

□ 원 저 □

## 만성 기관지염의 급성 악화에서 항생제 투여에 의한 유도객담 내 Matrix metalloproteinase와 Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase의 변화

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

윤형규, 안중현, 김치홍, 권순석, 김영균  
김관형, 문화식, 박성학, 송정섭

=Abstract=

### Changes of Sputum Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1 by Antibiotic Treatment in Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis

Hyoung Kyu Yoon, M.D., Joong Hyun Ahn, M.D., Chi Hong Kim, M.D.,  
Soon Seog Kwon, M.D., Young Kyoan Kim, M.D., Kwan Hyung Kim, M.D.,  
Hwa Sik Moon, M.D., Sung Hak Park, M.D., Jeong Sup Song, M.D.

*Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine,  
College of Medicine, the Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

**Background** : Excessive extracellular matrix (ECM) deposition by airway inflammation is presumed to play an important role in the pathogenesis of worsening airflow obstruction (Ed- acceptable three-word noun) seen during acute exacerbations of chronic bronchitis. Although many proteases can cleave ECM molecules, matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors are likely to be the physiologically relevant mediators of ECM degradation.

**Objectives** : The purpose of this study was to demonstrate that antibiotic treatment can change airway MMPs and TIMP-1 concentrations/levels by controlling airway inflammation in acute exacerbation of chronic bronchitis.

**Method** : We studied 40 patients, all of whom had an acute exacerbation of chronic bronchitis. The

---

<sup>†</sup> 본 논문은 가톨릭 중앙의료원 연구비의 보조로 이루어졌음.

Address for correspondence :

**Jeong Sup Song, M.D.**

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, the Catholic University  
61, Yeoido-dong, Youngdeungpo-Ku, Seoul, 150-713, Korea

Phone : (02) 3779-1146 Fax : (02) 780-3132 E-mail :

patients were treated with two different antibiotics, moxifloxacin and clarithromycin, in a double-blind manner for 7 days. Sputum samples were induced and collected before and after antibiotic therapy. We measured the sputum concentration of MMP-1,-9, TIMP-1, IL-8 and secretory leukocyte proteinase inhibitor (SLPI) in sputum supernatants by ELISA method.

**Results :** There was no difference after antibiotic treatment in the sputum concentrations of MMP-1,-9, TIMP-1, IL-8 and SLPI between the patients treated with moxifloxacin and those treated with clarithromycin. But the sputum concentrations of TIMP-1, and SLPI, and the TIMP-1/MMP-1 ratio were significantly reduced by the antibiotic therapy. There were significant positive correlations between sputum TIMP-1 levels and IL-8 levels ( $p<0.01$ ,  $r=0.751$ ), and between the sputum TIMP-1/MMP-1 ratio and IL-8 levels ( $p<0.01$ ,  $r=0.752$ ). The sputum SLPI levels were significantly elevated by antibiotic treatment and were negatively correlated with sputum TIMP-1 levels ( $p<0.01$ ,  $r=-0.496$ ) and TIMP-1/MMP-1 levels ( $p<0.01$ ,  $r=-0.456$ ).

**Conclusion :** The study shows that the worsening of airway inflammation in acute exacerbation of chronic bronchitis is associated with an imbalance between the concentrations/levels of TIMP-1 and MMPs. Antibiotic treatment can prevent progression of airway narrowing in acute exacerbation of chronic bronchitis by modulation of the protease and anti-protease imbalance. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 53:420-430)

**Key Words :** Chronic bronchitis, Acute exacerbation, Matrix metalloproteinase, Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, Antibiotics.

## 서 론

만성기관지염은 기도의 염증성 질환으로서 기도의 염증에 의해 기도의 재구성(remodeling)이 일어난다. 염증에 의한 기도의 재구성 과정 중 과도한 세포 외 기질(extracellular matrix, 이하 ECM)이 소 기도에 침착되어 폐쇄가 일어나게 되는데 만성 기관지염에서 기도의 염증에 의한 과도한 ECM의 침착은 기도의 폐쇄에 중요한 원인으로 알려지고 있다<sup>12</sup>. ECM는 동적인 구조를 이루고 있어서 ECM의 합성과 분해가 균형을 이루는 것이 정상조직을 유지하는데 필수적이다<sup>3</sup>. 여러 가지 종류의 단백질 분해효소가 ECM을 분해하지만 그 중에서도  $Zn^{2+}$ -matrix metalloproteinases(이하 MMP)와 MMP의 길항제인 tissue inhibitor of metalloproteinase(이하 TIMP)의 활성도가 ECM의 항상성을 유지하는

데 매우 중요한 것으로 보고 되고 있다<sup>45</sup>.

임상적으로 만성 기관지염 환자의 호흡기 증상이 급격히 악화되는 것으로 정의되는 만성 기관지염의 급성악화는 기도의 폐쇄를 조장하여 만성 폐쇄성 폐질환으로의 진행을 촉진시키는 것으로 알려져 있다<sup>6</sup>. MMP와 TIMP는 조직의 종류나 질병, 염증의 종류에 따라 다양하게 변화하므로<sup>7</sup> 만성 기관지염의 급성 악화가 있으면 기도 내 MMP와 TIMP에 변화가 생길 것으로 예측된다.

