

마이크로컴퓨터를 이용한 자동 인슐린 주입 장치에 관한 연구 (Microcomputer -Based Automatic Insulin Delivery System(Open-Loop Artificial Pancreas))

尹 長 鉉*, 閔 丙 九**, 金 宗 相***
(Youn, Jang-Hyun Min, Byung-Goo and Kim, Chong-Sang)

要 約

당뇨병 환자에게 적절한 인슐린의 공급을 위해 마이크로컴퓨터를 사용하여 24 시간동안 매 1 분 간격으로 주입 펌프의 속도를 제어하는 자동 인슐린 주입 장치를 고안하였다. 인슐린의 주입 패턴은 인슐린 이동의 수학적 모델에 기초한 컴퓨터 프로그램에 의해 결정되며 이 모델의 매개 변수들은 정상인의 인슐린 농도 측정치에 대한 선형 회귀 분석에 의해 계산된다.

Abstract

A microcomputer based automatic insulin delivery system was designed to control the speed of the infusion pump depending upon the required amount of insulin at one minute interval for 24 hours. The desired insulin pattern for a diabetic patient was computed by computer programs based on a mathematical model of the insulin transport where the transport parameters were obtained using a linear regression analysis of the measured changes of insulin concentration in normal subjects.

1. 서 론

당뇨병은 호르몬의 일종인 인슐린의 부족이 그 주된 원인이라 할 수 있다. 인슐린은 소화의 결과 혈액으로 흡수된 당(Glucose)이 세포내로 이동하는 데 중요한 역할을 한다고 추측이 되고 있으며^[1], 따라서 체내에서 요구되는 인슐린의 양은 혈액의 당 농도에 관계된다. 정상인의 경우 혈당의 변화에 따라 인슐린의 분비가 조절되어 혈당은 80(mg/dl)에서 160

[mg/dl]의 범위내에서 조절되는 데 비해 당뇨병 환자의 경우 유효 인슐린의 부족으로 정상인에 비해 매우 높은 혈당농도를 나타낸다. 이러한 높은 혈당치가 대사장애를 일으키고 여러 합병증의 원인으로 작용한다고 추측된다.^[2,3] 많은 당뇨병 환자에게 있어서 고혈당을 정상 수준으로 조절시키기 위해서는 외부로부터 인슐린 공급이 필요하게 된다. 현재 실시되고 있는 1일 1회 인슐린 주사 요법은 평균 혈당을 감소시켜 유효한 효과를 나타낼 수 있으나 인슐린의 시기에 따른 조절이 불가능하여 아침에는 고혈당 증세를 보이고 오후에는 저혈당에 빠질 위험을 갖고 있어서 정상인과 같은 정도로 혈당 조절을 한다는 것이 사실상 불가능한 형편이다.

최근 당뇨병 환자의 혈당을 정상인의 혈당 농도 수준으로 24시간 유지시키기 위한 일련의 연구가 진행되어 왔다. Albisser 등은 혈당을 계속 측정하면서

* 準會員, 서울大學校 大學院 電子計算機工學科
(Dept. of Computer Eng., S. N. U)
** 正會員, 서울大學校 醫科大學 醫工學科
(Dept. of Biomedical Eng., S. N. U)
*** 正會員, 서울大學校 工科大學 電子計算機工學科
(Dept. of Computer Eng., S. N. U)
接受日字: 6月 23日

그에 적합한 인슐린의 양을 수학적 모델에 의해 계산하고 인슐린을 컴퓨터의 제어하에서 펌프로 주입시켜 주는 폐 루우프식 인공 췌장을 개발하였다. [4,5] 이 방식은 혈당 조절에 있어서는 이상적이거나 계속적인 피의 채취가 요구되므로 짧은 기간(1일~2일) 동안의 임상에만 응용이 된다. 그 후 Paul Martin과 Saul Genuth는 혈당을 측정하지 않고 혈액에서의 인슐린 농도 변화가 정상인의 분포와 같아지도록 인슐린을 미리 정해진 형태에 따라 주입되도록 하는 개 루우프식 인공 췌장*을 개발하였다. [6]

본 논문에서는 개 루우프식 인공 췌장에 사용되는 수학적 모델과 이 수학적 모델에 필요한 매개변수를 계산하기 위한 실제로 마이크로 컴퓨터를 사용하여 자동 인슐린 주입 장치를 설계한다.

