

大韓癩學會誌 : 第40卷, 第1號 2007  
Korean Leprosy Bulletin,  
Vol. 40, No. 1, June, 2007

## 한국에서 발견된 한센병 환자의 유전자 다형성에 따른 나균 유형

한국한센복지협회 한센병연구원\*, 연세대학교 의과대학 미생물학교실

김종필\*, 조상래

- Abstract -

### *M. leprae* typing by genomic diversity of clinical isolates in Korea

Jong-Pill Kim\*, Sang-Nae Cho

Institute for Leprosy Research, Korean Hansen Welfare Association\*, Dept. of  
Microbiology, Yonsei University College of Medicine

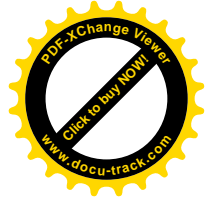
Recently, PCR-based typing would be of great value for Epidemiological investigation to identify infectious source of leprosy, understand transmission pattern, and distinguish between relapse & re-infection. Variable TTC DNA repeats in non-coding region and 6bp(GACATC) tandem repeats in *rpoT* gene revealed PCR products of different size may be useful to investigate the epidemiology of leprosy.

Authors have typed clinical isolates of *M. leprae* in Korea using difference of TTC DNA repeats in non-coding region and 6bp(ACATCG) tandem repeats in *rpoT* gene. Of the sequence analysis of isolates(*M. leprae*) of 52 patients(44 Koreans, 8 foreigners; Bangladesh, Indonesia, Phillipine, Sri Lanka, Thailand)

*M. leprae* with 12 TTC repeats was showed most common(13 cases, 29.5%) in 44 Korean isolates and 42 Koreans(95.5% of Korean isolates) isolates demonstrated four copies of 6bp(ACATCG) tandem repeats in *rpoT* gene and the isolates with three copies were found in 2 Koreans and 8 foreigners.

---

Key Words Genotyping, leprosy, *M. leprae*, *rpoT*, TTC repeats



## 서 론

우리나라에서의 한센병 문제를 전염병 관리 측면에서 보면, 세계보건기구가 제시한 지역사회보건학적 의미의 한센병 퇴치사업 목표치를 이미 달성하였다<sup>1)</sup>. 세계보건기구 및 각국 정부의 적극적이고 헌신적인 한센 사업의 결과로 지난 20여 년간 전세계적으로 한센병의 유병률은 약 90% 이상 감소하였다. 그 결과 2003년 이후 단지 약 10여 개국에서만 한센병이 공중보건학적 문제로 남아 있다. 최근에는 인도, 브라질, 모잠비크, 네팔, 마다가스카르 등 5개국에 환자가 집중되어 있는데, 이들 국가의 환자 수는 전 세계 환자의 83%, 신환자의 88%를 차지한다<sup>2,3)</sup>.

최근 우리나라와 같은 한센병 저유병국가에서는 한센병의 신규 환자 발생은 물론 한센병 저유병률로 공공의료적 중요성이 감소하여 전반적으로 한센병 관심이 저하되고, 정부 및 국제기구의 지원이 감소하여 다양한 부문의 한센전문가 감소로 진단이 지연되고 있고, 진단 및 치료의 부실화가 초래되고 있으며, 사회경제학적 여건 변화로 이주근로자의 필요성이 증가하여 한센병 고유병 국가 출신 이주민 증가로 지역사회 보건에 미치는 영향이 증가하고 있는 등 한센병 잠재적 위험성 증가하고 있다<sup>4-10)</sup>.

그러나 우리나라의 경제사회학적 여건의

변화로 인해 외국인 근로자의 유입이 증가하고 있으며, 특히 현재 외국인 근로자 중 인도, 네팔, 인도네시아, 필리핀, 방글라데시, 베트남 등과 같은 한센병 고유병국가 출신 외국인 근로자의 수가 무시 못할 비중을 차지하고 있는 사실은 이제 우리나라도 한센병의 외국으로부터의 유입문제에 대해 좀더 깊은 관심을 가질 필요가 있다는 것을 의미한다<sup>11)</sup>.

분자생물학적 기술 중 유전자 다형성에 기초한 연구는 역학적 정보를 제공할 수 있다.

나균 유전자중에는 여러 염기 상에서 나타나는 반복배열이 확인되고 그 반복수(反復數)가 균주에 따라 상이(variable number tandem repeats:VNTRs; 가변성연쇄 반복)함이 보고 되었다. 최근 short tandem repeat(STR)의 하나인 TTC배열의 반복수가 균주 간에 상이한 점<sup>12)</sup>과 rpoT유전자 내에 다형성이 발견되어 나균은 2개의 유전자형으로 분류될 수 있음<sup>13)</sup>이 연달아 보고 되었다. 이로 인하여 한센병에 관해서도 이러한 다형성을 이용한 나균 분리주의 형별과 역학 해석이 가능해졌다.

이에 연구자들은 최근 한국한센복지협회 연구원에서 진단된 한센병 환자 52명의 생검조직시료에서 얻은 나균의 DNA 중 TTC repeat 및 GACATC repeat 수에 대해 함께 확인하여 그 결과를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

\* 교신저자 : 김종필

전자우편 : dr\_jpkim@hotmail.com

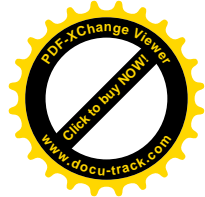
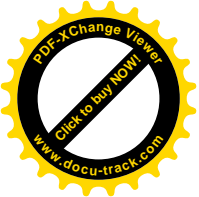
주 소 : 경기도 의왕시 오전동 산86

한국한센복지협회 연구원

전 화 : 031-452-7094

팩 스 : 031-455-6592





*rpoT* gene의 coding region 안에 존재하는 6bp(GACATC)의 tandem repeat는 *rpoT* gene에 대해서 본 연구원에서 설계한 시발체 rpot-f 5' agccaaagacaccctgaacg3', rpot-r 5'gacgcaacgcctcggatt3' 을 이용하였으며, 그 조건은 95℃에서 5분 간 denaturation 시킨 후 94℃에서 1분, 59℃에서 1분, 72℃에서 1분간 반응시키는 cycle을 35회 반복하고 72℃에서 10분간 반응시켰다.

모든 PCR에서 DNA 시료는 3ul 씩 사용하였으며, Bioneer사의 AccuPower PCR Premix( Taq DNA polymerase 1U, dNTP each 250uM, Tris-HCl 10mM, KCl 40mM, MgCl2 40mM/ 20ul reaction volume)을 사용하였다.

PCR 후 증폭된 PCR product는 4% Metaphor gel에서 100V 하에서 1시간 간 전기영동하여 확인하였으며, 염기서열의 정확한 분석을 위해 시퀀싱을 외부기관(바이오닉스)으로 의뢰하여 그 결과를 확인하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자 조사 결과

대상 환자 52명의 평균 나이는 56.4세이었고, 이 중 남자는 34명 여자는 18명이었다. 외국인 8명을 제외한 내국인 44명의 평균 나이는 61.3세이었고, 이 중 남자는 27명 여자는 17명이었다. 외국인 8명의 평균 나이는 29.8세이었고, 남자 7명 여자 1명이었다.

신환 및 재발로 분류 하였을 때, 32명(62%)이 신환으로 20명(38%)이 재발이었다. 외국인 8명을 제외한 내국인 44명에서는 신환이 24명(55%), 재발이 20명(45%)이었고, 외국인 8명은 전원이 신환이었다.

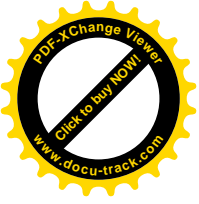
병형으로 분류 하였을 때, 46명(88%)이 나종형이었고, 6명(12%)이 결핵양형이었다. 외국인 8명을 제외한 내국인 44명에서는 나종형이 41명(93%), 결핵양형이 3명(7%)이었고, 외국인 8명은 나종형이 5명(63%), 결핵양형이 3명(37%)이었다.

