

한센병 족저궤양 예측요인(I)

한국한센복지협회 연구원

김종필, 김연실

大韓癩學會誌 第41卷 第2號 2008 別冊

Korean Leprosy Bulletin,
Vol. 41, No. 2, December, 2008

한센병 족저궤양 예측요인(I)

한국한센복지협회 연구원

김종필*, 김연실

- Abstract -

The possible predicting factor of the plantar ulcer in patients with leprosy

Jong-Pill Kim, M.D*., Yeon-Sil Kim, M.D.

Institute for Leprosy Research, Korean Hansen Welfare Association

TOBJECTS

Leprosy is a chronic infection principally affecting the skin and peripheral nerves caused by the obligate intracellular organism *Mycobacterium leprae*. Complications secondary to the neuropathy can result in deformity and disability. The plantar ulcer is the commonest complication in leprosy. And the plantar pressure is important factors developing plantar ulcer. So the author is studied about the possible predicting factor of the plantar ulcer in patients with leprosy.

SUBJECTS AND METHOD

Subjects included 100 leprosy patients, divided two groups according to the recent plantar ulcer history. The author analyzed the relations between that significant factors and various factors (PGL-I titer, sensory level).

RESULTS

The correlations between the PGL-I antibody titer(Spearman's $\rho=0.215$, $p=0.048$) and PGL-I antibody group(Spearman's $\rho=0.215$, $p=0.045$) and the recent plantar ulcer history were found.

CONCLUSION

The author ascertained that the PGL-I antibody titer and PGL-I antibody group PGL-I antibody titer would be the possible tool for predicting the plantar ulcer of the Hansen disease program.

Key words : leprosy, plantar ulcer, PGL-I antibody titer

I. 서론

최근 세계적으로 감염병으로서의 한센병에 대한 관리는 성공적으로 수행되고 있다고 평가 받고 있으나¹⁾, 장애의 발생은 단기적인 보건문제가 아닌 장기적인 복지문제로 인식되고 있고, 장애를 남기는 한센병의 특성으로 인하여 한센병 사업에서 장애예방 사업에 대한 관심이 커지고 있다²⁻⁸⁾. 한센병은 사회적 편견이 심한 질환으로 아직도 그 편견이 상존하며, 그 편견의 일부는 병 발생 후 나타날 수 있는 여러 신체적 기형과 장애 때문이다^{9,10)}. 이러한 신체적 기형과 장애는 나균에 의한 신경조직 손상에 의해 시작된다¹¹⁾. 이로 인하여 다양한 장애가 남는데, 그 중 족저궤양(plantar ulcer)은 한센병에서 흔하게 나타나는 합병증으로 족부 장애의 가장 중요한 원인이다¹²⁾.

한센병에 의한 신경손상을 가늠하기 위해 보편적으로 사용되는 감각검사 방법으로는 Semmes-Weinstein Monofilaments법이 있다¹⁶⁾. 또한 한센병에서의 세균 부하에 대한 표식자로서 특정 항체값을 이용할 수 있는데, 항체를 검출하는 검사는 치료방침을 정하기 위한 나균의 분류, 재발의 위험도, 접촉자의 한센병 발생 위험도를 알아보기 위해 사용할 수 있다. 오늘날 가장 널리 사

용되고 있는 항원은 나균의 Phenolic glycolipid I(이하 PGL-I)이고¹⁷⁾, 최근 장애 정도와 침범한 신경 수와 PGL-I 항체값 양성율과의 연관성에 대한 연구가 있다¹⁸⁾.

이에 한센병 족저궤양 예측요인으로서의 현장에서 사용할 수 있는 요인들을 찾아 보고자 한센병 환자에서의 족저궤양 병력과 감각 유무 및 PGL-I항체 간의 관계에 대해 조사하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

이학적 검사, 피부도말검사(진피 내 조직액 AFB염색 후 나균 확인), 조직검사 등으로 한센병으로 확진을 받고 치료 중인 환자 중에서 족저궤양 병력 유무(최근 5년 내 병력)에 따라 두 집단으로 나누어 연구를 실시하였다. 대상자들은 한센병연구원에서 1995년 이후 확진 받은 한센병 환자들의 병력기록지를 근거로 족저궤양 병력이 있는 집단 50명, 족저궤양 병력이 없는 집단 50명을 선정하였다.

