

실험계획법에 의한 혈중 글루코즈 측정 시 타 성분의 영향 분석

김연주 · 윤길원* · 전계진

삼성종합기술원 메디컬응용팀

(2001년 9월 5일 접수, 2001년 12월 14일 채택)

Influence of Other Blood Components in Predicting Glucose Concentration using Design of Experiment

Yoen-Joo Kim, Gilwon Yoon*, Kye Jin Jeon

Medical Application Team, Samsung Advanced Institute of Technology

(Received September 5, 2001. Accepted December 14, 2001)

요약: 혈액 속의 글루코즈 농도를 측정 시 타 성분이 미치는 영향을 분석하였다. 이를 위하여 헤모글로빈을 포함한 총 5 가지의 주요 성분을 이용하여 혈액 팬텀을 만들었으며 글루코즈의 배음대역을 포함하는 1500 ~ 1850 nm의 흡수스펙트럼을 측정하여 농도 추정 모델을 세웠다. 농도 예측은 다변량통계분석 모델인 부분최소자승회귀분석을 이용하였다. 다른 성분들이 글루코즈 측정에 있어 미치는 영향은 실험계획법을 적용한 인자 분석에 의하여 조사하였다. 트리 글라이세라이드는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났으며, 알부민과 글로불린의 경우 적은 범위의 영향을 주는 것으로 나타났다. 하지만 헤모글로빈의 영향은 큰 것으로 나타나 글루코즈 측정에 있어 헤모글로빈의 농도 보상이 필요한 것으로 판명되었다.

Abstract: Influence of other blood components on measuring glucose concentration was analyzed. Blood phantom containing five major components was made. The prediction model was developed based on the measurement of absorption spectra including the first overtone glucose band, i.e., 1500 ~ 1850 nm. The concentrations were predicted using the partial least squares regression. Factor analysis based on Design of Experiment was performed to study the influence of other components in predicting glucose concentration. Triglyceride does not influence. Albumin and globulin have minor effects. However, hemoglobin showed substantial response and the compensation of hemoglobin concentration appears to be required for the model of glucose measurement.

Key words: glucose, design of experiment, multivariate analysis, spectroscopy, blood, diabetes.

서 론

세계 인구의 3%가 당뇨병환자이며 혈당 측정 세계시장이 37억 US\$에 달할 정도로 크기 때문에 혈당 측정에 대한 연구는 첨예한 관심이 되고 있다[1]. 기존의 채혈식 모니터는 채혈한 혈액을 스트립에 떨어뜨려 효소반응 같은 화학반응을 거쳐 전기화학식이나 스트립의 변색 정도를 빛을 조사하여 측정하는 발광식 방법으로 농도 예측을 한다.

이에 비하여 혈액을 채취하지 않고 試藥을 사용하는 화학반응을

거치지 않고, 채취된 혈액을 분광학적으로 직접 측정하는 방법도 연구되고 있다[2]. 이런 무시약 방법이 관심을 끄는 것은 당뇨병환자가 사용하는 개인용 혈당계의 경우 소모품인 스트립 가격이 1년에 1000 US\$에 달하고 있으며, 병원 임상분석의 경우 연간 비용에서 시약이 차지하는 비율이 60%에 다다라서 큰 비용 절감을 이룰 수 있기 때문이다. 최근 피부에 전류를 흘려주어 역삼투압 효과를 일으켜 흘러나온 간질액을 채취한 다음, 이 간질액을 효소 반응시켜 '전기화학식' 방법으로 혈당을 측정하는 방법이 나왔다[3]. 통증을 거의 없었기 때문에 최소침습적(minimally invasive) 방법으로 불린다. 한 걸음 더 나아가 혈액을 채취하지 않고 비침습적으로 측정하는 방법들도 다양하게 연구되고 있다[4].

무시약이나 비침습적 혈당 진단 연구에 있어 활용되는 분광학은 측정하고자 하는 성분과 가장 잘 반응하는 파장 대역을 포함한 특정 영역의 빛을 照射하여 얻어진 스펙트럼을 분석하

본 연구는 과학기술부 국가지정연구실(2000년 생체분광학연구실) 프로그램에 의하여 지원되었음.

