

인공신경 회로망을 이용한 정자의 형태학적 특성 분석에 관한 연구

°이원진, *박광석, **백제승, **전성수

°서울대학교 대학원 협동과정 의용생체공학

*서울대학교 의과대학 의공학 교실

**서울대학교 의과대학 비뇨기과학 교실

A Study on the Morphometric Analysis of Spermatozoa Using Artificial Neural Networks

°W. J. Yi, *K. S. Park, **J. S. Baek, **S. S. Jeon

°Interdisciplinary Program in Medical and Biological Engineering Major, Seoul Nat'l Univ.

*Dept. of Biomedical Engineering, College of Medicine, Seoul Nat'l Univ.

**Dept. of Urology, College of Medicine, Seoul Nat'l Univ.

Abstract

In male reproducible health and fertility and IVF(in-vitro fertilization), semen analysis has been most important. But the traditional tools for semen analysis are subjective, imprecise, inaccurate, difficult to standardize, and difficult to reproduce mainly due to their manually oriented operations. The purpose of a morphometric analysis of sperm is to microscopically type-classify spermatozoa cytologically according to their morphology of heads. Until now, the strict criteria method has long been used in clinic to discriminate normal spermatozoa from abnormal ones. This method cannot classify the diverse groups of abnormal spermatozoa in detail and shows variations in inter-operators and intra-operator. In this paper, we developed a new method of a sperm morphometric analysis using artificial neural networks which are widely used in pattern recognition and image processing.

Introduction

불임의 원인 규명과 인공 수정에 있어서 정액 검사는 가장 기본적이고 필수적 검사로서 산부인과, 남성 클리닉 등 임상에서 주요한 진단의 근거가 되어왔다. 기존의 정액 분석은 정자의 활동성이

가임 또는 불임에 주요한 관건이라는 믿음 하에 주로 정자의 운동 특성 분석에 집중되어 왔다. 그러나 임상 학회에서 정상적인 운동 특성을 지닌 정자에 대해서도 불임 사례가 보고 되어 있으며, 불임 등 임상에서 발생하는 문제에 대해 더 유용하고 정확한 진단을 위해서 정자의 형태 특성 분석이 동시에 이루어지고 있는 실정이다. 지금까지 형태 분석을 위한 여러 가지 검사 방법들이 제시 되었으나, 이러한 방법들은 기본적으로 수작업 중심이어서 검사자의 숙련도 및 기술에 의존하기 때문에 검사자 간 또 검사자 내에서도 많은 편차를 수반할 수 밖에 없었다.

정자의 형태 특성 분석은 정자의 머리 모양을 기준으로 정자의 개체를 분류하는 미시적인 분석 방법이다. 지금까지는 이러한 분석이 주로 수작업의 형태로 이루어져 왔다. 일반적으로 수작업에 의한 정자의 분류는 정자를 정상적인 형태와 비정상적인 형태의 두 가지 부류로 나누는 데 그친다. 수작업 분석은 정자의 머리를 규정하는 표준 척도 (STRICT CRITERIA)에 의해 이루어진다. 표준 척도는 지금까지 여러가지가 제안되었으며 주로 세계보건기구(WHO)의 방법과 크루거의 방법이 많이 쓰이고 있다. 그러나 이러한 형태 분석 표준 척도가 임상에서 사용되는 데 있어서 주로 검사자 개인의 숙련도에 의존하기 때문에 주관적이고, 비효율적인

고, 재현 불가능하다는 단점을 안고 있었다. 정자 형태 분석의 수작업 측정의 단점들은 여러 해 동안 알려져 왔다. 가장 중요한 것 중 하나는 형태학적 유형 분류의 정의였다. 기존 정의에 의한 정상 정자가 실제로 정상인지를 확증하기 위한 객관적인 기준이 없었다.

