

◆ 특집 ◆ 생체공학

혈류역학과 혈관계 질환

이계한*

Hemodynamics and Vascular Diseases

Kyehan Rhee*

Key Words : Hemodynamics (혈류역학), Blood Rheology (혈액 유변학), Vascular System (혈관계), Atherosclerosis (동맥경화), Intimal Hyperplasia (내막거식증대), Aneurysm (동맥류)

1. 서론

혈액은 인체 내에 가장 많은 유체이며, 순환을 통하여 산소, 양분, 노폐물을 인체의 각 조직에 전달하는 중요한 역할을 한다. 혈액은 심장에 의해 에너지를 받아 혈관계를 움직이며, 혈관계는 좌심실부터 우심방까지의 체 순환계와 우심실에서 좌심방까지의 폐 순환계로 나누어진다. 순환계는 동맥, 모세혈관, 정맥 등의 혈관으로 구성되며, 혈관의 크기는 대동맥부터 모세혈관에 이르기까지 다양하며 각 혈관의 역할에 따라 혈관 벽의 구조도 상이하다. 혈관내의 혈액의 유동은 수축 및 이완을 반복하는 심장의 박동에 따라 맥동하며, 혈관계의 위치에 따라 압력 및 유량의 파형이 변화한다. 혈액의 유동과 그와 관련된 힘과 에너지에 관한 학문을 혈류역학이라 한다. 혈액은 유변학적으로 비뉴턴 유체의 특성을 갖으며, 혈액의 통로인 혈관계는 점탄성을 갖는 다양한 크기의 혈관이 망 구조로 구성되어 있으므로, 혈액 및 혈관의 물리적 특성의 정확한 이해는 혈류의 유동을 해석하

는 중요한 요소이다. 혈류의 유동은 혈액이 포함하고있는 다양한 생화학적 인자의 혈관 벽으로의 이동, 혈류 유동에 의한 혈관 벽 세포의 자극과 그에 따른 기능 변화에 영향을 미치므로 다양한 혈관계 질환을 유발할 수 있다. 본 논문에서는 혈액 및 혈관계의 특성과 혈류 유동이 혈관계 질환에 미치는 영향을 설명하고자 한다.

2. 혈액

2.1 혈액

혈액은 각 조직에 영양분을 공급하고, 산소와 이산화탄소를 폐와 조직사이에 전달하는 역할을 수행한다. 혈액을 원심분리하면 혈장과 혈구로 분리된다. 혈장은 담황색 액체로 90%의 물에 7%의 단백질 및 기타 물질로 구성되어 있다. 혈구는 적혈구, 백혈구 및 혈소판으로 구성되며, 적혈구가 가장 많은 부피를 차지한다. 적혈구는 산소를 운반하는 역할을 하며, 백혈구는 면역 과정에서, 혈소판은 혈액 응고에 중요한 역할을 한다. 적혈구는 혈액의 50% 정도를 차지하고 있으며 직경이 약 7.6 μm , 두께가 2.8 μm 정도의 원판형 모양을 갖는다. 백혈구는 적혈구보다 둥그런 모양을 띄며, 그 모양이 다른 여러 종류의 백혈구가 존재한다. 혈소판은 적혈구에 비해 작으며 직경이 약 2.5 μm 정도이다. 혈액 응고 시 나타나는 담황색 액체를 혈청이라 부르는데, 이는 혈액 응고 시 중요한 역

명지대학교 공과대학 기계공학부
Tel. 031-330-6426, Fax. 031-321-4959
Email khanrhee@mju.ac.kr
혈류역학, 심혈관계 인공지능, 유동가시화 기술에 관심을 두고 연구활동을 하고 있다.

할을 하는 피브리노겐이 없는 혈장과 성분이 유사하다. 적혈구의 비중은 1.10, 혈장의 비중은 1.03 정도이다. 혈액 중 혈구가 차지하는 부피 비를 hematocrit 으로 정의하며, 이는 남자의 경우 평균 45%, 여자의 경우 평균 42% 정도이다.

2.2 혈액의 점성특성

혈액 중 혈장은 뉴턴성 유체이며 점도는 1.2 cP (1 Poise = dyne sec/cm²)이나¹, 혈구를 포함한 혈액은 비뉴턴 유체의 특성을 갖는다. 혈액의 점도는 hematocrit, 온도 및 질병의 상태에 따라 다르다. 비뉴턴 유체의 점성 특성은 개선된 멱함수 법칙으로 정의될 수 있다.

$$\tau = \tau_y + K\dot{\gamma}^n \quad (1)$$

이때 τ 는 전단응력, τ_y 는 항복응력을 나타낸다. $\dot{\gamma}$ 는 전단변형률을 나타내며 단순 전단 유동에서는 유동방향의 속도구배 (du/dy)를 의미한다. $n=1$, $\tau_y=0$ 이면 뉴턴성 유체의 점성 특성을 나타내며 이때 K 는 점성계수 η 와 같다. $n=1$, $\tau_y \neq 0$ 인 경우 Bingham 유체의 점성 특성을 나타내며, $n \neq 1$, $\tau_y=0$ 인 경우 멱함수 점성특성을 나타낸다. 혈액은 전단변형률이 100 sec⁻¹ 이상일 때는 뉴턴성 유체의 점성 특성을 나타내며, 이때 점도는 평균 3.5 cP 정도이고, hematocrit 이 증가함에 따라 점도가 증가한다. 전단변형률이 작아지면 혈액의 점도는 증가하며 비뉴턴성 점성 특성을 갖는다. 직경이 0.1 mm 이하의 작은 혈관에서는 전단변형률이 10 sec⁻¹ 이하이고, 이때 hematocrit 이 40% 이하일 경우 점성은 Casson 의 방정식에 따른 점성 특성을 갖는다².

$$\sqrt{\tau} = \sqrt{\tau_y} + \sqrt{\eta\dot{\gamma}} \quad (2)$$

이때 τ_y 는 항복응력을 나타내며 이는 약 0.05 dyne/cm² 정도이다. 혈액은 혈구와 단백질 등을 포함하고 있는 불균일(inhomogeneous) 유체이므로 직경이 작은(4-10 μ m) 모세혈관에서는 혈액을 불균일 유체로 생각하여야 하나, 큰 혈관에서는 균일한 유체로 생각하여도 무방하다.