### 2. TTC repeat 결과

전체 52예 중 12회가 14예(26.9%)로 가장 흔하게 관찰되었고, 11회 및 13회가 12예(23.1%), 10회는 8예(15.4%) 등으로 관찰되었다. (Table 1, Fig. 2)

Table 1. TTC반복수(전체)

반복수	빈도수
9회	1
10회	8
11회	12
12회	14
13회	12
14회	1
18회	1
20회	1
22회	1
31회	1
전체	52



한국에서 발견된 한센병 환자의 유전자 다형성에 따른 나균 유형 : 김종필, 조상래

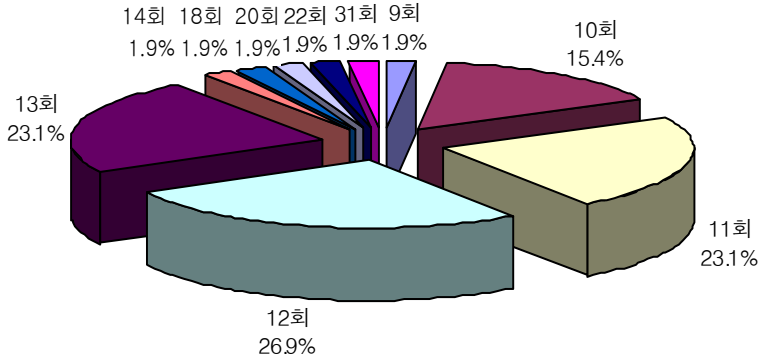


Fig. 2. TTC반복수(전체)

외국인 8명을 제외한 내국인 44명 중 12회가 13예(29.5%)로 가장 흔하게 관찰되었고, 11회 및 13회가 11예(25.0%), 10회는 6예(13.6%) 등으로 관찰되었다. (Table 2, Fig. 3) 외국인 8명에서는 10회가 2예(25.0%)로 가장 흔하게 관찰되었다(Table 3, Fig. 4).

Table 2. TTC반복수(내국인)

반복수	빈도수
9회	1
10회	6
11회	11
12회	13
13회	11
14회	1
20회	1
전체	44

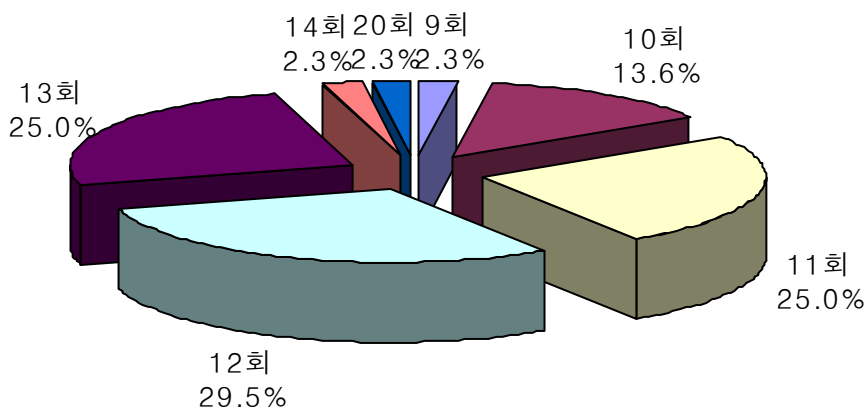
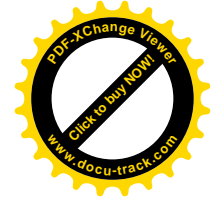
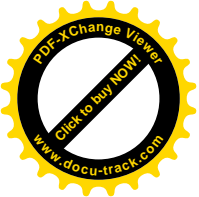
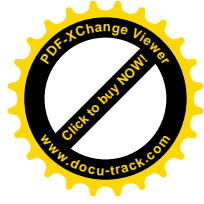
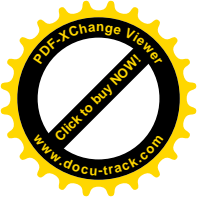


Fig. 3. TTC반복수(내국인)

Table 3. TTC반복수(외국인)

반복수	빈도수	국적
10회	2	스리랑카, 방글라데시
11회	1	스리랑카
12회	1	태국
13회	1	스리랑카
18회	1	필리핀
22회	1	인도네시아
31회	1	인도네시아
전체	8	



한국에서 발견된 한센병 환자의 유전자 다형성에 따른 나균 유형 : 김종필, 조상래

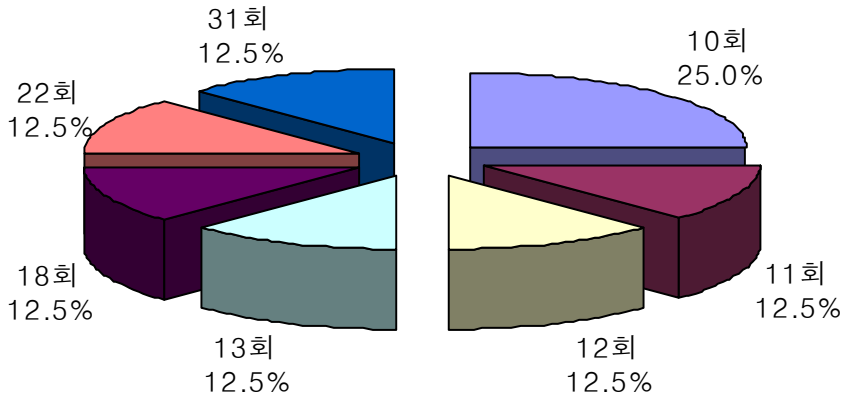


Fig. 4. TTC반복수(외국인)

외국인을 포함한 전체 신환 32명에서는 12회가 9예(28.1%)로 가장 흔하게 관찰되었고, 13회가 8예(25.0%), 10회가 7예(21.9%) 등으로 관찰되었다. (Table 4, Fig. 5) 외국인 8명을 제외한 내국인 신환 24명에서는 12회가 8예(33.3%)로 가장 흔하게 관찰되었고, 13회가 7예(29.2%), 10회가 5예(20.8%) 등으로 관찰되었다 (Table. 5, Fig. 6). 재발 20명에서는 11회가 9예(45.0%)로 가장 흔하게 관찰되었고, 12회가 5예(25.0%), 13회가 4예(20.0%) 등으로 관찰되었다 (Table 6, Fig. 7).

Table 4. TTC반복수(신환 전체)

반복수	빈도수
9회	1
10회	7
11회	3
12회	9
13회	8
18회	1
20회	1
22회	1
31회	1
총계	32

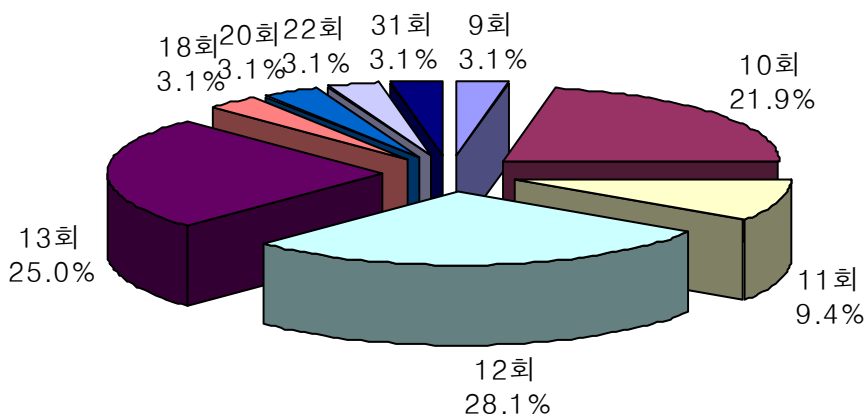
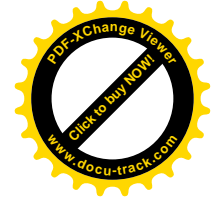
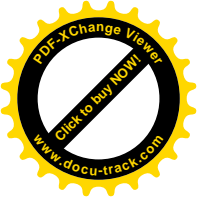
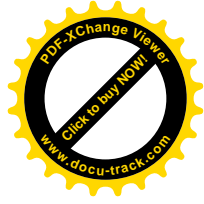