2. 방법

(1) Semmes-Weinstein monofilament 검사

한센병의 말초신경병증의 증상에 대한 평가를 위해 Semmes-Weinstein monofilament를 이용한 족저 감각이상 양상을 조사하였다. 감각이상의 양상은 족부의 5부위에 Semmes-

* 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

Weinstein monofilament 1gm, 7.5gm, 10gm 3종류로 측정하여 감각소실의 정도를 평가하였다(Fig. 1). 5부위 중 모든 부위에서 감각이 없는 경우를 감각소실로 구분하였으며¹⁹⁾, 5부위를 3종류의 monofilament로 검사하여 감각을 느끼기 시작한 monofilament의 측정값의 모두를 합한 값을 감각 점수(sensory score, 이하 sensory_sc)로 하였다. Semmes-Weinstein monofilament 10gm에도 감각을 느끼지 못하는 경우는 11로 평가하여, 5곳 모두에서 1gm monofilament으로 감각을 느끼는 경우는 5점, 5곳 모두에서 10gm monofilament으로 감각을 느끼지 못하는 경우는 55점으로 계산하였다.

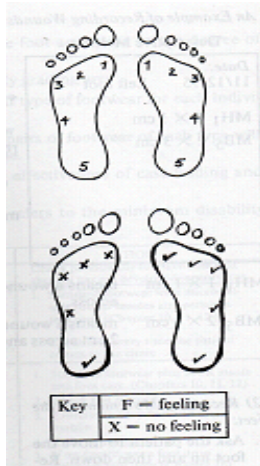


Fig. 1
Test sites of Semmes-Weinstein monofilament test

(2) PGL-I 항체검사

연구대상자들에게 나균 부하 정도의 평가를 위해 나균에 대한 PGL-I 항체검사를 실시하였다. PGL-I 항체를 검출하기 위해 콜

로라도 대학의 Brennan으로부터 제공 받은 ND-O-BSA를 사용하여 Cho등²⁰의 방법을 이용하여, ELISA를 실시하였다. 간략히 소개하면, carbonate buffer로 희석한 ND-O-BSA를 96 well ELISA plate에 첨가하여, 14-18시간 동안 37℃ 배양기에 넣어 놓은 후, 결합되지 못한 항원을 제거하고 Tween 20을 포함하는 phosphate buffered saline(PBST)으로 세척하였다. Bovine serum albumin을 포함한 PBST를 blocking agent로 사용하고, normal goat serum을 포함한 PBST로 혈청을 1:300으로 희석하였다.

Horseradish peroxidase-conjugated goat anti-human IgM을 이차항원으로 사용하고, o-phenylenediamine(OPD)를 기질로 사용하고, O.D.값은 490nm에서 측정하였다. 나균 부하 변화에 따른 항체값 동반 변화와 치료 후 항체값 감소 등의 PGL-I 항체검사 특성 상 환자에서의 최대 세균부하를 알기 위해서 대상자에서 다수의 PGL-I 항체검사를 실시한 경우는 최고값을 연구의 자료로 이용하였다. 결과 값과 결과 값의 등급(3등급; 200<, 200-500, 500>)으로 구분하여 자료화(PGL계급, PGL group 이하 PGL-gr)하였다. 병력기간이 10년 이상인 환자에서 검사를 실시할 때에는 PGL-I 항체검사가 정확한 세균부하를 설명하기 어려운 면이 있어 최초 발생 후 10년 이상이 지난 경우에는 과거 검사 결과를 조회하여 가장 높은 결과를 자료화하였다.

(3) 통계 처리

연구대상자들에서 측정된 Semmes-Weinstein

monofilament 검사 및 PGL-I 항체검사 결과를 기초 임상양상과 함께 정리하였다. Semmes-Weinstein monofilament 검사 및 PGL-I 항체검사 결과를 궤양 병력 유무에 따른 유의점을 독립표본 t검정을 통해 검증(유의도 $P<0.05$) 하였고, 상관관계를 검증하기 위해 스피어만(Spearman)의 순위 상관관계를 조사하였다.

III. 결 과

궤양 병력이 없는 대상자 50명(나이 61.94 ± 10.92)은 남자 38명(나이 62.62 ± 11.22), 여자 12명(59.81 ± 9.95)이었으며, 족저감각은 양측 유 27명, 단측 유 3명, 양측 무가 20명이었다.

