

논문 2016-53-11-15

EIS 기반 전압신호 분석을 통한 당뇨병 진단 가능성 평가

(Diagnosis of Diabetes Using Voltage Analysis Based on EIS (Electro Interstitial Scan))

배 장 한*, 김 수 찬**, 카니티카 케오칸네트***, 전 민 호*, 김 재 욱*

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

요 약

EIS (Electro interstitial scan, 전기체간스캔법)는 전극을 이용해 미세전류를 인체에 인가하고 그에 따른 전기적 반응을 분석하여 생리적인 정보를 얻는 방법으로, 비침습적이고 간단한 검사가 가능하다는 장점이 있다. 특히 당뇨병 진단을 위한 스크린용으로 적합하다는 연구들이 진행되어 왔으나 대부분 진단 원리에 대한 구체적인 논의가 이루어지지 않았다. 본 연구에서는 EIS 방법이 당뇨병 스크리닝 및 임상에 유용하게 활용될 수 있을지 분석해 보기위해 당뇨병 환자와 정상인을 대상으로 EIS 장비의 원 신호인 전압 변동 데이터를 특정경로에서 측정하였다. 전압 신호의 특징점을 추출하고 두 그룹 사이의 AUC (Area under the curve)를 계산한 결과 7개의 변수들이 60% 이상의 분류 정확도를 보였다. 또한 이 변수들을 k-NN 분류기로 학습한 결과, 왼쪽 손에서의 전압 변동 크기를 기준으로 분석했을 때 분류 정확도를 76.2%까지 높일 수 있었다. EIS 기반의 전압 신호 분석법으로 비침습적인 당뇨병 스크리닝의 가능성을 보였다.

Abstract

EIS (Electro interstitial scan) is a non-invasive and simple method to find the physio-pathological information inferred by electric current response with respect to low direct current applied between remote sites of the body. Although a few EIS-based devices for diagnosing diabetes were commercialized, they were not successful in offering clinical validity nor in confirming diagnostic principle. In this study, we measured the voltage responses of diabetic patients and normal subjects with a commercialized EIS device to test the usefulness of EIS in screening diabetes. For this purpose, voltage was measured between pairs of electrodes contacted at both palm, both soles of the feet and left and right forehead above both eyes. After feature extraction of voltage signals, the AUC (area under the curve) between the two groups was calculated and we found that seven variables were appropriately shown above 60% of accuracy. In addition, we applied the k-NN (k-nearest neighbors) method and found that the accuracy of classification between the two groups reached the accuracy of 76.2%. This result implies that the voltage response analysis based on EIS has potential as a diabetes screening method.

Keywords : Electro interstitial scan, Cottrell equation, Reverse iontophoresis, Voltage signal, Diabetes

* 정회원, 한국한의학연구원 한의기반연구부 (KM Fundamental Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine)

** 평생회원, 한경대학교 전기전자제어공학과 & IT융합연구소, 한국한의학연구원 (Dept. of Electrical and Electronic Engineering & Institute for IT Convergence, Hankyong National University & Korea Institute of Oriental Medicine)

*** 학생회원, 한경대학교 전기전자제어공학과 (Dept. of Electrical and Electronic Engineering, Hankyong National University)

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

※ 본 연구는 한국한의학연구원 주요사업 (K16012, 기형상태 측정을 위한 생체장 분석 기술 개발)의 일환으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

I. 서 론

혈액 검사는 인체 내에서 생리적인 정보를 얻거나 기능 이상 및 질환의 진단, 추적관찰 등 다양한 목적에 쓰이는 정확한 검사 방법이다. 하지만 혈액 채취를 위해 침습적인 방법을 사용하기 때문에 감염의 위험이 있고 반복되는 검사를 진행하기 힘들다는 단점이 있다^[1]. 최근에는 이러한 단점을 극복할 수 있는 비침습적인 검사 방법으로 EIS (Electro Interstitial Scan, 전기체간스캔법)에 대한 연구가 이루어지고 있다^[2]. EIS는 전극을 이용해 미세전류를 인체에 인가하고 그에 따른 전기적 반응을 분석하여 생리적인 정보를 얻는 방법이다^[2~5]. 간단한 검사로 다양한 질병 분석이 가능하며 특히 당뇨병 진단을 위한 스크리닝으로 제안되고 있다^[6~8]. 이러한 연구를 바탕으로 EIS 기반의 의료기기가 시장에 나오는 있으나 대부분 진단 원리에 대한 구체적인 설명이 없다^[9].

EIS의 이론 자체를 설명하는 기본 원리는 크게 2가지로 요약할 수 있다. 첫 번째는 코트렐 방정식(Cottrell equation)의 해석에 있다. 전류는 양손과 발, 이마에 붙이는 전극면적과 전자의 개수, 초기농도 및 확산계수(diffusion coefficient)에 비례하고 시간에 반비례한다는 개념이 코트렐 방정식이며 이를 이용해 전류를 측정하면 인체에서의 특정 이온 농도를 추정할 수 있다^[10]. 하지만 이러한 국소 개념을 인체에 직접적으로 적용하기에는 인체의 복잡성과 변동성이 크고 표면전극을 사용함으로써 나타날 수 있는 문제들도 극복해야 한다^[11]. 두 번째는 역이온 삼투요법(reverse iontophoresis)을 기반으로 한 피부 전도도(skin conductance) 개념이다. 역이온 삼투요법은 땀샘이 집중되어 있는 손과 발 등의 피부 특정 부위와 전극 사이에 4V 이하의 낮은 직류 전압을 가해 염화물이 원활히 빠져나오도록 하는 방법으로 Cl^- 이온과 H^+ 이온을 추출한다. 이때의 전압 변화를 이용해 염화물의 농도를 계산하는데, 피부 각질층은 콘덴서 역할을 하기 때문에 오직 땀샘 기능만을 평가할 수 있다. 특히 당뇨병은 말단 소섬유 신경병증(distal small fiber neuropathies)의 신경생리학적 작용에 의해 땀 분비 기능 이상을 야기 시키므로, EIS 방법을 이용해 전기화학적인 땀 전도성, 즉 땀 분비 기능을 평가해 당뇨병의 추정이 가능한 것이다^[12].

