

세포핵의 3차원 가시화 방법에 관한 연구 : 볼륨 렌더링과 표면 렌더링

김태윤, 천창호, 최현주, 최익환, 최흥국
인제대학교 컴퓨터공학부

Study on Three-dimensional Visualization of Cell Nuclei: Volume Rendering and Surface Rendering

Tae-Yun Kim, Chang-Ho Chun, Ik-Hwan Choi, Hyun-Ju Choi, Heung-Kook Choi
School of Computer Engineering, Inje University

요 약

2차원 영상 기반의 세포 분석은 2차원 평면 상에서의 관찰만 가능하므로 정확하고 객관적인 분석에 한계가 있다. 따라서 이러한 한계를 극복하고자 컨포컬 현미경을 통해 획득한 연속적인 2차원 단면 영상들로 구성된 볼륨 데이터를 볼륨 및 표면 렌더링을 통해 가시화 하여, 세포핵에 대한 다양한 각도에서의 형태 관찰이 가능하도록 하였다. 또한 세포핵 볼륨에서 ROI 추출을 통해 국부 영역 분석의 효율성을 높였다. 그리고 이 결과를 바탕으로 정확한 암 세포의 계측 및 정량적 분석을 통해 이후 자궁암 환자에게 최적의 진단 및 자료를 제공할 수 있는 연구 기반을 마련하고자 한다.

1. 서론

의료 영상 분석은 의료 영상이 가지고 있는 정보, 즉 질병에 대한 정보를 객관적 수치로 표현함으로써 측정치에 대한 객관성과 재현성을 부여하고 통계학적 해석이 가능하게 하므로, 질병의 유무나 진행 정도를 파악하여 환자를 진단하고 치료하는데 있어서 매우 중요한 요소이다. 특히, 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 유용하다[1].

컴퓨터와 광학 현미경을 기반으로 하는 세포 영상 및 조직 영상 분석은 슬라이드 표본으로 만든 세포나 조직을 2차원 영상으로 디지털화하고 영상 분석 소프트웨어를 이용하여 이루어지고 있으며, 지금까지도 보

다 정확하고 객관적인 분석을 위한 방법들이 제안되고 있다[2-4]. 그러나 이러한 2차원 영상 기반의 분석은 주로 4-5 μm 두께의 조직을 사용하므로 세포핵의 일부분만을 볼 수 있으며 잘려진 세포핵의 단면의 각도에 따라 세포핵의 크기가 다르게 보이므로 정확한 분석 결과를 얻기가 어렵다.

이를 극복하기 위한 방법으로 3차원으로 가시화할 경우, 실제 세포핵이 위, 아래로 어떤 형태를 이루고 있는지 다양한 각도에서 볼 수 있으므로 2차원 영상 분석이 가지는 문제점을 해결할 수 있으며 또한 세포핵에 대한 3차원 특성값을 정량화하기 위한 전단계로서 활용할 수 있다.

3차원 가시화를 위해 사용되는 방법으로는 볼륨 렌더링과 표면 렌더링으로 나눌 수 있는데, 이미 CT나 MR과 같은 의료영상에서는 3차원 가시화에 대한 연구가 지속적으로 이루어져 다양한 분석용 응용 개발

까지 이루어진 상태이다[5-6]. 하지만 세포나 조직 영상과 같은 현미경 영상에 대한 3차원 가시화 및 분석 방법에 대한 연구는 미비한 실정이다.

따라서 본 논문에서는 3차원 세포영상 분석 시스템 개발의 기반 연구로 컨포컬 현미경에서 획득된 정상 및 비정상 각각 50개의 영상으로 구성된 연속된 자궁경부암 영상을 3차원 볼륨으로 재구성하고 볼륨 렌더링과 표면 렌더링을 통해 가시화 하였다. 표면 렌더링에는 대표적인 그래픽 라이브러리인 OpenGL을 사용하였으며, 볼륨 렌더링을 위해서는 확장성 및 이식성이 좋은 오픈소스 라이브러리인 Kitware사 (<http://www.kitware.com>)의 Visualization Tool Kit(이하 VTK)를 사용하였다[7].

