스마트폰 안저사진 영상 분석을 이용한 미숙아망막병증의 혈관 구불거림 정량화

Quantification of Vascular Tortuosity by Analyzing Smartphone Fundus Photographs in Patients with Retinopathy of Prematurity

김종수¹ · 안성현¹ · 김윤경² · 권윤형¹

Jong Soo Kim, MD¹, Seoung Hyun An, MD¹, Yun Kyung Kim, PhD², Yoon Hyung Kwon, MD, PhD¹

동아대학교 의과대학 안과학교실¹, 동아대학교 공과대학 전자공학과교실²

Department of Ophthalmology, Dong-A University College of Medicine¹, Busan, Korea
Department of Electronics Engineering, Dong-A University College of Engineering², Busan, Korea

Purpose: To determine the usefulness of measuring the tortuosity of retinal arteries using smartphone fundus photographs to quantify plus disease in retinopathy of prematurity (ROP) patients.

Methods: Digital fundus photographs were taken with a smartphone of 116 eyes involving 58 premature infants. The tortuosity of retinal arteries named as the tortuosity index (TI) was measured with Image J software. Patients were classified into the treated and control groups and the TIs of the two groups were compared. A receiver operating characteristic curve was constructed and areas under the curve (AUC) were calculated to quantify the diagnostic utility of TI.

Results: Fundus photographs of 98 eyes of 50 premature infants were analyzed; 38 eyes of 20 infants were the treated group and 60 eyes of 30 infants were the control group. The TI was 1.231 ± 0.156 in the treated group before treatment, which was significantly larger than 1.062 ± 0.019 in the control group. After treatment of the treated group, the TI was 1.100 ± 0.093 , which was significantly smaller than before treatment. The AUC was 0.926, and using a cut-off value of 1.095, the sensitivity and specificity of TIs for requiring treatment were 85.1% and 95.5%, respectively.

Conclusions: The tortuosity of retinal arteries was measured by analyzing smartphone fundus photographs to quantify plus disease in ROP patients. This method may be helpful for screening, follow-up, and treatment decisions for ROP patients.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(6):624-629

Keywords: Plus disease, Retinopathy of prematurity, Smartphone, Vascular tortuosity

■ Received: 2019. 10. 14. ■ Revised: 2019. 11. 28.

■ Accepted: 2020. 5. 22.

■ Address reprint requests to **Yoon Hyung Kwon, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Dong-A University Hospital,
#26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: 82-51-240-2776, Fax: 82-51-254-1987
E-mail: yhkwn@dau.ac.kr

* This work was supported by Busan Institute of science and technology evaluation and planning (BISTEP) grant (2019 Busan Open Lab. Program) funded by the Korea government (Ministry of Trade, Industry and Energy) and Busan metropolitan city.

* This study was presented as a narration at the 121th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2019.

미숙아망막병증(retinopathy of prematurity, ROP)은 미숙아에서 망막혈관의 비정상적인 발달로 인해 발생하는 혈관 증식성 질환으로, 우리나라 뿐만 아니라 전 세계적으로 소아 실명을 일으키는 주요 원인 중 하나이다.¹ 미숙아망막병증으로 인한 실명을 예방하기 위해서는 적절한 선별검사와 추적 관찰, 치료 시기의 결정이 중요한데, 최근 신생아 집중 케어의 발전으로 미숙아들의 생존율이 높아졌으며, 더 일찍, 더 작게 태어난 고위험군 미숙아의 생존율 또한 높아지고 있으나, 검사와 치료에 필요한 인력과 장비는 부족한 점이 문제가 되고 있다.² 이를 극복하고자 원격진료, 스마

트폰 안저촬영을 이용한 선별검사, 이미지 분석 진단 프로그램 등이 연구되었고 일부는 실제 임상에서도 사용하고 있다.³⁻⁵

미숙아망막병증 치료의 시점은 Early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP) study에서 제시한 전문턱 중 Type I ROP 단계에서 고려한다. Type I ROP는 추가 징후(plus sign)가 있는 Zone I의 모든 stage, 추가 징후가 없더라도 Zone I에서 stage 3인 경우, 추가 징후가 있으면서 Zone II에서 stage 2 이상인 경우가 해당이 된다.⁶ 이때 추가 징후는 후극부 망막 정맥의 확장과 동맥의 구불거림이 표준사진과 같거나 더 심한 것으로 정의되며, 추가 징후가 양성일 때 많은 경우에서 치료 대상에 해당하므로 이를 정확히 진단하는 것이 매우 중요하다고 할 수 있다.⁷