기존에 당뇨진단 목적으로 사용하고 있는 OGTT (Oral Glucose Tolerance Test)는 금식 후 채혈을 해야 하고 긴 측정 시간이 소요된다는 단점과 연속적인 채혈로 인

한 감염의 위험성으로 인해 실제 임상에서의 활용도가 높지 않은 문제점이 있다. FPG(fasting plasma glucose) 역시 공복 혈당을 측정해야하고 민감도가 낮은 단점이 있다. 그러므로 비침습적이고 간편한 측정으로 당뇨병을 정확하게 스크리닝 할 수 있는 방법이 시장에서 요구되고 있으며, EIS는 이러한 조건을 만족하는 방법 중 하나가 될 수 있다.

이전에 진행된 연구에서는 EIS 방법 기반의 기기에서 출력되는 결과 값을 이용해 반복성 및 당뇨병 진단의 유효성을 살펴보았으나 임상에 사용할 수 있을 만큼의 유효성을 보여주지는 못하였다^[13]. 이는 기기의 진단 알고리즘이 알려져 있지 않은 상태에서 기기에 의존적인 결과가 나온 것이므로 관련된 명확한 기전을 먼저 파악한 후 당뇨진단의 유효성에 대해 확인해 보는 절차가 필요하다. 이를 위해서 기기의 분석 결과 값이 아닌 기기로 입력되는 원 신호(raw data)를 분석에 이용하는 것이 좋은 방법이 될 수 있다. 예를 들어, 코트렐 방정식으로 유추한다면 전압 변화의 기울기가, 역이온 삼투요법으로 유추한다면 전압 변화의 크기가 진단을 위한 주요인자가 될 수 있다. 기존에는 전압변화의 원 신호를 분석에 이용한 방법이 없었기 때문에 인체 내에서의 전압 신호 변화양상을 직접 분석하는 방법으로 EIS의 활용가능성을 더 정밀하게 살펴볼 수 있다. 본 연구에서는 인체 내의 전압 변화를 측정하고 특징점 분석 후 분류 알고리즘의 정확도를 확인하는 방법으로 EIS의 당뇨진단 유효성을 확인하고자 한다.

II. 본 론

1. 시스템 구성

EIS 방법 기반의 전압 변화를 측정하기 위해 식약처에 피부저항측정기로 등록되어 있는 DDFAO (MEDLLD, France)를 사용하였다. 그림 1에 나타나 있는 DDFAO는 양쪽 이마, 양쪽 손바닥, 양쪽 발바닥에 부착된 전극으로 1.28V의 직류 전압을 인가하고 인체 22개 경로에서 그 반응을 측정해 각 경로의 특징 값(volume)을 계산한다. 이때 순차적으로 각 1개의 전극이 양(+)극이 되고 나머지 전극은 음(-)극이 된다. 측정이 종료되면 DDFAO 기기에서 이온화 물질, 산화 스트레스 정도, 신경전달물질과 생화학 성분, 조직 사이의 가스 및 호르몬 평가에 관련된 40가지의 결과를 보여준다. 관련된 선행연구에서 생체전극모델인 RC패턴을 이용해 측정할 경우 기기의 반복성이 있었으며, 3% 이상의 변화가 있

을 경우에 특정 값이 변화됨을 확인한 바 있다. 그러나 임상데이터를 대상으로 했을 때 반복성이 낮은 변수들이 상당수 존재했으며 당뇨병 진단에 있어서 임상적 유효성을 보여주지는 못하였다^[13].

본 연구에서는 EIS 기반의 인체측정 도중에 전압 신호가 어떻게 변화하는지 관찰하고자 그림 2와 같이 실시간 전압측정 시스템을 구현하였다. 이마 신호 측정을 위해 바이폴라스냅전극을 RCA 커넥터를 이용해 데이터 케이블과 연결했으며, 손과 발 신호 측정을 위해 각각의 전극과 연결되는 데이터 케이블을 구성하였다. 이

여부와 반복성 있는 측정이 이루어지는 지에 대한 확인이 필요하다. 실제 인체는 생리적인 변동성 때문에 시스템의 반복성을 평가하기에 부적합하므로 PCB 기판으로 구현한 인체모사의 RC 팬텀을 대상으로 3회 반복측정을 하였다. RC 팬텀은 세포를 전기적 모델로 가정하는데 세포 외부저항과 내부저항 및 세포막으로 인한 용량성 성분을 고려한 기본 모델이다^[14]. 팬텀에서의 R과 C값은 머리, 목, 몸통은 100ohm과 100pF, 팔, 다리는 560ohm과 100pF의 소자를 이용하여 실제 인체의 임피던스 값과 비슷하도록 그림 3과 같이 구성하였다^[15].

