

최근 3년간 피부과 외래로 방문한 비환자군에서의 Phenolic glycolipid 항체 검사 결과의 분석

박진모¹⁾, 김종필²⁾

한국한센복지협회 연구원

Analysis of phenolic glycolipid 1 antibody among non-leprosy patients at dermatology clinic in recent 3years

Jin-Mo Park¹⁾, Jong-Pill Kim²⁾

Institute for Leprosy Research, Korean Hansen Welfare Association

Background

Leprosy is an infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*. As *Mycobacterium leprae* cannot be cultured in artificial media, various diagnostic methods have been proposed. Phenolic glycolipid-1, *Mycobacterium leprae* specific cell component, antibody test contributes to earlier diagnosis of leprosy.

Objective

Phenolic glycolipid-1 antibody value mostly shows the negative results in non-leprosy patients. Therefore, we evaluated in which cases dermatologist tested for Phenolic glycolipid-1 antibody among the non-leprosy patients.

Methods

We retrospectively analyzed the medical records of patients who visited the dermatology department which belong to the institute for leprosy research, Korean Hansen welfare association. Medical records have been investigated on people who tested Phenolic glycolipid-1 antibody in recent 3 years. Among the patients, compatible with clinical findings of leprosy or confirmed with leprosy by other methods were excluded.

Results

A total of 92 patients were tested for Phenolic glycolipid-1 antibody at the dermatology clinic, of which 63(n=34, foreigners) were male and 29(n=2, foreigners) were females. Among the 92 patients, 6 were workers at institutions related to leprosy, 16 were family members of leprosy, 2 were cured leprosy patients, 22 were contacts or voluntarily wanted test, and 46 were for doctor's differential diagnosis. Among them, one patient who wanted a voluntary test showed a markedly increased level of Phenolic glycolipid-1 antibody.

Conclusion

We confirmed through the Phenolic glycolipid-1 antibody test when and why the doctors and patients performed tests for the diagnosis of leprosy. Phenolic glycolipid-1 antibody test as a non-invasive method can be not only an optional but also helpful diagnostic tool for leprosy.

■ **Key words** : Leprosy, Mycobacterium leprae, Phenolic glycolipid-1

이 논문의 저자들은 본 연구에 어떠한 이해관계도 없음을 명시합니다

서론

한센병은 나균인 Mycobacterium leprae에 의한 만성 육아종성 감염성 질환으로 말라리아, 결핵 등과 같이 우리 나라에서는 법정 전염병 제3군에 포함된다. 임상적으로 나균은 주로 피부와 말초신경을 침범하여 다양한 임상 양상을 나타낸다. 세균학적 측면에서, 나균의 경우 인공배양이 불가하며 다른 감염성 피부질환과 달리 수 년에 달하는 긴 잠복기를 가진다¹. 한센병을 진단하기 위해서는 중요 3대 징후인 피부병변의 감각소실, 말초신경의 비대, 피부도말검사 중 2가지를 만족하면 진단이

가능하다고 알려져 있으나 우리나라를 포함한 저유병국가에서는 보다 신중한 진단을 위해서 근래에는 혈청 Phenolic glycolipid-1(PGL-1) 항체 검사 및 피부조직의 Mycobacterium leprae specific gene polymerase chain reaction (PCR) 방법까지 다양한 진단방법들이 활용되고 있다. PGL-1 은 면역원성을 갖는 나균 세포벽의 성분으로 나균 특이 항원이며 한센병 환자에서 체액성 면역반응을 보이며², PGL-1 항체검사는 효소연결면역흡착검사(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)방법으로 PGL-1을 항원으로 사용하는 혈청학적 검사 방법이다. 이에 우리 연구원은 PGL-1항체검사를 통해 한센병의 조기진단, 불현성 감염연구, 치료효과 판정, 의료기관 협력 한센병 진단 사업 등 다양한 분야에 활용하고 있다. 이번 연구에서는 2018년 이후 최근 3년간 연구원 부설의원 피부과 외래를 찾은 환자들 중에서 나병으로 확진되지

Corresponding author : Jin-Mo Park
Jin-Mo Park, 0000-0002-5889-8701
Address : (16048) 경기도 의왕시 원골로 59 한국한센복지협회
Tel : 031-452-7094
Fax : 031-459-4868
E-mail : hafler@hanmail.net

않은 비환자군에서 피부과 전문의들이 어떠한 경우에서 PGL-1 항체를 검사하였는지 알아보았다.

