

의학 온톨로지 라이브러리 구축: 만성폐쇄성폐질환 환자의 입원기록 용어분석

이경진, 최지은, 황성철, 하병현¹, 박의준¹, 이재일¹, 김명기¹, 박래웅

아주대학교 의과대학 의료정보학과, 의과학지식 및 온톨로지관리기술개발센터¹

Development of a Medical Ontology Library: Analysis of the Clinical Terms in the Medical Records of a COPD Patient

Kyoung-Jin Lee, Jieun Choi, Sung-Chul Hwang, Byung-Hyun Ha¹, Eui-Jun Park¹,
Jae Il Lee¹, Myeng-Ki Kim¹, Rae-Woong Park

Dept. of Medical Informatics, School of Medicine, Ajou Univ., Suwon, Korea;
Center for Healthcare Ontology Research and Development(CHORD)¹

Abstract

Objective: The medical records of a patient with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) were analyzed to extract medical concepts and their relationships in order to construct a basic medical ontology. **Methods:** The medical records included the admission note, vital signs record, doctors' order sheets, progress notes, emergency notes, discharge summary, surgical record, and anesthesia record. **Results:** A total of 396 concepts, 16 relationships, and 460 connections were created. Fourteen top-level concepts, such as body, sign, and procedure, were found. The most common relationship was 'isA' and the second was 'isPartOf'. All the relationships between the concepts were displayed using the graphic tool GraphViz. **Conclusion:** A pilot ontology on COPD was constructed through a medical record analysis. The asynchronous cooperation using a web interface for the ontology construction was helpful. (*Journal of Korean Society of Medical Informatics 12-1,21-29, 2006*)

Key words: Clinical Terms, Expressive Pattern, Concept, Relation, COPD, Ontology

논문투고일: 2005년 11월 23일, 심사완료일: 2006년 3월 7일

교신저자: 박래웅, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5 번지 아주대학교 의과대학 의료정보학과(443-721)

전화: 031-219-5342, Fax: 031-219-4472, E-mail: veritas@ajou.ac.kr

*본 연구는 보건복지부 의료정보 기술개발사업의 지원에 의하여 연구되었음(과제번호:0412-MI02-0404-0002).

본 연구는 2005년 대한의료정보학회 가을학술대회에 발표된 내용임.

I. 서 론

Park 등이¹⁾ 2004년 국내 종합병원급 이상 의료기관 122곳의 병원정보화 현황을 조사한 자료에 의하면 전체의 88.1%가 병원처방전달시스템을 갖추고 있으며, 9.1%는 전자의무기록을 갖추고 있는 것으로 나타났다. Chae 등이²⁾ 2005년에 시행한 국내병원의 전산화 현황에 의하면, 종합병원과 종합전문병원의 처방전달시스템 보급률은 각각 87%와 100%로 나타났으며, 입원 전자의무기록 보급률은 각각 18.5%와 24.3%로 나타남으로써, 국내 병원의 전산화가 빠르게 진행되고 있음을 알 수 있다. 이러한 전산화 중에서도 특히 전자의무기록(electronic medical record: EMR) 보급률의 증가는 매우 중요한 변화로 볼 수 있다.

전자의무기록은 전통적인 종이기반의 의무기록보다 정확성과 접근성, 적시성이 우수하여³⁾ 의무기록에 포함된 여러 정보를 진료, 연구, 교육 및 경영 등에 효과적으로 사용할 수 있다. 한편 국내 병원에 전자의무기록시스템이 빠르게 보급되고 있으나, 기록되는 의학지식이 단순한 'text' 또는 'image'의 형태로 저장되는 경우가 많아서, 기록 당시 의료진의 의도를 다른 의료진이나 다른 병원간에 정확하게 전달하는데 어려움이 예상된다. 또한 향후 추론엔진을 이용한 의사결정지원시스템이나, 약물부작용감시정보시스템 등 보다 고차원적인 정보화 시스템에서 전자의무기록에 담긴 지식체계를 활용하기 어렵게 될 가능성이 있다. 전자의무기록을 이용하여 진료와 연구 등 여러 분야에 필요한 적절한 정보를 제공하기 위하여 자료를 입력할 당시의 의미를 사용하는 사용자 혹은 추론엔진에게 온전히 전달 할 수 있어야 하므로, 전자의무기록에서 사용하는 용어와 그 의미에 대한 동의, 즉 의학 도메인 온톨로지의 개발과 사용이 필요하다⁴⁻⁷⁾.

