《연구논문》 Korean Journal of Optics and Photonics, Volume 20, Number 6, December DOI: 10.3807/KJOP.2009.20.6.346

타 성분 영향을 고려한 요당과 요단백의 흡수분광학 진단

윤길원†

서울산업대학교 전자정보공학과
㊞ 139-743 서울특별시 노원구 공릉동 172번지

김혜정

서울산업대학교 의료전자연구소
㊞ 139-743 서울특별시 노원구 공릉동 172번지

(2009년 9월 21일 받음, 2009년 12월 14일 수정본 받음, 2009년 12월 16일 게재 확정)

요당과 요단백은 소변검사의 중요한 항목으로 스트립을 사용하는 화학적 방법에 의하여 측정되어 왔다. 본 연구에서는 중적외선 분광학을 이용하여 이 두 성분의 농도를 측정하였다. 샘플은 상용 합성뇨를 사용하였으며 여기에 추가적으로 글루코즈와 알부민, 그리고 가장 큰 영향의 간섭물질인 적혈구의 세 성분의 농도를 서로 상관관계 없이 조절하여 만들었다. 부분최소자승회귀법을 바탕으로 각 성분의 농도 예측을 위한 최적 파장대역을 구하였다 (글루코즈 980 - 1150/cm, 알부민 1400 - 1570/cm). 다른 성분에 의한 간섭은 예측오차를 증가시켰으며, 특히 알부민의 경우에는 글루코즈와 적혈구에 의한 영향이 크게 나타났다. 타 성분의 유무에 따라서 글루코즈 농도가 0 ~ 1000 mg/dl인 범위에서의 예측오차는 29.85 ~ 45.19 mg/dl 이며 알부민 경우에는 0 ~ 500 mg/dl 범위에서 예측오차는 14.0 ~ 93.11 mg/dl 이였다. 본 연구는 몇 단계의 범위 만을 제시하는 스트립을 이용한 기존의 요검사 보다 더욱 정량적 평가가 가능한 대안으로 사료되었다.

Measurement of Glucose and Protein in Urine Using Absorption Spectroscopy Under the Influence of Other Substances

Gilwon Yoon†

Department of Electronics & Information Engineering, Seoul National University of Technology, 172 Gongneung-dong, Nowon-gu, Seoul 139-743, Korea

†*E-mail: gyoon@snut.ac.kr*

Hyejeong Kim

Institute for Biomedical Electronics, Seoul National University of Technology, 172 Gongneung-dong, Nowon-gu, Seoul 139-743, Korea

(Received September 21, 2009; Revised manuscript December 14, 2009; Accepted December 16, 2009)

Glucose and protein in urine are among the important substances for urine analysis and have generally been measured based on a reagent strip test. In this study, these two substances were measured using mid-infrared absorption spectroscopy. Samples were prepared from a commercial synthetic urine product. Glucose and albumin were added as well as red blood cells, which are expected to create the most spectroscopic interference of any substance. Concentrations of these substances were varied independently. Optimal wavelength regions were determined from a partial least squares regression analysis (glucose 980 - 1150/cm, albumin 1400 - 1570/cm). Interference by other substances increased the differences between measured and predicted values. Albumin measurement in particular weres heavily influenced by the presence of glucose and red blood cells. Depending on the inference by other substances, measurement errors were 29.85~45.19 mg/dl for a glucose level between 0 and 1000 mg/dl and 14.0~93.11 mg/dl for an albumin level of 0 ~ 500 mg/dl. Our study proposes an alternative to the chemical test-strip analysis, which shows only discrete concentration levels.

Keywords: Urine, Absorption spectroscopy, Glucose, Albumin, Partial least squares regression
OCIS codes: (170.6510) Spectroscopy, tissue diagnostics; (000.1430) Biology and medicine; (260.3060) Infrared

†E-mail: gyoon@snut.ac.kr

I. 서 론

인체의 요(urine)는 약 96%의 물과 음식 또는 신진대사의 산물로부터 오는 약 4%의 용해물질로 구성되어 있는 혼합물이며, 기본적으로 염과 요소(urea)로 구성된 용액이다. [1] 그러나 특정 질환을 가지고 있는 환자의 경우에는 글루코즈, 적혈구와 단백질 성분 등이 함께 배출되기도 한다. 그러므로 건강진단을 위한 기본적인 요검사에서는 요당, 요단백과 혈뇨 등을 우선적으로 검사한다.[2] 요검사는 신장 질환뿐만 아니라, 대다수의 질환에 대한 유용한 정보를 제공할 수 있으며, 환자에게 고통을 가하지 않고 저렴한 비용으로 시행할 수 있다는 장점이 있어서 가장 많이 실시되는 임상검사 중 하나이다.[3]

일반적으로 사용되는 소변 시험지 검사는 시험지와 소변의 반응을 통해 시험지의 변색 정도를 확인함으로 이상 성분의 배출 유무와 대략적인 농도범위를 알게 해 준다. 요시험지의 결과의 객관적인 판독과 다량의 검체 처리를 하기 위하여 자동 요분석기를 많이 사용하고 있다. 자동 요분석기의 경우 전용 시험지를 이용하여 검출될 수 있는 적혈구, 빌리루빈, 유리빌리노겐, 케톤, 단백질 및 글루코즈 등의 항목을 반정량적으로 측정한다.[4] 이런 측정은 용이하고 분석대상이 다양하다는 장점을 가지고 있으나, 각 성분의 농도를 정량적으로 정확하게 측정하기는 어려운 단점을 가지고 있다.