통신저자: 윤길원 (440-600) 수원시 우체국 사서함 111

삼성종합기술원 메디컬응용팀

Tel. 031-280-6520, Fax. 031-280-9208

E-mail. gyoon@sait.samsung.co.kr

는 방법이다. 이 방법에서 주요한 문제 중 하나는 혈액 속의 他 성분들이 측정하고자 하는 혈당에 미치는 스펙트럼 상의 간섭이다. 현재까지는 여러 성분이 포함된 혈액 성분의 농도를 추정하는 방법들은 사용되기는 했으나[5], 다른 성분의 농도가 혈당 측정에 있어 미치는 영향을 분석한 시도는 아직 없다.

혈당의 경우 혈액 내에 100 cc 당 0.1 그램 정도로 양이 적기 때문에 측정되는 신호가 다른 성분의 농도에 따라 영향을 받을 소지가 많다. 따라서, 혈당 농도 추정에 영향을 미치는 성분들을 분석할 필요가 있는데, 한 성분은 다른 성분들에게 영향을 미칠 수 있기 때문에 경우의 수가 많아지며 결과를 정확하게 분석하기가 힘들어 진다. 이런 영향을 체계적으로 분석하기 위하여 본 논문에서는 실험계획법(design of experiment)을 사용하고자 한다.

실험계획법은 적은 횟수의 실험으로 최대의 정보를 얻을 수 있도록 실험 조건을 계획하고 또한 실험 결과에 영향을 미치는 인자를 분석하는 기법이다[6]. 이를 위하여 해결하고자 하는 문제에 대하여 어떤 실험을 하고, 데이터를 어떻게 취하며, 어떤 통계적 방법으로 데이터를 분석하는 가를 정하게 된다. 실험 결과 값에 영향을 주어 측정값의 산포에 원인을 제공하는 것 중에서 실험에서 다루게 되는 원인을 인자(factor)로 설정한다. 인자의 값은 인자의 수준(level)으로 나타낸다. 실험을 실시한 후에 데이터의 형태로 얻어지는 값을 특성치라고 한다. 실험계획법은 i) 실험목적의 설정, ii) 특성치의 선택, iii) 인자와 인자수준의 선택, iv) 실험의 배치와 실험순서의 무작위화, v) 실험의 실시, vi) 데이터의 분석, vii) 분석결과의 해석과 조치로 진행하게 된다. 분산분석 (analysis of variance: ANOVA)은 실험계획법에서 가장 많이 사용되는 분석방법이다. 분산분석이란 특성치(response, 최종 분석에 사용되는 측정값)의 산포를 제곱합(sum of squares)으로 나타내고 이 제곱합을 각 인자의 제곱합으로 분해하여 오차에 비해 특히 큰 영향을 주는 인자가 무엇인가를 찾아내는 분석방법이다. 각 인자에 해당하는 특성치의 제곱합을 그 인자의 자유도로 나누면 그 인자의 제곱평균이 되며 오차분산에 비하여 얼마나 큰 가를 검토하게 된다. 실험계획법은 산업의 현장에서 품질이나 공정관리에 우수한 효과를 올리고 있으나, 연구 개발 분야에서는 본격적인 도입이 되고 있지 않다. 측정값들이 여러 조건에 따라 달라질 수 있는 생체실험에서는 좋은 도구가 될 수 있을 것으로 보인다.

본 논문에서는 실험 목적의 설정을 다음과 같이 하였다. 타 혈중 성분이 글루코즈의 측정에 있어 미치는 영향을 실험계획

법을 적용하여 체계적으로 분석하고자 한다. 전혈 팬텀(blood phantom)의 근적외선 흡수스펙트럼으로부터 글루코즈의 농도 추정 모델을 세워보고, 이 모델에 영향을 주는 인자로 작용하는 혈중 성분이 무엇인지, 어느 정도의 영향을 미치는지 연구하고자 한다. 글루코즈 농도추정 모델로부터 얻어지는 예측치와 실험에 사용된 글루코즈 기준치 사이의 잔차(residual)를 실험의 특성치로 선택하였다.

실험 방법

1. 전혈 팬텀의 준비

전혈(whole blood)의 경우 혈중 성분들의 농도를 원하는 대로 조절하기가 어렵기 때문에 본 연구에서는 전혈 팬텀을 샘플로 사용하였다. 혈중성분 중 글루코즈에 큰 영향을 미칠 것으로 예상되는 헤모글로빈, 트리 글라이세라이드(triglyceride), 알부민(albumin), 글로불린(globulin)을 글루코즈와 같이 인자로 선정하여 0.9% 식염수에 섞어서 만들었다.

