

뇨분석 시스템 개발에 관한 연구

이승진, 최병철, 김광년, *홍순익, **김재호, ***김재형, ****전계록
부산대학교 대학원 의공학협동과정, *부경대학교 기계공학과,
부산대학교 전자공학과, *인제대학교 물리학과,
****부산대학교병원 의공학과

A Study on the Development of Urine Analyzer System

S. J. Lee, B. C. Choi, K. N. Kim, *S. I. Hong, **J. H. Kim, ***J. H. Kim, ****K. R. Jun

Dept. of Interdisciplinary program in Biomedical Eng., Pusan Univ.,

*Dept. of Mechanical Eng., Pukyung Univ., **Dept. of Electronic Eng., Pusan National Univ.,

Dept. of Physics, INJE Univ., *Dept. of Medical Eng., Pusan National Univ. Hospital.

ABSTRACT

In this paper, we analyzed the spectroscopic properties of strip to analyzer urine qualitatively & quantitatively and make urine analyzer system stable by spectroscopy, and research the property of preamplifier unit. The analysis of spectroscopic properties of 10 pads in the strip is used for determine the wave length of light source of optic detector unit and used for basic materials which are necessary that we develop the algorithm analyzing the density grade of pad accurately. We make preamplifier unit by using the current to frequency method to measure the distribution of pad color.

We implemented urine analyzer system. This system's hardware is composed of measuring unit for detect of distribution density of strip pad, main processing unit, communication unit, interface device, thermal printer, and indicator. The software consists of the program which manage the argument of test, proportion initial value of urine analyzer and calibrate analyzed result.

1. 서론

최근 전자공학, 반도체 분야, 컴퓨터 분야, 그리고 광학 분야의 기술 발달로 일상 생활에 활용되는 모든 제품들을 소형화하면서도 보다 편리하고 정밀하며 다용도로 사용할 수 있도록 하려는 경향이 증가하고 있다. 의학 분야에서도 이러한 경향에 편승하여 환자의 진료 및 치료 목적으로 사용하는 의료기 기들이 제작되어 활용되고 있다. 의학 분야 중 임상 병리학 분야에서도 환자의 혈액, 뇨, 변, 그리고 여러 측정 물질들을 검사하고자 할 때 이러한 기술들을 응용한 의료기기를 사용하고 있다. 예를 들어 혈액 검사기, 생화학분석기, 전기영동장치, 뇨분석기 등은 시료에 광을 투사하여 시료의 농도 분포 및 변화 특

성에 비례한 분산광(distribution light)을 검출하는 분광분석법, 비색분석법, 그리고 흡광분석법 등을 적용하여 질환의 진단 보조에 활용하고 있다. 임상병리 검사 중에 뇨검사는 각종 질환의 진단에 필수적으로 시행하는 루틴검사로 인식되고 있다.^[1-2]

뇨(urine)는 대사물들과 여러 종류의 유기염류, 무기염류 및 해독물질 등을 함유하고 있다. 이러한 물질들의 양적, 질적 변화와 이상 물질들의 출현으로 인해 신장과 뇨로에서 발생하는 질환뿐만 아니라 심장, 간장, 내분비선 그리고 생체내의 여러 기관들의 기능에 관한 진단의 보조도 가능한 경우가 많다. 또한 뇨는 환자에게 고통을 주지 않으면서 손쉽게 채취가 가능하므로 질환의 진단 및 검사 재료로서의 이용 가치가 상당히 크다. 따라서 뇨검사를 반복적으로 실시함은 질환의 전,후기 환자의 상태를 지속적으로 모니터링하여 중요한 지표로 활용할 수 있다.^[3]

뇨검사를 시행하는 목적은 뇨에 함유된 여러 물질 즉, 우로빌리노젠(urobilinogen), 당분(glucose), 케톤(ketones), 빌리루빈(bilirubin), 단백질(protein), 아질산염(nitrite), 혈중수소농도(pH), 비혈(occult blood), 비중(specific gravity), 백혈구(leukocytes) 등을 측정하기 위함이다.

