

암의 조기진단을 위한 계수변화 검출에 관한 연구

이 권 순, 배 종 일*, 전 계 록**

동아대학교 전기공학과, *부산공업대학교 전기공학과, **부산대학교 병원 의공학과

On the Detection of Parameter Changes in Dynamical Systems for an Early Diagnosis of Cancer

Kwon S. Lee, Jong-il Bae, and Gye-Rok Jeon**

Dong-A University, *Pusan National University of Technology, **Pusan National Univ. Hospital

Abstract

An early detection of cancer is very important for the complete cure of cancer. Therefore, it is considered a diagnosis of cancer via the detection of an abrupt change from the healthy state to the cancerous state. It includes the development of algorithm for the detection of parameter change for conditionally-linear stochastic systems for the cancer diagnosis.

The statistical testing is proposed to implement a parameter change algorithm. The detection algorithm studied in this research is based on sequential hypotheses testing in a so-called local asymptotic framework. Here a simple numerical example is provided to highlight some of the concepts and to provide a basis for further investigation. Despite its simplicity this research may have practical application in clinical oncology.

I. 서론

인체 내에 암이 있다고 진단을 받았을 경우 약 60%의 환자가 이미 암세포가 온몸에 퍼지는 전이(metastasis)가 이루어져 치료가 거의 불가능하므로 암의 정복을 위하여는 조기진단이 무엇보다 중요하다[1].

현재의 의학기술만으로도 암이 발생부위에서 다른 부위로 전이되지 않은 상태에서 초기단계에 발견될 수 있다면 어떤 암이라도 치료될 수 있다. 해당부위를 외과적인 수술로 제거하고 방사선을 집중조사하며, 부작용 없이도 항암제를 필요량만큼 투여할 수 있으며, 면역체계가 충분히 암세포를 공격하기 위해선는 암조직이 일부에만 국한된 초기에 가능하다. 그러나, 암은 대부분 초기에 자각증상이 없을 뿐만 아니라 현재는 암조직이 어느 정도 형태를 갖춰야 정상조직과 구분될 수 있고 정밀 진단을 위해서는 조직을 직접 채취해 조직검사를 해야한다.

위암 자궁경부암 직장암 등은 피부검면이나 내시경을 통해 쉽게 해당부위에 접근할 수 있기 때문에 정기적인 건강검진을 통해 비교적 쉽게 초기의 변화를 알아낼 수 있는 것도 있지만, 간이나 폐, 난소, 뇌 등은 기존의 각종 진단장비로 의심되지 않는 한 조직검사를 받는 경우가 드물다. 조직검사보다 간편하고 암덩어리가 형성되기 전에 암의 존재를 확인하는 것이 차기 암 진단의 목표가 된다.

그러므로, 본 연구의 목적은 암세포와 면역시스템과의 관계를 체계적으로 해석함은 물론, 암의 조기진단을 위하여 건강한 상태(healthy state)에서 암환자 상태(cancerous state)로의 갑작스런 변화를 검출하는 암의 진단 문제를 공학에서의 계수의

변화검출(change detection) 문제와 결부시켜 다루고자 한다.

그리하여, 정기 검진을 받아 얻은 정보로부터 인체 내부에 어떤 변화, 즉, 건강 상태에서 암 환자 상태로의 변화가 있었는지를 알 수 있다. 그러므로, 본 연구는 새로운 알고리즘의 개발과 이론적 고찰을 통하여 얻은 결과를 임상실험을 통하여 확인하고 나아가서는 암으로부터의 공포에서 해방시키고자 한다.

II. 변화 검출 알고리즘

최근에 동적 시스템의 갑작스런 변화 검출에 대하여 여러 가지 기술이 보고되고 있으며 그 용용분야로는 움직이는 물체의 추적 실패, 영상(image)에서의 가장자리 검출(edge detection), 심전도(electrocardiogram) 신호 해석 문제 등 여러 분야에서 대단히 활발히 이용되고 있다.

