

혈액 유동학적 교란

Hemorheologic Mechanism

인제의대 · 이병권

3.1. 서론

‘Rheology’는 한국어로 ‘유변학’이라 하여 유체역학을 다루는 물리학이나 기계공학자들에게는 이미 익숙한 개념이고 오랜 시간 연구되어 왔으며, 한국에서도 유변학회라 하여 그 기초 및 응용연구가 활발하게 이루어지고 있다. ‘Rheo-’라는 말의 어원은 그리스어 ‘rhein’에서 유래하였으며 ‘current’, ‘flow’와 같이 영문으로 해석되는데, 유체의 유동을 의미한다. 고전 물리학에서는 고체를 제외한 액체나 기체의 유동만을 다루었다. 하지만 현대 물리학에서는 고체를 포함한 모든 물체가 흐름과 변형이 가능하다고 알려지게 되었고, 이에 대해 연구하는 것이 유변학이다. 자체의 개념보다는 다양한 응용과 적용이 가능해 유체역학적 개념이 포함되는 모든 분야로 영역이 넓어지게 되었다. 지구과학, 항공, 우주, 조선, 자동차 등 거시적 유체역학이 필요한 것에서부터 생활가전제품, 식품, 화장품, 생물학, 의학, 약학 등 미시적 유체역학이 필요한 분야에 다양하게 적용이 가능하며, 의학 분야에서는 주로 혈액과 호흡기체(공기)의 유동에 관한 연구가 이루어지고 있다. 물론 이런 유체들은 혈관이나 기관지, 폐포 등 유동에 의해 영향을 줄 수 있으므로 유체에 영향을 받는 장기들의 변화도 그 연구 대상이 된다. 그 중 혈액에 관한 유동과 변형에 관한 연구를 하는 것이 혈액유변학(hemorheology)이다. 혈액에 관한 유변학은 컴퓨터를 이용한 해석방법으로 혈액을 하나의 유체로 보아 혈관과 심장내부에 흐르는 혈액의 유체역학(fluid dynamics)적 분석과 영향을 연구하는 전산 유체역학(computational fluid dynamics), 혈액 자체 성분의 물리적 특성을 측정하여 연구하는 혈액유변학으로 대별할 수 있다. 의학계에 그리 많이 알려지지 않은 이유는 아직까지 임상적 응용이 쉽지 않고, 치료적 방법이 많이 개발되지 않았기 때문이다. 그러나 최근 전산화 발달과 기계기술적 발전으로 그 의학적 이용이 가능하게 되었고, 관심이 제고되고 있다. 본 장에서는 그 기본적 개념과 그 간의 연구결과를 통하여 심혈관 질환에서의 연구와 이용 가능성을 보고하고자 한다.

3.2. 동맥경화증 발생기전에 관한 유체역학과 혈액유변학

동맥경화성 심혈관 질환에 대한 연구는 혈관의 죽상성 변화에 대한 위험인자

의 연구와 급성 혈전발생에 관한 연구가 주 관심대상이다. 하지만 동맥경화성 혈관변성이 온몸에 있는 동맥에 동일하게 분포되면서 발생하는 것이 아니라, 중간 크기 정도의 동맥 중 특히 만곡부나 분지부와 같은 특정부위에 많이 발생하는 것은 기존의 위험 인자로는 설명할 방법이 없었다.

비록 많은 전신성 위험인자들이 죽상성 변화를 초래하기는 하나, 동맥경화증은 순환혈관계의 특정부위에 영향을 주며, 이런 호발부위는 적어도 부분적으로라도 생물리학적 요인(biomechanical-related factors)에 기인한다고 설명할 수 있다(그림 1).

동맥경화의 병리 진행단계에서 죽상반의 형성, 진행, 파열 및 혈전 형성과 혈관 폐색에 이르기까지 일련의 병리현상들을 유변학적, 유체역학적 측면으로 해석해 볼 수 있다. 현재까지 주로 이루어진 연구로는 1) 분지부(bifurcation area)나 만곡부(curved area)의 전단력(shear forces)의 분포에 대한 분석, 또는 혈관측벽이나 분지점에서 발생하는 혈전현상에 대한 분석; 2) 죽상반 원위부나 혈관 분지부에서의 혈류의 분리, 혈류의 소용돌이 형성(vortex formation), 혈류의 재순환 발생(recirculation) 등을 포함한 혈류장애에 관한 유체역학적 분석이 있다¹⁻³⁾.

