Original Article

DOI: 10.3947/ic.2010.42.3.162
Infect Chemother 2010;42(3):162-170

Infection & Chemotherapy

국내 노인 대상포진 환자에서 분리된 수두대상포진 바이러스의 유전형

최영주[1], 김계형[2], 오명돈[2]
국립암센터 감염클리닉[1], 서울대학교 의과대학 내과학교실[2]

Genotype of Varicella Zoster Virus Isolated from Korean Elderly Patients with Herpes Zoster

Background: Herpes zoster develops via reactivation of the latent varicella zoster virus (VZV) in neuronal ganglia as host immunity declines. In Korea, seroprevalence of VZV is very high and population at risk for herpes zoster is increasing. The goal of this study is to evaluate the infection rate of the VZV and the lifetime prevalence of herpes zoster, and to determine the genotype of VZV.

Material and Method: Serum IgG antibody titer was measured in 399 patients. Lifetime prevalence of herpes zoster was evaluated through a survey of 2,054 participants. VZV was isolated by cell culture technique using MRC-5 cells. To determine the genotype of VZV, ORF 22, 38, 54, 62 were amplified by PCR, and after digestion of the PCR products with enzymes *pst*I, *bgl*I, and *sma*I, restriction-fragment-length-polymorphism (RFLP) was analysed. The amplified ORF 22 PCR product was sequenced and checked for single nucleotide polymorphisms.

Results: The overall seroprevalence of VZV IgG in adults was 93.9% (375/399). The overall lifetime prevalence of herpes zoster was 13.7% (282/2,054). Of the patients with herpes zoster, 17.7% (50/282) of patients experienced postherpetic neuralgia for more than one month. All 22 VZV isolates were of J genotype; 21 (95.4%) isolates were all *pst*I$^+$ *bgl*I$^+$ *sma*I$^-$, and 1 (4.5%) isolate was *pst*I$^-$ *bgl*I$^+$ *sma*I$^-$ (pOka) genotype.

Conclusions: The seroprevalece of VZV IgG antibody was 93.9% in adults. The lifetime prevalence of herpes zoster was 13.7%. The genotype of VZV isolated from adults over 60 years old were all of J genotype.

Key Words: Herpes zoster, Varicella zoster virus, Seroprevalence, Genotype

Young Ju Choi[1], Kye Hyung Kim[2] and Myoung Don-Oh[2]

Infectious Diseases Clinic, National Cancer Center[1]; Department of Internal Medicine[2], Seoul National University, School of Medicine, Seoul, Korea

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: December 24, 2009
Revised: March 15, 2010
Accepted: March 15, 2010
Corresponding author: Myoung Don Oh
Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Jongrogu Daehakro 101 (Yungundong 28), Seoul 110-744, Korea
Tel: +82-2-2072-2945, Fax: +82-2-765-6354
E-mail: mdohmd@snu.ac.kr

www.icjournal.org

서론

수두대상포진 바이러스는 1차 감염으로 수두를 일으키고, 재활성화되어 대상포진을 일으키는 바이러스이며, 많게는 인구의 약 10-30%가 살아가면서 한 번쯤은 앓는다고 알려져 있다(1-3). 인구 1000명 당 연간 발생률은 1.5-4.0명 정도이다(4). 대상포진은 연령이 증가함에 따라 발생율이 증가하는데, 특히 50세 이상부터 점진적으로 증가하기 시작하여 65세 이상에서는 발생율이 1,000명당 3.9-11.8명으로 젊은 연령층에서의 발생율보다 8-10배 가량 높다(4-7). 특히 면역저하 환자에서 발생율이 높으며, 림

프증식성 종양을 가진 면역기능 부전 환자에서 더욱 호발한다.심각한 합병증은 드물지만, 가장 흔한 합병증은 포진후신경통(postherpetic neuralgia)이다. 포진후신경통은 다양하게 정의되는데, 대개 발진 시작 후 혹은 피부병변이 치유된 이후 1개월 이상 지속되는 통증을 일컫는다(3, 5, 7-9). 그 빈도는 연령에 따라 증가하는데 대개 40세 미만에서는 거의 발생하지 않으나 대상포진을 앓은 60세 이상 환자에서는 40-70%에서 포진후신경통을 경험한다고 알려져 있다(1, 5, 8, 9). 포진후신경통은 지속되는 통증으로 만성피로, 수면 장애, 식욕부진, 우울증을 유발할 수 있으며, 삶의 질을 심각하게 떨어뜨릴 수 있다.

우리나라는 현재 전 인구의 13.3%가 60세 이상 노령 인구이고, 지속적으로 노인 인구가 증가하는 추세이다(10). 우리나라에서 보고되는 대상포진 발생율은 연간 1,000명 당 0.88-4.8명이지만(11-14) 노인 인구에서 발생율은 1,000명당 7.2-11.8명 정도임을 감안할 때, 적어도 해마다 4-5만 명이 대상포진에 이환될 것으로 추정된다. 대상포진은 수두를 앓고 난 이후 수두대상포진바이러스가 재활성화하여 발병하는 것으로, 수두백신접종과 수두의 역학변화 사이에는 밀접한 관계가 있다. 수두백신 접종이 이루어진 이후의 자료는 충분치 않으나 대상포진의 발생빈도에는 차이가 없다는 보고가 있다(15).

본 연구에서는 우리나라 성인의 연령별 잠복감염율을 조사하고, 건강한 성인을 대상으로 설문을 실시하여 대상포진의 유병율을 알아보고자 하였다.

