

## 한센병 진단을 위한 다중 생물지표를 이용한 접근

■ 김종필, 박진호, 김윤지, 박진모

■ 한국한센복지협회 연구원

### Approach Using Multiple Biomarkers for Diagnosis of Hansen's Disease

Jong-Pill Kim, Jin-Ho Park, Yun-Ji Kim, Jin-Mo Park

Institute for Leprosy Research, Korean Hansen Welfare Association

#### Background

The prevalence of leprosy has almost reached the goal of World Health Organization. Accordingly, attention to leprosy and the number of skilled doctors who can diagnosis the leprosy upon clinical manifestations were decreased which caused the delayed diagnosis of leprosy.

#### Objective

Serum C-reactive protein, interferon gamma-induced protein 10, anti-phenolic-glycolipid-1 IgM are biomarkers associated with multi-bacillary leprosy. Therefore, we investigated whether the use of multiple biomarkers has diagnostic value.

#### Methods

The samples were collected from August 2012 to December 2019 at our institute. Through various statistic methods, multiple biomarkers and equation were compared in multi-bacillary patients, pauci-bacillary patients, contacts and different skin disease.

#### Results

Samples were collected from 21patients (17 multi-bacillary, 4 pauci-bacillary) and 17 from non-patients (7 from contacts, 10 from other skin disease). Serum level of C-reactive protein, interferon gamma-induced protein 10, anti-phenolic-glycolipid-1 IgM and equation showed statistical significance compared from patients to non-patients. Comparing multi-bacillary patients to pauci-bacillary patients, only anti-phenolic-glycolipid-1 IgM showed statistical significance. Each area under receiver operating characteristic curve of those biomarkers and equation was  $\geq 0.70$  and  $p \leq 0.05$ . The results of Equation using 3 indicators showed higher area under receiver operating characteristic curve and lower P value compared when each indicator was used. Also sensitivity and specificity of them presented meaningful data.

## Conclusion

We confirmed that using integrated analysis of three biomarkers is more significant than the single indicator in the diagnosis of leprosy. In addition, the use of multiple biomarkers is thought to contribute to the management of leprosy in the community.

- **key words:** Biomarker, C-reactive protein, Diagnosis, Interferon gamma induced protein 10, Leprosy, Phenolic glycolipid 1

이 논문의 저자들은 본 연구에 어떠한 이해관계도 없음을 명시합니다.

## 서론

한센병의 유병률은 1966년 인구 10,000명당 8.4건에서 1985년 12건으로 최고치에 다다른 후, 2000년 말 전 세계적으로 10,000명당 1건 미만에 도달하여 세계보건기구(WHO)는 전 세계적으로 한센병 퇴치 목표에 도달했다고 선언하였다<sup>1</sup>. 그에 따라 한센병 통제 활동에 대한 관심이 상당히 줄어들었으며 많은 국가에서 한센병 치료를 일반 의료 체계로 통합 시도하였다. 이로 인해 한센병 진단은 잘 훈련된 임상가의 필요한 임상 증상에 의존함에도 불구하고 임상 의 사이에서 한센병 진료 경험이 감소하여 현재 빈번하게 진단을 놓치거나 지연되는 결과를 초래했다<sup>2</sup>. 또한 최근 10년간 새로 발견된 한센병 연간 사례는 어린이를 포함하여 약 20만 건에 달한다<sup>3</sup>. 이는 한센병의 원인균인 나균(*Mycobacterium leprae*, *M. leprae*)의 전파가 아직 진행 중임을 의미한다.

한센병 진단은 잘 훈련된 임상가의 임상적 판단에 의존한다. 그러나 현장에서 나병에 대한 임상 전문성이 감소하여<sup>4</sup>, 진단이 지연되는 경우가 빈번하여 심각한 장애의 위험이 증가한다. 또한

한센병에 걸릴 위험이 있는 임상 증상이 없는 나균에 감염된 개인을 식별하기가 훨씬 더 어렵고, 또한 한센병 전파에서 중요한 의미를 갖는 다균형(multi-bacillary, MB)의 확인이 중요하다<sup>5</sup>. 이에 한센병 및 나균 감염을 감지하는 적절한 진단 검사는 의료 종사자들에게 유용한 도구가 될 것이다.

높은 C 반응성 단백(C-reactive protein, CRP), interferon gamma-induced protein 10(IP-10), anti-phenolic-glycolipid-1 IgM(anti-PGL-1) 수준은 다균형 한센병과 관련이 있고, 중요한 혈장 생물지표로 보고되었다<sup>6</sup>. 이에 연구자들은 이들 생물지표를 이용하여 한센병 진단 검사로서 의의를 알아보고자 본 연구를 실시하여 보고한다.