족부 기형은 양측 무 20명, 단측 유 8명(갈고리 발(6), 중족골 손상(2)) 양측 유 22명으로, 총 족부 기형은 52로, 갈고리 발 30, 중족골 손상 15, 족 하수 7이었다. 또한 궤양 병력이 있는 대상자 50명(나이 61.00 ± 10.27)은 남자 38명(나이 60.02 ± 10.05), 여자 12명(65.29 ± 10.27)이었으며, 족저 감각은 양측 유 18명, 단측 유 3명, 양측 무(29명)이었다. 족부 기형은 양측 무 1명, 단측 유 2명(갈고리 발(1), 하수족(1)) 양측 유 47명으로, 총 족부 기형은 96으로, 갈고리 발 53, 중족골 손상 29, 족 하수 14이었다(Table. 1).

Table. 1 Summaries of Subjects for Experiment

		Group without Plantar Ulcer History			Group with Plantar Ulcer History		
Sex		Male	Female	Total	Male	Female	Total
No.		38	12	50	38	12	50
Ages (years, mean $\pm$ sd)		62.62 $\pm$ 11.22	59.81 $\pm$ 9.95	61.94 $\pm$ 10.92	60.02 $\pm$ 10.05	65.29 $\pm$ 10.27	61.00 $\pm$ 10.27
Sensory loss	Both side no change	19	8	27	1	1	2
	One side change	2	1	3	5	3	8
	Both side change	17	3	20	14	8	22
Deformity (each foot)	No	35	13	48	3	1	4
	Claw foot	24	6	30	38	15	53
	Midfoot injury	12	3	15	26	3	29
	Foot drop	5	2	7	9	5	14

궤양 병력 유무에 따른 감각 유무, 감각 점수, PGL-I 항체값 및 PGL-I 계급 등에서의 통계적 유의성은 PGL-I 계급에서만 확인되었으며($p=0.05$)(Table. 2), 스피어만(Spearman)의 순위 상관에 따른

상관관계는 PGL-I 항체값(Spearman's $\rho=0.215$, $p=0.048$) 및 PGL-I 계급(Spearman's $\rho=0.215$, $p=0.045$) 등에서 확인되었다(Table. 2, Table. 3).

Table. 2 Results of Experiment

	ulcer hx	Mean	Std. Deviation	Sig.
sensory	no	1.179	0.454	0.4
	yes	1.408	0.471	
sensory_sc	no	35.465	20.07	0.45
	yes	40	20.037	
PGL	no	221.857	151.206	0.1
	yes	342.745	270.446	
PGL_group	no	1.108	0.649	0.05
	yes	1.909	0.685	

Table. 3 Results of Correlations of Experiment

Correlations		Spearman's rho
ulcer hx		
sensory	Correlation Co.	0.031
	Sig. (2-tailed)	0.403
sensory_sc	Correlation Co.	0.031
	Sig. (2-tailed)	0.389
PGL	Correlation Co.	0.215
	Sig. (2-tailed)	0.048
PGL_group	Correlation Co.	0.215
	Sig. (2-tailed)	0.045

IV. 고찰 및 결론

한센병은 나균에 의한 피부와 신경의 육아종성 질환이며, 감염에 의한 말초신경병증의 가장 흔한 원인이다. 나균은 슈반세포에 친화력이 있어 그 세포 내에 침범하여 증식하면서 미엘린을 파괴시킨다. 2차적인 염증반응과 신경구조가 파괴되어 말초신경병증이 발생한다. 한센병의 중요한 진단적 양상은 감각이 소실된 피부병변, 말초신경병증, 피부도말검사에서 나균의 확인 등이다²¹⁾. 한센병은 사람의 세포면역반응에 관련된 만성마이코박테리움 감염증과 감염에 의해 시작되고 면역적 상황에 동반되는 말초신경병증이 결합된 질환으로 이해해야 한다. 마이코박테리움 감염은 치료할 수 있으나, 예방하기는 어렵다²²⁾. 한센병은 선진국에서는 거의 박멸되고 있지만, 아프리카, 아시아, 라틴아메리카에서는 아직도 공중보건학적 문제로 남아있다. 나균의 말초신경에 대한 친화력으로 인한 신경병증은 이 질환의 주요한 양상인데, 감각, 운동과 자율신경 섬유의 신경손상으로 인하여 신체적 장애를 유발하여 육체적 활동과 사회적 참여에 제한이 있다. 한센병은 오늘날 완치할 수 있으며, 조기에 치료를 시행하면 일반적으로 장애를 막을 수 있다고 알려져 있으나³⁾, 한센병은 복합화학요법에도 불구하고 면역적 반응이 지속적으로 발생하고 이로 인하여 신경병증에 의한 장애와 불구가 발생하고 있다는 보고도 있다¹¹⁾.

