

学位申請論文

患者固有の血液物性及び流入境界条件を
用いた脳動脈瘤における血流解析の
高度化に関する研究

2022 年 3 月

内山 祐也

目次

第1章 序論	1
1.1. 脳動脈瘤と研究背景	1
1.1.1. 背景	1
1.1.2. 脳血管疾患と脳動脈瘤	5
1.1.3. 脳動脈瘤の診断・検査	10
1.1.4. 脳動脈瘤の治療方法	10
1.2. 脳動脈瘤と数値流体解析	16
1.2.1. 脳動脈瘤と血行力学との関連性と先行研究	16
1.2.2. 解析手順	17
1.2.3. 従来の研究	31
1.2.4. 課題	40
1.3. 本研究の目的	42
1.4. 本論文の構成と概要	43
第2章 人体における血液物性とその測定手法	46
2.1. 緒言	46
2.2. 血液物性測定手法及び測定原理	48
2.3. 血液粘度を表す数値モデル	57
2.3.1. 修正 Casson モデル	57
2.3.2. 妥当性の検証	58
第3章 Flow Diverter を考慮した血流解析に患者固有血液物性を導入した場合の影響 ...	61
3.1. 緒言	61
3.2. 解析対象及び解析手順	62
3.3. 結果	64
3.3.1. 測定した患者固有血液物性値	64
3.3.2. 血流解析結果	65
3.4. 考察	73
3.5. リミテーションと課題	75
3.6. 結言	76
第4章 4D-DSA を利用した患者固有流入境界条件の抽出手法	77
4.1. 緒言	77
4.2. 4D-DSA	78
4.3. 患者固有血流速度と拍動周期測定原理	80
4.3.1. 流速及び拍動周期の抽出手順	81
4.3.2. カーネル密度推定による流速と拍動周期の抽出原理	82
4.4. 測定手法の妥当性検証	89
4.4.1. 実験装置の設定	89

4.4.2. 実験条件.....	91
4.4.3. 結果と考察.....	92
4.5. 結言.....	96
第5章 患者固有流入境界条件を導入した際の影響.....	97
5.1. 緒言.....	97
5.2. 解析対象及び解析手法.....	98
5.3. 結果.....	101
5.3.1. 4D-DSA より抽出した数値を基にした流入境界条件.....	101
5.3.2. 流入境界条件が異なる血流解析結果の比較.....	102
5.4. 考察.....	108
5.4.1. 4D-DSA から抽出した患者固有流入境界条件の再現性.....	108
5.4.2. 患者固有の流入境界条件が血流解析に与える影響.....	108
5.4.3. リミテーションと課題.....	110
5.5. 結言.....	111
第6章 患者固有血液物性と流入境界条件を双方考慮した血流解析.....	113
6.1. 緒言.....	113
6.2. 手法.....	115
6.2.1. 解析対象.....	115
6.2.2. 解析パターン及び評価手法.....	115
6.3. 結果.....	118
6.3.1. 患者固有血液物性及び流入境界条件.....	118
6.3.2. 血行動態の変化.....	121
6.3.3. 血管造影画像と流れの様子と比較.....	124
6.3.4. 血行力学的パラメータの変化.....	132
6.4. 考察.....	137
6.4.1. 患者固有の流入境界条件の精査.....	137
6.4.2. 患者固有の条件が血流解析に及ぼす影響.....	138
6.4.3. 血流解析条件の違いによる臨床利用への影響.....	142
6.5. 結言.....	148
第7章 総論.....	150
7.1. 結論.....	150
7.2. 臨床における診療プロトコルの提案.....	152
7.3. 今後の課題.....	153
参考文献.....	155
本論文を構成する主論文.....	176
謝辞.....	177
附録 A 血流解析の格子依存性検証.....	181
A.1. 手法.....	181

A.2. 結果.....	182
A.2.1. メッシュ数の変化.....	182
A.2.2. 流れ場の定性的比較.....	182
A.2.3. 血行動態の定量的比較.....	184
A.2. リミテーション	186

图目录

Fig. 1-1 Proportion of death in 2020 ^[1]	2
Fig. 1-2 Annual change in cause of death ^[1]	2
Fig. 1-3 Diagrams of skull and cerebral artery: (a) perse view, (b) front view, and (c) lateral view ..	5
Fig. 1-4 Diagrams of anterior circulation: (a) perse view, (b) front view, and (c) lateral view	6
Fig. 1-5 Diagrams of posterior circulation: (a) perse view, (b) front view, and (c) lateral view.....	6
Fig. 1-6 Medical classification by aneurysmal form ^[16]	7
Fig. 1-7 Medical classification by aneurysmal location	8
Fig. 1-8 Anatomical name of internal carotid artery (ICA) ^[20]	9
Fig. 1-9 Medical description on cavernous sinus ^[21]	9
Fig. 1-10 Diagram of clipping ^[28]	11
Fig. 1-11 Diagram of coil embolization ^[28]	13
Fig. 1-12 Assist stent (Enterprise TM) ^[31]	13
Fig. 1-13 Diagram of stent assisted coil embolization ^[32]	14
Fig. 1-14 Flow Diverter (FD: Pipeline TM)	15
Fig. 1-15 Deployment of Flow Diverter ^[38]	15
Fig. 1-16 Schematic diagram of geometry reconstruction from DICOM data	17
Fig. 1-17 Conversion DICOM to STL data	18
Fig. 1-18 Computing the centerline with VMTK	19
Fig. 1-19 ID generation procedure with ParaView	20
Fig. 1-20 Schematic diagram of FD and design parameters.....	22
Fig. 1-21 Flow chart of virtual FD stenting program	24
Fig. 1-22 Reproduction of FD wires.....	25
Fig. 1-23 Allocated computational mesh	26
Fig. 1-24 Computational mesh around the FD wires.....	27
Fig. 1-25 Arterial and aneurysmal geometry for overlapped FDs	32
Fig. 1-26 Clinical angiography image and simulated stenting patterns.....	33
Fig. 1-27 Plane location for flow evaluation, visualization, and calculation.....	34
Fig. 1-28 Streamlines for each simulation pattern	36
Fig. 1-29 Velocity magnitude at each plane.....	36
Fig. 1-30 <i>WSS</i> distribution for each simulation pattern	36
Fig. 1-31 Comparison between clinical angiographic images and simulations	37
Fig. 1-32 Calculated velocity and <i>MFR</i> values for each pattern.....	38
Fig. 1-33 Transition the parameters (left: <i>WSS</i> , right: <i>PLc</i>)	39
Fig. 1-34 Flow structure in vicinity of FD wires	40
Fig. 1-35 Schematic diagram indicating a structure of this dissertation	45

Fig. 2-1 Erythrocyte aggregation in simulation depending on shear rate ^[119]	47
Fig. 2-2 Shear-thinning viscosity of whole blood ^[84]	47
Fig. 2-3 Falling needle rheometer ^[113]	49
Fig. 2-4 Schematic diagram of falling needle rheometer ^[125]	50
Fig. 2-5 Portable densimeter (DMA35)	51
Fig. 2-6 Schematic diagram of falling needle (left: forces around needle, right: velocity around needle) ^[113]	52
Fig. 2-7 Measured viscosity and modelled viscosity curve	59
Fig. 2-8 Log-log graph of the modelled viscosity curve	60
Fig. 3-1 Arterial and aneurysmal geometry for viscous flow simulation	62
Fig. 3-2 Modelled whole blood viscosity for 12 patients	64
Fig. 3-3 Absolute change rate by blood properties for each case (velocity)	66
Fig. 3-4 Absolute change rate by blood properties for each case (<i>WSS</i>)	67
Fig. 3-5 Streamlines and <i>WSS</i> distribution considering the blood properties (Case G)	68
Fig. 3-6 Normalized velocity distribution with different blood properties	69
Fig. 3-7 Aneurysm average shear rate	70
Fig. 3-8 Aneurysmal average viscosity value	70
Fig. 3-9 <i>WSS</i> values with different viscosity models	71
Fig. 3-10 Difference in <i>WSS</i> with difference viscosity models	72
Fig. 3-11 Distribution of local shear rate with FD (Case A)	73
Fig. 4-1 Angiography equipment (Artis Zee ^[150])	78
Fig. 4-2 Time-resolved contrast media visualization (front view)	79
Fig. 4-3 Time-resolved contrast media visualization (side view)	80
Fig. 4-4 Geometry for flow measurement (left: whole region, right: subject region)	81
Fig. 4-5 Fluctuation of contrast media intensity at node <i>i</i>	83
Fig. 4-6 Kernel (upper; Gaussian, middle; uniform, bottom; triangular ^[157])	85
Fig. 4-7 Schematic diagram for velocity extraction by kernel density estimation	87
Fig. 4-8 Schematic diagram for pulsatile duration extraction by kernel density estimation	88
Fig. 4-9 Schematic diagram of experiment for validation	90
Fig. 4-10 Measured flow rate	92
Fig. 4-11 Probability in experiment (A) (left; pulsatile duration, right; velocity)	93
Fig. 4-12 Probability density for pulsatile duration in experiment (B)	94
Fig. 4-13 Probability density for velocity in experiment (C)	95
Fig. 5-1 Subject cases for extracting patient-specific inflow condition (left: case A, right: case B)	98
Fig. 5-2 Referenced inflow velocity at ICA	99
Fig. 5-3 Reference and patient-specific inflow velocity waveforms	101
Fig. 5-4 Streamlines with different inflow conditions at systolic peak	102
Fig. 5-5 Normalized velocity contour and vectors with different inflow conditions at systolic peak	103

Fig. 5-6 <i>WSS</i> distribution with different inflow conditions at systolic peak.....	104
Fig. 5-7 Static pressure distribution with different inflow conditions at systolic peak.....	105
Fig. 6-1 Subjective cases for both blood sampling and flow extraction	116
Fig. 6-2 Each simulation pattern and including conditions	116
Fig. 6-3 Modelled whole blood viscosity for 8 patients	118
Fig. 6-4 Extracted velocity at diastole end from 4D-DSA.....	119
Fig. 6-5 Inflow mass flow rate from each case.....	120
Fig. 6-6 Streamlines for case A in (a) Basic, (b) Blood property, (c) Inflow condition, and (d) Both conditions pattern.....	121
Fig. 6-7 Velocity vectors at a perpendicular plane in (a) Basic, (b) Blood property, (c) Inflow condition, and (d) Both conditions pattern	122
Fig. 6-8 <i>WSS</i> contour map for case A in (a) Basic, (b) Blood property, (c) Inflow condition, and (d) Both conditions pattern.....	123
Fig. 6-9 Comparison of angiographic images to streamlines of simulations (Case A)	124
Fig. 6-10 Comparison of angiographic images to streamlines of simulations (Case B)	125
Fig. 6-11 Comparison of angiographic images to streamlines of simulations (Case C)	126
Fig. 6-12 Comparison of angiographic images to streamlines of simulations (Case D)	127
Fig. 6-13 Comparison of angiographic images to streamlines of simulations (Case E)	128
Fig. 6-14 Comparison of angiographic images to streamlines of simulations (Case F)	129
Fig. 6-15 Comparison of angiographic images to streamlines of simulations (Case G)	130
Fig. 6-16 Comparison of angiographic images to streamlines of simulations (Case H)	131
Fig. 6-17 Absolute change rate in <i>Vane</i> (left: w/o FD, right: w/ FD)	132
Fig. 6-18 Absolute change rate in <i>NVane</i> (left: w/o FD, right: w/ FD)	133
Fig. 6-19 Absolute change rate in <i>WSS</i> (left: w/o FD, right: w/ FD)	134
Fig. 6-20 Absolute change rate in <i>PLc</i> (left: w/o FD, right: w/ FD)	135
Fig. 6-21 Ratio of <i>PLc</i> value for each pattern	136
Fig. 6-22 Extracted and reference regression velocity at diastole end.....	137
Fig. 6-23 Shear rate map in aneurysm (left: blood property, right: both conditions)	139
Fig. 6-24 Correlation between inflow and shear rate.....	140
Fig. 6-25 Confidential interval of patient-specific viscosity	143
Fig. 6-26 Confidential interval of patient-specific mass flow rate	144
Fig. A-1 Streamlines with different mesh configurations.....	183
Fig. A-2 Flow velocity distribution with different mesh configurations.....	183
Fig. A-3 Hemodynamic parameters and mesh number plots (reference blood property)	185
Fig. A-4 Hemodynamic parameters and mesh number plots (patient-specific blood property)	185

表目次

Table 1-1 Velocity and <i>MFR</i> values for each pattern.....	38
Table 1-2 Reduction rate for each hemodynamic parameter	39
Table 2-1 Technical specifications of DMA35	51
Table 3-1 Absolute change rate by blood properties for aneurysm average velocity	66
Table 3-2 Absolute change rate by blood properties for aneurysm average <i>WSS</i>	66
Table 4-1 Measured and extracted values in experiment (A)	93
Table 4-2 Measured and extracted values in experiment (B) and (C)	95
Table 5-1 Pulsatile duration and velocity for inflow conditions.....	101
Table 5-2 Calculated hemodynamic parameters with different inflow conditions (case A)	106
Table 5-3 Calculated hemodynamic parameters with different inflow conditions (case B)	107
Table 6-1 Referenced and extracted inflow mass flow rate values.....	119
Table 6-2 Absolute change rate in <i>Vane</i> for each pattern	132
Table 6-3 Absolute change rate in <i>NVane</i> for each pattern.....	133
Table 6-4 Absolute change rate in <i>WSS</i> for each pattern	134
Table 6-5 Absolute change rate in <i>PLc</i> for each pattern	135
Table 6-6 Patient-specific terminal viscosity and mass flow rate.....	144
Table 6-7 Clinical information for rupture risk calculations	144
Table 6-8 Difference in rupture risk due to blood property	145
Table 6-9 Difference in rupture risk due to inflow condition	145
Table 6-10 Velocity reduction rate due to FD deployment for each pattern	148
Table A-1 Amount of mesh with different mesh configurations.....	183
Table A-2 Calculated parameters with mesh configurations (reference blood property)	184
Table A-3 Calculated parameters with mesh configurations (patient-specific blood property)	184

第1章 序論

1.1. 脳動脈瘤と研究背景

1.1.1. 背景

本邦では、厚生労働省が「我が国の人口動態事象を把握し、人口及び厚生労働行政施策の基礎資料を得ることを目的とする」として、人口動態調査を実施している。令和2年（2020年）における調査結果の概況によると、年間における死亡数は1,370,2648人であり、これは前年の1,380,1093人より約8,500人減少している。死因別に整理すると、死因の第1位は悪性新生物（腫瘍）であり、全体の27.6%を占める。続いて第2位は心疾患（高血圧性を除く）で15.0%、第3位が老衰で9.6%、第4位が脳血管疾患で7.5%、第5位が肺炎で5.7%となっている。2020年は新型コロナウイルス感染症の流行が特に話題となったが、これによる死亡数は3,466人となっており、対して肺炎によるものは78,445人となっている^[1]。図1-1および図1-2に令和2年（2020年）における死因の内訳とそれぞれの死因の年度ごとにおける推移を示す。

肺炎による死亡に関しては比較的高齢者において生じる事が多く、この原因として脳血管疾患が関連していると指摘している研究もある。特に、高齢者における肺炎は、食物及び胃の内容物が逆流し、それによって細菌に肺が感染することによって引きこされる誤嚥性肺炎によるものが多いと指摘されている^[2]。誤嚥性肺炎を発症する高齢者において、脳血管障害の一種である脳梗塞が発見される場合が多い^[3]。したがって、脳血管疾患に直接起因する死亡に加えて肺炎のように関連した死因も見られることから、脳血管疾患に対する調査は非常に重要である。

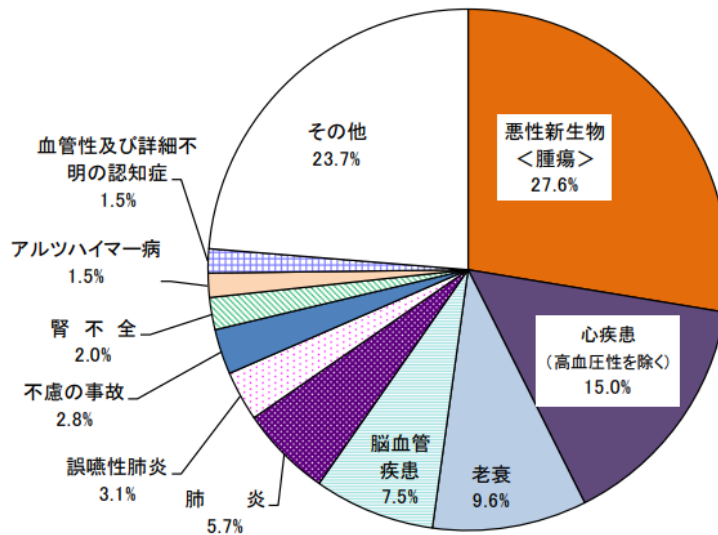


Fig. 1-1 Proportion of death in 2020^[1]

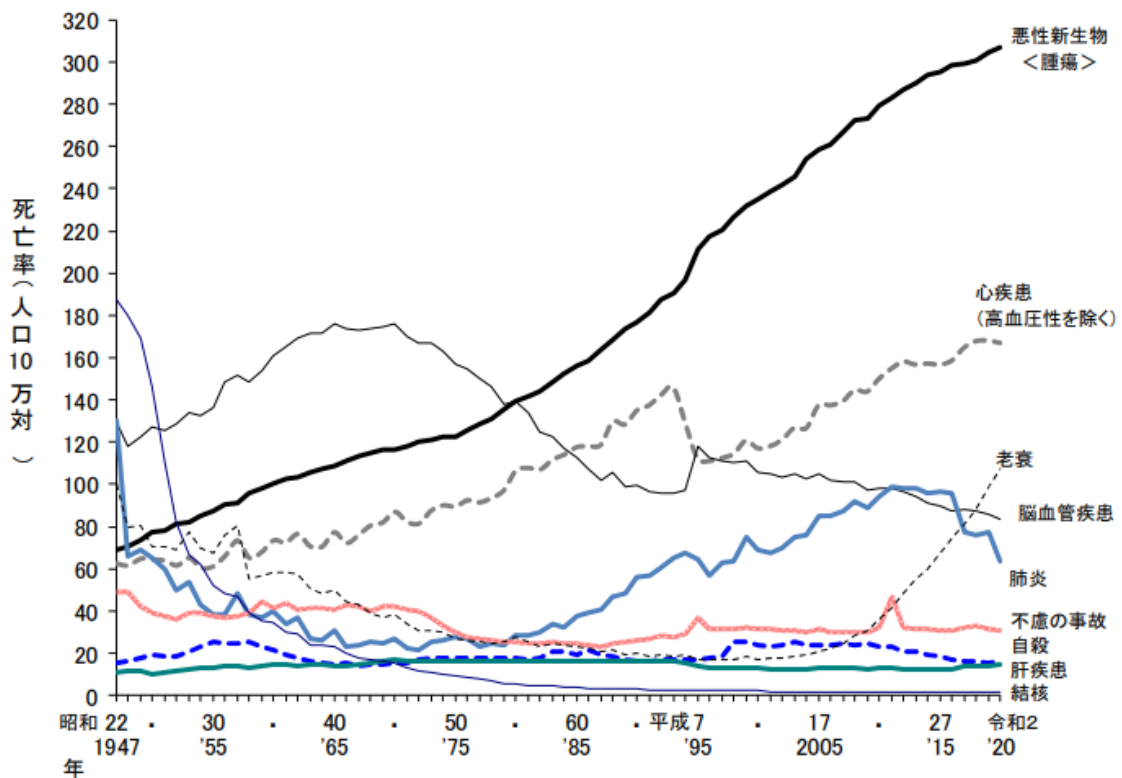


Fig. 1-2 Annual change in cause of death^[1]

脳血管疾患は、脳内を走行する脳血管の変形や奇形、狭窄や虚血による脳機能の障害または脳血管からの出血などの症状の総称である。症状や病態が多岐に渡る脳血管疾患は、脳卒中とそれ以外の疾患（脳動静脈奇形やモヤモヤ病等）に大別する事ができる。さらに、脳卒中はその原因によって脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、一過性脳虚血発作の4種に分類される^[4]。これらの4種類は大きく虚血性のもの（脳梗塞、一過性脳虚血発作）と出血性のもの（脳出血、くも膜下出血）に再分類する事ができる。虚血性のものは脳動脈の閉塞ないしは狭窄に伴い、脳神経細胞に血液を十分に供給できない状態になることによって発症するものであるのに対して、出血性のものは何らかの原因で脳血管から出血が生じ、脳内に出血が生じる状態を指す。脳出血が脳内部の細小動脈の破綻によるものであるのに対して、くも膜下出血（SAH: subarachnoid hemorrhage）は、脳動脈の中でも主幹動脈が破綻することによって生じる。くも膜とは、脳を覆う3層の膜（内側から軟膜、くも膜、硬膜）のうち、軟膜とくも膜との間における出血を指す。膜の間に溢れた血液が脳全体を圧迫することによって、意識障害などを引き起こす。くも膜下出血が起きた際には早急な措置が必要であり、例え措置を行ったとしても重篤な後遺症を引き起こす可能性があり、最悪患者が死亡する恐れがある。本邦におけるくも膜下出血の発生頻度は、人口10万人に対して年間10~23人とされており、非外傷性的原因として70~80%が脳動脈瘤（cerebral aneurysm）の破裂によるものとされる^[5]。脳動脈瘤は脳動脈が嚢状あるいは紡錘状に拡大したものと定義されており、その発生原因としては、血管中膜の形成不全・内弾性板の劣化、動脈硬化、血行力学的要因、コラーゲンの代謝異常などが挙げられている^[5]。脳動脈瘤は、全人口の1~5%程度が保有していると言われていたが、その中で一生のうちに破裂する脳動脈瘤は0.5~3%程度とされており、特に大型の脳動脈瘤は比較的破裂しやすいとされる^[6-8]。脳動脈瘤は後天性のものがほとんどであり、その多くは未症状であることから、患者の自覚症状はほとんど存在しない。しかし、脳動脈瘤が大型化し周辺の神経組織を圧迫することによる神経障害や、内部で生じた血栓による脳梗塞を引き起こす可能性がある^[9]。

未破裂脳動脈瘤の存在自体は生死に直結する症状ではないため、未破裂脳動脈瘤の多くは、初診後に経過観察として処置される場合が多い。一方で、他の脳動脈瘤と比較して破裂するリスクが大きいと判断された症例に対しては外科的手術

が検討される．外科的手術は大別して開頭を伴うものとそうでないものに分けられる．開頭を伴う手術は初期より用いられている手法であり，その具体的な手法である開頭クリッピング術は，患者の頭部を切開し，クリップと呼ばれる金属製のはさみを用いて脳動脈瘤の根本を挟むことによって，脳動脈瘤に流入する血流を遮断する術式である．クリップによって脳動脈瘤に流入する血流が遮断されるため，根治性が高い治療を実現することが可能である．しかし，前述したように破裂しやすいとされる大型の脳動脈瘤に関しては実施が困難であることに加え，開頭を伴うため侵襲性が高いことや脳の中央部に位置する脳動脈瘤に対しては実施が困難なこと，手術に伴う合併症の可能性があることなどが欠点として挙げられる^[10]．これらの問題点に対処するために，開頭を伴わない手法の考案が行われ，血管内部から患部である脳動脈瘤にアプローチする血管内治療が登場した．この手法ではマイクロカテーテルと呼ばれる細いストロー状の器具を患者の鼠蹊部ないしは頸部の血管に挿入し，その先端を患部に到達させ，そこから各治療用デバイスを留置して治療を行う術式である．金属製ワイヤーを留置するコイル塞栓術，金属メッシュで構成されるステント（Flow Diverter）を留置するステント留置術に加え，2020年には袋状の塞栓デバイスである Woven EndoBridge（WEB）が新たに保険収載化され，臨床で用いられるようになった^[11]．開頭クリッピング術と血管内治療とを比較すると，血管内治療では侵襲性が低く，開頭クリッピング術では治療が困難であった部位の脳動脈瘤に対しても治療の実施が可能であるといった特徴がある^[10]．

脳動脈瘤の発生の一因として血行力学的要因が挙げられており，脳動脈瘤の発生，成長及び破裂，さらには血管内治療における治療成績などに関する様々な調査において，血行動態を調査するといった研究が行われている^[12-15]．血行動態を調査するための手法として，主に数値流体力学（CFD：computational fluid dynamics）を用いた血流解析が行われている．本章では，脳動脈瘤の病理及び治療方法といった医学的説明に関して詳しく述べ，現在までに執り行われてきた CFD を用いた血流解析による研究の背景やそれぞれの研究で実施されてきたシミュレーション手法に関して述べた後に本研究の目的について述べる．

1.1.2. 脳血管疾患と脳動脈瘤

(A) 脳血管の名称及び位置

脳動脈は前方循環系 (anterior circulation) と後方循環系 (posterior circulation) の 2 つの循環系からなる。前方循環系は、頸部の左右から頭部の中心に進入するような経路を辿る内頸動脈 (ICA : internal carotid artery) から派生し、それらから分岐した中大脳動脈 (MCA : middle cerebral artery) ・前大脳動脈 (ACA : anterior cerebral artery) から構成される。後方循環系は、頸椎を沿うように走る椎骨動脈 (VA : vertebral artery) から派生し、それらが合流することで脳底動脈 (BA : basilar artery) を形成し、そこから枝分かれした後大脳動脈 (PCA : posterior cerebral artery) 及び上小脳動脈 (SCA : superior cerebellar artery) から構成される。それぞれの血管からはさらに細い血管が伸びており、脳全体に血液を供給している。前方循環系と後方循環系は後交通動脈 (Pcom : posterior communicating artery) で繋がっており、Willis 動脈輪 (circle of Willis) を形成している。前方循環系同士は左右の ACA が前交通動脈 (Acom : anterior communicating artery) で繋がっている。ただし、Pcom や Acom に関しては生まれつき血管を形成していない人もいるため、その血管形状は個人ごとに異なる。図 1-3 に脳血管全体と頭蓋骨との関係を、図 1-4 に前方循環系の動脈の形状と各血管の名称を、図 1-5 に後方循環系の動脈と形状と各血管の名称をそれぞれ示す。

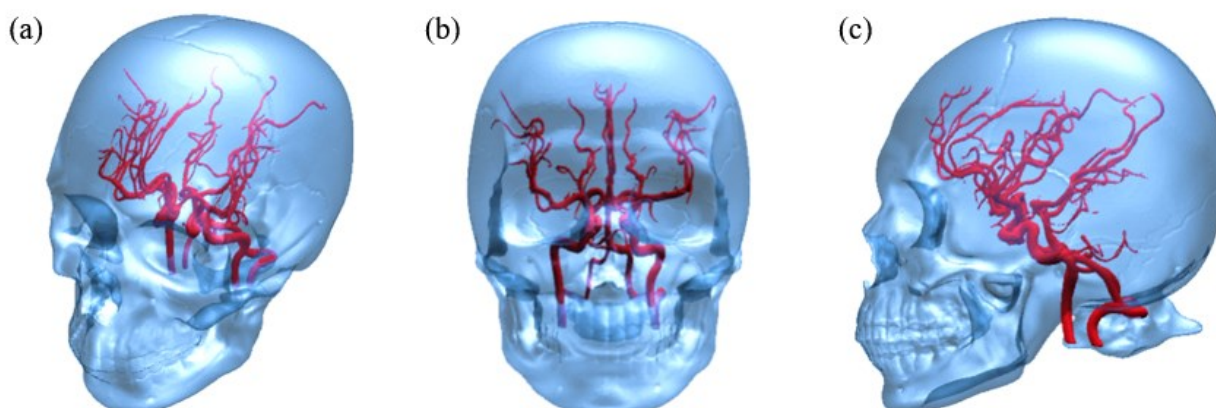


Fig. 1-3 Diagrams of skull and cerebral artery: (a) perse view, (b) front view, and (c) lateral view

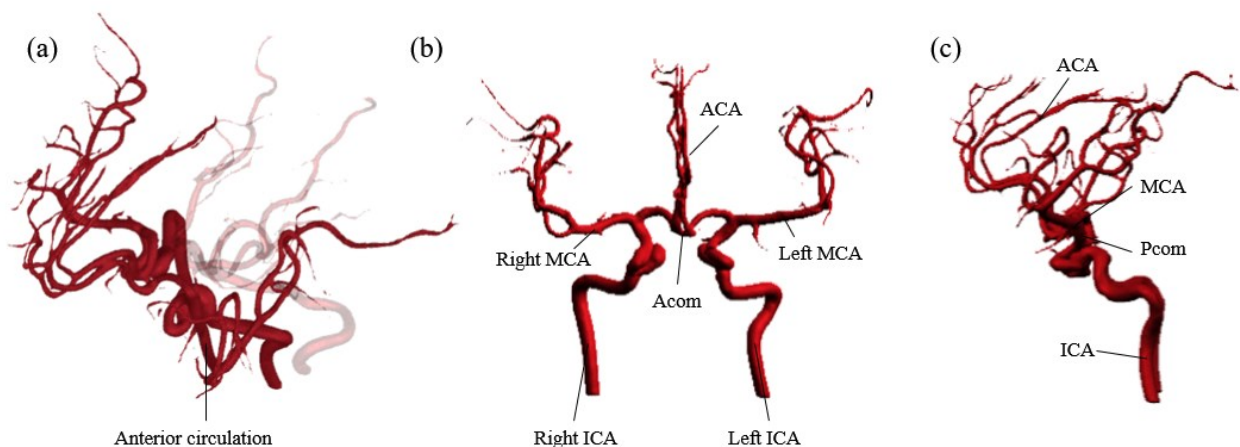


Fig. 1-4 Diagrams of anterior circulation: (a) perse view, (b) front view, and (c) lateral view

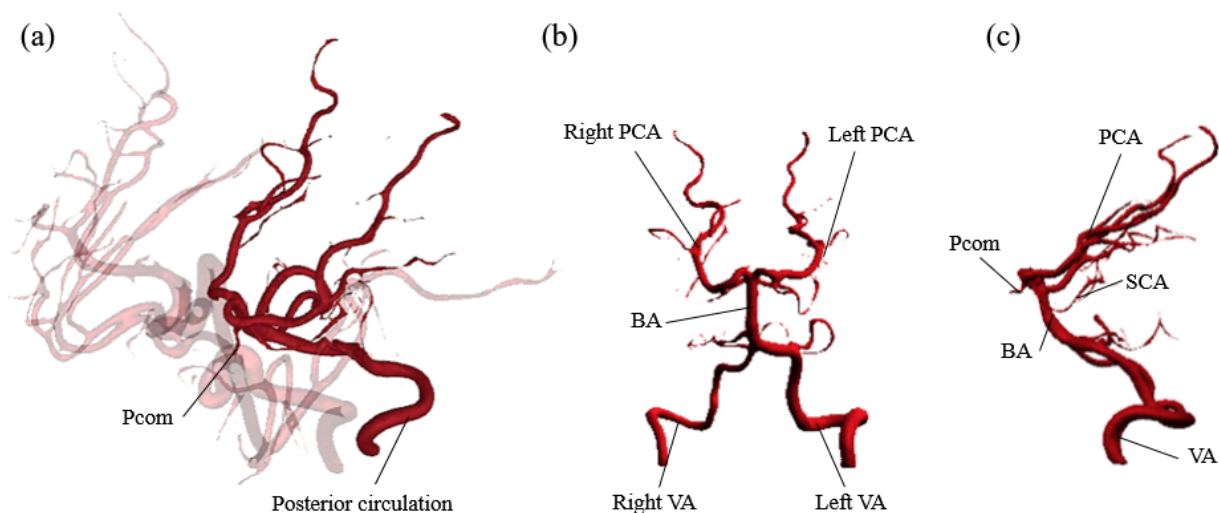


Fig. 1-5 Diagrams of posterior circulation: (a) perse view, (b) front view, and (c) lateral view

(B) 脳動脈瘤に関する概要

脳動脈瘤は脳血管疾患の一種であり、脳動脈の一部が嚢状（袋状）、あるいは紡錘状に拡大したものを指し、嚢状のものを嚢状脳動脈瘤（saccular cerebral aneurysm）、紡錘状のものを紡錘状脳動脈瘤（fusiform cerebral aneurysm）と医学的に分類し、それぞれ呼称する。図 1-6 に嚢状脳動脈瘤と紡錘状脳動脈瘤の動脈瘤形状を示す。

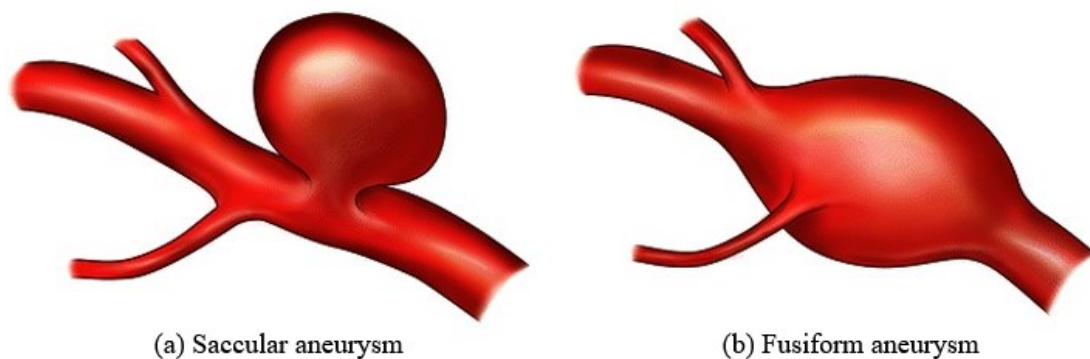


Fig. 1-6 Medical classification by aneurysmal form ^[16]

これらの形状的分類に加えて、瘤の大きさ、瘤の発生原因、病理学的分類などがなされている。また、脳動脈の一部が変形、拡大することによって生じるため、脳動脈瘤の壁面は脆弱化及び菲薄化などの特徴を示す。大部分は先天性で嚢状の形態を示す。脳動脈瘤の形成原因は明確にはなっていないが、前述の通り次のような項目が挙げられている ^[5]。

- ・ 血管中膜の形成不全・内弾性板の劣化
- ・ 脳動脈硬化
- ・ 血行力学的要因
- ・ コラーゲンの代謝異常

脳動脈瘤は通常先天性の疾患であり、遺伝的な要因として近親者(一等親以内)に脳動脈瘤を有する者の 4%が脳動脈瘤を有するとされる。年齢ごとの患者分布としては 50 歳代の患者が最も多く、男性よりも女性の方が発症しやすいことが知られている ^[5]。脳動脈瘤が発生する箇所は 90%は Willis 動脈輪の前半部分(すなわち Acom 部分や Pcom と ICA の分岐部分等)であり、その中でも ACA 領域が 40%、ICA 領域が 30%、MCA 領域が 20%とされており、残りの 10%は後方循環系である VA または BA 領域に発生するものとされている ^[5]。嚢状脳動脈瘤に関しては、発生元の血管に対する位置関係によっても分類がなされ、血管の側面に発生した瘤を側壁型(sidewall type)と呼び、血管の分岐部の頂点に発生したものを分岐型(bifurcation type)と呼ぶ。図 1-7 にそれぞれの発生箇所ごとにおける動脈瘤形状を示す。脳動脈瘤には形状や位置などによって様々な分類がなされて

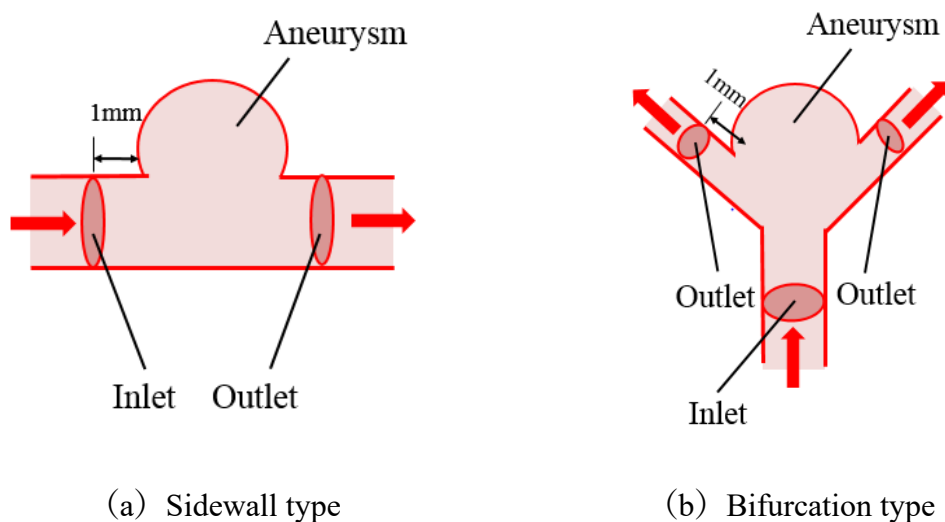


Fig. 1-7 Medical classification by aneurysmal location

いるが、ほとんどは脳動脈が分岐している部位に生じる^[5]。脳動脈瘤が破裂に至るメカニズムまでは正確に解明できていないものの、医学的な経験則において脳動脈瘤のサイズが大きいほど破裂する可能性が高く、また破裂する脳動脈瘤の30～35%は脳動脈瘤中にこぶ状に膨らんだ部分である **bleb** (または **daughter aneurysm**) を持つとされる^[5]。

(C) 症状

未破裂脳動脈瘤を保有する患者において、脳動脈瘤の存在が何かしらの症状を呈するようなことはまれであり、患者は無自覚であることが多い。そのため、未破裂脳動脈瘤は脳ドックなどの検査において偶然発見される場合がほとんどである^[17]。しかし、脳動脈瘤のサイズが大型のものに関しては、周囲の神経組織を圧迫するために視野障害などが起こる場合もある。特に前方循環系である内頸動脈は、頭蓋骨の中心部を通る際に海綿静脈洞 (**cavernous sinus**) と呼ばれる組織を経て脳内へと進入するような走行をとり、内頸動脈周辺には、眼球の運動を司る滑車神経 (**trochlear nerve**) や外転神経 (**abducent nerve**)、眼球運動と共に瞳孔収縮と水晶体の運動も司る動眼神経 (**oculomotor nerve**) などが密接している^[18]。したがって、脳動脈瘤が大きく成長し、これらの領域に存在する神経系を圧迫するような状態になると、眼神経障害や視野障害などの自覚症状を引き起こす^[19]。図 1-8 に内頸動脈の走行とそれぞれの領域に対する名称を示す。また、図 1-9 に海綿静脈洞部 (図 1-8 における C3 領域) の冠状断面図を示す。

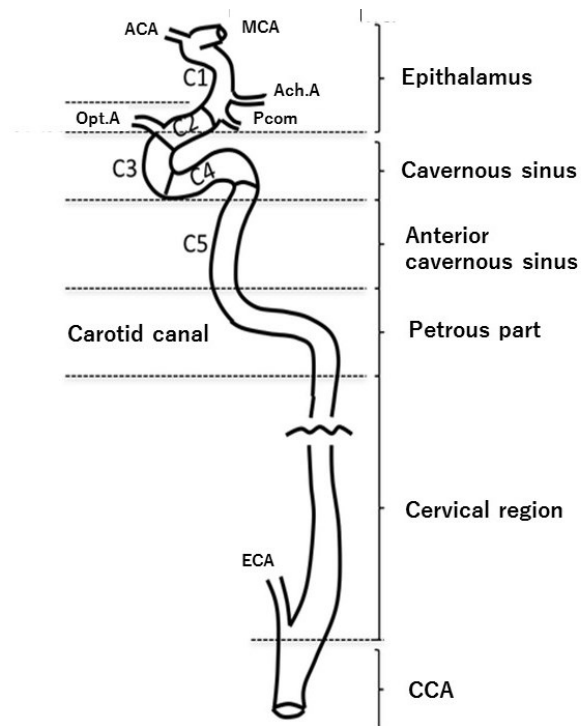


Fig. 1-8 Anatomical name of internal carotid artery (ICA) ^[20]

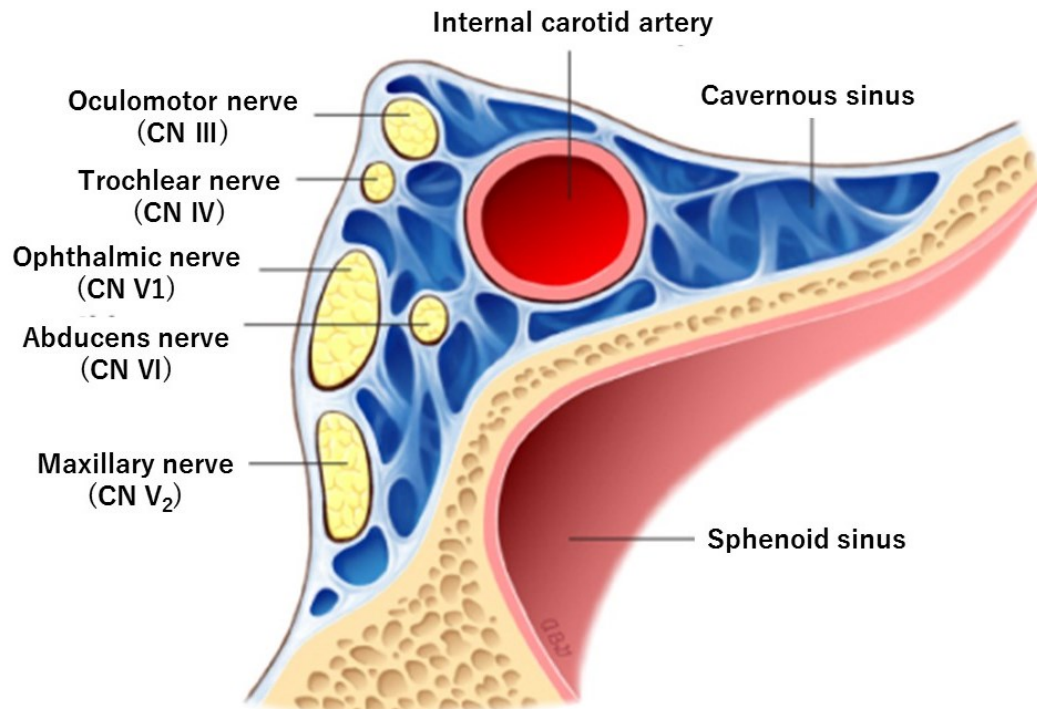


Fig. 1-9 Medical description on cavernous sinus ^[21]

未破裂脳動脈瘤は、前述したように神経系の障害を引き起こす可能性がある指摘したものの、それ自体が生命に関わるような重篤な症状を引き起こすわけではない。しかし、脳動脈瘤が破裂すると、くも膜下出血を発症する。くも膜下出血時の症状として、激しい頭痛、嘔吐、意識障害などが挙げられる^[5]。くも膜下出血発症時における致死率は報告によって差があるものの、初回の破裂で約 30～50%と報告されており、さらに破裂によって周辺の脳血管が圧縮され血流量が低下する脳血管攣縮を併発する場合があります、その際には虚血性脳血管疾患である脳梗塞を引き起こす可能性がある^[22-24]。脳動脈瘤のサイズが大きいほど破裂する可能性が高くなることが経験則的に知られており、bleb を持つ脳動脈瘤も破裂する可能性が高いということが知られている^[7]。

1.1.3. 脳動脈瘤の診断・検査

前述の通り、未破裂脳動脈瘤に関しては、神経系の症状を伴う場合があるものの、それ以外に症状に関しては特に自覚できる症状が無いため、大抵の脳動脈瘤は脳ドックなどの画像診断によって偶然発見される。脳血管領域における画像診断手法としては、磁気共鳴血管造影（MRA : magnetic resonance angiography）、コンピュータ断層血管造影（CTA : computed tomography angiography）またはデジタル差分血管造影（DSA : digital subtraction angiography）などの手法が行われる。CTA 及び DSA の検査手法に関しては、MRA とは異なり患者の血管内にヨウ素を含む造影剤を流した上で撮影を行う。画像の空間解像度としては DSA が一番優れており、次いで CTA、MRA の順となる^[25, 26]。一方で、解像度が高い DSA および CTA ではその撮影手法上、放射線被曝が発生し、また造影剤を注入するためのカテーテル等を挿入するために外科的な処置を行わなければならないため、MRA と比較して侵襲性が高いといった特徴がある。

1.1.4. 脳動脈瘤の治療方法

脳動脈瘤の治療方法に関しては、その脳動脈瘤が破裂したものか未破裂のものかで大きく異なっている。脳動脈瘤が破裂するとくも膜下出血を引き起こし、その危険性の高さから治療のためには緊急手術が行われる。くも膜下出血時は脳動脈瘤周辺に血液が流出している状態であるため、止血と周辺部の血液を処理する処置が必要となる。特に、周辺部に流れ出した血液は、健常な脳血管を圧迫し、

血管攣縮を引き起こす。血管攣縮が起きた場合、十分な血液を神経組織に送ることが難しくなるため、血液を排除する脳槽ドレナージや脊髄ドレナージ、血管そのものを拡張する等の治療が行われる^[27]。

未破裂脳動脈瘤においては、画像診断等で破裂の危険性が比較的高いと判断されたものに対して、くも膜下出血に繋がる破裂を予防するための治療が行われる。治療方法としては開頭クリッピングと血管内治療に分けられるが、それぞれの治療法に関して長所短所が存在するため、どの治療法がとられるかは医師の判断及び患者の意向に基づいて決定される。以下にそれぞれの治療方法について述べる。

(A) 開頭クリッピング術

開頭クリッピング術は開頭を伴う外科的治療法である。脳動脈瘤の根元にクリップと呼ばれる金属製のはさみを設置し、脳動脈瘤内への血流を物理的に遮断、動脈瘤内を血栓化させて破裂を防ぐ方法である。クリッピング術は脳動脈瘤治療法としては長い歴史があり、治療中に脳血管からの出血があった場合に即座に対応できる利点もある。治療方法の特性上、根治が望め、確実性が高い治療法であるのに対し、開頭が前提であるため非常に侵襲性が高いという欠点も存在する。加えて、開頭箇所のできる都合等により、術者の視野が限定的になっており、脳を掻き分けて患部にアプローチする手技もあることもあわさり、障害などが残る危険性がある。また、手術時間が長く、術後の回復に時間がかかる等の欠点がある^[10]。図 1-10 にクリッピング術の模式図を示す。

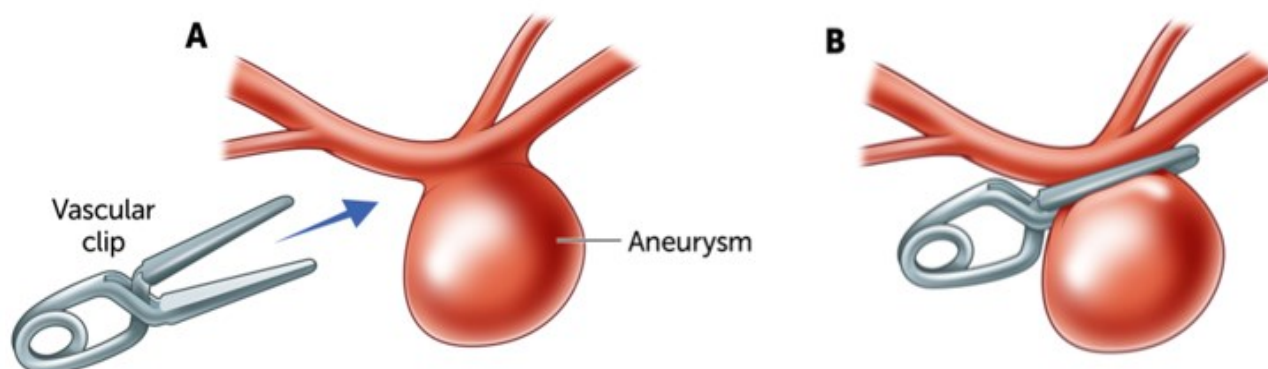


Fig. 1-10 Diagram of clipping^[28]

(B) 脳血管内治療

血管内治療では、マイクロカテーテルと呼ばれる極めて細い管を患者の血管内部に挿入し、血管を経由して脳動脈瘤へマイクロカテーテルを到達させた後、後述するコイル、ステント等の器具（デバイス）を留置することによって、治療を行う方法である。開頭クリッピング術と比較して、その侵襲性が低く、手術時間も短いことから患者への負担が軽減されるといった利点がある。しかし、血管内治療は開頭クリッピング術のように一回の手技で必ずしも根治が可能であるとは言いきれない欠点を持つ。血管内部にデバイスを留置する治療の特性上、デバイスそのものが血流によって変形し、本来の機能を十分に発揮できないなどといった理由により、脳動脈瘤内部を血栓化させる治療を実現することができなくなることがあると報告されている。このような場合には、再治療が必要となる。また、手術中の合併症（挿入した器具によって脳動脈瘤が破裂）などが起きることもあり、その際には即座に出血を止めることが難しいため、症状が重篤化する場合もある。

血管内治療には現在以下に示すような方法がある。

・1) コイル塞栓術

治療対象である脳動脈瘤内部にカテーテルを設置し、そこから細いコイル（プラチナ製）を挿入し、瘤内部を塞ぐ手術方法である。瘤内にコイルを設置すると、瘤内の血流を抑制し、破裂を防ぐことができる。しかし、コイルが瘤から飛び出し、母血管の血流を阻害することがあり、コイルが圧力で押し戻されるため、瘤内に再び血流が入り込む（再開通）可能性もある^[10]。図 1-11 にコイル塞栓術の模式図を示す。

・2) ステント支援コイル塞栓術

コイル塞栓術はくびれを持った脳動脈瘤以外には適さないといった問題があった。そのため、瘤内部にコイルを押しとどめるための様々な方法が考案されてきた。特に、ワイドネック型（一般的にはネックの径が 4 mm 以上のものを指すことが多い）と呼ばれる裾野の広い鏡餅状の脳動脈瘤や、紡錘型の脳動脈瘤に対しては、コイルが瘤内から逸脱してしまうことが多く、コイル塞栓術は困難であった。そこで考案されたのがステント支援コ

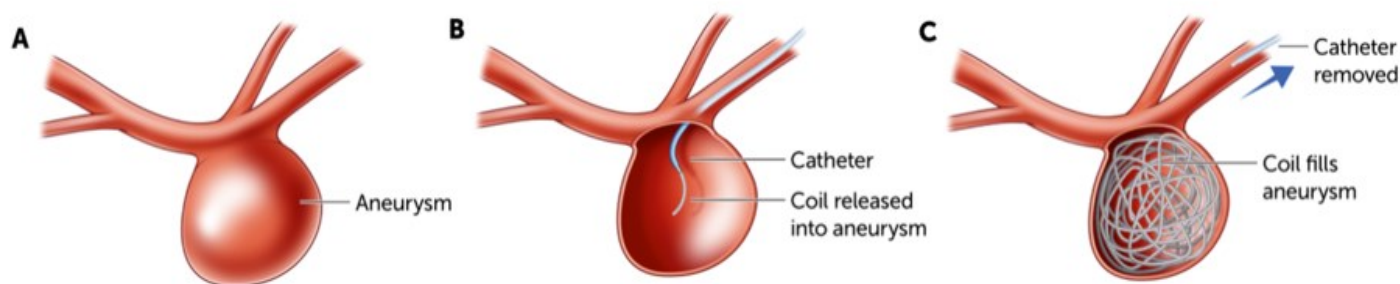


Fig. 1-11 Diagram of coil embolization [28]

イル塞栓術である。ステントとは、前述の通り細いワイヤーを編み合わせた筒型の自己拡張型デバイスであり、径や長さを変化させることができる。このステントを脳動脈瘤がある母血管に留置し、コイル塞栓術を行うと、ステントがコイルを脳動脈瘤内部に押し返すことによって、コイルが瘤内から逸脱しなくなる。しかし、血管内部に金属を留置するため、患者に対しては術後も抗血栓療法が必要となり、場合によっては虚血性合併症を起こす可能性もある [29]。国内で認可を受けたステントである **CODMAN ENTERPRIZE® VRD** を販売するジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社によると、ステント支援コイル塞栓術後における抗血小板剤投与は術後当日では 2 剤または 3 剤の投与が多く、その後投与数は次第に減少していくものの、術後 3 年以上にわたる投与期間が生じる可能性もあり、上記合併症が懸念される [30]。図 1-12 に支援用ステントの図を示し、図 1-13 にステント支援コイル塞栓術の模式図を示す。

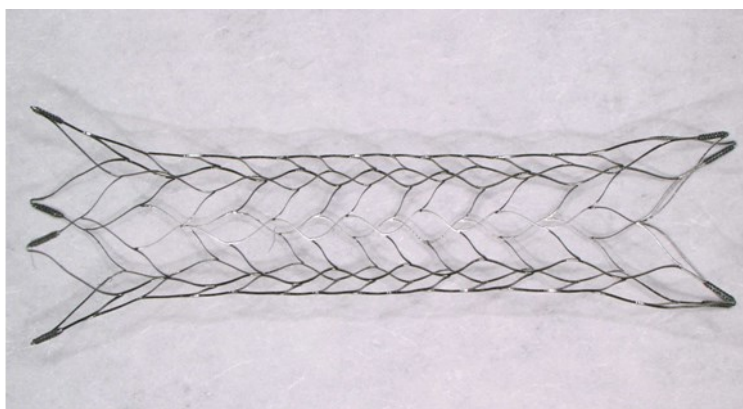


Fig. 1-12 Assist stent (Enterprise™) [31]

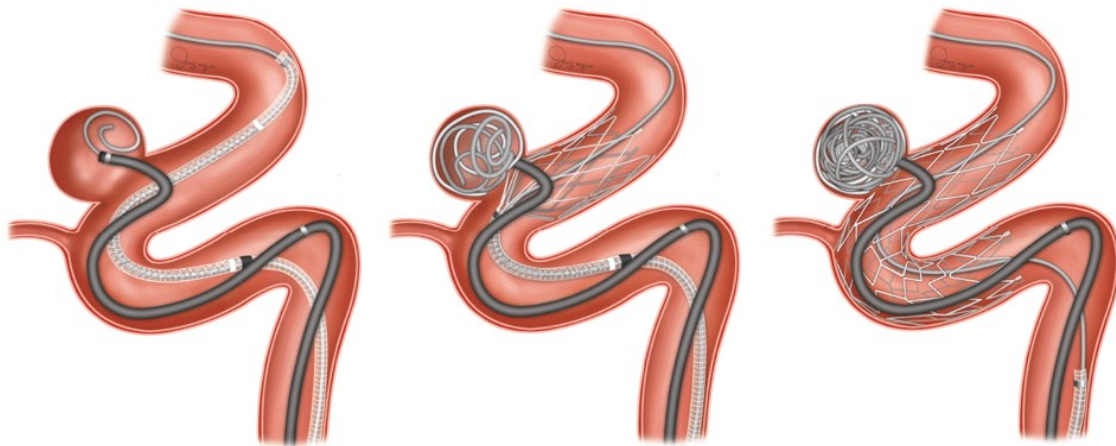


Fig. 1-13 Diagram of stent assisted coil embolization [32]

・ 3) Flow Diverter 留置術

Flow Diverter (FD) は、前述したステントよりもさらにワイヤーの間隔を密にした、血管内留置型デバイスであり、コイルと併用または単独で脳動脈瘤を含む血管に 1 本または数本留置される。FD を血管に留置すると、FD を構成するワイヤーによって構成されるメッシュが脳動脈瘤内部に流入しようとする血流を抑制し、脳動脈瘤内部の血流動態を変化させ、緩徐な血栓化を促進する。さらに、血栓化が促進すると同時に、FD 自体が土台となり動脈瘤ネック部における内皮細胞・新生内膜の形成が行われ、動脈瘤の破裂を防ぐと共に、周辺の血管を再建するといった治療コンセプトを有する [33]。これによって、コイルやクリップでの治療が困難であった巨大脳動脈瘤や部分血栓化動脈瘤が治療できるようになり、母血管の温存が困難であった紡錘状脳動脈瘤や不規則な形状の動脈瘤を併せ持つ血管を、血流を温存しつつ再建できるようになった。しかし、ステント支援コイル塞栓術と同様に虚血性合併症のリスクがあり、さらには脳動脈瘤内における血栓の不完全形成または不形成 [34]、術中の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血の発症 [29, 34] など様々な合併症が報告されている。2013 年に第一版が発行され、2020 年に第三版として発行された頭蓋内動脈ステント適正使用指針によると、Covidien/Medtronic 社の Pipeline™ Flex (Pipeline または PED: Pipeline™ Embolization Device) と Terumo/Microvention 社の FRED が現在国内で薬事認証されている FD となっている。または Stryker 社の Surpass Streamline は国内臨床試験を終了して承

認を申請中である^[35]。また、国外ではこれらの FD 以外にも仏 BALT 社の Silk^[35]、独 Phenox 社の p64^[36]、独 Acandis 社の DERIVO^[37]など数多くの FD が展開されている。図 1-14 に FD の図を示し、図 1-15 に FD 留置の様子を示す。

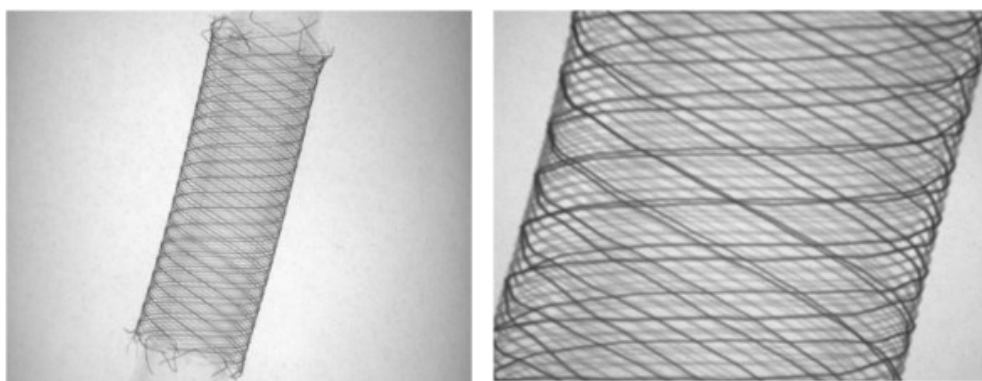


Fig. 1-14 Flow Diverter (FD: Pipeline™)

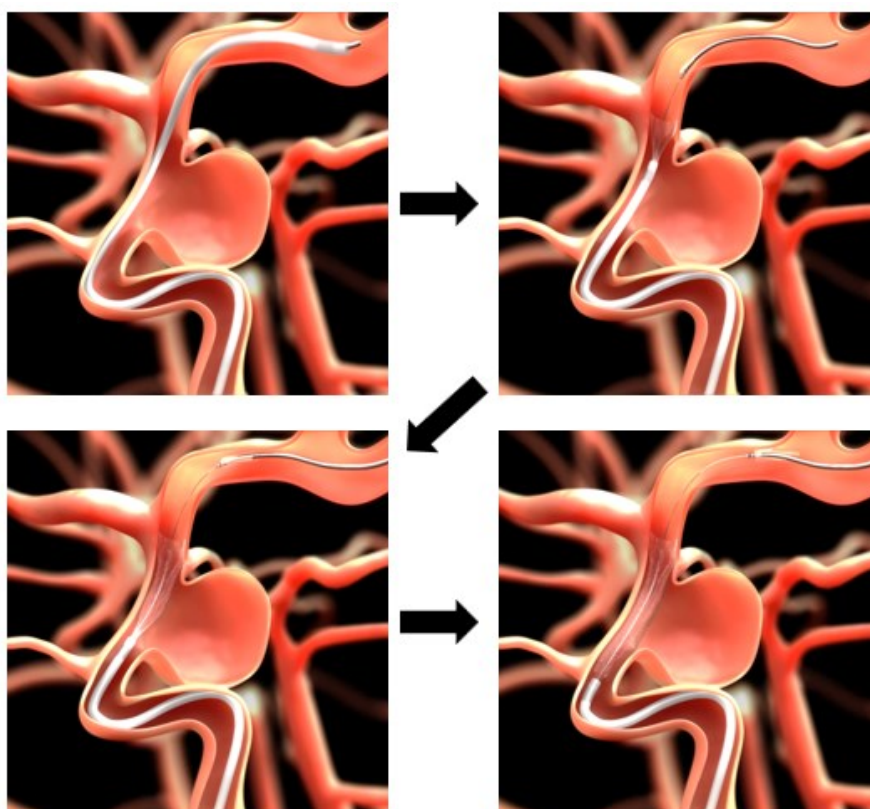


Fig. 1-15 Deployment of Flow Diverter^[38]

1.2. 脳動脈瘤と数値流体解析

1.2.1. 脳動脈瘤と血行力学との関連性と先行研究

脳動脈瘤では、その発生、成長、破裂原因、そして外科的治療成績といった分野の調査が主に行われている。1970年代末から1980年代初頭に行われた研究では、患者の喫煙歴や高血圧の有無、そして血中成分であるフィブリノーゲンの濃度が脳動脈瘤の破裂要因とくも膜下出血の発症要因として報告されていた^[39, 40]。これらのような生理医学的観点からによる調査を経た後、1990年代からは脳動脈瘤のサイズ、すなわち直径や高さ、blebの有無、脳動脈瘤の発生位置などの形態学的な要素が脳動脈瘤の破裂要因として報告され始めた^[41-44]。それと並行して、1995年にBurlisonら^[45]によってはじめて脳動脈瘤の二次元流体シミュレーションが行われた。2000年代になると、数値計算手法の発達により脳血管領域に三次元流体シミュレーションが可能となり、2003年にSteinmanら^[46]によってはじめて臨床画像から再構成した患者固有の幾何形状に対するシミュレーションが行われて以降は患者固有の形状に対する数値シミュレーションが主流となった。2005年にCebalら^[47]が患者固有幾何形状を用いた三次元流体シミュレーションを発表したことを皮切りに、壁面せん断応力（WSS: wall shear stress）などの血行力学の観点から、脳動脈瘤の病理に関する様々な調査が執り行われるようになった^[48]。さらに、コイル塞栓術を想定した流体シミュレーションも行われるようになり、数値流体シミュレーションは脳動脈瘤に関与する血行力学を調査するために欠かせないツールとなった^[15, 49, 50]。今日までに、脳動脈瘤の病理に関しては、統計学的手法を用いて、上記の生理医学、形態学、血行力学の範囲を調査した研究がなされており、将来の脳動脈瘤治療戦略立案を補助するために脳動脈瘤の破裂リスクを具体的な数値として算出することができるよう統計手法の利用が多く行われている^[51-54]。また、コイルを再現したシミュレーションと共に、FDを再現したシミュレーションも数多く行われるようになり、治療後の治療成績が血行動態の変化とどのような関連性があるのかという観点で調査が行われている^[55-71]。

1.2.2. 解析手順

脳血管径における数値流体シミュレーションを実行するにあたっては、患者固有の血管形状の取得及び抽出、計算格子の生成、計算条件の設定と実行、そして後処理といった操作が行われる。ここでは、それぞれの操作に関して説明する。

(A) 患者固有幾何形状の取得及び抽出

前述した DSA, CTA, MRI など撮影された一連の医療用画像は、全て共通のフォーマットである国際規格 DICOM (digital imaging and communications in medicine) 形式で保存される^[72,73]。それぞれの画像は、施設内に設置された PACS (picture archiving and communication system) と呼ばれるサーバーに転送され、そこで保存される。PACS に接続しているワークステーションから当該の DICOM 形式画像をダウンロードすることによって、患者固有の幾何形状が含まれているデータを取得することができる。特に、三次元形状が含まれている画像を扱う場合、その DICOM データは一定間隔で区切られたスライス状のデータに変換される。さらに、それぞれのスライス画像において、DICOM データ中の各ピクセルには輝度値と呼ばれる数値が与えられており、それらの数値を参照することで診断及び形状の再構築を行うことが可能である。図 1-16 に DICOM データを形状再構成の概略図を示す。スライスデータから三次元形状を再構成する際に重要となるのが閾値の決定方法である。前述のように DICOM データ中の各ピクセル中には輝度値が与えられており、その等値面を用いて三次元形状を作成している。したがって、その閾値を変化させると血管形状が変化するため、最適な閾値を選択して決定することが重要である。近年では Otsu 法による最適閾値の決定が行われること

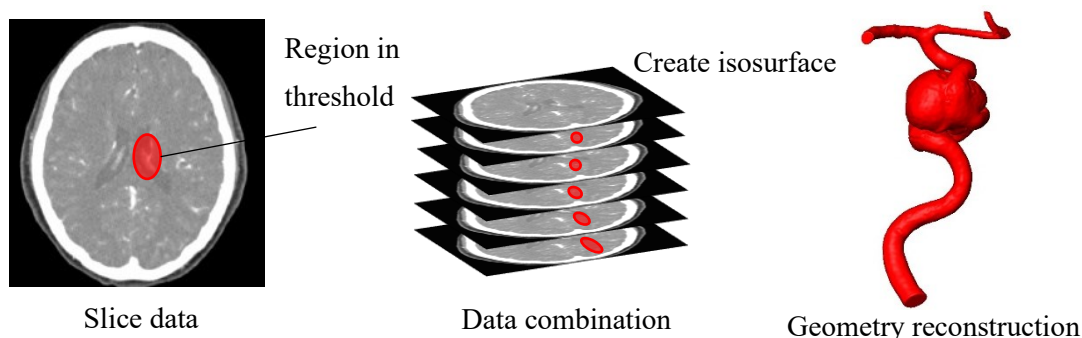


Fig. 1-16 Schematic diagram of geometry reconstruction from DICOM data

が多い [74, 75]. さらに, 医療機器メーカーにおいても自社の撮影装置と共に画像診断機器機能の一部として最適な閾値を決定するアプリケーションを開発しているところもある. 本研究では独 Siemens 社の汎用画像診断ソフト syngo CT Oncology 内のアプリケーションである auto segmentation 機能を用いて最適閾値を決定した. 最適閾値を決定した後, 解析に必要な領域を確保するために不要な血管をトリミングし得られた等値面を, 汎用的三次元形状を表す STL (stereolithography) 形式に変換して保存する. STL データ変換の際には, 三次元形状データをボクセルデータに変換して再構築を行う. 図 1-17 にその概略図を示す. 上記の操作は全て DICOM データを扱うことができる汎用三次元可視化ソフト Amira5.6 (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, Massachusetts, USA) を用いて行った.

