

척수손상 치료 약제의 현재와 미래: 체계적 고찰

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경외과학교실

최 일, 하진경, 전상용

- Abstract -

Current Concept and Future of the Management of Spinal Cord Injury: A Systematic Review

Il Choi, M.D., Jin Gyeong Ha, M.D., Sang Ryong Jeon, M.D., Ph.D.

Department of Neurological Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan, College of Medicine, Seoul, Korea

Spinal cord injury (SCI) is a serious condition associated with social and familial burden, as well as significant neurologic deficit. Despite the many advances in the treatment of spinal cord injury, a fundamental treatment for neurologic functional recovery has not yet been developed. In this article, we review two directions of development for spinal cord injury treatment: neuroprotective pharmacological agents and axon-regenerating cell therapy. We expect developments in these two to lead to improve functional recovery in patients with spinal cord injuries and to reduce burdens on society, as well as the patients' families.

Key Words: Cell therapy, Pharmacologic therapy, Spinal cord injuries, Stem cell

I. 서 론

척수 손상은 기원전 2000~3000년 전 경, Edwin Smith는 파피루스에 “치료되지 않는 병”으로 기록되어 있으며, 환자의 감각, 운동 마비와 소변 기능 상실 등 비교적 자세한 기록이 남아 있다. 그러나 수천 년이 흐른 현대의학에서도 응급처치, 내과 및 외과적 치료, 재활치료에서 상당한 발전이 있었음에도 불구하고 많은 환자들이 상당한 신경학적 결손으

로 인해 삶의 질의 저하를 감수해야 하는 실정이다.(1)

척수 손상의 치료는 수술적 치료, 이차 손상을 막는 약물의 개발, 신경 기능의 보존 및 합병증 발생을 막기 위한 재활 치료로 발전해 왔다. 그러나, 손상된 신경의 복원과 재생을 위한 치료법은 아직 개발 되지 못했다. 척수 외상에 의한 척수 손상은 대부분 생산력이 왕성한 젊은 사람에게 발생하므로 사회적인 손실이 크고 이들 환자는 신경학적 장애가 영구적으로 발생하여 의료비 부담 등 사회경제적 손실이 큰 질환이다.

* Address for Correspondence : **Sang Ryong Jeon, M.D., Ph.D.**

Department of Neurological Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine,
388-1 Pungnap-2dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel : 82-2-3010-3550, Fax : 82-2-476-6738, E-mail : srjeon@amc.seoul.kr

Submitted : February 6, 2013 **Revised** : April 19, 2013 **Accepted** : July 1, 2013

본 연구는 한국연구재단을 통해 교육과학기술부의 미래유망 융합기술 파이오니어사업으로부터 지원받아 수행되었습니다 (2012-0000447).

일반적으로 중추 신경계 손상의 하나인 척수 손상은 비가역적인 것으로 손상 후 재생은 매우 어려운 것으로 알려졌고, 현재, 척수 손상에 대한 치료 및 재활 요법의 광범위한 발전에도 불구하고 손상의 근본 원인이 되는 신경 조직의 재생이 이루어 지지 않아 근본 치료가 불가능한 상태이다. 최근의 임상에서 사용되는 치료법으로는 손상된 척수에 대한 근본 치료보다는 이차적인 척수 손상을 막기 위한 수술적 치료와 약물 치료만이 임상적으로 이용되는 실정이다. 따라서 기존의 치료법에 덧붙여 줄기세포 치료(stem cell treatment)을 비롯한 신경재생(neuroregeneration)치료에 대한 연구가 활발히 진행 중이다.

이 글은 척추 손상의 치료에 있어 세포 치료를 포함한 약물치료를 중심으로 고찰하고자 한다. 또한 기존 약제의 현재 이용 현황과 최근에 각광 받고 있는 세포 치료를 중심으로 이룬 성과와 앞으로 기대되는 결과에 대해 다루어 보기로 한다.

II. 본 론

1. 척수 손상의 독특한 병리학적 측면

척수손상은 외상 시 발생한 물리적 손상을 의미하는 1차 손상과 1차 손상을 증폭시키는 분자, 세포 단위의 일련의 연쇄 반응인 2차 손상으로 구분한다.(2) 1차 손상은 최초의 척수 손상에 의한 결과로서 즉각적인 축삭 돌기의 절단과 척수 세포들의 손상을 일으키며, 2차 손상은 첫 척수 손상 후 수 주, 수개월 또는 길게는 수년에 걸쳐 진행되는 조직의 손상을 말한다.(3,4) 1차 손상은 상위 운동 신경원과 하위 운동 신경원을 손상시키고 운동, 감각, 자율 신경기능에 대한 직접적인 조직손상이므로 현재는 치료의 대상이 되지 못한다. 이에 반해 2차 손상은 1차 손상 직후 수 분에서 수 주일에 걸쳐 야기되는 병리과정이다. 2차 손상은 물리적 손상의 최소화라는 긍정적 측면도 있으나 동시에 조직 손상을 악화시키고 수초재형성(remyelination)을 통한 복원, 재생과정에 억제환경을 제공하는 부정적인 측면이 있다. 구체적 병리 기전으로 염증(inflammation), 허혈(ischemia), 유리기(free radicals)형성, 이온채널의 파괴, 축삭 돌기의 수초 탈락(axonal demyelination), 신경 교 반흔 형성(glial scarring), 괴사(necrosis), 세포 자멸 사(programmed cell death) 등이다. 특히 2차 손상기에는 신생혈관을 통해 혈류가 재 관류되고 세포잔해가 제거됨과 동시에 손상된 신경회로(neural circuits)가 재구성되는 현상도 발생한다. 이러한 현상이 연구와 치료의 주 대상이 된다.(5)

