

## 천식 흡입기의 약물전달을 위한 상기도내의 유동해석 §

이 균 범\* · 김 성 균\*\*†

\* 건국대학교 기계공학부, \*\* 건국대학교 기계공학과

### Computational Analysis of Airflow in Upper Airway for Drug Delivery of Asthma Inhaler

Gyun-Bum Lee\* and Sung-Kyun Kim\*\*†

\* School of Mechanical Engineering, Konkuk Univ.,

\*\* Dept. of Mechanical Engineering, Konkuk Univ.

(Received February 10, 2014 ; Revised April 29, 2014 ; Accepted April 29, 2014)

**Key Words:** CFD(전산수치해석), Upper Airway(상기도), Bronchial Tubes(기관지), Asthma(천식), Soft Palate(연구개), Hard Palate(경구개), pMDI(정량 분사 흡입기)

**초록:** 상기도 내의 약물 전달을 알아보기 위하여 구강 호흡 시 공기유동에 대한 수치해석을 수행하였다. 상기도는 구강과 후두, 기관과 기관지로 구성되어 있다. 정밀 촬영한 CT 데이터로부터 의료영상 소프트웨어(Mimics)를 이용한 구분(segmentation)과 세심한 표면처리를 통하여 해부학적으로 정확한 모델을 만들 수 있었다. 이 3차원 컴퓨터 모델을 이용하여, 구강에서 기관지의 2번째 분지까지 이르는 유로의 수치 모델을 제작하였다. 수치해석은 상용 소프트웨어인 ANSYS/Fluent를 이용하여 계산하였다. 본 연구에 사용된 모델은 노즐이 부착되지 않은 상태에서 초당 250 mL를 흡입하는 정상 구강호흡 모델과 입구에 각각 20 mL/s, 40 mL/s, 60 mL/s의 유량을 갖는 노즐을 장착한 모델을 사용하였다. 전산 유동가시화 결과로부터, 노즐의 유량을 증가시킬수록 선회류의 발생 정도가 증가하여 구강 내 약물의 잔류량은 증가하지만, 기관/기관지에 약물 도포는 균일하게 나타났다.

**Abstract:** Drug delivery in human upper airway was studied by the numerical simulation of oral airflow. We created an anatomically accurate upper airway model from CT scan data by using a medical image processing software (Mimics). The upper airway was composed of oral cavity, pharynx, larynx, trachea, and second generations of branches. Thin sliced CT data and meticulous refinement of model surface under the ENT doctor's advice provided more sophisticated nasal cavity models. With this 3D upper airway models, numerical simulation was conducted by ANSYS/FLUENT. The steady inspiratory airflows in that model was solved numerically for the case of flow rate of 250 mL/s with drug-laden spray(Q= 20, 40, 60 mL/s). Optimal parameters for mechanical drug aerosol targeting of predetermined areas was to be computed, for a given representative upper airways. From numerical flow visualization results, as flow-rate of drug-laden spray increases, the drug spray residue in oral cavity was increased and the distribution of drug spray in trachea and branches became more homogeneous.

## 1. 서 론

알레르기성 질환인 천식은 폐 기관지 근육이 위축되고 기관지 점막이 부풀어 오르는 기도 폐쇄가 오는 만성 질환으로, 천식으로 인한 사망자는 2011년 통계에 의하면 만 19세 이상 응답자 6027명 중 천

§ 이 논문은 제5회 전국 대학생 유체공학 경진대회(2013. 12. 20., 강원랜드) 발표논문임.

† Corresponding Author, sungkim@konkuk.ac.kr

© 2014 The Korean Society of Mechanical Engineers

식 유병률은 3%로 나타났다.<sup>(1)</sup>

천식의 경우, 대다수의 환자들은 좁아진 기도 점막의 표면에 증상 완화제와 질병 조정제를 도포하기 위해 흡입기를 주로 이용하고 있다. 흡입기의 종류는 정량분무 흡입기(metered dose inhalor)와 건조분말을 흡입하는 건조분말 흡입기(dry powder inhalor)가 있다. 이 기기의 성능은 일정 시간 동안 일정한 크기의 입자로 가늠하며<sup>(2)</sup> 국내에는 의료용 흡입기의 기준규격과 성능 평가 방법이 마련되어있지 않다. 이로 인한 의료용 흡입기의 의도치 않은 과다사용은 구강 내에 흡입제의 성분에 포함된 스테로이드 등의 잔여물질을 남기므로 부작용을 유발한다.