만성 기관지염의 급성악화의 원인에 대해서는 원인이 분명하지 않은 경우도 있지만 대개는 세균이나 바이러스에 의한 감염은 중요한 역할을 하기 때문에 항생제의 적절한 사용이 급성악화에 의한 기도의 염증을 줄이고 기도의 폐쇄를 호전 시키는 것으로 알려져 있다<sup>8</sup>. 그러나 만성 기관지염의 급성 악화의 치료에 있어서 항생제의 사용이 기도의

염증과 MMP와 TIMP에 미치는 영향은 잘 알려져 있지 않고 있다. 본 연구는 만성 기관지염의 급성 악화에서 항생제의 사용이 기도의 염증과 기도의 재구성에 미치는 영향을 알아보고 항생제의 종류에 의해 영향을 받는지 연구하기 위하여 만성 기관지염의 급성 악화로 내원한 환자에서 서로 다른 두 가지 종류의 항생제를 투여한 후 항생제 투여 전후의 유도 객담 내 interleukin-8 (이하 IL-8), secretory leukocyte proteinase inhibitor (이하 SLPI), MMP-1, MMP-9, TIMP-1의 농도를 측정하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1999년 12월 1일부터 2000년 2월 29일 사이 만성 기관지염의 급성악화로 가톨릭 대학교 의과대학 성모병원을 방문한 18세 이상의 환자 중 본 실험에 동의하여 동의서를 작성한 환자를 대상으로 하였으며 WHO기준에 의해 2년 연속적으로, 적어도 연속 3개월이상씩 객담배출증상이 있는 경우에 만성 기관지염으로 진단하였다.

만성 기관지염의 급성악화는 만성 기관지염으로 진단된 환자 중 화농성 또는 점액농성 객담의 증가, 기침의 빈도나 중증도의 증가, 호흡곤란의 증가, 발열이 있는 경우 (경구측정시  $> 38.3^{\circ}\text{C}$ )중 적어도 2가지 이상의 증상이 있는 경우로 정의하였다.

처음 내원했을 때 유도 채취한 환자의 객담을 저배율 현미경 시야 관찰하였을 때 편평상피 세포가 10개 이하, 다형핵 백혈구수가 25개 이상인 경우 적합한 객담으로 판단하고 연구에 포함시켰다.

임산부나 수유부, NYHA분류의 IV에 해당하는 중증 심부전의 기왕력이 있는 환자, 비경구적 항생물질 요법이나 기계적 환기장치를 요하는 중증의 호흡기계 감염환자, 폐렴으로 진단된 환자, 이전 48시간 내에 전신작용을 나타내는 항생제를 투여 받

은 환자, 고용량(1일 prednisolone 10mg이상)의 스테로이드제를 전신 투여 받은 환자, 심한 호흡곤란으로 스테로이드의 양을 증가시켜야 하는 환자, 악성 종양 혹은 화학요법에 의한 호중구 감소증 (호중구  $< 1000/\text{mm}^3$ )환자 등은 연구에서 제외하였다.

그러나 10mg 이하의 저용량의 prednisolone 또는 그에 해당하는 양의 스테로이드를 만성적으로 사용하던 환자는 계속 스테로이드를 투여하였고, 기존에 사용하던 기관지 확장제 나 진해제등 호흡기 약제는 그대로 투여하였다.

### 2. 연구방법

대상 환자를 무작위로 moxifloxacin군과 clarithromycin군으로 나누어 moxifloxacin군은 moxifloxacin 400mg을 1일 1회 1정씩 7일간 경구투여 하였으며 clarithromycin군은 clarithromycin 500mg을 1일 2회 1정씩 7일간 경구투여 하였다. 환자는 항생제를 복용 하기 전과 항생제를 7일간 복용한 후 내원하여 각각 객담을 유도하였다.

### 3. 객담 유도 및 처리 과정

연무기를 이용하여 3%, 4%, 5% 생리식염수를 각각 차례로 7분씩 흡입 시켜 객담배출을 유도하였다. 각 7분간 흡입 후 객담배출을 30초간 시도하였고, 객담이 나오지 않으면 생리식염수 흡입을 반복 실행하였다. 3%, 4%, 5% 생리식염수 흡입이 각각 다 끝나기 전이라도 충분한 양(2.0 g 이상)의 객담이 얻어진 경우에는 흡입을 중지하였다. Pizzichini등의 방법<sup>9</sup>에 따라 배양접시에 받은 유도객담을 타액과 선별하여, 15 ml falcon tube에 옮긴 후 무게를 측정하였다. 객담량의 4배량의 0.1% dithiothreitol 희석액 (DTT, Sigma chemical Co., St. Louis, MO, USA)을 혼합하고  $37^{\circ}\text{C}$  수조에서 30분간 배양하였고 각 10분마다 vortex로 혼합 시켜 주었다. 여기에 객담량과 동량의

**Table 1.** The effect of the treatment of antibiotics to chronic bronchitis patients with acute exacerbation on the concentration of IL-8, MMP-1,-9,TIMP-1, SLPI of induced sputum.

