

# 学位申請論文

脳動脈瘤治療のための血行力学解析の高度化と  
脳動脈瘤治療用ステント：Flow Diverter stent の設計

平成 29 年 3 月

鈴木 貴士

# 目次

|   |    |
|---|----|
| 第1章 緒論.....                                     | 1  |
| 1.1 研究の背景 .....                                 | 1  |
| 1.2 脳動脈瘤 .....                                  | 3  |
| 1.2.1 脳動脈の各部名称 .....                            | 3  |
| 1.2.2 総説 .....                                  | 3  |
| 1.2.3 嚢状動脈瘤 (Saccular Aneurysm) .....           | 5  |
| 1.3 脳動脈瘤の治療法 .....                              | 6  |
| 1.3.1 クリッピング術 .....                             | 6  |
| 1.3.2 脳血管内治療 .....                              | 6  |
| 1.4 本研究の目的 .....                                | 12 |
| 1.5 本論文の構成と概要 .....                             | 14 |
| 第2章 血流解析の数値計算手法.....                            | 16 |
| 2.1 緒言 .....                                    | 16 |
| 2.2 DICOM Preprocessing .....                   | 17 |
| 2.3 Model Generation.....                       | 17 |
| 2.4 Grid Generation .....                       | 19 |
| 2.5 Numerical Simulation.....                   | 20 |
| 第3章 血流解析に対する血液粘度の個人差の影響.....                    | 23 |
| 3.1 緒言 .....                                    | 23 |
| 3.2 計算対象および計算条件 .....                           | 25 |
| 3.3 比較パラメーター .....                              | 29 |
| 3.3.1 Velocity.....                             | 29 |
| 3.3.2 Wall Shear Stress (WSS) .....             | 29 |
| 3.3.3 Normalized Wall Shear Stress (NWSS) ..... | 30 |
| 3.3.4 Energy Loss (EL) .....                    | 31 |
| 3.3.5 Pressure Loss coefficient (PLc) .....     | 31 |
| 3.3.6 Oscillatory Shear Index (OSI) .....       | 31 |
| 3.4 結果 .....                                    | 32 |
| 3.5 考察 .....                                    | 48 |
| 3.6 リミテーション .....                               | 51 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 3.7   | 結言 .....   | 51 |
| 第4章   | 患者個人の血液粘度を使用した血液粘度モデルの検証（要約） .....                           | 52 |
| 4.1   | 緒言 .....   | 52 |
| 4.2   | 計算対象および計算条件 .....  | 52 |
| 4.2.1 | 血液粘度計測方法 .....   | 52 |
| 4.2.2 | 粘度モデル .....  | 52 |
| 4.2.3 | 計算手法 .....   | 53 |
| 4.3   | 結果 .....   | 53 |
| 4.3.1 | 粘度計測結果 .....   | 53 |
| 4.3.2 | 一般的な流量プロファイルを使用した結果 .....                                    | 53 |
| 4.3.3 | 血管の生理的調節機能を考慮した流量プロファイルを使用した<br>結果 .....                     | 54 |
| 4.4   | 考察 .....   | 54 |
| 4.5   | 結言 .....   | 55 |
| 第5章   | Flow Diverter stent の留置による血管形状変化が血流解析に与える<br>影響の検証（要約） ..... | 57 |
| 5.1   | 緒言 .....   | 57 |
| 5.2   | 解析対象および解析方法 .....  | 58 |
| 5.2.1 | 解析対象 .....   | 58 |
| 5.2.2 | CFD 解析条件 .....   | 59 |
| 5.3   | 結果 .....   | 60 |
| 5.3.1 | FDS 留置による血管形状の変化 .....                                       | 60 |
| 5.3.2 | 流れ場の比較 .....   | 60 |
| 5.3.3 | 血流抑制効果・圧力変化の比較 .....   | 60 |
| 5.4   | 考察 .....   | 61 |
| 5.5   | 結言 .....   | 62 |
| 第6章   | Flow Diverter stent の幾何学的パラメーターと機械特性の関係<br>（要約） .....        | 63 |
| 6.1   | 緒言 .....   | 63 |
| 6.2   | 解析対象および解析方法 .....  | 64 |
| 6.2.1 | Porosity, Pore Density の理論式 .....                            | 64 |
| 6.2.2 | 比較される FDS の仕様 .....  | 65 |
| 6.2.3 | 計算手法 .....   | 66 |
| 6.3   | 結果 .....   | 69 |
| 6.3.1 | 圧縮剛性 .....   | 69 |
| 6.3.2 | 曲げ剛性 .....   | 70 |

|             |  |     |
|-------------|--|-----|
| 6.4         | 考察                                       | 70  |
| 6.5         | 結言                                       | 71  |
| 第7章         | 血流抑制効果と機械特性を考慮した Flow Diverter stent の設計 | 73  |
| 7.1         | 緒言                                       | 73  |
| 7.2         | 解析対象および解析方法                              | 73  |
| 7.2.1       | 流体解析                                     | 73  |
| 7.2.2       | 構造解析                                     | 77  |
| 7.3         | 結果                                       | 78  |
| 7.3.1       | 流体解析                                     | 78  |
| 7.3.2       | 構造解析                                     | 81  |
| 7.4         | 考察                                       | 82  |
| 7.5         | 結言                                       | 84  |
| 第8章         | 総論                                       | 85  |
| 8.1         | 総論                                       | 85  |
| 8.2         | 血流解析の臨床応用に向けた医療体制の提案                     | 86  |
| 8.3         | 今後の課題                                    | 87  |
| 参考文献 90     |  |     |
| 本論文を構成する主論文 |  | 105 |
| 謝辞          |  | 106 |
| 付録A         | 粘度計測                                     | 108 |
| A.1         | 落針式粘度計の概要                                | 108 |
| A.2         | 落針式粘度計の計測理論                              | 109 |
| A.3         | 落針式粘度計の使用条件・保存条件                         | 113 |
| A.4         | 落針式粘度計の精度                                | 113 |
| A.5         | 密度計測                                     | 114 |
| 付録B         | その他                                      | 116 |
| B.1         | Murray の法則                               | 116 |
| B.2         | 血液粘度の個人差と <i>Hct</i> との関係                | 116 |

# 第1章 緒論

## 1.1 研究の背景

厚生労働省が発表した平成 27 年（2015）人口動態統計（確定数）（図 1-1 参照）によると、日本における死因は、第 1 位：悪性新生物（28.7%）、第 2 位：心疾患（15.2%）、第 3 位：肺炎（9.4%）、第 4 位：脳血管疾患（8.7%）となっている。平成 27 年度の年間総死亡者数は 1,290,444 人であり、そのうち脳血管疾患の死亡者数は 111,973 人に及ぶ。第 3 位を占める肺炎の 94%は 75 歳以上であり、高齢者の肺炎の 70%以上は誤嚥性肺炎であると言われている<sup>[2]</sup>。誤嚥性肺炎は、食べ物や胃逆流物などの誤嚥が原因で細菌が肺に感染することで引き起こされる。寝たきり患者は誤嚥性肺炎を発症する可能性が高く、要介護 5（介護無しでは日常生活が送れない状態）の 34%は脳血管疾患の発症が原因である<sup>[3]</sup>。すなわち、肺炎の死亡者数には脳血管疾患が原因である者も含まれており、それを考慮すれば潜在的な脳血管疾患による年間死亡者数の占める割合はかなりの数になる。年齢が高いほど脳血管疾患の疾病率は高く<sup>[4]</sup>、2035 年には日本人口の 1/3 が高齢者となると言われており<sup>[5]</sup>、脳血管疾患が原因の死亡者数は今後さらに増加する

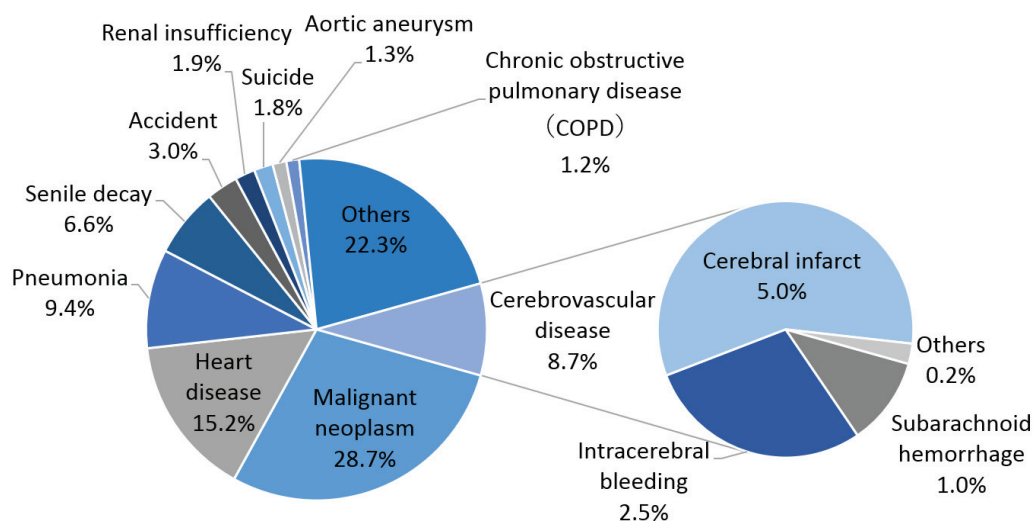


Fig. 1-1 Cause-specific mortality rate (2015)<sup>[1]</sup>

と考えられる。このように、脳血管疾患は日本の深刻な疾病であり、その予防、発見および治療の発展が求められている。

脳血管疾患とは、脳内の血管の異常によって起きる疾患である。脳血管疾患は悪性新生物（ガン）、心疾患とともに日本の三大疾病と言われている。脳血管疾患には虚血性（脳梗塞・一過性脳虚血発作）および出血性（脳出血・くも膜下出血）がある。くも膜下出血（subarachnoid hemorrhage: SAH）は脳を覆っている3層の膜（内側から軟膜、くも膜、硬膜）のうち、くも膜と軟膜の間（くも膜下腔）にある動脈が破れることによる出血を指す。膜と膜の間に溢れた血液が脳全体を圧迫することで意識障害などを引き起こし、高い確率で死に至る。

くも膜下出血の約8割は脳動脈瘤（cerebral aneurysm）の破裂が原因と言われている<sup>[6]</sup>。くも膜下出血を発症すると30日以内に45%が亡くなり、生存者のうち30%は中等～重度の障害が残ると推定されている<sup>[7]</sup>。すなわち、脳動脈瘤は破裂すると高い致死率をもつ危険な疾患である。人口の約1.5～5%が脳動脈瘤を所持し、アメリカにおいては、300～500万人が脳動脈瘤を持つと報告されている<sup>[8]</sup>。脳動脈瘤を持つ患者のうち、年間0.5～3%が持つ脳動脈瘤が破裂していると推定されており<sup>[8]</sup>、脳動脈瘤は国内・外において致死率が高い疾患となっている。未破裂動脈瘤の破裂を防ぐための手術として、開頭手術によるクリッピング術が行われてきたが、最近では、低侵襲な血管内治療であるコイル塞栓術の施行が増えてきている。しかし、巨大動脈瘤や部分血栓化動脈瘤など、クリッピング術やコイル塞栓術では根治が困難な動脈瘤が存在する。近年、金属の網目でできたステントとよばれる筒状のデバイスの整流効果が注目され、動脈瘤が生じている血管（母血管）内にステントを置くことで、脳動脈瘤内に流入する血液を妨げ、瘤内の血栓化を促進し破裂を防ぐ治療法が海外で行われるようになった。その治療法をflow diversionといい、そのために使用されるステントをflow diverter stentという。学術論文等でflow diversionの治療実績が報告されている<sup>[9][10][11]</sup>が、術後の合併症、特に破裂が問題となっている（1.3.2 参照）。

## 1.2 脳動脈瘤

### 1.2.1 脳動脈の各部名称

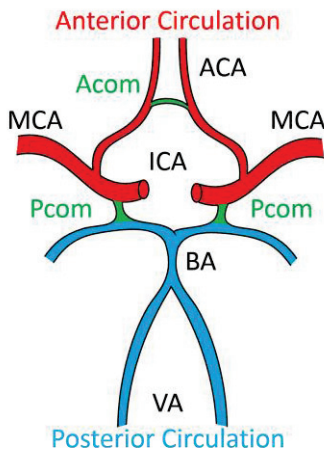
図 1-2 に脳動脈系を示す. 実際には図 1-2 に示した血管からは多くの細い血管が分岐しているが, ここでは主な血管のみ示している. 脳動脈系は前方循環系 (anterior circulation) と後方循環系 (posterior circulation) に大別される (図 1-2(a) 参照). 大動脈からの血液は総頸動脈 (common carotid artery: CCA) と椎骨動脈 (vertebral artery: VA) を通って頭部に入り, 総頸動脈は内頸動脈 (internal carotid artery: ICA) と外頸動脈 (external carotid artery: ECA) に枝分かれする. 末端にいくほど細い血管に枝分かれし, 血液は脳全体に行き渡る. また, 図 1-2(a)に示すように, 前方循環系と後方循環系は後交通動脈 (posterior communicating artery: Pcom) で, 前方循環系の左右は前交通動脈 (anterior communicating artery: Acom) で繋がる. 人によっては生まれつき持たない血管が存在し, 例えば Pcom や Acom を持たない人などはめずらしくない. 以下に, 各部名称の略称を示す.

- ① 前方循環系 (内頸動脈系, anterior circulation)
  - ・ 内頸動脈 (internal carotid artery: ICA)
  - ・ 中大脳動脈 (middle cerebral artery: MCA)
  - ・ 前大脳動脈 (anterior cerebral artery: ACA)
- ② 後方循環系 (椎骨脳底動脈系, posterior circulation)
  - ・ 椎骨動脈 (vertebral artery: VA)
  - ・ 脳底動脈 (basilar artery: BA)
  - ・ 後大脳動脈 (posterior cerebral artery: PCA)
- ③ その他
  - ・ 前交通動脈 (anterior communicating artery: Acom)
  - ・ 後交通動脈 (posterior communicating artery: Pcom)

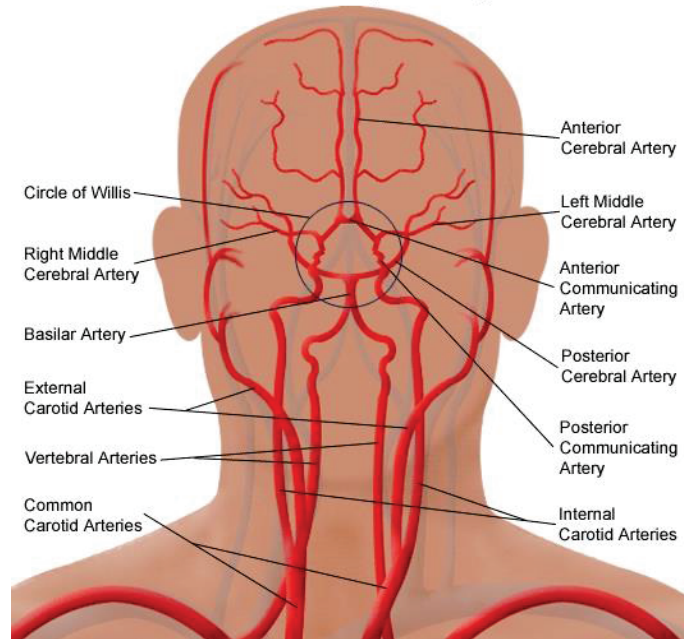
### 1.2.2 総説

脳動脈瘤とは, 脳動脈が嚢状, あるいは紡錘状に拡大する疾患である. 脳動脈瘤形成の原因は現在明らかにされていないが, (1) 中膜の形成不全・内弾性板の劣化, (2) 脳動脈硬化, (3) 血行力学的要因, (4) コラーゲンの代謝異常などの説が存在する<sup>[13]</sup>. 近親者 (一親等以内) に脳動脈瘤を有する者の 4%が脳動脈

### Arterial Circulation of the Brain, Including Carotid Arteries



(a) Anterior and posterior circulation



(b) Arterial circulation<sup>[12]</sup>

Fig. 1-2 Diagram of arterial circulation

瘤を有する<sup>[13]</sup>. 年齢別にみると、50歳代が最も多く、性別では女性に多い<sup>[13]</sup>. 90%は Willis 動脈輪（図 1-2 (a)参照）前半部に発生する. その中で、(1) 前大脳動脈領域；40%，(2) 内頸動脈領域；30%，(3) 中大脳動脈領域；20%という内訳となっており、残りの 10%は椎骨・脳底動脈領域に発生している<sup>[13]</sup>. また、ほとんどが動脈の分岐部に生じる<sup>[13]</sup>. 大きい動脈瘤ほど破裂する確率が高く<sup>[14]</sup>、破裂脳動脈瘤の 30~35%が図 1-3 に示す bleb (daughter) を有する<sup>[13]</sup>. また、破裂脳動脈瘤は未破裂脳動脈瘤よりもアスペクト比 (= ネック幅/動脈瘤の長径) が有意に大きく、アスペクト比が 1.6 以上の動脈瘤は大きさに関わらず破裂する可能性が高いと報告されている<sup>[15]</sup>. 動脈瘤壁は、通常の血管壁が持つ中膜を欠き、内膜と外膜の 2 層からなる. 未破裂脳動脈瘤の場合、一般的に無症状であるが、瘤が増大して周辺の神経組織を圧迫することによる症状（眼が動かなくなる動眼神経麻痺や、見えなくなる視神経障害など）が生じる場合がある. 脳動脈瘤が破裂すると、くも膜下出血の症状（突然の激しい頭痛、嘔吐、意識障害や髄膜刺激症状など）を来す. 脳動脈瘤は形によって、(1) 嚢状動脈瘤 (saccular aneurysm)、(2) 紡錘状動脈瘤 (fusiform aneurysm) に別けることがで



きる (図 1-4 参照).

### 1.2.3 囊状動脈瘤 (Saccular Aneurysm)

囊状に拡大した動脈瘤 (図 1-4(a)参照) を囊状動脈瘤という. 動脈瘤そのものを指してドーム部 (dome) と呼ぶことがあるが, 動脈瘤を 3 等分し, 尖端側 (末梢側) 1/3 を fundal pole (fundus) または dome, 中 1/3 を body, 中枢側 1/3 を neck と呼ぶことがある (図 1-3 参照). 破裂頻度は, (1) 尖端部 (fundus); 64%, (2) 体部 (body); 14%, (3) 頸部 (neck); 2%である<sup>[13]</sup>. 動脈瘤と母血管の境界を指して neck と呼ぶこともある. 以後, 本論文では, 動脈瘤と母血管の境界を“ネック”, その付近を“ネック部”と記載する.

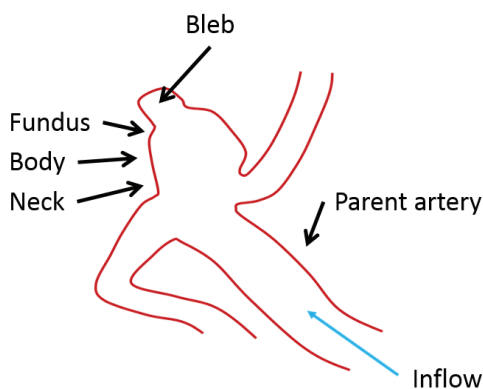


Fig. 1-3 Definitions of regions on aneurysms

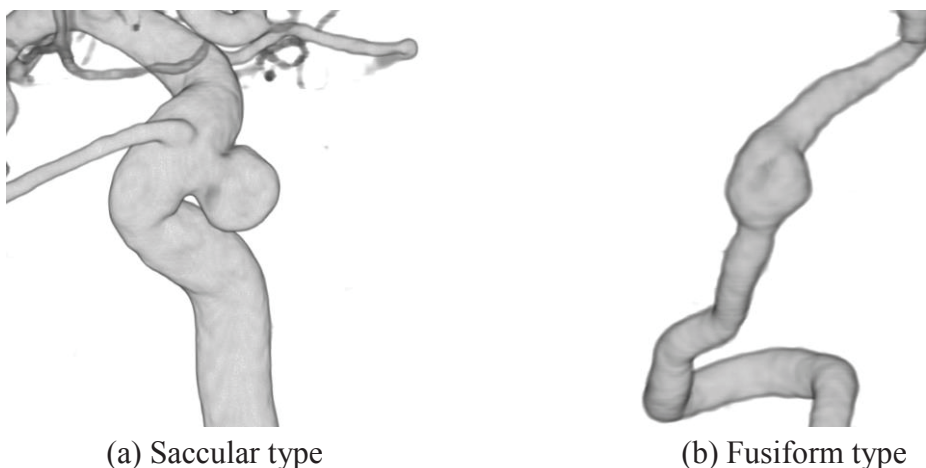


Fig. 1-4 Types of cerebral aneurysms

## 1.3 脳動脈瘤の治療法

### 1.3.1 クリッピング術

開頭手術により、動脈瘤の根元に特殊クリップをかける手術をクリッピング術（図 1-5 参照）という。この術式は長い歴史がある確実な治療法である。治療中に出血し始めた際に対処することが可能であることが利点として挙げられる。しかし、欠点として、(1) 全身麻酔が必要で頭蓋骨を開ける侵襲的な術式である、(2) 手術で脳または脳表の血管に触れるため障害が出る可能性がある、(3) 脳の深部などに発生した特殊な動脈瘤の場合、視野が限られ手術操作が難しい、(4) 術後、回復までに時間がかかる、(5) 手術時間が長い（3 時間以上）ことが挙げられる。

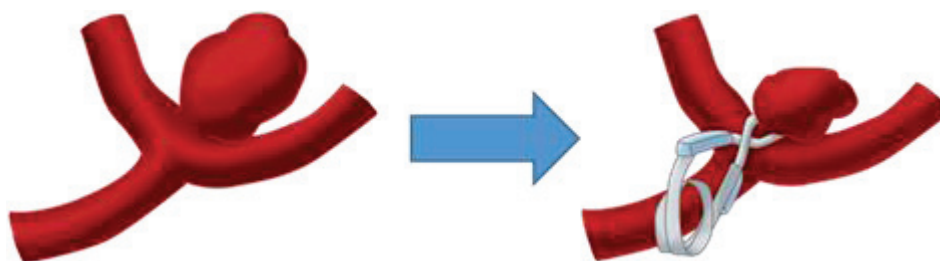


Fig. 1-5 Illustration of clipping surgery

### 1.3.2 脳血管内治療

血管の内側から患部を治療する方法である。カテーテルと呼ばれる医療用の極めて細い管を患者の足の付け根（ソケイ部）から血管の中に入れ、大動脈を経て患部まで挿入する。カテーテルが脳内の血管まで到達したら、カテーテルの管内を通して後述する塞栓物質の「コイル」や「ステント」などを外部から挿入し、患部の治療を行う。このように、治療が血管内部から行われ、皮膚や頭蓋骨を切り開くことや、医師の手が直接脳に触れることがないため、患者の負担が軽減される利点がある。さらに、開頭手術に比べ手術時間や入院時間が比較的短く、体力のない高齢者などにも実施可能である。デメリットとしては、再開通（コイルが血流で押されたり、瘤が大きくなることで塞栓部位にスペースができること）や不完全塞栓などにより再治療を要する頻度が比較的高いことや、手術中の合併症（脳動脈瘤の破裂など）の発生状態によっては、すぐに

止血することができず症状が重篤化する可能性があることが挙げられる。

## A) コイル塞栓術

脳動脈瘤等の中にプラチナなどの生体適合性金属で出来たコイルを満たし、瘤を塞いでしまう術式（図 1-6 参照）をコイル塞栓術という。瘤内をコイルで満たすことで瘤内へ流入する血流が抑制されると、瘤内の血流が淀み血栓形成が促進されるため、破裂を防ぐことができる。新たなコイルとして、生分解性ポリマー製のコイルが開発された<sup>[16]</sup>。従来の金属性コイルでは、脳動脈瘤を完全に埋めてしまうことはできず、残った隙間から新たな瘤が再発してしまうことがある。生分解性コイルでは、瘤内を埋めたコイルが炎症を起因として体内組織と一体化し、瘤を完全に埋めることで再発の可能性を下げることをコンセプトとし、世界各国で使用されている。



Fig. 1-6 Illustration of coil embolization

## B) ステンント併用コイル塞栓術

コイル塞栓術は、くびれを持ち、表面がスムーズで球形に近いなどの条件を持つような、コイルが収まりやすい動脈瘤以外には適さないという問題がある。この問題を解決するため、3次元的形状のコイルや、より柔軟で収まりの良いコイルが開発された。これにより多くのコイルを安定して動脈瘤内に留置できるようになった。次に、種々の方法を併用する手術方法（adjunctive technique）が行われるようになった。1本のマイクロカテーテルを使用して行うコイル塞栓術（simple technique）に対し、adjunctive technique には2本以上の様々なカテーテルを動脈瘤内に挿入して塞栓を行う方法や、バルーンカテーテルを併用してマイクロカテーテルやコイルをバルーンで押し付けることで安定させてコイル塞

栓を行う方法などがある。このように、adjunctive techniqueにより治療可能な動脈瘤は増えてきたものの、ワイドネック型（一般的にはネック径4 mm以上）と呼ばれる裾野の広い鏡餅のようなものや血管全体が拡張した紡錘型のものに対しては、コイルが動脈瘤から母血管へ逸脱してしまうため、コイル塞栓術は困難であった。この問題を解決するために、コイル塞栓術用の自己拡張型デバイスである CODMAN ENTERPRISE® VRD（ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社、図 1-7 参照）が米国で開発され、本邦でも 2010 年 1 月に薬事承認を取得、同年 7 月には保険適用された。ステント併用コイル塞栓術は、そのステントとコイルを併用した手術法である（図 1-8 参照）。最大のメリットは、コイル塊の瘤内への強力な保持である。これにより、従来治療が不可能であったワイドネック型動脈瘤への血管内治療の適応拡大と、より密なコイル留置による長期成績の安定が期待される。しかし、ステントを併用しないコイル塞栓術とは異なり、血管への金属留置を行うため、周術期のみではなく術後も抗血栓療法が必要となる。特に周術期は抗血小板薬 2 剤による dual antiplatelet therapy（DAPT）が必須である<sup>[19]</sup>。減量および投与終了に関する定見はなく、予定された減量あるいは予期せぬ中止による虚血性合併症の報告が多い<sup>[20]</sup>。

### C) Flow Diverter stent による治療

コイル塞栓用ステントより密なメッシュで作られた血管内留置デバイスとして flow diverter stent（FDS）が開発され、コイルとともに、あるいは単独で動脈瘤を含む血管に 1 本、あるいは数本同軸上に留置される（図 1-9 参照）。その結

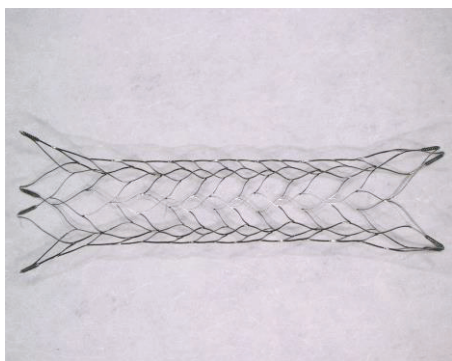


Fig. 1-7 CODMAN ENTERPRISE®  
VRD<sup>[17]</sup>

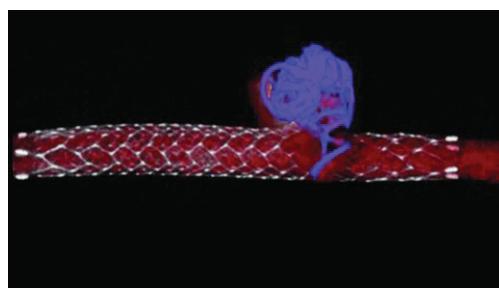


Fig. 1-8 Stent assisted coil  
embolization<sup>[18]</sup>

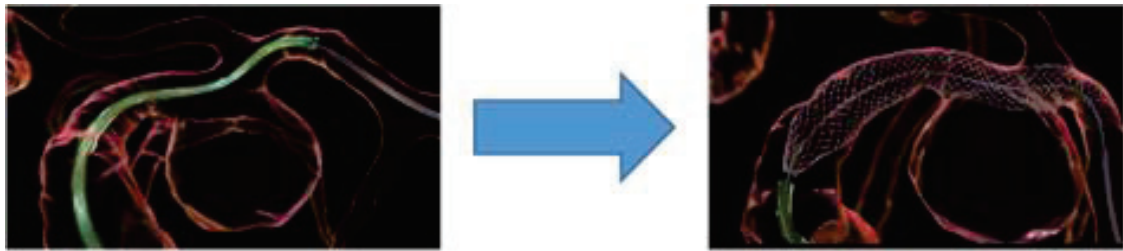


Fig. 1-9 Flow diversion

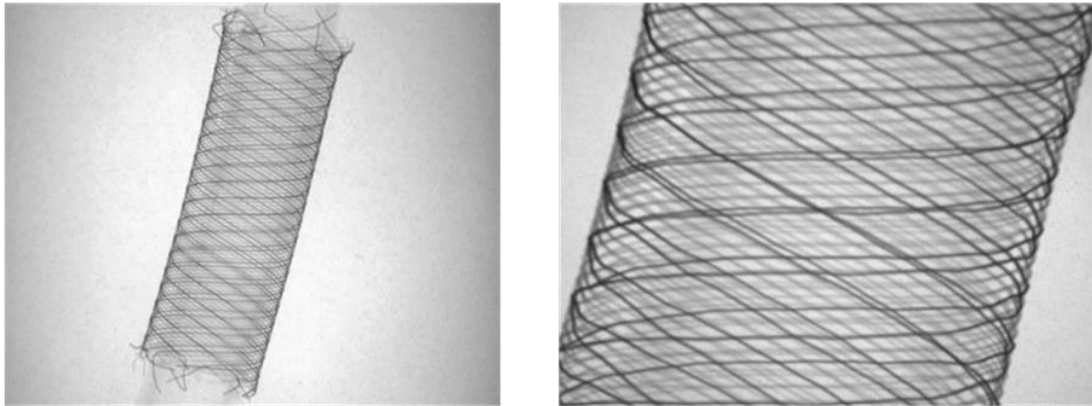


Fig. 1-10 Pipeline™ embolization device

果，動脈瘤内へ流入する血液が抑制され，瘤の緩徐な血栓化が促進される．また，FDS 自体が足場となり，瘤頸部における内皮細胞・新生内膜形成を促進する<sup>[21]</sup>ことで脳動脈瘤の破裂や成長を妨げる仕組みになっている．現在海外で臨床適用されているものには，Pipeline™ Embolization Device（PED; Medtronic-Covidien Neurovascular, Irvine, CA, USA, 図 1-10 参照），Silk flow diverter（Silk; Balt Extrusion, Montmorency, France），Flow-Redirection Endoluminal Device™（FRED; MicroVention, Tustin, CA, USA），Surpass™ Streamline™ Flow Diverter（Surpass; Stryker, Kalamazoo, MI, USA），p64（Phenox, Bochum, Germany）がある．日本では 2012 年 12 月に PED の最初の治験が行われ，2015 年 4 月に PED のデリバリーシステムが改良された The Pipeline™ Flex Embolization Device（PED Flex; Medtronic-Covidien Neurovascular, Irvine, California, USA）が薬事承認された<sup>[22]</sup>．また，2014 年から Surpass, FRED の治験が行われている<sup>[22]</sup>．

FDS のメリットは，(1) コイルによる瘤内塞栓では根治が困難であった巨大動脈瘤や部分血栓化動脈瘤が治療できること，(2) 母血管の温存が不可能であった紡錘状動脈瘤や不規則な形態の動脈瘤を合併する病的血管を，血流を温存しつつ再建できることが挙げられる．有望視されている一方で，治療後の虚血性合

併症，特に留置部の穿通枝や分枝の閉塞，動脈瘤内血栓の不完全形成<sup>[23]</sup>や非形成<sup>[24]</sup>，脳動脈瘤破裂<sup>[21][23]</sup>などの合併症が報告されている．例えば，Kulcsár ら（2011）<sup>[25]</sup>は Silk を留置後に破裂した 13 例を報告している．表 1-1 に臨床でのその他の治療実績例を示す．FDS による脳動脈瘤治療は開始されたばかりであり，未だその安全性と有効性は証明されていない．

臨床に使用されている典型的な FDS は，中実円形断面を持つ数十本の金属ワイヤー（ストラット）を，螺旋状に互いに編み込んだ構造をしている．そのような螺旋状ステントの構成は以下の仕様で決定される（図 1-11 参照）．

Table 1-1 Treatment results using a flow diverter for cerebral aneurysms

| Author                       | Device      | Number of patients     | Occlusion of aneurysms | Complication  |
|------------------------------|-------------|------------------------|------------------------|---|
| Lyllyk <sup>[9]</sup>        | PED         | 63                     | 93-95%                 | No morbidity and mortality  |
| Griessenauer <sup>[26]</sup> | PED         | 117<br>(≤ 7 mm)        | 87%                    | Morbidity 17.4 %,<br>1 mortality (0.9%)   |
| Brinjikji <sup>[27]</sup>    | PED         | 793                    | -                      | 36 morbidity (4.5 %),<br>10 mortality (1.3%)<br>Morbidity 4 %,<br>Mortality 8%,<br>Parent vessel thrombosis 11% |
| Byrne <sup>[28]</sup>        | Silk        | 70                     | 75%                    | Morbidity 15 %,<br>mortality 4 %  |
| Lubicz <sup>[23]</sup>       | Silk        | 34                     | 72.5%                  | Basilar artery<br>occlusion : 1,<br>Perforator occlusion : 3  |
| Kulcsár <sup>[10]</sup>      | Silk        | 12<br>(Basilar artery) | 58%                    | Morbidity 16 %  |
| Briganti <sup>[11]</sup>     | FRED        | 20                     | 83%                    | Morbidity 17.3 %,<br>1 mortality (2.0%)   |
| Drescher <sup>[29]</sup>     | FRED        | 50                     | 97.2%                  | 1 mortality (3.8%)  |
| Bhogal <sup>[30]</sup>       | PED,<br>p64 | 26                     | 80%                    |   |

- (1) ステント長さ  $L$
- (2) ステントの径  $D$
- (3) ワイヤ太さ  $d$
- (4) ワイヤ本数  $N$
- (5) ワイヤピッチ  $p$  (あるいはワイヤ角度  $\varphi$ )

基本的に、FDS の血流に対する効果は porosity と pore density によって決定される。前者は、FDS 表面を覆う隙間の割合[%]、後者はワイヤ間の隙間の FDS 表面における密度 (単位面積あたりの、ワイヤで形成された菱形の隙間の数 [pores/mm<sup>2</sup>]) として定義されている。

FDS を含むステントの圧縮剛性や曲げ剛性のような機械特性は、ステント留置の成功率や手術予後に影響する。圧縮剛性が低すぎると、血管との密着性が悪く、留置後のステントの移動や狭窄、母血管における血栓形成や塞栓、それに続く脳卒中などの合併症を引き起こす可能性がある。一方、圧縮剛性が高すぎると血管内皮を傷つける恐れがある<sup>[31]</sup>。また、湾曲した血管形状に適合させることを考えた場合、ステントの曲げ剛性は低いほうが望ましい<sup>[31]</sup>。

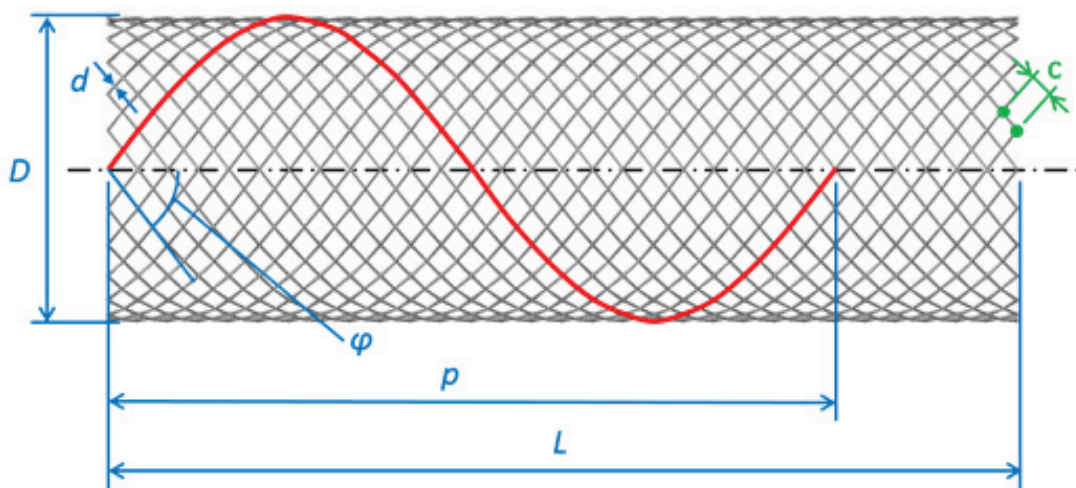


Fig. 1-11 Definitions of design variables ( $D$ : diameter of stent,  $d$ : size of wire,  $p$ : pitch of wire,  $L$ : length of stent,  $\varphi$ : wire angle) and the length from one wire crossing point to the next wire crossing point along a wire ( $c$ ).

