

과학기술의 융합

과학기술부 지정

생체분광학 국가지정연구소

윤길원
삼성종합기술원

삼성종합기술원 '메디컬융용팀'은 2000년부터 과학기술부 국가지정연구소로 선정되어 생체분광학 기술을 이용한 무시약(無試藥, reagentless)/비침습적(非侵襲, non-invasive) 체액(體液) 성분 진단 기술을 연구하고 있다. 본 연구실은 1995년 삼성종합기술원 생명과학연구소의 의용 레이저연구실에서 출발하였으며, 1998년에는 생명과학연구소에서 '메디컬융용팀'으로 명칭이 변경되었다. 본 기사에서는 생체분광학실에 대한 현황을 소개하고자 한다.

기술 개요

21세기 의료환경은 Information Technology의 급속한 발전에 따라 크게 변화가 일어나고 있다. 원격 진단 및 원격 수술도 보편화 될 것이며, 집에서나 개인이 의사나 간호사의 도움 없이 간편히 건강 상태를 체크할 수 있을 것으로 예상된다. 일본 미쯔비시사의 기술예측에 따르면 digital, mobile, home network의 발전으로 재택건강모니터링과 원격진단의 시장이 2010년에는 각각 113조원, 21조원의 규모로 될 것으로 예상하고 있다.

이런 건강모니터링에서 혈액, 요(尿) 등의 체액 내 성분의 농도는 건강 상태를 알려주는 중요한 변수로 측정이 필수적이다. 기존의 체액성분(혈액, 요, 간질액, 땀, 타액 등) 진단 때에는 체액을 채취하여 진단 시약(reagent)과 반응을 일으키고, 이를 임상분석기기를 이용하거나 시약과 반응된 테스트 스트립(strip)의 변색 정도를 측정하여 정량화하고 있다. 따라서 간편하게 쓸 수 없는 실정이다. 또한 스트립이나 시약의 경우 소모품을 다량 사용해야 하기 때문에 사용자에게는 경제적 부담이 되고, 환경오염 물질이기 때문에 처리해야 하는 문제가 남게 된다. 예를 들어 병원의 임상분석기기의 1년 운영비용의 60% 정도가 시약 비용

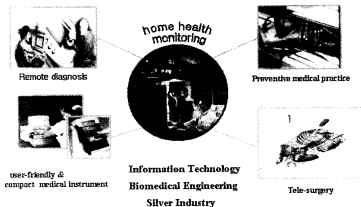


그림 1. Medical Trend on 21 Century

이다. 미국의 경우 당뇨병환자가 사용하는 개인용 혈당계의 1년의 소모품 비용이 1000US\$로 혈당계 가격의 수 배가 넘는다. 무시약 측정 방법은 이런 경제적 부담을 없앨 수 있다.

혈액을 자주 채취해야 하는 경우 채혈 시 고통이 따르게 되며, 질병에 감염될 소지도 높아지고, 또한 연속적인 모니터링이 어려워 긴급시 대처가 곤란하게 된다. 이런 상황을 위해 아예 채혈을 채취하지 않고 농도를 진단할 수 있는 非侵襲(non-invasive)기술의 개발이 필요하다. 본 연구실은 이런 무시약, 비침습적인 방법에 의한 체액성분진단기술을 개발하는데 필요한 핵심기술을 확보하고 발전시켜 나가고자 한다.

기술의 정의

체액 속에 들어있는 성분으로 주 관심이 되는 것에는 헤모글로빈, 산소포화도, 빌리루빈, 글루코즈, 단백질, 콜레스테롤, 알부민, 크레아티닌, 요소 등이 있다. 체액 성분의 진단은 샘플을 채취한 다음 chemical wet process를 거쳐 성분의 농도를 측정하게 된다. 기술의 발전 추이는 성분의 농도나 선택적 흡수가 있는가에 따라 차이가 있지만, 무시약 측정을 거쳐 비침습적인 방법으로 발전되고 있다.

