

1) 論文種別:

原著論文

2) 題名:

非ニュートン流体特性を設定した数値流体力学 (CFD) による脳動脈瘤の血行  
力学的評価

3) 著者名:

田中克浩<sup>1</sup> 石田藤磨<sup>1</sup> 川村公人<sup>2</sup> 山本秀樹<sup>3</sup> 堀川大輝<sup>3</sup> 岸本智之<sup>1</sup> 辻正  
範<sup>4</sup> 種村浩<sup>5</sup> 霜坂辰一<sup>1</sup>

4) 所属施設:

独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター 脳神経外科<sup>1</sup>, アサヒグ  
ループホールディングス株式会社<sup>2</sup>, 関西大学環境都市工学部<sup>3</sup>, 紀南病院組  
合立紀南病院 内科<sup>4</sup>, 日本赤十字社伊勢赤十字病院 脳神経外科<sup>5</sup>

5) 連絡著者の氏名, 連絡先:

田中 克浩

独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター 脳神経外科

514-1101 三重県津市久居明神町 2158-5

tel:059-259-1211 (内線 4606)

mail:[ghost030303@yahoo.co.jp](mailto:ghost030303@yahoo.co.jp)

6) キーワード:

脳動脈瘤, 血液粘稠度, CFD, 非ニュートン流体

7) 宣言:

本論文を,日本脳神経血管内治療学会機関誌 JNET Journal of Neuroendovascular Therapy に投稿するにあたり,筆頭著者,共著者によって,国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約致します.

## 要旨：

目的：脳動脈瘤の CFD 解析において、血液を粘稠度が一定の Newton 流体ではなく、測定値から得られた非 Newton 流体 (Casson 流体) で設定した解析を行い、血液粘稠度特性が動脈瘤内の血行力学的パラメータに与える影響を検討した。方法：小型落針式レオメーターを用いて、健常成人 50 人の血液粘稠度を 12 のせん断速度域で計測した。次に Newton model と Casson model を作成し、12 脳動脈瘤で非定常解析を行い、Wall shear stress (WSS), Wall shear stress gradient (WSSG), Flow velocity (FV) とそれぞれのベクトルの揺らぎを定量評価する Oscillatory shear index (OSI), Gradient oscillatory number (GON), Oscillatory velocity index (OVI) を計算した。両モデル間で Bland-Altman 分析を行い系統誤差を検討した。結果：健常成人 50 人のせん断速度-みかけ血液粘稠度曲線により Casson 流体特性が確認された。両モデルの血行力学的パラメータの系統誤差は十分小さく、相関係数は WSS: 0.9999, WSSG: 0.9999, FV: 0.9985, OSI: 0.9734, GON: 0.9758, OVI: 0.9258であった。またこれらのパラメータは、その瘤全体の平均値が両群間で高い一致度を示す一方で、bleb などの局所では異なる例が散見された。結論：Newton 流体での数値モデリングは、瘤全体の検討では十分妥当と考えられた。一方動脈瘤増大や破裂に関与する動脈瘤局所の血行力学的において生理的な血液粘稠度特性が一部異なる影響を及ぼすことが判明した。

緒言：

Computational fluid dynamics (CFD) による脳動脈瘤の血行力学的評価は、脳動脈瘤の発生、増大、破裂状態、破裂リスクなど病態において、新たな理解をもたらす。さらに近年では、破裂点、止血パターン、Flow alteration treatment、コイル塞栓術後の評価などに臨床応用されている<sup>1-6)</sup>。

脳動脈瘤の CFD 解析は患者固有形状を用いて、血流、境界条件、血液の数値モデリングに基づく計算科学である。これらの数値モデリングをすべて患者固有データで設定することは困難であるため、多数例の検討では、入口の血流量、血液密度、血液粘稠度などは標準化された値が設定されたものが多い。

血液は血液粘稠度が一定値である Newton 流体と定義されている研究が多いが、血液は非 Newton 流体であり、低せん断速度域では血液粘稠度は上昇し、高せん断速度域では一定値に収束する。これまで血液の非 Newton 特性は、Casson model, Herschel-Bulkley model, Carreau-Yasuda model などの構造式により表現されている。また動脈瘤内部には、せん断速度が低下している部分があり、粘稠度変化が瘤内血栓化や瘤壁リモデリングの一因と考えられている<sup>2), 7)</sup>。このためせん断速度に応じて変化する血液粘稠度の正確な数値モデリングは、血行力学的評価の最適化に寄与すると考えられる。そこで小型落針式レオメーター (Asahi Group Holdings, Ltd., Nippon Steel & Sumikin Technology Co., Ltd.) を用い幅広いせん断速度域で血液粘稠度を測定し、健常成人のせん断速度-みかけ血液粘稠度曲線を作成した。さらに患者固有形状を用いた脳動脈瘤の CFD

解析を行い、血液粘稠度が一定の Newton model と健常成人で得られたせん断速度-みかけ血液粘稠度曲線を設定した model (Casson model と定義) を比較し、血液粘性の血行力学的パラメータに与える影響を検討した。

対象と方法：

- 血液粘稠度測定

健常成人 50 例 (20代から60代まで各年代で男女5人ずつ) を対象とし、水分摂取を制限しない空腹時の午前7時30分から8時の間に採血を行った。脳血管障害、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症、悪性腫瘍の既往者や抗血栓薬内服例は除外した。なおこの臨床研究に関しては、自施設の倫理委員会の承認を得ている (承認番号：2016-09)。

血液採取後のシリンジは全て37℃の恒温水槽で10分間保温処理した後、小型落針式レオメーター (Fig. 1) の測定セルに移し替えた。検査室やレオメーターとの温度差により検体温度が低下し、先行研究ではその平均温度が32℃であることを確認した。なお器具の表面材料について採血用シリンジはプラスチック製のEDTA-2K, 6cc (BD Vacutainer® blood collection tubes, Japan Becton, Dickinson Co., Ltd., Hukushima, Japan) で、レオメーターの測定セルはポリプロピレン製で、全例採血から粘稠度測定まで2時間以内で施行した。採血した血液を満たしたレオメーターの測定セル内に同一形状の密度が異なる12本のニードルを終末速度で自由落下させ流動解析を行った。終末

速度で自由落下するニードル周辺の流体モデルを Fig. 2 に示す。基礎式としてニードル周辺の運動量のつりあいの式，ニードル周囲の微小流体要素に働く力のつりあいの式，ニードル落下に伴い動く流体量のつりあいの式に境界条件を導入し，これらを連立させ解くことでせん断応力 ( $\tau$ ) とせん断速度 ( $\gamma$ ) が求められる<sup>8)</sup>。血液密度は測定精度  $10^{-3} \text{ g/cm}^{-3}$ ，再現性  $5 \times 10^{-4} \text{ g/cm}^{-3}$ であるポータブル密度計 (DMA-35, Anton Paar Co., Ltd., Graz, Austria) を用いた。再使用する測定セルは水洗した後，タンパク汚れを除去するために洗浄液に浸漬し，超音波洗浄を施した。洗浄液はエンドザイムAWトリプルプラス (RUHOF Corp., New York, America) を20倍に希釈したものを使用し，洗浄後十分に水洗し乾燥させた。計測値を上述の式に代入し12個のせん断速度域におけるみかけ粘稠度を算出し，これをもとにせん断速度-みかけ血液粘稠度曲線を作成し Casson model に適用した。一方血液は高せん断速度域では Newton 流体を呈することから，上で求めた血液粘稠度曲線上で十分高いせん断速度域 (3000 1/s) における粘稠度を近似的に求め，Newton model に適用した。

- 脳動脈瘤のCFD解析

#### 形状モデル作成

内頸動脈瘤 12 例を対象とした (Fig. 3)。3D-CTA で得た DICOM データを Mimics Innovation Suite 16.0 (Materialise Japan, Yokohama, Japan) に読み込み，形状セグメンテーションを行い，stereolithography (STL) で出力した。このSTLファイルを Magics 17.01 (Materialise Japan, Yokohama, Japan) に取り込

み, 関心領域の血管を抽出した. STL を構成する三角形の歪みを補正するため, 3-matic 8.0 (Materialise Japan, Yokohama, Japan) で最大長 0.25mm の三角形で remesh し, さらに形状の曲率に応じた smoothing (curvature smoothing) を行い患者固有形状モデルとした.

#### 格子作成

ANSYS ICEM 16.1 (ANSYS Inc., Canonsburg, PA, USA) に患者固有形状モデルを取り込み, Octree 法で格子サイズを最大 0.6 mm 最小 0.1 mm に設定した. 次に最大曲面形状の細分化 (curvature refinement) を設定し, tetrahedral elements を作成した. さらに血管表面は initial height 0.015 mm, total height 0.148 mm で 6 層の prism elements を追加した. 入口には十分に発達した層流を設定するため, ポワズイユの法則に従った助走距離を計算した後, 入口面を垂直方向に血管を延長した.