아울러 60세 이상의 성인은 수두백신의 접종력이 없고, 수두는 대개 20세 이전에 걸리므로 야생형 수두대상포진 바이러스에 의한 수두감염이 이루어졌을 것이므로 60세 이상 성인에서 분리된 바이러스는 우리나라에서 토착적으로 유행하는 야생형 수두대상포진 바이러스의 유전형을 반영할 것이다. 이 연구를 통하여 우리나라에서 유행하는 야생형 수두대상포진 바이러스의 유전형을 처음으로 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 수두대상포진 바이러스 잠복감염율

수두대상포진 바이러스의 잠복감염율은 수두대상포진 바이러스에 대한 특이 IgG 항체를 측정하여 구하였다. 2007년 1월부터 2007년 6월까지 국립암센터 검진센터에 내원한 성인을 대상으로 하였으며, 본인의 동의하에 동의서를 받은 후 혈액을 채취하였다. 30세 이상 성인 중 30-39세 93명, 40-49세 106명, 50-59세 100명, 60-69세 100명으로, 총 399명에게서 혈액을 채취하여 원심분리 후 혈청 1 mL를 뽑아 수두대상포진 바이러스 IgG 항체를 ELISA kit (Platelia VZV IgG, BIO-RAD, Hercules, Calif, USA)로 측정하였다. 항체역가는 EIA microplate (Evolis, BIO-RAD, Hercules, Calif, USA)로 측정하였다. 역가의 기준은 각각 0.8 UI 미만을 음성으로, 0.8-1.2 UI은 경계성으로, 1.2 UI 초과는 양성으로 판정하였다. 항체역가가 경계성로 나온 환자들은 양성으로 간주하여 통계처리하였다.

2. 대상포진의 유병율

2007년 1월부터 2007년 6월까지 국립암센터 검진센터에 건강검진을 받으러 내원한 성인을 대상으로 대상포진 이환여부에 대한 설문조사를 시행하였다. 설문 내용은, 대상포진에 대한 설명과 함께 이환 여부, 성별, 나이, 연령, 이환연령, 포진후신경통에의 이환여부 및 이환기간에 대한 문항을 기술하였다.

3. 수두대상포진 바이러스의 유전형 분석

임상검체는 2007년 1월부터 10월까지 서울대학교 병원, 분당서울대학교병원, 국립암센터에서 대상포진으로 진단된 환자 중 임상증상 발현 후 1주일 이내의 환자를 대상으로 수집하였다. 임상적으로 진단된 대상 포진 환자들에게서 환자의 나이, 기저 병력, 주거지, 과거 수두병력, 현병력에 대한 정보를 수집하였다.

바이러스 배양용 검체는 1 mL syringe를 이용하여 수포 흡인 또는 수포를 터뜨리고 면봉으로 궤양기저부를 문질러 채취하였다. 채취한 검체는 바이러스 운반 배지(MEM+2% FBS+1% PS)가 담긴 1 mL cryotube에 담아 -70℃ 냉동고에 보관하였다. 바이러스는 MRC-5 세포에 접종시켜 배양하였으며, 배양된 세포를 trypsin으로 처리한 후 원심분리하여 QiaAMP DNA Blood Minikit (QIAGEN Ltd, Germantown, MD, USA)를 이용하여 사용자 지침에 따라 바이러스 DNA를 추출하였다. 얻어진 DNA는 microtube에 담아 -20℃에서 냉동보관하였다.

중합효소연쇄반응은 Loparev 등이 사용한 ORF 22, 38, 54, 62 네 가지 시발체(Bioneer, Daejun, Korea)를 이용하여 PCR (GeneAmp® PCR system 2400, Applied Biosystems, Foster city, CA, USA)을 시행하였다(16, 17). 실험에 사용된 시발체의 염기서열은 Table 1에 정리하였다.

DNA 10 μL와 정방향, 역방향 시발체 각각 10 μL씩, DW 20 μL을 premix tube (50 mM KCl, 15 mM Tris-hydrochloride, PH 8.0, 2.5 mM MgCl2, 200 μM deoxynucleotide triphosphate, Bioneer, Daejun, Korea)에 담은 후 증폭하였다. 증폭조건은 ORF 22는 96℃에서 15분간 초기 가열시킨 후 94℃에서 30초 변성, 60℃에서 30초 단련, 72℃에서 30초 변성 과정을 30 cycle 시행 후 72℃ 에서 4분간 다시 연장반응을 하였다. ORF 38와 ORF54는 94℃에서 1분 변성, 52℃에서 1분 단련, 72℃에서 2분 변성을 30 cycle 시행하였다. ORF 62는 96℃에

Table 1. Sequences of Primers Used to Amplify Sites ORF 22, 38, 54, and 62

Primer	Sequence	Location
p22R1f	5'-GGGTTTTGTATGAGCGTTGG-3'	nt 37837-37856
p22R1r	5'-CCCCCGAGGTTCGTAATATC-3'	nt 38383-38356
PstA	5'-TTGAACAATCACGAACCGTT-3'	nt 69393-69362
PstB	5'-CGGGTGAACCGTATTCTGAG-3'	nt 69360-69334
NaI	5'-GGAAGGGGTGCACCATTAAA-3'	nt 95201-95230
Fok	5'-TCCCTTCATGCCCGTTACAT-3'	nt 95232-95248
PKVL6U	5'-TTCCCACCGCGGCACAAACA-3'	nt 106036-106055
PKVL1L	5'-GCTTGCTGGTGTTGGACGCG-3'	nt 106284-106261

Four sets of primer sequences were used to amplify *pst*I, *bgl*I, *sma*I restriction sites in ORF 38, 54, and 62. ORF 22 primer was designed to amplfy a 447bp sized segment for SNP analysis to evaluate M type.

서 15분간 초기 가열시킨 다음 94℃에서 1분 변성, 72℃에서 1분 변성 과정을 30 cycle 시행 후 72℃에서 3분간 연장반응을 시켜 산물을 얻었다. 얻어진 PCR 산물은 0.5x Tris-borate-EDTA 완충액(Bio-Rad, Hercules, CA, USA)에서 2% Seakim LE (Biowhittaker Molecular Applications, Rockland, ME, USA) agarose gel에 10 μL씩 심고 100V에서 30-40분간 전기영동을 시행한 후 0.5% ethidium bromide solution에서 30분간 발색반응을 시켜 ORF38 산물은 350 bp, ORF 22산물은 470 bp, ORF 62 산물은 268 bp, ORF 54는 222 bp의 증폭산물로서 확인하였다.

제한효소길이다형성(RFLP, Restriction Fragment Length Polymorphism)분석은 기존에 Larussa 등이 확립한 방법으로 시행하였다(18).