분광학을 이용한 생체 조직의 측정 시 고려해야 할 사항들이 몇 가지 있다. 무시약 측정의 경우에도 샘플이 되는 혈액이나 요에는 여러 성분이 섞여 있으므로 주의해야한다. 즉 측정하고자 하는 성분 외 많은 간섭 물질이 있으며 이에 대한 영향을 충분히 제거할 필요가 있다. 또한 생체조직은 빛이 전파해 갈 때 흡수는 물론 많은 산란이 일어나게 되며, 빛의 강도가 조금만 높아지더라도 생체조직의 변성이나 손상이 생길 수 있다. 조직의 흡수, 산란, 회광등에 의한 신호로부터 주위 조직이나 타 성분들의 간섭 효과를 최소화해야한다. 또한 생체조직이 변성되지 않을 정도의 빛의 세기를 이용하여 원하고자 하는 작은 신호를 찾아야 한다.

따라서 측정하고자 하는 성분에 가장 잘 감응하는 파장은 물론, 간섭물질이 주는 영향을 효과적으로 상쇄시켜 줄 대역의 빛도 함께 照射시키고 반사나 투과된 빛을 측정하고 분광학적으로 해석하여 농도와와의 상관관계를 구하는 과정이 필요하다.

측정하고자 하는 성분과 이 성분이 있는 주위 조직의 광학적 특성에 따라 가시광선에서 근적외선, 원적외선까지 광범위한 파장이 필요하며 이에 따른 빛의 발생, 검출, 빛의 전달의 기술 개발이 필요하다. 빛이 생체를 투과해 갈 때 일어나는 생체와의 상호작용은 흡수나 산란 또는 시간영역에서 빛의 전파의 관점에서 연구되고 있다. 또한 동맥파의 검출이나, 시간영역 또는 주파수 영역의 분광법을 활용하면 측정된 신호에서 신호 대 잡음비를 높일 수 있다. 대부분 검출된 신호는 극히 작아 전자적으로 증폭하고 신호처리 시켜야 하기 때문에 계측을 위한 hardware나 software의 instrumentation 기술도 중요한 부분이 된다.

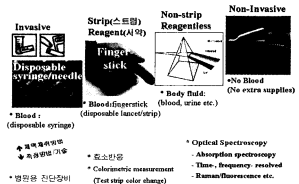


그림 2. 체액성분 진단기술의 발전 추이

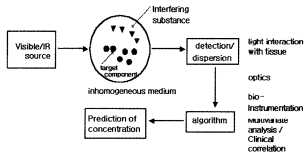


그림 3. Biomedical Spectroscopy

기술 동향

혈중 성분의 농도가 크거나 특정 파장에는 선택적으로 높은 흡수도를 보이고 있는 경우 비침습적 측정 방법의 사용이 용이하다. 빌리루빈, 체지방, 산소포화도의 경우가 이에 속한다. 좀 다른 분야지만 혈류 속도도 도플러 효과를 이용하여 비침습적으로 측정하고 있다. 성분의 양이 작거나 또한 다른 성분과 스펙트럼이 중첩되는 경우는 첫 단계로 무시약 측정 기술이 연구되고 있다. 혈장이나 전혈 또는 요를 이용한 무시약 측정 방법에는 넓은 대역의 스펙트럼을 분석하며 동시에 여러 성분을 측정하는 방법이 적용되고 있다. 이와 관련된 세계적인 동향을 일부 소개하고자 한다.

Pulse oximeter(산소포화도 측정)의 경우는 환자감시장치 등에 이미 널리 쓰이고 있는데 美的 Nonin社는 신호처리부를 집적화 함으로 기존의 손가락 측정 probe(1.3×1.3×2.25 inch)에 모든 기능을 넣었다. 개인용으로 사용하기 위하여 미국 MIT 대학은 저전력화하여 반지형 크기로 연구하고 있으며, 여기에 송신기능을 포함시켜 개인용 컴퓨터나 중앙통제장치에서 모니터하도록 하고 있다.

일본의 하마마쓰社는 근적외선 분광에 의하여 뇌의 산소포화도를 측정함으로써 일본의 신생아나 유아의 뇌의 용급 상태를 모니터링하고 있다. 광원과 검출기의 채널 수를 증가시켜 내부의 공간분해능(spatial resolution)을 향상시키는 노력을 하고 있다.

혈액 속의 헤모글로빈 총량, 헤마토크릿의 진단은 미국의 Hemametrics社가 美적실자와 같이 연구하고 있으며, 일본의 미놀타社와 Nihon Kohden社 등에서 관심을 가지고 연구하고 있거나 특허로 기술을 확보하고 있다.

