

15CTAP
-C0775
16-02

교통사고
예방을
위한
자가
진단용
피로도
측정기
(바이오센
서)의
기초원천
기술
개발

최
종
보
고
서

2016

국
토
교
통
과
학
기
술
진
흥
원

국토교통 R&D Report

보안 과제(), 일반 과제(o) / 공개(o), 비공개()

국토교통기술촉진연구사업 최종 보고서

R&D /
15CTAP-C077516-02

교통사고예방을 위한 자가 진단용 피로도 측정기 (바이오센서)의 기초원천기술 개발 최종보고서

2016. 08. 23.

주관연구기관 / 연세대학교 산학협력단

국토교통부

국토교통과학기술진흥원

제 출 문

국토교통과학기술진흥원장 귀하

‘교통사고 예방을 위한 자가 진단용 피로도 측정기(바이오센서)의 기초 원천기술 개발’(연구개발 기간 : 2014. 7. 11 ~ 2016. 7. 10 과제)의 최종보고서 제출합니다.

2016 . 8 . 23 .

주관연구기관명 :	연세대학교 산학협력단장	(대표자)	조 형 희 (인)
협동연구기관명 :		(대표자)	(인)
참여기관명 :		(대표자)	(인)



주관연구기관책임자: 정 효 일
협동연구기관책임자:
참여기관책임자:

국토교통부소관 연구개발사업 운영규정 제38조에 따라 최종보고서 열람에
동의합니다.

3. 보고서 요약서

보고서 요약서

과제 고유 번호	15CTAP-C077 516-02	해당 단계 연구 기간	2014.7.11. - 2016.7.10	단계구분	(총 단계)/ (총 단계)
연구사업명	중사업명				
	세부사업명	국토교통기술촉진연구 사업			
연구과제명	대과제명				
	세부과제명	교통사고 예방을 위한 자가 진단용 피로도 측정기 (바이오센서)의 기초 원천기술 개발			
연구책임자	정효일	해당단계 참여 연구원 수	총: 9 명 내부: 9 명 외부: 0 명	해당단계 연구개발비	정부:375,000 천 원 기업: 천원 정부 외: 천원 계:375,000 천원
		총 연구기간 참여 연구원 수	총: 9 명 내부: 9 명 외부: 0 명	총 연구개발비	정부:375,000 천 원 기업: 천원 정부 외: 천원 계:375,000 천원
연구기관명 및 소속 부서명	연세대학교 산학협력단			참여기업명	
국제공동연구	상대국명:			상대국 연구기관명:	
위탁연구	연구기관명:			연구책임자:	
운전자의 타액 속에는 육체적/정신적 피로에 관련된 생체물질(코티졸, 알파-아밀레이즈 등)이 분비됨. 이러한 생체물질을 실시간으로 측정할 수 있는 고감도 바이오센서를 개발하고 운전자가 쉽게 자가 진단이 가능하도록 스마트폰과 연동시켜 작동하도록 개발하였음. 바이오센서는 신호의 안정화, 저가, 휴대성 등을 위해 스트립(strip)형태로 개발되며 운전 중에도 측정이 가능하도록 스마트폰의 구성요소를 활용하였음. 운전자의 뇌파측정을 통하여 개발된 운전자 피로도 자가 측정기기의 신뢰성을 확보함. 그러므로 바이오센서-스마트폰 연동 시스템은 운전자의 피로도 정량화뿐만 아니라 운전자 경보를 위한 알람기능, 데이터 저장 기능 등이 있어 향후 자동차 보험료 절감기능, 사고 사전 예방 등이 기대됨.				48 페이지	

4. 국문 요약문

연구의 목적 및 내용	운전자의 피로도를 정확하게 측정할 수 있는 스마트폰 기반 자가 측정기술 및 기초원천 기술 개발				
연구개발성과	스트립 바이오 센서 제작 스마트폰 홀더의 설계 및 제작 안드로이드 기반 어플리케이션 개발 유로형상 제어를 통한 스트립 바이오센서 제작 다중 측정용 스트립 센서 설계 및 종이기반 스마트폰 홀더 제작 운전자 편의를 고려한 바이오센서-스마트폰 시스템의 디자인 개선 파일럿 스터디를 통한 운전자 뇌파와 기 개발된 바이오센서와의 신뢰성 확보				
연구개발성과의 활용계획 (기대효과)	본 연구진이 개발하는 바이오센서-스마트폰 연동 측정시스템은 실시간으로 운전자의 피로도를 정확하게 진단할 수 있으므로 운전자 자신의 상태를 파악하여 장시간 운전자가 겪는 졸음상태를 감지 경고하여 자칫 대형사고로도 이어질 수 있는 졸음운전을 사전에 방지할 수 있을 것으로 사료됨. 또한 본 연구진의 독자적인 기술은 국내 시장에서 아직 미개척 상태이므로 상당한 잠재력을 가지고 있다고 볼 수 있음. 따라서 기술개발에 따른 특허권 및 관련 제품의 독점적 생산을 통해 많은 이익을 창출 할 수 있을 것으로 예상됨.				
핵심어 (5개 이내)	피로도 지표	타액	졸음운전	스마트폰	어플리케이션

5. 영문 요약문

〈 SUMMARY 〉

Purpose & Contents	Development of fundamental technology for checking a status of driver's drowsiness accurately based on smartphone measurement system				
Results	Design of a strip biosensor Fabrication of a prototype of the smartphone holder Development of application based on android Development of strip biosensors via microfluidic control system Fabrication of paper-based smartphone holders and strip biosensors to measure multiple biomarkers Refinement of biosensor-smartphone collaborated system considering drivers Enhancement of reliability between driver's EEG and invented strip biosensor through a pilot study				
Expected Contribution	Because drivers are able to find out their drowsiness level accurately via our drowsiness measurement system, they can recognize their fatigue status and avoid further fatal accidents. In addition, our research is still in an unexplored field. In other words, we will have an opportunity that creates blue oceans of uncontested market space. Therefore, we expect that our products will generate an enormous profit via the monopolization of a biosensor market in the future.				
Keywords	fatigue index	saliva	drowsy driving	smartphone	application

6. 영문 목차

< Content >

1. Overview of research	5
2. Trend of worldwide technology	9
3. Results of research	11
4. Achievement	40
5. Future plan	41
6. Information of foreign technology	42
7. Security level of achievement	43
8. Registered equipments at NTIS	43
9. Fulfillment of safeguard at laboratory	43
10. Research performance	43
11. ETC	44
12. Reference	45

7. 본문 목차

< 목 차 >

1. 연구개발과제의 개요	5
2. 국내외 기술 개발 현황	9
3. 연구 수행 내용 및 성과	11
4. 목표 달성도 및 관련 분야 기여도	40
5. 연구개발성과의 활용 계획	41
6. 연구 과정에서 수집한 해외 과학기술 정보	42
7. 연구개발성과의 보안등급	43
8. 국가과학기술종합정보시스템에 등록한 연구시설·장비 현황	43
9. 연구개발과제 수행에 따른 연구실 등의 안전 조치 이행 실적	43
10. 연구개발과제의 대표적 연구 실적	43
11. 기타 사항	44
12. 참고 문헌	45

8. 본문

제1장. 연구개발과제의 개요

1. 연구개발 목적

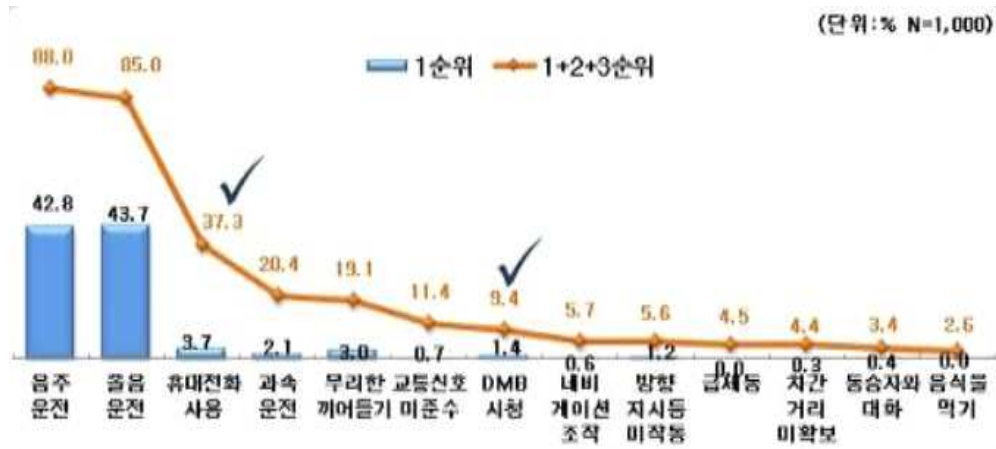
- 운전자의 피로도를 정확하게 측정할 수 있는 스마트폰 기반 자가 측정기술 및 기초원천 기술 개발



<본 연구과제의 목적 및 전체적인 개요를 나타내는 그림>

2. 연구개발의 필요성

- 운전자의 피로도는 교통사고의 발생에 주요한 인적 원인이며 도로교통공단의 자료에 따르면 우리나라는 OECD 가입국가 중 교통사고의 발생건수는 3위이고, 자동차 1만 대당 교통사고 발생건수는 1위임.
- 미국 고속도로 안전 관리국(NHTSA) 통계 조사 자료에 의하면 교통사고를 일으키는 주요 원인 중 하나인 졸음운전은 매년 56,000건이 넘게 발생하며 전체 사망사고 원인의 약 30% 정도를 차지함.
- 한국의 경우 한국도로공사에 의하면 최근 3년간 교통사고로 인한 사망 중 졸음운전에 의한 사망은 연평균 103명, 전체 비율 중 32.2%를 차지함.
- 이렇듯, 졸음으로 인한 사고는 현재까지 교통사고 사망원인의 1위를 차지하고 있고, 졸음운전은 혈중알코올농도 0.05% ~ 0.10% 상태에서 운전하는 것과 같음. 한국과 미국의 교통사고 원인의 1순위인 졸음운전은 음주운전 못지않게 위험함.



<음주운전, 졸음운전이 교통사고 원인의 1위임을 나타내는 그래프>

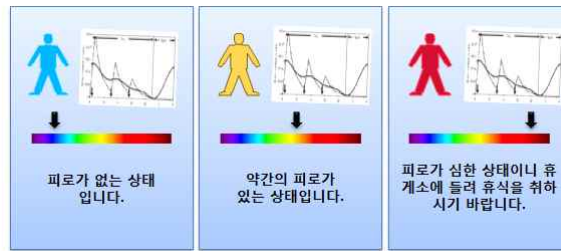
[자료: 국토교통부]

- 운전 중 졸음에 의한 집중도 하락은 차선 이탈로 인한 추돌사고 및 다중 충돌을 유발하여 자칫 대형교통사고로 번질 수 있게 만듦.
- 그리하여 실시간으로 측정하는 졸음운전 방지 시스템 이외에도 국토교통부에서 2011년부터 전국 고속도로와 국도에 설치한 졸음 쉼터로 인해 2013년까지 매년 교통사고로 인한 사망자수가 전년 대비 34% 감소함.
- 졸음운전으로 인한 사망 사고를 방지하기 위하여 유럽에서는 AWAKE 프로젝트를 진행하고 있음. 이를 통하여 고속도로에서 일어나는 충돌 사고의 30%를 예방할 수 있을 것으로 예측됨.
- 아래 그림에서 보는 바와 같이 본 연구진이 개발하는 바이오센서-스마트폰 연동 측정 시스템은 실시간으로 운전자의 피로도를 정확하게 진단할 수 있으므로 운전자 자신의 상태를 파악하여 장시간 운전자가 겪는 졸음상태를 감지 경고하여 자칫 대형사고로도 이어질 수 있는 졸음운전을 사전에 방지할 수 있을 것으로 사료됨.

- 1) 스트립 바이오센서를 통해 타액 속 피로도 지표 감지
- 2) 스마트폰 홀더에 스트립을 넣어두면 스트립에 빨간 라인이 나타난다.



- 3) 빨간 라인은 스마트폰 어플리케이션이 자동으로 읽고 결과는 화면으로 나타난다.



〈본 연구진이 제안하는 운전자의 피로도(졸음 등)의 실시간 측정을 위한 바이오센서-스마트폰 시스템의 구동을 위한 구성도〉

- 이렇게 음주 측정기와 같이 졸음 정도를 측정할 수 있는 휴대용 졸음 측정기가 개발된다면 교통사고를 사전에 예방할 수 있을 것으로 기대됨.
- 또한 스마트폰은 개개인이 보유하고 있는 디바이스이기 때문에 따로 구입을 요하지 않고, 스마트폰에 연동되는 스트립 바이오센서는 종이와 플라스틱으로 구성되기 때문에 값이 싸고 운송 및 보관이 편리하다는 장점을 가지고 있음.
- 본 연구진이 제안하는 바이오센서-스마트폰 시스템은 스마트폰의 광원을 이용하여 바이오센서의 신호를 정량하기 때문에 보다 정확하게 구현될 수 있음. 또한 스마트폰의 특성상 송수신이 편리하기 때문에 사전적인 경보 및 알림 시스템을 도입하기가 유리할 것임.
- 아래 그림과 같이 현재 국내에서 사용되고 있는 휴게소의 피로도 측정기의 경우에는 눈동자의 홍채 상태를 분석해 피로를 4단계로 나타내주고 있음. 하지만 휴게소에 도착할 때 까지 자신의 피로도 측정은 불가능하며 모든 휴게소에 설치가 되어 있지 않음.



〈고속도로 휴게소에 설치된 피로도 측정기기〉 [출처 : 교통신문]

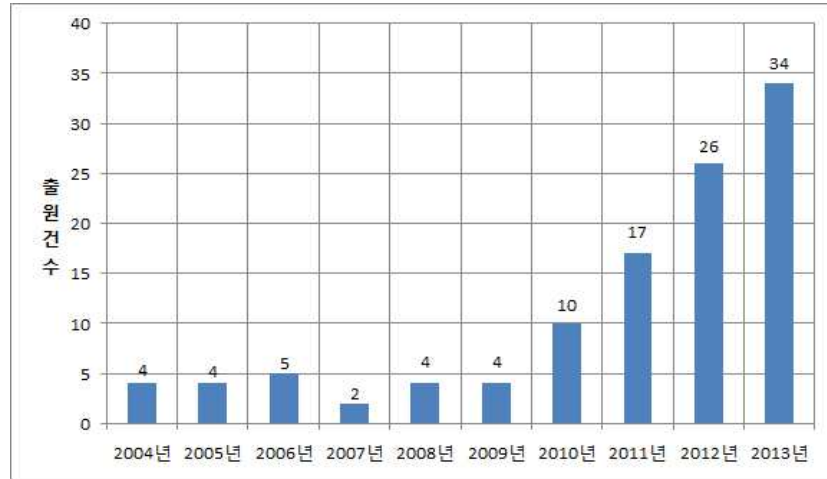
- 또한 운전자 본인 혼자 졸음을 이겨내지 못할 가능성을 대비하여 본 연구진이 개발 중에 있는 스마트폰 어플리케이션을 운전자 가족이나 지인들에게도 다운받게 하여 운전 중 운전자의 피로도 지수가 허용 범위를 넘어설 경우 경고음으로 알려주어 운전자뿐만 아니라 가족에게 알려줄 수 있는 시스템 도입한다면 졸음운전으로 인한 사고율의 현저한 감소가 가능함.
- 운전자들의 피로 증상을 실시간으로 쉽고 정확하며 빠르게 측정할 수 있기 때문에 운전자 자신의 상태를 파악하여 장시간 운전자가 겪는 졸음상태를 예방하여 자칫 대형사고로도 이어질 수 있는 졸음운전을 사전에 방지할 수 있음.
- 특히, 교통 약자 (예 : 어린이, 임산부, 고령자, 장애인 등)에 대한 안전성 개선 및 복지를 확대할 수 있으며 운전자의 피로도를 측정함으로써 교통사고발생 저감을 통한 사회적 비용을 절감할 수 있으며 국가 이미지 제고 가능하며, 기존의 북미와 유럽에 치중되어 있는 바이오센서 시장에서의 국가경쟁력을 확보할 수 있을 것임.
- 운전자들 본인이 졸음 운전한다는 것을 기기로 측정하지 않고도 스스로 인지한다는 것은 객관적인 지표를 바탕으로 하지 않고 주관적인 판단이므로 본 연구진의 과제가 기초원천기술연구임을 감안할 때, 운전자들의 졸음 정도를 객관적인 지표로 수치화 및 정량화 한다면 보다 정확한 데이터 확보 가능할 것임.
- 바이오센서는 전 세계적으로 빠르게 발전하고 높은 성장률과 더불어 그 시장 규모가 매년 커지고 있음. 하지만 운전자의 피로도를 측정하는 바이오센서 기술에 대한 연구는 거의 전무한 상태여서 제품개발에 초점을 맞추기 보다는 교통안전의 실효성에 중점을 두어 원천기술을 확보하며 시장진입 및 신장을 선점할 수 있음.

3. 연구개발 범위

연구목표	연구개발 범위
■ 바이오센서-스마트폰 연동 시스템의 신뢰성 확보를 위한 운전자 대상 시험 검사 연구(pilot study)	• 운전자 편의를 고려한 바이오센서-스마트폰 시스템의 디자인 및 개선 • 스마트폰 “app” 의 개발 및 보완 • 운전자 뇌파와 기 개발된 바이오센서와의 상관관계 규명을 통한 신뢰성 확보 • 실제 운전자 대상으로 실험 진행 및 데이터 축적

제2장. 국내외 기술 개발 현황

- 특허청에 따르면, 운전자 건강진단기술에 관한 특허출원이 2009년까지는 한 해 4건 내외로 미미하였으나, 그 후 급격히 증가하기 시작하여 2013년에는 8.5배 증가한 34건에 이르렀음.



<최근 10년간 운전자 건강진단기술 특허출원 건수> [출처 : 특허청]

- 카메라 영상을 통해 운전자 표정까지도 분석하는 기술이 출원되고 있고, 또한 무선주파수를 이용하여 운전자의 호흡 및 심박 신호를 측정하는 방법, 심장의 혈류 박출에 따른 운전자의 미세한 떨림을 측정하는 방법, 운전자가 전방차량 미등의 깜빡임을 응시할 때 발생하는 뇌파를 측정하는 방법 등, 다양한 비접촉식 생체신호 검출방법을 활용하는 기술이 출원되고 있음 (아래 표 참고).

