

令和元年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構委託事業

令和元年度 先進的医療機器・システム等技術開発事業  
(医療機器等に関する開発ガイドライン(手引き)策定事業)

体内埋め込み型材料  
靱帯・腱等再建術に用いるインプラント  
開発WG報告書

令和2年3月

国立研究開発法人 産業技術総合研究所



体内埋め込み型材料（靱帯・腱等再建術に用いるインプラント）開発WG 委員名簿  
（敬称略、※座長、五十音順）

垣立 浩	オリンパス株式会社 イノベーション推進室 フェロー
勝田 真一	一般財団法人 日本食品分析センター 千歳研究所 理事
佐野 博高	仙台市立病院 整形外科 医長
勝呂 徹	一般社団法人日本人工関節研究所 リウマチ治療研究所 所長
※田中 栄	東京大学大学院 医学系研究科 外科学専攻 感覚運動機能医学講座整形外科学 教授
山口 将吾	日本特殊陶業株式会社 技術開発本部 副主管

開発WG事務局

岡崎 義光 産業技術総合研究所 生命工学領域 健康工学研究部門

概要:

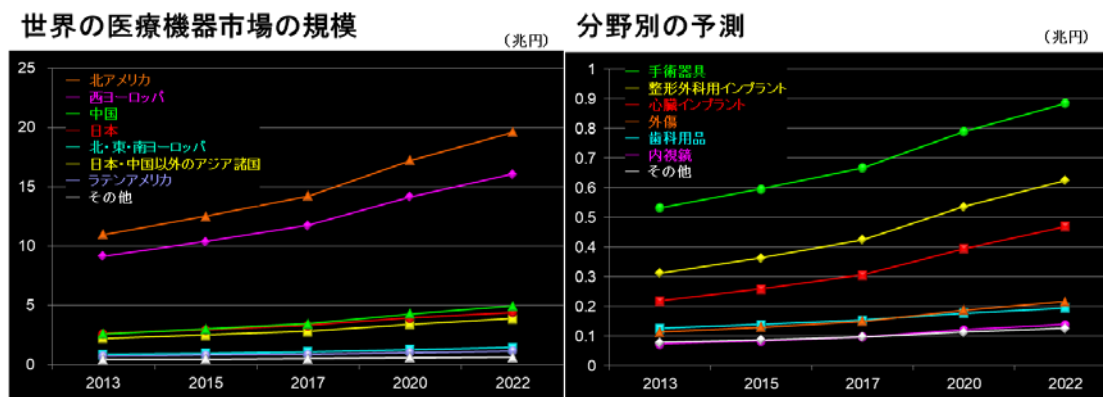
体内埋め込み型材料(靱帯・腱等再建術に用いるインプラント)開発WG では、靱帯・腱等再建術に用いるインプラント開発の歴史、期待される材料動向に関して取りまとめる予定であったが、経済産業省からの要請等もありコロナウイルスの関係でWG 委員会は中止となり、今年度は開催しなかった。靱帯・腱等再建術は、臨床的には、今後開発が期待される分野であるが、本年度で終了とした。

## 目次

1. 当該技術分野の概要.....	1
2. 開発ガイドライン策定の意義.....	1
3. 開発ガイドラインの検討概要.....	1
4. 人工腱・靭帯の開発の歴史及び開発が期待される材料.....	1
5. 開発ガイドラインの検討結果.....	13

## 1. 当該技術分野の概要

社会の高齢化が進行し、身体の機能を補うために生体内にインプラント製品を埋入する手術が増加傾向にある（図 1）。高齢者の骨折の特徴として、関節周囲の骨折が増え、従来のインプラントでは対応が不十分な人工腱・靭帯損傷に関する臨床的な要望が増大している。



出展：2014年版「Global Biomedical Metal Market」Market Report  
1 \$ = 100円 換算

図 1 インプラント市場の予測

## 2. 開発ガイドライン策定の意義

本開発ガイドラインの目的は、靭帯・腱等再建術に用いるインプラントを必要とする患者の急速な増加に伴い、安全性等に関する基本的な機能を十分に満足しつつ、新材料を含めた生体適合性に優れたインプラントの開発が求められている。

## 3. 開発ガイドラインの検討概要

開発 WG 委員会は開催しなかったが、この分野への新規参入を促すため、靭帯・腱等再建術に用いるインプラントに関する最新動向をまとめた。

## 4. 人工腱・靭帯の開発の歴史及び開発が期待される材料

### 1. 緒言

人工靭帯は、前十字靭帯の再建に 1980~1990 年代に広く臨床的に採用された。自家移植片や同種移植片の使用においては、ドナー部位の痛みや同種移植片からの疾患伝播が一定数見られたのに対し、人工靭帯ではこれらの有害事象が見られない<sup>1)</sup>という明らかな利点があり、さら