최근에 CFD를 이용한 호흡기 내의 유동모사에 대한 연구<sup>(3-5)</sup>가 활발하게 진행되어 왔으며, 비강 유동에 대해서는, 수술 전후 모델에 대한 수치해석 결과를 토대로 호흡기 질환의 진단과 예후에 대한 연구로까지 확대되고 있다(Kim et al., 2013).<sup>(5)</sup>

본 연구의 목적은 CFD기법을 이용하여 1) 구강호흡의 공기 유동과 2) 정량분무 흡입기 사용 시 상기도 내의 유동 모사 및 약물전달에 대한 연구이다. 이를 위해 의료영상(CT)로부터 해부학적으로 정확한 상기도의 3차원 유동 모델을 제작하고, 모델 내 공기 유동의 수치해석을 통하여, 천식 치료용 흡입기의 약물전달, 속도장, 온도장, 벽 전단응력, 입자궤적을 계산하였다. 수치해석은 상용 소프트웨어인 Fluent(ANSYS.Co, Ann Arbor, MI)를 이용하였다. 상기도의 유동분석을 통한 구강호흡 모델은 향후 천식과 같은 기타 호흡기 질환의 치료 및 연구에 기본자료 및 임상데이터로 활용 될 수 있다.

## 2. 환자 데이터 확보 및 모델 제작

### 2.1 환자 데이터 확보

정량분무 흡입기를 사용하는 환자의 CT데이터를 확보하는데 큰 어려움이 있었다. 데이터를 확보하기 위해 저자(Lee, K. B.)가 서울 삼성 병원의 이비인후과 전문의에게 예진 후, 직접 정량분무 흡입기를 입에 물고 구강으로부터 기관지에 이르는 범위를 대상으로 Axial CT(512×512, pixel size 0.325mm, Thickness 0.625mm, increment 0.625mm)촬영을 실시하였다.(Fig. 1)

### 2.2 수치해석용 모델생성

상기도의 유동해석에 있어 가장 중요한 요소는 해부학적으로 정확한 구강을 만드는 것이다. 지난 몇 년간 상기도 모델들을 살펴보면, 2004년 Johnstone 등에 의한 모델<sup>(6)</sup>은 매우 생략되고 단순화된 형상을 가지고 있었으나, 2006년에 만들어진 Kim, S. K. 등의 모델<sup>(4)</sup>은 정밀한 CT데이터에서 3D 모델을 구축하

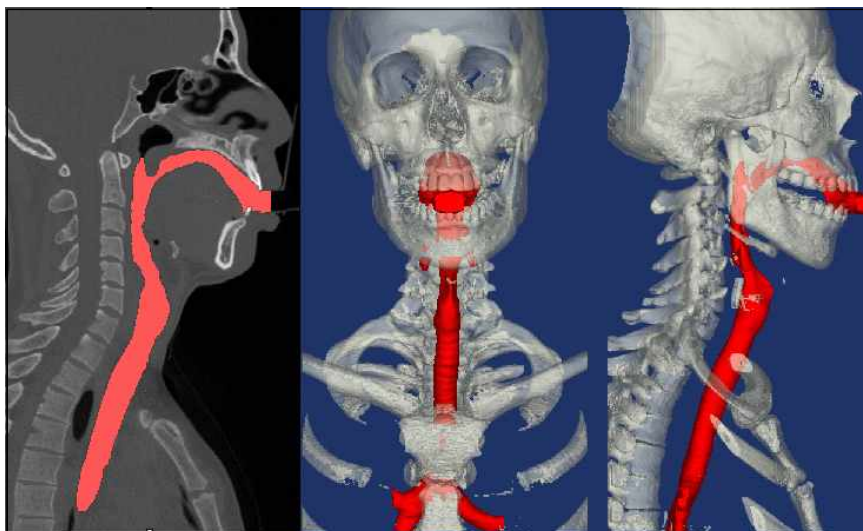
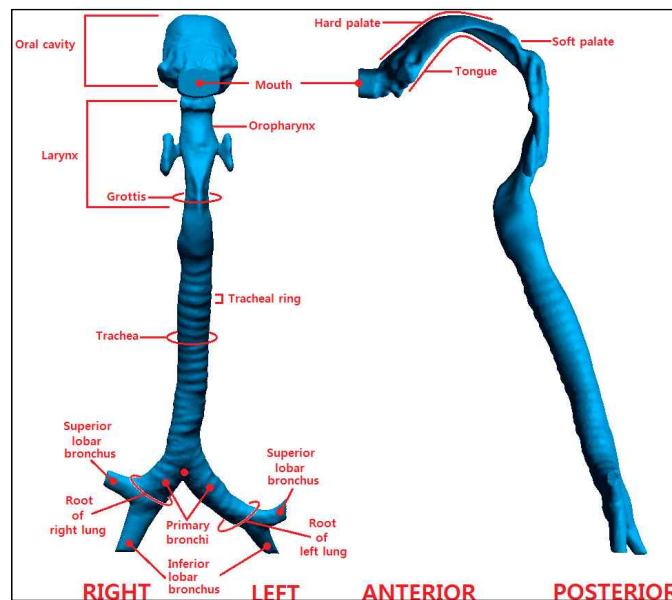