일반적인 사용되는 뇨검사 방법으로는 뇨량(urine volume), 뇨색조(color), 냄새(odor), 반응(reaction), 뇨비중(specific gravity), 뇨삼투압(osmolality), 혼탁도(cloudiness) 등을 활용하는 성상(icon) 검사법과 시험지법에 의한 뇨검사법, 뇨침사(mediation) 검사법, 뇨석(stone) 검사법 등이 사용되고 있다. 이러한 방법들 외 간단한 시험지법 즉 "dip and read" 방법도 많이 사용되고 있다. 이 검사법은 조작이 간단하고 다항목 검사를 동시에 실시할 수 있으므로 종래의 시험지 관찰법에 비해 많은 이점과 특징이 있다. 따라서 최근에는 뇨에 함유된 10가지 이상의 성분들에 민감하게 반응하는 시약이 착색된 스트립(strip)을 사용하는 시험지법과 스트립에 가시광선 영역의 광을 주사하여 스트립의 농도 변화를 검출하는 광도법(photometry)이 병행된 뇨검사 방법이 사용되어 지고 있다.^[4-8]

뇨분석 시스템을 구현하기 위해서는 뇨분석용 스트립의 패드에 대한 분광학적 특성을 먼저 분석하여 분별력이 있는 검사 결과를 구할 수 있는 적당한 파장대역이 결정되어야 하고, 스트립의 농도 변화에 대응되는 뇨의 상태를 정밀하고 정확하게 검출할 수 있는 방법을 고려하여야 한다.

본 연구에서는 기존에 상품화되어 사용되고 있는 뇨분석기들 보다 정확한 측정결과를 얻을 수 있도록 시스템을 구성하며, 외란 환경에 강한 분석 알고리즘을 개발하고자 한다. 또한 검사 종목수가 증가되거나, 기존에 생산된 다른 시험지들을 함께 사용할 시에도 검사를 수행할 수 있는 광학적 뇨분석기를 개발하고자 한다. 이를 위해 뇨검사용 스트립의 분광학적인 특성 분석과 광 검출부의 성능 평가에 관한 실험을 수행하였다.

2. 스트립의 특성

일반적으로 통용되는 대부분의 뇨분석용 스트립은 반응시약을 함유시킨 셀룰로즈의 반응부를 플라스틱 용지에 고정시켜 건조한 검사지를 사용하고 있다. 반응시약이 함유된 건조한 반응부에 뇨를 적시면 반응시약이 용해되어 소정의 정색반응이 발생되며, 스트립 내의 각 패드(pad)들이 정색반응을 일으키는 시간은 규정되어 있다. 그러므로 뇨분석용 스트립에 뇨를 적시고 규정된 시간이 경과하면 각 패드의 농도 밀도가 변화되기 때문에 규정된 시간 내에 광을 이용하여 각 패드들의 농도 분포 및 변화량을 읽어야 한다.

본 연구에서 사용한 스트립은 그림 1과 같은 10가지 패드로 구성된 "10L Self-Stik"이며, 스트립 내의 각 패드별 정색반응의 등급과 규정된 시간 즉, 반응시간(reaction time)은 표 1에 나타내었다.

표 1. 스트립의 검사항목과 반응시간.

Table 1. Test items and reaction time of strip.

Degree Tests and reaction time	Degree						
	0 Neg.	1	2	3	4	5	6
Urobilinogen 30sec.(mg/dl)	0.1	1	2	4	8	12	
Glucose 30~60sec.(mg/dl)	Neg.	±100	+250	++500	+++1000		
Ketones 30~60sec.	Neg.	±	+	++	+++		
Bilirubin 30~60sec.	Normal		+	++	+++		
Protein 30sec.(mg/dl)	Neg.	Trace	+30	++100	+++300	++++1000	
Nitrite 30sec.	Neg.		Posit	Any degree of pink color is considered positive			
pH immediate	5	6	6.5	7	8	9	
Blood 30~60sec.	Neg.	+	++ Hemol- -ysis	+++	+	++ Non Hemolysis	
Specific Gravity 10~30sec.	1.000	1.005	1.010	1.015	1.020	1.025	1.030
Leukocytes 60~90sec.	Normal	Trace	+	++	+++		

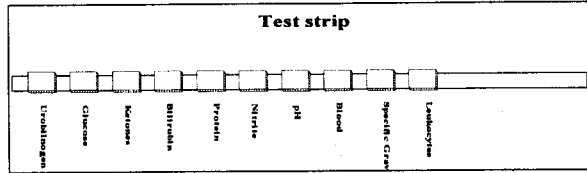


그림 1. 스트립 패드의 외형.