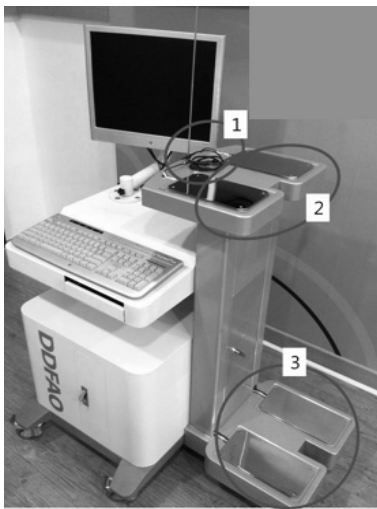


그림 1. DDFAO 기기 (1) 이마 전극, (2) 손 전극, (3) 발 전극
Fig. 1. DDFAO device (1) Forehead electrode, (2) Hand electrode, (3) Foot electrode.

마와 손, 발 각각에는 on/off 스위치를 연결해 특정 부위의 신호변화만을 측정할 수 있도록 했으며 기기 캘리브레이션 시에는 스위치를 off 하여 캘리브레이션에 영향을 주는 요소들을 차단할 수 있도록 하였다. 왼쪽 이마를 기준 전위(reference)로 설정하여 6채널의 DAQ (Data acquisition, NI USB-6009, USA)를 이용해 200Hz의 샘플링 주파수로 전압 신호를 수집하였다. 데이터의 저장과 제어 등은 LabVIEW2013 프로그램으로 구현하였으며, DDFAO와 전압측정 시스템을 동기화하여 DDFAO의 측정 경로에 따른 전압 신호를 실시간으로 살펴볼 수 있도록 하였다.

시스템을 인체에 적용하기 전 DDFAO 자체에서 직류 전압을 어떤 식으로 가해주는지 확인할 필요가 있으므로 각각의 전극에 아무연결도 하지 않고 전압 데이터를 획득하였다. 또한 전압측정 시스템을 실제 인체 측정에 활용했을 때 DDFAO 결과 값에 영향을 주는 지의



그림 2. 실시간 전압 측정 시스템
Fig. 2. Real-time voltage acquisition system.

2. 임상 프로토콜

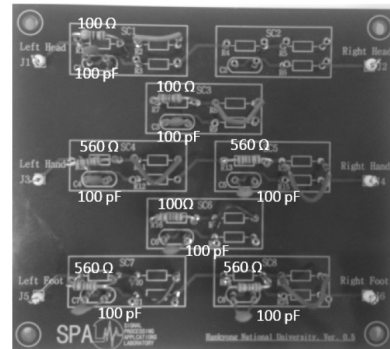


그림 3. 인체 모사의 RC 회로
Fig. 3. RC circuit simulated a human body.

EIS 방법 기반의 임상연구는 지금까지 주로 당뇨병 환자에 대해서 진행되어 왔다^[7, 8, 16]. EIS 방법 기반 전압측정 시스템을 이용해 환자의 전압 변화 양상을 살펴보고 이의 분석을 통한 임상적 유효성을 확인해보기 위해, 가천의대 길병원 임상시험심사위원회의 승인(GFIRB2014-16)을 얻어 당뇨병 환자의 임상시험을 진행하였다. 71명의 당뇨병 환자와 21명의 정상인이 임상시험에 참여했으며 모두 과거 심박동기 등 전자기기 이식을 받지 않은 자발적 참여자였다. 환자는 충분한 휴식을 취한 후 측정에 영향을 줄 수 있는 금속이나 액세서리를 몸에서 제거하고 발바닥 전위 측정을 위해 양말이나 스타

킹을 벗도록 하였다. 손과 전극의 접촉상태를 일정하게 하기 위해 전해질 티슈로 양 손바닥과 손가락 사이를 닦았으며 이마에는 2개의 Ag/AgCl 전극을 부착하였다. 그 후 기기에 올라가 측정을 시작했으며 이 때 접촉면적을 일정하게 하기 위해 손바닥과 발바닥 부위가 전극과 떨어지지 않도록 주의하였다. 기기의 측정시간은 약 4분정도였고 DDFAO와 실시간 전압측정 시스템을 이용해 22개 경로에서의 전압 변화 양상을 실시간으로 측정하였다.

3. 전압 신호의 특징점 검출

DDFAO의 진단 원리에 대한 내용은 구체적으로 알려져 있지 않지만 일반적으로 인체에 직류 전압 기반의 계단함수(step function) 형태로 전압을 가하고 그에 따른 반응을 이용하는 것으로 추정된다. 이는 앞서 언급한 코트렐 방정식을 이용해 인체 내의 이온 농도를 추정하는 방법으로, 22개의 측정 경로가 바뀔 때 마다 전압을 가하거나 차단하는 과정을 반복하면서 생기는 전압 신호의 변화를 분석한다.

측정된 전압 신호의 변화양상을 파악하기 위해서는 먼저 신호의 특징점을 올바르게 찾아내는 것이 중요하다. 본 연구에서는 각 전극 채널에서 측정된 전압 데이터를 20Hz 저역통과필터(low pass filter)를 사용해 필터링 한 후, 측정이 시작되는 초기 시작점을 찾고 계단함수의 전압이 가해지는 시간영역을 검색하였다. 그리고 검색한 시간범위 내의 전압 변동양상을 분석해 4개의 특징점을 검출하였다. 전압 데이터의 미분 값이 최대인 시간을 찾고 그 시간 전후의 일정 범위를 검색해 임계점 이상의 미분 값 변화가 나타나는 점을 피크 시작점으로 검출하였다. 그리고 계단함수의 전압을 가하는 시간은 4.5초로 알려져 있기 때문에 이를 고려해 피크 시작점 이후 0.5초부터 3.5초까지의 전압 크기 평균을 기준으로 5% 이내의 값이 처음으로 검출되는 점을 피크의 첫 번째 높이 인덱스로 검출하였다. 또한 피크 시작점 이후 3.5초부터 2초 동안의 데이터를 검색하여 임계점 이상의 미분 값 변화가 나타나는 점을 피크의 두 번째 높이 인덱스로 검출하였다. 비슷한 방법으로 피크의 두 번째 높이 인덱스 이후 0.5초부터 3.5초까지의 전압 크기 평균을 기준으로 5% 이내의 값이 처음으로 검출되는 인덱스를 피크 종료점으로 검출하였다. 그리고 검출된 특징점들을 이용해 계단함수에서의 전압크기 변동(Height1, Height2), 상승시간(Rising time) 및 하강시간(Falling time), 펄스 폭(Pulse width), 전압신