본 실험은 전혈 팬텀의 근적외선 흡수 스펙트럼으로부터 글루코즈 농도를 추정하는 모델을 수립하고, 이 모델에 영향을 주는 인자를 알아내는 것이 목적이므로 성분들의 농도, 즉 인자의 수준은 생리학적인 범위에서 다음과 같이 결정하였다. 즉 글루코즈는 100, 200, 300, 400 mg/dl의 4 수준으로 구성하였다. 생리학적인 농도 범위는 70 ~ 110 mg/dl이지만 이는 공복 상태에서의 값이고 식사 후에는 그 값이 증가하므로 위의 값으로 실험을 구성하였다. 헤모글로빈은 혈액의 산소를 운반하는 물질로 농도가 다른 성분에 비해 약 10 ~ 300 배 이상 크다. 헤모글로빈은 자외선과 가시광선에서는 높은 흡수도를 가진다. 그러나 근적외선 대역에서는 흡수도는 급격히 작아지며 특히 1400 ~ 1750 nm 에서는 흡수 꼭지점(peak)이 없는 비교적 평평한 흡수도를 보인다[7]. 헤모글로빈의 전혈 내의 생리학적인 농도 범위는 12 ~ 17 g/dl에 해당되어서, 14, 16 g/dl의 2 수준으로 구성하였다. 현혈 혈액을 용혈시켜 헤모글로빈 수용액을 얻었다. 알부민은 소의 혈청 알부민을 시그마(Sigma)社로부터 구입하여 사용하였다. 생리학적인 농도 범위는 3.3 ~ 5.2 g/dl에 해당되어서 3, 5 g/dl의 2 수준으로 구성하였다. 트리 글라이세라이드의 생리학적인 농도 범위는 40 ~ 200 mg/dl에 해당한다. 트리 글라이세라이드의 경우 수용성인 트리 아세틴을 선정하여 사용하였으며 90 mg/dl 와 180 mg/dl의

표 1. 인자로 사용되는 혈중 성분의 수준, 생리학적 농도 범위
Table 1. Level and physiological range of blood components

인자	수준	0	1	2	3	생리학적 농도 범위	Unit
GI	글루코즈	100	200	300	400	70~110 (공복)	mg/dl
Hb	헤모글로빈	14	16			12~17	g/dl
Ab	알부민	3	5			3.3~5.2	g/dl
Ta	트리 글라이세라이드	90	180			40~200	mg/dl
Gb	글로불린	1.07	1.79			2.5~3.3	g/dl

표 2. $L_4(2^3)$ 형 직교 배열표(6)

Table 2. Table of orthogonal arrays of $L_4(2^3)$ (6)

실험번호	열 번호 인자배치		
	1 a	2 b	3 ab
1	0	0	0
2	0	1	1
3	1	0	1
4	1	1	0

2 수준으로 구성하였다. 분말 타입의 감마 글로불린도 시그마사에서 구입하였다. 글로불린의 생리학적인 농도 범위는 2.5 ~ 3.3 g/dl로 본 실험에서는 감마 글로불린만으로 1.07, 1.79 g/dl의 2 수준으로 구성하였다. 이 혈중 성분의 수준과 생리학적 범위는 표 1에 정리하였다.