Fig. 1. The appearance of strip pad.

3. 뇨분석 시스템의 구성

본 연구에서 개발하고자 하는 뇨분석 시스템의 구성은 그림 2와 같고, 측정단(measuring part), 주처리단(main processing part), 시스템 입출력 및 주변장치단(system I/O & device part)과 외부 PC와 주변장치단(external PC and device part) 등으로 구성된다. 측정단은 먼저 측정할 스트립이 놓이면 파장선택기(wave length selector)에서 선택된 광원이 스트립의 표면을 비추게 되고, 스트립의 농도 분포 및 변화에 대응하는 분산광이 포토다이오드에 입사된다. 포토다이오드에 입사된 광량은 전류이므로 전류를 전압으로 변환하고 전압을 일련의 펄스로 변환하는 전류-주파수 변환기(current-to-frequency converter)를 거쳐 주처리단으로 입력된다. 주처리단에서는 입력된 측정값을 연산 처리하며, 뇨분석 시스템에 내장된 열전사 프린트(thermal printer), 표시부(indicator module), 연결장치(interface device) 등을 관리하고, 시스템 외부의 PC와 통신할 수 있도록 한다. 주처리단에서 연산처리된 검사 결과치 및 동작상태는 열전사 프린트, 표시부 등에 출력된다. 그리고 외부에 연결된 PC는 뇨분석 시스템의 초기치 할당, 검사 결과의 저장 및 출력, 측정시에 필요한 환경의 설정 등을 할 수 있도록 구성하였다.

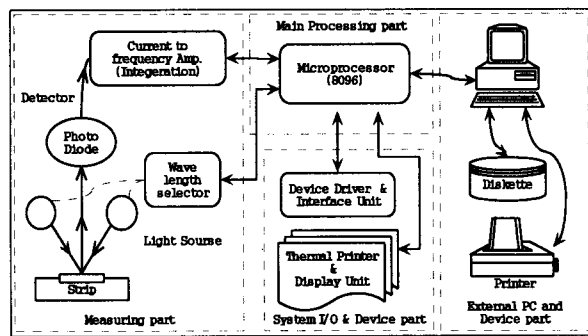


그림 2. 뇨분석 시스템의 전체 구성도.

Fig 2. The total Configuration of urine analyzer system.

3.1. 뇨분석 시스템의 검출부

뇨분석 시스템의 검출부는 뇨분석용 스트립의 분광학적 특성 분석에 의해 선정된 발광다이오드, 포토다이오드와 전치증폭단 등으로 구성하였다. 뇨분석용 스트립의 분광 특성에 의해 발생된 광량은 포토다이오드에서 검출하나, 포토다이오드에 검출되는 전류는 약 100 μ A이하의 미소 전류이다. 따라서 전치증폭단에서는 신호-잡음비(signal-noise ratio)를 증가시켜 노이즈의 영향을 보다 적게 받을 수 있도록

하였다. 전치증폭단은 두 가지 방법으로 구성할 수 있다. 첫째 포토다이오드의 출력을 전압으로 증폭하여 변환하고, 이 전압은 주처리단의 아날로그-디지털 변환기에 입력되어 처리되는 전류-전압 변환 방법과, 둘째 포토다이오드의 출력을 전압으로 변환하고, 이 전압을 적분기와 비교기로 구성된 전압-주파수 변환기에서 일련의 펄스로 변환하는 전류-주파수 변환 방법 등이 있다.

