

## 무채혈 혈당 측정기의 혈당 측정 원리: 혈당 검출방법 중심으로

안원식 · 김진태

서울대학교 병원 마취통증의학과, 의학연구원 의용생체공학연구소

# Blood Glucose Measurement Principles of Non-invasive Blood Glucose Meter: Focused on the Detection Methods of Blood Glucose

Wonsik Ahn and Jin-Tae Kim

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Institute of Medical and Biological Engineering,  
Medical Research Center, Seoul National University, Seoul, Korea

(Received June 1, 2012. Accepted August 20, 2012)

**Abstract:** Recent technical advancement allows noninvasive measurement of blood glucose. In this literature, we reviewed various noninvasive techniques for measuring glucose concentration. Optical or electrical methods have been investigated. Optical techniques include near-infrared spectroscopy, Raman spectroscopy, optical coherence technique, polarization, fluorescence, occlusion spectroscopy, and photoacoustic spectroscopy. Electrical methods include reverse iontophoresis, impedance spectroscopy, and electromagnetic sensing. Ultrasound, detection from breath, or fluid harvesting technique can be used to measure blood glucose level. Combination of various methods is also promising. Although there are many interesting and promising technologies and devices, there need further researches until a commercially available non-invasive glucometer is popular.

**Key words:** noninvasive, glucose, glucometer

### 1. 서 론

고령화 사회, 서구화된 생활 습관 등으로 당뇨병의 유병률은 증가하고 있다[1]. 장기적으로 적절한 혈당 조절이 안 될 경우 결국 체내 주요 장기에 합병증을 일으키므로, 당뇨병의 예후를 향상시키는 가장 중요한 방법은 혈당을 정상적으로 유지하는 것이다[2,3]. 적절한 혈당 조절을 하기 위해서는 정확한 혈당 측정이 매우 중요하다. 특히 제 1형 당뇨병 환자의 경우 인슐린 치료로 인한 저혈당이 빈번히 일어나므로, 혈당측정기의 중요성이 강조되고 있다[4]. 기존의 혈당측정기는 바늘로 피부를 찌러 혈액을 채취하여 측정하는 침습

적인 방식으로, 환자에게 고통과 불편함을 주는 단점이 있고 이는 혈당측정을 잘 하지 않는 이유가 될 수 있다. 대체부위에서 혈액을 채취하거나 바늘을 찌르는 방법을 바꾸어 통증을 최소화 하려는 노력이 있었으나 이 역시 환자의 바늘에 대한 두려움이나 통증을 완전히 없앨 수는 없었다[5,6].

이에 과거 20여 년간 무채혈 혈당측정기 개발 노력은 지속되어 왔고, 기술의 발전으로 여러 방법으로 무채혈 혈당 측정이 가능해졌다. 무채혈 혈당 측정의 개념적 정의는 혈액을 채취하지 않고 혈당 측정을 가능케 하는 것이다. 현재 기술로 채혈 없이 혈당을 측정하는 방법은 크게 4가지로 나뉘어지는데, 첫째 광학적인 방법, 둘째 전기 생리화적인 방법, 셋째 호기에서 측정하거나 여러 방법을 혼합하는 등의 기타 방법, 넷째 조직에 센서를 삽입하여 혈액이 아니라 조직액에서 혈당을 측정하는 방식이다. 네 번째 방법의 경우 지속적 혈당 모니터링 시스템 방법으로 불리는데 어느 정도는 침습적인 방법으로 본 논문에서는 다루지 않기로 하였다. 무채혈 혈당 검출 방법에는 서로 다른 기술이 병합될 수도 있

Corresponding Author : 김진태  
(110-744) 서울 종로구 대학로 101 서울대학교병원 마취통증의학과  
TEL: +82-2-2072-3295 / FAX: +82-2-747-5639  
E-mail: jintae73@snu.ac.kr

본 연구는 2012년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비 지원 (12172미래평551)에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

고 범위가 중복될 수도 있다. 이처럼 무채혈 혈당 측정법은 매우 다양하므로 혈당 검출법 중심으로 측정원리를 잘 이해하는 것은 향후 혈당 측정 기술을 개발하거나 평가할 때 절대적으로 필요하다고 할 수 있을 것이다. 본 연구에서는 현재까지 알려진 무채혈 혈당 측정법을 개략적으로 알아보고 현재 개발되고 있거나 출시되었던 제품에 대해 정리해보도록 하겠다.

## II. 무채혈 혈당 측정 원리

### 1. 광학적인 방법

무채혈 혈당 측정기 개발에 있어서 가장 연구가 많이 된 원리가 광학적인 방법을 이용한 것이다. 광학적 방법에는 적외선 분광법(Infrared spectroscopy), 라만 분광법(Raman spectroscopy), 빛 간섭 촬영법(Optical coherence tomography, OCT), 편광법(Polarization), 형광법(Fluorescence), 폐쇄 분광법(Occlusion spectroscopy), 광음향 분광법(Photoacoustic spectroscopy) 등이 있다. 빛을 이용하여 혈당 농도를 측정하는 것은 완전히 비침습적이고 자극이 없으므로 어떻게 보면 진정한 의미의 무채혈 혈당 측정기라고 할 수 있을 것이다. 하지만 광학적인 방법에는 정확성을 높이는 데 여러 가지 한계가 있을 수 있고 이것을 극복하기 위해 여러 가지 기술이 개발 중이다.

#### (1) 적외선 분광법(Infrared spectroscopy)

분광법은 어떤 특정 물질이 빛과 어떻게 반응하는 지를 측정하여 그 물질의 존재 혹은 농도를 측정하는 데 사용되는 방법이다. 빛은 물질을 통과할 때 반사, 산란, 굴절, 흡수되고 일부는 투과 한다. 또 어떤 경우는 빛이 물질과 부딪치면 그 물질은 특정 에너지를 발산하기도 한다. 빛의 파장에 따라 흡수, 투과, 발산의 정도를 그려 볼 수 있는데 이것을 스펙트럼이라 부른다.

빛을 이용해 혈당을 측정하기 위해서는 우선 빛이 측정하고자 하는 당이 있는 혈액 혹은 조직에 도달해야 한다. 그 후 빛은 반사 혹은 산란되거나, 조직을 통과하게 되고, 빛과 부딪친 분자는 특정한 에너지를 방출한다. 물질과 부딪친 후 돌아오는 빛의 강도(I)는  $I = I_0 e^{-\mu_{\text{eff}} d}$  ( $I_0$ 는 처음 빛의 강도,  $\mu_{\text{eff}}$ 는 감쇠 계수,  $d$ 는 조직에서 빛이 지나간 거리)와 같다 [7]. 이때 감쇠 계수  $\mu_{\text{eff}}$ 는 빛의 흡수 계수와 산란 계수에 의해 결정된다. 혈당 농도의 변화는 조직에서 빛의 산란과 흡수에 영향을 주기 때문에, 이러한 원리를 토대로 빛을 이용하여 혈당 농도를 측정할 수 있다. 하지만 빛의 산란 계수와 흡수 계수는 혈당 농도 이외에 다양한 조직의 성질에 의해서도 영향을 받는다. 산란 계수는  $f(\rho, a, n_{\text{scatter}}/n_{\text{medium}})$ 와 같은 함수로 기술할 수 있다.  $\rho$ 는 scattering center의 밀도,  $a$ 는 scattering center의 지름,  $n_{\text{scatter}}$ 은 scattering center의 굴절률,  $n_{\text{medium}}$ 은 매질의 굴절률이다. 피부 조직에서는 결체 조직의 섬유가 scattering center이고 혈액에서는 적혈구가 scattering center이다. 산란 계수는 당의 농도가 증가할수록 감소한다고 알려져 있다. 만약 다른 조직의 영향이 없다면 투과된 빛의 강도는 Beer-Lambert 법칙에 의해  $I = I_0 e^{-\epsilon cd}$ 로 기술할 수 있다.  $\epsilon$ 는 어느 물질의 몰농도에 따른 빛의 흡수도,  $c$ 는 몰농도,  $d$ 는 투과 거리이다. 조직에서 포도당을 측정하기 위해서  $d$ 는 측정 가능한 포도당 흡수 신호를 생성할 정도로 길어야 하지만 조직에서 빛의 감쇠가 과도하게 일어날 정도로 길면 안 된다.  $\epsilon$ 는 물질의 특성으로 주어진 빛의 파장에 따라 정해져 있다[8].

