Journal of Next-generation Convergence Information Services Technology Vol.15, Suppl.1, November (2026) pp.1-13
ISSN 2384-101X(p) 2672-1163(e) *http://dx.doi.org/10.29056/jncist.2026.11.01*

차세대 융합 헬스케어 서비스를 위한 PTB-XL 기반 심전도 연령 격차 잔차 편향 보정 및 합성 피부 노화 지표 연계: *In Silico* 개념증명 프레임워크

Decoupling Regression-to-the-Mean Bias in 12-Lead Electrocardiographic Biological Age for Next-Generation Convergence Health Information Services: An *In Silico* Framework Linking ECG-Age Gap to Synthetic Skin-Aging Endpoints

유상운[1], 김기항[2], 이규만[3]*

Sang-Un Yu[1], Ki-Hang Kim[2], Kyu-Man Lee[3]*

요 약

인공지능 기반 심전도 연령(AI-ECG Age)은 심혈관계의 생물학적 노화 상태를 정량화할 수 있는 디지털 바이오마커로 활용되고 있으나, 예측 잔차에는 회귀 평균화(regression-to-the-mean)에 따른 연령 의존 편향이 남을 수 있으며, 이를 피부와 같은 비심혈관 표현형으로 직접 확장할 때 실제 연령 효과가 다시 혼입될 가능성이 있다. 본 연구는 PTB-XL 12유도 심전도와 1D-ResCNN, NeuroKit2 기반 단시간 리듬 기술자를 이용해 ECG 연령을 추정하고, 검증 세트에서만 적합한 선형 잔차 모형을 고정 적용하여 corrected ECG-Age Gap을 산출한 뒤, 사전 생성된 합성 피부 노화 엔드포인트와 결합하는 *in silico* 개념증명 프레임워크를 평가하였다. PTB-XL은 500 Hz, 10초, 12유도 기록을 사용하였으며 fold 1-8을 학습, fold 9를 검증 및 잔차 보정, fold 10을 독립 테스트로 분리하였다. 단시간 리듬 기술자는 평균 및 중앙 심박수, RR 간격, SDNN-like, RMSSD-like, pNN50-like 및 파형 진폭 기술자를 포함하되, 10초 파형의 계측학적 한계를 고려하여 표준 HRV가 아닌 보조 리듬 기술자로 해석하였다. 독립 테스트 세트에서 ECG 연령 모델은 MAE 7.77년, RMSE 9.81년, R^2=0.667을 기록하였다. 검증 세트에서 도출된 잔차 보정식은 $Gap_{residual}$=19.247−0.354×Age_{chrono}였으며, 이를 통해 corrected ECG-Age Gap을 계산하였다. 유효 대응(paired) 데이터셋(N=2,151)에서 corrected ECG-Age Gap과 합성 피부탄력 지표의 Pearson 상관계수는 r=−0.817(95% CI −0.831~−0.803, p<0.001)이었고, 연대기적 연령을 포함한 계층적 OLS 모델에서 corrected gap 1년 증가당 합성 탄력 지표는 2.003 단위 감소하였다(95% CI −2.033~

1 Department of Bio Medical Devices, Gachon University, Seongnam, Korea [Undergraduate Student]
e-mail: sanguny5599@gmail.com
2 Tentech Co., Ltd., Guro-gu, Seoul, Republic of Korea [Chief Technology Officer]
e-mail: kgh@tenlaser.com
3 Department of Bio Medical Devices, Gachon University, Seongnam, Korea [Associate Professor]
e-mail: manleekyu@gachon.ac.kr (Corresponding author)

Received(October 2, 2026), Review Result(1st: October 27, 2026), Accepted(November 12, 2026), Published(November 30, 2026)

© 2026 The Authors. Published by NCISS.
This is an open access article licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. To view a copy of this license, visit http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.

−1.973). 통합 모델의 R^2는 0.914, 증분 설명력 ΔR^2는 0.247이었다. 지연·표준·가속 노화군의 합성 피부 탄력도 평균은 각각 86.2, 68.1, 55.4였으며 일원분산분석 결과 F=1185.0, p<0.001, η^2=0.525로 나타났다. 다만 피부 엔드포인트는 임상 실측값이 아닌 합성 변수이며, 현재 재현 자료에는 합성 생성식과 난수 시드(seed)의 전체 명세가 포함되어 있지 않으므로 본 결과는 생물학적 인과성이나 임상 효능이 아니라 잔차 보정 및 이종 엔드포인트 결합 파이프라인의 계산적 실행 가능성에 한정하여 해석해야 한다. 향후 동일 피험자에서 12유도 ECG, 5분 안정 상태 심전도와 Cutometer R2/R5/R7, TEWL 등을 동시 측정하는 전향적 대응 코호트(paired cohort) 검증이 필요하다.

