동맥경화증의 발생에 관한 혈류역학적 가설들에 대한 비교연구

서상호†·조민태*·노형운**·권혁문***

A Comparative Study of the Hemodynamic Hypotheses for the Generation of Atherosclerosis

Sang-Ho Suh, Min-Tae Cho, Hyung-Woon Roh, Hyuck Moon Kwon

Key Words: Atherosclerosis(동맥경화), Hemodynamic Hypotheses(혈류역학적 가설), Comparative Study (비교연구), Shear Stress(전단응력), Pressure(압력), Shear Stress Gradient(전단응력구배)

Abstract

Atherosclerosis, which is a degenerate disease, is believed to occur in the vascular system due to deposition of cholesterol and low density lipoprotein(LDL) or thrombosis on the blood vessel. Atherosclerosis narrows arterial lumen, which is known as stenosis phenomenon of blood vessel. Pathogenesis of atherosclerosis is thought to occur mainly by aging. Restenosis phenomenon is observed in the same site of insertion of a stent and balloon angioplasty after treatment of interventional theraphy. Several hypothetical theories related to the generation of atherosclerosis have been reported: high shear stress theory, low shear stress theory, high shear stress gradient theory, flow separation and turbulence theory and high pressure theory. However, no one theory clearly explains the causes of atherosclerosis. In the present study the generation of atherosclerosis in the left coronary artery is investigated. The hypotheses are verified by using the computer simulation.

1. 서 론

동맥경화증은 혈관계에 발생하는 만성퇴행성 질환으로 콜레스테롤이나 저밀도지단백의 침착이나 혈전현상 등으로 인해 혈관벽이 좁아지는 증상이다. 동맥경화증은 퇴행성적인 이유로 발생하는 경우와 치료후 재발생되어 나타나는 경우로 나누어 볼 수 있다. 퇴행성인 경우에는 나이가 들면서 복부대동맥, 관상동맥, 경동맥 등의 곡관이나 분지부에서 혈관이 좁아지는 협착현상이며, 치료후에는 스텐트의 삽입, 혈관의 문합, 풍선확장술 등으로 인해 혈관내피세포가 손상되거나 혈류역학적 특성의 변화에 의해 재협착되는 현상이다.

동맥경화증의 발생원인에 대하여 지금까지 발표된 혈류역학적 연구결과들을 살펴보면 다양한 이론들이 제시되어 있으나 아직 결정적인 이론은 제시되어 있지 않다. 그 중 대표적인 것들을 살펴보면, Fry 등[1]은 혈관내 전단응력이 높은 곳에서 혈관내피세포가 손상되어 동맥경화가 진행된다고 주장하였으며, Caro 등[2]은 전단응력이 낮은 곳에서 혈류가 머무르는 시간이 길어지고 혈액내 LDL과 같은 물질이 혈관벽 속으로 침투하여 진행한다고 하였고, Texon 등[3]은 압력이 낮은 곳에서 혈관내피세포가 손상되어 진행된다고 하였다. 그리고, Ku 등[4]이 유동박리, 난류 등과 같이 유체역학적 현상이 복잡한 곳에서 혈액의 생화학적

† 숭실대학교 기계공학과
E-mail : suhsangho@sfel.ssu.ac.kr
TEL : (02)820-0658 FAX : (02)821-6758
* 숭실대학교 대학원 기계공학과
** 숭실대학교 기계공학과
*** 연세대학교 의과대학 심장내과

작용에 의하여 동맥경화가 발생한다고 발표하였다. 각각의 가설은 타당한 이유를 가지고 있으나 아직 완벽하게 동맥경화의 기전은 정립되어 있지 않다. 최근에는 전단응력의 구배가 높은 곳에서 동맥경화가 진행된다는 주장이 새롭게 제기되고 있다.[5]

본 논문에서는 동맥경화증의 발생에 관한 다양한 가설들을 혈류역학적 관점에서 관상동맥 모델에 대하여 비교?검토하였다.

2. 관상동맥 모델 및 컴퓨터시뮬레이션

본 연구에 적용한 관상동맥 분지부는 Fig. 1과 같으며, 이 부위가 관상동맥질환이 주로 발생하는 부위로 알려져 있다. Fig. 1에서 좌전하행지를 따르는 외벽과 내벽, 대각분지관을 따르는 외벽과 내벽에서의 전단응력, 압력, 전단응력의 구배 등을 구하였다.

