

여러 형상을 고려한 약물분출 스텐트의 성능에 대한 수치해석적 연구

서 태 원*† · Abdul I. Barakat**

* 안동대학교 기계자동차공학과, ** Dept. of Mechanics, Ecole Polytechnique, France

Performance of Various Drug-Eluting Stent Geometries Measured Using Computational Analysis

Taewon Seo*† and Abdul I. Barakat**

* Dept. of Mechanical & Automotive Engineering, Andong Nat'l Univ.,

** Dept. of Mechanics, Ecole Polytechnique, France

(Received December 19, 2011 ; Revised March 9, 2012 ; Accepted March 9, 2012)

Key Words: DES(약물분출 스텐트), SEI(스텐트효과성지수), CFD(전산유체역학), Drug Concentration(약물농도), Endothelial Cell(내피세포)

초록: 본 연구는 내피세포 표면에 약물방출 스텐트에서 방출되는 약물의 농도와 약물분출 스텐트의 형상과 설계가 스텐트 주위 유동특성에 어떤 영향을 미치는지를 조사하기 위해 전산유체역학을 이용하여 연구를 수행하였다. 본 연구에서는 이상적으로 가정된 세 종류의 스텐트 모델과 임상결과를 거쳐 상용화 되고 있는 세 종류의 스텐트 모델에 대하여 전산수치해석을 수행하였다. 본 연구의 목적은 스텐트의 성능을 정량적으로 평가할 수 있는 스텐트 영향 지수의 개념을 소개하고, 성능을 비교하는 것이다. 비교 결과, 연구된 세 종류의 상용 스텐트 모델 중 수치 모사에 적용된 모든 레이놀즈 수에 대하여 BX Velocity 스텐트의 스텐트 영향 지수가 가장 낮게 나타났다. 그러나 여섯 종류의 스텐트 모델 가운데에서는 전산 수치 모사에 적용된 모든 유동조건하에서 Spiral 스텐트의 스텐트 영향 지수가 가장 낮고 성능 역시 가장 좋은 것으로 나타났다.

Abstract: In this study, we performed computational fluid dynamic simulations to explore how the detailed design of drug-eluting stents affects both the flow field in the vicinity of the stent as well as the concentration of the eluted drug at the endothelial cell surface. Simulations were performed on three idealized stent geometries we developed and on geometries approximating three commercial stents; Medtronic's Aurora stent, Cordis's BX Velocity stent, and Boston Scientific's Wallstent. An important contribution of the present study is the introduction of the stent effectiveness index (EI), which provides a quantitative assessment of stent performance and an objective basis for comparing the performance of different stents. Among the three commercial stents studied, our simulations have revealed that the BX Velocity stent is associated with the lowest in-stent EI values for the range of flow Reynolds numbers studied ($200 \leq Re \leq 800$). In addition to commercial stent designs, we investigated the EI in three idealized stents and determined that a spiral stent provides excellent performance (low EI) under all flow conditions investigated.

- 기호설명 -

C_0 : 초기약물농도
 D : 혈관 직경 (mm)
 EI : 효과성 지수
 EI : 벽전단응력 효과성 지수
 EI_c : 약물농도분포 효과성 지수
 P : 압력 (N/m^2)

U : 축방향 혈류속도(m/s)
 ρ : 혈액 밀도(kg/m^3)
 τ : 전단응력(Pa)
 μ : 혈액 동점성 계수(m^2/s)
 Γ : 약물확산 계수(m^2/s)

1. 서 론

약물분출 스텐트의 임상 결과는 혈관 재협착의 발병을 상당히 감소시키는 것으로 보고되고 있다.⁽¹⁻³⁾

† Corresponding Author, dongjin@andong.ac.kr
© 2012 The Korean Society of Mechanical Engineers

스텐트 시술 후 재협착의 주된 원인은 혈관 손상으로 인해 염증세포가 증식되고, 증식된 세포가 신생내막을 형성하기 때문이다. 이러한 신생내막 증식은 주로 혈관 손상 후 활성화된 평활근 세포의 증식에 의한 것이다.