Fig. 1 CT data(0.325mm pixel) and 3D model

**Table 1** Boundary conditions of model

	Model	mouth inlet	nozzle inlet	outlet
(a)	Normal mouth breathing	0 Pa	•	-12.3 Pa
(b)	20mL Nozzle inhaled	0 Pa	20mL/s	-12.3 Pa
(c)	40mL nozzle inhaled	0 Pa	40mL/s	-12.3 Pa
(d)	60mL nozzle inhaled	0 Pa	60mL/s	-12.3 Pa



**Fig. 2** Procedure to make anatomical model

는 방법을 통해 해부학적으로 상당히 정확한 상기도 모델이었다. 이전의 모델에서 반영하지 못한 기관륜(Tracheal ring)과 같은 부분들을 모델에 반영하고 구강호흡만 유지하는 동안 CT촬영을 실시하여 이로부터 새로운 상기도 모델을 만들었다.(Fig. 2) CT 데이터로부터 의료영상해석 소프트웨어 MIMICS 16.0(Materialized Co., Ann Arbor, MI)를 이용하여 입에서 기관지의 두 번째 분지까지 .STL 확장자의 3D surface 모델을 구축하였다. 이후 CAD 소프트웨어인 Rapidform XOS3(3D Systems Co., Rock hill, SC)로 옮긴 후 이후 국부적으로 매끄럽지 못한 모델의 표면처리를 하고 파라솔리드 파일로 변환했다.

### 2.3 해석 모델의 격자 생성

격자의 생성은 상용소프트웨어 ANSYS의 격자 형성 모듈인 ICEM CFD와 Fluent를 사용하였다. 기하학적으로 복잡한 형상의 상기도를 정확히 묘사하기 위해 Polyhedral mesh(Patch conforming)를 사용하였으며 Element벽 근처에서 급격히 변하는 속도분포를 잘 해석할 수 있도록 5개의 레이어를 생성 하였다.(Fig. 3)

## 3. 수치해석

### 3.1 지배방정식

상기도 내의 유동은 비압축성 유동이고 밀도, 열 및 물질 전달 계수들이 일정하다고 가정했을 때 속도장, 온도장 분포를 지배하는 방정식은 다음과 같다.

$$\nabla \cdot \vec{u} = 0 \quad (1)$$

$$\rho \frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \rho(\vec{u} \cdot \nabla \vec{u}) = -\nabla P + \mu \nabla^2 \vec{u} \quad (2)$$

$$\frac{\partial T}{\partial t} + (\vec{u} \cdot \nabla) T = \frac{k}{\rho c_p} \nabla^2 T \quad (3)$$

수치해석은 상용코드인 ANSYS/Fluent를 사용하였다. 구강의 입구에서의 수력직경을 바탕으로 Reynolds 수를 계산하였을 때, 연구개 부분에서 난류로 판단이 되어 Low Reynolds SST  $K-\omega$  모델을 사용하였다.

