

---

# 세포 자동 계수를 위한 광학현미경 이미지 처리

조미경\* · 문상준\*\* · 심재술\*\*\*

Optical Microscope Image Processing for Automated Cells Counting

Migyung Cho\* · Sangjun Moon\*\* · Jaesool Shim\*\*\*

---

본 연구는 지식경제부 및 정보통신산업진흥원의 대학 IT연구센터 지원사업 (NIPA-2011-(C-1090-1121-0006))과 2011년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 기초연구사업(No. 2011-0003844)의 연구결과로 수행되었음

---

## 요 약

나노 바이오산업의 발전과 더불어 세포 성장 과정에서 발견되는 세포의 이동, 분열, 통합, 아포토시스(apoptosis), 모양 변형, 세포들 간의 상호 작용 등을 포함하는 세포의 행동을 분석하기 위한 자동화된 시스템의 개발은 매우 중요하다. 본 연구에서는 세포 배양 과정에서 광학현미경을 통해 얻은 세포의 실시간 이미지들의 변화/변형 과정을 2D 또는 3D 분석 하기 위한 전처리 방법과 세포와 클러스터(둘 이상의 세포의 결합)를 자동 식별하기 위한 방법, 시간의 흐름에 따라 변화되는 세포와 클러스터의 개수를 계수하기 위한 방법을 제시한다. 제안된 방법들은 30분 간격으로 촬영한 3T3 세포 배양 이미지들을 이용하여 실험하였으며 세포 및 클러스터를 분류하고 각각의 개수를 자동 계수한 결과 평균 99.8%의 정확도를 보여 주었다.

## ABSTRACT

With growth of nano-bio industry, it is of significant importance to develop an automated system to exploit cell behaviors, including migration, mitosis, apoptosis, shape deformation of individual cells and their interactions among cells in the process of cell growth. In this paper, we proposed preprocessing techniques, a classification method which classifies clusters (overlapping multiple cells) from cells and an automated method which counts the number of cells and clusters in order to analyze 2D or 3D deformations of the cells in the real-time images from microscope in the cell culture. We conducted the 3T3 cell images taken from each thirty-minute interval. It showed the average 99.8% accuracy automatically for separating cells and clusters.

## 키워드

광학현미경, 세포 이미지, 세포 계수, 세포 이미지 분석

## Key word

Optical microscope , Cell Image, Cell Counting, Analysis of Cell Image

---

\* 정회원 : 동명대학교(주저자)  
\*\* 정회원 : 대구경북과학기술원(제2저자)  
\*\*\* 정회원 : 영남대학교(교신저자, jshim@ynu.ac.kr)

접수일자 : 2011. 08. 09  
심사완료일자 : 2011. 08. 30

## I. 서 론

세포를 배양할 때 시간이 경과함에 따라 세포들은 이동, 분열, 통합, 아포토시스(apoptosis) 등의 과정을 거치면서 세포의 모양이 변형되기도 하고 세포들 간의 상호작용이 발생하기도 한다. 특히 줄기 세포의 경우 환경과 자극에 따라 특정한 기능을 지닌 세포로 분화하게 되는데 줄기 세포의 성장 인자의 작용 메커니즘이나 필요한 세포로의 분화를 유도하는 방법들은 바이오 생명분야에서 가장 활발히 연구되고 있는 주제 중 하나이다. 작용 메커니즘이나 유도 방법을 발견하기 위해서는 세포 배양과정에서 어떤 변화가 이루어지는지 세포 분화 과정을 분석하고 추적하는 것이 필수적이며 이를 지원하기 위한 자동화된 알고리즘의 개발에 대한 연구가 최근 들어 활발히 이루어지고 있다[1-5].

자동화된 세포 분석은 일정한 시간 간격으로 광학 현미경을 통해 얻은 세포 이미지들로부터 세포의 변화 과정을 관찰하여 각 단계마다 세포의 특징들을 분석하고 세포들이 어떻게 변화되어 가는지 자동적으로 세포의 행동들을 추적하고 분석하는 것이다[1-5]. 배양과정에서 세포는 시간이 경과함에 따라 새롭게 나타나기도, 죽기도 하며 한 개 이상의 세포가 부분적으로 겹쳐서 생성되는 클러스터(cluster)를 만들기도 하고 클러스터는 다시 여러 개의 세포로 분리되기도 한다. 세포 분석은 잘 분리된 단순 세포뿐만 아니라 이웃에 있는 몇 개의 세포들이 겹쳐서(overlapping) 형성된 클러스터에 대해서도 필요한 분석을 정확하게 할 수 있어야 한다.

