

논문 2015-52-12-14

EIS(Electro Interstitial Scan) 방법의 임상적 유효성 연구 (Evaluation of Clinical Usefulness of EIS(Electro Interstitial Scan))

김 수 찬*, 배 장 한**, 진 민 호**, 김 재 옥**

(Soochan Kim, Jang-Han Bae, Min-Ho Jun, and Jaek U. Kim[©])

요 약

전기체간스캔법(EIS, electro interstitial scan)은 미세 직류전류를 인체의 사지말단 또는 국소적 인가를 통해 인체의 전류 반응을 기준으로 인체의 질병 유무를 판별할 수 있는 비침습적인 질병 스크리닝 방법으로 가능성을 보이고 있다. 프랑스에서 개발된 DDFAO는 다채널 EIS로 다양한 질병, 특히 당뇨와 같은 내분비 기관의 진단에 효과적이라고 주장한다. 본 연구에서는 RC 팬텀 모델을 이용하여 DDFAO의 측정의 반복성과 민감도를 확인하고, 정상군과 당뇨 질환군을 대상으로 임상적 유용성을 검증하였다. 그 결과, 팬텀을 이용할 경우, 반복 측정시 값의 변화가 없고 팬텀 특성이 변화될 때 DDFAO의 측정 결과도 변화되었다. 그러나 임상 측정에 있어서 6개의 표면 전극을 이용하여 비침습적 방법으로 정상인과 당뇨병 환자의 구별은 어려울 뿐만 아니라 반복성과 정확성도 우수하지 않았다. 그러나, 이러한 문제점에도 불구하고 측정 방법의 편리성과 간편성으로 인해 국소적인 영역보다 인체 전반적인 특성을 파악하는 스크린 장비로서의 개발 가능성은 여전히 보이고 있기에 EIS에 대한 다양한 기반 연구가 필요하다.

Abstract

Electro interstitial scan shows potential as a non-invasive screening method. It can discriminate some diseases based on electric current response to induce low intensity direct current to limbs or local area of body. DDFAO was invented in France and it is claimed that multi-channel EIS(Electro Interstitial Scan) is useful for various diseases, especially, diagnoses of endocrine system such as diabetics are very effective. In this study, we verified the repeatability and sensitivity of DDFAO by using a RC phantom model and its clinical usefulness using data obtained from normal and diabetes subject groups. As a result, it showed the repeatability and the output change according to change of phantom characteristic, but it was hard to distinguish normal and patient groups non-invasively with just six surface electrodes of DDFAO. The repeatability and the clinical accuracy was not sufficient for screening or diagnostic purposes, as well. In spite of the results with low repeatability and accuracy conducted in this study, we still need further investigations to improve the EIS-based measurement method; EIS is very convenient and simple and it shows potential as a screening tool of the whole body health conditions rather than localized disease diagnosis.

Keywords : Iontophoresis, Cottrell equation, Skin conductance, Bioimpedance, Diabetes

* 평생회원, 한경대학교 전기전자제어공학과&IT융합연구소, 한국한의학연구원

(Dept. of Electrical and Electronic Engineering & Institute for IT Convergence, Hankyong National University & Korea Institute of Oriental Medicine)

** 정회원, 한국한의학연구원

(Korea Institute of Oriental Medicine)

© Corresponding Author(E-mail: jaeukkim@kiom.re.kr)

※ 본 연구는 한국한의학연구원 주요사업 (K15012, 기혈상태 측정을 위한 생체장 분석 기술 개발)의 일환으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

Received : September 3, 2015 Revised : October 14, 2015

Accepted : November 19, 2015

I. 서 론

질병 진단에 있어 비침습적으로 인체의 내부 구조를 관찰하는 것은 매우 유용하다. 이러한 도구로서 CT (computerized tomography), MRI (Magnetic Resonance Imaging), PET (positron emission tomography) 등의 영상 기기 기술은 획기적으로 향상되었다. 그럼에도 불구하고 인체와 같은 생명 조직은 구조적인 문제뿐만 아니라 기능적/생리적 문제로 인해

서 질환이 야기되고, 그 결과로 구조적 변형을 보이는 경우가 많다. 내분비계나 신경 질환 등은 생리적으로는 심각한 문제가 있으나 구조적으로는 바로 나타나지 않는 경우가 대부분이고, 그로 인한 구조적 변화가 나타났을 때는 질환이 상당히 진행된 경우이다^[1].

그러므로 구조적 정보뿐만 아니라 생리적 정보를 손쉽고 빠르게 얻는 것은 여전히 질환의 조기 진단과 치료에 중요하다. 혈액 검사는 대표적인 기능적/생리적 정보를 얻을 수 있는 정확한 방법이다. 하지만, 혈액 채취를 위해서는 침습적인 방법을 사용할 수밖에 없어 연속적인 검사나 장기간 반복되는 검사가 필요할 때는 환자에게 2차 감염의 위험도 증가하고 정신적으로도 부담을 준다^[2].

이러한 불편함을 극복하고자 지금까지도 많은 비침습적 방법에 대한 연구가 진행되고 있다. 이런 노력의 결과로 외부에 피부전극을 이용해서 심전도, 근전도, 뇌전도 등과 같은 생체 전위를 이용하거나, 광을 이용하거나 혈액내 산소포화도를 추정하는 방법에 대한 것들은 과학적 근거와 임상적 유용성으로 인해 보편화되어 이용되고 있다^[3~5]. 이외에도 생체 임피던스를 이용하여 체지방 측정이나 EIT(electrical impedance tomography)도 유용한 방법으로 자리를 잡아가고 있다^[6].

