

안면이식에 대한 최근 동향: 한국에서의 안면이식은 어떤 단계에 있는가?

홍종원 · 김영석 · 윤인식 · 이동원 · 이원재 · 노태석 · 유대현 · 김용욱 · 나동균 · 탁관철 · 박병윤

연세대학교 의과대학 성형외과학교실

Current Status of Face Transplantation: Where Do We Stand in Korea?

Jong Won Hong, Young Seok Kim, In Sik Yun, Dong Won Lee, Won Jai Lee, Tai Suk Roh, Dae Hyun Lew, Yong Oock Kim, Dong Kyun Rah, Kwan Chul Tark, Be-young Yun Park

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Institute for Human Tissue Restoration, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The world's first face transplantation was performed in France, in 2005. Since then, 21 cases of face transplantation have been performed. Face transplantation is one of the most prominent part of composite tissue allotransplantation (CTA) along with hand transplantation. Since these fields are not deal with life-saving organs, there are many arguments about immunosuppression therapy. Recent paradigm of face transplantation shows that surgical ranges are expanded from partial face transplantation to full face transplantation. Most immunosuppression protocols are triple therapy, which consists of tacrolimus (FK-506), mycophenolate mofetil and prednisolone. Anatomical researches, immunosuppression, and immunotolerance take great parts in the researches of CTA. The medical fields directly related to face transplantation are microsurgery, immunology, and transplantation. Nowadays, each field is performed widely. Therefore people, even medical teams think face transplantation could be easily realized, sooner or later. But there are lots of things that should be prepared for not only practice and immunosuppression therapy but also for the cooperation with relevant fields. That's the reason why only 21 cases of face transplantation have been done, while more than 70 cases of hand transplantation have been done in the past years. Especially in Korea, brain death patients are not enough even for organ transplantation and furthermore there are some troubles in taking part in the society of transplantation. Face transplantation has lots of problems concerning variable medical fields, administration, society, ethics, and laws. Therefore, for the realization of face transplantation in Korea, not only medical skills but also political powers are needed.

Keywords: Face transplantation, Transplantation, Immunosuppression, Immune tolerance

서 론

2005년 프랑스에서 세계 최초로 안면이식(face transplantation)이 성공한 이후 2012년 현재까지 총 21건의 안면이식

이 시행되었다. 특히, 2009년에 6건이 시행된 이후 총 누적 숫자는 증가하고 있다.¹ 안면이식을 시행하기 위해 실질적으로 필요한 의학 분야에는 첫째, 미세수술을 통한 재건수술, 둘째, 면역억제제 치료와 관련된 이식 분야, 셋째, 뇌사자 관리를 통한 공여자 발굴 분야로 나눌 수 있다. 현재 이 순간에도 이 세 가지 영역은 활발히 시행되는 의학 분야이기 때문에 많은 의료인들이 안면이식은 손쉽게 접근할 수 있고, 새롭게 시행하는 국가 기관에서 빠른 시일 내로 이루어질 수 있을 것이라고 생각한다.

그러나 수부이식(hand transplantation)이 70여건 이상 시

Correspondence: Jong Won Hong
Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel: +82-2-2019-3420 / Fax: +82-2-577-4914 / E-mail: hsatum@hanmail.net

Received September 25, 2012 / Revised September 30, 2012

Accepted October 2, 2012

행되었음에도 불구하고 안면이식은 비교적 적은 숫자, 적은 기관에서 시행되었으며 이들 대부분도 미국과 유럽 국가에 국한되고 있다.¹ 이것은 의학적 기술과 노하우 이외에 선행되어 해결해야 할 제도적, 사회적 요소가 많기 때문이다. 또한 같은 의료 영역이라고 하더라도 기존의 이식 분야에 새로운 분야가 참여해야 하기에 기존에 행하여지던 고행장기이식(solid organ transplantation) 분야와의 조율도 해결해야 할 문제다.^{2,3}

현재 국내 연구자에 의해 발표된 안면이식, 수부이식에 관한 논문은 국내논문 8편, 해외 Science Citation Index 논문 1편에 불과하다.⁴⁻¹¹ 한국보건 의료연구원에서 시행하는 신의료기술 등록에서 수부이식에 대한 것은 2009년에 승인하였으나, 2010년에 신청한 안면이식에 대해서는 현재 보류 결정 상태이다.¹² 국내 뇌사자 관리 및 집행은 질병관리본부 장기이식관리센터(Korean Network for Organ Sharing, KONOS)에서 시행한다. KONOS는 '장기 등 이식에 관한 법률'에 근거하여 활동하며 법률에서 정하는 장기에 대한 해석에서 안면, 수부에 대한 언급은 명확하지가 않다.¹³

본 내용에서는 안면이식에 대한 배경 및 필요성, 안면이식 수술 술기, 면역억제제 치료, 기초연구, 한국에서의 현 위치 및 향후 전망에 대해서 기술하고자 한다.

본 론

1. 안면이식 배경 및 필요성

복합조직동종이식(composite tissue allotransplantation, CTA)에 대한 논의는 기존의 방법으로 재건이 불가능한 경우에 대안으로 제시되었다. 특히 기능 회복이 만족스럽게 이루어지지 않는 경우가 적응증인데, 그 대표적인 분야가 안면과 수부였다. 즉, 유사조직에 의한 재건(replacing like with like)이란 개념을 근간으로 한다.¹⁴ 안면의 경우 단순히 미적 개념(aesthetic concept)으로 접근하여 추형만을 극복하기 위함으로 알려져 있는데, 이러한 왜곡된 인식이 안면이식에 대한 오해를 불러일으킨다. 안면이식의 가장 중요한 목적은 안면신경을 통한 안면운동의 회복 그리고 감각신경을 통한 감각 회복이 주된 목적이다. 이를 통하여 입을 다물 수 있으며 저작, 흡입, 언어구사가 가능하게 하며, 안문근 회복을 통하여 안구를 보호할 수 있다.¹⁵⁻¹⁸

