



Traditional and Emerging AI-based Applications for Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Chest CT

박희준, 김동훈

코어라인소프트 임상전략부

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive dyspnea disease comprised of emphysema and chronic bronchitis. Although spirometry is a clinically confirmatory method, quantification on computed tomography (CT) is widely used for COPD assessment. CT images are used to visualize anatomical structures as well as quantification of COPD. For quantitative analysis of COPD, methods for analyzing emphysema and chronic bronchitis have been developed on CT. With computer algorithms, threshold-based analysis for emphysema, small airway disease analysis using registration, and vessel alteration analysis accompanied with COPD are possible. In addition, the recent rapid development of artificial intelligence (AI) has made it possible to analyze COPD without human interaction by segmenting the lung organs. AI-based automatic analysis of COPD is now applied in the real clinical field aiding COPD diagnosis and evaluating drug responsiveness. Herein, we reviewed various analytic methods for COPD on CT images.

Key words: COPD, Quantitative evaluation, Artificial intelligence

Corresponding author: Dong Hun Kim, M.D, Ph.D

Clinical Strategy Department, Coreline Soft, 49, World-Cup bukro 6-gil, Mapogu, Seoul, 03991, Korea

Tel: +82-2-571-7321, Fax: +82-2-571-7324, E-mail: donghun.kim@corelinesoft.com

1. 서론

만성폐쇄성폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)은 기도와 폐포의 이상으로 인해 기류에 제한이 생겨 지속적인 호흡기 증상을 보이는 질환으로 전세계 사망률 3위에 해당하는 높은 사망률과 전체 세계인구의 3.92% 유병률을 보인다¹. COPD의 표현형(phenotype)은 크게 폐포에서 발생하는 폐기종과 기도에서 발생하는 만성기관지염으로 나뉜다. COPD는 폐기능 검사(pulmonary function test, PFT)를 통하여 기관지 확장제 사용 후 1초간 호기량 / 최대호기량(forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) / forced vital capacity (FVC))의 비율이 0.7 미만인 경우 COPD로 진단되고, FEV₁의 예측치(_{pred}FEV₁)에 따라 중증도를 분류한다. COPD 환자를 대상으로 전산화단층촬영(computed tomography, CT)을 진행하는 것이 정기 검사로 권장되지는 않지만, CT를 촬영함으로써 COPD의 주된 원인인 흡연과 관련된 폐암 및 관상동맥 질환 등을 발견하고 평가할 수 있으며, 폐 용적 축소술과 같은 외과적 또는 비외과적 수술 전, 폐 용적 측정 등에 도움을 받을 수 있어 그 유용성이 확인되었다. CT영상으로 의료 영상 기반 COPD 정량화 분석 기술들의 다양한 연구와 발전을 통해 COPD의 표현형별 분석이 가능해졌다¹. 본 종설에서는 CT영상을 이용하여 COPD의 정량적 분석을 시도한 연구 논문들을 바탕으로 고전적인 방법부터 COPD 분석을 위한 최신 인공지능(artificial intelligence, AI) 적용에 대해 기술하고자 한다.

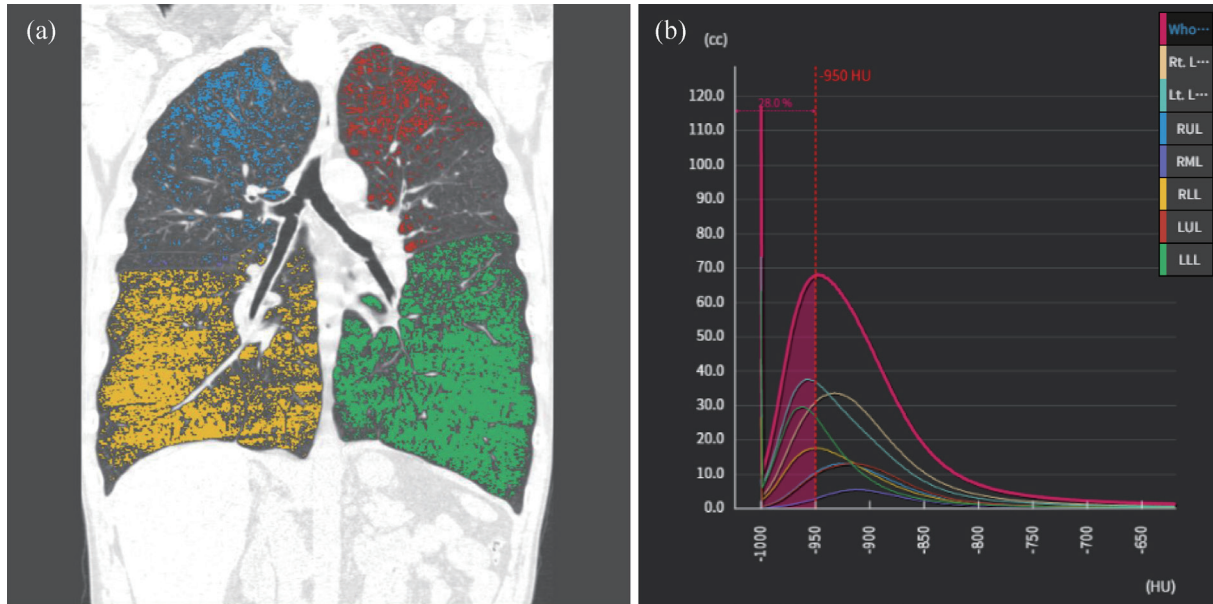


Figure 1. Emphysema measurement of a patient with GOLD stage 4 on CT. (a) Different colors in coronal image represent different lobes with emphysema less than -950 HU. (b) Histogram of segmented lung. It shows that percentage of less than -950 HU is 28% of total lung volume.

2. 본론

1) COPD표현형에 따른 고전적 및 최근 분석 방법들

(1) 공간 (air space)

폐기종(emphysema)은 종말세기관지의 폐포 벽의 파괴로 작은 폐포들이 합쳐져 덩어리를 이루게 되어 폐포가 비정상적으로 확장됨으로써 폐포의 제 기능인 가스교환이 어려워지는 상태를 의미한다². 폐기종은 일산화탄소에 대한 폐 확산능(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO) 검사인 산소 운반 기능을 통해 감별할 수 있다. DLCO의 예측치가 0.8 미만인 경우 산소 운반 장애가 있는 것으로 판단하여 폐기종 또는 폐섬유증의 바이오 마커로 사용이 되어 시간이 지남에 따라 COPD의 발병 위험이 증가할 수 있음을 암시한다¹. CT에서의 폐기종 영역은 다른 정상 폐 실질을 구성하는 픽셀들의 음영보다 상대적으로 낮게 관찰이 되며, 밀도계(densitometry)의 하나인 저음영 부위(low attenuation area, LAA)를 측정하여 폐기종의 정도를 정량화 할 수 있다. 폐기종을 CT에서 측정한 초기 방법으로, 흡기로 촬영한 CT영상에서 -910 하운스 필드 유닛(Hounsfield Unit, HU) 보다 낮은 영역이 폐기종을 가장 잘 반영하는 것으로 여겨졌으나³, 그 후 적절 임계치를 찾는 여러 연구들을 통해 -950 HU 이하의 영역(%LAA₋₉₅₀, 폐기종지수)이 폐기종을 가장 잘 반영하는 정량적 분석 방법으로 여겨져 사용되고 있다^{4,5}. %LAA₋₉₅₀로 정량 분석된 폐기종의 정도에 따라 %LAA₋₉₅₀이 6% 미만이면 폐기종 없음 또는 미약한 폐기종으로 판단하고, 6%에서 14%인 경우는 중등도 폐기종, 14% 이상인 경우는 중증 폐기종으로 해석한다⁶⁻⁸.