우리나라의 경우 2006년 한센병 신규등록자 56명(신환자 15명, 구환신규등록 41명),

활동성 환자 388명(유병률 0.1/10,000)이며, 한센병 관리에 대한 국가와 민간의 지속적인 노력과 복합나화학요법의 폭넓은 보급 이후, 우리나라의 한센병 발생과 그 유병률은 현저하게 감소하여 세계보건기구가 제시한 지역사회보건학적 의미를 가지는 유병률(인구 10,000명 당 1명) 목표를 달성한지 오래 되었다. 그러나 2006년 말 우리나라의 한센사업대상자는 15,239명으로 이중 가시적 장애를 갖고 있는 대상자가 7,112명으로 전체의 47%에 해당한다²³⁾.

하지의 경우에는 외측슬와신경 손상에 서 나타나는 기형으로는 족하수와 족내반으로 인해 보행 시 발을 높이 올리지 못하거나 지면 접촉 시 상당한 충격을 받는 경우가 있어, 족저궤양이 발생할 수 있다. 후경골신경 손상에서 출현되는 기형으로는 족지굴곡불능이며 이로 인해 궤양발생의 위험이 있다. 지각신경 손상으로 통각, 온도각, 촉각이 소실되는 것이며 자율신경 손상 시 발한 작용이 소실되어 피부가 건조하면 혈관 조절에 문제가 발생할 수 있어 피부의 상태를 나쁘게 한다. 한센병 환자의 족저궤양은 나균에 의한 신경조직이 손상됨으로써 시작되는데, 감각 신경, 교감신경, 운동신경의 손상은 각각 지각 상실, 피부의 건조, 근육의 마비를 초래한다. 건조한 피부는 발바닥의 작은 균열을 유발하고 마비된 근육은 근육의 불균형으로 발에 심한 스트레스를 주어 발바닥 피부 조직을 쉽게 파괴시키고 궤양을 만든다. 피부 궤양은 감염된 후에 대부분 반흔조직으로 치유된다. 반흔조직은 건강한 조직보다 혈류가 나쁘고 압력 분배

가 균일하지 못하여 피부가 파괴되고, 감염이 동반되며 피하 지방의 염증이 뼈까지 파급되어 골수염을 일으킨다. 반복적인 골수염은 뼈의 흡수를 조장하여 발의 전형적인 구조가 파괴된다. 특히 족부의 골간근육이 마비되면 근육은 위축된다. 이때 특유의 모양인 중족골 관절부에서는 배굴되고, 지관절은 굴곡되는 추상족지와 갈고리 발 현상을 보여 불안정한 체중유지, 궤양, 염증, 감염, 골수염의 악순환 과정이 되풀이된다^{13,14,15}. 만일 피부에 침범이 없으면, 한센병에 의한 신경병증으로 진단하기가 쉽지 않다²⁴. 순수신경나(純粹神經癱)는 피부병변 없이 신경병증만 나타난다. 이 경우의 초기 전기진단학적 검사 소견은 탈수초양상이고 진행하면 이차적 축삭손상이 발생하여 신경에 대한 조직검사로 확진 할 수 있다²¹. 신경손상에 대해서는 이학적 검사를 실시하여 판정하고, 지각신경 이상에 대해서는 보편적인 감각검사로 Semmes-Weinstein monofilaments를 주로 사용한다^{1,6,25,26}.

