

역이온 삼투를 이용한 비침습적 혈당 측정 시스템에서의 피부저항의 중요성

Importance of Skin Resistance in the Reverse Iontophoresis-based Non-invasive Glucose Monitoring System

◦ 김동우·김홍석*·이동훈*·김희찬+
 ◦ 서울대학교 대학원 협동과정 의용생체공학전공
 (주)테크포엠*·서울대학교 의과대학 의공학교실+

Abstract— Utilization of the changes in skin resistance during reverse iontophoresis is proposed to detect severe perspiration as well as to correct the glucose estimation. Developed system consists of the amperometric biosensor unit, the electrode unit, a constant current driver circuit and a microcontroller-based control. Performance of the developed system was evaluated by the in-vitro skin model which was specially designed for reverse iontophoresis system.

Keywords—Skin Resistance, glucose monitoring system, Reverse Iontophoresis, Non-invasive

서론

현재 당뇨병자들이 혈당을 측정하기 위해 사용하는 방법은 손끝에서 혈액 샘플을 채취하여 측정하는 방식이다. 이 채혈식 혈당 측정법은 정확하지만 특히 하루에 여러 번의 측정이 필요할 경우 환자의 고통과 불편을 수반한다는 단점이 있다. 이러한 불편에도 불구하고 이렇게 여러 번 측정된 혈당값은 환자에게 저혈당증을 예방하고 당뇨병의 여러 가지 합병증을 줄여주고 있다 [1].

이러한 면에서 최근 연구되고 있는 비 침습적 혈당 측정 방법은 환자들에게 고통과 불편 없는 혈당측정법을 제공할 수 있다. 현재 개발되고 있는 비침습적 혈당 측정 방법은 크게 두 가지로 나뉘는데, 하나는 빛을 이용한 광학적 방법이고 다른 하나는 역이온 삼투법을 이용한 방법이다. 전자는 아직 상용화에 성공하지 못한 반면 후자는 이미 상용화에 성공한 상태이다.

역이온 삼투법에서는 피부 표면에서 전극을 이용하여 저전류를 피부에 흘려준다. 이때 피부는 음전하를 갖게 되므로 체액 안의 나트륨이온이 주 이온 운반자가 되어 전체적으로 양극에서 음극으로의 흐름을 가지게 된다. 역이온 삼투법을 이용한 혈당측정은 이러한 이온흐름을 이용하여 주위에 중성을 띄는 당분자들을 전기삼투를 이용하여 피부표면으로 끄집어 내게 된다[2-3]. 그림 1은 역이온 삼투법의 원리에 대해 설명하고 있다. 추출된 당분자들은 피부표면에서 적절한 amperometric bio-sensor 에 의해 측정되게 되며 이는 실제 혈당값과 아주 근접하게 연관되어있다[4].

하지만 역이온 삼투법을 이용한 혈당 측정 시스템에는 두가지의 해결해야 할 문제가 있다. 하나는 지나친 땀에 의한 문제이고[5] 다른 하나는 적절한 혈당 추정 알고리즘의 적용이다. 이 논문에서는 피부저항을 이용하여 이 두가지 문제점을 극복하고자 한다.

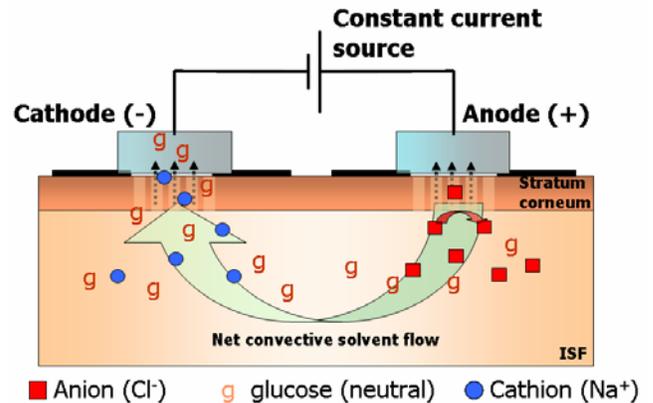


그림. 1. The extraction of glucose by the net convective solvent flow of reverse iontophoresis

본론

I. 방법론

A. 시스템 설명

개발된 시스템은 4 가지 부분으로 이루어지는데 하나는 amperometric biosensor 부분과 전극부, unit, a constant current driver 회로 그리고 microcontroller 기반의 제어 회로이다.

