

Table 2. Summary of Water Soluble Paint and Water Soluble Adhesive Samples Studied

Usage	Sample number	Country	Composition <sup>a)</sup>	Color	Application
Paint	P1	China	unknown	Black	pen (ink)
	P2	Unknown	acryl resin, pigment, antimold agent, mica, water	Brown	wood
	P3	Unknown	acryl resin, pigment, antimold agent, water	White	outdoor usage
	P4	Unknown	acryl resin, pigment, insecticide, preservative, antimold agent, water	Yellow	wood, iron and concrete
	P5	Unknown	acryl resin, pigment, water, organic solvent	White	spray type
	P6	Unknown	acryl resin, pigment, antimold agent, water	White	handicraft
Adhesive	B1	China	vinyl acetate resin (60%), dibutyl phthalate (5%), water (35%)	—	woodwork
	B2	Japan	ethylene-vinyl acetate resin (55%), water (45%)	—	wood, leather, paper, cloth (quick-drying type)
	B3	Japan	vinyl acetate resin (41%), water (59%)	—	woodwork
	B4	Japan	vinyl acetate resin (55%), water (45%)	—	wall paper repairing
	B5	Japan	urethane resin (50%), water	—	cloth
	B6	Japan	natural rubber (52%), ammonia, water	—	cloth
	B7	Japan	chloroprene rubber (68%), water (32%)	—	leather, cloth, wood and styrofoam

a) displayed in the label of product.

Table 3. GC Retention Times, Quantifying and Qualifying Ions, and Suppliers of the Organotin Compound

Organotin compound	Abbreviation	Retention time (min)	Quantifying ion ( <i>m/z</i> )	Qualifying ion ( <i>m/z</i> )	Supplier
Monobutyltin	MBT	7.30	235	233	Sigma-Aldrich Inc.
Dibutyltin	DBT	8.95	261	263	Sigma-Aldrich Inc.
Tributyltin	TBT	10.57	263	261	Wako pure chemical industries Ltd.
Monophenyltin	MPT	10.05	255	253	Hayashi pure chemical industries Ltd.
Diphenyltin	DPT	14.75	303	301	Hayashi pure chemical industries Ltd.
Triphenyltin	TPT	20.33	351	349	Wako pure chemical industries Ltd.
Tetrabutyltin-d <sub>36</sub>	TeBT-d <sub>36</sub>	11.80	318	316	Wako pure chemical industries Ltd.
Monobutyltin-d <sub>9</sub>	MBT-d <sub>9</sub>	7.24	244	242	Hayashi pure chemical industries Ltd.
Dibutyltin-d <sub>18</sub>	DBT-d <sub>18</sub>	8.83	281	279	Hayashi pure chemical industries Ltd.
Tributyltin-d <sub>27</sub>	TBT-d <sub>27</sub>	10.37	318	316	Wako pure chemical industries Ltd.
Monophenyltin-d <sub>5</sub>	MPT-d <sub>5</sub>	10.03	260	258	Hayashi pure chemical industries Ltd.
Diphenyltin-d <sub>10</sub>	DPT-d <sub>10</sub>	14.69	313	311	Hayashi pure chemical industries Ltd.
Triphenyltin-d <sub>15</sub>	TPT-d <sub>15</sub>	20.21	366	364	Wako pure chemical industries Ltd.

て調製し、調製後は直ちに使用した。

検量線の作成は、まず各有機スズ化合物を 50 µg/ml 含む混合溶液を調製し、それをヘキサンで適当な濃度に希釈した。また、各サロゲート物質を 0.5 µg/ml 含むヘキサン溶液を調製した。そして、各有機スズ化合物の希釈混合溶液 1 ml を遠心管に入れ、さらにサロゲート物質の混合液 1 ml を遠心管に入れた。そして、2 mol/l 酢酸-酢酸ナトリウム緩衝液を 5 ml 加えた後、5%NaBEt<sub>4</sub> 溶液 1 ml を加え、10 分振とうした。その後、ヘキサン 20 ml で 30 分

間、振とう抽出を行った後、ヘキサン相を分取する操作を 2 回行った。そして、そのヘキサン相を濃縮し 5 ml に定容した。その後、そこから溶液 1 ml を分取して TeBT-d<sub>36</sub> を 2 µg/ml 含むヘキサン溶液を 50 µl 加え、分析用標準液とした。

3. 前処理 公定法や既存研究では水性塗料及び接着剤からの TBT 及び TPT の抽出を塩酸-メタノールにて行っている。<sup>1,5,6,16,21)</sup> 公定法では、その抽出液をクエン酸-リン酸 (pH 2.0) 緩衝液に加えヘキサンによる液々抽出を行い、脱水、濃縮し精製

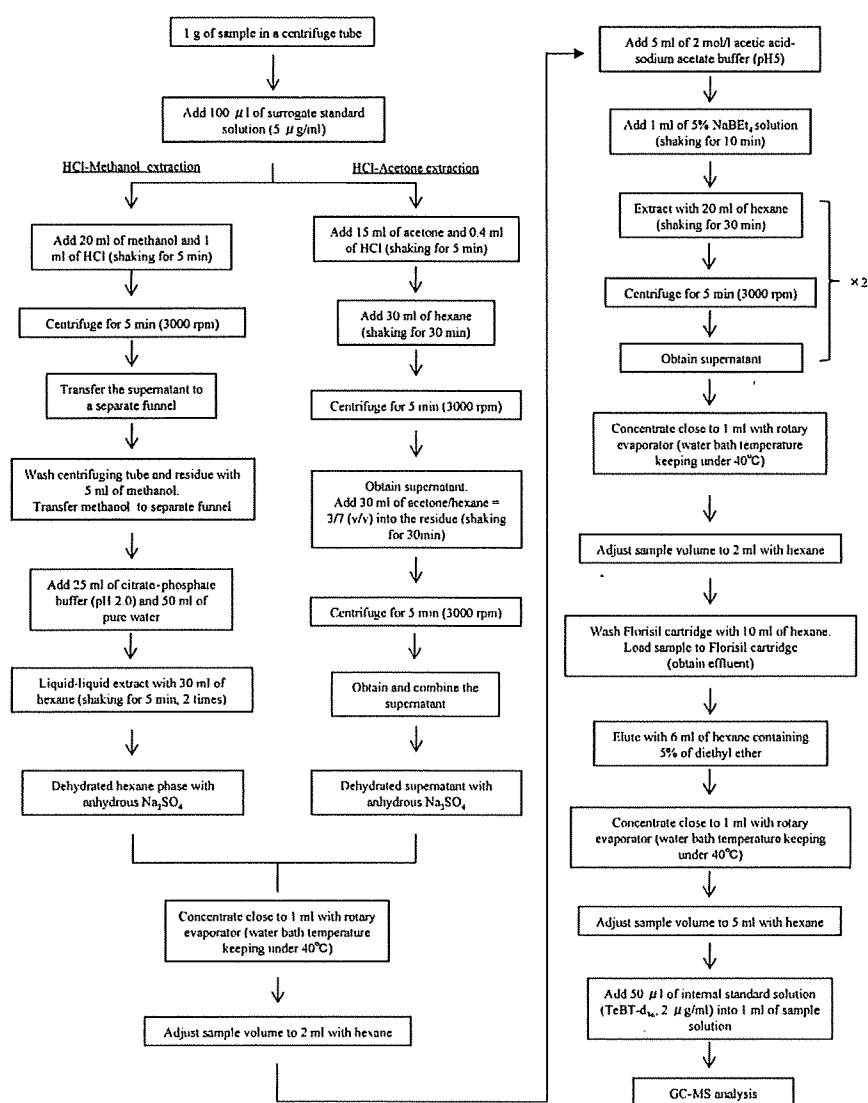


Fig. 1. Scheme of Analytical Methods for Water Soluble Paints and Adhesives, excepting Water Soluble Adhesive Composed of Natural Rubber

を行い分析している。今回、はじめに公定法に準拠する形で実験を行いその抽出効率などを検討した。実験方法の詳細は Fig. 1 に示した。なお、フロリジルカラムの溶出条件は既存研究<sup>13,14)</sup>に従った。

一方、家庭用品から塩酸-アセトンで抽出後、ヘキサンを加えてさらに抽出し測定する。公定法よりも簡易な方法を繊維製品や接着剤の分析に用いた研究例も報告されている。<sup>19,20)</sup> 今回、前述の公定法に準拠した方法との比較検討のためにこちらについても検討を行った。実験方法の詳細は Fig. 1 に示した。

また、天然ゴム系の接着剤に関しては前述の2種

類の分析法が適応できなかったため、別の方法を用いて分析を試みた。その詳細については、結果の項に記載する。

4. 測定 試料溶液の測定はガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS) にて行った。GC-MS は Focus GC/DSQ II (Thermo Fisher Scientific 社製) を使い、キャピラリーカラムは微極性カラム DB-5MS (長さ 30 m × 内径 0.25 mm × 膜厚 0.25 µm, Agilent 社製) を用いた。キャリアーガスには He を使い、流量は 1.0 ml/min に設定した。注入口、トランスファーライン及びイオンソース温度はそれぞれ 230、280 及び 230°C に設定し、スプリットレ

スモードで試料溶液を 1  $\mu$ l 注入した。カラムオーブンププログラムは初期温度 60°C で 2 分間保持させた後、130°C まで 20°C/分 で昇温させた。その後、210°C まで 10°C/分、260°C まで 5°C/分 で昇温した後、300°C まで 10°C/分 で昇温して最終温度で 5 分間保持した。イオン化法は EI (Electron Ionization) 法、イオン化電圧は 70 eV とした。測定は SIM (Selected Ion Monitoring) モードにて行った。各測定対象物質の定量・定性イオン等については Table 3 に記載した。

内部標準物質 TeBT-d<sub>36</sub> を用いた各有機スズ化合物の検量線は、MBT 及び MPT では 0.02–1.0  $\mu$ g/ml の範囲で、それ以外は 0.01–1.0  $\mu$ g/ml の範囲で相関係数  $r > 0.995$  の直線性を示した。一方、各有機スズ化合物の重水素化体であるサロゲート物質を内部標準物質として用いた検量線も同様の傾向を示した。なお、今回の測定では有機スズ化合物の塩化物を標準品に用い、エチル化して測定しているが、測定データはすべて塩化物として表記している。

### 結果及び考察

1. 塩酸-メタノール抽出法 試料中の各有機スズ化合物が 5  $\mu$ g/g となるように、各有機スズ化

合物濃度が 50  $\mu$ g/ml の混合アセトン標準液 100  $\mu$ l を試料に添加し、各抽出による回収率について比較検討した (Table 4)。なお、回収率を内部標準物質 TeBT-d<sub>36</sub> 及びサロゲート物質を用いた 2 種類の検量線のそれぞれで求めて比較した。また、検量線及び試料について TeBT-d<sub>36</sub> と各サロゲート物質の面積比を計算し、それを基に各サロゲート物質の回収率を算出した (Table 5)。

公定法に準拠した方法について、アクリル樹脂が主成分の塗料 (P3) 及び酢酸ビニル樹脂が主成分の接着剤 (B3) について回収率を求め Table 4 に示した。TeBT-d<sub>36</sub> を内部標準物質として用いた場合、TBT 及び TPT はそれぞれ回収率 78–81% 及び 69–87%、変動係数 0.69–3.2% 及び 0.3–4.9% と比較的良好な結果を得ることができた。一方、その他の有機スズ化合物の回収率をみると、MBT、MPT 及び DPT についてはほとんど回収されず、変動係数も大きいという傾向が認められた。また、DBT についても回収率は低く、分析法として十分ではないと考えられた。

また、サロゲート物質を内部標準物質として検量線を作成した場合には、TBT 及び TPT の回収率はそれぞれ 105–120% 及び 69–98%、変動係数はそれ

Table 4. Recoveries and Coefficients of Variation (CV) of Organotin Compounds with Various Extraction<sup>a)</sup>