혈관에서의 전단응력과 유동속도의 변화를 살펴보기 위한 지배방정식은 연속방정식과 운동량 방정식이며, 유한체적법으로 이산화하고 반복적인 방법으로 해를 구하였다.

컴퓨터시뮬레이션에서 입구경계조건으로 사용하기 위하여 도플러 초음파 장비를 사용하여 Fig. 2와 같이 시간에 따른 관상동맥의 유량변화를 얻었으며, 한 주기당 통과하는 유량은 0.764 ml이다. 혈액의 점성계수는 Carreau model을 사용하여 모델링하였고, 수치해석 결과는 입구조건으로 주어진 속도파형에 대하여 4주기를 계산한 결과로부터 정리하였다.

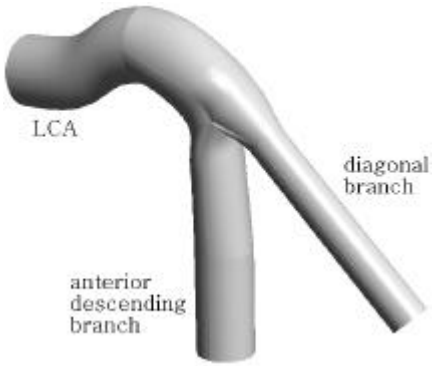


Fig. 1 Three dimensional left coronary artery bifurcation model

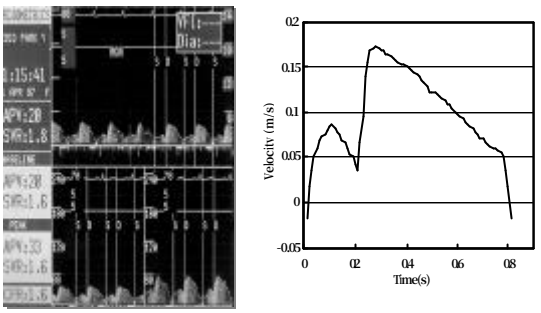


Fig. 2 Physiological waveform of pulsatile coronary blood flow

3. 임상자료 분석에 의한 동맥경화증의 호발부위

Fig. 3은 좌관상동맥의 혈관조영사진을 보여주고 있다. 이 사진에서는 동맥경화가 관상동맥 좌전하행지의 기시부에 발생되어 있음을 보여준다. Fig. 3에서 협착이 발생된 혈관의 직경은 1.9 mm이며, 협착부의 높이는 1.0 mm, 협착부의 길이는 4.5 mm로 나타나 있다. 이때 협착부 바닥의 중심은 관상동맥의 분지부로부터 2.5 mm 하류에 위치하고 있다.

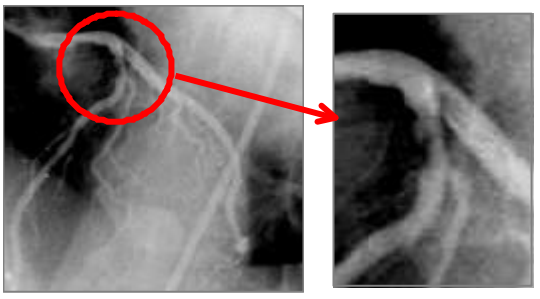


Fig. 3 Left coronary angiography

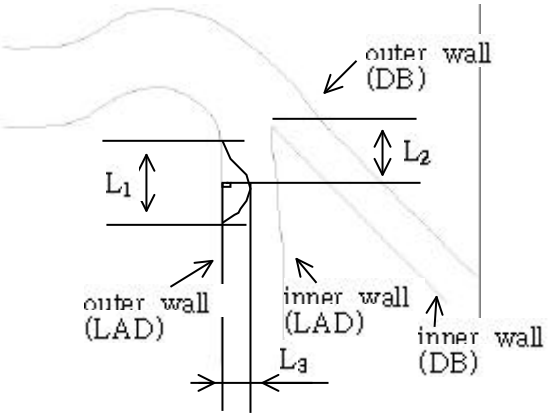


Fig. 4 Schematic diagram of the stenotic site

혈관조형사진으로부터 구한 협착부가 있는 좌

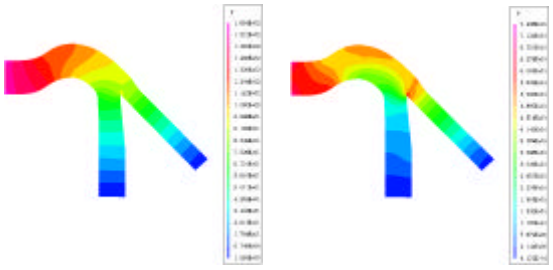
관상동맥의 기하학적 형상은 Fig. 4와 같이 나타낼 수 있다.