세포 분석에서 현재 가장 광범위하게 요구되는 기능 중의 하나가 각 단계에서 발견되는 세포의 개수를 세는 것이다. 예를 들어, 암 세포에 방사선 치료나 화학 요법을 적용한 후 살아 있는 암 세포의 개수를 분석하는 것은 꼭 필요한 작업 중 하나이다. 또한 다양한 실험을 수행한 후 세포의 변화 추이를 분석하기 위해 필요한 것이 세포의 개수를 세는 것이다. 세포의 개수를 계수하기 위해 사용되는 자동 계수기로 하드웨어 제품이 판매되고 있지만 고가인 관계로 대부분의 실험실에서는 보조원구원들에 의해 수동적으로 세포 계수가 이루어지고 있다[1].

하지만 각 프레임 당 수 천 혹은 수 만개에 해당되는 세포의 개수를 일일이 계수하는 것은 매우 소모적인 작

업일뿐더러 많은 시간이 소모된다. 본 연구에서는 이러한 작업을 소프트웨어적으로 해결하기 위해 자동화된 세포 분석기를 개발하였다.

소프트웨어적인 방법을 이용한 자동 세포 계수기에 대한 많은 연구들이 수행되었다[2-5]. 컬러 이미지에 대한 주성분분석법(PCA, Principal Component Analysis)과 히스토그램 분석 등에 의존한 자동 세포 계수 방법이 Constantinose 등에 의해 제시되었다. 이 방법은 세포 인식과 클러스터 분리를 위해 경험적 임계값에 과도하게 의존하고 있어 임계값이 잘못된 경우 에러율이 높아지는 문제점이 있다[2].

이미지의 밝기(luminance)에 기초하여 세포를 발견하고 계수하는 방법은 Faustino 등에 의해 사용되었는데 이는 광학 현미경으로부터 얻은 이미지의 품질이 낮은 경우 적용하기 어렵다.[3]. Constantinose나 Faustino의 제안한 방법들은 단순한 세포 계수에 초점을 맞추고 있으며 몇 개의 세포가 겹쳐서 발생하게 되는 클러스터에 대한 처리는 다루지 않았다. 그 외에도 단순한 영상처리를 이용한 자동 계수 방법들이 제시되었다[4-5]. 기존의 연구들은 광학 현미경으로부터 세포가 타원과 유사한 모양이 될 때까지 충분히 확대한 이미지들에 대해서 실험하였다.

본 연구에서는 수 천 개 혹은 수 만개의 작은 세포 이미지로부터 세포의 개수를 계수하기 위해 광학현미경으로부터 얻은 이미지를 전처리 작업하기 위한 적절한 방법을 제안한다. 또한 정확한 세포 계수가 이루어지기 위해서는 세포 및 클러스터 분류가 정확히 이루어져야 된다는 것에 착안하여 세포의 모양에 따라 세포와 클러스터를 분류하기 위한 방법을 제시한다. 앞선 논문들에서 제시한 방법과의 차이점은 본 논문에서 제시한 방법은 세포나 클러스터의 모양을 이용하여 세포의 크기가 매우 작게 나타나는 세포들로 구성된 이미지에서도 자동 세포 계수가 가능하다는 것이다.

본 논문은 다음과 같이 구성된다. 2장에서는 광학현미경으로부터 얻은 이미지로부터 자동 세포 계수를 위해 필요한 전처리 작업 과정을 설명하고 3장에서는 단순 세포와 클러스터를 구분하여 자동 계수하기 위한 방법을 설명한다. 그리고 4장에서는 3T3 세포 이미지에 제안한 방법을 적용한 실험 결과를 살펴보고 결론을 맺는다.