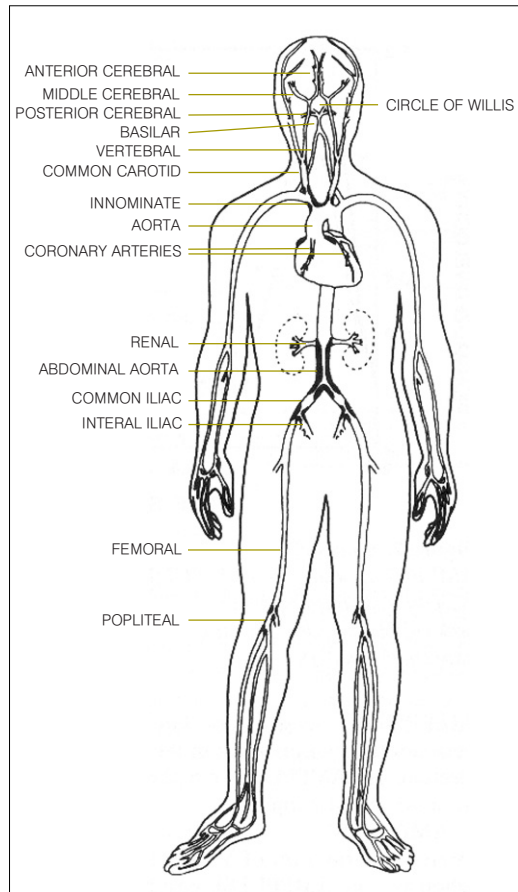


그림 1. 죽상동맥화증의 호발부위.

혈유변학적 인자(hemorheologic factors)의 측정요소는 적혈구 응집도(RBC aggregation), 적혈구 변형도(RBC deformability), 전혈 점도(whole blood viscosity) 및 혈장 점도(plasma viscosity) 등이 있다⁴⁾. 혈액은 물리학적으로 '뉴턴 유체(Newtonian fluid)'라고 하는 단순 유체가 아니라 혈장과 혈구세포가 공존하여 '비뉴턴 유체(Non-Newtonian fluid)'라고 하는 유체의 특성을 지닌다. 뉴턴 유체는 온도와 압력이 일정할 때 물질의 특성이 유지되는 유체로서 단일 성분의 물질을 말한다. 대표적으로 물, 한 가지 성분으로 된 기름, 혈장(plasma) 등을 들 수 있다. 상온에서의 물은 대기압을 유지한 상태에서 일반적으로 물질의 특성이라고 하는 질량이 일정하며, 유체역학적 물질의 특성인 점도(viscosity) 역시 일정한 값을 가진다. 반면에 액체와 고체가 혼합되었거나 서로 다른 물질의 특성이 섞인 유체의 경우를 비뉴턴 유체라고 하는데, 동일한 온도와 압력에서도 일정한 점도를 가지지 않고 유동조건에 따라 점도가 변화하는 특성을 가진다. 대표적으로 전혈(whole blood), 알갱이가 들어 있는 과일 주스 등을 들 수 있다. 이러한 유체의 특성을 수치화하여 측정할 것으로 상기의 요소들이 있다.^{3,4)}

이러한 혈액유변학적 인자의 이상이 혈관벽의 전단력(shear force)을 변화시켜 동맥경화의 국소적 병리현상을 일으킬 수 있다. 또한 심장의 순환주기에 따른 전단력의 심한 변화로 인해 약한 죽상반(vulnerable plaque)의 파열을 유발하여 급성 관동맥 증후군의 임상상을 만들 수 있다. 그러므로 기하학적 위치에 따른 국소적 혈류역학적 인자와 혈액유변학적 인자가 공히 동맥경화성 허혈성 혈관 질환에 영향을 준다고 할 수 있다. 혈관 내부의 혈역학적인 인자로는 혈류 속도(blood flow velocity), 압력, 전단력(wall shear stress) 등이 있는데, 이러한 것들이 동맥경화성 혈관 질환의 기준 위험 인자에 추가적인 위험 인자가 될 수 있다는 것이다¹⁻⁴⁾.

