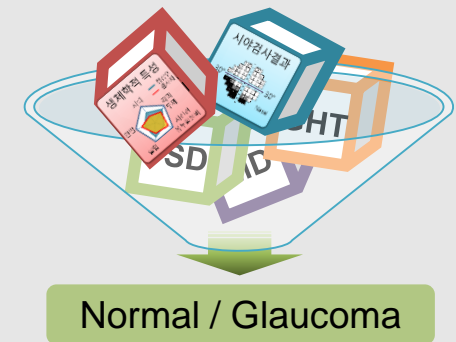


녹내장 진단모형 개발 연구

Development of a Diagnostic Model for Glaucoma



2013. 5. 24

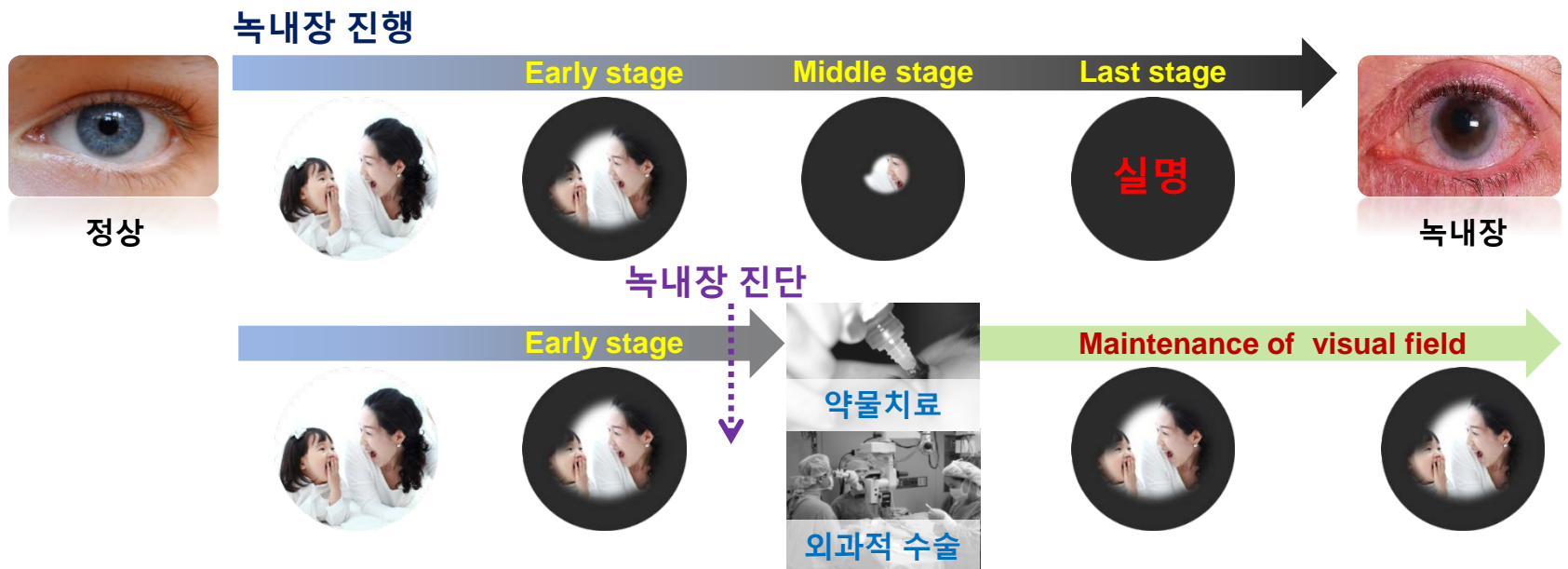
이지형¹, 이수동¹, 이백희¹, 전치혁¹, 강자현³, 유희천^{1,2}

AGENDA

- 연구배경
 - ✓ 녹내장 진단의 중요성
 - ✓ 연구목표
- 녹내장 진단모형 개발 방법
- 모형 비교 분석 결과
- 토의 및 추후 연구





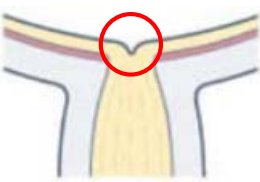
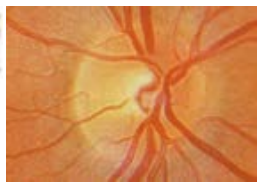



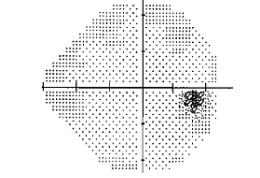

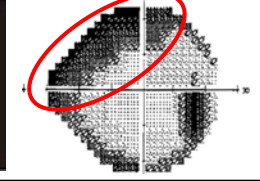
녹내장 진단의 중요성

- 녹내장(glaucoma): 시신경 손상에 의해 발생한 시야결손이 진행되어 결국 실명에 이르는 안과 질환(Mozaffarieh, 2008)
- 손상된 시신경 재생 치료방법 부재 → 약물치료를 통한 녹내장 진행 지연


