

的影響を検討する目的で、17 週齢の JW 系ウサギ 1 群雌雄各 3 匹の腹大動脈にカバードステントを 28 日間留置した。なお、対照動物は無処置とした。全身毒性検査として、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、摂水量測定、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量および病理組織学的検査を実施した。その結果、すべての測定および検査で本開発品に関連した全身的影響は認められなかった。

また、カバードステント留置群では全例で血管の開存が認められ、ステント留置部の末梢領域および血管周囲組織における異常や、病理組織学的検査による血栓形成も認められなかった。

ステント留置血管の病理組織学的検査についても、炎症性（図 1）、内皮細胞の被覆（図 2）、血栓の付着およびその他の病理組織学的変化について、カバードステント留置により血栓形成や血管閉塞等の重篤な異常は認められなかった。

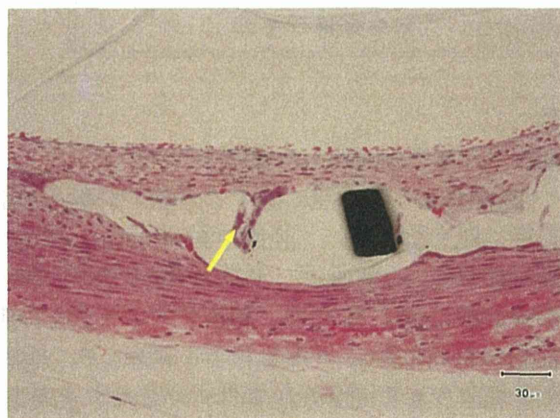


図 1. 炎症性変化の代表例写真。

カバードステント留置部位の各観察部位において、軽微な炎症性細胞浸潤（黄色矢印）が認められた。

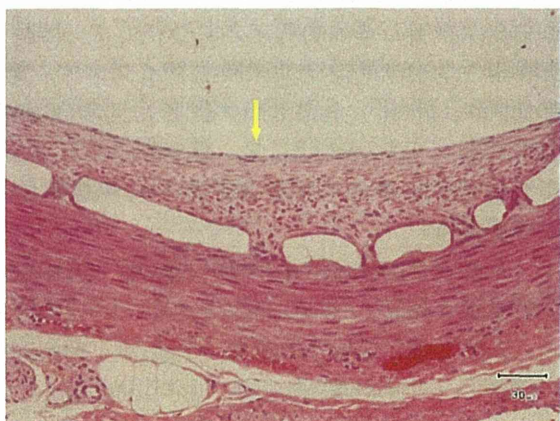


図 2. 内皮細胞の被覆の代表例写真。

カバードステント留置部位の各観察部位において、血管内腔全周の 75%以上が内皮細胞（黄色矢印）にて覆われていた。

以上の結果から、本試験条件下ではカバードステントの亜急性全身毒性は認められず、また、留置血管への局所的影響は小さいと判断された。

D. 結論

カバードステントのウサギ血管内留置による 4 週間亜急性全身毒性試験および 4 週間埋植試験を実施し、その全身的影響および留置血管の局所的影響を検討した。その結果、全身的な変化は認められず、病理学的検査においても特記すべき変化は認められなかったことから、全身性の影響はないものと考えられた。カバードステント留置血管では全例で血管の開存が認められ、ステント留置部の末梢領域および血管周囲組織における異常や、病理組織学的検査による血栓形成、炎症は認められなかった。内皮細胞の被覆およびその他の病理組織学的検査でも、留置により重篤な変化は認められなかった。

以上より、カバードステントの有する動脈瘤塞栓性および分枝血管開存性に関する性能に比して、生体内にて著しく有害な作用を有していないことを確認できた。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

論文発表

- 1) 船山麻理菜、寺崎絵里、小宮山絵梨、上地正実
抗血栓療法で良好に維持している左心室腔内血栓症の犬の 1 例
日獣会誌, 66, 52-56, 2013.
- 2) Ebisawa T, Ohta Y, Funayama M, Yamano S, Mizuno M, Mizuno T, Kasuya A, Sawada T, Lee J, Mizukoshi T, Uechi M.
Plasma atrial natriuretic peptide is an early diagnosis and disease severity marker of myxomatous mitral valve disease in dogs.
Res Vet Sci, 94(3), 717-721, 2013.
- 3) 藤原めぐみ、水野壮司、水越崇博、篠田麻子、内田周平、沢田保、竹内潤一郎、水野祐、原田佳代子、粕谷新音、船山麻理菜、上地正実
イヌの体外循環下僧帽弁修復術後における抗血栓療法の効果
動物の循環器, 46(1), 1-7, 2013.
- 4) 船山麻理菜、上地正実
慢性腎臓病の犬における血中オルビフロキサシン濃度の評価

日獣会誌, 67, 603-607, 2014.

- 5) Funayama M, Matsui Y, Tajikawa T, Sasagawa T, Saito Y, Sagishima S, Mizuno T, Mizuno M, Harada K, Uchida S, Shinoda A, Iwai R, Nakayama Y, Uechi M.
Successful implantation of autologous valved conduits with self-expanding stent (stent-biovalve) within the pulmonary artery in beagle dogs.
J Vet Cardiol, 17(1):54-61, 2015.
- 6) Funayama M, Takewa Y, Oie T, Matsui Y, Tatsumi E, Nakayama Y.
In situ observation and enhancement of leaflet tissue formation in bioprosthetic "biovalve".
J Artif Organs, 18(1):40-47, 2015.
- 7) 篠田麻子、水越崇博、船山麻理菜、水野壮司、水野祐、上地正実
弁付導管による肺動脈弁置換術の基礎的検討
日獣会誌, 68, 49-54, 2015.
- 8) Funayama M, Sumikura H, Takewa Y, Tatsumi E, Nakayama Y.
Development of self-expanding valved stents with autologous tubular leaflet tissues for transcatheter valve implantation.
J Artif Organs [Epub ahead of print]

学会発表

- 1) Y. Nakayama, T. Satow, E. Hamano, T. Mizuno, M. Funayama, K. Ihara
In vivo performance of microporous covered stents for treating cerebral aneurysms
the XXXX ESAO Congress to be held in Glasgow (Scotland, UK) 2013/9/11-14
- 2) 船山麻理菜、水野壮司、山南将志、松井悠一、田地川勉、神田圭一、中山泰秀、上地正実
自己組織由来ステント付心臓代替弁(ステントバイオバルブ)の耐久性評価; ビーグル肺動脈移植による検討
第156回日本獣医学会(岐阜) 2013/9/20-22
- 3) 上地正実、船山麻理菜、水野壮司、逢坂真吾、水越崇博、水野祐、田地川勉、中山泰秀
三尖弁用自己組織由来心臓弁(バイオバルブ)の移植評価
第156回日本獣医学会(岐阜) 2013/9/20-22
- 4) 佐藤徹、中山泰秀、濱野栄佳、水野壮司、船山麻理菜、川尻英長、森脇健司、西正吾、飯原弘
- 二
脳動脈瘤治療用多孔性薄膜カバードステントの開発: 動物実験モデル評価系の確立
第29回日本脳神経血管内治療学会(新潟) 2013/11/21-23
- 5) 上地正実、船山麻理菜、水野壮司、逢坂真吾、田地川勉、黒澤つむぎ、陳郁佳、中山泰秀
三尖弁用バイオバルブの開発: 自己組織腱索と弁膜の一体形成
第13回日本再生医療学会(京都) 2014/3/4-6
- 6) 中山泰秀、佐藤徹、濱野栄佳、船山麻理菜、林正孝、石井大造、水野壮司、川尻英長、森脇健司、田中孝晴、杉浦寿史
内膜再生を促進する脳動脈瘤塞栓治療用カバードステントの開発: 非臨床動物実験系の基準化
第13回日本再生医療学会(京都) 2014/3/4-6
- 7) 中山泰秀、武輪能明、上地正実、神田圭一、川尻英長、水野壮司、船山麻理菜、森脇健司、逢坂真吾、田地川勉、田中孝晴、杉浦寿史、巽英介
3D プリンターによるバイオバルブ開発の可能性拡大
第13回日本再生医療学会(京都) 2014/3/4-6
- 8) Y. Nakayama, T. Satow, E. Hamano, T. Mizuno, M. Funayama, D. Ishii, M. Hayashi, T. Moriwaki, H. Kawajiri, K. Ihara
Successful 1-device treatment of intracranial giant and/or wide neck aneurysms: 3 essential in vivo experimental designs for pre-clinical evaluation
63th International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery (Nice, France) 2014/4/24-27
- 9) T. Satow, Y. Nakayama, E. Hamano, T. Mizuno, M. Funayama, D. Ishii, M. Hayashi, T. Moriwaki, H. Kawajiri, S. Nishi
Establishment of Experimental Animal Models Suitable for Feasibility Testing in the Development of Covered Stent for Intracranial Aneurysms
ASNR 52nd Annual Meeting & The Foundation of the ASNR Symposium 2014 (Canada, Montreal) 2014/5/17-22
- 10) 棚木叶子、船山麻理菜、水野壮司、水野祐、原田佳代子、水越崇博、上地正実

