

최근 5년간의 재발 한센병 환자에 대한 조사

한센병연구원, 한국한센복지협회

김 종 필

- Abstract -

The summary of recent relapse leprosy cases in Korea(2003~2007)

Jong-Pill Kim

Institute for Leprosy Research, Korean Hansen Welfare Association

Relapse may occur the poor killing of *M.leprae* due to inadequate treatment in early onset relapse, and persisting *M.leprae* and drug resistance mutants in late onset relapse. The relapse of leprosy after the release from treatment(RFT) has profound implications for the public Hansen program including case management, compliance, disease transmission and control. For the understanding of recent characteristics of the leprosy relapse in Korea, we are summarized and reported the epidemiological factors.

23 relapse cases were reported in Korea from 2003 to 2007. Among 23 cases, 18 cases were the lepromatous type, and 3 cases were the tuberculoid type. The mean duration of past treatment was 16.4 years, and the mean interval to relapse was 28.5 years.

Key Words : Leprosy, Relapse.

서 론

재발률은 한센병에 대한 치료 효과 평가에 대한 유일하며 중요한 지표이다.¹⁾ 치료 중지 후 재발은 질병의 관리 및 전파 등 한센병 사업 전개에 깊은 영향을 준다. 이는 나균의 불충분한 제압, 휴면균, 약제내성 균주 등에 발생한다.²⁾

우리나라는 한센병 문제를 전염병 관리 측면에서 보면, 세계보건기구가 제시한 지역사회보건학적 의미의 한센병 퇴치사업 목표치를 이미 달성하였으며, 2007년 신환자는 12명으로 점차 감소하고 있다. 그러나 재발환자는 매해 3-4명씩 보고되고 있다.³⁾

이에 우리나라의 최근 5년간 한센사업자료실에 보고된 재발환자의 역학적 특성을 조사하고 답손 단독요법 및 복합화학요법 치료 후 재발에 대한 문헌을 고찰하여 보고자 한다.

재료 및 방법

2003년부터 2007년까지 한센사업자료실에 재발로 보고된 환자들을 대상으로 조사를 하였다. 각 자료에 대해 통계처리하여 분석하였다.

결 과

2003년부터 2007년까지 한센사업자료실에 재발로 보고된 환자들은 총 21명으로 조사되었다. 이중 남자는 16명, 여자는 5명이고, L형이 18명, T형이 3명이며, 답손 단독요법만 실시한 경우가 16명, 답손 단독요법과 함께 불충분한 복합화학요법을 실시한 경우가 5명이었다. 전체 재발환자의 평균나이는 59.7세(중앙값 61세), 평균 치료기간은 16.4년(중앙값 16년), 치료 종료 후 재발 시까지의 기간은 평균 28.5년(중앙값 28년)으로 조사되었다.

남자 16명의 평균나이는 59.8세(중앙값 60.5세), 평균 치료기간은 15.4년(중앙값 15년), 치료 종료 후 재발 시까지의 기간은 평균 28.6년(중앙값 28.5년)으로 조사되었다. 여자 5명의 평균나이는 59세(중앙값 61세), 평균 치료기간은 19.6년(중앙값 17년), 치료 종료 후 재발 시까지의 기간은 평균 28.2년(중앙값 28년)으로 조사되었다. 남자와 여자 간의 평균 나이, 투약기간, 치료 종료 후 재발 시까지의 기간 모두에서 통계적 유의성은 없었다. (Table. 1.)

* 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

Table. 1. 남자와 여자 간의 평균 나이, 투약기간, 치료 종료후 재발 시까지의 기간 비교

나이 t-검정: 등분산 가정 두 집단	치료기간		재발기간			
	남	여	남	여	남	여
평균	59.875	59	15.375	19.6	28.5625	28.2
분산	39.98333	17.5	93.05	164.8	109.8625	19.7
관측수	16	5	16	5	16	5
공동(Pooled) 분산	35.25		108.1553		90.88092	
가설 평균차	0		0		0	
자유도	19		19		19	
t 통계량	0.28765		-0.79294		0.074218	
P(T<=t) 단측 검정	0.388364		0.218803		0.470807	
t 기각치 단측 검정	1.729133		1.729133		1.729133	
P(T<=t) 양측 검정	0.776729		0.437605		0.941613	
t 기각치 양측 검정	2.093024		2.093024		2.093024	

L형 환자 18명의 평균나이는 59.9세(중앙값 60.5세), 평균 치료기간은 16.6년(중앙값 16년), 치료 종료후 재발 시까지의 기간은 평균 29.3년(중앙값 28.5년)으로 조사되었다. T형 환자 3명의 평균나이는 58.3세(중앙값 62세), 평균 치료기간은

15.3년(중앙값 10년), 치료 종료후 재발 시까지의 기간은 평균 23.7년(중앙값 22년)으로 조사되었다. L형과 T형 환자 간의 평균 나이, 투약기간, 치료 종료후 재발 시까지의 기간 모두에서 통계적 유의성은 없었다.(Table. 2.)