2. 영상획득 및 재료

본 논문에서 가시화를 이용해 사용한 영상 데이터셋은 cytokearion과 propidium iodide(PI)로 염색된 10 μ m 두께의 자궁경부암조직을, 컨포컬 현미경(Biorad MRC-1024)을 이용하여 100배에서 0.2 μ m 두께로 획득한 50개의 연속된 영상이다. 크기 512 \times 512의 8비트 그레이 스케일 영상이며 정상과 비정상 세포의 3차원으로 가시화 된 모양을 비교하기 위하여 전문가의 판단에 따른 정상과 비정상 세포의 연속된 영상 2 집단으로 획득하여 사용하였다. 그림1.은 렌더링에 사용된 정상 및 비정상 세포 영상의 일부분이다.

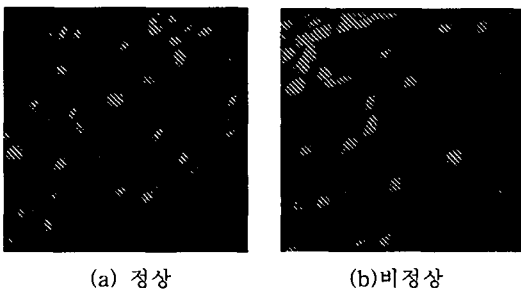


그림. 1 정상 및 비정상 세포 영상

3. 표면 렌더링(Surface Rendering)

표면 렌더링은 볼륨 데이터로부터 얻어진 객체의 표

면의 다각형 정보를 기술하는 것으로 표면 정보만을 가지고 있기 때문에 연산량이 다른 렌더링에 비해 상대적으로 적으며 렌더링 속도가 빠른 장점을 가지고 있다.

먼저 컨포컬 현미경으로부터 얻은 볼륨 데이터를 표면 렌더링하기 위한 전처리 단계로써 세포조직의 염색정도나 기타 요인들에 의해 발생된 잡음을 제거하기 위하여 가우시안 필터를 적용하였으며, 세포핵과 배경을 분리하기 위해 히스토그램을 이용하여 적절한 임계치로 이진화하였다.

다음 단계로 이진화된 단면 데이터를 이용하여 공간상의 z축을 이루는 슬라이스 별로 외곽선을 추적하고 외곽선들을 의미 있는 정보들의 배열로 변환한 후, 이 정보들을 다시 표면 재구성 알고리즘인 Lofting 알고리즘을 사용하여 메쉬 모델을 생성하였다.

전처리를 거쳤음에도 불구하고 데이터 자체가 잡음을 포함하고 있거나 혹은 곡면생성을 위한 데이터 계산에 문제가 발생할 경우에는 모델의 표면에 불연속한 부분들이 존재하게 되는데, 이를 부드럽게 처리하기 위하여 스무딩(smoothing) 과정을 거쳤다. 사용한 스무딩 알고리즘은 Ryu등이 제안한 방법을 응용한 것으로 지속적으로 외곽선의 정점의 개수를 달리 하여 정점의 개수가 유동성을 가지도록 하였다[8]. 결과적으로 구현된 메쉬 모델은 곡면 모델의 특징 상 부드러운 표현이 가능하다는 장점이 있었으나 각 세포들의 정밀한 표현이 어렵다는 단점이 있었다. 이는 전체 세포 모델의 가시화뿐만 아니라 세포를 확대해서 분석하게 될 경우, 표면에 대한 보다 세밀한 묘사가 필요하기 때문이다. 그러므로 일반적으로 이용하는 셰이딩(shading) 방법이 아닌 loop subdivision을 사용하여 더 많은 수의 메쉬로 분할하고 LOD(Level of Detail)을 증가시키고자 하였다. 그러나 사용한 Loop subdivision이 다른 방법에 비해 속도는 빠르지만 메쉬의 증가로 전체 데이터양이 증가하게 되는 또 다른 문제가 발생하였다. 따라서 전체적인 모델의 가시화가 아닌 각각의 세포의 가시화에만 선택적으로 이용하였다.

4. 볼륨 렌더링

4.1 광선 추적법

볼륨 렌더링은 볼륨을 이루는 복셀 상에 정의된 스칼라와 벡터 데이터로부터 영상을 얻는 기술이다. 볼륨 렌더링의 장점은 복셀 단위로 구성되어 있기 때문

에 각 복셀 마다 고유의 불투명도(opacity)와 명도(Intensity)를 가질 수 있다는 점이다. 따라서 원 이미지가 가진 고유의 특성을 그대로 유지할 수 있다는 장점이 있다.

