

비침습 연속혈당 모니터링 기술동향

Trends in Non-invasive Continuous Glucose Monitoring Technology

김종덕 (J. Kim, jd03@etri.re.kr)

진단치료기연구실 책임연구원

김봉규 (B.K. Kim, bongkim@etri.re.kr)

진단치료기연구실 책임연구원

ABSTRACT

A technology to replace the traditional blood sampling method for glucose monitoring has been sought for a long time. It is now possible to measure the blood glucose change rate continuously for more than 24 hours using a minimally invasive method that does not involve blood collection. Furthermore, various technology development efforts are being made for innovative diabetes management through intermittent or continuous blood glucose monitoring in a non-invasive manner. In this paper, we present an overview of diabetes and the need for continuous blood glucose measurement techniques, and then introduce various non-invasive blood glucose measurement techniques currently being studied. In addition, through research and analysis of the recent commercialization development status of minimally invasive, non-invasive, and wearable continuous blood glucose measurement technologies, we examine global development trends of future technologies.

KEYWORDS MARD, 당뇨병, 비침습, 연속 모니터링, 최소 침습, 혈당

1. 서론

비침습은 의학 용어에서 피부를 관통하지 않거나 신체에 어떤 구멍도 통과하지 않고 질병 따위를 진단하거나 치료하는 방법을 나타낸다. 초음파, 심전도, 커패 혈압 측정 등과 같은 비침습 진단은 인체에 무해할 뿐만 아니라 저렴한 검사 수단을 제공하므로 상시적 진단이나 연속적 모니터링에 널리 사용할 수 있다. 혈당은 혈액 속에 포함된 포

도당의 농도를 나타내는 말이다. 포도당(Glucose)은 분자식 $C_6H_{12}O_6$ 를 가지는 당류로 동물의 혈액에는 이러한 형태로 존재한다. 포도당은 우리 몸의 주요 에너지원으로 부족하면 무기력 단계에서부터 심할 경우 뇌손상 및 사망에 이를 수 있고, 반대로 높은 상태로 지속하면 심각한 대사질환을 유발한다. 연속혈당측정은 적시에 인슐린 공급이 필요한 당뇨병 환자들에게 특히 유용하지만, 3개월마다 당화혈색소(HbA_{1c}: Glycated Hemoglobin) 혈액

* DOI: <https://doi.org/10.22648/ETRI.2021.J.360502>

* 이 논문은 산업통상자원부 사업의 일환으로 수행되었음[20012531].



본 저작물은 공공누리 제4유형

출처표시+상업적이용금지+변경금지 조건에 따라 이용할 수 있습니다.

©2021 한국전자통신연구원

검사로만 수행할 수 있는 혈당 조절 측정의 새로운 방법으로 신속한 정보를 제공하므로 일상적으로 혈당 건강관리를 희망하는 사람들에게도 유익한 기술이다.

세계적으로 당뇨병 환자의 지속적인 증가에 따라 전통적인 채혈방식을 대체하기 위한 기술개발 요구가 오랫동안 있어왔으며, 현재는 무채혈 최소 침습 방식으로 혈당 변화율을 24시간 이상 연속 측정하는 것이 가능하다. 이와 함께 비침습 방식으로 간헐적 또는 연속적 혈당 모니터링을 통하여 혁신적 당뇨병 관리를 위한 매우 다양한 기술개발 노력들이 진행되고 있다. 본고에서는 먼저 당뇨병 개요와 연속혈당측정 필요성을 살펴보고, 현재 연구되고 있는 매우 다양한 비침습 혈당측정 기술들을 간략히 소개한다. 아울러 최근의 최소침습, 비침습, 웨어러블 연속혈당측정 상용화 기술개발 현황에 대한 조사 분석을 통하여 미래 연속혈당측정 기술의 세계적 발전 추이를 살펴보고자 한다.

II. 당뇨병과 연속혈당측정

당뇨병은 몸에서 높거나 낮은 혈당 수치가 오랜 기간 지속되는 대사 질환을 나타낸다. WHO 당뇨병 진단기준은 혈당수치가 식사 전에 126mg/dL, 식사 후에 200mg/dL를 초과하는 경우이다. 우리의 몸은 여러 가지 변수들을 조절하여 내부 환경을 안정적으로 일정하게 유지하려는 특성, 즉 항상성을 가진다. 포도당은 세포에서 에너지를 얻기 위하여 가장 먼저 사용되는 영양소로 인체의 항상성 유지를 위하여 혈당량이 일정하게 유지되어야 한다. 체내에서 혈당의 항상성 유지에 주된 역할을 담당하는 호르몬이 췌장에서 분비되는 호르몬들인 글루카곤과 인슐린이다. 췌장에 이상이 생겨 인슐린을 제대로 만들어 내지 못하는 경우에 발생하는 제

1형 당뇨병은 인슐린 주사로 관리되어야 하므로 인슐린 의존성 당뇨병이라고도 한다. 췌장의 기능은 정상이지만 우리 몸의 세포가 인슐린에 적절하게 반응하지 못하는 인슐린 저항성에 기인하는 제2형 당뇨병은 인슐린 비의존 당뇨병으로도 불리며, 당뇨병 환자의 약 90%가 이에 해당한다고 한다. 임신성 당뇨병은 임신기에 태아에서 분비되는 호르몬 등에 의한 인슐린 저항성의 원인으로 발생하여 출산과 함께 호전되거나 사라지며 임신부의 약 2~10%가 겪는다고 한다. 30대 이상의 임신부에서 발생 비율이 높는데 출산 연령이 높아지면서 유병률도 지속적으로 상승하고 있으며, 해당 산모 중 40~60%는 5~15년 안에 제2형 당뇨병 진단을 받는다고 한다[1].