3. 혈관 및 혈관계

3.1 혈관

모든 혈관은 혈관 내피세포와 기저막으로 구성되는 내막이 혈관 안쪽에 존재하며, 모세혈관의 경우 내막만이 존재한다. 혈관 내피세포는 혈액과 혈관 벽의 경계를 지어주며, 다양한 효소를 분비하여, 혈관의 수축 및 이완, 세포의 증식 및 이동, 혈액의 응고 등에 영향을 미친다. 모세혈관보다 큰 혈관은 내막이 중막에 싸여 있으며, 중막은 내부 탄성막과 외부 탄성막 사이로 경계된다. 중

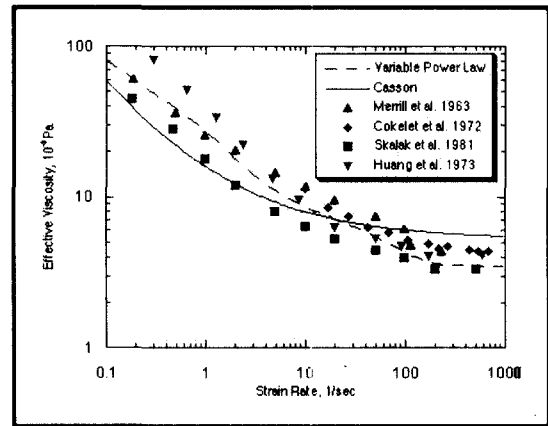


Fig. 1 Non-Newtonian Viscosity Characteristics of Blood

막에는 평활근 세포와 탄성 조직인 일라스틴으로 구성되는 층형 구조로 이루어지며 큰 혈관일수록 이 층이 두껍다. 평활근 세포는 혈관의 수축 및 이완에 중요한 역할을 한다. 중막은 외막에 싸여 있다. 외막은 콜라겐으로 구성된 연결형 조직이며 혈관 벽을 구조적으로 감싸주는 역할을 한다. 혈관의 탄성도는 혈관 벽의 일라스틴, 콜라겐 및 평활근 세포의 구성비에 의해 결정된다. 대동맥에서 중, 소동맥으로 혈관이 작아질수록 일라스틴과 콜라겐은 평활근세포에 비해 상대적으로 줄어든다. 정맥은 직경이 증가함에 따라 일라스틴, 콜라겐 및 평활근세포가 모두 증가하나, 직경에 대한 혈관 벽 두께는 동맥에 비해 얇다 (Fig. 2).

혈관은 혈액을 이송하는 통로의 역할을 수행할 뿐 아니라, 혈관계 내의 압력을 유지하는 역할을 수행한다. 심장의 수축과 이완은 간헐적인 혈류의 유동을 만들어내나, 혈관이 연결된 조직 및 기관에는 연속적인 혈류의 유입이 필요하다. 대동맥은

탄성도가 크므로 압력이 가해지면 이완하는 특성을 갖으며, 이는 심장 수축 시 대동맥이 팽창되었다가, 심장 이완 시 팽창되었던 대동맥이 수축하므로 팽창되었던 동맥에 저장되었던 혈액이 하부 조직으로 연속적인 유입된다. 혈관의 탄성도는 혈관의 유연도(compliance)에 의해 정의되며, 이는 압력을 가하였을 때 혈관의 부피 변화율로 정의된다. 이는 혈관에 압력 (P)을 가하였을 때 부피(V)의 변화를 나타내는 압력-부피 선도에서의 기울기와 유사한 의미를 갖으며, 정맥은 동맥에 비해 유연도가 크다. 혈관의 유연도는 나이가 증가할수록 감소하며, 동맥 경화 등 혈관 질병에 의한 영향도 받는다.

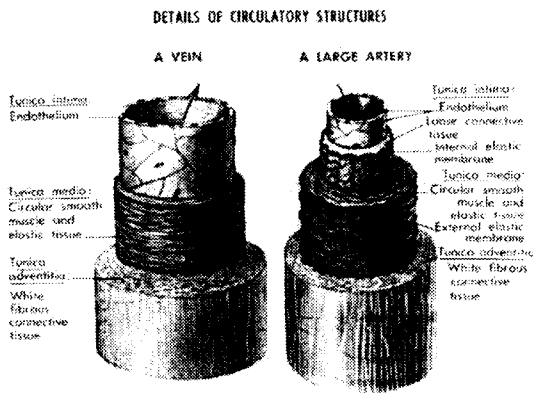


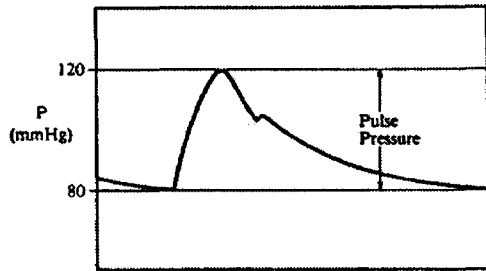
Fig. 2 Structures of Blood Vessels

$$C = -\frac{1}{V} \frac{dV}{dP} \quad (3)$$

3.2 혈관계

심장은 수축과 이완을 반복하여 혈액을 혈관계로 이동시키는데, 수축기 동안에는 좌심실로부터 혈액이 대동맥으로 유입되며, 이완기 동안은 심실이 이완하여 심방으로 유입된 혈류가 심실을 채운다. 심실 수축기 동안 심실로부터 급격한 혈액의 박출은 대동맥압을 120mmHg 정도까지 증가시키며, 심실 이완기 동안에는 대동맥압이 80mmHg 정도로 강하한다 (Fig. 3). 맥동압력은 최고 압력과 최저 압력의 차이로 정의하며, 평균 압력은 대동맥에서 중, 소동맥, 모세혈관, 정맥으로 진행되며 감소하며, 압력의 강하는 소동맥에서 가장 크다. 압력파는 혈관을 따라 전달되며 파의 전

달 속도 (파속)는 대동맥에서 약 50 cm/sec 정도이며, 파속은 혈관의 유연도에 따라 변한다. 혈관의 유연도가 작아짐에 따라 파속은 증가하므로, 말단 동맥계로 진행되면 파속이 빨라진다. 혈압파형은 혈관계의 위치에 따라 변화하며, 이는 혈관 직경 및 유연도의 감소와 혈압파의 반사와 중첩에 의해 영향을 받는다. 동맥계에서는 혈압파가 진행함에 따라 맥동압은 증가하며 평균 압력은 감소한다 (Fig. 4). 정맥의 혈액은 전체 혈액의 60% 정도를 차지하며 중력에 의한 정압의 영향을 받는다. 따라서 오래 서 있으면 중력에 의해 다리쪽으로 혈액이 모이는 현상이 발생하며, 심장으로부터의 회복을 원활하게 하기 위해 호흡으로 인한 혈액 흉강 내의 음압의 발생이나 근육의 수축이 이용된다.