%LAA₋₉₅₀를 이용하여 폐기종을 측정하는 방법 외에, CT에서 촬영된 픽셀 분포의 히스토그램을 활용하여 폐기종의 정도를 평가할 수 있다. 폐기종이 많은 대상일 수록 히스토그램의 전반적인 분포는 음수 영역(-1,024 HU)으로 이동하게 된다(Figure 1). Madani 등⁹의 연구에서 히스토그램의 음수 영역부터 첫 번째 백분위수(1st percentile) HU 값이 현미경 또는 육안으로 확인한 폐기종을 잘 설명한다고 보고하였으며, Harder 등¹⁰의 연구에서 15 번째 백분위수(15th percentile) HU값이 %LAA₋₉₅₀보다 방사선량과 CT 영상 재구성 방법에 가장 덜 민감

한 측정 방법임을 보고하였다.

폐기종 평가를 위한 또 다른 방법으로 지수 D값(D value)이 사용되는데, D 값은 여러 폐포들이 합쳐져 덩어리가 된 폐기종 클러스터(cluster)의 정도를 평가하는 방법으로 폐기종의 크기 별 분포를 가늠하게 한다. Mishima 등¹¹의 연구에서 정상인과 COPD 대상을 낮은 폐기종 ($\%LAA_{-960} < 30$)과 높은 폐기종 ($\%LAA_{-960} \geq 30$) 그룹으로 분류하여 평가한 결과, D 값이 폐기종이 낮은 대상에서 감소되는 것으로 관찰됨으로써 조기 폐기종 검출에 유용한 방법임을 제시하였다. 또한 현 흡연자 그룹과 과거 흡연자 그룹을 대상으로 수행한 종단 연구에서 흡연자 그룹이 추적 검사에서 $\%LAA_{-960}$, D 값, 폐기종 클러스터 수의 변화량이 과거 흡연자 그룹보다 크게 관찰되는 것을 보고함으로써, 폐기종 평가에서의 D 값의 유효성을 보여주었다¹².

COPD에서 관찰되는 기류 제한은 섬유아세포와 대식세포, CD8⁺ 등 염증 세포들의 증가에 의한 세기관지 벽의 두께 증가와 섬유성 변화, 폐의 탄력 반동의 감소, 기도내 염증 반응으로 인해 생성되는 점액과 삼출액 등으로 인해 호기시 공기가 빠져나가지 못하고 공기가 지속적으로 갇히는 공기 가둠(air-trapping 또는 gas-trapping)이 발생하고, 폐의 과다팽창을 야기한다¹³. COPD의 기류 제한은 기도의 직경의 길이가 2 mm 미만인 소기도(전도소기도)에서 발생이 되는데, CT가 갖는 공간분해능은 약 0.5 - 0.6 mm로 기류 제한이 발생하는 소기도를 직접적으로 측정하는 것은 한계가 있다. 호기 CT 영상에서 기류 제한으로 인해 공기 가둠이 발생한 영역은 정상적인 폐 실질에 대비하여 상대적으로 낮은 음영을 갖게 되고 모자이크 패턴으로 관찰이 된다¹⁴. 이러한 공기 가둠을 정량적으로 분석하기 위해 밀도계를 이용하여 CT에서 간접적으로 측정할 수 있다. 공기 가둠은 호기 CT 영상에서 -856 HU 이하의 영역을 측정하여 평가하는 방법 ($\%LAA_{-856}$)이 널리 사용되며, 호기/흡기 영상의 폐 음영비(expiratory to inspiratory ratio of mean lung density, E/I MLD), 호기 흡기 상대 볼륨 변화(relative volume change_{-856 to -950}, $RVC_{856-950}$)를 구하여 평가하는 방법도 적용할 수 있다. 8,517명을 대상으로 한 COPD Gene 코호트에서, $\%LAA_{-856}$ 방법은 폐기종의 여부와 상관없이 25-75% 강제호기속도(forced expiratory flow₂₅₋₇₅, FEF₂₅₋₇₅)와 높은 상관관계를 보여주었고, E/I MLD와 $RVC_{856-950}$ 는 폐기종이 없는 대상에서 폐기능검사 결과와 높은 상관관계를 보여주었음을 보고하였다^{8,15}.

의료영상 분석 기술의 발전으로 흡기, 호기 영상 정합을 이용한 공기 가둠 분석도 여러 연구를 통해 제안되었는데¹⁶⁻²⁰, 호기 영상을 흡기 영상에 맞춰 비강체 정합(non-rigid registration)을 수행한 영상에 기반한 분석과 두 영상 간의 픽셀 단위의 차이(CT value subtraction, CT_{sub})를 이용하여 폐 음영의 변화가 적게 발생하는 영역을 검출하는 분석 방법이 대표적이다. CT_{sub} 영상에서 역치 값을 이용하여 구한 공기 가둠은 $\%LAA_{-856}$, E/I MLD에 상응하는 수준으로 폐기능 검사와 높은 상관관계를 보여주었다^{16,17}. 이러한 영상 정합을 이용한 분석 방법의 장점은, 호기 영상에서 밀도계에 기반한 공기 가둠 측정 방식은 폐기종에 기인한 공기 가둠과 정상 폐 실질에서 소기도 질환으로 인한 공기 가둠을 구분할 수 없지만, 영상 정합을 이용하면 폐의 동적 변화와 이질적 변화를 시각적, 정량적으로 관찰할 수 있게 한다(Figure 2).

영상 정합을 이용한 또 다른 분석 방법으로, Galbán 등¹⁸의 연구에서 영상 정합을 이용한 매개변수반응지도(parametric response mapping, PRM) 분석 방법이 제안되었다. PRM 분석은 흡기 영상에서의 LAA_{-950} 영역과 정합된 호기 영상에서의 LAA_{-856} 영역의 정보를 이용하여 폐기종이 발생한 영역과 기능적 소기도 질환(functional Small Airway Disease, PRM^{fSAD})을 구분하는 방법이다. 해당 연구에서 제안된 PRM 분석 방법을 적용함으로써, 폐기능 검사의 FEV₁이 거의 동일하지만 PRM^{emph} 는 낮고 PRM^{fSAD} 는 높아진 그룹, PRM^{fSAD} 보다 상대적으로 PRM^{emph} 가 증가한 그룹으로 분류할 수 있음을 보여주었고, GOLD stage가 낮은 대상이 PRM^{fSAD} 가 증가하고 GOLD 3 - 4 대상에서는 PRM^{fSAD} 와 PRM^{emph} 가 함께 증가함을 보여주었다. PRM 분석 방법을 적용한 5년간의 종단 연구에서, 기준 검사에서 PRM^{fSAD} 와 PRM^{emph} 가 낮았던 대상들은 추적 검사에서 PRM^{fSAD} 가 증가하고, 기준 검사에서 PRM^{fSAD} 와 PRM^{emph} 가 상대적으로 높았던 대상은 추적검사에서 PRM^{emph} 가 증가함을 보여주어 PRM으로 COPD 질환의 진행 패턴을 확인할 수 있는 가능성을 보여주었다¹⁹. Hwang 등²⁰의 연구에서는, 흡