세계보건기구(WHO)에 따르면 세계 성인 인구의 약 8% 이상이 당뇨병을 가지며, 특히 65세 이상 인구의 경우 5명 중에 1명이 당뇨병 진단을 받는다고 한다. 질병관리청 2019년 국민건강영양조사에 따르면 우리나라 30대 이상 성인의 당뇨병 유병률은 남성의 발병률(14%)이 여성(9.5%)보다 훨씬 높게 나타난다. 보건의료빅데이터개방시스템에 따르면 국내 당뇨병 환자는 2015년부터 2019년까지 무려 28.1%나 증가한 것으로 나타났다. 특히, 당뇨병 전단계인 공복혈당장애는 대부분의 경우 증상을 느끼지 못하며, 30세 이상 인구의 약 27%로 추산되므로 평소 혈당관리의 중요성이 증가되고 있다[2].

한편, 정식 진단 용어는 아니지만 최근 제1.5형 당뇨병의 구분 필요성에 대한 의견이 있다. 즉, 인슐린 의존 여부에 따라 의존형과 비의존형의 중간단계인 “인슐린 요구형”으로 췌장의 인슐린 생산이 제1형과 제2형의 중간단계인 환자들에 해당한다. 주로 청장년기에 갑자기 발생하는 것이 특징이며, 우리나라 당뇨병 환자 중에서 약 12~13%가 이

에 해당한다고 한다[3].

저혈당증은 일반적으로 당뇨병 환자의 경우 70mg/dL 미만의 수치로 진단하며, 당뇨병이 없는 성인의 경우 공복 또는 운동 후에 50mg/dL 이하의 수준을 기준으로 사용할 수 있다[4]. 인슐린이 부족하여 인슐린의 투여가 필요한 제1형 또는 제1.5형 당뇨병 환자의 경우나, 인슐린 치료단계로 전환이 필요한 제2형 당뇨병 환자의 경우에도 인슐린 효과의 부작용으로 혈당이 지나치게 떨어지는 저혈당이 나타날 수 있다. 따라서 인슐린 공급 환자의 경우는 저혈당 위험관리를 위하여 주기적으로 혈당을 체크하는 것이 필요하다.

인슐린 주사를 맞지 않는 환자의 경우 주기적으로 혈당을 체크할 필요가 있는가는 오랫동안 논란이었다. 식습관과 생활방식의 개선을 위하여 주기적인 혈당 검사가 도움이 된다는 주장과 매일 혈당 수치에 신경을 쓰다보면 오히려 우울증이나 불안 장애에 빠질 수 있다는 연구결과들이 있다. 그러나 제2형 당뇨병의 경우 점진적으로 발현되며 평소에 별다른 증상이 없기 때문에 당뇨병 전 단계에서 적절한 식단 조절과 운동을 통한 예방관리가 중요하며, 이를 위하여 공복혈당과 식후 시간별 혈당 측정을 통하여 혈당 상승이 적은 식단을 선택하거나, 운동 전후의 효과를 확인하기 위하여 혈당의 변화를 모니터링하는 것이 도움이 된다는 상반된 의견들이 존재한다[5].

일정 시간 동안 혈당이 얼마나 잘 조절되고 있는지 평가하는 데 도움이 되는 혈당 관리 지표로 HbA_{1c}와 TIR(Time in Range)이 사용된다. HbA_{1c}는 적혈구 내의 혈색소, 즉 헤모글로빈(Hb)이 어느 정도로 당화되었는지를 측정하여 지난 2~3개월간의 혈당의 평균치를 평가하는 검사이다. 혈당 수치가 높을수록 더 많이 생성되는 HbA_{1c}의 농도를 측정하여 일정 기간 동안 혈당이 얼마나 잘 조절되고

있는지 평가하는 데 도움이 된다. 만약 하루 주기로 혈당관리를 평가하려면 연속혈당측정기의 사용이 필요하며, TIR은 연속혈당측정에서 환자의 혈당이 목표 혈당 수치 범위 내에 머무른 시간을 백분율로 표시한 지표이다. 연속혈당측정은 여러 연구에서 혈당변동성을 줄이고 HbA_{1c}를 낮추면서 동시에 저혈당 발생 및 노출 시간도 감소시키는 뛰어난 효과를 보이고 있다[6].

III. 비침습 혈당측정 기술 동향

현재 많은 당뇨병환자들이 사용하는 자가혈당 측정기는 손가락 끝에서 채혈되는 적은 양의 모세혈로 혈당을 측정한다. 일반적인 채혈식 혈당측정법은 효소촉매반응을 이용하는 것으로 포도당이 효소와 반응하는 현상에 따라 광도측정법이나 전기측정법이 사용된다. 광도측정법은 효소를 포함하는 테스트 스트립에 혈액을 떨어뜨리면 색상을 띠는 화합물이 만들어지고, 분광광도계법으로 색상을 정량적으로 측정하여 혈당 농도를 분석한다. 전기측정법은 효소반응 과정에서 전기화학적으로 발생하는 전류를 측정하여 혈당의 농도를 정량화 측정하며, 간단하며 경제적이어서 자가모니터링 혈당(SMBG: Self Monitoring for Blood Glucose) 기기에 주로 활용된다. 최근에는 비효소적인 방법으로 다양한 나노물질들을 이용하는 보다 신속하고 정확한 혈당측정 센서들도 개발되고 있다.

당뇨병은 발병 시에 오랜 기간 지속되거나, 재발이 계속되는 만성질환으로 일상적인 혈당 모니터링 및 관리가 요구된다. 특히, 연속혈당측정을 위해서는 무채혈 혈당 측정이 가능해야 한다. 이에 따라 지난 수십 년 동안 당뇨병 환자들을 채혈의 고통에서 벗어나게 해 줄 사용자 친화적인 무채혈 혈당측정을 위하여 실로 매우 다양한 기술들이 연

구되어 왔다.