적외선 분광법은 750-2000 nm의 파장을 갖는 근적외선(near infrared spectroscopy, NIR)과 2500-10000 nm의 파장을 갖는 중적외선(mid infrared, MIR)을 이용한다. 피부는 빛의 투과를 제한하므로 광학적인 방법으로 혈당을 측정하는데 있어 주요한 장애가 된다. 각질층(stratum corneum)과 외피는 빛을 주로 흡수하여 빛의 투과를 막는 층이다. 하지만 근적외선은 피부의 색소와 무관하게 각질층과 외피를

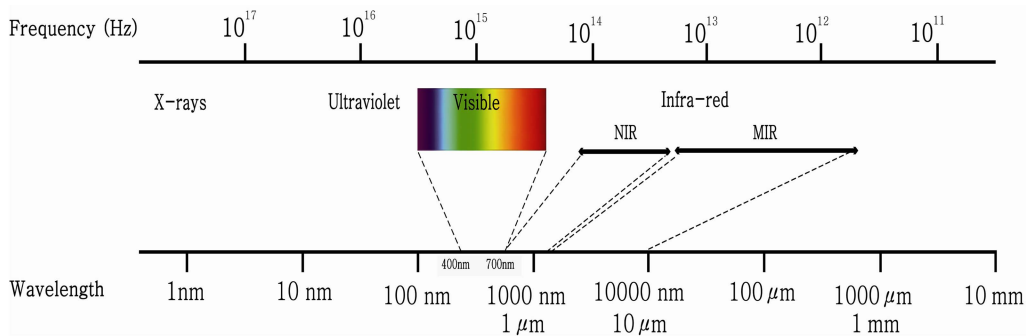


그림 1. 전자기파 스펙트럼

Fig. 1. Electromagnetic spectrum

전자기파를 파장에 따라 늘어놓은 띠를 말한다. 전자기파는 파장에 따라 다른 성질을 가지고 있으며, 비슷한 성질을 가진 파의 구간을 정하여 파장이 긴 영역부터 라디오파, 마이크로파, 적외선, 근적외선, 가시광선, 자외선, X선, 감마선이라고 한다.

90-95% 통과할 수 있다[9,10]. 진피에서는 콜라겐이 산란을 유발하고 혈관과 적혈구가 빛의 흡수를 하게 된다. 조직이 빛을 흡수하는 정도는 빛의 파장에 의해서도 영향을 받게 되는데 600 nm 이하의 파장에서는 혈색소와 멜라닌이 주로 빛을 흡수하지만, 600 nm 이상의 파장의 빛은 피부를 비교적 잘 통과하게 된다. 그래서 빛의 파장이 600-1300 nm 일 때 투과 시 피부로 흡수가 가장 적게 일어난다고 알려져 있고, 흡수가 덜 된 만큼 조직으로 잘 도달할 수 있게 된다. 그래서 이 파장 대를 피부의 “optical window”라고 한다. 그러므로 750-2000 nm 의 파장을 갖는 근적외선이 조직에 깊이 침투가 가능하여 의료 영상 분야와 무채혈 혈당 측정 연구의 대상이 되어 왔다[11,12] (그림 1). 하지만 근적외선은 당을 검출하는데 불리한 점이 있다. 근적외선에 대한 당의 흡수 계수가 낮고, 당의 스펙트럼 띠(spectral band)가 물과 겹치기 때문이다(그림 2). 또한 당이 매질의 굴절률에 미치는 영향도 비특이적이다. 물과 당 각각의 농도 차이가 크기 때문에 근적외선 영역에서 당의 흡수 계수가 물의 흡수 계수보다 훨씬 작다. 근적외선 영역에서 당의 약한 스펙트럼 띠가 물, 헤모글로빈, 단백질, 지방 등의 강한 스펙트럼 띠와 겹치게 된다. 따라서 매질의 굴절률에 용질이 미치는 효과, 즉 산란 계수가 비특이적이 된다. 즉 근적외선은 조직의 투과 측면에서는 유리하지만 당의 농도를 측정하

는 데는 중적외선에 비해 비특이적인 단점을 갖게 된다.

중적외선은 2500-10000 nm 의 파장을 이용한다[7]. 근적외선에 비해 파장이 길므로 산란 현상이 적은 대신 빛이 조직으로 도달하기 전에 많은 양이 흡수된다. 그러므로 조직으로의 투과가 몇  $\mu\text{m}$ 에 불과하다. 이 깊이는 사람의 피부에서 각질층에 해당되므로 결과적으로 반사되거나 산란된 빛만 이용할 수 있다. 중적외선은 투과가 적다는 단점이 있지만 당에 의해 생성된 띠가 근적외선에 의해 발생하는 띠보다 더 특이적이라는 장점이 있다. 이것은 포도당의 구조에서 보이는 C-C, C-H, O-H 분자의 연결이 늘어나고 구부러지면서 생성되는 흡수띠가 이 파장 영역에서 관찰되기 때문이다.

빛을 이용해 생체 내에서 혈당을 측정하는 것은 여러 가지 어려움이 따른다. 피부를 구성하는 층 자체가 빛의 반사와 굴절을 유발하게 되고 피부의 거침 정도도 빛의 경로에 영향을 줄 수 있다. 그리고 조직에 당 뿐 아니라 여러 가지 물질이 함께 존재한다는 것도 문제이다. 알부민, 콜레스테롤, 요소 등에 의해 흡수되거나 방출되는 에너지가 당의 농도를 측정하는데 방해가 될 수 있다[13]. 또 다른 한가지는 조직의 상태이다. 혈압, 체온, 피부의 습도, 동맥의 박동성, 혈관의 확장 등에 의해 영향을 받게 된다. 이것은 빛을 이용한 무채혈 혈당 측정이 풀어야 할 숙제이다.

Cybiocare 사는 NIR 를 이용한 상품(Photonic glucose sensor)을 개발 중이다(<http://www.cybiocare.com>). 하지만 정확한 혈당치를 제시하는 것이 아니라 저혈당 알람 기능을 하는 것으로 알려져 있다. 혈당 농도가 높을수록 빛이 피부로부터 나오는 지점이 입사된 지점에서 멀어지는 성질을 이용한다고 주장한다(그림 3). 또 다른 제품인 Diasensor (BICO Inc.) 의 경우 근적외선을 이용한 무채혈 혈당 측정기로 알려져 있고, 1998년 유럽에서 9000달러에 판매된 적도 있으나 정확한 알고리즘은 알려져 있지 않고 현재는 시장에서 사라진 상태이다.

116

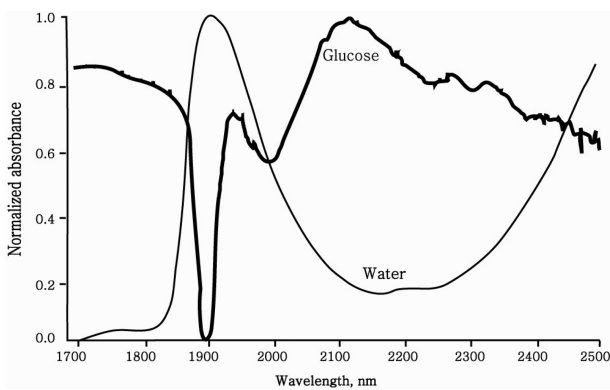


그림 2. 포도당과 물의 흡수 신호  
Fig. 2. Absorption signal of glucose and water

(2) 라만 분광법(Raman spectroscopy)

레이저와 같은 단색광을 맞았을 때 분자는 여기 상태

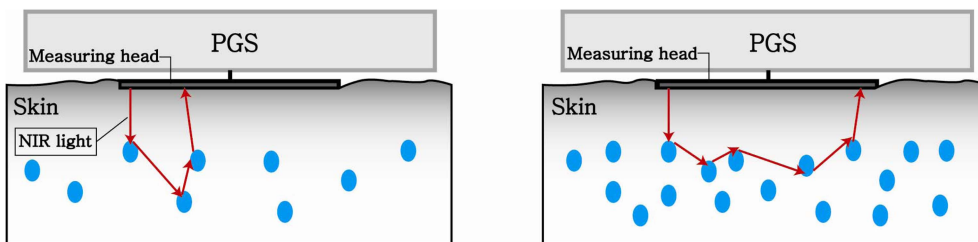


그림 3. Photonic glucose sensor 의 혈당값 측정 방법  
Fig. 3. Schematic illustration how to track blood glucose level with photonic glucose sensor  
각이 작을수록 진피에 당이 적은 것을 의미하고 각이 클수록 당이 많은 것을 의미한다.

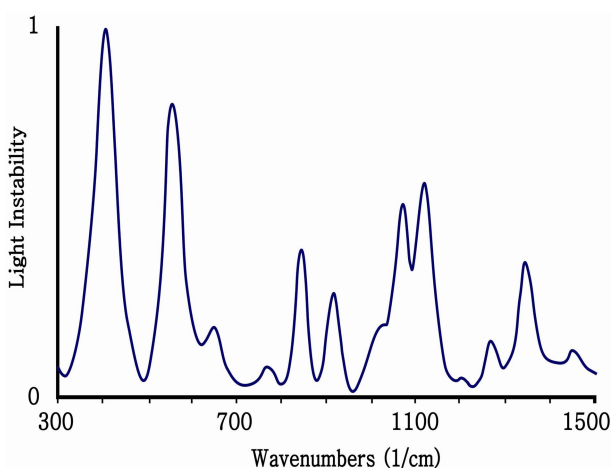


그림 4. 포도당의 라만 스펙트럼  
Fig. 4. Raman spectrum of glucose

(excited state)로 들뜬 후 바닥상태(ground state)로 떨어지는데, 분자가 진동 에너지만큼 흡수하거나 방출하면서 바닥상태로 돌아오는 것을 라만 산란이라고 한다. 이러한 라만 산란 과정을 통해서 입사된 광원과 물질간의 에너지 교환이 일어나게 된다. 물질이 흡수 혹은 방출하는 에너지는 각 물질을 구성하는 분자 구조와 밀접한 관계가 있기 때문에 산란광을 분석하면 물질의 분자구조를 추론할 수 있게 된다.