## 1.4 本研究の目的

本研究では、近年、脳動脈瘤の手術に使用されている FDS に対し、シミュレーションを使用した設計手法、あるいは、数ある FDS の中から最適な FDS を選択する手法を提案する。図 1-12 にそのフローチャートを示す。現在、いくつかの種類 of FDS が臨床で使用されているが、患者個人の脳動脈瘤はそれぞれ大きさ、部位、形状などが異なり、最適な FDS も個人によって異なる。その違いが、一部の患者に対して合併症の原因となっていると考えられる。各患者に対してシミュレートすることで術前に最適な FDS を予測することができれば、合併症を未然に防ぐことや、1 回の治療で使用するデバイスの数を最適化し、治療コストを減らすことが期待できる。FDS を構成するワイヤーサイズやワイヤーピッチ（あるいは編みこみ角度）によって FDS の構造が変わり、それに従って血流抑制効果も異なる。同時に、求められる FDS の機械特性も構造的仕様によって異なる。FDS の設計や最適化には血流抑制効果と機械特性の両方を考慮する必要がある。そのためには、FDS の構造的仕様、機械特性、および血流抑制効果

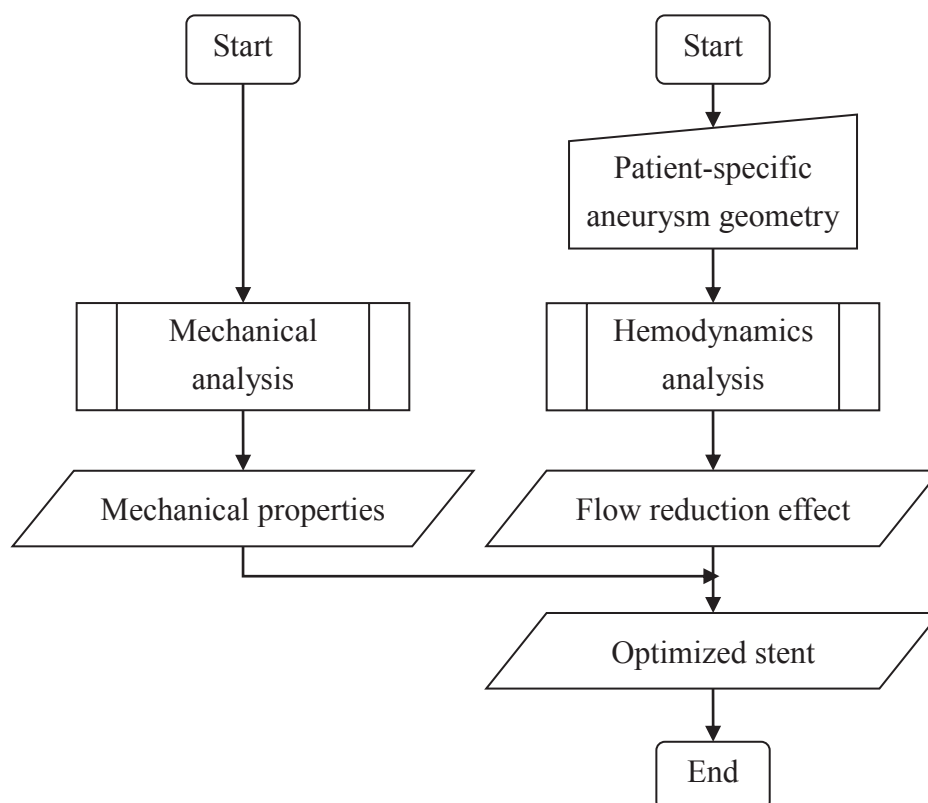


Fig. 1-12 Flowchart of the optimization for a Taylor-made flow diverter stent



の3つの相互関係を知る必要がある。しかしながら、典型的な螺旋状のFDSに関して両特性を考慮した研究は報告されていない。

第1, 2章では、それぞれ緒論、および本論文の中で共通する脳動脈瘤の実形状モデルを使用した血流解析プロセスを説明しており、具体的な研究内容に関しては第3章以降に示される。

第3, 4章ではまず、数値流体力学 (computational fluid dynamics: CFD) 解析による脳動脈瘤内の血流解析に対し、一般的な血液粘度モデルの妥当性を検証する。脳動脈瘤内の血流に関するCFD解析を用いた研究では、血液粘度の条件として一般的に共通のニュートン粘度が仮定されている。実際は、血液は非ニュートン粘性を示し、特に、個人によって粘度の大きさは異なる。したがって、患者個人の脳動脈瘤形状モデルを使用したCFDシミュレーションにおいて、一般的な血液粘度モデルの仮定による解への影響を検証する。

次に第5章では、FDSを留置することによる血管形状変化の血流解析に対する影響を検証する。FDSを留置することで血管形状が変化することが先行研究で報告されている。手術前にシミュレーションを行う場合、当然ながらFDSを留置した後の医用画像は得られないため、FDSを留置する前に撮影された医用画像を使用するか、あるいはシミュレーション等によりFDSを留置した後の血管形状を予測しなければならない。後者の場合、予測形状を得ることに技術的な困難が生じることや、計算に時間を要することが懸念される。従って、術前の画像を使用したシミュレーションによって術後の画像を使用した場合と同様な結果が得られるか検証を行う。また、実際にflow diversion手術の際に計測された圧力のデータを使用し、圧力に関してシミュレーション結果の検証も行う。

次に第6章では、構造解析を行い、FDSの幾何学的特徴 (porosity および pore density) と機械特性の関係を明らかにする。繰り返しになるが、FDSの血流抑制効果と機械特性は、ともにFDSの幾何学的特徴に依存する。そのため、血流抑制効果と機械特性の両方を考慮した最適なFDSを設計するためには、幾何学的特徴と機械特性の関係、および幾何学的特徴と血流抑制効果の関係の両方を知る必要がある。本章では前者の関係を得ることを目的とする。

最後に第7章では、血流に対する抑制効果と機械特性の両方を考慮したFDS設計のために、血流抑制効果と機械特性の関係性を得ることを目的とする。

## 1.5 本論文の構成と概要

本論文の内容について、その構成と概要を以下に簡単に述べる。

本論文の第 1 章は序論であり、本研究の背景を示した。本研究の対象となる術式である flow diversion とは異なる術式についても、flow diversion 手術の位置づけが理解できるように解説を加えた。最後に、本研究の意義と目的を明確にした。

第 2 章では、本論文の中で共通する脳動脈瘤の実形状モデルを使用した血流解析プロセスを示す。医療施設内のサーバーに保存される医用画像から形状をモデル化し、CFD シミュレーションを実行するまでの手順を説明する。また、シミュレーション上で考慮されるいくつかの仮定した条件について示す。

第 3 章では、実際に存在する血液粘度の個人差が脳動脈瘤の血流シミュレーションに与える影響、および脳動脈瘤の大きさによる非ニュートン性 (shear-thinning) の影響の違いを明らかにし、一般的なニュートン粘度モデルの妥当性を検証する。Yamamoto ら (2010) [32] によって開発された落針式粘度計を使用して計測された健康な女性、男性の粘度計測結果から、極端な例を調べるために一般的なニュートン粘度モデルとの差が大きい粘度特性と、差が小さい粘度特性を使用し、それを基にモデル化した非ニュートン粘度モデルを取り扱う。大きさが異なる 3 症例の脳動脈瘤モデルに対し、落針式粘度計を使用して得た非ニュートン粘度モデルと、一般的なニュートン粘度モデルを使用した CFD 解析を行い、先行研究で計算されている重要な物理パラメータについて粘度モデルの違いによる結果の違いを評価する。

第 4 章では、実際の脳動脈瘤患者から採血された血液の粘度を使用した追加検証実験により、一般的なニュートン粘度モデルの適用可能条件を第 3 章よりもさらに明確にし、新たに流入条件の違いと粘度モデルの影響の関係についても検証を行う。本章では、第 3 章と同じ粘度計を使用して、10 脳動脈瘤を含む 9 人の実患者から血液粘度を計測する。それぞれの患者が持つ脳動脈瘤の形状モデルに対し、各患者個人から計測された粘度モデルを使用したシミュレーション結果と、一般的なニュートン粘度モデルを使用した結果を比較する。比較は 2 通りの流入条件に対して行い、(1) 同一な健常人平均流量の拍動プロファイルと、(2) 生体機構を考慮し入口の平均壁面せん断応力 (wall shear stress: *WSS*) の大き

さが 1.5 Pa となるように平均流量を調節した拍動プロファイルを使用する。

第 5 章では、FDS を留置することによる血管形状変化が血流解析に与える影響の検証と、FDS 留置による瘤内圧の変化に関して、計測結果との比較を行うことで計算結果の精度検証を行う。Tateshima ら (2016)<sup>[34]</sup>によって Flow diversion の手術前後に瘤内圧が計測され、その変化がわずかだった 1 症例を検証に使用する。FDS の留置による血管形状変化を考慮した場合と、考慮しない（術前の画像を使用した）場合において、それぞれ FDS を留置した場合と留置しない場合で血流解析を行い、結果を比較する。

第 6 章では、FDS の構造的仕様（ワイヤーのピッチおよび大きさ）、機械特性（圧縮剛性および曲げ剛性）および血流抑制効果に影響する幾何学的特徴（porosity および pore density）の関係を明らかにする。構造解析によって、ワイヤーのピッチや大きさが異なるいくつかの FDS に対して圧縮負荷、曲げ負荷の数値シミュレーションを行う。

第 7 章では、血流抑制効果と機械特性の両方を考慮した FDS の設計の可能性を示すために、血流抑制効果と機械特性の関係性を得る。様々な FDS に対して仮想脳動脈瘤モデルを使用した血流解析を行い、FDS の構造的仕様と血流抑制効果の関係性を示す。その後、同様な血流抑制効果を示した 2 本の FDS に対して構造解析を行うことで、それらの圧縮剛性と曲げ剛性を比較する。

最後に第 8 章では、本研究で得られた成果の総括を行い今後の課題を記す。

## 第2章 血流解析の数値計算手法

### 2.1 緒言

画像診断技術やコンピュータの急速な発展に伴い、患者個人の血管形状を使用した血流の数値シミュレーションが可能となった。医療機関にて撮影されサーバーに保存された医用画像から、患者個人の血管形状を3Dイメージとして再構築し計算を行う。サーバーに保存される医用画像の形式は医療機関の間でDICOM (Digital Imaging and COmmunication in Medicine) 形式に統一されているが、形状の再構築から計算、結果処理までの工程で使用される手法やソフトウェアは研究施設によって異なることが多い。本章では、本論文で行う血流解析の計算プロセスを記述する。血流解析の計算プロセスのフローチャートを図2-1に示す。

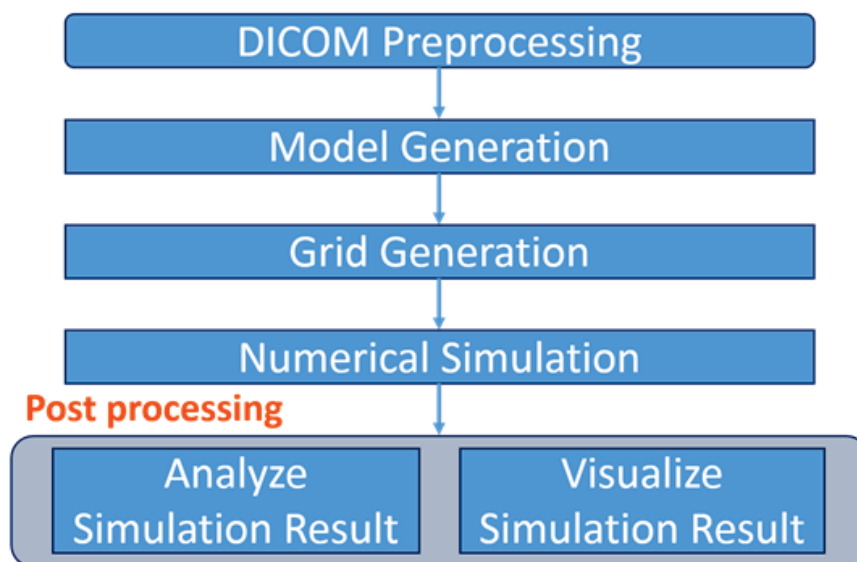


Fig. 2-1 Flowchart of CFD simulation for patient-specific cerebral aneurysms

## 2.2 DICOM Preprocessing

診断で撮影された医用画像をサーバーからエクスポートし、次の工程で使用するソフトウェアにインポートする。3D形状の再構成に使用する医用画像は脳血管造影 (digital subtraction angiography: DSA), コンピュータ断層撮影 (computed tomography angiography: CTA) あるいは磁気共鳴血管造影 (magnetic resonance angiography: MRA) によって撮影された断層画像である (図 2-2 参照)。一般的に, DSA により撮影された画像は解像度が良く, 血管がすでに抽出されているため再構成しやすく精度が良い<sup>[33]</sup>。そのため, 血管形状の再構成には DSA 画像の使用が推奨される。本論文の第 3 章, 第 4 章で使用される医用画像は biplane angiography: AXIOM Artis dBA (Siemens AG, Munich, Germany) によって撮影され, post-processing workstation: Syngo XWP (Siemens AG, Munich, Germany) を使用してサーバーからインポートされる。

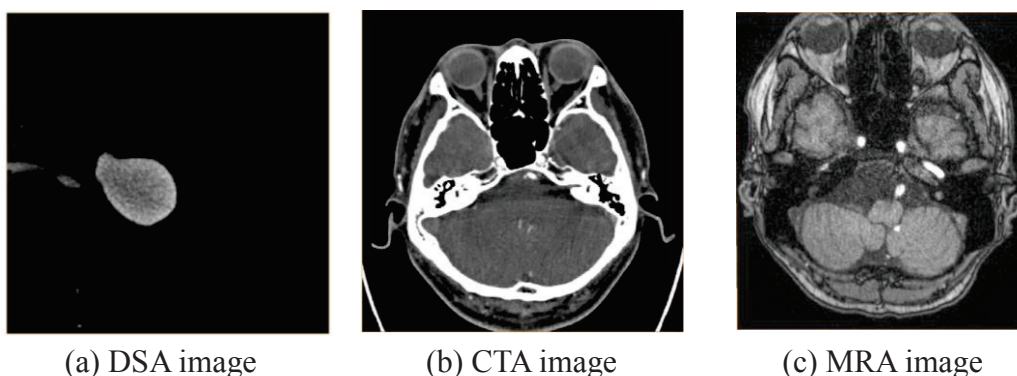


Fig. 2-2 Slice images from modalities (DSA, CT, MRA)

## 2.3 Model Generation

計算格子の作成に必要な血管形状の表面データを作成する。本プロセスを Amira<sup>®</sup> (FEI/VSG-division, Bordeaux, France) を使用して行う。断層画像には撮影対象が物質ごとに異なる濃さで映し出されているため, 色の濃淡で臓器などの形状が判別できる。色ごとに数値 (閾値) を割り振り, 特定の閾値の境界から, 一部の物体 (臓器) だけを 3D に構成することが可能である (図 2-3 参照)。本研究では瘤内における数値の最大値と背景 (黒) における中間値を境界値とする。血管抽出の工程では, 境界を読み取り外形だけを取り出すのではなく,

血管内腔を voxel で詰めたデータを構成する (図 2-4 参照). 次に, 再構成の段階で生じるノイズや付着した血管以外の組織を手動で取り除く. その後, 計算格子の作成に必要な表面データ (stereolithography: stl) に変換する (図 2-5 参照). 表面データは voxel データ特有の階段状のノイズを含む. したがって, 計算格子の作成を容易にし, 質の高い計算格子を作成するため, 医用画像の解像度未満の形状変化を許すスムージングを施し, 形状を整える.

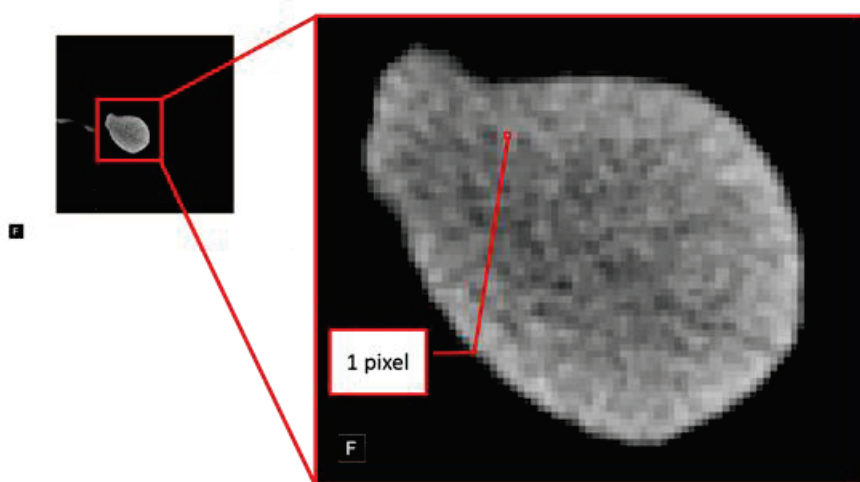


Fig. 2-3 A Slice image taken by DSA

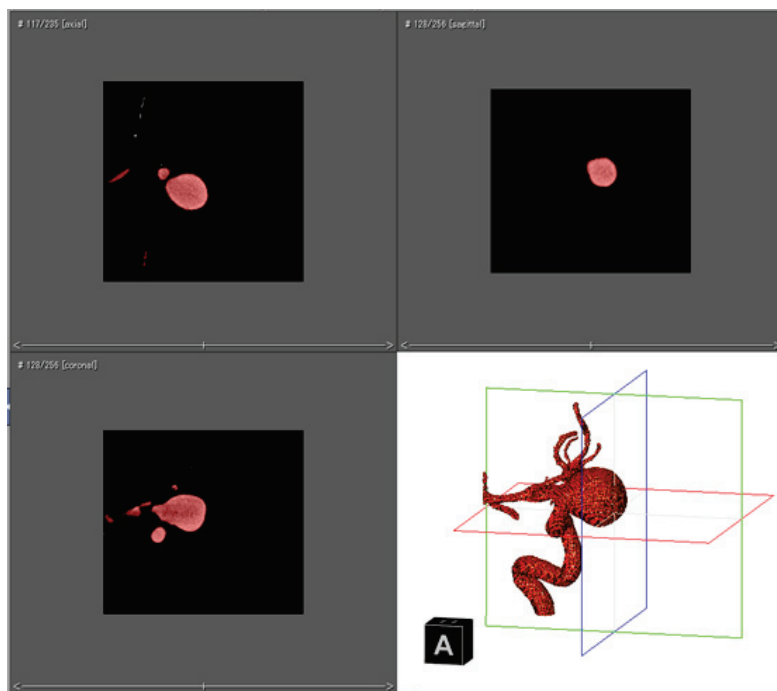


Fig. 2-4 Model generation

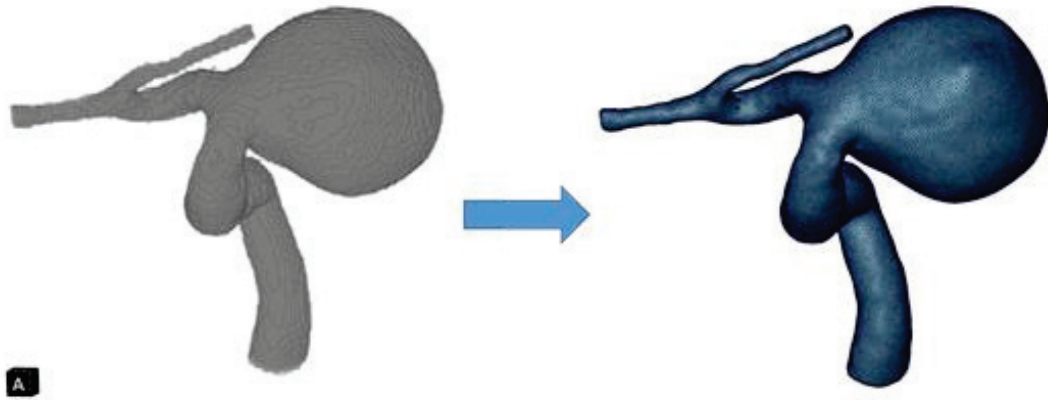


Fig. 2-5 Conversion of voxel to stl data

## 2.4 Grid Generation

ANSYS® ICEM CFD (ANSYS, Inc, Canonsburg, Pennsylvania, USA) を使用し、2.3 節で作成した stl データを元に計算格子の作成を行う。計算格子は血管壁に沿った 7 層のプリズムメッシュと、血管の内側のテトラメッシュで構成される (図 2-6 参照)。

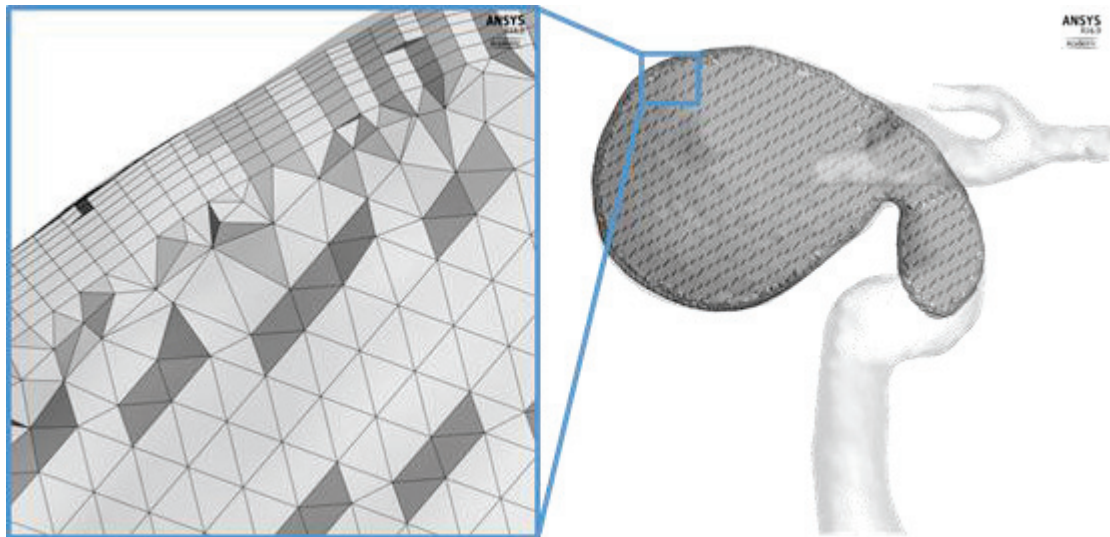


Fig. 2-6 Grid generation

## 2.5 Numerical Simulation

ANSYS® CFX (ANSYS, Inc., Canonsburg, PA, USA) を使用して非圧縮性流体の支配方程式を解き、三次元非圧縮性流れの解析を行う。ANSYS® CFX では、支配方程式は要素 (エレメント) ベースの有限体積法によって離散化される。この手法では、計算格子を用いて有限体積を作成し、質量、運動量などを保存するために使用される。以下に非圧縮性流体解析に必要な支配方程式である、質量保存の式、運動方程式、および構成方程式を示す。

(1) 質量保存の式 (連続の式)

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial (\rho u_j)}{\partial x_j} = 0 \quad (2.1)$$

(2) 運動方程式 (コーシーの運動方程式)

$$\frac{\partial}{\partial t} (\rho u_i) + \frac{\partial}{\partial x_j} (\rho u_j u_i) = \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_j} + S_{Mi} \quad (2.2)$$

(3) 構成方程式

$$\sigma_{ij} = -p \delta_{ij} + \tau_{ij} \quad (2.3)$$

$$\tau_{ij} = \mu \gamma_{ij} \quad (2.4)$$

$$\gamma_{ij} = \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \quad (2.5)$$

下添え字  $i, j$  は総和規約に従っている。  $x_i$  はデカルト座標、  $t$  は時間、  $\rho$  は密度、  $u_i$  は速度ベクトル、  $p$  は静圧、  $\delta_{ij}$  はクロネッカーのデルタ、  $\mu$  は流体の粘度である。  $\sigma_{ij}$  は表面力を表す。  $S_{Mi}$  は生成項であり、重力などの体積力による寄与のみが含まれる。ニュートン流体の流れを解く場合、  $\mu$  は一定値となる。血液の非ニュートン性を考慮する場合、血液の粘度は下記の式に従って変化する。

$$\mu = \mu(\gamma) \quad (2.6)$$

$$\gamma \equiv \sqrt{\frac{1}{2} \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 \gamma_{ij} \gamma_{ij}} \quad (2.7)$$

ANSYS® CFX は脳動脈瘤内の血流を解く際によく使われており<sup>[35][36][37]</sup>、過去に *in vitro* 実験との比較によって速度場の計算精度が検証され、再現性が確認されている<sup>[38]</sup>。

本研究では以下の仮定に基づいてシミュレーションが行われる。



#### (1) 流れ場は非圧縮性層流場とする

脳動脈系における血流では、主に計算領域の入り口となる内頸動脈（ICA）において、断面平均流速、有効直径をそれぞれ代表速度、代表長さにとった場合のレイノルズ数が 500 程度であり、乱流遷移は生じていないと考えられる。また、血液の圧縮性は十分無視できるため、本研究では血流の流れ場を三次元非圧縮性層流場と仮定する。

#### (2) 血液は均質とし单相流とする

血流は液相である血漿に固相である血球が浮遊した混相流であるが、本研究で取り扱う血管のスケール（1～4 mm 程度）に対し、血球の大きさ（1～15  $\mu\text{m}$  程度）は十分小さい。また、巨視的な流れを扱うことから、血流を单相流と仮定する。

#### (3) 質量力は無視する

流れ場に対する重力の影響は無視できると考えられるため、本研究では考慮しない。

#### (4) 血管を剛体とする

血管壁は本来弾性を有し、拍動にしたがって収縮・拡張の運動を行う。壁の運動が脳動脈瘤内の血流解析に与える影響について調査した先行研究がいくつか存在する。Dempere-Marco ら（2006）<sup>[39]</sup>は医療画像から血管壁の移動を推定し、3 症例に対して血管を剛体と仮定した場合と血管壁の移動を考慮した場合で血流シミュレーション結果を比較した。剛体壁と仮定した場合、血管壁の移動を考慮した場合よりも壁面せん断応力  $WSS$  が大きな値を示したが、 $WSS$  分布の変化は比較的小さかったと報告した。また、全ての症例に対して、流れの衝突位置と大きさは等しかったことを示した。Sforza ら（2010）<sup>[40]</sup>は脳底動脈頂部に瘤を持つ 2 症例に対し、母血管の動きが血流シミュレーションに及ぼす影響を調査した。その結果、 $WSS$ 、速度分布や流線図に大きな変化は認められなかったと報告した。

血管壁を剛体とすることによる再現性に関して普遍的な知見が存在しないため、今後のさらなる研究が必要である。本研究の目的であるステント設計においては、「ステントによってどの程度瘤内への流れを抑制することができるか」が重要であると考え、ステントの留置による脳動脈瘤内の平均速度や

平均  $WSS$  の変化を評価する. (1) 物理パラメーターの平均値を計算することで, 瘤のある 1 点における  $WSS$  の値などの局所値よりも剛体壁の仮定による誤差が緩和されること, (2) ステントを留置する前後で物理パラメーターの平均値の差をとることで, 剛体壁の仮定による誤差がある程度相殺されることが考えられ, ステント留置による平均速度, 平均  $WSS$  の変化に対する血管壁の運動の影響は少ないと考える. したがって, 本研究における血流シミュレーションでは全て剛体壁を仮定する.