최근에는 적외선 분광학을 이용하여 체액성분 측정을 하는 연구가 활발하게 진행되고 있다. 분광학을 이용한 측정의 경우, 시료에 대한 특별한 전처리 과정이 필요 없으며, 분광학 기기를 통하여 측정한 결과를 토대로 통계적인 처리를 통하여 여러 가지 성분의 농도예측을 할 수 있는 장점을 가지고 있다. 이미 비침습적 또는 최소침습적인 접근의 일환으로 체액이나 혈액의 성분들의 농도예측을 시도하는 연구는 많이 알려져 있다.[5-8] 요성분에 대한 분광학 연구는 라만(Raman)이나 MRI을 이용한 방법들이 시도되었다. 예를 들면 라만 분광학을 이용하여 요산[9] 이나 크레아티닌의 농도를 예측하였으며[10], 양성자 MRI를 이용하여 아미노산, 케톤, 유산염(lactate)나 글루코즈 같은 신진대사 변화를 연구하기도 하였다.[11]

적혈구나 빌리루빈의 경우에는 소변시료의 경우는 아니지만 가시광선 대역의 흡수대역이 분명하여 이미 분광학을 이용한 측정 연구가 소개되었다.[12,13] 또한 소변시료에 대한 흡수분광학 분석에 대한 연구도 보고 되었다.[14,15] 그러나 본 연구는 다음의 두 가지 점에서 차별성을 가지고 있다. 첫째, 기존의 연구에서는 근적외선을 사용하여 분석하였으나 본 연구에서는 중적외선 대역을 사용하였는데, 중적외선 대역을 사용한 이유는 요 내에 포함되어 있는 요당과 요단백의 주 흡수대역이 중적외선 영역이기 때문이다. 둘째로, 본 연구에서는 타 성분의 농도가 여러 성분에 미치는 영향을 확인하기 위하여 글루코즈, 알부민, 적혈구에 대하여 실험계획법(design of experiment)을 사용하여 실험을 설계하였으며, 측정된 결과에 대해서는 정성적인 분석을 실시하였습니다.[16] 이는 시도되지 않았던 것으로, 기존의 연구들은 단지 다양한 성분이 녹아있는 샘플을 이용하여 각 농도를 예측한 것으로 타 성분이 어떻게 영향을 미치는지 정성적인 분석은 시도하지 못하였다.

본 연구에서 샘플은 연구용으로 사용되고 있는 합성뇨를 기본 용액으로 하였다. 요당은 글루코즈로 요단백은 알부민으로 농도를 조절하였다. 기존의 연구에서는 샘플에서 측정하고자 하는 성분의 농도 만을 달리하는 경우가 대부분인데 본 연구에서는 글루코즈와 알부민은 물론 스펙트럼 상에서 가장 분광학적 간섭을 많이 줄 것으로 예상되는 적혈구의 농도로 서로 독립적으로 변화시켜 다른 간섭물질의 영향을 분석하였다. 적혈구는 소위 혈뇨라고 불리는데 질환이 있을 경우 소량의 방출이라도 타 성분의 측정에 영향을 미칠 수 있다.

II. 실험결과

2.1. 최적 파장대역 선정

인체의 요의 경우 원하는 성분의 농도만을 조절하여 실험하기 어렵다. 이를 대처하기 위해 합성뇨를 사용하였으며 이 합성뇨에 포함되어 건강상태나 질환에 의하여 인체 밖으로 배출되는 성분들 중 본 연구의 목표가 되는 글루코즈, 알부민 및 적혈구를 첨가하여 샘플을 만들었다. 각 성분의 농도 범위는 한국 비엠아이제약의 소변검사 스트립 시험지인 유로테스트11의 검사 기준을 참고하였다. 한국 비엠아이제약의 소변 시험지 검사의 최대 농도기준은 글루코즈는 2000 mg/dl, 단백질(주로 알부민)은 1000 mg/dl로 알려져 있다.[17] 분광학적 방법에서 농도가 낮을 때가 측정이 어렵기 때문에 최대 농도기준의 1/2정도로 하였는데 글루코즈는 0-1000 mg/dl 범위에서 알부민은 0-500 mg/dl 내에서 농도를 변화시켰다.

최적파장은 측정 성분에 따라서 다를 수 있다. 최적파장을 구하기 위한 실험에서는 합성뇨에서 해당 한 가지 성분의 농도만 변화를 주었으며, 글루코즈와 알부민을 동시에 섞지는 않았다. 합성뇨에 글루코즈는 13가지의 다른 농도를 가지도록 하였고 3회 반복 측정을 하여 총 39개의 스펙트럼 데이터를 확보하였고, 알부민은 9가지의 다른 농도를 가지도록 하고 4회 반복 측정을 하여 총 36개의 데이터를 사용하였다. FT/IR-4100(Jasco社 일본) 분광기를 이용하여 700-7800/cm (14.3 – 1.28 um) 파장대역에서 스펙트럼을 측정하였다.

각 성분 별로 최적의 농도예측결과를 보이는 파장대역을 선정하기 위해, 글루코즈의 흡수 피크가 나타나는 것으로 알려진 1000-1500/cm와 5500-6450/cm 대역을 포함 총 6가지 파장대역을 선택하였다.[18] 알부민의 경우에도 특성 피크가 나타나는 것으로 알려진 1500-1590/cm를 포함하여 총 6가지의 파장대역을 비교하였다.[19] 사전 전처리로 Mean Centering을 한 후, 이를 부분최소자승 회귀법 (PLSR, partial least squares regression)으로 교차분석(cross-validation)하여 각 성분 별 농도예측 결과를 얻었다. 농도예측 결과는 표 1에 제시하였다.

글루코즈와 알부민 각각에 대한 파장대역 별 농도예측 결

TABLE 1. Regression and prediction of glucose and albumin concentrations in synthetic urine with respect to different wavelength regions

No.	Wavelength [1/cm]	Glucose R^2	Glucose RMSECV [mg/dl]	No.	Wavelength [/cm]	Albumin R^2	Albumin RMSECV [mg/dl]
1	980-1150	0.9920	29.85	1	1400-1570	0.9939	14.00
2	1000-1130	0.9897	33.95	2	1500-1590	0.9900	17.89
3	1000-1500	0.9895	34.15	3	1400-1590	0.9870	20.43
4	1000-1170	0.9893	34.49	4	1000-1590	0.9854	21.66
5	4000-4545	0.6740	190.69	5	1100-1350	0.9837	22.86
6	5500-6500	0.5593	221.65	6	2700-3000	0.9612	35.25

RMSECV : root-mean-square standard error of cross validation
R^2 : correlation coefficient

