

암의 비대칭적 성장, 혈관생성 및 혈류역학에 대한 수치적 연구

김유석[†], 심은보^{*}

Numerical Research about Asymmetric Growth of Cancer, Angiogenesis and Hemodynamics

Y. S. Kim, E. B. Shim

Key Words: Cancer(암), Angiogenesis(혈관생성), Hemodynamics(혈류역학)

Abstract

Tumor hemodynamics in vascular state is numerically simulated using pressure node solution. The tumor angiogenesis pattern in our previous study is used for the geometry of vessel networks. For tumor angiogenesis, the equation that governed angiogenesis comprises a tumor angiogenesis factor (TAF) conservation equation in time and space, which is solved numerically using the Galerkin finite element method. A stochastic process model is used to simulate vessel formation and vessel. In this study, we use a two-dimensional model with planar vessel structure. Hemodynamics in vessel is assumed as incompressible steady flow with Newtonian fluid properties. In parent vessel, arterial pressure is assigned as a boundary condition whereas a constant terminal pressure is specified in tumor inside. Kirchhoff's law is applied to each pressure node to simulate the pressure distribution in vessel networks. Transient pressure distribution along with angiogenesis pattern is presented to investigate the effect of tumor growth in tumor hemodynamics.

1. 서 론

현재까지도 암은 인간의 생명에 가장 치명적인 질병 중의 하나로써 많은 의학자 및 생명공학자들의 연구의 대상이 되어 왔다. 지금까지 암에 관한 많은 치료법들이 제안되어 있는 상태이지만 여전히 많은 한계를 지니고 있으며 이를 극복하기 위해 새로운 연구들이 여러 분야에서 진행되고 있다. 그 새로운 시도 중의 하나로 각광 받기 시작한 것이 바로 하버드 의대 Folkman 박사 등에 의해 제안된 바 있는 암혈관 생성억제를 통한 암

치료 기법이다[1].

이런 연유로 암의 혈관생성 및 혈류역학에 대한 많은 연구가 진행된 바 있다.

이러한 혈관생성에 관한 연구는 주로 실험적 및 임상적인 방법들을 통하여 이루어진 바 있다. 그러나 최근 들어 컴퓨터 시뮬레이션의 급격한 발달과 더불어 암의 혈관 생성에 관한 수치적 연구들이 1990년대 후반부터 진행되기 시작하였다. Chaplain 등[2, 3]은 1차원 및 2차원 모델에 기반하여 종양의 혈관생성에 관한 수치적 연구를 수행한 바 있다. 이들은 암의 혈관생성시 암으로부터 발산되는 혈관생성 촉진인자(TAF, tumor angiogenesis factor)의 분포를 시간 및 공간적인 편미분 보존 방정식으로 표현하고, 이를 유한차분법으로 해석하였다. 그리고 이를 기초로 하여 주변 혈관의 벽면을 뚫고 암 쪽으로 성장해가는 혈관내피 세포의 성장 과정을 Stochastic process 방법으로 해석하였다. 그러나 이들의 연구는 주

† 강원대학교 기계메카트로닉스공학부 대학원
E-mail : metallism@kangwon.ac.kr
TEL : (033)242-2102 FAX : (033)252-6013

* 강원대학교 기계메카트로닉스공학부

로 암세포가 방출하는 혈관생성인자가 일정하다는 가정 하에서 진행되었다. 그러나 실제 많은 암들의 경우 암으로부터의 혈관생성인자 방출이 시간에 따라 가변적이며, 이에 의해서 암의 성장이 많은 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 따라서 본 연구에서는 성장하고 있는 암의 대표적인 사례로서 뇌종양의 성장 모델을 암 혈관생성 모델과 결부하여 수치적 해석을 시도하였다.

2. 수치해석방법

2.1 암의 성장 모델

본 연구에서 사용한 수치적 방법은 기존의 암 혈관생성 수치해석 연구들에서 일반적으로 이용되었던 유한차분법이 아니라, 유한 요소법에 기반한 편미분방정식 해석을 시도하였다. 비정렬격자계와 결부된 유한요소법의 사용은 복잡한 형상의 암 혈관생성 연구에 보다 효율적으로 이용될 수 있을 것이다. 그리고 암 혈관의 성장은 Chaplain등과 유사한 방법의 stochastic process를 가정하였다. 암의 성장을 해석하기 위하여 다음과 같은 2차원 모델을 가정하였다. 즉 암 종양의 내부는 necrotic tumor region, viable tumor region, healthy tissue region의 3가지 영역으로 구분하였다. 그리고 이러한 영역은 시간에 따라서 변화하도록 설정한다.

