

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

皮膚貫通型医療機器およびストーマを有する患者のQOL向上を目的としたスキンボタンシステムの開発・実用化研究 (H20-活動-一般-005)

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 巽 英介

平成23(2011)年 5月

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

皮膚貫通型医療機器およびストーマを有する患者のQOL向上を目的としたスキンボタンシステムの開発・実用化研究 (H20-活動-一般-005)

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 巽 英介

平成23(2011)年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
皮膚貫通型医療機器およびストーマを有する患者のQOL向上を目的としたスキンボタンシステムの開発・実用化研究	1
異 英介	
II. 分担研究報告	
1. スキンボタン装着を容易にするハードキャップデザイン開発に関する研究	4
異 英介	
2. 長期動物実験時におけるスキンボタンの有効性の評価	6
水野敏秀	
3. セグメント化ポリウレタン製多孔体の製造方法に関する研究 (NC加工機による切削法)	8
武輪能明	
4. セグメント化ポリウレタン多孔体の製造法に関する研究 (金型成形法)	10
妙中義之	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	12
IV. 研究成果の刊行物・別刷	13

皮膚貫通型医療機器およびストーマを有する患者のQOL向上を目的とした
スキンボタンシステムの開発・実用化研究

研究代表者 巽 英介 国立循環器病センター研究所人工臓器部部长

本研究の目的は、長期留置カテーテル・チューブ類や人工心臓の送脱血管/駆動ラインなどでの出口部感染を防止し、また人工肛門や人工膀胱などストーマのパウチ部の炎症・感染、便尿漏れ、陥入・狭窄を防ぐことが可能なスキンボタンを開発することであり、本邦で100万人に上るこれら患者の創部管理を緩和・不要化し、患者QOLの大幅な向上と在宅医療の推進、医療費の削減を目指すものである。平成20年度および21年度の実績として、本スキンボタンシステムに使用するセグメント化ポリウレタン製多孔体の物性の最適化および臨床用販売を目的とした生産技術の検討を行ってきた。本年度の研究として、これまで検討してきたスキンボタンシステムを用いたドライブライン感染防止法が、実際の臨床的な使用に適した技術であるか検討を行うために、弊所で開発中の埋め込み型補助人工心臓システムに対し、最適なデザインに設計されたスキンボタンシステムについて3ヶ月の動物実験を行い、その有用性を示した。また、本スキンボタンを製造する上で必要な生産技術について検討し、実用化するための生産技術の確立を行った。

分担研究者

妙中義之 国立循環器病研究センター研究所副所長
武輪能明 国立循環器病研究センター研究所人工臓器部・室長
水野敏秀 国立循環器病研究センター研究所人工臓器部・室長

本研究で開発するスキンボタンは国内外に前例のない極めて先進的なものではあるが、本邦発の革新的医療機器創出のために、研究開発のみにとどまらず、具体的な製品化を目標に、「厚生労働省科学技術政策」「医療機器産業ビジョン」、「新健康フロンティア戦略賢人会議」、及び「革新的医療機器創出のための推進5か年計画」の趣旨にも合致するものである。また、本研究課題は、国立循環器病センター橋本信夫総長を研究代表者とするスーパー特区「先端的循環器系治療機器の開発と臨床応用、製品化に関する横断的・統合的研究」の研究内容に含まれ、さらに本研究の実施・推進にあたっては、国立循環器病センターが選定されているところの厚生労働省医療クラスター整備事業により、その進捗の加速が見込まれるものである。

A. 研究目的

本研究では、長期間留置される皮膚貫通型医療機器やストーマにおける出口部の炎症・感染や陥入・狭窄を防止することが可能で、創部治療を不要とするスキンボタンを開発する。抗ガン剤投与・高カロリー輸液・胃瘻・膀胱瘻・慢性腹膜透析などの留置カテーテル・チューブ類、人工心臓の送脱血管/駆動ラインなどでは、皮膚貫通部の炎症や感染が、また人工肛門や人工膀胱などのストーマでは、パウチ固定部の炎症・感染や便尿漏出、ストーマの陥入・狭窄などが問題となり、患者のQOLや予後を大きく左右している。本研究によって本邦で100万人に上るこれら患者の創部管理を緩和・不要化することで、患者QOLの大幅な向上と共に在宅医療推進と医療費削減が期待できる。

本研究はプロジェクトの最終年度として、これまで開発を行ってきたカテーテルないし人工心臓用ドライブラインの皮膚貫通部の出口部感染を防止に有用なスキンボタンシステムについて、実際の臨床使用を念頭におき、具体的な製品としてスキンボタンの最適形状を検討し、さらにその生産を可能とする技術の確立することを目的とした。

B. 研究方法

本年度の計画は、以下の通りである。

1) スキンボタン装着を容易にするハードキャップデザイン開発に関する研究

人工心臓用ドライブライン用スキンボタンをドライブラインへ固定する装着方法について、装着時により実使用に適した手法を開発し、スキンボタンを装着する時にドライブライン上の任意の位置に自由に移動させることが可能とするハードキャップのデザインを行った。

2) 長期動物実験時におけるスキンボタンの有効性の評価

開発中の埋め込み型補助人工心臓システムに対し、スキンボタンを実際の使用状態に合わせて形成し、

人工心臓埋め込み時の皮膚貫通部に使用する皮膚貫通部被覆デバイス（スキンボタン）を製作した。形状は皮膚との接着面積が多くまた創部が外界と直接接しないように検討されたものである。これらを当研究室で行われている3月間の慢性動物実験時に使用し、被覆デバイス・皮膚間の組織再生性、同部の物理的外力に対する抵抗性および感染抵抗性などについて総合的に検討を行った。

3) セグメント化ポリウレタン製多孔体の製造方法に関する研究（NC加工機による切削法）

本プロジェクトでは、新しい医療機器の開発のみならず、その研究開発された医療機器を確実に実用化し、臨床使用可能な水準への周辺整備も重要な課題となっている。そのため、本開発課題である新規スキンボタンに使用されるセグメント化ポリウレタン多孔体の製造精度の向上と量産システムの開発は重要であり、本システムは医療機器として上市を目的としたGMP製造を見据えたシステムでなければならない。本研究では、新規開発を行っているスキンボタンシステムの主要な材料であるセグメント化ポリウレタン製(SPU)多孔体の成形技術の一つとしてNC加工機を用いた切削法による加工技術の検討を行った。

4) セグメント化ポリウレタン多孔体の製造法に関する研究（金型成形法）

従来研究により開発されたSPU多孔体製造プラントを用いた生産時において、従来技術では困難であった曲面フォルムを持つ形状への成形や複数パーツを接着する必要がある複雑形状の製品成形を実現するために、曲面フォルムを有する金型を作成し、重力の作用でポリマードープ中の固性成分が沈降しながらゲル化し、固化する現象を利用した製法を考案し、実際に検討をおこなった。

（倫理面への配慮）

動物実験の実施にあたり当施設実験管理委員会の規程を遵守した上で施行した。また、本研究成果に基づいた製品化に際しては、研究協力企業が新GCPに基づいた臨床治験を経て承認申請を行うが、本研究では原則として研究開発ステージのうちの前臨床試験までを行うものとした。