2. 방법

(1) 수학적 모델

주입 펌프의 속도를, 요구되는 형태로 컴퓨터가 조종하도록 하기 위해서는 시간에 따른 주입 속도의 변화 곡선이 해석 함수로 표시되어야 한다. 그림 1은 정상인의 하루동안 혈중 인슐린 농도 변화를 나타내고 있는데 그림에서 보면 각 식사 1시간 후 혈중 인슐린의 농도는 최고에 달하고 차츰 감소하여 기초 농도 수준에 도달함을 볼 수 있다. 각 식사 후 나타나는 인슐린의 농도 분포 곡선은 그림 2의 (c)에서 나타낸 것과 같이 두 개의 지수 함수의 합성에 의해 근사화될 수 있다. [6]

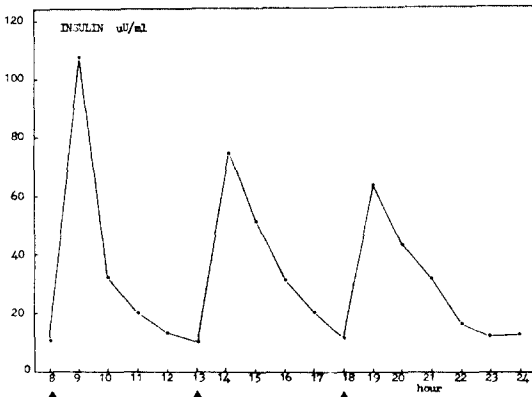


그림 1. 매시간 측정된 정상인의 혈중 인슐린 농도 ▲는 식사 시간을 가리킨다.

Fig.1. Plasma insulin concentration measured hourly in a normal subject. Each triangle(▲) indicates meal time.

* 엄밀히 말하면 개 루우프식은 인공 췌장이라 말할 수 없고 자동 인슐린 주입 장치라고 할 수 있다.

$$즉, I(t) = a_{1i}(e^{-t/a_{2i}} - e^{-t/a_{3i}}) + I_0 \dots \dots \dots (1)$$

여기서 i ; 아침, 점심, 저녁에 대하여 각각 1, 2, 3.

- I_0 ; 공복시에 유지되는 기초 농도 수준
- a_{1i} ; 진폭과 관계되는 계수
- a_{2i}, a_{3i} ; 시정수

인슐린은 혈장에서 감소되는데 그 감소 계수는 생리적인 범위내에서 인슐린 농도에 관계없이 거의 일정하다. [7] 따라서 다음과 같은 간단한 1차 계를 가정할 수 있다.

$$\frac{dI(t)}{dt} = -kI(t) + D(t) \dots \dots \dots (2)$$

- 여기서 $I(t)$; 혈중 인슐린 농도 ($\mu U/ml$)
- $D(t)$; 인슐린 주입 속도 ($\mu U/ml/min$)
- k ; 감소 계수 ($1/min$)

따라서 (1)식으로 표시되는 정상인의 인슐린 농도 분포를 갖기 위해서 필요한 인슐린의 주입 속도 $D(t)$ 는 (1)식을 (2)식에 대입하여 구할 수 있다.

$$즉, D(t) = (a_{4i} e^{-t/a_{2i}} - a_{5i} e^{-t/a_{3i}}) + kI_0 \dots (3)$$

- 여기서 $a_{4i} = a_{1i}(k - 1/a_{2i})$
- $a_{5i} = a_{1i}(k - 1/a_{3i})$

위의 식들에 나타나는 매개변수들 중에서 k는 각 환자의 인슐린 반감기에 의해 구해지고 a_{1i}, a_{2i}, a_{3i} 는 주어진 자료로부터 최소 자승오차법에 의해 구해진다.