Table. 2. L형과 T형 환자 간의 평균 나이, 투약기간, 치료 종료후 재발 시까지의 기간 비교

나이	치료기간		재발기간			
	L	T	L	T		
t-검정: 등분산 가정 두 집단			t-검정: 등분산 가정 두 집단	t-검정: 등분산 가정 두 집단		
평균	59.88889	58.33333	16.55556	15.33333	29.27778	23.66667
분산	31.39869	66.33333	95.6732	246.3333	85.97712	92.33333
관측수	18	3	18	3	18	3
공동(Pooled) 분산	35.07602		111.5322		86.6462	
가설 평균차	0		0		0	
자유도	19		19		19	
t 통계량	0.42118		0.185583		0.966632	
P(T<=t) 단측 검정	0.339175		0.427369		0.172936	
t 기각치 단측 검정	1.729133		1.729133		1.729133	
P(T<=t) 양측 검정	0.67835		0.854739		0.345872	
t 기각치 양측 검정	2.093024		2.093024		2.093024	

답손 단독요법만 실시한 경우가 16명의 평균나이는 59.7세(중앙값 60.5세), 평균 치료기간은 16.0년(중앙값 16년), 치료 종료후 재발 시까지의 기간은 평균 29.7년(중앙값 30년)으로 조사되었다. 답손 단독 요법과 함께 불충분한 복합화학요법을 실시한 경우가 5명의 평균나이는 59.6세(중앙값 61세), 평균 치료기간은 17.6년(중앙

값 14년), 치료 종료후 재발 시까지의 기간은 평균 24.6년(중앙값 25년)으로 조사되었다. 답손 단독요법 만 실시한 경우와 답손 단독요법과 함께 불충분한 복합화학요법을 실시한 경우 간의 평균 나이, 투약 기간, 치료 종료후 재발 시까지의 기간 모두에서 통계적 유의성은 없었다.(Table. 3.)

Table. 3. 답손 단독요법 만 실시한 경우와 답손 단독요법과 함께 불충분한 복합화학요법을 실시한 경우 간의 평균 나이, 투약기간, 치료 종료후 재발 시까지의 기간 비교

나이
t-검정: 등분산 가정 두 집단

치료기간
t-검정: 등분산 가정 두 집단

재발기간
t-검정: 등분산 가정 두 집단

	DDS	DDS/MDT	DDS	DDS/MDT	DDS	DDS/MDT
평균	59.6875	59.6	16	17.6	29.6875	24.6
분산	38.62917	23.3	100.6667	150.8	74.62917	127.3
관측수	16	5	16	5	16	5
공동(Pooled) 분산	35.40197		111.2211		85.71776	
가설 평균차	0		0		0	
자유도	19		19		19	
t 통계량	0.028703		-0.29612		1.072517	
P(T<=t) 단측 검정	0.4887		0.385177		0.148461	
t 기각치 단측 검정	1.729133		1.729133		1.729133	
P(T<=t) 양측 검정	0.977401		0.770354		0.296922	
t 기각치 양측 검정	2.093024		2.093024		2.093024	

치료방법에 관계없이 투약기간, 치료 종료후 재발 시까지의 기간이 회귀분석에서 F값이 0.441049이고, 투약기간의 P값이 0.441049로 0.01보다 커서 양자 간의 관계는 없는 것으로 판단되었다.(Table. 4.)

Table. 4. 치료 종료후 재발 시까지의 기간 이 회귀분석

회귀분석 통계량	
다중 상관계수	0.177654
결정계수	0.031561
조정된 결정계수	-0.01941
표준 오차	9.382864
관측수	21

분산 분석

	자유도	제곱합	제곱 평균	F 비	유의한 F
회귀	1	54.5135	54.5135	0.619203	0.441049
잔차	19	1672.725	88.03814		
계	20	1727.238			

	계수	표준 오차	t 통계량	P-값	하위 95%	상위 95%
재발기간	25.85124	3.914088	6.604666	2.55E-06	17.65896	34.04352
투약기간	0.160244	0.203641	0.786895	0.441049	-0.26598	0.58647