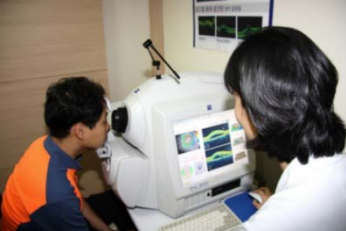

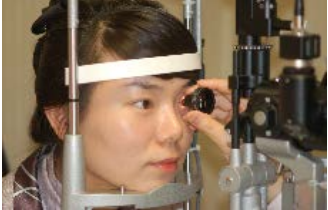




녹내장 증상

- 주요 증상: 안압 상승, 시신경 유두 함몰, 시야 장애 등 (Park et al., 2005)

	정상안	녹내장안
동공 (pupil)		
안압 (intraocular pressure, IOP)	 정상 안압 범위 10 ~ 21 mmHg	 녹내장 안압 범위 > 21 mmHg
시신경 유두 (optic nerve head, ONH)	 	 
시야 (visual field, VF)	 	 

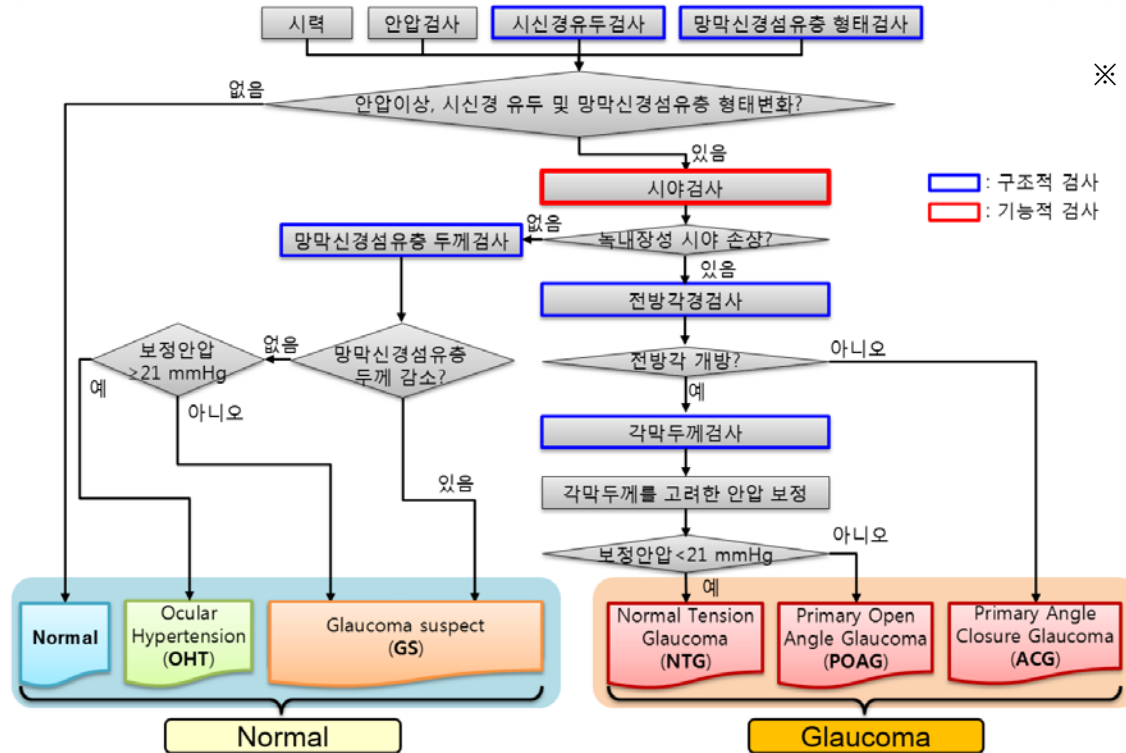
녹내장 검사

안과 기본 검사	녹내장 검사		
	구조적 검사: 안구 및 시신경 형태 및 구조 파악		기능적 검사: 시신경 성능 측정
			
시력검사	시신경 유두 검사	망막신경섬유층 두께 검사	시야검사
			
안압검사	전방각경검사	각막두께검사	시신경 유발 전위 검사

⇒ 녹내장은 주로 **구조적 검사**와 **기능적 검사** 결과를 토대로 **임상가에 의해 진단되고 있음**

녹내장 진단모형 연구의 필요성

□ 녹내장 진단 flow chart



※ 자문: 강동경희대학교 병원 안과

⇒ 녹내장 진단은 고려해야 할 검사결과가 많고 절차가 복잡하기 때문에, 효율적으로 정확하게 녹내장을 진단할 수 있는 모형의 개발이 필요함

녹내장 진단모형 연구의 필요성(cont'd)