발명의 명칭	출원일	출원인	주요 내용 및 대표도면
차량용 운전자 맞춤형 서비스 제공 방법 및 장치	2012.04.25	한국전자통신연구원	운전자의 얼굴 표정 등을 분석하여 위급상황을 감지하고, 위급 상황 시 차량을 자동유도하여 안전 지점에 정차시키는 장치
감성기반 안전 운전 자동차 서비스 시스템, 안전운전 서비스를 위한 감성 인지 처리장치 및 안전운전 서비스 장치, 감성기반 차량용 안전운전 서비스	2011.08.29	한국전자통신연구원	운전자 감성을 인지하여 이를 기반으로 안전 운전 서비스를 제공

심탄도 분석 장치와 방법 및 이를 이용한 차량의 심탄도 활용 시스템	2011.12.15	현대·기아 자동차 외	심장의 혈류 박출에 따른 반작용에 의한 미세한 몸의 떨림을 측정하여 운전자의 이상상태를 경고함
SSVEP 기반 차량 안전 주행 제어 시스템 및 방법	2012.03.26	한국과학기술연구원	전방차량 미등의 깜빡임을 응시할 때 발생하는 뇌파의 주파수를 분석하여 운전자의 주의 상태를 판단

[출처 : 특허청]

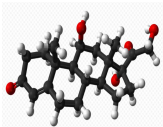
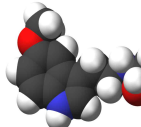
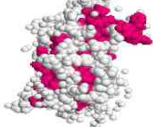
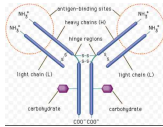
- 현재까지 개발된 운전자 피로도 측정 혹은 졸음운전 방지 기술들은 운전자의 안면 근육 및 몸의 움직임등에 국한되어 있어 운전자들의 피로도 측정에 대한 정확도가 떨어지는 단점이 있음.
- 상기 언급된 제조사 및 자동차 업계에서 보유 및 개발한 시스템은 주로 고급 수입차에 탑재되어 있어 경제적이며 정확도가 높은 기술 개발이 요구됨. 본 연구진이 제안하는 인간 타액내 피로도 지표의 실시간 측정을 위한 스트립 바이오센서의 경우 종이와 플라스틱을 이용해서 가격을 매우 저렴하게 생산할 수 있고 사용도 매우 편리하게 되어 운전자 피로도 측정기술과 시장에 혁신을 가져올 수 있음.
- 또한 현재까지 알려진 운전자의 피로도를 바이오센서로 측정하는 연구는 일본의 야마구치 연구팀 정도로 알려져 있으며, 스마트폰으로 운전자 피로도에 대한 자가 진단이 가능한 연구는 세계적으로 전무한 상태임. 일본 이와타 대학의 야마구치 연구팀은 biosensor and bioelectronics 저널에서 타액 내 졸음 바이오마커인 알파 아밀라아제를 이용한 연구를 진행하였음.
- 하지만 본 연구는 타액 내 바이오마커 4종을 동시에 측정하여 보다 더 운전자의 피로도를 정확하게 분석할 수 있다는 장점과 스트립 바이오센서를 저렴한 가격에 제공할 수 있다는 장점을 갖고 있음.

제3장. 연구 수행 내용 및 성과

1차년도 수행 연구 (2014.7.11. ~ 2015.7.10.)

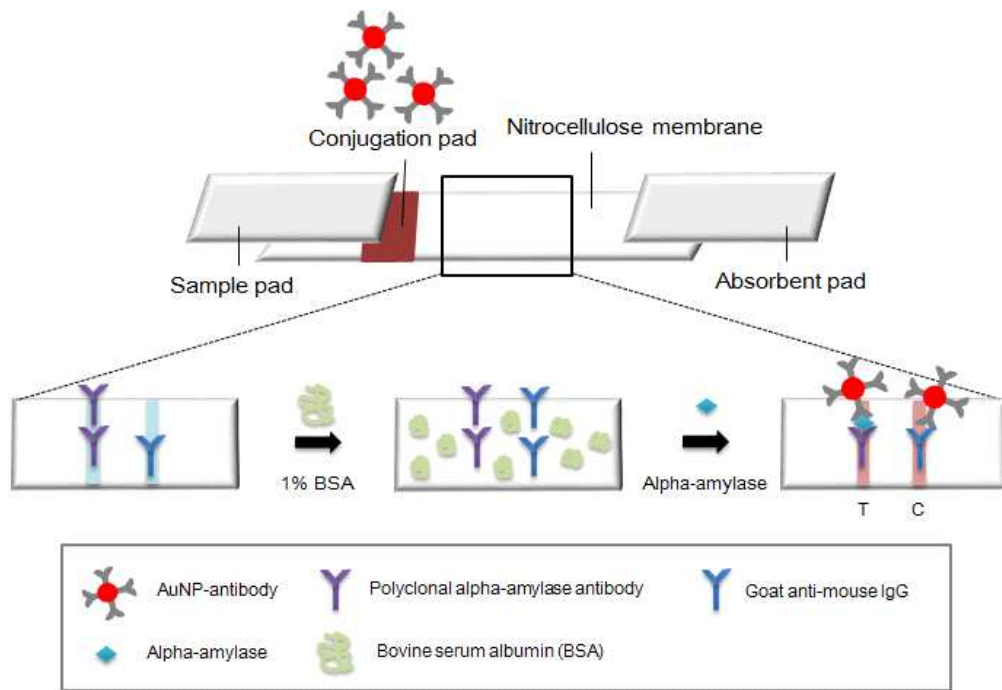
<스트립 바이오센서 제작>

- 현재까지 개발된 운전자 피로도 측정 혹은 졸음운전 방지 기술들은 운전자의 안면 근육 및 몸의 움직임등에 국한되어 있어 운전자들의 피로도 측정에 대한 정확도가 떨어지는 단점이 있음.
- 본 연구진이 제안하는 인간 타액내 피로도 지표의 실시간 측정을 위한 스트립 바이오센서의 경우 종이와 플라스틱을 이용해서 가격을 매우 저렴하게 생산할 수 고 사용도 매우 편리하게 되어 운전자 피로도 측정기술과 시장에 혁신을 가져올 수 있음.
- 또한 기존 타액 기반의 진단 검사 기법들은 사용자가 직접 면봉 등 흡습제를 이용하여 일차적으로 정성분을 하고 문제가 있는 경우 타액을 일정량 모아서 실험실에 우편으로 보낸 후 정량 분석을 진행함.
- 따라서 본 연구진은 운전자의 피로도를 실시간으로 정확하게 측정할 수 있는 측정기기를 개발하기 위해 타액 속에 들어있고 피로도를 검출할 수 있는 바이오마커에 대해 조사하였고 내용은 아래와 같음 (Choi et al 2014, Yamaguchi et al 2006, Ashrafi et al 2010, Chihara et al 1976).

	Cortisol (코티졸)	Alpha-amylase (알파아밀라아제)	Melatonin (멜라토닌)	Human Growth Hormone (성장호르몬)	Immunoglobulin A (면역글로불린A)
화학구조 이미지					
과다 증상	졸음, 감각 둔화, 면역기관, 생식기관, 뼈의	졸음, 이하선염 과다시 급성 췌장 염증,	졸음, 계절성 정서 장애, 낮은	졸음, 하수체 종양, 말단 비대증,	피곤함, 선택적 면역글로브 린A 결핍증

	장애 복부체중 증가, 어휘 서술성 기억 감소, 타입2 당뇨병, cushing 신드롬	위궤양, 난소난종 교액성 장폐색, 장막간 허혈, 마크로아밀라 아제혈증	에스트로 겐/프로게 스테론 , 갑상선과 기능 저하, 저혈압, 주간 졸림증, 프로락틴 증가, 저체온증	선단 비대증	
분자량	362.46 Da	55.4 kDa	232Da	23-24 kDa	320kDa
정상 범위	오전: 4.30~22.4 ug/dl 오후: 3.09~16.6 ug/dl	20-120 IU/L	High secretor (night) 54-75 pg/mL Low secretor (night) 18-40 pg/mL	취침 후 한 시간:13~72 ng/mL. 일상: 5 ng/mL 이하	1 to 4mg/mL
분비	타액, 피	타액, 피	타액	타액	타액

- 본 연구에서는 사용자가 직접 간편하고 위생적으로 정량 분석을 진행할 수 있는 운전자 피로도 측정 바이오센서를 개발함.
- 스트립 바이오센서는 Backing card, Nitrocellulose membrane (Satorius Unistar 140, Millipore 135, 180), Sample pad (Glass fiber, 8964), Absorbent pad (222)로 구성되어 있음. 스트립 바이오센서의 제작방식은 타액 속에 들어있는 피로도 지표의 크기에 따라 두 가지 방식 (Sandwich assay : kDa 크기의 지표를 제작, Competitive assay : Da 크기의 지표를 제작할 때 사용)으로 제작할 수 있음.
- 따라서 본 연구진은, 피로도 지표 Alpha-amylase, C-reactive protein, DHEA, Serotonin, Cortisol를 사용하였고, 지표의 사이즈에 따라 Sandwich assay는 Alpha-amylase, C-reactive protein, DHEA, Serotonin으로 competitive assay는 Cortisol 스트립 바이오센서를 제작하였음.



〈스트립 바이오센서 제작 공정에 대한 모식도〉

1)



Gold nanoparticles 30nm (OD 1, stabilized suspension in 0.1 mM PBS, Sigma) 30ml을 준비함.

2)



pH 조절을 위해 0.1 M sodium hydroxide (DUKSAN)를 준비함.

3)



pH meter (HANNA)로 pH를 7~8로 조절함.

4)



Monoclonal antibody 1 mg/ml (30ul) 넣은 뒤, Rotator를 이용해 speed4, 1시간 동안 상온에서 반응시킴.

5)



10 % bovine serum albumin (BSA, Sigma) solution 100ul를 넣고 30분 반응시킴.

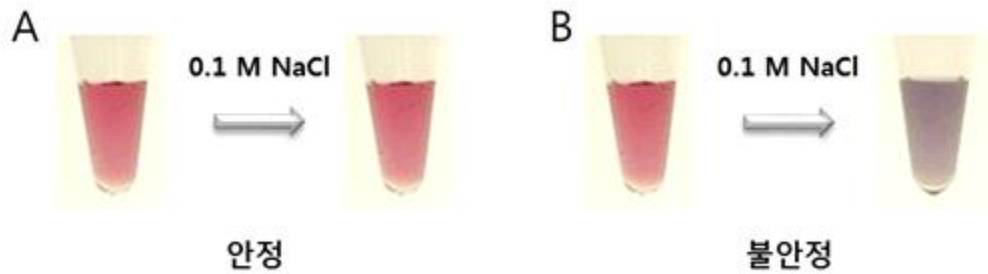
6)



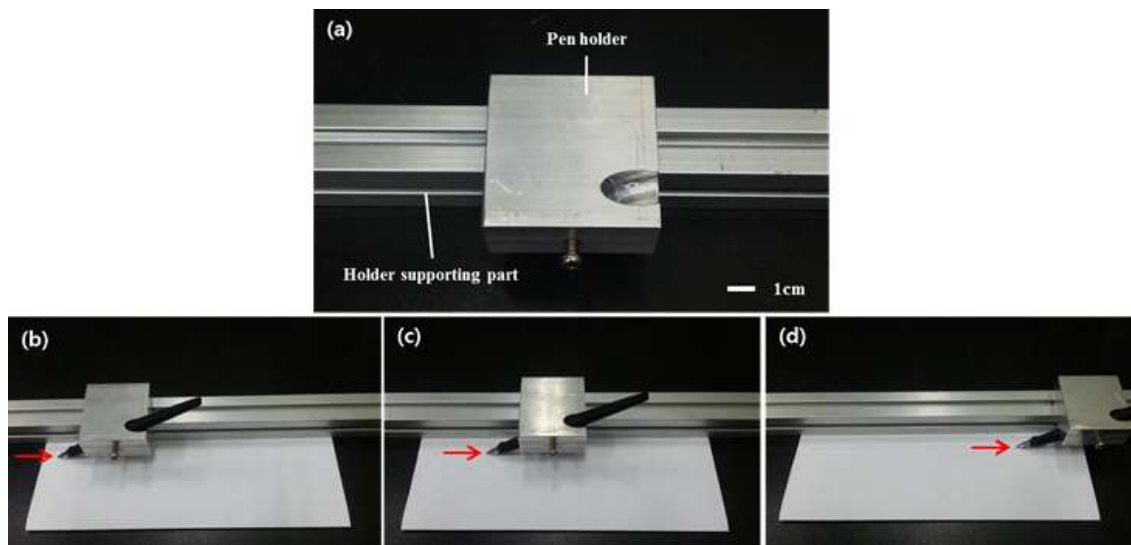
12,000rpm, 4 °C, 30분 3번 돌린 뒤 상등액 제거 후 storage buffer에 넣어 4°C에 보관함.

- 각 스트립의 골드패드는 위의 그림과 같은 방법으로 제작함. Gold nanoparticles (30 nm) 30 ml 준비 후 pH 7~8로 조절 후 각 마커별 Monoclonal antibody 1 mg/ml (30 ul) 넣은 후 1시간 상온에서 반응시킴. 반응 후 10% BSA solution 100 ul를 넣고 30분 상온에서 반응시킨 뒤, 12,000 rpm, 4 °C, 30분 centrifuge 돌림.
- 용액 제거 후 storage buffer에 넣어 4°C에 보관함. Gold nanoparticle과 항체의 합성 검증은 아래의 그림과 같이 0.1 M의 NaCl을 사용하며, 0.1 M의 NaCl을 넣었을 때 안정하면 red, 불안정하면 black 또는 purple로 변하게 됨. 불안정한 상태이면 다시 합성을 진

행해야 함.



<(A) Gold nanoparticle과 antibody 합성 후 안정화 검증. (B) 불안정.>



<본 연구진이 개발한 펜 디스펜서를 이용한 스트립 바이오센서 제작>

- 그 다음, 본 연구진이 개발한 펜 디스펜서를 이용해 스트립 바이오센서를 제작함. 펜 시스템에서는 펜형 주입장치의 내측의 액체 유입관내에 항체 (피로도 지표를 감지할 수 있는 물질)가 들어 있으며, 펜형 주입장치는 거치대에 장착되고, 거치대는 주로부에 장착되어, 펜형 주입장치가 주로부의 주로를 따라 좌우로 이동 가능하면서, 펜형 주입장치의 밑에 놓인 진단용 스트립 바이오센서에 항체를 선의 형태로 분출하도록 이루어져 있음.
- 주입장치 거치대는 사선형태의 통공이 구비되고, 상기 통공에는 펜형 주입장치가 장착되도록 이루어져 있으며, 주입장치는 거치대의 외측에 나사가 장착되되, 상기 나사의 끝단은 상기 통공에 위치되도록 이루어져, 펜형 주입장치를 주입장치 거치대에 고정하면서 동시에 펜형 주입장치의 높낮이를 조절 가능하게 제작함.
- 스트립 바이오센서의 항체 (피로도 지표를 감지할 수 있는 물질) 코팅 면적 은 0.5 mm 이며, control과 test line의 거리 0.5cm로 고정시킴 (Control line : 피로도 지표가 없어 도 항상 나오는 라인 ,test line : 어플을 통해 피로도의 수치를 측정하는 부분). 아래의 그림과 같이 펜 디스펜서를 이용해 control line, test line에 항체를 처리한 뒤, 1시간, 37 ℃에서 처리함. 이 때 습기 제거를 위해 실리카겔을 사용함. 반응 후 1% BSA solution을 처리 후 1시간 동안 37 ℃에서 스트립을 말림. 마지막으로 conjugation pad 와 absorbent pad, sample pad 장착 후 제작 완료함.

1)



Backing card (6cmX30cm)를 준비함.

2)



Backing card에 nitrocellulose membrane을 부착시킨 뒤 항체를 처리함.

3)



습기 제거를 위해 silicagel, blue (Duksan)을 준비함.

4)

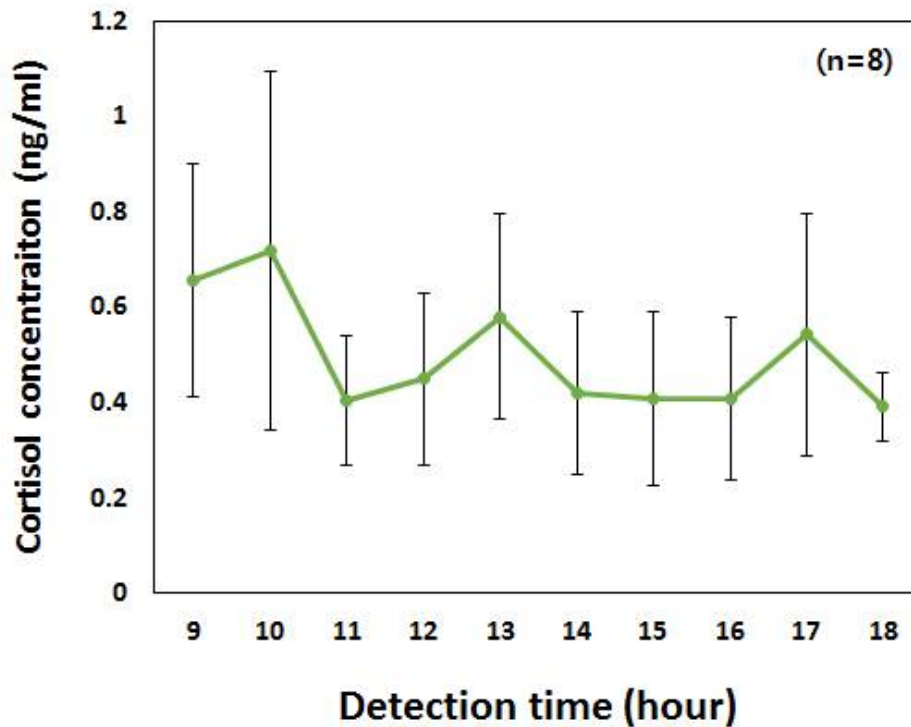


Silica gel을 비치하고 항체가 처리된 card와 gold nanoparticles-antibody가 처리된 conjugation pad (Glass fiber)를 통에 넣음.

5)



37 °C, 1시간 dry 시킴.



- 또한 2차 년도의 pilot test를 하기 전, 간단하게 소규모 실험을 진행함. 실험은 스트립이 제대로 작동하는지 확인하고, 개인 및 시간에 따른 피로도 수치가 변화하는지를 확인하기 위해 진행하였음. 피험자는 8명으로 오전 9시부터 오후 18시까지 1시간 간격으로 타액을 채취함.
- 8명의 데이터를 평균내서 확인해본 결과, 하루 일과 중 피로도의 수치가 변하는 것을 확인하였고, 개인에 따라 수치의 차이가 있음을 확인할 수 있었음.