▶ 재료 및 방법

2018년 1월부터 2020년 12월까지 한국한센복지협회 연구원 소속의 부설의원 피부과에서 PGL-1 항체 검사를 받은 대상자들의 전자의무기록을 분석하였다. 이들 중 내원 당시 한센병으로 의심되는 대상자 중에서, 한센병에 합당한 임상 소견 및 조직검사소견이 있거나 피부도말 검사상 양성 소견과 PGL-1 항체 검사를 함께 받은 사람은 분석대상에서 제외하였다. PGL-1 항체검사는 한국한센복지협회 연구원의 임상검사실에 의뢰하였다. PGL-1 항체검사는 PGL-1 항원성을 갖는 인공항원 natural disaccharide-octyl-bovine serum albumin (ND-O-BSA)를 연세대학교 의과대학 미생물학교실 조상래 교수께 제공받아 사용하였다. 검체(전혈)에서 혈청을 분리하여 효소결합면역측정기(GEMINI 6280, STRATEC biomedical AG, GERMANY)를 사용하여 간접효소결합면역흡착검사를 실시하였다. 측정값은

각 검체의 OD값(optical density value)에 1000을 곱하여 산출하였다. PGL-1 항체검사의 양성 및 음성여부에 대한 기준 값은 김³ 등의 보고와 같이 O.D. 값 0.2 이상을 양성으로 해석하였다.

결과

1) 성별 및 인종별 PGL-1 항체 값

해당 기간 동안 검사에 참여한 대상자는 총 92명이 었다. 이중에 남자가 63명(평균나이 38.6세, 표준편차 20.6), 여자가 29명(평균나이 53.6세, 표준편차 17.5) 이었다. 남자 63명 중에 외국인은 34(평균나이 24.1세, 표준편차 3.1)명, 여자는 29명 중 외국인은 2명으로 모두 나이는 30세였다. 한국인 남성에서의 PGL-1 항체 검사 값은 평균 90.8(최소 값 4, 최대 값 1263), 표준편차는 225.2 이었고 외국인 남성의 PGL-1 항체 값은 평균 46.8 (최소값 3, 최대값 227), 표준편차 46.5 이었다. 한국인 여성에서의 PGL-1 항체 평균 값은 41.7 (최소값 4, 최대값 217) 이었고 외국인 여성의 경우 PGL-1 항체 평균 값은 44.5(최소 값 7, 최대값 82), 표준편차 37.5 이었다(Table 1).

Table 1. Demographics of patients and PGL-1 antibody level

	Number of patients	Age(yr, average)	PGL-1 Ab (average)
Korean male	29	55.6	90.8
Foreign male	34	24.1	46.8
Korean female	27	55.4	41.7
Foreign female	2	30	44.5

PGL-1 Ab: Phenolic glycolipid-1 antibody

2) 내원 사유별 분류와 PGL-1 항체 값

PGL-1 항체 검사를 받은 환자들을 내원 사유별로 한센병 관련 시설 근무자 6명, 한센병 가족력자 16명, 한센병 완치자 2명, 자발적 한센병 검사자 22명, 다른 피부질환과의 감별 진단자 46명으로 총 5개의 그룹으로 구분하였다. 각 그룹의 PGL-1 항체 평균 값은, 한센병 관리시설 근무자 37.2, 한센병 가족력자 52.4, 한센병 완치자 5.5, 자발적 한센병 검사자 106.5, 다른 피부질환과의 감별진단자 43.9 이었다(Table 2). 검사 받은 환자들 중 자발적 검사를 받았던 1명만 PGL-1 항체 수치가 1263으로 높았으며 나머지 환자들은 모두 항체 값이 음성이었다(Fig 1). 자발적으로 한센병 진료 및 검사를 원했던 22명 중에는 피부의 감각이상을 호소한 경우 9명, 미모 소실 4명, 한센병 환자 접촉 2명, 막연한 한센병에 대한