Extraction	Quantifying method	Sample name	MBT		DBT		TBT		MPT		DPT		TPT	
			Recovery (%) <sup>c)</sup>	CV	Recovery (%)	CV	Recovery (%)	CV	Recovery (%)	CV	Recovery (%)	CV	Recovery (%)	CV
HCl-methanol	TeBT-d <sub>36</sub> <sup>d)</sup>	P3	0.45 ± 0.058	13	47 ± 2.3	4.9	81 ± 2.6	3.2	0.25 ± 0.17	68	4.7 ± 0.57	12	69 ± 3.4	4.9
		B3	n.d. <sup>f)</sup>	— <sup>e)</sup>	11 ± 1.1	9.9	78 ± 0.54	0.69	n.d.	—	0.98 ± 0.058	6.0	87 ± 0.26	0.30
	Deuterated compounds <sup>e)</sup>	P3	150 ± 6.0	4.0	129 ± 2.7	2.1	105 ± 2.2	2.1	71 ± 2.4	3.4	85 ± 2.9	3.4	69 ± 1.6	2.3
		B3	n.d.	—	187 ± 6.3	3.4	120 ± 2.7	2.3	n.d.	—	n.d.	—	98 ± 2.7	2.7
HCl-acetone	TeBT-d <sub>36</sub> <sup>d)</sup>	P3	38 ± 5.4	14	79 ± 3.8	4.8	83 ± 2.1	2.5	14 ± 1.5	11	65 ± 1.6	2.5	73 ± 1.7	2.3
		B3	4.6 ± 3.6	77	74 ± 8.8	12	83 ± 6.9	8.3	2 ± 0.32	13	31 ± 5.1	17	87 ± 5.3	6.1
		B5	9.2 ± 8.2	89	92 ± 4.0	4.4	108 ± 1.8	1.7	n.d.	—	60 ± 8.4	14	85 ± 2.8	3.3
		B7	61 ± 3.0	4.8	63 ± 2.1	3.3	66 ± 3.0	4.5	26 ± 2.0	7.8	44 ± 2.6	5.8	45 ± 0.81	1.8
	Deuterated compounds <sup>e)</sup>	P3	103 ± 0.10	0.10	107 ± 2.9	2.7	99 ± 1.4	1.4	90 ± 0.56	0.63	96 ± 1.1	1.2	90 ± 0.75	0.83
		B3	103 ± 4.9	4.7	116 ± 2.3	2.0	116 ± 1.5	1.3	102 ± 2.2	2.2	144 ± 15	10	106 ± 1.5	1.4
		B5	119 ± 5.8	4.9	117 ± 1.8	1.5	114 ± 2.8	2.4	100 ± 10	10	137 ± 1.6	1.2	105 ± 1.6	1.6
		B7	75 ± 1.7	2.3	79 ± 0.73	0.92	94 ± 0.80	0.86	56 ± 1.2	2.1	86 ± 0.92	1.1	81 ± 1.0	1.3
Natural rubber <sup>b)</sup>	TeBT-d <sub>36</sub> <sup>d)</sup>	B6	43 ± 2.8	6.6	62 ± 2.6	4.2	82 ± 1.6	2.0	57 ± 16	28	16 ± 0.44	2.7	84 ± 11	14
	Deuterated compounds <sup>e)</sup>	B6	57 ± 1.6	2.8	113 ± 5.2	4.6	118 ± 5.1	4.3	47 ± 2.4	5.1	153 ± 9.0	5.9	106 ± 3.4	3.2

a) Added amount of organotins and deuterated compounds: 5  $\mu$ g/g and 0.5  $\mu$ g/g, respectively, b) Extracted with hexane from sample which dispersed in acidic water, c) Average  $\pm$  standard deviation, d) Quantified using TeBT-d<sub>36</sub> as internal standard ( $n=3$ ), e) Quantified using deuterated compounds as surrogate standard ( $n=3$ ), f) n.d.: not detected, g) —: not calculated.

Table 5. Recoveries and Coefficients of Variation (CV) of Deurated Organotin Compounds Used as Surrogate Standard with Various Extraction<sup>a)</sup>

Extraction	Sample name	MBT		DBT		TBT		MPT		DPT		TPT	
		Recovery (%) <sup>c)</sup>	CV	Recovery (%)	CV	Recovery (%)	CV	Recovery (%)	CV	Recovery (%)	CV	Recovery (%)	CV
HCl-methanol	P3	0.27±0.085	31	30±2.2	7.2	76±2.1	2.8	0.18±0.050	28	1.6±0.81	51	111±4.8	4.3
	B3	n.d. <sup>d)</sup>	— <sup>e)</sup>	4.5±2.3	51	61±5.0	8.2	0.060±0.018	29	0.034±0.046	135	102±11	11
HCl-acetone	P3	33±6.2	19	67±4.5	6.7	80±6.2	7.7	13±1.5	11	64±5.4	8.4	75±8.8	12
	B3	5.5±3.0	54	65±9.4	14	74±8.3	11	0.64±0.53	82	24±6.7	28	83±7.4	9.0
	B5	5.7±3.6	63	66±2.1	3.2	79±2.3	2.9	0.15±0.08	55	39±6.1	16	76±3.3	4.4
	B7	66±3.8	5.7	82±4.8	5.9	75±4.7	6.2	83±7.8	9.4	55±2.8	5.1	57±0.26	0.47
Natural rubber <sup>b)</sup>	B6	49±5.8	12	52±2.1	4.1	100±8.2	8.2	205±70	34	30±3.9	13	75±9.0	12

a) Added amount of organotins and deuterated compounds: 0.5 µg/g., Calculated by area ratio of standard and sample, b) Extracted with hexane from sample which dispersed in acidic water, c) Average±standard deviation, d) n.d.: not detected, e) —: not calculated.

ぞれ 2.1–2.3% 及び 2.3–2.7% と、TeBT-d<sub>36</sub> を用いた時よりも若干の改善が認められた (Table 4)。MBT, MPT 及び DPT は酢酸ビニル樹脂接着剤 (B3) では検出限界値以下となり回収できなかったが、アクリル樹脂塗料 (P3) では、回収率は 71–150%、変動係数は 3.4–4.0% となった。また、DBT は回収率 129–187%、変動係数 2.1–3.4% となった。ここで、サロゲート物質の回収率をみると、TBT 及び TPT については、それぞれ 61–76% 及び 102–111% と TBT でやや低いものの良好な値を得ている (Table 5)。一方で、それ以外の有機スズ化合物では、アクリル樹脂塗料 (P3) で DBT が 30% 回収されている以外、その回収率は非常に低い、または回収されないという結果となった。

この要因を検討するため、試料を用いずにメタノールと緩衝液を混合した溶液に各有機スズ化合物を 5 µg 加え、ヘキサンによる液々抽出の回収率を検討したところ、TBT 及び TPT では回収率は 87% 及び 108% となり、それ以外の有機スズ化合物は非常に低い回収率、若しくは回収されなかった。そのため、この方法による TBT 及び TPT 以外の有機スズ化合物の低回収率は、液々分配処理に大きな要因があるとわかった。家庭用品規制法では TBT 及び TPT のみを規制物質としており、<sup>1)</sup> そして、DBT や DPT などその他の有機スズ化合物を同時に抽出することは、その後の AAS による単体としてのスズの定量及び TLC による定性操作上好ましくなく、<sup>2,3)</sup> この液々抽出操作によって TBT 及び TPT のみを抽出する狙いがあったものと考えられる。

2. 塩酸-アセトン抽出法 塩酸-アセトン抽出する方法について、アクリル樹脂が主成分の塗料 (P3) 及び酢酸ビニル樹脂 (B3)、ウレタン樹脂 (B5)、クロロプレングム (B7) が主成分の接着剤の計 4 種類について、公定法に準拠した方法の時と同様にして回収率を求め Table 4 に示した。まず TeBT-d<sub>36</sub> を内部標準物質として用いた場合、TBT 及び TPT では回収率がそれぞれ 66–108% 及び 45–87%、変動係数が 1.7–8.3% 及び 1.8–6.1% という結果を得ることができた。クロロプレングムを主成分とする接着剤 (B7) で回収率がやや低い傾向が認められたが、概ね良好な結果であると言える。また、DBT についても回収率が 63–92%、変動係数が 2.1–12% となり、やはりクロロプレングムを主成分とする接着剤 (B7) では全体的に若干回収率が低いものの、良好な結果を得ることができた。DPT については回収率が 31–65% とやや低く、変動係数が 2.5–17% とやや大きい傾向を示した。また、MBT 及び MPT は回収率が低く、再現性もよくなかった。クロロプレングムを主成分とする接着剤 (B7) で全体的に回収率が低くなる傾向を示したが、アセトン抽出後、さらにヘキサンを加えて抽出した溶液を濃縮する過程において、濃縮に伴いヘキサンに溶解難い白色物質が析出してくることがその要因の一つと考えられた。しかしながら、回収率は他の試料に比べると若干低いものの、変動係数は大きくなく再現性には問題ないと考えられる。

サロゲート物質を内部標準物質とした場合には、TBT 及び TPT では回収率はそれぞれ 94–116% 及

び81-106%となり、変動係数は0.86-2.4%及び0.83-1.6%と非常によい結果を得ることができた (Table 4)。また、DBTについても回収率79-117%、変動係数0.92-2.7%とTeBT-d<sub>36</sub>を用いた時よりもよい値となった。それ以外の有機スズ化合物については、DPTでやや高い回収率が認められ、MBT及びMPTでは100%前後の回収率となった。サロゲート物質の回収率をみると、TBT及びTPTでは74-80%及び57-83%と若干低い値となっており、この数字はTeBT-d<sub>36</sub>を用いた際の回収率と概ね同傾向であった (Table 5)。そのため、より詳細な分析を行う際には、TBT及びTPTの重水素化合物をサロゲート物質として用いて測定することが望ましいと言える。また、その傾向はDBTについても同様であると考えられる。クロロプレンゴムを主成分とする接着剤 (B7) ではTeBT-d<sub>36</sub>を用いた際に回収率が低くなる傾向が認められたがサロゲート物質を用いることで回収率は改善されており、このことからサロゲート物質を用いることが望ましいと考えられる。また、DPTに関しては酢酸ビニル樹脂 (B3) 及びウレタン樹脂接着剤 (B5) でサロゲート回収率はあまりよくないが、定量にサロゲート物質を用いることで変動係数は小さくなるため、分析は可能と考えられた。一方、MBT及びMPTについては、サロゲート物質自身の回収率は低く変動が大きい傾向を示しており、サロゲート物質を用いた場合に回収率が見かけ上は向上しているが、今回の分析法では不十分であると考えられる。

塩酸-メタノール及び塩酸-アセトンの両分析法を比較すると、家庭用品規制法の規制物質であるTBT及びTPTについて、塩酸-アセトンで抽出する方法の方が回収率の点から望ましいと判断できた。その際、サロゲート物質を用いることで、より精度よく分析することができると考えられた。また、それら以外の有機スズ化合物について、DBTはPVC製品を始めとした樹脂製品などの安定剤等として使用されており、例えば長谷川ら (1994) による繊維製品中の有機スズ化合物の分析では、防水加工処理由来と思われる高濃度のDBT (480-610 µg/g) が検出された際に、DBTの不純物としてTBTが検出されている。<sup>18)</sup> そのため、DBTの分析はTBTが防カビ剤のように意図的に添加されたものなのか、DBTの不純物として混入したものなの

かを検討する上で必要であり、DBTの回収率及び再現性のよい塩酸-アセトン抽出法の方が好ましいと考えられた。DPTについては塩酸-アセトン抽出でも若干回収率が低いため分析法としてはやや不十分な点はあるが、サロゲート物質を用いることで定量分析は可能であると考えられ、この点でも塩酸-アセトン抽出法が好ましいと思われる。MBT及びMPTについては、どちらの方法もサロゲート回収率が低くその変動も大きかった。家庭用品規制法の規制対象はTBT及びTPTのみであり、MBT及びMPTはその対象ではないこと、その毒性もトリ体に比べて低いことから、塩酸-アセトン抽出による、アクリル樹脂、酢酸ビニル樹脂、ウレタン樹脂及びクロロプレンゴムが主成分である水性塗料及び水性接着剤の分析法についてはこれ以上の検討は行わず、MBT及びMPTは分析対象化合物とはしないこととした。