□ 녹내장 진단모형 유관 연구

No.	Author (year)	Variable	Classifier	Diagnosis	Performance	Limitation
1	Wroblewski et al. (2009)	Age, gender, IOP, CCT, CDR, family history, visual field data (n = 2,017 eyes)	Glaucoma Likelihood Index(GLI)	Normal/ glaucoma suspect/ glaucoma	Accuracy: 79.0%	• 진단 모형의 성능(정확도)이 낮은 편임
2	Moreno-Montanes et al. (2008)	Age, gender, optic disk size, MD, PSD, HRT results (n = 182 eyes)	Glaucoma probability score (GPS) Moorfields regression analysis(MRA)	Normal/OHT/ glaucoma	Sensitivity/ specificity (%) GPS: 71.1/69.5 MRA: 68.7/83.1	• 진단 모형의 성능(민감도)이 낮은 편임
3	Townsend et al. (2008)	HRT images (normal n = 60 eyes, glaucoma n = 140 eyes)	Linear discriminant analysis (LDA), L-SVM, G-SVM, GAM, GLM-Gauss, GLM-bin, RPART	Normal/ glaucoma	RPART Accuracy: 87.5% AUC: 0.92	• HRT장비의 데이터만 사용하여 진단모형 개발
4	Chan et al. (2002)	Threshold sensitivity (normal n = 189 eyes, glaucoma n = 156 eyes)	LDA, QDA, L-SVM, G-SVM, MLP, Parzen Window, MOG, MGG		MOG AUC: 0.92	• 시야검사 결과 중 threshold sensitivity 값만 사용
5	Park et al. (2001)	Age, gender, VCD, CDR asymmetry, IOP, DM, P100, retino-cortical time (n = 98 eyes)	LDA		Accuracy: 60.0 ~ 70.0%	• LDA 기법만 사용하여 분류모델 개발 • 중요도가 낮은 변수까지 포함되어 있음

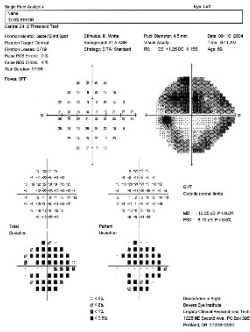
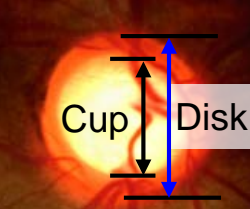
⇒ 정확한 녹내장 진단모형 개발을 위해서는 녹내장 진단 시 중요한 변수탐색 (예: pattern deviation) 과 분류기법 개발 연구가 지속적으로 수행되어야 함

녹내장 진단모형 개발 및 성능 평가

- 녹내장 유관 변수들의 조합과 통계적 분류 기법에 따른 녹내장 진단모형 개발
 - ✓ 녹내장 검사 자료 수집
 - ✓ 통계적 분류 기법을 적용한 진단모형 개발
- 성능 비교 분석을 통해 성능이 우수한 녹내장 진단모형 도출
 - ✓ 개발된 진단모형의 성능 평가
 - ✓ 진단모형 성능 비교를 통해 녹내장안 분류 성능이 뛰어난 녹내장 진단모형 선정

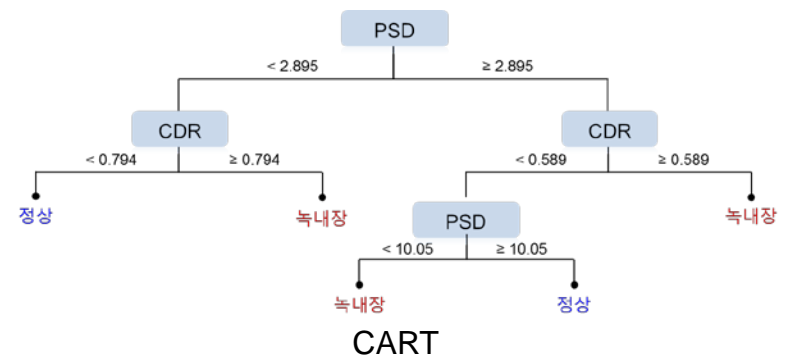
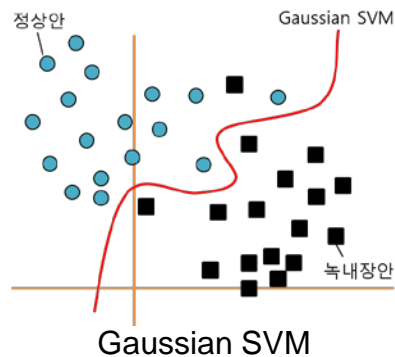
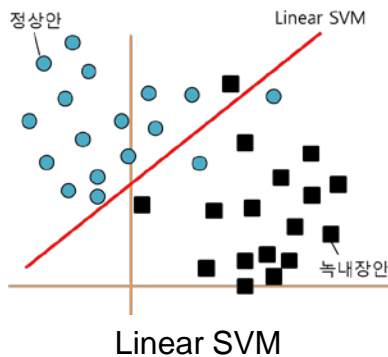
진단모형 개발: 녹내장 검사 자료

(n = 145)


No.	Data category	Input variable	Description	Memo		
1	Visual field data (VF)	Raw test result	Threshold sensitivity(TS)	피검사자가 반응한 시표 밝기	HFA II-i series 	
2			Multivariate	Total deviation(TD)		동일 나이대의 정상인 검사결과와의 차이 (Threshold sensitivity – normative database)
3				Pattern deviation(PD)		국소부위의 손상정도를 부각시킨 정보 (Total deviation + overall sensitivity changes)
4		Global indices(GI)	Mean deviation(MD)	전반적인 시야손상 정도를 나타내는 지표		
5			Pattern standard deviation(PSD)	국소적인 시야손상 정도를 나타내는 지표		
6	Clinical indices (CI)	Age (yr)	나이			
7		Gender	성별			
8		Visual acuity(VA)	교정 시력			
9		Intraocular pressure(IOP)	안구 내 압력	골드만 안압계		
10		Central corneal thickness(CCT)	각막의 중심에서 측정한 각막 두께	Pachymeter		
11		CDR	Vertical(VCDR)	Cup과 disc 길이를 수직으로 측정한 값의 비율		
12			Horizontal(HCDR)	Cup과 disc 길이를 수평으로 측정한 값의 비율		
13	Average(ACDR)		VCDR과 HCDR의 평균			