본 연구에서는 노분석용 스트립의 반응 시간이 빠르지 않은 점을 고려하고, 노이즈의 영향을 상대적으로 적게 받는 전류-주파수 변환 방법을 적용하였다. 이 방법에 의해 구성된 전치증폭단은 그림 3과 같다. 그림 3의 동작 원리는 포토다이오드의 출력인 전류를 적분기에서 전압으로 변환한 후 이 전압을 비교기에서 설정된 전압 레벨과 비교한다. 적분기의 출력 전압이 비교기의 설정 전압과 일치될 때까지는 계속 비교되나, 적분기의 출력전압이 비교기의 설정 전압과 일치할 때에는 하나의 펄스를 발생시키며 적분기를 초기화시킨다. 이러한 일련의 과정에 의해 포토다이오드의 출력 전류가 주파수로 변환된다.

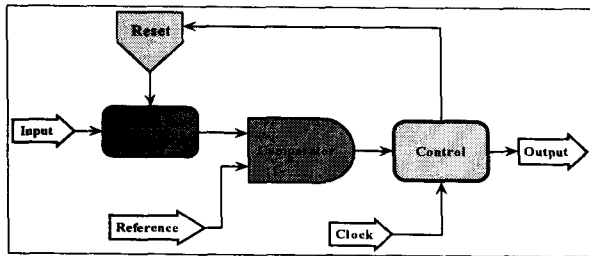


그림 3. 전류-주파수 변환 방식의 블록 다이어그램.
Fig. 3. The block diagram of current to frequency converter method.

3.2. 측정값의 보정

노분석 시스템을 사용하는 병원, 의원, 검사실 등의 환경적인 요소 즉, 온도, 습도, 인가 전압의 변동 및 노분석 시스템의 기계적 메카니즘의 마모 등의 원인으로 정확한 측정 결과치를 얻을 수 없는 경우가 많다. 환경의 변화에도 불구하고 정확한 결과값을 측정하기 위해서는 측정 데이터의 보정이 필요하다.

본 연구에서는 보정을 담당하는 부분을 크게 하드웨어와 소프트웨어로 구분하였다. 하드웨어적인 보정은 전원에서 발생하는 노이즈 오차를 줄일 수 있도록 노치 필터를 사용하고, 적분기의 적분시간을 전원 주파수의 정수배로 설정하며, 온도 및 습도 등의 경시 변화에 대한 영향에 대비하도록 전치증폭단에 온도보상회로 등을 첨가하였다. 소프트웨어적인 보정은 위치보정과 측정치 보정으로 구분하였다. 위치보정 프로그램은 스트립 패드를 고정된 검출부의 정확한 지점으로 이동시키기 위하여 이동부분의 위치를 점검한 후 측정하도록 보정한다. 즉, 노분석 시스템에 전원인가 직후와 매 10회의 측정시마다 이동부위의 기준점간 거리를 계산하여 점검하고, 점검한 위치오차가 1% 이내 이면 기존의 설정된 값을 사용하고, 위치오차가 1% 이상이면 재점검을 하여 기존값을 갱신하여 사용하도록 하였다. 위치보정 프로그램의 순서도는 그림 4와 같다. 측정치 보정 프

그램은 다음과 같이 구분하였다. 첫째, 전압 변동과 전류의 변화 등으로 인한 광원의 불안정성, 조도의 변동, 온도 변화 등으로 발생하는 측정치의 변화를 감지하여 데이터를 보정한다. 둘째, 측정 결과치의 타당성과 검증을 위하여 스트립의 농도 분포 및 변화를 측정하기 전에 백색 및 흑색의 패드에 광을 조사하여 측정치의 상한치 및 하한치로 설정하고, 스트립의 측정치를 정규화하여 보정하는 방법을 채택하였다. 셋째, 스트립의 각 패드의 분광학적 특성이 가장 민감하게 반응하는 발광다이오드들을 선택하여 광을 조사한 후 여러 파장 대역에서 측정된 결과치들을 상대 비교하여 표 1에 제시된 각 패드의 농도 등급에 가장 안정된 측정치를 구하는 알고리즘을 제안하였다. 이러한 일련의 과정은 그림 5와 같다.