(B) 仮想 FD 留置手法

本研究では血管内に FD を留置した状態を再現したシミュレーションを行った. FD は円筒形のデバイスであり, その円筒の表面上に素線を配置するにはその円筒形の中心座標と, それぞれの中心座標に対応する径の情報が必要となる.

まず初めに, FD を配置する親血管の形状を抽出する. 取得した DICOM 画像から変換した STL データより, Amira5.6 を用いて親血管に付随している脳動脈瘤を手動で切り離した. 得られた親血管の形状に対して, 血管径に特化した汎用ツール VMTK (vascular modeling toolkit) [76]を用いて親血管の中心座標及び対応する血管径を算出する. VMTK 上で以下のコマンドを入力すると, 中心線算出用のウィンドウが出現する.

`vmtkcenterlines -ifile [入力 STL データのパス] -ofile [出力 vtk データのパス]`

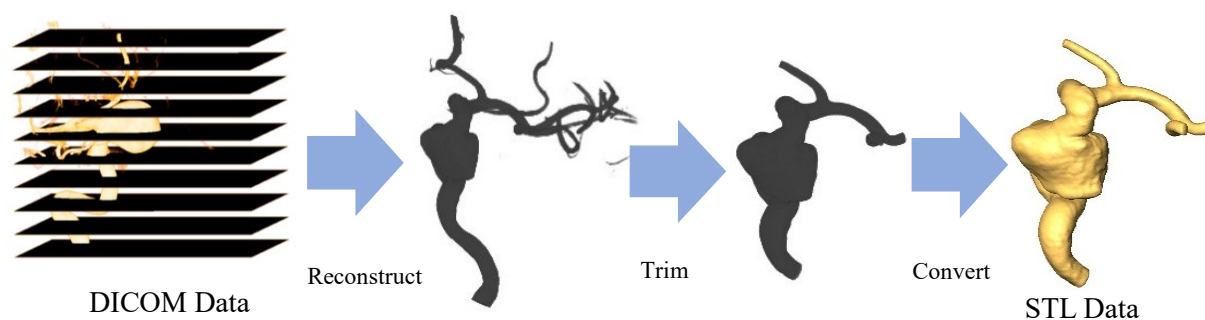


Fig. 1-17 Conversion DICOM to STL data

ウィンドウ中では入力した STL データの形状が表示され、まず初めに **source point** と呼ばれる点を指定する。これは、VMTK 内での中心線の計算手法が、対象形状に対する最小内接球を連続配置し、その中心座標を連結させることにより中心線を取得する方法であるため、その端点を決めるために行う方法である。この **source point** を決定した後、**target point** と呼ばれる点を決定する。これは **source point** と同様に連続配置した内接球をどの点まで配置するかといった目標点である。本研究では、**source point** を血管の近位部（上流側）とし、**target point** を遠位部（下流側）とした。VMTK 内で計算された中心線の座標は汎用可視化ファイル **vtk** 形式で出力される。図 1-18 に VMTK 上での中心線算出操作の一例を示す。

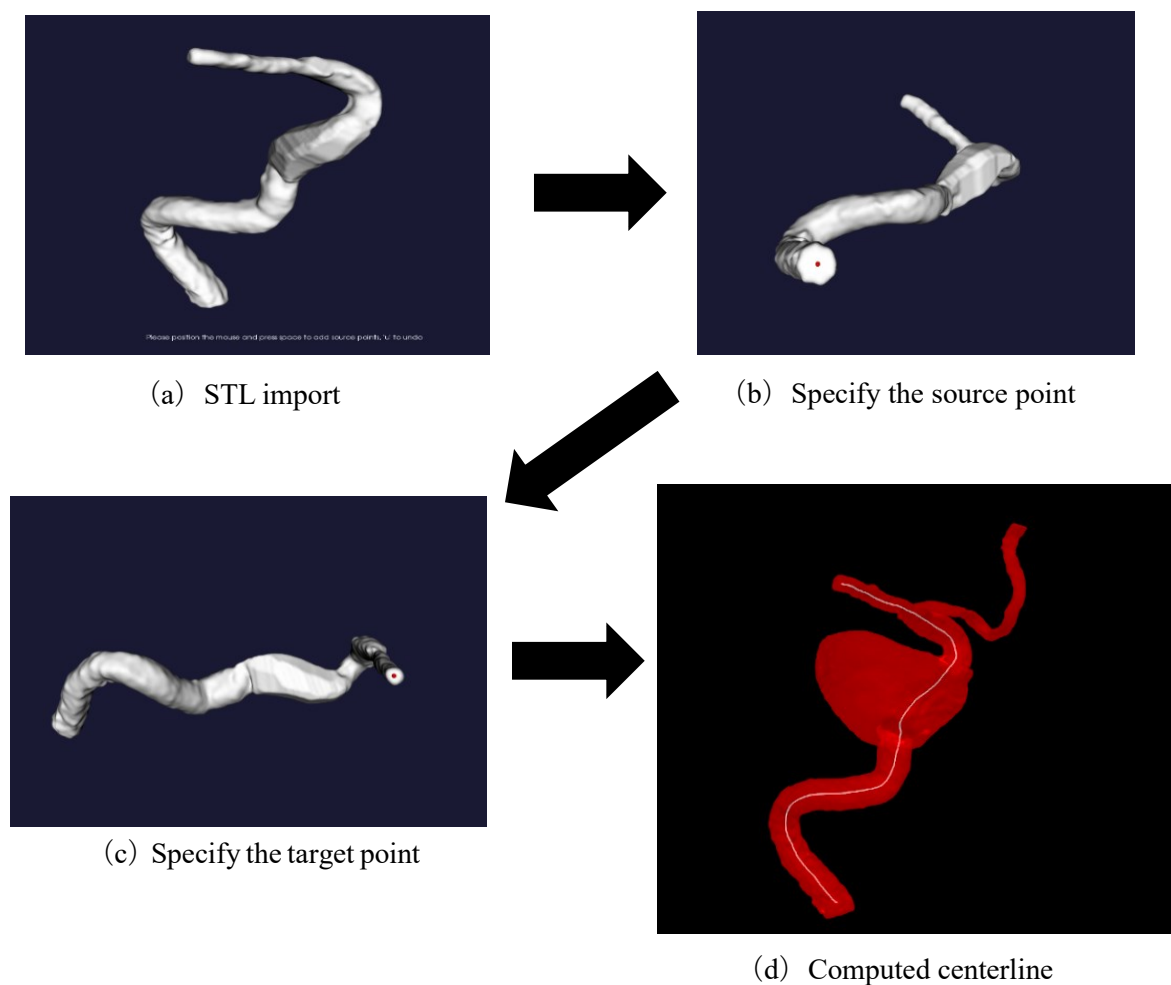


Fig. 1-18 Computing the centerline with VMTK

計算された **vtk** ファイルは汎用可視化ソフト **ParaView 5.4.1** ^[77]を用いて可視化することができる。 **vtk** ファイルそのものはバイナリデータであり、プログラム上で操作することが容易ではないため、アスキーデータに変換すると共に、より詳しくデータを理解するためにそれぞれの座標に対して番号 (ID) を与えて管理する。 **ParaView** 上の **Filters** タブから **Generate Ids** を選択し、中心線の座標データにそれぞれ個別の番号を振り分ける。番号は親血管遠位部のものが若くなっている。 ID を振り分けた後、中心線の座標及びその点に対応する最小内接球の半径の値は **CSV** データで保存される。 図 1-19 に **ParaView** 上での操作を示す。

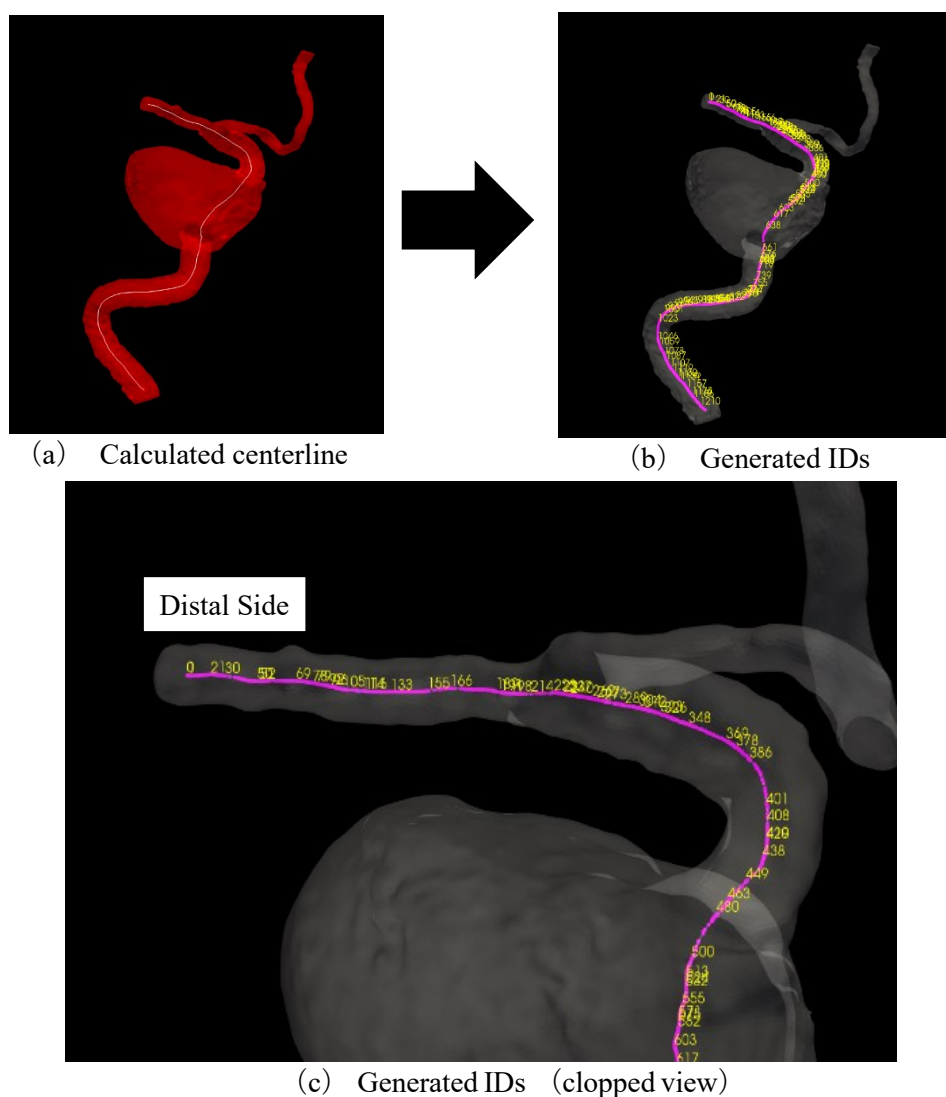


Fig. 1-19 ID generation procedure with ParaView

金属製のワイヤーで構成された FD は、CT や DSA などの X 線を用いた撮影を行う際、X 線吸収率が低い血管などの物質と X 線吸収率が高い金属が隣接した際に生じるメタルアーチファクト^[78]の影響により、FD の形状を捉えることが困難である。また、FD の素線であるワイヤーは非常に細く、それらを踏まえると医療用画像から FD 形状を再構成することは現状では不可能に近い。したがって、解析を行う際にはそれらとは別の方法を使って FD を留置する必要がある。例えば、Larrabide ら^[79]は Fast Virtual Stenting (FVS) と呼ばれる留置方法を用いている。また、Meng ら^[80,81]の研究グループは有限要素法を用いた構造解析により、FD が展開する際に生じる挙動を解析し、実際の血管形状に対してマイクロカテーテルから FD を展開するといった実臨床に近いシミュレーションを実施しており、この技法を High Fidelity Virtual Stenting (HiFiVS) と名づけている。有限要素法を用いた構造解析を行えば、高い再現性を持った FD 留置を行うことが可能であるが、計算コストの高さや現状の技術を考慮して、親血管の形状のみを考慮した FD 留置手法を採用する。

次に、本研究で用いた FD である Pipeline について記述する。米国カリフォルニア州立大学ロサンゼルス校 (UCLA) の調査によると、Pipeline を構成する螺旋状のワイヤーは右巻きのものが 24 本、左巻きのものが 24 本の計 48 本である。さらに、FD の径が 4 mm のものは、その 48 本のワイヤーのうち 4 分の 1 にあたる 12 本が 0.0011 inch の Pt-W ワイヤー、残りの 36 本は 0.0013 inch の Co-Cr ワイヤーであることが明らかになっている。それらの径について 1 inch = 25.4 mm として計算するとおおよそ 0.028 mm, 0.033 mm のワイヤーで構成されていることが分かる。さらに、企業による測定では、直径 3.9 mm の Pipeline におけるワイヤーのピッチは 3.36 mm であるとしている。この直径とピッチの値から、ワイヤーと横手方向の水平面とがなす角度を求めることができる。ここで、FD の概形と仮想 FD 留置のために使用する設計値等を示した模式図を図 1-20 に示す。図 1-20 に示すピッチ p 、FD の外径（公称径） D_0 、ワイヤーと水平面とのなす角 θ を用いると

$$\tan\theta = \frac{p}{\pi D_0} \quad (1.1)$$

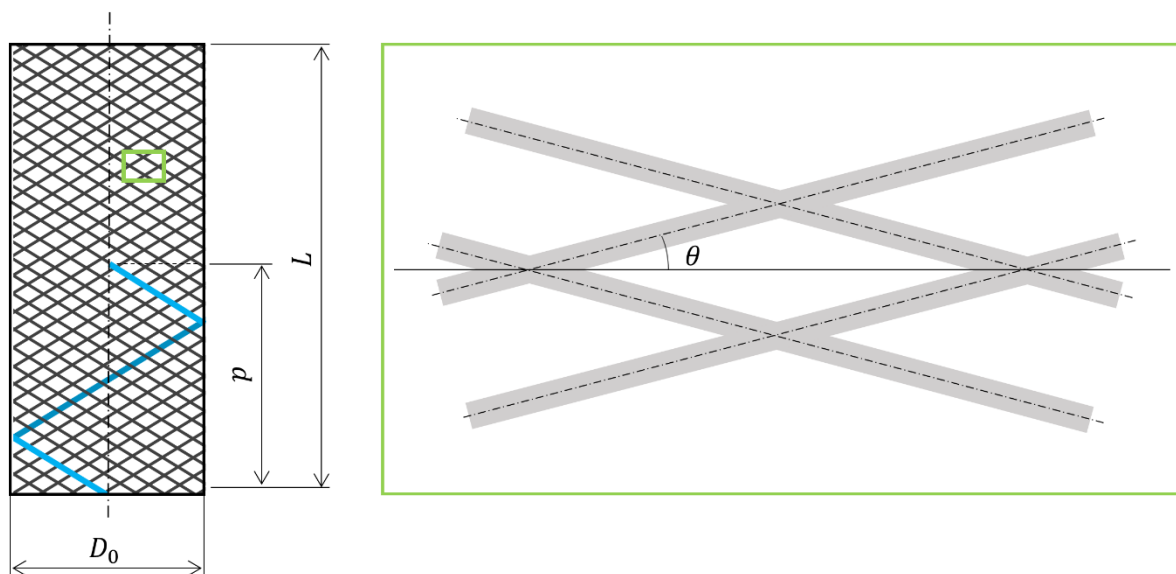


Fig. 1-20 Schematic diagram of FD and design parameters

となる．したがって角度 θ について整理すると

$$\theta = \tan^{-1}\left(\frac{p}{\pi D_0}\right) \quad (1.2)$$

となる．さらに，ワイヤー同士がなす角度はこの θ を用いると， $2(\pi - \theta)$ となる．今，これらの値に先ほど測定した数値を代入すると， $\theta = 15.3^\circ$ が得られる．さらにワイヤーの交差角はおおよそ 150° となった．

本研究では，ハウスコードの仮想 FD 留置プログラムを用いる．このプログラムには，留置する血管径やワイヤーの長さなどの値が必要となる．まず，親血管の血管径は先の作業で取得した親血管の中心線座標と対応する内接球半径を代入する．また，ワイヤーの長さ l は，図 1-20 に示す FD の自然長 L と式 (1.2) によって計算した θ の値から逆算することができ，

$$l = \frac{L}{\sin\theta} \quad (1.3)$$

と計算することができる．

本研究で使⽤したプログラムは以下の仮定に基づいて計算が⾏われる。

(1) FD の断⾯計状は常に円形である

(2) 円形断⾯上に配置されるワイヤー同士の交点は等間隔である

上記の (1) については、Bouillot ら^[82]は実際に Pipeline を留置した患者の CT 画像を確認し、その妥当性を確認している。さらに、Pipeline については最大まで拡張した際の外径が決められており、公称径から 0.25 mm 大きい径であるとされている。したがってこの径を超えないように処理を⾏う。

以上を考慮して作成した仮想 FD 留置プログラムのアルゴリズムを示すフローチャートを図 1-21 に示す。ここで示したアルゴリズムは Bouillot らの方法を参考にしたものである。ここで、 N はワイヤーの本数、 d はワイヤー径である。このプログラムによる計算は、予め設定した FD の遠位（末梢）位置から近位部へと向かって繰り返し計算され、計算されたワイヤーの長さが (1.3) 式によって計算されたワイヤー径と一致した場合終了する。その際にワイヤー同士の交点を配置した円形断⾯の位置 s_{ij} を計算する。 i および j はそれぞれ遠位（末梢）位置からの断⾯の番号及びワイヤーの番号を表す。

このアルゴリズムを用いて計算される FD は、次に示す仮定に基づきその形状が決定されている。

(1) 血管径の違いによるワイヤー密度の違いは無視し、一定とする

(2) 実際は 2 本間隔で編みこまれているが、ワイヤーは互いに貫通してもよいものとする

ハウスコードによって得られた FD の形状データは、汎用可視化ソフト Amira で読み込むことができる形式のファイルと、ANSYS が提供しているモデリングソフト SCDM (SpaceClaim Direct Modeler, ANSYS Inc., Canonsburg, Pennsylvania, USA) を用いて読み込むことができるファイル形式で出力される。ここで、Amira 上で患者固有の血管形状と出力された FD の形状データを読み込み、取得した FD の形状を確認し、形状に破綻がないか等を確認する。しかし、計算された FD の形状データは全て FD 素線の中心線を示すデータであり、FD のワイヤーの形状を再現するためにはこの中心線に沿って立体形状を作成する必要がある。本研究では SCDM 18.1 を用いて素線の中心線から立体形状を作成した。図 1-22 に SCDM18.1 を用いた FD 素線形状再現の一連の⼿順を示す。ここでは、SCDM に

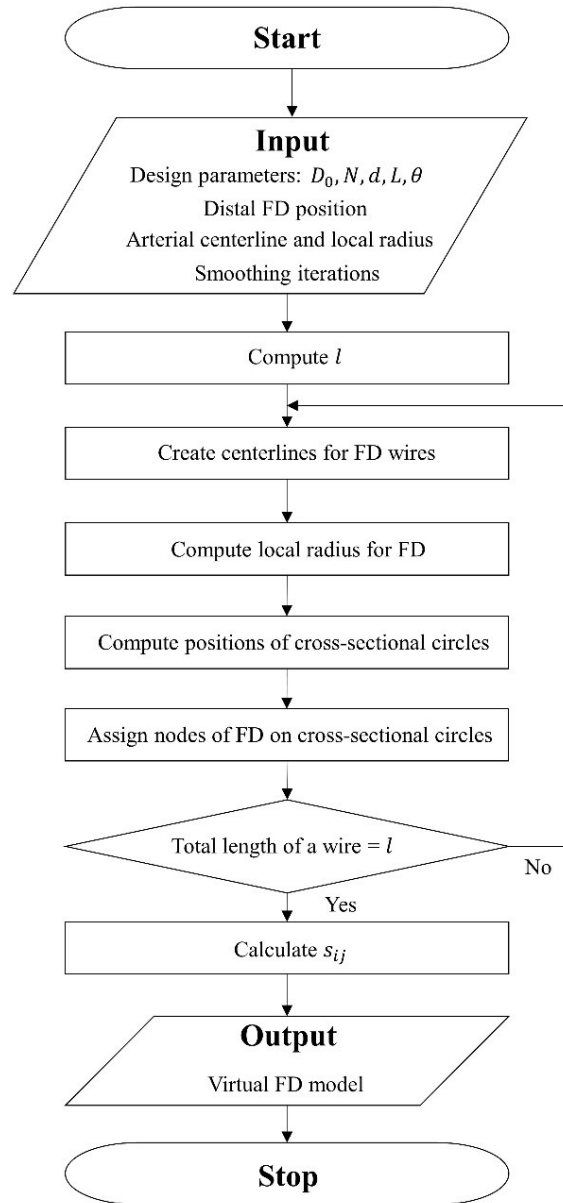


Fig. 1-21 Flow chart of virtual FD stenting program

インポートされた線状データに対して，円柱押し出しツールを用いて FD のワイヤー形状を再現する．このツールは中心線に対して半径を指定し，円柱を作成するものである．前述した通り，Pipeline には 2 つの異なる径を持ったワイヤーで構成されているが，本研究では簡単のため，ワイヤー径を 0.030 mm で統一する．押し出された形状を改めて STL データに変換することにより以降の操作に使用できるようにする．

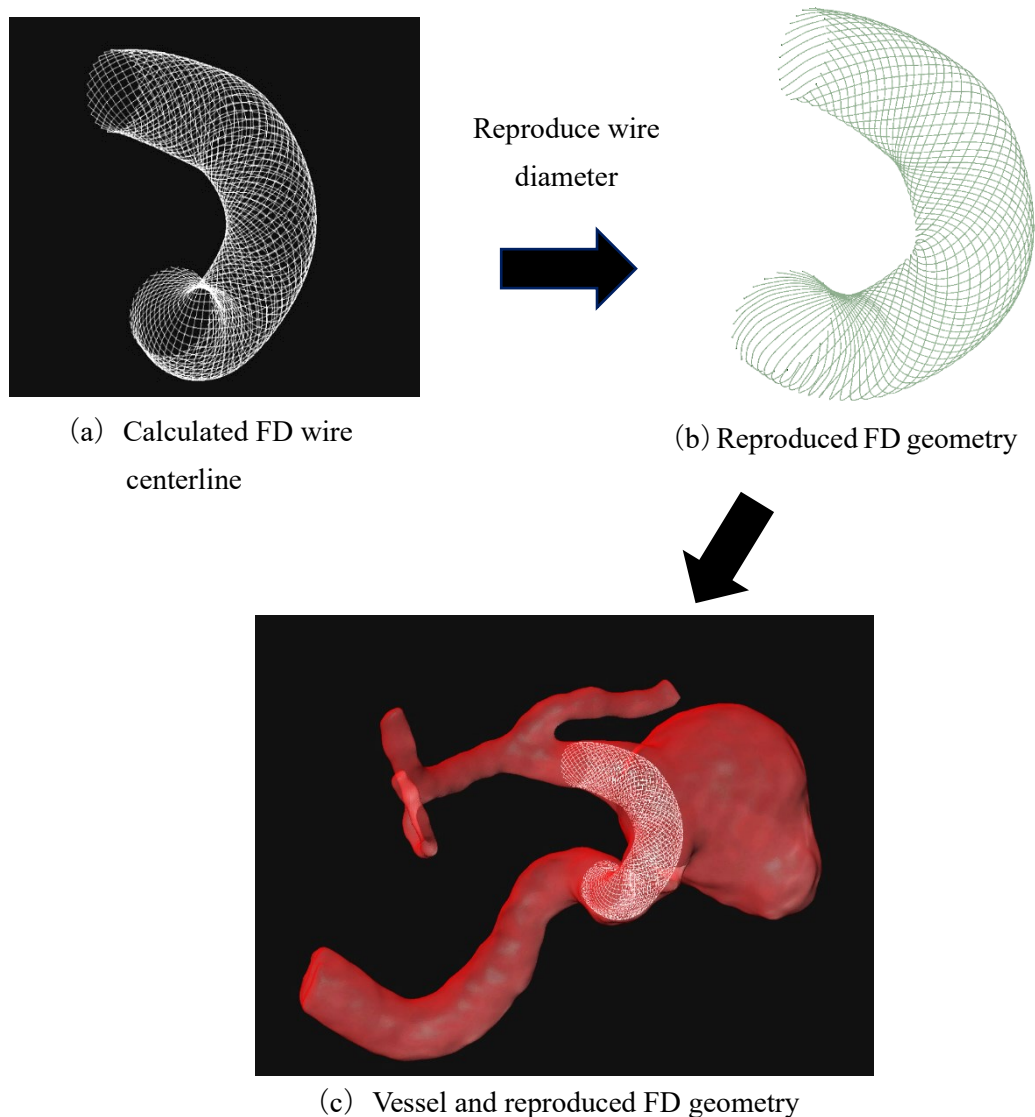


Fig. 1-22 Reproduction of FD wires

(C) 計算格子生成

本研究では ANSYS ICEM CFD (ANSYS Inc., Canonsburg, Pennsylvania, USA) を用いて非構造格子を生成した. Amira によって作成された血管形状及び FD 留置プログラムと Amira, SCDM を用いて得られた FD の形状を用いてメッシュを生成する. メッシュには四面体要素であるテトラメッシュと三角柱要素であるプリズムメッシュで構成される. 壁面近傍での速度勾配などの情報を取得するために壁面近傍にプリズムメッシュを7層配置する. プリズムメッシュの層のうち壁面

側の第一層は 0.02 mm の厚さを持ち、中心部に向かって公比 1.2 の割合で厚さが増加し、7 層全てを合わせると 0.3 mm の厚さになる。実際に作成した計算メッシュの断面を図 1-23 に示す。

上記のようなメッシュ設定を、FD を配置した場合の計算に応用するとき、FD 周辺にプリズムメッシュを配置しようとする第一層のプリズムメッシュのサイズが極端に小さくなることや、プリズムメッシュ層を 0.3 mm とすると隣り合う FD のワイヤーのプリズムメッシュ層と干渉するため、FD 近傍はテトラメッシュを用いてメッシュ生成を行う。

配置する最大メッシュサイズは、対象となる血管径に対して変化するが、本研究では径が最も大きい場合のときの最大メッシュサイズを 0.6 mm とし、血管径が小さくなるごとに段階的に最大メッシュサイズを小さくする。また、脳動脈瘤近傍のメッシュサイズとして、周辺の血管領域よりも小さい値を用いた。血管径と比較して、FD 素線の径は小さいため、より高いメッシュ解像度が必要となる。先行研究において、Larrabide ら^[79]は本研究で扱ったものと同じ数値流体ソフトウェアを用いて、ワイヤー径が 0.060 mm のステントに対する収束解は、メッシュサイズが 0.016 mm の時に得られたと報告しており、そのサイズはステントのワイヤーを円周上で 12 等分するサイズに相当する。本研究では、FD のワイヤー径を 0.030 mm としているため、メッシュサイズを 0.008 mm とした。実際に生成し

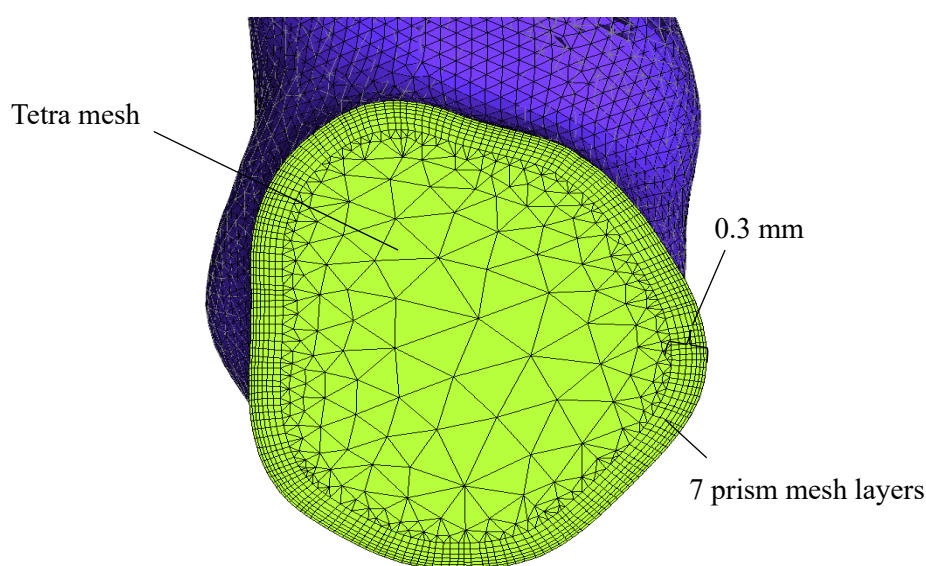


Fig. 1-23 Allocated computational mesh

た FD 周辺の計算メッシュを図 1-24 に示す．この格子サイズ設定が妥当なものであるかを調査するために，解の格子収束性を調査した結果を付録として巻末に綴じる．

血管造影画像より抽出した血管形状は流入口から脳動脈瘤近傍までにおける長さが，流れの発達に十分ではない可能性がある．さらに，本研究では，流出条件として流出口における圧力を設定しているが，脳動脈瘤から流出口までの長さが短い場合，圧力勾配が大きくなるため実際の血流状態とは異なった計算を行う可能性がある．したがって，これらの問題を解決するために，メッシュを生成した血管形状の流入口と流出口の全てに 75 mm の延長管を取り付け，流れが十分に発達できるようにした．

(D) 数値計算手法

数値計算の手法として，差分法，有限要素法，有限体積法が一般的に挙げられるが，本研究では患者固有の複雑な血管形状に対応するため，非構造格子によって計算する手法の一種である有限体積法を用いた汎用熱流体解析ソフトウェア ANSYS CFX 18.1（ANSYS Inc., Canonsburg, Pennsylvania, USA）を用いて計算を

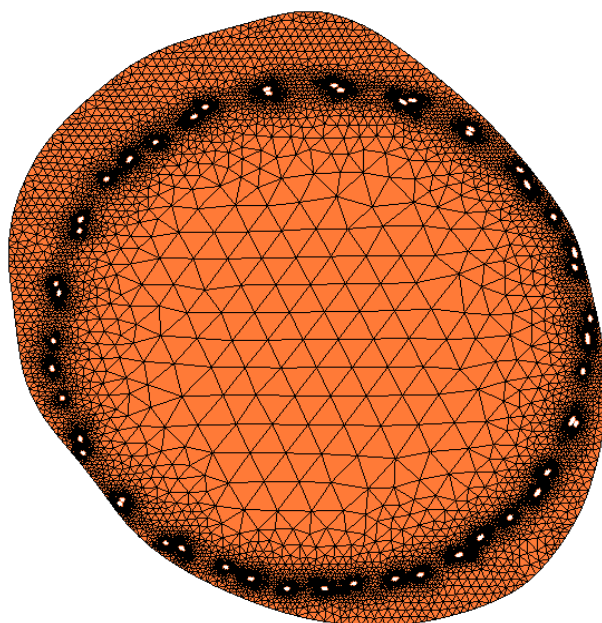


Fig. 1-24 Computational mesh around the FD wires

行う．数値計算は，条件設定（pre-processing）・計算実行（solver）・結果処理（post-processing）の三段階によって行われるものであるが，ここでは solver について記述する．初めに，本研究では次の仮定をそれぞれの数値計算に適用した．

（1）血管内の流れ場は非圧縮性層流場とする

本研究における数値計算では，ICA を流入口として設定しており，ICA における血管径を代表長さとし，血管内を流れる平均流速と血液の密度，粘度を考慮した場合，そのレイノルズ数は約 500 となる．したがって，この領域では流れは乱流に遷移しておらず，層流であると仮定することができる．加えて，運動する流体について，マッハ数が 0.3 以下の場合には非圧縮性流体として扱われる^[83]．空気の音速（約 340 m/s）と比較して液体の音速は大きい傾向にあり，水の場合では約 1,500 m/s である．本研究で扱う血流は，その流速が大きくても 1 m/s 程度であり，音速と比較して十分に小さいことから非圧縮流体として扱う．

（2）血液は均質であり，血中成分の影響は無視する

血液の流れは血漿と呼ばれる液体成分と，赤血球，白血球，血小板からなる細胞成分からなる固液混相流である．本研究で扱う血管径が 1～5 mm 程度なのに対し，細胞成分の大きさは赤血球が 8 μm ，白血球が 9～12 μm ，血小板が 2～3 μm と，その大きさは血管系のスケールと比較すると小さい^[84]．本研究では血流を巨視的な観点で捉えるため，多くの先行研究と同様に血液を均質流として仮定している^[53-71]．また，第 2 章において，複数の赤血球が集合する現象と血液の非ニュートン性との関連性に関して言及しているが，この場合においては血液の非ニュートン性によって細胞成分集合の影響を与えているものと仮定する．

（3）重力の影響は無視する

重力が流れ場に及ぼす影響は無視できると考えられるため，計算における重力は考慮しないものとする．

（4）血管壁は剛体とする

血管壁は，不均質かつ非圧縮性であり，非線形的に大変形する粘弾性材料であり，拍動にしたがって常に拡張・収縮を繰り返している^[85]．壁面の運動

が脳動脈瘤内部の血行動態に影響を及ぼすかどうかに関する研究として、Dempere-Marco ら^[86]のものが挙げられる。彼らは医療用画像から変形する血管の運動を測定し、運動前後の血管形状を用いて脳動脈瘤内の血行動態に変化があるのかについて調査した。その結果、壁面せん断応力 WSS の分布は全体的にみて変化が無く、さらに流れの構造に変化は見られなかったとしている。その後、Sforza ら^[87]は、脳底動脈終端部 (BA-top) に発生した動脈瘤に対して、血管造影画像から血管の運動を推定し、それを再現したシミュレーションを実行したが、動脈の運動は流れの構造や WSS の分布には影響を及ぼさず、血管の運動は脳動脈瘤の破裂リスクとなりうる血行動態には影響がないと結論付けている。それぞれの研究はあくまで血管の運動に着目したものであり、血管壁の機械的特性に関しては言及されていない。血管壁の運動と血流との相互作用を確かめるために、近年では流体構造連成 (FSI : fluid-structure interaction) の技術を応用した数値解析が脳動脈瘤やその他の脳血管疾患に対して用いられている^[88-91]。このような FSI のシミュレーションにおいて考慮すべきことは、脳血管組織における機械的特性の数値モデル化、血管壁の厚さ、周囲の組織からの抵抗、そして血管そのものの拘束条件である。これらすべてを正確に測定し、シミュレーションに導入することは、現状の測定機器を用いても困難である。特に血管壁の特性を測定することは血管のサンプル患者の体内から採取する必要があるためまず行われない。このような事情のため、前述の研究では、血管壁の物性値として患者固有の値ではなく文献値を参照しており、加えて通常母血管よりも血管壁が薄いものと考えられている脳動脈瘤の壁厚が母血管のよりも厚いものとなっているなどの計算条件上で実際の状態や患者固有の状態を反映していない。さらに、構造解析上の境界条件としては、骨などの組織に支持されていない血管領域の端を固定しており、また遠位部の血管も固定されており、現実の状態との乖離がある。最後に、これらの研究では FSI で得られた流れの様子を実際の患者の血管内の流れと比較を行っていないため、どちらのシミュレーションが実際の状態を反映しているかは明らかになっていない。このような背景から、現状の FSI によるシミュレーションの計算は体内の様子を正確に反映し、再現することは難しいため、現在でも多くの研究において血管は剛体壁として扱

われており，本研究でも同様である．

上記の仮定のもと，本研究では ANSYS CFX を用いて，脳血管径系の非圧縮性流れ場を解いた．本研究で扱った支配方程式である連続の式（質量保存の式），運動方程式（コーシーの運動方程式）及び構成方程式をそれぞれ示す．

(1) 連続の式（質量保存の式）

$$\frac{\partial u_i}{\partial x_i} = 0 \quad (1.1)$$

(2) 運動方程式（コーシーの運動方程式）

$$\rho \frac{\partial u_i}{\partial t} + \rho \frac{\partial u_i u_j}{\partial x_j} = \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_j} \quad (1.2)$$

(3) 構成方程式

$$\sigma_{ij} = -p\delta_{ij} + \tau_{ij} \quad (1.3)$$

$$\tau_{ij} = \mu \gamma_{ij} \quad (1.4)$$

$$\gamma_{ij} = \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \quad (1.5)$$

ここで， u_i は速度ベクトル， x_i はデカルト座標であり，添え字 i 及び j は総和規約にしたがっているものとする．また， ρ は密度であり，本研究では血流を非圧縮性流体として扱うため変化しないものとする．続いて t は時間，また， σ_{ij} は表面力を示す．続いて， p は圧力， δ_{ij} はクロネッカーのデルタ， τ_{ij} はせん断応力ベクトルであり， μ は粘度（または粘性係数）， γ_{ij} はせん断速度である．ニュートン流体の場合，粘度 μ は一定値をとる．しかし，後述する通り，実際の血液は非ニュートン流体でありその粘度は一定値をとらない．その場合，粘度は次の式に示す関数として表される．

$$\mu = \mu(\gamma) \quad (1.6)$$

$$\gamma = \sqrt{\frac{1}{2} \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 \gamma_{ij} \gamma_{ij}} \quad (1.7)$$

ANSYS CFX は層流乱流の解析以外にも、化学種、化学反応、多相流、回転機械、熱流体の解析が可能な汎用流体解析ソフトウェアであり、航空宇宙や機械、化学プロセスなどの分野にも広く活用されており、脳動脈瘤に関する分野でも活用されている [92-94]。また、ANSYS CFX によって再現された患者固有の血行動態は、粒子画像流速測定法（PIV：particle image velocimetry）との比較が行われており、その再現性が確認されている [95]。さらに、近年では独自開発したソルバの妥当性確認のために、ANSYS CFX を用いて得られた結果と比較するといった研究もおこなわれている [96, 97]。

1.2.3. 従来の研究

・血行動態からみたオーバーラップ FD の治療効果に関する研究

(A) 背景

前述した数値解析手法を用いて、FD を留置した場合の治療効果について調査した。臨床上で FD は臨床医の判断のもとで複数本重ねて留置される場合がある。このような手技は臨床的にオーバーラップ、または重なった FD 同士の構造が望遠鏡に似ていることからテレスコープと呼ばれ、FD の持つ治療効果を高めるためや、単一の FD の長さだけでは脳動脈瘤の開口部を十分に覆うことができないなどの理由で実施される [98-100]。しかし、重ねて FD を留置するといった治療法は、脳神経外科医の主観によって行われるものであり、FD を重ねて留置することによる治療効果は具体的な数値によってあらわされていない。したがって、ここでは実際に FD を重ねて留置する手術が行われた症例に対して数値流体解析を行い、単一の FD による治療効果と、複数留置された FD による治療効果とを比較した。

(B) 研究対象及び解析パターン

この研究では、図 1-25 に示すような大型脳動脈瘤（幅 22 mm，高さ 17 mm）を解析対象とした。この脳動脈瘤は、左側の ICA に位置しており、ICA 中の湾曲部

(サイフォン：siphon)に位置している．この脳動脈瘤は臨床的にはFD2本を用いて治療されたが，この研究では比較のために，次のような解析パターンを設けた．

- (1) Non-stent：FDを留置せず，治療前の状態に対応するパターン
- (2) Single：FDを1本のみ留置したパターン
- (3) Overlapped：FDを2本留置したパターン

特に，実臨床では(2)のFDを最初に留置し，その後(3)にあるような二本目のFDを留置しているため，これらのパターンはそれぞれ，仮に一本目のFDで手技を終了した場合の状態と，実臨床のように二本目のFDを追加留置した状態に対応する．各パターンにおけるFDの位置は，手術当日に撮影された血管造影画像から決定された．図1-26に実際に撮影された血管造影画像と上述した解析各パターンの概略図を示す．ここで特筆すべきは，singleパターンにおけるFD形状は，ステント全体を再現しているものであるが，overlappedパターンにおける二本目のFD形状は一部分（図1-26(a)に赤く示す箇所）しか再現されていないということである．これは計算負荷を低減するために行われたものであり，この領

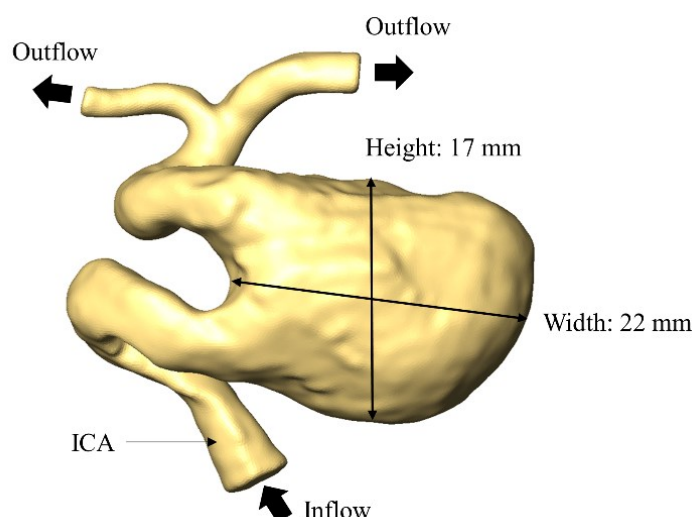


Fig. 1-25 Arterial and aneurysmal geometry for overlapped FDs

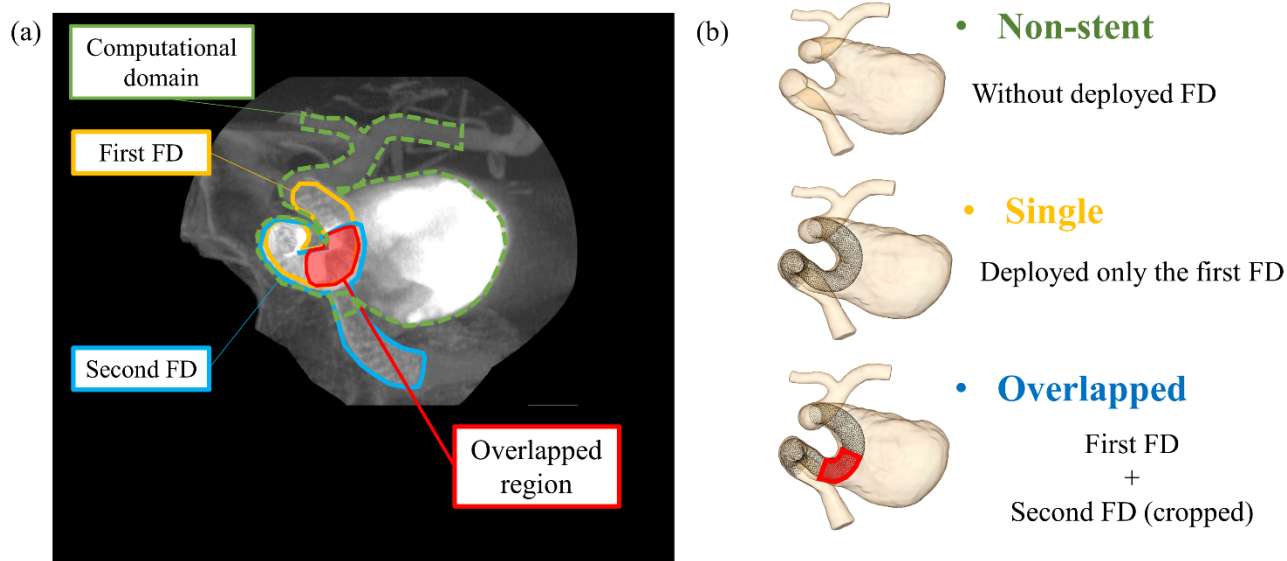


Fig. 1-26 Clinical angiography image and simulated stenting patterns

域は FD が親血管壁に接しておらず，脳動脈瘤に対して開けた位置にある箇所である．これらのパターンに対して上述した通りに計算格子を生成した結果，non-stent パターンでは約 600 万要素，single パターンでは約 2 億 7000 万要素，overlapped パターンでは約 3 億 3000 万要素となった．

上記のパターンに対して定常解析を実施した．本来，血流は心臓の拍動に沿って流速が変化する拍動流であるが，Amili ら^[101]の in vitro 実験によると，FD 留置の対象になるような大型ないしは巨大脳動脈瘤において，流れの構造は脳動脈瘤の形状に依存し，拍動流による影響はほとんどないと報告している．したがって，FD を留置した場合の数値流体解析はすべて定常流で行った．血液は密度 $1,050 \text{ kg/m}^3$ ，粘度は $0.0036 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ のニュートン流体^[102, 103]であり，流入境界条件として，Ford ら^[104]が報告した健康な成人における拡張末期の質量流量 0.003465 kg/s を与え，流出境界条件として平均静圧 0 Pa を与えた．収束条件として，圧力と，運動量の残差の二乗平均がそれぞれ 10^{-5} を下回る時とした．

流れの評価を行う前に，シミュレーション結果の妥当性を検証するため，臨床上で撮影された血管造影画像と流れの様子を比較した．臨床上では，FD 留置前と FD 留置後の画像がそれぞれ撮影されており，これは non-stent 及び overlapped パターンに対応している．その後，それぞれの解析パターンの違いを定性的，定量

的に評価した．評価のため，図 1-27 に示すように脳動脈瘤中に断面を設けた．流れの様子を定量的に評価するために，流線図と図 1-27 (b) に示す水平垂直方向の断面における速度を算出した．次に，定量的な評価に関して説明する．FD の治療成績は FD 留置に伴う血行力学的パラメータの低減率が関与していると報告されている [105-107]．したがって，本研究では，流速，脳動脈瘤内に流入する質量流量 (MFR : mass flow rate), WSS , そして流体の全圧損失を示すパラメータ PLc (pressure loss coefficient) をそれぞれ計算し，non-stent パターンを基準として 2 つの FD 留置パターンでパラメータの低減率がどのように変化するか調査した．各パラメータの説明は次の通りである．

- ・流速

本研究ではより流れの様子の変化とその通減率を詳しく評価するために図 1-27 (a) に示した垂直断面 Plane 1, Plane 2, Plane 3 における平均流速の値を算出した．

- ・脳動脈瘤内に流入する質量流量 MFR

脳動脈瘤開口部 (aneurysm orifice) 面において脳動脈瘤内部へ流入しようとする向き (図 1-27 (c) の左向き) の質量流量を算出し，図 1-27 (c) に示す脳動脈瘤流入口 (aneurysmal inlet) における質量流量で除して，その比率をとった値とした．

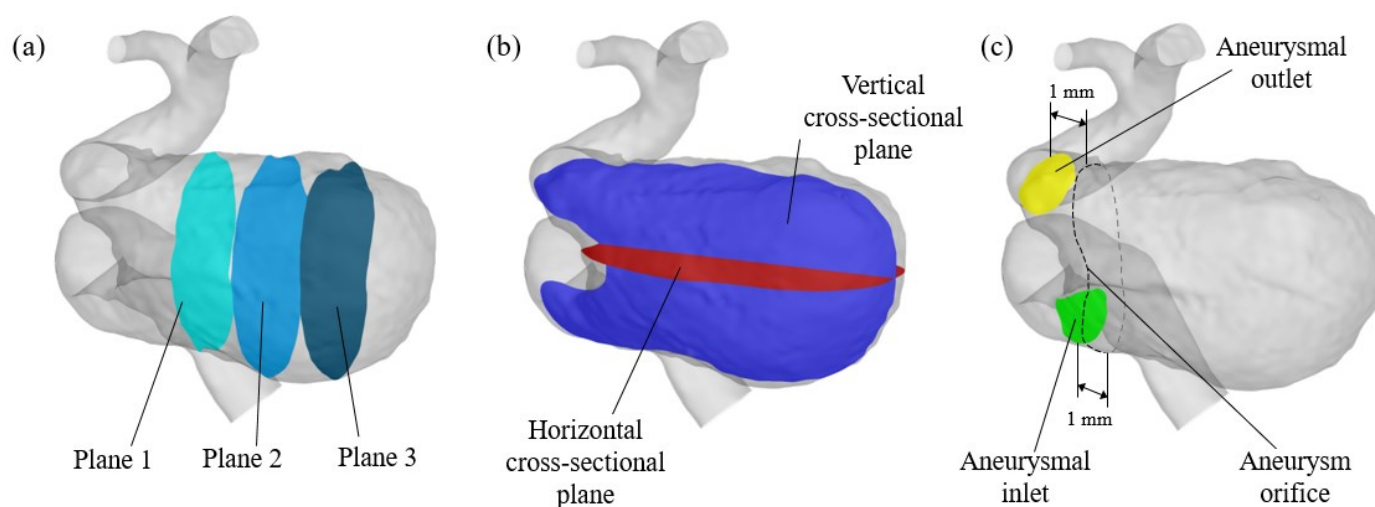


Fig. 1-27 Plane location for flow evaluation, visualization, and calculation

・ *WSS*

血管壁面に生じるせん断応力は次式にて定義される.

$$WSS = \mu \frac{dv}{dr} \quad (1.8)$$

ここで, μ は粘度, v は流速, r は壁面からの距離をそれぞれ表す. 本研究では, 脳動脈瘤壁面における空間平均 *WSS* を算出した.

・ *PLc*

血流が脳動脈瘤領域に流入し, 流出するまでに損失する全圧を表し, 次の式で定義される [102].

$$PLc = \frac{\left(\frac{1}{2}\rho v_{in}^2 + p_{in}\right) - \left(\frac{1}{2}\rho v_{out}^2 + p_{out}\right)}{\frac{1}{2}\rho v_{out}^2} \quad (1.9)$$

ここで, ρ は密度, v_{in} 及び p_{in} は脳動脈瘤流入口における流速及び静圧を示し, v_{out} 及び p_{out} は脳動脈瘤流出口 (図 1-27 (c) の Aneurysmal outlet) における流速及び静圧をそれぞれ示す.

(C) 結果及び考察

初めに, それぞれの解析パターンにおける流線図, 断面における速度コンター図, 脳動脈瘤壁における *WSS* 分布をそれぞれ図 1-28, 図 1-29, 図 1-30 に示す. 流線図やコンター図を比較すると, **non-stent** パターンと **single** パターンでは, 脳動脈瘤に流入した血流が脳動脈瘤壁に沿った流れを示すといった流れの構造が双方に現れている. しかし, **overlapped** パターンにおいては, 脳動脈瘤に流入した流れは, 脳動脈瘤壁に沿わず剥離しており, 脳動脈瘤内部には血流が停滞している領域があることが確認できる (図 1-29 中の破線部分). また, 同様の傾向は *WSS* の分布図に関しても現れている. 前述の通り, **non-stent** パターンと **single** パターンでは脳動脈瘤に流入した血流が脳動脈瘤壁を沿うような流れを示すため, 脳動脈瘤の流入口に近い領域において, *WSS* が他の領域に比べて大きくなっている

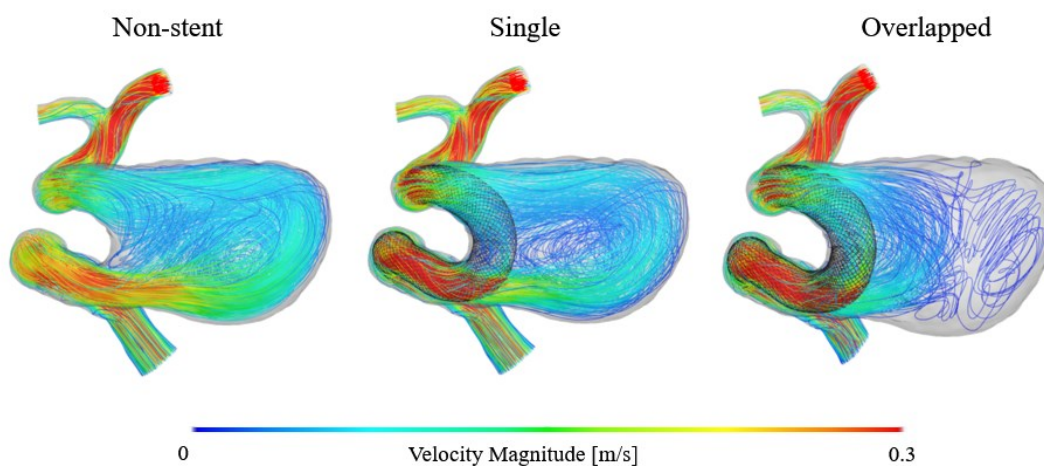


Fig. 1-28 Streamlines for each simulation pattern

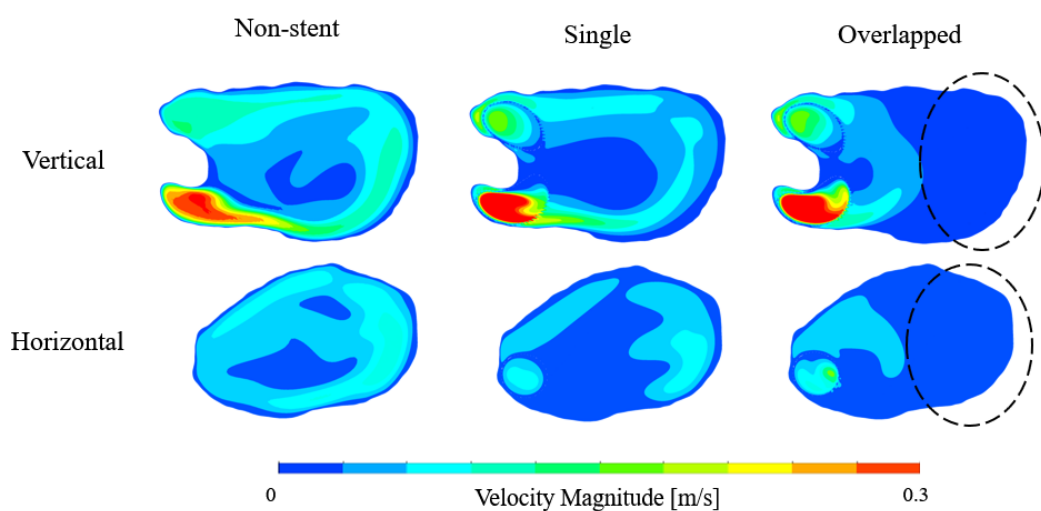


Fig. 1-29 Velocity magnitude at each plane

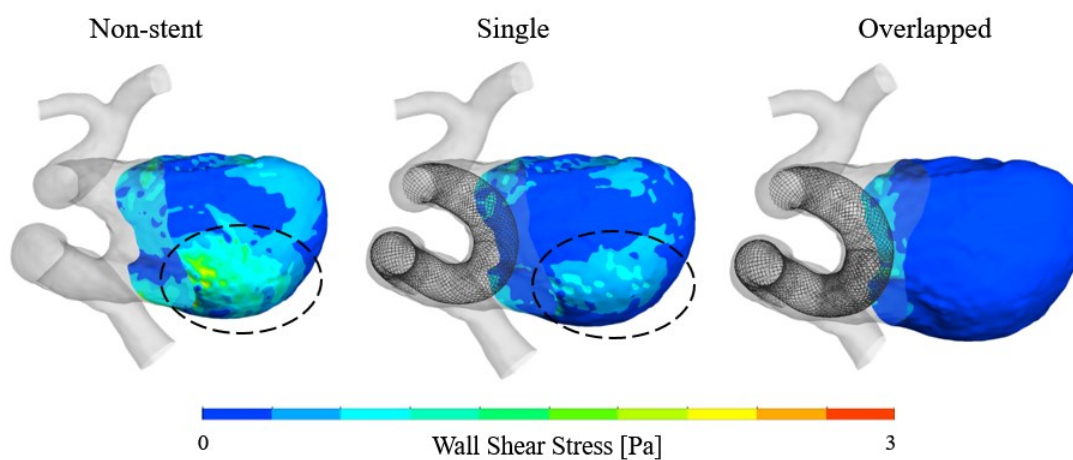


Fig. 1-30 WSS distribution for each simulation pattern

(図 1-30 中の破線部分)。一方で, **overlapped** パターンではこの傾向は表れておらず, WSS の値は 3 つの解析パターンの中で最も低い様子を示している。

上記の流体解析結果の妥当性評価のために, 図 1-31 に示すように実際の血管造影画像と比較した。血管造影画像では, 造影剤が脳動脈瘤に流入する際の画像を選択し, その流れの様子とシミュレーション結果を比較した。**non-stent** パターンに相当する FD 留置前の状態では, 造影剤が脳動脈瘤の底面に沿って流れる様子が確認され, これはシミュレーション上における脳動脈瘤壁に沿った流れを反映しているものと考えられる。一方で, **overlapped** パターンに対応する FD 留置後の血管造影画像では, 脳動脈瘤内に流れ込んだ造影剤が脳動脈瘤内部に入り込まず, 展開した FD に沿って脳動脈瘤流出口へと流れていることが確認できる。それぞれの図中で類似した流れの構造を図 1-31 中に赤い線で図示するが, 本研究におけるシミュレーションは実臨床の状態を再現できていることが定性的に確認できた。

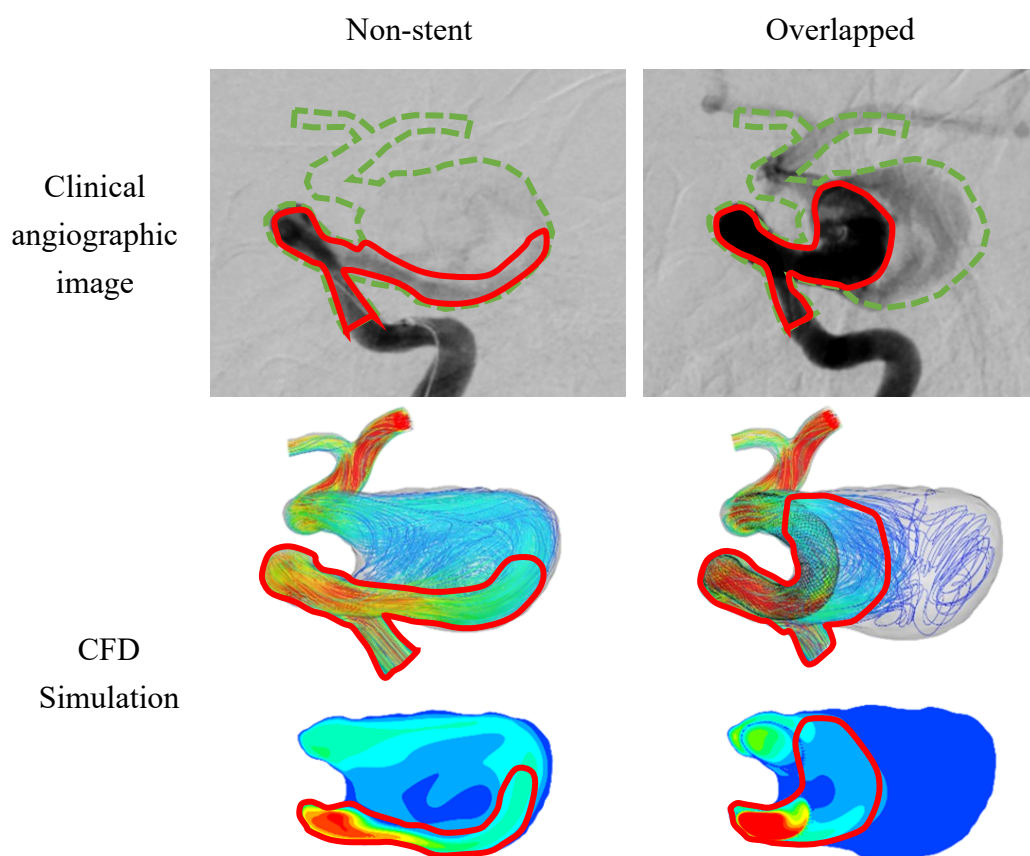


Fig. 1-31 Comparison between clinical angiographic images and simulations

続いて、各断面 Plane 1, Plane 2, Plane 3 において計算された流速の値と各パターンにおける *MFR* の数値をまとめて、次の表 1-1 に示し、それぞれのパターンにおける変化を表したグラフを図 1-32 に示す。これらから、流速、*MFR* 双方においてその値は FD の本数が増加するにしたがって減少する傾向にあることがわかる。特に、overlapped パターンで血流が停滞していた脳動脈瘤内部の領域に対応する断面 Plane 3 の流速においてはその影響が特に顕著であった。

次に、*WSS* と *PLc* の各パターンにおける推移を図 1-33 に示し、流速、*MFR*, *WSS*, *PLc* の低減率をまとめて表 1-2 に示す。ここで注目したい点として、*WSS* は留置した FD の本数が増えるにつれてほとんど同じ割合で減少しているのに対し、*PLc* の変化の様子は異なっているということである。*PLc* は FD を留置するとその値が増加する傾向にあるが、non-stent パターンから single パターンにかけての

Table 1-1 Velocity and *MFR* values for each pattern

Parameters		Stenting Patterns		
		Non-stent	Single	Overlapped
Average Velocity Magnitude [$\times 10^{-3}$ m/s]	Plane 1	64.0	45.7	37.1
	Plane 2	57.8	39.9	15.6
	Plane 3	59.6	44.1	4.62
<i>MFR</i> [-]		1.21	0.954	0.657