CTA의 개념은 3세기경 성직자인 Cosmos와 Damian이 흑인 노예의 다리를 다른 사람에게 이식했다는 기록에서부터 시작된다.^{19,20} 그러나 CTA를 가능하게 하는 의학의 발전은 미세수술의 발전과 면역억제제의 발전이 있기에 가능해졌다. 특히, 미세수술 영역에서는 수부절단 후의 재접합(replantation), 안면전층박리(full face avulsion) 증례의 성공적인 결과가 밑거름이 되었다. 면역억제제도 과거의 스테로이드에 국한된 제제에서 cyclosporin, FK-506으로 대변되는 calcineurin inhibitor의 개발로 이식장기의 거부반응을 효과적으로 줄일 수 있게 되었다(Fig. 1).²¹ 이로써 수부이식과 안면이식이 성공적으로 이루어질 수 있는 의학적 배경이 마련되었다. 실제로 1963년 최초로 이루어진 수부이식에서 면역억제제는 스테로이드와 azathioprine만을 사용하였는데 수술 후 2주 만에 거부반응(rejection)으로 실패하였다.²⁰

2005년 애완건에게 물린 여성에 대한 안면이식이 프랑스에서 세계 최초로 시행되었다.¹⁶ 현재까지 총 21명 중 동물에 의한 공격이 3명, 총기손상이 7명, 화상 4명, 전기손상 3명, 신경섬유종 3명, 재발된 암에 대한 방사선 치료 후 결손 1명 등 원인은 다양하다. 그 중에 총기손상과 전기손상을 포함한 화상이 총 14명으로 가장 많다(Table 1).¹ 그러나 일부에서는 화상환자의 안면이식에 대해서 반대하는 의견이 있다. 그 이유로는 기존 치료에서 사체 동종피부(cadaver skin allografting) 사용에 따른 동종항원에 대한 항체생성 가능성, 면역억제제 치료에 따른 감염 가능성이 다른 환자에 비하여 높을 것이라는 이유 때문이다.¹⁵ 실제 3명의 화상환자에서 한 명은 감염으로 사망하였다.¹

안면이식 초기에는 부분 안면이식(partial face transplantation)이 시행되었으나, 최근에는 전체 안면이식(total face transplantation)으로 이식범위가 확대되고 있다. 감각신경 회복은 운동신경회복에 비하여 좋은 결과를 보이며, 빠른 경우 3개월 경부터 호전된다. 운동신경회복은 감각신경보다 늦게 호전되는데, 일부 환자에서는 2개월부터 운동회복 호전을 보여 8개월 경에는 완전히 입을 다물 수 있었다.^{1,15,16,22} 이상을 종합해 보면, 안면이식은 총기사고, 동물에 의한 손상 등으로 안면부의 부분 혹은 전층 결손을 보이고, 기존의 재건술로 해결되지 않을 때 고려할 수 있는 술기라 하겠다.

최근에는 수부이식과 안면이식이 많이 시행되어 각 기관에서 다양한 자료를 내놓고 있다.^{15,22-25} 그러나 수부이식

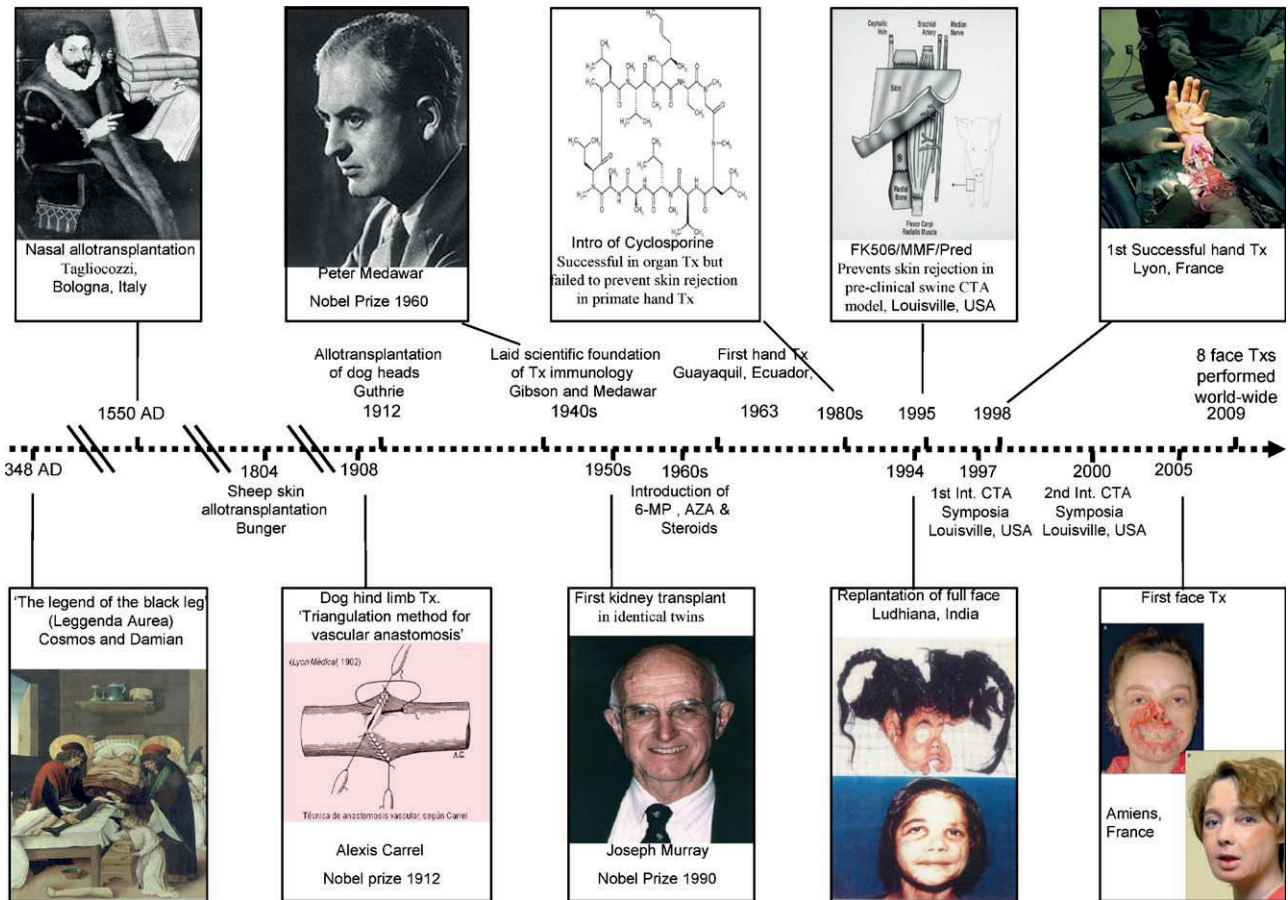


Fig. 1. Composite tissue allotransplantation history timeline (From Pushpakumar et al.,²¹ with permission from Elsevier).

