

광에 의한 비주출식 혈중 산소 포화도 측정에 관한 연구

박 세광 / 권 기진*

경북대학교 공과대학 전기공학과

Study on Optical Non-invasive Measurement of Blood Oxygen Saturation

Sekwang Park / Kijin Kwon*

Kyungpook National University, Department of Electrical Engineering

Abstract

혈중 산소농도는 의료 분야에 기초적인 값으로 쓰이고, 이의 측정법은 오랜 역사를 가지고 있다. 현재까지 인체의 혈액 중 산소 포화도는 혈액을 직접 추출하여 조사할 수 있었으나, 이러한 직접추출 방법은 생리학적인 제조건의 변화에 따라 변할 수 있어서, 인공심장 등의 응용으로 사용될 때에는 신속한 정보를 알아야 하므로 부적합하다. 본 연구에서는 비주출식 산소 포화도를 광학적인 방법으로 연구하는데 필요한 자료 조사 및 기본 이론 분석에 있다.

1. 서론

생명 현상이란 세포내에 있는 에너지 물질인 ATP 생성과 혈액의 지속적인 이동에 의해 산소가 전신으로 보내지는 것이다. 동맥피의 산소 농도 변화는 의료의 경우 중대 관심거리이며, 정맥피의 산소 포화도는 순환기 이상, 장기의 대사 이상을 나타내는 지표가 된다. 동맥피와 정맥피의 산소 포화도는 다른 측정치와 조합해서 보다 많은 생체 정보를 산출하는데 이용된다. 이러한 산소 포화도의 측정에 있어서 광에 의한 무침습 연속 측정은 1851년 August Beer(독)가 흡광측정의 기초원리와 Lambert Beer의 법칙 발표한 이후, Hemoglobin의 흡광계수와 산소 포화도와의 관계에 대해서 많은 학자들이 연구하여 왔다. 특히, 1940년 J.R. Squire(영)는 조직을 압박해서 혈액이 없는 상태로 만들어 이때의 투과광을 기준으로 한 다음, 조직의 압박을 풀어서 혈액을 통하게 한후, 빛의 침습을 구하는 방법(허혈법)을 발표하였다. 이때 사용한 광파장은 적색광과 적외선으로써, 그 광의 강도의 비를 구하여 산소포화도를 정량적으로 측정하는 것이 가능하게 되었다. 1974년 Aoyagi(일)는 현재 펄스옥시메타라 불리는 방식을 발표하였다. 그 이후 이 방식에 의한 우수한 실용기

기가 시판되기에 이르렀고, 동맥피의 산소 포화도의 무침습 연속측정은 급속히 보급되고 있다.

2. 광에 의한 혈중 산소농도의 측정법의 종류

2.1. 혈액의 산소분압(Po2)의 광에 의한 측정법

Po2측정은 종래는 전기 화학적 원리에 의해 Clock전극에 의해 측정하였으나, 최근에 광에 의해 측정할 수 있게 되었다. 형광을 발하는 물질에는 산소 분자와 접하게 되면, 형광이 감소하는 특성이 있다. 이 특성을 이용해서 산소 분압을 측정할 수가 있다.^[1] 그리고, 호흡 가스 및 혈액의 측정에도 사용된다.

2.2 산소 포화도(So2)의 광에 의한 측정법

Hemoglobin의 흡광 특성은 산소 포화도에 의해 변화한다. 그림 1은 O2Hb와 RHb의 흡광특성을 나타내고 있다.^[2,9] 산소 포화도와 Hemoglobin의 흡광 계수와의 직선 관계가 있기 때문에 흡광 계수를 구하여 산소 포화도를 알 수가 있다. 이 장치를 Oximeter라고 부르며 그 방법을 Oximetry라고 한다.