진단모형 개발: 통계적 분류 기법

통계적 분류 기법		설명	비고	
최적화 기반	Support vector machine	Linear(L-SVM)	두 개의 범주를 하나의 선형함수로 분류하는 기법	$c = .031$
		Gaussian(G-SVM)	두 개의 범주를 하나의 비선형함수로 분류하는 기법	$r = .008$
통계 기반	Linear discriminant analysis(LDA)		범주들을 잘 구별하는 변수들 중 하나 또는 다수를 사용하여 도출된 선형 함수로 분류하는 기법	
	Binary logistic regression(BLR)		종속변수가 두 개의 범주를 가질 때, logit 변환을 통해 분류하는 기법	
Tree 기반	Classification and regression tree(CART)		종속변수가 범주형일 때, 독립변수의 이분화 과정을 거쳐 tree 형태 또는 회귀분석을 통해 분류하는 기법	



녹내장 진단모형 성능 비교

Data category	Input			Process (model)	Output	Performance			
	Variable	<i>n</i> (eye)	# of variables			Accuracy	Sensitivity	Specificity	AUC
Visual field raw test results (VFR)	TS (TS ₁ , TS ₂ , ..., TS ₅₂)	145	52	L-SVM	Normal/ Glaucoma	0.77	0.68	0.87	0.82
				G-SVM		0.85	0.80	0.90	0.92
				LDA*		0.65	0.64	0.68	0.46
	TD (TD ₁ , TD ₂ , ..., TD ₅₂)		52	L-SVM		0.76	0.68	0.84	0.80
				G-SVM		0.84	0.79	0.90	0.92
				LDA*		0.64	0.62	0.65	0.67
	PD (PD ₁ , PD ₂ , ..., PD ₅₂) 		52	L-SVM		0.84	0.76	0.91	0.88
				G-SVM		0.87	0.81	0.92	0.95
				LDA*		0.66	0.63	0.69	0.71

*Cost ratio, C(normal|glaucoma) : C(glaucoma|normal) = 1 : 5

⇒ Pattern deviation에 G-SVM 분류 기법 적용 → 최대 accuracy(87%)

녹내장 진단모형 성능 비교(cont'd)

Data set	Input	n (eye)	# of variables	Process (model)	Output	Performance			
						Accuracy	Sensitivity	Specificity	AUC
Clinical index (CI)	Age, gender, VA, IOP, CCT, VCD	145	6	L-SVM	Normal/ Glaucoma	0.62	0.64	0.62	0.71
				G-SVM		0.56	0.57	0.58	0.63
				LDA*		0.58	0.97	0.19	0.51
				BLR*		0.67	0.68	0.67	0.76
				CART		0.68	0.67	0.69	0.73
Global index (GI) & CI	MD, PSD, age, gender, VA, IOP, CCT, VCD		8	L-SVM		0.84	0.73	0.95	0.91
				G-SVM		0.74	0.74	0.75	0.81
				LDA*		0.61	0.94	0.28	0.53
				BLR*		0.84	0.78	0.90	0.92
				CART		0.86	0.85	0.87	0.88
VFR & GI & CI	PD (PD ₁ , PD ₂ , ..., PD ₅₂) + MD, PSD, age, gender, VA, IOP, CCT, VCD		60	L-SVM		0.83	0.74	0.92	0.87
				G-SVM		0.84	0.89	0.79	0.91
				LDA*		0.67	0.62	0.73	0.49
				BLR*		0.67	0.60	0.74	0.71
				CART		0.85	0.85	0.85	0.88

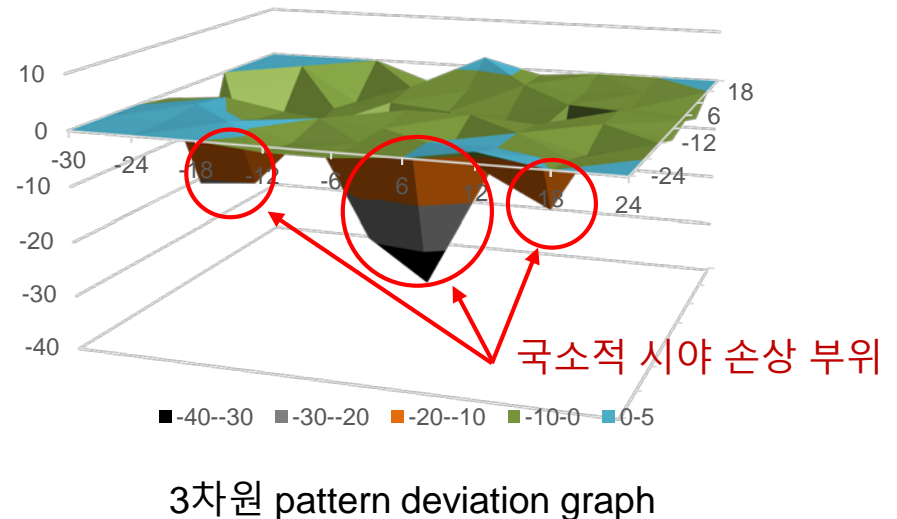
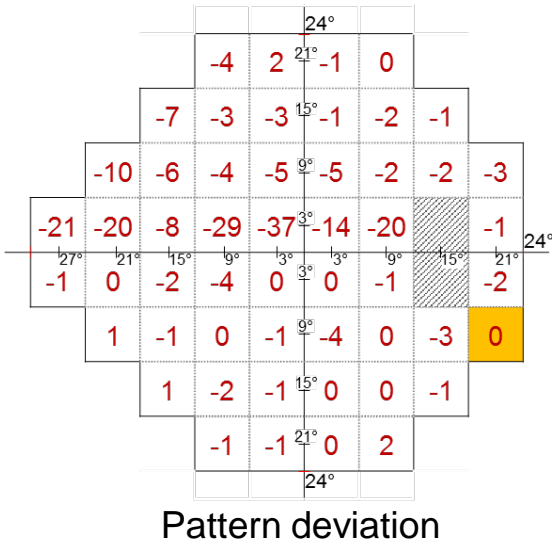
10% ↑