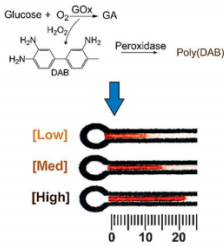
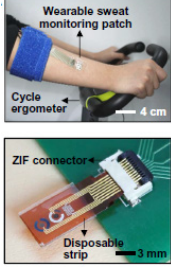
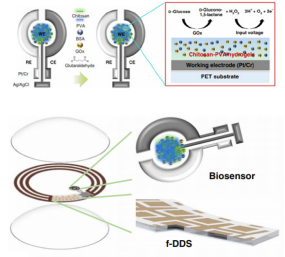
무채혈 혈당 측정기술은 포도당 측정 센서의 인체 삽입 여/부에 따라 크게 침습법과 비침습법으로 분류된다. 무채혈 침습법은 작은 탐침이나 임플란트 형태의 최소 침습적 센서를 활용하여 혈관 밖 조직 세포 사이에 있는 체액인 간질액에서 포도당 농도를 측정하는 방법을 주로 사용한다. 비침습 측정법은 현재까지 독보적인 기술의 부재로 매우 다양한 접근방법들이 연구되고 있으며, 본고에서 필자는 검체 유형에 따라 체외 체액형, 간질액형, 혈액형 비침습법으로 구분하여 설명하고자 한다. 체외 체액형 비침습법은 눈물, 땀과 같이 체외로 배출되는 체액에 포함된 포도당 농도를 측정하여 혈당 농도를 간접적으로 측정한다. 간질액형 비침습법은 간질액의 포도당 농도를 비침습적으로 측정하는 방법을 의미하며, 이는 비침습 측정 신호의 피하 조직내 침투 깊이가 얕아 주요 검체로 혈관 외 간질액을 이용하는 경우에 해당한다. 혈액형 비침습법은 측정 신호의 침투 깊이가 충분하여 간질액뿐만 아니라 혈관 내 혈액에 포함된 혈당 측정이 가능한 수준의 비침습법으로 정의할 수 있다.

다음 설명에 앞서 검체 유형에 따른 연속혈당 모니터링의 실시간성과 측정 용이성에 대하여 검토할 필요가 있다. 기본적으로 실시간 혈당 농도는 혈관 내의 혈액을 검체로 하는 것이 가장 정확하다. 조직 세포와 모세혈관 사이에 존재하는 간질액은 혈당 농도 변화를 간접적으로 모니터링하는 데 유용하지만, 간질액에서 측정되는 혈당 농도는 혈관 내의 혈당 농도에 비하여 약 5~25분의 시간 지연이 있는 것으로 알려져 있다[7].

체외 체액형 비침습법은 최근 발전하는 나노기술을 활용하여 눈물, 땀, 소변 등의 체액에 포함된 미량의 포도당을 고감도로 감지하여 혈당을 측정한다. 현재까지 연구되고 있는 여러 다양한 접근법 중에서 마이크로플루이딕 종이, 피부 패치, 콘택트렌즈, 코일 형태의 기술 사례들을 표 1에 비교한다.

마이크로플루이딕 종이[8]는 가장 저렴한 방법일 수 있지만, 상시적인 검체의 채집이나 연속혈당 모니터링에 적용이 어려운 단점이 있다. 기초과학연구원(IBS) 김대형 박사팀에서 개발하는 피부 부착형 당뇨패치[9]나 포항공대(Postech) 한세광 교수

표 1 체외 체액형 비침습적 혈당측정 사례 비교

측정부위	외부	피부 패치형	눈 삽입형
체액	눈물, 땀, 소변	땀	눈물
센서형태	Microfluidic Paper (간헐적 모니터링)	Patch (무선 연속모니터링)	Contact Lens/Flexible Coil (무선 연속모니터링)
예시 그림	 [Low] [Med] [High] 0 10 20	 Wearable sweat monitoring patch Cycle ergometer ZIF connector Disposable strip 4 cm 3 mm	 Biosensor 1-DDS
	(출처[8])	(출처[9])	(출처[10])

출처 Reproduced with permission from [8], CC-BY; [9], CC-BY-NC 4.0; [10], CC-BY-NC 4.0.

팀에서 개발하는 스마트 콘택트 렌즈[10]는 혈당 측정뿐만 아니라 인슐린 전달이 가능한 다기능 집적형으로 개발되는 것이 특징이다. 네덜란드 기업 NovioSense의 경우 눈꺼풀 아래에 배치하는 코일 모양의 혈당측정 센서 기술을 개발하고 있다[11]. 이러한 방법들은 주로 체액 내의 포도당에 노출되

면 화학반응을 하는 효소가 고정된 센서 전극을 통해 전류를 측정하고 측정 결과들을 연속적으로 무선 전송할 수 있도록 개발되고 있다.

