무균성 뇌수막염 소아에서 뇌척수액내 Matrix Metalloproteinase(MMP)-9과 Tissue Inhibitor of Metalloproteinase(TIMP)-1의 증가

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소아과

양주희 · 박민혁 · 심정연 · 정혜림 · 박문수 · 금동혁

Increased Matrix Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Levels in the Cerebrospinal Fluid from Children with Aseptic Meningitis

Ju Hee Yang, M.D., Min Hyuk Park, M.D., Jung-Yeon Shim, M.D.
Hye Lim Jung, M.D., Moon Soo Park, M.D. and Dong Hyuck Keum, M.D.

Department of Pediatrics, Kangbuk Samsung Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Matrix metalloproteinase(MMP)-9 is known to breakdown the blood-brain barrier by degrading the extracellular matrix of the subendothelial basement membrane in meningitis. Tissue inhibitor of metalloproteinase(TIMP)-1, a known inhibitor of MMP-9, has been postulated to inhibit the proteolytic activity of MMP-9 by bindng to MMP-9, but their interaction has not been fully understood yet. So far, there have been some reports on the relationship of MMP-9 and TIMP-1 in bacterial meningitis, but few reports in viral meningitis. Furthermore, there has been no report on this in Korea. We investigated the concentrations of MMP-9 and TIMP-1 in cerebrospinal fluid (CSF) and serum of patients with viral meningitis and control subjects, and evaluated their relationship with other clinical parameters of meningitis.

Methods : CSF and blood were obtained from 25 subjects with viral meningitis and 14 control subjects. After centrifugation, supernatants were stored at -20°C and we assayed concentrations of MMP-9 and TIMP-1 by the sandwich ELISA method.

Results : Concentrations of CSF MMP-9 and TIMP-1 were significantly elevated in patients with viral meningitis, when compared with those in control subjects. Their serum levels showed no differences between the two groups. MMP-9 levels were closely correlated with TIMP-1 levels in the CSF(r_s=0.42, P<0.05). CSF MMP-9/TIMP-1 ratios were significantly higher in patients with viral meningitis than those in the control subjects(P<0.05). Both CSF MMP-9 and TIMP-1 levels positively correlated with CSF total leukocyte counts(r_s=0.43, P<0.05, r_s=0.48, P<0.05). TIMP-1 levels positively correlated with total protein concentrations in the CSF(r_s=0.43, P<0.05).

Conclusion : MMP-9 and TIMP-1 may play an important role in the breakdown and maintenance of BBB in viral meningitis, respectively. (J Korean Pediatr Soc 2003;46:548-553)

Key Words : Viral meningitis, MMP-9, TIMP-1, Blood-brain barrier

서 론

뇌수막염에서는 혈관-뇌장벽이 파괴되고 혈액의 염증세포와 단백질이 뇌척수액으로 이동하여 혈관성 뇌부종을 일으키고, 심하면 신경학적 장애가 나타날 수 있다[1, 2]. Matrix metalloproteinase(MMP)는 세포외 기질을 분해하는 단백분해 효소로서 중성백혈구, 신경원세포, 신경교세포, 혈관 평활근세포, 내피세포에서 만들어진다[3-5]. MMP는 현재까지 20종류가 알려져 있으며 기질선호도에 따라 collagenase(MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18), gelatinase(MMP-2, MMP-9), stromelysin(MMP-

접수 : 2003년 3월 4일, 승인 : 2003년 5월 6일
책임저자 : 심정연, 성균관의대 강북삼성병원 소아과
Tel : 02)2001-2207 Fax : 02)2001-2199
E-mail : jyssim@hotmail.com

3, MMP-10, MMP-11), matrilysin(MMP-7), macrophage elastase(MMP-12), membrane-type MMP(MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17) 등으로 나눈다[6-8]. 이 중에서 특히 MMP-9은 뇌혈관 내피하 기질막을 분해하여 혈관-뇌장벽을 파괴하는데 주된 역할을 담당한다[9-11]. 또한 MMP-9은 세균성 뇌수막염에서 신경학적 합병증과도 밀접한 관련이 있는 것으로 알려졌다[12, 13]. Tissue inhibitors of metalloproeinase(TIMP)는 활성화된 MMP와 이질이량체(heterodimer)를 형성하여 MMP에 의한 단백분해작용을 조절하는 내인성 인자로서 현재까지 4가지 종류가 알려져 있다(TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4)[14]. 이 중에서 TIMP-1은 MMP-9의 전효소(proenzyme)와 복합체를 형성하여 MMP-9의 작용을 선택적으로 억제하는 인자로 알려져 있으나 이들의 상호작용에 대해서는 아직 밝혀진 바가 별로 없다[15-17]. 최근 세균성 뇌수막염 환자의 뇌척수액에서 MMP-9과 TIMP-1 측정에 관한 보고들이 있었으나[9, 12, 13], 무균성 뇌수막염에서 측정한 경우는 별로 없었고[18], 특히 아직까지 국내에서 보고된 바는 없었다.

