

눈대상포진 환자의 임상양상 및 위험인자 분석

Clinical Features and Risk Factors of Herpes Zoster Ophthalmicus

문치영 · 정문선

Chi Young Mun, MD, Moon Sun Jung, MD, PhD

순천향대학교 의과대학 천안병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

Purpose: To evaluate the clinical characteristics and risk factors of severe manifestation of herpes zoster ophthalmicus.

Methods: We conducted a retrospective analysis using medical records from 106 patients diagnosed with herpes zoster ophthalmicus from January 2012 to June 2015. Patients were classified according to the type and frequency of ophthalmologic manifestations. Patients with conjunctivitis, punctate keratitis, and pseudodendritic keratitis were classified into the mild group, whereas patients with deep stromal keratitis, endothelitis, scleritis, glaucoma, and extraocular muscle paralysis were classified into the severe group. The age, sex, severity, location of skin lesions, delayed time to treatment, the presence of Hutchinson's sign, and associated systemic diseases were compared between the groups. In addition, we investigated changes in vision, intraocular pressure, treatment duration, recurrence and the prevalence of postherpetic neuralgia.

Results: The incidence of conjunctivitis (47.2%), punctate keratitis (42.5%), pseudodendritic keratitis (12.2%), deep stromal keratitis (12.2%), endothelitis (15.1%), scleritis (18.9%), glaucoma (14.2%), and extraocular muscle (EOM) paralysis (4.7%) were observed in these patients. The group with mild disease included 70 cases with conjunctivitis, punctate keratitis and pseudodendritic keratitis. The severe group included 36 cases with deep stromal keratitis, endothelitis, scleritis, glaucoma and EOM palsy. Disease most often occurred in the distribution of the first branch of the trigeminal nerve, with no differences in the age or sex of patients in both groups. Severe manifestations were more common when a greater extent of the skin was involved, when Hutchinson's sign was present, or when treatment was significantly delayed. There were no significant differences between the two groups in recurrence or the presence of postherpetic neuralgia.

Conclusion: Long-term treatment for herpes zoster ophthalmicus is more likely to be required if severe manifestation of disease exists, such as widespread skin involvement, Hutchinson's sign, or a delay to the initiation of antiviral treatment. More active observation and treatment are required in such cases.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(12):1317-1324

Keywords: Herpes zoster ophthalmicus, Hutchinson's sign, Ocular manifestation

■ Received: 2017. 7. 13. ■ Revised: 2017. 9. 29.

■ Accepted: 2017. 11. 29.

■ Address reprint requests to **Moon Sun Jung, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University
Cheonan Hospital, #31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu,
Cheonan 31151, Korea
Tel: 82-41-570-2260, Fax: 82-41-592-3810
E-mail: inmydream@schmc.ac.kr

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

대상포진은 인간 헤르페스 바이러스 중에서 수두 대상포진 바이러스 감염에 의해 발생하는 질환으로¹ 살아가는 동안 대상포진 바이러스 감염이 발생할 확률은 10-20% 정도로 알려져 있다.² 대상포진은 일차감염을 일으키고 난 후 감각신경절의 후근절에 잠복해 있다가 재활성화되는 특징이 있으며, 바이러스가 재활성화되면 신경이 분포한 피부 분절을 따라서 발진과 수포가 발생하게 되며 통증이 동반된다.³ 대상포진은 급성기에 통증이 심하고 발진, 부종, 작

열감, 감각저하 등이 생기고, 장기적으로 신경학적인 혹은 염증과 관련된 후유증들을 발생시킬 수 있기 때문에 문제가 된다.⁴ 대상포진 발생의 위험인자로는 이전의 수두 대상포진 바이러스 노출력, 50세 이상의 나이, 면역저하상황, 정신적 스트레스, 외상 등이 알려져 있다.⁵

눈대상포진은 전체 대상포진 환자 중 10-20%에서 발생하는 것으로 알려져 있으며⁶ 염증과 신경손상으로 시력 저하 위험도가 있다.⁵ 삼차신경분지 중에서 안신경이 다른 두 개의 분지보다 20배 이상 더 많이 침범되는 것으로 알려져 있으며,⁷ 세부 분지 중 코섬모체신경이 침범될 경우 Hutchinson's 징후를 보이게 되고 이때 안증상 유병률이 두 배 높아지는 것으로 알려져 있다.⁸⁻¹² 발생하는 안증상으로는 눈꺼풀 및 결막의 염증, 점상각막염, 가성수지상각막염, 심층기질각막염, 각막내피염, 녹내장, 공막염, 외안근 마비, 망막염 등이 있으며¹³ 증상은 피부증상발현 후 수 시간에서 수 주 내로 나타나는 것으로 알려져 있다.¹⁴ 그리고 결막염, 점상각막염, 가성수지상각막염은 후유증이 없고 짧은 치료 경과를 보이지만, 심층기질각막염, 각막내피염, 공막염에 걸린 경우, 적절한 치료가 마무리된 이후에도 0.3-0.8 정도로 경한 시력저하를 보이고¹ 녹내장의 경우 시신경 손상이 유발되며, 외안근마비환자에서는 노출성각막염이 발생하는 등 속발증이나 후유증이 발생하기도 한다. 하지만 어떤 환자에서 속발증이나 후유증이 발생하는 안증상들에 잘 이환되는지, 또한 관련된 위험요인이 무엇인지에 대해서는 아직 명확히 알려진 것이 없다. 이에 본 연구에서는 눈대상포진 환자에서 안과적 임상양상과 질병경과를 분석하고 속발증이나 후유증이 유발될 수 있는 안증상이 발생한 환자들의 임상양상과 위험요인들에 대하여 알아보하고자 하였다.