- 生体内でつくる心臓代替弁の三尖弁移植
第 100 回日本獣医循環器学会（大宮）
2014/6/14-15
- 11) 船山麻理菜、上地正実、水野壮司、逢坂真吾、田地川勉、中山泰秀
自己組織からなる弁葉反転型ステント付バイオバルブの肺動脈移植
第 100 回日本獣医循環器学会（大宮）
2014/6/14-15
- 12) 佐藤徹、中山泰秀、濱野栄佳、石井大造、林正孝、船山麻理菜、森脇健司、坂井信幸、高橋淳
脳動脈瘤治療用多孔性薄膜カバードステントの開発
第 20 回日本血管内治療学会（和歌山）
2014/6/20-21
- 13) 水野敏秀、稲垣悦子、中野敦、船山麻理菜、岩田倫明、築谷朋典、武輪能明、巽英介、北風政史
国立循環器病研究センターにおける医療機器開発時の非臨床試験に対する信頼性保証動物試験体制の構築
第 52 回日本人工臓器学会（札幌）
2014/10/17-19
- 14) Y. Nakayama, T. Satow, T. Mizuno, T. Moriwaki, E. Hamano, D. Ishi, M. Hayashi, H. Kawajiri, M. Funayama
Successful one-device-treatment of intercranial giant and wide neck aneurysms
41st Annual ESAO Congress (Roma, Italy)
2014/9/17-20
- 15) 船山麻理菜、水野壮司、山南将志、神田圭一、上地正実、中山泰秀
2 種類のチューブ型ステント付バイオバルブの肺動脈移植による生体内機能評価
第 52 回日本人工臓器学会（札幌）
2014/10/17-19
- 16) 中山泰秀、佐藤徹、船山麻理菜、森脇健司、田地川勉、濱野栄佳、石井大造、林正孝、川尻英長、水野壮司、古越真耶、西正吾、高橋淳
いよいよ来年度に迫った脳動脈瘤治療用カバードステントの医師主導治験
第 52 回日本人工臓器学会（札幌）
2014/10/17-19
- 17) T. Mizuno, H. Takano, M. Furukoshi, M. Funayama, M. Mizuno, K. Harada, Y. Nakayama, M. Uechi
Tissu-engineered pulmonary valve (biovalve) replacement in dogs with congenital pulmonic stenosis.
The 4th Annual Congress of Asian Society of Veterinary Surgery (Osaka, Japan) 2014/12/6-7
- 18) 森脇健司、中山泰秀、日高涼、佐藤徹、濱野栄佳、石井大造、林正孝、船山麻理菜、古越真耶、田地川勉
脳動脈瘤塞栓治療用多孔薄膜カバードステントの開発:外弯側動脈瘤モデルにおける塞栓可能性の検討
第 27 回バイオエンジニアリング講演会(新潟) 2015/1/9-10
- 19) 船山麻理菜、山代久美子、倉松俊亘、水野祐、水野壮司、原田佳代子、高橋新音、渡辺清子、上地正実
僧帽弁閉鎖不全症の犬 72 例における歯周病原細菌の検出と心不全重症度の関連
第 11 回日本獣医内科学アカデミー学術大会（横浜）2015/2/20-22
- 20) 船山麻理菜、古越真耶、森脇健司、中山泰秀
小型から大型までバイオバルブ作製の確実化
第 14 回日本再生医療学会（横浜）
2015/3/19-21
- 21) 船山麻理菜、古越真耶、森脇健司、中山泰秀
カゴ化鋳型の開発と、丈夫な導管を有するバイオバルブの作製と、安心した移植
第 14 回日本再生医療学会（横浜）
2015/3/19-21
- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし
- H. 実用新案登録
該当なし
- I. その他
該当なし

脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発(5)：
カバードステントの生体外機能評価（留置血管形状の影響）

研究分担者 田地川勉 関西大学システム理工学部・准教授
中山泰秀 国立循環器病研究センター研究所 医工学材料研究室・室長

これまでに多孔薄膜カバードステントの瘤塞栓性能が、留置血管形状の影響を受けることが動物実験によって分かっていたが、形状と治療性能の関係性については直接的な比較ができるデータはなかった。そこで本研究では、脳動脈瘤好発部位の1つである内頸動脈サイフォン部を基準に、親血管に曲率半径を与えた湾曲血管モデルを作製し、その湾曲の程度が親血管および動脈瘤内の血流動態におよぼす影響を定量評価することを試みた。その結果、湾曲の曲率半径が小さいほど曲がりの影響を大きく受けやすく、無次元の曲率半径の逆数である曲率比が $1/8$ を超えると血管の湾曲によって生じた2次流れによって、血管の流れが直接動脈瘤に流入することとなり、それを抑制し塞栓するためには、これまでの結果と同様に同じ開口率でも小さな微細孔の多孔薄膜が効果的である事が示唆された。

A. 研究目的

本研究では、これまでの未破裂脳動脈瘤の治療法に取って代わる新しいデバイスとしてカバードステントの開発を行ってきた。その特徴は、金属製ステントストラットをポリウレタン製薄膜で覆うことで、図1に示すように親血管からの血液流入を阻止し、瘤内に血栓を形成、塞栓治療する。このような人工物を血管内に留置するとステント内腔面が新しい血管内膜組織の形成によって肥厚しながら最終的に内膜化されていくが、小血管の場合新生内膜組織が肥厚しやすく親血管が閉塞に至ったり、内膜形成前のステント内腔面に血栓が形成されたりする場合があるが、本ステントでは、カバー薄膜を多孔化することで血管内皮細胞が微細孔を通過して内腔面に移動できるようになるため、早期に内皮化を完了させることができ、過剰な肥厚を抑制できるという特徴を有している。

これまでの研究で、任意の形状・大きさで設定したモデル動脈瘤に対して、カバード薄膜に設ける微細孔の直径とその開口率、また親血管の血流速度が、瘤塞栓性能におよぼす影響について実験的に調べると共に、その血流抑止効果を血流停滞による血栓形成閾値と運動量保存則によって予測することに成功した。また、この結果を基に、同じ開口率のカバー薄膜であっても、微細孔の孔径がより小さい方

がその留置・治療効果が高いことを理論的に証明した。しかしながら、治療対象となる動脈瘤は、湾曲した親血管の外湾側に形成されることが多く、その湾曲の影響により、親血管内の血流はもとより、瘤内へ流れ込む血流動態がまっすぐな親血管のそれとは異なる事が容易に想像され、それによりステント留置による瘤内での血栓形成性能（以下、塞栓性能）が変化すると考えられる。

そこで本研究では、脳動脈瘤の好発部位であり、脳血管で最も湾曲が大きな内頸動脈サイフォン部を始め、様々な曲がり管外湾側に出来た動脈瘤を治療することを想定し、親血管の曲率半径の違いが本カバードステントの塞栓性能におよぼす影響を調べた。



図1 カバードステント外観

B. 研究方法および理論

B-1. 血流モデルおよび模擬循環回路

本研究では、カバー薄膜の血流抑制効果による瘤塞栓能の定量評価と微細孔の設計最適化を目的としていることから、個体差の影響の大きい動物実験では無く、所望の条件を再現することで繰り返し実験可能で、かつ定量評価可能な生体外模擬実験を行った。生体外模擬実験を行う場合、生体内の全ての現象を生体外で再現しようとする、モデルの作製や計測・評価が難しくなったり、結果に一般性が無くなったりする恐れがある。そこで本研究では、動脈瘤内の血流動態を再現するために、流体力学理論と力学的相似則に基づいて、動脈瘤モデルの設計と実験条件の設定を行った。

実験条件は、昨年度までと同様に、本カバードステントが治療対象としている直径 $D=3\sim6\text{mm}$ の脳動脈を想定し、文献を参考に、平均血流量を $Q=0.1\sim0.6\text{L/min}$ 、心拍数を $60\sim100\text{bpm}$ ($f=1.00\sim1.67\text{Hz}$)、血液の密度と粘度を $\rho=1040\text{kg/m}^3$ 、 $\nu=4.62\text{mPa}\cdot\text{s}$ (動粘度 $\mu=4.44\text{mm}^2/\text{s}$) と設定した。流体力学理論の相似則に基づき、拍動流の重要なパラメータとなる親血管内流れの Reynolds 数 (Re) と Womersley 数 (α) を求めた結果、 $Re=170\sim960$ 、 $\alpha=1.78\sim4.61$ であり、親血管内の流れは層流であり、 $\alpha<5$ であれば準定常流れと見なすことができることから、親血管内の流れを定常流れ条件下で親血管 Reynolds 数をパラメータとして実験した。

生体外模擬実験用の循環回路の概略を図 2 に示す。模擬血液としての作動流体には、血液と密度がほぼ等しい 50wt%グリセリン水溶液を用いた。粘度を血液と合わせるため、実験中の作動流体温度が 23°C になるようチラーで調整した。遠心ポンプによって作動流体を圧送し、所定の Reynolds 数になるようバルブで流量調整し、親血管モデルモデル内へ流入させ、タンクに戻す閉ループ循環系とした。

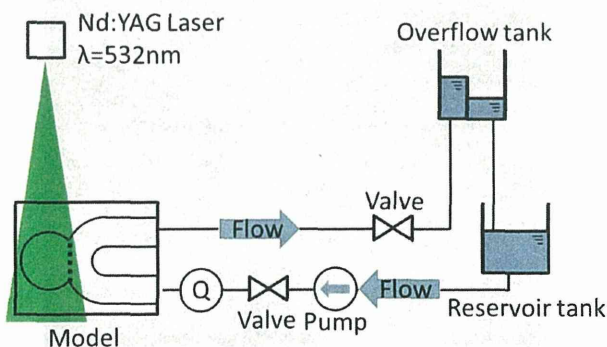


図 2 実験装置概略図

B-2. 脳動脈瘤および親血管モデル

動脈瘤および親血管モデルについては、昨年までの研究と同様に、簡単化した二次元動脈瘤モデルを、アクリルを切削して作製した。動脈瘤モデルは、ネック幅 $N=7.07\text{mm}$ 、瘤赤道面直径 $D_a=10.0\text{mm}$ と一昨年までに実施してきた親血管直管モデル実験と同様に設定する一方で、親血管は一辺 $D_h=5\text{mm}$ の正方形断面を有し、管中心の曲率半径 R が内頸動脈サイフォン部と同等の $R=5\text{mm}$ に加え、 $R=3.75, 10, 20$ (親血管の内半径と曲率半径の比で表される曲率比が $\delta=D_h/2R=1/1.5, 1/2, 1/8$)、曲がり角度 180deg. の曲がりを有する U 字管とすることで、親血管の曲がりが塞栓性能におよぼす影響を調べた。