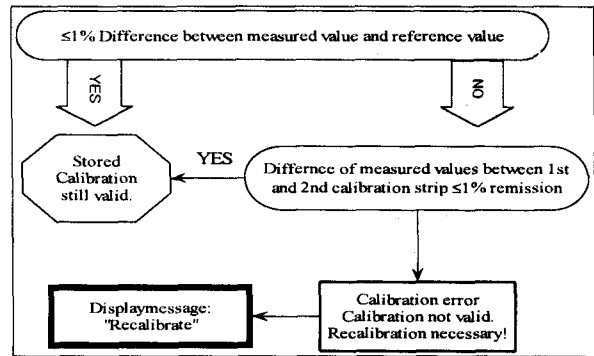


그림 4. 위치보정 프로그램의 순서도
Fig. 4. The sequence chart of position calibration program.

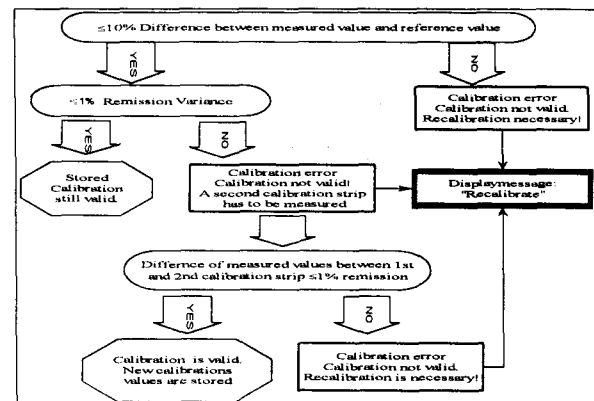


그림 5. 측정치 보정 프로그램의 순서도.
Fig. 5. The sequence chart of measuring value calibration.

3.3 하드웨어 구성

본 연구에서 개발하고자 하는 노검사 시스템의 처리단은 Intel 8096로 구성되었으며, 파장영역이 다른 각 발광다이오드에서 광을 노분석용 스트립의 패드에 조사하고, 패드들의 분광학적인 농도 분포 및 변화에 대응하는 미세한 광량을 포토다이오드로 측정한다. 포토다이오드에서 검출한 광량은 상기의 3.1에서 언급한 내용으로 처리된다. 이러한 전반적인 기능을 수행하는 노검사 시스템의 하드웨어 모듈별 구성은 표 2와 같으며, 제작된 노검사 시스템은 그림 6과 같이 구성되었다.

표 2. 뇨검사 시스템을 구성하는 하드웨어 모듈.
Table 2. The hardware modules on the urine analyzer system.

- Micro-processor(Intel 16bit Embedded controller 8096)
- Sensor Pre-amplifier (Current-to-Frequency method)
- LED Driver (LED에 일정한 광량을 인가하기 위한 정전류 구동)
- Motor Driver (정전류 초퍼방식)
- Internal Thermal Printer (검사결과 출력용)
- Communication Unit (시스템 외부 컴퓨터와 통신용)
- Display Unit (동작상태 및 작동여부 등을 표시하는 LED 모듈)

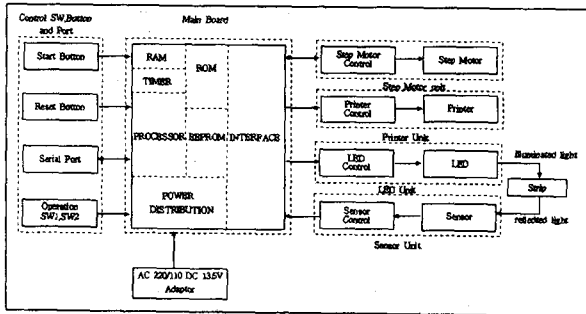


그림 6. 뇨분석 시스템의 하드웨어 구성도.
Fig. 6. The hardware structure of urine analyzer system.