#### 数値モデリング

血流は非圧縮性の層流で, 連続の式とナビエ-ストークス方程式に従うとし, 離散化は有限体積法を用いた. 血液密度は  $1056 \text{ kg/m}^3$  で, 粘稠度は Newton model が  $0.0057 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ , Casson model ではせん断速度-みかけ血液粘稠度曲線を設定し, ANSYS CFX 16.1 (ANSYS Inc., Canonsburg, PA, USA) で非定常解析を行った. 出口は自由端で  $0 \text{ Pa}$  とし, 入口には健常成人で獲得された内頸動脈の mass flow waveform を血管内径に応じた血流量を設定した. 血

流量はポアズイユの法則（下式）に基づき血管内腔径の3乗に比例し、生理学的条件ではマレーの minimum cost 仮説に基づく constant shear theory が成立すると仮定し Wall shear stress (WSS) を 1.5 Pa に設定して計算した<sup>9),10)</sup>。血行力学的パラメータは WSS, Wall shear stress gradient (WSSG), Flow velocity (FV) とそれぞれのベクトルの揺らぎを表す Oscillatory shear index (OSI), Gradient oscillatory number (GON), Oscillatory velocity index (OVI)<sup>11)</sup>を計算した。統計学的解析は JMP 9 を用いた。Newton model と Casson model で計算される形態学および血行力学的パラメータを Bland-Altman 分析し、系統誤差と相関係数を算出し検討した。

$$Q = \frac{\pi}{32\mu} \tau_w d^3$$

Poiseuille's solution, which relates vessel flow rate,  $Q$ , blood viscosity,  $\mu$ , vessel diameter,  $d$ , and wall shear stress,  $\tau_w$ .

血行力学的パラメータ

Wall Shear Stress (WSS)

WSS は 1 心拍中の時間積分平均値を算出した。

$$WSS = \frac{1}{T} \int_0^T wss_i dt$$

where  $wss_i$  is the instantaneous WSS vector and  $T$  is the duration of the cycle. □

Oscillatory Shear Index (OSI)



WSS ベクトルの 1 心拍中の時間平均方向を基準として、WSS ベクトルのゆらぎを評価する指標であり、次式で計算され、高い OSI は頸動脈分岐部における血管内膜肥厚と一致する。また脳動脈瘤壁の動脈硬化との関連も報告されている。

$$OSI = \frac{1}{2} \left( 1 - \frac{\left| \int_0^T wss_i dt \right|}{\int_0^T |wss_i| dt} \right)$$

where  $wss_i$  is the instantaneous *WSS* vector and  $T$  is the duration of the cycle.

#### Wall Shear Stress Gradient (WSSG)

非定常解析において WSS ベクトル方向における WSS 分布の均一性をみるために、せん断応力勾配 (wall shear stress gradient: WSSG) を評価した。接面方向の WSS ベクトルを接面で WSS 時間平均ベクトルの方向 ( $p$ ) とそれに垂直な方向 ( $q$ ) に分解したとき、次式で計算される。なお WSSG の大きさは乱流の程度と相関し動脈硬化関連因子の活性化に関与する。

$$WSSG = \sqrt{\left( \frac{\partial \tau_{w,p}}{\partial p} \right)^2 + \left( \frac{\partial \tau_{w,q}}{\partial q} \right)^2}$$

where  $\tau_w$  is the *WSS* vector, the  $p$ -direction corresponds to the time-averaged direction of the *WSS* and the  $q$ -direction is perpendicular to  $p$ .

### Gradient Oscillatory Number (GON)

WSSG ベクトルのゆらぎを評価し, WSS ベクトルと OSI の関係に類似しており 次式で計算される. GON は脳動脈瘤発生を説明するために開発され, side wall (or lateral) type の動脈瘤で高い GON 部位における脳動脈瘤発生が確認されている.

$$GON = 1 - \frac{\left| \int_0^T wssg_i dt \right|}{\int_0^T |wssg_i| dt}$$

where  $wssg_i$  is the instantaneous WSS gradient vector and  $T$  is the duration of the cycle. □

### Flow Velocity (FV)

血流領域において時間平均血流速度 (m/s) を計算し 3 次元流线 (3D streamlines) や任意断面における flow velocity ベクトルを評価した.

### Oscillatory Velocity Index (OVI)

血流領域における flow velocity ベクトルの時間依存性のゆらぎを次式で求めた. 複雑な動脈瘤内では血流速度は低下し, その時間依存性ベクトルのゆらぎは大きくなると考えられ, 破裂状態の評価で検討された. 破裂脳動脈瘤では, 未破裂脳動脈よりも高い OVI が観察される<sup>11)</sup>.

$$OVI = \frac{1}{2} \left( 1 - \frac{\left| \int_0^T fv_i dt \right|}{\int_0^T |fv_i| dt} \right)$$

where  $f v_i$  is the instantaneous  $FV$  vector and  $T$  is the duration of the cycle.

結果：

#### 血液粘稠度測定

対象となった健常成人 50 人の背景は (Table) の通りであった。血液粘稠度は Casson の式 (下図) で近似される非 Newton 流体の特性を示した。12 のせん断速度域で得たみかけ粘稠度の実測値 (Fig. 4A) をもとにアンサンブル平均を算出し、全体と男女別の近似的な平均曲線を作成した (Fig. 4B)。なお男性のみかけ粘稠度は女性よりも高い傾向を示した。今回は全体のせん断速度-みかけ血液粘稠度平均曲線を CFD 解析における Casson model に適用した。一方、この平均曲線のせん断速度 3000 1/s における粘稠度は 0.0057 Pa·s で、これを Newton model の血液粘稠度と定義した。

$$\sqrt{\tau} = \sqrt{\tau_0} + \sqrt{\eta \dot{\gamma}}$$

Casson's equation which relates shear stress,  $\tau$ , yield stress,  $\tau_0$ , viscosity,  $\eta$  and shear rate,  $\dot{\gamma}$ .

#### 動脈瘤のCFD解析

内頸動脈瘤 12 例の内訳は未破裂脳動脈瘤 6 例 (mean aneurysmal depth  $7.9 \pm 5.5$ mm, mean neck width  $6.9 \pm 3.5$ mm), 破裂脳動脈瘤 6 例 (mean Aneurysmal depth  $8.0 \pm 3.2$ mm, mean neck width  $5.9 \pm 3.0$ mm) であった。脳動脈瘤 12 例の瘤全体における血行力学的パラメータを Newton model, Casson

model で計算した上で Bland-Altman 分析し以下の項目を算出した。モデル間の平均差 (bias) , 平均差 95%信頼区間 (bias 95% CI) , 相関係数 (r) はそれぞれ WSS: bias= $-4.41 \times 10^{-3}$  Pa, bias 95% CI= $-1.32 \times 10^{-2}$  to  $4.41 \times 10^{-3}$  Pa, r=0.9999, OSI: bias= $6.52 \times 10^{-4}$ , bias 95% CI=  $-7.51 \times 10^{-4}$  to  $2.05 \times 10^{-3}$ , r=0.9734, WSSG: bias= $-16.8$  Pa/m, bias 95 %CI= $-25.5$  to  $-8.07$  Pa/m, r=0.9999, GON: bias= $6.60 \times 10^{-4}$ , bias 95% CI= $-1.84 \times 10^{-3}$  to  $3.16 \times 10^{-3}$ , r=0.9758, FV: bias= $-2.64 \times 10^{-3}$  m/s, bias 95% CI= $-5.85 \times 10^{-3}$  to  $5.61 \times 10^{-4}$  m/s, r=0.9985, OVI: bias= $-1.10 \times 10^{-4}$ , bias 95% CI= $-1.61 \times 10^{-3}$  to  $1.39 \times 10^{-3}$ , r=0.9258 であった (Fig. 5). モデル間で瘤全体のパラメータの誤差は十分に小さく, 一致性も高い事が示された (Fig. 6A). 一方で瘤内の不整形部やblebなどの局所で FV ベクトルや OVI が異なる症例が未破裂 (1 例), 破裂動脈瘤 (2 例) 双方であった。代表例を示す (Fig. 6B).

考察:

血液粘稠度は血液細胞成分の質と量, 血漿成分の量, 細胞成分と血漿成分の相互作用, 血液のおかれている環境によって左右される。そのため厳密には, 血液は粘稠度が一定の Newton 流体ではなく, せん断速度により粘稠度が変化する非 Newton 流体であることは知られている<sup>12),13)</sup>。特に低せん断速度域の粘稠度上昇は血管あるいは動脈瘤の血管内皮に影響を及ぼし, 血液粘稠度上昇と末梢動脈疾患, 虚血性脳血管障害に関して報告されている<sup>2),14),15)</sup>。しかし血液

粘稠度に関する大規模研究は、一定のせん断速度域で測定されることが多く<sup>16)</sup>、広いせん断速度域における血液粘稠度変化に関する研究は少ない。今回筆者らはこれらの血液粘稠度特性が脳動脈瘤の CFD 解析結果に影響するかについて、高精度の小型落針式レオメーターから取得したデータをもとに検討した<sup>17)</sup>。(みかけ粘稠度曲線)

50 人の健常成人を対象に 12 のせん断速度域のみかけ血液粘稠度を測定し、せん断速度-みかけ血液粘稠度の平均曲線を作成した。幅広いせん断速度域における血液粘稠度平均曲線は渉猟しうる範囲で初めてであった。本研究では血液粘稠度は従来から報告されている通り<sup>12),13)</sup>、低せん断速度域で増大する Casson の式におおよそ一致した。しかし技術的限界からせん断速度が 0 の時の Casson 降伏値と Casson 粘度は算出できておらず、今回はせん断速度が 0 の時は無限大に発散する近似式を採用した。一方で高せん断速度域 (> 300 1/s) において血液は Newton 流体として振る舞うことから、我々の粘稠度平均曲線における十分に高いせん断速度域 (3000 1/s) における血液粘稠度 (0.0057 Pa·s) を Newton model の血液粘稠度に設定した。なお過去の報告では血液粘稠度が 0.003-0.004 Pa·s の範囲で報告されており数値に乖離を認めるが、これは筆者らの先行研究の結果で 37°C の検体の粘稠度は 32°C に比して 10~20% ほど低値を示しており、測定環境温度に大きく依存することが判明している。

