteria (NTM) Infection. An NTM Research Consortium Workshop Report. Annals of the American Thoracic Society. 2016;13(9):S379-84.

표

표 1. 학습, 튜닝, 그리고 테스트 데이터셋의 구성

	생존한 환자		사망한 환자	
	포함된 환자 수	포함된 이미지 수	포함된 환자 수	포함된 이미지 수
3년 사망률 예측 모델				
학습 데이터셋	348	864	31	117
튜닝 데이터셋	226	371	21	52
테스트 데이터셋	164	501	12	65
5년 사망률 예측 모델				
학습 데이터셋	394	826	43	154
튜닝 데이터셋	157	354	26	66
테스트 데이터셋	157	454	18	109
105년 사망률 예측 모델				
학습 데이터셋	373	765	61	209
튜닝 데이터셋	153	334	34	93
테스트 데이터셋	107	310	31	176

표 2. 비결핵 항산균 폐질환 진단을 받은 환자의 기본적인 특성

	전체 환자 (환자수=1,234)	서울대학교병원 환자 (환자수=1,034)	보라매병원 환자 (환자수=200)	P-값
나이, 평균 (±표준편차)	64.7 (11.5)	64.4 (11.3)	66.3 (12.3)	0.046
성별, 남성 (%)	474 (38.5)	384 (37.2)	90 (45.0)	0.030
체질량지수, 평균 (±표준편차)	20.7 (3.5)	20.7 (3.5)	20.8 (3.5)	0.762
기저 질환				
만성 폐쇄성 폐질환 (%)	124 (10.0)	68 (6.6)	56 (28.0)	<0.001
기관지확장증 (%)	709 (57.5)	573 (55.4)	136 (68.0)	0.001
결핵성 파괴폐 (%)	138 (11.2)	73 (7.1)	65 (32.5)	<0.001
천식 (%)	78 (6.3)	53 (5.1)	25 (12.5)	<0.001
비결핵 항산균 종				
***Mycobacterium avium* complex**				
M. avium (%)	524 (42.5)	448 (43.3)	76 (38.0)	0.188
M. intracellulare (%)	434 (35.2)	376 (36.4)	58 (29.0)	0.055
M. chimaera (%)	16 (1.3)	16 (1.5)	0 (0.0)	0.153
***Mycobacterium abscessus* complex**				
M. abscessus subspecies abscessus (%)	177 (14.3)	141 (13.6)	36 (18.0)	0.133
M. abscessus subspecies massiliense (%)	100 (8.1)	89 (8.6)	11 (5.5)	0.183

그 외 균 종				
M. fortuitum (%)	48 (3.9)	25 (2.4)	23 (11.5)	<0.001
M. kansasii (%)	28 (2.3)	20 (1.9)	8 (4.0)	0.124
비결핵 항산균 폐질환 치료 (%)	996 (80.8)	911 (88.1)	85 (42.7)	<0.001
전체 사망				
3년 사망(%)	88 (7.1)	76 (7.4)	12 (6.0)	0.597
5년 사망(%)	124(10.0)	105 (10.2)	19 (9.5)	0.878
10년 사망(%)	177 (14.3)	144 (13.9)	33 (16.5)	0.401

표 3. 비결핵 항산균 폐질환 진단을 받은 생존 환자와 사망 환자의 비교

	생존 환자 (환자수=1,057)	사망 환자 (환자수=177)	P-값
나이, 평균 (±표준편차)	63.7 (11.1)	70.8 (11.7)	<0.001
성별, 남성 (%)	352 (33.4)	122 (68.9)	<0.001
체질량지수, 평균 (±표준편차)	20.8 (3.4)	20.3 (3.8)	0.100
기저 질환			
만성 폐쇄성 폐질환 (%)	86 (8.1)	38 (21.5)	<0.001
기관지확장증 (%)	601 (56.9)	108 (61.0)	0.340
결핵성 파괴폐 (%)	98 (9.3)	40 (22.6)	<0.001
천식 (%)	63 (6.0)	15 (8.5)	0.269
비결핵 항산균 종			
***Mycobacterium avium* complex**			
M. avium (%)	472 (44.7)	52 (29.4)	<0.001
M. intracellulare (%)	358 (33.9)	76 (42.9)	0.024
M. chimaera (%)	15 (1.4)	1 (0.6)	0.568
***Mycobacterium abscessus* complex**			
M. abscessus subspecies abscessus (%)	151 (14.3)	26 (14.7)	0.979
M. abscessus subspecies massiliense (%)	94 (8.9)	6 (3.4)	0.020

그 외 균 종			
M. fortuitum (%)	39 (3.7)	9 (5.1)	0.498
M. kansasii (%)	22 (2.1)	6 (3.4)	0.418
비결핵 항산균 폐질환 치료 (%)	852 (80.7)	144 (81.4)	0.914

