

# 바이오 메디칼용 칩 회로 설계 기술

임신일 (서경대학교)

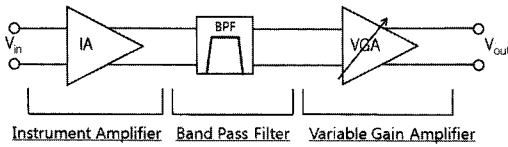
## I. 서론

U-health 사회가 실현 가능해지는 단계에 도래함에 따라 다양한 생체 신호를 한꺼번에 측정, 처리하는 휴대용 또는 다기능 복합형 생체 신호 측정용 의료기기들이 많이 개발되고 있다. 이러한 휴대용, 다기능 복합형 의료 기기를 소형으로 구현하기 위해서는 단일 칩 또는 소수 칩으로 구현해야 한다. 이를 위해 저 전력, 고집적, 고성능의 칩 회로 설계 기술이 핵심 기술로 부각하고 있다. 특히 의료 기기의 소형화, 휴대 가능화, 정밀화 추세에 따라 체온, 혈압, 맥박, 심전도, 혈중 산소포화도, 근전도, 체온, 뇌파 측정 등 기본 신체 신호 측정용 기기를 하나의 반도체 나 극소수의 칩으로 구현하는 추세에 있으므로 이러한 의료기기용 칩 구현 회로 기술들이 급격하게 발전하고 있다. 이 외에도, 인공망막, 생체 귀, 페이스 메이커 등 신체 내에 내장하는 의료기기도 있는데 성능은 기본이고 극 초저 전력으로 동작되어야 하며 신체 내장 시 내장 공간의 제약 때문에 하나의 칩으로 작게 구현되고 있다. 또한 외부에서 무선 전력 전송을 하거나, 데이터를 송수신해야 하므로 원격 진단 등을 위한 무선 송수신 회

로 등이 추가될 수 있다. 한편 DNA 칩과 같은 진단용 바이오 array 칩도 더욱 작게 만들고 가격을 저렴하게 하기 위해 CMOS로 구현하는 기술들이 많이 출현하고 있는 추세이다. 본 기고에서는 이러한 의료 기기나 바이오센서의 시스템의 개발환경, 칩 구현 회로 또는 관련 접속 회로 등에 대해 최근의 기술 추세와 선도 기술들을 살펴본다.

## II. 생체신호 측정 기본회로

일반적인 생체신호 측정용 기본 회로는 위 <그림 1>과 같이 계측 증폭기(instrument amplifier: IA), 대역필터(band-pass filter: BPF) 그리고 변환이득 증폭기(variable gain amplifier: VGA) 블록으로 구성되고, 이후 아날로그-디지털 변환기(ADC)가 이어지게 된다. 생체 신호 측정 부위에 따라 약간의 변형이 있을 수 있지만 일반적으로는 <그림 1>과 같은 구성요소를 가지게 된다.<sup>[1~4]</sup> 연산증폭기 3개로 구성되는 일반적인 계측증폭기는 CMRR 등의 특성이 안 좋고 부정합이나 옴셋에 의한 영향이 큰 단점이 있어, 간

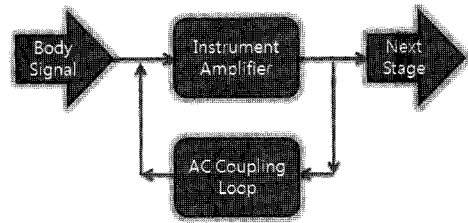


〈그림 1〉 생체신호 측정용 회로 블럭

단한 전류 제환 (current feedback) 증폭기 형태를 많이 사용한다.<sup>[5~7]</sup> 첫 단의 계측증폭기는 전체 측정 시스템의 성능을 보장하며 측정하고자 하는 신호 크기나 대역에 따라 다음에 기술하는 여러 가지 기술들이 적용 된다. 중요한 것은 50Hz 또는 60Hz의 전기 신호가 측정 신호에 들어오지 않게 하기 위해서는 높은 CMRR이 요구 된다. 이를 위해서는 증폭기를 cascode로 구성하거나 부제환을 이용하여 출력 임피던스를 키우는 회로 기술이 사용된다. 특히 처리하는 주파수 대역이 낮고, 저 전력으로 설계하기 위해 MOS의 sub\_threshold 영역에서 설계하는 경우가 많다. 또한 신체 신호의 크기가 작으므로 저 잡음 설계가 필수적이며 DC 오프셋을 없애기 위해 AC coupling 기술이 사용된다. 여러 가지 계측 증폭기 회로 설계 조건 중 AC coupling 기술과 dynamic offset cancellation 기술을 소개한다.

## 1. AC Coupling 기술

신체 신호의 특징은 거의 대부분 저주파 신호이고(10Hz~1KHz), 그 크기가 수  $\mu$ V대부터 시작하는 미세 신호여서 잡음에 민감하다. 또 신체를 증폭기에 연결할 때 전극(electrode)을 통해 연결 되는 데 이때 사람마다 전극에서 발생하는 DC 오프셋 전압이 모두 다르다. 이 DC 오프셋 전압은 증폭기를 포화 상태로 만들어 실제 신호처리가 불가능 하게 될 수 있으므로 전극에서 발생하는 DC 오프셋 전압은 제거 되어야 한다. 이 DC 오프



〈그림 2〉 생체 신호 측정 시스템 블록도

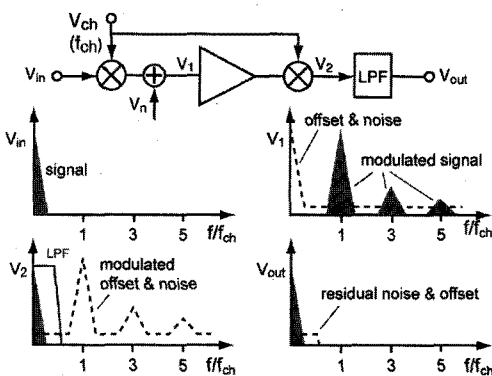
셋 전압 제거 기술에는 AC-coupling 기술이 주로 사용된다.<sup>[2,8,9]</sup> AC-coupling 기술은 〈그림 2〉와 같이 DC 성분(LPF 특성)을 제환하여 전체적으로 high pass filter(HPF) 특성을 만들어 냄으로서 DC 오프셋을 제거하는 것이다. 그러나 10Hz 이내인 낮은 주파수의 HPF 특성을 나타내기 위해서는 RC 시정수 값이 매우 커야 하므로 일반적으로 칩에 내장하기가 어렵다.<sup>[2]</sup> 기존의 칩 내부에 큰 저항을 구현 방법으로는 몇 가지 방법이 있다. 첫 번째로는 pseudo 저항<sup>[10]</sup>을 사용한 방법인데, 이 방법은 면적 면에서는 큰 이득이 있지만 정확한 저항 값을 만들기가 어렵다. 두 번째 방법으로는 active 저항을 이용한 기법<sup>[11]</sup>이 있다. 이 방법은 선형적인 특성의 저항을 만들어 낼 수 있다는 장점이 있지만 저항과 증폭기를 사용해야 하기 때문에 면적이 커지고 설계가 복잡한 문제점을 갖고 있다. 마지막 방법으로 전류 분할 기법에 의한 gm 최소화 회로를 구성하여 큰 저항을 설계하면 작은 면적을 가지면서 큰 저항을 저 전력으로 칩 내부에 내장할 수 있다.<sup>[12]</sup>