본 연구에서는 정자의 개체를 특성에 따라 분류하는 데 있어서 단순히 몇 개의 파라미터만을 이용하여 결정론적으로 분류하는 방법이 아닌, 정자의 머리 형태 정보의 대부분을 이용하여 개체가 속하는 정상 및 비정상 군들을 판정하는 방법을 연구하였다. 지금까지 알려진 여러가지 인간의 비정상 정자군 형태를 각각 구분해 내기 위해서는 단순한 표준척도를 이용한 방법보다 더 정확한 분류 방법이 필요하다. 따라서 본 연구에서는 현재 영상처리, 패턴 인식, 음성 인식 분야에서 널리 활용되고 있는 인공 신경 회로망을 응용하였다. 이 방법이 신뢰성 있는 정자의 형태특성 방법으로 인정된다면 불임의 원인 규명 등 산부인과 및 남성 클리닉 분야의 제반 문제에 대해 좀 더 정확하고 객관적인 진단 자료를 제공할 것으로 사료된다.

Materials and Method

정자 형태 분석은 정자의 머리를 규정하는 표준 척도(STRICT CRITERIA)에 의해 이루어졌다. 표준 척도에 의한 방법은 정상 정자를 규정하는 기준이 주로 정자 머리의 크기에만 집중되어 있기 때문에 다양한 비정상적인 정자의 분류 및 부정형 비정상 정자를 구분하는 데에는 한계를 지니고 있다. 즉 정상적인 정자 형태 판별에 있어서 정자 머리의 길이와 폭, 길이와 폭의 비율만을 이용할 경우 그림 1에 나타난 정자는 둘 다 정상적인 것으로 판정된다. 그러나 검사자에 의한 수작업 판별시에는 그림 1의 아래의 정자는 부정형의 비정상적인 것으로 판정된다. 대부분의 인간 정자에 있어서 그림 1의 아래와 같은 형태는 드물게 나타나지만 정상 정자의 백분율을 계산시 오차를 일으키게 된다. 따라서 정확한 판정을 위해서는 정자의 머리 둘레의 모든 정보를 이용하는 것이 필요 불가결하다. 정자 머리 둘레형상(Signature)에 따른 분류는 이것을 가능하게 한다. 형상 그래프는 정자 머리의 중심에서 각도(0~360)를 변화시키면서 둘레에 이르는 거리를 계산한다. 즉 정자 머리 둘레를 구성하는 모든 화소가

지의 거리를 나타낸다. 구해진 형상 그래프는 정상적이라고 알려진 형상 그래프와의 비교함으로써 여러 가지 방법으로 구별될 수 있다. 즉 정상적인 정자의 형상과의 오차가 일정한 범위 내에 있을 때 정상적인 정자로 판정된다. 또 지금까지 알려진 여러 가지 인간의 비정상적인 정자 형태를 나타내는 형상 그래프와 비교하여 여러 가지 형태로 분류할 수 있다.

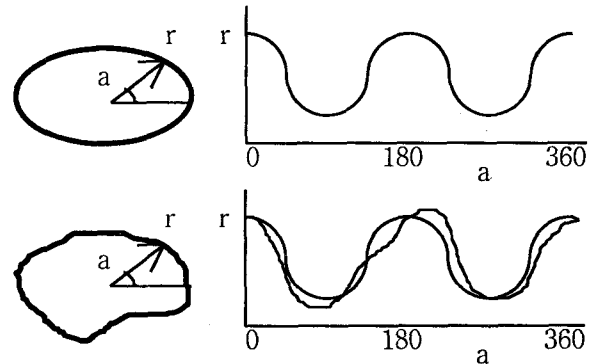


그림1. 정상적인 정자의 둘레 형상과 비정상적인 정자의 둘레 형상

임상적으로 알려진 인간의 비정상 정자군 형태를 각각 구분해 내기 위해서는 단순한 오차 계산을 이용한 방법보다 더 정확한 분류 방법이 필요하다. 따라서 본 연구에서는 정자의 여러가지 형태를 자동적으로 분류하기 위해서 현재 패턴 인식 분야에서 널리 활용되고 있는 인공 신경 회로망을 사용하였다. 인공 신경회로망은 인간의 신경회로망을 모방한 것으로 인간이 경험과 훈련에 의해 지식을 축적하듯이 과거의 입출력 패턴으로부터 연속적인 학습을 통해 내부구조의 연결강도를 스스로 변경하여 새로운 입력에 대해 이미 학습된 연결강도에 따라 최적의 결과를 출력하는 일종의 자기발전적인 시스템이다. 실제로 인공 신경회로망은 정해진 몇가지의 패턴을 학습시킴으로써 새로운 패턴 입력에 대해 가장 가까운 패턴으로 분류화하는 작업이 필요한 분야에서 많이 채용되고 있다. 따라서 정상 정자군과 비정상 정자군의 구별, 비정상 정자군의 세분류화가 필요한 본 연구에서는 신경회로망이 사용될 경우 좀 더 다양한 정자형태 분석이 이루어질 수 있다. 분류된 정자 형태는 각각 전체 분석된 정자 수에 대해 백분율로 분포도를 구한 다음 임상에서 여러 가지 진단의 지표로서 활용할 수 있다.