# 第3章 血流解析に対する血液粘度の個人差の影響

## 3.1 緒言

血液は非ニュートン流体である。血液は、有形成分である赤血球 (erythrocyte)・白血球 (leukocyte)・血小板 (platelet) が、血漿 (plasma) 内を浮遊して構成されている。血漿内には酸素・二酸化炭素・ミネラルなどの低分子に加え、血中たんぱく質などの高分子も存在する。しかし、それらの量は微量であるため、血漿はニュートン流体とみなすことができる。有形成分の主を占める赤血球は、低せん断速度下において凝集構造 (図 3-1 参照) を形成し、流れに対して抵抗を示す。この構造は連銭構造あるいはルーロー (rouleaux) とも呼ばれる。この凝集構造はせん断速度の増加により容易に崩れる。すなわち、高せん断速度下においては、血液は流動し易くなる。この現象を、ずり流動化 (shear-thinning) という。上記のように、赤血球の特徴が血液全体の非ニュートン粘性をもたらす。

脳動脈瘤内の血流シミュレーションを行う際に、血液の粘度を設定する必要がある。適切な粘度モデルを使用しなければ、計算結果が異なり、手術効果や



Fig. 3-1 Illustration of rouleaux

瘤の破裂に対する予測精度が悪くなる可能性がある。例えば、CFD を用いた脳動脈瘤の破裂予測のために様々なパラメーターが提案されているが、不適切な粘度モデルの設定によって適切な粘度モデル（実際の血液粘度）を使用した場合と結果が異なれば、精度が高い予測が困難であることが考えられる。

脳血管内の血流シミュレーションにおける血液粘度モデルに関する研究は過去に多く行われている。Gijsen ら (1999) <sup>[41]</sup>は、頸動脈分岐部モデルにおける定常解析を実験的・数値的に行い、ニュートン粘度モデルと非ニュートン粘度モデルを比較した。その結果、太い血管における速度分布に対する非ニュートン性の影響は、せん断速度の僅かな変化に強く依存することを示した。Cebal ら (2005) <sup>[42]</sup>は、粘度モデルに対して感度分析を行い、主な流れの特徴と時間平均した壁面せん断応力 (wall shear stress: *WSS*) の分布にいくつかの変化を確認したが、流れの分類 (複雑あるいは単純)、動脈瘤壁面における流れの衝突域の大きさ (large あるいは small) とその大まかな位置 (dome, body, neck)、および動脈瘤内で母血管 (瘤が生じている血管) に対して *WSS* が上昇している領域の位置 (dome, body, neck) は粘度モデルの影響を受けなかったと報告した。Fisher および Rossmann (2009) <sup>[43]</sup>は、ニュートン粘度モデルを使用した結果と、非ニュートン粘度モデルを使用した結果の間に差を示したが、脳動脈瘤形状の違いがもたらす変化に比べれば重要ではないという結論を示した。Xiang ら (2012) <sup>[44]</sup>は、ニュートン粘度モデルは脳動脈瘤ドーム部における *WSS* を過大にする可能性があり、したがって破裂リスクを過小評価する可能性があることを示した。Evju ら (2013) <sup>[45]</sup>は、1 つのニュートン粘度モデルと 3 つの非ニュートン粘度モデルを 12 症例の脳動脈瘤モデルに対して比較し、それぞれ強い相関を示した。Hippelheuser ら (2014) <sup>[46]</sup>は、bleb を持つ脳動脈瘤モデルに対して非ニュートン粘度の影響を調査し、非ニュートン粘度モデルを使用することで、bleb の存在によって誘起される血行力学的違いが強調され、破裂予測の統計的分類を改善すると報告した。このように、概してニュートン粘度モデルの仮説を導入しても差し支えないという結果が示され、現在は多くの先行研究で、どの症例に対しても共通のニュートン粘度モデルが使用されている。しかしながら、上記で紹介した先行研究では、全て一般的な非ニュートン粘度モデル、あるいはニュートン粘度モデルが使用されている。実際は、血液の粘度特性は個

人によって異なる<sup>[32]</sup>。したがって、一般的なニュートン粘度モデルの仮定は症例によっては代用できない可能性があり、その検証は不十分である。また、動脈瘤が大きいほど、瘤内の流れがよどみやすいため、大きい動脈瘤に対しては非ニュートン性を無視できない可能性が考えられる。さらに、ステントを留置した場合も瘤内の流れは淀むため、非ニュートン性は無視できない可能性があり、その考慮が望まれる。

本章では、実際に存在する血液粘度モデルの個人差が脳動脈瘤内の血流シミュレーションに与える影響、および脳動脈瘤の大きさによる非ニュートン性の影響の違いを明らかにし、一般的なニュートン粘度モデルの妥当性を検証する。Yamamoto ら (2010) <sup>[32]</sup>によって開発された落針式粘度計を使用して計測された健康な女性、男性 2 名の粘度プロファイルを使用し、それを元にした非ニュートン粘度モデルを取り扱う。大きさが異なる 3 症例の脳動脈瘤モデルに対し、落針式粘度計を使用して得た非ニュートン粘度モデルと、さらに、一般的なニュートン粘度モデルを使用した CFD 解析を行い、結果を比較する。

## 3.2 計算対象および計算条件

東京慈恵会医科大学附属病院のデータベースの中から、大きさが異なる 3 つの内頸動脈瘤 (約 5, 10 および 20 mm) を無作為に選択する (図 3-2 参照)。それぞれ, case A (高さ 4.5 mm, 幅 4.9 mm), case B (高さ 11.3 mm, 幅 12.4 mm), および case C (高さ 19.2 mm, 幅 20.1 mm) と表記される。ANSYS® ICEM CFD 14.5 を使用し、最大要素サイズ 0.3mm のテトラメッシュとプリズムメッシュで構成される非構造格子を作成する。プリズムメッシュは壁面上から血管あるい

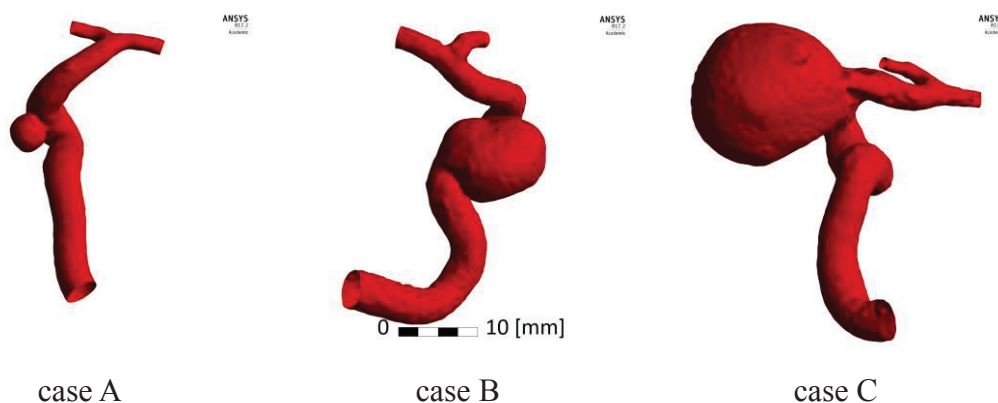


Fig. 3-2 Analyzed patient-specific aneurysm geometries

は動脈瘤内部に向かって7層作成され、壁面側の第一層は内部方向に0.02mmの厚さを持つ。プリズムメッシュの大きさは壁面から内部に向かって公比1.2の割合で増加し、7層全てを合わせた厚さは0.3mmとなる。図3-3にcase Aにおけるテトラおよびプリズム要素を含む非構造格子を示す。格子依存性テストを行い、最大要素サイズ0.2mmを設定する。総要素数は約350～1950万要素である。粘度モデルの影響のみを調査するために、全計算でその他の計算条件を統一する。検査領域の入口・出口境界において十分に発達した流れを得るために、入口・出口境界を延長することで75mmの直管を接続する(図3-4参照)。流入境界条件には17人の健康な成人(男性16:女性1, 20-39才)から計測され平均化された流量プロファイル<sup>[47]</sup>(図3-5参照)を使用する。出口境界には平均静圧0Paを課す。血管壁はすべり無し境界とする。血液の密度は1,100 kg/m<sup>3</sup>と仮定する。3拍動(2.7s)に渡って非定常解析を行う。2拍動目で十分拍動による計算結果の周期性が保たれているが、初期遷移による影響をできるだけ排除するため、最後の1波形における結果のみを使用する。タイムステップを5.0×10<sup>-4</sup>sとし、0.01sごとに計算結果を出力する。

低せん断速度場での細い動脈における血流シミュレーションに、Cassonモデルが良く使われている<sup>[48]</sup>。このモデルの見かけの粘度は次の式で表される<sup>[42]</sup>。

$$\mu = \left( \sqrt{\frac{\tau_0}{\gamma}} + \sqrt{\mu_0} \right)^2 \quad (3.1)$$

$\tau_0$ および $\mu_0$ はそれぞれ降伏応力[Pa]およびニュートン粘度(カッソン定数)[Pa·s]であり、 $\gamma$ はせん断速度である。この式の場合、ひずみ速度が0に近づくと粘度が発散してしまうため、次式の修正Cassonモデルが使用される<sup>[42]</sup>。

$$\mu = \left[ \sqrt{\tau_0 \left( \frac{1 - e^{-m\gamma}}{\gamma} \right)} + \sqrt{\mu_0} \right]^2 \quad (3.2)$$

$m$ はひずみ速度が0のときの最大粘度を制御するパラメーターであり、 $m = 100$ が使用されている。

Suzukiら(2013)<sup>[49]</sup>によって健康な男性、および女性各2名から落針式粘度計<sup>[32]</sup>(付録A参照)を使用して計測された血液の粘度特性のうち、最も粘度が高い男性(年齢:22歳,ヘマトクリット値Hct:46.7%)および最も粘度が低い

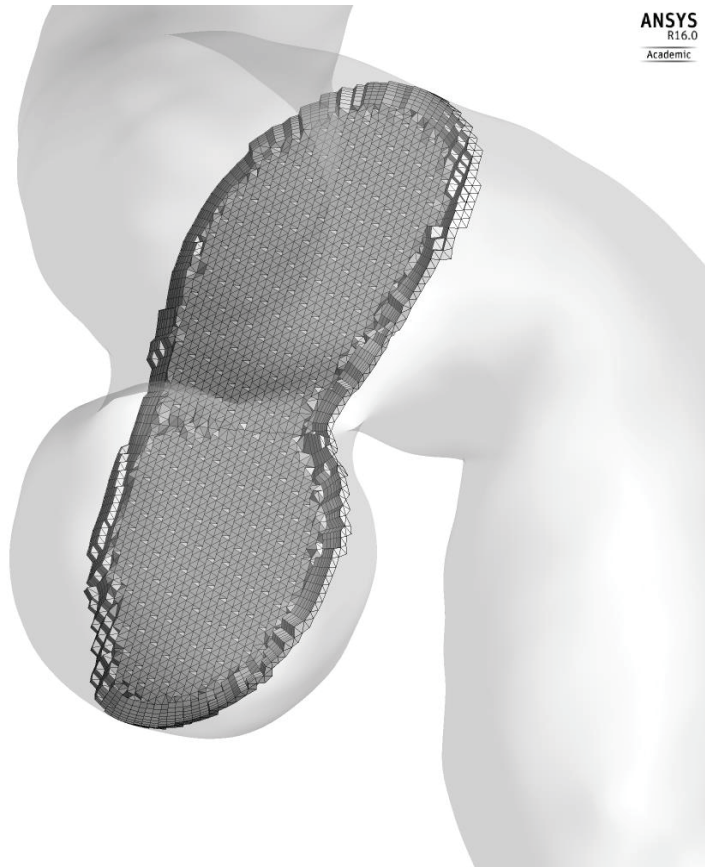


Fig. 3-3 Computational grid on a cross-sectional plane in case A

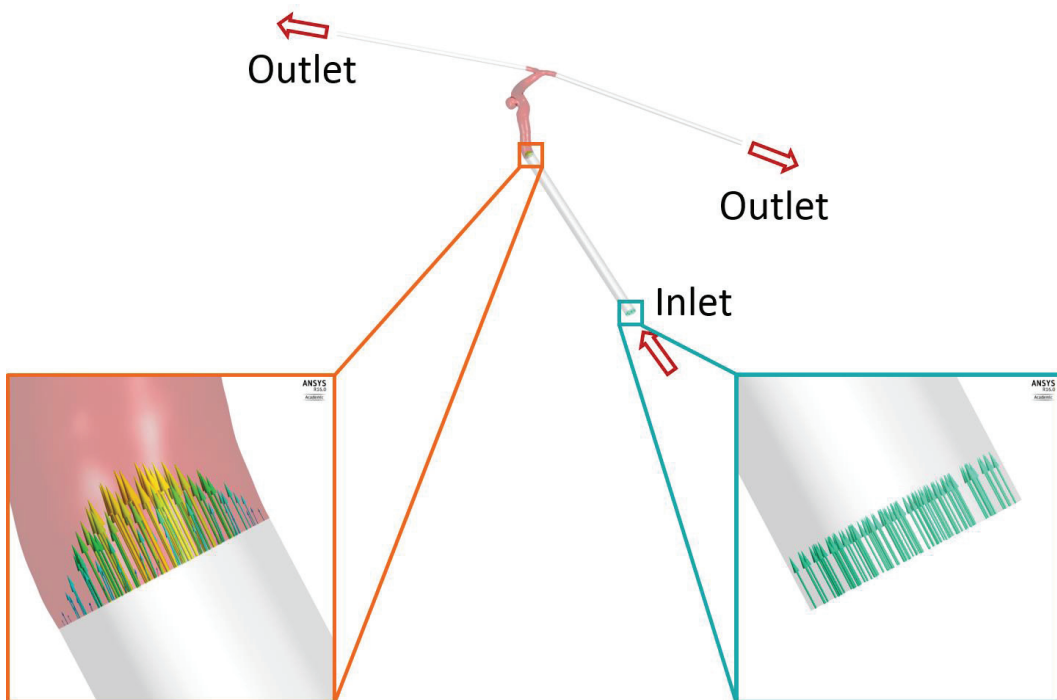


Fig. 3-4 Extended inlet and outlet boundaries

女性（年齢：22歳， $Hct$ : 35.6%）から計測された粘度特性を使用する。 $Hct$ は血液中を占める赤血球の体積の割合を示す数値であり，一般的な血液検査で得られる。得られたせん断速度と見かけの粘度の関係を，それぞれ式 (3.2) の修正 Casson モデルに当てはめる。図 3-6 に使用する男女 2 名の粘度計測結果，およびそれらを当てはめた修正 Casson モデルの曲線を示す。それぞれの修正 Casson モデル定数  $\tau_0$  および  $\mu_0$  はせん断速度が最も低い条件と，その次に低い条件での測定結果 2 点を使用し決定する (Casson-H (High) model:  $\tau_0 = 0.0177$  Pa,  $\mu_0 = 0.00504$  Pa·s および Casson-L (Low) model:  $\tau_0 = 0.00768$  Pa,  $\mu_0 = 0.00383$  Pa·s)。各脳動脈瘤モデルに対して，2 つの修正 Casson モデル（以下，Casson-H モデルおよび Casson-L モデル）および一般的なニュートン粘度モデル（以下，Newtonian モデル）を適用した全 3 つのシミュレーションを行う。一般的なニュートン粘度モデルの値は先行研究で使われている  $0.0036$  Pa·s<sup>[35][50]</sup> とする。粘度モデル間の粘度の大きさは，せん断速度に関わらず Casson-H > Casson-L > Newtonian となっている。本章においては血液粘度計測の被験者と脳動脈瘤モデルの患者が異

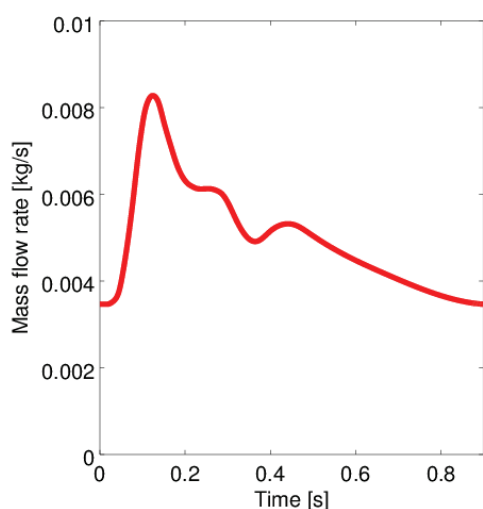


Fig. 3-5 Mass flow waveform

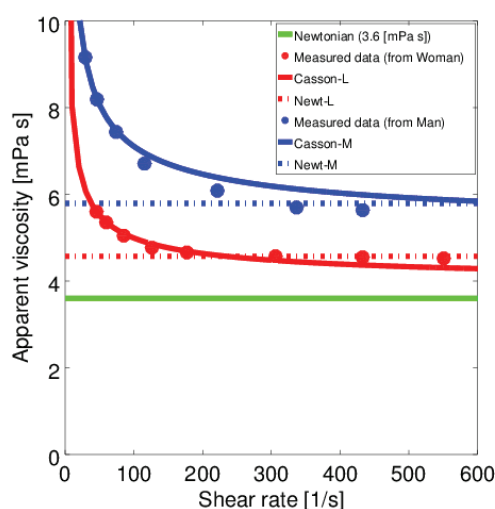


Fig. 3-6 Relationships between the viscosity and shear rate of the measured data and the viscosity models. “Casson-L” and “Casson-H” indicate the modified Casson model derived from the lowest measured data (from a woman) and the highest measured data (from a man).



なるため、2つある非ニュートン粘度モデルを使用した結果のどちらかを基準にするのではなく、一般的なニュートン粘度モデルを使用した結果に対する差や、差の割合を計算することで比較検証を行う。さらに、平均流速  $AV$ ,  $AWSS$ ,  $NWSS$  (3.3.1~3.3.3 節参照) に関しては、非ニュートン性と血液粘度の個人差の影響を区別するために、血液粘度の計測結果より個々の平均粘度を定義し (Newt-H および Newt-L), それぞれ非ニュートン粘度モデルを使用した結果と比較する。平均粘度は、Yamamoto ら<sup>[32]</sup>の論文を参考にし、 $\gamma > 160$  [ $s^{-1}$ ]の範囲で測定されたデータの平均値とする (Newt-H:  $\mu = 0.00579$  Pa·s および Newt-L:  $\mu = 0.00457$  Pa·s)。

### 3.3 比較パラメーター

非ニュートン粘度モデルを使用した物理パラメーターの計算結果を、ニュートン粘度モデルを使用した計算結果と比較する。脳動脈瘤内の平均流速に加え、先行研究において、主に脳動脈瘤の破裂に関わるとされているパラメーターを比較対象とする。ただし、 $OSI$  (3.3.5 節参照) を除く全てのパラメーターに関しては、1 拍動で時間平均した値とする。

#### 3.3.1 Velocity

瘤内の平均流速 (average velocity:  $AV$ ) が flow diversion やコイル塞栓術の血流抑制率を評価する際に計算されることがあり<sup>[51][52]</sup>, 本章でも評価する。

#### 3.3.2 Wall Shear Stress (WSS)

血流によって血管内面に並行に作用する応力である  $WSS$  は、脳動脈瘤の破裂の原因として最も注目されている。血管内皮細胞は  $WSS$  に対して応答性を有し、異常に高いあるいは低い  $WSS$  によって血管壁が退行性リモデリングや炎症を起こすことで瘤の発生や成長、破裂が起こると考えられている<sup>[53]</sup>。CFD を用いた研究においても、異常に高い  $WSS$ <sup>[54][55][56]</sup>, あるいは低い  $WSS$ <sup>[36][37][57]</sup>が脳動脈瘤の発生、成長や破裂の原因として報告されている。Meng ら (2014)<sup>[53]</sup>は、どちらも破裂の原因として考えられるという統一的理解を報告しているが、未だ明らかにはなっていない。 $WSS$  は次の式で表される。

$$WSS = \mu \left. \frac{\partial u}{\partial y} \right|_{y=0} \quad (3.3)$$

ここで、 $\mu$  は見かけの粘度、 $y$  は壁に垂直な方向を軸にとった座標、 $u$  は壁に沿った流速を表す。本研究では、脳動脈瘤内壁面に作用する平均  $WSS$  ( $AWSS$ )、最大  $WSS$  ( $MWSS$ )、母血管 (瘤が生じている血管) における  $AWSS$ 、母血管における  $MWSS$  を計算する。

### 3.3.3 Normalized Wall Shear Stress (NWSS)

患者個人の流入条件を得ることは一般的に困難である。 $WSS$  は流入条件に依存するため、流入条件が実際の条件とは異なる場合、 $WSS$  の値には再現性がなく意味を持たない。そこで、一般的な流入条件を使用しつつ  $WSS$  に意味を持たせ、症例間でその値を比較することを可能にするために、ノーマライズという処理が施されることがある<sup>[58]</sup>。ノーマライズされた  $WSS$  (normalized  $WSS$ :  $NWSS$ ) は次式で与えられる。

$$NWSS = \frac{WSS_a}{WSS_v} \quad (3.4)$$

ここで、 $WSS_a$  は脳動脈瘤内壁面に作用する平均  $WSS$ 、 $WSS_v$  は母血管に作用する平均  $WSS$  である。また、 $MWSS$  に対してもノーマライズを行う ( $MNWSS$ )。  $MNWSS$  は次式で計算される。

$$MNWSS = \frac{MWSS_a}{WSS_v} \quad (3.5)$$

$MWSS_a$  は脳動脈瘤内壁面に作用する最大  $WSS$  である。本研究で使用される3つの脳動脈瘤モデルに対しては、図 3-7 に示すように脳動脈瘤、母血管領域を定義する。動脈瘤-母血管の境界 (ネック面) は計算格子作成時に手動で作成する。母血管の入口、出口は、動脈瘤のネックから血管に沿って遠位側、近位側にそ

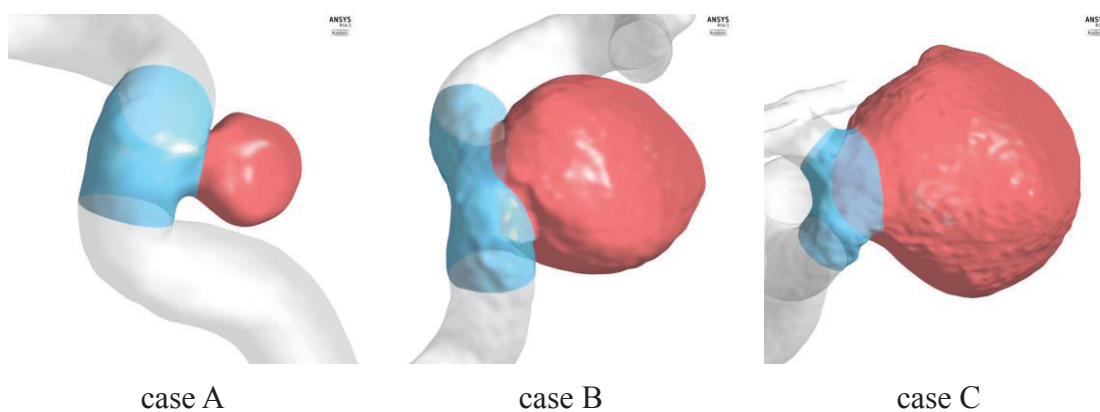


Fig. 3-7 Aneurysm (red) and parent artery (blue) regions

れぞれ 1 mm のところに、血管に対して垂直に作成される<sup>[35]</sup>.

### 3.3.4 Energy Loss (*EL*)

脳動脈瘤内を流れが通過する際に流れが消費するエネルギー (*EL*) が脳動脈瘤の破裂に関係していると先行研究で報告されている<sup>[59]</sup>. 母血管の入口を通過し、脳動脈瘤内あるいは母血管内を経由しながら母血管の出口を通過するまでのエネルギーの損失量を計算する. *EL* は次式で計算される.

$$EL = \frac{V_{in}(P_{0,in} - P_{0,out})}{Volume} \quad (3.6)$$

ここで、添え字 *in*, *out* はそれぞれ、脳動脈瘤のネック部から近位側、遠位側に 1 mm のところ (図 3-7 参照) の検査面を表し、*V* は検査面を通過する体積流量、*P<sub>0</sub>* は検査面での平均総圧、*Volume* は検査体積の体積である.

### 3.3.5 Pressure Loss coefficient (*PLc*)

管形状によるエネルギーの損失量を表す無次元量である Pressure Loss coefficient (*PLc*) は、先行研究において、脳動脈瘤の破裂を予測できるパラメーターである可能性が示された<sup>[35]</sup>. *PLc* は次の式で表される.

$$PLc = \frac{P_{0,in} - P_{0,out}}{\frac{1}{2} \rho v_{in}^2} \quad (3.7)$$

$\frac{1}{2} \rho v_{in}^2$  は入口検査面における平均動圧である.

### 3.3.6 Oscillatory Shear Index (*OSI*)

1 拍動における *WSS* の働く方向の変化を見るパラメーターであり、次式で表される<sup>[36][57][60]</sup>.

$$OSI = \frac{1}{2} \left( 1 - \frac{\left| \int_0^T WSS dT \right|}{\int_0^T |WSS| dT} \right) \quad (3.8)$$

*T* [s] は 1 拍動の周期である. *WSS* が働く方向の変化が大きければ *OSI* は大きい値となり、変化が小さければ *OSI* は小さい値となる. 本研究では、脳動脈瘤内壁面に作用する平均 *OSI* を計算する.

### 3.4 結果

拡張末期（拍動流入条件で最小流量となる時）での脳動脈瘤と母血管を通る断面における速度ベクトル場を図 3-8~3-10 に示す。例えば，case C における渦中心の位置など，動脈瘤が大きいほど粘度モデルの違いによって流れ場に僅かな変化が見られるが，流れのパターンに大きな違いは認められない。

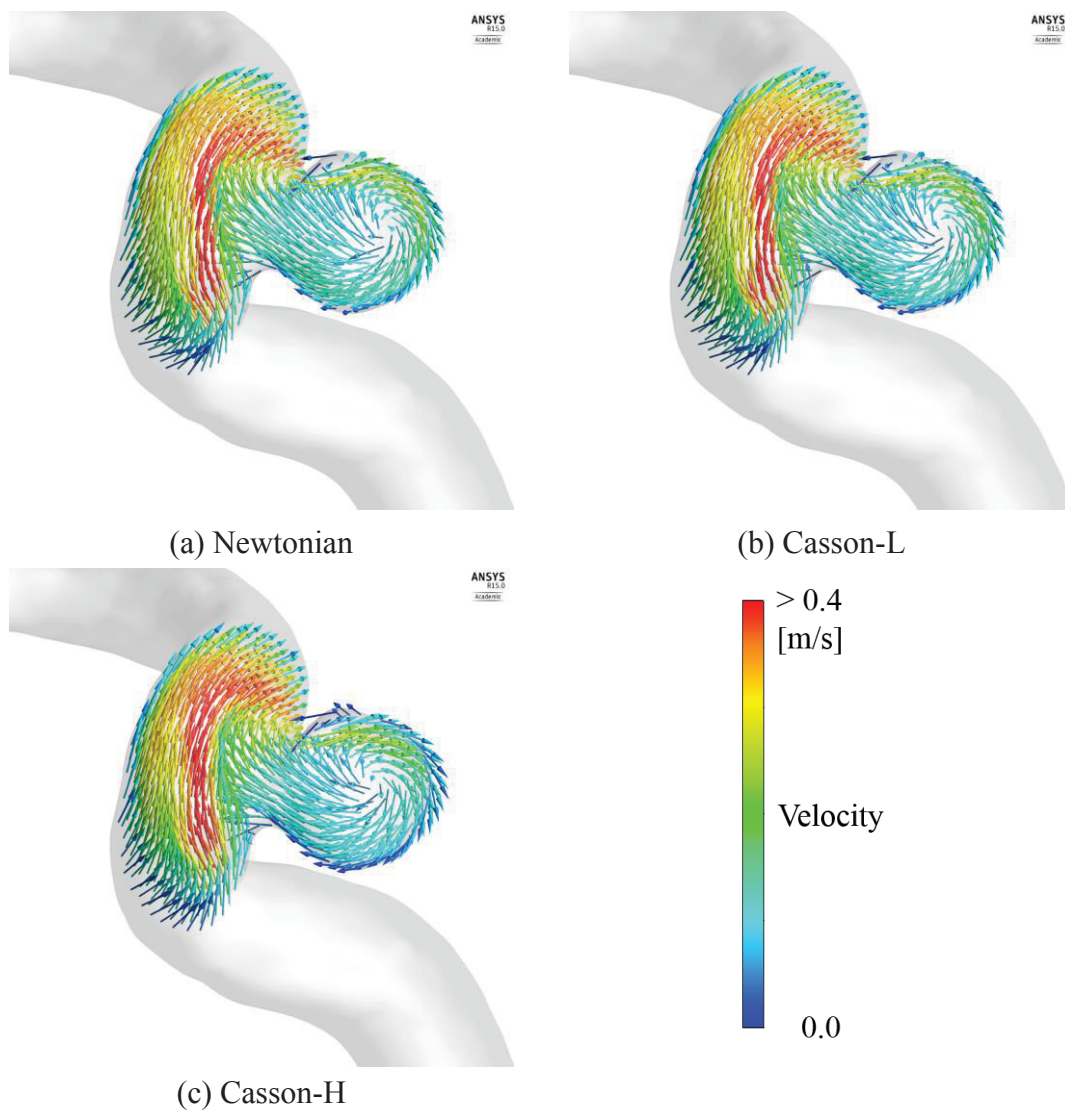


Fig. 3-8 Velocity vector fields at the end diastole on a representative cross-sectional plane in case A

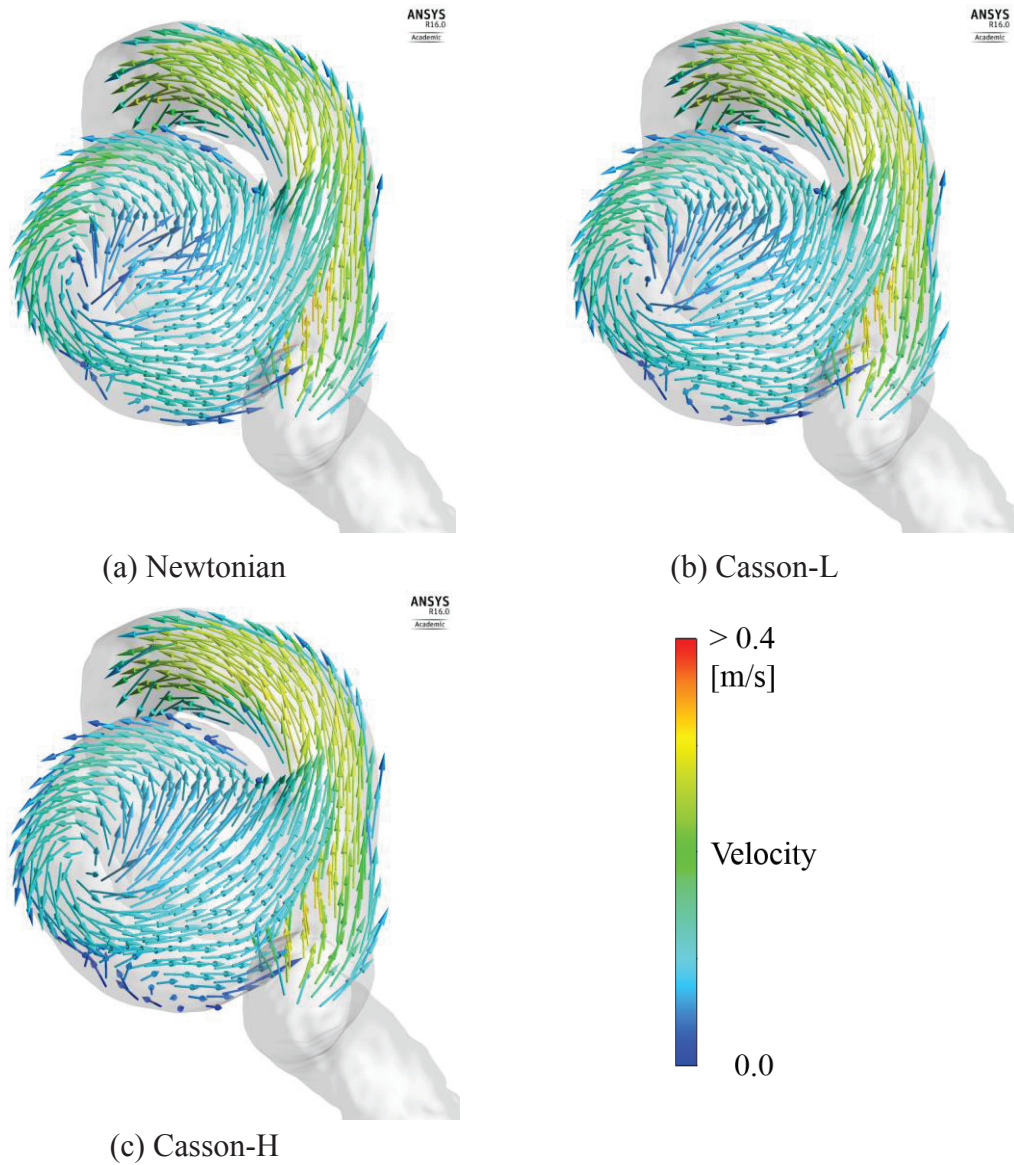


Fig. 3-9 Velocity vector fields at the end diastole on a representative cross-sectional plane in case B

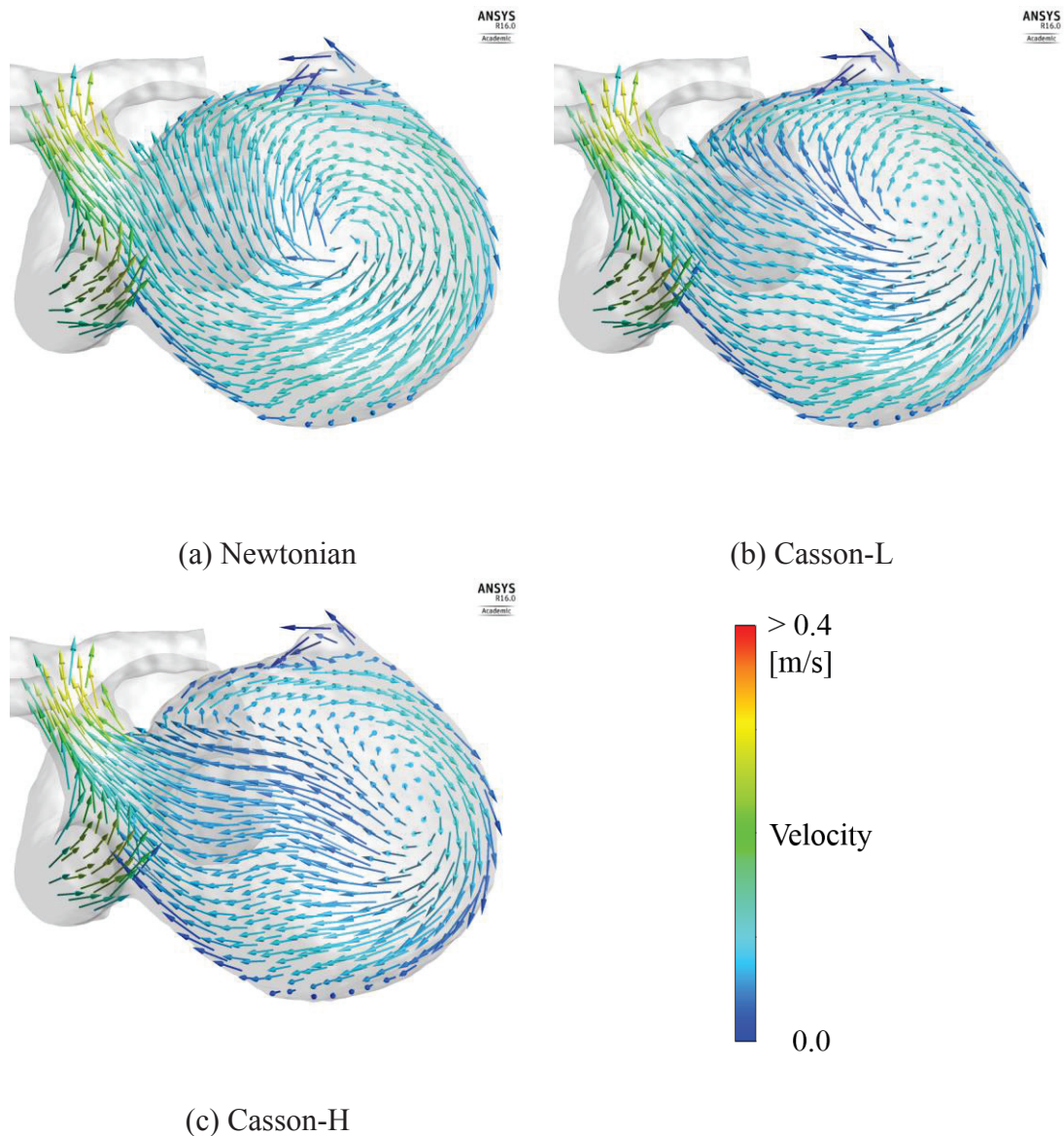


Fig. 3-10 Velocity vector fields at the end diastole on a representative cross-sectional plane in case C