비침습적인 방법으로 인체의 생리적 정보를 얻을 수 있다면 급성 질환보다 만성 질환이 많아지고 치료보다 예방 중심으로 의료에 무게 중심이 변화되는 시점에서 반드시 필요한 영역이다^[7]. 생활수준과 의료 기술의 발달로 급성 질환뿐만 아니라 만성질환이 늘어나고 있다. 영국의 경우에는 2009년 260만명이 2종 당뇨병으로 진단 받았고 영국의료보험(NHS)에서는 이와 관련된 질환으로 1시간에 1백만 파운드가 지출되고 있고 1년이면 90억 파운드로 NHS 예산의 10%에 해당되는 수준이다^[8]. 한국의 경우에도 2013년 11개 만성질환을 진료받은 전체 진료인원 1천35만명 중 232만명, 대략 22%가 당뇨병으로 진료받을 정도로 당뇨병환자수가 많다. 이와 관련비용도 만성질환 진료비 17조 3천억원(전체진료비의 33.9%)중 1조 3천억원을 진출했으며, 이는 전체진료비의 2.5%, 만성질환 진료 비중으로는 7.5%에 해당되는 높은 수치이다^[9]. 당뇨병전증(prediabetes)은 2종 당뇨병로 가기 전인 단계로 이 단계에서 간단한 운동이나 식이요법을 통해서 2종 당뇨병로 진행되는 것을 예방할 수 있다. 그러

나 진단과 치료의 기술이 발달했음에도 불구하고 2종 당뇨병의 경우 증상이 두드러지지 않고 서서히 진행되기 때문에 당뇨병전증에서는 발견하기가 매우 어렵다. 당뇨병전증은 초기 진단이 매우 중요하지만 그 평가 비용과 진단 방법이 불편하여 스크린이 잘 이루어지지 않고 있다. 기존의 방법은 채혈을 통한 OGTT(Oral Glucose Tolerance Test), FGT(Fasting Glucose Test)와 같은 기존의 당뇨 검사법을 이용하거나 FINDRISC(Finnish Diabetes Risk Score)와 같은 설문지나 AGEP(Advanced Glycation End Product) 바이오마커를 이용한 VeraLight SCOUT DS 등의 비침습적인 방법이 있으나 정확하지 않아 진단에의 활용에 제한적이고 또한 스크린용으로 활용하기에도 비용적인 부담이 크다^[8]. 그러므로 당뇨나 기타 만성질환의 예방과 관리를 위해 측정이 간편하고 저비용으로 스크린이 가능한 장비가 시장에서 매우 필요하다.

전기체간스캔법 (EIS, Electro Interstitial Scan, ElectroSomatoGram (ESG), Electrochemical Skin Conductance (ESC))은 미세전류를 사지말단 또는 국소적 부위에 인가하여 인체의 전기적 반응을 분석하여 질병 유무를 진단하고 모니터링하는 방법이다^[10~15]. 이 방법은, 4개 혹은 6개의 피부 전극판을 이용하여 10분 내외의 검사만으로 다양한 질환 분석이 가능한 장점이 있으며, 현재 당뇨 질환의 스크린용으로 적합하다고 부각되는 의료기기들이 시장에 나오고 있다. 이를 뒷받침해주는 논문들도 저널에 실리고 있다^[10~12]. 그러나 대부분이 기본 원리에 대한 구체적인 언급 없이 측정 결과를 중심으로 당뇨와 같은 특정 질환의 스크린용으로 활용 가능성이 높다는 결과를 보여주고 있다.

본 연구에서는 EIS의 기본 측정 원리가 무엇인가에 대해서 조사해 보고, 관련 장비 중인 하나를 이용하여 팬텀과 임상 데이터를 얻어 그 기기의 반복성과 임상에서의 효용성 유무를 당뇨 환자군을 대상으로 평가하였다.

II. 본 론

1. EIS 이론의 근거

EIS의 기본 원리가 되는 것은 크게 2가지로 보인다. 하나는 코트렐방정식(Cottrell equation)이고 다른 하나는 피부 전도도(skin conductance)의 개념이다. 코트렐

방정식은 식 (1)과 같이 전류는 양 손바닥과 발바닥 그리고 양쪽 이마에 붙이는 전극의 면적(A)과 확산계수(D), 그리고 초기 농도(c)에 비례하고, 시간(t)에 반비례한다. 확산 물질과 용매, 용질의 조건의 의해서 결정되는 확산 계수(diffusion coefficient)는 식(2)로부터 얻는다. 결과적으로 식 (3)을 이용할 경우 외부에서 전류값을 측정하여 인체의 Na⁺, K⁺ 등의 이온 농도를 추정하는 원리이다^[14~15].

$$i = nFAc_o \sqrt{\frac{D}{\pi t}} \tag{1}$$

$$D = \frac{kT}{n\pi\alpha\eta} \tag{2}$$

$$c_o = \frac{i}{nFA \sqrt{\frac{D}{\pi t}}} \tag{3}$$

- i = current, in unit A
- n = number of electrons (to reduce/oxidize one molecule of analyte j, for example)
- F = Faraday constant, 96,485 C/mol
- A = area of the (planar) electrode in cm²
- c_o = initial concentration of the reducible analyte j in mol/cm³
- D = diffusion coefficient for species in cm²/s
- t = time in s.
- k: 볼츠만 상수
- T: 온도
- α: 용질의 반경
- η: 점성

실험실 수준의 실험에서는 적용 가능 하지만 용액 상태가 아니라 외부에 표면 전극을 이용해서 인체에 확장하기에는 인체는 너무 복잡하다. 이러한 이유에서 당뇨병 진단에 있어서는 코트렐방정식을 적용시키기 보다는 피부전도도를 이용한 개념이 설득력 있다^[12~13, 16]. 땀샘의 활성도는 각질층(stratum corneum)이 절연 역할을 하고 역이온도입법(reverse iontophoresis)에 근거하여 표면 전극을 통해 4V보다 낮은 전압을 전극 양단에 가하면 이 때 발현되는 전기화학적 반응을 전류를 통해 측정한다. 즉, 이온도입법(iontophoresis)을 역으로 이용하는 것이다. 외부땀샘의 감소에 의해서 땀샘의 이온 균형이 깨어지는 것을 감지하는 것이다. 이러한 자율신경계의 변화는 체온이나 운동 상태에 영향을 받지 않는다^[8]. 특히

당뇨병은 말초신경계에도 영향을 주기 때문에 당뇨 초기에 점차적으로 땀샘(eccrine sweat glands)의 감소를 보인다는 현상을 기반하고 있다. 혈액을 채취하여 당뇨와 직접적인 관련이 있는 글루코스 농도(glucose level)를 측정하지 않고 간접적으로 땀샘의 활성도를 평가하여 비침습적으로 당뇨병진증을 추정하는 원리이다^[8].

