

# 줄기세포 치료의 윤리적 문제

## Ethical Issues in Stem Cell Therapy

김 옥 주 | 서울의대 의사학교실 | Ock-Joo Kim, MD

Department of Medical History and Medical Humanities, Seoul National University College of Medicine

E-mail : okim9646@snu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(4): 395 - 404

### Abstract

With uncertainty and the possibility of serious risks, stem cell based therapies should be introduced to clinical practice only after clinical trials demonstrate their efficacy and safety. The ethical issues related to current stem cell based therapies are examined based upon ethical principles. For the ethical conduct of clinical trials using stem cells, the guidelines for all clinical research should be followed. Because of highly innovative nature of such trials, special attention must be paid to rigorous scientific and ethics review in comparison of currently available treatments, assurance of voluntary informed consent and publication of findings of the clinical trial including negative results and adverse effects. International guidelines and Korean regulations are surveyed for justifiable medical use of unproven stem cell-based interventions. Key features include application of such innovative intervention only to a very small number of seriously ill patients, following a written protocol, approval from an ethics committee, informed consent, safety monitoring, follow-up data collection to evaluate effectiveness and adverse effects and transition to a formal clinical trial in a timely fashion after experiencing a few patients.

**Keywords:** Stem cell; Ethics; Clinical trial; Innovative therapy

**핵심용어:** 줄기세포; 윤리; 임상시험; 혁신적 치료

본 연구는 교육과학기술부 21세기프론티어연구개발사업인 세포응용연구사업단의 연구비 지원(과제코드 SC-001)에 의해 수행되었음.

This research was supported by a grant(SC-001) from Stem Cell Research Center of the 21st Century Frontier Research Program funded by the Ministry of Education, Science and Technology, Republic of Korea.

### 서론

줄기세포(stem cell)는 자기 재생능력이 있으며 적절한 신호에 따라서 특정세포로 분화될 수 있는 능력을 가진 세포이다(1). 사람의 골수에서 줄기세포가 처음으로 확인된 것은 1950년대이지만 그 후 우리 몸의 여러 장기에 줄기세포가 존재하고 있음이 밝혀졌고, 특히 1998년에는 인

간 배아로부터 배아줄기세포주 확립에 성공하여 이러한 배아줄기세포주를 실험실에서 근육세포, 신경세포, 뼈세포, 연골 및 장기 등의 거의 모든 세포로 분화시킬 수 있게 되었다. 줄기세포는 손상된 세포를 건강한 세포로 재생시킴으로써 심각한 조직의 손상을 입은 난치성 질환 환자에게 새로운 치료법이 개발되리라는 희망을 주고 있다. 특히 최근에는 줄기세포의 연구결과가 많이 축적되면서 줄기세포치료

의 효과가 기대되는 질환의 범위가 더욱 확장되고 있다(2). 줄기세포 치료에 사용되는 세포의 종류는 그 원원에 따라 배아줄기세포, 태아줄기세포, 제대혈줄기세포, 자가성체줄기세포, 타가성체줄기세포, 사체줄기세포 등으로 나뉠 수 있다. 배아줄기세포와 태아줄기세포는 세포주의 안전성이 입증되지 않은 것이 문제이나, 성체줄기세포의 경우는 세포 자체의 위험보다는 취득 과정에서의 윤리적인 문제와 줄기세포이식의 안전성과 유효성이 주요 문제이다. 특히 지방줄기세포 등의 경우는 화장품이나 미용의 용도에 과대 선전과 고가의 가격으로 쓰이는 것이 문제가 된다(3). 줄기세포의 종류와 질병에 따라 차이가 있겠지만 줄기세포 이식을 환자 진료에 도입하기 위해서는 줄기세포에 대한 실험실 연구, 전임상연구, 임상연구를 통해 안전하고 효과적인 치료법을 확립하기까지 좀 더 많은 시간이 필요할 것으로 예상된다(4). 현재 줄기세포 치료 중에 확립된 것은 백혈병에 대한 골수줄기세포 이식이나 피부줄기세포를 이용한 피부 손상 치료로서, 대부분의 줄기세포 치료는 아직 실용화되지 못하고 실험 과정에 있다(5). 그러나 현재 난치병에 대한 줄기세포 치료의 효용에 대해 과학적 근거에 의해 제시된 것보다 대중의 기대와 희망이 더 많이 확대되어 있다(6). 지난 십년간 대중매체가 줄기세포의 연구에 대해 많이 다루었으며 심각한 불치병을 앓고 있는 환자들은 줄기세포 치료가 아직 확증되지 않았다고 해도 아무것도 안하느니 보다는 치료를 받기를 원하기 때문이다(7). 확실한 과학적 근거없이 난치병·불치병 환자들이 줄기세포 치료에 걸고 있는 희망을 이용하는 줄기세포치료는 주로 주류 의학 외부에서 이루어진다. 몇몇 국가를 제외하고는 아직도 줄기세포 치료에 대한 명확한 지침이 없으며, 대부분의 나라에서는 실험적 단계인 줄기세포 치료가 자유시장경제의 논리에 따라 이루어지고 있다. 규제가 많은 나라의 환자들은 규제가 거의 없는 나라로 장시간 여행하여 가서 많은 돈을 지불하고 치료를 받는다(8~10). 치료의 안전성과 효과는 체계적인 형태로 보고되지 않고 간혹 성공한 사례들이 일화처럼 전해지는 가운데 난치병 환자들은 표준치료가 없는 상황에서 혁신적인 치료를 자유롭게 받을 수 있는 권리를 주장한다.

줄기세포 치료에 대해 국제적으로 규제하는 기구는 없다.

나라마다 거의 규제하지 않는 것부터 엄격한 규제에 이르기까지 줄기세포 치료와 연구를 다양한 수준으로 규제를 한다(11~14). 각 나라의 사회·경제·문화적 배경이 다를 뿐만 아니라 국익을 추구하기 위해 줄기세포 치료 개발을 촉진하고자 하는 입장 때문에 몇몇 나라를 제외하고는 대부분의 나라들이 엄격한 규제를 하지 않는다. 상업적인 줄기세포 치료를 강력하게 규제하는 법규를 제정하면 촉진해야 할 줄기세포연구에도 더불어 상당한 제한을 가져올 수 있다는 우려도 이에 작용한다.