동적 시스템의 상태변수(state variable)와 출력(output)의 갑작스런 변화를 검출하기 위한 방법 등은 Willsky에 의하여 잘 조사되었다[2]. 그 조사는 주로 동적 시스템에서 센서와 액츄에이터(actuator)의 고장을 다루고 있다. 또한, Basseville에 의하여 신호와 시스템에서의 계수변화 검출을 위한 종합적인 조사가 이루어졌다[3]. 여기에서는 AR과 ARMA모델에서 계수 변화와 화률적인 환경(random environment)에서 시스템 모델의 eigenstructure의 변화에 주안점을 두고 있다.

먼저, 관측된 데이터가 다음과 같이 주어진다고 하자.

$$y_t = f(x_t, x_{t-1}, \dots, x_{t-n}), t \geq 0, n \geq 0, \quad (1)$$

여기서 $\{x_t\}$ 는 다음을 만족하는 Markov 체인(chain)이다.

$$dP(x_t | x_{t-1}, \dots, x_1) = dP(x_t | x_{t-1}, \theta), \quad (2)$$

$P(\cdot)$ 은 Markov 체인 $\{x_t\}$ 의 천이 확률(transition probability)이고 θ 는 계수를 나타낸다.

여기서 변화검출 문제는 아래와 같이 '다음 식을 만족하는 $t_0 \in (0, \infty)$ 가 존재한다'고 기술된다.

$$\begin{aligned} \theta &= \theta_0 & t < t_0 \\ \theta &= \theta_1 & t \geq t_0 \end{aligned} \quad (3)$$

변화검출은 어느 시간 t 에서 다음의 2 가설(hypothesis) 중 H_1 이 받아들여지는(accept) 변화시간 t_0 를 추정하고자 한다.

$$\begin{aligned} H_0 : &t > t_0 \\ H_1 : &t \leq t_0 \end{aligned} \quad (4)$$

V_i 를 다음과 같이 놓자.

$$V_i = H(\theta_0; y_i) \quad (5)$$

Here, V_i 의 평균은 0이다.

H_1 : $t_0 \leq t$ 에서 V_i 의 평균은 a 이다.
라는 두 가지 가설 사이의 log-likelihood ratio를 구하면

$$S(t, t_0, a) = \sum_{k=t_0}^t \langle V_k, R^{-1}V_k \rangle - \langle V_k-a, R^{-1}(V_k-a) \rangle \quad (6)$$

와 같이 주어진다. 가설 H_1 하에서 a 를 가장 있을 것 같은 값 (most likely value)으로 대체시키면 다음과 같은 식을 얻는다.

$$\begin{aligned} S(t, t_0) &= \max_a \{ S(t, t_0, a) \} \\ &= (t-t_0+1)^{-1} \sum_{k=t_0}^t \langle V_k, R^{-1}V_k \rangle \quad (7) \end{aligned}$$

t_0 를 추정하기 위해 t_0 에 대하여 $S(t, t_0)$ 를 극대화(maximize) 시키면,

$$t_0(t) = \operatorname{argmax}_{t_0} \{ S(t, t_0) \} \quad (8)$$

이것을 다음과 같이 표시하자.

$$\lambda_t = S(t, t_0) = \max \{ S(t, t_0) \}. \quad (9)$$

파라미터 변화의 검출시간(detection time)은 정지시간(stopping time) t_d 로 주어진다:

$$t_d = t_0(\min\{t : \lambda_t \geq \lambda_{\max}\}) \quad (10)$$

여기서, λ_{\max} 는 거짓 변화 검출(false change detection)과 검출 지연(detection delay)의 확률을 제어하는 주어진 문턱값(threshold)을 나타낸다[4].

III. 암의 조기진단을 위한 갑작스런 변화 검출

동적 시스템의 변화(즉, 전강한 상태에서 암 환자 상태로의 변화)나 시그널(다시 말하면, 면역반응의 실험 데이터)의 갑작스런 변화를 검출하는 문제를 암 진단과 결부시켜 다루고자 한다. 물론, 암세포가 발견될 경우에는 두 말할 나위가 없이 치료를 하여야 하지만 초기단계에는 정기검진에 암은 발견되지 않고, 즉 측정불가능한 상태이므로, 대신에 측정가능한 면역반응 데이터를 검출함으로써 암의 유무를 조기에 진단하고자 한다. 그러므로 고려되는 시스템은 조건부선형시스템이 되고 앞에서 구한 계수추정법을 이용하면 된다.