(Casson modelによる CFD 解析)

Ohta らは脳動脈瘤治療におけるステント留置後の血流動態の simulation において非 Newton 流体の dynamic viscosity を適用し、ステント留置後に瘤内の WSS の急激な低下と、粘稠度上昇が血栓化に繋がることを予測した<sup>18)</sup>。Xiang らは Newton model と比較して Casson model の CFD 解析における動脈瘤の bleb の WSS 低下を報告しており、Newton model の計算では動脈瘤破裂予測を過小評価している可能性を示唆している<sup>19)</sup>。Suzuki らは未破裂脳動脈瘤の CFD 解析に粘稠度の異なる 2 種の Casson model と Newton model を適用し、normalized wall shear stress が Casson model で最大 25% 低下し解析に影響しうると報告している<sup>20)</sup>。今回我々は健常成人 50 人の実測値に基づくせん断速度-血液粘稠度平均曲線から Casson model を作成し、CFD 解析に初めて適用した。その結果、血行力学的パラメータの中で WSS, WSSG, FV の瘤全体の平均値はモデル間で大きな誤差を認めず、瘤の大きさや破裂の有無も関与しなかった。そして上 3 つのパラメータのベクトルのゆらぎを表す OSI, GON, OVI に関してはわずかに相関係数が低下した。特に不整形部分や bleb などの局所において、FV ベクトルが異なる例を破裂・未破裂双方の動脈瘤で認めた。このことは Newton 流体で設定した従来の CFD 解析が、瘤全体の物理量を平均値として評価する場合には妥当性を損ねていないこと、一方で動脈瘤増大や破裂に関与する不整形部分や bleb などの局所環境では、血行力学の予測結果が異なる可能性を示唆しており、今後さらなる症例集積と解析が必要と考える。

(Limitation)

血液粘稠度は流動が停止する際の Casson 降伏値と Casson 粘度を有するが、測定に技術的な困難を伴うため今回は近似式を使用した。せん断速度が 0 における無限大の粘稠度は生理的に存在しないが、本研究では瘤内せん断速度が0あるいはそれ近い低値を示すことはなかったため、計算結果の誇張はないと考えている。また近似曲線は manual fitting で作成したが、これらの問題点をふまえて数学的に精密な近似式を作成し報告する予定である。

次に平均曲線作成の一方で、血液粘稠度はダイナミックに変化するため、血液物性や循環動態の変化による病的状態の把握も重要である。今後脳卒中患者の血液粘稠度を計測し、CFD解析に与える影響も検討する予定である。

最後に、動脈瘤の局所環境において一部の血行力学的パラメータがモデル間で違いを認めたが、瘤の neck, dome, fundus, bleb 等の part 別の比較検討はできておらず、局所パラメータのモデル間不一致検出に関しては主観的評価に依存した。技術的困難を伴うが瘤の part 別における血行力学的パラメータの定量化が必要と考える。

結語：

健常成人 50 人の採血結果から 12 のせん断速度域の血液粘稠度を測定し、せん断速度-みかけ血液粘稠度平均曲線を作成した。この結果を脳動脈瘤 CFD 解析に適用し、Newton 流体と Casson 流体の設定間で、動脈瘤局所の血行力学的パラメータの違いを観察した。血液を Newton 流体で設定した CFD 解析は瘤全体の平均値を評価する上では妥当であるが、blebなどの局所環境では異

なる血行力学が観察される場合があり、解析最適化のため非 Newton 特性を考慮に入れる必要性が示唆された。

なお、本報告の趣旨は第 32 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会 (JSNET 2016) で発表した。

利益相反の開示：

筆頭著者及び共著者全員の利益相反はない。

文献：

1. Cebal JR, Castro MA, Burgess JE, et al: Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models. AJNR Am J Neuroradiol, 2005; 26: 2550-2559.
2. Cebal J, Ollikainen E, Chung BJ, et al: Flow Conditions in the Intracranial Aneurysm Lumen Are Associated with Inflammation and Degenerative Changes of the Aneurysm Wall. AJNR Am J Neuroradiol, 2017; 38: 119-126.
3. Miura Y, Ishida F, Umeda Y, et al: Low Wall Shear Stress Is Independently Associated With the Rupture Status of Middle Cerebral Artery Aneurysms. Stroke, 2013; 44; 519-521.



4. Fukazawa K, Ishida F, Umeda Y, et al: Using computational fluid dynamics analysis to characterize local hemodynamic features of middle cerebral artery aneurysm rupture points. *World Neurosurg*, 2015; 83(1):80-6.
5. Umeda Y, Ishida F, Tsuji M, et al: Computational fluid dynamics (CFD) analysis using porous media modeling predicts angiographic occlusion status after coiling of unruptured cerebral aneurysms - Preliminary study. *JNET* 2015; 9: 69-77.
6. Tsuji M, Ishikawa T, Ishida F, et al: Stagnation and complex flow in ruptured cerebral aneurysms: a possible association with hemostatic pattern. *J Neurosurg*, 2017; 126(5): 1566-1572.
7. Boussel L, Rayz V, McCulloch C, et al: Aneurysm growth occurs at region of low wall shear stress: patient-specific correlation of hemodynamics and growth in a longitudinal study. *Stroke*, 2008; 39: 2997-3002.
8. Yamamoto H, Kawamura K, Omura K, et al: Development

of a Compact-Sized Falling Needle Rheometer For Measurement of Flow Properties of Fresh Human Blood. *Int. J. Thermophysics*, 2010; 31, 2361.

9. Murray CD: The Physiological Principle of Minimum Work Applied to the Angle of Branching of Arteries. *J Gen Physiol*, 1926; 9: 835-841.
10. Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P: Design principles of vascular beds. *Circ Res*, 1995; 77: 1017-1023.
11. Sano T, Ishida F, Tsuji M, et al: Hemodynamic Differences Between Ruptured and Unruptured Cerebral Aneurysms Simultaneously Existing in the Same Location: 2 Case Reports and Proposal of a Novel Parameter Oscillatory Velocity Index. *World Neurosurg* , 2017; 98: 868 e865-868 e810.
12. Hartert H: Flow Properties of Blood and Other Biological Systems, Pergamon Press, Oxford, New York & Paris, 1960; 186-192.
13. Merrill EW: Rheology of Blood, *Physiol. Physiological Reviews*, 1969; 49: 863-888.

14. Lowe GD, Fowkes FG, Dawes J, et al: Blood viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation*, 1993; 87: 1915-1920.
15. Velcheva I, Antonova N, Dimitrova V, et al: Plasma lipids and blood viscosity in patients with cerebrovascular disease. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2006; 35: 155-157.
16. Li RY, Cao ZG, Li Y, Wang RT: Increased whole blood viscosity is associated with silent cerebral infarction. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2015; 59: 301-307.
17. Burger J, Yamamoto H, Suzuki T, et al: Application of falling-needle rheometry to highly concentrated DNA solutions. *Biorheology* 51 (2014) 29–45
18. Ohta M, Wetzel SG, Dantan P, et al: Rheological changes after stenting of a cerebral aneurysm: a finite element modeling approach. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005; 28(6): 768-72.

19. Xiang J, Tremmel M, Kolega J, et al: Newtonian viscosity model could overestimate wall shear stress in intracranial aneurysm domes and underestimate rupture risk. *J Neurointerv Surg*, 2012; 4: 351-357.
20. Suzuki T, Takao H, Suzuki T, et al: 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.

Fig.1 小型落針式レオメーターの模式図

Fig.2 終末速度で自由落下するニードル周辺の流体モデルと各種つりあいの式

$d$ : needle diameter (m) □  $g$ : gravitational acceleration (m/s<sup>2</sup>) □  $G$ : geometric needle constant (1/m<sup>2</sup>) □  $k$ : ratio of container to needle diameter □  $kR$ : needle radius (m) □  $n$ : fluid index □  $L$ : total needle length (m) □  $P1, P2$ : pressure of the upper and lower end of a minute circular cylinder (Pa)  
 $\Delta p$ : pressure difference ( $\Delta P = P1 - P2$ ) (Pa)  
 $Q$ : flow rate of fluid pushed aside by the needle (m<sup>3</sup>/s)  
 $r$ : radius coordinate (m)  
 $R$ : container radius (m)  
 $u$ : velocity in the system length direction (m/s)  
 $Ut$ : terminal velocity of a falling needle (m/s)  
 $\pi$ : circular constant  
 $\rho_f$ : fluid density (kg/m<sup>3</sup>)  
 $\rho_s$ : needle density (kg/m<sup>3</sup>)  
 $\gamma$ : shear rate (1/s)  
 $\tau$ : shear stress (Pa)  
 $\mu$ : Newton viscosity (Pa·s)

Fig.3 解析を行った 12 内頸動脈瘤 . 上段が未破裂動脈瘤 6 例 . 下段が破裂動脈瘤 6 例 .