2. 반복성 검증

인체를 대상으로 하는 실험의 경우, 인체 자체가 시시각각 변화될 수 있어 값의 변화가 없는 전자 회로로 구성된 팬텀을 이용하여 평가하였다. 전기화학적 평가 방법이라 화학적으로 EIS의 기본 원리가 되는 코트렐 방정식의 비침습적 측정에 적용할 수 있는가에 대한 타당성까지 확인하는 것이 정확하다 볼 수 있다. 본 연구에서 사용한 EIS 장비는 임상기기로 식약처 허가를 받은 DDFAO (MEDIL.L.D., France)이다. DDFAO는 피부 저항측정기로 명명되어 있어 RC 네트워크에서도 동작할 것으로 예상된다. 그림 1(a)과 같이 그림 1(b)의 RC 전기 소자를 기본 단위로 하여 6개의 입력 노드를 만들었다. 그림 1(b)는 기본 RC 회로로 세포를 전기 모델로 가정할 때 사용하는 가장 단순한 형태로 세포 외부의 저항과 세포막으로 인한 용량성 성분과 내부 저항성 성분을 고려한 모델이다^[17]. 시스템의 민감도는 R과 C값을 변경하며 평가하였다.

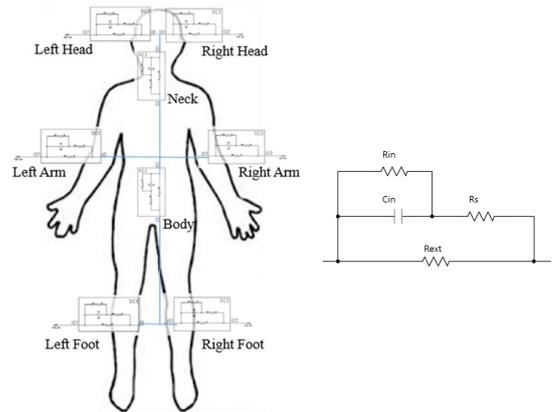


그림 1. 인체를 모사한 RC 회로 (a) 전체회로 (b) 기본 블록
 Fig. 1. RC circuit simulating a human body. (a) whole circuit (b) basic module.

3. 임상 데이터

임상적 유효성 확인을 위해 관련 장치가 널리 이용되

는 대표 질환인 당뇨 질환을 대상으로 진행하였다^[10~12]. 가천의대 길병원의 임상시험심사위원회 (IRB, GFIRB2014-16)의 승인을 얻어 임상진단검사와 EIS 장치의 데이터를 수집하였다. 전극을 이용한 생체 신호 측정의 정확성은 전극의 상태와 피검자의 협조 정도에 따라 측정값의 정확성에 영향을 줄 수 있다. 이러한 영향을 최소화하기 위해 피검자가 손과 발을 올려놓은 이후에 손과 발의 움직임이나 흔들림은 전혀 없도록 하였을 뿐만 아니라 전극에 가해지는 압력도 결과에 영향을 줄 수 있음을 설명하고 가능한 일정하게 유지시켰다^[18~19]. 그림 2는 DDFAO를 이용하여 데이터를 얻는 장면이다. 이마에 2개의 Ag/AgCl 전극을 부착하고 양손과 양 발을 측정 전극위에 올려놓기만 하면 된다. 모든 데이터는 반복성 확인을 위해 1차 측정 후, 측정 전극에서 손과 발을 떼고 내려온 다음 5분 이후에 다시 측정기로 올라서서 측정하였다. 이마에 부착한 전극은 2차 측정에서도

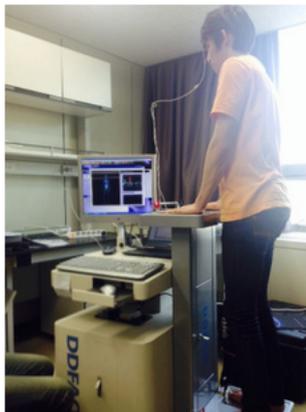


그림 2. DDFAO를 이용한 데이터 측정 장면
Fig. 2. Data acquisition using a DDFAO.

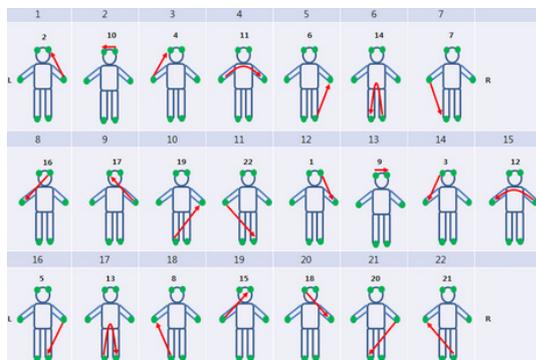


그림 3. 6개의 전극 중 매 2개씩의 조합으로 자극이 가해지는 패턴
Fig. 3. Stimulation patterns by paired combinations between 6 electrodes.

1차에서 사용한 전극을 그대로 이용하였다. 1회 측정 시 소요되는 시간은 3분 미만으로 총 소요 시간은 휴식을 포함하여 최대 15분 이내였다. 측정이 이루어지는 15분은 짧은 시간으로 보고 측정 대상에는 큰 변화가 없을 것이라고 가정하고 1차와 2차 측정을 비교하여 반복 측정의 유효성을 확인하였다.