하지만 현재 임상에서 이루어지고 있는 추가 징후의 진단은 검사자의 주관적 판단에 의존하므로 객관성이 떨어지는 정성적인 지표이며, 전문가 사이에서도 그 진단에 차이가 날 수 있음이 확인되었다.⁸ 이에 추가 징후를 보다 객관적으로 평가하기 위하여 컴퓨터 이미지 분석을 통해 동맥의 구불거림과 정맥의 확장을 정량화하는 연구들이 있었으며 좋은 결과와 성능을 보고하였다.⁹⁻¹³ 하지만 대부분 연구들에서 안저사진을 얻기 위해 Retcam 2 (Natus Medical Inc., Pleasanton, CA, USA)와 같은 별도의 의료장비를 사용하였고, 우리나라의 경우 이런 장비를 널리 갖추고 있지 못한 실정이다. 이에 저자들은 의료장비보다 쉽게 구할 수 있는 스마트폰으로 미숙아 안저촬영을 시행하였고,¹⁴ 그 안저사진으로 추가 징후를 정량화해보고자 하였다. 스마트폰으로 촬영한 안저사진의 경우 화질의 한계가 있어 이번 연구에서는 동맥의 구불거림만 측정, 분석하기로 하였다.

대상과 방법

2016년 2월부터 2019년 1월까지 동아대학교병원 신생아

Figure 1. Photographs excluded from analysis. (A) Blurred fundus photograph because of corneal edema. (B) Invisible retinal artery because of defocusing.

집중치료실에 입원한 미숙아 중 미숙아망막병증 검진 시 안저사진을 촬영한 58명 116안을 대상으로 하였다. 이 중 시신경유두결손, 선천성 녹내장 등 선천성 안질환이 있는 경우, 각막혼탁 등의 문제로 사진 전체가 흐리게 찍히거나 동맥이 보이지 않아 측정이 불가능한 경우는 대상에서 제외하였다(Fig. 1). 본 연구는 동아대학교병원 생명윤리심의위원회의 승인을 받았으며(승인 번호: DAUHIRB-17-203), 헬싱키선언을 준수하여 시행되었다.

스마트폰 안저촬영은 저자들이 이전에 발표했던 방법과 같은 방식으로 다음과 같이 시행하였다.¹⁴ 안저촬영 최소 30분 전부터 0.5% tropicamide/0.5% phenylephrine (Mydrin-P®, Taejoon pharm Co. Ltd., Seoul, Korea)로 산동을 시켰고, 촬영 직전에는 0.5% Proparacaine hydrochloride (Pracaine, Hanmi pharm Co. Ltd., Seoul, Korea)로 점안마취를 시행하였다. 개검기로 환자의 눈꺼풀을 벌리고 스마트폰(iPhone 6®, Apple Inc., Cupertino, CA, USA)과 30 diopters (D) 렌즈 (Volk optical Inc., Mentor, OH, USA)를 이용하여, 스마트

Figure 2. Measuring tortuosity index (TI) from smartphone fundus photograph in retinopathy of prematurity. 'a' is the largest disc diameter. 'b' is the point where end of straight line twice the length of 'a' started from superior disc margin meets superior temporal major artery. 'c' is the length of superior temporal major artery from 'b' to superior disc margin. 'd' is the point where end of straight line twice the length of 'a' started from inferior disc margin meets inferior temporal major artery. TI is the mean value of $c/2a$ and $e/2a$.

폰 후면 플래시를 켜 놓은 상태에서 스마트폰과 렌즈의 거리와 각도를 조절하며 시신경유두와 혈관이 잘 나오도록 초점을 맞춰 안저촬영을 시행하였다. 후면카메라를 사용하였고, $3,264 \times 2,448$ 화소의 컬러 Joint photograph experts group (JPG) 영상을 얻었다.

망막 동맥의 굴곡 정도를 정량화하기 위해 Image J 프로그램을 이용하여 안저사진을 계측하였으며, 과정은 다음과 같다. 먼저 시신경유두의 가장 긴 직경을 측정한다. 시신경유두변연에서 시작하는 시신경유두직경 2배 길이의 직선이 귀쪽 위, 아래 주망막동맥(major retinal artery)과 만나는 점을 표시하고, 그 점으로부터 시신경유두변연까지의 동맥 길이를 측정한다. 두 동맥길이를 각각 2시신경유두직경으로 나눈 값의 평균치를 굴곡지수(tortuosity index)로 정하였다(Fig 2). 2명의 안과 전문의가 맹검 상태에서 1번씩 굴곡지수를 측정하였고, 그 평균을 대표값으로 정하였다.