한센병환자의 신경손상에 의한 장애의 정도를 알기 위해 세계보건기구의 장애도가 가장 흔하게 사용되고 있다. 이 방법은 몸의 6부위(좌우 눈, 손, 발)에 대해 0에서 2등급으로 평가하고 가장 높은 등급을 전체 등급으로 추정한다²⁷. 이에 따른 장애의 정도에 대한 보고는 다양하나 세계보건기구의 보고에 의하면 한센병 환자의 약 25%가 장애를 가지고 있다고 추산하고 있으며²⁸, 그간에 보고에 의하면, 장애률은 16-44%로 다양하게 보고되고 있다²⁹⁻³⁴. 우리나라의 경우는 한센병 환자에서의 전반적인 장애발

생에 대한 보고는 대상자와 대상지역에 따라 54.5%³⁵, 61.1%³⁶, 92.6%³⁷ 등 다양하다. 발에서 발생하는 기형은 일차적 기형인 갈고리발은 22.6%, 족하수는 8.6%, 이차적 기형인 족지결손은 19.2%, 절단은 3.7%로 보고되고 있다³⁷. 또한 장애의 정도는 나이가 증가하면서 함께 증가하며, 직업, 야외 활동 정도, 흡연 등의 이유로 남자가 여자에 비해 높게 나타나고, 다균나에 희균나에 비해 높게 나타나고, 한센병의 유병기간이 길수록 장애의 정도가 심하게 나타난다³⁸.

족저궤양은 10% 이상의 한센병 환자에서 발생하는 가장 흔한 한센병에 의한 장애이다¹². 족저궤양의 호발 부위는 전족부가 79%, 중족부가 7%, 후족부가 14%로 보고되고³⁹, 제1 중족골 두부 부위가 30-50%, 제2 중족골 두부와 제5 중족골 두부 사이 부위가 20-30%, 제5 중족골 두부 부위와 중족외측부가 15-20%, 종골 부위가 5-10%로 보고되고 있다¹⁵. 우리나라의 경우는 전족부가 57.3%, 중족부가 30.3%, 후족부가 12.7%로 보고되어 있다⁴⁰. 한편 방어를 위한 감각역치는 한센병에서의 족저궤양 예방에 중요한 관점이기 때문에, 족저의 감각신경손상을 감지하기 위해 사용되는 5.07 Semmes-Weinstein monofilament (약 10gm) 검사가 궤양 발생을 예측하기 위한 검사법으로 유용성에 대한 연구가 진행되었으나, Mitchell는 5.07 Semmes-Weinstein monofilament (약 10gm) 으로는 궤양의 발생을 예측할 수 없다고 보고하였다⁴¹.

오늘날 한센사업에서 가장 널리 사용되고

있는 나균항원은 나균의 Phenolic glycolipid I(PGL-I)이다. 나균에 노출되면 종특이성(種特異性)을 갖고 있다고 알려진 PGL-I의 말단부 삼당류에 대한 IgM항체가 증가한다. 현재 나균의 인공배양이 가능하지 않아, 혈청검사를 위한 충분한 양의 PGL-I의 생산에 어려움이 있고, 더구나 항원의 지방부의 무극성으로 인하여 전체 항원을 ELISA용 평판 표면에 처리하는 것이 어렵다. 이를 극복하기 위해 Brennan, Fujiwara, Gigg는 PGL-I의 말단부 이당류 또는 삼당류를 합성하여 소혈청알부민(bovine serum albumin)을 매개 단백질로 이용 결합하여 이를 혈청검사에 이용하고 있다¹⁷⁾. 나균의 특이항원(Phenolic glycolipid-I(이하 PGL-I))에 대한 항체값은 한센병 환자에서 나균의 부하와 일치하며⁴²⁾, 세균지수와 PGL-I 항체값 간의 상관관계가 관찰되어 PGL-I 항체값을 세균지수에 대한 표식자로 이용할 수 있음이 알려졌다⁴³⁾. PGL-I 항체값은 특히 다균나 환자에서 증가하는 것으로 알려져 있다. 회균나 환자에서는 다균나에 비해서 연구에 따라 그 결과가 다양한데, 특히 장애도가 높은 회균나 환자에서 PGL-I 항체값이 더 높게 보고되고 있다⁴⁴⁾.