表 3-1 に各パラメーターの計算結果を示す。瘤内の平均速度  $AV$  (表 3-1(a)参照) を比較すると、大きい脳動脈瘤ほど  $AV$  が低い。大きい動脈瘤ほど瘤内の流れ場は淀みやすいことが確認できる。さらに、粘度モデルの粘度が高いほど  $AV$  は低い。すなわち、Casson-H・Casson-L・Newtonian モデルの順に  $AV$  は低い。粘度が高いほど粘性抵抗が増加し、速度は減少するためである。最も大きい脳動脈瘤モデル (case C) において Casson-H モデルを使用した場合に最も大きな差の割合が生じ、Newtonian モデルを使用した場合の 73.2%の値を示しており、

26.8%の大きな差の割合が認められる。瘤内の平均せん断速度（表 3-1(b)参照）を比較すると、大きい脳動脈瘤ほど瘤内平均せん断速度が低い。瘤内の  $AV$  と同様に、大きい動脈瘤ほど瘤内の流れ場は淀みやすいことが確認できる。最も大きい動脈瘤モデルの case C においては粘度モデルに関わらず瘤内の粘度が非ニュートン域（およそ  $\dot{\gamma} < 140 \text{ s}^{-1}$ ）<sup>[32]</sup>に達していることがわかる。すなわち、26.8%の瘤内  $AV$  に関する大きな差の割合は、非ニュートン性の影響が寄与していることが示唆される。一方、最も小さい動脈瘤モデルの case A では瘤内の平均せん断速度は非ニュートン域に達していないが、Casson-H モデルを使用した場合、Newtonian モデルに対して瘤内  $AV$  に 17.8%の比較的大きな差の割合が認められる。

表 3-2(a)に瘤内  $AV$  に関して計測値に基づく平均粘度モデルを使用した結果と非ニュートン粘度モデルを使用した結果の比較を示す。Newt-H モデルを使用した場合、Casson-H モデルを使用した結果に対する差の割合が case C において 10.9%であり、非ニュートン性の影響が認められる。一方、case A においては、その差の割合が 0.1%であり、非ニュートン性の影響はほとんど認められない。母血管における  $AV$ ,  $AWSS$ ,  $NWSS$  に関しては脳動脈瘤モデルに関係なくほとんど差の割合が認められなかった（表 3-2(b)~(d)参照）。

母血管内における  $AV$ （表 3-1(c)参照）を比較すると、同様に粘度モデルの粘度が高いほど、母血管内  $AV$  は低い傾向が見られるが、粘度モデルに関わらずほとんど差の割合が見られない（最大で 6.0%）。

脳動脈瘤および母血管壁面における平均粘度をそれぞれ表 3-1(d)および 3-1(e)に示す。修正 Casson モデル（非ニュートン粘度モデル）を使用した場合、どの大きさの動脈瘤に対しても、動脈瘤壁面における平均粘度が母血管における平均粘度よりも高い値を示している。すなわち、母血管内よりも瘤内のほうが、流れが淀みやすい。1 拍動で平均された脳動脈瘤および血管表面での粘度分布を図 3-11 に示す。脳動脈瘤が大きいほど、瘤壁面での粘度が高い。脳動脈瘤が大きいほど、瘤内の流れ場が淀むことで血液の非ニュートン性の影響が大きくなるためである。

1 拍動で平均された脳動脈瘤および母血管表面での  $WSS$  分布を図 3-12 に示す。全ての case において、修正 Casson モデルを使用した場合、Newtonian モデルを

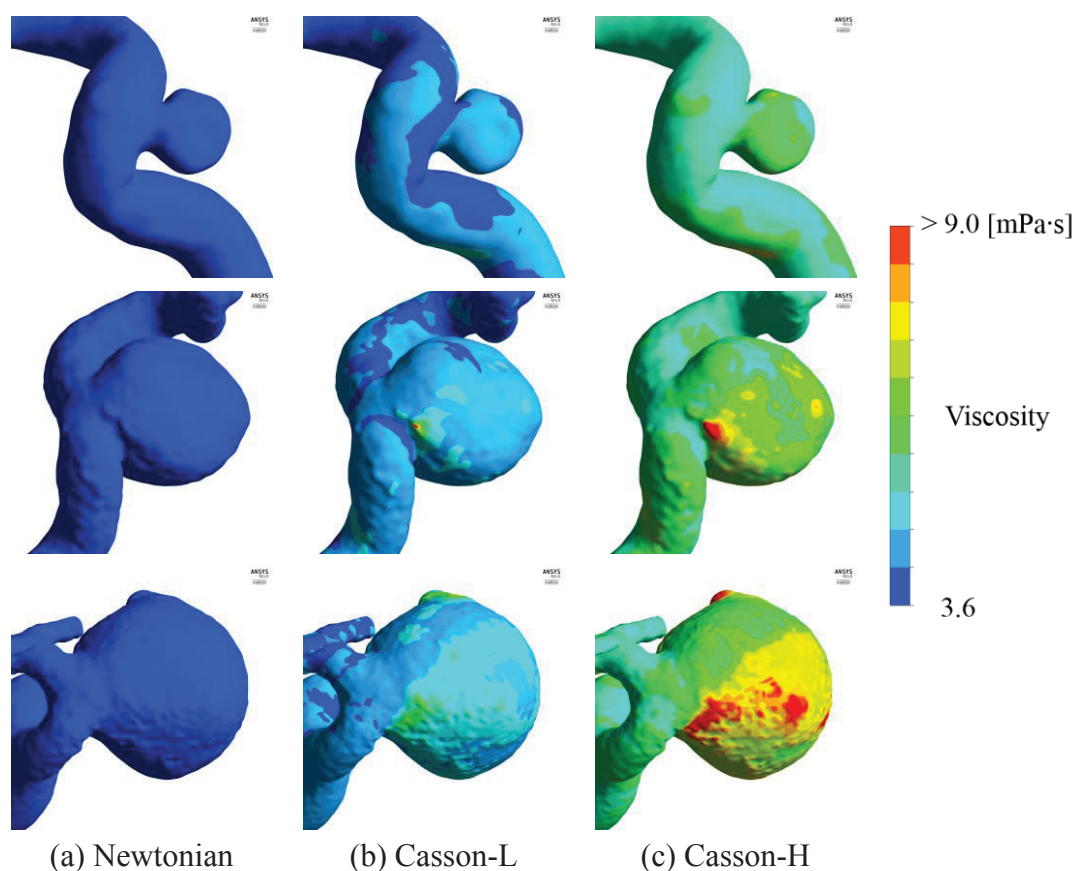


Fig. 3-11 Time-averaged viscosity distribution (case A, top; case B, medium; case C, bottom)

使用した結果と比べると部分的に  $WSS$  の大きさの違いが確認できる。しかしながら、 $WSS$  が高い領域や低い領域の位置など、全体的には分布にほとんど違いが見られない。

Newtonian モデルを使用し 1 拍動で平均された結果で除した、1 拍動で平均された脳動脈瘤および血管表面での  $WSS$  分布を図 3-13 に示す。すなわち、Newtonian モデルを使用した結果は、その結果で除されているため、全ての  $WSS$  分布が 1 を示している。修正 Casson モデルを使用した結果において、Newtonian モデルを使用した結果よりも  $WSS$  が著しく高い部分が確認できる。同時に、Newtonian モデルを使用した結果よりも  $WSS$  が低い部分も確認できる。すなわち、Newtonian モデルを使用した結果は  $WSS$  を過大に示した領域と、過小に示した領域を併せ持つことが分かる。修正 Casson モデルと Newtonian モデルを使用した場合のこのような結果の違いは、動脈瘤が大きいほど際立っている。また、母血管を含む血管よりも、動脈瘤壁面上のほうがその結果の違いが際立つ



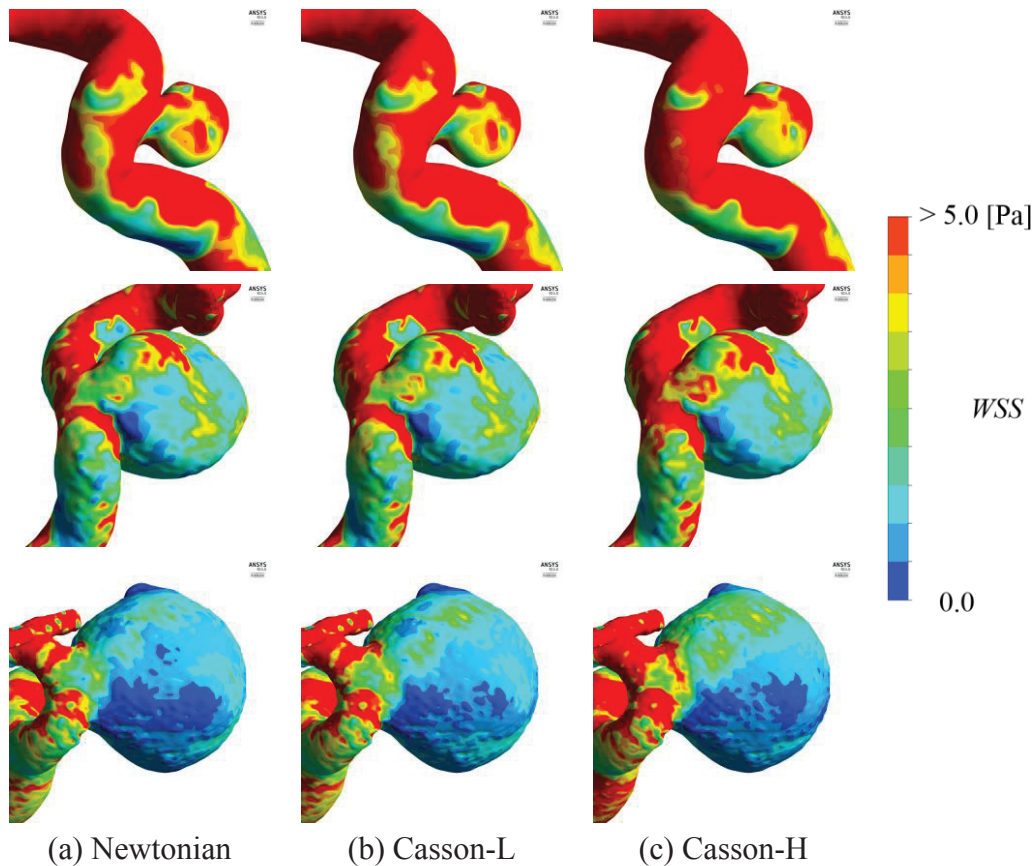


Fig. 3-12 Time-averaged  $WSS$  distribution (case A, top; case B, medium; case C, bottom)

ている。

動脈瘤壁面における  $AWSS$  (表 3-1(f)参照) を比較すると、case A において、粘度モデルの粘度が高いほど  $AWSS$  は低い。Casson-H モデルを使用した場合、動脈瘤壁面における平均粘度は Newtonian モデルを使用した結果より 64.3%高いが、 $AWSS$  は Newtonian モデルを使用した結果の 94.9%であり、その差の割合は無視できるほどである。一方、case B および case C においては、粘度モデルの粘度が低いほど  $AWSS$  は低い。

母血管における  $AWSS$  (表 3-1(g)参照) に関しては、全ての case において粘度モデルの粘度が高いほど高い値を示している。最も大きい脳動脈瘤モデル (case C) において Casson-H モデルを使用した場合に最も大きな差の割合が生じており、Newtonian モデルを使用した場合の 134.6%の値を示している。

$MWSS$  (表 3-1(h)参照) は粘度モデルの粘度が高いほど高い値を示している。最も大きい脳動脈瘤モデル (case C) において Casson-H モデルを使用した場合

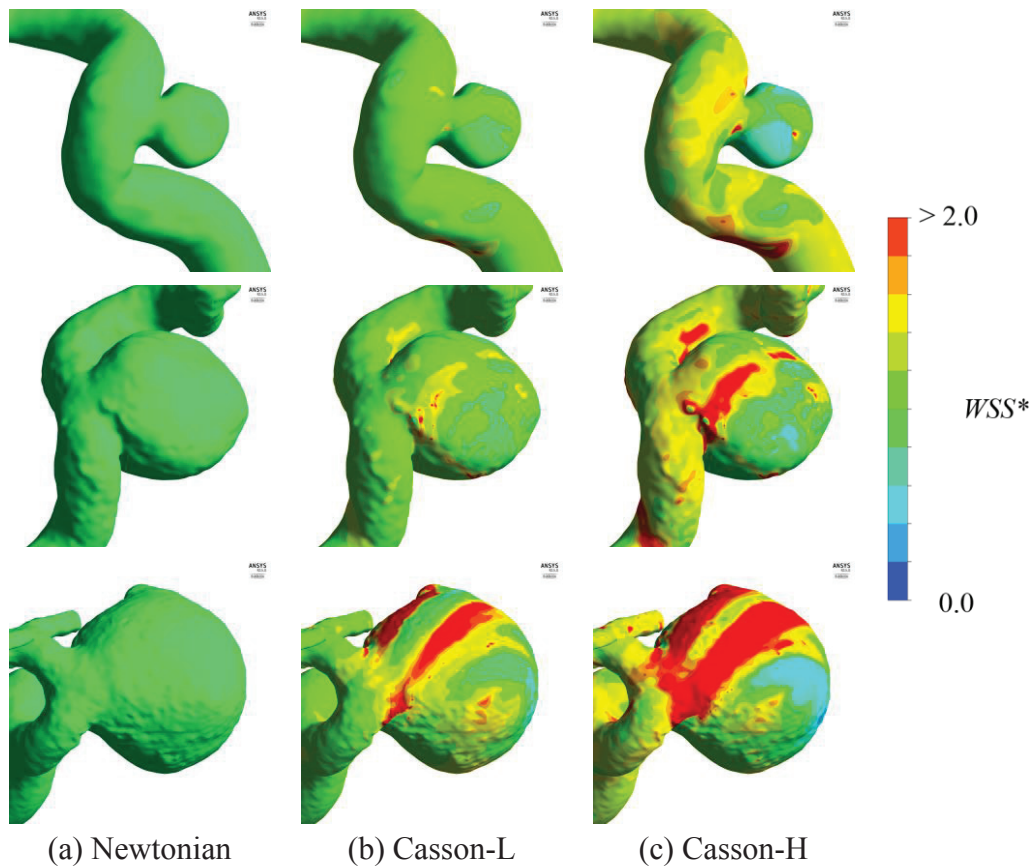


Fig. 3-13 Time-averaged  $WSS$  distribution normalized by local  $WSS$  values from the result with the Newtonian model (case A, top; case B, medium; case C, bottom) に最も大きな差の割合が生じており, Newtonian モデルを使用した場合の 130.2% の値を示している. また, どの大きさの脳動脈瘤においても Casson-H モデルを使用した場合, 10%以上の差の割合が生じている.

$NWSS$  (表 3-1(i)参照) は粘度モデルの粘度が高いほど低い値を示している. 最も小さい脳動脈瘤モデル (case A) において Casson-H モデルを使用した場合に最も大きな差の割合が生じており, Newtonian モデルを使用した場合の 75.0% の値を示している. また, どの大きさの脳動脈瘤においても Casson-H モデルを使用した場合, 10%以上の差の割合が生じている.

$MNWSS$  (表 3-1(j)参照) は粘度モデルの粘度が高いほど低い値を示している. 中間サイズの脳動脈瘤モデル (case B) において Casson-H モデルを使用した場合に最も大きな差の割合が生じており, Newtonian モデルを使用した場合の 87.3%の値を示している.

$EL$  (表 3-1(k)参照) は脳動脈瘤が大きいかほど低い値を示している. 最も大きい

脳動脈瘤モデル (case C) において Casson-H モデルを使用した場合に最も大きな差の割合が生じており, Newtonian モデルを使用した場合の 113.3%の値を示している. また, どの大きさの脳動脈瘤においても Casson-H モデルを使用した場合, 10%以上の差の割合が生じている.

$PLc$  (表 3-1(l)参照) は粘度モデルの粘度が高いほど高い値を示している. 最も大きい脳動脈瘤モデル (case C) において Casson-H モデルを使用した場合に最も大きな差の割合が生じており, Newtonian モデルを使用した場合の 120.1%の値を示している. また, どの大きさの脳動脈瘤においても Casson-H モデルを使用した場合, 10%以上の差の割合が生じている.

最後に,  $OSI$  に関して, 先行研究<sup>[37][57][60]</sup>でも示されているように平均  $OSI$  の値は一般的に  $10^{-2} \sim 10^{-3}$  のオーダーで小さい. ゆえに, 小さな差が大きな相対誤差を生じ, 相対誤差で見ると  $OSI$  は粘度モデルのような計算条件だけでなく, 計算格子にも依存する. 粘度モデルの違いによって  $OSI$  に大きな差の割合が生じているが (表 3-1(m)参照), これらは計算格子にも依存していることに注意されたい.

Table 3-1 Absolute values of the parameters, differences of the parameters from the result with the Newtonian model, and ratios of the parameters to the result of the Newtonian model

| (a)    | $AV$ in the aneurysm [m/s] | Difference from the Newtonian model [m/s] | Ratio to the Newtonian model [%] |      |
|--------|----------------------------|---|----------------------------------|------|
|        | Newtonian                  | 0.202                                     | 0                                | 100  |
| Case A | Casson-L                   | 0.191                                     | -0.012                           | 94.3 |
|        | Casson-H                   | 0.166                                     | -0.036                           | 82.2 |
|        | Newtonian                  | 0.167                                     | 0                                | 100  |
| Case B | Casson-L                   | 0.161                                     | -0.006                           | 96.5 |
|        | Casson-H                   | 0.149                                     | -0.018                           | 89.3 |
|        | Newtonian                  | 0.116                                     | 0                                | 100  |
| Case C | Casson-L                   | 0.104                                     | -0.012                           | 89.8 |
|        | Casson-H                   | 0.085                                     | -0.031                           | 73.2 |

| (b)    | Average shear rate in the aneurysm [ $s^{-1}$ ] | Difference from the Newtonian model [ $s^{-1}$ ] | Ratio to the Newtonian model [%] |      |
|--------|---|--|----------------------------------|------|
|        | Newtonian                                       | 534  | 0                                | 100  |
| Case A | Casson-L  | 495  | -40                              | 92.6 |
|        | Casson-H  | 420  | -114                             | 78.7 |
|        | Newtonian                                       | 193  | 0                                | 100  |
| Case B | Casson-L  | 179  | -14                              | 92.8 |
|        | Casson-H  | 160  | -33                              | 83.1 |
|        | Newtonian                                       | 94   | 0                                | 100  |
| Case C | Casson-L  | 81   | -12                              | 86.9 |
|        | Casson-H  | 66   | -28                              | 70.4 |

| (c)    | $AV$ in the parent artery [m/s] | Difference from the Newtonian model [m/s] | Ratio to the Newtonian model [%] |      |
|--------|---------------------------------|---|----------------------------------|------|
| Case A | Newtonian                       | 0.353                                     | 0                                | 100  |
|        | Casson-L                        | 0.350                                     | -0.003                           | 99.2 |
|        | Casson-H                        | 0.346                                     | -0.007                           | 98.0 |
| Case B | Newtonian                       | 0.240                                     | 0                                | 100  |
|        | Casson-L                        | 0.238                                     | -0.002                           | 99.0 |
|        | Casson-H                        | 0.234                                     | -0.007                           | 97.2 |
| Case C | Newtonian                       | 0.250                                     | 0                                | 100  |
|        | Casson-L                        | 0.243                                     | -0.007                           | 97.3 |
|        | Casson-H                        | 0.235                                     | -0.015                           | 94.0 |

| (d)    | Average viscosity over the aneurysm [mPa·s] | Difference from the Newtonian model [mPa·s] | Ratio to the Newtonian model [%] |       |
|--------|---|---|----------------------------------|-------|
| Case A | Newtonian                                   | 3.600                                       | 0                                | 100   |
|        | Casson-L                                    | 4.227                                       | 0.627                            | 117.4 |
|        | Casson-H                                    | 5.916                                       | 2.316                            | 164.3 |
| Case B | Newtonian                                   | 3.600                                       | 0                                | 100   |
|        | Casson-L                                    | 4.418                                       | 0.818                            | 122.7 |
|        | Casson-H                                    | 6.256                                       | 2.656                            | 173.8 |
| Case C | Newtonian                                   | 3.600                                       | 0                                | 100   |
|        | Casson-L                                    | 4.760                                       | 1.160                            | 132.2 |
|        | Casson-H                                    | 7.074                                       | 3.474                            | 196.5 |

| (e)    | Average viscosity<br>over the parent<br>artery [mPa·s] | Difference from the<br>Newtonian model<br>[mPa·s] | Ratio to the Newtonian<br>model [%] |       |
|--------|--|---|-------------------------------------|-------|
|        | Newtonian  | 3.600   | 0                                   | 100   |
| Case A | Casson-L   | 4.159   | 0.559                               | 115.5 |
|        | Casson-H   | 5.665   | 2.065                               | 157.4 |
|        | Newtonian  | 3.600   | 0                                   | 100   |
| Case B | Casson-L   | 4.290   | 0.690                               | 119.2 |
|        | Casson-H   | 5.883   | 2.283                               | 163.4 |
|        | Newtonian  | 3.600   | 0                                   | 100   |
| Case C | Casson-L   | 4.253   | 0.653                               | 118.1 |
|        | Casson-H   | 5.815   | 2.215                               | 161.5 |

| (f)    | <i>AWSS</i> over the<br>aneurysm [Pa] | Difference from the<br>Newtonian model [Pa] | Ratio to the Newtonian<br>model [%] |       |
|--------|---------------------------------------|---|-------------------------------------|-------|
|        | Newtonian                             | 4.971                                       | 0                                   | 100   |
| Case A | Casson-L                              | 4.925                                       | -0.046                              | 99.1  |
|        | Casson-H                              | 4.715                                       | -0.256                              | 94.9  |
|        | Newtonian                             | 2.360                                       | 0                                   | 100   |
| Case B | Casson-L                              | 2.478                                       | 0.118                               | 105.0 |
|        | Casson-H                              | 2.675                                       | 0.315                               | 113.4 |
|        | Newtonian                             | 0.959                                       | 0                                   | 100   |
| Case C | Casson-L                              | 1.053                                       | 0.095                               | 109.9 |
|        | Casson-H                              | 1.096                                       | 0.138                               | 114.4 |

| (g)    | <i>AWSS</i> over the parent artery [Pa] | Difference from the Newtonian model [Pa] | Ratio to the Newtonian model [%] |       |
|--------|---|--|----------------------------------|-------|
|        | Newtonian                               | 7.429                                    | 0                                | 100   |
| Case A | Casson-L                                | 7.962                                    | 0.533                            | 107.2 |
|        | Casson-H                                | 9.392                                    | 1.963                            | 126.4 |
|        | Newtonian                               | 3.972                                    | 0                                | 100   |
| Case B | Casson-L                                | 4.329                                    | 0.357                            | 109.0 |
|        | Casson-H                                | 5.149                                    | 1.176                            | 129.6 |
|        | Newtonian                               | 4.148                                    | 0                                | 100   |
| Case C | Casson-L                                | 4.609                                    | 0.461                            | 111.1 |
|        | Casson-H                                | 5.582                                    | 1.435                            | 134.6 |

| (h)    | <i>MWSS</i> [Pa] | Difference from the Newtonian model [Pa] | Ratio to the Newtonian model [%] |       |
|--------|------------------|--|----------------------------------|-------|
|        | Newtonian        | 34.633                                   | 0                                | 100   |
| Case A | Casson-L         | 36.164                                   | 1.531                            | 104.4 |
|        | Casson-H         | 40.602                                   | 5.969                            | 117.2 |
|        | Newtonian        | 24.152                                   | 0                                | 100   |
| Case B | Casson-L         | 24.642                                   | 0.490                            | 102.0 |
|        | Casson-H         | 27.315                                   | 3.163                            | 113.1 |
|        | Newtonian        | 15.051                                   | 0                                | 100   |
| Case C | Casson-L         | 16.686                                   | 1.635                            | 110.9 |
|        | Casson-H         | 19.599                                   | 4.547                            | 130.2 |

| (i)    | <i>NWSS</i> |       | Difference from the<br>Newtonian model | Ratio to the Newtonian<br>model [%] |
|--------|-------------|-------|--|-------------------------------------|
|        | Newtonian   | 0.669 | 0.000                                  | 100                                 |
| Case A | Casson-L    | 0.619 | -0.051                                 | 92.4                                |
|        | Casson-H    | 0.502 | -0.167                                 | 75.0                                |
|        | Newtonian   | 0.594 | 0.000                                  | 100                                 |
| Case B | Casson-L    | 0.572 | -0.022                                 | 96.3                                |
|        | Casson-H    | 0.520 | -0.074                                 | 87.5                                |
|        | Newtonian   | 0.231 | 0.000                                  | 100                                 |
| Case C | Casson-L    | 0.229 | -0.003                                 | 98.9                                |
|        | Casson-H    | 0.196 | -0.035                                 | 85.0                                |

| (j)    | <i>MNWSS</i> |       | Difference from the<br>Newtonian model | Ratio to the Newtonian<br>model [%] |
|--------|--------------|-------|--|-------------------------------------|
|        | Newtonian    | 4.662 | 0                                      | 100                                 |
| Case A | Casson-L     | 4.542 | -0.120                                 | 97.4                                |
|        | Casson-H     | 4.323 | -0.339                                 | 92.7                                |
|        | Newtonian    | 6.080 | 0                                      | 100                                 |
| Case B | Casson-L     | 5.692 | -0.388                                 | 93.6                                |
|        | Casson-H     | 5.305 | -0.775                                 | 87.3                                |
|        | Newtonian    | 3.629 | 0                                      | 100                                 |
| Case C | Casson-L     | 3.620 | -0.008                                 | 99.8                                |
|        | Casson-H     | 3.511 | -0.118                                 | 96.7                                |



| (k)    | $EL$ [W/m <sup>3</sup> ] | Difference from the<br>Newtonian model<br>[W/m <sup>3</sup> ] | Ratio to the Newtonian<br>model [%] |       |
|--------|--------------------------|---|-------------------------------------|-------|
| Case A | Newtonian                | 3136  | 0                                   | 100   |
|        | Casson-L                 | 3229  | 94                                  | 103.0 |
|        | Casson-H                 | 3468  | 332                                 | 110.6 |
| Case B | Newtonian                | 447   | 0                                   | 100   |
|        | Casson-L                 | 465   | 18                                  | 104.0 |
|        | Casson-H                 | 504   | 56                                  | 112.6 |
| Case C | Newtonian                | 111   | 0                                   | 100   |
|        | Casson-L                 | 110   | -1                                  | 98.9  |
|        | Casson-H                 | 126   | 15                                  | 113.3 |

| (l)    | $PLc$     | Difference from the<br>Newtonian model | Ratio to the Newtonian<br>model [%] |       |
|--------|-----------|--|-------------------------------------|-------|
| Case A | Newtonian | 0.901                                  | 0                                   | 100   |
|        | Casson-L  | 0.926                                  | 0.025                               | 102.8 |
|        | Casson-H  | 0.991                                  | 0.090                               | 110.0 |
| Case B | Newtonian | 2.294                                  | 0                                   | 100   |
|        | Casson-L  | 2.417                                  | 0.122                               | 105.3 |
|        | Casson-H  | 2.652                                  | 0.358                               | 115.6 |
| Case C | Newtonian | 1.579                                  | 0                                   | 100   |
|        | Casson-L  | 1.722                                  | 0.143                               | 109.1 |
|        | Casson-H  | 1.897                                  | 0.317                               | 120.1 |

| (m)    | <i>OSI</i> | Difference from the<br>Newtonian model | Ratio to the Newtonian<br>model [%] |      |
|--------|------------|--|-------------------------------------|------|
|        | Newtonian  | 0.0059                                 | 0                                   | 100  |
| Case A | Casson-L   | 0.0056                                 | -0.0003                             | 94.8 |
|        | Casson-H   | 0.0058                                 | -0.0001                             | 98.6 |
|        | Newtonian  | 0.0240                                 | 0                                   | 100  |
| Case B | Casson-L   | 0.0189                                 | -0.0051                             | 78.9 |
|        | Casson-H   | 0.0134                                 | -0.0106                             | 55.8 |
|        | Newtonian  | 0.0353                                 | 0                                   | 100  |
| Case C | Casson-L   | 0.0256                                 | -0.0097                             | 72.6 |
|        | Casson-H   | 0.0147                                 | -0.0206                             | 41.7 |

Table 3-2 Comparison of the results with the non-Newtonian model based on the measured data (Casson-H, Casson-L) to the Newtonian model based on the measured data (Newt-H, Newt-L)

| (a)    | <i>AV</i> in the aneurysm [m/s] | Relative difference [%] |      |
|--------|---------------------------------|-------------------------|------|
| Case A | Casson-H                        | 0.166                   | 0.1  |
|        | Newt-H                          | 0.167                   |      |
|        | Casson-L                        | 0.191                   | -2.9 |
|        | Newt-L                          | 0.185                   |      |
| Case B | Casson-H                        | 0.149                   | 2.2  |
|        | Newt-H                          | 0.153                   |      |
|        | Casson-L                        | 0.161                   | -0.4 |
|        | Newt-L                          | 0.161                   |      |
| Case C | Casson-H                        | 0.085                   | 10.9 |
|        | Newt-H                          | 0.094                   |      |
|        | Casson-L                        | 0.104                   | 2.0  |
|        | Newt-L                          | 0.106                   |      |

| (b)    | $AV$ in the parent artery [m/s] | Relative difference [%] |
|--------|---------------------------------|-------------------------|
| Case A | Casson-H                        | 0.346                   |
|        | Newt-H                          | 0.345                   |
|        | Casson-L                        | 0.350                   |
|        | Newt-L                          | 0.349                   |
| Case B | Casson-H                        | 0.234                   |
|        | Newt-H                          | 0.234                   |
|        | Casson-L                        | 0.238                   |
|        | Newt-L                          | 0.237                   |
| Case C | Casson-H                        | 0.235                   |
|        | Newt-H                          | 0.237                   |
|        | Casson-L                        | 0.243                   |
|        | Newt-L                          | 0.243                   |

| (c)    | $AWSS$ over the aneurysm [Pa] | Relative difference [%] |
|--------|-------------------------------|-------------------------|
| Case A | Casson-H                      | 4.715                   |
|        | Newt-H                        | 4.696                   |
|        | Casson-L                      | 4.925                   |
|        | Newt-L                        | 4.902                   |
| Case B | Casson-H                      | 2.675                   |
|        | Newt-H                        | 2.674                   |
|        | Casson-L                      | 2.478                   |
|        | Newt-L                        | 2.527                   |
| Case C | Casson-H                      | 1.096                   |
|        | Newt-H                        | 1.099                   |
|        | Casson-L                      | 1.053                   |
|        | Newt-L                        | 1.061                   |

| (d)    |          | <i>NWSS</i> | Relative difference [%] |
|--------|----------|-------------|-------------------------|
| Case A | Casson-H | 0.502       | -2.9                    |
|        | Newt-H   | 0.487       |                         |
|        | Casson-L | 0.619       | -6.5                    |
|        | Newt-L   | 0.579       |                         |
| Case B | Casson-H | 0.520       | -0.5                    |
|        | Newt-H   | 0.517       |                         |
|        | Casson-L | 0.572       | -2.7                    |
|        | Newt-L   | 0.557       |                         |
| Case C | Casson-H | 0.196       | -0.2                    |
|        | Newt-H   | 0.196       |                         |
|        | Casson-L | 0.229       | -4.1                    |
|        | Newt-L   | 0.219       |                         |

### 3.5 考察

本章では、健康な男女各 1 名の血液から計測された粘度特性を使用し、脳動脈瘤の実形状を使用した血流解析を行った。血流解析に対する粘度モデルの非ニュートン性の影響を調査した研究は過去に行われているが、先行研究ではある一般的な非ニュートン粘度モデルを使用して検証されている。本章では、脳動脈瘤の大きさによる非ニュートン性の影響の違いと、実際に存在する血液粘度モデルの個人差が脳動脈瘤内の血流解析に与える影響を検証した。

まず、流れ場の比較を行ったところ、特に case C において、粘度モデルの違いによって脳動脈瘤内の速度ベクトル場にわずかな違いを認めた。大きい脳動脈瘤に対しては、詳細な流れ場が必要な場合は一般的なニュートン粘度モデルは適さないかもしれない。

次に、非ニュートン粘度モデルを使用して得られた流体力学的パラメータを、ニュートン粘度モデルより得たそれらとそれぞれ比較した。いくつかのパラメータにおいて、粘度が高い非ニュートン粘度モデル (Casson-H モデル) を使用した場合に大きな差の割合が認められた。予想できるように、大きい脳動脈瘤ほど非ニュートン性の影響が大きいことが確認された。瘤内平均速度  $AV$  を比較すると、瘤が大きいほど粘度モデルの違いによる瘤内  $AV$  の差の割合が大き

いことが認められた。特に、大きい動脈瘤モデル (case C) においてその差の割合は大きく、非ニュートン性の影響が確認された。したがって、大きい動脈瘤では非ニュートン性の影響は無視できない可能性がある。

小さい動脈瘤モデルの case A では非ニュートン性の影響は認められなかったが、粘度モデルの違いによって瘤内  $AV$  に比較的大きな差の割合が認められた。したがって、ニュートン域における粘度の個人差の影響は大きさに関係なく無視できない可能性がある。