### ▶ 재료 및 방법

#### 1. 대상

본 연구는 2012년 8월부터 2019년 12월까지 한국한센복지협회 연구원에 내원하여 한센병으로 진단받아 치료 중이거나, 재발 관리 중인 환자 및 지표 환자와의 밀접 접촉자, 한센병 감별진단을 위해 외부 병원에서 보내 온 검체 중 익명화 작업이 된 검체를 대상으로 실시되었다. 익명화 검체는 한센병 진단 및 사후 관리 목적으로 채취된 검체 중 검체 목적으로 사용 후 남은 검체이며 개인정보가 암호화되어 개인정보가 제거된 것으로 고유식별번호로 대처하여 익명화가 완료된 후 보관되었다.

Corresponding author : Jong-Pill Kim  
 Jong-Pill Kim, 0000-0003-0421-6389  
 Address: (16048) 경기도 의왕시 원골로 59 한국한센복지협회연구원  
 Tel: 031 452 7094  
 Fax: 031 455 6592  
 E-mail : dr\_jpkim@hotmail.com

## 2. 방법

### 1) CRP 검사

CRP 정량검사는 한국한센복지협회 연구원의 임상검사실에 의뢰하였다. 검체(전혈)에서 혈청을 분리하여 AU CRP reagent(OSR6147, BECKMAN COULTER, U.S.A.)와 생화학분석기(AU400, OLYMPUS, JAPAN)를 이용하여 CRP 검사가 실시되었다. 분석기에서 각 검체의 결과 값이 자동으로 산출되었다. 단위는 mg/L이다.

### 2) IP-10 검사

IP-10 검사는 자성 비드(magnetic bead) 기반의 효소결합면역흡착검사 검사로 보편적인 방법에 비해 정확한 장비로 알려져 있는 MAGPIX® System(Luminex, U.S.A.)을 이용하여 검체(전혈)에서 혈청을 분리하여 IP-10 항체키트(Millpore, U.S.A.)와 MAGPIX® System(Luminex, U.S.A.)을 이용하여 수행하였다. 항체 키트의 프로토콜에 따라 xPONENT® 소프트웨어(Luminex, U.S.A.)를 사용하여 측정값을 산출하여 각 검체의 IP-10 항원가를 확인하였다. 단위는 pg/ml이다.

### 3) PGL-I 항체검사

PGL-I 항체검사는 한국한센복지협회 연구원의

임상검사실에 의뢰하였다. PGL-I 항체검사는 PGL-I 항원성을 갖는 인공항원 ND-O-BSA를 연세대학교 의과대학 미생물학교실 조상래 교수께 제공받아 사용하였다. 검체(전혈)에서 혈청을 분리하여 효소결합면역측정기(GEMINI 6280, STRATEC biomedical AG, GERMANY)를 사용하여 간접 효소결합면역흡착검사가 실시되었다. 측정값은 각 검체의 OD값(optical density value)에 1000을 곱하여 산출하였다.

### 4) 통계

NCSS(U.S.A.)의 NCSS® 12을 사용하여 측정값을 분석하였다. 측정값을 분석에는 Mann-Whitney U 검정, Kruskal-Wallis H 검정, 이분형 로지스틱 회귀분석을 실시하였고, 각 검사법의 결과 값 및 추가로 이분형 로지스틱 회귀분석에 의한 3가지(CRP 정량 값, IP-10 검사 결과 값, PGL-I 항체검사 결과 값)종속변수에서 기준이 되는 범주가 일어날 확률 및 산출된 방정식에 의한 확률(이하 Equation,  $P = e^{a+bx} / 1 + e^{a+bx}$ ) 계산하여 ROC(Receiver Operating Characteristic) 곡선을 이용각 곡선 아래 영역 (AUC)이 계산하고, 각 생물지표 및 Equation의 최적의 기준 값은 Youden의 지수<sup>7</sup>를 사용 결정하여 특이도 및 민감도를 산출하였다.

## 결 과

본 연구는 한센병 환자(다균형(MB) 및 희균형(PB)) 21예, 환자와의 밀접 접촉자(contact) 7예,

한센병 감별진단을 위해 외부 병원에서 보내 온 다른 피부질환(control)을 가진 10예에서 실시되었다(Table 1).

Table 1. Study cohorts

Group	Numbers	Age (yr)	Male/Female(%)
MB	17	21 to 76	65/35
PB	4	31 to 68	100/0
Contact	7	32 to 67	43/57
Control	10	25 to 79	70/30

MB: Multi-bacillary leprosy patient, PB: pauci-bacillary leprosy patient

이분형 로지스틱 회귀분석에 의한 3가지(CRP 정량 값, IP-10 검사 결과 값, PGL-I 항체검사 결과 값)종속변수에서 기준이 되는 범주가 일어날 확률 및 그에 의해 산출된 방정식에 의한 확률(Equation,  $P=ea+bx/1+ea+bx$ )을 구하였고, 그 계산에 사용된 값은 Table 2 와 같다.