DDFAO는 6개의 전극 중 개별적으로 그림 3과 같이 2개 전극을 조합하여 총 22개의 조합으로 Aa, Na 라는 값을 얻는다. 이 값으로부터 DDFAO는 측정 파라미터 값을 6가지 분류로 나누어 다음의 총 40가지의 결과를 보여준다.

- 생체조직 사이의 이온화 (Interstitial ionogramme, 미네랄) - natrium, potassium, chlorine, magnesium, calcium, phosphates, iron
- 생체조직 사이의 가스 평가 (Interstitial gases assessment) - pHi, iHCO₃, iPCO₂, iPO₂, [H⁺], iSBE, iSO₂
- 산화 스트레스 (Oxidative stress) - ONOOH, NO, H₂O₂, O₂⁻, OH⁻
- 주요 신경전달물질 (Main neurotransmitters) - Serotonin, Dopamine, Catecholamines, Acetylcholine
- 생체조직 사이의 호르몬 평가 (Interstitial hormonal assessment) - TSH, FSH, DHEA, Cortisol, aldosterone, adrenomedullary hormone, Testosterone, insulin, parathormone hormones, thyroid hormones, ADH, ACTH
- 생체조직 사이의 생화학성분 (Interstitial biochemistry) - triglycerides, ASAT & ALT, alkaline phosphatases and GCT, glucose, LDL cholesterol

이외에도 12개의 변수(Aa₁, Aa₄, Na₁, Na₄, Main_risk₁, Main_risk₂, BMI, Ideal_weight, Lean_mass, Fat_mass, Daily_calories_advised, Davenport_diagram)가 계산되어 총 52개의 결과 값을 얻게 된다. 반복성 확인을 위해 위 변수들 중에서 전극 으로부터 측정된 원 데이터로 추정되는 Aa와 Na 22개의 결과 값을 비교하였다.

III. 실험 결과 및 고찰

1. 팬텀에서의 반복성 및 민감도

반복성 확인을 위해 사용된 팬텀은 생체 전극 모델인 RC 모델을 기반으로 그림 5(a)와 같이 PCB 기판으로 구현하였다 DDFAO가 6개의 전극과 연결되므로 6개의 노드로 구성하고 각 이마, 목, 몸통, 팔, 그리고 다리의 각 세그먼트로 구성하였다. 그림 5(b)는 팬텀 기판을 이용해서 실험하는 장면이다.

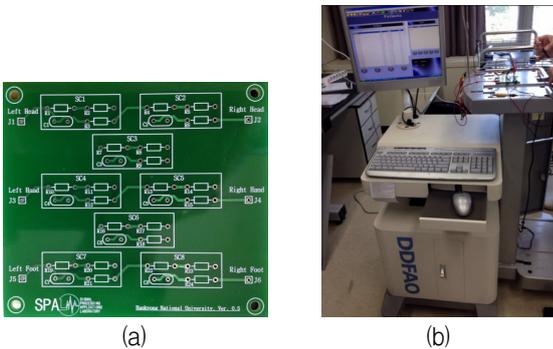


그림 4. (a) 제작된 생체 RC 모델 기판 (b) RC 기판을 이용한 실험

Fig. 4. (a) The RC board simulating a human body, (b) experimental set-up using the RC board.

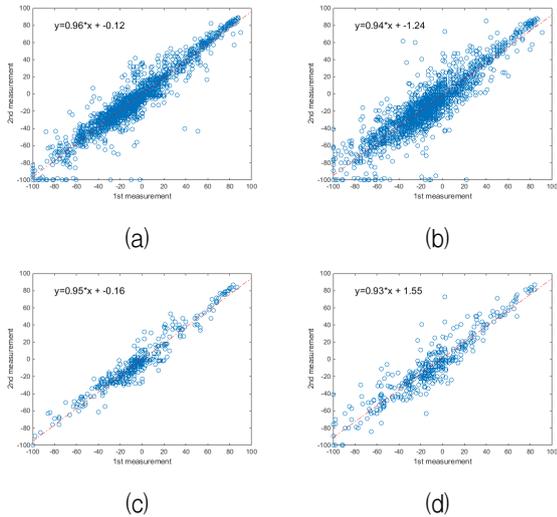


그림 5. 22쌍의 조합에 대한 1차 측정과 2차 측정의 값의 상관 관계 그래프 (a) 환자군의 Aa, (b) 환자군의 Na, (c) 정상군의 Aa, (d) 정상군의 Na

Fig. 5. Correlation graphs between the 1st and 2nd measurement data; (a) Aa for patients, (b) Na for patients, (c) Aa for normal subjects, and (d) Na for normal subjects

제작된 보드에 장착한 R과 C 값은 인체의 임피던스 값과 가까운 값으로 각각 머리, 목, 몸은 100ohm, 100pF으로 팔과 다리는 560ohm과 100pF가 되는 소자 값을 이용하였다^[20~21]. 반복성과 함께 값의 변화에 얼마나 민감하게 반응하는가를 관찰하기 위해 3%, 5% 그리고 10%로 그 변화폭을 서서히 증가시켰다.

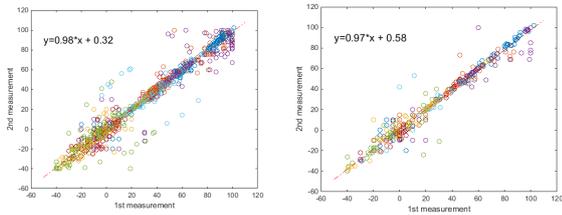
고정된 R과 C 값에 대해서는 5회 이상 반복 측정하여도 매번 22개의 Aa, Na 값들은 동일하였다. R과 C 값 변화에 대해서는 기존의 값에서 3%이상의 변화가 있을 경우 22쌍의 Aa, Na 값이 변화되는 것을 관찰하였다. 이로써 DDFAO의 전기회로적인 구성된 팬텀을 이용할 경우에는 측정의 반복성도 있으며 외부 상태의 변화에 따라 결과가 변경됨을 확인하였다.