に、短期臨床成績は非常に良好であり、合併症の発生率が低く、術後の回復が良好であった<sup>2)-5)</sup>。このため、デザインや織り方、材質において様々な種類の人工靭帯が開発され、臨床使用された。しかしながら、長期臨床成績が出始めると、これらの人工靭帯のほとんどは、高い合併症と失敗率のために使用されなくなった<sup>6)-10)</sup>。それでも、LARS 人工靭帯(LARS)や、Leeds-Keio 人工靭帯(Xiros、Neoligament)などの一部の人工靭帯は生き残っており<sup>11)-12)</sup>、近年、金属材料や再生医療技術の応用など、新しいタイプの人工靭帯も開発されている。

## 2. 人工靭帯の歴史<sup>64)</sup>

1914年に、Cornerらは銀糸から成る人工靭帯を使用し、初めて前十字靭帯を再建する試みを行った。その後、1918年にSmithらは絹糸から成る人工靭帯を使用して前十字靭帯の再建を試みたが、良好な結果は得られなかった<sup>13)</sup>。以降、化学や生体材料などの関連分野の進歩により、医療利用に適した材料が提供されるようになり、1980年代から人工靭帯の開発が盛んになった。米国では、1986年にGore-Tex人工靭帯(Gore)、1987年にKennedy LAD人工靭帯(3M)、1988年にDacron人工靭帯(Stryker)が上市され<sup>14)</sup>、ヨーロッパとアジアでは、Leeds-Keio人工靭帯(Xiros、後にNeoligament)とLARS人工靭帯(LARS)が普及した<sup>15)-19)</sup>。

ただし、1990年代以降、長期の追跡調査において、滑膜炎や緩み、断裂などの不具合が頻繁に報告されるようになり、初期の研究では高い治療効果を発揮した製品であっても、そのほとんどは最終的には市場から撤退した。Guidoinらによる研究において、過去の人工靭帯において発生した不具合は、主に(1)骨表面に対する繊維の耐摩耗性が不十分、(2)曲げや回転に対する繊維の疲労強度が不十分、(3)移植後の組織浸潤による繊維構造の完全性の喪失、の3つの要因によることが示唆されている<sup>20)</sup>。また、Liら<sup>51)</sup>、Amis、Kempsonら<sup>52)</sup>は、人工靭帯設置のための骨孔の位置不良が、人工靭帯の破断などの不具合発生に影響すると報告している。

2000年代以降、一部の人工靭帯のみが臨床的に使用され続けた。LARS人工靭帯は、その機械的特性、生体適合性、および独自の製織方法により、術後の不具合発生率が低く、良好な臨床成績を示している。また、Leeds-Keio人工靭帯は、細胞付着性が改良され、安全で有効性が高い人工靭帯として使用されている。

## 3. 人工靭帯の分類

過去に使用された人工靭帯は、設計思想と材料から、次の様に分類される。第一世代：合成高分子で構成された人工靭帯(Gore-Tex、Kennedy LAD)、第二世代：細胞の生着などスキャホールド機能を持った人工靭帯(Dacron、Leeds-Keio)、第三世代：表面処理や繊維構造などで生着機能が強化された人工靭帯(LARS、Leeds-Keio II)。近年、これに加え、第四世代として、再生医療技術を活用した新しいタイプの人工靭帯の開発が盛んに行われている。

### 3.1 第一世代の製品

Gore-Tex人工靭帯は、ポリテトラフルオロエチレンを主成分とするGore製の人工靭帯であり、

初期の臨床成績は比較的良好<sup>7)</sup>であったものの、中長期的には破損、滲出液、感染などの不具合発生率が年々増加し続け<sup>22)</sup>、臨床的に使われなくなった。Kennedy LAD 人工靭帯は、ポリプロピレンからなる 3M 製の人工靭帯であり、自家移植片による前十字靭帯再建において、移植片が十分な強度を発現するまでの約 1 年の間、人工靭帯により脆弱な移植片を保護するという設計思想の元に開発され、初期の臨床成績は良好だったものの、中長期になるとやはり免疫反応、緩み、破断などの不具合が頻発し、2000 年に最終的に市場から撤退した<sup>9)</sup>。

### 3.2 第二世代の製品

Dacron 人工靭帯は、ポリエチレンテレフタレートを主成分とする Stryker 製の人工靭帯だが、移植後の初期段階で重度の滑膜炎などの不具合が頻発し、早期に使われなくなった<sup>10),21)</sup>。Leeds-Keio 人工靭帯は、ポリエチレンテレフタレートを主成分とする Xilos 製の人工靭帯であり、リーズ大学と慶應義塾大学によって開発された。チューブ状の構造で、短期的には人工靭帯そのものに靭帯機能を期待し、長期的には人工靭帯周囲に誘導した自家組織に靭帯としての機能を期待する設計思想であり、初期の臨床成績は良好であり医師からの評価が非常に高かったものの、中長期以降では、破断、摩耗粒子による滑膜炎、機能回復の低下などの有害事象が頻りに報告された<sup>23-27)</sup>。Schroven ら<sup>24)</sup>、杉原ら<sup>36)</sup>によると、破断した製品標本の観察結果から、コラーゲン化と組織内殖が不十分であることが証明された。

