

## 암 진단에서의 의료 IT - 디지털 의료영상분석

최현주\* · 최정현\*\* · 최흥국\*\*\*

### 1. 서 론

의료 IT란 의료산업과 IT산업의 이종 간 융합기술로 헬스케어와 관련된 모든 활동에서 발생하는 정보나 데이터, 지식 등을 정보처리 기술과 네트워크를 활용해 저장, 분석, 전달하는 과정을 모두 포괄하는 의미이다. 현재 IT 기술의 발전으로 인해 헬스케어는 변혁의 시기를 지나고 있으며 글로벌 IT 기업들이 앞 다투어 의료분야에 뛰어들면서 IT 기술의 발전은 의료현장을 이미 바꾸기 시작했고 지금은 의료와 IT가 본격적으로 융합하고 있는 시점이다. 특히, 고령화 사회로 진입되고 수명이 연장됨에 따라 건강과 질병의 진단 및 치료에 대한 관심이 높아지면서 보다 객관적이고 정확한 진단을 위한 IT를 융합한 진단방법과 맞춤형 치료법 개발에 대한 연구가 요구되어지고 있다.

질병 진단기술 또한 여러 관련 학문 및 기술의 발전으로 빠르게 진화하고 있으며 혈액, 소변, 생체조직 등의 시료를 채취하여 검사를 수행하는 진단방법부터 방사선 영상, 자기공명영상, 핵의학

영상, 초음파 영상 등 영상진단기기로부터 획득한 의료영상을 통한 질병의 진단, 진행상태 분석 및 치료에 대한 반응을 예측하는 방법까지 다양하다.

의료영상 기반 진단에서 IT를 융합한 방법인 디지털 의료영상분석은 인체내부의 조직이나 기관을 포함하여 의학적으로 유용한 모든 생체정보를 디지털 영상화하여 이로부터 질병의 진단이나 치료에 필요한 정보를 추출하고 분석하는 모든 기술을 말한다. 디지털 의료영상분석은 컴퓨터를 이용하여 질병에 대한 정보를 객관적 수치로 표현함으로써 측정치에 대한 객관성과 재현성을 부여하고 통계학적 해석이 가능하게 한다는 점에서 질병의 유무나 진행 정도를 파악하여 환자를 진단하고 치료하는데 있어서 중요한 요소이다. 또한 질병 진단 시 판독의사의 숙련도에 따른 신뢰도의 차이로 발생할 수 있는 관찰자 간 불일치도, 관찰자 내 불일치도 등의 문제를 개선할 수 있다.

본 논문에서는 의료영상 및 질병 진단을 위한 디지털 의료영상분석 기술에 대해 살펴보고 암 진단을 위한 디지털 영상분석 기술개발에 대해 소개하고자 한다. 특히, 컴퓨터단층촬영영상, 자기공명영상 기반 진단방법 개발에 비해 관심과 임상에서의 활용이 다소 낮은 수준에 머물러 있는 암세포조직 영상분석 기술에 대해 살펴보고 임상 적용에 대한 가능성에 대해 기술하고자 한다.

\* 교신저자(Corresponding Author) : 최현주, 주소 : 경남 김해시 주촌면 골든루트로 80-59, 전화: 055-329-8814, FAX: 055-329-8821, E-mail : hjchoi@gbmc.or.kr

\* 김해 의생명센터

\*\* 김해 의생명센터

(E-mail : cjh@gbmc.or.kr)

\*\*\* 인제대학교 컴퓨터공학부

(E-mail : cschk@inje.ac.kr)

## 2. 의료영상의 종류

의료영상은 인체내부 기관과 조직, 생체정보를 영상화한 것으로 의료영상 획득 모달리티에 따라 특성화 된 정보를 가지고 있으며 단독 혹은 융합하여 질병을 진단하는데 사용되어지고 있다.

### 엑스레이(X-Ray)

가장 기본적이고 흔히 사용하는 진단방법인 엑스레이는 물질을 투과하는 성질을 가진 방사선을 이용해 각 물질의 밀도 차이를 필름에 현상하는 방법이다. 비용이 저렴하고 빠르게 찍을 수 있는 반면 혈관, 인대, 근육 등의 밀도가 비슷한 구조물을 구분하기가 어렵다는 단점이 있다.