이나 안면이식 초기에는 기관대 기관, 국가대 국가의 경쟁 구도하에 있었다. 프랑스 Amiens에서 최초의 안면이식을 시행할 때 Lyons에서 최초로 수부이식을 시행한 팀의 협력이 있었고, 이들 두 팀 간의 지역 간 거리는 480여 km나 떨어져 있었다.¹⁶

2. 안면이식 수술 술기

수술 술기에 대한 논문은 2006년 첫 번째 안면이식환자 보고 이후 증가하고 있다.^{1,16,26} 특히, 이전의 논문이 개별 증례에 대한 보고였다면, 이후의 논문은 여러 증례를 종합한 논문, 개별 기관에서 환자 준비를 위해 시행했던 해부학 연구 등을 발표하였다. 안면이식 피판에서 중요한 부분은 안면피판의 범위, 혈관경, 운동신경(안면신경), 감각신경(삼차신경)으로 나뉜다.^{1,10,23,27} 초기에는 부분 안면이식이 시행

되었고, 부분 안면이식도 점차 확대되어 파노라마 형태의 안와 아래 상악 부위를 포함한 넓은 범위의 부분 안면이식이 시행되었다.¹⁰ 2010년 이후 전체 안면이식은 6례가 시행되었다. 안면이식은 결손 부위의 기능적 재건을 위해서 안면신경 혹은 안면신경을 포함한 안면근육이 포함되어야 한다. 따라서 부분 안면피판 거상은 주로 superficial musculoaponeurotic system (SMAS) 하층으로 진행된다. 그러나 파노라마 형태의 부분 안면피판이나 전층 안면피판의 경우 골막하(subperiosteum) 박리를 포함하게 된다. 이는 안면골을 포함한 안면피판을 거상하거나, 삼차신경의 분지를 박리하기 위해서도 필요하다.^{1,25,26}

부분 안면이식일 경우는 해당 부위에 대한 피판거상, 그리고 피판에 해당되는 혈관, 신경만을 가져온다. 혈관의 경우는 안면동맥 및 정맥이 주로 사용되고, 되도록 양측 혈관경을 이용한다. 운동 및 감각신경은 피판에 바로 진입하는

Table I. Overview of the First 21 Face Transplantations

Team (surgeon)	Date	Location	Recipient	Injury	Allograft	Sensory recovery	Motor recovery	Current status
Devauchelle/ Dubernard	2005.11	Amiens, France	38/F	Dog bite	Partial myocutaneous	Light touch-14 wk Heat/cold-6 mo	Lip occlusion-6 mo Chin/nose muscle contractions- 12 mo	Alive
Guo	2006.4	Xian, China	30/M	Bear attack	Partial osteomyocutaneous	Light touch-3 mo Heat/cold-8 mo	Poor function	Died at 27 mo
Lantieri	2007.1	Paris, France	29/M	Neurofibroma	Partial myocutaneous	Light touch-3 mo Heat/cold-3 mo	Motor recovery (EMG, 12 mo)	Alive
Siemionow	2008.12	Cleveland, USA	45/F	Shotgun	Partial osteomyocutaneous	Light touch-3 mo Heat/cold-not reported	Progressive motor recovery at 8 mo	Alive
Lantieri	2009.3	Paris, France	27/M	Shotgun	Partial osteomyocutaneous	Light touch (deep pressure)-8 mo Heat/cold-not at 17 mo	Recovery of orbicularis oris- absent Rt: 3 mo, Lt: 2 mo	Alive
Lantieri	2009.4	Paris, France	37/M	Burn	Partial myocutaneous+ bilateral hand	Not reported	Not reported	Died at 2 mo
Pomahac	2009.4	Boston, USA	59/M	Electrical injury	Partial osteomyocutaneous	Light touch-6 mo Heat/cold-6 mo	Progressive recovery over 12 mo	Alive
Cavadas	2009.8	Valencia, Spain	42/M	Radiotherapy damage	Partial osteomyocutaneous	Not yet reported	Not yet reported	Alive
Lantieri	2009.8	Paris, France	33/M	Shotgun	Partial osteomyocutaneous	Light touch, heat/cold- absent at 12 mo	Recovery of Lt Zygomatic muscle-5 mo, Recovery of orbicularis oris- absent at 12 mo (Rt), 5 mo (Lt)	Alive
Devauchelle/ Dubernard	2009.12	Amiens, France	27/M	Burn	Partial osteomyocutaneous	Not yet reported	Not yet reported	Alive
Gomez Cia	2010.1	Seville, Spain	35/M	Neurofibroma	Partial osteomyocutaneous	Not yet reported	Not yet reported	Alive
Barret	2010.3	Barcelona, Spain	31/M	Shotgun	Total osteomyocutaneous	Recovery of total sensation in forehead, eyelids, cheeks, oral mucosa-4 mo No sensory in lips at- 4 mo	Active movement-4 mo	Alive
Lantieri	2010.6	Paris, France	35/M	Neurofibroma	Total myocutaneous	Not yet reported	Not yet reported	Alive
Pomahac	2011.3	Boston, USA	25/M	Electrical injury	Total myocutaneous	Sensation Rt side-4 mo	Movement Rt side-4 mo	Alive
Pomahac	2011.4	Boston, USA	30/M	Electrical injury	Total myocutaneous	Sensation chin, forehead-4 mo	Lip motion-3 mo	Alive
Lantieri	2011.4	Paris, France	45/M	Shotgun	Partial osteomyocutaneous	Not yet reported	Not yet reported	Alive
Lantieri	2011.4	Paris, France	41/M	Shotgun	Partial osteomyocutaneous	Not yet reported	Not yet reported	Alive
Pomahac	2011.5	Boston, USA	57/F	Chimpanzee attack	Total osteomyocutaneous + bilateral hands	Sensation-3 mo	No return of motor function-3 mo	Alive
Ozkan	2012.1	Antalya, Turkey	19/M	Burn	Total osteomyocutaneous	Not yet reported	Not yet reported	Alive
Nasir	2012.2	Ankara, Turkey	25/M	Burn	Not yet reported	Not yet reported	Not yet reported	Alive
Rodriguez	2012.3	Baltimore, USA	37/M	Shotgun	Total osteomyocutaneous	Not yet reported	Not yet reported	Alive

Rt, right; Lt, left.