### 3.3 第三世代の製品

Leeds-Keio 人工靭帯における不十分な組織内殖とコラーゲン形成の欠陥を踏まえ、グロー放電処理により組織誘導および成熟性を改善した Leeds-Keio II 人工靭帯が開発され、前十字靭帯再建における自己腱との併用にて安定した臨床成績を示しており<sup>28)-36)</sup>、さらに、回旋腱板断裂<sup>35)</sup>、膝伸筋機構障害<sup>7)</sup>、アキレス腱断裂<sup>37)</sup>、腸骨大腿靭帯欠損<sup>33)</sup>、足首外側靭帯断裂<sup>30)</sup>など、さまざまな症例に対して広く採用されている。LARS 人工靭帯は、仏ベンチャー LARS 社が開発したポリエチレンテレフタレート製の人工靭帯である。骨内部分と関節内部分の 2 つの部分で構成されており、骨内部分は、横編み構造によって互いに結合された縦繊維で構成され、関節内部分は、90°C であらかじめ燃らされた縦繊維のみで構成されている<sup>13)</sup>。これは、耐摩耗性の欠如が滑膜炎を引き起こすことが知られていることから<sup>38)</sup>、関節内の開いた繊維によりねじり疲労と摩耗に対して耐性を確保する共に、周囲組織の内部成長を誘発することを設計思想としている<sup>12)</sup>。Lavoie らにより<sup>39)</sup>、LARS 人工靭帯が前十字靭帯再建に有効である可能性があることが初めて示され、それ以来、安定した臨床成績を示し、今まで 20 年で 10 万本以上の実績がある。

## 4. 人工靭帯の臨床実績

### 4.1 前十字靭帯断裂

Chen ら<sup>40)</sup>は、自己由来の 4 本鎖ハムストリング腱と LARS 人工靭帯を使用した前十字靭帯再建の初期臨床結果を比較し、LARS 人工靭帯を使用している患者は、手術で自家ハムストリング



腱を採用した患者よりも膝の機能が良好で、早期回復の傾向があったと報告している。Nau ら<sup>41)</sup>は、骨膝蓋腱骨(BTB)自家移植群と LARS 人工靭帯群の臨床結果と患者満足度を比較し、Chen ら<sup>40)</sup>は、早期の機能改善に関して、LARS 人工靭帯が自家移植よりも有効であったことを報告した。さらに、Fremerey ら<sup>42)</sup>は、BTB 自家移植における強度回復は術後 3~6 か月かかり、移植片採取部位の欠損は残存すると報告しており、BTB 使用患者の早期活動復帰の危険性を示唆した。従って、LARS 人工靭帯は、スポーツやレクリエーション活動への早期復帰に関してより有効であるとしている。

Gao ら<sup>12)</sup>は、前十字靭帯の断端が保存されている患者にとって、LARS 人工靭帯が組織の内殖を誘導し新しい靭帯組織の形成を促進する機能を有することから、理想的な選択肢であると報告した。Leeds-Keio II 人工靭帯に対しても、同じ結果が Zaffagnini ら<sup>43)</sup>によっても報告されている。Leeds-Keio II 人工靭帯に生着したコラーゲン線維は、正常な前十字靭帯と非常に近い構造であった。これは、これら 2 つの人工靭帯が、ポリエチレンテレフタレート製であり、線維芽細胞の移動と天然組織の再生を誘導することができる共通の機能を有するためである<sup>44)</sup>。

#### 4.2 後十字靭帯断裂

後十字靭帯の損傷は、スポーツよりも交通事故によって起こることが多い。LARS 人工靭帯は、前十字靭帯再建における不具合報告の少なさから、後十字靭帯再建でも用いられている。Huang ら<sup>45)</sup>によると、関節鏡検査下での前十字靭帯及び後十字靭帯の複合再建に LARS 人工靭帯を使用し、良好な短期成績が得られることを報告している。Shen ら<sup>46)</sup>は、LARS 人工靭帯を使用した後十字靭帯の関節鏡視下再建の有効性、良好な膝の安定性を報告している。Smith ら<sup>47)</sup>は、LARS 人工靭帯を使用した後十字靭帯再建の系統的レビューを発表し、短期および中期のフォローアップから有効性を示唆したが、長期的な有効性はまだ明確ではないと報告している。

#### 4.3 肩鎖関節の脱臼

肩鎖関節(ロックウッド型)の IV-V および VI 型脱臼の外科的治療に対し、早期運動の必要性和、それに伴う不安定性、遅発性関節症、鎖骨の骨溶解などの不具合発生率の向上が報告されている<sup>48)</sup>。Fraschini ら<sup>49)</sup>は、LARS 人工靭帯を用いた肩鎖関節の再建は良好な機能改善と低い合併症率を示し、Dacron 人工靭帯よりも有効であると報告した。Giannotti ら<sup>48)</sup>、Lu ら<sup>50)</sup>は、肩鎖関節の IV-V および VI 型脱臼におけるコノイド靭帯および台形靭帯の再建に対し、LARS 人工靭帯は安全で効果的であると報告した。

### 5. 開発動向

人工靭帯に使用される材料には、高い引張強度、耐摩耗性、および免疫反応がないことが要求される。さらに、周囲組織が人工靭帯内部に生着することにより、本来の機能の回復が期待される。しかしながら、これらを完全に満足する人工靭帯はまだ開発されておらず、様々なアプローチで研究開発が行われている。

