

Urokinase 주입 방법에 따른 혈전용해특성의 수치해석

정우원* · 이계한*

Numerical Analysis of Thrombolytic Characteristics for Different Injection Methods of Urokinase

Woo Won Jeong*, Kyeihan Rhee*

1. 서 론

혈전용해술은 약물을 이용하여 혈관을 막고 있는 혈전을 용해하는 치료법이다. 혈전 용해를 위하여 주입하는 약물(plasminogen activator: PA)은 혈액의 plasminogen을 plasmin으로 활성화하여 혈전을 구성하는 피브린 섬유를 용해시킨다. 혈전용해제로는 tissue PA(tPA), urokinase PA(uPA), streptokinase 등이 사용되어왔고⁽¹⁾, 다양한 주입 방법들이 임상적으로 응용되어지고 있다⁽²⁾. 정맥으로 혈전 용해제를 투약하는 경우, 시술이 편리하나 약물 과다 주입으로 인한 출혈의 위험성이 증가한다⁽³⁾. 미세도관을 혈관 내 삽입하여 혈전 부위에 위치시킨 후 혈전용해제를 주입하는 국소 투여 방법은 효율적인 혈전으로의 약물 주입이 가능하다. 최근에는 혈전 내에 도관을 삽입하여 연속 또는 간헐적으로 약물을 injection하거나^(4,5), 초음파를 사용하는 것⁽⁶⁾과 같은 다양한 약물주입 방법들이 빠른 혈전제거의 방법으로 시도 되고 있다. 따라서, 본 연구는 플라즈미노겐 활성 인자 중에 하나인 urokinase(uPA)를 이용하여 혈전을 용해할 경우, 주입 방법에 따른 혈전 용해 특성을 수치해석 방법을 이용하여 연구하고자 한다.

2. 본 론

2.1 수학적모델

혈전의 용해는 많은 화학적 반응을 포함하는 복잡한 약물 동력학 모델이 필요하나, 혈전용해제의 혈전 내부로의 전달이 혈전 용해의 속도를 결정하는 가장 중요한 요소이다. 본 연구에서는 혈전용해제가 혈전

내부로 전달된 경우 일정한 시간 후 혈전이 용해된다고 가정하고, 혈전용해제의 질량 전달 방정식을 운동 방정식과 함께 수치해석 하였다. 혈전은 다공성매체로 가정하였으며, 수치해석은 상용 CFD 프로그램 (Fluent 6.1)을 사용하였다.

$$\rho \left[\frac{\partial m_i}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} (u_i m_i) \right] = \frac{\partial}{\partial x_i} (\rho D_j \frac{\partial m_i}{\partial x_i}) + S_i \quad (1)$$

$$\frac{\partial u_i}{\partial x_i} = 0 \quad (2)$$

$$\rho \left[\frac{\partial u_i}{\partial t} + \frac{\partial (\rho u_i u_i)}{\partial x_j} \right] = -\frac{\partial p}{\partial x_i} + \mu \frac{\partial}{\partial x_j} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) + S_i \quad (3)$$

$$S_i = \frac{\mu}{\alpha} u_i \quad (\text{Porous media})$$

수식(1)은 uPA의 질량전달 방정식이고, 수식(2)와 (3)은 연속방정식과 운동량방정식이다.

2.2 수치해석

혈전의 용해는 동맥에서 발생한 혈전 표면에 도관을 위치시키고, 표면에 수직하게 약물을 분사하는 경우와, 정맥을 막고 있는 deep vein thrombus(DVT)의 내부에 도관을 삽입하여 반경 방향으로 약물을 주입하는 경우에 대하여 각 각 수치해석을 수행하였다. 동맥에 생성되는 혈전 모델의 경우 직경 3mm 혈관에 길이 5mm인 혈전이 발생하였고, 이 혈관 내부에 직경 2mm 도관을 삽입하여 도관 중단부에서 직경이 0.5mm인 노즐을 통해 혈전 표면에 수직하게 약물이 분사되는 경우를 모델링하였다. 정맥에 생성되는 혈전의 경우는 직경 13mm 혈관에 70mm 길이의 혈전이 발생하였고, 이 혈전 내부에 직경 1.6mm인 도관을 삽입하였다고 가정하였다. 이 도관에는 직경이 0.889mm인 노즐이 나선형으로 14개가 배열되어 있으며, 축 방향으

