

약물 투여에 따른 기니피그 대장 운동 측정을 위한 압력센서 개발

박재순¹, 박정호², 김응보³, 조성환¹, 장수정¹, 정연호^{1,a}

¹ 한밭대학교 전자제어공학과

² 성균관대학교 강북삼성병원 소화기내과

³ 한밭대학교 전자공학과

Development of Pressure Sensor for Identifying Guinea Pig's Large Intestinal Motility Caused by Drug

Jae-Soon Park¹, Jung-Ho Park², Eung-Bo Kim³, Sung-Hwan Cho¹, Su-Jeong Jang¹, and Yeun-Ho Joung^{1,a}

¹ Department of Electronics and Control Engineering, Hanbat National University, Daejeon 34158, Korea

² Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University, Seoul 03181, Korea

³ Department of Electronics Engineering, Hanbat National University, Daejeon 34158, Korea

(Received September 21, 2015; Revised December 2, 2015; Accepted December 7, 2015)

Abstract: In this paper, in order to quantify the peristalsis occurrence in a guinea pig's large intestine, a miniaturized air-gap capacitive pressure sensor was fabricated through micro-electro-mechanical system (MEMS). The proposed pressure sensor is a two-layered biocompatible polyimide substrate consisting of an air-gap capacitive plates between the substrates. The proposed pressure sensor was designed with a careful consideration of the structure and motility mechanism of the guinea pig's large intestine. Artificial pellets were mounted on a prototype pressure sensor to provide some redundancies in the form of size and shape of the guinea pig feces. Capacitance of a prototype sensor was recorded to be 2.5 ~ 3 pF. This capacitance value was later converted to count value using a lab fabricated data conversion system. Sensitivity of the pressure sensor was recorded to be below 1 mmHg per atmospheric pressure. During in vivo testing, artificial peristalsis caused by drug injection was measured by inserting the prototype pressure sensor into the guinea pig's large intestine and pressure data obtained due to artificial peristalsis was graphed using a labview program. The proposed pressure sensor could measure the pressure changes in the proximal, medial, and distal parts of the large intestine. The results of the experiment confirmed that pressure changes of guinea pig's large intestine was proportional to the degree of drug injection.

Keywords: Pressure sensor, MEMS, Polyimide, Artificial pellet, Intestinal motility

1. 서 론

a. Corresponding author; yhjoung@hanbat.ac.kr

Copyright ©2016 KIEEME. All rights reserved.
 This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

현대인들의 불규칙한 식습관 및 스트레스로 인해 전 세계적으로 대장암, 과민성 대장증후군, 궤양성 대장염, 변비 등과 같은 대장질환 환자수가 급속히 증가하고 있으며, 그 중 변비는 질병보다 증상에 가깝기 때문에 변비를 객관적으로 정의하기는 쉽지 않다 [1]. 변비의 유병률은 국내에서 점차 증가하여 16.5%로 보고

되었지만, 국민건강보험공단의 통계조사에 따르면 2012년 기준 실제 병원에서 상담이나 치료를 받는 환자 수는 618,586명으로 극소수에 불과했다 [2]. 이는 환자 스스로 변비를 판단하여 시중에서 구매가 가능한 기능성 식품이나 자극성 완화제가 포함된 변비약을 구입하여 남용하기 때문으로 볼 수 있다. 그러나 변비가 일상생활에 미치는 영향은 의외로 심각하여 단순히 일상생활에 불편을 주는 정도가 아니라 잘못된 자가진단이나 약물의 오남용, 부작용 등의 심각한 결과를 초래하기도 한다. 변비 치료제로는 자극성 설사제나 장운동 촉진제와 같은 약물을 사용하지만 이러한 자극성 촉진제는 화학 성분으로 이루어져 있고 대장을 직접 자극하여 장운동을 촉진시키는 것이기 때문에 약물이 오남용 될 경우 장 근육의 무력화 및 약물 내성과 같은 부작용을 동반한다. 그러므로 약물 치료 시 환자의 증상 정도에 따라 장의 자극을 조절하여 약물의 부작용을 최소화하는 것이 권장된다 [3]. 약물의 양을 정의하는 방법으로는 동물의 대장을 절취하여 인위적인 약물 투여를 한 후 그에 따른 대장의 반응을 확인하는 것이 일반적이다 [4]. 이를 위한 방법으로는 대장에 클립을 연결하여 대장의 기계적인 움직임을 장력으로 측정하는 방법과 대장내부에 압력센서가 내장된 카테터를 삽입하여 대장의 움직임을 측정하는 방법 등이 존재한다 [5]. 하지만 대장 외부에 클립을 연결하여 대장의 움직임을 측정하는 방법은 변비 치료제의 투여량에 따른 대장 연동 내압변화를 측정해야하는 본 실험에는 적합하지 않았다. 또한 압력센서가 내장된 카테터를 대장에 삽입하는 방법은 압력의 변화만 측정할 뿐 정확한 압력 값을 측정하는 것이 불가능하여 약물에 따른 변비치료를 고려하였을 때 센서가 대장의 연동운동에 따라 artificial pellet과 같이 움직이며 압력을 측정하는 것이 필요하다고 판단되었다.