세계 인구의 약 3%로 추정되는 당뇨병 환자를 위한 혈중 글루코즈 진단은 막대한 시장 수요로 인하여 많은 연구가 진행되고 있다. 美的 Cynos社, Minimed社는 iontophoresis 방식을 이용 미량의 간질액(interstitial fluid)을 피부 표면으로부터 추출한 후 이를 효소 등과 반응시켜 혈당을 측정하는 방법을 개발하였다. 하지만 20분 정도 간격으로만 측정되고, 센서 패치(patch)의 피부 접촉으로 피부 표면이 발진되는 문제가 생기기도 한다. 간질액 측정의 경우 간질액의 글루코즈와 혈액 속의 글루코즈 농도에 대한 상관관계에 대하여 검증되어야 할 것이다. 비침습 혈당진단은 미국의 Biocontrol, Futrex, Instrumentation Metrics社에서 연구 중이다. 통계분석에 의한 예측 나이, 성별, 인종별 편차 보상 및 임상 연구가 진행되고 있다.

University of Iowa에서는 인간의 눈이 색을 구별하는 방식과 유사한 Kromoscopy에 의한 측정 방법을 이용하여 글루코즈 진단을 연구 중이다. Optiscan社등은 원격외선 영역에서 생체 성분들의 흡수분광을 이용하여 비침습 혈당진단기를 개발하고 있다. 이 8~10 μ m 대역에서는 글루코즈의 선택성이 뛰어나지만, 생체조직에서의 optical pathlength가 100 μ m이하로 매우 짧은 제약점이 있다. 비침습 혈당진단에 있어서는 생체조직의 산란 효과와 다른 성분의 간섭을 최소화하는 기술과 portable 사이즈로 만들기 위한 광학 및 전자기술 개발이 따라야 한다.

일본의 마쓰시다社에서는 요당과 요 단백질을 진단을 연구하고 있다. 글루코즈는 optical activity를 갖는 물질이므로 빛을 요에 통과시키면 글루코즈 농도에 따라 편광회전의 각도가 달라진다는 점을 이용하여 측정하고 있으며, 요단백질의 경우 요를 일정 온도 이상 가열한 다음 변성된 단백질을 측정한다. 이 장치를 병기에 장착시킬 방안을 검토하고 있다. 캐나다의 National Research Council (NRC)의 Institute of Biodiagnostics에서는 근적외선을 이용하여 체액이나 요에서 특정성분을 계속하고, 생체의 종양 같은 비정상조직을 판별하는 연구를 진행 중이다. 무시약 혈중 성분의 분석은 프랑스 INSERM의 Petibois 그룹이 dried plasma를 이용한 다중성분 분석을 하고 있으며, 독일 ISAS의 Heise 그룹과 캐나다 NRC에서도 유사한 연구를 진행하고 있다.

연구 추진 및 현황 소개

체액 진단 기술은 광학기술이 의공학, 전자, 임상, 통계 등 다양한 분야와 접목되어야 한다. 크게 4개의 분야로 나누어 연구를 진행하고 있다. 첫 번째 체액성분의 농도를 예측하는 알고리즘을 연구하는 부분이다. 이를 위해서는 흡수, 라만, 형광 분광학 등 다양한 방법 중 어떤 방법이 최적의 방법인지 결정한다. 최적의 방법이 결정되면 각 체액성분의 스펙트럼을 얻어 이를 DB화하여 이를 바탕으로 농도 예측 알고리즘을 개발한다. 두 번째 임상병리 및 적용의 연구는

각 체액성분의 물리적 특성을 결정하고 인상적으로 유용한 체액성분을 탐색하며 개발된 시제품을 인체 실험을 통해 보정하고 성능을 향상시키기며 신뢰성을 평가하는 부분이다. 세 번째 생체의 광학적 특성 분석 연구는 생체조직과 같은 다중산란매질의 광 특성을 정확하게 측정하고 분석하는 연구를 수행한다. 네 번째 다변량통계분석 같은 통계 기법을 적용하여 각 체액성분의 특성 분석에 따른 data processing 및 data enhancement 방법 연구를 진행하며 임상시험의 결과를 분석한다.