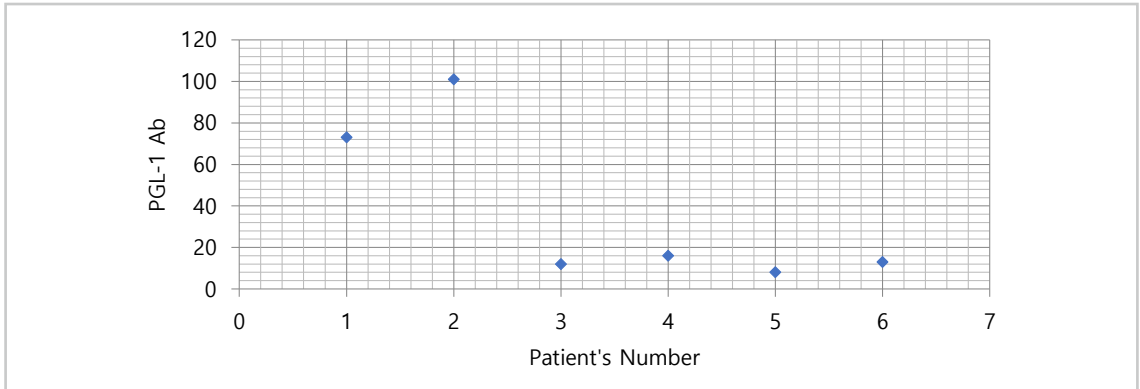
걱정을 한 경우가 7명이 있었다. 피부과 외래에서 다른 피부 질환과의 감별 진단을 하는 과정에서 46명의 환자를 대상으로 PGL-1 항체 검사를 진행하였다. 이들 46명 중 한국인은 10명이었으며 외국인은 36명이었다. 피부과 의사들이 진단을 위해서 기록한 감별 진단 병명은 다음과 같다. 상세불명의 피부염 9건, 지루피부염 9건, 체부백선 5 건, 백반증 4건, 아토피피부염 3건, 사마귀 3건, 건선 2건, 접촉피부염 2건, 탈모 2건, 유육종증 1건, 베체트병 1건, 루푸스 1건, 만성단순태선 1건, 주사증 1건, 켈로이드 1건, 홍반간찰진 1건, 두드러기 1건, 소양성 결절 1건, 염증후 색소침착 1건이었다(Table 3). 아울러 총 92명의 환자 중에서 피부도말검사는 19명에서만 진행되었고 모두 음성으로 균은 관찰되지 않았다.

Table 2. Composition of patients tested for PGL-1 antibody

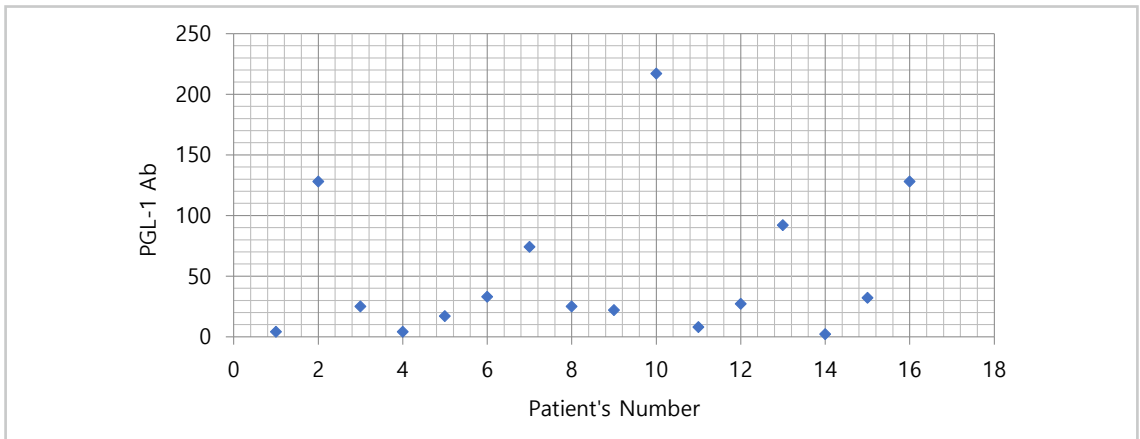
	Number of patients	PGL-1 Ab(average)
Workers at institute of leprosy	n=6(6.5%)	37.2
Family history of leprosy	n=16(17.4%)	52.4
Cured leprosy	n=2(2.2%)	5.5
Volunteer	n=22(23.9%)	106.5
Differential diagnosis of skin disease	n=46 (50%)	43.9