Fig. 5. TTC반복수(신환 전체)

Table 5. TTC반복수(내국인 신환)

반복수	빈도수
9회	1
10회	5
11회	2
12회	8
13회	7
20회	1
총계	24



한국에서 발견된 한센병 환자의 유전자 다형성에 따른 나균 유형 : 김종필, 조상래

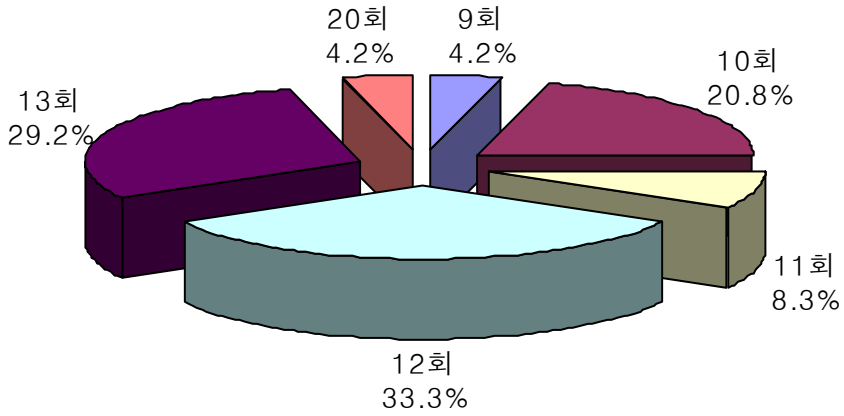


Fig. 6. TTC반복수( 내국인전체)

Table 6. TTC반복수(재발)

반복수	빈도수
10회	1
11회	9
12회	5
13회	4
14회	1
총계	20

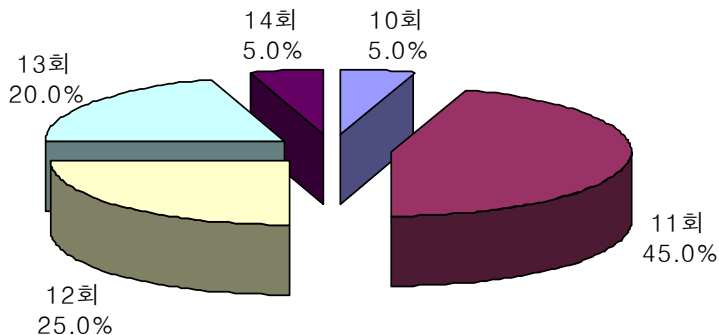
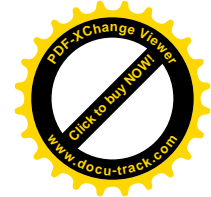
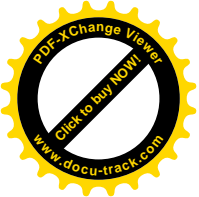
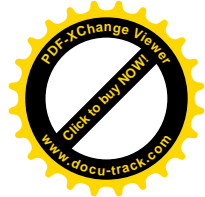
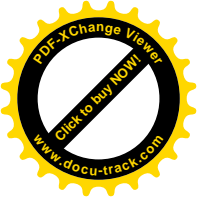


Fig. 7. TTC반복수(재발)

발생추정 연도를 기준으로 분석할 때, 1950년대는 11회 및 12회가 각각 2예(33.3%)로, 1960년대는 11회가 6예(60.0%), 12회가 2예(20.0%)로, 1970년대가 11회 및 13회가 각각 1예(50.0%)로, 1980년대는 12회 및 13회가 각각 1예(50.0%)로, 1990년대는 13회가 2예(50.0%)로, 2000년대는 12회가 7예(35.0%), 13회가 5예(25%) 등으로 관찰되었다(Table 7, Fig. 8, Fig. 9).

Table 7. TTC반복수 및 빈도(발생년도 별)

	9회	10회	11회	12회	13회	14회	20회	계
1950년대	0 0.0%	1 16.7%	2 33.3%	2 33.3%	1 16.7%	0 0.0%	0 0.0%	6 100%
1960년대	0 0.0%	0 0.0%	6 60.0%	2 20.0%	1 10.0%	1 10.0%	0 0.0%	10 100.0%
1970년대	0 0.0%	0 0.0%	1 50.0%	0 0.0%	1 50.0%	0 0.0%	0 0.0%	2 100.0%
1980년대	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 50.0%	1 50.0%	0 0.0%	0 0.0%	2 100.0%
1990년대	0 0.0%	1 25.0%	0 0.0%	1 25.0%	2 50.0%	0 0.0%	0 0.0%	4 100.0%
2000년대	1 5.0%	4 20.0%	2 10.0%	7 35.0%	5 25.0%	0 0.0%	1 5.0%	20 100.0%
총 계	1 2.3%	6 13.6%	11 25.0%	13 29.5%	11 25.0%	1 2.3%	1 2.3%	44 100.0%



한국에서 발견된 한센병 환자의 유전자 다형성에 따른 나균 유형 : 김종필, 조상래

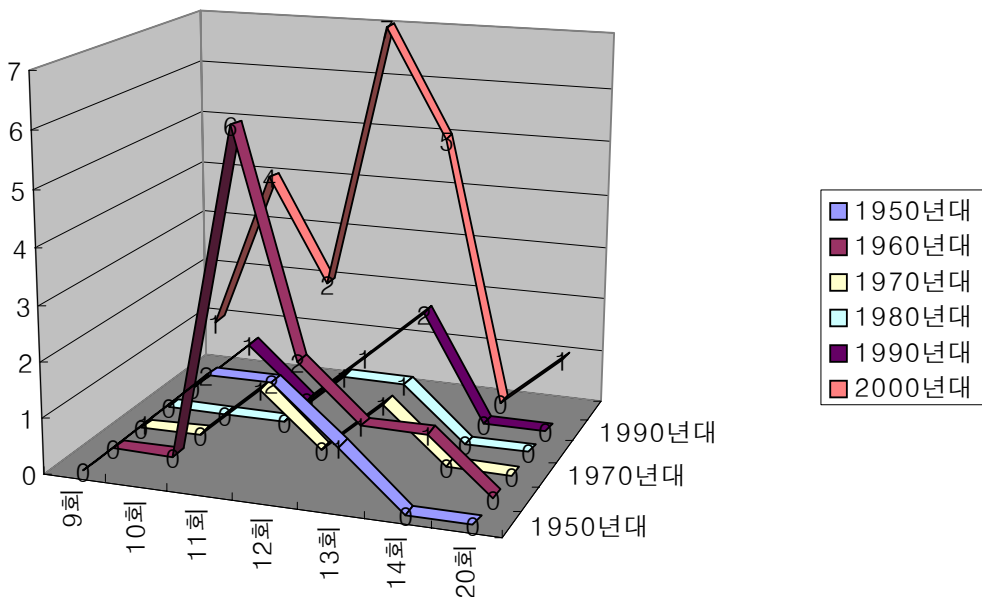


Fig. 8. TTC반복수(발생년도 별)