Depends on stroke volume and arterial capacitance.

Fig. 3 Pressure Waveform in Aorta

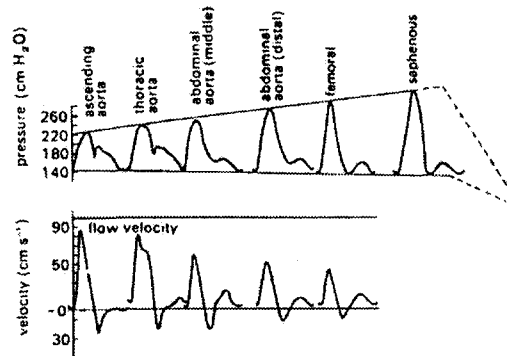


Fig. 4 Pressure and Flow Velocity at different sites in dog arteries (From McDonald³)

4. 혈관내부의 유체 유동

4.1 관 내의 정상류 층류유동

혈관의 혈류 유동을 단순화하여 뉴턴성 유체가 딱딱한 관에서 일정한 유량으로 흐르고 있을 경우, 관 내에 균일한 속도로 유입된 유체는 점성력에 의해 벽 주변의 속도는 감소하며 중앙 부분의 속도는 증가하여 속도분포가 축 방향으로 변하게 된다. 유체가 축 방향으로 유동하면서 유동 방향의 압력과 벽에서의 저항력이 균형을 이루어 속도 분포가 2 차원 포물선 모양을 띄게 되는데 이때 속도분포가 완전히 발달되었다고 부르며, 이 위치까지의 관 길이를 입구길이라고 부른다. 완전 발달된 속도분포는 다음 식으로 나타낸다.

$$u(r) = -\frac{1}{4\mu} \frac{dp}{dx} (a^2 - r^2) \quad (4)$$

이때 μ 는 점도, dp/dx 는 압력 구배, a 는 관의 반경이다. 관내의 유량(Q)은 속도 분포를 단면적에 대해 적분하여 계산된다.

$$Q = 2\pi \int_0^a u(r)rdr = -\frac{\pi a^4}{8\mu} \frac{dp}{dx}$$

$$-\frac{dp}{dx} = \frac{\Delta P}{L} \quad (5)$$

$$\Delta P = \frac{8\mu L}{\pi a^4} Q$$

이 관계식을 Hagen-Poiseuille 법칙이라 부르며, 관 내의 압력강하는 유체의 점도 및 관 길이에 비례하며, 반경의 4 제곱에 반비례한다. 평균 속도 (u_m)는 유량을 단면적으로 나눔으로 계산되며, 벽에서의 전단응력은 속도의 벽에서의 기울기에 점도를 곱하여 계산된다.

$$u_m = -\frac{a^2}{8\mu} \frac{dp}{dx} = \frac{u_{max}}{2} \quad (6)$$

$$\tau_w = -\mu \left. \frac{du}{dr} \right|_{r=a} = 4 \frac{u_m}{a} = \frac{4Q}{\pi a^3} \quad (7)$$

4.2 관내의 맥동 유동

혈관 내의 혈류유동은 심장의 맥동에 따른 압력에 의해 유동한다. 혈관계의 위치에 따라 압력 및 유량 파형이 다르며, 혈관의 크기 및 벽의 유연도가 다르므로 속도분포를 이론적으로 계산하기 어렵다. Womersley⁴는 주기적으로 코사인 함수의 압력이 직관에 가하여 졌을 때, 속도분포를 이론적으로 계산하였다. 완전 발달된 직관에서의 속도 분포는 Bessel 함수의 해로 구해지며, 이는 가해진 압력의 크기, 관의 직경 및 위치 및 α 의 함수이다. α 는 식 (8)과 같이 정의되며, 이를 Womersley 수 또는 unsteadiness parameter 라고 부른다. 이때 ω 는 각속도($\omega=2\pi/T$, T : 맥동 주기, ν 는 점도를 밀도로 나눈 동점성 계수)를 나타낸다. 복잡한 형태의 압력 파형이 가해졌을 때 압력 파형을 Fourier 급수

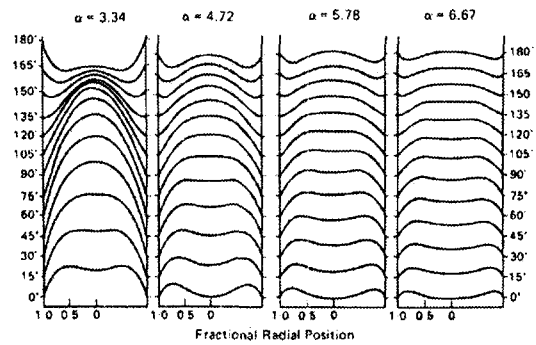


Fig. 5 Theoretical velocity profiles of a sinusoidal oscillating flow in a pipe with pressure gradient varying like \cos^3 (from McDonald³)

로 나누어, 각 harmonic 의 해를 중첩하므로 속도 분포를 계산할 수 있다.

$$\alpha \equiv a \sqrt{\frac{\omega}{\nu}} \quad (8)$$

α 는 시간에 변화에 따른 관성력과 점성력의 비 또는 점성 경계층과 맥동 경계층(Stokes Layer)의 두께 비를 나타내고있다. α 가 크면 점성력이 관벽 주위에만 국한되어 작용하므로, 관 중앙 부위에서는 균일한 속도 분포를 갖으며 왕복운동을 한다. α 가 작으면 점성력의 영향이 지배적이므로 정상류 유동처럼 속도는 이차원 포물선 속도 분포가 왕복하는 속도분포를 나타낸다 (Fig. 5).