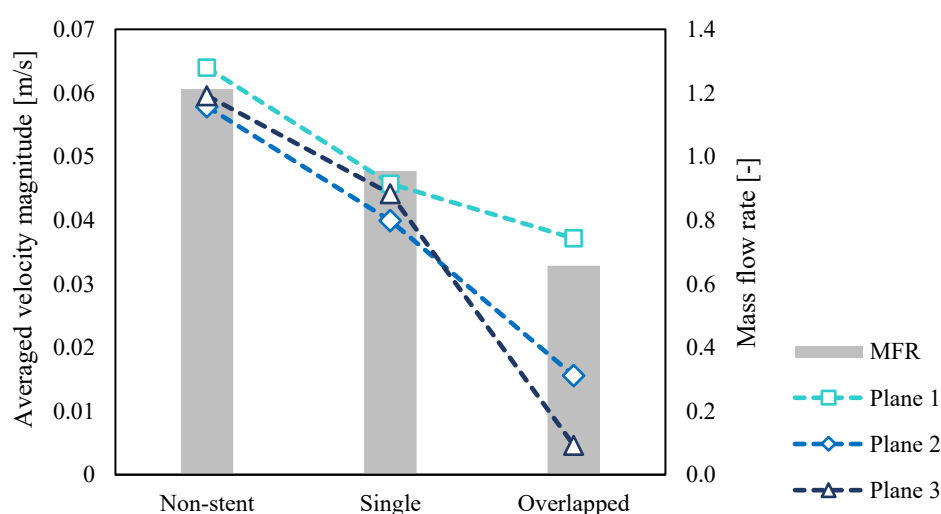


Fig. 1-32 Calculated velocity and *MFR* values for each pattern

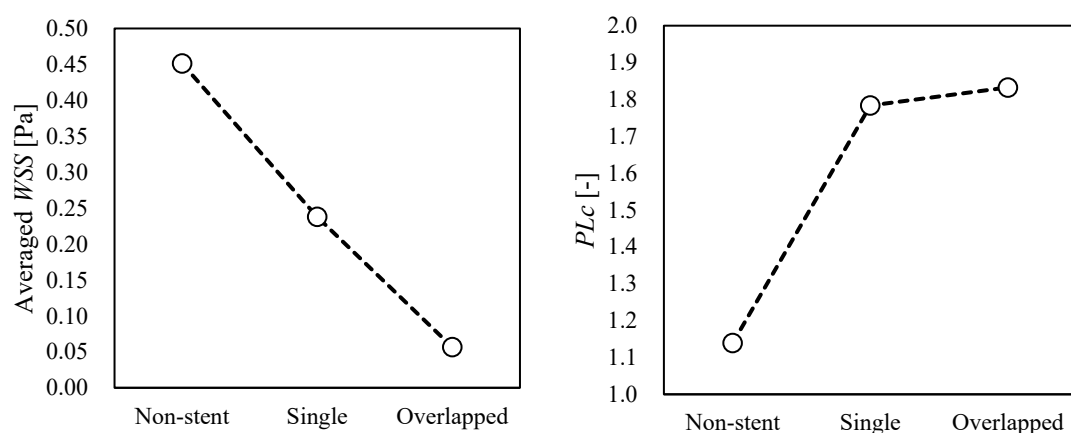


Fig. 1-33 Transition the parameters (left: WSS , right: PLc)

Table 1-2 Reduction rate for each hemodynamic parameter

Parameters		Reduction rate [%]	
		Single	Overlapped
Velocity	Plane 1	28.5	41.9
	Plane 2	31.0	73.1
	Plane 3	25.9	92.2
MFR		21.3	45.8
WSS		47.3	87.5
PLc		-56.6	-60.9

変化と比較すると，single パターンから overlapped パターンにかけての変化量は小さくなっている． PLc は流体が損失する全圧を表している指標であることから，一本目の FD は流体の損失に大きく寄与していると考えられるが，二本目の FD による影響はそれに比べて小さいということを表している．流速の低減率に着目すると，single パターンでは non-stent パターンと比較して最大で 31.0% の低減率を示しているのに対して，overlapped パターンでは最大で 92.2% となっておりその差が特に顕著に表れていることがわかる．二本目の FD は脳動脈瘤流入口付近にのみ留置されていることから，その周辺の流れの構造を評価する必要がある．図 1-34 に脳動脈瘤流入口周辺の流線図を示す．single パターンでは，FD に衝突した血流は，そのまま脳動脈瘤内部へと流れ込んでいることがわかる．一方で，overlapped パターンでは FD に衝突した流れは脳動脈瘤内へと進もうとせず，脳

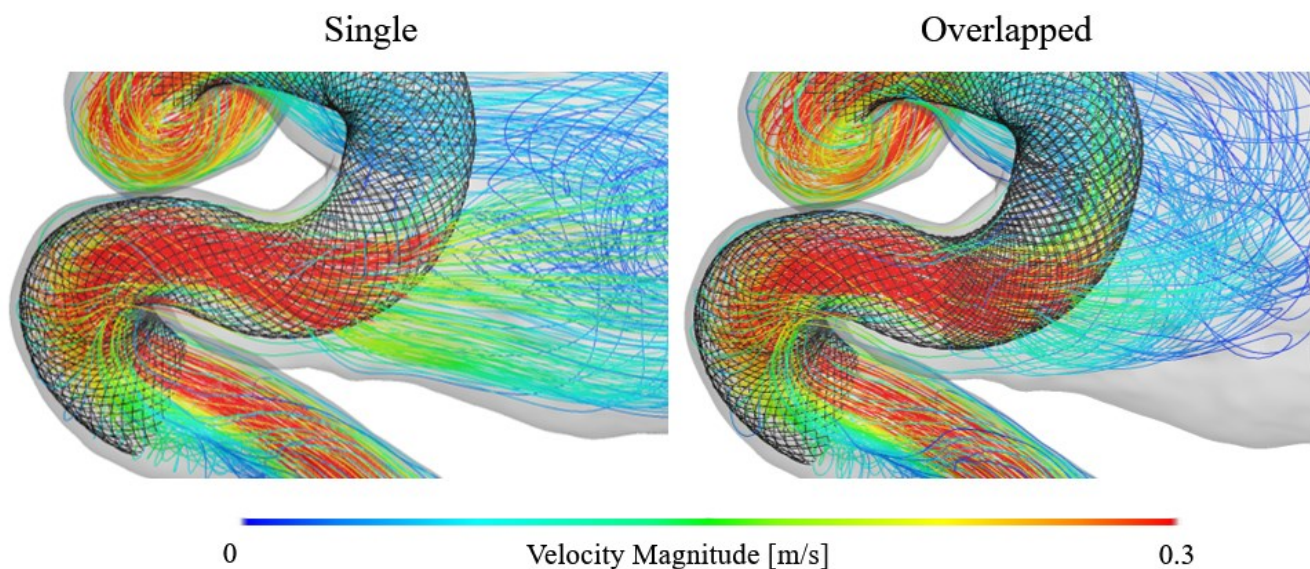


Fig. 1-34 Flow structure in vicinity of FD wires

動脈瘤流出口すなわち図 1-34 の上側へ向けて流れていることがわかる．このことは、 PLc によって示される血流が損失する全圧は、single パターンでは FD に衝突する際に主に生じたものであったのに対し、overlapped パターンで留置された二本目の FD は一本目の FD による衝突とは異なり、流れの方向そのものを変化させる働きがあったことが伺える．この場合流体が損失する全圧は FD に衝突する場合と比較して少ないものと考えられるため、その結果 overlapped パターンにおける PLc の変化量は小さかったのではないかと考えられる．

また、本症例における FD の展開位置は、母血管が湾曲している箇所であり、脳動脈瘤は大彎側に位置しているため、脳動脈瘤側の FD メッシュは小彎側と比較して疎になりやすい、したがって 1 本だけでは十分な治療効果を得られない可能性が考えられ、その知見を流体シミュレーションでは定性的かつ定量的な観点から示すことができた．

1.2.4. 課題

数値流体解析を用いた脳動脈瘤の破裂予測や発生原因の調査、そしてコイル塞栓術や FD 留置術後の治療成績の予測手法開発は、臨床上で利用を目標として現在数多く行われている^[51-71]．数値流体解析を臨床上で利用して、破裂や治療成績を予測する場合には、解析に使用する条件を各患者に応じて調整しなければ正確

な血流の様子を再現できない可能性があり、予測能が低下する恐れがある。特に、数値流体解析の条件によって脳動脈瘤の破裂リスクが高い患者を破裂リスクが低いと見積り、予測上から見逃してしまう可能性もあるため、数値流体解析の条件設定は重要な意味を持つ。数値流体解析の再現性を向上させるためには、先行研究で挙げられている数値流体解析手法の課題点を解決する必要があると考えられる。先行研究では次の2点が主要な課題として挙げられている。

- ①非ニュートン性を含む患者固有血液物性が反映されていない
- ②流入境界条件が患者固有のものではない

血液のモデル化に関連する①に関して、2020年にSaqrら^[108]が発表したメタ解析では、脳動脈瘤の数値流体解析に関する研究論文のべ1733編において、ニュートン流体を仮定したものが90%、非ニュートン流体を仮定したものが10%と報告しており、非ニュートン性の影響を考慮した研究は少ない。また、非ニュートン性を仮定した研究は、治療デバイス等を考慮していない脳動脈瘤や、塞栓用のコイルを考慮した場合を対象としており、比較的新しいデバイスであるFDに対する非ニュートン性の影響を調査した研究は現在のところ存在していない。先行研究で調査された例として、非ニュートン性を示す血液物性モデルを用いた脳動脈瘤の血行動態を調査した研究では、ニュートン流体を仮定したモデルと非ニュートン流体を仮定したモデルとでWSSの値に差が生じているとしている^[109, 110]。反対に、Morelesら^[111]はコイルを考慮した数値流体解析に非ニュートン性の血液モデルを適用した際の影響に関して調査したが、彼らは非ニュートン性の効果は小さく、コイル塞栓術を再現したシミュレーションにおいてはニュートン流体を仮定しても良いと結論付けている。コイル塞栓術を考慮した数値流体解析では非ニュートン性の影響は小さいとしているが、FDを考慮した数値流体解析とコイル塞栓術を考慮した数値流体解析とでは脳動脈瘤内部の流れの様子が異なっている。すなわち、コイル素線が脳動脈瘤内部で障害物として存在している場合と、脳動脈瘤の開口部のみで流れを抑制し、脳動脈瘤内部では血流が存在するといった流れの特性が違いから、血液の非ニュートン性による影響の大きさは互いに異なっていることが予想される。

次に、流入境界条件に関連する②に関して、人体における拍動の条件、すなわち心拍数やその拍動の強さは個人ごとに異なっている。これらの値を測定するためには、超音波流速計等の機器を用いる必要がある。しかし、これらの機器の使用は通常の診察では行われない。将来的に脳動脈瘤に対する数値流体解析を臨床に利用するのであれば、通常の診療プロトコル中に含まれている検査機器を利用して流入境界条件を設定する手法を考案することが望ましい。

また、①に示した血液の非ニュートン性はせん断速度によって変化することが知られており、せん断速度は血液の流速に強く依存している。このことから、境界条件を患者固有の値に設定し、実際の流速とせん断速度を再現することで、血液の非ニュートン性による影響をより正確に反映し、脳動脈瘤の血行動態における再現性を向上させることができると考えられる。患者の体内の様子をより正確に反映した血流解析を実行することによって、脳動脈瘤の破裂、発生の予測や、コイル塞栓術、FD 留置術の治療経過予測の正確性が向上すれば、診療時において高い破裂リスクを持つ脳動脈瘤患者の見逃し防止や、血管内治療における治療戦略の立案支援など、臨床上の利用においてより安全な医療の提供につながるものと期待される。

1.3. 本研究の目的

本研究の目的は、脳動脈瘤を含む脳血管系に関する血流解析の再現性を向上させる手法を確立することにある。前述したような従来の数値流体解析手法にある問題点を解決する手法を考案し、それらを数値流体解析に導入した際にどのような影響が生じるのかを調査する。そして、実臨床において、数値流体解析から得られる情報を活用して、患者ごとに適切な治療戦略を提供していくためにはどのような数値流体解析手法を規定すべきなのかを示すことが本研究の最終的な目標である。

本論文ではまず初めに、FD 留置を考慮した場合の血流解析に対する、患者固有血液物性の影響に関する調査を行う。実際に FD 留置による治療を行った患者から血液サンプルを採取し、患者固有の血液物性がどのような特性を示すのかに関して調査する。その後、測定した患者固有の血液物性を、それぞれの患者の FD 留置を再現した血流解析に導入した際にどのような影響を及ぼすのかに関して調

査することを目的とする。ただし、日本人における血液の比重の標準範囲は男性で 1.052～1.060 であり、女性で 1.049～1.056 となっており^[84]、その値は赤血球数によって変動するが、その変化の度合いに関しては 1%程度のものであるため、血液の比重つまり密度による影響は小さいものと予想される。一方で、非ニュートン性を示す血液粘度はせん断速度に依存して変化しており、その変化量は血液密度よりも大きいものであるため、血流解析に対する影響は血液粘度によるものが支配的であるものと考えられることから粘度に関して重点的な調査を実施する。

次に、患者固有の流入境界条件の抽出手法の開発を行う。通常の診療プロトコルに含まれる血管造影技術の一種である、4D デジタル差分血管造影 (4D-DSA : 4-dimensional digital subtraction angiography) を応用することによって、複雑な走行を示す患者固有の血管形状を流れる血流の流速及びその拍動周期を算出し、数値流体解析に適用することができる患者固有流入境界条件の抽出手法を確立する。その後、4D-DSA による血管造影を受けた患者における境界条件を抽出し、血流解析を実施した際の影響に関して調査することを目的とする。

最後に、患者固有の血液物性及び境界条件を双方考慮した際の血流解析が及ぼす影響に関して調査を行う。先の調査によって確立された患者固有の血液物性導の入手方法及び 4D-DSA を用いて抽出した患者固有の流入境界条件を利用した血流解析を実施することによって、従来の血流解析手法よりも実際の状態に近い、すなわち再現性の高い血流解析を行うことが可能になると考えられる。各条件の有無によって血流解析結果にどのような影響が生じるのかを調査し、脳動脈瘤に関する血流解析について今後どのような手法を用いればよいのかに関して調査することを目的とする。

1.4. 本論文の構成と概要

本論文の内容に関して、その構成とそれぞれの章ごとにおける概要を述べる。また、本論文全体の構造の概略図を図 1-35 に示す。

本論文の第 1 章は序論であり、本研究の研究背景を示し、本研究で取り扱う疾患である脳動脈瘤と脳動脈瘤に関する数値流体解析に関して示した。従来の数値解析手法を、オーバーラップした FD の血行動態調査を例に挙げて紹介し、従来の数値解析手法において解決すべき問題点を明確した上で、本研究の意義と目的

を明確にした。

第2章では、人体における血液物性に関して紹介し、血液がどのような組成や特徴を持ち、どのような機械的特性を示すのかを説明する。続いて、Yamamoto ら^[112,113]が開発した落針式粘度計を使用した粘度測定手法に関して説明し、非ニュートン性を示す血液の粘度を数値流体解析に取り入れる際に用いる数理モデルに関しての説明と、本研究で採用した数理モデルの妥当性について説明する。

第3章では、第2章で説明した血液物性を数値流体解析に導入した場合の影響に関して調査する。FD 留置を受けた12名の患者から血液サンプルを採取し、その物性を測定する。その後、FD 留置を再現した血流解析を実施し、患者固有の血液物性を考慮した場合と考慮せずに文献値を使用した場合とで、FD 留置後の治療成績と関連があるといわれている流速や *WSS* の値にどのような変化があるのかと、その違いと患者固有の血液物性との関連性について検証する。

第4章では、4D-DSA を利用した患者固有流入境界条件抽出手法に関して示す。初めに画像診断装置の一種である 4D-DSA に関して言及し、従来の画像診断装置と異なる点を明らかにする。次に、患者固有流入境界条件抽出手法プログラムと、その原理に関して示し、抽出手法の妥当性を評価するための実験に関して紹介する。

第5章では、第4章で説明した患者固有流入境界条件抽出プログラムを、4D-DSA による撮像を受けた患者2名に対して使用し、抽出された流入境界条件と、従来使用されてきた流入境界条件との違いに関して考察する。次に、抽出された患者固有流入境界条件を使用した血流解析を実施して血行力学的パラメータを算出し、従来までの手法を用いて行った血流解析との比較を行った上で、患者固有流入境界条件の影響に関して評価する。

第6章では、FD 留置を受けた患者8名に対して、第2章及び第4章で説明した患者固有の血液物性及び流入境界条件の取得を行い、文献値を使用した血流解析、血液物性のみを反映した血流解析、境界条件のみを変更した血流解析、そして双方を考慮した血流解析の計4解析を実施し、血液物性及び境界条件が及ぼす影響について調査し、最も生体内の流れに近い状態であると思われる血液物性及び境界条件双方を考慮した血流解析と従来の手法による血流解析とを比較することによって、血流解析の再現性に関して議論する。

第7章では、本研究で得られた成果の総括を行い、実際の血行動態を反映した血流解析を行うために必要となってくる診療プロトコルの変更点を提案する。最後に、今後の課題に関して示す。

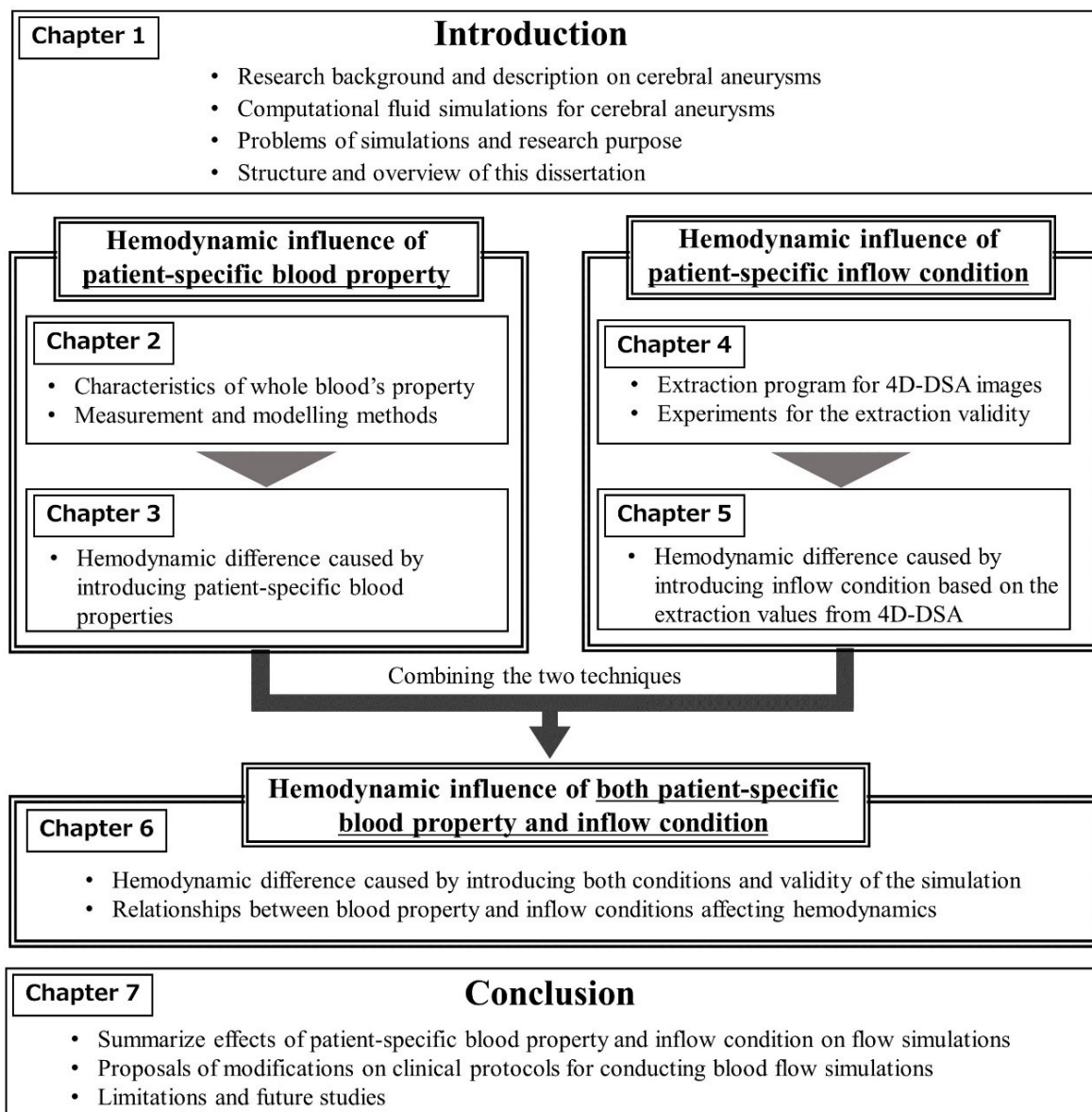


Fig. 1-35 Schematic diagram indicating a structure of this dissertation

第2章 人体における血液物性とその測定手法

2.1. 緒言

血液は、水や空気とは異なった特性を示す。水や空気がニュートン流体である一方、血液は非ニュートン流体である。血液は、約 45%の細胞成分と約 55%の液体成分によって構成されており、細胞成分は赤血球 (erythrocyte : red blood cell : RBC)、白血球 (leukocyte : white blood cell : WBC)、血小板 (blood platelet : platelet) からなる。一方、液体成分は血漿 (plasma) と呼ばれ、各種電解質と有機物からなり、有機物としてタンパク質のアルブミン、免疫グロブリン、フィブリノーゲンが含まれており、これらを総称して血漿タンパク質と呼ぶ^[84]。

血液の細胞成分の中でも、特に赤血球は血液全体に占める容積比率が約 45% であり、この容積比率はヘマトクリット (Ht : hematocrit) と呼ばれ、血液の物性を扱う研究では広く扱われる指標となっている。赤血球は通常、中央がくぼんだ円盤状の形状を示しているが、その形状は物理的な外力が加わった際に容易に変形できるようになっている。また、赤血球は、せん断速度が低い領域に存在すると、互いの赤血球同士が接着し、一次元的な連銭 (rouleaux) を形成し、その後三次元的な構造を形成することが知られている。これは赤血球集合 (erythrocyte aggregation または RCB aggregation) と呼ばれ、集合した赤血球はせん断速度が増加すると離散し単一の赤血球となる。赤血球集合にはフィブリノーゲンなどのタンパク質が関与しているとされており、その原因の解明のために、シミュレーションを利用した調査が行われている^[114-119]。図 2-1 に、シミュレーションによるせん断速度ごとの赤血球集合の様子を示す。

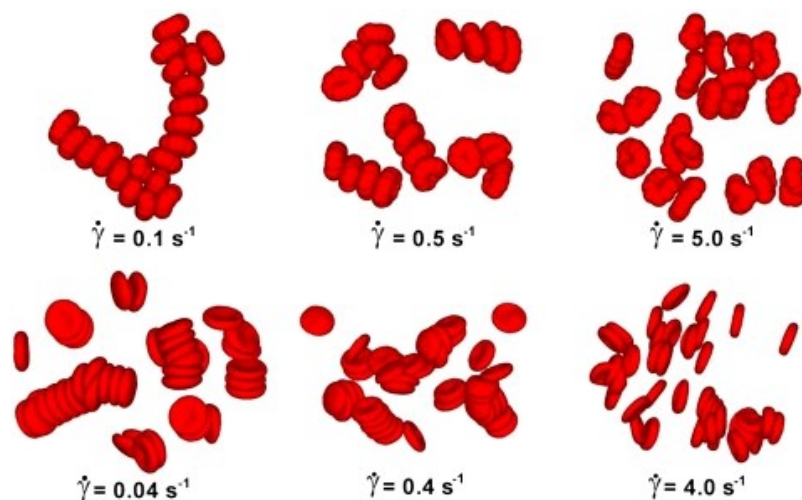


Fig. 2-1 Erythrocyte aggregation in simulation depending on shear rate^[119]

血液は、ずり流動化 (shear-thinning) と呼ばれる粘性特性を示す。図 2-2 にずり流動化の粘度の模式図を示す。ずり流動化には、前述した赤血球集合と赤血球の変形が関与している。せん断速度が低く、赤血球集合すると、集合した赤血球はそれ自体が 1 つの分子のようにふるまうため、その流動性は単一の赤血球と比較すると低下する。また、せん断速度がさらに上昇すると、赤血球の変形が生じてその流動性がさらに増加する。せん断速度を極端に増加させた場合、その粘度は一定の値に漸近するような特性を示す。

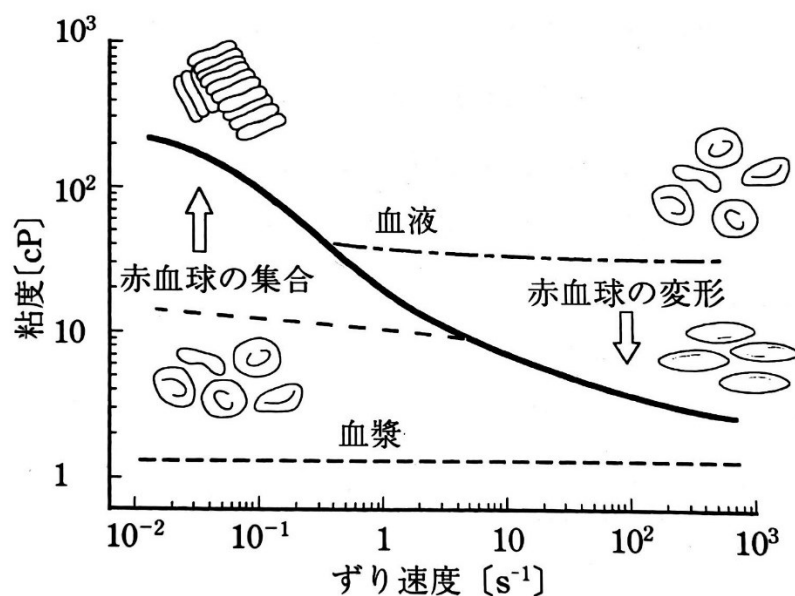


Fig. 2-2 Shear-thinning viscosity of whole blood^[84]

現在までに発表された脳動脈瘤に関する数値流体解析を用いた研究の多くでは、血液をニュートン流体として仮定している。一方、脳動脈瘤や脳血管系、または他の部位における解析において、非ニュートン性流体を用いることによる影響を調査した研究は数多く行われている。例として、Marrero ら^[120]は腹部大動脈瘤に対する血流解析において、非ニュートン流体を仮定した解析を行い、再現性と計算コストの観点から腹部大動脈瘤に対しては非ニュートン流体を仮定することが望ましいとしている。また、Hippelheuser ら^[121]は、非ニュートン性を仮定した血流解析を脳動脈瘤に対して行い、瘤壁全体で平均した時間平均 *WSS* (time averaged wall shear stress : TAWSS) は非ニュートン流体を仮定した場合とニュートン流体を仮定した場合とで差はなく、脳動脈瘤壁に発生した *bleb* では非ニュートン流体を仮定した場合でより高い TAWSS を示すと報告している。Suzuki ら^[122]は大きさが異なる脳動脈瘤 3 例に対して血流解析を実施し、一番小さい脳動脈瘤では、標準化 *WSS* (normalized wall shear stress) に最大 25% の差が生じていたと報告している。Gambaruto ら^[110]は様々な粘性モデルを脳動脈瘤に関する血流解析に導入し、ニュートン流体を仮定した場合と比較して *WSS* が 3%~18% 変化していると報告した。一方、Cebal ら^[123]は非ニュートン流体を含む粘性モデルの感度解析を実施し、流れの特徴や TAWSS の分布は粘性モデルを用いた血流解析間で変化していたと報告していたが、流れの構造は変化しなかったと結論付けている。Fisher ら^[124]は様々な粘性モデルを脳動脈瘤に関する血流解析に導入し、非ニュートン性の影響は血行動態に影響を与えることを示したが、その影響よりも脳動脈瘤の形状による影響の方が大きいと結論付けている。このように、脳動脈瘤に関する血流解析における粘性モデルの影響は様々に議論されているが、現在までニュートン流体を仮定して十分なのか、非ニュートン流体を仮定するべきなのかといった結論は得られていないというのが現状である。

2.2. 血液物性測定手法及び測定原理

前述の通り、血液の粘度はせん断速度に対して変化する特性を示すため、せん断速度ごとに粘度を測定することができる測定手法が求められる。Yamamoto ら^[112, 113]が開発した落針式粘度計 (falling needle rheometer) は密度が異なるニードル計 8 本を試料中に自由落下させることによって、その落下速度からせん断速度ご

との粘度を算出することができる．図 2-3 に落針式粘度計の形状を示し，その概略図を図 2-4 に示す．

ニードルは長さ 20 mm のポリプロピレン製であり，その内部にはニードルごとに異なる量の金属が充填されており，そのため質量及び密度が異なっている．また，金属はニードルの下部に充填されており，ニードル落下時の安定性に寄与している．各ニードルはカセットに収められ，ニードルランチャー (needle launcher) に装填される．ニードルは，粘度を測定したい試料が収まっている測定セル (cell) 内を落下し，その後測定セル底部に落下する．測定セルのさらに下部には，使用したニードルを回収するためのニードル回収器 (needle collector) が接続されているが，回収器内の圧力は大気圧に保たれており，単純にニードルを落下させるだけでは，回収器にニードルが移動しない．ニードルが落下してから次のニードルが落下するまでには，ニードルを回収するために必要な時間間隔が設けられており，磁石を用いて落下したニードルを回収器に移動させる必要がある．測定セル中には 10 mm 間隔で磁気センサーが設置されており，落下するニードル中の金属



Fig. 2-3 Falling needle rheometer^[113]

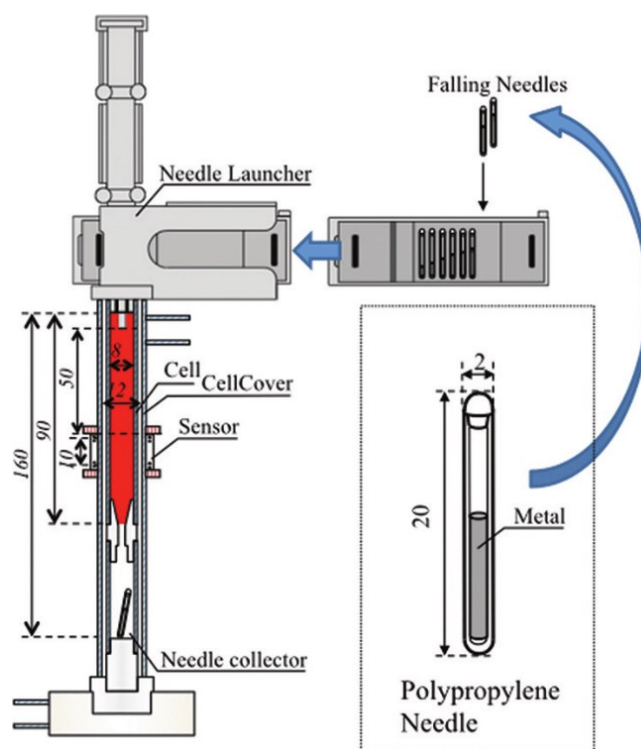


Fig. 2-4 Schematic diagram of falling needle rheometer^[125]

による磁気の変化からニードルが落下する際の時間間隔を測定することができる。前述の通り、ニードルの回収のために磁石を使う必要があるが、磁石の影響が磁気センサーに影響を及ぼさないように、回収作業以外では磁石を近づけないなどの注意が必要である。

血液粘度に加えて、血液密度の測定を行った。測定には携帯式密度計（オーストリア アントン・パール製 DMA35）を使用して測定を行った。図 2-5 に使用した密度計を示す。この密度計は、比較的少量の資料（約 2 mL）から、その密度及び温度を計測することが可能である。また、本体に付属してある取扱説明書中に記載されているテクニカルデータを参照して、本研究で使用した密度計 DMA35 の仕様をまとめて表 2-1 に示す。先行研究等で使用されている血液密度の値が $1,050 \text{ kg/m}^3$ すなわち 1.05 g/cm^3 、かつその粘度はせん断速度によって増減はあるものの、図 2-2 より $1,000 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ($1,000 \text{ cP}$) 以下の範囲をとると考えられるため、人間の血液がとる密度や粘度は DMA35 の仕様の範囲内にあり、本研究で使用するに十分であると考えられる。



Fig. 2-5 Portable densimeter (DMA35)

Table 2-1 Technical specifications of DMA35

Measuring range	Density	0 ~ 3 [g/cm ³]
	Temperature	0 ~ 40 [°C]
	Viscosity	0 ~ 1,000 [mPa·s]
Accuracy	Density	0.001 [g/cm ³]*
	Temperature	0.2 [°C]
Repeatability	Density	0.0005 [g/cm ³]
	Temperature	0.1 [°C]
Resolution	Density	0.0001 [g/cm ³]
	Temperature	0.1 [°C]
Sample volume		2 [mL]
Sample temperature		0 ~ 100 [°C]

*Viscosity < 100 mPa·s (Density range: 0 ~ 2 g/cm³)

次に、落針式粘度計の測定原理について示す。初めに、落針式粘度計の測定は、以下の仮定に基づいている。

- ①ニードルは終端速度で磁気センサー部を通過する
- ②ニードル及び測定セル壁面は滑りなしである

③流体は非圧縮性である

④測定セル内の流れは層流である

上記の仮定の下で，ニードルの落下運動における概略図を図 2-6 に示す．この図において，測定セルの半径を R ，ニードルの半径を kR ，長さを L とし，ニードルは終端速度 U_t で自由落下しているものとする．ここで，内半径 r ，外半径 $r + dr$ ，長さ L の微小厚さを持った円中殻を仮定すると，内半径には τ ，外半径には $\tau + d\tau$ のせん断応力が働き，さらに円柱殻の上面及び下面にはそれぞれ圧力 p_1 ， p_2 が働く．ニードルは終端速度で落下しているため，次式に示す力つり合いが成り立つ．

$$\begin{aligned} p_1\{(r + dr)^2\pi - r^2\pi\} + 2\pi rL\tau \\ = p_2\{(r + dr)^2\pi - r^2\pi\} + 2\pi(r + dr)L(\tau + d\tau) \end{aligned} \quad (2.1)$$

ここで，上面及び下面の圧力差を $\Delta P = p_1 - p_2$ と定義し，式 (2.1) を展開して二次の微小項を無視すると次の式を得る．

$$\frac{1}{r} \frac{d(r\tau)}{dr} = \frac{\Delta P}{L} \quad (2.2)$$

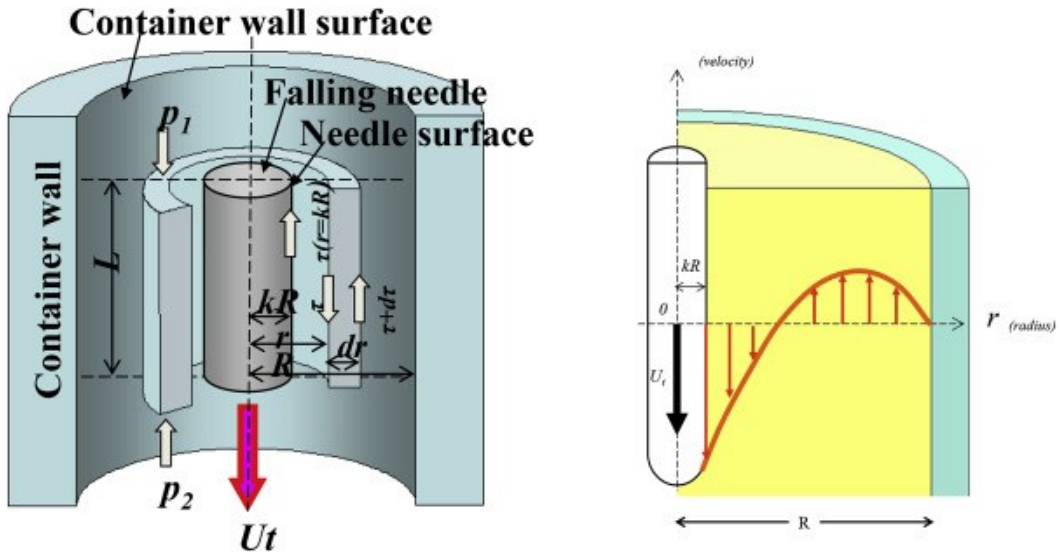


Fig. 2-6 Schematic diagram of falling needle (left: forces around needle, right: velocity around needle) [113]

次に、ニードルには重力、浮力、圧力、せん断応力を考慮すると、ニードル上向きに浮力とせん断応力が働き、ニードル下向きには重力と圧力が作用している。したがって、これらの力のつり合いを考えると、次の式を導くことができる。

$$(\rho_s - \rho_f)g\pi(kR)^2L + \pi(kR)^2\Delta P = 2\pi kRL\tau_{(r=kR)} \quad (2.3)$$

ここで、 ρ_s 及び ρ_f はニードル及び測定試料の密度を表し、 g は重力加速度を示す。この式を変形すると次式を得る。

$$(\rho_s - \rho_f)g + \frac{\Delta P}{L} = \frac{2\tau_{(r=kR)}}{kR} \quad (2.4)$$

次に、ニードルの表面と測定セル壁面との間を流れる体積流量 Q は次の通りに表される。

$$Q = 2\pi \int_{kR}^R urdr = \pi(kR)^2U_t \quad (2.5)$$

ニードル近傍の速度分布は図 2-6 の右図に示すようにニードル表面において最大になり、滑りなしを仮定していることからニードル表面の速度は U_t と等しくなる。一方、測定セル壁面では速度は 0 m/s になる。したがって、速度分布の境界条件は次のようになる。

$$\begin{cases} u_{(r=kR)} = -U_t \\ u_{(r=R)} = 0 \end{cases} \quad (2.6)$$

したがって、式 (2.2)、式 (2.4)、式 (2.5) を式 (2.6) に示す境界条件に基づいて解くことによって、ニードル表面におけるせん断速度、せん断応力、粘度を計算することができる [113]。

次に、本研究ではせん断速度によって変化する非ニュートン流体の数値モデル

として修正 Casson モデルを利用した (詳しくは 2.3 節にて記述する). 修正 Casson モデルでは見かけの粘度 η_a を用いてせん断応力を次のように記述する.

$$\tau = \eta_a \gamma \quad (2.7)$$

ここで, γ はせん断速度である. これに対して, 次式で表される無次元化を行った.

$$\begin{cases} u^+ = u/U_t \\ r^+ = r/R \end{cases} \quad (2.8)$$

式 (2.2) 及び式 (2.7), 式 (2.8) を代入することによって次式を得ることができる.

$$\frac{\Delta PR^2}{LU_t \eta_a} = \frac{1}{r^+} \frac{d}{dr^+} \left\{ r^+ \left(\frac{du^+}{dr^+} \right) \right\} \quad (2.9)$$

ここで, 式 (2.9) の左辺は無次元数となる. この値を次のように定義する.

$$S = \frac{\Delta PR^2}{LU_t \eta_a} \quad (2.10)$$

この無次元パラメータ S を用いると式 (2.9) は次のようになる.

$$S = \frac{1}{r^+} \frac{d}{dr^+} \left\{ r^+ \left(\frac{du^+}{dr^+} \right) \right\} \quad (2.11)$$

式 (2.11) を式 (2.4) に代入して無次元化すると次の式を得ることができる.

$$\frac{(\rho_s - \rho_f)gR^2}{U_t\eta_a} = -S + \frac{2}{k} \left(\frac{du^+}{dr^+} \right)_{(r^+=k)} \quad (2.12)$$

また，式 (2.5) を無次元化すると次の式として表すことができる．

$$\tilde{Q} = \int_k^1 u^+ r^+ dr^+ = \frac{k^2}{2} \quad (2.13)$$

さらに，速度分布の境界条件である式 (2.6) は次のように無次元化することができる．

$$\begin{cases} u^+_{(r^+=k)} = -1 \\ u^+_{(r^+=1)} = 0 \end{cases} \quad (2.14)$$

次に，円柱殻に関する式 (2.11) を変形し，不定積分すると次の式が得られる．

$$S \frac{(r^+)^2}{2} + C_1 = r^+ \left(\frac{du^+}{dr^+} \right) \quad (2.15)$$

$$u^+ = S \frac{(r^+)^2}{4} + C_1 \ln(r^+) + C_2 \quad (2.16)$$

ここで， C_1 及び C_2 は積分定数である．式 (2.16) に式 (2.14) を代入してそれぞれの積分定数を求めると次のようになる．

$$C_1 = - \left(\frac{S(k^2 - 1) + 4}{4 \ln k} \right) \quad (2.17)$$

$$C_2 = - \frac{S}{4} \quad (2.18)$$

式 (2.17) 及び式 (2.18) より，式 (2.16) は次のようになる．

$$u^+ = \frac{S(r^+)^2 - S}{4} + \frac{S(1 - k^2) - 4 \ln(r^+)^2}{4 \ln k} \quad (2.19)$$

式 (2.13) に式 (2.19) を代入し、積分した後に整理すると次のようになる。

$$S = \frac{4}{(1 + k^2) \ln k + (1 - k^2)} \quad (2.20)$$

また、式 (2.19) に式 (2.20) を代入すると次のようになる。

$$u^+ = \frac{(r^+)^2 - (1 + k^2) \ln(r^+) - 1}{(1 + k^2) \ln k - k^2 + 1} \quad (2.21)$$

次に、式 (2.17) に式 (2.20) を代入することで、積分定数 C_1 を測定セルとニードルの半径の比 k のみで表すことができる。

$$C_1 = -\frac{1 + k^2}{(1 + k^2) \ln k - k^2 + 1} \quad (2.22)$$

続いて、せん断速度を算出するために式 (2.15) に式 (2.20) と式 (2.22) を代入すると次式を得る。

$$\frac{du^+}{dr^+} = \frac{2(r^+)^2 - 1 - k^2}{r^+ \{(1 + k^2) \ln k - k^2 + 1\}} \quad (2.23)$$

ここで、ニードル表面では、 $r^+ = k$ を代入することによって次のようになる。

$$\left(\frac{du^+}{dr^+} \right)_{(r^+=k)} = \frac{k^2 - 1}{k \{(1 + k^2) \ln k - k^2 + 1\}} \quad (2.24)$$

また、式 (2.12) に式 (2.20) と式 (2.23) を代入し、整理すると見かけの粘度 η_a

は次のように表される．

$$\eta_a = -\frac{(\rho_s - \rho_f)g(kR)^2\{(1 + k^2)\ln k - k^2 + 1\}}{2(k^2 + 1)U_t} \quad (2.25)$$

式 (2.25) において，測定セルとニードルの半径の比を表す k 及び測定セル半径 R は装置固有の定数であることからこれらをまとめて次のようにニードル定数 G として定義した．

$$G = -\frac{2(k^2 + 1)}{(kR)^2\{(1 + k^2)\ln k - k^2 + 1\}} \quad (2.26)$$

このニードル定数 G を用いると式 (2.25) は次のようになる．

$$\eta_a = \frac{(\rho_s - \rho_f)g}{GU_t} \quad (2.27)$$

以上から，ニードルの密度 ρ_s ，測定試料の密度 ρ_f ，磁気センサー部を通過する際に計算される終端速度 U_t を測定することによって，見かけの粘度を計算することができる．本研究で使用したニードルはあらかじめ質量が計算されており，ニードルの体積で除すことによってニードルの密度 ρ_s を算出し，密度計 DMA35 を使って血液の密度を測定し，これを測定試料の密度 ρ_f として用いた．

2.3. 血液粘度を表す数理モデル

2.3.1. 修正 Casson モデル

上述した落針式粘度計で測定する粘度は，ニードルごとに測定されたせん断速度と粘度の関係しか得ることができないため，せん断速度に対する見かけの粘度の連続した挙動を算出することはできない．したがって，数理モデルを用いてせん断速度と粘度の関係を連続的なものに変換する必要がある．

血液の粘度に関する数理モデルとして，様々なものが提案されているが，Abbasian ら^[126]はニュートン流体モデルを含めた粘性モデル 16 モデルを用いて，

左前下行冠動脈形状における数値流体解析を行った．その結果，Carreau モデル^[127]，修正 Casson モデル^[123]，Quemada モデル^[128]を用いた血流解析では，冠動脈の狭窄度合いによらず動脈中心部の時間平均速度が臨床測定値と非常によく一致したと報告している．

非ニュートン性を表す血液の粘度を表す際によく用いられる数理モデルは Casson モデルである^[122, 129, 130]．Casson モデルにおける非ニュートン粘度は次の式で表される．

$$\mu = \left(\sqrt{\frac{\tau_0}{\gamma}} + \sqrt{\mu_0} \right)^2 \quad (2.28)$$

ここで， μ は粘度， γ はせん断速度， τ_0 は降伏応力， μ_0 はせん断速度が極端に高くなった場合に漸近する粘度であり，ニュートン粘度と呼ばれる．血液粘度はせん断速度が小さくなるにつれて増大する特性があるが，この式はせん断速度が 0 に近づくと粘度の値が発散してしまうため，次式のように修正される．

$$\mu = \left[\sqrt{\tau_0 \left(\frac{1 - e^{-m\gamma}}{\gamma} \right)} + \sqrt{\mu_0} \right]^2 \quad (2.29)$$

式 (2.29) は修正 Casson モデルと呼ばれ，定数 $m = 100$ が用いられる^[123]．修正 Casson モデルは冠動脈の血流解析において，臨床上で得られた測定結果と良好な一致を示しており，このモデルを使用すれば，実臨床に近い，すなわち再現性が高い血流解析を実行することができる可能性がある．したがって，本研究ではこの修正 Casson モデルを用いる．

2.3.2. 妥当性の検証

図 2-7 に代表症例に対して測定した血液粘度のプロット，及び修正 Casson モデルを用いてモデル化した粘度の数理モデルを示す．この図からも，血液の粘度はせん断速度 γ が小さくなると高くなること，粘度はせん断速度 γ が大きくなると

ある一定の値に漸近していくような傾向をとることがわかる。また、修正 Casson モデルを用いてモデル化した粘度は、測定した粘度のプロットをなぞるような特性を示しており、測定値の様子を反映していることがわかる。モデル化した血液粘度の妥当性を検証するために、図 2-7 で示した修正 Casson モデルによる粘度のグラフについて、それぞれの軸を対数に変換した両対数グラフにして図 2-8 に示す。両対数グラフで示された粘度の様子に関して、せん断速度が高い領域（図 2-8 右側）に関しては、図 2-7 と同様に粘度が一定値に漸近している様子を示しているが、反対にせん断速度が低い領域（図 2-8 左側）に関してはその値が発散することなくある値に収束するような挙動を示していることがわかる。これらの特徴的な挙動は、図 2-2 に示すような粘度の様子と定性的に一致しており、修正 Casson モデルは非ニュートン性を示す血液粘度の挙動を十分に再現していると考えられる。人体の血管において、管壁に近い領域においてせん断速度が大きく、反対に血管中央部においてはせん断速度が小さくなるため、血管中央部付近の粘度の方が、管壁周辺の領域の粘度よりも高い値を示すことになる。脳動脈瘤において、脳動脈瘤のサイズが小さく血流が多く流れ込んでいる場合にはせん断速度の値が大きいため、血液粘度の非ニュートン性の影響は小さいものと考えられる。一方で、脳動脈瘤のサイズが大きい場合や、デバイスによって脳動脈瘤内部の流速を低減させている場合では、相対的にせん断速度の値が小さくなるため、血液の非ニュートン性の影響は、より大きくなることが予想される。

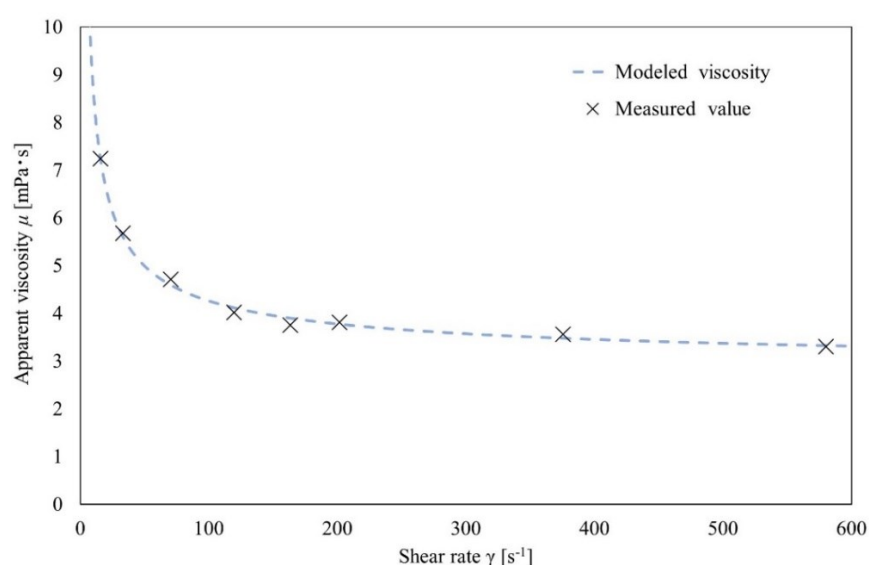


Fig. 2-7 Measured viscosity and modelled viscosity curve

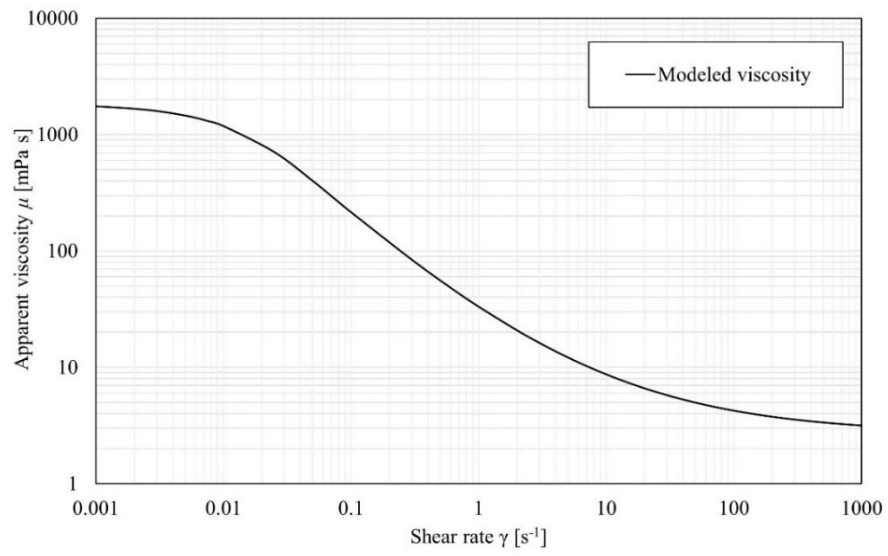


Fig. 2-8 Log-log graph of the modelled viscosity curve

第3章 Flow Diverter を考慮した血流 解析に患者固有血液物性を導入 した場合の影響

3.1. 緒言

前述した非ニュートン流体を仮定したモデルは，脳動脈瘤の血行動態を調査するために用いられてきた．血管内治療であるコイル塞栓術を再現した血流解析でも，血液の非ニュートン性の考慮による影響の調査が行われており，Schirmer ら^[131]は Carreau モデルを用いて基礎形状の動脈瘤に対してコイル塞栓術を再現した血流解析を実施し，コイルを塞栓した場合では動脈瘤遠位部でせん断速度が低下し，その結果粘度が局所的に増加していることを示した．Morales ら^[111]が行った研究でも同様に，コイル留置後の動脈瘤遠位部において局所的に高い粘度 (> 0.007 [Pa·s]) を示すことが明らかになったが，このような局所的に高い粘度は脳動脈瘤内の主要な血流のパターンや流速を変化させるには不十分であるとし，コイルを考慮した血流解析ではニュートン流体を仮定してもよいと結論付けている．

このように，コイルを考慮した血流解析に非ニュートン流体粘度の数理モデルを適用すると，脳動脈瘤内部に局所的な高粘度領域が発生することが明らかとなっている．これはコイルによって血流が阻害され，脳動脈瘤内部において局所的に流速が低減した領域があることに起因していると考えられる．一方で，FD の場合は母血管において展開した FD のメッシュが血流を阻害させるが，FD 自体は血流を脳動脈瘤から完全に遮断することではなく，FD を通過した血流は比較的遅い速度のまま脳動脈瘤内部へ流れ込む．したがって，脳動脈瘤内部における血流の流速は，FD を留置する前と比較して低下するが，このような環境ではせん断速度

が低下するため、血液の非ニュートン性の影響はコイルを考慮した血流解析よりも強く、主要な流れの構造や流速を変えうる可能性がある。

本章では、患者固有の血液密度と粘度からなる血液物性と FD を考慮した場合の血行動態との関連性について調査する。実際に FD 留置を受けた患者 12 名から血液サンプルを採取し、血液の密度、そして非ニュートン性を表す粘度といった患者固有の血液物性値を取得し、血流解析に導入する。FD 留置の有無、患者固有血液物性の有無それぞれの場合における血流解析結果を比較する。

3.2. 解析対象及び解析手順

東京慈恵会医科大学において 2016 年 10 月から 2020 年 3 月の間で FD により治療された症例計 39 例から次の選定基準を設けて本研究の対象となる患者を選定した。(1) 手術直前に血液サンプルを採取したもの (20/39 例)、(2) 動脈瘤形状が 30 mm 以下かつ血流解析を行うことが可能な形状を有しているもの (17/20 例)、(3) 血流解析を行うために医療用画像の空間解像度が十分確保されているもの (12/17 例)。上記の選定基準で選定された患者の平均年齢は 69.1 ± 12.6 歳であり、全て女性の症例であった。症例 A~L の名称をそれぞれに与えた。図 3-1 にそれぞれの症例における血管及び脳動脈瘤形状を示す。本研究で対象となった全ての

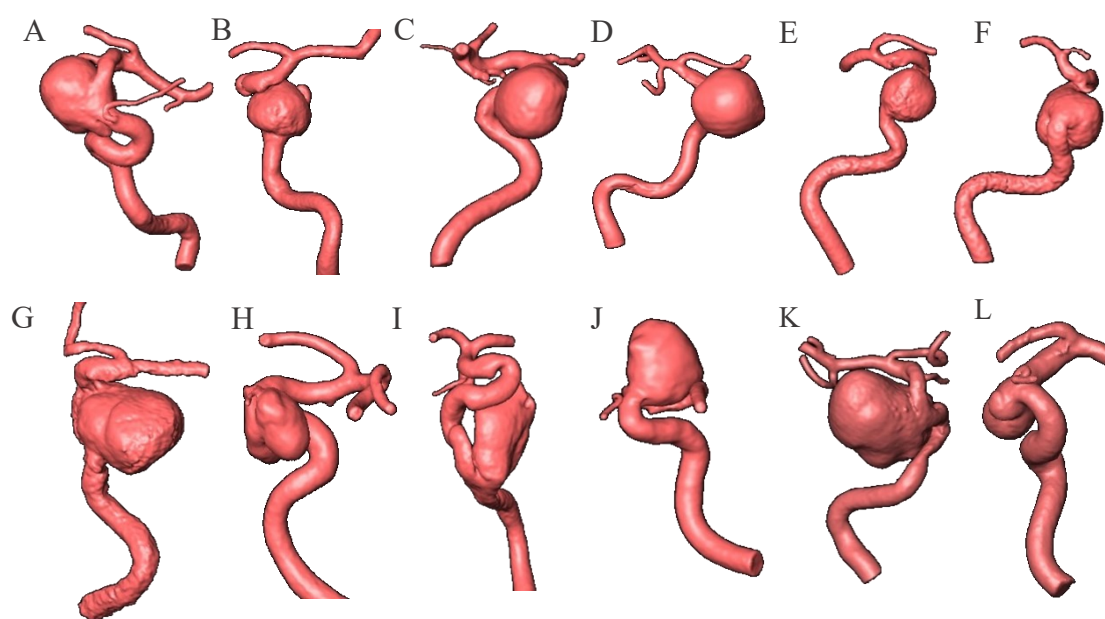


Fig. 3-1 Arterial and aneurysmal geometry for viscous flow simulation

症例は Pipeline で治療されており，Pipeline の治療適応は後交通動脈分岐部より近位の内頸動脈に位置する最大径 10 mm 以上のワイドネック型脳動脈瘤^[35]と定められ，それぞれの症例は内頸動脈に大型の脳動脈瘤を有している．

本研究ではそれぞれの患者の同意のもと，FD 留置手術時に全身麻酔が施された患者の動脈血を採取して測定を行った．患者の血液は，抗凝固剤 EDTK-2K が塗布された採血管（日本ベクトン・ディキンソン製）を 3 本使用して採取された．それぞれの試料は密度測定用，粘度測定用，予備として用いた．採取された血液の温度は時間と共に低下するが，血液の成分は温度等の外的要因によっても変化する可能性が指摘されており^[132,133]，測定を行う前に恒温槽を用いて体内に近い温度（37.0℃）にまで加温した．加温は試料が十分に加温されるよう 30 分以上行い，加温が終了した後に密度測定用の試料に対して携帯式密度計（オーストリアアントン・パール製 DMA35）を用いて血液の密度を測定した．その後，粘度測定用の試料に対して第 2 章に示した落針式粘度計を用いて粘度の測定を行った．落針式粘度計自体に資料温度を調整する機能はないものの，落針式粘度計による測定は 1 分程度で終了するため，この間における温度の減少は小さく，温度低下による血液成分と粘度への影響はないものと考えられる．最後に，修正 Casson モデルを用いて血流解析に導入可能な数理モデルとした．

血流解析を実施する際の手法は 1.2.2.項で示した手法に則って行われた．患者固有粘度を用いず，文献値を参照した血流解析では，密度 $1,050 \text{ kg/m}^3$ ，ニュートン粘度 $3.6 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ^[102, 103]を与えた．流入境界条件として，定常質量流量 0.003465 kg/s を与え，流出条件は平均静圧 0 Pa 固定とした^[104]．血流解析パターンとして，FD を留置しない状態で患者固有血液物性を考慮した場合と，考慮しなかった場合，そして FD を留置した場合で患者固有血液物性を考慮した場合と，考慮しなかった場合の計 4 パターンを設定した．

血液物性を考慮した場合を定量的に評価するため，本研究では FD 留置の治療効果に関わりがあるとされ調査されている，脳動脈瘤内部の空間平均流速と脳動脈瘤壁の平均 *WSS* の低減率に着目した^[134-140]．それぞれの低減率は次の式で定義される．

$$absolute\ change\ rate = \frac{|X_{patient} - X_{reference}|}{X_{reference}} \quad (3.1)$$

ここで、 $X_{patient}$ は患者固有血液物性を考慮した場合のパラメータを示し、 $X_{reference}$ は文献値を考慮した場合のパラメータを示している。式 (3.1) は絶対値の値をとるが、これは患者固有の血液粘度が基準となる値であるニュートン粘度と比較して大きくなる場合と小さくなる場合があり、パラメータが大きく変化する場合と小さく変化する場合のどちらも考えられるためである。したがって、この値は患者固有の血液物性を考慮しなかった場合にパラメータがどの程度過小評価又は過大評価されるのかを示す。

3.3. 結果

3.3.1. 測定した患者固有血液物性値

密度計で測定した血液密度は全症例で平均して $1,043.1 \pm 4.0 \text{ kg/m}^3$ であった。また、図 3-2 に、落針式粘度計で測定し、修正 Casson モデルを用いて数理モデル化した各症例の血液粘度を示す。高せん断速度領域において漸近するニュートン粘度の値はそれぞれの症例で異なっており、一番値が大きかったのは症例 K で $4.18 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 、対して一番値が小さかったのは症例 F で $2.98 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ となった。したがっ

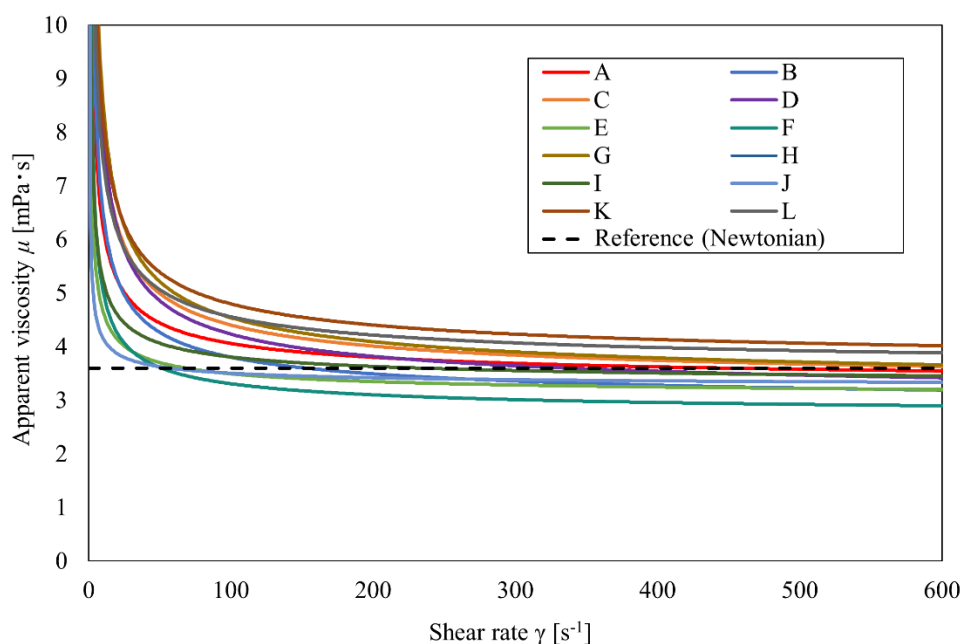


Fig. 3-2 Modelled whole blood viscosity for 12 patients

て、文献値である $3.6 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ と比較して、患者固有血液粘度におけるニュートン粘度は、 -17.2% から 16.1% の範囲の値をとっていた。また、特徴的な点は、低せん断速度領域における血液粘度の上昇の様子が症例ごとに異なっているという点にある。例を挙げるとすると、症例 F は $\gamma > 50 \text{ s}^{-1}$ の領域では症例 J と比較して低い粘度を示しているが、 $\gamma < 50 \text{ s}^{-1}$ の領域ではその関係が逆転している。加えて、せん断速度が高い領域で他の症例と比較して低い粘度を示すような症例（症例 E, 症例 F, 症例 J）では、低せん断速度領域で粘度の上昇が他の症例と比較して急激であるといった特徴を示す。反対に、せん断速度が高い領域で他の症例と比較して高い粘度を示すような症例（症例 G, 症例 K, 症例 L）では、低せん断速度領域での粘度の上昇が緩やかである傾向にあった。図 3-2 からわかるように全ての症例において $\gamma < 50 \text{ s}^{-1}$ で粘度の値が論文値を上回っていた。

3.3.2. 血流解析結果

血流解析を行い、患者固有血液物性の導入に伴う血行力学的パラメータの変化率を計算したところ、FD を留置していない場合、流速の変化率は全症例で平均して $3.06 \pm 4.19\%$ となった。最大 15.3% の変化率があった症例もある一方で、変化率が 0.122% と全く変化していない症例も存在していた。FD を留置した場合、流速の変化率は平均して $11.6 \pm 8.27\%$ となり、FD を留置していない状態と比較してその値が増加した。また、症例によっては最大 28.8% の変化率を示した症例も存在したが、変化率が 1.41% と大きく変化しなかった症例も依然として存在した。次に、WSS の変化率について着目すると、FD を留置していない場合、その変化率は全症例で平均して $3.31 \pm 2.66\%$ であった。また、最大で 7.82% の変化を示す症例が存在した一方で変化率が 0.192% と、流速と同様にほとんど変化していない症例も存在していた。FD を留置した場合では、平均変化率が $9.63 \pm 9.38\%$ に増加した。また、最大で 35.4% もの変化率を示す症例が存在し、変化率が 0.964% とほとんど変化しなかった症例も依然として存在した。上記の結果をまとめた表を表 3-1 及び表 3-2 に示し、各症例の変化率を棒グラフとしてまとめ図 3-3 及び図 3-4 に示す。

それぞれの血行力学的パラメータに対する、患者固有血液物性の影響を比較すると、FD を留置した場合における変化率は、FD を留置しない場合における変化

Table 3-1 Absolute change rate by blood properties for aneurysm average velocity

	Absolute Change Rate (Velocity) [%]			
	mean	SD	max	min
w/o FD	3.06	4.19	15.3	0.122
w/ FD	11.6	8.27	28.8	1.41

Table 3-2 Absolute change rate by blood properties for aneurysm average *WSS*

	Absolute Change Rate (<i>WSS</i>) [%]			
	mean	SD	max	min
w/o FD	3.31	2.66	7.82	0.192
w/ FD	9.63	9.38	35.4	0.964

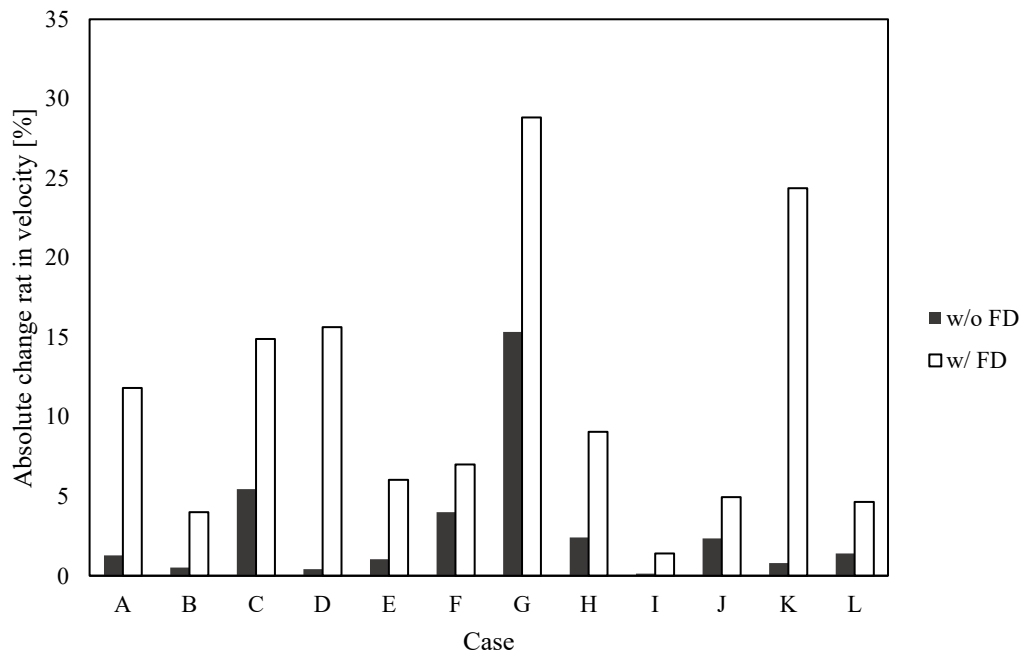


Fig. 3-3 Absolute change rate by blood properties for each case (velocity)