2. 직교배열표를 이용한 일부실험

인자의 수준에 따른 모든 실험을 할 경우 실험수가 매우 많아지게 된다. 직교배열에 의한 실험계획은 적은 수의 실험으로도 인자의 영향을 분석할 수 있게 한다[6]. 2 수준계의 직교배열표를 이용하면 최대로 2^n-1 개의 인자를 2^n 회의 실험 횟수로 실험이 가능하다. n은 2이상의 정수에 해당한다. 가장 작은 형태의 직교 배열표는 n=2인 경우로 $L_4(2^3)$ 이다. 1) 실험번호는 $2^2=4$ 가지이고, 열번호는 $2^2-1=3$ 개이다. 2) 직교배열표는 표 2와 같이 표시한다. 인자배치를 하고, 각 열에 (0,1)을 표기한다. 3) 모든 열은 서로 직교(orthogonal)하고 있다. 따라서 하나의 인자의 효과를 구할 때 다른 인자의 효과에 의한 치우침이 없게 된다. 4) 어느 열이나 0의 수와 1의 수가 반반씩 나타난다. 5) 1열(a열)과 2열(b열)을 더한 후 2로 나눈 나머지로 3열(ab열)을 만들어 표시한다. ab는 a와 b 인자의 교호 작용(interaction)에 해당한다. 2인자 이상의 특정한 인자 수준의 조합에서 일어나는 효과를 교호작용이라 부른다. 예를 들면, 인자 a의 효과가 인자 b의 수준의 변화에 따라 변화하는 경우에 “a, b인자간에 교호작용 ab가 존재한다”라고 말한다. $L_4(2^3)$ 형의 다음 크기로 사용되는 직교배열표는 $L_8(2^7)$, $L_{16}(2^{15})$ 와 $L_{32}(2^{31})$ 형이다.

본 실험의 경우, 실험계획에 의하면 총 64회의 실험을 요하게 된다. 즉 인자의 수준 별 변화 조건에 따른 측정 수는 총 64회 (글루코즈 4수준 × 헤모글로빈 2수준 × 알부민 2수준 × 트리 글라이세라이드 2수준 × 글로불린 2수준 = 64회 실험)이다. 본 실험에서는 직교배열표를 이용하여 32개로 줄여 실험을 배치하였다. 32회의 실험에 31개의 열이 있으며, 31개의 모든 열은 서로 직교하는 $L_{32}(2^{31})$ 직교배열표를 이용하였다. 글루코즈는 4수준에 해당하므로 교호작용이 있더라도 실험배치 상에서 영향을 배제하기 위해 2개의 인자에 해당하는 열 번호를 포함한다. 따라서, a, b 2인자에 해당하는 1 ~ 3열 번호 중에서 한 개의 열 번호를 선택한다. 나머지 성분은 기본 표시 c, d, e

표 3. 직교 배열표에 의한 실험 조건 및 글루코즈 농도 예측

Table 3. Experimental conditions based on the table of orthogonal arrays and the prediction of glucose concentration

실험 번호	열 번호 인자배치					글루코즈 기준치 ^a (reference value)	글루코즈 예측치 ^a (predicted value)	특성치 ^b (response; residual)
	1 Gl	4 Hb	8 Ab	16 Ta	31 Gb			
1	0	0	0	0	0	100	83.5	16.5
2	0	0	0	1	1	100	127.9	-27.9
3	0	0	1	0	1	100	79.1	20.9
4	0	0	1	1	0	100	133.2	-33.2
5	0	1	0	0	1	100	169.8	-69.8
6	0	1	0	1	0	100	152.3	-52.3
7	0	1	1	0	0	100	153.5	-53.5
8	0	1	1	1	1	100	114.6	-14.6
9	1	0	0	0	1	200	213.1	-13.1
10	1	0	0	1	0	200	196.4	3.6
11	1	0	1	0	0	200	162.9	37.1
12	1	0	1	1	1	200	178.9	21.1
13	1	1	0	0	0	200	183.2	16.8
14	1	1	0	1	1	200	204.5	-4.5
15	1	1	1	0	1	200	120.5	79.5
16	1	1	1	1	0	200	233.6	-33.6
17	2	0	0	0	1	300	288.2	11.8
18	2	0	0	1	0	300	219.3	80.7
19	2	0	1	0	0	300	295.4	4.6
20	2	0	1	1	1	300	296.3	3.7
21	2	1	0	0	0	300	336.4	-36.4
22	2	1	0	1	1	300	352.7	-52.7
23	2	1	1	0	1	300	334.4	-34.4
24	2	1	1	1	0	300	329.6	-29.6
25	3	0	0	0	0	400	407.2	-7.2
26	3	0	0	1	1	400	374.4	25.6
27	3	0	1	0	1	400	394.6	5.4
28	3	0	1	1	0	400	319.5	80.5
29	3	1	0	0	1	400	358.4	41.6
30	3	1	0	1	0	400	419.6	-19.6
31	3	1	1	0	0	400	417.2	-17.2
32	3	1	1	1	1	400	349.7	50.3

a. 단위 (mg/dl)

b. 잔차 (residual) (mg/dl) = 글루코즈 기준치 - 예측치

에 해당하는 열번호에 배치시킨다. 보통 3인자 이상의 교차의 교호작용은 무시할 만하므로 5인자 교호작용에 해당하는 abcde에 마지막으로 남은 성분을 배치한다. 열번호 1(a), 4(c), 8(d), 16(e), 31(abcde)에 각각 인자, 글루코즈, 헤모글로빈, 알부민, 트리 글라이세라이드, 글로불린을 배열하여 총 32회의