*Cost ratio, C(normal|glaucoma) : C(glaucoma|normal) = 1 : 5

⇒ PD는 최적화 기반의 G-SVM기법을 적용하면 모형의 AUC 성능이 10%↑

토의 및 추후연구(1/3)

- 입력 변수로 **pattern deviation**을 사용하고, 분류기법은 최적화 기반의 **G-SVM**을 적용하여 개발된 **PD/G-SVM** 모형의 성능이 가장 우수한 것으로 분석됨
- ✓ 성능: accuracy, sensitivity, specificity > 80%; **AUC = 0.95**



⇒ **Pattern deviation**은 전반적으로 약하게 시야가 손상된 부분은 제외하고 국소적으로 시야손상 정도가 심각한 부분을 잘 나타내는 검사 지표

토의 및 추후연구(2/3)

□ PD/G-SVM(본 연구)의 성능 > TS/G-SVM(Chan et al., 2002)의 성능

Input variables	Study	Model	Performance			
			Accuracy	Sensitivity	Specificity	ROC area
TS (TS ₁ , TS ₂ , ..., TS ₅₂)	Chan et al.(2002)	L-SVM	-	0.66	0.85	0.89
	본 연구		0.77	0.68	0.87	0.82
	Chan et al.(2002)	G-SVM	-	0.78	0.88	0.91
	본 연구		0.85	0.80	0.90	0.92
	Chan et al.(2002)	LDA*	-	0.58	0.75	0.82
	본 연구		0.65	0.64	0.68	0.46
TD (TD ₁ , TD ₂ , ..., TD ₅₂)	본 연구	L-SVM	0.76	0.68	0.84	0.80
		G-SVM	0.84	0.79	0.90	0.92
		LDA*	0.64	0.62	0.65	0.67
PD (PD ₁ , PD ₂ , ..., PD ₅₂)	본 연구	L-SVM	0.84	0.76	0.91	0.88
		G-SVM	0.87	0.81	0.92	0.95
		LDA*	0.66	0.63	0.69	0.71

*Cost ratio, C(normal|glaucoma) : C(glaucoma|normal) = 1 : 5

⇒ PD/G-SVM은 임상에서 녹내장 진단을 위해 유용하게 활용될 것으로 기대됨

토의 및 추후연구(3/3)

□ PD/G-SVM을 적용했을 때, 오분류된 sample은 임상에서도 **진단이 어려움**

		실제 범주		계
		녹내장	정상	
추정 범주	녹내장	64	3	67
	정상	10	68	78
계		74	71	145

- ✓ **정상|녹내장(추정범주|실제범주)**: 시야검사 결과는 **정상**, 시신경 유두 검사를 포함한 검사 결과는 **녹내장**
- ✓ **녹내장|정상**: 시야검사 결과는 **녹내장**, IOP, VCDR 등의 인자 검사 결과는 **정상**