Fig.4A 横軸は健常成人 50 人のせん断速度 (1/s) を表し, 縦軸はみかけ血液粘稠度 (Pa·s) を表す. small circleは 32°C の環境下における 12 本の落下針により計測した各せん断速度域の平均みかけ粘稠度を表し, transverse bar はせん断速度, vertical bar はみかけ粘稠度の 95% 信頼区間を表す.

Fig.4B manual fitting による平均みかけ粘稠度曲線を表す (破線は男性 25 人, 太い実線は 50 人全体, 細い実線は女性 25 人の平均曲線).

Fig.5 12 の内頸動脈瘤の Newton model と Casson model を用いたそれぞれの血行力学的パラメータの Bland-Altman 分析結果を示す. グラフの x 軸は各パラメータの Casson model と Newton model の値の平均値, y 軸は Casson model と Newton model の値の差を示す. 実線は平均差, 点線は平均差 95% 信頼区間を示す. r は相関係数を示す. Wall shear stress (WSS) (上段左), wall shear stress gradient (WSSG) (上段中), flow velocity (FV) (上段右) は両 model間で高い一致性を示した. oscillatory shear index (OSI) (下段左), gradient oscillatory number (GON) (下段中), oscillatory velocity index (OVI) (下段右)は上段に比してやや低値を示した.

Fig. 6A 内頸動脈瘤 CFD 解析の一例。粘稠度と 6 つの代表的パラメータについて図示し、図の隣りに各パラメータの瘤全体の平均値を示した。DV: dynamic viscosity, WSS: wall shear stress, WSSG: wall shear stress gradient, FV: flow velocity, OSI: oscillatory shear index, GON: gradient oscillatory number, OVI: oscillatory velocity index

Fig. 6B Fig.6A の拡大像。bleb (circle) で streamlines は描出されなかったが (左上段), bleb (gray circle, 左下段) で時間平均 FV のベクトルを評価すると異なる血流パターンが観察された。一方で WSS, WSSG に関してはほぼ同じ所見であった (右上段, 右下段)。

Table 患者背景

Table. 患者背景

Sex		Male	Female	All
		25	25	50
age 20-29 yo		5	5	10
age 30-39 yo		5	5	10
age 40-49 yo		5	5	10
age 50-59 yo		5	5	10
age 60-69 yo		5	5	10
age mean		43.6	43.9	43.7
BMI mean		23.1	21.1	22.1
smoke	never	18 (72%)	21 (84%)	39 (78%)
	former	4 (16%)	2 (8%)	6 (12%)
	current	3 (12%)	2 (8%)	5 (10%)
drink	never	14 (56%)	22 (88%)	36 (72%)
	current	11 (44%)	3 (12%)	14 (28%)
hypertension		2 (8%)	2 (8%)	4 (8%)
diabetes mellitus		1 (4%)	0 (0%)	1 (2%)
dislipidemia		4 (16%)	3 (12%)	7 (14%)



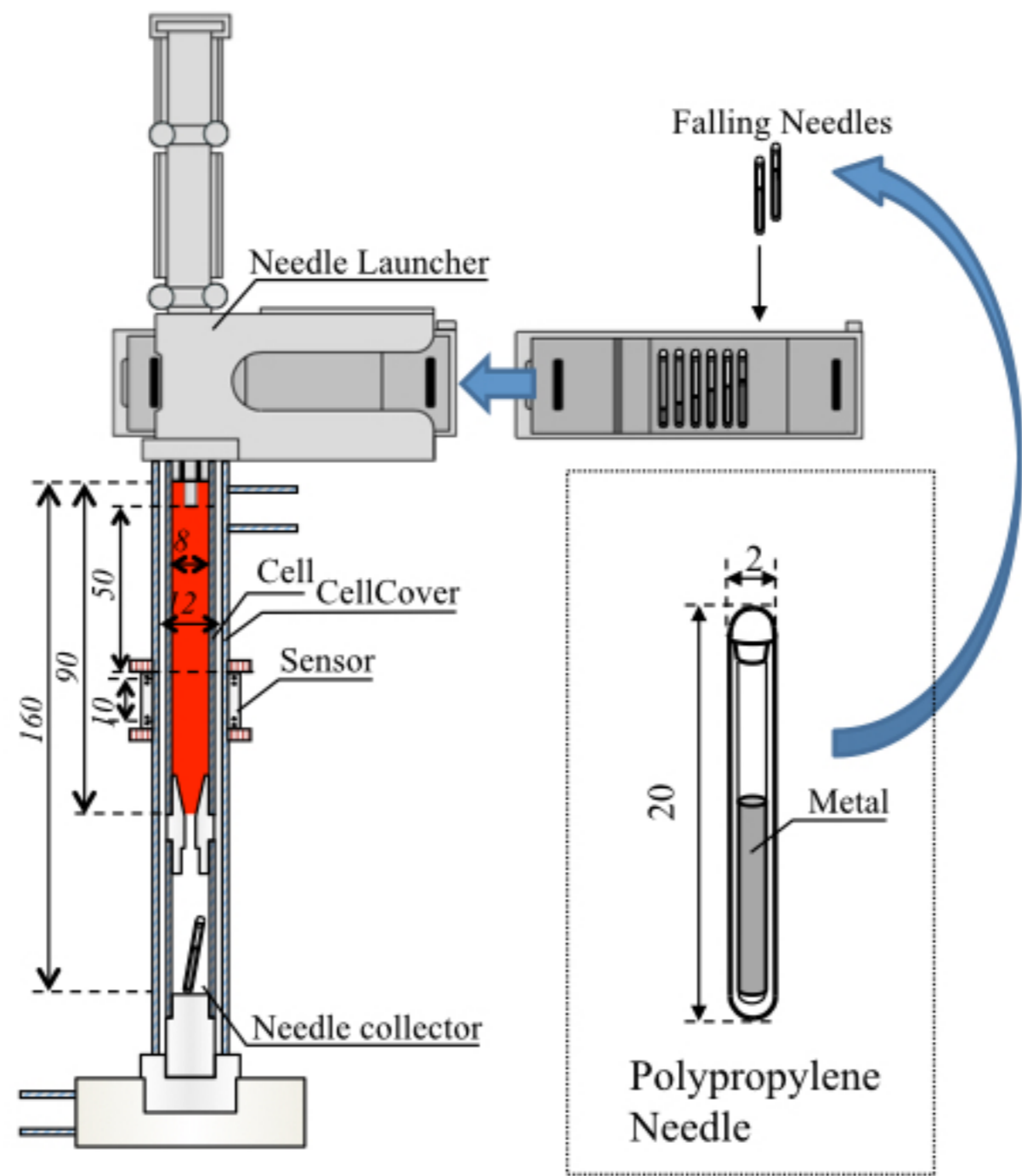
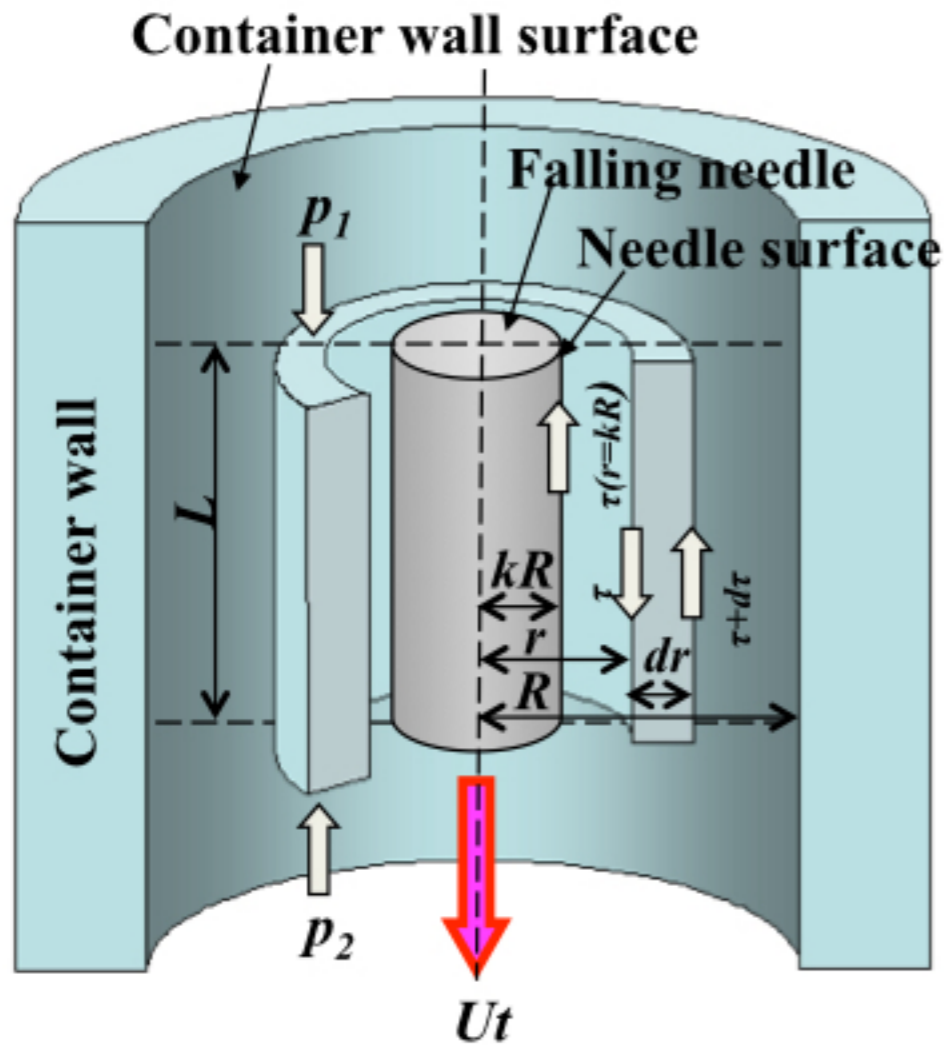