호의 상승 및 하강 기울기(Gradient1, Gradient2), 전압 신호의 하강 구간을 log변환 한 후의 기울기(Slope) 값을 계산하였다. 이는 계단함수 형태의 신호 분석을 할 때 일반적으로 사용하는 변수들이며^[17-18], 특히 전압크기 관련 변수는 역이온 삼투요법에서, 전압변화의 기울기 관련 변수는 코트렐 방정식에서 유추될 수 있다. 이와 같이 계산한 8개의 분석 변수들을 그림 4에 나타내었다.

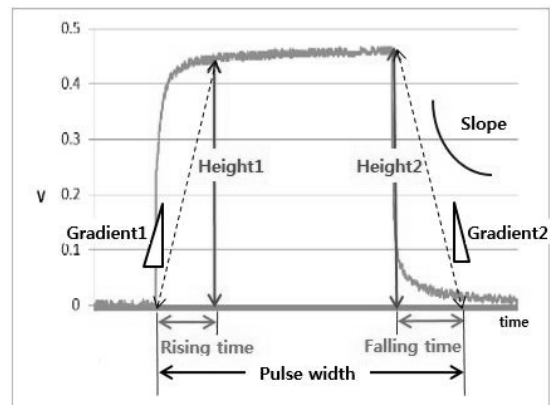


그림 4. 전압 신호의 특징점 검출
Fig. 4. Feature extraction from voltage signal.

4. 당뇨병 진단의 유효성 평가

DDFAO는 인체 22개의 경로에서 직류 전압을 가하는데 실시간 전압측정 시스템을 이용하면 이러한 계단함수의 전압 형태에서 특징점을 추출하고 8개의 분석변수들을 계산할 수 있게 된다. 다만, DDFAO는 코트렐 방정식 및 역이온 삼투요법을 이용해 진단을 한다고 추정되므로, 전압신호의 감쇄되는 모양과 크기변화를 진단에 활용할 것으로 예상할 수 있다. 본 연구에서는 각 경로별로 Height1, Gradient1, Gradient2 및 Slope 분석 변수를 최종 선택하여 분석을 진행하였다.

임상시험에 참여한 인원들 중 전압측정이 누락된 경우와 움직임으로 인해 전압 신호의 변동이 심해 분석에 사용하기 어려운 데이터들은 제외하고 총 39명의 당뇨병 환자와 16명의 정상인 데이터를 분석에 활용하였다. 이 때, 당뇨병 환자와 정상인 데이터의 수에 차이가 있었기 때문에 당뇨병 환자 군에서 16명의 데이터를 랜덤으로 추출해 샘플 수를 같게 하였으며, 데이터의 편향을 줄이기 위해 3회 반복하여 평균과 표준편차를 얻었다. 먼저 각 분석변수의 특정 값을 기준으로 당뇨병 환자를 환자로 올바르게 판단하는 민감도(Sensitivity)와

정상인을 올바르게 판단하는 특이도(Specificity)를 계산하였다. 그리고 x축을 1-특이도로 하고 y축을 민감도로 하는 ROC(Receiver operating characteristic) 커브 도표를 작성하고 모델의 정확도 평가를 위해 AUC(Area under the curve)를 계산하였다. ROC 커브는 민감도와 특이도의 개념을 이용해 해당 검사의 정확도와 신뢰도를 나타내는 방법이다.

다음으로 각 경로에서 계산된 분석변수들의 AUC 값을 기준으로 평균이 크고 편차가 작은 변수들을 선정해 k-NN(k-nearest neighbors) 분류기를 통해 분류 정확도를 예측하였다. 본 연구는 기계 학습 알고리즘으로 분류 정확도를 향상시킬 수 있는지에 초점을 맞추었기 때문에 다른 분류기는 사용하지 않고 간단하고 직관적으로 해석 할 수 있는 k-NN분류기만을 사용했다. k-NN 분류기는 분류하려는 데이터를 class가 할당된 k 개의 최근접 이웃 데이터와 비교한 후 유클리디안 거리가 더 가까운 class로 할당하게 된다. k값이 너무 작으면 noise point에 민감할 수 있으며 k값이 너무 크면 다른 class로 잘못 분류 될 수 있기 때문에 k값은 시행착오(try & error)를 통해 가장 정확도가 높은 값으로 설정하였다. 이 때 각 변수별로 12개의 training 데이터와 4개의 test 데이터를 사용했으며 무작위 방법으로 5회 반복하여 분류 정확도를 평가하였다.