레이저 치료 유무에 따라 치료군과 대조군으로 분류하였다. 치료 시점의 결정은 ETROP study의 전문턱 중 Type 1 ROP를 적응증으로 하되, Type 2에 해당하는 경우에도 미숙아망막병증이 악화되는 양상이 뚜렷할 때에는 치료를 시행하였다.² 치료군에서는 레이저 치료 직전, 치료 후 1주째의 사진으로부터 굴곡지수를 측정하였고, 대조군에서는 첫 선별검사 시 찍은 사진에서 굴곡지수를 측정하였다. 통계적 분석은 SPSS 통계 프로그램(version 19, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 치료군의 치료 전 굴곡지수와 대조군의 굴곡지수를 비교하기 위해 student *t*-test를 사용하였고, 치료군의 치료 전후 굴곡지수 변화를 보기 위해 paired *t*-test를 사용하였다. 또한 본 굴곡도 측정 방법의 진단적 가

치를 알아보기 위해 receiver operator characteristic (ROC) 곡선을 그리고, 곡선 아래 영역(area under the curve)를 구하였다.

결 과

총 50명, 98안의 안저사진을 분석하였으며, 이 중 30명, 60안이 대조군, 20명, 38안이 치료군이였다. 남녀 비율의 차이는 없었으나, 임신 나이, 출생 체중은 치료군에서 유의하게 낮았다(Table 1). 대조군의 굴곡지수는 1.062 ± 0.019 였고, 치료군의 치료 전 굴곡지수는 1.231 ± 0.156 으로 측정되어 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다. 치료군의 치료 후 굴곡지수는 1.100 ± 0.093 으로 치료 전에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다(Table 2). ROC 곡선 아래 영역은 0.926였으며, cut-off value가 1.095일 때 민감도는 85.1%, 특이도는 95.5%였다(Fig. 3).

고 찰

추가 징후를 정량화하기 위해 망막 혈관의 굴곡도를 측정한 여러 연구들이 보고된 바 있다. Wallace et al¹⁰⁻¹³은 추가 징후를 정량화하는 프로그램인 ‘ROP tool’을 개발하여 여러 차례의 연구 결과를 발표하였는데, ROP tool은 추가 징후에 만족하는 굴곡도를 진단 시 정확도 95%, 민감도 97%로, 3인의 전문가와 비교하여 대등하거나 더 나은 결과를 보여주었다.¹² 최근에는 인공지능을 이용하여 추가 징후 뿐만 아니라 단계까지 진단하는 연구들도 이루어지고 있는

Table 1. Characteristics of infants

Characteristic	Treatment group	Control group	<i>p</i> -value
Number of eyes	38	60	
Sex (male:female)	10:10	16:14	0.817*
Gestational age (weeks)	26.7 ± 1.8	30.7 ± 3.3	0.000†
Birth weight (g)	947 ± 260	$1,422 \pm 578$	0.001†

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation or number.

*Chi-square test; †student *t*-test.

Table 2. Tortuosity index of control group and treatment group

Characteristic	Control group	Treatment group	
		Before treatment	After treatment
Tortuosity index	1.062 ± 0.019	1.231 ± 0.156	1.100 ± 0.093
<i>p</i> -value	0.000*		0.001†

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation.

*Student *t*-test; †paired *t*-test.

Figure 3. The receiver operating characteristic (ROC) curve. ROC curve illustrating the diagnostic performance of tortuosity index.

데, Brown et al¹⁵은 Deep convolutional Neural Networks를 학습시켜 0.94 (추가 징후와 preplus 구분 시), 0.98 (preplus와 정상 구분 시)의 ROC 곡선 아래 영역을 나타내었고, 추가 징후 진단에 대한 민감도와 특이도는 각각 93%와 94%, preplus 진단에 대한 민감도와 특이도는 각각 100%와 94%로 좋은 결과를 보고하였다. 본 연구에서 시행한 분석 방법의 민감도와 특이도는 각각 85.1%, 95.5%로 위의 자동화 프로그램에 비해서 민감도가 약간 낮은 것으로 나타났다. ROC 곡선 아래 영역은 0.926으로 준수한 결과를 보여주었다.

본 연구는 후향적 연구로서, 치료 시행 여부에 따라 두 군으로 나누어 굴곡지수를 비교하였는데, 치료군과 대조군 사이에 유의한 차이가 있었다. 또한 치료 후 1주째 굴곡지수가 치료 전과 비교해 유의하게 낮아진 것을 확인하였다

(Fig. 4). 치료가 필요한 시점에서 굴곡이 심해지고, 치료 후 회복되는 것을 수치로 확인한 것에 의의가 있으며, 굴곡도 수치만으로도 치료 여부를 어느 정도 평가할 수 있다고 볼 수 있다.