Gruber (1993)는 '온톨로지'란 "특정 도메인의 공유된 개념화에 대한 형식적이고 명시적인 상세화"라고 정의하고 있다⁸⁾. 형식적이라고 하는 것은 기계가 읽고 처리할 수 있도록 술어논리로 표현하는 것을 의미하고, 명시적이라는 것은 개념들의 유형과 개념 사용에 대한 규칙을 명확히 밝히는 것을 의미하며, 공유한다는 것은 관련된 사람들이 합의한다는 것을

의미한다. 또한 개념화라고 하는 것은 실제 세계에 대한 모형을 의미한다⁹⁾. 다른 설명으로는 "프로그램과 인간이 지식을 공유하는데 도움을 주기 위해 사용된 개념화 명세서"이라고 정의할 수 있다.

ICD-10¹⁰⁾, UMLS¹¹⁾, SNOMED-CT¹²⁾, GALEN¹³⁾ 등 다양한 용어 체계가 이미 개발되어 많은 기관이 이들 용어체계를 사용하고 있다. 그러나 ICD-10 코드의 경우 개념들 사이의 명시적 관계를 표현하지 못하고, 개념(concepts)과 용어(terms) 사이의 명확한 구분이 없으며, 다중 분류가 제한적으로 알려져 있다^{9,10)}. UMLS는 의미망 기반으로 구성되어 개념을 구조화 하고 있으나 추론기능은 가지지 못한 한계가 있으며 SNOMED-RT/SNOMED-CT는 컴퓨터를 이용한 의과학 용어처리/이해 및 전자 의무 기록 등을 병원정보시스템에 적용한 것으로서 새로운 합성 의학 개념을 정의할 수 있는 장점이 있으나 명시적인 개념 표현을 위한 형식 모델을 가지고 있지 않다^{9,12)}. GALEN은 의과학 개념 표현 언어인 GRAIL (GALEN Representation And Integration Language)¹⁴⁾을 개발하여 GRAIL 언어를 이용하여 의과학 개념을 명시적으로 표현할 수 있는 온톨로지를 구축함으로써 가장 온톨로지적 개념 구조를 표현하고 있다⁹⁾.

이러한 용어체계들은 외국에서 개발된 것으로서, 진료관행 및 의료제공 시스템이 국가 및 기관에 따라 상이하며 한국의 독특한 문화, 사회 환경을 반영하지 못할 뿐 아니라, 언어와 개념의 차이가 존재하여 한국의 실제 의료환경에 그대로 이용하기 어려운 점이 있다¹⁵⁻¹⁷⁾. 따라서, 한국의 의료환경에 적합한 의학 온톨로지 라이브러리의 개발이 필요한 실정이다.

의학 온톨로지 라이브러리를 구축하기 위해서는 의학 도메인의 전문가와 정보학 분야의 전문가가 밀접히 협력하여야 하나, 각자 해당분야가 복잡한 개념체계를 가지고 있기 때문에 실제로 의학분야 온톨로지를 구축해 나가는 과정은 극히 힘든 형편이다. 주로 의학 도메인 전문가로 구성된 연구자들은 4개월간에 걸쳐서 온톨로지 전문가들과 매 주 세미나를 개최하여 온톨로지에 대한 기본 개념을 습득하였고, 이후 4개월간에 걸쳐서 만성폐쇄성폐질환에 이환된 실제 환자의 의무기록을 분석하여 초보적인 수준의 온톨로지 라이브러리를 구축하였다. 이 연구는 한국

형의 포괄적인 의학용어 온톨로지 라이브러리를 구축하기 위한 첫걸음으로서, 만성폐쇄성폐질환에 이환된 환자 1명의 실제 의무기록을 분석하여 의무기록에 나타나는 의학용어와 개념 그리고 그들 상호간의 관계를 분석한 것이다. 소규모 의무기록을 대상으로 한 파일럿 실험과 이를 통해 획득한 경험을 바탕으로 향후 대상 의무기록 수와 질병군을 확대하여 대규모 온톨로지를 구축해 나가고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 용어 정의

ISO 표준 1087에 의하면 '용어(term)'란 "정의된 개념에 대하여 언어학적 표현에 의해 특정한 언어의 형태로 표현한 명칭"이라고 정의하며, '개념(concept)'이란 "일단의 객체에 공통으로 나타나는 성질에 기인한 추상을 통해 구성한 한 단위의 생각"이라고 정의하고 있다. '관계(relation)'란 두개 이상의 용어 사이의 연관을 의미한다¹⁸⁾. '연결(connection)'은 지식 표현 영역에서 특별히 기술용어로 사용되는 것은 아니나 저자들은 본 논문에서 "특정 용어와 다른 용어간에 형성된, 의미와 상관없는 물리적 관계의 총칭"으로 정의한다. 더 이상 부모노드가 없는 최상층의 개념을 최상위 개념(top-level concept)으로 정의한다.