비침습법은 피부 아래의 간질액 조직 또는 혈관 부위까지 인체에 무해한 물리적 신호를 비침습적으로 송·수신함으로써 혈당을 측정한다. 혈관과

표 2 체외 체액형 비침습적 혈당측정 사례 비교

구분	세부 기술	장점	단점
광학 (융합)	Surface Plasmon Resonance(SPR)	• 높은 민감도 • 나노기술과 접목 용이	• 움직임, 땀, 체온에 민감 • 비침습 측정 어려움
	Fluorescence	• 매우 높은 혈당 감도(단분자레벨까지) • 혈당에 대한 높은 특이성(분자 광학특성) • 광산란에 영향이 없음	• pH 변화, 산소수준으로 인한 간섭에 취약 • 생물학적 이물질의 잠재적 독성 문제 • 형광체 단수명, 자가형광에 취약
	Optical Polarimetry	• 매우 높은 분해능 • 광부품의 소형화 용이	• 온도변화, 움직임, 공간섭에 민감 • 오랜 측정 시간(~30분)
	Optical Coherence Tomography(OCT)	• 높은 분해능, 신호잡음비 • 혈압, 심박동, 적혈구 용적에 민감하지 않음	• 피부의 온도변화 및 움직임에 민감 • 조직 불균일성에 취약
	NIR Spectroscopy	• 물투과성이 높은 광학적 특성 • 상대적으로 저가화에 유리 • 혈당농도에 직접적으로 비례하는 신호세기	• 불균일 혈당분포에 따른 판독오류 가능 • 낮은 혈당농도에서 정확한 측정 어려움 • 낮은 혈당 특이성, 높은 광학적 산란
	MIR Spectroscopy	• NIR 대비 낮은 광산란, 높은 혈당 광흡수성 • 특정 MIR 파장에서 높은 광흡수 특성	• 제한된 침투 깊이로 반사 측정만 가능 • 물에 의한 강한 흡수성, 고가격 부품
	Raman Spectroscopy	• 높은 특이성 • 온도 변화 및 물 성분에 낮은 민감도 • 산란광을 측정하므로 표면의 특성에 무관	• 헤모글로빈 같은 다른 분자들로부터 간섭성 • 레이저 파장 및 세기의 불안정성에 민감 • 긴 수집 시간, 노이즈 간섭 및 형광에 취약
	FIR/THz Spectroscopy	• NIR 및 MIR 대비 낮은 광산란 특성	• 매우 높은 물 흡수성, 매우 낮은 분자 식별
	TOF/THz-TDS Spectroscopy	• 배경 소음에 영향이 적음 • 단일 초단파로 넓은 주파수 범위 연구 • 단일 스캔으로 복잡한 유전율 측정 가능	• 오랜 측정 시간 • 낮은 공간/깊이 해상도
열	Photoacoustic Spectroscopy	• 비교적 간단한 방법 • 물, 소금, 콜레스테롤, 알부민에 영향이 적음 • 산란 입자에 의한 영향이 없음	• 온도, 맥동, 운동 및 주변 소음 변화에 영향 • 낮은 신호잡음비 • 측정 데이터 통합 시간
	Thermal Emission Spectroscopy	• 수동 측정기술(능동 소자 불필요) • 우수한 혈당 파장 선택성(9.4μm) • 생체 손상 위험이 없고, 보정이 불필요	• 온도변화 및 움직임에 민감 • 조직의 두께에 민감한 방사세기 • 혈당 변화의 신속 측정에 부적합
전자기	Metabolic Heat Conformation	• 용이한 생체 정보 측정	• 온도를 포함한 환경변화 및 땀에 민감
	Millimeter and Microwave Sensing	• 고혈당 조직까지의 충분한 신호 침투 깊이 • 이온화 위험이 없음 • 혈당 농도 변화에 민감	• 혈액의 생물학적 차이에 민감 • 호흡, 땀, 심박동 등의 생리학적 변수에 민감 • 낮은 선택성
	Electromagnetic Sensing	• 단일 주파수 사용 시 다른 매체 간섭 최소화 • 이온화 위험이 없음	• 온도에 매우 민감
음향	Bioimpedance Spectroscopy	• 비교적 저가화 • 피부 상에서 측정 용이	• 온도변화, 움직임, 땀에 민감 • 세포막 영향 생리학적 조건에 민감
	Ultrasound	• 침투 깊이, 피부색 변화에 따른 영향이 적음	• 대기 온도에 민감

같이 고혈당 조직까지 충분한 신호 침투가 가능할 경우 혈당 농도의 실시간 변화에 보다 민감한 모니터링이 가능하다. 스마트 렌즈나 코일과 같이 인체에 부분 삽입을 해야 하는 비침습법과 구분하여 완전 비침습 혈당측정 기술로 인식된다. 2000년대 이후 수십 종 이상의 다양한 비침습 혈당 기술들이 연구되었는데 주로 사용되는 물리적 신호 유형에 따라 크게 광학, 열, 전자기, 음향 기술의 네 가지 그룹으로 세분화할 수 있다.

현재 가장 폭 넓게 연구되고 있는 비침습 측정 기술은 광의 흡수, 반사, 산란 특성을 활용한 광학적 접근법으로 표면 플라즈몬 공명(SPR), 형광(Fluorescence), 광편광(Optical Polarimetry), 공간섭단층촬영(OCT), 근적외선·중적외선·원적외선 분광(NIR/MIR/FIR spectroscopy), 라만 분광(Raman spectroscopy), 테라헤르츠 시간영역 분광(THz-TDS spectroscopy), 광음향 분광(Raman Spectroscopy) 등의 다양한 기술들이 있다. 체외 분자진단에 주로 활용되는 SPR 기술은 나노기술과 접목되어 고감도 측정이 가능하지만 완전 비침습 기술로 활용하기에는 인체에 대한 광학적 침투 깊이에 제약이 따른다. 형광은 일반적으로 스토크스 쉬프트(Stoke's Shift)로 알려진 물질의 광흡수 파장과 발광 파장의 차이를 이용하는 기술로 여러 분광법 중에서 비교적 고감도 검출이 가능하나 생체 조직의 자가 형광 특성이 취약하므로 외부 형광 표지자의 활용이 요구되는데 잠재적 독성 등의 문제로 비침습 적용에 어려움이 따른다. 인체에서 광학적으로 가장 투명한 조직인 눈에서 포도당에 의한 광학적 편광 특성을 이용하거나 안구검사에 널리 활용되는 공간섭단층 측정기술을 활용하여 포도당 농도에 따른 광 특성의 차이로 혈당과의 상관성을 측정하는 기술도 주목된다. 근적외선·중적외선·원적외선 분광법은 포도당 분자 및 포도당 수용액 원자 시슬

에 따라 광흡수가 높은 여러 파장영역에서의 광학적 세기 특성을 혈당 측정에 주로 이용하며, 비침습 적용을 위하여 오래전부터 가장 활발하게 연구되어온 기술 분야로 비침습 혈당 측정을 위한 잠재적 가능성이 입증되었으나 다른 분자 신호들과의 변별성 또는 광학적 침투 깊이의 한계 등으로 상용 수준의 충분한 신뢰성을 확보하는 데 여전히 어려움이 있다. 이에 비하여 라만 분광법은 입력광에 대한 표적 분자의 광산란에서 독특한 출력 광파장 차이를 이용하는 것으로 인체 내 혼합 분자들 속에서 포도당 분자만의 특이성을 검출하는 데 유망한 기술로 주목받고 있다. 아울러 광음향 분광법은 표적 분자에 반응도가 높은 광파장 및 광변조 신호를 가할 경우 팽창 수축 효과에 따른 압력 변화로 생성되는 음향 신호를 측정하는 것으로 역시 포도당 분자의 특이성을 검출하기에 유망한 기술의 하나로 인식된다.