이에 저자들은 무균성 뇌수막염 환아의 혈액과 뇌척수액에서 MMP-9과 TIMP-1의 농도를 측정하여 대조군과 비교하고, MMP-9과 TIMP-1 및 다른 뇌수막염 관련인자들과의 상관관계를 비교 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2002년 6월부터 7월까지 강북삼성병원 소아과 내원 환자 중 발열과 뇌막자극증상을 보인 39명의 환아를 대상으로 입원당일 혈액과 뇌척수액을 채취하여 혈액에서 백혈구수와 CRP를 측정하고, 뇌척수액에서 백혈구수와 분획, 당, 단백농도 및 뇌압을 측정하였다. 뇌척수액 검사상 백혈구 ≥5/mm^{3}이며 라텍스 응집검사와 배양검사에서 모두 음성을 보이며 뇌척수액 당농도가 혈액보다 2/3 이상인 경우를 무균성 뇌수막염군으로 정의하였고(N=25), 백혈구 <5/mm^{3}인 경우를 대조군으로 하였다(N=15). 평균연령은 무균성 뇌수막염군이 7.6±3.6세(범위 1-15세), 대조군이 5.7±3.1세(범위 1-10세), 총발열기간은 무균성 뇌수막염군 2.0±1.1일, 대조군 2.5±3.2일, 혈중 총백혈구수는 무균성 뇌수막염군 9,685±3,276/mm^3, 대조군 9,653±3,074/mm^3, CRP는 무균성 뇌수막염군 0.9±0.7 mg/dL, 대조군 2.0±2.3 mg/dL로 두 군간에 의미있는 차이는 없었다. 뇌척수액 소견에서는 평균 총백혈구수가 무균성 뇌수막염군에서 190±207/mm^3, 대조군에서 <1/mm^3, 단백농도가 무균성 뇌수막염군에서 40±24 g/dL, 대조군에서 27±21 g/dL로 두 군간에 의미있는 차이가 있었고, 당농도는 무균성 뇌수막염군 60.0±8.3 mg/dL, 대조군 66.0±6.2 mg/dL, 뇌압은 무균성 뇌수막염군 11.0±6.3 mmHg, 대조군 9.0±4.7 mmHg로 두 군간에 의미있는 차이는 없었다(Table 1). 혈액 및 뇌척수액 검체는 실온에서 10분간 2,000 g로 원심 분리하여 영하 20도에서 보관하였다.

Table 1. Patient Profiles in Each Group

	Meningitis	Control
No.	25	15
Age(year)	7.6±3.6	5.7±3.1
Fever duration(day)	2.1±1.1	2.5±3.2
Blood WBC(/mm^3)	9,685±3,276	9,653±3,074
Serum CRP(mg/dL)	0.9±0.7	2.0±2.3
CSF WBC(/mm^3)	190±207*	<1
CSF protein(g/dL)	40±24*	27±21
CSF glucose(mg/dL)	60.0±8.3	66.0±6.2
CSF pressure(mmHg)	11.0±6.3	9.0±4.7

Values are expressed as mean±SD
*P<0.05 compared with control

2. MMP-9 및 TIMP-1의 측정

보관된 혈청 및 뇌척수액 검체는 Quantikine® immunoassay kit(R&D, Minneapolis, MN, USA)을 이용하여 sandwich ELISA 방법으로 전효소형태와 활성형태의 MMP-9과 TIMP-1의 농도를 측정하였다. 이 검사법으로 MMP-9의 측정가능 최저 수준은 0.156 ng/mL, TIMP-1의 측정가능 최저 수준은 0.08 ng/mL이었다.

3. 통 계

통계분석은 SPSS(ver. 10.0)를 사용하여 각 군간의 비교는 Mann-Whitney U test로 검정하였고 각 군간의 변수 상관관계는 Spearman's correlation test를 사용하였다. 유의수준은 P값 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 혈청과 뇌척수액에서 MMP-9 농도 비교

뇌척수액 MMP-9의 농도는 뇌수막염군과 대조군에서 각각 16.9±4.4 ng/mL, 4.1±2.2 ng/mL로 뇌수막염군에서 의미있게 증가되었고(Fig. 1A, P<0.05), 혈청 MMP-9의 농도는 환자군과 대조군에서 각각 332.7±46.1 ng/mL, 258.1±68.1 ng/mL로 두 군간에 차이가 없었다(Fig. 1B). MMP-9 농도의 나이에 따른 차이는 없었다.