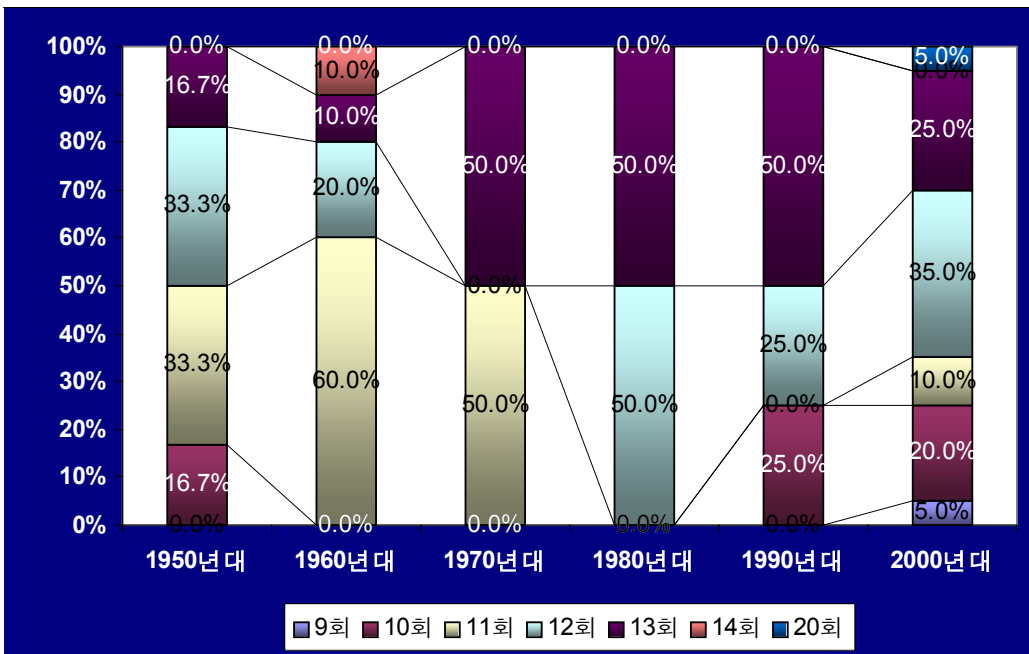
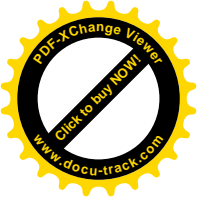


Fig. 9. TTC반복수 분포(발생년도 별)



내국인 44명을 출생지 기준으로 분석할 때, 수도권 및 기타(서울 경기 인천 및 강원 및 북한지역)은 12회가 3예(50%)로, 충청권은 12회가 4예(36.4%), 11회가 3예(27.3%)로, 영남권은 13회가 5예(35.7%), 11회가 4예(28.6%)로, 호남권은 10회, 11회, 12회, 13회가 각각 3예(23.1%) 씩 관찰되었다(Table 8, Fig. 10, Fig. 11).

Table 8. TTC반복수 및 빈도(출생지 별)

	9회	10회	11회	12회	13회	14회	20회	계
수도권 및 기타	0	0	1	3	1	0	1	6
충청권	0	2	3	4	2	0	0	11
영남권	1	1	4	3	5	0	0	14
호남권	0	3	3	3	3	1	0	13
	0.0%	0.0%	16.7%	50.0%	16.7%	0.0%	16.7%	100.0%
	0.0%	18.2%	27.3%	36.4%	18.2%	0.0%	0.0%	100.0%
	7.1%	7.1%	28.6%	21.4%	35.7%	0.0%	0.0%	100.0%
	0.0%	23.1%	23.1%	23.1%	23.1%	7.7%	0.0%	100.0%

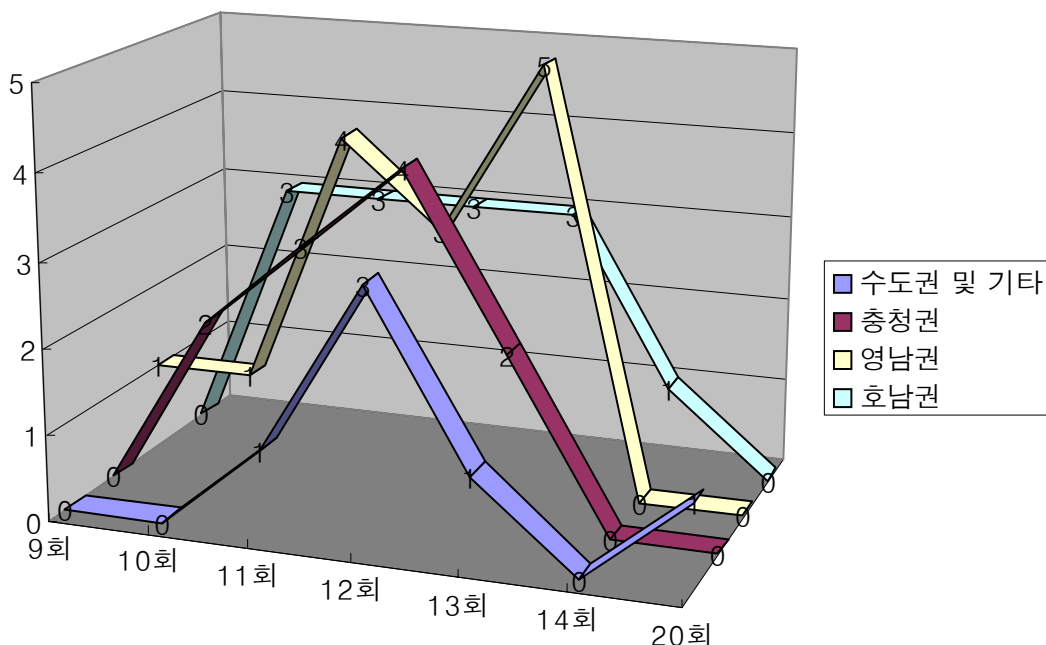
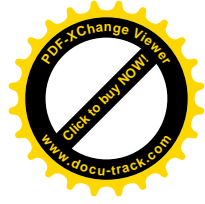


Fig. 10. TTC반복수(출생지 별)



한국에서 발견된 한센병 환자의 유전자 다형성에 따른 나균 유형 : 김종필, 조상래

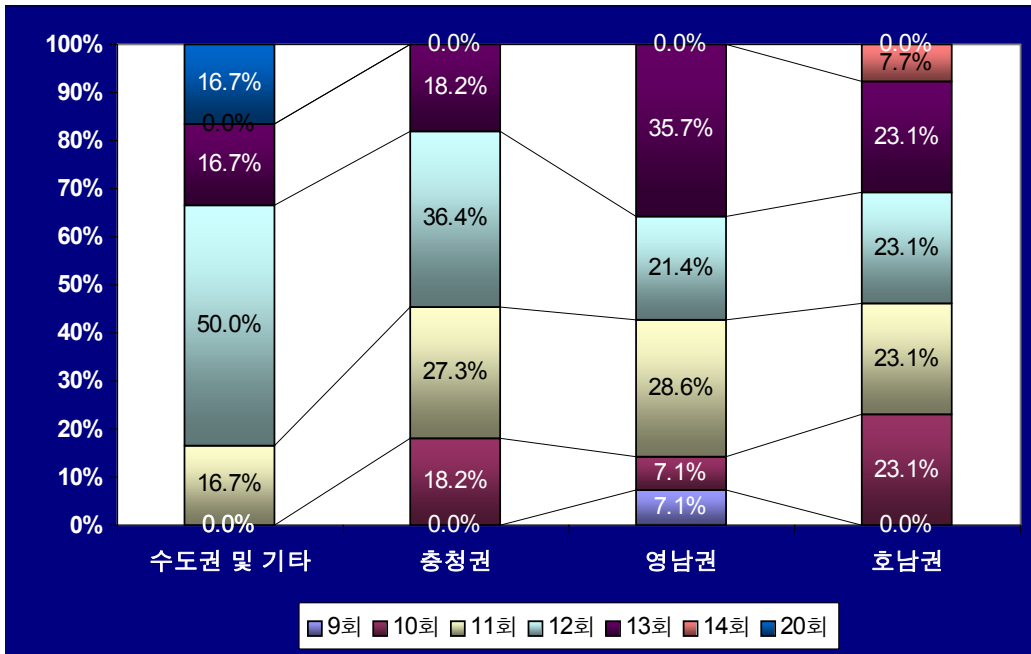


Fig. 11. TTC반복수 분포(출생지 별)