제한효소 *bgl*I, *pst*I, *sma*I (Bioneer, Daejun, Korea)와 bovine serum albumin (Bioneer, Daejun, Korea)을 1:10으로 희석한 다음 20 μL microtube에 DW 10 μL , RE 완충액(1:10 희석) 2 μL , bovine serum albumin (1:10 희석) 2 μL, 제한효소 (1:10 희석) 5 μL, ORF 54, 38, 62 PCR 산물 1 μL씩을 각각 혼합하였다. *pst*I 효소는 37℃, *bgl*I 효소는 37℃, 그리고 *sma*I 효소는 25℃에서 2시간씩 반응시켰다. 반응이 끝난 후 산물을 TBE 완충액에 담근 2% agalrose gel에 각각 20 μL씩 심고 100V에서 40분간 전기영동을 한 후 0.5% ethidium bromide 용액에서 30분간 발색반응을 시켜 절편을 확인하였다.

4. 결과의 분석

자료의 분석은 SPSS version 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 처리하였다. 연령별 대상포진의 유병율, 포진후신경통의 유병율, 연령별 항체 양성율 및 항체 역가는 x^2 test를 이용하여 검정하였다. 통계적 유의성은 *P* value=0.05를 기준으로 검증하였다. 염기서열분석 및 단일염기다형성 분석은 CLC Genomics Workbench 2.0 (CLC bio ltd, Cambidge, MA,USA)을 이용하여 분석하였다.

결과

1. 수두대상포진 바이러스의 잠복감염율

모두 399명을 대상으로 수두대상포진 바이러스 IgG항체 검사를 시행하였다. 항체 양성률은 93.9% (375/399)였으며, 이 중 4.8% (19/399)에서 경계성 역가를 보였다. 양성율은 30대에서 91.4% (85/93)로 낮았고, 50대에서 가장 높게 나타났다(Table 2). 연령이 증가함에 따라 항체양성률이 증가하는 경향을 보였지만 각 연령대별 항체 양성율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(*P*=0.348). 항체역가는 연령대별로 유의한 차이가 없었다(*P*=0.667).

Table 2. Prevalence and Mean titer of VZV IgG Antibody according to Age Groups

	Age group (year)					*P* value
	30-39	40-49	50-59	60-69		
No. of subjects	93	106	100	100	399	
No. of VZV IgG(+)	85	98	97	95	375	
% Positive of VZV IgG	91.4	92.5	97	95	93.9	0.348
Titer of VZV IgG						
Mean	3.317	3.019	3.37	3.411	3.288	0.667
SD	2.017	1.577	2.087	1.927	1.919	-

No, number; VZV, varicella zoster virus; SD, standard deviation
Cutoff values were designated <0.8 as negative, 08-1.2 as equivocal and >1.2 as positive. Equivocal specimens were considered positive.

2. 대상포진의 유병율

모두 2,054명이 설문조사에 참여하였고, 그 가운데 대상포진을 앓은 경험이 있다고 응답한 사람은 282명으로 유병율은 13.7% (282명/2054명)였다.

설문에 응답한 사람의 나이는 19세부터 80세까지였으며, 응답자의 평균 연령은 50±9.5세이고 중앙값은 50세였다. 대상포진 유병율은 50대에서부터 점진적으로 증가하기 시작하여 70대에서는 28.0% (14명/50명)에 이르러 나이가 증가함에 따라 통계적으로 유의하게 증가하였다(*P*=0.002, Table 3).

전체 응답자 중 남자가 1213명(59.1%), 여자가 814명(39.6%)이었으며 성별을 기록하지 않은 응답자가 26명(1.3%)이었다. 남녀간 대상포진 유병율은 각각 12.9% (156명/1213명)과 14.8% (121명/814명)로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(*P*=0.274).

3. 포진후신경통의 유병율

전체 대상포진의 과거력이 있던 환자 282명 중 100명(35.4%)이 대상포진과 연관된 통증을 앓은 경험이 있다고 응답하였다. 대상포진 발진이 시작된 후 1개월 이상 통증이 지속되는 포진후신경통의 빈도는 17.7%였다. 빈도는 50대에서 가장 높았고 40대, 60대 순으로 감소하는 경향을 보였으나, 나이에 따른 유병율은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(*P*=0.414). 남녀간의 유병율에도 통계적으로 유의한 차이가 없었다(*P*=0.195, Table 4).

Table 3. Prevalence of Herpes Zoster according to Age Group and Sex

	No. of subjects	History of herpes zoster		*P* value
		No.	%	
Age group (yr)				0.002
<30	25	3	12.0	
30-39	232	28	12.1	
40-49	742	76	10.2	
50-59	663	103	15.5	
60-69	306	52	17.0	
70-79	50	14	28.0	
>80	1	1	100	
NA*	35	5	14.3	
Total	2,054	282	13.7	
Sex				0.274
M	1,213	156	12.9	
F	814	121	14.8	
Unknown	27	5	19.2	
Total	2,054	282	13.7	

NA, Not Available

4. 수두대상포진 바이러스의 유전형

제한효소길이다형성(RFLP)에 의한 검체를 채취한 대상포진 환자 22명의, 환자들의 특징은 다음과 같았다.

환자의 평균 연령은 66.6세였고, 남자가 17명, 여자가 5명이었다. 기저 질환으로는 혈액종양이 8명, 고형종양 8명, HIV 1명, 심장질환 1명, 신장질환 2명, 기저질환이 없는 환자가 2명이었다.

*pst*I로 반응시킨 ORF 38 산물은 250 bp와 100 bp 크기의 절편이, *bgl*I로 반응시킨 ORF 54 산물은 137 bp와 85 bp 크기의 절편이, *sma*I로 반응시킨 ORF 62 산물은 153 bp, 79 bp, 36 bp 크기의 절편이 관찰되었다(Fig. 1). 1개 검체에서 *pst*I로 절단시켰을 때 절편이 분리되지 않았다. 20명에서 *pst*I$^+$ *bgl*I$^+$ *sma*I$^-$형이 분리되었고, 1명에서는 *pst*I$^-$ bglI$^+$ smaI$^-$ 형이 분리되었으며, 나머지 1명은 미결정이었다. 미결정 1명은 RFLP로 유전형을 결정할 수가 없었다(Table 5).