## 2. Dynamic offset 제거 기술

ECG(electro\_cardiogram) 신호 측정 회로에서는 비교적 그 신호가 커서 잡음 고려 회로 설계만으로도 충분히 성능 구현이 가능할 수 있어

dynamic offset cancellation 기술 적용까지 필요 없을 수도 있다.<sup>[4]</sup> 하지만 두피에서 미세한 뇌파 신호를 측정하는 EEG (electroencephalogram) 시스템에서는 그 신호 크기가 매우 낮아 잡음 고려한 회로 설계로서는 잡음 제거가 충분하지 않을 수도 있다. 특히 CMOS 증폭기에서 발생하는 1/f 잡음 신호의 대역이 낮고 그 크기가 뇌파 신호와 비슷한 레벨에 있어 반드시 제거 시켜야 한다. 이 경우 클럭을 이용하여 잡음을 제거하는 기술인 dynamic offset 기술을 사용하는데 이것은 크게 auto zero 기술과 chopping 기술이 사용된다. 2상 클럭을 이용하는 auto zero 기술이 보편적으로 사용되지만 아주 정밀성이 요구되는 뇌파 신호 측정 시스템(EEG)이나 체온 측정을 위한 정밀한 온도 측정 센서에서는 auto zero 기술 적용만으로는 잡음이 충분히 제거되지 못하여 chopping 기술이 사용된다.

<그림 3>에 chopping 기술의 개념이 기술되어 있다.<sup>[13]</sup> 신호 주파수의 최대 주파수 보다 10배~20배 이상의 주파수 fch 클럭으로 modulation 하면 입력 신호 성분은 fch 부근으로 이동하고, 증폭기를 지난 후에 다시 같은 주파수로 modulation 하면 신호 성분은 저주파 영역으로



<그림 3> chopping 기술 개념도

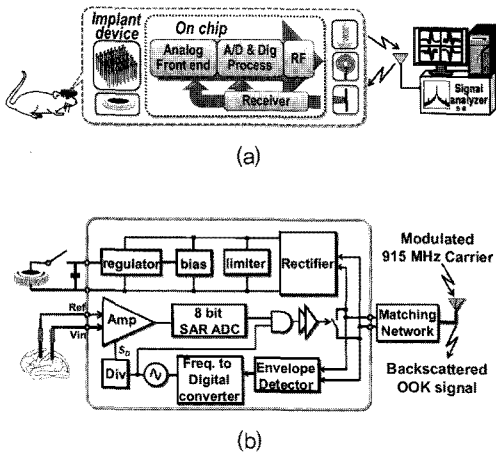
오게 되며 1/f 잡음과 수십 mV대의 증폭기 오프셋 등 잡음(Vn)은 fch 부근으로 이동한다. 이후 저역통과 필터(LPF)를 거치게 되면 주 신호는 통과하고 잡음은 제거되어 수 uV 이하에서부터 수십 nV대로 줄어들게 된다. 이러한 chopping 기술은 뇌파 측정 시스템 회로 뿐 아니라 CMOS로 구성되는 체온계 구현에도 많이 사용된다.<sup>[2,14,15]</sup>

### III. 생체 신호 측정 회로의 예

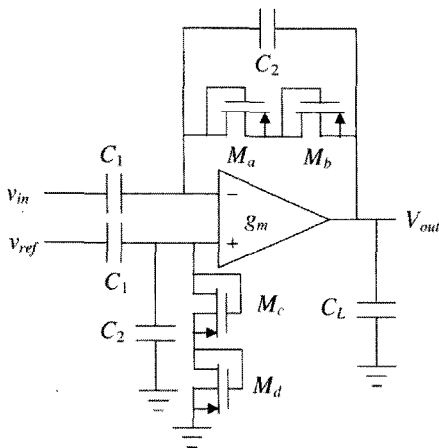
신체에서 발행하는 신호를 측정하는 것 중 맥박, 체온, 호흡, 혈압 측정 회로 같은 이미 기본적으로 많이 나와 있어 여기서는 생략하고 최근 대표적인 것으로 뇌 신경 신호를 측정하는 것과, ECG나 EEG 신호를 측정하는 것 들그리고 혈중 산소 포화도 측정하는 시스템 및 체성분 분석용 시스템의 칩 회로 또는 구성 블럭을 살펴본다.

#### 1. 뇌 신호 측정

뇌 질환환자를 치료하거나 척추 마비 환자들의 생각에 의한 움직임 보철을 지원하고자 할 때, 또 사람과 컴퓨터 또는 기계 연결 접속 등에 응용하기 위하여, 뇌에서 발생하는 신호를 측정하는 연구가 왕성하게 진행되고 있다. 이를 위해 <그림 4>와 같이 현재 동물의 뇌에 탐침하여 뇌 신경 세포에서 발생하는 신호를 측정하는 연구가 활발히 진행되고 있다.<sup>[16,17]</sup> 이때 가능한 접속 회로에서는 <그림 5>와 같은 증폭기를 기본적으로 사용한다. <그림 5>에서 C1과 C2의 비를 이용하여 이득을 구하고, C1과 가상 저항 Ma, Mb를 이용하여 AC coupling 이 적용되어 DC 오프셋 전압을 제거할 수 있다. 이때 가상저항 Ma,



〈그림 4〉 뇌신경 신호 측정 시스템

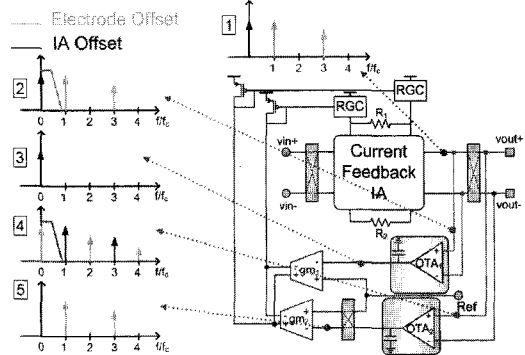


〈그림 5〉 뇌신경 신호 측정용 증폭기 회로

$M_b, M_c, M_d$ 는 수십에서 수백  $G\Omega$ 의 저항 값을 작은 MOS 트랜지스터로 구현할 수 있다. [10]