## II. 세포 계수를 위한 전처리 작업

본 연구에서는 실험을 위해 쥐의 3T3 세포 이미지들을 사용하였는데 그림 1의 (a) 이미지는 우리가 사용한 데이터들 중 하나이다. 기존의 연구에서 사용하는 이미지들은 그림 1의 (b)와 같이 세포가 타원과 유사한 모양이 될 때까지 충분히 확대한 이미지들을 사용하였다. 하지만 본 연구에서는 그림 1의 (a)와 같이 수 천 개 혹은 수 만개의 세포 이미지를 분석하기 위해 매우 작게 촬영한 세포 이미지를 대상으로 한다.

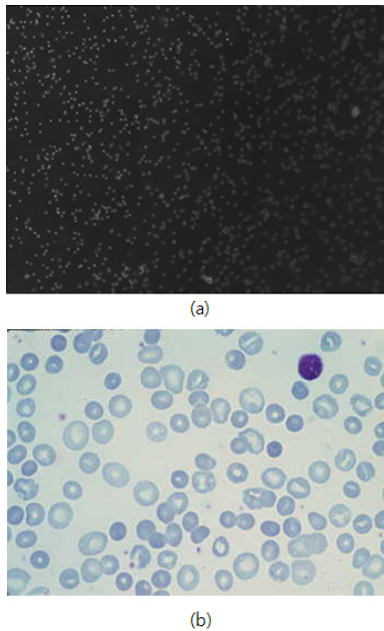


그림 1. (a)본 논문에서 사용한 3T3 세포 이미지  
(b) 다른 연구에서 사용한 세포이미지

Fig. 1 (a) A 3T3 cell image used in this paper  
(b) Cell image used from a literature

광학 현미경으로부터 얻은 세포 이미지는 얼룩과 세포 핵, 분비선(glands), 세포질(cytoplasm)등으로 구성되어 있으므로 잡음 제거와 전처리 작업이 필수적이다. 어떤 세포 이미지를 사용하는가, 혹은 어떤 형태로 이미지를 획득했는가에 따라 전처리 작업 과정은 조금씩 달라질 수 있다. 그림 2는 본 연구에서 사용한 데이터에 적합한 다섯 단계의 전처리 과정을 보여준다.

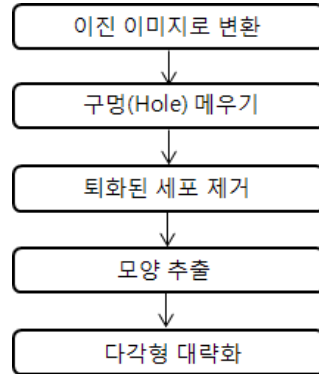


그림 2. 전처리 작업 순서  
Fig. 2 Flow chart for preprocessing step

첫째, 잡음을 제거하고 컬러이미지를 이진 이미지로 변환하였다. 이진 이미지로의 변환 과정에서 세포 이미지를 명확하게 보기 위해 배경색을 흰색으로, 세포를 나타내는 형광물질은 검은색으로 변경하였다. 이진화 작업은 촬영할 때의 불균일한 조명으로 인해 단일 임계값 사용으로는 좋은 결과가 나오지 않아 영상 히스토그램을 이용하여 적응적(adaptive) 임계값을 자동 계산하였다. 그림 3은 그림 1 (a)의 이미지에 대해 잡음을 제거하고 이진 이미지로 변환한 결과이다.

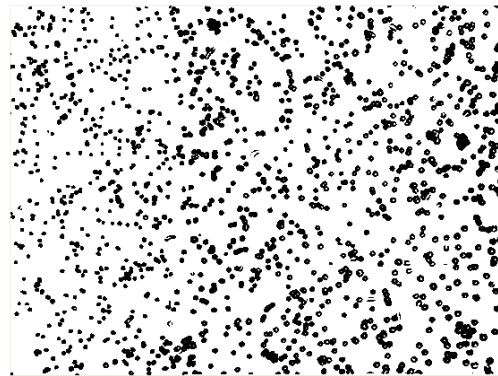


그림 3. 이진 이미지로 변환  
Fig. 3 Converting into binary image

두 번째 전처리 작업은 이미지에 생성된 구멍(hole)을 메우는 작업이다. 그림 3에서 보는 것처럼 이미지의 오른쪽 부분으로 갈수록 바닥에 부착(attached)된 세포의

크기가 커짐과 동시에 세포의 가운데 부분에는 형광물질이 나타나지 않아 구멍이 생성된 것을 볼 수 있다. 구멍을 메우지 않으면 잘못된 세포와 클러스터의 모양을 생성하여 세포 계수의 정확도를 떨어뜨린다.