3.3. 혈관 질환에서의 유체역학적 기본개념³⁾

유체역학에서 가장 기본적인 개념은 저항을 나타내는 전단력(shear stress, τ)이라고 할 수 있다. 전단력(τ)은 전단율(shear rate, $\dot{\gamma}$)에 비례하기 때문에 다음

과 같이 표현할 수 있다.

$$\tau = \mu \dot{\gamma} = 4\eta Q / \pi r^3 \quad (\eta: \text{점도}, Q: \text{유량}, r: \text{혈관직경})$$

위의 공식에서 비례상수 μ 를 유체의 점성계수(viscosity)라고 부르는데, 혈액의 점성은 물보다 약 4배 이상 큰 값을 갖는다. 전단력은 혈액이 혈관 속으로 흘러갈 때 혈유속 때문에 혈관 벽에 생긴 마찰저항력을 혈관의 면적으로 나눈 값이다. 당연히 이 마찰 저항력은 유속에 비례하고 혈관직경에 반비례하는데 이를 전단율이라는 용어를 사용해서 공식으로 표현한 것이다.

전단율은 혈유속(V)을 혈관직경(d)으로 나눈 값이라고 생각하면 된다.

$$\dot{\gamma} = V/d$$

해석하면, 혈유속이 증가하면 전단율이 증가하고, 혈관의 직경이 감소하면 전단율이 증가한다. 즉, 혈류 속도가 빠를수록, 또는 소동맥이나 모세혈관으로 가서 혈관직경이 감소할수록 전단율은 증가하게 된다. 이런 이유로 직경이 큰 혈관들은 유속이 크지만 전단율은 작은 값을 갖는 것이다.

다음으로 중요한 원리는 다음과 같은 에너지 보존의 법칙인 Bernoulli의 공식이 기본적으로 적용되면서 유체의 압력, 속도, 위치 등의 분포를 해석하게 된다.

$$p + (\rho V^2)/2 + \rho gh = \text{일정}$$

이 법칙은 유체에 전혀 저항이 없다는 가정하에 출발한 것이다. 즉, 유체의 점성을 0이라고 가정하고 일정한 관을 흐르는 유체 에너지에 관한 공식이다. 따라서 실제 혈관에서의 사실적 해석을 위해서는 혈액의 점도가 해석에 포함되어야 하지만 기본적인 개념은 동일하다.

해석하면 기계에너지인 압력과, 속도의 제곱으로 표시된 운동에너지, 그리고 중력에 따른 위치에너지의 합은 일정하다는 것이다. 이것을 동맥경화성 협착 혈관에 적용하면 다음과 같은 해석을 할 수 있다(그림 2).

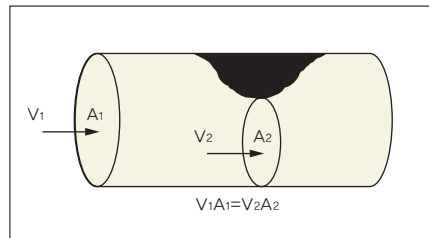


그림 2. 협착관에서의 에너지 보존.

위치에너지의 변화를 거의 무시할 때, 협착 위치에서 단면적 감소는 협착 위치에서의 혈류 속도 증가로 이어지게 된다. 즉, 죽상반이 발생하여 혈관내경이 좁아지게 될 경우 혈류 속도 증가에 따른 파열의 위험이 발생되기 시작하는 것이다. 그 밖에 마찰과 저항을 고려하고, 운동량 보존의 법칙, 원형관에서의 유체의 유동에 관한 해석 이론 등을 종합하여 혈관내부에서 혈액의 유동양상을 계산하고 형상화할 수 있다.

