ANALYTICAL SCIENCE & TECHNOLOGY
Vol. 11, No. 1, 1998
Printed in the Republic of Korea

근적외선 분광법을 이용한 비침투적 혈당 분석법 개발에 관한 기초 연구

김효진 · 우영아 · 장수현 · 조창희 · Kevin Cantrell* and Edward H. Piepmeier*
동덕여자대학교 약학과, *오레곤주립대학교 화학과
(1997. 12. 2 접수)

Fundamental Investigation of Non-invasive Determination of Glucose by Near Infrared Spectrophotometry

Hyo J. Kim, Young A. Woo, Soo H. Chang, Chang H. Cho, Kevin Cantrell* and Edward H. Piepmeier*
Department of Pharmacy, DongDuk Women's University, Seoul 136-714, Korea
**Department of Chemistry, Oregon State University, Corvallis, OR, 97330, USA*
(Received December 2, 1997)

요 약: 본 연구는 당뇨병 진단방법의 개선을 위하여 채혈을 직접적으로 하지 않고 혈당을 측정할 수 있도록 하기 위하여 근적외선 분광법을 적용하였다. 본 연구를 위하여 근적외선 분광법을 이용하여 1 mg/dL에서 200 mg/dL 사이의 표준 시료 80개 글루코오스 흡수 스펙트럼을 측정하고 이를 정량하여 표준 농도와의 상관관계를 비교하였을 때 1.8 mg/dL 오차범위에서 매우 우수하였다. 그리고 실제 혈액 중에 존재할 수 있는 전해질 및 피부에 의한 산란의 영향을 연구하였을 때 모두 2.8 mg/dL 및 3.8 mg/dL의 표준오차를 나타내었다. 특히 실제 피부에 적용하기 위하여 검량곡선에 비직선성을 유발하는 빛의 산란 현상에 관한 모델링을 통하여 정확도를 향상시키는 통계적인 방법을 제시하였다.

ABSTRACT: This study is to improve the diagnosis of diabetes mellitus and the self-monitoring of blood glucose in people with diabetes by providing a non-invasive method of monitoring blood glucose. A near-infrared (NIR) spectrophotometer was used to measure absorption spectra of 80 glucose samples ranges from 1 mg/dL to 200 mg/dL, and shows the standard error of prediction 1.8 mg/dL. Also, to investigate the effect of interference in blood, NaCl and sand were added in glucose and found the standard error of prediction of 2.8 mg/dL and 3.8 mg/dL, respectively. A new and more accurate calibration system for the spectrophotometer was developed from systematic study of light scattering, which cause nonlinear spectrophotometer response.

Key words: near infrared spectrophotometry, glucose, non invasive determination, scattering, Partial least-squares regression (PLS), multiple linear regression (MLR)

1. 서 론

최근 혈당의 비침투적인(non-invasive) 측정방법에 관한 많은 연구가 되고 있다. 이러한 방법들에는 주로 바이오 센서를[1~4] 사용하거나 reverse ionophoresis[5], mid-IR[6] 및 photo-acoustic spectroscopy[7,8] 등이다. Robinson et al.[9] 및 Marbach 와 Heise[10,11] 등은 당뇨병환자들에게 혈액을 채취하지 않고 혈당을 측정하는 방법에 관하여 연구하였다. 그 이후로 많은 사람들에 의하여 이러한 연구가 시도되었고 이에 관한 review[12]도 발표되었다. 이러한 비침투적 혈당 측정법은 당뇨병 환자에게나 의료진들에게나 매우 필요한 일이다. 이 방법은 병원 내 응급환자의 관리, 집에서의 당 조절과 사전에 인식하지 못했던 당뇨병에 대한 비용 효율적인 검진 등에 훌륭한 효과를 나타낼 수 있을 것이다.