## 2. ECG, EEG, EMG 신호 측정

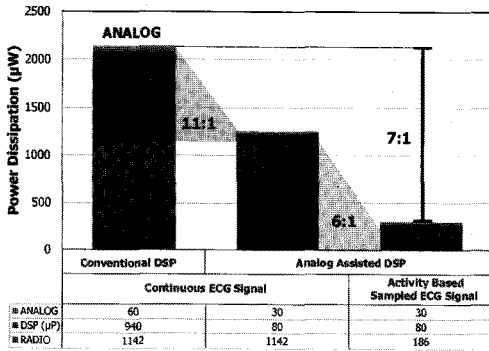
다음 〈그림 6〉은 ECG, EEG, EMG (근전도, electromyogram) 등의 신호를 측정할 수 있는 증폭기 회로의 예가 된다. [2] 일단 전류 궤환 계측 증폭기(current feedback IA)의 앞과 뒤에서 clock을 이용하여 chopping 기술을 적용한



〈그림 6〉 생체 신호 측정용 증폭기 회로

다. 먼저 입력 신호를 클럭으로 모듈레이션 시킨 후 전류 궤환 계측 증폭기로 증폭하면 ①과 같은 출력을 얻게 된다. 계측 증폭기의 offset 전압이나  $1/f$  잡음이 그대로 나타나므로 이것을 ②와 같이 OTA1과 C의 LPF로 궤환 시킨다. 이후 계측 증폭기의 offset 전압이나  $1/f$  잡음(③)만을 출력하여  $gm1$  회로를 이용 전류로 변환하여 전류 궤환 계측 증폭기로 부 궤환 시키면 계측 증폭기의 offset 전압이나  $1/f$  잡음이 제거된다. 한편 전류 궤환 계측 증폭기에서 증폭된 신호를 다시 클럭으로 chopping을 하면 신체 접촉시의 전극에서 발생하는 DC 오프셋 전압이 ④와 같이 다시 나타나게 된다. 이것을 OTA2과 C를 이용한 LPF로 궤환시킨 후 다시 클럭으로 모듈레이션 시키고(⑤) 계측 증폭기로 부 궤환 시키면 전극에서 발생하는 DC 오프셋 전압을 제거할 수 있다. 이후 응용에 따라 대역폭을 조절하거나 이득을 조절하는 기능을 추가 할 수 있다.

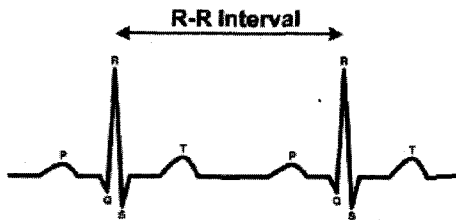
최근의 바이오 메디칼 용 아날로그 회로 설계 기술은 소모 전력을 현저히 줄이는데 많은 노력을 하고 있다. 과거 DSP에서 처리했던 기능을 정밀한 아날로그 회로 기술로서 처리함으로써 DSP의 계산량이나 하드웨어 부담을 현저히 줄일 수 있다. 즉 앞에서 설명한 아날로그 잡음 제



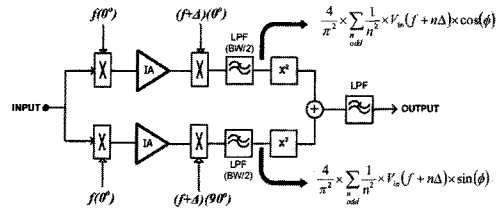
〈그림 7〉 아날로그 회로에 의한 소모전력 감소

기술을 사용하지 않는다면 DSP에서 읍셋을 포함한 값을 별도로 측정 한 후 메모리에 저장된 읍셋 값을 빼야 하는 기능을 수행하여야 한다. 최근에는 아래 ECG 측정 회로 <그림 7>의 예와 같이 소모 전력을 현저하게 줄이는 회로 기술들이 개발되고 있다.<sup>[18]</sup> 기존 심박동 파형은 아날로그 신호 처리 및 AD 변환 후 DSP은 연산하여 <그림 8>과 같이 QRS 파형이 출력된다. 그러나 최근에는 <그림 9>와 같은 아날로그 영역의 band 전력 추출회로를 이용하면 QRS 가 있는 부분만 비교적 간단하게 추출할 수 있고 이후 이 부분만을 증점적으로 살펴 DSP에서의 최종 연산을 처리하면 현저하게 전력 소모를 <그림 7>과 같이 줄일 수 있다.<sup>[18]</sup>

또 이 경우 ADC를 적응형 sampling rate를 적용하여 평소에는 낮은 sampling rate를 사용하다가 band 전력 추출회로에서 activity 또는



〈그림 8〉 심장 박동 파형



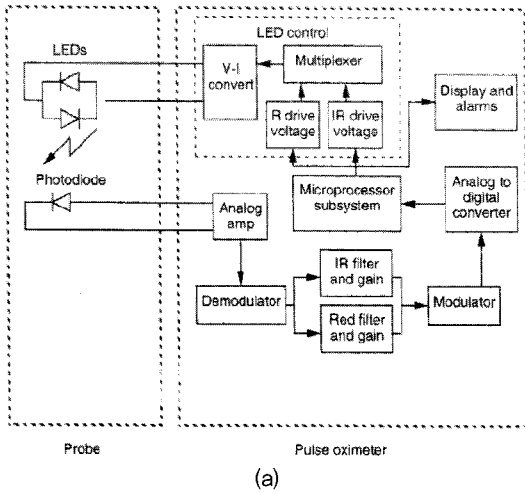
〈그림 9〉 Band 전력 추출 회로의 블럭도

QRS 신호가 있다는 정보를 알게 되면 좀 더 높은 sampling rate를 적용하여 구현할 수 있다. 이렇게 되면 모든 구간에서 일관적으로 높은 sampling rate를 적용한 기존 것보다 소모 전력을 현저하게 줄일 수 있다.<sup>[18]</sup>

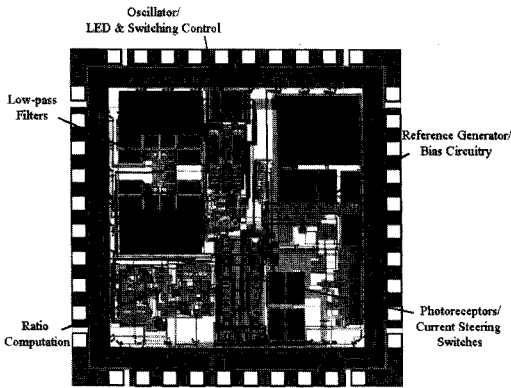
### 3. 산소 포화도 측정 (pulse oximeter)

병원의 수술실, 중환자실 등 긴급한 의료 현장에서 가장 많이 사용하는 것이 산소의 포화도를 측정하는 장비이다. 이것은 혈중 헤모글로빈에 붙어 있는 산소량에 따라 적외선(IR)과 적색(R) 광의 흡수율이 변하는 것을 이용한다.