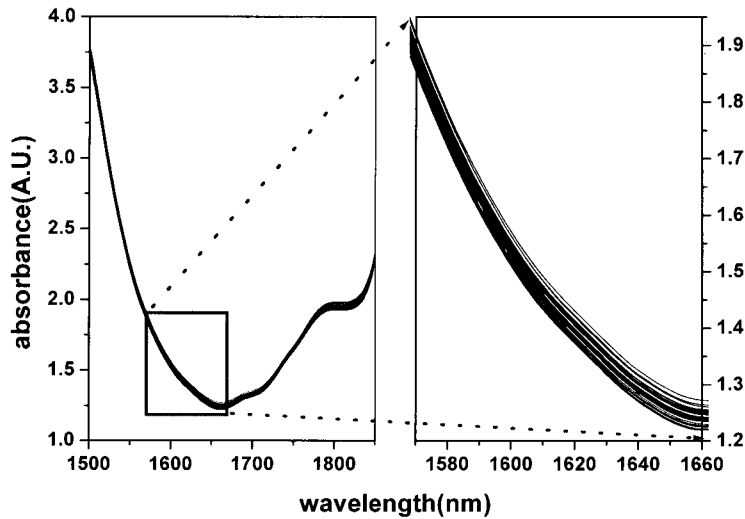


그림 1. 표 3 에 있는 32가지 조건의 전혈 팬텀의 흡수 스펙트럼
 Fig. 1. Absorption spectra of whole blood phantom for 32 samples whose concentrations are given in Table 3

실험번호를 얻었다. 글루코즈는 실험번호 1 ~ 8, 9 ~ 16, 17 ~ 24, 25 ~ 32에 네 가지 수준의 농도를 0, 1, 2, 3 수준으로 표시하고 배치시켰다. 나머지 인자들은 직교배열표를 따라 0, 1 수준을 배치하였다. 표 3에 직교배열표를 참조하여 얻어진 인자 및 수준의 배치에 따른 실험조건을 나타내었다.

결과 및 분석

1. 근적외선 흡수 스펙트럼 측정

글루코즈의 흡수대역으로는 9 ~ 10 μm의 기본대역(fundamental band), 2080 ~ 2340 nm의 결합대역(combination band), 1500 ~ 1850 nm의 배음대역(overtone band)이 있다. 배음대역보다 짧은 파장 영역에서는 글루코즈 흡수가 매우 작아 측정에 이용하기가 힘들어진다. 기본대역의 경우 흡수도가 가장 크지만 빛의 투과도가 생체 조직에서는 수 십 μm 정도밖에 되지 않아 응용에 제한점이 있다. 따라서 무시약 또는 비침습적 글루코즈 측정에 있어서 근적외선 대역이 좋은 후보로 떠오르고 있는데, 생체조직 성분의 대부분을 차지하는 물의 흡수가 높은 결합대역 보다는 배음대역이 바람직한 것으로 예상된다. 배음대역에서는 광원이나 검출기도 저렴하고 열기가 용이하여 본 연구에서 이 대역을 사용하였다.

직교 배열 표를 이용한 실험의 배치에 따라 실험을 실시하였다. 배음대역에서의 흡수 스펙트럼은 Cary™ 분광기 (Varian社, 호주)를 이용하여 측정하였다. 표본의 온도는 37 °C로 유지하고, 샘플용기의 두께는 5 mm로 하였으며, 신호대잡음비를 향상시키기 위해 기준 빔(beam)에 감쇠기의 흡수도를 1.0로 설정하였다. 1500 ~ 1850 nm 영역에서 측정된 흡수 스펙트럼은 그림 1에 나타나있다. 1500 nm부터 시작하여 감소하다 약 1650 nm에서 다시 증가하기 시작하는 흡수도는 표본의 용매인 물의 흡수를 그대로 반영한다. 이 물의 흡수를 바탕으로