핵심어 : 심전도 연령 격차, 심박·단시간 리듬 기술자, 피부 노화, 잔차 편향 보정, 인 실리코 개념증명

Abstract

AI-enabled electrocardiographic age provides a potential digital marker of cardiovascular biological aging, but regression-to-the-mean can induce age-dependent bias in ECG-age residuals and complicate cross-phenotype interpretation. We evaluated an *in silico* proof-of-concept framework that combines PTB-XL 12-lead ECG, a 1D residual convolutional network, and NeuroKit2-derived short-window rhythm descriptors with a validation-only residual correction model before coupling the corrected ECG-Age Gap to pre-generated synthetic skin-aging endpoints. PTB-XL records were separated into folds 1-8 for training, fold 9 for validation and residual correction, and fold 10 for independent testing. Rhythm variables included heart-rate and RR descriptors, SDNN-like, RMSSD-like, pNN50-like, and waveform-amplitude features; because the source ECGs are 10 s long, these variables were treated as short-window rhythm descriptors rather than canonical HRV. On the independent test fold, the ECG-age model achieved an MAE of 7.77 years, RMSE of 9.81 years, and R^2 of 0.667. The validation-derived residual equation was $Gap_{residual}$=19.247 −0.354×Age_{chrono}. In the valid paired table (N=2,151), the corrected ECG-Age Gap was associated with synthetic skin elasticity (Pearson r=−0.817, 95% CI −0.831 to −0.803, p<0.001). In an age-adjusted hierarchical OLS model, a one-year increase in corrected gap corresponded to a 2.003-unit decrease in the synthetic elasticity endpoint (95% CI −2.033 to −1.973); model R^2 was 0.914 and ΔR^2 was 0.247. Mean synthetic elasticity was 86.2, 68.1, and 55.4 in delayed, normal, and accelerated aging groups, respectively (ANOVA F=1185.0, p<0.001, η^2=0.525). These endpoints are synthetic rather than clinically measured, and the available reproducibility material does not contain the complete generation equation or random seed. Accordingly, the findings should be interpreted as evidence of computational pipeline feasibility, not biological causality or clinical efficacy. Prospective paired validation using standard 12-lead ECG, ≥5-min resting rhythm assessment, and Cutometer R2/R5/R7 is required.

Keyword : ECG-Age Gap, Heart-Rate and Short-Window Rhythm Descriptors, Skin Aging, Residual Bias Correction, *In Silico* Proof-of-Concept

1. 서론

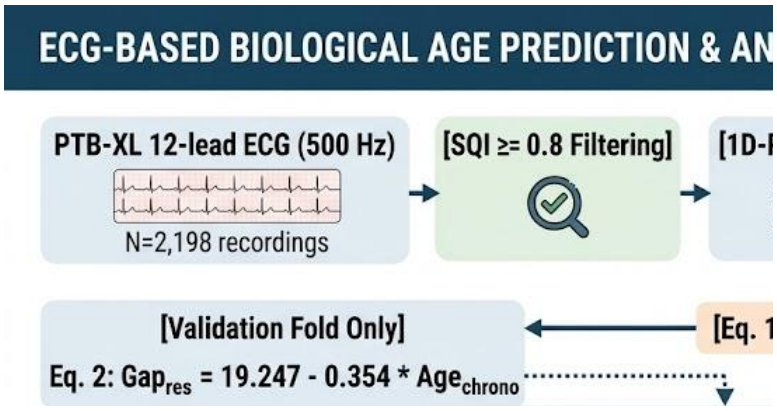
연대기적 연령은 개인의 노화 정도를 설명하는 가장 기본적인 지표이지만, 동일 연령에서도 심혈관 기능, 자율신경 조절, 미세순환 및 피부 세포외기질 회복능은 상당한 개인차를 보인다. 이러한 차이를 정량화하기 위해 ECG, 영상, 웨어러블 신호 등으로 생물학적 연령을 추정하는 디지털 바이오마커 연구가 확장되고 있다. 특히 12유도 ECG는 심장의 전도, 재분극, 구조적 리모델링과 관련된 정보를 비침습적으로 제공하며, AI-ECG 기반 연령 추정 및 심혈관 위험 예측 연구가 축적되어 있다 [1-4].

ECG 예측 연령에서 실제 연령을 뺀 ECG-Age Gap은 심혈관 노화의 잠재적 잔차 지표로 사용될

수 있다. 그러나 회귀 모델은 극단 연령을 평균 방향으로 예측하는 경향이 있어 젊은 대상에서는 양의 잔차, 고령 대상에서는 음의 잔차가 체계적으로 나타날 수 있다. 이 연령 의존성을 보정하지 않은 채 피부와 같은 다른 노화 표현형에 연결하면 실제 연령이 교란요인으로 다시 유입될 수 있다. 따라서 타 장기 지표와의 연계를 시도하기 전에 잔차-연령 관계를 분리하여 보정하는 절차가 필요하다.

피부 노화는 진피 섬유아세포 기능 저하, 콜라겐·엘라스틴 변화, 최종당화산물 축적, 산화 스트레스 및 미세혈관 기능 저하와 연관된다 [5-9]. 심혈관 및 피부 노화는 만성 저등급 염증, AGEs 축적, 내피 기능부전과 같은 상류 요인을 공유할 가능성이 있으며, 자율신경 불균형과 피부 노화의 연관성도 노년층 연구에서 보고된 바 있다 [5][10][11]. 최근 JNCIST에서도 피부 노화 단계 분류와 ECG R-피크 검출 알고리즘의 성능 비교가 각각 보고되어, 생체신호 및 피부 노화의 계산적 분석이 융합 정보서비스 연구 주제로 확장되고 있다 [12][13].