### 컴퓨터단층촬영영상(CT)

엑스레이와 마찬가지로 방사선을 이용하며 컴퓨터를 이용해 투과도를 분석, 단면을 나타내므로 엑스레이 상에서 불확실한 입체 구조물의 내부 상태를 정밀하게 확인할 수 있다. 뼈의 미세골절이나 석회화 된 병변, 신체 내부의 장기 촬영에 적합하다.

### 자기공명영상(MRI)

자기공명영상은 방사선이 아닌 자기장과 고주파를 이용한다. 인체 내 수소 원자핵이 자기장에 반응하여 발생시키는 신호를 분석한 뒤 각 조직과 구조물들의 공명현상의 차이를 컴퓨터가 계산하여 영상이 구현되는 방식이다. 컴퓨터단층촬영영상에 비해 좀 더 정밀한 3차원 영상을 보는 것이 가능하며 여러 각도에서 볼 수 있다는 장점이 있다. 근육, 연골, 인대, 혈관 및 신경 등 연부조직의 촬영 시 컴퓨터단층촬영영상에 비해서 정확한 진단을 할 수 있다.

컴퓨터단층촬영영상이 횡단면만을 보여줄 수 있는데 반해 자기공명영상은 종 · 횡단면을 모두 보여주는 입체 영상으로 환부를 볼 수 있어 컴퓨터 단층촬영영상보다 높은 해상도의 영상으로 좀 더 세밀한 검사가 가능하다.

### 핵의학(Nuclear Medicine) 영상

핵의학 영상은 방사성 물질을 생체 내에 주입, 확산시켜 특정한 기관, 뼈 및 조직 내의 방사성 동위원소가 방출하는 감마선을 검출하여 영상화한 것으로 질병으로 인한 해부학적 형태 변화가 생기기 전의 기능적, 생화학적인 변화를 알 수 있으므로 암이나 병을 조기에 진단할 수 있다.

### 초음파(Ultrasound) 영상

초음파 영상이란 음향 저항의 차이가 있는 조직에서 펄스파를 인체 내로 투과시켜 반사되는 신호를 컴퓨터로 증폭, 변환하여 영상을 나타내는 것으로 다른 영상 진단장비에 비해 방사선 피폭의 위험성이 적고 실시간 검사가 가능하다는 장점이 있다.

### 현미경 영상

현미경은 빛의 굴절을 이용하여 생물의 세포나 조직의 미세구조를 관찰할 수 있는 도구이다. 표본에 빛을 비추어 그 표본을 통과한 빛이 대물렌즈에 확대된 실상을 맺고 이것을 접안렌즈를 통해 관찰한다. 현미경 영상은 이러한 현미경에 디지털 카메라를 장착한 현미경 이미징 시스템을 통해 획득되어지며 최근에는 공초점 현미경(confocal laser scanning microscopy) 이미징 시스템을 통해 조직의 3차원 볼륨데이터 획득이 가능해짐에 따라 2차원 영상 기반 분석의 한계를 극복하기 위한 연구가 진행되고 있다.

### 3. 컴퓨터를 이용한 의료영상분석

디지털 영상처리는 디지털 영상을 원하는 목적에 맞게 변환하는 것으로 원래 영상보다 품질이 좋은 영상으로 개선할 수 있으며 오래되거나 훼손된 영상을 복원할 수도 있다. 이에 반해 디지털 영상분석은 영상이 가지고 있는 시각적인 특징을 수치화하는 것으로 영상 내 관심영역을 분할하고 분할한 영역에서 특성값을 추출하여 영상분류 및 인식을 하는데 이용되어진다.