		Before Antibiotic Therapy	After Antibiotic Therapy
IL-8	(pg/ml)	9.0 ± 7.2	6.5 ± 5.9*
MMP-1	(pg/ml)	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.1
MMP-9	(pg/ml)	5.6 ± 3.8	5.6 ± 3.8
TIMP-1	(pg/ml)	30.2 ± 30.8	24.3 ± 23.3**
SLPI	(pg/ml)	3753.6 ± 1812.7	4615.3 ± 1078.2**
TIMP-1/MMP-1		44.6 ± 26.6	26.1 ± 20.2*
TIMP-1/MMP-9		15.1 ± 20.8	8.7 ± 12.5

\* p<0.1    \*\* p<0.05

Dulbecco's phosphate-buffered saline (D-PBS, pH 7.0, 10.6 g/L, GIBCOBRL, NY, USA)을 혼합하여 DTT의 작용을 중지시키고 37℃ 수조에서 5분간 배양하였다. 배양 후 48 μm나일론 거즈로 여과하고, 원심분리 하여 (1,500 rpm, 10분) 얻은 상층액을 이용하여 IL-8, SLPI, MMP-1, MMP-9, TIMP-1의 농도를 측정하였다.

#### 4. 객담 내 IL-8, SLPI, MMP-1, MMP-9, TIMP-1의 측정.

유도객담 상층액 내의 IL-8, SLPI, MMP-1, MMP-9, TIMP-1의 농도는 quantitative sandwich type enzyme-linked immunoassay technique을 이용한 ELISA kit (Quantikine : R&D Systems, Abingdon, Oxon, UK)로 측정하였다. 검사의 민감도는 IL-8<10 pg/ml, SLPI<25 pg/ml, MMP-1<0.021 g/ml, MMP-9<0.156 ng/ml, TIMP-1<0.08 ng/ml 였다.

#### 5. 통계 분석.

통계 분석은 SPSSWIN 10.0 (statistical package for social science version 10.0) 프로그램을 이용하였다.

항생제의 종류에 의한 차이를 비교할 때에는 다변량 분산분석을, 치료 전 후의 유도 객담 내 IL-8, SLPI, MMP-1, MMP-9, TIMP-1의 변화는 paired t test를 이용하여 검정하였고 유도 객담 내 IL-8, SLPI, MMP-1, MMP-9, TIMP-1의 상호연관성은 Pearson의 상관 계수를 이용하여 검정하였다.

### 결 과

#### 1. 대상환자의 특성 및 항생제의 종류에 따른 유도객담 내 IL-8, SLPI MMP-1, MMP-9, TIMP-1의 변화.

대상환자는 모두 40명이었다(남:여=19:21). 이중 moxifloxacin군에 속한 환자는 21명, 평균 나이는 63.9세 였으며, clarithromycin군은 19명, 평균 나이는 55.7세였다.

치료 항생제의 종류에 따라 유도객담 내 IL-8, SLPI MMP-1, MMP-9, TIMP-1의 변화가 차이가 있는지 알아보기 위하여 moxifloxacin군과 clarithromycin군의 치료 전후의 유도객담 내 IL-8, SLPI, MMP-1, MMP-9, TIMP-1의 농도를 측정하였다. 치료 전후 양 군간 유도객담 내 IL-8(7.6 ng/ml vs. 5.6ng/ml), SLPI(4420.9ng/ml vs.4729.1

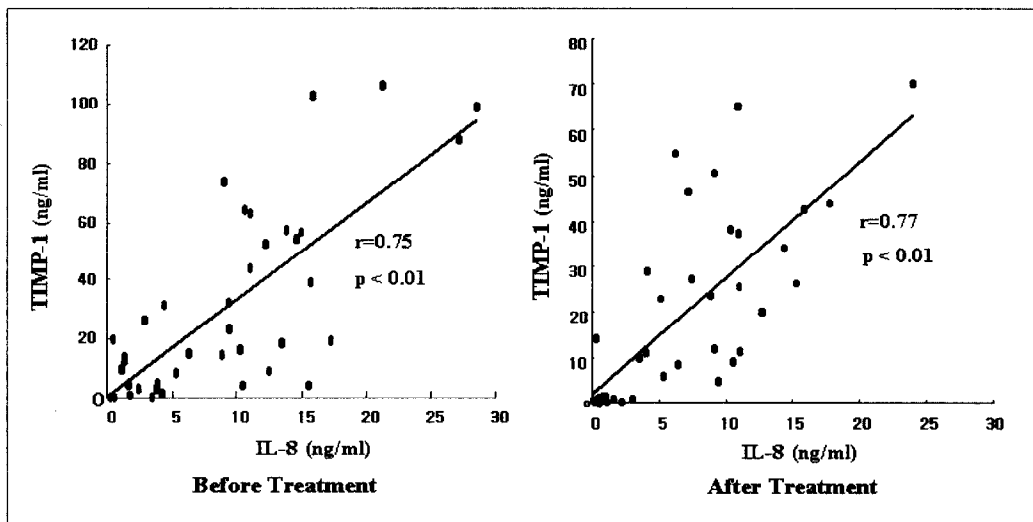


Fig. 1. Correlation between the concentration of TIMP-1 and IL-8 in chronic bronchitis patients with acute exacerbation.