* 명지대학교 기계공학부

로 반복적으로 분사되는 노즐 중 하나의 노즐을 (길이 5mm 부분) 모델링하였다. 노즐의 입구에는 속도 경계 조건을, 도관과 혈관벽 사이의 환형 출구에는 압력 경계 조건을 주었으며, 다공성 매체의 permeability는 기존 연구자의 자료를 근거로 결정하였다. 동맥 및 정맥 모델 모두 연속적으로 uPA를 투여한 경우와, 같은 양의 uPA를 5분 간격으로 1m/sec, 5m/sec, 10m/sec의 속도로 간헐적으로 분사한 경우에 대해 계산하였다. Fig. 1과 2는 동맥 모델과 정맥 모델 각각에 대해, 10 m/s의 속도로 5분 분사 후 농도, 속도와 압력을 보여 주고 있다. 분사된 uPA는 혈전 표면에 부딪힌 후 반경 방향으로 유출된다. 압력은 정체점에서 최대값을 가지고 혈전 안에서 감소한다. 혈전 표면의 압력은 uPA의 혈전 내부로의 침투를 증가시키며, 압력이 높은 지역에서 높은 uPA농도를 가진다. 일정한 시간(약 5분)이 지난 후, uPA가 전달된 혈전 부분은 용해되었다고 가정하여, 약물이 전달된 다공성매체 부분을 유체 지역으로 변경함으로 혈전의 용해를 모델링하였다.

Fig. 3은 동맥 모델을 20분간 continuous perfusion한 경우와 10m/s의 속도로 intermittent injection을 한 경우 혈전의 용해를 나타내고, Fig. 4는 정맥 모델을 30분간 continuous perfusion한 경우와 10m/s의 속도로 intermittent injection을 한 경우에 혈전의 용해를 나타내고 있다. 그림에서 ①, ② 등으로 표시된 실선은 시간이 진행됨에 따라 용해된 혈전 표면 위치를 나타낸다. 동맥 모델과 정맥 모델 모두 속도가 증가할수록 혈전의 용해가 빠르게 진행되는 것을 볼 수 있었다. Fig. 5와 6은 약물 분사 속도에 따른 혈전의 용해 정도(용해된 혈전과 원래 혈전의 부피비)를 퍼센트로 나타낸 것이다. 동맥 모델의 경우 intermittent injection한 경우가 continuous infusion한 경우보다 혈전의 용해가 빠르게 진행되는 것을 볼 수 있었으나, 정맥 모델의 경우에는 1m/s로 injection하였을 경우 continuous infusion한 경우보다 용해된 부피가 작은 것을 볼 수 있었다. 하지만 주입 속도의 증가에 따라 혈전의 용해 속도가 continuous infusion한 경우보다 빠르게 진행되는 것을 볼 수 있다.

3. 결론

본 연구는 혈전용해제(uPA)를 주입할 때 연속 및 간헐 분사 특성 및 분사 속도에 따라 혈전 용해 특성에 대하여 수치해석을 통해 연구하였다. 동맥과 정맥

모델 모두 5m/s 이상의 빠른 속도로 intermittent injection한 경우가 continuous infusion한 경우에 비해 혈전용해가 더 빨리 진행되는 것을 알 수 있다. 혈전 표면에 정체압이 분사속도의 제공에 비례하기 때문에 용해제의 혈전내의 침투가 증가되므로, 혈전 용해는 분사 속도가 증가할수록 더 가속되는 것을 알 수 있었다. 하지만 분사 속도의 증가는 투입 유량을 증가시키므로, 과도한 양의 용해제 투입으로 인한 출혈 등의 문제점을 발생할 수 있다. 혈전은 매우 비 균질적인 물체이고 물성치와 구조가 혈전마다 다르며(8), 혈전 용해제의 종류 및 혈전의 특성에 따라 혈전 용해의 반응 특성이 변한다. 따라서, 수치해석을 이용한 혈전의 용해를 예상하기 위하여 혈전 용해 특성의 실험적 연구가 수행되어야 할 것이다.

후 기

본 연구는 학술진흥재단 연구 지원 사업(R05-2004-000-10367-0)에 의해 지원 받았음.