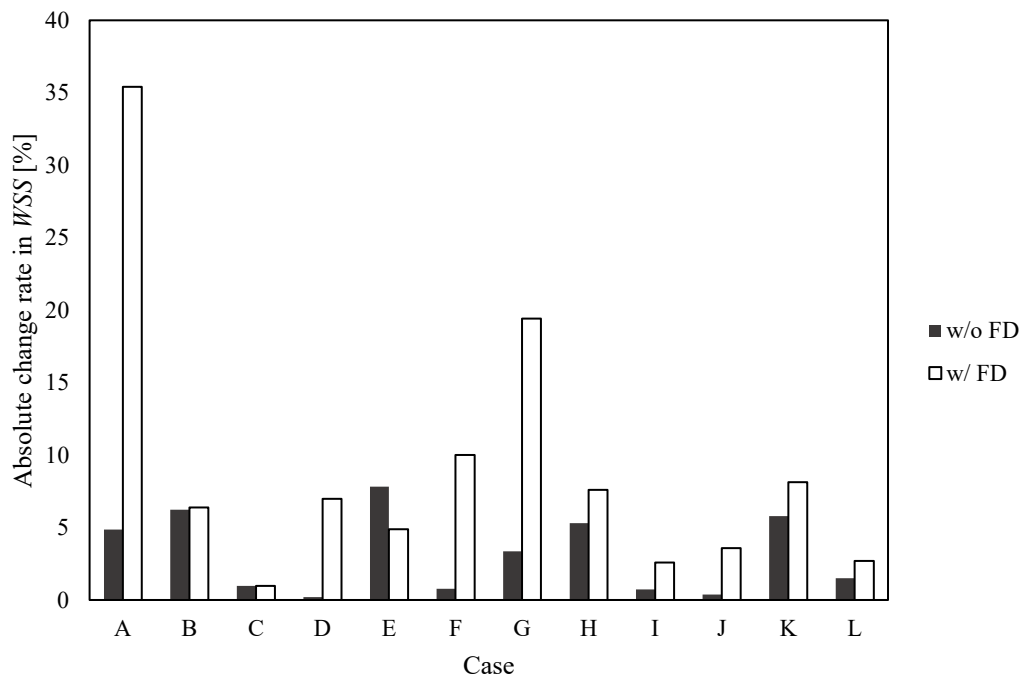


Fig. 3-4 Absolute change rate by blood properties for each case (WSS)

率と比較して大きくなる傾向にある。また、その値も、FD を留置した場合では偏差が大きくなる傾向にあり、患者固有血液物性の影響は FD を留置した状態においてより大きく影響を及ぼしていることがわかる。さらに、図 3-3 における症例 C 及び症例 G のように、FD 留置前においても患者固有血液物性の影響が大きい症例では、FD 留置後における患者固有血液物性の影響が大きくなる傾向にあった。一方で、図 3-3 の症例 A、症例 D、症例 K のように、FD 留置前では患者固有血液物性の影響がほとんどない症例においても、FD を留置した場合では患者固有血液物性の影響が大きくなるような症例も存在していた。

代表症例として、流速の変化率が全ての症例で一番大きく、かつ WSS の変化率も比較的大きかった症例 G における、FD 留置後の流線図及び WSS のコンター図を図 3-5 に示す。流線図において、破線で示す箇所のように患者固有血液物性を導入した場合には脳動脈瘤の奥部の流れの構造が異なっており、この領域では血流が停滞していると考えられる。患者固有血液物性を考慮していない場合における脳動脈瘤内平均流速は 0.0134 m/s なのに対して、患者固有血液物性を考慮した場合は 0.00949 m/s に低下しており、その変化率は 28.8% であった。

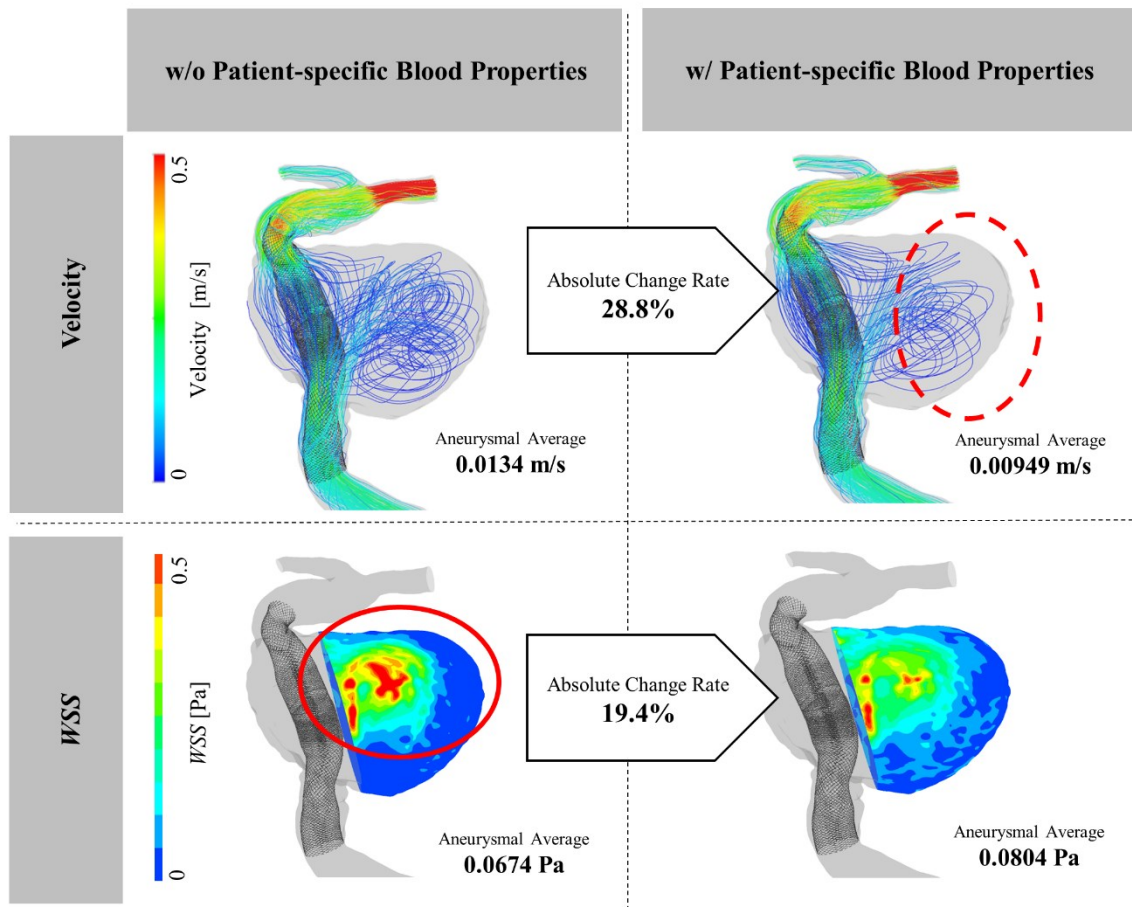


Fig. 3-5 Streamlines and WSS distribution considering the blood properties (Case G)

また、患者固有の血液物性を考慮していない場合の WSS は、実線で囲った箇所のように局所的に高い値を示す領域が存在していたが、患者固有血液物性を考慮した場合にはその領域における WSS の値は減少していた。一方で、脳動脈瘤全体にわたる WSS の値は増加しており、脳動脈瘤全体で見た平均 WSS は患者固有血液物性を考慮しない場合で 0.0674 Pa であったのに対し、患者固有血液物性を考慮した場合には 0.0804 Pa となっており、 19.4% の変化が生じていた。

加えて、それぞれの血液物性を導入し、かつ FD を留置した状態において、脳動脈瘤が発生している部位から 1 mm 上流側の母血管断面における平均流速の値で脳動脈瘤内部の流速を標準化し、かつ流速のベクトル図を併記して図 3-6 に示す。図 3-6 において、患者固有の血液物性を考慮していない場合には、脳動脈瘤内部において血流が渦を描くような様子を示していた。一方で、患者固有の血液物性を考慮した場合にはそのような特徴的な流れは確認できなかった。加えて、

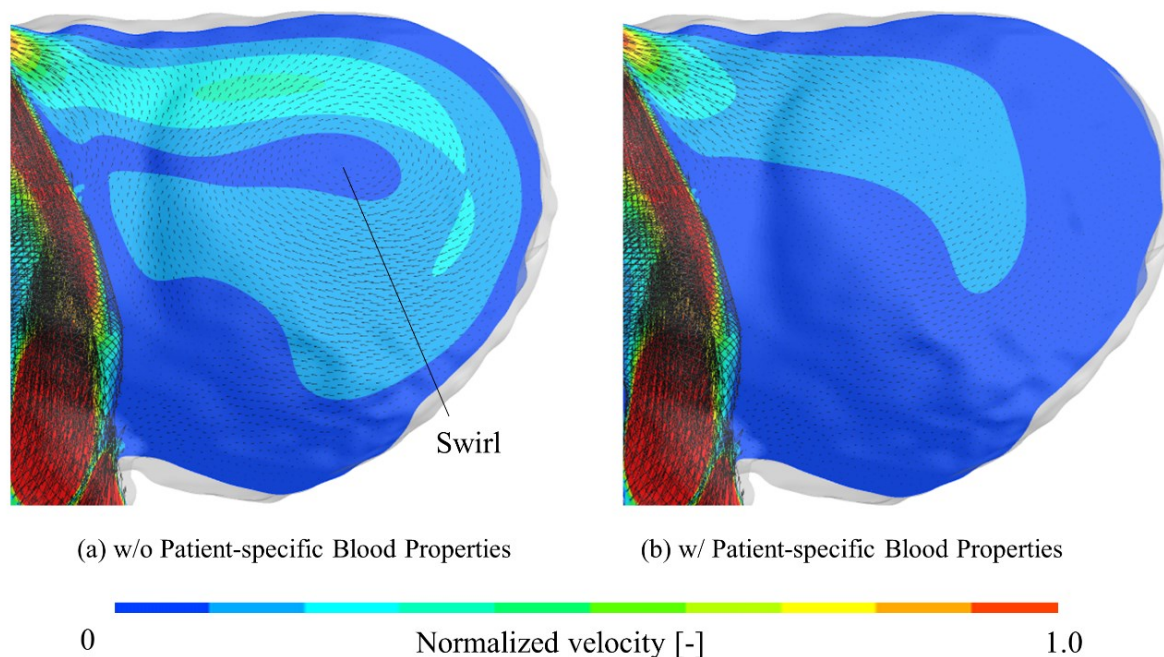


Fig. 3-6 Normalized velocity distribution with different blood properties

脳動脈瘤内部における標準化流速の値は、患者固有の血液物性を考慮した場合にはより低下している。このことは図 3-5 に示した脳動脈瘤の最奥部における流れの停滞と関連しているものと考えられる。また、流速ベクトルの変化には、患者固有の血液物性の導入によって脳動脈瘤内部の流れの様子を変化したことを示している。

次に、脳動脈瘤中におけるせん断速度は、FD 留置前で $104 \pm 106 \text{ s}^{-1}$ 、FD 留置後では $52.4 \pm 60.4 \text{ s}^{-1}$ となっており、その標準偏差はそれぞれ 68.4 s^{-1} と 41.8 s^{-1} であった。図 3-7 にそれぞれの症例における FD 留置前後の脳動脈瘤内平均せん断速度のグラフを示す。グラフの変化から、全ての症例において、脳動脈瘤内の平均せん断速度は FD 留置によって低下していた。次に、脳動脈瘤中における粘度の空間平均値をそれぞれの症例で算出し、図 3-8 のグラフに示す。このグラフにおいて、脳動脈瘤内部の粘度は、FD 留置後に増加する傾向にあることがわかる。また、図 3-7 で示したせん断速度が特に小さかった症例 G については、FD 留置後における血液粘度の値が最も大きくなっていることがわかる。これは、図 3-2 に示す低せん断速度領域での粘度の急激な上昇によるものと考えられる。各症例の粘度を平均すると、FD 留置までは $4.80 \pm 1.56 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ であったのに対し、FD 留置

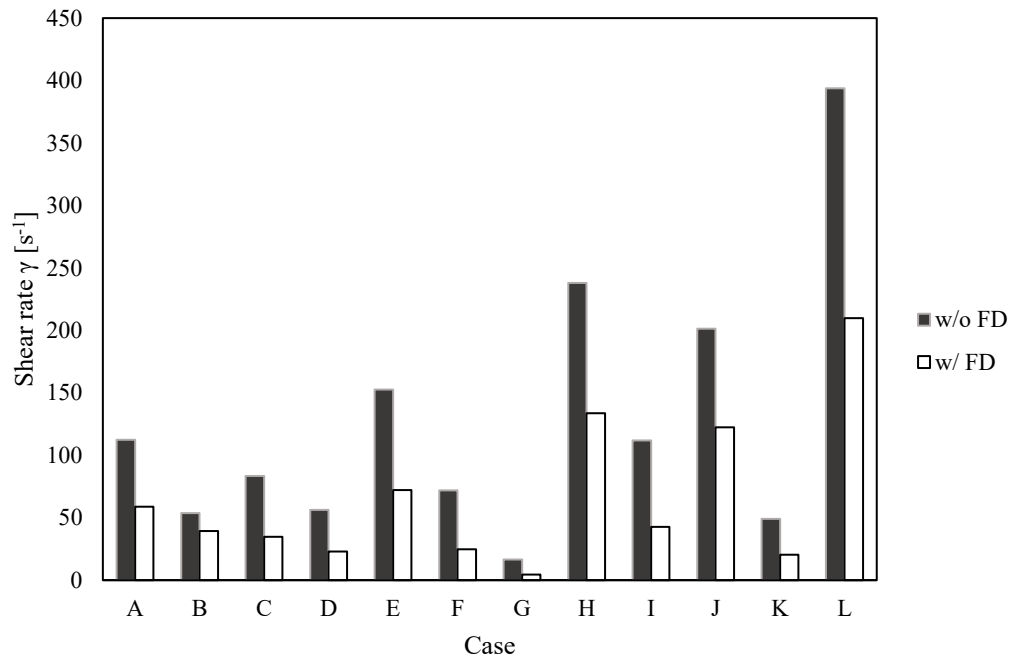


Fig. 3-7 Aneurysm average shear rate

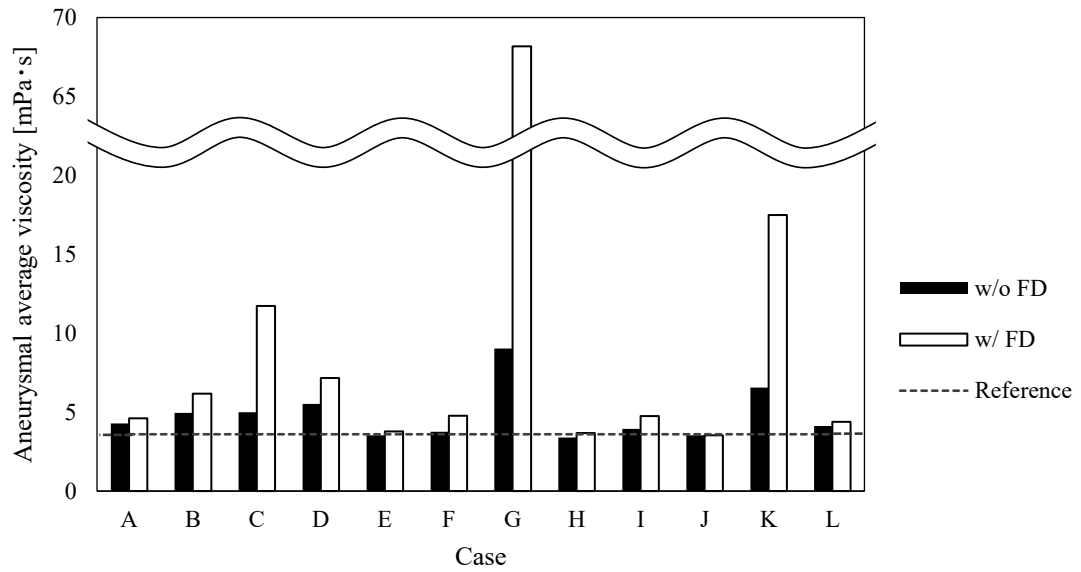


Fig. 3-8 Aneurysmal average viscosity value

後では $11.7 \pm 17.5 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ と大きくなっていた. したがって, FD 留置後の血液粘度は, FD 留置前のものと比べて文献値との差が大きくなり, その結果, 血行力学的パラメータの変化がより大きなものとなったと考えられる. また, WSS は式 (1.8)

にあるようにせん断速度と粘度の積で表されるため、同じせん断速度を示す場合でも、粘度の値によっては差が生じる可能性がある。ここで、図 3-9 に患者固有の血液粘度を使用した場合のせん断速度に対する WSS の値を示す。また、文献値であるニュートン粘度を用いて算出した WSS の値を基準とした各症例での WSS の値の変化率を図 3-10 に示す。図 3-9 について、ニュートン粘度を導入した場合の WSS の値は線形に推移していることがわかるが、非ニュートン性を考慮している患者固有の血液粘度を用いた場合は WSS の値がせん断速度に対して線形には推移しないことがわかる。また、図 3-10 に示す WSS の値の変化率はの挙動は、患者固有の粘度とせん断速度の積を、文献値のニュートン粘度とせん断速度の積の比を示していることから、図 3-2 に示すような粘度のグラフと類似した形状をとることがわかる。また、図 3-10 に FD を留置した場合と留置なかった場合の平均せん断速度の値を併記するが、FD によってせん断速度が低下すると、患者固有の血液物性による WSS の変化率は大きくなる傾向をとることがわかる。

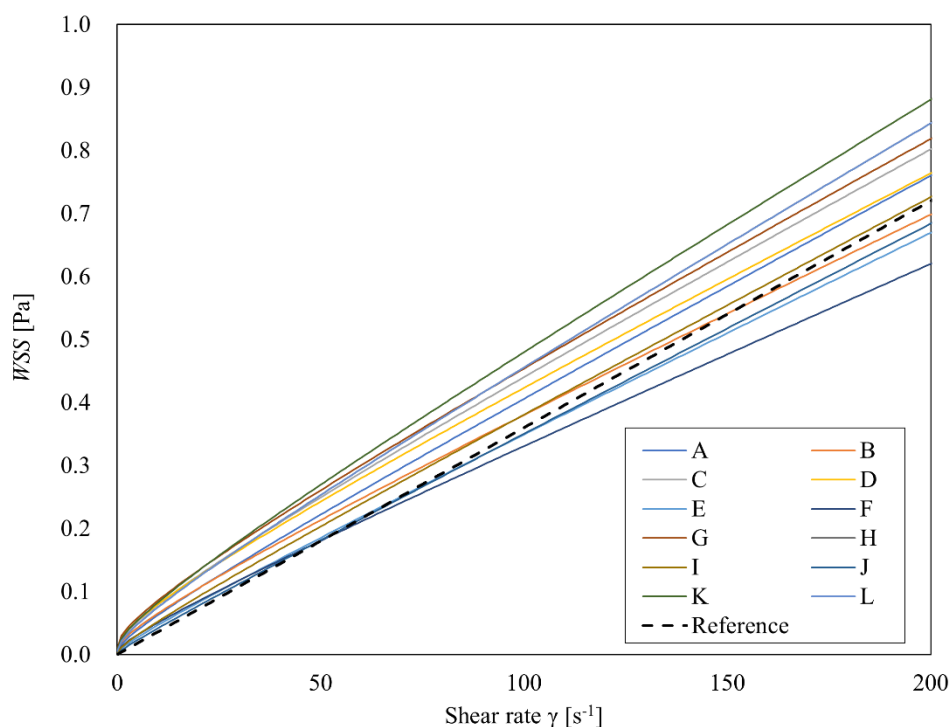


Fig. 3-9 WSS values with different viscosity models

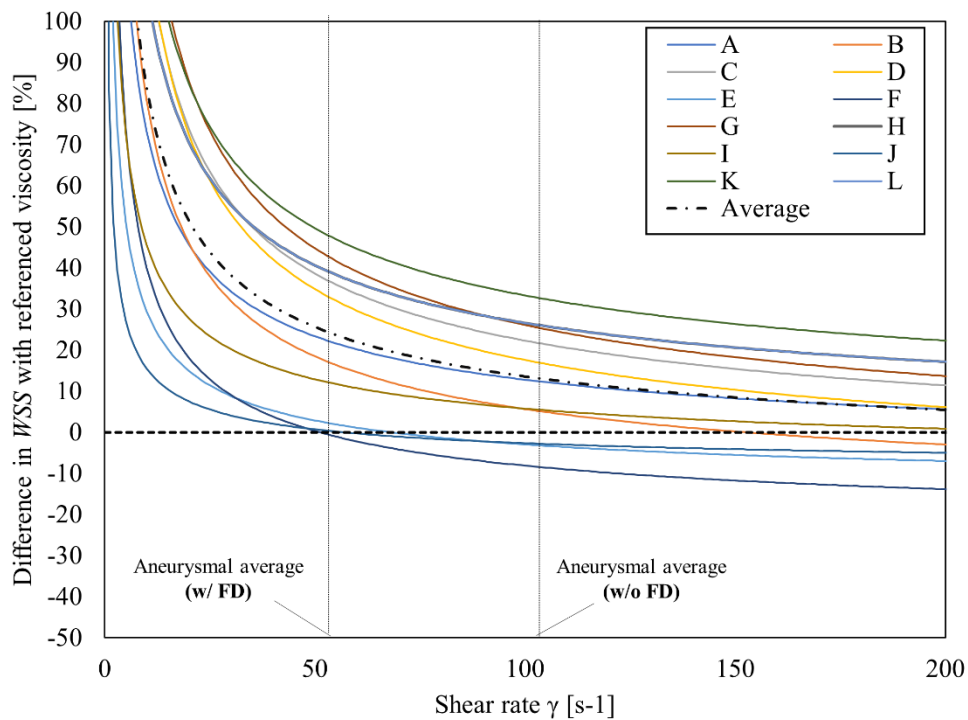


Fig. 3-10 Difference in WSS with difference viscosity models

次に、脳動脈瘤中におけるせん断速度の様子に関して、図 3-11 に症例 A におけるせん断速度の分布を示す。脳動脈瘤内部のせん断速度は FD 留置により低下することが図 3-7 からわかるが、本症例におけるせん断速度の分布では、脳動脈瘤の中央部で特に低く、脳動脈瘤壁面付近では高くなる傾向を示している。しかし、FD のワイヤー近くにおけるせん断速度は、脳動脈瘤中におけるせん断速度の値と比較して大きい傾向にあった（図 3-11 中に拡大図を示す）。これは、FD のワイヤー同士がなす間隙（メッシュ）が小さく、速度の微分値であるせん断速度に影響するためと考えられる。また、母血管内におけるせん断速度も脳動脈瘤中におけるせん断速度と比較して大きくなっていることがわかる。これには母血管の流速が関係しているものと考えられる。一方で、脳動脈瘤中では流速が母血管の流速と比較して小さく、かつ脳動脈瘤中央部では血流の流速が大きく変化しないためか、そのせん断速度の値は小さくなっており、その結果として血液粘度の増大を引き起こしているものと考えられる。

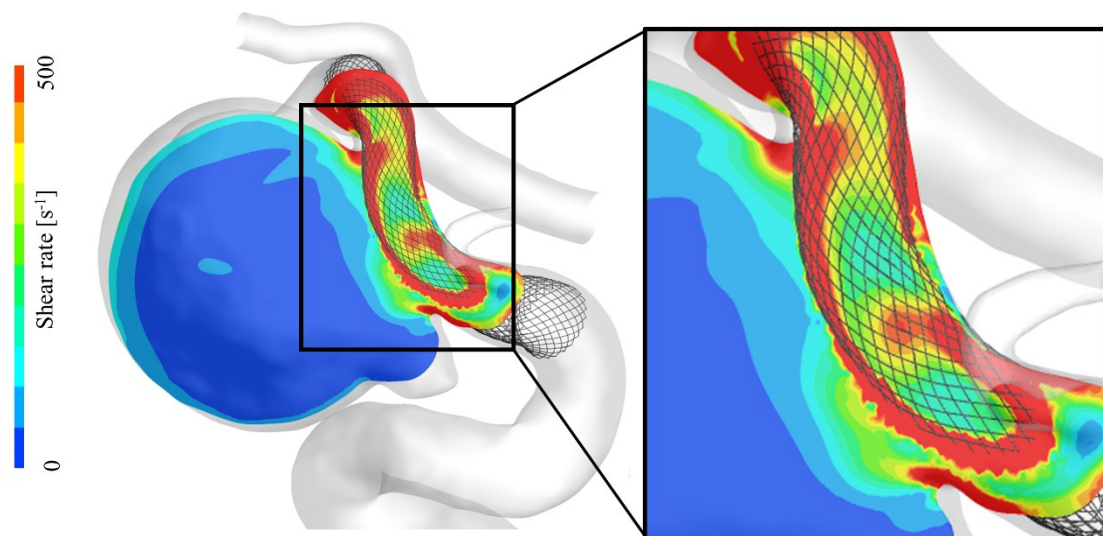


Fig. 3-11 Distribution of local shear rate with FD (Case A)

3.4. 考察

本研究では、FD 留置による治療を受けた患者 12 名を対象に、手術前に採取した血液サンプルから患者固有の血液物性を測定し、FD 留置を再現した血流解析に導入することによってその影響を調査した。

測定した血液密度は $1,043.1 \pm 4.0 \text{ kg/m}^3$ であり、文献値である $1,050 \text{ kg/m}^3$ と比較しても大きな差はないものと考えられる。ただし、この値は比重に換算すると 1.043 となり、1.3.節で示した比重の標準範囲からは逸脱する。本研究で扱った患者は比較的高齢であり、高齢者における赤血球数は若年者と比較して少ないことから、比重と密度に関しても標準的な範囲よりも低くなったものと推察される^[84]。一方で、血液の粘度は個人差があり、せん断速度によっては文献値のニュートン粘度とは異なった値を示すため、本研究における患者固有血液物性の導入による血行動態の影響は血液の粘度に主に起因するものと推察される。また、算出した脳動脈瘤内の平均流速及び平均 *WSS* は、患者固有の血液物性を導入した際、FD 留置前の状態では平均で 3%程度の変化を生じさせており、この値は Gambaruto ら^[110]が報告した非ニュートン粘度を仮定した場合の脳動脈瘤中における血行動態の変化と近い値となった。一方で、FD 留置後では患者固有の血液物性によって各パラメータに平均 10%前後の変化が生じた。したがって、FD 留置後の脳動脈瘤に関する血流解析ではニュートン粘度を含む血液物性の文献値は、実際の状態

に近い血行動態を十分に再現していない可能性があると考えられる。コイル塞栓術を再現した血流解析で、非ニュートン粘度による粘度の増大が局所的であり流れの全体的な構造を変えるまでの影響力は無いとした Moreles ら^[11]の知見とは異なり、FD を留置した場合の脳動脈瘤内部のせん断速度分布は、脳動脈瘤全体にわたって低いせん断速度を示し、全体的に粘度が大きくなっていることが伺える。また、図 3-5 や図 3-6 に示すように、患者固有の血液物性を導入することによって、脳動脈瘤内部に血流の停滞領域が生じ、脳動脈瘤内部の流れの様子が変化したように、患者固有の血液物性は脳動脈瘤中の血流の構造を変えうるほどの影響があると示唆される。停滞領域が発生した脳動脈瘤の奥部は元来血流の流速が低下しやすい領域であり、そのためせん断速度も小さくなり、その結果、粘度が上昇しやすい領域であると言い換えることができる。これは Hippelheuser ら^[12]が示した、複雑な形状の脳動脈瘤や脳動脈瘤の **bleb** において粘度が増加しているという知見と一致する。

図 3-11 で示したように、FD の素線周辺では、脳動脈瘤内部とは異なり局所的にせん断速度が増加し、 $\gamma > 500 \text{ s}^{-1}$ の領域が存在している。これはステントのメッシュが互いに密接した構造になっており、壁面で滑りなし条件を適用したことから局所的にせん断速度が高くなった結果によるものと考えられる。このような高せん断速度域では、血液粘度はせん断速度に限らず一定の値をとる。したがって、数値流体解析を用いて FD の流体抵抗を測定するような研究に対しては、ニュートン粘度のモデルを適用できるものと考えられる。

本研究の結果から、FD 留置後の治療成績に関連すると考えられている脳動脈瘤内部の流速及び *WSS* は、患者固有の血液物性の導入によって変化することが明らかとなった。Clauser ら^[14]は FD 留置を再現した PIV 測定において、FD による **flow diversion** 効果は流体の物性値によって変化し、FD による流速の低減率は非ニュートン性の流体を用いた場合でより大きくなったと報告している。本研究では FD 留置に伴う流速の低減には言及していないものの、血流解析において FD 留置後に患者固有の血液物性の影響がより大きくなるといった知見と関連していると考えられる。

3.5. リミテーションと課題

本研究では、患者固有の血液物性が血流解析に及ぼす影響のみに対して着目しているため、FD 留置を受けた患者の治療成績と血流解析で得られた血行力学的パラメータとの関連性については調査していない。したがって、「患者固有の血液物性を導入した場合により、FD 留置に伴う治療成績の予測がより正確に行うことができる」などといった議論を行うまでには至っていない。しかし、本研究において、血液の非ニュートン性の影響により血行力学的パラメータを 10%程度過小評価または過大評価する可能性があるため、今後の研究で血行力学的パラメータを FD 留置による治療成績の調査に利用する場合にはこの変化が重要となる可能性がある。前述した治療成績と血行力学的パラメータ、そして血液物性との関連性を示すためには、FD 留置に伴う治療成績を左右する血行力学的因子を、統計学的手法等を用いて同定し、その因子が血液物性によってどの程度変化するか、そしてその変化が有意であるものなのか等を調査する必要がある。また、本研究では 12 例とした解析対象よりもさらに多くの症例に対して調査を行うことが望ましい。

第 2 章で説明したように、血液の物性は、血液に含まれている各成分による影響によって変化するものと考えられる。しかし、本研究ではそれらの血液成分と患者固有の血液物性との関連性については調査していない。血液成分と血液物性との関連性を示すことができれば、血液物性を直接測定せずとも血液物性の推定が可能になる。本研究では、患者固有の血液物性を患者から採取した血液で測定したが、必ずしもすべての症例で血液物性を測定できるとは限らない。また、通常の診療プロトコルではこのような血液サンプルの採取は規定されていないため、血液サンプルを取得できない場合も考えられる。そのような場合には、通常の診療プロトコルに含まれている血液検査中の血液成分の情報を利用することによって血液物性を推定することが可能であると考えられる。また、本研究で見られた各患者の血液物性の違いは、患者ごとの血液成分の差によるものとも考えられるため、血液成分に着目した追加の調査が必要である。

3.6. 結言

本章では，FD 留置を受けた患者の血液サンプルから患者固有の血液物性値を測定し，血流解析に導入することによって，FD 留置を再現した血流解析における患者固有の血液物性の影響を調査した．本研究で得られた知見は以下の通りである．

- (1) 患者固有の血液物性の導入によって，FD 留置後の血流解析に定性的かつ定量的な変化がみられた．
- (2) FD を留置した場合は脳動脈瘤内部のせん断速度がより小さくなり，その結果血液の粘度はより増大するため，患者固有の血液物性の影響はFD 後の状態においてより大きくなる傾向にあった．
- (3) 患者固有の血液物性の導入により，脳動脈瘤中の流れの構造を変化させるほどの影響があるものと考えられるため，FD 留置を再現した血流解析を行う際には，非ニュートン性の粘度を含む患者固有の血液物性を導入することが望ましい．

第4章 4D-DSA を利用した患者固有流入境界条件の抽出手法

4.1. 緒言

数値流体解析における境界条件は、流れ場全体に影響を及ぼすため、その境界条件の設定手法は慎重に検討されなければならない。しかし、脳血管系における境界条件の設定のために必要な流速や拍動周期を測定するためには、超音波ドップラー流量計などの機器を用いる必要がある。このような機器を用いた検査は通常の診療プロトコルには存在しないため、患者ごとにこのような検査を行うのは現実的ではない。したがって、現状の脳血管系における数値流体解析の境界条件は、先行研究で測定された平均的な流速や流量を用いていることがほとんどである [53, 61, 102, 142]。また、その値の設定に関しても、文献値をそのまま引用しているものや、文献値を患者の血管形状（流入境界の断面積等）を用いてスケーリングしているものも存在する [143, 144]。しかし、これらの流入境界条件は患者ごとに異なる拍動周期やその強さを正確に反映しているとは考えられない。したがって、通常の診療プロトコルに含まれる画像診断装置の技術を応用して、患者固有の境界条件を設定するうえで必要な血管内の流速や拍動周期を測定する手法の考案が必要である。

画像診断手法では、磁気共鳴法（MRI : magnetic resonance imaging）において流速の測定を行う研究が盛んに行われている。MRI 中で励起パルスを連続照射することによって血管形状を鮮明に描写する time-of-flight (TOF) 法を利用することによって、血管内を流れる信号強度から流速を計測する手法などが提案され、今日までに多くの研究がおこなわれている [145-148]。しかし、MRI 画像における空間解像度は、造影剤を用いた血管造影などのものと比較して低く、高い解像度を持つ

画像診断手法を利用した流速の測定手法の考案が求められている。

画像診断手法に関する技術が向上してきたことにより、近年では血液又は検査に用いる造影剤の流れを「空間的」かつ「経時的」に捉えることができるようになった。このような空間的、かつ時間的な流れを評価できる画像診断手法は 4D (4-dimension) と呼ばれる。そして、この技術を血管造影の一種であるデジタル差分血管造影法に対して適用したものは 4D-DSA (4-dimensional digital subtraction angiography) と呼ばれる。

本章では、4D-DSA を用いた患者の血管内流速及び拍動周期の抽出方法と、その抽出手法の妥当性検証を目的とした生体外実験の方法と結果を示し、測定手法の妥当性を検証する。

4.2. 4D-DSA

血管造影は、血管内に放射線を吸収する造影剤を流すことによって、血管を描写する画像診断手法である。図 4-1 に血管造影装置の全体像を示す。血管造影装置は患者の頭部側に C アームと呼ばれる放射線照射装置が備え付けられており、C アームが回転することにより多方向から撮影を行うことができる。単純に造影剤を注入した状態で撮影した場合、血管と共に頭蓋骨などの組織も同時に撮影されるため、鮮明な血管形状を抽出するために、造影剤を注入していない状態の撮影を行い、造影剤注入後の像から造影剤注入前の像との差分をとることによって血管形状を抽出する。この撮影手法のことを DSA と呼ぶ [149]。

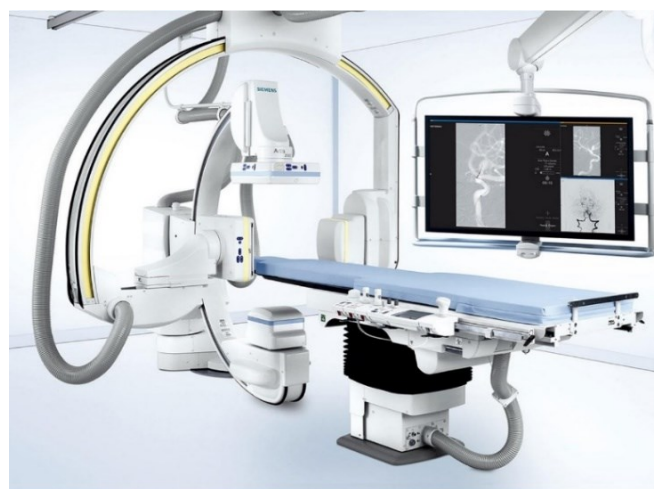


Fig. 4-1 Angiography equipment (Artis Zee^[150])

通常の DSA は 3D-DSA と呼ばれることもあり，C アームが回転することによって多方向からの撮影を行った後，撮影された像はシステム上で各撮影データの重ね合わせ等の処理を行った結果，血管形状全体を描写することが可能である．したがって，通常の DSA では血流の流れの様子を確認することは困難である．

一方で，4D-DSA において撮影自体は 3D-DSA と同様に C アームが回転することによって行われるが，システム上での処理が異なる．連続で撮影された画像（生データ）は時間軸を持つ情報として保存されており，血管造影装置と接続されているワークステーション上のアプリケーションを用いることによって生データを時間ステップごとに分解することによって，時間ステップごとの三次元形状に分解することができる．これによって造影剤の流れを経時的かつ空間的に可視化することが可能となる [151, 152]．図 4-2 及び図 4-3 に時間分解された造影剤の流れの様子を示す．

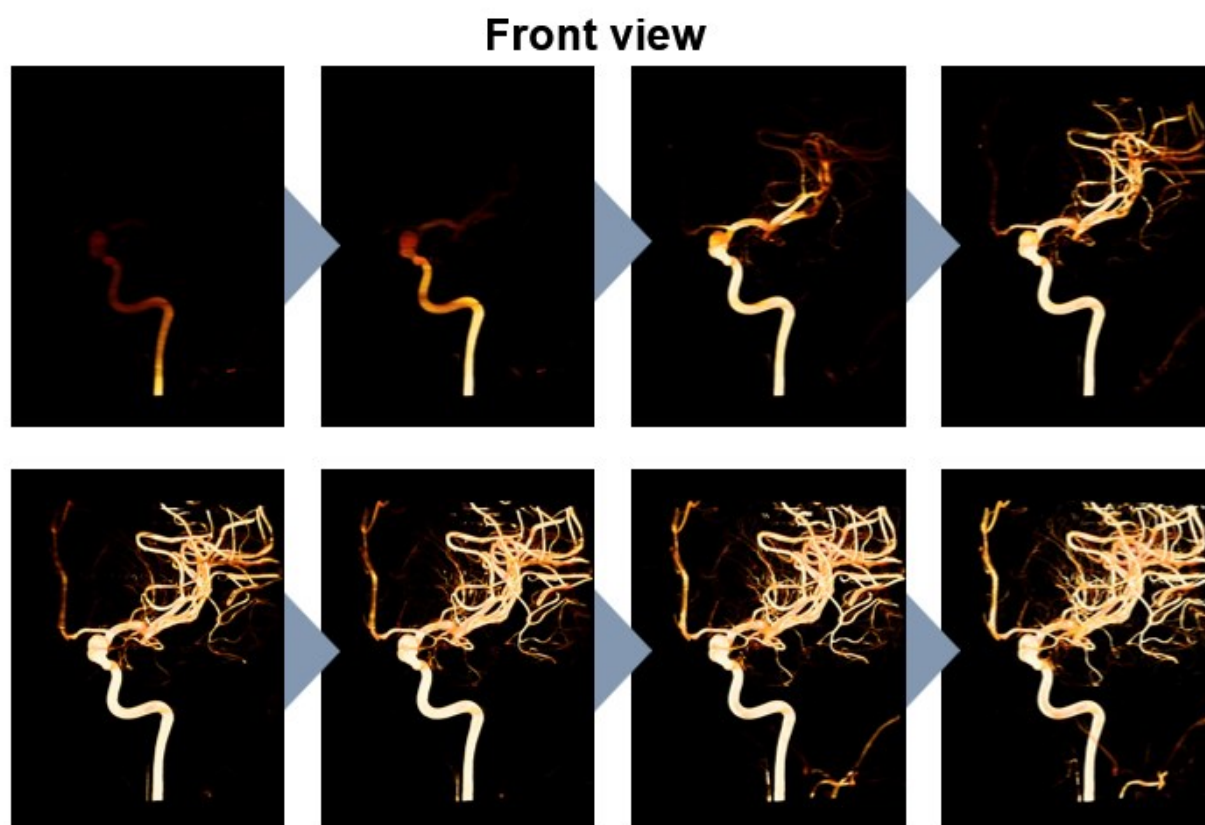


Fig. 4-2 Time-resolved contrast media visualization (front view)

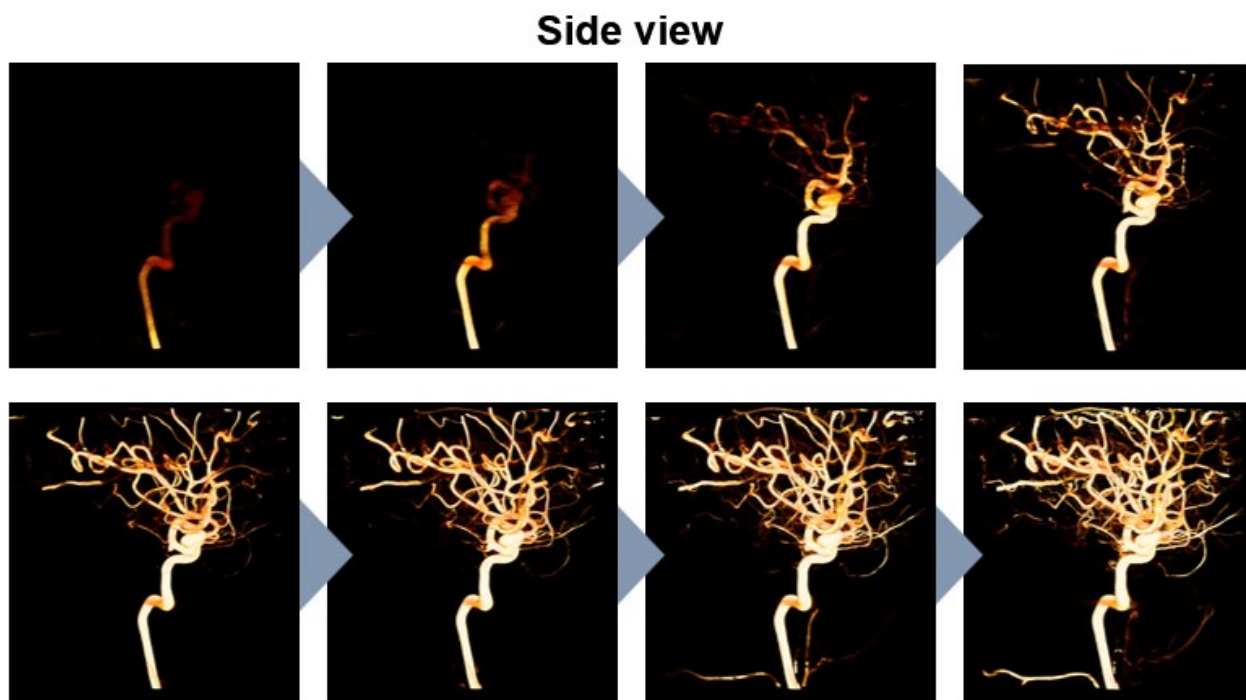


Fig. 4-3 Time-resolved contrast media visualization (side view)

図 4-2 及び図 4-3 に示した 4D-DSA で処理した時間ステップごとの造影剤の様子を可視化した図において、造影剤の濃度は放射線の吸収能を表した指標である輝度値 (intensity, brightness) を用いて可視化されており、造影剤の濃度が高い領域では他の領域と比較して薄く描写される。一方で造影剤が絶えず流れ込むことによって徐々に濃く描写されていることがわかる。したがって、この輝度値の経時的変化を用いることによって造影剤の流れる速度、すなわち血流の流速を算出することが可能になると考えられる。

4.3. 患者固有血流速度と拍動周期測定原理

脳血管系の血管造影に用いられる造影剤は、インジェクタと呼ばれる注入器を用いて、一定流量で患者の血管内に注入される。造影剤の濃度、すなわち輝度値は血管内を流れる流速に応じて変化する。つまり、血管内を流れる流速が速くなると造影剤濃度が低下し、その結果輝度値が低下する。反対に、流速が遅くなると造影剤濃度が高くなるため輝度値は増加する^[153]。輝度値の経時的変化から流速や拍動周期を算出するために、Shaughnessy ら^[154]はフーリエ変換を用いて輝度

値の経時的变化から流速や拍動周期を算出する手法を提案しており, Wu ら^[155]は最小二乗法を用いた計算手法を提案している. 本研究では, これらの手法とは異なる統計学的手法であるカーネル密度推定を用いて 4D-DSA から得られる造影剤輝度値の経時的变化から血管内を流れる血液の流速とその拍動周期を算出して抽出する.

4.3.1. 流速及び拍動周期の抽出手順

通常の DSA と同様に, 4D-DSA で処理するための生データから, 患者の血管形状全体を再現することが可能である. まず初めに, 汎用三次元可視化ソフト Amira 5.6 を用いて患者の脳血管形状を抽出し再構成した. 再構成した血管形状は STL データに変換して保存した. また, 本研究で測定する流速や拍動周期は, 脳動脈瘤内部ではなく脳動脈瘤が付随している母血管中におけるものを計算するため, 母血管の形状を再現する必要がある. また, 脳動脈瘤や主要な脳血管における分岐部を通過した流れではその流速が著しく変化するため, 測定領域にこれらの部位を含むことは望ましくない. したがって, 先ほど作成した脳血管形状から, 脳動脈瘤が付随している母血管又は分岐部より遠位側の血管を取り除くことによって対象となる領域を設定する. 図 4-4 に元の血管形状と上記の設定に基づいて決定した対象領域を示す.

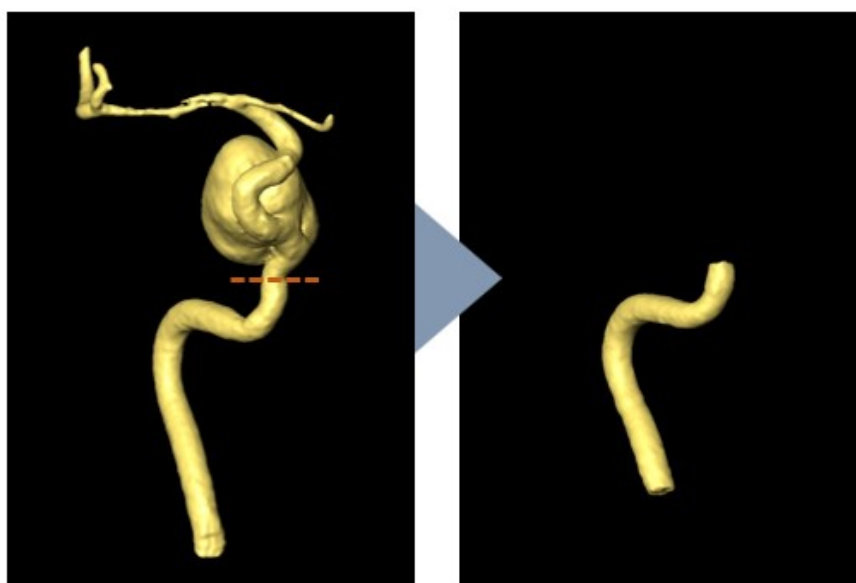


Fig. 4-4 Geometry for flow measurement (left: whole region, right: subject region)

次に、得られた母血管の形状に対して VMTK を用いて母血管の中心線を算出する。中心線は線分の集合体で構成されており、その節点をノードと呼ぶ。本研究ではノード間の距離を 0.01 mm に設定して、算出した中心線は汎用可視化ファイル形式である vtk 形式で保存した。

本研究で用いた医療用画像データは Siemens 社製 Artis Zee から得られたものを使用した。この Artis Zee は 2 つの 4D-DSA 撮影設定を有し、合計 6 秒と合計 12 秒の撮影が行われ、それぞれで計 177 回と 304 回の撮影が行われる^[152]。脳血管における撮影では 6 秒の設定が用いられる。撮影された生データは、Siemens 社製のワークステーションに搭載されている同社製の 4D-DSA アプリケーション syngo Dyna 4D を用いて時間ステップごとの三次元形状に変換した。このアプリケーションでは 6 秒間の撮影データを時間的に 100 分割した三次元形状に分割することができるので、その時間幅は 0.06 秒になる。分割した三次元形状データは DICOM 形式で出力され、データはボクセルデータで構成されており、それぞれのボクセルは輝度値を持っている。本研究では、先の操作で算出した母血管の中心線上での輝度値を計算に使用するため、DICOM データと中心線の座標データから中心線上の輝度値の情報を抽出する必要がある。本研究では医療用画像処理ライブラリ MeVisLeb 3.1.1 (MeVis Medical Solutions AG, Germany^[156]) を用いて、中心線上の輝度値を汎用可視化用形式である vtk 形式に変換し、計算する際に参照した。

4.3.2. カーネル密度推定による流速と拍動周期の抽出原理

図 4-5 にあるノード（ここではノード i とする）における造影剤輝度値の経時の変化を示す。造影剤の輝度値はノードがある箇所には造影剤が流入する際に上昇し、その後拍動によって血管内の流速が周期的に変化するため輝度値も同様に周期的な変化を持つ。本研究で流速を測定する場合には、ノード i に造影剤が到達する際の輝度値変化に着目する。輝度値と造影剤の濃度、造影剤の濃度と流速との関連性が報告されているため、輝度値と流速の関係もおのずと導くことができる。流速が速い場合では造影剤が希釈されている状態になるためその輝度値は低くなり、このような状態でノード i に血流が到達した際は、その輝度値が緩やかに上昇するものと考えられる。一方で、流速が遅い場合は造影剤が希釈されていない状態

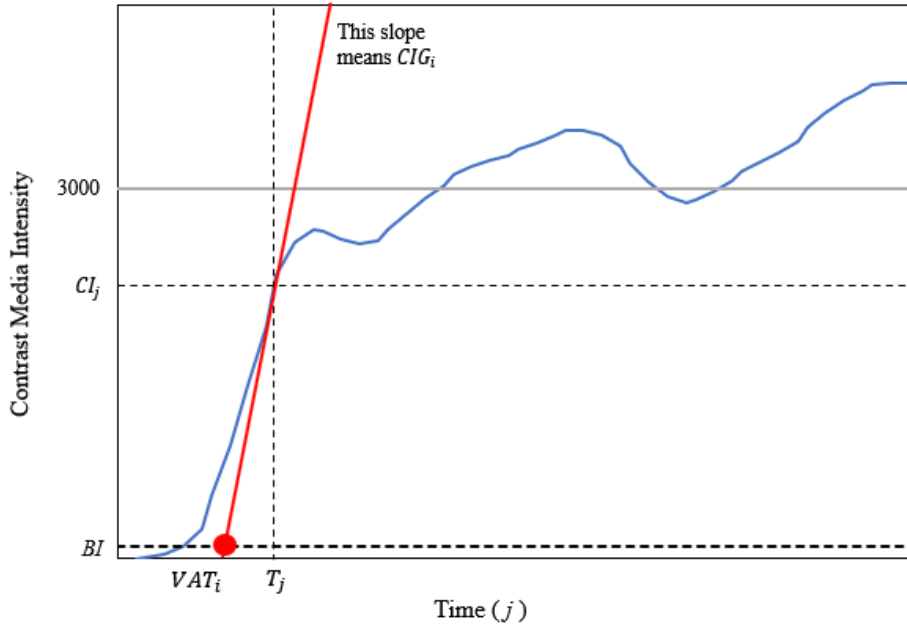


Fig. 4-5 Fluctuation of contrast media intensity at node i

にあるため、ノード i に到達した際には輝度値がより急激に上昇する．図 4-5 に示している添え字 j は時間（時間ステップ数）を表し，本研究では 100 時間ステップ分の画像を使用しているため j は 1 から 100 までの範囲をとる．本研究では，ノード i における輝度値が 3,000 を超えた場合，その点では造影剤が完全に到達し，拍動周期に沿った周期的変化を示すと仮定しているため，造影剤が到達する際の輝度値変化としては輝度値の値が 3,000 に到達する以前の時間に着目して計算を行った．この期間において，造影剤輝度値の変化が極大値をとる際に造影剤がノード i に到達したと仮定した．その時の造影材輝度値を CI_j （contrast intensity at time j ）とすると，ノード i における輝度値の時間勾配 CIG_i （contrast intensity gradient at node i ）は次の式で与えられる．

$$CIG_i = \frac{CI_{j+1} - CI_j}{T_{j+1} - T_j} \quad (4.1)$$

ここで， T_j は撮影時の時間であり，式（4.1）の分母は計算に導入する 4D-DSA 画像の時間ステップ幅（0.06 秒）に対応する．式（4.1）で表される輝度値の時間勾配は，前述した輝度値と流速の関係から瞬間的な流速に対応する指標になる．し

かし、この勾配の値と流速との関連性は明らかでなく、この勾配を用いて流速の算出に利用できる値、すなわち時間または距離の値に変換する必要がある。前述の通り、 CIG_i は瞬間的な流速に対応する。したがって、次の式で表される仮想造影剤到達時間 VAT_i (virtual arrival time at node i) を、 CIG_i を用いて計算する。

$$VAT_i = T_j - \frac{CI_j - BI}{CIG_i} \quad (4.2)$$

ここで、 BI は前述した DSA の画像処理における造影剤注入前の画像との差分の際に引かれる輝度値の値を示しており、本研究では $BI = 100$ を採用する。 VAT_i は CIG_i で表される瞬間的な流速のみで造影剤が流れてくるときに、ノード i に造影剤が到達するまでに要した時間を示している。すなわち、流速が小さく CIG_i が大きくなると VAT_i の値は増加する。一方で、流速が大きく CIG_i が小さくなると VAT_i の値は減少する。最後に、 VAT_i は時間に対応する指標であるため、距離の指標を用いて瞬間的な流速を算出する。本研究ではノード i から 2000 点下流（下流側に約 20 mm の位置に相当）のノード点で式 (4.2) に表す計算を行い、次の式を用いた流速 v_i の計算を行う。

$$v_i = \frac{length_{i+2000 \rightarrow i}}{VAT_{i+2000} - VAT_i} \quad (4.3)$$

ここで、 $length_{i+2000 \rightarrow i}$ は前述した 2000 点下流側のノード点までの距離、及び VAT_{i+2000} はその点における VAT の値を表す。

上記の計算において算出される VAT の値は、 i 個のノード全てにわたって計算されており、その値には依然として DICOM データのそのもの起因するノイズが含まれる。したがって、ノイズの影響を除去し、目的とする流速の値を同定する必要がある。本研究では、カーネル密度推定を用いてノイズ除去と流速の同定を実施する。カーネル密度推定において、得られた n 個の測定データ x_i ($i = 1, 2, \dots, n$) が単変量からなる確率密度関数 $f(x)$ を構成しているとき、推定される確率密度関数 $\hat{f}(x)$ は次の式で表される。

$$\hat{f}(x) = \frac{1}{nh} \sum_{i=1}^n K\left(\frac{x - x_i}{h}\right) \quad (4.4)$$

ここで、 h はバンド幅（または平滑化関数）、 K はカーネルと呼ばれる．式 (4.4) から、推定される確率密度関数 $\hat{f}(x)$ はカーネルで示される関数の重ね合わせと理解することができる．したがって、カーネルは重ね合わせる関数の形状を示している．カーネル密度推定に用いられるカーネルは主に次の三種である．

- ① ガウスカーネル (Gaussian kernel)
- ② 一様カーネル (uniform kernel)
- ③ 三角カーネル (triangular kernel)

それぞれのカーネルの形状を図 4-6 に示す．カーネルはそれぞれ左右対称な形状を示しており、各測定データ x_i を中央の値にしてカーネルをそれぞれ重ね合わせていくと、測定データ x_i が互いに密接になっている箇所ではその値が大きくなり、ノイズのようなデータ近辺ではカーネルの重ね合わせが生じない．その結果、観測値が多く存在している数値近辺では推定確率密度関数 $\hat{f}(x)$ が大きくなり、推定確率密度関数の極値等を参照すれば現実的にもっともらしい値を推定することができる．

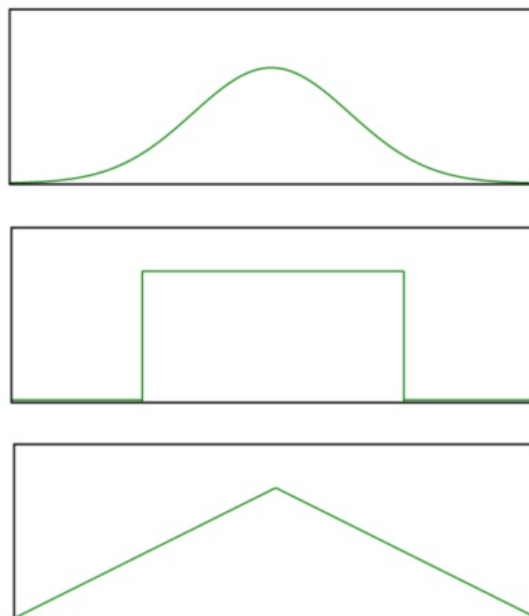


Fig. 4-6 Kernel (upper; Gaussian, middle; uniform, bottom; triangular^{[157])}

本研究では、ガウスカーネルを使用する。ガウスカーネルは次の式で表すことができる。

$$K(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} \quad (4.5)$$

このカーネルを式 (4.4) に導入することによって、推定確率密度関数 $\hat{f}(x)$ を算出するが、流速 v_i に対する推定確率密度関数 $\hat{f}(x)$ の値は、カーネル密度推定の原理から、拍動周期中で変化する流速 v_i の範囲では比較的高い値をとる。本研究では、推定確率密度関数 $\hat{f}(x)$ が 0.45 以上となる流速 v_i の範囲を拍動周期中に現れる流速として扱う。血管径の変化を考慮しない場合、拍動中の流速には、最小流速と最大流速として同じ値が繰り返し現れるため、それらの値における確率密度は極大値をとるものと考えられる。したがって、本研究では、上記の流速 v_i の範囲において、推定確率密度関数 $\hat{f}(x)$ が極大値をとる 2 点を算出し、より小さいほうの流速を拍動中の最小流速、大きいほうの流速を拍動中の最大流速として計算することによって、拍動中の最小流速と最大流速を抽出した。図 4-7 に流速に対するカーネル密度推定の概略図を示す。

流速と共に、拍動周期に関してもカーネル密度推定を用いる。本研究では、輝度値変化のうち、極小値をとる箇所、すなわち極大流速をとる時刻から拍動周期を算出した。ノード i を用いて、極小輝度値をとるまでに要した時刻 ΔT_i は次のように与えられる。

$$\Delta T_i = \{t_{p+q} - t_p | 1 \leq p \leq n_i, 1 \leq q \leq n_i - p\} \quad (4.6)$$

ここで、 t は極小輝度値をとる際の時刻を示し、添え字 p 及び q は極小輝度値をとった回数を示しており、時刻の若い順に $1, 2, \dots, n_i$ までの値をとる。式 (4.6) で表される時刻は、極小輝度値をとる時間間隔の複数倍の値も含まれる。そこで、時刻 ΔT_i に対してカーネル密度推定を用いて最大推定確率密度を求め、それに対応する時刻を拍動周期として算出する。図 4-8 に拍動周期に対するカーネル密度推定の概略図を示す。上記の推定は Python 3.6 を用いて記述した。

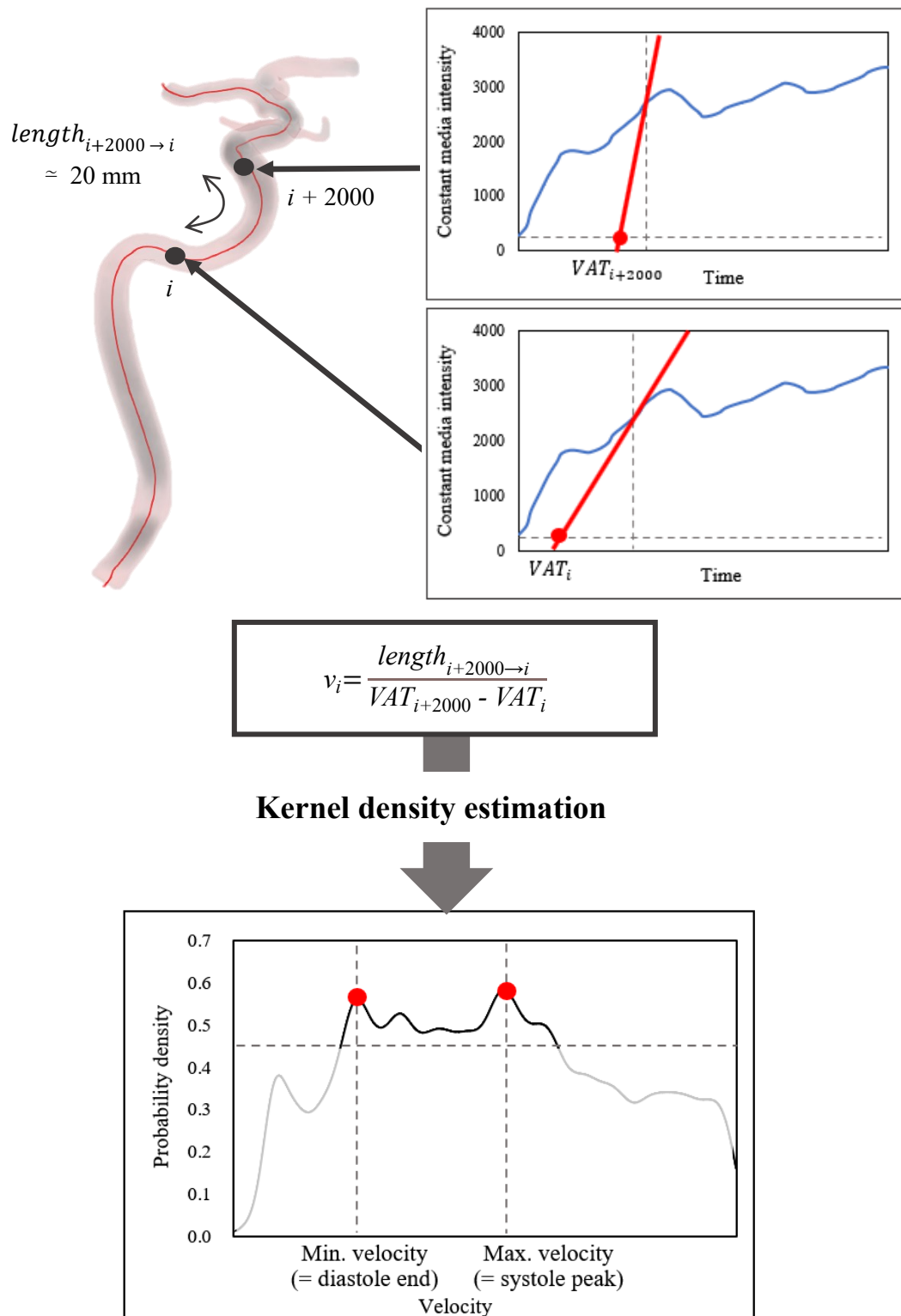
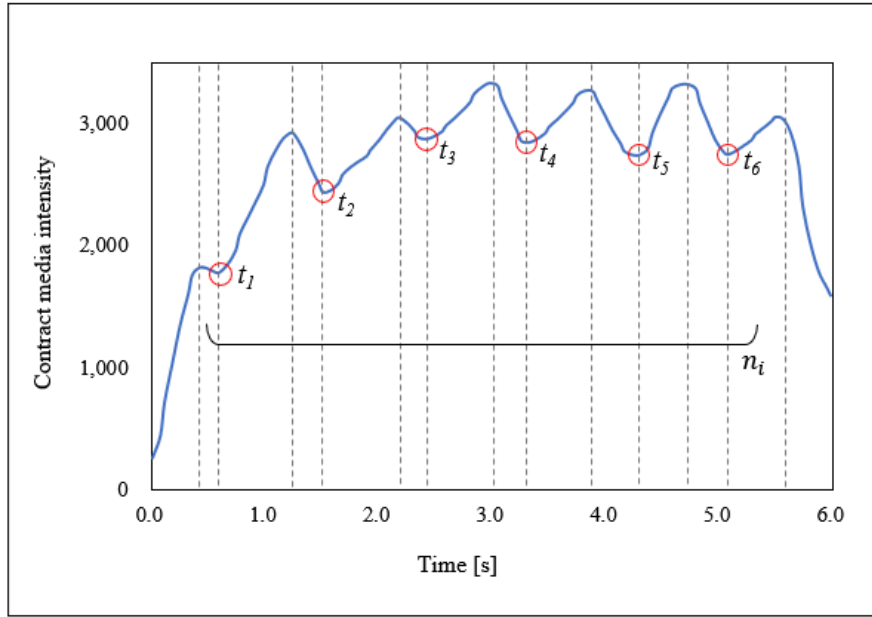


