



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0046143
(43) 공개일자 2013년05월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/49 (2006.01) *G01N 15/05* (2006.01)
G01N 15/12 (2006.01) *G01N 27/04* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2011-0110527
 (22) 출원일자 2011년10월27일
 심사청구일자 2011년10월27일

(71) 출원인
광주과학기술원
 광주광역시 북구 첨단과기로 123 (오룡동)
 (72) 발명자
양성
 광주광역시 북구 첨단과기로 261(오룡동) 광주과
 학기술원 정보기전공학부
김명곤
 광주광역시 북구 첨단과기로 261(오룡동) 광주과
 학기술원 정보기전공학부
 (74) 대리인
특허법인우인

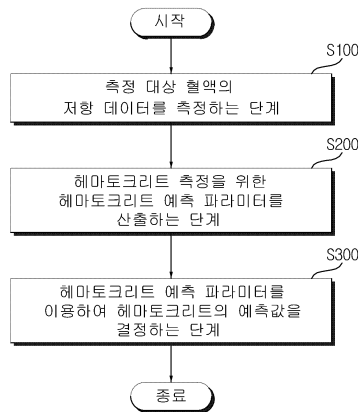
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **헤마토크리트 측정 방법 및 장치**

(57) 요약

본 발명은 혈액의 헤마토크리트 측정 방법 및 장치에 있어서, 헤마토크리트를 측정하고자 하는 측정 대상 혈액의 저항 데이터를 측정하는 단계; 상기 측정 대상 혈액의 저항 데이터를 이용하여 혈액의 헤마토크리트 측정을 위한 헤마토크리트 예측 파라미터를 산출하는 단계; 및 상기 헤마토크리트 예측 파라미터를 이용하여 헤마토크리트의 예측값을 결정하는 단계를 포함하는 헤마토크리트 측정 방법 및 장치를 제공한다. 본 발명에 따르면 전기적 모델링을 이용하여 혈액의 헤마토크리트(HCT)를 정확하고 간편하게 측정할 수 있는 방법 및 장치를 제공한다.

대표도 - 도5



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NN08200

부처명 교육과학기술부

연구사업명 도약연구(전략연구)지원사업

연구과제명 혈액의 물리적 성질들을 동시 측정 가능한 통합 Blood On a Chip 개발

주관기관 광주과학기술원

연구기간 2011.09.01 ~ 2012.08.31

특허청구의 범위

청구항 1

혈액의 헤마토크리트 측정 방법에 있어서,

헤마토크리트를 측정하고자 하는 측정 대상 혈액의 저항 데이터를 측정하는 단계;

상기 측정 대상 혈액의 저항 데이터를 이용하여 혈액의 헤마토크리트 측정을 위한 헤마토크리트 예측 파라미터를 산출하는 단계; 및

상기 헤마토크리트 예측 파라미터를 이용하여 헤마토크리트의 예측값을 결정하는 단계를 포함하는 헤마토크리트 측정 방법.

청구항 2

제1 항에 있어서, 상기 측정 대상 혈액의 저항 데이터는

상기 측정 대상 혈액에 포함된 혈장의 저항값과 세포질의 저항값을 포함하는 데이터인 것을 특징으로 하는 헤마토크리트 측정 방법.

청구항 3

제2 항에 있어서, 상기 헤마토크리트 예측 파라미터를 산출하는 단계는

상기 측정된 혈장의 저항값과 세포질의 저항값의 합에 대한 상기 측정된 혈장의 저항값의 상대적인 비율로 정의되는 헤마토크리트 예측 파라미터로 산출하는 단계인 것을 특징으로 하는 헤마토크리트 측정 방법.

청구항 4

제3 항에 있어서, 상기 헤마토크리트의 예측값을 결정하는 단계는

상기 산출된 헤마토크리트 예측 파라미터와 헤마토크리트와의 관계에 대하여 미리 결정된 선형 함수를 이용하여, 상기 헤마토크리트 예측 파라미터로부터 헤마토크리트의 예측값을 결정하는 단계인 것을 특징으로 하는 헤마토크리트 측정 방법.

청구항 5

제4 항에 있어서, 상기 선형 함수는

미리 복수의 서로 상이한 테스트 혈액들에 대한 개별 테스트 혈액들의 헤마토크리트와 상기 개별 테스트 혈액에 대한 헤마토크리트 예측 파라미터를 선형 근사(Linear fitting)시켜 선형 함수로 결정된 것을 특징으로 하는 헤마토크리트 측정 방법.

청구항 6

제1 항에 있어서,

상기 결정된 헤마토크리트의 예측값을 쿨터 계수기(Coulter Counter) 또는 소형 원심분리기(Micro Centrifuge)를 이용하여 기설정된 대조 데이터와 비교하여 에러율을 측정하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 헤마토크리트 측정 방법.

청구항 7

혈액의 헤마토크리트 측정 장치에 있어서,

헤마토크리트를 측정하고자 하는 측정 대상 혈액에 포함된 혈장의 저항값과 세포질의 저항값을 포함하는 저항 데이터를 측정하는 저항 데이터 측정부;

상기 측정 대상 혈액의 저항 데이터를 이용하여 혈액의 헤마토크리트 측정을 위한 헤마토크리트 예측 파라미터

를 산출하는 파라미터 산출부; 및

상기 헤마토크리트 예측 파라미터를 이용하여 헤마토크리트의 예측값을 결정하는 헤마토크리트 측정부를 포함하는 헤마토크리트 측정 장치.

청구항 8

제7 항에 있어서, 상기 파라미터 산출부는

상기 측정된 저항 데이터 중 혈장의 저항값 및 세포질의 저항값을 측정하여, 상기 측정된 혈장의 저항값과 세포질의 저항값의 합에 대한 상기 측정된 혈장의 저항값의 상대적인 비율로 정의되는 헤마토크리트 예측 파라미터로 산출하는 것을 특징으로 하는 헤마토크리트 측정 장치.

청구항 9

제8 항에 있어서, 상기 헤마토크리트 측정부는

상기 산출된 헤마토크리트 예측 파라미터와 헤마토크리트와의 관계에 대하여 미리 결정된 선형 함수를 이용하여, 상기 산출된 헤마토크리트 예측 파라미터로부터 헤마토크리트의 예측값을 결정하는 것을 특징으로 하는 헤마토크리트 측정 장치.

청구항 10

제9 항에 있어서, 상기 선형 함수는

미리 복수의 서로 상이한 테스트 혈액들에 대한 개별 테스트 혈액들의 헤마토크리트와 상기 개별 테스트 혈액에 대한 헤마토크리트 예측 파라미터를 선형 근사(Linear fitting)시켜 선형 함수로 결정된 것을 특징으로 하는 헤마토크리트 측정 장치.

청구항 11

제7 항에 있어서,

상기 결정된 헤마토크리트의 예측값을 쿨터 계수기(Coulter Counter) 또는 소형 원심분리기(Micro Centrifuge)를 이용하여 기설정된 대조 데이터와 비교하여 상대적 에러율을 측정하는 에러율 측정부를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 헤마토크리트 측정 장치.

청구항 12

비전도성 물질로 형성된 바디부;

상기 바디부 내부에 형성되며, 혈액을 수용하는 혈액 수용부;

상기 혈액 수용부에 연결된 외피가 부착된 복수개의 전극들; 및

상기 전극들에 연결된 헤마토크리트 측정 장치를 포함하는 헤마토크리트 측정 시스템.