컴퓨터를 이용한 의료영상분석은 이러한 디지털 영상분석 과정과 알고리즘을 기반으로 한다. 의료영상분석을 위한 기본적인 과정은 그림 1과 같으며 영상획득, 전처리, 관심영역 분할, 특성값 추출 단계로 진행된다. 영상획득은 컴퓨터로 영상 데이터를 처리하기 위해 디지털 형태로 변환하는 과정이며 영상진단기기 내부의 디지털라이저에 의해 샘플링과 양자화를 거쳐 연속적인 데이터를 디지털 영상데이터로 변환한다. 영상획득 후 전처리의 목적은 다음 과정에서 보다 나은 결과를 얻기 위해 영상을 개선하는데 있으며 영상 분할시

관심영역, 즉 종양이나 병변이 잘 분할 될 수 있도록 대비도(contrast)를 개선하거나 잡음을 제거하는 과정이다. 의료영상에서 영상분할은 특정 기관, 병변, 종양을 다른 조직으로부터 분리하는 과정으로 분석결과에 많은 영향을 미치는 중요한 단계이다. 분할 알고리즘은 일반적으로 밝기값의 두 가지 기본적 성질인 불연속성 또는 유사성 중의 하나를 기반으로 하며 경계선 기반 방법과 영역 기반 방법으로 크게 구분할 수 있다. 경계선 기반 방법은 각 화소의 위치에서 경사값을 사용하여 에지를 검출한 후에 그래프 탐색, 하프 변환 등의 방법을 사용하여 인접한 에지를 연결하는 방법이고 영역 기반 방법은 영상 내의 히스토그램을 사용한 임계치(threshold) 방법, 신경망을 이용한 화소 분류 방법, 영역 내의 유사성 및 연결성을 이용하여 영역을 확장시켜 가는 영역 성장 기법 등이 있다[1,2]. 그 외에도 watershed를 이용한 분할 방법, deformable model을 이용한 분할 방법, level-set을 이용한 분할 방법 등 2차원 단면 영상 뿐만 아니라 3차원 볼륨데이터에 대한 분할이 가능한 방법들이 사용되어지고 있다[3-5].

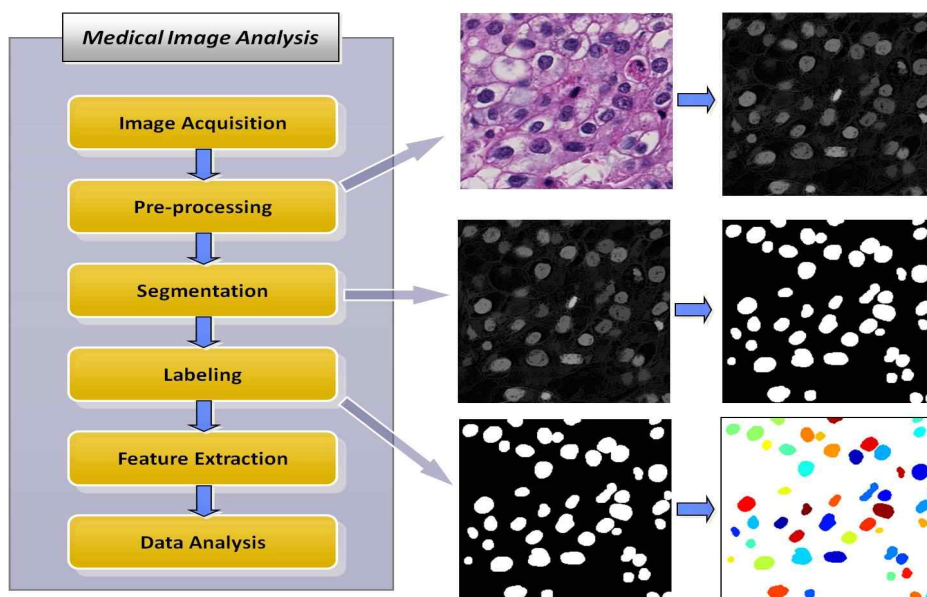


그림 1. 의료영상분석 단계

특성값 추출은 분할된 영역이 가지고 있는 고유한 특성을 표현하고 객관적 수치로 나타내는 방법으로 분할된 영역의 외부적 특성을 표현하는 경계선 기반과 영역의 내부적 특성을 표현하는 영역 기반 두 가지 형태로 분류할 수 있다. 일반적으로, 주된 관심이 분할한 영역의 형태학적 특성에 있을 때는 외부적 표현 방법, 경계선 기반 방법이 선택되어지는 반면, 색채나 질감 같은 표면 성질에 있을 때는 내부적 표현 방법, 영역 기반 방법이 선택되어진다.