다만 PTB-XL에는 피부 탄성 계측치가 포함되어 있지 않으므로, 본 연구는 임상적 상관관계 검증이 아니라 실제 대응 코호트(paired cohort) 구축 전 단계의 계산적 개념증명으로 범위를 제한하였다. 연구 설계에서는 결정론적 보정 모듈의 분리, 합성 실험 결과의 과도한 일반화 방지, 효과크기 중심의 통계 보고, 규제 및 지식재산 관련 해석의 과장 방지를 원칙으로 하였다. 구체적으로 본 연구의 목적은 (1) 12유도 ECG와 단시간 리듬 기술자를 결합한 연령 회귀 모델을 구축하고, (2) validation-only 잔차 보정식으로 연령 의존 편향(age-dependent bias)을 감소시키며, (3) 합성 피부 노화 엔드포인트와의 연계에서 상관, 연령 보정 OLS 및 노화군 차이를 평가하고, (4) 결과를 임상 효능이 아닌 *in silico* 파이프라인 무결성 수준에서 해석하는 것이다. [그림 1]은 연구의 2단계 *in silico* 분석 파이프라인을 나타낸 것으로, PTB-XL 기반 ECG 연령 예측, validation-only 잔차 보정, 합성 피부 노화 엔드포인트 결합 및 통계 분석의 흐름을 보여준다.



[그림 1] 연구의 2단계 *in silico* 분석 파이프라인

[Fig. 1] Two-stage *in silico* analysis pipeline

2. 연구 방법

2.1 연구 설계 및 데이터 소스

본 연구는 두 단계의 계산 파이프라인으로 구성된 *in silico* 개념증명 연구이다. 제1단계에서는 PTB-XL 기반 ECG 연령 모델을 학습하고 validation fold에서 잔차 보정식을 도출하였다. 제2단계에서는 corrected ECG-Age Gap을 사전 생성된 합성 피부 노화 대응 데이터셋과 결합하여 통계적 연계 가능성을 평가하였다. 이 구조는 ECG 모델의 독립 테스트 성능 평가와 후속 합성 엔드포인트 결합을 구분하여 해석하도록 설계하였다.

심전도 입력은 PhysioNet PTB-XL version 1.0.3을 사용하였다 [1]. 원 데이터셋은 18,885명의 21,837개 10초 12유도 ECG로 구성된다. PTB-XL에서 권장하는 fold 분할에 따라 fold 1-8(n=17,441)은 학습, fold 9(n=2,193)는 하이퍼파라미터 검증 및 잔차 편향 추정, fold 10(n=2,198)은 독립 테스트에 사용하였다. 후속 분석용 대응 데이터셋은 유효 관측치 N=2,151로 구성되며 연대기적 연령, ECG 예측 연령, raw/corrected ECG-Age Gap, 합성 피부 연령 및 합성 피부탄력 지표를 포함한다.

피부 관련 변수는 실제 Cutometer 또는 영상 장비로 측정한 임상 데이터가 아니라 사전 생성된 합성 엔드포인트(synthetic endpoint)이다. 신규 피험자 모집이나 중재는 수행하지 않았으며, 공개 비식별 ECG와 계산적 합성 변수만을 사용하였다. 따라서 본 연구는 임상적 피부 노화의 유효성 검증이 아닌 분석 파이프라인의 사전 계산 검증으로 정의한다.

2.2 신호 품질 관리와 단시간 심박·리듬 기술자

PTB-XL의 500 Hz, 12유도, 10초 ECG를 각 리드당 5,000 샘플의 12×5,000 텐서로 정형화하였다. 연구 프로토콜에 따라 0.5 Hz 고역통과 필터와 60 Hz 노치 필터를 적용하고, SQI≥0.8을 최소 신호 품질 기준으로 설정하였다. SQI<0.8의 저품질 또는 고아티팩트 신호는 추론 입력에서 제외하도록 규칙을 정의하였다. 이 기준은 모델 성능 결과와 별개로 입력 품질을 일정하게 유지하기 위한 사전 필터로 취급하였다.

Lead II에 NeuroKit2 [14]를 적용하여 R-피크, 평균 RR, SDNN-like, RMSSD-like, pNN50-like, 평균·중앙 심박수 및 QRS/P/T 진폭 기술자를 추출하였다. 그러나 PTB-XL의 10초 파형은 표준 5분 또는 24시간 HRV 측정을 대체하지 못하므로, 본 연구에서는 이를 표준 HRV가 아닌 단시간 결정론적 리듬 기술자(short-window deterministic rhythm descriptors)로 한정하였다. 보조 기술자 간 중복성은 연구 프로토콜의 VIF<3 기준으로 관리하였다.