측정하는 방법은 다양하게 존재하지만, 최근에 피를 뽑지 않고 많이 사용하는 방법은 적외선 LED와 적색 LED를 구동시켜 손가락이나 귀 등에서 적외선과 적색 빛을 통과 시킨 후, 투과한 나머지 빛의 세기 비나 통과 반사 후 검출된 빛의 세기 비를 측정하여 계산하게 된다. <그림 10>은 이러한 기능을 하는 pulse oximeter의 블록도와 구현된 시제품 칩<sup>[19]</sup>을 보여주고 있다. 먼저 전압을 전류로 변환하는 LED 구동회로를 통해 적외선 LED와 적색 LED를 번갈아 가며 (multiplex) 구동한다. 이후 귀나 손가락을 통과한 빛이 photo diode를 통해 검출되고 검출된 빛의 세기에 따라 전류를 발생 시킨다. 이후 검출된 전류를 전압으로 변환하고 증폭기와 대역 필



(a)



(b)

<그림 10> Pulse Oximeter 의 (a) 블록도와 (b) 구현된 시제품 칩 [19]

#### 4. 체성분 분석기용 칩

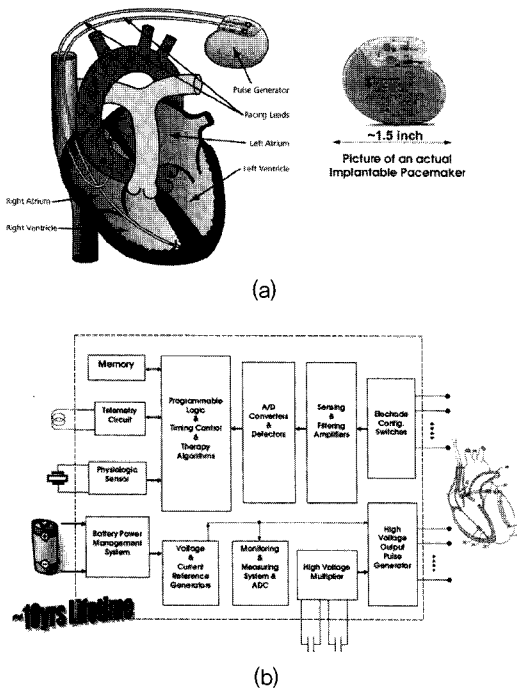
다음에 소개되는 것은 체성분 분석 장비에 대한 것이다. 체성분 분석기는 신체를 구성하고 있는 체성분을 정량적으로 측정하여 이들의 상호 비율을 정성적으로 분석하는 도구로서, 건강 검진 기능과 치료 수단 기능 등을 목적으로 사용된다. AC 전압 신호를 전류로 변환한 후 이 전류 신호를 신체에 인가하면 신체 내 상태에 따른 임피던스 값에 의해 전압이 발생되고 이 발생된 전압을 측정 분석하여 신체 내 근육 량, 체지방 량, 비만도 등을 살펴볼 수 있게 해준다. 일반적으로 저주파 신호는 세포 내핵을 통과하지 못하므로 고주파수 등 다 주파수를 이용하여 측정함으로써 정확도가 개선되게 된다. <그림 11>는 체지방 분석기용 칩의 블록도를 보여주고 있다. [20]

위 <그림 11>에서 보는 바와 같이 구성된 회로는 디지털블록과 아날로그 블록으로 구성되어 있다. 아날로그 블록은 인체에 전류신호를 인가하여 다시 그 신호를 전압으로 측정하는 측정 블록으로, 전류를 인가하는 부분은 주파수 분주기, 주파수 선택이 가능한 대역 통과 필터, 전압-전류변환기로 구성 되어있고, 그 전류으로 인해 인체에 걸리는 전압을 측정하는 부분인 변환 이득 증폭기(Variable gain amplifier), 전과정류기, 저역통과필터, 아날로그-디지털 변환기 등으로 이루어져 있다. 디지털 블록은 전체 시스템의 동작을 제어하며, 아날로그 블록에서 출력된 디지털 신호를 연산하여 인체의 임피던스 값을 산출하는 기능을 하는 마이크로 컨트롤러와 그 데이터 값을 저장, 보관하는 메모리로 구성되어 있다.

전체 회로의 동작은 먼저 기준 클럭이 마이크로 컨트롤러(이하 마이콤)에 의해 아날로그 블

터, 아날로그-디지털 변환기를 거쳐 신호처리를 하게 된다. 측정된 신호는 형광등 빛이나 주위 사정에 따라 잡음이 많을 수 있으므로 증폭기 설계 시 저 잡음 설계와 필터 설계가 중요하게 된다. 특히 최근의 pulse oximeter 용 증폭기 설계 시에는 회로의 동적 범위(dynamic range) 특성 향상을 위해 로그 증폭기(logarithmic amplifier)를 사용하는 추세에 있으며 이것은 작은 신호는 크게 증폭하고, 큰 신호는 작게 증폭하는 기능을 수행하게 된다.





〈그림 12〉 (a) Pacemaker 및 (b) 블록도 [21]

기 위해서는 charge pump 회로와 + 방향과 - 방향으로 펄스를 만들어(bi-phase) 구동 시키는 구동회로가 있어야 한다. 구동 펄스의 크기를 조절하기 위해 간단한 DAC 기능이 있어야 하고 신체 내 장기의 손상이 없게 하기 위해서 + 및 - 펄스의 최종 평균값이 0이 되도록 하는 균형(balancing 회로) 조정 회로가 매우 중요하게 된다. 또한 전지 소모 상태를 알 수 있는 monitoring 회로가 중요 블록으로 작용하고 있다.