강한 규제로 자국에서는 치료받기 어려운 환자들을 줄기세포 ‘치료’를 받기 위해 규제가 느슨한 나라로 여행하도록 유인하는 줄기세포 관광사업(stem cell tourism)에 대해 국제 줄기세포연구학회는 정면으로 비판을 한다(15, 16). 1999년 건강한 삶을 누리던 18세의 소년이 펜실베이니아 대학의 유전자 치료 부작용으로 사망한 이후 십여년간 유전자 치료 연구에 상당한 어려움을 경험했던 의과학계는 상업화된 무분별한 줄기세포 치료가 불가피하게 심각한 부작용을 일으켜 줄기세포연구 전체에 대한 불신으로 이어질 것을 우려한다(17, 18). 엄격한 과학적 방법으로 수행되는 줄기세포연구마저도 무더기로 오명을 쓰고 타격을 받으면, 줄기세포치료 분야는 상당한 후퇴를 가져올 수 있기 때문이다. 안전성과 유효성이 확립되지 않은 줄기세포 치료의 남용과 오용 가능성이 줄기세포 치료의 윤리에서 심각한 문제로 대두되고 있다. 이러한 상황을 타개하고자 2008년 12월 세계 줄기세포학회에서는 반년간의 작업과 국제사회의 의견을 수렴하여 줄기세포를 임상에 응용하는 것에 대한 지침을 발표하였다(19). 이 지침은 구속력이 있지는 않으나 국제적으로 줄기세포 치료와 임상 연구에 유용한 길잡이가 될 것이다.

새로 개발된 치료법을 환자들에게 빨리 적용하고자 하는 입장과 시간이 걸리더라도 인간을 대상으로 하는 치료인 만큼 엄격한 과학적 근거에 준한 치료를 제공해야 한다는 입장 사이에 긴장이 있을 수밖에 없다(20~22). 줄기세포연구자들은 실험적인 결과만을 갖고 줄기세포를 치료에 사용하는 것에는 대부분 반대하는 입장을 보이고 있지만 줄기세포 치료는 미용 목적의 피부 재생부터 암과 같은 불치병 치료에 이르기까지 계속 증가할 것으로 전망된다. 21세기 의학

치료의 새로운 패러다임인 줄기세포 치료를 둘러싸고 대중 매체, 환자, 규제당국, 줄기세포시술병원, 줄기세포 과학계 사이의 다양한 입장이 혼재하고 있어 줄기세포 치료의 윤리적인 문제와 이에 대한 국내외 지침을 정리하고자 한다.

## 줄기세포 치료의 윤리적인 문제

### 1. 생명의료윤리와 줄기세포 치료

비침과 칠드레스가 제시한 생명의료윤리 원칙(principles of biomedical ethics)에 따라(23) 현재 줄기세포 치료가 제기하는 윤리적 문제를 검토하면 다음과 같다.

#### (1) 해악금지 원칙(Principle of Nonmaleficence)

줄기세포 치료는 “무엇보다도 환자에게 해를 끼치지 말라(Primum non nocere; First, do no harm)”는 해악금지의 원칙에 비추어 검토하여야 한다. 줄기세포의 자기재생능력과 분화는 조절이 힘들어 원하지 않은 결과를 가져올 수 있으며 대부분의 줄기세포 치료가 안전성이 확보되지 않은 상태이기 때문이다(18). 이식된 줄기세포는 여러 기관에 작용할 수 있으며, 유익하게 때로는 해롭게도 작용할 수 있다. 세포치료를 위해 사람에게 투여할 최종제조물인 줄기세포주의 품질 관리와 질 보증을 어떻게 할 것인가가 주요 과제가 된다. 지금까지 실험용으로 수렵된 배아줄기세포주는 동물 세포를 사용하여 배양했으나, 사람에게 투여할 임상등급(clinical grade)의 줄기세포치료제는 동물세포로부터의 감염이나 상호작용이 일어나지 않도록 동물세포를 사용하지 않는 배양과정에 대한 표준화된 규정이 필요하다. 또한 사람에게 투여하기 전에 동물실험으로 안전성을 확인하는 전 임상 자료가 중요하다. 이식 후 환자에 대한 모니터링과 장기간의 추적이 필수적이다.

줄기세포의 종류와 처치법에 따라 안전성은 차이가 날 수 있다. 자가 줄기세포 이식은 최소한의 조작만 하기 때문에 비교적 안전하다는 증거가 많다. 그러나 사람 몸 밖에서 증폭이나 조작을 많이 하는 경우, 전분화 줄기세포인 경우, 동종 세포이거나 이종 세포인 경우에 줄기세포의 안전성이 더 문제가 된다. 또한 이식된 세포가 체내 세포와 결합이 되기 때문에 제거하기 힘들고 장기간이 지난 후에 어떻게 변화할

