



- 배영경, 박해운¹, 조윤우², 김수정³, 이준하⁴, 권정구¹, 안상호
- 영남대학교 의과대학 병리학교실, ¹대구가톨릭대학교 의과대학 재활의학교실, ²영남대학교 의과대학 재활의학교실, ³영남대학교 의과학연구소, ⁴영남대학교 생화학분자생물학교실

The Effect of Repetitive Magnetic Stimulation in an SCI Rat Model with Stem Cell Transplantation

Young-Kyung Bae, MD, PhD; Hea-Woon Park, MD, PhD;¹ Yun-Woo Cho, MD, PhD²; Su-Jeong Kim, PhD³; Joon-Ha Lee, PhD⁴; Jung-Gu Kwon¹; Sang-Ho Ahn, MD, PhD

Department of Pathology, College of Medicine, Yeungnam University; ¹Department of Rehabilitation Medicine, School of Medicine, Catholic University of Deagu; ²Department of Rehabilitation Medicine, College of Medicine, Yeungnam University; ³Institute of Medical Science, Yeungnam University; ⁴Department of Biochemistry and Molecular Biology, Yeungnam University

Purpose: We tested whether repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improved recovery following spinal cord injury (SCI) in rats with transplantation of adipose tissue-derived stromal cells (ATSCs).

Methods: Twenty Sprague-Dawley rats (200-250 g, female) were used. Moderate spinal cord injury was induced at the T9 level by a New York University (NYU) impactor. The rat ATSCs (approximately 5×10^5 cells) were injected into the perilesional area at 9 days after SCI. Starting four days after transplantation, rTMS (25 Hz, 0.1 Tesla, pulse width=370 μ s, on/off time=3 sec/3 sec) was applied daily for 7 weeks. Functional recovery was assessed using the Basso, Beattie, and Bresnahan (BBB) locomotor rating scale as well as pain responses for thermal and cold stimuli.

Results: Both groups showed similar, gradual improvement of locomotor function. rTMS stimulation decreased thermal and cold hyperalgesia after 7 weeks, but sham stimulation did not.

Conclusion: rTMS after transplantation of ATSCs in an SCI model may reduce thermal hyperalgesia and cold allodynia, and may be an adjuvant therapeutic tool for pain control after stem cell therapy in SCI.

Keywords: Repetitive transcranial magnetic stimulation, Adipose tissue-derived stromal cells, Locomotor function, Neuropathic pain, Spinal cord injury

논문접수일: 2010년 1월 11일

수정접수일: 2010년 2월 3일

게재승인일: 2010년 2월 12일

교신저자: 박해운, hwprm@cu.ac.kr; 안상호, spineahn@ynu.ac.kr

1. 서론

척수손상은 인간의 활동성을 극도로 제한하는 심각한 질환으로서 대부분 젊은 연령에서 발생하며, 일생 동안 영구적인 신경장애를 남기게 된다. 상지 또는 하지의 마비와 함께 배뇨기능, 배변기능, 성기능 등 자율신경기관의 장애들이 동반되며, 욕창,

방광염, 통증 등의 합병증을 경험하게 된다.¹ 척수손상 후 장애를 최소화하고 신경기능을 회복시키기 위하여 여러 가지 방법들이 시도되고 있다.^{2,3} 척수손상 후 기능회전을 극대화하기 위해서는 한가지 방법보다는 여러 가지 치료적 방법을 함께 병행하는 접근이 필요하다.

최근에는 척수신경의 재생을 위하여 배아 줄기세포, 간엽

줄기세포, 조혈모세포, 신경줄기세포, 후각신경의 신경아교세포 및 인체지방조직에서 분리된 기질세포 등을 이식하는 줄기세포 이식치료에 대하여 많은 연구가 이루어지고 있으나 임상적인 적용은 아직 미미한 상황이다.² 줄기세포를 이식하는 방법만으로는 척수손상 후 임상적으로 유용할 정도의 만족스러운 기능 회복은 어려운 실정이다. 또한 반복자기장 자극은 비 침습적이면서도 비교적 깊은 조직에 전자기장(electromagnetic field)을 형성할 수 있는 장점이 있어 신경, 근골격계 물리치료 분야에서 적용이 용이하며, 피부재생, 골절치료, 근 위축 감소, 통증 조절 등 다양한 분야에 적용되고 있다.⁴⁻⁶ 또한 경두개(transcranial) 반복자기장 자극은 대뇌피질의 흥분도를 변화시키고, 우울증, 파킨슨병, 뇌졸중 등 여러 가지 뇌 질환에서 운동 및 인지기능, 실어증, 신경병증성 통증 등에 대하여 연구되고 있으며, 뇌 손상 또는 척수손상 후 운동기능의 호전에도 긍정적인 효과를 보이고 있다.⁷⁻⁹