その他のいくつかのパラメーター、特に、 $MWSS$  (30%) および  $NWSS$  (25%) に大きな差の割合が認められた。3.3.3 節に記述したように、一般的な流入条件を使用して脳動脈瘤の CFD 解析を行った場合に、症例間での比較を可能にするために  $WSS$  はノーマライズされることがある。本研究の結果では、最も小さい脳動脈瘤モデル (Case A) において、Casson-H モデル (非ニュートン粘度モデル) を使用した結果とニュートン粘度モデルを使用した結果の差の割合を比較したとき、ノーマライズされた  $WSS$  ( $NWSS$ ) に関する差の割合は、ノーマライズされていない  $WSS$  ( $AWSS$ ) に関する差の割合よりも大きかった。すなわち、 $AWSS$  よりも  $NWSS$  のほうが粘度モデルの違いによる影響が大きかった。この結果から、ノーマライズしても粘度モデルの違いによる影響を取り除くことはできず、むしろ影響を強くすることがある可能性が考えられる。Xiang ら<sup>[44]</sup> (2012) は、脳動脈瘤の最大直径が母血管の最大直径の 2 倍以上であれば、bleb を持たなくても非ニュートン粘度モデルの使用を推奨している。bleb を持つ場合、bleb 内の流れは淀みやすく、非ニュートン性の影響は無視できない可能性があるためである。本章で解析した case A は、bleb を持たず、動脈瘤の最大直径は母血管の 2 倍以上もない。せん断速度や粘度の結果から、case A に対しては非ニュートン性の影響は小さいことがわかる。しかしながら、非ニュートン粘度モデル (Casson-H モデル) を使用した結果とニュートン粘度モデルを使用した結果を比較すると、 $NWSS$  に関して 25% の差の割合が確認され、この差の割合は無視できないと考える。この結果からもニュートン域における粘度の個人差の重要性が示唆される。

壁面せん断応力の定義はせん断速度と粘度の積で表される。瘤内において粘度が高いと流速が低くなり、せん断速度は減少する。したがって、粘度の増加

に対する壁面せん断応力の増加・減少の傾向は、粘度の増加とそれに依存するせん断速度の増加のバランスによって決定される。本 case においても二分化され、case A では粘度モデルの粘度の増加に対して瘤内壁面の平均せん断応力は減少傾向を示し、case B, case C では逆の傾向を示している。母血管における *AWSS* の結果を見ると、非ニュートン粘度モデルを使用した結果とニュートン粘度モデルを使用した結果の間に、動脈瘤における *AWSS* よりも大きな差が生じた。母血管においては粘度の違いに対して流速にほとんど差が見られず、粘度モデルの粘度の増加に従って *WSS* も増加している。したがって瘤壁面における *AWSS* よりも母血管壁面における *AWSS* のほうが粘度の増加に対する変化率が高く、*NWSS* は粘度の増加に対して減少傾向を示したと考えられる。

非ニュートン粘度モデルを使用した結果とニュートン粘度モデルを使用した結果との差の割合に関して、Casson-H モデルを比べた場合と、Casson-L モデルを比べた場合の差をとったものを表 3-3 に示す。*NWSS* や *MWSS* など、いくつかのパラメーターで 15%を超えるような比較的大きな差が見られる。この結果は、非ニュートン粘度モデルの導入だけでなく、粘度モデルの個人差も考慮する必要があることを示唆する。CFD を使用した物理パラメーターの計算によって破

Table 3-3 Comparison of the results between the non-Newtonian models. The values show the differences of the ratios shown in Table 3-1 between the two non-Newtonian models (i.e., the ratio of the Casson-H model was subtracted from that of the Casson-L model).

| Unit: %                                  | case A | case B | case C |
|--|--------|--------|--------|
| <i>AV</i> in the aneurysm                | 12.1   | 7.2    | 16.5   |
| Average viscosity over the aneurysm      | -46.9  | -51.0  | -64.3  |
| Average viscosity over the parent artery | -41.8  | -44.3  | -43.4  |
| <i>AWSS</i> over the aneurysm            | 4.2    | -8.4   | -4.5   |
| <i>AWSS</i> over the parent artery       | -19.2  | -20.6  | -23.5  |
| <i>MWSS</i>                              | -12.8  | -11.1  | -19.4  |
| <i>NWSS</i>                              | 17.4   | 8.9    | 13.9   |
| <i>MNWSS</i>                             | 4.7    | 6.4    | 3.0    |
| <i>EL</i>                                | -7.6   | -8.6   | -14.4  |
| <i>PLc</i>                               | -7.2   | -10.3  | -11.0  |

裂の予測を行うことを考えると、結果に対する粘度モデルの影響が大きいほど予測精度が不安定であり、粘度モデルの導入が必要であると考えられる。最も精度良く破裂予測が可能な物理パラメーターは明らかになっていないが、患者個人の粘度モデルが不明である場合は、粘度モデルに依存しないパラメーター（本章の場合、例えば *MNWSS*）の使用が推奨される。

### 3.6 リミテーション

本研究で使用した血液の物性値は健常者から得たものであり、解析対象となった 3 症例とは無関係である。血液粘度の個人差の影響が生じる可能性を検証するために、4 名の計測値から最も粘度が高い特性 (*Casson-H*) と最も粘度が低い特性 (*Casson-L*) を選択した。すなわち、本章で示された結果は極端な例かもしれない。しかし、同様な部位にある同様なサイズの脳動脈瘤に対して、本研究で使用した計測値のように血液が異なる粘度特性を持つ患者が存在する可能性が考えられ、個人の血液粘度特性を考慮した粘度モデルの重要性は示されていると考える。

### 3.7 結言

本章では、実際に存在する血液粘度モデルの個人差が脳動脈瘤内の血流シミュレーションに与える影響、および脳動脈瘤の大きさによる非ニュートン性の影響の違いを検証した。計測値に基づいた非ニュートン粘度モデルを使用した物理パラメーターの計算結果を、ニュートン粘度モデルを使用した計算結果と比較した。本研究で得られた知見は以下のとおりである。

- (1) 大まかな流れの特徴や *WSS* 分布を得たい場合は、粘度モデルの影響はほとんど認められず、一般的なニュートン粘度モデルを使用できる。
- (2) 大きい動脈瘤（少なくとも 20 mm 以上）では非ニュートン性は無視できない可能性があるため、非ニュートン粘度モデルを使用すべきである。
- (3) 瘤内平均速度 *AV* や *NWSS* など、計算するパラメーターによっては血液粘度の個人差を考慮した粘度モデルを使用すべきである。

# 第4章 患者個人の血液粘度を使用した血液粘度モデルの検証（要約）

## 4.1 緒言

第3章では、大きい動脈瘤（少なくとも 20 mm 以上）では非ニュートン性は無視できないこと、血液粘度の個人差を考慮した粘度モデルを使用すべきであることが示された。

本章では、実際の脳動脈瘤患者から採血された血液の粘度を使用した追加検証実験により、一般的なニュートン粘度モデルの適用可能条件を第3章よりもさらに明確にし、新たに流入条件の違いと粘度モデルの影響の関係についても検証を行う。

## 4.2 計算対象および計算条件

### 4.2.1 血液粘度計測方法

第3章と同じく Yamamoto ら（2010）<sup>[32]</sup>によって開発された落針式粘度計を使用し、抗血小板剤を服用していない患者に対し粘度計測を行う。

### 4.2.2 粘度モデル

式（3.2）で表される Casson モデルは以下の式に変形できる。

$$\sqrt{\tau} = \sqrt{\mu_0} \sqrt{\dot{\gamma}} + \sqrt{\tau_0} \quad (4.1)$$

計測値より、横軸に  $\sqrt{\dot{\gamma}}$ 、縦軸に  $\sqrt{\tau}$  をとったときの回帰直線を得ることで、その切片と傾きから  $\mu_0$  および  $\tau_0$  を得る。また、計測値から症例個々の平均粘度を計算し、その症例のニュートン粘度とする。平均粘度は、Yamamoto ら<sup>[32]</sup>の論文を参考にし、 $\dot{\gamma} > 160 \text{ [s}^{-1}\text{]}$ の範囲で測定されたデータの平均値とする。



### 4.2.3 計算手法

各症例に対し、流入条件として、(1) 17人の健康な成人（男性16:女性1, 20-39才）から計測され平均化された流量プロファイル<sup>[47]</sup>（図3-5）、あるいは(2) 入り口での平均  $WSS$  が 1.5 Pa になるように調節した流量波形<sup>[70]</sup>、の2つの条件を課した場合の計算を行う。流入条件(2)は血管の生理的調節機能を考慮した条件であり、推定値と実験値に基づき、 $WSS = 1.5 \text{ Pa}$  が仮定される（付録B.1節参照）。それぞれの流入条件に対し、血液粘度モデルとして、(1) 患者個人の非ニュートン粘度モデル、(2) 患者個人のニュートン粘度、(3) 一般的に使われているニュートン粘度を使用する。すなわち、1症例に対して6パターンの計算結果を得る。本章の目的は血液粘度モデルの検証にあるため、血液密度を全解析で統一し、 $1,050 \text{ kg/m}^3$  と仮定する<sup>[61]</sup>。出口境界には平均静圧 0 Pa を課す。血管壁はすべり無し境界とする。2拍動（1.8 s）分の非定常解析を行い、初期遷移による影響を排除するため、最後の1波形における結果のみを使用する。2拍動目で十分拍動による計算結果の周期性が保たれていることが、第3章で既に確認されている（3.2節参照）。

タイムステップを  $5.0 \times 10^{-4} \text{ s}$  とし、0.01 s ごとに計算結果を出力する。脳動脈瘤内における平均流速  $AV$ 、および瘤壁面の平均せん断応力  $AWSS$  を比較する。動脈瘤領域は手動によって領域分けされる。結果の比較は全て、1拍動で平均した結果で行う。

## 4.3 結果

### 4.3.1 粘度計測結果

$Hct$  が高いと平均粘度が高い傾向が認められ、Cho ら（1991）<sup>[62]</sup>の実験式とおよそ一致している。同様に  $Hct$  が高いと修正 Casson モデル（非ニュートン粘度モデル）の定数である  $\mu_0$ ,  $\tau_0$  も高い傾向が認められ、それぞれ Cho ら（2014）<sup>[63]</sup>の実験式と良く一致している。

### 4.3.2 一般的な流量プロファイルを使用した結果

一般的なニュートン粘度を使用した場合、患者個人の非ニュートン粘度モデルを使用した結果に対して  $AV$  および  $AWSS$  のどちらも全ての症例でほとんど差

が認められない。患者個人のニュートン粘度を使用した場合、患者個人の非ニュートン粘度モデルを使用した結果に対し、同様にどちらも全ての症例でほとんど差が認められない。

### 4.3.3 血管の生理的調節機能を考慮した流量プロファイルを使用した結果

一般的なニュートン粘度と、患者個人のニュートン粘度の差が大きい症例において、流入条件の流量差が大きい。患者個人のニュートン粘度を使用した場合、 $AV$ 、 $AWSS$  のどちらも全ての case でほとんど差が認められない。しかしながら、一般的なニュートン粘度を使用した場合、流量の違いに従って大きな誤差が生じている。

## 4.4 考察

脳動脈瘤を持つ患者から血液粘度を計測し、脳動脈瘤内の血流解析に考慮した研究は過去に報告されていない。脳動脈瘤内の血流解析を行う際は、一般的なニュートン粘度か、一般的な非ニュートン粘度モデルが使用されている。本章では、9人の患者から、非ニュートン域（低せん断速度域）からニュートン域（高せん断速度域）までの患者個人の血液粘度を計測した。平均粘度と非ニュートン粘度モデルである修正 Casson モデルの各定数は、ヘマトクリット値 ( $Hct$ ) が高いほど高い傾向があり、先行研究で提案されている実験式と良く一致していた。この結果は、患者の血液粘度を直接計測しなくても、 $Hct$  が分かれば非ニュートン特性を含む患者個人の血液粘度モデルを得ることが出来る可能性を示す。

また、本研究では実際の脳動脈瘤形状と患者個人の非ニュートン粘度モデルを使用した血流解析を実現した。その結果を元に、一般的なニュートン粘度を使用した場合と、非ニュートン性を考慮しない場合、すなわち患者個人のニュートン粘度を使用した場合に生じる誤差を、2通りの流入条件に対して検証した。

まず、一般的な流量プロファイルを流入条件に使用した。この場合、一般的なニュートン粘度を使用しても、全ての症例において瘤内の平均速度  $AV$ 、瘤壁の平均せん断応力  $WSS$  に大きな誤差は生じなかった。第3章では、大きい動脈瘤 (case C) に対して高い非ニュートン粘度モデル (Casson-H モデル) を使用し

た場合、一般的なニュートン粘度モデルを使用した場合と比較して  $AV$  は 26.8%、 $AWSS$  は 14.4% の差の割合が生じた。その理由として以下の 2 つが考えられる。

(1) 第 3 章の case C は本章で解析したどの動脈瘤よりも大きい

(2) Casson-H モデルは本章で使用したどの粘度モデルより粘度が高い

第 3 章の case A においても  $AV$  に 17.8% の差の割合が生じているが、上記の(2)と同様な理由が挙げられる。

次に、血管の生理的調節機能を考慮し、入口の  $WSS$  によって流量を調節した流量プロファイルを流入条件に使用した。ニュートン域において計測した粘度と一般的なニュートン粘度の差が大きい症例では、流入条件の流量に大きな差が生じ、結果として平均流速、平均  $WSS$  に大きな誤差が生じた。脳動脈瘤内の血流解析が行われるとき、患者個人の流量プロファイルが得られない場合、流入条件として主に、(1) 一般的な流量（流速）プロファイル<sup>[35][37]</sup>、(2)  $WSS$  によって流量を調節した流量（流速）プロファイル<sup>[56][67]</sup>、(3) 血管径の累乗に比例して調節した流量（流速）プロファイル<sup>[68][69]</sup>、が使用されている。(2)の場合、患者個人の血液粘度に流量が強く依存するため、患者個人の血液粘度を考慮する必要があると思われる。

## 4.5 結言

本章では、脳動脈瘤を持つ患者から得た血液の粘度を計測し、一般的に使用されているニュートン粘度モデルの血流シミュレーションに対する妥当性を検証した。第 3 章で得られた知見を考慮し、本研究で得られた知見は以下のとおりである。

(1) 血流シミュレーションにおいて、流入条件として一般的な流量プロファイルを与えた場合、一般的なニュートン粘度を使用しても瘤内の平均速度と瘤壁面における平均  $WSS$  に大きな誤差が生じない可能性があるが、大きい動脈瘤（約 15 mm 以上）、平均粘度が高い（約 4.7 mPa·s 以上）、あるいは  $Hct$  が高い（約 40%以上）場合は患者個人の粘度モデルを使用すべきである。

(2) 血流シミュレーションにおいて、生理的調節機能を考慮して流量を調節したプロファイルを流入条件に与えた場合、個人の粘度と一般的な粘度

の差が大きい症例では，流入条件の流量に大きな差が生じ，結果として平均流速，平均 *WSS* に大きな誤差が生じる可能性があり，患者個人の粘度モデルを使用すべきである．

# 第5章 Flow Diverter stent の留置による血管形状変化が血流解析に与える影響の検証（要約）

## 5.1 緒言

FDS を留置した後の動脈瘤の破裂は解決が急務な問題であり，その原因として，留置後に残存あるいは上昇した動脈瘤内圧が原因である可能性が指摘されている．過去に，flow diversion 手術後の脳動脈瘤内圧の変化について，CFD を使用した研究が行われている．Cebal ら（2013）<sup>[70]</sup>は，実際に flow diversion 手術が施行された全 7 症例に対し，術前に撮影された画像を使用した術前（FDS 無し）の条件と，術後に撮影した画像を使用した術後（FDS 有り）の条件で CFD 解析を行った．その結果，実際に術後に破裂した 3 症例の脳動脈瘤に対し，術後の条件では術前の条件よりも瘤内圧が高くなり，FDS 留置による血管形状変化（瘤より近位側血管の狭窄率の低下）と整流効果により，瘤内圧が上昇する可能性を示した．Larrabide ら（2013）<sup>[71]</sup>は，脳動脈瘤の実形状モデルを使用した血流解析を行い，FDS 留置によって瘤内の時間・空間平均内圧に重大な変化は見られなかったと報告した．また，瘤内の最大・最小圧の時間平均値に関して，FDS 留置前後で有意差が認められたが，その変化は全て 2 mmHg 以下であり，無視できる程度の変化であることを示した．他にも計測実験として，Schneiders ら（2013）<sup>[73]</sup>や Tateshima ら（2016）<sup>[34]</sup>は，Flow diversion による手術中に脳動脈瘤の内圧を計測した結果，FDS の留置前後で内圧が変化しなかったと報告した．Larrabide ら（2013）<sup>[71]</sup>の計算では FDS 留置による血管形状変化は考慮されていないが，FDS を留置後に内圧が上昇したというシミュレーション結果を示した Cebal ら（2013）<sup>[70]</sup>の報告に対しては議論がされており<sup>[72]</sup>，FDS を留置することが脳動脈瘤内圧の重大な上昇を引き起こすかどうかは未だ不明である．

FDS などのステントを留置することで血管形状が変化することが先行研究で報告されている<sup>[74]</sup>。手術前にシミュレーションを行う場合、当然ながら FDS を留置した後の医用画像は得られないため、FDS を留置する前に撮影された医用画像を使用するか、あるいはシミュレーション等により FDS を留置した後の血管形状を予測しなければならない。後者の場合、予測形状を得ることに技術的な困難が生じることや、計算に時間を要することが懸念される。

本研究では、Tateshima ら (2016) <sup>[34]</sup>によって手術前後の内圧の変化が計測された 1 症例に対して CFD シミュレーションを行うことで、内圧の変化に関して計測結果とシミュレーション結果の比較検証を行う。また、FDS の留置による血管形状変化が血流解析に与える影響を検証する。

## 5.2 解析対象および解析方法

### 5.2.1 解析対象

UCLA Medical Center で flow diversion によって治療された中年女性が持つ ICA-ophthalmic に位置する動脈瘤を解析対象とする。手術時のより詳しい情報は文献[34]を参照されたい。この症例は、術前・術直後・術後 5 分後に、0.014 インチの圧力計ワイヤー PrimeWire<sup>®</sup> (Volcano, San Diego, California, USA) を使用して動脈瘤内の圧力が計測されている。PrimeWire<sup>®</sup>の計測可能範囲は-30 ~ 330 mmHg であり、計測誤差は- 30 ~ 100 mmHg の範囲で $\pm 3$  mmHg、100 ~ 330 mmHg の範囲で $\pm 3\%$ である。同時に、橈骨動脈から動脈圧も計測されている。手術に使用された FDS は 4×25 mm の Pipeline<sup>™</sup> Embolization Device (PED; Covidien, Irvine, CA) 1 本である。「4×25 mm」は、ステントが留置される母血管径の大きさを想定したものであり、内径 4 mm の直円管に留置された際の長さが 25 mm となるような仕様を示す。PED はこのような表示規格よりも+0.25 mm まで自己拡張するように設計されている<sup>[75]</sup>。すなわち、「4×25 mm」のステントが内径 4 mm の直円管に留置された際、直円管内面にはステントの復元力による接触圧（あるいはラジアルフォース）が作用する。

PED の仕様は企業側からは公表されていないが、いくつかの研究施設によってその仕様の計測結果が報告されている。本研究では、PED を構成するワイヤー太さに関しては文献[75]を参考にしたが、4×25 mm の PED に関しては調査さ

れていなかったため、ワイヤー角度は文献[76]を参考にした。

## 5.2.2 CFD 解析条件

以下の4つの条件で非定常の血流シミュレーションを行う。

- (1) ステント留置前の血管形状（ただし、構造解析で内圧を負荷した後; step1の形状）
- (2) ステント留置前の血管形状（ただし、構造解析で内圧を負荷した後; step1の形状）+ ステント形状
- (3) ステント留置後の血管形状
- (4) ステント留置前の血管形状 + ステント形状

### A) 比較方法

平均圧力 ( $aveP$ )、平均速度 ( $aveV$ ) を各タイムステップで計算し、その1拍動における最大値 / 最小値を比較する。FDS 留置前の血管形状を使用した FDS を伴わないシミュレーション結果に対する平均速度の減少率と平均圧力の変化 (差) を比較する。

### B) 脳血流量調節能 (Autoreguration) の考慮

血圧、心拍出量および末梢血管抵抗の関係は以下の式で表されることが知られている。

$$(\text{Blood pressure}) = (\text{Cardiac output}) \times (\text{Peripheral vascular resistance}) \quad (5.2)$$

脳血管内圧に関しても、同様な関係が成り立つと仮定する。すなわち、

$$\begin{aligned} (\text{Blain intravascular pressure}) = \\ (\text{Cerebral blood flow}) \times (\text{Peripheral vascular resistance}) \quad (5.3) \end{aligned}$$

脳血管では autoregulation といわれる機能により、通常の場合、末梢血管抵抗の調節によって脳血流量が一定に保たれることが知られている。本シミュレーションでは出口境界の圧力を 0 Pa に固定して計算を行うが、autoregulation を考慮した場合の条件として、入口境界の平均圧力を基準 (0 Pa) とした比較も行う。この条件における平均圧力を  $aveP_2$  とし、出口境界を 0 Pa に固定した条件における平均圧力を  $aveP_1$  とする。

## 5.3 結果

### 5.3.1 FDS 留置による血管形状の変化

血管形状変化を考慮しない場合 (Undeformed) および考慮した場合 (Deformed) におけるバーチャル FDS の形状を比較すると、Undeformed 条件では Deformed 条件よりも瘤より遠位側 (抹消側) において血管壁と FDS の間の隙間が際立っており、Deformed 条件よりも FDS が開いていないことが認められる。また、FDS の径が異なるために、foreshortening (FDS を留置する過程で FDS の長さが増加する現象) の程度も異なり、Undeformed 条件では Deformed 条件よりも FDS が長くなっている。Deformed 条件の場合、狭窄していた血管が FDS を留置することによって押し広げられていることが確認できる。

### 5.3.2 流れ場の比較

血管形状変化を考慮しない場合と考慮した場合の流れ場を比較すると、流れのパターンに大きな違いは認められない。しかしながら、瘤内への流れの入射角度が若干変化し、局所的な速度の大きさにわずかな違いが見られる。

### 5.3.3 血流抑制効果・圧力変化の比較

FDS を伴わない場合、血管形状の違いだけで瘤内の最大平均速度 / 最小平均速度がそれぞれ 5.27 / 7.83%減少している。FDS 留置による血管形状変化を考慮しない場合、FDS を留置することで平均速度が 21.42 / 28.73%低下しており、血管形状の変化による減少率よりもかなり影響が大きい。血管形状の変化を考慮した場合、FDS を留置することで平均速度が 41.68 / 41.73%低下しており、血管形状の変化を考慮しないで FDS を留置した場合より抑制率が高く、20.26 / 13.00%の大きな差が認められる。

次に、FDS の留置による圧力変化について計測結果と比較すると、FDS 留置による瘤内圧の変化がほとんど認められず、計測と同様な結果を示す。



## 5.4 考察

本研究では、FDS を留置することによる血管形状変化が血流解析に与える影響を調査した。動脈瘤よりも遠位側に狭窄を持つ巨大脳動脈瘤 1 症例を対象に、FDS を留置する前 (Undeformed 条件) および後 (Deformed 条件) の血管形状に対し、それぞれ FDS を伴う条件と伴わない条件で血流解析を行った。

まず、変化を考慮しない血管形状と考慮した血管形状に対して FDS を仮想的に留置し、その形状を比較した。血管形状変化を考慮した場合、FDS の長さは約 5.6 mm 短くなった。FDS が展開するに従ってその長さが増加する foreshortening は临床上重大な現象であり、FDS の留置を困難にする。バーチャル FDS 留置による foreshortening の予測は临床上有用であると考えられるが、上記の結果より、術前画像から再構成した血管形状を使用した場合は foreshortening を過小に予想される可能性があることに注意しなければならない。

FDS を伴わず血管形状のみを使用した血流解析結果を比較すると、流れ場や動脈瘤内の平均速度に多少の違いが認められたが、平均速度の差は FDS による抑制効果に対しては比較的小さかった。しかしながら、FDS を伴う血流解析において、血管形状変化によってバーチャル FDS 形状が異なり、動脈瘤内の平均速度の低下率に収縮期 / 拡張期で 20.26 / 13.00% の差が生じた。Mori ら<sup>[80][81]</sup>は仮想脳動脈瘤モデルを使用した CFD 解析により、FDS 留置による血管の拡張が血流抑制効果を増加させることを示した。また、Kono ら<sup>[74]</sup>は、コイルアシスト用のステントである CODMAN ENTERPRISE® VRD に関して、ステントを留置することで血管がストレート化し、その変化が血流の抑制効果に影響することを示した。その際、血管形状変化の影響はステントによる抑制効果よりも有意に低かったと報告した。本研究の結果はこれらの先行研究を裏付け、ステント留置による血管形状変化の重要性を示す。手術前にシミュレーションを行うことで FDS の効果を予測する場合、手術前に撮像された医用画像を使用せざるをえないが、この場合、血管形状変化を考慮できないため、構造解析など何らかの方法で血管形状の変化も予測する必要がある。ただし、血管が周囲の骨によって拘束されている場合や、狭窄を持たない場合は FDS の留置によって血管形状はあまり変化しない可能性が考えられるため、将来的な研究により、術前画像を使用した血流解析で予測可能な症例の判別が必要である。

最後に、血管形状変化による動脈瘤内圧力の差や、FDS による瘤内圧の変化はわずかだったが、Cebal ら<sup>[70]</sup>が指摘するように、その微小な変化が術後の破裂の危険性を高める可能性も考えられる。FDS による血流動態変化と留置後の破裂の関係に関しては、今後さらなる研究が必要である。

## 5.5 結言

本章では、FDS を留置することによる血管形状変化が血流解析に与える影響を調査するために、動脈瘤よりも遠位側に狭窄を持つ巨大脳動脈瘤の FDS を留置する前の血管形状と、留置した後の血管形状に対し、それぞれ FDS を留置する前と留置した後の条件で血流解析を行った。また、Tateshima らによる脳動脈瘤内圧の計測結果との比較を行い、シミュレーション結果の検証を行った。本研究で得られた知見は以下のとおりである。

- (1) FDS の留置による血管形状変化を考慮しない場合、FDS の形状が実際とは異なり、それによって予測された FDS の長さも実際のものとは異なる可能性がある。
- (2) FDS の留置による血管形状変化が瘤内の平均圧力、平均速度に直接与える影響は FDS の影響に比べて小さい。
- (3) FDS の留置による血管形状変化を考慮しない場合、FDS の形状が実際とは異なり、計算された瘤内の平均速度に大きな誤差が生じる可能性がある。
- (4) 血管形状変化とともに、FDS の留置は、動脈瘤内圧にほとんど影響しない可能性がある。

# 第6章 Flow Diverter stent の幾何学的パラメーターと機械特性の関係 (要約)

## 6.1 緒言

現在、臨床で使用されている典型的な flow diverter stent (FDS) は、数十本の金属ワイヤー (ストラット) を、螺旋状に互いに編み込んだ構造をしている。Wallstent<sup>®</sup> (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) のような他の医学領域 (例えば心臓血管外科学における冠動脈の手術) で使用されるステントにも同様な構造をしているものがあり、そのようなステントの構造と機械特性の関係が過去に研究されている。Ziao ら<sup>[82]</sup>はワイヤーどうしが繋がった (分離しない構造をした) ステントよりも、編みこまれたステントのほうが圧縮剛性が低いことを示した。Kim ら<sup>[83]</sup>は、螺旋状に編みこまれたステントの機械特性を実験的・数値的に調査し、ステントのピッチが小さいほど、あるいはワイヤーの本数が多いほど圧縮剛性が高いことを報告した。さらに、ステントのピッチが小さいほど、ステント断面の円形状を保ちやすい傾向にあることを示した。Ni ら<sup>[84]</sup>は、ワイヤーが太いほど圧縮剛性が高いことを示した。

上記のように、螺旋状に編みこまれたステントに関してその仕様と機械特性の関係が明らかになりつつあるが、合併症の解決には至っていない。また、上記の先行研究はステントの機械特性のみに焦点を当てている。しかしながら、より安全で効果的な FDS を開発するためには、手術予後に影響する流れの抑制効果についても FDS の設計に考慮されるべきである。

螺旋状に編みこまれた FDS に関しては、流れの抑制効果、機械特性などの目的関数は、①ステントの直径  $D$ 、②ステントの長さ  $L$ 、③ワイヤーのピッチ  $p$ 、④ワイヤーの本数  $N$ 、⑤ワイヤーの材質、⑥ワイヤーの太さ  $d$ 、⑦ワイヤーの編み方、⑧ワイヤーの断面形状 (例えば円形断面や四角断面)、などの設計変数で

決まる (図 1-11 参照). Porosity は①, ③, ④, ⑥で決定される. 一方, pore density は①, ③, ④で決定される. いくつかの目的関数は互いに完全に独立に設計できないため, FDS の設計は複雑である. 例えば, porosity や pore density を調節するために FDS のワイヤーサイズやピッチを変更すると, 同時に FDS の機械特性も変わってしまう. したがって, 流れの抑制効果に影響する幾何学的特徴 (porosity, pore density) と機械特性の関係が明らかになれば, 流れの抑制効果, 機械特性の両方を考慮した設計が容易になる.

本章では, ワイヤーのピッチと大きさに焦点を置き, そのような構造的仕様と機械特性および流れの抑制効果に影響する幾何学的特徴 (porosity および pore density) の関係を明らかにすることを目的とする. ワイヤーのピッチ, 大きさが異なるいくつかの FDS に対して圧縮負荷, 曲げ負荷の数値シミュレーションを行う.