그림 4는 포도당의 라만 스펙트럼이다. 이 구간의 포도당의 라만 스펙트럼은 뾰족하고 다른 물질의 스펙트럼과 겹치지 않으므로 근적외선 방법에 비해 다른 물질과 구분이 쉽게 된다. 또한 형광의 영향을 덜 받는 것도 장점이다. 산란된 빛의 방출은 분자의 진동에 영향을 받고 그것은 용액에 녹아있는 용질의 농도에 영향을 받기 때문에 체액에서 당의 농도를 측정할 수 있다[14]. 물에 녹아 있는 당을 측정할 때 라만 스펙트럼은 근적외선과 다르게 물에 의한 방해로 덜 받는다. 라만 분광법을 이용한 혈당 측정 부위로 눈이 연구되어 왔다. 그 이유는 혈관이 많은 조직에서 높은 농도의 단백질 혹은 형광 물질이 높은 형광을 발생하는 데 이것이 측정을 방해하기 때문이다[15-17]. 하지만 측정 시 레이저를 사용하기 때문에 조직에 손상을 줄 수 있으므로 레이저의 강도를 낮추어야 하고, 이때 신호가 약해지는 것이 문제점으로 제시되고 있다[18].

(3) 빛 간섭 촬영법(Optical coherence tomography, OCT)  
OCT는 초발광 diode (superluminescent diode)에서 나온 빛을 간섭하여 얻은 정보로 조직의 특성을 높은 해상도의 이미지로 보여준다. 조직에서 빛의 산란은 조직액과 그 안에 들어있는 물질의 굴절률에 따라 영향을 받는다. 그러므로 OCT의 정보로 조직내의 당 농도를 예측할 수 있다. 빛

117

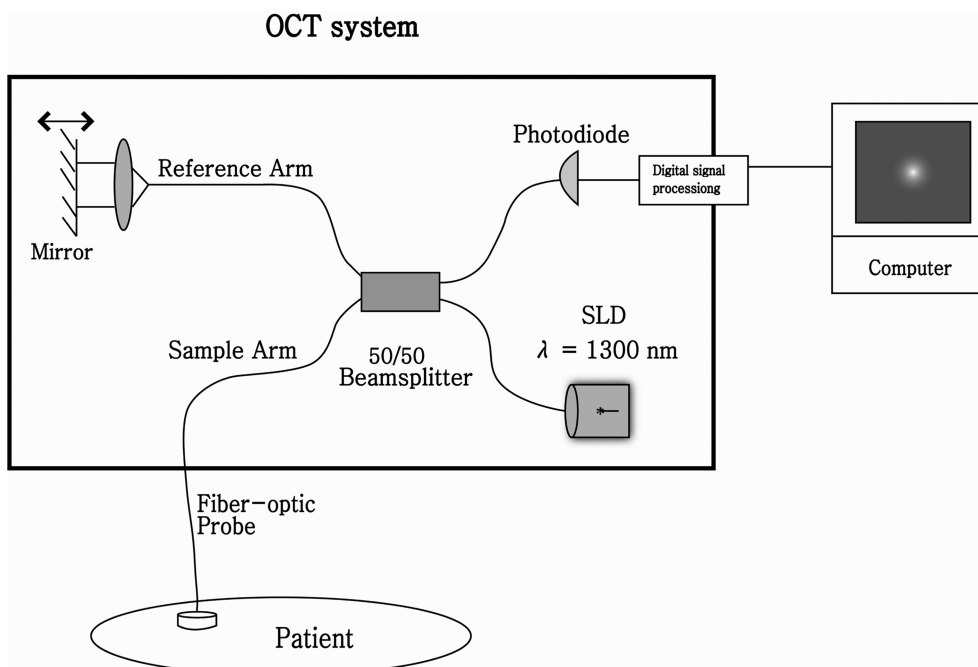


그림 5. 빛 간섭 촬영법  
Fig. 5. Optical coherence tomography (OCT) system

SLD로부터 나온 빛이 beamsplitter에 의해 나뉘어 reference arm과 sample arm으로 진행된다. 조직에서 산란된 빛은 다시 sample arm을 타고 돌아와 reference arm에서 돌아온 빛과 합쳐져 간섭 현상을 유발한다. Photodiode가 신호를 탐지하여 농도를 측정한다.

SLD: 초발광 diode (superluminescent diode).

의 산란을 이용하는 방법과 비슷하지만 차이점은 반사되는 빛의 강도를 측정하는 것이 아니라 빛이 조직을 맞고 뒤로 산란되는 빛과 기준이 되는 거울을 맞고 반사되는 빛의 시간차로 인한 간섭을 이용한다는 것이다.

OCT 장비는 근적외선의 낮은 간섭광을 발생시키는 간섭계, reference arm의 움직일 수 있는 거울, sample arm, 간섭된 신호를 받는 광검출기로 구성된다(그림 5). 간섭광은 위상과 주파수가 시간적으로나 공간적으로 일정하여 간섭을 일으킬 수 있는 빛을 의미하며, 빛이 간섭성을 가지려면 같은 광원에서 동시에 나와 두 개 이상으로 나뉘어, 서로 다른 길을 취하여 진행한 후 다시 한곳에 겹쳐져야 한다. 조직을 맞고 뒤로 산란된 빛은 reference arm 으로부터 돌아온 빛과 합쳐져 간섭현상을 일으킨다. 그리고 그 간섭된 신호는 광검출기에 의해 검출된다. OCT 로 건강한 성인과 당뇨병 환자에서 임상 시험 결과 혈당치와 상관 관계를 보였으나 임상적용을 위해서는 더 많은 연구가 필요하다[19,20]. 높은 해상도의 OCT 기술은 산란의 성질을 이용해 피부 층의 2 mm 깊이까지도 2차원의 영상으로 만들 수 있다. 진피(dermis)에서의 OCT 신호의 변화는 산란계수의 변화를 의미하고 이것은 포도당 농도의 변화를 의미할 수 있다. 하지만 OCT 방법은 다른 산란을 이용하는 방법과 마찬가지로 움직임 혹은 산란되는 물질의 굴절률, 조직 구성 물질의 다양성에 매우 민감하다. 또한 온도에 의해서도 크게 영향을 받는 것으로 알려져 있다[13].

(4) 편광법(Polarization)

거울상 이성질체(enantiomer)가 함유된 용액을 편광이 통과할 때 일어나는 현상, 즉 광회전분산(optical rotatory dispersion)을 이용해서 당 농도를 측정한다. 빛의 파장 변화에 따라 어떤 물질의 광회전 정도가 달라지므로 이것을 스펙트럼으로 나타낼 수 있다. 당은 거울상 이성질체이며, 편광이 당이 함유된 용액을 통과할 때 빛의 편광면을 특정

각도로 회전하게 된다.

$$\Phi = \alpha \lambda \times d \times c$$

Net rotation 은 위와 같은 공식으로 결정된다(그림 6).  $\alpha$ 는 특정 파장에서 특징적인 회전 각도( $m^{-1} (g/mL)^{-1}$ ),  $d$  은 지나간 거리(m),  $c$  는 당의 농도(g/L) 이다. 이 회전 정도는 당 농도에 의해 결정 되므로 이를 이용하면 당 농도를 측정할 수 있다[7]. 하지만 회전 정도는 용매의 온도나 pH에 의해서도 영향을 받게 된다. 더구나 ascorbate 나 albumin 같은 광학적으로 활성화된 물질이 조직에 있으면 당에 대한 특이도가 떨어지는 단점이 있다. 피부에서 빛의 산란은 편광성질을 없애므로 피부를 통한 측정이 어렵고 눈에서의 측정이 연구되고 있다[21]. 하지만 눈의 움직임이나 각막(cornea) 움직임이 오차의 원인이 된다. 안구 방수(humor aqueus) 와 혈액 사이의 농도에 시간차가 있는 문제도 있다.

(5) 형광법(Fluorescence)

이 방법은 특정 주파수의 빛을 받으면 조직이 형광을 발생시키는 성질을 이용한 것이다. 당이 녹아 있는 용액에 자외선 레이저를 쬐이면 340, 380, 400 nm에서 형광이 발견되고 380 nm 에서 최대 형광이 발산된다. 형광의 강도는 용액내의 당 농도에 의해 결정된다. 하지만 피부를 통한 측정 시 자외선이 형광 발산 이외에 강한 산란 현상을 유발할 수 있다. 더구나 피부 색소, 표피 두께 등에 영향을 받을 수 있다[22]. 형광을 발산하는 강도는  $F = \Phi I_0(1 - e^{-adc})$  로 기술할 수 있다.  $\Phi$ 는 quantum efficiency,  $I_0$  초기 빛의 강도,  $a$ 는 흡수도,  $d$ 는 빛의 투과 거리,  $c$ 는 fluorophore 즉 빛을 받아 다시 발산하는 형광체의 농도이다.

콘택트 렌즈에 광학적 탐지자를 부착하여 혈당 농도를 측정할 수도 있는데 형광을 붙인 단백질과 당의 반응을 이용하거나 boronic acid 포도당을 이용하는 방법이다(그림 7) [23-25]. Boronic acid 포도당 측정법은 pH에 영향을 많이 받

118

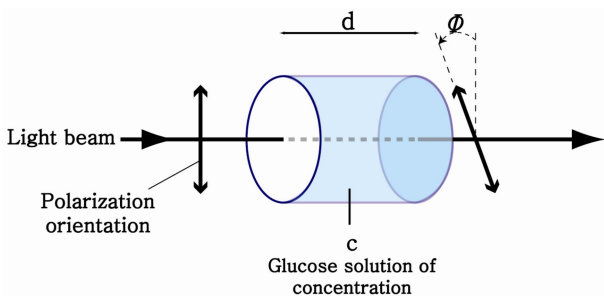


그림 6. 포도당 농도 측정을 위한 편광 원리  
Fig. 6. Principle of polarization for noninvasive glucose monitoring

편광의 회전 정도는 포도당 농도, 투과 거리, 특정 파장에서 특징적인 회전 각도에 따라 결정된다.