고 찰

Pattyn²⁾ 등은 재발의 발생을 두가지 경우로 설명하였다. 조기에 재발하는 경우는 적절하지 못한 치료에 의한 나균의 불충분한 제압으로, 비교적 만기에 재발한 경우는 휴면균이나 약제내성 균주가 관여하는 것으로 사료하였다. THELEP⁴⁾에 의하면 전체 환자의 약 9%에서 치료약제나 치료 기간에 관계되지 않은 휴면상태의 나균이 발견되었다고 하였다. 재발률은 한센병에 대한 복합화학요법의 효과에 대한 유일하며 중요한 지표이다¹⁾. 그러나 재발율의 측정 은 치료 중지 후 7년에서 15년 간 추적 관찰 하여야 하고, 기타 다양한 요인들에 의해 매우 어렵다.⁵⁾ Waters⁶⁾ 등은 7-10년의 추적관찰이 다균나 환자의 재발을 평가하기 위해서 필요하다고 보고하였다.

치료 중 또는 치료 후 재발의 원인으로 답손 내성균주가 알려져 있다.⁷⁾ 답손 내성균주는 필리핀⁸⁾에서는 1975년 3.6%에서 1988년~1992년 52.7%로 증가하고 있다고 알려졌고, 중국에서도 비슷한 보고⁹⁾(1989년 44%)가 있었다. 보고된 바에 의하면 답손 치료 중지 후 재발률은 결핵 양형에서는 1-17%, 나종형에서는 2-30%로 다양하다.¹⁰⁻¹²⁾ 홍콩¹³⁾에서는 1970년에서 2004년 사이에 답손단독요법을 시행한 환자들 중 87명의 재발 환자를 발견하였는데, 치료 중지한 31명(47.7%)(재발율 0.08/100 person-year), 치료 중인 45명(69.2%)(재발율 0.12/100 person-year)이었다. 답손에 대한 재발율은 8.3%(0.20/100 person-year)이었다. 남녀비는 2.9:1이었다. 치료 중지 후 재발 간의 기간은 평균 5.8년(8-42년, 26년 중앙값)이고 답손 치

료 기간은 평균 15.6년(5-46년, 12년 중앙값)이었다.

복합화학요법의 재발률은 1%에서 17.6%로 다양하며, 다균나 환자에서 최소한 2년 또는 피부도발검사 상균 음전환 시 까지 치료한 경우에는 재발율이 1% 이하로 낮게도 보고되었다.¹⁴⁻¹⁸⁾ 또한 몇몇 연구에서 최초 세균지수가 높은 환자들에서 WHO 권장 치료법(고정치료기간치료법)을 실시한 경우에서 재발의 위험도가 높고 알려져 있다.^{19,20)} Shetty²¹⁾ 등의 52명의 재발환자에 대한 보고에 의하면 재발환자 52명 중 24명(46%)은 피부도발검사 상 음전환 될 때까지 치료한 경우이었고, 28명(54%)은 WHO 권장 치료법(고정치료기간법: 6명: 12개월, 11명: 24개월, 11명 리팜피신 및 오프록사신)으로 치료받았으며, 평균재발 기간은 2년에서 15년으로 균 음전환 될 때까지 치료한 경우가 9.6년, WHO 권장 치료법 중 24개월 치료한 경우가 6.8년, 12개월 치료한 경우가 6.8년, 리팜피신 및 오프록사신으로 치료한 경우가 6.2년 순으로 관찰되었다.

본 조사에서 남녀, 병형, 치료유형, 치료기간 등에서 모두 치료 종료후 재발 시까지의 평균 기간이 28.5년으로 길게 나타난 것을 확인하였는데, 이는 Pattyn²⁾ 등이 언급한 휴면균이나 억제내성 균주가 관여하는 것으로 사료된다. 한센사업자료실에 의하면 2008년 3월 말까지 보고된 우리나라 전체 누적 한센사업대상자는 34134명으로 남자가 20460명, 여자가 13360명, 불명이 314명이다. 이들에서 남녀간의 성비는 1.53:1

이다. 이번에 조사한 최근 5년간(2002년-2007년)의 보고된 재발환자는 총 21명으로 남자 16명, 여자 5명으로 이들의 성비는 3.2:1로 그간의 누적 대상자의 성비와 큰 차이를 보인다. 이는 홍콩¹³⁾에서의 남녀비는 2.9:1와 유사한 것으로 사료된다. 이들 그간의 누적자료를 분모로 재발비를 산출하면 남자는 0.000782, 여자는 0.000374로 남자가 약 2배 정도 높게 나타남을 확인할 수 있었다. 향후 이러한 관찰 결과에 대한 추가적인 연구와 분석이 요할 것으로 사료된다.