1) 체집한 혈액에 의한 방법

체집한 혈액을 용해시켜 빛의 산란을 없애고, 이미 아는 두께의 Cuvette에 넣어 여러개의 다른 파장의 빛을 조사하여 각각의 흡광도를 측정한다. 그리고, 흡광도의 연립 방정식을 풀어서 각각의 Hemoglobin의 상대 농도(X)를 구하고, Hemoglobin의 총량(total hemoglobin)을 구한다.^[3,4] 이를 구하는 장치로는 CO-oximeter가 있다. 산소 포화도만을 측정하는 간단한 장치로는 2파장을 이용한 것으로 혈액을 용해시키지 않아도 된다.

2) 혈관내 광 Fiber 방식

광 Fiber Catheter를 혈관 내에 주입하여 Fiber근의 일부를 입사용, 나머지를 수광용으로 해서 혈액의 반

사광과 투과광을 측정해서 산소 포화도를 구할 수 있다.^[6,7] 이 방식은 산소 포화도가 광 Fiber와 혈관과의 위치 관계에 의해 영향을 받는 문제점이 있다. 중심 정맥 혈액이나, 특정 장기의 정맥 혈액의 Monitor에 이용된다.

3) 무침습 연속 측정법

산소의 변화를 즉시 알고 싶거나 장시간에 걸쳐 장치를 사용하고 싶은 경우에는 혈액에 직접 접촉하는 방식은 부적당하므로 광에 의해 산소 포화도를 측정하는 방식이 필요하다.

a) 투과광 방식

비교적 얇은 조직에 투과광을 가하면 산소 포화도를 무침습적으로, 연속적으로 측정할 수 있다. 최근에는 펄스옥시메타로서 광범위하게 측정할 수 있다.

b) 반사광 방식

반사광에 의해 측정하는 것으로 역에 장착하여^[8] 안저혈관의 혈액을 측정하기도 하고^[9], 펄스옥시메타로 반사광에 의해 산소 포화도를 측정하고 있다.

c) NIROCOPY

생체 조직을 투과하기 쉬운 복수개의 적외선을 생체에 조사하고 그 투과광의 내부 반사를 측정하여 실제 장기내의 혈액량과 혈액 산소농도를 측정하는 방식이다.^[10] 이 방식의 응용으로는 두개골의 밖에서 광을 조사하고, 뇌 혈액의 순환 변화와 산소화의 변화를 Monitor 하는 데 쓰인다. 그러나, 정량성의 문제가 있다.

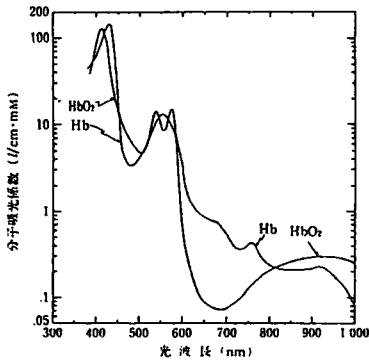


그림 1 Hemoglobin의 흡광특성

3. 이론

3.1. 혈중 산소의 형태

혈중 산소의 형태는 적혈구 중 Hemoglobin과 가역적으로 결합하여 그 중 일부가 혈장 중에 용해해 있다. Hemoglobin분자 1개와 결합한 산소 분자는 최대 4개이나, 혈액 전체에서 허용량의 몇 %의 산소가 결합하고 있는지의 값을 산소 포화도(So2)라 부르고, 100%산소 포화도의 Hemoglobin을 산화 Hemoglobin(O2Hb), 0%산소 포화도의

Hemoglobin을 환원 Hemoglobin(RHb)이라 한다. 실제의 Hemoglobin은 양자의 혼합물로 간주해서 생각한다. Hemoglobin은 산소와 가역적으로 결합하는 정상(正常) Hemoglobin외에, 산소와 결합할 수 없는 1산화탄소 Hemoglobin(COHb), Metha Hemoglobin(MetHb)등의 이상(異常) Hemoglobini이 있다. 그래서, 산소 포화도의 표시방법에는 다음의 두가지가 있다.