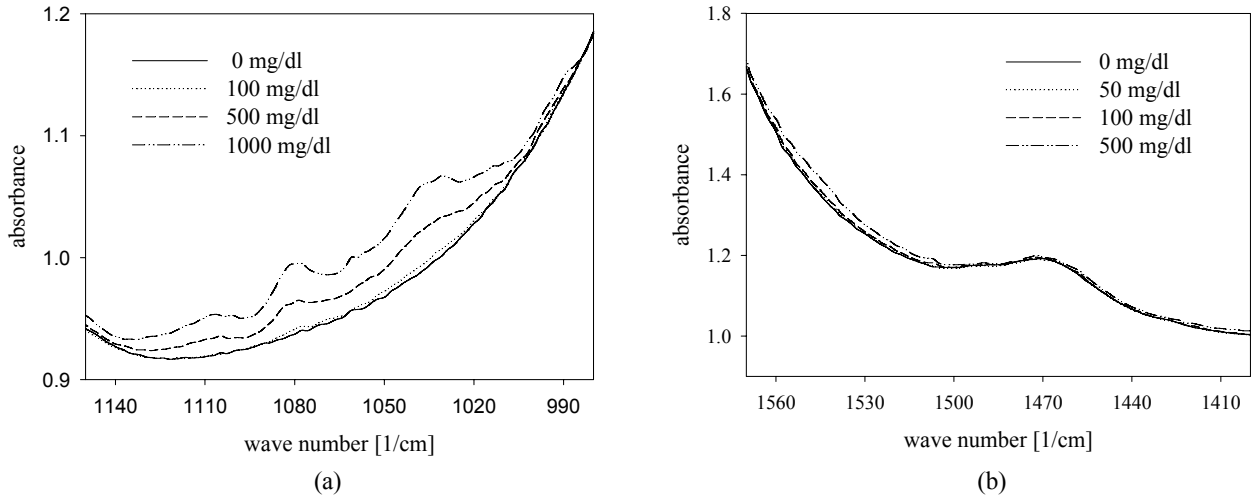


FIG. 1. Absorption spectra of glucose and albumin in the synthetic urine (Surine^{TM}, DTI, U.S.A.) : (a) glucose concentration between 0 and 1000 mg/dl, (b) albumin concentrations between 0 and 500 mg/dl.

과를 비교해 보면 글루코즈는 6개의 파장대역 중 980-1150/cm 대역에서 RMSECV (root-mean-square standard error of cross validation)가 29.85 mg/dl로 가장 우수한 결과를 얻었으며, 알부민은 1400-1570/cm 대역에서 14.00 mg/dl의 가장 적은 오차를 보였다. 이 실험 결과에서 얻어진 글루코즈의 경우 980-1150/cm와 알부민의 경우 1400-1570/cm를 최적파장 대역으로 차후 분석에서 적용하기로 하였다. 그림 1은 이 최적파장 대역에서 측정한 합성뇨 내의 글루코즈 농도에 따른 스펙트럼 (a)과 알부민의 스펙트럼 (b)을 보여주고 있다.

2.2. 실험계획법에 의한 타 성분 영향 분석

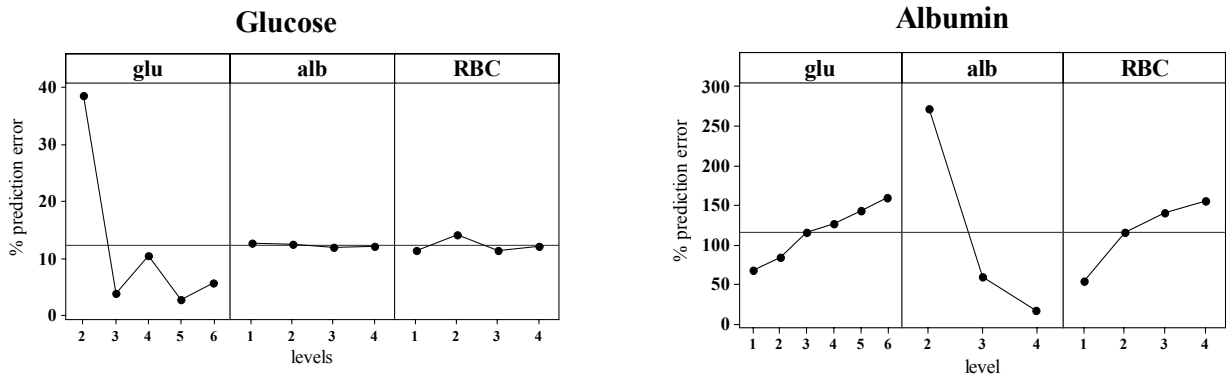
합성뇨(Surine^{TM}, DTI社, U.S.A.)를 샘플의 기본 용액으로 하고, 여기에 글루코즈와 알부민 그리고 적혈구의 농도를 다양하게 변화시켜 샘플을 제작하였다. 실험계획법에 의거하여 일반완전 요인설계에 의거하여 글루코즈의 경우 0 – 1000 mg/dl 범위 내 6 수준(0, 150, 300, 500, 800, 1000 mg/dl)으로, 알부민은 0 – 500 mg/dl 구간에서 4 수준(0, 30, 100, 500 mg/dl) 그리고 적혈구는 0 – 1 mg/dl 농도 범위에서 4 수준(0, 0.1, 0.5, 1.0 mg/dl)로 하였다. 따라서 총 샘플의 수는 96개 (6×4×4=96)가 되었다.

측정된 스펙트럼은 먼저 주성분분석(Principal Component Analysis) 을 실시하였다. 그 결과, 글루코즈의 경우 3개의 샘플이(총 96개 샘플의 3.1%) 알부민의 경우에도 3개의 샘플이(총 96개 샘플의 3.1%) 아웃라이어(outliers)로 판단되어 보정모델 (calibration model)에서 제외시켰다. 아웃라이어를 제거한 샘플들은 Mean Centering으로 전 처리를 하였으며 PLSR로 교차분석하여 성분 별로 농도예측 결과를 얻었다. 이 작업은 상용 프로그램인 Unscrambler v9.7 (CAMO 소프트웨어, 노르웨이)를 이용하여 수행하였다. 표 2에서 샘플군별 농도 예측오차 결과를 정리하였다. 적혈구의 농도를 예측할 경우에는 가시광선 대역이 가장 적합하다. 따라서 적혈구는 농도예측 대상성분에서는 제외하되, 적혈구가 존재할 때 다른 두 가지 성분의 농도예측에 미치는 영향을 분석하도록 하였다.