2.2 혈관생성인자의 전달 방정식

조직세포들 사이에서 혈관생성 인자의 전달현상은 간질액 확산(interstitial diffusion), 혈관내피세포에 의한 흡입(endothelial cell uptake), extracellular space에서의 화학적 비활성화(chemical inactivation) 등과 밀접히 관련이 있으며, 다음과 같은 편미분 보존 방정식으로 표현된다.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \cdot \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right) - k \cdot C - u \cdot L \cdot C \quad (1)$$

여기에서 C는 혈관생성인자의 농도, D는 혈관생성인자의 확산계수, k는 비활성률 계수, u는 흡입률 계수를 의미한다. 그리고 L은 조직에서 혈관의 밀도를 나타내고 있다.

2.3 Sprout 형성과 성장

암으로부터 주변 혈관에 혈관성장 인자가 전달되면 이것이 그 혈관의 혈관내피세포 수용체와

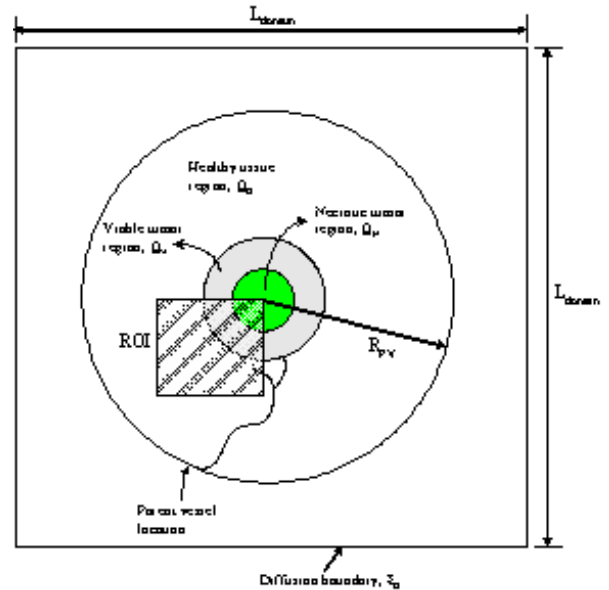


Fig. 1 Cancer Growth Model

결합하여 혈관내피세포를 활성화시킨다. 이것은 혈관내피세포가 혈관의 basement membrane을 뚫고 암을 향해 증식하도록 유도한다.

이후 혈관내피세포들이 암을 향해 이주(migration)를 시작하여, 궁극적으로는 암에 도달한다. 본 연구에서는 이와 같은 과정을 수치적으로 모사하기 위하여 stochastic process를 이용하였다. 즉 혈관내피세포의 생성 및 성장 그리고 이주 방향 등이 sprout의 stochastic process에 의하여 결정된다고 가정하였다. 구체적으로, 신생혈관의 발생 장소 및 이주 방향, 그리고 새로운 sprout의 형성여부를 난수발생에 의하여 결정하였다.

3. 혈류역학

3.1 생성된 혈관에서의 혈류역학

다음과 같이 생성된 혈관에서는 다음과 같은 유체역학적 원리를 적용하여 각 혈관분기점에서의 압력과 혈류량을 구한다.

Fig.2에서 i는 시작점을 나타내고, j는 끝 포인트를 가리킨다. 전류 Iij는 I에서 j로 흐르는 전류(혈류), V는 전압(혈류의 압력)을 나타낸다.

$$I_{ij} = -I_{ji} \quad (2)$$

$$V_j - V_i = I_{ij} R_{ij} \quad (3)$$

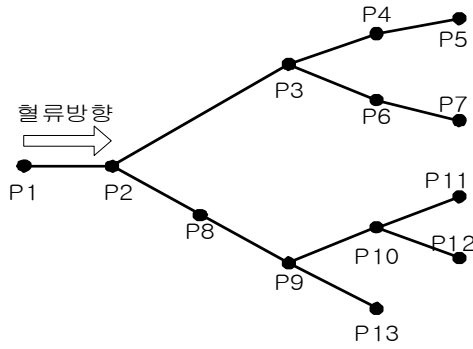


Fig. 2 Nodes and elements of blood flow in cancer

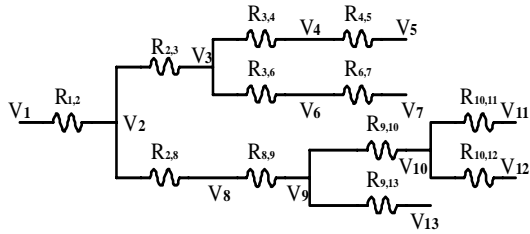


Fig. 3 Electronic System Model of Fig.2

정점 i 에서 다음과 같은 키르히호프의 식이 성립한다.