내국인 44명을 발견당시 거주지 기준으로 분석할 때, 수도권 및 기타(서울 경기 인천 및 강원)는 13회가 8예(30.8%), 11회 및 12회가 각각 7예(26.9%)로, 충청권

은 12회가 3예(50.0%)로, 영남권은 13회가 3예(50.0%)로, 호남권은 10회 및 12회가 각각 2예(33.3%) 씩 관찰되었다(Table 9, Fig.12, Fig. 13).

Table 9. TTC반복수 및 빈도(거주지 별)

	9회	10회	11회	12회	13회	14회	20회	계
수도권	1 3.8%	2 7.7%	7 26.9%	7 26.9%	8 30.8%	0 0.0%	1 3.8%	26 100.0%
충청권	0 0.0%	2 33.3%	1 16.7%	3 50.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	6 100.0%
영남권	0 0.0%	0 0.0%	2 33.3%	1 16.7%	3 50.0%	0 0.0%	0 0.0%	6 100.0%
호남권	0 0.0%	2 33.3%	1 16.7%	2 33.3%	0 0.0%	1 16.7%	0 0.0%	6 100.0%

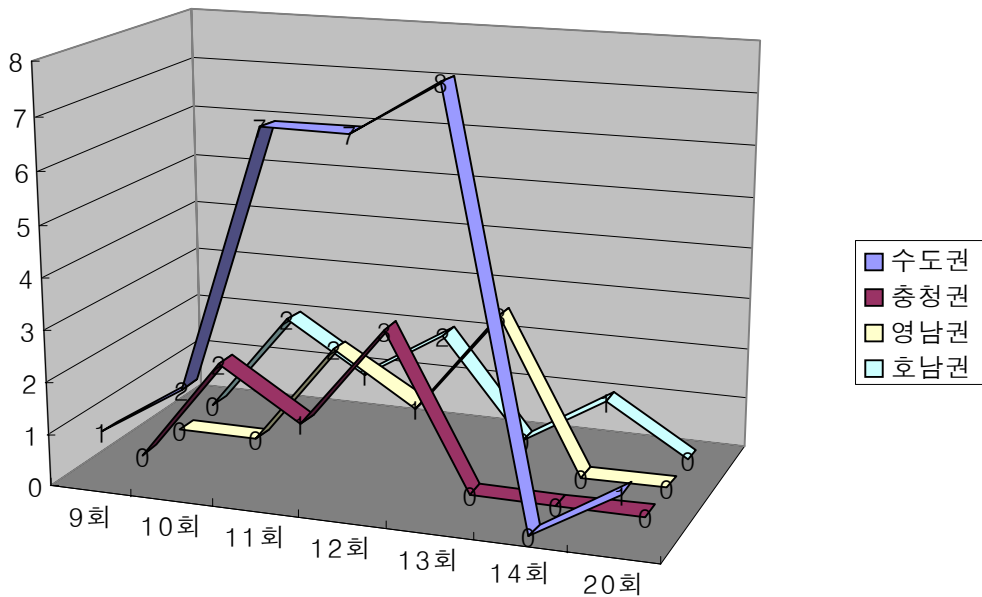
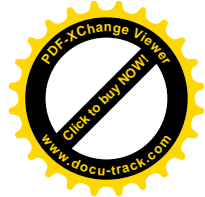
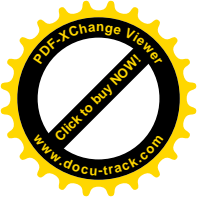


Fig. 12. TTC반복수(거주지 별)

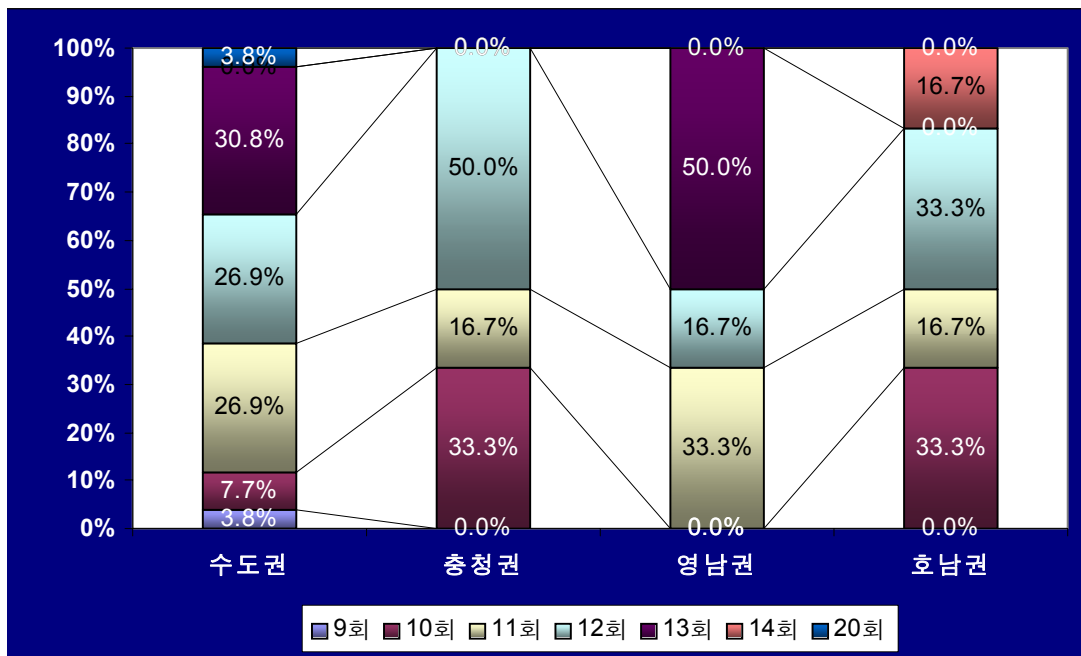
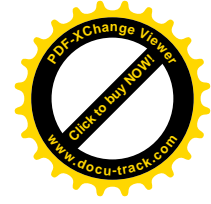
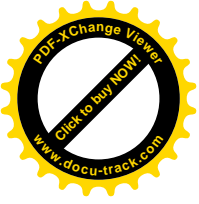


Fig. 13. TTC반복수 분포(거주지 별)



### 3. *rpoT* gene의 coding region 내 6bp (GACATC)의 tandem repeat 결과

전체 20예에서 Tandem repeats(GACATC) 수는 16예가 4회로, 4예에서 3회로 나타났다. 4회 경우는 전원 내국인이었으며, 3회로 나타난 4예 중 3명은 외국인에서 얻은 시료였으며, 1예는 내국인에서 얻은 시료였다. 3회로 나타난 내국인은 40세 남자로서 전남에서 출생하여 최근에는 경기도에서 거주하는 자로서 1976년 한센병이 발생하여 답손으로 간헐적으로 치료하던 중

2003년 재발된 예이고, 다른 한명은 76세 여자로서 2001년 발생한 신환자로서, 주로 충청지방에 거주하였으며, 두 사람 모두 외국인과의 밀접하게 접촉한 경험은 없었다. 기타 내국인 환자에서의 연령, 성별, 신환자 및 재발환자, 신환자의 발생 추정년도, 재발환자의 발생 추정년도, 재발환자의 과거 주거주지, 전체 환자의 최근 주거주지에 따른 Tandem repeats(GACATC) 수 결과는 특이사항이 관찰되지 않았다(Table 10-12, Fig. 14-16).