Table 4. Prevalence and Duration of Postherpetic Neuralgia in 282 Patients with a History of Herpes Zoster

Age group (yr)		History of neuralgia	%
<30	3	0	0
30-39	28	11	39.3
40-49	76	23	30.3
50-59	103	43	41.7
60-69	52	18	34.6
70-79	14	3	21.4
>80	1	1	100
Unknown	5	1	20
Total	282	100	35.4
Duration (mo.)		No.	%
< 1 mo		232	82.3
1-3 mo		17	6.0
3-6 mo		4	1.4
6-12 mo		4	1.4
>12 mo		7	2.5
Unknown		18	6.4
Total		282	100

5. SNP (Single Nucleotide Polymorphism) 분석에 의한 유전형

ORF 22번을 증폭시켜 nucleotide(nt)37787~38235의 447 bp 크기의 산물을 얻었고, 이에 대한 염기서열을 결정하였다. 유전형의 결정은 Loparev 등이 제시한 E (Europian), M (mosaic), J (Japanese) 형으로 결정하였다(19).

Dumas strain (E genotype, Genbank accession no. 9625875)과 Oka parental strain (J genotype, Genbank accesion no. 26665422)를 이용하여 염기서열 변이를 분석하였다. ORF 22의 37902 위치에서 A→G, 38055 위치에서 T→C, 38081 위치에서 A→C, 38177 위치에서 G→A로의 염기서열 변이가 관찰되었고, 이는 pOka와 염기서열이 일치하여 모두 J 유전형임을 알 수 있었다(Table 6). M형과 E형은 발견되지 않았다.

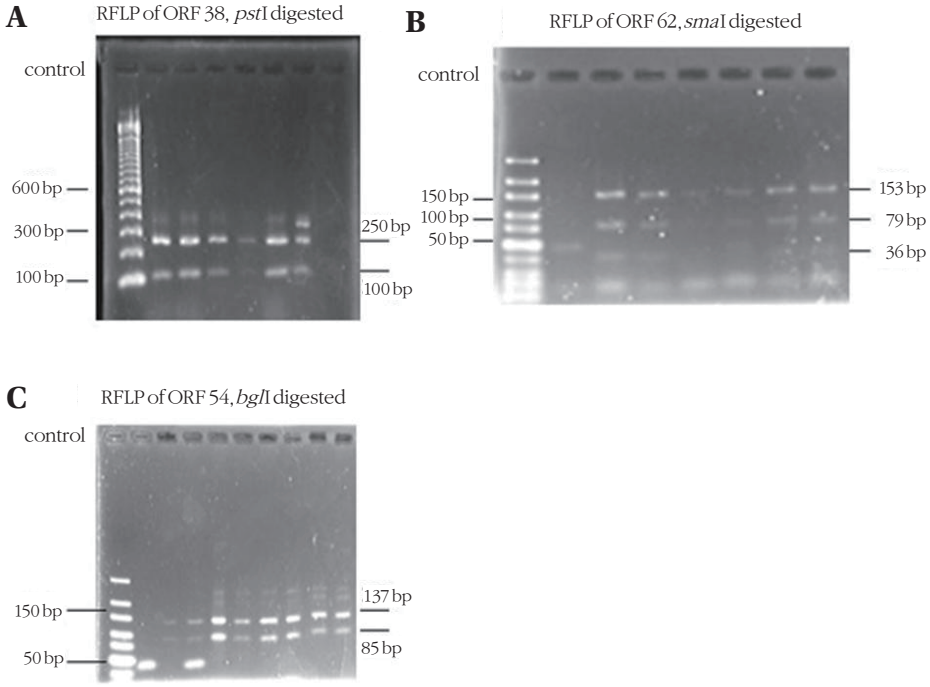

Figure 1. RFLP Pattern of ORF 38, 54, and 62 Product Digested with *pst*I, *bgl*I, *sma*I. A) A 350bp ORF 38 product was digested with *pst*I. The product yielded 2 fragments of 250bp and 100bp in size. B) Digestion of 268bp ORF 62 product with smaI yielded 3 fragments 153bp, 79bp, 36bp in size. C) Digestion of 222bp ORF 54 product with *bgl*I yielded 2 fragments 137bp and 87bp in size.

Table 5. RFLP Analysis and Final Genotype of VZV Isolated from 22 Elderly Korean Patients

No.	Sex	Age (yr)	*pst*I	*bgl*I	*sma*I	Genotype
1	F	61	+	+	-	J
2	M	68	+	+	-	J
3	M	62	+	+	-	J
4	M	70	+	+	-	J
5	M	60	+	+	-	J
6	M	71	+	+	-	J
7	M	66	+	+	-	J
8	M	77	+	+	-	J
9	M	77	+	+	-	J
10	M	62	+	+	-	J
11	M	67	+	+	-	J
12	F	65	+	+	-	J
13	M	66	-	+	-	J
14	F	60	*	*	*	J
15	M	68	+	+	-	J
16	M	69	+	+	-	J
17	F	64	+	+	-	J
18	F	66	+	+	-	J
19	M	61	+	+	-	J
20	M	70	+	+	-	J
21	F	60	+	+	-	J
22	M	66	+	+	-	J

*could not be identified ny RFLP analysis. Identified by SNP analysis as J genotype.

Table 6. SNP Analysis of ORF 22 in VZV Isolated from 22 Elderly Korean Patients

Strains	Base at position				
	37902	38055	38081	38177	Genotype
Dumas	A	T	A	G	E
p Oka	G	C	C	A	J
No.1	G	C	C	A	J
No.2	G	C	C	A	J
No.3	G	C	C	A	J
No.4	G	C	C	A	J
No.5	G	C	C	A	J
No.6	G	C	C	A	J
No.7	G	C	C	A	J
No.8	G	C	C	A	J
No.9	G	C	C	A	J
No.10	G	C	C	A	J
No.11	G	C	C	A	J
No.12	G	C	C	A	J
No.13	G	C	C	A	J
No.14	G	C	C	A	J
No.15	G	C	C	A	J
No.16	G	C	C	A	J
No.17	G	C	C	A	J
No.18	G	C	C	A	J
N0.19	G	C	C	A	J
No.20	G	C	C	A	J
No.21	G	C	C	A	J
No.22	G	C	C	A	J

Dumas, Dumas strain (E genotype, Genbank accession no. 9625875); pOka, Oka parental strain (J genotype, Genbank accesion no. 26665422

고찰

수두대상포진 바이러스는 수두 감염 후 신경절에 잠복감염을 일으키며, 이것이 활성화되어 대상포진을 일으킨다. 따라서 잠복감염여부를 판단하기 위하여 수두대상포진 바이러스 특이 IgG 항체를 측정하였다. 30대에서 60대까지 연령별 항체 양성율을 조사하였는데, 전 연령에서 90% 이상의 양성율을 보였고, 연령이 높을수록 양성율은 증가하는 경향을 보였다. 경계성 역가를 보인 경우는 양성으로 처리하였다. 높은 항체 양성율을 감안할 때 음성이라기보다는 양성 환자 중 역가가 떨어진 것으로 판단하였기 때문이다.