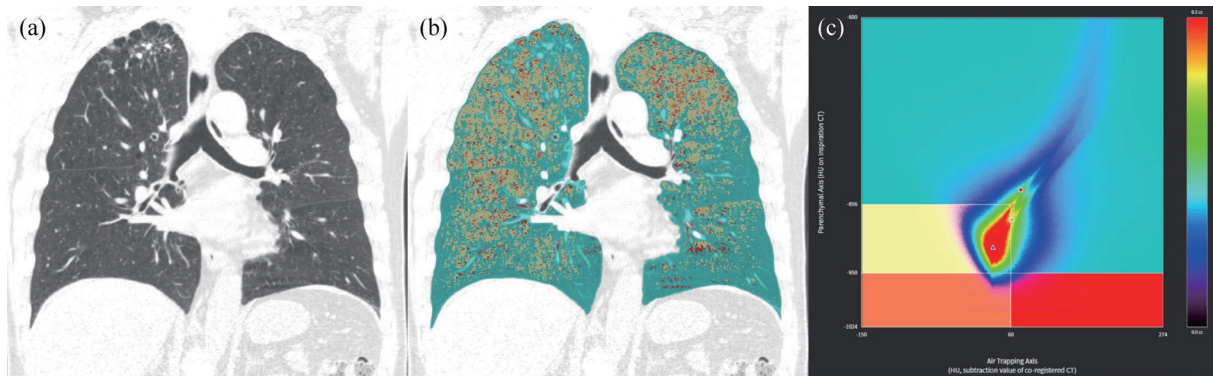


Figure 2. Coronal CT images (a & b) obtained from inspiration state in a patient with GOLD stage 2. (a) Non-overlaid coronal image. (b) Color overlaid coronal image of emphysema air-trapping composite (EAtC). Areas with functional air-trapping analysis (fAT) are displayed in orange, areas with emphysema are displayed in red, and areas with normal are displayed in sky blue. (c) Lung volume distribution is plotted on joint histogram of EAtC mapping. fAT without emphysema, fAT with emphysema and normal area of joint histogram are displayed in yellow, orange and sky blue, respectively.

기 영상과 폐의 동적 변화를 고려한 정합된 CT_{sub} 영상으로 기능적 공기 가둠(functional Air-Trapping, fAT) 영역을 분류하는 새로운 방법인 폐기종공기가둠합성(emphysema air-trapping composite, EAtC) 방법을 제안하였다. 제안된 EAtC방법의 $EAtC^{fAT}$, $EAtC^{Emph}$ 모두 폐기능 검사와 유의미한 상관관계를 보여주었으며, 특히 $EAtC^{fAT}$ 는 FEF_{25-75} 와 residual volume (RV)/total lung capacity (TLC)를 예측하는 유일한 인자임을 보여주었다. 해당 연구에서는 PRM과 함께 비교 평가를 수행하였다. PRM과 EAtC의 FEF_{25-75} , RV/TLC와의 상관관계는 각각 -0.337^{fSAT} , 0.345^{fSAT} 와 -0.502^{fAT} , 0.474^{fAT} 로 PRM보다 EAtC 방법이 폐 기능 검사와의 상관관계가 상대적으로 높음을 보여주었다.

COPD CT영상을 정량적으로 분석하기 위해서는 표준 방사선량으로 촬영하여 CT 영상의 노이즈를 줄여야 하고 얇은 절편과 소프트 커널(soft kernel)로 재구성하여야 정량 분석 시 발생할 수 있는 오류를 감소시킬 수 있지만, 실제 임상에서는 주로 샤프 커널(sharp kernel) 영상으로 판독하고 있다. COPD CT 정량분석을 위해 최적의 조건에 맞게 영상을 재구성하는 방법은 이미지를 병원 서버에 이중으로 보관하게 되어 병원의 환경을 고려하지 않을 수 없으며, CT 원시 데이터(raw data)가 별도로 보관되지 않는 경우 추가적인 영상 재구성을 수행할 수 없다. 이러한 제한점을 인공지능 영상 변환 기술을 적용함으로써 해결할 수 있는 가능성이 여러 연구를 통해 제안되고 있다. Lee 등²¹의 연구에서 CT촬영 후 소프트, 샤프 커널로 쌍으로 재구성된 영상을 이용하여, 샤프 커널 영상을 소프트 커널 영상으로 변환하는 인공지능을 적용함으로써 폐기종을 나타내는 지표인 $\%LAA_{950}$ 의 95% 일치한 계값(limit of agreement)의 바이어스(bias)를 -8.3에서 -0.8로 줄였고, Tanabe 등²²의 연구에서도 바이어스를 11.68에서 0.54로 줄였음을 보고하였다. Bak 등²³의 연구에서는 저선량 흉부 CT영상에서 샤프 커널로 재구성된 영상과 표준 선량으로 촬영되고 소프트 커널로 재구성된 영상을 비교함으로써, 저선량 흉부 CT영상에서도 폐기종을 정량적으로 분석할 수 있는 가능성을 보여주었다.

(2) 기도(airway)

천식 또는 COPD 환자에서 관찰되는 기도 리모델링은 작거나 큰 기도에서 상피화 세포의 섬유화, 평활근의 비대, 새로운 혈관 생성 등에 의한 기도의 변화를 의미한다. 이러한 기도의 변화 또는 염증 반응에 의한 변화는 기도 내강을 좁게 하여 기류제한을 야기한다. 기도의 직경의 크기가 2 mm 보다 큰 기도는 흉부 CT 영상에서 형태