$$\text{functional saturation} = \text{O}_2\text{Hb} / (\text{O}_2\text{Hb} + \text{RHb})$$

$$\text{fractional saturation} = \text{O}_2\text{Hb} / (\text{O}_2\text{Hb} + \text{RHb} + \text{COHb} + \text{MetHb} + \dots)$$

혈액중의 용해 산소의 가스분압(Po2)과 산소 포화도(So2)와의 관계를 산소 해리곡선이라고, 이는 비직선적이다. 이 곡선을 변화시키는 요인은, pH, 온도, CO2분압, 2-3-DPG농도등 여러가지가 있으나, Po2와 So2사이의 환산을 정확히 하는 것은 어렵다. 혈액의 산소 함유량은 일반적으로 산소 포화도와 혈중 Hemoglobin농도와의 곱으로부터 구한다.

3.2. 광원-검지소자간 이격거리 및 파장 선택

(source-detector separation distance and wavelength-selection)

광자(photons)가 확산되기 전, 투사된 광자(photons)가 매체속을 투과할 수 있는 거리를 투사된 광자의 투과 두께라 하며, $1/(S+K)$ 로써 정의할 수 있다.^[11] 여기서, S와 K는 매체의 산란과 흡수 상수이다. 이 영역안에서는 전파의 방향은 투사 방향에 관계되며, 일반적으로 다중 산란(multiple scattering)이 일어난다. 이 다중 산란영역에서 Detector가 광원과 가까이 위치한다면, 측정치는 투과 두께의 영역에서 생긴 다중 산란과 포면 산란의 영향을 모두 포함하게 된다. 그래서, Detector가 확산된 빛만을 검출하기 위해 Source-Detector사이의 이격 거리는 투과 두께보다 더 크게 만들어야만 한다. 이것이 포면과 경계 영역에서의 산란 영향을 제거하고, 매체속의 보다 깊은 층으로부터 되돌아오는 확산된 빛을 검출할 수 있게 한다. 빛의 흡수와 산란은 파장에 의존하기 때문에 투과 두께는 파장의 함수로 나타낼 수 있다. 600nm보다 짧은 파장에 대한 Hemoglobin에 의한 흡수는 너무 강하기 때문에 광자는 혈액속에서 0.1mm이상을 투과하지 못한다. 반면에 600nm보다 큰 파장에서는 광 흡수가 줄어 든다. 그리고, 45%의 Hematocrit에서는 혈액 속의 투사된 광자의 투과 두께는 약 0.3-0.5mm정도이다. 그래서, 다중 산란의 영향을 피하기 위해 Source-Detector사이의 이격 거리는 투과 두께보다 더 커야 한다. 적어도 2-3mm는 되어야 한다.

3.3. 헤마토크리트의 영향 제거 및 선형성

(elimination of hematocrit effect and linearization)

적색광(665nm)과 적외선(805nm)파장을 이용한 방법에서 2파장의 비는 Hemoglobin OS와 선형적인 상호 관계가 있다. 그림 2(a)는 Hematocrit의 값이 0.45, 0.40, 0.35, 0.30, 0.25 일 때의 반사비(R_{795}/R_{665}) 대 Hemoglobin OS와의 이론적인 결과를 나타낸 것이다. 반사비 대 Hemoglobin OS는 Hematocrit의 값에 따라 비선형적인 관계를 보여주고 있다.

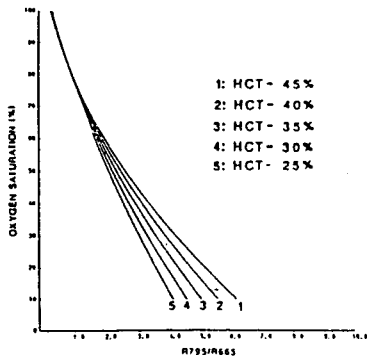
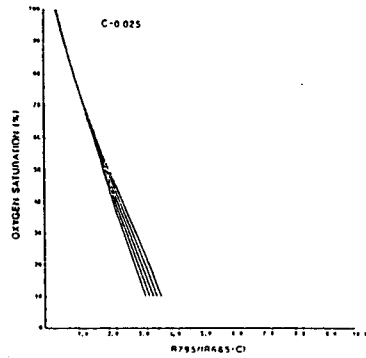