척수손상 후 기능회복을 극대화하기 위해서는 줄기세포를 이식한 상태에서 반복 자기장 자극을 함께 적용하는 것이 더욱 효과적일 것으로 생각해 볼 수 있다. 또한 저자들은 in vitro 실험에서 지방유래 줄기세포에 대한 반복자기장 자극을 시행한 이전 연구에서 세포사멸, 세포활성도, 세포독성에는 유의한 차이가 없으면서 세포증식은 유의하게 증가하는 소견을 보고하였다.¹⁰ 하지만 척수손상 동물모델에서 줄기세포 이식과 함께 반복자기장 자극을 함께 적용한 연구는 아직 없는 상태이다. 이에 저자들은 척수손상 후 줄기세포를 이식하면서 비 침습적인 반복 자기장 자극을 함께 적용하는 것이 기능 호전에 상승효과(synergic effect)가 있을 것으로 가정하였고, 동물모델을 이용하여 그 효과에 대해 알아보려고 하였다. 본 연구의 목적은 척수 손상이 유도된 흰쥐에게 지방유래 줄기세포를 이식한 후 반복 경두개 자기자극을 지속적으로 시행하여 뒷다리의 운동기능의 회복과 통증반응에 어떠한 영향을 미치는지 알아보는 것이다.

II. 연구방법

1) 척수 손상 동물 모델(Spinal cord injury model)

체중 200~250 g의 암컷 Sprague-Dawley 흰쥐 20마리를 대상으로 하였다. 모든 흰쥐에게 Zoletil (Virbac laboratories, Carros, 프랑스, 50 mg/kg)을 복강 내 주입하여 마취를 시행한 뒤 흉추 9번과 10번 사이에서 척추 후궁절제술을 시행하여 흉수를 노출시켰다. NYU impactor (New York University, New Jersey, 미국, 1992)를 이용하여 무게가 10 g인 추(rod)를 25 mm 높이에서 떨어뜨려 척수의 양측이 비슷하게 손상되도록 하여 중등도(moderate)의 척수 좌상을 유도하였다.¹¹ 척수

손상 후 근육과 피부를 봉합하고 마취에서 회복될 때까지 37°C 이상으로 체온을 유지하였다. 척수손상이 유도된 흰쥐들은 실내온도 23±1°C의 환경에서 사육되었으며, 자발적 배뇨관리가 가능할 때까지 매일 2회씩 흰쥐의 복부를 압박하여 배뇨관리를 시행하였다. 일정한 수준의 척수 좌상을 유도하기 위하여 떨어지는 추의 속도 및 높이에 대한 결과값을 컴퓨터상으로 측정하여 계산된 압박률(compression rate) 값이 50~60% 범위에 속하는 쥐들만을 대상으로 하였고 나머지는 제외하였다.¹² 흰쥐에 대한 각각의 자기자극의 적용과 행동 검사의 시행은 각각 서로 다른 연구자들에 의해 시행되었으며, 서로간의 정보를 교환하지 않은 상태로 실험을 진행하였다.