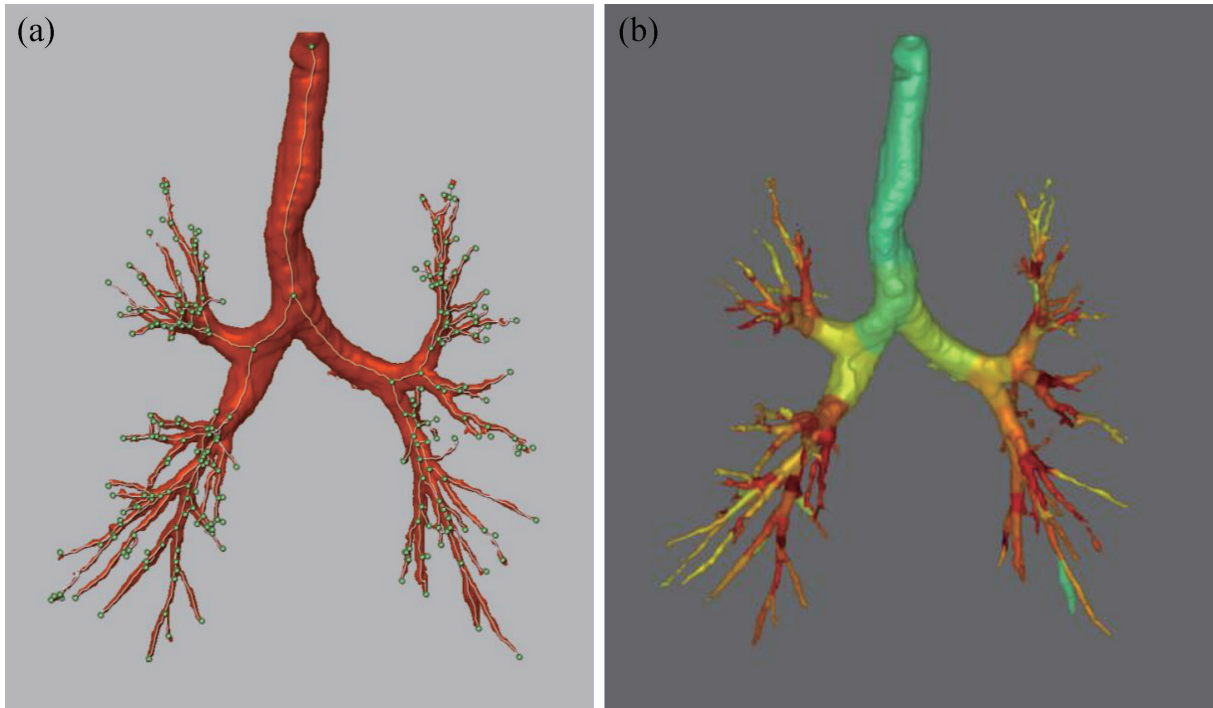


Figure 3. Airway measurement of a patient with GOLD stage 4 on CT. (a) Airway structure is segmented on CT and then skeleton of segmented airway is obtained. (b) Based on the skeleton, airway measurement is performed using integral-based half-band method. Measured wall area percentages are overlaid with different colors.

를 관찰하고 직접적으로 측정할 수가 있다. 기도를 측정하기 위해 흉부 CT 영상에서 기도의 면적과 직경을 수동으로 측정하는 방법이 사용되었지만²⁴, 다양한 분석 방법의 개발로 기도를 반자동으로 측정할 수 있는 방법이 제안되었다. 반치전폭(full width at half maximum, FWHM) 분석 방법은 기도 내강의 중심점으로부터 선 투영(ray projection)을 통해, 선이 지나간 위치의 각 픽셀들의 CT 감약 계수의 프로파일을 이용하여 기도의 내강과 벽을 측정하는 방법이다. FWHM은 해당 프로파일에서 감약 계수의 피크가 되는 점을 찾아, 피크 점으로부터 좌측과 우측의 각 최소점의 절반이 되는 영역을 기도 벽으로 정의하여 측정을 한다. FWHM은 팬텀 스터디를 통해서 CT 커널에 따라 영향을 받으며, 기도의 크기가 작아질수록 실제 크기보다 크게 측정하는 것으로 보고되었다²⁵. Cho 등²⁶에 의해 제안된 아이비에이치비(integral-based half-band method, IBHB) 방법과 FWHM과 비교한 결과를 보면, IBHB 방법이 CT 커널이나 기도의 크기에 덜 민감하고 정확하게 측정하는 것을 팬텀 스터디를 통해 보여주었고, COPD 환자를 대상으로 IBHB의 방법이 폐기능 검사와 더 높은 상관관계를 갖는 것을 보여주었다(Figure 3). 제안된 방법들로 기도를 측정함으로써 기도 내강의 직경, 면적, 기도 벽의 두께, 벽의 면적, 면적 백분율(wall area percentage, %WA)과 내강의 둘레에 비례한 기도 벽 두께(Pi10)를 얻을 수 있다. Pi10은 기도 내강의 둘레가 10 mm 일 때의 기도 면적의 루트 값으로써 측정된 기도 샘플들의 회귀선으로 얻은 표준화된 기도 벽의 두께로 사용된다. KOLD 코호트로 COPD 치료를 받은 후 FEV₁ 개선을 예측하는 인자를 확인한 연구에서, COPD를 분석한 여러 인자 중 IBHB방법으로 측정한 Pi10이 FEV₁ 개선을 예측하는 유일한 인자로 뽑혔으며(receiver operating curve, 0.641 (0.56, 0.72); Pi10, 4.05 mm), 오즈비(odds ratio)는 1.79 (1.22, 2.62)임을 보여주었다²⁷. CT에서 측정한 분지별 기도 크기의 범위를 제시한 연구가 있지만²⁸, 다양한 인종과 질환을 고려한 대규모 인구를 대상의 추가적인 연구가 필요하다.

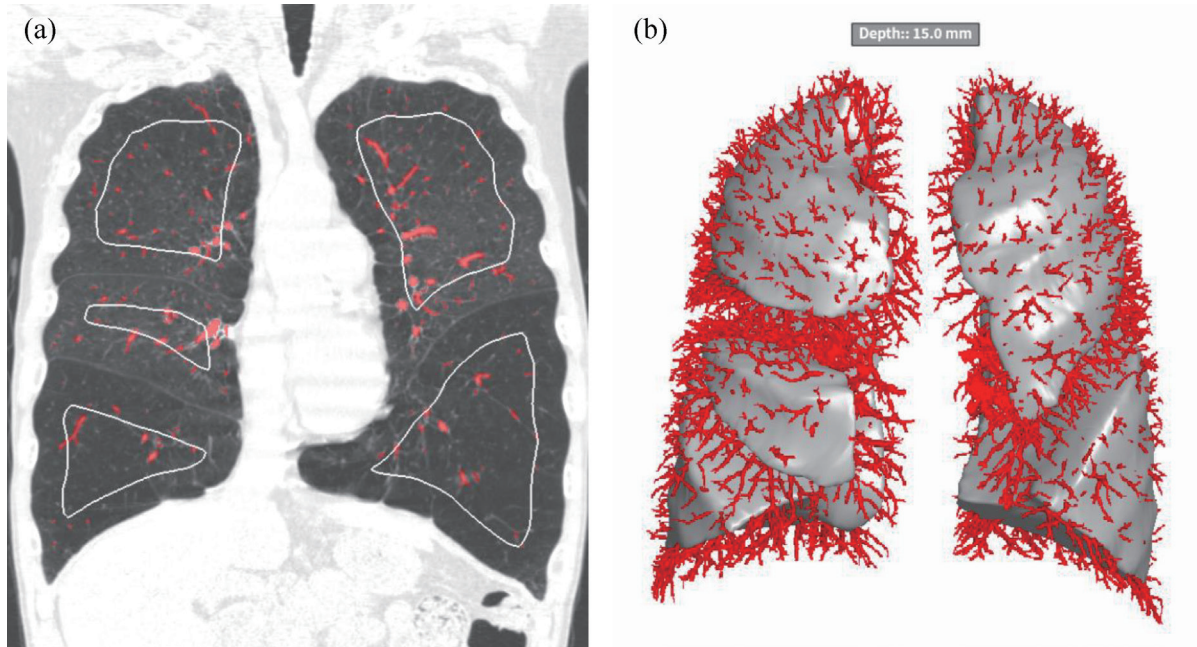


Figure 4. Lobar depth-based pulmonary vessel analysis of a patient with GOLD stage 4 on CT. (a) Coronal image with segmented pulmonary vessels which are color overlaid in red. The white line means the segmented surface at a depth of 15 mm from the pleura by each lobe. (b) 3D image shows segmented pulmonary vessel and surface at a depth of 15 mm from the pleura.