<스트립 바이오센서를 지지 및 측정할 수 있는 스마트폰 홀더 설계 및 제작>



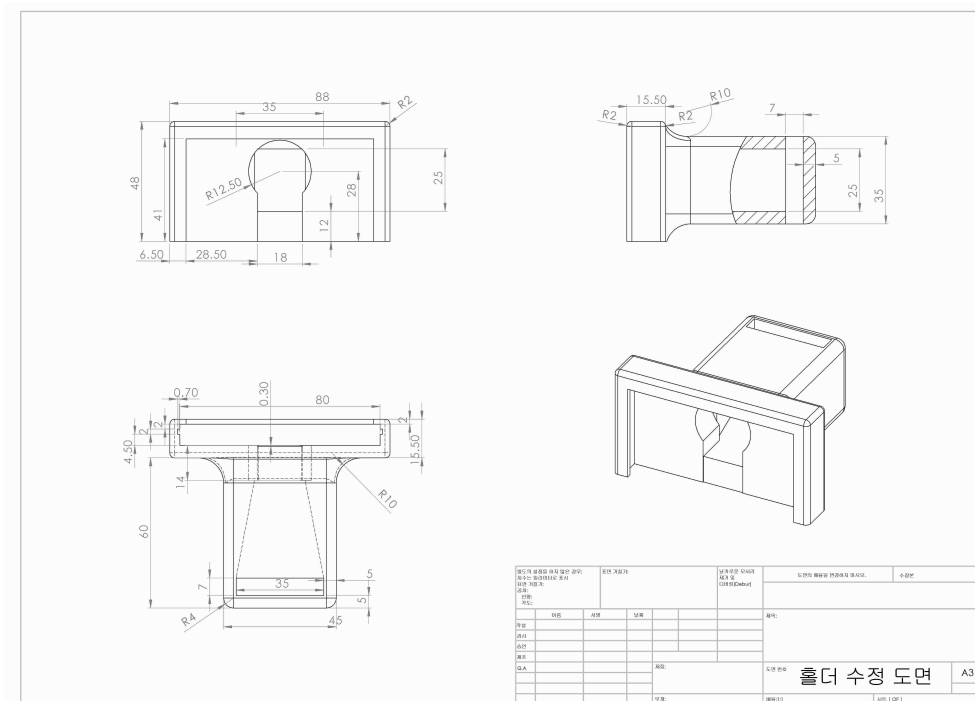
<본 연구진이 개발한 스마트폰 홀더 및 용액통>

※ 용액 통 : 스트립 바이오센서에 라인이 생기게 도와주는 용액 보관용 통

- 스마트폰 홀더는 위의 그림과 같이 갤럭시 노트 3 기반으로 설계함. 스마트폰 카메라와 스트립 센서사이의 거리는 갤럭시 노트3의 초점거리인 8cm가 되도록 설계하였으며, 홀더의 사이즈는 70mm(가로) × 85mm(세로) × 70mm(높이)으로 제작함. 재질은 ABS(acrylonitrile-butadiene-styrene resin)인 합성수지를 사용하였고, 3D프린팅으로 제

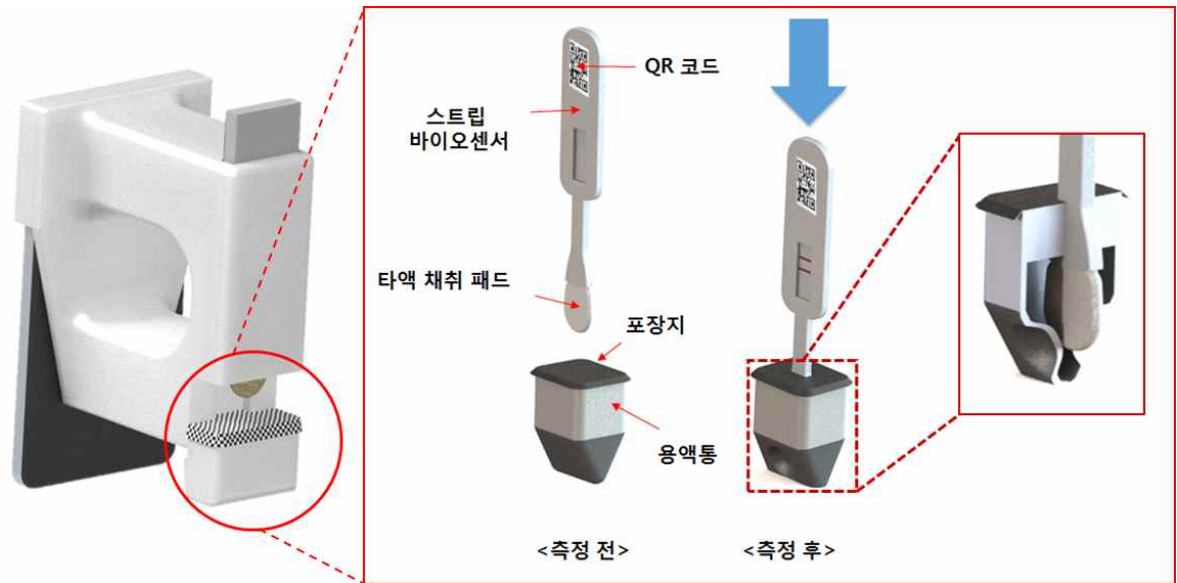
작함.

- 희석 용액통은 채취한 타액을 스트립 센서를 꽂아 타액을 희석하는 동시에 스트립 센서에서 반응이 진행이 되도록 제작함.
- 희석 용액통에서 반응이 완료된 스트립 센서를 스마트폰 홀더에 꽂아 안드로이드 기반 어플리케이션으로 정량적 측정을 실시하게 됨.

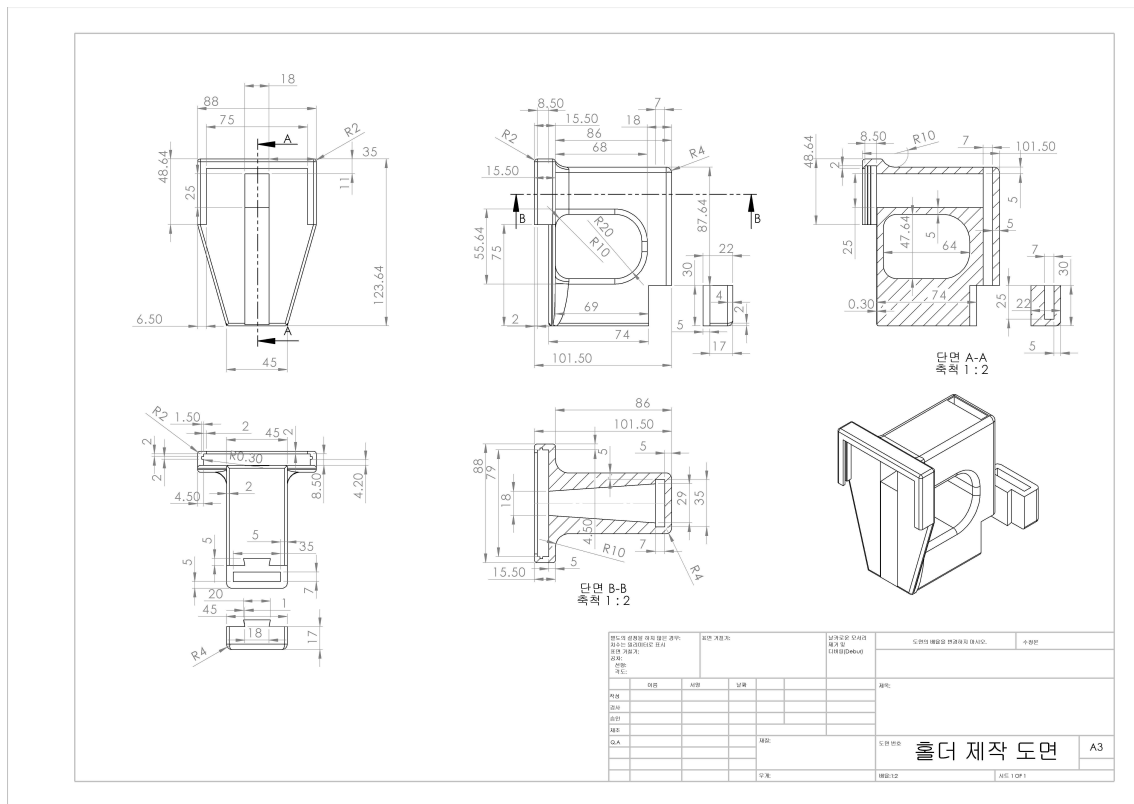


〈1차 스마트폰 홀더 제작도면〉

- 또한 운전자의 자가진단의 편의성을 위해 희석용액 통이 따로 제작하지 않고 스마트폰 홀더에 희석 용액통이 결합이 되도록 제작함.
- 희석 용액통은 희석용액이 담겨져 있고 포장지로 포장이 된 상태로 스마트폰 홀더에 조립됨.
- 아래 그림과 같이, 스마트폰을 홀더에 결합 후 타액이 채취된 스트립센서를 삽입하면 스트립 센서가 희석 용액통에 포장지를 뚫고 희석용액에 담귀지게 되고 희석용액이 흡수되는 동시에 채취된 타액이 희석되어 스트립 센서의 반응이 일어나고 스마트폰 어플리케이션을 통해 운전자의 피로도를 측정하게 개발함.



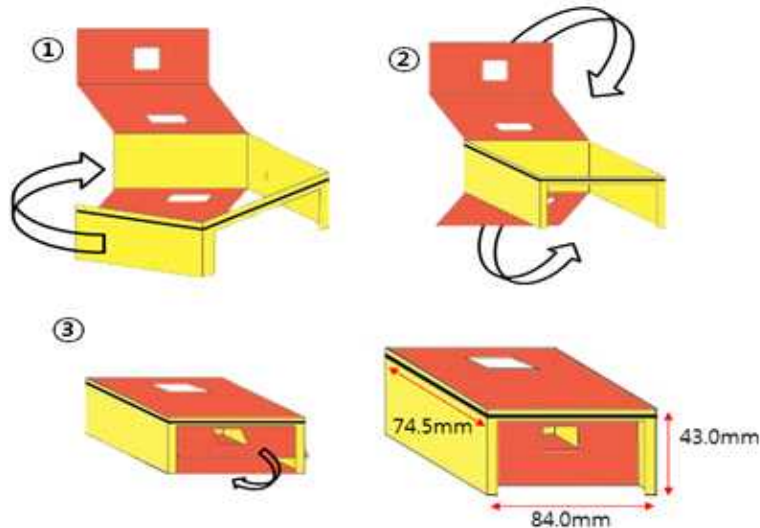
〈스마트폰에 장착된 홀더 및 회색 용액통과 스트립 바이오센서 확대 이미지〉



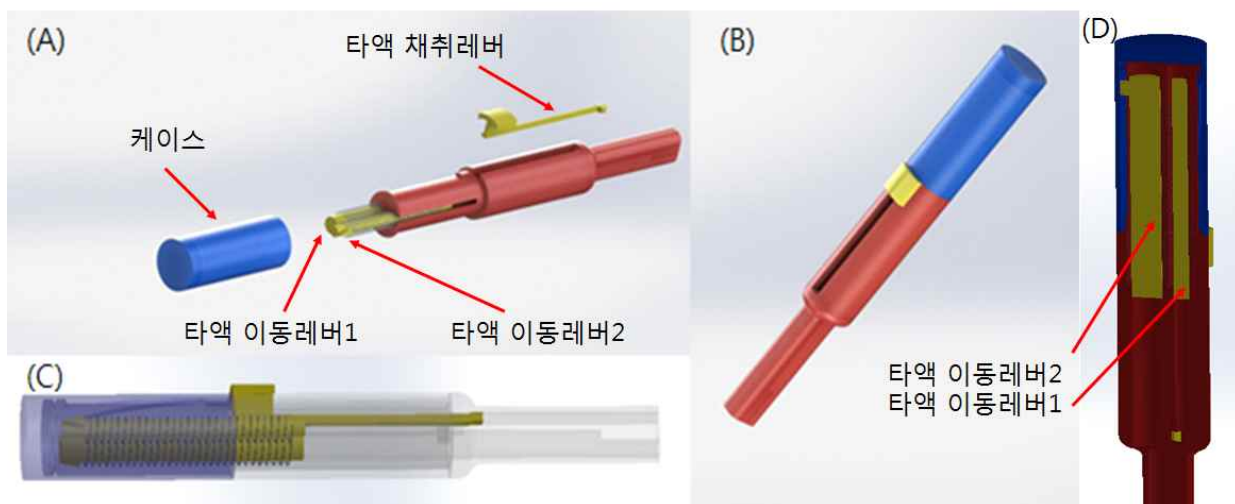
〈회색 용액 결합 스마트폰 홀더 제작 도면〉

- 또한, 홀더의 무게 감소를 위해 플라스틱이 아닌 종이 재질로 접어서 만드는 형식의 홀더를 제작하여 편의성을 높임. 모델 스마트폰은 갤럭시s3와 갤럭시 노트3를 기준으로 설계함. 기존 스마트폰 홀더와 같이 스마트폰 카메라와 스트립 바이오센서 사이의 거리를 8cm로 설계 제작하였음.
- 제작은 A3용지에 출력된 전개도에 벽이 될 판을 붙이고 아래그림과 같이 종이를 접어 조립 후 각각의 모서리를 검정 테이프 마감하여 제작하였으며, 외부 광원을 차단하여 오차범위를 최소화시킴.
- 종이 스마트폰 홀더는 기존 홀더에서 빛이 지나가는 통로의 벽에서 난반사(한 방향으로 온 빛이 여러 방향으로 반사되는 것)가 일어나 오차가 증가하였으나 종이 스마트폰

홀더는 따로 통로 벽이 없기 때문에 난반사로 인한 오차가 줄어드는 것을 확인함.



- 추가로, 정차 시 간편하게 타액 채취를 할 수 있는 타액 채취 장치를 개발함. 펜 형태의 장비로서 주사기와 같은 원리로 타액을 채취 정량화하였으며 가운데 레버를 당기게 되면 음압에 의해 입 속의 타액을 채취함.
- 아래의 그림과 같이 타액 채취기는 타액 채취 레버, 타액 저장 실린더, 타액 채취 케이스로 구성되어 있음. 가운데 레버를 통하여 입속의 타액을 채취하게 됨.



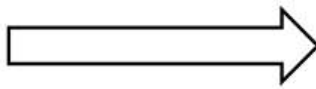
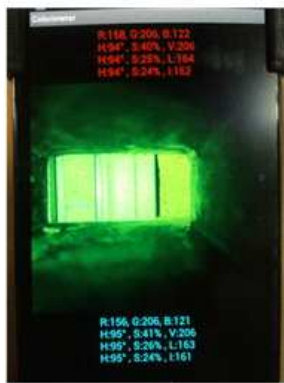
<(A) 타액채취기 분해도, (B) 타액채취기 렌더링 이미지, (C) 타액채취기 내부 부품배치도, (D)타액 채취기 단면도>

- 이때 타액 저장 실린더에 타액이 차게 되고 실린더의 부피를 이용하여 채취되는 타액을 정량화함. 레버를 통해 정량 채취된 타액은 디바이스 케이스를 통해 채널 내에서 이동하게 됨.
- 타액 채취 케이스를 회전시키면 디바이스 안 채취 레버 2개가 순차적으로 왕복 운동을 하게 되는데, 타액 이동레버1이 내려가며 타액을 미리 담겨있는 희석용액이 있는 실린더로 이동시킴. 이때 타액 채취기안에 들어있는 희석용액은 희석비율 1:1.5에 맞추어 미리 담겨 있음. 타액 이동레버2가 내려가며 타액과 희석 용액이 섞인 용액을 이동시킴.

- 최종적으로 타액의 정량 채취 및 희석이 완료된 후 타액 채취 디바이스를 스트립 센서에 결합하여 개발함. 스트립 센서의 장착부위에 돌출된 돌기에 의해 타액 채취 디바이스의 포장지가 터지면서 희석된 타액이 스트립 센서에 주입이 가능함.

<안드로이드 기반 어플리케이션 개발>

- 기존 문헌들에서 이미지 프로세싱을 통해 스트립 test line의 색상을 추출하여 읽어오는 방법은 주로 line의 RGB값을 pixel 단위로 읽어낸 후 R,G,B 값 중 가장 sensitivity가 높은 값을 선택하여 타겟 바이오마커의 농도를 계산하는 방법을 사용함.
- 하지만 본 연구진은 추출한 RGB값을 사용하면 카메라 빛의 반사로 인해 생기는 데이터의 오차를 줄이기 위해 HSV, HSI, HSL 값으로 변환시켜 분석하였음. 안드로이드 기반 운전자 피로도 측정을 위해 코티졸을 사용하여 아래 그림과 같이 유효 변수(HSV, HSI, HSL 값)들을 추출하였음.

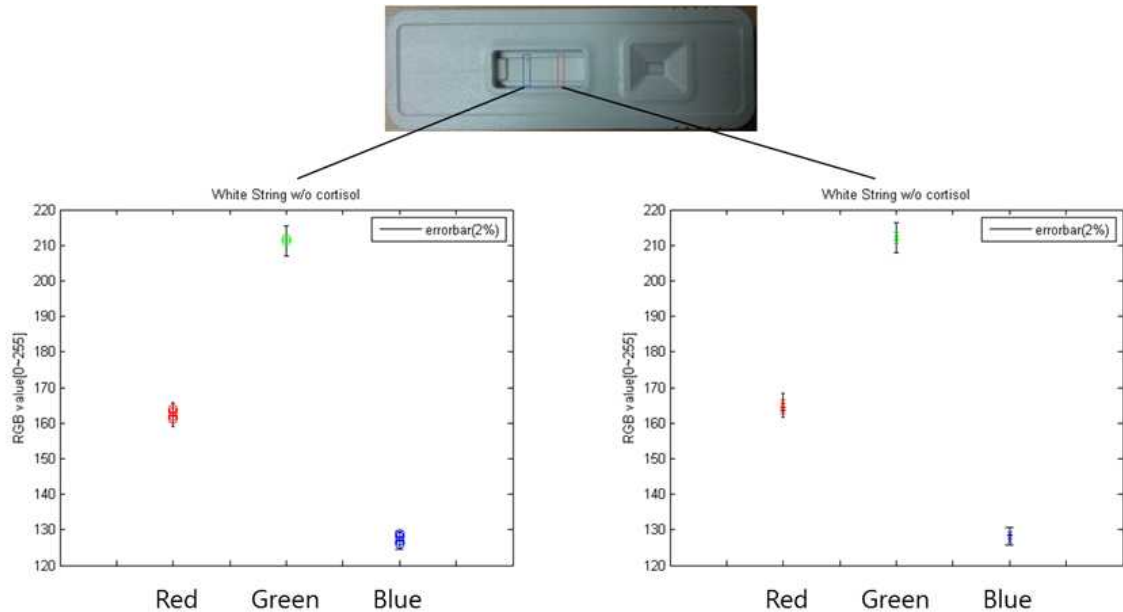


Color_data1.txt
Colorimeter DATA
(R:90, G:56, B:24)
(H:28°, S:73%, V:35%)
(H:28°, S:58%, L:22%)
(H:28°, S:57%, I:22%)

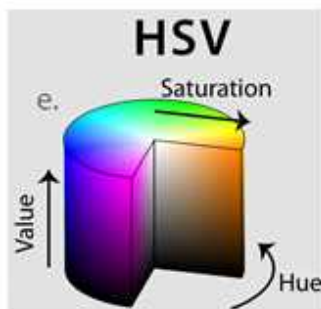


- ✓ Light source from cell phone used. No ambient light.
- ✓ Distance between a sample and cell-phone was ~6cm.
- ✓ **20 images** were taken and analyzed.
- ✓ Analysis can be done with RGB values.
- ✓ **Hue, Brightness** values were computed.