C. 研究結果および考案

1) スキンボタン装着を容易にするハードキャップデザイン開発に関する研究

我々は、スキンボタンのハードキャップ部に背鰭様突起部位およびこれに切断面を配置して、ドライブラインをこの切断面から通すことで、皮下トンネルを通過させた後に装着できるデザインを考案し、これを作成した。

ハードキャップ部の接着に関しては、接着剤を用い

た方法および180-210 °Cとした熱圧着体（鋏子、ロール、プラグ、ボールなど）で背鰭様突起部位を両側から鋏み込むことでポリウレタン樹脂を熱融解しつつ熱圧着体を移動させて背鰭様突起部位の全面を融着してドライブラインへ固定させる手法を考案した。

2) 長期動物実験時におけるスキンボタンの有効性の評価

本研究の結果、埋め込み型補助人工心臓システムに採用されたスキンボタンは2例の動物実験が行われ、1例は3ヶ月間の実験期間を終了した。もう一例については約6週間を経て（平成23年5月現在）、実験継続中である。両者ともに術後の経過は良好で、感染およびスキンボタンの脱落、周囲組織の壊死などは認められていなかった。

3ヶ月の実験例において、病理組織学的検討により、本多孔体部には、ポア部分に浸潤した組織や周囲の組織に炎症像は認めず、良好な組織親和性を示した。体内に埋め込まれた多孔体は孔径が大きくなるにつれて、組織浸潤性は良好で、膠原線維を主体とする傾向が観察され、組織は成熟する傾向が見られた。これら組織浸潤性を最適化された多孔体を用いた新規皮膚貫通デバイスは、洗浄消毒など特別な創部ケアを行わずに、3ヶ月の実験期間を通じて仔ウシの皮膚に強固に癒着していた。

3) セグメント化ポリウレタン製多孔体の製造方法に関する研究（NC加工機による切削法）

本研究では、図1に示すルミニウム鋳造台座を作成した。次に平均孔径200 μmのスポンジをアルミニウム鋳造台座の上へ乗せ、水を含ませて台座に掘った溝へドライアイスを含めて約1時間放置し、材料が完全に凍結したところで、NC切削加工を行った。多孔体の切削加工には、NC加工機（ローランド社MDX-650）を使用し、CAMには、ローランド社製Modeler Player 4を使用した。切削条件は、Y軸速度10 mm/秒、Z軸速30 mm/秒およびスピンドル回転数12000 rpmとし、切り込み0.3 mm、パススパン0.1 mmで加工を行った。SPU多孔体に対する本法の適用では表層は滑らかに仕上がりに、寸法精度高く加工ができていることが示された。

4) セグメント化ポリウレタン多孔体の製造法に関する研究（金型成形法）

本手法では、底面が曲面フォルムを有する多孔性金型内へポリマードープを注入後、かかる金型を鉛直に維持したまま、溶媒中に浸漬することにより、溶媒中で、良溶媒と貧溶媒の交換によって固形成分の固化が起こりつつ、ポリマードープ中の固形成分は流動性を持ち、底面へ向かって固形成分の沈降が起きた。従って、沈降が起こりつつ、固化が進むため、底面から上面に向かって、孔径が緻密な部位からソ

ナ部位へ連続的に形成され、継ぎ目のない傾斜孔径材料となる底面が曲面フォルムを有するスポンジを得ることが可能となった。

- びカフ部材ユニット」特願：2010-255095
5) 「カテーテル用固定具」意匠登録：1403213
6) 「カテーテル用カバー」意匠登録：1399800

D. 結論

本研究より開発された埋め込み型人工心臓用スキンボタンシステムは、長期の動物実験により、ドライブライン感染を防止するために有用なシステムであることが示され、また量産可能な製造技術を確立しているため、臨床使用可能な製品として実用化可能な新規技術であることが示された。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Toshihide MIZUNO, Yasushi NEMOTO, Tomonori TSUKIYA, Yoshiaki TAKEWA, Yoshiyuki TAENAKA, Eisuke TATSUMI, Development and in vivo long-term testing of a novel skin button system for preventing driveline infection of an implantable VAD system. J Artif Organs. (投稿中)

2. 学会発表

- 1) Toshihide MIZUNO, Yasushi NEMOTO, Yoshiyuki TAENAKA, Eisuke TATSUMI. Development of a novel skin penetrating pad for preventing the exit site infection of VAD driveline. 56th ASAIO (2010, May. Baltimore)
- 2) Toshihide Mizuno, Tomonori Tsukiya, Yasushi Nemoto, Toshiyuki Osada, Takashi Yamane, Yoshiyuki Taenaka, Eisuke Tatsumi. Chronic animal test of an implanted VAD system with a novel infection-resistant skin button. 18th ISRBP. (2010, October. Berlin)
- 3) 水野敏秀, 築谷朋典, 根本泰, 大久保剛, 長田俊之, 山根隆志, 武輪能明, 妙中義之, 巽英介: 抗感染性スキンパッドを装備した次世代型補助人工心臓システムの慢性動物実験. 第48回日本人工臓器学会大会 (2010, 11. 仙台)
- 4) 水野敏秀, 築谷朋典, 武輪能明, 妙中義之, 巽英介: より安全な長期使用を目的とした次世代型植込み型補助人工心臓システムの改良点と動物実験による評価. 第39回人工心臓と補助循環懇話会 (2011.02 米子)

F. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 「カフ部材用パッド及びパッドの接着方法, 並びにカフ部材ユニット」特願：2010-169369
- 2) 「カフ部材の製造方法」特願：2010-255093
- 3) 「カフ部材及びその製造方法」特願：2010-255094
- 4) 「カフ部材用パッド, パッド凸状の接着方法, 及

スキンボタン装着を容易にするハードキャップデザイン開発に関する研究

分担研究者 巽 英介 国立循環器病研究センター研究所人工臓器部部長

本研究は、人工心臓用ドライブラインのスキンボタンをドライブラインへ固定する装着方法について、装着時により実使用に適した手法を開発することを目的とし、ハードキャップ部にドライブライン上の中心線上に背鱗様の突起部を配置し、当該突起部の中心線上に切断面が設けて、留置させるドライブラインにその切断面を通すことが可能なハードキャップのデザインを行った。これによりスキンボタンを装着する時にドライブライン上の任意の位置に自由に移動させることが可能となった。具体的には、スキンボタンを生体出口部へ正確に固定した後、前記した背鱗様突起部位の切断面を重ね合わせ、180・210 °Cの熱圧着体で挟み込んで背鱗様突起部位を融解させながら熱圧着体の全面を移動させる工程を経て、ドライブラインとハードキャップを一体化させる装着方法である。

A. 研究目的

我々は、人工心臓用ドライブラインや長期留置型カテーテル使用時における感染防止を目的としたスキンボタンの開発を行っている。本研究プロジェクトの昨年度の報告により、我々は、生体皮膚のダウングロスおよびそれらラインに付加させる外力を効果的に分散させる構造を有する2層構造のセグメント化ポリウレタン（SPU）製スキンボタンを開発した。同スキンボタンは、実際に補助人工心