### 3.2 경계조건

흡입기를 물고 있지 않는 일반적인 상황의 상기도 내의 유동을 묘사하기 위하여 휴식기 유량 14.5 L/min의 정상유동을 수치 해석 하였다. 이 때의 입구조건은 pressure inlet의 0 Pa으로 하였고 출구 조건은 앞서 가정한 유량에 맞는 -12.3 Pa의 pressure outlet으로 하여 실제 폐로 인한 유동을 묘사하고자 했다.

흡입기 사용 시를 가정한 모델의 노즐 경계조건은 전문의약품 흡입기를 유량계를 통해 측정한 시간에 따른 유량의 순간 최대 유량( $\cong 40 \text{ mL}$ )을 기준으로 하여 20 mL/s, 40 mL/s, 60 mL/s에 공기 밀도  $1.225 \text{ kg/m}^3$ 을 곱한 질량유량의 mass flow inlet, 입으로 곧장 대기가 유입되는 입구영역은 0 Pa에 해당하는 pressure inlet을 설정하였다.(Fig. 4 & Table 1)

폐 기관지의 출구는 정상구강 호흡 시의 조건을 참고하여 -12.3 Pa의 Pressure outlet으로 설정하였다. 상기도 영역 내의 벽면에서는 No-slip condition을 사용했으며, 온도는 기도 점막의 온도를 체온인  $34.5 \text{ }^\circ\text{C}$ 로 일정하게 주고 외부에서  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ 의 공기를 마시는 것으로 하였다. 마지막으로 제약회사의 정보 공개 제한으로 흡입기 내의 약물의 밀도와 점성과 같은 정보를 얻을 수 없으므로  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  공기를 분사하는 것으로 가정했으며 입자는 나노 사이즈의 입자로 가정했다.

## 4. 해석결과

먼저 흡입기를 부착하지 않은 상태의 모델에 대한 정상유동 결과를 Fig. 5(a)-(d)에 나타내었다. 천식약 흡입 유량 증가에 따른 온도장, 압력장, 벽전단 응력 변화는 크지 않으므로 본 논문에서의 토론은 생략하였다.(Fig. 5(b)-(d))