### 5.1 表面処理による機能向上

人工靭帯を骨孔内で確実に固定することが必要とされるが、多くの合成高分子は、その疎水性と化学的性質により周囲骨と馴染みにくい。近年、この課題を表面処理により解決しようとする様々な研究が行われている。

Li ら<sup>54-56)</sup>は、ポリエチレンテレフタレート人工靭帯をバイオガラス及びハイドロキシアパタイトにて複合コーティングすることにより、骨孔内で骨固定性が強化されることを報告した。また、ポリエチレンテレフタレート繊維へのヒアルロン酸-キトサンコーティングにより、繊維間へのコラーゲン誘導が促進されることを示唆した。Lessim ら<sup>57)</sup>は、LARS 人工靭帯をポリスチレンスルホン酸ナトリウムにて処理することにより、線維芽細胞の組織化、コラーゲンおよびデコリンの沈着を促進することを報告した。Yang ら<sup>58)</sup>は、ヒドロキシプロピルセルロースで表面処理することにより、骨孔内の人工靭帯周囲の骨形成を促進する効果を報告した。

### 5.2 組織工学の適用

組織工学は、組織を再生し、障害のある構造を交換し、最終的に正常な機能を回復することを目的とする<sup>53)</sup>。人工靭帯に対しては、吸収性材料(生体由来材料、合成高分子)を足場として利用することが検討されている<sup>59)</sup>。足場材料においては、生体適合性と機械的強度、さらに、適切な生分解速度が重要となる<sup>60,61)</sup>。

生体由来材料では、Dunn ら<sup>65)</sup>はコラーゲン繊維、Cristo ら<sup>66)</sup>はヒアルロン酸、Shao ら<sup>67)</sup>はキトサン、Yamane ら<sup>68)</sup>はアルギン酸ゲルを足場として利用し、いずれも優れた組織置換性を示したが、課題として機械的強度不足を挙げている。一方で、Chen ら<sup>69)</sup>は、絹糸を足場材料として検討しており、良好な引張強度を示しているものの、細胞親和性、免疫原性に課題があるとしている。合成高分子では、Jame ら<sup>70)</sup>、Lin ら<sup>71)</sup>、Lu ら<sup>72)</sup>がポリ乳酸及びポリグリコール酸系材料について報告しており、生分解性がコントロールできる一方、疎水性であることと、移植後の強度保持に課題があるとしている。この強度保持の課題に対し、米国 Soft Tissue Regeneration 社は、ポリ乳酸繊維を独自の三次元編構造とすることにより、移植後の固定性を改善した人工靭帯 L-C ligament を開発中である。また、米国 Biorez 社は、生体組織と置き換わるポリ乳酸と、強度を担保するポリエチレンテレフタレートを複合化した材料を開発している<sup>73)</sup>。このように、近年、人工靭帯を適用とした足場材料の研究は大きく前進している<sup>62,63)</sup>。

### 5.3 金属材料

イスラエルの Tavor 社は、編紐構造の超弾性 Ni-Ti 合金繊維(ニチノールストランド)を用いて、人工靭帯に必要な機械的強度と同時に、膝の主要な動作モードである屈曲やねじれにも耐える人工靭帯を開発している<sup>74)</sup>。

### 5.4 動物由来材料

早稲田大学及び東京女子医科大学では、ウシから採取した腱を無細胞化し、免疫反応を抑制したうえで人工靭帯として使用する研究を行っている<sup>75)</sup>。作製した無細胞化ウシ腱は、ヒト前十字靭帯と同等以上の機械的強度を有しているとのこと。

## 5.5 再生医療

慶応大発ベンチャーである(株)再生医療 iPS Gateway Center では、既存人工靭帯と患者の MSC や iPS 細胞から誘導した靭帯組織を組み合わせることで、低侵襲で治療期間を短縮でき、さらに優れた耐久性を持ち合わせた新規コンポジット人工靭帯の開発に取り組んでいる<sup>76)</sup>。

## 6. 開発課題

人工靭帯の開発課題として、主に(1)強度・耐久性、(2)生体組織への適合・置き換え、(3)固定方法の3つがあると考えられる。

### 6.1 強度・耐久性

初期の Leeds-Keio 人工靭帯が十分な引張強度(ヒト前十字靭帯の 1730N に対し 2200N)を有していたにもかかわらず、術後数年で断裂が頻発したことを考えると、様々なモーメントに対する強度不足と、炎症反応による強度低下が関係していると考えられる。従い、前十字靭帯の動きを模倣し、様々なモーメントに対する耐久性を評価できる評価装置と、生体内/長期間の評価を模倣し、生体内での耐久性を評価できる加速評価手法の確立が必要と考える。

### 6.2 生体組織への適合・置き換え

断裂や不具合に繋がる炎症反応の対策として、材料の生体適合性は非常に重要であり、さらに、使用環境で発生する摩耗粉にも考慮が必要となる。ただし、長期使用による摩耗や脆弱化を材料面で根本的に解決することは困難であり、移植した人工靭帯が徐々に生体靭帯に置き換わる scaffold 型が理想的と考える。初期の Leeds-Keio 人工靭帯は scaffold 型を謳っていたが、移植後に本来の靭帯のように機能することはなかったとの報告があり、再生医療技術の応用なども考慮する必要がある。