2.3 하이브리드 ECG 연령 예측 모델

ECG 연령 모델은 1D-ResCNN 브랜치와 보조 리듬 기술자 브랜치를 결합한 하이브리드 구조이다. Raw ECG 브랜치는 4단계 residual block, batch normalization, LeakyReLU, skip connection 및 global average pooling으로 256차원 잠재 특징을 생성한다. 보조 브랜치는 VIF 기준을 통과한 리듬 기술자를 batch normalization 후 32차원 fully-connected 표현으로 변환한다. 두 벡터를 결합한 288차원 표현은 dropout(p=0.3)이 포함된 dense regression head를 통해 연대기적 연령을 연속값으로 출력한다.

손실함수는 MSE, 옵티마이저는 Adam을 사용하였고 초기 학습률 1×10^{-3}, cosine decay, weight decay 1×10^{-4}, 최대 100 epochs를 연구 프로토콜의 학습 조건으로 적용하였다. 최종 체크포인트는 validation MAE가 최소인 시점으로 선택하였다.

2.4 Validation-only 잔차 편향 보정

Raw ECG-Age Gap은 ECG 예측 연령과 실제 연령의 차이로 정의하였다.

(1) $Gap_{raw} = Age_{ECG\text{-}pred} - Age_{chrono}$

연령 회귀의 회귀 평균화 편향을 줄이기 위해 validation fold에서만 Gap_{raw}를 실제 연령에 대해 선형 회귀하였다. 추정된 회귀계수는 α=19.247, β=−0.354이다.

(2) $Gap_{residual} = 19.247 - 0.354 \times Age_{chrono}$

(3) $Gap_{corrected} = Gap_{raw} - Gap_{residual}$

이 보정은 신경망 가중치를 재학습하지 않는 학습이 필요 없는 결정론적 로직 코어(learning-free deterministic logic core)로 구현 가능한 단계이며, test fold의 연령 예측 성능과 후속 엔드포인트 연계를 분리하기 위한 분석 인터페이스로 사용하였다. 다만 “완전한 직교성”이나 “편향의 완전 소거”와 같은 절대적 표현은 사용하지 않고, 연령 의존 잔차 성분을 감소시키는 보정 절차로 해석하였다. 이분산성 평가는 연구 설계에 Breusch-Pagan 점검 항목으로 포함되었으나, 재현 자료에는 원시 검정 출력이 포함되어 있지 않아 최종 결과 지표로 제시하지 않았다.

2.5 합성 피부 노화 엔드포인트의 범위

합성 피부 연령과 합성 피부탄력은 임상 장비 실측치가 아니라 계산적으로 생성된 엔드포인트이다. 본 연구는 이 변수들을 실제 피부 생리의 독립적 증거로 사용하지 않고, 편향 보정된 ECG-Age Gap이 다른 표현형 테이블에 전달될 때 분석 파이프라인이 작동하는지를 확인하는 테스트베드로 사용하였다. 중요한 제한점은 현재 재현 자료에 합성 피부 엔드포인트의 전체 생성식, 잡음 분포, 난수 시드 및 클리핑 규칙이 포함되어 있지 않다는 점이다. 따라서 본 논문은 합성 데이

터 생성기의 생물학적 타당성을 평가하지 않으며, 관찰된 높은 상관성을 임상적 발견으로 일반화하지 않는다.

2.6 통계 분석

ECG 연령 예측 성능은 MAE, RMSE, R^2로 요약하였다. Corrected ECG-Age Gap과 합성 피부탄력의 단변량 연관성은 Pearson r과 Fisher z 기반 95% CI로 평가하였다. 연대기적 연령을 통제한 독립적 설명력은 Model 1(연령 단독)과 Model 2(연령+corrected gap)의 계층적 OLS로 비교하고 R^2와 ΔR^2를 보고하였다. 본 연구에서는 효과의 크기와 불확실성을 명확히 하기 위해 회귀계수, 95% CI, R^2, ΔR^2 및 VIF를 핵심 지표로 보고하였다.

노화 범주는 corrected ECG-Age Gap 기준 Delayed(<−3년), Normal(−3~+3년), Accelerated(>+3년)로 구분하였다. 세 집단의 합성 피부탄력도 차이는 일원분산분석(one-way ANOVA)과 η^2로 평가하였다. 유의수준은 양측 α=0.05로 설정하였다.

2.7 자료 추적성, 윤리 및 규제 해석 경계

본 연구는 공개 비식별 ECG와 합성 엔드포인트를 사용하는 계산 연구이며 신규 피험자 개입을 포함하지 않는다. PTB-XL 버전, fold 분할, 모델 구조, 보정 계수 및 주요 통계량을 본문에 명시하여 분석 추적성을 높였다. 반면 재현 자료에는 ECG 연구용 Git 커밋, 실행 바이너리 SHA-256, 합성 데이터 생성기 코드 전체가 포함되어 있지 않으므로 완전 재현성(reproducibility)을 주장하지 않는다. 또한 결정론적 로직 코어가 감사 가능성(auditability)을 높일 수 있다는 점은 향후 SaMD 개발에서 유용할 수 있으나, 본 연구만으로 FDA PCCP 또는 MFDS 규제 적합성을 충족했다고 판단하지 않는다.