2. 혈청과 뇌척수액에서 TIMP-1 농도 비교

뇌척수액 TIMP-1의 농도는 뇌수막염군과 대조군에서 각각 100.0±12.0 ng/mL, 49.5±5.4 ng/mL로 뇌수막염군에서 의미있게 증가되었고(Fig. 2A, P<0.05), 혈청 TIMP-1의 농도는 뇌수막염군과 대조군에서 각각 184.4±11.2 ng/mL, 144.1±16.5 ng/mL로 두 군간에 차이가 없었다(Fig. 2B). TIMP-1 농도의 나이에 따른 차이는 없었다.

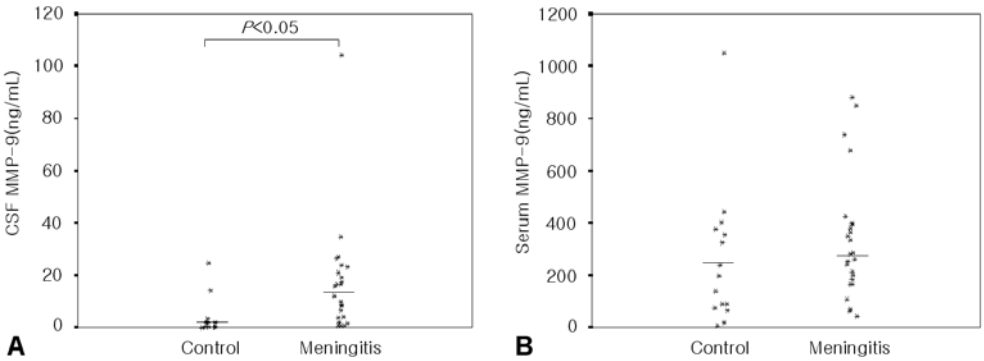

Fig. 1. Comparison of CSF matrix metalloproteinase(MMP)-9(A) and serum MMP-9(B) concentrations between patients with aseptic meningitis and control subjects. CSF MMP-9 levels were significantly higher in patients with viral meningitis than those in control subjects. There was no difference of serum MMP-9 levels in two groups.

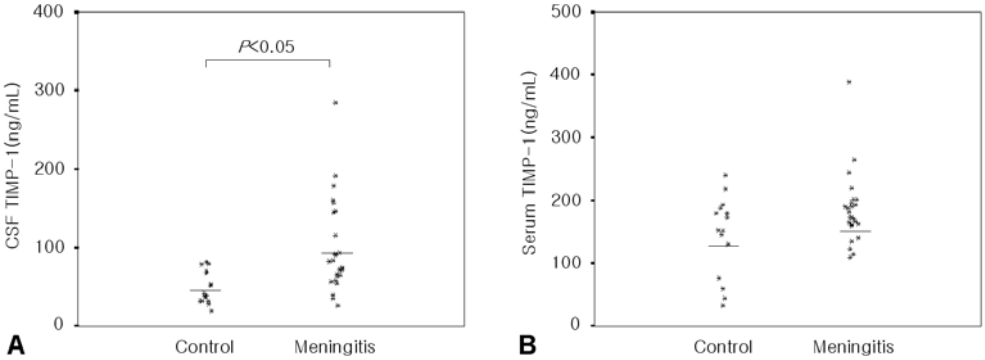

Fig. 2. Comparison of CSF tissue inhibitors of metalloproeinase(TIMP)-1(A) and serum TIMP-1(B) concentrations between patients with aseptic meningitis and control subjects. CSF TIMP-1 levels showed significantly elevated in patients with viral meningitis, compared to those in control subjects. There was no difference of serum TIMP-1 levels in two groups.

3. 뇌척수액에서 MMP-9 농도와 TIMP-1 농도 사이의 상관관계

뇌척수액 MMP-9과 TIMP-1은 서로 의미있는 양의 상관관계를 보였으며(Fig. 3A : r_s=0.42, P<0.05), 뇌척수액 MMP-9/TIMP-1 비율은 뇌수막염군과 대조군에서 각각 0.21±0.04, 0.06±0.03으로 뇌수막염군에서 의미있게 증가되었다(Fig. 3B, P<0.05).