일반적으로 구멍을 메우기 위해 사용되는 방법은 모폴로지(morphology) 팽창 연산이나 level set 방법이 있다. 하지만 본 연구에서 사용한 실험 데이터의 경우 두 가지 방법이 모두 부적절하였다. 모폴로지 팽창 연산을 적용할 경우 구멍이 메워지는 효과는 있었지만 분리되어 있는 세포들이 팽창 연산에 의해 이웃에 있는 세포와 붙어서 클러스터를 형성하는 문제가 발생하였다. 또한 level set 연산의 경우 수 천 개의 세포 이미지 처리로 인한 계산 양으로 인한 오버헤드가 발생하는 문제점이 있었다.

본 연구에서는 모폴로지 팽창 연산과 level set 방법의 단점을 해결할 수 있는 flood fill 알고리즘을 사용하였다. Flood Fill 알고리즘의 경우 채워야 할 영역이 클 경우 수행속도의 비효율성 문제가 발생할 수 있지만 본 연구에서 사용한 작은 크기의 세포 이미지에 대한 구멍은 채워야 되는 영역이 작기 때문에 비효율성의 문제는 발생하지 않았다. Flood fill 알고리즘을 적용하기 위해서는 먼저 세포들의 외곽선을 추출하여야 한다.

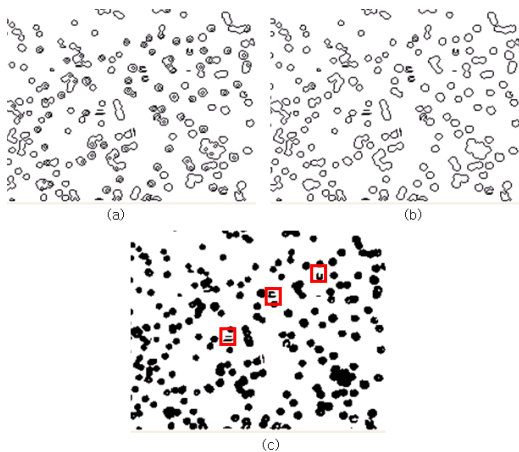


그림 4. 구멍 메우기 과정(그림3 이미지의 오른쪽 하단 영역) (a)경계선 추출 (b) 구멍으로 인해 생성된 내부 다각형 제거 (c) flood fill 알고리즘 적용 결과  
 Fig. 4 Hole filling process(lower right-hand area of an image of Fig. 3) (a) extracting its boundaries (b) deleting inside polygons which are produced due to holes (c) the result from flood fill algorithm

그림 4의 (a)는 추출된 외곽선을 보여주는데 단순 세포의 경우 타원 형태를, 클러스터의 경우 다각형 형태를 보여 주었다. 구멍이 있는 세포의 경우 외곽선 추적 알고리즘을 사용하여 외곽선을 추출할 때 구멍으로 인하여 바깥 다각형 내부에 또 다른 안쪽다각형이 생성된다. 구멍을 메워주기 위해서는 안쪽 다각형을 제거해야 한다.

그림 4의 (b)는 안쪽 다각형을 제거한 후 결과이다. 다각형이 열려있는(open) 경우는 아포토시스(apoptosis)되어 가는 세포라고 판단하고 이러한 세포는 세포 계수에 포함시키지 않는다. 그리고 (c)는 flood fill 알고리즘을 적용하여 구멍을 메운 결과이다. 열려있는 다각형(open polygon)인 경우 flood fill 알고리즘 적용 후 사각형에 표시되어 있는 것과 같이 나타난다.

세 번째 전처리 과정은 그림 4의 (c)의 사각형 안에 표시된 것과 같이 나타나는 아포토시스된 세포들을 제거하는 것이다. 이를 위해 모폴로지 열림 연산(morphology open)을 수행하였다. 열림 연산의 경우 가는 선들을 제거하여 퇴화된 세포들을 제거하는 작업도 수행해 줄 뿐 아니라 세포 외곽선의 매끄럽지 못한 모양들을 다듬어 주는 역할도 수행한다. 그림 5 (a)는 모폴로지 열림 연산을 수행한 결과를 보여준다.