그러나 문제점은 재협착을 방지하기 위해 코팅한 약물은 오히려 혈관벽면의 상처 치유를 지연시키고 과도한 평활근 세포 증식의 억제로 후기 스텐트 혈전증을 발생시키는 부작용을 나타내고 있다. 약물분출 스텐트를 삽입한 환자에서 후기 스텐트 혈전증은 기존 스텐트 삽입 환자에 비해 더 높게 나타나는 것으로 임상 보고 되고 있다.⁽³⁻⁵⁾ 후기 스텐트 혈전증이 발생할 경우 50% 이상의 높은 치사율을 나타낸다. 약물분출 스텐트와 연관된 후기 스텐트 혈전증의 발병률에 대한 기전이 아직 확실히 규명되지 않았으며, 현재 이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.⁽⁶⁻⁸⁾

약물분출 스텐트에서 분출되는 약물은 평활근 세포의 증식을 억제해야 하는 동시에 내피세포의 표면에서 재 내피 세포화의 지연을 억제하는 약물 농도는 최소화되어야 한다. 약물분출 스텐트는 스텐트 표면으로부터 코팅된 약물의 농도가 낮으며 가능한 일정한 속도로 방출되도록 만들어져 있다. 최근 보고된 임상 실험⁽⁹⁻¹¹⁾ 결과에 따르면 약물분출 스텐트에 의한 치료 효과는 세포조직으로 확산되는 약물 방출률, 스텐트의 형상, 약물의 물리화학적 특성과 주위 혈류역학적 특성에 따라 달라진다. 이와 같이 상처 난 내피세포의 치유에 영향을 주는 혈류역학적 특성뿐 아니라, 내피세포 표면으로 전달되는 혈류유동에 의한 약물 전달이 최소화되는 것이 필요하다.

혈류역학적 유동교란의 정도는 내피세포 표면에서의 약물 농도 분포에 영향을 준다. 따라서 본 논문에서는 스텐트에 의해 야기되는 유동교란의 정도와 혈관내 삽입된 스텐트 주위 내피세포 표면에 약물 농도분포에 대한 정보를 바탕으로 EI 값을 분석함으로써 여섯 종류의 약물분출 스텐트 모델에 대한 성능을 조사하는 것이다.

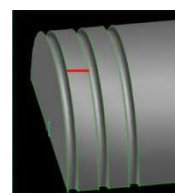
2. 문제 설정

2.1 약물분출 스텐트의 형상과 모델

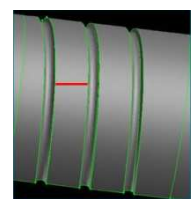
본 연구에 사용된 스텐트 모델은 간단한 형상의 모델부터 상용 스텐트 모델까지 Fig. 1에 나타내었다. Fig. 1(a)~(c)는 본 연구자들이 가정한 스텐트의 형상을 나타낸 것이며, (d)~(e)는 현재 임상에

Table 1 Geometries of stents simulated

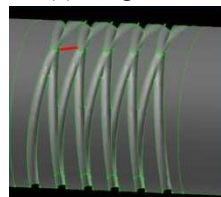
Stent Type	Wire Diameter (mm)	Strut Distance (mm)	Stent Length (mm)
Ring	0.2	0.4	1.4
Spiral	0.2	0.599	2.75
Intertwined	0.2	0.35	3.5
Aurora	0.2	4.68	8
Bx Velocity	0.2	0.601	4.5
Wallstent	0.2	0.467	4



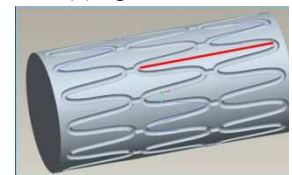
(a) Ring Stent



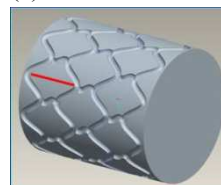
(b) Spiral Stent



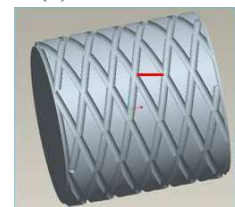
(c) Intertwined Stent



(d) Aurora Stent



(e) Bx Velocity Stent



(f) Wallstent

Fig. 1 Simulated schematic stent geometries

적용되고 있는 상용 스텐트에 대한 모델이다. Fig. 1(d)~(e)의 Aurora 스텐트는 Medtronic 사, Bx Velocity 스텐트는 Cordis 사가 그리고 Wallstent는 Boston Scientific 사가 각각 제작 시판하고 있다.