결 론

2003년부터 2007년까지 한센사업자료실에 재발로 보고된 환자들은 총 21명으로 조사하였다. 이중 남자는 16명, 여자 5명이고, L형이 18명, T형이 3명이며, 답손 단독요법만 실시한 경우가 16명, 답손 단독요법과 함께 불충분한 복합화학요법을 실시한 경우가 5명이었다. 전체 재발환자의 평균나이는 59.7세(중앙값 61세), 평균 치료기간은 16.4년(중앙값 16년), 치료 종료후 재발 시까지의 기간은 평균 28.5년(중앙값 28년)으로 조사되었다. 남녀, 병형, 치료유형 간의 재발연령, 치료기간, 치료 종료후 재발 시까지의 기간의 통계적 유의점은 발견할 수 없었다.

참고문헌

1. WHO : Risk of relapse in leprosy. WHO/CTD/LEP/94.1 WHO Geneva 1994.
2. Pattyn SR, Groenen G, Bourland J, et al: The incubation time of relapses after treatment of multibacillary leprosy with rifampicin containing regimens. *Eur J Epidemiol.* 1988 4:231-4.
3. 한국한센복지협회: 한센병 관리사업 현황 및 주요 지표. 한국한센복지협회 2008.
4. THELEP: Persisting Mycobacterium leprae among THELEP trial patients in Bamako and Chingleput. Subcommittee on Clinical Trials of the Chemotherapy of Leprosy (THELEP) Scientific Working Group of the UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. *Lepr Rev.* 1987 58(4):325-37.
5. Waters MF: Relapse following various types of multidrug therapy in multibacillary leprosy. *Lepr Rev.* 1995 66(1):1-9.
6. Waters MF, Rees RJ, McDougall AC, et al: Ten years of dapsone in lepromatous leprosy: clinical, bacteriological and histological assessment and the finding of viable leprosy bacilli. *Lepr Rev.* 1974 45(4):288-98.
7. Noordeen SK.: Elimination of leprosy as a public health problem: progress and prospects. *Bull World Health Organ.* 1995 73(1):1-6.
8. de la Cruz EC, Cellona RV, Balagon MV, et al: Primary dapsone-resistant leprosy in Cebu, Philippines: cause for concern. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1996 64(3):253-6.
9. Chen JK, Wang SY, Hou YH, et al: Primary dapsone resistance in China. *Lepr Rev* 1989 60:263-6.
10. Davey TF: "Release from control" in leprosy. *Lepr Rev* 1978 49:195-202.
11. Touw-Langendijk EM, Naafs B: Relapses in leprosy after release from control. *Lepr Rev.* 1979 50:123-7.
12. Waters MF, Rees RJ, Laing AB, et al: The rate of relapse in lepromatous leprosy following completion of twenty years of supervised sulphone therapy. *Lepr Rev.* 1986 57:101-9.
13. Ho CK, Lo KK.: Epidemiology of leprosy and response to treatment in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2006 12(3):174-9.
14. Waters MF: Relapse following various types of multidrug therapy in multibacillary leprosy. *Lepr Rev.* 1995 66:1-9.

15. Jamet P, Ji B: Relapses in multibacillary leprosy patients after stopping treatment with rifampin-containing combined regimens. Marchoux Chemotherapy Study Group. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1992 60:525-35.
16. Chopra NK, Agarwal JS, Pandya PG: Impact of multidrug therapy on leprosy in Baroda district (Gujarat). *Indian J Lepr.* 1989 61:179-89.
17. Cellona RV, Balagon MF, dela Cruz EC, et al: Long-term efficacy of 2 year WHO multiple drug therapy (MDT) in multibacillary (MB) leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2003 71:308-19.
18. Becx-Bleumink M: Relapses in leprosy patients after release from dapsone monotherapy: experience in the leprosy control program of the all Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1992 60:161-72.
19. Girdhar BK, Girdhar A, Kumar A.: Relapses in multibacillary leprosy patients: effect of length of therapy. *Lepr Rev.* 2000 Jun: 71(2):144-53.
20. Jamet P, Ji B.: Relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. Marchoux Chemotherapy Study Group. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1995 Jun:63(2): 195-201.
21. Shetty VP, Wakade AV, Ghate SD et al: Clinical, histopathological and bacteriological study of 52 referral MB cases relapsing after MDT. *Lepr Rev.* 2005 Sep:76(3): 241-52.