3.4. 인체 혈관에서의 유체역학적 혈류의 전산 유체역학적 해석

3.4.1. 관동맥에서 혈류 속도와 전단력의 분포(그림 3)

그림 1은 실제 관동맥조영술을 통하여 얻어진 관동맥 형상을 전산으로 모형화

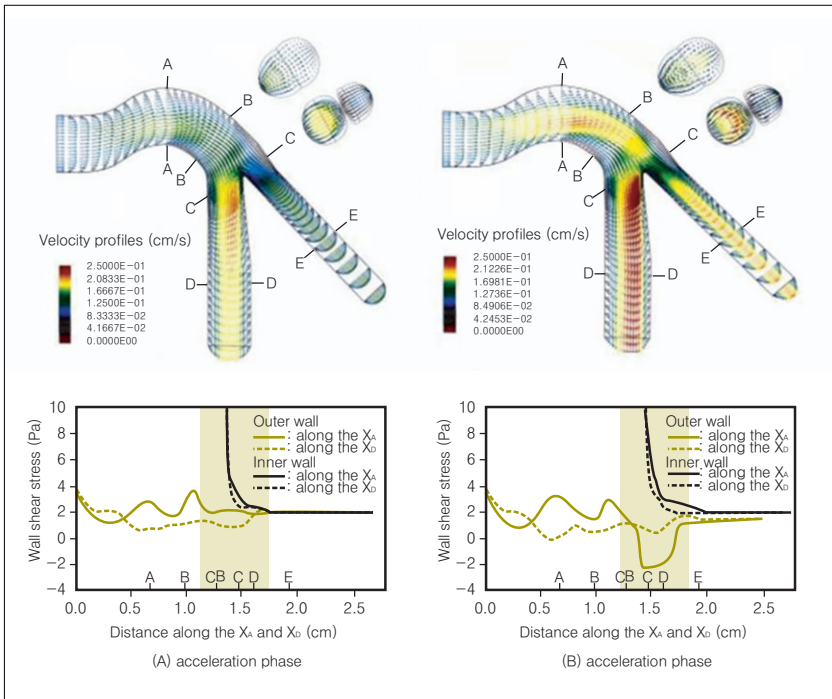


그림 3. 심장주기에 따른 가속기와 감속기시 관동맥에서의 혈류 속도(flow velocity)와 벽전단력(wall shear stress)의 분포.