근적외선 분광법은 이러한 비침투적 혈당 분석법중 신속하고 손가락 등에서 측정이 가능하기 때문에 특히 많은 연구가 되고 있다. 이러한 연구들을 위하여 각종 수용액[13], 혈액[14], 전혈[15,16] 및 손끝[17~19] 등에 대한 글루코오스 분석법들이 근적외선 분광법을 통하여 이루어졌다. 이러한 방법들의 정밀도는 2 mg/dL로서 일반적인 혈액내의 글루코오스 농도인 100 mg/dL의 2%에 해당되는 매우 우수한 값을 얻을 수 있었다.[20] 그러나 실제 환자들을 대상으로 40에서 420 mg/dL 사이의 농도에서 표준 예측 오차(Standard error of prediction, SEP)는 26 mg/dL이었다. 또 다른 연구에 의하면 127명을 대상으로 전혈 중의 글루코오스 농도를 35에서 230 mg/dL사이를 측정하였을 때 SEP는 16 mg/dL이었으며 4명의 환자에 글루코오스를 첨가하여 3에서 743 mg/dL의 SEP는 30 mg/dL이었다. 이때 얻은 적지 않은 SEP값은 실제 이 방법을 적용시 환자에게 부정확한 진단을 내릴 수 있다. 이러한 오차를 줄이기 위하여 본 연구에서는 정확도에 영향을 미치는 혈액 내의 전해질이나 특히 피부의 산란으로부터 야기될 수 있는 산란 현상에 대하여 연구를 수행하였다.

근적외선 스펙트럼의 영역은 600~3500 nm 사이의 파장을 나타내며 유기물질들에 함유된 수소, 산소, 질소 및 탄소들의 결합에 의한 fundamental vibration의 배음이나 결합에 의한 복잡한 스펙트럼이 나타나는 영역이다. 근적외선 영역중 상대적으로 짧은 파장 영역인 600에서 1100 nm은 비침투적 혈당 측정법에 적용할 때 몇 가지 장점이 보고되고 있다. 600에서 1100 nm NIR 파장범위는, 헤모글로빈, 멜라닌과 같은 chromophores 흡수가 NIR에 떨어지고 NIR 수분 흡수가 그리 높지 않은 인체조직의 광학 창과 같은 곳이다. 따라서 별다른 시약이 필요 없고 fiber optics 등을 사용하여 직접 피부에서 혈당을 측정할 수 있다. 반면에, glucose의 흡수는 이 범위가 다른 장파장에 의해 약하다. 다행히 이 범위의 탐지기가 장파장의 것들보다 민감하고, 다른 화학물질에 의한 많은 흡수와 피부, 근육들과 같은 반투명 생리조직에서 빛의 산란에 의한 많은 빛의 손실이 생긴 작은 glucose 흡수를 측정하는데에 필요한 역동적 범위를 가지고 있다. 또한 수분에 의하여 강한 흡수가 나타나며 실제 측정 시 혈압이나 호흡 등에 의한 오차가 발생할 수 있다. 따라서 이러한 변수들에 대한 영향을 개선하기 위하여 다변량 검량법 (multivariate calibration methods)을 적용하고 있다.

혈당을 근적외선 분광법으로 정량하기 위하여는 기본적으로 linear regression방법을 많이 사용되어왔으나 최근에는 partial least-squares regression(PLS)을 이용하여 플라즈마와 전혈에서 1500~2400 nm NIR spectrum을 이용한 glucose측정이 연구되어져 왔다. Rosenthal and Paynter 등은[19] multiple linear regression (MLR) 으로 손끝의 혈당을 검정하였다. 이 차 미분은 빛의 산란으로 인한 손실로 background shifts된 것을 보충하게 하지만 빛의 산란이 가져온 복합 경로길이로 생긴 calibration curves 내 비직선화는 어쩔 수 없었다.

따라서 본 연구는 근적외선을 이용하여 혈당의 비침투적 분석을 위하여 글루코오스의 분석에 가장 적합한 파장을 선택하고 실제 시료의 분석에 예상되는 피부에 의한 산란 등에 관한 연구를 수행하였다. 이러한 각 변수들에 대한 영향을 검정하기 위하여 측정 농도와 실제 농도와의 상관관계를 구하였다. 또한 연구에 의하면 실제 피부에 근적외선 분광법을 적용하기 위하여는 광원이 여러 경로로 혈액에 도달한 후 검출기로 나옴으로서 빛의 산란에 의한 흡광도의 증가에 있으며 이러한 오차를 줄이기 위하여 처음으로 비직선성 검량곡선 모델을 도입하여 빛의 산란으로 인한 오차를 줄일 수 있는 방법을 제시하고자 하였다.