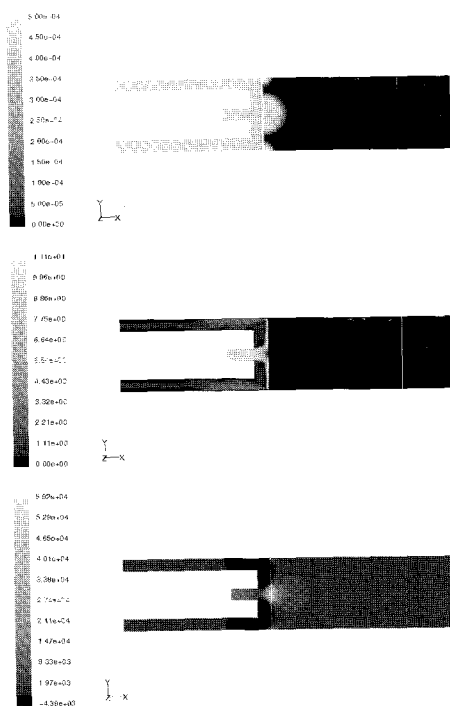


Fig. 1 Contour of concentration, velocity and pressure in the symmetry plane of a vessel at the end of the initial pulsed injection of enzyme at 10 m/sec. (Arterial Thrombus Model).

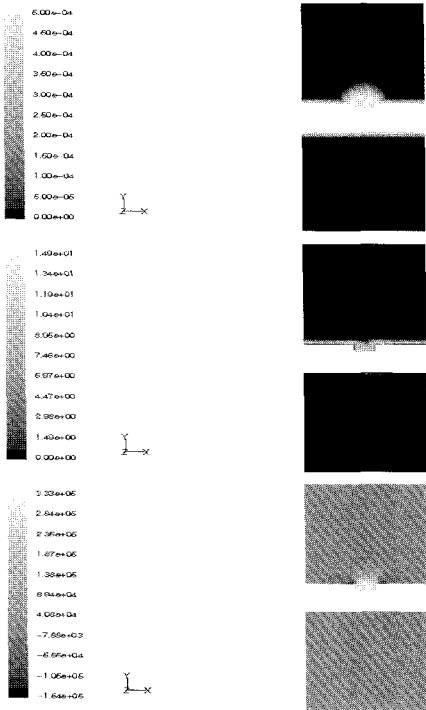


Fig. 2 Contour of concentration, velocity and pressure in the symmetry plane of a vessel at the end of the initial pulsed injection of enzyme at 10 m/sec. (Vein Thrombus Model).

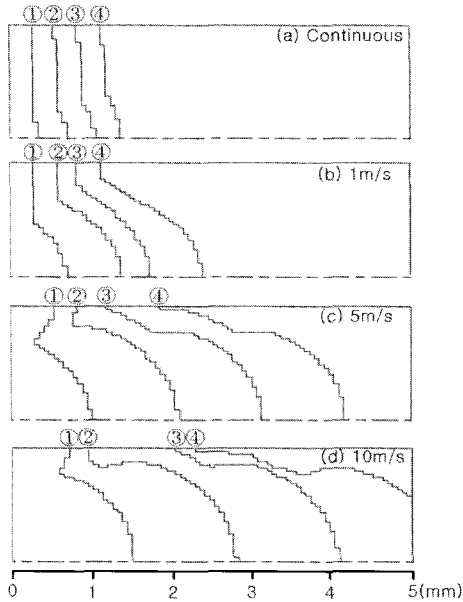


Fig. 3 The lysis front positions in the symmetry plane of the vessel for continuous perfusion and intermittent injections with the velocity of 1, 5, 10m/sec (Artery Thrombus Model). Symbol ①, ②, ③, ④ denotes the

