안면동종이식의 현황고찰과 전망

서미현 · 이정아 · 오진실 · 김성민 · 명 훈 · 이종호

서울대학교 치의학대학원 구강악안면외과학교실, 치학연구소

Abstract

Review of Current Facial Allotransplantation and Future Aspects

Mi Hyun Seo, Jung A Lee, Jin Sil Oh, Soung Min Kim, Hoon Myoung, Jong Ho Lee

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Dental Research Institute, School of Dentistry, Seoul National University

Advances in immunosuppressive treatments and microsurgical techniques have rendered composite tissues allotransplantation (CTA), such as heterogeneous or non-organ tissues, possible in humans. CTA has evolved dramatically since the first successful rat hind limb allotransplantation. Numerous clinical applications including face, hand, trachea, larynx, and vascularized joint have been performed. Although composite tissue allografts are still in their infancy, they have opened a new era in the field of transplantation surgery and pathology, so that maxillofacial reconstructive surgeons may occasionally be faced with the challenge of diagnosing skin rejection of a composite tissue allograft. Facial allotransplantation (FAT) is a new surgical technique that could be considered as a new paradigm in facial reconstruction. Since the first human FAT had been achieved in 2005, 17 cases have been reported in the world up to date. However, many problems such as life-long immunosuppression, immune rejection, ethical problems and psychological problems are remained, so facial CTA is new reconstructive option with no general acceptance. The authors reviewed the indications, the results of 17 cases and their complications, and additional consideration factors in this article, and intended to raise the awareness of oral and maxillofacial surgeons in this type of facial transplantation.

Key words: Facial allotransplantation, Composite tissue allotransplantation, Immunosuppression

서론

복합 조직 이식(composite tissue allotransplantation)은 수부의 경우와 같이(예를 들면, 피부, 근육, 골, 건, 신경, 혈관) 유전적 불일치(genetic mismatch)를 가진 이질적 항원 조직으로 구성된 이식체(graft)를 옮기는 것이다. 이는, 신장이나 간과 같이

좀 더 동질성을 가진 기관과 비교하여 다양한 장벽과 복잡성을 나타낸다[1]. 지난 5, 60년간 이식 면역학은 신장, 심장, 폐, 간과 췌장 등의 이식에서 단기간의 훌륭한 성과를 거두면서 표준화된 치료가 되었다. 미세 수술 기술의 발전과 더불어 면역계의 작동 기전에 대한 이해와 면역억제제의 발전으로 복합 동종 이식은 현재 임상적으로 실제로 이루어지고 있다. Fig. 1은 복합 동종

원고 접수일 2013년 2월 28일, 게재 확정일 2013년 9월 21일

책임저자 김성민

(110-768) 서울시 종로구 대학로 101, 서울대학교 치의학대학원 구강악안면외과학교실

Tel: 02-2072-0213, Fax: 02-766-4948, E-mail: smin5@snu.ac.kr

RECEIVED February 28, 2013, ACCEPTED September 21, 2013

Correspondence to Soung Min Kim

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Seoul National University

101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-768, Korea

Tel: 82-2-2072-0213, Fax: 82-2-766-4948, E-mail: smin5@snu.ac.kr

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Fig. 1. Composite tissue allotransplantation history timeline. Tp., transplantation; Tx., treatment; 6-Mp, 6-mercaptopurine; AZA, azathioprine; MMF, mycophenolate mofetil; Pred, prednisolone; CTA, composite tissue allotransplantation; Int, international.

이식이 임상에서 실제적으로 이루어지기까지의 역사적인 발전 과정을 보여주는 연대기이다.

전 세계적으로 악안면 외상 및 구강암 절제 또는 선천적인 기형으로 인한 수백만 명의 환자들이 크고 작은 악안면 결손, 또는 두개안면 기형의 문제를 겪고 있다. 이런 환자들 대부분은 기능적이고 심미적인 회복을 위해 외과적 재건술을 필요로 하며 [2], 2004년 이전까지만 해도 자가조직 이식과 합성 물질을 사용하여 재건하는 방법이 일반적이면서도 특하나 심각한 기형을 가진 환자들에게는 도전적인 재건술로 진행되었으나, 결과적으로 원래의 상태로 심미 및 기능 회복을 가져오는 것은 좀처럼 쉽지 않은 것이 현실이었다. 2005년 11월에 프랑스 Lyon에서의 세계 최초 부분 안면 이식이 성공적으로 시행됨으로써 새로운 안면동종이식 (facial allograft) 재건 방법의 가능성이 열렸으며 [3], 그 후 프랑스, 미국, 스페인 및 중국 등 전 세계적으로 17 증례의 안면 이식이 현재까지 시행되고 보고되었다 [4].

향후 전망으로는 앞으로도 보다 많은 안면 이식이 이루어질 것으로 예상되면서, 동시에 현재까지도 제기된 여러 의문점과 고려 사항들에 대한 해결 방안이 남아 있는데, 받아들일 수 있을 만한 위험-이익 비율 (risk-benefit ratio), 안면 이식의 적응증, 기술적, 면역학적 그리고 윤리적인 문제들을 고려해야 한다. 이에 본 논문에서는 현재까지 전 세계적으로 시행된 17 증례의 안면 이식에 대하여 총괄적으로 살펴 보고, 이와 함께 기술적, 면역학적, 윤리적 문제들을 함께 고찰해 보고자 하였다.

안면동종이식의 적응증

수부와는 대조적으로, 안면 이식의 적응증을 정확히 정의하기는 쉽지 않은데, 수부가 절단된 환자에서는 기능적인 문제를 해결할 수 있는 자가조직 이식 방법이 거의 없는 반면에, 심한 안면

손상을 입은 환자에서는 많은 자가조직 이식을 통한 해결 방법을 가지고 있다. 대부분은 심미적인 재건 방법을 선호하고 선택하게 되며 어떤 경우에는 다소 심미적이지 못하여도 심미적으로 수용할 만한 얼굴로 재건하는 것보다는 결손부를 커버하는 역할만 제공할 수도 있지만, 여전히 다른 방법들이 존재한다.