2. 실험방법

본 연구를 수행하기 위하여 *Fig.* 1과 같은 시스템을 구성하였다. 스펙트럼의 측정에는 JY사의 HR320 (JovinYvon, Edison, USA) diode-array를 부착한 분광기로 검출기는 InGaAs를 사용하였다. 바탕선의 보정을 위하여 광원으로부터 나온 빛이 chopper를 사용하여 시료 및 바탕시료에 분당 60회씩 빛이 교대로 비추어지도록 하였으며 이 빛은 다시 beam splitter에서 합쳐져서 분광기에 비추어 지도록 하였다. 광원은 halogen lamp를 사용하였다. 용액시료의 측정에는 자외선 흡수분광기에 적용하는 flow-cell을 사용하였는데 그 이유로는 한번 실험에 80개이상의 시료를 분석하여야 하기 때문이었다. 실제 분석 시에는 외부 광선의 영향을 줄이기 위하여 전체 시스템은 흑색 상자에 넣어 실험을 수행하였다. 시료의 흡광도는 파장 400에서 1200 nm 까지 측정하였다. 짧은 파장 영역

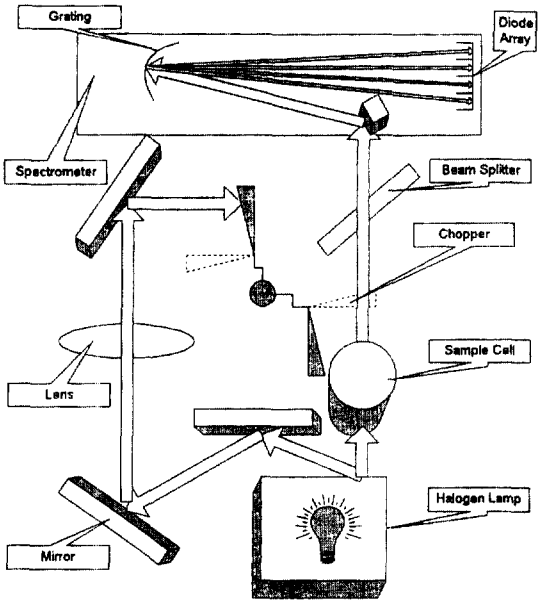

Fig. 1. Schematic diagram of Near Infrared Spectrophotometer for determination of glucose.

은 비 흡수영역이며 긴 파장 영역에는 글루코오스에 의한 흡수 파장 1035 nm가 포함되어있다. 글루코오스 용액은 1 mg/dL에서부터 200 mg/dL 사이에 각각 80개의 시료를 조제하였으며, 수용액상태, 0.9% NaCl이 첨가된 것을 사용하였다. 그리고 빛의 산란 현상을 재현하기 위하여 모래를 넣어 빛이 산란 되도록 한 시료도 조제하여 흡광도를 측정하였다. 모든 데이터의 처리는 개인용 컴퓨터로 하였으며, 데이터의 처리에 사용한 PLS 및 MLR 방법은 본 연구실에서 작성한 소프트웨어를 이용하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 글루코오스의 근적외선 흡수스펙트럼

Fig. 2는 근적외선 분광기를 이용하여 글루코오스 용액에 관한 스펙트럼을 1.0 cm cell을 사용하여 수용액 중에 10%의 글루코오스를 측정한 것이다. 스펙트럼이 잡음이 많은 것은 시스템이 흡수용으로 최적화가 되어있지 않기 때문이다. 예를 들면 빛을 한곳에 모아주는 역할을 하는 렌즈는 실제로 한 파장에만 초점이 맞추어지도록 설계되어 있으며 이러한 이유로 다른 파장은 굴절률의 변화로 인하여 긴 파장은 확대되어 나타난다. 따라서 두 가지의 스펙트럼이 다르게 나타날

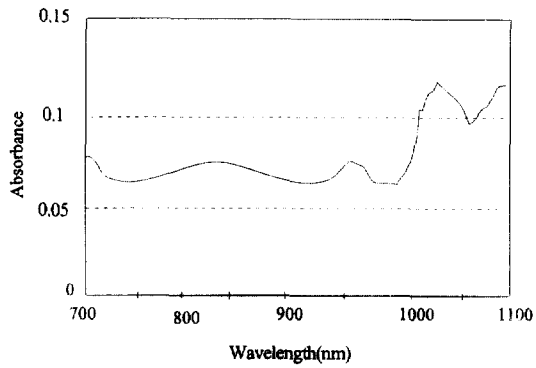

Fig. 2. NIR spectrum of glucose in water.