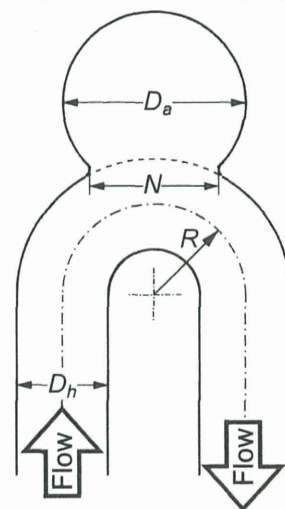


図 3 湾曲親血管と動脈瘤モデル

(図の場合、親血管曲率半径 $R=5\text{mm}$ 、曲率比 $\delta=1/2$)

B-2. カバー薄膜モデル

親血管に留置したカバードステントを模擬するため、昨年度と同様に図 4 に示すような化学エッチングによって正方格子状に円型貫通孔を加工したステンレス薄板 (厚さ $30\mu\text{m}$) を使い、微細孔直径 d [μm] と開口率 \tilde{A} [%] は現在動物実験で使用しているカバードステントと同等の $d=100\mu\text{m}$ 、 $\tilde{A}=30\%$ とした。

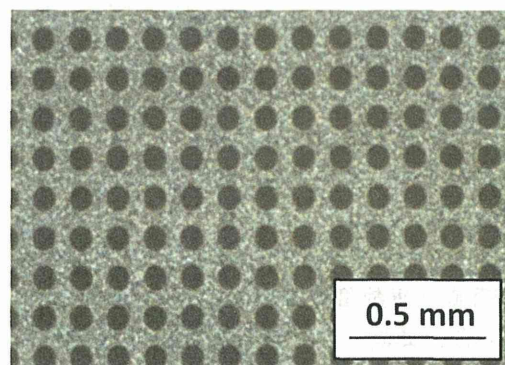


図 4 カバー薄膜モデル

B-3. 生体外模擬循環回路

流れの可視化には、散乱粒子としてナイロンパウダー（密度 1020 kg/m³、平均粒径 4μm）を作動流体に混入し、ダブルパルス Nd:YAG レーザ（波長 532 nm、出力 50 mJ）を光源とした厚さ約 1 mm のシート光を照射することで動脈瘤モデル内を高輝度化し、側方に設置した高感度クロスコリレーションカメラで撮影した。得られた可視化画像を基に、相互相関法による Particle Image Verocimeter (PIV) によって解析を行い 100 時刻分のデータの平均値から、流速ベクトル、せん断速度の各分布を求めた。

C. 研究結果と考察

C-1. 血管湾曲が血流におよぼす影響
親血管内の血流動態

可視化実験結果の一例として、動脈瘤が無い曲率比 $\delta=1/2$ の血管モデル内に Reynolds 数が $Re=595$ の流れを与えた時の流速ベクトル分布と速度のコンター図を図 5 に示す。この結果、曲がり管直前では管中央を対称軸とする速度分布を示していた流れが、管の湾曲による遠心力の影響によって外湾側に流速が速い領域がシフトしていることが分かる。特に湾曲の急な曲率比が $\delta=1/1.5$ および $1/2$ のモデルでは曲がり角が 90deg. を過ぎた付近から、管内湾側において流れのはく離が見られた。このように遠心力による 2 次流れの影響を受けた流れ場が現れる領域に動脈瘤のネック部が存在すると、2 次流れが直接瘤内に流入することが予測され、これによって動脈瘤の塞栓は直管側壁に形成された場合と比べ困難になることが示唆される。一般的にこの 2 次流れの強さは、曲がり管の曲率比に比例する事が知られているが、今回の実験では曲率比 $\delta=1/8$ では、曲がりの影響によるはく離流れ等は観察出来なかった。このことから $\delta=1/8$ より大きな曲率比の湾曲血管では、曲がりによる 2 次流れが瘤内の血流動態に影響することが示唆された。

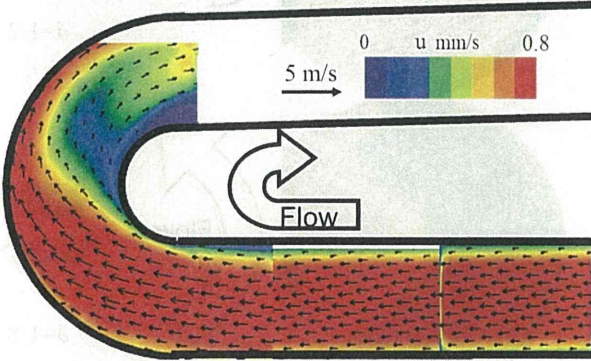


図 5 湾曲管内の流速分布 ($\delta=1/2$, $Re=595$)

湾曲外湾側に動脈瘤がある場合

湾曲した血管の外湾側に、曲がり角度 90deg. の位置に動脈瘤ネック部中央を有する場合について、曲率比 $\delta=1/1.5$, $1/2$, $1/8$ の血管モデル内に Reynolds 数が $Re=595$ の流れを与えた時の流速ベクトル分布と速度のコンター図を図 6 に示す。また、各曲率比のモデルにおいて、血栓形成指標となる瘤内平均せん断速度と親血管 Reynolds 数の関係を図 7 に示す。

これらの結果から、2 次流れの影響が小さい曲率比 $\delta=1/8$ では、過去に真っ直ぐな親血管側壁にある瘤内で観察された壁面せん断応力誘起型旋回流が確認でき、直接親血管の主流が瘤内に入り込む様子は確認できなかった。一方で曲率比がそれよりも大きくなると、2 次流れの影響を受けた親血管内の主流が、直接瘤内に流入する様子が確認できた。これらの瘤内に入り込む高速な主流は、可視化断面に対して面外へ速度を有しており、瘤内に入り込んだ直後に瘤壁に衝突した流れは可視化断面外へとその流動領域をシフトさせていたため、瘤から流出する流れを 2 次元血管モデルの中央段面の可視化だけでは捉えることが出来なかった。このことから、瘤内せん断速度を見積る場合、モデル奥行き方向への分布についても考慮する必要があるが示唆された。

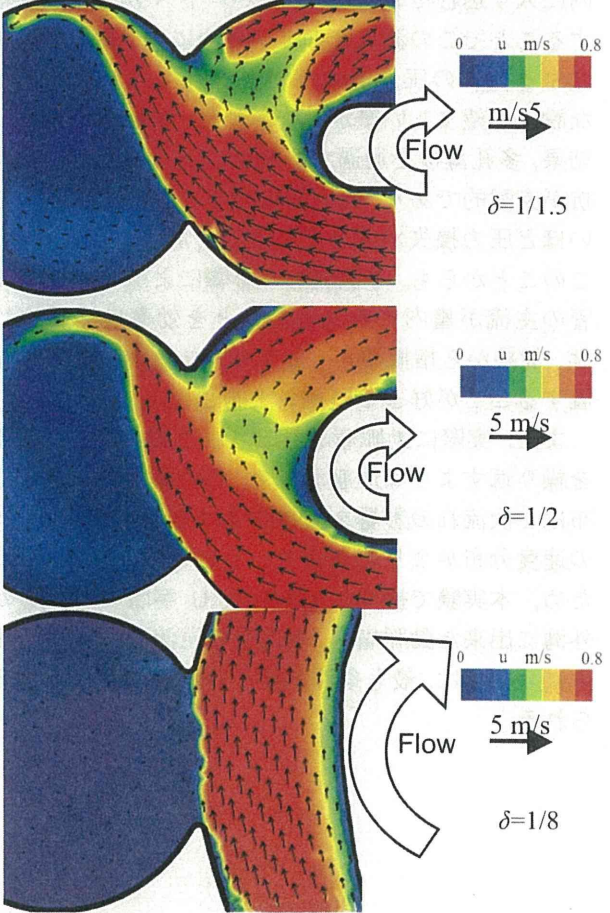


図 6 親血管から動脈瘤内へ流入する流れ

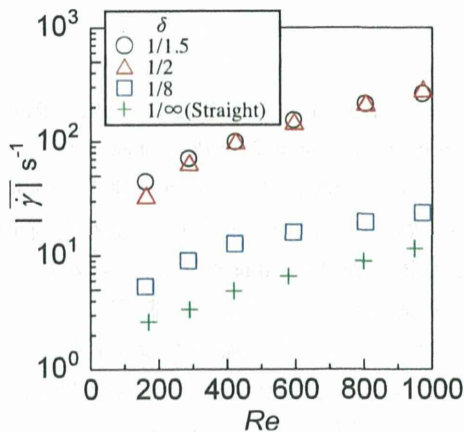


図7 親血管の曲率比の違いがステント留置前の瘤内平均せん断速度におよぼす影響

一方、瘤内の平均せん断速度については、中央段面における計測結果の平均値を用いた場合でも、血管の湾曲の影響が非常に大きく、最も小さな曲率比 $\delta=1/8$ でも2倍、内頸動脈サイフォン部に相当する $\delta=1/2$ になると約20倍、直管側壁にある動脈瘤内の平均せん断速度より大きな値を示すことが分かった。これは、先に述べたとおり血管の湾曲の影響による2次流れの発生によって、血管の主流が直接瘤内に入り込むためであり、カバードステントを留置することでこの流入を抑えるためには、多孔膜を通過する流れの圧力損失ができる限り大きくなる様な設定が望ましい事が示唆された。昨年度の研究の結果、多孔薄板を通過する流れの圧力損失は粘性抵抗が支配的であり、同一開口率でも微細孔径が小さいほど圧力損失が大きくなることが分かっている。このことから、2次流れの影響によって直接親血管の主流が瘤内に入り込むことを効率良く防ぐには、従来から指摘通り、より小さな微細孔を多数配置することが好ましい事が予測された。

また、実際に動脈瘤が形成される脳血管は、湾曲を繰り返すような形態が多く、その血管内の速度分布は2次流れの影響を複数回受けることで、断面内の速度分布がより均されていると予想される。このため、本実験で採用した単純なU字状の湾曲管の外湾に出来た動脈瘤へ、親血管の主流が流れ込む減少については、最も条件が厳しい状態であると考えられる。

ステント留置後の湾曲血管外湾にある瘤内の流れ

内頸動脈サイフォン部の平均レイノルズ数 $Re=595$ に相当する流れを親血管に与え、血管内に留置したカバードステントの多孔薄膜に相当する開口径 $100\mu\text{m}$ 、開口率30%の多孔薄板を留置した後の瘤内速度ベクトル分布図を図8に示す。