2. 현재까지의 척수 손상 치료 전략

척수 손상 치료의 방향은 이차적인 척수의 손상을 최대한

도로 줄이고 신경학적 기능을 최대한 회복하는 데 있다. 척수손상의 현재 치료는 다음과 같이 요약 할 수 있다.(6) 추가적 척수 손상 방지, 척수 혈류 량의 유지, 척수 압박의 해소, 이동과 재활을 위한 척추 구조물의 안정성 제공이다. 척수 손상의 치료는 사고 현장에서부터 척수 손상의 가능성을 염두에 두고 치료를 시작하는 것이 매우 중요하다.(6) 사고 현장에서 환자의 적절한 고정 및 이송 과정의 견고함은 다시 말 할 나위 없이 중요하다. 척수 손상의 상당수의 경우 다발성 장기의 손상을 동반하기 때문에 반드시 다른 출혈 성 쇼크나 장기의 손상을 확인하여야 한다.(7) 혈압과 산소 분압을 포함한 적절한 활력징후의 안정이 이루어 지면 척추의 정복과 고정이 이루어 져야 한다. 빠르고도 정확히 신경학적 검사와 방사선학적인 검사를 시행하여 척수 손상이 어느 부위에서 어느 정도 인지를 진단하고 치료 방향을 결정하여야 한다.(8)

수술적 치료는 손상된 신경을 근본적으로 재생시키는 것이 아닌 남아 있는 신경 기능의 보호 개념의 치료 법이다.(9) 수술적인 치료는 다음과 같은 단계로 생각해 볼 수 있다. 척추의 전위가 정복이 안되어 척수 압박이 계속되는 경우, 비록 정복은 되었으나 골편이나 파열된 추 간판 탈출 증으로 척수의 압박이 계속 남아 있는 경우 혹은 척추가 불안정하여 추가적인 척수 손상 가능성이 남아 있는 경우 시행한다. 급성기 수술적 치료가 끝난 후 신경학적으로 안정된 상태에 다다른 환자에게서의 다음 단계 치료는 재활 및 만성 기 합병증의 예방 및 관리이다. 우리가 이 글의 후반부에서 다룬 세포 치료를 포함한 약물 치료는 급성 기의 이차적 신경손상을 방지하고, 만성 기에서 신경재생을 촉진하는 역할로 실험적인 방법이라고 볼 수 있다.(10)

3. 급성 척수 손상에 관한 약물 치료 및 무작위 임상 시험들

척추 손상의 약물 치료는 주로 이차적 손상 기전을 차단하여 손상의 파급과 악화를 방지하는 개념의 치료로 지난 20여년간 많은 약물들이 실험적으로 신경 기능의 보호 기능이 있다고 발표 되었지만 실제로 임상적 적용이 가능했던 약은 고용량 스테로이드 요법(methylprednisolone)이 유일하다.(11,12)

고 용량 스테로이드는 염증 성 반응 및 부종을 줄임과 동시에 지질 과산화(lipid peroxidation), 흥분독성(excitotoxicity)에 대한 억제 작용이 있는 것으로 보고 되고 있다.(13) 용량은 척수 손상 후 8시간 이내에 30 mg/kg의 메틸프레드니솔론(methylprednisolone)을 정맥 내 급속 투여하고, 이후 24시간 동안 5.4 mg/kr/hr을 지속적으로 정맥 주사 한다. 이 경우 불완전 마비 환자에서는 일부 효과가 있는 것으로 보고 되어 있으나 완전마비에 대한 효과는 아직

Table 1. Prospective completion and ongoing study for spinal cord injury

Trial name	Year	N	Study design	SCI type, treatment window	Treatment arms	Conclusions
NASCIS I	1984	330	Phase III RCT	I, 48 hr	MPSS, 100 mg × 10 days MPSS, 1000 mg × 10 days	No difference
NASCIS II	1990	487	Phase III RCT	C/I, 12 hr	MPSS (24 hr) Naloxone Placebo	Negative primary analysis Secondary analysis showed improved recovery if treated with MPSS within 8 hr of injury. Naloxone negative
Maryland GM-1	1991	34	Phase II RCT-pilot study	I, 72 hr	GM ₁ Placebo	Improved neurological recovery with GM1 in this small pilot study
Otani et al.	1994	158	Nonblinded RCT	?, 8 hr	MPSS (NASCIS II, 24 hr) Placebo	Significantly more steroid-treated patients had some sensory improvement. No motor differences
TRH	1995	20	Phase II RCT-pilot study	C/I, 2 hr	TRH Placebo	Suggestion of improved neurological recovery with TRH in this small pilot study
NASCIS III	1997	499	Phase III RCT	I, 12 hr	MPSS (24 hr) MPSS (48 hr) MPSS bolus then TM	Improved neurological recovery with MPSS if administered early (within 3 hr after SCI), TM not superior to MPSS
Nimodipine	1998	100	Phase III RCT	C/I, 6 hr	Nimodipine MPSS (24 hr) Nimodipine + MPSS (24 hr) Placebo	No difference. Study probably underpowered to detect a difference
Gacyclidine	1999	280	Phase II RCT	C/I, 2 hr	Gacyclidine (0.005 mg/kg) Gacyclidine (0.01 mg/kg) Gacyclidine (0.02 mg/kg) Placebo	Negative study; trend to improved motor recovery with incomplete cervical injuries
Pointillart et al.	2000	106	Blinded RCT	?, 8 hr	MPSS (NASCIS II, 24 hr) Nimodipine MPSS + nimodipine Placebo	No neurological differences between groups. Trend to increased infections in groups receiving MPSS
Minocyclin	2008	?	Phase II prospective, randomized, placebo-controlled	?, 12 hr	250 mg IV bid for 7 days	On going

Continue

Table 1. Prospective completion and ongoing study for spinal cord injury

Trial name	Year	N	Study design	SCI type, treatment window	Treatment arms	Conclusions
Riluzole	2007	36	Phase I multicenter SCI trial	C/I, 12 hr	Na+ channel blockade, antiglutamatergic 50 mg PO bid	On going
ATI-355	2006	52	Phase I multicenter open-label phase I/IIA	C, ?	infused into the subarachnoid space for 28 days	No posted
Cethrin	2005	48	Phase I/II nonrandomized open-label multicenter clinical trial	C, ?	a dose of 0.3 to 9 mg was mixed with Tisseel	27% ASIA impairment grade conversion rate