특히, 여러 가지 방법이 이 변화 검출 문제를 풀기 위해 적용 가능하다. 여기서의 접근 방법은 불연속 동적 시스템의 변화 검출이며, 갑작스런 시스템의 변화는 동적 모델의 계수 변화 검출에 의하여 이루어진다.

실제 암 - 면역반응의 고차 시스템에 적용하기에 앞서 우선 간단한 2차 동적 시스템에 적용해 보고자 한다. 그 한 예로서, Lotka - Volterra 형태의 간단한 암세포와 면역반응과의 관계를 생각해보자. 이와 같은 모델은 면역기능을 상세히 기술하는 것은 아니지만, 서로 먹고 잡아먹히는 먹이사슬(predator-prey)의 투쟁 관계를 정성적으로 해석(qualitative analysis)이 가능하게 한다.

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= \theta^{(1)} x(t) - \theta^{(2)} x(t) y(t), \\ \frac{dy(t)}{dt} &= -\theta^{(3)} y(t) + \theta^{(4)} x(t) y(t), \end{aligned} \quad (11)$$

여기서, $\theta^{(i)} \geq 0$, ($i = 1, 2, 3, 4$), 는 계수;

$x(t)$ 는 암세포의 수;

$y(t)$ 는 면역시스템(예를 들면, T-임파구 등의 수).

암세포는 식 (11)에 나타난 바와 같이 $\theta^{(1)}$ 비율(ratio)로 증가하게 되며 면역시스템이 이를 인식하지 못하게 되면 무한증식하게 되어 생명에 위협을 주게 된다. 그러나 인체의 면역시스템은 환원적 성질(antigenicity)이 정상세포(normal cell)가 아닌 적(non-self)으로 암세포를 구별하는 면역감시기능(immunologic surveillance)이 작용함으로써 $\theta^{(2)}$ 비율로 암세포는 줄어들게 된다. 그리고, 인체의 면역시스템은 암세포의 출현으로 인하여 암세포와 대항하여 싸워야 하기 때문에 $\theta^{(4)}$ 비율로 증가하게 되며, 완전히 암세포가 제거되었을 경우에는 면역세포의 수명과 관계되는 자연감쇠시간(death time constant) $\theta^{(3)}$ 비율로 줄어들게 된다.

임상실험에서 $x(t)$, 즉, 암세포는 발견되지 않고, 정기검진에 의하여 $y(t)$ 의 값을 측정하였다고 하자. 그러므로, 고려되는 시스템은 조건부 선형 시스템으로 주어지며, 즉, 측정가능한 상태변수(state variable)에 대해서는 비선행이고, 측정 불가능한 상태에 대하여 선형인 경우이다. 또한 측정치는 불연속(discrete)이며 측정잡음을 포함한다.

$$y_k = y(t_k) + Q w_k, \quad [w_k] = \text{standard white noise} \quad (12)$$

여기서, w_k 는 random오차이다.

측정오차(measurement error)를 갖는 식 (11)을 이산화(discretize)시키면 아래와 같다:

$$\begin{aligned} x_{t+1} &= F(y_t)x_t + G(x_t, y_t)w_{t+1}, \\ y_{t+1} &= h(y_t) + H(y_t)x_t + R(x_t, y_t)w_{t+1} + Qv_{t+1}, \end{aligned} \quad (13)$$