지를 예측하기 어렵다. 이식된 세포는 환자 몸에서 수년 동안 계속 남아서 때로는 되돌이킬 수 없는 작용을 지속할 수도 있다. 세포가 손상된 자리로 이동해서 생착할 것인가, 생착 후 필요한 세포로 분화할 것인가, 분화 후에 세포가 치료를 위한 기능을 수행하며 암세포 등으로 전환하지 않을 것인가가 문제가 된다. 이식된 줄기세포가 손상된 곳에 이동하여 그 자리에 이식되어져야 하며, 기능을 해야 하고 지속되어야 한다(24). 대표적인 경우가 배아줄기세포로, 실험실에서 배양된 전분화 줄기세포를 투여하는 경우 미분화된 세포가 종양을 만들 위험성이 있다. 전임상의 동물 모델에서 비교적 안전성이 확보되었다고 할지라도 동물 모델이 사람의 질병을 정확하게 반영하지 않고, 사람에서 독성을 예측하는 데에 적절하지 않을 수 있다. 동물에서 줄기세포 이식실험 결과로는 사람에서의 줄기세포 이식할 때의 면역반응과 생리적 반응을 충분히 예측하지 못할 수 있다. 예를 들어 제론사가 2008년 처음으로 인간배아줄기세포에서 유도된 세포로 이식을 하는 임상시험 계획에 대해서 미국 FDA에서는 보류시켰다(25). 인간배아줄기세포 이식연구는 사람에게 임상시험을 하기에는 너무 알려지지 않은 위험이 많다는 것이다. 이에 대해 대부분의 줄기세포 연구자들은 빨리 승인이 나기를 바라기 보다는 일단 안도를 했다(22). 혁신적인 연구에서 처음 임상시험의 성패는 그 이후 연구에 크게 영향을 미치는데, 인간배아줄기세포가 예측이 불가능하고 암발생의 위험을 가지고 있기 때문에 학계에서는 신중한 접근을 강조한다.

이러한 줄기세포주의 특성 때문에 줄기세포 치료는 잘 계획된 임상시험으로 안전성과 유효성이 증명된 다음에 임상에 도입되어야 한다. 자가 유래 줄기세포를 거의 조작하지 않은 상태에서 사용하는 치료는 안전성의 문제가 크게 제기되지는 않는다. 그러나 줄기세포를 외부에서 증식하거나 조작하여 사용하는 경우는 유효성이 입증된 상태에서 안전성의 문제가 심각하게 대두되기 때문에 잘 계획된 임상시험으로 확인된 경우에만 임상에 도입되어야 한다.

#### (2) 선행의 원칙(Principle of Beneficence)

선행의 원칙에 따르면, 줄기세포 치료는 이식 대상이 되는 개인의 이익과 사회의 이익 양쪽에 봉사하도록 이루어져

야 한다. 환자에게 이익이 되기 위해서는, 예상되는 위험을 기대되는 이익에 비추어 위험-이익 평가(risk-benefit assessment)를 수행하여 이익이 위험을 상회할 때에만 줄기세포 치료를 시행한다. 위독하고 생명을 위협하는 질환, 신체의 기능을 현저히 손상시키는 질환, 신체의 기능이나 형태를 손상시켜 생활의 질을 현저히 손상시키는 질환인데 효과적인 치료가 없는 경우는 줄기세포 치료의 위험이 어느 정도 정당화될 수 있다(13, 18, 26). 줄기세포 임상연구에 의한 치료 효과가 현재 가능한 다른 치료와 비교하여 뛰어나다고 예측되는 경우에는 치료가 정당화된다. 효과적인 치료가 있는 경우, 줄기세포 치료 관련한 위험은 낮아야 하고 이익이 있어야 한다. 예를 들어 기능이 좋아지거나, 한 번의 줄기세포치료가 평생 부작용이 있는 약물치료를 대체할 수 있다든지, 장기적으로 치료비가 줄어드는 이익이 있다든지 하는 경우이다. 이 때에도 모든 가능한 부작용의 위험을 최소화하려는 최대한의 노력이 있어야 하며, 예후가 좋지 않은 환자들의 희망을 이용하지 않도록 주의해야 한다.

줄기세포 치료가 사회의 이익을 가져오려면, 타당한 과학적 설계로 이루어진 연구의 형태로 진행되어야 한다. 연구의 맥락이 아니라 난치병 환자의 진료의 맥락에서 줄기세포 이식을 한 경우에도 장기추적을 통해 유효성과 안전성에 관한 자료를 수집하고 과학자 사회에 발표하여 미래의 환자들과 사회에 이익을 줄 수 있도록 계획되어야 한다.

### (3) 자율성 존중의 원칙(Principle of Respect for Autonomy)

임증된 바가 적고 불확실성이 많은 줄기세포 치료에서는 자율성 존중의 원칙에 입각하여 올바르고 충분한 정보를 환자에게 제공하여 환자가 치료의 성격을 정확하게 이해하고 자율적으로 선택하는 것이 매우 중요하다. 충분한 설명에 근거한 동의(informed consent)의 세가지 요소인 ① 의료인의 정확하고 상세한 정보제공(Disclosure of information) ② 환자의 충분한 이해(Understanding) ③ 환자의 자발적 선택(Voluntariness)을 만족시켜서 환자가 동의할 때 줄기세포 치료가 이루어져야 한다. 치료의 맥락이 아닌 임상시험의 경우는 더욱 상세한 설명이 이루어져야 한다.

자율성 존중의 원칙과 관련되어 가장 큰 문제는 줄기세포 치료의 공급자들이 왜곡되거나 정확하지 않은 정보를 제공한다는 것이다. 세계적으로 줄기세포치료를 제공하는 19개 병원의 줄기세포 치료 고객인 환자에게 직접 홍보를 하는 웹사이트를 분석한 최근의 연구에 의하면, 이러한 줄기세포 병원들은 한결같이 위험을 축소하고 뇌질환, 심장질환에서 뇌성마비, 자폐증에 이르기까지 광범위한 영역에서 치료의 이익을 주장하고 있다. 이들 병원들은 성체자가줄기세포를 쓰는 곳이 가장 많았고 태아 줄기세포, 제대혈, 성체동종줄기세포, 그리고 배아줄기세포를 사용한다. 어느 병원도 줄기세포 치료가 실험적이라는 언급이나 위험의 가능성은 언급하지 않았다. 줄기세포 치료의 근거로 학술지 논문을 제시한 경우는 드물고 주로 임상사례보고나 짧은 일화를 근거로 들고 있다(6). 이러한 웹사이트를 보는 사람은 아직 확립되지 않은 줄기세포 치료가 안전하며 효과적이고 일상적으로 사용할 수 있는 것처럼 인식하게 된다. 환자의 자율성 존중의 원칙이 지켜지기 위해서는 무엇보다도 줄기세포 치료가 과학적으로 입증되지 않았다는 사실과 치료와 관련된 위험을 상세하게 설명하는 것이 중요하다.