3. 天然ゴム系接着剤について 水性の天然ゴム系接着剤の塩酸-メタノールの分析法では、メタノール添加時にゴム成分が凝縮し塊になってしまい、抽出法としては不適当と考えられた。また、同様の現象は塩酸-アセトン法でのアセトン添加時にも認められたが、この場合にはさらにヘキサンを加える操作によってその状態は解消された。しかしながら、試料抽出後のヘキサン相を濃縮するとゲル状の物質が認められ、その後の実験操作を行うことができなかった。このゲル状物質をFT-IRにて分析したところ、ゴム主成分であるイソプレンポリマーであると確認できた。そのため、水性の天然ゴム系接着剤には、前述の塩酸-メタノール及び塩酸-アセトン抽出法は適さず、別の前処理方法を検討した。

まず、対象の接着剤を純水中に分散させ、塩酸で酸性にした後でヘキサンにて抽出した。この際、ヘキサン相中のポリマーと目的成分との分離に市販のシリカゲルミニカラムを検討したが、カラムが目詰まりをしてしまうためにそれ以上の検討はできなかった。そこで、脱脂方法として用いられている、ヘキサン/アセトニトリル分配を試みた。まず、ヘキサン中の有機スズ化合物がどの程度アセトニトリル側に抽出されるか検討した。ここで、ヘキサンとアセトニトリルはわずかであるが互いに溶解するため、あらかじめヘキサンで飽和させたアセトニトリルを実験に用いた。有機スズ化合物を含むヘキサン

20 ml に対してヘキサン飽和アセトニトリル 20 ml を加え、30 分振とう後、3000 rpm で 5 分間遠心分離を行い、下層のアセトニトリル相を分取した。この操作を 4 回行い、それぞれについてアセトニトリルを濃縮・乾固後に誘導体化してその濃度を測定した。その結果を Fig. 2 に示した。TPT 及び DPT では 2 回目までに 90% 以上の回収率が得られたが、DBT 及び TBT ではあまり回収率はよくなかった。しかしながら、4 回抽出を行うことで DBT は 71%、TBT は 53% の回収率を得ることができた。そのため、ヘキサン/アセトニトリル分配は 4 回行うこととした。この操作を含む最終的な分析方法を Fig. 3 に示した。

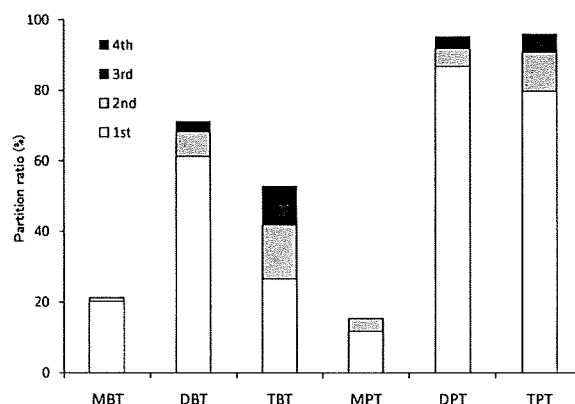


Fig. 2. Partition Ratio of Organotin Compounds from Hexane to Acetonitrile ( $n=3$ )

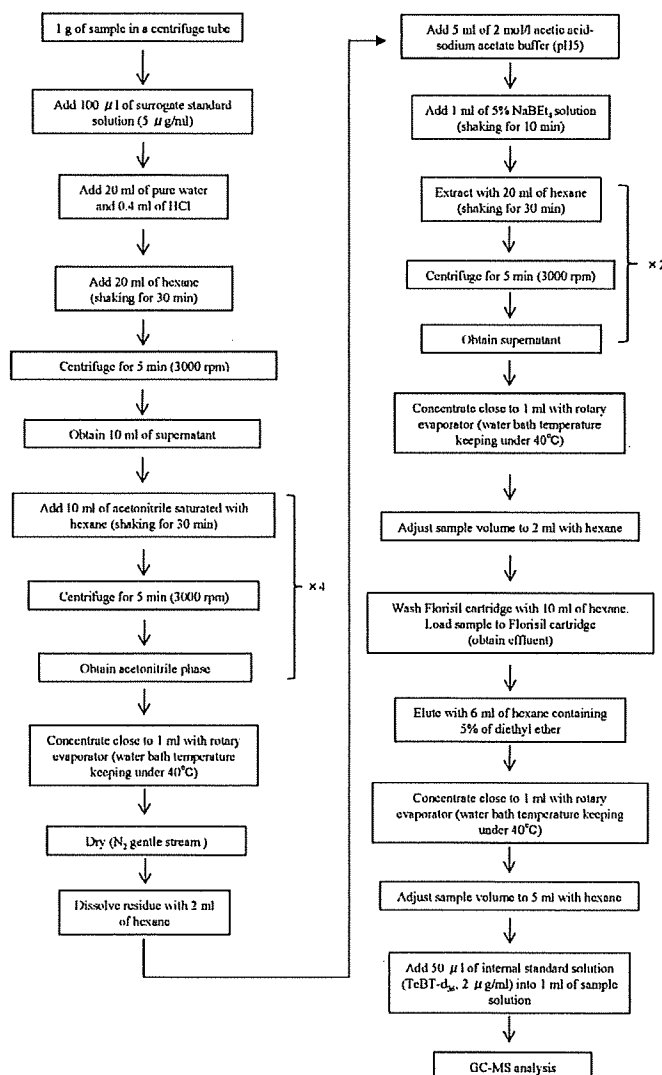


Fig. 3. Scheme of Analytical Method for Water Soluble Adhesive Composed of Natural Rubber

次に、この方法について前述の2つの方法と同様に回収率を求め Table 4 に示した。TeBT-d<sub>36</sub> を内部標準物質に用いた場合、TBT 及び TPT では回収率がそれぞれ 82% 及び 84%、変動係数が 2.0% 及び 14% という結果を得ることができた。変動係数が TPT で若干大きいものの良好な結果であると言える。標準品のみを用いたヘキサン-アセトニトリル分配試験の結果では TBT は 53% の回収率であったのに対して、実際の試料に添加した際には回収率が向上するという結果が得られたが、これは恐らく分配時になんらかの共存物質の影響を受けていると推察された。DBT では回収率は 62% と若干低いものの、変動係数は 4.2% であり良好な結果であった。しかしながら、DPT については回収率が 16% と低い結果となった。また、MPT が DPT とは逆にヘキサン-アセトニトリル分配試験の結果より回収率が向上している。ここで、DPT 及び DPT-d<sub>10</sub> のみを添加して抽出操作を行ったところそのマスクロマトグラム上に MPT 及び MPT-d<sub>5</sub> のピークが確認されたことから、分析操作中に DPT からフェニル基が外れ MPT へと変化した可能性があると考えられた。

サロゲート物質を内部標準物質とした場合には、TBT 及び TPT では回収率はそれぞれ 118% 及び 106% となり、変動係数は 4.3% 及び 3.2% と、TBT の回収率が若干高めではあるがよい結果を得ることができた。また、DBT についても回収率 113%、変動係数 4.6% とよい値となった。それら以外の有機スズ化合物については、DPT では 153% と高い回収率、MBT 及び MPT では 50% 前後の回収率となった。サロゲート物質の回収率をみると、MBT では 49%、DPT では 30% と低く、MPT では 205% と非常に高い結果となっている (Table 5)。これは TeBT-d<sub>36</sub> を用いた場合にも述べたが、DPT が MPT へと実験操作中に分解している可能性を示唆していると考えられた。

今回検討した天然ゴム系接着剤の分析方法は、家庭用品規制法の規制対象である TBT 及び TPT について回収率及び再現性の面で十分であると考えられ、また TBT の由来を考える上で重要と思われる DBT についても問題なく測定できることが確認できた。MBT、MPT 及び DPT については回収率が不十分であった。家庭用品規制法の規制対象は

TBT 及び TPT のみであり、MBT、MPT 及び DPT はその対象ではないこと、その毒性もトリ体に比べて低いことから、天然ゴムが主成分である水性塗料及び水性接着剤の分析法について、これ以上の検討は行わず MBT、MPT 及び DPT は分析対象化合物とはしないこととした。

4. 検出限界値 (MDL: Method Detection Limit) 及び定量限界値 (MQL: Method Quantification Limit) について 検出及び定量限界値を低濃度添加回収試験 (繰返し回数:  $n=3$ ) による標準偏差から算出した。具体的には、酢酸ビニル樹脂接着剤 (B3) 及び天然ゴム系接着剤 (B6) を用いて、それぞれに各有機スズ化合物が 0.25  $\mu\text{g/g}$  となるように混合標準液を加えた。そして所定の操作後、GC-MS の定量値について標準偏差を求めた。MDL については、JIS K0123 ガスクロマトグラフ質量分析通則<sup>23)</sup>によると低濃度試料の分析値の標準偏差  $\alpha$  及び検量線の傾き  $a$ 、及び内部標準物質との相対感度  $r$  より、「 $\text{MDL}=3.3 \times \alpha / ar$ 」と定義されている。また、一般に MQL は標準偏差  $\alpha$  の 10 倍とされている<sup>24)</sup> ことから、今回はそれらに従って MDL 及び MQL を算出した。低濃度添加回収試験による回収率を Table 6 に、MDL 及び MQL を Table 7 に示した。なお、前述したように回収率及び再現性などの点から、MBT 及び MPT はすべての試料、DPT は天然ゴム系接着剤で検討対象から除外した。

まず回収率についてみると、TeBT-d<sub>36</sub> を内部標準物質として用いた際の TBT 及び TPT の回収率は 84-79% 及び 90-101% と良好であり変動係数も 0.034-1.3% 及び 0.90-1.4% と小さかった。また、サロゲート物質を用いた場合には回収率は非常によい値となり、変動係数も小さくなる傾向を示した。また、その傾向は DBT についても同様であった。その他の有機スズ化合物についても、5  $\mu\text{g/g}$  添加時と同様の傾向を示した。実際に今回の分析法を実試料に用いるにあたって、異なる主成分で構成されている試料間の回収率の差異などを補正でき、再現性がよいという点等から、サロゲート物質を用いることが望ましいと言える。

サロゲート物質を用いて算出した MQL をみると、TBT 及び TPT では対象試料による差異はあるものの、それぞれ 0.019-0.025  $\mu\text{g/g}$  及び 0.0090-0.014  $\mu\text{g/g}$  と低濃度での測定が可能であった (Table 7)。

Table 6. Recoveries and Coefficients of Variation (CV) of Organotin Compounds When Small Amounts of Organotins Added<sup>a)</sup>

Quantifying method	sample name	DBT		TBT		DPT		TPT	
		Recovery (%) <sup>b)</sup>	CV	Recovery (%)	CV	Recovery (%)	CV	Recovery (%)	CV
TeBT-d <sub>36</sub> <sup>c)</sup>	B3	82±1.6	1.9	84±1.1	1.3	66±2.9	4.4	90±1.3	1.4
	B6	79±2.0	2.6	79±0.026	0.034	n.d. <sup>e)</sup>	— <sup>f)</sup>	101±0.91	0.90
Deuterated compounds <sup>d)</sup>	B3	100±1.1	1.1	96±0.77	0.81	99±1.7	1.7	95±0.57	0.60
	B6	104±0.26	0.25	95±1.0	1.1	—	—	97±0.36	0.37

a) Added amount of organotins and deuterated compounds: 0.25 µg/g and 0.5 µg/g, respectively, b) Average±standard deviation, c) Quantified using TeBT-d<sub>36</sub> as internal standard (n=3), d) Quantified using deuterated compounds as surrogate standard (n=3), e) n.d.: not detected, f) —: not calculated.