n: number of patient, PGL-1 Ab: Phenolic glycolipid-1 antibody

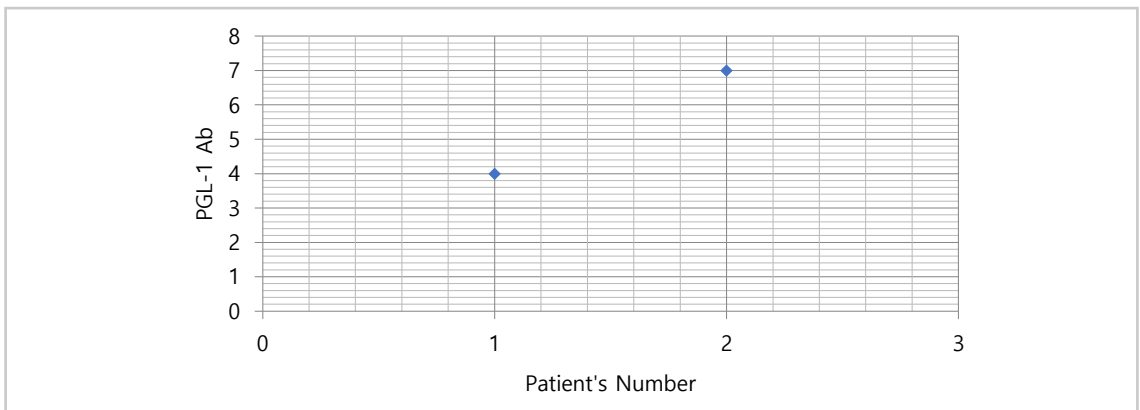
(A) Workers at institute of leprosy



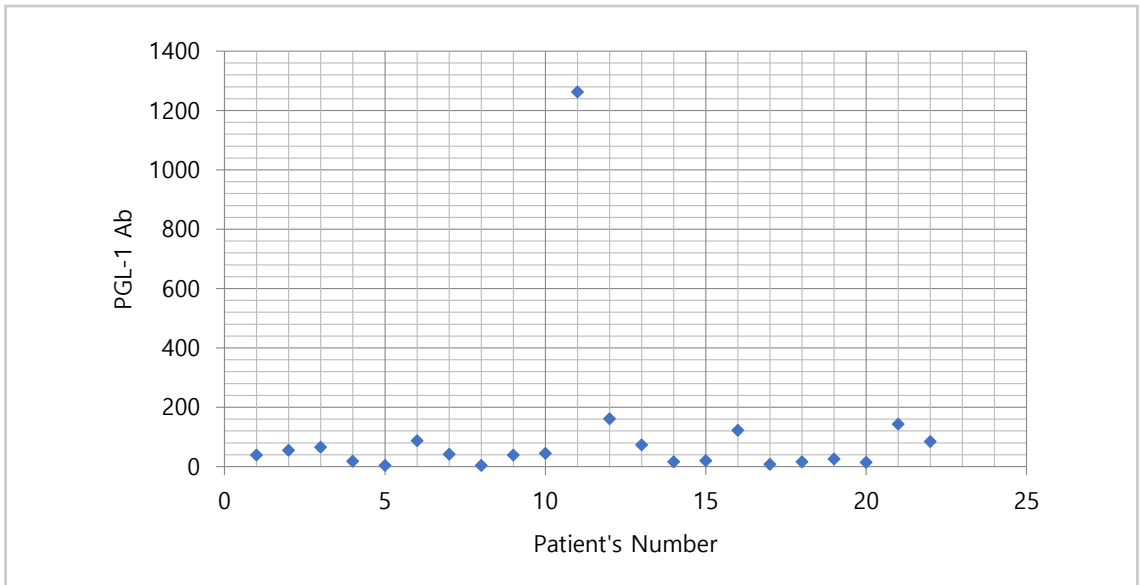
(B) Family history of leprosy



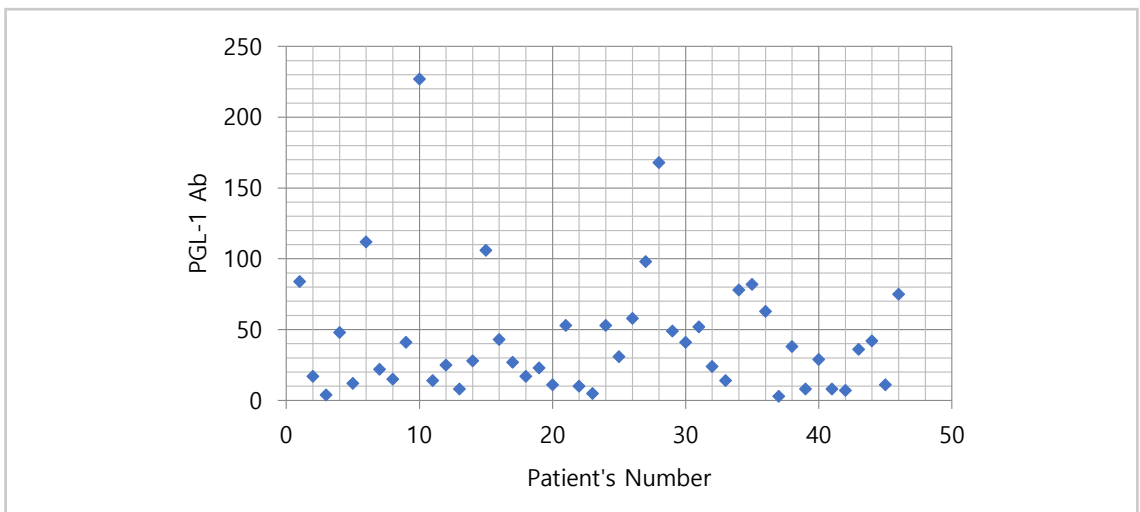
(C) Cured leprosy



(D) Volunteer



(E) Differential diagnosis of skin disease



PGL-1 Ab: Phenolic glycolipid-1 antibody

Fig 1. Level of PGL-1 antibody in each group.

고찰

한센병의 유병율은 전세계적으로 감소하고 있으며, 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 2000년도에 한센병의 유병율이 1만명당 1명 이하로 감소하였고 공중보건학적 측면에서 한센병을 퇴치하였다고 선언하였다⁴. 하지만 여전히 브라질, 인도, 인도네시아에서는 전체 한센병 신규 환자의 80%에 달하는 환자가 발견되고 있으며 우리나라를 포함하여 저유병국가의 경우는 해외 이주민으로부터 발생하는 신규환자들이 증가하고 있다. 