$$\sum_j^{nb} I_{ij} = L_i, \quad \sum_j \frac{V_i - V_j}{R_{ij}} = 0 \quad (4)$$

위의 간단한 모델을 가지고 식을 정립해보면

$$\frac{V_1 - V_2}{R_{1,2}} = \frac{V_2 - V_3}{R_{2,3}} + \frac{V_2 - V_8}{R_{2,8}} \quad (\text{node 2}) \quad (5)$$

$$\frac{V_2 - V_3}{R_{2,3}} = \frac{V_3 - V_4}{R_{3,4}} + \frac{V_3 - V_6}{R_{3,6}} \quad (\text{node 3}) \quad (6)$$

$$\frac{V_3 - V_4}{R_{3,4}} = \frac{V_4 - V_5}{R_{4,5}} \quad (\text{node 4}) \quad (7)$$

$$\frac{V_3 - V_6}{R_{3,6}} = \frac{V_6 - V_7}{R_{6,7}} \quad (\text{node 6}) \quad (8)$$

$$\frac{V_2 - V_8}{R_{2,8}} = \frac{V_8 - V_9}{R_{8,9}} \quad (\text{node 8}) \quad (9)$$

$$\frac{V_8 - V_9}{R_{8,9}} = \frac{V_9 - V_{10}}{R_{9,10}} + \frac{V_9 - V_{13}}{R_{9,13}} \quad (\text{node 9}) \quad (10)$$

$$\frac{V_9 - V_{10}}{R_{9,10}} = \frac{V_{10} - V_{11}}{R_{10,11}} + \frac{V_{10} - V_{12}}{R_{10,12}} \quad (\text{node 10}) \quad (11)$$

위의 식을 행렬로 표시하면

$$[A] \cdot x = [b] \quad (12)$$

와 같은 형태로 표현할 수 있고, 이 행렬[A]는 Diagonal Dominance 가 항상 있으므로, SOR을 사용하여 반복 계산하면 답을 얻을 수 있다.

동맥과 암조직으로 생성되어 연결된 신생 혈관의 혈류를 분석하기 위하여 유체역학적 방정식을 사용한다. 본 연구에서는 신축적 혈관에서의 1차원 유체 지배방정식을 고려하며 혈관의 직경은 동일하다고 가정하면 즉 다음과 같은 혈관 요소를 생각한다. 이때 지배방정식은 운동량 및 연속 방정식으로서 다음과 같이 표현된다.

$$\frac{\partial}{\partial t} [A] + \frac{\partial}{\partial x} [B] + [C] = 0 \quad (13)$$

$$[A] = \begin{bmatrix} u \\ A \end{bmatrix}, \quad [B] = \begin{bmatrix} u^2/2 + P/\rho \\ uA \end{bmatrix}, \quad [C] = \begin{bmatrix} F \\ \psi \end{bmatrix} \quad (14)$$

$$A(P, z) = A_0(z) \cdot \exp \left[\frac{(P - P_e) - P_0}{c(P_0, z) \cdot \rho \cdot c(P, z)} \right] \quad (15)$$

위의 식에서 u 는 속도, P 는 압력, ρ 는 밀도, 그리고 A 는 임의의 위치에서의 혈관 단면적을 의미한다. 식 (15)는 압력-면적 관계식으로서 기존의 이론에 따른 것이다. 즉 위에서 소개된 방법에 의해서 생성된 혈관들이 종양세포에 도달하여 폐혈관 순환계를 이루게 되면 그것들을 일차원적인 유한요소 격자로 분할하고, 식 (13)와 (15)을 적용한다. 식 (13)은 hyperbolic type의 편미분 방정식으로서 압축성 유체의 지배방정식과 유사하다. 압축성 유체의 밀도 변수 대신에 혈관지름이 대치된 것과 유사하다. 이때 식(13)을 MacCormack scheme을 사용하여 유한요소방정식으로 바꾸고 이를 (15)와 연립하여 풀면 각 노드에서의 압력과 속도 값이 결정된다.

4. 해석결과

3.1 해석결과

본 연구에서 전체 계산은 3600시간(150일)까지 진행되었다. 이 경우 최후의 순간에는 pellet에 생성혈관들이 도착하여 새로이 혈류순환계가 형성될 것이다. Fig.4는 최후 순간에서 혈관생성 인자의 공간적 분포를 나타낸 것이다.