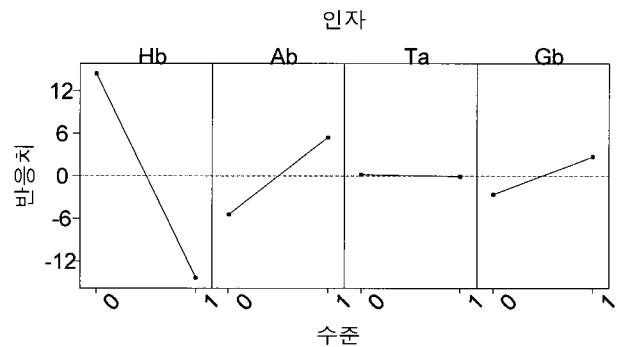


그림 2. 주효과 도면. 인자의 수준에 따른 특성치에 미치는 오차의 영향
 Fig. 2. Main Effects Plot. The effect of error on the response with respect to the factor level

혈중 성분들의 농도 차이에 따른 스펙트럼의 변이가 보이고 있다.

2. 글루코즈 농도의 예측 모델링

측정된 흡수스펙트럼을 다변량통계분석 방법인 부분최소자승회귀분석(partial least squares regression, PLSR)을 이용하여 글루코즈의 농도로 모델링하였다. 다중선형회귀분석(multiple linear regression, MLR) 경우는 사용할 수 있는 변수의 수가 표본의 수에 제한되어 있으며, 주성분회귀분석(principal component regression, PCR)은 인자 변환 시의 스펙트럼만을 고려하는 제한점이 있다. 일반적으로 PLSR은 MLR에 비해 스펙트럼 전체를 대상으로 하는 장점이 있고[8], 인자 변환 시에 스펙트럼과 성분의 농도를 모두 고려하므로 더 적은 수의 인자로 PCR과 같은 정확도를 유지할 수 있는 장점이 있다[9,10].

부분최소자승회귀분석에는 Pirouette™2.03 (Infometrix社)

표 4. 농도 추정 모델에 영향을 주는 인자들의 분산 분석 (ANOVA; analysis of variance)

Table 4. Analysis of variance for the factors that influence concentration prediction

ANOVA (pooling)	source	DF ^a	SS ^b	MS ^c	F ^d	P ^e
Response vs. Hb, Ab, Ta, Gb	Hb	1	6611	6611	4.44	0.045
	Ab	1	949	949	0.64	0.432
	Ta	1	1	1	0.00	0.982
	Gb	1	229	229	0.15	0.698
Response vs. Hb, Ab, Gb (Ta)	Hb	1	6611	6611	4.60	0.041
	Ab	1	949	949	0.66	0.423
	Gb	1	229	229	0.16	0.692
	Error	28	40220	1436		
	Total	31	48010			
Response vs. Hb, Ab (Gb)	Hb	1	6611	6611	4.74	0.038
	Ab	1	949	949	0.68	0.416
	Error	29	40450	1395		
	Total	31	48010			
Response vs. Hb (Ab)	Hb	1	6611	6611	4.79	0.037
	Error	30	41399	1380		
	Total	31	48010			

- a. DF : Degree of Freedom (자유도)
- b. SS : Sum of Squares (제곱합)
- c. MS : Mean of Squares (평균제곱), MS = SS / DF
- d. F : F-검정 값, 평균제곱의 비
- e. P : Probability

다변량 통계분석 프로그램을 사용하였다. 인자의 최적數는 교차타당표준오차(Standard Error of Cross Validation, SECV)의 FINV(Probability, Deg_Freedom 1, Deg_Freedom2) = FINV(0.05, 31, 31) = 1.8221의 값을 기준으로 F-테스트로 결정하였다. 과장 영역은 1500 ~ 1850 nm와 1570 ~ 1660 nm 두 영역을 이용하였다. 1500 ~ 1850 nm의 경우, 1570 ~ 1660 nm에 비해 글루코즈 예측력도 떨어지고, 글루코즈에 대한 정보보다는 다른 성분의 정보를 더 많이 설명하는 것으로 나타났다. 따라서 글루코즈 농도 추정에서의 과장영역은 1570 ~ 1660 nm로 하였다. 혈중 성분의 농도예측에 있어 데이터 전처리 방법이 미치는 영향은 이미 보고된 바 있다[11]. 본 연구에서의 전처리방법은 표준화(auto scaling : 표본의 각 과장에서 표본세트의 평균을 빼주고 표준편차로 나누어 줌)를 이용하였고, 인자의 최적數는 4로 계산되었다.