따라서 본 논문에서는 MEMS (micro electro mechanical system) 공정을 통해 제작한 압력센서 외부에 대변의 모양을 구현한 폴리머 재질의 artificial pellet을 부착하여 대장 연동운동에 따라 대변이 이동하는 것과 같은 움직임이 가능하게 하였으며 연동운동간 대장근육의 위치에 따라 근위부, 중앙부, 원위부 세 파트로 나누어 설계하여 각 구간마다 가해지는 대장의 압력 변화를 관찰하고자 한다.

2. 실험 방법

2.1 대장 압력 측정 시스템 개발

2.1.1 압력센서 설계

대장의 배변활동 시 대장운동 메커니즘은 그림 1과 같다. 대장은 배변할 때 저장과 혼합 기능을 하는 우측 대장(근위부) 과 항문방향으로 대변을 이동시키는 역할을 하는 좌측 대장(원위부)으로 각각의 기능이 나뉜다. 즉, 근위부, 원위부 근육이 수축 이완을 반복하면서 대변을 원활하게 배변하는데, 이 운동이 원활하지 않을 경우 변비로 진단된다 [6]. 따라서 변비의 치료를 위해서는 단순히 대장의 압력을 측정하는 것이 아닌 약물을 투여하여 대변이 대장으로부터 받는 압력을 측정해야 한다. 초소형 압력센서는 대변이 대장의 원위부, 근위부 근육으로부터 받는 압력뿐만 아니라 대변이 대장으로부터 받는 직접적인 압력을 측정하기 위해 중앙부 센서를 포함하여 원위부, 중앙부, 근위부 총 세 구간에 걸쳐 대변이 받는 압력을 측정할 수 있도록 설계되었다.

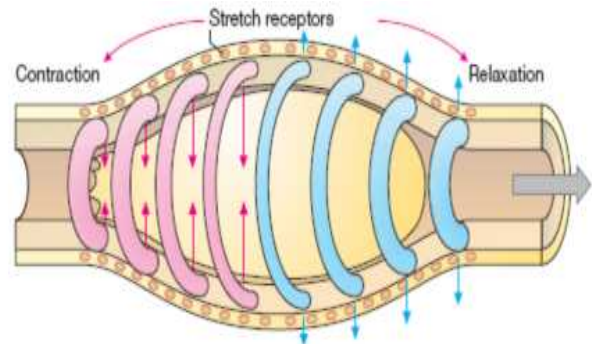


Fig. 1. Peristalsis of the intestine.

압력센서는 두 개의 전극이 마주보는 air-gap capacitor의 원리로 만들어졌으며, 두 전극 간 간격 변화에 따른 커패시턴스의 변화로 압력을 측정한다. 다음은 면적 및 gap에 따른 커패시턴스 수식이다.

$$C = \epsilon_0 \cdot A/d \quad (1)$$

ϵ_0 는 공기의 유전율, A는 커패시터 전극의 면적이며 d는 커패시터 전극간의 거리이다. 두 개의 전극이 마주보고 있는 형태의 커패시터 센서는 외부에서 가하는 압력에 따라 마주보는 두 전극의 간격인 d에 변화가 생긴다. 이 원리에 의해 압력센서의 capacitance의 변화가 생기며, 측정된 capacitance 값의 변화로 압력

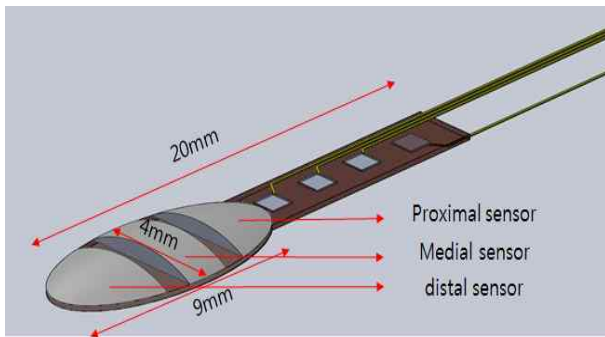


Fig. 2. Schematic of pressure sensors.