일반 구강호흡 모델 과 천식치료용 흡입기의 노즐에서 각각 20 mL/s, 40 mL/s 그리고 60 mL/s의 유량

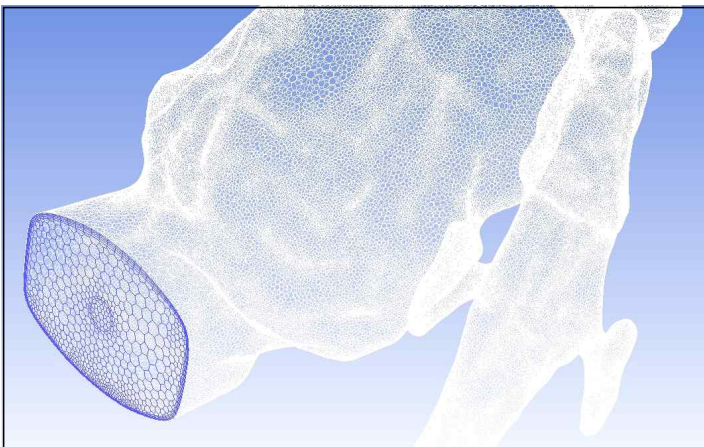


Fig. 3 Polyhedral mesh generation

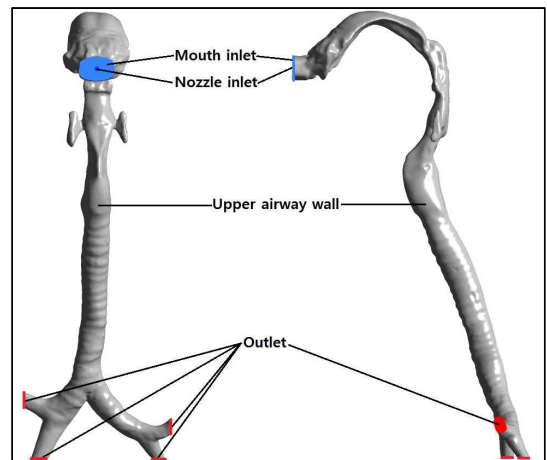
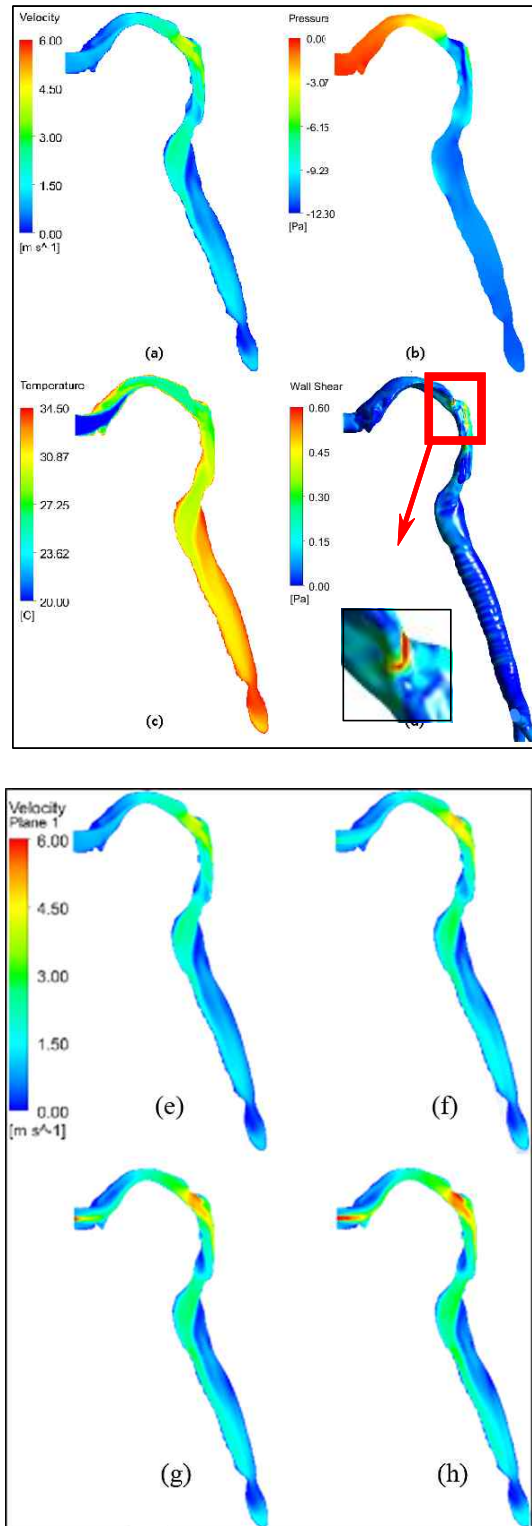
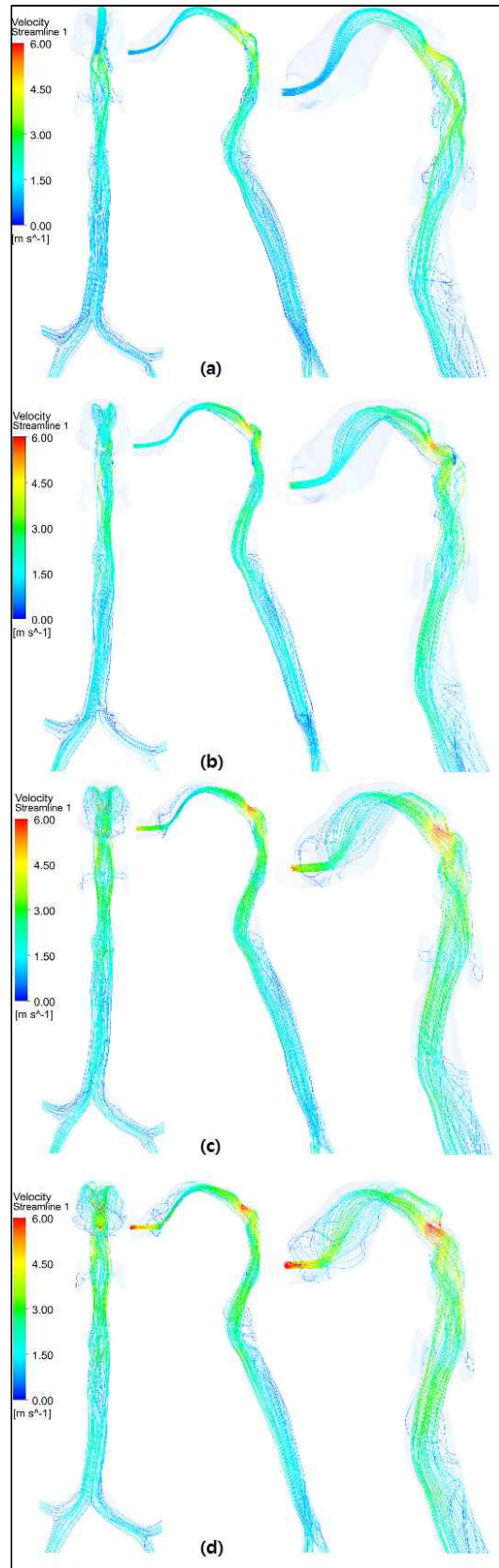