동종이식을 위해 기증자로부터 세포를 기증받는 경우에도 기증자에게 다음 동의서에 명시되는 내용을 충분히 설명하고 자발적인 동의를 구득해야 한다(26).

- 1) 세포나 세포주의 보관 기간
- 2) 추가 시료 채취나 정보 수집을 위해 기증자를 다시 접촉하는지의 여부
- 3) 기증된 세포에 대해 기증자의 전염성질환이나 유전질환 검사를 할 것임
- 4) 기증된 세포는 연구자에 의해 유전 조작을 받을 수 있음
- 5) 기증된 세포의 수증자를 결정하는 데에 제한을 두지 않고 기증함
- 6) 기증자의 의무정보나 기타 정보는 사생활 보장과 기밀 유지가 된 상태로 보존됨
- 7) 유전자 분석의 범위와 정보 보호 방침
- 8) 기증된 세포나 세포주에 대한 연구로 상업적 가치가 창출될 수 있으며 상업적·지적 재산권은 연구기관에 귀속됨



#### (4) 정의의 원칙(Principle of Justice)

정의의 원칙은 개발되는 줄기세포 치료가 가능한 많은 사람에게 이익을 주도록 연구되어야 한다는 도덕적 과제를 제시한다. 상업적인 줄기세포치료병원들은 기업 비밀을 이유로 시술되는 줄기세포의 종류, 줄기세포 준비방법, 치료나 수술 방법, 효과와 부작용에 대한 추적 자료들을 공개하지 않고 있다(27). 따라서 미래의 환자들에게 도움이 될 정보를 의학계와 공유하지 못하게 되어 줄기세포 치료 연구의 공공성과 신뢰성을 약화시킨다. 세금 등 공공기금 연구비를 줄기세포 치료에 할당할 때에는 많은 사람들이 앓고 있어 치료법이 개발될 경우 많은 사람들이 혜택을 받는 난치병에 먼저 분배가 되는 것이 공정할 것이다.

#### (5) 이해의 갈등(conflict of interest)의 공개와 관리

21세기의 바이오테크놀로지 연구 윤리의 핵심적인 주제인 이해의 갈등(conflict of interest) 문제는 줄기세포치료에도 해당된다. “이해의 갈등(conflict of interest)”은 명성, 경제적 이익 등의 이차적 이익에 의해 환자 진료나 연구 등 전문가의 일차적 의무와 관련된 판단이 영향을 받을 수 있다고 여겨지는 상황이다(28). 1999년 유전자치료를 인한 최초의 죽음으로 알려진 제시 겔싱저(Jesse Gelsinger)의 사고는 이해갈등의 문제에서 유래했다는 점이 밝혀져 이해갈등이 생명과학분야에서 주요한 연구윤리 주제로 부상하게 되었다(29). 이 임상시험의 연구자가 바로 문제가 된 유전자 치료제를 개발한 회사의 설립자이며, 펜실베이니아 대학이 이 회사의 주식을 소유하고 배당금을 받게 되어 있었다. 많은 경험적인 연구들을 통해 금전적인 이해관계는 전문가의 판단에 영향을 미쳐 연구결과를 왜곡시키고 심의자의 심사나 의사의 처방에 편향을 가져온다는 점이 밝혀졌다(30). 더 나아가 심각한 이해갈등을 내포한 의생명과학 연구는 연구부정행위(research misconduct)로 연결될 수 있을 뿐 아니라 연구에 참여하는 피험자에게 위험을 초래할 가능성이 높다. 비근한 예로 황우석의 줄기세포 연구는 ‘특허권을 취득하고 줄기세포의 조속한 실용화’를 위한 욕심으로 논문을 조작하는 연구부정행위와 피험자의 안전과 복지 및 권리에 대한 중대한 침해를 발생시켰던 것이다. 줄기세포치료제 개발은 고부가가치를 창출할 바이오산업으로

각광을 받고 있기 때문에 줄기세포치료제를 개발하고 연구하는 연구자, 의료기관과 바이오벤처회사의 입장에서 줄기세포치료제 연구에 상당한 금전적인 이익이 걸려있다. 연구자 자신이 벤처회사를 차리고 그 회사의 생산품을 가지고 환자에게 적용하거나 연구를 하는 경우 이해갈등의 문제가 생겨 피험자나 환자를 위험에 빠뜨리거나 연구결과를 왜곡시킬 가능성이 증대된다. 줄기세포연구에 대해 과다한 기대가 있는 상황에서 확증되지 않은 줄기세포치료에 대해 고가의 치료비를 부과한다든지, 의료기관 홍보를 위해 줄기세포 치료 경험을 선전하거나 하는 경우에도 환자 진료에서의 이해갈등의 윤리적 문제가 발생한다.

미국에서는 이해갈등의 문제를 심각하게 다루어 연방법규로 규제하고 있다. 이해갈등에 대한 공개(disclosure)는 금전적 이해 갈등을 다루기 위해 가장 많이 쓰이는 방침이며, 대학이나 병원 등의 연구기관에서는 이해 갈등 위원회가 개인의 이해갈등과 기관의 이해갈등을 심의하여 관리방침을 결정한다. 매우 심각한 이해갈등의 문제가 있는 경우, 예를 들어 벤처회사에서 회사의 사운을 걸고 투자를 해서 줄기세포치료제를 개발한 후 개발자가 직접 연구자가 되어 피험자에게 임상시험을 하는 경우, 이해갈등위원회는 공정한 제3의 연구자로 하여금 임상시험을 수행하도록 조치할 수 있다. 때로는 연구자에게 금전적인 관계의 해제나 단절을 요구하여 금전적 이해관계가 있는 회사의 지적 특허권을 제외하거나 연구 프로젝트의 부분 혹은 전체에 참가 자격을 박탈하는 경우도 있다. 우리나라에서는 이해갈등의 문제가 실재하나 그 심각성과 공공 감시의 필요성에 대해 사회적 공감대가 마련되어 있지 않고 제도나 법규도 정비되어 있지 않다. 국내에서 줄기세포치료의 발전을 위해서는 줄기세포 치료와 연구의 이해갈등에 대한 공공 관리가 중요한 과제가 될 것이다.