Fig. 4-7 Schematic diagram for velocity extraction by kernel density estimation



$$\Delta T_i = \{ t_{p+q} - t_p \mid 1 \leq p \leq n_i, 2 \leq q \leq n_i - i \}$$

Kernel density estimation

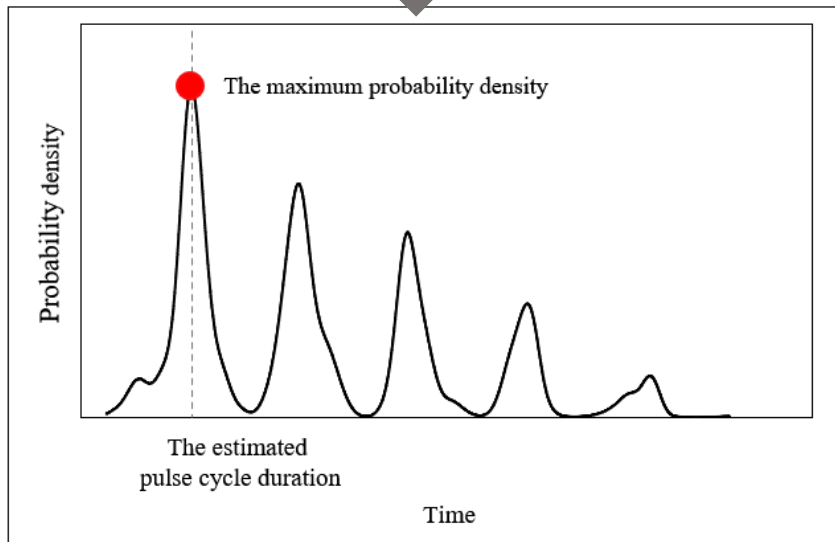


Fig. 4-8 Schematic diagram for pulsatile duration extraction by kernel density estimation

4.4. 測定手法の妥当性検証

4.4.1. 実験装置の設定

上記で説明した 4D-DSA を用いた流速と拍動周期抽出手法の妥当性を検証するために、ファントムモデルを用いた実験を行う。カーネル密度推定を用いた流速と拍動周期の妥当性を検証するためには流速と拍動周期に対する追従性を検証する必要があるため、それぞれのパラメータを任意で設定することができるような実験装置を考案する必要がある。本研究では図 4-9 に示す一連の実験用装置を設定した。本研究で用いた実験装置は大まかに 4 つのシステムに分けられており、それぞれ制御システム (control system)、拍動流生成システム (pulsatile flow system)、測定システム (measurement system)、画像取得システム (image acquisition system) と名前が付けられている。制御システムは次に説明する拍動流生成システムの駆動を制御するためのシステムである。本研究ではコンピュータに接続したデジタル I/O デバイス (米国 National Instruments Corporation 製 NI-9401) とパルスジェネレータ (米国 Quantum Composers 製 9518 Pulse Generator) が 2 台のファンクションジェネレータ (米国 Tektronix 製 AFG3102 及び AFG3022B) を制御している。拍動流生成システムでは定常流ポンプ (イワキ製 RD-30TV24-HV) が流れを生成し、その定常流に対して、ステッピングモータ (オリエンタルモーター製 ARM46AC) で駆動するシリンジ 2 台から交互に押し出される流れを加えることによって、拍動流が生成される。本研究では水を使用して拍動流を生成した。生成された拍動流は測定システム中のコリオリ流量計 (キーエンス製 FD-SS2A) 及び超音波流量計 (キーエンス製 FD-Xa1 及び FD-XS8) によって質量流量と体積流量を測定した。その後、拍動流は画像取得システムに流入するが、ここで、インジェクタ (根本杏林堂製 AUTO INJECTOR 120S) から一定の体積流量 (本研究では 3 mL/s とした) で造影剤を注入した。造影剤は、4Fr (外径 1.3 mm に相当^[158]) カテーテル (テルモ製) によって拍動流中に流れ込む。本実験では、血管を模した基礎形状のファントムモデルに対して実験を行った。ファントムモデルは、内径 4 mm の S 字管であり、その形状は 3D プリンタ (米国 Stratasys 製 EDEN 260VS) で作成した。本研究では前方循環系の脳血管を対象としており、特に図 1-8 に示す内頸動脈において近位側から血管の分岐が存在せず、かつ血管造影によって撮

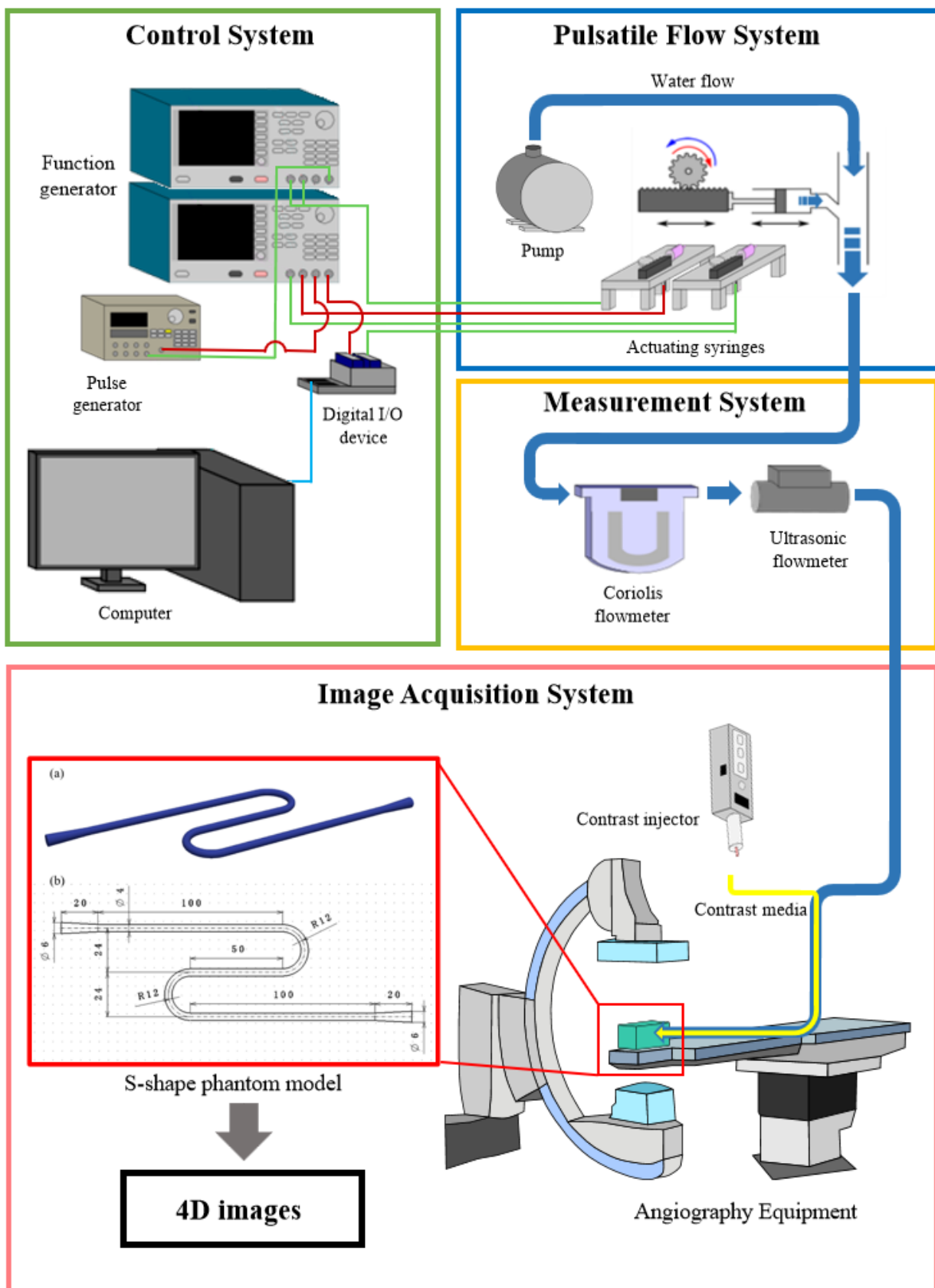


Fig. 4-9 Schematic diagram of experiment for validation

像が行われる C3 から C5 までの領域を具体的な解析対象として想定しており、S 字型のファントムモデルはこの形状を再現したものである。最後に、ファントムモデルを流れる造影剤の様子は血管撮影装置（Siemens 製 Artis Zee）によって撮影され 4D-DSA として処理可能な生データを取得した。取得した生データは前述の通り Siemens 社製のワークステーションに搭載されている同社製の 4D-DSA アプリケーション syngo Dyna 4D を用いて時間ステップごとの三次元形状に変換され、流速及び拍動周期の抽出プログラムによって処理される。

4.4.2. 実験条件

本実験では、コリオリ流量計及び超音波流量計で測定した測定値から得られる流量から算出されるファントムモデル中の流速と、ステッピングモータの駆動間隔で表される拍動周期を基準として、前述した 4D-DSA による流速と拍動周期の抽出プログラムによる流速と拍動周期との差を比較した。実験は 3 種類にわたって行われ、それぞれで前述した抽出手法の頑健性、追従性、妥当性を評価した。それぞれの実験パターンを以下に示す。

(A) 同じ設定条件での複数回の撮影による抽出手法の頑健性と妥当性の検証

定常流ポンプの流量を 170 mL/min に設定し、シリンジを 0.900 秒に一回駆動させるように設定した。この状態において、4D-DSA プロトコルに基づいた撮影を 3 回行い、それぞれの生データを処理して、抽出プログラムを用いて流速と拍動周期を抽出した。それぞれの撮影の区別をつけるため、trial 1, trial 2, trial 3 と名付けた。

(B) 拍動周期のみを変化させた場合における抽出手法の追従性の検証

次に、(A) の実験設定からシリンジの駆動間隔のみを変化させた拍動流を生成し、4D-DSA プロトコルに基づいた撮影を 1 回行う。撮影を行った生データを処理し、抽出プログラムを用いて拍動周期のみを抽出した。

(C) 流量のみを変化させ場合における抽出手法の追従性の検証

最後に、(A) の実験設定から定常流ポンプの流量を任意に変更した拍動流を生成し、(B) と同様に 1 回撮影を行う。撮影を行った生データを処理し、抽出プログラムを用いて流速のみを抽出した。

また、本研究ではファントムモデル中における流れはハーゲン・ポワズイユ流

れであると仮定した。したがって、管断面における流速プロファイルは放物線を描いており、その中心部に位置している最大流速は、平面流速プロファイルの平均値を2倍にした値に相当する。

4.4.3. 結果と考察

(A) 同じ設定条件での複数回の撮影による抽出手法の頑健性と妥当性の検証

初めに、コリオリ流量計と超音波流量計で測定した体積流量の経時的变化を図4-10に示す。この拍動流量波形において、拍動中の最大流量と最小流量はそれぞれ 537 mL/min と 202 mL/min となった。ファントムモデル中の流れには、拍動流生成システムによる拍動流と、インジェクタによる造影剤の流れが存在し、インジェクタからの流量は $3 \text{ mL/s} = 180 \text{ mL/min}$ であることから、ファントムモデル中の最大流量は $537 + 180 = 717 \text{ mL/min} = 11.9 \text{ mL/s}$ となる。ファントムモデルの内径が 4 mm であることから、流量の値を用いてファントムモデル中の流速を計算すると 0.947 m/s となる。ただし、この値は管断面の平均速度に相当するため、ファントムモデル中央部での流速はこの値の2倍となる 1.90 m/s となる。最小流速に関しても同様の計算を行ったところ、中心部での流速は 1.01 m/s となった。また、拍動周期は、ステッピングモータ及びシリンジの駆動時間である 0.900 s であった。

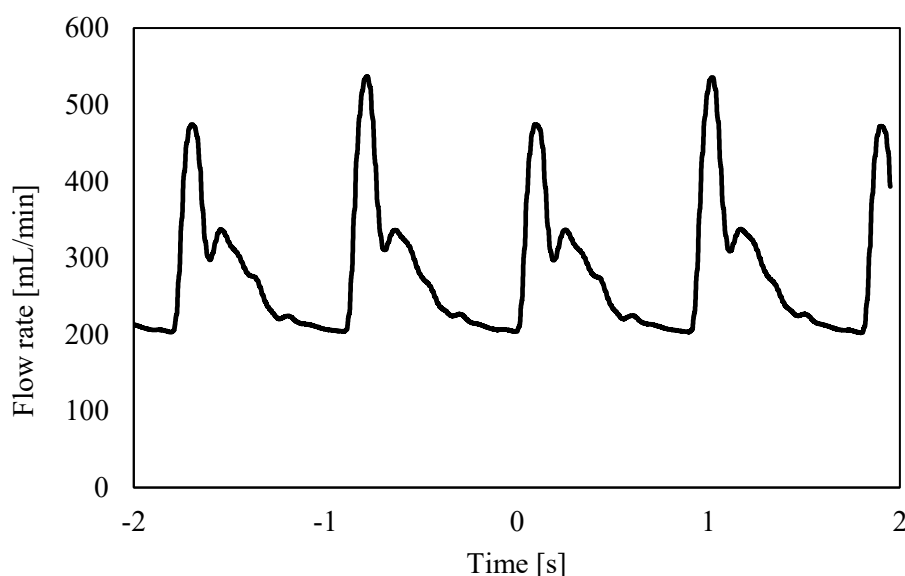


Fig. 4-10 Measured flow rate

次に、各撮影の画像データから作成した拍動周期及び流速に関するカーネル密度推定に基づいた確率密度関数を図 4-11 に示す．この確率密度関数から、最初の撮影（trial 1 において抽出した拍動周期は 0.910 s となり、その差は 1.11% となった．加えて、最大流速の抽出値が 1.89 m/s、最小流速の抽出値は 0.920 m/s となり、測定値に対するそれぞれの抽出値の差は-0.530%と-8.91%になった． trial 2 及び trial 3 に関しても同様の計算を行い、測定値との差をまとめると表 4-1 のようになった．

図 4-11 より、拍動周期に対する確率密度関数はそれぞれの撮影において非常に類似している．一方で、流速に関してはそれぞれの撮影でその関数形状は異なっているものの、表 4-1 に示すように、抽出した値は測定値に近いことがわかる．また、流速に対する確率密度関数において、最大流速に対応する箇所（1.5 m/s から 2.0 m/s の範囲）においてその確率密度関数の形状は明瞭な山が現れていないが

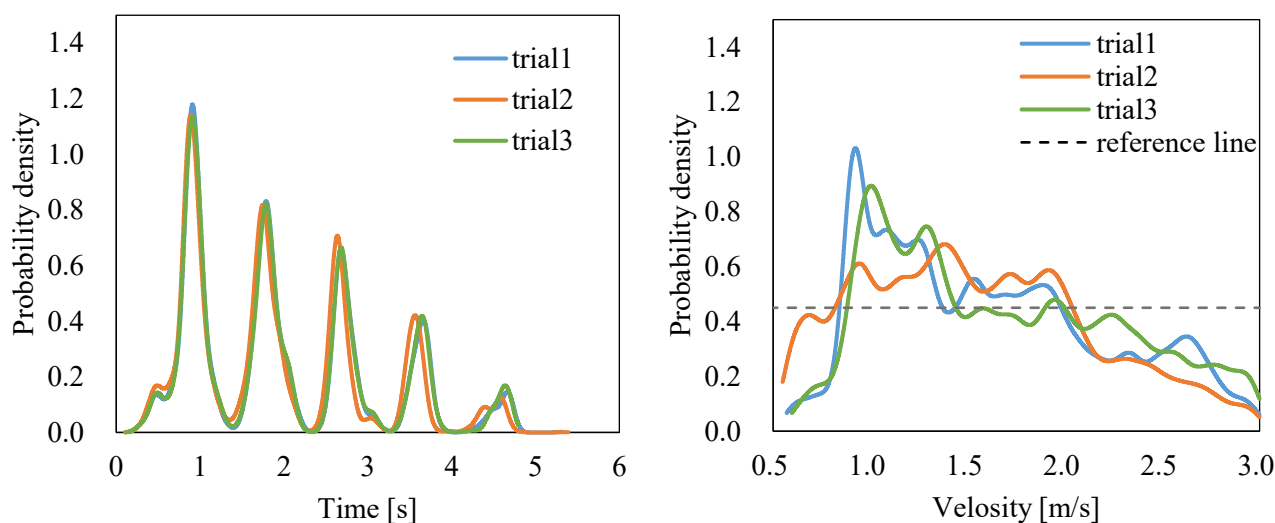


Fig. 4-11 Probability in experiment (A) (left; pulsatile duration, right; velocity)

Table 4-1 Measured and extracted values in experiment (A)

Parameter	Measured	Trial 1		Trial 2		Trial 3	
		Extracted	Error [%]	Extracted	Error [%]	Extracted	Error [%]
Pulse cycle duration [s]	0.900	0.910	1.11	0.890	-1.11	0.910	1.11
Velocity [m/s]	max	1.90	-0.530	1.90	0.00	1.95	2.63
	min	1.01	-8.91	0.940	-6.93	1.00	-0.990

これは図 4-10 に示すように測定された最大流速の値が一定の値をとっていないことに起因すると考えられる．これはどちらかのシリンジ又はステッピングモータが十分に流れを発生させていなかったのではないかと考えられる．しかし，表 4-1 に示すように，最大流速の抽出値は測定値と良好な一致を示しており，かつ 3 回の試行にわたって同様の値を示しており，この結果から 4D-DSA を用いた抽出プログラムによる値は妥当であると考えられる．

(B) 拍動周期のみを変化させた場合における抽出手法の追従性の検証

次に，拍動周期のみを変化させた場合，測定した拍動周期は 1.20 s であった．次に，図 4-12 に撮影された 4D-DSA から算出した拍動周期に対する確率密度関数を示す．この確率密度関数から抽出した拍動周期は 1.21 s であり，測定値との差は 0.833% となった．

(C) 流量のみを変化させ場合における抽出手法の追従性の検証

最後に，流量のみを変化させた場合，測定した流量から算出したファントムモデル中の最大流速は 2.07 m/s であり，最小流速は 0.980 m/s であった．次に，4D-DSA を用いて算出した流速に対する確率密度分布を図 4-13 に示す．この確率密度関数から算出した最大流速は 2.01 m/s であり，その差は -2.90% であった．対して最小流速の抽出値は 1.12 m/s であり，その差は 14.3% となった．

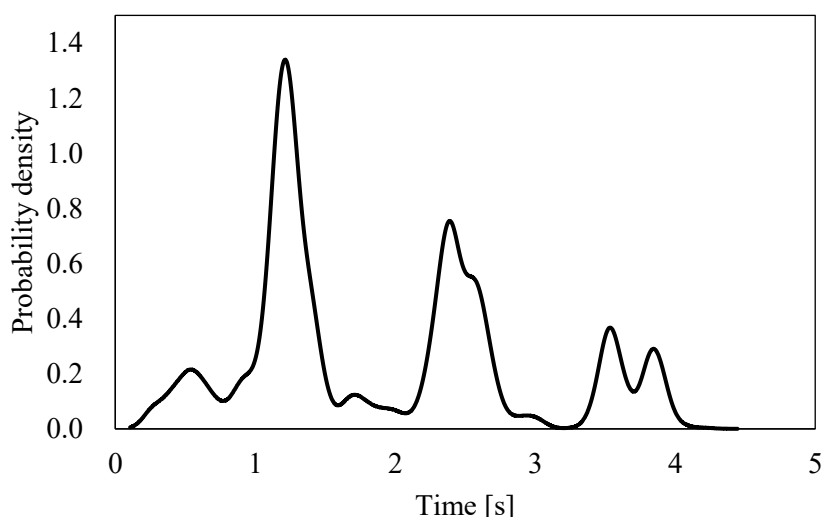


Fig. 4-12 Probability density for pulsatile duration in experiment (B)

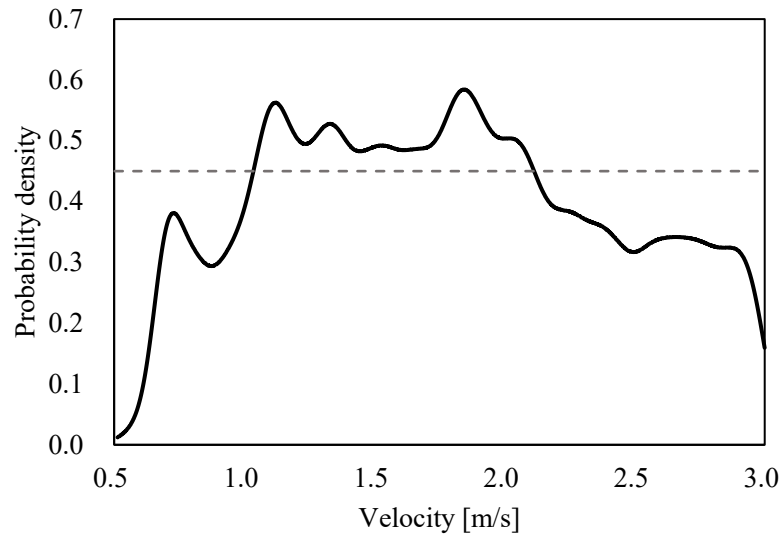


Fig. 4-13 Probability density for velocity in experiment (C)

抽出プログラムの追従性を調査した実験 (B) 及び (C) の結果についてまとめて表 4-2 に示す. これらの結果によると, 実験 (B) において拍動周期が変化した場合, その測定誤差は 0.833% となり, これは実験 (A) における測定誤差である 1.11% と比較して同程度のものであり, この結果から異なる拍動周期に対してもその値を抽出することができると考えられる. また, 実験 (C) において流速を変化させた場合, 最大流速に関してはその差が -2.90% と実験 (A) における最大流速誤差と比較しても同等の誤差範囲に収まっていた. しかし, 最小流速に関しては誤差が 14.3% となり, 実験 (A) における誤差よりも大きくなっており, 最小流速に関する誤差は, 拍動周期や最大流速と比較して大きくなっており, またその値に関しても撮影ごとの変化が大きいことがわかる (表 4-1 参照).

先行研究において, Shaughnessy ら^[154]と Wu ら^[155]はカーネル密度推定とは異なる手法を用いて, 4D-DSA 中の輝度値変化から流速を算出したが, 彼らの報告によると, 拍動中における平均流速の測定値と抽出値にはおよそ 10% の誤差が

Table 4-2 Measured and extracted values in experiment (B) and (C)

Parameters		Measured	Extracted	Error [%]
Pulse cycle duration [s]		1.20	1.21	0.833
Velocity [m/s]	max	2.07	2.01	-2.90
	min	0.980	1.12	14.3

あったとしている．本研究では拍動中の最大流速と最小流速のみを抽出しているため，これらの先行研究との比較を行うことは難しいが，実験（C）における誤差 14.3%を除いたすべての抽出においてその誤差は 10%以下となっており，カーネル密度推定を用いた本抽出手法も先行研究と同程度の妥当性があるものと考えられる．

4.5. 結言

本章では，脳血管の画像診断技術の一つである 4D-DSA に着目し，造影剤の空間的かつ経時的な輝度値変化に着目し，カーネル密度推定と呼ばれる従来の手法とは異なる方法を用いて，拍動流における拍動周期と流速を抽出する技術を確立させた．拍動流を再現した実験によって抽出手法の妥当性を検証した．得られた知見は以下の通りである．

- (1) 抽出された拍動周期は測定値とよく一致しており，その誤差は 1%程度であった．また，拍動周期を変更した実験においてもその誤差は 1%未満と良好な結果を示した．
- (2) 抽出された流速は，拍動中の最大流速においては，流速を変化させて場合においてもその誤差が 3%以内に収まるといった結果を示した．最小流速では誤差が 10%を超える例が見られたものの，その他の場合では 10%未満に収まっており，良好な一致を示した．
- (3) 4D-DSA とカーネル密度推定を用いた拍動周期と流速の抽出手法は良好な抽出精度を示し，患者の 4D-DSA 画像を用いれば患者固有の拍動周期及び流速を算出することができる．

第5章 患者固有流入境界条件を導入した際の影響

5.1. 緒言

脳血管系における数値流体解析について、患者固有の流入境界条件を設定した場合の血行動態に対する研究がいくつか行われており、Karmonik ら^[159]は前交通動脈（Acom）に発生した脳動脈瘤に対して、pc MRI によって測定した流入境界条件による血流解析をベースに、流入境界条件の設定を変えた 5 種類の血流解析を行い、流入境界である左右の前大脳動脈における流量の分布によって脳動脈瘤内部の平均せん断応力が 43%変化すると報告している。また、Venugopal ら^[160]も Acom に発生した脳動脈瘤の血流解析において、脳動脈瘤中のせん断応力分布は流量と左右の前大脳動脈における流量比に影響されるとしている。さらに、Jansen ら^[161]は pc MRI から得られた患者固有流入境界条件を用いた血流解析と、文献等で示されている流入境界条件を用いた血流解析を脳動脈瘤 36 例に対して行い、その結果を統計学的に比較して、患者固有の流入境界条件を使用することによって、血行動態に統計学的に有意な差が生じていることを明らかにした。このように、流入境界条件によって血行動態に変化が生じることが示されている。一方で、Li ら^[162]は、患者固有の流入境界条件と一般化された流入境界条件を適用して脳動脈瘤計 156 例の血流解析を実施し、それぞれの流入境界条件によって有意な差が生じているとしているものの、脳動脈瘤の破裂に関与する血行力学的因子には差が生じないことを示し、患者固有の流入境界条件を必ずしも設定する必要はないと結論付けている。第 4 章で述べたように、4D-DSA の情報を用いて患者固有の血流流速を測定する研究が行われているが、これらの研究では測定手法の提案とその妥当性を調査しており、この値を流入境界条件として血流解析に導入した

場合の検証は行われていない。

したがって、本章では、4D-DSA を用いて得られた医療用画像から抽出した患者固有の流入境界条件を血流解析に導入した場合における血行動態の変化を検証する。第4章で示した4D-DSAを用いた患者固有の拍動周期及び流速の抽出手法を用いた抽出を行い、それらの情報を基に数値流体解析に使用する流入境界条件を設定する。得られた患者固有の流入境界条件による血流解析によってどのような流れが得られるのかを検証する。加えて、文献に示されている一般化された流入境界条件を用いた血流解析による結果と比較を行い、流入境界条件の違いによる血流解析の影響を調査する。

5.2. 解析対象及び解析手法

本研究では、4D-DSA によって脳動脈瘤を含む脳血管系の撮影が行われた症例を解析対象とした。その中で、前方循環系に属する脳動脈瘤を対象に、脳外科医2名によってそれぞれ1例ずつ選定された症例を使用した。その結果、前交通動脈（ACA）に脳動脈瘤が発生した症例（症例A）と内頸動脈（ICA）に脳動脈瘤が発生した症例（症例B）をそれぞれ選定した。各症例の血管及び脳動脈瘤の形状を図5-1に示す。それぞれの症例の患者情報として、症例Aは72歳の女性、症例Bは83歳の女性のものである。これらの症例に対して、第4章で示したように、

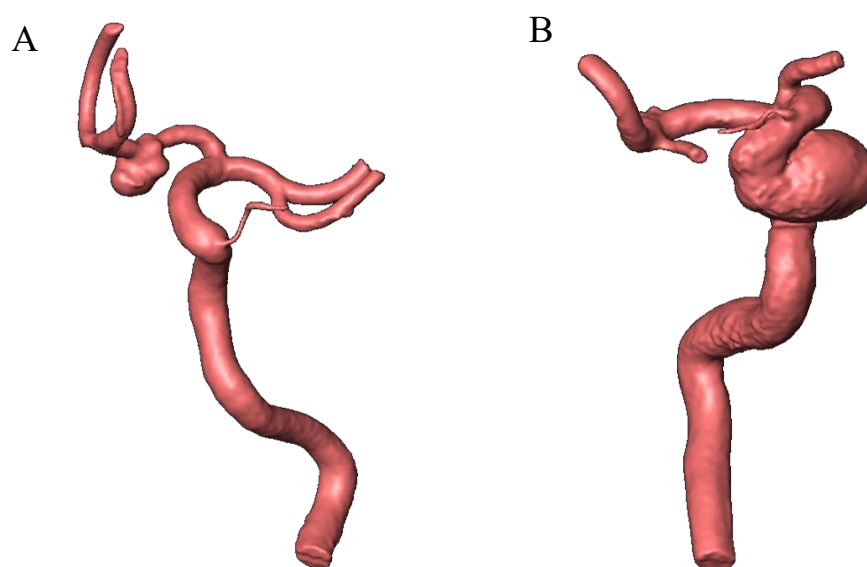


Fig. 5-1 Subject cases for extracting patient-specific inflow condition (left: case A, right: case B)

Amira 5.6 を用いて母血管の抽出を行い，VMTK を用いてその中心線の算出を行う．また，4D-DSA の生データを第 4 章に示した方法に則り，Siemens 社製のワークステーションに搭載されている 4D-DSA アプリケーション syngo Dyna 4D を用いて時間ステップごとの三次元形状に変換した．その後，抽出プログラムを用いて，流速及び拍動周期を抽出した．

抽出プログラムを用いて抽出できる値は，拍動周期と拍動中の最大流速及び最小流速である．したがって，それらの数値のみで拍動する流量または流速などの拍動波形を作成することはできない．本研究では，Karmonik ら^[163]が pc MRI で測定した，ICA における平均的な拍動流速を利用して患者固有の流入境界条件の設定を行う．図 5-2 に本研究で用いた一般的な拍動流速波形を示す．図 5-2 には 2 拍動分の拍動波形が示されており，拍動中の最大流速と最小流速，そして拍動周期がそれぞれ示されている．これらの値を，4D-DSA から抽出した患者固有の流速，拍動周期に基づいてスケーリングすることによって患者固有の流入拍動波形として設定する．

血流解析を行う手順は，1.2.2.項で示した手法に基づいて行われた．本研究では，血液はニュートン流体として仮定し，前述したような血液の非ニュートン性や患

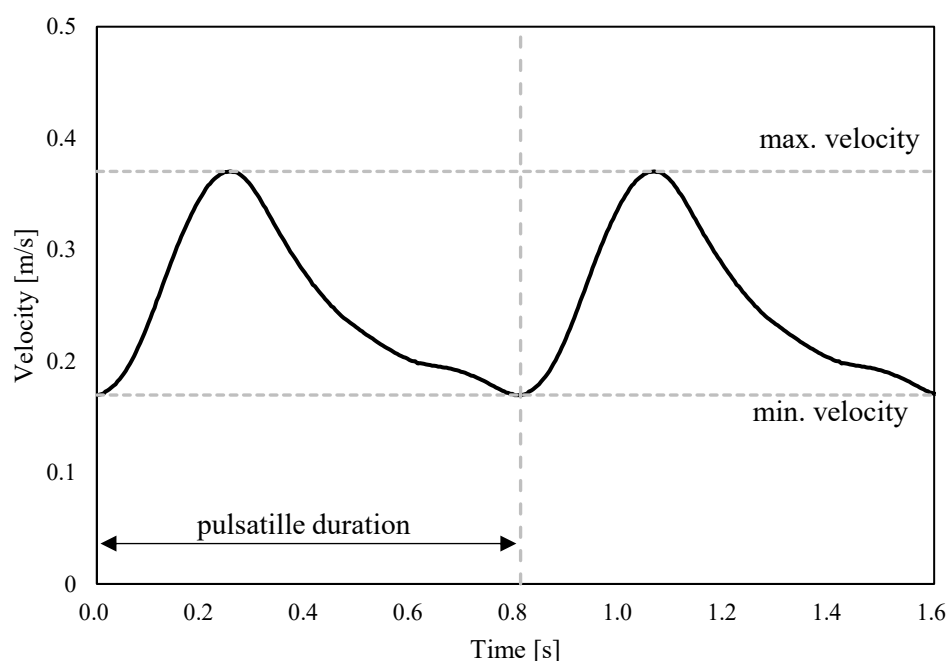


Fig. 5-2 Referenced inflow velocity at ICA

者固有の血液物性の影響に関しては考慮しないこととした．血液の密度は $1,100 \text{ kg/m}^3$ で、粘度は $0.0036 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ とした．流出境界条件はすべての症例で静圧を 0 Pa 固定とした．壁面は剛体、滑りなし条件を仮定した．以上の設定のもと、本研究ではそれぞれの症例に対して 2 つの血流解析を実施した．それぞれの血流解析パターンは次の通りである．

- (1) 一般化条件：図 5-2 に示す一般的な拍動流速を流入境界条件として設定した非定常血流解析
- (2) 患者固有条件：図 5-2 に示す拍動流速波形を、4D-DSA より抽出した拍動周期及び流速でスケーリングした後に流入境界条件として設定した非定常血流解析

これらの血流解析パターンにおいて 2 拍動分の非定常解析を実施した．

それぞれの血流解析パターンの差を定量的に評価するため、5 種類の血行力学的パラメータを算出した．本研究では、脳動脈瘤内部の空間平均流速に加え、この空間平均流速を、脳動脈瘤の上流側 1 mm に設けた断面における平均流速で除した標準化流速（normalized velocity : NV ）を評価した．また、 WSS に関しては流入境界条件の違いによる影響を考慮して、脳動脈瘤壁の平均壁面せん断応力（ WSS ）を脳動脈瘤が発生している母血管中の基部（本研究では脳動脈瘤発生箇所の上流側及び下流側それぞれ 1 mm の範囲とする）の平均 WSS の値で除した標準化 WSS （normalized WSS : $NWSS$ ）として評価した．加えて、脳動脈瘤の平均静圧を $NWSS$ と同様に母血管の基部の平均静圧で除した値（normalized static pressure : NP ）、及び流体の全圧損失を示すパラメータ PLC ^[102]を算出した．これらの血行力学的パラメータ 5 種類は各症例かつ各血流解析パターンにおいてそれぞれ計算された．本研究では非定常解析を実施したが、各血行力学的パラメータの数値的安定性を考慮して 2 拍動目における最大値、最小値、平均値を評価した．最後に、一般化条件における血行力学的パラメータの値を基準として、患者固有条件における血行力学的パラメータの変化率を評価した．

5.3. 結果

5.3.1. 4D-DSA より抽出した数値を基にした流入境界条件

初めに、流入境界条件として使用した拍動流速の拍動周期及び、拍動中の最大流速と最小流速を表 5-1 に示す. 4D-DSA を用いた抽出プログラムでは、患者の母血管の中心線上における流速を評価しており、本研究では母血管中の流れはハーゲン・ポワズユ流れを仮定しており、その値を 1/2 した平均流速として表す. また、表 5-1 に表す 4D-DSA から抽出した患者固有の拍動周期及び最大流速と最小流速を用いてスケーリングした患者固有の拍動流入流速波形を図 5-3 に示す. 表 5-1 及び図 5-3 のグラフからもわかるように、スケーリングすることによって得られた患者固有の拍動流入流速波形は、スケーリングする元となった一般的な拍動流速と比較して異なる特徴を示していることがわかる.

Table 5-1 Pulsatile duration and velocity for inflow conditions

		General	Case A	Case B
Pulsatile duration [s]		0.810	0.643	1.10
Velocity [m/s]	max	0.370	0.627	0.438
	min	0.170	0.486	0.288

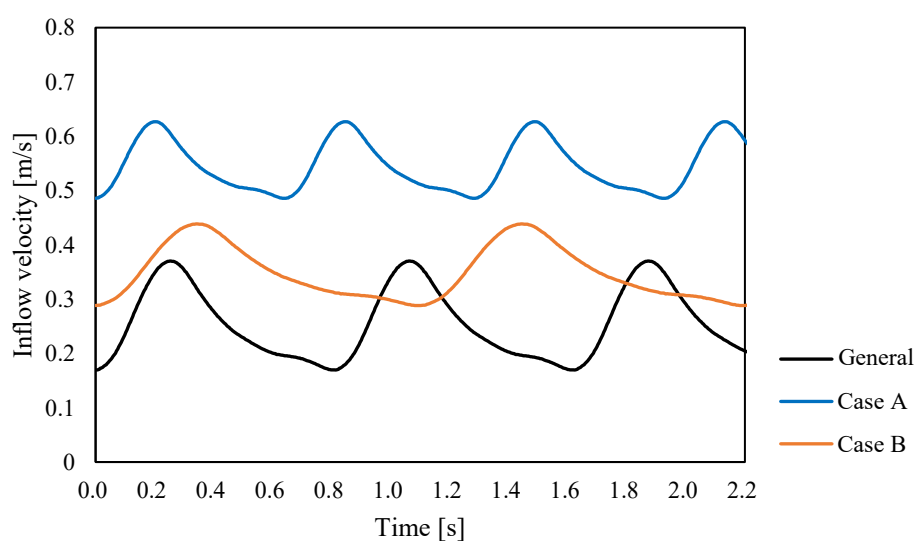


Fig. 5-3 Reference and patient-specific inflow velocity waveforms

5.3.2. 流入境界条件が異なる血流解析結果の比較

初めに，各症例の収縮期における流線図を図 5-4 に示す．また，流入境界条件の違いによる流れの構造をより正確に評価するために，脳動脈瘤内部に断面を設け，流速ベクトルを配置し，さらに脳動脈瘤流入口（脳動脈瘤の上流側 1 mm に設けた断面）における平均流速で除した標準化流速の分布を併記して図 5-5 に示す．

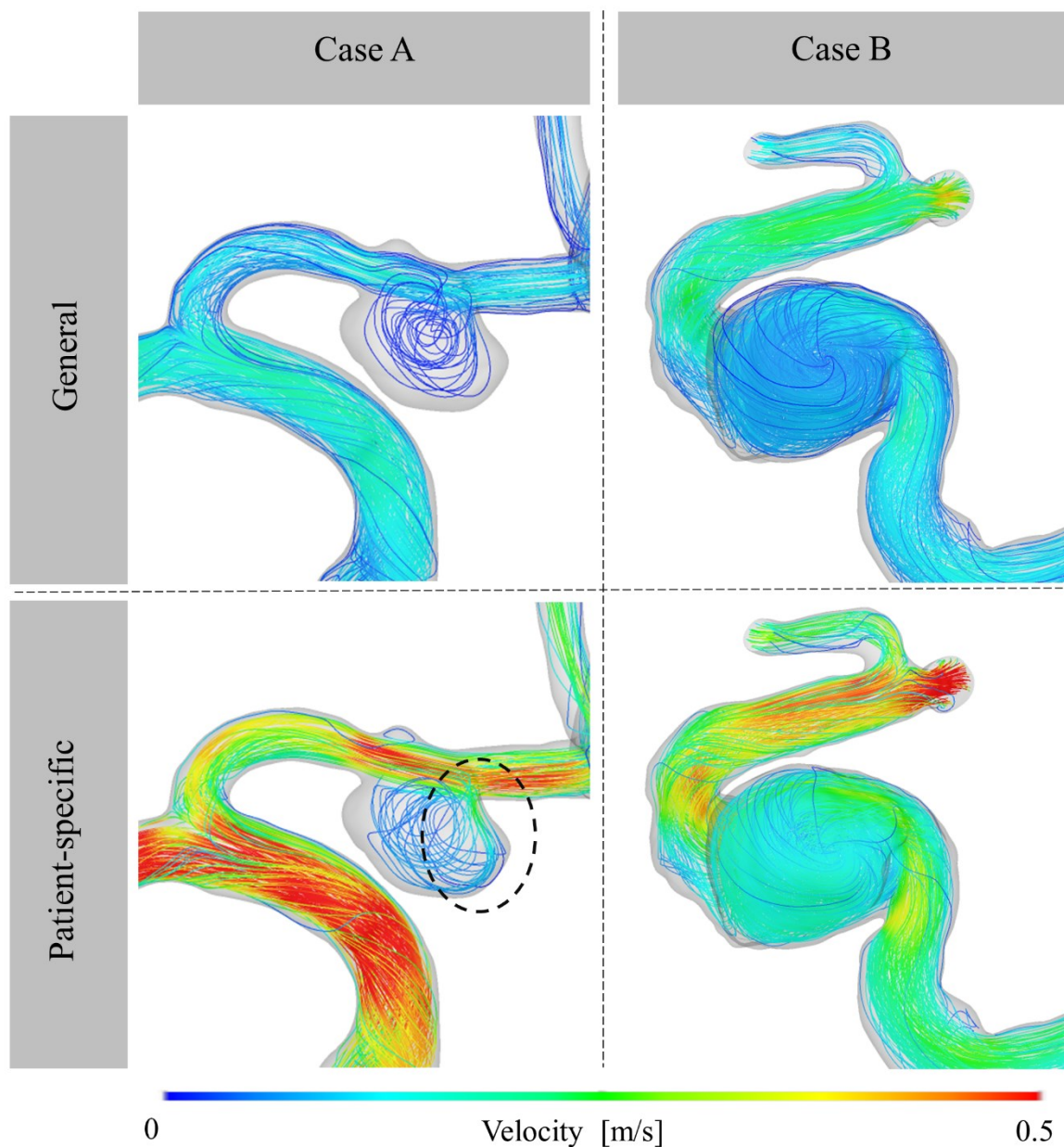


Fig. 5-4 Streamlines with different inflow conditions at systolic peak

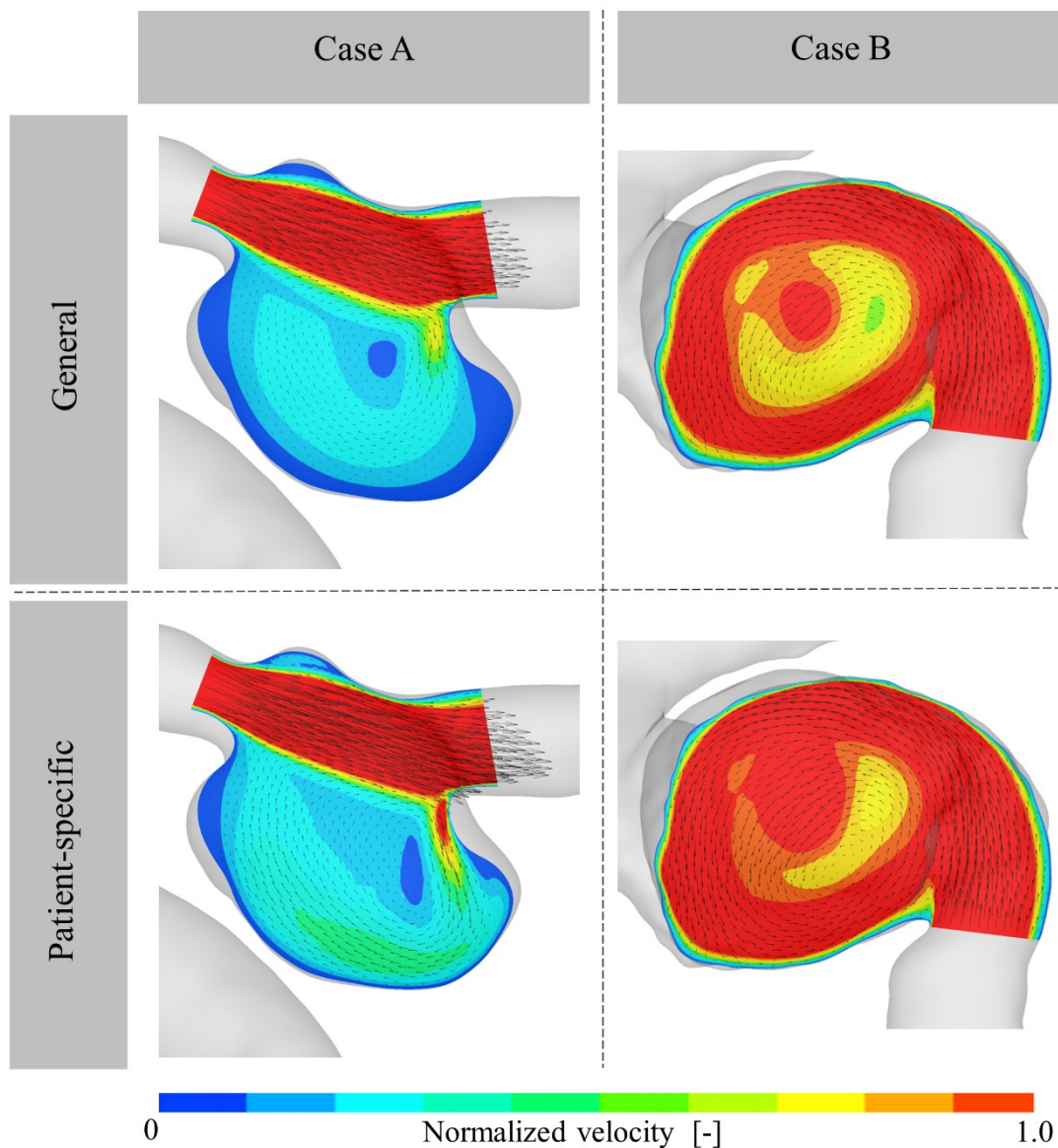


Fig. 5-5 Normalized velocity contour and vectors with different inflow conditions at systolic peak

それぞれの解析パターンに対する脳動脈瘤内部の流れの様子に関してみると、図 5-3 に示されるように患者固有の拍動流入流速波形は、ほとんどの時刻において一般化された拍動流入流速波形を上回っており、それによって図 5-4 にあるように脳動脈瘤領域や母血管領域における流速は、患者固有の拍動流入流速を用いた場合で大きくなっていることがわかる。症例 A において、脳動脈瘤内部の流れはどちらも脳動脈瘤中央部に渦を巻いているが、患者固有の拍動流入流速を用いた場合には、脳動脈瘤内部に流れ込む比較的速い流れが、脳動脈瘤壁をこするよ

うに流れていることがわかる（図 5-4 に破線で示す）。この特徴は図 5-5 でも同様に表れており，特に症例 A にて患者固有の拍動流入流速を用いた場合には，脳動脈瘤底部にも比較的速い流速を示す領域が存在していることがわかる．また，症例 B に関しては，脳動脈瘤中央部を軸とした渦を描く流れ特徴がどちらの解析パターンでも現れていた．しかし，標準化流速の分布では，患者固有の拍動流入流速を用いた場合に脳動脈瘤中央部の流速がより早くなっていることがわかる．

続いて， WSS 分布図を図 5-6 に示す．前述のように患者固有条件の場合では，

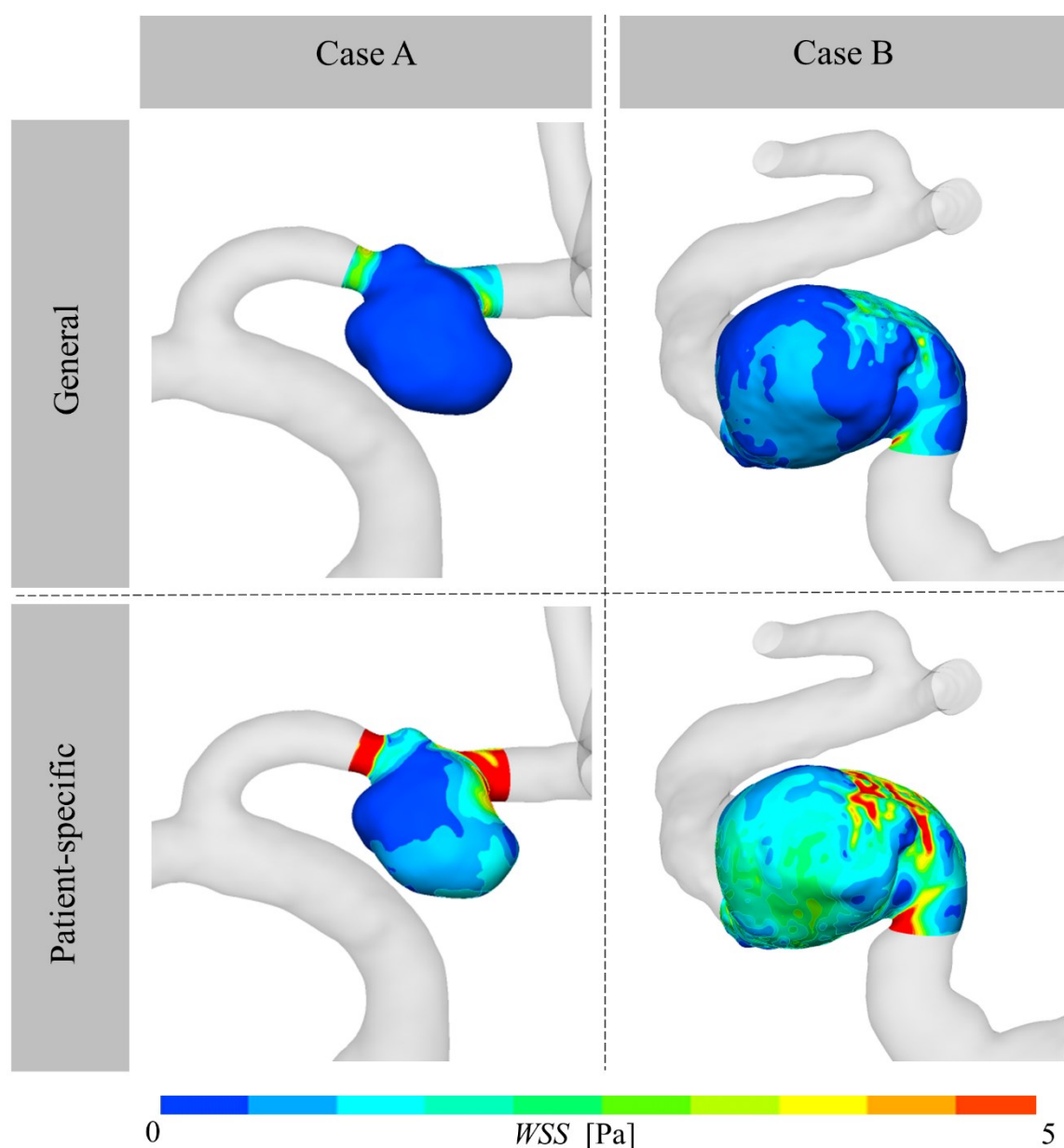


Fig. 5-6 WSS distribution with different inflow conditions at systolic peak

脳動脈瘤内部を流れる流速の値が大きくなる傾向にあるため（図 5-4 参照），それにしたがって WSS の値も患者固有の拍動流入流速波形を用いると増加する傾向にあった．

最後に，静圧の分布図を図 5-7 に示す．静圧分布は，患者固有の拍動流入流速を用いた場合で脳動脈瘤及び母血管の静圧が高くなっていることがわかるが，母血管と脳動脈瘤領域の静圧の値はおおよそ同等の値であることがわかる．

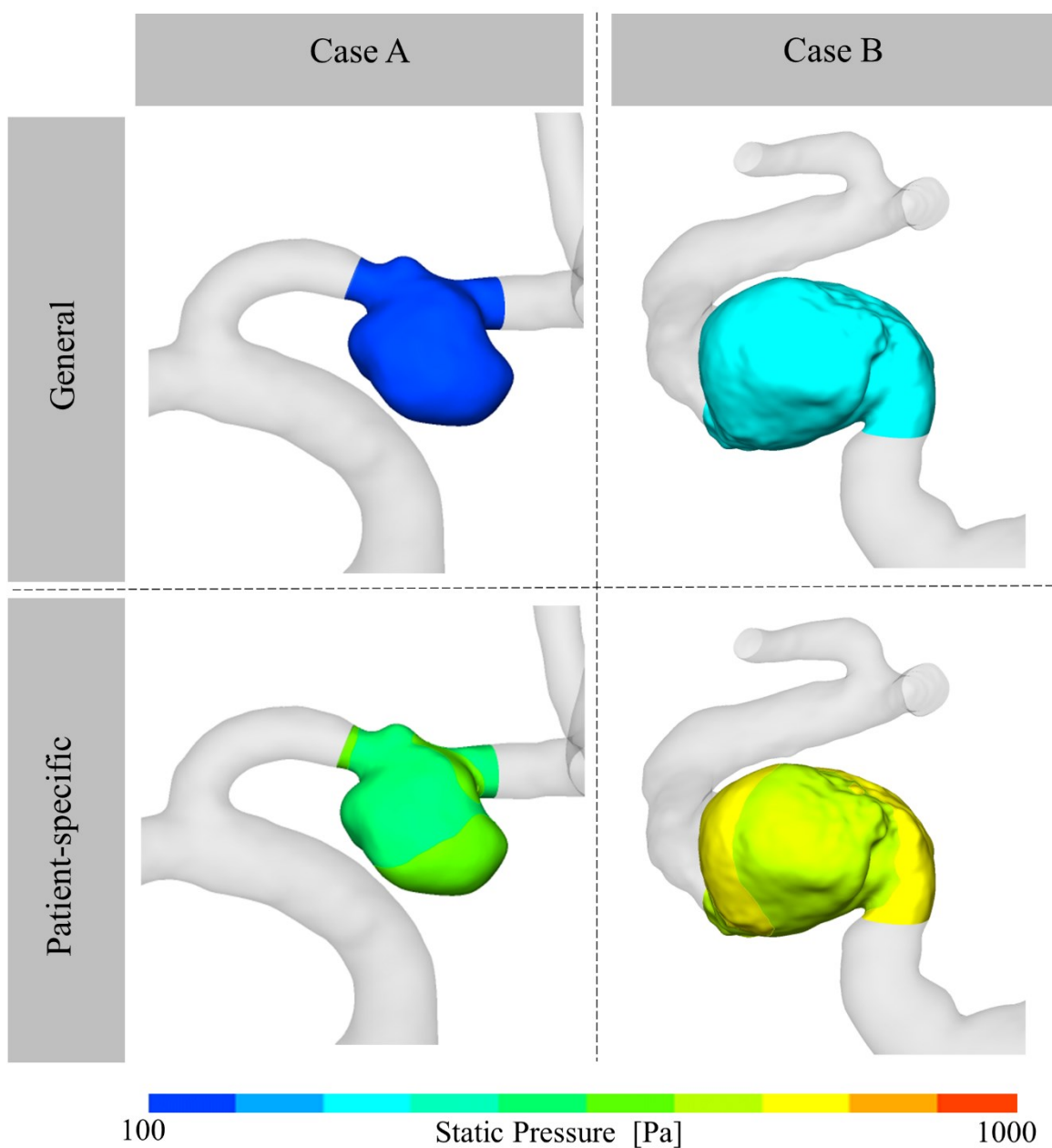


Fig. 5-7 Static pressure distribution with different inflow conditions at systolic peak

次に、各血流解析において時間平均された脳動脈瘤の平均流速、 NV 、 $NWSS$ 、 NP 及び PLc の値と、一般化された拍動流入流速を用いた場合の血行力学的パラメータを基準とした変化率を症例ごとにまとめ、表 5-2 及び表 5-3 に示す。

初めに、表 5-2 に示した症例 A に関する各血行力学的パラメータの変化に着目すると、時間平均流速では 292%の差になっており、最小流速では 415%の差が生じていた。これは拍動流入流速波形の違いが影響しているものと考えられる。一方、流速を標準化して NV であっても時間平均で 42.1%変化しており、このことは母血管と脳動脈瘤内部の流れの様子が、流入境界条件の違いによって異なっていることを示している。また、 $NWSS$ に関しても大きな差が生じており、最小 $NWSS$ では 150%の差が生じていた。対して、 NP に関しては、他のパラメータと比較してその変化率は極端に小さく、1%に満たないほどであった。また、 PLc に関しては、他の血行力学的パラメータとは対照的に、患者固有の拍動流入流速を用いた

Table 5-2 Calculated hemodynamic parameters with different inflow conditions (case A)

		Case A		
		General	Patient-specific	Change Rate [%]
Velocity [$\times 10^{-3}$ m/s]	ave	16.0	62.8	292
	max	26.4	85.4	224
	min	9.44	48.6	415
NV [-]	ave	0.163	0.231	42.1
	max	0.198	0.260	31.6
	min	0.117	0.201	72.0
$NWSS$ [-]	ave	0.130	0.252	93.7
	max	0.178	0.304	70.3
	min	0.0832	0.208	150
NP [$\times 10^{-3}$]	ave	1010	1016	0.590
	max	1013	1019	0.580
	min	1008	1014	0.628
PLc [-]	ave	1.68	1.17	-30.2
	max	2.34	1.26	-46.3
	min	1.30	1.09	-16.4

Table 5-3 Calculated hemodynamic parameters with different inflow conditions (case B)

		Case B		
		General	Patient-specific	Change Rate [%]
Velocity [$\times 10^{-3}$ m/s]	ave	103	210	103
	max	140	320	128
	min	66.8	147	121
<i>NV</i> [-]	ave	0.954	0.969	1.66
	max	1.07	1.01	-5.27
	min	0.829	0.908	9.43
<i>NWSS</i> [-]	ave	0.924	1.02	10.3
	max	1.05	1.11	4.87
	min	0.728	0.918	26.0
<i>NP</i> [$\times 10^{-3}$]	ave	1001	1002	0.101
	max	1002	1005	0.241
	min	998	999	0.123
<i>PLc</i> [-]	ave	1.71	1.65	-3.86
	max	1.89	1.71	-9.87
	min	1.52	1.58	3.60

場合では、パラメータの値が減少する傾向にあり、時間的最大値は-46.3%の変化率を示した。

続いて、表 5-3 に示した症例 B における血行力学的パラメータの変化に着目すると、脳動脈瘤内部の平均流速には最大で 128%の大きな差が発生しているが、*NV* に関しては 1.66%と大きく変化していなかった。続いて、*NWSS* に関しては、症例 A と比較してはその値は小さくなっているものの、最大で 26.0%の差が生じていることがわかる。一方、*NP* に関しては症例 A と同様に、その差が 1%未満であった。*PLc* に関しては、時間平均値及び時間的最大値では負の変化が生じており、時間的最小値では正の変化が生じていた。

5.4. 考察

5.4.1. 4D-DSA から抽出した患者固有流入境界条件の再現性

図 5-3 に示した一般化された流入流速波形及び、4D-DSA から抽出した患者ごとの流入流速波形を用いて、各症例の解析領域中に流れる血液の体積流量を算出する。流入境界における断面積は、症例 A において $1.43 \times 10^{-5} \text{ m}^2$ であり、症例 B において $2.40 \times 10^{-5} \text{ m}^2$ であった。それぞれの拍動流入流速波形から平均値をとり、拍動中の平均体積流量を算出すると、一般化された流入流速波形を用いた場合の平均体積流量は、症例 A で 59.5 mL/min、症例 B で 113 mL/min であった。対して 4D-DSA から抽出した拍動流入流速波形を用いた場合の平均体積流量は、症例 A で 307 mL/min、症例 B で 173 mL/min と増加した。先行研究において、Pereira ら^[164]は超音波ドップラー流量計を用いて患者 22 名の ICA における時間平均体積流量を測定し、全症例の平均値が $3.2 \pm 0.3 \text{ mL/s}$ ($192 \pm 18 \text{ mL/min}$) であると報告した。加えて、Ford ら^[104]も健康な成人の ICA における体積流量を測定しており、左側の ICA では平均で 277 mL/min、対して、右側の ICA では 272 mL/min であったと報告している。これらの測定値を考慮すると、一般化した流入流速波形を用いた場合の体積流量と比較して、4D-DSA から抽出した拍動流入流速波形を用いた場合の流量の方が測定値に近いことがわかる。また、症例 A と症例 B の平均体積流量を比較してもわかる通り、その流量の値は患者ごとで大きく異なっていることがわかる。また、Kaszczyński ら^[165]は、65 歳以上の高齢者 123 名と 65 歳以下の健康な成人 56 名に対して超音波ドップラー流量計を用いて ICA 中の体積流量を測定し、ICA 中の体積流量は年齢と共に減少することを示した。特に、脳動脈瘤は高齢者において発症する確率が高く、より再現性を高めた血流解析を実施するためには、健康な成人から得られた情報を基にした流入境界条件の設定は適切ではなく、患者固有の条件を設定する必要がある。

5.4.2. 患者固有の流入境界条件が血流解析に与える影響

流入境界条件は数値流体解析の流れ全体に影響を及ぼすものと考えられており、本研究でも境界条件による影響は血流解析結果に強く表れている。流速の値そのものは、流入流速波形の違いに従って、症例 A では時間平均で 292%の変化を示

した．症例 A における流速の変化率が症例 B のものと比較して大きいことは，図 5-3 に示す一般化された流入流速波形とそれぞれの患者固有拍動流入流速波形の差が症例 A の方で大きかったことに起因すると考えられる．さらに，症例 A のように NV が変化する場合は，母血管と脳動脈瘤内部の流れの様子がそれぞれ異なっていることを示唆している．一方で，症例 B における NV の変化は症例 A と比較して小さく，症例 B のみに関しては脳動脈瘤内部の流れの構造が流入境界条件の違いによって大きく変化していなかったものと考えられる．

また，母血管の数値を用いて標準化した $NWSS$ においても，症例 A の時間平均値では 93.7% の差，症例 B の時間平均値では 10.3% の差が発生しており，標準化をした場合であっても， WSS の場合においては境界条件による影響を抑制することは困難であった．ただし，図 5-6 に示すように静圧の値自体はそれぞれの境界条件によって異なってくるものの，標準化した NP ではどちらの症例に対しても変化が非常に小さかった． $NWSS$ と NP は同じ標準化手法を用いて算出した血行力学的パラメータであるが，その様相は異なっており，このことは，それぞれの血行力学的パラメータに対して，境界条件に依存しないような標準化手法はそれぞれ異なっていることを示唆している．しかし， NP は時間的な変化が乏しく，図 5-6 に示すような静圧の大きさそのものを評価することが難しいため，血行力学的パラメータの標準化手法に関しては追加の調査が必要である．

最後に， PLc の値に関しては，患者固有の流入境界条件を適用することによって，ほとんどの場合でその値が低下した．Takao ら^[102]によると， PLc はその値が小さくなるほど脳動脈瘤の前後で流体が損失する圧力が小さく，その結果脳動脈瘤内部に血流がスムーズに流れ込みやすくなっているとしている．すなわち，患者固有の流入境界条件を用いた場合では血流が脳動脈瘤内部に流れ込みやすい状態になっており，図 5-4 の破線部に示したような脳動脈瘤内部に流れ込む流れの構造は，患者固有の流入境界条件を適用した場合に低下した PLc の値と関連付けることができる．

前項では，4D-DSA から抽出した患者固有の拍動流入流速波形から算出した体積流量が，先行研究において測定した患者の体積流量に近づくといった観点から患者固有の流入境界条件を適用の必要性を述べたが，患者固有の流入境界条件を適用した場合の血行力学的パラメータの変化は，血行力学的パラメータの種類に

よっては非常に大きく、また、 PLc の値の変化で表される流れの構造そのものの変化も考慮すると、一般化された境界条件を適用した血流解析場合では定性的及び定量的に異なる流れ場を解く可能性がある。

5.4.3. リミテーションと課題

本研究で使用した患者固有の流入境界条件の設定方法は先行研究で示された拍動流速波形をスケーリングすることによって得ていた。しかし、拍動の波形にも個人差があると考えられており、現行の手法では波形の違いによる影響については調査することができていない。また、それぞれの患者における 4D-DSA から抽出した流速や拍動周期は超音波ドップラー流量計等を用いた比較を行うまでには至っていないため、これらの値がどれほど患者の体内の状態を再現できているのかに関しては明らかでない。

また、本研究で解析対象とした症例はそれぞれ前方循環系に動脈瘤が位置している症例であり、後方循環系である椎骨動脈 (VA) や脳底動脈 (BA) に位置している脳動脈瘤に対する調査は実施していない。前方循環系の流入部である ICA における流量と後方循環系の流入部である VA における流量は異なっており、4D-DSA を用いた抽出手法を適用し、先行研究等で示されている一般的な流量や流速を用いた場合の血流解析と比較してどのような差が生じるのかを調査する必要がある。

造影剤を直接血管内に流す DSA は、カテーテルを片方の血管に挿入し撮影を行うと、造影剤はその片側の血管が栄養している血管にしか行き渡らないため、血管系全体の形状を描写することはできない。左右の脳血管が集合した箇所にある脳動脈瘤、すなわち前交通動脈分岐部 (Acom) や BA に発生した脳動脈瘤に対して血流解析を実施する際には、左右の ICA 又は VA に流入境界を設定する必要があり、本研究で使ったような 4D-DSA を用いた手法を用いるとすると、左右の血管でそれぞれ撮影を行わなければならない。しかし、通常の診療プロトコルにおいて、脳動脈瘤の形状を撮影するためには、上流側のどちらか片方の血管から造影剤を注入すれば十分であるので、左右の血管に対してそれぞれ測定を行うことは現実的ではない。したがって、片側の血管において行われた撮影を基に得られた情報を参考に、対側の血管における境界条件を設定する必要がある。例え

ば、拍動周期は心臓の拍動に起因するため、左右の血管における違いは考慮する必要はないと考えられる。また、血管系を流れる血液の流量は血管の径に比例する (Mulley 則) ため、この前提を用いた先行研究^[143,144]を参考に、血管系や流入口の面積を用いてさらにスケーリングすることによって左右の流入境界条件を設定することが可能であると考えられる。

本研究では、患者固有の流入境界条件の設定について調査したが、流出境界条件に関してはまだ十分に調査できていない。本研究で扱った解析対象の解析領域の下流側にも血管やその分岐部分が無数に存在しており、それらからなる流体への抵抗は本研究のような静圧固定の流出境界条件では考慮されない。最近の研究では、脳血管系における流出境界条件の設定手法に対する提案が多くなされており、その中でも特に簡略化モデルを取り扱う 0D モデルによる流出境界条件の設定が多く行われている^[166-171]。0D モデルでは流出口の血管系や面積に基づいて流出する流量が定まっており、これは先述した Mulley 則に基づいているものである。本研究で調査した患者固有の流入境界条件と簡略化モデルを使用した流出境界条件を双方考慮することによって、脳血管系における数値流体解析の再現性をさらに高めることができると考えられる。

5.5. 結言

本章では、脳動脈瘤 2 症例に対して、第 4 章で取り扱った 4D-DSA を用いた患者固有の拍動周期及び最大流速と最小流速を用いて患者固有の拍動流入流速波形のスケーリング手法、そしてスケーリングした波形を患者固有の流入境界条件として設定した血流解析を実施した。一般的な拍動流入流速波形を用いて血流解析を実施した場合と血行力学的パラメータを比較して、境界条件の違いによる血行動態の差を評価した。得られた知見は以下の通りである。

- (1) 抽出された拍動周期及び流速により算出した拍動流入流速波形は一般的な波形と異なり、時間平均された流入体積流量の値は先行研究で測定された値に近づいた。
- (2) 血流解析において、脳動脈瘤内部における拍動中の平均流速に関しては、流入境界条件の違いによって最大 292%の差が生じ、標準化した血行力学的パラメータではパラメータの種類によって差が生じたも

のと差がほとんど生じなかったものが存在した.