3. 연구 결과

3.1 ECG 연령 예측 성능

Validation fold(n=2,193)에서 모델은 MAE 7.74년, RMSE 9.84년, R^2=0.661을 기록하였다. 학습과 하이퍼파라미터 선택에 사용하지 않은 test fold(n=2,198)에서는 MAE 7.77년, RMSE 9.81년, R^2=0.667이었다. 두 fold의 지표가 유사하다는 점은 큰 성능 붕괴가 없음을 시사하지만, 이것만으로 과적합이 “발생하지 않았다”고 단정하지는 않았다. [표 1]은 12유도 ECG 연령 예측 모델의 fold별 성능을 정리한 것이다.

[표 1] 12유도 ECG 연령 예측 모델 성능

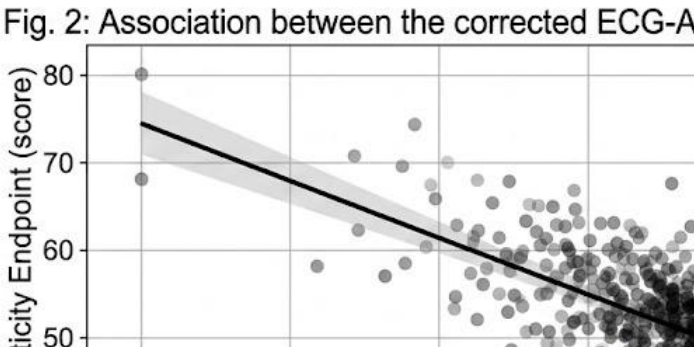
[Table 1] Predictive performance of the 12-lead ECG-age model

데이터셋	*n*	MAE (년)	RMSE (년)	R^2
Validation fold	2,193	7.74	9.84	0.661
Independent test fold	2,198	7.77	9.81	0.667

Validation fold에서 도출한 보정식을 적용한 corrected ECG-Age Gap의 평균은 0.00년, 표준편차는 7.55년이었다. 이후의 결과는 이 요약 통계와 독립 test fold의 성능 지표를 기준으로 해석하였다.

3.2 Corrected ECG-Age Gap과 합성 피부탄력의 연관성

유효 대응 데이터셋(N=2,151)에서 corrected ECG-Age Gap과 합성 피부탄력의 Pearson 상관계수는 r=−0.817이었다. Fisher z 기반 95% CI는 −0.831~−0.803이며 p<0.001이었다. 이 결과는 합성 엔드포인트가 설정된 계산 환경에서 corrected gap과 강한 역방향 구조를 나타냈음을 의미한다. 피부탄력 값이 임상 실측치가 아니므로 이를 실제 피부 노화의 생물학적 상관계수로 해석해서는 안 된다. [그림 2]는 corrected ECG-Age Gap과 합성 피부탄력 엔드포인트의 연관성을 나타낸 것이다.



[그림 2] Corrected ECG-Age Gap과 합성 피부탄력 엔드포인트의 연관성. Pearson r=−0.817, p<0.001

[Fig. 2] Association between the corrected ECG-Age Gap and the synthetic skin-elasticity endpoint

3.3 연령 보정 계층적 OLS

Model 1에서 연대기적 연령 1년 증가는 합성 피부탄력 0.501 단위 감소와 연결되었고 R^2=0.667이었다. Model 2에 corrected ECG-Age Gap을 추가한 결과, 연령 계수는 −0.501(95% CI −0.513~−0.488), corrected gap 계수는 −2.003(95% CI −2.033~−1.973)이었다. 통합 모형의 결정계수(R^2)는 0.914로 나타났으며, 보정된 심전도 연령 격차를 추가했을 때 결정계수 증가량(ΔR^2)은 0.247이었다.

VIF=1.002는 두 독립변수 간 다중공선성이 매우 낮음을 시사한다. [표 2]는 합성 피부탄력에 대한 계층적 OLS 결과를 정리한 것이다.

[표 2] 합성 피부탄력에 대한 계층적 OLS 결과 (N=2,151)

[Table 2] Hierarchical OLS regression for synthetic skin elasticity

모형	변수	β	95% CI	VIF	모형 R^2	ΔR^2
Model 1	연대기적 연령	−0.501	−0.516 ~ −0.486	1.000	0.667	–
Model 2	연대기적 연령	−0.501	−0.513 ~ −0.488	1.002	0.914	0.247
Model 2	Corrected ECG-Age Gap	−2.003	−2.033 ~ −1.973	1.002	0.914	0.247