Table 10. GACATC반복수(전체)

반복수	빈도수
3회	10
4회	42
전체	52

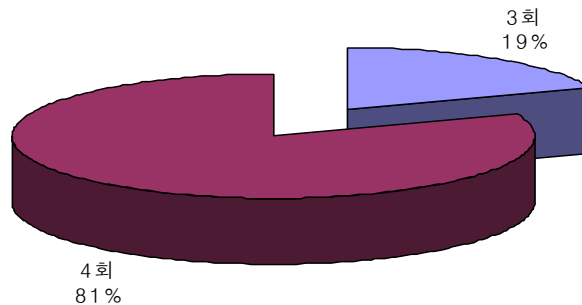


Fig. 14. GACATC반복수(전체)

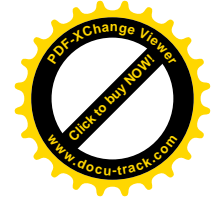
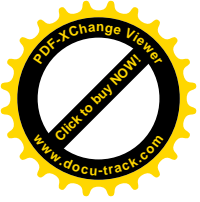


Table 11. GACATC반복수(내국인)

반복수	빈도수
3회	2
4회	42
전체	44

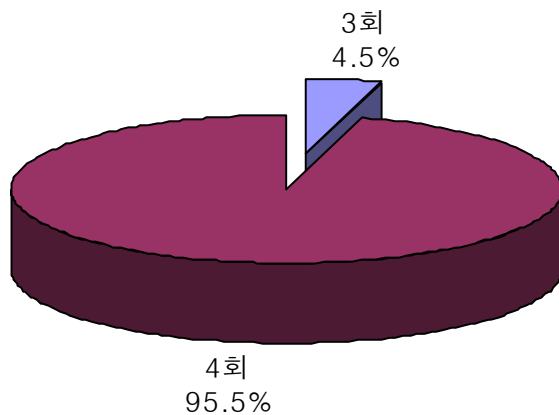
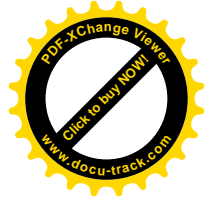
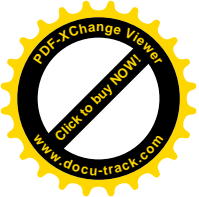


Fig. 15. GACATC반복수(내국인)

Table 12. GACATC반복수(외국인)

반복수	빈도수
3회	8
4회	0
전체	8



한국에서 발견된 한센병 환자의 유전자 다형성에 따른 나균 유형 : 김종필, 조상래

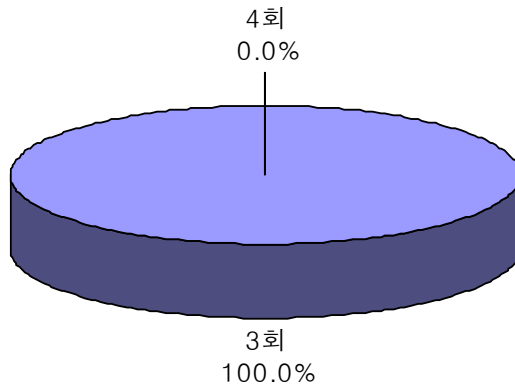


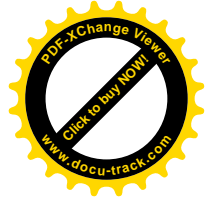
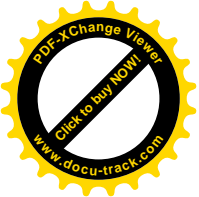
Fig. 16. GACATC반복수(외국인)

## 고 찰

2001년 Cole 등<sup>14)</sup>에 의해 나균(*Mycobacterium leprae*) 게놈 DNA의 전체 염기서열이 알려지고, 이를 기초로 중합효소연쇄반응(Polymerase Chain Reaction(PCR))을 이용한 유전자 다형(多型)에 기초하는 역학적 분석이 가능해졌다.

중합효소연쇄반응에 기초한 형별법은 한센병 감염원의 확인, 전파유형의 이해, 재발과 재감염의 구분 등의 역학적 연구의 중요한 의미를 갖는다. 감염증의 역학 해석을 행함에 따라 새로운 감염방지책을 강구하기 위해서는 그 감염원의 특성 또는 감염경로

의 해명이 필수 조건인바 그러기 위해서 개개의 감염 예로부터의 감염 균주를 분리하여 형별(型別)하는 일이 기본적인 수법이 된다. 그러기 위해서 많은 병원 미생물에 대하여 여러 가지 형별법이 개발되어 응용되어 왔으나, 나균은 유전자의 다양성이 극히 미약하여 타의 미생물에서 유용한 형별법으로 응용하는 것은 되지 않았다. 나균에 관해서도 반복배열을 증명하는 Restriction Fragment Polymorphism(RFLP; 제한 효소절편다형성 리폴립)에 의한 형별이 시도되었으나 나균주간의 다형성은 발견되지

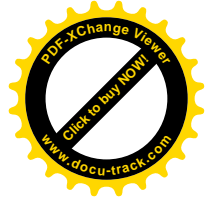
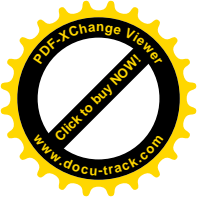


않은 바 이 방법에 의한 형별은 불가능하였다<sup>15,16</sup>. 그 이후 많은 실험이 실시되었으나 역학 해석에 응용될 만한 유전자 다형의 보고에는 미치지 못했다.

나균 유전자중에는 여러 염기 상에서 나타나는 반복배열이 확인되고 그 반복수(反復數)가 균주에 따라 상이(variable number tandem repeats: VNTRs: 가변성연쇄반복)함이 보고 되었다. 최근 short tandem repeat(STR)의 하나인 TTC배열의 반복수가 균주 간에 상이한 점<sup>16</sup>과 rpoT유전자 내에 다형성이 발견되어 나균은 2개의 유전자형으로 분류될 수 있음<sup>13</sup>이 보고 되었다. 이로 인하여 한센병에 관해서도 이러한 다형성을 이용한 나균 분리주의 형별과 역학 해석이 가능해졌다.