안면이식의 적응증으로는 여러 학자들에 의해 의견제시가 활발히 이루어져 왔는데, 2010년 Siemionow와 Gordon [5]은 일반적인 가이드라인이자 적응증으로서 안면이식을 진행하고자 하는 강한 희망이 있는 사람으로 수술 후 2~4년간 지속적인 치료 스케줄을 감당할 수 있어야 하고, 18세 이상 60세 미만의 나이로 최소한의 건강질환 및 외상의 경험이 있고, 6개월 이상의 이식 후 기간 동안에 어떠한 외상에도 노출되지 않아야 하고 모든 신체 내 장기가 정상 범주의 기능을 하여야 하며, 이식과 관련되어 정신과적인 문제가 없이 정신 건강이 좋아야 하며 결과적으로 이식 관련 전체 의료진에서 모두 가능하여야만 바람직하다고 보고하였다. 또한, 비적응증 환자로 절대적인 경우와 상대적인 경우로 나누어 보고하였는데, 절대적 비적응증으로서 기존의 의학적 허약함을 보이거나 사회경제적으로 면역억제제를 처방 받지 못하는 경우, 수술 후 지켜야 할 철저한 스케줄을 따라올 수 없는 경우, American Society of Anesthesiologists (ASA) 5급 환자, 신장 및 여러 장기의 말기질환 환자, 활동적인 종양 환자, 심각한 정신질환을 앓거나 자살 시도 경험이 있었던 환자, 완전한 시각 장애 환자, 두 손 및 상지가 절단된 환자 및 정신질환 병력으로 불완전한 정신 상태를 보이는 경우 등으로 정리하였다. 반면에 상대적인 비적응증으로 하루 한 갑 이상의 흡연가, 활동성 박테리아, 바이러스 및 진균 감염자, 활동성 C형 간염 환자 및 알코올과 약물 남용 병력 환자, 1형 당뇨병 환자, 결합조직 장애 환자, ASA 4급 환자, 18세 이하 또는 60세 이상의 환자, 심각한 장기 질환의 경험이 있거나 종양에서 치유된 지 5년 이상 경과된 환자

Fig. 2. Distribution of facial artery in the upper face transplantation.

Fig. 3. Distribution of facial artery and facial vein in the lower face transplantation.

Fig. 4. Schematic drawing showing anatomy for full face transplantation.

등과 같이 설명하였다.

Lantieri[6]는 안면 이식의 적응증을 손상 자체에만 기준하기 보다는 결손부의 해부학적 고려, 일반적인 삶의 질이나 건강과 관련된 삶의 질, 면역감작, 정신사회적 요소 등과 같은 환자의 특징 및 안면 이식 수술팀의 경험 등과 같이 세 가지 큰 요소가 포함되어 적응증을 고려해야 한다고 설명하였다.

다양한 안면부 손상에 대해 재건 방법은 크게 근육 재건의 필요성에 기초하여 2가지 형태로 고려할 수 있는데, 부분안면 이식으로서 안륜근을 회복하기 위한 상안면부(Fig. 2) 또는 구륜근을 회복하기 위한 하안면부의 회복(Fig. 3)을 고려할 경우와 전체 안면 이식으로서 안륜근과 구륜근 모두를 재건하기 위한 과정(Fig. 4)으로 생각할 수 있다. 구륜근의 결손을 보일 경우, 안면이식은 하안면부에 제한될 수 있으며, 이는 코와 입이 결손된 총상 환자에서 볼 수 있으며, 코보다는 입이 결손된 것과 관련하여 안면 이식의 적응증이 될 수 있다. 또한, 화상 환자에서 볼 수

있듯이 상안면부에서는 양측성으로 안검부가 결손된 경우 귀와 코 같은 안면부의 다른 구성 요소와 함께 안면이식의 적응증이 될 수 있다.

환자가 동일한 조직 결손부를 지닌다고 하여도 면역감작(immunosensitization)이나 정신적인 문제로 안면 이식에는 오직 한 명만이 가능하게 되는데, 예를 들어 이전의 수혈이나 카데바 피부이식(cadaveric skin graft)을 받은 환자의 경우 전감작(presensitization)이 가능하다고 할 수 있으며, 정신적 평가도 중요한데, 안면 이식의 비적응증으로는 정동장애(affective disorder), 행동장애(behavioral disorder), 인지장애(cognitive disorder) 및 지각장애(perceptual disorders) 등을 고려해야 한다. Fig. 5는 안면부 이식에서 가장 고려해야 할 동맥 분포를 정면과 측면 그리고 후면으로 정리한 것이다.

Fig. 5. Consideration of arterial distribution for face transplantation in the frontal, lateral, and rear view.

안면동종이식 환자들의 결과

2011년까지 영문 저널에 보고된 안면동종이식의 증례는 총 17예로 이들 환자에 대한 상세 정보를 여러 논문을 근거로 Table 1에 요약하였다. 이들 이식 증례는 각각 결손부의 원인, 환자의 지역적인 차이(demographic factors), 해부학적 위치, 기능적 결손 정도, 재건 방법 및 얼굴의 변형된 정도 등의 여러 측면에서 다양함을 보였는데, 수여자의 나이는 안면동종이식을 받을 당시 27세에서 59세였으며, 남자가 15명, 여자가 2명이었다. 안면 기형의 원인으로는 10명의 환자에서 외상이었는데 동물에 의한 교상이 2예, 총상이 8예였다. 그 밖에 선천성 안면기형이 3예, 화상이 3예, 그리고 종양 절제에 의한 결손이 1예였다. 이식된 안면부의 복합조직은 골, 근육 및 피부를 모두 포함한 예가 10예였고, 근육과 피부만을 포함한 경우가 7예였으며, 전술한 바와 같이 부분안면 이식이 12예, 완전안면 이식이 4예, 그리고 유사 전층안

면부 이식(near total face transplantation)이 1예였다[7-11].