2. 대상 질환 및 의무기록

아주대병원에 입원한 1명의 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease; COPD) 환자의 입원 의무기록을 분석하였다.

대상 질환인 만성폐쇄성폐질환은 호흡곤란을 주 증상으로 하는 일단의 질병군으로서 만성적이거나 혹은 반복적인 기도폐쇄를 특징으로 한다. 만성 기관지염, 기관지확장증, 폐기종, 천식, 세기관지염 등이 만성폐쇄성폐질환에 속한다¹⁹⁾. 공해, 흡연 인구의 증가와 노령 인구의 증가 등으로 전 세계적으로 환자가 급격히 늘어나고 있다. 보통 수년에 걸쳐 호흡곤란과 기침, 가래를 주된 증상으로 하고, 심해지면 감기와 같은 가벼운 질환도 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 만성폐쇄성폐질환을 목표 질환으로 선정하

이유는 만성폐쇄성폐질환이 매우 흔한 질환일 뿐 아니라, 이환된 환자의 경우 응급실, 내과, 외과, 병동, 중환자실 등 다양한 과에서 진료 또는 입원과 치료 수술을 받게 되어 타 질병에 비하여 복잡한 용어체계가 사용되기 때문이다.

실험에 사용한 의무기록은 2회에 걸쳐 1차 입원 7일간 및 6개월 후 2차 입원 26일간 등 총 33일간의 기록으로서 총 867페이지 분량이다.

환자의 비밀보호를 위하여 환자의 신상정보를 포함한 내용이 노출 되지 않도록 환자의 개인정보란을 가리거나 삭제하고 복사한 후 복사본으로 작업하였다. 또한 환자의 의무기록 복사에 참가한 연구자는 개념추출 작업에 참가하지 않았다.

입원 의무기록에서 분석대상 의무기록지는 입원장(admission note), 활력측정치(vital sign sheet), 의사 처방지(doctor's order sheet), 경과기록지(progress note), 응급실 환자 기록지(emergence note), 퇴원 요약지(discharge summary note), 수술기록지(operation chart), 마취기록지(anesthesia record sheet)이었다. 간호기록지(Nursing Record), 투약기록지(Medication Record), 검사 기록지(요검사, 혈액검사, 바이러스검사, 효소검사 등)는 제외하였다.

3. 의학용어의 추출

의학용어의 추출을 위하여 2명의 의대생이 참여하였다. 이들 연구자는 대상 의무기록에 나타난 모든 의학용어를 추출하여 열거하였다. 그러나 용어를 추출하면서 의학용어가 아닌 일반 용어(예: 도움이 되지 않음, 상기 분야, 당분간, 감사합니다, 배상, 아들 등)는 제외하였다. 열거한 의학용어를 Mysql과 ASP로 구성된 웹 게시판에 입력하였다(Fig. 1). 용어들의 입력 필드는 해당 용어와 용어에 대한 기술로 나누어 작성하였다.

4. 용어간의 관계 구성

입력한 용어를 바탕으로 2명의 의학도메인 전문가(병리전문의 1인, 간호사 1인)가 각 용어 및 개념간의 연관관계와 연결 설정을 시행하였다. 사용한 용어간의 관계 설정은 'isA', 'isPartOf' 등의 기본관