## 6.2 解析対象および解析方法

### 6.2.1 Porosity, Pore Density の理論式

図 6-1 に示すように, 1つの pore を考えると, 幾何学的に以下の関係式が成り立つ.

$$\tan \varphi = \frac{A}{B} \Leftrightarrow B = \frac{A}{\tan \varphi} = \frac{2\pi D}{N \tan \varphi} \quad (6.1)$$

$$\cos \varphi = \frac{B/2}{c} \Leftrightarrow c = \frac{B}{2 \cos \varphi} = \frac{\pi D}{N \sin \varphi} \quad (6.2)$$

また, pore の面積  $S_{pore}$  は以下のようなになる.

$$S_{pore} = \frac{AB}{2} = \frac{2\pi^2 D^2}{N^2 \tan \varphi} \quad (6.3)$$

ステントを構成するワイヤーの大きさが全て同じであるとする, 図 6-1 に示される pore の面積内においてワイヤーの面積が被っている領域 (青いひし形領域 4つ分) の面積  $S_{cross}$  は, 以下の式で表される.

$$S_{cross} = 4 \times \frac{d^2}{4 \sin 2\varphi} = \frac{d^2}{\sin 2\varphi} \quad (6.4)$$

また, pore 内の金属面積は以下のようなになる.

$$S_{metal} = \frac{d^2}{2} - S_{cross} = \frac{d^2}{2} - \frac{d^2}{\sin 2\varphi} = \frac{d^2}{2} \left( 1 - \frac{2}{\sin 2\varphi} \right) \quad (6.5)$$

したがって、pore density  $\rho_{pore}$  と porosity  $\phi_{porosity}$  は以下の式で表される。

$$\rho_{pore} = \frac{1}{S_{pore}} = \frac{N^2 \tan \varphi}{2\pi^2 D^2} \quad (6.6)$$

$$\phi_{porosity} = \frac{S_{metal}}{S_{pore}} = \frac{\rho_{pore} d^2}{2} \left( 1 - \frac{2}{\sin 2\varphi} \right) = \frac{d^2 N^2 \tan \varphi}{4\pi^2 D^2} \left( 1 - \frac{2}{\sin 2\varphi} \right) \quad (6.7)$$

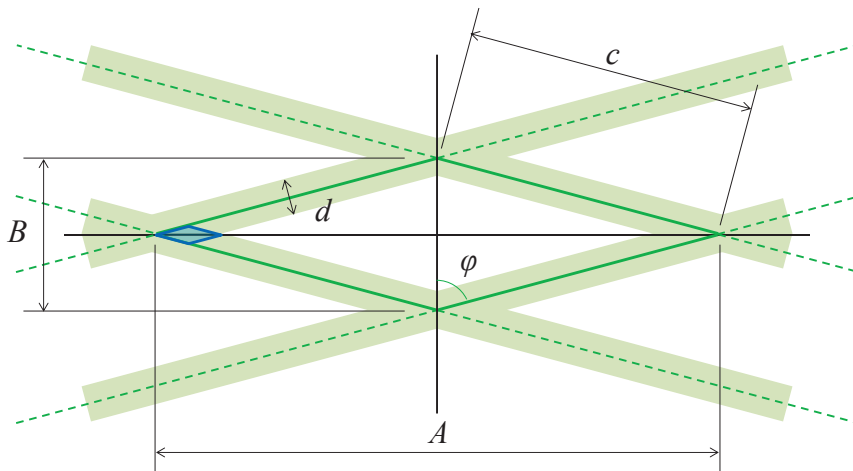
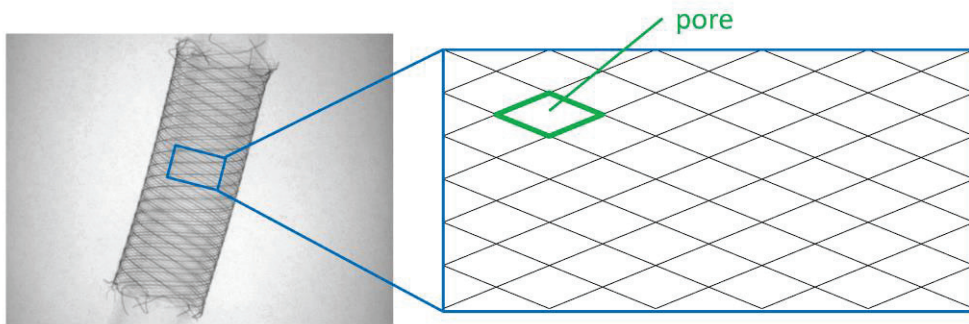


Fig. 6-1 Schematic diagram of a pore

## 6.2.2 比較される FDS の仕様

表 6-1 に本章で比較される FDS の仕様を示す。全 5 種類の FDS を比較する。いずれも 48 本のワイヤーで構成され<sup>[25]</sup>、開放時の FDS の外径が 4.5 mm のものとする。FDS は 2 本ごとに編まれている<sup>[76]</sup>。まず、FDS の仕様を決定するために、臨床で使用されている FDS である The Pipeline™ Embolization Device (PED; Covidien, Irvine, CA, USA) の仕様<sup>[75]</sup>を元に、比較の基準となる FDS を作成する

(Pore1-d30). ただし、実際は、PED は 3:1 の割合で異なる太さを持つ異なった材質の 2 種類のワイヤーで構成されているが<sup>[71]</sup>、比較を簡単にし、FDS の仕様とその機械特性に関して明確な関係性を得るため、各 FDS は 1 種類のみワイヤーで構成する。すなわち、1 本の FDS は全て同じ材質で同じ大きさのワイヤーで構成される。次に Pore1-d30 を基準とし、ワイヤーの大きさ  $d$  が等しく、ワイヤーのピッチ  $p$  が異なる 2 つの FDS ( $p = 8 \text{ mm}$  および  $12 \text{ mm}$ ) を作成する (Pore2-d30, Pore3-d30)。最後に、Pore2-d30 の FDS に対して、今度はピッチが等しくワイヤーの大きさが異なる 2 つの FDS ( $d = 40 \mu\text{m}$  および  $50 \mu\text{m}$ ) を作成する (Pore2-d40, Pore2-d50)。

Table 6-1 Specifications of the fully expanded flow diverters (external diameter, 4.5 mm)

| Name      | Strut size $d$<br>[ $\mu\text{m}$ ] | Pitch $p$<br>[mm] | Porosity $\phi_{porosity}$<br>[%] | Pore density $\rho_{pore}$<br>[pores/ $\text{mm}^2$ ] |
|-----------|-------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|---|
| Pore1-d30 | 30                                  | 4                 | 66.1                              | 20.6  |
| Pore2-d30 | 30                                  | 8                 | 80.3                              | 10.3  |
| Pore3-d30 | 30                                  | 12                | 84.8                              | 6.9   |
| Pore2-d40 | 40                                  | 8                 | 74.2                              | 10.4  |
| Pore2-d50 | 50                                  | 8                 | 68.3                              | 10.4  |

### 6.2.3 計算手法

幾何学的特徴と機械特性の関係を明らかにするために、圧縮解析と曲げ解析を行う。本章における解析は全て大変形を伴う接触問題であり、非線形性が強いことから、収束解を得るために陽解法を採用し、有限要素解析ソルバーである ABAQUS/explicit (SIMULIA, Providence, RI) を使用して計算を行う。ワイヤーは円形断面を持つビーム要素でモデル化される。計算格子の大きさは  $0.08 \sim 0.10 \text{ mm}$  に設定され、これらはワイヤーの接点間(図 1-11 の“ $c$ ”)の  $1/3$  (Pore1-d30) あるいは  $1/4$  (他 4 種類) に相当する。表 6-2 に計算格子の大きさとそれに対応する要素数の数を示す。また、表 6-3, 表 6-4 に Pore1-d30 に対する圧縮解析・曲げ解析での格子依存性テストの結果を示す。後記するが、圧縮解析では圧縮円筒でステントを圧縮したときに円筒内面に作用する接触圧を計算し、曲げ解析ではステントの曲げに必要な曲げモーメントを得る。表 6-3, 表 6-4 に示す値

は, 1 サイズ細かい格子サイズを使用したときの結果に対する相対誤差を示している. 採用した計算格子の大きさは格子依存性テストにおいて全ての相対誤差が 5%を下回るほど十分細かい. 接触問題はペナルティー法によって定式化される. ワイヤー間の摩擦係数は 0.15 とする<sup>[85]</sup>. FDS の材質は全て Co-Cr-Ni とする. 表 6-5 にその材料特性<sup>[76]</sup>を示す. 各シミュレーションの要素数を表 6-6 に示す.

Table 6-2 Nominal element size and the number of elements on the grid independence test

| Nominal element size [mm] | Crimping test |         | Bending test |
|---------------------------|---------------|---------|--------------|
|                           | Stent         | Crimper | Stent        |
| 0.1                       | 3456          | 31624   | 17281        |
| 0.15                      | 2304          | 7906    | 11520        |
| 0.3                       | 1152          | 1947    | 5760         |

Table 6-3 Relative error from the result with the next smaller element size on the grid independence test (crimping) [%]

| Inner diameter of crimper [mm] | Element size |           |          |
|--------------------------------|--------------|-----------|----------|
|                                | 0.1 [mm]     | 0.15 [mm] | 0.3 [mm] |
| 4.50                           | -            | 0         | 0        |
| 4.45                           | -            | 0.89      | -22.97   |
| 4.40                           | -            | 0.46      | -14.98   |
| 4.35                           | -            | 0.38      | -7.68    |
| 4.30                           | -            | 0.20      | -2.98    |
| 4.25                           | -            | -0.11     | -2.36    |
| 4.20                           | -            | 2.49      | 6.78     |
| 4.15                           | -            | -0.51     | 5.32     |
| 4.10                           | -            | 0.11      | 5.00     |
| 4.05                           | -            | 0.06      | 2.11     |
| 4.00                           | -            | 0.05      | 4.01     |

Table 6-4 Relative error from the result with the next smaller element size on the grid independence test (bending)

| Bending angle [°] | Element size |           |          |
|-------------------|--------------|-----------|----------|
|                   | 0.1 [mm]     | 0.15 [mm] | 0.3 [mm] |
| 0                 | -            | 0         | 0        |
| 15                | -            | -0.55     | -0.82    |
| 30                | -            | -0.63     | -0.87    |
| 45                | -            | -0.72     | -0.90    |
| 60                | -            | -0.79     | -0.90    |
| 75                | -            | -0.85     | -0.87    |

Table 6-5 Material Properties of Co-Cr-Ni wires

|                    |                                 |      |
|--------------------|---------------------------------|------|
|                    | Density [g/cm <sup>3</sup> ]    | 8    |
| Elastic properties | Young's Modulus [GPa]           | 206  |
|                    | Poisson's ratio                 | 0.26 |
| Plastic properties | 0.2% yield stress [GPa]         | 2.8  |
|                    | Isotropic hardening slope [GPa] | 8.8  |

Table 6-6 Finite element meshes for the simulation

|               | Crimping test |         | Bending test |
|---------------|---------------|---------|--------------|
| Name of stent | Stent         | Crimper | Stent        |
| Pore1-d30     | 3,456         | 31,624  | 17,281       |
| Pore2-d30     | 4,608         | 31,624  | 11,521       |
| Pore3-d30     | 4,608         | 31,624  | 7,681        |
| Pore2-d40     | 4,608         | 31,624  | 11,521       |
| Pore2-d50     | 4,608         | 31,624  | 11,521       |

## A 圧縮解析

圧縮円筒に半径方向内側の変位を 0.25 mm 与え、圧縮円筒の内側にセットした FDS を圧縮する。圧縮円筒のサイズは内径 4.5 mm、外径 4.6 mm、長さ 8 mm、厚さ 0.05 mm とする。シミュレーションを通して、圧縮円筒は常に FDS よりも長くなる。単純化するために、鋼の材料特性を圧縮円筒に与える（表 6-7 参照）<sup>[76]</sup>。圧縮円筒はシェル要素でモデル化される。圧縮円筒の計算格子サイズは 0.06 mm とする。ワイヤーと圧縮円筒間の摩擦係数は 0.01 とする<sup>[83]</sup>。圧縮する FDS



の長さは 0.5 ピッチ分に統一する。静的挙動が望ましいため、変形解析間に全物体が持つ運動エネルギーが歪エネルギーよりも十分小さくなるように解析時間を設定し<sup>[83]</sup>、各シミュレーションはシミュレーション時間 0.1 s の間に行われる。すなわち、FDS は 0.1 s 間で圧縮される。円筒内面上で法線方向接触力の総和をとり、FDS の長さで除することで、FDS の圧縮に要する接触圧力を計算する。

Table 6-7 Material properties of steel crimpers

|                    |                              |      |
|--------------------|------------------------------|------|
|                    | Density [g/cm <sup>3</sup> ] | 7.9  |
| Elastic properties | Young's Modulus [GPa]        | 206  |
|                    | Poisson's ratio              | 0.26 |

## B 曲げ解析

文献[86]を参考に曲げ試験を行う。曲げ解析で扱う FDS の長さは全て 10 mm とする。ワイヤーの片端は完全に固定する。参照点をもう片方の端の中央に定義し、ワイヤーの固定しない方の端の全自由度を参照点に剛体拘束する。FDS の軸方向に対して中間位置に回転中心を置き、参照点に回転変位  $\theta$  を与える。回転角度  $\theta$  を 0° から 75° まで変化させたときの参照点に作用する回転方向曲げモーメントを計算する。圧縮解析と同様に、シミュレーション時間は動的な影響を受けないように決定され、各シミュレーションはシミュレーション時間 0.45 s の間に行われる。

## 6.3 結果

### 6.3.1 圧縮剛性

外径と接触圧力の関係を見ると、ピッチが小さいほど接触圧力が高い。この結果は Kim ら (2008) <sup>[83]</sup> および Ni ら (2015) <sup>[84]</sup> の研究と傾向が一致している。また、ワイヤーが大きいほど接触圧力が高い。この結果は Ni ら (2015) <sup>[84]</sup> の研究と傾向が一致している。

幾何学的特徴 (porosity, pore density) と接触圧力の関係を見ると、ワイヤーの大きさを調節して porosity を調節した場合の圧縮剛性 (接触圧力) の変化は、

ピッチを調節して porosity を調節した場合の圧縮剛性の変化とほぼ等しい。すなわち、ワイヤーを大きくして圧縮剛性を増加させても、ピッチを小さくして圧縮剛性を増加させても、porosity に対する寄与は同等である。一方、pore density は定義上、ワイヤーの大きさには関係ないため、ワイヤーを大きくすることで pore density を変えずに圧縮剛性を増加させることができる。

### 6.3.2 曲げ剛性

曲げ角度と曲げモーメントの関係を見ると、ピッチが小さいほど曲げモーメントは低い。この結果は Ni ら (2015) <sup>[84]</sup> の研究と傾向が一致している。また、ワイヤーが大きいほど曲げモーメントが高い。

フォン・ミーゼス応力分布をみると、ピッチが大きく、ワイヤーが大きいほど全体的に高いフォン・ミーゼス応力分布を示している。また、ピッチが小さいほどフォン・ミーゼス応力は軸方向に対して均等な分布を示している。ピッチが大きい FDS では中央付近にワイヤーが密集し、若干の座屈が認められる。

幾何学的特徴 (porosity, pore density) と 75° に曲げられたときの曲げモーメントとの関係を見ると、ワイヤーの大きさを変更する場合、porosity の変化に対して曲げモーメントが著しく変化する。一方、pore density に関してはここでも同様に、ワイヤーを大きくすることで pore density を変えずに曲げ剛性を増加させることができる。

## 6.4 考察

本章では、まず、幾何学的パラメーター (ワイヤーの大きさとピッチ) と機械特性 (圧縮剛性と曲げ剛性) の関係を明確にした。先行研究において同様な傾向が示されているように、ワイヤーが大きいほど圧縮剛性、曲げ剛性が高かった。材料力学的観点から考えると、円形断面を持つ梁の曲げ剛性と捻り剛性は断面の直径の 4 乗に比例ことから正しい結果である。また、ピッチが大きいほど圧縮剛性が低く、曲げ剛性が高かった。圧縮する際、ピッチが小さい FDS ほど変形量が多くなる。すなわち、ピッチが小さいほど圧縮時に生じるひずみエネルギーが高く、その結果圧縮剛性が高くなる。一方、FDS の曲げを考えると、ピッチが小さいほど FDS の長さあたりのワイヤーの長さは長くなるが、曲げの際に生じるワイヤーの局所的なひずみは減少するため、曲げ剛性は低くな

る.

さらに、機械特性と流れの抑制効果に影響する幾何学的特徴 (porosity と pore density) の関係を示した. 本研究により、ワイヤーの大きさを変化させると、pore density を一定に保つことができ、さらにピッチを変化させる場合よりも porosity の変化を抑えながら曲げ剛性の調節が可能であることが示された. すなわち、ワイヤーの大きさを変化させるほうが、ピッチを変化させるよりも流れの抑制効果の変化を抑えながら、機械特性の調節が可能である. 逆に、ピッチを調節すれば、機械特性の変化を抑えながら流れの抑制効果の調節が可能である.

Ma ら (2014) <sup>[88]</sup> および Xiang ら (2014) <sup>[89]</sup> は、留置の際の手技によって porosity や pore density をコントロールできる可能性を示している. 本研究には考慮されていないが、手技によるコントロールを考慮した最適なステントが存在する可能性が考えられる. しかし、テクニックの取得に時間と努力が必要になることが考えられ、血管の形状によっては難しいと思われる<sup>[88]</sup>. したがって、特別な技術を必要としない最適なステントが必要である. ステントの留置性に関しては、ステントそのものだけではなく、留置の際に使用するカテーテルなどを改良することでも向上する. 例えば PED Flex は、ステントそのものはオリジナルの PED と同じであるが、デリバリーシステムが改良されている<sup>[90]</sup>.

## 6.5 結言

流れの抑制効果に影響する幾何学的特徴 (porosity および pore density) と機械特性の関係を明らかにするため、ワイヤーのピッチ・大きさが異なるいくつかの FDS に対して圧縮負荷および曲げ負荷の数値シミュレーションを行った. 本研究で得られた知見は以下のとおりである.

- (1) ワイヤーの太さを変えることで porosity を調節した場合の圧縮剛性の変化は、ピッチを変えることで porosity を調節した場合の圧縮剛性の変化とほぼ等しい.
- (2) FDS が曲げ変形を受けるとき、ピッチが小さいほどミーゼス応力は軸方向に対して均等な分布を示す.
- (3) FDS が曲げ変形を受けるとき、ピッチが大きい FDS は中央付近にワイヤーが密集し、座屈を引き起こす可能性が高くなる.

- (4) ワイヤーの大きさを変更すると, porosity, pore density の変化に対して  
曲げ剛性が著しく変化する.

# 第7章 血流抑制効果と機械特性を考慮した Flow Diverter stent の設計

## 7.1 緒言

FDS の血流抑制効果に関する先行研究によると、porosity が低く、pore density が高いほど流れに対する抑制効果が大きい<sup>[91]</sup>。さらに、porosity が低いほど内皮細胞・新生内膜形成が促進されやすい<sup>[21]</sup>。しかしながら、過剰に porosity が低い、あるいは pore density が高いと、FDS が留置される部分の血管や動脈瘤から生じている細い分枝血管を塞栓してしまう危険性がある<sup>[92]</sup>。

ワイヤーのサイズやピッチのような FDS の構造的仕様によって porosity, pore density は決定され、FDS の血流抑制効果と機械特性はともに構造的仕様に依存する。それぞれに最適な FDS の仕様を決定するためには、血流抑制効果と機械特性をそれぞれ独立に調節できることが望ましい。

本章では、血流に対する抑制効果と機械特性の両方を考慮した FDS 設計のために、血流抑制効果と機械特性の関係性を得ることを目的とする。まず、様々な FDS に対して仮想脳動脈瘤モデルを使用した CFD シミュレーションを行い、FDS の仕様と血流抑制効果の関係を得る。その後、同様な血流抑制効果を示した 2 本の FDS に対して構造解析を行うことで、それらの圧縮剛性と曲げ剛性を比較する。

## 7.2 解析対象および解析方法

### 7.2.1 流体解析

仮想脳動脈瘤モデル形状に FDS を留置した術後の条件と、留置しない術前条件に対して血流シミュレーションを行う。

#### A 仮想脳動脈瘤モデル形状

仮想的な sidewall タイプ（血管の側面に出来る瘤）の嚢状脳動脈瘤形状モデル

を作成する．図 7-1 にその概略図を示す．FDS が適用される症例の中で最も多い sidewall タイプの脳動脈瘤が発生しやすい内頸動脈瘤を仮定し，母血管の径は 4 mm とする．脳動脈瘤は直径 10 mm の球形とする．本来の血管はある程度の曲率を持つが，比較を単純・明確化するために，FDS が留置される範囲の母血管を直円管とすることで FDS の変形を考慮しない．したがって，FDS に曲げ変形は生じていない．このような直円管の母血管と球形の脳動脈瘤を組み合わせた単純な脳動脈瘤モデルは，仮想脳動脈瘤モデルを使用した血流シミュレーションの研究によく使用されている<sup>[91][93][94]</sup>．しかしながら，このようなモデルでは脳動脈瘤内への流入がほとんどなくなり，非現実的な流れとなる．そこで，FDS を留置する領域よりも上流側の母血管に曲率を持たせ，脳動脈瘤内への十分な血液の流入を確保する．

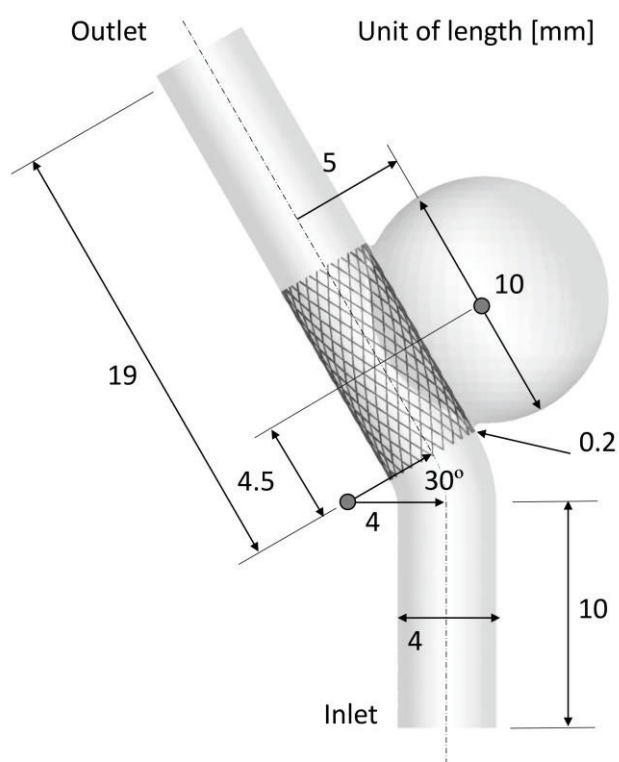


Fig. 7-1 Schematic diagram of the ideal aneurysm model used for computational fluid dynamics simulations.

## B FDS の仕様

表 7-1 に比較する FDS の仕様を示す．まず，第 6 章と同様に PED の仕様を元に，比較の基準となる FDS 形状を作成する (Pore1-d30)．各 FDS は 48 本のワイ

ヤーで構成されており<sup>[25]</sup>, ワイヤーは PED と同様に 2 本ごとに編込まれている<sup>[76]</sup>. 実際の PED は 2 種類の太さが異なるワイヤーを 3:1 の割合で使用して構成されているが<sup>[71]</sup>, 本研究では比較を簡単にし, FDS の仕様と血流抑制効果・機械特性の関係を明確にするために, 比較する FDS を全て 1 種類の太さ・材質のワイヤーで構成する. Pore1-d30 を元にワイヤーの大きさ  $d$  を  $5 \mu\text{m}$  ずつ増やし, さらにピッチ  $p$  を増やすことで, 同じ porosity を持つ 4 種類の FDS を作成する

Table 7-1 Details of the compared stents on computational fluid dynamics (CFD) simulations

| Name      | Size of wire<br>[ $\mu\text{m}$ ] | External<br>diameter<br>[mm] | Pitch [mm] | Porosity<br>[%] | Pore density<br>[pores/ $\text{mm}^2$ ] |
|-----------|-----------------------------------|------------------------------|------------|-----------------|---|
| Pore1-d30 | 30                                | 4.0                          | 7.6        | 79.0            | 12.3                                    |
|           |                                   | 4.5                          | 4.0        | 66.1            | 20.6                                    |
| Pore1-d40 | 40                                | 4.0                          | 7.6        | 72.5            | 12.3                                    |
|           |                                   | 4.5                          | 4.1        | 57.1            | 20.3                                    |
| Pore1-d50 | 50                                | 4.0                          | 7.7        | 66.4            | 12.3                                    |
|           |                                   | 4.5                          | 4.2        | 49.1            | 19.9                                    |
| Pore2-d35 | 35                                | 4.0                          | 9.5        | 79.0            | 9.8                                     |
|           |                                   | 4.5                          | 7.0        | 75.0            | 11.8                                    |
| Pore3-d30 | 30                                | 4.0                          | 12.0       | 84.0            | 7.8                                     |
|           |                                   | 4.5                          | 10.1       | 83.2            | 8.2                                     |
| Pore3-d40 | 40                                | 4.0                          | 12.1       | 79.0            | 7.8                                     |
|           |                                   | 4.5                          | 10.2       | 78.0            | 8.1                                     |
| Pore3-d50 | 50                                | 4.0                          | 12.1       | 74.1            | 7.8                                     |
|           |                                   | 4.5                          | 10.3       | 73.0            | 8.1                                     |
| Pore4-d45 | 45                                | 4.0                          | 15.8       | 79.0            | 5.9                                     |
|           |                                   | 4.5                          | 14.4       | 79.5            | 5.8                                     |
| Pore5-d30 | 30                                | 4.0                          | 22.3       | 87.1            | 4.2                                     |
|           |                                   | 4.5                          | 21.4       | 88.1            | 3.9                                     |
| Pore5-d40 | 40                                | 4.0                          | 22.4       | 83.0            | 4.2                                     |
|           |                                   | 4.5                          | 21.5       | 84.2            | 3.9                                     |
| Pore5-d50 | 50                                | 4.0                          | 22.6       | 79.0            | 4.2                                     |
|           |                                   | 4.5                          | 21.6       | 80.5            | 3.9                                     |

(Pore2-d35, Pore3-d40, Pore4-d45, Pore5-d50). 加えて, pore1-d30, Pore3-d40, Pore5-d50 それぞれに対し, ワイヤーの大きさを変えることで porosity が異なり, 同じ pore density を持つ 2 つの FDS を作成する (Pore1-d40, Pore1-d50, Pore3-d30, Pore3-d50, Pore5-d30, Pore5-d40).

## C 格子生成法

ANSYS® ICEM CFD 16.0 を使用して, 最大要素サイズ 0.3mm のテトラメッシュとプリズムメッシュで構成される非構造格子を作成する. プリズムメッシュは壁面上から血管あるいは動脈瘤内部に向かって 7 層作成され, 壁面側の第一層は内部方向に 0.02mm の厚さを持つ. プリズムメッシュの大きさは壁面から内部に向かって公比 1.2 の割合で増加し, 7 層全てを合わせた厚さは 0.3mm となる. FDS を含む解析の場合, FDS 周りの要素サイズは 0.008 mm に設定する<sup>[70]</sup>. 格子のサイズは格子依存性テストを行って決定され, 要素数は FDS を含まない解析の場合は約 100 万要素であり, FD を含む場合は約 2,800~6,000 万要素である.

## D 計算条件

流入断面には最大速度 1 m/s を持つポアズイユ流れの速度プロファイルを与え, 流出面には平均静圧 0 Pa の条件を課す. 検査領域の出口境界において十分に発達した流れを得るために, 出口境界を延長することで 75 mm の直管を接続する (図 3-4 参照). 血管壁・FDS 表面にはすべり無し境界条件を与える. 血液は非ニュートン流体とし, 血液粘度モデルに式(3.2)の修正 Casson モデル ( $\tau_0 = 0.004$  Pa,  $\mu_0 = 0.0035$  Pa·s,  $m = 100$ ) を使用する<sup>[42]</sup>. 血液の密度は  $1,100$  kg/m<sup>3</sup> とする. 代表長さを流入面の径 (4.0 mm), 代表速度を流入面の平均速度 (0.5 m/s) としたときのレイノルズ数が 600 程度であることから, 乱流遷移は発生しないと考え, 流れ場を層流として計算する. 本解析では定常流れを解く. 先行研究により, FDS を含むステントの効果を比較する研究に関しては, 拍動流れの解析を定常流れの解析で代替することができ, その場合, 速度や圧力のような物理量の大きさのみ異なる解を与えることが示されている<sup>[95]</sup>.

## E 比較パラメーター

脳動脈瘤内の平均および最大流速 ( $AV$ ,  $MV$ ) と, 脳動脈瘤の壁面に作用する



平均および最大壁面せん断応力 ( $WSS$ ,  $MWSS$ ) に関して, FDS による抑制率 (術前条件の結果に対する術後条件の結果の減少率) を計算する. 変数  $X$  の抑制率は以下の式で定義される<sup>[7]</sup>.

$$X_{reduction} = 100\% \cdot \frac{(X_{untreated} - X_{treated})}{X_{untreated}} \quad (7.1)$$

ここで,  $X_{untreated}$  および  $X_{treated}$  は, それぞれ FDS を含まない解析および含む解析で計算されたパラメーター ( $AV$ ,  $MV$ ,  $AWSS$ ,  $MWSS$ ) である.

## 7.2.2 構造解析

同様な血流抑制効果を示す 2 本の FDS に対し, 機械特性を比較するために構造解析を行う. 圧縮剛性と曲げ剛性を比較するために, 各 FDS に対して圧縮負荷と曲げ負荷のシミュレーションを行う. 計算条件は第 4 章とほとんど同じであるため, 詳細は第 4 章を参照されたい. 計算格子の大きさは Pore2-d35 に対して 0.08 mm, Pore3-d50 に対して 0.09 mm に設定され, これらはワイヤーの接点間 (図 1-11 の “c”) の 1/4 に相当する.

### A 圧縮負荷

厚さ 0.05 mm, 長さ 17 mm の圧縮円筒に半径方向内側の変位を 0.5 mm 与え, 円筒の内側にセットした長さ 10 mm ( $D = 4.5$  mm 時) のステントを圧縮する (図 7-2 参照). 各シミュレーションはシミュレーション時間 0.2 s の間に行われる. すなわち, ステントは 0.2 s 間で圧縮される. 円筒内面上で法線方向接触力の総和をとり, ステントの長さで除することで, ステントの圧縮に要する接触圧力を計算する.

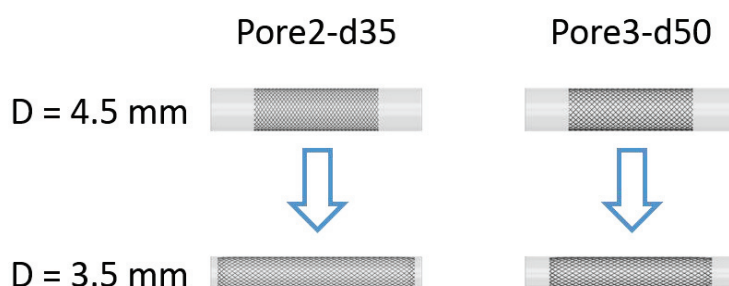


Fig. 7-2 Configurations of the crimpers and the stents before and after crimping (Before crimping,  $t = 0$  s, crimping inner diameter  $D = 4.5$  mm; After crimping,  $t = 0.2$  s,  $D = 3.5$  mm)

## B 曲げ試験

曲げ試験で扱うステントの長さは全て 10 mm とする。ワイヤーの片端を完全に固定する。参照点をもう片方の端の中央に定義し、ワイヤーの固定しない方の端の全自由度を参照点に剛体拘束する。ステントの軸方向に対して中間位置に回転中心を置き、参照点に回転変位  $\theta$  を与える。回転角度  $\theta$  を  $0^\circ$  から  $90^\circ$  まで変化させたときの参照点に作用する回転方向曲げモーメントを計算する (図 7-3 参照)。各シミュレーションはシミュレーション時間 0.54 s の間に行われる。

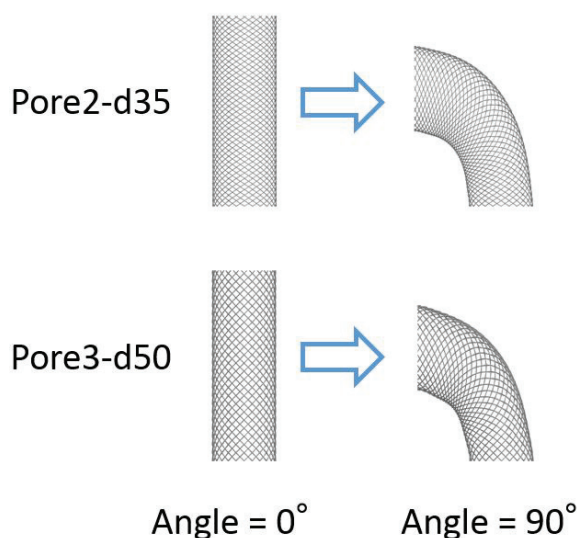


Fig. 7-3 Configurations of the stents before and after bending (Before bending,  $t = 0$ s, bending angle  $\theta = 0^\circ$ ; After bending,  $t = 0.54$  s,  $\theta = 90^\circ$ )

## 7.3 結果

### 7.3.1 流体解析

#### A FDS の仕様と血流抑制効果の関係

表 7-2, 7-3 に速度および  $WSS$  の抑制率を示す。まず、同様なピッチ (pore density) を持つ FDS (例えば, “Pore1-” の FDS) で抑制効果を比較すると,  $AV$ ,  $MV$ ,  $AWSS$  の抑制率はワイヤーが大きいほど, porosity が低いほど高い。次に同じワイヤー太さを持つ FDS で比較すると, ワイヤーのピッチが小さいほど抑制効果が高い。また, 同じ porosity を持つステント (Pore1-d30, Pore2-d35, Pore3-d40,

Pore4-d45, Pore5-d50) で比較すると, pore density が高いほど抑制効果は高い. 上記の porosity, pore density と抑制効果の関係は 7.1 節で示した先行研究と傾向が一致している. 図 7-4 に動脈瘤および母血管の中心を通る対称断面における速度場を示す. FDS を含まない解析結果では, FDS を含む解析結果に比べて動脈瘤内の速度が非常に速いため, 速度コンターの最大値が FDS を含む解析の 10 倍(1.0 m/s)となっていることに注意されたい. 図 7-4 より, Pore2-d35 と Pore3-d50 のステントを留置したときの流れ場を比較すると, 互いに同様な流れ場を示していることが認められる. さらに, 表 7-2, 7-3 に示すパラメーターの抑制率を見ると, Pore2-d35 ( $AV$  の抑制率: 70.3%,  $AWSS$  の抑制率: 84.9%) と Pore3-d50 ( $AV$  の抑制率: 70.9%,  $AWSS$  の抑制率: 85.5%) は互いに同様な抑制率をもつことが分かる.

Table 7-2 Reduction rate in velocity.

| Name          | $AV$ [m/s] | $MV$ [m/s] | Reduction rate<br>( $AV$ ) [%] | Reduction rate<br>( $MV$ ) [%] |
|---------------|------------|------------|--------------------------------|--------------------------------|
| without stent | 0.131      | 0.909      | -                              | -                              |
| Pore1-d30     | 0.033      | 0.236      | 74.5                           | 74.00                          |
| Pore1-d40     | 0.027      | 0.197      | 79.7                           | 78.36                          |
| Pore1-d50     | 0.022      | 0.170      | 83.1                           | 81.28                          |
| Pore2-d35     | 0.039      | 0.290      | 70.3                           | 68.08                          |
| Pore3-d30     | 0.054      | 0.397      | 58.5                           | 56.35                          |
| Pore3-d40     | 0.045      | 0.345      | 65.5                           | 62.00                          |
| Pore3-d50     | 0.038      | 0.310      | 70.9                           | 65.89                          |
| Pore4-d45     | 0.052      | 0.418      | 60.0                           | 53.96                          |
| Pore5-d30     | 0.076      | 0.583      | 42.1                           | 35.87                          |
| Pore5-d40     | 0.068      | 0.536      | 48.2                           | 41.02                          |
| Pore5-d50     | 0.061      | 0.506      | 53.3                           | 44.35                          |

Note:  $AV$  and  $MV$  indicate spatial-averaged velocity and maximum velocity in the aneurysm respectively.

Table 7-3 Reduction rate in wall shear stress (*WSS*)

| Name          | <i>AWSS</i> [Pa] | <i>MWSS</i> [Pa] | Reduction rate ( <i>AWSS</i> ) [%] | Reduction rate ( <i>MWSS</i> ) [%] |
|---------------|------------------|------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| without stent | 3.655            | 35.5             | -                                  | -                                  |
| Pore1-d30     | 0.450            | 12.7             | 87.7                               | 64.1                               |
| Pore1-d40     | 0.340            | 11.0             | 90.7                               | 69.1                               |
| Pore1-d50     | 0.275            | 10.3             | 92.5                               | 71.1                               |
| Pore2-d35     | 0.551            | 14.4             | 84.9                               | 59.5                               |
| Pore3-d30     | 0.876            | 14.3             | 76.0                               | 59.7                               |
| Pore3-d40     | 0.675            | 14.4             | 81.5                               | 59.5                               |
| Pore3-d50     | 0.532            | 13.5             | 85.5                               | 62.1                               |
| Pore4-d45     | 0.834            | 14.4             | 77.2                               | 59.4                               |
| Pore5-d30     | 1.504            | 12.2             | 58.9                               | 65.7                               |
| Pore5-d40     | 1.238            | 12.6             | 66.1                               | 64.6                               |
| Pore5-d50     | 1.041            | 13.1             | 71.5                               | 63.1                               |

Note: *AWSS* and *MWSS* indicate area-averaged wall shear stress and maximum wall shear stress on the aneurysm surface respectively.