한센병의 3대 징후로 알려진 1) 저색소성 혹은 붉은 피부병변의 명확한 감각 소실; 2) 말초 신경이 두꺼워지거나 비대해지면서 감각의 소실 또는 해당 신경과 연관된 근육의 위축; 3) 피부도말 검사에서 항산성균 관찰 중에 1가지가 있으면 한센병을 강력하게 의심할 수 있으며 3가지가 모두 만족될 경우 97%의 진단 특이도를 보인다고 한다^{5,6}. 그러나 한센병의 경우 각 병형별 감별 진단이 필요하고, 한센병 전문 의료진이 부족한 경우 피부도말검사의 결과를 신뢰하기 어렵다는 점, 한센병 유행국이 아닌 저유병국에서 한센병으로 진단받을 경우 환자에게 발생 가능한 사회적 편견과 장기간의 치료로 인한 피로감을 생각한다면 신중한 진단이 필요하다. 그래서 선진국을 포함한 저유병국가에서는 한센병이 의심되는 경우 다양한 분자생물학적 및 면역학적 방법을 통해서 한센병을 조기 진단하고 있다. PGL-1 항체 검사는 1982년 Brennan이 나균의 특이당지질항원인 PGL-1의 발견을 시작으로⁷ 나균에 감염된 Armadillo의 PGL-1을 발견하여 ELISA 로 이 항원을 사용함으로써 나병의 혈청학적 진단에 진보가 시작되었다⁸. 국내의 경우 그간의 여러 PGL-1 항체검사에 대한 연구결과에 따르면 O.D 값이 0.2