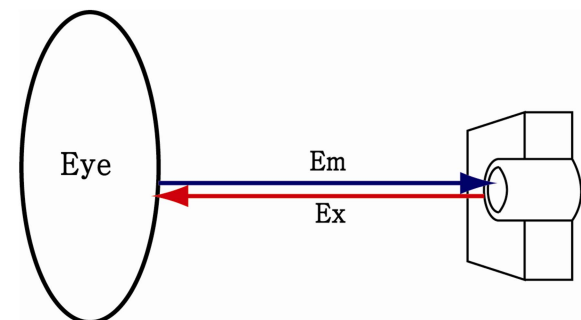


그림 7. 콘택트 렌즈로 당 농도 측정을 위한 모식도  
Fig. 7. Schematic of a tear glucose sensing device  
Ex: a light into the eye, Em: emission intensity from the eye.

는 단점이 있다. 형광 단백질과 당의 반응을 측정하는 것도 높은 농도의 당이 있어야 가능하다. 눈물에 당의 농도가 높지 않음을 생각하면 제한점이 될 수 있다. 그러므로 눈물 속의 당을 측정하기 위해서는 fluorescence resonance energy transfer 와 같은 방법을 사용해야 한다[26].

VeraLight 사는 형광을 이용하여 당뇨 환자를 선별하는 기계(SCOUT DS®)를 개발하고 있다(그림 8). (<http://www.veralight.com>) 실시간으로 혈당치를 제시하지는 못하므로 진정한 의미의 무채혈 혈당측정기는 아니지만 피부에서 특정 물질의 형광을 추출하여 당뇨 가능성이 높은 환자를 선별하는 기계이다. 당뇨환자에서 혈당 조절의 이상, 산화작용, 유전적 영향이 미세 혈관 변화, advanced glycation end products(AGEs)의 축적, 대사 이상, 콜라겐 교차 연결(cross linking) 변화를 가져오고 전완부 피부에서 형광의 반사율을 측정하여 당뇨병의 가능성을 제시한다. 피부에서 AGE 가 많을수록 당뇨병의 합병증이 높아진다는 연구도 있다[27].

(6) 폐쇄 분광법(Occlusion spectroscopy)

폐쇄 분광법은 빛의 산란 현상을 이용한다. 혈류가 폐쇄 되면 혈구가 응집이 되고 혈액 내에서 산란을 유발하는 입자의 크기가 커지게 되고 빛의 산란을 줄이고 투과를 증가시키게 된다. 포도당은 산란을 유발하는 물질과 그 주위를 둘러싸는 매질 사이의 굴절률(refractive index)을 감소시켜 산란 계수를 줄이고 빛이 매질 속으로 통과하는 거리를 짧게 한다. 결과적으로 포도당 농도가 증가하면 더 적은 광자가 매질에 흡수되고 결국 투과되는 빛의 강도는 증가하게 된다[28]. 근적외선 분광법과 비슷하지만 적외선/근적외선 영역의 빛을 이용하고 손가락에 수축기압 이상의 압력을 2-

3초간 적용한 후 풀어서 빛의 산란되는 신호를 증폭시켜 측정한다는 점이 다르다.

현재 만들어진 기계는 OrSense's NBM-200G이다(<http://www.orsense.com>). 이것은 환자의 손가락 근위부에 원형의 센서를 끼워서 사용한다(그림 9). 센서에는 빛이 나오는 부분과 적외선 감지판, 그리고 압력 커패시터가 부착되어 있다. 센서는 환자의 편의를 위해서 끼우기 편하고 다양한 손가락 크기에 맞도록 고안되어 있으며, 손을 쥐는 것에도 불편함이 없도록 되어 있다.

포도당은 산란을 유발 시키는 물질과 그 물질을 둘러싸고 있는 매질 사이의 굴절 지수가 불일치 하는 정도를 줄여서 산란 계수를 감소 시키고 결과적으로 광학 경로를 짧게 한다. 결과적으로 당농도가 증가할수록 광자가 조직에 덜 흡



그림 9. OrSense's NBM-200G

Fig. 9. OrSense's NBM-200G

환자의 손가락 근위부에 원형의 센서를 끼워서 사용하며, 빛의 산란 현상을 이용하여 측정하는 장비(<http://www.orsense.com>).



그림 8. SCOUT DS®

Fig. 8. SCOUT DS®

VeraLight 사는 형광을 이용하여 당뇨 환자를 선별하는 기계를 개발 중이다(<http://www.veralight.com>).

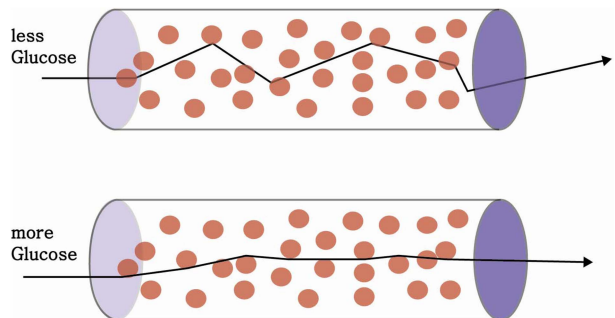


그림 10. 포도당이 빛의 진행에 미치는 영향

Fig. 10. Schematic description of the influence of glucose on light propagation

포도당은 산란을 유발 시키는 물질과 그 물질을 둘러싸고 있는 매질 사이의 굴절 지수가 불일치 하는 정도를 줄여서 산란 계수를 감소 시키고 결과적으로 광학 경로를 짧게 하며, 결과적으로 당농도가 증가할수록 광자가 덜 흡수되고 투과하는 빛의 강도는 증가하게 됨.

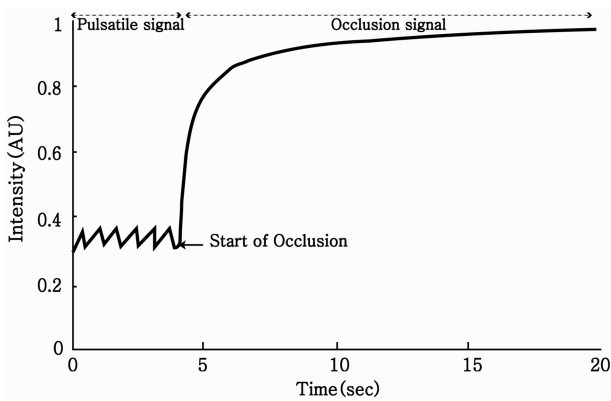


그림 11. NBM 에서 측정된 폐쇄 후 증가되는 신호 강도  
 Fig. 11. Increased *in vivo* transmission signal recorded by the NBM device

손가락 근위부 수축기 혈압을 넘는 폐쇄로 인해 손가락을 통과하는 혈류가 중단됨으로써 만들어진다. 폐쇄를 유발함으로써 박동성 신호보다 10배 더 강력한 변동의 크기를 갖는 신호가 만들어지므로 signal-to-noise를 개선한다.

수되고 투과하는 빛의 강도는 증가하게 된다(그림 10).

기계의 정확도를 올리기 위해서는 민감도와 특이도를 높여야 하는데, 이 장비는 다음과 같은 방법을 사용한다[29]. 첫째, 다른 장비와 다르게, 이 기계는 포도당을 측정하기 위해 반사된 빛 뿐만 아니라 조직을 투과한 빛도 사용한다. 빛은 그 조직(손가락) 전체를 가로지르게 된다. 그리고 광자는 반사방식(reflection mode)에서보다 더 많은 포도당 분자와 충돌하게 된다. 이것이 포도당 측정의 민감도를 높여주고 임상적으로 국지화된 측정이 아닌 전체 조직의 평균값과 관련된 값의 측정을 가능하게 하고, 피부의 모양이나 색소침착과 같은 국소적 인자의 영향력을 줄일 수 있다. 둘째, 폐쇄 분광법은 시간에 따라 변하는 광학 신호의 생성에 기반하고 있다. 이 신호는 손가락 근위부에 수축기 혈압 이상의 압력을 가해 손가락을 통과하는 혈류가 중단됨으로써 만들어진다. 폐쇄를 유발함으로써 박동성 신호보다 더 강력한 변동의 크기를 갖는 신호가 만들어지므로 signal-to-noise를 개선한다(그림 11). 결과적으로 이러한 역동적인 신호는 포도당에 대한 민감도와 간섭에 대한 저항을 높여 결과적으로 더 정확한 포도당 측정을 가능하게 한다. 셋째, 이 기구는 다양한(보통 10개의) 빛의 파장을 이용한다. 이것은 다양한 광학 신호로 인해 헤모글로빈의 흡수와 산소 포화도의 변화와 같은 원치 않는 간섭 영향의 제거를 가능하게 하여 결과적으로 특이도/민감도 상승에 도움이 된다. 이러한 빛의 파장은 적외선/근적외선 안에 있어 빛의 손가락 투과를 가능하게 한다.

이 기구의 장점은, 동맥(혈액)에서 직접 당을 측정하므로 조직에서 측정할 때와 같은 시간적인 지연이 없다는 것이다. 하지만 혈색소와 혈구 응집에 영향을 주는 약제(항응고제, 항혈소판제제) 나 음식(free fatty acid, chylomicrons)이 정확도

에 미치는 영향에 대한 평가가 필요하다.