の特記事項は認められなかった（図1）。しかし一方では、装着時における簡便さ、皮膚に対するフィット感など改良点が指摘された。

本研究では、開発中のスキンボタンについて、皮膚貫通部に簡便に装着可能で、長期装着時における周囲皮膚の退縮を抑制し、遠隔期におけるボタンの破損を防止するデザインの検討を行い、これらの性能を動物実験にて

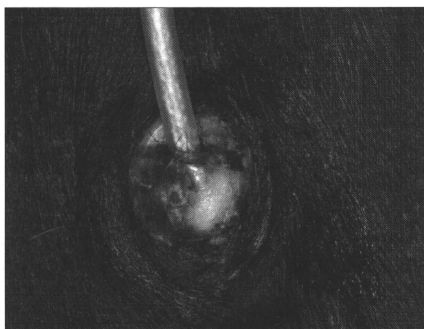


図1：装着3ヶ月後のスキンボタン（初期モデル）

臓のドライブラインに装着できるようにデザインされ、昨年度の動物実験により3ヶ月間安定して装着可能で、その間感染、炎症など

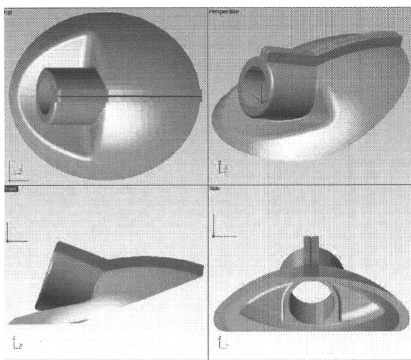


図2：背部に割り込み部を設置したハードキャップ部の新規デザイン（CAD）

検討することを目的とした。

現在、ドライブラインやカテーテルの皮膚

貫通部に使用されているスキнкаフは手術前に予めドライブラインやカテーテルへ固定しておくことが必要となる。しかしながら、スキンボタンを固定している位置に合わせて、皮膚貫通部を決定する必要がある、患者の状態によっては、その手技が困難となる場合がある。また、人工心臓で使用されるドライブラインは心臓付近（胸下）から生体外へ貫通させるのではなく、胸部から離れた部位（通常腹部）まで作成した皮下トンネルを通してから体外へ貫通し、人工心臓本体からアクセス部位を離すことで感染などのトラブルを防止しているため、スキンボタンをドライブラインへ予め固定した場合、スキンボタンごと皮下を通過させなければならず、そのために30-40 mm 径の必要以上に大きなトンネルを作成することは、患者の侵襲が大きく、とうてい受け入れられるものではない。従って、人工心臓システムのドライブラインへ装着するスキнкаフ部材は、留置する現場で（すなわち手術中に）ドライブラインへ無菌的に固定可能な構造が求められている。また、手術の現場では、ドライブラインおよび／または送脱血管は生理食塩水、血液、体液が付着しており、部材の接着には不利な環境にある。

B. & C. 研究方法および結果

かかる問題に対し、我々は、スキンボタンのハードキャップ部に背鳍様突起部位およびこれに切断面を配置して、ドライブラインをこの切断面から通すことで、皮下トンネルを通過させた後に装着できるデザインを考案し、これを作成した（図2）。

ハードキャップ部の接着に関しては、接着剤を用いた方法および 180-210 °C とした熱圧着体（鋏子、ロール、プラグ、ボールなど）で背鳍様突起部位を両側から挟み込むことでポリウレタン樹脂を熱融解しつつ熱圧着体を移動させて背鳍様突起部位の全面を融着してドライブラインへ固定させる手法を考案した。

D. 結論

ドライブラインおよびカテーテルへの感染防止を目的とするスキンボタンシステムにおいて、ライン類の皮膚貫通後にスキンボタンの装着を可能とする形状をデザインし、その接着方法を考案することにより、移植手術の現場で、簡便にかつ正確に切断面を合わせるボタンの固定が可能となった。

長期動物実験時におけるスキンプタンの有効性の評価

分担研究者 水野 敏秀 国立循環器病研究センター研究所人工臓器部室長

本研究では、セグメント化ポリウレタン製多孔体を実際の使用状態に合わせて形成し、人工心臓埋め込み時の皮膚貫通部に使用する皮膚貫通部被覆デバイス（スキンプタン）を製作する。形状は皮膚との接着面積が多くまた創部が外界と直接接しないように検討されたもので、実際に埋め込み型補助人工心臓システムを装着した慢性動物実験時に使用し、被覆デバイス・皮膚間の組織再生性、同部の物理的外力に対する抵抗性および感染抵抗性などについて総合的に検討を行った。

A. 研究目的

現在では、人工心臓開発の進展や術後管理手法の向上に伴い長期的に安定した治療を行うことが可能になっている。しかしながら、認知症患者や小児患者など、治療に対する理解が乏しい患者への長期的な施行に関しては、創部の清潔な保持や駆動ラインの保護を十分に行うことが困難であると思われる。かかる問題において、我々の開発した次世代型皮膚貫通部被覆デバイス（スキンプタン）およびカフ付き駆動ラインは、駆動ラインに対する外力に対し非常に強い皮膚との癒着性を示し、日常的な創部管理を最小限の労力で行うことが可能であると考えられ、長期化する人工心臓療法を、より安全に行うための装置として本治療法の普及に貢献できるものと期待される。

我々は、生体適合性に優れたセグメント化ポリウレタン多孔体を開発し、これを用いた新規皮膚貫通デバイスを考案し、それを補助人工心臓に応用するために装置の形状や素材について最適化を行った。

B. 研究方法

本年度の分担研究より、実験素材を実際の使用状態に合わせて形成し、人工心臓埋め込み時の皮膚貫通部に使用する皮膚貫通部被覆デバイス（スキンプタン）を製作した。これ

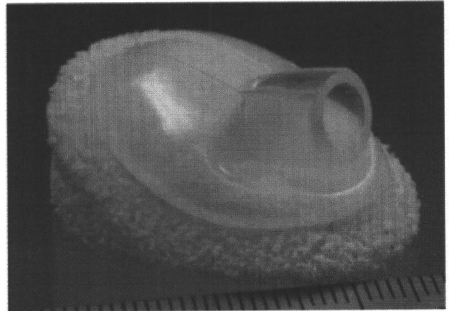


図 1：従来型スキンプタン（90 日間動物実験使用）

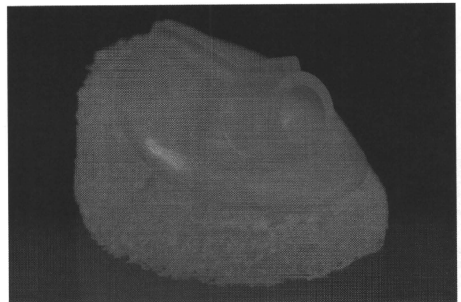


図 2：本年度の研究成果により操作性を向上させたデザインを採用した新規スキンプタン

物実験時に使用し、被覆デバイス・皮膚間の組織再生性、同部の物理的外力に対する抵抗性および感染抵抗性などについて総合的に検討を行う。

評価には、体重 76 および 60 kg の仔ウシ 2 頭を用い (caseNo. 1 (図 1) & caseNo. 2 (図 2))、実際に埋め込み型補助人工心臓を装着した状態で、同ドライブラインの皮膚貫通部に対し、試作モデルを体壁に外科的に植え込んだ。術後急性期を除き、消毒・ドレーピング等は全く行わないこととした。試作モデルは術後 3 ヶ月に摘出して病理的検索を行った。実験期間を通じて局所感染の有無や、ドライブラインへの相当な外力負荷に対しても皮膚からの剥離等の傷害を生じるかどうかについて評価を行った。病理学的検索では、フランジ内に成熟した肉芽組織浸潤および血管新生の状態について観察を行った。