그림 2(a) Hematocrit값의 변화에 따른 반사비 대 Hemoglobin OS와의 관계 (보상 상수가 없을 경우)

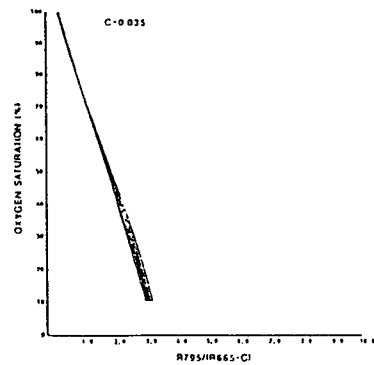
Hematocrit과 Hemoglobin함량이 줄어들며 따라, 비록 산탄은 줄지만, 2가지 파장 665nm와 795nm파장의 광 흡수 감소가 산탄에 의한 감소보다 크다. 그래서, 2파장의 반사는 증가한다. 665nm파장에서의 반사광 증가가 795nm파장에서의 반사광 증가보다 더 크기때문에 그 비는 같은 Hemoglobin OS수준에서 줄어든다. Hemoglobin OS의 수준이 60%보다 낮아지게 되었을 때, 적색광 파장에서의 반사광 감소는 OS감소와 함께 커지게 되고, 곡선을 비선형이 되게 한다. 만약 적색 반사광의 감소가 작다면, 높은 OS 값에서는 기울기가 유지될 수 있다. 그러므로, 더욱 선형적으로 될 것이다. 적색 반사광의 감소에 대한 보상과 낮은 OS값에서 반사비 대 Hemoglobin OS와의 관계를 선형적으로 하기 위해서는 반사비의 본모양에 보상을 위한 보상 상수를 첨가시켜 해석할 수 있다. 보상된 반사비는 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$\text{반사비(Ratio)} = R_{795} / (R_{665} + C)$$

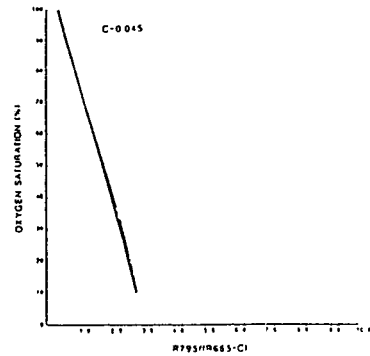
여기서, C의 값은 낮은 Hemoglobin OS에서는 R_{665} 의 값에 가까운 값을 선택해야 한다. 그림 2(b)-(d)는 반사비의 항에 여러가지 보상 상수(C)를 더해 나타낸 그래프이다. C값이 증가함에 따라 Hematocrit의 영향은 감소하게 되고, 거의 선형적인 결과를 얻을 수 있다. 높은 OS값에서는 665nm파장의 반사항이 C값보다 훨씬 크기때문에 수정된 반사비는 원래 반사비 값에 비해 감소한다. 그러나, 그 보다 낮은 OS값에서는, C값이 적색 반사광에 대한 감소를 보상하고, 그래프는 거의 선형적인 곡선이 된다.



(b) C=0.025



(c) C=0.035



(d) C=0.045

그림 2(b)-(d) Hematocrit값의 변화에 따른 반사비 대 Hemoglobin OS와의 관계 (보상 상수가 있을 경우)

4. 펄스옥시메타의 원리

4.1. 허벌 방식

그림 3(a)에 표시한 그림은 두께 D의 균일한 시료에 입사광(I_0)을 조사할 때, 투과한 광을 투과광(I)라고 한다면, 다음 식이 성립한다.