5. 혈류유동과 관련된 병리학

5.1 기계적 용혈 현상

적혈구는 지질로 된 이중 막으로 싸여있으며 이 속에 들어있는 헤모글로빈은 산소와 결합하여 산소를 운반하는 중요한 역할을 한다. 적혈구 막이 파열되는 현상을 용혈현상이라 하는데, 인체 내에서는 삼투현상으로 물이 적혈구 안으로 유입되어 적혈구가 팽창하여 터지는 용혈현상이 발생한다. 혈액이 혈류유동에 의해 과도한 응력을 받으면 적혈구 막이 파열되어 용혈현상이 발생하는데 이를 기계적 용혈현상이라 부른다. 인체 내에서는 적혈구 막을 파열시킬 정도의 큰 응력이 존재하지 않으나, 인공 판막, 심실보조기, 인공심폐기 등에 의해 혈액에 과도한 응력이 작용할 수 있으며, 이는 기계적 용혈현상을 발생시킨다. 적혈구 막을 파열시킬 수 있는 응력의 크기는 응력에 노출되는 시간에 의해 결정된다. 비교적 오랜 시간(100-1,000 초)동안 응력을 받으면 100- 1,000 dyne/cm² 의 응력에서 용혈현상이 발생하며, 짧은 시간(10⁻⁵ 초)에 응력을 받으면 100,000 dyne/cm² 정도의 응력에서 용혈 현상이 발생한다^{6,7}. 따라서 혈액과 접촉하는 심실보조기, 체외순환장치, 인공심장 및 판막, 혈액 산화기 등을 사용할 때는 용혈현상을 초래할 정도의 응력이 존재하는지를 주의하여야 한다.

5.2 혈전의 형성

혈액이 응고하여 발생하는 혈전은 상처를 봉쇄하여 혈액의 손실을 방어하는 지혈기능이다. 혈액의 응고는 혈관 벽이 손상되어 혈관 내피세포가 벗겨지고 혈액이 콜라겐 층에 노출되면, 혈소판이 응집하여 혈소판 플러그를 형성하며, 혈액내의 피브리노겐이 피브린으로 바뀌어 혈소판 플러그를 중심으로 피브린 섬유 사이에 적혈구 등이 붙어서 혈전을 형성한다. 혈관이 손상되지 않을 경우도 혈전이 형성될 수 있으며, 이는 선천적 항 응고 인자의 결핍 또는 혈관 내피세포의 기능의 변화에 의한다. 혈관 내피세포는 protacyclin (PGI₂), 산화질소(NO) 등 혈소판의 응집을 방해하는 인자를 분비한다. 혈관벽의 응력이 높고, 응력의 시간에 따른 변화가 심하면 내피세포는 PGI₂ 의 생산을 증가하며^{8,9}, 높은 전단응력은 NO 의 분비를 촉진한다¹⁰. 따라서 혈류에 의해 가해지는 전단응력이

작거나, 맥동이 적은 지역에서는 혈소판의 응집이 활성화되므로 혈전의 형성이 발생하기 쉬워진다. 혈전이 성장하여 혈관을 막히면 조직이나 장기 내의 혈액 공급이 중단되어 심각한 장애를 유발한다. 특히 심장에 혈액을 공급하는 관상동맥이나 뇌혈관 등의 혈전에 의한 막힘은 심근경색 및 뇌일혈을 유발하여 치명적 영향을 미친다. 혈류유동이 방해 받아 정체 지역을 형성할 경우 혈전이 형성되기 쉬우므로 인공심장 등 심혈관계 인공장기의 설계할 때 정체 지역을 최소화하여 혈전의 형성을 억제하여야 한다.

5.3 동맥경화

동맥경화는 동맥 벽이 탄성을 잃으며 두꺼워져 혈관으로서의 역할을 원활히 수행하지 못하는 혈관계 질환이다. 동맥경화는 초기에 혈액 내의 저밀도지질(LDL)이 혈관 내막으로 투과되어 백혈구를 거품모양의 form cell 로 변화 시킨다. Form cell 은 중막 내의 평활근세포를 증식시키고 이를

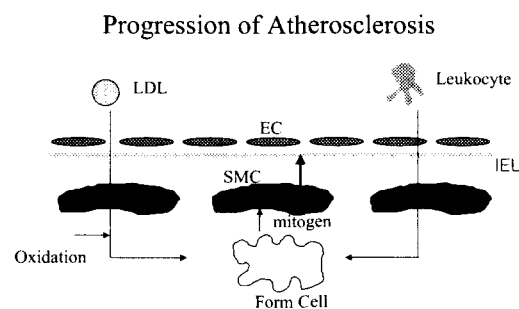


Fig.6 Schematic drawing showing the progress of atherosclerosis

내막으로 이동시키는 효소 (mitogen)를 분비하며 이에 따라 내막이 두꺼워지며 내막세포가 손상을 입는다 (Fig. 6). 내막세포의 손상에 따라 혈전이 형성되며 혈관 벽이 딱딱한 섬유질로 변화하고 혈관 협착이 발생한다¹¹. 동맥경화의 요인으로는 선천적 혈액 인자의 결핍, 고혈압, 흡연 등 다양한 원인이 있으나, 혈류의 유동도 동맥경화에 큰 영향을 미친다. 혈관계의 동맥경화가 자주 발생하는 위치를 관찰하면, 혈관의 분지부나 혈관이 휘어진 지역에 집중되어 있으며, 이러한 지역은 혈류의 유동이 복잡하게 나타나는 지역이다. 동맥경화에

영향을 미치는 혈류역학적 인자로는 벽전단응력 및 변화률, 난류 및 와류의 형성 등이 있다. 벽전단응력이 300dyne/cm² 이상으로 커지면 혈관 내피세포가 손상되어 동맥경화가 발생할 수 있으나¹², 인체 내의 혈관계에서는 이 정도의 큰 응력은 발생하지 않는다. 일반적으로 벽전단응력이 작고 시간에 따라 전단 응력이 혈관내피세포에 가해지는 방향의 변화가 큰 지역에서 동맥경화가 자주 발생한다. Ku 등¹³은 낮고 oscillatory 한 전단응력과 내막 두께와의 긍정적 상관 관계를 밝힌 바 있다. 전단응력의 시간에 따른 방향의 변화를 정량화하기 위해 Ku 등은 oscillatory shear index(OSI)를 정의하였다. OSI는 주유동방향과 반대 방향으로 작용하는 전단응력(τ_w^*)의 절대값을 한 주기(T) 동안 시간에 대해 적분 한 값을 전단응력(τ_w)의 절대값의 한 주기 동안 시간에 대한 적분값으로 나눔으로 정의하였다. 따라서 OSI가 커짐은 주유동 방향의 반대 방향으로 작용하는 전단력이 크다는 의미이며, 이는 혈관벽에 가해지는 전단응력이 더욱 oscillatory 함을 의미한다. 일반적으로 이러한 전단 응력 특성을 갖는 지역은 유동장의 경계층