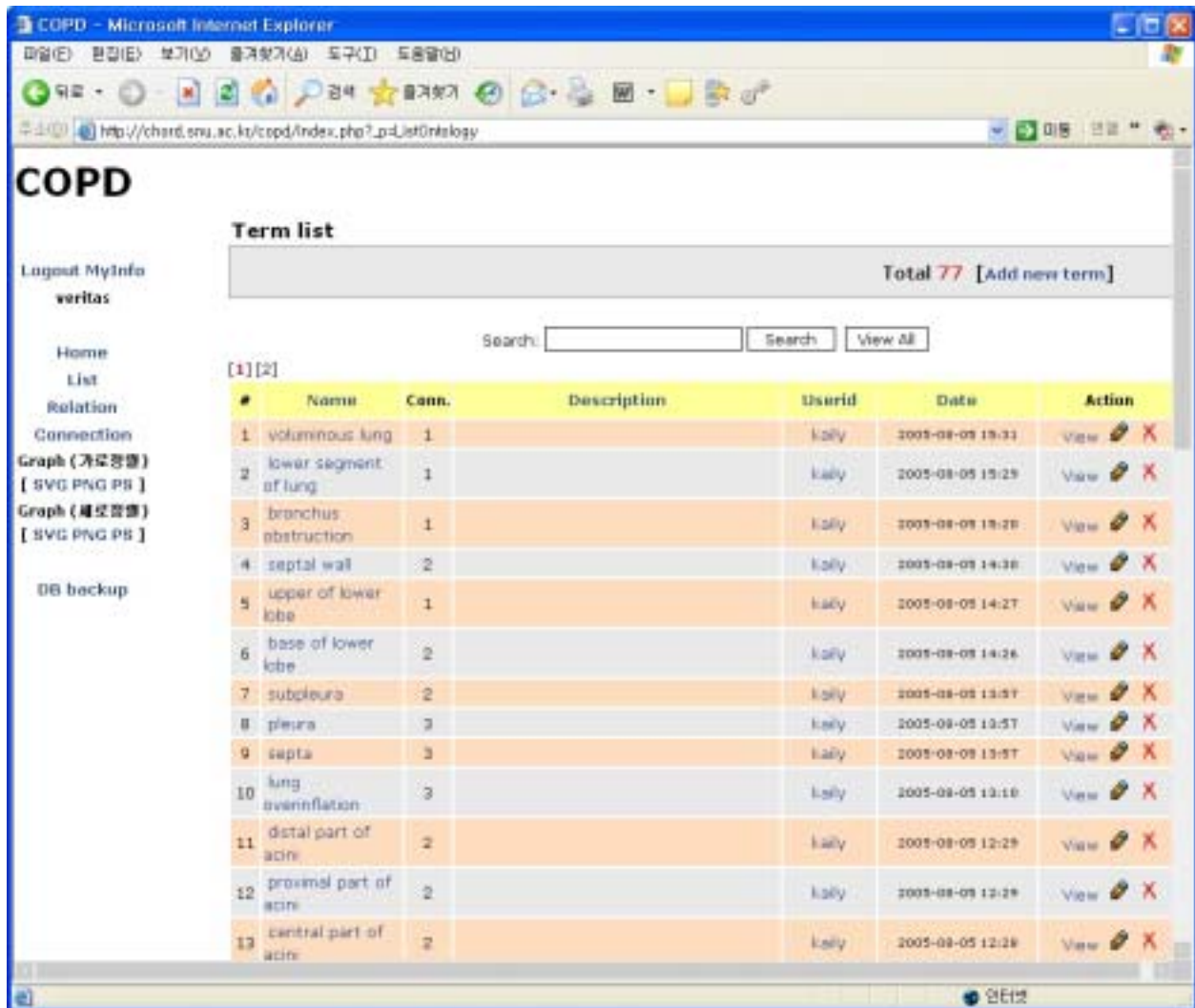


Figure 1. A web interface for the asynchronous cooperative work of concept registration and the construction of relationships by multiple users.

계 개념은 Open Biomedical Ontology (OBO)²⁰⁾와 Basic Formal Ontology (BFO)²¹⁾의 개념에서 가져 오고 그 외에 'isKoranof' 등과 같은 새로운 관계 개념을 추가하였다.

다자간에 작업한 모든 결과에 대하여 도메인 지식에 대한 경험이 가장 많은 병리전문의 1인이 다시 검토하여 전반적인 조정과 수정을 시행하였다.

형성한 전체 용어와 개념, 그리고 개념간의 관계를 Graphviz Tool (<http://www.graphviz.org>)²²⁾을 사용하여 표현하였다.

III. 결 과

추출한 용어는 모두 396개이었다. 생성된 관계는 총 16개이었다(Table 1). 가장 흔한 관계는 'isA'로서 부모의 속성을 그대로 상속받는 자식개념간에 생성되었다²³⁾. 예를 들어 '폐'는 '장기'의 자식개념이 되므로 '폐 isA 장기'관계를 형성할 수 있다. 하지만, 눈을 구성하는 '공막(sclera)'은 '눈'의 부분이 될 수 있지만, '눈'의 모든 속성을 부여받을 수 없기 때문에 자식개념이 될 수 없다. 이런 경우 부분관계인 'isPartOf'관계를 이용하여 '공막 isPartOf 눈'의 관계를 형성하였다.