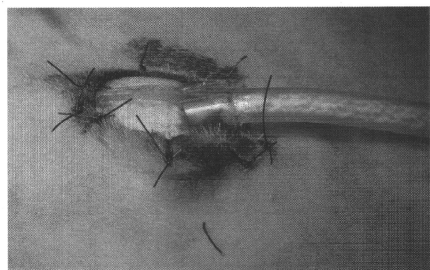


図 3 : 新デザインを採用したスキンボタンの装着 (動物実験)

C. 実験結果および考察

本研究の結果、caseNo. 1 は 3 ヶ月間の実験期間を終了し、caseNo. 2 は実験経過後約 6 週間 (平成 23 年 5 月現在) を経過し、両者ともに術後の経過は良好で、感染およびスキンボタンの脱落、周囲組織の壊死などは認められていない (図 3)。

caseNo. 1 の実験終了後の病理組織学的検討により、本多孔体部には、ポア部分に浸潤した組織や周囲の組織に炎症像は認めず、良好な組織親和性を示した。体内に埋め込まれた多孔体は孔径が大きくなるにつれて、組織浸潤性は良好で、膠原線維を主体とする傾向が観察され、組織は成熟する傾向が見られた。これら組織浸潤性を最適化された多孔体を用いた新規皮膚貫通デバイスは、洗浄消毒など特別な創部ケアを行わずに、3 ヶ月の実験期間を通じて仔ウシの皮膚に強固に癒着していた。

D. 結論

新規開発のセグメント化ポリウレタン多孔体は、組織親和性、組織浸潤性に優れている。この多孔体を用いて作成した皮膚貫通デバイスは、ダウングロースを引き起こさないため、出口部感染の防止に有用であると考えられる。

セグメント化ポリウレタン製多孔体の製造方法に関する研究（NC加工機による切削法）

分担研究者 武輪 能明 国立循環器病センター研究所人工臓器部室長

本研究は、補助人工心臓用ドライブラインの皮膚貫通部に使用するスキンボタンに使用するセグメント化ポリウレタン(SPU)多孔体の製造方法を検討する目的とした。本検討により、加工するSPU多孔体が平均孔径100-650 μm でかつ見掛密度0.1 g/cm^3 以下の連通性三次元網状構造を形成するセグメント化ポリウレタン製の多孔性スポンジでSPU樹脂からなる骨格自体が空隙率70 %以上の多孔質であるものに対し、多孔性スポンジへ水または水溶液を含浸させた状態で $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下の温度下でNC加工機を用いて自由な形状に切削することが可能となった。

A. 研究目的

補助人工心臓は、デバイス開発技術や臨床技術の進展により、重症心不全患者に対する効果的な治療法として広く認識されるようになってきた。一方で長期化した治療期間や在宅治療など人工心臓装着患者の行動範囲の拡大は、遠隔期における感染合併症のリスクを増加し、特にドライブラインなど体内から皮膚を貫通し、体外へ連続する構成部品周囲での感染症の発生は、大きな問題となっている。従来製品では、ドライブラインの細径化および柔軟化を行い、表面に皮膚組織を癒着させるため布製カフを装着するなどの対策を行っているが、現時点では、十分な効果を得ることは困難である。我々は、かかる問題に対し、人工心臓のドライブラインや、腹膜透析カテーテルなど皮膚貫通部を有するデバイス部品について、同部における周囲組織への癒着を促進し、またラインにかかる外力を緩和させる構造を開発することにより、ドライブラインやカテーテルと周囲組織の癒着の破綻を長期に抑制し、皮膚貫通部における感染症の防止を目的とした皮膚貫通スキンボタンの開発を行っている。

一方で、本プロジェクトでは、新しい医療機器の開発のみならず、その研究開発された医療機器を確実に実用化し、臨床使用可能な水準への周辺整備も重要な課題となっている。

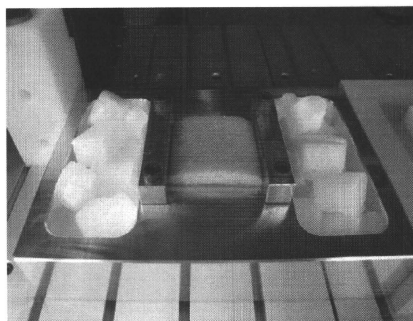


図1：ドライアイスによるSPU多孔体の冷却

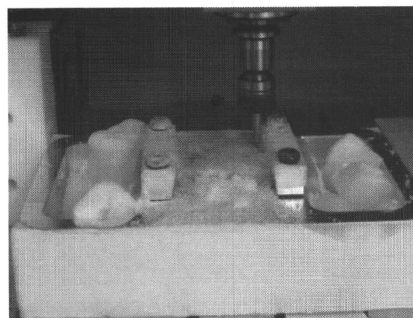


図2：NC加工機によるSPU多孔体の切削

そのため、本開発課題である新規スキンボタンに使用されるセグメント化ポリウレタン多孔体の製造精度の向上と量産システムの開発は重要であり、本システムは医療機器として上市を目的としたGMP製造を見据えたシステムでなければならない。本研究では、新規開発を行っているスキンボタンシステムの主要な材料であるセグメント化ポリウレタン製(SPU)多孔体の成形技術の一つとしてNC加工機を用いた切削法による加工技術の検討を行った。

B. 研究方法

本研究で開発を行った技術は、新規開発を行っているスキンカフ部材の製造方法において、対象となる多孔体性素材について、平均孔径100-650 μm で、かつ見掛け密度0.1 g/cm^3 以下の連通性三次元網状構造を形成するセグメント化ポリウレタン製多孔性スポンジの加工を目的とした。本技術は、セグメント化ポリウレタン樹脂からなる骨格自体が空隙率70%以上の多孔質である材料に対し、多孔性スポンジへ水または水溶液を含浸させた状態で-20度以下の温度雰囲気下で切削する工程を含むことを特徴とする製造法である。

本研究では、図1に示すアルミニウム鋳造台座を作成した。次に平均孔径200 μm のスポンジをアルミニウム鋳造台座の上へ乗せ、水を含ませて台座に掘った溝へドライアイスを含めて約1時間放置し、材料が完全に凍結したと

ところで、NC切削加工を行った。多孔体の切削加工には、NC加工機(ローランド社 MDX-650)を使用し、CAMには、ローランド社製 Modeler Player 4を使用した。切削条件は、Y軸速度10 $\text{mm}/\text{秒}$ 、Z軸速30 $\text{mm}/\text{秒}$ およびスピンドル回転数12000 rpm とし、切り込み0.3 mm 、パススパン0.1 mm で加工を行った。