2) 지방유래 중간엽 줄기세포의 이식(Transplantation of adipose tissue-derived stromal cells)

흰쥐의 지방조직을 PBS (phosphate buffer saline) 가 담긴 튜브에 넣어 세척한 후 새 튜브에 옮겨 70% 에탄올로 재빨리 소독한 후 PBS가 담긴 tube에 옮겨 세척하였다. 배양접시에 digestion buffer(collagenase type I 2 mg/ml)를 넣어 충분히 세척한 후 지방조직을 collagen 3 ml 정도를 첨가하여 37°C, 1500~2000 rpm의 교반항온수조에서 10분 정도 반응시킨 후 264 g, 5분 정도 원리 분리시켜 10% Fetal bovine serum (FBS)이 포함된 Dulbecco modified Eagle medium (DMEM)을 넣어 약 1분 동안 방치하여 효소의 작용을 막았다. 불필요한 지방 조직을 pore size 100 μm 나일론 그물을 이용하여 제거한 후 걸러진 용액을 원심 분리하여 상층액을 제거하였다. RBC buffer 1~2 ml을 섞어 준 뒤에 10분간 방치한 후 원심 분리하여 상층액을 제거한 후 10% FBS가 포함된 배지를 넣고 다시 원심 분리시켜 상층액을 버린 후 배양용 접시에 세포를 넣고 10% FBS, 1% antibiotics가 포함된 DMEM 배지를 첨가하여 37°C, 5% CO₂ 조건으로 3일에 한 번씩 배지를 교체하면서 배양기에서 계대 배양하였다. 5계대째에 유체 세포측정기(FACSscanlibur, BD)를 이용하여 세포 특성을 확인하였으며, 세포 표식자CD 13, CD 29, CD 44, CD 49가 95% 이상의 높은 밀도로 존재하여 지방유래 중간엽 줄기세포(mesenchymal stem cell)임을 확인하였다. 줄기세포의 이식은 척수 손상 후 9 일째에 시행하였으며, 척수 손상 흰쥐를 같은 방법으로 마취한 후 손상된 척수부위를 다시 노출시킨 후 in vitro 상태에서 배양한 5계대째의 지방유래 줄기세포(5×10⁵ cells)를 나노 주입기(Nano injector)를 이용하여 척수손상부위 아래와 윗부분에 1.2 mm 깊이로 각각 2.5 μl씩, 1 μl/min 속도로 주입하였다 (Figure 1).

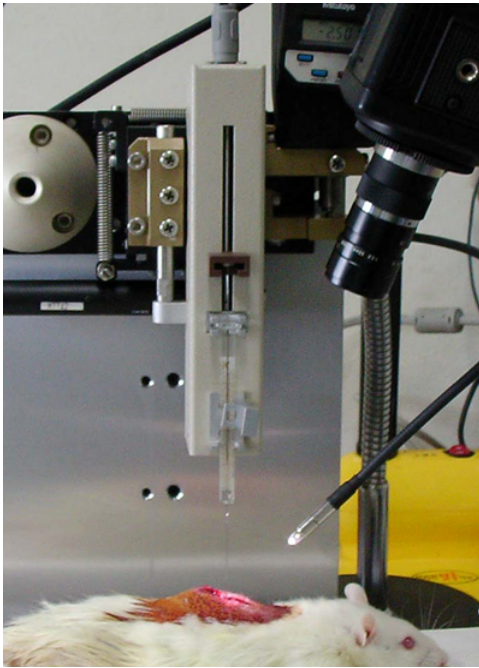


Figure 1. Transplantation of ATSCs using nano-injector system with hamilton syringe. Cells (approximately 5×10^5 cells) were injected along the midline of the spinal cord at a depth of 1.2 mm into two sites cranial and caudal to the lesion epicenter, in a total volume of 5 μ l at a rate of 1 μ l/min.

3) 반복 경두개 자기자극(Repetitive transcranial magnetic stimulation)