본 연구에 적용된 모델에 대한 기하학적 형상은 Table 1에 나타내었다.

2.2 지배방정식과 경계조건

본 연구에 사용된 유체는 균일, 비압축성, 등은 뉴우턴 유체로 가정하였다. 유체의 밀도는 1.06×10^3 (kg/m^3), 동점성 계수는 3.3×10^{-6} (m^2/s), 약물확산 계수는 1.39×10^{-10} (m^2/s)을 사용하였다.

본 연구에서는 약물농도에 대한 확산-대류방정식과 결합된 Navier-Stokes 방정식을 수치해석적

Table 2 Boundary conditions for blood flow and eluting drug for given geometries

Region	Flow Conditions	Drug-eluting Conditions
Inlet	Uniform or Pulsatile flow	Drug Concentration=0
Symmetry	$u_n = 0$	$\frac{\partial C}{\partial n} = 0$
Stent Surface	No-Slip	Drug-Elution $C_0=140\mu\text{g}/\text{cm}^2$
Outlet	Pressure	$\nabla C \cdot n_f = 0$
Vessel Wall	No-Slip	$\nabla C \cdot n_w = 0$

방법을 이용하여 해결하였다. 지배방정식은 아래 식 (1)~(3)과 같이 표현할 수 있다.

- 연속방정식 : $\frac{\partial u_i}{\partial x_i} = 0$ (1)

- 운동량방정식 :
$$\rho \frac{\partial(u_i u_j)}{\partial x_j} = -\frac{\partial p}{\partial x_i} + \mu \frac{\partial}{\partial x_j} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} \right)$$
 (2)

- 확산-대류방정식 :
$$u_i \frac{\partial C}{\partial x_i} = \Gamma \frac{\partial}{\partial x_i} \left(\frac{\partial C}{\partial x_i} \right)$$
 (3)

Table 2 는 약물분출 스텐트와 혈관 모델의 각 영역에서 유동과 약물분출에 대한 경계조건을 나타낸 것이다. Table 2 에서 보는 바와 같이 출구에서는 압력 경계조건을 적용하였고, 입구에서의 약물농도분포는 0 을 적용하였다. 혈관 벽면에서는 No-slip 경계 조건을 적용하였으며, 대칭면에서의 속도구배는 0 을 적용하였다.

2.3 Effective Index (EI)

혈류유동에 의해 혈관벽면에 작용하는 벽전단응력과 스텐트와 스텐트 사이 영역에서 약물 침전의 영향을 조사하기 위해 본 연구에서는 아래 식 (4) 과 같이 EI 를 정의하였다.

$$EI = EI_\tau + EI_C \quad (4)$$

여기서 EI 는 스텐트가 삽입되지 않은 미끄러운 관의 평균 벽전단응력($\tau_b = \frac{8\mu\bar{U}}{D}$)에 대한 혈관

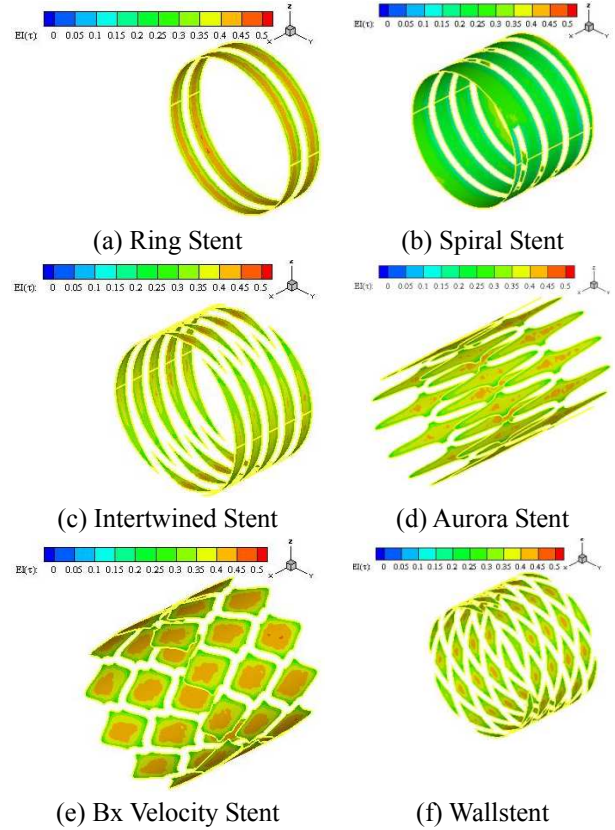


Fig. 2 Effective Index for wall shear stresses (EI_τ) in the Between-Stent region for all simulated stent models