세포핵을 가시화하기 위해서 본 연구에서 사용한 볼륨 렌더링 방법은 영상 공간 렌더링인 front-to-back 방식의 광선 추적법(ray casting)이다. 이 방법은 먼저 시점을 선택하고 영상 평면(Image Plane)의 각 화소에 광선(ray)을 통과시켜 일정한 간격으로 화소 값과 위치를 샘플링 할 때, 각각의 광선이 일직선상에 놓이는 복셀 들의 명도와 불투명도를 합성해서 영상을 생성해내는 알고리즘이다. 구현에 사용된 광선 추적법의 식은 (1)과 같으며 I 는 명도, a_j 는 불투명도를 나타낸다.

$$I = \sum_{i=0}^n I_i \prod_{j=0}^{i-1} (1 - a_j) \quad (1)$$

광선추적법의 수행에 보간법으로는 Bilinear 방식을 사용하였다. 샘플링의 간격은 1.0으로 설정하였으며 효과적인 가시화를 위해 흑백의 값을 임의의 RGB 값으로 조절하였다.

광선 추적법 외에도 일반적으로 많이 사용되는 MIP(Maximum Intensity Projection), 합성(composite) 같은 가시화 방법들도 구현해 결과를 비교해 보았다[9]. 그러나 신체의 다른 부분들을 촬영한 CT나 MR과 같은 의료영상들과 달리, 세포 영상은 영상 내의 명도의 변화가 상대적으로 적고 영역 자체가 제한적이라는 점으로 인해 만족할 만한 결과를 얻을 수가 없었다.

4.2. 세포핵의 관심영역 추출

3차원 볼륨 상의 관심영역(ROI, Region of Interest)를 추출하기 위해, 하나의 seed 포인트를 지정하면 점진적으로 유사한 이웃화소로 확장해 나가는 알고리즘인 영역확장(region growing) 알고리즘을 3차원으로 확장하여 적용하였다[10-11]. 3차원 볼륨 데이터에 적용하기 위해 이웃의 포인트들은 물론, 각 슬라이스 위, 아래의 명도값을 함께 비교하여 원하는 세포핵만을 분할하였다. 그림 2.는 관심영역 추출을 위해 seed 포인트를 지정하는 과정을 나타내고 있다.

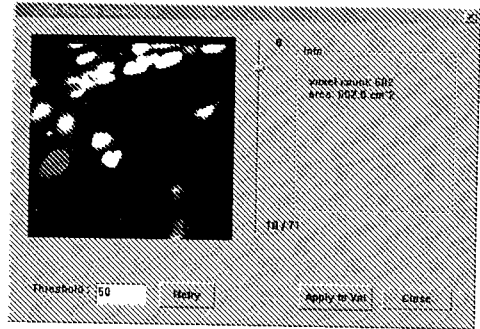


그림2. 3D Region Growing

5. 구현 및 결과

세포 볼륨데이터의 렌더링을 위해 작성된 프로그램은 Microsoft사의 Visual C++ 6.0 을 이용하여 구현하였으며, 볼륨 데이터의 가시화를 위해 그래픽 라이브러리인 OpenGL과 VTK를 사용하였다. 프로그램은 크게 2D 슬라이스를 각 섹션 별로 볼 수 있는 부분과 3차원 렌더링 및 ROI를 추출한 결과를 보여주는 부분으로 구성되어 있다.

그림 3, 4 는 구현된 렌더링 프로그램 및 볼륨 렌더링, 표면 렌더링, ROI 추출 그리고 MIP를 실제로 수행한 결과 영상이다.