수 있으며 수화현상으로 인한 변화도 스펙트럼이 차이가 나게 만드는 원인이 된다. 100 mg/dL 시료를 사용하여 측정한 최대 글루코오스 흡수는 1 cm 측정 cell을 사용하였을 때 0.00005 이며 분말 글루코오스의 흡광도는 0.00006이다. 그러나 최근에 개발된 흡수 흡광도의 분해능은 0.00001으로서 충분히 잡음과 신호사이를 구분할 수 있다. 비록 이 시스템을 피부에 바로 적용하기 위하여는 손가락 등을 측정시 빛의 경로가 1 cm가 되지는 않지만 빛의 산란으로 인하여 빛의 경로가 증가함으로서 이 문제를 해결할 수 있다. 예를 들면 산란으로 인하여 흡광도가 최대 40배까지 증가하였으며 이때 상대적인 오차는 1% 이하이었다.

Fig. 3은 근적외선 분광기를 사용하여 물 속에 함유된 글루코오스를 분석한 값과 실제값과의 예측 그래프이다. 글루코오스 농도는 1에서 200 mg/dL에서 측정한 결과 1.8 mg/dL의 오차범위에서 상관계수 0.998의 정확한 결과를 얻었다. 현재 혈액에 존재하는

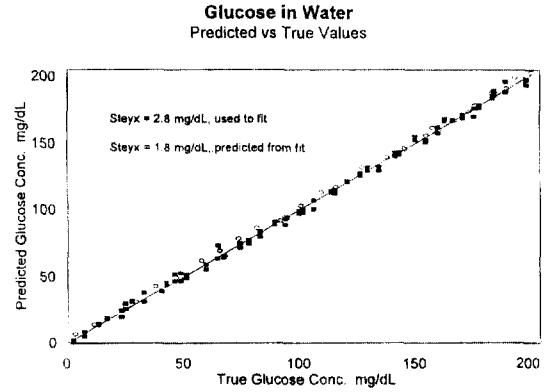

Fig. 3. Predicted vs. true concentration of glucose in water.

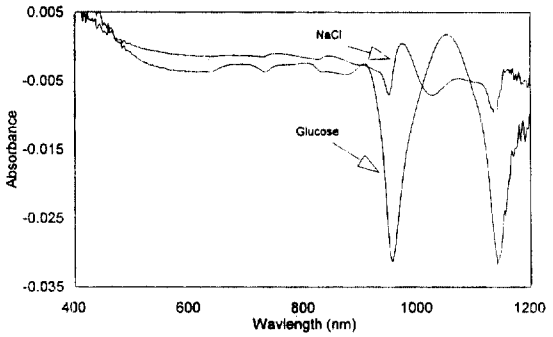

Fig. 4. NIR spectrum of 100 mg/dL glucose and 0.9 % NaCl solution.

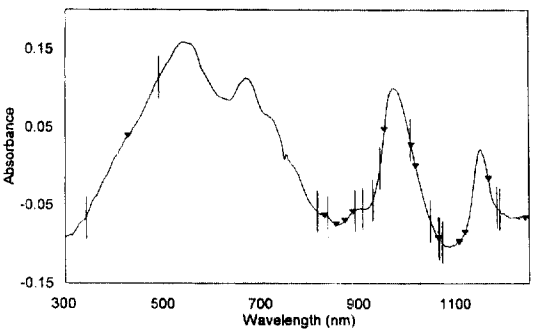

Fig. 5. NIR spectrum of glucose solution containing 0.9% NaCl.

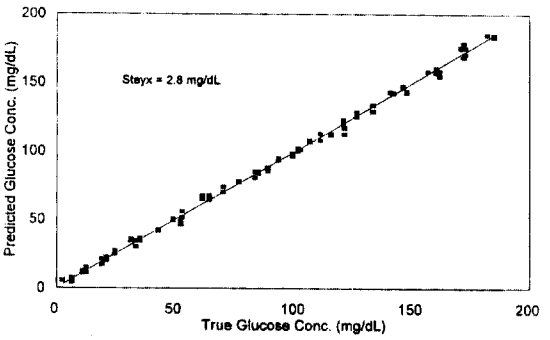

Fig. 6. Predicted vs. true concentration of glucose with 0.9 % NaCl.

일반인의 혈당치는 100 mg/dL로서 근적외선 분광기를 사용하여 글루코오스를 분석할 수 있다는 가능성을 보여준다. 그러나 본 결과는 물 속에 녹은 글루코오스의 결과이므로 실제 혈액에 존재하는 전해질이나 단백질 지방 등의 영향과 피부에 의한 산란 현상 등에 관한 연구가 필요하다.