3.4. 소프트웨어 구성

뇨분석 시스템의 소프트웨어 구성은 그림 7과 같이 시스템 동작, 설정, 통신의 3 가지 항목으로 구성되었다. 뇨분석 시스템의 동작 및 주변 장치의 환경을 설정하는 시스템 설정 프로그램, 외부 PC와 연결하여 검사결과를 전송하고 시스템 설정값을 수신하며 원격 작동을 하는 시스템 통신 프로그램, 그리고 스트립 내의 각 패드들의 농도 분포 및 변화치의 측정과 측정치를 보정하는 프로그램, 그리고 검사결과를 출력하는 프로그램 등으로 구분하였다.

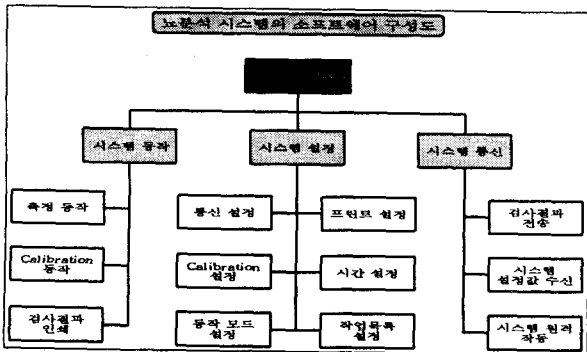


그림 7. 뇨검사 시스템의 소프트웨어 구성도.
Fig. 7. The software configuration of urine analyzer system.

4. 실험결과 및 고찰

4.1. 뇨검사용 스트립의 분광학적 특성 분석

본 연구에서는 스트립의 패드별 등급에 민감한 반응을 나타내는 표준시약에 패드를 적시고, 반응시간에 따라 나타나는 색의 변화를 UV-analyzer로 가시광선 영역의 분광학적 특성을 관찰하였다. 일례로 당뇨병 질환을 검사할 수 있는 패드인 당분 패드는 반응시간이 최소한 30초이상이며 60초이내에 정상반응 결과가 나타나기 때문에, 본 실험에서 glucose 항목의 반응시간이 35초와 45초 일때 측정하였으며 측정 결과치를 그림 8과 그림 9에서 나타내었다. 그림 8의 결과값에서 당분 패드의 정상(normal) 상태와 음성(negative) 상태의 구분이 어려움을 알 수 있었고, 그림 9에서는 반응시간을 45초로 하였을 때 파장 영역이 520nm에서 630nm일 때 모든 상태를 구분할 수가 있었다. 이러한 과정으로 10가지 항목을 분석하여 조합한 결과 표 3과 같이 뇨분석 시스템에 사용할 광원의 파장을 구분하였다.

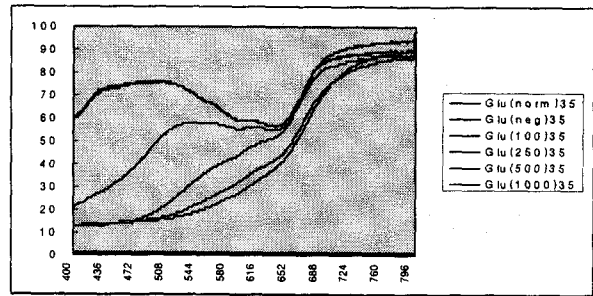


그림 8. 반응시간 35초에서 glucose의 파장분석 결과.
Fig. 8. The wavelength analysis result of glucose item at the reaction time 35 second.

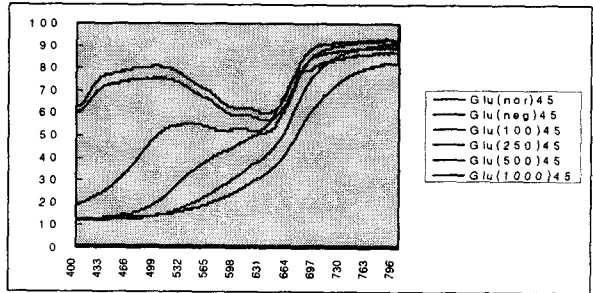


그림 9. 반응시간 45초에서 glucose의 파장분석 결과.
Fig. 9. The wavelength analysis result of glucose item at the reaction time 45 second.