- (3) 母血管との脳動脈瘤内部の流速の比を表す NV に差が生じたことから, 境界条件の違いにより脳動脈瘤中の流れ場にも変化が生じていることが明らかとなった.
- (4) 一般的な流入境界条件を設定した血流解析では, 体内の血流の様子とは定性的かつ定量的に異なる流れ場を再現する可能性があるため, 患者固有の流入境界条件を設定することが望ましい.

第6章 患者固有血液物性と流入境界条件を双方考慮した血流解析

6.1. 緒言

第2章及び第3章では，人体の血液において非ニュートン性が生じる機序及びその測定手法，そしてFDを留置した場合に非ニュートン性を含む血液物性がどのように変化するのかについて述べた．一方で，第4章及び第5章では，画像診断技術である4D-DSAに着目し，画像中に含まれる造影剤輝度値の情報から患者固有の拍動周期及び流速を抽出する手法を説明し，血流解析に患者固有の流入境界条件を導入した場合にどのような変化が生じるのかについて述べた．それらの結果，FDが展開しており，脳動脈瘤内部のせん断速度が低くなっている場合には，血液の粘度が増加し，そのため脳動脈瘤内部の流れの構造や流速などの定量的なパラメータに変化を与えることが明らかとなった．加えて，4D-DSAから抽出した患者固有の拍動周期や流速は患者ごとに異なっており，それらを考慮した血流解析では，先行研究で示された流入境界条件を使用した血流解析と比較して，流れの構造やパラメータの値に大きな変化が生じることが明らかとなった．

Evju ら^[172]は基準とするニュートン粘度と非ニュートン性を考慮した粘度モデル3種類の計4種類の粘度モデル，そして基準とする流入流速及び流体抵抗からなる流出境界条件と，流入流速のみを変化させたもの，流出境界条件を自由流出境界に変更したものの計3種類をそれぞれ用いて脳動脈瘤12例に対する血流解析を実施し， WSS の値とそれぞれのモデルや境界条件との相関を調査し，特に流入境界条件との相関が強かったことを報告している．粘度が WSS に対して強く影響を及ぼしていない原因として，この研究ではFDのような治療デバイスを考慮しておらず，脳動脈瘤内部における局所的な粘度の増加が発生していなかったこ

とが原因であると考えられる。これは、第 3 章における FD 留置前の血流解析では患者固有の血液物性の影響が大きいといった結果とも類似している。一方で、流入境界条件が WSS に大きく影響していることは、第 5 章の結果と類似している。この先行研究は、異なる粘度モデルと異なる境界条件を用いた血流解析の結果を調査しているが、その調査対象はあくまで粘度モデル間における血流解析結果の違い、そして境界条件間における血流解析結果の違いを調査しており、これら双方を同時に考慮した場合の影響に関しては調査されていない。また、導入した粘度モデルや境界条件は、他の文献から引用したものやその値をある値に意図的に減少させたものであるため、患者固有のものではなる。したがって、血液物性と境界条件をどちらも患者固有の値にした場合に血流解析結果に対してどのような影響を与えるのかに関しては未だに明らかにされていない。

非ニュートン性を含む血液の粘度は、前述の通り、せん断速度によって変化する数値であり、その値は流速そのものと深く関係している。流速の変化は境界条件に影響されるものであるため、非ニュートン性を含む患者固有の血液物性と、4D-DSA から抽出した値を基にした患者固有の流入境界条件を双方考慮した場合、それぞれの条件のみを考慮した場合と比較してより大きな影響を血流解析に及ぼす可能性がある。したがって、ニュートン流体や文献値を引用して境界条件を設定した血流解析では、血液物性－境界条件間の相互作用を十分に考慮することができていないため、その血行動態は生体内を流れるものを反映できていない可能性がある。

本章では、第 2 章及び第 4 章で確立した、患者固有の血液物性測定手法並びに血流解析への導入手法、そして 4D-DSA を用いて患者固有の拍動周期及び流速の抽出手法を用いて、血流解析を実施する。本研究では、第 3 章と同様に FD 留置を受け、血液物性の測定を行い、かつ 4D-DSA による撮影を行った患者 8 名を対象として調査を行う。文献値を利用した血流解析を基準として、取得した血液物性及び境界条件を利用した場合の血流解析ではどのような差が生じるのかを調査し、血液物性－境界条件間の相互作用及びその機序と血流解析の再現性にどのような影響を及ぼすのかについて検証する。

6.2. 手法

6.2.1. 解析対象

前述の通り，本研究では，患者固有の血液物性を取り扱うため，第3章と同様に血液サンプルを採取した症例が解析対象となる．また，本研究では4D-DSAを用いた抽出プログラムを使用するため，血液サンプルを取得した症例を解析対象として選定する必要がある．本研究では，東京慈恵会医科大学において2016年から2021年6月までにFD留置を行った症例計53例の内，次の症例選定基準を設けて症例を選定した．(1) 手術直前に血液サンプルを採取したもの(28/53例)，(2) FD留置直前までに4D-DSAによる撮影が行われたもの(14/28例)，(3) 血流解析を行うために医療用画像の空間解像度が十分確保されており，動脈瘤のサイズ(幅及び高さ)が30 mm以下かつ血流解析を行うことが可能な形状を有しているもののもの(8/14例)．その結果，解析対象となったのは8症例であり，それぞれの症例にA～Hと名称を与えた．本研究では症例数の確保のため，症例選定基準にコイル塞栓の有無を設けておらず，3例ではコイル塞栓術とFD留置術が並行して行われた(症例B, G, H)．各患者の臨床情報として，性別は全て女性であり，年齢は平均して 70.8 ± 12.3 歳であった．第3章においても同様の名前付けを行ったが，それぞれの調査で名前は一致していないことに留意したい．図6-1に本研究で解析対象とした8症例の血管形状を示す．

6.2.2. 解析パターン及び評価手法

本研究で取り扱う症例は全てFD留置を行った症例であり，FD留置が承認されているような大型脳動脈瘤内の流れは拍動に依存しないとされているため，本研究における血流解析では全て定常流解析を実施した^[101]．本研究では，次の4パターンにおける血流解析を実施した．

- (1) Basic : 血液物性と境界条件に文献値を使用するパターン
- (2) Blood property : (1) から血液物性を患者固有のものに変更したパターン
- (3) Inflow condition : (1) から境界条件を患者固有のものに変更したパターン
- (4) Both conditions : 患者固有血液物性及び境界条件双方を考慮したパターン

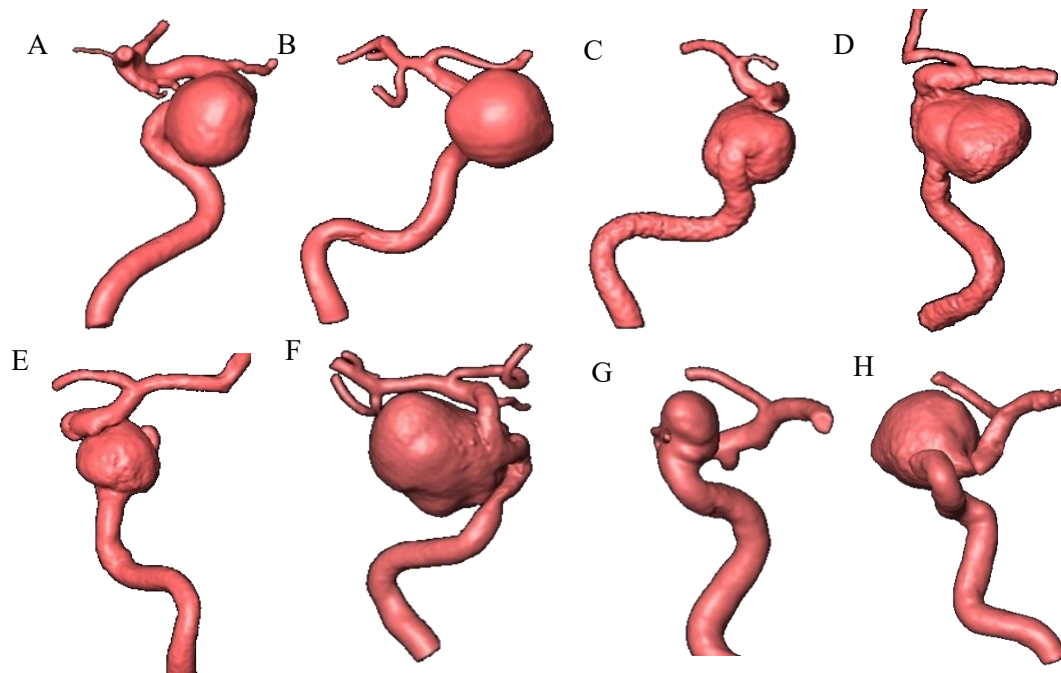


Fig. 6-1 Subjective cases for both blood sampling and flow extraction

また，本研究では FD 留置前後双方の状態における解析も行ったため，各症例に対して 8 種類の血流解析を行った．各解析パターンの概略図を図 6-2 に示す．血流解析を実施する際の手法は 1.2.2.項で示した手法に則って行われた．

		Measured blood properties from whole blood samples	
		Not included	Included
Extracted flow information from 4D-DSA	Not included	Basic Blood properties: reference Inflow condition: reference	Blood property Blood properties: patient-specific Inflow condition: reference
	Included	Inflow condition Blood properties: reference Inflow condition: patient-specific	Both conditions Blood properties: patient-specific Inflow condition: patient-specific

Fig. 6-2 Each simulation pattern and including conditions

次に、血流解析における条件に関して、文献値を用いる **Basic, Blood property**, 及び **Inflow condition** の 3 パターンに用いる文献値として、血液物性では密度 $1,050 \text{ kg/m}^3$, ニュートン粘度 $3.6 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ^[102, 103]を与えた。加えて、流入境界条件として、Ford ら ^[104]が報告した内頸動脈 (ICA) における拡張末期の質量流量 0.003465 kg/s を定常流として与えた。次に、患者固有血液物性では、第 2 章で示した落針式粘度計及び密度計を用いて血液物性を測定し、修正 Casson モデルを用いて血液粘度を数理モデル化した後に血流解析に導入した。続いて、流入境界条件に関しては、第 4 章で示した抽出プログラムを用いて 4D-DSA の生データから患者固有の拍動周期及び流速を抽出した。しかし、前述の通り本研究では定常解析のみを行い、文献値では拡張末期の流量を使用したため、抽出した流速の内、拡張末期に相当する最小流速を境界条件設定のために使用した。流出境界条件はすべての解析パターンで平均静圧 0 Pa に固定した。

本研究では 4 種類の解析パターンにおいて血行力学的パラメータをそれぞれ算出した。まず初めに、脳動脈瘤内部の空間平均流速 (V_{ane}) を算出した。本研究ではさらに、次の式で表される標準化脳動脈瘤内部平均流速 (NV_{ane}) を計算した。

$$NV_{ane} = \frac{V_{ane}}{V_{inlet}} \quad (6.1)$$

ここで、 V_{inlet} は脳動脈瘤の上流側 1 mm の位置に設置した断面における平均流速を表している。流速のパラメータに加えて、脳動脈瘤壁における平均壁面せん断応力 (WSS) を算出した。第 5 章では、脳動脈瘤が発生している母血管の WSS を用いて標準化を行ったが、本研究では母血管に FD が展開しているため、母血管の血管壁におけるパラメータは評価しない。最後に、第 1 章や第 5 章で調査した全圧損失係数 (PLc) を算出した。

最後に、本研究では **Basic** パターンを基準として、それぞれの解析パターンで上記の血行力学的パラメータがどれほど変化したのかを評価することとした。**Basic** パターンにおける血行力学的パラメータの値を 100% とした場合に、各解析パターンにおける血行力学的パラメータの変化率の絶対値をとることによって評価した。第 3 章でも述べたように、パラメータの変化率には正の変化と負の変化

が両方生じる可能性があるが、本研究では文献値のみを用いた Basic パターンを基準としてそれぞれの血行力学的パラメータがそれほど過大評価又は過小評価されるのかといった変化量に着目しているため、それぞれのパラメータ変化の絶対値をとることによって評価を行った。

6.3. 結果

6.3.1. 患者固有血液物性及び流入境界条件

密度計で測定した患者固有の血液密度の平均値は $1,042 \pm 2.87 \text{ kg/m}^3$ であった。図 6-3 に修正 Casson モデルを用いてモデル化した各患者の血液粘度を示す。本研究で取り扱った 8 症例における粘度の挙動に関して、症例 F ではどのせん断速度域でも他の症例と比較してその粘度の値が高かった。症例 F における粘度に関して、せん断速度が増加した場合の漸近値を計算すると $3.52 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ となった。対照的に、症例 C ではほぼすべてのせん断速度域で他の症例と比較してその粘度の値が小さかった。症例 C でも同様に、せん断速度が増加した場合の粘度の漸近値を計算すると、 $2.63 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ となった。また、低せん断速度領域における粘度の上昇に関しては、症例 F のようなせん断速度に関わらず比較的粘度が大きい症例では緩やかな増加を示しており、一方で症例 C のようにせん断速度に関わらず比較的小さい粘度を示す症例では急激な増加を示す傾向にあった。

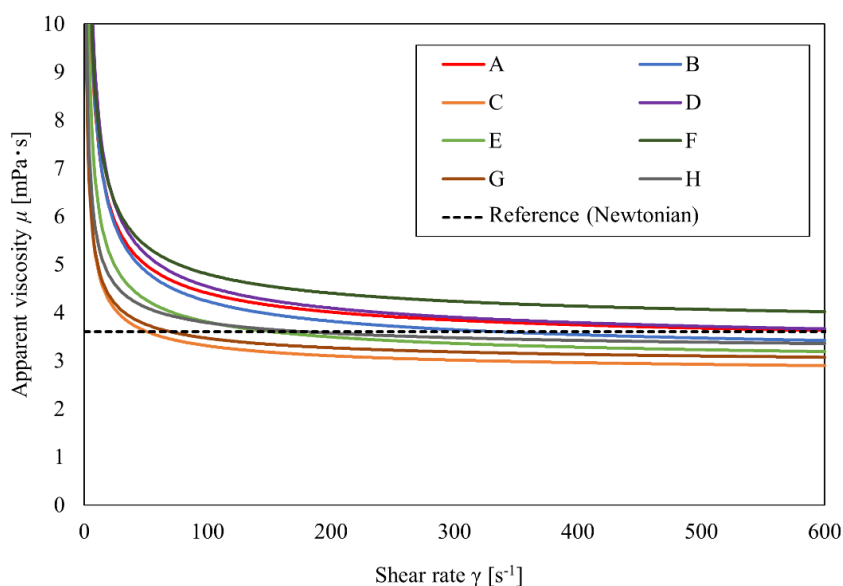


Fig. 6-3 Modelled whole blood viscosity for 8 patients

次に、4D-DSA から抽出した拍動中の拡張末期に相当する最小流速を図 6-4 に示す。抽出した拡張末期の流速では、症例 F における流速が他の症例と比較して大きくなっているおり、反対に症例 D では小さい値を示していることがわかる。この流速と、測定した血液密度、そして流入口の面積を利用して質量流量を算出した。算出した質量流量の値を表 6-1 にまとめ、グラフとして図 6-5 に示す。

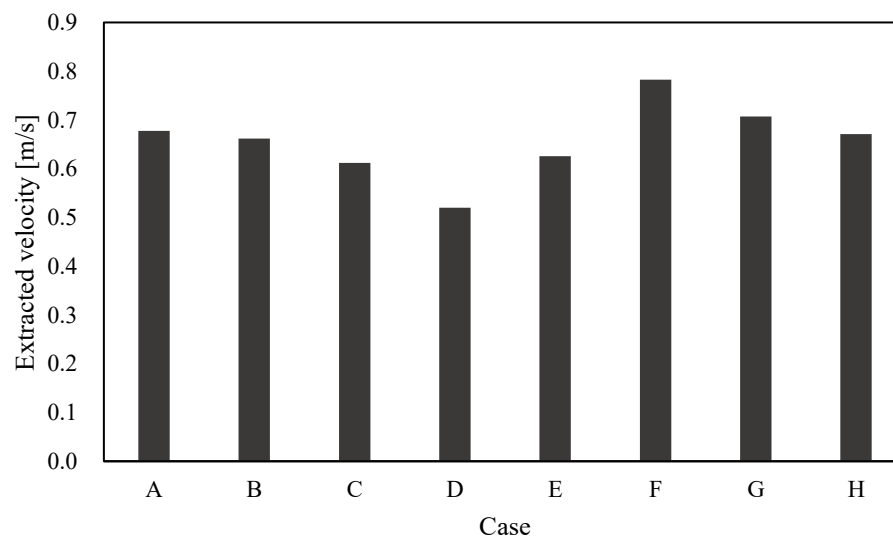


Fig. 6-4 Extracted velocity at diastole end from 4D-DSA

Table 6-1 Referenced and extracted inflow mass flow rate values

Inflow mass flow rate [$\times 10^{-3}$ kg/s]		
Reference	3.47	
Case	A	1.99
	B	2.87
	C	1.10
	D	4.29
	E	0.941
	F	4.53
	G	1.01
	H	2.42

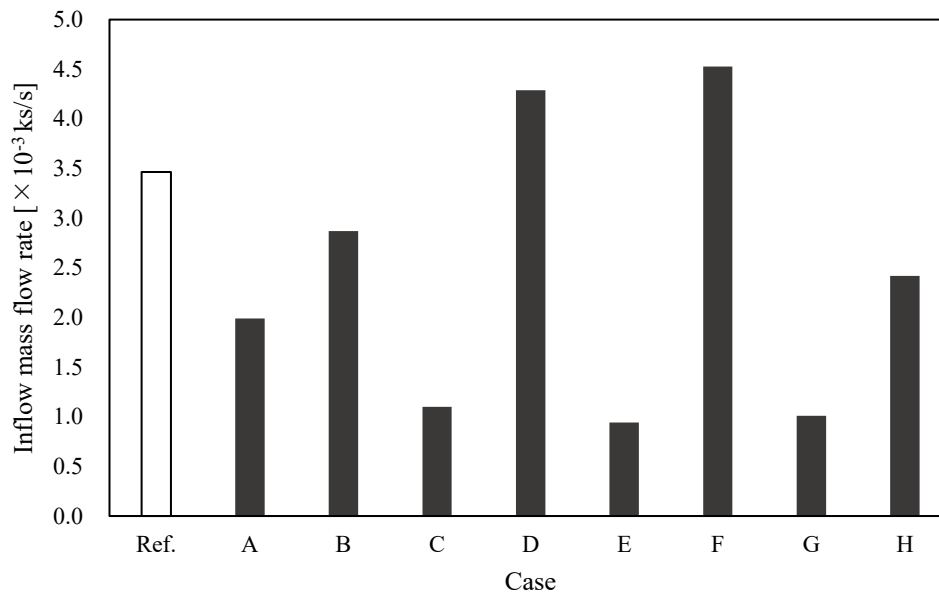


Fig. 6-5 Inflow mass flow rate from each case

ここで、図 6-4 ではすべての症例で比較的同じ程度の流速を示していたにも関わらず、図 6-5 ではそれぞれの症例で値のばらつきが大きくなっていることがわかる。また、図 6-4 において、症例 D は他の症例と比較して比較的小さい流速の値を示していたが、図 6-5 に示す質量流量では、その値が他の症例と比較して大きく、文献値よりも大きい値を示していることがわかる。加えて、図 6-4 では症例 A、症例 B について、症例 A における流速の値がわずかに大きくなっていたが、図 6-5 では症例 B における質量流量が、症例 A における質量流量よりも大きい値を示しており、図 6-4 で示された流速の値における傾向は、図 6-5 に示す質量流量の値には反映されていないことがわかる。患者の血液サンプルより測定した血液密度と図 6-3 に示す血液粘度を患者固有の血液物性値として、表 6-1 に示す症例 A～H の質量流量を、患者固有の流入境界条件の値として設定し、Basic パターン、Blood property パターン、Inflow condition パターン、Both conditions パターンの計 4 パターンの血流解析をそれぞれの症例に対して実施した。

6.3.2. 血行動態の変化

血流解析の結果得られた流れ場を確認するために、代表症例（症例 A）において、FD が展開している状態の 4 解析パターンにおける脳動脈瘤周辺の流線図を描写し図 6-6 に示す．それぞれの流線図を比較すると、図 6-6 (b) のように **Blood property** パターンでは、脳動脈瘤最奥部の流れ構造が **Basic** パターン（図 6-6 (a)）と異なっていることがわかる．しかし、**Inflow condition** パターン（図 6-6 (c)）では母血管の流速が流量の減少に伴い小さくなっており（図 6-5 中における症例 A の流入流量を参照）、脳動脈瘤内部の流速は前述の 2 パターンよりもさらに小さ

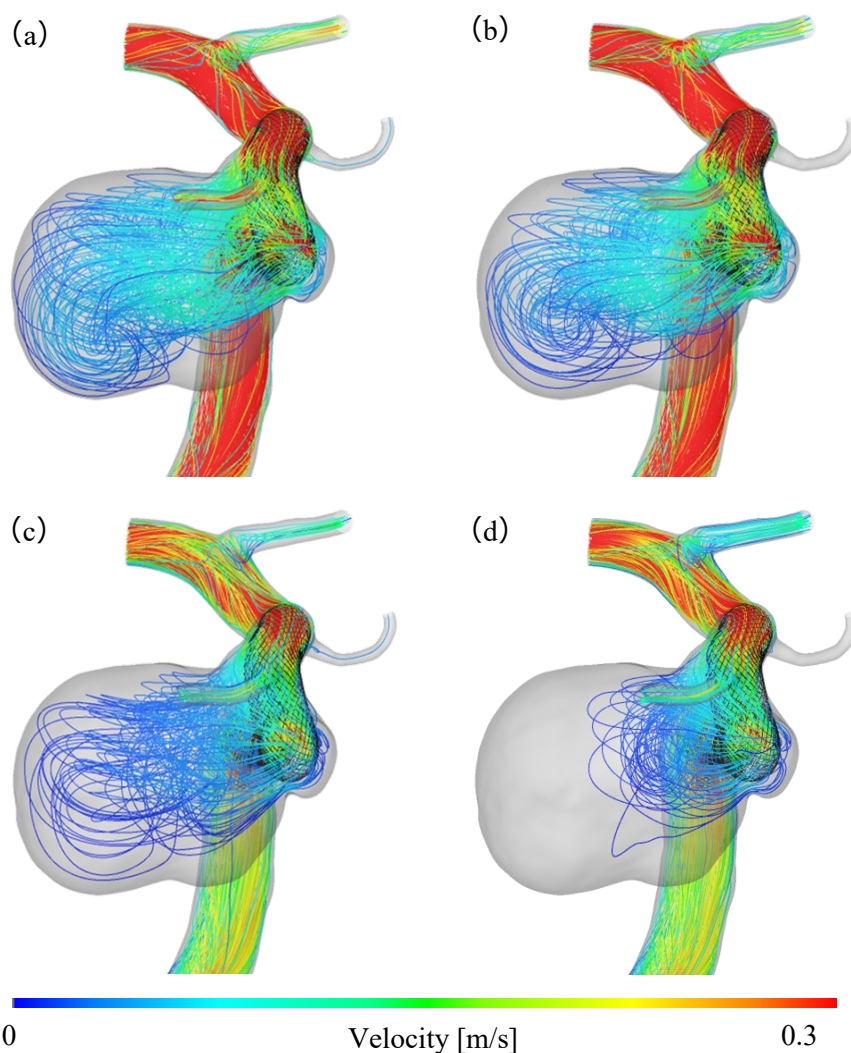


Fig. 6-6 Streamlines for case A in (a) Basic, (b) Blood property, (c) Inflow condition, and (d) Both conditions pattern

くなっていることがわかる．図 6-6 (d) に示すように **Both conditions** パターンでは流速と流れの構造の変化はより顕著になっており，脳動脈瘤内部ではその大半の領域で流れが停滞していると考えられる．詳しい流れの構造を見るため，各解析パターンに関して，鉛直断面における脳動脈瘤内部の流速ベクトルと，脳動脈瘤流入部の平均流速で標準化した流速の分布図を併記して図 6-7 に示す．図 6-6 で示したように，**Basic** パターン（図 6-7 (a)）と比較して，**Blood property** パターン（図 6-7 (b)）では瘤最奥部での流速が低下していることがわかる．一方，これらの解析パターンにおいては瘤最奥部で流速ベクトルが渦を描く挙動をそれぞれ示している（図 6-7 中に矢印で示す）．**Inflow condition** パターン（図 6-7 (c)）でも弱い渦構造が確認されているが，これらの解析パターンとは対照的に，**Both condition** パターン（図 6-7 (d)）では瘤最奥部でベクトルが確認できず，流れが停滞しており，渦構造も示していないといった流れの特徴が現れている．

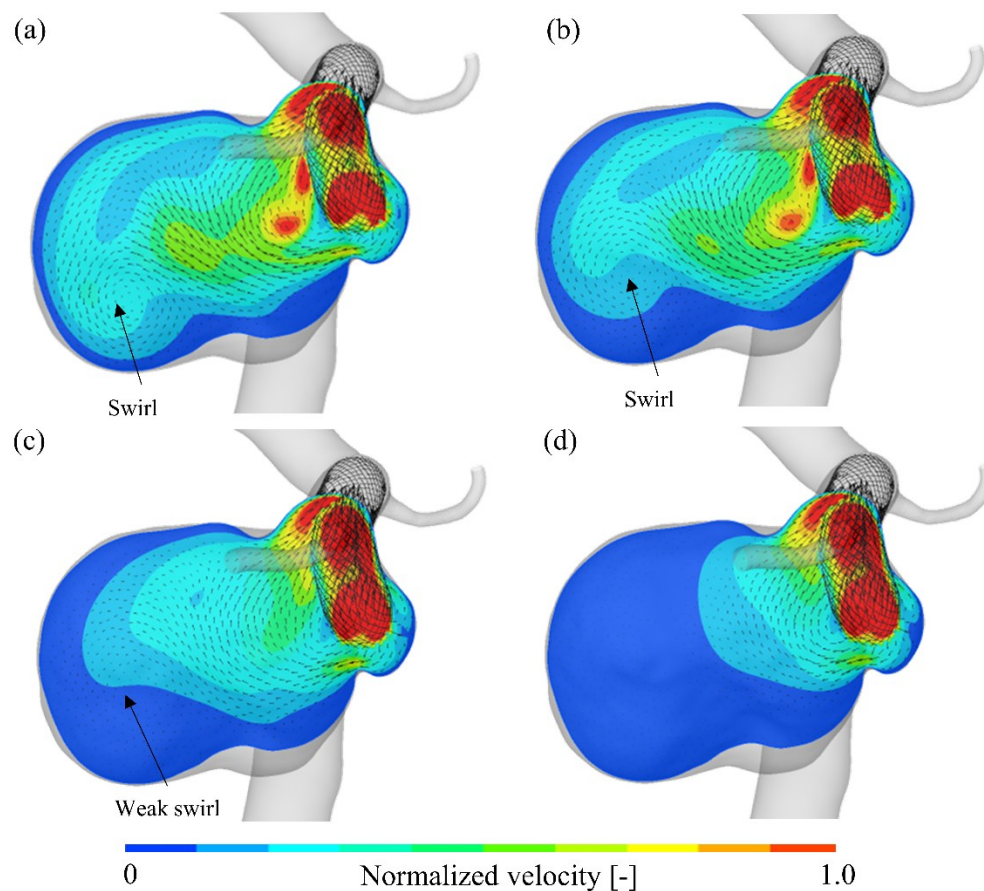


Fig. 6-7 Velocity vectors at a perpendicular plane in (a) Basic, (b) Blood property, (c) Inflow condition, and (d) Both conditions pattern

次に、症例 A において FD が展開している場合の WSS 分布図を図 6-8 に示す。 WSS のコンター図を比較すると、Basic パターン (図 6-8 (a)) と Blood property パターン (図 6-8 (b)) では、その WSS の値や分布に大きな違いは見られなかった。しかし、Inflow condition パターン (図 6-8 (c)) 及び Both conditions パターン (図 6-8 (d)) では前述の 2 パターンと比較して WSS の値が減少していることがわかる。また、これらの 2 パターンにおいてその値や分布は大きく変化していないことがわかる。

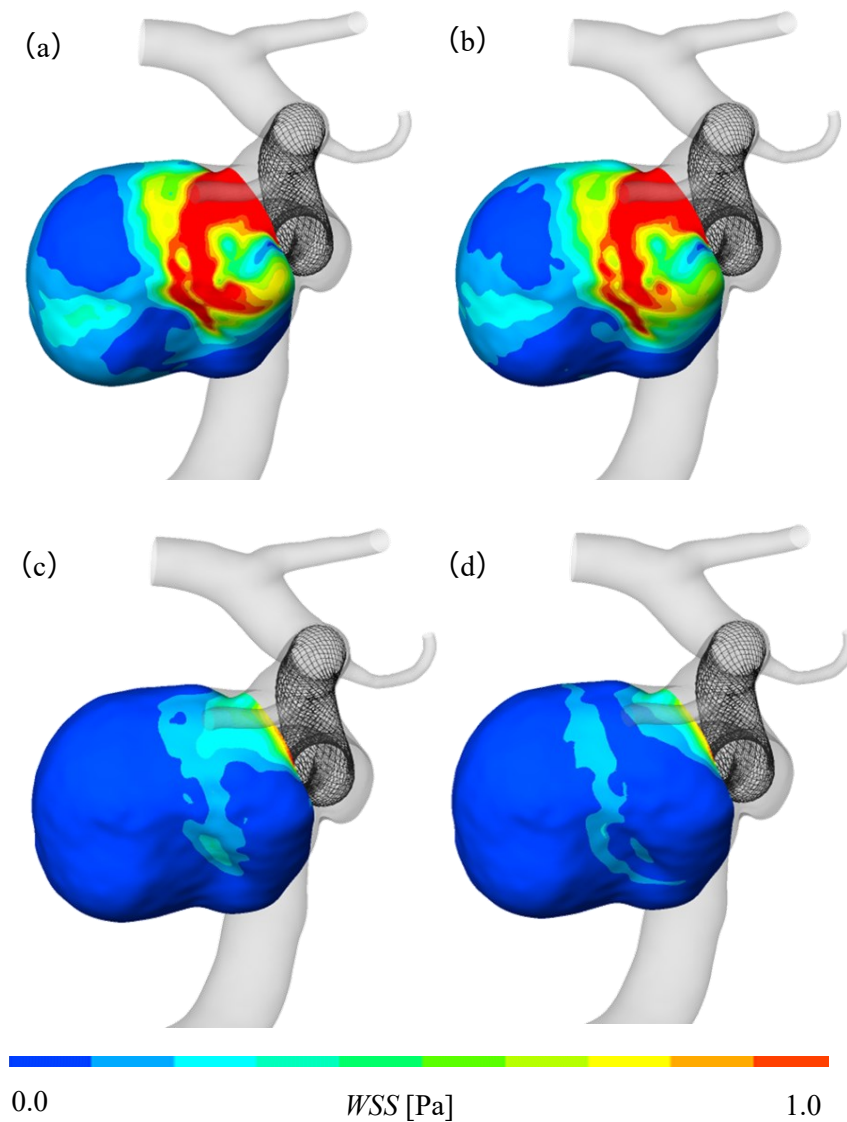


Fig. 6-8 WSS contour map for case A in (a) Basic, (b) Blood property, (c) Inflow condition, and (d) Both conditions pattern

6.3.3. 血管造影画像と流れの様子と比較

得られた流れ場の再現性を確認するために、それぞれの症例について、手術当日の FD 留置直後に撮影された血管造影画像と、各解析パターンにおける流線図との比較を行う。なお、症例 B, G, H に関しては FD 留置の際にコイル塞栓術も同時に行われたため、血管造影画像中にコイルが写っていることに注意されたい。

初めに、症例 A に関する流線図と血管造影画像を図 6-9 に示す。血管造影画像では血流解析領域と臨床上の FD の位置をそれぞれ実線で図示する。症例 A の血管造影画像中では、造影剤が脳動脈瘤に入り込まずに FD 周辺にとどまっている（図 6-9 (b) 破線で図示）。この様子は、Both conditions パターンのみで特徴的だった流れ場の偏り（図 6-9 (a4) 破線で図示）と類似している。

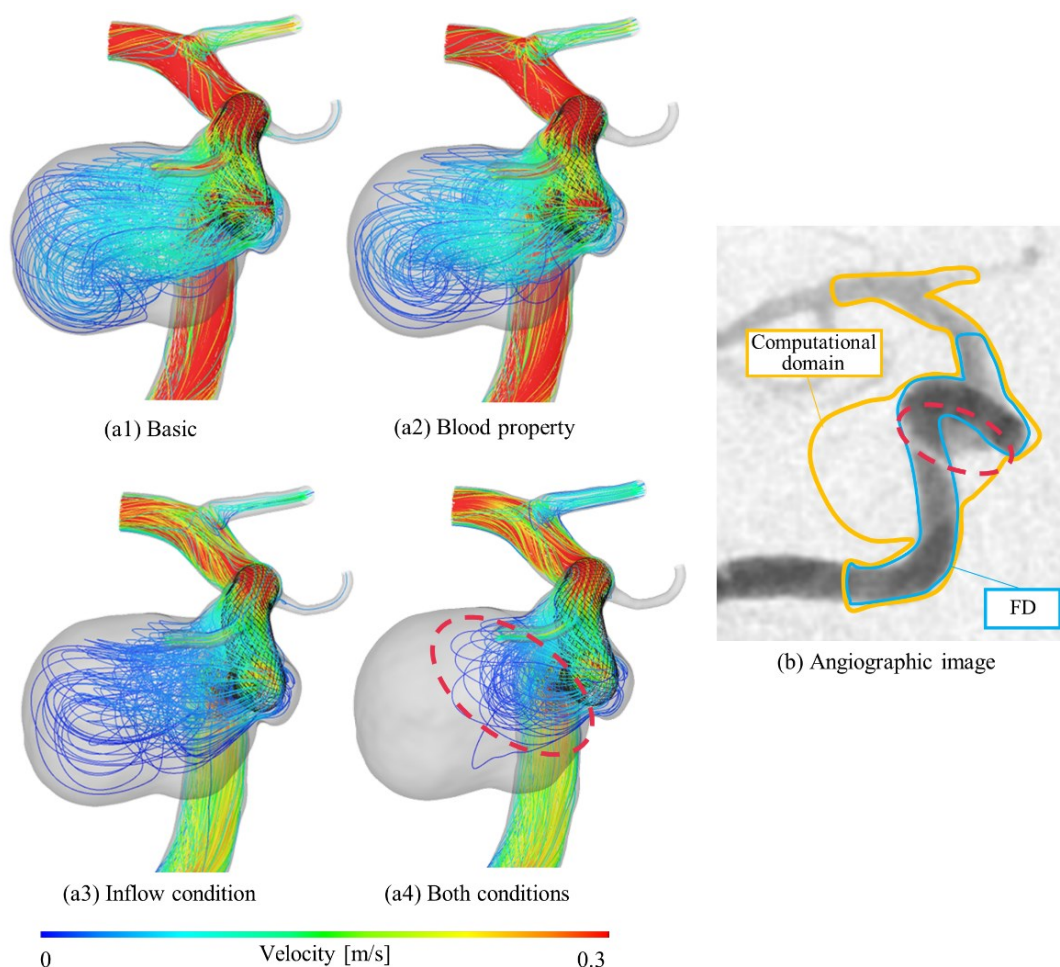


Fig. 6-9 Comparison of angiographic images to streamlines of simulations (Case A)

続いて、症例 B に関してそれぞれの解析パターンにおける流線図と血管造影画像を図 6-10 に示す。流れの特徴として、脳動脈瘤に流入する流れは全て母血管及び FD が湾曲するような箇所より生じていた（図 6-10 (a1) にその位置を破線で示す）。また、各解析パターンに対する脳動脈瘤全体の流れは大きく変化しておらず、症例 A で見られたような大規模なよどみ領域は見られなかった。血管造影画像中では、脳動脈瘤内部のほとんどをコイルが占めており、血流の様子は確認できなかった。

次に、症例 C について、それぞれの解析パターンにおける流線図と血管造影画像を図 6-11 に示す。初めに、この症例では患者固有の流入境界条件として与えた質量流量が文献値と比較して小さいため（図 6-5 参照）、Inflow condition パターン及び Both conditions パターンにおける母血管並びに脳動脈瘤内部の流速の値は小さくなっていることが伺える。また、脳動脈瘤内部の流れの様子は、流入境界条件に文献値を適用した Basic パターンと Inflow condition パターンにおいて、脳動

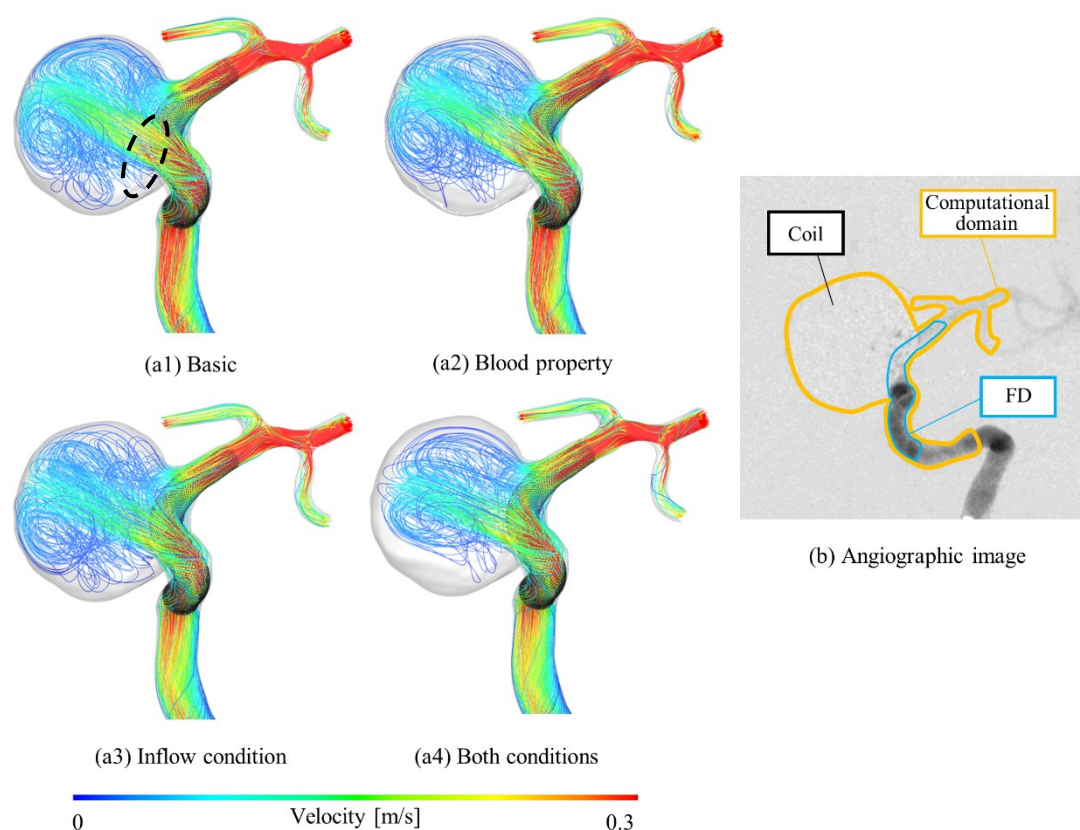


Fig. 6-10 Comparison of angiographic images to streamlines of simulations (Case B)

脈瘤内部に流入した流れが脳動脈瘤壁に衝突し、脳動脈瘤内部に渦を描くような構造をとろうとしている傾向にあった（図 6-11 (a1) に矢印にて流れの向きを図示）。一方で、流入境界条件を患者固有の値に設定した **Inflow condition** パターンと **Both conditions** パターンでは、渦を描くような構造は見られず、脳動脈瘤内部へ流入した流れは、弧を描きながら母血管側へ合流するような構造を示している（図 6-11 (a3) に矢印にて図示）。血管造影画像中における造影剤の挙動は、造影剤が **FD** 周辺にとどまって脳動脈瘤内部に入り込まないような特徴を示しており、渦を描くような挙動は示していなかった。

次に、症例 D について、各解析パターンにおける流線図と血管造影画像を図 6-12 に示す。各解析パターンにおける流れの特徴は大きく変化しておらず、共通して **FD** が屈曲している箇所から脳動脈瘤内部に流れが流入しているといった構造

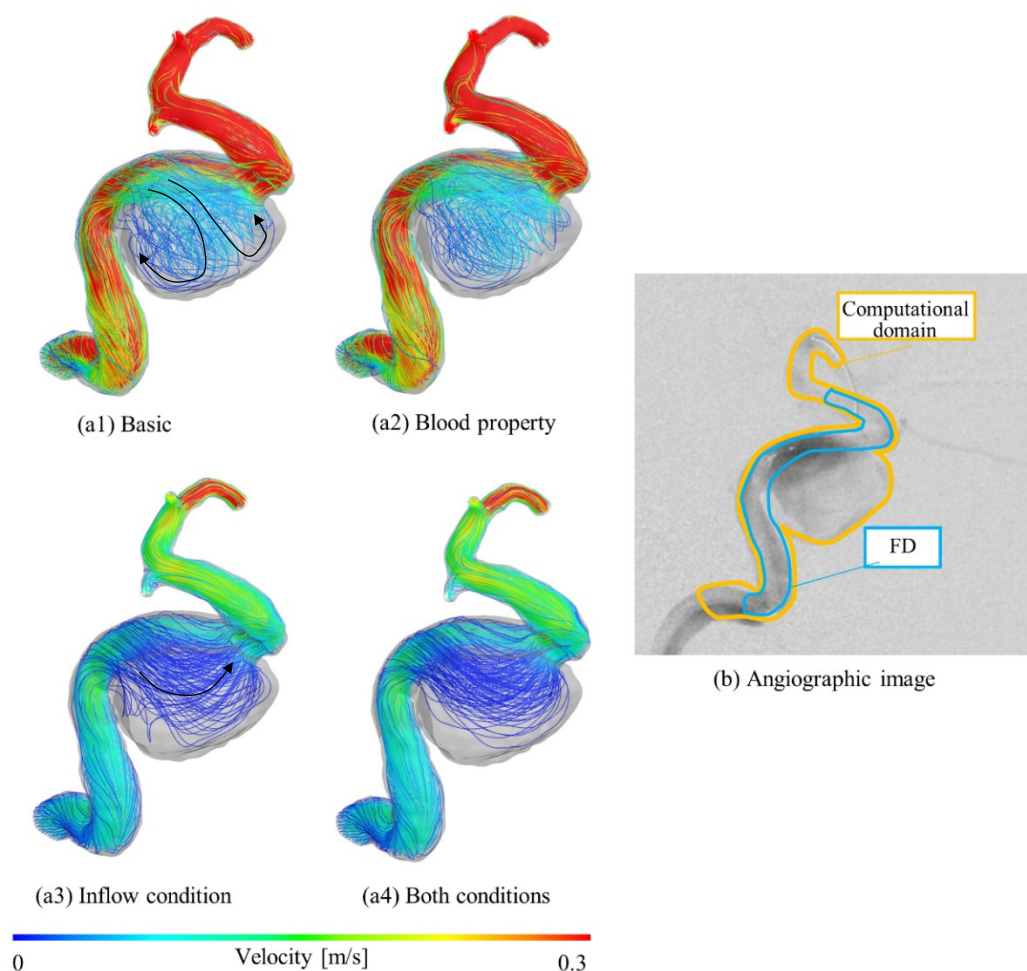


Fig. 6-11 Comparison of angiographic images to streamlines of simulations (Case C)

を示している（図 6-12 (a4) に流れの向きを図示）。この流れの特徴的な構造は血管造影画像中にも存在し，FD 屈曲部より造影剤が脳動脈瘤内部に流れ込んでいく様子が確認された（図 6-12 (b) に造影剤の流れの向きを図示）。

続いて，症例 E について各解析パターンにおける流線図と血管造影画像を図 6-13 に示す．図 6-5 より症例 E において患者固有の流入境界条件として与えた質量流量は文献値のものと比較して小さかったため，Inflow condition パターンと Both conditions パターンにおける流速は，Basic パターンや Blood property パターンと比較して全体的に減少していることがわかる．また，これら 2 つの解析パターンにおける脳動脈瘤内部の流れの様子もそれぞれ異なっていることがわかる．Basic パターンや，Blood property パターンでは，FD の屈曲部から脳動脈瘤内部に流入した流れが，脳動脈瘤壁を沿った弧を描くような構造を示していることがわかる

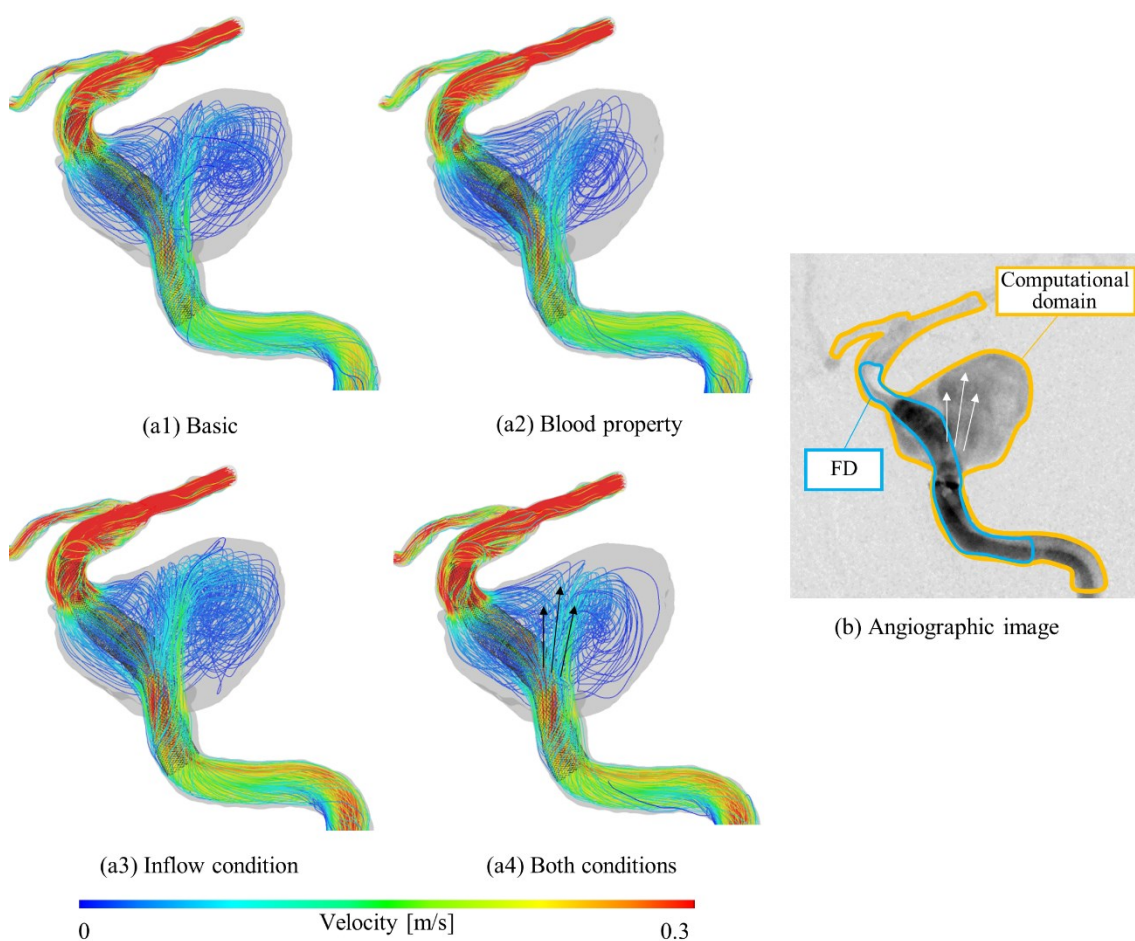


Fig. 6-12 Comparison of angiographic images to streamlines of simulations (Case D)

(図 6-13 (a1) に矢印にて示す)。一方で、特に **Both conditions** パターンでは、症例 A の **Both conditions** パターンで見られたような流れのよどみ領域が存在していることがわかる。一方、血管造影画像中における造影剤の挙動は、造影剤が FD の屈曲部周辺にとどまっているような特徴を示しており (図 6-13 (b) において破線で示す)、この特徴的な構造は、前述した **Both conditions** パターンにおいて観測された流線の様子と類似していると考えられる (図 6-13 (a4) において破線で示す)。

次に、症例 F について各解析パターンにおける流線図と血管造影画像を図 6-14 に示す。図 6-5 に示すように、症例 F における患者固有の質量流量の値は、本研究で取り扱った症例の中で最も大きかったが、流入境界条件を患者固有のものに

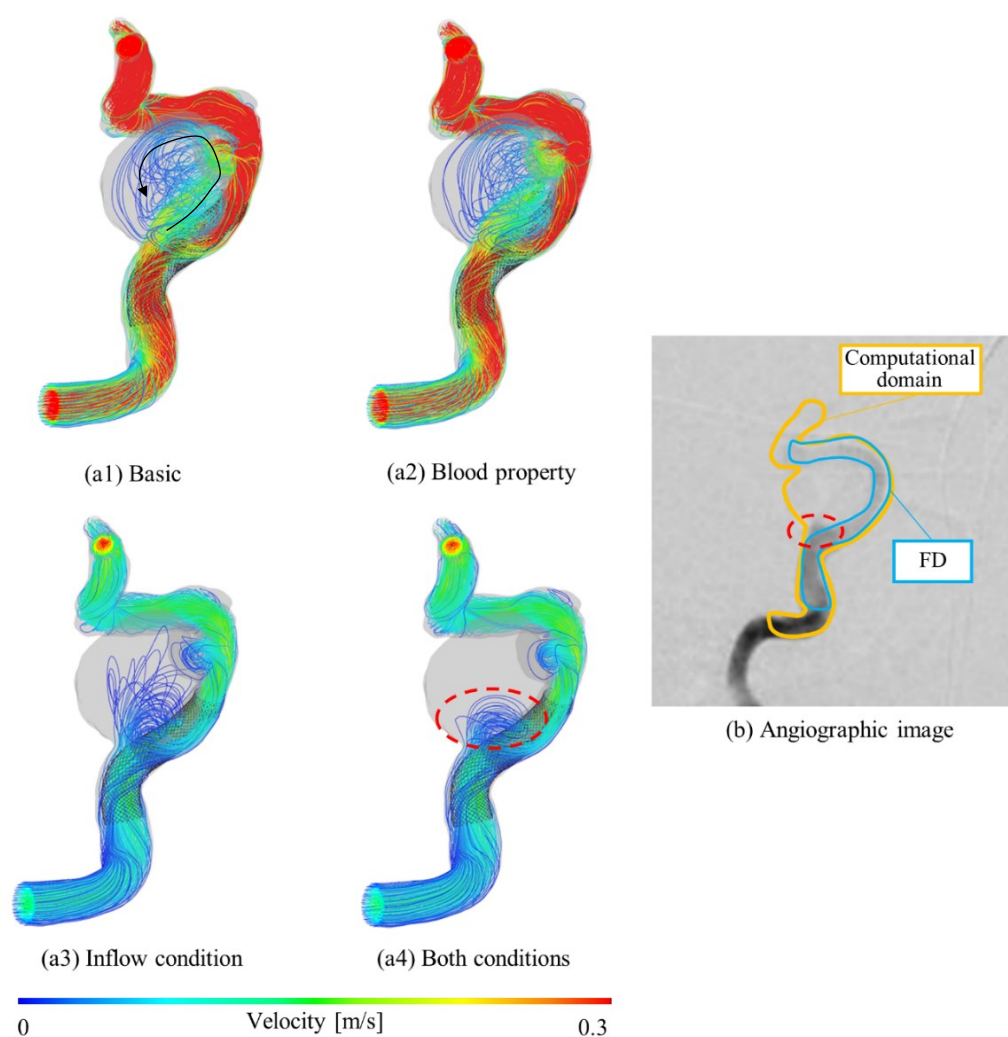


Fig. 6-13 Comparison of angiographic images to streamlines of simulations (Case E)

変更した Inflow condition パターンや Both conditions パターンにおいても、流れの様子は大きく変化しておらず、すべてのパターンで共通して FD の屈曲部から脳動脈瘤内部に血流が流れ込んでいる様子にあった（図 6-14 (a4) に矢印にて流れの方向を図示）。一方、血管造影画像中における造影剤の挙動も FD の屈曲部から脳動脈瘤内部に血流が流れ込むような様子（図 6-14 (b) に矢印にて流れの方向を図示）を示しており、症例 F に関しては 4 つの解析パターンにおいて血管造影画像中における造影剤の流れと定性的に類似した特徴を示していた。

続いて、症例 G について、各解析パターンにおける流線図と血管造影画像を図 6-15 に示す。なお、症例 G は FD 留置時にコイル塞栓術も並行して行われた症例であるため、血管造影画像中の脳動脈瘤領域にはコイルが存在しており、脳動脈

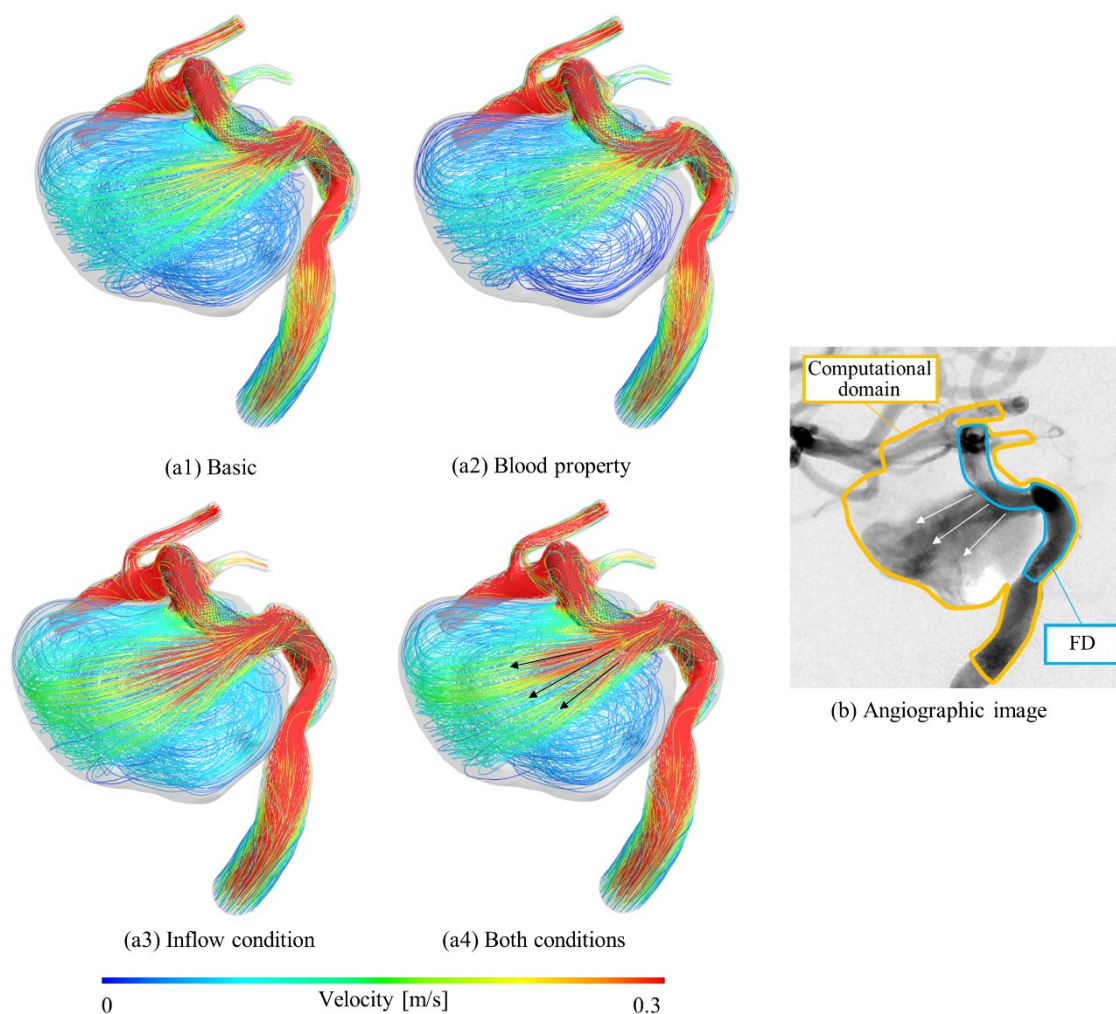


Fig. 6-14 Comparison of angiographic images to streamlines of simulations (Case F)

瘤内部に流入する造影剤の挙動は確認できなかった．図 6-5 より，症例 G における患者固有の質量流量の値は文献値よりも小さいことがわかり，**Inflow condition** パターンおよび **Both conditions** パターンにおける流速の値は総じて小さくなっている．一方で，脳動脈瘤内部に流入する流れの様子は，どの解析パターンにおいても，母血管および FD が湾曲している箇所の大彎側から流入している様子が確認されており（図 6-15 (a1) に矢印にて流れの方向を図示），流れの構造に大きな変化は見られなかった．

最後に，症例 H に関して，各解析パターンにおける流線図と血管造影画像を図 6-16 に示す．症例 H も症例 G と同様に FD 留置時にコイル塞栓術が並行して行われた症例であるため，血管造影画像中の脳動脈瘤領域ではコイルがその大半を占めており，脳動脈瘤内部に流入する造影剤の挙動は確認できなかった．また，各

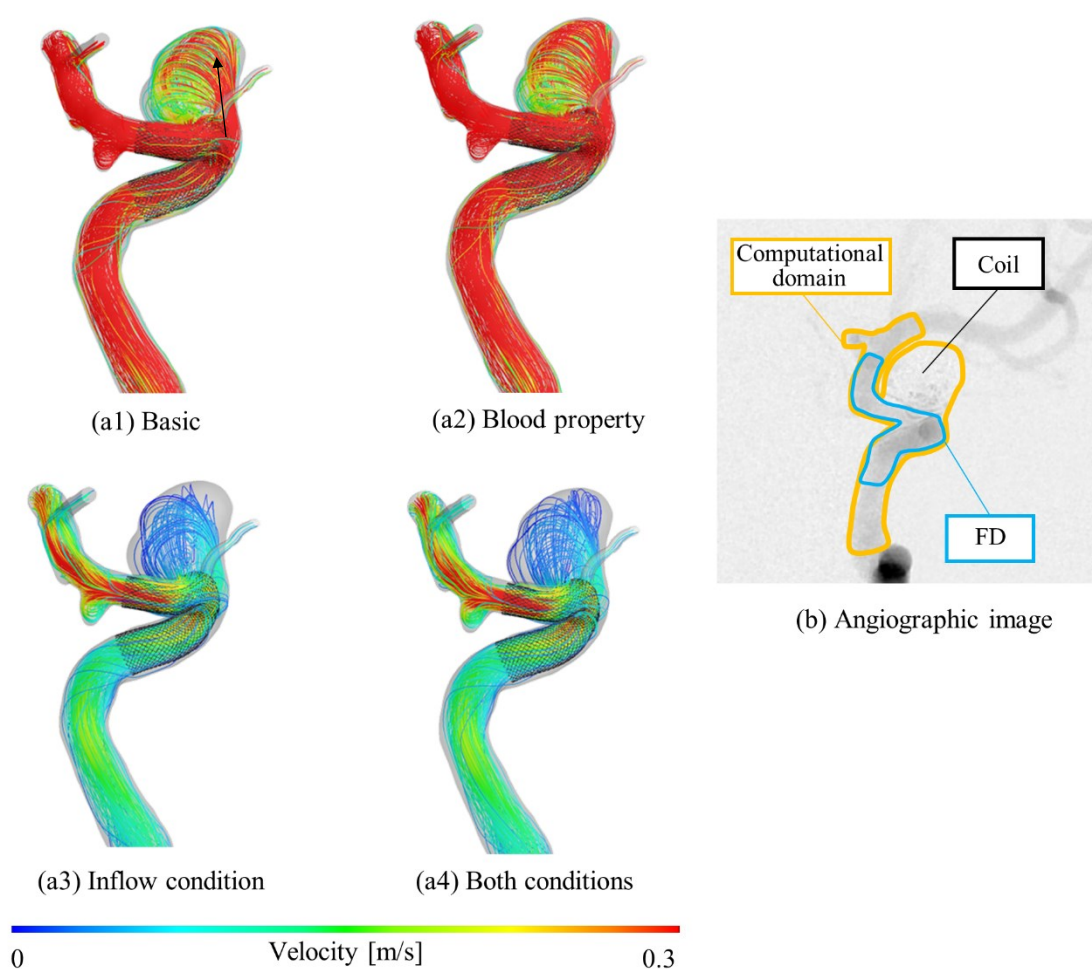


Fig. 6-15 Comparison of angiographic images to streamlines of simulations (Case G)

解析パターンにおける流れの様子は、FD 屈曲部から脳動脈瘤内部に流れが流入する特徴がすべてのパターンで確認された。加えて、脳動脈瘤領域に流入した流れは、脳動脈瘤壁に沿って渦を描くような構造を示していた（図 6-16 (a1) および (a3) に矢印にて流れの方向を図示）。