C. 研究結果および考察

本検討では、対照として我々が開発を行っているSPU多孔体と類似した性質を有するエバーライトSF(平均孔径200 μm 、見掛け密度0.25 g/cm^3)に対し、本法をもちいてNC切削加工後の加工状態の評価を行った。エバーライトSFでの検討では、切削時に露出する骨格がツールに引きちぎられるのが確認され、加工後の表層は荒れており、寸法精度が充分とはいえず実用的ではないことが示されたが、いっぽうで、SPU多孔体に対する本法の適用では表層は滑らかに仕上がりに、寸法精度高く加工ができていたことが示された(図3)。

D. 結論

本新規技術は、本研究で開発しているスキンボタンシステムの中心となるSPU多孔体の形状を、より細密に加工することが可能であり、スキンボタンを使用する対照に併せたテイラーメイド的な製品の加工にも対応可能な製品を製作する上で重要な技術となると考えられる。

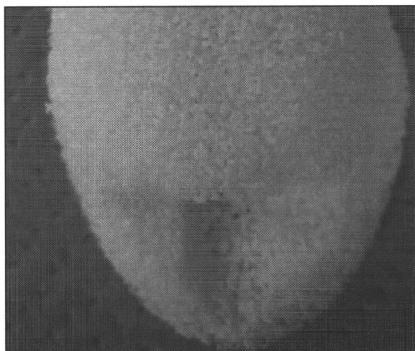


図3: 本法で加工された曲面を持つSPU多孔体

セグメント化ポリウレタン多孔体の製造法に関する研究（金型成形法）

分担研究者 妙中 義之 国立循環器病研究センター研究所副所長

本研究では、人工心臓用ドライブライン用のスキンボタンの製造方法についてより効率的な生産法を研究することを目的に、セグメント化ポリウレタン（SPU）多孔体の金型成形法について検討をおこなった。SPU多孔体を自由な形状に生成するための条件として、略鉛直方向へ配置された略円筒状で底面が曲面である多孔性の型内へポリマードープを注入してから40分以内に貧溶媒中へ型を浸漬して良溶媒を抽出する工程へ移行する方法を検討したところ、ポリマードープ中のポリマー濃度が7.5-12.5 %範囲内で製造可能なることが明らかとなった。

A. 研究目的

我々は、体外式補助人工心臓など体内と体外を連結するコンデュイット、ドライブラインを有する医療機器、長期留置型カテーテルなどの皮膚貫通部における感染合併症の発生を抑制するために、新規に開発したセグメント化ポリウレタン（SPU）多孔体を用いた皮膚貫通部デバイスの開発を行っている。

一方で、本プロジェクトでは、新しい医療機器の開発のみならず、その研究開発された医療機器を確実に実用化し、臨床使用可能な水準への周辺整備も重要な課題となっている。そのため、本開発課題である新規スキンボタンに使用されるセグメント化ポリウレタン多孔体の製造精度の向上と量産システムの開発は重要であり、本システムは医療機器として上市を目的としたGMP製造を見据えたシステムでなければならない。本研究では、SPU多孔体の製造過程において、SPU多孔体の大量生産・成形を可能とする生産技術法の開発と、生産技術の確立を目的とし、検討を行った。

B. 研究方法

我々が開発を行っているSPU多孔体は、現在、共同研究先であるブリヂストン社横浜工場内のクリーンルーム実験室で製造されている。本製造器具はガラス製で、製造工程はポ

リウレタン樹脂と孔形成剤と溶剤の3成分からなるポリマードープを多孔性の型へ注入充填して密栓し、Soxhelt抽出器と呼ばれる洗浄槽へ配置し、加熱によって揮発した洗浄溶媒であるアルコールをここへ貯留して型内部からの拡散によってポリマードープを洗浄する。洗浄槽内に随時揮発してくる温アルコールの液面は上昇し、槽の最高レベルにおいてサイフォンが機能して汚れたアルコールが蒸留槽

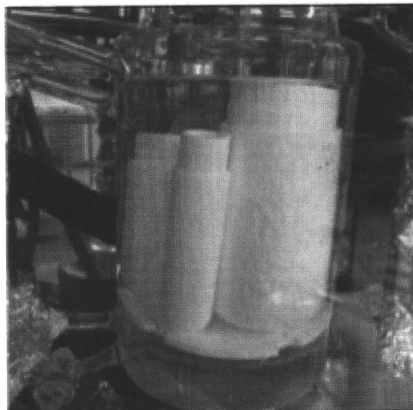


図1：紙製金型によるSPU多孔体の製造

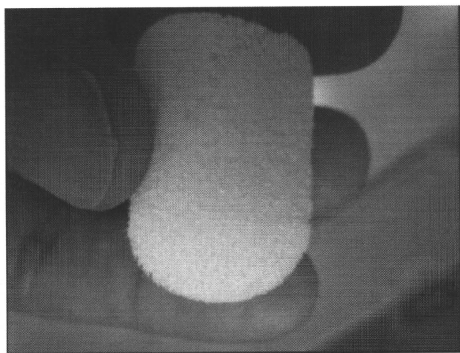


図2：製造された曲表面を持つSPU多孔体

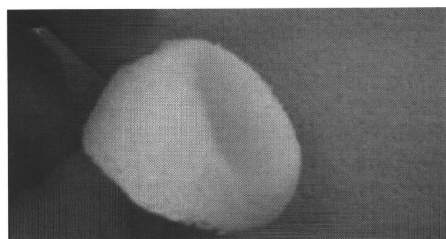


図3：人工心臓用スキンボタン用にデザインされた曲表面を持つSPU多孔体

へ戻り、再び、揮発が始まる。その繰り返しでポリマードープから溶媒が抽出される過程をとっていた。しかし、本法の問題点として、このサイクルの間、型を洗浄抽出する時の抽出槽内の温度（アルコールの温度）、アルコール液面上昇速度、サイフォン排液完了後の抽出槽内が空となる時間は人為的に制御されてなく、再現性に乏しいことが挙げられ、また、抽出槽内は攪拌することができず、抽出効率の部分的なバラツキによりスポンジの品質に安定性が欠落していた。かかる問題に対し、我々は昨年度の研究において、サイフォン原理を利用することなく人為的にすべての工程を制御できる量産設備を設計し、実際に稼働させ、製造される多孔体の安定性や精度を向上させている。本年度の研究においては、上記の新規プラントを用いたSPU多孔体の生産時において、従来技術では困難であつ

た曲面フォルムを持つ形状への成形や複数パーツを接着する必要がある複雑形状の製品成形を実現するために、曲面フォルムを有する金型を作成し、重力の作用でポリマードープ中の固性成分が沈降しながらゲル化し、固化する現象を利用した製法を考案し、実際に検討をおこなった。