GM: monosialotetrahexosylganglioside, MPSS: methylprednisolone, NASCIS: National Acute Spinal Cord Injury Study, RCT: randomized controlled trial, SCI: spinal cord injury, TM: tirilazad mesylate, TRH: thyrotropin-releasing hormone

입증되지 못하고 있는 상태이다.(14)

포유류 신경세포막 구성성분이며, 척수 손상에서 신경 유연성(plasticity)과 축삭의 회복과정에 중요한 역할을 하는 ganglioside(GM-1, ganglioside, Sygen)는 척수 신경손상에 대한 예방 및 신경의 재생에 효과가 있는 것으로 보고되어 실험되었으나 임상적으로 그 효과를 입증하는데 실패하였다.(15) 이차적 염증반응을 억제하는 역할을 하는 갑상선 자극 호르몬 방출 호르몬(Thyrotrophic-Releasing Hormone),(16) 중추신경계의 대표적인 신경 흥분 전달 물질인 글루탐산염(Glutamate)의 경쟁적 억제자인 Gacyclidine (GK-11), 흥분 시 세포 내 증가되는 칼슘 이온(Ca++) 등을 억제하는 니모디핀(Nimodipine),(17) 그리고 척수 손상 시 분비되어 신경독성작용을 하는 아편 유사 제 수용체(opioid receptor)를 억제하는 아편 유사 억제제(opioid antagonism) 등이 척수 손상의 이차적 손상을 줄일 목적으로 한동안 사용되었으나, 임상적으로 의의를 나타내지는 못했다.(14) 이처럼 다양한 시도에도 불구하고, 아직 약물 요법도 손상된 중추 신경의 재생에 효과가 있다고 알려진 약제는 아직 없는 실정이다. 현재까지 알려진 연구들 및 진행 중인 연구들에 대해 Table 1에 표시하였다.

4. 척수손상에서 약물 치료의 향 후 연구

현재 척수 손상에 대한 70여 개의 임상실험들이 www.Clinicaltrials.gov에 등록되어 있으며, 다양한 치료 약제들이 실험실 안 밖에서 검증되고 있다.(12) 치료 목표에 따라 다음과 같이 나누어 볼 수 있다. 첫째, 축삭 재생 억제 인자의 차단(Targeting myelin-associated inhibitors of

regeneration)에 관한 연구이다. 척수 손상 후 손상 부위내의 신경 축삭의 재생은 매우 어렵다. 중추 신경계는 말초 신경과 달리 염증 반응이 낮으며 대식 세포(macrophage) 등의 침윤이 떨어져 손상된 조직의 부산물이 많이 남아 있게 된다. 이 중에 축삭의 성장을 억제하는 대표적인 물질이 유수 연관 단백질(myelin associated protein)인데 이는 손상된 유수(myelin)이나 희 돌기 세포(oligodendrocyte)의 사멸 과정에서 생성된다고 알려져 있다. 이 단백질에 대한 중화 항체가 개발되어 동물 실험에서 항체 투여 시에 축삭의 재생이 촉진된다고 보고 있다. 이 중 대표적인 것이 chondroitin sulfate proteoglycans (CSPGs)이다. CSPG의 투여가 척수손상 후 기능회복에 도움이 된다고 보고 되고 있다.(18) 또한 실험적으로 염증과정에서 신경재생을 막는 요소인 NOGO에 대해 알려지고 이 과정을 목표로 하는 BA-210(Cethrin), ATI-355 등이 임상 실험 중에 있다.(19) 둘째는 신경 세포 촉진인자(Neurotrophins)들이다. 신경세포 촉진인자들은 몇몇 경험적 연구에서 척수손상 후 신경기능을 호전 시킨다고 되어 있다: 예를 들어 표피 성장 인자(epidermal growth factor, EGF), 섬유 모세포 성장 인자(fibroblast growth factor-2, FGF-2)의 척수 액 내의 주입은 손상된 신경의 생존을 촉진시키고, 손상조직의 혈관 재생을 촉진한다.(20) 그 밖에도 다양한 아이디어들이 연구되었다. 미노사이클린(Minocycline)은 척수 손상의 동물 모델에서 이차적 척수 손상을 줄여주며, 기능적 회복을 증진시켜 주는 것으로 알려져 있다.(21) 작용 메커니즘으로는 미세 아교세포(microglia cell) 활성을 줄여주며, 세포 사멸 과정(apoptosis)을 줄여 주는 것으로 되어 있다.(22) Riluzole은 현재 근위축성 축삭 경화증(일명 루게릭 병, amyotrophic

lateral sclerosis)의 치료에 있어 이용된 지 10년 가량 된 benzothiazole 항 경련 제 계열 약물이다.(23) 흥미롭게도, 척수 손상에 있어서는 메틸프레드니솔론(methylprednisolone)과 시너지 효과를 갖는 것으로 보이며, 척수 손상의 동물모델에서 일부 신경 보호 역할을 제공하는 것으로 알려져 있다.(24)

5. 척수 손상에서 세포 치료 연구

척수 손상은 결국 신경 조직의 손실을 가져 오기 때문에, 척수로 조직 이식에 대한 관심은 꾸준히 증가해 왔다. 이 이식된 세포들은 신경 보호 및 재생에 관여하여, 신경 세포 축진 인자 같은 물질의 분비를 촉진하며, 기능적으로 잃어버린 신경세포를 대신하고, 축삭의 재생 등을 촉진하여, 잃어버린 신경망을 대체할 새로운 연결을 이루어 줄 것으로 기대하고 있다. 최근 주목 받고 연구 되는 이식세포는 줄기세포, 신경줄기 세포 계열, 골수 유래 줄기 세포, 슈반 세포(Schwann cell), 후각 세포(olfactory ensheathing cell, OEC, OEG)가 그것이다. 후각 세포(olfactory ensheathing cell)를 척수에 직접 주입하는 방법에 대한 효능이 여러 연구를 통해 시도되었고(25-28) 척수 실질 내 슈반 세포 이식은 안정성은 확인할 수 있었으나 운동기능개선 및 삶의 질 개선 효능은 만족스럽지 못했다.(29)