청구항 13

제12 항에 있어서, 상기 헤마토크리트 측정 장치는

헤마토크리트를 측정하고자 하는 측정 대상 혈액에 포함된 혈장의 저항값과 세포질의 저항값을 포함하는 저항 데이터를 측정하는 저항 데이터 측정부;

상기 측정 대상 혈액의 저항 데이터를 이용하여 혈액의 헤마토크리트 측정을 위한 헤마토크리트 예측 파라미터를 산출하는 파라미터 산출부; 및

상기 헤마토크리트 예측 파라미터를 이용하여 헤마토크리트의 예측값을 결정하는 헤마토크리트 측정부를 포함하는 것을 특징으로 하는 헤마토크리트 측정 시스템.

청구항 14

제13 항에 있어서

상기 파라미터 산출부는 상기 측정된 저항 데이터 중 혈장의 저항값 및 세포질의 저항값을 측정하여, 상기 측정된 혈장의 저항값과 세포질의 저항값의 합에 대한 상기 측정된 혈장의 저항값의 상대적인 비율로 정의되는 헤마토크리트 예측 파라미터로 산출하고

상기 헤마토크리트 측정부는 상기 산출된 헤마토크리트 예측 파라미터와 헤마토크리트와의 관계에 대하여 미리 결정된 선형 함수를 이용하여, 상기 산출된 헤마토크리트 예측 파라미터 헤마토크리트의 예측값을 결정하는 것을 특징으로 하는 헤마토크리트 측정 시스템.

청구항 15

제14 항에 있어서, 상기 선형 함수는

미리 복수의 서로 상이한 테스트 혈액들에 대한 개별 테스트 혈액들의 헤마토크리트와 상기 개별 테스트 혈액에 대한 헤마토크리트 예측 파라미터를 선형 근사(Linear fitting)시켜 선형 함수로 결정된 것을 특징으로 하는 헤마토크리트 측정 시스템.

청구항 16

제1 항 내지 제6 항 중 어느 한 항의 헤마토크리트 측정 방법을 컴퓨터에서 실행가능하도록 기록한 것을 특징으로 하는 컴퓨터 판독 가능한 기록 매체.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 헤마토크리트 측정 방법 및 장치에 관한 것으로, 보다 상세하게는 혈액의 저항 데이터를 이용하여 혈액의 헤마토크리트 측정을 하는 헤마토크리트 측정 방법 및 장치에 관한 것이다.

[0002] 본 발명은 광주과학기술원 개발 과제 연구 협약[과제명: In-situ 혈액검사 기반의 실시간 환자 모니터링 시스템, 관리번호 K02405] 및 한국연구재단의 세계 수준의 연구중심대학 육성사업[과제명:나노바이오 재료 및 전자공학, 관리번호 N06820]의 일환으로 수행한 연구로부터 도출된 것이다.

배경기술

[0003] 헤마토크리트란 혈액 내에 포함되어 있는 적혈구의 용적율을 말한다. 헤마토크리트는 일반적으로 여성에 있어서는 37~47% 그리고 남성에 있어서는 45~52%의 범주에 있다. 비교적 간단한 측정 방법으로는 유리 모세관 내에 혈액 샘플을 주입하고 고속 회전시키면 혈액에 있는 적혈구 성분이 혈장으로부터 분리되어 층을 이루며 모세관내에 혈액 샘플의 전체 길이에 대한 적혈구가 차지하는 길이를 측정함으로써 헤마토크리트를 측정한다.

[0004] 혈액의 헤마토크리트(HCT: Hematocrit)값은 혈액순환도, 빈혈등 혈액의 성상을 아는 지표의 하나로서 측정의 필요성이 있으며, 혈액 중의 글루코오스 농도(혈당치)등의 혈액 성분의 측정에 있어서, 헤마토크리트(HCT)값에 의해 측정값이 변동하는 일이 있기 때문에, 그 보정을 위해서 측정될 필요가 있다.

[0005] 종래 기술로 원심분리(Centrifugation)에 의한 헤마토크리트(HCT)값의 측정은, 예를 들어, 혈액을 모세관에 담아 원심 분리 후, 전체를 100%로 하여 적혈구층의 높이로부터 비율을 구하는 법이 있으나 상대적으로 많은 시간을 필요로 하며 실시간 처리가 되지 않는다는 문제점이 있었다.

[0006] 다른 기술로서 쿨터 계수기(Coulter Counter)의 경우, 적혈구를 전기적인 신호를 이용하여 개별 적혈구의 평균 용적률과 수를 측정한다. 측정된 정보로부터 적혈구 용적률을 측정할 수 있으나, 쿨터 계수기에 의한 방법은 비용이 많이 들며, 부피가 크고, 일반적으로 휴대하기 어렵다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 전기적 헤마토크리트(hematocrit) 측정에 있어서 일반적으로 혈장의 삼투압 및 전기 전도도와 같은 혈장의 상태

변화에 따라 에러율이 증가한다. 그 이유는 전기적 특성은 헤마토크리트(HCT)뿐만이 아니라 혈장의 전기적 상태에도 의존하는 특성이기 때문이다. 그렇기 때문에 혈장의 상태가 다양하게 변화하더라도 에러율이 적은 헤마토크리트 측정 방법이 개발의 필요성이 있다.