(3) COPD의 기타 요소

폐 혈관의 구조 변화는 급성 또는 만성적인 자극에 의한 비정상적인 혈관 구조 복구의 변화로 정의된다. COPD가 발생한 대상은 폐 혈관의 변화가 함께 관찰되며, 특히 폐 고혈압은 COPD 환자에서 가장 흔한 형태로 발견된다. COPD 환자에서 폐 구조의 혈관 변화는 원위부의 폐 혈관이 좁아지거나 사라지는 형태를 보인다. 이러한 폐 혈관의 변화 또한 CT에서 정량적으로 분석이 가능하다(Figure 4). Matsuoka 등²⁹의 연구에서 폐 혈관의 단면적(cross sectional area, CSA)을 이용한 분석 방법을 적용하였을 때, 단면적이 5 mm² 이하(sub-sub segmental level)인 백분율(% CSA < 5)의 감소는 폐기종의 정도와 높은 상관관계를 보여주었지만, 폐기능 검사의 predFEV_1 , FEV_1/FVC 와의 상관관계는 좋지 못하였다. Cho 등³⁰의 연구에서 폐막으로부터 3 mm에서 18 mm까지 3 mm의 등간격으로 폐 내부 표면을 얻어 10 cm² 당 폐 혈관의 개수, 단면적이 5 mm²보다 낮은 단면적을 갖는 혈관의 개수를 얻어 폐 기능 검사와 상관관계를 보았다. 9 mm 깊이에서의 얻은 폐 혈관의 개수가 폐 기능 검사와의 상관관계가 가장 좋았으며, 18 mm 깊이에서의 폐 혈관 면적의 백분율이 위험비 2.18로 생존 곡선을 가장 잘 나타내는 지표임을 보여주었다. Park 등³¹의 COPD 환자를 대상으로 6년간 관찰한 종단 연구에서, 6 mm 깊이에서의 1 cm² 당 전체 혈관의 개수는 1.16 ± 0.27 에서 0.87 ± 0.2 로 감소하였고, 1 cm² 당 5 mm²보다 낮은 단면적을 갖는 혈관의 개수는 1.02 ± 0.22 에서 0.78 ± 0.22 로 감소하였음을 보고하였다. 혈관 개수의 변화가 폐 기종과 공기 가둠과의 상관관계는 좋았지만, 폐 기능 검사와의 상관관계는 약한 상관관계를 가짐을 보여주었다. 유사한 방법으로 전체 폐 혈관 체적에 대한 혈관의 단면적이 5 mm² 보다 낮은 체적, 10 mm² 보다 낮은 체적의 비를 이용하여 SARP 천식 환자 코호트로 관찰한 연구에서, 순응도가 낮은 그룹에서 혈관의 감소가 관찰됨을 보고하였다³².

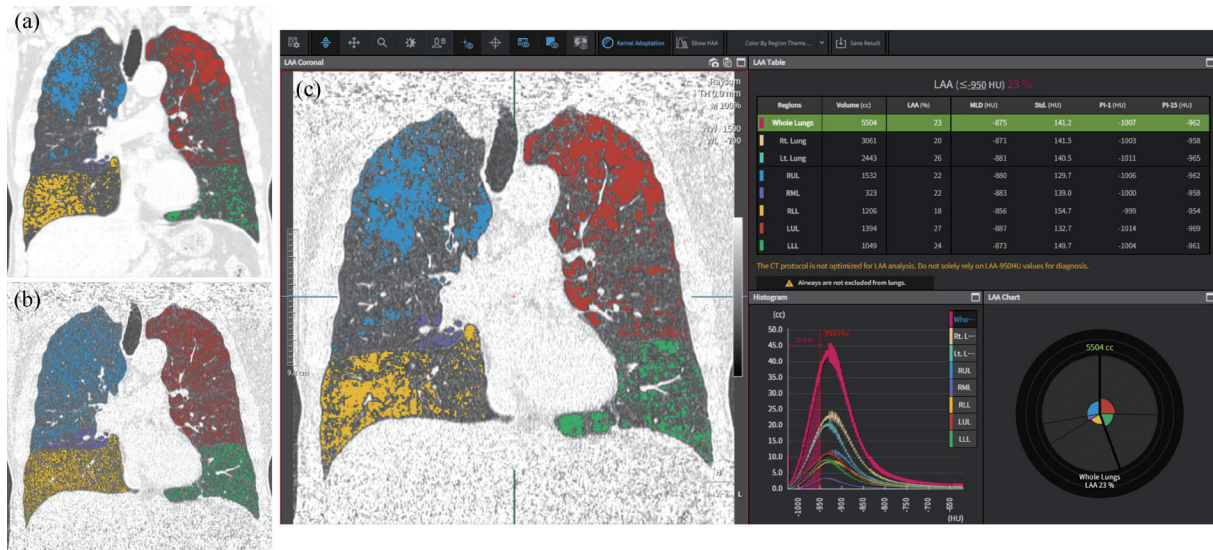


Figure 5. AVIEW COPD of Coreline Soft with kernel conversion. (a) Standard dose CT with soft kernel image, emphysema index was 24%. (b) Low dose CT with sharp kernel image, emphysema index was 28%. (c) Low dose CT with converted soft kernel. By applying kernel conversion, emphysema index was 23% which is nearly identical with emphysema index of standard dose CT with soft kernel.

2) COPD 자동 분석 소프트웨어 소개 (Introduction of Software for COPD Analysis)

앞서 소개된 다양한 분석 방법을 통해 공간(air space), 기도(airway), 폐 혈관과 관련된 COPD 표현형을 정량적으로 분석할 수 있지만, CT 영상에서 해당 분석 기법들을 적용하기 위해서는 장기 분할이 우선적으로 수행되어야 한다. Doel 등³³의 종설 문헌에서 폐 정량 분석을 위해 다양한 컴퓨터 알고리즘(algorithm)에 기반한 고전적인 분할 기법을 소개하였다. 폐와 폐엽을 분할하기 위해서 영역 확장 기법, 워터셰드(watershed), 연결 요소 레이블링(connected component labeling), 폐엽열 검출, 감약 계수 기반 분할 등, 기도를 분할하기 위해서 감약 계수 기반 분할, 형태학적 분리, 튜브 구조 검출 등, 폐혈관을 분할하기 위한 헤시안(Hessian) 기반 분할, 감약 계수 기반 분할 등 다양한 기법들이 소개되었다. 하지만 COPD 대상의 경우, 폐기종으로 인한 정상 폐 실질의 압축, 기도 및 폐 혈관의 감소로 인해 폐 구조적 변화가 발생하고 이는 폐 내의 장기를 분할하는데 어려움을 줄 수 있다. 최근 인공지능 기술의 발전으로 COPD 환자의 데이터를 활용하여 인공지능을 적용한 폐 장기 분할 연구들이 보고되고 있다. Park³⁴ 등의 연구에서 COPD 대상의 폐엽 정보로 인공지능을 학습시킴으로써 폐엽을 정확하게 분할하는 정확도로 다이스 유사계수(dice similarity coefficient, DSC)가 우상엽, 우중엽, 우하엽, 좌상엽, 좌하엽 별 각 0.98, 0.94, 0.97, 0.98, 0.97로 전체 0.97의 정확도를 보여주었으며, 모든 분할은 약 15초 이내에 이루어짐을 보고하였다. Yun 등³⁵의 연구에서는 COPD 대상의 기도 정보를 활용하여 인공지능을 학습시킴으로써 폐 분지 검출률이 92.16%, 위양성 검출률 7.74%, DSC 0.90의 결과를 보여줌으로써, COPD 환자에서 인공지능 기반 전자동 분석의 가능성을 제시하였다. 이러한 기술들의 발전으로 여러 COPD 분석 소프트웨어들이 개발되어 연구 및 임상 현장에 적용되고 있다³⁶. 다음은 현재 상용화된 몇 개의 제품 특징과 기능을 제품 웹페이지와 미국 식품의약국(FDA)에 공개된 내용에 기반하여 소개하도록 하겠다.