변화를 측정하는 원리이다. 압력센서는 실제 기니피그의 대변의 모양을 참고하여 제작되었는데 기니피그의 대변은 마치 럭비공처럼 타원형의 모양을 보였다. 따라서 압력센서의 모양도 대변의 모양에 맞춰 제작하게 되었다. 원위부 및 근위부 압력센서는 타원을 등분한 모양의 전극의 면적이 4.7 mm^2 이며 두 전극이 마주보는 gap이 $15 \text{ }\mu\text{m}$ 으로 설계되어 2.78 pF 의 커패시턴스를 가지며 중앙부 압력센서는 타원의 중앙을 절단한 모양의 전극의 면적이 5.05 mm^2 이며 두 전극이 마주보는 gap가 $15 \text{ }\mu\text{m}$ 로 설계되어 2.98 pF 의 커패시턴스를 갖는다.

그림 2는 제작된 압력센서의 모식도이다.

2.2 압력센서 제작

압력센서는 MEMS 공정 시 사용하는 각종 solvent에 내성이 있고, DC sputtering 및 etching 과정에서 발생하는 높은 온도의 환경에서 사용 가능하며 동물생체와의 호환성을 고려하여 polyimide film 위에 제작되었다 [7].

그림 3은 센서 공정 순서를 나타낸다. 센서 공정은 반도체 공정에 적합한 class 100의 클린룸에서 수행하였으며, 압력센서는 기니피그 대장의 미세한 압력 변화도 감지할 수 있도록 $200 \text{ }\mu\text{m}$ 두께의 polyimide film 위에 제작되었다. 센서 제작의 세밀한 공정 순서는 다음과 같다. Polyimide film을 6인치 웨이퍼 크기로 가공한 후 반도체 공정이 가능하도록 유리기판 위에 접착성 필름 (DFR film, JSITS)을 이용, 접합한 후 polyimide film 표면의 유분, 먼지 등을 없애기 위해 acetone, methanol, DI water 순서로 세정하였다. 세정된 polyimide film에 커패시터 전극을 형성하기 위한 Ti/Cu ($20/300 \text{ nm}$) 금속 박막을 DC sputtering

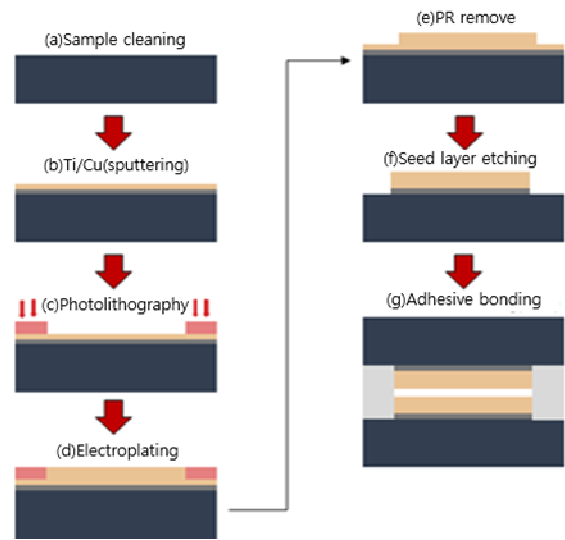


Fig. 3. Fabrication sequence for the sensor.

을 실시하여 증착하였다. 이 금속 박막을 증착하는 이유는 전기도금을 실시할 때 기판과 도금 수용액의 전기적 연결이 이루어지도록하기 위함이다. 금속 박막이 증착된 웨이퍼에 spin coater를 이용하여 $20 \text{ }\mu\text{m}$ 두께의 photoresist (THB-126N, JSR)를 도포하고 110°C 15분간 baking하였다.