Fig.1



**Model of Fluid around Falling Needle**

**Momentum balance of the minute circular cylinder core**

$$\frac{1}{r} \frac{d(r\tau)}{dr} = \frac{\Delta p}{L}$$

**Force balance of gravity, buoyancy, pressure and shear stress**

$$(\rho_s - \rho_f)g + \frac{\Delta p}{L} = \frac{2\tau(r = kR)}{kR}$$

**The amount of fluid to transfer between needle and wall**

$$Q = \int_{kR}^R 2\pi r \times u dr$$

**Boundary conditions of the velocity distribution**

$$u_{(r=kR)} = -U_t \quad u_{(r=R)} = 0$$

**Fig.2**

Fig.3

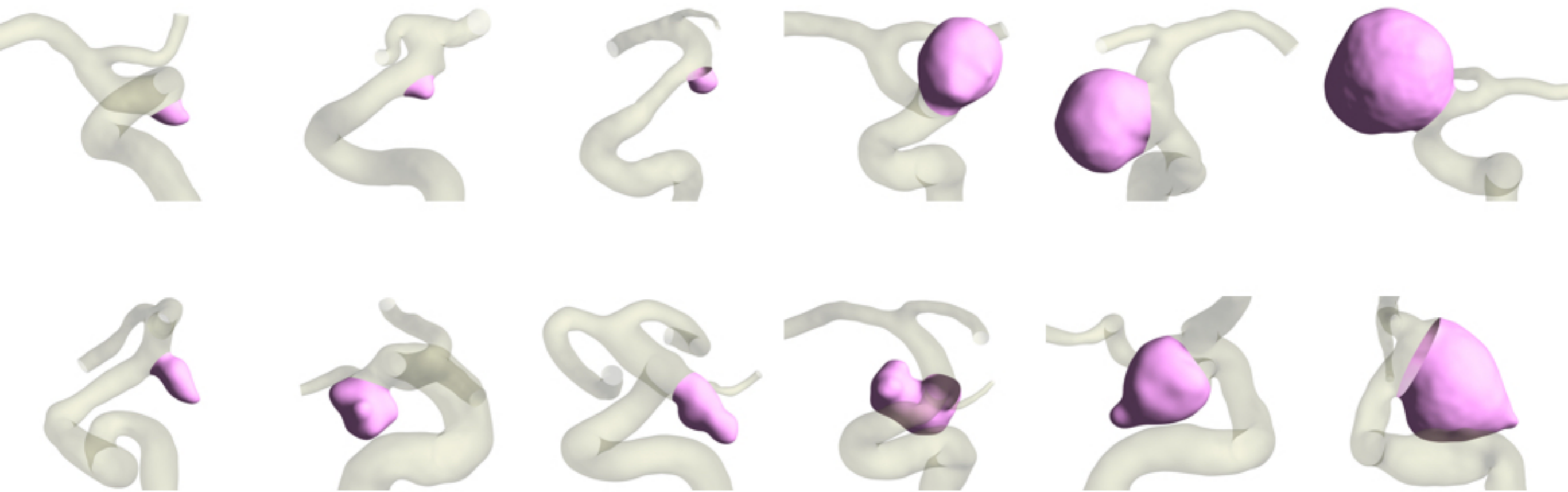


Fig.4A

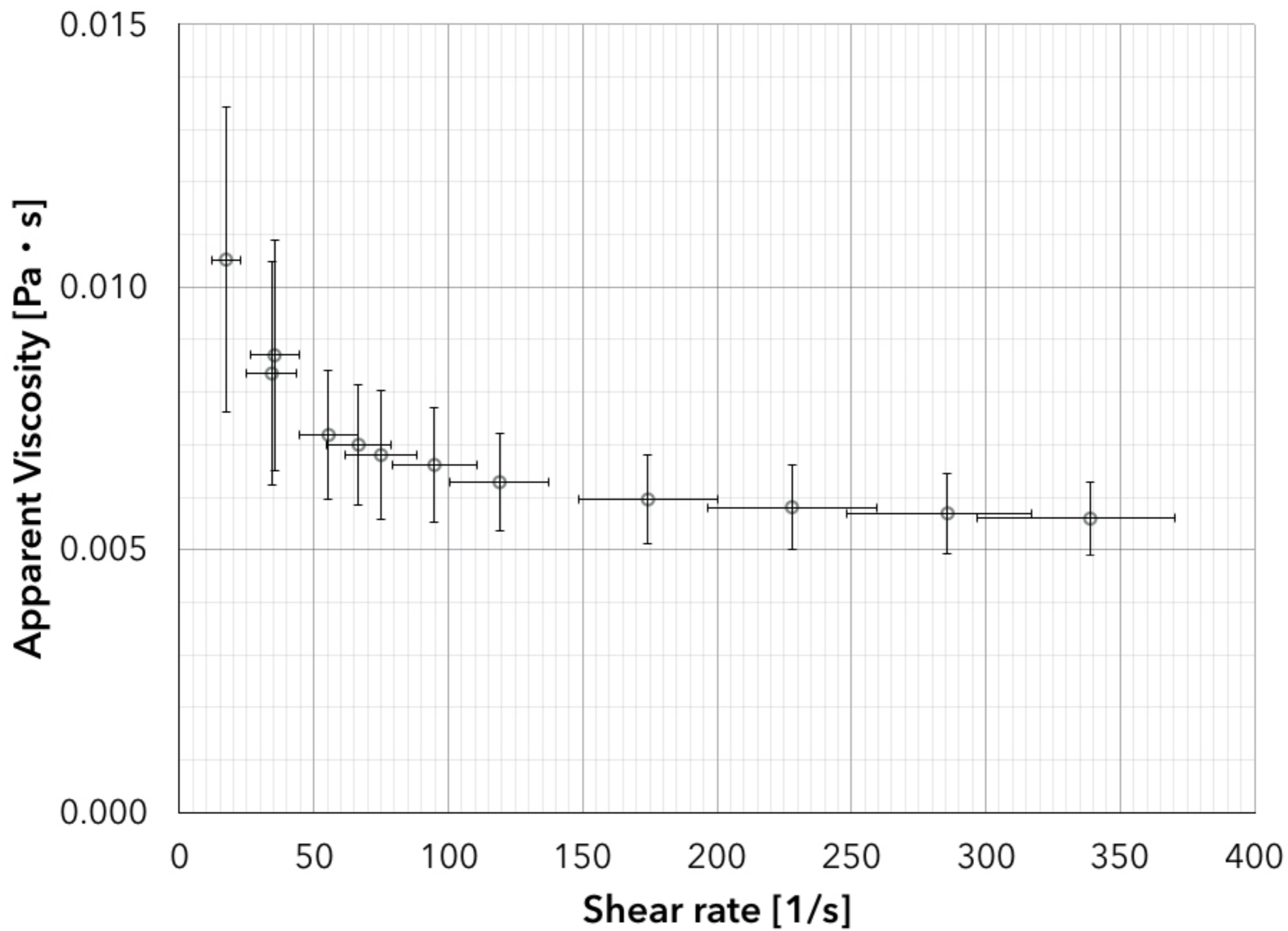
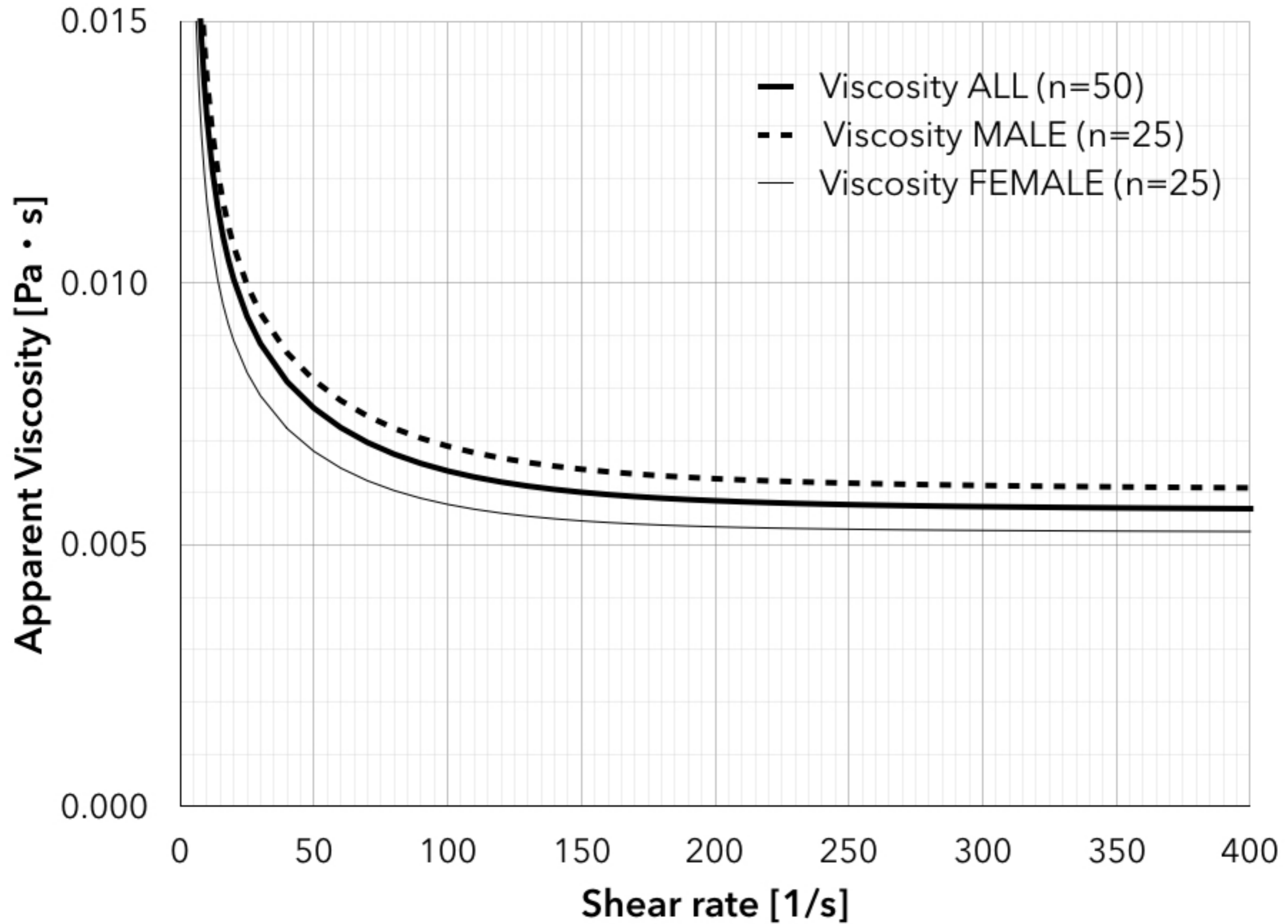
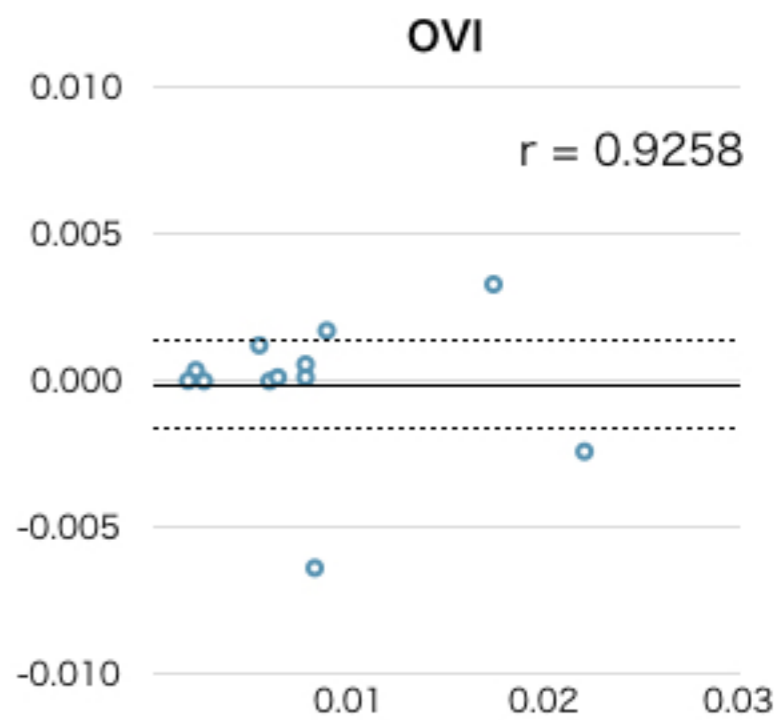
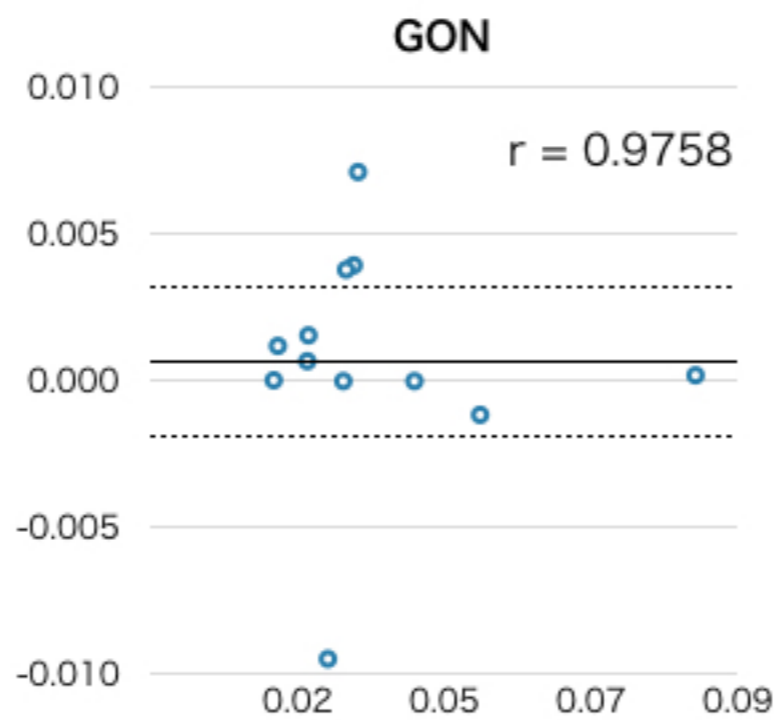
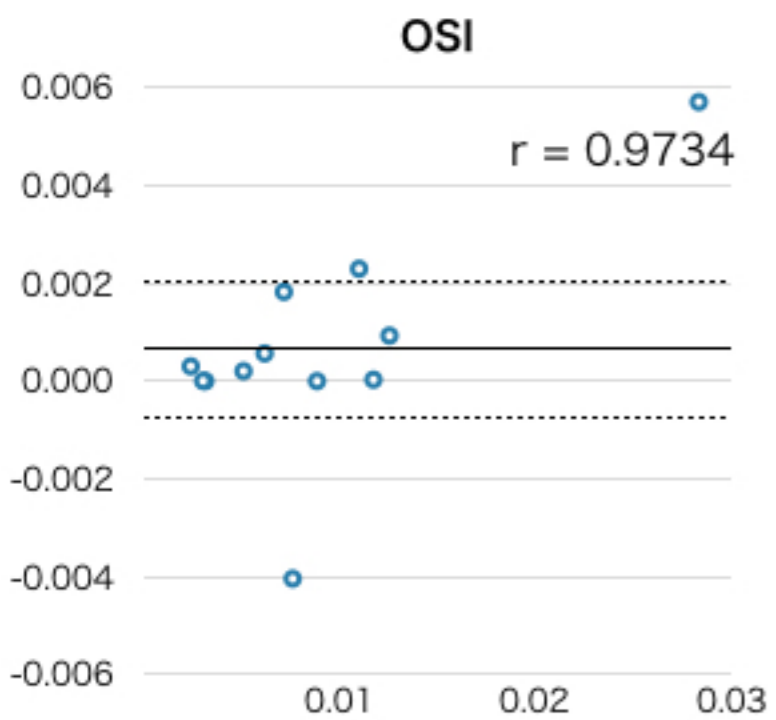
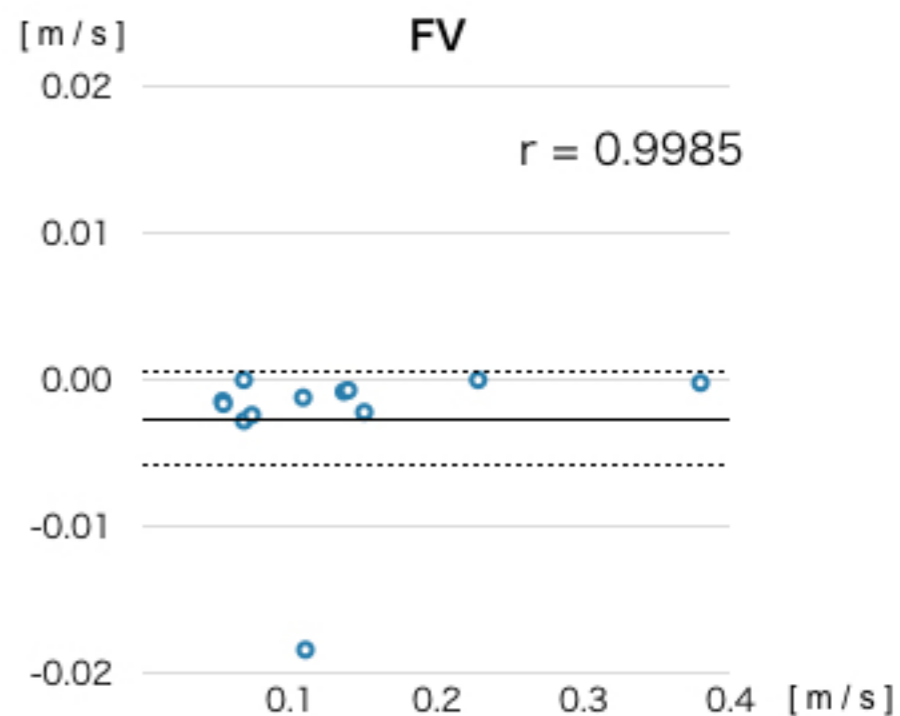
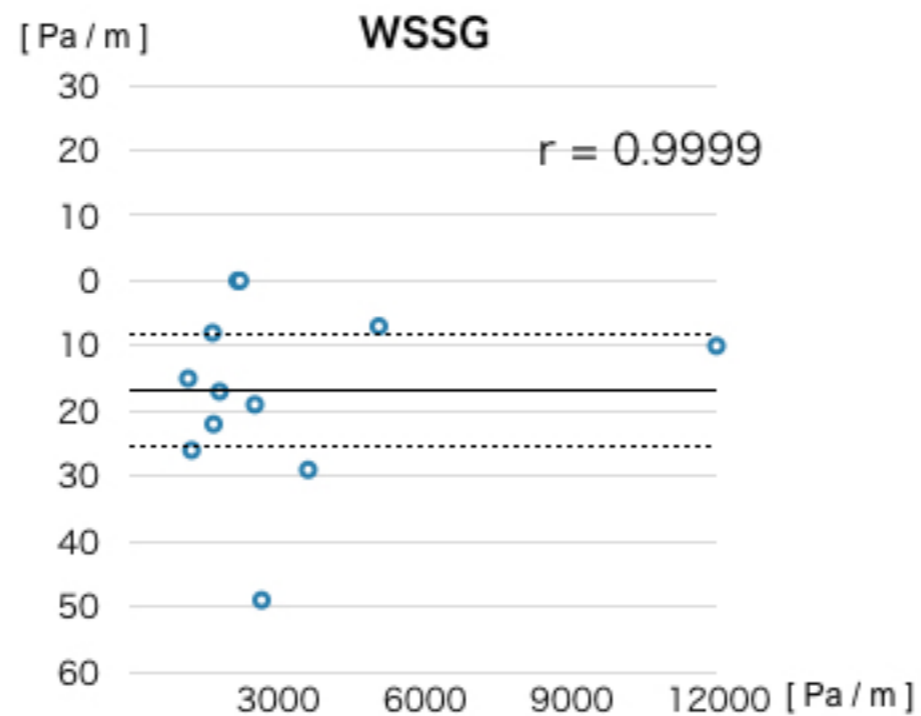
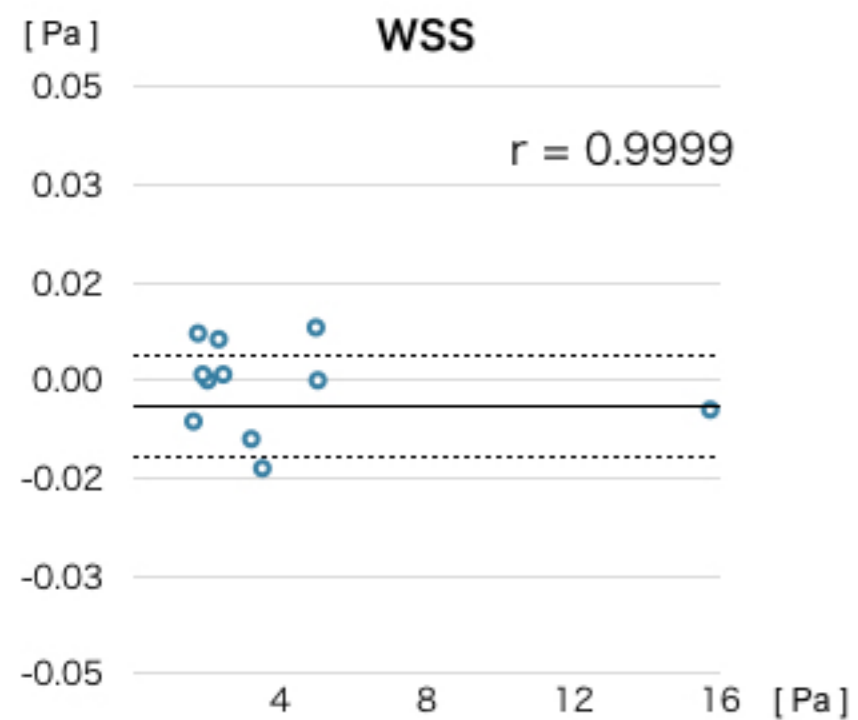