From Shanmugarajah et al.,¹ with permission from Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

신경을 찾아 박리하는 것보다는 해당 신경의 근위부를 가져온다.^{1,2,23} 안면신경의 경우 이하선(parotid gland)을 통과하여 나온 부위를 사용한다. 감각신경에서는 안와하신경(infraorbital nerve), 턱끝신경(mental nerve)이 안면골을 통과하여 나오는 부위를 포함한다.^{1,2,23}

그러나 전층 안면이식일 경우는 혈관경과 신경 모두 좀 더 근위부인 목 부위에서 거상하게 된다. 전층 안면이식인 경우 동맥은 외경동맥(external carotid artery)에서 박리를 시작하여 안면동맥, 천측두동맥(superficial temporal artery)을 포함한다. 정맥은 내경정맥(internal jugular vein)의 안면정맥 기시부, 외경정맥(external jugular vein) 및 분지를 경우에 맞게 사용한다.^{2,22,23,26,28} 안면동맥의 사용에도 악하선(submandibular gland)을 포함하여 안면동맥의 손상을 가급적 줄이는 방향으로 진행한다.

부분 안면이식일 경우 해당 부위의 안면신경 분지를 박리하여 사용하면 된다. 그러나 전층 안면이식의 경우는 안면신경 사용 위치를 이하선을 기준으로 두 가지로 나눈다.¹ 즉, 이하선 근위부인 경상유돌기구멍(stylomastoid foramen)에서 시작되는 부분을 박리하여 사용하는 경우, 이하선을 포함한 원위부의 안면신경을 사용하는 경우로 나뉜다. 양측 모두 장단점이 있는데, 안면신경줄기(facial nerve trunk)를 사용하는 경우 수술 술기는 간단하지만, 연합운동(synkinesis) 가능성이 많다. 또한 각각의 분지를 사용하는 경우 수혜자의 이하선제거술이 추가로 필요하다.^{1,24,26} 감각신경은 각각의 삼차신경과 연결을 하지만, 운동신경과는 달리 신경봉합술(neurorrhaphy)을 하지 않고 안와하 구멍에 위치할 경우에도 감각회복이 이뤄질 수 있다.¹⁵

다른 이식 분야와 다르게 CTA에서는 '감시피판(sentinel flap)'이란 개념이 있다. 이것은 같은 공여자로부터 또 다른 피판, 즉 감시피판을 안면, 수부이식과 동시에 타 부위에 이식하는 것이다.¹⁶ 안면이식, 수부이식에서 거부반응 여부는 이식피판의 피부표면 관찰과 조직검사로 진단된다. 다른 고형장기이식은 내부 장기이므로 주로 해당 장기의 기능검사를 통하여 간접적으로 알게 된다. 조직검사가 가장 확실하나 침습적인 방법으로 반복될수록 장기의 손상이 발생한다. 안면, 수부이식의 경우도 표면관찰로 거부반응 여부를 판단하는 것보다는 조직검사로 확진할 수 있다. CTA에서도 거부반응이 의심될 때 피부를 포함한 복합조직의 조직검사를 시행한다. 그러나 CTA의 경우는 조직검사를 감시

피판에서 시행함으로써, 이식된 안면, 수부의 복합조직에 손상을 주지 않는다. 감시피판으로는 주로 공여자의 요측 전완피판(radial forearm flap)을 수혜자의 복부 혹은 서혜부 상방에 이식하게 된다.^{16,26}

3. 면역억제제 치료

초창기 수부이식을 시행했을 때, 기존에 시행되었던 장기이식과는 전혀 다른 면역성이 문제였다. CTA는 다른 고형장기와는 달리 여러 조직으로 이루어져 있다. 피부, 지방, 근육, 골, 혈관, 신경이 대표적인 것으로 이 중에서 피부가 가장 면역원성(immunogenicity)이 높다. 그러나 이들 모두가 함께 존재할 때 면역원성은 단독 조직에 의한 면역원성보다 떨어지는 것으로 알려져 있다.²⁹

면역억제제는 작용기전에 따라 분류가 된다(Fig. 2). 이들 분류에 따라 면역억제 치료는 면역억제 유도(induction)와 면역억제 유지(maintenance)의 두 단계로 이루어진다.³⁰ CTA 임상 경험이 없는 상태에서는 어떤 약제를 어떤 용량으로 사용하는 것이 적절한지에 대한 답이 없었다. 따라서 초기에는 고형장기이식의 경험을 따라갈 수 밖에 없었다.¹⁹ 많은 시행착오를 거쳐 현재에는 고형장기이식과 동일한 약제를 사용하고 있다.

단일요법보다는 다제요법이 면역억제제의 부작용을 줄이고, 면역억제의 효과가 더 우수하다. 안면이식과 수부이식을 통틀어 3제요법이 가장 많이 사용되고 있으며, 이는 tacrolimus (FK-506), mycophenolate mofetil, prednisolone으로 구성된다.³¹ 스테로이드 계통은 점차 줄이다가 거부반응이 나타났을 때 다시 용량을 올리는 방향으로 진행된다.

면역억제제는 이식된 장기의 거부반응을 없애는 것이지만, 정상적인 면역활동도 억제되어 기회감염(opportunistic infection)을 일으킬 수 있다. 다른 부작용으로는 당뇨, 악성종양, 스테로이드에 대한 부작용, 신독성, 소화기장애 등을 들 수 있다. 특히, 당뇨의 경우 주로 calcineurin inhibitor인 cyclosporine, tacrolimus에 의해 발생한다.³² 아울러 악성종양 발생 가능성도 높은 것으로 알려져 있다. 그러므로 면역억제제 사용에 따른 생명을 위협하는(life-threatening) 부작용은 CTA 분야에서 해결해야 하는 윤리적 문제 중 하나다.^{3,20}

안면이식 연구에서 면역억제제를 줄이는 방법에 대한 연

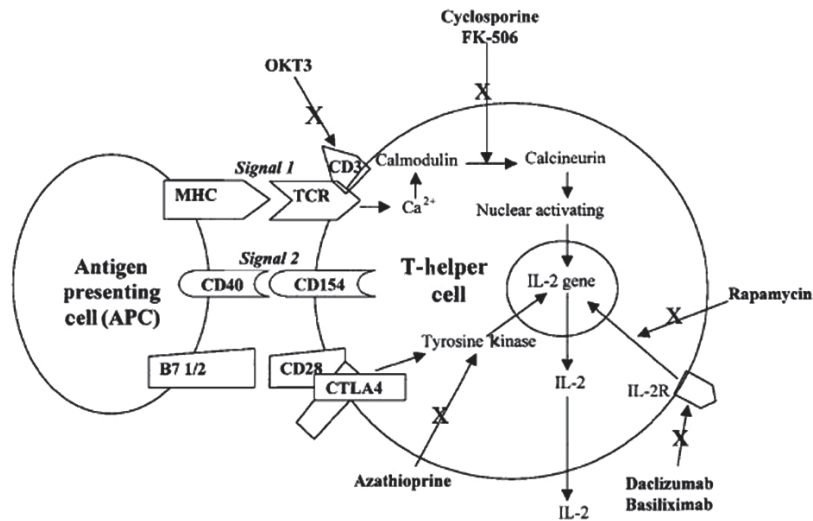


Fig. 2. Schematic presentation of the interaction between antigen presenting cell and T-helper cell (From Siemionow and Ozer,³⁰ with permission from Elsevier). MHC, major histocompatibility complex; TCR, T-cell receptor; CTLA, cytotoxic T lymphocyte antigen; IL, interleukin.