다음 과정은 단순 세포와 클러스터를 구분하기 위해 필요한 모양(shape)을 추출하는 단계이다. 모양 추출을 통해 이미지 정보는 벡터 형태의 정보로 변환된다. 모폴로지 열림 연산까지 수행된 이미지에 대해 외곽선 추적 작업을 수행하여 모양 정보를 추출하였다. 검출된 외곽선은 단순 세포와 클러스터를 나타내는 타원이나 다각형의 형태로 나타난다.

본 연구에서는 단순 세포와 클러스터를 구분하기 위해 다각형의 오목 정점(concave point)을 사용하게 된다. 따라서 타원이나 다각형을 구성하는 경계선(contour)이 울퉁불퉁하면 잘못된 오목 정점을 선택하는 오류가 발생하게 된다.

이를 줄이기 위해 전처리 마지막 단계로 다각형 대략화(polygon approximation) 작업을 수행하여 다각형을 매끄럽게 만드는 작업을 수행하였다. 그림 5 (b)는 다각형 대략화 작업까지 수행하여 모든 전처리 작업을 마친 결과를 보여준다. 다각형 대략화 작업은 Kolesnikov 등이 제안한 방법을 사용하였다[6].

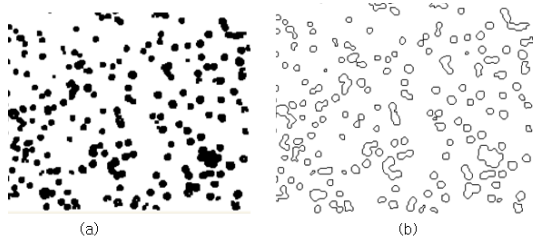


그림 5. (a) 모폴로지 열림 연산 결과  
(b) 다각형 대략화 작업 결과  
Fig. 5 (a) Result of morphology open operation  
(b) Result of polygon approximation

### III. 세포와 클러스터의 구분과 자동 계수

세포와 클러스터의 개수를 자동 계수하기 위해 먼저 단순 세포와 클러스터를 구분하는 작업이 필요하다. 단순세포는 다른 세포와 겹치지 않은 하나의 세포로 된 것을 명명하고 클러스터는 단순 세포의 이동, 생성, 변형의 결과로 인해 여러 개의 단순 세포가 겹쳐서 생성된 것이다. 한 개 이상의 세포가 겹쳐서 클러스터를 형성할 경우 세포가 겹쳐지는 부분에서 오목 정점(concave point)이 생성된다. 그림 6은 다각형 대략화 작업 후 생성된 다각형의 확대된 모양을 보여 주는 이를 보면 직관적으로 알 수 있다.

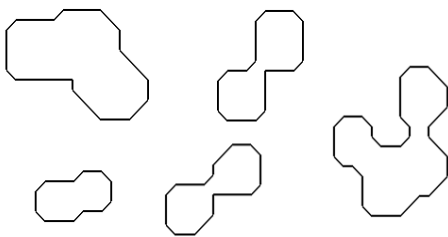


그림 6. 세포 이미지로부터 추출한 확대된 클러스터들  
Fig. 6 Magnified clusters which are extracted from cell images

전처리 과정에서 수행한 모폴로지 열림 연산과 다각형 대략화 작업을 통해 다각형의 경계선을 부드럽게 하였기 때문에 단순 세포의 경우에는 오목정점이 발견되

지 않았다. 다각형에서 오목 정점이 있으면 오목 다각형이 되고 서로 겹쳐진 세포의 수가 많을수록 오목 다각형의 형태는 더 복잡해지게 되고 된다. 그림 6에서 보는 것처럼 다각형들은 두 개 혹은 그 이상의 세포가 겹쳐서 생성된 클러스터라는 것을 알 수 있다.

이미지로부터 추출한 클러스터 모양에서 단순세포와 클러스터를 구분할 수 있는 중요한 정보는 오목 정점이다. 따라서 본 연구에서는 단순 세포와 클러스터의 구분을 오목 정점의 유무로 결정하였으며 사용한 알고리즘은 다음과 같다.