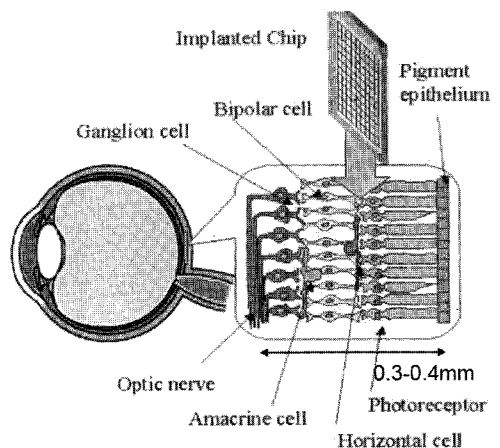
또 한 가지 중요한 것은 심장 관련 회로는 20Hz~300Hz의 낮은 주파수를 다루므로 낮은 clock을 이용하는 경우 sample 된 신호의 누설이 발생하는 경우가 있으므로 누설 보완 회로가 있어야 한다. [21]

## 2. 인공 망막 (Retina prosthesis)

인공 망막은 망막이 손상된 시각 장애자의 망

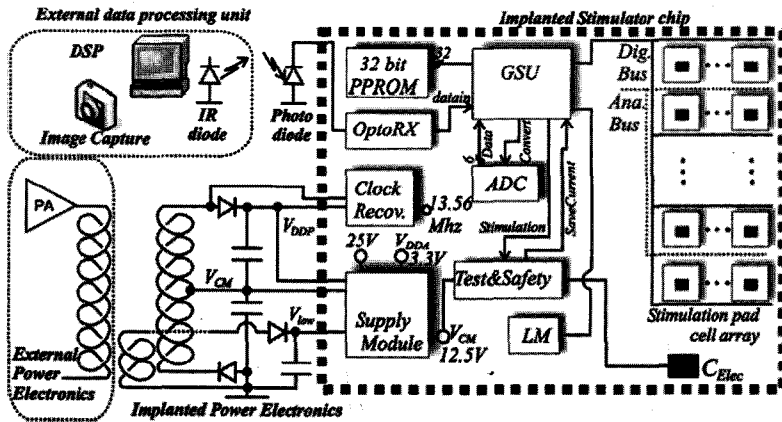
막 내에 회로 칩과 전극을 삽입시킨 후, vision 신호를 받아 처리된 전기적 신호를, 내장된 전극을 통하여 뇌신경에 전달함으로써 볼 수 있도록 하는 의료 device다. 최근 칩 구현 기술이 발전함으로서 신체 내에 삽입 할 수 있도록 작게 구현하게 되었다. 전극이 놓이는 부위에 따라서 망막 앞(epiretinal) 자극, 망막 아래(subretinal) 자극과 공막(sclera) 자극 등의 여러 가지 방법으로 개발되고 있는데 <그림 13>은 망막 뒤 자극의 예를 보여 주고 있다.

<그림14>은 인공 망막 구현 예의 한 블럭도를 보여 주고 있다. Inductive coupling을 이용하여 신호처리 칩 내에 전력과 클럭을 공급 한다. [22] 외부에서 취득하여 처리된 영상 신호나 데이터 등은 Infra red를 이용한 광전송으로 수행되고 있으나 다른 구현에서는 별도의 coil을 이용하여 inductive coupling에 의한 무선 송수신으로 해결하기도 한다. 칩 내에는 레귤레이터, 리미터회로, 바이어스 회로를 비롯한 전원 관련 회로와 각종 control 회로 그리고 전극에 전기적 자극을 인가하는 자극 구동기(stimulator) 회로가 필요하게 된다. 전극 저항이 10Kohm 내외의 값을



〈그림 13〉 망막 뒤 자극 형 인공망막 개념도





〈그림 14〉 인공망막 블록도 예

갖는 경우 최대 전류 1 mA이하의 전류를 구동할 수 있어야 하므로  $\pm 10V$  이상이 되는 전압을 취급할 수 있어야 한다. 따라서 고전압 공정으로 칩을 구현하여야 한다. Pacemaker와 마찬가지로 charge balancing 회로는 필수적이며, 환자의 안전을 위해 전극이 망막 내 신체 부위와 연결이 되어 있는 지를 확인하는 연결 검출 회로와 각 전극마다 과 정전기 보호회로 (ESD) 등이 내장 되어 있어야 한다.

사물을 정확히 구분하려면 많은 자극 전극이 내장 되어야 하지만 실제 많은 전극을 구동하려면 많은 소모 전력과 크기의 문제가 발생할 수 있다. 앞으로의 개발 과제는 전극 당 적은 소모 전력과 적은 하드웨어로 개발하여 전체적으로 많은 전극을 내장 구동 시키는 것이라 할 수 있다.

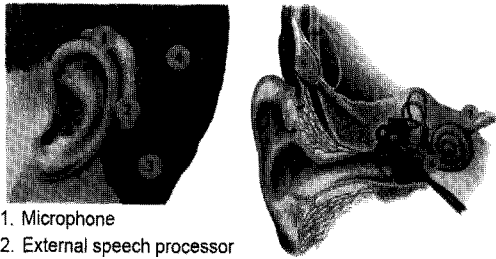
### 3. 생체 귀(Bionic Ear)

생체 귀는 마이크로폰을 이용하여 받은 소리 신호를 신체 외부에서 처리한 후 신체 내에 전달하여 달팽이관에 부위별로 전기 자극을 가하여 뇌신경을 자극하게 함으로써 청각 장애자가 들

을 수 있도록 하는 신체 내장형 메디칼 디바이스다.<sup>[23,24]</sup> 달팽이 관(외우)은 부위 별로 수용하는 주파수대가 다르게 되어 있어, 신호처리 시 주파수 대역별로 분리 구분하여 처리한 후, 각 주파수 대역에 해당하는 부위별로 각각 전류 구동 신호를 자극하여야 한다. 〈그림 15〉 (a)는 생체 귀의 시스템 구현 개념도를 보여 주고 있다. 외부에 마이크로폰을 통해 받은 각종 아날로그 소리 신호 입력은 디지털 신호로 변환 된 후 디지털 신호 처리 과정을 거쳐 귀 뒤에 위치한 외부 코일을 통해 두피 안에 바로 접촉되어 있는 신체 내 코일로 전송된다. 이때 디지털 신호 처리부에서는 잡음이 많은 주위 환경에서도 자연스런 소리 신호를 듣기 위해 beamforming 과정이라든가 부드러운 소리를 듣게 하는 알고리즘 등이 내장되며 filter bank를 통해 데이터를 주파수별로 분리하는 기능도 수행한다. RF 변조 후 inductive coupling 된 신호는 〈그림 15〉(b)의 블록을 거쳐 주파수 대역 별로 달팽이관 위치 매핑을 통해 전류를 자극하게 된다.