본 연구에서 사용된 다층 퍼셉트론(multi-layer perceptron) 신경회로망은

오류역전파(error back-propagation) 학습 알고리즘을 사용하여 학습시킨다. 오류역전파 알고리즘은 비선형 패턴분류에 효과적이라는 평가를 받고있으며, 그 효용성이 다양한 실험에 의하여 증명된 알고리즘이다. 오류역전파 알고리즘은 신경회로망의 입력패턴에 의해 이미 조정된 가중치에 따라 출력을 재생해 주는 순방향처리와 목표출력과 실제출력의 차이를 역으로 전파시켜 이 오차를 최소화하는 쪽으로 가중치를 반복하여 변화, 조절해 주는 역방향처리로 구성된다. David Rumelhart, James McClelland가 제안한 오류역전파 학습 알고리즘은 일반화된 델타법칙을 사용하며 여기서 출력층 오차의 합은 식 (1)과 같다.

$$E_p = \sum_k (T_{pk} - O_{pk})^2 + \frac{1}{2} \sum_{j,k} W_{k,j}^2 \quad \text{-----}(1)$$

출력의 오차자승의 합을 최소화하기 위해 가중치의 변화량은 오차가 감소하는 방향으로 진행되며, 일반화된 델타법칙에 의하여 식 (2)와 같이 표현된다

$$\Delta_p W_{kj} = \eta \delta_{pk} O_{pj} \quad \text{-----}(2)$$

다층 퍼셉트론을 정자의 둘레 형상에 따른 정자군의 분류에 적용시킬 경우 입력은 정자의 둘레 형상을 구성하는 화소의 중심으로부터 각각의 화소에 대한 거리가 되며, 출력은 지금까지 알려진 정상 정자 및 비정상 정자군을 나타내는 일련의 벡터가 된다.

Results

신경 회로망을 이용한 정자의 형태학적 분류 과정은 아래의 그림2와 같다. 현미경으로부터 얻어진 디지털 영상은 기본적인 영상 처리과정을 거쳐서 경계가 추출되며 추출된 경계를 이용하여 정자가 전체 영상에서 위치하는 부분을 찾게 된다(그림3). 추출된 정자를 포함하는 영상은 일정한 방향을 기준으로 회전된다. 회전된 영상은 각각에 대해 최적의 역치가 구해진 다음 영역분할 된다(그림4). 영역분할된 정자의 머리 영상에서 정확한 둘레가 추출되며 이 둘레를 구성하는 화소들의 무게중심을 구한다(식 3).

$$x_c = \frac{\sum x f(x)}{\sum f(x)}, \quad y_c = \frac{\sum y f(y)}{\sum f(y)} \quad \text{-----}(3)$$

중심으로부터 둘레를 구성하는 각각의 화소에

이르는 거리가 기하학적으로 계산된 후(그림5) 적당한 샘플링 비율에 따라 일정한 개수의 거리값들이 신경회로망의 입력이 된다(식 4).

$$I_n = \sqrt{(X_n - X_c)^2 + (Y_n - Y_c)^2} \quad \text{-----}(4)$$

오류역전파 학습 알고리즘에 의해 이미 알려진 정상 정자 또는 비정상 정자군의 여러가지 패턴에 대해 학습된 신경회로망은, 이러한 입력값들에 대해 이 값들을 구성하는 정자가 어떤 형태인지를 분류한 다음 출력한다. 출력층의 뉴런의 수는 분류하고자 하는 정자의 종류에 의해 결정되며, 지금까지 알려진 비정상 정자군(Megaloccephalic, Microcephalic, Tapering1, Tapering2, Amorphous)을 모두 포함하기 위해서는 6-7개의 단위면 충분하다.

