

인공관절면: Cross linked Polyethylene-Metal

양 익 환

연세대학교 의과대학 정형외과학교실

인공 고관절 치환술에 있어서 John Chanley경에 의해 처음 도입된 Ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE)은 지난 40여 년간 관절 치환술의 low friction bearing surface로서 사용되어 왔으며, 현재에도 ceramic-on-ceramic 이나 metal-on-metal과 같은 관절면 조합들과 더불어 여전히 대부분의 인공관절 치환술에 사용되고 있다.

장기간의 임상결과가 긍정적임에도 불구하고 여전히 polyethylene(PE)의 개선을 위한 연구가 지속되고 있는데^{9,32}, 최초의 필요성은 과도한 마모(wear) 및 이에 따른 재앙적 결과(catastrophic failure)를 보완하기 위한 것이었다. 그러나 이를 위한 carbon fiber-reinforcement²² 나 highly crystalline UHMWPE (Hylamer)¹⁹ 등은 안정성과 효율성 면에서 상용화되지 못하였다.

비구부의 풍선형 골용해나 대퇴부의 내막골 침식 혹은 선상 골용해 등과 같은 삽입물 주위의 골용해(osteolysis)^{4,8,11-13,33}는, 삽입물 이완을 유발하는 주된 원인이 되는데²³, 이와 같은 골용해는 대식 세포가 micrometer 혹은 submicrometer-size의 마모입자를 탐식함으로써 시작되기 때문에, 마모 입자 형성을 줄이는 노력이 필요하였다¹.

또한 PE를 일상적인 대기 중에서 gamma radiation을 사용하여 소독(sterilization)한 후 산소에 노출시켰을 때 발생하는 oxidative degradation이 문제가 되는데^{5,20,24,25,29}, 이러한 현상은 radiation에 의해 발생하는 residual free radical 에 의해 2차적으로 발생하기 때문에, 지난 10년간 gamma sterilization은 nitrogen gas 와 같은 무산소 환경에서 시행되었다. 비활성 포장은 개봉하여 삽입될 때까지 산화 반응의 시작을 지연하며, 생체 내에서의 산화는 공기보다 낮은 산소 농도로 인하여 더 천

천히 발생할 것으로 기대되었다. 산화는 PE의 생체 내 변성을 가속화 시켜 delamination이나 pitting을 유발하여 더욱 취약하게 하기 때문에, 이러한 산화 반응을 줄이고자 하는 노력이 필요하다. 즉 고식적 PE와 비교하여 마모와 산화라는 문제를 해결할 수 있는 새로운 제조공정이나 신물질 개발이 필요 하였다³⁰.

폴리에틸렌 라이너의 제조 공정

인공 관절에 사용되는 폴리에틸렌은 resin powder를 가공하여 단단하게 경화시켜 만들며 3가지 방법이 있다. 폴리에틸렌 가루원료를 가열한 상태로 고압력으로 눌러 고체 형태의 판으로 만드는 sheet molding 방법과, 통속에 원료를 넣고 원통형으로 제조하는 extrusion 방법, 원료를 직접 implant 모형에 넣어 제조하는 direct molding 방법 등이 있다. 고분자 폴리에틸렌 resin의 제조 공정에 첨가되는 calcium stearate는 부식을 억제하고 표백(whitening)하는 효과가 있다. 공정이 완료된 폴리에틸렌 부품의 소독 방법으로는 gas plasma, ethylene oxide, gamma radiation 등이 있는데, 과거에는 gas plasma, ethylene oxide 방법이 주로 사용되었으나 이 방법은 교차 결합이 발생되지 않아 마모에 대한 저항성을 높일 수 없다. ethylene oxide 방법은 소독 후 free radical 형성은 없으나 폴리에틸렌 내부까지 완전 소독이 어려우며 독성 잔여물이 남을 수 있다는 단점이 있다. gas plasma 방법은 비교적 안전한 방법이지만 cross-linking을 유도하지 못하므로 단독으로는 사용하지 않고 있다. 최근 30년 간 사용된 폴리에틸렌 라이너의 소독은 2.5~4 Mrads 정도의 gamma radiation을 공기에 노출 시킨 상태에서 시행하였다.

수술장에서 부주의로 폴리에틸렌이 오염되었을 경우 autoclave 등으로 가열하여 소독 후 사용하면 라이너의 변형과 기계적 성질을 약화시키기 때문에 반품을 하여야 한다.