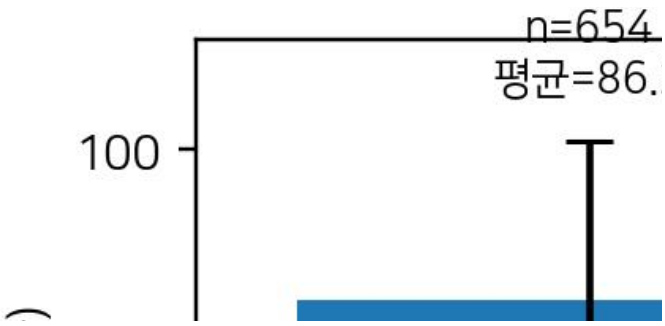
3.4 노화 범주별 합성 피부 노화 분포

Corrected ECG-Age Gap을 기준으로 Delayed(n=654), Normal(n=746), Accelerated(n=751) 세 범주로 분류하였다. 합성 피부탄력도는 각각 86.2±14.5, 68.1±10.6, 55.4±10.3으로 단계적으로 감소하였다. 일원분산분석 결과 F=1185.0, p<0.001, η^2=0.525로 나타났다. 이 효과크기는 합성 엔드포인트의 집단 분리를 설명하는 지표이며 실제 환자 피부의 임상 분리능으로 해석하지 않는다. [표 3]은 심혈관 노화 범주별 합성 피부 노화 엔드포인트를 정리한 것이며, [그림 3]은 노화 범주별 합성 피부탄력도의 평균과 표준편차를 나타낸 것이다.

[표 3] 심혈관 노화 범주별 합성 피부 노화 엔드포인트

[Table 3] Synthetic skin-aging endpoints across ECG-aging categories

범주	n	실제 연령 평균 ± SD	보정된 심전도 연령 격차 평균 ± SD	합성 피부 탄력 평균 ± SD	합성 피부 연령 잔차 평균 ± SD
Delayed (<−3년)	654	60.1±19.7	−8.1±4.5	86.2±14.5	0.3±4.8
Normal (−3~+3년)	746	63.4±16.7	−0.0±1.7	68.1±10.6	0.3±5.1
Accelerated (>+3년)	751	59.3±14.3	+7.5±3.8	55.4±10.3	−0.0±4.9



[그림 3] ECG-Age Gap 노화 범주별 합성 피부탄력도 평균과 표준편차

[Fig. 3] Mean and standard deviation of synthetic skin elasticity across ECG-aging categories

4. 고찰

4.1 주요 결과와 방법론적 의미

본 연구의 핵심은 “심박수가 높을수록 피부가 더 노화된다”는 단순 상관을 주장하는 데 있지 않다. 평균·중앙 심박수와 RR, SDNN-like, RMSSD-like 등의 단시간 리듬 기술자는 ECG 연령 모델의 보조 입력으로 사용되었고, 주요 후속 분석 지표는 연령 편향을 보정한 corrected ECG-Age Gap이다. 따라서 본 연구는 심박·리듬 특성을 포함한 ECG 기반 생물학적 연령 축을 구성하고, 이를 합성 피부 노화 엔드포인트와 연결하는 계산 파이프라인의 가능성을 평가한 연구로 해석하는 것이 정확하다.

독립 test fold의 ECG 연령 성능은 MAE 7.77년, R^2=0.667이었고, validation fold 기반 보정식은 raw gap의 연령 의존 성분을 감소시키는 역할을 했다. 이후 합성 대응 데이터셋에서 r=−0.817과 ΔR^2=0.247이 관찰되었다. 그러나 합성 엔드포인트의 생성 규칙 자체가 재현 자료에 완전히 공개되어 있지 않기 때문에 이러한 높은 연관성은 “실제 피부와의 발견”이 아니라 “설계된 계산 환경에서 파이프라인이 일관되게 동작함”을 보여주는 결과로 한정해야 한다. 합성 실험의 한계를 숨기지 않고 통제된 메커니즘 검증으로 범위를 제한하는 것이 본 연구의 핵심 해석 원칙이다.

4.2 잔차 편향 보정과 결정론적 로직 코어

AI 연령 회귀에서 회귀 평균화는 ECG-Age Gap을 실제 연령과 독립적인 생물학적 잔차로 해석하기 어렵게 만든다. Validation fold에서 α=19.247, β=−0.354를 추정하고 이후 고정 적용한 방식은 모델 가중치 재학습 없이 분석 계층에서 잔차를 보정한다는 점에서 감사 가능성이 높은 결정론적 로직 코어로 볼 수 있다. Model 2의 VIF=1.002는 연령과 corrected gap 간 공선성이 낮았음을 시사하지만, 이를 수학적 “완전 직교”로 과장하지 않는 것이 적절하다.

규제 측면에서도 결정론적 전·후처리의 명시성은 장점이 될 수 있다. 다만 규칙 기반 모듈을 사용했다는 사실만으로 FDA PCCP, MFDS SaMD 또는 디지털의료제품 관련 요구사항을 자동 충족하는 것은 아니다. 실제 의료기기 적용 시에는 소프트웨어 생명주기, 위험관리, 변경관리, 검증·확인, 사이버보안 및 임상 성능 자료가 별도로 요구된다. 따라서 본 논문은 규제 “준수”가 아니라 향후 규제 검토가 가능한 추적성 높은 구조라는 수준으로 해석한다.

4.3 심혈관-자율신경-피부 노화의 공통 상류 요인

심장 노화가 피부 노화를 직접 유발한다는 단방향 인과 모델보다, 만성 전신 염증, 최종당화산

물 축적, 산화 스트레스 및 내피 기능부전과 같은 공통 상류 요인이 심혈관과 피부에 동시에 나타난다는 DAG 관점이 더 타당하다 [5-11]. 심근 재형성 및 전기적 전도 변화와 진피 콜라겐·엘라스틴 변화는 서로 다른 장기에서 나타나는 노화 표현형이며, 자율신경 불균형은 미세순환 및 피부 장벽 회복에도 영향을 줄 수 있다. 본 연구는 이 기전을 직접 검증하지 않았지만, 향후 대응 코호트에서 심박·HRV, corrected ECG-Age Gap, Cutometer 지표를 함께 분석할 수 있는 가설 구조를 제공한다.