후각 세포, 슈반 세포 등의 세포치료 이후 인간 발생단계의 태생기 배 세포(blastocyte)에서 유래하는 배아줄기세포(embryonic stem cell)와 성인의 골수줄기세포(bone marrow stem cell)로 대표되는 줄기세포 치료가 시도되었다.(30) 성인 골수줄기세포는 혈액세포로부터 유래되는 조혈모세포(hematopoietic stem cell)와 골수 기질에서 주로 배양조직을 얻는 골수 중간엽 줄기세포(bone marrow mesenchymal stem cell)로 다시 구분할 수 있다. 현재 척수 손상에서 세포 치료 임상연구는 대부분이 1상 혹은 2상 임상연구로 아직 출발점에 있다고 볼 수 있다.(31-35) 줄기세포의 근원(source)과 분화능력에 따라 다양한 줄기세포가 있다. 배아줄기세포는 세가지 배엽(germ layer)으로 분화할 수 있는 능력 때문에 전능(pluripotent) 줄기세포이며,(36,37) 성체 줄기세포는 보다 제한적인 분화 능력으로 인해 다 분화능(multipotent) 줄기세포이다.(38-41) 성체 줄기세포의 대표적인 예가 조혈모세포와 중간엽 줄기세포로 양분되는 골수 유래 줄기세포이다. 배아줄기세포는 거의 모든 형태의 세포로 분화할 수 있으나 기형 종(teratoma) 및 암 형성의 위험이 있어 안전성에 문제가 있다.(42-44) 또한 배아줄기세포에서 유도된 신경세포에 대해서도 안전성에 대한 추가 연구가 필요한 상태로 배아줄기세포를 이용한 임상연구는 현재 진행되지 않는 상태이고,(43) 윤리적 논쟁으로부터 자유로울 수 없다는 단점 또한 있다. 이에 반해 골수 유래 중간엽 줄

기세포는 골수 천자, 흡인을 통해 비교적 쉽게 추출할 수 있고 이를 배양 후 다시 자가 이식 편(autograft)으로 인체 내로 주입할 수 있으므로 거부반응 등의 이상반응이 발생할 가능성이 없다는 점이 가장 큰 장점이다. 중간엽 줄기세포는 체외 배양이 용이하고 연골세포(chondrocyte), 골아 세포(osteoblast), 지방세포(adipose cell) 등으로 분화할 수 있다.(45) 척수 손상 동물실험에서 중간엽 줄기세포의 이식은 척수공동(cavity) 형성과 조직손상을 감소시키며 신경학적 기능의 회복이 향상됨이 보고되고 있고,(46-53) 다수의 임상연구에서도 중간엽 줄기세포 치료는 안전성 및 유효성이 보고되고 있다.(34,46,47,54-62) 현재까지 보고된 주요 연구들을 Table 2에 나열하였다.

6. 척수손상에서 줄기세포의 치료 방향

척수손상에서 줄기세포치료분야의 발전적인 방향은 진화된 영상기법과 영상 기반 기술(image guided technique)을 통해 정위적 능력(stereotactic capability)를 높이고 술기와 연관된 합병증을 줄이는 것이다. 또한 접근이 어려운 중추신경계에서 접근성을 해결하여 줄기세포의 반복적 주입을 가능하게 하는 것이 중요하다.

줄기세포 연구에서 또 하나의 중요한 점은 이식된 줄기세포의 상태를 체내에서 감시할 수 없다는 점이다. 즉 주입된 줄기세포의 정확한 위치, 생존, 이동(migration) 등을 확인하기가 어렵다. 따라서 체내 줄기세포의 상태를 확인하게 하는 세포 표지기술(cell label technique)이 주목 받고 있다. 세포는 주입되기 전에 생물지표(biomarker) 혹은 조영제(contrast agent)로 표지를 달아 체내 가시화(in vivo visualization)를 할 수 있다. 대표적인 예들이 자기공명영상으로 확인 가능한 super paramagnetic iron oxide (SPIO) particles, PET (positron emission tomography) 혹은 SPECT (single-photon emission computed tomography)로 확인 가능한 방사성 핵종(radionuclide) 등이다. super paramagnetic iron oxide (SPIO) particles로 표지화 된 줄기세포를 추적하는 연구는 많은 동물 실험, 임상시험에서 논의된 바 있다.(63-68) 이들 연구는 표지기술이 생체 내 확인을 가능하게 한다는 점과 안전성을 규명하여 향후 연구표준이 될 가능성이 있다.

마지막으로 유전자 조작을 통해 줄기세포의 성장인자, 영양인자 등 분비물질이 향상되는 소위 스마트 줄기 세포(smart stem cell)를 개발하여 치료효과를 향상시키는 방법을 생각할 수 있다. 이 경우 유전자 주입을 위한 전달체(vector)의 안전성을 확보하는 것이 중요할 것이다.