표 4. 학습 및 튜닝 데이터셋에서 3년, 5년, 10년 전체 사망률에 대한 단변량 및 다변량 로지스틱 회귀 분석

	3년 사망						5년 사망						10년 사망					
	비보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값	보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값	비보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값	보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값	비보정 오즈비	95% 신뢰구간	P	보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값
나이	1.07	1.05–1.07	<0.001	1.10	1.07–1.14	<0.001	1.22	1.17–1.27	<0.001	1.25	1.19–1.31	<0.001	1.12	1.09–1.14	<0.001	1.13	1.10–1.16	<0.001
남성	1.99	1.15–3.45	0.015	3.43	1.40–8.41	0.007	2.75	1.72–4.39	<0.001	1.38	0.49–4.06	0.563	1.99	1.35–2.95	<0.001	1.04	0.54–1.99	0.907
체질량지수	0.97	0.90–1.05	0.468	0.99	0.89–1.09	0.785	0.92	0.87–0.98	0.011	1.05	0.95–1.16	0.353	0.85	0.80–0.90	<0.001	0.85	0.79–0.91	<0.001
기저 폐질환																		
만성 폐쇄성 폐질환 (%)	1.45	0.86–2.45	0.161	1.80	0.76–4.26	0.181	2.93	1.86–4.59	<0.001	4.94	1.09–3.91	0.026	3.01	2.05–4.42	<0.001	2.07	1.09–3.91	0.026
기관지확장증 (%)	0.30	0.18–0.52	<0.001	0.11	0.05–0.23	<0.001	0.90	0.58–1.40	0.645	0.30	0.15–0.63	0.001	1.65	1.12–2.45	<0.001	1.29	0.77–2.16	0.338
결핵성 파괴폐 (%)	1.98	1.15–3.41	0.014	1.11	0.58–2.15	0.061	2.65	1.68–4.19	<0.001	0.91	0.46–1.83	0.795	2.75	1.87–4.04	<0.001	2.36	1.36–4.10	0.002
천식 (%)	0.65	0.27–1.57	0.339	0.50	0.18–1.37	0.177	0.74	0.37–1.48	0.393	0.82	0.36–1.85	0.634	1.10	0.64–1.89	0.739	1.13	0.60–2.14	0.705
비결핵 항산균 종																		
Mycobacterium avium complex (reference)	1	–	–	1	–	–	1	–	–	1	–	–	1	–	–	1	–	–
Mycobacterium abscessus complex	2.29	1.25–4.21	0.008	5.55	2.47–17.98	<0.001	1.20	0.71–2.03	0.499	5.16	1.85–14.39	0.002	0.82	0.49–1.36	0.422	0.98	0.49–1.95	0.961
그 외 균 종	0.84	0.44–1.59	0.594	1.42	0.63–3.20	0.397	0.59	0.37–0.99	0.049	0.86	0.39–1.91	0.714	1.22	0.81–1.84	0.355	2.44	1.39–4.29	0.002

표 5. 항생제 처방을 받은 환자에서 3년, 5년, 10년 사망에 대한 단변량 및 다변량 로지스틱 회귀 분석

	3년 사망						5년 사망						10년 사망					
	비보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값	보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값	비보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값	보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값	비보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값	보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값
나이	1.04	1.01–1.06	0.011	1.03	1.00–1.07	0.069	1.10	1.13–1.22	<0.001	1.19	1.13–1.24	<0.001	1.08	1.06–1.11	<0.001	1.10	1.07–1.14	<0.001
남성	0.32	0.13–0.76	0.010	0.34	0.12–0.95	0.039	1.85	1.04–3.31	0.038	0.27	0.06–1.23	0.091	1.66	1.01–2.73	0.045	0.82	0.37–1.81	0.628
체질량지수	0.88	0.78–0.99	0.032	0.89	0.77–1.03	0.127	0.88	0.81–0.96	0.003	0.95	0.79–1.13	0.558	0.83	0.76–0.90	<0.001	0.92	0.82–1.03	0.146
기저 폐질환																		
만성 폐쇄성 폐질환 (%)	2.78	1.08–7.14	0.034	1.25	0.19–8.33	0.818	4.82	2.65–8.78	<0.001	39.53	6.58–237.34	<0.001	4.71	2.74–8.10	<0.001	3.56	1.33–9.54	0.011
기관지확장증 (%)	0.02	0.01–0.11	<0.001	0.02	0.00–0.12	<0.001	0.55	0.30–0.98	0.044	0.04	0.01–0.21	<0.001	0.87	0.51–1.48	0.599	0.97	0.44–2.13	0.938
결핵성 파괴폐 (%)	7.84	2.29–26.88	0.001	7.84	2.29–26.88	0.001	7.97	3.61–17.59	<0.001	4.57	1.07–19.45	0.040	3.14	1.86–5.29	<0.001	2.21	1.05–4.63	0.036
천식 (%)	2.00	0.68–5.86	0.207	2.00	0.68–5.86	0.207	0.70	0.25–1.95	0.496	0.38	0.04–3.45	0.391	2.57	1.07–6.19	0.035	3.57	1.02–12.52	0.047
비결핵 항산균 종																		
Mycobacterium avium complex (reference)	1	–	–	1	–	–	1	–	–	1	–	–	1	–	–	1	–	–
Mycobacterium abscessus complex	8.28	3.32–20.61	<0.001	6.23	2.16–17.96	<0.001	1.71	0.88–3.33	0.115	2.49	0.59–10.54	0.215	1.63	0.85–3.14	0.143	2.18	0.88–5.42	0.094
그 외 균 종	–	–	–	–	–	–	0.11	0.04–0.32	<0.001	0.97	0.19–4.91	0.966	0.94	0.53–1.64	0.819	2.95	1.33–6.55	0.008