4. 동맥경화증의 발생기전 검토

4.1 압력과의 연관관계

관상동맥혈관에 협착이 발생되는 위치를 압력과의 연관관계에 대하여 고찰하여 보았다. Texon 등은 압력이 낮은 곳에서 상대적으로 suction이 발생하여 혈관조직의 일부가 떨어져 나와 동맥경화가 발생한다고 주장하였다. Fig. 5는 컴퓨터 시뮬레이션으로 수행한 모델의 가속기와 감속기에서 압력분포를 보여주고 있다.

Fig. 5에서 보듯이 가속이나 감속시 관상동맥내 압력분포를 살펴보았을 때 관상동맥내 호발부위인 좌전하행지 외벽에서 압력이 그리 낮지 않음을 알 수 있다. 따라서 혈관 내에서는 압력이 낮은 곳에서 동맥경화증이 발생되는 현상을 살펴볼 수 없었으므로 압력과의 연관관계에 대하여 설명한 Texon의 주장으로 동맥경화의 발생위치를 예측하는 것은 매우 어렵다.



(a) acceleration phase (b) deceleration phase

Fig. 5 Pressure contours of physiologic blood flow in the left coronary artery model

4.2 유동박리와의 연관관계

동맥경화와 난류와의 연관관계를 살펴보기 위하여 Fig. 6에 가속기와 감속기 때 유선의 분포를 나타내었다. 유동이 박동유동으로서 주기적으로 변화하고 있어 가속기와 감속기의 유선만으로는 동맥경화가 발생하는 위치를 예측하기는 쉽지 않으나 대표적인 유동형태를 살펴볼 수 있는 시기가 가속기와 감속기이므로 큰 차이는 없을 것으로 사료된다.

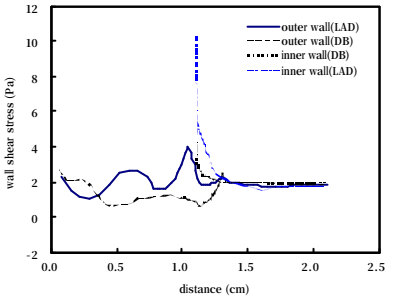
(a) acceleration phase (b) deceleration phase

Fig. 6 Stream lines of physiologic blood flow in the left coronary artery model

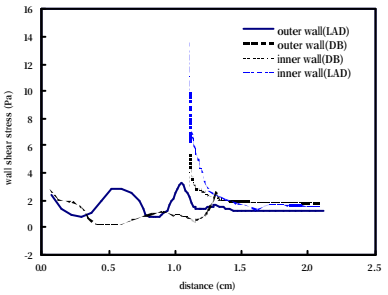
Fig. 6에서 보면 가속기와 감속기에 유동이 매우 유연하게 흘러나가고 있음을 알 수 있다. 또한, Fig. 2에 나타난 바와 같이 가속기는 매우 짧은 순간이고, 감속기가 대부분의 시간을 차지함에도 불구하고 혈관 내벽이나 외벽에 유동박리가 나타나는 영역이 거의 없다. 그림에는 나타내지 않았으나 감속기의 마지막 때에 음의 속도를 갖게 되어 잠시 유동이 박리되기는 하지만 동맥경화의 발생에 크게 영향을 미치지는 않을 것으로 사료된다.

4.3 전단응력과의 연관관계

관상동맥혈관내에서 입구로부터 출구까지 벽면 전단응력의 변화를 가속기와 감속기에 대하여 Fig. 7에 나타내었다. 최대전단응력은 좌전하행지(LAD)와 대각분지(DB)가 만나는 분지부에서 발생하므로 고전단응력설에 의하여 동맥경화증이 발생할 위치로 예측되어진다. 가속기와 감속기 모두 분지부에서 최대 전단응력이 발생하고 있다.



(a) acceration phase



(b) deceleration phase

Fig. 7 Distributions of the wall shear stresses on the inner and outer walls

저전단응력설에 의한 동맥경화 발생위치를 예측하기 위하여 Fig. 7을 살펴보면 가속기와 감속기 모두 저전단응력이 발생하는 위치가 대각분지(DB)의 외벽에서 나타나고 있다.