전세계적으로 수두의 유병율은 매우 높다(20, 21). 15세 이상 성인의 90% 이상에서 수두대상포진 바이러스 항체가 양성인 것으로 보고되고 있다. 우리나라에서도 수두대상포진 바이러스 항체 양성율은 높아서 85-97%의 양성율을 보인다고 알려져 있다(22-24). 이번 연구에서는 20세 후반부터 60대까지의 항체 양성율을 연령대별로 조사하였는데, 연령이 높을수록 항체 양성율은 증가하는 경향을 보였다. 그러나 항체 역가는 연령대에 따라 차이가 크지 않았다. 이는 연령 증가에 따른 항체 역가 감소보다 세포매개면역력의 감소가 대상포진의 발생에 기여한다는 연구 결과를 뒷받침하는 것이다(25, 26).

대상포진의 연간 발생율은 평균적으로 1,000명당 1.5-4.0명이나, 60대 이상에서는 연간 1,000명당 7.2-11.8명 정도이며 이는 2000년도 이전이나 그 이후에 이루어진 여러 연구에서 비슷하게 보고하고 있다(4, 15, 17, 27, 28).

우리나라의 대상포진의 연간 발생율은 1,000명당 0.88-4.8명 정도이며(11-14) 최근 Kang 등은 젊고 건강한 한국 군인들에서 대상포진 발생율이 1,000명당 1.65명이라 보고한 바 있다(12). 국내의 대상포진 발생율에 관한 연구는 대부분 지역을 거점으로 하는 단일 의료기관의 내원 환자를 바탕으로 이루어졌고, 이들 환자의 상당수가 다른 기저 질환을 동반할 수 있음을 감안할 때, 이 수치는 일반 인에서의 발생 빈도를 정확히 반영하지 못할 수가 있다.

이번 연구에서는 단일의료기관이지만 건강검진을 목적으로 내원한 면역저하가 없는 일반인들을 상대로 대상포진에 이환 유무에 대한 설문조사를 통하여 대상포진의 유병율을 구하였다. 현재까지 일반인을 대상으로 유병율을 조사한 것은 이 연구가 처음이다. 대상포진의 유병율은 50대에서부터 증가하기 시작하여 70대에서 가장 높았다. 특이한 점은 젊은 연령층에서 대상포진의 발생율이 매우 낮다고 알려져 있는데, 본 연구에서는 20대, 30대에서의 대상포진 유병율이 12%로 높게 나타났다는 것이다.

이에 대해 가능한 해석으로는 첫째, 젊은 연령층에서 비슷하게 올 수 있는 다른 질환(단순포진, 수두, 여드름, 다른 바이러스에 의한 수포성 질환)과의 혼동 가능성이다. 특히 전형적인 대상포진의 발생부위 이외에 얼굴에 발생하였다고 응답한 사람이 많았는데, 이 중 일부는 이러한 질환이 포함되었을 가능성이 있다. 특히 20대에서 발생하였다고 응답한 3명은 얼굴, 귀의 부위에 발생하여 이 중에는 단순포진이나 여드름과 같은 염증성 질환과의 혼동 가능성도 있다.

둘째는 이번 연구의 대상자가 건강검진을 받으러 온 사람들이었기 때문에 이러한 과거력을 가진 젊은 연령의 환자가 상대적으로 많이 포함되었을 선택오류의 가능성이다. 건강검진은 40대 이후의 연령층에서 많이 받는다. 젊은 연령인 20대, 30대가 검진을 받았다는 것은 과거에 어떤 형태로든 질병을 앓았거나 스트레스, 만성 피로 등에 다른 건강한 사람들보다 더 노출되었을 가능성이 있음을 시사한다. 즉, 이러한 요인들이 직접 혹은 간접적인 원인으로 작용하여 건강에 대한 염려 때문에 검진을 받았을 가능성이 높다. 따라서 이 연령군에 대상포진의 과거력이 있는 사람들이 더 많이 포함되었을 가능성도 배제할 수 없다.

포진후신경통은 대개 대상포진에 의한 발진 발현 후 1개월 이상 지속되는 통증을 말한다. 최근에는 대상포진에 의한 통증을 세분화하여 급성기(1개월 이내), 아급성기(30-120일), 만성기(120일 이상)로 분류하기도 한다(29). 이번 설문에서는 수포가 가라앉은 이후에 지속되는 통증이 있었는지를 질문하여 조사를 하였는데, 대상포진을 앓은 환자 282명 중 100명(35.4%)이 통증의 경험이 있다고 응답을 하였다. 그 결과 1개월 미만의 통증을 앓은 환자들이 가장 많았으며(50명, 17.7%), 포진후신경통이라 정의할 수 있는 1개월 이상의 통증을 앓았다고 응답한 참여자는 50명(17.7%)이였다. 3개월 이상의 통증을 앓은 적이 있다고 응답한 사람은 15명(6.4%)이 있었다.