대상과 방법

2012년 1월 1일부터 2015년 6월 1일까지 순천향대학교 천안병원 안과에 내원해 눈대상포진으로 진단 받은 환자들 106명을 대상으로 후향적 의무기록 검토를 시행하였으며 본원의 임상시험윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다. 이전에 다른 안 질환을 앓았거나 녹내장, 각막혼탁 등 다른 안과적 기저질환이 있거나, 안과 수술을 시행한 지 6개월이 경과하지 않은 환자들과 치료 및 경과 관찰이 제대로 이루어지지 않은 환자들은 제외하였다.

우선 눈대상포진 환자에서 안증상의 종류별 빈도를 조사하였고 결막염, 점상각막염, 가성수지각막염 소견을 보이는 환자를 경증군, 심층기질각막염, 각막내피염, 공막염, 녹내장, 외안근마비를 보이는 환자를 중증군으로 나누었다.^{9,15-18} 조사기간 동안 경증군의 안증상만 발생한 사람들을 경증군

으로 분류하였으며, 경증군 안증상으로 치료 받고 이후에 중증군의 안증상으로 다시 치료 받은 환자의 경우 중증군으로 분류하였다. 그리고 두 군에서 나이, 성별, 피부병변의 정도와 위치, 증상발생부터 치료 시작까지 지연된 시간, Hutchinson's 징후 유무 그리고 동반된 전신질환들에 대해 조사하였다. 그리고 두 군의 치료 후 시력, 안압의 변화와 치료기간, 포진 후 신경통 및 재발 발생에 대해 비교하였다.

초진 시 동반된 전신질환에 대한 문진과 검사가 시행되었으며, 경과관찰은 동일한 안과의사에 의해 이루어졌다. 매 방문 때마다 시력, 안압, 세극등 현미경검사와 안저검사를 시행하였으며, 초진 시와 안증상 관해 후 마지막 방문에서 최대교정시력, 안압, 세극등 현미경검사와 안저검사를 시행하였다.

침범분지는 삼차신경의 3개 분지영역 중 발진이나 수포가 있는 병변 부위로 정의하였다. 제1분지인 안 분지(V1)는 상안검을 포함하여 콧등과 전두 부위로 정의하였고 제2분지인 상악골 분지(V2)는 윗입술 상부에서 하안검 사이와 전두부 외측 일부분으로, 제3분지인 하악골분지(V3)는 아랫입술 이하와 측두부와 후두부 일부분으로 정의하였다.¹⁹ 피부병변의 심한 정도는 피부 발진과 수포의 정도와 밀도, 범위, 출혈동반 여부를 기준으로 분류하였다.^{17,20}

안증상 중 결막염은 결막에 부종, 충혈, 출혈, 유두 및 여포비대만 있는 경우로 하였다. 각막의 병변은 침윤의 존재 여부와 위치, 각막상피의 병변 양상에 따라서 점상각막염, 가성수지상각막염, 심층기질각막염으로 분류하고, 포도막염이 있거나 각막부종과 데스메막의 주름이 나타나며 각막 후면 침착물과 전방에 염증세포가 관찰될 때 내피염으로 진단하였다. 공막염은 공막의 충혈과 부종이 나타나는 경우로 하였으며, 녹내장은 골드만 압평 안압계로 측정된 안압이 21 mmHg를 초과한 경우로, 외안근마비는 제3, 4, 6번 뇌신경 마비가 발생하여 외안근의 운동장애가 있는 경우로 하였다. 한 환자에게 두 가지 이상의 안증상이 있는 경우는 각각 별도의 증상으로 구분하였다.

대상포진의 재발은 관해가 일어나고 3달 이상 경과하여 다시 활동성 병변이 나타나는 것으로, 만성 환자의 경우 3개월 이상 치료가 필요했던 사람들로 정의하였다.¹³ 포진 후 신경통은 급성대상포진발작이 발생하고 1달 이상 경과해도 병변부위에 감각이상과 통증이 지속되는 경우로 진단하였다.²¹

안구 감염의 치료에는 점안용 acyclovir (Herpeceid eye ointment, Samil Pharm, Seoul, Korea)나 ganciclovir (Virgan eye gel 0.15%, Thea, Clermont-Ferrand, France)를 5회/일 점안하였고, 포도막염이나 각막내피염이 동반된 경우에는 점안용 acyclovir나 ganciclovir에 추가적으로 점안용 스테