Fig.4B



# Fig.5



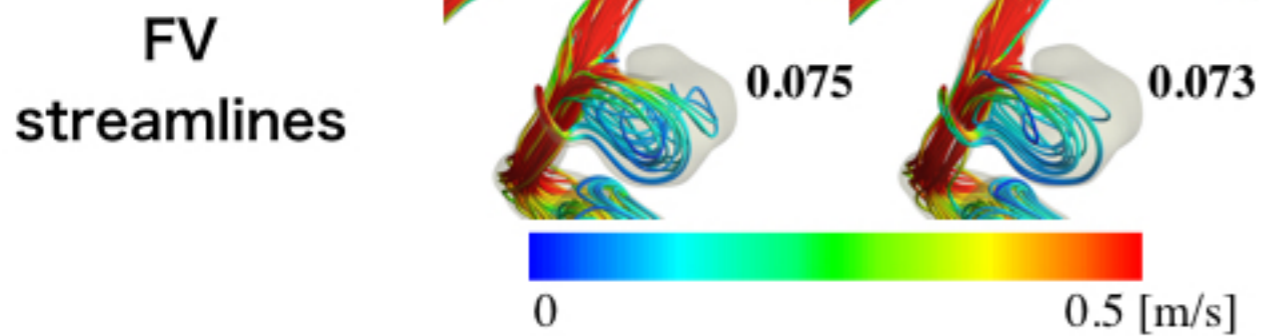
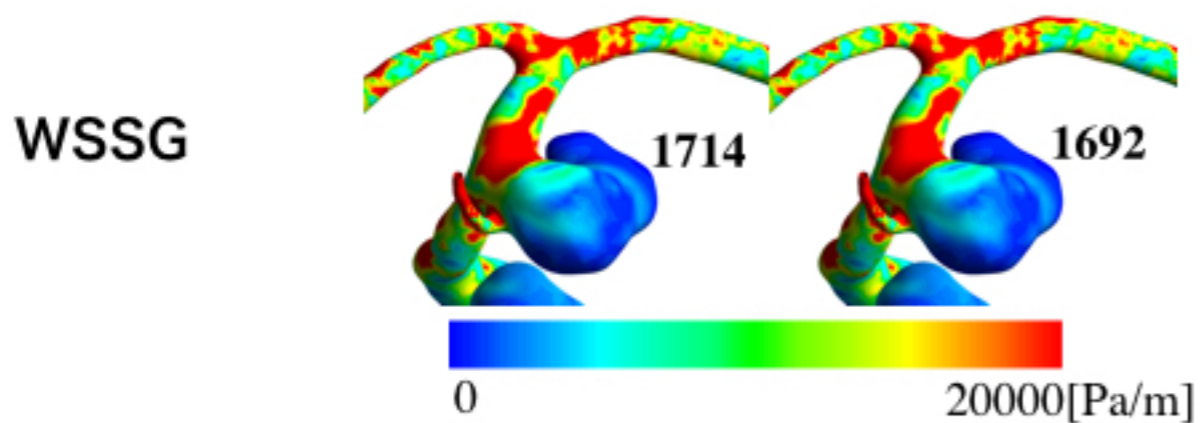
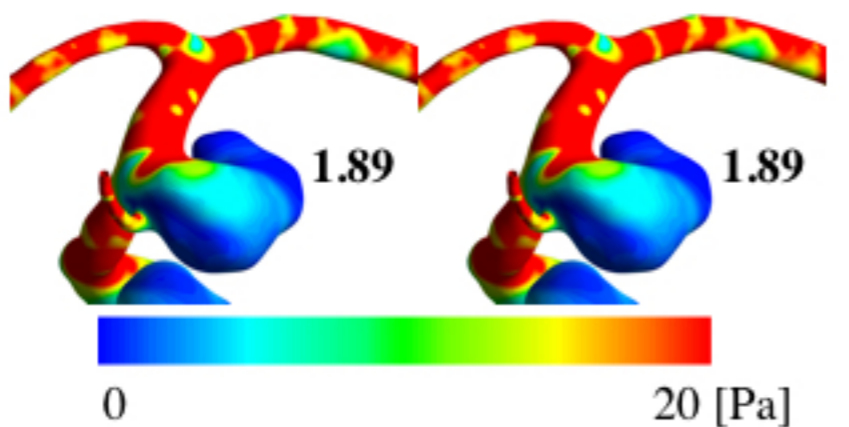
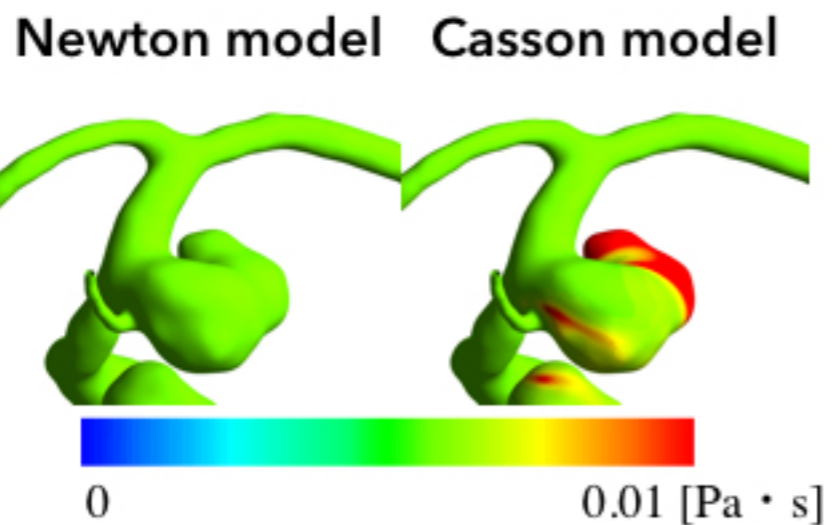