Fig. 8은 가속기와 감속기에 전단응력의 길이방향에 따른 변화를 보여주고 있다. 전단응력의 변화가 크게 나타나는 곳은 좌전하행지(LAD)와 대각분지(DB)가 분지되는 곳이다. 이 위치는 좌관상동맥의 상류에서 들어오는 유동이 직접 충돌하게 되어 압력, 전단응력 및 전단응력의 구배가 모두 급격히 상승하고 있다. 분지부를 제외하면 좌관상동맥(LCA)에서부터 좌전하행지(LAD)와 대각분지(DB)로 이어지는 외벽에서 전단응력의 구배가 크게 나타나며, 두 분지관의 내벽에서는 전단응력의 구배가 크게 변화하지 않는다.

Table 1은 위의 가설들에 대한 동맥경화 발생위치를 예측하여 나타낸 것이다. 압력관련가설과 유동박리관련 가설은 가설에서 주장하는 내용으로는 예측할 수 있는 위치가 나타나지 않았다. 고전단응력관련 가설과 전단응력구배관련 가설에서는 최대값이 나타나는 지점이 분지부에 위치하고 있어 임상적인 상황과 많이 차이가 있음을 알 수 있다. 협착부의 높이는 동맥경화의 진행정도 및 과정에 따라 다양한 값이 나올 수 있어 예측에 어려움이 있다.

5. 결론

동맥경화의 발생에 관한 다양한 이론들을 검토한 결과 현재로서는 저전단응력 가설이 비교적 타당한 결과를 보이고 있다. 그러나, 본 논문에서 정리된 결과는 가속시와 감속시를 기준으로 정리된 결과이므로 한 주기동안 여러 가설들의 영향이 나타내는 동맥경화 발생위치를 재정리할 필요가 있다.

후 기

본 연구는 한국과학재단 목적기초연구(R01-2002-000-00561-0(2002))

참고문헌

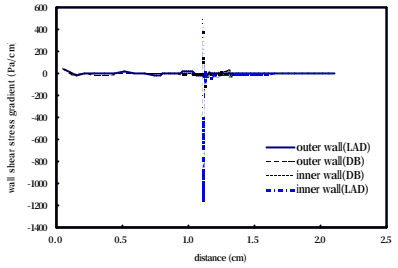
(1) Fry, D. L., 1972, "Response of the Arterial Wall to Certain Physical Factors. Atherogenesis: Initiating Factors.", A Ciba Foundation Symp., ASP, Amsterdam, The Neterlands., pp. 40 ~ 83.

(2) Caro, C. G., Fitz-Gerald, J. M., and Schroter, R. C., 1971, "Atheroma and Arterial Wall Shear:Observation, Correlation and Proposal of a Shear Dependent Mass Transfer Mechanism for Atherogenesis," Proc. R. Soc. B 177, pp. 109 ~ 159.

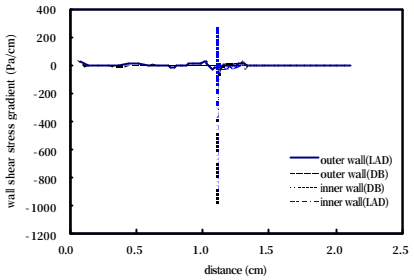
(3) Texon, M., Imparato, A.M., Helpern, M., 1965, "Role of vascular dynamics in the development of atherosclerosis", JAMA, Vol. 194, pp. 168 ~ 172.

(4) Ku, D. N., Giddens, D. P., Zarins, C. K., and Glagov, S., 1985, Pulsatile flow and Atherosclerosis in the Human Carotid Bifurcation. Positive correlation between plague location & low and Oscillating Shear Stress, Arteriosclerosis, Vol. 5, pp 293 ~ 302.

(5) Thury, A., Wentzel, J. J., Vinke, R., Gijsen, F., Schuurbiers, J., Krams, R., Feyter, P., Serruys, P., Slager, C., 2002, "Focal In-Stent Restenosis Near Step-Up, Roles of Low and Oscillating Shear Stress?", Circulation, Vol. 105, pp. e185 ~ e187.



(a) acceration phase



(b) deceleration phase

Fig. 8 Distributions of the wall shear stress gradients on the inner and outer walls

Table 3 Comparison of the predicted sites of atherosclerotic plaques (unit : mm)

hypothesis \ Site	L_1	L_2	L_3
Pressure-related	-	-	-
Flow separation	-	-	-
High wall shear stress	7.0	3.5	-
Low wall shear stress	6.4	4.7	-
Shear stress gradient	2.0	1.0	-