⇒ 추후 연구: **진단이 난해한 검사안을 분류할 수 있는 추가 인자 탐색 및 분류 기법 개발 연구 필요**

Q & A



THANK YOU FOR YOUR ATTENTION

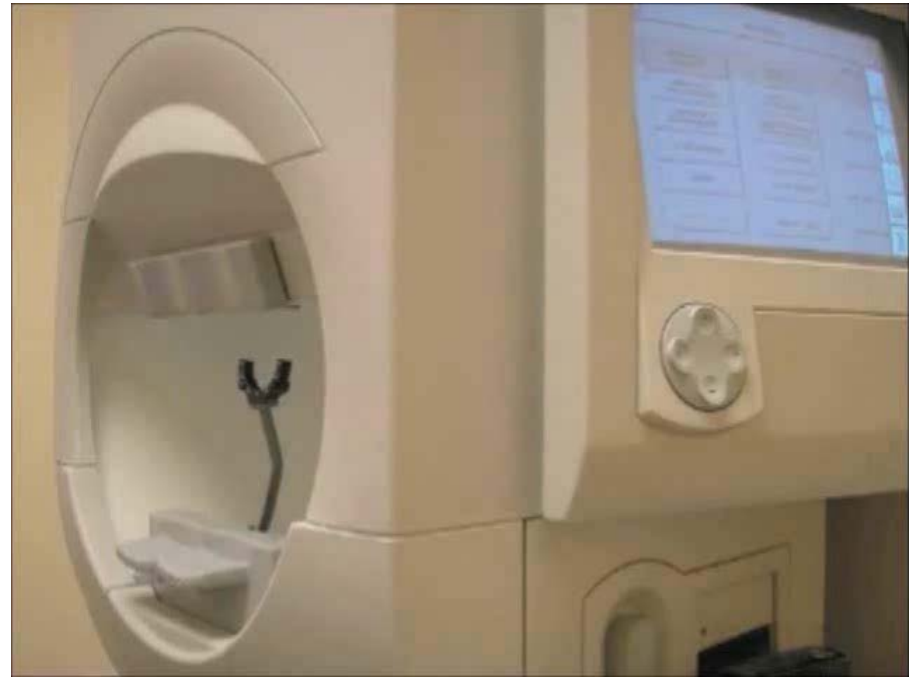
APPENDIX

녹내장 검사: 시야검사

- ❑ Gold standard 장비: Humphrey® Field Analyzer (Carl Zeiss Meditec Inc., USA)
- ❑ 검사 절차: 검사 화면의 중앙에 시선 고정 ⇒ 시야 영역에 제시되는 시표 확인
⇒ 버튼 click



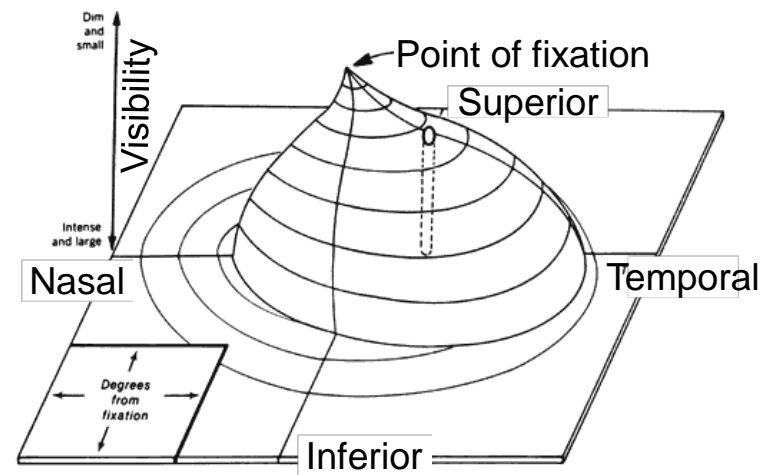
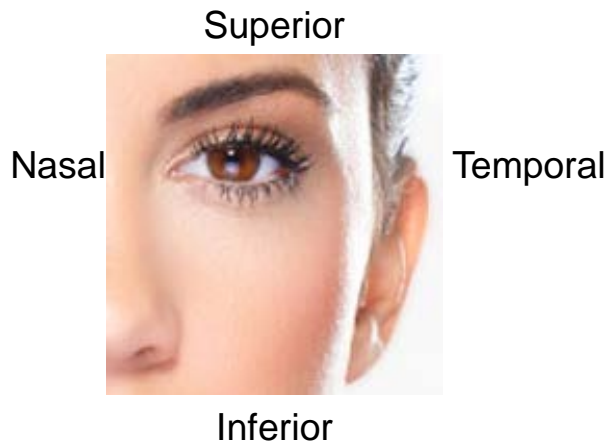
시야 측정(평균 검사 시간 5분 이상)