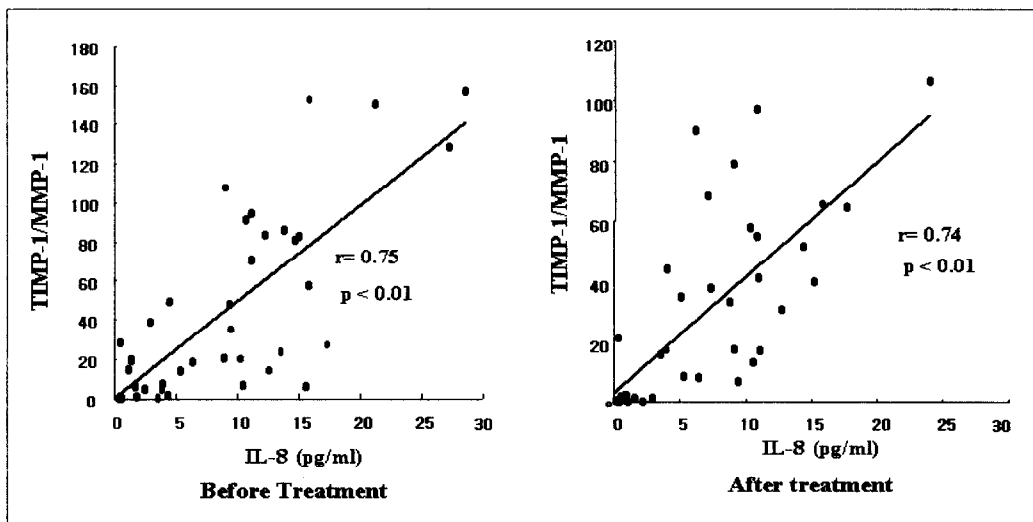


Fig. 2. Correlation between the concentration of TIMP-1/MMP-1 and IL-8 in chronic bronchitis patients with acute exacerbation.

ng/ml), MMP-1(0.65ng/ml vs 0.67ng/ml), MMP-9(6.46ng/ml vs 5.73ng/ml), TIMP-1 (24.3ng/ml vs. 23.3ng/ml)의 농도는 유의한 차이가 없어서 항생제 치료에 의한 유도객담 내 변화에 항생제의 종류는 별 다른 영향을 미치지 않았다.

## 2. 항생제 치료에 따른 유도객담 내 IL-8, SLPI, MMP-1, MMP-9, TIMP-1의 변화.

항생제 투여에 의해 유도객담 내 TIMP-1의 농도 (30.2ng/ml vs. 24.3ng/ml,  $p<0.05$ )와 TIMP-1/

MMP-1의 분자량 비율(44.6 vs. 26.1,  $p < 0.1$ )이 유의하게 감소하였고 유도객담 내 SLPI의 농도(3753.6 pg/ml vs. 4615.3pg/ml,  $p < 0.05$ )는 유의하게 증가하였다. 유도객담 내 IL-8(9.0ng/ml vs. 6.5ng/ml)과 MMP-1(0.6ng/ml vs. 0.7ng/ml), MMP-9(5.6ng/ml vs. 5.6ng/ml)의 농도 그리고 TIMP-1/MMP-9의 분자량 비율(15.1 vs. 8.7)도 항생제 투여로 인해 많이 감소하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 1).

### 3. 유도객담 내 IL-8과 TIMP-1, TIMP-1/MMP-1의 상관관계

급성악화 시 유도객담 내의 TIMP-1의 농도( $p < 0.01$ ,  $r = 0.751$ )와 TIMP-1/MMP-1의 분자량 비율( $p < 0.01$ ,  $r = 0.752$ )은 IL-8과 유의한 상관관계를 보이고 있었으며 항생제 치료로 호전이 된 이후에도 IL-8과의 상관관계는 계속 관찰되었다(Fig. 1, 2). 그러나 유도객담 내 MMP-1, MMP-9의 농도 그리고 TIMP-1/MMP-9의 분자량 비율과 IL-8의 농

도는 치료 전 후 유의한 상관관계가 없었다.

### 4. 유도객담 내 SLPI와 TIMP-1, TIMP-1/MMP-1의 상관관계

급성악화 시 유도객담 내 SLPI의 농도는 유도객담 내 TIMP-1( $p < 0.01$ ,  $r = -0.496$ )과 TIMP-1/MMP-1 ( $p < 0.01$ ,  $r = -0.456$ )의 분자량 비율 변화와 유의한 상관관계가 있었다(Fig 3,4). 그러나 유도객담 내 MMP-1, MMP-9의 농도 그리고 TIMP-1/MMP-9의 분자량 비율과 SLPI의 농도는 유의한 상관관계가 없었다.

## 고 찰

만성 폐쇄성 폐 질환에서 기도의 폐쇄가 진행되는 것은 폐 실질과 기도의 만성 염증에 의한 것으로 알려지고 있다<sup>10</sup>. 그 동안의 연구에 의하면 안정상태에 있는 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서도 객담 내 호중구와 대식세포가 정상보다 증가되어 있으며