Table 1. Number of connections according to relationship

Relations	Connections
isA	211
isPartOf	62
isAbbreviationOf	48
mayCause	41
isStatusOf	19
reveals	12
isSymptomOf	11
isSynonymOf	11
isKoreanOf	9
isSignOf	7
isProcedureOf	6
isAdjectiveOf	6
isUsedIn	5
isPathologicPartOf	5
hasSetting	5
isBrandNameOf	1

Table 2. The top-level concepts and their number of connections with other concepts

Concepts	Connections
body	19
sign	17
procedure	15
symptom	14
physical status	11
device	4
evaluation	4
medical record	4
place	4
substance	4
unit	4
order	2
date	1
habit	1

총 460개의 연결이 형성되었다. 개념이 가지고 있는 연결 개수 분포는 20개 이상이 1개, 15~19개가 5개, 10~14개가 4개, 5~9개 24개, 1~4개가 426개였다.

용어와 개념간의 연결을 분석하여 더 이상 부모노드가 없는 최상층의 개념을 분석한 결과 모두 14개의 최상위개념이 발견되었다(Table 2). 해부학적 구조물을 의미하는 'body'가 가장 많은 연결을 가지고 있는 최상위개념이었고, 징후를 의미하는 'sign'이

Table 3. Concepts with more than five connections with other concepts

Concepts	Connections
description	27
body	19
lung disease	19
sign	17
disease	16
procedure	15
symptom	14
physical status	11
physical examination	10
dyspnea	10
body part	8
organ	8
vital sign	8
pneumothorax	8
pain	7
infectious disease	6
therapeutic procedure	6
lung function	6
auscultation	6
laboratory test	6
gastrointestinal tract	6
ventilator	6
lung	6
chest	6
gastrointestinal bleeding	5
diagnostic procedure	5
gastrointestinal disease	5
cardiovascular system	5
pneumonia	5
history	5
gastrointestinal symptom	5
eye	5
drug	5

두 번째로 많은 연결을 보였다. 'physical status'는 환자의 상태를 나타내는 개념으로서 '심한 흡연가', '뚜렷한 의식', '평평한 복부'와 같은 개념을 자식으로 가지고 있다. '심한 흡연가'와 달리 '흡연'은 '습관'이라는 상위개념의 자식개념으로 나타냈다.

5개 이상의 연결을 가진 개념들은 Table 3과 같다. 가장 많은 연결을 가진 개념은 'description'으로서 여러 가지 상태를 표현하는 'soft', 'regular', 'sudden onset' 등과 같은 것들이 속한다. 다음으로 많은 연결을 가진 개념은 'body'로서 신체 각 부위의 해부학적 구조물들이 하위 개념에 속한다. 만성폐쇄성폐질