Fig.6A

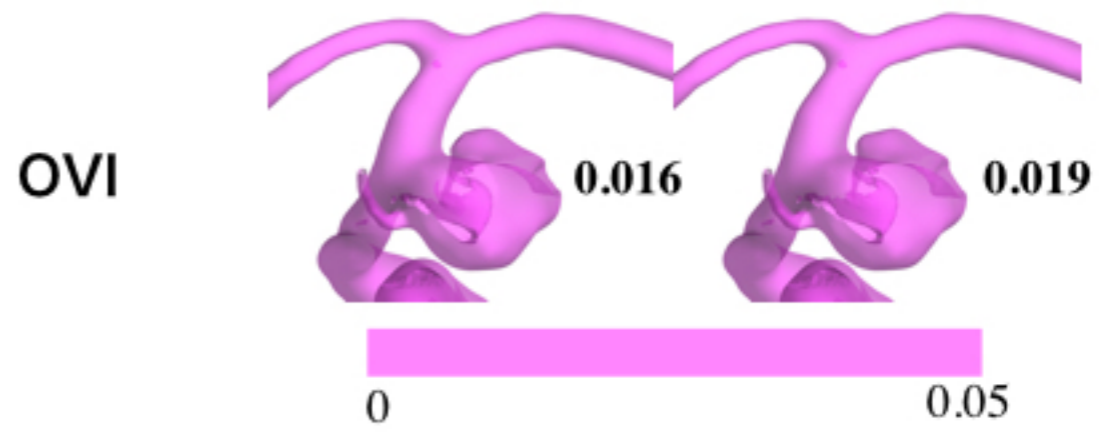
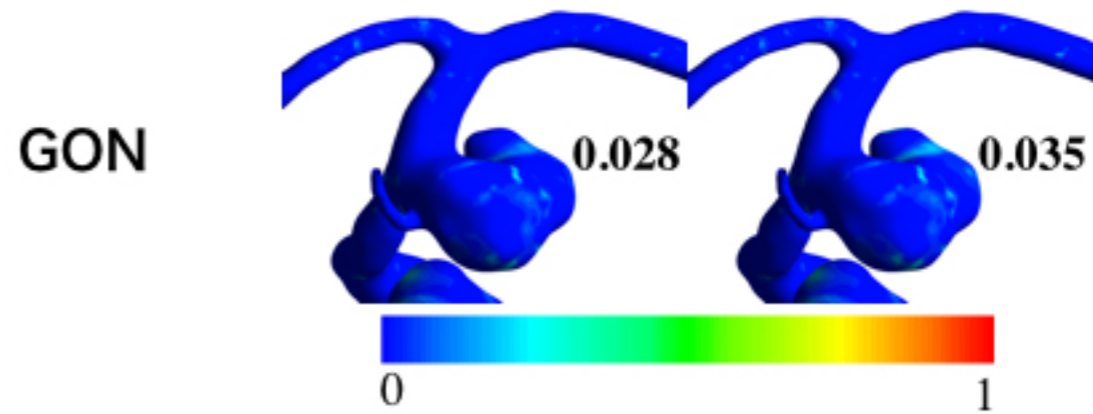
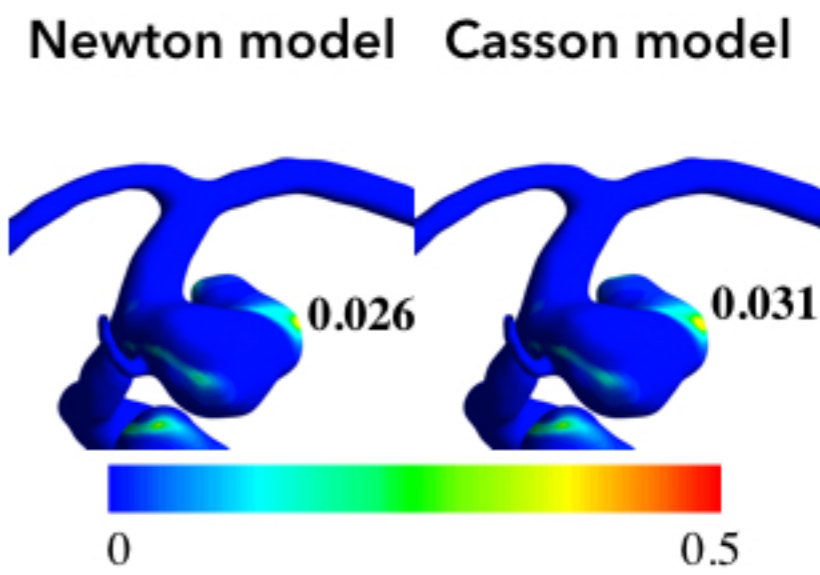


Fig.6B

Newton model

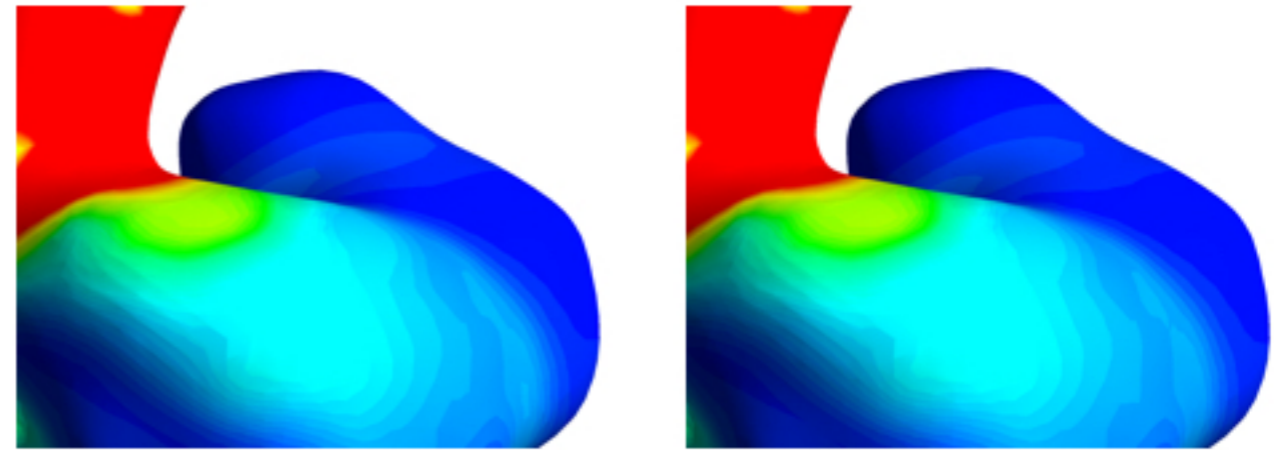
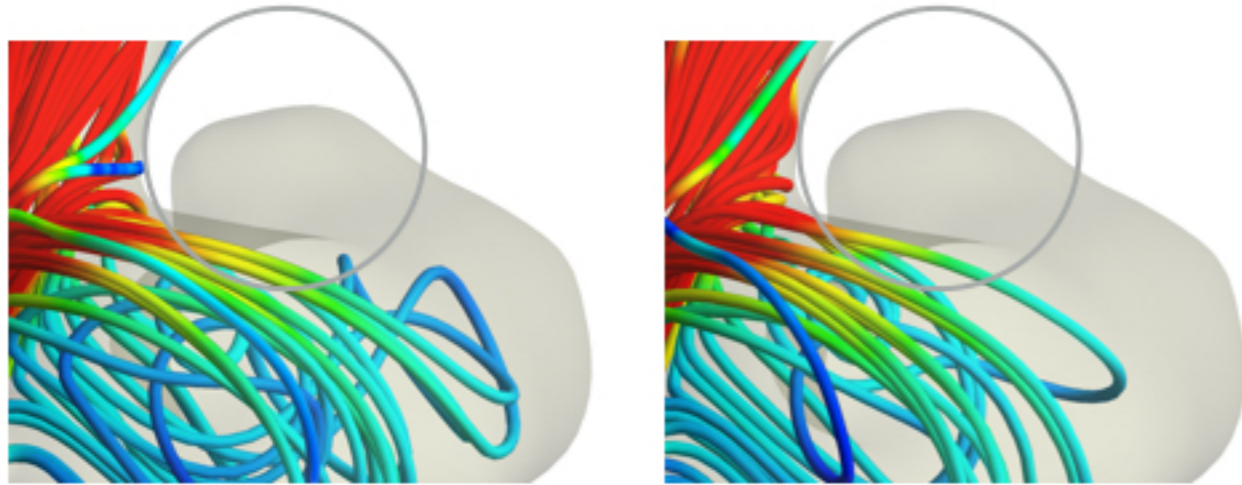
Casson model

Newton model

Casson model

FV streamlines

WSS



FV vector

WSSG