Table 2. Clinical trials of cell therapy for SCI

Year	Authors (reference)	Inclusion criteria	cells	transplant	Follow-up and outcome
2012	Jeon SR et al.(31)	total 10 patients: 4 patients with ASIA A, 6 with ASIA B, 4 patients (3~12 months after SCI) and 6 patients (> 12 months), all cervical	BM MSCs	8 × 10 ⁶ cells directly injected into the spinal cord, and 4 × 10 ⁷ cells injected into the subdural space, After 4 and 8 weeks, an additional 5 × 10 ⁷ cells were injected into each patient through lumbar tapping.	Although 6 of the 10 patients showed motor power improvement of the upper extremities at 6-month follow-up, 3 showed gradual improvement in ADL, and changes on MRI. No permanent complications
2012	Saito et al.(32)	total 5 patients: 3 patients with ASIA A, 1 with ASIA B, 1 with ASIA C, all patients (<21 days after SCI), all cervical	BM MSCs	3~5 × 10 ⁷ cells given via lumbar puncture	Follow-up duration was initially 6 months. One patient with ASIA B and another with ASIA C has been improved to ASIA D respectively. The patients were further followed up for 1 to 4 years. No serious complications
2011	Bhanot Y et al.(33)	total 13 patients with ASIA A, 6 patients (3~12 months after SCI) and 7 patients (> 12 months), 5 cervical and 8 thoracic	BM MSCs	One dose (1 × 10 ⁶ ~4 × 10 ⁶ cells/kg) was given directly at the site of injury followed by two doses (1 × 10 ⁶ ~2 × 10 ⁶ cells/kg) given via lumbar puncture within a span of 21 days	Follow-up duration ranged from 6 to 38 months. One patient had improvement in motor power. Two patients had a patchy improvement in pinprick sensation below the level of injury No serious complications
2010	Kirshk NA et al.(57)	total 64 patients: case group-44 patients/ control group-20 patients, at a mean of 3.6 years after SCI.	BM MSCs	Forty-four subjects received monthly cells (5 × 10 ⁶ ~10 × 10 ⁶ cells/kg) for 6 months via LP and 20 subjects served as controls.	Subjects were evaluated at entry and at 12 months after completing the 6-months intervention. Although a higher percentage of the MSC group increased motor scores by 1-2 points and changed from ASIA A to B, no significant between-group improvements were found in clinical measures One subject with a history of post-infectious myelitis developed encephalomyelitis after her third injection.
2009	Pal et al.(34)	total 30 patients: 24 patients with ASIA A, 6 with ASIA C, 20 patients (< 6 months after SCI) and 10 patients (> 6 months after SCI), 7 cervical and 23 thoracic	BM MSCs	Patients were transplanted with 2~3 doses of 1 × 10 ⁶ cells per kilogram of bodyweight at 1-week interval via LP. No control group	Follow-up duration ranged from 1 to 3 years. No significant improvement in neurological ASIA scores were reported. However, patients with less than 6 months of thoracic level injury showed some improvement in Barthel's index score. No serious complications

Continue

Table 2. Clinical trials of cell therapy for SCI

Year	Authors (reference)	Inclusion criteria	cells	transplant	Follow-up and outcome
2008	Saito et al.(35)	case report: one patient with ASIA A, Acute stage (13 days after SCI), cervical total 8 patients: 5 patients with ASIA A and 1 with ASIA B and 2 with ASIA C. 4 patients (5 days to 7 months after SCI) and 4 patients (5~21 years after SCI), all thoracic	BM MSCs	This patient was transplanted with 3.1×10^7 cells via LP.	Follow-up duration of 6 months. Motor and sensory scores (SNCS) gradually improved at 1 and 3 months. A slight improvement to motor not sensory score was observed at 6months compared with that at 3 months. No serious complications Follow-up duration of 2 years. Three of the four acute patients showed improved neurological function (ASIA A to C) and 3 of the four chronic patients also improved(one patient improved from ASIA A to C, one from ASIA B to C, one from ASIA C to D). All transplanted patients demonstrated increased bladder control/sensation and had improved quality of life scores. No serious complications
2008	Geffner et al.(54)	total 9 patients with ASIA A (> 6 months after SCI), 6 cervical and 3 thoracic	BM MCPs	Patients were transplanted with between 20×10^6 and 67×10^6 cells injected at multiple sites directly into the lesion and intravenously. No control group	Follow-up duration of 1 year. All of the patients showed improved neurological function (1 patient improved from ASIA A to B and eight improved from ASIA A to C). No serious complications
2008	Saberi et al.(70)	four patients aged, chronic (28~80 months) spinal cord injury (ASIA A-C)	autologous sources for Schwann cells	3~4.5 million Schwann cells in 300 μ l cell suspension was injected into the syrxinx using insulin syringe connected to a 30.5 gauge needle	Of the four patients, only one patient with incomplete SCI showed motor and sensory improvement 1 year after transplantation
2007	Yoon et al.(55)	total 48 patients: case group-35 patients/ control group- 13 patients. case group 35 patients with ASIA A. 17 acute (within 14 days of SCI), 6 subacute (between 14 days and 8 weeks after SCI) and 12 chronic (more than 8 weeks after SCI), 23 cervical and 12 thoracic	BM MCPs	Patients were transplanted with 2×10^8 cells injected directly into the lesion. After surgery a total of five cycles (daily for the first 5 days of each month over 5 months) of GM-CSF was injected subcutaneously (250 mg/m ² of body surface area). Thirteen control patients were treated with conventional decompression and fusion surgery	Mean follow-up duration was 10 months, 29.5% of acute, 33.3% of subacute, 0% of chronic and 7.7% of control patients showed improved neurological function. Although GM-CSF administration induced fever, facial rashes/flushing, and headaches. Some patients in both the treatment and control groups also experienced neuropathic pain, no serious complications

Continue

Table 2. Clinical trials of cell therapy for SCI

Year	Authors (reference)	Inclusion criteria	cells	transplant	Follow-up and outcome
006	Sykova et al.(71)	total 20 patients: 15 patients with ASIA A and 4 with ASIA B and 1 ASIA C. Seven acute/subacute (10~30 days after SCI) and 13 chronic (2~17 months after SCI), 12 cervical and 8 thoracic	BM MCPs	Patients were transplanted with $104.0 \times 10^8 \pm 55.3 \times 10^8$ autologous MCPs injected either intra-arterially (n=6) or intravenously (n=14). No control group	Follow-up duration ranged from 3 to 12 months. All four acute/subacute and one of the two chronic patients that received intra-arterial MCP delivery showed improved neurological function. Of the 14 patients who received intravenous MCP transplantations only one acute/subacute patient showed an improved ASIA score. No serious complications
2006	Callera and do Naiseimento(72)	Ten patients with SCI, Chronic (mean 3 years after SCI)	BM MCPs	Patients were transplanted with 1.98×10^9 cells injected via LP into the CSF. No control group	No neurological assessments were reported. No serious complications
2006	Lima et al(28)	Seven patients with ASIA A Cervical and thoracic	OEC	Transplanted into lesions ranging from 1 to 6 cm that were present at C4-T6 neurological levels	Every patient had improvement in ASIA motor scores.
2005	Park et al.(62)	Six patients with ASIA A. Acute (7 days after SCI), 5 cervical and 1 thoracic	BM MCPs	Patients were transplanted with 1.98×10^9 cells injected directly into the lesion After surgery, a total of five cycles (daily for the first 5 days of each month over 5 months) of GM-CSF was injected subcutaneously (250 mg/m^2 of body surface area). No control group	Follow-up duration ranged from 6 to 18 months. One patient improved from ASIA A to B and four improved from ASIA A to C. GM-CSF administration induced fever, myalgic pain, and leukocytosis, No serious complications.
2005	Knoller et at.(73)	8 patient, ASIA A, with 14 days of injury	Activated Autologous Macrophages	The resulting incubated autologous macrophages injected into the patient's spinal cord immediately	The resulting incubated autologous macrophages were injected into the patient's spinal cord immediately caudal to the lesion within 14 days of injury