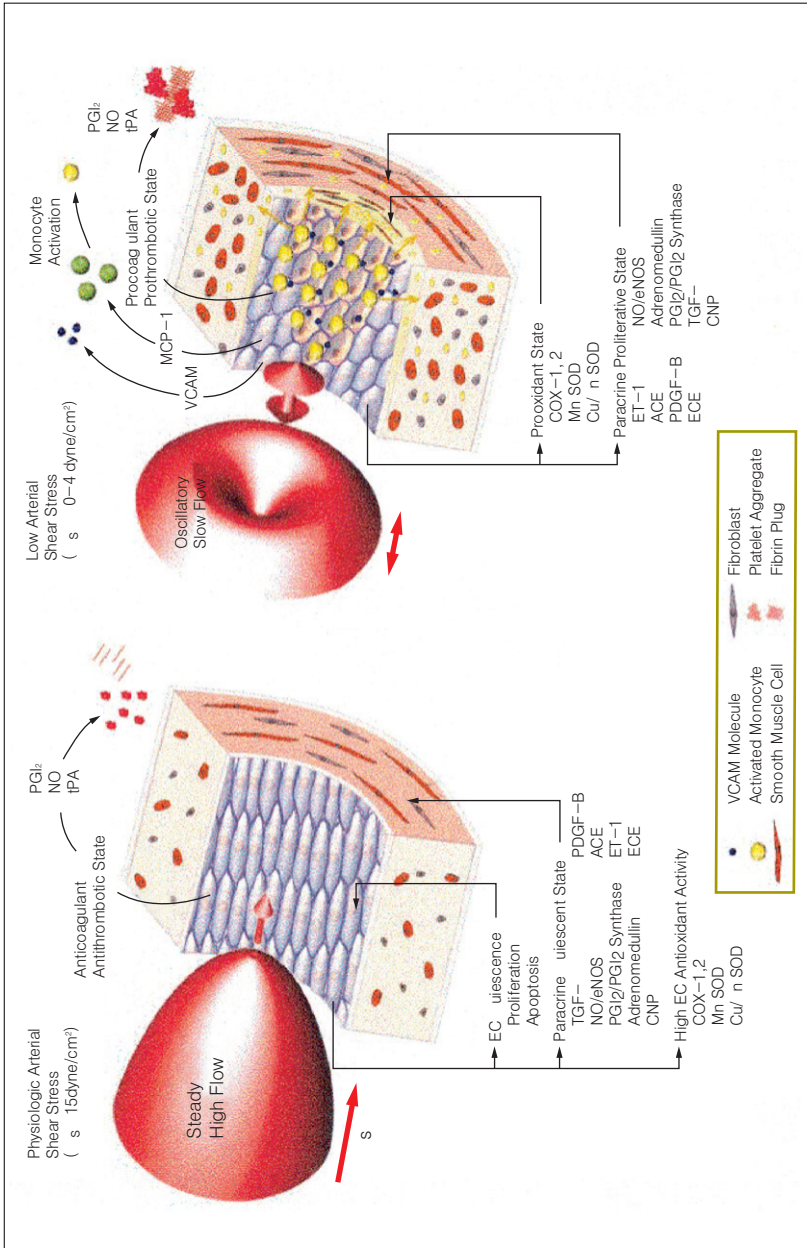


그림 4. 전단력의 크기에 따라 다른 내피세포의 반응(Malek et al. 1999).

하여 관동맥 혈관 위치에 따른 이완기혈류의 가속기와 감속기 때 혈류 속도와 전단력의 분포를 전산 유체역학적으로 계산하여 얻어낸 것이다. 혈관의 만곡부의 내측면과 분지부의 외측면을 따라 혈류 속도가 감소되어 있거나 와류가 형성되는 것을 볼 수 있고, 이러한 혈류의 빠르고 느린 차이로 인한 혈류의 분리와 재순환(recirculation)의 영역은 감속기때 좀 더 넓어지며 강조되는 것을 볼 수 있다 (그림 3b).⁶⁾

혈관 벽면에 전달되는 전단력은 위치와 심장 주기에 따라 상이한 값을 가지며 혈관 분지부의 안쪽 면에서 가장 높은 값을 가지며 혈관의 외측면을 따라 가장 낮은 값을 가지며, 특히 이러한 현상은 심장 주기의 이완기 감속기 때 심해진다. 이 위치에서 가장 흔히 동맥경화성 변성을 보이는 것을 볼 때 저전단력이 동맥경화증의 발생에 유익한 위험인자라고 할 수 있다. 특히 진폭을 가지며 유동하는 저전단력 영역에서의 혈관에 지질의 침착이 많아지게 되고 다양한 세포간의 반응물질이 분비됨으로써 염증반응을 유발하게 된다는 보고(그림 4)에 비추어 볼 때 저전단력이 발생하는 혈관의 만곡부와 분지부의 외측면을 따라 동맥경화증이 호발함을 이해할 수 있다.

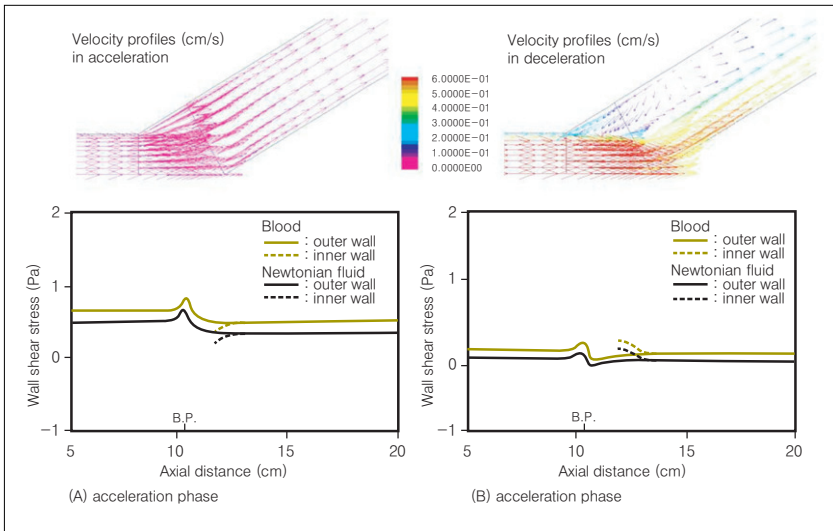


그림 5. 심장주기에 따른 가속기와 감속기시 대동맥에서의 혈류 속도(flow velocity)와 벽전단력(wall shear stress) 분포.