혈관벽면 전단응력의 비로 정의하였다(식 (5) 참조). 임상적으로 벽 전단응력이 0.5Pa 보다 작은 영역은 스텐트 내 재협착증과 높은 상관관계를 가지고 있는 것으로 보고되고 있다.^(12,13)

$$EI_\tau = 0.5 \left| \frac{(\tau_w - \tau_b)}{|\tau_{\max}| - \tau_b} \right| \quad (5)$$

식 (4)에서 EI_C 는 약물분출 스텐트에서 초기 약물농도분포로, C_0 , 표준화하여 얻은 값이다(식 (6) 참조).

$$EI_C = 0.5 \frac{C}{C_0} \quad (6)$$

3. 결과 및 논의

본 연구에서는 간단한 형상의 스텐트 모델로부터 상용스텐트 모델까지 스텐트 사이 영역과 스텐트 하류 영역에서 벽면 전단응력과 약물농도분포에 대한 EI 값의 분포에 대하여 조사하였다. 벽

Table 3 Mean Effective Index

Stent	Mean EI Values
Ring	0.375
Spiral	0.222
Intertwined	0.333
Aurora	0.346
Bx Velocity	0.365
Wallstent	0.328

전단응력과 약물농도분포에 대한 EI 값에 따라 본 연구에서 계산된 6 가지 모델 스텐트의 성능을 비교하였다.

Fig. 2 는 스텐트 사이 영역에서 벽 전단응력에 대한 EI 값에 대한 분포를 나타낸 결과이다. 벽 전단응력에 대한 EI 값은 본 연구에서 고려된 모든 모델에 대하여 스텐트 사이 영역의 중앙 표면에서 크게 나타났다. 그러나 스텐트 사이 전과 후 영역에서의 EI 값은 매우 낮게 분포하는 것을 알 수 있다. 스텐트 사이 영역에서 평균 EI 값은 Table 3 에 나타내었으며, 가장 작은 Spiral 스텐트의 평균 EI 값은 가장 큰 Ring 스텐트에 비해 68.9% 작은 것을 알 수 있다.

Spiral 스텐트의 경우 벽 전단응력이 0.5Pa 보다 작은 벽 전단응력에 상응하는 EI 값은 $0.065 < EI < 0.163$ 의 범위 안에 있다. 즉, Spiral 스텐트의 경우 EI 값이 0.065 와 0.163 사이에 존재하게 되면 이 영역에서 재협착이 발생할 가능성이 높다는 것을 의미한다.

Fig. 3 은 약물 농도분포에 대한 EI 값을 나타낸 결과이다. 스텐트 삽입에 의한 혈류유동 형태의 변화는 혈관 벽면에서 약물 농도 분포와 약물 침전에 영향을 미친다. 스텐트 사이 영역에서 스텐트의 상류와 하류에 재순환영역이 형성되며, 이 영역에서 약물 농도는 상대적으로 크게 나타나는 것을 알 수 있다. 스텐트 사이 영역에서 약물 농도 분포는 스텐트의 상류쪽으로 편향되어 있는 것을 알 수 있다. 이는 스텐트 상류에서 혈류의 역류가 생기기 때문인 것으로 판단된다. 약물농도 분포에 대한 가장 작은 EI 값은 Spiral 스텐트에서 분포하며 그 값은 0.198 이다. 스텐트 사이 영역에서 가장 약물 농도가 높은 EI 값을 가지는 스텐트는 Wallstent 이다. 이는 혈류유동의 흐름 방향으로 흘러나가는 약물의 양이 적은 것을 의미한다.