III. 실험 결과 및 고찰

1. 전압측정 시스템의 기기 테스트 결과

각각의 측정 전극에 아무런 연결을 하지 않고 시간에 따른 전압 변화 양상을 측정한 결과는 그림 5와 같다. 왼쪽 이마 전극을 기준전위(reference)로 설정하고, 나머지 다섯 전극에서의 전압을 측정하였다. 22개 경로의 순차적인 측정 마다 적어도 한 개의 전극에서 계단함수 형태의 전압 변화가 나타났다. 이를 통해 DDFAO 자체에서 직류 전압을 어떤 방식으로 가해주는지 확인할 수 있었으며 1.28V의 직류 전압을 계단함수 형태로 가했다가 풀어주는 과정을 반복함을 확인할 수 있었다. 이러한 전압 변화는 그림 6과 같이 기준에 알려진 22개의 순차적인 측정경로와 비교했을 때 일치하였다^[19]. 예를 들어, 측정경로 1번은 오른쪽 손에서 오른쪽 이마의 경로인데 전압측정 결과도 오른손 전극의 전압이 1.28V를 보이고 나머지 전극에서는 0V를 보였다. 특이사항으로는 3번과 4번 경로 사이에서는 왼손에 직류 전압을 가했다가 풀어주는 과정 없이 3번 경로 측정 시 전압을

가했다가 4번 경로 측정이 끝날 때 전압을 풀어주는 방식이었으며, 오른손의 15, 16번 경로, 왼발의 17, 18번 경로, 오른발의 5, 6번 경로도 같은 방식을 보였다. 또한 13, 14, 20번 경로는 전압 변화 방향이 반대인 것으로 미루어 왼쪽 이마에 직류 전압이 가해졌음을 확인할 수 있었다. 왜냐하면 앞서 언급한 바와 같이 왼쪽 이마를 기준 전극으로 설정했기 때문이다.

DAQ의 연결이 DDFAO 결과 값에 영향을 주는지 확인하기 위해 인체모사의 RC패턴을 대상으로 3회 반복 측정한 결과 40가지 출력변수들과 각 경로의 특징 값이 매번 동일하게 나타났다. 또한 DAQ를 연결하지 않고

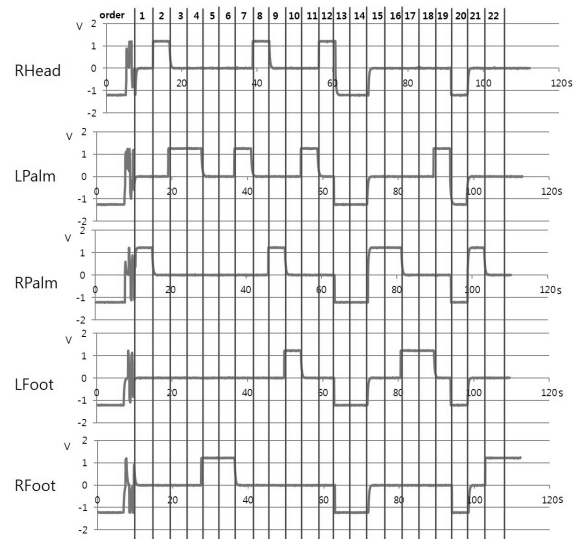


그림 5. 시간에 따른 전압 변화 양상; RHead: 오른쪽 이마, LPalm: 왼손, RPalm: 오른손, LFoot: 왼발, RFoot: 오른발

Fig. 5. Voltage changes according to time; RHead: Right Head, LPalm: Left Palm, RPalm: Right Palm, RFoot: Right Foot.

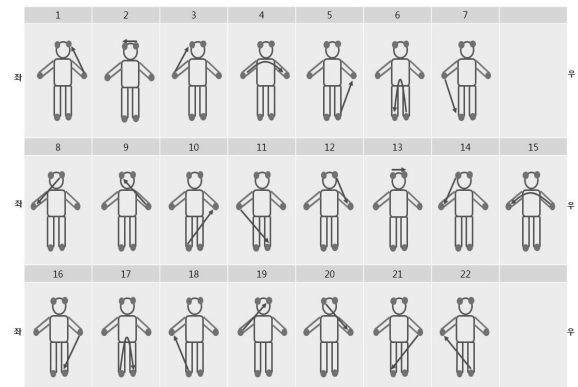


그림 6. 순차적인 22개의 측정 경로^[13]
Fig. 6. Sequential 22-measurement paths.^[13]

측정한 결과 역시 DAQ를 연결하고 측정한 결과와 같게 나타났다. 이를 통해 실시간 전압측정 시스템의 데이터 케이블이나 DAQ 사용여부가 DDFAO의 결과 값에 영향을 주지 않고 반복성 있게 측정됨을 확인하였다.

2. 임상 데이터 분석 결과

당뇨병 환자와 정상인을 대상으로 측정한 EIS 기반 전압측정 시스템 데이터의 3회 분석에 대한 경로별 AUC 평균 및 표준편차 결과는 그림 7과 같다.

각 경로에서의 Height1, Gradient1, Gradient2 및 Slope 변수들이 당뇨병 진단에 유용하게 사용될 수 있을 것이라 가정하여, 이 중에서 AUC 평균값이 높고 (0.59 이상) 표준편차가 작은(± 0.03 이하) 변수를 분류기에 사용할 변수로 선정하였다. 이 때 Lfoot 경로에서 계산된 AUC의 표준편차는 다른 경로에 비해 매우 크게 나타났으며 분류기에 사용할 변수로는 적절하지 않았다. 최종 선정된 7개의 변수는 21-Rpalm-Gradient1, 1-Rpalm-Slope, 13-14-Rfoot-Gradient2, 20-Lpalm-Height1, 20-Lpalm-Slope, 20-Rfoot-Slope, 22-Rfoot-Gradient2였다.