これらの結果から、親血管内の流れが湾曲の影響をほとんど受けなかった $\delta=1/8$ で、直管にステントモデルを留置した時に見られた摩擦圧力損失誘起型半旋回流が見られたが、それ以外の条件ではステントを留置してもまだ2次流れの影響が強く、直接動脈瘤内に血流が流入してくる様子が確認できた。しかしながら、その流動状態は異なっており、ステント留置前ではネック部の下流側から一気に瘤内に流れが入り込み、それが瘤壁に衝突した後その壁に沿って瘤内を旋回していたが、ステントの留置によって、流入する流れはネック部上流部から入り込んでおり、2次流れの慣性力と親血管における摩擦圧力損失による圧力差の両方を駆動力としたような半旋回流を形成していることが分かった。現在、他の流れ条件について同様の実験をしており、これによって親血管内の流れの変化に対するカバードステント留置効果の関係性を調査中である。

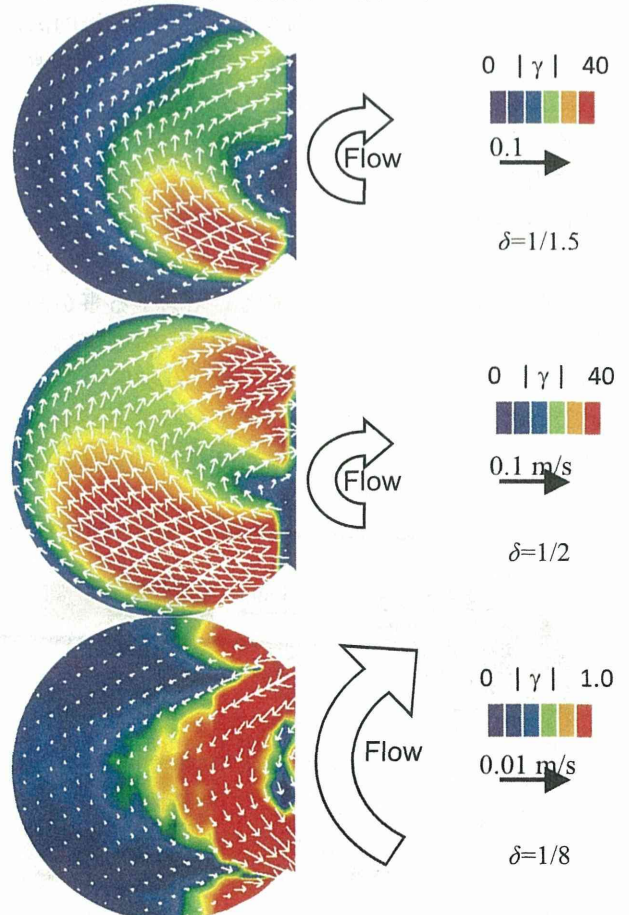


図8 親血管から動脈瘤内へ流入する流れ

D 結論

湾曲を有する血管の外湾に出来た動脈瘤について、現在開発中のカバードステントによる治療効果を予測するために、湾曲だけを有する血管内の流れ、動脈瘤を有する血管の親血管と動脈瘤内の流れ、およびカバードステント留置時の動脈瘤内の流れを可視化し、PIVによってその流動状態を定量評価した結果、血管が湾曲を有する事で瘤内の血流動態が大きく影響を受けることが分かった。動脈瘤好発部位である内頸動脈のサイフォン部の湾曲に相当する曲率比 1/2 の親血管につくった動脈瘤モデルでは、直管に作った動脈瘤と比べ、20 倍程度血栓形成指標としての血液のせん断速度値が高くなり、より側選しにくくなることが分かった。これは、湾曲の影響により、親血管の血流が直接動脈瘤内に流入するためであり、それを防ぎ瘤内の血流を停滞されるためには、大開口率であっても、より小さな直径の微細孔を多数設けることによって、塞栓治療が達せられることが示唆できた。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

論文発表

1. Yasuhide Nakayama, Yoshiaki Takewa, Hirohito Sumikura, Masashi Yamanami, Yuichi Matsui, Tomonori Oie, Yuichiro Kishimoto, Mamoru Arakawa, Kentaro Ohmura, Tsutomu Tajikawa, Keiichi Kanda, Eisuke Tatsumi, In - body tissue - engineered aortic valve (Biovalve type VII) architecture based on 3D printer molding, Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 103(1), pp.1-11, (2015.1).

記事・紀要・総説

1. 田地川勉, 西正吾, 中山泰秀, 流体力学に基づく脳動脈治療用カバードステントの塞栓性能の定量評価と設計最適化, 日本機械学会流体力学部門 HP「今この論文／技術／研究開発が熱い!」, http://www.jsme-fed.org/papertech/2014_10/002.html, (2014.10.22).

学会発表

1. 逢坂真吾, 田地川勉, 中山泰秀, 僧帽弁用バイオバルブの形状違いが性能に及ぼす影響, 第 10 回生体再生技術研究会, 石川, (2015.1).
2. 田地川勉, 未破裂脳動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの開発, 第 19 回関西大学先端科学技術シンポジウム, 大阪, (2015.1).
3. 森脇健司, 中山泰秀, 日高涼, 佐藤徹, 濱野栄佳, 石井大造, 林正孝, 船山麻理菜, 古越真耶, 田地川勉, 脳動脈瘤塞栓治療用多孔薄膜カバードステントの開発: 外湾側動脈瘤モデルにおける塞栓可能性の検討, 日本機械学会 第 27 回バイオエンジニアリング講演会, 新潟, (2015.1).
4. 中山泰秀, 佐藤徹, 船山麻理菜, 森脇健司, 田地川勉, 濱野栄佳, 石井大造, 林正孝, 川尻英長, 水野壮司, 古越真耶, 西正吾, 高橋淳: 「いよいよ来年度に迫った脳動脈瘤治療用カバードステントの医師主導治験」 第 52 回日本人工臓器学会年会(2014.10)
5. 田地川勉, バイオバルブを使わないバルブ機能の予測と最適化設計の試み, 第 9 回生体再生技術研究会, 福島, (2014.8).
6. 日高涼, 森脇健司, 田地川勉, 中山泰秀, 脳動脈瘤塞栓治療用多孔薄膜カバードステントの開発: 外湾側動脈瘤モデルにおける瘤塞栓能の評価, 第 37 回日本バイオレオロジー学会年会, 埼玉, (2014.6).
7. 森脇健司, 日高涼, 田地川勉, 中山泰秀, 脳動脈瘤塞栓治療用多孔薄膜カバードステントの開発: ワイドネック動脈瘤モデルでの塞栓の可能性の検討, 第 37 回日本バイオレオロジー学会年会, 埼玉, (2014.6).

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 中山泰秀, 佐藤徹, 森脇健司, 田地川勉: 「ステント」, 特願 2014-121080, 2014/6/12.

H. 実用新案登録

該当なし

I. その他

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

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
Horiguchi H, Tsukiya T, Takemika T, Nomoto T, Tsujimoto Y	Improvement of two-stage centrifugal blood pump for cardiopulmonary support system and evaluation of anti-hemolysis performance	Int J Fluid Machinery and Systems	8 (1)	1-12	2015
Fujii Y, Shirai M, Inamori S, Takewa Y, Tatsumi E.	A novel small animal extracorporeal circulation model for studying pathophysiology of cardiopulmonary bypass	J Artif Organs	18 (1)	35-39	2015
Fujii Y, Shirai M, Inamori S, Takewa Y, Tatsumi E	Investigation of the effects of artificial perfusion using rat extracorporeal circulation model	Conf Proc IEEE Med Biol Soc 2014		4483-4486	2014
Ohnuma K, Sumikura H, Homma A, Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Tatsumi E	Application of a search algorithm using stochastic behaviors to autonomous control of a ventricular assist device	Conf Proc IEEE Med Biol Soc 2014		290-293	2014

Arakawa M, Nishimura T, Takewa Y, Umeki A, Ando M, Kishimoto Y, Fujii Y, Kyo S, Adachi H, Tatsumi E	Novel control system to prevent right ventricular failure induced by rotary blood pump	J Artif Organs	17 (2)	135-141	2014
Arakawa M, Nishimura T, Takewa Y, Umeki A, Ando M, Adachi H, Tatsumi E	Alternation of left ventricular load by a continuous-flow left ventricular assist device with a native heart load control system in a chronic heart failure model	J Thoracic Cardiovasc Surg	148 (2)	698-704	2014
Horiguchi H, Tsukiyama T, Nomoto T, Takemika T, Tsujimoto Y	Study on the development of two-stage centrifugal blood pump for cardiopulmonary support system	Int J Fluid Machinery and Systems	7 (4)	142-150	2014
Ohnuma K, Homma A, Sumikura H, Tsukiya T, Takewa Y, Mizuno T, Mukaibayashi H, Kojima K, Katano K, Taenaka Y, Tatsumi E	Development of a flow rate monitoring method for the wearable ventricular assist device driver	J Artif Organs	Published online		2014
Togo K, Takewa Y, Katagiri N, Fujii Y, Kishimoto S, Date K, Miyamoto Y, Tatsumi E	Impact of bypass flow rate and catheter position in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation on gas exchange in vivo	J Artif Organs	Published online		2014
Saito T, Toda K, Takewa Y, Tsukiya T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E	Alternative approach for right ventricular failure after left ventricular assist device placement in animal model	Eur J Cardiothorac Surg	Published online		2014
大森直樹, 増澤 徹, 長 真啓, 巽 英介	小児用補助人工心臓のための小型磁気浮上モータの第一試作	日本AEM学会誌	23 (1)	41-47	2015