C. 研究結果および考察

本手法では、底面が曲面フォルムを有する多孔性金型内へポリマードープを注入後、かかる金型を鉛直に維持したまま、溶媒中に浸漬することにより、溶媒中で、良溶媒と貧溶媒の交換によって固形成分の固化が起こりつつ、ポリマードープ中の固形成分は流動性を持ち、底面へ向かって固形成分の沈降が起きる。従って、沈降が起こりつつ、固化が進むため、底面から上面に向かって、孔径が緻密な部位からソナ部位へ連続的に形成され、継ぎ目のない傾斜孔径材料となる底面が曲面フォルムを有するスポンジを得ることが可能となった（図1）。

本成形品は、このように一つの製品において、孔径に傾斜を有することが可能となった。かかる性状は、皮膚貫通部の感染症を防止するスキンボタンを制作する上で、体外に露出する無孔のハードキャップ部を接着する部位は緻密なスポンジ部に誘導し、体内に留置する部位においては、従来の大孔径の多孔形状を有するように継ぎ目のない一体型のスポンジ材料を形成することが可能となった（図2、3）。

D. 結論

本新規技術は、本研究で開発しているスキンボタンシステムを中心となるSPU多孔体の物性を向上させ、金型成形を行うことで大量生産にも対応可能な製品を製作する上で重要な技術となると考えられる。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka H, Tsukiya T, Tatsumi E, Mizuno T, Hidaka T, Okubo T, Osada T, Miyamoto S, Taenaka Y	Initial in vivo evaluation of the newly developed axial flow turbo pump with hydrodynamic bearings	J Artif Organs	14	31-38	2011
巽 英介	次世代型人工心臓の開発と臨床応用	応用物理	80(2)	110-115	2011
Mizuno T, Nemoto Y, Tsukiya T, Takewa Y, Taenaka Y, Tatsumi E	A Development and in vivo long-term testing of a novel skin button system for preventing driveline infection of an implantable VAD system.	Journal of Artificial Organs	(in press)		2011

Initial in vivo evaluation of the newly developed axial flow turbo pump with hydrodynamic bearings

Hideyuki Tanaka · Tomonori Tsukiya · Eisuke Tatsumi · Toshihide Mizuno · Tatsuya Hidaka · Takeshi Okubo · Toshiyuki Osada · Shinji Miyamoto · Yoshiyuki Taenaka

Received: 4 June 2009 / Accepted: 25 November 2010 / Published online: 5 January 2011
© The Japanese Society for Artificial Organs 2010

Abstract An implantable, compact rotary blood pump has been newly developed using an axial flow turbo pump with hydrodynamic bearings. The rotating impeller, which is hydrodynamically levitated with the assistance of repulsive magnetic force, has no contact with the inner surface of the pump. To evaluate the hemodynamic performance and biocompatibility, the pump was installed into four calves for up to 90 days. The pump was installed in the left heart bypass fashion, and placed paracorporeally in the first two calves and in the thoracic cavity in the other two calves. All calves received anticoagulation and anti-aggregation therapy during the study. Aortic pressure, heart rate and pump-operating parameters were continuously measured. Hematologic and biochemical tests to evaluate anemia, hepato-renal function and the extent of hemolysis were performed on schedule. Each calf was killed at the termination of the experiments, and pathological analysis for the biocompatibility of the pump system was performed, including the thrombi in the device, emboli in the systemic organs and signs of infection. The pump stably produced a flow of 5 l/min. Each calf was supported for 78, 50, 90 and 90 days, respectively, with no incidence of

hemorrhage, organ failure or significant hemolysis. No thrombus formation or mechanical wearing was observed inside the pump. There was no evidence of heat injury around the pump. Device-related infections were observed, but the severity of infection was mild in the implant case compared to the paracorporeal case. The pump demonstrated acceptable hemodynamic performance and biocompatibility in the initial in vivo testing.

Keywords Axial flow turbo pump · Hydrodynamic bearing · Left ventricular assist device

Introduction

Heart failure is a major health problem, and it affects more than 23 million people in developed countries [1]. Optimal drug therapy has been shown to benefit patients with heart failure, but the prognosis of end-stage heart failure and the quality of life of the patients remain extremely poor. Heart transplantation is the only curative treatment for end-stage heart failure; however, it has become a treatment option available to few because of the shortage of donor hearts. To resolve this problem, works on mechanical circulatory support, especially a left ventricular assist device (LVAD), have been promoted since the early 1960s; currently, implantable LVADs have become invaluable not only for bridging the time to transplantation, but also for myocardial recovery and destination therapy as permanent support for patients ineligible for transplantation [2–4].

The efficacy of long-term LVAD support for patients with advanced heart failure was demonstrated by the results of a randomized clinical trial that evaluated the clinical outcome of treatment with a pulsatile flow device [4]. This trial compared the clinical outcome of treatment with a pulsatile flow

H. Tanaka · T. Tsukiya (✉) · E. Tatsumi · T. Mizuno · Y. Taenaka
Department of Artificial Organs, The Advanced Medical Engineering Center, Research Institute, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita, Osaka 565-8565, Japan
e-mail: tsukiya@ri.nccvc.go.jp

T. Hidaka · T. Okubo · T. Osada
Mitsubishi Heavy Industries, Ltd., Takasago, Hyogo, Japan

H. Tanaka (✉) · S. Miyamoto
Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Oita University, Hasama-machi, Yufu, Oita 879-5593, Japan
e-mail: tanakah@med.oita-u.ac.jp

device with that with optimal medical management, and reported that treatment with a LVAD significantly improved the possibility of survival at 2 years [4]. However, this trial revealed some limitations of a pulsatile flow device: the large size of the pump, limited device durability and clinical adverse effects such as thromboembolic events [4]. Development of the LVAD systems using continuous flow blood pumps have overcome some of these problems with their compact structure. The blood flow in the continuous flow pumps is usually thoroughly studied in the design stage to eliminate the stagnant area in the device and to minimize the mechanical damage of the blood cell components. Consequently, several devices are currently available that allow patients to leave the hospital with an enhanced quality of life. The results of a randomized clinical trial comparing the clinical outcome of treatment with a pulsatile flow device with that of a continuous flow device have been reported [5]. Superior actuarial survivals free of stroke and device failure at 2 years were revealed in patients with a continuous flow LVAD in comparison with a pulsatile flow LVAD [5]. However, continuous flow blood pumps that contain a mechanical contact bearing have limitations in durability and the potential risk of thrombus formation because of mechanical wear and heat generation originating from the mechanical contact points. To overcome these problems, some innovative technologies, such as a magnetic or hydrodynamic levitation system, have been applied to the new generation of rotary blood pumps. These pumps, supporting the rotating impeller without using seals or mechanical contact, can work without any material wear, reducing the risk of thrombotic complications. These pumps are conceived to increase the feasibility of reliable circulatory support.

Our research group is collaborating with Mitsubishi Heavy Industry Ltd. (Takasago, Hyogo, Japan) on the development of a small, implantable axial flow pump in which the rotating impeller is fully levitated with the hydrodynamic bearings. In the present study, we carried out chronic animal experiments using calves in the fashion of a left ventricular bypass to evaluate the hydrodynamic performance and biocompatibility. The objective of this study was to evaluate the biocompatibility of the pump, including the antithrombogenicity of the pump with a standard anticoagulation therapy, the hemolytic properties caused by the pump, the damage of the surrounding tissues by the implantation of the pump and the hydrodynamic properties as a LVAD.