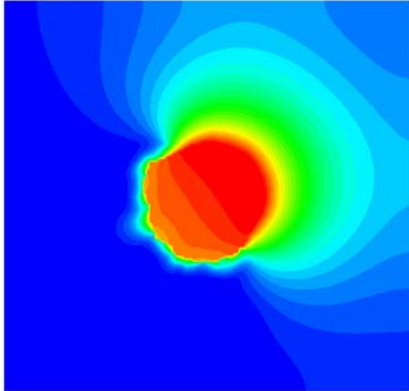


Fig. 4 Distribution of TAF (Tumor Angiogenic Factor)

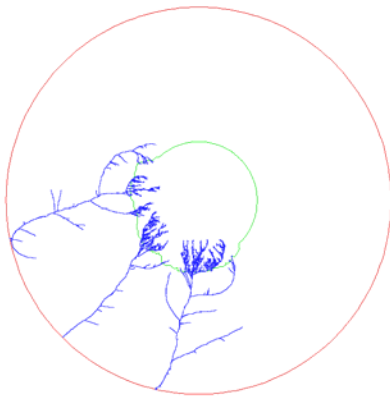


Fig. 5 Fig. 6 Vascular networks

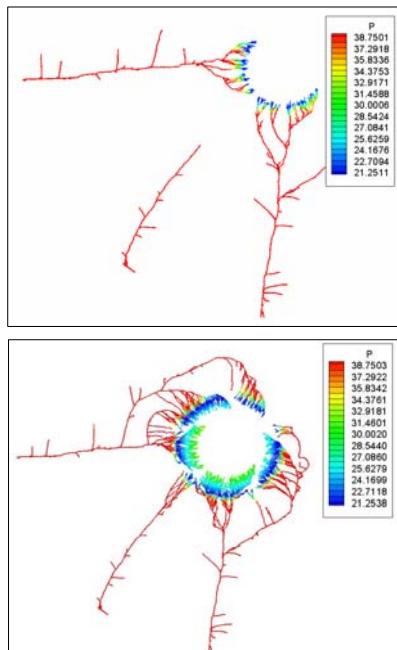


Fig. 6 Vascular Hemodynamics contour

이와 같은 분포를 가진 혈관생성인자(TAF)의 영향아래서 생성, 성장한 혈관들의 패턴은 다음 Fig.5에 나타난 바와 같다. Fig.4에서 나타난 C의 분포는 Fig.5에 나타난 혈관분포에 영향을 받게 되는데, 그것은 바로 식 (1)의 우변 마지막 항에 나타난 흡입항의 영향 때문이다. 즉 좌측 삼사분면에서는 C의 농도가 낮게 나타나는데, 그 이유는 바로 혈관들이 암에 다가갈수록 더욱 많은 가지들이 분기하게 되는 ‘brush effect’가 발생하기 때문이다.

4. 결 론

본 연구에서는 암의 혈관생성 및 성장에 대한 수치적 모델을 제시하였고, 생성된 혈관내의 혈류유동에 관한 수치적 해석을 해보았다. 유효한 소법을 사용하여 혈관생성인자(TAF)의 분포를 해석하며, 이를 기반으로 혈관내피세포의 성장패턴을 random process를 이용하여 결정하였다.

암의 혈관생성과 혈관내의 혈류역학에 관한 분석은 앞으로의 실험적 방법과 병행되어 암치료를 위한 약물전달 시스템의 현실적인 대안의 근간을 이룰 수 있을 것이다.

참고문헌

- (1) J. Folkman, 1995, "Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease.", *Nature Medi* 1:21-31.
- (2) M.A.J. Chaplain, 1996, "Avascular growth, angiogenesis and vascular growth in solid tumours: the mathematical modelling of the stages of tumour development.", *Mathl Comput Modelling* 23:47-87.
- (3) M.A.J., Chaplain, A.R.A., Anderson, 1997, "The mathematical modelling, simulation and prediction of tumour-induced angiogenesis.", *Invas Metast* 16:222-234.
- (4) C.L. Stokes, D.A., 1991, "Lauffenburger, Analysis of the roles of microvessel endothelial cell random motility and chemotaxis in angiogenesis.", *J Theor Biol* 152:377-403.
- (5) A.R. Kasal, S. Torquato, G.R., Harsh, E.A. Chiocca, T.S. Deisboeck, 2001, "Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional cellular automation", *J. Theor. Biol.* 203, 1-18.