(7) 광음향 분광법(Photoacoustic spectroscopy)

어떤 물질에 빛을 쬐이면 에너지를 흡수하고 이것을 운동 에너지로 전환하며 주위에 열을 내면서 음향과 같은 압력 파형을 방출한다[30]. 즉 빛의 흡수는 미세하게 열을 내게 되고 이것은 열 팽창을 유발한다. 이때 발생하는 초음파의 압력 파형을 hydrophone 혹은 piezoelectric 장비로 측정하게 된다.

광음향 신호 진폭  $P = kE_0\mu_a(\beta v^n/C_p)$ 과 같은 공식으로 나타낼 수 있는데,  $k$ 는 상수,  $E_0$ 는 박동 에너지,  $\mu_a$ 는 흡수 계수,  $\beta$ 는 열팽창 계수,  $v$ 는 소리의 속도,  $n=2$ ,  $C_p$ 는 용액의 특정 온도이다. 상기 공식은 깨끗한 용액에서 적용할 수 있다. 광음향분광법은 온도, 압력 등의 간섭에 민감하다. 진한 용매를 통과할 경우 흡수 계수뿐만 아니라 산란 계수에 영향을 받기 때문에 실제 사용에서는 이점을 고려해야 한다.

광음향 분광법을 이용해서 혈당 측정을 위해 연구되었던 제품이 Aprise™(Glucon Inc. Boulder, CO)이다. 레이저로 조직을 비추고 이때 생성되는 초음파를 분석하여 깊이에 따른 당의 농도를 측정할 수 있다. 혈관위에 초음파 센서를 붙임으로써 혈관 내에 있는 혈당을 측정할 수 있는 장점이 있다[30].

2. 전기적 방법

전기적 방법에는 역이온 삼투압 방식(Reverse iontophoresis), 임피던스 분광학(Impedance spectroscopy), 전자기적 탐지(Electromagnetic sensing) 방식이 있다. 전기적 방법

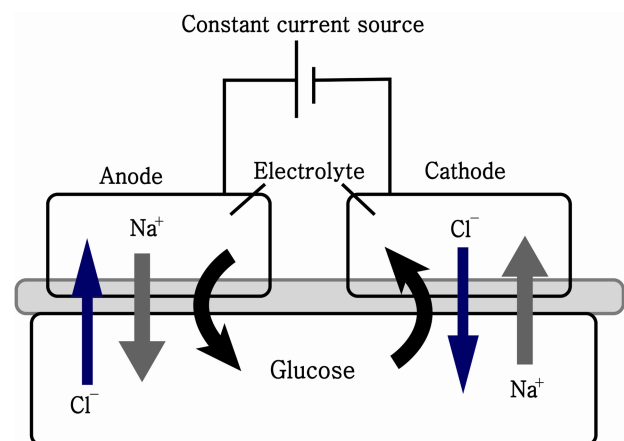


그림 12. 역 이온삼투압 원리  
 Fig. 12. Mechanism of reverse iontophoresis

피부에 양극과 음극 사이 전류를 흘려 주게 되면 피부 아래 sodium과 chloride가 각각 음극과 양극으로 이동하게 된다. 당과 같이 전하가 없는 물질도 이온과 같이 피부를 통과하여 이동하게 되는데 이러한 현상을 electro-osmosis 라고 함.

은 상품화에 가장 가까이 다가섰던 기술이고 유일하게 FDA 공인을 받았던 제품이 이 방식을 채택했었다. 하지만 정확도 문제와 전기로 인한 피부 자극 문제로 현재는 시장에서 상품화된 제품을 찾아볼 수 없다.

#### (1) 역이온 삼투압 방식(Reverse iontophoresis)

피부에 양극과 음극 사이 전류를 흘려 주게 되면 피부 아래 sodium 과 chloride가 각각 음극과 양극으로 이동하게 된다. 당과 같이 전하가 없는 물질도 이온과 같이 피부를 통과하여 이동하게 되는데 이러한 현상을 electro-osmosis 라고 한다(그림 12). 피부는 중성 pH에서 음전하를 띠기 때문에 양극 쪽으로 체액 이동이 많아지고 양극에서 당을 더 잘 추출할 수 있다[31]. 피부에서 당은 glucose oxidase에 의해 산화되고  $H_2O_2$ 가 된다( $glucose + O_2 \rightarrow gluconic\ acid + H_2O_2$ ). 여기서 platinum 으로 싸인 전극에서  $H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H^+ + 2\ electrons$  반응이 일어나고 결국 당 분자 하나 당 2개의 전자가 발생하여 전류를 흐르게 한다. 결국 발생하는 전류량과 포도당 양은 상관관계를 갖게 된다. 이 방법을 이용한 대표적인 장치는 현재까지 유일하게 FDA 승인을 얻은 GlucoWatch(Cygnus, Inc., RedWood City, CA, USA)이다. 문제점으로는 처음 사용시 표준 혈당 측정기를 통해 calibration을 해주어야 했고, 정확한 측정을 위해서 피부에 접촉된 glucopad 를 약 12 시간 마다 갈아주어야 했다. glucopad를 갈게 되면 warming up 시간과 calibration의 과정이 필요한 단점이 있다. 또 한가지 문제는 전기 자극으로 인한 피부 자극 때문에 측정 부위를 1-2 주일 마다 바꾸어야 하는 것이다.

체혈 혈당 측정기와 비교하였을 때 Glucowatch의 측정은 15 분 더 걸렸다. 또한 피부에 부착하는 glucoPad가 운동을 해서 땀이 나는 경우 혈당측정이 어렵게 되고 일부 환자는 피부가 예민한 관계로 glucoPad를 부착한 후 통증을 느끼거나 피부염증이 유발하는 경우가 많았다. 국내회사에서 개발되어 유일하게 임상 시험을 거친 제품인 Glucall 이라는 제품도 역이온 삼투압 방식을 이용한 무채혈 혈당 측정기이다. 하지만 현재는 여러가지 문제로 생산되지 않고 있다.

#### (2) 임피던스 분광학(Impedance spectroscopy)

한 조직의 임피던스는 알려진 압력/강도 내에서 통과되는 전류로 측정이 가능하다. 만약, 파장과 전류를 변화시켜 반복적으로 측정한다면 유전체의 임피던스 스펙트럼이 결정된다. 유전체의 스펙트럼은 100Hz 에서 100MHz 사이의 주파수에서 측정된다. 임피던스 분석을 이용한 첫번째 임상 시험에서, 혈액 내의 전기적 변화를 민감하게 감지할 수 있는 혈당 센서를 위해서 보다 정확한 작용 주파수(working frequency)가 선택되어야 하는데 이는 1-200MHz 이었다[32].

200MHz 이상의 작용 주파수는 세포막의 베타 분산(beta-dispersion, 생체 내 세포막이 저주파의 전류를 걸러내고 높은 주파수의 전류를 통과시키는 것)을 유발시키고 이온의 직류전도에 대한 민감도를 저하시킨다. 반면 KHz대의 낮은 주파수는(< 100KHz) 전극의 분극화(electrode polarization) 및 조직의 알파 분산(alpha-dispersion)을 초래하여 사용될 수 없다. 1-200MHz 주파수에서는 진피에서 적혈구와 다른 세포막의 접합 분극(interfacial membrane polarization, 맥스웰 와그너 영향)에 대한 연구가 가능했다.

혈당의 아주 작은 농도 변화는 적혈구 세포 내 sodium 이온의 감소와 potassium 이온 증가를 초래하며 세포막의 반응을 유도한다. 이러한 혈액과 조직세포간의 특수한 반응은 혈당에 의해 변하기 때문에 세포막을 사이에 둔 전해질 평형이 변하며 결국 막 투과성과 전도성, 접합 분극의 변화를 초래한다(맥스웰-와그너 효과). 즉 혈당의 변화는 피부와 피하조직의 유전체 특성을 변화시키고 임피던스로 측정 가능한 유전체 스펙트럼의 변화를 가져온다. 혈당 자체는 MHz 주파수대에 존재하는 유전체 스펙트럼에 영향을 미치지 않지만, 대신 임피던스 분광학을 이용하여 상기 일련의 변화를 혈당 수치로 전환할 수 있다. 적은 양의 교류를 적용하면 조직의 전류에 대한 임피던스는 주파수의 함수로 표현된다. 허용된 주파수의 범위 안에서 임피던스의 변화는 1 mM의 당에 0.5-0.8 Ohm 정도이다.