Materials and methods

Animal model

Four healthy Holstein calves that weighed between 80 and 98.7 kg were used in this study. The axial flow pump was

installed in the fashion of a left ventricular bypass to the descending aorta. The pump was paracorporeally installed in the first two animals (case 1 and 2), whereas it was implanted into the thoracic cavity in the other two (case 3 and 4). All calves received humane care during the entire experimental periods. These experiments were conducted based on the Animal Experiment Guidelines of the National Cardiovascular Center under the approval of its Animal Experiment Committee.

The device

The blood pump used in this study is an axial flow pump that has been developed as an implantable LVAD. The axial flow pump has the dimensions of 29 mm in diameter and 75 mm in length. The weight of the pump is 150 g, and the displaced volume is approximately 50 ml. The priming volume of the pump is 10 ml. A photograph and schematic cross section of the axial flow pump are shown in Fig. 1. The impeller, which is the single moving part of the pump, is placed in the space between the stationary casing, the inlet guide part and the diffuser. The central shaft connects the inlet guide part and the diffuser through the bore of the impeller. The impeller rotates around the shaft with a narrow clearance smaller than 100 μ m. The blood film in this clearance works as the journal bearing, which generates sufficient pressure to sustain the mechanical load on the impeller to avoid mechanical contact with the stationary parts. The axial thrust, on the other hand, is passively balanced with the help of the repulsive force generated by the permanent magnets embedded in the impeller body and the inlet guide part. As a result of these passively supported bearings, no position sensors are needed. In glycerin solution with a viscosity of 3 mPa S, a pump flow of 5 l/min against the pump head of 100 mmHg was achieved at 9,000 rpm. The hemolytic properties of this pump were considered to be within the acceptable range for clinical use, as reported in the previous study [6].

The outflow graft used in this study was attached to the flexible outflow cannula, made of polyvinyl chloride, with an inner diameter of 12 mm. The outflow graft was connected to the blood pump through the outflow cannula. Two types of inflow cannula, flexible and rigid cannula with an inner diameter of 12 mm, were prepared, and each cannula was separately used according to the difference of pump placement. A flexible cannula made of polyvinyl chloride was used for paracorporeal placement; in contrast, a rigid cannula made of titanium alloy, which was attached to the pump, was used for intrathoracic placement. An apical cuff with a sewing ring was used to secure the inflow cannulas to the myocardium.

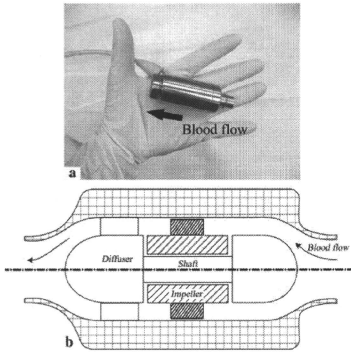


Fig. 1 a Newly developed axial flow turbo pump with a flexible power cable. The external dimensions of the pump are 29 mm in diameter and 75 mm in length. The weight is approximately 150 g, and the volume replacement is approximately 50 ml. The priming volume of the pump is approximately 10 ml. **b** Cross section of the pump

Surgical preparation

Animals were sedated by intramuscular injection of ketamine hydrochloride (5–10 mg/kg). Each animal was placed in a right lateral recumbent position and instrumented with an electrocardiogram to monitor the heart rate. A 16-F double-lumen venous catheter was inserted into the left external jugular vein to administer agents. Each animal was intubated with an orotracheal tube and mechanically ventilated. General anesthesia was then introduced and maintained with isoflurane (0.5–3%) in oxygen (50–70%).

Surgical procedures

Left fifth subcostal thoracotomy was performed. An 18-F single-lumen catheter was inserted into the left mammary artery to monitor the aortic pressure. Surgery was performed without a cardiopulmonary bypass. After the descending aorta was exposed, the outflow graft was anastomosed there in an end-to-side fashion. An apical cuff with a sewing ring was fixed around the left ventricular apex. After heparinization, the left ventricular apex was cored with a circular knife, and the inflow cannula was inserted into the left ventricular cavity and secured. In case 1 and 2, the outflow cannula was exteriorized through the thoracotomy wound, and the inflow cannula was passed through the chest wall and tunneled to exteriorize near the

left lateral abdominal area. The driveline was directly connected to the external controller. The pump was started with low pump speed and placed around the left lateral abdominal area. In case 3 and 4, the driveline was tunneled to exteriorize near the left paraspinous area. The pump was started and placed around the cost-phrenic portion to avoid compression of the lung. The pump speed was gradually increased up to approximately 9,000 rpm and then manually controlled to have flow rates of 5–6 l/min. A blood flow probe (MFV-2100, Nihonkouden, Japan) to measure the pump flow was attached to the outflow graft, and a thermocouple temperature probe (RET-1, Physitemp Instruments, Inc., USA) was placed on the pump surface. Two chest tubes were inserted into the thoracic cavity. After intercostal nerve block, the chest cavity was closed in the usual fashion.

Postoperative care

The calves were transferred to a cage in the experimental room for continuous monitoring of heart rate, aortic pressure, pump flow and pump surface temperature. They were allowed to eat for several hours after extubation. Each calf received oral administration of warfarin potassium (Warfarin[®], Eisai Co., Ltd., Tokyo, Japan) and aspirin (Bayaspirin[®], Bayer Yakuhin Co., Ltd, Osaka, Japan), and the PT-INR (DRIHEAMAT CGO2V, Atwill, Japan) was controlled at a range of 2.0–3.0 times the preoperative value. Daily observation of the feed intake, urine volume, respiratory rate, neurological status and wounds was performed for evaluating the general status of the calves.

Data collection

In all calves, aortic pressure and heart rate were continuously measured during the experimental periods. As pump-operating parameters, pump flow, pump speed and power consumption were also continuously measured. To evaluate end-organ function, extent of hemolysis and anemia, blood samples were obtained at 1, 3 and 7 postoperative days, and thereafter once a week until termination of the experiment. Blood cell counts and biochemical tests (Vet Scan[®], Abaxis, Inc., USA) were performed to measure hemoglobin, serum creatinine, blood urea nitrogen (BUN), aspartate aminotransferase (AST) and the total bilirubin level in each sample. The extent of hemolysis was qualitatively assessed by the chemistry analyzer; the chemistry analyzer can detect hemolysis and assess its degree in four qualitative levels from 0 to (3+), based on the free hemoglobin level in a blood sample. Qualitative negative is equivalent to less than 20 mg/dl as free hemoglobin level, (1+) to 20–40, (2+) to 40–60 and (3+) to more than 60 mg/dl, respectively. In addition, pump surface

Table 1 Pump setting, duration of support, mean pump flow, mean pump speed, mean aortic pressure, pump temperature and cause of termination in four calves supported by the newly developed axial pump