#### 4. 암진단을 위한 병리조직영상분석

현재 암 진단을 위한 조직병리 검사과정은 크게 육안관찰, 슬라이드 제작, 현미경 관찰이라는 세단계로 나누어지며 병리의사가 현미경을 통해 세포의 크기와 모양, 핵의 크기와 모양, 세포내부의 구성 물질, 세포가 분열하는 정도 등을 관찰하여 암의 유무 및 진행정도, 조직병리학적 분류를 한다. 특히 조직병리학적 분류에 따라 암의 진행 정도와 항암제나 방사선 치료에 대한 반응과 수술 등 치료방법이 다르기 때문에 사망률을 낮추기 위한 최적의 치료법을 선택하기 위해서는 처음 진단 시 정확한 조직학적 진단을 내리는 것이 중요하다. 컴퓨터를 이용한 병리조직 영상분석 기술은 보다 정확하고 객관적인 정보추출, 해석을 가능하게 함으로 기존의 육안에 의한 현미경을 통한 조직병리 진단방법의 낮은 재현성 문제를 해결할 수 있으며 보조 진단시스템으로 사용한다면 암 진단의 정확성을 높일 수 있다.

##### 4.1 조직 슬라이드 제작 및 영상획득

조직영상을 획득하기 위해서는 먼저 조직 슬라이드를 제작해야한다. 조직 슬라이드를 만들기 위

해 조직을 빛이 투과할 정도로 얇게 자르게 되면 조직성분의 대비정도는 매우 낮아져 현미경으로 관찰했을 경우 조직 내의 여러 구조가 구별되어 보이지 않는다. 따라서 여러 조직의 구성 성분을 뚜렷하게 하고 쉽게 구분할 수 있도록 하기 위해 조직 성분을 염색한다. 일반적으로 염색되는 과정은 조직을 추출한 다음 고정(fixation), 포매(embedding), 박절(sectioning), 염색(staining)의 단계를 거친다. 고정은 조직 단백질을 응고시켜 안정시키는 과정이며 포매는 조직을 절단하기 편리하도록 고정이 끝난 조직편을 적당한 경도의 균질한 물질 속에 매몰하는 과정이다. 그리고 박절은 어느 정도 고정된 조직을 현미경으로 관찰하기 쉽게 절편으로 잘라내는 것으로 이러한 과정을 거친 뒤 얇게 잘린 절편에 원하는 염색을 하게 된다. 병리조직 표본의 가장 기본적인 염색법인 H&E(hematoxylin & eosin)염색법은 염기성 염색약인 헤마톡실린과 산성 염색약인 에오신을 이용하여 염색하는 이중염색법으로 세포핵은 푸른색으로 세포질은 붉은색으로 염색된다. 그 외에도 항원 항체반응의 민감도와 특이도를 이용한 방법으로 세포 및 조직 내 특정 단백질 검출을 위한 염색방법인 면역조직화학염색법이 있다. 면역조직화학염색법은 지금까지 형태학적인 소견만으로는 진단을 내리기 어려운 점을 보완해 주며 형태학적 변화가 미세하거나 경계성 병변인 경우에 정확한 진단을 내릴 수 있도록 보다 객관적인 정보를 제공하는 장점이 있다.

생성된 조직 슬라이드는 카메라가 장착된 현미경 이미징 시스템을 통해 원하는 영역을 디지털화하게 되며 최근에는 슬라이드 스캐너의 등장으로 인해 관심영역의 영상화뿐만 아니라 전체 슬라이드를 고해상도로 디지털화할 수 있다.

#### 4.2 색 정규화(Color normalization)

염색한 조직영상분석을 위한 필수적 단계 중의 하나는 색 정규화(color normalization)이다. 이 과정은 조직의 염색 과정과 영상획득 과정의 차이로 인해 발생하는 색의 변이를 보정하여 컬러를 일치시킴으로써 분석의 정확도와 신뢰도를 높이기 위한 방법이다. 원 영상(original image)의 컬러분포를 목표 영상(target image)의 컬러분포로

변환하기 위해 컬러 공간상에서의 수학적 변환을 적용하거나 color deconvolution 알고리즘에 기반한 정규화 방법들이 사용되어지고 있다[6,7]. 그림 2는 reinhard[8]의 color transfer technique를 기반으로 색 정규화를 적용한 결과 영상으로 서로 다른 슬라이드에서 획득한 H&E 염색 조직영상들이 목표 영상과 동일한 컬러분포를 가지도록 변환되었음을 확인할 수 있다.