ADL: activities of daily living, ASIA: American Spinal Injury Association, BM: bone marrow, CSF: colony-stimulating factor, SCI: spinal cord injury, GM: granulocyte-macrophage, LP: lumbar puncture, MCP: mononuclear cell preparations, MSC: mesenchymal stem cell, OEC: Olfactory ensheathing cell, SNCSCI: scoring for standard neurologic classification of spinal cord injury

III. 결 론

지금까지 살펴 본 바와 같이 척수손상의 치료 약제는 크게 2차 손상을 감소 시켜 주는 약물 치료와 축삭의 재생을 목표로 하는 세포 치료로 진행되고 있다. 두 가지 발전 방향을 통하여, 손상된 척수 기능 회복이 충분히 이루어져서 환자의 장애가 최소화 되고, 사회적 부담이 현격히 개선될 수 있는 날이 오기를 기대한다.

REFERENCES

- 1) J B. The Edwin Smith surgical papyrus. In: R W, ed. Neurosurgical classics. New York Johnson Reprint Corp. ; 1965: 1-5.
- 2) Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert RJ, Boulos PT, Ellegala DB, et al. Acute spinal cord injury, part I: pathophysiologic mechanisms. Clin Neuropharmacol 2001; 24: 254-64.
- 3) Balentine JD. Pathology of experimental spinal cord trauma. I. The necrotic lesion as a function of vascular injury. Lab Invest 1978; 39: 236-53.
- 4) Amar AP, Levy ML. Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. Neurosurgery 1999; 44: 1027-39; discussion 39-40.
- 5) Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. J Neurosurg 1991; 75: 15-26.
- 6) Hadley MN, Walters BC, Grabb PA, Oyesiku NM, Przybylski GJ, Resnick DK, et al. Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries. Clin Neurosurg 2002; 49: 407-98.
- 7) Fehlings MG, Louw D. Initial stabilization and medical management of acute spinal cord injury. Am Fam Physician 1996; 54: 155-62.
- 8) Baptiste DC, Fehlings MG. Update on the treatment of spinal cord injury. Prog Brain Res 2007; 161: 217-33.
- 9) Steeves JD, Lammertse D, Curt A, Fawcett JW, Tuszynski MH, Ditunno JF, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: clinical trial outcome measures. Spinal Cord 2007; 45: 206-21.
- 10) Kim, Yun. Spinal cord injury. In: The Korean Spinal Neurosurgery Society, ed. The Textbook of Spine. Seoul: GunJa; 2008: 558-81.
- 11) Hurlbert RJ. The role of steroids in acute spinal cord injury: an evidence-based analysis. Spine (Phila Pa 1976) 2001; 26: S39-46.
- 12) Gregory W. J. Hawryluk, Fehlings MG. Current Status and Future Direction of Management of Spinal Cord Injury. In: H. Richard Winn M, ed. Youmans Neurological Surgery. Philadelphia: Elsevier Inc. ;2011: 2730-40.
- 13) Pehar M, Vargas MR, Robinson KM, Cassina P, England P, Beckman JS, et al. Peroxynitrite transforms nerve growth factor into an apoptotic factor for motor neurons. Free Radic Biol Med 2006; 41: 1632-44.
- 14) Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. N Engl J Med 1990; 322: 1405-11.
- 15) Baptiste DC, Fehlings MG. Pharmacological approaches to repair the injured spinal cord. J Neurotrauma 2006; 23: 318-34.
- 16) Pitts LH, Ross A, Chase GA, Faden AI. Treatment with thyrotropin-releasing hormone (TRH) in patients with traumatic spinal cord injuries. J Neurotrauma 1995; 12: 235-43.
- 17) Petitjean ME, Pointillart V, Dixmerias F, Wiart L, Sztark F, Lassié P, et al. [Medical treatment of spinal cord injury in the acute stage]. Ann Fr Anesth Reanim 1998; 17: 114-22.
- 18) Cafferty WB, Bradbury EJ, Lidierth M, Jones M, Duffy PJ, Pezet S, et al. Chondroitinase ABC-mediated plasticity of spinal sensory function. J Neurosci 2008; 28: 11998-2009.
- 19) Rowland JW, Hawryluk GW, Kwon B, Fehlings MG. Current status of acute spinal cord injury pathophysiology and emerging therapies: promise on the horizon. Neurosurg Focus 2008; 25: E2.
- 20) Kojima A, Tator CH. Epidermal growth factor and fibroblast growth factor 2 cause proliferation of ependymal precursor cells in the adult rat spinal cord in vivo. J Neuropathol Exp Neurol 2000; 59: 687-97.
- 21) Wells JE, Hurlbert RJ, Fehlings MG, Yong VW. Neuroprotection by minocycline facilitates significant recovery from spinal cord injury in mice. Brain 2003; 126: 1628-37.
- 22) Yrjanheikki J, Keinanen R, Pellikka M, Hokfelt T, Koistinaho J. Tetracyclines inhibit microglial activation and are neuroprotective in global brain ischemia. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95: 15769-74.
- 23) Bhatt JM, Gordon PH. Current clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis. Expert Opin Investig Drugs 2007; 16: 1197-207.
- 24) Mu X, Azbill RD, Springer JE. Riluzole and methylprednisolone combined treatment improves functional recovery in traumatic spinal cord injury. J Neurotrauma 2000; 17: 773-80.
- 25) Lima C, Escada P, Pratas-Vital J, Branco C, Arcangeli CA, Lazzeri G, et al. Olfactory mucosal autografts and rehabilitation for chronic traumatic spinal cord injury. Neurorehabil Neural Repair 2010; 24: 10-22.
- 26) Huang H, Chen L, Wang H, Xiu B, Li B, Wang R, et al. Influence of patients' age on functional recovery after transplantation of olfactory ensheathing cells into injured spinal cord injury. Chin Med J (Engl) 2003; 116: 1488-91.
- 27) Huang H, Wang H, Chen L, Gu Z, Zhang J, Zhang F, et al. Influence factors for functional improvement after olfactory ensheathing cell transplantation for chronic spinal cord injury. Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi 2006; 20: 434-8.
- 28) Lima C, Pratas-Vital J, Escada P, Hasse-Ferreira A, Capucho C, Peduzzi JD. Olfactory mucosa autografts in human spinal cord injury: a pilot clinical study. J Spinal Cord Med 2006; 29: 191-203; discussion 4-6.
- 29) Saberi H, Firouzi M, Habibi Z, Moshayedi P, Aghayan HR, Arjmand B, et al. Safety of intramedullary Schwann cell trans-