폴리에틸렌에 방사선을 조사하면 분자 연결 구조의 단절이 생기며 free radical 이 발생되는데 이때 산소가 있으면 free radical은 산소 분자와 결합하여 산화

※ 통신저자 : 양 익 환

서울특별시 강남구 도곡동 146-92

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 정형외과학교실

Tel: 82-2-3497-3416

Fax: 82-2-573-5393

E-mail: ihyang@yumc.yonsei.ac.kr

(oxidation)가 일어나게 된다. 폴리에틸렌의 표면 산화는 강도를 약화시켜 마모에 대한 저항력이 크게 줄어들며 delamination과 분절까지 유발될 수 있다. 또한 폴리에틸렌의 crystalline 부분에 남아 있는 free radical은 추후에 수년에 걸쳐서 산화를 유발할 수 있다. 따라서 제조 후 재고로 장기간 보관된(long shelf period) 제품은 표면 산화가 진행되어 폴리에틸렌의 물리적 특성에 결함이 생길 가능성이 있다^{21,26)}. 반면에 산소가 없는 환경에서는 free radical은 주변의 free radical과 재결합하여 3차원적인 cross-linking이 일어나 마모에 강한 저항성을 갖게 된다. 일반적으로, 산화와 cross-linking이 증가하면 산화는 줄어들고 반대로 교차결합이 줄어들면 산화는 증가한다. 따라서 공기에 노출된 상태에서의 방사선 조사는 폴리에틸렌의 산화를 유발시켜 물리적 특성을 약화 시키지만 산소가 없는 환경에서는 방사선 조사는 cross-linking을 유발시켜 마모율을 감소시키며, 분자의 운동성이 줄어들고 변성에 더 저항성을 가지게 된다.

Cross-linking을 유도하는 방법에는 Peroxide chemistry, ionizing radiation, electron beam radiation 등이 있으며 free radical을 만들어 주변의 polyethylene molecule과 covalent bond를 형성하는 기전으로 cross linking을 하게 된다. gamma radiation은 과거 30년 이상 사용되어온 비교적 안전한 방법으로 24시간에 걸쳐 서서히 조사하기 때문에 온도에 대한 손상 가능성이 적다. 반면에 electron beam은 기존의 방법보다 5000배 이상 빠른 속도로 조사하기 때문에 고온에 의한 손상 가능성이 제기되고 있다. Cross linking 후 남아있는 free radical을 제거하는 방법에는 폴리머를 용해점(섭씨 125도에서 135도)까지 열을 가하는 Remelting 방법과 용해점보다 조금 낮은 온도로 가열하는 Annealing 방법이 있다. Thermal stabilization은 cross-linking process의 중요 과정으로서 무산소 환경에서 재질을 용해점까지 가열시 free radical 발생을 줄이고 이로 인해 degradation resistance를 개선하게 된다. 용해점 이상의 thermal stabilization은 crystallinity를 초래하며 이는 재질의 elastic modulus를 줄이므로 도움이 되나 한편으로는 역학적 성질, 가령 strength 및 fatigue resistance를 떨어뜨리는 단점이 있다. Remelting 방법은 free radical을 완전히 제거하지만 폴리에틸렌의 물리적 성질(crystallinity and stiffness)을 약화 시키며, annealing은 free radical이 소량 잔존하는 단점이 있다. 교차 결합 반응을 유도한 후 재용해된 물질들은 여분의 free radical을 지니지 않게 되어, 에틸렌 옥사이드나 가스 플라즈마로 소독을 하여도 산화 반응이 일어나지 않게 된다. 이러한 방법은 방사선 조사를 줄이기 때문에 추가적 cross-linking의 잠재적 이점을 줄여 두 방법 모두 gamma irradiation에 비하여 마모율이 더 큰 것으로 나

타났다. 그러나 이러한 irradiation free sterilization technique이 pitting 및 delamination surface damage에 미치는 영향에 관해서는 알려진 바가 없다. Ethylene oxide sterilization의 장점은 고식적 PE와 비교했을 때 cracking을 감소시킨다는 점이다.

Highly cross-linked polyethylene

Highly cross-linked PE는 생체에서의 작용을 예측하기 위하여 hip simulator를 이용하여 연구되어 왔고, 이 과정에서 상당한 마모의 개선이 꾸준히 보고되었다. 이에 따르면 cross-linking PE를 통하여 표면의 변화를 제한하는 개념은 higher radiation dose를 사용함을 전제로 하며, 이는 약 50-100 kGy (5-10 Mrad)에 달한다¹⁸⁾. 여기서 마모의 감소는 사용되는 방사선 조사량에 따르며, 대부분의 마모의 감소는 추가적 방사선 조사가 더욱 마모를 감소시킨다 하더라도 10 Mrad까지 시행하였는데, 이는 방사선 조사의 증가는 PE의 산화와 이로 인하여 한편으로는 역학적 특징^{3,15,27,31)} 즉, strength, ductility, elongation, ultimate tensile strength 그리고 fatigue crack propagation resistance의 감소와 fatigue crack propagation (전파) resistance 등이 감소 및 modulus의 증가를 초래하며, 이러한 역학적 변화는 경골 혹은 비구 삽입물의 delamination 및 pitting damage를 유발하였다. 여기서 Fatigue crack propagation resistance의 감소란 작은 결손이 있을 때 좀 더 큰 crack으로 빠르게 전파하는 것을 가리킨다.

