

## 센서 어레이를 사용한 COPD 환자의 호기분석

유준부<sup>1</sup> · 이신엽<sup>2</sup> · 전진영<sup>3</sup> · 변형기<sup>3</sup> · 임정옥<sup>1,+</sup>

### Analysis of COPD Patient's Exhaled Breath Using Sensor Array

Joon-Boo Yu<sup>1</sup>, Shin-Yup Lee<sup>2</sup>, Jin-Young Jeon<sup>3</sup>, Hyung-Gi Byun<sup>3</sup>, and Jeong-Ok Lim<sup>1,+\*</sup>

#### Abstract

The exhaled breath contains gases generated from human body. When disease occurs in the body, exhaled breath may include gas components released from disease metabolism. If we can find specific elements through analysis of the exhaled gases, this approach is an effective way to diagnose the disease. The lung function has a close relationship with exhalation. Exhaled gases from COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) patients can be analyzed by gas chromatography-mass spectroscopy (GC-MS) and a gas sensor system. The exhaled breath for healthy person and COPD patients had different components. Significantly more benzendicarboxylic acid was detected from COPD patients than in healthy persons. In addition, patients had a variety of decane. Phosphorous compounds with different isomers were detected from patients. The results obtained by gas sensor system were processed by PCA (Principal Component Analysis). The PCA results revealed distinct difference between the patients and healthy people.

**Keywords :** GC-MS, COPD, Sensor array, Exhaled breath

#### 1. 서 론

인체에서 나오는 체취를 이용한 건강 상태를 진단하는 방법은 오래 전부터 일부 활용되었으나 건강의 변화에 따른 구체적인 현상의 증명과 관련해서는 많은 연구가 진행되지 않았다. 최근에 분석기술의 발달로 GC-MS을 사용하여 인체의 배출되는 땀, 소변, 침을 분석하여 개인의 특이한 성분과 성적인 차이에 따른 성분에 대한 연구가 이루어졌다. 또한 호기를 통하여 배출되는 성분은 휘발성 유기화합물(volatile organic compounds)은 약 3000여 종이 있으며 이들 성분은 외부에서 폐로 유입되거나 폐에서 생성될 수 있는 성분에

대한 신진대사의 영향을 받을 수 있다[1, 2]. 특히 폐는 체내의 산소 운반과 혈액 내 발생하는 가스의 일부를 배출하는 기관이다. 폐 질환이 발생하면 이러한 신진대사가 원활하지 못하므로 폐에서 배출되는 가스를 분석하여 폐질환을 확인할 수 있을 것으로 보고 있으며, 최근에는 폐암 환자의 호기에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다. 특히 호기에 포함되어 있는 VOC 성분의 검출을 위한 GC-MS를 사용한 연구가 진행되어 왔으며, 연구진은 가스센서를 이용한 폐암환자와 건강한 사람의 구별을 위한 연구가 진행되었다[3-7].

만성폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease)은 폐에서 염증이 생기면서 공기의 이동 통로가 좁아져서 산소 공급이 원활하지 못하여 만성병으로 악화되어 '폐 발작(lung attack)'을 일으킨다. 폐 발작이 일어나면 자주 숨이 가빠지고 만성기침, 점액분비, 극도의 피로감 등이 나타난다. COPD는 사망률의 주요 원인 중의 하나라고 세계 보건 기구에서는 언급하고 있다. 따라서 COPD 진단에서도 조기 진단을 위한 연구방법으로 폐에서 오랫동안 축적되거나 발생하는 가스에 대한 분석을 진행하여 왔다[8].