**Table 2. Variables in Equation( $P=ea+bx/1+ea+bx$  by Logistic Regression)**

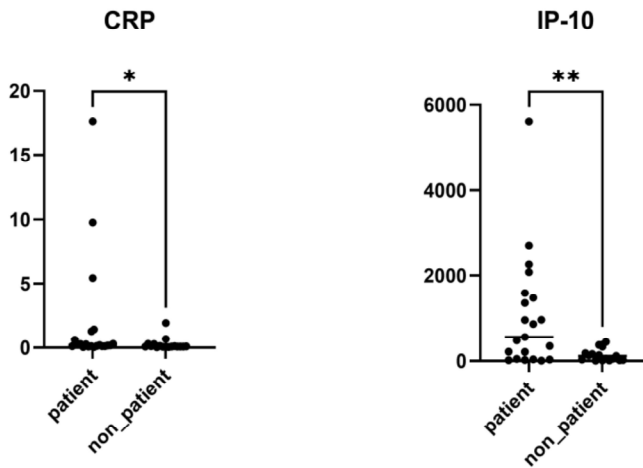
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Stepa 1						
CRP	.323	.370	.761	1	.383	1.381
PGL_I	.002	.001	1.942	1	.163	1.002
IP_10	.003	.002	2.378	1	.123	1.003
Constant	-1.696	.719	5.566	1	.018	.183

a. Variable(s) entered on step 1: CRP, PGL\_I, IP\_10. CRP, PGL\_I, IP\_10. CRP: C-reactive protein, IP\_10: Interferon gamma induced protein 10, PGL\_I: anti-phenolic-glycolipid-1 IgM.

**1. 혈청 CRP, IP-10, PGL-I, Equation 값의 비교**

혈청 CRP, IP-10, PGL-I, Equation 값의 비교에서, CRP 경우 두 그룹(환자 및 비환자)간 측정값은 통계적으로 유의한 차이(Mean rank= 0.1900, 0.0700, Mann-Whitney U=96.50,  $p=0.0148$ )가 있었으며, IP-10 경우 두 그룹간 측정값은 통계적으로 유의한 차이(Mean rank = 552.6, 114.5, Mann-Whitney U=89,  $p=0.0077$ )가 있었으며, PGL-I 경우

두 그룹간 측정값은 통계적으로 유의한 차이(Mean rank = 495.0, 217.0, Mann-Whitney U=106,  $p=0.0329$ )가 있었으며, Equation 경우 두 그룹간 측정값은 통계적으로 유의한 차이(Mean rank = 1.0, 0.9987, Mann-Whitney U=87.50,  $p=0.0045$ )가 있었다(Fig. 1).



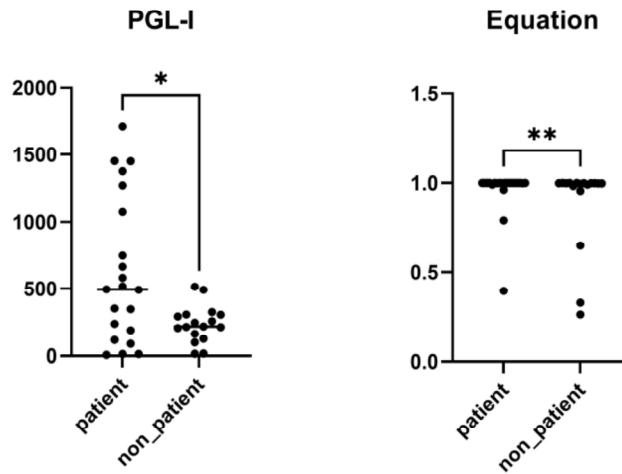
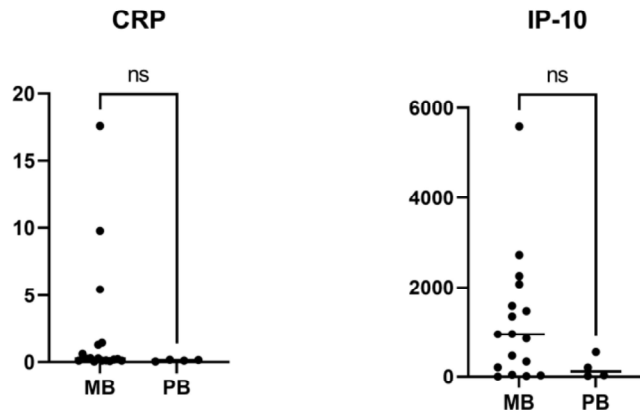


Fig. 1. Serum level of CRP, IP-10, PGL-I, Equation (by Logistic Regression,  $P=ea+bx/1+ea+bx$ ) comparing leprosy patients vs non-patients.

Group differences were determined using Mann-Whitney U test, the statistical significance level used was  $p \leq 0.05$ . Patients (Multibacillary leprosy patients & paucibacillary patients, non-patients (contacts and patients with other skin diseases), \*\*\*  $>0.001$ , \*\*  $>0.01$ , \*  $>0.05$ , ns: not significant.