과제의 해결 수단

- [0008] 상술한 기술적 과제를 달성하기 위한 본 발명의 일 실시예는 혈액의 헤마토크리트 측정 방법에 있어서, 헤마토크리트를 측정하고자 하는 측정 대상 혈액의 저항 데이터를 측정하는 단계; 상기 측정 대상 혈액의 저항 데이터를 이용하여 혈액의 헤마토크리트 측정을 위한 헤마토크리트 예측 파라미터를 산출하는 단계; 및 상기 헤마토크리트 예측 파라미터를 이용하여 헤마토크리트의 예측값을 결정하는 단계를 포함하는 헤마토크리트 측정 방법을 제공하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0009] 또한, 상기 측정 대상 혈액의 저항 데이터는 상기 측정 대상 혈액에 포함된 혈장의 저항값과 세포질의 저항값을 포함하는 데이터인 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0010] 또한, 상기 헤마토크리트 예측 파라미터를 산출하는 단계는 상기 측정된 혈장의 저항값과 세포질의 저항값의 합에 대한 상기 측정된 혈장의 저항값의 상대적 비율로 정의되는 헤마토크리트 예측 파라미터로 산출하는 단계인 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0011] 또한, 상기 헤마토크리트의 예측값을 결정하는 단계는 상기 산출된 헤마토크리트 예측 파라미터와 헤마토크리트와의 관계에 대하여 미리 결정된 선형 함수를 이용하여 상기 헤마토크리트 예측 파라미터로부터 헤마토크리트의 예측값을 결정하는 단계인 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0012] 또한, 상기 선형 함수는 미리 복수의 서로 상이한 테스트 혈액들에 대한 개별 테스트 혈액들의 헤마토크리트와 상기 개별 테스트 혈액에 대한 헤마토크리트 예측 파라미터를 선형 근사(Linear fitting)시켜 선형 함수로 결정된 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0013] 또한, 상기 결정된 헤마토크리트의 에러율 측정을 위하여 쿨터 계수기(Coulter Counter) 또는 소형 원심분리기(Micro Centrifuge)를 이용하여 기설정된 대조 데이터와 비교하여 에러율을 측정하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0014] 상술한 기술적 과제를 달성하기 위한 본 발명의 다른 실시예는 혈액의 헤마토크리트 측정 장치에 있어서, 헤마토크리트를 측정하고자 하는 측정 대상 혈액에 포함된 혈장의 저항값과 세포질의 저항값을 포함하는 저항 데이터를 측정하는 저항 데이터 측정부; 상기 측정 대상 혈액의 저항 데이터를 이용하여 혈액의 헤마토크리트 측정을 위한 헤마토크리트 예측 파라미터를 산출하는 파라미터 산출부; 및 상기 헤마토크리트 예측 파라미터를 이용하여 헤마토크리트의 예측값을 결정하는 헤마토크리트 측정부를 포함하는 헤마토크리트 측정 장치를 제공하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0015] 또한, 상기 파라미터 산출부는 상기 측정된 저항 데이터 중 혈장의 저항값 및 세포질의 저항값을 측정하여, 상기 측정된 혈장의 저항값과 세포질의 저항값의 합에 대한 상기 측정된 혈장의 저항값의 상대적 비율로 정의되는 헤마토크리트 예측 파라미터로 산출하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0016] 또한, 헤마토크리트 측정부는 상기 산출된 헤마토크리트 예측 파라미터와 헤마토크리트와의 관계에 대하여 미리 결정된 선형 함수를 이용하여 헤마토크리트의 예측값을 결정하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0017] 바람직하게는, 상기 선형 함수는 미리 복수의 서로 상이한 테스트 혈액들에 대한 개별 테스트 혈액들의 헤마토크리트와 상기 개별 테스트 혈액에 대한 헤마토크리트 예측 파라미터를 선형 근사(Linear fitting)시켜 선형 함수로 결정된 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0018] 또한, 상기 결정된 헤마토크리트의 예측값을 에러율 측정을 위하여 쿨터 계수기(Coulter Counter) 또는 소형 원심분리기(Micro Centrifuge)를 이용하여 기설정된 대조 데이터와 비교하여 에러율 측정부를 더 포함하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0019] 상술한 기술적 과제를 달성하기 위한 본 발명의 또 다른 실시예는 비전도성 물질로 형성된 바디부; 상기 바디부 내부에 형성되며, 혈액을 수용하는 혈액 수용부; 상기 혈액 수용부에 연결된 외피가 부착된 복수개의 전극들; 및 상기 전극들에 연결된 헤마토크리트 측정 장치를 포함하는 헤마토크리트 측정 시스템을 제공하는 것을 특징

으로 할 수 있다.

[0020] 또한, 상기 헤마토크리트 측정 장치는 헤마토크리트를 측정하고자 하는 측정 대상 혈액에 포함된 혈장의 저항값과 세포질의 저항값을 포함하는 저항 데이터를 측정하는 저항 데이터 측정부; 상기 측정 대상 혈액의 저항 데이터를 이용하여 혈액의 헤마토크리트 측정을 위한 헤마토크리트 예측 파라미터를 산출하는 파라미터 산출부; 및 상기 헤마토크리트 예측 파라미터를 이용하여 헤마토크리트의 예측값을 결정하는 헤마토크리트 측정부를 포함하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0021] 상술한 기술적 과제를 달성하기 위한 본 발명의 또 다른 실시예는 헤마토크리트 측정 방법을 컴퓨터에서 실행가능하도록 기록한 것을 특징으로 하는 컴퓨터 판독 가능한 기록 매체를 제공하는 것을 특징으로 할 수 있다.

발명의 효과

[0022] 본 발명에 따르면 전기적 모델링을 이용하여 혈액의 헤마토크리트(HCT)를 정확하고 간편하게 측정할 수 있는 방법 및 장치를 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0023] 도1은 종래 발명의 측정에 따른 헤마토크리트(HCT)와 혈액의 저항물간의 관계를 나타낸 참고도이다.
- 도2는 종래 발명에서 혈액에 관한 데이터를 전기적 모델링한 참고도이다.
- 도3은 종래 발명에서 혈액에 관한 데이터를 전기적으로 모델링하는 경우 주파수에 따라 저항과 리액턴스의 관계를 도시한 참고도이다.
- 도4a 내지 도4d는 헤마토크리트(HCT)와 혈액의 데이터에 관한 변수인 R_i , R_p , $CPE-C$, $CPE-a$ 에 대한 관계를 도시한 참고도이다.
- 도5는 본 발명의 일 실시예에 따른 헤마토크리트 예측 파라미터를 이용하여 헤마토크리트를 측정하는 방법의 순서도이다.
- 도6은 본 발명의 일 실시예에 따른 헤마토크리트 예측 파라미터와 헤마토크리트와의 관계를 선형 함수를 이용하여 나타낸 참고도이다.
- 도7은 본 발명의 일 실시예에 따른 헤마토크리트 예측값과 종래 방법과의 비교를 통하여 상대적 에러율을 계산한 참고도이다.
- 도8은 본 발명의 다른 실시예에 따른 헤마토크리트 예측 파라미터를 이용하여 헤마토크리트를 측정하는 장치의 블록도이다.
- 도9는 본 발명의 다른 실시예에 따른 헤마토크리트 예측 파라미터를 이용한 헤마토크리트 측정 시스템에 대한 참고도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 이하에서는 본 발명의 일부 실시예를 첨부된 도면들을 참조하여 상세히 설명한다. 아울러 본 발명을 설명함에 있어 관련된 공지 구성 또는 기능에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략한다.

[0025] 전기적인 모델링 중 임피던스를 이용한 방법은 측정 시스템을 설계함에 있어서, 측정 장치를 보조하는 주변 장비의 크기를 소형화 시킬 수 있으며, 생산 단가가 저렴하여 경제성이 높다는 장점을 가지고 있다. 또한 미세 유체 공학 (Microfluidics)을 적용함에 있어서 종래의 측정 방법들보다 적용이 용이하므로 적혈구 용적률을 전기적으로 측정하는 방법의 필요성이 증가한다.

[0026] 도1은 종래 전기적 헤마토크리트(HCT) 측정 방법에 의한 혈액의 저항률(p)과 헤마토크리트(HCT)의 관계를 나타낸 것이다. 종래 전기적 헤마토크리트(HCT) 측정 방법은, 마이크로플루이드 시스템(Microfluidic system)에서 실시간 측정이 가능한 방법으로서, 마이크로플루이드 시스템에 쉽게 적용이 가능할 뿐만 아니라, 현존하는 외래

시스템에 쉽게 통합이 가능하다는 장점이 있다.

수학식 1

[0027]
$$\sigma_{\text{whole blood}} = \text{fn}(\text{Hct}, \sigma_{\text{plasma}}, \pi_{\text{plasma}})$$

[0028] 다만, 수학식 1과 같이 종래 전기적 헤마토크리트(HCT) 측정 방법의 경우에 혈액의 전기 전도도($\sigma_{\text{whole blood}}$)는 헤마토크리트(HCT), 혈장의 전기 전도도(σ_{plasma}), 혈장의 삼투압(π_{plasma})에 영향을 받는다. 그렇기 때문에 혈액의 전기적인 파라미터(Parameter)의 변화가 혈액의 헤마토크리트(HCT)변화 때문인지, 혈장의 변화 때문인지 여부를 파악하기 용이하지 아니하며, 헤마토크리트(HCT)의 측정시 측정 오차가 증가하는 단점이 있었다. 즉, 혈장의 전기 전도도(σ_{plasma}), 혈장의 삼투압(π_{plasma})의 변화에 영향을 덜 받으며 헤마토크리트(HCT)에 대하여 영향을 많이 받는 혈액의 전기적인 파라미터(Parameter)가 필요하게 되었으며, 기존의 전기적 유전률(ϵ)를 이용한 전기적 모델링을 통한 헤마토크리트의 상대적인 측정 에러율은 8.0%에 해당하였는바, 이러한 측정 에러율을 감소하기 위한 방법의 필요성이 있었다..