1) Amperometric biosensor 부분: 이부분은 hydrogel 기반의 glucose sensor 와 potentiostat 이 포함된 고증폭 전류 측정회로. glucose oxydase(GOD)를 포함하는 HPMA-DMA 고분자 hydrogel 은 추출된 glucose 를 gluconic acid 과 hydrogen peroxide(H₂O₂)로 바꾸어준다. 이 과정에서 생성된 H₂O₂ 는 anodic electrode 에서 전류로 바뀌게 되며 이는 추출된 당분자에 비례하게 된다.

2) 전극 부분: 전극부분은 자체적으로 제작된 전극을 사용했으며 2 부분의 판형전극으로 되어있다. 한 쌍의 Ag/AgCl 전극이 역이온 삼투와 피부저항 측정을 위해 사용되며 다른 한 쌍의 전극이 혈당측정을 위해 사용된다. 전류측정을 위해 만들어진 working 전극은 platinum 과 carbon(50 % 대 50%)으로 만들어졌으며 두 개의 Ag/AgCl

전극이 counter 와 reference 전극으로 사용되었다. 이때 전극의 형상은 효율적인 추출과 측정을 위해 충분히 고려되었다.

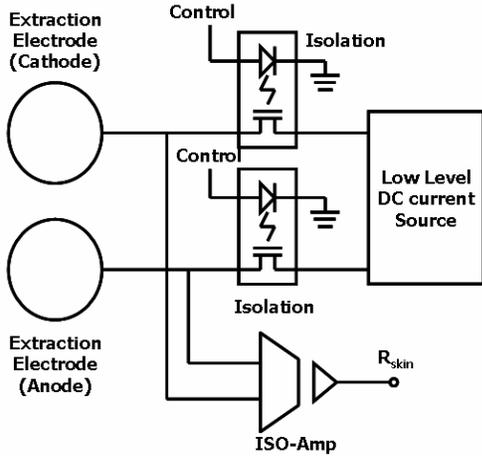


그림. 2. Block diagram of the constant current driver with skin resistance measurement circuitry.

3) Constant current 구동 부분: constant current 회로는 reverse iontophoresis 를 위해 저전류의 DC current 발생한다. 피부저항은 역이온 삼투 시 두 전극에서 생기는 전압차에 의해 측정된다. 이때 전류 구동회로와 다른 회로(potentiostat, 제어부, 통신부 등)간의 전기적 절연이 충분히 이루어져야 한다. 이러한 전기적 절연은 PhotoMos relays(NAIS, Matsushita Electric, Japan)와 isolated instrumentation amplifier(ISO102, Texas Instruments, USA)를 이용하여 이루어졌다(그림. 2).

4) 제어 부분: Biosensor 부분과 피부저항 측정부분의 출력신호는 microcontroller(AVR8515, Atmel, USA)에 의해 제어되는 analog-to-digital converter 에 의해 디지털화 된다. 샘플된 데이터는 실시간으로 Bluetooth® modules(Promi-ESD and Promi-SD, Initium co. Ltd, Korea)을 통해 PC(LIFEBOOK S6010, Fujitsu, Japan)로 송신된다. 이때 사용된 무선 통신은 전기적 절연뿐 아니라 60Hz 의 전원 노이즈를 차단하는데 중요한 역할을 한다.

B. 실험.

개발된 시스템의 성능 평가는 Patricia Connolly[6]에 의해 제안된 skin mode 을 수정하여 in-vitro 실험으로 이루어졌다. 이 skin model 은 두 개의 chamber 와 그 사이를 가르는 hairless mouse(Samtako co. Ltd, Korea)의 skin sample 로 이루어져 있다.

Hydrogel discs 의 형태로 되어있는 amperometric biosensor 부분과 electrode 부분이 위쪽 chamber 의 바닥부분에 위치하고 있으며, mouse skin 과 hydrogel disc 는 환 모양의 양면 테이프로 잘 붙여져 있다. 위쪽 chamber 와 mouse skin 은 silicon glue 에 의해 틈이 없이 막혀져 있다(그림. 3). 아래쪽 chamber 는 실제 상황의 체액에 역할을 하게 될 농도를 아는 glucose 용액을 담고 있으며 이는 전극 표면이 Mouse skin 으로 둘러싸여 있는 위쪽 chamber 가 담기게 된다.