$$OSI = \frac{\int_0^T |\tau_w^*| dt}{\int_0^T |\tau_w| dt} \quad (9)$$

박리와 재순환이 발생하는 지역으로 입자거주시간도 길어지게 된다. 혈류의 유동은 직접적으로 동맥경화를 발생하기보다는 혈관벽 세포의 자극 및 혈액 인자의 전달 현상을 변화시켜 동맥경화가 발생하기 쉬운 유체역학적 환경을 제공한다. 혈류 유동이 동맥경화의 발생에 미칠 수 있는 첫번째 경로는 LDL의 혈관벽으로의 전달현상을 통하여서이다. 일반적으로 전단응력이 낮고 시간에 따른 변화가 심한 지역에서 내피세포는 둥근 모양을 띄게 되며^{14,15}, 이런 지역에서 LDL의 혈관 중막으로 투과가 향상된다. 또한 이러한 지역에서는 혈액의 백혈구가 혈관 내피세포에 잘 부착되어 중막으로 이동하기 쉬워진다¹⁶. 혈류 유동이 동맥경화의 발생에 미칠 수 있는 또 하나의 경로는 전단응력의 감소로 인한 혈관벽의 산화 질소(NO) 분비의 감소를 통해서이다. NO는 백혈구의 혈관벽 부착에 영향을 미치며, LDL의 산화에도 영향을

미친다¹⁷. 따라서 혈관내피세포의 NO 분비의 감소는 동맥경화가 발생하기 쉬운 환경을 제공한다. 따라서 동맥경화의 초기에는 혈류의 유동에 의해 혈관내피세포의 기능 및 혈액 내부 인자의 전달 현상을 변화하여 동맥경화의 발생에 영향을 미치게 된다.

5.4 내막거식증대

혈관의 일부가 손상되었거나 혈관이 막혀 그 기능을 수행하지 못할 경우 인조혈관으로 혈관을 대체하거나, 혈관을 우회 시키는 수술이 시행된다. 인조혈관으로는 환자의 정맥이나 합성 고분자 혈관이 사용된다. 인조혈관 시술 후 혈관과 인조혈관의 문합부에 내막세포가 거식 증대하여 혈관 벽이 막히는 현상이 발생한다(intimal hyperplasia, IH). 내막세포의 거식 증대는 중막에 있는 평활근세포의 내막으로의 이동 및 증식에 의해 발생하며, 동맥경화와 유사하게 혈류의 유동이 큰 영향을 미친다고 알려져 있다. 혈관 내막의 두께와 낮고 시간에 따른 변화가 심한 벽전단응력과의 상관 관계를 규명하기 위한 많은 연구가 수행되었다^{18,19}. 혈관벽에 가해지는 전단응력이 작은 지역에서 내막거식증대가 발생하기 쉬우며, 시간이나 위치에 따른 전단응력의 변화도 내막거식증대에 영향을 미친다고 알려져 있다. 전단응력의 시간에 따른 변화의 감소는 동맥 내막 두께의 증가에 영향을 미친다고 밝혀진바 있다. 그러나 시간과 위치에 따른 큰 전단응력의 변화는 인조혈관의 end-to-side 문합에 arterial bed에서 내막거식 증대를 발생한다는 결과도 있다^{20,21}. 전단응력이 내막거식증대에 미치는 영향은 아직 명확하지 않으나, 혈관과 인조 혈관의 문합부의 유동해석은 인조혈관의 설계 및 수술 방법의 결정에 중요한 역할을 하리라 기대된다.

5.5 동맥류

혈관 벽의 일부가 약화되어 풍선 모양으로 부풀어 나가는 혈관 질환을 동맥류라 한다. 동맥류는 대동맥, 신동맥 및 뇌동맥에서 주로 발생하며, 동맥류의 파열은 사망 또는 심각한 장애를 유발한다. 동맥류의 형성 및 파열에는 혈류의 유동이 중요한 역할을 하리라 예측되며, 이에 따른 다양한 연구가 수행되고있다.

복부대동맥에서는 주로 복부동맥 분지 전에

풍선 모양으로 동맥류가 발생한다. 복부대동맥류는 복부대동맥 직경의 1.5 에서 4 배까지 자라며, 직경이 4 cm 이상이면 동맥류의 파열이 발생하기 쉬우며, 5 cm 이상이면 동맥류 제거 수술이 시행되거나 동맥류의 크기가 작더라도 파열이 발생하는 경우가 종종 발생한다²². 동맥류의 파열은 높은 사망률을 발생하므로, 동맥류의 파열의 예측은 동맥류의 치료 및 수술에 중요한 정보를 제공할 수 있다. 동맥류가 가장 많이 발견되는 곳은 복부대동맥이며, 복부대동맥류 (abdominal aortic aneurysm, AAA)의 발생은 전 미국 인구의 2-3%에 해당한다²³. 동맥류의 발생은 혈관벽 중막층의 결합 등과 관계가 있다고 알려져 있으며, 이러한 혈관벽의 구조 변화에는 혈류의 유동이 영향을 미친다고 알려져 있다. 동맥류의 파열에는 혈관벽 구조 변화에 따른 혈관벽 약화와 혈류 유동에 의해 혈관벽에 가해지는 응력이 원인으로 지목되거나 혈류유동의 동맥류 발생 및 파열의 기전으로서의 정확한 원인은 아직 규명되고 있지 않다.