AVIEW COPD는 Coreline Soft (한국)에서 개발된 인공지능 기반 소프트웨어로써 인공지능에 기반한 전자동 워크플로우로 장기 분할 지원, 폐기종 분석, 공기 가둠 및 소기도 질환 분석, 기도 분석, 폐 혈관 분석, 폐엽열 온전성 분석을 제공한다. 폐기종 분석 방법으로는 밀도계에 기반한 폐기종 측정과 폐기종 크기별 분석을 지원하며, 공기 가둠 및 소기도 질환 분석으로 밀도계와 EA_{TC} 분석을 지원한다. 기도 분석은 FWHM, IBHB 방법을 제공하

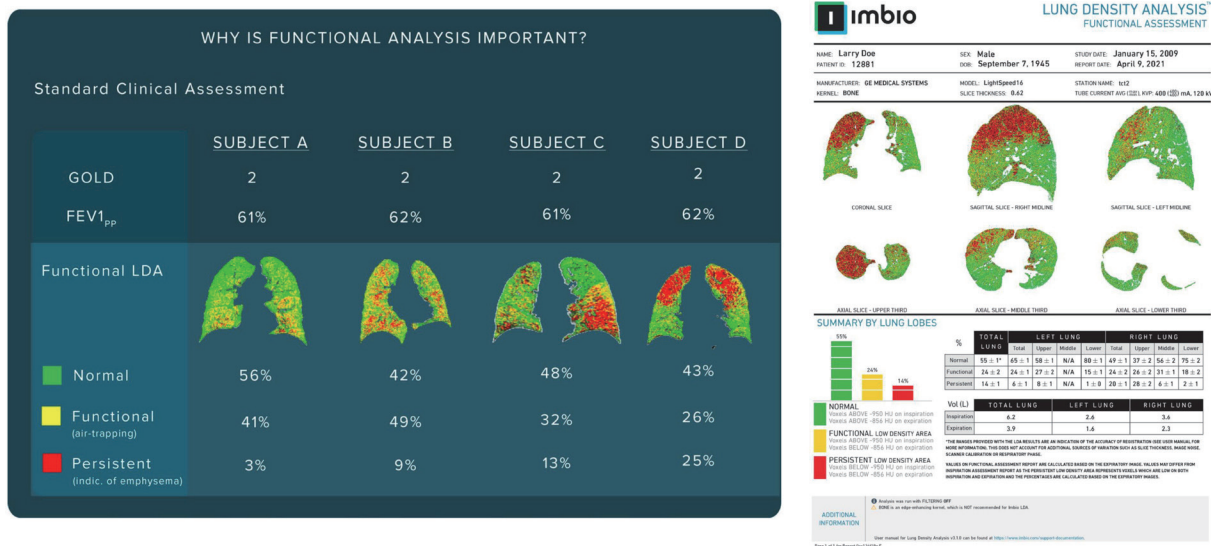


Figure 6. Lung Density Analysis of Imbio. Lung Density Analysis is fully automated image analysis software. Images show the parametric response mapping result and the report of Lung Density Analysis – Functional, courtesy of Imbio.

고, 폐 혈관 분석은 깊이에 따른 혈관 정보와 혈관 체적에 기반한 정보를 제공하고 있으며, 폐 용적 축소술에 적용할 수 있는 폐엽열 온전여부에 대한 정보를 제공한다. 고음영 분석 정보를 함께 제공하여 간질성 폐질환 평가를 하는데 적용할 수 있으며, 샤프 커널로 재구성된 영상을 소프트 커널로 변환하여 다른 CT 프로토콜에서도 폐기종을 측정할 수 있다(Figure 5).

Functional Respiratory Imaging (FRI)는 FLUIDDA(벨기에)에서 개발된 소프트웨어로써 폐기종, 공기 가둠, 기도 분석, 폐혈관 분석, 체적 정보를 제공한다. FRI는 흡기와 호기 영상에서 폐엽 분할, 기도 분할, 폐 혈관 분할을 수행하고, 동적 변화 정보를 활용한 기도의 저항, 기도 벽의 정보, 환기 정보를 제공한다³⁷. 밀도계에 기반한 폐기종 분석과 폐 혈관 체적에 기반한 정보와 폐엽열 온전성의 정보를 제공한다.

Lung Density Analysis는 Imbio(미국)에서 개발된 소프트웨어이다. Lung Density Analysis – Inspiration은 전자동으로 폐와 폐엽을 분할하고 밀도계에 기반한 폐기종 정보와 폐엽별 체적 정보를 흡연 대상, 금연 중인 대상 전용 리포트로 제공한다. Lung Density Analysis – Functional은 흡기와 호기로 촬영된 영상을 이용하여 PRM 정보를 폐엽별로 제공한다¹⁸(Figure 6).

VIDA Insight는 VIDA(미국)에서 개발된 소프트웨어로써, 전자동 기반 워크플로우로 폐와 폐엽을 분할하고 밀도계에 기반한 폐기종 정보, 폐엽별 체적 정보와 고음영 분석 정보를 함께 제공한다. 전체 기도를 2D 관상면 영상에서 시각적으로 한눈에 볼 수 있는 하이페리온 뷰(hyperion view, tMPR)와 간질성 폐질환의 시각적 평가를 위한 흉막하 뷰(subpleura view)를 제공하고 소기도 질환 분석을 위한 질병 가능성 측정(disease probability measure, DPM) 기능을 제공한다³⁸(Figure 7).

LungQ는 Thirona(네덜란드)에서 개발된 소프트웨어로써 인공지능 기반 전자동으로 폐와 폐엽, 기도, 폐혈관을 분할하고 밀도계에 기반한 폐기종 정보와 폐엽열 온전여부에 대한 정보를 제공한다.