3.4.2. 복부 대동맥 분지부에서 혈류 속도와 전단력의 분포(그림 5)

관동맥 자료와 비교해서 볼 때, 혈류벡터의 형태는 혈관 분지부의 양측면 외측 벽을 따라 혈액 재순환 영역이 발생되고 있는 것을 볼 수 있다. 역시 감속기 때 이러한 현상은 두드러지게 나타나게 된다.

혈류의 전단력 분포는 분지부를 지나면서 내측과 외측의 혈류가 역전되는 현상을 보이는 부위에서 다소 급하게 변화하지만 그 현상이 관동맥처럼 그리 심하지는 않다는 특징을 보이고 있다.⁶⁾

3.4.3. 심장주기에 따른 관동맥과 대동맥 간의 전단력과 전단율 변화의 차이

이 그림결과는 심장의 한 주기동안 관동맥과 대동맥에서의 전단력과 전단율의 분포를 분석한 것이다.⁷⁾ 심장의 전체적 주기동안 관동맥에서 훨씬 큰 값과 진폭을 가지며 변화하는 것을 볼 수 있는데 이는 전단율과 전단력의 함수가 혈관 직경 4제곱에 반비례하는 결과이기 때문이다. 따라서 유체역학적 해석방법은 심장에서 전달되는 압력과 혈류 속도가 실제 관동맥과 같은 크기의 동맥에 대동맥과 같은 큰 크기의 동맥보다 훨씬 많은 유체역학적 스트레스가 있음을 알게 한다(그림 6).

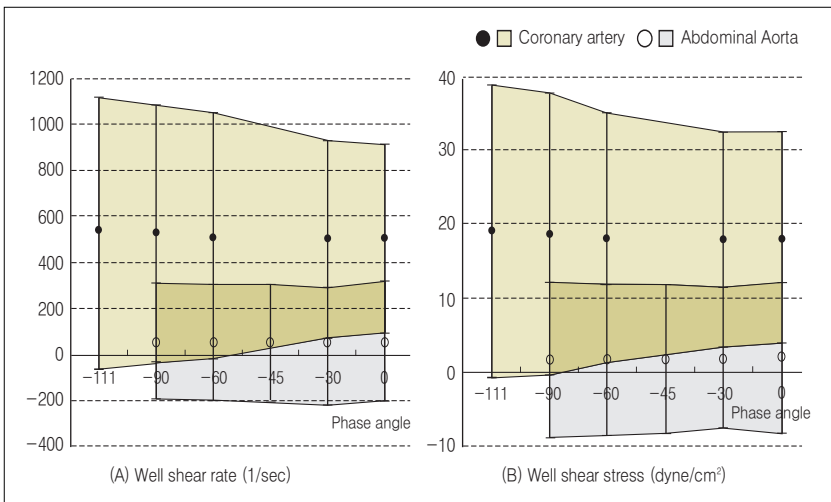


그림 6. 심장주기에 따른 관동맥과 대동맥 간의 전단력과 전단율 변화.

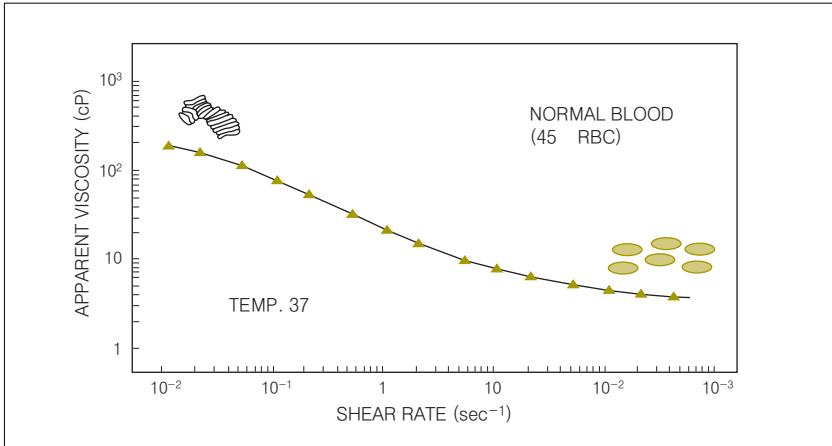


그림 7. 전단율에 따른 혈액의 점도, 적혈구 응집도, 적혈구 변형도의 관계.