Fig. 4는 혈액 중에 녹아있는 전해질에 의한 근적외선 흡광도의 변화에 관한 스펙트럼을 조사하기 위하여 글루코오스에 NaCl을 첨가한 시료를 사용하여 얻은 스펙트럼이다. NaCl은 혈액중의 농도와 유사한 0.9 %로 하였으며 글루코오스의 농도는 100 mg/dL를 사용하였다. NaCl이 첨가됨으로서 일어날 수 있는 변화로는 물의 농도의 변화와 수소결합에 의한 분자간의 결합력 차이 등이다. NaCl의 스펙트럼은 글루코오스보다 상대적으로 적었으며 두 스펙트럼을 가지고는 보다 자세한 변화를 관찰할 수가 없었다. 실제 이들 두 물질을 모두 함유한 용액으로 근적외선 흡수스펙트럼을 얻은 그림을 *Fig.* 5에 나타내었다. NaCl과 글루코오스를 각각 측정한 스펙트럼에 비하여 글루코오스 단독 스펙트럼과 큰 차이는 없었으며 NaCl이 글루코오스 농도분석에 미치는 영향을 조사하기 위하여 다변량 검량법을 이용하여 먼저 13가지 파장에서 스펙트럼을 측정하였다. 이러한 스펙트럼을 농도 1에서 200 mg/dL까지 모두 80가지를 조제한 후 0.9 %의 NaCl을 첨가하고 이에 관한 상관관계를 조사하였다. *Fig.* 6은 이에 관한 결과로서 표준오차는 2.8 mg/dL로서 물 속에 글루코오스만 존재 할 때의 1.8 mg/dL보다는 값이 증가하였지만 매우 양호한 결과를 얻었다. 따라서 근적외선 분광기를 사용하여 혈당을 측정할 때 전해질의 농도에 관한 영향이 최소화 될 수 있다는 것을 보여준다.

3.2. 산란에 의한 영향 및 모델링

생물 조직 내 비균질 세포와 세포막을 통과한 광선의 굴절률 변화는 광선의 방향을 변화시키게 되는데 이를 산란이라고 한다. 이러한 산란에 의하여 나타나는 현상으로는 (1) 감지기에 도달되는 경로 외로 분산되어 감지기에 도달되는 빛의 손실을 야기하거나, (2) 감지기에 도달하는 광선의 평균 경로길이 증가로 인한 absorbance(흡수 화합물의)의 증가, 및 (3) 감지기에 도달하는 빛의 광선이 나타내는 상이한 다수의 파장들에 의한 비직선성 검량곡선(nonlinear calibration curves)을 나타낸다. 따라서 이에 대한 영향을 조사하기 위하여 검량 곡선상에 빛의 산란 영향을 설명하고, 빛의 source에서부터 감지기까지의 경로를 확인하는 여러 가지 modeling에 관한 연구를 수행하였다.

현재까지 인간의 피부에 대한 산란에 관한 자세한

정보가 없기 때문에 많은 연구자들은 빛의 산란 현상을 표현하기 위하여 간단한 분석적 모델을 사용하였다.[21~28] 이러한 연구논문들은 특히 피부에 빛들이 어떻게 분포하는가에 대한 연구들이었지 실제로 빛의 산란이 피부에서 빛의 흡수에 어떠한 영향을 미치는지에 관한 연구를 수행하지는 않았다. 따라서 본 연구에서는 검량곡선에 미치는 빛의 산란현상을 연구하기 위하여 광원으로부터 검출기까지 여러 경로의 빛을 추적하는 Profio[26]와 유사한 단계별 Monte Carlo simulation 방법을 적용하였다. 산란현상이 일어난 후 다음 산란이 일어나는 거리를 20 μm의 평균거리를 가지는 exponential probability distribution으로 하고, 산란되는 각도의 cosine 값을 Henyey-Greenstein "phase function" distribution (이것은 특히 인간이나 다른 생체조직 등에서 발견된 것으로 산란이 전방으로 진행하는 매우 작은 각도의 산란에 중점을 둠)에 의하여 임의로 선택하였다. 본 연구에서 Henyey-Greenstein phase function을 선택하였는데 그 이유로는 Rayleigh-Gans phase function[22] 보다 전방으로 진행하는 산란이 더욱 많기 때문이다. 따라서 산란 현상을 최소화할 수 있다. 따라서 실제로 나타나는 산란 현상은 본 연구에서 보다 더 많을 수 있다. 점광원을 5 mm 두께의 산란을 일으키는 시료 전방에 위치하고 1 mm 크기의 검출기는 시료의 반대편에 위치하도록 하였다. 이때 흡수화합물들은 시료전반을 통하여 분포하도록 하였다. 그리고 총 N개의 빛이 여행하면서 검출기에 도달하는 거리를 측정하였다. 각 빛의 경로는 Beer's 법칙에 의하여 10^{-abc}로 계산하였는데, where bi는 빛 i^{th}의 경로, **a**는 몰 흡광계수, **c**는 흡수물질의 몰농도. 이때 처음 광원으로부터 발생하는 빛의 세기는 동일하므로 검출기에 측정되는 투과도 $T_{observed}$는 N fractions[30]의 평균값이다.