〈그림 15〉 (c)는 bi-phasic 전류 구동 회로의 예를 보여 주고 있다. 0에서 500uA의 전류를

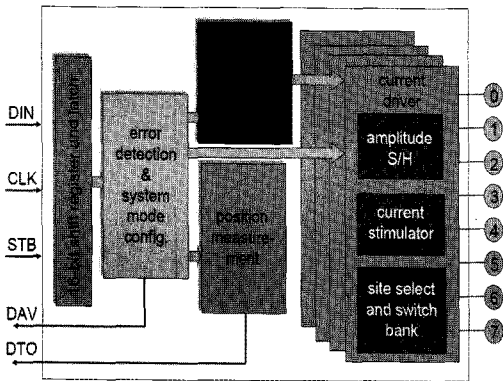
### V. 바이오센서 일체형 집적 회로



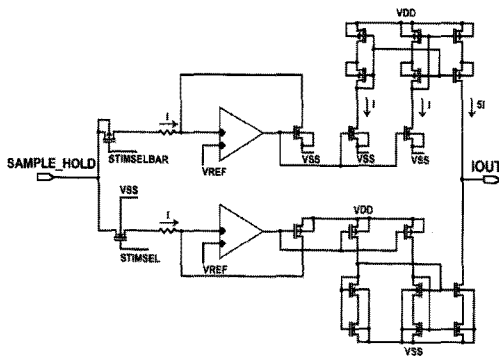
- 1. Microphone
- 2. External speech processor
- 3. Cable to transmitter
- 4. Transmitter coil
- 5. Receiver/stimulator
- 6. Electrode array
- 7. Vestibulocochlear nerve

Images courtesy of Citizen Airman

(a)



(b)



(c)

〈그림 15〉 생체 귀의 (a)시스템 개념도 (b) 신체 내장 블록도 및 (c) 전류구동 회로 예

구동하도록 칩 내부에 DAC을 내장하고 있다. 이것 역시 charge balancing이 중요하게 되며 전류 구동의 부정합이 1% 이하야 한다.

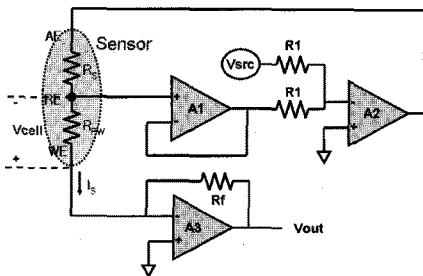
바이오센서의 신호 처리 회로를 CMOS 공정을 이용하여 구현하고, 그 위에 DNA 센서나 당 측정 화학 센서 등을 구현하여 같이 집적 일체화시키는 기술 등이 최근 국제 고체 반도체 회로 (International Solid-state Circuits Conference) 학술대회를 포함한 주요 바이오나 반도체 설계 관련 국제 학술대회에 발표 되고 있다. 비록 민감도(sensitivity)는 아직 개선의 여지가 있지만 일부는 실용화에 진입한 실정이다.

진단 또는 새로운 약 개발 및 심사 과정에서 분자 단위나 셀 단위에서의 심사, 진단 과정이 생체 실험이나 동물 실험에서의 진단, 심사 과정 보다 가격, 처리량, 처리속도 등의 효율에서 우수한 것으로 알려져 있다.

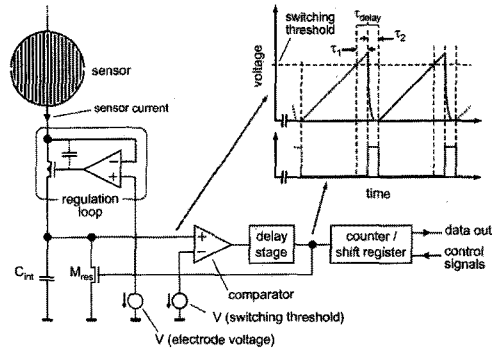
이러한 분자 단위나 셀 단위에서의 진단 또는 약품 심사 과정이 가능하게 하는 것이 바이오 칩 기술인데 이것의 대표적인 것이 DNA 센서이다. DNA 센서는 현재 게놈 연구와 신약 개발, 진단 등에 유용하게 쓰이고 있다. 과거 광 label을 사용하여 분석하는 방법이 있지만 가격이 비싸고 광원 및 광 검침 장치 등을 필요로 하는 등 불편함이 많다.<sup>[25]</sup> 또 자성체 label을 이용한 측정 방법도 있다.<sup>[26]</sup> 아직 발전 단계에 있지만, 최근 label이 불필요한 전기화학적 검침 방법<sup>[27-31]</sup>에 의한 기술이 CMOS 반도체 기술과 접목하여 센서와 함께 집적 구현함으로써, 대중화 가능한 완전 전자적 소형 DNA 센서의 실현 가능성이 높아졌다. 이러한 전기 화학적 방법에는 전류법 기반방법<sup>[27]</sup>, capacitance 측정 방법<sup>[28]</sup>, 전기 분석 방법<sup>[29,30]</sup> 그리고 impedance spectroscopy 방법<sup>[31]</sup> 등 여러 가지 기술들이 개발되고 있다.

### 1. 전류법 (Amperometric) 기반 방법

화학센서, 환경 센서, 바이오센서 등에는 일정 전압을 인가하고 정상 상태의 전류를 읽어내는 전류법 기반(amperometric)의 정 전압 분극 장치(potentiostat)를 많이 사용한다. 전류법 기반의 정 전압 분극 장치는 2개의 전극(electrode)을 사용하는 경우와 3개의 전극을 사용하는 경우가 있다. 센서에 2개의 전극을 사용하는 경우 전해질 용액의 저항에 의해 센서 신호에 손실이 생겨 정확한 측정이 안 되는 경우가 있다. 이러한 문제점을 해결하기 위해 정밀성을 요구하는 대부분의 전류법 기반의 정전압 분극 장치에는 보조(auxiliary) 전극(AE) (또는 상대(counter) 전극), 기준(reference) 전극(RE)과 작동(working) 전극(WE) 등 3개의 전극을 사용한다. 기존의 3 전극 접속 회로는 <그림 16>에 나타난 것 같이 2개의 연산 증폭기(A1, A2)를 이용하여 센서부의 기준 전극과 작동 전극 사이에, 입력에서 가해진 전압( $V_{src}$ )과 같은 정전압( $V_{cell}$ )이 인가되도록 구현한다. ( $V_{cell}=V_{src}$ ) 이것을 이용하면 바이오센서나 혈당 (화학) 센서내의 impedance 성분 변화를 전류( $I_s=V_{cell}/R_{FW}$ )를 측정하여 알아낼 수 있는데 이러한 방법으로 측정하면 바이오센서의 내부 변화를 알아낼 수 있다. <그림 1>의 마지막 증폭기 A3와 저항  $R_f$ 는 센서에서



<그림 16> Amperometric 방법



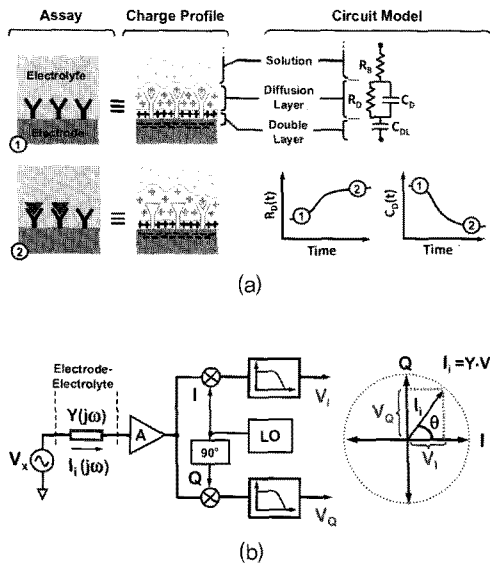
<그림 17> 계수형 A/D 변환기를 사용한 측정<sup>[27]</sup>

검출된 전류 신호를 전압 신호로 바꾸는 전류-전압 변환 증폭기 (trans-impedance amplifier: TIA)이다.