## 2. 줄기세포 임상시험의 윤리

### (1) 임상시험에 전반에 대한 윤리적 고려

줄기세포 임상시험은 국제적인 윤리지침에 따라 수행되어야 한다. 모든 임상시험에서 일반적으로 지켜야 하는 연구 윤리로, 연구계획의 위험-이익 평가를 통해 이익이 위험

을 상회하고, 조직 기증자와 피험자에게 충분한 설명에 근거한 동의를 받고 연구를 수행하는 것이 그 핵심 내용이다. 연구시작 이전 연구윤리위원회의 승인을 받고 연구를 시작하며, 연구 도중 발생하는 부작용에 대해 연구윤리위원회에 보고한다. 연구자, 의뢰자, 기관이 갖는 금전적, 비금전적 이해관계를 밝혀야 한다. 과학적인 이유가 없으면 취약한 집단에서 피험자를 모집하지 않고 공정하게 피험자를 선택한다.

## (2) 줄기세포 임상시험에 대한 윤리적 고려

줄기세포 연구나 치료는 일반적인 임상시험에서 지켜야 할 윤리 이외에 연구의 특수한 성격으로 인해 고려해야 하는 사항이 있다(21). 해당 연구계획이 윤리적으로나 과학적으로 타당한지를 검토할 때 연구대상이 되는 질환을 잘 아는 전문가와 줄기세포의 특성을 잘 아는 전문가의 심의를 받아야 한다. 질병마다 다를 수 있기 때문에, 위험하고 실험적인 연구인 줄기세포 치료 연구의 경우 기존 치료와의 주의깊은 비교가 이루어져야 한다.

줄기세포 치료의 위험에 대해 많이 알지 못하고 선행연구 경험도 많지 않은 경우, 근거가 확실한 전임상 자료가 있어야 피험자를 이러한 위험에 노출시키는 정당한 근거가 된다. 특히 위험이 많이 수반되는 중추신경계나 무릎 관절, 심근에 대해서는 그러한 자료가 명확해야 한다(31). 세포의 용량도 현재 확보된 자료에 의해 최선의 세포 주입 용량으로 주의하며 진행한다.

모든 임상시험은 피험자를 불필요한 위험에 크게 노출시키지 않으면서 최대한 일반화할 수 있는 지식을 얻도록 계획되어야 한다(32). 합당한 대조군이 있어야 하며 임상적으로 유의미한 종말점(endpoint)을 사용해야 한다. 줄기세포는 체내의 여러 곳에 이동하여 장기간 생존할 수 있기 때문에 치료의 효과와 안전성 검토를 위해 장기간 추적관찰을 한다. 시험에서 피험자가 중도 탈락하는 경우에 이식된 세포가 장기간 생존할 가능성이 있으므로, 환자에 대해 장기간 모니터링 계획을 가지고 있어야 한다. 문화적으로 쉽지 않은 일이나 피험자의 사망 후에 부검에 대한 동의를 받도록 노력한다(26).

줄기세포 치료 연구는 모두에게 이익이 되도록 연구를 계

획해야 한다. 피험자 선정이 연구의 위험-이익과도 관련이 있고 연구결과와도 상관이 있으므로, 위험을 최소화하고 결과 분석 능력을 최대화하도록 피험자 선정을 한다. 충분한 안전성 자료 없이 임상시험을 했던 펜실베이니아 대학의 유전자 치료 연구에서는 위중하고 예후가 나쁜 신생아를 먼저 연구 대상으로 할 것인가, 비교적 건강한 성인에 가까운 피험자를 할 것인가에 대한 검토 끝에 후자를 선택했다가 18세의 피험자가 사망하는 비극적 사고가 발생했다(17, 18). 그 경험에 비추어보아 안전성이 완전하게 파악되지 않은 혁신적인 연구 초기 단계, 예를 들어 배아줄기세포의 초기 임상시험에서는 안전성의 문제를 확인하는 임상시험이 우선되어야 하며 임상적으로 말기에 있는 위중한 환자를 연구 대상으로 선정해야 한다는 의견이 대두되었다(26). 그러나 다른 한편으로는 예후가 나쁜 위중한 환자를 선정하면 질병의 자연경과로 인해 실험적 치료제의 효과를 알 수 없으며, 위중한 환자에 대한 착취라는 윤리적 문제를 제기한다는 비판도 있다. 피험자 선정에 대한 일반적인 기준도 중요하나 개별 줄기세포 임상시험 계획마다 사용되는 줄기세포, 대상 질환, 연구 목표 등을 고려하고 해당 사회의 의견을 존중하여 가장 적절한 피험자를 선택하도록 한다.

혁신적인 기법을 쓰는 임상 시험에서는 치료에 대한 불치병·난치병 환자들의 기대가 크기 때문에 충분한 정보에 근거한 동의(informed consent)를 제대로 구하기 어렵다. 환자가 비현실적으로 치료로 인한 이익을 기대하고 있을 수 있어 동의 과정에서 실험적 성격에 대해 충분히 설명하는 것이 중요하다. 예를 들어 실험적으로 만들어진 세포가 사람에게 처음 투여된다는 사실, 동물연구로는 사람에서 세포 치료의 효과나 안전성을 미리 예측할 수 없다는 것, 연구는 안전성 평가가 목적이며 위험은 현재 다 알 수 없다는 것을 명시한다. 세포치료제는 약물이나 의료기기와 달리 체내에서 지속적으로 머물며 환자에게 평생동안 부작용을 불러일으킬 수 있고 비가역적인 결과를 초래할 가능성을 피험자에게 확실히 설명해야 한다(26). 연구윤리위원회는 동의서와 설명문이 현재의 불확실성과 잠재적 위험을 명확하게 전달하고 있는지, 잠재적 이익을 과도하게 강조하는지, 실험적 성격을 명확하게 전달하고 있는지 확인한다. 환자가 이 연

**Table 1.** Permissible conditions for the use of unproven intervention clarified in the Declaration of Helsinki (2008 version)

- Proven interventions do not exist or have been ineffective.
- The physician needs to seek expert advice on the use of unproven intervention.
- Informed consent from the patient or a legally authorized representative must be secured.
- Use of an unproven intervention in the physician's judgment is likely to offer hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering .
- Where possible, this intervention should be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy.
- In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, made publicly available.