구가 많이 이뤄지고 있다. 그 중에 한 개념이 면역관용(im-mune tolerance)에 대한 연구다.³³ 면역관용이란 숙주가 공여자의 항원을 숙주 본인의 것으로 인식하여 면역반응을 일으키지 않는 것을 말한다. 면역관용이 본인의 면역체계에 이 이뤄지기도 하지만, 이식에 의해서 이뤄지기도 한다. 대표적인 것이 골수이식(bone marrow transplantation)으로, 숙주의 골수를 공여자의 골수로 치환하여 완전히 공여자의 면역체제로 바꾸는 것이다. 이렇게 바뀌는 것을 키메리즘(chimerism)이라고 정의하고 골수이식에 의한 키메리즘은 주 키메리즘(major chimerism)이라고 한다. 그러나 숙주의 면역체계는 유지된 채 공여자의 면역체계가 일정 부분 존재하는 것을 부 키메리즘(minor chimerism)이라고 한다.²⁰ 이렇게 부 키메리즘이 생기면 면역억제제의 사용을 줄일 수 있다는 실험 보고는 많다.

키메리즘을 이용하여 면역억제제 사용을 줄일 수 있는 사례는 다발성골수종(multiple myeloma) 환자에서 알 수 있다. 다발성골수종에서는 골수 기능의 상실뿐만 아니라 혈류 단백질 증가 및 신장 침착에 의하여 신부전(renal failure)이 발생할 수 있다. 신부전말기(end stage renal failure) 환자에서 형제(sibling)의 골수이식을 받은 후, 같은 형제의 신장이식을 받았을 때 키메리즘을 유발하여 면역억제제를 멈출 수 있다는 보고가 이식 분야에서의 대표적인 면역관용 사례이다.¹⁹ 그 외에도 간에는 조혈기능이 있기 때문에 간이

식(liver transplantation)에서도 일부 면역관용이 일어나는 것으로 알려져 있다.

수부이식에서는 전완(forearm) 및 수부에서 골(bone)을 가져가기에 일부 키메리즘을 유발한다고 알려져 있다. 최근 전체 안면이식에서 안면골이 포함되기에 부 키메리즘을 유발할 가능성은 있다. 그러나 일부 골수(bone marrow)만을 이식했을 때 오히려 이식된 면역체계가 숙주를 공격하는 이식편대숙주질환(graft-versus-host disease, GVHD) 가능성도 동시에 가지고 있다. 하지만 아직까지 수부이식이나 안면이식으로 인하여 GVHD가 유발된 경우는 없으며, 그 이유로는 이식된 골 자체의 양이 조혈을 위한 충분한 양이 아니기 때문이라 여겨진다.³⁴ 따라서 일부 키메리즘이 일어난다고 하더라도 그 정도는 미미하고, 그것을 근거로 면역억제제 사용을 줄일 근거는 아직 부족하다고 하겠다. 다른 예로 첫 번째 안면이식에서는 부 키메리즘을 유발하고자 공여자의 골수이식을 동시에 시행하였다.¹⁶ 이식된 양은 보통 시행된 골수이식의 양보다는 적은 양으로, GVHD를 유발하지는 않았다.

그 외에 면역억제제 사용을 줄이기 위한 손쉬운 방법으로 면역억제제를 바르는 형태로 만들어 사용하는 것이 있다. 이는 항원성이 가장 높은 피부에 직접 작용함으로써 면역억제제의 전신적 사용을 줄일 수가 있다.³⁵ 기타 방법으로 광선치료를 하기도 한다.¹⁶

면역억제제와 관련되어 흥미로운 점이 몇 가지 있다. 면역억제제의 개발로 1년 및 5년 생존율은 증가하였으나, 장기 생존율에 대해서는 아직 밝혀진 바가 없다.³² 따라서 앞으로 이식된 CTA의 경과를 장기 추적관찰이 필요하다. 면역억제제에 의한 악성종양 가능성이 많다고는 하지만, 많은 부분에서 생명에 치명적인 내부장기의 종양보다는 피부 종양이 많은 부분을 차지한다.¹⁹ 또한 면역억제제 사용에 따른 위험성을 인지하여 정기적 검사를 시행하기에 종양 발견이 비교적 빠른 것으로 알려져 있다. 고행장기이식에서는 급성거부반응(acute rejection)이 많을수록 만성거부반응(chronic rejection)으로 갈 가능성이 많다. 그러나 아직까지 CTA 분야에서는 급성거부반응이 많이 발생하였지만 만성거부반응을 일으킨 경우는 드물다. 그 이유로는 급성거부반응을 빨리 알아내서 적절한 치료를 빨리 시행했기 때문으로 설명한다. 즉, 내부 장기에 비하여 겉에서 쉽게 알아볼 수 있으며, 조직검사를 바로 시행할 수 있는 점, 면역억제제의 전신투여뿐만 아니라 이식편에 직접 바르거나 적용할 수 있기 때문으로 여겨진다.³

고행장기이식의 경우 calcineurin inhibitor 종류 중에서 cyclosporin보다 부작용, 약효 등을 고려하여 tacrolimus를 더 선호하게 된다. 그러나 안면이식, 수부이식에서 tacrolimus를 더욱 선호하는 이유는 tacrolimus가 신경성장을 촉진함으로써 신경재생을 더욱 촉진시키기 때문이다.³⁶ 이것은 접합된 신경회복을 통한 운동기능의 회복이 안면이식, 수부이식의 결과에 영향을 주기에 중요한 요소가 될 수 있다.