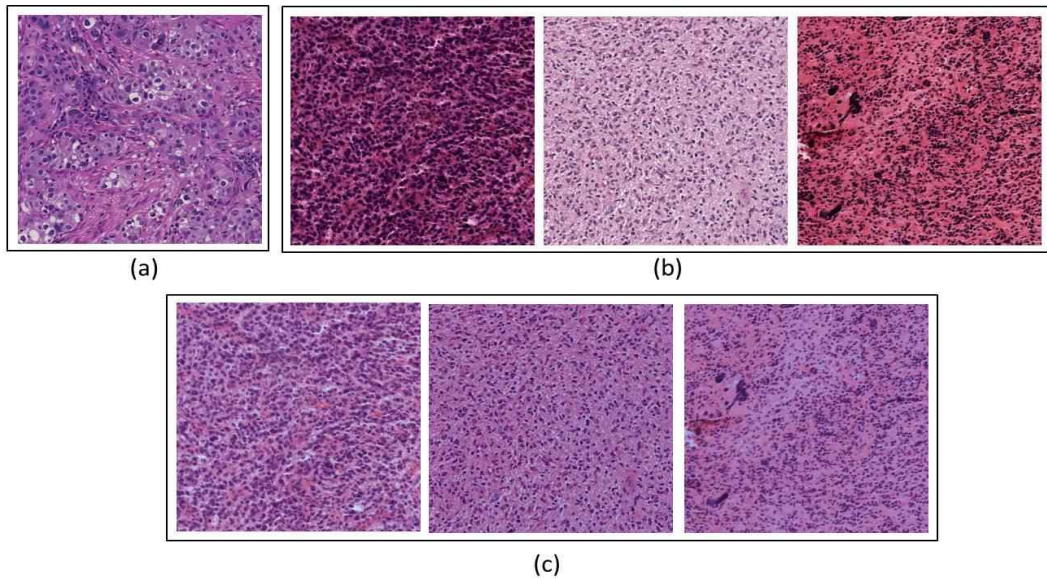


그림 2. Reinhard 방법에 기반한 색 정규화 (a) 목표 영상 (b) 색 정규화 이전의 원 영상 (c) 색 정규화 이후의 결과 영상

#### 4.3 디지털 영상 세포측정법(Digital Image Cytometry)

암 진단을 위한 조직병리영상 분석에서 가장 중요한 단계는 특성값 정의 및 추출 단계이다. 그 이유는 의사의 판단 근거와 추출하고 분석하고자 하는 특성값과의 일치성에 대한 문제, 즉 암의 진행 정도를 가장 잘 나타낼 수 있는 유효한 특성값 추출이 조직병리학적 분류 정확도를 결정하는 필

수적 요소이기 때문이다. 따라서 암의 진행 정도를 판단하는데 있어서 중요한 요인인 세포의 variation에 대한 order/disorder 정도를 가장 잘 나타낼 수 있는 특성값을 추출해야한다.

디지털 영상 세포측정법은 컴퓨터를 기반으로 세포의 특성을 측정하는 방법이며 디지털 영상 세포측정법의 알고리즘들을 이용해 임상에 적용하기 위한 다양한 연구가 이루어지고 있다.

Lockett와 Herman은 디지털 세포 측정법을 이용해 전립선암 조직의 형광 염색된 세포핵의 자동 검출방법을 연구하였으며[9] Sears 등은 28개의 세포 특성값을 추출하고 다변량 통계분석을 통해 웨장암 세포 표본에 대한 판별도구로서의 영상 세포측정법의 사용 가능성을 확인하였다[10]. 최 등은 컴퓨터 기반의 신세포암 등급분류 시스템을 개발하기 위해 디지털 영상 세포측정법에 기반한

세포핵의 3차원 정량적 분석 방법을 제안하였으며[11] Rodenacker와 Bengtsson은 디지털 영상 세포측정법에 이용할 수 있는 다양한 특성값들을 체계적으로 정리하고 제시하였다[12].