$$I/I_0 = 1/10^{ECD}$$

$$A = \log(I_0/I) = ECD$$

여기서, C: 흡광물의 농도

E: 흡광물의 흡광계수

A: 흡광도

이것을 Lambert-Beer의 법칙이라 한다. 이 법칙은 광 산란이 없는 경우만이 올바르게 성립한다. 생체는 혈액과 조직 모두 광 산란성이 있으나 우선 여기서는 광 산란성을 무시하고 생각한다. 생체 조직은 혈액과 혈액을 제외한 조직(순조직)과의 혼합물로 되어 있으므로, 이 양자를 분리해서 입사광을 우선 순조직에 통과시킨 후, 두께 D인 혈액에 통과시킨다. 이를 위해서는 조직을 압박해서 혈액이 통과하지 못하도록 한 후, 이때 입사광(I₀)을 조사시켜 투과광(I)을 측정한다. 그 다음에 압박을 풀어 동일한 입사광(I₀)를 조사하고 이때의 투과광(I)을 측정하여 두 가지 투과광을 비교하여 조직내의 혈액의 흡광도(A)를 구할 수 있다. 이것을 두가지 파장의 광으로 측정해서 그 비를 생각할 수 있다. 이를 흡광계수라 한다.

$$A_1/A_2 = E_1/E_2$$

이것은 산소 포화도와 일대일 대응한다. 그리고, 이것이 Squire, Wood가 생각한 Oximetry의 원리이며, 이를 허혈 방식이라 한다.

4.2. 펄스측시메타리

펄스측시메타리는 허혈 방식 및 동맥피의 맥동을 이용한 것으로 그림 3(b)에 나타내었다. 시료의 두께 D가 ΔD만큼 증가해서, 투과광 I가 ΔI만큼 감소했다면 흡광도의 변화분 ΔA는 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$\Delta A = \log[I/(I-\Delta I)] = EC\Delta D$$

이것은 두께의 변화분에 Lambert-Beer의 법칙을 적용한 것이다. 이것을 2파장으로 측정해서 그 비를 생각하면,

$$\Phi = \Delta A_1 / \Delta A_2 = E_1 / E_2$$

로 되고, 역시 흡광계수의 비를 구할 수 있다. 이것이 펄스측시메타리의 원리이다. 광 산란성이 있는 생체에서는 A를 감광도라 한다. 그 변화분 ΔA의 식은 한층 더 복잡하게 된다. 그러나, 보통 사람에서는 감광도의 증가분의 비는 산소 포화도와 일대일 대응한다.

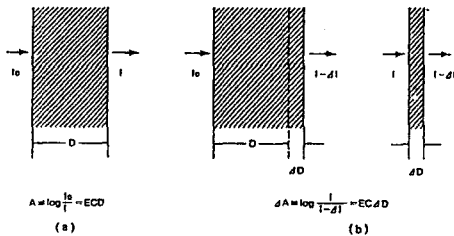


그림 3 Lambert-Beer의 법칙

4.3. 펄스측시메타의 기본 구조

그림 4은 광원은 발광 Diode(LED)이고, 파장은 660nm

부근과 930nm부근이 쓰인다. 산소 포화도에 의한 Hemoglobin의 흡광계수의 변화는 660nm부근에서 최고로 나타나고, 930nm부근에서는 660nm과는 반대 방향이다. 930nm부근의 파장은 600nm이하의 파장에 비해 Hemoglobin의 흡광계수가 현저하게 낮다. 그러나, 혈액을 제외한 조직의 광 투과도가 양호하여 대단히 유리하다. 이것이 이 파장을 이용하는 이유이다. 광은 생체 조직을 통해서 Photodiode(PD)에 들어가고 전류로 변환되어진다. 이 전류를 전압으로 변환시키고, 다시 증폭시켜, Multiplexer(MPX)에 의해 각 파장별로 분리하고, 각각을 대수변환시킨 후 Band Pass Filter(BPF)로 맥동분을 취해 출력시킨다. 다음에 Detector(DET)로 맥동진폭을 검출하게 된다. 그후, 이 두 파장의 비(Φ)를 계산하고, Φ는 산소 포화도 S로 변환시킨다. 통상은 이 경로 도중에 신호를 A/D 변환시켜 이것을 Data로 처리할 수 있다. 이에 의해 얻어진 산소 포화도 측정치를 진짜 동맥혈 산소 포화도 SaO2와 구별해서 SpO2라고 쓴다.