[0029] 도2는 혈액이 주파수 변화에 따라서 가지는 데이터를 모델링한 것으로, R_p 는 혈장(plasma)의 저항값(resistance)을 의미하며, R_i 는 세포질(Cytoplasm)의 저항값(resistance)을 의미하며, CPE는 유체와 고체로 구성된 혼합(Heterogenous)물질의 특성을 가지는 혈액의 주파수 응답 특성을 나타내는 것으로서, 다수의 적혈구와 혈장의 주파수 응답에서 유전체 분산(dielectric dispersion)을 의미하며 쉽게 주파수에 따라 변하는 캐패시턴스를 의미한다.

수학식 2

[0030]
$$Z_{CPE} = \frac{1}{C(\omega j)^{\alpha}}$$

[0031] CPE(Constant Phase Element)의 저항값(Z_{CPE})는 수학식 2와 같이 정의될 수 있으며, C(이하 CPE-C)는 CPE의 크기를 나타내는 상수이며, 이에 대한 자세한 설명은 Bao et al.(Bao, J.Z., Davis, C.C., Schumkler, R.E., 1992. Biophys.J, 61(5), 1427-1434)을 참조하며 자세한 설명은 생략한다.

[0032] ω 는 주파수 변화를 나타내며, j 는 복소수로서 ω 와 j 는 주파수의 특성에 따라 조절되는 변수이다. α 는 다수의 세포에 의한 유전체 분산의 정도 혹은 세포 표면의 거칠기를 나타내며, α 의 수치가 낮을수록 표면의 거칠기는 증가하는 경향이 나타난다. ($\omega=2\pi f, 0 < \alpha < 1$)

[0033] 혈액의 임피던스 수치는 환경에 따라 다양하게 나타날 수 있다. 예를 들어, 저장성 수용액(Hypotonic), 등장성 수용액(Isotonic), 만니톨 수용액(Mannitol), 염화나트륨 수용액(NaCl)에서 혈액의 임피던스 수치는 상이하게 나타날 수 있다.

[0034] 도3은 종래 전기적 모델링을 통하여 나타나는 임피던스의 변화를 그래프화한 것으로 주파수에 따른 혈액의 저항(Resistance)와 리액턴스(Reactance)를 도시한 것이다. 즉, 저항구간은 혈액의 임피던스 구간과, 전극 임피던스 분극(Electrode Polarization Impedance) 구간으로 구분할 수 있다. 실선은 저항 데이터 측정부를 통해 얻은 임피던스 데이터이며, 점선은 전기적 모델링을 이용하여 혈액의 임피던스 구간을 피팅(fitting)한 결과를 도시한 것이다. 예를 들어 1kHz의 저주파에서 10MHz의 고주파로 변화하는 동안 점차 전극 임피던스의 수치는 감소하게 되며, 30kHz에서 10MHz로 주파수가 변화하는 경우 저항(Resistance)는 점차 감소하며, 리액턴스는 주파수의 위상에 따라 그 수치가 증감하게 된다.

- [0035] 도4a 내지 도4d는 혈액의 전기적 모델링에 관한 변수들이 헤마토크리트(HCT)의 농도에 따라 변화하는 것을 도시한 참고도이다.
- [0036] R_p 는 혈장(plasma)의 저항값(resistance), R_i 는 세포질(Cytoplasm)의 저항값(resistance), CPE-C는 CPE의 캐패시터 변형 상수, CPE- α (CPE의 α)를 의미한다. R_p 는 헤마토크리트(HCT)의 증가에 따라 증가하나, R_i 는 헤마토크리트(HCT)의 증가에 따라 감소하는 경향을 도시한 것이다.
- [0037] 도5를 참조하여 본 발명의 일 실시예에 따른 헤마토크리트 예측 파라미터를 이용하는 헤마토크리트 측정 방법을 설명한다.
- [0038] S100 단계는 헤마토크리트 측정 장치가 헤마토크리트를 측정하고자하는 측정 대상 혈액의 저항데이터를 측정한다. 저항 데이터는 혈장의 저항값, 혈장의 부피, 세포질의 저항값, 세포질의 부피를 포함할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따라, 저항 데이터를 측정하는 단계는 전기적 모델링을 이용하여 측정 대상 혈액에 포함된 혈장의 저항값과 세포질의 저항값을 포함하는 저항 데이터를 측정할 수 있다.
- [0039] S200 단계는 측정 대상 혈액의 저항 데이터를 이용하여 혈액의 헤마토크리트 측정을 위한 예측 파라미터를 산출한다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 측정 대상 혈액의 저항 데이터 중 혈장의 저항값 및 세포질의 저항값을 측정하여, 측정된 혈장의 저항값과 세포질의 저항값의 합에 대한 상기 측정된 혈장의 저항값의 비로 정의되는 헤마토크리트 예측 파라미터를 산출할 수 있다.
- [0040] 즉, 저주파수에서 혈액 또는 수용액을 측정 대상으로 2개의 전극을 이용한 측정 방식의 경우, 수용액과 혈액은 저항(R)으로 모델링될 수 있으며,

수학식 3

$$R = \rho \frac{L}{A}$$

- [0041]
- [0042] 수학식 3에서 저항 계수를 ρ , 2개의 전극 사이의 거리를 L, 용액과 전극의 접촉 면적을 A라하면 저항(R)은 ρ , L, A의 관계로 모델링될 수 있다. 그러나, 수용액과 혈액의 부피(V)가 작아지면 ρ , L 은 변화가 없는 상수이므로, R은 A의 영향에 의해 변화하게 된다. 즉, 부피(V)가 작아지면, 용액과 전극의 접촉 면적(A)가 감소하고, 이러한 감소된 접촉 면적(A)에 따라 저항(R)이 증가하게 된다.

수학식 4

$$\frac{V_R}{V_P+V_R} \cdot 100(\%) \approx \frac{\frac{1}{R_i}}{\frac{1}{R_p} + \frac{1}{R_i}} \cdot 100(\%) = \frac{R_p}{R_i + R_p} \cdot 100(\%)$$

- [0043]
- [0044] 즉, 수학식 4에서와 같이, 혈장의 저항값(R_p)은 혈장(plasma)의 부피(V_p)의 역수, 세포질의 저항(R_i)은 적혈구(RBCs)의 부피(V_R)의 역수로 모델링 될 수 있다.
- [0045] 따라서, 헤마토크리트(HCT) 예측 파라미터는 부피와 저항의 역수 관계를 고려하여,

수학식 5

$$\frac{R_p}{R_i + R_p}$$

[0046]

[0047] 수학식 5와 같이 정의할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따라, 헤마토크리트 예측 파라미터는 혈장의 저항(R_p)과 세포질의 저항(R_i)의 합에 대한 혈장의 저항(R_p) 비율에 대한 백분율(%)로 나타낼 수 있다.