PGL-I 항체의 측정은 한센병에 대한 노출^{45,46)}, 한센병의 진단^{47,48)} 및 임상형의 분류^{49,50)}, 치료 결과 효과에 대한 모니터^{51,52)} 등의 의미로 사용되어 왔다. 또한 순수 신경나 진단에서 유용한 의미가 있다고 보고되고 있으며⁵³⁾, 순수 신경나에서는 약 50%에서 PGL-I 항체값이 양성으로 나타나는 것으로 보고되고 있다⁵⁴⁾. 장애도와 침범한 신경 수와 PGL-I 항체값 양성율과의

연관성 역시 보고되고 있다¹⁸⁾. 나균의 세포벽은 병 발생에서의 역할이 대부분 알려지지 않은 당지질들이 풍부하다고 알려져 왔는데, 그 중 PGL-I은 대식세포에 의한 세포 내 사멸에 대한 저항에 관여하고⁵⁵⁾, 나균에 대한 면역조절능력^{56,57)}과 보체결합반응⁵⁸⁾에 관여한다고 알려져왔다.

최근 Phenolic glycolipid-I은 슈반세포-축삭돌기 단위의 기저막의 laminin-2과 결합하여 나균의 Phenolic glycolipid-I(PGL-I)의 특정 삼당류 부위가 나균의 말초신경 친화에 관여하며, 또한 효과적인 치료 후에도 신경조직 내에 존재하여 슈반세포를 지속적으로 자극하며 정교한 신경기능을 조절을 잘못되게 유발시킬 수 있다고 추정되는 죽은 나균이나 나균 세포벽의 존재에 의해 슈반세포에 심각한 효과를 초래한다고 알려졌다⁵⁹⁾.

본 연구에서 한센병 족부 기형에서의 궤양 병력과 감각 유무 및 PGL-I항체 간의 관계에 대해 조사하였다. 본 연구 결과 감각 유무, 및 감각유무를 점수화한 감각점수에 비해, PGL-I 항체값 및 PGL-I 항체값을 점수화한 PGL-I등급 등에서 궤양 병력과 낮기는 하지만 통계적 상관관계가 확인되었다(PGL-I 항체값; Spearman's $\rho = 0.215$, $p = 0.048$, PGL-I 등급; Spearman's $\rho = 0.215$, $p = 0.045$). PGL-I에 대한 최근 연구 등으로 보아 PGL-I 항체값과 신경손상과의 관계가 있음이 알려짐에 따라 궤양 발생에 대한 예측지표로서의 사용에 대한 가능성이 있고, 감각 여부에 따른 기준에서도 이와 같은 의미를 찾을 수 있으나, PGL-I 항체값이 검사특성 상 객관적

이므로 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

〈참고문헌〉

1. WHO. Global leprosy situation, beginning of 2008. Wkly Epidemiol Rec. 2008;15:83(33):293-300.
2. van Brakel WH. Disability and leprosy: the way forward. Ann Acad Med Singapore. 2007;36(1):86-7.
3. Agrawal A, Pandit L, Dalal M, et al. Neurological manifestations of Hansen's disease and their management. Clin Neurol Neurosurg. 2005;107(6):445-54.
4. Lockwood DN, Suneetha S. Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. Bull World Health Organ. 2005;83(3):230-235.
5. Ganapati R, Pai VV, Kingsley S. Disability prevention and management in leprosy: a field experience. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2003;69(6):369-374.
6. Nations SP, Barohn RJ. Peripheral Neuropathy Due to Leprosy. Curr Treat Options Neurol. 2002;4(3):189-196.
7. Stearns AT. Leprosy: a problem solved by 2000? Lepr Rev. 2002;73(3):215-224.
8. van Brakel WH. Peripheral neuropathy in leprosy and its consequences. Lepr Rev. 2000;71: Suppl S146-S153.
9. Srinivasan H. Disability and rehabilitation in leprosy: issues and challenges. Int J Lepr. 2000;72:317-37.
10. Nicholls PG, Bakirtzief Z, van Brakel WH, et al. Risk factors for participation restriction in leprosy and development of a screening tool to identify individuals at risk. Lepr Rev. 2005;76:305-15.
11. Walker SL, Lockwood DN. Leprosy. Clin Dermatol. 2007;25(2):165-72.
12. Yawalkar SJ. Leprosy 7th ed. Basle:NovartisFoundation, 2002,pp91-99.
13. Kim IK, Kim JP. Disability, deformity and rehabilitation, In Society of Korean Leprologist ed. Leprosy.1sted.Uiwang:Korean HansenWelfareAssociation,2005,pp406-463.
14. Bryceson A, Pfaltzgraff RE. Leprosy. New York: Churchill Livingstone, 1990, pp133-151.
15. Spinvasin H. Managemnet of Ulcers in Neurologically Impaired Feet In PAL. In:Schwarz R, Brandsma W, ed. Surgical Reconstruction & Rehabilitation in Leprosy.1sted,Ekta.2004,pp193-226.
16. Bell-Krotoski JA. "Pocket" filaments and specifications for the