Nakayama Y, Takewa Y, Sumikura H, Tama nami M, Matsui Y, O ie-T, Kishimoto Y, Arakawa M, Ohnuma K, Kanda K, Tastumi E.	In-body tissue-engineered aortic valve (Biovalve type VII) architecture based on 3D printer molding.	J Biomed Mater Res B Appl Biomater,	103	1-11	2014
Nishi S, Nakayama Y, Ishibashi-Ueda H, Yoshida M, Yonetani H.	Occlusion of canine aneurysms using microporous self-expanding stent grafts: Long-term follow-up.	Clinical Neurology Neurosurgery,	122	34-41	2014
Yazawa M, Mori T, Nakayama Y, Kishi K.	Basic study of soft tissue augmentation by adipose-inductive biomaterial.	J Biomed Mater Res B Appl Biomater,	103	92-96.	2014
Kawajiri H, Mizuno T, Moriwaki T, Ishibashi-Ueda H, Yamanami M, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y.	Development of tissue-engineered self-expandable aortic stentgrafts (Bio stent grafts) using in-body tissue architecture technology in beagles.	J Biomed Mater Res B Appl Biomater,	103	381-386.	2014
Takiyama N, Mizuno T, Iwai R, Uechi M, Nakayama Y.	In-body tissue-engineered collagenous connective tissue membrane (BIOSHEETS) for potential corneal stromal substitution.	J Tissue Eng Regen Med,		in press.	2014
Funayama M, Takewa Y, Oie T, Matsui Y, Tatsumi E, Nakayama Y.	In situ observation and enhancement of leaflet tissue formation in bioprosthetic "biovalve".	J Artif Organs,		in press.	2014
Kawajiri H, Mizuno T, Moriwaki T, Iwai R, Ishibashi-Ueda H, Yamanami M, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y.	Implantation study of a tissue-engineered self-expanding aortic stent graft (bio stent graft) in a beagle model.	J Artif Organs		in press.	2014
Kishimoto S, Takewa Y, Nakayama Y, Date K, Sumikura H, Moriwaki T, Nishimura M, Tatsumi E.	Sutureless aortic valve replacement using a novel autologous tissue heart valve with stent (stent biovalve): proof of concept.	J Artif Organs,		in press.	2014
Funayama M, Sumikura H, Takewa Y, Tatsumi E, Nakayama Y.	Development of Self-Expanding Valved Stents with Autologous Tubular Leaflet Tissues for Transcatheter Valve Implantation.	J Artif Organs,		in press.	2014

巽 英介	ECMOデバイスの現状と将来	救急・集中治療	26 (11・12)	1579-1586	2014
水野敏秀	人工心臓（基礎）	人工臓器	43 (3)	154-156	2014
長真啓, 増澤徹, 大森直樹, 巽英介	小児用人工心臓のための 小型5軸制御セルフベア リングモータ	日本AEM学会誌	22 (2)	96-100	2014
築谷朋典	遠心型ポンプと軸流型ポンプ	人工臓器	43 (1)	61-65	2014
Nakayama Y, Tsujinaka T.	Acceleration of robust “biotube” vascular graft fabrication by in- body tissue architecture technology using a novel eosin Y-releasing mold.	J Biomed Mater Res B Appl Biomater,	102	231-238	2014
Nishi S, Nakayama Y, Ishibashi-Ueda H, Yoshida M, Yonetani H.	Treatment of rabbit carotid aneurysms by hybrid stents (microporous thin polyurethane-covered stents): Preparation of side-branch stents.	J Biomat Appl,	28	1097-1104.	2014
Mizuno T, Takewa Y, Sumikura H, Ohnuma K, Moriwaki T, Yamaguchi M, Oie T, Tatsumi E, Uechi M, Nakayama Y.	Preparation of an autologous heart valve with a stent (stent-biovalve) using the stent extension method	J Biomed Mater Res B Appl Biomater,	102	1038-1045.	2014
Sumikura H, Nakayama Y, Ohnuma K, Takewa Y, Tatsumi E.	In vitro evaluation of a novel autologous aortic valve (Biovalve) with a pulsatile circulation circuit.	Artif Organs,	38	282-289	2014

Funayama M, Matsui Y, Tajikawa T, Sasa gawa T, Saito Y, Sa gishima S, Mizuno T, Mizuno M, Harada K, Uchida S, Shino da A, Iwai R, Nakay ama Y, Uechi M.	Successful implantatio n of autologous valved conduits with self-ex panding stent (stent-b iovalve) within the pu lmonary artery in beag le dogs.	J Vet Cardiol,		in press.	2014
Ishii D, Satow T, M urao K, Nishimura K, Iihara K.	Efficacy of cilostazol in prevention of brad ycardia during carotid artery stenting.	J Stroke Cerebr ovasc Dis.	23	662-6	2014
Tanaka K, Ohara T, Ishigami A, Ikeda Y, Matsushige T, Sa tow T, Ishibashi-Ue da H, Iihara K, Toy oda K.	Fatal multiple systemi c emboli after intrave nous thrombolysis for cardioembolic stroke.	J Stroke Cerebr ovasc Dis.	23	395-7	2014
Sakai N, Yoshimura S, Taki W, Hyodo A, Miyachi S, Nagai Y, Sakai C, Satow T, Terada T, Ezura M, Hyogo T, Matsuba ra S, Hayashi K, Fu jinaka T, Ito Y, Ko bayashi S, Komiyama M, Kuwayama N, Mat sumaru Y, Matsumoto Y, Murayama Y, Nak ahara I, Nemoto S S atoh K, Sugiu K, Is hii A, Imamura H;	Japanese registry of N euroendovascular Thera py Investigators. Rece nt trends in neuroendo vascular therapy in Ja pan: analysis of a nat ionwide survey-	Japanese Regist ry of Neuroendo vascular Therap y (JR-NET) 1 an d 2. Neurol Med Chir (Tokyo).	54	1-8	2014
船山麻理菜, 寺崎絵 里, 小宮山絵梨, 上地 正実	抗血栓療法で良好に維持 している左心室腔内血栓 症の犬の1例	日獣会誌	66	52-56	2014
Ebisawa T, Ohta Y, Funayama M, Yaman o S, Mizuno M, Miz uno T, Kasuya A, S awada T, Lee J, Mi zukoshi T, Uechi M.	Plasma atrial natriur etic peptide is an ea rly diagnosis and dis ease severity marker of myxomatous mitral valve disease in dog s.	Res Vet Sci	94 (3)	717-721	2013
藤原めぐみ, 水野壮 司, 水越崇博, 篠田麻 子, 内田周平, 沢田 保, 竹内潤一郎, 水野 祐, 原田佳代子, 粕谷 新音, 船山麻理菜, 上 地正実,	イヌの体外循環下僧帽 弁修復術後における抗 血栓療法の効果	動物の循環器	46 (1)	1-7	2013

船山麻理菜	上地正実慢性腎臓病の犬における血中オルビフロキサシン濃度の評価	日獣会誌	67	603-607	2014
篠田麻子, 水越崇博, 船山麻理菜, 水野壮司, 水野祐	上地正実弁付導管による肺動脈弁置換術の基礎的検討	日獣会誌	68	49-54	2015
Ishibashi-Ueda H, Ikeda Y, Matsuyama T, Ohta-Ogo K, Sato T, Seguchi O, Yanase M, Fujita T, Kobayashi J, Nakatani T.	The pathological implications of heart transplantation: Experience with 50 cases in a single center.	Pathology International	64	423-431	2014
Satow T, Ishii D, Iihara K, Sakai N,	Endovascular Treatment for Ruptured Vertebral Artery Dissecting Aneurysms: Results from Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET) 1 and 2	Neuro Med Chir	54	98-106	2014

Original Paper

Improvement of Two-Stage Centrifugal Blood Pump for Cardiopulmonary Support System and Evaluation of Anti-Hemolysis Performance

Hironori Horiguchi¹, Tomonori Tsukiya², Toratarou Takemika¹,
Takeshi Nomoto¹, and Yoshinobu Tsujimoto¹

¹Graduate School of Engineering Science, Osaka University
1-3 Machikaneyama, Toyonaka, Osaka, 560-8531, Japan

²Department of Artificial Organs, National Cerebral and Cardiovascular Center
5-7-1 Fujishirodai, Suita, 565-8565, Japan

Abstract

In cardiopulmonary support systems with a membrane oxygenation such as a percutaneous cardiopulmonary support (PCPS) or an extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), blood pumps need to generate the pressure rise of approximately 200mmHg or higher, due to the high hydraulic resistances of the membrane oxygenation and of the cannula tubing. In order to realize the blood pump with higher pressure rise, higher anti-hemolysis and thrombosis performances, the development of novel centrifugal blood pump composed of two-stage has been conducted by the authors. In the present paper, effective attempts to decrease the wall shear stress and to suppress the stagnation are introduced for the prevention of hemolysis and thrombosis in blood pumps. The hemolysis test was also carried out and it was clarified that the decrease of wall shear stress is effective as a guideline of design of blood pumps for improving the anti-hemolysis performance.

Keywords: Centrifugal Pump, Artificial Heart, Blood, Hemolysis, Thrombosis

1. Introduction

In the critical care for patients with serious cardiac or respiratory failure and for patients in cardiopulmonary arrest, a percutaneous cardiopulmonary support (PCPS) or an extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is performed, in which a blood pump and a membrane oxygenator are used. In comparison with implantable ventricular assist devices whose circuit lengths are short, the blood pumps for PCPS or ECMO need the quite high pump head of approximately 200-500mmHg due to the high hydraulic resistance of the membrane oxygenator and long cannula tubing with small inner diameter. Existing single stage centrifugal pumps can generate the higher pump head with higher rotational speed of the impeller, however the large shear stress due to the higher rotational speed can occur and lead to a mechanical hemolysis (destruction of red blood cells). In order to realize a blood pump with higher pump head, higher anti-hemolysis and thrombosis performances, the authors try to develop an unprecedented two-stage centrifugal blood pump. In the previous study [1], the prototype of the two-stage blood pump was designed, problems to solve were revealed, and some ideas for improving the anti-hemolysis performance were suggested.