SPME (Solid-Phase Microextraction)파이버는 최근에 개발된 GC 분석을 위한 샘플링 기술로 고체, 액체, 또는 기체 시료를 쉽고 빠르게 샘플링 할 수 있는 효율적인 기술이다. SPME 파이버를 사용하면 시료의 샘플링을 위한 용매 또는 복잡한 장치가 필요 없으며, 많은 종류의 가스를 넓은 농도 범위에 대하여 선형적인 결과를 나타낸다. SPME는 고분자 고정상을 가진 실리카를 바늘 표면에 코

<sup>1</sup>경북대학교 생명의학연구소(Bio-Medical Research Institute, Kyungpook National University)

135 Dongdeukro, Junggu, Daegu, 700-721, Korea

<sup>2</sup>경북대학교병원(Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University)

807 Hongukno, Bukgu, Daegu, 702-210, Korea

<sup>3</sup>강원대학교 전자정보통신공학부(Department of Electronic, Information & Communication Engineering, Kangwon National University)

Joongangro, Samcheok, Kangwon, 245-711, Korea

\*Corresponding author : jolim@knu.ac.kr

(Received : May. 6, 2013, Accepted : May. 20, 2013)

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.

텅한 파이버를 특별히 고안된 관통 속에 넣어 만들어져 있다. 파이버는 액체 또는 기체에 직접 노출하여 시료를 흡착시키고 GC-MS의 주입구에 넣어 흡착된 가스를 탈착시켜 시료를 분석할 수 있다[9].

본 연구에서는 COPD 환자와 건강한 사람을 대상으로 하기의 차이점을 GC-MS로 화합물을 비교하고, 센서 어레이를 사용하여 호기에 대한 반응성을 측정하여 COPD의 분류가능성을 확인하고자 하였다.

## 2. 실험 방법

### 2.1 호기ガ스의 수집

COPD환자의 호기를 분석하기 위한 호기 채취 대상은 60~70세의 연령대로 COPD와 대조군으로 흡연 경력이 있는 건강한 사람을 선정하였다. 호기 채취시 폐와 기도가 아닌 입안에서 발생한 가스를 제거하기 위하여 대상자는 2시간 이전에 식사를 완료한 상태인 사람으로 선정하였고, 호기채취 대상자는 칫솔만으로 양치를 하고 생수로 입 안을 헹구어 내도록 하였다. 호기ガ스의 수집은 침 등의 수분을 제거하기 위하여 트랩을 테들러백(tedlar bag) 앞에 연결하였다. 호기 채취는 대상자가 호흡을 길게 불어서 기도 뿐 아니라 폐 안의 가스를 끌어내도록 유도하였다. 채취된 샘플은 종이상자에 보관하여 광화학반응이 최소화 되도록 하였다.

### 2.2 호기ガス의 GC-MS 분석

호기 가스의 분석은 GC-MS (HP5890, HP 5972)를 사용하여 진행하였다. GC-MS에 사용된 칼럼 길이는 30 m이고 스플릿리스(splitless) 모드로 오븐의 온도는 60°C에서 7 °C/min로 증가하여 300°C에서 20분간 유지하였다. 측정한 mass 범위는 50–600 m/z이다.

호기ガ스의 분석을 위해 SPME 파이버를 사용하여 가스를 흡착하는 전처리를 하였으며, 65 um PDMS/DVB (polydimethylsiloxane/divinylbenzene) 파이버를 사용하였다. PDMS/DVB 파이버는 습기 또는 이산화탄소의 영향을 최소화할 수 있으며, VOC 검출에 용이한 종류이다. SPME 파이버는 호기 샘플 백에 넣어 10분 동안 노출하였으며, 열풍기를 이용하여 약 40°C 열을 가하여 테들러백 내에 가스성분의 이동을 활성화시켜 흡착률을 높였다.

### 2.3 센서시스템 및 측정

센서 측정시스템 구성은 금속산화물 센서로 TGS 2600, 2610, 2601, 2620을 각각 2개씩 사용하여 3 ml의 챔버에 부착하였다. 챔버의 앞 단에는 오염된 공기를 제거하기 위한 필터를 부착하고 후단에는 펌프를 연결하였다. 챔버에 호기 샘플이 흡착된 SPME파이버

를 넣기 위한 레일과 잠금 장치를 부착하였다. 센서의 신호는 DAQ (National Instrument) 보드를 사용하여 획득할 수 있도록 하였으며 Fig. 1과 같이 구성되었다.