3D Slicer는 하버드대학교, NIH에서 개발된 오픈 소스 플랫폼으로써 이미지 분석과 시각화 등 의료영상 이미지를 활용한 다양한 기능을 제공한다. 3D Slicer의 Airway Inspect 패키지를 활용하여 COPD 정량 분석 기능을 사용할 수 있다. Airway Inspect 패키지는 폐를 분할하지만, 정확한 폐엽 분할은 제공하지 않고 위폐, 중간폐, 아래폐로 3등분하여 밀도계에 기반한 폐기종 분석과 고음영 분석 결과를 제공한다. 기도 분석 기능을 포함하고 있어 FWHM 방법 등을 적용하여 원하는 분지를 분석할 수 있다. 3D Slicer는 타 상용 소프트웨어와 다르게 전자동

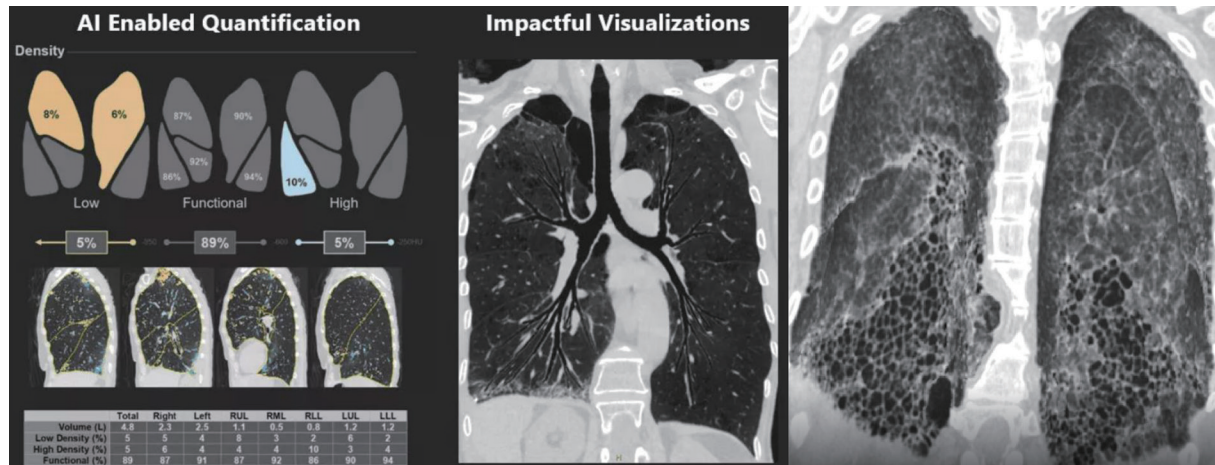


Figure 7. VIDA Insight of VIDA. Image shows the quantitatively analyzed extent of emphysema by segmenting the lungs and lobes. VIDA Insight provides impactful visualization views that are topographic multiplanar reformatted view for airway and subpleural view for interstitial lung disease, courtesy of VIDA.

분석 기능을 제공하지 않으며, 의료기기 인허가를 받지 않아 실제 임상 환경에 적용할 수 없어 연구용으로만 사용이 가능하다는 단점이 있다.

3. 결론

CT영상에서 %LAA₉₅₀, 백분율 평가 방법과 더불어 폐의 평균 감약 계수, 척도, 왜도를 활용한 밀도계는 폐기종 뿐만 아니라 간질성 폐질환 평가 등을 위해 함께 사용되는 주요 바이오 마커이다. 간질성 폐질환처럼 폐의 감약 계수에 영향을 미칠 수 있는 질환이 동반될 경우 연구자는 이를 고려하여 적절한 평가 방법 선택하고 적용해야 한다. 폐기종을 밀도계로 평가할 때 COPD 환자의 흡연 상태를 함께 고려해야 하는데, 흡연중인 사람은 염증 세포가 증가한 상태이고 금연을 시작한 대상은 염증 세포가 감소한 상태로, 금연 중인 대상에서 밀도계로 폐기종을 평가하면 폐기종이 더 크게 평가된다는 보고가 있다^{39,40}.

본문에서 단순한 밀도계부터 정합을 활용한 기법, 기류 제한을 내포한 고도의 기술이 반영된 다양한 분석 방법을 소개하였지만, 어떠한 평가 방법이 임상적으로 더 유용한 방법인지는 아직까지 검증이 되지 않았다. 따라서, 연구자는 임상 상황을 고려하여 다양한 분석 방법을 선택하고 적절한 평가 변수를 적용해야 한다. 덧붙여, 폐 혈관 분할 기술을 활용한 분석 방법은 종격동에서 분지되는 분할된 혈관의 시작점의 위치에 따라 전체 혈관의 체적이 달라지므로 결과가 달라질 수 있음도 고려해야 한다.

COPD 환자의 경우 진행된 폐기종으로 인한 폐의 과다팽창, 기도 및 혈관의 감소로 폐의 구조적 변화가 발생하게 된다. 또한, 폐 용적 축소술에 의해 일반적인 해부학적 폐 구조를 갖고 있지 않는 대상이 많다. 현재, COPD 대상 데이터를 학습하여 인공지능 기반 장기 분할 기술들은 개발이 되었지만, 아직 폐엽 축소술 후의 변화나 폐의 선천성 이상이 있는 영상데이터를 분석한 결과들은 보고된 바가 없다는 점도 연구를 진행할 때 고려해야 한다. 이런 제한점에도 불구하고 최근 개발된 신 기술은 CT 영상에서 발생할 수 있는 노이즈를 감소시키는 기술, 커널 변환 기술, 장비 특성을 반영한 특정 영상 형태로 변환하는 기술 등이 있다. 또한, 인공지능을 활용하여 폐기종의 패턴을 검출할 수 있는 기법들이 개발되어(Coreline Soft의 AVIEW, Imbio의 Lung Texture Analysis 등) 임상에서 사용하게 되었음은 고무적이다.

COPD와 연관된 많은 분석 제품들이 임상적인 효용성을 높이기 위해 발전을 거듭하고 있지만 적극적인 임상

활용에 한계가 있는 것도 사실이다. 실용성 및 사용 편의성을 높이는 일과 함께 임상환경에서 신뢰할 수 있는 표준적인 검사법으로 인정받아야 할 과제가 남겨져 있다.

References

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2022 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.; 2021. Available from: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>
2. Thurlbeck WM, Müller NL. Emphysema: definition, imaging, and quantification. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 Nov;163(5):1017-25.
3. Müller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT. "Density mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest*. 1988 Oct;94(4):782-7.
4. Gevenois PA, De Vuyst P, de Maertelaer V, Zanen J, Jacobovitz D, Cosio MG, et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Jul;154(1):187-92.
5. Heussel CP, Herth FJ, Kappes J, Hantusch R, Hartlieb S, Weinheimer O, et al. Fully automatic quantitative assessment of emphysema in computed tomography: comparison with pulmonary function testing and normal values. *Eur Radiol*. 2009 Oct;19(10):2391-402.
6. Lynch DA, Austin JH, Hogg JC, Grenier PA, Kauczor HU, Bankier AA, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology*. 2015 Oct;277(1):192-205.
7. Wu SM, Sun WL, Lee KY, Lin CW, Feng PH, Chuang HC, et al. Determinants of Pulmonary Emphysema Severity in Taiwanese Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Integrated Epigenomic and Air Pollutant Analysis. *Biomedicines*. 2021 Dec 4;9(12):1833.
8. Hersh CP, Washko GR, Estépar RS, Lutz S, Friedman PJ, Han MK, et al. Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. *Respir Res*. 2013 Apr 8;14(1):42.
9. Madani A, Zanen J, de Maertelaer V, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT--comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology*. 2006 Mar;238(3):1036-43.
10. den Harder AM, de Boer E, Lagerweij SJ, Boomsma MF, Schilham AMR, Willemink MJ, et al. Emphysema quantification using chest CT: influence of radiation dose reduction and reconstruction technique. *Eur Radiol Exp*. 2018 Nov 7;2(1):30.
11. Mishima M, Hirai T, Itoh H, Nakano Y, Sakai H, Muro S, et al. Complexity of terminal airspace geometry assessed by lung computed tomography in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Aug 3;96(16):8829-34.
12. Tanabe N, Muro S, Sato S, Tanaka S, Oguma T, Kiyokawa H, et al. Longitudinal study of spatially heterogeneous emphysema progression in current smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2012;7(9):e44993.
13. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD*. 2007 Sep;4(3):225-36.
14. Austin JH, Müller NL, Friedman PJ, Hansell DM, Naidich DP, Remy-Jardin M, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society.