여기서, $F(y_t) = \exp(\delta\theta_0^{(1)} - \theta_0^{(2)}y_t)$,
 $G(x_t, y_t) = Q\theta_0^{(2)}F(y_t)x_t$,
 $H(y_t) = (1 - \exp(-\delta\theta_0^{(3)}))\theta_0^{(4)}y_t(\theta_0^{(3)})^{-1}$,
 $v_t = (y_t - 1)\exp(-\delta\theta_0^{(3)}) + 1$,
 $R(x_t, y_t) = -Q(\exp(-\delta\theta_0^{(3)})) + (1 - \exp(-\delta\theta_0^{(3)}))\theta_0^{(4)}x_t(\theta_0^{(3)})^{-1}$.
 $G(\cdot)$ 과 $R(\cdot)$ 의 x_t 대신 best mean-square estimator값을 넣고 조건부 선형 필터식에 적용시키면 아래와 같다:

$$\begin{aligned} m_{t+1} &= F(y_t)m_t + K(y_t)B(y_t)(y_{t+1} - h(y_t) - H(y_t)m_t), \\ B(y_t) &= (Q^2 + R^2(y_t) + H^2(y_t)P_t)^{-1/2}, \\ K(y_t) &= (G(m_t, y_t)R(m_t, y_t) + F(y_t)H(y_t)P_t)B(y_t), \\ P_{t+1} &= F^2(y_t)P_t + G_2(m_t, y_t) - K^2(y_t). \end{aligned} \quad (14)$$

여기서 사용되어진 변화 검출 알고리즘은 소위 지역적 접근법(local asymptotic approach)에서 연속적인 가설 검정(sequential hypothesis test)에 근거를 두고 있다.

IV. 컴퓨터 시뮬레이션

식 (11)로부터 암세포는 면역시스템이 없으면 두 번째 항이 없으므로 지수함수적으로 무한증식하게 되며 우리가 암이 발병했다고 느낄 때에는 이미 암세포가 어느 정도 큰 후에나 가능하게 된다. 그러므로, 본 연구에서는 정기검진에서 조차 암을 발견할 수 없을 초기 단계에 면역체계가 암세포를 환원적 성질이 정상세포가 아닌 적으로 인식하여 계수가 변하였다고 하자.

컴퓨터 시뮬레이션을 위하여 사용된 변화지점은 암이 발생한 후 얼마 안 지난 초기단계인 1이라고 가정하고 우리는 정기 검진에 의하여 측정가능한 면역시스템 데이터로부터 이 변화시점을 검출하고자 한다.

계수 값은 변화가 있기 전은 다음과 같이 주어졌으며:

$$\theta_0^{(1)} = 3.0, \theta_0^{(2)} = 0.01, \theta_0^{(3)} = 0.05, \theta_0^{(4)} = 0.01.$$

면역시스템이 암의 존재를 인식하게 되면 계수 중 $\theta_0^{(2)}$ 와 $\theta_0^{(4)}$ 가 변화하게 되며 계수 값은 아래와 같다:

$$\theta_0^{(1)} = 3.0, \theta_0^{(2)} = 0.3, \theta_0^{(3)} = 0.05, \theta_0^{(4)} = 0.05.$$

상태변수 각각에 대한 초기값은 다음과 같으며 시뮬레이션은 [0, 5] 동안 수행하였다.

$$x(0) = 1.0, \quad y(0) = 0.1.$$

그림 1과 그림 2은 같은 측정오차분산(measurement error variance) 그러나 다른 샘플링 주기(sampling period)에 대한 검출 결과를 보여준다. 그림 1에서 보여주는 바와 같이 암은 면역시스템이 없게 되면 계속 성장하게 될 것이며 면역시스템은 암의 발생을 인식하여 계수가 변한 후 얼마 안되어 검출(Detection)하여 경보(Alarm)를 보내주고 있다. 그림 2에서는 샘플링을 자주 할 수록 보다 정확한 변화시점을 구할 수 있게 된다. 그림 3에서는 측정오차분산(measurement error variance)을 줄임으로써 검출성능이 좋아짐을 알 수 있다.

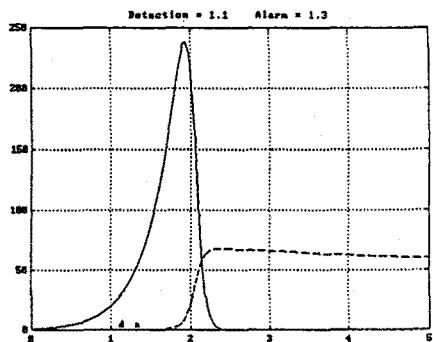


Fig. 1 Detection for the Same Measurement Error Variance but Sampling Period = 0.1.