PE의 가장 문제가 되는 부분인 마모와 이로 인한 입자의 방출, 골용해는 이러한 마모 입자의 생물학적 역반응으로 발생하는데, 금속 합금, bone cement 그리고 세라믹 입자 등이 유발할 수 있으나 가장 숫적으로 우세한 작은 PE 입자가 가장 문제가 되어왔다. Highly cross linking PE에 있어서는 실험실 연구에서 마모 입자의 평균 크기의 감소가 관찰되었는데, 작은 입자가 더욱 골용해를 유발하므로 마모의 정도를 감소시킴에도 불구하고 작은 입자로 인하여 결국 골용해를 더 빨리 유도할 수 있는 가능성에 대한 염려가 제기되었다. 그러나 이와 같이 평균 방사선 입자가 작아진 것은 작은 입자의 숫자가 증가한 것이 아니고 큰 입자가 제거 되었기 때문으로 밝혀졌다. Cross-linking으로 인한 마모의 감소는 전체적 입자의 수를 줄였고, 더욱이 큰 입자는 제거하였기 때문으로 생각되었다. 따라서 평균 입자의 크기 뿐만 아니라 숫적으로도 감소하였으므로 골용해 반응은 줄어들 것으로 기대되었다.

현재 FDA 승인을 받은 상품화 되어 있는 물질은 Marathon (DePuy, Warsaw, IN), Longevity (Zimmer, Warsaw, IN), Durasul (Cent erpulse Orthopaedics, Austin, TX), Crossfire (Stryker

TABLE 1. List of Currently Available New PEs

	Manufacturer	Radiation Temperature	Initial Radiation Dose (kGy)	Radiation Type	Postirradiation Thermal Treatment	Sterilization Method	Total Radiation Dose Level (kGy)
Longevity	Zimmer	-40°C	100	Electron-beam	Melted at 150°C for 6 hours	Gas plasma	100
Durasul	Centerpulse	-120°C	95		Melted at 150°C for 2 hours	EtO	95
Marathon	DePuy	RT	50	Gamma	Melted at 155°C for 24 hours	Gas plasma	50
XLPE	Smith & Nephew	RT	100		Melted at 150°C (duration unknown)	EtO	100
Crossfire	Stryker-Osteonics-Howmedica	RT	75		Anneal at 120°C for a proprietary duration	Gamma (30 kGy) in nitrogen	105
Aeonian	Kyocera	RT	35		Annealed at 110°C for 10 hours	Gamma (25-40 kGy) in nitrogen	60-75

RT = room temperature; some materials are irradiated only once, and others twice (Crossfire and Aeonian). Therefore, Table 1 shows the initial radiation dose and the total radiation dose.

Howmedica Osteonics, Allendale, Nj), XLPE (Smith & Nephew Orthopaedics, Memphis, TN)등이다. 새로운 PEs의 목표는 마모 및 산화를 줄이는 데 있으며, 새로운 상품화된 PE의 차이는 방사선 조사량 (radiation dose), 방사선 조사 기술 (radiation technique), 방사선 조사 순서 (radiation sequence), 재용해 방법 (annealing, remelting), 소독 방법 (sterilization method) 그리고 free radical을 제거하기 위한 적절한 온도 환경의 선택에 있다 (Table 1).

2년간의 임상 결과의 예비 보고에 따르면, 고식적 PE에 비하여 highly cross-linked PE의 경우에 X-ray상 대퇴 골두의 비구 liner로의 천공이 약 50%에서 72% 가량 적은 것으로 나타났으며, simulator study에서 약 90%의 wear reduction 효과가 있었던 것에 비하여는 다소 적은 정도로 마모 개선 효과가 있는 것으로 보고되고 있다^{6,7,14,16}.