4. 안면이식에 대한 연구 분야

안면이식과 관련된 기초 연구는 몇 가지 분류로 나뉜다. 첫째, 환자 임상례와 관련된 논문, 둘째, 가상수술(mock surgery)과 관련된 해부학 논문, 셋째, 혈류, 기능, 미적단위(aesthetic unit)와 관련된 순수한 해부학 연구, 넷째, 면역억제제 및 면역관용에 관한 연구, 다섯째, 안면이식을 준비하는 과정 및 윤리와 관련된 논문으로 나뉘질 수 있다.

안면이식을 실제로 시행한 기관이 많지 않으므로 임상 관련 논문, 준비과정과 관련된 논문은 몇몇 기관을 중심으로 발표되고 있다. 그러나 기초연구에 관한 연구는 보다 많은 연구그룹에서 시행하고 있다. 최근에는 안면이식 준비를 위한 전 과정을 보여줌으로써 기존의 CTA 관련 학회에

서 간간히 소개되었던 내용을 일목요연하게 보여주고 있다.^{15,23,26,27}

안면이식, 수부이식을 시행했던 많은 팀에서 시행 이전에 충분한 기초연구를 시행하였다. CTA를 위한 실험모델 중 가장 많이 이용되는 것은 쥐(rat)를 이용한 하지의 CTA 모델이다.²⁹ 좀 더 큰 동물로는 토끼, 돼지, 영장류를 대상으로 하기도 하지만 동종 간 이식을 위한 항원이 일정하고 다양하기에 주로 쥐를 대상으로 한다. 대부분의 CTA 논문은 쥐의 하지이식 모델을 바탕으로 면역억제제에 변화를 주거나, 줄기세포, 새로운 시약을 투여하여 면역억제제의 사용의 감소 가능성, 혹은 생존율의 증가 여부에 관한 연구이다. 이러한 새로운 시도가 CTA에 효과가 있는지를 알아보고자 하는 것이다.³⁷

최근에는 면역관용과 관련되어 CTA 분야에서도 CD4+, CD25+, FoxP3+ 조절 T세포(regulatory T cell)와 연계된 연구가 많이 진행되고 있다. 또한 조혈줄기세포(hematopoietic stem cell) 뿐만 아니라 중간엽줄기세포(mesenchymal stem cell)에 의한 면역관용 가능성도 보고되고 있다.³⁸

국내에서 보고된 첫 CTA 논문은 1989년 쥐의 하지이식 모델에서 cyclosporin에 관한 연구이다.⁴ 임상과 관련된 논문으로는 2001년 수부이식과 관련된 CTA 종설이 처음 발표되었다.⁷ 2009년까지 시행된 파노라마 형태의 확장된 부분 안면이식 피판을 모두 종합하여 시행한 사체(cadaver) 연구는 향후 안면이식을 위한 임상과 관련되어 잘 정리된 논문이다.¹⁰ 실험 모델과 관련해서는 토끼에서 시행한 안면이식 모델에 대한 연구가 있으며,¹⁸ 쥐의 하지이식 모델에서 자가포식(autophagy)을 극복하기 위해서 변형된 서혜부 골수피부피판 이식술 모델 보고가 있었다.¹¹ 한국에서 CTA를 다룬 학회는 2011년 5월 제1회 대한성형외과학회 기초재건축회, 2011년 12월 서울대학교병원 장기이식센터 심포지엄, 2011년 6월, 11월 영남대-W병원 팔이식 심포지엄이 있었다.

5. 한국에서의 안면이식 현황

한국에서 안면이식, 수부이식을 시행하기 위해서는 사회적으로 해결되어야 할 몇 가지 문제가 있다. 그 중의 하나가 현행법상 장기의 범위를 어디까지로 정해야 하는가는 문제이다. 뇌사자가 발생했을 때 적출할 수 있는 것은 크

게 장기와 조직으로 나뉜다. 국내에서 발생한 뇌사자는 '장기 등 이식에 관한 법률'의 적용을 받는데, 제4조 1항 '가, '나' 항목에서 정하는 장기는 신장, 간장, 췌장, 심장, 폐, 골수, 안구로 국한되어 있다. '다' 항목에서 "그 밖에 사람의 내장 또는 조직 중 기능회복을 위하여 적출, 이식할 수 있는 것으로서 대통령령으로 정하는 것"으로 정의되고 있다.¹³

해당 법률에서 신장, 간장, 췌장, 심장, 폐의 경우는 의학적인 판단에서도 장기에 합당하나, 골수, 안구는 장기라기 보다는 조직에 가깝다. 그러나 현재 법률 적용을 행사하는 KONOS에서는 안면, 수부를 장기로 분류하지는 않는다. 결국 장기이식코디네이터가 장기기증자에게 안면, 수부 기증에 대한 설명은 하지 않게 된다. 그렇다고 이식을 위한 안면, 수부의 경우 혈관경, 신경, 근육을 포함한 복잡한 형태이기 때문에 조직으로 보기에는 무리가 있다. 따라서 향후 대통령령으로 정하는 장기에 안면, 수부, 후두 등 복합조직을 포함시킬 필요가 있다.

CTA에 대한 신의료기술은 2009년 5월에 접수되어 2010년 3월에 공표된 수부이식에 대한 허가가 있다.³⁹ 안면이식에 대한 신의료기술은 2010년 5월 접수되었으나 조기기술로 판정되어 기각되었다.¹² 현재 보건복지부 한국보건 의료연구원 산하 신의료기술 평가위원회가 있어서 의료기술에 대한 안정성과 유효성을 평가하여 신의료기술 여부를 판정하고 있다. 신의료기술로 인정될 경우 해당 기술에 대한 술식은 국민건강보험 적용을 받게 된다. CTA 환자는 평생 면역억제제를 복용하여야 하기에 이에 대한 비용이 상당하며, 이에 대한 국민건강보험 적용은 환자뿐만 아니라 CTA를 시행하는 의사, 의료기관으로서도 중요한 부분이라 하겠다.

소장이식의 경우 KONOS 자료에 의하면 2008년부터 2011년까지 총 6건의 소장이식이 국내에서 시행되었다.⁴⁰ 그러나 소장의 경우 '장기 등 이식에 관한 법률' 제4조 1항에서 장기의 정의에 내장으로 표현되었을 뿐, 소장으로 특정하여 명시되어 있지 않다. '다' 항목의 '조직 중 기능회복을 위하여 적출, 이식할 수 있는 것'의 정의에 의하면 안면, 수부가 장기에 포함되지 않는다는 해석은 타당하지 않을 가능성이 많다. 소장이식이 2008년 2례, 2009년 1례, 2010년 1례, 2011년 2례가 진행되었지만, 소장이식에 대한 신의료기술 허가는 2009년 2월에 공표되었다.^{17,40} 그렇기에 이미 신의료기술 허가 이전에 의학적으로 시행된 것은 시사하는 바

가 크다 하겠다.