가. 비침습적 헤모글로빈 측정 연구

혈중 헤모글로빈은 인체의 산소 공급을 담당하는 중요한 성분이다. 혈중 성분 중 가장 농도가 높은 성분이기도 하다. 맥박 성분 중 산화 및 환원 헤모글로빈의 비율로부터 산소포화도를 재는 펄스옥시미터는 널리 알려져 있는 기기이다. 산소포화도 이외에도 헤모글로빈을 실시간으로 재면서 파형으로부터 알 수 있는 정보들이 있다. 光血脈圖(photoplethysmogram, PPG)는 연령변화, 심부전, 심장판막증이나 말초순환 장애와 관련이 있다. 예를 들면 파형의 2차 미분분석에 의하여 혈관의 나이 지수를 조사하여 노화의 정도를 추정할 수 있다. 헤모글로빈 총량의 경우에는 병원에서 환자의 출혈 정도를 모니터링 할 때 측정되고 있으며, 또한 헤모글로빈 양이 일정값 이상이 되어야 헌혈을 받도록 되어있기 때문에 헌혈자에 대한 사전 스크린으로 측정되고 있다. 임신부나 어린이의 경우 빈혈은 주요한 건강 문제로 떠오르고 있으며 성인 남자의 4.7%, 성인여자의 45%가 철결핍성 빈혈인 것으로 보고되고 있다. 지금까지 빈혈의 진단은 전혈구산정검사(complete blood count)를 통하여 검사하고 있다. 휴대용으로 나와 있는 기기도 있으나, 아직까지 모든 측정 방법들은 채혈한 후 헤모글로빈량을 잰다. 본 연구실에서는 채혈을 하지 않고 헤모글로빈을 잴 수 있는 연구를 하였으며, 부가적 기능으로 동시에 산소포화도와 맥박을 잴 수 있도록 하였다. 측정 방법은 손톱에 빛을 조사하고 투과된 빛을 측정한다.

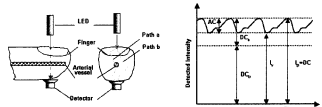


그림 4. Measurement of arterial pulse

여러 파장의 발광다이오드 어레이와 실리콘 검출기를 사용하여 손톱을 투과한 광을 검출하였다. 이 경우 노트북 컴퓨터에서 모든 제어와 각 파형의 디스플레이, 계산값 등을 실시간으로 볼 수 있도록 하였다. 혈액 외에도 피부, 근육, 뼈 등 다양한 조직을 투과하는데 심장 박동에 따라 나타나는 AC 성분을 검출할 수 있다(그림 4). 이 부분은 동맥혈관 반응한 빛으로 생체 타 조직의 영향을 받지 않은 부분이다. 이 AC 성분을 처리하여 헤모글로빈을 측정하였는데, 140명을 대상으로 한 경우 6.7% 오차 범위도 예측할 수 있었다(그림 5).

비채혈식 방법은 환자에게 무해하며 고통이 없고 분석처리가 간단한 장점을 가진 반면에 재현성과 정확성이 채혈한 샘플을 이용하는 침습적인 방법에 비하여 낮다. in vivo로 측정하는 경우 피 검사자의 호흡이나 손가락의 움직임에 의하여 발생하는 저주파수 대역의 시간에 따라 변하는 잡음성분이 오차의 원인이 되기 때문이다. 또한 생리학적인 인체

140persons (711 data) pilot test (2001.01.09-10)
 Regression coeff.= 0.81, SD= 1.083g/dl, mean % error= ± 6.69%
 $R(13, R14, R45) = 635 - 339 R03 + 351 R14 - 421 R45$

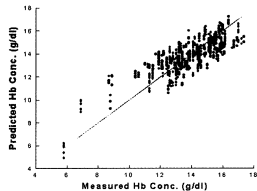


그림 5. In vivo prediction of Hemoglobin

상태에 따라 PPG 파형이 달라진다. 따라서 본 연구에서는 이러한 저주파수 대역의 기저선 소거를 통하여 안정적인 맥동성분의 추출을 위한 방법과 생리학적인 상태에 따른 파형을 계속 연구해 갈 계획이다.