2006년 4월 중국에서는 고평에게 물린 30세 남자 환자에게 25세 남자 뇌사 공여자에게서 받은 하안면부 조직 이식을 시행하였으나 2년 뒤 사망하였고, 2007년 1월 프랑스 파리에서는 65세 공여자에게서 중안모 및 하안면부 조직 모두를 29세의 신경섬유종(plexiform neurofibroma) 환자에게 이식하였고, 2008년 12월 미국에서는 총상으로 중안모 및 하안모 전체가 결손된 45세 여자 환자에게 44세 공여자에게서 골, 근육 및 피부 전체를 포함하는 유사 전안모 이식이 시행된 것이 보고되었다. 또한, 2009년 3월 프랑스의 28세 남자 환자에게 하안모 이식이 이루어졌으며, 2009년 4월 역시 프랑스에서 37세 남자 환자에게 이마를 포함한 상안모 및 중안모 이식이 이루어졌으나 이 환자도 2개월 후 사망하였다. 그 밖에 2009년 4월 미국의 59세 남자 환자의 하안모, 2009년 8월 프랑스 33세 남자 환자에서 중안모 및 하안모, 2009년 8월 스페인에서의 42세 남자 환자의 하순 하부 조직, 2009년 11월

Table 1. Summary of facial transplantation between 2005 and 2011

Patient number	Recipient (patient) age (yr) and sex	Date	References	Preoperative Status	Transplantation type	etc.
1	38, F	2005. 11	France[3,14]	Trauma-dog bite	Partial myocutaneous	
2	30, M	2006. 04	China[11]	Trauma-bear bite	Partial osteomyocutaneous	Died (after 2 years)
3	29, M	2007. 01	France[10]	Congenital-plexiform neurofibroma	Partial myocutaneous	
4	45, F	2008. 12	OH (United States)[9]	Trauma-shotgun injury	Near total osteomyocutaneous	
5	27, M	2009. 03	France[12]	Trauma-ballistic injury	Partial osteomyocutaneous	
6	37, M	2009. 04	France[12]	Burn	Partial myocutaneous and concomitant bilateral hand transplantation	Died (after 2 months)
7	59, M	2009. 04	MA (United States)[13]	Trauma-fall/electrical injury	Partial osteomyocutaneous	
8	33, M	2009. 08	France[12]	Trauma-ballistic injury	Partial osteomyocutaneous	
9	42, M	2009. 08	Spain[13]	Tumor ablation	Partial osteomyocutaneous	
10	27, M	2009. 11	France[4]	Trauma-explosion	Partial osteomyocutaneous	
11	35, M	2010. 01	Spain[16]	Congenital-neurofibromatosis	Partial myocutaneous	
12	30, M	2010. 03	Spain[16]	Trauma	Full osteomyocutaneous	
13	35, M	2010. 06	France[6]	Congenital-neurofibromatosis	Full myocutaneous	
14	26, M	2011. 03	MA (United States)[17]	Burn	Full myocutaneous	
15	M	2011. 04	France[6]	Trauma-ballistic injury	Partial osteomyocutaneous	
16	M	2011. 04	France[6]	Trauma-ballistic injury	Partial osteomyocutaneous	
17	30, M	2011. 04	MA (United States)[17]	Burn	Full myocutaneous	

F, female; M, male; OH, Ohio; MA, Massachusetts.

프랑스 28세 남자 환자의 하안모, 2010년 1월 스페인에서의 34세 남자 환자, 2010년 3월 스페인의 30세 남자 환자는 전체 안모, 2010년 6월 프랑스에서도 전체 안모 이식이 성공적으로 수행되어 보고되었다. 그 밖에 최근 2011년 3월과 4월에 미국에서 두 명의 남자 환자와 2011년 4월 프랑스에서 두 명의 남자 환자에게 안모 이식이 이루어짐이 보고되었다(Table 1)[3,4,6,9-17].

공여자를 정하는 기준으로는 인종, 성별, 혈액형, human leukocyte antigen (HLA) 적합도 및 피부 색조에 따라서 선택되었으며, 17예 중에서 2예에서는 면역억제 치료에 대한 협조도가 부족한 경우 1예와 양측 수부 이식을 동시에 받은 환자 1예에서 이식 후 부작용으로 환자가 사망하였다. 따라서, 현재까지 전체 17예의 환자에서의 안면동종이식의 생존율은 15/17, 88.24%라고 할 수 있다. 현재까지는 이식체 소실(graft loss), 과급성 이식 거부(hyperacute graft rejection), 만성 이식거부(chronic graft rejection), 또는 이식편대 숙주질환(graft-versus-host disease) 등의 다른 합병증은 보고되지 않았으며, 1명의 환자를 제외하고는 회복 이후에 정상적인 사회 생활을 하고 있는 것으로 파악된다. 감각신경은 이식 후 3~8개월 이후에 점차 회복되었는데, Semmes-Weinstein 검사, 2점 감별법(2-point discrimination test), 경접촉(light touch) 검사 및 냉온 감각을 위한 calorimetric 검사 등을 통해 확인되었다. 3 증례에서의 감각신경은 기존의 외상 범위가 광범위하여 결국 회복되지 못하였으며 양적인

감각신경 검사에서 2명의 환자에서는 1년의 경과 관찰기간 이후에도 감각신경의 회복은 나타나지 않았다. 그러나, 2명의 환자 중 1명은 기계적 자극 이후에 심부 압박감각(deep pressure sensation)은 확인되었는데, 운동신경 회복은 감각신경 회복과 비교하여 6~18개월 이상으로 느리기 때문으로 해석된다.

대부분의 환자들은 이식 후 첫 주가 지난 후부터는 식사를 하고 음료수를 마실 수 있었으며, 이식 전부터 시행했던 위내관(gastric tube)과 기관지절제술(tracheostomy)에 의존했던 환자들이 또한, 이식 후에는 위내관도 제거하고 카놀라도 제거할 수 있었다고 보고되었다. 2예에서는 경구개를 재건하면서 악안면 보철물로 발음도 향상되고 외모도 반듯해져서 타인에게 본인의 표현력을 이해시키는 것이 가능하였으며, 동시에 비기도(nasal airway)가 회복되면서 호흡하고 후각에서의 능력도 향상되었다. 이처럼 심미적인 결과도 일반적으로는 향상되었으나, 피부 색깔과 색조가 잘 맞지 않거나, 이식체의 변색이 발생한 경우 등과 같이 심미적 단위가 파괴된 경우에는 예후가 좋지 않음이 보고되어 왔다.