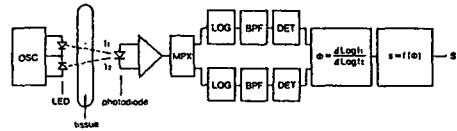


그림 4 펄스측시메타의 구성

5. Oximeter System

5.1. Hybrid Type Optical Sensor

그림 5는 Hybrid Type Optical Sensor의 설계를 나타낸 것이다. [12]

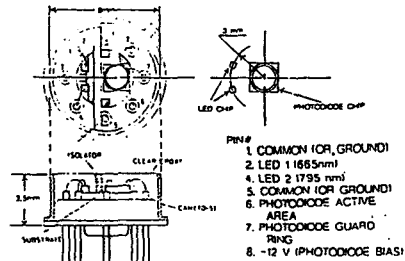


그림 5 Hybrid Type Optical Sensor의 설계

TO-5 can을 사용하여 그 위부분을 잘라낸 다음 LED와 Photodiode Chips를 특별히 설계된 TO-5 can의 위에 접합시킨다. 665nm와 795nm의 파장을 가진 LED Chips를 Photodiode Chip으로부터 중심과 중심사이의 이격 거리를 3mm의 동등한 거리로 위치시킨다. 각 LED의 방사 파장의 Bandwidth는 약 20-40nm이다 [12]. 665nm의 파장에서

hemoglobin의 변화가 산화로부터 환원의 상태로 변화하였을 때, 광의 흡수는 약 10배정도 증가하게 된다. 그래서, 665nm의 파장은 Hemoglobin OS의 변화에 상당히 민감하다. 그러나, 그 변화는 비선형적이다. 795nm의 파장은 Hemoglobin 함량을 나타내는 것으로써 이용된다. LED와 Photodiode사이에 직접적인 Coupling영향을 막기 위해서 방음장치를 LED와 Photodiode사이에 설치해 놓았다. Chip의 표면은 투명한 Epoxy(Hysol)로 덮어 놓았다.

5.2. Data Processing System

2개의 LED는 2KHz 20 μ s Pulse로 구동되고, 그림 6은 장치의 Block Diagram을 나타내고 있다. 선택된 Analog신호는 A/D Converter를 통해서 Digital형태로 변환된다. 신호 대 잡음비를 증가시키기 위해서 795nm반사광으로부터 Hemoglobin OS와 Hemoglobin함량의 비를 계산하기 전에 20 Data Points를 각 파장에 대해 평균한다. 해석은 Microcomputer를 사용해서 행한다.

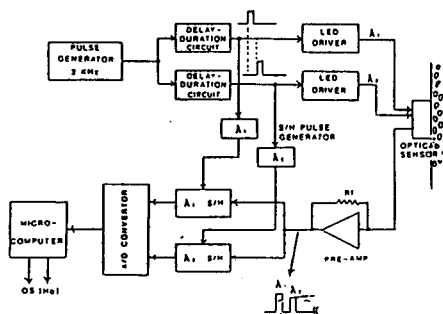


그림 6 Oximeter System의 Block Diagram

6. 옥시메타의 의료상의 중요성

옥시메타의 의료상의 중요성은 미국에 의해 크게 인식되었다. 다음은 그 동향을 나타낸 것이다.

- 1) 1987년: 미국 마취학회에 의하면 보험 의사사고에 있어서 31%가 호흡관련 사고로 그 중 1/4은 옥시메타가 있으면 방지될 수 있는 것이었다.
- 2) 1987년: Massachusetts 주 보험회사 연맹은 옥시메타와 카프노그래프를 사용하는 병원에는 보험료를 20% 인하시켜 준다.
- 3) 1988년 2월: 미국 마취 학회지의 논설은 옥시메타는 전신 마취환자의 통제에 있어서 Routine의 Monitor가 가능하다고 기술되어 있다.
- 4) 1989년 1월: New York주에서는 국소마취를 포함한 마취에 있어서 옥시메타들은 그것 이상의 방법으로 의해 환자의 산소화를 Monitor하는 것을 법률로 의무화하고 있다.