로이드 프레디포르테(Pred forte, Allergan Inc., Irvine, CA, USA)를 4-8회/일 점안하였고 질환의 경과에 따라 플루메톨론(Fluorometholone Ophthalmic Suspension, USP 0.1%, Santen Pharmaceutical Co., Ltd, Osaka, Japan)으로 변경하여 2-4회/일 점안하였다. 또한 안압이 상승한 환자들에서는 (>21mmHg) 안압이 정상범위로 될 때까지 dorzolamide와 timolol maleate 복합제(Cosopt eye drop, MSD, Whitehouse Station, NJ, USA) 2회/일, brimonidine tartrate (Alphagan P ophthalmic solution, Allergan Inc., Waco, TX, USA) 2회/일, latanoprost (Xalatan eye drop, Pfizer Pharm, Wayne, PA, USA) 1회/일로 순차적으로 추가하여 사용하였다. 전신적인 항바이러스 치료는 외래환자에서 acyclovir (Zovirax, Dong-A, Seoul, Korea) 400 mg 5회/일이나 famciclovir (Famvir,

Novartis, Basel, Switzerland) 750 mg 1회/일로 경구로 1주일 간 투여하였고, 입원환자의 경우 정맥주사 acyclovir (Zovirax, Korea United Pharm, Seoul, Korea) 250 mg 2회/일로 1주일 간 투여하였다. 또한 심한 각막내피염이나 공막염이 있는 경우 진단일부터 병변의 관해 시까지 경구 Methylprednisolone (Methylon®, Alvogen Korea, Seoul, Korea)을 초기 2주에서 4주 동안 8-24 mg/일까지 사용하였다.

통계적 검정은 SPSS 14.0K version (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였고, 단일과 다중 로지스틱 회귀분석 (Multiple logistic regression)과 카이제곱검정(Chi-square test), Fisher 직접확률계산법(Fisher's exact test) 독립표본 *t* 검정 (Independent *t* test) 그리고 대응표본 *t* 검정(Paired *t* test)을 이용하여 구분된 두 집단의 특성과 차이에 대해 비교하였다.

결 과

전체 대상 환자는 106명으로 남자가 56명(52.8%) 여자가 50명(47.2%)이었다. 경증군에는 결막염, 점상각막염, 가성 수지상각막염 환자 70명(66.0%)이 속했고, 중증군에는 심층기질각막염, 각막내피염, 녹내장, 공막염, 외안근마비 환자 36명(34.0%)이 속했다. 안증상별 빈도를 보았을 때 결막염환자가 50명(47.2%)으로 가장 많았으며, 다음으로 점상각막염이 발생한 환자가 45명(42.5%)으로 비율이 높고, 가성수지상각막염, 심층기질각막염, 각막내피염, 공막염, 녹내장 등은 12-18%의 유병률을 보였으며 외안근마비 발생 환자의 비율이 5명(4.7%)으로 가장 낮았다(Fig. 1).

경증군과 중증군의 환자 특성을 비교하였을 때, 평균나이는 경증군에서 57.5세 중증군에서 52.9세였고 성별, 나이, 침범된 분지에서는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 침범된 피부분절은 제5번뇌신경 첫 번째 분

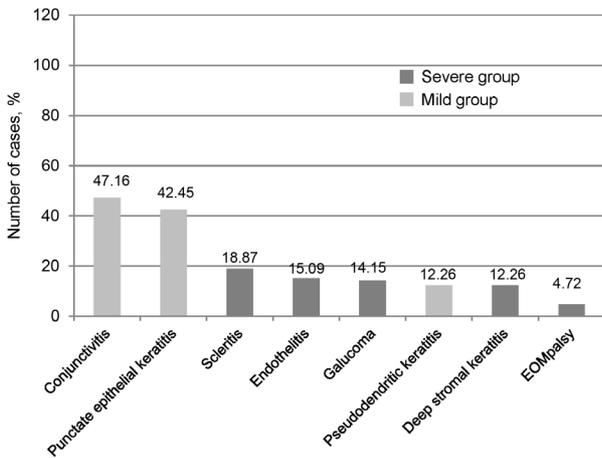


Figure 1. Frequency of ocular manifestation in patients with herpes zoster ophthalmicus (n = 106). The incidence of conjunctivitis and punctate epithelial keratitis was 47% and 42%, respectively. The other diseases were found to be 10% to 20%. EOM palsy was the lowest at 4.72%. EOM = extraocular muscle.