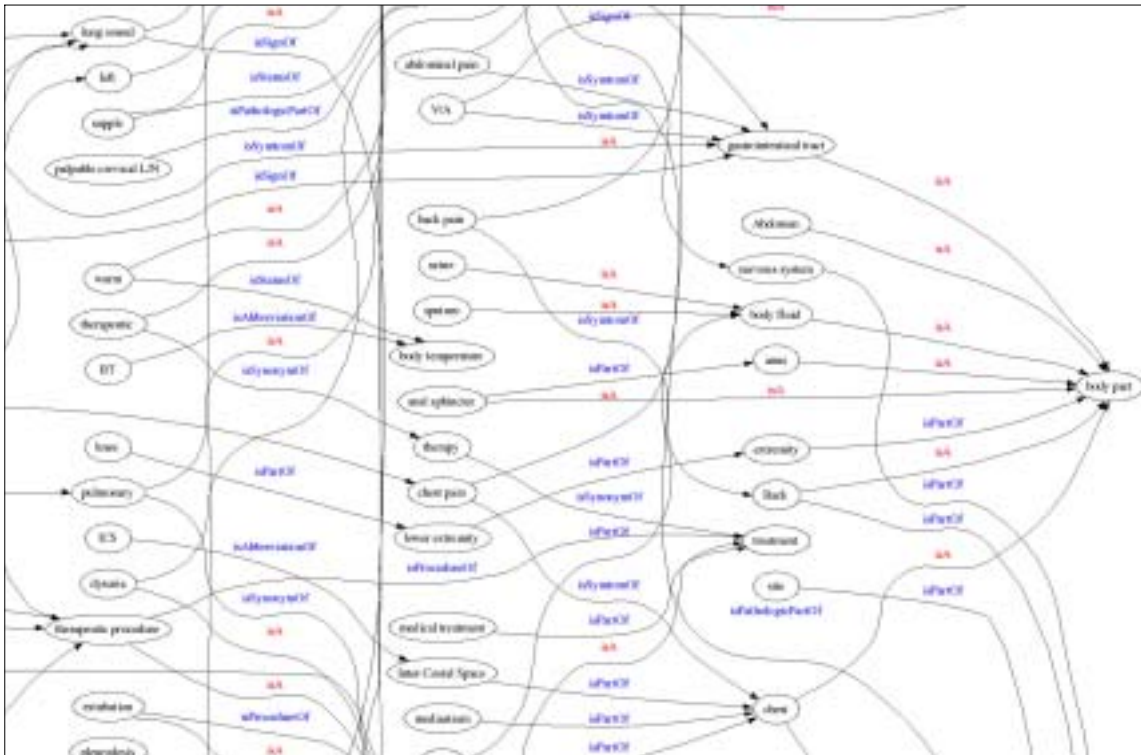


Figure 2. A diagram illustrating a portion of the concepts found and the relationships between them (the complete diagram is available at: <http://ami.ajou.ac.kr/ontology/copd.png>).

환 환자를 모델로 하였기 때문에 'lung disease'가 세 번째로 많은 연결을 보였다.

개념을 연결하는 관계는 분류 또는 포함관계만이 아니라 의학지식을 표현할 수 있도록 하였다. 예로서, 표 4에서 '뱀뇨'를 의미하는 'oliguria'는 속이나 신장질환 등에 의하여 발생할 수 있으므로, 'renal disease mayCause oliguria' 혹은 'shock mayCause oliguria'와 같이 'mayCause'란 관계를 사용하였다. 다만, 특정 상태를 유발하는 인과관계의 강도를 표현하지는 못하였다.

형성한 전체 개념과 개념간의 관계를 Graphviz tool²³⁾을 이용하여 그림으로 표시하였다(Fig. 2).

IV. 고 찰

연구자들은 만성폐쇄성폐질환에 이환된 한 환자의 2차에 걸친 총 33일간의 의무기록에 나타난 용어와 개념 그리고 개념간의 관계를 분석하였다. 총 396개의 용어를 추출하여 16개의 관계와 460여 개의 연결을 형

성하였다. 기존에 개발된 UMLS⁹⁾나 SNOMED-CT¹⁰⁾ 등이 수 십만 개 이상의 개념을 포함하고 있음에 비교하면 대단히 미미한 숫자이지만, 향후 대량의 환자 의무기록과 다양한 질환군을 포함하는 의무기록분석을 통하여 더 많은 양의 개념과 관계 그리고 연결을 발견하게 될 것이다.

그래픽 툴을 사용하여 개념간의 관계를 시각적으로 표현한 결과, 그림 3에서와 같이 일부 개념간에서 양립할 수 없는 관계가 중복되어 있는 것을 발견할 수 있었다. 예를 들어 'urinary tract'는 'body'의 일부분이므로 'isPartof'의 관계를 형성하여야 하나, 'isA' 관계가 동시에 형성되어 있는 것을 발견할 수 있었다. 마찬가지로 심혈관 시스템을 의미하는 'cardiovascular system'도 'body'의 일부분이지만 'isA'관계가 중복되어 형성되어 있는 것을 발견하였다. 이와 같이 개념간의 관계를 시각화하는 도구가 온톨로지 구축에 숙련되지 않은 도메인 전문가에게 온톨로지 구축에 따른 오류를 피하는 수단이 될