선정된 7개의 분석변수를 이용해 k-NN 분류기로 정확도를 예측해보았다. k값에 따라 분류 성능에 큰 차이는 없었으며 k=5일 때 각 변수의 분류 정확도를 그림 8에 나타내었다. 그 결과 20-Lpalm-Height1이 76.2%로 분류 정확도가 가장 높게 나타났으며 이 변수의 ROC 커브를 그림 9에 나타내었다.

다음으로 2가지 이상의 변수들을 조합하여 AUC와 정확도를 분석하고 분류 성능이 좋아지는지 확인해보았다. 그 결과 2개부터 7개의 분석변수들을 조합한 경우에서 조합으로 인한 정확도 증가는 나타나지 않았다.

이는 k-NN이 차원의 저주(curse of dimension)에 특히 취약하므로 분석 변수들이 많아졌을 때 이에 따른 분석 데이터가 지수 함수적으로 증가해야 하나 본 연구에서는 16개 데이터로 한정되었기 때문에 사료된다^[20].

3. 당뇨병 진단에 대한 고찰

선행연구에서는 DDFAO 출력변수 중 혈당과 관련된 포도당과 인슐린 변수들이 환자군과 정상군을 구분하는데 도움을 주지 못하는 것으로 나타났고, 40가지의 변수들을 이용한 ROC 커브 분석에서도 민감도와 특이도가 높은 변수들이 없어 개별 변수의 결과 값만을 이용한 임상에서의 활용은 어려울 것으로 보고된 바 있다^[13]. 하지만 DDFAO의 분석 결과를 얻는데 이용되었던 원 신호를 고려했을 때, 코트렐 방정식이나 역이온삼투요법 이론이 측정 원리로 알려져 있기 때문에 전압 신호의 크기변화나 기울기를 진단에 활용할 것으로 예상할 수 있다. 여러 가지 분석 변수들 중 20-Lpalm-Height1 변수가 당뇨병 환자와 정상인의 분류에 좋은

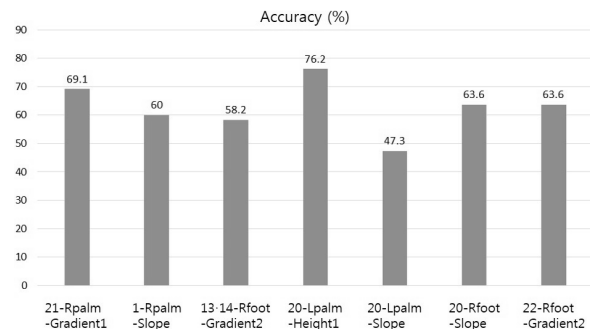


그림 8. 최종 선정된 7개 분석변수들에 대한 k-NN 분류기의 정확도(%)

Fig. 8. Accuracy of k-NN classifier for 7 parameters.

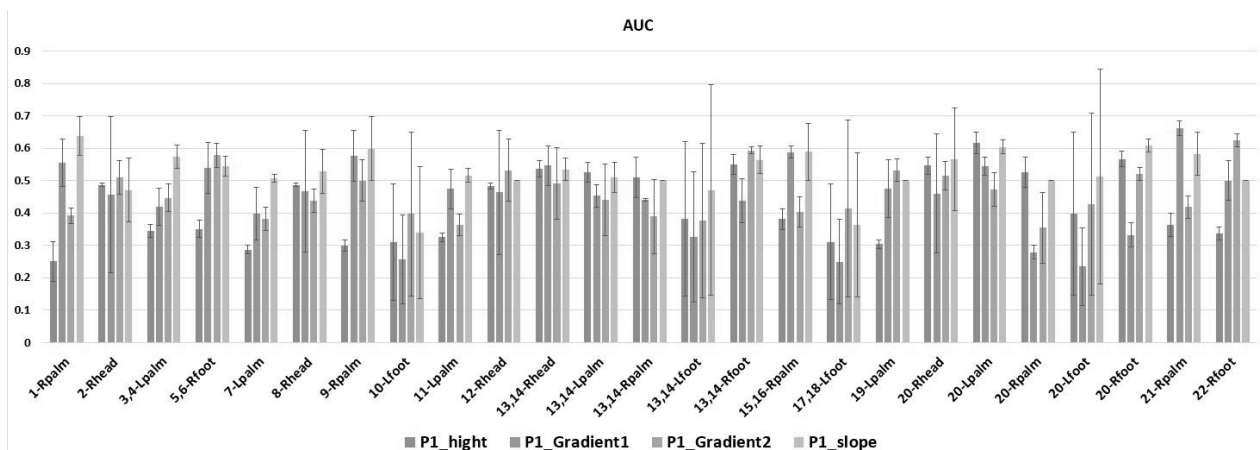


그림 7. 당뇨병 환자와 정상인 사이의 분류 정확도 평가를 위한 경로별 각 분석변수의 AUC 평균 및 표준편차
Fig. 7. The AUC of each analysis variables to classify the difference between non-diabetes and diabetes.