표 3. 시험지의 항목별 발광원 파장.
Table 3. The light source wavelength of strip items.

Parameter	Emitting Color	Wavelength
Urobilinogen	Blue, Blue	470, 550nm
Glucose	Blue, Green	550, 562nm
Ketones	Green, Orange	550, 620nm
Bilirubin	Green, Orange	550, 620nm
Protein	Green, Orange	550, 620nm
Nitrite	Green, Orange	550, 620nm
pH	Green, Orange	550, 620nm
Occult Blood	Red, Green	660, 550nm
Specific Gravity	Orange, Green	620, 550nm
Leucocytes	Orange, Green	620, 550nm

4.2. 전치증폭단의 검출 특성 실험

전치증폭단의 검출 방식은 3.1절에서 제안한 전류-주파수 변환을 사용하였고, 표준시료에 대한 검출 특성을 실험하였다. 그리고 계통오차와 우연오차를 보정하기 위하여 3.2절에서 제안한 방법을 사용하였으며, 전치 증폭단의 적분시간은 전원 노이즈를 고려한 60Hz의 3배인 50ms로 하였다. 이러한 방법으로 40회 반복 측정된 결과치들을 그림 10과 그림 11에 나타내었다. 평균 오차를 사용할 때는 오차의 상대치를 사용하였고, 각 항목에 대한 평균오차를 백분율로 표 4에 나타내었다. 보정용 흑색 패드에 대한 3 가지 항목의 오차평균 백분율을 보면 5%미만이지만, 청색 발광다이오드에 대해서는 오차가 14.5%로 높게 측정되었으며, 보정용 백색 패드에 대한 오차평균 백분율은 전체적으로 2%미만으로 측정되었다.

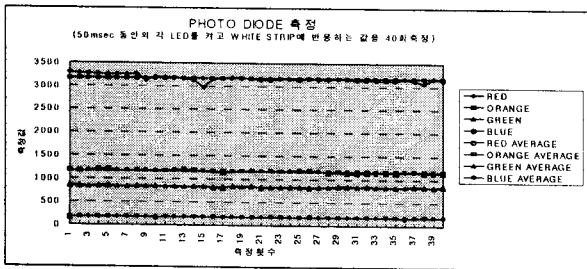


그림 10. Black strip에서 측정된 결과값 및 평균값.
Fig. 10. The measuring result and average in black strip.

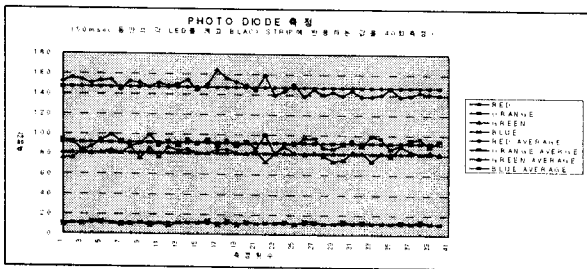


그림 11. White strip에서 측정된 결과값 및 평균값.
Fig. 11. The measuring result and average in white strip.

표 4. white 와 black strip에 대한 평균값과 평균 오차.

Table 4. The average and average error in white and black strip.

STRIP	LED	average	average error	error percent (%)
Black strip	RED	146.925	6.76441	4.604
	ORANGE	91.65	4.55695	4.972
	GREEN	81.4	4.011825	4.929
	BLUE	11.6	1.68273	14.506
White strip	RED	3168.85	62.28903	1.966
	ORANGE	1157.9	22.31214	1.927
	GREEN	836.375	17.79664	2.128
	BLUE	176.975	5.303859	2.997

4.3. 검출부의 온도 특성

전치증폭단의 구성요소 중 포토다이오드는 반도체를 이용한 광센서의 일종이므로 주위 온도에 대해 민감하게 반응한다. 즉, 주위 온도의 변화는 포토다이오드의 검출 감도와 암전류(dark current)에 영향을 주어 특성 곡선이 변화하게 된다.