또 하나 해결해야 할 문제는 기존의 장기이식으로 정형화된 대한이식학회, KONOS의 체제에 새로운 이식 분야인 CTA가 어떻게 합류해야 하는지에 대한 것이다. Cleveland에서 시행된 안면이식에서도 의료기관 승인이 난 이후 기존의 뇌사자 관리 및 이식 관련 행정기관(organ procurement organization)을 설득, 허가를 받는데 2년이 걸렸다.^{25,41} 또한 CTA 특성상 뇌사자의 활력징후를 유지한 채 가장 먼저 안면피판 이식편을 다른 장기에 앞서 획득하여야 한다. 문헌에 의하면 9-12시간이 걸리는 과정인데,^{2,23,25,27,41} 이후의 타 장기 획득 수술팀과의 조율에 대한 해결도 결코 쉽지 않을 과정으로 여겨진다.^{2,26,42}

결 론

2005년부터 2012년까지 전 세계적으로 총 21건의 안면이식이 시행되었다. 그 중 2명은 사망하였으며, 나머지는 생존하고 있다. 시행된 대부분의 국가는 유럽, 미국이 중심이 되고 있으며, 안면이식 시행을 위하여 각 기관은 기초연구에서 임상연구를 망라한 총체적인 연구를 준비하였다. 이를 바탕으로 해당 기관의 승인, 이식행정부서의 승인 등 사회적, 제도적 합의하에 진행되었다.^{2,43}

현재 한국에서 시행을 위해서는 안면이식 대상자 선정, 뇌사자 및 기증자 발굴, 안면이식에 대한 사회적 공감대 형성, 법에서 정한 장기에 대한 확대 해석, KONOS를 통한 뇌사자 장기 배분 등 산적한 과제가 많다. 이러한 많은 과제는 개인이 해결할 수 없으며, 학회 등 연관 단체, 기관의 공동 노력이 필요하다. 아울러 CTA에 대한 기초연구 축적을 통하여 안면이식 시행에 다가갈 수 있어야 하겠다. 따라서 안면이식은 의학적인 실력뿐만 아니라 이 모든 난제를 해결하기 위한 정치력, 리더십도 필요한 분야이다.⁴²

REFERENCES

1. Shanmugarajah K, Hettiaratchy S, Butler PE: Facial transplantation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 20: 291, 2012
2. Siemionow M, Ozturk C: Donor operation for face transplantation. *J Reconstr Microsurg* 28: 35, 2012
3. Barker JH, Brown CS, Cunningham M, Wiggins O, Furr A, Mal-