통증을 앓았으나 그 기간을 기억하지 못하는 사람들도 18명(6.4%)이 있었다. 포진후신경통은 나이와 비례하여 발생빈도가 증가하는 것으로 알려져 있다. Hope-Simpson 등은 0-29세 사이 환자에서 발진 후 1개월이 지난 후까지 지속되는 통증의 빈도는 0%, 30-49세 연령층에서는 2-4%인데 반하여, 60-69세 연령층에서는 21%, 70-79세 연령층에서는 29%, 80세 이상에서는 34%로 연령이 증가함에 따라서 포진후신경통도 증가한다고 하였다(3). 그러나 이번 조사에서는 나이와 포진후신경통 빈도 사이에 통계적으로 유의한 상관관계는 보이지 않았다. 이번 조사가 설문을 통해 이루어졌고, 통증에 대한 정량화가 되지 않았고, 과거의 통증을 기억해 내는데 한계가 있었기 때문이라 생각된다. 또한 포진후신경통의 유병율이 높은 60대 이상의 연령층이 적게 포함된 것도 기여했으리라 본다.

대상포진을 앓았다고 설문에 응답한 환자의 99.7%가 위치, 통증의 기간을 정확히 기술하였다. 대상포진을 앓은 정확한 시기에 대하여는 85%가 응답을 하였고, 15%는 잘 기억하지 못하였다. 이는 적어도 통증의 정도와 기간, 발병시기에 대한 정보는 부정확할 수 있을지라도 대상포진의 임상양상이 워낙 특징적이고 증상 발현 후 병원을 방문하여 진단과 치료를 받는 경우가 많기 때문에 진단 자체의 오류에 기인한 가능성은 적을 것임을 시사한다.

수두대상포진 바이러스는 alpha herpesvirus이며 12488Kb의 double strand DNA이며, 5개의 internal repeat region과 71개의 open reading frame으로 이루어져 있다. 유전자의 염기서열은 1986년 A.J.Davison과 Scott J.E. 등에 의해 완전하게 밝혀졌다(30). 수두대상포진 바이러스의 유전자는 매우 보존이 잘되어 있으며, 염기서열의 변이는 전체 유전자의 약 0.05-0.06%에서만 관찰된다(31, 32).

이러한 유전자의 균질성에도 불구하고 일부의 단일염기서열 변이 또는 유전자 내에서의 반복염기서열의 성분의 변화에 따라 지리적으로 몇 가지의 유전형으로 구분된다(19, 20, 31, 33-36). 북미, 유럽 등에서는 수두백신 개발 이래 백신주에 의한 수두 및 대상포진 발병의 증례가 보고되고 있어 야생주와 백신주를 구별하려는 연구가 지속적으로 이루어져왔다. 유전형을 구분짓는 방법으로 가장 흔하게 쓰이는 방법이 제한효소 절단법이다. 제일 일관적으로 나타나는 것은 ORF 38에 위치하는 *pst*I 절단부위와 ORF 54에 위치하는 *bgl*I 절단부위이며, LaRussa 등은 ORF 54와 ORF 38을 이용하여 백신주와 야생주를 분리하였다(18). 일본형과 아시아, 아프리카 야생형에서는 ORF 54 position 744의 C→T 염기치환에 의해 bglI로 절단이 되지만 대부분의 북미와 유럽형에서는 절단양상이 나타나지 않는다. 또한 일본형 바이러스 중 일부는 nt 69349부위의 염기치환(A→G)에 의해 *pst*I 효소로 절단이 되지 않는다. 따라서 J형 수두대상포진 바이러스는 대부분 *pstI*$^+$ *bglI*$^+$, 또는 *pstI*$^-$ *bglI*$^+$이다(18, 37).

ORF 54(*bgl*I) 절단부위 다형성은 유럽형과 일본형은 구별하지만 백신주와 일본 야생주 중 일부를 구별하지 못하는 단점이 있다. 일본형 백신주와 야생주의 유전자 변이는 62번 유전자에서 가장 많이 관찰되며, 이에 의해 면역능, 항원성 차이, 증식능과 전파력의 차이가 발생하는 것으로 추정된다(38, 39). 이를 극복하기 위해 Argaw 등은 *sma*I 효소에 의해 야생주와 백신주에서 절단되는 양상이 달라짐을 증명하였고 이를 이용하여 야생주와 백신주를을 쉽게 구분하는 방법을 제시하였다(38, 40).

현재 수두대상포진 바이러스 유전형의 분류에 통일된 명칭은 없으나 연구자에 따라 크게 몇 부류로 나뉜다. Barret-Muir과 Quinlivan 등은 ORF 1, 21, 50, 54를 이용하여 A, B, C, J 형으로 구분하였고, J형은 1번 유전자의 다형성에 의해 다시 J1, J2로 구분하였다(32, 41, 42). Loparev 등은 E (Europian), M (Mosaic), J (Japanese)형으로 구분하고, ORF 22를 이용하여 M형을 M1~M4로 세분화하여 동정하였다(17, 33, 34). Faga 등은 ORF 31, 37, 60, 62, 67, 68 을 이용하여 A, B, C, D 형으로 구분하였다(43).

우리나라에서는 Park 등이 우리나라에서 분리되는 수두대상포진 바이러스의 항원성에 변이가 없음을 보고한 바가 있다(44). 그러나 유전형을 구분한 연구는 아직 없다.

우리나라는 지리적인 위치상 J형이 분포하리라 예상하였고, 중국 일부 지역에서 M 형도 발견됨에 따라 우리나라에서도 M형이 발견될 가능성을 추정하였다(17).

이번 연구에서는 22명 중 20명에서 *pstI*$^+$ *bglI*$^+$ *smaI*$^-$ 형인 J 형이 분리되고, 1명(5%)에서 *pstI*$^-$ *bglI*$^+$ *smaI*$^-$ 인 J 형이 분리되었다. *pstI*$^-$ 형으로 분류된 13번 검체에서는 nt 69476 위치에서 pOka에 대한 염기서열변이가 관찰되지 않은 반면, 나머지 21개 검체에서는 동일부위에서 G→A로의 염기서열변이가 관찰되었다. 1개의 검체는 PCR band가 일부 분리되지 않아 제한효소절단을 하였을 때도 band가 나오지 않았다. 따라서 이 검체에 대해서는 직접 염기서열 분석만 시행하였다. 22번, 38번, 54번 염기서열은 나머지 20개 검체와 일치하였다. 62번 염기서열도 21개 검체와 일치하였다.

*pst*I, *bgl*I, *sma*I 효소를 이용한 RFLP만으로는 M 형을 구별할 수 없기 때문에 ORF 22 PCR 산물에 대한 염기서열 분석을 하였다. 단일염

기서열분석을 한 결과 M 형은 분리되지 않았다. 그리고 *sma*I 제한효소로 절단하였을 때 백신형은 발견되지 않았다.