3.5. 혈액유변학적 인자⁸⁻¹⁰⁾

3.5.1. 혈액 점도, 적혈구 응집도, 적혈구 변형도(그림 7)

전단력의 변화와 혈류 속도의 변화 등과 관련하여 영향을 줄 수 있는 혈유변학적 요소인 혈액의 점도(viscosity), 적혈구 응집도(RBC aggregability), 적혈구 변형도(RBC deformability) 등도 중요한 측정대상이며, 독립적으로 혈관의 손상이나 동맥경화, 순환장애에 중요한 역할을 하는 것으로 보고하고 있다. 각각의 인자가 독립적으로 측정되어 의의를 가지기도 하지만 혈액의 점도가 높으면, 적혈구 응집능력은 높아지는 경향이 있고 적혈구 변형능은 감소되는 경향이 있음이 보고되어 상호 연관성도 있는 인자이다.^{3,8-10)}

3.5.2. 죽상동맥경화성 관동맥질환과 관련된 혈유변학적인자의 의의

동맥경화와 관련된 임상적 연구와 연계하여 볼 때, 약한 죽상반은 증가된 점도에 의한 고전단력에 의해 파열될 수 있고, 죽상반 파열후 혈전 현상에 증가된 적혈구 응집도와 적혈구 침강 속도가 영향을 줄 수 있다고 생각된다. 또한 적혈구 변형능이 감소하면 모세 순환에도 영향을 줄 수 있는 기전으로 제시되기도 한다.^{11,12)} 따라서 이러한 혈유변학적 인자를 기초 검진 항목으로 하여 동맥경화

성 일차 예방에 자료로 활용될 수도 있다. 또한 치료 후 추적 검사로도 활용하여 혈유변학적 인자의 정상화 여부로 예후와 관계성을 볼 수도 있다.

아직까지 국내 임상에서 이러한 인자들을 쉽게 측정할 수 있는 장비를 구하기는 어렵고, 인체에 이용할 만한 측정장비가 흔하지 않다. 향후 임상적 의의를 보기 위하여 지속적 연구를 통한 임상적 자료의 축적이 요구되지만 다양한 혈관 연구의 임상적 영역에서 유변학이 이용될 수 있기를 기대해본다

3.6. 유체역학적 동맥경화성 혈관 연구의 현황과 전망

정상인 및 관동맥 질환 환자에서 동맥경화의 발생과 진행 및 현상에서 혈유변학적 인자가 어떠한 변화를 가지는지 전산 유체역학을 통해 예측한 결과와 혈유변학적 인자들을 실측한 결과를 통해서 위와 같은 결과를 얻어낼 수 있다.

최근 급성관동맥증후군을 일으키는 주요 원인으로 파열에 민감한 죽상동맥경화반(vulnerable plaque)에 대한 연구가 활발하다. 이에 대한 연구로 관동맥의 죽상반을 시각화하는 다양한 방법이 소개되고 있다. 혈관경(angioscopy), 가상조직학(virtual histology)을 이용한 혈관내 초음파 검사(intravascular

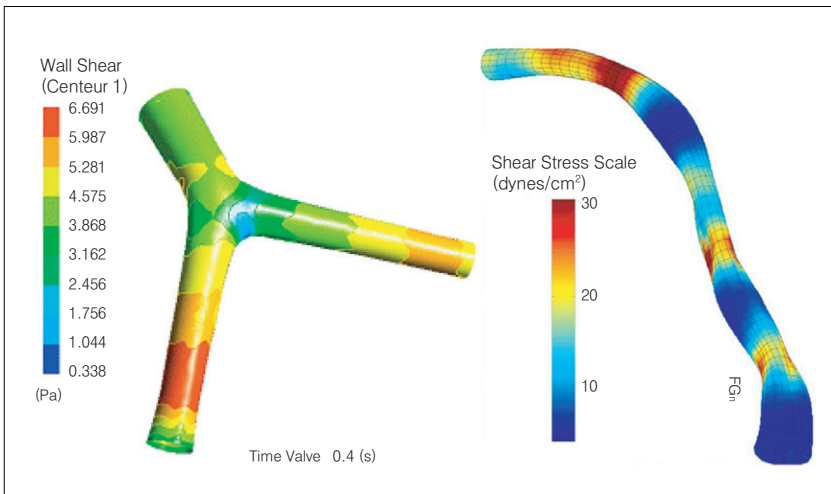


그림 8. 관동맥에서 벽전단력(wall shear stress) 분포도.