위의 파장 중 660, 940nm 파장을 산소포화도의 예측에 사용하였다. Bio-Tek사의 펄스옥시미터 시뮬레이터를 이용하여 산소포화도 35~100%에서 실험을 한 결과 상관계수가 0.999인 측정정확도를 얻었다. 맥박은 PPG의 피크를 검출하여 분당 계산하여 얻을 수 있었으며, PPG의 DC 성분의 변이를 주파수상에서 분석하여 호흡수도 얻을 수 있었다.

나. 무시약 혈청, 전혈 다중 성분 분석 연구

가시광선 대역에서는 헤모글로빈이 가장 큰 흡수도를 가지며 또한 산란을 많이 일으킨다. 그러나 헤모글로빈 외의 성분들은 뚜렷한 흡수를 보이지 않고 있어 혈중 성분들의 측정을 위하여 근적외선(800 ~ 2500nm)이나 중적외선(3 ~ 10 μ m)을 사용하게 된다. 적외선을 사용할 경우 물의 흡수도가 전반적으로 매우 높고 물의 흡수 피크(peak)가 되는 대역이 다수 있다. 물이 대부분을 차지하는 생체조직은 유사한 반응을 보인다. 그림 6은 근적외선에서의 물과 헤모글로빈, 알부민, 글루코스의 흡수도를 보여주고 있다. 같은 샘플의 크기에서 물은 다른 성분에 비하여 거의 20배 이상의 흡수를 보이고 있다.

중적외선으로 가면 물의 흡수는 더욱 높아져서 그림 7에서 보는 바와 같이 샘플의 두께는 50 μ m의 얇은 것을 사용하여 스펙트럼을 측정해야 한다. 그림 7은 8 ~ 10 μ m 사이에서 혈중 성분의 흡수 스펙트럼을 보여 주고 있다. 그림 6과 7에서 보듯이 흡수 스펙트럼은 서로 겹치고, 따라서 단일 분자의 스펙트럼에서 보이는 특유한 파장을 찾기 어렵다.

따라서 측정된 스펙트럼을 분석하기 위하여 다변량통계분석(multivariate analysis)을 사용하게 되는데 데이터를 사전에 처리하는 preprocessing 단계, 특정 성분을 최적으로 선정하기 위한 파장 대역의 선정 및 분석, 그리고 calibration/prediction의 단계를 거치게 된다. preprocessing 단계에서는 스펙트럼의 베이스라인을 보정한다던가, 산란보정을 위한 처리를 하게 된다. 파장 대역의 선정은 중요한데 타 성분이 영향을 미치는 파장대역을 피하고 추정하고자 하는 성분의 signature를 찾아야 한다. 본 연구실에서는 first loading vector 분석에 의한 파장선정 방법을 개발한 바 있다. calibration and prediction의 단계에서는 Principal Component Analysis, Partial Least Squares Regression, Neural Network 등의 다양한 분석 방법을 도입하여 사용한다.

본 연구실에서는 혈액의 아홉 가지 성분을 분광학적으로 예측하여 보았다. 샘플로 얻어진 혈액에서 혈청을 분리한 다음 혈청으로부터 스펙트럼을 측정하였다. total protein, albumin, globulin, total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, glucose, BUN, uric acid 인데 사용된 파장 대역, 평균 예측 퍼센트 오차, 임상적으로 받아 들여지는 퍼센트 오차를 표 1에 정리하였다.

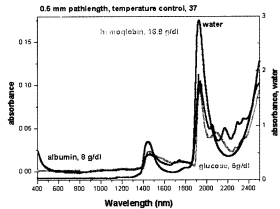


그림 6. Spectra of water, Hb, albumin, glucose from visible to NIR (water compensated)

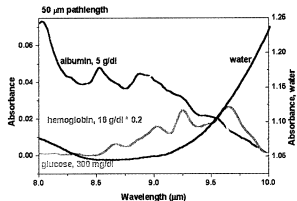


그림 7. Spectra of water, Hb, albumin, glucose at Mid-IR (normalized at 8.4um)

National Research Laboratory for Biomedical Spectroscopy

MPEV에서 색깔을 칠한 칸으로 표시한 6가지의 성분에 대하여는 오차가 5% 이내로 들어오는 것으로 아주 뛰어난 결과를 보였다. 나머지 세 성분은 오차가 10%를 넘는 것으로 나타났다. 하지만 BUN과 uric acid를 제외하고는 모두 임상적으로 받아들여지는 오차범위내로 진단할 수 있다.