(2) 매개변수 값의 결정

그림 2의 (a)는 정상인에게서 피를 식후 1시간 간

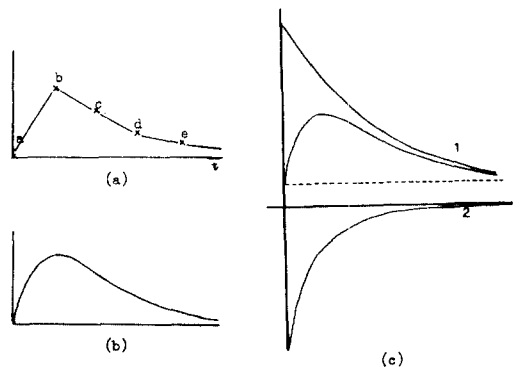


그림 2. 두 지수함수의 합성으로 표시되는 인슐린 농도 곡선

Fig.2. Insulin concentration curve composed of two exponential functions.

적으로 채취하여 측정한 인슐린 농도를 나타내고 (b)는 시간에 따른 인슐린 농도 분포 곡선을 근사적으로 나타낸 것이다. 앞에서 밝혔듯이 (b)의 곡선은 그림 (c)에 표시한 것과 같이 두 개의 지수 함수와 상수항의 합성에 의해 근사화 할 수 있다. 각 식사 간의 간격이 5 시간이므로 매개변수들의 값을 구하기 위하여 5 개의 자료를 선택하였다. 주어진 자료에 가장 잘 맞는 수학적 모델의 매개변수 값들을 결정하기 위하여 여러 군의 a_1, a_2, a_3 의 값들을 다음과 같은 방법으로 선정하고 자승 오차가 가장 적게 나타나는 군을 최종적으로 선택하였다.

a. a_2 값의 선정

곡선이 최대치를 넘어서게 되면 그림 2의 (c)에서 2 곡선이 거의 0에 수렴되고 인슐린 농도 곡선은 1 곡선과 근사하게 감소하므로 1 곡선의 시정수는 $b \sim e$ 자료값들로부터 얻어진다. $b \sim e$ 의 자료값들은 측정된 값들이므로 각 자료들의 조합에 의해 여러가지 a_2 의 값을 얻게 된다. 이때 a_2 의 값들 중 최대값과 최소값을 결정하여 양 값의 사이에서 10 개의 a_2 값을 선정한다.

$$즉, (a_2)_i = a_{2i, \min} + \frac{1}{9} \cdot j \cdot (a_{2i, \max} - a_{2i, \min})$$

$$i = 0, 1, 2, \dots, 9$$

b. a_{1i} 값의 선정

a_{1i} 의 선정 역시 $b \sim e$ 의 자료값들로부터 얻어진다. 선정된 10 개의 a_2 값과 $b \sim e$ 의 자료값들을 1 곡선의 식에 대입하여 a_{1i} 의 값들을 구하고 이들 값들 중 a_2 를 선정할 때와 같은 방법으로 10 개의 a_{1i} 의 값들을 선정한다.

c. a_3 값의 선정

위에서 선정한 a_{1i}, a_{2i} 를 식(1)에 대입하여 a_3 의 값을 정한다.