[0048] 산출된 헤마토크리트 예측 파라미터는 종래 기술과 달리, 혈장의 전기 전도도, 또는 혈장의 삼투압을 제외한 모델링 데이터로서 혈액의 전기 전도도, 삼투압의 영향에 따라 측정 결과가 변동되지 않는 장점이 있다.

[0049] S300 단계는 산출된 헤마토크리트 예측 파라미터와 헤마토크리트와의 관계에 대하여 미리 결정된 선형 함수를 이용하여 헤마토크리트의 예측값을 결정한다.

[0050] 본 발명의 일 실시예에 따라, 선형 함수를 이용하여 헤마토크리트의 예측값을 결정하는 것은 복수의 서로 상이한 테스트 혈액들에 대한 개별 테스트 혈액들의 헤마토크리트와 개별 테스트 혈액에 대한 헤마토크리트 예측 파라미터를 선형 근사(Linear fitting)시켜 선형 함수를 결정하고, 결정된 선형 함수를 이용하여 산출된 헤마토크리트 예측 파라미터로부터 헤마토크리트의 예측값을 결정할 수 있다.

[0051] 도6은 복수의 서로 상이한 테스트 혈액들에 대한 개별 테스트 혈액들의 헤마토크리트와 개별 테스트 혈액에 대한 헤마토크리트 예측 파라미터를 선형 근사(Linear fitting)시킨 관계를 도시한 것으로, 선형 함수는 에러율 증가의 원인이 되는 혈장의 전기전도도, 삼투압 환경별로 복수의 데이터 샘플을 측정하고, 헤마토크리트 예측 파라미터와 개별 테스트 혈액들의 헤마토크리트가 선형 근사(Linear fitting)되도록 설정된 데이터를 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구현예로서, 측정된 헤마토크리트 예측 파라미터를 $R_p/(R_i+R_p)*100$ 이라 할 경우 복수의 샘플들을 기초로 헤마토크리트 예측 파라미터와 헤마토크리트(HCT)의 예측값을 선형 근사시켜 대응 데이터를 미리 설정할 수 있다. 따라서, 헤마토크리트 예측 파라미터가 0.35라면 헤마토크리트(HCT)의 예측값은 약 35%에 해당하는 값으로 결정된다. 즉, 본 발명의 일 구현예에 따라, 모든 복수의 샘플들이 측정된 헤마토크리트 예측 파라미터와 높은 선형성을 가지는 것을 볼 수 있으며, 도6 을 참조하면 선형 근사 결과는 $0.96 \cdot [100 \cdot R_p / \{R_i + R_p\}] + 1.65$, $R^2=0.99$ 로 나타남을 알 수 있다.

수학식 6

$$P_{HCT} = a_1 \cdot [100 \cdot R_p / \{R_i + R_p\}] + a_2$$

[0052]

[0053] 즉, 수학식 6에서 a_1 은 헤마토크리트의 예측값(P_{HCT})의 극대값과 극소값의 차이를 헤마토크리트 예측 파라미터 ($100 \cdot R_p / \{R_i + R_p\}$)의 극대값과 극소값의 차이를 나눈 선형 계수로서, 바람직하게는 0.90~0.99의 값을 가지며, 본 실시예의 경우에는 0.96이 바람직하다. a_2 는 P_{HCT} 가 극소값을 가질때의 헤마토크리트 예측값을 보정하기 위한 계수로서, 1.0~4.5까지의 계수가 바람직하며, 본 실시예의 경우에는 1.65가 바람직하다. 상기 범위를 벗어나는 경우에 본 발명의 실시예에 따른 헤마토크리트 예측값의 오차도는 상술한 4%를 초과할 수 있으며, 이는 본 발명이 목적하는 효과를 얻기에 부적합하다. 좀 더 정확하게 헤마토크리트를 측정하고자 하면 상술한 선형 계수의 범위 내에서 선형 근사 결과를 이용해 보정(calibration)할 수 있다.

[0054] 본 발명의 헤마토크리트 측정 방법은 결정된 헤마토크리트의 측정값을 기설정된 대조 데이터와 비교하여 에러율을 측정하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0055] 본 발명의 일 구현예에 따라 기설정된 대조 데이터는 사용자에게 의하여 미리 설정받을 수 있으며, 쿨터 계수기 또는 소형 원심분리기(Micro Centrifuge)와 같은 연구 장비를 이용하여 미리 측정된 결과를 포함할 수 있다.

수학식 7

$$Error(\%) = \left| \frac{HCT_{ref} - HCT_{meas}}{HCT_{ref}} \right| \cdot 100$$

[0056]

[0057] 수학식 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 헤마토크리트(HCT)의 예측값(HCT_{meas})을 다른 장비에 의하여 측정된 헤마토크리트(HCT_{ref})와 비교하여 에러율을 측정하는 방법을 의미한다. 헤마토크리트(HCT)의 예측값(HCT_{meas})은 본 발명의 실시예에 따른 P_{HCT} 를 의미한다. 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 헤마토크리트 측정 방법의 오차율, 정확성을 검증하기 위하여 에러율을 측정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0058] 도7은 본 발명의 실시예에 따른 헤마토크리트의 예측값과 기설정된 대조 데이터의 비교에 따른 상대적 에러율(Relative error)를 비교한 참고도이다. 기준 데이터의 헤마토크리트(HCT) 측정값이 35%인 경우에 본 발명의 일 실시예에 따른 헤마토크리트 예측값과의 오차 범위 또는 상대적 에러율이 4% 미만으로 효과적으로 측정함을 알 수 있다.

[0059] 도8을 참조하여 본 발명의 일 실시예에 따른 헤마토크리트 측정 파라미터를 이용한 헤마토크리트 측정 장치를 설명한다.

[0060] 저항 데이터 측정부(100)는 헤마토크리트를 측정하고자 하는 측정 대상 혈액에 포함된 혈장의 저항값과 세포질의 저항값을 포함하는 저항 데이터를 측정한다.

[0061] 본 발명의 일 구현예에 따라 혈액의 데이터를 측정함에는 혈액의 헤마토크리트 측정을 위한 저항 데이터를 포함하며, 저항 데이터는 혈장의 저항값, 혈장의 부피, 세포질의 저항값, 세포질의 부피를 포함할 수 있다.

[0062] 파라미터 산출부(200)는 저항 데이터 측정부(100)에서 측정된 저항 데이터 중 혈장 및 적혈구에 관한 헤마토크리트 예측 파라미터를 산출한다. 본 발명의 일 구현예에 따라 파라미터 산출부(200)는 측정된 저항 데이터 중 혈장의 저항값 및 세포질의 저항값을 측정하여, 상기 측정된 혈장의 저항값 및 세포질의 저항값의 합에 대한 상기 측정된 혈장의 저항값의 비를 헤마토크리트 예측 파라미터로 산출할 수 있다.

[0063] 헤마토크리트 측정부(300)는 산출된 헤마토크리트 예측 파라미터와 헤마토크리트와의 관계에 대하여 미리 결정된 선형 함수를 이용하여 헤마토크리트의 예측값을 결정한다. 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 선형 함수를 이용하여 헤마토크리트의 예측값을 결정하는 단계는 복수의 서로 상이한 테스트 혈액들에 대한 개별 테스트 혈액들의 헤마토크리트와 상기 개별 테스트 혈액에 대한 헤마토크리트 예측 파라미터를 선형 근사(Linear fitting)시켜 선형 함수를 결정하고, 상기 산출된 헤마토크리트 예측 파라미터에 상기 결정된 선형 함수를 이용하여 헤마토크리트의 예측값을 결정하는 단계인 것을 특징으로 할 수 있다.