Baking을 마친 후 포토리소그래피에 의해 형성된 전극 및 신호연결선 패턴에 전기 도금(Cu)을 실시하여 $17.5 \text{ }\mu\text{m}$ 두께의 전극을 형성하였다. 이후 PR stripper (STR-2000, JSR)를 사용하여 포토레지스트를 제거하고 Cu-Ti 순으로 금속 박막을 에칭, 최종 전극 및 신호 연결선을 형성하였다 [8].

Adhesive film (OCA film, 신창)을 이용하여 두 웨이퍼 기판 간격을 $50 \text{ }\mu\text{m}$ 로 형성한 후 연구실에서 자체 제작한 bonding machine을 이용하여 두 기판을 접합하였다. 따라서 최종적으로 형성된 전극 사이의 간격은 $15 \text{ }\mu\text{m}$ 이었다. 전극 aligning시 발생하는 오차는 $5 \text{ }\mu\text{m}$ 이하의 정밀도를 보였다. 이러한 접합 필름을 이용한 bonding은 생체 내 삽입 시 센서 내부를 체액으로부터 완벽히 보호할 수 있는 패키징의 역할도 수행할 수 있었다. 이후 접합된 센서를 절단하여 가로 5 mm , 길이 10 mm , 두께 0.45 mm 인 초소형 압력센서를 제작하였다. 마지막으로 대장 내부에서 대변과 같은 움직임을 보이도록 전분이 주재료인 PLA (polylactic acid) 재질의 artificial pellet을 제작하여 센서 상하부 기판에 접착, 최종 압력센서를 제작하였다. 제

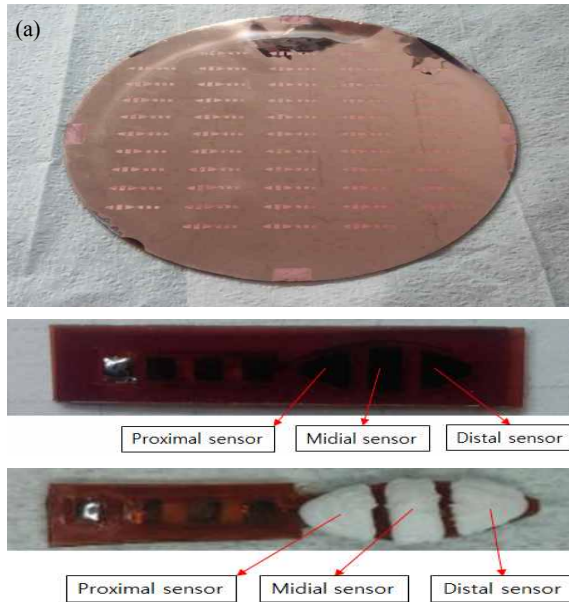


Fig. 4. (a) Formation of structures on polymer substrate, (b) adhesive bonded pressure sensor, and (c) artificial pellet on the pressure sensor.

작된 artificial pellet은 실제 기니피그 대변의 크기 및 모양과 동일하게 제작하여 실제 대변의 배변활동을 구현하였다.

그림 4는 MEMS 공정을 통해 제작한 커패시터 전극과 접합된 압력센서 및 artificial pellet을 접착한 최종 압력센서를 나타낸다.

2.3 MSP430을 이용한 압력센서 측정 장치

측정 장치는 Texas Instrument사의 MSP430G2553 MCU를 기반으로 제작되었다. MSP430은 값이 저렴하고 전력소모가 적어 배터리로 장시간 작동 가능하다는 장점이 있다. 본 실험에서 MSP430 launchpad 기반의 커패시턴스 측정 장치와 무선통신이 가능하도록 bluetooth 시스템을 통합하여 설계되었다.

그림 5는 압력센서 측정 장치에 대한 블록도이다. 측정 프로그램은 Texas Instrument사의 MCU/DSP 소프트웨어 개발 툴인 CCS (code composer studio)를 사용, MSP430 G2xxx에 대해 기본적으로 제공되는 소스 코드를 본 실험 장치에 적합하게 프로그램화하였다. 프로그램은 압력센서 측정 장치가 USB를 통해 PC와 UART 통신으로 연결되면 터미널 프로그램인 tera