표 1은 디지털 영상 세포측정법에 사용되는 특성값의 종류로 형태학적 특성값과 질감 특성값으로 나눌 수 있다[13].

표 1. 특성값 종류 및 정의

Category	Features
Size and Shape	Area
	Elliptical features: Major and minor axis length, Eccentricity, Orientation, Elliptical deviation
	Convex hull features: Convex area, Convex deficiency, Solidity
	Filled image features: Filled area, Euler number
	Bounding box features: Extent, Aspect ratio
	Boundary features: Perimeter, Radii, Perimeter fourier energies, Perimeter curvature, Bending energy, Perimeter fractal dimension
	Other shape features: Equivalent diameter, Sphericity, Compactness, Inertia shape
	Center of mass
	Reflection symmetry
	Co-occurrence matrix features: Inertia, Energy, Entropy, Homogeneity, Maximum probability
Texture	Fractal dimension
	Run-length matrix features: Short runs emphasis, Long runs emphasis, Gray-level non-uniformity, Run-length non-uniformity, Runs percentage, Low gray-level runs emphasis, High gray-level runs
	Wavelet features: Energies of detail and low resolution images
	Entropy

예를 들어 암 진단 시 양성종양과 악성종양을 구분하기 위해 사용되는 세포핵의 형태학적 특징으로는 크기, 둘레, 원형도, 장단축 길이, 형태의 불규칙도 등이 사용되어지고 있으며 세포핵 내부의 특징으로는 밝기값 분포, 조직의 부드러움, 거침 정도를 표현하는 질감 특성값들이 사용되어지고 있다. 영상에서의 질감 분석이란 밝기값 분포의 공간적 상호의존성에 따른 부드러움과 거침 정도를 분석하여 객관적 수치로 정량화하는 것이다[14]. 질감 분석 방법은 기본적으로 통계적 방법, 구조적 방법이 있는데 세포 영상에 대한 질감 분석은 영상의 불규칙성과 다양성 때문에 규칙적으로 반복되는 일정한 패턴의 위치 규칙을 정의함으로써 분석하는 구조적 방법보다는 통계적 방법을 사용하는 것이 더 적절하다.

#### 4. 결 론

의료영상은 획득 장치와 다양한 영상처리 방법, 모델링 및 측정방법의 발전으로 의료현장에서 진단과 치료 및 수술기법 등 다방면에서 매우 중요한 역할을 하고 있다. 최근에는 질병에 대한 자동 검출과 조기 진단, 다양한 요인들과의 상관관계에 대한 관심이 높아지면서 여러 영상 모달리티로부터 획득한 의료영상 데이터를 활용할 수 있는 새로운 융합기술이 요구되고 있다.

본 논문에서는 의료영상 기반 진단을 위한 디지털 의료영상분석을 위한 기본과정과 알고리즘에 대해 살펴보았으며 특히 암 진단을 위한 병리 조직영상 분석 과정 중에서 조직 슬라이드 제작 및 영상획득, 색 정규화, 디지털 영상 세포측정법에 대해 살펴보았다. 암세포 조직 영상에서의 세포핵은 암에 대한 정보를 가지고 있으므로 이러한 정보를 추출하고 분석하여 분류된 결과는 암의

진행 정도와 환자의 생존율을 예측할 수 있는 하나의 기준으로 사용할 수 있기 때문에 암의 진단과 예후 추정에 유용하며 보조 진단도구로서의 사용할 경우 진단의 정확성을 높일 수 있다. 이번 공학한림원에서의 “2035년 도전기술 20선”에도 본 내용과 같은 부분이 포함되어 있으며 앞으로 더욱 실제 임상에 적용하기 위한 연구가 지속적으로 이루어지고 자동화와 정확성을 고려한 최적의 방법론 개발이 이루어진다면 임상에서의 적용 가능성이 보다 높아지리라 기대한다.