2. 임상 데이터의 반복성

정상인 21명(남:9명, 여:12명)과 당뇨 환자 71명(남:21, 여:50명)을 대상으로 얻은 DDFAO의 분석 결과에 대해서도 반복성 확인을 위해 2회 측정된 결과를 바탕으로 상관관계를 살펴보았다.

DDFAO의 원 데이터로 추정되는 Aa, Na라고 하는 값은 전극의 자극 방식에 따라 22개 채널의 데이터를 갖고 있다. 2회 측정에 대하여 1차 측정을 x 축으로 2차 측정을 y축으로 하여 상관관계의 그래프는 그림 6과 같다. 그림 6(a)는 Aa와 Na에 대한 각각 환자군에 대한 상관관계이고, 그림 6(b)는 정상군에 대한 상관관계이다. Aa와 Na 모두 0.93이상의 상관관계를 보였다. 그러나 5분이라는 휴식 시간을 두고 측정된 결과로 볼 때 반복성이 우수하다고 볼 수는 없다. 환자군과 정상군을 비교할 경우, 정상인이 환자군보다 데이터 분포의 폭이 조밀하였다. 샘플의 수가 정상인이 적은 것도 이유일겠지만, 또 다른 이유로 정상인의 경우 20~40대 젊은 층이라 측정 시간 동안 일정한 자세의 유지가 가능하지만 당뇨병 환자의 경우 50~70대라 측정 시 움직임과 접촉 전극의 압력 변화로 기인된 것으로 사료된다^[19].

DDFAO에서 보여주는 결과 분석 인자에 대해서도 1차와 2차 측정값을 비교하였다. 총 52개의 인자 중에는 43개의 연속인자와 9개의 이산인자가 있다. 그림 7은 몇 개의 연속 인자에 대한 1차와 2차 측정 결과를 각 축으로 하여 정상군과 환자군에 대해서 데이터 분포와 상관관계를 보여준다. 대부분의 변수들이 높은 상관관계를 보이고 있으나, 그 경향은 조금씩 차이가 있다.



(a) 환자군 (b) 정상군

그림 6. DDFAO의 출력 변수 중 Daily_calories_advised를 제외한 42개의 연속 변수에 대한 1차 측정과 2차 측정의 상관 관계 그래프

(a) 환자군 (b) 정상군

Fig. 6. Correlation graphs between the 1st and 2nd measurement data with 42 continuous variables except for Daily_calories_advised; (a) patient group and (b) normal group.

예를 들어, Na₁과 BMI와 같이 상관 관계가 높고 편차가 크지 않은 변수가 있는가 하면, Na₄나 parathormone과 같이 상관 관계는 높으나 편차가 큰 변수도 있었다. 또한, OH⁻, O₂⁻, glucose 변수와 같이

변화 정도가 1이 아닌 각각 5나 10과 같이 크게 변화되어 연속인자로 보기 어려운 해상도를 갖는 것도 있었다. 혈당과 관련된 것으로 예상되는 glucose와 insulin 변수도 있으나, insulin 변수는 연속적인 측정결과를 보인 반면, glucose 변수는 해상도도 높지 않고 변화의 폭도 크지 않았다. 이와 같이 상호 연관성이 있어야 할 변수의 경우에도 분포 경향은 매우 상이하였다.

각 개별 인자의 상관 계수 대신 전체 인자에 대해서 각각 1차 측정과 2차 측정에 대한 결과를 그림 8과 같이 그래프로 그렸다. 여기서도 상관계수는 0.97이상이었다. “Daily calories advised”은 값의 범위가 다른 변수들과 큰 차이가 있어 제외하였다. 원 데이터인 Aa, Na보다는 상관관계가 높게 나타났다. 이는 원 데이터로부터 분석 결과를 추정할 때 보정작업을 수행하고 있음을 유추할 수 있다.

임상 데이터에 대한 DDFAO 반복성은 있으나 그림 7과 같이 반복성이 낮은 변수와 감도가 낮은 변수들도 상당수 존재하는 것으로 확인하였다. 이산 변수의 경우

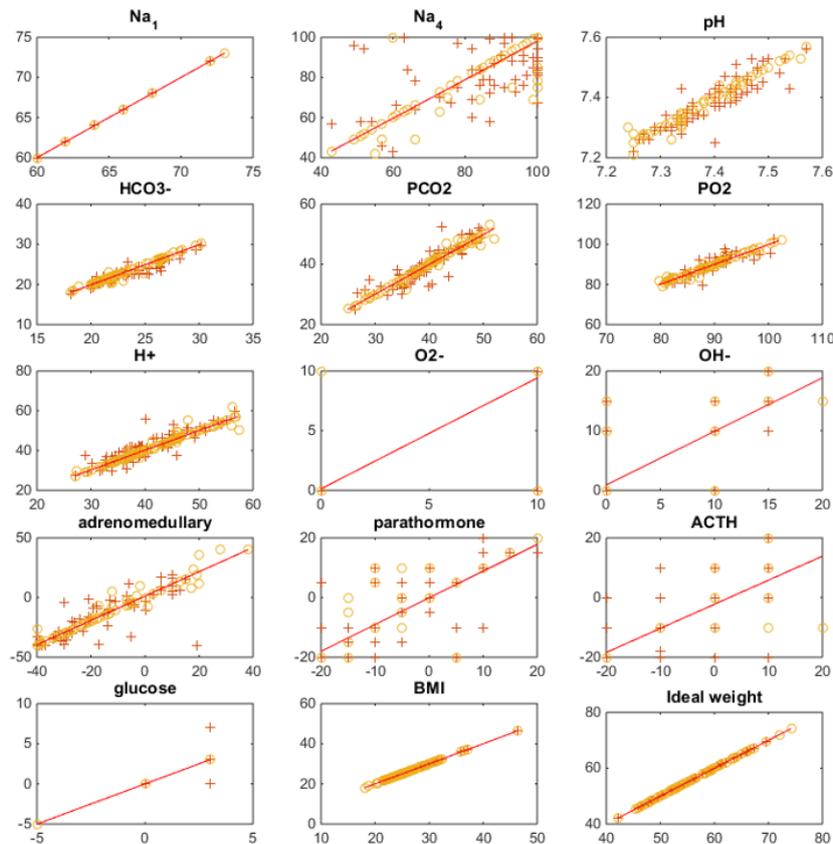


그림 7. 각 DDFAO의 분석 인자 중 연속 변수에 대한 1차 측정과 2차 측정 결과의 상관관계

Fig. 7. Correlation graphs between the 1st and 2nd measurement data for each continuous variables.

