

혈전 용해제 분사 속도에 따른 혈전 용해 특성의 모델링

이계한*, 정우원*, 서대철**

1. 서 론

혈전에 의해 막힌 혈관의 개통을 위해 약물을 이용한 혈전용해술[1]과 기계적인 방법으로 혈전을 제거하는 혈전절제술, 풍선이나 스텐트를 이용한 혈관성형술[2] 등이 사용되고 있다. 혈전용해술은 급성혈전의 경우 주로 사용되며, 정맥을 통하거나 미세도관을 혈관내 삽입하여 혈전부위에 위치시킨 후 혈전용해제를 주입하여 혈전을 녹여내는 방법이다. 이 방법은 비교적 안전하고 효율적이거나 오랜 시간 동안 약물을 주입하여야 하므로 신속한 치료가 어렵고 약물 과다 주입으로 인한 출혈 등의 문제점이 있다. 기계적 방법은 기구를 혈관 내 삽입하여 혈전을 긁어내거나 날카로운 회전 블레이드를 이용하여 혈전을 갈아내는 방법이 사용되며, 신속히 혈전을 제거할 수 있으나, 혈관 및 주변 조직의 손상과 혈전 조각의 발생이 문제가 된다. 풍선이나 스텐트를 삽입하여 혈관을 확장시키는 혈관성형술도 사용되나, 혈관의 재협착등이 문제점으로 지적된다. 혈전용해제를 혈전에 직접 고속으로 분사하면, 약물 제트의 기계적 에너지에 의해 혈전이 침식되거나 약물 침투의 효율을 증가하여 혈전 용해의 효율을 증가시킬 수 있다. 본 연구에서는 약물 분사 속도 및 분사 노즐의 배열에 따른 혈전 용해 특성을 수치해석방법을 이용하여 연구한다.

2. 본 론

2.1 혈전 용해 모델

혈전의 구조는 매우 다양하고 복잡하다. 약물의 혈전 내부로의 전달은 확산(diffusion)과 투과(permeation)에 의해서 발생하나, 투과에 의한 전달이 확산에 의한 전달에 비해 수십에서 수백 배 빠르다[3]. 약물의 혈전 내부로의 전달은 대부분 투과에 의해 발생하며, 투과에 의한 약물의 전달은 혈전에 가해지는 압력의 구배에 의해 영향을 받는다. 따라서 혈전의 용해는 혈전에 가해지는 압력에 직접적인 영향을 받는다. Wu 등[4]은 조밀하거나 거친 피브린 clot과 혈전에 압력을 증가함에 따라 혈전용해속도 (lysis front velocity: v)가 증가함을 알아냈다.

Blinc 등[5]도 혈전에 3 kPa의 압력을 가하여 2cm의 혈전을 30여분에 용해할수 있음을 in vitro 실험을 통해 보여주었다. 혈전에 수백에서 수천Pa의 압력(p)을 가하였을 경우 혈전 용해 속도는 압력에 대해 선형적으로 증가하였으므로, 다음과 같은 관계식을 얻을 수 있다.