그룹 Total은 전체 샘플이며, 그룹 A는 적혈구가 없는 샘플로만 구성되어 있고, 그룹 B는 알부민이 없는 샘플군이다. 그룹 A와 B로 글루코즈 농도예측에 대한 알부민과 적혈구의 영향을 파악하도록 하였다. 이와 마찬가지로 그룹 C와 D는

TABLE 2. Prediction of glucose and albumin concentrations for different sample groups. Group 'Total' includes all the samples except outliers. Groups A and C do not include any red blood cells. Group B does not have any albumin and Group D contains no glucose

prediction substance	sample group	R^2	RMSECV [mg/dl]	No of samples	remarks
Glucose (0 ~ 1000 mg/dl)	Total	0.9834	45.19	93	
	A	0.9923	32.29	24	RBC = 0
	B	0.9891	37.08	23	Albumin = 0
Albumin (0 ~ 500 mg/dl)	Total	0.7819	93.11	93	
	C	0.9407	51.54	24	RBC = 0
	D	0.9123	64.95	16	Glucose = 0



(a) (b)

FIG. 2. Main effect plots from Design of Experiment (ANOVA: analysis of variance). Level in x-axis is the concentration level and y-axis is % prediction error.

알부민에 대한 글루코즈와 적혈구의 영향을 분석하기 위한 것으로, 그룹 C에는 적혈구가 존재하지 않으며, 그룹 D에는 글루코즈가 존재하지 않는다. 각 샘플 그룹의 스펙트럼은 Mean Centering으로 전처리 한 후, PLSR를 하였으며 표 2에 정리하였다. 글루코즈 예측에 있어서 적혈구가 없는 경우 가장 오차(32.29 mg/dl)가 적었으며 알부민과 적혈구가 모두 존재할 때는 오차가 45.19 mg/dl로 증가하였다. 알부민의 농도 예측에 있어서는 글루코즈만 섞여있는 샘플그룹은 오차가 51.54 mg/dl로 가장 적었으며, 적혈구만 간섭물질로 포함된 샘플그룹의 경우에는 64.95 mg/dl, 적혈구와 글루코즈가 모두 섞여 있는 샘플그룹은 93.11 mg/dl로 오차가 커졌다.

이런 성분 간의 간섭을 정성적으로 분석하기 위하여 실험계획법을 적용해 보았다. 우선, 각 성분 별로 농도예측결과에 대한 퍼센트예측오차(PPE, percent prediction error)를 특성치(response)로 삼았다. PPE는 기준치와 예측치에 대한 오차의 절대값을 기준치에 대한 비율인 퍼센트로 계산한 것으로 그 값이 커질수록 농도예측력이 저하된다고 볼 수 있다. 그 다음으로, 각 인자들이 특성치에 미치는 영향을 분산분석(analysis of variance, ANOVA)과 주효과도면(main effects plot)을 통하여 평가를 하였으며 결과는 그림 2에 나타내었다.

그림 2의 X축인 수준(level)은 증가할수록 고농도임을 뜻하며, Y축은 PPE로 증가할수록 오차가 크다는 것을 나타낸다. 글루코즈 PPE에 대한 주효과도면을 보면 알부민이나 적혈구의 경우에는 수준에 따라 PPE가 거의 변화가 없고, 글루코즈 수준에 따라 기울기가 급격히 변한다는 것을 확인할 수 있다. 즉 글루코즈의 경우에는 알부민이나 적혈구의 농도보다는 글루코즈 자체에 의한 농도가 큰 영향을 주는 것으로 나타났다. PPE가 저농도로 갈수록 커지는 것으로 보아 고농도보다 저농도 구간에서 오차가 크다는 것을 알 수 있었다. 알부민의 PPE에 대한 주효과도면에서 보면 글루코즈와 적혈구가 알부민의 예측에 영향을 미치고 있다는 것을 확인할 수 있었다 (그림 2). 알부민의 농도예측 시 글루코즈나 적혈구의 농도가 높아지면 높아질수록 알부민의 PPE는 증가한다는 것을 의미한다.

알부민의 이런 특성은 스펙트럼 상에서 보일 수 있었다. 그림 3은 알부민이 타성분과 함께 존재하는 경우의 측정된 스펙트럼을 나타낸 것이다. 이 때 알부민은 500 mg/dl, 글루코즈는 1000 mg/dl 그리고 적혈구는 1 mg/dl이다. 알부민과 글루코즈가 혼합되어 있는 경우의 스펙트럼과 알부민 만의 스펙트럼을 비교해보면, 1400-1540/cm 대역에서 스펙트럼의 차이가 보임을 알 수 있다(그림 3a). 이는 글루코즈의 파장대역이 이 대역까지 겹쳐져 있기 때문이라 판단된다. 적혈구가 혼합되어 있는 경우에서는 전 대역(1400-1570/cm)에서 증가된 것으로 나타났다(그림 3b). 알부민, 글루코즈 및 적혈구가 모두 섞인 경우에는 그림 3c에서 보는 것처럼 전 파장영역에서 흡수도가 증가하였다. 알부민 만의 뚜렷한 흡수 피크가 존재하지 않고 전반적인 흡수도의 기저선이 변화는 식으로 결과가 나타났다. 그림 4는 글루코즈와 알부민의 전체 샘플