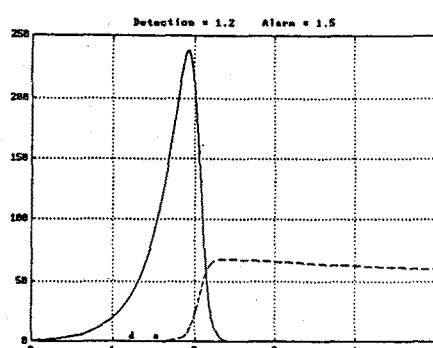


Fig. 2 Detection for the Same Measurement Error Variance but Sampling Period = 0.3.

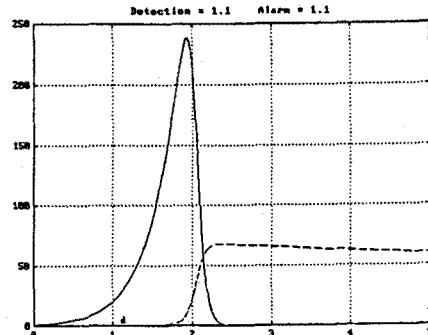


Fig. 3 Detection for the Decreased Measurement Error Variance.

V. 결론

본 연구책임자는 인체의 면역체계와 암과의 최근의 상세한 의학지식에 근거를 둔 CMI 모델을 제시한 바 있고, 시스템이론에 입각한 모델의 구조를 해석하고 암을 치료하기 위한 최적의 IL-2를 결정하는 면역요법을 다루었다. 이는 질병에 대하여 정성적 해석에 국한하지 않고, 개발된 수학적 모델을 이용하여 정량적으로 해석함과 동시에 컴퓨터 시뮬레이션을 통하여 새로운 현상을 예측할 수 있으며, 공학에서의 제어시스템이론을 바탕으로 체계적인 해석을 함으로써 암-면역시스템을 보다 깊이 이해할 수 있게 한다.

암환자의 경우 세내에 암이 있다고 진단을 받았을 때는 약 60%의 환자가 이미 암세포가 온몸에 퍼지는 전이가 이루어져 치료가 어려우므로 암의 완전한 치료를 위하여는 조기발견이 무엇보다 중요하다. 암은 초기단계에는 자각증상이 없으므로 암덩어리가 형성되기 전에 암의 존재 유무를 확인하는 진단법이 필요하다. 그러므로, 정기검진에 의하여 암은 발견되지 않고, 즉, 측정불가능한 상태변수이다. 그러나, 측정가능한 면역시스템의 데이터 변화를 검출함으로써 건강한 상태에서 암 환자 상태로의 갑작스런 변화를 검출하는 암의 진단문제를 공학에서의 계수변화검출 문제와 다룬다.

그러므로, 본 연구는 공학의 발달된 제어이론을 암-면역시스템에 적용하여 암환자의 조기 진단을 위한 알고리즘을 개발함으로써 컴퓨터 시뮬레이션을 통하여 그 가능성을 제시하였다. 앞으로 암환자의 진단과 치료를 맡고 있는 의학자와의 긴밀한 협조를 통하여 임상에 적용할 수 있길 기대하며, 이는 암의 조기진단을 위한 좋은 보조전문가시스템이 되리라 생각된다.

참고 문헌

- [1] S. Brownlee, "Immunology's Designer Genes," U.S. News & World Report, pp. 65-66 Oct. 1989.
- [2] A. S. Willsky, "A Survey of Design Methods for Failure Detection in Dynamic Systems," Automatica, Vol. 12, pp. 601-611, 1976.
- [3] M. Basseville, "Detecting Change in Signals and Systems - A Survey," Automatica, Vol. 24, No. 3, pp. 309-326, 1988.
- [4] W. J. Kolodziej and A. Pacut, "Filtering and Detection Problems for Nonlinear Time Series," in Nonlinear Time Series and Signal Processing (R. R. Mohler, ed.), pp. 10-17, Springer-Verlag, N.Y., 1988.