Table 1. Demographics and clinical characteristics of herpes zoster ophthalmicus patients in the mild and severe groups

Variables	Value		p-value
	Mild group (n = 70)	Severe group (n = 36)	
Age (years)*	57.5 ± 19.3	52.9 ± 16.4	0.24
Sex (male:female)†	35:35	21:15	0.42
V1 area involved (n, %)	58 (82.9)	27 (75.0)	0.34
V2 area involved (n, %)‡	7 (10)	3 (8.3)	0.78
V1 and V2 area involved (n, %)†	5 (7.1)	6 (16.7)	0.18
Severe skin lesion (n)†	13 (18.6)	19 (52.8)	0.01
Hutchinson's sign positive (n)†	6 (8.6)	10 (33.3)	0.03
Time delay before treatment (d)*	3.9 ± 1.6	6.2 ± 5.8	0.04
HTN (n)†	11 (15.7)	8 (22.2)	0.41
DM (n)†	8 (11.4)	7 (19.4)	0.30
Immunocompromised patients (n)‡	5 (7.1)	2 (5.6)	0.40

Values are presented as mean ± SD or n (%) unless otherwise indicated.

V1, V2 = first, second division of fifth cranial nerve; HTN = hypertension; DM = diabetes mellitus.

*Independent sample *t*-test; †Pearson's Chi-square test; ‡Fisher's exact test.

Table 2. Risk factors and comorbidities affecting occurrence in severe ocular manifestation

Variables	Univariate analysis*		Multivariate analysis†	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age	1.0 (0.9-1.0)	0.07		
Severe skin lesion	5.5 (2.2-13.6)	<0.01*	4.9 (2.0-11.9)	<0.01
Hutchinson's sign positive	4.4 (1.4-14.0)	0.03*	2.4 (0.7-8.1)	0.01
Time delay before treatment	1.3 (1.0-1.5)	0.02*	1.2 (1.0-1.4)	0.02
HTN	2.3 (0.6-9.3)	0.41		
DM	1.9 (0.5-7.5)	0.27		
Immunocompromised	4.6 (0.6-35.7)	0.14		

OR = odds ratio; CI = confidence interval; HTN = hypertension; DM = diabetes mellitus.

*Univariate/Multivariate Logistic Regression test.

Table 3. Changes in BCVA and IOP before and after treatment by each group

Variables	Mild group (n = 70)	Severe group (n = 36)	p-value†
BCVA (logMAR)			
Before treatment	0.2 ± 0.6	0.2 ± 0.5	0.22
After treatment	0.1 ± 0.6	0.2 ± 0.5	0.55
p-value*	0.02	0.06	
IOP (mmHg)			
Before treatment	15.7 ± 3.5	22.3 ± 9.4	<0.01
After treatment	13.6 ± 4.1	15.3 ± 5.4	0.14
p-value*	0.18	<0.01	

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

BCVA = best corrected visual acuity; IOP = intra ocular pressure.

*Paired t-test; †Independent t-test.

절이 전체 환자에서 80%로 가장 많이 나타났고, 단일 분절을 침범했을 때보다(V1=31.8%, V2=30.00%), 첫 번째와 두 번째 분절을 동시에 침범했을 때(V1 and V2=54.6%) 중증군 환자의 비율이 높았다. 심한 피부병변 환자, Hutchinson's 징후 존재 환자비율은 중증군에서 높았으며, 증상 발생부터 치료 시작까지의 기간 또한 길었다(Table 1).

나이, 심한 피부 병변, Hutchinson's 징후, 증상 발생부터 치료 시작까지의 기간 그리고 동반된 전신질환 등 심한 안증상이 발생하는 위험인자로 생각되는 항목들에 대하여 단일 변량 로지스틱 분석을 시행하였다. 그중에서 심한 피부 병변, Hutchinson's 징후 존재, 증상이 생기고 치료를 시작하기 전까지 지연된 기간이 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 이들에 대해서 다중 로지스틱 분석을 추가로 시행한 결과 심한 안증상이 발생한 환자들은 피부병변이 심하고 Hutchinson's 징후를 보이는 빈도가 높았으며, 증상 발생부터 치료 시작까지의 기간이 더 길었다($p<0.01$, $p=0.01$, $p=0.02$) (Table 2).

경증군의 원거리 최대교정시력(logMAR)은 치료 전 0.17에서 치료 후 0.12로 유의하게 호전되었고($p=0.02$), 중증군도 치료 전 0.21에서 치료 후 0.15로 호전되었지만 통계학적으로 유의한 정도는 아니었다($p=0.06$). 평균안압은 경증

군에서 치료 전 15.7 mmHg에서 13.6 mmHg로 약간 감소하였고, 중증군에서 치료 전 평균안압은 22.3 mmHg로 안압이 상승하여 안압하강제를 사용하는 경우가 많았으며(41.6%) 치료 후에는 15.3 mmHg로 치료 전과 비교하여 크게 호전되었다($p<0.01$). 두 군 간의 치료 전 평균안압은 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며($p<0.01$), 치료 후에는 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.14$) (Table 3).