알고리즘 : 세포와 클러스터 구분과 계수

[단계 1] 전처리 작업이 수행된 이미지에서 외곽선을 추출하여 이미지를 구성하는 다각형을 생성한다.

[단계 2] 다각형들에 대해 오목 다각형인지 블록 다각형인지 검사한다. 오목정점의 여부는 다각형을 구성하는 모든 정점들에 대해 검사한다. 연속된 세 개의 정점에 대해, 마지막 정점이 앞의 두 정점이 이루는 선분의 반시계 방향에 위치하면 가운데 정점이 오목 정점이 된다.

[단계 3] 블록 다각형이면 단순 세포로, 오목 다각형이면 클러스터로 구분한다.

[단계 4] 단순 세포와 클러스터를 각각 계수한다.

단계 2에서 다각형을 구성하는 모든 정점들이 오목정점인지 블록 정점인지를 검사하기 위한 자세한 방법은 참고문헌 [7]을 참고하기 바란다.

### IV. 실험 결과 및 분석

제안된 알고리즘이 어느 정도 정확하게 단순 세포와 클러스터를 구분하여 계수할 수 있는지 성능을 실험하기 위해 사용한 데이터는 쥐의 3T3 세포의 배양과정에서 30분 간격으로 촬영한 광학현미경 이미지들이다. 연속된 여덟 개의 이미지에 대해 제안한 전처리 작업과 단순세포와 클러스터 구분하고 계수하기 위한 알고리즘을 적용하였다. 모든 알고리즘은 Visual C++로 구현하였으며 실험은 HP xw8600 Workstation에서 수행되었다. 각 이미지 마다 대략 1000개 이상의 세포와 클러스터를 포함하고 있었는데 수행 시간은 평균 1.8초였다.

그림 7은 여덟 개의 이미지 중 첫 번째 이미지인 그림 1에 대한 단순 세포와 클러스터를 구분한 결과를 보여준다. 단순 세포는 얇은 선으로 클러스터는 진한 선으로 표시하였다. 알고리즘의 수행 결과와 전문가의 수작업에 의한 세포 및 클러스터 구분 결과와 비교하였다. 표 1은 논문에서 제시한 알고리즘 수행 결과와 전문가 분석을 비교한 결과이다. 표에서의 숫자는 각 이미지에서 계수한 세포와 클러스터의 개수이다. 표에서 오류(%)는 단순세포를 클러스터로 혹은 클러스터를 단순 세포로 잘못 인식한 것으로 전체 개수에서 오류가 발생한 개수의 비율을 퍼센트로 표시하였다.

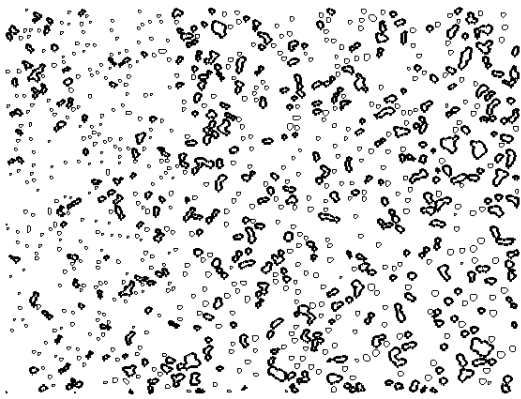


그림 7. 세포와 클러스터 구분 결과: 가는 선은 세포, 진한 선은 클러스터

Fig. 7 Classification of cells and clusters: thin lines are cells and bold lines are clusters

가장 오류가 많이 발생한 이미지는 세 건의 오류가 발생한 네 번째와 여덟 번째 이미지이다. 나머지 이미지의 경우 모두 두 개 미만의 오류만 발생하였다. 오류가 발생한 경우는 모두 클러스터를 세포로 인식한 경우로 이는 다각형 대략화 작업과 모폴로지 열림 연산 등으로 오목 정점이 제거되어 발생한 경우였다. 대략 1000개 정도의 세포에서 최대 세 건의 분류 오류는 0.3% 정도로 무시할 수 있는 수준이다. 여덟 개의 이미지들에 대한 분류 오류는 평균 0.188이므로 제안한 알고리즘의 정확도는 약 99.8%였다. 따라서 세포와 클러스터를 구분하기 위해 본 연구에서 제안한 방법은 매우 안정적인 알고리즘이라 할 수 있다.