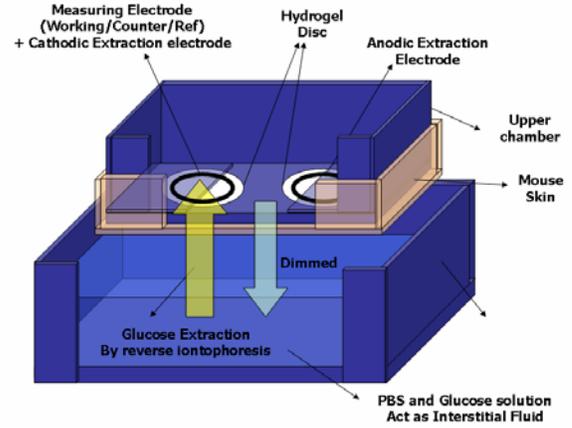


그림. 3. Schematic drawing of the experimental chamber

시스템은 Capacitive currents 가 지배적인 초반 약 30 분 가량을 안정화 시간으로 잡고 전류만을 측정하면서 기다린 후 실제 측정에 들어간다. 한 set 의 실험은 3 분의 추출(100uA DC current) 후 7 분의 측정으로 이루어진다. 3 가지 농도에 농도에 대해 3 set 의 실험이 연속적으로 이루어졌으며, 순서대로 각각 100mg/dL, 200mg/dL , 400mg/dL 에 해당한다.

II. 결과

4 가지 각 glucose 농도에 대한 측정 전류의 waveform 과 피부저항의 결과 그래프는 그림 4 와 그림 5 에 나타나있다. Glucose 가 없는 실험은 초기 안정화에 걸리는 시간을 찾기 위해 시행되었다. 이때 Glucose 가 없는 실험과 100mg/dL 의 실험 사이에는 약 1 시간 정도의 안정화 기간이 생략되어있다. 안정화 기간 동안 나타나는 저항의 급격한 변화 (그림. 5)는 전류신호의 느린 안정화 곡선(그림. 4)과 일치 한다.

전류신호의 시간에 대한 전류의 적분값은 실제 추출된 당분자의 reaction 에 의하여 나타나는 전하량에 해당된다. 그림. 6 은 전류의 단순 적분 값만 가지고서는 실제 glucose 농도와 적합한 연관성을 찾기 어렵다는 점을 보여주고 있다.

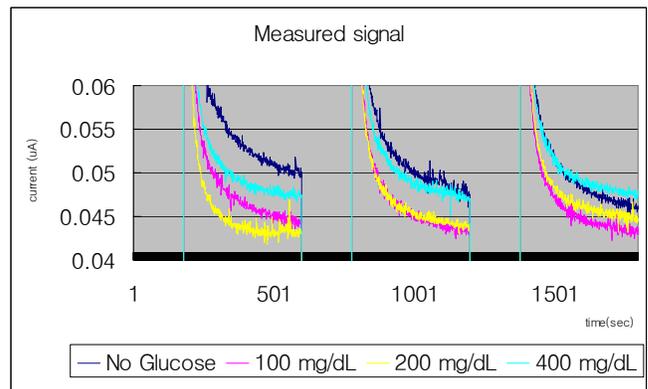


그림. 4. The results of measured current waveforms at four different glucose concentration levels.

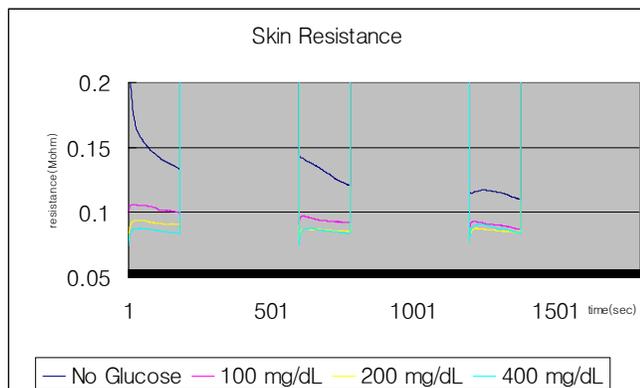


그림. 5. Skin resistance changes during each experiment.

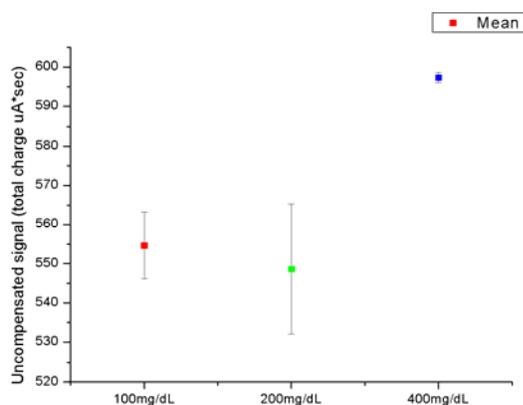


그림. 6. Correlation between the measured charge and the real glucose concentration level.