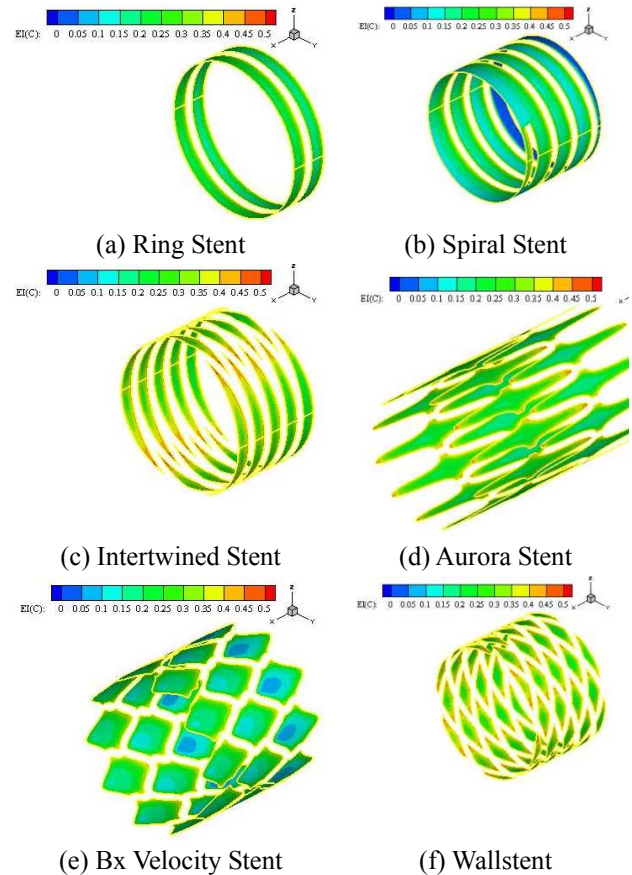
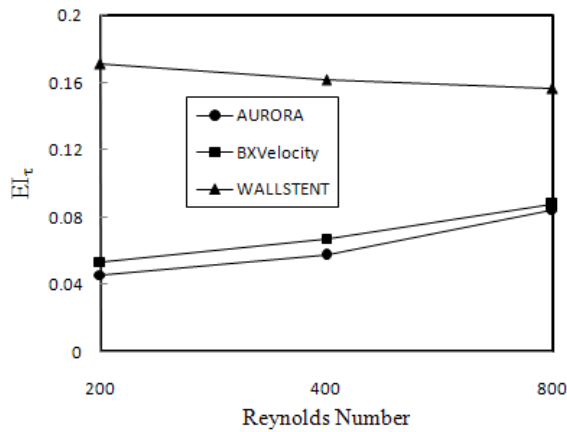


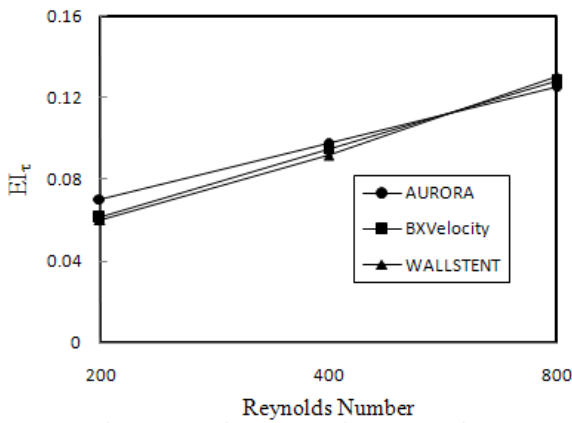
Fig. 3 Effective Index for drug concentration (EI_C) in the Between-Stent region for all simulated stent models

Fig. 4 는 스텐트-스텐트 사이 영역과 스텐트 하류영역에서 상류으로 사용되고 있는 스텐트에 대한 벽전단응력 Effective Index (EI_r)를 비교한 결과이다. 스텐트-스텐트 사이 영역에서 EI_r 값은 WALLSTENT 의 경우 레이놀즈 수에 관계없이 일정한 값을 유지하는 것을 알 수 있다. 그러나 AURORA 와 BX VELOCITY 스텐트는 레이놀즈 수가 증가함에 따라 EI_r 값은 증가하는 것을 알 수 있다. EI_r 값이 가장 큰 격차를 보이는 $Re=200$ 인 경우 AURORA 스텐트의 EI_r 값은 WALLSTENT 의 값에 비해 73.2% 작은 값을 가지며 $Re=800$ 인 경우는 46.4% 작은 값을 가지는 것을 알 수 있다. 스텐트 하류영역에서의 EI_r 값은 3 가지 상용 스텐트 모두 레이놀즈 수에 따라 선형적으로 증가하는 것을 볼 수 있다. 또한 레이놀즈 수가 증가함에 따라 3 가지 상용 스텐트의 EI_r 값은 큰 차이가 나지 않는 것을 알 수 있다.