Fig. 4 Boundary condition of CFD model



**Fig. 5** CFD results of normal model: (a) Velocity (b) Pressure (c) Temperature (d) Wall shear stress

이 분사되는 경우의 유선과 속도장의 변화를 Fig. 5(e)-(h)와 Fig. 6에 나타내었다. 흡입기를 물고 호흡하는 과정 중에 구강의 형상이 구부러지게 되므로 경구개와 혀, 그리고 상대적으로 좁아진 단면적으로 인해 높은 속도가 발생하여 연구개 부분에 큰 전단응력이 발생하였다.



**Fig. 6** Streamlines for cases with flow-rate of drug and Sagittal velocity distributions in case of spray: (a) 0 mL/s (b) 20 mL/s (c) 40mL/s flow-rate of drug spray: (e) 0 mL/s (f) 20 mL/s (d) 60mL/s (g) 40 mL/s (h) 60 mL/s

구강호흡 모델은 실제로 흡입기의 노즐이 없는 해석이지만 흡입기 사용 모델에서 노즐의 동일한 면적과 위치를 가지는 영역에서 출발하는 유선을 표현했다.

일반 구강호흡 모델의 유선이 거의 구강의 내부에서 와류를 발생시키지 않는 반면에 유량이 발생하는 흡입기 사용모델은 노즐의 유량이 증가함에 따라 구강 내의 와류가 더욱 증가하여 구강 내에 잔류물이 증가하였다. 일반적으로 천식약물은 스테로이드제로, 구강 내 부착은 해로운 것으로 알려져 있다. 그러나 유량이 증가할수록 기관 및 기관지에서 약물의 분포를 균일하게 하여 약물 전달에 도움이 된다. 따라서 20 mL/s 이하의 노즐 유량은 구강 내에 잔류물을 남기지 않을 적절한 유량으로 보인다.

본 연구는 오일러(Eular) 관점에서 입자의 유동을 살펴보았다. 이는 상기도 모델의 내부 유동을 따라 이동하는 나노미터 사이즈의 입자에 유효한 해석이지만, 실제로 천식용 흡입기의 입자는 마이크로미터 크기의 입자이므로 관성의 영향을 받는다. 또한 이와 관련된 밀도와 점성들과 같은 물성치는 각 제약회사에서 제공하는 미약한 학술정보 제공으로 인해 큰 어려움이 있었다. 추후에 개선된 수치해석 모델을 사용하여 라그랑즈(Lagrange)적 관점에서 입자의 유동을 해석해야 되며, PIV와 같은 유동가시화 기법을 통해 수치해석 모델과의 교차검증이 이뤄져야 될 필요가 있다.

## 5. 결 론

구강호흡을 통해 흡입된 치료제의 약물전달 효과를 판단하기 위해, 천식흡입기를 부착한 수치모델을 제작하여 약물 흡입유량 20, 40, 60 mL/s에 대해 수치 해석적으로 연구하였다. 유선 분포를 볼 때, 구강 내 잔류 약물의 증가에 영향을 미치는 선회류가 노즐 유량이 20 mL/s인 모델에서 가장 적게 발생함을 알 수 있었다. 향후 마이크로 크기 입자의 관성효과를 고려한 전산유동해석 연구로 확대하려 한다.