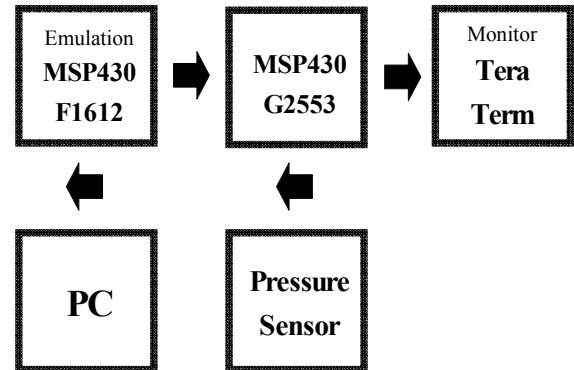


Fig. 5. Block diagram of pressure measuring system.

term에 커패시터 충전 방전 시 발생하는 카운트 값이 출력되도록 개발하였다. 이 프로그램은 동시에 여러 포트를 제어할 수 있어 여러 개의 센서를 한 번에 측정할 수 있다.

3. 결과 및 고찰

3.1 Labview 프로그램을 통한 센서 성능평가

압력센서의 성능평가 및 데이터 측정의 편의성을 위하여 측정 시스템 및 데이터를 labview로 프로그램화하였다. 센서의 민감도, 선형성 및 동작성을 평가하기 위해 labview를 이용, 미세 압력조절기(CPC 3000, Mentor)의 공기압이 변화되도록 제어하면서 동시에 공기압의 변화에 따른 센서의 count 값의 변화를 데이터화 할 수 있도록 프로그램화 하였다. 센서의 선형성과 민감도를 측정하기 위해 자체 제작한 vacuum chamber 내에서 미세 압력조절기를 사용하여 600 mmHg에서 900 mmHg까지 30 mmHg씩 공기압을 증가시켜 각 기압에 따른 센서의 count 값을 20개씩 기록하여 평균값으로 측정하였다. 위 실험을 통해 각 센서는 그림 6과 같이 선형성을 보였으며 근위부, 중앙부, 원위부 순으로 0.99992 count value/1 mmHg, count 0.9997 count value/1 mmHg, 0.99982 count value/1 mmHg의 민감도를 갖는 것으로 평가되었다. 이는 기니피그 대장 연동 운동 시 발생할 것으로 예상되는 80 mmHg의 압력 범위를 충분히 측정할 수 있는 값이다.

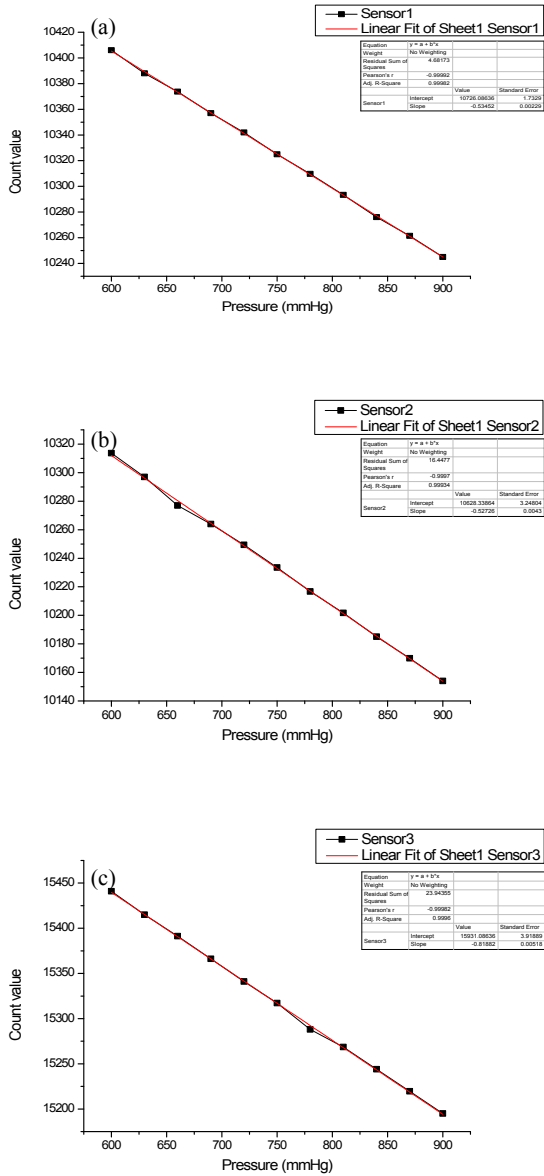


Fig. 6. Count value graph of each sensor by air pressure change. (a) Proximal sensor (b) medial sensor, and (c) distal sensor.