- donado C, Banis JC Jr: Ethical considerations in human facial tissue allotransplantation. *Ann Plast Surg* 60: 103, 2008
4. Byeon JH, Kim MC, Lee HJ, Lim P: Effect of cyclosporin-A on the allotransplantation of skin and free flap in rats. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 26: 284, 1989
 5. Baek RM, Kim CW: Experimental study on composite tissue allotransplantation in rats. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 16: 465, 1989
 6. Jung YH, Kim SK: The effect of FK-506 end cyclosporine A on survival of skin allograft in mice. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 26: 79, 1999
 7. Woo SH: The concept and current trends of composite tissue allotransplantation. *J Korean Soc Reconstr Hand Surg* 6: 84, 2001
 8. Lee DH, Kim JH, Hwang JH, Kim KS, Lee SY: Investigation of risk acceptance and expectations in hand and foot allotransplantations. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 38: 427, 2011
 9. Kim HM, Kim JH, Hwang JH, Kim KS, Lee SY: Evaluation of reliability and validity of the louisville instrument for transplantation (LIFT) in Korean population. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 38: 245, 2011
 10. Kim CW, Do ER, Kim HT: A new facial composite flap model (panorama facial flap) with sensory and motor nerve from cadaver study for facial transplantation. *J Korean Cleft Palate-Craniofac Assoc* 12: 86, 2011
 11. Jeon YR, Hong JW, Kim YS, Roh TS, Lew DH, Rah DK: Experimental hind limb & inguinal-femur osteocutaneous flap model in rats for composite tissue transplantation. *J Korean Burn Soc* 14: 85, 2011
 12. Committee for New Health Technology Assessment: Face transplantation. 2010. http://nhta.or.kr/nHTA/03_report/02_condition_view.jsp?t=20120924204417060&boardNo=9&cpage=1&seq=869. accessed August 11, 2010
 13. Korea Ministry of Government Legislation: Organs, etc. Transplant Act. 2011. <http://www.law.go.kr/lsSc.do?menuId=0&p1=&subMenu=1&nwYn=1&query=%EC%9E%A5%EA%B8%B0%EB%93%B1+%EC%9D%B4%EC%8B%9D%EC%97%90+%EA%B4%80%ED%95%9C+%EB%B2%95%EB%A5%A0&x=28&y=9#liBgcolor0>. accessed August 4, 2011
 14. Petit F, Minns AB, Dubernard JM, Hettiaratchy S, Lee WP: Composite tissue allotransplantation and reconstructive surgery: first clinical applications. *Ann Surg* 237: 19, 2003
 15. Lantieri L, Hivelin M, Audard V, Benjoar MD, Meningaud JP, Bellivier F, Ortonne N, Lefaucheur JP, Gilton A, Suberbielle C, Marty J, Lang P, Grimbert P: Feasibility, reproducibility, risks and benefits of face transplantation: a prospective study of outcomes. *Am J Transplant* 11: 367, 2011
 16. Dubernard JM, Lengele B, Morelon E, Testelin S, Badet L, Moure C, Beziat JL, Dakpe S, Kanitakis J, D'Hauthuille C, El Jaafari A, Petruzzo P, Lefrancois N, Taha F, Sirigu A, Di Marco G, Carmi E, Bachmann D, Cremades S, Giroux P, Burloux G, Hequet O, Parquet N, Frances C, Michallet M, Martin X, Devauchelle B: Outcomes 18 months after the first human partial face transplantation. *N Engl J Med* 357: 2451, 2007
 17. Committee for New Health Technology Assessment: Small bowel transplantation new health technology assessment report (H31-2009-21). 2011. http://nhta.or.kr/nHTA/04_info/01_report_view.jsp?t=20120924203359364&boardNo=1&cpage=1&seq=1151. accessed July 26, 2011
 18. Baek RM, Eun SC, Heo CY, Chang H: Experimental facial transplantation surgery. *J Craniofac Surg* 21: 648, 2010
 19. Hettiaratchy S, Randolph MA, Petit F, Lee WP, Butler PE: Composite tissue allotransplantation--a new era in plastic surgery? *Br J Plast Surg* 57: 381, 2004
 20. Ravindra KV, Wu S, McKinney M, Xu H, Ildstad ST: Composite tissue allotransplantation: current challenges. *Transplant Proc* 41: 3519, 2009
 21. Pushpakumar SB, Barker JH, Soni CV, Joseph H, van Aalst VC, Banis JC, Frank J: Clinical considerations in face transplantation. *Burns* 36: 951, 2010
 22. Pomahac B, Pribaz J, Eriksson E, Bueno EM, Diaz-Siso JR, Rybicki FJ, Annino DJ, Orgill D, Caterson EJ, Caterson SA, Carty MJ, Chun YS, Sampson CE, Janis JE, Alam DS, Saavedra A, Molnar JA, Edrich T, Marty FM, Tullius SG: Three patients with full facial transplantation. *N Engl J Med* 366: 715, 2012
 23. Brown EN, Dorafshar AH, Bojovic B, Christy MR, Borsuk DE, Kelley TN, Shaffer CK, Rodriguez ED: Total face, double jaw, and tongue transplant simulation: a cadaveric study employing computer-assisted techniques. *Plast Reconstr Surg* 130: 815, 2012
 24. Pomahac B, Pribaz J: Facial composite tissue allograft. *J Craniofac Surg* 23: 265, 2012
 25. Siemionow MZ, Papay F, Djohan R, Bernard S, Gordon CR, Alam D, Hendrickson M, Lohman R, Eghtesad B, Fung J: First U.S. near-total human face transplantation: a paradigm shift for massive complex injuries. *Plast Reconstr Surg* 125: 111, 2010
 26. Pomahac B, Pribaz JJ, Bueno EM, Sisk GC, Diaz-Siso JR, Chandawarkar A, Westvik TS, Malin EW, Eriksson E: Novel surgical technique for full face transplantation. *Plast Reconstr Surg* 130: 549, 2012
 27. Meningaud JP, Benjoar MD, Hivelin M, Hermeziu O, Toure G, Lantieri L: Procurement of total human face graft for allotransplantation: a preclinical study and the first clinical case. *Plast Reconstr Surg* 126: 1181, 2010
 28. Barret JP, Gavalda J, Bueno J, Nuvials X, Pont T, Masnou N, Colomina MJ, Serracanta J, Arno A, Huguet P, Collado JM, Salamero P, Moreno C, Deulofeu R, Martinez-Ibanez V: Full face transplant: the first case report. *Ann Surg* 254: 252, 2011
 29. Lee WP, Yaremchuk MJ, Pan YC, Randolph MA, Tan CM, Weiland AJ: Relative antigenicity of components of a vascularized limb allograft. *Plast Reconstr Surg* 87: 401, 1991
 30. Siemionow M, Ozer K: Advances in composite tissue allograft transplantation as related to the hand and upper extremity. *J Hand Surg Am* 27: 565, 2002
 31. Whitaker IS, Duggan EM, Alloway RR, Brown C, McGuire S, Woodlee ES, Hsiao EC, Maldonado C, Banis JC Jr, Barker JH: Composite tissue allotransplantation: a review of relevant immunological issues for plastic surgeons. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 61: 481, 2008
 32. Jurewicz WA: Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression:

- long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 18 Suppl 1: i7, 2003
33. Siemionow M, Nasir S: Chimerism and bone marrow based therapies in transplantation. *Microsurgery* 27: 510, 2007
 34. Gorantla VS, Prabhune KA, Perez-Abadia G, Ildstad ST, Maldonado C, Orhun HI, Majzoub RK, Francois CG, Kakoulidis TP, Brouha PC, Anderson GL, Pidwell DJ, Breidenbach WC, Barker JH: Composite tissue allotransplantation in chimeric hosts: part I. Prevention of graft-versus-host disease. *Transplantation* 75: 922, 2003
 35. Solari MG, Washington KM, Sacks JM, Hautz T, Unadkat JV, Horibe EK, Venkataramanan R, Larregina AT, Thomson AW, Lee WP: Daily topical tacrolimus therapy prevents skin rejection in a rodent hind limb allograft model. *Plast Reconstr Surg* 123 (2 Suppl): 17S, 2009
 36. Sucher R, Lin CH, Zanoun R, Atsina KK, Weinstock M, Pulikkotil B, Schneeberger S, Zheng XX, Pratschke J, Lee WP, Brandacher G: Mouse hind limb transplantation: a new composite tissue allotransplantation model using nonsuture supermicrosurgery. *Transplantation* 90: 1374, 2010
 37. Kuo YR, Chen CC, Shih HS, Goto S, Huang CW, Wang CT, Chen CL, Wei FC: Prolongation of composite tissue allotransplant survival by treatment with bone marrow mesenchymal stem cells is correlated with T-cell regulation in a swine hind-limb model. *Plast Reconstr Surg* 127: 569, 2011
 38. English K, Mahon BP: Allogeneic mesenchymal stem cells: agents of immune modulation. *J Cell Biochem* 112: 1963, 2011
 39. Committee for New Health Technology Assessment: Hand transplantation new health technology assessment report (H31-2010-36). 2010. http://nhta.or.kr/nHTA/04_info/01_report_view.jsp?t=20120924203359364&boardNo=1&cpage=1&seq=1215. accessed June 27, 2011
 40. Korea Network for Organ Sharing: Transplantation statistical data. 2011. http://www.konos.go.kr/konosis/sub5/sub05_pop.jsp?tabno=28&pid=57. accessed September 25, 2012
 41. Siemionow M: Face transplantation: a leading surgeon's perspective. *Transplant Proc* 43: 2850, 2011
 42. Siemionow MZ, Gordon CR: Institutional review board-based recommendations for medical institutions pursuing protocol approval for facial transplantation. *Plast Reconstr Surg* 126: 1232, 2010
 43. Siemionow MZ, Rampazzo A, Gharb BB: Addressing religious and cultural differences in views on transplantation, including composite tissue allotransplantation. *Ann Plast Surg* 66: 410, 2011