4.4 차세대 융합 헬스케어 서비스로의 확장 가능성

JNCIST의 최근 연구에서는 피부 노화 단계 분류와 ECG R-피크 검출이 각각 독립적인 헬스케어 분석 문제로 다루어졌다 [12][13]. 본 연구는 이 두 영역을 동일 환자 수준의 잠재 연령 축으로 연결하는 후속 방향을 제안한다. 향후 임상적으로 검증된다면 corrected ECG-Age Gap은 피부 광학영상, Cutometer, 웨어러블 PPG, 스트레스 바이오마커 [15] 등과 결합되는 저차원 융합 지표로 활용될 수 있다. 스마트 미러, 원격 웰니스, 안티에이징 상담 시스템 등은 잠재적 응용 시나리오이지만, 본 *in silico* 결과만으로 상용성이나 특허성을 입증했다고 볼 수는 없다.

4.5 연구의 한계

1. 합성 엔드포인트 한계: 피부탄력과 피부연령은 실제 임상 측정값이 아니며, 높은 상관 및 R^2가 생성 규칙에 의해 강화되었을 가능성을 배제할 수 없다. 또한 현재 재현 자료에는 합성 데이터 생성기의 전체 식, 잡음 모형, 시드가 포함되어 있지 않다.
2. 단시간 리듬 기술자의 한계: 10초 ECG의 SDNN-like, RMSSD-like, pNN50-like 등은 표준 5분/24시간 HRV와 동일하게 해석할 수 없다.
3. 임상 교란요인 미반영: 성별, BMI, 흡연, 자외선 노출, 폐경, 혈압, 약물, 당뇨 및 피부 관리 습관 등을 통제하지 못했다 [9].
4. 횡단면·계산 연구의 한계: 노화의 종단적 궤적과 인과 관계를 평가하지 못했다.
5. 분석 출처 추적성 한계: 재현 자료에는 SQI/VIF/Breusch-Pagan 등의 전체 실행 로그, 합성 데이터 생성기 코드, Git/SHA-256 재현성 패키지가 포함되어 있지 않아 일부 절차는 문서화 수준의 재현성에 머문다.
6. 통계 출력 일관성 한계: 일부 보조 검정통계량은 원시 회귀 출력과의 재검증이 필요하여, 본 연구에서는 재현 자료에서 확인 가능한 효과량과 신뢰구간을 중심으로 보고하였다.

4.6 전향적 임상 검증 로드맵

다음 단계에서는 동일 피험자를 대상으로 표준 12유도 ECG와 최소 5분 안정 상태 심전도를 동시 획득하고, Cutometer dual MPA 580의 R2(총탄력), R5(순탄력), R7(탄력 회복비율), TEWL, 고해상도 초음파 진피 두께를 같은 방문에서 측정하는 전향적 대응 코호트(prospective paired cohort)가 필요하다. 분석에서는 연령·성별·BMI·흡연·UV 노출·폐경·혈압·대사질환·약물 등의 교란요인을 사전 DAG에 따라 통제하고, corrected ECG-Age Gap과 안정 시 심박수/표준 HRV의 독립적·상호작용 효과를 비교해야 한다. 이 단계가 완료되어야 본 프레임워크가 실제 피부 노화와 연계되는 임상적 타당성을 평가할 수 있다.

5. 결론

본 연구는 PTB-XL 12유도 ECG에서 1D-ResCNN과 심박·단시간 리듬 기술자를 이용해 ECG 연령을 추정하고, validation-only 선형 잔차 보정식을 통해 연령 의존 ECG-Age Gap 성분을 감소시킨 뒤 합성 피부 노화 엔드포인트와 결합하는 *in silico* 개념증명 프레임워크를 구성하였다. 독립 test fold에서 ECG 연령 모델은 MAE 7.77년, RMSE 9.81년, R^2=0.667을 보였고, N=2,151의 합성 대응 데이터셋에서 corrected ECG-Age Gap은 합성 피부탄력과 r=−0.817의 역방향 연관성을 나타냈다. 연령 보정 OLS의 통합 R^2는 0.914, ΔR^2는 0.247이었으며, 노화 범주별 합성 피부탄력 차이는 η^2=0.525로 나타났다.

이 결과는 실제 피부 탄력이나 임상적 노화의 인과성을 입증한 것이 아니라, ECG 연령 잔차의 편향 보정과 이종 엔드포인트 결합이라는 분석 절차가 계산적으로 구현 가능함을 보여주는 사전 검증 결과이다. 특히 심박·리듬 정보는 보조 입력이며 10초 ECG에서 표준 HRV를 주장하지 않는다는 계측학적 경계를 유지하였다. 향후 실제 Cutometer R2/R5/R7 및 5분 안정 상태 ECG를 포함한 전향적 대응 코호트에서 재검증될 경우, 본 프레임워크는 심혈관-자율신경-피부 노화 축을 탐색하는 융합 헬스케어 분석 도구로 확장될 수 있다.