3.2 동물실험

실험은 기니피그에서 절취한 대장을 산소가 포화된 Ca²⁺-free Hank's 용액 [NaCl 125, KCl 5.36, NaHCO₃ 15.5, Na₂ HPO₄ 0.336, KH₂PO₄ 0.44, glucose 10, sucrose 2.9, HEPES 11 (mM), pH 7.4]을 담고 있는 tissue bath 내부에서 진행되었다.

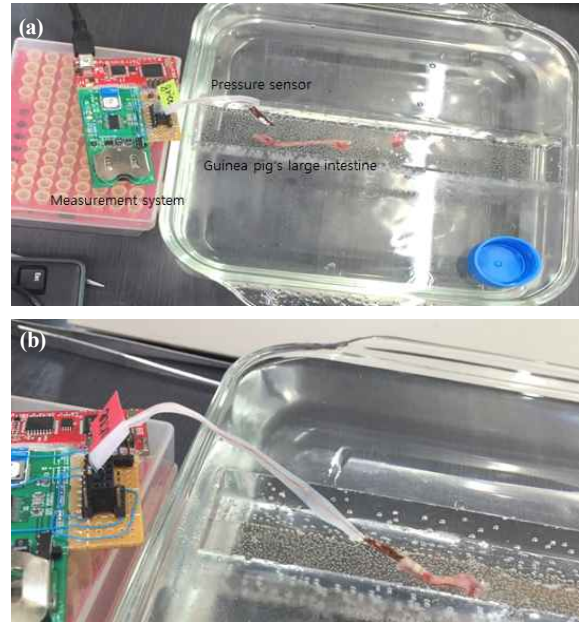


Fig. 7. Animal test process. (a) Before inserting the sensor and (b) after inserting the sensor.



Fig. 8. Pressure measurements with labview program.

실험체는 절취된 기니피그의 대장에 붙어있는 창자 간막에 핀을 박아 고정하였다. 대장의 배변운동과 같은 환경을 조성하기 위해 실제 기니피그의 대변 크기와 같은 artificial pellet을 센서에 부착한 후 절취된 기니 피그 대장에 완전히 삽입하였다.

그림 7은 동물실험 진행 과정을 나타내며 그림 8은 대장 압력을 실시간으로 측정된 labview 사진이다. 센서가 삽입된 대장은 30분 간 안정화 시기를 거친 후 담즙산의 일종인 CDCA (chenodeoxycholic acid) 와 DCA (deoxycholic acid)를 각각 50 μmol/L의 농도로 3회에 걸쳐 투여하였다.

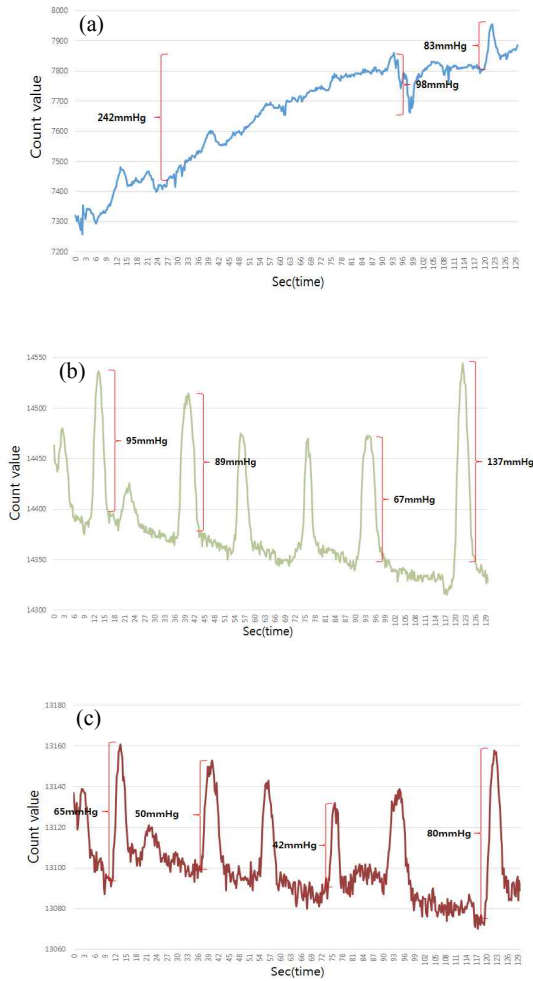


Fig. 9. The pressure graphs of large intestine peristalsis at (a) proximal part (b) medial part, and (c) distal part.