경증군과 중증군의 평균 치료기간은 각각 9.7 ± 4.3 일과 80.0 ± 104.1 일로 큰 차이를 보였으며, 특히 각막내피염과 외안근 마비가 발생한 환자들이 110.6일과 229.2일로 길었다. 외안근 마비 환자들은 최종적으로는 모두 마비에서 완전히 회복되었다. 하지만 중증군 36명 중에서 심층기질각막염과 각막내피염환자는 치료가 마무리된 이후에도 각막 혼탁이 남아 영구적으로 시력이 저하되거나(5명, 13.9%), 이차성 녹내장의 발생으로 지속적인 안압 조절이 필요한 경우(3명, 8.3%)가 있지만, 경증군에서는 후유증을 남기는 경우가 없었다. 또한 3개월 이상 장기치료를 필요로 하는 만성 환자들은 중증군에서만 9명(25%) 발생하였고, 재발은 두 군에서 큰 차이를 보이지 않았다($p=0.16$). 포진 후 신경통은 전체 환자 중 30명에서 발생하였으며 두 집단에서 발생에 유의한 차이를 보이지는 않았다($p=0.20$) (Table 4).

Table 4. Mean treatment duration and disease progression

	n	Treatment duration (d)*	Chronic†	Recur‡	PHN‡
Mild group	70	9.7 ± 4.3	0	2	17
Severe group	36	80.0 ± 104.1	9	3	13
Deep stromal keratitis	12	61.8 ± 91.0	3	0	
Endothelitis	16	110.6 ± 99.9	7	1	
Scleritis	20	80.3 ± 118.7	5	2	
Glaucoma	15	86.3 ± 130.3	4	0	
EOM palsy	5	229.2 ± 172.6	5	0	
p-value		<0.01	<0.01	0.16	0.20

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

PHN = postherpetic neuralgia; EOM = extraocular muscle.

*Independent-sample t-test; †Fisher's exact test; ‡Pearson's Chi-square test.

고 찰

대상포진은 염증과 신경손상으로 인해서 이환 부위에 여러 가지 합병증과 후유증을 유발할 수 있다. 포진 후 신경통은 대상포진을 앓은 환자 중 7%에서 발생하는 피부 후유증으로 알려져 있으며 다양한 정도의 통증이 지속적 혹은 간헐적으로 이환된 피부분절을 따라서 유발되는 질환이다. 환자의 나이가 많거나 전구기 증상이 있는 경우 높은 유병률을 보이는 것으로 알려져 있으며 보통 이 시간이 지나면 호전된다. 하지만 일부 심한 환자에서는 우울증발생, 자살 시도 등으로 항우울제, 항경련제를 복용하거나 경추 교감 신경절 차단술을 시행하기도 한다.²²

눈에서는 결막염이나 각막염, 내피염, 녹내장 그리고 외안근마비 등 다양한 안증상이 발생할 수 있다. 발생하는 안증상은 피부병변이 생기고 같은 시기에 발생할 수도 있고, 수 주에서 수개월이 지난 후 나타나기도 한다.¹⁴ 다양한 연구에서 안증상의 빈도가 높아지는 여러 가지 요인들에 대해서 알려졌지만, 어떤 환자에서 속발증이나 후유증이 발생하는 안증상이 발생할지 그리고 관련된 위험요인이 무엇인지에 대해서는 아직 명확히 알려진 것이 없다.

그래서 본 연구에서는 안증상 중에서 결막염, 점상각막염, 가성수지상각막염을 경증군으로 심층기질각막염, 각막내피염, 녹내장, 공막염, 망막염, 외안근마비처럼 속발증이나 후유증의 발생 가능성이 있는 질환을 중증군으로 나누어 군 간의 특성을 비교하고 중증군 안증상이 발생하는 위험요인에 대하여 조사하였다. 경증군은 70명으로 빈번하게 발생하고 치료기간이 짧았으며(9.7 ± 4.3일) 각막혼탁이나 녹내장 등의 후유증이 발생하지 않았다. 반면 심층기질각막염이나 각막내피염, 공막염, 녹내장, 외안근마비와 같은 중증군의 경우 치료기간도 길고(80.0 ± 104.0일) 각막혼탁으로 인한 영구적 시력저하나 녹내장 등의 후유증이 남는 경우가 있었다. 대상포진과 연관된 안증상으로 중증군에 포함될 수 있는 맥락막염, 망막염, 중심망막동맥폐쇄 등은

본 연구에서 관찰되지 않았다.

전체 눈대상포진 환자들의 침범분지를 보았을 때 안 분지를 침범한 경우가 80%로 가장 많은 빈도를 차지했으며 10%는 상악골분지만, 나머지 10%는 안 분지와 상악골 분지를 동시에 침범하였고, 하악골 분지만 침범하며 안증상이 발생한 경우는 관찰되지 않았다. 저자들의 이전 연구에서 안 분지를 포함하여 이환 부위가 넓을수록 안증상이 발생할 확률이 높게 나타났고,¹⁹ 다른 연구에서도 피부병변이 넓은 환자에서 안증상의 빈도와 중증도가 올라간다는 보고도 있었다.²⁰ 이번 연구에서도 단일분지를 침범한 경우보다 안 분지와 상악골 분지를 동시에 침범한 경우에 중증의 안증상의 발생 비율이 높음을 확인할 수 있었으며, 이는 바이러스의 활성화도가 높아 침습되는 병변의 범위가 넓으면 동시에 관련부위의 손상이 심하게 발생하기 때문으로 생각된다.