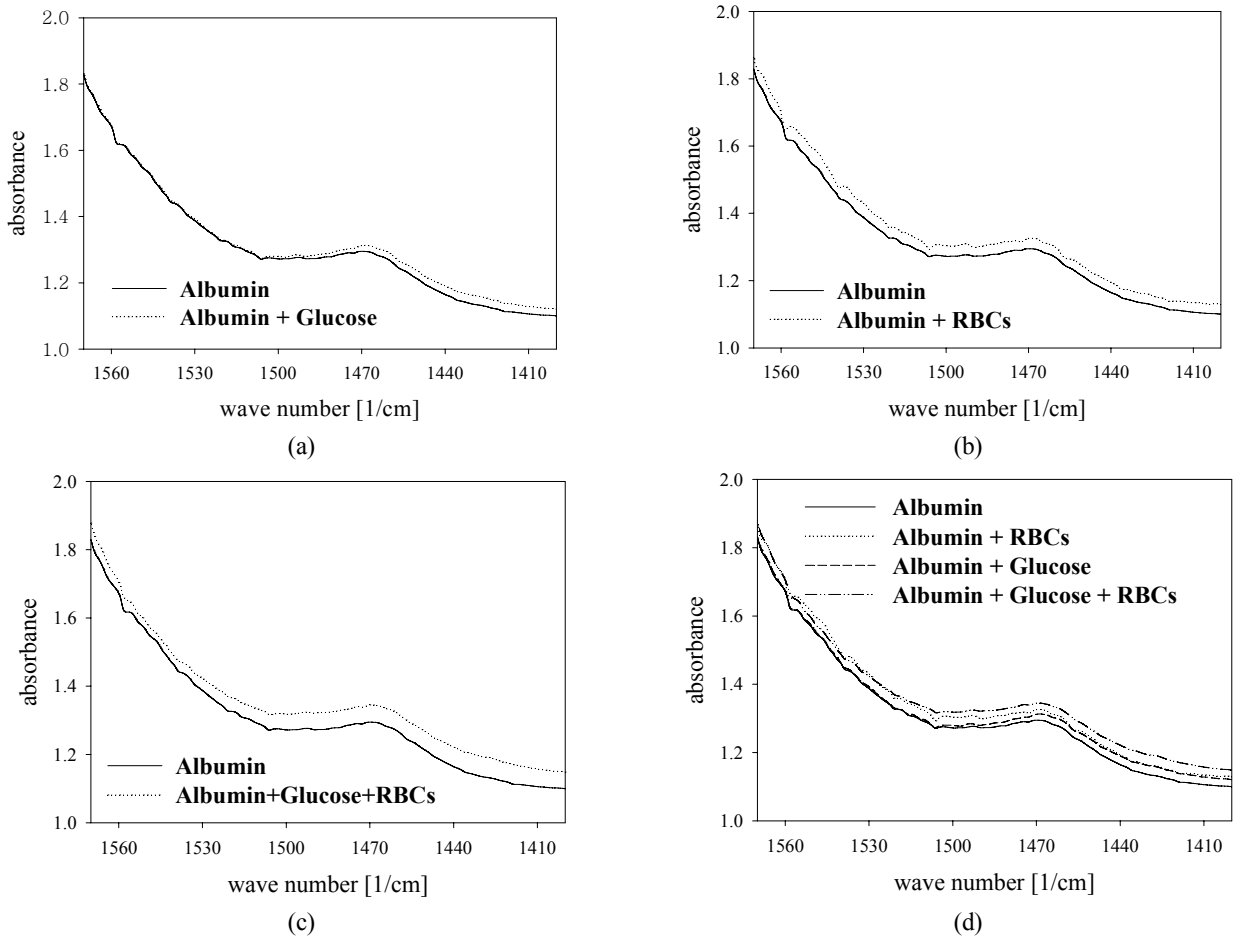


FIG. 3. Absorption spectra in the wavelength region of albumin prediction. Spectra with different interfering substances in the synthetic urine were measured. Albumin = 500 mg/dl, glucose = 1000 mg/dl and red blood cells = 1.0 mg/dl.

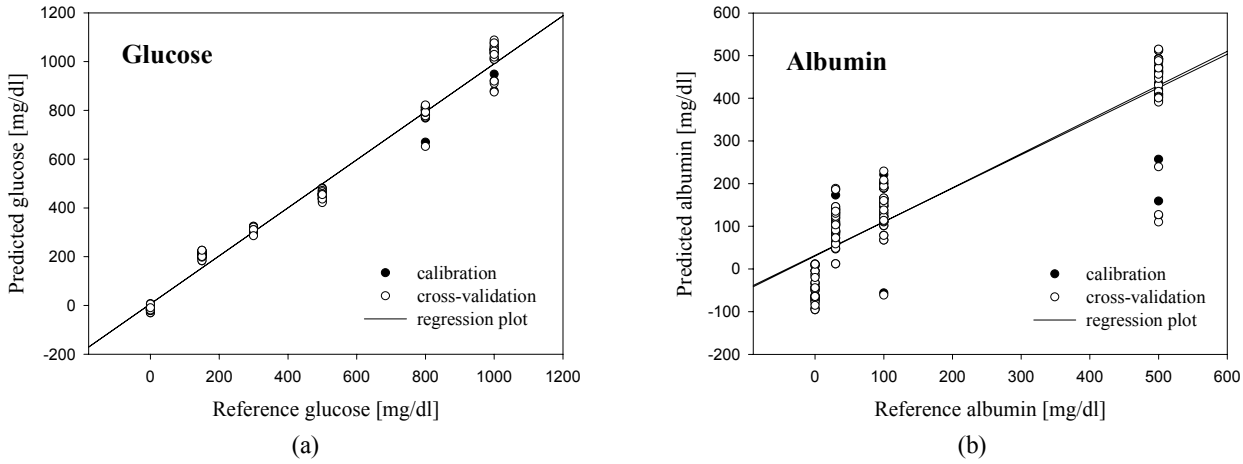


FIG. 4. Calibration and cross-validation results for glucose and albumin given in Table 2 (Total sample group).

에 대한 결과를 보여주고 있다.