첫 안면동종이식 환자의 5년간 결과

전 세계적으로 최초의 안면동종이식은 2005년 11월에 시행[3,14]되었는데, 수여자는 38세의 젊은 여자 환자로 동물에 의한

교상으로 코와 입을 포함하여 부분적인 하안면부 상실로 공여자는 46세의 뇌사 환자의 안모를 이식받았다. 정상적으로 먹고, 마시고, 발음하는 것이 불가능하였으며, 사회 생활 및 심리적인 어려움을 겪고 있었으며, 환자는 기능적, 심미적 그리고 사회생활에서 이점을 얻기 위하여 안면동종이식에 대한 위험성을 인지하고 수용하였다[10]. 하안모에 대해 코, 입술, 이부, 협부의 일부 피부와 구강 내 점막에 대한 복합 이식술이 시행되었으며, 장시간의 수술 후에 이식한 복합조직 이식체는 두 번의 가역적인 급성 거부반응이 있었으나, 감각 및 운동기능은 뚜렷이 회복되었으며, 이 환자에서의 초기 결과는 이러한 새로운 안면동종이식의 기술적인 기능성과 면역억제 처방에 대해 하나의 지침을 확인시켜 주었다.

심미적으로는 이식 직후 첫날부터 2012년까지 만족스러운 결과를 보였으며, 기능적으로도 환자는 정상적인 동동 및 냉감각을 지니게 되었고, 식별능력도 정상적인 움직임을 보였다. 얼굴 안면근의 움직임도 수술 후 4개월부터 빠르게 회복되고 지속적으로 근육의 기능 향상도 관찰되었다. 이식 후 3년 경과부터는 여러 기능적 검사에서도 안정적인 결과를 나타내었는데, 36 mm의 정상적인 개구량을 회복하였고, 비록 좌측 안면부에 미약한 연동증(synkinesis)과 피부 근육의 약한 수축이 있어도 미소를 지을 수 있었다.

기능적으로 구륵근의 회복은 불완전하여 내미는 것(pouting)과 키스하는 것은 쉽지 않았어도 부는 것(blowing)은 가능하였고, 저작 및 연하 운동도 가능하였으며, 발음 회복은 상당히 인상적으로 가능하였으며, 환자는 쉽고 구별 가능하게 말할 수 있었다. 처음부터 환자는 그녀의 새로운 얼굴에 만족하였고, 의료 관계 종사자들 및 친척들과 우호적인 사회적 관계도 형성되었다. 이식된 조직이 감각 및 운동기능을 빠르게 회복되어 환자의 새로운 안모가 기존의 공여자 얼굴이나, 사고 이전의 환자 얼굴과도 다른 새로운 얼굴을 가지게 되었으며, 환자는 다행히 쉽게 그녀의 새로운 얼굴을 받아들였으며, 동시에 그녀는 새로운 삶을 얻을 수 있었던 것으로 평가된다.

조직학적인 평가는 매년 그리고, 필요하면 자주 시행되었는데, 수여자는 이식 받고 첫 18일 및 214일 경과 후에 두 번의 가역적인 급성 거부반응을 보였으나 다행히 성공적으로 치료되었다. 이식 수술 후 3년만에 submammary sentinel skin graft에서 진행한 조직학적 검사에서 진피는 대부분 CD3+ T세포로 구성된 혈관주위 침윤이 드물게 관찰되었고, TIA1+ cytotoxic T세포는 거의 관찰되지 않았다. HLA-DR 항원은 모세혈관 내피세포에서 발현되었고, 수지상 세포(dendritic cells)는 정상적인 수와 분포로 나타났다. 표피는 Ki 67+ cycling basal keratinocyte, EGFR+ keratinocyte가 기저세포층과 상기저세포층에 나타났으며, Melan-A+ 기저 멜라닌세포를 포함하였다. 이는 Banff score에 따라서, 거부반응 0단계에 유사함을 알 수 있었다.

시술 후 4년이 지나서 sentinel skin graft로부터 채취한 조직

학적 소견에서는 공포화된 기저각화세포(vacuolated basal keratinocyte)와 림프구의 세포외배출(exocytosis)을 포함하는 다소 얇은 표피층을 보였다. 상부의 진피는 다소 밀집된 CD3+ T세포와 몇몇의 TIA1+ cytotoxic T세포 및 FoxP3+ T-reg세포들을 포함하였다. 구강점막에서 진행한 조직학적 검사에서도 유사하게 나타났는데, 이러한 소견은 2단계의 거부반응을 시사한다.

5번째 이식 기념일에는 표피가 다소 얇아지는 소견 이외에는 대부분 정상으로 관찰되었으며, 정상적인 밀도의 교원섬유와 하방 진피도 정상적으로 관찰되었다. 한선, 모낭, 신경, 모세 혈관은 몇 개의 림프구와 비만세포(mast cell)에 둘러싸여 있었고, 피하 지방조직은 정상적으로 관찰되었다. CD3+ 림프구가 작은 혈관주위 띠(perivascular cuff)로 관찰되었고, 이들의 작은 부분은 FoxP3+ Treg나 TIA1+ cytotoxic 세포와 일치하였다. 협점막에서 진행한 조직검사에서는 정상적인 두께를 가진 상피를 보였으며, 이러한 소견은 sentinel skin graft와 구강 점막 모두에서 Banff score 0단계의 거부반응을 보였다.

자기공명영상과 초음파 검사에서는 혈관병증(vasculopathy)이나 섬유화(fibrosis) 없이 혈관, 결합조직 및 지방조직으로 구성된 복합조직임이 확인되었다.