센서 어레이 시스템에서 호기 측정을 하기 위하여 SPME파이버는 200°C에서 20분간 질소가스를 공급하며 세척하였다. SPME 파이버는 호기ガ스를 채집한 테들러 백에 삽입하여 20분간 노출하여 호기 샘플을 파이버에 흡착시켰다. 파이버는 센서 시스템에 장착하여 센서 동작시 발생하는 열을 이용하여 샘플 가스를 탈착시켜 센서의 반응을 신호로 출력한다. 이 때 측정한 값은 센서의 저항변화율로 변환하여 측정값으로 사용하였다.

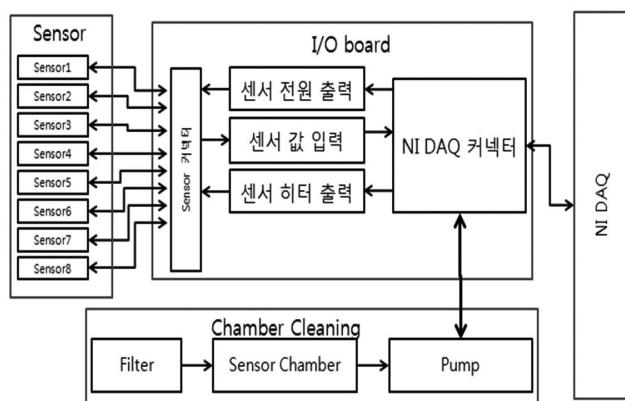


Fig. 1. The measurement sensor system with metal oxide sensor.

## 3. 결과 및 고찰

### 3.1 GC-MS 분석

호기ガ스를 GC-MS로 분석한 결과는 Fig. 2 와 같이 나타났으며, 가로, 세로축은 각각 시간축과 가스 성분의 존재 비율을 나타내고 있다. 5개의 피크가 주된 양을 이루고 있으며, 이들 물질은 아세타마이드(acetamide), 폐놀(phenol)과 3종의 실록산(siloxane)류가 분류되었다. 아세타마이드는 효소 또는 미생물에 의해서 합성될 수 있는 물질이며, 폐놀은 독성이 있는 물질로 음식물로 섭취된 유사성분의 변형 또는 외부환경 요인에 기인한 것 일 수 있다. 이들 성분 외 미량의 가스들은 Table 1에 COPD환자와 건강한 사람의 호기에서 검출된 성분들과 면적 비를 나타내었다.

Benzendicarboxylic acid성분은 COPD 환자의 호기에서 건강한 사람보다 높게 나타났다. 또한 인(P)성분이 포함된 합성물은 건강한 사람과 환자의 경우 그 구조가 다른 phosphoric acid와 triphenyl phosphate로 검출되었다. Triphenyl phosphate는 벤젠이 붙어있는 구조이며, cyclohexanol도 벤젠에 -OH가 첨가되어 있는 구조이다. 그 외에도 벤젠의 변형된 성분들과 탄소와 수소로 구성된 데칸(decane)의 이성질체가 많이 나타났다.

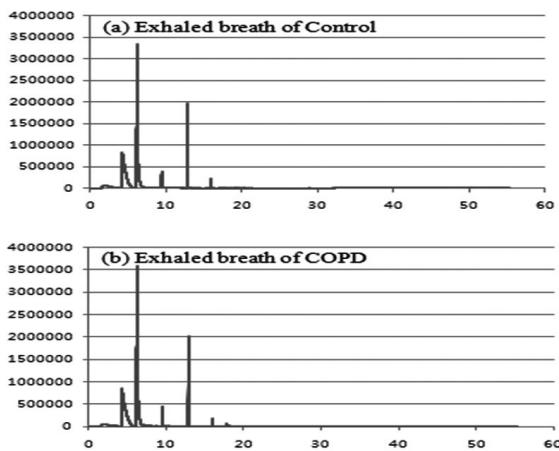


Fig. 2. The GC-MS result of exhaled breath of COPD and control ; (a) M/54 smoker of control and (b) M/72 smoker of COPD.