ORF 62는 PKVL 6U-PKVL 1L 시발체를 이용하여 nt 106000~nt 106240의 240 Kb 크기의 산물을 얻었다. 증폭된 산물로 염기서열 분석을 하였는데 pOka와 22개 검체 사이에 염기서열 변화는 관찰되지 않았다. 이로써 우리나라에서도 *pst*I$^-$ *bgl*I+ 인 일본형 야생주 수두대상포진 바이러스가 발견됨을 알 수 있었으며, 제한된 관찰이었지만 염기서열이 매우 잘 보존되어 있다는 것을 알 수 있었다.

이번 연구에는 몇 가지 제한점이 있었다. 첫째, 진료기록에 의한 것이 아닌 설문으로 유병율 조사가 진행되었고, 정량화 및 도식화된 설문조사가 이루어지지 않아 실제보다 유병율이 높게 나타났을 수 있다는 것이다. 30대 미만의 젊은 연령에서의 높은 대상포진 유병율은 다른 수포성 질환과의 혼동에 의한 것일 가능성이 충분히 있다. 따라서 이번 연구에서 나타난 유병율은 이 연령층에서의 대상포진 유병율을 정확히 반영하지 않을 수 있다. 또한 대부분 건강검진을 하러 오는 사람들의 연령층이 대부분 40대에서 50대 사이이므로 60세 그리고 70세 이상의 연령층이 적게 포함되었다. 이로 인하여 대상포진의 발생빈도가 급격하게 높아지는 60세 이상의 연령군이 적어 고령층(70세 이상)에서의 유병율을 파악하는 데에는 많은 제약이 있었다.

둘째, 포진후신경통이나 기간, 발생부위, 위험요인에 대한 정보는 진료기록에 의존한 것이 아니고 정량화된 문항으로 조사하지 못하여 객관성을 부여할 수 없었다. 따라서 이에 대한 통계적인 분석은 하지 못하였다.

셋째는 60세 이상의 대상포진 환자를 대상으로만 유전자분석을 하였기 때문에 표본수가 적고 지리적으로 국한되어 다른 유전형의 바이러스가 있다 하더라도 발견되지 않았을 수 있다는 점이다. 수두대상포진 바이러스는 유전정보가 매우 잘 보존되어있는 바이러스로 알려져 있다. 바이러스 전체로도 0.05% 이내의 염기서열 변이만 관찰될 정도이다. 따라서 제한된 연령층과 제한된 지역에서의 적은 검체수만으로는 유전형의 다양성을 관찰할 수 없었다. 또한 네 가지만의 유전자 부위로 유전형을 구분하여, 일본형 수두대상포진 바이러스 내에서의 염기서열변이를 관찰하는데는 제한점이 있었다.

결론적으로, 이번 연구를 통해 국내에서 발생하는 대상포진의 유병율을 직접 알아볼 수 있었다. 우리나라 30세 이상 성인에서 수두대상포진 바이러스 잠복감염율은 90% 이상으로, 향후 잠재적으로 대상포진을 앓을 수 있는 성인이 그만큼 존재함을 알 수 있었다. 전체적으로 성인에서 대상포진 유병율이 13.7%이고 대상포진과 관계된 통증을 앓는 비율도 30% 이상 경험한다는 것은 중요한 의미를 갖는다. 우리나라는 점차 고령화사회에 접어들고 있으며, 지속적으로 노인인구가 증가함에 따라 대상포진 환자도 증가하게 될 것으로 예상된다. 따라서 이에 따른 개인적, 사회적인 부담이 증가할 수 있음을 시사한다.

향후 수두 및 대상포진의 역학 변화, 임상상의 변화, 수두 및 대상포진 백신 접종 후의 역학 및 임상상에 대한 지속적인 연구가 필요하다. 이번 연구는 이에 대한 기초자료를 제공할 수 있을 것이다.

References

1. Schmader K. Herpes zoster in older adults. Clin Infect Dis 2001;32:1481-6.
2. Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M, Roos L, De Serres G. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. Epidemiol Infect 2001;27:305-14.
3. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. Proc R Soc Med 1965;58:9-20.
4. Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. Arch Intern Med 1995;155:1605-9.
5. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. N Engl J Med 2000;342;635-45.
6. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. N Engl J Med 2002;347:340-6.
7. Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? Lancet Infect Dis 2004;4:26-33.
8. Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. J R Coll Gen Pract 1975;25:571-5.
9. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia--pathogenesis, treatment, and prevention. N Engl J Med 1996;335:32-42.
10. KOSIS. Population census 2005. Age over 60 years, City and province statistics. Available at :http://www.kosis.kr. Accessed 23 October 2007.
11. Park SY, Kim JY, Kim CD, Kim CW, Lee KS. A clinical study on herpes zoster during the last 10-year-period (1994-2003). Korean J Dermatol 2004;42:1531-5.
12. Kang CI, Choi CM, Hong SS, Kim HB, Kim NJ, Oh MD, Choe KW. The incidence of herpes zoster in otherwise healthy young soldiers of korean army. Infect Chemother 2006;38:45-6.
13. Kim SY, Cho BH, Kim JH. A 5 - Year Clinical Study on Herpes Zoster: 1990 - 1994. Korean J Dermatol 1997;35:266-72.
14. Shin DY, Koo DW. Statistical analysis of herpes zoster in chuncheon and the northern kangwon province (1994-1996). Korean J Dermatol 1998;36:422-9.
15. Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlke K, Galil K, Seward JF. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. J Infect Dis 2005;191:2002-7.
16. Adams SG, Dohner DE, Gelb LD. Restriction fragment differences between the genomes of the Oka varicella vaccine virus and American wild-type varicella-zoster virus. J Med Virol 1989;29:38-45.