- plantation for postrehabilitation spinal cord injuries: 2-year follow-up of 33 cases. *J Neurosurg Spine* 2011; 15: 515-25.
- 30) Tetzlaff W, Okon EB, Karimi-Abdolrezaee S, Hill CE, Sparling JS, Plemel JR, et al. A systematic review of cellular transplantation therapies for spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2011; 28: 1611-82.
- 31) Park JH, Kim DY, Sung IY, Choi GH, Jeon MH, Kim KK, et al. Long-term results of spinal cord injury therapy using mesenchymal stem cells derived from bone marrow in humans. *Neurosurgery* 2012; 70: 1238-47; discussion 47.
- 32) Saito F, Nakatani T, Iwase M, Maeda Y, Murao Y, Suzuki Y, et al. Administration of cultured autologous bone marrow stromal cells into cerebrospinal fluid in spinal injury patients: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci* 2012; 30: 127-36.
- 33) Bhanot Y, Rao S, Ghosh D, Balaraju S, Radhika CR, Satish Kumar KV. Autologous mesenchymal stem cells in chronic spinal cord injury. *Br J Neurosurg* 2011; 25: 516-22.
- 34) Pal R, Venkataramana NK, Bansal A, Balaraju S, Jan M, Chandrar R, et al. Ex vivo-expanded autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in human spinal cord injury/paraplegia: a pilot clinical study. *Cytotherapy* 2009; 11: 897-911.
- 35) Saito F, Nakatani T, Iwase M, Maeda Y, Hirakawa A, Murao Y, et al. Spinal cord injury treatment with intrathecal autologous bone marrow stromal cell transplantation: the first clinical trial case report. *J Trauma* 2008; 64: 53-9.
- 36) Vazin T, Freed WJ. Human embryonic stem cells: derivation, culture, and differentiation: a review. *Restor Neurol Neurosci* 2010; 28: 589-603.
- 37) Murry CE, Keller G. Differentiation of embryonic stem cells to clinically relevant populations: lessons from embryonic development. *Cell* 2008; 132: 661-80.
- 38) Kim SU. Human neural stem cells genetically modified for brain repair in neurological disorders. *Neuropathology* 2004; 24: 159-71.
- 39) Xu L, Yan J, Chen D, Welsh AM, Hazel T, Johe K, et al. Human neural stem cell grafts ameliorate motor neuron disease in SOD-1 transgenic rats. *Transplantation* 2006; 82: 865-75.
- 40) Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol* 2007; 213: 341-7.
- 41) Verma A, Verma N. Induced pluripotent stem cells and promises of neuroregenerative medicine. *Neurol India* 2011; 59: 555-7.
- 42) Erceg S, Ronaghi M, Stojkovic M. Human embryonic stem cell differentiation toward regional specific neural precursors. *Stem Cells* 2009; 27: 78-87.
- 43) Ronaghi M, Erceg S, Moreno-Manzano V, Stojkovic M. Challenges of stem cell therapy for spinal cord injury: human embryonic stem cells, endogenous neural stem cells, or induced pluripotent stem cells? *Stem Cells* 2010; 28: 93-9.
- 44) Li JY, Christophersen NS, Hall V, Soulet D, Brundin P. Critical issues of clinical human embryonic stem cell therapy for brain repair. *Trends Neurosci* 2008; 31: 146-53.
- 45) Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-7.
- 46) Osaka M, Honmou O, Murakami T, Nonaka T, Houkin K, Hamada H, et al. Intravenous administration of mesenchymal stem cells derived from bone marrow after contusive spinal cord injury improves functional outcome. *Brain Res* 2010; 1343: 226-35.
- 47) Akiyama Y, Radtke C, Kocsis JD. Remyelination of the rat spinal cord by transplantation of identified bone marrow stromal cells. *J Neurosci* 2002; 22: 6623-30.
- 48) Himes BT, Neuhuber B, Coleman C, Kushner R, Swanger SA, Kopen GC, et al. Recovery of function following grafting of human bone marrow-derived stromal cells into the injured spinal cord. *Neurorehabil Neural Repair* 2006; 20: 278-96.
- 49) Samdani AF, Paul C, Betz RR, Fischer I, Neuhuber B. Transplantation of human marrow stromal cells and mononuclear bone marrow cells into the injured spinal cord: a comparative study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009; 34: 2605-12.
- 50) Wright KT, Masri WE, Osman A, Chowdhury J, Johnson WEB. Concise Review: Bone Marrow for the Treatment of Spinal Cord Injury: Mechanisms and Clinical Applications. *STEM CELLS* 2011; 29: 169-78.
- 51) Dasari VR, Spomar DG, Cady C, Gujrati M, Rao JS, Dinh DH. Mesenchymal stem cells from rat bone marrow downregulate caspase-3-mediated apoptotic pathway after spinal cord injury in rats. *Neurochem Res* 2007; 32: 2080-93.
- 52) Bakshi A, Barshinger AL, Swanger SA, Madhavani V, Shumsky JS, Neuhuber B, et al. Lumbar puncture delivery of bone marrow stromal cells in spinal cord contusion: a novel method for minimally invasive cell transplantation. *J Neurotrauma* 2006; 23: 55-65.
- 53) Ohta M, Suzuki Y, Noda T, Ejiri Y, Dezawa M, Kataoka K, et al. Bone marrow stromal cells infused into the cerebrospinal fluid promote functional recovery of the injured rat spinal cord with reduced cavity formation. *Exp Neurol* 2004; 187: 266-78.
- 54) Geffner LF, Santacruz P, Izurieta M, Flor L, Maldonado B, Auad AH, et al. Administration of autologous bone marrow stem cells into spinal cord injury patients via multiple routes is safe and improves their quality of life: comprehensive case studies. *Cell Transplant* 2008; 17: 1277-93.
- 55) Yoon SH, Shim YS, Park YH, Chung JK, Nam JH, Kim MO, et al. Complete spinal cord injury treatment using autologous bone marrow cell transplantation and bone marrow stimulation with granulocyte macrophage-colony stimulating factor: Phase I/II clinical trial. *Stem Cells* 2007; 25: 2066-73.
- 56) Pal R, Gopinath C, Rao NM, Banerjee P, Krishnamoorthy V, Venkataramana NK, et al. Functional recovery after transplantation of bone marrow-derived human mesenchymal stromal cells in a rat model of spinal cord injury. *Cytotherapy* 2010; 12: 792-806.
- 57) Kishk NA, Gabr H, Hamdy S, Afifi L, Abokresha N, Mahmoud H, et al. Case control series of intrathecal autologous bone marrow mesenchymal stem cell therapy for chronic spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24: 702-8.
- 58) Chopp M, Zhang XH, Li Y, Wang L, Chen J, Lu D, et al.