면역억제 이후 면역학적 결과(immunologic results)에서는 이식 12개월 후부터 처방한 면역억제제의 처방은 목표 trough level 6~12 ng/mL의 sirolimus, 1500 mg/day의 mycophenolate mofetil, 그리고 5 mg/day prednisone으로 구성되었는데, sirolimus는 tacrolimus의 양을 감소시키기 위해 이식 후 11개월째부터 투여되었다. 복합적인 약물 투여 시 미약한 혈전성 모세혈관증(thrombotic microangiopathy)이 나타나서, 15일간 두 제제를 중단하고 sirolimus만 재사용하였으며, 급성 거부반응을 방지하기 위하여 체외 광화학요법(extracorporeal photochemotherapy)을 2006년 8월부터 2008년 12월까지 28개월간 시행하였다.

환자는 이식편대숙주병(graft versus host disease)이나 이식 2개월 후의 미세 키메라현상(microchimerism)을 나타낸 경우를 제외하고는, 키메라현상(chimerism)을 나타내지 않았고, CD34+ enriched 골수세포군에서 0.1%의 공여세포를 지니는 것이 보였으나, anti-HLA 항체는 발견되지 않았다. 흉선글로불린 유도(thymoglobulin induction) 이후에 T 림프구와 NK lymphocyte subset은 급격히 감소되었으며, 시간이 지남에 따라 보다 나은 수준으로 남게 되었다. 면역 재구성은 기억 CD4와 CD8 T세포의 큰 팽창으로 특징 지워지는데, Treg세포는 초기에는 증가하였으나, 안정적인 정상 수치로 감소하였으며, 반면에 활성화된 CD4+ DR+와 CD8+DR+ T세포는 경과 관찰 기간 중에 계속 증가하였다.

환자에게 발생한 여러 합병증은 주로 면역억제 치료의 부작용이었으며 점진적인 신기능의 저하가 발생되었다. 이식 전의 90 mL/min/1.73 m²였던 creatinine clearance는 이식 6개월과 12개월 후에 각각 59 mL/min/1.73 m², 43 mL/min/1.73 m²로 감소되었

는데, tacrolimus를 중단하면서 조금씩 향상되었으며, 이식 4년 후 면역억제제의 처방을 변경한 후에는 71 mL/min/1.73 m²로 많이 상승되었다. 또한, 인슐린 clearance는 43 mL/min/1.73 m²였으며, 이후의 신기능 감소는 동맥성 고혈압의 조절 여부에 따라 변화를 보였으며, 그 밖에 단백뇨는 없었고, triglyceride 수치는 sirolimus로 처방을 전환하면서 일시적으로 증가하였으나 statins으로 잘 조절되었다.

면역억제제에 따른 골다공증 등은 이식 후 5년에도 발견되지 않았으며, 이식 3년 및 4년 후에 gamma glutamyl transpeptidase (GGT) 값의 증가 소견으로 시행한 간 조직검사에서 부분적으로 미약한 담낭 병소와 문맥주변(periportal) 염증성 침윤 소견이 관찰되었으며, 5년 경과 후 GGT 값이 489 UI/L를 보여 촬영한 간 자기공명영상에서 다른 특이한 담도계의 변화는 관찰되지 않았다. 또한, 이 무렵 세균성 양측 폐질환(pneumopathy)을 보였으나 항생제로 치유되었다.

입술의 1형 단순포진바이러스(herpes simplex virus type 1) 감염과 협부에서 전염성 연속종(*Molluscum contagiosum*)과 같은 poxvirus 감염이 이식 5개월 이후에 발생하였으나, 연고 및 투약으로 치료되었으며, 이식 5개월 후, 자궁경부 상피내암(cervical *in situ* carcinoma)이 인유두종바이러스(human papilloma virus) 때문에 발생하여 원추절제술(conization)이 시행되었다.

5년 경과 후, 환자의 임상적 결과는 매우 고무적이고 안면부 감각 및 운동에서 거의 제모습을 보였으며 저작, 연하 및 발음이 많이 정상화되었다. 구각부는 안면재건에서 가장 재건하기 어려운 부위 중 한 부위로서 좋은 혈행과 신경 분포의 재생이 필수적이다. 재건의 목표로서 발음과 음식 저류를 위한 구강 내외의 기능 회복과 심미적인 대칭성 회복도 포함될 수 있는데, 이 환자에서는 기능 회복 측면에서는 좋은 결과를 보였지만, 미약한 협동 운동(synkinesis)과 안면마비에서 보고된 약간의 근육수축으로 미약한 비대칭을 보였다. 환자는 충분히 그녀의 감정을 표현할 수 있고, 다른 사람들과의 의사소통이 가능해졌으며, 환자 스스로의 삶의 질이 많이 향상된 것에 만족해하고 있으나, 이식 과정에서 필수적인 면역억제제와 관련된 어려움과 합병증은 지속적으로 호소하였다. 즉, 면역억제제를 매일 복용하여야 하고, 급성 거부반응 이후 14개월 동안 extracorporeal photopheresis를 받는 과정에서 여러 정신적인 충격과 만성 거부반응의 가능성도 인지하고 있다. 또한, 신체검사 및 피부와 구강점막의 조직 검사를 주기적으로 받아야 하는 어려움도 호소하고 있다[18].

면역억제의 중요성

1. 면역억제(immunosuppression)

모든 이식 수술 분야에서처럼, 안면 이식에서도 수술의 이점은 감염, 신독성, 당뇨, 악성 종양 발생과 같은 장기간의 면역억제의 위험성과 균형을 맞추어야 한다. 안면 이식의 장점은 과소평가되어서는 안 된다. 안면동종이식은 상당한 양의 피부 요소를 가지고 있으므로, 인체에서 가장 높은 항원성과 면역반응을 가진 조직 중의 하나이다. 따라서, 안면 이식 프로토콜을 준비함에 있어, 적절한 형태의 면역억제 치료 방법을 고려해야 한다[19].