레이저 치료 적응증은 Type 1 ROP를 기본으로 하였고, Type 2 ROP에서도 진행 속도가 빠른 경우는 즉시 치료를 시행하였다. 따라서 치료군에는 추가 징후가 표준사진에 못 미치더라도(preplus) 미숙아망막병증의 범위와 단계, 악화 속도 등을 고려하여 치료를 시행했던 경우들이 포함되어 있었으며, 이 때문에 치료군의 굴곡지수가 실제 추가 징후 굴곡지수에 비해서는 낮게 측정되었을 수 있다. 하지만, 오히려 이를 통해 굴곡지수가 추가 징후에는 못 미치더라도 치료가 필요할 수도 있다는 것을 알 수 있으며, 그 수치도 분석할 수 있었다. 본 연구에서의 ROC 곡선에 의한 cut-off value는 1.095였으므로, 굴곡지수가 1.095 이상일 때는 치료 시행 가능성을 더 염두에 두어야 할 것으로 생각된다

본 연구에서 정의한 굴곡지수는 기존 ROP tool과는 차이가 있다. ROP tool에서는 굴곡도를 측정할 때, 혈관에 일정한 간격으로 점을 찍어 이은 선을 기준선으로 삼았다. 이러한 방법은 본 연구에서처럼 단순히 혈관의 처음과 끝을 이은 직선을 기준으로 하는 방법에 비해, 활처럼 점진적으로 휘어지는 모양을 가진 혈관의 굴곡도가 과도하게 측정되는 것을 방지할 수 있다.¹¹ 하지만 ROP tool 없이 수작업으로 할 경우 위 방법은 복잡하고 시간이 너무 오래 걸려 누구나 하기 어려울 수 있다는 제한점이 있다. 본 연구 방법은 단순하여 누구나 쉽게 이해하고 시도할 수 있다는 것이 장점이며, 혈관의 기본 주행은 변하지 않으므로 추적 관찰에는 전혀 문제가 없다.

Retcam (Natus Medical Inc.)이 아닌 스마트폰을 사용하는 본 연구 방법의 장점으로선 안저사진의 무선 전송이 가능하다는 것과 다른 어플리케이션에 바로 연동할 수 있는 확장성이다. 찍은 사진을 무선으로 영상 분석 인공지능 서버에 전송하면 굴곡도를 분석해 바로 결과를 알려주는 시스템 개발을 목표로 준비 중이며, 본 연구는 그 기초가 되는 연구라고 할 수 있다.

추가 징후를 온전히 평가하기 위해서는 정맥의 확장도 반영해야 하며, 다른 연구들에서 망막정맥 두께 측정을 통해 추가 징후 정량화가 시도되었으나, 굴곡도로 분석하는 방법에 비해서는 정확도가 떨어진 것으로 나타났다.¹⁶⁻¹⁸ 스마트폰 안저촬영의 경우 고화질의 사진을 얻기가 힘들어 이번 연구에서는 정맥의 확장에 대한 분석은 제외하였다. 향후 스마트폰 안저사진 화질 개선 방안이 마련된다면 정맥의 확장 또한 측정할 수 있어 그에 대한 새로운 연구가

Figure 4. Photographs of premature infants and measuring tortuosity index (TI) with Image J. (A) A smartphone fundus photograph of prematurity infant who enrolled in treated group before peripheral photocoagulation. (B) Measuring the TI from (A). TI was 1.32. (C) A smartphone fundus photograph of (A) patient after one week from peripheral photocoagulation. (D) Measuring the TI from (C). TI was 1.08. (E) A smartphone fundus photograph of normal prematurity infant. (F) Measuring the TI from (E). TI was 1.05.