- 안드로이드 기반 운전자 피로도 측정을 위한 평가 요소 도출을 위해 스트립 test line으로부터 코티졸의 RGB 값을 추출하여 다음과 같은 그래프를 도출하였음.



- 또한 안드로이드 기반 운전자 피로도 측정을 위해 코티졸 Standard curve 을 제작하였고 스트립의 색상 값을 제작된 standard curve를 기준으로 정량화 및 농도 환산하였음.
- 어플리케이션 프로그램의 연산 처리부는 저장된 영상 파일에서 스트립의 띠 영역(검사선과 기준선)에 해당되는 부분들의 모든 픽셀 평균 RGB 데이터를 구하고, RGB 값을 색 변환 공식을 통해 검사선과 기준선에서 HSV(Hue: 색상, Saturation: 채도, Value: 명도) 값을 각각 계산하는 과정임.
- 조금 더 자세하게 설명하자면, 빛의 삼원색인 Red, Green, Blue로 적절히 조합하면 모든 색을 표현 할 수 있기에 색상(Hue)을 0부터 360° (Red는 0° , Green은 120° , Blue는240)를 기준으로 표현하여 개발함.



$$H = 60h$$

$$h = \begin{cases} \frac{G - B}{\delta} & \text{if } R = \max(R, G, B) \\ 2 + \frac{B - R}{\delta} & \text{if } G = \max(R, G, B) \\ 4 + \frac{R - G}{\delta} & \text{if } B = \max(R, G, B) \end{cases}$$

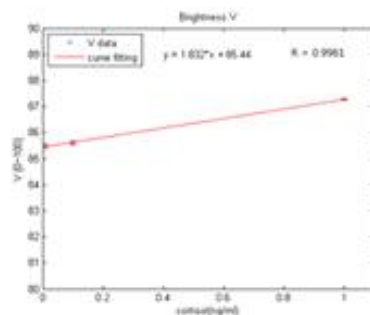
with $\delta = \max(R, G, B) - \min(R, G, B)$. If $H < 0$, then $H = H + 360$.
 $R, G, B \in [0, 1]$ and $H \in [0, 360]$ except when $S = 0$. $S, V \in [0, 1]$.

- 이렇게 RGB값을 HSV으로 변환시키는 과정은 2단계 측정 시스템 업그레이드 시 진행할 노이즈 제거에 있어 상당히 깨끗한 처리가 가능해지며 동시에 원하는 영역 추출이 가능함.
- 따라서 스마트폰 광원을 이용하여 스트립의 결과를 정량할 수 있는 어플리케이션을 개발하여 스트립의 색상의 밝기에 의한 농도를 환산하여 구체적인 수치를 아래와 같이 얻어내었음.

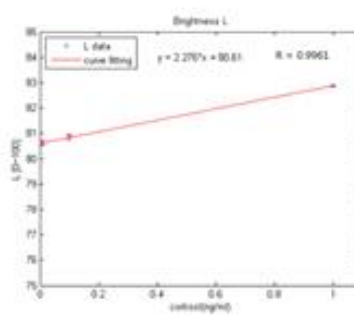
Cortisol 0.01 ng/ml					
	H (HSV,HSL)	H (HSI)	V	L	I
cell phone error (%)	5.94	5	0.71	1.01	0.73
sample error (%)	4.30	4.58	1.73	1.69	1.32

Cortisol 0.1 ng/ml					
	H (HSV,HSL)	H (HSI)	V	L	I
cell phone error (%)	5.94	5.94	1.16	0.74	0.97
sample error (%)	3.31	3.12	1.82	2.37	2.39

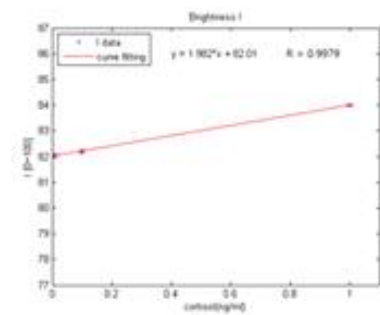
Cortisol 1 ng/ml					
	H (HSV,HSL)	H (HSI)	V	L	I
cell phone error (%)	4.36	4.69	1.37	0.95	1.91
sample error (%)	3.47	3.27	1.74	1.59	1.43



35.4352

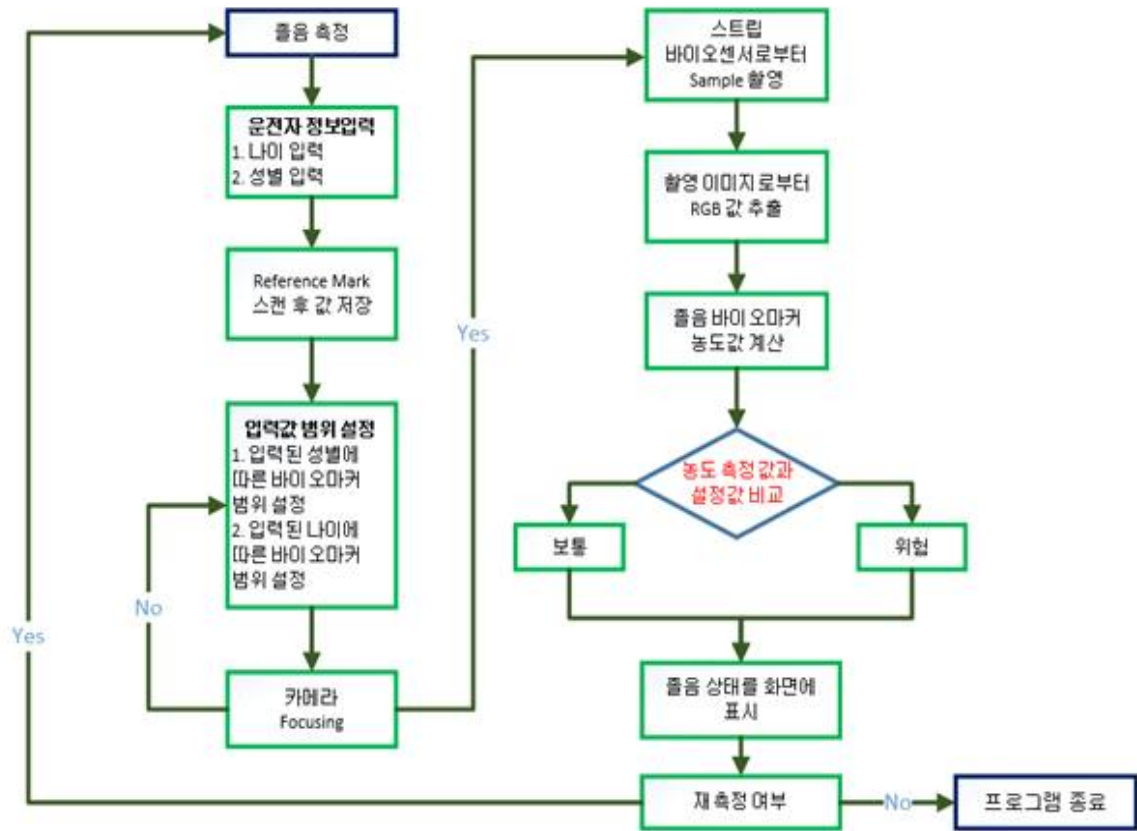


34.2256



45.9861

- 위 그래프에서 볼 수 있듯이 코티졸 농도 별 standard curve를 구한 결과 V 값이 HL와 I에 비해서 더 sensitivity가 더 높음을 알 수 있었으며, 아래 그림은 본 연구진이 개발한 바이오마커를 측정할 수 있는 시스템 개발을 위해 시스템의 전반적인 모식도를 나타낸 것임.

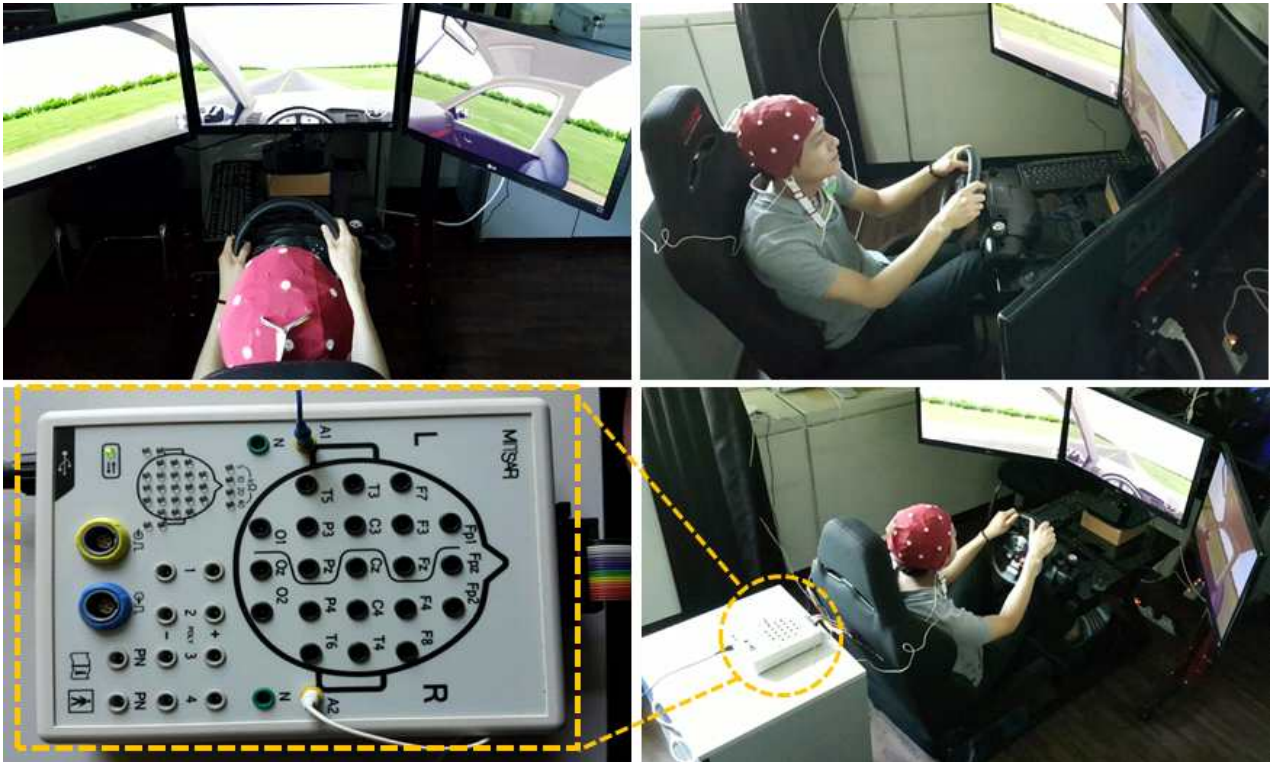


- 최종적으로, 본 연구진은 다음과 같이 운전자의 피로도 측정하기 위한 스마트폰 어플리케이션을 개발함. 아래 그림은 측정 시스템의 화면이며 사용 방법은 다음과 같음.
- 사용 방법 : 1) 스트립 바이오센서를 통해 타액 속 피로도 지표를 감지 2) 스마트폰 홀더에 스트립을 넣어두면 스트립에 빨간 라인이 나타남. 3) 빨간 라인은 스마트폰 어플리케이션이 자동으로 읽고 화면으로 결과가 나타남.

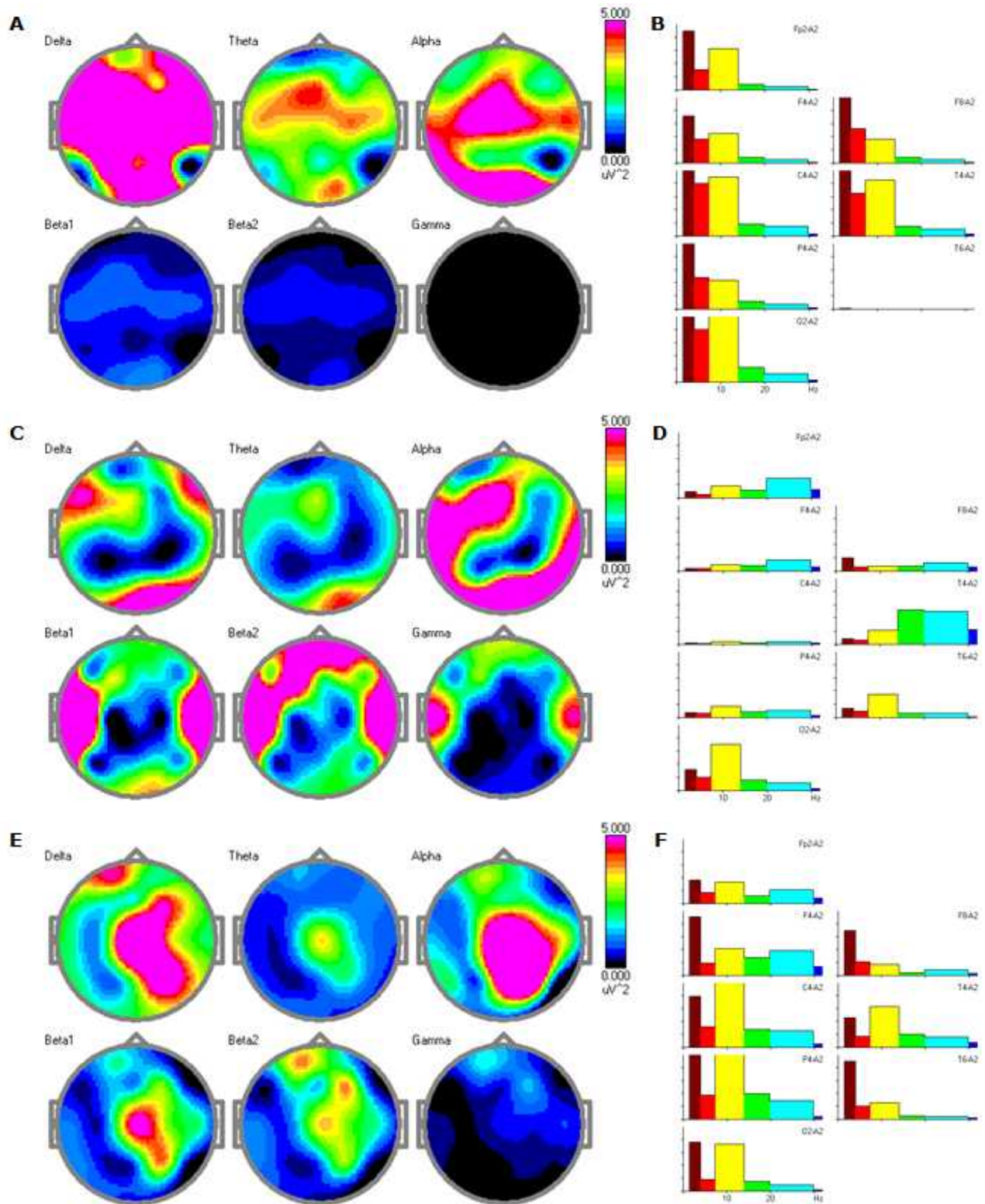
Check Drowsy Status	 1. 개발된 스마트폰 기반의 스트립 센서는 타액 내 피로도 마커 측정에 최적화되어 있습니다. 2. 피로도 측정 결과로 현재 상태에 대하여 알려드리겠습니다. NEXT !!	 3. 위 그림과 같이 스마트폰 홀더를 스마트폰에 부착하고 스트립을 홀더에 넣어주세요. NEXT!!
 4. 이제 당신의 피로도 정도를 측정할 준비가 완료되었습니다. NEXT !!	오후 졸음 마커(코티졸) 측정 정상 범위 (0.1~2.3ng/ml) 정상입니다.	오후 졸음 마커(코티졸) 측정 정상 범위 (0.1~2.3ng/ml) 쉬어가세요.

<운전자 피로도 측정 환경 구축>

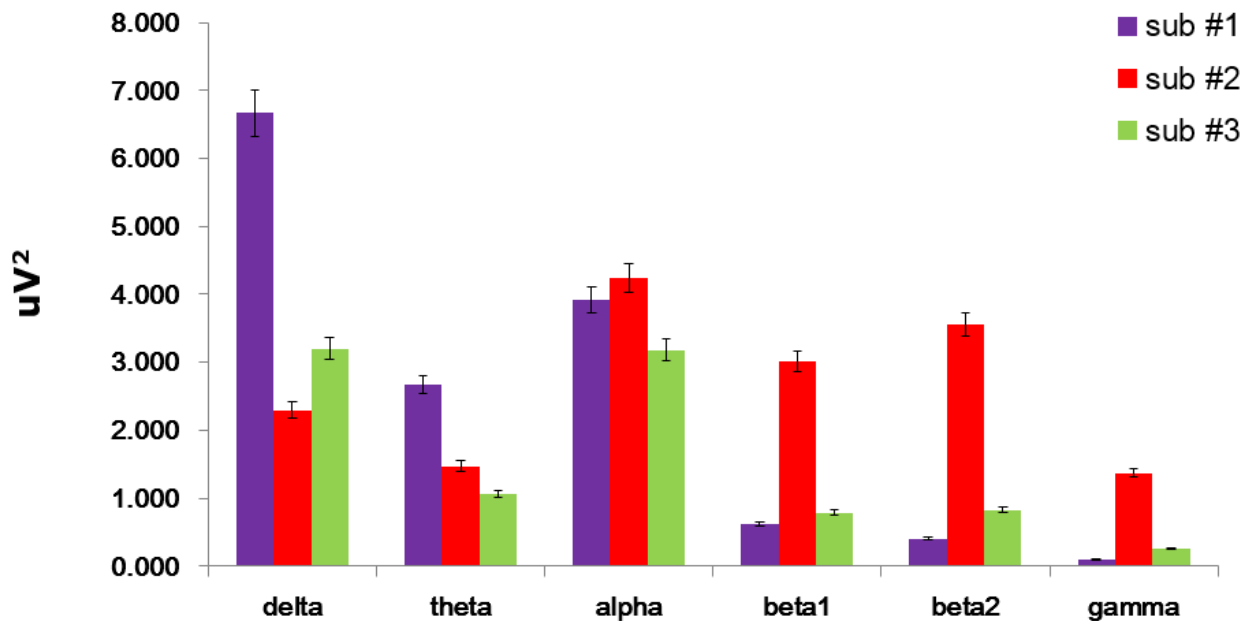
- 기존 문헌들에서 나타난 실험 구축 환경은 주로 대형 모니터 1개와 책상, 의자를 이용하여 간단하게 꾸민 반면, 본 연구진은 실제 운전 환경과 최대한 유사하게 위 사진과 같이 운전자의 피로도 측정 환경을 구축하여 측정값 신뢰도 확보를 위해 연구실원들을 대상으로 하여 운전 시뮬레이션 실험 진행과 뇌파측정을 병행함.
- 본 연구는 UC-win/Road 라는 운전 시뮬레이션 소프트웨어를 사용하여 map을 제작하였음. 실험 환경 조건 및 변수를 최소화시키기 위해 시골길 20km를 기준으로 하여 30분간 운행을 실시하였고 동시에 뇌파 측정은 MITSAR 사의 QEEG 19 channel 제품을 사용함.