기존 연구에서^(4,7,8) EI_r 값이 크다는 것은 스텐트-스텐트 사이영역과 스텐트 하류영역에서 유동박리와 재순환 형태의 유동교란 때문이란 것을 알



(a) In-Stent region



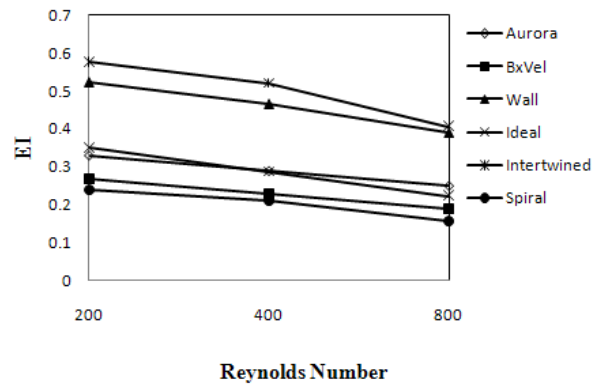
(b) Post-Stent region

Fig. 4 WSS effective index for all 6 drug-eluting stents

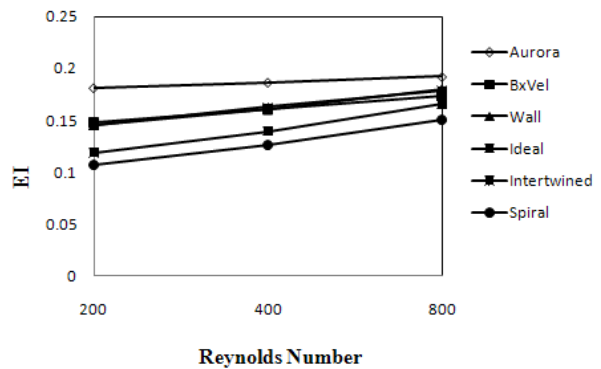
수 있다. 이들 영역은 또한 큰 EI_C 값을 가지는 높은 약물 농도를 나타내고 있다.

Fig. 5는 스텐트-스텐트 사이영역과 스텐트 하류 영역에서 레이놀즈 수의 변화에 따른 EI 값을 나타낸 결과이다. 레이놀즈 수가 증가함에 따라 스텐트-스텐트 사이영역에서의 EI 값은 감소하는 것을 볼 수 있다. 그러나 스텐트 하류영역에서의 EI 값은 레이놀즈 수에 따라 증가하는 것을 알 수 있다. 식 (4)에서 보는 바와 같이 EI_t 값이 레이놀즈 수에 따라 증가하면 EI_C 값은 감소하게 된다는 것을 알 수 있다. 이와 같이 레이놀즈 수의 변화는 스텐트 주위 유동고관과 내피세포내 약물 농도 분포를 변화시켜 스텐트 성능의 감소에 기여한다는 것을 예측할 수 있다.

Fig. 6는 스텐트 사이 영역과 스텐트 하류 영역에서 벽 전단응력이 0.5Pa 보다 작은 값을 가지는 영역의 면적을 나타낸 결과이다. 본 연구에 사용된 모델 중 Intertwined 스텐트가 23.5%로 벽 전단



(a) In-Stent region



(b) Post-Stent region

Fig. 5 Total effective index for all 6 drug-eluting stents

응력이 0.5Pa 보다 작은 영역을 가장 크게 가지는 것으로 나타났다. 상용 스텐트 중에서는 Wallstent가 19.2%로 가장 큰 면적을 그리고 Bx Velocity 스텐트가 15.2%, Aurora 스텐트는 14.8% 순으로 나타났다. 한편 스텐트 하류 영역에서는 Intertwined 스텐트가 가장 큰 면적인 13.8%를 그리고 Spiral 스텐트가 가장 작은 12.4%를 포함하는 것으로 나타났다.