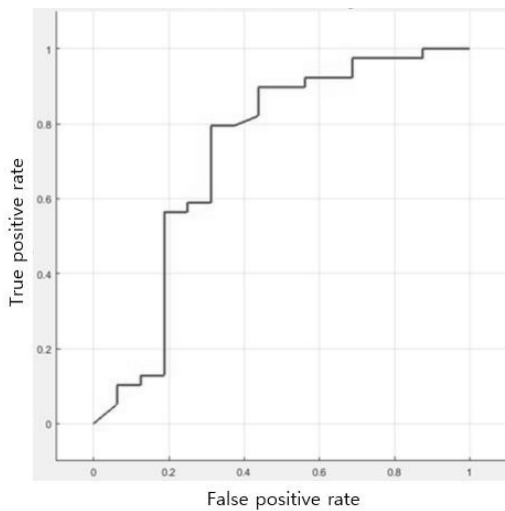


그림 9. 20-Lpalm-Height1 변수의 ROC 커브
Fig. 9. ROC curve of 20-Lpalm-Height1

성능을 보였는데 k-NN 분류기를 이용한 분류 정확도가 76.2%로 나타났다. 이 변수는 왼쪽 머리에 직류 전압을 가해 오른쪽 손으로 전류가 흐를 때 왼쪽 손을 측정하여 나타난 전압 변화의 크기이다. 이는 전류가 직접적으로 흐르는 경로 이외의 측정 점에서도 유의하게 전압이 변하거나 이온이 변할 수 있음을 보여준다. k-NN 분류기를 이용한 정확도 평가 이외에 평균제곱오차(MSE)의 변화 정도를 이용해 predictor importance를 예측할 수 있는데, 이 분석에서도 7가지 파라미터들 중 20-Lpalm-Height1이 두 그룹을 분류하는데 가장 우수한 성능을 나타냈다. 또한 DDFAO 자체 변수만을 분석한 이전 연구 결과에서 가장 좋은 성능을 보였던 HCO3 변수와^[13] 20-Lpalm-Height1 변수의 분류 성능을 비교해 보았는데, 두 분석에서 모두 유사한 크기의 AUC 값을 보였다. 하지만 k-NN 방법을 추가 적용한 경우 HCO3 변수의 분류정확도는 65%인 반면 20-Lpalm-Height1 변수는 76.2%의 더 나은 분류 성능을 보였다. 이는 전압 신호의 직접적인 분석을 통해 더 엄밀한 임상연구를 수행하는 경우 당뇨병 스크리닝으로서의 적용이 가능함을 시사하는 결과이다.

DDFAO는 측정결과를 보여주기 전에 인체 22개 경로에서의 특징 값(volume)을 계산한다. 이 값을 계산하는 알고리즘은 정확히 알려져 있지 않지만 각 경로에서의 전압 및 전류 반응을 이용해 도출하는 것으로 추정된다. 그러므로 이 특징 값과 전압 측정 시스템 데이터를 분석해서 얻은 분석 변수들 사이의 관계를 살펴보면 DDFAO 기기의 진단 알고리즘에 대한 실마리를 얻을 수 있다. 특징 값과 분석에 사용한 경로별 Height1, Gradient1, Gradient2 및 Slope 분석 변수 사이의 피어

슨 상관계수(Pearson correlation coefficients)를 계산한 결과 Height1에서 0.74로 높은 수치를 나타냈다. 이는 특징 값 계산을 위해 필요한 주요 인자 중 하나가 전압 변화의 크기라는 것을 간접적으로 보여주는 것이며 본 연구에서 가장 유의하게 나타난 변수도 Height1이었기 때문에 당뇨병 진단에 있어서는 특히 전압크기의 분석이 유용한 방법이 될 수 있을 것으로 사료된다.

DDFAO는 당뇨에 특화된 장비는 아니기 때문에 본 연구의 결과만으로 당뇨병 진단의 유효성을 논하기는 어렵다. 비슷한 원리로 당뇨관련 질환을 스크리닝하는 장비로는 EZSCAN(Impeto Medical, Paris, France)이 있다. 이 장비는 일정한 직류 자극과 역이온 삼투요법을 이용해 추출된 이온으로부터 생성된 전류의 비율을 전도도로 정의하고 전류의 시간적 감쇄 반응을 이용한 특정 이온의 농도를 분석변수로 이용한다^[18]. 내당능 손상 및 대사증후군 등의 환자에 EZSCAN이 진단도구로 쓰일 수 있음을 보인 몇몇 연구들에 미루어 봤을 때, 국소 신체부위의 관찰이 아닌 인체 전반적인 특성을 파악할 수 있는 비침습적인 EIS 방법은 앞으로 임상에서 유용하게 활용될 수 있을 것이다^[16, 21].

본 연구는 파일럿 스터디로 진행되어 환자군의 경우 모두 당뇨 확진을 받은 환자이기는 하지만 엄격한 프로토콜을 따르지 못했다. 데이터 획득 시 공복상태를 유지했는지에 대한 확인이 이루어지지 않았고, 혈액검사도 행하지 못했기 때문에 혈당 수치에 대한 정보도 알 수 없는 점은 아쉬운 부분이다. 그럼에도 불구하고 EIS 기반의 전압 신호 분석이 당뇨병 환자와 정상인의 분류에 좋은 결과를 나타낸 점은 주목할 수 있다. 환자와 정상인이라는 명확한 기준점이 있었으며 변수들의 군집 내 변화보다 군집 간 변화가 더 크게 나타났다. 실시간으로 환자의 전압 변화를 측정할 수 있는 새로운 시스템을 이용했으며, 역이온 삼투요법 같은 전기화학 분야에서 널리 쓰이는 이론이 임상 분야에서도 활용될 수 있는 가능성을 확인한 것이다.