Table 7. Method Detection Limits (MDL) and Method Quantification Limits (MQL) of Organotin Compounds<sup>a)</sup>

Quantifying method	Extraction	DBT		TBT		DPT		TPT	
		MDL	MQL	MDL	MQL	MDL	MQL	MDL	MQL
TeBT-d <sub>36</sub> <sup>b)</sup>	HCl-acetone	0.0048	0.034	0.0043	0.026	0.0021	0.073	0.00040	0.032
	Natural rubber	0.0070	0.018	0.00030	0.0038	— <sup>d)</sup>	—	0.00056	0.023
Deuterated compounds <sup>c)</sup>	HCl-acetone	0.0057	0.027	0.0042	0.019	0.0017	0.010	0.0047	0.014
	Natural rubber	0.0049	0.024	0.0055	0.025	—	—	0.0029	0.0090

a) Unit: µg/g (as chloride), MDL: (3.3×standard deviation)/(slope of calibration curve×relative sensitivity), MQL: 10×standard deviation, b) Quantified using TeBT-d<sub>36</sub> as internal standard, c) Quantified using deuterated compounds as surrogate standard, d) —: not determined.

ところで、家庭用品規制関係実務便覧では、TBT及びTPTのフレームレスAAS及び2次元TLCでの検出限界値は、スズとしてそれぞれ0.2 µg/g及び1.0 µg/gとされ、試験法全体としては2次元TLCの検出限界値が採用されている。<sup>25)</sup> このフレームレスAASの検出限界値をTBT及びTPTの塩化物に換算すると、それぞれ0.55 µg/g及び0.65 µg/gとなる。今回のGC-MSを用いた分析法はこの検出限界値を十分に下回っており、現行の公定法よりも低濃度まで測定可能であった。

ここで、既存の有機スズ化合物による健康被害事例をみても、塗装職人の職業的曝露による有機スズ化合物による皮膚炎の報告<sup>26)</sup>では、0.6%のビス(トリブチルスズ)＝オキシド(TBTO)が防カビ剤として使用塗料中に含まれていた。また、それ以外にも含有量が0.06%という塗料も当時存在していたことも報告されている。さらに、その患者に対してTBTOのパッチテストを行ったところ0.01%でも炎症が起き、0.001%でも同様の傾向であったと報告されている。また、家庭用塗料にTBTOを含有している防カビ剤を混ぜて寝室の塗装に使用したケースでは、塗装後に寝室を使用した結果、家族5人が喉の痛み、悪心、吐き気、喘鳴、頭痛などの症状を訴えている。<sup>27)</sup> この場合には、防カビ剤と

して用いた薬剤の25%がTBTOであったとされている。これらの報告事例中の有機スズ濃度は非常に高濃度である。そのため、実際の健康被害を想定した際に、今回の分析法のMDL及びMQLは十分にその有機スズ化合物濃度を測定できると考えられる。また、水性接着剤や塗料ではなく繊維製品中の有機スズ化合物の分析事例ではあるが、安定剤として用いられたDBTの不純物としてTBTが1.0–2.1 µg/g検出されている。<sup>18)</sup> このような場合においても、今回作成した分析法はそれを下回る濃度まで分析可能であり、DBTの不純物としてTBTが検出される場合にも十分測定可能であると考えられる。

5. 実試料結果 作成した分析法を試買した試料について実際に適用し、その有機スズ化合物濃度をサロゲート物質を用いて測定した。その結果をTable 8に示した。なお、前述したように回収率及び再現性などの点から、MBT及びMPTはすべての試料、DPTは天然ゴム系接着剤で分析対象としなかった。

家庭用品規制法で規制されているTBT及びTPTについては全試料中から検出されなかった。前述の塗装職人の職業的曝露による被害事例の場合<sup>26)</sup>では、アクリル樹脂系の塗料中にTBTOが含有していたと報告されているが、今回購入したアクリル樹



Table 8. Concentrations of Organotin Compounds in Water Soluble Paint and Adhesive Samples (as Chloride:  $\mu\text{g/g}$ )<sup>a)</sup>

Usage	Sample name	DBT	TBT	DPT	TPT
Paint	P1	n.d. <sup>b)</sup>	n.d.	n.d.	n.d.
	P2	0.10	n.d.	n.d.	n.d.
	P3	0.16	n.d.	n.d.	n.d.
	P4	0.041	n.d.	n.d.	n.d.
	P5	t.r. <sup>c)</sup>	n.d.	n.d.	n.d.
	P6	0.19	n.d.	t.r.	n.d.
Adhesive	B1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	B2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	B3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	B4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	B5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	B6	n.d.	n.d.	— <sup>d)</sup>	n.d.
	B7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

a) Quantified using deuterated compounds as surrogate standard, b) n.d.: not detected, c) t.r.: below quantification limit, d) —: not determined.

脂系の塗料製品からは検出されなかった。P2-6までの5種類の塗料からはDBTが検出されたが、その濃度は最大で0.19  $\mu\text{g/g}$ であり低濃度であった。また、DPTがP6にて検出されたがMQL以下であった。接着剤に関してはすべての有機スズ化合物が検出されなかった。

## 結 論

水性塗料並びに水性接着剤中のTBT及びTPTを主とした有機スズ化合物の分析法を検討した。試料から抽出後、 $\text{NaBeT}_4$ を用いてエチル誘導体化し、フロリジルカラムによる精製を行った後、GC-MSにて測定した。公定法に準拠した塩酸-メタノール抽出後、緩衝液から抽出する方法ではTBT及びTPT以外の有機スズ化合物はほとんど回収されなかった。一方、塩酸-アセトンで抽出し、ヘキサンでさらに抽出する方法では、TBT及びTPTのみならず、DBTやDPTについても分析が可能であり、塩酸-アセトンで抽出する方法が分析法として望ましいと考えられた。しかし、MBT及びMPTについては回収率が十分に確保できず、また定量値の変動も大きかった。一方、天然ゴム系接着剤では塩酸-メタノール及び塩酸-アセトンの両抽出法ともに不適であった。そのため、純水中に試料を分散させ塩酸を加えた後に、ヘキサンで抽出し、さらにヘキサン/アセトニトリル分配を行った。その結果、

TBT及びTPTは回収率及び再現性よく分析することができた。しかし、MBT、MPT及びDPTでは回収率が不十分であった。GC-MSによる定量時に内部標準物質として、 $\text{TeBT-d}_{36}$ またはサロゲート物質（各化合物の重水素化体）を用いてそれぞれ比較したところ、サロゲート物質を使うことでより再現性よく測定することができた。サロゲート物質を用いた際の5  $\mu\text{g/g}$ 添加時のTBT及びTPT回収率は、81-118%であり変動係数は0.83-4.3%であった。また、0.25  $\mu\text{g/g}$ 添加時ではTBT及びTPTの回収率は、95-97%、変動係数0.37-1.1%であった。そして、それらのMQLは0.0090-0.025  $\mu\text{g/g}$ であった。以上から、今回確立した分析法は、家庭用品規制法の規制化合物であるTBT及びTPTを低濃度まで測定できることが確認できた。今回確立した分析法を実際の試料（水性塗料6種、水性接着剤7種）に適用したところ、一部の塗料試料でDBTが低濃度（t.r.-0.19  $\mu\text{g/g}$ ）で検出されたが、TBT及びTPTについてはすべての試料で検出されなかった。

謝辞 ご助言等を頂きました国立医薬品食品衛生研究所療品部の鹿庭正昭博士並びに靄島由二博士に感謝いたします。

## REFERENCES

- 1) Ministry of Health, Labour and Welfare, Act on Control of Household Products Containing Harmful Substances, Act No. 112, 1973.
- 2) Kojima S., Nakamura A., Kaniwa M., *Eisei Kagaku*, **25**, 141-146 (1979).
- 3) Kojima S., *Analyst*, **104**, 660-667 (1979).
- 4) Nakashima H., Matsunaga I., *Proceedings of Osaka Prefectural Institute of Public Health. Ed of Industrial Health*, **22**, 47-53 (1984).
- 5) Nozaki Y., Hirata Y., Maeda T., *Annual Report of the Miyazaki Prefectural Institute of Public Health and Environment*, **5**, 58-61 (1993).
- 6) Yamanobe H., Kishimoto K., Iwasaki Y., Kan T., Nakamura H., *Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P. H.*, **46**, 81-85 (1995).
- 7) Ohno H., Suzuki M., Iwama M., Nakashima S., Aoyama T., Yamamoto K., *Ann. Rep. Nagoya City Public Health Res. Inst.*, **42**, 17-

- 20 (1996).
- 8) Kawamura Y., Maehara T., Suzuki T., Yamada T., *J. Food Hyg. Soc. Japan*, **41**, 246–253 (2000).
  - 9) Ohno H., Suzuki M., Nakayama S., Aoyama T., Mitani K., *J. Food Hyg. Soc. Japan*, **43**, 208–214 (2002).
  - 10) Ohno H., Suzuki M., Aoyama T., Mitani K., *Ann. Rep. Nagoya City Public Health Res. Inst.*, **49**, 19–22 (2003).
  - 11) Ohno H., Suzuki M., Aoyama T., Mitani K., *J. Food Hyg. Soc. Japan*, **44**, 208–212 (2003).
  - 12) Nakamuta K., Kinoshita M., Matsubara H., *Annual Report of the Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences*, **24**, 135–138 (1999).
  - 13) Iwamura T., Kadokami K., Jin-ya D., Hanada Y., Suzuki M., *Bunseki Kagaku*, **48**, 555–561 (1999).
  - 14) Iwamura T., Kadokami K., Jin-ya D., Tanada K., *Bunseki Kagaku*, **49**, 523–528 (2000).
  - 15) Nakashima H., Matsunaga I., Miyano N., *Proceedings of Osaka Prefectural Institute of Public Health. Ed of Industrial Health*, **21**, 41–46 (1983).
  - 16) Yagi M., Ichihashi A., *Annual Report of Amagasaki City Institute of Public Health*, **17**, 35–40 (1990).
  - 17) Yamada S., Ozone K., Ueno S., Ishizaki M., *Annual Report of Ibaraki Prefectural Institute of Public Health*, **31**, 38–41 (1993).
  - 18) Hasegawa K., Utsunomiya A., Setsuta S., *Bull. Kanagawa P. H. Lab.*, **24**, 38–42 (1994).
  - 19) Naedoko E., Yamaguchi R., Higuchi M., Yamato Y., Takahashi M., Abstracts of papers, the 41st Annual Meeting of Zenkoku Eisei Kagaku Gijyutsu Kyogikai, Yamanashi, 2003, pp. 206–207.
  - 20) Ooshima T., Miyamoto T., Mori Y., Abstracts of Papers, the 44th Annual Meeting of Zenkoku Eisei Kagaku Gijyutsu Kyogikai, Mie, 2007, pp. 291–292.
  - 21) Nakashima H., Matunaga I., Tani N., *Proceedings of Osaka Prefectural Institute of Public Health. Ed of Industrial Health*, **19**, 45–49 (1981).
  - 22) Nakashima H., Hori S., Nakazawa H., *Eisei Kagaku*, **36**, 15–20 (1990).
  - 23) Japanese Industrial Standards Committee, JIS K0123: General rules for gas chromatography/mass spectrometry (2006).
  - 24) Water Environmental Division, Ministry of the Environment, Government of Japan: (<http://www.env.go.jp/water/chosa/h14-03/413.pdf>), 3 September 2009.
  - 25) “Hoken Eisei Anzen Kijyun: Katei youhin kisei kankei jitsumu binran,” ed. by Ministry of Health, Labour and Welfare, Dai-ichi Hoki Co., Ltd., Tokyo, 1991, pp. 2045: 24–2045: 50.
  - 26) Goh C. L., *Contact Dermatitis*, **12**, 161–163 (1985).
  - 27) Wax M. P., Dockstader L., *Clin. Toxicol.*, **33**, 239–241 (1995).



## Aneurysm

## Vertebrobasilar junction fenestration with dumbbell-shaped aneurysms formation: computational fluid dynamics analysis<sup>☆</sup>

Yuang-Seng Tsuei, MD<sup>a,d,\*</sup>, Yasushi Matsumoto, MD<sup>b</sup>, Makoto Ohta, PhD<sup>c</sup>,  
Toshio Nakayama, PhD<sup>c</sup>, Masayuki Ezura, MD<sup>a</sup>, Akira Takahashi, MD<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Neuroendovascular Therapy, Tohoku University, Japan

<sup>b</sup>Department of Neuroendovascular Therapy, Kohnan Hospital, Sendai, Japan

<sup>c</sup>Institute of Fluid Science, Tohoku University, Japan

<sup>d</sup>Department of Neurosurgery, Taichung Veterans General Hospital, Taiwan 40705, ROC

Received 15 June 2008; accepted 27 May 2009

**Abstract**

**Background:** We report 8 rare cases of paired ANs involving fenestrated vertebrobasilar junction and demonstrate the flow patterns of the paired ANs by qualitative CFD analysis in 5 cases.