또한, 2004년 AAOS meeting에서 Fisher 등¹⁰은 cross linked poly의 마모 입자의 크기가 1 micron 이하가 대부분이며, 세포 배양에서 cytokine이 증가되어 있음을 보고하여 장기 추사에서 마모 입자의 생물학적인 활동도에 대한 우려 또한 제기되었다. 그리고 Bradford 등이 발표한 바에 따르면² 재치환술시 제거한 Highly cross-linked polyethylene 라이너를 분석한 최근 보고에 따르면 모든 예에서 surface cracking, abrasion, pitting, scratching이 발견되었고, original machining marks의 변화가 관찰되었다. 이러한 결과는 시뮬레이터에서의 테스트와 일치하지 않는 결과이며, 시뮬레이터에서의 사용은 장시간 동안 적용했을 때 약간의 scratch가 보이는 정도였다. 또한 제거된 liner에 발생한 손상은 예상보다 심하였고, 그 기간도 평균 10.1개월로 적었다는 점에서 심각성이 크다고 할 수 있다. 이러한 연구 결과들은 Highly cross-linked 폴리에틸렌이 갖게 되는 역학적 취약성에 대하여 crosslinking을 증가시키는 시도는 반드시 역학적 strength를 유지하는 방향으로 진행되어야 하겠다.

결론적으로, Cross-linking의 정도는 방사선 용량에 비례하며 cross-linking 정도에 따라 마모율은 반비례하여 감소한다. 그러나 cross-linking이 증가하면 폴리에틸렌의 물리적 특성인 최대 강도 (ultimate strength), 연성 (ductility), 인성 (toughness), 피로강도 (fatigue strength)는 감소하기 때문에, 폴리에틸렌의 물리적 특성을 보존하면서 임상적으로 골용해의 문제점을 유발시키지 않는 정도의 극소량의 마모를 발생시키는 cross-linking을 만들기 위한 적정량의 방사선 용량에 대해서는 아직 논란¹⁷이 있다.

또한 simulator 연구와 초기 보고에 따르면 마모의 두드러진 감소와 방사선학적 대퇴 골두 천공의 감소를 보이고 있으나 임상적으로 볼 때 생체 적용시 실험실 연구와는 다른 특성을 보이며, 이는 생체에서 대퇴 골두의 roughening으로 인하여 더 많은 마모가 발생하는 점이다. 비록 지금까지의 연구를 통하여 인공 관절의 수명을 향상시키는데 있어 highly cross-linked PE의 기전이 밝혀졌으나 장기적으로 임상적인 추적 관찰을 통하여 체외 양상과 다른 생체 마모 양상 파악이 필요하리 하겠다.

REFERENCES

- 1) Archibeck MJ, Jacobs JJ, Roebuck KA, Glant TT: *The basic science of periprosthetic osteolysis*. AAOS Instructional Course Lectures 50:185-195, 2001.
- 2) Bradford L, Baker DA, Graham J, Chawan A, Ries MD, Pruitt LA: *Wear and surface cracking in early retrieved Highly Crosslinked polyethylene acetabular liners*. J Bone Joint Surg 2004, 86-A:1271-1282
- 3) Clohisy JC and Harris WH: *The Harris-Galante uncemented femoral component in primary total hip replacement at 10 years*. J Arthroplasty 1999;14:915-917.
- 4) Collier JP, Bragmann LS, Currier BH, et al: *An analysis of hyalmer and polyethylene bearings from retrieved acetabular components*. Orthopedics 21:865-