이 때  $V_{src}$ 에 삼각파를 입력하면 센서의 산화 환원 반응이 일어나는데 이러한 산화 환원 반응을 살펴봄으로서 센서의 특성을 상태를 알아내는 것이 cyclic voltammetry 방법이다. 전류-전압 변환 증폭기를 사용하지 않고 센서 출력 전류를 직접 A/D 변환 측정하는 개념을 보여주고 있는 것이 <그림 17>이다. 일종의 계수형(counting 또는 incremental) ADC의 개념이다. 전류를  $C_{int}$ 에 흘리면 충전하여 전압이 올라가게 된다. 이 전압을 비교기 기준 전압과 비교하여 커지게 되면  $C_{int}$  전압을 방전(reset) 시킨다. 계수기는  $C_{int}$  전압이 reset 되는 횟수를 헤아려 디지털 값으로 출력시켜 A/D 변환이 구현 된다. 이때  $C_{int}$ 의 충분한 방전을 위해 약간의 지연 기간을 둔다. 이 바이오센서 회로는 1pA부터 100nA 까지 넓은 영역의 전류를 검출할 수 있지만 센서 출력의 선택도가 낮은 문제점이 있다.

### 2. Impedance spectroscopy 방법

이 방법은 일종의 lock-in 검출(coherent



<그림 18> Impedance Spectroscopy 방법 (a)센서 내부 임피던스 파라미터 변화 (b) 측정 방법

detection)의 개념을 이용한 것이다.<sup>[31,32]</sup> 즉 바이오센서가 <그림 18>(a) 내 ②와 같이 결합을 하게 되면 전극과 전해질의 접촉부 저항 성분  $R_D$ 와 커패시터 성분  $C_D$ 가 변하게 된다. 이 때 전압 ( $V_X$ )을 가해 출력된 전류( $I_i(j\omega)$ )를 전압으로 변환 후 국부 발진기 (LO)에서 발생한 높은 주파수  $f$ 의  $I$  신호(또는  $\sin 2\pi ft$ )와  $Q$  신호( $\cos 2\pi ft$ )로서 변조한다. 이후 LPF를 하게 되면 <그림 18>의 (b)와 같은 벡터 성분을 얻어 센서의 변화된 저항( $R_D$ )과 capacitance ( $C_D$ )의 임피던스를 알아 낼 수 있다. 이 방법은 label이 없는 상태에서 실시간 전자적 검출이 가능하고 간단한 회로로 구현이 가능한 기본적 장점 외에 선택도 및 정확도가 우수한 추가적인 장점이 있다.

## VI. 결 언

본 기고문에서는 의료 기기나 바이오센서의

시스템의 개발환경, 칩 구현 회로 또는 관련 접속 회로 등에 대해 최근의 기술 추세와 선도 기술들을 소개하였다. 더 많은 생체 신호를 동시에 처리할 수 있게 하기 위해, 또 많은 기능을 하나의 칩에 집적시켜 값싸게 구현하기 위해 CMOS 기반위에서 신호 처리 회로와 함께 바이오센서를 집적하는 일체형 칩들이 최근 개발되었고, 조만간 널리 쓰이는 시점에 도달할 것으로 사료된다. 이제 국내 반도체, 의료, 컴퓨터 분야에서도 미래의 경쟁력을 위해 이러한 분야의 기술 개발에 박차를 가해야 할 것으로 사료된다. 이것을 위해서는 의료, 재료, 화학, 생물, 전자 분야의 협동, 공동 연구가 필요할 것으로 사료된다. 특히 반도체 칩에서 신호를 처리하기 위해서는 전류, 전압을 감지할 수 있는 분자(molecular) 기반 biosensing 방법의 개발이 절실하다. 이 분야는 이미 다양한 특허가 출원되어 있고 앞으로 계속 개발되고 있으므로 원천적인 기술 개발이 절실히 요구된다. 한편 의료 기기용 칩 분야의 회로 설계 측면에서는 저전력, 초미세 신호를 처리할 수 있는 아날로그 회로 설계 기술 개발이 절실하게 요구된다.

## 참고문헌

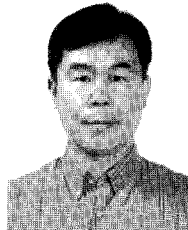
- [1] Q. Li, K. H. R. Tan, T. T. Hui, and R. Singh, "A 1-V 36- $\mu$ W low-noise adaptive interface IC for portable biomedical applications," *Proceedings of the 33rd European Solid-State Circuits Conference*, pp.288-291, September, 2007.
- [2] R. F. Yazicioglu, et al., "A 60 $\mu$ W 60 nV/ $\sqrt{\text{Hz}}$  readout front-end for portable biopotential acquisition systems", *IEEE International Solid-State*

- Circuits Conference*, Vol.XLIX, pp.56-57, February, 2006.
- [3] K. A. Ng and P. K. Chan, "A CMOS Analog Front-End IC for Portable EEG/ECG Monitoring Applications," *IEEE Tr. on CAS I*, pp.2335-2347, Nov., 2005.
- [4] H. Wu and Y. P. Xu, "A 1V 2.3 $\mu$ W biomedical signal acquisition IC," *IEEE International Solid-State Circuits Conference*, Vol.49, pp.58-59, Feb., 2006.
- [5] Bernard J. et al., "Indirect Current Feedback Instrumentation Amplifier with a Common-Mode Input Range that Includes the Negative Rail", *IEEE J. Solid-State Circuits*, Vol.28, No.7, July, 1993.
- [6] J. F. Witte, J. H. Huijsing, and K. A. A. Makinwa, "A current-feedback instrumentation amplifier with 5  $\mu$ v offset for bidirectional high-side current-sensing," *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, Vol.43, pp.2769-2775, December, 2008.
- [7] M. S. J. Steyaert, W. M. C. Sansen, and C. Zhongyuan, "A micropower low-noise monolithic instrumentation amplifier for medical purposes," *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, Vol.22, pp.1163-1168, December, 1987.
- [8] Enrique M. Spinelli, Ramon Pallás Areny, Miguel A. Mayosky, "AC-coupled front-end for biopotential measurements". *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2003, Vol.50, No.3, 391-395.
- [9] E. M. Spinelli, et al., "AC-Coupled Front-End for Biopotential Measurements", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol.50, No.3, pp.391-395, March, 2003.
- [10] R. R. Harrison and C. Charles, "A low-power low-noise CMOS amplifier for neural recording applications," *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, Vol.38, pp.958-965, June, 2003.
- [11] Giorgio Ferrari, Fabio Gozzini, Alessandro Molari, and Marco Sampietro, "Transimpedance Amplifier for High Sensitivity Current Measurements on Nanodevices," *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, Vol.44, No.5, pp.1609-1616, May, 2009.
- [12] Byeong-Ho Jeong, Dock-Ha Woo, Shin-Il Lim, "A Current Feedback instrument amplifier with AC Coupling for body signal Detection," *ITC-CSCC 2010*, July, 04-07, 2010, Pattaya, Thailand, pp.117-120.
- [13] Kofi Makinwa, "Dynamic offset Cancellation Technique in CMOS," *Tutorial in IEEE International Solid-State Circuits Conference*, Vol.50, Feb., 2007.
- [14] Qinwen Fan, Johan H. Huijsing, Kofi A.A. Makinwa, "A 21nV/Hz Chopper-Stabilized Multipath Current-Feedback Instrumentation Amplifier with 2 $\mu$ V Offset," *IEEE International Solid-State Circuits Conference*, Vol.53, pp.80-81, Feb.,