**Methods:** Two-dimensional and 3-dimensional angiographic features of 8 cases were reviewed. Nine patient-specific geometries of CFD models in 5 cases were created for flow analysis.

**Results:** All 8 cases had 2 ANs, one large and the other small, projecting to the opposite sides at the proximal end of fenestrated vertebrobasilar junction. The different angiographic findings between right VA and left VA suggested the different hemodynamic characteristics of the respective VAs. Computational fluid dynamics analysis also demonstrated that the inflows of these paired ANs were different between right VA and left VA. Flow simulations by CFD were consistent with angiographic findings.

**Conclusion:** Intrinsic wall defects at fenestrated vertebrobasilar junction and specific hemodynamic stresses from 2 inflows may contribute to the formation of a pair of dumbbell-shaped ANs.

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

**Keywords:**

Vertebrobasilar; Fenestration; Aneurysm; Computational fluid dynamics

**1. Introduction**

Fenestrations at the vertebrobasilar junction are rare developmental anomalies that occur during the early gestational period, and they are commonly located in the proximal basilar trunk near the vertebrobasilar junction.

*Abbreviations:* AN, aneurysm; AP, antero-posterior; BA, basilar artery; CFD, computational fluid dynamics; DSA, digital subtraction angiography; LV, left vertebral artery; N/A, not available; RV, right vertebral artery; SAH, subarachnoid hemorrhage; STL, stereolithography; VA, vertebral artery; 2D, 2-dimensional; 3D, 3-dimensional.

<sup>☆</sup> Portions of this work were previously presented as a poster at the 23rd Annual Meeting of the Japanese Society for Neuroendovascular Therapy, November 14, 2007, Kobe, Japan.

\* Corresponding author. Department of Neurosurgery, Taichung Veterans General Hospital, Taiwan 40705, ROC. Tel.: +886 4 23741218; fax: +886 4 23741218.

E-mail address: [astrocytoma2001@yahoo.com.tw](mailto:astrocytoma2001@yahoo.com.tw) (Y.-S. Tsuei).

Fenestrations are of particular clinical interest due to the high association with formation of ANs at the proximal end of fenestration. Two ANs shaped like a dumbbell at the vertebrobasilar junction are extremely rare. To our knowledge, Champos et al [2] reported the first case of 2 ANs within the same basilar fenestration in 1987, and only 11 cases have subsequently been reported in the literature [7,10,14,17,20,21]. Herein, we describe 8 additional cases of this rare condition.

The vertebrobasilar junction is one of the few locations in which 2 flows of large arteries merge in humans. A pattern of parallel or spiral flow within the BA after selective injection of 1 VA has been observed clinically, and 3D laminar flow has been demonstrated in studies of flow patterns at the vertebrobasilar junction [3,9,19]. The specific flow patterns may potentially increase the risk of formation of paired ANs at the defective arterial wall. In this study, qualitative CFD



analysis was applied to simulate flow patterns at the vertebrobasilar junction and demonstrate the relationships between ANs and 2 inflows from bilateral VAs.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Patients and images

We retrospectively reviewed 3415 angiographic studies conducted between 2003 and 2007. There were 32 cases with fenestrations at the vertebrobasilar junction. Eight cases with saccular AN formation at the fenestrated vertebrobasilar junction were also found. The data of the 8 patients are summarized in Table 1. All patients received 3D rotational DSA before treatment. In addition, 2D angiographic images, precoiled or postcoiled, by respective contrast injection in the bilateral VAs were obtained in 6 of 8 cases. The 3D vascular geometries for CFD analysis were only constructed in cases 3 to 7 because no 3D geometry containing both bilateral VAs and the BA were available in the other 3 cases.

### 2.2. Computational fluid dynamics analysis

The procedures for the extraction of surface geometry data from 3D DSA and subsequent volume grid generation were performed using Workstation software (Advantage Workstation 3.1, GE Medical Systems, USA). Osirix (version 2.7.5, open source software [13]) was used to reconstruct 3D under surface rendering and output into STL formats. The grid-generation software Gambit (version 2.3.16) was used to discretize the computational domain by using the boundary-fitted tetrahedral meshes containing more than 1 million tetrahedrons.

Based on the methodologies described in previous CFD studies [6,9,11], steady-flow simulation has been shown to be an effective method of investigating CFD. Therefore, the

Fluent software program (version 6.3.23) (Fluent, Inc, Lebanon, NH) was applied to simulate steady flow in our patient-specific, rigid wall models. Blood flow was modeled as an incompressible, constant, Newtonian fluid described by the Navier-Stokes equations in 3D. The blood density was 1050 kg/m<sup>3</sup>, and the blood dynamic viscosity was 0.0035 kg/m-s. In boundary condition settings, mean velocity of 0.3 m/s for 2 inlets (both VAs) and pressure of zero for the outlet (BA) were applied.

Flow visualization of CFD results was performed using the EnSight program (version 8.0) (Computational Engineering International, Inc, Berkley, Calif). This flow simulation was based on the simultaneous inflows from bilateral VAs, but results of the simulated streamline were presented separately to enhance ease of understanding.

## 3. Results

### 3.1. Case presentation

We found all 8 patients had 1 large AN at the dorsal or ventral side of the proximal end of fenestrated vertebrobasilar junction and a small AN or bleb at the opposite side (Fig. 1I-VIII). Two cases presented as SAH, and the other 6 cases were nonruptured. Case 5 (Fig. 1V) was a special case with large thrombus formation in the dorsal AN and symmetrical size in both patent ANs. All patients were treated with coiling uneventfully, and angiographic follow-up periods ranged from 2 to 24 months.

### 3.2. Angiographic evidence of the specific flow pattern at vertebrobasilar junction

In case 1, angiograms in the AP view yielded images of the vertebrobasilar junction after separate contrast injections via left and right VAs. Contrast from right VA opacified the

Table 1  
Summary of 8 cases

Case	Age/Sex	Presentation	Location/Size of 2 ANs	Angiograms by respective injection in both VAs	Models available for CFD simulation
1	53/M	Incidental	Ventral: 10.2 mm (L) Dorsal: 1.5 mm	Precoiled	N/A
2	51/M	Incidental	Ventral: 5.8 mm (L) Dorsal: 1.2 mm	N/A	N/A
3	36/F	SAH	Ventral: 5.0 mm (L) Dorsal: 1.5 mm	Postcoiled	Precoiled Postcoiled
4	45/M	Incidental	Ventral: 2.5 mm Dorsal: 12.6 mm (L)	Precoiled Postcoiled	Precoiled Postcoiled
5	56/M	Incidental	Ventral: 9.1 mm (L) Dorsal: 9.0 mm <sup>a</sup>	Precoiled	Precoiled
6	58/F	SAH	Ventral: 1.1 mm Dorsal: 10.3 mm (L)	Postcoiled	Precoiled Postcoiled
7	71/F	Incidental	Ventral: 1.2 mm Dorsal: 4.4 mm (L)	Postcoiled	Precoiled Postcoiled
8	59/F	Incidental	Ventral: 1.6 mm Dorsal: 3.6 mm (L)	N/A	N/A

M indicates male; F, female; L, larger.

<sup>a</sup> Partial thrombosis inside the AN.



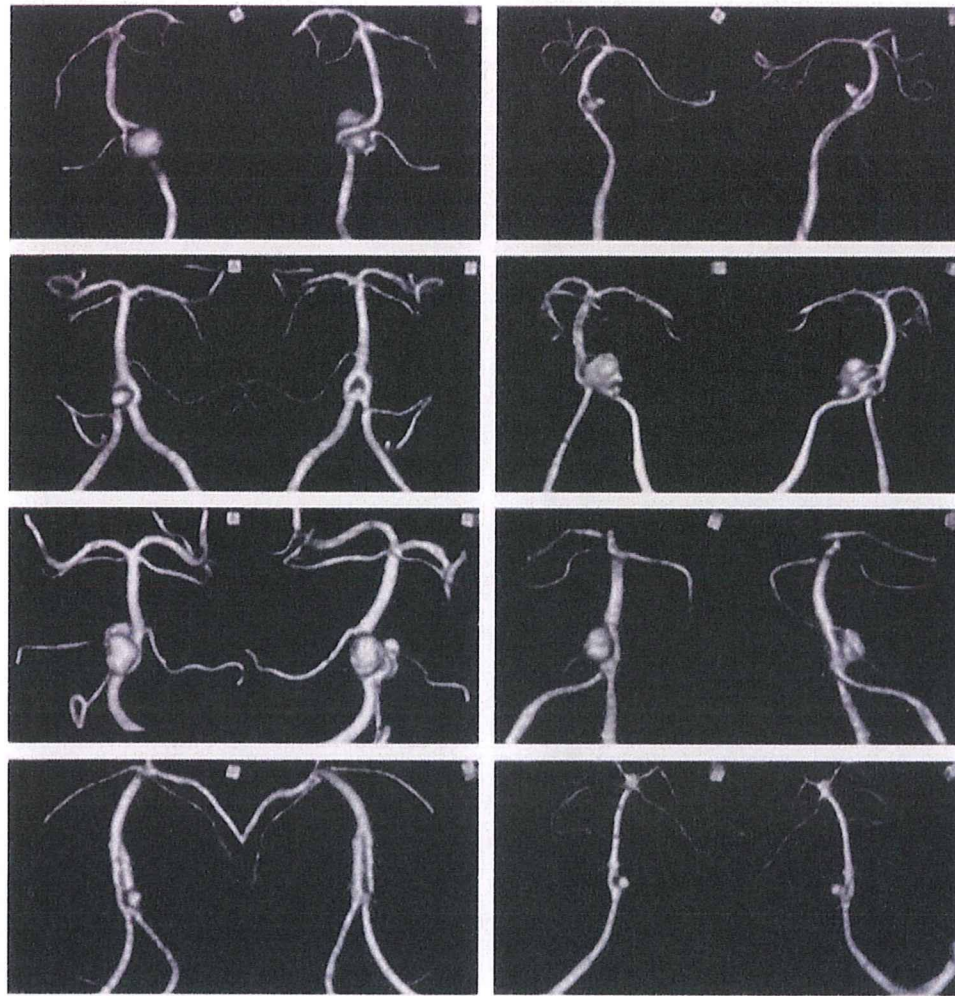


Fig. 1. (I–VIII) Volume-rendering 3D images of 8 cases demonstrating a larger AN on one side of fenestrated vertebrobasilar junction and a smaller AN or bleb (arrow) on the opposite side. A: Front view, B: back view.

main AN at the vertebrobasilar junction and right side of BA dominantly. Contrast from left VA only opacified left side of BA, not the AN sac. This result indicates that flow patterns at the vertebrobasilar junction are highly 3D and specifically supply that AN. Furthermore, the 2 flows from bilateral VAs contribute different hemodynamic stresses on vessel walls and ANs (Fig. 2).