- 본 연구진은 위와 같이 운전자의 피로도 측정 환경 구축 후, 기본적인 테스트를 위해 피험자 3명을 모집하여 실험을 진행함. 일반적으로 피로도 (졸음)과 관련된 뇌파는 주로 alpha 파와 beta 파로 알려져 있으며 피로가 올 때 alpha 파의 수치가 높아지고 beta 파는 낮아지게 됨. 따라서 alpha 파와 beta 파는 서로 반비례 관계이며 상관관계로 표현이 가능함.
- 피험자의 뇌파 상태를 쉽게 알아볼 수 있는 Brain mapping 분석법은 핑크색에 가까울수록 높은 활성화를 띄고 검은색에 가까울수록 비활성화 되는 경향을 보임.
- A,B는 피험자 1번, C,D는 피험자 2번, E,F는 피험자 3번의 결과로 각각 Brain mapping된 데이터와 측정한 뇌파 히스토그램으로 X축은 뇌파의 파장 delta, theta, alpha, beta1, beta2, gamma파 순서를 의미하고, Y축은 μV^2 로 전극의 세기를 나타냄.
- 아래 실험 결과는 피험자 1번의 경우 2번과 3번에 비해 상대적으로 delta, alpha 파가 beta1, beta2 파가 훨씬 많이 활성화 되어 있음을 확인할 수 있었음.



- 아래 그래프는 3명의 피험자들의 모든 뇌파 파장의 전극 세기의 평균값을 비교한 것으로 위 히스토그램, Brain mapping 데이터와 유사하게 피험자 1번의 delta, alpha 파 값이 상대적으로 높으므로 현재 졸음운전을 하고 있음을 알 수 있었음.
- 실험 중 본 연구진이 관찰한 결과, 피험자 1번은 실험 시 졸음의 횟수와 그 기간이 가장 많았었음. 하지만 피험자 2번, 3번의 경우는 관찰한 결과 졸음 횟수가 적고 상대적으로 beta1, beta2가 높았음을 알 수 있었음.

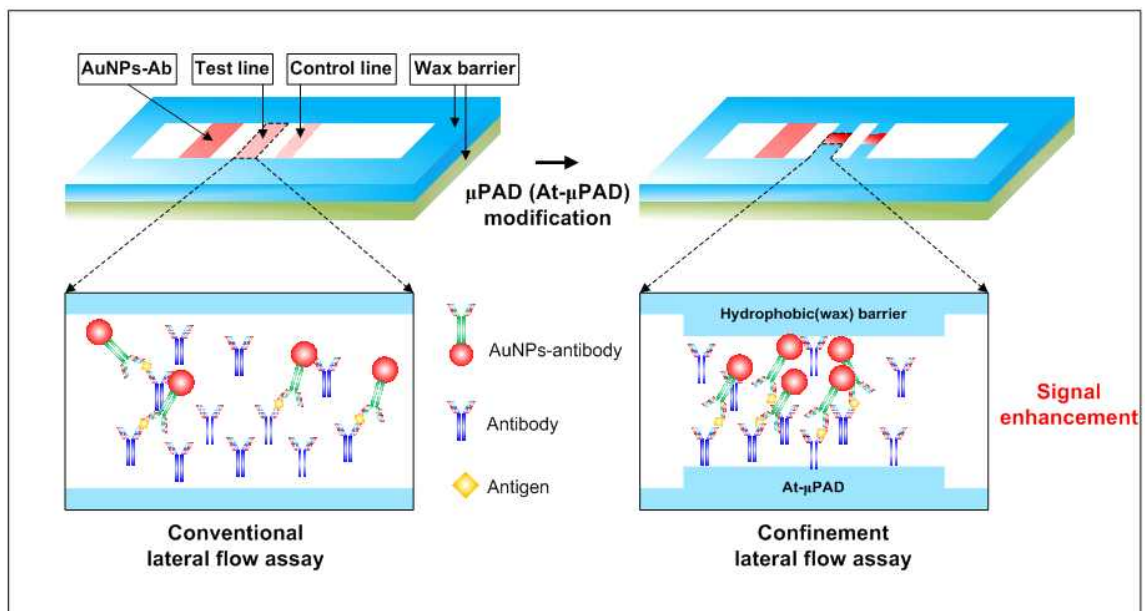


Electroencephalography

2차년도 수행 연구 (2015.7.11. ~ 2016.7.10.)

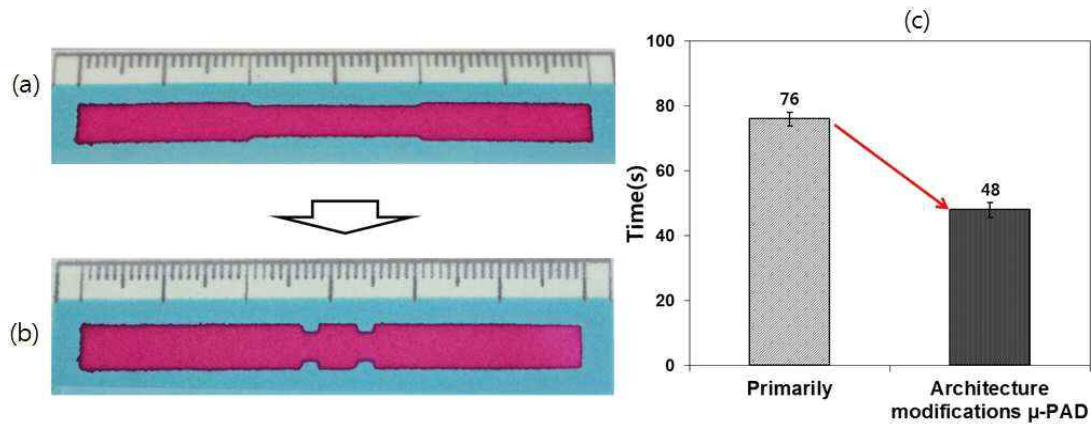
<유로형상 제어를 통한 스트립 바이오센서 제작>

- 기존의 스트립 바이오센서는 일반적으로 분석시간이 10분정도 소요됨. 따라서 본 연구진은 스트립 바이오센서의 분석 시간을 단축시키기 위해 아래의 그림과 이 유로형상의 제어를 통해 디바이스를 제작하였음.
- 본 연구진이 기 보유하고 있는 왁스 프린트를 이용한 스트립 바이오센서 제작 기술은 신호가 증폭된 스트립 바이오센서 개발하는데 기반을 두었음.

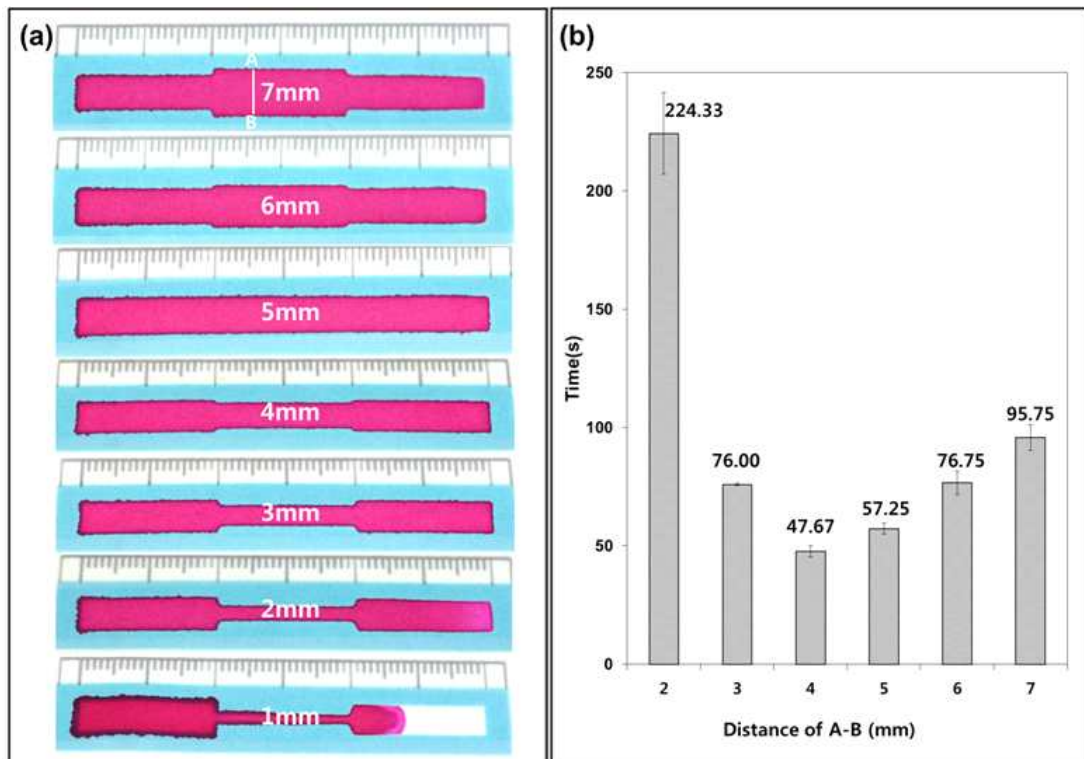


<구조 변경을 이용한 측정 시간 단축 및 신호 향상에 대한 디바이스 모식도>

- 따라서 본 연구진은, 측정 시간 단축을 위해 바이오센서의 구조를 변경하여 기초연구를 수행하였으며, 결과는 아래의 그림과 같음. 이 결과를 활용하여 스트립 바이오센서의 측정 시간을 단축함.

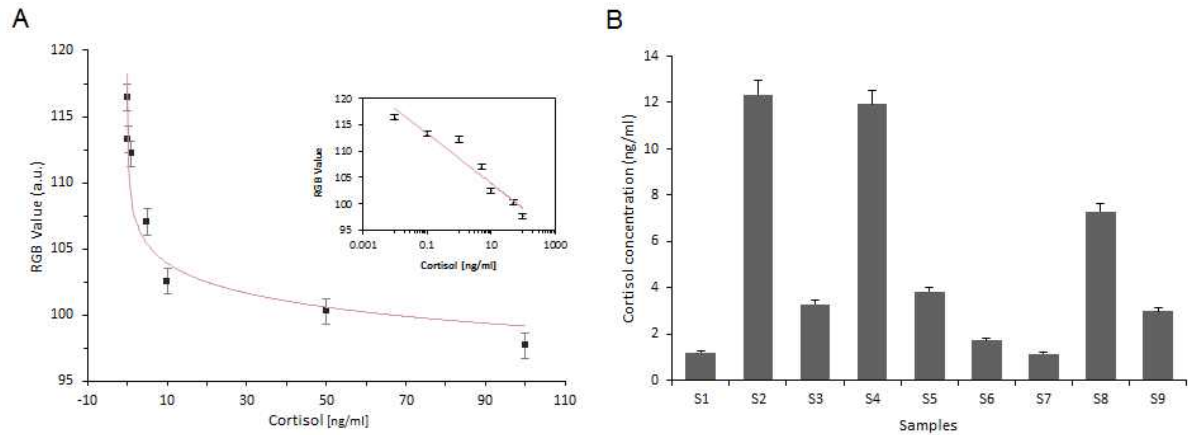


- 추가로 아래의 데이터와 같이 샘플 측정 부의 두께를 조절함으로써, 유체가 흘러가는 시간을 측정한 결과를 보유하고 있음. 4 mm 두께에서 유체의 속도가 가장 빠른 것을 확인하였음.



- 이와같이 선행연구결과를 통해 스트립 바이오센서의 분석 시간을 단축하려고 하며, 스트립 바이오센서의 구조는 캐드 (센서의 디자인을 제작 할 수 있는 프로그램)를 이용해 설계하고 왁스 프린터를 이용해 디바이스를 출력함.
- 출력한 디바이스는 120℃, 2분 베이킹 하여 제작 후, 액체 잉크를 이용해 흘러본 뒤 왁스가 membrane에 잘 스며들어 barrier를 형성하였음.

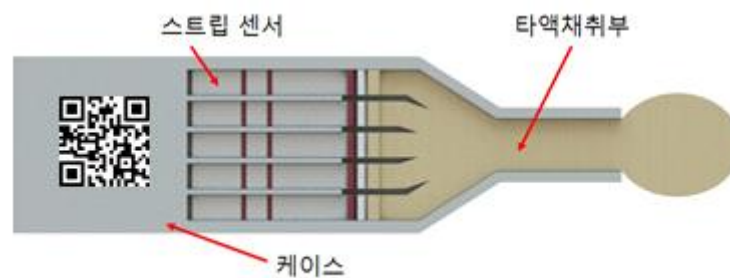
- Barrier가 형성이 안 된 경우, 베이킹의 시간을 조절하여 최적화 시킬 것임. 왁스로 센서의 구조가 완성되면, backing card에 부착 후 요철 부분에 물질을 처리하여 디바이스를 제작하였음.
- 제작 후 표준용액을 이용해 각 바이오마커별 standard curve를 농도별로 측정하여 제작할 예정임. Standard curve는 아래의 예시 그래프와 같이 제작하고, 실제 타액을 이용해 테스트 진행함.



- 또한 운전자의 피로도에는 한가지의 바이오마커만이 아닌 4종의 바이오마커를 동시에 측정함으로써, 측정 결과의 신뢰성을 향상시킴.

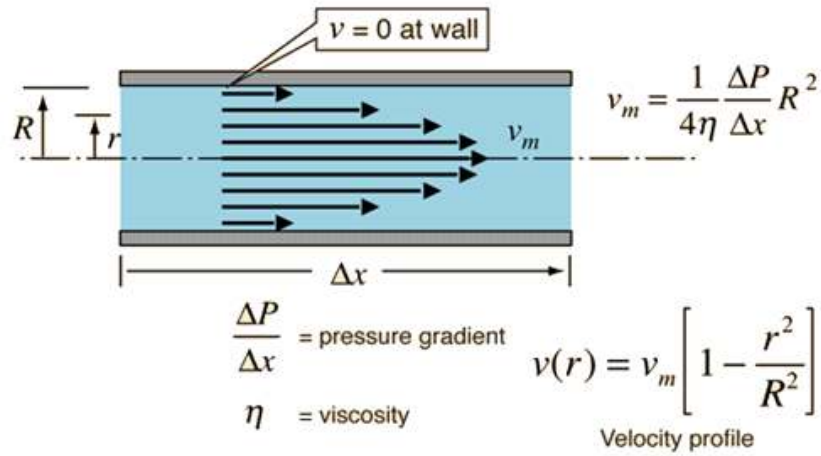
<다중 측정용 스트립 센서 설계 및 종이기반 스마트폰 홀더 제작>

- 측정 바이오마커가 1종에서 4종으로 증가함에 따라 동시에 4종을 측정하는 스트립 센서 설계함. 아래 그림과 같이 스트립 센서 케이스를 수정하여 4종의 바이오마커를 동시에 측정하도록 설계 및 제작.



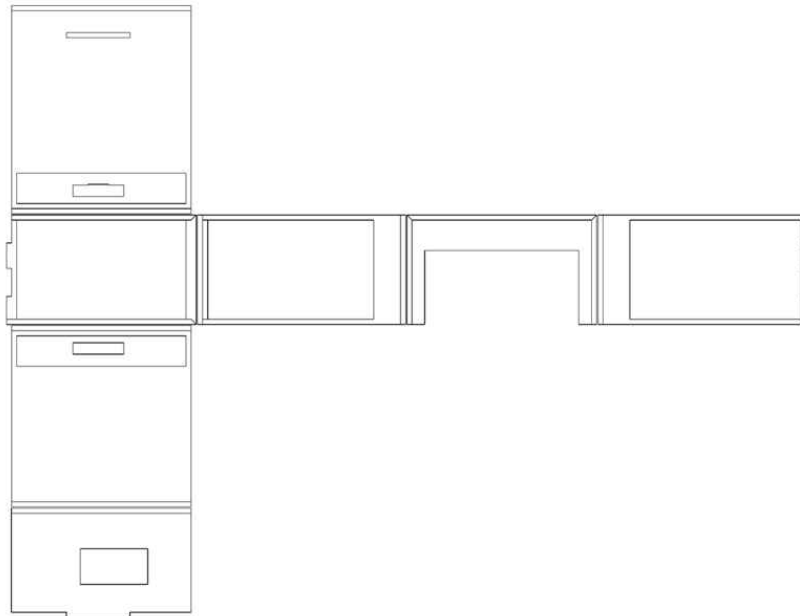
<다중 측정용 스트립 센서 이미지>

- 아직까지 국내에서는 타액 내 바이오마커를 측정하여 졸음을 측정하는 기술은 본 연구진의 연구가 유일무이함. 4종의 바이오 마커를 동시에 측정해야 하므로 채취된 타액이 4개의 스트립센서로 균일하게 분배되는 것이 중요한데, 유체 채널 안에서 벽면에 가까울수록 유체의 속도가 느려지기 때문에 가운데 스트립 센서와 벽면에 스트립 센서에 유입되는 타액의 양이 달라지는 문제가 생김.