$$T_{observed} = \frac{1}{N}\left[\sum_{i=1}^{N} 10^{-abc}\right] = \frac{1}{N}\left[\sum_{i=1}^{N} 10^{-bA_{true}}\right] \qquad (1)$$

여기서 b_i는 빛의 경로이며 A_{true}는 실제 1 cm 경로에서 산란 없이 얻어지는 참 흡광도(i.e., A_{true}=**ac**). 이때 검출기에 측정되는 흡광도 $A_{observed}$는 $A_{observed}$=-log $T_{observed}$로부터 계산이 된다. 이때 비록 간단한 두 가지의 빛의 경로는 가지는 경우를 선택하였을 때에도(N=2, $b_1=2b_2$) $A_{observed}$ I는 농도 또는 A_{true}와 직선성이 없다.

3.3. 비직선성에 관한 고찰

산란에 대한 모의 결과는 흡수체가 없을 때 감지기에 도달하는 빛의 부분의 Tscat가 산란에 의해 1.6정도의 광학밀도를 줄 때(O.D.= -log T_{scat}) 0.025라는 것을 얻었다. 그리고 흡수체가 있을 때 흡광도는 *Fig.* 7에 나타내었다. 그림에서 수평축은 흡수체의 상대 농도를 가리키나, 이 값들은 산란이 없을 때 측정되는 straight-through absorbances (i.e., $0.5A_{true}$)와 동일하다. 따라서 이때 얻어지는 검량곡선은 다른 광선에 대해 다른 경로 길이를 가지므로 곡선을 나타낸다. 분산으로 증가되는 경로 길이는 5 mm에서 15, 10 mm에서 66배까지 흡광도가 증가함을 보여준다. 실험에 의하면 5 cm경로를 가지는 cell에 1000 nm에서 물의 흡광도는 산란이 없을 때 0.1이었다. 따라서 빛의 흡광도가 크게 변화하지 않을 경우 linear model에 의하여 설명이 가능하지만 많이 환자들간에 흡광도의 값이 많이 변화할 경우 nonlinear calibration models를 적용하여야만 한다. 이것이 본 연구에서 가장 핵심이 되는 가설이라고 할 수 있다.

3.4. 다변량 검량모델

Linear cases. 본 연구에서는 실제 분석물질이 다양한 형태의 확인되지 않은 방해물질과 함께 존재할 때 이 중 원하는 물질을 정량하고자 할 때 이것이 가능할 것인가를 보여준다. 만일 시료 중에 하나의 성분은 알려져 있고 하나는 방해물질이며, 두 성분의 스펙트

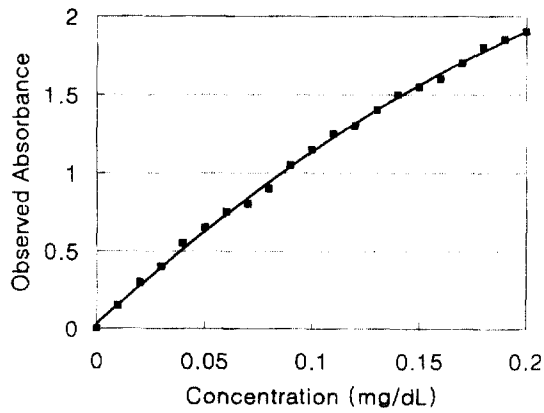

Fig. 7. Observed absorbance for 5 mm thick scattering sample(from Monte Carlo simulated pathlength distribution).