**Table 2.** Conditions for justifiable medical use of unproven stem cell-based interventions

1. Application only to a very small number of seriously ill patients
2. A written protocol with scientific and ethical justification of the intervention
3. Prior approval from an IRB or an ethics committee
4. Voluntary informed consent from the participants
5. Appropriate facilities and qualifications of personnel
6. Patient safety monitoring and adequate timely care for adverse events
7. Follow-up data collection to evaluate the effectiveness and adverse effects
8. Presenting outcomes to scientific community including adverse effects and negative results
9. Transition to a formal clinical trial in a timely fashion after experiencing a few patients

구의 필수적인 요소를 충분히 이해했는지를 구두나 퀴즈 형태로 물어서 확인하는 것이 바람직하다. 필요한 경우는 연구윤리위원회에서 동의 과정을 관찰할 수 있다.

미래의 피험자들이 불필요하게 위험에 노출되지 않고 효과적인 줄기세포치료를 개발하기 위해서는 긍정적 결과 뿐 아니라 부정적 결과도 보고해야 한다. 연구자는 대중매체나 환자단체에 알리기 전에 동료심사에 의한 학술지나 학회에서 먼저 발표해야 한다(21, 26).

### 3. 안전성과 효능이 입증되지 않은 줄기세포 치료에 대한 윤리 지침

의학의 역사에서는 새로운 치료의 시도가 인류의 건강에 공헌하는 발견으로 이어지는 경우가 더러 있다. 인류에 이익을 주기보다는 해를 주거나 거의 아무런 영향을 미치지 않는 경우는 그 보다 훨씬 더 많다. 새로운 치료의 시도와 임상연구는 목적이 다르다. 임상연구는 일반화할 수 있는

지식 생산이 목적인 반면, 새로운 치료의 시도는 다른 치료 대안이 없는 환자에게 새로운 형태의 치료를 제공하는 것으로 환자의 상태를 낮게 하려는 것이 목적이다. 새로운 치료의 시도는 본질적으로 연구는 아니지만, 사전에 과학적, 윤리적 심의를 받고 환자를 보호는 것이 그 윤리적 의무가 된다. 안전성과 효능이 입증되지 않은 줄기세포를 사용한 치료는 임상 의사들이 심각한 질환을 가진 소수의 환자들에게 사용할 수 있다. 주입한 줄기세포의 처리과정과 생산, 세포 주입과 관련해 불확실성과 위험이 많기 때문에 예외적인 소수의 경우에만 혁신적인 치료가 가능하다(26). 그러나 아직 밝혀지지 않은 안전성 때문에 주의가 필요하다.

#### (1) 국제 지침

세계의사회에서 피험자를 포함하는 의학연구의 윤리적인 원칙을 천명한 헬싱키 선언(33)이 확증되지 않은 치료의 사용에 대해 제시하는 지침은 Table 1과 같다. 효과적이라고 입증된 치료가 없는 질환에서 의사의 판단에 그 치료가 생명을 구하거나 건강을 회복시키거나 고통을 경감시킬 수 있는 희망을 제공하는 경우 환자의 동의를 받고 확증되지 않은 치료를 사용할 수 있다. 이 치료는 안전성과 유효성을 평가하도록 연구대상으로 만들고, 적절한 경우에는 대중에게 알린다.

헬싱키 선언은 일반적으로 확증되지 않은 치료를 임상에서 사용하기 위한 지침이라면, 세계줄기세포학회는 확증되지 않은 줄기세포 치료에 대해 적용할 수 있는 지침을 제시하였다(Table 2)(26). 이 지침은 헬싱키 선언에서 제시한 원칙을 바탕으로 줄기세포의 특수성 때문에 요구되는 사항을 추가하였다. 심각한 질환을 앓고 있는 매우 소수의 환자에

**Table 3.** Korean FDA regulations for the approval of emergency use of unapproved cell therapy products

<b>A. Indication</b>
1. Life threatening diseases
2. Imminent medical conditions for which a physician expects the cell therapy as beneficial
3. Medical conditions with no alternative treatments for which a physician expects the cell therapy as the potentially beneficial last resort
<b>B. Necessary approvals</b>
1. Approval from an IRB. If the patient is in an imminently life-threatening condition such as terminal cancer, IRB approval must be secured before the administration of the cell therapy product
2. Approval from the Korean FDA
<b>C. Application documents for Korean FDA approval</b>
1. Medical record of the patient and summary of the physician's opinion
2. Certificate of a diagnosis of the patient
3. Informed consent as described in Korean GCP
4. Company's agreement of free supply of the product
<b>D. Other Requirements</b>
1. The cell therapy product used for emergency use should be applied to the Korean FDA as a formal clinical trial within one month after the application of the emergency use.
2. The doctor must submit to the Korean FDA the Case Report Form recording route, doses, duration and number of administration, clinical examinations, endpoints, adverse events, follow-up data, etc.
<b>E. Sanctionable cases for which Korean FDA put a limitation of approval of emergency use</b>
1. When a company or a physician does not apply a formal clinical trial using the cell therapy product to the Korean FDA within one month after the application of the emergency use of the cell product
2. When a company or a physician advertise the result of the emergency, or utilize for commercial purposes
3. When a company or a physician apply for the emergency use of cell product at a scale of a formal clinical trial
4. When a company or a physician fails to take the duty of presenting to the Korean FDA the Case Report Form recording at least six month follow-up data
5. When a company or a physician fail to get an IRB approval before the administration of the cell therapy product for a patient with an imminently life-threatening condition such as terminal cancer