1) 동종이식 거부반응(allograft rejection)

안면동종이식은 복합조직 이식으로서 생명을 구하기 위한 술식은 아니기 때문에, 면역억제를 최소화시키는 것이 중요하다. 단독 기관 이식에 비해 복합조직 이식은 조직학적으로 이질성을 지녀서 피부, 근육, 골, 골수, 림프질, 신경 및 건 등과 같은 다른 종류의 조직들로 구성되며, 또한, 이식되는 구성 요소에 따라 다른 면역성을 나타낸다. 복합조직 동종이식의 면역성의 계층은 사지 이식(limb transplantation) 실험 모델에서 소개된 바 있으며, 피부의 항원성이 가장 높고, 근육, 피하조직, 골수를 포함한 골의 순서로 높은 면역반응을 유도하는 것으로 보고된 바 있다.

공여자와 수여자 간의 유전학적 차이로 인해 수여자의 면역계에서는 이식된 복합조직과 조직 내 항원을 이물질로 인식하여 이식된 조직을 파괴하게 된다. 복합조직 동종이식은 다양한 항원성을 지닌 여러 조직으로 구성되는데, 임상에서 복합조직 이식 거부반응의 형태나 심각도에 관한 표준화된 기준은 없는 실정이나, 최근 피부의 급성 거부반응에 대한 분류 시스템이 소개된 바 있다. 복합조직 동종이식의 거부반응도 단독기관 이식의 거부반응 기전과 유사할 것으로 추정되며, 거부반응을 분류하면 과급성 거부반응(hyperacute rejection), 촉진된 거부반응(accelerated rejection), 급성 거부반응(acute rejection) 및 만성 거부반응(chronic rejection) 등과 같이 나눌 수 있다[20-22].

과급성 거부반응은 이식 이후 수 분 내에 매우 빠르게 발생하고 이식체 기능 부전의 원인이 된다. 전형적인 항체 매개 거부반응(antigen-mediated rejection process)의 예로서 가장 중요한 인자는 주조직적합복합체(major histocompatibility complex) 항원에 대한 항체가 존재하기 때문이다. 수혈 및 이전에 시행 받은 이식에 대한 거부반응, 다빈도 임신(multiple pregnancy) 등으로 수여자의 순환계에 주조직적합복합체 항원이 존재할 수 있는데, 대부분의 손상은 모세혈관과 작은 세동맥의 내피세포에 영향을 준다. 내피세포의 면역 복합체는 보체(complement)와 응고 과정(coagulation cascade)을 활성화시켜서 혈관 내피세포에 손상을 주고 결과적으로 이식체의 기능 부전을 야기시킨다.

촉진된 거부반응은 이식 후 24시간과 5일 사이에 발생하며 동종이식 수여자의 면역감작으로 발생 가능성이 증가하게 된다. 이 과정은 간질 출혈(interstitial hemorrhage), 혈전 및 백혈구 침윤 등과 관계가 있으며, 이식체의 파괴는 내피세포에 광범위하게 면역글로불린 M, 면역글로불린 G, C3와 같은 체액성 매개체의 침윤, 섬유소성 괴사(fibrinoid necrosis)와 백혈구 침윤 및 동종 항체 생성 등을 동반하게 된다. 또한, interferon- γ 와 interleukin-6는 이식체에 나타날 수 있으며, 이식체 손상에 기여한다.

급성 거부반응은 이식 후 수술에서 수주 사이에 나타나며, 보통 1~6개월 내에 반응 과정이 소멸된다. 급성 거부반응은 모든 경우의 복합조직 이식에서 관찰되며, 복합조직 동종이식의 급성 거부반응에서 세포 성분은 혈관염(vasculitis), 피부염(dermatitis) 및 근염(myositis) 등을 포함하고, 처음 수부와 안면동종이식 수여자의 피부 조직 검사에서 확진된 바 있었다. 이 기간 동안에는 동맥 중간층의 섬유소성 괴사와 혈소판의 응집 및 혈관 내강의 섬유소 등으로 혈관 폐쇄가 일어난다. 또한, 유출(leakage)과 부분적 괴사도 발생하며 염증 세포들이 이식체 내에 응집하게 된다. 급성 거부반응은 T세포의 일차 활성화와 연관되어 여러 다양한 효과기전(effector mechanism)을 활성화시킨다.

만성 동종이식 파괴는 1년 이상 경과 후에 단독 기관이나 복합 조직 이식 후 나타나는 특징으로, 만성 거부반응의 빈도는 급성 거부반응의 에피소드, 수여부 감작(sensitization), 주조직적합 복합체 항원이 부족한 경우, 수여부의 연령, 인종, 부적절한 면역억제, 고혈압, cytomegalovirus 감염, 허혈 시간의 연장 및 흡연 등의 다양한 위험 인자들과 연관되어 있다. 이러한 만성 거부반응은 면역 인자와 비면역 인자에 의해 이식체가 손상받아서 결과로 생기는데, 만성 거부반응 과정은 복합조직 이식에서 잘 알려져 있지는 못한 부분으로, 수부 동종이식에서 보고된 한 증례에서는 29개월 이후에 거부반응이 발생했는데, 환자의 협조도 부족으로 통상적인 유지 면역억제를 하지 않았기 때문으로 보고되었다. 이 거부반응의 특징으로 혈관 내피세포의 손상이 발생하는데, 초기 혈관 손상은 염증 과정을 유발시키고, 이식체의 동맥경화(atherosclerosis)와 섬유화를 야기시켜서 결국은 혈관 폐색을 일으키게 된다. 만성 거부반응의 주요 특징 중 하나인 혈관 폐색은 혈관벽으로부터 이주한 평활근 세포의 증식 때문에 일어나며, 결과적으로, 섬유화는 동종이식의 기능부전을 야기시키게 된다.