- 2010.
- [15] S. M. Kashmiri, S. Xia, and K. A. A. Makinwa, "A temperature-to-digital converter based on an optimized electrothermal filter," Proceedings of the 34th European Solid-State Circuits Conference, pp.74-77, September, 2008.
- [16] Zhiming Xiao, Chun-Ming Tang, Christopher M. Dougherty, Rizwan Bashirullah, "A  $20\mu\text{W}$  Neural Recording Tag with Supply-Current-Modulated AFE in  $0.13\mu\text{m}$  CMOS," *IEEE International Solid-State Circuits Conference*, Vol.53, pp.122-123, Feb., 2010.
- [17] T. Denison, et al., "A  $2\text{ uW}$ ,  $100\text{nV/rHz}$ , Chopper Stabilized Instrumentation Amplifier for Chronic Measurement of Neural Field Potentials", *IEEE J. Solid State Circuits*, Vol.42, No.12, December, 2007.
- [18] Refet Firat Yazicioglu, Sunyoung Kim, Tom Torfs, Patrick Merken, Chris Van Hoof, "A  $30\mu\text{W}$  Analog Signal Processor ASIC for Biomedical Signal Monitoring," *IEEE International Solid-State Circuits Conference*, Vol.53, pp.124-125, Feb., 2010.
- [19] M. Tavakoli, L. Turicchia, and R. Sarpeshkar, "A Ultra-Low-Power Pulse Oximeter Implemented With an Energy-Efficient Transimpedance Amplifier," *IEEE Tr. on Biomedical Circuits and Systems*, Vol.4, No.1, pp.27-38, Feb., 2010.
- [20] Sung-Hoon Bae, Byoung-Sam Moon, Woo-Jae Lee, Shin-Il Lim, "A Chip Design for Body Composition Analyser", *Proceedings of IEEE BioCAS'2006*, London, England, Nov.28-Dec., 01, 2006.
- [21] L. S. Y. Wong, S. Hossain, A. Ta, J. Edvinsson, D. H. Rivas, and H. Nääs, "A very low-power CMOS mixed-signal IC for implantable pacemaker applications," *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, Vol.39, pp.2446-2456, December, 2004.
- [22] M. Ortmanns, A. Rocke, M. Gehrke, and H. Tiedtke, "A 232-channel epiretinal stimulator ASIC," *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, Vol.42, pp.2946-2959, December, 2007.
- [23] J. Georgiou and C. Toumazou, "A  $126\text{-}\mu\text{W}$  cochlear chip for a totally implantable system," *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, Vol.40, pp.430-443, February, 2005.
- [24] B. Swanson, E. Van Baelen, M. Janssens, M. Goorevich, T. Nygard, and K. Van Herck, "Cochlear implant signal processing ICs," 2007 IEEE Custom Integrated Circuits Conference, pp.437-442, September, 2007.
- [25] Byungchul Jang, Peiyan Cao, Aaron Chevalier, Andrew Ellington, Arjang Hassibi, "A CMOS Fluorescent-Based Biosensor Microarray," *IEEE International Solid-State Circuits Conference*, Vol.52, pp.436-437, Feb., 2009.

- [26] Hua Wang, Yan Chen, Arjang Hassibi, Axel Scherer, Ali Hajimiri, "A Frequency-Shift CMOS Magnetic Biosensor Array with Single-Bead Sensitivity and No External Magnet," *IEEE International Solid-State Circuits Conference*, Vol.52, pp.438-439, Feb., 2009.
- [27] M. Schienle, C. Paulus, A. Frey, F. Hofmann, B. Holzapfl, P. Schindler-Bauer, and R. Thewes, "A fully electronic DNA sensor with 128 positions and in-pixel A/D conversion," *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, Vol.39, pp.2438-2445, December, 2004.
- [28] C. S. D. Esposti, C. Guiducci, C. Paulus, M. Schienle, M. Augustyniak, G. Zuccheri, B. Samorì, L. Benini, B. Riccò, and R. Thewes, "Fully electronic CMOS DNA detection array based on capacitance measurement with on-chip analog-to-digital conversion," *IEEE International Solid-State Circuits Conference*, Vol.XLIX, pp.48-49, February, 2006.
- [29] F. Heer, M. Keller, G. Yu, J. Janata, M. Josowicz, and A. Hierlemann, "CMOS electro-chemical DNA-detection array with on-chip ADC," *IEEE International Solid-State Circuits Conference*, Vol.51, pp.168-169, February, 2008.
- [30] P. M. Levine, P. Gong, R. Levicky, and K. L. Shepard, "Active CMOS sensor array for electrochemical biomolecular detection," *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, Vol.43, pp.1859-1871, August, 2008.
- [31] Arun Manickam, Aaron Chevalier, Mark McDermott, Andrew D. Ellington, Arjang Hassibi, "A CMOS Electrochemical Impedance Spectroscopy Biosensor Array for Label-Free Biomolecular Detection," *IEEE International Solid-State Circuits Conference*, Vol.53, pp.129-130, Feb., 2010.
- [32] G. Freei, P. De Laurentiis, A. D'Amico, and C. Di Natale, "A Low-voltage Integrated CMOS Analog Lock-in Amplifier Prototype for LAPS Application," *Sensors and Actuators A*, Vol.92, pp.263-272, Jan., 2001.

## 저자소개



임 신 일

1980년 2월 학사 서강대 전자공학  
 1983년 2월 석사 서강대 전자공학  
 1995년 8월 박사 서강대 전자공학  
 1982년 3월~1991년 1월 한국전자통신연구원(ETRI) 선임연구원  
 1991년 1월~1995년 2월 전자부품연구원(KETI) 선임연구원  
 1995년 3월~현재 서경대학교 교수  
 주관심 분야 : 아날로그 집적회로설계(통신, 바이오메디칼, 산업, 가전)