최종적으로 분류된 정자들은 통계분석을 위해 차례대로 저장되며 각각의 군들은 전체 분석된 총 정자수에 대해 백분율이 계산되며 또한 군들간의 상관도, 군 내에서의 표준 편차등 다양한 통계 분석이 이루어진다.

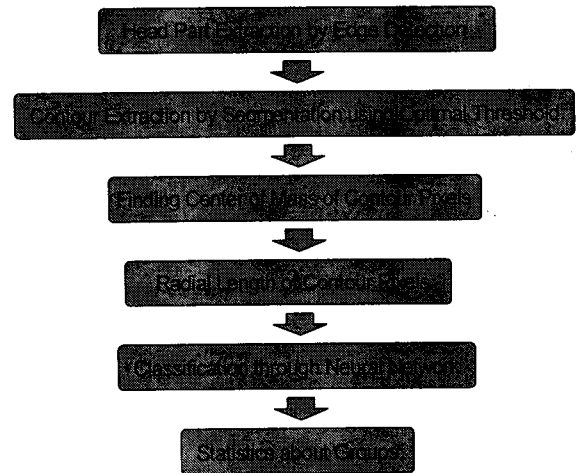


그림2. 신경 회로망을 이용한 정자의 형태 분류 과정

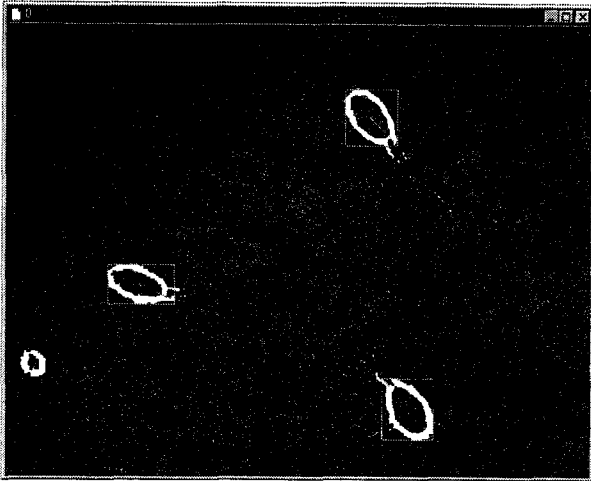


그림3. 전체 영상에서 정자를 포함하는 부분을 추출한 결과



그림4. 회전된 영상에 대해 최적 역치를 이용해 영역 분할된 결과

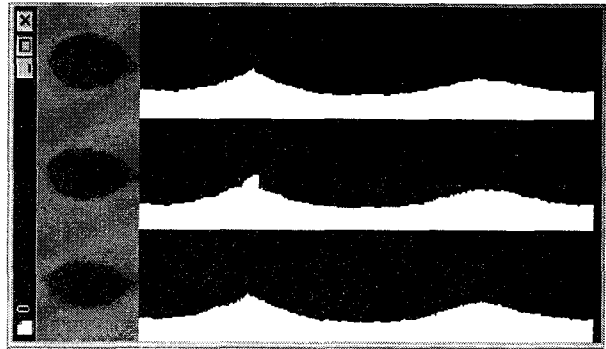


그림5. 둘레를 구성하는 각각의 화소에 이르는 거리를 계산한 결과

References

- [1] N. Otsu, "A threshold selection method from gray level histograms", IEEE Trans. Syst. Man Cyber., vol SMC-9, no 1, pp 62-66, 1979
- [2] J. R. Jagoe, N. P. Washbrook etc, "Morphometry of spermatozoa using semiautomatic image analysis", J. Clin. Pathol., vol 39, pp 1347-1352, 1986
- [3] R. O. Davis, C. G. Gravance, "Consistency of sperm morphology classification methods", J. Andr., vol 15, no 1, pp 83-91, 1994
- [4] James A. Freeman, David M. Skapura, "Neural Networks-Algorithms, Applications, and Programming Techniques", Addison Wesley, 1992
- [5] J. F. Moruzzi, A. J. Wyrobek, B. H. Mayall, B. L. Gledhill, "Quantification and classification of human sperm morphology by computer-assisted image analysis", Fertil Steril., vol. 50, pp.142-152, 1988.