필요할 것으로 보인다. 본 연구의 제한점으로는 후향적 연구이며, 대조군의 조건이 치료군에 대응하지 못하는 한계가 있어 통계적 의의가 떨어진다는 점이 있다. 결론적으로, 미숙아망막병증에서 스마트폰으로 촬영한 안저사진을 분석하여 추가 징후 중 하나인 굴곡도를 정량화할 수 있었으나, 더 정확한 결과와 원활한 사용을 위해서는 화질 개선, 이미지 분석의 자동화와 같은 보완이 필요하며, 이를 통해 측정된 굴곡지수는 선별검사 및 추적 관찰에 보조적인 검사 도구로써 도움이 될 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Tasman W, Patz A, McNamara JA, et al. Retinopathy of prematurity: the life of a lifetime disease. *Am J Ophthalmol* 2006;141:167-74.
- 2) Kim HE, Song IG, Chung SH, et al. Trends in birth weight and the incidence of low birth weight and advanced maternal age in Korea between 1993 and 2016. *J Korean Med Sci* 2019;34:e34.
- 3) Fierston WM, Capone A Jr, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, et al. Telemedicine for evaluation of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2015;135:e238-54.
- 4) Patel TP, Aaberg MT, Paulus YM, et al. Smartphone-based fundus photography for screening of plus-disease retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257:2579-85.
- 5) Wittenberg LA, Jonsson NJ, Chan RV, Chiang MF. Computer-based image analysis for plus disease diagnosis in retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2012;49:11-9; quiz 10, 20.
- 6) Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-94.
- 7) Davitt BV, Wallace DK. Plus disease. *Surv Ophthalmol* 2009;54:663-70.
- 8) Hewing NJ, Kaufman DR, Chan RV, Chiang MF. Plus disease in retinopathy of prematurity: qualitative analysis of diagnostic process by experts. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1026-32.
- 9) Gelman R, Martinez-Perez ME, Vanderveen DK, et al. Diagnosis of plus disease in retinopathy of prematurity using retinal image multiscale analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4734-8.
- 10) Wallace DK, Jomier J, Aylward SR, Landers MB 3rd. Computer-automated quantification of plus disease in retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2003;7:126-30.
- 11) Wallace DK, Zhao Z, Freedman SF. A pilot study using "ROptool" to quantify plus disease in retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2007;11:381-7.
- 12) Wallace DK, Freedman SF, Zhao Z, Jung SH. Accuracy of ROptool vs individual examiners in assessing retinal vascular tortuosity. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1523-30.
- 13) Wallace DK. Computer-assisted quantification of vascular tortuosity in retinopathy of prematurity (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007;105:594-615.
- 14) Lee SM, An SH, Park WC, Kwon YH. Smartphone funduscopy to detect retinopathy of prematurity. *J Korean Ophthalmol Soc* 2018;59:31-6.
- 15) Brown JM, Campbell JP, Beers A, et al. Automated diagnosis of plus disease in retinopathy of prematurity using deep convolutional neural networks. *JAMA Ophthalmol* 2018;136:803-10.
- 16) Wilson CM, Cocker KD, Moseley MJ, et al. Computerized analysis of retinal vessel width and tortuosity in premature infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3577-85.
- 17) Rabinowitz MP, Grunwald JE, Karp KA, et al. Progression to severe retinopathy predicted by retinal vessel diameter between 31 and 34 weeks of postconception age. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1495-500.
- 18) Wallace DK, Freedman SF, Zhao Z. A pilot study using ROptool to measure retinal vascular dilation. *Retina* 2009;29:1182-7.

= 국문초록 =

스마트폰 안저사진 영상 분석을 이용한 미숙아망막병증의 혈관 구불거림 정량화

목적: 스마트폰으로 촬영한 안저사진으로부터 미숙아망막병증의 망막동맥 구불거림을 측정함으로써 추가 징후를 정량화하고 유용성을 평가하고자 하였다.

대상과 방법: 미숙아 58명 116안을 대상으로 스마트폰으로 안저촬영을 시행하였으며, 안저사진에서 망막동맥의 구불거림을 Image J 프로그램으로 계측하였다. 그 결과값을 굴곡지수(tortuosity index)로 정하였고, 레이저 치료를 시행했던 군과 정상군으로 나누어 두 군의 굴곡지수를 비교하였다. 또한, 치료군에서 치료 전과 치료 후의 굴곡지수를 비교하였다. 굴곡지수의 진단력은 receiver operating characteristic (ROC) 곡선으로 분석하였다.

결과: 총 50명 98안의 안저사진을 분석하였으며, 치료군은 20명 38안, 대조군은 30명 60안이었다. 굴곡지수는 치료군의 치료 전 사진에서 1.231 ± 0.156 , 대조군에서 1.062 ± 0.019 로, 치료 전이 유의하게 높았으며, 치료 후에는 1.100 ± 0.093 으로 치료 전에 비해 유의하게 감소하였다. ROC 곡선 아래 영역은 0.926이었으며, cut-off value가 1.095일 때 민감도는 85.1%, 특이도는 95.5%였다.

결론: 스마트폰으로 촬영한 미숙아망막병증의 안저사진으로부터 동맥 굴곡도 측정을 통해 추가 징후를 정량화할 수 있었으며, 이는 미숙아망막병증의 선별검사 및 추적 관찰, 치료 시기 판단에 보조적인 도움을 줄 것으로 생각한다.

〈대한안과학회지 2020;61(6):624-629〉

김종수 / Jong Soo Kim

동아대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Dong-A University College of Medicine