### 3.3. Flow analysis

In 5 cases with CFD simulation, we qualitatively compared simulated flow pathways and angiographic results. The results are summarized in Table 2. In the flow simulation of precoiled model of case 3, flow from the right VA was more dorsal and entered the smaller AN at the dorsal side, whereas flow from the left VA was more ventral and entered the larger ventral AN (Fig. 3IA, IB). The major flow pattern of the postcoiled model (Fig. 3IIA, IIB) was similar to that of the precoiled model. The neck remnant of the ventral AN was still supplied by left VA flow. Postcoiled angiograms showed that a neck remnant of the larger AN was opacified

only by left VA injection (Fig. 3IIIB). This result validated our simulated flow pattern in the postcoiled model. In the precoiled model of case 4, right VA flow entered the smaller AN ventrally and then partially flowed into the larger one, whereas the larger aneurysm at the dorsal side was supplied by the left VA dominantly (Fig. 4IA, IB). In the postcoiled model, the major flow pattern was similar to that of the precoiled model, and the smaller ventral AN was still supplied by right VA flow (Fig. 4IIA, IIB). Both precoiled and postcoiled angiograms showed that the smaller AN was only opacified by right VA injection (Fig. 4IIIA, IVA). There was good agreement with the simulated results in both the precoiled and the postcoiled models. In the precoiled model of case 5, right VA flow only supplied the ventral AN, but flow from the left VA supplied both the ventral and the dorsal ANs (Fig. 5IA, IB). Similarly, these results matched the angiographic findings from respective VA injections well (Fig. 5IIA, IIB). In the precoiled model of case 6, the right VA flow was dorsal and only supplied the larger AN, but the left VA flow impacted the ventral bleb first and then partially supplied the larger dorsal AN (Fig. 6IA, IB). The simulated



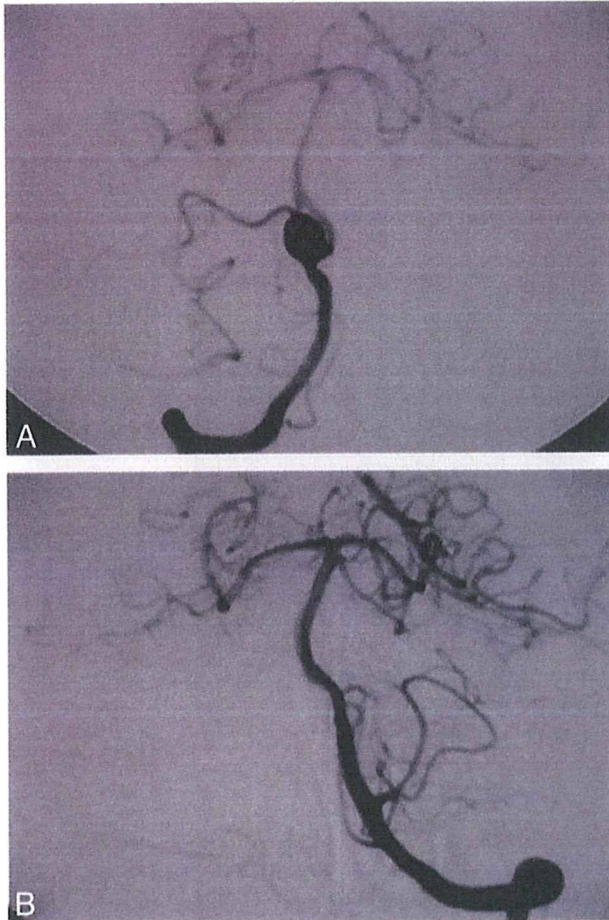


Fig. 2. AP view of angiograms of case 1. A: demonstrating an AN at the proximal end of fenestration by contrast injection in the right VA. B: AN is not opacified by left VA injection.

flow in the postcoiled model showed the left VA flow was still ventral and the right VA flow supplied the remnant of the larger dorsal AN (Fig. 6IIA, IIB). These results were also consistent with findings revealed by postcoiled 2D angiograms from bilateral VA injections, respectively (Fig. 6IIIA, IIIB). In the precoiled model of case 7, the flow from the right VA distributed to the right limb of fenestration dominantly. However, the left VA flow was dorsal, supplying the larger AN and distributing to both limbs of fenestration (Fig. 7IIA-ID). The flow pattern at fenestrated vertebrobasilar junction in the postcoiled model (Fig. 7IIA, IIB) was similar to that of the precoiled model and was consistent with postcoiled angiograms (Fig. 7IIIA, IIIB).

4. Discussions

The term “kissing AN” has been used to describe this kind of rare ANs in previous publications [10,17]. However, this terminology has not been strictly defined, which has led to some confusion. The term was first used by Komiyama in 1994 [8] to refer to 2 ANs that are so close that their walls

touched. Sattici [17] was the first author to use kissing AN to describe these ANs involving a fenestrated vertebrobasilar junction, that is, 2 distinct ANs at the fenestration site. In this study, we propose the term “dumbbell-shaped ANs” to describe paired ANs that occur at the same location but project in opposite directions, even if they are asymmetrical in size.

There is controversy regarding the site at which fenestration in the intracranial vascular system is most frequent. Some authors have reported that fenestration is the most frequent at VA, followed by the BA [12]. Another series reported the BA as the most common site of vessel fenestration [7], followed by the vertebral and middle cerebral artery. In our institution, 66 intracranial artery fenestrations were found in a retrospective review of 3415 angiograms. Of the 66 intracranial artery fenestrations, 32 (48%) were located at the BA, 21 (32%) at the VA, 10 (16%) at the anterior cerebral artery, 1 (1%) at middle cerebral artery, and 2 (3%) at the posterior inferior cerebellar artery. The incidence of an AN being present when a fenestration is noted was reported to be 7% [18]. In our series, 8 cases with ANs involving vertebrobasilar junction fenestration were found (8/32, 25%).

Vertebrobasilar fenestration may be overlooked on angiograms when the fenestrated segment is short or the fenestration accompanies a large saccular AN or in cases where a patient underwent an incomplete angiographic study involving injection via VA from one side only. To avoid false-negative studies, selective angiography of bilateral VA should be undertaken using a sufficient volume of contrast medium with a fast injection rate. The larger AN is easily diagnosed by 2D or 3D angiograms, but the smaller one is easily overlooked without detailed

Table 2  
Summary of specific flow patterns in 5 cases of flow analysis

Case	Status	CFD results	Angiographic characteristics
3	Precoiled	RV→dorsal AN LV→ventral AN	N/A N/A
	Postcoiled	RV→dorsal AN LV→ventral AN (remnant)	RV→dorsal AN LV→ventral AN (remnant)
4	Precoiled	RV→ventral + dorsal ANs LV→dorsal AN	RV→ventral + dorsal ANs LV→dorsal AN
	Postcoiled	RV→ventral AN LV→dorsal AN	RV→ventral AN LV→dorsal AN
5	Precoiled	RV→ventral AN LV→ventral + dorsal ANs	RV→ventral AN LV→ventral + dorsal ANs
	Postcoiled	N/A N/A	N/A N/A
	Precoiled	RV→dorsal AN LV→ventral + dorsal ANs	N/A N/A
6	Precoiled	RV→dorsal AN LV→ventral + dorsal ANs	N/A N/A
	Postcoiled	RV→dorsal AN (remnant) LV→ventral AN	RV→dorsal AN (remnant) LV→ventral AN
7	Precoiled	RV→right limb LV→right + left limbs	N/A N/A
	Postcoiled	RV→right limb LV→right + left limbs	RV→right limb LV→right + left limbs

→ indicates dominant flow pathway.



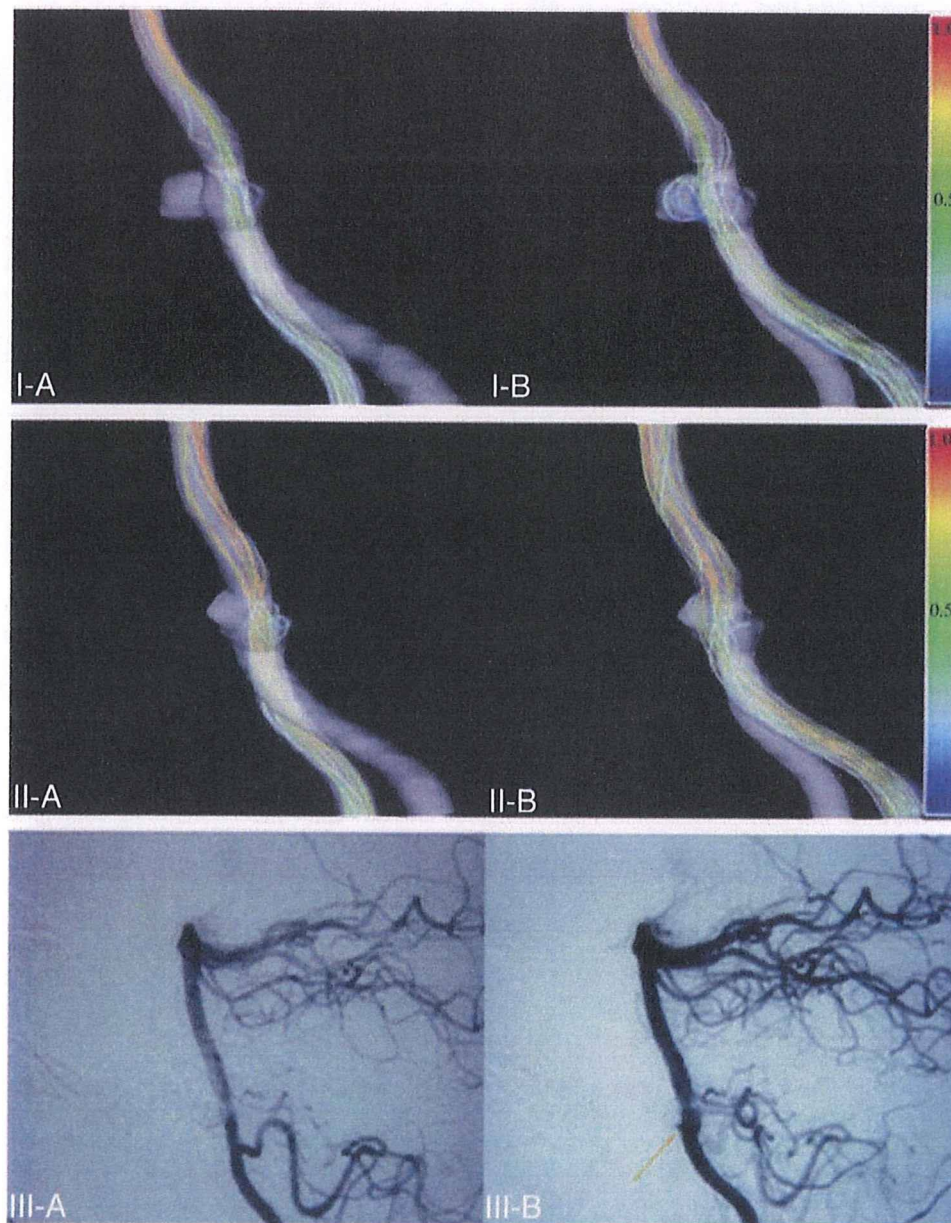


Fig. 3. Case 3. I: Results of simulated streamline coloring according to the velocity (meters per second) in the precoiled model; right VA flow (IA), left VA flow (IB). II: Results of simulated streamline in the postcoiled model; right VA flow (IIA), left VA flow (IIB). III: Lateral view of the postcoiled angiogram obtained by right VA injection (A) and left VA injection (B). Left VA flow was more ventral and supplied the ventral, bigger AN (IB) in the precoiled model and neck remnant (IIB) in the postcoiled model. Postcoiled angiograms demonstrate that the neck remnant (arrow) of the coiled ventral AN is only opacified by left VA injection (IIIB).

evaluation of 3D reconstruction images, even when using multiple projection angles. We believe the true incidence of dumbbell-shaped ANs might have been underreported before the era of 3D-DSA.

Fenestrations of the vertebrobasilar junction are of particular clinical interest owing to their high association with AN formation located right at fenestration or other intracranial anomalies [17,20]. Morphologic investigations have disclosed intrinsic defects in the wall at either end of fenestrated segments [1,4,5]. Focal defects on the wall of fenestration may predispose a patient to AN formation

similar to those seen in cerebral arterial bifurcation. Although defects in the wall of BA exist at both ends of fenestration and the wall structure of the proximal end of fenestration is thought to be identical to the distal end, ANs usually arise at the proximal end. These phenomena suggest that hemodynamic stresses play an important role in AN formation.