임피던스 분광학을 이용한 첫번째 장치는 PENDRA® (Pendragon Medical, Zürich, Switzerland) 이다. 이 장치는 비 침습적 혈당 변화 측정뿐 아니라 저혈당이나 고혈당에 대한 알람, 변화 추세 지표, 데이터 저장, 데이터 분석을 위한 소프트웨어를 갖추고 있었다. 이 측정기는 혈당 변화가 미치는 임피던스 패턴을 측정하여 혈당을 추정한다. 민감도의 범위는 20-60 mg/dl/Ohm 이다. 이것은 손목 시계처럼 생겨서 피부에 닿는 부위에 개방성 공진회로(open resonant

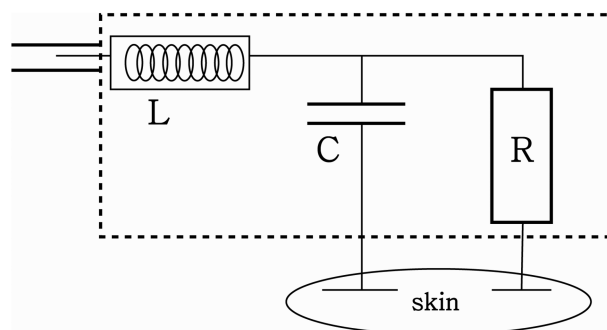


그림 13. 임피던스 분광학을 이용한 피부 센서의 전기 도식도  
Fig. 13. Simplified electrical model of sensor based on impedance spectroscopy

L: 외부 코일의 인덕턴스(inductance), C: 센서의 전기용량(capacitance), R: 피부와 그 아래 조직의 평균 저항.

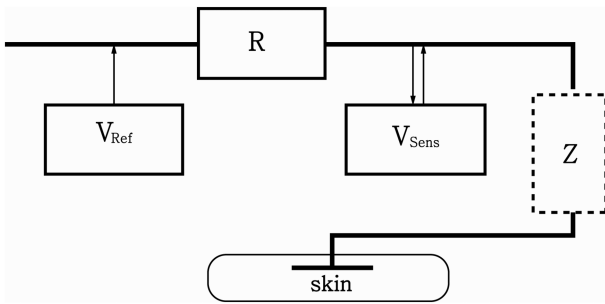


그림 14. 저항 분할기로 임피던스 측정의 전기 도식도  
Fig. 14. A schematic presentation of the impedance measurement with a resistive divider

$V_{Ref}$  가 전압제어발진기 신호이며, R은 저항 분할기를 형성하는 일련의 별개의 저항이며, Z는 피부에 부착된 센서의 임피던스이며,  $V_{Sens}$  는 측정된 센서의 신호이다(그림 13 참고).

이 회로에서 적당한 주파수 범위 내의 작은 전류가 흐르면서, 임피던스가 측정됨.

circuit)가 존재한다(그림 13).

이 회로에서 적당한 주파수 범위 내의 작은 전류가 흐르면서, 임피던스가 측정된다. 전압 제어 발진기(Voltage Controlled Oscillator) 라는 특수 장치로 0.3V 미만의 일정한 전압이 생성되면 임피던스는 저항분배기에 의해 제공되는 일정한 주파수 범위 내에서 측정된다(그림 14). 다음은 임피던스를 추정하게 되는 공식이다.

$$Z_{Sens} \sim R_s (U_{Sens} / U_{Ref} - U_{Sens})$$

그러나 시판 후 조사에서 다른 침습적 혈당측정기와와의 상관계수가 35%정도였고 2005년 회사는 파산하였다[33].

임피던스 분광학에 의한 측정법은 몇 가지 제한점이 있다. 원리에 의하면 이 장비는 피하의 아주 작은 모세혈관의 혈류에 의해 지배되는 피부 표면과 피하 조직에서의 신호를 분석하는 것이다. 모세혈관의 혈류는 표면적, 온도, 체위에 의해 변하며, 피부의 임피던스는 혈당의 변화 뿐 아니라 온도, 피부 습도, 땀이나 미세 혈류에 의해 변한다. 임피던스 분광학을 이용한 혈당 측정은 주로 상완에서 하는데 체위나 온도 변화에 대한 보정이 필요하다[34,35]. 이는 온도가 증가할 때와 감소할 때 공진주파수(resonance point)가 달라지기 때문이다.

Glucoband 라는 제품도 impedance 원리를 기반으로 한 Bio-Electromagnetic Resonance 기술을 사용한 무채혈 혈당 측정기의 일종으로 현재 개발 중이다(<http://www.calisto-medical.com>).

(3) 전자기적 탐지(Electromagnetic sensing)

임피던스 분광법과 비슷한 원리로 혈액내의 유전체 특성을 이용하게 된다. 임피던스 분광법의 경우는 전류를 이용하

지만 전자기적 탐지(electromagnetic sensing)에서는 두 인덕터 사이의 전기장을 이용한다[36,37]. 두 인덕터의 전자결합(electromagnetic coupling)은 용액의 유전체 특성에 따라 변화하고, 용액의 유전체 성질은 당에 의해 영향을 받기 때문에 용액내의 당 농도를 측정할 수 있다. 하지만 온도에 매우 영향을 많이 받고 당 이외의 다른 여러 물질에 의해서 용액의 유전체 성질이 달라질 수 있다는 제한점이 있다.

3. 기타

광학적인 방법과 전기적인 방법을 제외하고도 여러 가지 방법으로 무채혈 혈당 측정기 개발이 이루어지고 있다. 최소 침습적인 방법 혹은 초음파로 조직의 투과도를 높여서 조직액을 추출하는 방법, 호기 가스에서 혈당에 관련된 물



그림 15. Symphony tCGM System  
Fig. 15. Symphony tCGM System

Prelude<sup>®</sup> SkinPrep System 을 이용해 피부의 투과성을 증가시키고 간질액에서 포도당을 추출한 후 무선으로 혈당치를 전송함(<http://www.echotx.com/symphony>).



그림 16. Easy Check<sup>™</sup>  
Fig. 16. Easy Check<sup>™</sup>

호기중의 아세톤 농도를 측정하여 혈당 농도를 추정함(<http://www.positiveidcorp.com>).

표 1. 무채혈 혈당 측정기

Table 1. Non-invasive glucometer

분류	장비	회사	측정부위	URL	측정원리
광학적	cybiocare	cybiocare	피부	<a href="http://www.cybiocare.com">http://www.cybiocare.com</a>	NIR spectroscopy
	Inlight solution	Inlight solution	피부	<a href="http://www.inlightsolutions.com">http://www.inlightsolutions.com</a>	NIR spectroscopy
	Sensys GTS™	Sensys Medical, Inc.	피부	<a href="http://www.diabetesnet.com/diabetes-technology/meters-monitors/future-meters-monitors/sensys-medical">http://www.diabetesnet.com/diabetes-technology/meters-monitors/future-meters-monitors/sensys-medical</a> <sup>a</sup>	NIR spectroscopy
	Diasensor	cXc Service Inc. (Biocontrol Technology Inc).	전완부 피부	<a href="http://www.childrenwithdiabetes.com/d_06_e10.htm">http://www.childrenwithdiabetes.com/d_06_e10.htm</a> <sup>a</sup>	NIR spectroscopy
	Dream Beam	Futrex Medical Instrumentation, Inc.	손가락 피부	<a href="http://www.childrenwithdiabetes.com/d_06_e20.htm">http://www.childrenwithdiabetes.com/d_06_e20.htm</a> <sup>a</sup>	NIR spectroscopy
	GlucoNIR™	NIR DIagnostics	피부	<a href="http://www.diabetesnet.com/diabetes-technology/meters-monitors/future-meters-monitors/nir-diagnostics">http://www.diabetesnet.com/diabetes-technology/meters-monitors/future-meters-monitors/nir-diagnostics</a> <sup>a</sup>	NIR spectroscopy
	OptiScanner	Optiscan Biomedical Corporation	피부	<a href="http://www.optiscancorp.com/optiscanner.html">http://www.optiscancorp.com/optiscanner.html</a>	Mid infrared spectroscopy
	LighTouch®	Light Touch Medical Inc.	피부	<a href="http://www.lighttouchmedical.com">http://www.lighttouchmedical.com</a>	Raman spectroscopy
		C8 Medisensors	피부	<a href="http://www.c8medisensors.com/home">http://www.c8medisensors.com/home</a> <sup>a</sup>	Raman spectroscopy
	Sentris-100	Glucolight Coporation	피부	<a href="http://www.onemedplace.com/database/list/cid/2047/">http://www.onemedplace.com/database/list/cid/2047/</a> <sup>a</sup>	Optical coherence tomography
	SCOUT DS	VeraLight	전완부 피부	<a href="http://www.veralight.com">http://www.veralight.com</a>	Fluorescence spectroscopy
		RetiTech	눈	<a href="http://www.diabetesnet.com/diabetes_technology/retitech.php">http://www.diabetesnet.com/diabetes_technology/retitech.php</a> <sup>a</sup>	Fluorescence Technology
	NBM 200-G	Orsense Ltd.	손가락 피부	<a href="http://www.orsense.com">http://www.orsense.com</a>	Occlusion NIR spectroscopy
	Aprise	Glucon Medical Ltd.	전완부 피부	홈페이지 사라짐	Photoacoustic spectroscopy
전기적	GlucoWatch® G2 Biographer	Animas Technologies (Cygnus Inc).	손목 피부	<a href="http://www.diabetesnet.com/diabetes-technology/meters-monitors/animas-glucowatch">http://www.diabetesnet.com/diabetes-technology/meters-monitors/animas-glucowatch</a> <sup>a</sup>	Reverse iontophoresis
	GluCall	KMH Co. Ltd.	피부	홈페이지 사라짐	Reverse iontophoresis
	Pendra	Biovotion (Solianis Monitoring ; Pendragon)	손목 피부	<a href="http://www.diabetiker-mailbox.com/bz/pendra.html">http://www.diabetiker-mailbox.com/bz/pendra.html</a> <sup>a</sup>	Impedance spetctroscopy
	Glucoband	Calisto Medical Inc.	손목 피부	<a href="http://www.calistomedical.com">http://www.calistomedical.com</a>	Electromagnetic resonance
	TouchTrak Pro 200	Samsung Fine Chemicals Co. Ltd.	손가락 피부	<a href="http://www.diabetiker-mailbox.com/bz/a3_834b.html">http://www.diabetiker-mailbox.com/bz/a3_834b.html</a> <sup>a</sup>	Electromagnetic sensing
	GluControl GC300®	ArithMed GmbH and Samsung Fine Chemicals Co. Ltd.	손가락 피부	<a href="http://www.diabetesnet.com/diabetes-technology/meters-monitors/future-meters-monitors/arithmed-gmbh">http://www.diabetesnet.com/diabetes-technology/meters-monitors/future-meters-monitors/arithmed-gmbh</a> <sup>a</sup>	Electromagnetic sensing