2.3. 다양한 샘플 군에 의한 농도 예측

분광학에 의한 농도 예측 프로세스는 그림 5에 정리된 바와 같다. 먼저 성분의 농도가 측정된 샘플의 스펙트럼을 측정한다. 가장 많이 사용되는 방법의 임상분석기기를 사용하여 요성분을 파악하는 것이다. 이 스펙트럼들은 주성분분석에 의하여 샘플군 분석을 하며 필요하면 아웃라이어를 판단하게 된다. 아웃라이어를 제외한 샘플군의 스펙트럼을 PLSR에 의하여 보정모델을 만든다. 이 이후에는 농도를 모르는

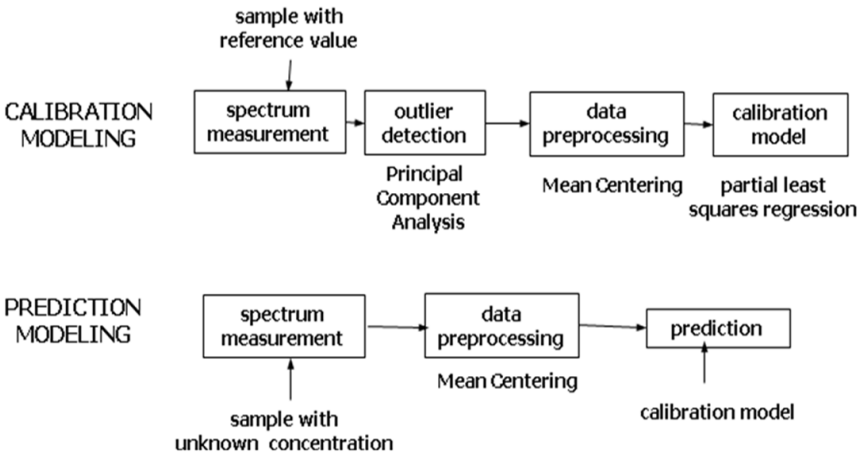


FIG. 5. An overall process of calibration and prediction modeling.

TABLE 3. Further studies for albumin prediction where different sample groups were arranged according to the concentration levels of interfering substances (glucose and red blood cells). Numbers of calibration and predictions samples are given as well.

Target	Group	Concentration Range [mg/dl]			No. of samples	
		Glucose	Albumin	RBC	calibration group	prediction group
Albumin	T	0 ~ 1000	0 ~ 500	0 ~ 1.0	32	16
	1	0 ~ 300	0 ~ 500	0 ~ 1.0	31	16
	2	500 ~ 1000	0 ~ 500	0 ~ 1.0	30	16
	3	0 ~ 1000	0 ~ 500	0 ~ 0.1	32	16
	4	0 ~ 1000	0 ~ 500	0.5 ~ 1.0	30	15

TABLE 4. Cross validation and prediction of albumin concentrations using different sample groups given in Table 3.

Group	Cross-validation		Prediction	
	R^2	RMSECV [mg/dl]	R^2	RMSEP [mg/dl]
T	0.8659	80.18	0.8009	96.66
1	0.9058	58.59	0.8595	85.61
2	0.5725	123.51	0.5432	149.82
3	0.9095	60.35	0.9321	54.60
4	0.7223	107.49	0.3675	146.21

샘플의 스펙트럼을 측정하고 보정모델을 적용하여 농도를 예측하게 된다. 보정 모델링과 예측(prediction) 모델링을 하기 전에 데이터 전처리를 하게 되는데, 이 데이터 전처리는 분광기의 바이어스나 전자회로의 신호의 편차를 보정하게 된다. 다양한 데이터 전처리 방법들이 있으나 본 연구에서는 Mean Centering이 효과적이었으며 이를 적용하였다.

알부민의 농도 예측에 있어서는 타 성분(글루코즈와 적혈구)의 영향을 많이 받기 때문에 이에 대한 심도 있는 분석을 하기로 하였다. 즉 알부민의 농도 예측을 위한 보정모델을 만들 때 샘플에 있는 타 성분의 농도 분포(고농도와 저농도)에 의한 영향을 분석하고자 하였으며 이를 위하여 다섯 가지의 샘플 그룹을 만들었다 (표 3). 그룹1과 2는 글루코즈의 농도를 조절한 것으로 그룹1은 저농도의 글루코즈가 포함된 샘플군, 그룹2는 고농도 글루코즈 분포를 가진다. 이 경우 알부민과 적혈구의 농도는 농도 전체범위에 걸쳐 분포한다. 그룹3과 4는 적혈구의 농도가 다른 것으로 그룹3은 저농도의 적혈구를, 그룹4는 고농도 적혈구 군이다. 그룹1, 2와 마찬가지로 적혈구 농도를 제외한 글루코즈와 알부민의 농도는 전체 농도 범위에 골고루 분포한다. 그룹T는 세 가지 성분의 농도가 전체 범위에 분포하는 샘플군으로서 다른 샘플군과의 비교를 위한 것이다.

각 그룹 내에서 무작위로 보정군과 예측군으로 나누었다. 이 때 통상적인 방법에 따라 보정군은 예측군 보다 2배 정도의 샘플 수를 가지도록 하였다. 보정군으로부터 만든 보정모

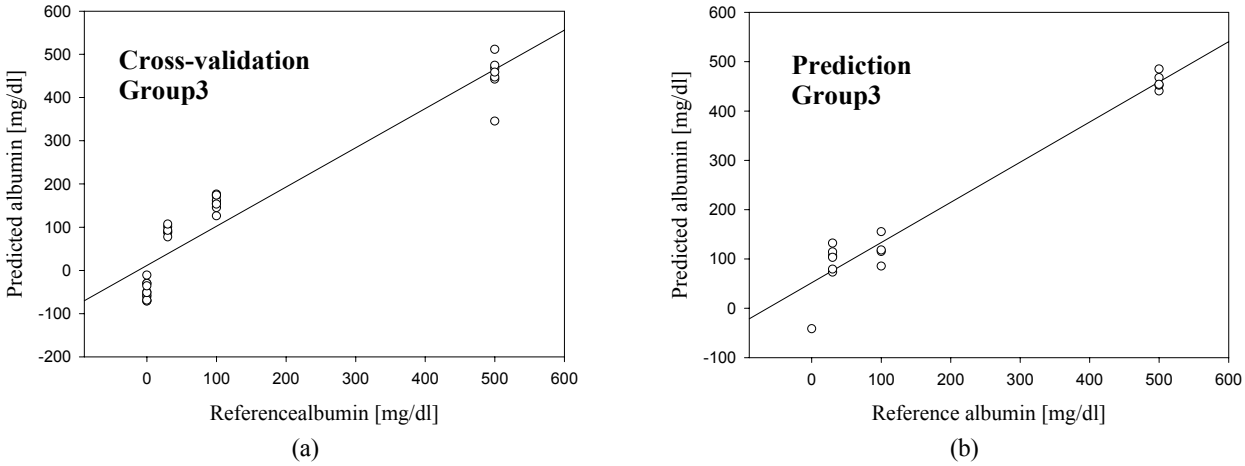


FIG. 6. Cross-validation and prediction results for glucose and albumin given in Table 4 (Group 3). 32 samples were used for calibration and concentrations of 16 samples were predicted.