In the present study, the blood pump which was expected to have high anti-hemolysis and anti-thrombosis performances was designed using the knowledge obtained in the previous study [1], and the hemolysis test for the present pump and the previous prototype was carried out. The results of the hemolysis test and some useful knowledge for a design of blood pumps with higher anti-hemolysis and thrombosis performances are reported in the present paper.

2. Experiment

2.1 Pump Performance Test

Figure 1 shows a schematic of the experimental apparatus for the measurement of a pump performance and a pressure distribution inside the pump. The working fluid is a water at ordinary temperatures. The water flows from the reservoir, passes through the suction tube, the pump, the discharge tube, and returns to the reservoir. To measure the pressure difference from the pressure at the inlet of the pump, a water column manometer was used. The flow rate was measured by the magnetic flow meter (Nihon Kohden Corporation, MFV-3200) which was set in the discharge tube. The flow rate was adjusted by clamping the

discharge tube or the gate valve. The pump was driven by the DC motor (Maxon motor, RE30). For the measurement of the torque, the torque meter (Ono Sokki Co., Ltd., MD-503C) was used. The rotational speed of the pump was measured by the optical detector (Ono Sokki Co., Ltd., LG-9200) and displayed by the digital tachometer (Ono Sokki Co., Ltd., TM-2110).

In the present study, we assume that the density ρ of the blood is 1050kg/m^3 , the viscosity μ is $3.25\text{ m}\cdot\text{Pa}\cdot\text{s}$ (the kinetic viscosity ν is $3.1\times 10^{-6}\text{ m}^2/\text{s}$). The reference rotational speeds of the first prototype which was designed in the previous study [1] and the pump which is improved in the present study are the same and 4000rpm. The first prototype and the improved pump are called Prototype 1 and 2, respectively, in the present study. The Reynolds numbers $Re (\equiv U_i D_i / \nu)$ in both pumps are about 1.1×10^5 . In the experiment using the water, the rotational speed was set to 1150rpm so that the Reynolds number was equal to 1.1×10^5 .

2.2 Hemolysis Test

A photograph of the facility for the hemolysis test is shown in Fig.2. The circuit on the right side in Fig.2 is for the improved pump (Prototype 2) and the middle one is for the first prototype (Prototype 1). As a reference pump, the Jostra RotaFlow centrifugal pump (Maquet Cardiopulmonary AG) was used, which is of practical use and considered to have a high anti-hemolysis performance. The circuit on the left side in Fig.2 is for the Jostra RotaFlow centrifugal pump. The circuit for each pump is a closed type circuit. The fresh blood of an adult goat with a defined amount of an anticoagulant was used as a working fluid. The amount of the blood in each circuit was 600mL and the hematocrit was 27%. The storage bag of the blood in each circuit was in the constant-temperature bath and the temperature of the blood was kept 37degrees Celsius. The flow rate and the pump head were set to the design flow rate and pump head of 3L/min and 500mmHg by adjusting an opening of the clamp set in the discharge tube and the rotational speed of the pump. During four hours from the beginning of the experiment, a small amount of blood was collected from the circuit every thirty minutes and the anti-hemolysis performance was evaluated by measuring a hemoglobin content in a blood plasma obtained by a centrifugal separation of the blood.

3. Computation

The simulation of the flow was conducted by a commercial software, ANSYS CFX-11.0. The governing equations are the continuity equation and the Reynolds averaged Navier-Stokes equation. The $k-\omega$ turbulence model was mainly used. The computational domain consists of a rotational domain of the impeller and stationary domains of the casing, the suction and discharge tubes. The computational grids on the surfaces of Prototype 2 and its rotor are shown in Figs.3(a) and (b). The shape of computational cell is tetrahedral inside the pump, triangular prism near the wall, and hexahedral in the suction and discharge tubes. The maximum values of y^+ were about 11. Therefore, ω for the viscous sublayer or the blending expression of ω for the region between the viscous sublayer and the logarithmic layer was automatically selected in the computation [2, 3]. The number of nodes of the computational grid is about 157,000, 235,000, 12,000, 10,000 for the domains of the impeller, the casing, the suction and discharge tubes, respectively, and totally about 414,000 (1,180,000 cells). The number of nodes for the casing, 235,000, includes 12,000 for the suction volute, 32,000 for the 1st diffuser, 73,000 for the return channel, and 75,000 for the 2nd diffuser and the double volute casing. The number of nodes of the computational grid for Prototype 1 is about 78,000, 177,000, 34,000, 29,000 for the domains of the impeller, the casing, the suction and discharge tubes, respectively, and totally about 319,000 (760,000 cells). The number of nodes for the casing, 177,000, includes 16,000 for the suction volute, 3,000 for the diffuser, 20,000 for the return channel, and 88,000 for the double volute casing. As boundary conditions, the static pressure at the inlet, the mass flow rate at the outlet, the non-slip condition on the wall were given. The unsteady flow simulation was conducted with the time step of one hundredth of the rotational period. The working fluid is a water at ordinary temperatures and the rotational speed is 1150rpm, as in the experiment.

4. First Prototype (Prototype 1)

4.1 Geometry

In the design of the blood pump, we have to give consideration to the suppression of the hemolysis and thrombosis. However,

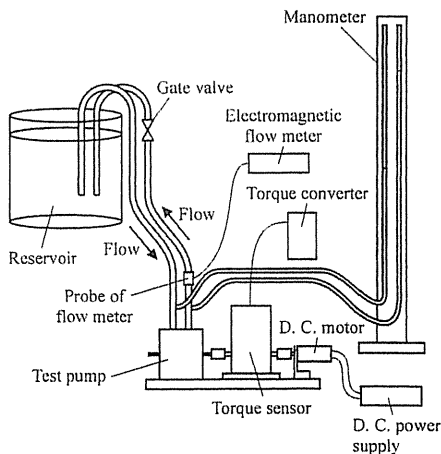


Fig. 1 Experimental apparatus for the measurement of pump performance and pressure distribution

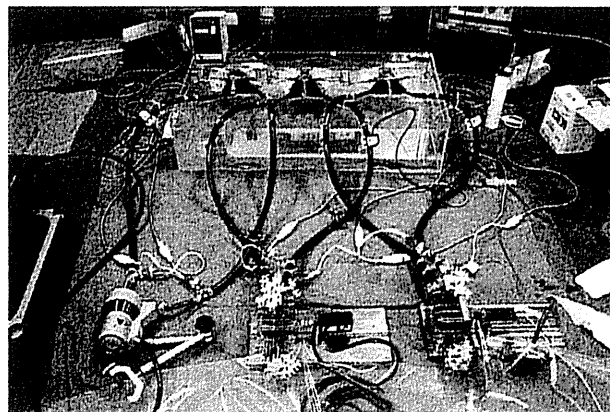


Fig. 2 Experimental setup for hemolysis test

the design method of the blood pump has not been established yet because the type number of the blood pump is generally low and the internal flow tend to be complex, and moreover the conditions of the occurrence of the hemolysis and the thrombosis are not clear quantitatively as the characteristics of the blood are individually different. Therefore, based on the design method for general industrial centrifugal pumps [4], the authors designed a two-stage centrifugal blood pump (Prototype 1) in the previous study [1], using the knowledge for the suppression of the hemolysis and the thrombosis in single stage blood pumps. The flow rate, the pump head, and the rotational speed at the design point are 3L/min, 500mmHg, and 4200rpm, respectively. The cross-sections of Prototype 1 are shown in Fig.4. The geometry of the pump is briefly explained in the present paper as the details have been commented in the reference [1]. The cross-sections from A to F in Fig.4 are shown in Fig.5. The working fluid flows into the pump through the suction volute shown in Fig.5(a), passes through the 1st impeller (Fig.5(c)), the return channel (Fig.5(d)), the 2nd impeller (Fig.5(f)), and flows out from the pump through the double volute (Fig.5(f)). The black dots in Fig.5 shows the measuring points of pressures and their names are shown in the sides of them.

The specifications of Prototype 1 are shown in Table 1. Prototype 1 has semi-open impellers and the diameters D_i of them are