열적 접근법으로는 포도당의 $9.4\mu\text{m}$ 원적외선 흡수특성을 활용하는 열복사 분광(Thermal Emission Spectroscopy), 신진대사 과정에서 포도당의 산화 반응에 의해 생성되는 열을 측정하는 대사열구조(Metabolic Heat Conformation) 기술 등이 있다. 다른 기술들에 비해 열적 접근법은 자연적으로 생성되는 신호를 수동적으로 측정하는 것이 특징이다.

전자기적 접근법은 다른 기술에 비해 상대적으로 포도당에 대한 특이성이 낮지만 인체에 대한 투과도가 높고 저가화가 가능한 기술로 평가된다. 인체 내 혈당 농도에 따른 전자기파의 유전율이나 전도율 변화를 측정하는 밀리미터파 및 마이크로파 감지(Millimeter and Microwave Sensing), 전극 코일들로 구성된 인덕터들 사이에 놓인 생체 조직 내의 혈당 농도에 따른 유도 전류나 전압 차이를 측정하는 전자기적 감지(Electromagnetic Sensing), 혈당 농도에 의해 유발되는 나트륨 및 칼륨 이온

농도 변화를 유전율 및 전도율로 측정하는 생체임피던스 감지(Bioimpedance Sensing) 등의 방법들이 있다.

음향적 접근법은 음향신호의 전파 시간으로 혈당 농도에 따른 음향 속도의 변화를 측정하는 방법으로 인체 내 깊이 투과성이 매우 우수하지만, 음향 신호만으로 혈당 측정 신뢰도를 확보하는 데 한계가 있어 최근에는 광학기술과 결합된 광음향 분광법이 주로 연구되고 있다.

앞서 설명한 비침습 혈당측정 기술들은 Gonzales의 논문[12]에 잘 정리되어 있으므로 보다 상세한 내용에 관심 있는 독자는 해당 논문과 이에 참조된 논문들을 참고하기 바란다. 표 2에 정리된 비침습 혈당측정 기술의 장단점 비교는 참고문헌 [12]의 내용을 위주로 정리하였으나, 일부 내용은 필자의 주관적 판단이 적용되었음을 밝힌다.

IV. 연속혈당측정 상용화 기술 동향

연속포도당측정(CGM: Continuous Glucose Monitoring) 또는 연속혈당측정 상용화 기술은 2000년대 초에 처음 상용화 시제품이 출시되었으나 최근에 정확성, 가격 및 사용자 편의성 등이 크게 개선되면서 제1형 당뇨병 환자를 중심으로 그 사용이 증가하고 있다. CGM은 저혈당 빈도를 증가시키지 않으면서 일상적 HbA_{1c} 목표치 관리가 필요한 제1형 당뇨병 환자들에게 특히 유용하지만, 일상적으로 혈당관리가 필요한 당뇨병 환자나 당뇨 전증 환자들에게도 유용하다는 연구결과들이 보고되고 있다.

CGM 성능에 대하여 국제적으로 승인된 표준은 아직 없지만, ISO/IEEE FDIS 11073-10425는 CGM 장치와 상호 운용성을 위한 통신 규범을 정의한다. 또한, 현재 CGM의 정확도 성능을 평가

표 3 CGM 기술 분류

구분	간헐적 측정 (intermittently viewed)	실시간 측정 (real time)
최소침습 (MI-CGM)	MI-iCGM	MI-rtCGM
비침습 (NI-CGM)	NI-iCGM	NI-rtCGM

하는 가장 일반적인 측정 항목으로 MARD(Mean Absolute Relative Difference)가 사용된다. MARD는 CGM 측정값과 기준 포도당 값 사이의 절대 오차 평균을 나타내는 백분율로 작은 값일수록 참조 값에 더 가깝다는 것을 의미하며 클수록 더 큰 불일치가 있음을 나타낸다[13].

CGM 상용화 기술은 최소침습 방식의 MI-CGM(Minimally Invasive CGM) 제품과 비침습 방식의 NI-CGM(Non-Invasive CGM) 제품으로 구분하여 설명할 수 있다. 또한, CGM은 실시간 또는 간헐적 측정 방식에 따라 rtCGM(real-time CGM)과 iCGM(intermittently viewed CGM)으로도 구분되기도 한다. 본고에서는 상호 결합된 기술 간의 명확한 구분을 위하여 표 3의 영문 약어를 사용하고자 한다.

현재 CGM 시장은 MI-CGM 제품을 판매하는 Medtronic, Dexcom, Abbott 등의 기업들이 선두주자로 독점적 지위를 형성하고 있으며, 이들 제품보다 경쟁력을 갖춘 MI-CGM 및 NI-CGM 제품을 개발하는 많은 벤처기업들이 새로운 시장을 개척하고자 노력하고 있다. 이 장에서는 먼저 MI-CGM 제품들을 중심으로 상용화 기술을 살펴보고, 다음으로 NI-CGM 및 웨어러블 CGM에 대한 상용화 기술개발 동향을 살펴보고자 한다.

1. 최소침습 연속혈당측정(MI-CGM)

MI-CGM 제품들은 일반적으로 센서, 송신기,

수신기의 기능으로 구성된다. 센서는 약 5mm 길이 이의 작은 탐침, 체내 삽입되는 임플란트, 또는 피부 부착형 패치 형태로 다양한 기술들이 적용되며, 송신기는 센서에 연결되어 연속적으로 혈당을 측정, 기록하며 수신기에 데이터를 전달한다. 수신기는 송신기로부터의 데이터를 저장하고 사용자에게 실시간 수치 및 그래프 등을 표시하거나 공유하는 기능을 한다. 제품에 따라 송신기(Transmitter)는 수신기와 일체형으로 웨어러블 또는 핸드헬드 형태의 개별 단말로 개발되기도 하며, 수신기로는 전용 앱이 설치된 휴대폰이 사용되기도 한다.

MI-CGM은 초기에 손가락 채혈 핑거스틱 보정이 요구되거나 간헐적 측정이 가능한 형태의 제품들이 출시되었으나, 현재는 보정이 불필요하며 5분 이내의 간격으로 실시간 연속적 측정이 가능한 rtCGM 제품들로 진화하고 있다. 시장 진입 단계에 있어 대부분 기업이 먼저 CE(Conformite Europeenne) 승인을 받아 유럽시장에 진입한 후 FDA(Food and Drug Administration) 승인을 받아 미국시장에 진출하는 경향을 보인다. 표 4에 현재

FDA 승인 제품을 중심으로 시장에서 판매되고 있는 주요 MI-CGM 상용화 기술의 주요 특징을 비교하였다.