중증군 안증상의 발생과 연관이 있을 것으로 예상되는 요인들에 대해서 통계학적 분석을 시행하였고, 심한 피부병변($p < 0.01$), Hutchinson's 징후 존재($p = 0.01$) 그리고 치료까지 지연된 시간($p = 0.02$)이 중증군에서 더 많고 길었으며 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. Nithyanandam et al²⁰도 안구대상포진 환자 중 발진이 심한 환자에서 안증상의 유병률이 증가하고 안증상이 더 심하게 발생한다고 보고하였다. 또한 포도막염의 발생빈도가 증가하며 시력저하 그리고 포진후신경통의 발생증가와도 유의한 상관관계를 보인다고 하였다. 이번 연구에서는 심한 피부병변을 가진 경우 심한 안증상의 발생빈도도 높은 것을 알 수 있었는데, 이는 심한 피부병변을 좀 더 심한 급성 바이러스 감염상태를 나타내는 지표로 보았을 때, 관련된 기관들에 더 큰 손상을 줄 가능성이 증가하기 때문으로 생각할 수 있다.²⁰

Hutchinson's sign을 보이는 경우 많은 연구에서 안증상의 발생 빈도가 올라간다고 알려져 있다.^{5,6,8-10,15,17-20} Zaal et al¹¹은 Hutchinson's sign이 양성인 경우 안구에 염증이 더 잘 발생하고 감각신경의 차단이 유발되기 때문에 중요한 예후인자로 보았다. 우리 연구에서도 Hutchinson's 징후가

있는 환자 16명 중 중증군에 속하는 사람이 10명(62.5%), 징후가 없는 환자 90명 중 중증군에 속하는 사람이 26명(28.9%)으로 징후가 있을 때 중증군의 안증상이 더 높은 비율로 존재하는 경향을 보였으며, 징후가 있을 때 중증군의 안증상이 발생할 위험도가 증가하였다($p=0.03$, odds ratio [OR]=2.4). Hutchinson's 징후는 피부 감각신경의 말단까지 바이러스의 침습이 이루어져야 발생한다. 따라서 징후가 없는 사람에 비해서 바이러스 침습이 더 강도 높게 일어난다고 생각되며, 연관된 신경 분포 부위인 안구에도 영향을 미쳐 심한 안증상을 유발하는 데 영향을 주는 것으로 사료된다. 그런데 최근 조기 전신항바이러스제 치료를 시작하면서 코섬모체신경을 침범했지만 피부 감각신경의 말단까지 진행하지 않아 Hutchinson's 징후가 보이지 않는 환자들이 늘어나고 있다. 다른 연구들에서도 대상포진 안증상이 발생한 환자에서 Hutchinson's 징후의 빈도는 9-62%까지 다양하게 보고되었고 최근 그 빈도가 감소하고 있다.^{1,11,20,23} Hutchinson's 징후 자체의 빈도가 감소함으로 인해 징후를 보고 안증상이 발생할 가능성에 대한 정보를 얻는 경우가 감소하겠지만, 징후가 존재한다면 안증상의 이환 예측과 심한 안증상 발생에 대한 지표로서 정보를 줄 수 있기 때문에 Hutchinson's 징후의 중요성은 앞으로도 유지될 것으로 생각된다.

치료 시작시기의 경우 경증군은 평균 3.9일인데 비해 중증군은 평균 6.2일로 증상 발생부터 전신적인 항바이러스제 사용까지 더 오랜 시간이 걸린 것으로 확인되었다. 여러 연구에서 면역기능이 정상인 경우에도 72시간 내의 전신항바이러스제의 사용이 바이러스의 확산, 질병의 이환기간을 줄이며 통증을 경감시키고 상공막염, 기질각막염, 홍채염의 빈도를 줄여주는 것으로 확인되었다.^{11,19,22,24} 이를 볼 때 치료가 늦어진 사람들에서는 바이러스의 활성이 높은 상태로 오랜 기간 노출되어 조직이 더 손상되고, 질병이 더 진행된 상태에서 치료를 시작했기 때문에 심한 안증상이 더 많은 비율에서 발생하는 것으로 보인다. 따라서 조기치료가 중증 안증상 예방에 의미가 있다고 볼 수 있다.

당뇨와 면역기능의 저하, 특히 세포성 면역기능의 저하는 대상포진바이러스 감염의 빈도를 높이고 눈대상포진의 발생률을 높이는 요인으로 알려져 있다.^{4,7,13} 우리 연구에서도 당뇨($p=0.27$, OR=1.9)나 면역기능이 저하된 상태($p=0.14$, OR=4.6)는 중증군 안증상의 발생에 위험요인으로 작용할 것으로 예상하였지만, 통계적 유의성은 없었다. 이는 경증군과 중증군 환자 수 차이가 영향을 미쳤을 것으로 생각되며, 명확한 결과를 얻기 위해서는 더 많은 수의 환자군을 대상으로 기저 질환의 유무에 따른 경증과 중증군으로의 이환 비율에 대한 비교가 필요할 것으로 생각된다.