시표 제시 동영상(오른쪽 눈) - 약 2초마다 1개 시표 제시

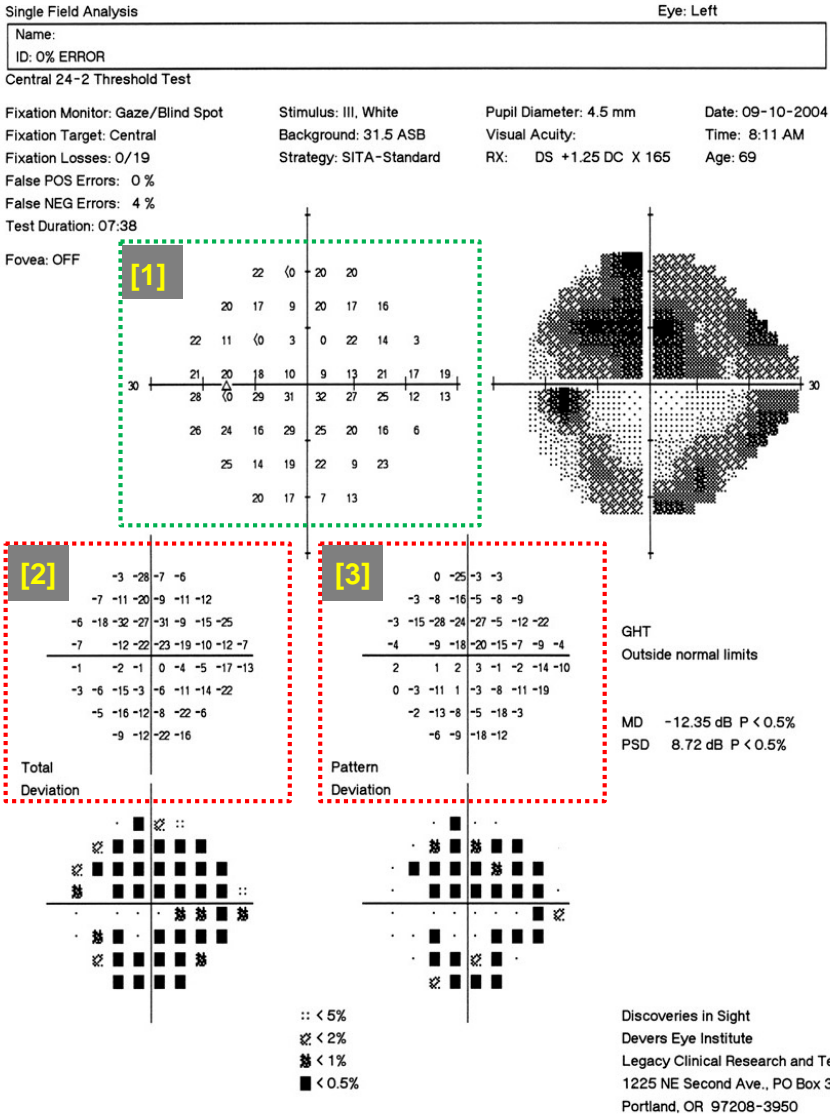
⇒ 정확한 시야 검사를 위해서 시선고정용 시표에 시선고정이 중요

Hill of Vision



Anderson DR: Perimetry with and without automation. 2nd ed. St Louis: CV Mosby, 1987.

시야검사 결과: Raw Test Result



[1] Threshold sensitivity

⇒ 환자가 반응한 가장 sensitive한 시표의 밝기

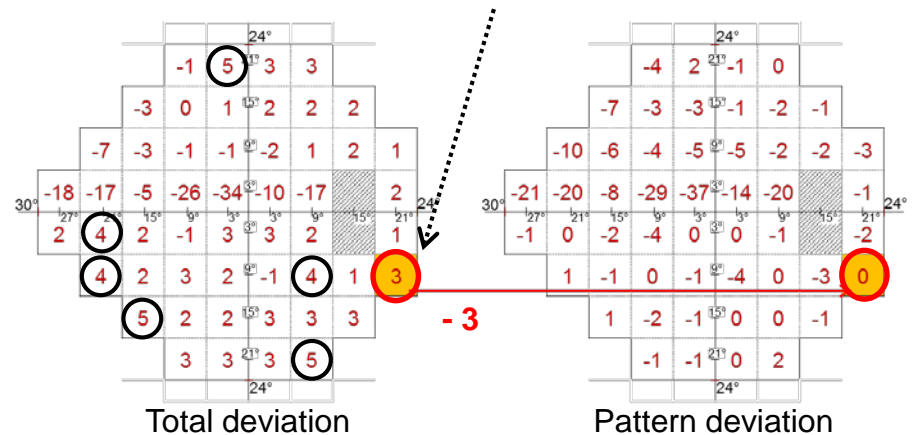
[2] Total deviation

= Threshold sensitivity – normative database

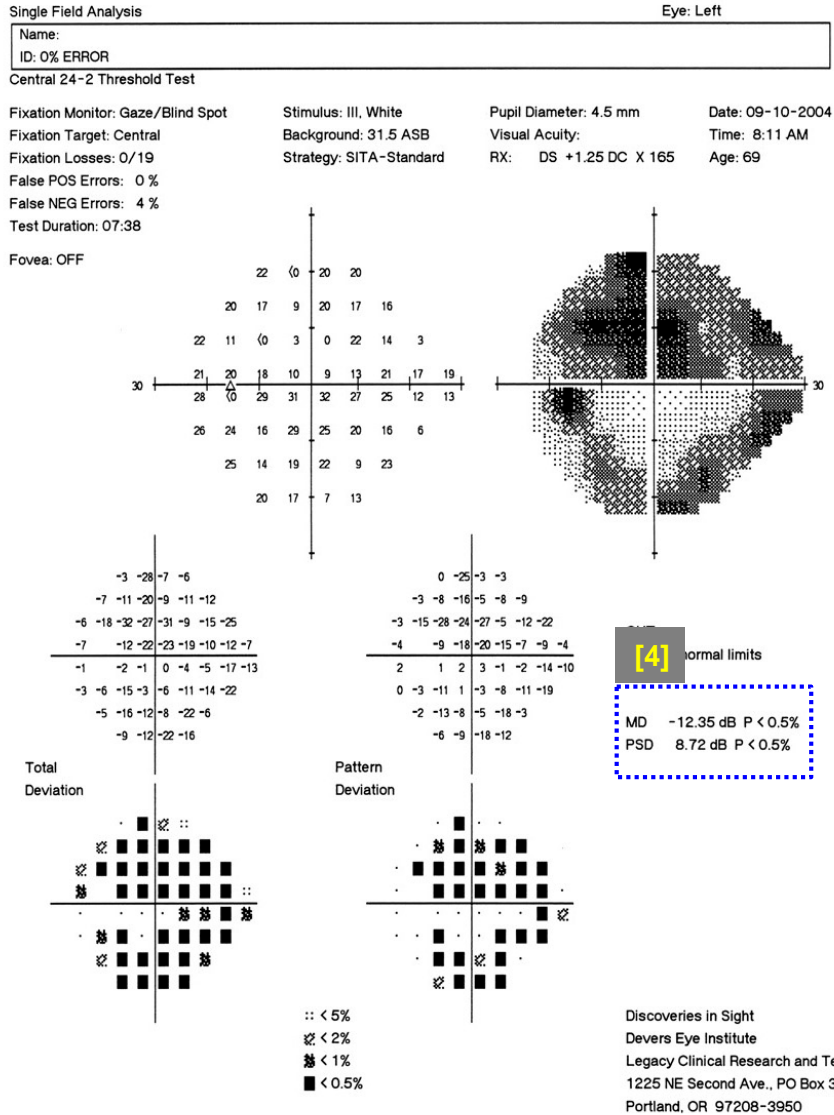
[3] Pattern deviation

= total deviation + overall sensitivity changes

7th highest sensitivity value (85th percentile best point)