Medtronic사의 Guardian 제품은 교체 주기가 7일 인 센서를 복부 또는 팔에 부착하여 인슐린 펌프와 함께 사용 가능한데, 정확한 연속혈당 모니터링을 위하여 하루에 3~4차례 손가락 채혈 핑거스틱으로 검사한 결과로 보정이 요구되며 14세부터 75세까지의 당뇨병 환자에 사용 가능한 것으로 FDA 승인되었다.

Dexcom사는 기존에 손가락 채혈 혈당계 보정을 필요로 하던 G4, G5 제품의 판매를 2020년 말로 중단하였으며, 현재는 2018년 FDA 승인된 G6 제품을 판매하고 있다. 2세 이상의 어린이와 성인에 모두 사용가능하도록 승인된 G6 제품은 핑거스틱 보정을 필요로 하지 않으며 인슐린 펌프 등의 다른 당뇨기기들과의 호환성도 크게 개선하였다. 복부 또는 윗엉덩이 부위에 적용할 수 있는 센서는 내장 의료용 접착제로 부착되어 방수기능을 가지며 교체 주기가 10일이고, 송신기는 배터리 수명이 다하

표 4 MI-CGM 상용화 제품 비교

기업, 국가	Metronic	Dexcom	Abbott	Senseonics	NemaauraMedical
제품명	Guardian	G6	FreeStyleLibre2	Eversense (임플란트)	SugarBEAT (Patch)
기술분류	rtCGM	rtCGM	iCGM (Libre3:rtCGM)	rtCGM	rtCGM
적용부위	복부/팔	복부/윗엉덩이	팔(상완)	팔(상완)	팔
센서기술	간질액 내 혈당, microneedle	간질액 내 혈당, microneedle	간질액 내 혈당, microneedle	간질액 내 혈당, 형광 폴리머 임플란트	간질액 내 혈당, 역이온도입법
센서교체주기	7일	10일 3개월	14일	90일	1일(24시간)
제품인증	FDA(2018)	FDA(2015, G4/G5) FDA(2018, G6)	FDA(2017, Libre2) FDA(심의중, Libre3)	FDA(2019)	CE(2016, wristwatch) CE(2019)
기업 홈페이지	https://www.medtronicdiabetes.com/home	https://www.dexcom.com/home	https://www.freestyle.abbott/us-en/home.html	https://www.senseonics.com/	https://nemaauramedical.com/

출처 제품명 관련 기업 홈페이지 및 웹 분석 결과.

는 3개월마다 교체가 필요한 것으로 조사된다.

Abbott Laboratories사의 Freestyle Libre는 손가락 채혈 교정을 필요로 하지 않는 최초의 iCGM 제품으로 평가되며, 2014년 CE 승인, 2017년 FDA 승인을 받았다. 센서는 상완에 적용되며 교체 주기는 14일로 가장 길고, 초기 장착 후 요구되는 워밍업 시간도 Guardian 및 G6에 비해 짧은 1시간이다. Freestyle Libre는 별도의 송신기 없이 센서에 데이터를 저장하고 있다가 사용자가 수신기로 센서 위를 스캔하여 결과를 확인한다. 업그레이드된 Freestyle Libre2의 경우에도 블루투스 기능이 내장되어 저혈당 및 고혈당 상황에서 자동으로 경보를 지원하는 기능이 추가되었지만, 사용자가 센서 위에 스캔을 수행해야 하므로 iCGM 또는 FGM(Flash Glucose Monitoring) 기기로 표현된다. Abbott사의 최신 모델인 Freestyle Libre3은 1분마다 스마트폰으로 데이터 전송이 가능한 rtCGM 제품으로 2020년 9월에 CE 승인을 받았으며 현재 미국 FDA 승인을 신청한 상태로 조사된다.

다음으로 소개할 두 가지의 MI-CGM 제품들은 소형 탐침 센서가 아닌 독자적 센서 기술들을 활용하고 있다. 2019년 FDA 승인을 완료하고 미국 시장에 성공적으로 출시된 Senseonics사의 Eversense 제품은 형광 폴리머 기반의 임플란트 센서를 체내에 삽입하여 사용하는 것으로 기존 제품보다 월등히 긴 센서 교체 주기와 가격 경쟁력이 장점이지만, 핑거스틱 보정이 필요하고 3개월마다 전문의 시술과 그 비용을 부담해야 하는 것이 단점이 될 수 있다. 사용 연령은 18세 이상으로 5분 이내의 간격으로 연속측정이 가능하다. 영국 기업 Nemaura Medical사의 SugarBEAT 제품은 역이온도입(Reverse iontophoresis) 기반의 패치형 센서를 팔에 저자극성 실리콘 접착제로 부착하여 24시간 연속혈당 측정이 가능하며 저렴한 가격이 장점으로 1일 1회 핑거

스틱 보정이 필요하다. CE인증 완료 후 유럽에서 판매되고 있으며, 2020년 신청한 FDA 승인은 아직 완료 전으로 조사된다. SugarBEAT에 사용되는 역이온도입 기술은 피부에 밀착된 양극 및 음극을 통하여 간질액 내의 양이온과 음이온의 전류 순환에 따른 용매 흐름에 의한 포도당 추출을 기반으로 하므로 최소 침습 기술로 분류되지만, 인체 내로 삽입되는 바늘이나 임플란트가 아닌 패치형 센서이므로 Nemaura Medical사에서 홍보하는 바와 같이 비침습으로 보기도 하므로 판단은 독자에게 맡긴다.