### 6.3 骨との固定方法

大腿骨及び脛骨に作製した骨孔に人工靭帯に確実に固定することが要求され、不十分な固定は緩みや強度不足の原因となるが、手術は一般的に関節鏡下で行われており、複雑な術中操作は好ましくない。簡単かつ短時間で固定できる固定方法が望ましく、また、移植後に骨孔拡大や緩みが起こりにくいように、人工靭帯と骨を固定する部位の設計に工夫が必要である。

## 7. まとめ

靭帯再建に使用される自家移植片または同種移植片と比較して、人工靭帯は、ドナー部位の

罹患率がない、早期の回復、疾患伝播のリスクがないなどの利点がある。過去 20 年間に多くの人工靭帯が開発されたが、感染や移植片の破断などの術後の不具合が頻発し、LARS 人工靭帯や Leeds-Keio II 人工靭帯などの一部を除き、ほとんどの人工靭帯は使用されなくなった。ただし、生き残ったこれらの人工靭帯は、長期に渡り、同種移植または自家移植と比較しても遜色ない臨床成績を示している。従って、生き残った製品の特徴を把握し、撤退した製品が示した課題を克服することで、将来的により良い人工靭帯が開発出来る可能性があると考ええる。

#### 参考文献

1. Ao Y, Wang Y, Qv M, Tian D, Yu C, Hu Y. Reconstruction of the anterior cruciate ligament using autogenous patellar tendon graft (middle third) augmented with Leeds-Keio artificial ligament. *Chin J Sports Med.* 2005;6:42-45.
2. Fujikawa K. Clinical study on anterior cruciate ligament reconstruction with the scaffold type artificial ligament (Leeds-Keio). *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi.* 1989;63:774-788.
3. Fujikawa K, Iseki F, Seedhom BB. Arthroscopy after anterior cruciate reconstruction with the Leeds-Keio ligament. *J Bone Joint Surg Br.* 1989 Aug;71:566-570.
4. Jenkins DH, McKibbin B. The role of flexible carbon-fibre implants as tendon and ligament substitutes in clinical practice. A preliminary report. *J Bone Joint Surg Br.* 1980;62:497-499.
5. Glousman R, Shields Jr C, Kerlan R, et al. Gore-Tex prosthetic ligament in anterior cruciate deficient knees. *Am J Sports Med.* 1988;16:321-326.
6. Rushton N, Dandy DJ, Naylor CP. The clinical, arthroscopic and histological findings after replacement of the anterior cruciate ligament with carbon-fibre. *J Bone Joint Surg Br.* 1983;65:308-309.
7. Paulos LE, Rosenberg TD, Grewe SR, Tarse DS, Beck CL. The GORETEX anterior cruciate ligament prosthesis. A long-term followup. *Am J Sports Med.* 1992;20:246-252.
8. Woods GA, Indelicato PA, Prevot TJ. The Gore-Tex anterior cruciate ligament prosthesis. Two versus three year results. *Am J Sports Med.* 1991;19:48-55.
9. Muren O, Dahlstedt L, Dalen N. Reconstruction of acute anterior cruciate ligament injuries: a prospective, randomised study of 40 patients with 7-year follow-up. No advantage of synthetic augmentation compared to a traditional patellar tendon graft. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2003;123:144-147.
10. Maletius W, Gillquist J. Long-term results of anterior cruciate ligament reconstruction with a Dacron prosthesis. The frequency of osteoarthritis after seven to eleven years. *Am J Sports Med.* 1997;25:288-293.
11. Kobayashi M, Nakagawa Y, Suzuki T, Okudaira S, Nakamura T. A retrospective review of bone tunnel enlargement after anterior cruciate ligament reconstruction with hamstring