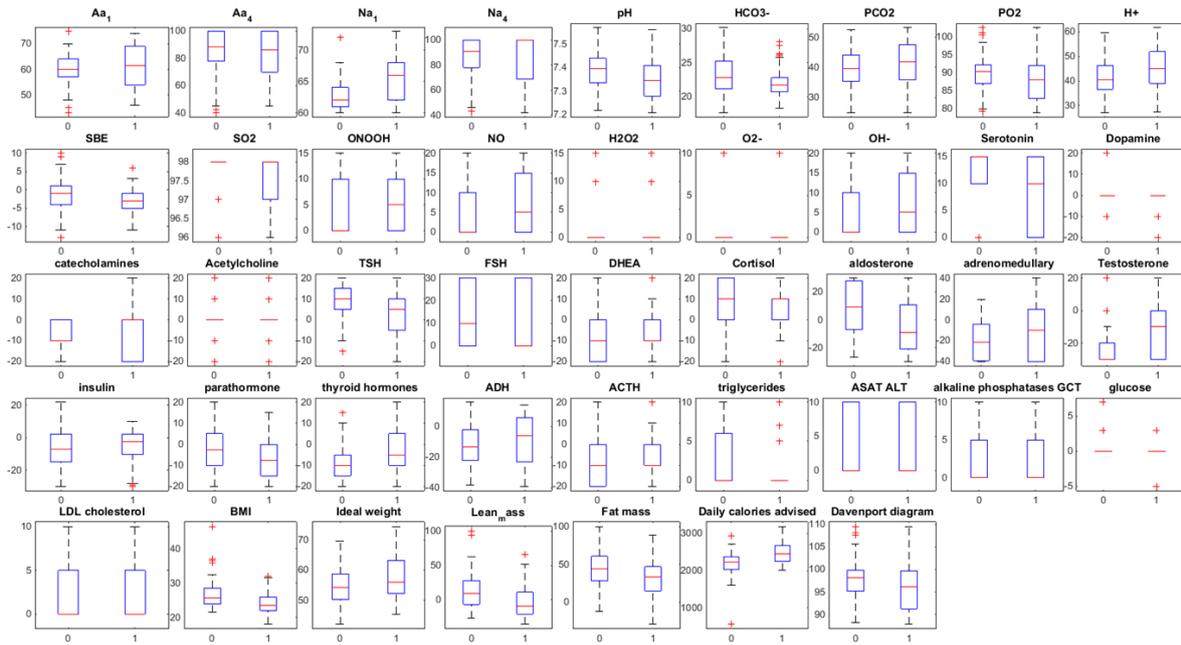


그림 8. 각 DDFAO의 분석 인자에 대한 정상군과 환자군의 데이터 분포 (0: 정상군, 1: 환자군)
 Fig. 8. Data distribution of patient and normal groups for each DDFAO output variable.
 (0: normal group , 1: patient group)

에도 1차 측정과 2차 측정값을 비교하여 다르게 나온 경우가 환자군의 경우 28%, 정상군의 경우 30%로, 평균적으로 29%가 상이하였다.

3. 당뇨 진단의 유효성

DDFAO의 분석인자에서 정상군과 환자군에 대하여 박스 플롯을 통하여 평균과 편차의 분포를 관찰하였다. 그림 9와 같이 몇몇 변수들은 정상군과 환자군 간의 통계적으로 평균값의 유의한 차이를 보이는 경우도 있으나 데이터 분포가 정규분포를 갖지 않을 뿐만 아니라 편차에서 많이 벗어난 경우도 있었다. 당뇨와 직접적인 관계가 있을 것으로 예상한 glucose나 insulin 변수의 경우에도 환자군과 정상군을 구분하는데 도움을 주지 못하는 결과를 보였다. 개별 변수들의 분포만을 보더라도 정상군과 환자군의 구별이 용이하지 않음을 예상할 수 있었다.

표 1은 이들 변수를 이용하여 ROC(receiver operator characteristics) 커버와 AUC(Area under the curve) 결과를 보여준다. AUC 값이 낮음에도 불구하고 통계적으로 유의한 의미를 보이는 인자가 HCO3, SBE, aldosterone, BMI, Lean mass, Fat_mass로 6개였다. 이 6개의 인자의 경우, 반복 측정에 있어서도 상관관계

표 1. ROC 커버의 면적 (*: 95% significance가 95%)
 Table 1. Area of ROC curve (*:95% significance).

DDFAO의 분석 변수	Area	Std. Errora
Aa_1	.577	.060
Aa_4	.436	.058
Na_1	.326	.054
Na_4	.443	.058
pH	.518	.058
HCO3*	.693	.051
PCO2	.577	.060
PO2	.423	.060
H	.477	.058
SBE*	.689	.051
aldosterone*	.678	.053
adrenomedullary_hormone	.579	.060
insulin	.585	.057
ADH	.577	.060
BMI*	.718	.052
Ideal_weight	.431	.057
Lean_mass*	.680	.053
Fat_mass*	.658	.053
Davenport_diagram	.421	.060

가 매우 높은 변수들이었다. 이중 AUC가 가장 높은 것은 HCO3로 이 변수에 대한 ROC curve는 그림 10과 같다. 임상에서 사용할 수 있을 정도로 민감도와 특이도가 높지 않았다.