표 6. 항생제 처방을 받지 않은 환자에서 3년, 5년, 10년 사망에 대한 단변량 및 다변량 로지스틱 회귀 분석

	3년 사망						5년 사망						10년 사망					
	비보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값	보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값	비보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값	보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값	비보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값	보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값
나이	1.29	1.19–1.40	<0.001	1.54	1.31–1.81	<0.001	1.32	1.21–1.43	<0.001	1.51	1.23–1.50	<0.001	1.26	1.18–1.35	<0.001	1.43	1.26–1.61	<0.001
남성	38.12	5.16–281.82	<0.001	56.85	2.49–1298.2	0.011	6.12	2.50–14.99	<0.001	12.46	2.39–21.17	<0.001	7.15	3.11–16.43	<0.001	7.22	1.04–50.29	0.046
체질량지수	1.04	0.93–1.15	0.505	1.27	0.92–1.76	0.149	1.04	0.94–1.15	0.482	1.16	0.95–1.22	0.267	0.93	0.85–1.02	0.145	0.95	0.82–1.10	0.493
기저 폐질환																		
만성 폐쇄성 폐질환 (%)	3.90	1.81–8.42	<0.001	6.38	1.48–27.48	0.013	2.50	1.27–4.95	0.008	4.34	1.14–16.33	0.030	3.53	1.85–6.74	<0.001	3.63	0.93–14.23	0.064
기관지확장증 (%)	1.06	0.53–2.13	0.867	2.60	0.33–20.38	0.362	1.35	0.69–2.66	0.376	2.18	0.54–8.83	0.275	2.10	1.10–3.99	0.024	3.03	0.88–10.38	0.078
결핵성 파괴폐 (%)	1.07	0.54–2.12	0.856	0.40	0.08–1.95	0.259	0.82	0.42–1.58	0.551	0.36	0.10–1.28	0.114	1.34	0.74–2.45	0.335	1.11	0.34–3.64	0.866
천식 (%)	0.14	0.02–1.03	0.054	0.39	0.02–7.04	0.525	0.95	0.37–2.44	0.920	3.46	0.55–21.90	0.188	0.86	0.35–2.06	0.728	2.13	0.39–11.59	0.380
비결핵 항산균 종																		
Mycobacterium avium complex (reference)	1	–	–	1	–	–	1	–	–	1	–	–	1	–	–	1	–	–
Mycobacterium abscessus complex	0.27	0.06–1.21	0.088	0.06	0–5.51	0.225	0.27	0.06–1.21	0.088	0.04	0–1.05	0.054	0.26	0.06–1.14	0.075	0.05	0–0.94	0.046
그 외 균 종	1.29	0.63–2.65	0.485	0.13	0.03–0.064	0.012	1.84	0.94–3.61	0.077	0.41	0.12–1.43	0.161	3.03	1.62–5.66	<0.001	0.99	0.35–2.80	0.984

표 7. 미생물학적 음성 배양 전환이 된 환자에서 3년, 5년, 10년 사망에 대한 단변량 및 다변량 로지스틱 회귀 분석

	3년 사망						5년 사망						10년 사망					
	비보정 오즈비	95% 신뢰 구간	P-값	보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값	비보정 오즈비	95% 신뢰 구간	P-값	보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값	비보정 오즈비	95% 신뢰 구간	P-값	보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값
나이	1.25	0.95-1.64	0.112	1.59	0.64-3.97	0.322	1.40	1.16-1.70	<0.001	1.81	1.12-2.93	0.015	1.04	1.00-1.09	0.038	1.07	1.00-1.14	0.056
남성	-	-	-	-	-	-	2.27	0.69-7.44	0.176	8.55	0.65-111.70	0.102	1.99	1.99-3.95	0.048	0.80	0.22-2.97	0.742
체질량지수	1.13	0.84-1.52	0.414	1.28	0.55-2.96	0.565	1.03	0.88-1.20	0.710	0.87	0.68-1.12	0.281	0.96	0.88-1.05	0.394	0.74	0.62-0.90	0.002
기저 폐질환																		
만성 폐쇄성 폐질환 (%)	-	-	-	-	-	-	3.35	1.02-11.04	0.047	19.04	2.53-143.12	0.004	2.26	1.12-4.55	0.023	0.18	0.03-1.02	0.053
기관지확장증 (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
결핵성 파괴폐 (%)	-	-	-	-	-	-	1.29	0.39-4.23	0.673	3.98	0.48-32.95	0.200	7.14	2.98-17.10	<0.001	11.24	2.64-47.84	0.001
천식 (%)	-	-	-	-	-	-	7.01	1.99-24.65	0.002	2.41	0.40-14.34	0.335	1.33	0.48-3.66	0.585	1.04	0.19-5.61	0.961
비결핵 항산균 종																		
Mycobacterium avium complex (reference)	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Mycobacterium abscessus complex	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
그 외 균 종	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	28.15	6.49-122.18	<0.001	81.92	13.28-505.49	<0.001