- tendons fixed with a metal round cannulated interference screw in the femur. *Arthroscopy*. 2006;22:1093-1099.
12. Gao K, Chen S, Wang L, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction with LARS artificial ligament: a multicenter study with 3- to 5-year follow-up. *Arthroscopy*. 2010;26:515-523.
  13. Parchi PD, Gianluca C, Dolfi L, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction with LARS™ artificial ligament results at a mean followup of eight years. *Int Orthop*. 2013;37:1567-1574.
  14. US FDA. US FDA guidance document for the preparation of investigational device exemptions and premarket approval applications for intra-articular prosthetic knee ligament devices.
  15. Wredmark T, Engstrom B. Five-year results of anterior cruciate ligament reconstruction with the Stryker Dacron high-strength ligament. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1993;1:71-75.
  16. Fukubayashi T, Ikeda K. Follow-up study of Gore-Tex artificial ligaments special emphasis on tunnel osteolysis. *J Long Term Eff Med Implants*. 2000;10:267-277.
  17. Miller MD, Peters CL, Allen B. Early aseptic loosening of a total knee arthroplasty due to Gore-Tex particle-induced osteolysis. *J Arthroplasty*. 2006;21:765-770.
  18. Hehl G, Kinzl L, Reichel R. Kohlefaserimplantate zur Kniebandrekonstruktion 10-Jahres-Ergebnisse. *Der Chirurg*. 1997 Nov;68:1119-1125 [In German].
  19. Debnath UK, Fairclough JA, Williams RL. Long-term local effects of carbon fibre in the knee. *Knee*. 2004;11:259-264.
  20. Guidoin MF, Marois Y, Bejui J, Poddevin N, King MW, Guidoin R. Analysis of retrieved polymer fiber based replacements for the ACL. *Biomaterials*. 2000;21:2461-2474.
  21. Barrett GR, Line LJ, Shelton WR, Manning JO, Phelps R. The Dacron ligament prosthesis in anterior cruciate ligament reconstruction. A four year review. *Am J Sports Med*. 1993;21:367-373.
  22. Ghalayini SRA, Helm AT, Bonshahi AY, Lavender A, Johnson DS, Smith RB. Arthroscopic anterior cruciate ligament surgery: results of autogenous patellar tendon graft versus the Leeds-Keio synthetic graft. *Knee*. 2010;17:334-339.
  23. Macnicol MF, Penny ID, Sheppard L. Early results of the Leeds-Keio anterior cruciate ligament replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 1991;73:377-380.
  24. Schroven IT, Geens S, Beckers L, Lagrange W, Fabry G. Experience with the Leeds-Keio artificial ligament for anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1994;2:214-218.
  25. Rading J, Peterson L. Clinical experience with the Leeds-Keio artificial ligament in anterior

- cruciate ligament reconstruction. A prospective twoyear follow-up study. *Am J Sports Med.* 1995;23:316-319.
26. Denti M, Bigoni M, Dodaro G, Monteleone M, Arosio A. Long-term results of the Leeds-Keio anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 1995;3:75-77.
  27. Murray AW, Macnicol MF. 10-16 year results of Leeds-Keio anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee.* 2004;11:9-14.
  28. McLoughlin SJ, Smith RB. The Leeds-Keio prosthesis in chronic anterior cruciate deficiency. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;283:215-222.
  29. Matsumoto H, Toyoda T, Kawakubo M, Otani T, Suda Y, Fujikawa K. Anterior cruciate ligament reconstruction and physiological joint laxity: earliest changes in joint stability and stiffness after reconstruction. *J Orthop Sci.* 1999;4:191-196.
  30. Usami N, Inokuchi S, Hiraishi E, Miyanaga M, Waseda A. Clinical application of artificial ligament for ankle instability—long-term followup. *J Long Term Eff Med Implants.* 2000;10:239-250.
  31. Nomura E, Horiuchi Y, Kihara M. A mid-term follow-up of medial patellofemoral ligament reconstruction using an artificial ligament for recurrent patellar dislocation. *Knee.* 2000;7:211-215.
  32. Toms AD, Smith A, White SH. Analysis of the Leeds-Keio ligament for extensor mechanism repair: favourable mechanical and functional outcome. *Knee.* 2003;10:131-134.
  33. Fujishiro T, Nishikawa T, Takikawa S, Saegusa Y, Yoshiya S, Kurosaka M. Reconstruction of the iliofemoral ligament with an artificial ligament for recurrent anterior dislocation of total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2003;18:524-527.
  34. Nomura E, Inoue M, Sugiura H. Histological evaluation of medial patellofemoral ligament reconstructed using the Leeds-Keio ligament prosthesis. *Biomaterials.* 2005;26:2663-2670.
  35. Tanaka N, Sakahashi H, Hirose K, Ishima T, Ishii S. Augmented subscapularis muscle transposition for rotator cuff repair during shoulder arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Shoulder Elbow Surg.* 2006;15:2-6.
  36. Sugihara A, Fujikawa K, Watanabe H, et al. Anterior cruciate reconstruction with bioactive Leeds-Keio ligament (LKII): preliminary report. *J Long Term Eff Med Implants.* 2006;16:41-49.
  37. Akali AU, Niranjana NS. Management of bilateral Achilles tendon rupture associated with ciprofloxacin: a review and case presentation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61:830-834.