2. 비침습 연속혈당측정(NI-CGM)

NI-CGM 기술은 2000년대에 다양한 신기술기반 벤처기업들의 등장으로 시장에서 크게 주목받았으며, Pendra, GlucoWatch 등과 같이 일부 제품들은 CE 또는 FDA 승인까지 받아 시장에 출시되기도 하였다. 그러나 초기 상용화 시제품들은 정확도, 신뢰성, 안정성, 자금 등의 다양한 문제들로 시장에서 성공적인 결과를 얻지는 못하였으며, 2010년대에는 많은 관심을 모았던 미국 알파벳(Alphabet)의 스마트 콘택트 렌즈 개발이 중단되는 등의 일련의 과정들로 인해 비침습 혈당측정의 실용성에 대하여 일부 회의적으로 바라보는 시각도 증가하였다. 하지만 최근 NI-CGM 기술 개발 현황을 보면 MI-CGM의 기술적·비용적 한계를 극복하고 더 나아가 웨어러블 헬스케어 기기에 적용하기 위한 노력들이 활발하게 진행되고 있음을 알 수 있다.

현재 NI-CGM 상용화 기술개발을 위한 노력들은 크게 다음 두 가지로 분석해 볼 수 있다. 첫 번째는 이미 시장 지배력을 확보한 MI-CGM 수준의 정확도와 가격 경쟁력을 확보하기 위한 것이고,

두 번째는 웨어러블 및 연속측정 편의성 확보와 함께 헬스케어 기기로 응용분야 확장을 추구하는 것이다. 간질액 내의 포도당 측정을 기반으로 하는 제품들은 급격한 혈당 수치 변화에 대응이 어려울 수 있으며, 핑거스틱 보정과 주기적 교체가 요구되는 센서는 사용자들에게 불편과 추가적인 비용을 요구한다. 이에 비해 NI-CGM 기술은, 아직 상용화에 많은 어려움이 있지만, 센서 교체를 최소화하거나 교체 없이 HbA_{1c}를 포함하는 실시간 혈당 수치에 접근할 수 있으므로 사용자 편의성이 높은 차세대 기술로 인식된다. 현재 상용화 단계에 있는 NI-CGM 제품들은 모두 iCGM 제품으로 조사되며, 이는 비침습 측정이 주변 환경에 따른 센서 신호 간섭, 인체 피부 상태, 땀 등의 사용 조건과 움직임에 따른 진동에도 영향을 받기 때문으로 분석된다.

현재 유럽 CE 승인을 완료하고 시장에 출시된 제품으로는 이스라엘 Integrity Applications사의 GlucoTrack, 캐나다 Metamaterial(MTI)사의 Glu-

coWise, 이스라엘 Cnoga Medical사의 Combo Glucometer 모델이 있다. 전 세계적으로 널리 알려진 비침습 혈당기로 GlucoTrack은 제2형 당뇨병 및 당뇨병 전증 환자를 대상으로 2015년 CE 승인을 받았으며, 국내에서도 식품의약품안전처의 수입허가를 받아 2017년에 출시된 바 있는 제품이다. GlucoTrack은 초음파, 전자기 및 열 혈당 측정기술이 융합된 것이 특징으로 교체 주기가 6개월이며, 간헐적으로 1분 만에 혈당 수치 측정이 가능한 것으로 알려져 있다. GlucoWise는 당초 영국 MediWize사에서 개발한 제품으로 2018년 MTI사에서 인수하여 현재 판매하고 있다. 센서와 송신기 일체형 제품으로 엄지와 집게손가락 사이의 연조직에 끼워서 60GHz 대역의 밀리미터파를 사용하여 혈당을 측정하는 것이 특징이다. Combo Glucometer도 일체형 소형 제품으로 손가락에 끼워서 다수의 근적외선(NIR) 파장을 이용하여 혈당을 측정하며, 유럽을 비롯하여 브라질, 중국, 캐나다 등 전 세계 30여 개국에서 승인을 완료하고 미국 FDA에 승인을

표 5 NI-CGM 상용화 기술 및 제품 비교

기업, 국가	Integrity Applications	Metamaterial Inc (META,MTI)	CnogaMedical	DiaMon Tech	Light Touch Technology
제품명	GlucoTrack	GlucoWise	Combo Glucometer	D-Pocket	LTT
기술분류	iCGM	iCGM	iCGM	iCGM	iCGM
적용부위	귓볼	엄지-집게손가락 사이 또는 귓볼	손가락	손가락	손가락 (엄지/중지)
센서기술	Ultrasonic+ Electromagnetic+ Thermal	mm-Wave spectroscopy (60GHz)	NIR spectroscopy (λ: 625nm, 740nm, 850nm, 940nm)	Photothermal detection	MIR spectroscopy/ Optical Parametric Oscillation λ: 6-9μm
센서교체주기	6개월	불필요	불필요	개발단계	개발단계
제품인증	CE Mark(2015) CEMark(2020)	CE Mark(2019)	CE(2014) FDAPending		
기업 홈페이지	http://www.integrity-app.com/	https://metamaterial.com/solutions/non-invasive-glucose-monitoring/	https://www.cnogacare.co/	https://www.diamontech.de/home	https://www.light-tt.co.jp/

출처 제품명 관련 기업 홈페이지 및 웹 분석 결과.

기다리는 것으로 조사된다. 센서 패키지 조건과 자료에 따라 다소 차이가 있으나 대략적인 제품 가격은, GlucoTrack이 약 100만 원대의 고가인데 비하여 GlucoWise는 약 10만 원대, Combo Glucometer는 약 50만 원대의 중저가형 제품이다. 아울러 소형 탐침 방식의 MI-CGM 제품들이 핑거스틱 보정 또는 무보정으로 약 9% 수준의 높은 MARD 정확도를 보이는 데 비해, NI-CGM 기기들은 아직 10% 중 후반대의 낮은 MARD 정확도를 가지는 것으로 파악된다[14,15].

한편, 최근 신생기업들의 의욕적인 상용화 개발 목표가 주목된다. 2015년 설립된 독일의 DiaMon Tech는 레이저 유도 광열 검출(Photothermal Detection) 혈당 측정 기술을 확보하고 손가락 적용 휴대형 D-Pocket 모델을 2022~2023년까지, 손목밴드 제품인 D-Sensor 모델을 24년까지 상용화하는 것을 목표로 하고 있다. 2017년 설립된 일본의 Light Touch Technology는 6~9마이크로 파장대의 중적외선(MIR) 분광법 기술을 확보하고, 현재 손가락 끝 터치 방식으로 5초 만에 혈당측정이 가능한 제품을 2022년까지 상용화하는 것을 목표로 하고 있다. 표 5에 이들 상용화 및 개발단계에 있는 NI-CGM 기술들을 비교하였다.