혈청 CRP, IP-10, PGL-I, Equation 값의 비교에서, CRP 경우 두 그룹(다균형 및 희균형)간 측정값은 통계적으로 유의한 차이(Mean rank = 0.2500, 0.1350, Mann-Whitney U=16.50,  $p=0.1233$ )가 없었으며, IP-10 경우 두 그룹간 측정값은 통계적으로 유의한 차이(Mean rank = 950.3, 122.1, Mann-Whitney U=16,  $p=0.1200$ )가 없었으며, PGL-I

경우 두 그룹간 측정값은 통계적으로 유의한 차이(Mean rank = 583.0, 14.00, Mann-Whitney U=1,  $p=0.0007$ )가 있었으며, Equation 경우 두 그룹간 측정값은 통계적으로 유의한 차이(Mean rank = 1.000, 0.9999, Mann-Whitney U=27,  $p=0.4374$ )가 없었다(Fig. 2).



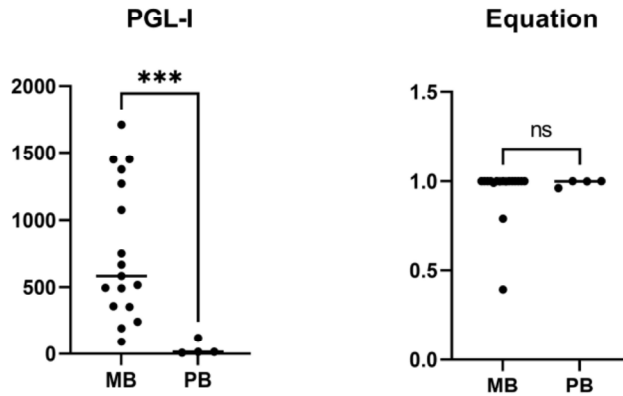
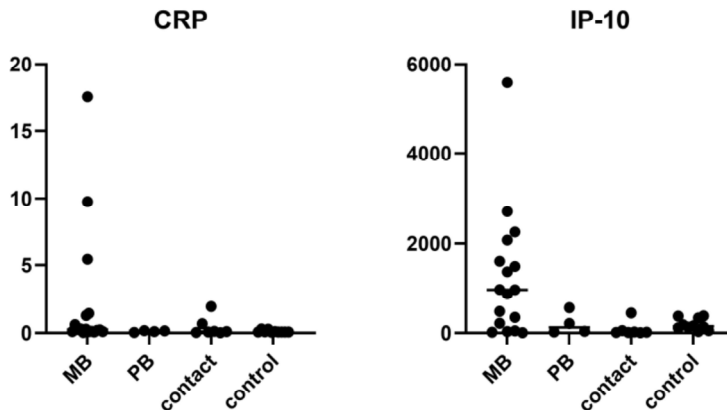


Fig. 2. Serum level of CRP, IP-10, PGL-I, Equation (Equation (by Logistic Regression,  $P=ea+bx/1+ea+bx$ ) comparing MB vs PB.

Group differences were determined using Mann-Whitney U test, the statistical significance level used was  $p \leq 0.05$ . MB (Multibacillary leprosy patients), PB (paucibacillary patients), \*\*\*  $>0.001$ , \*\*  $>0.01$ , \*  $>0.05$ , ns: not significant.

혈청 CRP, IP-10, PGL-I, Equation 값의 비교에서, CRP 경우 4 그룹(다균형, 희균형, 접촉자, 타 피부질환 환자(control))간 측정값은 Kruskal Wallis H 검정의 결과 유의수준에서  $p=0.0442$ (Kruskal Wallis H statistic= 8.092)로 통계적으로 유의한 차이가 있었으며, IP-10 경우 4 그룹간 측정값은 유의수준에서  $p=0.0087$ (Kruskal Wallis H statistic= 11.66)로 통계적으로 유의한

차이가 있었으며, PGL-I 경우 4 그룹간 측정값은 유의수준에서  $p=0.0001$ (Kruskal Wallis H statistic= 20.87)로 통계적으로 유의한 차이가 있었으며, Equation 경우 4 그룹간 측정값은 유의수준에서  $p=0.0012$ (Kruskal Wallis H statistic= 15.81)로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Fig. 3).



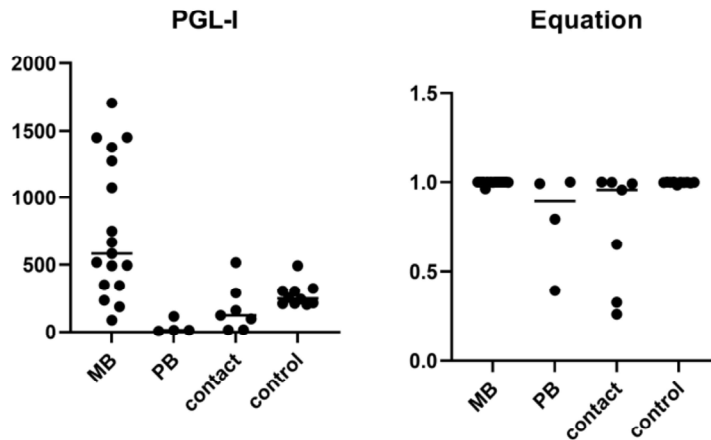


Fig. 3. Serum level of CRP, IP-10, PGL-I, & Equation (Equation (by Logistic Regression,  $P=e^{a+bx}/1+e^{a+bx}$ ) comparing MB, PB, contacts, control (CRP  $P<0.05$ , IP-10  $P<0.01$ , PGL-I  $P<0.001$ , Equation  $P<0.01$ ).