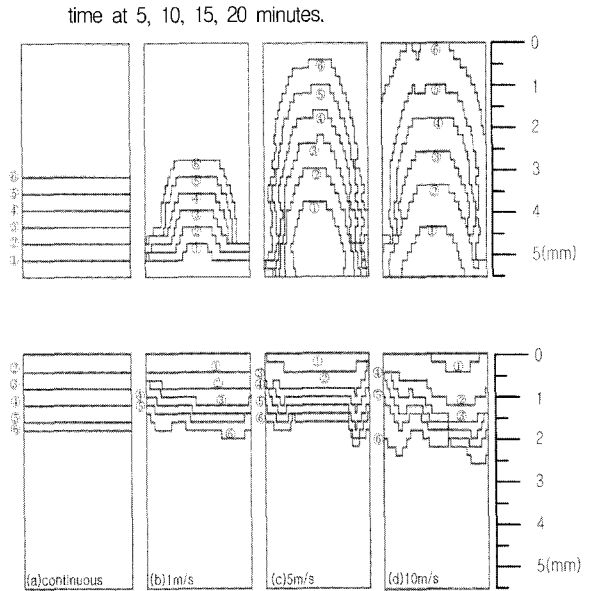


Fig. 4 The lysis side positions in the symmetry plane of the vessel for continuous perfusion and intermittent injections with the velocity of 1, 5, 10m/sec (Vein Thrombus Model). Symbol ①, ②, ③, ④, ⑤, ⑥ denotes the time at 5, 10, 15, 20, 25, 30 minutes.

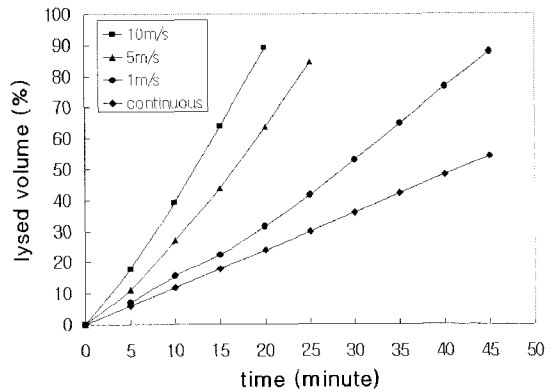


Fig. 5. The percent clot volumes lysed for continuous infusion and intermittent injections with the period of five minutes for different injection velocities for the artery thrombus model.

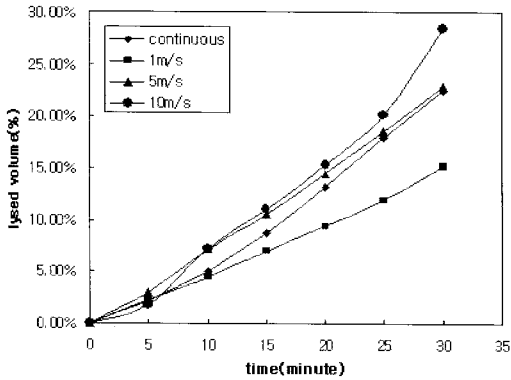


Fig 6. The percent clot volumes lysed for continuous infusion and intermittent injections with the period of five minutes for different injection velocities for the lysis side position for the vein thrombus model.

참고 문헌

(1) K. Ouriel, E.L. Welch, C.K. Shortell, K. Geary, W.M. Fiore, C. Cimino, Comparison of streptokinase, urokinase, and recombinant tissue plasminogen activator in an in vitro model of venous thrombolysis, *J Vasc Surg* 22, 593-597 (1995)

(2) J.J. Brookstein, K. Valji, A.C. Roberts, Pulsed versus conventional thrombolytic infusion techniques, *Radiology* 193, 318-324 (1996)

(3) A. Ward, S. Andaz, S. Bygrave, Thrombolysis with tissue type plasminogen activator, *J Vasc Surg* 19, 503-508 (1994)

(4) N. Khilnami, M. Lee, P. Winchester, In vitro model to evaluate the relative efficacy of catheter directed thrombolytic strategies, *Acad Radiol* 8, 121-128 (1996)

(5) J.J. Floelich, C. Freymann, M. Hoppe, T. Tiel, H.J. Wagner, K.H. Barth, K.J. Klose, Local intraarterial thrombolysis: in vitro comparison between automatic and manual pulse spray injection, *Cardiovasc Intervent Radiol* 19, 423-427 (1996)

(6) C.W. Francis, Ultrasound-enhanced thrombolysis, *Echocardiography* 18, 239-246 (2001)

(7) M.J. Underwood, R. More, A.H. Gershlick, D.P. de Bono, Quantifying the effects of locally delivered anticoagulant drugs: Modification of an in vivo model of venous thrombosis, *J Vasc Res* 30, 323-326 (1993)

(8) B. Blomback, K. Carlsson, B. Hessel, R. Procyk, Fibrin in human plasma gel: gel architectures governed by rate and nature of fibrinogen activation, *Thromb Res* 75, 521-538 (1994)