[0064] 또한, 헤마토크리트 측정 장치는 기설정된 대조 데이터와 비교하여 에러율을 측정하는 에러 측정부를 더 포함할 수 있다. 기설정된 대조 데이터는 에러율 증가의 원인이 되는 혈장의 전기전도도, 삼투압 환경별로 미리 측정된 복수의 데이터 샘플을 이용하여 설정된 데이터를 포함할 수 있다.

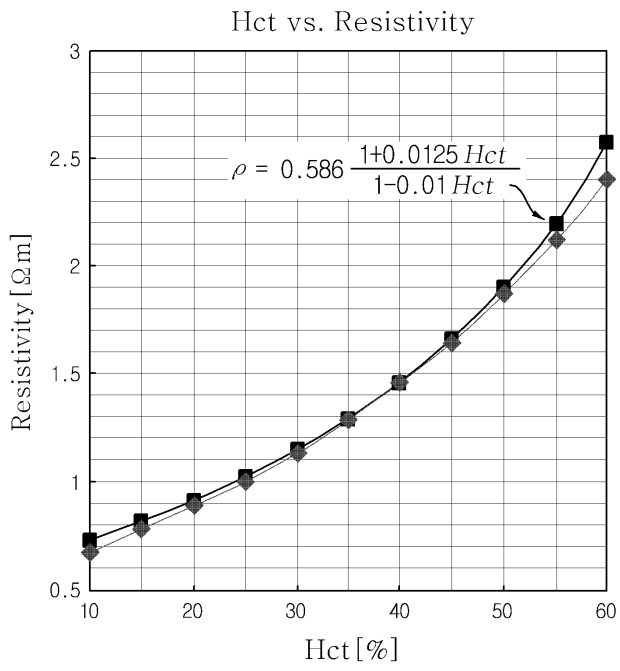
[0065] 도9를 참조하여 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 헤마토크리트 측정 파라미터를 이용한 헤마토크리트 측정 시스템을 설명한다. 헤마토크리트 측정 장치는 상술한 설명과 동일한 구성을 포함하며, 상술한 설명으로 대체한다.

[0066] 바디부(410)는 비전도성 물질로 형성될 수 있으며, 본 발명의 일 구현예로서, 바디부는 비전도성 물질인 플라스틱으로 구현될 수 있다. 바디부의 높이는 혈액 수용부를 내부에 포함하며, 적혈구가 혈장보다 무거우므로 혈액 수용부내에서 적혈구가 가라앉음으로 인한 오차를 방지하기 위하여 2.5~4mm의 범위를 가짐이 적절하다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 실시예와 같이 3.15mm의 높이를 가진다.

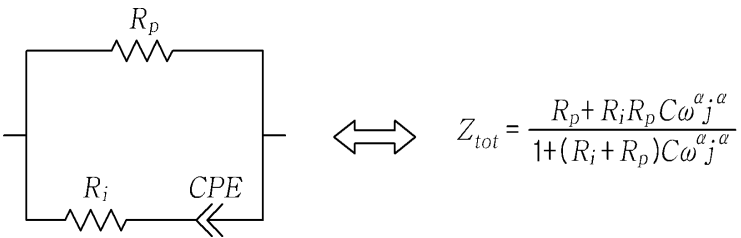
- [0067] 혈액 수용부(420)는 바디부 내에 형성되며, 외부로부터 혈액을 공급받는 경우, 공급받는 혈액을 수용한다. 즉, Pipett과 같은 장비로 측정하고자 하는 혈액을 혈액 수용부에 저장할 수 있다. 가로 직경은 복수의 전극이 서로 마주보게 부착이 되는 면으로써, 개별 전극들은 전극의 두께, 너비를 가지고 있으며, 정확한 측정을 위하여는 양 전극의 사이가 일정 범위안에서 거리를 두고 설치됨이 바람직하다. 따라서, 바람직하게는 가로 직경 5~7mm를 선택함이 바람직하며, 본 발명의 실시예처럼 가로 직경은 6mm가 더욱 바람직하다. 세로 직경의 경우, 복수개의 전극들로부터 저항을 정확히 측정하기 위하여는 전극으로부터 일정 거리 이상 벌어지지 않는 것이 필요하다. 세로 직경 6~8mm를 선택함이 저항의 적절한 측정을 위하여 바람직하며 본 발명의 실시예처럼 세로 직경 7mm를 선택하는 더욱 바람직하다.
- [0068] 복수개의 전극들(430)은 혈액 수용부 내부 양 옆으로 부착되며, 혈액이 떨어짐으로 해서 발생될 수 있는 고장, 오염을 방지하기 위하여 외피가 부착될 수 있다. 복수개의 전극들은 저항을 측정함에 있어서, 너무 가까운 경우에는 전류가 혈액에 적절히 흐르지 못함으로써 오차가 발생할 가능성이 있으며, 너무 먼 경우에는 전류가 오차 값이 발생할 가능성이 있는 바, 4~6mm가 바람직하며, 본 발명의 일 실시예와 마찬가지로 5mm로 구성하는 것이 더욱 바람직하다.
- [0069] 헤마토크리트 측정 장치(440)는 상기 전극에 연결되어 있으며, 저항 데이터 측정부, 파라미터 산출부, 헤마토크리트 측정부를 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구현예로 헤마토크리트 측정 장치는 임피던스 분석기(4294A; Agilent, CA, USA)를 포함할 수 있다. 헤마토크리트 측정 장치에 대한 설명은 상술하였으므로 자세한 설명은 생략한다.
- [0070] 저항 데이터 측정부는 헤마토크리트를 측정하고자 하는 측정 대상 혈액에 포함된 혈장의 저항값과 세포질의 저항값을 포함하는 저항 데이터를 측정한다.
- [0071] 파라미터 산출부는 측정된 저항 데이터 중 혈장의 저항값 및 세포질의 저항값을 측정하여, 측정된 혈장의 저항값과 세포질의 저항값의 합에 대한 측정된 혈장의 저항값의 상대적인 비율로 정의되는 헤마토크리트 예측 파라미터로 산출하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0072] 헤마토크리트 측정부는 산출된 헤마토크리트 예측 파라미터와 헤마토크리트와의 관계에 대하여 미리 결정된 선형 함수를 이용하여 헤마토크리트의 예측값을 결정하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0073] 본 발명에 의한 실시예들은 컴퓨터 프로그램으로 작성 가능하다. 이 컴퓨터 프로그램을 구성하는 코드들 및 코드 세그먼트들은 당해 분야의 컴퓨터 프로그래머에 의하여 용이하게 추론될 수 있다. 또한, 해당 컴퓨터 프로그램은 컴퓨터가 읽을 수 있는 정보저장매체(Computer Readable Media)에 저장되고, 컴퓨터에 의하여 읽혀지고 실행됨으로써 실시예를 구현한다. 정보저장매체는 자기 기록매체, 광 기록매체 및 캐리어 웨이브 매체를 포함한다.
- [0074] 이제까지 본 발명에 대하여 바람직한 실시예를 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 본 발명을 구현할 수 있음을 이해할 것이다. 그러므로, 상기 개시된 실시예 들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 한다.