4. 뇌척수액에서 MMP-9 및 TIMP-1 농도와 당, 단백 농도, 뇌압 및 백혈구수 사이의 상관관계

뇌척수액 MMP-9 및 TIMP-1 농도는 뇌척수액 총백혈구수와 양의 상관관계를 보였다(Fig. 4A : r_s=0.43, P<0.05, Fig. 4B : r_s=0.48, P<0.05). 또한 뇌척수액 MMP-9 농도는 뇌척수액 중성백혈구수와 양의 상관관계를 보였다(r_s=0.45, P<0.05). 뇌척수액 TIMP-1은 뇌척수액 단백농도와 양의 상관관계를 보였으며(Fig. 5B : r_s=0.43, P<0.05). 뇌척수액 MMP-9과 뇌척수액 단백농도 사이에는 의미있는 상관관계가 없었다(Fig. 5A). 뇌척수액 TIMP-1은 뇌척수액 당농도와 음의 상관관계를 보였다. 뇌압은 뇌척수액 MMP-9 및 TIMP-1 농도와 상관관계가 없었다.

고 찰

MMP는 다발성 경화증, 알츠하이머병, 뇌졸증, 종양의 침윤, 뇌의 염증성질환 등 다양한 질병상태에서 뇌손상의 매개체이며[13, 17-20], TIMP는 활성화된 MMP에 의한 단백분해작용을 조절하는 내인성 인자로 알려져 있다[12]. 지금까지 뇌수막염의 특징적인 병리기전으로서 백혈구의 혈관외유출, 지주막하강의 염증, 혈관-뇌장벽의 파괴, 뇌부종과 같은 일련의 과정에서 MMP-9과 TIMP-1의 역할과 관련된 연구들이 있었다[9-13, 18]. 최근의 연구에 의하면 세균성 뇌수막염 환자의 뇌척수액에서 MMP-9의 의미있는 증가가 관찰되었다[9, 12]. 뇌척수액 MMP-9의 농도는 무균성 뇌수막염에 비해 세균성 뇌수막염에서 10-1,000배 이상 증가를 보이며, 신경학적 합병증과도 의미있는 상관관계를 나타내었다[12, 13]. TIMP-1은 정상 뇌척수액에 비해 뇌수막염 환자의 뇌척수액에서 의미있게 증가되었고 정상 뇌척수액에서도 비교적 높은 농도로 검출되었다[4, 12]. 본 연구 결과에서도 무균성 뇌수막염

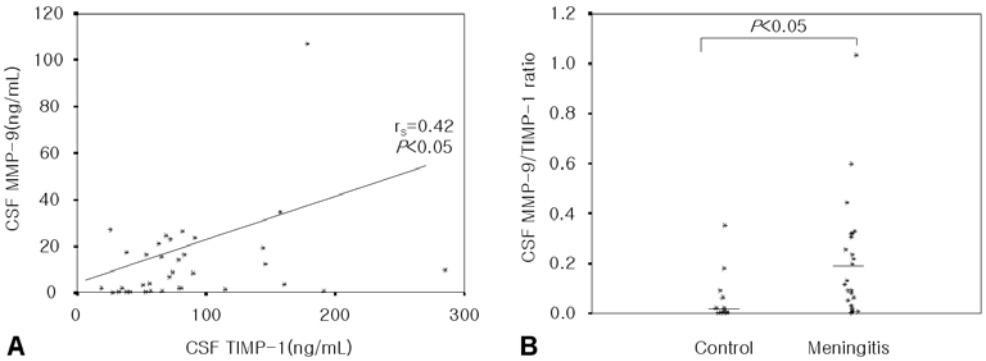

Fig. 3. Correlation between matrix metalloproteinase(MMP)-9 and tissue inhibitors of metalloproeinase(TIMP)-1 levels in the CSF(A) and comparison of CSF MMP-9/TIMP-1 ratio between patients with aseptic meningitis and control subjects(B). There was significant positive correlation between MMP-9 and TIMP-1 levels in the CSF. CSF MMP-9/TIMP-1 ratios were significantly higher in patients with aseptic meningitis than those in control subjects.