- Spinal cord injury in rat: treatment with bone marrow stromal cell transplantation. *Neuroreport* 2000; 11: 3001-5.
- 59) Hofstetter CP, Schwarz EJ, Hess D, Widenfalk J, El Manira A, Prockop DJ, et al. Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 2199-204.
- 60) Wu S, Suzuki Y, Ejiri Y, Noda T, Bai H, Kitada M, et al. Bone marrow stromal cells enhance differentiation of cocultured neurosphere cells and promote regeneration of injured spinal cord. *J Neurosci Res* 2003; 72: 343-51.
- 61) Ankeny DP, McTigue DM, Jakeman LB. Bone marrow transplants provide tissue protection and directional guidance for axons after contusive spinal cord injury in rats. *Exp Neurol* 2004; 190: 17-31.
- 62) Park HC, Shim YS, Ha Y, Yoon SH, Park SR, Choi BH, et al. Treatment of complete spinal cord injury patients by autologous bone marrow cell transplantation and administration of granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Tissue Eng* 2005; 11: 913-22.
- 63) Callera F, de Melo CM. Magnetic resonance tracking of magnetically labeled autologous bone marrow CD34+ cells transplanted into the spinal cord via lumbar puncture technique in patients with chronic spinal cord injury: CD34+ cells' migration into the injured site. *Stem Cells Dev* 2007; 16: 461-6.
- 64) Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, Gowda-Kurkalli B, Gomori JM, Kassis I, et al. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2010; 67: 1187-94.
- 65) Obenaus A, Dilmac N, Tone B, Tian HR, Hartman R, Digicaylioglu M, et al. Long-term magnetic resonance imaging of stem cells in neonatal ischemic injury. *Ann Neurol* 2011; 69: 282-91.
- 66) Guzman R, Uchida N, Bliss TM, He D, Christopherson KK, Stellwagen D, et al. Long-term monitoring of transplanted human neural stem cells in developmental and pathological contexts with MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 10211-6.
- 67) Gonzalez-Lara LE, Xu X, Hofstetrova K, Pniak A, Chen Y, McFadden CD, et al. The use of cellular magnetic resonance imaging to track the fate of iron-labeled multipotent stromal cells after direct transplantation in a mouse model of spinal cord injury. *Mol Imaging Biol* 2011; 13: 702-11.
- 68) Zhu J, Zhou L, XingWu F. Tracking neural stem cells in patients with brain trauma. *N Engl J Med* 2006; 355: 2376-8.
- 69) Deda H, Inci MC, Kurekci AE, Kayihan K, Ozgun E, Ustunsoy GE, et al. Treatment of chronic spinal cord injured patients with autologous bone marrow-derived hematopoietic stem cell transplantation: 1-year follow-up. *Cytotherapy* 2008; 10: 565-74.
- 70) Saberi H, Moshayedi P, Aghayan HR, Arjmand B, Hosseini SK, Emami-Razavi SH, et al. Treatment of chronic thoracic spinal cord injury patients with autologous Schwann cell transplantation: an interim report on safety considerations and possible outcomes. *Neurosci Lett* 2008; 443: 46-50.
- 71) Sykova E, Homola A, Mazanec R, Lachmann H, Konradova SL, Kobylka P, et al. Autologous bone marrow transplantation in patients with subacute and chronic spinal cord injury. *Cell Transplant* 2006; 15: 675-87.
- 72) Callera F, do Nascimento RX. Delivery of autologous bone marrow precursor cells into the spinal cord via lumbar puncture technique in patients with spinal cord injury: a preliminary safety study. *Exp Hematol* 2006; 34: 130-1.
- 73) Knoller N, Auerbach G, Fulga V, Zelig G, Attias J, Bakimer R, et al. Clinical experience using incubated autologous macrophages as a treatment for complete spinal cord injury: phase I study results. *J Neurosurg Spine* 2005; 3: 173-81.