7. 결론

이상에 의해 광에 의한 혈중 산소의 측정에 관해서 설명했다. 특히, 인공 심장에 이용되는 광 센서는 환자의 순환 상태를 Monitor하는데 유용할 뿐아니라 인공심장의 제어에 아주 중요한 정보를 제공한다. 이제 국내에서 인공 심장이 개발됨에 따라 광 센서를 이용한 비주출식 산소 포화도 측정은 필수적이며, 광원의 종류로는 LED외에 Laser등을 이용할 수 있다. 그리고, 파장이 각기 다른 광원을 사용함으로써 Hematocrit의 영향을 극소화할 수 있는 연구가 필요하다. 또한, 이러한 원리를 이용하여 다른 파장의 광원을 이용하면 산소 포화도 뿐 만아니라 다른 원소(CO₂)의 포화도도 측정 가능하며, 그 부가 가치는 크다고 할 수 있다.

8. 참고문헌

1. Gehrich JL, Lubbers DW, et. al.: Optical fluorescence and its application to an intravascular blood gas monitoring system. IEEE Trans Biomed Eng BME-33: 117-132, 1986
2. Assendelft OW: Spectrophotometry of haemoglobin derivatives, Charles C Thomas Springfield Ill, 1970
3. Siggard-Andersen O, Norggard-Pedersen B, rem J: Hemoglobin pigments (1) Spectrophotometric determination of oxy-, carboxy-, met-, and sulfhemoglobin in capillary blood, Clin Chim Acta 42: 85-100, 1972
4. Brown LJ: A new instrument for the simultaneous measurement of total haemoglobin, % oxyhemoglobin, % carboxyhaemoglobin, % metahaemoglobin, and oxygen content in whole blood. IEEE Trans Biomed Eng BME-27: 132-138, 1980
5. 齊柳卓雄: 펄스옥시메타의 탄생과 이의 이론. 제9회 일본 임상마취학회 특별강연, 1989
6. Polani ML, Hehir RM: New reflection oximeter. Rev Sci Instrum 31: 401-403, 1960
7. Waller JL, Kaplan JA, et al: Clinical evaluation of a new fiberoptic catheter oximeter during cardiac surgery. Anesth Analg 61: 676-679, 1982
8. Zijlstra WG, et al: Simultaneous use of reflection and transmission oximetry: a comparison of the two techniques. Acta Med Scand 160: 7-14, 1958
9. Laing RA, Danisch LA, et al: The choroidal eye oximeter: An instrument for measuring oxygen saturation of choroidal blood in vivo. IEEE Trans

Biomed Eng BME-22: 183-195, 1975

10. Jobsis FF: Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. Science 198: 1264-1267, 1977

11. A. Ishimaru, "Theory and application of wave propagation and scattering in random media," Proc. IEEE, vol.65, no.7, pp.35-52, 1986.

12. S. Takatanl, "On the theory and development of a noninvasive tissue reflectance oximeter," Ph.D. dissertation, Dep. Biomed. Eng., Case Western Reserve Univ., Cleveland, OH. 44106, 1978.

13. Severinghaus JW: History of blood gas analysis. Int Anesth Clin 25, No., Little Brown and Co Boston, 1987

14. 青柳卓雄 외: イヤヒ-ス オキシメータ의 개량. 제 13 회일본 ME학회대회자료집 1974, 90-91

15. 青柳卓雄 외: 광학식혈액측정장치. 특허공보 소 53-26437, 1978 (출원 1974)

16. 青柳卓雄 외: 펄스옥시메타의 비직선성에 대하여. 제 29회일본 ME학회대회논문집 1990