$$v(\text{mm/min}) = 0.002p(\text{Pa}) + 0.0129 \quad (1)$$

2.2 수치해석

수치해석을 위해 3mm 혈관에 2mm 도관이 삽입되고, 도관의 끝에 1mm 길이의 노즐이 부착된 형상을 모델링하였다. 노즐은 직경이 0.5mm인 하나의 노즐 모델(1N), 직경이 0.17mm인 9개 노즐이 방사방향으로 배열한 노즐 모델(9N), 직경이 0.12mm인 17개의 노즐이 방사 방향으로 배열한 노즐 모델(17N)에 대해 수치해석을 수행하였다. 각 노즐의 총 단면적의 합이 같으므로, 동일한 속도로 약물을 분사하였을 경우 같은 유량의 약물이 투입된다. 노즐의 입구에는 속도 경계 조건을, 도관과 혈관벽 사이의 환형 출구에는 압력 경계 조건을 주었으며, 수치해석은 상용 CFD프로그램(FLUENT)을 사용하였다. 노즐의 분사 속도가 1m/sec, 3m/sec, 5m/sec에 대하여 계산하였으며, 분사하지않고 정맥투약한 경우를 모사하기위해 저속(0.01m/sec)의 분사에 경우도 해석하였다. 노즐에서 분사된 약물은 혈전 표면에 부딪혀 반경방향으로 번진 후 proximal 혈관 방향으로 유출된다. 혈전 표면의 압력은 분사 정체점에서 최대값을 갖으며 반경 방향으로 감소하다 환형 테두리부분에서 약간 증가한다. 약물의 투과와 혈전의 용해 사이에 발생하는 enzymatic process에 의한 시간 차이를 고려하여, 약 5분 후에 용해된 혈전이 용해된 거리는 혈전의 용해 속도로 부터 계산된다. 혈전이 용해된 거리(Lysis Distance, LD)는 혈전 표면의 압력에 의해 결정되므로, 표면의 위치에 따라 다르며, 총 용해된 부피는 LD의 혈전 표면에 대한 면적 적분으로 계산된다. 표1은 각 노즐의 분사 속도에 따른 최대 용해거리(LD_{max})와 2cm 혈전이 경우 용해된 부피비(Lysis Vol), 혈관벽에서의 최대 전단응력(WSS_{max})을 나타낸다. 분사 속도의 증가에 따라 혈전이 용해된 거리 및 용해된 부피가 증가하고 있다. 분사속도가 매우 작은 경우(0.01m/sec)에는 용해된 부피가 거의 없었으나, 5m/s로 분사하였을 경우 5분에 25% 부피의 혈전을 용해하였다.

* 명지대학교 기계공학부

** 아산중앙병원, 방사선과

하나의 노즐로 분사한 경우는 여러개의 노즐로 분사한 경우에 비해 혈전용해 부피가 작았고, 9노즐과 17노즐로 분사하였을 경우에는 용해부피의 큰 차이는 없었다. 혈관벽에서의 최대 벽 전단응력은 5m/s로 분사할 경우 150 Pa 정도이나, 대부분 혈관벽에서는 30Pa 이하의 전단응력이 나타났다.

3. 결론

혈전용해제를 혈전 표면에 직접 분사함으로써 약물의 혈전 투과를 향상하여 혈전 용해를 효율을 증가를 확인하기 위하여 수치해석적 연구가 수행되었다. 5m/s 이하의 속도로 약물을 분사하였을 경우 분사하지 않은 경우에 비해 혈전 용해가 더욱 효율적이었다. 분사 속도의 증가에 따라 용해되는 혈전의 부피가 증가하였으며, 한 개의 노즐을 사용하는 경우에 비해 여러개의 노즐(9개, 17개)을 사용하였을 경우 효율적인 혈전 용해 효과를 나타냈다. 5m/s의 분사속도에서 최대혈관벽 전단응력은 150Pa 정도로 비교적 크게 나타났으나, 대부분 혈관벽의 응력은 30Pa 이하로 나타났으므로, 혈관벽에 큰 손상은 없으리라 예측된다.

후 기

본 연구는 한국과학재단 지역대학 우수과학자 지원사업 (R05-2004-000-10367-0)에 의해 지원 받았음.

참고 문헌

- (1) Smith C.M et al, 1994, "Thrombolytic therapy for arterial occlusion; A mixed blessing", The American Surgeon, pp.371-375
- (2) Chaloupka J.C. et al, 1999, "Use of mechanical thrombolysis via microballoon percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of acute dural sinus thrombosis", Neurosurgery, pp.650-657
- (3) Blinc A, et al, 1992, "Lysis patterns of retracted blood clots with diffusion or bulk flow transport of urokinase into the clot: a magnetic resonance imaging study in vitro", Thromb Haemostas, pp.667-671
- (4) Wu Jet al, 1994, "Transport phenomena and clot dissolving therapy: An experimental investigation of diffusion controlled and permeation enhanced fibrolysis" Thromb and Hemostas, pp. 105-112
- (5) Blinc A et al, 1994, "Flow through clots determines the rate and pattern of fibrolysis", Thromb and Hemostas, pp. 230-235

Table 1 Thrombolysis and hemodynamic characteristics of thrombolytic jets

nozzle	Velocity (m/sec)	LDmax (mm)	Lysis Vol (%)	WSSmax (Pa)
1N	1	0.87	0.2	10
	3	6.20	2.1	55
	5	16.1	6.4	110
9N	1	1.10	1.7	17
	3	7.50	10.5	78
	5	18.4	25.4	150
17N	1	1.14	1.5	18
	3	7.30	9.4	24
	5	18.7	23.4	138