- Semmes-Weinstein Monofilaments. *J Hand Ther.* 1990;3(1):26-31.
17. Oskam L, Slim E, Bühner-Sékula S. Serology: recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview. 2003;74(3):196-205.
 18. Schuring RP, Moet FJ, Pahan D, et al. Association between anti-PGL-I IgM and clinical and demographic parameters in leprosy. *Lepr Rev.* 2006;77(4):343-355.
 19. Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, et al. Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med.* 1998;158:157-162.
 20. Cho SN, Fujiwara T, Hunter SW, et al. Use of an artificial antigen containing the 3,6-di-methyl-D-glucopyranosyl epitope for the serodiagnosis of leprosy. *J Infect Dis.* 1984;140:311-322.
 21. Ooi WW, Srinivasan J. Leprosy and the peripheral nervous system: basic and clinical aspects. *Muscle Nerve.* 2004;30(4):393-409.
 22. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, et al. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(2):338-381.
 23. Korean Hansen Welfare Association. Current Situation and Major Indicator of Hansen Serve Programme in Korea. Uiwang, Korean Hansen Welfare Association, 2000, pp5-26
 24. de Freitas MR. Infectious neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2007;20(5):548-552.
 25. Anderson AM, van Brakel WH. Age specific normal thresholds for sensibility testing with monofilaments in a Nepali population. *Int J Lepr.* 1998;66:69A.
 26. van Brakel WH, Nicholls PG, Das L, Barkataki P, et al. The INFIR Cohort Study: investigating prediction, detection and pathogenesis of neuropathy and reactions in leprosy. Methods and baseline results of a cohort of multibacillary leprosy patients in north India. *Lepr Rev.* 2005;76:14-34.
 27. Nienhuis WA, van Brakel WH, Butlin CR, et al. Measuring impairment caused by leprosy: inter-tester reliability of the WHO disability grading system. *Lepr Rev.* 2004;75(3):221-232.
 28. WHO Expert Committee on Leprosy. 4th report: Geneva. WHO. 1970. pp. 26-31.
 29. Sehgal VN, Sharma PK. Patterns of deformities/disabilities in urban leprosy. *Ind J Lepr.* 1985;57:183-197.
 30. Kalla G, Kachhawa D, Salodkar A. Disabilities in leprosy. *Ind J*

- Lepr. 2000;68:182-184.
31. Sharma P, Kar HK, Beena KR, et al. Disabilities in multibacillary leprosy patients: before, during and after multidrug therapy. *Ind J Lepr.* 1996;68:127-136.
32. Selvaraj G, Prabhakar N, Muliyl J. Incidence of disabilities among multibacillary cases after initiation of MDT and factors associated with the risk of developing disabilities. *Ind J Lepr.* 1998;70:11-16.
33. Saha S, Das KK. Disability pattern amongst leprosy cases in an urban area (Calcutta). *Ind J Lepr.* 1993;65:305-314.
34. Thappa DM, Kaur S, Sharma VK. Disability index of hands and feet in patients attending an urban leprosy clinic. *Ind J Lepr.* 1990;62:328-337.
35. Kim KH, Koh OJ. Report on the physical deformities in leprosy patients. *Korean Leprosy Bulletin.* 1963;2(1):77-82.
36. Kim KH, Ha YM, Suh JJ, et al. A study of the medical factors affected social rehabilitation of leprosy patients. *Korean Leprosy Bulletin.* 1968;5(1):51-66.
37. Kim JP, Kim YS, Ko YH. The analysis of physical deformity of the persons inflicted with leprosy basis on outpatients visited hospital. *Korean Leprosy Bulletin.* 2003;36(1):35-54
38. Singhi MK, Ghiya BC, Gupta D, et al. Disability rates in leprosy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2004;70(5):314-316.
39. Krishnamoorthy KV, Santaram V, Behera M, Pramanik JL. Incidence of plantar ulcer. *The Star.* 1991;50:8-9.
40. Kim YP, Park SD. Clinical studies of plantar ulcers in leprosy patients. *Korean Leprosy Bulletin.* 1985;18(1):29-40.
41. Mitchell PD. The threshold for protective sensation that prevents neuropathic ulceration on the plantar aspect of the foot: a study of leprosy patients in a rural community in India. *Lepr Rev.* 2001;72(2):143-150.
42. Klatser PR, de Wit MY, Fajardo TT, et al. Evaluation of Mycobacterium leprae antigens in the monitoring of a dapsone-based chemotherapy of previously untreated lepromatous patients in Cebu, Philippines. *Lepr Rev.* 1988;60:178-186
43. Roche PW, Britton WJ, Failbus SS, et al. Operational value of serological measurements in multibacillary leprosy patients: clinical and bacteriological correlates of antibody responses. *Int J Lepr Other*