지방유래 줄기세포를 이식한 흰쥐들을 무작위로 반복 자기장 자극군(n=5)과 비자극군(n=5)으로 나누었고, 반복 경두개 자기장 자극 이외에는 두군 모두에게 같은 조건을 유지하였다. 반복 경두개 자기자극은 이전의 저자들의 연구에서와 같은 방법으로 적용하였다.¹³ 요약하자면, 반복 경두개 자기자극 기기는 주문 제작한 BioCon-1000Pro (Mcube Technology Co, Seoul, 한국) 기종을 사용하였고, 코일 직경이 70 mm이고 최대 자기 자극은 0.2 Tesla로서 370 μ sec의 펄스 폭을 가진 최대 50 Hz 주파수의 지속적인 와전류(eddy current)를 발생시킬 수 있는 원형 코일을 사용하였다. 쥐가 움직이지 않도록 아크릴 상자에 넣고 약 20분간 안정을 시킨 후 쥐의 두개골 위에서 1 cm 떨어진 위치에 코일을 놓고 자기장이 쥐의 뇌에 형성되도록 반복 자기 자극을 시행하였다. 비자극군은 코일을 쥐의 두개골에 수직 방향으로 놓아 자기장이 옆으로 발생하도록 위치시켰으나, 실제 자기 자극은 들어가지 않도록 하였으며, 그 외 나머지 조건은 모두 동일하게 하였다. 자기장 자극은 자극 강도 50%(0.1 Tesla)로 하여 1회에 20분씩 25 Hz(자극 3초-휴식 3초)의 자극을 가하여 줄기세포 이식 후 4일째부터 1일 2회, 주 5일에 걸쳐서 7주간 지속적으로 시행하였다.

4) 행동 검사(Behavioral test)

지방유래 줄기세포를 이식한 척수손상 흰쥐에서 반복 경두개 자기자극을 시행한 후 손상 하부의 운동기능을 평가하기 위하여 Basso Beattie Bresnahan 척도 검사(BBB locomotor rating scale)를 사용하였다.¹² BBB 척도 검사는 반복 경두개 자기 자극 후 1, 3, 5, 7주째 시행하였으며, 제작된 원반으로 된 플라스틱 주형(1 m diameter, 20cm wall height)에서 쥐를 걷도록 하고, 두 명의 관찰자가 4분 동안 쥐의 움직임을 관찰하여 뒷다리의 움직임, 체중부하 및 보행양상 등의 운동기능을 점수화하여 평균값을 구하여 추적 관찰하였다. 행동검사는 두 명의 실험자가 각각 따로 점수를 내어 평균한 점수를 사용하였으며, 실험 전에 BBB 점수 측정 매뉴얼을 통하여 숙련된 상태에서 시행하였다.

또한 반복 경두개 자기자극의 손상하부의 통증반응에 대한 효과를 알아보기 위하여 열자극 및 냉자극에 대한 양측 뒷발바닥의 회피반응을 반복 자기장 자극 1주부터 7주까지 2주일 간격으로 평가하였다. 손상부위 이하의 열성 통각과민(thermal hyperalgesia)을 평가하기 위하여 열자극 기계(Model 336 combination unit, IITC/life Science Instruments, Woodland Hill, CA, 미국)를 사용하였다. 흰쥐를 투명한 유리바닥 위에 위치한 아크릴 상자에 넣고 환경에 적응할 수 있도록 약 30분간 안정을 시킨 후 열자극 기계에서 나오는 직경 4 mm의 적외선 광원(열원 50도, 족저부 유리바닥 전도열 46도)을 뒷발바닥에 쬐었으며 각각 30분의 간격을 두면서 5번씩 자극하였다. 열자극에 대한 좌우 뒷다리의 회피반응이 보일 때까지의 잠시(hindpaw withdrawal latency)를 자동으로 측정하였으며, 조직의 손상을 막기 위해 20초 이상 회피반응이 없는 경우는 열자극을 중단하였다.¹⁴

냉 이질통(cold allodynia)을 확인하기 위한 냉자극으로서 아세톤(acetone)을 사용하였다. 철망(망 간격, 2 mm \times 2 mm)으로 되어있는 바닥 위에 아크릴로 제작한 투명한 상자(8 \times 8 \times 25 cm)를 놓고 그 안에 흰쥐를 넣고 주위 환경에 적응할 수 있도록 약 30분간 안정을 시킨 후 아세톤을 담은 주사기를 폴리에틸렌 튜브와 연결하여 튜브 끝의 아세톤 거품이 뒷발바닥에 살짝 접촉하도록 하였으며, 각각 5분 간격으로 5회 반복하였으며, 아세톤 자극 후 좌우 뒷다리의 회피반응의 빈도(hindpaw withdrawal frequency)를 측정하였다.¹⁵

5) 통계 분석(Statistical analysis)

실험군과 대조군의 비교 및 각 군간의 시간 경과에 따른 통계적 분석은 SPSS version 14.0을 이용하였고 유의성 검정은 반복측정 분산분석(repeated measure ANOVA)과 Wilcoxon signed rank test와 Mann-Whitney U test로 하였다. 통계적

유의수준은 p값이 0.05 미만인 경우로 하였고, 측정변수의 값은 평균±표준편차로 표시하였다.