이 외에 2010년대 중후반에 설립된 다수 기업들이 각기 다양한 방식의 비침습 센서기술이 적용된 손목시계형 웨어러블 NI-CGM 제품들을 개발하고 있어 향후 NI-rtCGM 방식의 상용화 성공 여부가 주목된다. 각 사의 홈페이지 및 웹검색 자료들에 따르면 미국 Movano는 다중 안테나 무선 주파수, 이스라엘 Wear2b는 근적외선 스펙트럼, 미국 LifePlus는 다파장 스펙트럼, 영국 Afon Technology는 1~10GHz 마이크로파, 미국 Alertgy는 소형화 MRI 기술을 기반으로 개발 중인 것으로 파악된다.

한편, 프랑스의 PKvitality사는 손목에서 간질액 최소침습이 가능한 마이크로 포인트 어레이 센서를 활용한 K'Watch Glucose 제품을 개발하고 있어 손목시계형 웨어러블기기에서도 MI-CGM 기술의 상용화 개발이 진행되고 있다.

V. 결론

현재 최소침습으로 간질액에서 포도당 농도를 연속적으로 측정하는 MI-CGM 기술은 인슐린 공급이 필요한 제1형 당뇨병 환자들에게 특히 유용하지만, 실제 혈당 수치와의 시간 지연과 주기적인 센서 교체 및 비싼 CGM 장치에 따른 추가 비용 등으로 기존의 채혈식 SMBG 기기를 대체하기에는 진입 장벽이 존재한다. 이러한 단점들을 개선하고 HbA_{1c} 혈액 수준의 혈당 수치를 비침습적으로 측정 가능한 NI-CGM을 위하여 매우 다양한 방식의 기술들이 개발되고 있으나 아직 정확도 및 연속측정 성능에 있어 SMBG나 MI-CGM 기기들에 비해 다소 미흡한 상황이다.

3개월마다 HbA_{1c} 혈액 검사로만 수행할 수 있는 혈당 조절 측정의 새로운 방법으로 CGM은 신속한 혈당 정보를 제공하므로 혈당 조절을 보다 가속화하는 데 도움을 줄 수 있어 2형 및 당뇨병전증 환자들에게도 유익한 기술로 인식된다. 아직 초기 상용화 단계에 있는 NI-iCGM기술은 정확도를 보다 개선하고 센서 교체 없이 가격 경쟁력을 확보한다면 간헐적 측정 방식만으로도 기존의 SMBG 기기들을 빠르게 대체할 것으로 전망한다. 아울러 신체 활동에 따른 여러 환경적 영향들을 최소화하면서 임상적 적용이 가능한 수준의 웨어러블 NI-rtCGM 개발은 식습관 개선과 함께 상시 혈당 건강관리를 위한 미래 헬스케어 기술로도 널리 활용이 가능할 것이다.

약어 정리

CE	Conformite Europeenne
CGM	Continuous Glucose Monitoring
FDA	Food and Drug Administration
HbA1C	Glycated Hemoglobin
iCGM	intermittent CGM or intermittently viewed CGM
MARD	Mean Absolute Relative Difference
MI-CGM	Minimally Invasive CGM
NI-CGM	Non-Invasive CGM
rtCGM	real-time CGM
SMBG	Self Monitoring for Blood Glucose

참고문헌

- [1] <https://en.wikipedia.org/wiki/Diabetes>
- [2] <https://www.mk.co.kr/news/it/view/2020/11/1167916>
- [3] <http://www.ikunkang.com/news/articleView.html?idxno=21762>
- [4] <https://en.wikipedia.org/wiki/Hypoglycemia>
- [5] <https://medicalxpress.com/news/2021-03-painless-glucose-evidence-diabetes-patients.html>
- [6] 김재현, “2019년 한국의 지속혈당감시 장치,” 대한내분비학회 소식지, 제12권 제4호, 2019.
- [7] T. Siegmund et al., “Discrepancies between blood glucose and interstitial glucose. technological artifacts or physiology: Implications for selection of the appropriate therapeutic target,” J. Diabetes Sci. Technol. vol. 11, no. 4, 2017, pp. 766-772.
- [8] S. Liu, W. Su, and X. Ding, “A review on microfluidic paper-based analytical devices for glucose detection,” Sensors, vol. 16, no. 12, 2016.
- [9] H. Lee et al., “Wearable/disposable sweat-based glucose monitoring device with multistage transdermal drug delivery module,” Sci. Adv. vol. 3, no. 3, 2017.
- [10] D.H. Keum et al., “Wireless smart contact lens for diabetic diagnosis and therapy,” Sci. Adv. vol. 6, no. 17, 2020.
- [11] A.E. Kownacka et al., “Clinical evidence for use of a noninvasive biosensor for tear glucose as an alternative to painful finger-Prick for diabetes management utilizing a biopolymer coating,” Biomacromolecules, vol. 19, no. 11, 2018, pp. 4504-4511.
- [12] W.V. Gonzales et al., “The progress of glucose monitoring. a review of invasive to minimally and non-invasive techniques, devices and sensors,” Sensors, vol. 19, no. 4, 2019.
- [13] T. Danne et al., “International consensus on use of continuous glucose monitoring,” Diabetes Care, vol. 40, no. 12, 2017, pp. 1631-1640.
- [14] T. Lin et al., “The accuracy of a non-invasive glucose monitoring device does not depend on clinical characteristics of people with type 2 diabetes mellitus,” J. Drug Assess. vol. 7, no. 1, 2018, pp. 1-7.
- [15] A. Pfurtner et al., “Evaluation of a new noninvasive glucose monitoring device by means of standardized meal experiments,” J. Diabetes Sci. Tech. vol. 12, no. 6, 2018, pp. 1178-1183.