d. 선형 회귀 분석

a_{1i}, a_{2i}, a_3 의 군들로 결정되는 수학적 모델의 주어진 자료들에 대한 자승 오차

$$즉, E = \sum_{t_i=0}^4 |I(t_i) - D(t_i)|^2$$

여기서 $I(t_i)$; 수학적 모델에 의한 계산된 값

$D(t_i)$; 실제의 자료값

가 최소가 되게 하는 a_{1i}, a_{2i}, a_3 를 컴퓨터 프로그램

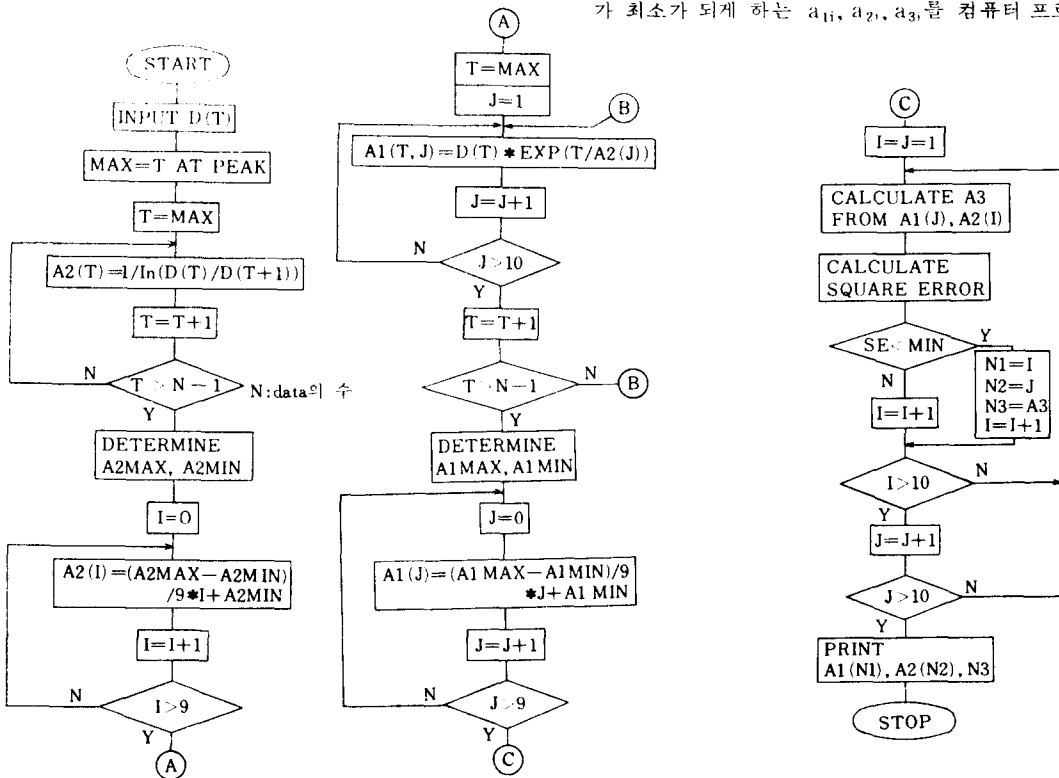


그림 3. Parameter 값을 결정하는 프로그램의 순서도

Fig 3. Flow chart for the program determining the parameter values.

에 의해 결정한다. 본 프로그램에는 미국 DEC 사의 MINC 컴퓨터의 BASIC 어를 사용하였으며 위의 과정들에 대한 순서도는 그림 3 과 같다.

(3) 시스템의 구성

본 시스템은 마이크로컴퓨터와 그것의 제어를 받아 인슐린을 주입하는 주입 펌프, 그리고 둘을 결합시켜 주는 인터페이스 회로로 구성이 되어 있다. 마이크로컴퓨터는 미국 Synertek 사의 SYM-1 모델을, 주입 펌프는 미국 IMED 사의 IMED 922 모델을 사용하였다. 시스템의 실제 모습을 그림 4 에 나타내었다.

a. 마이크로컴퓨터 프로그램

SYM-1 모델에는 BASIC어 번역 ROM을 사

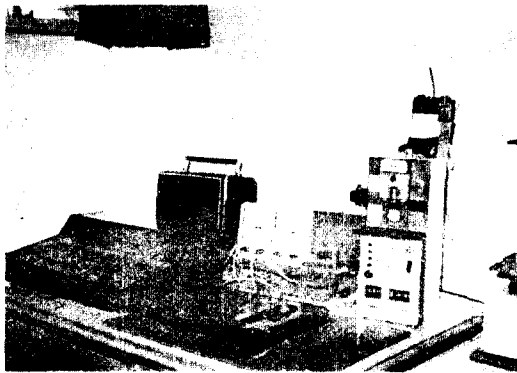


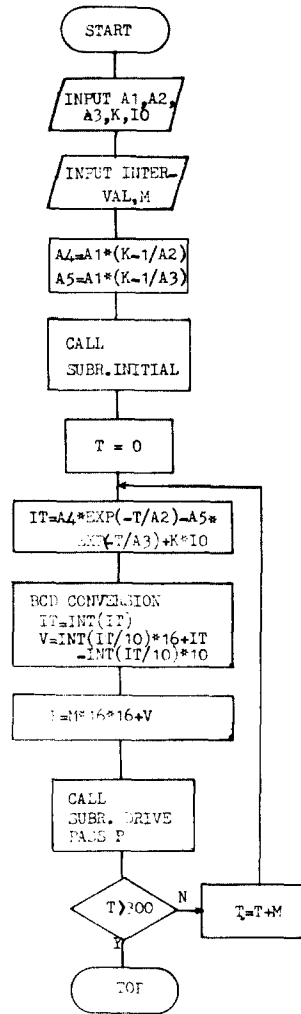
그림 4. 시스템의 실제 모습
Fig. 4. Real aspect of the system.