III. 결과

척수손상 흰쥐에서 지방유래 줄기세포를 이식한 후 뒷다리의 운동기능의 회복에 대한 행동 검사상 척수손상 직후 0점에서 자기장 자극 1주째에 측정된 BBB 척도는 자극군과 비자극군에서 각각 9.50±1.38점과 9.80±0.91점으로 유의한 호전을 보였으며, 자기장 자극을 7주 동안 시행하면서 BBB 점수는 각각 10.00±1.67점과 10.4±0.69점까지 호전되는 양상을 보였다. 하지만 시간 경과에 따른 BBB 점수의 변화는 두 군간의 유의한 차이는 보이지 않았다(Figure 2).

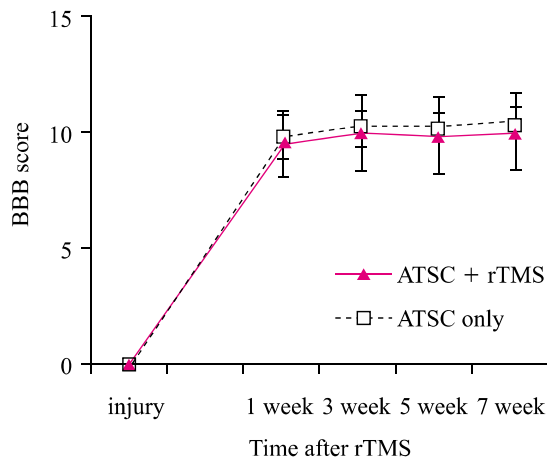


Figure 2. The changes of BBB locomotor scale for motor recovery from 1 week to 7 weeks after rTMS in SCI with transplantation of ATSCs. Although gradual improvement of locomotor function was shown in both group, there was no significant difference between two groups.

척수손상 후 손상하부의 열자극에 대한 통증반응 검사상 두 군 모두에서 척수손상 전에는 열자극에 대한 뒷다리 회피반응의 잠시가 17.2±1.41으로 열성 통각과민반응을 보이지 않았으나 손상 후 자기장 자극 1주째에 측정된 잠시는 자극군과 비자극군에서 각각 12.7±1.75초와 13.5± 1.81초로 두군 모두에서 유의하게 열성 통각과민 반응을 보였다. 자극 5주째까지 두군 모두에서 열성 통각과민이 지속되었으나, 자극 7주째에는 각각 14.5±1.2초와 10.79±1.6초로 자기장 자극군에서 유의하게 증가하여 회복되는 소견을 보였다(Figure 3)(p<0.05).

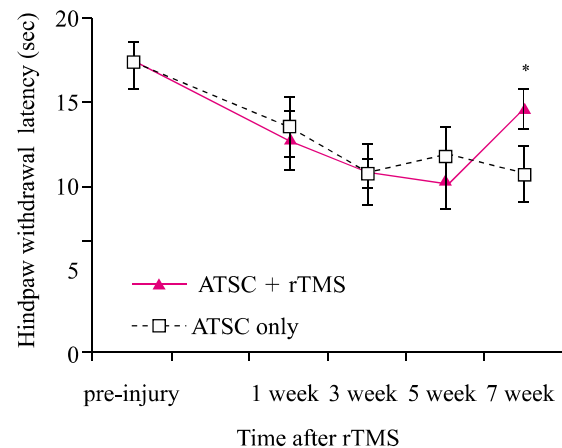


Figure 3. The effects of additional repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on thermal hyperalgesia in transplantation of ATSCs after SCI. The hindpaw withdrawal latency to heat stimuli was gradually decreased from 1 weeks up to 5 weeks after rTMS in both groups. Thermal hyperalgesia was decreased on 7 weeks in ATSC+RMS group (*p<0.05).

