

# 간엽줄기세포를 이용한 슬관절 연골결손 재생치료의 안전성 및 유효성 평가: 1-2상 임상시험

## Evaluation of Safety & Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Composite for the Regeneration of Articular Cartilage Defect of Knee Joint: Phase 1-2 Clinical Trial

성균관의대 삼성서울병원 정형외과학교실

하철원 · 이성훈

### 서 론

관절염이나 손상에 의한 관절연골에 대한 재생 치료는 많은 연구가 진행되어 왔으나 아직 매우 효과적인 치료는 정립되어 있지 않다. 간엽줄기세포를 이용한 관절연골의 재생 치료는 그중 한가지 가능성으로 논의되어 왔으나, 실제 정식 임상시험을 거쳐 임상에 적용되고 있는 방법은 아직 없는 실정이다. 본 논문은 인간 체대혈 유래 간엽줄기세포를 이용한 관절연골 재생을 위한 조성물인 카티스탬(Cartistem™)의 인체 적용시 안전성 및 유효성을 평가한 1~2상 임상시험 결과를 보고하는 것이다.

### 재료 및 방법

관절경 검사로 확인된 ICRS (International Cartilage Repair Society) Grade 3 또는 4에 해당하는 병변의 크기가 2 cm<sup>2</sup> 이상의 관절연골 손상 또는 결손이 있는 만 15세 이상의 환자로써 기존의 관절경하 시술(chondroplasty, debridement 등) 또는 수술적 복원술(multiple drilling, microfracture) 등의 수술에 적절히 반응하지 않았거나, 상기 수술적 방법으로 회복되지 않는 질환 상태인 것으로 인정되는 환자를 대상으로 하였다. 류마티스 관절염 등 만성 염증성 관절염 환자는 제외하였고, 이학적 검사상 2도 이상의 인대불안정성이 있거나, 실험실 혈액검사 상 이상이 있는 경우도 제외하였다. 초회 투여량으로 0.5×10<sup>7</sup> cells/ml의 세포 농도로 결손면적에 따라 0.5ml/cm<sup>2</sup> 투여하였다. 용량제한독성을 확인하기 위하여 초기 4명은 2.5 ml이하 투여량이 되는 경우만을 적용(용량단계 A군)하였고, 이후 그 이상 면적의 결손이 있는 환자들을 대상으로 투여하였다(용량단계 B군).

안전성 평가로 이학적 검사, 활력증후, 이상반응, 실험실적 검사 등을 확인하였다. 이학적 평가 상 관절의 종창, 압통, 슬관절의 운동범위, 동통 등 이상반응 발생 비율을 분석하였고, 기타 이상반응은 WHO CTC (Common Toxicity Criteria)에 따라 평가하였다. 유효성 평가를 위하여 ICRS Cartilage Repair Assessment, 100-mm VAS 및 조직학적 평가를 시행하였다.

카티스탬 투여후 52주 이상 경과한 시점에총 7명중 2례에서 환자의 동의 하에 관절경 검사 및 조직생검을 시행하였다.

## 결 과

총 7명의 환자가 선정되었으며, 남자가 2명, 여자가 5명이었고, 평균연령은 58.6세, 평균 병변 크기는 5.9 cm<sup>2</sup>이었다. 카티스텝 평균투여량은 3.0 ml이었다. 안전성 평가결과 1례 (14.3%)에서 시험약 관련 이상반응으로 antithyroglobulin antibody 수치의 증가가 발생하였으나 임상적으로 의의 없는 것으로 판명되어 별다른 치료는 시행되지 않았다. WHO Toxicity Criteria 에 따른 Grade 3 이상의 심각한 이상반응이 발생한 경우는 없었으며, 이상반응으로 인한 조기종료의 경우는 없었다. 약물사용제한 독성(Dose Limiting Toxicity)은 발생하지 않았다.

유효성 평가상 관절경 검사에서 ICRS Cartilage Repair Assessment에 따른 Overall Repair Assessment 의 유효율은 용량단계 A군에서 100%, 용량단계 B군에서 33.3% 전체적으로는 66.7%로 나타났다. 100 mm VAS 변화량은 24주에 용량단계 A 군에서 평균-37.8 mm 감소하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ( $p < 0.01$ ). 용량단계 B군에서 평균 VAS 값은 -22.3 mm로 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다. 투여후 52주 이상 경과한 환자들에서 시행한 관절경 검사에서 2례 모두에서 카티스텝 투여 부위에서 관절연골과 비슷한 조직의 재생이 확인되었으며, 조직학적 검사상 초자연골양 관절연골에 가까운 양상을 보이는 조직이 확인되었다.

## 결 론

본 연구의 결과로 간엽줄기세포를 이용한 슬관절 관절연골결손 재생치료의 인체 적용시 안전성을 확인할 수 있었으며, 유효성 평가에서도 비교적 우수한 결과를 보였다. 향후 이를 이용한 관절연골의 재생치료는 임상에 적용될 가능성이 높을 것으로 기대되며, 후속 연구가 필요할 것으로 판단된다.