표 1. 자동 세포 계수 결과 비교  
Table 1. Comparison of automated cell counting result

종류	1		2		3		4	
	세포	클러스터	세포	클러스터	세포	클러스터	세포	클러스터
제안한 방법	623	241	728	255	815	216	698	230
전문가 분석	622	242	728	255	813	218	695	233
오류(%)	0.116		0.000		0.194		0.323	
종류	5		6		7		8	
	세포	클러스터	세포	클러스터	세포	클러스터	세포	클러스터
제안한 방법	752	206	826	185	649	172	668	205
전문가 분석	751	207	824	187	648	173	671	208
오류(%)	0.209		0.198		0.122		0.344	

참고문헌

- [1] Ryoma Bise et al., "Reliable Tracking Partially Overlapping Neural Stem Cells in DIC Microscopy Image Sequences," MICCAI Workshop on Optical Tissue Image analysis in Microscopy, Histopathology and Endoscopy Imperial College London, pp. 67-77, September 2009.
- [2] Constantinos G. Loukas et al, "An Image Analysis-Based Approach for Automated Counting of Cancer Cell Nuclei in Tissue Sections," Cytometry Part A, Volume 55A, Issue 1, pp. 30 - 42, September 2003.
- [3] Geisa M. Faustino et al, "Automatic embryonic stem cells detection and counting method in fluorescence microscopy images," ISBI'09 Proceedings of the Sixth IEEE international conference on Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2009.
- [4] C. D. Ruberto et al. "Segmentation of Blood Images using Morphological Operators", ICPR, Volume 3, pp. 397-400, 2000.
- [5] H. Refai et al. "Automatic count of hepatocytes in microscopic images", ICIP, IEEE, Volume: 2, pp. II-1101-4, 2003.

[6] Alexander Kolesnikov et al, "Polygonal approximation of closed discrete curves," Journal Pattern Recognition, Volume 40, Issue 4, 2007.

[7] Michael J. Laszlo, Computational Geometry and Computer Graphics in C++, Prentice Hall, 1996.



**심재술(Jaesool, Shim)**

1994년 2월 부산대학교  
생산기계공학부(공학사)  
1997년 2월 포항공과대학교  
기계공학부(공학석사)

2007년 2월 워싱턴 주립대 기계공학부(공학박사)  
1997년 1월~ 2003년 4월 LG 전자 연구소  
2008년 1월~ 2008년 8월 Harvard-MIT/Harvard  
Medical School 박사후 연수  
2008년 9월~ 현재 영남대학교 기계공학부 조교수  
※관심분야: 에너지 및 물질 전달, 나노바이오,  
마이크로 칩

**감사의 글**

본 연구는 지식경제부 및 정보통신산업진흥원의 대학 IT연구센터 지원사업(NIPA-2011-(C-1090-1121-0006))과 2011년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 기초연구사업(No. 2011-0003844)의 연구결과로 수행되었음

**저자소개**



**조미경(Migyung Cho)**

1990년 2월 부산대학교  
전자계산학과(이학사)  
1992년 2월 부산대학교  
전자계산학과(이학석사)

1998년 2월 부산대학교 전자계산학과(이학박사)  
2000년 9월~ 2002년 8월 부산대학교 연구교수  
2005년 9월~ 2006년 8월 워싱턴주립대학교 방문교수  
2002년 9월~ 현재 동명대학교 미디어공학과 부교수  
※관심분야: 알고리즘, 패턴인식, 바이오칩시뮬레이션



**문상준(Moon, SangJun)**

1997년 2월 부산대학교  
생산기계공학부(공학사)  
2002년 2월 포항공과대학교  
기계공학부(공학석사)

2006년 2월 한국과학기술원 기계공학부(공학박사)  
2006년 4월~ 2007년 4월 MIT 미디어랩 박사후 연수  
2007년 4월~ 2011년 1월 Harvard-MIT/Harvard  
Medical School 연구원  
2011년 2월~ 현재 대구경북과학기술원 로봇공학전공  
조교수  
※관심분야: BioMEMS, 미세유체, 진단장치, 제어