血管造影画像と血流解析の結果得られた流れ場の定性的な比較を行った結果、特に **Both conditions** パターンで特異的な流れの様子を示した症例 A や症例 E においては、その流れの特徴と血管造影画像中の造影剤の挙動が類似していることが明らかとなった。また、血流解析パターンによって流れの様子が大きく変化しなかった症例 D や症例 F においても、流れの様子は血管造影画像中の造影剤の挙動と類似していた。したがって、脳動脈瘤に対する血流解析において、文献値のみを導入した場合でも実際の血管内を流れる血流の様子と類似した流れ場を示す症

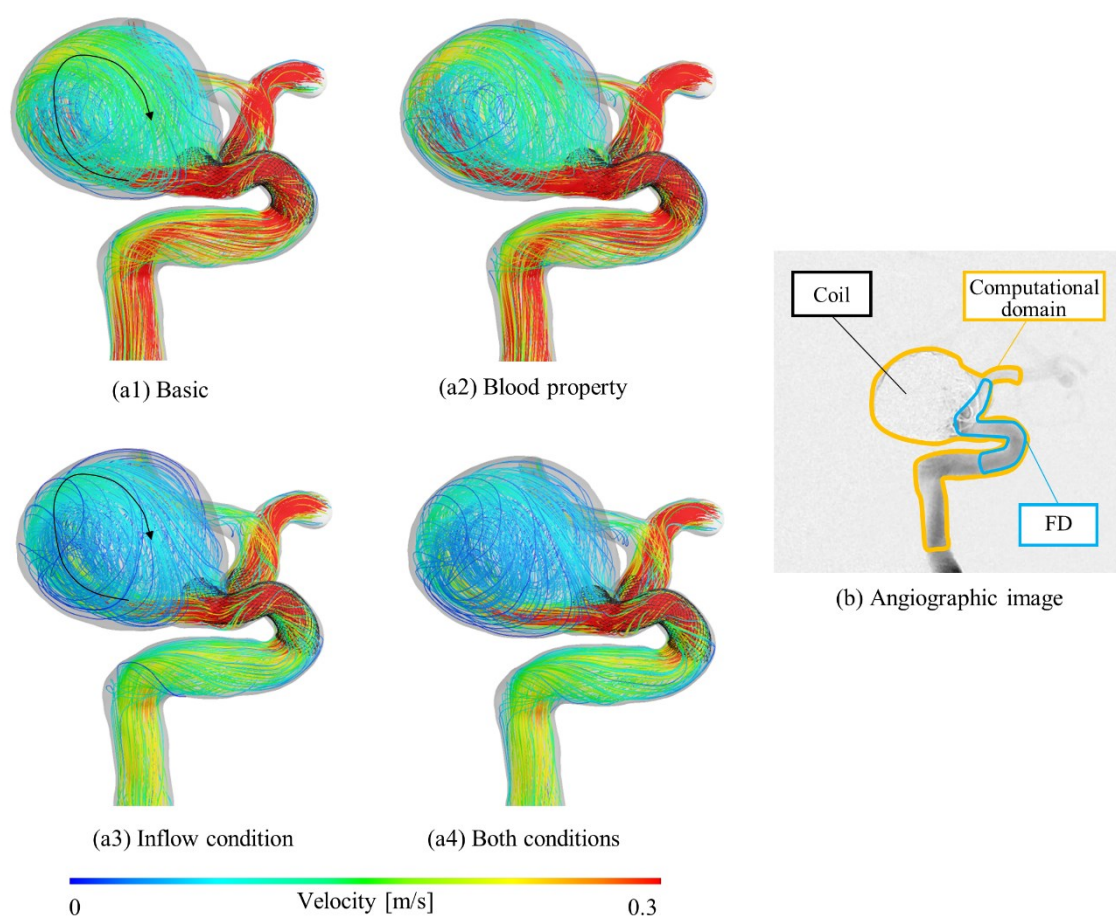


Fig. 6-16 Comparison of angiographic images to streamlines of simulations (Case H)

例も存在していたが、血液物性と流入境界条件を双方の値を患者固有の値とすることで、更に多くの症例で血管内を流れる血流の様子と定性的に一致した流れ場を再現することができることが明らかとなった。このことは、患者固有の血液物性と流入境界を導入した血流解析ではより再現性の高い流れの様子を得ることができることを具体的に示しているものと考えられる。

6.3.4. 血行力学的パラメータの変化

続いて、各解析パターンにおける血行力学的パラメータの変化について示す。まず初めに、脳動脈瘤内部の平均流速 V_{ane} に関して、Basic パターンを基準として各解析パターンの平均絶対変化率と標準偏差（standard deviation : SD）を計算して表 6-2 に示す。また、それぞれの解析パターンにおいて、 V_{ane} に対する各症例の絶対変化率をグラフとして図 6-10 に示す。

Table 6-2 Absolute change rate in V_{ane} for each pattern

FD		Not deployed			Deployed		
Pattern		Blood property	Inflow condition	Both conditions	Blood property	Inflow condition	Both conditions
Absolute	ave.	4.21	52.7	53.6	13.1	59.6	64.0
change rate [%]	SD	4.65	24.0	27.9	8.95	26.2	27.2

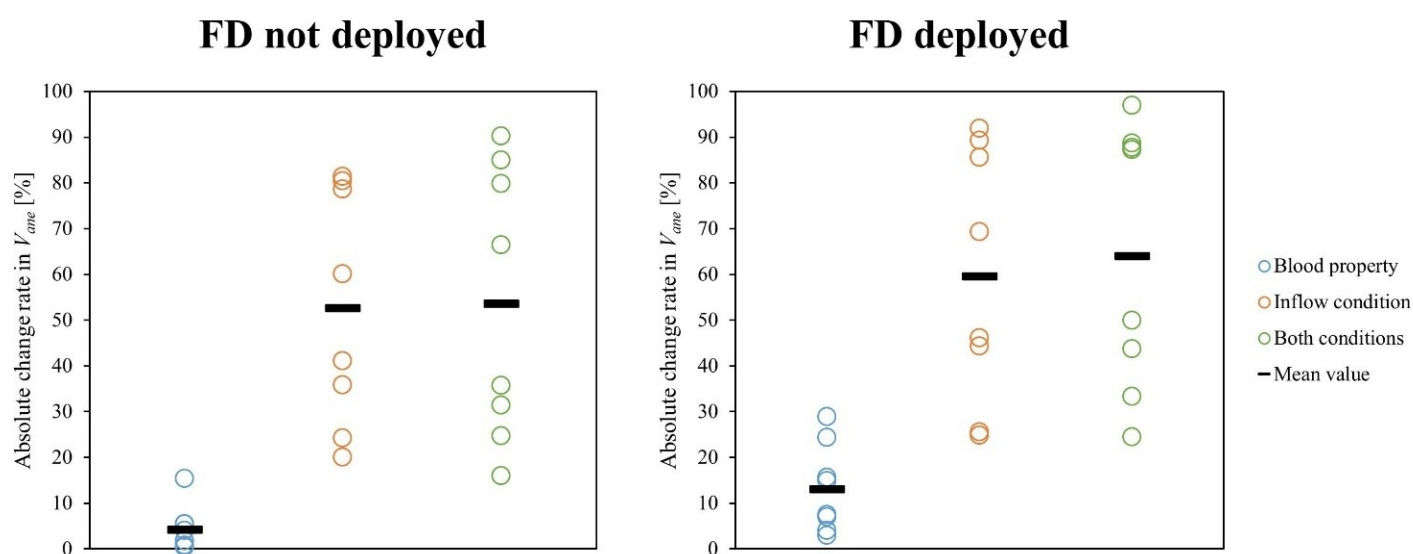


Fig. 6-17 Absolute change rate in V_{ane} (left: w/o FD, right: w/ FD)

流速に対する変化率は、第3章と同様に、FDが展開している場合でその値がより大きくなっていることがわかる。また、それぞれの解析パターンにおける変化率を比較すると、FDが展開している場合、Blood property パターンで平均 13.1%，Inflow condition パターンで平均 59.6%，Both conditions パターンで平均 64.0%となっており、血液物性よりも流入境界条件による影響の方がより大きいことがわかる。さらに、これら双方を考慮した場合の変化率は、他の解析パターンと比較しても大きくなっていることがわかる。

次に、標準化脳動脈瘤内部平均流速 NV_{ane} に関しても V_{ane} と同様に Basic パターンを基準とした際の各解析パターンにおける絶対変化率と標準偏差を計算して表 6-3 に示す。また、図 6-11 にそれぞれの解析パターンにおける NV_{ane} の絶対変化率をそれぞれ示す。

Table 6-3 Absolute change rate in NV_{ane} for each pattern

FD		Not deployed			Deployed		
Pattern		Blood property	Inflow condition	Both conditions	Blood property	Inflow condition	Both conditions
Absolute	ave.	3.80	17.4	25.9	13.1	34.0	48.0
change rate [%]	SD	4.75	14.1	22.4	9.29	25.0	27.3

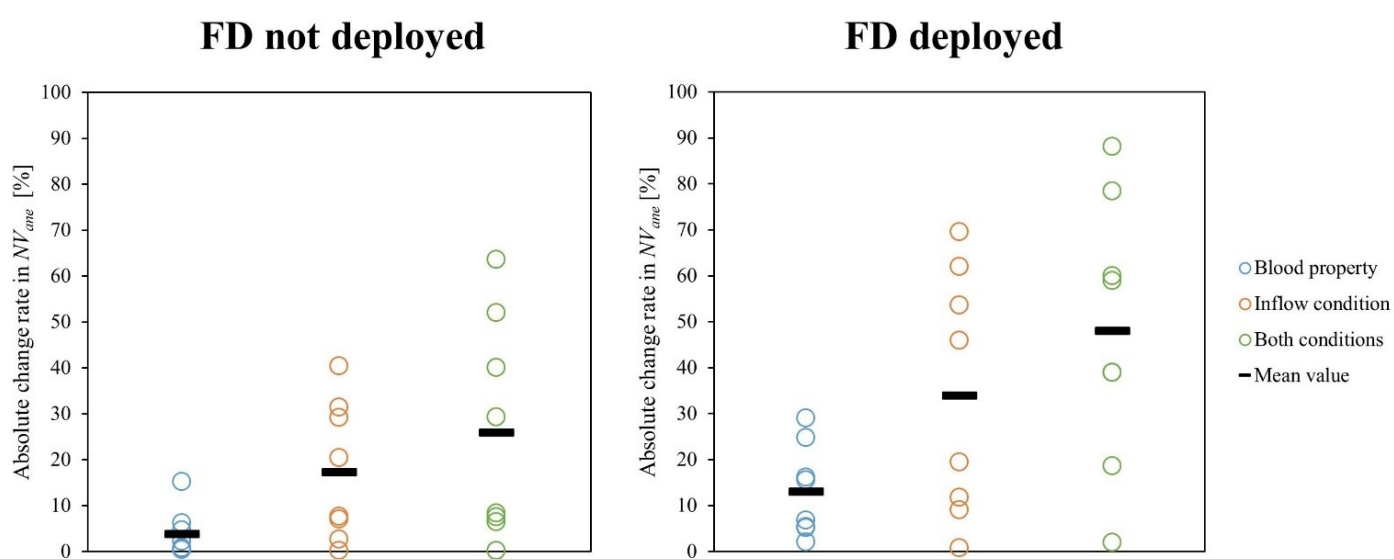


Fig. 6-18 Absolute change rate in NV_{ane} (left: w/o FD, right: w/ FD)

表 6-3 に示した NV_{ane} の絶対変化率も、表 6-2 に示した V_{ane} のものと同様に、FD が展開している状態ではより大きくなる傾向にあり、FD が展開している状態において、平均絶対変化率は Blood property パターンで 13.1%, Inflow condition パターンで 34.0%, Both conditions パターンでは 48.0%となった。 $NV_{aneurysm}$ はパラメータの定義として、母血管の平均流速と脳動脈瘤内部の平均流速の比であるため、この値が大きく変化していることは、前述の比の値が大きく変化しており、これは脳動脈瘤内部の流れの構造そのものが変化している可能性を示している。

続いて、壁面せん断応力 WSS に関しても流速に関するパラメータと同様にそれぞれの解析パターンについて、Basic を基準とした場合のパラメータの絶対変化率と標準偏差を計算し、表 6-4 に示す。また、各解析パターンにおけるそれぞれの症例における絶対変化率を図 6-12 に示す。

ここで、Blood property パターンにおいて、 WSS の絶対変化率は、FD が展開し

Table 6-4 Absolute change rate in WSS for each pattern

FD		Not deployed			Deployed		
Pattern		Blood property	Inflow condition	Both conditions	Blood property	Inflow condition	Both conditions
Absolute	ave.	3.15	65.8	65.5	7.25	72.2	73.3
change rate [%]	SD	2.66	22.6	20.4	5.38	26.0	21.8

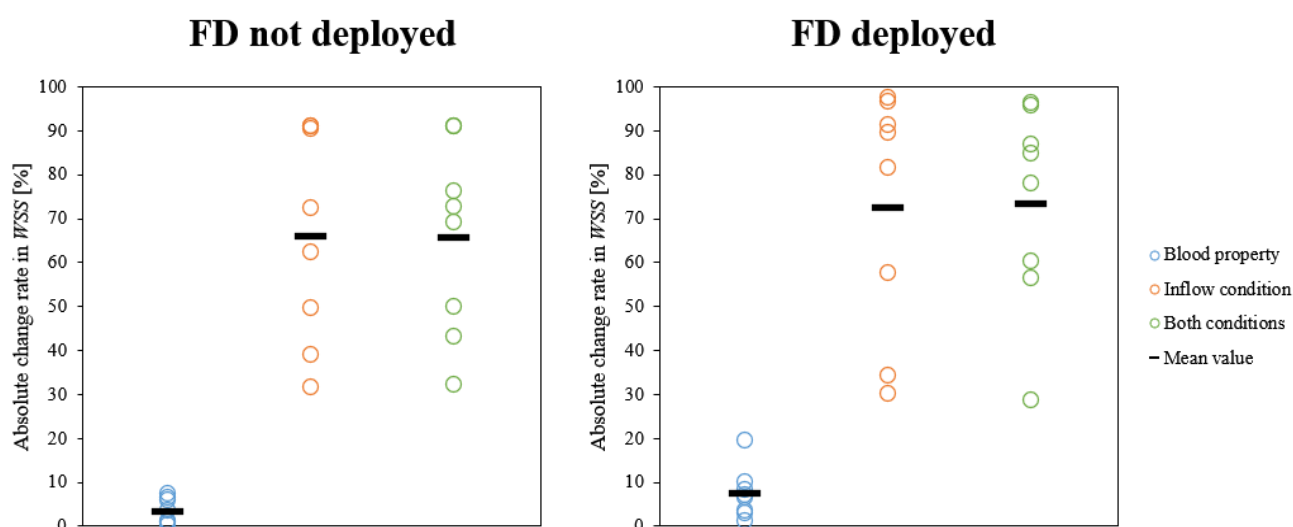


Fig. 6-19 Absolute change rate in WSS (left: w/o FD, right: w/ FD)

ていない場合、平均で 3.15%と小さかった。ただし、FD が展開している場合では 7.25%に増加していた。Inflow condition パターンや Both conditions パターンなど、流入境界条件が変化する解析パターンにおいて、絶対変化率は前述の変化率とは異なっており、FD が展開時の Both conditions パターンでは絶対変化率が平均 73.3%となっていた。流速に関するパラメータとは異なり、FD を展開していない場合の、Inflow condition パターンにおける絶対変化率が、他の解析パターンと比較して大きかった。また、Both conditions パターンとの差は小さく、この 2 パターンにおける絶対変化率の関係は FD が展開した場合でも見られ、両パターンにおける絶対変化率の差はほとんどないことがわかる。

最後に、 PLc に関して、他の血行力学的パラメータと同様に Basic パターンを基準とした場合の絶対変化率と標準偏差を計算し、表 6-5 に示す。また、各解析パターンにおいて、各症例の絶対変化率をまとめ、図 6-13 に示す。表 6-5 に示し

Table 6-5 Absolute change rate in PLc for each pattern

FD		Not deployed			Deployed		
Pattern		Blood property	Inflow condition	Both conditions	Blood property	Inflow condition	Both conditions
Absolute	ave.	2.57	21.7	20.3	1.97	23.1	19.8
change rate [%]	SD	2.37	20.8	21.2	1.10	18.1	15.6

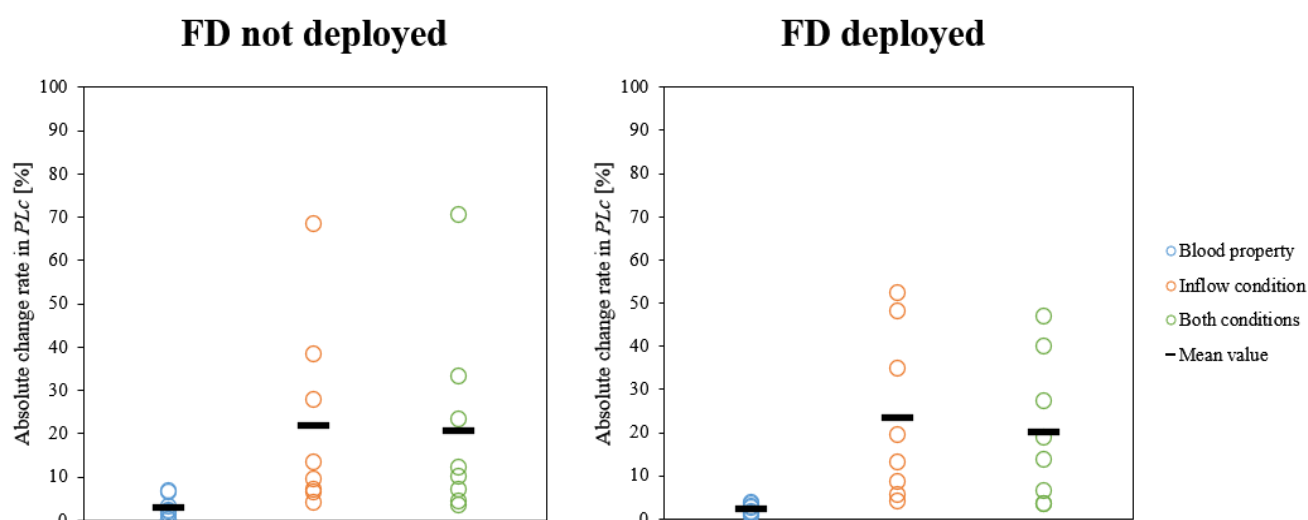


Fig. 6-20 Absolute change rate in PLc (left: w/o FD, right: w/ FD)

た各解析パターンにおける PLc の絶対変化率は、Blood property パターンで平均して 3%以下と、ほとんど変化していないことがわかる。しかし、流入境界条件が変わる Inflow condition パターンと Both conditions パターンではその値が平均して約 20%となっており、Blood property パターンと比較してその絶対変化率が大きくなっていることがわかる。

次に、代表症例である症例 A における PLc を評価するために、Basic パターンにおける PLc の値を 100%としたときの各解析パターンにおける PLc の値の比をとって、図 6-14 に示す。代表症例である症例 A では、Blood property パターンにおける PLc の比は、FD の有無に関わらずほぼ 100%となっており、これは Basic パターンにおける値と比較してほとんど変化していないことを示している。対して、Inflow condition パターンにおいては、その値が約 110%になっており、これは PLc が患者固有の境界条件を導入した影響で増加したことを示している。また、Blood property パターンでは FD の有無と PLc の変化にはあまり差が無かったが、Inflow condition パターンでは、FD が展開している状態の方が PLc の変化がより大きくなっており、流入境界条件を変更したことにより全圧損失が大きくなっていることを意味している。また、Both condition パターンにおいても、 PLc の比は 110%程度になっており、Inflow condition パターンと比較しても大きな差は見られなかった。また、この解析パターンにおいても同様に、FD が展開している場合は PLc の比がより大きくなる傾向にあった。

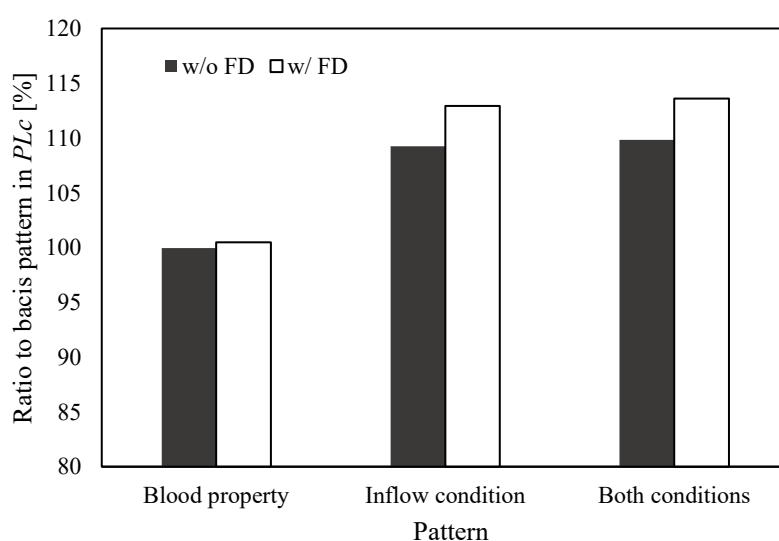


Fig. 6-21 Ratio of PLc value for each pattern

6.4. 考察

6.4.1. 患者固有の流入境界条件の精査

本研究では 4D-DSA から患者固有の境界条件となる拡張末期の流速を抽出した。本項では、先行研究で示された測定値と抽出した流速との比較を行い、その妥当性について検証する。ここでは Kaszczewski ら^[165]が報告した超音波ドップラー流速計を用いた ICA に対する測定結果を参考にする。Kaszczewski らはこの報告で、ICA における流速の値は年齢と共に減少すると報告しており、拍動中の最大流速や最小流速、平均流速と年齢との相関及び回帰式を示した。本研究では患者固有の境界条件を設定するために拍動中の最小流速（拡張末期の流速）を取り扱ったが、拡張末期の流速 $V_{diastol}$ は次の回帰式に従うと報告されている。

$$V_{diastol} = 0.5789 - 0.0049age \quad (6.2)$$

ここで、 age は患者の年齢を示す。ただし、この先行研究で測定した流速にはばらつきがあり、回帰式の相関係数 $r = -0.411$ であった。この回帰式と、図 6-4 に示す 4D-DSA から抽出した最小流速をそれぞれ示すと図 6-15 のようになる。

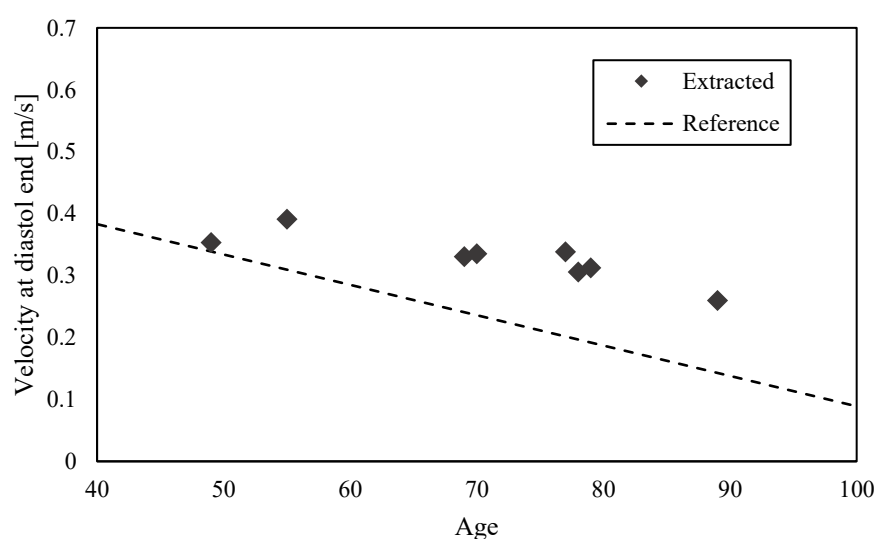


Fig. 6-22 Extracted and reference regression velocity at diastole end

抽出された最小流速に関しては、患者の年齢と共に減少する傾向がみられた。先行研究において、測定された流速にはばらつきがあり、本研究で測定した流速の値はこの範囲の内に収まっていたことを考慮すると、本研究で抽出した流速は妥当な数値であったと考えられる。

6.4.2. 患者固有の条件が血流解析に及ぼす影響

初めに、脳動脈瘤内部の流速に関する V_{ane} 及び NV_{ane} では、表 6-2 及び表 6-3 にあるように、FD の有無にかかわらず **Both conditions** パターンでパラメータの絶対変化率が最大となった。また、変化率の大きさとしては FD が展開している場合でより大きくなる傾向にあった。これは第 3 章で患者固有の血液物性を導入した際に、脳動脈瘤内部のせん断速度が低下したことによる粘度の上昇によるものと類似している。代表症例では、図 6-5 に示すように、4D-DSA から抽出した流速を基にした患者固有の流入質量流量は文献値の値よりも小さくなっているため、流入境界条件を変更した 2 パターン (**Inflow condition** パターン及び **Both conditions** パターン) では母血管を流れる流速の値が低減していた (図 6-6 (c) 及び (d) または図 6-7 (c) 及び図 6-7 (d) 参照)。そして、患者固有の血液物性を導入した 2 パターンでは、**Both conditions** パターンのみで脳動脈瘤内部によどみ領域が発生するなど双方の流れの様子は異なっていた。これは、脳動脈瘤内部における血液物性の影響がそれぞれ異なっていることを示唆している。したがって、脳動脈瘤内部に断面を設け、血液物性のうち、血液粘度に影響を及ぼすせん断速度の分布をそれぞれ求め、図 6-16 に示す。せん断速度の分布図を見ると、**Blood property** パターン (図 6-16 左側) では、FD 周辺で高せん断速度領域が発生しており、脳動脈瘤内部では比較的低いせん断速度領域が発生していた。脳動脈瘤内部の平均せん断速度を算出すると、 106 s^{-1} であった。一方で、**Both conditions** パターン (図 6-16 右側) では FD 周辺部に高せん断速度領域がある特徴は変わらないものの、脳動脈瘤内部のせん断速度分布は **Blood property** パターンと比較してより低いせん断速度を示していた。脳動脈瘤内部の平均せん断速度の値は 44.9 s^{-1} であった。これによって脳動脈瘤内部の粘度が増大し、その結果、脳動脈瘤内部に流れが停滞する領域が発生したものと考えられる。ここで、せん断速度は速度勾配によって与えられ、また本研究では壁面に滑りなし条件を仮定しているため、脳動脈瘤壁

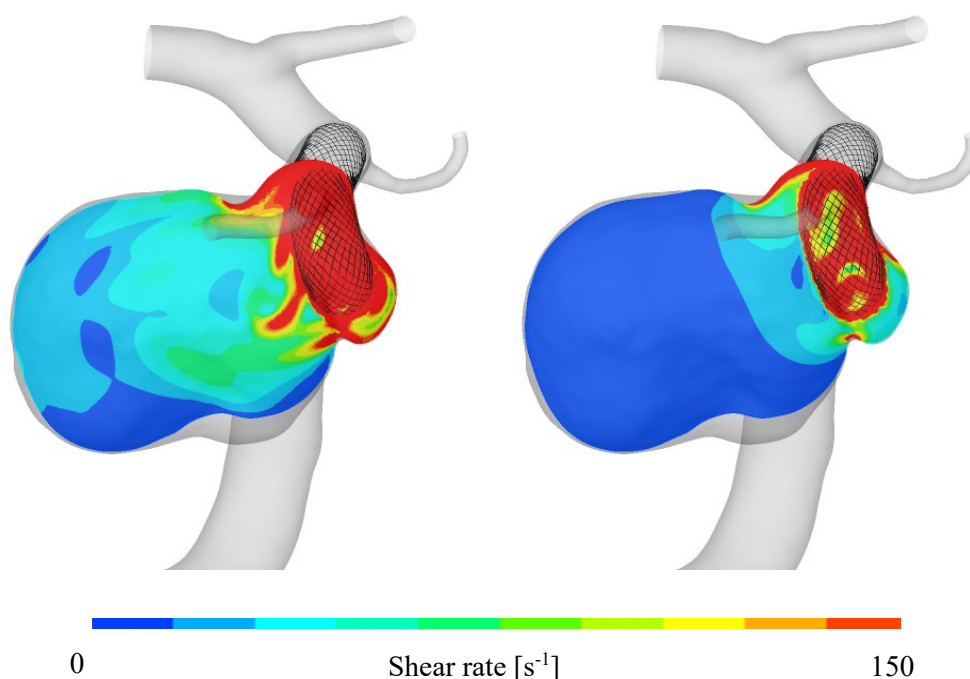


Fig. 6-23 Shear rate map in aneurysm (left: blood property, right: both conditions)

周辺の流速の値が速度勾配，すなわちせん断速度に影響を及ぼすものと考えられる．せん断速度と流入境界条件との関係性を明らかにするために，両者の相関関係を調査した．**Basic** パターンにおける脳動脈瘤内部の空間平均せん断速度を基準として，**Inflow condition** パターンにおける脳動脈瘤内部の空間平均せん断速度の変化率を算出した．流入境界条件に関しても同様に，**Basic** パターンを基準とした **Inflow condition** パターンに対する流入流量の変化率を算出した．それぞれの変化率を散布図にまとめると図 6-17 のようになる．また，図 6-17 中に流入流量の変化率とせん断速度の変化率を最小二乗法によって線形近似した近似直線と，その近似直線から導かれた相関係数 R についても示す．これらより，流入境界条件として設定する流入流量と，脳動脈瘤内部のせん断速度には強い相関関係があることがわかる．**Both conditions** パターンのように流入境界条件と血液物性を双方考慮した場合は，流入境界条件の変化によってせん断速度が変化し，それによって血液粘度が変化し流れ場に影響を及ぼすといった一連の機序に基づいて血行動態が変化しているため，どちらかの条件のみを考慮するだけではこの現象を十分に

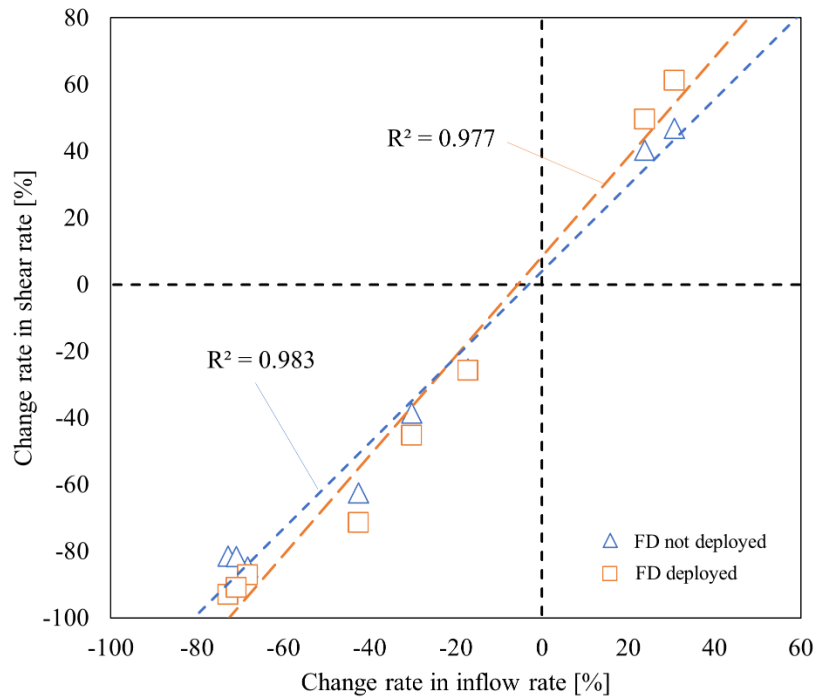


Fig. 6-24 Correlation between inflow and shear rate

再現することは難しいと考えられる．このことは，図 6-9 における血管造影画像と流れ場の比較もよっても裏付けられるものと考えられる．特に， V_{ane} や WSS とは異なり NV_{ane} では，双方の患者固有値を考慮した場合，FD 留置時では 48.0%，FD を留置していない場合でも 25.9%と，Blood property パターンや Inflow condition パターンと比較してもより大きい変化率を示しており，パラメータの種類によっては患者固有の血液物性と流入境界条件の双方による影響が，単一の条件によるものを上回ることがあるため，これらの双方を考慮することが重要であると考えられる．また，Kaszczeniowski ら^[165]が報告したように脳血管系における流量は年齢と共に減少することから，高齢者であるほど血液流量が低下するためせん断速度も低下し，結果として血液粘度がより大きくなりやすい血行動態環境を有しているのではないかと推察される．また，流入境界条件が変化し，脳動脈瘤内部の流速が増加した場合であっても，せん断速度が増大するため，血液粘度には少なからず影響があるものと考えられる．

続いて， WSS では Inflow condition パターンでの絶対変化率が大きかった半面，Blood property パターンでの変化率は相対的に小さかったことから WSS の値には流入境界条件が強く影響していると考えられる．これは Jansen ら^[161]が示した流

入境界条件によって脳動脈瘤内の平均 WSS が有意に変化するという知見に通じるものと考えられる。Inflow condition パターンと Both conditions パターン間でのパラメータの絶対変化率にはほとんど差が無かったが、流速に関して差があることから単純に WSS には境界条件の影響が支配的であるということを結論付けるべきではないと考えられる。代表症例である症例 A での WSS 分布を示した図 6-8 では、Inflow condition パターン（図 6-8 (c)）と Both conditions パターン（図 6-8 (d)）で同じように低い WSS を示していることがわかる。しかし、これら 2 パターンにおける WSS の低下メカニズムは多少異なっている可能性がある。ここで、 WSS は粘度と速度勾配、すなわちせん断速度との積によってあらわされる数値であるため、これらのどちらか片方が低下した場合、積である WSS の値は減少する。Inflow condition パターンでは、境界条件の変化による脳動脈瘤内部の流速が低下した（図 6-6 に示す流線図を参照）。したがって、脳動脈瘤内部の速度勾配が低下し、せん断速度に依存したニュートン粘度を用いた結果、 WSS の値は、速度勾配の減少によって減少したものと考えられる。一方で、Both conditions パターンでは前述したようにせん断速度の低下に伴い粘度が増大した。流れの構造としては脳動脈瘤内部によどみ領域が発生しており、その結果、速度勾配が大幅に低下したことにより WSS の値が減少したとみられる。したがって、Inflow condition パターンと Both conditions パターンでは、 WSS の低下が見られたものの、その機序に関してはそれぞれ異なっていると考えられる。ただし、双方どちらの場合においても、境界条件の変化により流速又は速度勾配の変化が発生したことが発端であるため、 WSS に対して境界条件の変化が与える影響は重要である。また、本研究では表 6-4 のように、Inflow condition パターンにおける WSS の絶対変化率と Both conditions パターンにおける WSS の絶対変化率にはほとんど差が無かったものの、その変化の背景にある血行動態はそれぞれ異なっている可能性がある。特に Both conditions パターンにおいては、患者固有の血液物性と患者固有の流入境界条件がそれぞれの程度 WSS に影響しているか明らかではないため、追加の調査が必要である。

最後に PLc に関して、表 6-5 より PLc の値は患者固有の血液粘度のみを導入した Blood property パターンではほとんど変化していなかった。 PLc はその定義上脳動脈瘤内部ではなく、その母血管における値を参照している。前述のように母血

管や FD 周辺ではせん断速度が増加しているため、粘度に対する影響はほとんどなかったものと考えられる。したがって Blood property パターンでは PLc はほとんど変化しなかった。ただし、Inflow condition パターンと Both conditions パターンでは絶対変化率が約 20%に変化した。また、代表症例では、上記の 2 パターンにおいて PLc の値が増加した。 PLc は式 (1.8) のように脳動脈瘤前後における全圧の差を脳動脈瘤上流側の母血管における動圧で除している値である。また、図 6-6 より母血管を流れる流速は、流入流量の減少により低下している。したがって、母血管における動圧が減少するため、 PLc の値が増加したものと考えられる。

6.4.3. 血流解析条件の違いによる臨床利用への影響

第 1 章で述べたように、脳動脈瘤に対する血流解析は将来的に临床上での利用、すなわち脳動脈瘤の破裂予測や脳動脈瘤の治療成績に対する予測を行うために現在研究が行われている。この項ではこれらの予測に対する血流解析条件の影響について示す。

初めに、脳動脈瘤の破裂予測として、血流解析から得られた血行力学的パラメータ等を用いて破裂リスクを定量的に予測する手法が提案されている^[81,86]。しかし、血流解析に導入する血液物性や流入境界条件によって血行動態が変化することから、破裂リスクの推定値も変化することが予想される。脳動脈瘤の破裂リスクを定量的に推定する具体的な手法として、Suzuki ら^[81]が提案した脳動脈瘤の破裂リスク予測式が挙げられる。破裂リスクを計算する際に使用する指標であるオッズ (Odds) は次の式で表される。

$$\begin{aligned} Odds = \exp(0.536 - 0.087Age + 0.947SigleMulti + 1.696Type \\ + 1.408Bleb + 0.645Length - 1.117PLc) \end{aligned} \quad (6.3)$$

ここで、 Age は患者の年齢、 $SigleMulti$ は単一脳動脈瘤か多発性脳動脈瘤かの違い、 $Type$ は分岐型脳動脈瘤か側壁型脳動脈瘤の形状の違いを、 $Bleb$ はブレブの有無を、 $Length$ は脳動脈瘤の最大径を、 PLc は本研究でも調査した全圧損失をそれぞれ表す。このオッズから、脳動脈瘤の破裂リスクは次式で計算される。

$$Rupture Risk = \frac{Odds}{1 + Odds} \quad (6.4)$$

先行研究で破裂リスクの具体的な算出手法が述べられている報告は少なく，参照可能であった式 (6.3) 及び式 (6.4) に関しては，未破裂でそのサイズが小型の脳動脈瘤の破裂リスクの算出を目的に作成されている．したがって，本研究で扱ったような FD 留置が適用される大型の脳動脈瘤に対してはその破裂リスクの推定値が大きくまたは小さく見積もられる可能性があることに留意されたい．

本研究で調査した 8 例について，血流解析に導入した血液物性や流入境界条件の違いが特に顕著な例を代表症例として選定する．者固有の血液物性と流入境界条件の違いをより明確にし，その標準的な範囲から逸脱した症例を選定するため，図 6-3 と図 6-5 に示す血液の粘度及び質量流量に対して，95%信頼区間の範囲を計算すると次の図 6-25 及び図 6-26 となる．この信頼区間から逸脱し，かつ大きい値と小さい値を示す症例をそれぞれ選定すると，血液粘度に対しては症例 F と症例 C が該当し，質量流量に対しては症例 F と症例 E が該当した．それぞれの症例の終端粘度（高せん断速度における収束値）と文献値との差，及び質量流量に対してもそれぞれの症例の患者固有質量流量と文献値との差をまとめて表 6-6 に

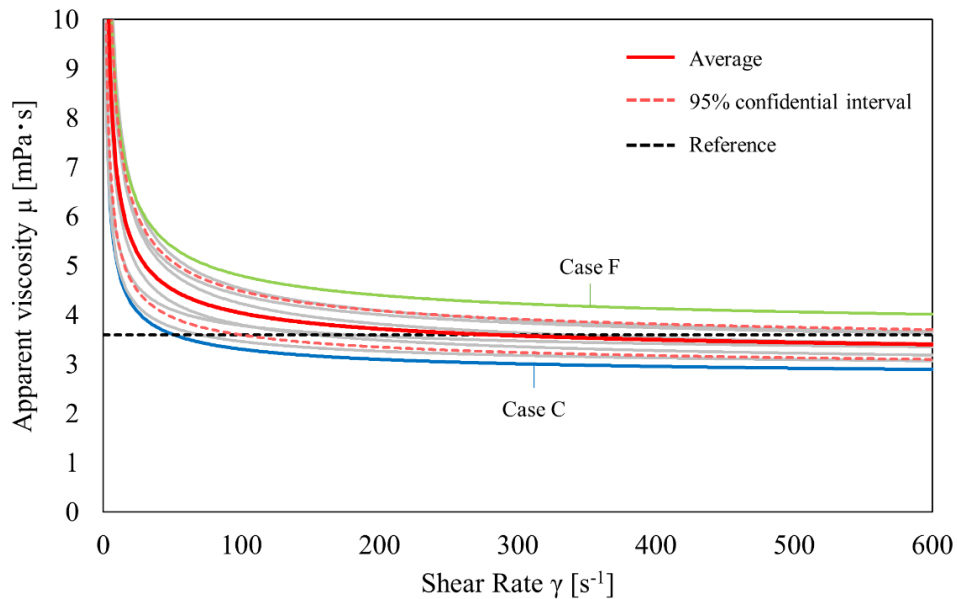


Fig. 6-25 Confidential interval of patient-specific viscosity

示し、かつ本研究で対象となった症例（症例 C，症例 E，症例 F）の臨床情報について表 6-7 に示す。これらの情報を式（6.3）に導入し、式（6.4）から破裂リスク

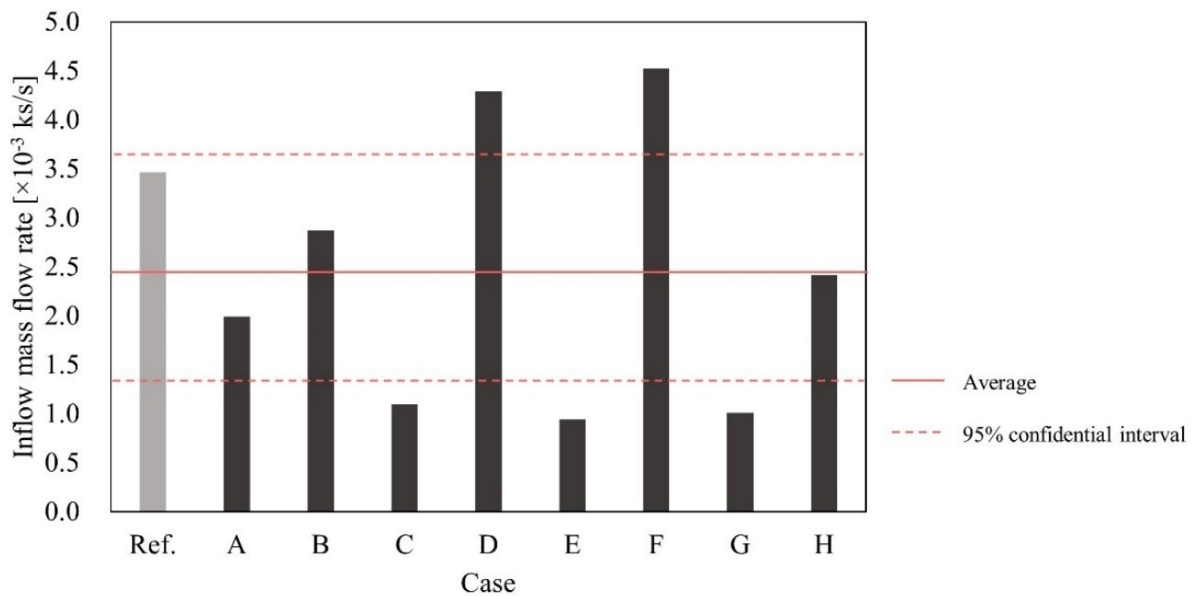


Fig. 6-26 Confidential interval of patient-specific mass flow rate

Table 6-6 Patient-specific terminal viscosity and mass flow rate

Case	Terminal viscosity [mPa·s]		Mass flow rate [×10 ⁻³ kg/s]	
	C	F	E	F
Reference	3.60		3.47	
Patient-specific	2.90	4.02	0.941	4.53
Difference [%]	−19.6	11.6	−72.8	30.7

Table 6-7 Clinical information for rupture risk calculations

	Case		
	C	E	F
Age	78	79	55
Single/Multi	Single	Multi	Single
Type	Sidewall	Sidewall	Sidewall
Bleb	No	No	No
Length	16.4	13.6	30.0

を算出する．式 (6.3) には，血行力学的パラメータとして唯一，全圧損失係数 PLc が含まれているため，このパラメータに着目して破裂リスクとの関連性について検証する．初めに，表 6-8 に，文献値の血液物性と患者固有の血液物性を導入した場合の PLc の値と破裂リスクの値を示す．ここで，患者固有血液粘度の値が小さい症例 C では，患者固有の血液物性を導入した際の PLc の値が，文献値を導入した場合と比較して小さくなっており，その結果として破裂リスク値は患者固有の血液物性を導入した場合の方が大きくなっていることがわかる．反対に，患者固有血液粘度の値が小さい症例 F では，患者固有の血液物性を導入した際の PLc の値が大きくなっており，その結果として破裂リスク値は患者固有の血液物性を導入した場合の方が小さくなっていた．また，患者固有の血液物性を導入した際の破裂リスク値の変化を計算すると，症例 C では+4.85%，症例 F では−3.49%となっていた．

続いて，表 6-9 に，文献値の流入境界条件と患者固有の流入境界条件を導入した場合の PLc の値と破裂リスクの値を示す．ここで，患者固有の流入境界条件として使用した質量流量の値が小さかった症例 E に関しては，患者固有の流入境界条件を導入した場合の PLc の値は文献値を用いて算出した値と比較して大きくな

Table 6-8 Difference in rupture risk due to blood property

Blood property	Case			
	C		F	
	Reference	Patient-specific	Reference	Patient-specific
PLc [-]	2.95	2.77	3.95	4.06
Rupture risk [-]	0.737	0.774	0.734	0.709
Change rate [%]	+ 4.85		− 3.49	

Table 6-9 Difference in rupture risk due to inflow condition

Inflow condition	Case			
	E		F	
	Reference	Patient-specific	Reference	Patient-specific
PLc [-]	1.86	3.14	3.95	3.67
Rupture risk [-]	0.786	0.469	0.734	0.790
Change rate [%]	− 67.3		+ 7.05	

っており、破裂リスクの値は小さくなっていることがわかる。反対に、患者固有の質量流量の値が大きかった症例 F では、患者固有の流入境界を導入した場合の PLc の値が文献値を導入した場合と比較して小さくなっており、破裂リスクの値は大きくなっていることがわかる。ここで特に破裂リスク値の変化が顕著なのが症例 C であり、患者固有の流入境界を導入した際の破裂リスクは -67.3% の変化を示していた。また、症例 F では $+7.05\%$ の変化率を示しており、これらの変化率は患者固有の血液物性を導入した場合と比較して大きい傾向にあった。

このように、表 6-8 及び表 6-9 から、患者固有の血液物性や流入境界条件を導入吸することで、脳動脈瘤の破裂リスクの値が変化した。その影響は特に流入境界条件によるものの方が大きかった。6.3.4.項において、 PLc は患者固有の血液物性よりも流入境界条件によってより大きく変化する傾向にあるため、破裂リスクに関しても流入境界条件による変化の方が大きい傾向にあったものと考えられる（表 6-5 及び図 6-20 参照）。特に症例 E に関しては、患者固有の流入境界条件を導入した血流解析を行った際に算出された PLc を使用すると、破裂リスクが文献値のものと比較して -67.3% 変化していた。これは、文献値を用いて算出したパラメータをもとに計算した破裂リスクが、そのリスクを大幅に過大評価していたことを示している。過大評価された破裂リスクに基づいて診療を行う場合は、本来手術が不必要な脳動脈瘤に対して手術を行うこととなり、患者にとって身体的・精神的・金銭的な負担が生じる。反対に、破裂リスクが過小評価された場合は、本来手術が必要な脳動脈瘤患者を診療において見落としてしまう可能性がある。

また、表 6-8 及び表 6-9 から、血液粘度の値が他の症例と比較して小さい症例や、流入境界条件として使用した質量流量の値が大きい症例においては、文献値を用いて算出した破裂リスクの方が患者固有値を用いた値よりも小さくなっていた。ここで、 PLc は血流が脳動脈瘤を通過する際に損失する全圧を示しており、 PLc の値が小さいほど、全圧が損失しにくいために脳動脈瘤に血流が流入しやすいことを表している^[47]。血液粘度が小さい場合や、流入境界条件として与えた質量流量が大きい場合では脳動脈瘤内部により血流が流れ込みやすい環境にあるものと考えられるため、その結果として PLc の値が小さくなり、破裂リスクの値が大きくなったものと考えられる。

したがって、文献値を用いた血流解析の結果から得られた結果をもとに作成し

た破裂予測手法に基づいて破裂リスクを見積もる際、患者の血液の粘度や心拍流量の値によっては破裂リスクの予測モデルが適用できない可能性がある。特に、血液粘度の値が小さい症例や脳血管内の流量が大きい症例に対して、文献値を考慮した血流解析をもとに予測モデルを適用すると、破裂リスクを過小評価する可能性があるため、あらかじめその患者が破裂リスクモデルの適用が可能であるかどうかを調査する必要がある。血液粘度の値は、血液中に含まれる細胞成分と関係があるとされていることから^[40]、血液検査によって細胞成分の量を調査すれば概算することが可能であると考えられる。さらに、脳血管内を流れる流量や、流量算出に必要な流速は超音波ドップラー流量計を用いた測定や、第4章で示した4D-DSAによる流速の抽出を用いることによって測定することが可能である。加えて、血圧が高いほど脳血管中の流速が速いとしている研究もあるため^[174]、定期的な検査で測定した血圧の値と血液検査の結果から脳動脈瘤破裂予測モデルにおける適用の可否を判断することが可能であると考えられる。

このような破裂リスクの評価に加え、各血行力学的パラメータからFDに関する治療成績を評価する際には、FD留置に伴うパラメータの変化率（又は低減率）を調査することが多く、特に流速の低減率は多く調査されている^[105-107]。各症例及び各解析パターンにおけるFD留置前後の脳動脈瘤内部の平均流速 V_{ane} の変化率を計算して表6-10に示す。これらの値を参照すると、例えば代表症例として示した症例Aでは、Basicパターンの流速低減率が50.8%であったのに対し、Both conditionsパターンでは82.0%となっている。その他の症例においても、各解析パターン間における速度低減率の値はそれぞれ異なっており、前述した症例Aや症例Eのように、BasicパターンからBoth conditionsパターンにかけて速度低減率が大幅に大きくなる症例が存在している一方、症例Cや症例Fのように、BasicパターンとBoth conditionsパターンでの速度低減率にあまり差が無い症例が存在した。したがって、患者固有の血液物性及び患者固有の流入境界条件を双方考慮した血流解析（Both conditionsパターン）の結果が生体内の状態に近いものと仮定すれば、先行研究等で多く用いられている患者固有の血液物性及び患者固有の流入境界条件を考慮しない血流解析（Basicパターン）から導き出される速度低減率は実際の血流の状態を十分に反映することができていない可能性がある。仮に速度低減率がFDの治療成績を予測するために今後使用されるようになると、患者

Table 6-10 Velocity reduction rate due to FD deployment for each pattern

		Velocity reduction rate [%]			
		Basic	Blood property	Inflow condition	Both conditions
Case	A	50.8	55.7	62.1	82.0
	B	52.6	60.2	55.9	68.5
	C	64.1	63.0	72.2	69.4
	D	60.3	66.6	60.1	74.1
	E	24.9	28.2	71.7	75.9
	F	38.5	53.1	36.3	37.6
	G	33.6	29.9	63.6	62.7
	H	28.5	30.3	38.0	37.4

固有の血液物性及び境界条件を使用しない場合，その予測能が低下する可能性がある．

患者固有の血液物性の測定や，4D-DSA から患者固有の拍動周期及び流速を抽出することは単純に血流解析を行う上では本来不必要な操作ではあるが，前述のように患者固有の血液物性及び患者固有の境界条件を設定することで血流解析結果や，脳動脈瘤の破裂リスク，及び FD 留置後の治療成績に關与する指標に大きな影響を及ぼすため，これら双方を考慮することは重要であり，患者固有の血液物性の測定と，4D-DSA を用いた患者固有の拍動周期及び流速の抽出作業は必要であると考えられる．

6.5. 結言

本章では，血流解析に対して，患者固有の血液物性及び 4D-DSA から抽出して決定した患者固有の流入境界条件がどのような影響を及ぼすのかについて着目した．血行力学的パラメータを用いて，各解析パターンにおけるパラメータの絶対変化率を評価することによって解析パターン間の差を検証した．得られた知見は以下の通りである．

- (1) 患者固有の血液物性と流入境界条件を双方考慮した場合の流れ場の特徴は，血管造影画像における造影剤の挙動の特徴と類似しており，文献値のみを使用した場合は類似した特徴が再現できなかった．

- (2) FD 留置時において、患者固有の血液物性及び流入境界条件を双方考慮した場合、文献値のみを利用した解析と比較して脳動脈瘤内部の平均流速は全症例で平均 64.0%, 標準化脳動脈瘤内部平均流速は 48.0%, 脳動脈瘤壁平均 WSS は 73.3%, PLc は 19.8% 変化した。
- (3) 患者固有の血液物性及び境界条件を双方考慮した血流解析では、境界条件の違いによるせん断速度の変化と、それによって引き起こされる血液粘度の変化がみられ、流れの構造も大きく異なっていた。
- (4) 患者固有の血液物性及び境界条件を双方考慮する場合としない場合とでは、脳動脈瘤の破裂リスクや FD 留置後の治療成績と関係があるとされている指標に違いがあり、血液物性及び境界条件に文献値を使用することで実際の状態とは異なる破裂予測や治療成績評価を行ってしまう可能性がある。
- (5) 脳動脈瘤の血行動態を評価するためには、患者固有の血液物性及び境界条件を双方考慮した血流解析を行うことが望ましい。

第7章 総論

7.1. 結論

本論文では、脳動脈瘤を含む脳血管系における血流解析において、血流解析の再現性をより高めるために、従来の数値流体解析手法では導入されることが少なかった患者固有の血液物性及び患者固有の流入境界条件に着目し、それらが血流解析に与える影響を調査し、脳動脈瘤に対する血流解析ではどのような手法を考慮すべきなのかに関して調査を行った。

第2章及び第3章では、患者固有の血液物性が血流解析に及ぼす影響に関して調査した。初めに、人間の血液は非ニュートン性を示し、せん断速度によって粘度が変化するという特性を示した。その次に、せん断速度ごとの血液粘度特定手法と、血流解析に導入するための数値モデル化手法を示した。その後、Flow Diverter (FD) による治療を受けた患者12名に対して、手術直前に採取された血液サンプルから血液物性（密度及び粘度）を測定し、FD留置前後における血流解析に対して、患者固有の血液物性を導入した場合の影響を調査した。測定された血液物性はせん断速度が低下すると増加し、反対にせん断速度が増加すると一定値に漸近するような挙動を示し、それぞれの症例においてその数値は異なっていた。FDを留置する前後において、患者固有の血液物性を考慮する血流解析と文献値を用いた血流解析を実施し、血行力学的パラメータ（脳動脈瘤内平均流速及び平均せん断応力 WSS ）の絶対変化率を評価した。その結果、各血行力学的パラメータの絶対変化率は、FDが展開している場合ではより大きくなる傾向にあることが明らかとなった。FDが展開している場合脳動脈瘤内部の流速は抑制され、その結果せん断速度が低下し、血液粘度が増加したために各血行力学的パラメータの絶対変化率が大きくなっていることが明らかとなった。FDが展開している場合における、血行力学的パラメータの変化率は、脳動脈瘤内部の平均流速では全

症例で平均して $11.6 \pm 8.27\%$, *WSS* では $9.63 \pm 9.38\%$ とその影響は無視できるほど小さくはないということが明らかとなった。ただし、第 2 章で紹介した血液に含まれる成分と、測定した患者固有の血液物性との関連性に関する調査は行われていないため、追加の調査が今後の課題として必要である。

第 4 章及び第 5 章では、画像診断技術 4D-DSA を用いた患者固有の拍動周期及び流速の抽出手法と、それらを基に設定した患者固有流入境界条件が血流解析に及ぼす影響に関して調査した。第 4 章ではカーネル密度推定を用いた拍動周期及び流速の抽出手法原理に関して示し、ファントムモデルを用いた実験を行うことによってその妥当性を検証した。実験の結果、抽出された拍動周期は測定値とよく一致し、拍動中の最小流速及び最大流速も概ね精度よく抽出できることが明らかとなった。第 5 章では、この抽出手法を用いた患者固有の流入境界条件の設定方法についてまず示し、4D-DSA によって血管撮影が行われた症例 2 例に対して、患者固有のものではない一般的な拍動波形を用いた血流解析を、患者固有の流入境界条件を用いた血流解析を比較した。その結果、抽出された拍動流入流速波形は文献値のものとは異なる様子を示し、これらの波形を用いて計算した流入体積流量は先行研究で示されていたものに近づいた。それぞれの境界条件を用いた血流解析の結果、定性的かつ定量的に異なった流れの構造が得られ、文献値を用いた血流解析を行う場合、流れの構造の詳細な検討を行うことができない可能性があることを示した。ただし、本研究では流入境界条件にのみ着目しているため、解析体領域の下流に存在している血管等を考慮した流出境界条件も含めた調査が今後必要となってくる。

最後に、第 6 章では前述した患者固有の血液物性と患者固有の流入境界条件を双方考慮した場合に、血流解析に対してどのような影響が生じるのかについて調査した。文献値のみを利用した解析パターンと比較して、患者固有の血液物性と患者固有の流入境界条件を双方考慮した解析パターンでは、脳動脈瘤内部の流れが定性的にも定量的にも大きく変わることが明らかとなった。また、この血流解析では、境界条件が変化したことにより脳動脈瘤内部のせん断速度が変化し、その結果血液粘度が増大するといった機序に基づいて脳動脈瘤内部の流れの構造を変えていることが明らかとなった。また、FD の治療成績と関連があるとされる指標では、各解析パターンにおいて違いが見られたことから、文献値を用いた血流

解析を行った場合、誤った治療成績の評価の評価を行ってしまう可能性があることを示した。患者固有の血液密度と患者固有の流入境界条件が双方影響することによって血行動態が変化するという結果から、脳動脈瘤の血行動態を評価するためには、患者固有の血液物性及び境界条件を双方考慮した血流解析を行うことが望ましいと考える。

7.2. 臨床における診療プロトコルの提案

本研究では患者の血液サンプルを取得し、4D-DSA といったまだ新しい医療用画像診断手法を利用して患者固有の血液物性及び患者固有の境界条件を求めた。しかし、血液サンプルが採取できなかった場合や 4D-DSA 以外の撮影手法を用いて撮影を行った場合には、その患者の血液物性と拍動中周期や流速といった情報は取得することができない。また、本研究では解析対象となる患者数が 10 名程度と少なかったが、今後の研究においてさらに症例数を増加させるとなると、あらかじめ診療プロトコル中においてこれらの情報を取得することができるような体制を整えておくことが望ましい。本研究で明らかになったことを踏まえ、今後の診療プロトコルにおいて取得する各条件について以下に示す。

(1) 患者固有の血液物性取得方法

本研究では、患者ごとに、FD 留置直前で血液サンプルを取得し、その血液物性を測定したが、通常入院や手術を行う前の患者は血液検査を行うため、その際に血液の密度や粘度（すなわち本研究で呼称した血液物性）を測定することが望ましい。または、血液検査の際に測定される赤血球の量（ヘマトクリット：Ht）などの血中成分を示す指標を用いることによって患者ごとの血液物性の推定を行うことができるようなシステムを構築する必要がある。ただし、血中成分と血液物性との間にはまだ明確な関連性が導き出せていないため、今後の課題として調査する必要がある。

(2) 4D-DSA などの医療用画像取得方法

本研究では、血管造影の一種である 4D-DSA を活用して患者固有の拍動周期と流速を抽出する手法を確立した。しかし、脳動脈瘤に対する画像診断を行う際には必ずしも DSA が行われるわけではない。また DSA による撮像が行われた場合であっても、4D に対応していない場合もある。本研究におい

て、患者固有の流入境界条件は血流解析に対して大きな影響をもたらすため、画像診断を行う際には 4D-DSA または pc MRI など、先行研究等で患者固有の拍動周期と流速を測定するために必要な情報を含む画像診断手法によった撮像を行うことが望ましい。また、4D-DSA は造影剤の経時的かつ空間的挙動を捉えることが可能で、比較的高い空間解像度を持つが、その手法の特性上、カテーテルを挿入し、造影剤を流した側の血管しか描写することができない。したがって、左右の血管が合流する箇所における脳動脈瘤血流解析を実施するためには、両側における境界条件を設定する手法の確立が必要である。

7.3. 今後の課題

本研究において明らかになった課題に関して以下の通り示す。

- (1) 患者固有の血液物性にはその血液に含まれている血中成分が深く関わっているとされており、血中成分の濃度等を表す指標と血液物性との関係性を導く必要がある。
- (2) 血液物性は患者の体温や水分摂取量、投薬によって変化する可能性が指摘されており、これらの外的要因による血液物性の変化が血流解析に及ぼす影響を調査する必要がある。
- (3) 血中成分は血液物性に影響を及ぼすほかに、血栓の形成にも関わっており、血液物性に加えて血栓の形成を数理モデル化することができれば、より正確に外科的治療における治療成績の予測を行うことができる可能性がある。
- (4) 本研究では FD 治療を行った症例として Pipeline によって治療を行った症例を対象としていたが、本邦では現在 Pipeline 以外の FD の利用が進められており、それらに対する血流解析手法の確立が必要である。
- (5) FD を留置するために本研究では脳動脈瘤の母血管形状を参考に FD を仮想的に留置したが、この方法では FD の機械的特性を十分に反映することができていないため、構造解析の技術を用いた患者固有の FD 留置手法を確立する必要がある。
- (6) 構造解析を伴う FD 留置手法に伴って、患者の血管における機械的特性と FD 留置に伴う血管の形状変化について把握する必要がある。

- (7) 構造解析を伴う FD 留置手法の開発と共に、オーバーラップした場合の FD の挙動や、術者が FD を押し込むことで局所的に FD のメッシュ密度を増加させる push-pull technique^[173]の再現を行う必要がある。
- (8) FD や血管壁の機械的特性を考慮した上で、血流と FD、そして血管壁が相互に作用する際に流れ場にどのような影響を及ぼすのかを流体構造連成の技術も利用した数値解析手法によって明らかにする必要がある。
- (9) 最近の研究では、DSA とは異なり両側の血管を描写することが可能な 4D-CTA (4 dimensional-computer tomography angiography)^[175-177]が登場しており、この技術に対して造影剤輝度値の変化から患者固有の拍動周期及び流速を抽出することが可能であると考えられる。
- (10) 本研究では患者固有の流入境界条件に関して着目したが、患者固有の流出境界条件に関しても同様に考慮する必要がある、0D モデル等を使った推定、または 4D-DXA 等の画像診断技術を応用することによって設定する必要がある。
- (11) 本研究では血液物性と流入境界条件の変化から血行動態にどのような変化が生じるのかについて議論したが、FD などの外科的治療における治療成績に関しては調査できていないため、血流解析における治療成績評価やその予測にそれぞれの条件がどのように関与しているのか調査する必要がある。

参考文献

- [1] 令和 2 年（2020）人口動態統計月報年計（概数）の概況、厚生労働省，
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai20/dl/gaikyouR2.pdf>.
（閲覧日：2021 年 6 月 9 日）.
- [2] 呼吸器の病気 誤嚥性肺炎，一般社団法人 日本呼吸器学会，
http://www.jrs.or.jp/modules/citizen/index.php?content_id=11.
（閲覧日：2021 年 6 月 10 日）.
- [3] 荒井 啓行，山谷 睦雄，大類 孝，海老原 寛，海老原 孝枝，中條 和志，
佐々木 英忠，高齢者脳疾患と誤嚥性肺炎，音声言語医学.
2002;43（4）:467-472.
- [4] 脳卒中，国立循環器病センター病院，
<http://www.ncvc.go.jp/hospital/pub/knowledge/disease/stroke.html>.
（閲覧日：2021 年 6 月 10 日）.
- [5] 窪田 惺，脳神経外科バイブル I 脳血管障害を究める 改訂版第 2 版，長
井書店，2009.
- [6] Brisman JL, Song JK, Newell W, Cerebral aneurysms, N Engl J Med. 2006;355
（9）:928-939.
- [7] Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG,
Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger J, Kassell NF,
Kongable-Beckman GL, Torner JC, Unruptured intracranial aneurysms: natural
history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment,
Lancet. 2003;362（9378）:103-110..
- [8] UCAS Japan Investigators, The natural course of unruptured cerebral aneurysms
in a Japanese cohort, N Engl J Med. 2012;366（26）:2474-2482.
- [9] クモ膜下出血と脳動脈瘤，日本医科大学附属病院，
<https://www.nms.ac.jp/hosp/section/neurosurgery/info/subarachnoid.html>.
（閲覧日：2021 年 6 月 10 日）.