3. 특성치의 획득 및 인자가 특성치에 미치는 영향 평가

실험에 의하여 얻어진 특성치를 해석하여 실험결과에 영향이 큰 인자와 그렇지 않은 인자의 판별과 그 영향의 정도를 분산분석을 통해 살펴보았다. 글루코즈 농도의 보정표준오차(Standard Error of Calibration)는 42.2 mg/dl 이었다. 여기서 수립된 농도 추정 모델에 영향을 주는 인자를 분산분석을 통해 평가해 보았다. 글루코즈 농도추정 모델로부터 얻어지는 예측치와 실험에 사용된 글루코즈 기준치 사이의 잔차(residual)

를 실험의 특성치로 삼았다. 표 3에 직교배열표에 의한 인자와 수준의 배치와 더불어 글루코즈 기준치, 농도 추정모델에 의한 예측치 그리고 실험의 특성치인 잔차를 나타내었다.

표 3의 조건에 따라 각 인자가 특성치에 미치는 영향을 분산분석(ANOVA, analysis of variance)과 주효과도면(Main Effects Plot)을 통한 평가를 하였다. 위의 과정들은 Minitab™ 프로그램을 이용하였으며 결과를 표 4에 정리하였다. 4개의 인자 모두를 고려하였을 경우, $\alpha = 0.05$ 유의수준(level of significance)으로 헤모글로빈이 유의한 인자로 판명되었다. 또, 가장 영향력이 적은 특정인자에 대한 변동은 오차로 포함시켜 나머지 인자에 대한 유의성을 판정하는 방법(오차에의 풀링)을 사용하여, 인자들의 분산분석을 시행하여 보았다. 이는 그림 2의 주효과 도면에서 보여지고 있다. 주효과 도면은 각 인자의 수준별로 특성치의 평균을 나타낸 것이다. 주효과도면은 각 인자의 수준이 특성치에 미치는 영향을 기울기를 통해 알려준다. 헤모글로빈의 경우 낮은 수준은 특성치에 양의 오차를 가져오고, 높은 수준은 음의 오차를 가져왔다. 그에 반해 알부민은 헤모글로빈과 반대의 영향을 특성치에 가져왔다. 또한 그 영향도 헤모글로빈에 비해 작다. 글루코즈의 농도를 예측할 때 트리 글라이세라이드는 영향을 미치지 않으며, 글로불린과 알부민의 경우, 적은 범위의 영향을 주는 것으로 나타났다. 하지만 헤모글로빈의 경우 반응치의 값이 매우 크며 따라서 큰 영향을 주는 것으로 나타났다.

결 론

글루코즈는 혈중량이 적은 편이며 또한 파장에 따른 선택적 흡수도가 뚜렷하지 않아서 다른 성분들이 영향을 미칠 소지가 많다. 지금까지의 연구로는 글루코즈 농도 예측에 다른 성분의 농도가 어떤 영향을 주는 지에 대하여 다루지 않았다. 본 연구에서는 이에 대한 연구를 실험계획법을 적용하여 수치적으로 분석하였다. 배음대역을 이용한 글루코즈의 농도를 예측할 때 트리 글라이세라이드의 영향은 없는 것으로 나타났으며, 글로불린과 알부민의 경우, 적은 범위의 영향을 주는 것으로 나타났다. 헤모글로빈의 경우 혈중 농도가 다른 어느 성분보다도 많지만, 배음대역에서의 헤모글로빈 흡수스펙트럼은 어느 파장 대역에 비하여도 균일한 대역이어서 글루코즈의 농도 측정에 영향을 주지 않을 것으로 예측되었었다. 현재 진행되는 연구에서는 전혈에서의 헤모글로빈 농도 변화를 고려하지 않고 글루코즈 농도를 예측하거나 [12,13], 전혈에서 글루코즈 농도 추정할 때 헤모글로빈의 영향을 제거하기 위해 거의 동일한 헤모글로빈 농도를 가지는 전혈 표본만을 이용하여 글루코즈의 농도 추정을 하였다[14]. 그러나 본 연구 결과에 따르면 헤모글로빈이 큰 영향을 주는 성분으로 판명되었으며 혈당 진단기의 개발을 위해서는 다른 혈중 성분 특히 헤모글로빈이 미치는 영향에 대한 해결책이 필요한 것으로 밝혀졌다. 본 연구는 혈중 성분의 글루코즈 진단에 있어 타 성분들이 미치는 영향을 살펴본 것으로 한 걸음 나아가 비체혈식 혈당측정기의 개발을 위해서는 생체조직에서 일어나는 산란문제, 개인 별 편차에 따른 보상 등 여러 가지 문제를 해결해야 할 것으로 생각된다. 본 연구에서 사용된 실험계획법은 주변 환경과 측정 조건에 따라 실험치가 달라질 수 있는 생체조직이나 인체를 다루는 의공학 관련 여러 연구에도 적용될 수 있는 좋은 도구라고 판단된다.