되지 않은 세포치료제가 부분 별하게 사용되고 있어, 우리나라 생명공학 산업 전반에 대한 신뢰성이 저하될 우려가 있다는 판단과, 응급상황 사용을 통해 기부금 형식으로 거액의 금전적 보상을 요구하는 등 비윤리적 기업활동이 지적됨에 따라 식약청에서는 ‘응급상황 사용승인 제도개선 대책’을 마련한 것이다(Table 3). 2008년 12월에 전부개정된 식약청의 “생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정”에 따르면 “세포치료제”란 살아있는 자가, 동종, 이종 세포를 체외에서 배양·증식하거나 선별하는 등 물리적, 화학적, 생물학적 방법으로 조작하여 제조하는 의약품을 말한다(35). 다만, 의료기관 내에서 의사가 세포의 생물학적 특성이 유지되는 범위 내에서 조작하는

계만 적용을 하며, 환자의 안전성을 모니터링하고, 치료 결과 부작용이나 부정적인 결과가 나올 때에 이를 발표한다(21).

## (2) 국내 현황 및 지침

식품의약품안전청에서는 2002년부터 긴급하거나 심각하게 생명을 위협하는 환자에게 인도적 차원에서 치료기회를 제공하기 위하여 임상시험용의약품 또는 시판된 의약품을 의사의 책임 하에 사용하도록 허용하는 응급상황 사용승인제도를 운영하고 있다(34). 2004년 7월 임상시험계획승인지침을 개정하여, 응급상황 사용승인 범위를 확대했다. 즉, 생명을 위협하는 경우에 한하여 운영하던 규정을 치료시기를 놓치면 치료효과를 기대하기 어려운 상황과 대체치료수단이 없는 상황으로 마지막 치료선택이 될 수 있는 경우 등을 포함한 것이다. 2006년에 안전성과 유효성이 확립

경우(예: 조직이나 세포를 본래의 상태로 이식하는 의료행위)와, 자가 세포를 당해 수술이나 처치 과정에서 안전성에 문제가 없는 최소한의 조작만을 하는 경우는 제외한다고 명시되어 있다.

식약청의 정책은 헬싱키 선언에서 명시된 지침과 세계줄기세포학회의 원칙과 일치한다. 응급상황사용승인의 오용을 막고 임상시험 활성화를 유도하기 위해 식약청의 정책을 따르지 않는 다음의 경우 연구자나 기업체의 응급상황 사용승인을 제한하는 정책을 펴고 있다. 응급상황사용승인 신청 후 1개월 이내에 임상시험계획승인신청서를 제출하지 않는 경우나, 응급상황 사용결과를 홍보하거나 금전보상 등 상업적으로 이용할 경우, 단기간 내에 임상시험에 준하는 규모로 응급상황 사용승인을 신청하는 경우, 6개월 이상 추적관



찰 기록이 포함된 증례기록서 제출의무를 이행하지 않은 경우, 말기암환자 등 긴박하게 생명을 위협받는 환자의 경우 동 세포치료제 투여 전까지 임상시험심사위원회(IRB) 심의를 거치지 않은 경우에는 응급상황사용승인을 제한하고 있다(36).

## 결론

줄기세포 분야는 빠른 속도로 발전하는 분야이다. 알려지지 않은 위험이 있지만 이익에 대한 기대가 높은 혁신적인 치료이다. 줄기세포 종류마다 적용되는 질병마다 위험의 성격과 종류 뿐 아니라 제기되는 윤리적 문제도 다를 수 있다. 현장에서 줄기세포 치료나 연구를 수행하는 임상 의사와 줄기세포연구자들이 국제적인 표준을 기초로 현재 각 전문 분야에서 줄기세포 치료 관련 윤리문제를 찾아내고 해결을 모색하는 것이 중요하다.