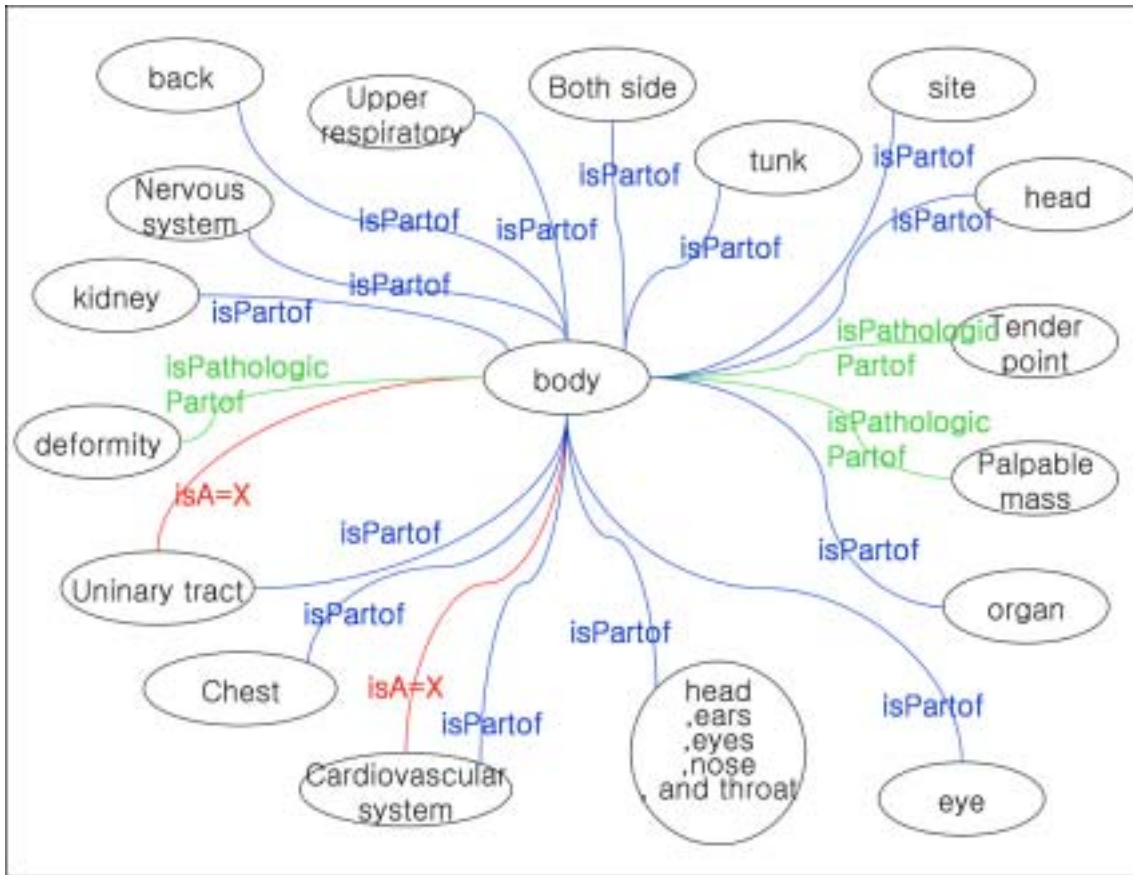


Figure 3. A Graphic tools representing the relations between concepts can help irrelevant relation identification. For example, the concept 'urinary tract' in figure has two controversial relations ('isA' and 'isPartOf') with 'body'.

Table 4. Examples of relationships showing the medical knowledge linking the concepts

Source	Relation	Target
looking appearance	reveals	physical status
microbial identification	reveals	organism
Glasgow Coma Scale	reveals	mental status
lung disease	mayCause	tachypnea
dizziness	mayCause	syncope
embolism	mayCause	stroke
hypertension	mayCause	stroke
hemorrhage	mayCause	shock
pneumonia	mayCause	rhonchi
pneumonia	mayCause	rale
renal disease	mayCause	oliguria
shock	mayCause	oliguria
poor oral intake	mayCause	malnutrition
smoking	mayCause	lung disease
acute tonsilitis	mayCause	injected throat

수 있을 것으로 보인다.

여러 연구자들이 동시에 작업할 수 있는 웹기반 협업도구를 개발하여 동시에 원거리에서 비동기적으로 작업을 진행할 수 있었다. 향후 연구에서도 이와 같은 웹기반의 협업도구를 사용하면 동시에 여러 연구자가 동시에 작업함으로써 대량의 의무기록 분석이 가능하게 될 것이다.

본 연구의 한계로서, 개념을 분류하기 위한 정교한 BFO를 구성하지 않고 실험을 시행한 결과 개념을 분류하는 연구자간, 혹은 한 연구자가 반복된 분류 작업 중에 서로 일관되지 않는 분류를 시행하는 것이 문제로 지적되었다. 향후 연구에서는 기존의 BFO를 차용하거나 혹은 연구의 목적에 맞는 BFO의 개발이 필요할 것으로 보인다.

본 연구결과는 단지 한사람의 의무기록을 분석한 것으로서 아직 검증되거나 일반화할 수 있는 수준의 것이 아니다. 본 연구는 4개월간의 준비기간과 4개월간의 분석 작업 등 총 8개월이 소모되었다. 겨우 한 사람의 차트를 분석하는데 8개월이나 걸린 것은 연구자들의 게으름에 기인한 마도 있겠지만, 도메인 전문가는 정보학에 대한 개념이 부족하고, 반대로 정보학 전문가는 매우 복잡한 개념체계를 갖는 의학 도메인에 대한 이해가 부족하여 상호간에 필요한 지식을 습득하고 교육하는데 4개월이란 준비 기간이 소모되었기 때문이다. 연구자들이 겪은 이러한 어려움은 왜 전세계적으로 의학분야에서의 온톨로지 라이브러리가 극소수에 불과한지에 대한 대답으로 생각된다.