Duraiswamy *et al*¹의 연구결과에 의하면 Aurora와 Bx Velocity 스텐트를 삽입한 혈관의 경우 스텐트-스텐트 사이 영역에서 면적의 65% 이상이 평균 벽 전단응력을 받는 것으로 보고하고 있다. 반면에 Wallstent의 경우는 스텐트-스텐트 사이 영역의 38%만이 평균 벽 전단응력을 받는다. 이 결과를 통해 본 연구에서 상용 스텐트 중 Wallstent가 벽 전단응력이 0.5Pa 보다 작은 값을 가지는 영역이 가장 크다는 결과는 타당하다 판단된다.

비록 본 연구에서 사용된 모델들의 재협착률에 대한 임상 결과에 대한 자료는 없으나, 본 연구 결과를 통해 Spiral 스텐트가 내막의 과다증식이 최소화된다는 것을 알 수 있다. 이러한 결과를 이

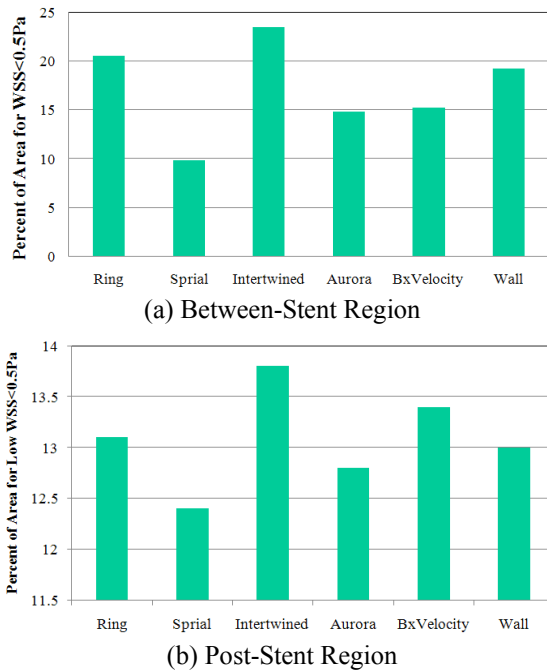


Fig. 6 Histogram of the percentage of vascular wall surface with lower WSS than 0.5Pa

용하여 Spiral 스텐트의 혈류역학적 성능이 가장 좋은 것으로 판단된다. 특히 상용 스텐트 중에서는 Wallstent 가 내막 과다증식에 더 우호적인 것으로 판단된다.

4. 결 론

본 논문에서는 상용 스텐트를 포함한 여섯 종류의 스텐트 모델에 대하여 혈류유동에 의해 혈관벽면에 작용하는 벽 전단응력과 스텐트와 스텐트 사이 영역에서 약물 침전의 영향을 조사하기 위한 벽 전단응력의 EI 값 (EI_r), 그리고 내피세포 표면에 약물 농도분포의 EI 값을 (EI_c) 소개하였다. EI_r 값과 EI_c 값을 분석함으로써 약물분출 스텐트의 성능을 조사하였다. 이에 본 연구를 통해 얻어진 주요 결론은 아래와 같다.

(1) EI_r 값이 가장 작은 스텐트는 Spiral 스텐트이며 Wallstent, Intertwined, Aurora, Bx Velocity 와 Ring 스텐트의 순으로 나타났다. 따라서 EI_r 값만 고려한다면 Spiral 스텐트의 성능이 가장 좋은 반면 Ring 스텐트의 성능이 가장 나쁜 결과를 얻었다.

(2) 벽 전단응력이 0.5Pa 보다 작은 면적을 가장 많이 포함하는 스텐트는 Intertwined 스텐트이며, Spiral 스텐트는 6 가지 모델 중 가장 적은 면적을 포함하는 것으로 나타났다. 상용 스텐트 중에서는 Wallstent 를 삽입하였을 경우 협착발생률 가장

용이한 것으로 판단된다.