CDCA와 DCA는 설사를 유발하여 변비를 치료하는 용도로 사용하는 물질이다. 기니피그의 대장에 시험 약물을 투여하기 전과 후에 각각 발생하는 대장의 기계적 움직임을 센서를 통해 count 값으로 측정하였다. 측정된 count 값은 동물실험에 앞서 진행한 모의실험 데이터베이스를 이용, 압력으로 환산되었다.

그림 9는 동물실험 중 대장의 연동운동 구간의 압력 변화를 측정한 그래프이다. 그림 9의 그래프를 보면 센서 삽입 후 연동운동이 일어나는 구간에서 대장이 일정한 주기로 센서에 압력을 인가하는 것을 볼 수 있다. 이 과정에서 원위부 압력 그래프가 다른 센서의 압력그래프와는 다르게 count 값이 지속적으로 상승하는 것을 볼 수 있다.

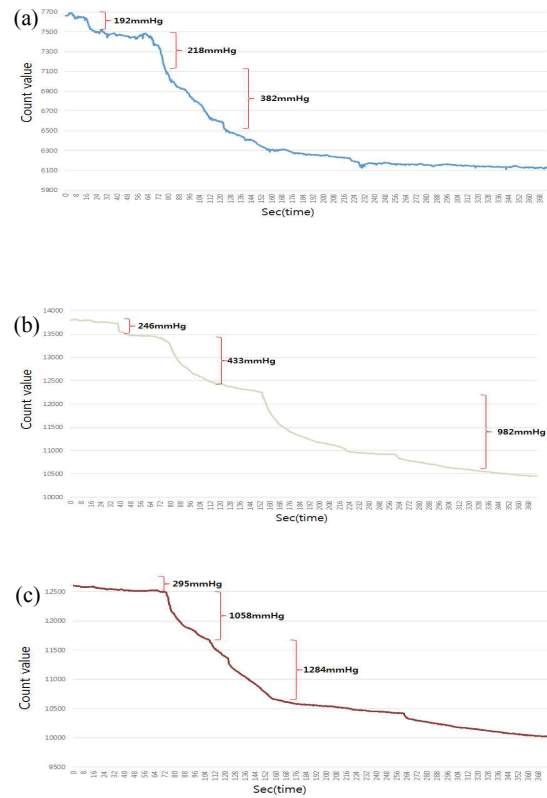


Fig. 10. The graphs of large intestine pressure change by drug. (a) Proximal part (b) medial part, and (c) distal part.

이는 대장 원위부의 압력이 감소하는 것을 의미하는데, 이 현상을 분석해보면 센서는 대장의 상세한 압력 변화를 위해 세 구간으로 제작되었지만, 실제 대장은 근위부, 원위부로 구성된 두 구간의 압력변화를 통해 이물질을 배출하는데 이 과정에서 근위부 근육은 수축하고, 원위부 근육은 이완하게 된다. 그러므로 센서를 배출하기 위해 지속적으로 원위부의 압력이 감소한 것으로 볼 수 있다. 중앙부와 근위부 센서는 대장이 artificial pellet을 배출하기 위해 이물질에 직접적으로 압력을 가하는 부분이다. 이론상으로, artificial pellet을 배출하기 위해서는 근위부에 가장 큰 압력이 가해져야 한다. 하지만 쌀알형태의 artificial pellet 구조상 중앙부 센서가 대장에 가장 큰 면적으로 접촉되어 있기 때문에 중앙부 센서의 결과 값이 137 mmHg의 변화로 80 mmHg의 압력 변화를 보인 근위부 센서보다 큰 변화폭을 나타냈다.

그림 10은 인위적으로 약물을 투여하여 대장압력을 측정한 압력 변화 그래프이다. 그림 10을 보면 약물

투여로 인해 대장이 수축하는 것을 확인할 수 있다. 이 구간에서는 50 $\mu\text{mol/L}$ 농도의 CDCA와 DCA가 3 번에 걸쳐 투여되었다. 그 결과 위 물질들을 투여할수록 대장근육이 수축해서 대장과 artificial pellet 간의 강한 기계적 접촉이 발생하게 된다. 대장은 수축하여 쌀알형태의 센서와 모두 접촉하였으며 근위부, 중양부, 원위부 순으로 강한 압력을 보였으며, 이 값은 3,538 mmHg, 1,955 mmHg, 1,229 mmHg의 굉장히 큰 압력 변화를 보였다. 이 압력 변화로 보았을 때 근위부에 가장 큰 압력을 가하고 원위부에 가장 작은 압력을 가하는 형태를 보였다.