표 8. 미생물학적 음성 배양 전환이 되지 않은 환자에서 3년, 5년, 10년 사망에 대한 단변량 및 다변량 로지스틱

회귀 분석

	3년 사망						5년 사망						10년 사망					
	비보정 오즈비	95% 신뢰 구간	P-값	보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값	비보정 오즈비	95% 신뢰 구간	P-값	보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값	비보정 오즈비	95% 신뢰 구간	P-값	보정 오즈비	95% 신뢰구간	P-값
나이	1.06	1.03-1.64	<0.001	1.09	1.06-1.12	<0.001	1.19	1.14-1.24	<0.001	1.20	1.15-1.25	<0.001	1.14	1.10-1.17	<0.001	1.17	1.13-1.22	<0.001
남성	1.34	0.75-2.39	0.323	2.16	0.74-6.24	0.157	2.23	1.33-3.75	0.002	1.87	0.57-6.18	0.303	2.29	1.44-3.65	<0.001	1.36	0.52-3.58	0.534
체질량지수	0.95	0.87-1.04	0.291	0.97	0.87-1.09	0.648	0.89	0.82-0.96	0.002	1.00	0.89-1.13	0.976	0.77	0.71-0.83	<0.001	0.79	0.71-0.88	<0.001
기저 폐질환																		
만성 폐쇄성 폐질환 (%)	1.19	0.69-2.06	0.523	1.25	0.51-3.03	0.625	3.16	1.94-5.14	<0.001	3.83	1.33-11.07	0.013	3.66	2.34-5.71	<0.001	11.08	3.91-31.45	<0.001
기관지확장증 (%)	0.37	0.21-0.66	<0.001	0.14	0.07-0.31	<0.001	1.16	0.73-1.85	0.531	0.32	0.14-0.69	0.004	1.38	0.90-2.11	0.144	0.46	0.24-0.88	0.019
결핵성 파괴폐 (%)	2.03	1.16-3.55	0.014	0.63	0.27-1.44	0.271	3.61	2.19-5.95	<0.001	0.67	0.25-1.77	0.419	2.04	1.32-3.13	0.001	0.18	0.07-0.46	<0.001
천식 (%)	0.76	0.31-1.88	0.555	0.58	0.20-1.68	0.315	0.41	0.17-1.00	0.050	0.42	0.15-1.17	0.097	1.28	0.68-2.42	0.447	0.58	0.25-1.34	0.205
비결핵 항산균 종																		
Mycobacterium avium complex (reference)	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Mycobacterium abscessus complex	2.71	1.43-5.15	0.002	6.81	2.59-17.86	<0.001	1.42	0.80-2.50	0.228	6.22	2.08-18.58	0.001	1.52	0.88-2.61	0.132	6.83	2.74-17.03	<0.001
그 외 균 종	1.07	0.52-2.20	0.859	1.95	0.80-4.74	0.143	0.43	0.22-0.85	0.015	1.01	0.41-2.54	0.976	0.73	0.42-1.27	0.267	0.79	0.35-1.76	0.566

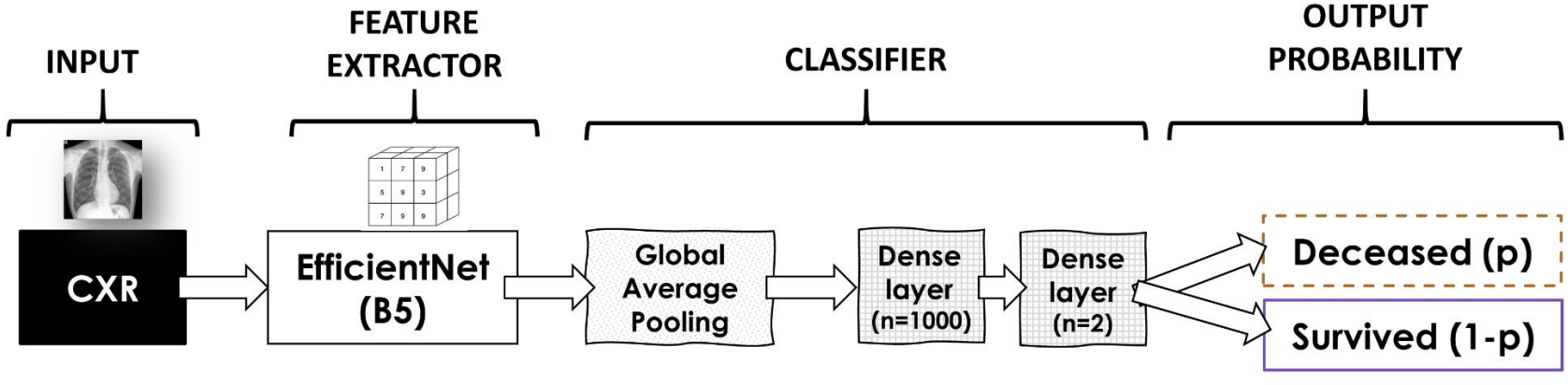
표 9. 비결핵 항산균 종에 따른 CXR 점수의 예측 성능에 대한 층화 분석