Table 1. Comparison of patient with COPD and healthy Person

Chemical Components	Area %			
	COPD		Control	
Cyclohexanol	0.11	0.44	0.14	0.68
Hentriacontane	0.03	0.04	0.03	0.03
Octadecane	0.03	0.04	0.03	0.03
Benzenedicarboxylic acid	0.32	0.15	0.08	0.08
Octahydro-4beta., 8,10a.beta.-trimethyl-1 -phenanthrenol	0.05	0.02	0.02	0.04
Heptacosane	0.01	0.01	0.01	0.01
Tridecane	0.02	0.02	0.02	0.02
Phosporic acid			0.04	0.04
Triphenyl phosphate	0.05	0.06		

### 3.2 센서 어레이를 사용한 호기 측정

건강한 사람과 COPD 환자에게서 채집한 호기ガス는 상온에서 차광을 하여 이동하였으며, 채취 후 24시간 이내 측정하였다. 호기ガ스 측정한 결과는 Fig. 3 과 같이 나타났다.

측정결과를 이용하여 주성분분석(principal component analysis)을 적용한 결과는 Fig. 4와 같이 나타났다. 대조군과 환자의 호기는 완전히 구별되어 나타나고 있다. COPD 환자 간의 결과도 떨어진 형태를 유지하고 있었으며, 이러한 결과는 COPD 질병 단계가 GOLD I 과 GOLD III의 차이가 원인이 될 수 있다. 질병의 단계에 따라 1초간 노력성 호기량(FEV1)이 GOLD III인 환자의 경우에는 47%였으며, GOLD I 의 환자는 84%로 대조군과 약간의 차이를 보이고 있었다. 따라서 환자에 따라 FEV1이 낮은 경우에는 폐

속의 공기를 충분히 끌어 올리지 못하여 폐 내에 생성된 가스를 검출하기 어려울 수 있다.

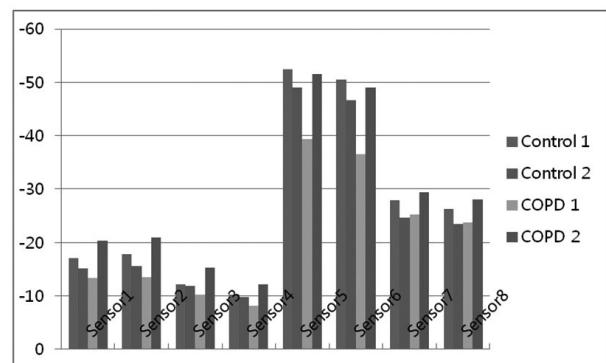


Fig. 3. Test results for healthy subjects and patients with COPD; Control 1: 59 years healthy man with exsmoker; Control 2: 54 years man with emphysema, smoker; COPD1: 72 years man with COPD, smoker; COPD 2: 63 years man with exsmoker.

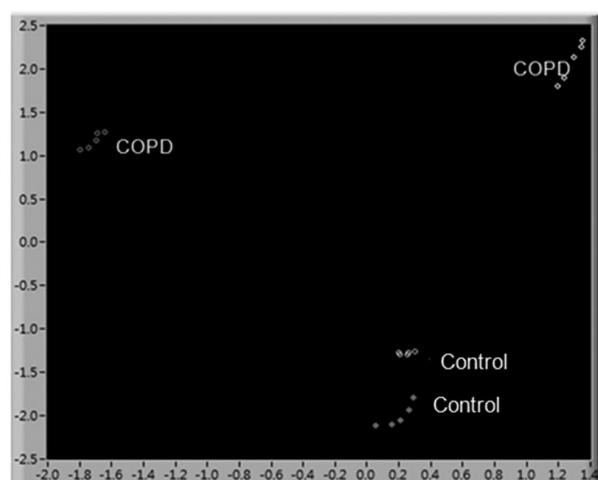


Fig. 4. PCA to COPD patient's and control exhaled breath

### 4. 결론

인체 내에서 배출되는 땀, 호기 등은 체내에서 일어나 생리현상을 반영하므로 건강 상태를 확인하는 요소로서 작용할 수 있다. 호기는 폐에 산소를 공급하는 통로로서 내쉬는 날숨에는 폐 속에 있는 가스성분 또는 혈액 내에 녹아있던 가스 성분도 배출될 수 있으며, 이를 이용한 폐와 관련한 건강상태를 진단하는 연구를 진행하였다. COPD는 폐의 기능 장애로 발생되므로 폐에서 발생하거나 축적되어지는 화합물이 있을 것으로 추정하여 호기를 채취하여 GC-MS를 사용하여 성분을 분석하였다.