4. 결론

본 논문에서는 압력센서를 설계, 제작하여 대장 내에서의 압력과 약물에 따른 대장 근육의 변화를 측정하였다. 초소형 압력 센서는 MEMS 공정을 통해 두 개의 전극이 마주보는 air-gap capacitor로 제작되었고, 전극 간 gap에 따라 커패시턴스 값이 변하는 것을 압력에 따른 변화로 산출하였다. 초소형 압력센서는 생체 호환성을 고려하여 폴리머 기판을 사용하여 제작하였고 대장의 움직임을 구간별로 측정하기 위해 센서 위에 기니피그 실제 대변의 모습과 동일한 모양의 artificial pellet를 부착하여 측정하였다. Artificial pellet은 대장 운동의 메커니즘을 고려하여 근위부, 중양부, 원위부로 나누어 제작하여 대장의 연동운동에 따라 대장 각 구간의 압력을 각각 측정할 수 있게 제작되었다. 제작된 센서를 통해 기니피그 대장을 절취하여 향온 tissue bath 내에서 동물실험을 실시하였으며, 대장근육은 수축과 이완을 주기적으로 반복하여 대장이 artificial pellet을 앞으로 보내고자 하는 것을 확인하였다. 허나 가장 힘을 크게 받아야하는 앞부분 보다 중양부의 압력변화 값이 큰 차를 나타내는 것을 볼 수 있었는데 이는 센서의 크기에 의해 압력을 받는 면적이 중양부가 가장 크기 때문에 압력 또한 가장 크게 받는 것으로 확인되었다.

마지막으로 대장에 직접 작용하여 설사를 유발시키는 CDCA와 DCA를 투여하여 대장의 반응을 관찰하였고, 물질 투여량이 증가할수록 대장은 더욱 강하게 수축하여 1,000 mmHg 이상의 큰 압력 변화를 보이는 것을 확인하였으며, 그 결과 연동운동의 이론과 초소형 압력센서를 통해 측정된 대장의 연동 운동의 형태가 일치하는 것을 확인하였다.

감사의 글

본 논문은 산업통상자원부 산업융합원천기술개발사업으로 지원된 연구 결과입니다. [10052668, 심장박동을 위한 인체삽입형 웨어러블 자가발전 에너지원 및 극소전력 무선통신시스템 개발].

REFERENCES

- [1] S. J. Myung, T. H. Lee, K. C. Huh, S. C. Choi, and C. I. Sohn, *The Korean Society of Gastroenterology*, **55**, 316 (2010). [DOI: <http://dx.doi.org/10.4166/kjg.2010.55.5.316>]
- [2] J. W. Cho, *National Health Insurance Service*, **3** (2014).
- [3] C. Y. Chen, J. R. Chen, M. D. Ke, C. H. Huang, Y. H. Hsueh, and C. D. Kuo, *IEEE APCCAS*, 450 (2010).
- [4] J. H. Lim, H. S. Kim, E. J. Choi, C. K. Shim, and H. J. Park, *The Korean Society of Neurogastroenterology and Motility*, **14**, 7 (2008).
- [5] J. W. Arkwright, N. G. Blenman, I. D. Underhill, S. A. Maunder, N. J. Spencer, M. Costa, Simon J. Brookes, M. M. Szczesniak, and P. G. Dinning, *IEEE Sensors Journal*, **12**, 113 (2012). [DOI: <http://dx.doi.org/10.1109/JSEN.2011.2123883>]
- [6] H. S. Kim, E. J. Choi, and H. Park, *Neurogastroenterol Motil*, **20**, 169 (2008). [DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2008.01128.x>]
- [7] M. Dokmeci and K. Najafi, *Journal of Microelectromechanical Systems*, **10**, 197 (2001). [DOI: <http://dx.doi.org/10.1109/84.925735>]
- [8] J. T. Kim, S. I. Kim, and Y. H. Joung, *J. Korean Inst. Electr. Electron. Mater. Eng.*, **26**, 669 (2013).