	3년 사망			5년 사망			10년 사망		
	CXR 점수의 AU-ROC	P-값 (*M. avium* complex 와 비교)	P-값 (*M. abscessus* complex 와 비교)	CXR 점수의 AU-ROC	P-값 (*M. avium* complex 와 비교)	P-값 (*M. abscessus* complex 와 비교)	CXR 점수의 AU-ROC	P-값 (*M. avium* complex 와 비교)	P-값 (*M. abscessus* complex 와 비교)
비결핵 항산균 종									
Mycobacterium avium complex (reference)	0.721	–	–	0.835	–	–	0.857	–	–
Mycobacterium abscessus complex	0.935	<0.001	–	0.916	0.038	–	0.925	0.043	–
그 외 균 종	0.778	0.506	0.052	0.658	0.010	<0.001	0.681	<0.001	<0.001

CXR, chest x-ray; AU-ROC, area under the receiver operating characteristic curve

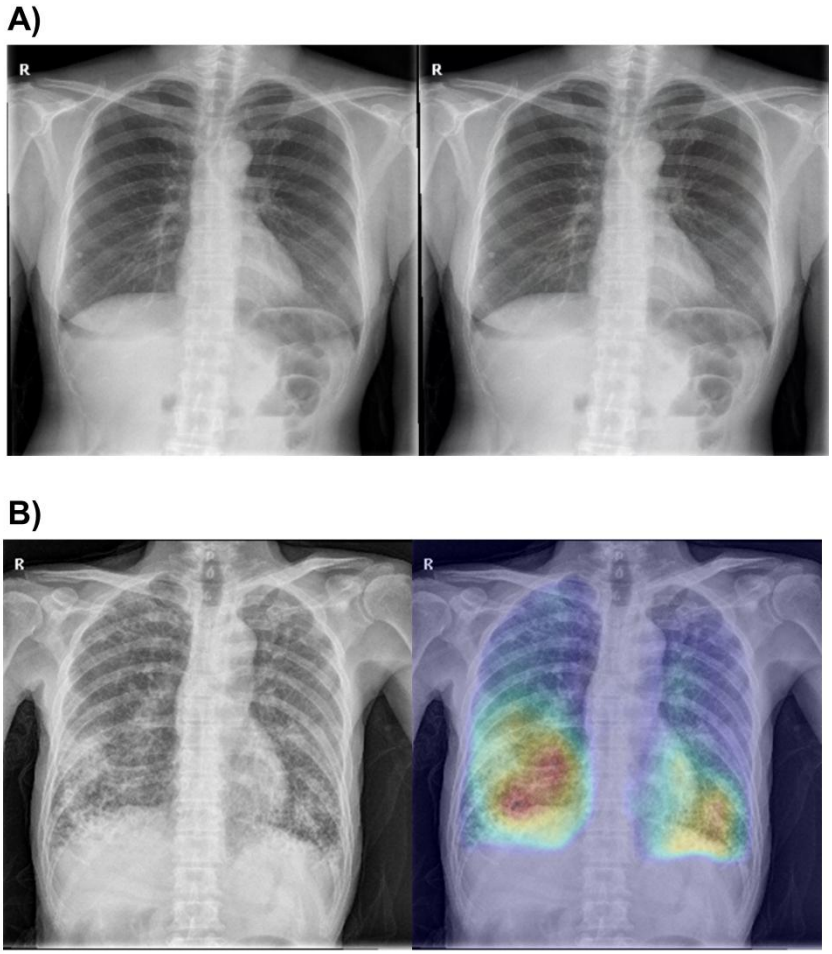
그림

그림 1. 신경망의 학습과 예측 흐름도



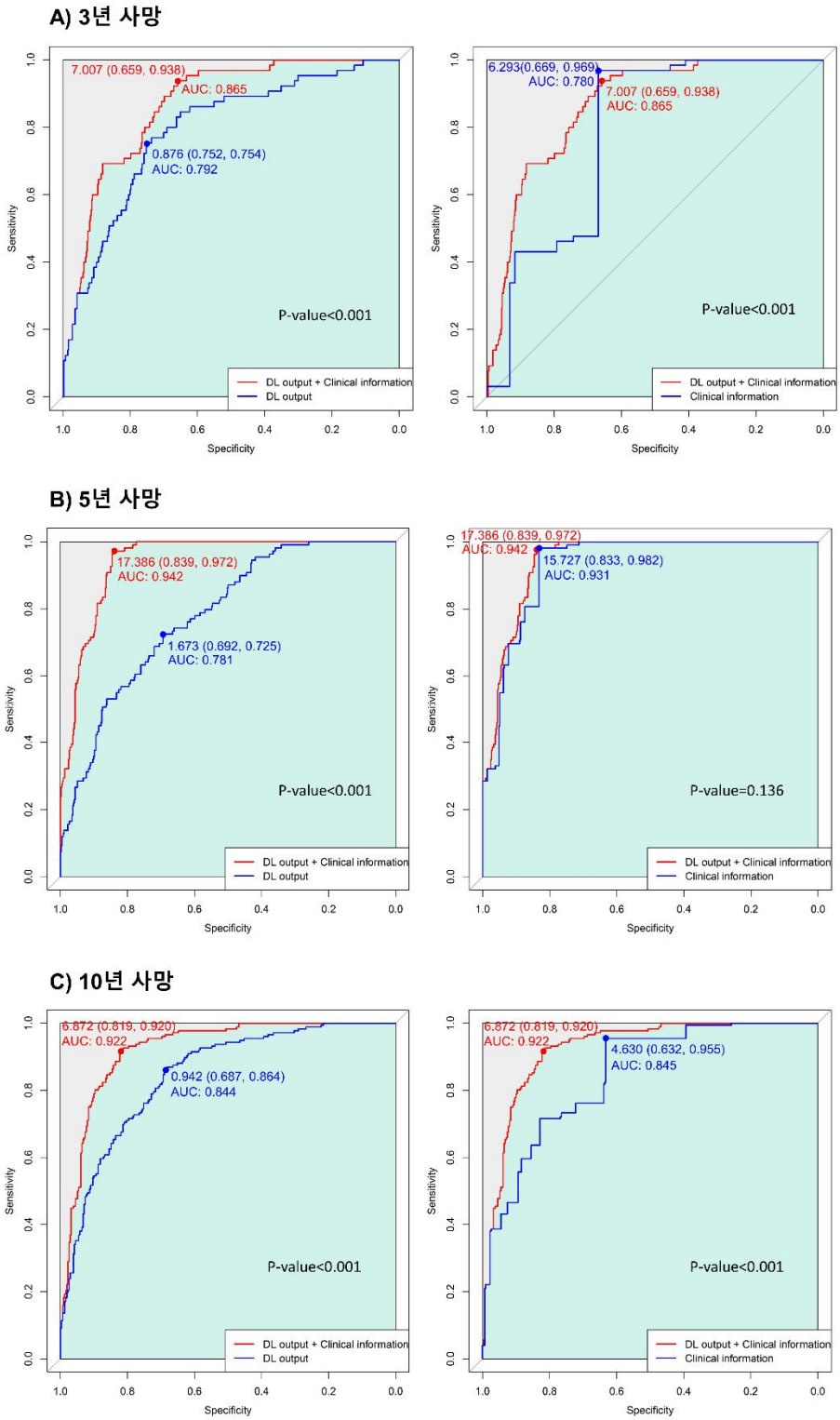
CXR, chest x-ray; p, probability