38. Olson EJ, Kang JD, Fu FH, Georgescu HI, Mason GC, Evans CH. The biochemical and histological effects of artificial ligament wear particles: in vitro and in vivo studies. *Am J Sports Med.* 1988;16:558-570.
39. Lavoie P, Fletcher J, Duval N. Patient satisfaction needs as related to knee stability and objective findings after ACL reconstruction using the LARS artificial ligament. *Knee.* 2000;7:157-163.
40. Chen SY, Hong GW, Chen JW, Hua YH, Li YX, Zhai WT. Comparison of early clinical outcome of ACL reconstruction using the LARS artificial ligament and the autologous hamstring tendon. *Chin J Sports Med.* 2007;05:530-533.
41. Nau T, Lavoie P, Duval N. A new generation of artificial ligaments in reconstruction of the anterior cruciate ligament. Two-year follow-up of a randomised trial. *J Bone Joint Surg Br.* 2002;84:356-360.
42. Fremerey R, Lobenhoffer P, Skutek M, Gerich T, Bosch U. Proprioception in anterior cruciate ligament reconstruction. Endoscopic versus open two-tunnel technique. A prospective study. *Int J Sports Med.* 2001;22:144-148.
43. Zaffagnini S, Marcheggiani Muccioli GM, Chatrath V, et al. Histological and ultrastructural evaluation of LeedseKeio ligament 20 years after implant: a case report. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2008;16:1026-1029.
44. Li H, Chen S. Biomedical coatings on polyethylene terephthalate artificial ligaments. *J Biomed Mater Res A.* 2015;103:839-845.
45. Huang JM, Wang Q, Shen F, Wang ZM, Kang YF. Cruciate ligament reconstruction using LARS artificial ligament under arthroscopy: 81 cases report. *Chin Med J.* 2010;123:160-164.
46. Shen G, Xu Y, Dong Q, Zhou H, Yu C. Arthroscopic posterior cruciate ligament reconstruction using LARS artificial ligament: a retrospective study. *J Surg Res.* 2012;173:75-82.
47. Smith C, Ajuied A, Wong F, Norris M, Back D, Davies A. The use of the ligament augmentation and reconstruction system (LARS) for posterior cruciate reconstruction. *Arthroscopy.* 2014;30:111-120.
48. Giannotti S, Dell Oso G, Bugelli G, Cazzella N, Guido G. Surgical treatment of acromioclavicular dislocation with LARS artificial ligament. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2013;23:873-876.
49. Fraschini G, Ciampi P, Scotti C, Ballis R, Peretti GM. Surgical treatment of chronic acromioclavicular dislocation: comparison between two surgical procedures for anatomic reconstruction. *Injury.* 2010;41:1103-1106.
50. Lu N, Zhu L, Ye T, et al. Evaluation of the coracoclavicular reconstruction using LARS

- artificial ligament in acute acromioclavicular joint dislocation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014;22:2223-2227.
51. Li H, Yao Z, Jiang J, et al. Biologic failure of a ligament advanced reinforcement system artificial ligament in anterior cruciate ligament reconstruction: a report of serious knee synovitis. *Arthroscopy.* 2012;28:583-586.
  52. Amis AA, Kempson SA. Failure mechanisms of polyester fiber anterior cruciate ligament implants: a human retrieval and laboratory study. *J Biomed Mater Res.* 1999;48:534-539.
  53. Leong NL, Petrigliano FA, McAllister DR. Current tissue engineering strategies in anterior cruciate ligament reconstruction. *J Biomed Mater Res A.* 2014;102:1614-1624.
  54. Li H, Ge Y, Wu Y, et al. Hydroxyapatite coating enhances polyethylene terephthalate artificial ligament graft osseointegration in the bone tunnel. *Int Orthop.* 2011;35:1561-1567.
  55. Li H, Chen S, Wu Y, et al. Enhancement of the osseointegration of a polyethylene terephthalate artificial ligament graft in a bone tunnel using 58S bioglass. *Int Orthop.* 2012;36:191-197.
  56. Li H, Jiang J, Ge Y, et al. Layer-by-layer hyaluronic acid-chitosan coating promoted new collagen ingrowth into a poly(ethylene terephthalate) artificial ligament in a rabbit medical collateral ligament (MCL) reconstruction model. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2013;24:431-446.
  57. Lessim S, Migonney V, Thoreux P, Lutowski D, Changotade S. Poly-NaSS bioactivation of LARS artificial ligament promotes human ligament fibroblast colonisation in vitro. *Biomed Mater Eng.* 2013;23:289-297.
  58. Yang J, Jiang J, Li Y, et al. A new strategy to enhance artificial ligament graft osseointegration in the bone tunnel using hydroxypropylcellulose. *Int Orthop.* 2013;37:515-521.
  59. Fetto JF, Marshall JL. The natural history and diagnosis of anterior cruciate ligament insufficiency. *Clin Orthop Relat Res.* 1980;147:29-38.
  60. Xu HH, Simon Jr CG. Fast setting calcium phosphate-chitosan scaffold: mechanical properties and biocompatibility. *Biomaterials.* 2005;26:1337-1348.
  61. Freed LE, Marquis JC, Nohria A, Emmanuel J, Mikos AG, Langer R. Neocartilage formation in vitro and in vivo using cells cultured on synthetic biodegradable polymers. *J Biomed Mater Res.* 1993;27:11-23.
  62. Lutolf MP, Hubbell JA. Synthetic biomaterials as instructive extracellular microenvironments for morphogenesis in tissue engineering. *Nat Biotechnol.* 2005;23:47-55.
  63. Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis.