그림 7의 상관관계에서도 두 그룹의 데이터 분포가 구분이 없이 상당 부분 겹쳐서 분포한 것으로 예상할 수 있었지만 ROC 곡선에서도 민감도와 특이도가 임상에 사용할 만큼의 우수성을 보이지 못하였다. 그러므로 개별 변수만을 이용하여 스크린을 할 수 없음을 알 수 있다.

개별 인자대신 6개의 인자를 조합하여 선형 회귀 방정식(linear regression equation)으로 분류기를 만들어 평가해 보았으나 그 정확도도 또한 60% 내외로 높지 않았다.

DDFAO라는 장비는 2개의 전극을 부착하고 손과 발을 전극에 접촉하는 매우 간단한 준비 작업만으로 전극 양단의 전압 인가에 따른 전류나 전도도(conductance)를 통해 인체 내부의 다양한 이온 정보를 추정한다. 본 임상연구 결과 당뇨병의 진단에 있어서는 업체에서 주장하는 바와 같은 임상적 유용성을 보여주지 못하였다. 첫 번째 원인으로 측정 결과의 신뢰성 문제가 있을 수 있다. 팬텀을 이용하였을 경우에는 안정적인 반복 측정이 가능하였고 민감도도 3% 정도로 높다고 할 수 없었다. 인체를 대상으로 한 반복 측정의 경우, 5분이라는 짧은 시간의 휴식 전후에서 반복실험에서 측정 결과에 있어 큰 변화(변동계수>20%)를 보이는 경우가 있었다. 두 번째 원인으로 데이터 측정 시점을 고려하지 않은 문제일 가능성도 있다. 임상에서 DDFAO 측정 시점을 공복 상태, 혹은 식후 상태 등으로 통일하지 않은 파일럿 임상이었다. 환자군의 경우 모두 당뇨라 확증을 받은 환자지만 증상이 경미하거나 데이터 획득 당시 혈당

수치가 정상일 가능성을 배제할 수 없었다. 세 번째 원인으로 DDFAO 장비가 당뇨에 특화된 장비가 아니라 여러 건강지표를 스크리닝하는 장비임을 표명한다. 학술 논문으로 당뇨에 대한 민감도와 특이도를 명확하게 언급한 것은 EZSCAN과 Sudoplus 장비로 DDFAO를 이용하여 얻은 당뇨 임상관련 논문은 찾아보기 어렵다^[10-12]. ESCAN이나 Sudoplus 장비는 임상시험 당시에 식약처 임상승인이 되어 있지 않아 본 연구에서는 사용하지 못하였다.

IV. 결 론

비침습적으로 표면 전극만을 이용하여 생체 내 이온 농도나 땀샘의 특성을 분석하여 이를 질병의 스크리닝으로 활용하고 있는 장치의 원리에 대해서 알아보고, 현재 국내 의료기 승인을 받은 장비중 하나인 DDFAO를 이용하여 팬텀에서의 데이터와 임상 데이터를 얻어 기기의 활용 가능성에 대해 실험을 통해서 확인하였고, DDFAO라는 EIS기반의 비침습 진단장비를 이용해서 당뇨병 진단 가능성을 구체적 임상 데이터에 기반하여 검토한 최초의 연구이다.

측정 기기의 기본 원리인 코트렐방정식과 역이온도 입법은 전기화학분야에서는 입증되고 활용되고 있을 만큼 유효한 방법이다.

관련 의료기기 중 국내 식약처로부터 피부저항측정기로 의료기기 인가를 받은 DDFAO를 이용하여 데이터의 신뢰도와 임상적 유효성을 평가하였다. 전자 회로 팬텀을 활용한 반복 측정과 민감도 평가 결과를 볼 때 장비의 구동, 분석, 입력 변화의 결과 반영 등은 잘 이루어지고 있었다. 그러나 사람을 대상으로 한 실험에서는 분석결과 값이 측정 시 변화가 많이 발생하는 경우도 있었다. 이러한 이유로 인하여 관련 장비의 활용도가 높은 당뇨 환자군과 정상군을 비교에 있어서도 우수한 성능을 보이지 못하였다.

이상의 결과를 종합해 보면 DDFAO의 진단방법인 6개의 표면 전극을 이용하여 비침습적으로 정상인과 당뇨병 환자의 구별이 어려울 뿐만 아니라 기존에 제안하는 방식에 대한 검증에서도 정확성과 반복성이 검증되지 않아 그 유효성에 대해서는 좀 더 깊은 고찰이 요구된다.

향후 연구 방향으로 지금과 같이 DDFAO 장비에서

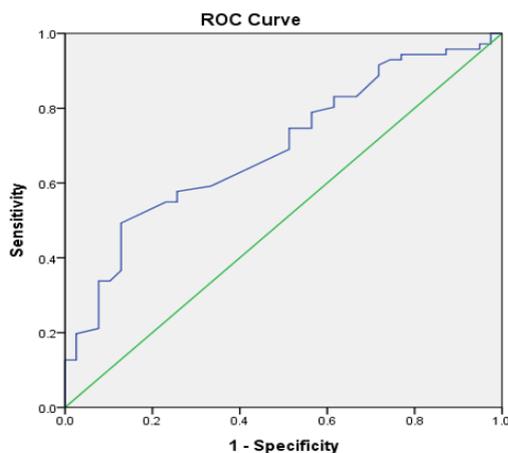


그림 9. HCO3에 대한 ROC 곡선

Fig. 9. ROC curve of HCO3.

제공되는 결과 값을 기반으로 한 시스템 검증보다 각 측정 단계에서 기기에서 직접 얻을 수 있는 신호로부터 전압의 크기 변화, 반응시간, 반응의 기울기 등을 분석을 통해 임상에 유용한 정보를 얻는 시도가 필요하다. Ozaki, R.의 연구에서는 DDFAO는 아니지만 동일한 기전을 활용한 장비인 EZSCAN이라는 장비의 경우 만성콩팥병을 동반한 당뇨병자와 동반하지 않은 당뇨병자 각각 50명에 대해 EIS로 측정된 피부 전도도와 혈액검사로부터 구한 eGFR, albumin-creatinine ratio (ACR) 간 높은 상관관계를 관찰했고, 만성콩팥병을 동반한 당뇨병자를 대상으로 한 EIS의 활용 가능성을 제시하기도 하였다^[21].