용할 수 있게 되어 있어서 프로그램은 BASIC어 프로그램과 기계어 프로그램으로 나누었다. BASIC어 프로그램에서는 기계어 프로그램에서 처리하기 어려운 식의 계산, 즉 $I(t)$ 의 계산과 단위 변환 계산, 그리고 최종수치를 기계어 서브루틴으로 보내기 위한 BCD변환 계산을 수행한다. 기계어 서브루틴에서는 보내진 값을 입출력 단으로 출력시켜 펌프를 구동시키고 내부타이머를 동작시켜 일정시간 경과 후 BASIC어 프로그램으로 RETURN하여 BASIC어 프로그램에서 일정한 시간 간격으로 $I(t)$ 의 값을 계산할 수 있게 한다. 이러한 상관 관계를 순서도로 보이면 그림 5 와 같다.

b. 펌프 제어

IMED 주입 펌프는 thumb wheel 스위치에 의해 주입 속도가 11 ml/hr ~ 299 ml/hr 의 범위내에서 조절되게 되어 있다. 펌프의 속도 조절 부분의 회

BASIC LANGUAGE PROGRAM



MACHINE LANGUAGE PROGRAM

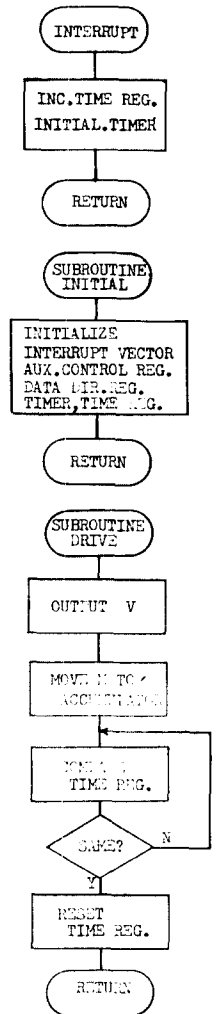


그림 5. 마이크로컴퓨터 프로그램의 순서도
Fig. 5. Flow chart for the microcomputer program.

로 구성을 보면 그림 6 과 같으며 속도는 피스톤을 동작시키는 스텝모터에 보내는 펄스의 주기를 조절함으로써 조절이 된다. BCD 승산기는 3개가 직렬로 연결이 되어 있는데 이런 경우 A의 입력에 10^3 개의 펄스가 들어가는 경우 C의 출력에서는 abc 개의 펄스가 나오게 된다. 따라서 a, b, c에 가해 주는 값들에 비례하여 모터의 속도가 조절된다. 마이크로 컴퓨터와 펌프의 연결을 통하여 BCD 승산기의 BCD 단에 연결함으로써 이루어진다.

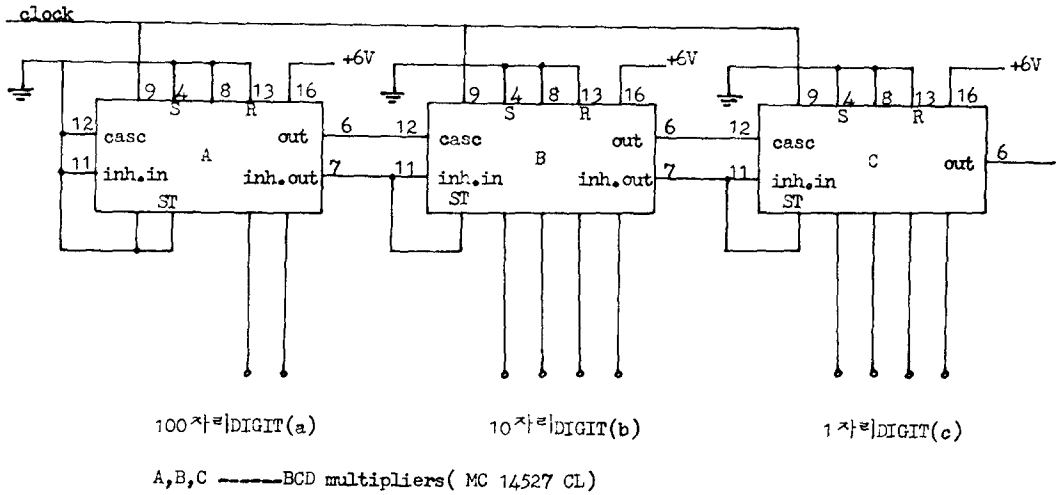


그림 6. 펌프의 속도 제어부의 회로도
Fig.6. Circuit diagram for the rate control of the pump.