척수손상 후 손상하부의 냉자극에 대한 뒷다리의 통증반응 검사에서 척수손상 전에는 두군 모두 냉자극에 대한 회피반응을 거의 보이지 않았으나, 척수손상 후 회피반응이 두군 모두에서 유의하게 증가하였다. 자기장 자극 1주째에 측정된 회피반응의 빈도는 자극군과 비자극군에서 각각 5.43±1.39회와 3.90±0.96회로 증가하였다. 비자극군은 1주에서 7주까지 냉자극에 대한 회피반응의 빈도에 큰 변화를 보이지 않았으나 자극군은 자기장 자극 1주째에 비하여 7주째에 냉자극에 대한 회피반응이 유의하게 감소하는 소견을 보였다(Figure 4)(p<0.05).

IV. 고찰

본 연구에서는 척수손상 후 지방유래 줄기세포를 이식 후 반복 자기장 자극을 7주 동안 시행하면서 손상하부의 운동기능의 회복 및 통증반응을 알아보고자 하였다. 운동기능의 회복은 자극군과 비자극군 간에 유의한 차이를 보이지 않았으나, 열성 통각과민은 자극 7주째에 반복 자기장 자극군에서 유의하게 호전되었다. 또한, 냉이질통에서는 비자극군은 실험기간 동안 큰 변화를 보이지 않았으나 자극군에서는 통증이 감소하는 소견을 보였다.

지방유래 줄기세포는 지방세포, 연골세포, 골세포뿐만 아니라 신경세포로의 분화능력이 있는 것으로 알려져 있으며,¹⁶ 척수손상 및 뇌허혈 동물모델에서 지방유래 줄기세포의 이식이 운동기능을 호전시키는 것으로 보고되고 있다.^{17,18} 본 연구에서

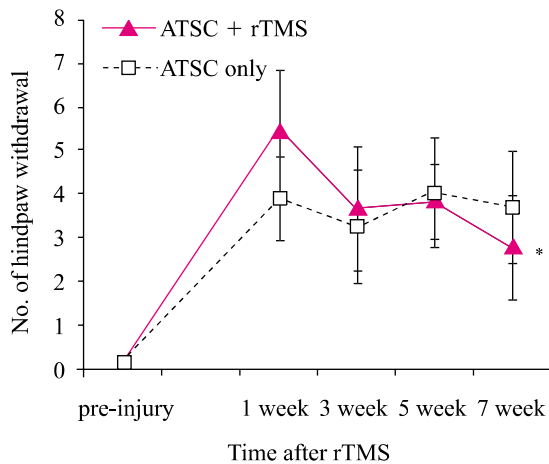


Figure 4. The effects of additional repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cold allodynia in transplantation of ATSCs after SCI. The cold allodynia was induced on 1 week after rTMS in both groups. In ATSC+RMS group, the hindpaw withdrawal frequency on 7 weeks was significantly attenuated compared with 1 week (* $p < 0.05$). However, there was no attenuation during experimental period in group of ATSCs transplantation only.

도 흰쥐의 지방조직에서 중간엽 줄기세포를 분리하였으며 5계대로 배양하여 척수손상 상하부위에 자가 이식하였다. 또한 저자들의 다른 연구에서 척수손상 후 지방유래 줄기세포를 척수 내 자가 이식한 경우 대조군에 비해 유의하게 운동기능이 회복되는 것을 확인하였다.

자기장자극은 복잡성 요실금 등에 사용되고 있으며, 우울증, 파킨슨병, 실어증, 만성통증 등 신경계 질환에서 임상적으로 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 신경조직에 대한 자기자극의 효과는 신경성장인자의 활성성을 증가시키고 신경돌기의 성장을 촉진하여 신경재생을 유도하는 것으로 알려져 있다.^{19,20} 또한 자기자극은 지방유래 줄기세포의 세포사멸과 세포활성에 영향을 주지 않고 세포수의 증가에도 영향을 있는 것으로 생각된다.¹⁰ 척수손상에 대해서 Crowe 등²¹은 척수 손상된 고양이에서 지속적인 자기자극을 통하여 운동기능의 회복과 조직학적으로 손상부위의 크기가 감소하는 것을 보고하였다. 또한, 경두개 자기자극을 통하여 Poirrier 등²²은 척수손상 흰쥐에서 운동기능이 호전되는 것을 보고하였고, 회복의 정도는 상부 흉척수 손상에 비해 하부 흉척수 손상이 더 좋게 나타났으며, 세로토닌 생성의 촉진과 함께 하행성 운동경로의 활성화로 설명하였다. 임상적으로는 Belci 등⁷이 4명의 만성 경수손상 환자를 대상으로 한 경두개 자기자극이 대뇌피질을 탈억제하여 운동기능이 호전되었다고 보고하였다. 반복 경두개 자기장 자극은 만성통증의 치료에도 긍정적인 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, 척수손