Group differences were determined using Kruskal-Wallis H, the statistical significance level used was  $p \leq 0.05$ . Patients (Multibacillary leprosy patients (MB) & paucibacillary patients (PB), contacts, and patients with other skin diseases (control).

### 2. 혈청 CRP, IP-10, PGL-I, Equation 값의 ROC, 민감도 및 특이도 비교

CRP, IP-10, PGL-I, 및 Equation의 AUC(area under ROC curve)는 각각 0.730, 0.751, 0.703, 0.81으로 모두 0.70 이상이고, P값이 0.05 이하로 확인되었다. 또한 3가지 지표를 이용한 Equation의 결과는 각개의 지표를 사용 시 보다 AUC는 높게, P값은 낮게 확인되었다(Table 3).

Table 3. Receiver operating characteristic curves (ROC) for leprosy patients compared to controls showing all 3 makers (CRP, IP-10, PGL-I, and Equation (by Logistic Regression,  $P (Equation) = e^{a+bx} / 1+e^{a+bx}$ )

Variable	AUC	SE <sup>a</sup>	95% CI <sup>b</sup>	Significance level P (Area=0.5)
CRP	0.730	0.0874	0.561 to 0.861	0.0086
IP_10	0.751	0.0827	0.584 to 0.876	0.0024
PGL_I	0.703	0.0923	0.533 to 0.840	0.0278
Equation	0.810	0.0732	0.650 to 0.918	<0.0001

<sup>a</sup> DeLong et al., 19888, <sup>b</sup> Binomial exact

Youden index의 기준값으로 산출한 CRP, IP-10, PGL-I, 및 Equation의 민감도 및 특이도는 CRP 경우는 기준 값 0.1에 80.95%/64.71%, IP-10 경우는 기준 값 436.04에 57.14%/100%, PGL-I 경우는 기준 값 326에 66.67%/88.24%, Equation 경우는 기준 값 0.999999984에 61.9%/100%로 확인되었다(Fig. 4).

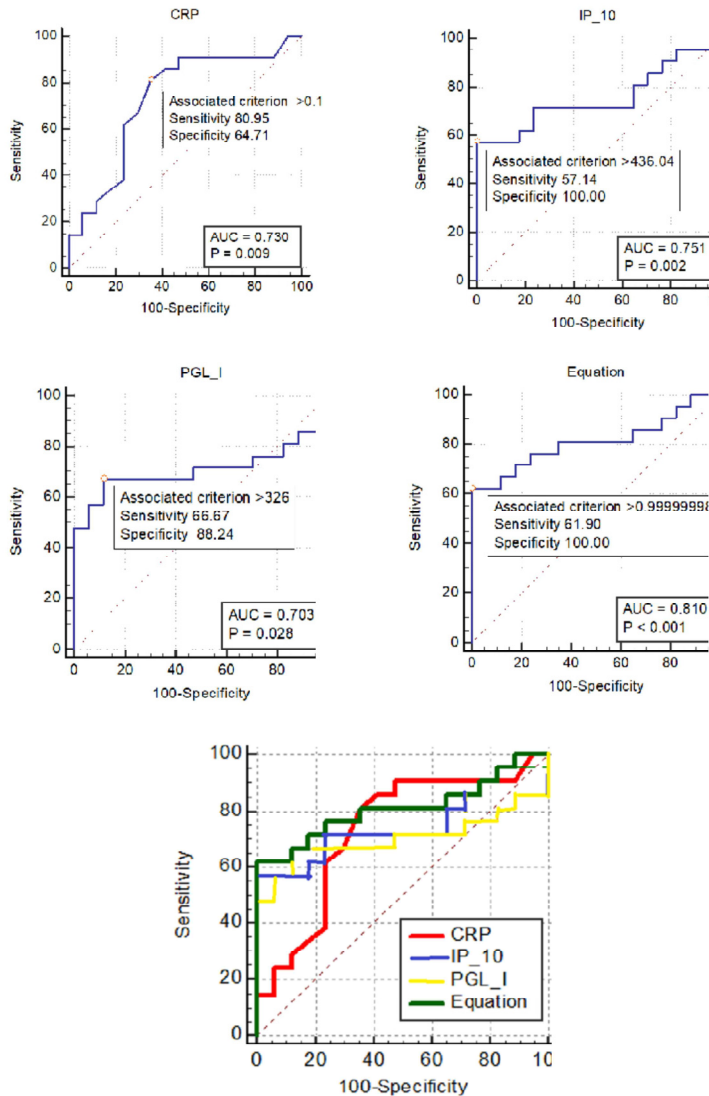


Fig. 4. Receiver operating characteristic curves(ROC) for leprosy patients(mutibacillary(MB) and paucibacillary(PB)) compared to non- patients(contacts, and patients with other skin diseases) of all 3 makers(CRP, IP-10, PGL-I, and Equation(by Logistic Regression,  $P(\text{Equation}) = \frac{e^{a+bx}}{1+e^{a+bx}}$ )

ROC for leprosy patients compared to non-patients comparing all 3 makers(CRP(red), IP-10(blue), PGL-I(yellow) and Equation(green).