- [10] 未破裂脳動脈瘤とは, 済生会熊本病院, <https://sk-kumamoto.jp/theme/miharetsu/>. (閲覧日: 2021 年 6 月 10 日) .
- [11] 脳動脈瘤治療用「Woven EndoBridge デバイス」を発売, テルモ, 1 12 2020. <https://www.terumo.co.jp/pressrelease/detail/20201201/1143/>. (閲覧日: 2021 年 6 月 10 日) .
- [12] Riccardello GJ Jr, Changa AR, Al-Mufti F, Singh IP, Gandhi C, Roman M, Prestigiacomo CJ, Hemodynamic impingement and the initiation of intracranial side-wall aneurysms, *Interv Neuroradiol*. 2018;24 (3) :288-296.
- [13] Dabagh M, Nair P, Gounley J, Frakes D, Gonzalez LF, Randles A, Hemodynamic and morphological characteristics of a growing cerebral aneurysm, *Neurosurg Focus*. 2019;47 (1) :E13.
- [14] Cebal JR, Mut F, Weir J, Putman CM, Association of hemodynamic characteristics and cerebral aneurysm rupture, *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32 (2) :264-270.
- [15] Groden C, Laudan J, Gatchell S, Zeumer H, Three-dimensional pulsatile flow simulation before and after endovascular coil embolization of a terminal cerebral aneurysm, *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001;21 (12) :1464-1471.
- [16] Withers K, Carolan-Rees G, Dale M, Pipeline™ embolization device for the treatment of complex intracranial aneurysms: a NICE Medical Technology Guidance, *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11:5-13.
- [17] 脳神経外科疾患情報ページ 未破裂脳動脈瘤, 社団法人日本脳神経外科学会, <https://square.umin.ac.jp/neuroinf/medical/102.html>. (閲覧日: 2021 年 6 月 14 日) .
- [18] ベン・パンスキー, トーマス・R・ジェスト, 解剖学 基礎と臨床に役立つⅢ 頸部・頭部・脳と脳神経, 西村書店, 2016.
- [19] KOMPAS 脳動脈瘤, 慶応義塾大学病院, <https://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/000300.html>. (閲覧日: 2021 年 8 月 6 日) .

- [20] 頭部 MRA（脳の血管）の解剖の基本！，画像診断まとめ， <https://xn--o1qq22cjlllou16giuj.jp/archives/15633>. （閲覧日: 2021 年 8 月 13 日）.
- [21] ZSFG NEURO REPORT: MULTIPLE CRANIAL NEUROPATHIES - SPOTLIGHT ON THE CAVERNOUS SINUS, UCSF Internal Medicine Chief Resident Hub, <https://ucsfmed.wordpress.com/2016/10/28/zsfg-neuro-report-multiple-cranial-neuropathies-spotlight-on-the-cavernous-sinus/>. （閲覧日: 2021 年 8 月 13 日）.
- [22] くも膜下出血に対する治療，聖マリアンナ医科大学 東横病院脳卒中センター， https://www.toyoko-stroke.com/treatment/sah_coiling.html. （閲覧日: 2021 年 8 月 6 日）.
- [23] くも膜下出血と脳動脈瘤について，地方独立行政法人 秋田県立病院機構 秋田県立循環器・脳脊髄センター， <https://www.akita-noken.jp/general/sick/brain-nerve/page-2062/>. （閲覧日: 2021 年 8 月 6 日）.
- [24] KOMPAS くも膜下出血，慶應義塾大学病院， <https://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/000301.html>. （閲覧日: 2021 年 8 月 6 日）.
- [25] 医療設備，大阪医科大学 脳神経外科， <https://www.osaka-med.ac.jp/deps/neu/hospital/equipment.html>. （閲覧日: 2021 年 8 月 6 日）.
- [26] MRI と CT の違い，健診会 東京メディカルクリニック 人間ドック・健診センター， <https://www.dock-tokyo.jp/results/imageinspection/ct-mri.html>. （閲覧日: 2021 年 8 月 10 日）.
- [27] くも膜下出血，京都大学医学部附属病院 脳神経外科， <https://neuros.kuhp.kyoto-u.ac.jp/patient/disease/dis25/>. （閲覧日: 2021 年 6 月 14 日）.
- [28] The Royal Children's Hospital Melbourne, Kids Health Information -Cerebral Aneurysm, https://www.rch.org.au/kidsinfo/fact_sheets/Cerebral_Aneurysm/. （閲覧日: 2021 年 8 月 13 日）.

- [29] Mocco J, Fargen KM, Albuquerque C, Bendok BR, Boulos AS, Carpenter JS, Fiorella DJ, Hoh BL, Howington JU, Liebman KM, Natarajan SK, Rai AT, Rodriguez-Mercado R, Siddiqui AH, Snyder KV, Veznedaroglu E, Hopkins LN, Levy EI, 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: 908-913.
- [30] Codman enterprize VRD PMS Update Vol.06, ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社, <http://jsnet.website/sozai/info-device/150801ETP5y.pdf>. (閲覧日: 2021 年 8 月 6 日) .
- [31] Wakhloo A, Deleo MJ 3rd, Brown MM, *Advances in interventional neuroradiology, Stroke*. 2009;40 (5) :e305-312.
- [32] Ko JK, Cho WH, Cha SH, Choi CH, Lee SW, Lee TH, Semi-Jailing Technique Using a Neuroform3 Stent for Coiling of Wide-Necked Intracranial Aneurysms, *J Korean Neurosurg Soc*. 2017;60 (2) :146-154.
- [33] Pierot L, Flow diverter stents in the treatment of intracranial aneurysms: Where are we?, *J. Neuroradiol*. 2011;38 (1) :40-46.
- [34] Lubicz B, Collignon A, Paphaeli G, Pruvo J-P, Bruneau M, De Witte O, Leclerc X., Flow-diverter stent for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a prospective study in 29 patients with 34 aneurysms., *Stroke*. 2010;41 (10) :2247-2253..
- [35] 頭蓋内動脈ステント（脳動脈瘤治療用 Flow Diverter）適正使用指針, 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, 9 2020. <http://jsnet.website/contents/%93K%90%B3%8Eg%97p%8Ew%90j/FD%93K%90%B3%8Eg%97p%8Ew%90j%20FIN3.pdf>. (閲覧日: 2021 年 8 月 6 日) .
- [36] p64 Flow Modulation Device, phenox, <http://www.phenox.net/products/p64.html>. (閲覧日: 2021 年 8 月 6 日) .

- [37] DERIVO Embolisation Device, Acandis,
<http://pdf.medicalexpo.com/pdf/acandis/derivo-embolisation-device/84891-147277.html>. (閲覧日: 2021 年 8 月 6 日) .
- [38] あれこれ知りたい脳動脈瘤のこと, Medtronic,
<https://www.medtronic.com/jp-ja/your-health/conditions/severe-spasticity.html>.
 (閲覧日: 2021 年 8 月 13 日) .
- [39] Bell BA, Symon L, Smoking and subarachnoid haemorrhage, Br Med J. 1979;1:577-578.
- [40] Watanabe H, Ishii S, Matsuda T, [Studies on the fibrinolytic system in ruptured intracranial aneurysm.--Part 2: Fibrinogen changes in acute stage of SAH as a risk factor of the ischemic complications following vasospasm (author's transl)], No Shinkei Geka. 1978;6:563-569.
- [41] Ebina K, Shimizu T, Sohma M, Iwabuchi T, Clinico-statistical study on morphological risk factors of middle cerebral artery aneurysms, Acta Neurochir (Wien) . 1990;106 (3-4) :153-159.
- [42] Qureshi AI, Sung GY, Sure MF, Straw RN, Guterman LR, Hopkins LN, Factors associated with aneurysm size in patients with subarachnoid hemorrhage: effect of smoking and aneurysm location, Neurosurgery. 2000;46 (1) :44-50.
- [43] Orz Y, Kobayashi S, Osawa M, Tanaka Y, Aneurysm size: a prognostic factor for rupture, Br J Neurosurg. 1997;11 (2) :144-149.
- [44] Hademenos GJ, Massoud TF, Turjiman F, Sayre JW, Anatomical and morphological factors correlating with rupture of intracranial aneurysms in patients referred for endovascular treatment, Neuroradiology. 1998;40 (11) :755-760.
- [45] Burleson AC, Strother CM, Turitto VT, Computer modeling of intracranial saccular and lateral aneurysms for the study of their hemodynamics, Neurosurgery. 1995;37 (4) :774-782.

- [46] Steinman DA, Milner JS, Norley CJ, Lownie SP, Holdsworth DW, Image-based computational simulation of flow dynamics in a giant intracranial aneurysm, *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24 (4) :559-566.
- [47] Cebal JR, Castro MA, Burgess JE, Pergolizzi RS, Sheridan MJ, Putman CM, Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models, *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26 (10) :2550-2559.
- [48] Valencia AA, Guzmán AM, Finol EA, Amon CH, Blood flow dynamics in saccular aneurysm models of the basilar artery, *J Biomech Eng.* 2006;128 (4) :516-526.
- [49] Banerjee RK, Gonzalez CF, Cho YI, Picard L, Hemodynamic changes in recurrent intracranial terminal aneurysm after endovascular treatment, *Acad Radiol.* 1996;3 (3) :202-211.
- [50] Byun HS, Rhee K, CFD modeling of blood flow following coil embolization of aneurysms, *Med Eng Phys.* 2004;26 (9) :755-761.
- [51] Xian J, Natarajan SK, Tremmel M, Ma D, Mocco J, Hopkins LN, Siddiqui AH, Levy EI, Menh H, Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture, *Stroke.* 2011;42 (1) :144-152.
- [52] Varble N, Rajabzadeh-Oghaz H, Wang J, Siddiqui A, Meng H, Mowla A, Differences in Morphologic and Hemodynamic Characteristics for "PHASES-Based" Intracranial Aneurysm Locations, *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38 (11) :2105-2110.
- [53] Suzuki T, Takao H, Rapaka S, Fujimura S, Nita CI, Uchiyama Y, Ohno H, Otani K, Dahmani C, Mihalef V, Sharma P, Mohamed A, Redel T, Ishibashi T, Yamamoto M, Murayama Y, Rupture Risk of Small Unruptured Intracranial Aneurysms in Japanese Adults, *Stroke.* 2020;51 (2) :641-643.

- [54] Detmet FJ, Hadad S, Chung BJ, Mut F, Slawski M, Juchler N, Kurtcuoglu V, Hirsch S, Bijlenga P, Uchiyama Y, Fujimura S, Yamamoto M, Murayama Y, Takao H, Koivisto T, Frösen J, Cebal JR, Extending statistical learning for aneurysm rupture assessment to Finnish and Japanese populations using morphology, hemodynamics, and patient characteristics, *NeurosurgFocus*. 2019;47 (1) :E16.
- [55] Suzuki T, Genkai N, Nomura T, Abe H, Assessing the Hemodynamics in Residual Cavities of Intracranial Aneurysm after Coil Embolization with Combined Computational Flow Dynamics and Silent Magnetic Resonance Angiography, *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29 (12) :105290.
- [56] Fujimura S, Takao H, Suzuki T, Dahmani C, Mamori H, Fukushima N, Yamamoto M, Murayama Y, Effect of catheter positions on hemodynamics and coil formation after coil embolization, *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2017;2017:3397-3400.
- [57] Liu J, Jing L, Wang C, Paliwal N, Wang S, Zhang Y, Xiang J, Siddiqi AH, Meng H, Yang X, Effect of hemodynamics on outcome of subtotally occluded paraclinoid aneurysms after stent-assisted coil embolization, *J Neurointerv Surg*. 2016;8 (11) :1140-1147.
- [58] Xu B, Ji Q, Zhang Y, Shen L, Cao M, Cai K, Postoperative blood pressure variability exerts an influence on clinical outcome after coil embolization of ruptured intracranial aneurysms, *Neurol Res*. 2017;39 (9) :813-818.
- [59] Damiano RJ, Tutino VM, Paliwal N, Patel TR, Waqas M, Levy EI, Davies JM, Siddiqui AH, Meng H, Aneurysm characteristics, coil packing, and post-coiling hemodynamics affect long-term treatment outcome, *J Neurointerv Surg*. 2020;12 (7) :706-713.
- [60] 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*. 201;9 (9) :e108033.

- [61] Fujimura S, Takao H, Suzuki T, Dahmani C, Ishibashi T, Mamori H, Yamamoto M, Murayama Y, A new combined parameter predicts re-treatment for coil-embolized aneurysms: a computational fluid dynamics multivariable analysis study, *J Neurointerv Surg.* 2018;10 (8) :791-796.
- [62] Paliwal N, Damiano RJ, Davis JM, Siddiqui AH, Meng H, Association between hemodynamic modifications and clinical outcome of intracranial aneurysms treated using flow diverters., *Proc SPIE Int Soc Opt Eng.* 2017;10135:101352F.
- [63] Beppu M, Tsuji M, Ishida F, Shirakawa M, Suzuki H, Yoshimura S, Computational Fluid Dynamics Using a Porous Media Setting Predicts Outcome after Flow-Diverter Treatment, *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41 (11) :2107-2113.
- [64] Suzuki T, Takao H, Fujimura S, Dahmani C, Ishobashi 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.* 2017;9 (10) :999-1005.
- [65] Jing L, Zhong J, Liu J, Yang X, Paliwal N, Meng H, Wang S, Zhang Y, Hemodynamic Effect of Flow Diverter and Coils in Treatment of Large and Giant Intracranial Aneurysms., *World Neurosurg.* 2016;89:199-207.
- [66] 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.* 204;75 (3) :286-294.
- [67] Wang S, Li J, Wang C, Yang X, Mu S, Wang W, Hemodynamics investigation for a giant aneurysm treated by a flow diverter implantation, *Biomed Mater Eng.* 2015;26:S225-231.
- [68] Paliwal N, Jaiswal P, Tutino VM, Shallwani H, Davis JM, Siddiqui AH, Rai R, Meng H, Outcome prediction of intracranial aneurysm treatment by flow diverters using machine learning, *Neurosurg Focus.* 2018;45 (5) :E7.

- [69] Zhang Y, Chong W, Qian Y, Investigation of intracranial aneurysm hemodynamics following flow diverter stent treatment, Med Eng Phys. 2013;35 (5) :608-615.
- [70] Dholakia R, Sadasivan C, Fiorella DJ, Woo HH, Lieber BB, Hemodynamics of Flow Diverters, J Biomech Eng. 2017;139 (2) .
- [71] Cebal JR, Ching BJ, Mut F, Chudyk J, Bleise C, Scrivano E, Lylyk P, Kadirvel R, Kallmes D, Analysis of Flow Dynamics and Outcomes of Cerebral Aneurysms Treated with Intrasaccular Flow-Diverting Devices, AJNR Am J Neuroradiol. 2019;40 (9) :1511-1516.
- [72] DICOM ダイコムとは。医用画像の国際規格 DICOM について。 , 株式会社リベルワークス, <https://www.liberworks.co.jp/407/1/>.
(閲覧日: 2021 年 8 月 9 日) .
- [73] The Medical Imaging Technology Association (MITA) , About DICOM: Overview, <https://www.dicomstandard.org/about>.
(閲覧日: 2021 年 8 月 9 日) .
- [74] Wang R, Li C, Wang J, Wei X, Li Y, Zhu Y, Zhang S, Threshold segmentation algorithm for automatic extraction of cerebral vessels from brain magnetic resonance angiography images., J Neurosci Methods. 2015;15 (241) :30-36.
- [75] Halder N, Roy D, Roy P, Roy P, Qualitative Comparison of OTSU Thresholding with Morphology Based Thresholding for Vessels Segmentation of Retinal Fundus Images of Human Eye, IOSR J VLSI Signal Processing. 2016;6 (3) :41-48.
- [76] The Vascular Modeling Toolkit, vmtk, <http://www.vmtk.org/>.
(閲覧日: 2021 年 8 月 9 日) .
- [77] Paraview, Kitware, <https://www.paraview.org/>.
(閲覧日: 2021 年 8 月 9 日) .
- [78] CT スキャン解説④ アーチファクトに注意しよう, 株式会社ホワイトラビット, <https://white-rabbit.jp/artifact/>. (閲覧日: 2021 年 8 月 9 日) .

- [79] Larrabide I, Kim M, Augsburger L, Villa-Uriol MC, Rüfenacht D, Frangi AF, Fast virtual deployment of self-expandable stents: Method and in vitro evaluation for intracranial aneurysmal stenting, *Med Image Anal.* 2012;16 (3) :721-730.
- [80] 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) :2256-2263.
- [81] Ma D, Dumont TM, Kosukegawa H, Ohta M, Yang X, Siddiqui AH, Meng H, High Fidelity Virtual Stenting (HiFiVS) for Intracranial Aneurysm Flow Diversion: In Vitro and In Silico, *Ann Biomed Eng.* 2013;41 (10) :2143-2156.
- [82] Bouillot P, Brina O, Ouared R, Yilmaz H, Farhat M, Erceg G, Lovblad K-O, Vargas MI, Kulcsar Z, Pereira VM, Geometrical deployment for braided stent, *Med Image Anal.* 2016;30:85-94.
- [83] 山本 誠, 新井 正行, 高橋 昭如ら, 理工系の基礎 機械工学, 丸善出版株式会社, 2015.
- [84] 菅原 基晃, 前田 信治, 血液のレオロジーと血流, コロナ社, 2010.
- [85] 機械工学事典 血管力学, 一般社団法人 日本機械学会, <https://www.jsme.or.jp/jsme-medwiki/02:1003600>.
(閲覧日: 2021 年 8 月 14 日) .
- [86] 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;9:438-445.
- [87] 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) :1219-1227.
- [88] Jahed M, Ghalichi F, Farhoudi M, Fluid-structure interaction of patient-specific Circle of Willis with aneurysm: Investigation of hemodynamic parameters, *Biomed Mater Eng.* 2018;29 (3) :357-368.

- [89] Sharzehee M, Khalaafvand SS, Han H-C, Fluid-structure interaction modeling of aneurysmal arteries under steady-state and pulsatile blood flow: a stability analysis, *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2018;21 (3) :219-231.
- [90] Razaghi R, Biglari H, Karimi A , Risk of rupture of the cerebral aneurysm in relation to traumatic brain injury using a patient-specific fluid-structure interaction model, *Comput Methods Programs Biomed.* 2019;176:9-16.
- [91] Bazilevs Y, Hsu M-C, Zhang Y, Wang W, Kvamsdal T, Hentschel S, Isaksen JG, Computational vascular fluid-structure interaction: methodology and application to cerebral aneurysms, *Biomech Model Mechanobiol.* 2010;9 (4) :481-498.
- [92] Bai-Nan X, Fu-Yu W, Lei L, Xiao-Jun Z, Hai-Yue J, Hemodynamics model of fluid-solid interaction in internal carotid artery aneurysms, *Neurosurg Rev.* 2011;34 (1) :39-47.
- [93] Liu Y, Jiang G, Wnag F, An X, Quantitative Assessment of Changes in Hemodynamics After Obliteration of Large Intracranial Carotid Aneurysms Using Computational Fluid Dynamics, *Front Neurol.* 2021;12:632066.
- [94] Wu C, Xu B-N, Sun Z-H, Wang F-Y, Liu L, Zhang X-J, Zhou D-B, Different treatment modalities of fusiform basilar trunk aneurysm: study on computational hemodynamics, *Chin Med J (Engl)* . 2012;125 (1) :97-101.
- [95] Cito S, Geers AJ, Arroyo MP, Palero VR, Pallarés J, Vernt A, Blasco J, Román LS, Fu W, Qiao A, Janiga G, Miura Y, Ohta M, Mendina M, Usewa G, Frangi AF, 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) :154-167.
- [96] Nita C-I, Suzuki T, Itu LM, Mihalef V, Takao H, Murayama Y, Sharma P, Redel T, Paraka S, An Automated Workflow for Hemodynamic Computations in Cerebral Aneurysms, *Comput Math Methods Med.* 2020;2020:5954617.

- [97] Suzuki T, Nita CI, Rapaka S, Takao H, Mihalef V, Fujimura S, Dahmani C, Sharma P, Mamori H, Ishibashi T, Redel T, Yamamoto M, Murayama Y, Verification of a research prototype for hemodynamic analysis of cerebral aneurysms, *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2016;2016:2921-2924.
- [98] Miyachi S, Hiramatsu R, Ohnishi H, Yagi R, Kuroiwa T, Usefulness of the Pipeline Embolic Device for Large and Giant Carotid Cavernous Aneurysms, *Neurointervention.* 2017;12 (2) :83-90.
- [99] Tonetti DA, Casillo SM, Jankowitz BT, Telescoping flow diverters for a pediatric fusiform distal anterior cerebral artery aneurysm: technical case report, *Childs Nerv Syst.* 2021;37 (3) :999-1002.
- [100] Yan Y, Wu Y, Zhao K, Pan Y, Huang Q, Endovascular treatment of traumatic carotid pseudoaneurysm with Tubridge flow diverter: A case report, *Interv Neuroradiol.* 2019;25 (6) :685-687.
- [101] Amili O, Schiavazzi D, Moen S, Jagadeesan B, Ven de Moortele P-F, Coletti F, Hemodynamics in a giant intracranial aneurysm characterized by in vitro 4D flow MRI, *PLoS One.* 2018;13 (1) :e0188323.
- [102] Takao H, Murayama Y, Otsuka S, Qian Y, Mohamed A, Masuda S, Yamamoto M, Abe T, Hemodynamic differences between unruptured and ruptured intracranial aneurysms during observation, *Stroke.* 2012;43 (5) :1436-1439.
- [103] Zhang Y, Takao H, Murayama Y, Qian Y, Propose a wall shear stress divergence to estimate the risks of intracranial aneurysm rupture, *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:508131.
- [104] Ford MD, Alperin N, Lee SH, Holdsworth DH, Steinman DA, Characterization of volumetric flow rate waveforms in the normal internal carotid and vertebral arteries, *Physiol Meas.* 2005;26 (4) :477-488.
- [105] Augsburger L, Reymond P, Rufenacht DA, Stergiopoulos N, Intracranial stents being modelled as a porous medium: flow simulation in stented cerebral aneurysms, *Ann Biomed Eng.* 2011;39 (2) :850-863.

- [106] Hassan T, Ahmed YM, Hassan AA, The adverse effects of flow-diverter stent-like devices on the flow pattern of saccular intracranial aneurysm models: computational fluid dynamics study, *Acta Neurochir (Wien)* . 2011;153 (8) :1633-1640.
- [107] Sindeev S, Arnold PG, Frolov S, Prothmann S, Liepsch D, Balasso A, Berg P, Kaczmarz S, Kirschke JS, Phase-contrast MRI versus numerical simulation to quantify hemodynamical changes in cerebral aneurysms after flow diverter treatment, *PLoS One*. 2018;13 (1) :e0190696.
- [108] Saqr KM, Rashad S, Tupin S, Niizuma K, Hassan T, Tominaga T, Ohta M, What does computational fluid dynamics tell us about intracranial aneurysms? A meta-analysis and critical review, *J Cereb Flow Metab*. 2020;40 (5) :1021-1039.
- [109] 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) :351-357.
- [110] Gambaruto AM, Janela J, Moura A, Sequeira A, Sensitivity of hemodynamics in a patient specific cerebral aneurysm to vascular geometry and blood rheology, *Math Biosci Eng*. 2011;8 (2) :409-423.
- [111] Morales HG, Larrabide I, Geers AJ, Aguilar ML, Frangi AF, Newtonian and non-Newtonian blood flow in coiled cerebral aneurysms, *J Biomech*. 2013;46 (13) :2158-2164.
- [112] 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;31:2361-2379.
- [113] Yamamoto H, Yabuta T, Negi Y, Horikawa D, Kaeamura K, Tamura E, Measurement of human blood viscosity a using Falling Needle Rheometer and the correlation to the Modified Herschel-Bulkley model equation., *Heliyon*. 2020;6 (9) ;e04792.

- [114] Ma X, Huang B, Wang G, Fu X, Qiu S, Numerical simulation of the red blood cell aggregation and deformation behaviors in ultrasonic field, *Ultrason Sonochem.* 2017;38:604-613.
- [115] Bagchi P, Johnson PC, Popel AS, Computational fluid dynamic simulation of aggregation of deformable cells in a shear flow, *J Biomech Eng.* 2005;127 (7) :1070-1080.
- [116] Lee C-A, Kong Qi, Paeng D-G, Depletion-model-based numerical simulation of the kinetics of red blood cell aggregation under sinusoidal pulsatile flow, *Biorheology.* 2018;1 (0) :1-14.
- [117] Low H-T, Ju M, Sui Y, Nazir T, Namgung B, Kim S, Numerical simulations of deformation and aggregation of red blood cells in shear flow, *Crit Rev Biomed Eng.* 2013;41 (4-5) :425-434.
- [118] Ye T, Zhang X, Li G, Wang S, Biomechanics in thrombus formation from direct cellular simulations, *Phys Rev E.* 2020;102 (4-1) :042410.
- [119] Fedosov DA, Pan W, Caswell B, Gompper G, Karniadakis G, Predicting human blood viscosity in silico, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 (29) :11772-11777.
- [120] Marrero VL, Tichy JA, Sahni O, Jansen KE, Numerical study of purely viscous non-Newtonian flow in an abdominal aortic aneurysm, *J Biomech Eng.* 2014;136 (10) :101001.
- [121] Hippelheuser JE, Lauric A, Cohen AD, Males AM, Realistic non-Newtonian viscosity modelling highlights hemodynamic differences between intracranial aneurysms with and without surface blebs, *J Biomech.* 2014;47 (15) :3695-3703.
- [122] 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.* 2017;25 (1) :37-47.

- [123] Cebal JR, Castro MA, Appanaabouina 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) :457-467.
- [124] Fisher C, Rossmann JS, Effect of non-newtonian behavior on hemodynamics of cerebral aneurysms, *J Biomech Eng*. 2009;131 (9) :091004.
- [125] Tanaka K, Ishida F, Kawamura K, Yamamoto H, Horikawa D, Kishimoto T, Tsuji M, Tatenuma H, Shimosaka S, Hemodynamic Assessment of Cerebral Aneurysms Using Computational Fluid Dynamics (CFD) Involving the Establishment of Non-Newtonian Fluid Properties, *J Neuroendovascular Ther*. 2018;12 (8) :376-385.
- [126] Abbasian M, Shams M, Valizadeh Z, Moshfegh A, Javadzadegan A, Cheng S , Effects of different non-Newtonian models on unsteady blood flow hemodynamics in patient-specific arterial models with in-vivo validation, *Comput Methods Programs Biomed*. 2020;186:105185.
- [127] 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) :241-262.
- [128] Quemada D, Rheology of concentrated disperse systems III. General features of the proposed non-newtonian model. Comparison with experimental data, *Rheol Acta*. 1978;17:643-653.
- [129] Castro MA, Ahumada Olivares MC, Putman CM, Cebal JR, Unsteady wall shear stress analysis from image-based computational fluid dynamic aneurysm models under Newtonian and Casson rheological models, *Med Biol Eng Comput*. 2014;52 (10) :827-839.
- [130] Oliveira IL, Santos GB, Gasche JL, Militzer J, Baccin CE, Non-Newtonian Blood Modeling in Intracranial Aneurysm Hemodynamics: Impact on the Wall Shear Stress and Oscillatory Shear Index Metrics for Ruptured and Unruptured Cases, *J Biomech Eng*. 2021;143 (7) :071006.

- [131] Schirmer CM, Malek AM, Critical influence of framing coil orientation on intra-aneurysmal and neck region hemodynamics in a sidewall aneurysm model, *Neurosurgery*. 2010;67 (6) :1692-1702.
- [132] Cinar Y, Senyol AM, Duman K, Blood viscosity and blood pressure: role of temperature and hyperglycemia, *Am J Hypertens*. 2001;14 (5 Pt 1) :433-438.
- [133] Rand PW, Lacombe E, Hunt HE, Austin WH, VISCOSITY OF NORMAL HUMAN BLOOD UNDER NORMOTHERMIC AND HYPOTHERMIC CONDITIONS, *J Appl Physiol*. 1964;19:117-122.
- [134] Anderson JR, Klucznik R, Daiz O, Jonathan Zhang Y, Britz GW, Grossman RG, Karmonik C , Quantification of velocity reduction after flow diverter placement in intracranial aneurysm: An ex vivo study with 3D printed replicas, *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015;2015:7300-7303.
- [135] Brina O, Bouillot P, Reymond P, Luthman AS, Santarosa C, Fahrat M, Lovblad KO, Machi P, Delattre BMA, Pereira VM, Vargas MI , How Flow Reduction Influences the Intracranial Aneurysm Occlusion: A Prospective 4D Phase-Contrast MRI Study, *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;10 (12) :2117-2123.
- [136] Kulcsár Z, Augsburger L, Reymond P, Pereira VM, Hirsch S, allik AS, Millar J, Werzel SG, Wanke I, Rüfenacht DA, Flow diversion treatment: intra-aneurysmal blood flow velocity and WSS reduction are parameters to predict aneurysm thrombosis, *Acta Neurochir (Wien)* . 2012;154 (10) :1827-1834.
- [137] Ouared R, Larrabide I, Brina O, Bouillot P, Erceg G, Yilmaz H, Lovblad KO, Pereira VM, 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;8 (12) :1288-1293.
- [138] Ding A, Braschkat A, Guber A, Cattaneo G, New Concept of Patient-specific Flow Diversion Treatment of Intracranial Aneurysms : Design Aspects and in vitro Fluid Dynamics, *Clin Neuroradiol*. 2020.
doi:10.1007/s00062-020-00930-1. [online ahead of print].

- [139] Chong W, Zhang Y, Qian Y, Lai L, Parker , Mitchell K, Computational hemodynamics analysis of intracranial aneurysms treated with flow diverters: correlation with clinical outcomes, *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35 (1) :136-142.
- [140] Li W, Liu J, Zhang Y, Wang K, Tian Z, Zhang Q, Jiang C, Yang X, Wang Y, Flow Diversion and Outcomes of Vertebral Fusiform Aneurysms After Stent-Only Treatment: A Hemodynamic Study, *World Neurosurg*. 2017;107:202-210.
- [141] Clauser J, Knieps MS, Büsen M, Ding A, Schmitz-Rode T, Steinseifer U, Arens J, Cattaneo G, A Novel Plasma-Based Fluid for Particle Image Velocimetry (PIV) : In-Vitro Feasibility Study of Flow Diverter Effects in Aneurysm Model, *Ann Biomed Eng*. 2018;46 (6) :841-848.
- [142] Castro MA, Putman CM, Cebal JR, Computational fluid dynamics modeling of intracranial aneurysms: effects of parent artery segmentation on intra-aneurysmal hemodynamics, *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27 (8) :1703-1709.
- [143] Mut F, Löhner R, Chien A, Tateshima S, Viñuela F, Putman C, Cebal J, Computational Hemodynamics Framework for the Analysis of Cerebral Aneurysms, *Int J Numer Methos Biomed Eng*. 2011;27 (6) :822-839.
- [144] Detmer FJ, Chung BJ, Mut F, Slawski M, Hamzei-Sichani F, Putman C, Jiménez C, Cebal JR, Development and internal validation of an aneurysm rupture probability model based on patient characteristics and aneurysm location, morphology, and hemodynamics, *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2018;13 (11) :1767-1779.
- [145] 画像再構成：臨床医のための解説 第4回 頭部MRIの基礎 -Time-of-flight (TOF) 法を中心に-, 篠原 広行, 小島 慎也, 橋本 雄幸, 上野 恵子, <http://www.jat-jrs.jp/journal/42/42-1-0105shino4.pdf>. (閲覧日: 2021 年 8 月 20 日) .
- [146] Bradley WG Jr, Waluch V, Blood flow: magnetic resonance imaging, *Radiology*. 1985;154 (2) :443-450.

- [147] Isoda H, Takehara Y, Kosugi T, Terada M, Naito T, Onishi Y, Tanoi C, Amaya K, Sakahara H, MR-based computational fluid dynamics with patient-specific boundary conditions for the initiation of a sidewall aneurysm of a basilar artery, *Magn Reson Med Sci.* 2015;14 (2) :139-144.
- [148] Rajabzadeh-Oghaz H, van Ooij P, Veeturi SS, Tutino VM, Zwanenburg JJ, Meng H, Inter-patient variations in flow boundary conditions at middle cerebral artery from 7T PC-MRI and influence on Computational Fluid Dynamics of intracranial aneurysms, *Comput Biol Med.* 2020;120:103759.
- [149] 血管造影検査, 公益社団法人 日本放射線技術学会,
<https://www.jsrt.or.jp/data/citizen/housya/x-04/>.
(閲覧日: 2021 年 8 月 20 日) .
- [150] 血管撮影装置 Artis zee i series, SIEMENS Healthineers,
<https://www.siemens-healthineers.com/jp/angio/artis-interventional-angiography-systems/artis-zee-i>. (閲覧日: 2021 年 8 月 20 日) .
- [151] Davis B, Royalty K, Kowarschik M, Rohkohl C, Oberstar E, Aagaard Kienitz B, Niemann D, Ozkan O, Strother C, Mistretta C, 4D digital subtraction angiography: implementation and demonstration of feasibility, *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34 (10) :1914-1921.
- [152] Kato N, Yuki I, Hataoka S, Dahmani C, Otani K, Abe Y, Kakizaki S, Nagayama G, Maruyama F, Ikemura A, Kan I, Kodama T, Ishibashi T, Murayama Y, 4D Digital Subtraction Angiography for the Temporal Flow Visualization of Intracranial Aneurysms and Vascular Malformations, *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29 (12) :105327.
- [153] Bonnefous O, Pereira VM, Ouared R, Brina O, Aerts H, Hermans R, van Nijnatten F, Stawiaski J, Ruijters D, Quantification of arterial flow using digital subtraction angiography, *Med Phys.* 2012;39 (10) :6264-6275.
- [154] Shaughnessy G, Schafer S, Speidel MA, Strother CM, Mistretta CA, Measuring blood velocity using 4D-DSA: A feasibility study, *Med Phys.* 2018;45 (10) :4510-4518.

- [155] Wu Y, Shaughnessy G, Hoffman CA, Oberstar EL, Schafer S, Schubert T, Ruedinger KL, Davis BJ, Mistretta CA, Strother CM, Speidel MA, Quantification of Blood Velocity with 4D Digital Subtraction Angiography Using the Shifted Least-Squares Method, *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018;39 (10) :1871-1877.
- [156] Medical Image Processing and Visualization, MeVisLab, <https://www.mevislab.de/>. (閲覧日: 2021 年 8 月 21 日) .
- [157] 空間情報クラブ カーネル密度推定とは, 株式会社インフォマティクス, 18 2014. <https://club.informatix.co.jp/?p=1176>. (閲覧日: 2021 年 8 月 22 日) .
- [158] カテーテル換算表, 富士システムズ株式会社, http://www.fujisys.co.jp/?page_id=1300. (閲覧日: 2021 年 8 月 23 日) .
- [159] Karmonik C, Yen C, Grossman RG, Klucznik R, Benndorf G, Intra-aneurysmal flow patterns and wall shear stresses calculated with computational flow dynamics in an anterior communicating artery aneurysm depend on knowledge of patient-specific inflow rates, *Acta Neurochir (Wien)* . 2009;151 (5) :479-485.
- [160] Venugopal P, Valentino D, Schmitt H, Villablanca P, Viñuela F, Duckwiler G, Sensitivity of patient-specific numerical simulation of cerebral aneurysm hemodynamics to inflow boundary conditions, *J Neurosurg.* 2007;106 (6) :1051-1060.
- [161] Jansen IGH, Schneiders JJ, Potters WV, van Ooji P, van den Berg R, van Bavel E, Marquering HA, Majoie CBLM , Generalized versus patient-specific inflow boundary conditions in computational fluid dynamics simulations of cerebral aneurysmal hemodynamics, *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35 (8) :1543-1548.
- [162] Li W, Wang S, Tian Z, Zhu W, Zhang Y, Zhang Y, Wang Y, Wang K, Yang X, Liu J, Discrimination of intracranial aneurysm rupture status: patient-specific inflow boundary may not be a must-have condition in hemodynamic simulations, *Neuroradiology.* 2020;62 (11) :1485-1495.

- [163] Karmonik C, Klucznik R, Benndorf G, Blood flow in cerebral aneurysms: comparison of phase contrast magnetic resonance and computational fluid dynamics--preliminary experience, *Rofo*. 2008;180 (3) :209-215.
- [164] Pereira VM, Ouared R, Brina O, Bonnefous O, Satwiaski J, Aerts H, Ruijters D, van Nijnatten F, Perren F, Bijlenga P, Schaller K, Lovblad K-O, Quantification of internal carotid artery flow with digital subtraction angiography: validation of an optical flow approach with Doppler ultrasound, *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35 (1) :156-163.
- [165] Kaszczewski P, Elwertowski M, Leszczynski J, Ostrowski T, Galazka Z, Volumetric Carotid Flow Characteristics in Doppler Ultrasonography in Healthy Population Over 65 Years Old, *J Clin Med*. 2020;9 (5) :1375.
- [166] Frey D, Livne M, Leppin H, Akay EM, Aydin OU, Behland J, Sobesky J, Vajkoczy P, Madai VI, A precision medicine framework for personalized simulation of hemodynamics in cerebrovascular disease, *Biomed Eng Online*. 2021;20 (1) :44.
- [167] Shen Y, Wei Y, Bokkers RPH Uyttenboogaart M, van Dijk JMC, Study protocol of validating a numerical model to assess the blood flow in the circle of Willis, *BMJ Open*. 2020;10 (6) :e036404.
- [168] Zhang X, Liu J, Cheng Z, Wu B, Xie J, ZHANG L, Zhang Z, Liu H, Personalized 0D-1D multiscale hemodynamic modeling and wave dynamics analysis of cerebral circulation for an elderly patient with dementia, *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2021;22:e3510 [Online ahead of print].
- [169] Chnafa C, Brina O, Pereira VM, Steinman DA, Better Than Nothing: A Rational Approach for Minimizing the Impact of Outflow Strategy on Cerebrovascular Simulations, *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39 (2) :337-343.
- [170] Zhang H, Fujiwara N, Kobayashi M, Yamada S, Liang F, Takagi S, Oshima M, Development of a Numerical Method for Patient-Specific Cerebral Circulation Using 1D-0D Simulation of the Entire Cardiovascular System with SPECT Data, *Ann Biomed Eng*. 2016;44 (8) :2351-2363.

- [171] Gadda G, Majka M, Zieliński P, Gambaccini M, Taibi A, A multiscale model for the simulation of cerebral and extracerebral blood flows and pressures in humans, *Eur J Appl Physiol.* 2018;118 (11) :2443-2454.
- [172] 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) :2802-2808.
- [173] Ma D, Xiang J, Choi H, Dumont TM, Natarajan SK, Siddiqui AH, Meng H, Enhanced aneurysmal flow diversion using a dynamic push-pull technique: an experimental and modeling study, *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35 (9) :1779-1785.
- [174] Zhang P, Huang Y, Li Y, Lu M, Wu Y, A large-scale study on relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure in a natural population, *J Hum Hypertens.* 2006;20 (10) :742-748.
- [175] Kortman HGJ, Smit EJ, Oei MTH, Manniesing R, Prokop M, Meijer FJA, 4D-CTA in neurovascular disease: a review, *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36 (6) :1026-1033.
- [176] Illies T, Saering D, Kinoshita M, Fujinaka T, Bester M, Fiehler J, Tomiyama N, Watanabe Y, Feasibility of Quantification of Intracranial Aneurysm Pulsation with 4D CTA with Manual and Computer-Aided Post-Processing, *PLoS One.* 2016;11 (11) :e0166810.
- [177] Vanrossomme AE, Chodzyński KJ, Eker OF, Boudjeltia KZ, Development of experimental ground truth and quantification of intracranial aneurysm pulsation in a patient, *Sci Rep.* 2021;11 (1) :9441.

本論文を構成する主論文

- (1) Uchiyama Y., Takao H., Suzuki T., Fujimura S., Tanaka K., Otani K., Hayakawa M., Ishibashi T., Fukudome K., Mamori H., Yamamoto M., Murayama Y., Hemodynamic Change In A Cerebral Aneurysm Treated By Double Stenting Technique. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2018;2018:1343-1346.
doi: 10.1109/EMBC.2018.8512461
- (2) Uchiyama Y., Fujimura S., Takao H., Suzuki T., Hayakawa M., Ishibashi T., Karagiozov K., Fukudome K., Murayama Y., Yamamoto M., Hemodynamic Investigation of the Effectiveness of a Two Overlapping Flow Diverter Configuration for Cerebral Aneurysm Treatment. Bioengineering. 2021;8 (10) :143.
doi: 10.3390/bioengineering8100143
- (3) Uchiyama Y., Fujimura S., Takao H., Suzuki T., Ishibashi T., Otani K., Karagizov K., Yamamoto H., Yamamoto M., Murayama Y., Role of patient-specific blood properties in CFD simulation of flow diverter deployed cerebral aneurysms. [accepted]
- (4) Uchiyama Y., Fujimura S., Takao H., Ono H., Katayama K., Suzuki T., Ishibashi T., Otani K., Karagiozov K., Fukudome K., Murayama Y., Yamamoto M., Extraction of patient-specific boundary conditions from 4D-DSA and their influence on CFD simulations of cerebral aneurysms. [accepted]

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ご指導のもとで執り行われました。学部4年次の研究室配属以来、修士課程と博士課程3年の現在に至るまでの計6年に渡り、山本誠教授からは数多くのご指導、ご鞭撻の程を賜りました。研究で行き詰った時はいつも課題解決への糸口となる的確なご助言を頂きました。研究を行うにあたって、山本研究室では学生同士で意見を交換し、助言するといった光景がみられ、常に活気のある雰囲気で行っていました。このような環境があったからこそ、この6年間研究に打ち込めたのだと思います。ここに深く感謝の意を表します。また、学位論文を査読し、ご助言を頂きました守裕也准教授（電気通信大学）、石川仁教授、牛島邦晴教授、佐々木信也教授、元祐昌廣教授、およびご指導頂きました福留功二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 脳神経外科学講座並びに先端医療情報技術研究部との共同研究のもとで行われました。脳血管疾患という分野に対して工学技術を用いて研究を行うにあたって、医師の先生方はじめ、多くの方々からご指導、ご鞭撻の程を賜りました。脳神経外科学講座 主任教授並びに脳血管内治療部長である村山雄一教授からは様々なご助言を頂きました。また、ご多忙であるにも関わらず、学会発表資料のご確認を頂き、医師の目線でのご指摘を多く頂きました。同じく脳神経外科学講座の石橋敏寛先生とは、修士1年の頃からFDに関する研究を共に行い、FD留置術の際には、患者に対して血液サンプル採取の説明や、承諾書の取得を行って頂きました。池村絢子先生には、臨床的なご意見を頂くと共に、持病の偏頭痛に対する相談や診察も行って頂きました。Kostadin Karagiozov 先生には、投稿論文の英文を推敲していただき、臨床的な意見による論文の修正箇所のご提案も頂きました。加えまして、菅一成先生、児玉智信先生、加藤直樹先生、小関宏和先生、丸山史晃先生、蠣崎昭太先生からもご協力を賜り

ました。慈恵医大内部の脳血管内治療センターという部屋で、常に医師の先生方の近くで研究を行うことにより、工学系の学生が知らない幅広い知識や経験を習得することができました。これも、我々の研究に対する先生方のご理解があつてのことと思います。ここに深く感謝の意を表します。また、藤田医科大学医学部脳神経外科の早川基治先生からは、貴重な症例の提供を賜りました。Department Neurological Surgery, University of California Irvine School of Medicine の結城一郎先生は、慈恵医大所属時に数多くの意見を頂きました。Department of Radiology, Massachusetts General Hospital の柳澤毅先生にも症例の提供のためにご尽力頂きました。ここに深く感謝申し上げます。医師の先生方に加えまして、脳神経外科医局秘書の綱川綾子様、中里藍様、咲間理恵様には普段の研究生活において多くのサポートを頂きましたこと厚く御礼申し上げます。先端医療技術研究部の竹下康平様並びに同研究部秘書の丸野佳代子様、垣越伸江様からは、大学病院内で研究生活を送るにあたって数多くのサポートを頂きましたこと厚く御礼申し上げます。

本研究の一部は、関西大学・東京慈恵会医科大学・東京理科大学によります共同研究の一環として執り行われ、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より拝借させて頂きました。関西大学の山本秀樹教授並びに日鉄テクノロジー株式会社の田村英次様、下屋敷真様には粘度計の調整や資材の調達で大変お世話になりました。ここに感謝の意を表します。

シーメンスヘルスケア株式会社の Chihebddine Dahmani 様並びに Katharina Otani 様からは研究に関するご助言や英文の推敲の際にお世話になりました。また、4D-DSA という新しい技術に対する機器の使用方法等に関しましても大変多くのご協力を賜りました。ここに深く感謝の意を表します。株式会社マックスネットの米山繁様、向井一幸様、石村貴暢様にはソフトウェアの活用方法に関するご助言を多く頂きました。株式会社 Allm の坂野哲平様、メディベーション株式会社の栗原稔様にも多くのサポートを頂きました。ここに感謝の意を表します。

東京理科大学の元祐昌廣教授には、東京慈恵会医科大学との共同研究を通して多くのご指導を賜りました。また、同期として元祐研究室に所属していた藤田涼亮君にも実験のサポートとして多くのご協力を頂きました。ここに感謝の意を表します。

山本研究室の先輩である鈴木貴士さんには、FD や血液物性に関する研究について数多くのご指導ご鞭撻を頂きました。先輩から引き継ぐ形で始めた研究もいくつかありましたが、その理論やソフトウェアの構成や使用方法等、数多くのサポートを頂きまして研究を遂行することができました。また、同じく山本研究室の先輩である藤村宗一郎さんには、研究室配属時から現在に至るまで数えきれない程のご指導ご鞭撻を頂きました。ある時を境に東京理科大学と東京慈恵会医科大学の共同研究チーム“慈恵グループ”のリーダーを務めるようになり、自身の研究以外にも様々なプロジェクトに携わるなかで、輪にかけて多忙であったにもかかわらず、資料や論文の添削そして研究に対するご助言をして頂きました。時に世界を飛び回り、時にはアメリカと日本を1日で往復するといったスケジュールを敢行するなど、そのバイタリティ溢れる活動に感服いたしました。また、同じく先輩であります高山翔さんには、共に GC グラフィックス用のソフトウェアの講習に参加するなど、数値流体解析以外の分野に関してもお世話になりました。我々が現在も滞りなく研究を行っておりますことは、先輩方が築いてくださいました実績があつてのことと思います。ここに改めて深く感謝の意を表します。同じく“慈恵グループ”の後輩に当たります大野宏君、石井匠君、奥平拓真君、山中悠真君、若林楓大ダニエル君、内川隼杜君、葛西智基君、角南昭太君、湯澤和也君、増田和範君、佐藤実季さんは、日々研究に励むなかで、いくつもの作業のお手伝いをして頂きました。“慈恵グループ”特有のアットホームな雰囲気があつたからこそ、研究を続けることができたと感じます。ここに深く感謝の意を表します。

また、山本研究室の同期に当たります秋山尚樹君、井上翔太君、浦内捷君、高泉秀広君、高橋勇次君、山本大智君にも感謝申し上げます。時に協力して課題に取り組み、発表の直前には互いの発表を確認しあつたりするなど、楽しく研究活動に取り組むことができました。そして、山本研究室の同期であり、同じく“慈恵グループ”に所属していた田中和俊君には特別感謝を申し上げます。外部研究機関で研究を行うにあたって、常に同期が隣にいたことで、孤独を感じることなく研究に励むことができました。学会に参加するために、国内国外を問わず各地に飛び回った経験も、今ではとても良い思い出です。2021 年 12 月にご病気のため急逝されたことは、同期として、そして一友人としてとても衝撃的で、学位取

得の報告ができなかったことがとても残念でなりません。

東京慈恵会医科大学 脳神経外科学講座並びに先端医療情報技術研究部の高尾洋之准教授には、自身が多忙であったにもかかわらず研究方針やプレゼンテーション方法などの点で数多くのご指導ご鞭撻を賜りました。また、海外に行くきっかけをいくつも与えて頂き、他の学生にはできないような貴重な経験を多く積ませていただきました。ここに深く感謝の意を表します。ご病気のため長期の不在を余儀なくされている状況ではありますが、日々回復しつつあるといった知らせを聞き、安堵しております。復帰していただけることを心待ちにしております。

最後に、ご協力頂きましたすべての方に心から感謝の意を表します。

2022 年 2 月 内山 祐也

附録 A 血流解析の格子依存性検証

数値流体解析を実行する際、本研究で導入した血液物性や流入境界条件以外にも様々な要因が数値流体解析結果に影響を与える。本研究では患者固有の血管幾何形状に対して解析を実施するため、有限体積法による計算メッシュの配置を行った。格子の解像度（メッシュの細かさ）に関して、FD はワイヤー径が特に小さいため、高い格子解像度が必要となる。したがって、血流解析自体の妥当性を検証するために、妥当性検証（Verification）として血流解析結果の格子依存性に関して調査を行った。

A.1. 手法

本研究では、Larrabide ら^[37]の格子依存性の検証結果に基づいて格子のサイズを設定していた。先行研究ではワイヤー径が 0.060 mm のステントに対して、その円周を 12 等分する (0.016 mm) メッシュサイズを生成することで収束解が得られるとされているため、 0.030 mm のワイヤー径を持つ FD である PipelineTM の場合でも同様にワイヤー円周を 12 等分する (0.008 mm) メッシュサイズ設定によって収束解が得られるものと考えられる。この値を基準（standard）としてメッシュサイズを変更した場合の血流解析結果への影響を調査する。

代表症例 1 例（第 3 章で取り扱った症例 A）に対して、FD 周辺の空間解像度を变化させた血流解析を実施した。血流解析の手順は 1.2.2 項に示す手順に従ったが、FD 周辺のメッシュサイズとして、基準とするワイヤー円周を 12 等分するものよりも更に細かいサイズとして、ワイヤー円周を 16 等分するサイズ (0.006 mm) を設定した（fine）。反対に、粗いサイズとしてワイヤー円周を 8 等分するサイズ (0.012 mm) を設定し（coarse）、それぞれでメッシュを作成した。流入境界条件には、全て同一の質量流量 (0.003465 kg/s) を与え、流出境界条件は静圧を 0 Pa 固定とした。また、空間解像度に対する非ニュートン性を含む血液物性の影響を考

慮して、血液物性は文献値（ニュートン性）のものと患者固有値（非ニュートン性）の2種類をそれぞれ与えた。

血行動態の差を評価するため、脳動脈瘤内部の空間平均流速の値と瘤壁の平均 WSS の値、および PLc の値それぞれのメッシュサイズ設定の状態で比較した。

A.2. 結果

A.2.1. メッシュ数の変化

初めに、それぞれのメッシュサイズ設定によって生成したメッシュ数をまとめて表 A-1 に示す。

表 A-1 よりメッシュサイズ設定を細かくすればメッシュ数はそれにしたがって増加する。メッシュサイズ設定をワイヤー円周 12 等分の場合から 8 等分のサイズにした場合、メッシュ数は 0.486 倍になった。また、12 等分から 16 等分のサイズに設定を変更した場合、メッシュ数は 1.73 倍に増加した。

A.2.2. 流れ場の定性的比較

次に、それぞれのメッシュサイズ設定に基づいた流線図を図 A-1 に示す。続いて、脳動脈瘤の流入口（上流側 1 mm の断面）における平均流速で除した標準流速の分布を脳動脈瘤中の断面に示し、かつ流れの方向をベクトルで表記した図を図 A-2 に示す。

図 A-1 に示す流線図では、FD の屈曲部から脳動脈瘤内部に流れが流れ込んでいる様子が全てのメッシュサイズ設定で確認されており、流れ構造に大きな変化はみられなかった。また、図 A-2 に示す標準化流速の分布図とベクトル図でも、分布自体に大きな変化は見られなかった。ただし、分布を比較して検証すると、メッシュサイズ設定がワイヤー径を 8 等分する場合では、分布図の底部において、標準化流速が大きい箇所が他の 2 例と比較してより広がっている様子が確認された（破線で図 A-2 中に図示）。メッシュサイズ設定が 12 等分と 16 等分の場合では特に大きな特徴の差は見られなかった。また、すべてのメッシュサイズ設定に共通して、流速ベクトルは FD の中心を軸として時計回りを描くような特徴を示し、FD から脳動脈瘤内部へと流入する流れの向きは、図 A-2 の下向きの方向を示していた。

Table A-1 Amount of mesh with different mesh configurations

	Dividing FD wire circumference		
	8 (coarse)	12 (standard)	16 (fine)
Mesh number	62,394,184	128,299,444	222,570,244

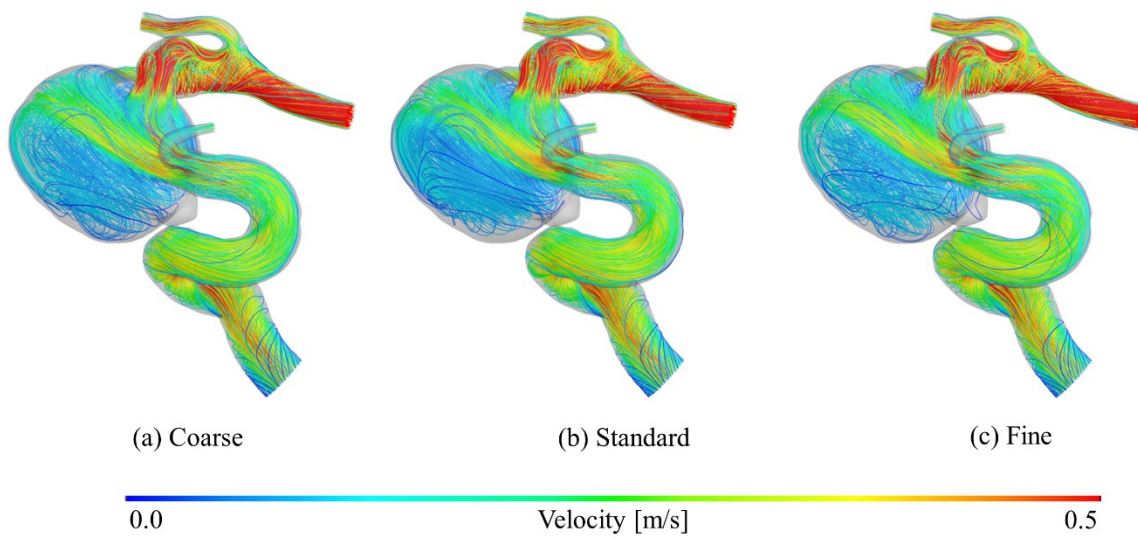


Fig. A-1 Streamlines with different mesh configurations

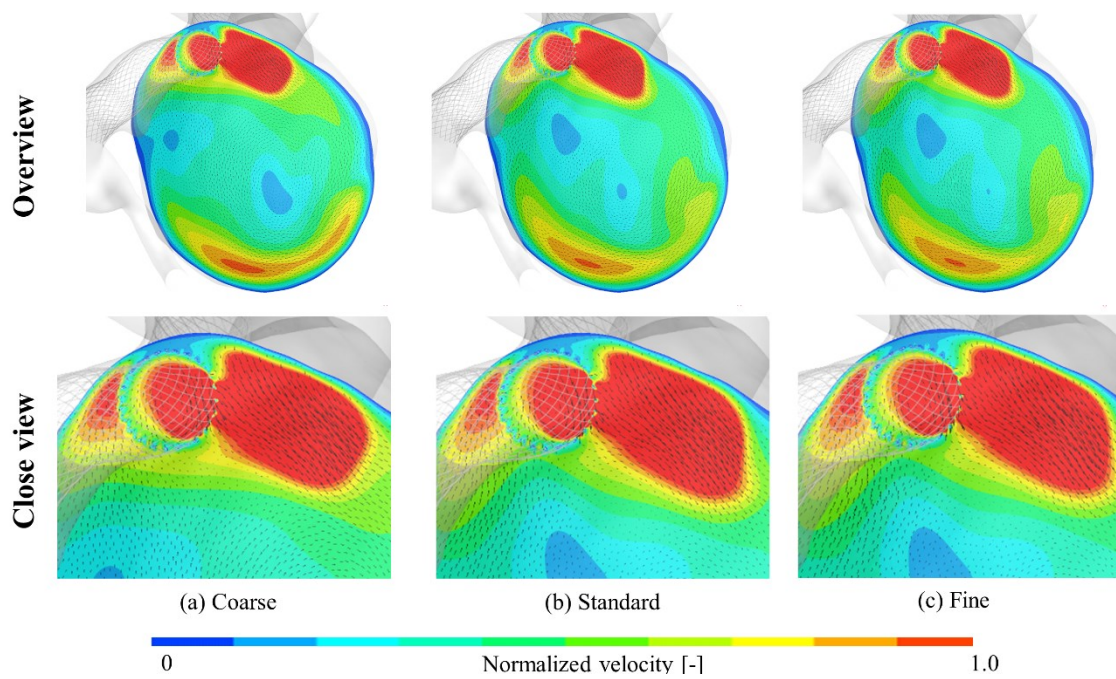


Fig. A-2 Flow velocity distribution with different mesh configurations

A.2.3. 血行動態の定量的比較

続いて、文献値の血液物性を導入した場合と、患者固有の血液物性をそれぞれ導入した場合において、脳動脈瘤内部の空間平均流速、瘤壁の平均 WSS と PLc の値と、それぞれの値に関してメッシュサイズ設定が一段階小さい場合の値を基準とした差をそれぞれまとめ、表 A-2 及び表 A-3 に示す。また、それぞれの場合について、脳動脈瘤内部の流速の値、 WSS の値と PLc の値をそれぞれプロットしたグラフを図 A-3 及び図 A-4 に示す。メッシュサイズ設定による値の変化率において、どちらの場合でも FD ワイヤ円周を 12 等分するメッシュサイズ設定の時の方が小さい変化率を示しており、特に流速と PLc の変化率はどちらも 1%未満であった。

脳動脈瘤内部の平均流速の変化率は、メッシュサイズ設定が 12 等分の場合で、メッシュサイズ設定が 16 等分の場合と比較して、血液物性が文献値の場合では 0.970%で、血液物性が患者固有値の場合では 0.870%であり、どちらの場合におい

Table A-2 Calculated parameters with mesh configurations (reference blood property)

		Velocity		WSS		PLc	
		Value	Difference	Value	Difference	Value	Difference
		[m/s]	[%]	[Pa]	[%]	[-]	[%]
Dividing FD wire circumference	16	0.0855	-	0.864	-	4.71	-
	12	0.0863	0.970	0.854	-1.20	4.73	0.42
	8	0.0875	1.44	0.927	8.51	4.64	-1.82

Table A-3 Calculated parameters with mesh configurations (patient-specific blood property)

		Velocity		WSS		PLc	
		Value	Difference	Value	Difference	Value	Difference
		[m/s]	[%]	[Pa]	[%]	[-]	[%]
Dividing FD wire circumference	16	0.0836	-	0.849	-	4.70	-
	12	0.0843	0.870	0.833	-1.85	4.72	0.43
	8	0.0859	1.93	0.925	11.0	4.65	-1.61

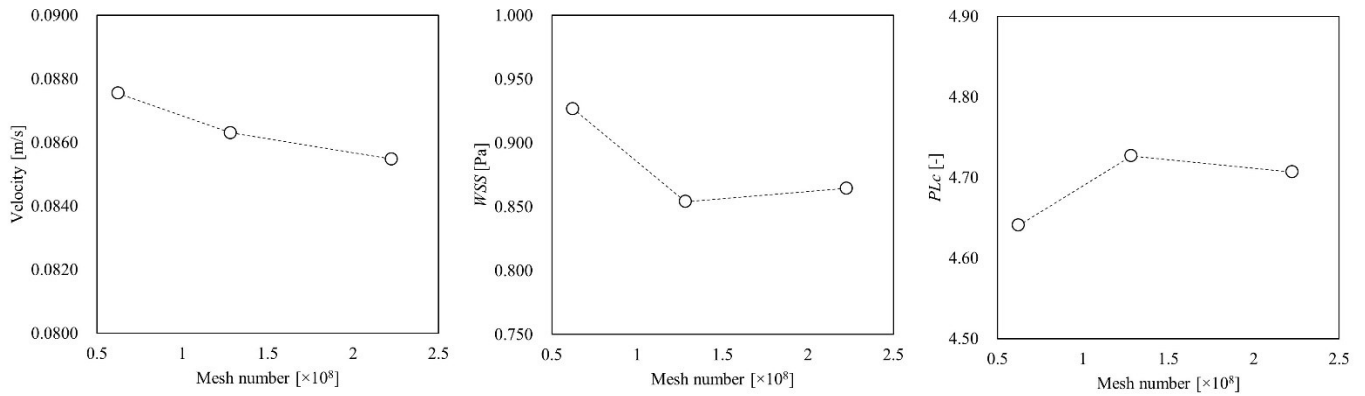


Fig. A-3 Hemodynamic parameters and mesh number plots (reference blood property)

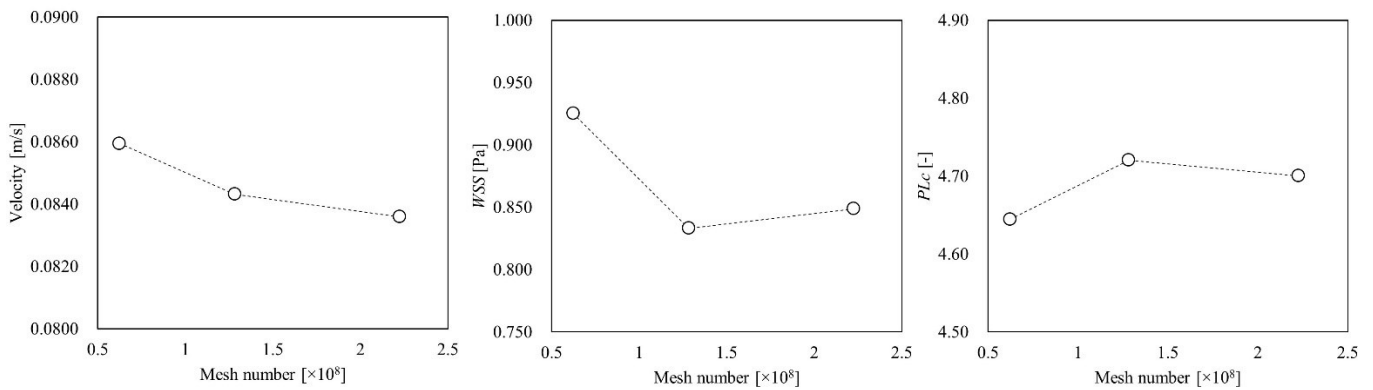


Fig. A-4 Hemodynamic parameters and mesh number plots (patient-specific blood property)

でも 1%以下の差を示していた．また， WSS について，血液物性が文献値の場合で-1.20%，患者固有値の場合で-1.85%となった．流速の場合と比較して WSS の変化率は大きくなり，2%以下の値を示した．最後に， PLc に関する変化率は流速や WSS と比較して小さい傾向にあり，メッシュサイズ設定が円周 12 等分の場合の変化率はいずれの場合も 0.5%以下となっていた．それぞれの血行力学的パラメータのメッシュサイズ設定に対する変化は，メッシュサイズ設定が円周 8 等分の場合よりも小さくなり，メッシュサイズ設定が円周 12 等分の時に十分な収束性が得られたものと判断することができる．加えて，メッシュサイズ設定によりメッシュ数が増加した場合は，定常解を得るまでの計算コストが増大する，したがって，本研究で採用した FD ワイヤー円周 12 等分のメッシュサイズ設定は，血流の流れ場の正確性と計算コストの減少に寄与していると考えられる．

A.2. リミテーション

ここでは、特に高い空間解像度が必要となる FD 周辺のメッシュサイズ設定に着目して調査を行ったが、メッシュサイズ設定に関しては基準となる、FD ワイヤ円周を 12 等分する値のものと、メッシュサイズ設定が細かいものと粗いものの 1 例ずつのみで行われているため、異なるメッシュサイズ設定による調査が必要である。