2000년 Shin<sup>12</sup> 등은 나균의 비코드 영역에서 short tandem repeat(STR)의 하나인 TTC의 반복서열 다양성을 보고하였는데, 이들에 의하면 알마딜로에서 배양된 나균으로 얻은 cosmid B2407에서는 TTC 반복수는 21회로 확인하였으며, 필리핀에서 다균나 환자 34명에서 실시한 연구에서는 10개에서 37개의 상이한 반복수가 관찰되었는데, 24회 및 25회가 가장 많이 발견되었으며, 14회, 15회, 20회, 21회, 28회 등의 순서로 발견되었다고 하였다. 우리나라에서는 2003년 김 등<sup>17</sup>에 의하면, 전체 20예(한국인 17예, 방글라데시, 태국, 필리핀 각 1예) 중 11회와 12회가 6예씩 가장 흔하게 관찰되었고, 13회 및 15회가 3예, 10회는 2예에서 관찰되었다. 10회의 경우는 2예 모두에서 외국인에서 얻은 시료이었고, 15회에서는 2예가 내국인에

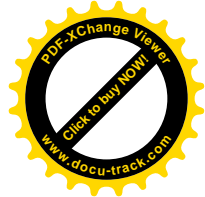
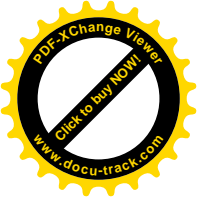
서, 1예가 외국인에서 얻은 시료이었다. Matsuoka M, 등(2004년)<sup>18</sup>에 의하면 전체 46예(일본인 8예, 한국인 1예, 태국인 1예, 인도네시아 36예)에서 일본인은 11회(3예), 9회(2예), 10회(2예), 16회(1예) 등이었고, 한국인은 13회(1예), 태국인은 14회(1예)로 조사되었고, 또한 인도네시아에서는 11회에서 19회까지의 다형성이 발견되었는데, 10회가 15예로 가장 많았으며, 13회(5예), 12회(4예), 8회, 9회, 14회, 15회(각각 2예), 11회, 16회, 18회, 29회(각각 1예) 등으로 조사되었다. 또한 5예의 가족 예에서 2가족 예에서 가족 구성원 간의 다른 반복수가 발견되었다고 보고하였다. 또한 Matsuoka M, 등(2005년)<sup>19</sup>에 의하면, 멕시코에서는 10회가 57%로, 페루에서는 10회와 35회가 각각 35%로, 파라과이에서는 10회가 36%로 가장 많았다고 보고하였다. Matsuoka M, 등(2004년)<sup>18</sup>의 발표를 보면 같은 가족에서 주거하고 있는 가족 간에 상이한 TTC 반복수를 보였는데 2조의 부친과 그 자식이 한센병인 예에서는 병변 부위에서 얻은 나균의 TTC 반복수를 비교 해본 결과 한 조에서는 모두가 10회였으나, 다른 한 조에서는 부친은 18회, 자식에서는 10회의 TTC 반복수를 보였다. 이는 이제까지 한센병이 환자, 특히 다균나 환자와의 지속적인 접촉이 그 감염의 원인이라고 알려졌고, 역학적 관찰 결과에서는 다균나 환자와의 주거내 접촉은 비접촉에 비하여 9배의 위험율이 있다는 보고도 있었다. 반대로 가족내 접촉이 감염의 원인이라고 한다면 동일 가족, 또는 특히 친자의 감염 예에 있어서



는 모두 동일한 형의 나균이 분리되어야 함에도 불구하고 그렇지 않은 결과가 나왔으므로 다른 감염원의 존재 가능성을 강력히 시사한다. 본 연구에서는 44명의 한국인에서 검출된 나균DNA시료에서 12회가 13예(29.5%)로 가장 흔하게 관찰되었고, 11회 및 13회가 11예(25.0%), 10회는 6예(13.6%) 등으로 관찰되었고, 외국인 8명에서는 10회가 2예(25.0%)로 가장 흔하게 관찰되었다. 이에 대한 역학적 유의성은 찾지 못했다.

*rpoT* gene을 이용한 나균의 또 다른 형별법이 소개되고 있으며, 이는 *rpoT* gene의 coding region 안에 존재하는 6bp(GACATC)의 tandem repeat 횟수의 차이를 응용한 것인데, Matsuoka 등<sup>13)</sup>은 nude Mouse 족저 내에서의 나균의 상이한 증식 속도에 착안하여 *rpoT*유전자 내의 배열에 상이한 2개의 유전자형의 존재를 발견하였는데, GACATC의 6염기서열 3개가 직렬하는 형과 4개가 직렬하는 형을 발견하였다. 또한 인도, 인도네시아, 네팔, 태국 등에서는 3개의 반복이, 한국과 일본에서는 4개의 반복이 관찰되었다고 보고하였다. 채 등<sup>20)</sup>은 67명의 한국인 환자와 2명의 외국인에서 실시한 *rpoT* gene의 coding region 안에 존재하는 6bp(GACATC)의 tandem repeat 수는 한국인 65명에서 4회가, 2명의 한국인과 2명의 외국인에서 3회가 나타났다고 보고하였다. 또한 2003년 김 등<sup>17)</sup>은 총 20예(한국인 17예, 방글라데시, 태국, 필리핀 각 1예)에서 GACATC 반복수는 16예가 4회로, 4예에서 3회로 나타났다. 4회 경우는 전원 한국인이었으며,

3회로 나타난 4예 중 3명은 외국인에서 얻은 시료였으며, 1예는 한국인에서 얻은 시료였으며, 예외적으로 3회로 나타난 한 명의 한국인에서 그 감염원이 외국에서 유입되었을 것으로 사료되는 역학적 의의는 발견하지 못하였다고 보고하였다. 또한 2005년 김 등<sup>21)</sup>들의 한국인 24예에 의하면 모두에서 4회로 나타났다. Matsuoka 등<sup>19)</sup>은 멕시코에서는 4회가, 페루와 파라과이에서는 3회가 주로 발견되었다고 보고하였다. 현재까지 보고된 *rpoT*유전자 내의 6염기 가변성연쇄반복(VNTRs)에 대한 다수 보고들의 두 가지 유형 간의 지리적 분포를 보면 우리나라 및 일본의 본토, 중국 동부에서는 4회 형이 다수로 발견되었고, 오끼나와, 동남아시아, 아메리카대륙의 일부에서는 거의 3회 형이 나타났다. 특이적인 유전자형의 미생물의 지리적 분포는 많은 감염증에 관하여 알려져 있으며 이는 과거의 인류이동에 따라 형성되어 졌다고 생각한다. Matsuoka 등<sup>22)</sup>은 특히 일본에서의 경우는 나균에 있어서도 현대의 일본인의 성립과정과 상관하여 두 가지 과정의 방법에 의하여 대륙으로부터 받아들였다고 추정한다. 오끼나와에 분포하는 3회 형 나균은 대만을 경유하여 일본으로 진입되고 한편으로는 일본의 본토에 분포한 4회 형 나균은 한반도를 경유하여 확산된 것으로 생각되고 이에 따라 4회 형이 한국에서도 다수 점유하고 있음이 설명 가능하다고 하였다. 또한 흥미로운 것은 북남미 대륙에 분포되어 있는 나균의 *rpoT*유전자형의 분포인데, 파라과이와 페루에서 얻은 나균의 대부분은 3회 형인 반면에 멕시코에서의 27예에서 25



예가 4회 형을 나타내고 있으므로 같은 대륙에 인접하고 있는 국가임에도 전혀 다른 분포를 나타내고 있다는 것이다. 이는 상이한 인류 그룹이 다른 경로를 통하여 대륙에 유입되었을 가능성이 있음을 암시한다. 이는 향후 인류학적인 연구 부분에서도 학술적 의미가 있음을 추정할 수 있다. 본 연구에서는 한국인 44명 중 2명을 제외한 42예에서 4회(95.5%)로 관찰되었고, 2예에서는 3회로 관찰되었는데, 이에 대한 역학적 유의점은 확인되지 않았다. 또한 외국인 8명에서는 전원이 3회로 관찰되었다.

해독된 나균 유전자의 검색결과 TTC 반복수의 다양성 및 *rpoT* 유전자 내의 6염기 가변성연쇄반복(VNTRs) 이외에도 나균 유전자중에는 여러 가지 반복배열이 존재한다는 것이 알려졌다<sup>23,24</sup>. 균주 간의 다양성이 기존 TTC 유전자형에서의 형별법보다 새로이 상세한 역학해석 수법이 개발될 것이라고 일부 학자들은 생각하고 있는데, 이에 따라 보다 정확한 전염원, 감염경로, 감염양식의 해석, 재발과 재감염의 구분 등의 검토가 이루어질 것으로 기대된다. 결과적으로 이를 통한 좀더 세분화된 자료 분석을 가능하게 됨으로써 향후 한센병 역학연구에 보다 많은 진전이 있을 것으로 기대된다.