럼은 서로 겹치고 흡광도가 성분의 농도에 비례한다고 가정한다. 이 경우 시료에서 두 파장에서 흡광도를 측정하고 이를 다음과 같은 수식으로 표현할 수 있다.

$$A_1=a_{11}C_1+a_{12}C_2 \quad (2a)$$

$$A_2=a_{21}C_1+a_{22}C_2 \quad (2b)$$

여기서 A_i는 파장 i에서 시료의 흡광도, C_j는 j의 농도, 그리고 a_{ij}는 시료 j에서 파장 I의 비례상수
흡수측정에서 a_{ij}는 몰흡광도와 빛의 경로의 곱이다, 이식을 농도 C_1에 관하여 풀면:

$$C_1=\frac{a_{22}A_1-a_{12}A_2}{a_{11}a_{22}-a_{21}a_{12}} \quad (3)$$

식 (3)에서 중요한 것은 C_1을 측정하는데 있어 또 다른 시료 C_2의 함수가 아니라는데 있다. 단지 각 파장에서 a_{ij}와 A_i이다. 따라서 이것을 N가지의 물질이 존재할 때에도 적용이 되어 한 성분의 농도를 측정하는데 다른 성분의 농도에 대한 정보가 없어도 측정이 가능하다는 매우 중요한 결론에 도달하게된다.

이러한 개념을 적용시키면 C_1을 측정하기 위하여는 식 (4)처럼 표준시료를 이용하여 각각의 흡광도 A_1과 A_2를 구한 후 w_i를 구하면 된다.

$$C_1=w_1A_1+w_2A_2 \quad (4)$$

여기서 $w_1=a_{22}/(a_{11}a_{22}-a_{21}a_{12})$ 이고 $w_2=-a^{12}/(a_{11}a_{22}-a_{21}a_{12})$이다.
일단 흡광 계수를 표준시료로부터 구하게 되면 혼합시료 중에 포함된 각종 방해물질들의 농도 값을 모를 경우에도 우리가 측정하고자하는 시료의 농도를 구할 수 있다. 만일 단순히 두 가지 물질중의 농도를 구할 때는 식 (4)의 식 2가지를 이용하여 미지 값인 w_1과 w_2를 측정하면 되고 실제의 경우처럼 다수의 물질 중에 포함된 값을 구할 때는 ordinary multivartiate regression 방법을 이용하여 측정하면 된다.

Nonlinear cases. 빛이 손끝을 통과하여 산란이 되는 경우 흡광도는 위의 경우처럼 농도와 흡광도의 관계는 비직선성을 나타나게된다. 이러한 산란현상은 우리가 어두운 방등에서 손가락에 전등을 비치면 관찰될 수 있다. 즉 피부에 의하여 빛이 여러 경로를 거쳐 검출기에 도달하게되며 이것이 흡광도와 농도가 비 직선관계를 나타나게 되는 근본 원인이 된고 이것을 다음과 같은 식에 의하여 설명될 수 있다. non-linear function **f**:[30]

$$A_{observed}=\mathbf{f}(A_{true}) \quad (5)$$

실제 흡광도에서 측정치의 흡광도의 관계를 표시하는 것이 식 (1)처럼 흡광도에서 미지농도를 측정하는 식보다 수학적인 개념에서 더욱 적절하기 때문에 식 (5)의 식의 식으로 표시할 수 있다. 그러나 본 연구에서는 이 값들에 대한 비직선성의 관계를 나타내기 때문에 식 (6)처럼 표시할 수 있다.

$$A_{true}=\mathbf{F}(A_{observed}) \quad (6)$$

여기서 **F**는 **f**의 역함수이다.
식 (2)을 식 (6)에 대입시키면 다음과 같은 식을 유출할 수 있다.

$$F_1(A_1)=a_{11}C_1+a_{12}C_2 \quad (7a)$$

$$F_2(A_2)=a_{21}C_1+a_{22}C_2 \quad (7b)$$

여기서 F_i는 파장 i에서 A_{true}와 $A_{observed}$와 관계되는 비선형 함수이다.
식 (7)을 A_i 대신 $F_i(A^i)$을 삽입하여 풀게 되면 다음 식 8을 얻을 수 있다.

$$C_1=\frac{a_{22}F_1(A_1)-a_{12}F_2(A_2)}{a_{11}a_{22}-a_{21}a_{12}}$$
$$=w_1F_1(A_1)+w_2F_2(A_2) \quad (8)$$

이 식의 경우에도 미지시료의 농도 C_1을 얻기 위하여 같이 존재하는 다른 성분들의 농도값을 모르더라도 이를 구할 수 있다. 이때 식 $F_i(A_i)$을 구하기 위하여는 다변량법이나 인공 지능법에 의하여 관계식을 유출할 수 있다.