상 후 발생한 통증에도 효과가 있는 것으로 보고되고 있으며, Defrin 등⁸은 11명의 만성 중추성 통증(chronic central pain)을 호소하는 하지 마비 환자를 대상으로 5Hz의 주파수로 10일 동안 반복 자기자극을 시행하여 열성 통증역치(heat-pain threshold)가 유의하게 증가하였고 추적관찰 기간 동안 통증의 감소를 보고하였으나, 비자극군에 비해 유의한 통증의 감소소견은 보이지 않았다. Lefaucheur 등²³은 시상부 뇌졸중, 뇌간부 뇌졸중, 척수손상, 상완신경총 손상 및 삼차신경손상 등 통증을 일으키는 원인에 따라 5군으로 나누어 반복 자기장 자극을 시행하였으며, 척수손상 군에서 다른 군들에 비해서는 적지만 통증의 감소 소견을 보고하였다.

척수손상 후 기능의 호전을 위해 줄기세포 이식치료 또는 반복 자기장 자극치료를 시도하여 각각 긍정적인 효과가 있음을 보고하고 있으나, 줄기세포 이식과 반복 자기장 자극을 병행하여 적용한 연구는 아직 보고된 적이 없었다. 본 연구에서는 지방유래 줄기세포의 척수 내 자가이식과 반복 경두개 자기장 자극을 병행할 경우 기능회복뿐 아니라 척수손상 후 발생하는 통증에 대하여 어떤 영향이 있는지 알아보려 하였다. 그러나, 저자들의 연구에서는 7주 동안 반복 자기장 자극을 시행하였으나 자극군과 비자극군간에 운동기능의 회복에는 유의한 차이를 보이지 않았다. 세포이식과 자기장 자극의 병행한 치료가 세포이식만 한 경우에 비해 운동기능의 호전에 유의한 차이를 보이지 않는 이유는 명확히 알 수 없으나 in vitro 실험과는 달리 생체 내에서 이식된 지방유래 줄기세포와 자기장 자극의 상호작용에 의한 것으로 짐작된다. 향후 이에 대한 기전을 규명하고 자기장 자극의 적용 방법과 기간 등 조건을 달리한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

척수손상 후 발생한 열성통각과민은 자극군에서 뒤늦게 호전되는 양상을 보였고, 냉이질통은 자극 초기에 비해 비자극군에서는 실험기간 동안 변화가 없었으나 자극군에서는 서서히 감소하는 양상을 나타내었다. 반복 경두개 자기장 자극을 지속적으로 적용할 경우 척수손상 하부의 열성통각과민과 냉이질통의 조절에 도움이 될 것으로 생각된다. 임상적으로 척수손상 환자의 경우 줄기세포 이식을 시행할 때 생길 수 있는 합병증 발생에 대한 세심한 고려가 필요할 것으로 생각되며, 반복 자기장 자극 치료가 통증의 조절에 긍정적인 영향을 줄 것으로 기대된다. 또한 통증 조절에 영향을 미치는 기전에 대한 연구와 자기장 자극의 조건과 조혈모세포나 신경줄기세포 등 이식되는 세포의 차이에 따른 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구의 제한점으로는 각 군당 개체수가 많지 않았으며, 운동기능과 통증반응에 대하여 행동학적 검사 외에 전기생리학적 혹은 조직학적 검사로 확인하지 못한 점이라고 생각된다.

V. 결론

본 연구에서 척수손상 흰쥐에서 지방유래 줄기세포의 자가이식과 반복 경두개 자기장 자극을 병행한 결과 운동기능의 회복에는 유의한 차이를 보이지 않았으나, 자기장 자극군에서 열성 통각과민과 냉이질통이 감소하는 것을 관찰하였다. 반복 경두개 자기장 자극은 척수손상 후 줄기세포를 이식할 경우 통증조절을 위한 추가적인 치료방법이 될 수 있을 것으로 생각한다.