참 고 문 헌

1. U.S. Diabetes Diagnostics & Monitoring Market, Frost & Sullivan, 1997
2001년 미국시장 15억불. 세계시장은 37억불(추정)
2. R.A. Shaw and H.H. Mantsch, "Multianalyte serum assays from mid-IR spectra of dry films on glass slides", Applied Spectroscopy, Vol 54, No 6, pp885-889, 2000
3. M.J. Tierney, J.A. Tamada, R.O. Potts, R.C. Eastman, K. Pitzer, N.R. Ackerman, S.J. Fermi, "The Gluco-Watch Biographer: A Frequent, Automatic, and Non-invasive Glucose Monitor", Annals of Medicine, Vol 32, pp632-641, 2000
4. K. Robinson, "Blood analysis : non-invasive methods

- hover on horizon", Biophotonics International, May/June, pp48-52, 1998
5. C. Petibois, G. Cazorla, A. Cassaigne, G. Deleris, "Plasma protein contents determined by Fourier-transform infrared spectrometry", Clinical Chemistry, Vol 47, No 4, pp 730-738, 2001
6. 박성현 저, 제 13장 직교배열표에 의한 실험계획 (I), 현대실험계획법, pp 452-453, 민영사, 1995
7. J.T. Kuenstner and K.H. Norris, "Spectrophotometry of human hemoglobin in the near infrared region from 1000 to 2500 nm", J. Near Infrared Spectrosc., vol. 2, pp 59-65, 1994
8. D.M. Haaland and E.V. Thomas, "Partial least-squares methods for spectral analyses. 1. relation to other quantitative calibration methods and the extraction of qualitative information", analytical Chemistry, vol. 60, pp 1193-1202, 1988
9. S. Wold, A. Ruhe, H. Wold and W.J. III Dunn, "The colinearity problem in linear regression. the partial least squares (PLS) approach to generalized inverses" SIAM Journal of Science and Statistical Computations, vol. 5, pp 735-743, 1984
10. M. Otto and W. Wegscheider, "Spectrometric multi-component analysis applied to trace element determinations", Analytical Chemistry, vol. 57, pp 63-69, 1985
11. Y-J Kim, S. Kim, J-W Kim, G. Yoon, "Data pre-processing and partial least squares regression analysis for reagentless determination of hemoglobin concentrations using conventional and total transmission spectroscopy", Journal of Biomedical Optics, Vol 6, No 2, pp 177-182, 2001
12. H.M. Heise, R. Marbach, G. Janatsch, J.D. Kruse-Jarres, "Multivariate determination of glucose in whole blood by attenuated total reflection infrared spectroscopy", Analytical Chemistry, vol. 61, pp 2009-2015, 1989
13. P. Bandare, Y. Mendelson, R.A. Peura, G. Janatsch, J.D. Kruse-Jarres, R. Marbach, H.M. Heise, "Multivariate determination of glucose in whole blood using partial least-squares and artificial neural networks based on mid-infrared spectroscopy", vol. 47, pp 1214-1221, 1993
14. K.J. Ward, D.M. Haaland, M.R. Robinson, R.P. Eaton, "Post-prandial glucose determination by quantitative mid-infrared spectroscopy", vol. 46, pp 959-965, 1992