그림 2. 테스트 셋에서 분석된 히트맵의 대표적 사례



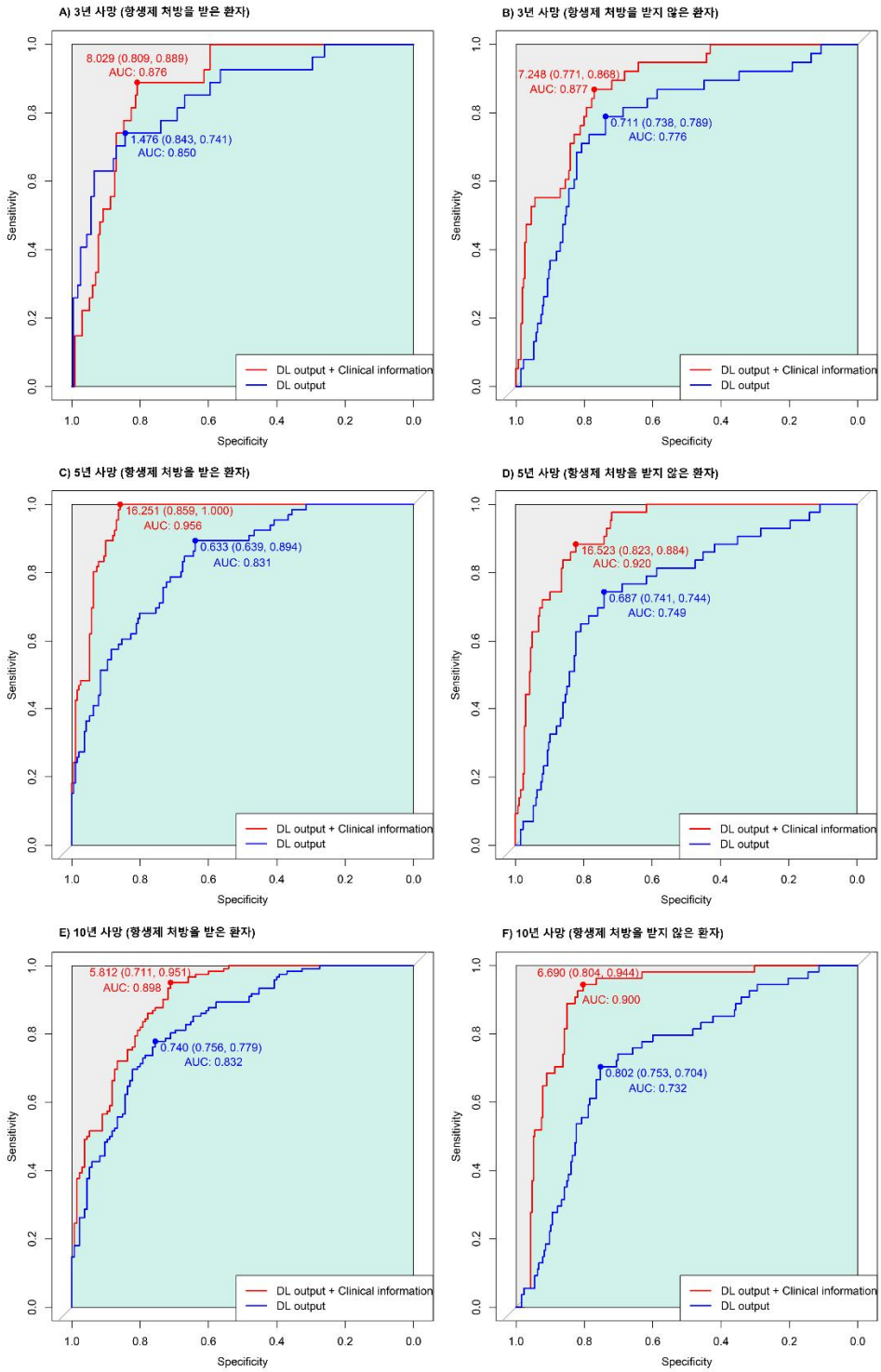
(A) 47세 여성 환자의 흉부X선사진으로 73개월간 추적 관찰한 끝에 생존하였다. 흉부X선사진은 우측 하부 폐야에 몇 개의 작은 결절성 음영을 보여주었다. 클래스 활성화 매핑 방법을 사용한 히트맵은 흉부X선사진 내에서 의미 있는 병변을 표시하지 않았다. (B) 72세 남자 환자의 흉부X선사진으로 비결핵 항산균 폐질환 진단 후 7년 만에 사망하였다. 흉부X선사진에서는 양쪽 폐야의 망상 음영과 결절성 음영을 보여준다. 클래스 활성화 매핑 방법을 사용한 히트맵은 주로 양쪽 폐야의 섬유화 음영을 표시하였다.