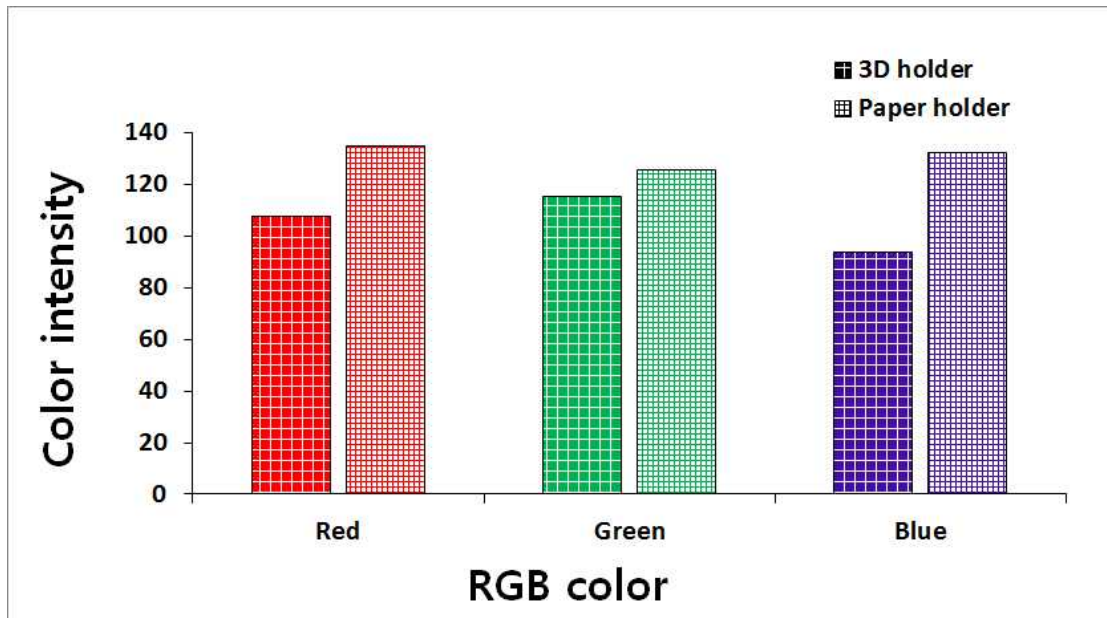
〈유체 채널 안에서 유체의 속도 관계식〉

- 따라서 다음과 같은 문제를 해결하기 위해 타액 채취부의 유체 채널의 구조를 바꾸어 각각의 스트립 센서로 유체가 균일하게 분배되도록 개발하였으며, 타액 채취부의 형상을 타액이 각각의 스트립 센서로 효율적으로 분배하도록 설계함.
- 또한 종이기반 스마트폰 홀더는 제작비용의 감소 및 제작의 편의성을 높여 성능향상을 하여 개발함.



〈종이기반 스마트폰 홀더 전개도〉

- 1차년도에 제작한 종이기반 스마트폰 홀더는 종이로 만들어졌기 때문에 내구성이 약하고 물에 젖으면 쉽게 찢어지는 문제점이 있음. 스트립 센서는 타액을 통해 측정하므로 타액으로 인한 종이기반 스마트폰 홀더에 손상이 있을 수 있음.
- 물에 젖는 문제점을 해결하기 위해 일반 종이가 아닌 포맥스로 젖어서 약해지지 않는 재질로 스마트폰 홀더를 제작하였음.
- 또한 내구성을 위하여 사용 종이의 두께는 최소 1mm이상의 두꺼운 재질로 제작하여 내구성을 증가시킴.



- 위 그림은 기존 3D holder 와 본 연구진이 해당년도에 개발한 종이기반 홀더로 측정 시 색상값을 비교한 데이터로 RGB 색상에 따른 color intensity의 값을 얻어낸 그래프임.

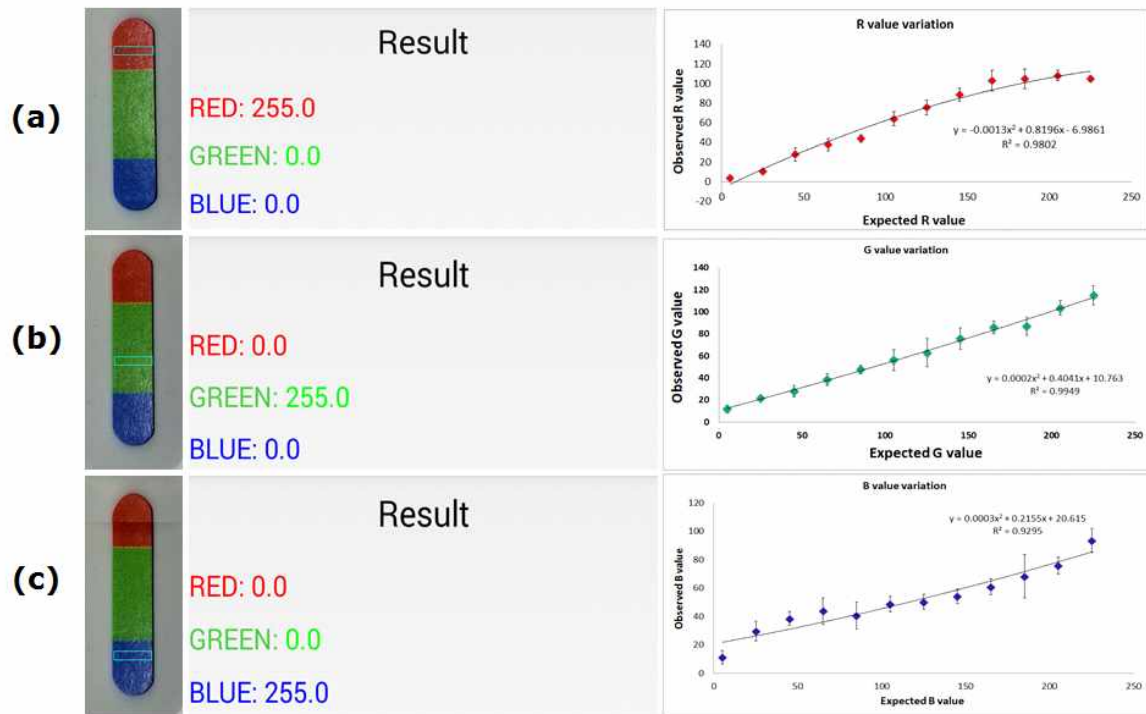
<스마트폰 기반 휴대용 측정기기의 제작>

- 스마트폰 사용자는 점점 많아지고 이미 대부분의 휴대폰 사용자가 스마트폰을 사용하고 항상 소지하므로 개인 웰니스기기로 스마트폰을 이용한 연구가 많이 진행되고 있으며 사회적 요구도 큰 상황임.
- 스마트폰 기반 휴대용 측정기기는 사용자가 사용하기 편리하고 제작의 편의성을 위해 종이로 제작하였음.
- 스마트폰기반 휴대용 측정기기는 다른 스마트폰 액세서리와 같이 스마트폰을 측정기기에 끼워 스마트폰의 플래시와 카메라를 이용하여 스트립 바이오센서의 색상분석을 함. 휴대용 측정기기와 같은 어플리케이션을 이용하여 같은 알고리즘을 통해 측정하였음.

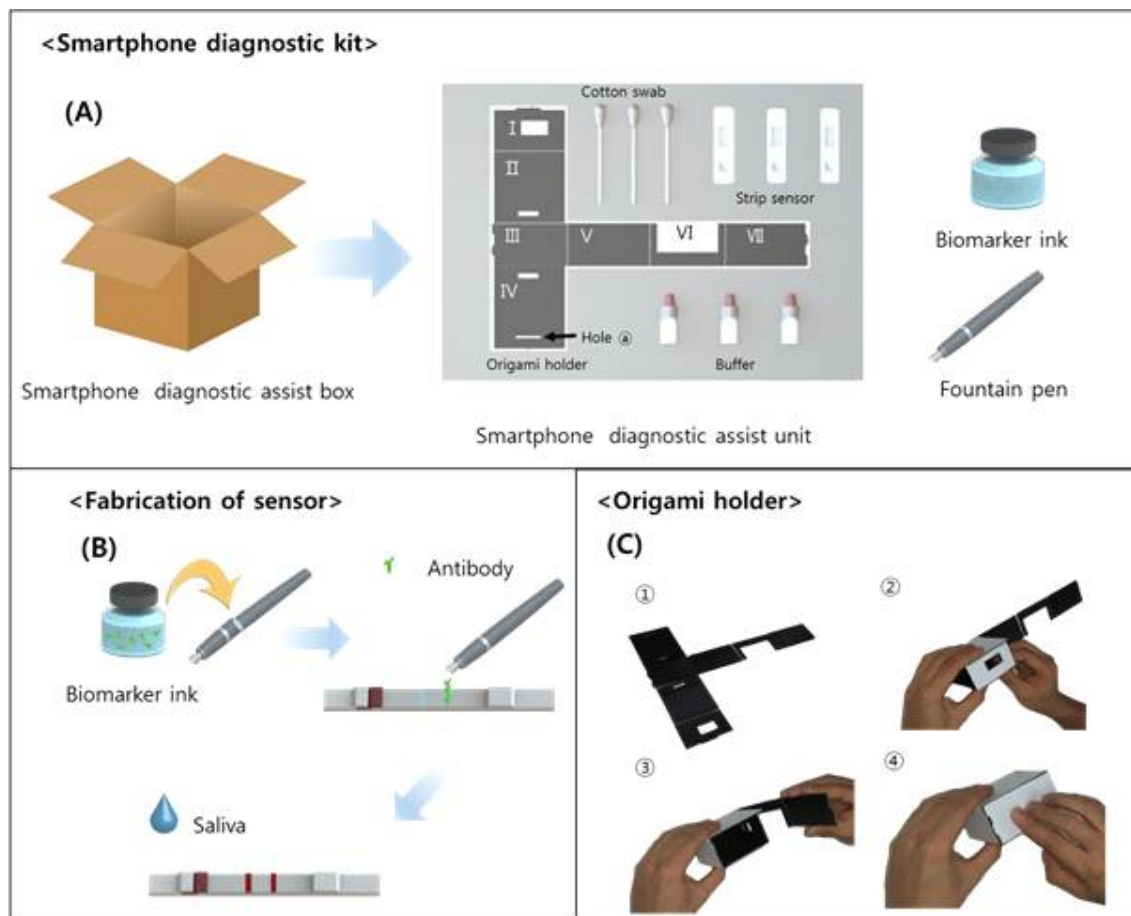
Standard RGB

Screenshots of obtained RGB

Calibration curve of RGB

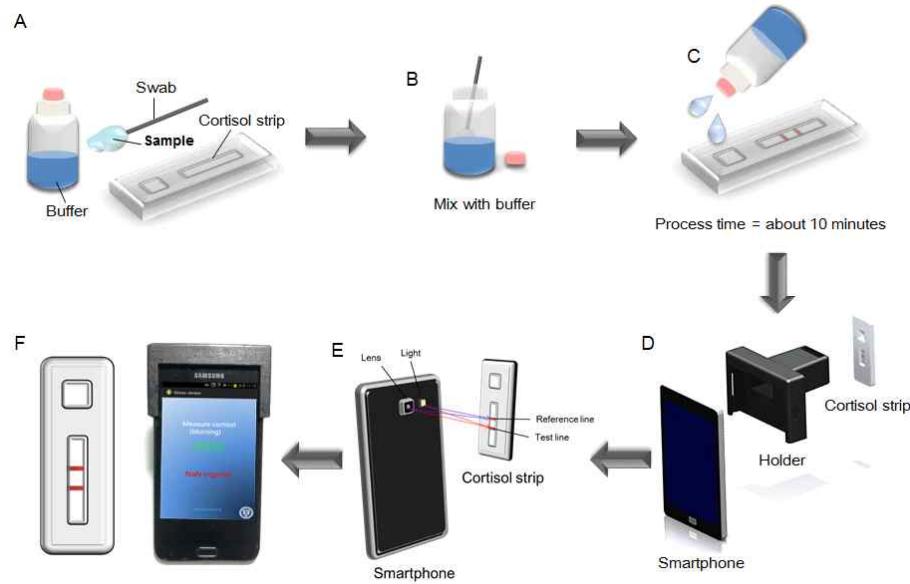


- 본 연구진은 스트립 바이오센서의 색상 분석의 정확도를 높이기 위해 각각 Red, Blue, Green의 색상값을 오차를 5% 이내로 읽어낼 수 있도록 위와 같이 calibration을 진행하였고, 신뢰도는 각각 98%, 99%, 92%를 얻었음.

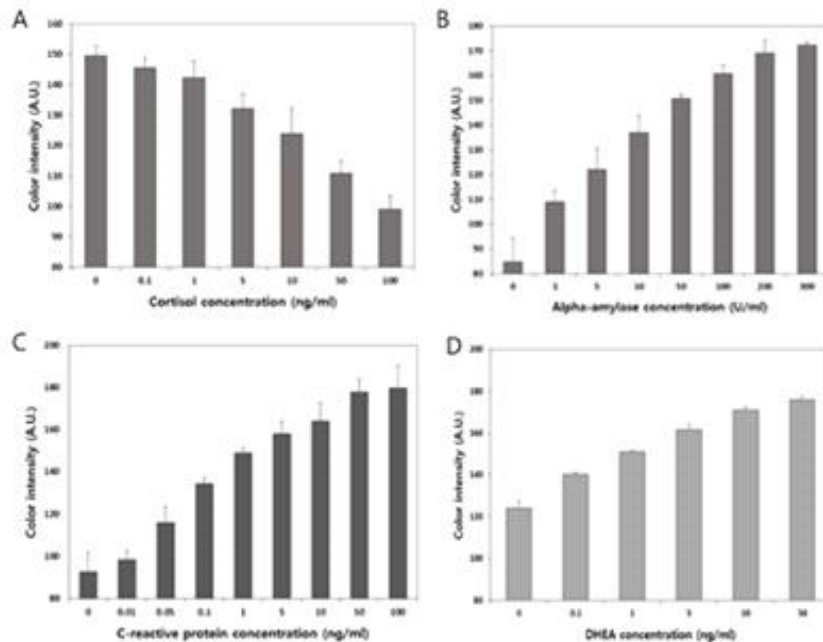


<본 연구진이 개발한 종이접기식 홀더 및 스트립 바이오센서>

- 또한 본 연구진은 사용자의 편의성을 위하여 프라모델 키트와 하나의 키트에 측정에 필요한 모든 부품이 같이 있어 떼어내서 간단한 조립 후 바로 사용가능하도록 제작함. 본 기술은 현재 Sensors and Actuators B: Chemical 저널에 핵심 기술적 우수성 및 실용가능성을 인정받아 심사위원들의 만장일치로 게재되었음.
- 면봉을 통해 샘플을 채취하고 버퍼용액통에 희석하여 스트립 바이오센서에 떨어뜨리는 방식으로 줄임 호르몬을 측정함. 반응이 일어난 스트립 바이오센서는 스마트폰 기반 휴대용 측정기기를 통해 측정함. [아래그림참조]



〈스마트폰기반 휴대용 측정장비 측정 방법〉



〈(A) Cortisol 측정 데이터, (B) Alpha-amylase 측정 데이터, (C) C-reactive protein 측정 데이터, (D) DHEA 측정 데이터〉

- 기 개발한 종이홀더를 이용하여 위의 그림에서 볼 수 있듯이 R^2 값은 4종 (Cortisol : 0.9571, Alpha-amylase : 0.9589, C-reactive protein : 0.971, DHEA : 0.975) 모두 95%를 넘었음. 또한 LOD (Limit of detection)의 경우 Cortisol : 0.1 ng/ml, Alpha-amylase : 1 U/ml, C-reactive protein : 0.01 ng/ml, DHEA : 1 ng/ml 로 확인함.

- CV 값(%)은 Cortisol의 경우, 농도 별로 2.17, 1.96, 2.24, 3.83, 3.64, 6.80, 3.92, 4.44를 얻었고, 알파 아밀라아제의 경우, 10.81, 4.02, 7.93, 5.39, 1.68, 2.15, 2.17, 0.52를 얻었으며, CRP는 9.95, 4.13, 6.49, 1.80, 1.67, 3.66, 5.18, 3.38, 5.91, DHEA는 2.70, 0.75, 0.43, 1.61, 0.90, 1.01을 각각 얻음.

<운전자 편의를 고려한 바이오센서-스마트폰 시스템의 디자인 및 개선>

- 아래 그림은 측정 완료 시, 상태를 간결하고 깔끔한 그림으로 표현하여 사용자가 알기 쉽도록 표현할 것이며, 추가 버튼을 누를 시 보다 더 자세한 상황을 알 수 있도록 제작하였음.



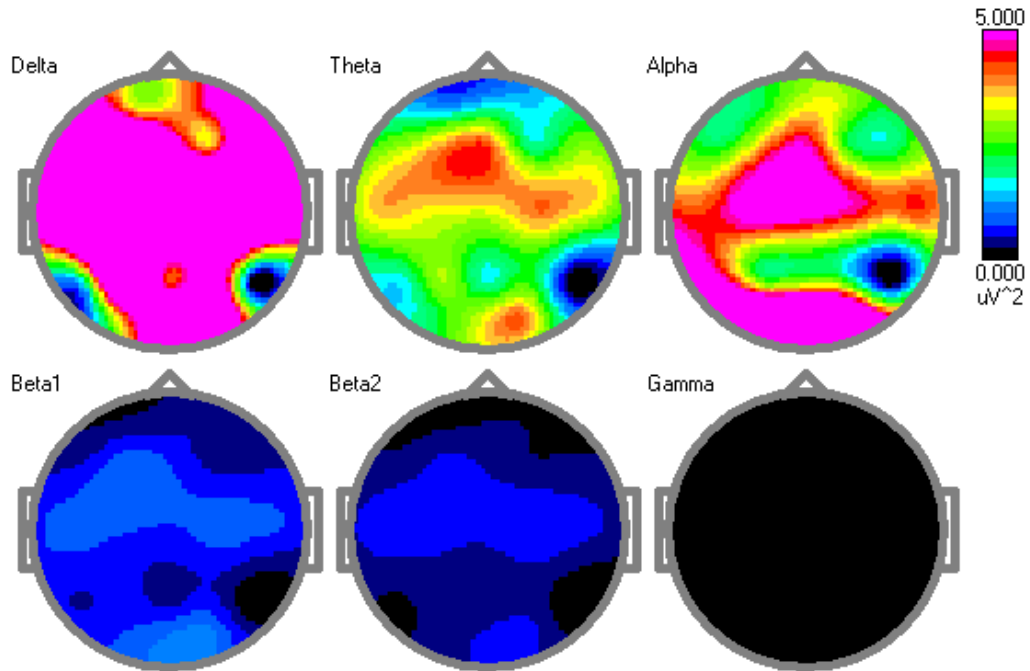
- 기존 기술 중 QR 코드를 사용하여 저장된 정보를 얻는 방법은 존재하지만, 본 연구진은 이를 응용하여 위와 같이 운전자 개인의 정보를 운행 중 스마트폰에 이름, 성별, 나이를 직접 입력하지 않고 이미 QR 코드 내 저장된 정보를 자동으로 읽어냄.
- 성별, 나이, 측정시간에 따라 달라지는 바이오 마커들의 적정 범위 값을 지정하여 input value에 따라 측정 세팅을 다르게 제작함.