한편 우리는 피부저항곡선으로부터 피부상태를 반영하는 적절한 parameter를 찾을 수 있다[7]. 앞에서 구한 총 전하량을 피부저항 곡선에서 구한 parameter로 보정하면 그림. 7과 같이 glucose와의 연관성이 향상되었음을 알 수 있다.

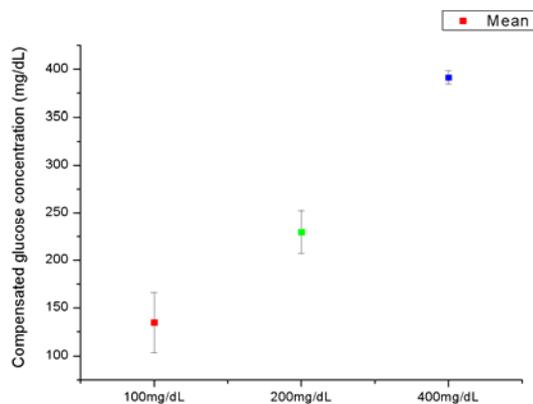


그림. 7. Correlation between the measured charge and the real glucose concentration level after compensation by skin resistance.

이외에도 피부에 땀이 지나치게 많이 흐를 경우 피부 저항값이 지나치게 낮게 나옴을 확인할 수 있었다.

결론

이번 실험을 통해 우리는 피부 저항이 혈당 추정에 한 요인으로 작용할 뿐 아니라 피부의 안정화나 발한 상태까지도 나타낼 수 있음을 확인하였다. 또한 in vitro 상에서 실험 결과를 통하여 피부 저항을 통하여 보정된 glucose 추정값이 보정되지 않은 값에 비하여 더 높은 연관성을 가짐을 확인하였다.

역이온 삼투 중 피부저항의 변화는 피부상태, 특히 피부의 porosity에 많은 부분들을 설명한다. 그러므로 피부저항은 역이온 삼투를 이용한 혈당측정법에서 추출되는 혈당과 밀접한 연관을 가진다. 따라서 이를 혈당 추정 알고리즘에 반영하는 것은 충분히 납득할만하다고 생각할 수 있다. 더구나 피부저항의 측정은 역이온 삼투 회로에 최소한의 추가회로만을 사용하여 구현 가능하다는 장점이 있다. 앞으로의 연구는 in vivo 상에서 좀 더 정확한 데이터를 얻는 방향에 집중할 것이며 이 결과들은 앞으로 역이온 삼투법을 이용한 비침습적 혈당 측정법에 상당한 도움을 줄 것으로 생각된다.

ACKNOWLEDGMENT

본 연구는 보건복지부의 의료용 센서 개발 과제(02-PJ3-PG6-EV05-0001)의 연구비 지원에 의하여 수행되었습니다.

참고문헌

- [1] The Diabetes Control and Complication Trial Research Group, "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus," N. Engl. J. Med. 329 977-1036, 1993
- [2] R.T. Kurnik et al, "Design and simulation of a Reverse iontophoretic glucose monitoring device", J. Electrochem. Soc., Vol. 145. No. 12, 1998
- [3] M.J.Tierney, H.L.Kim, M.D.Burns, J.A.Tamada, R.O.Potts, "Electroanalysis of Glucose in Transcutaneously Extracted Samples", Electroanalysis, No. 9, Dec 2000
- [4] E. Kulcu, R.O. Potts, J.A. Tamada, M.J. Lesko, G. Reach, "Physiological Differences Between Interstitial Glucose and Blood Glucose Measured in Human Subjects", Diabetes Care, Vol 26, No.8, Aug 2003
- [5] R.O.Potts, J.A. Tamada, M.J. Tierney, "Glucose monitoring by reverse iontophoresis", in Diabetes Metab Res Rev; 18 (suppl 1): S49-S53, 2002
- [6] Patricia Connolly, et al., "Opportunities at the Skin Interface for Continuous Patient Monitoring: A Reverse Iontophoresis Model Tested on Lactate and Glucose", IEEE Trans. Nanobioscience, vol. 1, no. 1, 2002

[7] S.M. Dinh, C.W. Luo, B. Berner, "Upper and Lower Limits of Human Skin Electrical Resistance in Iontophoresis", *AIChE J.* Vol. 39, No. 12, Dec 1993