Author Contributions

Research design: Bae YK, Kim SJ

Acquisition of data: Kim SJ, Kwon JG, Cho YW

Analysis and interpretation of data: Park HW, Ahn SH, Kim SJ

Drafting of the manuscript: Park HW

Administrative, technical, and material support: Lee JH

Research supervision: Ahn SH, Bae YK

Acknowledgements

본 연구는 2008년 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임(KRF-2008-314-E00172).

참고문헌

- Braddom RL. Physical medicine and rehabilitation. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 2007:1285-350.
- Lim PA, Tow AM. Recovery and regeneration after spinal cord injury: a review and summary of recent literature. *Ann Acad Med Singapore*. 2007;36(1):49-57.
- Okano H, Kaneko S, Okada S et al. Regeneration-based therapies for spinal cord injuries. *Neurochem Int*. 2007;51(2-4):68-73.
- Bassett CA. Beneficial effects of electromagnetic fields. *J Cell Biochem*. 1993;51(4):387-93.
- Shimada Y, Sakuraba T, Matsunaga T et al. Effects of therapeutic magnetic stimulation on acute muscle atrophy in rats after hindlimb suspension. *Biomed Res*. 2006;27(1):23-7.
- Strauch B, Patel MK, Navarro JA et al. Pulsed magnetic fields accelerate cutaneous wound healing in rats. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(2):425-30.
- Belci M, Catley M, Husain M et al. Magnetic brain stimulation can improve clinical outcome in incomplete spinal cord injured patients. *Spinal Cord*. 2004;42(7):417-9.
- Defrin R, Grunhaus L, Zamir D et al. The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88(12):1574-80.
- Mally J, Stone TW. New advances in the rehabilitation of CNS diseases applying rTMS. *Expert Rev Neurother*. 2007;7(2):165-77.
- Kim SJ, Park HW, Cho YW et al. Effect of repetitive magnetic stimulation on proliferation and viability of adipose tissue-derived stromal cells. *J Kor Soc Phys Ther*. 2009;21(3):87-94.
- Young W. Spinal cord contusion models. *Prog Brain Res*. 2002;137:231-55.
- Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. Graded histological and locomotor outcomes after spinal cord contusion using the NYU weight-drop device versus transection. *Exp Neurol*. 1996;139(2):244-56.
- Park HW, Kim SJ, Seo JM et al. Effects of functional magnetic stimulation on the functional recovery in a rat model of spinal cord injury. *J Korean Acad Rehabil Med*. 2008;32(6):612-8.
- Hargreaves K, Dubner R, Brown F et al. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain*. 1988;32(1):77-88.
- Choi Y, Yoon YW, Na HS et al. Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Pain*. 1994;59(3):369-76.
- Zuk PA, Zhu M, Mizuno H et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001;7(2):211-28.
- Kang SK, Lee DH, Bae YC et al. Improvement of neurological deficits by intracerebral transplantation of human adipose tissue-derived stromal cells after cerebral ischemia in rats. *Exp Neurol*. 2003;183(2):355-66.
- Kang SK, Shin MJ, Jung JS et al. Autologous adipose tissue-derived stromal cells for treatment of spinal cord injury. *Stem Cells Dev*. 2006;15(4):583-94.
- Longo FM, Yang T, Hamilton S et al. Electromagnetic fields influence NGF activity and levels following sciatic nerve transection. *J Neurosci Res*. 1999;55(2):230-7.
- Macias MY, Battocletti JH, Sutton CH et al. Directed and enhanced neurite growth with pulsed magnetic field stimulation. *Bioelectromagnetics*. 2000;21(4):272-86.
- Crowe MJ, Sun ZP, Battocletti JH et al. Exposure to pulsed

- magnetic fields enhances motor recovery in cats after spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(24):2660-6.
22. Poirier AL, Nyssen Y, Scholtes F et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves open field locomotor recovery after low but not high thoracic spinal cord compression-injury in adult rats. *J Neurosci Res*. 2004;75(2):253-61.
23. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I et al. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(4):612-6.