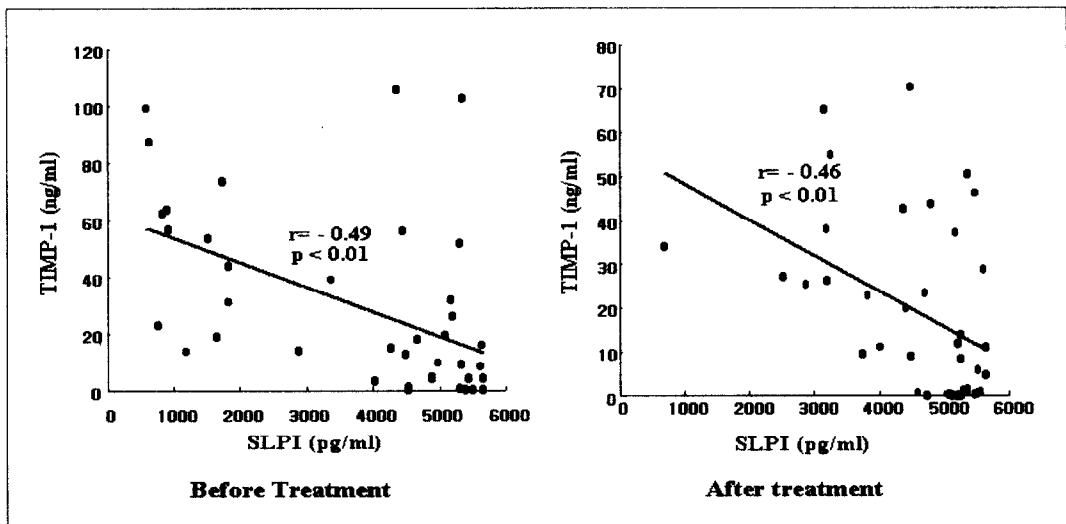


Fig. 3. Correlation between the concentration of TIMP-1 and SLPI in chronic bronchitis patients with acute exacerbation.

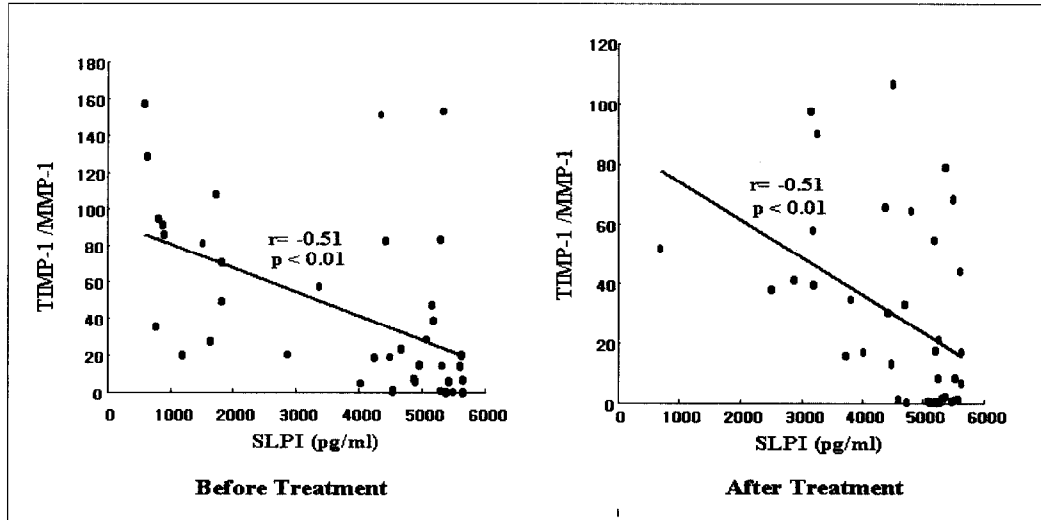


Fig. 4. Correlation between the concentration of TIMP-1/MMP-1 and SLPI in chronic bronchitis patients with acute exacerbation.

호중구 활성화 지표인 myeloperoxidase, human neutrophil lipocalin, neutrophil chemoattractant인 interleukin-8, tumor necrosis factor- $\alpha$  (이하 TNF- $\alpha$ ) 등이 증가되어 있는 것이 관찰되고 있다<sup>8,11</sup>.

따라서 만성 폐쇄성 폐 질환에서 기도의 폐쇄가 진행되는 것은 호중구의 동원과 활성화가 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

만성 기관지염의 급성악화는 주로 세균성 또는 바이러스성 감염에 의한 것으로 알려지고 있는데<sup>12</sup> 기도 감염에 의해 기도의 상피세포가 손상되고 호중구가 증가되어 기도의 폐쇄가 악화되는 것으로 생각된다. 최근의 연구에 따르면 기도의 만성 염증이 있으면 세포 외 기질의 대사에 관계하는 효소인 MMP와 이 효소의 길항제인 TIMP가 변화되고 이에 따른 MMP와 TIMP의 불균형이 세포 외 기질에 변화를 일으켜 병적인 재구성 일어남으로써 기도의 비가역적 폐쇄가 진행되는 것으로 알려지고 있다<sup>13</sup>.

MMP는 zinc 의존성 기질 분해 효소로서 현재까지 20종류가 넘게 발견되고 있는데 정상적인 조건

에서 MMP는 폐의 발달에 관여하여 기관지의 형성과 기도 분비선의 발달에 중요하고 폐의 기질의 대사와 혈관형성을 촉진하고 염증세포를 감염되거나 손상된 폐 조직으로 이동할 수 있게 하여 폐의 면역방어기전에 필수적인 역할을 하고 있다<sup>7</sup>. MMP의 활성도는 TIMP에 의해서 매우 정밀하게 조절되는데 TIMP는 TIMP-1에서 -4까지 모두 4종류가 알려지고 있으며 MMP와 1대1로 결합하여 MMP의 활성을 억제한다.