시력과 안압의 경과관찰에서 경증군의 경우 적절한 치료를 시행하면 정상적으로 시력이 회복되고 안압을 유지하였다. 그러나 중증군의 경우 시력이 영구적으로 저하되거나(16명, 44.4%) 안압을 조절하기 위해 안압강하제를 계속 사용해야 하는 경우(15명, 41.7%)가 있었다. Zaal et al¹이 면역력이 정상인 눈대상포진에 걸린 사람들을 대상으로 한 연구에서 각막염, 홍채염, 공막염이 걸린 경우, 적절한 치료가 마무리된 이후에 심한 시력저하(0.3 미만)는 보이지 않았지만 0.3-0.8 정도로 경한 시력저하가 지속된다고 보고한 바 있다. 이 질환들은 본 연구에서 중증군에 속하는 것들로, 본 연구에서도 중증군에 속하는 질환들은 경한 시력저하의 후유증을 남겼다. 외안근 마비의 경우 기존의 연구결과²⁵⁻²⁷처럼 3-6개월의 기간이 필요하기는 하지만 모든 환자에서 안구운동장애가 회복되는 것으로 나타났다.

또한 3개월 이상 장기치료를 필요로 하는 만성 환자들이 중증군에서만 9명(25%) 발생하였고, 재발은 두 군에서 큰 차이를 보이지 않았다($p=0.16$). 포진 후 신경통의 경우 전체 환자 중 30명(28.3%)에서 발생하였으며 주된 증상은 작열감, 통증발작, 이질통, 이상감각 등이었다. 이로 인해 빈호흡, 빈맥, 불면, 식욕저하 등의 증상이 동반되기도 하였다. 치료는 대부분의 환자에서 경구 진통제와 항경련제, 항우울제 등을 통해 이루어졌으며, 보존적 치료만으로 증상이 호전되지 않고 오래 지속된 경우 신경차단술을 시행한 환자도 5명이 있었다. 하지만 포진 후 신경통의 발생과 심한 안증상과는 관계가 없었다.

본 연구의 한계로는 치료에 사용된 항바이러스제 치료 약제와 용법이 통일되지 않았다는 점과 후향적인 의무기록 검토를 시행했다는 것이다. 또한 안증상이 발생한 환자를 대상으로 했기 때문에 안면부 대상포진환자들에서 어떠한 요인이 안증상의 발생 빈도에 영향을 주는지 확인할 수 없었다. 그리고 치료 후 재발이나 포진 후 신경통의 발생은 추후 본원을 재내원한 환자들만 확인할 수 있었기 때문에 일부 누락된 환자들이 있어 저평가되었을 수 있다.

본 연구는 눈대상포진 환자를 안증상에 따라 경증과 중증군으로 나누어 어떤 임상양상을 보이는지와 환자들이 가지고 있는 위험인자의 차이점에 대하여 알아보았다. 우리 연구에 따르면 중증군의 안증상이 발생하는 데 의미 있는 인자는 피부 병변이 심하거나 Hutchinson's 징후가 있거나, 피부병변 발생부터 항바이러스제 치료 시작이 오래 지연된 경우였다. 그런데 중증군 안증상의 경우 피부병변이 발생하고 보통 수 주에서 수개월이 지난 후 발생한다. 따라서 피부병변이 발생하고 초기에 내원한 환자 중 중증군의 안증상이 발생할 위험도가 높은 환자들은, 장기간의 치료기간이 필요하고 후유증 발생 빈도가 높기 때문에 처음부터

안증상이 심하지 않더라도 더 주의 깊은 경과관찰과 적극적인 치료가 필요하겠따.