Case	Body weight (kg)	Setting	Duration (day)	Mean flow (mmHg)	Speed (rpm)	AoP (mmHg)	Temperature (°C)	Termination
1	89.4	Paracorporeal	78	6.2 ± 0.9	9,085 ± 269	100 ± 7.8	–	Decreasing in flow
2	88	Paracorporeal	50	5.2 ± 1.3	9,765 ± 526	111 ± 8.0	–	Decreasing in flow
3	98.7	Intrathoracic	90	4.7 ± 0.5	8,989 ± 114	101 ± 5.5	40.2 ± 0.7	Schedule
4	80	Intrathoracic	90	5.4 ± 0.6	8,520 ± 264	90 ± 12	39.8 ± 0.5	Schedule

Data are the mean ± SD

AoP aortic pressure

temperature was also continuously measured in case 3 and 4. At the termination of each experiment, pathological analysis for the biocompatibility of the pump system was performed, including the thrombi in the device, emboli in the systemic organs and signs of infection. The animals were killed after administration of heparin to prevent clotting in the prostheses, and then the device was uninstalled. All removed specimens were rinsed gently with saline solution to remove excess intraluminal blood and inspected grossly and histologically. In case 3 and 4, the presence of heat injury and waterproofing of the pump were also examined.

Results

Each calf was supported for 78, 50, 90 and 90 days, respectively. In case 1 and 2, experiments were terminated because of the irreversible decrease in the pump flow caused by graft kinking and an inflow cannula obstruction associated with a wedge thrombus and cellular fibrous tissue growths at the LV apex, respectively. In contrast, scheduled terminations were achieved in case 3 and 4. None of the four calves developed anorexia, respiratory or neurological disorders.

Pump performance

A summary of the pump operating parameters and hemodynamic measurements is shown in Table 1. The pump stably produced a mean flow rate of 5 l/min, and the variation of the mean flow rates was in the range of the mean flow rate ± 1 l/min without major variation of the rotational speed. The power consumption was within the range of 6–6.5 W in all cases. The hemodynamics were stable throughout the entire period excluding the acute phase after surgery in all cases. The records of the waveform of the pump flow and aortic pressure in case 3 are shown in Fig. 2. These waveforms were recorded while the rotational speed was temporarily varied from 6,000 to 10,000 rpm in order to investigate the maximum flow rate. The pump flow

increased in proportion to an increase in the pump speed, achieving up to 8 l/min at the peak and over 5 l/min in mean value at 10,000 rpm. The waveform of aortic pressure showed a reduction of the amplitude with increasing pump flow, demonstrating that the pump progressively unloaded the left ventricle with continuous flow. Figure 3 shows the trends of the mean heart rate, mean aortic pressure and mean pump surface temperature as recorded in case 3. Tachycardia in the range of 120–140 beats per minute was observed after surgery, and thereafter it gradually improved without intervention. The heat generation, while the pump was operating, was within the tolerable range. The maximum surface temperature of the pump was 41°C.

Biological data

The biochemical and hematological data are shown in Fig. 4. The hemoglobin level was stable during the experimental periods, excluding a transient decrease that occurred after surgery. The serum creatinine, BUN, AST and total bilirubin levels were almost completely stable during the experimental periods. No marked alteration in these biochemical data was observed. Hemolysis was qualitatively shown to be negative throughout the experiments (Table 2).

Infection

In case 1 and 2, wound infections where the inflow cannula was exteriorized through the skin were observed. These conduit infections needed abscess drainage and daily wound irrigation until the termination of the experiment. In contrast, wound infection where the percutaneous driveline was exteriorized was observed in case 3; however, this driveline infection needed occasional wound irrigation. In case 4, there was no evidence of infection.

Necropsy findings

An examination of the device demonstrated that there were no depositions or thrombus formations inside the pump in

Fig. 2 Instantaneous flow waveform, mean pump flow and aortic pressure were recorded in case 3 (implant case) while the rotational pump speed was changed from 6,000 to 10,000 rpm. The pump could produce blood flow with a maximum flow rate of 8 l/min at the peak and over 5 l/min in mean at 10,000 rpm. The aortic pressure reduced its pulsatility with the increase in pump flow, demonstrating the pump progressively unloaded the left ventricle with continuous flow

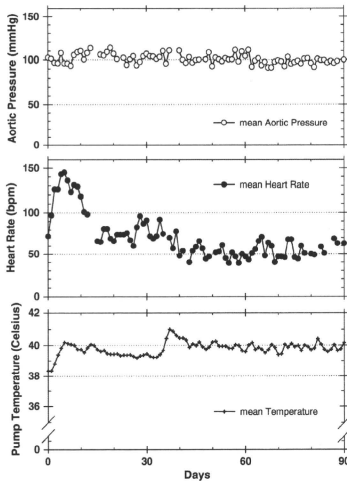
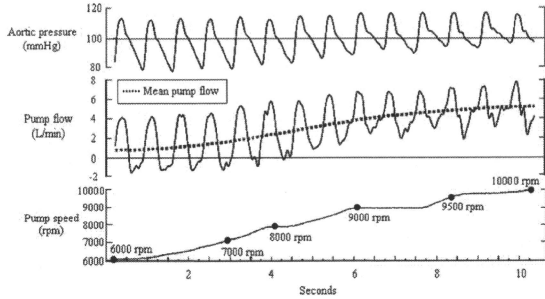


Fig. 3 Trends of mean heart rate, aortic pressure and pump surface temperature for 90 days of pump support in case 3 (implant case). Mean aortic pressure and pump surface temperature were stable during the experimental period. Tachycardia was observed after implantation of the pump, and thereafter it gradually improved

any of the cases. In addition, no material wear or contact scars inside the pump were observed. An outflow graft obstruction due to graft kinking was observed in case 1, and an inflow cannula obstruction or stenosis due to a

wedge thrombus and cellular fibrous tissue growth around the left ventricular apex neighboring the inflow cannula was observed in case 2 and 4.

Necropsy results of case 1, 2 and 4 demonstrated that there were no indications of thromboembolism or end-organ dysfunction. In case 3, a small macroscopic renal infarction was observed. In this case, a subtle deposition was observed at the connection of the pump with the outflow cannula. In both case 3 and 4, there were no heat injuries of the tissue around the pump (Fig. 5). Both the pump and the cable remained waterproof.

In both case 1 and 2, conduit infections progressed to the chest wall (Fig. 6). In case 3, a driveline infection was localized to the body surface. In case 4, a driveline infection was not observed (Fig. 7). In both case 3 and 4, the pump was encapsulated with connective tissue in the thoracic cavity (Fig. 7), and there were no findings indicating pump infection.

Discussion

The initial *in vivo* testing to evaluate the hemodynamic performance and the biocompatibility of the axial flow pump with hydrodynamic bearings was performed in the bovine model. Although experiments in case 1 and 2 were terminated because of reduction of pump flow resulting from the outflow graft kinking and inflow cannula obstruction, the pump itself demonstrated acceptable hemodynamic performance and biocompatibility in the present bovine model. A small macroscopic renal infarction was observed in one case (case 3); however, a subtle deposition was observed at the connection of the pump with the outflow conduit. This infarction was probably caused by a thrombus originating from the outflow conduit rather than the pump itself. The extent of hemolysis was