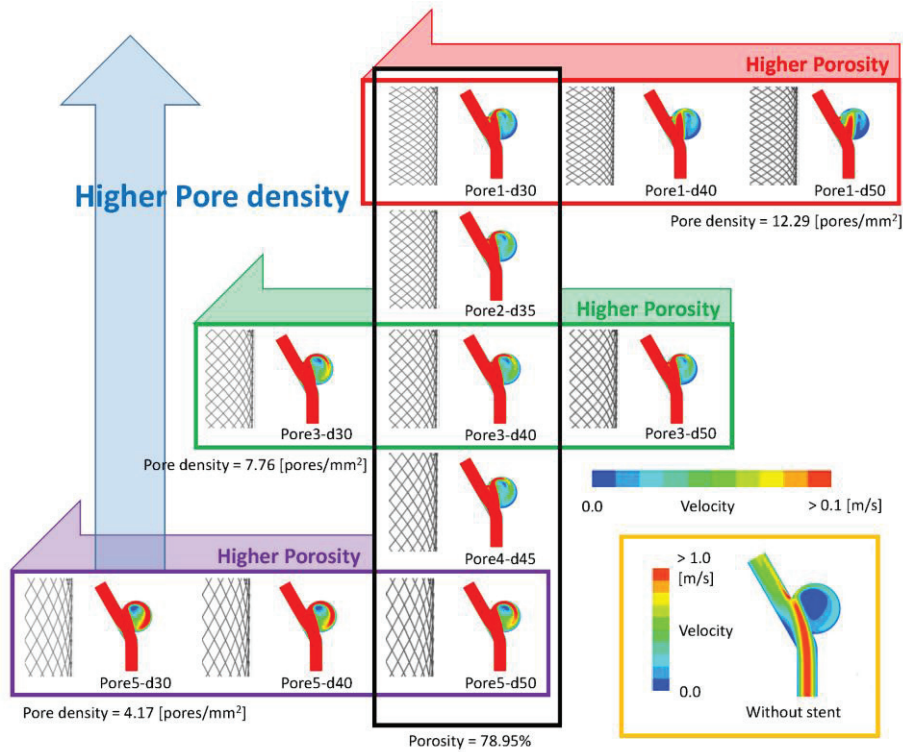


Fig. 7-4 Velocity distributions at a cross-section (plane of symmetry) across the center of the aneurysm and the parent artery.

## B FDS 留置による流れ場の変化

FDS を含まない場合、および FDS を含み最小、中間、最大の抑制効果を示した場合 (Pore5-d30, Pore3-d40, Pore1-d50) に対し、図 7-4 と同じ断面における速度ベクトル場を図 7-5 に示す。FDS を含まない場合において、流れの一部が慣性力に従ってネックの遠位側に衝突し、その一部が瘤内に流れ込んでいる。その後、瘤内に流れ込んだ流れは瘤内を時計周りに循環し、大きな一つの渦を形成している (図 7-5, without stent)。これは典型的な sidewall タイプ動脈瘤内の流れパターンである<sup>[91][93][94]</sup>。FDS を含む場合、瘤内へ流入する流れは著しく抑制されている (表 7-2, 7-3 参照)。流れが FDS を通過すると、動脈瘤内を循環しないで遠位側からステントを通り抜けるわずかな流れと、瘤内を循環し、大きな渦を形成するメインの流れに分かれる。その 2 通りの流れはネックへの衝突を伴うが、その衝突位置は流れの抑制効果が高いほど (すなわち、porosity が低いほど、あるいは pore density が高いほど)、ネック部から離れ動脈瘤のドーム側に移動している。

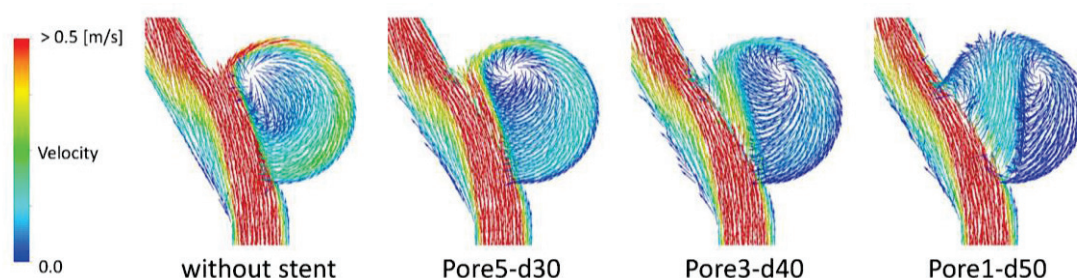


Fig. 7-5 Velocity vector fields at the cross-section.

### 7.3.2 構造解析

速度、 $WSS$  に関してほぼ等しい抑制効果が得られた Pore2-d35, Pore3-d50 の FDS に対し、構造解析による圧縮負荷、曲げ負荷の解析を行った結果を図 7-6, 7-7 に示す。圧縮に必要な接触圧力、曲げモーメントのどちらも圧縮半径、曲げ角度に対して単調に増加しており、ワイヤーサイズとピッチが大きい Pore3-d50 のほうが圧縮、曲げに対する抵抗が常に大きい。よって、Pore3-d50 は Pore2-d35 よりも大きい圧縮剛性、曲げ剛性を有する。臨床的には、Pore3-d50 は曲がった血管に対してより抵抗しやすく、留置された位置により強い圧縮力を伴ってそ

の場に留まりやすい。圧縮解析において長さの変化を見ると、10 mm の Pore2-d35 および Pore3-d50 は、直径 3.5mm まで圧縮した際、それぞれ 15.9 mm, 13.1 mm に伸びており、ピッチが小さい Pore2-d35 のほうが FDS の径の変化に対して長さの変化が大きい。

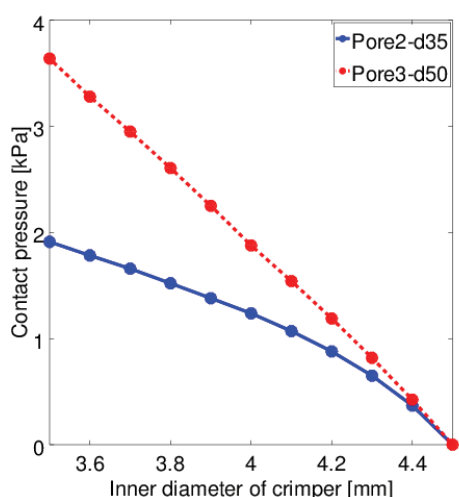


Fig. 7-6 Comparison result of the crimping tests

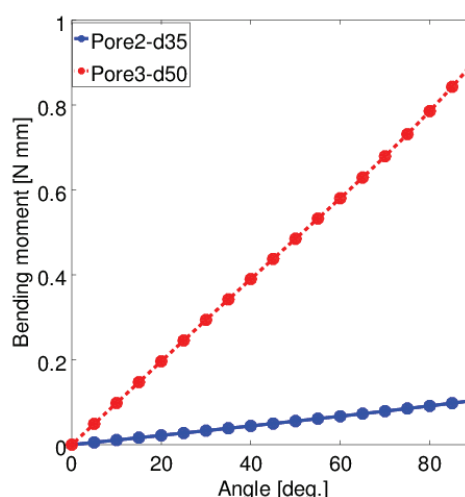


Fig. 7-7 Comparison result of the bending tests

## 7.4 考察

本章では、様々な FDS に対して仮想脳動脈瘤モデルを使用した血流解析を行った。流れ場の比較より、FDS の種類によって脳動脈瘤内の流れのパターンが変化することが認められた。FDS による血流抑制効果が高くなると、ネック部における流れの衝突域が瘤のネック部から離れ、ドーム部の方に移動することが確認された。FDS の留置により、動脈瘤壁に衝突する流れのエネルギーは弱まるが、衝突域が瘤壁の弱い部分に移動し、結果的に破裂に至る可能性が考えられる。また、先行研究により、脳動脈瘤内の血流シミュレーションを行うことで壁が薄い領域を予測できる可能性が報告されており<sup>[96]</sup>、FDS を留置する前後の条件で CFD シミュレーションを行うことで、上記のような破裂の危険性も予測できる可能性がある。

先行研究によって他にも FDS に関する知見が得られている。Ma ら<sup>[88]</sup>および Xiang ら<sup>[89]</sup>は、FDS の留置テクニックによって脳動脈瘤のネック部における FDS の局所的な porosity を調節できる可能性を示し、その操作は血流抑制効果に影響

することを明らかにした。Janiga ら<sup>[97]</sup>は、同様に動脈瘤のネック部において FDS を局所的に圧縮することで、血流抑制効果に変化することを報告した。Anzai ら<sup>[98]</sup>は、FDS の porosity が高い領域を血流の流入域に配置することで、高い抑制効果を得ることができることを示し、Kim ら<sup>[99]</sup>は、porosity とワイヤーの断面形状が血流の抑制効果に影響することを報告した。

しかしながら、血流抑制効果に関して効果的な FDS が開発されたとしても、留置が困難であるような、あるいは留置後に、migration (FDS が留置位置から移動してしまう現象) などの合併症を引き起こす可能性が高いような FDS であれば、それは臨床的に最適な FDS には成りえない。FDS の移動のような術後の合併症は FDS の機械特性に依存する。また、第 5 章で示したように、FDS の留置は血管形状を変える可能性がある。その程度は FDS の機械特性に依存するため、その点においても FDS の機械特性は血流抑制効果と同様に最適な FD の設計に考慮される必要がある。

本章ではさらに、同様な血流抑制効果を示した 2 つの FDS に対して構造解析を行い、2 つの機械特性 (圧縮剛性および曲げ剛性) を比較した。血流抑制効果と機械特性の両方について評価した研究は過去に報告されていない。本研究により比較された 2 つの FDS は異なる機械特性を持っていた。この結果は、ワイヤーの大きさとピッチを変えることで、同様な血流抑制効果を持ち、機械特性が異なる FDS を設計することができることを示唆する。適した血流抑制効果を持つ FDS を設計するとき、(1) ワイヤーサイズ・ピッチを大きくする、(2) ワイヤーサイズ・ピッチを小さくすることで、血流抑制効果を保ちながら、機械特性を変更することができる。(1)の場合、曲げ剛性は増加する (第 6 章参照)。一般的に、ワイヤーが大きいほど、ピッチが小さいほど圧縮剛性は高い。本章では、比較した 2 つの FDS のうち、ワイヤーサイズ・ピッチが大きい FDS (Pore3-d50) のほうが高い圧縮剛性を示した。したがって、上記の(1)の条件、すなわち、ワイヤーサイズ・ピッチを大きくすると、圧縮剛性も増加する傾向にあると思われる。このように、最適な血流抑制効果と機械特性を有する患者特有の FDS を設計することが可能であると思われる。数値流体解析と構造解析の組み合わせは、そのための有望な手段であると考えられる。

## 7.5 結言

本章では、血流抑制効果と機械特性の両方を考慮した FDS 設計のために、血流抑制効果と機械特性の関係性を得ることを目的とし、まず、様々な FDS に対して仮想脳動脈瘤モデルを使用した CFD シミュレーションを行い、FDS の仕様と血流抑制効果の関係を示した。その後、似たような血流抑制効果を示した 2 本の FDS に対して構造解析を行うことで、それらの圧縮剛性と曲げ剛性を比較した。本研究で得られた知見は以下のとおりである。

- (1) FDS の構造的仕様に依存して脳動脈瘤内の流れのパターンは変化する。いわゆる side-wall タイプの脳動脈瘤で、母血管が直管に近い形状を有している場合、FDS による血流抑制効果が高くなると、ネック部における流れの衝突域が瘤のネック部から離れ、ドーム部の方に移動する。
- (2) ワイヤサイズ・ピッチを調節することで、異なる機械特性を持ち、同様な血流抑制効果を持つステントを設計することができる。すなわち、血流抑制効果と機械特性をそれぞれ独立に調節できる。
- (3) 同様な血流抑制効果を持つステントの中でも、ワイヤサイズ・ピッチが大きいほうが、曲げ剛性・圧縮剛性は高い。



# 第8章 総論

## 8.1 総論

本論文では、脳動脈瘤の手術に使用されている flow diverter stent (FDS) に対し、シミュレーションを使用した設計手法、あるいは、数ある FDS の中から最適な FDS を選択する手法を提案した。本手法は、FDS を使用した手術の合併症などに影響する機械特性と、さらに治療の効果に影響する血流抑制効果の両方が考慮された今までに提案されていない考え方である。

第3章～第5章では、FDS の設計に使用する血流解析手法に対する血液粘度モデルの影響と、FDS の留置による血管形状変化の影響を検証した。まず、第3章では、大きい動脈瘤に対しては非ニュートン粘度モデルを導入する必要性が示された。また、第3章および第4章より、流入条件として一般的な流量（流速）プロファイルを与える場合、ヘマトクリット値 (*Hct*) が高い患者に対しては患者個人の血液粘度を解析に考慮する必要があることが示された。患者個人の血液粘度が得られない場合は、患者の *Hct* より患者個人の粘度モデルを推定できる可能性がある。流入条件として生理的調節機能を考慮し *WSS* によって流量を調節したプロファイルを与える場合は、粘度の大きさによって流量が変わり、解析結果に影響があるため、患者個人の血液粘度を解析に考慮する必要があることが示された。さらに、FDS の留置による血管形状変化の影響を調査した第5章では、FDS 留置前後の血管形状の違いが FDS 形状の違いをもたらし、その影響で血流抑制効果の計算結果にも大きな差が生じる可能性があることが確認された。従って、FDS の留置による血管形状変化を考慮したシミュレーション手法の確立が必要である。ただし、第5章で解析された症例は母血管に狭窄を持っていたため、狭窄を持たない血管や部位によっては血管形状変化がほとんど無視できる可能性も考えられる。部位ごとに血管形状変化の影響を調査することが今後の課題となる。

第 6 章では構造解析を行い、FDS の設計変数であるワイヤーの大きさおよびピッチと機械特性の関係を示した。また、幾何学的特徴（porosity および pore density）と機械特性の関係から、ワイヤーの大きさを調節すると、ピッチに比べて血流抑制効果の変化を抑えながら曲げ剛性を調節できることが認められた。圧縮剛性に関しても pore density の観点から、ワイヤーの大きさを調節するほうが血流抑制効果の変化を抑えながら圧縮剛性を調節できると考えられる。本章で得られた知見は、血流抑制効果と機械特性の両方に関して最適な FDS 条件の決定に役立つと思われる。

最後に、第 7 章では、同様な血流抑制効果を持ち機械特性が異なる FDS の存在を示した。本結果により、ワイヤーの大きさとピッチを調節することで血流抑制効果と機械特性を独立に変更できることが示された。本論文で計算したような FDS の仕様と機械特性の関係は患者個人には関係ないため、一度その関係を調べてしまえばその情報は全ての症例に当てはまる。しかしながら、血流抑制効果は個人の血管・動脈瘤形状によって異なるため、血流シミュレーションを使用して血流抑制効果を予測することが期待される。それと同時に、幾何学的特徴と機械特性の関係から、機械特性の基準を満たすような porosity, pore density の範囲に限定することで、機械特性についても考慮することができると考える。

## 8.2 血流解析の臨床応用に向けた医療体制の提案

提案する FDS 設計法を臨床で実現するために、あるいは脳動脈瘤内の血流解析技術を臨床に対してより有用なものにするために、患者個人の物性値（血液粘度、血液密度など）や境界条件をできるだけ使用することが望ましい。そのほとんどは臨床・検査時でしか得られない情報であり、臨床・検査の一環として、各条件の計測が行われれば、血流解析の本領が発揮され、血流解析が臨床にとって重要なアプリケーションになると考える。各条件に対し、現在におけるその取得可能性と重要性について以下に示す。

### (1) 血管画像

たいていの医療施設では臨床・検査時に撮影され、サーバーに保存されるスライス画像を血管の再構成に使用するため、現状の医療体制で取得可能で

ある。画像の性質は撮影装置の種類、撮像条件、造影条件等によって変化するため、複数の症例に対して解析結果を比較する場合などによっては、それらの条件が統一されることが望ましい。また、撮像解像度が高い画像が望まれる。

## (2) 流入境界条件

PC-MRI (Phase-Contrast MRI) や超音波などを使用することで、患者個人の拍動流入条件を得ることが出来る。一般的に臨床・検査では実施されていない。その理由として、例えば、PC-MRI を使用する場合は拍動流入条件の取得に技術や時間を要すること、拍動流入条件は脳動脈瘤治療に直結して有益な情報ではないことが考えられる。しかしながら、血流解析では、解析結果（例えばステント留置による瘤内の平均流速や  $WSS$  などの抑制率や、血管壁に作用する  $WSS$  の大きさ）が拍動流入条件に依存して変化するため、患者個人の拍動流入条件が得られることが望ましい。

## (3) 流出境界条件

複数ある流出境界に対する血流量の割合は境界条件の与え方や計算領域に含まれる血管の範囲によって異なる。そのため、できるだけ実現象に近い解析結果を得るためには、(2)と同様な手法によって流出境界となる位置で血流量が計測されることが望ましい。

## (4) 血液の物性値（粘度・密度）

本論文によって患者個人の血液粘度モデルの重要性が示されたため、患者個人に対する粘度計測が望ましいが、ヘマトクリット値が分かれば患者個人の粘度モデルを推定することができる。血液密度もヘマトクリット値から推定できる可能性があるが、密度は人によって解析結果に影響するほど変わらない可能性があり、計測の重要度は低い。

## 8.3 今後の課題

今後の課題を以下に示す。

- (1) 本研究の解析は様々な仮定の元に行われており、より再現性の高い解析を行うためには、8.2節に示したような様々な患者個人の情報が必要である。それらの計測技術や精度の高い予測手法が必要である。

- (2) 血流解析の結果は流入条件に依存する。したがって、可能であれば患者個人の流入条件を使用することが望ましい。Phase-Contrast MRA 撮影を使用して患者個人の流速を得る技術が存在するが、医療として定着化されておらず、計測の実施は容易ではない。患者個人の流速が得られない場合の流入条件として、様々な流入条件モデルが提案されているが、最も実現象再現性が高い流入条件モデルを検討する必要がある。
- (3) 患者の拍動条件や血液の物性値、血圧などは1日の生活で変動する。その変化の範囲を把握し、計算結果の変動が無視できる範囲かどうかを検証する必要がある。また、無視できない場合はその変動を血流解析に考慮することで、解析結果の実現象再現性が増すと考える。
- (4) 血液の粘度特性を表すレオロジーモデルとして、本論文で使用した Casson モデル以外の別のモデル（例えば Carreau-Yasuda モデル）が提案されている。血液粘度特性に対し、どの粘度モデルが最も再現性を有するかについては一定の見解が存在しない。したがって粘度モデルの検証、あるいは、新しい最適な粘度モデルの提案が課題である。
- (5) 患者個人のヘマトクリット値から患者個人の粘度モデルを推定するために、より多くのサンプル数が必要である。脳動脈瘤患者と健常人の血液粘度に差があるかどうかの調査も重要であり、差がなければ、健常人からの測定結果も使用することが可能となり、サンプル数を増やすことが容易になる。
- (6) 手術後の破裂を引き起こす力学的な条件を解析するためには、非等方的で局所的に異なる血管壁の堅さや厚さを考慮した流体構造連成解析が必要であると考えられる。その場合、血管内圧の大きさが重要であり、出口境界条件として 0Pa の仮定をおくことができず、どこかの境界条件に、絶対値に意味を持つ圧力を与える必要がある。
- (7) 本論文によって、FDS の留置による血管形状変化が血流抑制効果のシミュレーション結果に与える影響を無視できない可能性が確認されたため、手術後の形状を予測する手法の確立が必要である。
- (8) FDS の留置による血管形状変化を無視できる条件を明らかにする必要がある。

- (9) 圧縮剛性と曲げ剛性の関係性を調査したうえで、両方を最適化する方法を考案する必要がある。
- (10) ワイヤーの大きさとピッチに加え、ワイヤーの数や材質も設計変数に加えた研究が必要である。
- (11) 本論文では構造解析を使用して単純な圧縮解析、曲げ解析を行い FDS の機械特性を評価した。実際には FDS が留置される血管は湾曲し、局所的な径も異なる。また、FDS が留置されるとき、FDS はカテーテル内で 1 mm 未満まで圧縮された状態でデリバリーされる。そのときの硬さや、FDS をリリースするときの展開不良などが問題となっており、そのような実現象を想定したシミュレーションによる評価が望ましい。
- (12) 血液の血栓化の条件が明らかになっておらず、患者個人の動脈瘤に対してどの程度瘤内の血流を抑制すればいいかは不明である。最適な FDS 設計には患者個人に対する血流抑制効果、機械特性の有効範囲を得る必要がある。
- (13) 螺旋状の FDS 以外の構造を持った新たな FDS に最適なものが存在するかもしれない。
- (14) 動脈瘤の大きさ、形状、母血管に対する位置、母血管の曲率、太さ等の動脈瘤を含む血管系の幾何学的条件と、動脈瘤の破裂や FDS の治療効果に関係性が存在する可能性がある。例えば、Larrabide ら (2013) <sup>[71]</sup> は囊状動脈瘤よりも紡錘状動脈瘤のほうが FDS による瘤壁面平均 *WSS* や瘤内平均速度の抑制効果が有意に高かったと報告している。血管の幾何学的特徴と血行力学、および臨床結果との関係が明らかになれば、血流解析を行わずとも FDS による治療結果や破裂の予測を行うことができるかもしれないため、将来的な展望として挙げられる。

## 参考文献

- [1] 平成 27 年人口動態調査, 厚生労働省ホームページ,  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html>, (参照日 2017 年 2 月 13 日)
- [2] 一般社団法人 日本呼吸器学会ホームページ,  
[http://www.jrs.or.jp/modules/citizen/index.php?content\\_id=11](http://www.jrs.or.jp/modules/citizen/index.php?content_id=11), (参照日 2017 年  
2 月 13 日)
- [3] 平成 25 年国民生活基礎調査の概況, 厚生労働省ホームページ,  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa13/index.html>, (参照日  
2017 年 2 月 13 日)
- [4] 平成 17 年患者調査の概況, 厚生労働省ホームページ,  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/05/04-01b.html>, (参照日 2017 年  
2 月 13 日)
- [5] 総務省統計局ホームページ, <http://www.stat.go.jp/data/topics/topi721.htm>,  
(参照日 2017 年 2 月 13 日)
- [6] van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and  
management. Brain. 2001; 124(Pt 2): 249-78.
- [7] Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. 2006; 355(9): 928-39.
- [8] [http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/AboutStroke/TypesofStroke/He  
morrhagicBleeds/What-You-Should-Know-About-Cerebral-Aneurysms\\_UCM\\_](http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/AboutStroke/TypesofStroke/He<br/>morrhagicBleeds/What-You-Should-Know-About-Cerebral-Aneurysms_UCM_)

310103\_Article.jsp#.V\_sg5I-LSUk, (参照日 2017 年 2 月 13 日)

- [9] Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, Ferrario A, Scrivano E, Luna HR, et al. Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery*. 2009; 64(4): 632–643.
- [10] Kulcsár Z, Ernemann U, Wetzel SG, Bock A, Goericke S, Panagiotopoulos V, et al. High-profile flow diverter (silk) implantation in the basilar artery: efficacy in the treatment of aneurysms and the role of the perforators. *Stroke*. 2010; 41(8): 1690-6.
- [11] Briganti F, Leone G, Ugga L, Marseglia M, Solari D, Caranci F, et al. Safety and efficacy of flow re-direction endoluminal device (FRED) in the treatment of cerebral aneurysms: a single center experience. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016; 158(9): 1745-55.
- [12] <http://www.emedmd.com/content/stroke>, (参照日 2017 年 2 月 13 日)
- [13] 窪田惺. 脳神経外科バイブル I 脳血管障害を究める 改訂第 2 版. 永井書店. 2009
- [14] Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003; 362(9378): 103-10.
- [15] Ujiie H, Tamano Y, Sasaki K, Hori T. Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery*. 2001 ;48(3): 495-502.
- [16] Murayama Y, Tateshima S, Gonzalez NR, Vinuela F. Matrix and bioabsorbable

- polymeric coils accelerate healing of intracranial aneurysms: long-term experimental study. *Stroke*. 2003 ;34(8): 2031-7.
- [17] 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ,  
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/devices/0003.html>, (参照日 2017 年 2 月 13 日)
- [18] Yuki I, Kambayashi Y, Ikemura A, Abe Y, Kan I, Mohamed A. High-resolution C-arm CT and metal artifact reduction software: A novel imaging modality for analyzing aneurysms treated with stent-assisted coil embolization. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016; 37(2): 317-23.
- [19] 坂井信幸, 松丸祐司, 宮地茂, 瓢子敏夫, 吉村紳一. 脳血管内治療の進歩 2012 技術と機器の最新情報～脳血管内治療ブラッシュアップセミナー 2011～. 診断と治療社. 2012:
- [20] Mocco J, Fargen KM, Albuquerque FC, Bendok BR, Boulos AS, Carpenter JS, et al. Delayed Thrombosis or Stenosis Following Enterprise-assisted Stent-coiling: Is It Safe? Midterm Results of the Interstate Collaboration of Enterprise Stent Coiling. *Neurosurgery*. 2011; 69(4): 908-14.
- [21] Pierot L. Flow diverter stents in the treatment of intracranial aneurysms: Where are we? *J Neuroradiol*. 2011; 38(1): 40–6.
- [22] 日本脳神経外科学会, 日本脳卒中学会, 日本脳神経血管内治療学会. 頭蓋内ステント (脳動脈瘤治療用 Flow Diverter) 適正使用指針 第 2 版. 2015 年 4 月.
- [23] Lubicz B, Collignon L, Raphaeli G, Pruvo JP, Bruneau M, De Witte O, et al. Flow-diverter stent for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a



- prospective study in 29 patients with 34 aneurysms. *Stroke* 2010; 41(10): 2247–53.
- [24] Tsang AC, Fung AM, Tsang FC, Leung GK, Lee R, Lui WM. Failure of flow diverter treatment of intracranial aneurysms related to the fetal-type posterior communicating artery. *Neurointervention* 2015; 10(2): 60–6.
- [25] Kulcsár Z, Houdart E, Bonafé A, Parker G, Millar J, Goddard AJ, et al. Intra-aneurysmal Thrombosis as a Possible Cause of Delayed Aneurysm Rupture After Flow-diversion Treatment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32(1): 20-5.
- [26] Griessenauer CJ, Ogilvy CS, Foreman PM, Chua MH, Harrigan MR, He L, et al. Pipeline Embolization Device for Small Intracranial Aneurysms: Evaluation of Safety and Efficacy in a Multicenter Cohort. *Neurosurgery.* 2016 Aug. [Epub ahead of print]
- [27] Brinjikji W, Lanzino G, Cloft HJ, Siddiqui AH, Boccardi E, Cekirge S, et al. Risk Factors for Ischemic Complications following Pipeline Embolization Device Treatment of Intracranial Aneurysms: Results from the IntrePED Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016; 37(9): 1673-8.
- [28] Byrne JV, Beltechi R, Yarnold JA, Birks J, Kamran M. Early experience in the treatment of intra-cranial aneurysms by endovascular flow diversion: a multicentre prospective study. *PLoS One.* 2010; 5(9): pii: e12492.
- [29] Drescher F, Weber W, Berlis A, Rohde S, Carolus A, Fischer S. Treatment of Intra- and Extracranial Aneurysms Using the Flow-Redirection Endoluminal Device: Multicenter Experience and Follow-Up Results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016 Nov. [Epub ahead of print]
- [30] Bhogal P, Martinez Moreno R, Ganslandt O, Bazner H, Henkes H, Perez MA.

- Use of flow diverters in the treatment of unruptured saccular aneurysms of the anterior cerebral artery. *J Neurointerv Surg*. 2016 Oct. [Epub ahead of print]
- [31] Ma J, You Z, Byrne J, Rizkallah RR. Design and mechanical properties of a novel cerebral flow diverter stent. *Ann Biomed Eng*. 2014; 42(5): 960–70.
- [32] Yamamoto H, Kawamura K, Omura K, Tokudome S. Development of a compact-sized falling needle rheometer for measurement of flow properties of fresh human blood. *Int J Thermophys*. 2010; 31(11): 2361-79.
- [33] Takao H, Murayama Y, Ishibashi T, Saguchi T, Ebara M, Arakawa H, et al. Comparing accuracy of cerebral aneurysm size measurements from three routine investigations: computed tomography, magnetic resonance imaging, and digital subtraction angiography. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010; 50(10): 893-9.
- [34] Tateshima S, Jones JG, Mayor Basto F, Vinuela F, Duckwiler GR. Aneurysm pressure measurement before and after placement of a Pipeline stent: feasibility study using a 0.014 inch pressure wire for coronary intervention. *J Neurointerv Surg*. 2016; 8(6): 603-7.
- [35] Takao H, Murayama Y, Otsuka S, Qian Y, Mohamed A, Masuda S, et al. Hemodynamic differences between unruptured and ruptured intracranial aneurysms during observation. *Stroke*. 2012; 43(5): 1436-9.
- [36] Lu G, Huang L, Zhang XL, Wang SZ, Hong Y, Hu Z, et al. Influence of hemodynamic factors on rupture of intracranial aneurysms: patient-specific 3D mirror aneurysms model computational fluid dynamics simulation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32(7): 1255-61.
- [37] Miura Y, Ishida F, Umeda Y, Taneuma H, Suzuki H, Matsushima S, et al. Low wall shear stress is independently associated with the rupture status of middle

- cerebral artery aneurysms. *Stroke*. 2013; 44(2): 519-21.
- [38] Cito S, Geers AJ, Arroyo MP, Palero VR, Pallarés J, Vernet A, et al. Accuracy and Reproducibility of Patient-Specific Hemodynamic Models of Stented Intracranial Aneurysms: Report on the Virtual Intracranial Stenting Challenge 2011. *Ann Biomed Eng* 2015; 43(1): 154–67.
- [39] Dempere-Marco L, Oubel E, Castro M, Putman C, Frangi A, Cebal J. CFD analysis incorporating the influence of wall motion: application to intracranial aneurysms. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2006; 9(Pt 2): 438-45.
- [40] Sforza DM, Löhner R, Putman C, Cebal J. Hemodynamic Analysis of Intracranial Aneurysms with Moving Parent Arteries: Basilar Tip Aneurysms. *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2010; 26(10): 1219-27.
- [41] Gijssen FJ, van de Vosse FN, Janssen JD. The influence of the non-Newtonian properties of blood on the flow in large arteries: steady flow in a carotid bifurcation model. *J Biomech*. 1999; 32(6): 601–8.
- [42] Cebal JR, Castro MA, Appanaboyina S, Putman CM, Millan D, Frangi AF. Efficient pipeline for image-based patient-specific analysis of cerebral aneurysm hemodynamics: technique and sensitivity. *IEEE Trans Med Imaging*. 2005; 24(4): 457–67.
- [43] Fisher C, Rossmann JS. Effect of non-newtonian behavior on hemodynamics of cerebral aneurysms. *J Biomech Eng*. 2009; 131(9): 091004
- [44] Xiang J, Tremmel M, Kolega J, Levy EI, Natarajan SK, Meng H. Newtonian viscosity model could overestimate wall shear stress in intracranial aneurysm domes and underestimate rupture risk. *J Neurointerv Surg*. 2012; 4(5): 351–7.
- [45] Evju Ø, Valen-Sendstad K, Mardal K-A. A study of wall shear stress in 12

- aneurysms with respect to different viscosity models and flow conditions. *J Biomech.* 2013; 46(16): 2802–8.
- [46] Hippelheuser JE, Lauric A, Cohen AD, Malek AM. Realistic non-Newtonian viscosity modeling highlights hemodynamic differences between intracranial aneurysms with and without surface blebs. *J Biomech.* 2014; 47(15): 3695–703.
- [47] Ford MD, Alperin N, Lee SH, Holdsworth DW, Steinman DA. Characterization of volumetric flow rate waveforms in the normal internal carotid and vertebral arteries. *Physiol Meas.* 2005; 26(4): 477–88.
- [48] Venkatesan J, Sankar DS, Hemalatha K, Yatim Y. Mathematical analysis of Casson fluid model for blood rheology in stenosed narrow arteries. *J Appl Math.* 2013; 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/583809>
- [49] Suzuki T, Yamamoto H, Kawamura K, Plasenzotti R, Bernitzky D. Automatic flow analysis for human blood at low shear rate range. Proceedings of the 6th International Multi-Conference on Engineering and Technological Innovation. Orlando, Florida. 2013; July 9–12: 108-115. Available from: [http://www.iiis.org/CDs2013/CD2013SCI/IMETI\\_2013/PapersPdf/FA841NM.pdf](http://www.iiis.org/CDs2013/CD2013SCI/IMETI_2013/PapersPdf/FA841NM.pdf)
- [50] Zhang Y, Takao H, Murayama Y, Qian Y. Propose a wall shear stress divergence to estimate the risks of intracranial aneurysm rupture. *ScientificWorldJournal.* 2013 Jan; 2013: 508131. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3804446/>
- [51] Ouared R, Larrabide I, Brina O, Bouillot P, Erceg G, Yilmaz H, et al. Computational fluid dynamics analysis of flow reduction induced by flow-diverting stents in intracranial aneurysms: a patient-unspecific

- hemodynamics change perspective. *J Neurointerv Surg*. 2016 Feb. [Epub ahead of print]
- [52] Morales HG, Larrabide I, Geers AJ, Aquilar ML, Frangi AF. Newtonian and non-Newtonian blood flow in coiled cerebral aneurysms. *J Biomech*. 2013; 46(13): 2158-64.
- [53] Meng H, Tutino VM, Xiang J, Siddiqui A. High WSS or Low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: Toward a unifying hypothesis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014; 35(7): 1254–62.
- [54] Castro MA, Putman CM, Sheridan MJ, Cebal JR. Hemodynamic patterns of anterior communicating artery aneurysms: a possible association with rupture. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30(2): 297–302.
- [55] Castro M, Putman C, Radaelli A, Frangi A, Cebal J. Hemodynamics and Rupture of Terminal Cerebral Aneurysms. *Acad Radiol*. 2009; 16(10): 1201–7.
- [56] Cebal JR, Mut F, Weir J, Putman C. Quantitative characterization of the hemodynamic environment in ruptured and unruptured brain aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32(1): 145–51.
- [57] Xiang J, Natarajan SK, Tremmel M, Ma D, Mocco J, Hopkins LN, et al. Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke*. 2011; 42(1): 144–52.
- [58] Xiang J, Tutino VM, Snyder KV, Meng H. CFD: computational fluid dynamics or confounding factor dissemination? The role of hemodynamics in intracranial aneurysm rupture risk assessment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014; 35(10): 1849–57.