3. 실험 결과

본 시스템을 두 명의 유아형 당뇨병 환자에게 임상 적용한 결과 환자의 혈당을 정상화하는데 큰 효과를 보였다. 11세의 여아에 대한 임상 실험 자료중 일부를 그림 7과 그림 8에 나타내었다. 그림 7은 치료를 받기 전의 혈중 인슐린과 당의 농도 변화를 나타낸 것이고 그림 8은 본 시스템에 의한 치료를 받을 때의 혈당 농도 변화를 나타낸 것이다. 두 그림으로부터 치료 전에는 대부분 400 (mg/dl) 이상의 고혈당을 나타내고 있으나 본 시스템에 의한 치료중에는 거의 정상인의 혈당 농도, 80 (mg/dl) ~ 160 (mg/dl)로 조절되고 있음을 알 수 있다. 상세한 임상 실험 자료 및 결과는 필자의 다른 논문에 발표되어 있다. [8]

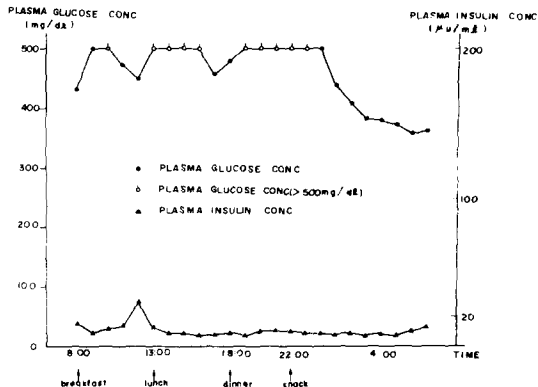


그림 7. 치료 전날의 혈중 당과 인슐린의 농도
Fig.7. Plasma glucose and insulin concentrations during pretreatment period.

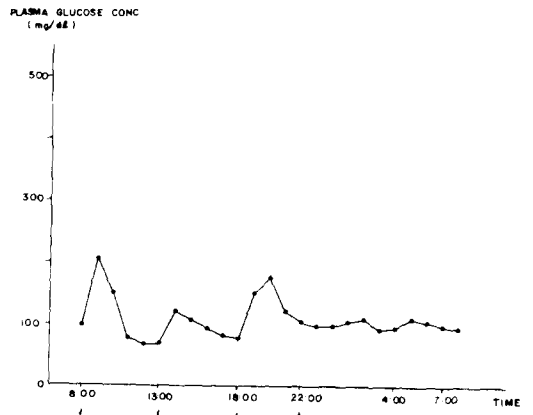


그림 8. 치료 제 15일에 측정된 혈당 농도
Fig.8. Plasma glucose concentrations measured on the 15th treatment day.

4. 결 론

본 연구는 마이크로컴퓨터를 개 루우프식 인공 췌장에 적용하여 복잡한 하드웨어 구성없이 간단한 프로그램만으로 실험이 가능하게 하였고 CRT로 모니터를 하여 안전성을 주고 있다. 이 시스템을 임상 적용한 결과는 성공적이었다. 본 시스템의 프로그램을 약간 변경하면 혈당 분석기에 의해 연속적으로 측정되는 혈당치를 입력으로 하여 그에 알맞는 인슐린을 공급하는 폐 루우프식 인공 췌장으로 사용할 수 있다. 앞으로 본 시스템을 휴대용화하는 것이 연구과제로 남아 있다.