17. Yih WK, Brooks DR, Lett SM, Jumaan AO, Zhang Z, Clements KM, Seward JF. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003. BMC Public Health 2005;5:68.
18. LaRussa P, Lungu O, Hardy I, Gershon A, Steinberg SP, Silverstein S. Restriction fragment length polymorphism of polymerase chain reaction products from vaccine and wild-type varicella-zoster virus isolates. J Virol 1992;66:1016-20.
19. Loparev VN, Gonzalez A, Deleon-Carnes M, Tipples G, Fickenscher H, Torfason EG, Schmid DS. Global identification of three major genotypes of varicella-zoster virus: longitudinal clustering and strategies for genotyping. J Virol 2004;78:8349-58.
20. Kilgore PE, Kruszon-Moran D, Seward JF, Jumaan A, Van Loon FP, Forghani B, McQuillan GM, Wharton M, Fehrs LJ, Cossen CK, Hadler SC. Varicella in Americans from NHANES III: implications for control through routine immunization. J Med Virol 2003;70(Suppl 1):S111-8.
21. Dayan GH, Panero MS, Debbag R, Urquiza A, Molina M, Prieto S, Del Carmen Perego M, Scagliotti G, Galimberti D, Carroli G, Wolff C, Schmid DS, Loparev V, Guris D, Seward J. Varicella seroprevalence and molecular epidemiology of varicella-zoster virus in Argentina, 2002. J Clin Microbiol 2004;42:5698-704.
22. Choi HJ, Shim YS, Jeong SY. Susceptibility of health care workers to measles, rubella, and varicella at a university hospital. Infect Chemother 2003;35:401-6.
23. Kim OJ, Kim SS, Choi BS, Suh SD, Lee MW, Kim KS, Park MS, Lee JS. Consistency of the low seroprevalence of human herpesvirus 8 and the rarity of kaposi`s sarcoma in south Korea. J Bacteriol Virol 2001;31:275-9.
24. Shin HS, Oh HS, Kim SM, Joong KN, Choi HJ, Oh MD, Lee HJ, Choe KW. Prevalence of measles, rubella and varicella-zoster antibodies in hospital personnel. Korean J Infect Dis 1997;29:29-32.
25. Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. N Engl J Med 2005;352:2266-7.
26. Arvin AM. Humoral and cellular immunity to varicella-zoster virus: an overview. J Infect Dis 2008;197(Suppl 2):S58-60.
27. Schmader K, Gnann JW Jr, Watson CP. The epidemiological, clinical, and pathological rationale for the herpes zoster vaccine. J Infect Dis 2008;197(Suppl 2):S207-15.
28. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. Mayo Clin Proc 2007;82:1341-9.
29. Dworkin RH, Schmader KE. Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. Clin Infect Dis 2003;36:877-82.
30. Davison AJ, Scott JE. The complete DNA sequence of varicella-zoster virus. J Gen Virol 1986;67:1759-816.
31. Sauerbrei A, Wutzler P. Different genotype pattern of varicella-zoster virus obtained from patients with varicella and zoster in Germany. J Med Virol 2007;79:1025-31.
32. Muir WB, Nichols R, Breuer J. Phylogenetic analysis of varicella-zoster virus: evidence of intercontinental spread of genotypes and recombination. J Virol 2002;76:1971-9.
33. Sengupta N, Taha Y, Scott FT, Leedham-Green ME, Quinlivan M, Breuer J. Varicella-zoster-virus genotypes in East London: a prospective study in patients with herpes zoster. J Infect Dis 2007;196:1014-20.
34. Loparev VN, Rubtcova EN, Bostik V, Govil D, Birch CJ, Druce JD, Schmid DS, Croxson MC. Identification of five major and two minor genotypes of varicella-zoster virus strains: a practical two-amplicon approach used to genotype clinical isolates in Australia and New Zealand. J Virol 2007;81:12758-65.
35. Loparev V, Martro E, Rubtcova E, Rodrigo C, Piette JC, Caumes E, Vernant JP, Schmid DS, Fillet AM. Toward universal varicella-zoster virus (VZV) genotyping: diversity of VZV strains from France and Spain. J Clin Microbiol 2007;45:559-63.
36. Sauerbrei A, Zell R, Philipps A, Wutzler P. Genotypes of varicella-zoster virus wild-type strains in Germany. J Med Virol 2008;80:1123-30.
37. Takayama M, Takayama N, Inoue N, Kameoka Y. Application of long PCR method of identification of variations in nucleotide sequences among varicella-zoster virus isolates. J Clin Microbiol 1996;34:2869-74.
38. Argaw T, Cohen JI, Klutch M, Lekstrom K, Yoshikawa T, Asano Y, Krause PR. Nucleotide sequences that distinguish Oka vaccine from parental Oka and other varicella-zoster virus isolates. J Infect Dis 2000;181:1153-7.
39. Gomi Y, Sunamachi H, Mori Y, Nagaike K, Takahashi M, Yamanishi K. Comparison of the complete DNA sequences of the Oka varicella vaccine and its parental virus. J Virol 2002;76:11447-59.
40. Loparev VN, Argaw T, Krause PR, Takayama M, Schmid DS. Improved identification and differentiation of varicella-zoster virus (VZV) wild-type strains and an attenuated varicella vaccine strain using a VZV open reading frame 62-based PCR. J Clin Microbiol 2000;38:3156-60.
41. Quinlivan M, Hawrami K, Barrett-Muir W, Aaby P, Arvin A,

Chow VT, John TJ, Matondo P, Peiris M, Poulsen A, Siqueira M, Takahashi M, Talukder Y, Yamanishi K, Leedham-Green M, Scott FT, Thomas SL, Breuer J. The molecular epidemiology of varicella-zoster virus: evidence for geographic segregation. J Infect Dis 2002;186:888-94.

42. Barrett-Muir W, Scott FT, Aaby P, John J, Matondo P, Chaudhry QL, Siqueira M, Poulsen A, Yaminishi K, Breuer J. Genetic variation of varicella-zoster virus: evidence for geographical separation of strains. J Med Virol 2003;70 (Suppl 1):S42-7.
43. Faga B, Maury W, Bruckner DA, Grose C. Identification and mapping of single nucleotide polymorphisms in the varicella-zoster virus genome. Virology 2001;280:1-6.
44. Park HK, Seoh JY. Antigen analysis and restriction fragment length polymorphysm of the polymerase chain reaction products of Varicella-Zoster virus wild strains isolated in Korea. J Korean Soc Microbiol 2997;32:265-74.