The absence of AN opacification from one-side VA angiography not only emphasizes the necessity of studying both VAs but also suggests the hemodynamic relationship between the AN and the offending parent artery. In addition,



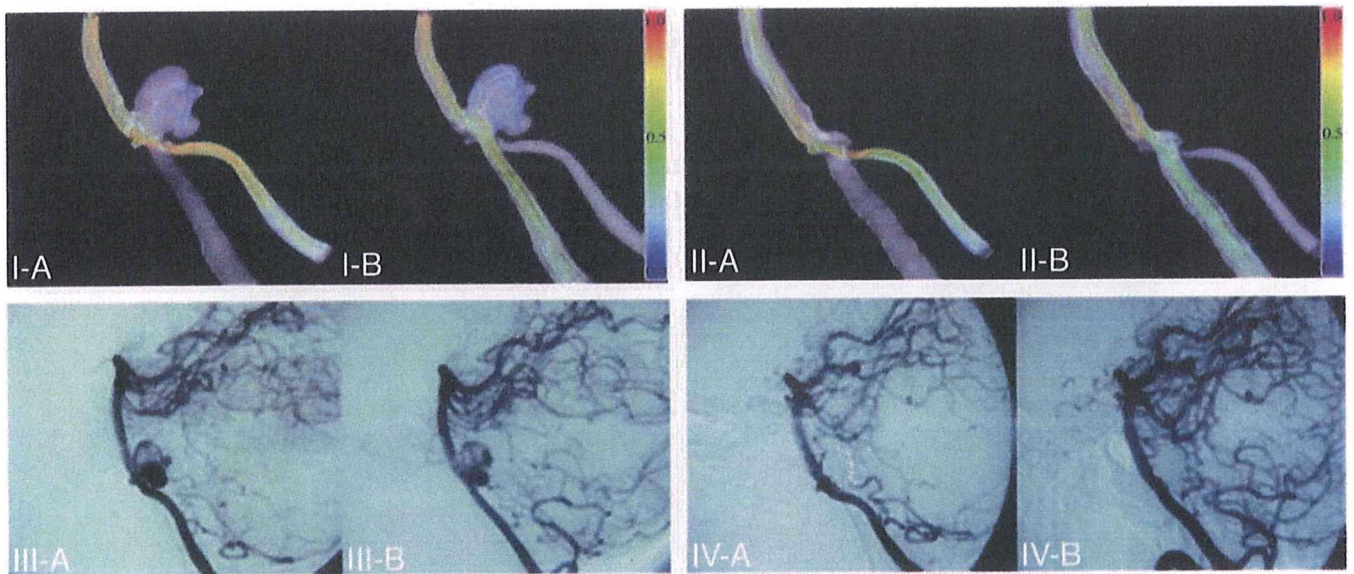


Fig. 4. Case 4. I: Results of simulated streamline coloring according to the velocity (meters per second) in the precoiled model; right VA flow (IA), left VA flow (IB). II: Results of simulated streamline in the postcoiled model; right VA flow (IIA), left VA flow (IIB). III: Lateral view of the postcoiled angiogram obtained by respective right VA injection (A) and left VA injection (B). IV: Lateral view of the postcoiled angiogram obtained by respective right VA injection (A) and left VA injection (B). The ventral, smaller AN is supplied by simulated flow from the right VA in both the precoiled (IA) and postcoiled (IIA) models. Both the precoiled (III) and postcoiled (IV) angiograms show that the small AN is only opacified by right VA injection.

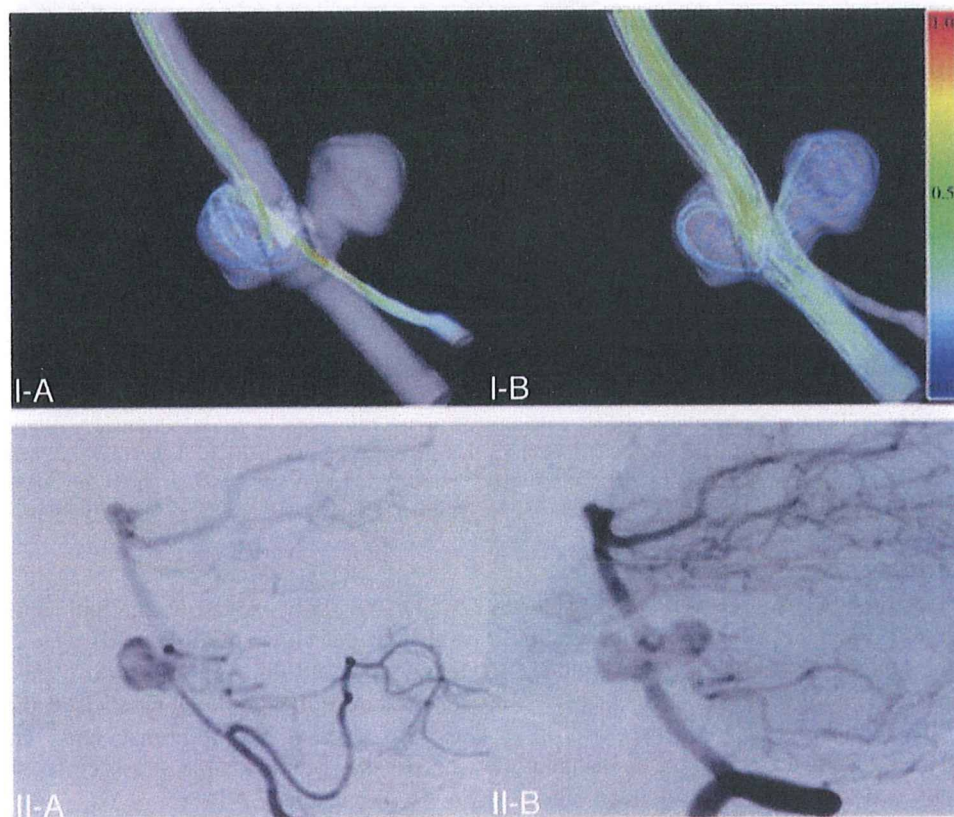


Fig. 5. Case 5. I: Results of simulated streamline coloring according to the velocity (meters per second) in the precoiled model; right VA flow (IA), left VA flow (IB). II: Lateral view of the precoiled angiogram obtained by respective right VA injection (A) and left VA injection (B). The right VA only supplies the ventral AN, and left VA supplies both the ventral and dorsal ANs.



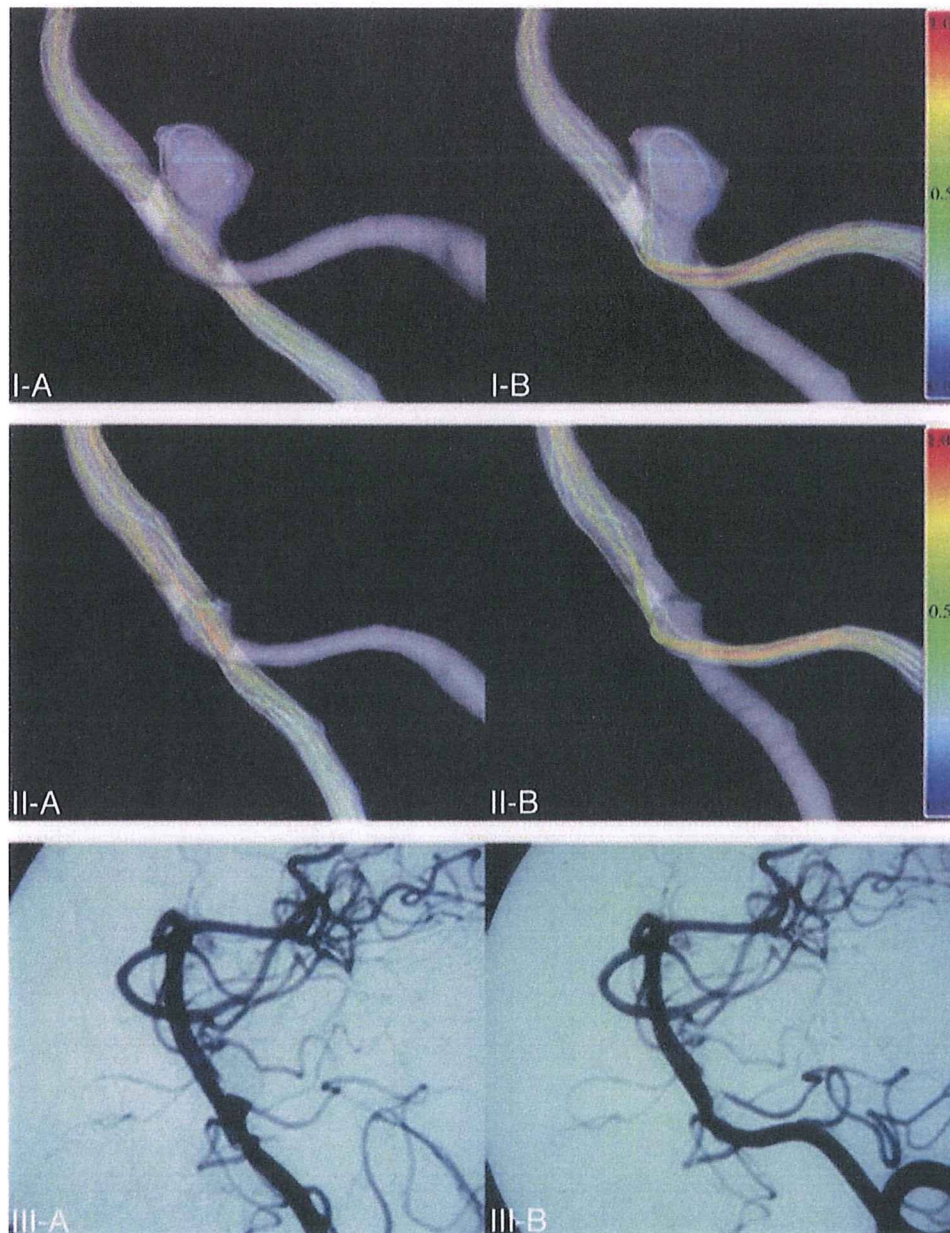


Fig. 6. Case 6. I: Results of simulated streamline coloring according to the velocity (meters per second) in the precoiled model; right VA flow (IA), left VA flow (IB). II: Results of simulated streamline in the postcoiled model; right VA flow (IIA), left VA flow (IIB). III: Lateral view of the postcoiled angiogram obtained by respective right VA injection (A), left VA injection (B). Simulated flow from the left VA impacts the ventral bleb first then enters the dorsal AN in the precoiled model (IB). Simulated flow from the left VA still impacts the ventral bleb in the postcoiled model (IIB). The neck remnant is supplied by simulated flow from the right VA (IIA), and the postcoiled angiograms demonstrate the same results (IIIA).

we found that this angiographic characteristic was consistent in serial follow-up images. These findings strengthen the validity of angiography in delineating the flow patterns and confirming our CFD results. Both our computer simulation results and angiographic results support the hypothesis that vertebrobasilar flows are laminar and highly 3D. One-side VA flow tends to be dorsal and contributes more flow to the AN located at the dorsal side, whereas VA flow on the other side tends to be more ventral and contributes more flow to the AN located at the ventral side.

The development of paired ANs at the fenestrated vertebrobasilar junction should be highly suspected on detection of anatomical defects of the vessel wall and specific hemodynamic stresses, which are supported by our qualitative computational simulation studies. Therefore, awareness of this rare clinical condition is very important.