추후 연구에서는 수십 명의 동일한 질병군 환자 의무기록을 추가로 분석하고, 이후 다시 질병군을 확장하여 타 질병군 수십명 또는 수백명의 의무기록을 분석해 나갈 예정이며, 그 과정에서 자연스럽게 내부 및 외부 검증이 이루어질 것으로 예상된다. 연구자들은 본 실험을 통하여 획득한 경험을 바탕으로 향후 많은 도메인 전문가를 참여시켜, 다양한 질병군을 갖는 대량의 의무기록을 분석함으로써, 실제 임상에 사용되는 용어에 대한 깊이 있는 의학 온톨로지를 구축해 나갈 예정이다.

참고문헌

1. Park RW, Shin SS, Choi YI, Ahn JO, Hwang SC. Computerized physician order entry and electronic medical record systems in Korean teaching and general hospitals: results of a 2004 survey. *J Am Med Inform Assoc* 2005; 12(6):642-647.
2. Chae YM. Survey on computerization for health institutions in Korea. Seoul:Health Insurance Review Agency;2005. pp.1-24.
3. van Ginneken AM. The computerized patient record: balancing effort and benefit. *Int J Med Inform* 2002;65(2):97-119.
4. Douglet P, Fieschi M. Managing patient records. Introduction to clinical informatics. New York:Springer-Verlag;1997. pp.24-56.
5. Hammond WE, Cimino JJ. Standards in medical informatics. In Shortliffe E.H. 2nd ed. New York:Springer-Verlag;2001. pp.212-256.
6. Hammond WE, Pollard DL, Strauble MJ. Managing health care: a view of tomorrow. 9th World Congress on Medical Informatics:ISO press;1998 August 18-22; Seoul, Korea.
7. Helles R. The role of management in developing electronic nursing documentation. Proceedings of 7th International Congress in Nursing Informatics;2000 April 28-May 3; Auckland, New Zealand.
8. Gruber TR. A translation approach to portable ontology specification. *Knowledge Acquisition* 1993;5:199-200.
9. Kim HK, Kim MK. Ontology technology in medical informatics. *Journal of Korean Society of Medical Informatics* 2003;9(3):213-219.
10. ICD-10 Available at: http://www.casemix.com.au/icd_10.htm. Accessed January 10, 2006
11. UMLS Available at <http://www.nlm.nih.gov/research/umls/> Accessed December 12, 2005

12. SNOMED-CT Available at:
<http://www.snomed.org/>
Accessed January 14, 2006
13. Open GALEN Available at:
<http://www.opengalen.org/>
Accessed January 16, 2006
14. GRAIL Available at:
<http://compbio.ornl.gov/Grail-1.3/>
Accessed November 20, 2005
15. Chin HJ, Kim SG. Standardization of main concept in chief complaint based on SNOMED-CT for utilization in electronic medical record. *Journal of Korean Society of Medical Informatics* 2003;9(3):235-247.
16. Han SB, Kwak M, Kim S, Yoo S, Park H, Kijoo J, et al. A comparative study on concept representation between the UMLS and the clinical terms in Korean medical records. *Medinfo* 2004;11(Pt 1):616-620.
17. Humphreys BL, McCray AT, Cheh ML. Evaluating the coverage of controlled health data terminologies: report on the results of the NLM/AHCPR large scale vocabulary test. *J Am Med Inform Assoc* 1997;4(6):484-500.
18. International Standards Organization(ISO). Terminology work -- Vocabulary -- Part 1: Theory and application (ISO 1087-1:2000). Geneva: International Standards Organization(ISO);2005. p.21.
19. Kummar V. Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia:Saunders;1999. pp.706-717.
20. OBO(Open Biomedical Ontologies) Available at: <http://obo.sourceforge.net>. Accessed November 20, 2005.
21. BFO(Basic Formal Ontology) Available at: <http://ontology.buffalo.edu/bfo/> Accessed January 13, 2006.
22. Graphviz tool Available at: <http://www.graphviz.org>. Accessed December 12, 2005.
23. Rector A, Baud R, Ceusters WA. Comprehensive approach to developing and integration multilingual classifications: GALEN's classification workbench. *J Am Med Inform Assoc* 1998;Fall Symposium Special Issue:1115.