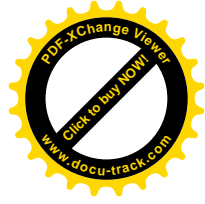
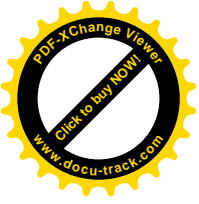
TTC repeat는 *rpoT* gene의 6bp(GACATC)의 tandem repeat에 비해 좀더 다양한 반복 횟수를 보여줌으로 역학적 해석에 응용가능성이 좀더 높다고 할 수 있다. 이는 균의 전파에 관한 해석에 따라 유행지역에서의 다수 주민에의 감염, 상이한 유전자형의 나균의 분포의 실태를 확인할 수 있었으며, 이러한 성과로 밀접한 접촉에 의한 한

센병의 감염, 즉, 감염원에 관하여 생각되어오던 개념을 재고할 수도 있을 수 있음을 암시하며, 이는 향후 한센병 대책 상 중요한 의미를 부여한다고 생각할 수 있다.

한편 6bp(GACATC)의 tandem repeat은 현재까지의 보고들에 의하면 적어도 한국과 일본과 동남아 간의 확연한 차이를 보이는 다는 장점을 가지고 있다. 이는 동남아를 중심으로 한 이주근로자의 수가 증가하고 있는 우리나라에서 한센병의 역학적 해석에 큰 도움이 될 것이다.

또한 지금 알려진 유전자 다형의 몇 가지 다형성을 나타내는 부위의 존재의 가능성이 시사되어 있어 금후 이들을 인용 일층 자세한 한센병의 역학해석이 이루어져 근본적인 한센병 대책의 구축을 위한 성과가 얻어질 것으로 기대한다.

이미 저유병 국가에 진입한 우리나라에서는 신환자와 재발환자의 대한 역학적 해석에 어려움이 있고, 산업구조의 개편 및 세계화라는 경제사회학적 변화로 외국인의 국내유입이 늘어가는 최근 추세에서 한센병의 역학적 해석 및 연구에 분자생물학적 지식에 기반을 둔 PCR에 기초한 한센병 진단 및 나균 유전자 다형성에 대한 연구는 특히 2가지 이상의 상이한 다형성을 함께 분석함이 보다 많은 해석을 위한 자료를 얻을 수 있어 매우 유용하게 사용할 수 있다고 사료되며, 이에 좀더 많은 연구가 필요하다고 사료된다.



## 결 론

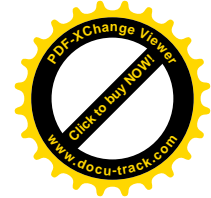
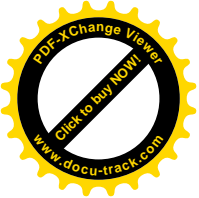
최근 한국한센복지협회 연구원에서 진단된 한센병 환자 52명의 생검 조직시료에서 얻은 나균의 DNA 중 TTC 반복 수 및 GACATC 반복 수에 대해 함께 확인하여 그 아래와 같은 결과를 얻어 보고하고자 한다.

1. TTC 반복 수는 한국인 44명에서 12회가 13예(29.5%)로 가장 흔하게 관찰되었고, 11회 및 13회가 11예(25.0%), 10회는 6예(13.6%)에서 관찰되었다.
2. Tandem repeats(GACATC) 수는 외국인 8명을 포함한 전체 52예에서 42예가 4회로, 10예에서 3회로 나타났다. 4회 경우는 전원 내국인이었으며, 3회로 나타난 10예 중 8명은 외국인에서 얻은 시료였으며, 2예는 한국인에서 얻은 시료였다.

## 참고문헌

1. 한국한센복지협회: 한센병 관리사업 현황 및 주요 지표. 한국한센복지협회 2007
2. WHO : [http://www.who.int/lep/situation/new\\_cases/en/index.html](http://www.who.int/lep/situation/new_cases/en/index.html)
3. WHO : <http://www.who.int/lep/situation/prevalence/en/index.html>
4. Lockwood D.N.J. and Reid A.J.C.: The diagnosis of leprosy is delayed in the United Kingdom. Q J Med 2001; 94: 207-212

5. Da Silva Souza C, Bacha JT.: Delayed diagnosis of leprosy and the potential role of educational activities in Brazil. Lepr Rev. 2003 74(3):249-58.
6. Style.: Early diagnosis and treatment of leprosy in the United States. Alec American Family Physician: 7/1/1995
7. Andrea K, Boggild, Jason D. at al.: Leprosy in Toronto: an analysis of 184 imported cases. CMAJ.2004. J6:170(1): 5559
8. Flageul B.: Epidemiological survey of leprosy in metropolitan France from 1995 to 1998. Annales de dermatologie et de vnrologie 2001 128: 17-20
9. Taylor R, King K, Vodicka P, at al.: .Screening for leprosy in immigrants-a decision analysis model. Lepr Rev. 2003 74(3):240-248.
10. WHO: Leprosy: Overview & Epidemiological Review in WHO Western Pacific Region 2001, 2002
11. 김종필, 오재철, 오성공, 등: 한센병 발견을 위한 외국인근로자 건강검진사업 결과(1). 대한나학회지 2001 34(2): 59-69,
12. Yoochul Shin, Hyejon Lee, Hyeyoung Lee et al: Variable Number of TTC Repeats in Mycobacterium leprae DNA form Leprosy Patients and Use in Strain Differentiation. J Clin Microbiol 2000 38:4535-4538



13. Matsuoka M, Maeda S, Kai M et al: Mycobacterium leprae typing by genomic diversity and global distribution of genotype. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2000 68:121-128
14. Cole et al : Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature*. 2001;22:409(6823):1007-1011.
15. Clark-Curtiss JE, Walsh GP : Conservation of genomic sequences among isolates of Mycobacterium leprae. *Bacteriol*.1989 171(9): 4844-4851.
16. Williams DL, Gillis TP, Portaels F.: Geographically distinct isolates of Mycobacterium leprae exhibit no genotypic diversity by restriction fragment-length polymorphism analysis. *Mol Microbiol*. 1990 4(10):1653-1659.
17. Kim JP, Ko YH: The Study of Epidemiological Investigation of leprosy by Using Polymerase Chain Reaction *Korean Leprosy Bulletin* 36:2 31-39 2003
18. Matsuoka M, et al. :Genotyping of Mycobacterium leprae on the Basis of the Polymorphism of TTC Repeats for Analysis of Leprosy. *J Clin Microbiol*2004 42:741-745
19. Matsuoka M, et al : Polymorphism in the rpoT gene in Mycobacterium leprae isolated obtained from Latin American countries and its possible correlation with the spread of leprosy *FEMS* 2005 243:311-315
20. Chae GT, Lee SB, TJ Kang TJ : Typing of clinical isolate of Mycobacterium leprae and their distribution in Korea. *Lepr Rev* 2002 73:41-46
21. Kim JP, Ko YH: The Review of Epidemiological Investigation of Leprosy by Using Polymerase Chain Reaction. *Korean Leprosy Bulletin* 2005 38:1 15-24
22. Matsuoka M, Zhang L: Molecular epidemiology of the leprosy. *Jpn. J. Leprosy* 2004, 73:7-14
23. Groathouse NA, et al:Multiple polymorphic loci for molecular typing of strains of Mycobacterium leprae. *J Clin Microbiol*. 2004 ;42(4):1666-1672
24. Truman R et al: Genotypic variation and stability of four variable-number tandem repeats and their suitability for discriminating strains of Mycobacterium leprae. *J Clin Microbiol*. 2004 ;42(6):2558-2565