그러나 MMP가 폐에 과다하게 발현되면 심한 폐손상이 일어나게 되기 때문에 MMP는 최근 여러 폐질환의 연구에서 주목을 받고 있다.

그 동안의 연구에 의하면 MMP는 폐포 대식세포와 중성백혈구, 기도 상피세포 등 여러 가지 폐에 있는 세포에서 생산되며<sup>14</sup> 급성 폐손상, 기관지 천식, 폐 섬유화증, 만성 폐쇄성 폐질환의 병인에 관여하는 것으로 알려지고 있다. 예를 들면 기관지 천식에서는 폐포 대식 세포와 같은 기관지와 폐포의 세포에서 MMP-9이 주로 증가되며<sup>15,16</sup>, 폐기종에서는 환자의 기관지 폐포 세척액에서 MMP-1과 MMP-9이 증가

되고 폐 조직 내 MMP-2와 MMP-9의 활성도가 증가되어 있는 것이 관찰되고 있다<sup>17</sup>.

본 연구에서는 기도의 염증이 급격히 증가되는 만성 기관지염의 급성 악화에서 악화된 기도의 염증이 기도의 재구성에 관여하는 MMP와 TIMP에 미치는 영향을 알아보고 이에 대한 항생제의 효과를 알아보기 위하여 만성 기관지염 환자의 급성 악화 시 항생제 치료 전후의 유도객담 내 IL-8, SLPI, MMP-1, MMP-9, TIMP-1의 변화를 조사하였다.

본 연구에서는 급성악화의 치료에 서로 다른 작용기전을 갖는 항생제인 새로운 quinolone계 항생제인 moxifloxacin과 macrolide계 항생제인 clarithromycin을 사용하였다. Moxifloxacin은 methoxyfluoroquinolone계 항균제로서 기존의 quinolone 제제인 Ciprofloxacin과 비교해 보았을 때, *Pseudomonas aeruginosa*를 제외한 모든 그람 음성균에 대하여는 유사한 효과를 나타내지만, 그람 양성균과 혐기성 균에 대하여는 개선된 효과를 보이고 있는 항생제이다<sup>18</sup>. 반면에 Clarithromycin은 macrolide계열의 항생제로서 macrolide계열의 항생제는 광범위한 항균 작용 이외에 항 염증 작용이 있는 것으로 알려져 있다. 항 염증 작용을 일으키는 기전은 정확히 알려져 있지는 않지만 Abe등<sup>19</sup>의 연구에 의하면 clarithromycin은 TNF- $\alpha$ 에 의한 IL-8 유전자의 전사를 억제하는 것으로 보고되고 있다.

본 연구 결과에 의하면 항생제 치료에 의한 유도객담 내 IL-8, SLPI, MMP-1, MMP-9, TIMP-1의 농도 변화는 moxifloxacin을 사용한 군이나 clarithromycin을 사용한 군이나 양 군간 유의한 차이가 없었다. 위에서 언급한 바와 같이 clarithromycin이 moxifloxacin 보다 IL-8을 보다 효과적으로 억제할 것으로 생각되어 양 군간 차이가 있을 것으로 기대하였으나 조사한 유도객담 내의 IL-8, SLPI, MMP-1, MMP-9, TIMP-1의 농도에서 두 항생제에 의한 차이는 관찰되지 않았다. 따라서 급성 악화의 치료에 있어서 기도 염증의

호전과 MMP와 TIMP에 미치는 영향은 두 항생제간에 그다지 큰 차이를 보이지 않는 것으로 생각되었다.

그러나 전체적으로 양 군을 합하여 항생제 치료 전후의 유도 객담 내의 IL-8, SLPI, MMP-1, MMP-9, TIMP-1의 농도의 변화를 비교해 보면 항생제 치료에 의하여 기도의 neutrophil chemoattractant인 IL-8은 효과적으로 억제되어 항생제 치료에 의해 기도의 호중구성 염증이 호전되는 것을 알 수 있었고, MMP-1과 MMP-9는 별다른 변화가 없었으나 TIMP-1과 TIMP-1/MMP-1의 비율은 유의하게 감소되는 것을 알 수 있었다. 그 동안 알려진 바에 의하면 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 대식세포에서는 MMP-1과 MMP-9이 증가되어 있으며 증가된 MMPs는 조직의 기저막을 손상시켜 염증세포의 침윤과 조직의 파괴를 일으키는 것이 보고되고 있다<sup>20</sup>. 따라서 저자들은 급성 악화 시에는 기도의 MMP-1과 MMP-9의 증가되고 항생제 치료에 의하여 감소할 것으로 예상하였으나 MMP-1과 MMP-9는 별다른 변화가 없었다. 반면에 MMPs의 길항제인 TIMP-1과 TIMP-1/MMP-1의 비율이 유의하게 감소하였고 TIMP-1/MMP-9의 비율도 통계적으로 유의하지는 않지만 상당히 감소하였다.