#### 참 고 문 헌

- [1] R.C. Gonzalez, R.E. Wools, “Digital image processing“ Prentice Hall, pp. 689-787, 2008.
- [2] J.R. Parker, “ Algorithms for image processing and computer vision“ John-Wiley & Sons, pp. 116-149, 1997.
- [3] L. Vincent, and P. Soille, “Watersheds in digital spaces: An efficient algorithm based on immersion simulations,” IEEE Transaction on Pattern Analysis and Machine Intelligence, Vol. 13 pp. 583-397, 1991.
- [4] C. Xu, DL. Pham and JL. Prince, “Medical image segmentation using deformable models“ SPIE Press, pp. 129-174, 2000.
- [5] Y.S. Lee and H.K. Choi, “A Hippocampus Segmentation in Brain MR Images using Level-Set Method,” Journal of Korea Multimedia Society, Vol. 15 No. 9, pp.1075-1085, 2012.
- [6] A.C. Ruifrok and D.A. Johnston, “Quantification of histochemical staining by color deconvolution,” Analytical Quantitative Cytology and Histology. Vol. 23, pp. 291-299, 2001.
- [7] Y. Wang, S.C. Chang, L.W Wu et al. “A color-based approach for automated segmentation in tumor tissue classification,” In:Proc. Conf. of the IEEE Engineering in Medicine and



Biology Society, pp. 6577 - 6580, 2007.

[ 8 ] E. Reinhard, M. Adhikhmim, B. Gooch, and P. Shieley, "Color transfer between images," IEEE Computer Graphics and Applications Vol. 21, No. 5, pp. 34-41, 2001.

[ 9 ] S.J. Lockett and B. Herman, "Automatic detection of clustered, fluorescent stained nuclei by digital image-based cytometry," Cytometry, Vol 17, pp. 1-12, 1994.

[10] R.J. Sears, C.W. Duckworth et al., "Image cytometry as a discriminant tool for cytologic specimens obtained by endoscopic retrograde cholangiopancreatography," Cancer Cytopathology, Vol 84, No. 2, pp. 119-126, 1998

[11] H.J. Choi and H.K. Choi. "Grading of renal cell carcinoma by 3D morphological analysis of cell nuclei," Computers in Biology and Medicine Vol. 37, No. 9, pp. 1334-1341, 2007.

[12] K. Rodenacker and E. Bengtsson, "A Feature set for cytometry on digitized microscopic images," Analytical Cellular Pathology, Vol. 25, pp. 1-36, 2003.

[13] L.E. Boucheron, "Object-and spatial-level quantitative analysis of multispectral histopathology images for detection and characterization of cancer," Ph.D. Thesis, 2008.

[14] R.M. Haralick, K. Shanmugam and I. Dinstein, "Texture Feature for Image Classification," IEEE Trans. On System, Man, and Cybernetics, Vol. SMC-3, No. 6, pp. 610-624, 1973.



최 현 주

- 2001년 인제대학교, 전산학과, 이학석사
- 2005년 인제대학교, 전산학과, 이학박사
- 2006년~2008년 부산대학교, 의학전문대학원, 연구교수
- 2008년~2010년 울산대학교, 영상분석센터, 연구원
- 2011년~2013년 에모리대학교, 의생명정보학과, 연구원
- 2015년~현재 김해 의생명센터, 선임연구원
- 관심분야: 의료영상처리 및 분석, 패턴인식



최 정 현

- 2009년 인제대학교, 의용공학과, 공학석사
- 2009년~2010년 윤원테크(주), 연구개발팀, 대리
- 2010년~현재 (재)김해의생명센터, 연구개발팀, 연구원
- 관심분야: 생체신호 처리, 인공지능





최 흥 국

- 1990년 린쇠핑대학교, 스웨덴, 컴퓨터공학과, 공학석사
  - 1996년 읍살라대학교, 스웨덴, 공학박사
  - 1997년~현재 인제대학교 컴퓨터공학부 교수
  - 2006년~2010년 인제대학교, 연구처장, 산학협력단장
  - 2013년 한국멀티미디어학회 회장
  - 2013년~2015년 김해 의생명센터, 센터장
  - 관심분야: 컴퓨터그래픽스, 의료영상처리 및 분석
-