<뇌파 측정을 이용한 스트립 바이오센서의 신뢰도 향상>

- 1차년도에 제작한 스트립의 재현성 확보 및 성능향상을 통한 신뢰성 향상실험 진행하였음. 이 때, 측정 센서의 성능을 향상시키기 위해 개인 간의 오차, 측정 오차를 최소화 하는 실험 진행하였음.
- **측정값의 신뢰도 확보를 위하여 뇌파측정을 병행하여 진행함.** 주로 뇌파 측정의 경우 brain mapping 으로 운전자 뇌 각 부위를 스캔 후 각 부위를 고유의 색으로 표현 후 진함 정도와 분포에 따라 졸음 상태 판단 및 분석함.
- 최근 보고된 실험 결과에 따르면 운전자의 피로도에 따라 눈이 감기는 정도가 다르며 이는 뇌파와 밀접한 관계가 있다고 하였음. 운전자의 피로도가 상승 시, 눈의 감기는 정도에 따라 뇌파 중 알파파의 증가에 따른 베타파의 감소함을 감지하여 졸음운전을 사전에 예방할 수 있음.
- 눈을 완전히 뜬 상태와 완전히 감겼을 때의 뇌파측정은 기존 눈동자의 움직임과 각도

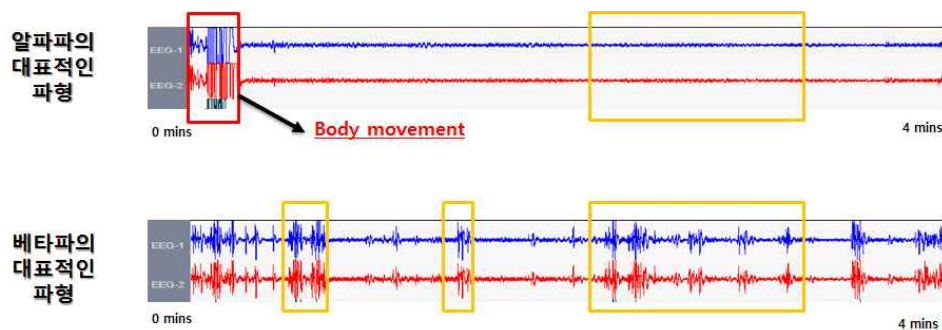
기반으로 운전자의 졸음을 예측함에 반하여 생체신호를 실시간으로 측정한다는 장점이 있기에 다른 변수들을 원천 봉쇄할 수 있음.

- 아래의 그림은 피험자의 피로도와 뇌파의 상관관계를 확인해보기 위해 본 연구진이 보유한 뇌파 측정기로 직접 피험자의 졸음 상태와 깨어있는 상태의 뇌파를 측정한 결과임.



<Brain mapping을 통한 각 뇌 부위 상태 판단 및 분석 결과>

- 아래의 결과에서 알 수 있듯이 강한 자극을 줄수록 강한 뇌파 신호가 나옴을 확인함. 하지만 뇌파 측정 시 운전자의 눈 깜빡임과 안면 근육의 움직임으로 노이즈의 혼입을 유발하여 정확한 운전자의 상태를 파악하기가 어려움. 따라서, 기존에 보고된 기술들은 실시간으로 측정할 수 있다는 장점이 있으나 정확도 면에서 불안정함을 보임.



<운전자 피로도와 관련된 다양한 뇌파의 측정 결과>

- 또한 일반적으로 졸음과 관련된 뇌파는 알파파와 베타파로 알려져 있으며 졸릴 때 알파파가 올라가고 베타파는 내려가게 됨. 따라서 알파파와 베타파는 서로 반비례 관계이며 상관관계로 표현이 가능함.
- 본 연구진은 이러한 사실을 바탕으로 실험을 진행하였으며, 실제 운전 중 뇌파 측정은 어려움이 있기에 아래 그림에서 보이는 실제 운전 환경과 비슷한 침단 가상체험 장치

를 사용하여 측정하였음.

- 본 과제는 기초원천기술연구에 초점을 맞춰 교통안전의 실효성 검증에 바탕을 두고 있기에 한국도로공사의 운전자 뇌파 측정이 가능한 DBDV 차량을 직접 구매하는 것에는 무리가 있으나, 본 연구진이 1차년도에 구축한 운전 가상 체험 장치를 기반으로 다양한 도로 맵을 디자인하고 여러 가지 조건을 넣어 운전자의 뇌파 측정과 타액 내 졸음 마커들을 수집하였음.
- 실제 운전자의 IRB 허가 받기에 어려움을 겪어 본 과제는 피실험자 50명 모집 후, 실내 운전 가상 체험 장치를 기반으로 하여 시골길, 고속도로, 시내 3가지 제작된 맵을 적용시켜 실험을 진행하였음.

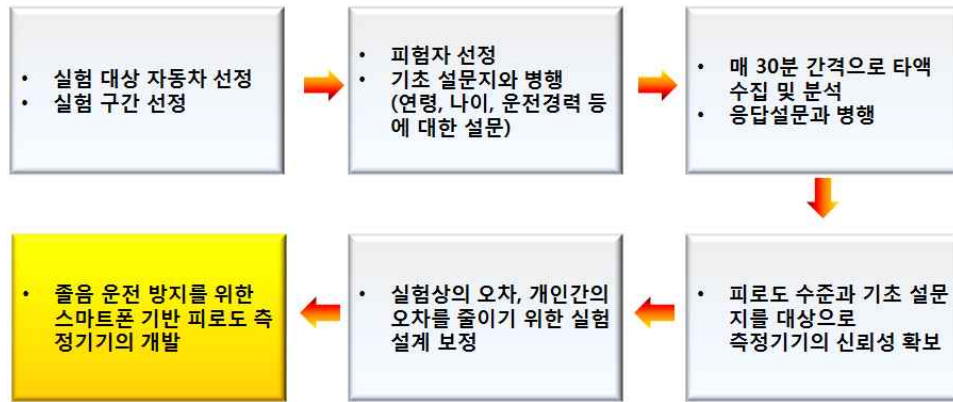


〈본 연구진이 구축한 운전자 피로도 측정을 위한 첨단 가상 체험 장치〉

- 또한 아래 그림과 같이 파일럿 스터디를 위한 실제 운전 실험에 앞서 최대한 실험 조건의 오차 범위를 줄이기 위해 위성사진으로 촬영된 실제 도로의 사진을 바탕으로 그 위에 운전 시뮬레이션 맵을 제작한 후, 뇌파 측정과 타액 수집을 동시에 진행하였음.



- 결론적으로, 본 연구진은 생리신호를 검출하므로 보다 정확한 값을 얻어낼 수 있었음. 또한 제안하는 마커 측정 스트립 기술과 스마트폰을 연동한 시스템은 뇌파측정을 통하여 신뢰성을 확보하였음. 아래의 그림은 측정시스템의 개요를 보여줌 (아래그림참조).

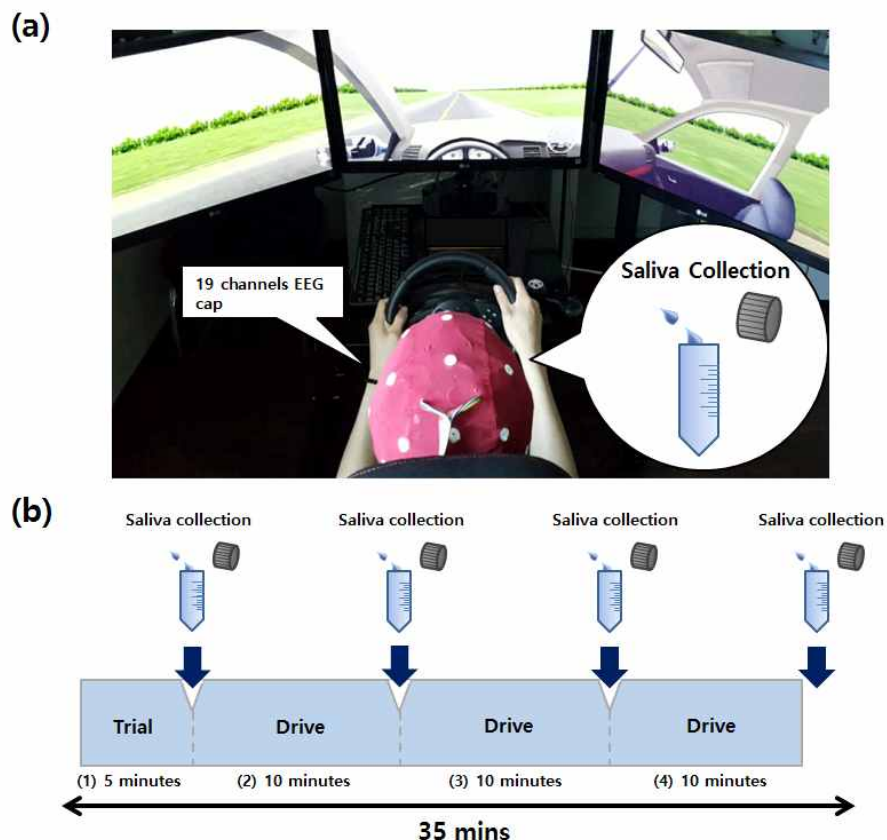


〈운전자 피로도 측정시스템의 개요〉

- 위의 측정 시스템의 개요처럼 운전 중 코티졸 및 알파 아밀라아제(타액 내 피로도 지표)의 활성화 측정과 개개인의 피로도를 실시간으로 측정하는 실험을 진행함. 이는 개개인의 불안한 정도와도 밀접한 관련이 있으므로, 개인의 피로도가 신체에 미치는 영향을 확인하였음.

〈시험 검사 연구 (Pilot study) 진행〉

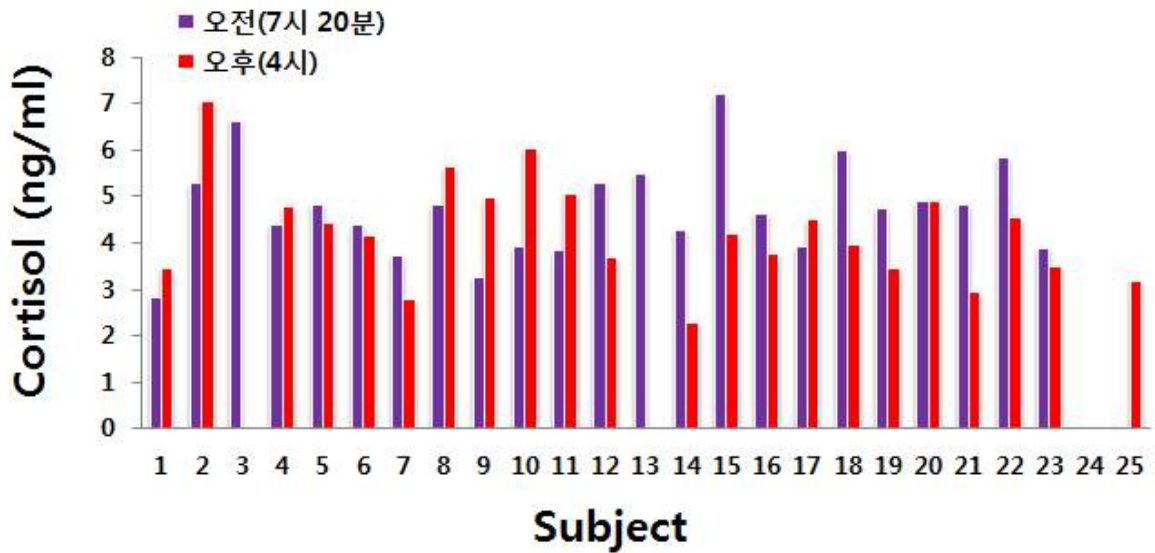
- 실험은 다음과 같이 진행될 예정임. 먼저, 50인의 운전자들(20대-50대 사이, 운전경력 3달 이상)로 구성된 피험자들에게 본 연구진이 개발한 피로도 측정기기를 장착하여 실제 도로와 같이 꾸며진 환경 내에서 환경(실내)에서 매 35분간 20km주행하였을 때 운전자의 피로도를 측정함. 아래 그림은 실험 진행과정을 보여줌.
- 실험에 참여할 피험자들의 표집방법은 성별, 연령대별, 구강질환 유무 등과 같은 층화 표본추출하고 표본 수는 50명으로 남녀 50:50의 비율로 모집하였음.



〈본 연구진이 진행할 운전자 피로도 측정 실험〉

- 또한, 실험상의 조건을 유지시키기 위하여 아침식사 후 2시간 뒤에 실험을 진행하도록 함. 이는 코티솔이 음식과 음료에 영향을 받을 수 있기 때문임. 매 10분마다 타액을 수집하여 측정을 진행하게 되고, 수집된 타액은 현장에서 실시간 분석을 진행하였음 (총 4번의 측정).
- 실험을 진행할 때, 피험자들이 스스로 “피곤합니다” 라고 응답할 때 설문사항 1번부터 5번까지의 기준으로 기록을 진행. (이때 1번. 전혀, 2번. 약간, 3번. 평범, 4번. 제법, 5번. 매우의 기준임). 또한 각각의 실험을 3번씩 진행하여 경향을 파악하도록 함.
- 하루동안 오전, 오후 2번을 나누어 각각 35분 동안 측정하여 결과 값을 구하고 이를 통해 하루 중 시간에 따른 피로도의 변화를 관찰하였음.
- 아래 그림과 테이블은 각각 오전 오후에 측정한 타액 내 코티솔 농도값으로 본 연구진이 개발한 스마트폰 측정 시스템으로 관찰한 결과임 (테이터는 25인 먼저 진행 후, 다른 날짜에 25인을 추가 모집하여 진행하였음).
- 또한 본 연구진은 운전자의 상태를 확인하기 위해 아래와 같이 운전자 졸음 (스트레스) 지수를 계산하는 계산식을 코티솔 정상범위에 따라 산출하였음.

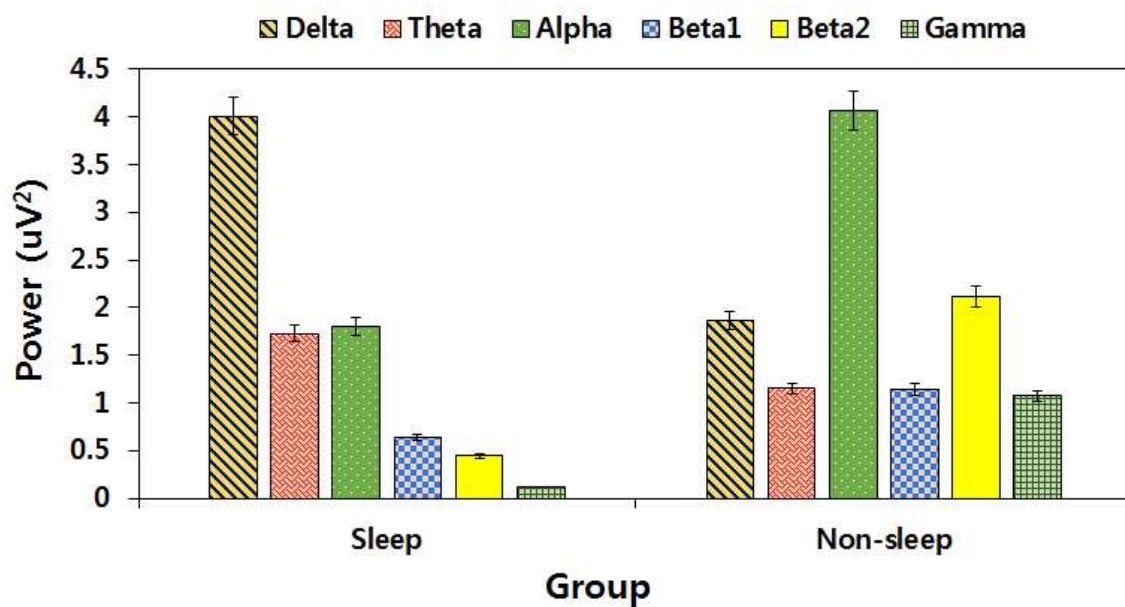
$$Status_{Fatigue}(\%) = 100 - ((Conc_{cortisol} - Min_{cortisol}) / (Max_{cortisol} - Min_{cortisol}) \times 100)$$



코티솔 농도 (ng/ml)						
번호	나이	성별	오전(7시 20분)	상태	오후(4시)	상태
1	30	남	2.82	정상	3.46	주의
2	35	남	5.28	정상	7.04	위험
3	29	여	6.63	정상	-	-
4	28	여	4.41	정상	4.78	주의
5	35	남	4.81	정상	4.42	주의
6	43	남	4.41	정상	4.14	주의
7	42	남	3.74	정상	2.78	주의
8	29	남	4.81	정상	5.66	주의

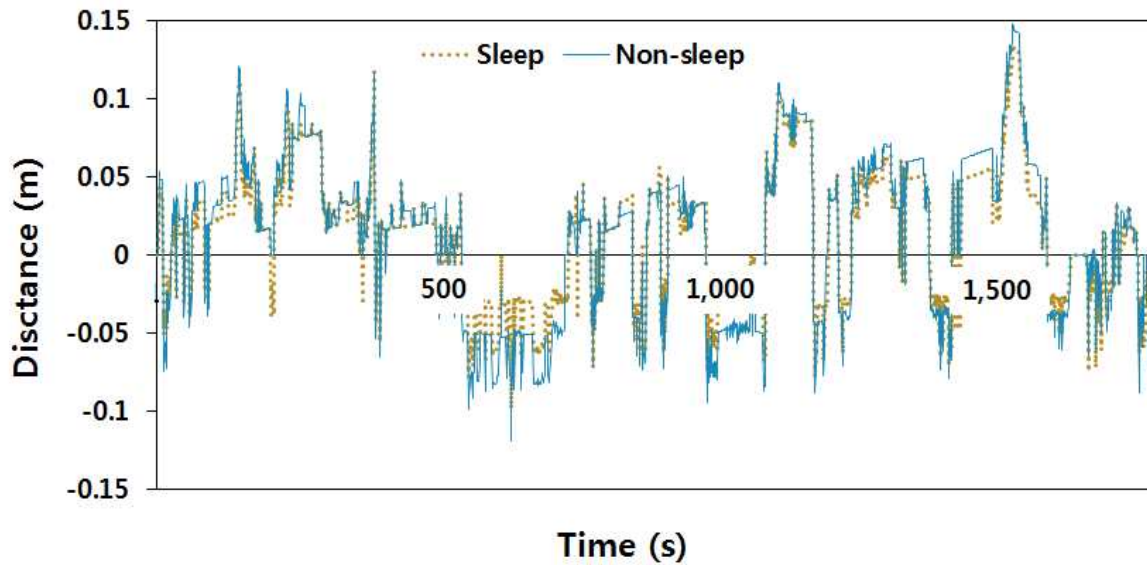
9	27	남	3.25	정상	4.96	주의
10	30	여	3.94	정상	6.02	주의
11	27	여	3.84	정상	5.05	주의
12	37	여	5.28	정상	3.67	주의
13	35	여	5.47	정상	-	-
14	41	남	4.29	정상	2.27	정상
15	50	남	7.19	정상	4.19	주의
16	42	남	4.63	정상	3.77	주의
17	52	여	3.93	정상	4.49	주의
18	26	남	5.99	정상	3.96	주의
19	26	여	4.74	정상	3.46	주의
20	36	남	4.91	정상	4.91	주의
21	47	남	4.83	정상	2.96	주의
22	25	남	5.85	정상	4.56	주의
23	40	남	3.88	정상	3.48	주의
24	30	남	-	-	-	-
25	26	남	-	-	3.17	주의

- 또한 본 연구진은 아래 그림과 같이 졸음운전 그룹과 비졸음운전 그룹을 나누어 비교한 결과 졸음운전을 한 경우, 델타파와 알파파의 값이 베타파와 감마파보다 우세한 반면, 정상적인 운전을 진행한 경우, 상대적으로 졸음운전 그룹에 비해 베타파와 감마파가 높음을 확인할 수 있었음.