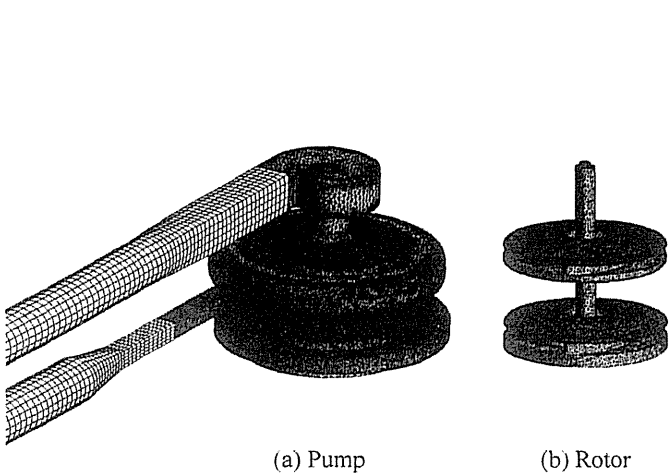


Fig. 3 Computational grid on the wall surface of Prototype 2

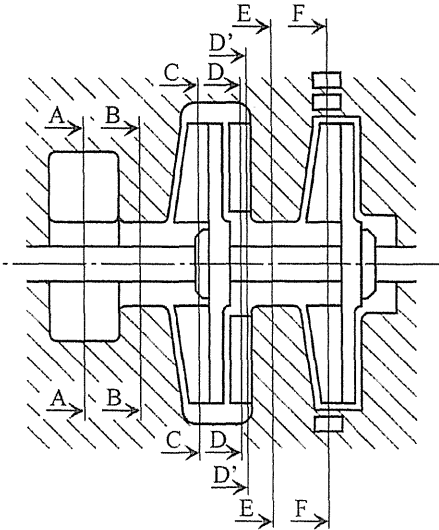


Fig. 4 Meridian cross-section of Prototype 1

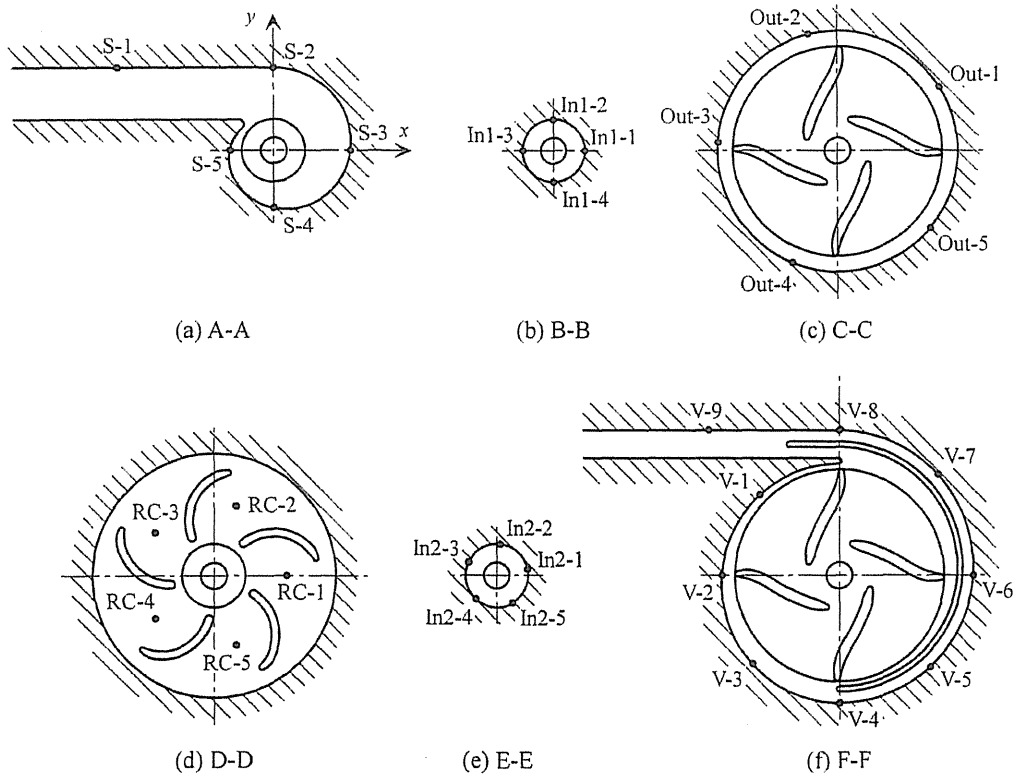


Fig. 5 Cross-section of Prototype 1 and the position of holes for the measurement of pressure distribution

as small as 40mm. The priming volume of the pump are also as small as 42ml in consideration of the application for pediatric patients. The shape of the blades of 1st and 2nd impellers are the same and two-dimensional. The inlet and outlet blade angles of the impeller, β_1 and β_2 , are 4.7deg and 80deg, respectively. The number of the blades is 4 and the tip clearance is 1mm. The return channel shown in Fig.5(d) has 5 return guide vanes whose blade angles at the inlet and the outlet are 2deg and 90deg, respectively.

As the demanded pump performance of 500mmHg at 3L/min was achieved at the rotational speed of 4000rpm in the experiment, 4000rpm was chosen as the reference rotational speed in the present study.

4.2 Anti-Hemolysis and Thrombosis Performances

Kameneva et al. [5] examined the blood flow in a narrow tube with the inner diameter of 1mm and showed that the amount of the hemolysis drastically increased when the shear stress on the blood was larger than 200Pa. Therefore, the shear stress of 200Pa was used as a threshold of the hemolysis in the present study. The wall shear stress in Prototype 1 is shown in Fig.6. In the operation of 1150rpm with the water, the threshold of the shear stress for the hemolysis is about 16Pa, based on the similarity law of $\tau_{water} = \tau_{blood} \cdot \rho_{water} \cdot U_{t,water}^2 / (\rho_{blood} \cdot U_{t,blood}^2)$. The shear stress larger than 16Pa is observed on the casing wall near the tip of the 1st and 2nd impellers (Figs.6(a) and (d)), the periphery of the backshroud of the 1st impeller (Fig.6(b)), and the tongue of the double volute casing (Fig.6(e)). For the suppression of the hemolysis, it was found that the reduction of these high shear stresses was needed.

Figure 7 shows the velocity vector on the cross-section D'-D' in Fig.4, which is in the return channel and 0.5mm away from the casing wall. As shown in Fig.7, the flow separates from the blade and the stagnation occurs in the center of the vortex, which can cause the thrombosis. Therefore, it was found that the improvement of the return guide vane was necessary for the suppression of the thrombosis.

Table 1 Specification of Prototype 1

Type of impeller	Semi-open
Number of blade	4
Diameter of impeller, D_t [mm]	40
Inlet blade angle, β_1 [deg]	4.7
Outlet blade angle, β_2 [deg]	80.0
Blade height at the inlet, h_1 [mm]	5.0
Blade height at the outlet, h_2 [mm]	3.0
Tip clearance, C [mm]	1.0
Design flow rate [L/min]	3.0
Design pump head [mmHg]	500

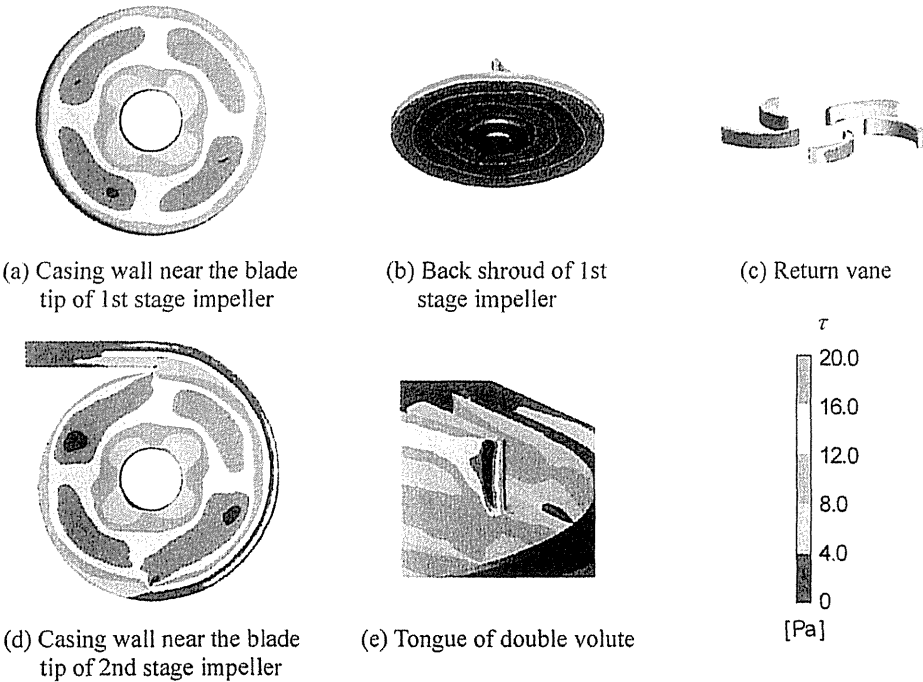


Fig. 6 Wall shear stress distribution on Prototype 1 at $Q=Q_d$, $N=1150$ rpm [1]

Improvement of the Pump and Hemolysis Test

5.1 Geometry of the Improved Pump (Prototype 2)

Prototype 1 has problems with regard to the anti-hemolysis and thrombosis performances, which were described in 4.2. To solve these problems, a pump was newly designed. The cross-sections of the new pump (Prototype 2) are shown in Fig.8. With a view to a practical use of Prototype 2, pivot bearings are adopted and the impellers are driven by attractive forces of neodymium magnets in the backshroud of the 2nd impeller and a driving rotor outside the pump. The cross-sections from A to F in Fig.8 are

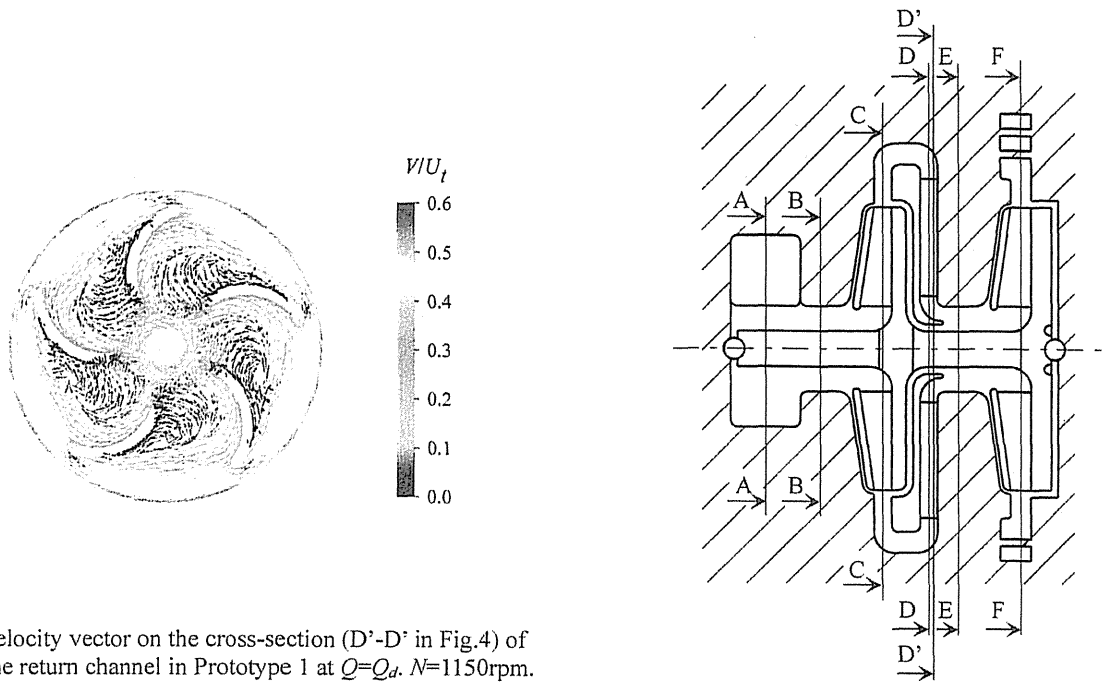


Fig. 7 Velocity vector on the cross-section (D'-D' in Fig.4) of the return channel in Prototype 1 at $Q=Q_a$, $N=1150\text{rpm}$. The distance of the cross-section D'-D' from the casing wall is 0.5mm [1]