(3) EI_c 값은 Spiral 스텐트에서 분포하며 그 값은 0.198 이다. 스텐트 사이 영역에서 EI_c 값을 가지는 스텐트는 Wallstent 이다.

(4) 본 연구는 혈관 벽면은 강체로, 혈류는 단상 유동으로 가정하여 정상 유동조건에 대한 해석 결과를 분석하였다. 그러나 실제 유동은 혈관벽면은 탄성체이며, 혈류는 혈소판, 적혈구 등이 포함된 다상 유동으로 비정상 유동이다.

(5) 이러한 조건하에서 얻은 결과는 Spiral 스텐트의 스텐트 영향 지수가 가장 낮다는 것이다. 이에 본 연구를 통해 얻은 결과를 이용하여 재협착과 후기 스텐트 혈전증을 최소화하기 위한 스텐트의 형상 설계에 대한 기초자료로 활용될 수 있다.

후 기

"이 논문은 2011 년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 기초연구사업 지원을 받아 수행된 것임(2011-0026562)"

참고문헌

- (1) Morton, A.C., Crossman, D. and Gunn, J., 2004, "The Influence of Physical Stent Parameters upon Restenosis," *Pathol. Biol.*, 52(4), pp. 196~205.
- (2) Kastrati, A.J., Mehilli, J., Dirschinger, J., et al. , 2001, "Restenosis After Coronary Placement of Various Stent Types," *Am. J. Cardiol.*, 87, pp.34~39.
- (3) Dangas, G.D., Claessen, B.E., Caixeta, A., Sanidas, E.A., Mintz, G.S. and Mehran, R., 2010, "In-Stent Restenosis in the Drug-Eluting Stent Era," *J. Am. Coll. Cardiol.*, 56, pp.1897~1907.
- (4) Duraiswamy, N., Cesar, J.M., Schoepfoerster, R.T. and Moore, J.E., Jr., 2008, "Effects of Stents Geometry on Local Flow Dynamics and Resulting Platelet Deposition in an in Vitro Model," *Biorheology*, 45(5), pp.547~561.
- (5) Vrints, C.J., Claeys, M.J., Bosmans, J., Conrads, V. and Snoeck, J.P., 1999, "Effect of Stenting on Coronary Flow Velocity Reserve: Computation of Coil and Tubular Stents," *Heart* , 82, pp.465~470.
- (6) Seo, T.W., Schachter, L.G. and Barakat, A.I., 2005, "Computational Study of Fluid Mechanical Disturbance Induced by Endovascular Stents," *Annals of Biomedical Eng.*, 33(4), pp.444~456.
- (7) Seo, T.W., Kim, T.D. and Barakat, A.I., 2005, "Stent Design Using CFD," *Trans. of the KSME (B)* Vol. 29, No. 9, pp. 1042~1048.
- (8) Seo, T.W. and, Barakat, I.A, 2007, "Numerical

- Analysis on the Effect of Wall Shear Stress Around the Ring Drug-Eluting Stent,” *Trans. of the KSME (B)*, Vol. 31, pp.21~28.
- (9) Hwang, C.W. Levin, A.D. Jonas, M., Li, O.H. and Edelman, E.R., 2005, “Thrombosis Modulates Arterial Drug Distribution for Drug-Eluting Stents,” *Circulation* 111, pp.1619~1626.
- (10) Gruchalla, K.J.A. and Nawarskas, J.J., 2006, “The Paclitaxel-Eluting Stent in Percutaneous Coronary Intervention. Part I: Background and Clinical Comparison to Bare Metal Stents,” *Cardiology in Review* 14, pp. 88~98.
- (11) Yang, C. and Burt, H.M., 2006, “Drug-Eluting Stents: Factors Governing Local Pharmacokinetics,” *Adv. Drug Delivery Review* 58, pp. 402~411.
- (12) Kastrati, A.J., Mehilli, J., Dirschinger, J., et al., 2001, “Restenosis After Coronary Placement of Various Stent Types,” *Am. J. Cardiol.*, 87, pp.34~39.
- (13) Berry, J.L., Santamarina, A., Moore, J.E. Jr., Roychowdhury, S. and Routh, W.D., 2000, “Experimental and Computational Evaluation of Coronary Stent,” *Ann. Biomed. Eng.*, 28, pp.386~398.