IV. 결 론

본 연구에서는 당뇨병 환자와 정상인을 대상으로 DDFAO에 입력되는 전압 신호에서 크기와 기울기 변화 등의 특징점을 추출하였다. 이 특징점으로 AUC를 계산했을 때 7개의 변수가 0.6 이상의 값을 나타냈다. 이 변수들을 k-NN 분류기를 사용해 분류 정확도를 살펴 본 결과, 왼쪽 손에서의 전압 변동 크기를 기준으로 분석했을 때 당뇨병 환자와 정상인의 분류 정확도를

76.2%까지 높일 수 있었다. 이는 DDFAO에서 제공해주는 자체 출력 변수들의 정확도보다 높은 값으로 전압 변동 데이터의 분석이 유용하게 쓰일 수 있음을 확인한 결과이다. 향후 엄격한 프로토콜을 따르는 임상시험을 기반으로 분석 및 진단 알고리즘을 개선하고 SVM 등의 다른 분류기를 사용해 정확도를 높인다면, EIS 기반의 분석방법이 더욱 다양한 분야에 적용될 수 있으리라 기대된다.

REFERENCES

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] V.G. Aleveev, L.V. Kuznecova, Bioimpedance in monitoring of effects of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Psychology Research and Behavior Management, Vol. 4, pp. 81-86, 2011.
- [4] D.S. Abreu, Bioimpedance and chronoamperometry as an adjunct to prostate-specific antigen screening for prostate cancer. Cancer Management and Research, Vol. 3, pp. 109-116, 2011.
- [5] F. Caudal, New marker using bioimpedance technology in screening for attention deficit/hyperactivity disorder in children as an adjunct to conventional diagnostic methods. Psychology Research and Behavior Management, Vol. 4, pp. 113-117, 2011.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] EZSCAN & Impeto Medical, http://www.activeage.org/publications/doc_download/48-ezscan-case-study
- [10] Validation of the DDFAO system/clinical tests, <http://www.screenyourbody.com/pdf/validation.pdf>
- [11] 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.
- [12] L.M. Ebah, et al., Rverse iontophoresis of urea in health and chronic kidney disease: a potential diagnostic and monitoring tool?. European Journal of Clinical Investigation, Vol.42, pp. 840-847, 2012.
- [13] S.C. Kim, J.H. Bae, M.H. Jun, J.U. Kim, Evaluation of clinical usefulness of EIS(Electro Interstitial Scan). Journal of The Institute of Electronics and Information Engineers, Vol. 52, No. 12, pp. 124-133, 2015.
- [14] 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.
- [15] <http://www.highvoltageinfo.com/2008/04/human-body-resistance-and-capacitance.html>.
- [16] H. Mayaudon, P.O. Miloche, B. Bauduceau, A new simple method for assessing sudomotor function: Relevance in type 2 diabetes, Diabete & Metabolism, Vol. 36, pp. 450-454, 2010.
- [17] S.W. Lee, Approximation of polynomials and step function for cosine modulated Gaussian function in neural network architecture. The Institute of Electronics Engineers of Korea - Computer and Information, Vol. 49, No. 2, pp. 115-122, 2012.
- [18] H.I. Lee, Y.H. Choi, M.G. Kang, B.H. Ann, Transient response characteristic analysis of a diaphragm type surge-relief valve to a step pressure input, Proceeding of Annual Conference of the Korean Society Of Precision Engineering, pp. 543-544, 2015.
- [19] <http://www.screenyourbody.com/pdf/background.pdf>
- [20] J.H. Lee, M.H. Jang, D.Y. Kim, S.W. Kim, M.H. Kim, J.S. Choi, Shader space navigator: a similar shader retrieval system. The Institute of Electronics Engineers of Korea - Computer and Information, Vol. 45, No. 3, pp. 58-67, 2008.
- [21] A. Ramachandran, et al., A new non-invasive technology to screen for dysglycaemia including diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice, Vol. 88, pp. 302-306, 2010.

저 자 소 개



배 장 한(정회원)
 2007년 성균관대학교 바이오메카트로닉스학과 학사 졸업.
 2009년 성균관대학교 생명공학과 석사 졸업.
 2010년 ~ 현재 한국한의학연구원 선임 연구원.

2013년 ~ 현재 한국과학기술원 기계공학과 박사과정.
 <주관심분야: 생체신호 계측 및 분석, 진단 알고리즘 개발, 맥파, 의료공학>



김 수 찬(평생회원)
 1994년 인제대학교 의용공학과 학사 졸업.
 1998년 연세대학교 생체공학협동과정 석사 졸업.
 2003년 연세대학교 생체공학협동과정 박사 졸업.

2003년 ~ 2004년 Rensselaer Polytechnic Institute 박사 후 연구원.
 2008년 KETI 위촉연구원.
 2015년 Johns Hopkins University 방문교수
 2004년 ~ 현재 한경대학교 전기전자제어공학과 교수
 <주관심분야: 생체신호 계측 및 분석, HCI, 전자기장 이용 세포성장 촉진, 바이오 임피던스>



Kanitthika Kaewkannate (학생회원)
 2005년 King Mongkut's University of Technology North Bangkok, Applied Science.

2014년 ~ 현재 Hankyong National University, Dept. of Electrical and Electronics Engineering, Ph.D candidate.

<Research area: Human motion analysis using Accelerometer, Gyroscope, Pressure Sensor>



전 민 호(정회원)
 2004년 충남대학교 기계공학부 학사 졸업.
 2007년 광주과학기술원 기전공학과 석사 졸업.
 2014년 광주과학기술원 기전공학과 박사 졸업.

2014년 ~ 현재 한국한의학연구원 선임 연구원.
 <주관심분야: 의료용 MEMS 기술, 생체신호 계측 센서 개발, 의료기기 개발>



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.

2006년 ~ 2009년 한국과학기술원 물리학과 박사 후 연구원.

현재 한국한의학연구원 한의기반연구부 부장.
 <주관심분야: 생체전기, 맥파, 생체신호 계측 및 분석, 한방 의료기기 개발>