도면

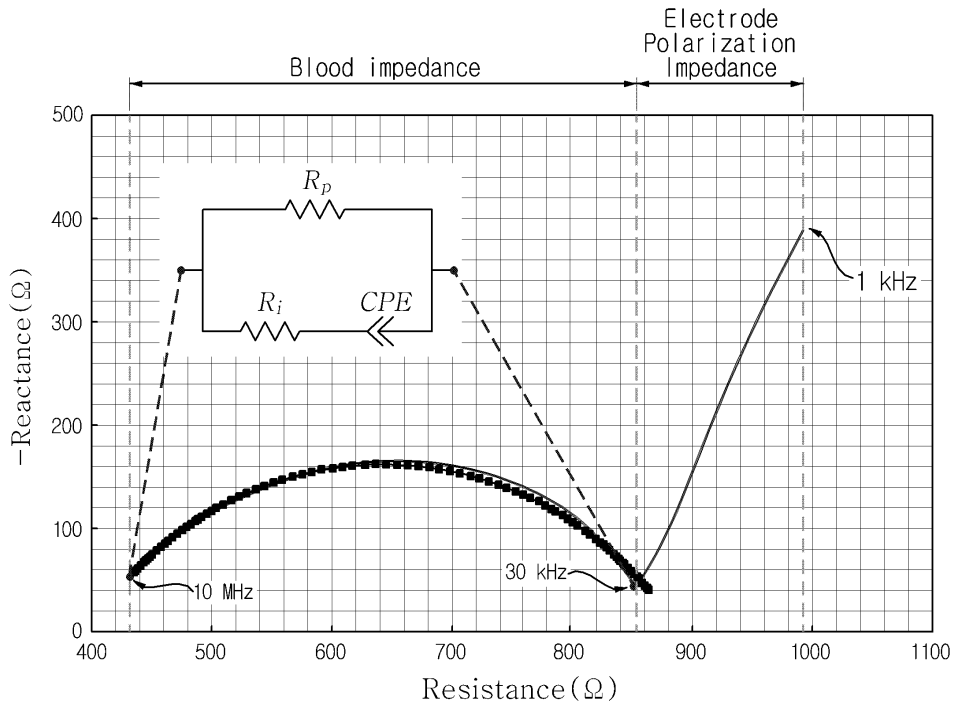
도면1



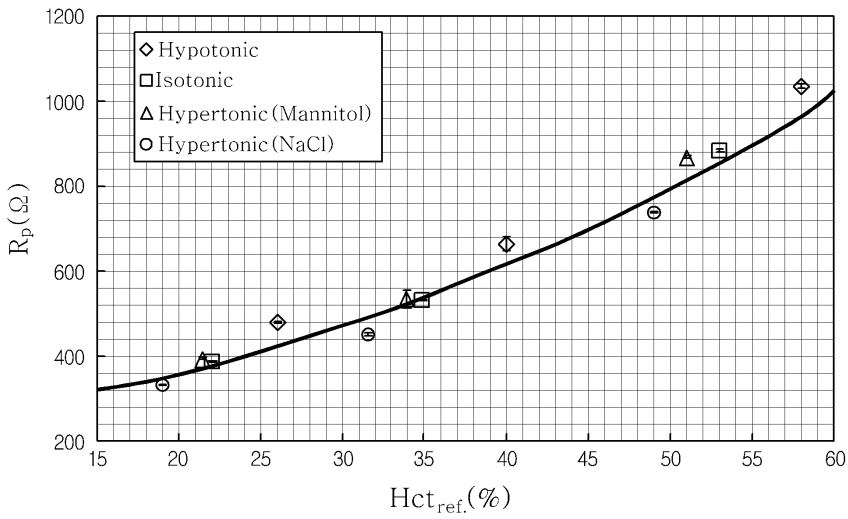
도면2



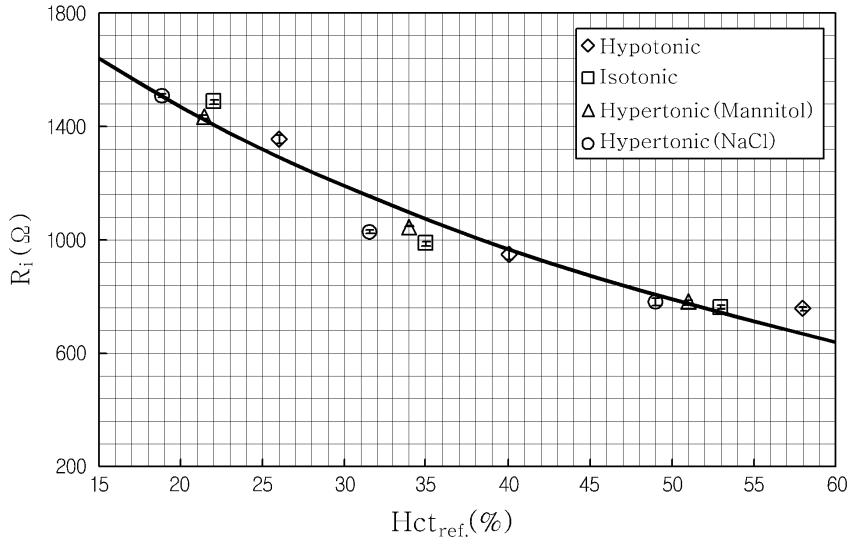
도면3



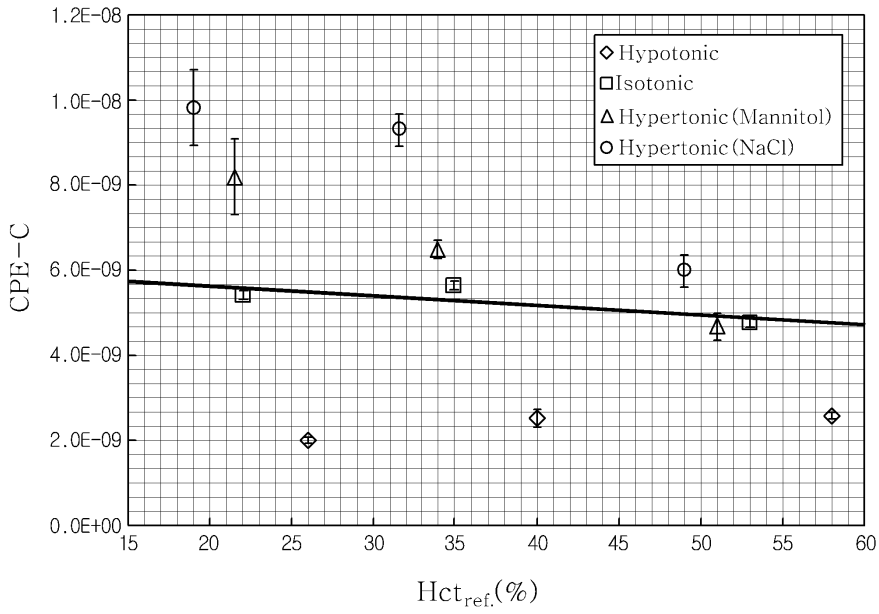
도면4a



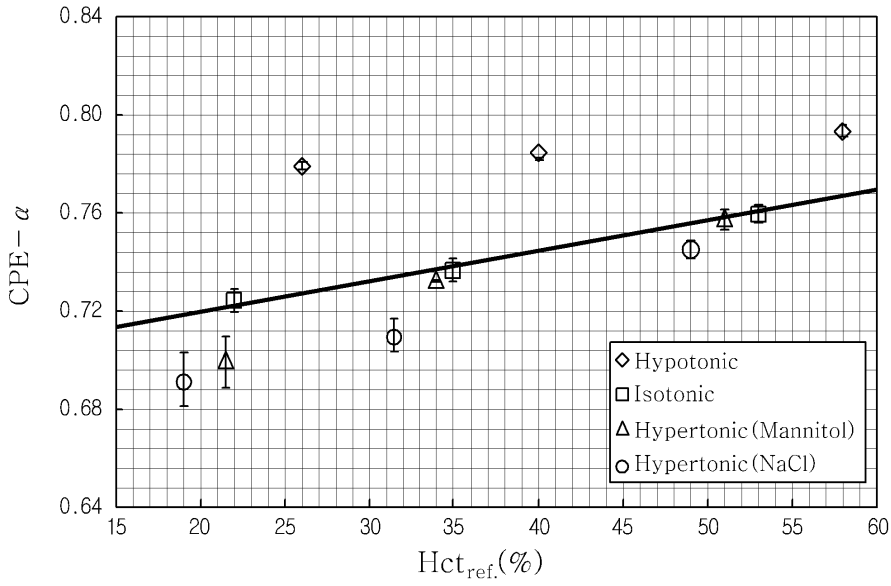