REFERENCES

- 1) Zaal MJ, Volker-Dieben HJ, D'Amaro J. Visual prognosis in immunocompetent patients with herpes zoster ophthalmicus. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:216-20.
- 2) Liesegang TJ. Herpes zoster virus infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:531-6.
- 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) Weinberg JM. Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(6 Suppl): S130-5.
- 5) Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996;9: 361-81.
- 6) Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology* 2008; 115(2 Suppl):S3-12.
- 7) Ostler HB, Thygeson P. The ocular manifestations of herpes zoster, varicella, infectious mononucleosis, and cytomegalovirus disease. *Surv Ophthalmol* 1976;21:148-59.
- 8) Edgerton AE. Herpes zoster ophthalmicus: report of cases and a review of the literature. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1942;40:390-439.
- 9) Kaufman SC. Anterior segment complications of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 2008;115(2 Suppl):S24-32.
- 10) Sanjay S, Huang P, Lavanya R. Herpes zoster ophthalmicus. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13:79-91.
- 11) Zaal MJ, Völker-Dieben HJ, D'Amaro J. Prognostic value of Hutchinson's sign in acute herpes zoster ophthalmicus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:187-91.
- 12) Harding SP, Lipton JR, Wells JC. Natural history of herpes zoster ophthalmicus: predictors of postherpetic neuralgia and ocular involvement. *Br J Ophthalmol* 1987;71:353-8.
- 13) Tran KD, Falcone MM, Choi DS, et al. Epidemiology of herpes zoster ophthalmicus: recurrence and chronicity. *Ophthalmology* 2016;123:1469-75.
- 14) Shaikh S, Ta CN. Evaluation and management of herpes zoster ophthalmicus. *Am Fam Physician* 2002;66:1723-30.
- 15) Anderson E, Fantus RJ, Haddadin RI. Diagnosis and management of herpes zoster ophthalmicus. *Dis Mon* 2017;63:38-44.
- 16) Marsh RJ. Herpes zoster ophthalmicus. *J R Soc Med* 1997;90: 670-4.
- 17) Marsh RJ, Cooper M. Ophthalmic herpes zoster. *Eye (Lond)* 1993;7(Pt 3):350-70.
- 18) Opstelten W, Zaal MJ. Managing ophthalmic herpes zoster in primary care. *BMJ* 2005;331:147-51.
- 19) Lee HJ, Kim SY, Jung MS. The clinical characteristics of facial herpes zoster in Korean patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010; 51:8-13.
- 20) Nithyanandam S, Stephen J, Joseph M, Dabir S. Factors affecting visual outcome in herpes zoster ophthalmicus: a prospective study. *Clin Exp Ophthalmol* 2010;38:845-50.
- 21) Dworkin RH, Portenoy RK. Proposed classification of herpes zoster pain. *Lancet* 1994;343:1648.
- 22) Stankus SJ, Dlugopolski M, Packer D. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Am Fam Physician* 2000;61:2437-44, 2447-8.
- 23) Chung YR, Chang YH, Kim DH, Yang HS. Ocular manifestations of herpes zoster ophthalmicus. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:164-8.
- 24) España A, Redondo P. Update in the treatment of herpes zoster. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97:103-14.
- 25) Jude E, Chakraborty A. Images in clinical medicine. Left sixth cranial nerve palsy with herpes zoster ophthalmicus. *N Engl J Med* 2005;353:e14.
- 26) Shin MK, Choi CP, Lee MH. A case of herpes zoster with abducens palsy. *J Korean Med Sci* 2007;22:905-7.
- 27) Sodhi PK, Goel JL. Presentations of cranial nerve involvement in two patients with Herpes zoster ophthalmicus. *J Commun Dis* 2001;33:130-5.

= 국문초록 =

눈대상포진 환자의 임상양상 및 위험인자 분석

목적: 눈대상포진 환자 중 심한 안증상이 동반된 경우의 임상양상과 위험인자에 대하여 알아보려고 한다.

대상과 방법: 2012년 1월부터 2015년 6월까지 눈대상포진으로 진단된 106명을 대상으로 의무기록을 이용한 후향적 분석을 시행하였다. 눈대상포진 환자들의 안증상의 종류와 빈도를 확인하고, 결막염, 점상각막염, 가성수지각막염 소견을 보이는 환자를 경증군, 심층기질각막염, 각막내피염, 공막염, 녹내장, 외안근마비를 보이는 환자를 중증군으로 나누었다. 두 군에서 나이, 성별, 피부 병변의 정도와 위치, 증상 발생부터 치료 시작까지의 시간, Hutchinson's 징후 여부 그리고 동반된 전신질환들에 대해 비교하였다. 또한 두 군의 치료 후 시력, 안압의 변화와 치료기간, 재발 및 포진 후 신경통 발생에 대해 조사하였다.

결과: 전체 106명의 환자의 안증상은 결막염(47.2%), 점상각막염(42.5%), 가성수지각막염(12.2%), 심층기질각막염(12.2%), 각막내피염(15.1%), 공막염(18.9%), 이차성 녹내장(14.2%), 외안근 마비(4.7%)의 빈도로 관찰되었다. 경증군은 결막염, 점상각막염, 가성수지각막염을 진단 받은 70명 70안이, 중증군에는 심층기질각막염, 각막내피염, 공막염, 녹내장, 외안근 마비를 진단 받은 36명 36안이 포함되었다. 두 군을 비교하였을 때 가장 많이 침범한 뇌신경분지는 삼차신경의 첫 번째 분지로 동일하게 나타났으며, 연령이나 성별에서는 차이가 없었다. 피부병변의 범위가 넓고 심한 경우($p < 0.01$), Hutchinson 징후가 있는 경우($p = 0.01$) 그리고 치료 시작까지 지연된 시간이 긴 경우($p = 0.02$) 중증군에 속하는 안증상이 더 흔하였다. 재발과 포진 후 신경통의 발생은 두 군에서 유의한 차이가 없었다($p = 0.16$).

결론: 눈대상포진 환자에서 피부병변이 넓고 심하거나 Hutchinson' 징후가 있고 항바이러스제 치료가 지연된 경우에는 장기간 치료가 필요하며 후유증 발생 가능성이 높은 심한 안증상이 발생할 가능성이 높으므로 적극적인 관찰과 치료가 필요할 것으로 생각된다. <대한안과학회지 2017;58(12):1317-1324>