## 고 찰

한센병의 유병률이 인구 10,000명당 1명 미만으로 됨에 따라, 과거 한센병 고유병 국가에서 공중보건 문제로서 한센병이 제외되어 그 관리가 일반 의료에 통합되고 한센병 임상전문가 수가 감소되었다. 이에 따라 진단 시점에 한센병 관련 2 등급 장애 상태 증가 및 오진은 중요한 문제가 되었다<sup>9</sup>. 더욱이 유병률에 비해 새로운 증례 발견 비율이 감소되지 않는 것은 나균의 전파가 지속적이고, 그간의 예방사업 및 복합화학요법(multidrug therapy, MDT) 등의 현재 조치가 불충분하다고도 평가할 수 있다<sup>10</sup>. 이러한 상황에서 특히 무증상 나균 감염이나 한센병 환자를 좀더 가까운 곳에서 발견하기 위한 비전문가 환경을 목표로 하는 한센병 관리체계 하에 정확하게 검사를 적용해야 한다는 것이 분명하게 인식되고 있다<sup>11</sup>.

나균 특이 Phenolic Glycolipid I (PGL-I)에 대한 항체의 수준은 세균 부하 및 한센병 발병 위험이 높은 것과 밀접한 관련이 있고<sup>12-14</sup>, 희균형(PB)에서 이 반응은 일반적으로 부재 하지만 높은 세균 부하가 있는 다균형(MB)에서는 PGL-I에 대한 IgM 항체 반응이 자주 발견된다<sup>15</sup>. PGL-I 항체를 검출하는 신속한 진단 검사가 개발되었으나<sup>15,16</sup>, 가용성이 제한되어 아직 현장에서 널리 사용되고 있지는 않다<sup>17</sup>. 한센병은 나균 감염 후 임상 증상의 전개가 숙주 인자에 의해 결정되는 스펙트럼 질환으로, 비교적 국소적인 결핵양형 및 좀더 전신적인 나총형 환자는 각각 Th1 및 Th2 사이토카인 프로파일을 보여준다<sup>18</sup>. PGL-I에 대한 항체 수준을 측정하는 것 외에도 최근에 IP-10 (Interferon gamma-induced protein 10)과 같은 혈액 내 사이토카인에 대한 추가 평가가 나균 감염의 확인에 기여했다는 보고가 있다<sup>19,20</sup>. 또 한 활동성 결핵에 대한 민감성 생물지표로 기술된 급성 염증기 단백질 CRP의 의의도 보고되었다<sup>21,22</sup>. 새로운 진단 검사에서 세포 및 체액 면역 관련 생물지표들을 포함한 검출이 가치가 있다고 사료된다. IP-10, CRP의 한센병에 대한 민감도 증가 등의 보고들<sup>19,23</sup>로 보아, 한센

병 스펙트럼 전반에 걸쳐 나균 감염의 다양한 임상 결과를 포착하기 위해 세포 및 체액 면역 관련 생물지표가 진단 검사에 포함되어야 할 것으로 사료된다. 이번 연구에서 혈청 CRP, IP-10, 및 PGL-I 값의 비교에서 환자 및 비환자 간 측정값은 통계적으로 모두 유의한 차이( $p=0.0148$ ,  $p=0.0077$ ,  $p=0.0329$ )가 있었으나, 다균형(MB) 및 희균형(PB)간 측정값은 PGL-I( $p=0.0007$ )을 제외하고 나머지는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 이는 그간의 보고들<sup>15,19,23,24</sup>의 결과와 같이 이번 연구에 사용한 생물지표들은 다균형(MB)을 중심으로 한 환자와 비환자의 판별에는 그 의의가 있으나, 희균형의 판별에는 의의가 없었다고 사료된다. 다만 다균형(MB), 희균형(PB), 접촉자, 및 타 피부질환 환자 집단간의 통계적으로 유의한 차이( $p=0.0442$ ,  $p=0.0087$ ,  $p=0.0001$ )는 이번 연구 대상 수가 적었고, 특히 희균형(PB) 대상이 적어 이러한 결과가 나온 것으로 사료된다.