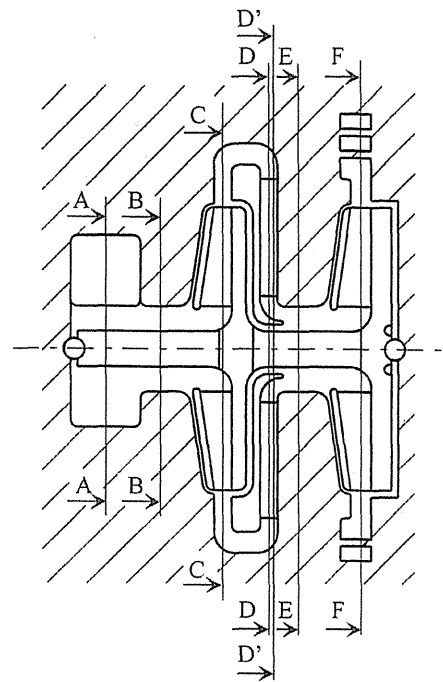


Fig. 8 Meridian cross-section of Prototype 2

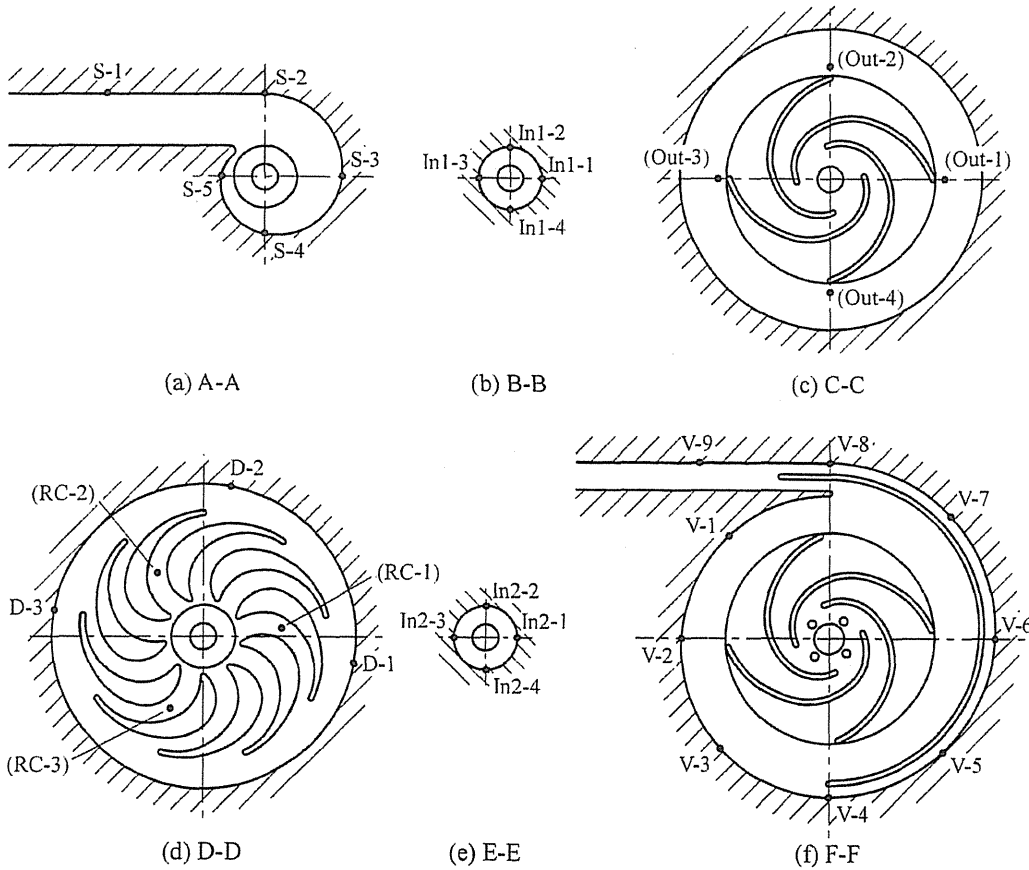


Fig. 9 Cross-section of Prototype 2 and the position of holes for the measurement of pressure distribution

shown in Fig.9. As in Prototype 1, the working fluid flows into the pump through the suction volute shown in Fig.9(a), passes through the 1st impeller (Fig.9(c)), the return channel (Fig.9(d)), the 2nd impeller (Fig.9(f)), and flows out from the pump through the double volute (Fig.9(f)). The black dots in Fig.9 show the measuring points of pressure and their names are shown in the sides of them.

The specifications of Prototype 2 are shown in Table 2. Closed impellers were adopted because the front shroud of the impeller was effective for the decrease of the high shear stress on the casing wall near the tip of the impeller [1]. The clearance between the front shroud and the casing is 0.5mm. As a stagnation occurred in the impeller by applying the front shroud to the impellers of Prototype 1, the inlet and outlet blade angles have been changed into 15deg and 20deg, respectively. The process of the change of the blade angles is explained in detail in the next section. In Prototype 1, the flow velocity near the shaft in the clearance between the backshroud of the 2nd impeller and the casing was smaller and the thrombosis could occur there [1]. Therefore, four washout holes were made in the backshroud near the inlet of the 2nd impeller in Prototype 2. The washout holes increased the flow rate passing through the 2nd impeller and the flow stagnation was suppressed. For the suppression of the stagnation in the 1st impeller, the inlet and outlet blade heights, $h_{1,1st}$ and $h_{2,1st}$, were set to 4.5mm and 2.5mm, respectively, which are reduced by 0.5mm from those of the 2nd impeller. Besides, the design rotational speed was decreased from 4200rpm for Prototype 1 to 4000rpm for Prototype 2 because the pump head increased due to the attachment of the front shroud of the impellers.

In Prototype 1, the high shear stress occurred around the leading edge of the return guide vane and the tongue of the double volute casing, as shown in Figs.6(c) and (e). Based on the conservation law of the angular momentum, the circumferential velocity of the fluid which flows out from the impellers is smaller at larger radial positions. Therefore, the radial positions of the leading edge of the return guide vane and the tongue of the double volute casing were increased from 20mm to 24mm and from 21mm to 27mm, respectively. Owing to these modifications, the shear stress could be decreased sufficiently around the leading edge of the return guide vane and the tongue of the double volute casing, as we discuss later (Figs.13(c) and (e)). For the decrease of the high shear stress around the periphery of the 1st impeller, the shroud has been set to the return guide vane.

As shown in Fig.7, the stagnation which could cause the thrombosis occurred in the return channel of Prototype 1. For suppressing the stagnation, the larger blade thickness which covered the region of the flow separation was effective [1]. For giving an uniform radial flow at the outlet of the return channel, the larger number of blades were better [1]. Therefore, the geometry of the return guide vane was improved so that the vane covered the region of the flow separation and the number of the return guide vane was increased from 5 to 9. The return guide vane shown in Fig.9(d) was finally designed and could suppress the flow stagnation well, as we discuss later (Fig.14).

5.2 Installation of a Front Shroud on the Impeller and the Change of the Blade Angle

The instantaneous velocity vector in the impellers of Prototype 1 at $Q=Q_d$ is shown in Fig.10(a). The velocity vector on the plane which is 0.5mm away from the backshroud is shown and is a result at the time when the positional relation between the blade of the impeller and the casing is on the state shown in Fig.5. Figure 10(b) shows the results in the case that the front shroud was attached in the impeller of Prototype 1. In the case with the front shroud, the pump head increased by about 10% [1] and large vortices occurred, as shown in Fig.10(b). Especially, in the 1st impeller, as the vortices were stable and the stagnation was remarkable, the thrombosis was likely to occur. Therefore, to prevent the occurrence of the vortices, the outlet blade angles β_2 was changed into 15deg, 20deg, and 30deg in reference to $\beta_2=22.5deg$ recommended by Stepanoff [6]. The blade shape was determined by the three-circular-arc method, as in the case of Prototype 1. The computations were conducted for these cases and the velocity vectors in the 1st impellers of $\beta_2=15deg$ and 30deg were shown in Figs.11(a) and (b), respectively. In both cases, the impeller has the front shroud and the 2nd impeller has 4 washout holes. As shown in Fig.11(a), the fluid flows along the blade in the case of $\beta_2=15deg$. As shown in Fig.11(b), the flow separation occurs in the pressure side in the case of $\beta_2=30deg$ which could generate the larger pump head. Finally, β_2 was set to 20deg. The velocity vectors in the case of $\beta_2=20deg$ are shown in Fig.12. To realize the flow field and pump head similar to that in the 2nd impeller, the inlet and outlet blade heights, $h_{1,1st}$ and $h_{2,1st}$, of the 1st impeller were set to 4.5mm and 2.5mm, respectively, which were reduced by 0.5mm from those of the 2nd impeller. By the modification of the blade height, the flow fields in the 1st and 2nd impeller became similar and the large-scale stagnation due to the vortices could be suppressed, as shown in Fig.12. Although the decrease of β_2 causes the decrease of the pump head, the

Table 2 Specification of Prototype 2

Type of impeller	Closed
Number of blade	4
Diameter of impeller, D_t [mm]	40
Inlet blade angle, β_1 [deg]	15.0
Outlet blade angle, β_2 [deg]	20.0
Blade height of	
1st stage impeller at the inlet, $h_{1,1st}$ [mm]	4.5
1st stage impeller at the outlet, $h_{2,1st}$ [mm]	2.5
2nd stage impeller at the inlet, $h_{1,2nd}$ [mm]	5.0
2nd stage impeller at the outlet, $h_{2,2nd}$ [mm]	3.0
Clearance between front shroud and casing, C [mm]	0.5
Design flow rate [L/min]	3.0
Design pump head [mmHg]	500