## 후 기

이 연구는 한국연구재단 기초연구사업(2013-056502)의 지원으로 수행되었음.

## 참고문헌 (References)

- (1) Korea National Statistical Office, "Prevalence of Asthma Among Adults 19 Years of Age and Over, by Sex(Internet)," *Daejeon: National Statistical Office*; c2011. Available from: <http://www.kosis.kr>
- (2) Kim, S. M., Jeong, J. H., Lee, J. H. and Rho, S. G., 2009, "Efficiency test Evaluation Method for Nebulizer & Medical Nonventilatory Nebulizer," *Journal of Biomedical Engineering Research : the Official Journal of the Korean Society of Medical & Biological Engineering*, Vol. 30, No. 5, pp. 438~443.
- (3) Chung, S. K. and Kim, S. K., 2008, "Digital Particle Imagevelocimetry Studies of Nasal Airflow," *Respir. Physiol. Neurobiol.*, Vol. 163, pp. 111~120.
- (4) Chung, S. K., Son, Y., Shin, S. and Kim, S. K., 2006 "Nasal Airflow During Respiratory Cycle," *Am. J. Rhinol.*, Vol. 20, No. 4, pp. 379~384.
- (5) Kim, S. K. and Chung, S. K. 2009a, "Investigation on the Respiratory Airflow in Human Airway by PIV," *J. Visualization* 6(4), pp. 274~281.
- (6) Geoghegan, P. H., Buchmann, N. A., Spence, C. J. T., Moore, S. and Jermy, M., 2012, "Fabrication of Rigid and Flexible Refractive-Index-Matched Flow Phantoms for Flow Visualization and Optical Flow Measurements," *Exp Fluids* 52, pp. 1331~1347.
- (7) Kim, S. K. and Son, Y. R., 2002, "Particle Image Velocimetry Measurements in Nasal Airflow," *Trans. Korean Soc. Mech. Eng. B*, 26(6), pp. 566~569.
- (8) Johnstone, A., Uddin, M., Pollad, A., Heeman, A. F. and Finaly, W. H., 2004, "The Flow Inside an

- Idealized Form of the Human Extra-Thoracic Airway," *Experiments in Fluids*, Vol. 37, pp. 673~689.
- (9) Ryan, G., Dolovich, M. B., Omminski, G., Cockcroft, D. W., Juniper, E. and Hargreave, F. E., 1981, "Influence of Nebulizer Output, Particle Size, and Method of Inhalation," *J. Allergy Clin Immunol*, Vol. 67, pp. 156~161.
- (10) Barry, P. W., O'Callaghan. 1999, "An in Vitro Analysis of the Output of Budesonide from Different Nebulizer," *J. Allergy Clin Immunol*, Vol. 104, pp. 1168~1178.
- (11) Doorly, D. J., Franke, V., Gambarruto, A., Taylor, D. J., Schroter, R. C. 2006," Nasal Airflow:Computational and Experimental Modeling," *5th World Congress of Biomechanics*, Munich, S270.
- (12) Kim, S. K. and Shin, S. J., 2005, "An Investigation on Oscillatory Airflow in Human Airway During Nose Breathing by Tomographic PIV," *Trans. Korean Soc. Mech. Eng. B*, Vol. 23, No. 5, pp. 137~145.
- (13) Woo, S. H. and Kim, K. H., 2008, "Knowledge Related to Disease, Awareness and Practice of Inhaler Use in Asthmatic Patients," *J. Korean Acad Fundam Nurs*, Vol. 15, No. 4, pp. 418~427.
- (14) Lee, J. K. and Yang, Y. H., 2010, "Correct Use of Inhalers in Patients with Obstructive Pulmonary Disease," *J. Korean Acad Fundam Nurs Edu*, Vol. 16, No. 1, pp. 111~120.
- (15) Kleinstreuer, C., Zhang, Z. and Li, Z., 2008, "Modeling Airflow and Particle Transport/Deposition in Pulmonary Airways," *J. Respiratory Physiology & Neurobiology*, Vol. 163, pp. 128~138.