COPD 환자의 경우 대조군과 유사한 성분의 가스들이 많이 검출되었지만 Benzendicarboxylic acid 성분은 COPD 환자의 호기에서 대조군 보다 높게 나타났다. 데칸류의 성분도 많이 나타났으며, 인(P)성분이 포함된 합성물의 이성질체도 서로 다른 형태로 구성되어 있었다.

호기를 통해서 배출되는 화합물의 성분이 다르다는 추정에 의한 센서어레이를 이용한 호기를 측정하여 주성분분석으로 환자와 대조군 간의 구별이 이루어짐을 확인하였다. COPD 환자간에도 구별되어 나타나고 있었으며, COPD 단계에 따라 호흡량의 차이를 보이고 있으므로 폐포의 공기를 충분히 끌어올리지 못 함으로서 질병과 연관된 성분을 포함되지 않을 수 있다. 따라서 폐포의 공기를 포함할 수 있는 호기를 채취할 수 있는 기구 또는 방법이 중요한 기준이 될 수 있을 것이다.

### 감사의 글

이 논문은 2012년 정부(교육과학기술부)의 재원으로 휴먼 인지환경 사업본부-신기술 융합형 성장동력 사업의 지원을 받아 수행된 연구임(2012K001351).

### REFERENCES

- [1] D. J. Penn, E. Oberzaucher, K. Grammer, G. Fischer, H. A. Soini, D. Wiesler, M. V. Novotny, S. J. Dixon, Y. Xu, and R. G. Brereton, "Individual and gender fingerprints in human body odour", *Journal of the Royal Society Interface*, doi:10.1098, 2006.
- [2] M. Phillips, J. Herrera, S. Krishnan, M. Zain, J.

Greenberg, and R. N. Cataneo, "Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans", *Journal of Chromatography B*, Vol. 729, pp. 75-88, 1999.

- [3] J. W. Gardner, H. W. Shin, and E. L. Hines, "An electronic nose system to diagnose illness," *Sens. Actuator B-Chem.*, Vol. 70, pp. 19-24, 2000.
- [4] Y. Lee, K. Song, J. Huh, W. Chung, and D. Lee, "Fabrication of clinical gas sensor using MEMS process", *Sens. Actuator B-Chem.*, Vol. 108, pp. 292-297, 2005.
- [5] A. Amann, P. Spanel, and D. Smith, "Breath analysis: the approach towards clinical applications", *Mini. Rev. Med. Chem.*, Vol. 7, No. 2, pp. 115-29, 2007.
- [6] J.-B. Yu, H.-G. Byun, S. Zhang, S.-H. Do, J.-O. Lim, and J.-S. Huh, "Exhaled breath analysis of lung cancer patients using a metal oxide sensor", *J. Sensor Sci. & Tech.*, Vol. 20, No. 5 pp. 300-304, 2011.
- [7] C. Grote and J. Pawliszyn, "Solid-phase microextraction for the analysis of human breath", *Anal. Chem.* Vol. 69, pp. 587-596, 1997.
- [8] J. J. B. N. Van Berkel, J. W. Dallinga, G. M. Möller, R. W. L. Godschalk, E. J. Moonen, E. F. M. Wouters, and F. J. Van Schooten, "A profile of volatile organic compounds in breath discriminates COPD patients from controls", *Respiratory Medicine*, Vol. 104, pp. 557-563, 2010.
- [9] C. Grote and J. Pawliszyn, "Solid-phase microextraction for the analysis of human breath", *Anal. Chem.*, Vol. 69, pp. 587-596, 1997.