표 1. (계속)무채혈 혈당 측정기

Table 1. (continued) non invasive glucometer

분류	장비	회사	측정부위	URL	측정원리
기타	Symphony™	Echo therapeutics (Sontra Medical Corporation)	피부	<a href="http://www.echotx.com/symphony-tcgm-system.shtml">http://www.echotx.com/symphony-tcgm-system.shtml</a>	Prelude® 피부 Prep System
	SonoPrep®	Sontra Medical	피부	<a href="http://medicaldevicelicensing.com/public/companies/view/7518/sontra-medical">http://medicaldevicelicensing.com/public/companies/view/7518/sontra-medical</a> <sup>a</sup>	Ultrasound
	SpectRx	SpectRx Inc.	피부	<a href="http://www.diabetesnet.com/diabetes-technology/meters-monitors/future-meters-monitors/spectrx">http://www.diabetesnet.com/diabetes-technology/meters-monitors/future-meters-monitors/spectrx</a> <sup>a</sup>	Laser microporation
	Glucoday® S	Menarini Diagnostics CO.	피부	<a href="http://www.glucomen.co.uk/index.php?p=88&amp;pp=74&amp;ptitle=Glucoday%20S%20-%20Continuous%20Glucose%20Monitoring">http://www.glucomen.co.uk/index.php?p=88&amp;pp=74&amp;ptitle=Glucoday%20S%20-%20Continuous%20Glucose%20Monitoring</a>	Microdialysis
	Easy Check™	PositiveID Cooperation	호흡	<a href="http://www.positiveidcorp.com">http://www.positiveidcorp.com</a>	Breath
	Glucotrack™	Integrity Applications Ltd.	귓볼 피부	<a href="http://www.integrity-app.com">http://www.integrity-app.com</a>	Ultrasound, electromagnetic and heat capacity

<sup>a</sup>회사의 website 주소가 아니고 이 장비에 관한 정보를 얻을 수 있는 주소임

질을 측정하는 방법, 각 기술의 단점을 보완하여 정확성을 올리기 위해 다양한 측정방법을 혼합하는 방법 등이 있다.

#### (1) 조직액 추출(Fluid harvesting)

레이저로 작은 구멍을 만든 후 음압을 걸거나[38,39] 혹은 초음파를 이용하여[40,41] 조직액을 추출하여 그 안에 들어 있는 당을 측정하는 방식이다. 조직액과 혈액내의 당 농도 차이가 있는 단점이 있다. 작은 구멍이 만들어지기 때문에 진정한 의미의 비침습적인 방법이라기보다는 최소 침습적인 방법이라고 할 수 있다.

저주파 초음파(20-100KHz) 는 공동현상(cavitation) 효과로 피부의 투과성을 증가 시킨다[42]. Echo therapeutics 사에서는 초음파를(Prelude SkinPrep System) 이용하여 피부의 투과성을 올리고 그 위에 무채혈 혈당 측정기를 적용하여 혈당을 측정하려는 노력을 하고 있다(<http://www.echotx.com/symphony>) (그림 15).

#### (2) 호기 가스 이용법

호기 중에 배출되는 acetone과 같은 유기 기체 화합물 농도를 측정함으로써 혈당을 측정한다. 호기 중의 Methyl nitrate 가 혈중 당 농도와 상관관계가 높았다[43]. 호기 methyl nitrate 농도가 제 1형 당뇨병을 앓는 소아들의 경우 정상 혈당일 때에 비해 과혈당상태에 있을 때 10배 가량 높았다.

최근 연구에서도 acetone, methyl nitrate, 에탄올, ethyl benzene 와 같은 유기 기체 화합물과 혈당 농도와의 상관 관계가 0.883으로 보고 되었다[44]. Easy Check™(PositiveID Cooperation) 이라는 혈당 측정기는 호기 가스의 acetone을 분석하여 혈당을 측정하는 장치로 현재 개발 중에 있다(<http://www.positiveidcorp.com>) (그림 16).

#### (3) Multi sensor and multi technology

여러 가지 기술과 센서를 이용하여 하나의 센서가 갖고 있는 단점을 보완하여 당 이외의 물질에서 나오는 신호를 감소시켜 무채혈 혈당 측정의 정확도를 올리기 위한 노력이 있다. 다양한 주파수 범위를 이용하여 피부와 조직의 유전체 특성을 이용한 센서와 광학센서를 결합한 방법이 시도 되었다[45,46]. 호기 가스와 피부 두 군데에서 정보를 얻어 혈당 농도를 측정하려는 노력도 있다[47]. Integrity Applications 사는 GlucoTrack™이라는 장비를 개발 중인데 이 장비는 초음파, 전기 전도, 열 전달 기술을 접목하고 있다(<http://www.integrity-app.com>). 즉 당 농도의 변화가 조직에서 초음파의 속도, 전기 임피던스, 열 전달에 영향을 주는 현상을 이용해 혈당을 예측하고 체온을 보정한 알고리즘을 만들어 혈당치를 제시한다[48,49]. 포도당 농도가 증가

할수록 equivalent thermal signal과 초음파의 전파 속도가 증가하는 원리를 이용한다.

### III. 결론 및 고찰

현재까지 많은 무채혈 혈당 측정기술이 등장했고 앞으로 또 새로운 방법이 나타날 것이다. 본문에 설명한 측정 방식에 따라 개발되었거나 연구되었던 무채혈 혈당 측정기를 표 1에 정리하였다. 현재까지 어느 혈당 검출 방법이 우월한지는 판단하기 어렵다. 현 시점에서 무채혈 혈당 측정에서 가장 중요한 것은 그 정확성을 높이고 혈액과 조직에서 측정할 값의 시간차이를 줄이는 것이라 할 수 있겠다. 또한 각각의 측정 원리에 따른 장점과 약점을 적절히 강화 및 보완하는 것이 필요하다고 할 수 있다. 정확성 면에서는 조직액에서 혈당을 측정하는 것이 정확하다고 할 수 있지만 이것은 침습적인 단점이 있다. 현재는 조직에 바늘을 넣어 연속적 혈당 측정을 하는 기술을 제외하고는 상품화되어 판매되고 있는 것은 없다. 상기 소개된 많은 기술들이 실용화, 상품화되기 까지 아직 많은 연구와 시간이 필요할 것으로 생각된다.

### 참고문헌

- [1] Korean Diabetes Association, Health Insurance Review & Assessment service : Task Force Team for Basic Statistical Study of Korean Diabetes Mellitus," *diabetes, 1st ed. seoul, Golden Fishing Ground.*, pp. 14-17, 2007.
- [2] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)," *Lancet*, vol. 352, no. 9131, pp. 837-853, 1998.
- [3] The Diabetes, Control and Complications Trial Research, Group, "The Effect Of Intensive Treatment Of Diabetes On The Development And Progression Of Long-Term Complications In Insulin-Dependent Diabetes Mellitus," *New England Journal of Medicine*, vol. 329, no. 14, pp. 977-986, 1993.
- [4] D.E. Goldstein, R.R. Little, R.A. Lorenz *et al.*, "Tests of Glycemia in Diabetes," *Diabetes Care*, vol. 27, no. 7, pp. 1761-1773, 2004.
- [5] H.S. Kim, K.A. Kim, M.H. Chun *et al.*, "Single use Automatic Lancet to Minimize Pain During Skin Puncture," *J. Biomed. Eng. Res.*, vol. 23, no. 4, pp. 323-327, 2002.
- [6] K.S. Park, and E.J. Cha, "Accuracy Evaluation of the Alternative site Blood Glucose Test Using Error Grid," *J. Biomed. Eng. Res.*, vol. 32, pp. 25-31, 2011.
- [7] O.S. Khalil, "Non-invasive glucose measurement technologies: an update from 1999 to the dawn of the new millennium," *Diabetes Technol Ther*, vol. 6, no. 5, pp. 660-697, 2004.
- [8] A. Sieg, R.H. Guy, and M.B. Delgado-Charro, "Noninvasive and minimally invasive methods for transdermal glucose monitoring," *Diabetes Technol Ther*, vol. 7, no. 1, pp. 174-97, 2005.