면역 내성(immune tolerance)은 만성 거부반응과 약물 독성에 대한 해결책을 제공한다. 면역 내성을 유도하고 유지하는 것은 이식체 거부반응을 예방하기 위하여 많은 기전들이 포함된 활성 과정이다. 키메라현상이란 두 개의 유전적으로 다른 조혈계가 공존하는 상태를 의미한다. 성공적인 mixed chimerism의 획득은 공여자와 수여자의 T세포와 B세포에 모두 내성을 가진 것을 의미한다. 골수 이식을 통한 조혈성 키메라현상의 생산은 이식체 내성을 유도하기 위한 가장 안정적인 방법으로 알려져 있다[23].

2) 면역억제제의 사용과 부작용

면역억제제의 처방은 다양한 합병증을 감소시키기 위해 면역억제 약물들을 혼합하여 사용하는 혼합요법이 추천되며 또한, 면역억제 효과면에서도 단독 치료보다 혼합 요법이 더 뛰어난 것으로 알려져 있다. 표준 면역억제 처방은 단클론 항림프구 항체(monoclonal antilymphocyte antibody)나 다클론 항림프구 항체(polyclonal antilymphocyte antibody)로 시작되며, 두 가지 요법을 동시에 사용하는 치료가 유도치료(induction therapy)로서 유용하다고 시작되었으나, 실질적인 데이터는 충분하지 않으며, 실제로는 수술시 혈관문합이 이루어진 후에 처음으로 항림프구 혈청(antilymphocyte serum)을 주입하여 매일 지속시키는 방법으로 진행한다. 유도 치료는 일반적으로 상품명인 Cellcept[®]인 mycophenolate mofetil, 상품명인 Prograf[®], Advagraf[®] 및 Protopic[®]이면서 FK506으로도 불리는 tacrolimus 및 스테로이드 제제 등과 같이 세 가지 약제를 사용하는 삼상 치료(triple therapy)로 진행하며, Cellcept[®]의 경우에는 평균 혈액 내 농도가 40~50 ng/mL의 범위, tacrolimus의 경우에는 평균 10~15 ng/mL에 있도록 유지해야 한다. 약물의 용량 조절을 위해 모니터링은 매일 시행해야 하는데, 당뇨, 고혈압, 신부전 등과 같은 면역억제 치료의 부작용을 확인하기 위한 주기적인 혈액 검사와 임상 검사가 필수적이고, 동시에 일차적인 임상적 거부반응을 확인하기 위해서는 피부조직에 대한 모니터링을 시행해야 한다[21].

이식 과정을 성공시키고, 이식 수혜자의 삶을 향상시키기 위한 면역억제제는 장기간 사용되면서 필연적으로 발생하는 부작용은 항상 고려되어야 한다. 특히, 기회감염(opportunistic infection)은 수혜자의 면역반응에 좋지 않은 영향을 주고, 동종 이식체의 실패까지도 가져올 수 있다. Cyclosporine과 tacrolimus와 같은 calcineurin inhibitor는 신독성의 가능성을 지니고 있으며, 고혈압, 고지혈증 및 고혈당의 위험성도 cyclosporine 치료기간에 증가하게 된다. Tacrolimus는 신경 독성을 지니며, 당뇨 합병증을 야기시킬 수도 있다. Cellcept[®]는 위장관 질환의 원인이 되고 백혈구감소증을 야기시킬 수 있으며, steroids는 당뇨, 체중 증가, 골다공증, 무혈관성 골괴사증, 위장관 질환 및 창상치유 지연과 같은 합병증을 일으킬 수 있다. 장기간 면역억제제의 가장 심각한 합병증은 calcineurin inhibitor와 antimetabolic 치료의 영향으로 악성 종양의 발생 가능성이 증가한다는 것이다[19,24].

기회감염 예방의 중요성

안면 복합조직은 다양한 항원성을 지니는 여러 종류의 조직으로 구성되기 때문에, 집중적인 면역억제 치료가 필요하다. 따라서 기회감염과, 공여자의 정상 세균총에 의한 감염도 발생할 수 있다. 거대세포바이러스(cytomegalovirus)는 많은 수의 장기이식 환자에서 이식 이후 심각한 기회감염을 야기시키는 원인으로[1,22],

거대세포바이러스 독혈증(cytomegalovirus viremia)은 이식체의 기능부전에서 변형까지도 가능한 위험인자로 간주되고 있다. 불행히도 거대세포바이러스의 양성률(seroprevalence)은 60~80% 정도이며, 연령과 지역에 따라 차이가 있는데, 잠재적인 안면이식 공여자 및 수혜자가 이전에 거대세포바이러스에 노출되었을 가능성이 있다는 것을 의미한다. 따라서 안면 이식을 계획하고 있는 모든 수술팀은 이처럼 이식과 연관되어 있는 거대세포바이러스 감염을 예방하기 위한 현재의 전략들을 살펴보고, 거대세포바이러스 음성(cytomegalovirus-seronegative)인 환자에게, 공여자와 연관되어 전염될 가능성에 대한 정신적, 윤리적 위험에 보다 신중히 접근해야 한다.

이식 후 감염은 수혜자인 환자 자신의 거대세포바이러스의 재활성화로 생기거나, 또는 이미 감염되어 있는 공여자로부터 전염되어 발생하는데, 복합조직 이식에서 9명 중 5명인 56%에서 거대세포바이러스 감염이 발생하였다고 보고되어 왔다. 이식체 거부반응과 거대세포바이러스 감염의 연관성은 다른 장기 이식에서도 잘 알려져 있으나, 특히, 복합조직 이식에서 보다 강한 연관성이 있을 것으로 보고되고 있다. 따라서 모든 안면 이식 수술을 계획할 때 반드시 거대세포바이러스 감염의 예방 정책을 미리 준비, 시행하여야 한다.

그 밖에 예방해야 할 기회감염 균주로서 포도상구균(*stereptococci*), 혐기성 세균, *Capnocytophaga* species 및 칸디다종 등을 들 수 있다. Unasyn[®] 상품명으로 알려져 있는 ampicillin/sulbactam이 예방을 위한 항생제로서 우선적으로 선택되는데, 수혜자나 공여자 모두에게 저항성 균주의 감염이 없는지 미리 조사해야 한다. 기존의 환자에서도 양측 수부이식을 함께 받은 중국의 30세 남자 환자도 심각한 감염과 함께 동반된 심정지로 사망한 바 있었다[11].