표 1. 혈청을 이용한 혈중성분의 무시각 진단 결과

Units for total protein, albumin and globulin are g/l, unit for the rest mg/dl.			
성분	사용파장대역 (nm)	평균 퍼센트 예측오차 (%)	임상적으로 받아들여지는 퍼센트 오차 (%)
total protein	6.293-6.681	1.50	10
albumin	6.331-6.630	2.11	10
globulin	7.344-8.191	3.01	-
total cholesterol	3.356-3.685	4.98	10
HDL cholesterol	3.356-3.561	13.54	30
triglycerides	5.697-5.767	4.44	25
glucose	8.700-10.147	4.16	10
BUN	6.656-8.848	12.46	9
uric acid	7.344-9.410	17.62	17

기술의 활용 및 연구실 비전

생체분광학 연구실의 핵심 기술인 산란 매질에서의 성분 측정 기술은 모든 비균일 매질 (inhomogeneous medium)에 대하여 그대로 적용할 수 있다. 따라서 표 2에서 보는 바와 같이 생체분야만이 아니라 환경, 제약, 정유, 고분자 산업, 바이오산업, 화장품 산업, 섬유 산업, 핵공학 등 다른 산업 분야에도 활용성이 매우 높은 기반기술이다

표 2. Biomedical Spectroscopy 기술의 활용

생체 분야	기타 분야
<ul style="list-style-type: none"> ● pulse oximeter - 환자감시장치 ● 빌리루빈에 의한 황달 수치화 ● 헤모글로빈, 헤마토크릿, 빈혈 진단 기술 ● 근적외선분광법에 의한 산소포화도 측정 기술; 신생아 저혈중 진단, 간기능 혈액 순환 진단 ● 병원용과 가정용 혈당 진단 기술 ● 인슐린 자동 투여 장치의 혈당 모니터링 ● 오성분 계속 - 글루코즈, 헤모글로빈, 알부민, 아세트산 단백질, Urea, Creatinine등 ● 분광학에 근거한 암/서정성조직 진단 ● optical pathology 	<ul style="list-style-type: none"> ● 환경분야: 대기오염 성분 측정 ● 농업분야: 농산물의 성분 분석, 단백질 함량분석, 과일의 당도 측정, ● 제약분야: 약품의 품질평가 및 성분 분석 ● 정유산업: 석유의 성분 계속, online monitoring ● 자동차 산업: 다양한 플라스틱의 성분분석 ● 고분자 산업에서의 quality control ● 화장품 산업: 성분 분석 ● 섬유 산업: 성분 분석, 색상 ● 핵공학: 분진 성분 계속

본 기술은 앞으로 의료산업에 커다란 변화를 가져올 수 있을 것으로 기대된다. 통증이 없고, 소모품이 필요 없어지며, 진단 결과를 기다릴 필요가 없는 새로운 파라다임의 계속진단기가 개발될 것이며, 가정에서도 건강상태를 항상 알 수 있게 된다. 시약을 사용하지 않고 분석하는 기술은 임상 분석기기 시장에 새로운 파라다임의 기술을 도입시켜 큰 변화를 가져올 것으로 보

인다. 제약성분 진단기술은 향후 정보고속도로망이나 Telemedicine을 이용한 차세대 의료의 핵심이 되는 기술이 될 것으로 예상된다.

본 연구실은 세계적 연구기관과의 교류를 통하여 2005년 국가지정연구실 일정이 끝나는 시점에서는 세계 최고 수준의 연구실의 역량을 갖추고자 한다. 개발된 기술은 상용화를 위한 기술이전이 되도록 할 것이며, 본 연구실이 구축해 가는 기술에 대하여 타 기관이나 중소기업체에 기술 지원은 물론, 심포지엄, 세미나, 전문가 포럼을 통한 기술 전파를 통하여 국가지정연구실이 수행하고자 하는 공공 기능의 역할도 적극적으로 해 나갈 계획이다.

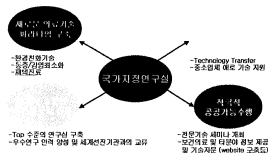


그림 8. 연구실 발전 비전