IL-8은 폐포 대식세포, 림프구, 기도 상피세포, 호중구 등에서 만들어지는 cytokine으로서 호중구를 활성화하고 동원시키며<sup>21,22</sup>, 만성기관지염의 급성악화가 있으면 IL-8가 증가하여 기도의 호중구성 염증을 악화시키는 것으로 알려져 있다<sup>8</sup>. 유도객담 내 TIMP-1의 농도와 TIMP-1/MMP-1의 비율은 IL-8의 농도와 밀접한 상관관계를 보이고 있었고 이러한 상관관계는 항생제 치료 전이나 치료 후 모두 관찰되고 있어서 만성 기관지염의 급성악화에서 TIMP의 증가와 TIMP와 MMP의 불균형은 IL-8과 밀접한 관련이 있다는 것을 알 수 있었다.

최근의 연구<sup>13</sup>에 의하면 만성 기관지염 환자의 객



담에서 MMP-9와 TIMP-1의 농도가 정상보다 증가되어 있고 MMP-9과 TIMP-1의 비율이 정상보다 감소되어 있어 protease와 antiprotease의 불균형이 있음이 관찰되었다. 그리고 MMP-9과 TIMP-1의 비율이 낮을수록 즉 TIMP-1의 농도가 MMP-9의 농도보다 많이 증가되어 있을수록 FEV1이 많이 감소되어 있는 것이 보고되었다. 만성 기관지염에서의 기도 폐쇄는 기도 벽에 collagen fiber가 침착함으로써 소기관지의 섬유화가 일어나 발생하는 것으로 생각되는데<sup>2</sup> 기도 내의 TIMP가 증가하면 ECM의 분해보다는 침착이 증가하기 때문에 기관지의 폐쇄가 악화 될 것으로 생각된다.

따라서 이 결과를 해석하면 만성 기관지염에서 감염 등으로 급성 악화가 발생하면 기도 내의 TIMP-1과 같은 MMPs의 길항제가 MMPs보다 상대적으로 많이 증가하여 ECM의 분해가 억제됨으로써 기도의 폐쇄가 악화된다는 것을 알 수 있었다. 그리고 이러한 TIMP와 MMPs의 변화에는 급성악화 시 증가된 호중구 화학 주성 인자인 IL-8과 밀접한 관련이 있으며 항생제 치료에 의해 기도의 염증이 호전되면 기도 내 IL-8의 감소됨으로써 TIMP와 MMPs의 불균형도 호전된다는 것을 알 수 있었다.

이러한 결과는 만성 폐쇄성 폐질환에서 MMP가 주로 증가된 것을 보고한 다른 연구들<sup>23,24</sup>과 차이를 보이는 데 이러한 차이가 있는 것은 기존의 연구들이 안정상태의 만성 폐쇄성 폐질환 환자를 대상으로 하였고 대부분 폐기종 환자인 반면에 본 연구는 만성 기관지염의 급성악화라는 특수한 상황에서 시행한 연구이기 때문에 생긴 차이인 것으로 생각된다. SLPI는 11.7 kDa의 cationic serine proteinase inhibitor로서 상기도와 하기도 등 기도 전반에 많은 양이 존재하는 것이 발견되는 데  $\alpha 1$  proteinase inhibitor와 비슷하게 human neutrophil elastase, human cathepsin G, human trypsin에 길항작용을 나타내어 염증에 의한 파괴로부터 폐를

보호하는 역할을 한다.

본 연구에서 SLPI는 IL-8과는 반대로 항생제 치료에 의하여 유의하게 증가되었으며 항생제 치료 전 후 모두 유도 객담 내 TIMP-1의 농도와 TIMP-1/MMP-1의 비율과 유의한 역 상관관계를 보이고 있었다.

이것은 항생제 치료에 의해 기도의 감염이 호전되면서 SLPI의 기도 내 농도가 증가되고 SLPI가 증가된 기도 내의 protease를 억제함으로써 기도의 염증이 호전되어 TIMP와 MMPs의 불균형이 호전된다고 설명할 수 있다.

결론적으로 본 연구에 의하면 만성 기관지염의 급성악화에서는 심해진 기도의 염증에 의해 TIMP와 MMPs의 불균형이 초래되는데 주로 ECM의 대사를 억제하는 TIMP가 상대적으로 많이 증가함으로써 기도 내 ECM의 축적으로 인한 기도의 폐쇄가 심해진다는 것을 알 수 있었다.

급성악화에서 염증에 의한 TIMP와 MMPs의 불균형은 항생제 치료에 의하여 호전이 됨으로 만성 기관지염의 급성악화의 치료에서 적절한 항생제 치료를 하면 만성 기관지염의 급성악화에 의한 비가역적 기도 폐쇄가 진행되는 것을 예방할 수 있을 것으로 생각된다.

## 요 약

### 연구배경 :

임상적으로 만성 기관지염 환자의 호흡기 증상이 급격히 악화되는 것으로 정의되는 만성 기관지염의 급성악화는 기도의 폐쇄를 조장하여 만성 폐쇄성 폐질환으로의 진행을 촉진시키는 것으로 알려져 있다

### 방 법 :

만성 기관지염의 급성악화 환자 40명을 대상으로 하였으며 대상 환자를 무작위로 moxifloxacin군과 clarithromycin군으로 나누어 항생제를 경구투여 하였다.