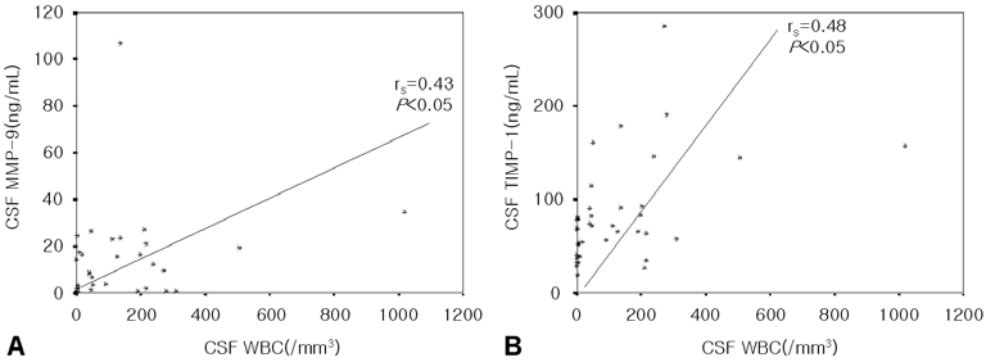

Fig. 4. Correlation between matrix metalloproteinase(MMP)-9 levels and total leukocyte counts (A) and between tissue inhibitors of metalloproeinase(TIMP)-1 levels and total leukocyte counts (B) in the CSF. They showed positive correlations between them.

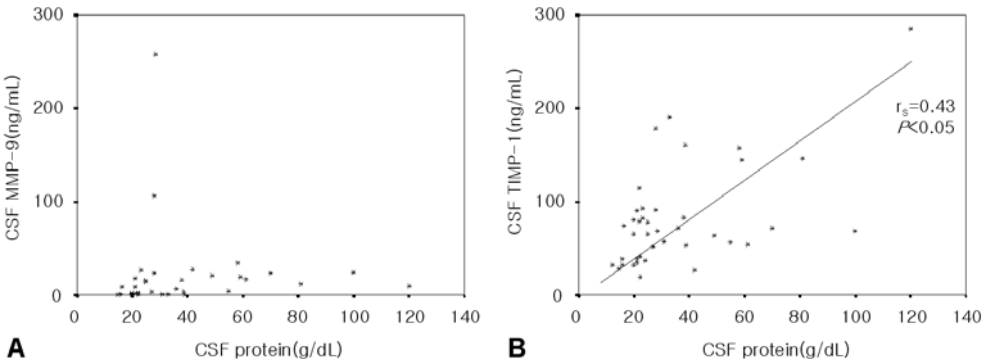

Fig. 5. Correlation between matrix metalloproteinase(MMP)-9 levels and protein concentration(A) and between tissue inhibitors of metalloproeinase(TIMP)-1 levels and protein concentration(B) in the CSF. There was no correlation between MMP-9 levels and protein concentration in the CSF. TIMP-1 levels and protein concentration showed positive correlations between them in the CSF.

환자의 뇌척수액에서 MMP-9과 TIMP-1이 의미있는 증가를 보였고 정상 뇌척수액에서도 비교적 높은 농도의 TIMP-1이 검출되어 앞선 연구결과들과 일치하였다. 그러나 본 연구는 무균성 뇌수막염 환아만을 실험군으로 하였고 병의 경과중 뇌부종이나 신경학적 합병증을 동반한 경우가 없었기 때문에 세균성 뇌수막염환자와의 MMP-9 농도 비교나 MMP-9의 농도와 신경학적 합병증사이의 상관관계는 관찰이 불가능하였다.

MMP-9은 여러 세포에서 비활성 전효소 형태로 분비되고, 여러 생리적인 조건하에서 propeptide를 소실하여 활성화되며, TIMP-1은 MMP-9과 1:1 비공유결합함으로써 MMP-9의 효

소작용을 억제한다[21-24]. MMP-9과 TIMP-1 사이의 동적균형은 조직의 통합성(integrity)을 유지하는데 중요하며, 여러 병적 상태에서 증가된 TIMP-1의 농도는 상대적으로 더 많이 증가된 MMP-9의 농도를 보상하지 못하여 조직의 분해가 일어난다[24-26]. 본 연구에서는 뇌척수액 MMP-9과 TIMP-1 농도 사이에 양의 상관관계를 보이고 뇌척수액 MMP-9/TIMP-1 비율이 대조군에 비해 무균성 뇌수막염군에서 의미있게 증가되어 있으면서 뇌척수액 TIMP-1 농도는 MMP-9에 비해 무균성 뇌수막염군에서 5배, 대조군에서 16배 정도의 증가소견을 보였다. 이상의 소견에서 무균성 뇌수막염군에서 상대적으로 증가된 MMP-9은 혈관-뇌장벽의 파괴에 관여하며, 대조군에서 상대적으로 높은 농도를 보이는 TIMP-1은 혈관-뇌장벽의 통합성유지에 기여하였으리라 생각된다.