본 연구에서는 검출부를 제작하여 노분석 시스템이 사용될 공간의 온도변화에 따른 측정결과치의 변화를 측정하고 분석하여 검출부의 온도 특성을 관찰할 수 있었다. 실내의 온도가 높아질 경우에 관한 실험은 온도를 섭씨 24도에서 섭씨 46도까지 2도 간격으로 변화시켰으며, 측정에 사용된 패드는 보정용 백색 및 흑색 패드를 사용하여 실험하였다. 실험 결과 온도변화에 따른 측정 결과치들을 그림 12에 나타내었다. 측정 결과치에 의하면 온도변화에 대해 대체적으로 선형적인 변화를 나타냄을 알 수 있었다. 그러므로 온도 변화에 의해 발생하는 측정치의 오차는 측정치 보정 프로그램에 의하여 보정이 가능함을 알 수 있었다.

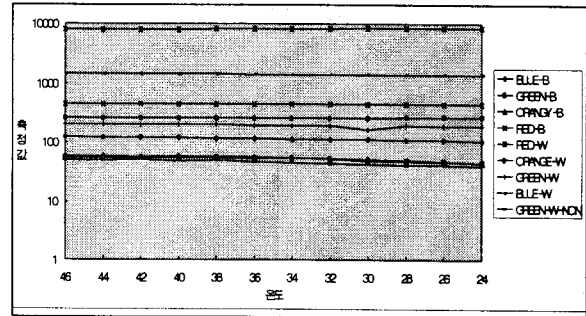


그림 12. 온도변화에 따른 검출부의 측정결과.
Fig. 12. The measuring result of detector according to temperature variance.

5. 결론

본 연구에서는 임상에서 환자 진료시 각종 질환의 검사 및 진단에 필수적으로 시행하는 루틴 검사중의 하나로 인식되고 있는 뇨검사 시스템을 개발하고자 한다. 이를 위해 뇨검사용 스트립 내의 각 패드들의 분광학적인 특성을 분석하였으며, 분석된 결과치들을 참고하여 외란 환경에 강인한 분석 알고리즘과 광보정 알고리즘을 제안하였다. 그리고 뇨검사용 스트립내의 패드 수가 증가되거나, 기존에 생산된 다른 스트립들을 함께 사용할 시에도 적용 가능한 뇨검사 시스템을 개발하고자 한다.

본 연구에 의해 개발될 뇨검사 시스템은 소형이므로 이동이 가능하고, 기존 수입 제품과 비교할 때 측정 결과치의 신뢰성을 증가시킬 수 있으며, 제공되는 기능과 성능은 타사의 제품과 유사하리라 사료된다. 따라서 뇨검사 시스템의 개발이 완료되면 국내 병원의 환경과 실정에 적합하도록 구성되어 있으므로 소규모 병원, 의원, 회사 그리고 보건소 등에 사용할 수 있다고 판단된다. 아울러 여러 가지 보정 프로그램에 의해 국외의 환경에도 적합하게 설정 가능하기 때문에 국가 경쟁력을 높이며, 국익의 선양에도 이바지 하리라 사료된다.

참고문헌

1. 임현수, 허웅, "가열과 운동에 의한 생체조직내의 생리적 변화에 따른 광학적 특성의 변화에 관한 연구", 의공학회지, Vol. 14, No. 1, 1993.
2. 허수진, 정찬수, "간접 전파광의 수광 효율 향상에 관한 연구", 의공학회지, Vol. 13, No. 3, 1992.
3. Kanai Izmi, "임상검사법 개요", 고문사, 1984.
4. 이상열, "임상검사해석법", 연세대학교 출판사, 1991.
5. 임현수, "생체조직내에서 반사광을 이용한 확산상수의 측정에 관한 연구", 의공학회지, Vol. 17, No. 2, 1996.
6. 전계록, "생명과학을 위한 기기분석", 교보문고, 1992
7. 박기채외, "기기분석의 원리", 심구당, 1994.
8. D. Hernandez, G. Olalde, E. Milcent, and A. Beck , "Characterization of an optical fiber reflectometer for in-situ measurement applications", APPLIED OPTICS, Vol. 34, No. 34, 1995.