- Biomaterials. 2005;26:5474-5491.
64. T. Chen et al. Asia-Pacific Journal of Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation and Technology 2 (2015) 15-26
  65. Dunn MG, Liesch JB, Tiku ML, Zawadsky JP. Development of fibroblast-seeded ligament analogs for ACL reconstruction. J Biomed Mater Res. 1995;29:1363-1371.
  66. Cristino S, Grassi F, Toneguzzi S, et al. Analysis of mesenchymal stem cells grown on a three-dimensional HYAFF 11-based prototype ligament scaffold. J Biomed Mater Res A. 2005;73:275-283.
  67. Shao HJ, Lee YT, Chen CS, Wang JH, Young TH. Modulation of gene expression and collagen production of anterior cruciate ligament cells through cell shape changes on polycaprolactone/chitosan blends. Biomaterials. 2010;31:4695-4705.
  68. Yamane S, Iwasaki N, Majima T, et al. Feasibility of chitosan-based hyaluronic acid hybrid biomaterial for a novel scaffold in cartilage tissue engineering. Biomaterials. 2005;26:611-619.
  69. Chen J, Altman GH, Karageorgiou V, Horan R, Collette A, Volloch V. Human bone marrow stromal cell and ligament fibroblast responses on RGD-modified silk fibers. J Biomed Mater Res A. 2003;67:559-570.
  70. 115. James R, Toti US, Laurencin CT, Kumbar SG. Electrospun nanofibrous scaffolds for engineering soft connective tissues. Methods Mol Biol. 2011;726:243-258.
  71. Lin VS, Lee MC, O'Neal S, McKean J, Sung KL. Ligament tissue engineering using synthetic biodegradable fiber scaffolds. Tissue Eng. 1999;5:443-452.
  72. Lu HH, Cooper Jr JA, Manuel S, et al. Anterior cruciate ligament regeneration using braided biodegradable scaffolds: in vitro optimization studies. Biomaterials. 2005;26:4805-4816.
  73. US patent: 2013/0096679
  74. <https://www.israel21c.org/new-israeli-tendon-helps-athletes-spring-back-into-action/>
  75. <http://www.umezu.mech.waseda.ac.jp/harp/ja/node/97>
  76. <https://www.rmic.co.jp/project/regenerativemedicine>

## 5. 開発ガイドラインの検討結果

本年度の検討結果として、靭帯・腱等再建術に用いるインプラントを開発する際の基本的な考え方を以下の通りにとりまとめた。

資料2-3

### 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会合同検討会 体内埋め込み型材料(靭帯・腱等再建術に用いるインプラント)開発WG 2019年度報告

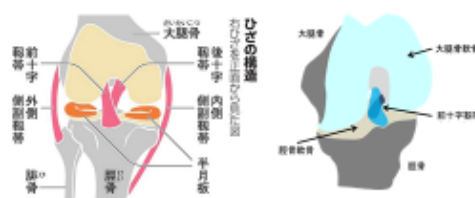
WGメンバー: 6名(敬称略・順不同) ※ 座長

※ 田中 栄	東京大学大学院 医学系研究科外科学 教授	勝呂 徹	一般社団法人日本人工関節研究所リウマチ治療研究所 所長
佐野 博高	山田市立病院 整形外科 医長	勝田 真一	一般財団法人 日本食品分析センター 千歳研究所 理事
垣立 浩	オリンパス株式会社 イノベーション推進室 フェロー	山口 将吾	日本特殊陶業株式会社 技術開発本部 副主管

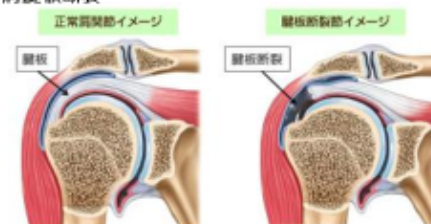
#### 1. 本年度の実施内容

- 委員会の開催：2020年3月3日(コロナウィルスによる影響のため中止)
- 前十字靭帯損傷の治療を例に必要な製品開発イメージ、評価の項目を検討(新素材、革新的な製造技術の導入、力学特性の改善)
- 臨床的な必要性を検討
- 国内複数企業にオリジナル技術で製品化を打診
- 2020年1月、外資系企業において十字靭帯再建用人工靭帯が承認
- 国産技術による新素材の活用を含めて、ガイドライン化に向けて詳細に検討してきたが、ガイドライン化までは、現状、困難と判断し、一旦、**本年度で終了**することとした

前十字靭帯損傷



肩腱板断裂



靭帯・腱等再建術に用いるインプラントの開発ガイドライン策定に向けた検討

この報告書は、令和元年度に国立研究開発法人産業技術総合研究所が、国立研究開発法人日本医療研究開発機構からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

— 禁無断転載 —

令和元年度 先進的医療機器・システム等技術開発事業  
(医療機器等に関する開発ガイドライン(手引き)策定事業)  
体内埋め込み型材料  
靱帯・腱等再建術に用いるインプラント  
開発 WG 報告書

連絡先

〒100-0004  
東京都千代田区大手町 1-7-1 読売新聞ビル 23 階  
国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
産学連携部 医療機器研究課  
TEL : 03-6870-2213  
FAX : 03-6870-2242  
URL : <https://www.amed.go.jp/>

発行

〒305-8564  
茨城県つくば市並木 1-2-1  
国立研究開発法人 産業技術総合研究所 健康工学研究部門  
医療機器等開発ガイドライン事業実務委員会  
TEL/FAX : 029-861-7840  
E-Mail : [md-guidelines@aist.go.jp](mailto:md-guidelines@aist.go.jp)