시야검사 결과: Mean Deviation



[4] Global indices

1) Mean deviation (MD)

⇒ 전반적인 시야손상 정도를 나타내는 지표

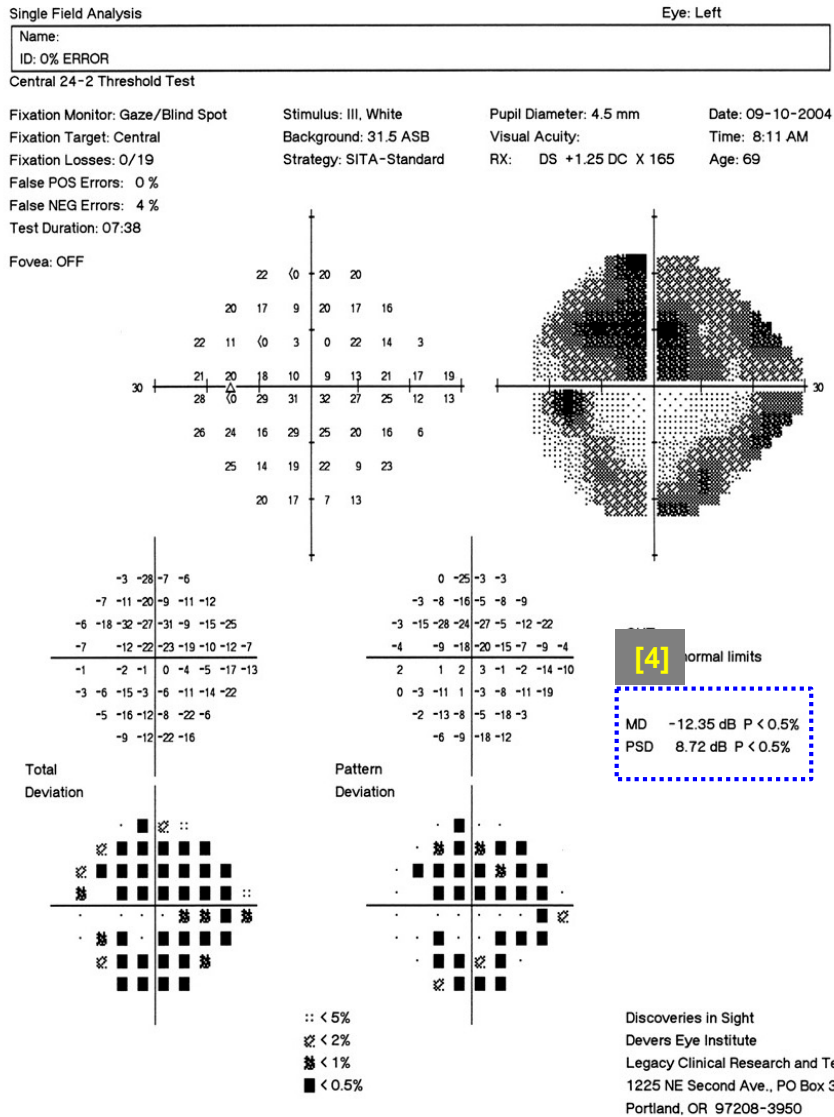
⇒ MD < -2.0: 녹내장일 가능성이 높음

$$MD_{HFA} = \left[\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \frac{(x_i - z_i)}{S_{1i}^2} \right] / \left[\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \frac{1}{S_{1i}^2} \right]$$

Symbol	Meaning
S_{1i}^2	variance of the normal field measurement at location i
z_i	normal reference threshold at location i
x_i	measured threshold of test location i
m	number of tested locations (excluding the blind spot)

[1] D.R.Anderson, V.M. Patella. Automated Static Perimetry, 2nd Edition, Mosby St. Louis, 1999

시야검사 결과: Pattern Standard Deviation



[4] Global indices

2) Pattern standard deviation (PSD)

⇒ 국소적인 시야손상 정도를 나타내는 지표

⇒ PSD ↑: 국소적인 시야손상 정도가 심함, 녹내장 가능성이 높음

$$PSD = \sqrt{\left[\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m S_{1i}^2 \right] \cdot \left[\frac{1}{m-1} \sum_{i=1}^m \frac{(x_i - z_i - MD_{HFA})^2}{S_{1i}^2} \right]}$$

Symbol	Meaning
MD_{HFA}	Mean Deviation as defined above
S_{1i}^2	variance of the normal field measurement at location i
z_i	normal reference threshold at location i
x_i	measured threshold of test location i
m	number of tested locations (excluding the blind spot)

[1] D.R.Anderson, V.M. Patella. Automated Static Perimetry, 2nd Edition, Mosby St. Louis, 1999