한편 세균성 뇌수막염에서 보고된 바에 의하면 혈관-뇌장벽 투과도의 지표인 뇌척수액 단백농도는 뇌척수액 MMP-9와 의미있는 상관관계가 있었으나 TIMP-1과는 상관관계를 보이지 않았다[12, 13]. 이와 반대로 본 연구에서는 뇌척수액 단백농도가 MMP-9과는 상관관계가 없었고 TIMP-1과는 의미있는 양의 상관관계를 보이고 있었다. 본 연구에서는 세균성 뇌수막염에 비해 뇌부종이나 신경학적 합병증이 적게 일어나는 무균성 뇌수막염 환아를 대상으로 하였으므로 MMP-9에 의한 혈관-뇌장벽의 파괴가 뇌척수액 단백농도에 영향을 줄만큼 심하지 않았으며, TIMP-1은 혈관-뇌장벽의 투과성 증가에 대해 혈관-뇌장벽을 유지하기 위해 증가되었으리라 생각된다.

또 다른 연구보고들에 의하면 폐구균 뇌수막염 실험모델에서 MMP-9 억제제에 의해 뇌혈관장벽의 파괴가 감소되었으나 백혈구의 뇌척수액내로 혈관외 유출은 억제되지 않았으며[9] MMP-9 knock out mice를 이용한 다른 실험에서도 이와 일치하는 결과를 보였다[27]. 뇌척수액에서 MMP-9 농도와 백혈구수 사이에 상관관계가 없다는 보고도 있었으나[28] 최근 뇌염증성 질환에서 뇌척수액 MMP-9의 증가가 뇌척수액으로 이동된 백혈구수와 일차적으로 관련이 있다는 여러 연구보고들이 있었으며[29, 30] 특히 중성백혈구수가 관련이 있다는 보고가 있었다[18]. 본 연구에서도 이와 일치하는 소견으로 뇌척수액 MMP-9 농도와 뇌척수액 총백혈구수, 중성백혈구수와 의미있는 양의 상관관계를 보였다. 이상의 소견에서 뇌척수액내로 이동한 백혈구에서 MMP-9이 분비되어 뇌척수액 MMP-9의 증가가 이루어지며, 중성백혈구는 무균성 뇌수막염에서 초기 염증반응에 주로 관여하여 뇌척수액에서 MMP-9을 분비하는 주된 세포임을 유추할 수 있다. 또한 이 과정에서 Tumor necrosis factor(TNF)-α가 뇌척수액 백혈구수를 증가시키고 MMP-9 분비를 유도하여 뇌혈관장벽 파괴에 관여한다는 여러 실험 결과들이 보고되고 있다[5, 19, 31-33].

최근 다발성 경화증과 류마토이드 관절염 치료에 synthetic MMP inhibitor 사용에 대한 연구들이 진행되고 있으며[18] 세균성 뇌수막염 실험 모델에서도 synthetic MMP inhibitor에 의한 MMP-9의 억제와 신경학적 손상의 감소가 보고되었다[13]. 뇌수막염의 보조적인 치료로서 synthetic MMP inhibitor 사용에 대한 좀더 깊은 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

목 적 : 뇌수막염에서 MMP-9은 뇌혈관 내피하 기질막을 분해하여 혈관-뇌장벽을 파괴하는데 주된 역할을 담당하며 TIMP-1은 MMP-9의 전효소와 복합체를 형성하여 MMP-9의 작용을 선택적으로 억제하는 인자로 알려져 있으나 이들의 상호작용은 아직 밝혀진 바가 별로 없다. 최근 세균성 뇌수막염 환자의 뇌척수액에서 MMP-9과 TIMP-1 측정에 대한 연구가 있었고, 특히 세균성 뇌수막염에서 신경학적 합병증의 예후인자와 관련하여 MMP-9의 역할에 대한 보고들이 있었으나 아직 무균성 뇌수막염 환자를 대상으로 한 보고는 별로 없었고 특히 국내에서 보고된 바는 없었다. 이에 저자들은 무균성 뇌수막염 환아의 혈액과 뇌척수액에서 MMP-9과 TIMP-1의 농도를 측정하여 대조군과 비교하고, MMP-9과 TIMP-1 및 다른 뇌수막염 관련인자들 사이의 상관관계를 비교 분석하고자 하였다.