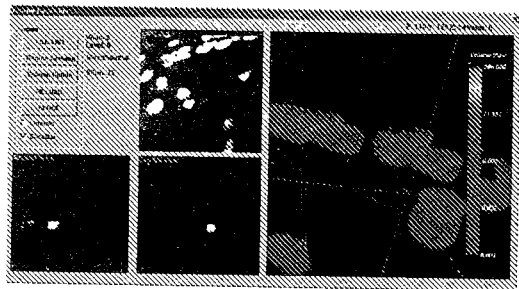
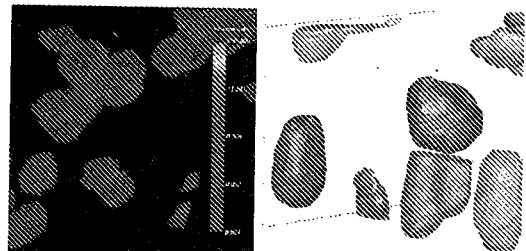
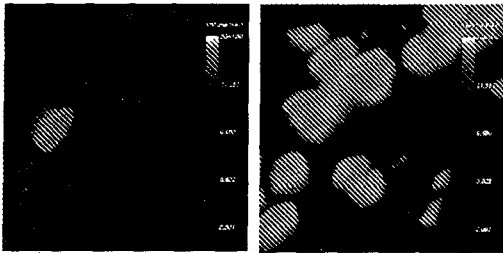


그림 3. 구현된 렌더링 프로그램



(a)볼륨 렌더링

(b)표면 렌더링



(c) 관심 영역 추출 (d) MIP

그림 4. 세포 영상의 렌더링 결과

6. 결론

기존의 렌더링을 통한 의료 영상의 3차원 가시화는 방대한 양의 데이터로 인해 유용성과 응용 범위가 제한적이었다.

본 논문에서는 컨포컬 현미경에서 얻어진 자궁경부암 세포영상에서 볼륨 데이터를 획득하고 볼륨 렌더링과 표면 렌더링 등을 통해 3차원으로 세포핵을 가시화하였다. 3차원 가시화를 통해 세포핵의 형태를 다양한 각도에서 관찰, 분석할 수 있다는 점은 2차원 영상 분석의 문제점을 보완할 수 있었다.

추후 3차원으로 가시화된 정상, 비정상 세포핵으로부터 정량적인 계측을 통해 3차원 특징 값을 추출하고 전문가의 진단과 비교할 경우, 정확성과 재현성이 높은 임상 모델의 구축이 가능할 것으로 기대한다. 본 연구 결과를 바탕으로 볼륨 데이터의 효율성을 극대화 할 수 있는 다양한 렌더링 알고리즘 개선 및 연구가 필요할 것이다.

【참고문헌】

[1] 최현주, 윤혜경, 최홍국, 방광암종의 등급결정을 위한 컴퓨터를 이용한 분류기 생성에 관한 연구, 대한병리학회지, Vol. 36, No.3, pp. 154-162, 2002.

[2] 황해길, 최현주, 윤혜경, 남상희, 최홍국, 유방종양 세포 조직 영상의 분류, 신호처리·시스템 학회 논문집, Vol.2, No.4, pp. 22-30, 2001.

[3] 김완섭, 노정우, 박문향, 실험적 급성노폐물관리사에서 세포자멸사와 세포증식능에 관한 연구, 대한병리학회지: Vol. 37, No.1, 2003; 37: 41-9

[4] Byung-Zun Ahn, Seon-Hee Kim, Mi-A Park and Kwan-Hee Youl, Structural Changes on the HL-60 Cells of TPA-induced Adherence by As adisulphide. J. Biomed. Lab. Sci. Vol.8, pp.13-20, 2002

[5] 송미영, 조형제, MBR의 비례관계를 이용한 영상 보간이 적용된 뇌 MR영상의 3차원 가시화, 정보처리학회논문지, Vol.10-B, No.3, pp.339-345, 2003.

[6] S. Napel, M. P. Marks, G. D. Rubin, et al, CT Angiography with Spiral CT and Maximum Intensity Projection. Radiol, Vol. 185, pp.607-510, 1992.

[7] W. Schroeder, H. Martinand B. Lorensen, The Visualization Toolkit : An object-oriented approach to 3D graphics, Prentice Hall inc. 1998.

[8] J. H. Ryu, H. S. Kim abd K. H. Lee, Contour based algorithms for generating 3D medical models, scanning congress 2001 : Numerization 3 D session, Paris, France, April 4-5. 2001.

[9] Bathold Lichtenbelt, Randy Crane, Shaz Naqvi, Introduction to Volume Rendering, Prentice Hall, pp. 36-63. 1998.

[10] R. C. Gonzalez, R. E. Woods, Digital Image Processing second edition, Prentice Hall, pp.613-615, 2002.

[11] Polf Adams, Leanne Bischof. Seeded Region Growing. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, Vol.16, No.6, pp.641-647, 1994.