항생제를 복용 하기 전과 항생제를 7일간 복용 한 후 각각 객담을 유도 처리하여 유도객담 상층액 내의 IL-8, SLPI, MMP-1, MMP-9, TIMP-1의 농도를 ELISA 방법으로 측정하였다.

#### 결 과 :

항생제 투여에 의해 유도객담 내 TIMP-1의 농도와 TIMP-1/MMP-1의 분자량 비율이 유의하게 감소하였고 ( $p<0.05$ ), 유도객담 내 SLPI의 농도는 유의하게 증가하였다( $p<0.01$ ). 급성악화 시 유도객담 내의 TIMP-1의 농도( $p<0.01$ ,  $r=0.751$ )와 TIMP-1/MMP-1의 분자량 비율( $p<0.01$ ,  $r=0.752$ )은 IL-8과 유의한 상관관계를 보이고 있었으며 항생제 치료로 호전이 된 이후에도 IL-8과의 상관관계는 계속 관찰되었다. 급성악화 시 유도객담 내 SLPI의 농도는 유도객담 내 TIMP-1( $p<0.01$ ,  $r=-0.496$ )과 TIMP-1/MMP-1( $p<0.01$ ,  $r=-0.456$ )의 분자량 비율 변화와 유의한 상관관계가 있었다. 그러나 유도객담 내 MMP-1, MMP-9의 농도 그리고 TIMP-1/MMP-9의 분자량 비율은 IL-8이나 SLPI의 농도와 유의한 상관관계가 없었다.

#### 결 론 :

만성 기관지염의 급성악화에 의해 TIMP와 MMPs의 불균형이 초래되며 TIMP가 상대적으로 많이 증가함으로써 기도 내 ECM이 축적되는데 적절한 항생제를 사용하지 않았을 때에는 이러한 기도벽의 재구성이 반복되어 기도의 폐쇄가 심해질 것으로 생각된다. TIMP와 MMPs의 불균형은 항생제 치료에 의하여 호전이 됨으로 적절한 항생제 치료는 만성 기관지염의 급성악화에 의한 비가역성 기도 폐쇄가 진행되는 것을 어느 정도 예방할 수 있을 것으로 생각된다.

#### 참고 문헌

1. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Asthma : a disease remodeling the airways.

Allergy 1992;47:3-11.

2. Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. N Engl J Med 1978; 298:1277-81.
3. Mosher DF, Sottile J, Wu C, McDonald JA. Assembly of extracellular matrix. Curr Opin Cell Biol 1992; 4:810-8.
4. Murphy G, Docherty AJ. The matrix metalloproteinases and their inhibitors. Am J Respir Cell Mol Biol 1992; 7:120-5.
5. Matrisian LM. The matrix-degrading metalloproteinases. Bioessays 1992; 14:455-63.
6. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987; 106:196-204.
7. Parks WC, Shapiro SD. Matrix metalloproteinases in lung biology. Respir Res 2001; 2:10-9.
8. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, et al. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:349-55.
9. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, et al. Indices of airway inflammation in induced sputum : reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:308-17.
10. Di Stefano A, Turato G, Maestrelli P, et al. Airflow limitation in chronic bronchitis is associated with T-lymphocyte and macrophage infiltration of the bronchial mucosa. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:629-32.

11. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1646-52.
12. Fagon JY, Chastre J. Severe exacerbations of COPD patients : the role of pulmonary infections. *Semin Respir Infect* 1996;11: 109-18.
13. Vignola AM, Riccobono L, Mirabella A, et al. Sputum metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with airflow obstruction in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1945-50.
14. Shapiro SD. Diverse roles of macrophage matrix metalloproteinases in tissue destruction and tumor growth. *Thromb Haemost* 1999; 82:846-9.
15. Kelly EA, Busse WW, Jarjour NN. Increased matrix metalloproteinase-9 in the airway after allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1157-61.
16. Tanaka H, Miyazaki N, Oashi K, Tanaka S, Ohmichi M, Abe S. Sputum matrix metalloproteinase-9: tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio in acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:900-5.
17. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343:269-80.
18. Suto MJ, Domagala JM, Roland GE, Mailloux GB, Cohen MA. Fluoroquinolones: relationships between structural variations, mammalian cell cytotoxicity, and antimicrobial activity. *J Med Chem* 1992; 35:4745-50.
19. Abe S, Nakamura H, Inoue S, et al. Interleukin-8 gene repression by clarithromycin is mediated by the activator protein-1 binding site in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22: 51-60.
20. Shapiro SD, Senior RM. Matrix metalloproteinases. Matrix degradation and more. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20:1100-2.
21. Smith WB, Gamble JR, Clark-Lewis I, Vadas MA. Interleukin-8 induces neutrophil transendothelial migration. *Immunology* 1991;72: 65-72.
22. Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest* 1989; 84:1045-9.
23. Russell RE, Culpitt SV, DeMatos C, et al. Release and activity of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26:602-9.
24. Finlay GA, O'Driscoll LR, Russell KJ, et al. Matrix metalloproteinase expression and production by alveolar macrophages in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156: 240-7.
25. Henry MT, McMahon K, Costello C, Fitzgerald MX, O'Connor CM. Secretory leukocyte proteinase inhibitor and elafin are resistant to degradation by MMP-8. *Exp Lung Res* 2002; 28:85-97.