그림 3. 사망에 대한 예후 예측 모델의 성능 비교



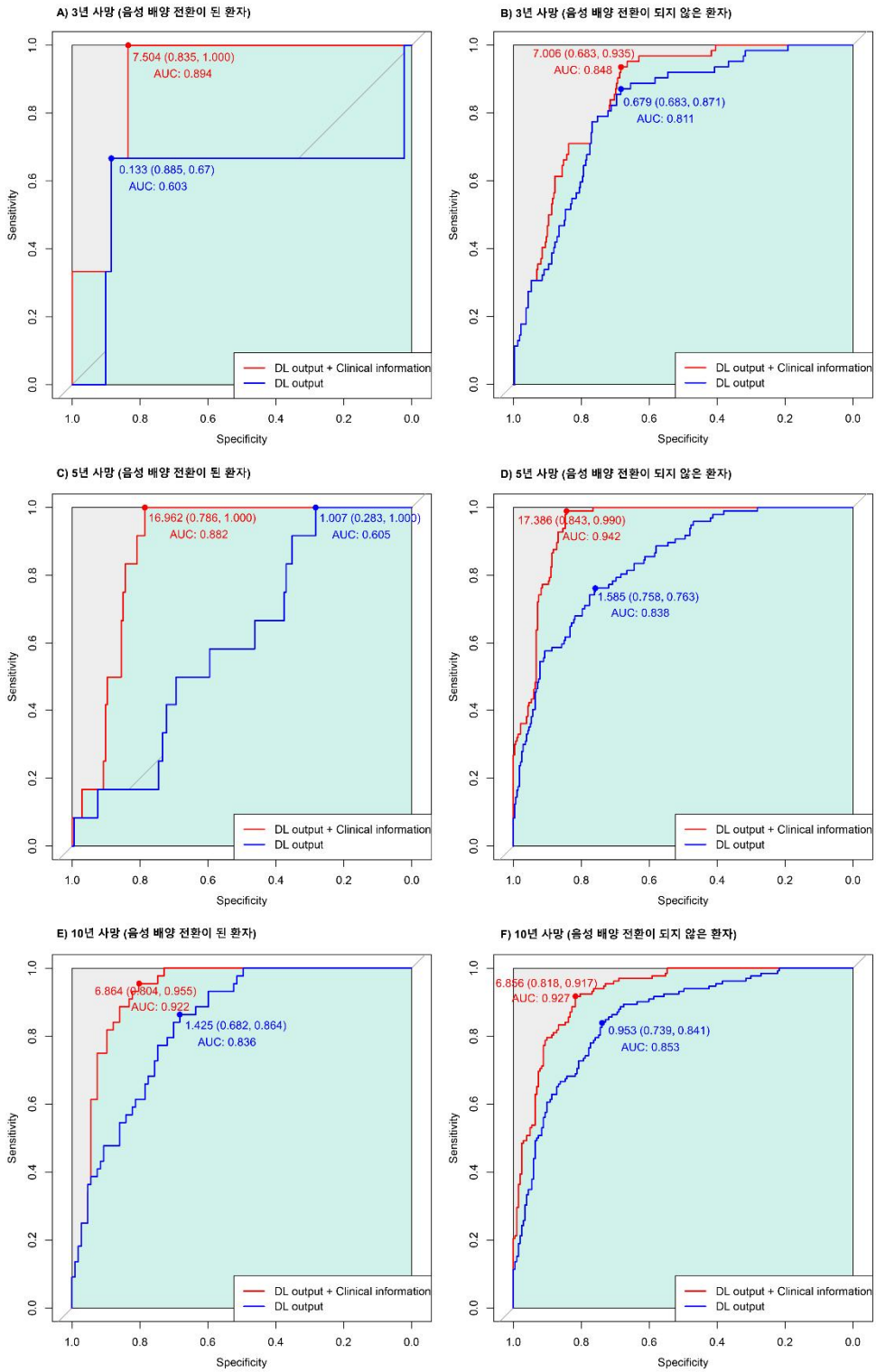
AUC, area under the receiver operating characteristic curve; DL, deep learning

그림 4. 항생제 처방에 따른 사망률 예측 성능의 하위군 분석



AUC, area under the receiver operating characteristic curve; DL, deep learning

그림 5. 음성 배양 전환 여부에 따른 사망률 예측 성능의 하위군 분석



AUC, area under the receiver operating characteristic curve; DL, deep learning

Abstract

Hyun Woo Lee

Internal Medicine, College of Medicine

The Graduate School

Seoul National University

Background: Prognostic prediction of nontuberculous mycobacteria pulmonary disease using a deep learning technique has not been tried yet. We aimed to develop a model predicting the prognosis of nontuberculous mycobacteria pulmonary disease using a deep learning technique.

Methods: Patients diagnosed with nontuberculous mycobacteria pulmonary disease at Seoul National University Hospital (train/validation dataset) between January 2000 and December 2015 and at Seoul Metropolitan Government-Boramae Medical Center (test dataset) between January 2006 and December 2015 were included. We trained deep learning models to predict the 3-, 5-, and 10-year overall mortality using baseline chest radiographs at diagnosis. We tested the predictability for the corresponding

mortality using only deep learning-driven radiographic scores and using both radiographic scores and clinical information (age, sex, body mass index, and mycobacterial species). The prediction model was externally validated. In addition, we figure out whether the performance of the prediction is different according to the various clinical features.

Results: The datasets comprised 1,638 (train/validation set) and 566 (test set) chest radiographs from 1,034 and 200 patients, respectively. The deep learning-driven radiographic score provided areas under the receiver operating characteristic curve of 0.844, 0.781, and 0.792 for the 10-, 5-, and 3-year mortality, respectively. The logistic regression model using both the radiographic score and clinical information provided areas under the receiver operating characteristic curves of 0.922, 0.942, and 0.865 for the 10-, 5, and 3-year mortality, respectively. The accuracy of our prediction model with radiographic score and clinical information was different according to antibiotic treatment, negative culture conversion, and the species of nontuberculous mycobacteria.

Conclusions: The deep learning model we developed could predict the mid- to-long-term mortality of patients with nontuberculous mycobacteria pulmonary disease using a baseline radiograph at diagnosis, and the predictability increased with clinical information.

Keyword : Mycobacterium Infections, Nontuberculous; Artificial Intelligence; Mortality; Prognosis; Predictive Value of Tests

Student Number : 2019-32291

Parts of this dissertation were previously published in Chest (Lee S, Lee HW, Kim HJ, Kim DK, Yim JJ, Yoon SH, Kwak N. Deep Learning-Based Prediction Model Using Radiography in Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. Chest. 2022 Nov;162(5):995-1005).