이번 연구에 사용한 생물지표들은 다균형(MB)을 중심으로 한 환자와 비환자의 판별에는 그 의의가 있으나, 희균형의 판별에는 그 의의가 없었다. 희균형(PB)에서 PGL-I에 대한 항체 반응만으로는 환자를 식별하는 데 충분하지 않아 체액성 및 세포 면역에 관련 특이적인 여러 생물지표의 검출이 필요하다<sup>24</sup>. 높은 anti-PGL-I IgM, IP-10, CRP 수준은 다균형(MB)과 관련이 있는 반면, ApoA1 및 S100A12 수준은 두 환자 그룹(다균형 및 희균형)을 확인하는 데 유용했으며 ApoA1은 희균형(PB)에게 가장 중요한 혈장 생물지표로 확인되었다<sup>6</sup>. 차후 좀더 다양한 생물지표가 포함된 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다.

다른 질병에서 여러 생물지표를 동시에 정량적으로 검출함으로써 진단에 도움이 되는 다생물지표검사(multiple biomarkers test, MBT)를 적용하는 예가 보고되고 있는데, 결핵<sup>22,25</sup>, 류마티스 관절염<sup>26</sup> 및 염증성장질환<sup>27</sup>에 대한 여러 혈청 내 생물지표를 함께 평가함의 의의가 보고되고 있다. 이번 연구에서 이분형 로지스틱 회귀분석에 의한 3가지(CRP 정량 값, IP-10 검사 결과 값, PGL-I 항체검사 결과 값)중속변

수에서 기준이 되는 범주가 일어날 확률 및 산출된 방정식에 의한 확률( $P=e^{a+bx}/1+e^{a+bx}$ ) 계산하여 사용한 Equation 값을 포함한 CRP, IP-10, PGL-I, 및 Equation의 AUC(area under ROC curve)는 각각 0.730, 0.751, 0.703, 0.81으로 모두 0.70 이상이고, P값이 0.05 이하로 확인되었다. 또한 3가지 지표를 이용한 Equation의 결과는 각개의 지표를 사용 시 보다 AUC는 높게, P값은 낮게 확인되었고, Youden index의 기준 값으로 산출한 CRP, IP-10, PGL-I, 및 Equation의 민감도 및 특이도는 CRP 경우는 80.95%/64.71%(기준값 0.1), IP-10 경우는 57.14%/100%(기준값 436.04), PGL-I 경우는 66.67%/88.24%(기준값 326), Equation 경우는 61.9%/100%(기준값 0.999999984)로 확인되었다. 생물지표를 단독으로 사용하였을 때보다 좀더 통계적 유의성이 있는 판단을 할 수 있었다고 사료된다. 이번 연구는 그간 다균형(MB) 관련된다고 알려진 생물지표들을 적은 수를 대상으로 시행하였다는 점에서 이를 일반적으로 적용시키는 데는 한계가 있다고 사료된다. 다만 여러 생물지표들을 함께 검사하여 이를 통합하여 판별에 사용하여 그 유용성을 확인 하였음에 의의가 있다고 사료된다. 향후 더 많은 대상수는 물론 특히 희균형(PB)을 판별하는데 유용한 생물지표를 사용한 추가 연구가 필요하다고 사료된다. 좀더 큰 규모에 대한 평가는 민감도 특이도의 향상은 물론 지역의 유병 상태에 적합한 기준 값 선정에 도움을 주어 지역사회 내 한센병 관리에 큰 기여를 할 것으로 사료된다.

## 결 론

CRP, IP-10, PGL-I 항체 검사 결과를 이용한 종속 변수에서 기준이 되는 범주가 일어날 확률 및 이들 3변수에 의해 산출된 방정식에 의한 확률을 이용하여 한센병 진단의 의의를 평가하여 단독적 생물지표 보다 이를 3가지 생물학적 요인을 통합한 확률에서 좀더 유의함을 확인하였다. 이의 활용은 지역사회 내 한센병 관리에 기여를 할 것으로 사료된다.

## ORCID

Jong-Pill Kim, 0000-0003-0421-6389

Jin-Ho Park, 0000-0002-2613-7246

Yun-Ji Kim, 0000-0002-0003-8880

Jin-Mo Park, 0000-0002-5859-8701

## 감사의 글

한센병 조기진단을 위한 병원협력사업에 참여하고, CRP 및 PGL-I 항체검사에 도움을 준 한국한센복지협회 연구원 진로지원부 구성원들에게 감사 드린다.

## 참고문헌

1. World Health Organization. Leprosy global situation. *Wkly Epidemiol Rec* 2002;77:1-8
2. Smith WC, van Brakel W, Gillis T, Saunderson P, Richardus JH. The missing millions: a threat to the elimination of leprosy. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9:e0003658
3. World Health Organization. Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy-free world. *Wkly Epidemiol Rec* 2019;94(35/36):389-412
4. Corstjens PLAM, van Hooij A, TjonKon Fat EM, Alam K, Vrolijk LB, Dlamini S, et al. Fingerstick test quantifying humoral and cellular biomarkers indicative for *M. leprae* infection. *ClinBiochem* 2019;66:76-82
5. Nobre ML, Illarramendi X, Dupnik KM, Hacker MA, Nery JA, Jerônimo SM, et al. Multibacillary leprosy by population groups in Brazil: Lessons from an observational study. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(2):e0005364
6. van Hooij A, van den Eeden S, Richardus R, TjonKon Fat E, Wilson L, Franken K, et al. Application of new host biomarker profiles in quantitative point-of-care tests facilitates leprosy diagnosis in the field. *EBioMedicine* 2019;47:301-308
7. Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biom J* 2005;47:458-472

8. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-845
9. Siddiqui MR, Velidi NR, Pati S, Rath N, Kanungo AK, Bhanjadeo AK, et al. Integration of leprosy elimination into primary health care in orissa, India. *PLoS One* 2009;18:e8351
10. World Health Organization. Global leprosy update, 2017: reducing the disease burden due to leprosy. *Wkly Epidemiol Rec* 2018;93:445-456
11. D.J. Blok, S.J. de Vlas, A. Geluk, J.H. Richardus. Minimum requirements and optimal testing strategies of a diagnostic test for leprosy as a tool towards zero transmission: a modeling study. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12:e0006529
12. Spencer JS, Duthie MS, Geluk A, Balagon MF, Kim HJ, Wheat WH, et al. Identification of serological biomarkers of infection, disease progression and treatment efficacy for leprosy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012;107:79-89
13. Araujo S, Rezende MM, Sousa DC, Rosa MR, Santos DC, Goulart LR, et al. Risk-benefit assessment of Bacillus Calmette-Guérin vaccination, anti-phenolic glycolipid I serology, and Mitsuda test response: 10-year follow-up of household contacts of leprosy patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015;48:739-745
14. Santos DFD, Mendonca MR, Antunes DE, Sabino EFP, Pereira RC, Goulart LR, et al. Molecular, immunological and neurophysiological evaluations for early diagnosis of neural impairment in seropositive leprosy household contacts. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12:e0006494
15. van Hooij A, TjonKon Fat EM, van den Eeden SJF, Wilson L, Batista da Silva M, Salgado CG, et al. Field-friendly serological tests for determination of *M. leprae*-specific antibodies. *Sci Rep* 2017;7:8868
16. M.S. Duthie, M.F. Balagon, A. Maghanoy, F.M. Orcullo, M. Cang, R.F. Dias, et al. Rapid quantitative serological test for detection of infection with *Mycobacterium leprae*, the causative agent of leprosy. *J ClinMicrobiol* 2014;52:613-619
17. van Hooij A, van den Eeden S, Richardus R, TjonKon Fat E, Wilson L, Franken KLMC, et al. Application of new host biomarker profiles in quantitative point-of-care tests facilitates leprosy diagnosis in the field. *EBioMedicine* 2019;47:301-308
18. Saini C, Ramesh V, Nath I. CD4+ Th17 cells discriminate clinical types and constitute a third subset of non Th1, Non Th2 T cells in human leprosy. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2338
19. van Hooij A, TjonKon Fat EM, Richardus R, van den Eeden SJ, Wilson L, de Dood CJ, et al. Quantitative lateral flow strip assays as User-Friendly Tools To Detect Biomarker Profiles For Leprosy. *Sci Rep* 2016;6:34260
20. Geluk A, Bobosha K, van der Ploeg-van Schip JJ, Spencer JS, Banu S, Martins MV, et al. New biomarkers with relevance to leprosy diagnosis applicable in areas hyperendemic for leprosy. *J Immunol* 2012;188:4782-4791
21. Geluk A, Corstjens P. CRP: tell-tale biomarker or common denominator? *Lancet Infect Dis* 2017;17:1225-1227
22. Chegou NN, Sutherland JS, Malherbe S, Crampin AC, Corstjens PL, Geluk A, et al. Diagnostic performance of a seven-marker serum protein biosignature for the diagnosis of active TB disease in African primary healthcare clinic attendees with signs and symptoms suggestive of TB. *Thorax* 2016;71:785-794
23. van Hooij A, TjonKon Fat EM, Batista da Silva M, CarvalhoBouth R, Cunha Messias AC, Gobbo AR, et al. A. Evaluation of Immunodiagnostic Tests for Leprosy in Brazil, China and Ethiopia *Sci Rep* 2018;8:17920
24. Geluk A. Biomarkers for leprosy: would you prefer T (cells)? *Lepr Rev* 2013;84:3-12.
25. Jacobs R, Malherbe S, Loxton AG, Stanley K, van der Spuy G, Walzl G, et al. Identification of novel host biomarkers in plasma as candidates for the immunodiagnosis of tuberculosis disease and monitoring of

- tuberculosis treatment response. *Oncotarget* 2016;7:57581-57592
26. Li J, Che N, Xu L, Zhang Q, Wang Q, Tan W, et al. LC-MS-based serum metabolomics reveals a distinctive signature in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2018;37:1493-1502
27. Knutson CG, Mangerich A, Zeng Y, Raczynski AR, Liberman RG, Kang P, et al. Chemical and cytokine features of innate immunity characterize serum and tissue profiles in inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:E2332-2341