ultrasonography), 혈관내 광학적 단층촬영(optical coherent tomography), 혈관자기공명영상 등의 다양한 방법들이 그 예다.

이러한 시각화 방법이 발전하면서 물리학적 지표와 혈류역학적 특성을 이용한 검사방법도 개발이 이어져 최근 혈관의 탄성도를 이용한 혈관내 탄성도 검사(elastography, palpography), 및 전단력분포도(shear stress imaging) 등이 소개되고 있다. 즉 동맥경화증을 이해하는 데 혈관의 형태만 보는 것이 아니라 혈류의 역할을 시각화하는 방법이 개발되고 임상에 적용하고자 시도되고 있는 형편이라고 할 수 있다. 아래는 이와 같은 방법을 이용하여 일정 시점에서의 벽 전단력의 분포를 시각화한 관동맥의 형상이다(그림 8). 이를 보는 시각에 있어서 기하학적 위치에 따른 분포를 보는 것도 중요하지만 심장주기에 따른 혈류 속도와 압력변화가 다르기 때문에 죽상반 주변부의 3차원적 위치와 심장주기에 따른 변화를 관찰하는 것이 동반되어야 한다.

이와 같은 유체역학적 시각화 방법을 이용하여 급성 관동맥증후군 환자의 접근근에 있어서 동맥경화성 죽상반만에 중점을 두는 것이 아닌, 혈류역학적 위험도와 더불어 위험한 환자군으로 포괄적으로 접근할 수 있는 관점이 중요하다고 할 수 있다.

참고문헌

1. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic Shear Stress and its Role in Atherosclerosis. JAMA 1999;282:2035-42.
2. Friedman MH, Deters OJ, Mark FF, Barger CB, Hutchins GM. Arterial geometry affects hemodynamics. A potential risk factor for atherosclerosis. Atherosclerosis 1983;46:225-31.
3. Cho YI, Yoo JY, Suh SH, Lee BK, Lee SJ, Kwon HM. Bio-Fluid Mechanics. 1st ed. Seoul: YAS Media; 2006.p.1-459.
4. Cho YI, Kensey KR. Effects of the non-Newtonian viscosity of blood on hemodynamics of diseased arterial flows. Biorheology 1991;28:241-62.
5. Lee BK, Kwon HM, Kim D, et al. Computed numerical analysis of the biomechanical effects on coronary atherogenesis using human hemodynamic and dimensional variables. Yonsei Med J 1998;39:166-74.
6. Suh SH, Roh HW, Kwon HM, Lee BK. Hemodynamic Reviews for the Generation of Atherosclerosis. J Mech Sci Technol 2005;19:835-44.

7. Lee BK, Kwon HM, Hong BK, et al. Hemodynamic effects on atherosclerosis-prone coronary artery: wall shear stress/rate distribution and impedance phase angle in coronary and aortic circulation. *Yonsei Med J* 2001;42:375-83.
8. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:435-50.
9. Kensey KR. The mechanistic relationships between hemorheological characteristics and cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin* 2003;19:587-96.
10. Meiselman HJ, Baskurt OK. Hemorheology and hemodynamics: Dove and/or are? *Clin Hemorheol Microcirc* 2006;35:37-43.
11. Lee BK, Durairaj A, Mehra A, Wenby RB, Meiselman HJ, Alexy T. Hemorheological abnormalities in stable angina and acute coronary syndromes. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008;39:43-51.
12. Lee BK, Durairaj A, Mehra A, Wenby RB, Meiselman HJ, Alexy T. Microcirculatory Dysfunction in Cardiac Syndrome X: Role of Abnormal Blood rheology. *Microcirculation* 2008;15:451-9.