방 법 : 2002년 6월부터 7월까지 강북삼성병원 소아과 내원환자 중 발열과 뇌막자극증상을 보인 40명의 환아들을 대상으로 뇌척수액 검사를 시행하여, 무균성 뇌수막염 소견을 보인 25명을 뇌수막염군, 정상소견을 보인 14명을 대조군으로 하였다. 입원당일 혈액과 뇌척수액을 채취하여 혈액에서 백혈구수를 측정하고, 뇌척수액에서 백혈구수와, 당, 단백농도 및 뇌압을 측정하였다. 나머지 혈액 및 뇌척수액 검체는 실온에서 10분간 2,000 g으로 원심분리하여 영하 70도에서 보관후 sandwich ELISA 방법을 이용하여 각각의 검체에서 일시에 MMP-9과 TIMP-1의 농도를 정량하였다.

결 과 : 뇌척수액 MMP-9과 TIMP-1 농도는 뇌수막염군에서 의미있게 증가되었고($P<0.05$), 혈청 MMP-9과 TIMP-1 농도는 두 군간에 차이가 없었다. 뇌척수액 MMP-9과 TIMP-1은 서로 의미있는 양의 상관관계를 보였으며($r_s=0.42$, $P<0.05$), 뇌척수액 MMP-9/TIMP-1 비율은 대조군에 비해 무균성 뇌수막염군에서 의미있게 증가되었다($P<0.05$). 뇌척수액 MMP-9과 TIMP-1은 뇌척수액 총백혈구수와 양의 상관관계를 보였다($r_s=0.43$, $P<0.05$, $r_s=0.48$, $P<0.05$). 뇌척수액 TIMP-1은 뇌척수액 단백 농도와 양의 상관관계를 보였다($r_s=0.43$, $P<0.05$).

결 론 : 무균성 뇌수막염 환아의 급성기 뇌척수액에서 MMP-9과 TIMP-1이 의미있는 증가를 보였고, 뇌척수액 TIMP-1은 정상군에서 상대적으로 높은 농도를 보이고 있어 MMP-9과 TIMP-1은 각각 뇌혈관장벽의 파괴와 유지에 관여한다고 생각된다.