## 참고문헌

1. The National Academies. Stem Cells and the Future of Regenerative Medicine. Washington DC: National Academy Press, 2002: 75.
2. Derubeis A, Pennesi G, Cancedda R. Mesenchymal stem cells: Where can you find them? How can you use them? In: Stem cell and gene-based therapy: Frontiers in regenerative medicine. Battler A, Jonathan Leor J, ed. London: Springer, 2006: 159-168.
3. Nelson B. A superficial success. Nature Reports Stem Cells. Published online: 15 January 2009 | doi:10.1038/stemcells.2008.163.
4. Hviid Nielsen T. What happened to the stem cells? J Med Ethics 2008; 34: 852-857.
5. Woods S. Stem cell stories: from bedside to bench. J Med Ethics 2008; 34: 845-848.
6. Lau D, Ogbogu U, Taylor B, Stafinski T, Menon D, Caulfield T. Stem cell clinics online: the direct-to-consumer portrayal of stem cell medicine. Cell Stem Cell 2008; 3: 591-594.
7. Kiatpongsan S, Sipp D. Offshore stem cell treatments. Nature Reports Stem Cells. Published online: 3 December 2008 | doi:10.1038/stemcells.2008.151.
8. Padma TV. Unchecked by guidelines, Indian stem cell scientists rush ahead. Nat Med 2006; 12: 4.
9. Dobkin BH, Curt A, Guest J. Cellular transplants in China: observational study from the largest human experiment in chronic spinal cord injury. Neurorehabil Neural Repair 2006; 20: 5-13.
10. Enserink M. Biomedicine. Selling the stem cell dream. Science 2006; 313: 160-163.
11. Halme DG, Kessler DA. FDA Regulation of Stem-Cell-Based Therapies. N Engl J Med 2006; 355: 1730-1735.
12. Tsubouchi M, Matsui S, Bannob Y, Kurokawa K, Koji Kawakami K. Overview of the clinical application of regenerative medicine products in Japan. Health Policy 2008, doi: 10.1016/j.healthpol.2008.02.011.
13. Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. Guidelines on clinical research using human stem cells. 2006.7.3. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/iryousaisei01/pdf/01.pdf>
14. Turkmen OH, Arda B. Ethical and legal aspects of stem cell practices in Turkey: where are we? J Med Ethics 2008; 34: 833-837.
15. Nelson B. Stem cell researchers face down stem cell tourism. Nature Reports Stem Cells. Published online: 5 June 2008 | doi:10.1038/stemcells.2008.89.
16. Baker M. Stem cell society condemns unproven treatments. Nature Reports Stem Cells. Published online: 26 June 2008 | doi:10.1038/stemcells.2008.98.
17. Scott C. What stem cell therapy can learn from gene therapy. Nature Reports Stem Cells. Published online: 4 September 2008 | doi:10.1038/stemcells.2008.123.
18. Dawson L, Bateman-House AS, Mueller Agnew D, Bok H, Brock DW, Chakravarti A, Greene M, King PA, O'Brien SJ, Sachs DH, Schill KE, Siegel A, Solter D, Suter SM, Verfaillie CM, Walters LB, Gearhart JD, Faden RR. Safety issues in cell-based intervention trials. Fertil Steril 2003; 80: 1077-1085.
19. Mathews DJ, Sugarman J, Bok H, Blass DM, Coyle JT, Duggan P, Finkel J, Greely HT, Hillis A, Hoke A, Johnson R, Johnston M, Kahn J, Kerr D, Kurtzberg J, Liao SM, McDonald JW, McKhann G, Nelson KB, Rao M, Regenberg A, Siegel AW, Smith K, Solter D, Song H, Vescovi A, Young W, Gearhart JD, Faden R. Cell-based interventions for neurologic conditions: ethical challenges for early human trials. Neurology 2008; 71: 288-293.
20. Jacobson PD, Parmet WE. A new era of unapproved drugs: the case of Abigail Alliance v Von Eschenbach. JAMA 2007; 297: 205-208.
21. Lo B, Kriegstein A, Grady D. Clinical trials in stem cell transplantation: guidelines for scientific and ethical review. Clin Trials 2008; 5: 517-522.
22. Scott CT. Does stem cell therapy contain too many unknowns to move into human clinical trials? Nature Reports Stem Cells. Published online: 18 December 2008 | doi:10.1038/stemcells.158.
23. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. 6th ed. London: Oxford University Press, 2008: 99-287.

24. Scott CT. Weighing risks and rewards en route to the clinic. Nature Reports Stem Cells. Published online: 18 December 2008 | doi:10.1038/stemcells.2008.158.
25. Monya Baker. FDA to vet embryonic stem cells' safety. Nature News 2008; 452: 670.
26. International Society for Stem Cell Research. Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells. December 3, 2008. [http://www.isscr.org/clinical\\_trans](http://www.isscr.org/clinical_trans).
27. Cyranoski D. Patients warned about unproven spinal surgery. Nature 2006; 440: 850-851.
28. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. N Engl J Med 1993; 329: 573-576.
29. Kim OJ, Choi EK. Ethics of conflict of interest in biomedical research. J Korean Bioethics Assos 2006; 7: 29-52.
30. Steinbrook R. Financial conflicts of interest and the Food and Drug Administration's Advisory Committees. N Engl J Med 2005; 353: 116-118.
31. Moos M Jr. Stem-cell-derived products: an FDA update. Trends Pharmacol Sci 2008; 29: 591-593.
32. Rosenfeld JV, Gillett GR. Ethics, stem cells and spinal cord repair. Med J Aust 2004; 180: 637-639.
33. World Medical Association, Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>.
34. Korean Food and Drug Administration. Guidelines on approval of clinical trial applications. 2008. 6.18. KFDA Guidance No. 2008-32.
35. Korean Food and Drug Administration. Guidelines on review and approval of biologicals. 2008.12. 8. KFDA Guidance No. 2008-78.
36. Korean Food and Drug Administration. Letter to the clinical trial institutes regarding employment of the system of the approval for the emergency use. 2006.05.08. Division of Biologicals. Document No. 12038.



## Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 아직 그 안전성이 확보되지 않는 상태에서 난치성 질환 환자에 대하여 줄기세포를 이용하는 문제에 있어서 윤리적 문제를 검토한 내용의 논문으로서 그 의의가 크며 국내 의료진과 연구자가 반드시 필독하여 한번쯤 연구윤리에 대해 생각하여야 할 많은 최신 정보를 제공하고 있다. 다만, 무분별한 줄기세포 치료 시도의 위험성이 강조되어야 할 것이며 배아줄기세포, 태아줄기세포, 자가성체줄기세포, 타가성체줄기세포, 사체줄기세포 등 각기 다른 유형의 줄기세포 취득의 문제점을 간략하게 소개하는 것이 필요할 것이다. 또한, 각 줄기세포의 특성과 치료 목표에 따라 가장 적절한 피험자 선택이 필요할 것으로 본다. 줄기세포 이용에 있어서 clinical trial 과 innovative treatment의 구분은 필요하나 실제로 일부 연구자나 의료기관이 자신의 이해관계에 따라 이 두 개념을 이용하는 것은 문제점이다. 한편, 현재의 줄기세포 치료제는 배양 과정에서 다른 동물의 살아있는 세포가 필요하기 때문에 이종이식과 비슷한 zoonosis에 대한 예방 대책과 규정이 필요하다고 보며, 이 역시 매우 중요한 윤리적 문제라고 할 수 있을 것이다. 나아가 줄기세포 치료제를 연구하는 의료기관과 바이오벤처회사, 그리고 연구자들의 conflict of interest 문제도 매우 중요한 사항이다. 연구자 자신이 벤처회사를 차리고 그 회사의 생산품을 환자에게 적용하려는 시도가 종종 있으며, 줄기세포 연구에 대한 과다한 기대가 있는 상황에서 의료기관 홍보를 위해 이와 같은 치료 경험을 선전하기도 하는 점도 문제가 된다.

[정리: 편집위원회]