또는 0.25 이상을 양성으로 판정하고 있으며 이는 이번 연구 PGL-1 항체 값이 200 또는 250임을 의미한다. 이번 연구에서 PGL-1 항체 검사를 받은 모든 환자 군은 PGL-1 항체 값의 정상 소견을 보였으나 자발적 검사를 받은 군이 다른 군들보다 PGL-1 항체 값이 높게 나왔다. 이는 미모소실과 안면변형을 주소로 자발적 한센병 진단 관련 검사를 원했던 내국인 환자 1명에서 PGL-1 항체 값이 1263으로 높게 나왔기 때문이었다. 이 환자는 초진시 한센병과 연관된 어떠한 과거력 및 가족력에 대한 정보를 의료진에게 제공해 주지 않았으며 고령의 환자에서 단순히 미모소실과 안면변형이 나타나는 경우는 다양한 질환과의 감별이 필요하다. PGL-1항체 검사는 나균에 대한 항체의 검출로 항원 자극의 조기 신호이므로 이를 이용하여 아직 임상증상이 나타나지 않은 환자를 조기 진단할 수 있다고 생각한다⁹. 이 환자의 경우, 의료진은 높은 PGL-1 항체 값이 한센병과 연관이 있을 것으로 사료되어 추후에 피부도말검사 및 PCR 검사등을 통하여 한센병 환자로 확진 하였다. PGL-1 항체 검사를 받은 환자군 중에는, 과거에 한센병으로 약물 치료 후 완치 판정을 받은 2명이 있었으며 이들 두 명은 약물 치료 종료 후 특이 증상은 없으나 추가적인 약물 치료 필요 여부와 한센병의 재발 상태를 알아보기 위하여 내원하였다. 이처럼, PGL-1 항체 값은 항체 값이 높을수록 한센병의 발생 위험도가 높으며 이는 불현성 감염을 찾아 낼 수 있는 유용한 방법으로 신규환자의 조기 발견, 치료 효과의 판정, 치료 종결의 지표 등으로 이용되고 있다^{10,11}. 물론 PGL-1 항체 검사법의 한계는 있다. PGL-1 항체 수치는 다양한 값을 나타내는데 이는 한센병 환자의 세균 부하와 동반되어 나타나며, 희균형 환자에서는 양성율이

낮고 PGL-1 항체 값이 반드시 양성이지 않을 수 있다는 것이다. 다른 해외 연구에 의하면 희균형과 다균형에서 PGL-1 항체의 민감도는 각각 32%, 81% 로 알려져 있다¹². 한센병에서 나균을 확인하는 고전적인 검사인 피부도말검사의 경우 대다수의 결핵양형 나와 근나종형 나에서는 균이 관찰되지 않는다. 또한 정확하게 검사가 이루어질 경우 특이도가 100% 일 수 있으나 최근 5년간의 연구에 의하면 민감도가 34.4% 정도 밖에 되지 않는다¹³. 이는 최근 한센병전문의료진의 부족과 무관하지 않을 것으로 생각한다. 이번 연구에서 한센병 관련 기관에서 근무한 6명과 한센병 가족력이 있는 16명은 본인들의 한센병 감염등을 걱정하여 PGL-1 항체 검사를 받았으며 이들 역시 모두 음성이었다. 이와 같은 점을 미루어 볼 때, 단순히 한센병 관련 기관에서 근무하였다고 해서 전염력이 강한 한센병 환자와의 장기적인 밀접 접촉이 없는 이상 한센병 감염 가능성은 낮을 것으로 사료된다. 아울러 단순히 한센병 가족력만으로 한센병 감염을 걱정하기보다는 한센병으로 진단받은 가족 구성원이 적절한 치료를 받고 추적 관리를 받을 수 있게 배려를 해 주어야 할 것이다. 또한, 한센병 가족력을 가진 사람 혹은 접촉자들에 대한 사회적 편견이 없어져야 할 것으로 생각한다. 한센병은 다른 피부 질환과의 감별진단을 필요로 한다. 이번 연구에서, 의료진은 총 46명의 환자를 감별 진단하기 위하여 PGL-1 항체 검사를 시행하였다. 총 46명중 내국인은 10명, 외국인은 36명으로 외국인 환자의 수가 더 많았다. 이는 국내의 경우 내국인 뿐만 아니라 해외 이주민에 의한 신규환자 발견율이 증가하고 있어 의료진이 해외 이주민의 잠재적 한센병 위험성을 염려하는 것과

무관하지 않을 것으로 사료된다. 실제로 2001년부터 2015년까지의 내국인 평균 발견률은 인구 10만명당 0.02명, 외국인 이주민의 경우 평균 발견률은 0.26 명이었다¹⁴. 이번 연구에서 감별진단을 하는 과정에서 다양한 질병명들이 언급되었다. 이들 진단명은 대다수가 교과서적으로 한센병의 병형 별 감별진단에 포함되는 것들이었다. 한편 감별해야할 피부질환 중 상세불명의 피부염이 9건으로 지루성피부염과 함께 가장 많은 진단명이었다. 이는 한센병을 육안적으로 진단하고 감별하는 것에 어려움이 있음을 뜻하는 것으로 생각된다.