참 고 문 헌

1) Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis : pathogen-

esis, pathophysiology, and progress. N Engl J Med 1992; 327:864-72.
2) Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United states in 1995. N Engl J Med 1995;337:970-6.
3) Deb S, Gottschall PE. Increased production of matrix metalloproteinase in enriched astrocyte and mixed hippocampal cultures treated with beta-amyloid peptides. J Neurochem 1996;66:1641-7.
4) Gottschall PE, Deb S. Regulation of matrix metalloproteinase expressions in astrocytes, microglia and neurons. Neuroimmunomodulation 1996;3:69-75.
5) Rosenberg GA, Estrada EY, Dencoff JE, Stetler-Stevenson. Tumor necrosis factor-alpha-induced gelatinase B causes delayed opening of the blood-brain barrier. Brain Res 1995; 703:151-5.
6) Birkedal HH, Moore WG, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal HB, DeCarlo A, et al. Matrix metalloproteinases : A review. Crit Rev Oral Biol Med 1993;4:197-250.
7) Nagase H. Activation mechanism of matrix metalloproteinases. Biol Chem 1997;378:151-60.
8) Sato H, Takino T, Okada Y, Cao J, Shinagawa A, Yamamoto E, et al. A matrix metalloproteinase expressed on the surface of invasive tumor cells. Nature 1994;370:61-5.
9) Paul R, Lorenzl S, Koedel U, Sporer B, Vogel U, Frosch M, et al. Matrix metalloproteinase contribute to the blood-brain barrier disrution during bacterial meningitis. Ann Neurol 1998;44:592-600.
10) Kieseier BC, Paul R, Koedel U, Seifert T, Clements JM, Gearing AJH, et al. Differential expression of matrix metalloproteinases in bacterial meningitis. Brain 1999;122:1579-87.
11) Sporer B, Paul R, Koedel U, Grimm R, Wick M, Goebel FD, et al. Presence of matrix metalloproteinase-9 activity in the cerebrospinal fluid of human immunodeficiency virus-infected patients. J Infect Dis 1998;178:854-7.
12) Leppert D, Leib SL, Grygar C, Miller KM, Schaad UB, Holländer GA, et al. Matrix metalloproteinase(MMP)-8 and MMP-9 in Cerebrospinal fluid during bacterial meningitis : Association with blood-brain barrier damage an neurological sequelae. Clin Infect Dis 2000;31:80-4.
13) Leib SL, Leppert D, Clements J, Täuber MG. Matrix metalloproteinases contribute to brain damage in experimental pneumococcal meningitis. Infect Immun 2000;68:615-20.
14) Goldberg GI, Strongin A, Collier IE, Genrich LT, Marmer BL. Interaction of 92 kDa type IV collagenase with the tissue inhibitor of metalloproteinases prevents dimerization, complex formation with interstitial collagenase, and activation of the proenzyme with stromelysin. J Biol Chem 1992; 267:4583-91.
15) Edwards DR, Beaudry PP, Laing TD, Kowal V, Leco KJ, Leco PA, et al. The roles of tissue inhibitors of metalloproteinases in tissue remodeling and cell growth. Int J Obes Relat Metab Disord 1996;20:9-15.
16) Birkedal-Hansen H. Proteolytic remodeling of extracellular matrix. Curr Opinion Cell Biol 1995;7:728-35.
17) Yong VW, Krekoski CA, Forsyth PA, Bell R, Edwards DR. Matrix metalloproteinases and diseases of CNS. Trends Neurosci 1998;21:75-80.
18) Kolb SA, Lahrtz F, Paul R, Leppert D, Nadal D, Pfister HW, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in viral meningitis : upregulation of MMP-9 and TIMP-1 in cerebrospinal fluid. J Neuroimmunol 1998;84:143-50.
19) Anthony DC, Ferguon B, Matyzak MK, Miller KM, Esiri MM, Perry VH. Differential matrix metalloproteinase expression in cases of multiple sclerosis and stroke. Neuropathol Appl Neurobiol 1997;23:406-15.
20) Parvathy S, Hussain I, Karran EH, Turner AJ, Hooper NM. Alzheimer's amyloid precursor protein alpha-secretase is inhibited by hydroxamic acid-based zinc metalloproteinase inhibitors : similarities to the angiotensin converting enzyme secretase. Biochemistry 1998;37:1680-5.
21) Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproeinase and cardiovascular disease. Circ Res 1995;77:863-8.
22) Mann DL, Spinale FG. Activation of matrix metalloproteinases in the failing human heart:breaking the tie that binds. Circulation 1998;98:1699-702.
23) 권영무, 김성숙, 장봉현. 고콜레스테롤혈증 가토의 죽상경화성 병변에서 interleukin-6와 interleukin-18의 변화 및 matrix metalloproteinase-9과 tissue inhibitors of metalloproteinase-2의 발현. 대한흉부외과학회지 2002;35:407-19.
24) 이홍만, 최진호, 최충식, 황순재, 이상학. 알레르기성 비염환자의 비점막에서 MMP-9과 TIMP-1의 발현. Korean J Otolaryngol 2000;43:604-9.
25) Bosse M, Chakir J, Rouabhia M, Boulet LP, Audette M, Laviolette M. Serum matrix metalloproteinase-9 : tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with steroid responsiveness in moderate to severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:596-602.
26) O'Connor CM, FitzGerald MX. Matrix metalloproteases and lung disease. Thorax 1994;49:602-9.
27) Betsuyaku T, Shipley JM, Liu Z, Senior RM. Neutrophil emigration in the lung, peritoneum, and skin does not require gelatinase B. Am J Respir Cell Mol Biol 1999;20: 1303-9.
28) Paemen L, Olsson T, Södeström M, Van Damme J, Opdenakker G. Evaluation of gelatinases and IL-6 in the cerebrospinal fluid of patients with optic neuritis, multiple sclerosis and other inflammatory neurological diseases. Eur J Neurol 1994;1:55-63.
29) Gijibels K, Galardy RE, Steinman L. Reversal of experimental autoimmune encephalomyelitis with a hydroxamate inhibitor of matrix metalloproteinases. J Clin Invest 1994; 94:2177-82.
30) Yushchenko M, Weber F, Mäder M, Schöll U, Maliszewska M, Tumani H, et al. Matrix metalloproteinase-9(MMP-9) in human cerebrospinal fluid(CSF) : elevated levels are primarily related to CSF cell count. Neuroimmunology 2000:244-51.
31) Chandler S, Cossins JA, Lury J, Wells G. Macrphage metalloelastase degrades matrix and myelin proteins and processes a tumor necrosis factor-alpha fusion protein. Biochem Biophysis Res Commun 1996;228:421-9.
32) Mustafa MM, Ramilo O, Olsen KD, Franklin PS, Hansen EJ, Beutler B, et al. Tumor necrosis factor in mediating experimental Haemophilus influenzae type B meningitis. J Clin Investig 1989;84:1253-9.