참 고 문 헌

1. Arthur C. Guyton ; Textbook of Medical Physiology , fifth edition , W. B . Saunders, Philadelphia , 1976.
2. American Diabetes Association Policy Statement ; " Blood Glucose Control in Diabetes ." Diabetes , 25, pp. 237~239, 1976.
3. Williamson, J. R. and kilo, C. ; " Vascular Complications in Diabetes Mellitus ." N. Engl. J. Med . , 302, pp. 399~400, 1980.
4. Albisser, A. M. , Ieibel, B. S. et al. ; " An Artificial Endocrine Pancreas ." Diabetes , 23, pp. 389~396, 1974.
5. Errol B. Marliss, Frederick T. Murray et al. ; " Normalization of Glycemia in Diabetics During Meals with Insulin and Glucagon Delivery by the Artificial Pancreas ." Diabetes , 26, pp. 663~672, 1977.
6. Saul Genuth and Paul Martin ; " Control of Hyperglycemia in Adult Diabetics by Pulsed Insulin Delivery ." Diabetes, Vol. 26, No. 6, pp. 571~580, 1977.
7. Saul Genuth ; " Metabolic Clearance of Insulin in Man ." Diabetes, Vol. 21, pp. 1003~1012, 1972.
8. 崔秀峰, 尹長鉉, 閔丙九 ; " 마이크로컴퓨터를 사용한 인공 췌장의 임상 연구. " 의공학회지, Vol . 1, No. 1. pp. 73~78, 1980.

부 록 : Micro Computer Program

< Machine language program >

adress	Code	line	COMMENT
0000		* = OAOO	; SUBROUTINE INITIAL
OAOO	20 86 8B	JSR ACCESS	
OAO3	A9 00	LDA #00	
OAO5	8D 78 A6	STA UIRQ(L)	
OAO8	A9 0B	LDA #0B	
OAOA	8D 79 A6	STA UIRQ(H)	
OAO D	A9 EO	LDA #EO	
OAO F	8D OB AC	STA ACR	
OA1 2	A9 AO	LDA #AO	
OA1 4	8D OE AC	STA IER	
OA1 7	A9 80	LDA #80	
OA1 9	8D O2 AC	STA DDRB	
OA1 C	A9 FF	LDA #FF	
OA1 E	8D O3 AO	STA DDRA	
OA2 1	A9 88	LDA #88	
OA2 3	8D O6 AC	STA TIL	
OA2 6	A9 13	LDA #13	
OA2 8	8D O5 AC	STA TIH	
OA2 B	A9 70	LDA #70	
OA2 D	8D O8 AC	STA T2L	
OA3 0	A9 17	LDA #17	
OA3 2	8D O9 AC	STA T2H	
OA3 5	A9 00	LDA #00	
OA3 7	8D FF OA	STA TIMER	
OA3 A	60	RTS	

adress	code	line	COMMENT
OA 3A		* = OA50	; SUBROUTINE DRIVE
OA 50	8C 4F OA	STY TEMP	
OA 53	A8	TAY	
OA 54	AD 4F OA	LDA TEMP	
OA 57	8D OF AO	STA ORA	
OA 5A	CC FF OA	PO CPY TIMER	
OA 5D	FO O3	BEQ P1	
OA 5F	4C 5A OA	JMP P0	
OA 62	A9 OO	P1 LDA # 00	
OA 64	8D FF OA	STA TIMER	
OA 67	60	RTS	
OA 67		* = OB00	; INTERRUPT ROUTINE
OBOO	A9 70	LDA # 70	
OBO2	8D O8 AC	STA T2L	
OBO5	A9 17	LDA # 17	
OBO7	8D O9 AC	STA T2H	
OBOA	EE FF OA	INC TIMER	
OBOD	40	RTI	

< BASIC Program >

```

5 PRINT " TYPE THE VALUES OF A4, A5, R."
10 INPUT A4, A5, R
15 PRINT " INERVAL ? [MIN.]"
20 INPUT M
25 PRINT " START ? KEY Y"
30 INPUT R$
35 IF R$ = "Y" GOTO 45
40 GOTO 5
45 IN = USR( 2560,00)
50 FOR T= 0 TO 1440 STEP M
55 IT=A4 * EXP(-T/A2) - 45 * EXP(-T/A3) + R
60 IT=INT(IT)
65 V = INT(IT/10) * 16 - INT(IT/10) * 10 + IT
70 P = M * 16 * 16 + V
75 AS = USR ( 2640, P)
80 NEXT T
85 STOP

```