- [9] H.W. Lim, and N.A. Soter, *Clinical Photomedicine*. New York, 1993, pp. 19-35.
- [10] R.R. Anderson, and J.A. Parrish, "The optics of human skin," *J Invest Dermatol*, vol. 77, no. 1, pp. 13-19, 1981.
- [11] S.F. Malin, T.L. Ruchti, T.B. Blank *et al.*, "Noninvasive prediction of glucose by near-infrared diffuse reflectance spectroscopy," *Clin Chem*, vol. 45, no. 9, pp. 1651-1658, 1999.
- [12] S.D. Lee, K.W. Kwon, D.K. Koh *et al.*, "Medical Applications of Near Infrared Spectroscopy and Diffuse Optical Imaging (Review)," *J. Biomed. Eng. Res.*, pp. 89-98, 2008.
- [13] S.J. Yeh, C.F. Hanna, and O.S. Khalil, "Monitoring blood glucose changes in cutaneous tissue by temperature-modulated localized reflectance measurements," *Clin Chem*, vol. 49, no. 6 Pt 1, pp. 924-934, 2003.
- [14] E.B. Hanlon, R. Manoharan, T.W. Koo *et al.*, "Prospects for in vivo Raman spectroscopy," *Phys Med Biol*, vol. 45, no. 2, pp. R1-R59, 2000.
- [15] J.L. Lambert, J.M. Morookian, S.J. Sirk *et al.*, "Measurement of aqueous glucose in a model anterior chamber using Raman spectroscopy," *Journal of Raman Spectroscopy*, vol. 33, no. 7, pp. 524-529, 2002.
- [16] J.P. Wicksted, R.J. Erckens, M. Motamedi *et al.*, "Monitoring of aqueous humor metabolites using Raman spectroscopy." vol. 2135, pp. 264-274, 1994.
- [17] S.Y. Wang, C.E. Hasty, P.A. Watson *et al.*, "Analysis of metabolites in aqueous solutions by using laser Raman spectroscopy," *Appl Opt*, vol. 32, no. 6, pp. 925-929, 1993.
- [18] G.L. Cote, "Noninvasive and minimally-invasive optical monitoring technologies," *J Nutr*, vol. 131, no. 5, pp. 1596S-1604S, 2001.
- [19] R.A. Gabbay, and S. Sivarajah, "Optical coherence tomography-based continuous noninvasive glucose monitoring in patients with diabetes," *Diabetes Technol Ther*, vol. 10, no. 3, pp. 188-193, 2008.
- [20] K.V. Larin, M.S. Eledrisi, M. Motamedi *et al.*, "Noninvasive blood glucose monitoring with optical coherence tomography: a pilot study in human subjects," *Diabetes Care*, vol. 25, no. 12, pp. 2263-2267, 2002.
- [21] R. Rawer, W. Stork, and K.D. Muller-Glaser, "Polarimetric methods for measurement of intra ocular glucose concentration," *Biomed Tech (Berl)*, vol. 47 Suppl 1 Pt 1, pp. 186-188, 2002.
- [22] J. Sandby-Moller, T. Poulsen, and H. C. Wulf, "Influence of epidermal thickness, pigmentation and redness on skin autofluorescence," *Photochem Photobiol*, vol. 77, no. 6, pp. 616-620, 2003.
- [23] V.L. Alexeev, S. Das, D.N. Finegold *et al.*, "Photonic crystal glucose-sensing material for noninvasive monitoring of glucose in tear fluid," *Clin Chem*, vol. 50, no. 12, pp. 2353-2360, 2004.
- [24] R. Badugu, J.R. Lakowicz, and C.D. Geddes, "Wavelength-ratiometric probes for the selective detection of fluoride based on the 6-aminoquinolinium nucleus and boronic acid moiety," *J Fluoresc*, vol. 14, no. 6, pp. 693-703, 2004.
- [25] B.S. Sekhon, "Chemical biology: past, present and future.," *Current Chemical Biology*, vol. 2, no. 3, pp. 278-311, 2008.
- [26] R. Ballerstadt, C. Evans, R. McNichols *et al.*, "Concanavalin A for in vivo glucose sensing: a biotoxicity review," *Biosens Bioelectron*, vol. 22, no. 2, pp. 275-284, 2006.
- [27] V.M. Monnier, O. Bautista, D. Kenny *et al.*, "Skin collagen glycation, glycooxidation, and crosslinking are lower in subjects with long-term intensive versus conventional therapy of type 1 diabetes: relevance of glycated collagen products versus HbA1c as markers of diabetic complications. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. Diabetes Control and Complications Trial," *Diabetes*, vol. 48, no. 4, pp. 870-880, 1999.
- [28] M. Kohl, M. Essenpreis, and M. Cope, "The influence of glucose concentration upon the transport of light in tissue-simulating phantoms," *Phys Med Biol*, vol. 40, no. 7, pp. 1267-1287, 1995.
- [29] O. Amir, D. Weinstein, S. Zilberman *et al.*, "Continuous noninvasive glucose monitoring technology based on "occlusion spectroscopy"," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 1, no. 4, pp. 463-469, 2007.
- [30] R. Weiss, Y. Yegorchikov, A. Shusterman *et al.*, "Noninvasive continuous glucose monitoring using photoacoustic technology-results from the first 62 subjects," *Diabetes Technol Ther*, vol. 9, no. 1, pp. 68-74, 2007.
- [31] P. Glikfeld, R.S. Hinz, and R.H. Guy, "Noninvasive sampling of biological fluids by iontophoresis," *Pharm Res*, vol. 6, no. 11, pp. 988-990, 1989.
- [32] A. Caduff, E. Hirt, Y. Feldman *et al.*, "First human experiments with a novel non-invasive, non-optical continuous glucose monitoring system," *Biosens Bioelectron*, vol. 19, no. 3, pp. 209-217, 2003.
- [33] A. Tura, "Noninvasive glycaemia monitoring: background, traditional findings, and novelties in the recent clinical trials," *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, vol. 11, no. 5, pp. 607-612, 2008.
- [34] A. Pftzner, A. Caduff, M. Larbig *et al.*, "Impact of posture and fixation technique on impedance spectroscopy used for continuous and noninvasive glucose monitoring," *Diabetes Technol Ther*, vol. 6, no. 4, pp. 435-441, 2004.
- [35] D. Huber, M. Talary, F. Dewarrat *et al.*, "The compensation of perturbing temperature fluctuation in glucose monitoring technologies based on impedance spectroscopy," *Med Biol Eng Comput*, vol. 45, no. 9, pp. 863-876, 2007.
- [36] M. Gourzi, A. Rouane, R. Guelaz *et al.*, "Study of a new electromagnetic sensor for glycaemia measurement: in vitro results on blood pig," *J Med Eng Technol*, vol. 27, no. 6, pp. 276-281, 2003.
- [37] M. Gourzi, A. Rouane, R. Guelaz *et al.*, "Non-invasive glycaemia blood measurements by electromagnetic sensor: study in static and dynamic blood circulation," *J Med Eng Technol*, vol. 29, no. 1, pp. 22-26, 2005.
- [38] S. Gebhart, M. Faupel, R. Fowler *et al.*, "Glucose sensing in transdermal body fluid collected under continuous vacuum pressure via micropores in the stratum corneum," *Diabetes Technol Ther*, vol. 5, no. 2, pp. 159-166, 2003.
- [39] J. Burdick, P. Chase, M. Faupel *et al.*, "Real-time glucose sensing using transdermal fluid under continuous vacuum pressure in children with type 1 diabetes," *Diabetes Technol Ther*, vol. 7, no. 3, pp. 448-455, 2005.
- [40] S. Mitragotri, M. Coleman, J. Kost *et al.*, "Analysis of ultrasonically extracted interstitial fluid as a predictor of blood glucose levels," *J Appl Physiol*, vol. 89, no. 3, pp. 961-966, 2000.
- [41] H. Chuang, E. Taylor, and T.W. Davison, "Clinical evaluation of a continuous minimally invasive glucose flux sensor placed over ultrasonically permeated skin," *Diabetes Technol*

- Ther*, vol. 6, no. 1, pp. 21-30, 2004.
- [42] J. Kost, "Ultrasound-assisted insulin delivery and noninvasive glucose sensing," *Diabetes Technol Ther*, vol. 4, no. 4, pp. 489-497, 2002.
- [43] B.J. Novak, D.R. Blake, S. Meinardi *et al.*, "Exhaled methyl nitrate as a noninvasive marker of hyperglycemia in type 1 diabetes," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 104, no. 40, pp. 15613-15618, 2007.
- [44] T.D. Minh, S.R. Oliver, J. Ngo *et al.*, "Noninvasive measurement of plasma glucose from exhaled breath in healthy and type 1 diabetic subjects," *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 300, no. 6, pp. E1166-E1175, 2011.
- [45] A. Caduff, M. Mueller, A. Megej *et al.*, "Characteristics of a multisensor system for non invasive glucose monitoring with external validation and prospective evaluation," *Biosens Bioelectron*, vol. 26, no. 9, pp. 3794-3800, 2011.
- [46] A. Caduff, M.S. Talary, M. Mueller *et al.*, "Non-invasive glucose monitoring in patients with Type 1 diabetes: a Multisensor system combining sensors for dielectric and optical characterisation of skin," *Biosens Bioelectron*, vol. 24, no. 9, pp. 2778-2784, 2009.
- [47] C. Turner, "Potential of breath and skin analysis for monitoring blood glucose concentration in diabetes," *Expert Rev Mol Diagn*, vol. 11, no. 5, pp. 497-503, 2011.
- [48] I. Harman-Boehm, A. Gal, A.M. Raykhman *et al.*, "Noninvasive glucose monitoring: increasing accuracy by combination of multi-technology and multi-sensors," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 4, no. 3, pp. 583-595, 2010.
- [49] I. Harman-Boehm, A. Gal, A.M. Raykhman *et al.*, "Noninvasive glucose monitoring: a novel approach," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 3, no. 2, pp. 253-260, 2009.