델을 가지고 교차분석을 하여 RMSECV를 구하였다. 결과는 표 4에 정리하였다.

알부민의 농도 예측 시에 전체 농도 범위를 가진 그룹T와 비교할 때 (오차 80.18 mg/dl) 타 성분의 농도가 낮은 그룹 (글루코즈 저농도군 그룹1 : 58.59 mg/dl, 적혈구 저농도군 그룹3 : 60.35 mg/dl)에서의 알부민 농도 예측은 적은 오차를 가지고 있다. 이와는 반대로 알부민의 농도 예측을 위한 보정군의 샘플에서 간섭물질인 타 성분의 농도가 크면 따라서 알부민의 예측 오차도 따라서 증가함을 볼 수 있다 (표 4: 그룹2 의 123.51 mg/dl과 그룹4의 107.49 mg/dl). 또한 이 보정모델을 가지고 보정모델에 사용되지 않은 샘플로 구성된 예측군의 농도를 예측하여 RMSEP (root-mean-square standard error of prediction) 오차를 구하였다. 전반적으로 RMSECV 보다 오차가 증가하였다 (표 4). 그림 6은 그룹3의 교차분서 결과와 예측 결과를 보여 주고 있다.

III. 토의 및 결론

최적 파장대역에서 흡수스펙트럼의 형태를 보여주는 그림 1에서 보는 바와 같이 합성뇨에 글루코즈의 농도가 달라짐에 따라 뚜렷한 흡수 피크들이 1020 ~ 1110/cm 사이에서 나타나있다. 이에 비하여 알부민의 측정대역인 1400 ~ 1570/cm에서는 알부민의 뚜렷한 흡수 피크가 존재하지 않고 1500 ~ 1560/cm 사이에서 흡수도가 전반적으로 증가함을 볼 수 있었다. 이런 흡수 스펙트럼의 형태를 보더라도 알부민의 진단이 더 제한적임을 알 수 있다. 글루코즈나 적혈구가 샘플에 같이 섞여있는 경우 스펙트럼의 변화가 그림 3에 나타나 있다. 글루코즈나 적혈구의 농도가 증가하게 되면 전반적인 파장대역에서 흡수도가 상승한 것으로 나타났다. 즉 타 성분에 의한 흡수도 증가와 알부민에 의한 흡수도 증가의 차이를 육안으로서는 구별할 수 있는 뚜렷한 피크가 존재하지 않는 것으로 보인다.

측정하는 성분 이외의 간섭 물질이 있는 경우에 대하여 실험계획법의 ANOVA를 통하여 어떤 영향을 미치는지 정성적인 분석을 하였다. 글루코즈의 경우에는 통계분석상 영향의 유의성에 해당하는 p-값이 알부민과 적혈구의 경우에는 0.05보다 크게 나타나서 큰 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 그러나 알부민의 경우에는 글루코즈와 적혈구의 영향을 받음을 p-값과 그 외 통계변수들로부터 확인할 수 있었다.

글루코즈 측정 시에 적혈구와 알부민이 간섭 물질로 작용할 때 예측오차는 45.19 mg/dl로 적혈구와 알부민 없이 글루코즈의 농도 만 변할 때인 29.58 mg/dl 보다 1.5배 정도의 높은 예측오차를 보여주었다. 알부민의 경우에는 요에 다른 간섭 성분이 없는 경우에는 14 mg/dl인데 반하여 간섭물질이 있을 때의 93.11 mg/dl로 6.6배나 오차가 증가하였다. 알부민의 최고 농도인 500 mg/dl은 글루코즈 최고 농도의 50%에 지나지 않는다. 이는 실제적으로는 알부민의 예측오차는 수치가 제시하는 것보다 글루코즈에 비하여 상대적으로 더욱 큰 것으로 볼 수 있다. 측정오차의 증가시키는 간섭 물질로는 적혈구가 가장 큰 영향을 보인 것으로 표 2를 보면 알 수 있었다. 소변에 있어 혈액이 섞이는 경우에는 요당과 요단백의 예측 오차가 훨씬 커진다는 것으로 주의를 요 할 필요가 있다.

또 한 가지 유의할 점은 그림 2에서 보는 바와 같이 수준(농도)가 낮을 수로 퍼센트예측오차는 크다는 점이다. 이는 글루코즈와 알부민 모두에 해당되는 것으로, 낮은 농도에서도 오히려 정확성이 떨어진다는 점은 바람직한 현상은 아닌 것으로 보인다. 향후 예측 모델의 연구에 있어 주의를 기울여야 할 점으로 보인다.

알부민의 농도예측 예측에 있어서 간섭물질의 농도 분포가 다른 샘플군을 사용하여 보정모델을 분석한 결과(표 4)에 의하면, 알부민의 경우에는 보정모델을 글루코즈의 저농도와 전체 농도군으로 나누어 2개의 보정모델을 만드는 것이 알부민 예측오차를 줄일 수 있는 한 방법이다. 즉 우선 특정 샘플의 글루코즈 농도를 예측한 다음 이 샘플의 글루코즈 농도가 저농도인 경우에는 표 4의 그룹1에 해당되는 보정모델

을 사용하여 농도 예측을 하는 방법이다. 이는 번거롭기는 하지면 샘플에서 글루코즈의 농도가 낮은 샘플의 경우에는 알부민의 예측오차를 줄일 수는 있게 된다.