혈액의 유동이 혈관벽에 영향을 미치는 응력으로는 혈관벽에 수직 방향으로 작용하는 압력과, 수평 방향으로 작용하는 전단응력이 있다. 동맥류 내의 압력과 혈류의 유동에 의한 전단력은 혈관벽에 응력을 부가하여 혈관벽은 반복되는 응력을 받게 된다. 혈관벽에서의 전단응력은 혈액 인자의 혈관벽 투과 및 혈관 내피 세포의 기능을 변화시켜 혈관벽의 구조변화를 야기하며, 직접적인 혈관 내피세포의 손상을 초래할 수 있으므로, 중요한 혈류역학적 인자로 지목된다. 혈류에 의한 응력은 동맥류의 성장과 파열에 중요한 영향을 미칠 수 있으므로 이에 관한 연구가 수행되고 있다. Budwig²⁴ 등은 유리 모델에 LDV(레이저 도플러 유속계)를 이용하여 유속을 측정하고, 열선 유속계의 원리를 이용한 flush mounted hot film anemometer (FMHFA)를 이용하여 전단응력을 측정하여, 이를 유한요소법을 이용한 수치해석 결과와 비교하였다. Schrader 등²⁵ 과 Peattie 등²⁶ 은 color Doppler flow imaging (CDFI)를 이용하여 동맥류에서의 난류 천이에 관한 연구를 수행하였다. Asbury 등²⁷ 은 LDV 를 이용하여 난류 영역에서 평균 전단응력과 난동도를 측정하여, 난류에 의해 벽전단응력의 큰 증가를 발견하였다. 복부동맥류의 최대 확장부 후부에서는 위치에 따른 전단력의 변화가 크며, 전단력의 방향이 바뀌는 부분도 발생한다²⁸.

위치에 따라 전단력이 작용하는 방향이 바뀌면 전단력이 0 되는 위치의 전, 후부에 전단력이 반대 방향으로 작용하여 혈관벽의 내피세포는 인장력을 받으며, 이러한 지역에서 혈관벽의 구조 변화 및 혈관벽을 통한 혈액 인자의 전달이 변화되므로 동맥류 벽의 구조 변화가 발생하기 쉬운 위치로 지목된다²⁹. 또한 이 지역은 벽전단변형률의 시간 따른 변화가 크므로 OSI 값이 크게 나타낸다. OSI 값이 큰 지역은 혈관 내피세포의 기능 변화로 인한 혈관벽 구조 변경이 발생하기 쉬우므로, 동맥류 최대 확장부 후부는 혈관벽의 국소적 취약부가 발생하기 쉬운 지역으로 예측된다. 동맥류 내벽에 혈전이 형성된 지역에서 동맥류의 파열이 자주 발생한다. 혈전의 형성은 혈액 인자인 혈소판의 침적에 의해 시작되므로 혈소판의 혈관벽 부착은 혈전 형성의 시작 과정이 된다. 혈소판이 응력을 받으면 활성화되어 벽에 더욱 부착되기야 용이하다. 동맥류 후부에서 높은 전단 응력을 받은 혈소판은 재순환하는 와류에 의해 동맥류 확장부에 갇히게 되며, 재순환 지역의 혈소판은 혈관벽과 접촉할 시간이 많아져 혈관벽에 부착될 가능성이 커지게 된다. 따라서 동맥류 최대확장부 후부 지역에서 혈전의 형성이 쉽게 발생하리라 예측된다. 동맥류 최대확장부 후부에서 전단응력의 시간 및 위치에 따른 변화가 크고, 혈전의 형성이 발생하기 쉬우므로 동맥류의 파열이 발생하기 쉬운 지역으로 추정되며 이는 Muraki 등³⁰ 이 동맥류 최대 확장부 후부는 대동맥류의 파열이 전형적으로 발생하는 위치임을 밝힌 임상적 자료와도 일치한다.

뇌혈관에서 발생하는 뇌동맥류의 파열로 인한 지주막하 출혈은 높은 치사률과 중병 유발률을 나타낸다. 동맥류의 발생의 원인으로는 유전적으로 생화학적 인자나 혈관벽의 구조적 결함, 고혈압, 바이러스 감염 등 다양한 원인이 지적되고 있으나³¹, 혈관 내부의 혈류의 유동이 동맥류의 형성에 영향을 미칠 수 있다. 뇌동맥류는 다양한 형태로 발생하나, 뇌동맥류의 발생위치는 전교통동맥, 후교통동맥, 중대뇌동맥 등 혈관의 분지부에 집중되어 나타난다. 이러한 지역은 혈류의 유동이 분지에 의해 복잡한 양상을 띄며, 혈류의 혈관벽 부딪힘(impingement point), 와류의 형성, 혈류의 정체 및 재순환 지역이 발생하며 이에 따라 혈관벽은 혈류에 의해 일반 혈관과 다른 압력과 전단 응력 등을 받게 된다. 이러한 부가적인 혈류역학적 응

력은 혈관의 내막세포 및 중막 평활근세포를 자극시키게 되며, 이에 따른 혈관벽의 구조변화는 동맥류의 생성을 야기시킬 수 있다. 혈관벽에 가해지는 전단응력은 직접 혈관 내피세포를 손상시켜 혈관벽의 훼손을 초래할 수 있으며, 혈관 내피 세포 및 평활근세포, 백혈구 및 혈소판 등의 혈액 인자를 자극시켜 nitric acid(NO), endothelin, platelet derived growth factor(PGI₂) 등 다양한 효소의 분비, 혈관벽세포의 이동 및 증식 등을 통하여 혈관벽의 구조변경에 영향을 미친다.