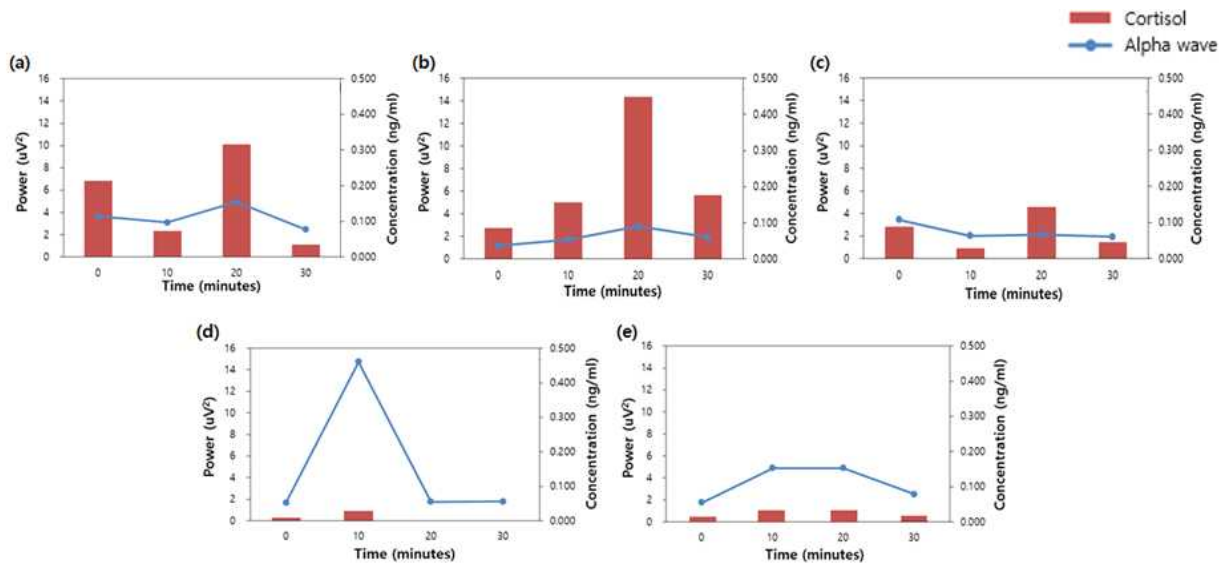


<두 group간의 뇌파 측정값 비교 데이터>

- 하지만 졸음운전 그룹과 비졸음운전 그룹의 중앙선 침범 정도를 확인한 결과 두 그룹 간의 차이는 크게 없음을 확인하였음. 따라서 졸음운전과 중앙선 침범간의 상관관계에는 큰 영향이 없음을 확인함.



- 본 연구진이 개발한 스트립 바이오센서로 측정된 타액 내 졸음 바이오마커의 농도와 뇌파와의 상관관계 규명을 위해 아래 그림과 같이 데이터를 비교하였음.



- ANOVA (ANalysis Of VAriance) 혹은 분산분석 방법으로 측정된 뇌파와 타액 내 코티졸 농도를 분석한 결과 알파파, 베타파, 그리고 감마파의 p 값이 각각 0.333, 0.017, 8.8×10^{-6} 으로 확인되었음. 이는 즉, 알파파 값을 제외한 베타파와 감마파 값은 타액 내 코티졸 농도와 상관관계가 있음을 의미함. 따라서 본 연구진이 개발한 스마트폰 기반 휴대용 측정기기의 정확성이 검증됨.

제4장. 목표 달성도 및 관련 분야 기여도

1. 목표 달성도

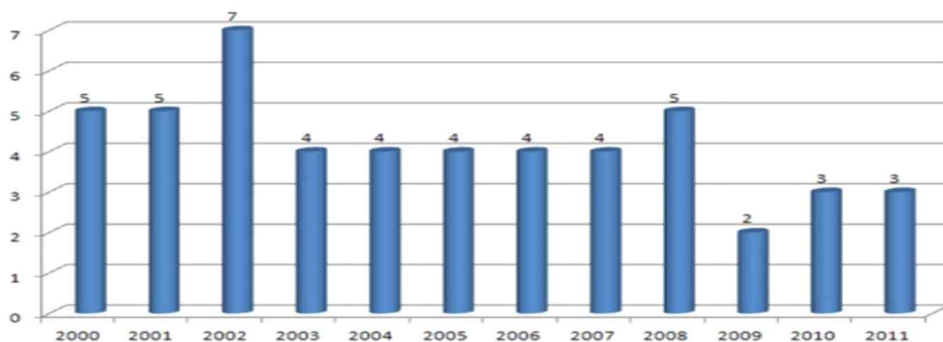
목 표	달 성 도 (%)	내 용
스트립 바이오 센서 제작	100	피로도 지표의 고감도 측정을 위한 스트립(strip)형태의 바이오 센서의 설계 및 제작하였음.
스마트폰 홀더의 설계 및 제작	100	스마트폰과 연동할 스마트폰 홀더 (strip holder)를 2가지 버전으로 설계하여 처음은 prototype을 설정하기 위해 3d-printing 기법으로 제작하였고, 2번째는 가볍고 사용자의 편의성을 위해 종이 접기식 홀더로 개발하였음.
안드로이드 기반 어플리케이션 개발	100	바이오센서 스트립의 테스트 라인으로부터 코티졸의 농도값을 구해내기 위해 RGB 값을 HSV로 변환시키는 실험을 진행 후, 알고리즘을 개발하였음.
유로형상 제어를 통한 스트립 바이오센서 제작	100	스트립의 두께별 측정을 통해 최적화된 스트립의 구조를 설계하여 5분 이내로 측정 가능하도록 업그레이드 시킴.
운전자 편의를 고려한 바이오센서-스마트폰 시스템의 디자인 개선	100	1차년도에 개발한 종이홀더의 물에 젖거나 쉽게 망가지는 단점을 보완하였고, 무게는 200g으로 제작하였음. - 스마트폰 시스템에 QR 코드를 이식하여 운전자의 정보를 자동으로 읽어낼 수 있도록 개발하였음. - 또한 10초 이내로 측정 가능하도록 개발하였음.
파일럿 스터디를 통한 운전자 뇌파와 기 개발된 바이오센서와의 신뢰성 확보	100	50명의 남녀 운전자를 모집하여 신뢰성 확보를 위한 파일럿 실험 진행 결과 베타파와 감마파 값과 타액 내 코티졸 측정값 간의 상관관계를 확인하였음.
논문 6편 게재	100	5편: publish 완료 1편: in revision
특허 3건 (1건: 등록, 2건: 출원)	100	1건: 등록, 2건: 출원 완료

2. 관련 분야 기여도

- 자동차 주행 시 졸음 측정을 정량적으로 자가 진단 가능할 수 있도록 원천기술을 확보한다면 매년 전년 대비 34% 교통사고로 인한 사망률 절감에 기여하는 전국 고속도로와 국도에 설립된 졸음쉼터와 같은 효과를 볼 것이라 예상.
- 하루 평균 10시간씩 이상 운전하는 트럭 또는 버스 운전자들에게 본 기술이 졸음운전으로 인한 교통사고를 예방하는데 많은 도움을 줄 수 있음.
- 졸음 뿐 아니라 장시간 운전 시 발생하는 스트레스 측정도 가능하기에 국가적 차원에서 전 국민의 건강하고 안전한 삶을 보장할 수 있음.
- 고급세단에서만 볼 수 있던 졸음운전 방지 시스템 대신 남녀노소 누구나 경제적이며 재사용 가능한 자가진단용 피로(졸음) 측정기로 경쟁력 있는 상품가치를 가질 것이라 예상.
- 본 연구진의 독자적 기술은 국내외 시장에서 아직 미개척 상태이므로 상당한 잠재력을 가지고 있다고 볼 수 있음. 따라서 기술개발 후 제품개발을 통해 새로운 시장을 창출할 수 있음.

제5장. 연구개발성과의 활용계획

- 본 연구진의 독자적인 기술을 음주측정기의 원리와 융합시켜 날숨 시 나오는 가스 성분과 침에서 나오는 호르몬 및 효소의 전류 값을 측정할 수 있음.
- 음주측정기 개발 당시 호응도가 초반에 미미했으나 현재 센서 시장에 선풍을 일으켜 사회적이나 기술적으로 상당한 파급효과를 가져오리라 예상하지 못했듯이 휴대용 자가진단용 졸음측정기 개발 또한 현재 시장 형성이 되어 있지 않음을 감안하면 충분히 경쟁력 있음.



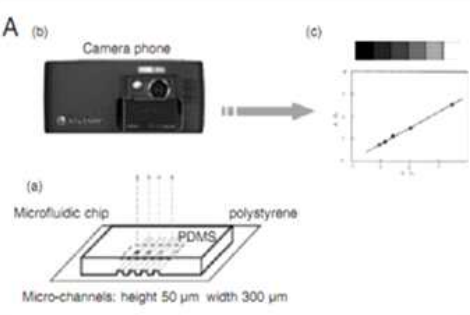
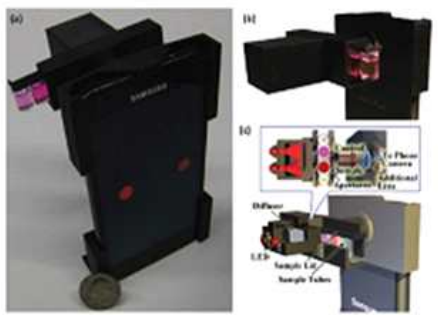
<매년 음주측정기 국내 특허 출원 건 수> [자료: 통계청]

- 차량 내에 설치된 옵션장치 (ABS, 도난방지장치, 에어백, 자동변속기, 블랙박스 등)에 따라 보험료 할인이 되는데, 이와 같이 운전자 피로도 측정기를 옵션으로 설치해 보험료 할인 상품을 제시할 수 있음.
- 본 연구에서 진행한 스마트폰 및 스트립 바이오센서를 이용한 운전자 피로도 측정은 추후 구강 스티커 형식의 센서 개발을 통해 실시간으로 운전자의 졸음 유무를 파악하여 주의를 줄 수 있는 밑거름이 될 수 있음.
- 또한 추후 연구에서 이미 표준화된 임상 데이터를 기준으로 판단하여 오차를 보정한다

면 자가 줄음측정기 시장에 상당한 파급효과를 가져오리라 예상함.

제6장. 연구 과정에서 수집한 해외 과학기술 정보

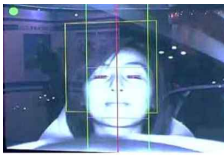
- 아래 표는 각 전문 연구기관에서 개발 중인 스마트폰 카메라를 이용한 스트립 센서의 농도를 측정하는 기술임.

Method	Performance	Characteristic	Ref.
	Accuracy	98.3%	Using smartphone camera Colorimetric measurement using Immuno-reaction in PDMS channel Technical limit that computer analysis not smartphone Electrophoresis 2009, 30, 579
	Limit of detection	-	
	Measure time	Real-time	
	Target subject	hIgG	
	Accuracy	-	Using Smartphone flash and camera as a light source and sensor Lateral Flow Assay Data communication using USB port OnurMudanyal et al. /Lab Chip, 2012, 12, 2678-2686
	Limit of detection	-	
	Measure time	12min	
	Target subject	malaria, tuberculosis, HIV	
Method	Performance	Characteristic	Ref.
	Accuracy	98.2%	Mie-Scattering was used Using Smartphone flash and camera as a light source and sensor Long respond time D.J. You et al. / Biosensors and Bioelectronics, 2012,
	Limit of detection	0.31mIU L-1	
	Measure time	12min	
	Target subject	thyroid stimulating hormone (TSH)	
	Accuracy	99%	Comparison control intensity with reference intensity Can measure many allergic matter Complicated device, long preparing time Ahmet F. Coskun et al., Lab Chip, 2013,13, 636
	Limit of detection	1ppm	
	Measure time	20min	
	Target subject	Peanut	

- 또한 국외 기술동향을 보면 미국 NeuroSky社의 MindWave와 같은 뉴로피드백 응용 상품이 속속 시장에 출시되는 상황을 고려할 때, 다양한 응용기술에 대한 관심도 증폭될

것이며 출원건수에서도 그 증가세는 지속될 것으로 전망됨.

- 2000년 초반부터 국내외 업체들은 졸음운전을 방지하기 위한 시스템 개발에 착수함. 국내의 경우엔 현대모비스에서 룸미러에 내장된 카메라로 전방 촬영 후 수집된 도로영상을 파악하여 방향지시등을 작동시키지 않은 채 차선 침범 시 경고음을 울리는 기술을 신형 에쿠스에 탑재하여 세계 최초로 개발.

	현대 모비스	Bosh	덴소	아이신 정기
이미지				
제조	한국	독일	일본	일본
기술	차선 침범 시 경고음 작동	핸들 조작의 빈도 증가 시 경고음 작동	눈 깜빡임 관찰 및 분석 후 경고음 작동	눈 깜빡임 및 심박 수 관찰 및 분석 후 경고음 작동
정확도	60% 이하	60% 이하	70% 이하	80%

〈각 국 제조사의 졸음운전 방지 시스템〉

[자료: 특허청]

- 현재 시판 중인 중저가 졸음운전 방지 장치들과 본 연구에서 제안한 기초원천기술을 비교하기에는 아직 시급하지만, 운행 패턴 및 눈 깜빡임을 확인하는 것만으로는 정확한 운전자의 졸음정도를 파악하기 힘들다는 단점이 있음. 하지만 인체 내 바이오물질을 측정하는 것은 높은 정확도와 전문적인 지식이 필요하므로 아직까지 시장에서 보고된 바가 없음.
- 본 연구에 필요한 기자재 및 재료는 고가가 아니므로 대량생산 시 저렴한 가격 (3만원 안팎)으로 생산이 가능함. 따라서 추후 연구가 진행되어 실시간으로 운전자의 졸음 정도를 관찰하고 사전에 미리 방지할 수 있는 시스템이 개발된다면 충분히 중저가 또는 고가의 졸음운전 방지 장치들과의 경쟁에서 이겨낼 수 있음.

제7장. 연구개발성과의 보안등급

일반

제8장. 국가과학기술종합정보시스템에 등록한 연구시설·장비 현황 (해당사항 없음)

구입 기관	연구시설/연구장비명	규격 (모델명)	수량	구입 연월일	구입 가격 (천원)	구입처 (전화번호)	비고 (설치 장소)	NTIS장비 등록 번호

제9장. 연구개발과제 수행에 따른 연구실 등의 안전 조치 이행 실적

해당사항 없음

제10장. 연구개발과제의 대표적 연구 실적

번호	구분 (논문/ 특허/ 기타)	논문명/특허명/ 기타	소속 기관명	역할	논문 게재지/ 특허 등록 국가	영향력 지수	논문 게재일 /특허 등록일	사사 여부 (단독 사사 또는 중복 사사)	특기 사항 (SCI 여부/인용 횟수 등)
1	논문	Smartphone Diagnostics Unit (SDU) for the assessment of human stress and inflammation level assisted by biomarker ink, fountain pen, and origami holder for strip biosensor	연세대 학교	교신 저자	Sensors and Actuators B: Chemical	4.758	2017	중복사사	SCI
2	논문	Relationship analysis of speech communication between salivary cortisol levels and personal characteristics using the Smartphone Linked Stress Measurement (SLSM)	연세대 학교	교신 저자	Biochip Journal	1.211	Accepted	중복사사	SCIE
3	논문	Degradation of kidney and psoas muscle proteins as indicators of post-mortem interval in a rat model, with use of lateral flow technology	연세대 학교	교신 저자	Plos one	3.057	DOI 10.1371/journal.pone.0160557 (2016)	중복 사사	SCIE
4	논문	Signal amplification in a	연세대 학교	교신 저자	Biochip Journal	1.211	2015	중복 사사	SCIE

		microfluidic paper-based analytical device (μ -PAD) by confinement of the fluidic flow							
5	논문	Economical and rapid manufacturing of lateral flow immunosensor using fountain pens and gold colloidal solution	연세대 학교	교신 저자	Analytical Methods	1.915	2015	중복 사사	SCI
6	특허	실시간 혈흔 측정을 통한 사후 경과 시간 예측 방법 및 시스템	연세대 학교	출원인	대한민국		2015	중복 사사	출원
7	특허	운전자의 졸음을 측정하여 졸음운전을 방지하는 스마트폰 연동 바이오센서 측정 시스템	연세대 학교	출원인	대한민국		2015	중복 사사	출원

제11장. 기타 사항

해당사항 없음

- 도로교통공단, 2013년판 (2011년 통계) OECD 회원국 교통사고 비교
 - 특허청
 - 국토교통부
 - 교통신문
 - 미국 고속도로안전관리국(NHTSA)
 - Lee, B.G. and Chung, W.Y., Sensors, 12, 17536-17552. 2012.
 - 한국 생명공학연구원
 - 전북지방경찰청, ©스마트앤컴퍼니
 - He et al., J Ergonomics, 3:3, 1-7, 2013.
 - <http://www.antisleepilot.com/en/app/how-it-works>
 - Frost&Sullivan, Emerging Applications of Biochips (2012)
 - Yamaguchi et al., Biosensors and Bioelectronics, 21:7, 1007-1014, 2006
 - Choi et al, Sensing and Bio-Sensing Research, 2, 8-11, 2014
 - Chichara et al., The Journal of Clinical Investigation, 57:6, 1393-1402, 1976
 - Ashrafi et al., European Journal of Paediatric Neurology, 14:3, 235-238, 2010
 - 안전운전연구체험교육센터
 - 원터치그린
-

9. 뒷면지

주 의

1. 이 최종보고서는 국토교통과학기술진흥원에서 시행한 국토교통기술촉진연구사업의 연구보고서입니다.
2. 이 최종보고서 내용을 발표하는 때에는 반드시 국토교통과학기술진흥원에서 시행한 사업의 연구개발성과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀 유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 안 됩니다.

210mm×297mm[백상지(80g/㎡) 또는 중질지(80g/㎡)]