- Mycobact Dis. 1990;58(3):480-490.
44. Bühner SS, Smits HL, Gussenhoven GC, et al. A simple dipstick assay for the detection of antibodies to phenolic glycolipid-I of Mycobacterium leprae. Am J Trop Med Hyg. 1998;58(2):133-136.
45. Cho SN, Kim SH, Cellona RV et al: Prevalence of IgM antibodies to phenolic glycolipid I among household contacts and controls in Korea and the Philippines. Lepr Rev. 1992;63:12-20.
46. Baumgart KW, Britton WJ, Mullins RJ et al. Subclinical infection with Mycobacterium leprae-a problem for leprosy control strategies. Trop Med Hyg. 1993;87:412-415.
47. Lefford MJ, Hunegnaw M, Siwik E. The value of IgM antibodies to PGL-I in the diagnosis of leprosy. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 1991;59:432-440.
48. Prakash K, Aggarwal R, Sehgal VN. Significance of antibodies to phenolic glycolipid-I in leprosy diagnosis. J Dermatol. 1992;19:953-958.
49. Roche PW, Britton WJ, Failbus SS et al.: Heterogeneity of serological responses in paucibacillary leprosy: differential responses to protein and carbohydrate antigens and correlation with clinical parameters. Int J Lepr. 1990;58:319-327
50. Roche PW, Britton WJ, Failbus SS et al. Operational value of serological measurements in multibacillary leprosy patients: clinical and bacteriological correlates of antibody response. Int J Lepr. 1990;58:480-490
51. Roche PW, Britton WJ, Failbus SS et al. Serological monitoring of the response to chemotherapy in leprosy patients. Int J Lepr Other Mycobact Dis.1993;61:35-43
52. Prakash K, Sehgal VN, Aggarwal R. Evaluation of phenolic glycolipid-I (PGL-I) antibody as a multidrug therapy (MDT) monitor. J Dermatol. 1993;20:16-20.
53. Jardim MR, Antunes SL, Simons B, et al. Role of PGL-I antibody detection in the diagnosis of pure neural leprosy. Lepr Rev. 2005;76(3):232-240.
54. Roche PW, Britton WJ, Failbus SS, et al. Serological responses in primary neuritic leprosy. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1991;85(2):299-302.
55. Neill MA, Klebanoff SJ. The effect of phenolic glycolipid-I from Mycobacterium leprae on the antimicrobial activity of human macrophages. 1988;1:167(1):30-42.
56. Chan J, Fujiwara T, Brennan P, et al. Microbial glycolipids: possible virulence factors that scavenge oxygen radicals. Proc Natl

- Acad Sci USA. 1989;86(7):2453-2457.
57. Mehra V, Brennan PJ, Rada E, et al. Lymphocyte suppression in leprosy induced by unique *M. leprae* glycolipid. 1984;308(5955):194-196.
58. Schlesinger LS, Horwitz MA. Phenolic glycolipid-1 of *Mycobacterium leprae* binds complement component C3 in serum and mediates phagocytosis by human monocytes. J Exp Med. 1991;174(5):1031-1038.
59. Ng V, Zanazzi G, Timpl R, et al. Role of the cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of *Mycobacterium leprae*. 2000;27;103(3):511-524