감사의 말씀

본 연구는 1995년 교육부 해외파견교수연구의 일원으로 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. V. Poitout, D. Moatti-Sirat, G. Reach, Y. Zang, G. S. Wilson, F. Lemonnier, J. C. Klein, *Diabetologia,* **36**, 658(1993).
2. A. L. Aalders, F. J. Schmidt, A. J. M., Schoonen, I. R. Brok, A.G.F.M., Maessen, H. Doorenbos, *Int J.*

Artif Organs, **14**, 102(1991).
3. P.A. Jansson, J. Fowelin, U. Smith, P. Lonnroth, *Amer. J. Physiol,* **88**, 218(1988).
4. C. Meyerhoff, F. Bischof, F. Sternberg, H. Zier, E. F. Pfeiffer, *Diabetologia,* **35**, 1087 (1992).
5. S. Kayashima, T. Ari, M. Mikuchi, N. Sato, *IEEE Trans,* **38**, 752(1991).
6. G. Rao, P. Glikfeld, R. H. Guy, *Pharm Res,* **10**, 1751(1993).
7. K. Kajiwara, T. Uemura, H. Kishikawa, K. Nishida, Y. Hashiguchi, M. Uehara, M. Sakakida, K. Ichinose, M. Shichiri M, *Med Biol Eng Compu,* **31**, 17(1993).
8. G. Spanner, R. Niessner, *Fresenius J. Anal. Chem.,* **354**, 306(1996).
9. A. Duncan, J. Hannigan, S.S. Freeborn, P.W.H. Rae, B. Mclver, F. Greig, E.M. Johnston, D. T. Binnie, H. A. Mackenzie, *Proc. 8th International conference on solid-state sensors and actuators and Eurosensors IX,* Stockholm, **95**, 455(1995).
10. M.R. Robinson, R.P. Eaton, D.M. Haaland, G.W. Koepp, E.V. Thomas, *Clin Chem,* **38**, 1618(1992).
11. R. Marbach, T. Koschinsky, F.A., Gries H.M., Heise, *Applied Spectroscopy,* **47**, 875 (1993).
12. H. M. Heise, Horm *Metab Res,* **28**, 527(1996).
13. G. W. Small, M. A. Arnold and L. A. Marquardt, *Analytical Chemistry,* **65**, 3279(1993).
14. M. A. Arnold and G. W. Small, *Analytical Chemistry,* **62**, 1457(1990).
15. D. M. Haaland, M. R. Robinson, G. W. Koepp, E. V. Thomas, and R. P. Eaton *Applied Spectroscopy,* **46**, 1575(1992).
16. B. H. Ginsberg, *Clinical Chemistry,* **38**, 1596(1992).
17. P. J. Gemperline, J. R. Long, and V. G. Gregoriou, *Analytical Chemistry,* **36**, 2313(1991).
18. P. Bhandare, Y. Mendelson, R. A. Peura, G. Janatsch, J. D. Kruse-Jarres, R . Marbach, and H. M. Heise *Applied Spectroscopy,* **47**, 1214(1993).
19. R. D. Rosenthal and L. N. Paynter, *International Diabetes Federation Congress,* Washington, D.C., June 24 1991.
20. K. H. Hazen, M. A. Arnold and G. W. Small, *Applied Spectroscopy,* **48**, 477,(1994).
21. M. Motamedi. Rastegar, G. LeCarpentier and A. J. Welch. *Applied Optics,* **28**, 2230(1989).
22. R. Graaff, J. G. Aarnoudse, F. F. M. de Mul and H. W. Jentink, *Applied Optics,* **28**, 2273(1989).
23. J. L. Karagiannes, Z. Zhang, B. Grossweiner and L. I. Grossweiner, *Applied Optics,* **28**, 2311(1989).
24. R. R. Anderson, H. Beck, U. Bruggemann, W. Farinelli, S. L. Jacques and J. A. Parrish, *Applied Optics,* **28**, 2256(1989).
25. R. Marchesini, A. Bertoni, S. Andreola, E. Melloni and A. E. Sichirollo, *Applied Optics,* **28**, 2318(1989).
26. A. E. Profio. *Applied Optics,* **28**, 2216(1989).
27. A. Ishimaru, Diffusion of Light in Turbid Material, *Applied Optics,* **28**, 2210(1989).
28. R. Nossal, J. Kiefer, G. H. Weiss, R. Bonner, H. Taitelbaum and S. Havlin. *Applied Optics,* **27**, 3382(1988).
29. H. Taitelbaum, S. Havlin, G. H. Weiss, *Applied Optics,* **28**, 2245(1989).
30. J. D. Ingle, Jr. and S. R. Crouch, *Spectrochemical Analysis*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 373-381(1988).