안면동종이식의 전망 및 결론

백서와 같은 소형동물에서의 안면 이식에서의 부분 이식 및 전체 이식은 현재 국내에서 다른 재건외과사들 및 본 저자들도 많은 성공을 보이고 있다. 그러나, 같은 개체 간에 이식은 초미세 수술 기법의 발전과 기술적인 진보로 거의 완벽에 가까운 성공을 보이고는 있으나, 동종 개체 간에는 여전히 면역억제제의 제한 및 사용관계 때문에 현실적으로 많은 어려움이 산재해 있다.

인체에서의 안면동종이식은 분명 재건외과외과에게는 반드시 도전하고 성공하고 싶은 하나의 목표가 될 수 있다. 그러나, 이러한 이식술에서의 위험-이익 비율에서 최대한의 이익률이 높을 경우 고려해야 하며, 다른 제반적인 윤리적, 사회경제적인 여건이 뒷받침되었을 경우에 진행해야 할 것으로 생각한다. 결코, 현재 국내의 우리 재건외과 의사들이 시술하지 못하는 것이 아니고, 오히려 기존의 문헌보고에서 이루어진 전 세계의 어느 학자들보다

우수한 결과를 가져올 수 있을 것으로 확신된다. 그러나, 안면동종 이식은 외과적인 시술 자체보다도 더 중요한 것은 시술 후 해결해야 할 여러 문제점들이며, 특히 면역억제제의 진일보한 발전이 동반되면 뇌사 환자에서 얻을 수 있는 장기 이식에서의 한 분야로 자리잡기에 충분할 것이다.

Acknowledgements

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology (2012R1A1A3015430).

References

- Gordon CR, Nazzari J, Lozano-Calderan SA, *et al*. From experimental rat hindlimb to clinical face composite tissue allotransplantation: historical background and current status. *Microsurgery* 2006;26:566-72.
- Losee JE, Fletcher DR, Gorantla VS. Human facial allotransplantation: patient selection and pertinent considerations. *J Craniofac Surg* 2012;23:260-4.
- Dubernard JM, Lengelé B, Morelon E, *et al*. Outcomes 18 months after the first human partial face transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2451-60.
- Siemionow M, Ozturk C. Face transplantation: outcomes, concerns, controversies, and future directions. *J Craniofac Surg* 2012;23:254-9.
- Siemionow MZ, Gordon CR. Institutional review board-based recommendations for medical institutions pursuing protocol approval for facial transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2010;126:1232-9.
- Lantieri L. Face transplant: a paradigm change in facial reconstruction. *J Craniofac Surg* 2012;23:250-3.
- Alam DS, Papay F, Djohan R, *et al*. The technical and anatomical aspects of the world's first near-total human face and maxilla transplant. *Arch Facial Plast Surg* 2009;11:369-77.
- Pomahac B, Pribaz J, Eriksson E, *et al*. Three patients with full facial transplantation. *N Engl J Med* 2012;366:715-22.
- Siemionow M, Papay F, Alam D, *et al*. Near-total human face transplantation for a severely disfigured patient in the USA. *Lancet* 2009;374:203-9.
- Lantieri L, Meningaud JP, Grimbert P, *et al*. Repair of the lower and middle parts of the face by composite tissue allotransplantation in a patient with massive plexiform neurofibroma: a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;372:639-45.
- Guo S, Han Y, Zhang X, *et al*. Human facial allotransplantation: a 2-year follow-up study. *Lancet* 2008;372:631-8.
- Lantieri L, Hivelin M, Audard V, *et al*. Feasibility, reproducibility, risks and benefits of face transplantation: a prospective study of outcomes. *Am J Transplant* 2011;11:367-78.
- Pomahac B, Lengele B, Ridgway EB, *et al*. Vascular considerations in composite midfacial allotransplantation. *Plast*

- Reconstr Surg 2010;125:517-22.
14. Devauchelle B, Badet L, Lengelé B, *et al*. First human face allograft: early report. *Lancet* 2006;368:203-9.
 15. Cavadas P. Clinical update & update on hand and face transplant outcomes. In: Proceeding of the 2010 American Society for Reconstructive Transplantation 2nd Biennial Meeting, Chicago; American Society for Reconstructive Transplantation: 2010.
 16. Gomez-Cia T, Sicilia-Castro D, Infante-Cossio P, *et al*. Second human facial allotransplantation to restore a severe defect following radical resection of bilateral massive plexiform neurofibromas. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:995-6.
 17. Bueno J, Barret JP, Serracanta J, *et al*. Logistics and strategy of multiorgan procurement involving total face allograft. *Am J Transplant* 2011;11:1091-7.
 18. Petruzzo P, Testelin S, Kinitakis J, *et al*. First human face transplantation: 5 years outcomes. *Transplantation* 2012;93: 236-40.
 19. Leonard DA, Gordon CR, Sachs DH, Cetrulo CL Jr. Immunobiology of face transplantation. *J Craniofac Surg* 2012;23:268-71.
 20. Kinitakis J. The challenge of dermatopathological diagnosis of composite tissue allograft rejection: a review. *J Cutan Pathol* 2008;35:738-44.
 21. Siemionow M, Klimczak A. Basics of immune responses in transplantation in preparation for application of composite tissue allografts in plastic and reconstructive surgery: part I. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:4e-12e.
 22. Cendales LC, Kinitakis J, Schneeberger S, *et al*. The banff 2007 working classification of skin-containing composite tissue allograft pathology. *Am J Transplant* 2008;8:1396-400.
 23. Huang WC, Lin JY, Wallace CG, Chuang WY, Wei FC, Liao SK. Vascularized bone grafts within composite tissue allografts can autogenerate tolerance through mixed chimerism with partial myeloablative conditioning: an experimental study in rats. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:1095-103.
 24. Pomahac B, Pribaz J. Facial composite tissue allograft. *J Craniofac Surg* 2012;23:265-7.