이상의 것들을 고려해 볼 때, 측정 방법의 간편성과 비침습적인 방법으로 국소적인 영역을 보기보다 인체 전반적인 특성을 파악하여 질병 유무를 스크린 할 수 있다는 접근 방식은 측정방식의 개선과 분석 알고리즘의 개선을 바탕으로 더욱 발전시켜 나갈 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

- [1] H.S. Kim, Radiological analysis of liver nodules under diagnostic debate in patients with liver cirrhosis, *Korean Association for the Study of the Liver, Single Topic Symposium*, pp. 14-29, 2010.
- [2] J.H. Lee, On the Current State of Blood borne Infectious Diseases Caused by Needle Stick Injuries, *The Graduate School of Ewha Womans University*, 2010.
- [3] B. Philippe and T. Lydie, Electrophysiological analysis system and method, PCT/EP2006/063452, 2007.
- [4] P. Brunswick and N. Bocquet, Electrophysiological analysis system, PCT/EP2008/052211, 2014.
- [5] A.J. Bard, and L.R. Faulkner, *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications 2nd Ed*, Wiley, New York, 2001.
- [6] R. Bayford, Bioimpedance tomography (electrical impedance tomography), *Annu Rev Biomed Eng*, Vol. 8, pp. 63-91, 2006.
- [7] University of California San Francisco, *Top Trends in Health and Science for 2014*, <https://www.ucsf.edu/news/2013/12/110666/top-tre>
- [8] EZSCAN & Impeto Medical, http://www.activeage.org/publications/doc_download/48-ezscan-case-study & <http://www.impeto-medical.com>, 2015.07.
- [9] M.S. Son, guide for medical screening assessment, Health Insurance Review & Assessment Service, 2014.
- [10] A. Maarek, Electro interstitial scan system: assessment of 10 years of research and development. *Medical Devices: Evidence and Research*, Vol. 5, pp. 23-30, 2012.
- [11] E.H. Schwarz, P. Brunswick, and J. Calvet, EZSCAN a new technology to detect diabetes risk, *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, Vol. 11, no. 4, pp. 204-209, 2011.
- [12] C.M. Casellini, et al., Sudoscan a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes Technol Ther*, Vol. 15, No. 11, pp. 948-53, 2013.
- [13] <http://www.ldteck.com/sudopath.html>.
- [14] <http://www.screenyourbody.com/faq.shtml>.
- [15] http://www.helse1.no/dokumenter/DDFAO_T50_Synthesis.pdf.
- [16] R. Ozaki, et al., A new tool to detect kidney disease in Chinese type 2 diabetes patients: comparison of EZSCAN with standard screening methods. *Diabetes Technol Ther*, Vol. 13, No. 9, pp. 937-43, 2011.
- [17] H.M. Dastjerdi, R. Soltanzadeh, and H. Rabbani, Designing and implementing bioimpedance spectroscopy device by measuring impedance in a mouse tissue. *J Med Signals Sens*, Vol. 3, No. 3, pp. 187-94, 2013.
- [18] Medical Centre for the Prevention of Diseases, Validation of the ddfao system/clinical tests definitions of algorithms by inverse problems, http://helse1.no/dokumenter/DDFAO_T50_Synthesis.pdf
- [19] J.H. Bae, Reliability test of a bio-electrical impedance device with varying contact area of electrodes, *10th International Symposium on Electrochemical Impedance Analysis*, Borovets, Bulgaria, June, 2014.
- [20] <http://www.highvoltageinfo.com/2008/04/human-body-resistance-and-capacitance.html>.
- [21] Guy Holt, http://www.screenlightandgrip.com/html/481_GFCI_Workshop.html. 2012.

저 자 소 개



김 수 찬(평생회원)
1994년 인제대학교 의용공학과
학사 졸업.
1998년 연세대학교 생체공학협동
과정 석사 졸업.
2003년 연세대학교 생체공학협동
과정 박사 졸업.
2004년 Rensselaer Polytechnic Institute 박사 후
연구원.
2008년 KETI 위촉연구원.
2004년~현재 한경대학교 전기전자제어공학과
전임강사, 조교수, 부교수.
2015년~현재 한국한의학연구원 겸임연구원.
2015년~현재 Visiting professor, Johns Hopkins
University.
<주관심분야 : 생체신호 계측 및 분석, HCI, 전자
기장 이용 세포성장 촉진, 바이오 임피던스>



전 민 호(정회원)
2004년 충남대학교 기계공학부
학사 졸업.
2007년 광주과학기술원
기전공학과 석사 졸업.
2014년 광주과학기술원
기전공학과 박사 졸업.
2014년~현재 한국한의학연구원 YS 연구원.
<주관심분야 : 의료용 MEMS 기술, 생체신호 계
측 센서, 의료기기 개발>



배 장 한(정회원)
2007년 성균관대학교 바이오메카
트로닉스학과 학사 졸업.
2009년 성균관대학교 생명공학과
석사 졸업.
2010년~현재 한국한의학연구원
선임연구원.
2013년~현재 한국과학기술원 기계공학과
박사 과정.
<주관심분야 : 생체신호 계측 및 분석, 생체신호
알고리즘 개발, 의료공학>



김 재 욱(정회원)
1998년 포항공과대학교 물리학과
학사 졸업.
2000년 Chalmers Univ. of
Technology, Sweden
물리학과 석사 졸업.
2005년 Univ. of Gothenburg,
Sweden 물리학과 박사
졸업.
2009년 한국과학기술원 물리학과 박사 후 연구원.
2006년~2009년 한국과학기술원 물리학과
박사 후 연구원.
현재 한국한의학연구원 한의기반연구부 부장.
<주관심분야 : 생체전기, 맥파, 생체신호 계측 및
분석, 한방 의료기기 개발>