동맥류의 발생 초기는 혈관내피세포의 소멸, 내막 및 중막의 얇아짐이 관찰되며³², 이는 혈류의 유동에 영향을 받아 복잡한 경로를 통하여 발생한 혈관벽의 구조변경에 기인한다. 뇌동맥류 발생의 혈류역학적 원인으로는 전단응력, 압력, 혈류의 혈관벽 부딪힘, 정체 및 재순환지역의 발생 등이 지목되고 있으나, 정확한 혈류역학적 인자는 아직 밝혀지지 않고 있다. 혈류에 의한 전단응력이 큰 지역에서는 혈관내피세포를 손상시킬 수 있으며, 이에 따른 혈관벽 내막 및 중막의 구조변화를 야기한다. 전단응력이 작은 지역은 혈관 내피 세포를 통과하는 저밀도지질(LDL)의 투과율 변화, 백혈구의 활성화, 내막세포 및 중막세포의 증식 및 이동에 영향을 미쳐 혈관벽의 구조를 변화시킨다. 또한 전단력이 시간 및 위치에 따른 변화를 나타내는 temporal, spatial shear stress gradient는 혈관벽의 구조 변화에 영향을 미치는 인자로 알려져 있다. 전단응력이 크거나 작은 지역, 전단력의 구배(gradient), 정체점 및 정체압, 난류응력 등의 혈류역학적 변수와 동맥류의 형성 지점의 상관 관계는 뇌동맥류 발생의 혈류역학적 원인을 규명하는 중요한 자료가 된다. 따라서 뇌동맥류 내부의 유동장을 해석하여, 뇌동맥류의 발생에 영향을 미치는 혈류역학적 인자를 규명하고자 하는 연구들이 수행되어 왔다. Liepsch³³, Steiger³⁴ 등은 측방 동맥류와 분지 동맥류의 유리 모델을 제작하여 내부 유동장을 관찰하였다. Liou 등³⁵은 LDV를 이용하여 분지 동맥류 내부의 유동장과 난동도 등을 측정한 바 있다. Burleson 등³⁶, Gonzalez 등³⁷, Fouttrakis 등³⁸은 컴퓨터를 이용한 수치 해석을 이용하여 측방 동맥류와 분지 동맥류 내부의 유동장을 해석하였다. 동맥류는 분지 혈관의 분지부 정점(apex)에서 자주 발생하며³⁹, 이는 혈류의 혈관벽 부딪힘이 발견되는 위치이다. 이 위치에서는

혈류의 혈관벽 부딪힘으로 인한 혈관벽의 국소적 취약부의 발생으로 내막의 얇아짐이 관찰된 바 있다⁴⁰. 따라서 혈류의 혈관벽 부딪힘은 뇌동맥류 발생의 혈류역학적 기전으로 의심된다. 그러나 뇌동맥류의 파열에 혈류 유동이 미치는 영향에 관한 연구는 아직 미흡하다. 따라서 동맥류 발생의 혈류역학적 발생 기전을 명확히 밝히기 위해서는 혈류유동에 따른 혈관벽 세포의 형상 및 기능의 변화에 관한 연구가 병행하여 수행되어야 할 것이다.

6. 결론

혈관계 질환은 혈관 세포의 기능 및 구조의 변화에 의해 발생하며, 이에 다양한 생화학적 인자 및 세포들이 관여한다. 혈액의 유동은 혈관계 질환을 유발하는 직접적인 원인은 아니나, 혈류 유동에 의한 혈관 내부 유동 특성의 변화는 혈관계 질환이 발생하는 환경적 조건을 변화시킴으로 간접적으로 혈관계 질환에 영향을 미친다. 그러나 환자에 따라 혈관의 모양, 혈관벽의 구조, 효소의 분비 능력, 혈액 특성이 다양하므로 정량적인 유체역학적 해석만으로 혈관계 질환을 설명하기 어렵다. 또한 혈관 질환이 진행함에 따라 혈관 내부의 유동 조건이 계속 변화하게 되므로 정확한 유체역학적 해석이 어렵다. 그러나 혈관 내부 및 심혈관계 인공 장기 내부의 유동 해석은 혈관계 질환의 발생 과정에서 세포의 기능 변화 등에 영향을 미치므로, 이에 대한 정확한 이해는 혈관계 질환의 발생 원인 규명, 새로운 치료법의 개발, 인공장기의 설계 등에 응용될 수 있는 중요한 정보를 제공할 수 있다. 1960년대 이후로 시작된 혈류역학 연구는 병변의 분포와 혈류유동을 연관시키고자 하는 연구가 1980년대까지 진행되었다. 1990년대 이후에는 혈류 유동에 따른 세포의 기능 변화를 연구 함으로, 혈관계 질환의 발생 과정에 혈류 유동이 미치는 영향에 관한 생물학적 연구가 진행되고 있으며 최근에는 혈류유동이 세포 단백질이나 유전자 표현에 미치는 영향 등에 관한 연구가 진행되고 있다. 혈류역학 연구는 세포 및 분자생물학적 연구와 병행되어, 혈관계 질환의 병리학적 원인 규명 및 치료 방법의 개선에 응용되어져야 할 것이다.

참고문헌

1. Fung, Y.C., Biomechanics, Springer-Verlag, New York, pp. 62-89, 1984.
2. Casson, M., Rheology of Disperse Systems, Mills, C.C.(ed.), Pergamon, Oxford, pp.84-104, 1959.
3. McDonald, D.A., Blood Flow in Arteries, Edward Arnold, London, 1974.
4. Womersley, J.R., "Method for the calculation of velocity, rate of flow and viscous drag in arteries when the pressure gradient is known," J. Physiol., Vol. 127, pp. 553-563, 1955.
5. Mates, R.E., "Arterial Macrocirculatory Hemodynamics," Biomedical Engineering Handbook. Bronzino, J.D. (ed), CRC Press, pp.454-462, 1995.
6. Leverett, L.B., Hellums, J.D., Alfrey, C.P., and Lynch, E.C., "Red blood cell damage by shear stress," Biophysical Journal, Vol. 12, pp. 257-273, 1972.
7. Blackshear, P.L., and Blackshear G.L., "Mechanical Hemolysis," Handbook of Bioengineering, Skalak, R. and Chien, S. (ed), McGraw Hill, 1987.
8. Frangos, J.A., McIntire, L.V. Eskin, S.G., and Ives, C.L., "Flow effects on prostacyclin production by cultured human endothelial cells," Science, Vol. 227, pp.1477-1479, 1985.
9. Grabowski E. F., Jaffe, E.A., and Weksler, B.B., "Prostacyclin production by cultured human endothelial cells exposed to step increases in shear stress," J Lab Clin Med., Vol. 105, pp. 36-43, 1985.
10. Diamond, S. L., Sharefkin, J.B., Dieffenbach, C., Frazier-Scott, K., McIntire, L.V., and Eskin, S.G. "Tissue plasminogen activator messenger RNA levels increase in cultured human endothelial cells exposed to laminar shear stress," J. Cell Physiol. , Vol. 143, pp. 364-371, 1990.
11. Nerem, R.M., "Hemodynamics and the vascular endothelium," J. Biomech. Eng., Vol. 115, pp. 510-514, 1993.
12. Fry, D.L., "Acute vascular endothelium changes associated with increased blood velocity gradients," Circulation Research, Vol. 22, pp. 165-197, 1968.
13. Ku, D.N., Giddens, D.P., Zarins, C.K., and Gragov, S., "Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation," Arteriosclerosis, Vol. 5, pp. 293-302, 1985.
14. Dewey, C.F., Bussolari, S.R., Gimbrone, M.A., Jr., and Davies, P.F., "The dynamic response of vascular endothelial cells to fluid shear stress," J. Biomech. Eng., Vol. 103, pp. 177-181, 1981.
15. Levesque, M.J. and Nerem, R.M., "The elongation and orientation of cultured endothelial cells in response to shear stress," J. Biomech. Eng., Vol. 107, pp. 341-347, 1985.
16. Sprague, E.A., Cayatte, A.J., Nerem, R.M., and Schwartz, C.J., "Cultured endothelial cells conditioned to prolonged low shear stress exhibit enhanced monocytes adherence and expression of related genes, MCP-1 and VCAM-1," Proce. of the Cardiovasc. Technology, 1992.
17. Lefer, A.M, and Ma, X.L., "Decreased basal nitric oxide release in hypercholestrolemia increases neutrophil adherence to rabbit coronary artery endothelium," Arteriosclerosis and Thrombosis, Vol. 13, pp. 771-776, 1993.
18. Ku, D.N. and Allen, R.C., "Vascular Grafts," The Biomedical Engineering Handbook, Bronzino, J.D. (ed), CRC Press, pp. 1871-1878, 1995.
19. Zarins, C.K., Giddens, D.P., Bharadvaj, B.K., Sotturai, V.S., Mabon, R.F., and Glagov, S., "Carotid bifurcation atherosclerosis: quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress", Circulation Research, Vol. 53, pp. 502-514, 1983.
20. Lei, M., Kleinstreuer, C., and Archie, J.P., Jr., "Geometric design improvements for femoral graft artery junctions mitigating restenosis," J. Biomechanics, Vol. 29, pp. 1605-1614, 1996.
21. Ojha, M., "Wall shear stress temporal gradient and anastomotic intimal hyperplasia," Circulation Research, Vol. 74, pp. 1227-1231, 1994.
22. Bernstein, E.F., Dilley, R.B., Goldberger, L.E., Gosink, B.B., and Leopold, G.R., "Grow rates of small abdominal aortic aneurysms," Surgery, Vol. 80, pp. 765-773, 1976.