- 871, 1998.
- 5) **Costa L, Luda MP, Trossarelli L, et al:** *Oxidation in orthopaedic UHMWPE sterilized by gamma radiation and ethylene oxide.* *Biomaterials* 19:659-668, 1998.
 - 6) **Digas G, Karholm J, Thanner J, Malchau H, Herberts P:** *Highly cross-linked polyethylene in cemented THA: Randomized study of 61 hips.* *Clin Orthop* 2003;417:126
 - 7) **Digas G, Herberts P, Karholm J, Thanner J, Malchau H:** *Cross-linked versus conventional polyethylene in bilateral hybrid THA: Randomized RSA study.* *Trans Orthop Res Soc* 2004;29: 319
 - 8) **Dowd JE, Sychterz CJ, Young AM, Engh CA:** *Characterization of long-term femoral-head-penetration rates: Association with and prediction of osteolysis.* *J Bone Joint Surg* 82A:1102-1107, 2000.
 - 9) **Dowson D:** *New joints for the Millennium: wear control in total replacement hip joints.* *Proc Inst Mech Eng [H]* 215:335-358, 2001.
 - 10) **Fisher J, Leeds, McEwen HML et al:** *Can polyethylene wear be decreased? 2004 AAOS Meeting, Symposium III.*
 - 11) **Harris W:** *The problem is osteolysis.* *J Biomed Mater Res* 31:19-26, 1996.
 - 12) **Harris WH:** *Osteolysis and particle disease in hip replacement: A review.* *Acta Orthop Scand* 65:13-23, 1994.
 - 13) **Hellman EJ, Capello WN, Feinberg JR:** *Omnifit cementless total hip arthroplasty: A 10-year average followup.* *Clin Orthop* 364:164-174, 1999
 - 14) **Heisel C, Silva M, de la Rosa M, Schmalzried T:** *Short term in vivo wear of cross-linked polyethylene acetabular liners.* *J Bone Joint Surg* 2004;19:68-77
 - 15) **Kurtz SM, Muratoglu OK, Evans M and EddinAA:** *Advances in the processing, sterilization and crosslinking of ultra-high molecular weight polyethylene for total joint arthroplasty.* *Biomaterials* 1999;20:1659-1688.
 - 16) **Martell JM, Verner JJ, Incavo SJ:** *Clinical performance of a highly cross-linked polyethylene at two years: A randomized prospective trial.* *J Arthroplasty* 2003; 18(supple 1): 55-59
 - 17) **McKellop H, Shen FW, Lu B, Campbell P and Salovey R:** *Development of an extremely wear resistant ultra high molecular weight polyethylene for total hip replacements.* *J Orthop Res* 1999;17:157-167.
 - 18) **Muratoglu OK, Bragdon CR, O'Connor DO, et al:** *Unified wear model for highly crosslinked ultra-high molecular weight polyethylenes (UHMWPE).* *Biomaterials* 20:1463-1470, 1999.
 - 19) **Ries MD, Bellare A, Livingston BJ, et al:** *Early delamination of a Hylamer-M tibial insert.* *J Arthroplasty* 11:974-976, 1996.
 - 20) **Roe R-J, Grood RS, Shastri R, Gosselin CA, Noyes FR:** *Effect of radiation sterilization and aging on ultrahigh molecular weight polyethylene.* *J Biomed Mater Res* 15:209-230, 1981.
 - 21) **Schmalzried TP, Kwong LM, Jasty MJ et al:** *The mechanism of loosening of cemented acetabular components in total hip arthroplasty: Analysis of specimens retrieved at autopsy.* *Clin Orthop* 1992;274:60-78.
 - 22) **Sclippa E, Piekarski K:** *Carbon fiber reinforced polyethylene for possible orthopedic uses.* *J Biomed Mater Res* 7:59-70, 1973.
 - 23) **Schmalzried T, Kwong LM, Jasty M, et al:** *The mechanism of loosening of cemented acetabular components in total hip arthroplasty: Analysis of specimens retrieved at autopsy.* *Clin Orthop* 274:60-78, 1992.
 - 24) **Streicher RM:** *Influence of ionizing irradiation in air and nitrogen for sterilization of surgical grade polyethylene for implants.* *Radiat Phys Chem* 31:693-698, 1988.
 - 25) **Sutula LC, Collier JP, Saum KA:** *The Otto Aufranc Award: Impact of gamma sterilization on clinical performance of polyethylene in the hip.* *Clin Orthop* 319:28-40, 1995.
 - 26) **Tanner MG, Whiteside LA and White SE:** *Effect of polyethylene quality on wear in total knee arthroplasty.* *Clin Orthop* 1995;317:83-88
 - 27) **Tanner MG, Whiteside LA and White SE:** *Effect of polyethylene quality on wear in total knee arthroplasty.* *Clin Orthop* 1995;317:83-88
 - 28) **Timothy M. Wright:** *Polyethylene in Knee Arthroplasty.* *Clin Orthop* 2005;440:141-148
 - 29) **Williams IR, Mayor MB, Collier JP:** *The impact of sterilization method on wear in knee arthroplasty.* *Clin Orthop* 356:170-180, 1998.
 - 30) **William H. Harris, Orhun K. Muratoglu:** *A review of current cross-linked Polyethylene used in total joint arthroplasty.* *Clin Orthop* 2005;430:46-52
 - 31) **Willie BM, Gingell DT, Bloebaum RD and Hoffmann AA:** *Possible explanation for the white bands artifacts seen in clinically retrieved polyethylene tibial component.* *J Biomed Mater Res* 2000;52:558-866.
 - 32) **Wright TM, Goodman SB:** *Implant Wear in Total Joint Replacement: Clinical and Biologic Issues, Materials and Design Considerations.* Rosemont, IL AAOS 61-136, 2001.
 - 33) **Zicat B, Engh CA, Gokcen E:** *Pattern of osteolysis around total hip components inserted with and without cement.* *J Bone Joint Surg* 77A:432-439, 1995.