도면4b



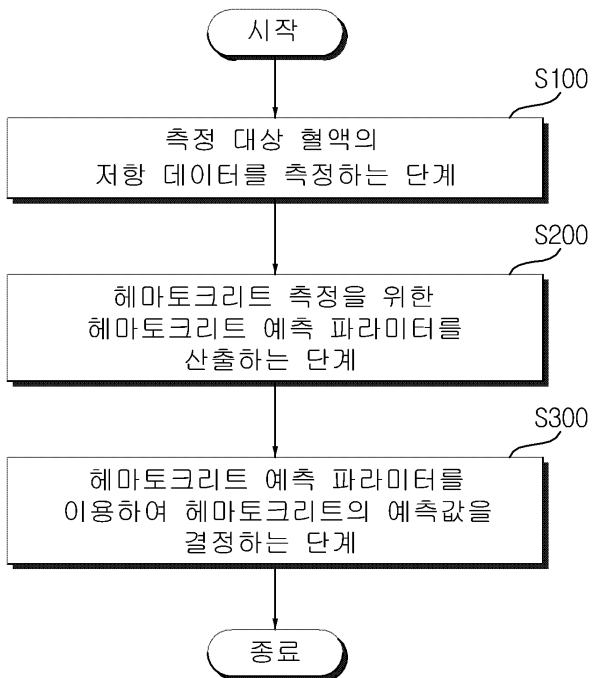
도면4c



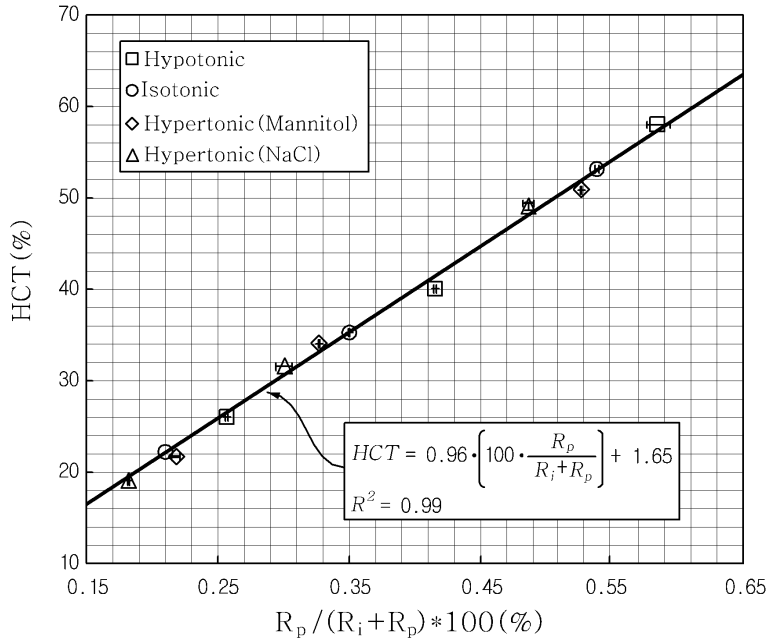
도면4d



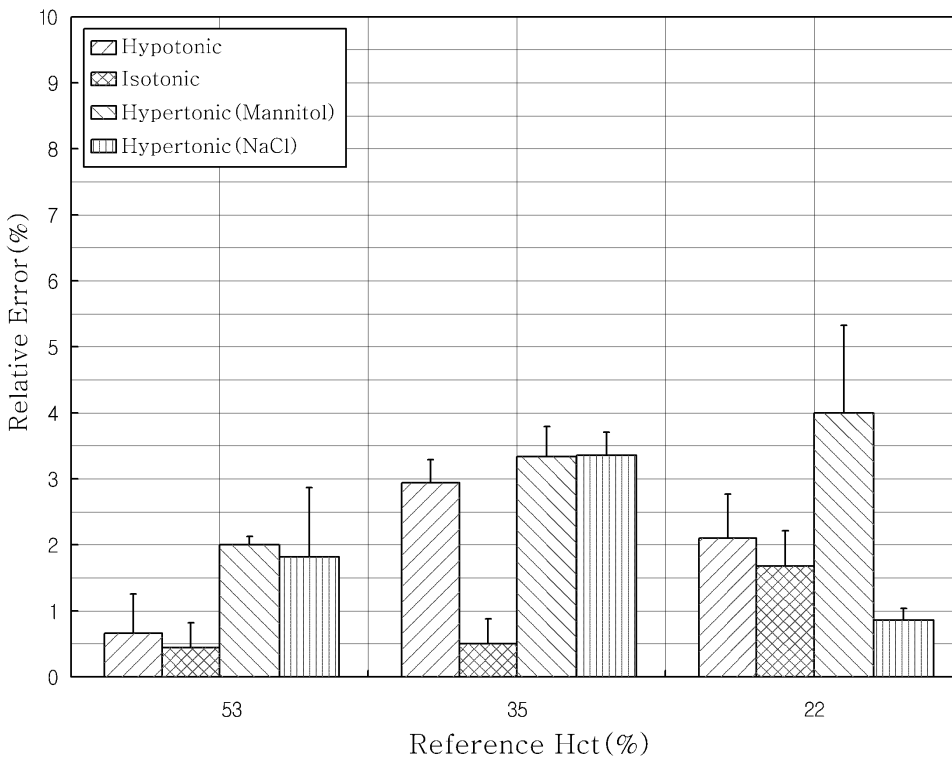
도면5



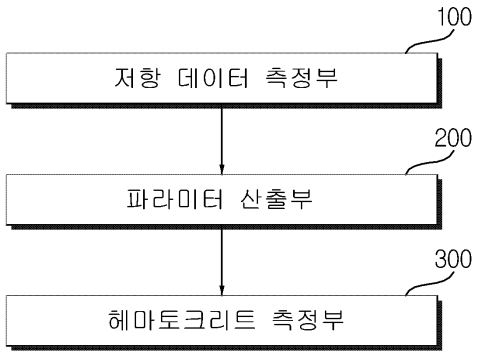
도면6



도면7



도면8



도면9