샘플에서 여러 성분이 포함된다고 모두 타 성분의 영향을 분석할 수 있는 것은 아니다. 기존의 많은 연구에서 여러 가지 성분들을 샘플에 포함시키지만 목표 성분의 농도만 변화시키고 나머지 성분들의 농도는 그대로 유지시킨다. 이 경우에는 다른 성분은 스펙트럼 상에서 일종의 베이스라인의 형태로 나타나기 때문에 목표 성분의 예측 오차에는 실제적인 영향을 미치지 않게 된다. 본 연구에서처럼 간섭을 주는 다른 성분들의 농도도 샘플에서 독립적으로 변화시켜야 한다. 본 연구는 여러 성분인 이미 포함된 합성뇨를 기본 용액으로 하고 여기에 글루코즈, 알부민 및 적혈구의 세 가지 성분의 농도를 독립적으로 변화시켰다.

합성뇨에 있어서 글루코즈의 예측 오차는 간섭물질의 유무에 따라서 29.85 ~ 45.19 mg/dl의 범위에 있었으며 알부민의 경우는 14.0 ~ 93.11 mg/dl의 범위에 있었다. 분광학에 의한 요당과 요단백의 진단은 정량적인 측정 방법으로 전체 농도 범위에서 단지 몇 단계의 레벨로만 측정 결과를 제시해 주는 기존의 스트립을 이용한 소변검사에 대한 또 다른 유망한 진단 기법으로 사료된다. 실질적으로 분광학 기술을 적용하기 위하여 가장 큰 문제는 분광기의 크기와 가격이다. 중적외선 및 원적외선 분광기는 가격이 고가이고 장비 크기도 문제가 된다. 그런데 최근 광원으로는 반도체 적외선 이미터가 (emitter), 주파수 분해에서는 linear variable filter 그리고 검출기로는 array pyro-detector들이 등장하여 크기가 획기적으로 줄어들고 움직이는 부품이 없어지게 되었다. 이런 적외선 분광기 제작의 기술이 발전해 감에 따라 소형화와 저가격화가 계속 이루어질 것으로 전망이 되고 있다.

References

1. K. M. Ringsrud and J. J. Linne, *Urinalysis and Body Fluids* (Mosb-Year Book Inc., St. Louis, Missouri, USA, 1995), p. 27.
2. http://www.clinic-clinic.com/clncl-mdcne/clnc-pthlgy/Introduction.htm
3. H. R. Park, B. K. Jeong, and N. W. Park, "Comparative evaluation of dipstick urinalysis by diostick readers," Journal of Clinical Pathology and Quality Control **23**, 239-246 (2001).
4. H. Kim and J. Lee, "Comparison of urine analyzer URISCAN S-300 Moditron M and Clinitek 100," Inje Medical Journal **23**, 713-719 (2002).
5. O. S. Khalil, "Spectroscopic and clinical aspects of noninvasive glucose measurements," Clin. Chem. **45**, 165-177 (1999).
6. H. Chung, M. A. Arnold, M. Rhiel, and D. W. Murhammer, "Simultaneous measurements of glucose, glutamine, ammonia, lactate, and glutamate in aqueous solutions by near-infrared spectroscopy," Applied Spectroscopy **50**, 270-276 (1996).
7. H. M. Heise, R. Marbach, T. H. Koschinsky, and F. A. Gries, "Multicomponent assay for blood substrates in human plasma by mid-infrared spectroscopy and its evaluation for clinical analysis," Applied Spectroscopy **48**, 85-95 (1994).
8. H. Kim, I. Noh, and G. Yoon, "Glucose prediction in the interstitial fluid based on infrared absorption spectroscopy using multi-component analysis," J. Opt. Soc. Korea **13**, 279-285 (2009).
9. W. R. Premassiri, R. H. Clarke, and M. E. Womble, "Urine analysis by laser Raman spectroscopy," Lasers Surg. Med. **28**, 330-334 (2001).
10. J. W. McMurdy and A. J. Berger, "Raman spectroscopy-based creatinine measurement in urine samples from a multipatient population," Applied Spectroscopy **57**, 522-525 (2003).
11. T. Tatara, Y. Iwao, J. Takeda, Y. Ishihara, S. Ohkochi, and H. Uedaira, "Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy of urine for rapid multicomponent analysis of intraoperative cellular metabolites," Clinica Chimica Acta. **279**, 117-124 (1999).
12. K. J. Jeon, S. Kim, K. K. Park, J.-W. Kim, and G. Yoon, "Non-invasive total hemoglobin measurement," Journal of Biomedical Optics **7**, 45-50 (2002).
13. V. K. Bhutani, G. R. Gourley, S. Adler, B. Kreamer, C. Dalin, and L. H. Johnson, "Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia," Pediatrics **106**, 1-9 (2000).
14. J. L. Pezzaniti, T. W. Jeng, L. McDowell, and G. M. Oosta, "Preliminary investigation of near-infrared spectroscopic measurements of urea, creatinine, glucose, protein and ketone in urine," Clinical Biochemistry **34**, 239-246 (2001).
15. R. A. Shaw, S. Kotowich, H. H. Mantsch, and M. Leroux, "Quantitation of protein, creatinine and urea in urine by near-infrared spectroscopy," Clinical Biochemistry **29**, 11-19 (1996).
16. S. H. Park, *Modern Design of Experiments* (Minyongsa, Korea, 1995), pp. 11-21.
17. http://www.kmle.co.kr/viewDrug.php?inx=38763&c=8f7c6dfaee872256a677baf12855155e
18. Y. C. Shen, A. G. Davies, E. H. Linfield, P. F. Taday, D. D. Arnone, and T. S. Elsey, "Determination of glucose concentration in whole blood using Fourier-transform infrared spectroscopy," Journal of Biological Physics **29**, 129-133 (2003).
19. Y.-J. Kim and G. Yoon, "Multi component assay for human serum using mid-infrared transmission spectroscopy based on component-optimized spectral region selected by a first loading vector analysis in partial least square regression," Applied Spectroscopy **56**, 625-632 (2002).