Although the BA is one of the few locations in the human body with confluence in the large vascular system, few studies have explored its flow patterns [3,15,16,19]. Previous studies of vertebrobasilar junction flow have



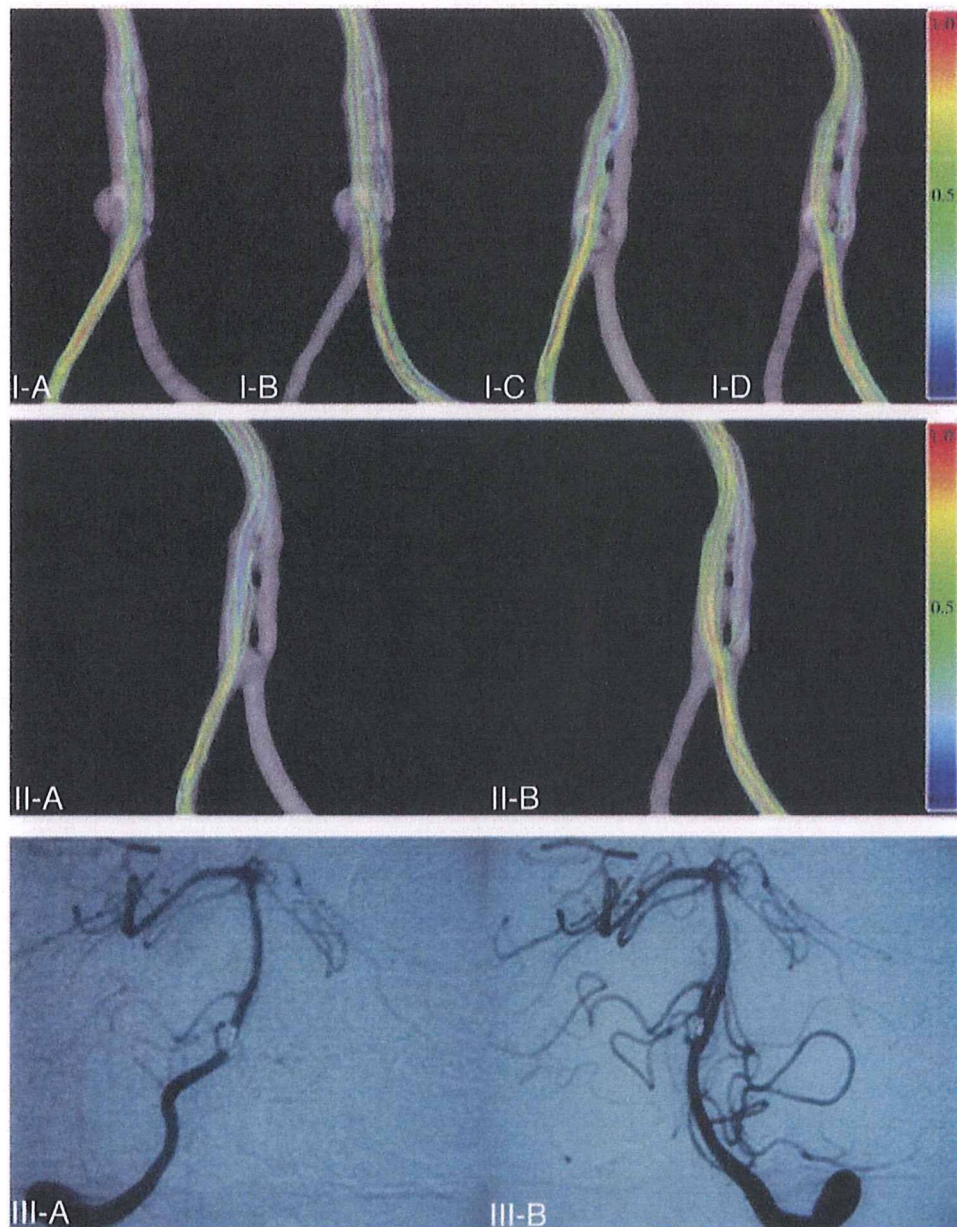


Fig. 7. Case 7. I: Results of simulated streamline coloring according to the velocity (meters per second) in the precoiled model; right VA flow (IA/IC), left VA flow (IB/ID). II: Results of simulated streamline in the postcoiled model; right VA flow (IIA), left VA flow (IIB). III: AP view of the postcoiled angiogram obtained by respective right VA injection (A) and left VA injection (B). Right VA flow supplies the ventral AN (IA) and left VA flow supplies the dorsal AN (IB) in the precoiled model. Right VA distributes flow to the right limb of fenestration (IC/IIA) and left VA distributes flow to both limbs of fenestration (ID/IIB) in both the precoiled and postcoiled models. Similarly, right limb of fenestration is only opacified by right VA injection (IIIA) and both limbs of fenestration are opacified by left VA injection (IIIB) in the postcoiled angiograms.

reported relatively high wall shear stress at the dorsal and ventral walls in comparison with both lateral walls [16]. Interestingly, ANs at the vertebrobasilar junction project dorsally or ventrally in most cases. Hence, formation of a pair of dumbbell-shaped ANs at the fenestrated vertebrobasilar junction may be related to higher wall shear stress.

Certainly, the flow patterns become dynamic over time and too complex to delineate clearly in *in vivo* or *in vitro* studies. Limiting factors include, among others, the cardiac cycle, flow ratio, and branches. Strictly speaking,

our CFD results and angiographic findings only demonstrate “one moment” in the flow pattern of the whole dynamic status. However, with a combination of angiograms and flow simulations by CFD analysis, they do provide valuable information about vertebrobasilar flow patterns. Computational fluid dynamics analysis may be a useful tool for simulating complex flow patterns that may allow for a better understanding of the relationship between lesions and inflows. In specific situations, CFD can simulate flow change if the clinician wishes to

consider, for example, a hypothetical sacrifice of VA on one side. The predicted outcome would be useful in determining the best therapeutic option.

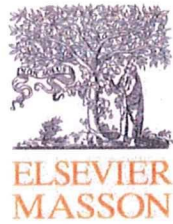
## 5. Conclusions

Intrinsic defects in the media at the proximal end of fenestrated vertebrobasilar junction and hemodynamic stresses caused by 2 separate inflows from the 2 vertebral arteries may explain the development of a dumbbell-shaped formation at this site comprising a pair of ANs.

## References

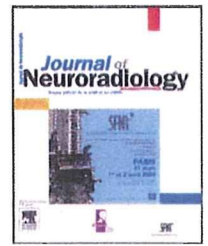
- [1] Black SP, Ansbacher LE. Saccular aneurysm associated with segmental duplication of the basilar artery. A morphological study. *J Neurosurg* 1984;61:1005-8.
- [2] Campos J, Fox AJ, Vinuela F, et al. Saccular aneurysms in basilar artery fenestration. *Am J Neuroradiol* 1987;8:233-6.
- [3] Chong BW, Kerber CW, Buxton RB, et al. Blood flow dynamics in the vertebrobasilar system: correlation of a transparent elastic model and MR angiography. *Am J Neuroradiol* 1994;15:733-45.
- [4] De Caro R, Serafini MT, Galli S, et al. Anatomy of segmental duplication in the human basilar artery: possible site of aneurysm formation. *Clin Neuropathol* 1995;13:303-9.
- [5] Finlay HM, Canham PB. The layered fabric of cerebral artery fenestrations. *Stroke* 1994;25:1799-806.
- [6] Hoi Y, Woodward SH, Kim M, et al. Validation of CFD simulations of cerebral aneurysms with implication of geometric variations. *J Biomech Eng* 2006;128:844-51.
- [7] Islak C, Kocer N, Kantarci F, et al. Endovascular management of basilar artery aneurysms associated with fenestrations. *Am J Neuroradiol* 2002;23:958-64.
- [8] Komiyama M, Yasui T, Tamura K, et al. "Kissing aneurysms" of the internal carotid artery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1994;34:360-4.
- [9] Krijger JK, Heethaar RM, Hillen B, et al. Computation of steady three-dimensional flow in a model of the basilar artery. *J Biomech* 1992;25:1451-65.
- [10] Krings T, Baccin CE, Alvarez H, et al. Segmental unfused basilar artery with kissing aneurysms: report of three cases and literature review. *Acta Neurochir (Wien)* 2007;149:567-74.
- [11] Moore JA, Steinman DA, Holdsworth DW, et al. Accuracy of computational hemodynamics in complex arterial geometries reconstructed from magnetic resonance imaging. *Ann Biomed Eng* 1999;27:32-41.
- [12] Osborn RE, Kirk G. Cerebral arterial fenestration. *Comput Radiol* 1987;11:141-5.
- [13] Osirix: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images. *J Digit Imaging* 2004;17:205-16.
- [14] Peluso JP, van Rooij WJ, Sluzewski M, Beute GN. Aneurysms of the vertebrobasilar junction: incidence, clinical presentation, and outcome of endovascular treatment. *Am J Neuroradiol* 2007;28:1747-51.
- [15] Ravensbergen J, Krijger JKB, Hillen B, Hoogstraten HW. The influence of the angle of confluence on the flow in a vertebrobasilar junction model. *J Biomechanics* 1996;29:281-99.
- [16] Ravensbergen J, Ravensbergen JW, Krijger JKB, et al. Localizing role of hemodynamics in atherosclerosis in several human vertebrobasilar junction geometries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:708-16.
- [17] Saatci I, Cekirge HS, Karcaaltincaba M, et al. Endovascular treatment of kissing aneurysms at the fenestrated basilar artery. Case report with literature review. *Surg Neurol* 2002;58:54-8.
- [18] Sanders WP, Sorek PA, Mehta BA. Fenestration of intracranial arteries with special attention to associated aneurysms and other anomalies. *Am J Neuroradiol* 1993;14:675-80.
- [19] Smith AS, Bellon JR. Parallel and spiral flow patterns of vertebral artery contributions to basilar artery. *Am J Neuroradiol* 1995;16:1587-9.
- [20] Tasker AD, Bryne JV. Basilar artery fenestration in association with aneurysms of the posterior cerebral circulation. *Neuroradiology* 1997;39:185-9.
- [21] Yoon SM, Chun YI, Kwon Y, Kwun BD. Vertebrobasilar junction aneurysms associated with fenestration: experience of five cases treated with Guglielmi detachable coils. *Surg Neurol* 2004;61:248-54.





Available online at  
ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
EM|consulte  
www.em-consulte.com



ORIGINAL ARTICLE

# Methodologies to assess blood flow in cerebral aneurysms: Current state of research and perspectives

*Approches méthodologiques de l'étude des flux dans les anévrismes intracrâniens : état de la recherche et perspectives*

L. Augsburger<sup>a,\*</sup>, P. Reymond<sup>a</sup>, E. Fonck<sup>a,b</sup>, Z. Kulcsar<sup>b</sup>, M. Farhat<sup>c</sup>,  
M. Ohta<sup>d</sup>, N. Stergiopoulos<sup>a</sup>, D. A. Rüfenacht<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Laboratory of Hemodynamics and Cardiovascular Technology, École polytechnique fédérale de Lausanne, Ecublens, STI IB12 LHTC 1, A1 1241, Station 15, 1015 Lausanne, Vaud, Switzerland

<sup>b</sup> Neurointerventional Division, Clinical Neurosciences Department, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland

<sup>c</sup> Laboratory of Hydraulic Machines, École polytechnique fédérale de Lausanne, Lausanne, Switzerland

<sup>d</sup> Intelligent Fluid Systems Division, Institute of Fluid Science, Tohoku University, Sendai, Japan

## KEYWORDS

Cerebral aneurysms;  
Blood flow  
assessment;  
Particle image  
velocimetry;  
Computational fluid  
dynamics

**Summary** With intracranial aneurysms disease bringing a weakened arterial wall segment to initiate, grow and potentially rupture an aneurysm, current understanding of vessel wall biology perceives the disease to follow the path of a dynamic evolution and increasingly recognizes blood flow as being one of the main stakeholders driving the process. Although currently mostly morphological information is used to decide on whether or not to treat a yet unruptured aneurysm, among other factors, knowledge of blood flow parameters may provide an advanced understanding of the mechanisms leading to further aneurysmal growth and potential rupture. Flow patterns, velocities, pressure and their derived quantifications, such as shear and vorticity, are today accessible by direct measurements or can be calculated through computation. This paper reviews and puts into perspective current experimental methodologies and numerical approaches available for such purposes. In our view, the combination of current medical imaging standards, numerical simulation methods and endovascular treatment methods allow for thinking that flow conditions govern more than any other factor fate and treatment in cerebral aneurysms. Approaching aneurysms from this perspective improves understanding, and while requiring a personalized aneurysm management by flow assessment and flow correction, if indicated.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Cerebral aneurysms are pathological dilatations of arteries occurring mainly at bifurcations located in the vicinity of the

\* Corresponding author.

E-mail address: luca.augsburger@epfl.ch (L. Augsburger).