- Radiology. 1996 Aug;200(2):327-31.
15. Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, Make B, Lynch DA, Beaty TH, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD*. 2010 Feb;7(1):32-43.
 16. Kim EY, Seo JB, Lee HJ, Kim N, Lee E, Lee SM, et al. Detailed analysis of the density change on chest CT of COPD using non-rigid registration of inspiration/expiratory CT scans. *Eur Radiol*. 2015 Feb;25(2):541-9.
 17. Lee SM, Seo JB, Lee SM, Kim N, Oh SY, Oh YM. Optimal threshold of subtraction method for quantification of air-trapping on coregistered CT in COPD patients. *Eur Radiol*. 2016 Jul;26(7):2184-92.
 18. Galbán CJ, Han MK, Boes JL, Chughtai KA, Meyer CR, Johnson TD, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med*. 2012 Nov;18(11):1711-5.
 19. Labaki WW, Gu T, Murray S, Hatt CR, Galbán CJ, Ross BD, et al. Voxel-Wise Longitudinal Parametric Response Mapping Analysis of Chest Computed Tomography in Smokers. *Acad Radiol*. 2019 Feb;26(2):217-223.
 20. Hwang HJ, Seo JB, Lee SM, Kim N, Yi J, Lee JS, et al. New Method for Combined Quantitative Assessment of Air-Trapping and Emphysema on Chest Computed Tomography in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Comparison with Parametric Response Mapping. *Korean J Radiol*. 2021 Oct;22(10):1719-1729.
 21. Lee SM, Lee JG, Lee G, Choe J, Do KH, Kim N, et al. CT Image Conversion among Different Reconstruction Kernels without a Sinogram by Using a Convolutional Neural Network. *Korean J Radiol*. 2019 Feb;20(2):295-303.
 22. Tanabe N, Kaji S, Shima H, Shiraishi Y, Maetani T, Oguma T, et al. Kernel Conversion for Robust Quantitative Measurements of Archived Chest Computed Tomography Using Deep Learning-Based Image-to-Image Translation. *Front Artif Intell*. 2022 Jan 17;4:769557.
 23. Bak SH, Kim JH, Jin H, Kwon SO, Kim B, Cha YK, et al. Emphysema quantification using low-dose computed tomography with deep learning-based kernel conversion comparison. *Eur Radiol*. 2020 Dec;30(12):6779-6787.
 24. Senéterre E, Paganin F, Bruel JM, Michel FB, Bousquet J. Measurement of the internal size of bronchi using high resolution computed tomography (HRCT). *Eur Respir J*. 1994 Mar;7(3):596-600.
 25. Kim N, Seo JB, Song KS, Chae EJ, Kang SH. Semi-automatic measurement of the airway dimension by computed tomography using the full-width-half-maximum method: a study on the measurement accuracy according to the CT parameters and size of the airway. *Korean J Radiol*. 2008 May-Jun;9(3):226-35.
 26. Cho YH, Seo JB, Kim N, Lee HJ, Hwang HJ, Kim EY, et al. Comparison of a New Integral-Based Half-Band Method for CT Measurement of Peripheral Airways in COPD With a Conventional Full-Width Half-Maximum Method Using Both Phantom and Clinical CT Images. *J Comput Assist Tomogr*. 2015 May-Jun;39(3):428-36.
 27. Park HJ, Lee SM, Choe J, Lee SM, Kim N, Lee JS, et al. Prediction of Treatment Response in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Determination of Airway Dimensions with Baseline Computed Tomography. *Korean J Radiol*. 2019 Feb;20(2):304-312.
 28. Cao X, Lin L, Li YT, Liu H, Liu YS, Tang JL, et al. Airway parameters and reference value range of high-resolution CT reconstruction in general population. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing*

- Za Zhi. 2020 May 20;38(5):339-344. Chinese.
29. Matsuoka S, Washko GR, Dransfield MT, Yamashiro T, San Jose Estepar R, Diaz A, et al. Quantitative CT measurement of cross-sectional area of small pulmonary vessel in COPD: correlations with emphysema and airflow limitation. *Acad Radiol*. 2010 Jan;17(1):93-9.
 30. Cho YH, Lee SM, Seo JB, Kim N, Bae JP, Lee JS, et al. Quantitative assessment of pulmonary vascular alterations in chronic obstructive lung disease: Associations with pulmonary function test and survival in the KOLD cohort. *Eur J Radiol*. 2018 Nov;108:276-282.
 31. Park SW, Lim MN, Kim WJ, Bak SH. Quantitative assessment the longitudinal changes of pulmonary vascular counts in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2022 Feb 14;23(1):29.
 32. Ash SY, Rahaghi FN, Come CE, Ross JC, Colon AG, Cardet-Guisasola JC, et al. Pruning of the Pulmonary Vasculature in Asthma. The Severe Asthma Research Program (SARP) Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jul 1;198(1):39-50.
 33. Doel T, Gavaghan DJ, Grau V. Review of automatic pulmonary lobe segmentation methods from CT. *Comput Med Imaging Graph*. 2015 Mar;40:13-29.
 34. Park J, Yun J, Kim N, Park B, Cho Y, Park HJ, et al. Fully Automated Lung Lobe Segmentation in Volumetric Chest CT with 3D U-Net: Validation with Intra- and Extra-Datasets. *J Digit Imaging*. 2020 Feb;33(1):221-230.
 35. Yun J, Park J, Yu D, Yi J, Lee M, Park HJ, et al. Improvement of fully automated airway segmentation on volumetric computed tomographic images using a 2.5 dimensional convolutional neural net. *Med Image Anal*. 2019 Jan;51:13-20.
 36. Wang JM, Ram S, Labaki WW, Han MK, Galbán CJ. CT-Based Commercial Software Applications: Improving Patient Care Through Accurate COPD Subtyping. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022 Apr 26;17:919-930.
 37. Hajian B, De Backer J, Vos W, van Geffen WH, De Winter P, Usmani O, et al. Changes in ventilation-perfusion during and after an COPD exacerbation: an assessment using fluid dynamic modeling. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Mar 6;13:833-842.
 38. Kirby M, Yin Y, Tschirren J, Tan WC, Leipsic J, Hague CJ, et al. A Novel Method of Estimating Small Airway Disease Using Inspiratory-to-Expiratory Computed Tomography. *Respiration*. 2017;94(4):336-345.
 39. Lynch DA, Al-Qaisi MA. Quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Imaging*. 2013 Sep;28(5):284-90.
 40. Shaker SB, Stavngaard T, Laursen LC, Stoel BC, Dirksen A. Rapid fall in lung density following smoking cessation in COPD. *COPD*. 2011 Feb;8(1):2-7.