23. Quill, D.S., Logan, M.P., and Summer, D.S., "Ultrascreening for the detection of abdominal aortic aneurysms," *Surg. Clin. N. Am.*, Vol. 69, pp. 713-720, 1989.
24. Budwig, R.D., Elger, D., Hooper, H., and Slippy, J., "Steady flow in abdominal aortic aneurysm models," *J. Biomech. Eng.*, Vol. 115, pp. 418-423, 1993.
25. Schrader, T., Peattie, R.A., Bluth, E.I., and Comstock, C.E., "A qualitative investigation of turbulence in the flow through a model of an abdominal aortic aneurysm." *Invest. Radiol.* Vol. 27, pp. 515-519, 1992.
26. Peatie, R.A., Schrader, T., Bluth, E.A., and Comstock, C.E., "Development of turbulent in steady flow through models of abdominal aortic aneurysms," *J. Ultra Sound Med.*, Vol. 13, pp. 467-472, 1994.
27. Asbury, C.L., Ruberti, J.W., Bluth, E.I., and Peatie, R.A., "Experimental investigation of steady flow on rigid models of abdominal aortic aneurysms, *Annals of Biomed. Eng.*, Vol. 23, pp. 29-39, 1995.
28. Oh, S.E., and Rhee, K., "A study on the measurement of wall shear rate in the abdominal aortic aneurysm," *J Biomed. Res.*, Vol. 21, pp. 181-187, 2000.
29. Ojha, M., "Spatial and temporal variations of wall shear stress within an end-to-side arterial anastomosis model," *J. Biomechanics*, Vol. 26, pp. 1379-1388, 1993.
30. Murakai, M., "Ultrasound studies of the abdominal aorta with special reference to hemodynamic considerations on thrombus formation in the abdominal aortic aneurysm," *J. Japanese College Angiology*, Vol. 23, pp. 401-413, 1983.
31. Johanson, K., "Aneurysm," *Scientific American*, Vol. 247, pp. 110-122, 1982.
32. Hazama, F., Kataoka, H., Yamada, E., Kayembe, K., Hashimoto, N., Kojima, M., and Kim, C., "Early changes of experimentally induced cerebral aneurysms in rats," *Ame. J. Pathol.*, Vol. 124, pp. 399-404, 1986.
33. Liepsch, D., Steiger, H.J., Poll, A., and Reulen, H.J., "Hemodynamic stress in lateral saccular aneurysms," Vol. 24, pp. 689-710, 1987.
34. Steiger, H.J., "Pathophysiology of development and rupture of cerebral aneurysm," *Acta Neurochirurgia Suppl.*, Vol. 48, pp. 24-28, 1990.
35. Liou, T.M., Chang, W.C., and Lia, C.C., "Experimental study of steady and pulsatile flows in cerebral aneurysm model of various sizes at branching site," *J. Biomech. Eng.*, Vol. 119, pp. 325-332, 1997.
36. Burlison, A., Strother, C.M., and Turitto, V.T., "Computer modeling of intracranial saccular and lateral aneurysm for the study of their hemodynamics," *Neurosurgery*, Vol. 37, pp. 774-784, 1995.
37. Gonzalez, C.F., Cho, Y.I., Ortega, H.V., and Moret, J., "Intracranial aneurysms: Flow analysis of their origin and progression," *AJNR*, Vol. 13, pp. 181-188, 1992.
38. Fourtrakis, G.N., Yonas, H., and Sclabassi, R.J., "Saccular aneurysm formation in curved and bifurcating arteries," *AJNR*, Vol. 20, pp. 1309-1317, 1999.
39. Steiger, H.J., Liepsch, D., Poll, A., and Reulen, H.J., "Hemodynamic stress in terminal aneurysms," *Acta Nerurochir. (Wien)*, Vol. 93, pp. 18-23, 1988.
40. Kim, C., Kikuchi, H., Hashimoto, U., Kojima, M., Kang, Y., and Hazama, F., "Involvement of internal elastic lamina in development of induced cerebral aneurysms in rats," *Stroke*, 19, pp. 507-511, 1988.