References

[1] P. Wagner et al., "PTB-XL, a large publicly available electrocardiography dataset," *Scientific Data*, vol. 7, no. 1, Art. no. 154, May 2020, doi: 10.1038/s41597-020-0495-6.

[2] N. Strodthoff et al., "PTB-XL+, a comprehensive electrocardiographic feature dataset," *Scientific Data*, vol. 10, no. 1, Art. no. 279, May 2023, doi: 10.1038/s41597-023-02153-8.

[3] Y. S. Baek, D. H. Lee, Y. Jo, S. C. Lee, W. Choi, and D. H. Kim, "Artificial intelligence-estimated biological heart age using a 12-lead electrocardiogram predicts mortality and cardiovascular outcomes," *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, vol. 10, Art. no. 1137892, Apr. 2023, doi: 10.3389/fcvm.2023.1137892.

[4] F. Lopez-Jimenez et al., "Assessing biological age: the potential of ECG evaluation using artificial intelligence," *JACC: Clinical Electrophysiology*, vol. 10, no. 4, pp. 775-789, Apr. 2024, doi: 10.1016/j.jacep.2024.02.011.

[5] E. Cinotti, B. Labeille, F. Cambazard, and J. L. Perrot, "Is there a relation between autonomic nervous system activity and skin ageing? Evaluation of heart rate variability and skin ageing in 209 elderly subjects," *Experimental Dermatology*, vol. 26, no. 8, pp. 728-730, Aug. 2017, doi: 10.1111/exd.13178.

[6] M. Duarte, S. S. Pedrosa, P. R. Khusial, and A. R. Madureira, "Exploring the interplay between stress mediators and skin microbiota in shaping age-related hallmarks: a review," *Mechanisms of Ageing and Development*, vol. 220, Art. no. 111956, Aug. 2024, doi: 10.1016/j.mad.2024.111956.

[7] A. Assi, T. Baldeweck, and M. Cherel, "Evaluating facial dermis aging in healthy Caucasian females with LC-OCT and deep learning," *Scientific Reports*, vol. 14, no. 1, Art. no. 24113, Oct. 2024, doi: 10.1038/s41598-024-74370-z.

[8] R. Chmielewski and A. Lesiak, "Mitigating glycation and oxidative stress in aesthetic medicine: hyaluronic acid and trehalose synergy for anti-AGEs action in skin aging treatment," *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, vol. 17, pp. 2701-2712, Nov. 2024, doi: 10.2147/CCID.S476362.

[9] J. Krutmann, A. Bouloc, G. Sore, B. A. Bernard, and T. Passeron, "The skin aging exposome," *Journal of Dermatological Science*, vol. 85, no. 3, pp. 152-161, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.09.015.

[10] F. Olivieri, L. Biscetti, L. Pimpini, G. Pelliccioni, J. Sabbatinelli, and S. Giunta, "Heart rate variability and autonomic nervous system imbalance: potential biomarkers and detectable hallmarks of aging and inflammaging," *Ageing Research Reviews*, vol. 101, Art. no. 102521, Sep. 2024, doi: 10.1016/j.arr.2024.102521.

[11] S. Giunta, S. Xia, G. Pelliccioni, and F. Olivieri, "Autonomic nervous system imbalance during aging contributes to impair endogenous anti-inflammaging strategies," *GeroScience*, vol. 46, no. 1, pp. 113-127, Feb. 2024, doi: 10.1007/s11357-023-00947-7.

[12] S. Y. Chae and K. Lee, "Skin Type and Aging Classification Model Using YOLO11: Potential and Limitations," *Journal of Next-generation Convergence Information Services Technology*, vol. 14, pp. 15-28, Nov. 2025, doi: 10.29056/jncist.2025.11.02.

[13] D. Jeong and K. Lee, "A Comparative Study on the Performance of Pan-Tompkins and SVM·RF Methods

for ECG R-Peak Detection," *Journal of Next-generation Convergence Information Services Technology*, vol. 14, pp. 29-38, Nov. 2025, doi: 10.29056/jncist.2025.11.03.

[14] D. Makowski et al., "NeuroKit2: A Python toolbox for neurophysiological signal processing," *Behavior Research Methods*, vol. 53, no. 4, pp. 1689-1696, Aug. 2021, doi: 10.3758/s13428-020-01516-y.

[15] P. Schmidt, A. Reiss, R. Duerichen, C. Marberger, and K. Van Laerhoven, "Introducing WESAD, a multimodal dataset for wearable stress and affect detection," in *20th ACM International Conference on Multimodal Interaction (ICMI)*, Boulder, CO, USA, Oct. 16-20, 2018, pp. 400-408, doi: 10.1145/3242969.3242985.

연구윤리

본 연구는 공개 비식별 PTB-XL 데이터와 합성 엔드포인트를 이용한 계산 연구이며 신규 피험자 모집이나 중재를 수행하지 않았다.