결론

한센병 환자에서 나균을 확인하기 위한 방법으로 피부도말검사 및 피부조직생검이 널리 이용되고 있다. 이들 방법은 직접 균을 확인하고 세균지수의 측정을 통해 한센병의 활동성 등을 평가할 수 있다. 하지만 저유병국가의 경우, 환자의 입장에서 한센병으로 의심되어 피부도말검사 및 피부조직생검을 통한 침습적인 검사를 받는 것 자체가 한센병으로 오인 받을수 있다는 편견으로 심적인 부담이 되는 경우가 있다. 그래서 한센병이 의심되거나 감염된 환자에게 한센병에 합당한 임상 소견이 없는 경우에도 조기진단을 위한 다양한 검사 방법이 필요하다. 이번 연구에서 알아본 PGL-1 항체 검사는 M.leprae 세포벽을 구성하는 특이 항원에 대한 항체 검사로 한센병 감염을 염려하거나 감별진단이 필요한 군에서 진행되었다. 비록 PGL-1 항체 검사가 확진 검사는 아니지만 다른 검사법들에 비하여 비침습적이면서도 신규환자의 발견 및 다른 피부과 질환과의 감별진단에 유용한 진단 도구로 사용될 수 있음을 알

수 있었다. 한센병의 진단은 그 어느 질환보다 신중한 결정을 요하는 질환으로 최종적인 진단은 임상 양상을 비롯하여 여러가지 검사 결과들을 종합적으로 해석해야 할 것으로 판단된다.

ORCID

Jin-Mo Park, 0000-0002-5889-8701

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

참고문헌

1. Park JM, Kim JP, Kang KH. New patient of Hansen's disease in young Korean man. *Korean Lepr Bull* 2018;51:23-28
2. Cho SN, Yanagihara DL, Hunter SW, Gelber RH, Brennan PJ. Serological specificity of phenolic glycolipid-1 from *Mycobacterium leprae* and use in serodiagnosis of leprosy. *Infect Immun* 1983;41:1077-1083
3. Kim JP, Cho SN, Ko YH. Evaluation of a simple immunochromatographic assay as qualitative screening test for anti-PGL-1 antibodies in serodiagnosis of leprosy. *Korean Lepr Bull* 2004;37:9-17
4. Reibel F, Cambau E, Aubry A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. *Med Mal Infect* 2015;45:383-393
5. Pannikar V. Enhanced global strategy for further reducing the disease burden due to leprosy:2011-2015. *Lepr Rev* 2009;80:353-354
6. Report of the International Leprosy Association Technical Forum. Paris, France, 25-28 February 2002. *Indian J Lepr* 2002;74:1-93
7. Brennan PJ, Barrow WW. Evidence for species-specific lipid antigens in *M.leprae*. *Int J Lepr* 1980;48:382-387
8. Cho SN, Fujiwara T, Hunter SW, Rea TH, Gelber RH, Brennan PJ. 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
9. Buchanan TM, Young DB, Miller RA, Khanolkar SR. Serodiagnosis of infection with *M.leprae*. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1983;51:524-30
10. Shin HK. Measurements of IgM anti-phenolic glycolipid-1 antibodies using capillary blood samples. *Korean Lepr Bull* 1999;32:33-43
11. Kim JP, Ko YH. The study of the applicability of the results of PGL-1 antibody IgM ELISA test for the leprosy control program. *Korean Lepr Bull* 2002;35:11-56
12. Leturiondo AL, Noronha AB, do Nascimento MOO, Ferreira CO, Rodrigues FDC, Moraes MO, et al. Performance of serological test PGL1 and NDO-LID in the diagnosis of leprosy in a reference Center in Brazil. *BMC Infect Dis* 2019;19:22

13. Soneja S, Malhotra A, Devi P, Malhotra S, Singh B. Sensitivity of slit skin smear examination in suspected leprosy cases in a tertiary care centre: rising trends. *Int J Scin Res* 2017;69:34-35
14. Kim JP. Leprosy on Korea. 2001-2015: Situation, International Migration and Perspectives. *Korean Lepr Bull* 2016;49:37-48