- [59] Qian Y, Takao H, Umezu M, Murayama Y. Risk analysis of unruptured aneurysms using computational fluid dynamics technology: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32(10): 1948–55.
- [60] Jing L, Fan J, Wang Y, Li H, Wang S, Yang X, et al. Morphologic and Hemodynamic Analysis in the Patients with Multiple Intracranial Aneurysms: Ruptured versus Unruptured. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0132494. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0132494>
- [61] Zhang Y, Chong W, Qian Y. Investigation of intracranial aneurysm hemodynamics following flow diverter stent treatment. *Med Eng Phys*. 2013; 35(5): 608-15.
- [62] Cho YI, Kensey KR. Effects of the non-Newtonian viscosity of blood on flows in a diseased arterial vessel. Part 1: Steady flows. *Biorheology*. 1991;28(3-4): 241-62.
- [63] Cho YI, Jung JM. New method of hematocrit correction of whole blood viscosity. *Int Commun Heat Mass Transf*. 2014;57: 221-7.
- [64] Zydney AL, Oliver JD III, Colton CK. A constitutive equation for the viscosity of stored red cell suspensions: Effect of hematocrit, shear rate, and suspending phase. *Biorheology*. 1991;35(8): 1639-80.
- [65] Picart C, Piau JM, Galliard H, Carpentier PH. Human blood shear yield stress and its hematocrit dependence. *Biorheology*. 1998;42(1): 1-12.
- [66] Takao H, Ishibashi T, Saguchi T, Arakawa H, Ebara M, Irie K, et al. Validation and initial application of a semiautomatic aneurysm measurement software: a tool for assessing volumetric packing attenuation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014; 35(4): 721-6.

- [67] Sforza DM, Putman CM, Tateshima S, Viñuela F, Cebral JR. Effects of perianeurysmal environment during the growth of cerebral aneurysms: a case study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012; 33(6): 1115-20.
- [68] Cebral JR, Castro MA, Putman CM, Alperin N. Flow-area relationship in internal carotid and vertebral arteries. *Physiol Meas.* 2008; 29(5): 585-94.
- [69] Geers AJ, Morales HG, Larrabide I, Butakoff C, Bijlenga P, Frangi AF. Wall shear stress at the initiation site of cerebral aneurysms. *Biomech Model Mechanobiol.* 2016 Jul. [Epub ahead of print]
- [70] Cebral JR, Mut F, Raschi M, Scrivano E, Ceratto R, Lylyk P, et al. Aneurysm rupture following treatment with flow-diverting stents: Computational hemodynamics analysis of treatment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32(1): 27–33.
- [71] Larrabide I, Aguilar ML, Morales HG, Geers AJ, Kulcsár Z, Rufenacht D, et al. Intra-aneurysmal pressure and flow changes induced by flow diverters: Relation to aneurysm size and shape. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013; 34(4): 816–22.
- [72] Fiorella D, Sadasivan C, Woo HH, Lieber B. Regarding "Aneurysm rupture following treatment with flow-diverting stents: computational hemodynamics analysis of treatment". *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32(5): E95-100.
- [73] Schneiders JJ, VanBavel E, Majoie CB, Ferns SP, van den Berg R. A flow-diverting stent is not a pressure-diverting stent. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013; 34(1): E1-4.
- [74] Kono K, Shintani A, Terada T. Hemodynamic effects of stent struts versus straightening of vessels in stent-assisted coil embolization for sidewall cerebral aneurysms. *PLoS One.* 2014; 9(9): e108033.

- [75] Shapiro M, Raz E, Becske T, Nelson PK. Variable porosity of the pipeline embolization device in straight and curved vessels: a guide for optimal deployment strategy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014; 35(4): 727-733.
- [76] Ma D, Dargush GF, Natarajan SK, Levy EI, Siddiqui AH, Meng H. Computer modeling of deployment and mechanical expansion of neurovascular flow diverter in patient-specific intracranial aneurysms. *J Biomech.* 2012;45(13): 2256-63.
- [77] Bouillot P, Brina O, Ouared R, Yilmaz H, Farhat M, Erceg G. Geometrical deployment for braided stent. *Med Image Anal.* 2016; 30: 85-94.
- [78] Hoi Y, Wasserman BA, Xie YJ, Najjar SS, Ferruci L, Lakatta EG, et al. Characterization of volumetric flow rate waveforms at the carotid bifurcations of older adults. *Physiol Meas.* 2010; 31(3): 291-302.
- [79] Liang Y, Downs JC, Fortune B, Cull G, Cioffi GA, Wang L. Impact of systemic blood pressure on the relationship between intraocular pressure and blood flow in the optic nerve head of nonhuman primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(5): 2154-60.
- [80] Mori F, Hanida S, Ohta M, Matsuzawa T, et al. Effect of parent artery expansion by stent placement in cerebral aneurysms. *Technol Health Care.* 2014; 22(2): 209-23.
- [81] Mori F, Ohta M, Matsuzawa T. Changes in blood flow due to stented parent artery expansion in an intracranial aneurysm. *Technol Health Care.* 2015; 23(1): 9-21.
- [82] Zhao S, Liu X(C), Gu L. The Impact of Wire Stent Fabrication Technique on the Performance of Stent Placement. *J Med Device.* 2012; 6(1): 011007.



- [83] Kim JH, Kang TJ, Yu WR. Mechanical modeling of self-expandable stent fabricated using braiding technology. *J Biomech.* 2008; 41(15): 3202–12.
- [84] Ni XY, Pan CW, Gangadhara Prusty B. Numerical investigations of the mechanical properties of a braided non-vascular stent design using finite element method. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2015; 18(10): 1117-25.
- [85] Ma D, Dumont TM, Kosukegawa H, Ohta M, Yang X, Siddiqui AH, et al. High fidelity virtual stenting (HiFiVS) for intracranial aneurysm flow diversion: In vitro and in silico. *Ann Biomed Eng.* 2013; 41(10): 2143-2156.
- [86] Shobayashi Y, Tanoue T, Tateshima S, Tanishita K. Mechanical design of an intracranial stent for treating cerebral aneurysms. *Med Eng Phys.* 2010; 32(9): 1015-1024.
- [87] Makoyeva A, Bing F, Darsaut TE, Salazkin I, Raymond J. The varying porosity of braided self-expanding stents and flow diverters: an experimental study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013; 34(3): 596–602.
- [88] Ma D, Xiang J, Choi H, Dumont TM, Natarajan SK, Siddiqui AH, et al. Enhanced aneurysmal flow diversion using a dynamic push-pull technique: an experimental and modeling study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014; 35(9): 1779-1785.
- [89] Xiang J, Ma D, Snyder KV, Levy EI, Siddiqui AH, Meng H. Increasing flow diversion for cerebral aneurysm treatment using a single flow diverter. *Neurosurgery.* 2014; 75(3): 286–94.
- [90] Colby GP, Lin LM, Caplan JM, Jiang B, Huang J, Tamargo RJ, et al. Immediate procedural outcomes in 44 consecutive Pipeline Flex cases: the first North American single-center series. *J Neurointerv Surg.* 2015; 1: pii:

neurintsurg-2015-011894.

- [91] Lee CJ, Srinivas K, Qian K. Three-dimensional hemodynamic design optimization of stents for cerebral aneurysms. *Proc Inst Mech Eng H* 2014; 228(3): 213-24.
- [92] Szikora I, Berentei Z, Kulcsar Z, Marosfoi M, Vajda ZS, Lee W, et al. Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: The Budapest experience with the pipeline embolization device. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31(6): 1139–47.
- [93] Seshadhri S, Janiga G, Beuing O, et al. Impact of stents and flow diverters on hemodynamics in idealized aneurysm models. *J Biomech Eng* 2011;133:071005.
- [94] Bouillot P, Brina O, Ouared R, Lovblad KO, Farhat M, Pereira VM. Particle imaging velocimetry evaluation of intracranial stents in sidewall aneurysm : hemodynamic transition related to the stent design. *PLoS One* 2014;9:e113762.
- [95] Kim M, Taulbee DB, Tremmel M, Meng H. Comparison of two stents in modifying cerebral aneurysm hemodynamics. *Ann Biomed Eng*. 2008; 36(5): 726–41.
- [96] Suzuki T, Takao H, Suzuki T, Kambayashi Y, Watanabe M, Sakamoto H, et al. Determining the Presence of Thin-Walled Regions at High-Pressure Areas in Unruptured Cerebral Aneurysms by Using Computational Fluid Dynamics. *Neurosurgery*. 2016; 79(4): 589-95.
- [97] Janiga G, Daróczy L, Berg P, Thévenin D, Skalej M, Beuing O. An automatic CFD-based flow diverter optimization principle for patient-specific intracranial aneurysms. *J Biomech*. 2015; 48(14): 3846–52.
- [98] Anzai H, Falcone JL, Chopard B, Hayase T, Ohta M. Optimization of strut

- placement in flow diverter stents for four different aneurysm configurations. *J Biomech Eng.* 2014; 136(6): 061006.
- [99] Kim YH, Xu X, Lee JS. The effect of stent porosity and strut shape on saccular aneurysm and its numerical analysis with lattice Boltzmann method. *Ann Biomed Eng.* 2010; 38(7): 2274–92.
- [100] 山本秀樹, 芝田隼次. 指数法則流体中を自由落下する円柱型ニードルを用いた流動特性の解析. *化学工学論文集.* 1999; 25(5): 803-11.
- [101] Zamir M. Shear forces and blood vessel radii in the cardiovascular system. *J Gen Physiol.* 1977; 69(4): 449-61.
- [102] Kamiya A, Togawa T. Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *Am J Physiol.* 1980; 239(1): H14-21.
- [103] Lanqille BL, O'Donnell F. Reductions in arterial diameter produced by chronic decreases in blood flow are endothelium-dependent. *Science.* 1986; 231(4736): 405-7.
- [104] Tohda K, Masuda H, Kawamura K, Shozawa T. Difference in dilatation between endothelium-preserved and -desquamated segments in the flow-loaded rat common carotid artery. *Arterioscler Thromb.* 1992; 12(4): 519-28.
- [105] 大坂英雄, 宇都宮浩司, 枝村博, 山田英己. 各種平織り網を通過する流れと抵抗特性の比較. *日本機械学会論文集 (B 編).* 1994; 60(569): 40-7.
- [106] Das S, Chhabra RP. A note on very low reynolds number fluid flow through screens. *Chem Eng Process.* 1989; 25(3): 159-61.
- [107] Augsburger L, Reymond P, Rufenacht DA, Stergiopulos N. Intracranial stents being modeled as a porous medium: flow simulation in stented cerebral

- aneurysms. *Ann Biomed Eng.* 2011; 39(2):850-63.
- [108] Raschi M, Mut F, Löhner R, Cebal JR. Strategy for modeling flow diverters in cerebral aneurysms as a porous medium. *Int J Numer Method Biomed Eng.* 2014; 30(9):909-25.
- [109] Suzuki T, Kadokura S, Takao H, Tateshima S, Masuda S, Dahmani C. Verification of porous loss model for assessment of flow diverters. *Proceedings of WCCM XI - ECCM V - ECFD VI, 2014*, pp.1-10.
- [110] Idelchik IE. *Handbook of hydraulic resistance.* Crc Pr I Llc. 1994.

## 本論文を構成する主論文

- (1) Suzuki T, Takao H, Suzuki T, Suzuki T, Masuda S, Dahmani C, Watanabe M, Mamori H, Ishibashi T, Yamamoto H, Yamamoto M, Murayama Y. Variability of hemodynamic parameters using the common viscosity assumption in a computational fluid dynamics analysis of intracranial aneurysms. *Technol Health Care*. 2016; (Epub ahead of print)
- (2) Suzuki T, Takao H, Fujimura S, Dahmani C, Ishibashi T, Mamori H, Fukushima N, Murayama Y, Yamamoto M. Relationships between geometrical parameters and mechanical properties for a helical braided flow diverter stent. *Technol Health Care*. 2016; (accepted)
- (3) Suzuki T, Takao H, Fujimura S, Dahmani C, Ishibashi T, Mamori H, Fukushima N, Yamamoto M, Murayama Y. Selection of helical braided flow diverter stents based on hemodynamic performance and mechanical properties. *J Neurointerv Surg*. 2016; (Epub ahead of print)
- (4) Suzuki T, Nita CI, Rapaka S, Takao H, Mihalef V, Fujimura S, Chihebeddine D, Sharma P, Mamori H, Ishibashi T, Redel T, Yamamoto M, Murayama Y. Verification of a Research Prototype for Hemodynamic Analysis of Cerebral Aneurysms. 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), August (2016): 2921-4.

# 謝辞

本研究は東京理科大学工学部機械工学科の山本誠教授の御指導の下に遂行されました。学部4年から6年間にわたり、山本誠教授からは多くの御指導、御鞭撻を頂きました。ここに深く感謝の意を表します。また、学位論文を査読しご助言を頂いた前川博教授（電機通信大学）、川口靖夫教授、石川仁教授、荒井正行教授、元祐昌廣准教授、福島直哉准教授、およびご指導頂いた守裕也助教に感謝の意を表します。

また、本研究は東京慈恵会医科大学脳神経外科学講座と共同で行われた研究であり、慈恵医大を研究拠点としていた私は、慈恵医大の教員の方々に非常にお世話になりました。村山雄一教授を始め、石橋敏寛先生、結城一郎先生、鈴木倫明先生、渡邊充祥先生、畑岡俊介先生、児玉智信先生など、多くの脳神経外科の先生方にご指導を頂きお世話になりました。医局秘書の綱川様、咲間様、先端医療情報技術研究講座の秘書を勤める垣越様、高尾様にも大変お世話になりました。サイバネットシステム株式会社の増田俊輔様には、研究に関して議論をさせて頂き、非常に多くのことを教えて頂きました。また、技術面でも親身になってサポートして頂きました。シーメンス・ヘルスケア株式会社のChihebeddine Dahmani様には、研究に関するご助言を頂き、また英語の添削等でお世話になりました。以上の方々に対し、ここに感謝の意を表します。

本研究の一部は関西大・慈恵医大・理科大の三大学共同研究協定の一環として行われており、落針式粘度計を関西大学環境都市工学部エネルギー・環境工学科プロセスデザイン研究室から拝借させて頂きました。関西大学の山本秀樹教授、鈴木貴雅様、アサヒグループホールディングス株式会社の川村公人様、日鉄住金テクノロジー株式会社の田村栄次様に感謝の意を表します。

親身にサポートして頂いた株式会社マックスネットの米山繁様、石村貴暢様、古地利光様、株式会社RCCMの佐々木隆様、吉見顕一郎様、メディベーション株式会社の栗原稔様、株式会社Allmの坂野哲平様に感謝の意を表します。

元祐研究室の元祐昌廣先生，脳動脈瘤の研究をしている元祐研のメンバーとは，慈恵医大との共同研究の関係で接する機会が多く，特に学会中に大変お世話になりました．ここに感謝の意を表します．

後輩の篠原孔一君，高山翔君，藤村宗一郎君，近藤真一郎君，荻野昂平君，内山裕也君，田中和俊君は，共に慈恵医大との共同研究に励んでくれました．彼らがいたから孤独を感じることなく，研究に励むことができました．ここに感謝の意を表します．また，先輩の林亮輔さん，同じ研究室の高橋亮平さんには，自身の研究でお忙しい中，親身に対応して頂きました．ここに感謝の意を表します．

最後に，慈恵医大の高尾洋之先生には，多くのご指導，ご鞭撻を頂き，感謝しきれないほどお世話になりました．どんなにお忙しい状況でも熱心に相談にのって頂きました．さらに，海外に行くチャンスを何度も与えて下さり，研究面だけでなく，他の学生では絶対にできないような，あらゆる貴重な経験をさせて頂きました．ここに深く感謝の意を表します．

最後に，ご協力頂きました全ての方々に感謝の意を表します．

平成 29 年 2 月 鈴木貴士

# 付録A 粘度計測

少量 (約 4 cm<sup>3</sup>) のサンプルで迅速に計測可能な小型落針式粘度計 (Compact-sized falling needle rheometer: FNR) が関西大学環境都市工学部山本秀樹教授らによって開発されている。図 A-1 に FNR の写真を示す。本論文では第 3 章, 第 4 章において, 血液粘度計測に FNR が用いられている。付録 A では, FNR の計測理論や計測方法などの補足を記載する。

## A.1 落針式粘度計の概要

図 A-2 に粘度計測に使用されるニードルの写真を示す。両端に半球部を持つ長さ 20 mm, 直径 2 mm の重量が異なるポリプロピレン製円柱型ニードルを最大 8 本用いることで, 検体の非ニュートン粘度特性を計測することができる。ニードルの重量は内部の金属量によって調節されており, ニードル下部に封入することで重心が低く保たれ, 落下挙動が安定化されている。図 A-3



Fig. A-1 Falling needle rheometer (FNR)



Fig. A-2 Cylindrical needles used in rheometry with the FNR



に示す定温空気循環システム（constant temperature air circulation system）によって検体（血液）を注入するテフロン製の cell 内は 310 K にコントロールされている。このシステムはペルティエ効果によって制御され、0.5 K 以内の精度を持つ。図 A-4 に FNR の概略図を示す。2つの磁気センサーが cell の中間位置に垂直方向 10 mm の間隔で設置されており、その2つのセンサーによってニードルが通過する時間差が計測される。落下したニードルを回収するために cell の底に needle collector が接続されているが、検体（血液）が needle collector へ落下することを防ぐために、needle collector 内の圧力は大気圧に制御されている。したがって、ニードルは落下後 cell の底に留まる。ニードルの回収作業が可能な程度のインターバルを挟みながら、8本のニードルが自動的に落下されるため、計測毎に cell cover の外から磁石を使用してニードルを速やかに needle collector に追いやる必要がある。

## A.2 落針式粘度計の計測理論

本粘度計で計測される粘度は下記の仮定に基づく。

- (1) ニードルは終端速度で落下する
- (2) ニードルおよび円管内壁面上はすべり無しとする



Fig. A-3 Constant temperature air circulation system

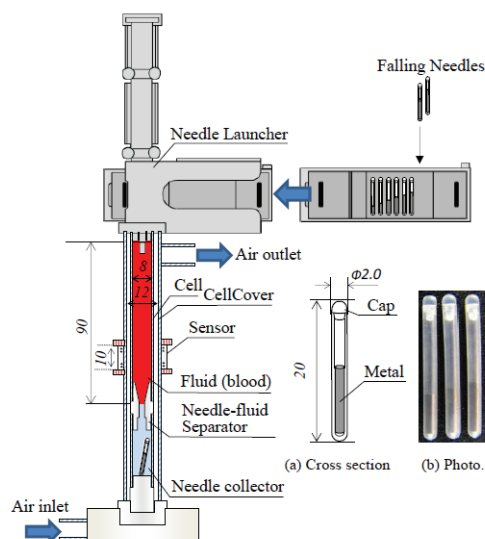


Fig. A-4 Schematic diagram of the FNR<sup>[49]</sup>

- (3) 流体は非圧縮性である
- (4) 管内の流れは層流である

図 A-5 に示すように、半径  $R$  の円筒容器内を終端速度  $U_t$  で自由落下する半径  $kR$ 、長さ  $L$  の円柱型ニードルを仮定する。内半径  $r$ 、外半径  $r+dr$ 、長さ  $L$  の微小円柱殻を考えると、以下の力の釣り合い式が成り立つ。

$$P_1 \left\{ (r+dr)^2 \pi - r^2 \pi \right\} + 2\pi r L \tau = P_2 \left\{ (r+dr)^2 \pi - r^2 \pi \right\} + 2\pi (r+dr) L (\tau + d\tau) \quad (\text{A.1})$$

式(A.1)を変形すると、二次の微小項を無視すると以下の式を得る。

$$\frac{1}{r} \frac{d(r\tau)}{dr} = \frac{\Delta P}{L} \quad (\text{A.2})$$

ここで、 $\Delta P = P_1 - P_2$  である。ニードルに働く力の釣り合い式は以下のようなになる。

$$(\rho_s - \rho_f) g \pi (kR)^2 L + \pi (kR)^2 \Delta P = 2\pi k R L \tau_{(r=kR)} \quad (\text{A.3})$$

ここで、 $\rho_f, \rho_s$  はそれぞれ流体およびニードルの密度、 $g$  は重力加速度を表す。式(A.3)を変形すると、以下の式を得る。

$$(\rho_s - \rho_f) g + \frac{\Delta P}{L} = \frac{2\tau_{(r=kR)}}{kR} \quad (\text{A.4})$$

ニードルの落下に伴いニードル表面と円筒内壁面との流路を移動する体積流量は下記で表される。

$$Q = 2\pi \int_{kR}^R u r dr = \pi (kR)^2 U_t \quad (\text{A.5})$$

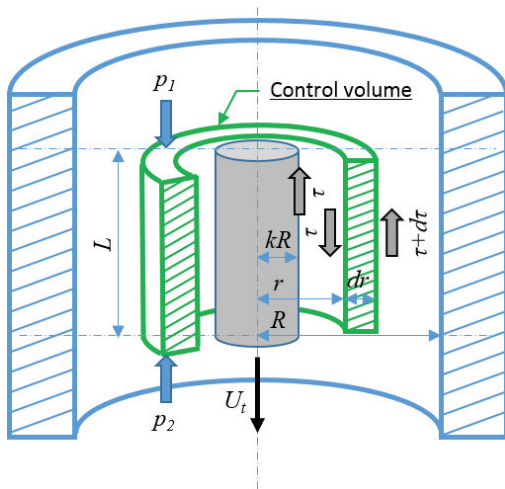


Fig. A-5 Forces applied on a control volume

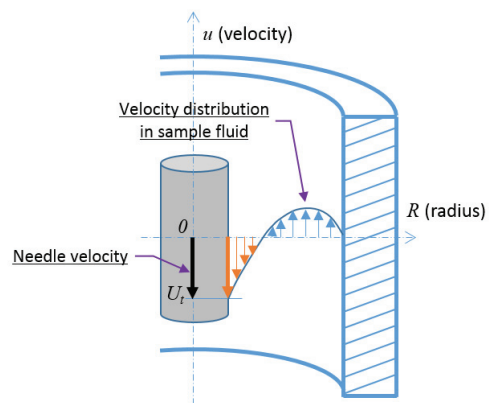


Fig. A-6 Velocity distribution in sample fluid

図 A-6 に示すように，速度分布の境界条件は以下のようになる．

$$\begin{cases} u_{(r=kR)} = -U_t \\ u_{(r=R)} = 0 \end{cases} \quad (\text{A.6})$$

式(A.2), (A.4), (A.5), 境界条件の式(A.6)および流体のせん断応力モデルを解くことで，ニードル表面における粘度，せん断速度，せん断応力を得ることができる<sup>[100]</sup>．

ここで，本論文で考慮される非ニュートン粘性流体のせん断応力モデルである修正 Casson モデルについての解析理論式を導出する．修正 Casson モデルの原型である Casson モデルを見かけの粘度  $\eta_a$  を用いて下記のように表す．

$$\tau = \left( \sqrt{\mu_0 \gamma} + \sqrt{\tau_0} \right)^2 = \eta_a \gamma \quad (\text{A.7})$$

また，下記のような無次元化を行う．

$$\begin{cases} u^+ = u/U_t \\ r^+ = r/R \end{cases} \quad (\text{A.8})$$

式(A.2)に式(A.7), 式(A.8)を代入することで，以下の無次元化した方程式を得る．

$$\frac{\Delta PR^2}{LU_t \eta_a} = \frac{1}{r^+} \frac{d}{dr^+} \left\{ r^+ \left( \frac{du^+}{dr^+} \right) \right\} \quad (\text{A.9})$$

式(A.9)の左辺を無次元数  $S$  と定義すると，式(A.9)は以下のようになる．

$$S = \frac{\Delta PR^2}{LU_t \eta_a} \quad (\text{A.10})$$

$$S = \frac{d}{r^+ dr^+} \left\{ r^+ \left( \frac{du^+}{dr^+} \right) \right\} \quad (\text{A.11})$$

式(A.11)を式(A.4)に代入し，無次元化すると以下のようになる．

$$\frac{(\rho_s - \rho_f)R^2 g}{\eta_a U_t} = -S + \frac{2}{k} \left( \frac{du^+}{dr^+} \right)_{(r^+=k)} \quad (\text{A.12})$$

式(A.5)を無次元化すると以下のようになる．

$$Q^+ = \int_k^1 u^+ r^+ dr^+ = \frac{k^2}{2} \quad (\text{A.13})$$

同様に，境界条件の式(A.6)を無次元化すると以下のようになる．

$$\begin{cases} u^+(r^+=k) = -1 \\ u^+(r^+=1) = 0 \end{cases} \quad (\text{A.14})$$

式(A.11)を不定積分すると，次式が得られる．

$$S \frac{(r^+)^2}{2} + C_1 = r^+ \left( \frac{du^+}{dr^+} \right) \quad (\text{A.15})$$

$$u^+ = \frac{S(r^+)^2}{4} + C_1 \ln(r^+) + C_2 \quad (\text{A.16})$$

ここで， $C_1$ ， $C_2$ は積分定数である．式(A.16)に式(A.14)を代入し，以下のように積分定数が決定される．

$$C_1 = - \left( \frac{S(k^2 - 1) + 4}{4 \ln k} \right) \quad (\text{A.17})$$

$$C_2 = - \frac{S}{4} \quad (\text{A.18})$$

$$u^+ = \frac{S(r^+)^2 - S}{4} + \frac{S(1 - k^2) - 4 \ln(r^+)}{4 \ln k} \quad (\text{A.19})$$

式(A.13)に式(A.19)を代入し，積分して整理すると以下の式を得る．

$$S = \frac{4}{(1 + k^2) \ln k + 1 - k^2} \quad (\text{A.20})$$

よって式(A.17)，(A.19)は以下のようになる．

$$C_1 = - \frac{1 + k^2}{(1 + k^2) \ln k + 1 - k^2} \quad (\text{A.21})$$

$$u^+ = \frac{(r^+)^2 - (1 + k^2) \ln(r^+) - 1}{(1 + k^2) \ln k + 1 - k^2} \quad (\text{A.22})$$

式(A.15)に式(A.20)，を代入し，以下のせん断速度の式を得る．

$$\frac{du^+}{dr^+} = \frac{2(r^+)^2 - 1 - k^2}{r^+ \{(1 + k^2) \ln k + 1 - k^2\}} \quad (\text{A.23})$$

$r^+=k$ を代入し，ニードル壁面でのせん断速度を得る．

$$\left( \frac{du^+}{dr^+} \right)_{(r^+=k)} = \frac{k^2 - 1}{k \{(1 + k^2) \ln k + 1 - k^2\}} \quad (\text{A.24})$$

式(A.12)に式(A.20)，(A.24)を代入すると，見かけの粘度  $\eta_a$  は以下の式で表される．

$$\eta_a = -\frac{(\rho_s - \rho_f)g}{GU_t} \quad (\text{A.25})$$

$$G = -\frac{2(k^2 + 1)}{(kR)^2 \{(k^2 + 1) \ln k + 1 - k^2\}} \quad (\text{A.26})$$

密度が異なる各ニードルに対してその落下速度から見かけの粘度  $\eta_a$  が式(A.25), (A.26)によって得られる. ニードル表面 ( $r = kR$ ) におけるひずみ速度, せん断応力は以下のようなになる.

$$\dot{\gamma}_{(r=kR)} = \frac{du}{dr}_{(r=kR)} = \frac{(k^2 - 1)U_t}{kR \{(k^2 + 1) \ln k + 1 - k^2\}} \quad (\text{A.27})$$

$$\tau_{(r=kR)} = \frac{(\rho_s - \rho_f)g(1 - k^2)kR}{2(k^2 + 1)} \quad (\text{A.28})$$

1本のニードルにつき  $\tau$ - $\dot{\gamma}$  線図上の1点が決定され, 密度が異なる複数のニードルを使用することで計測する血液の非ニュートン粘度特性を得ることができる. 式変形の詳細は文献[100]を参照されたい.

### A.3 落針式粘度計の使用条件・保存条件

表 A-1 に FNR の使用条件と保存条件を示す.

Table A-1 Recommended storage/usage conditions

|                   |             |                                   |
|-------------------|-------------|-----------------------------------|
| Usage conditions  | Temperature | 0 ~ 35 °C without freezing or dew |
|                   | Humidity    | 30 ~ 80%RH                        |
|                   | Environment | Free from dust and corrosive gas  |
| Strage conditions | Temperature | 0 ~ 50 °C without freezing or dew |
|                   | Humidity    | 30 ~ 80%RH                        |
|                   | Environment | Free from dust and corrosive gas  |

\* The usage conditions are recommended to use the viscometer safety for many years.

\* The strage conditions are recommended to storage th eviscometer safety.

### A.4 落針式粘度計の精度

表 A-2 に Suzuki ら (2013)<sup>[49]</sup>によって確かめられた FNR の測定精度を示す. 粘度計校正用標準液 JS10, JS20 (日本グリース株式会社) および NIST5, NIST10 (Brookfield Co., Ltd.) が使用され計測値と校正値が比較された. その結果,

全ての計測結果に 1%以内の誤差が認められた。

TableA-2 Calibration results at 310.15K<sup>[49]</sup>

| Standard liquid | Viscosity [mPa·s] |                 | Deviation [%] |
|-----------------|-------------------|-----------------|---------------|
|                 | Measured values   | Standard values |               |
| JS 10           | 4.987             | 4.982           | 0.11          |
| JS 20           | 9.006             | 8.963           | 0.48          |
| NIST 5          | 4.705             | 4.70            | 0.12          |
| NIST 10         | 9.211             | 9.30            | 0.95          |

## A.5 密度計測

計測結果から粘度を計算するために検体の密度を得る必要がある。本研究では携帯型密度・比重・濃度計: DMA 35<sup>®</sup> (Anton Paar GmbH, 図 A-7 参照) を使用して密度計測が行われた。表 A-3 に DMA 35<sup>®</sup> の技術仕様を示す。



Fig. A-7 DMA 35<sup>®</sup> portable density meter

TableA-3 Technical specifications of DMA 35<sup>®</sup>

|                            |             |                               |
|----------------------------|-------------|-------------------------------|
| Measuring range            | Density     | 0 ~ 3 [g/cm <sup>3</sup> ]    |
|                            | Temperature | 0 ~ 40 [°C]*                  |
|                            | Viscosity   | 0 ~ 1000 [mPa·s]              |
| Accuracy                   | Density     | 0.001 [g/cm <sup>3</sup> ] ** |
|                            | Temperature | 0.2 [°C]                      |
| Repeatability,<br>standard | Density     | 0.0005 [g/cm <sup>3</sup> ]   |
|                            | Temperature | 0.1 [°C]                      |
| Ambient temperature        |             | - 10 [°C] ~ +50 [°C] ***      |
| Sample volume              |             | 2 [mL]                        |

\* Filling at higher temperatures possible

\*\* Viscosity < 100 mPa·s, density < 2 g/cm<sup>3</sup>

\*\*\* Sample must not freeze within the measuring cell

## 付録B その他

### B.1 Murray の法則

生命維持に必要な、適切な血液供給量を循環させるために、血管径の調節（リモデリング）が生体内で行われている。最小仕事の原理から導きだされた、そのリモデリングの数理的法則を Murray の法則といい、最適条件化で壁面せん断応力  $\tau_w$  が一定に維持される。Zamir ら（1977）<sup>[101]</sup>により  $\tau_w$  の推定値は 15～25 dyn/cm<sup>2</sup> であることが導き出された。その後、神谷ら（1980）<sup>[102]</sup>のイヌの頸動静脈吻合を用いた実験によって  $\tau_w = 15\sim 20$  dyn/cm<sup>2</sup> が示され、推定値は裏づけされた。このような調節機能は血管内皮細胞を剥離すると起こらないことが確認されている<sup>[103][104]</sup>。

### B.2 血液粘度の個人差と *Hct* との関係

携帯型密度・比重・濃度計: DMA 35<sup>®</sup>（付録 A.5 節参照）を使用し、第 4 章で解析を行った患者から得られた血液の密度  $\rho$  を計測した結果を図 C-1 に示す。ヘマトクリット値 *Hct* が高いほど密度  $\rho$  が高い傾向にある。

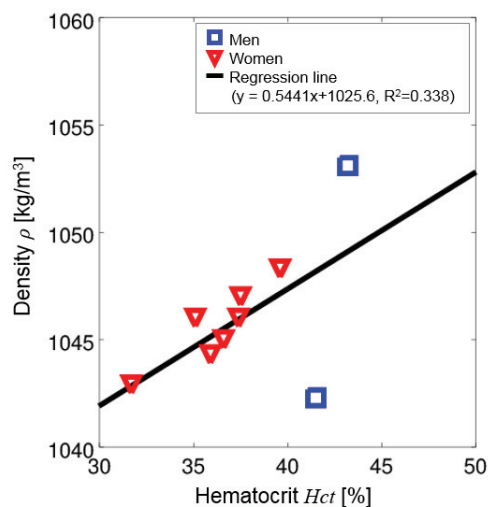


Fig. C-1 Relationship between hematocrit and blood density