

대상포진의 고찰 및 최신지견 이해

박 영 민 | 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 피부과학교실

Comprehensive review and update on herpes zoster

Young Min Park, MD

Department of Dermatology, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Herpes zoster (HZ) is the result of reactivation and multiplication of latent varicella zoster virus that persisted in latent form within the sensory ganglia following an earlier attack of varicella. It occurs most frequently in older adults and immunosuppressed individuals. Classically, the rash presents as painful, erythematous, maculopapular, and vesicular lesions that typically involve single dermatome, and usually do not cross the midline. The diagnosis is mainly made clinically, except in patients with atypical manifestations in which laboratory virologic testing is required. HZ has been associated with several complications, of which postherpetic neuralgia is the most common and debilitating. The treatment of HZ includes the use of antiviral agents, analgesics for control of acute zoster pain, good skin care for healing, and prevention of secondary bacterial infection. Antiviral agents should be started within 72 hours of onset to reduce the severity of the infection, the duration of the eruptive phase, and the intensity of acute pain. The options for treating postherpetic neuralgia include lidocaine patch, high dose capsaicin patch, gabapentin, pregabalin, opioids, and tricyclic antidepressants. A live attenuated zoster vaccine reduces the incidence of by one-half and the incidence of postherpetic neuralgia by two-thirds. We herein review the recent data on the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management of HZ including HZ vaccine.

Key Words: Herpes zoster; Epidemiology; Neuralgia, postherpetic; Antiviral agents; Vaccine

서론

대상포진은 급성 시기에 통증을 동반한 발진이 특징적으로 발생한다. 이러한 발진은 편측성이며, 신경절의 분포를 따른다. 그러나 어떤 경우에는 비전형적인 임상양상을 보여 접촉피부염, 단순포진 및 다른 피부질환으로 오진되는 경우도 있다. 일단 진단이 되면 발진 발생 72시간 내에 항바이러스제

를 전신적으로 투여해야만 하고 이런 경우 발진의 회복속도를 빠르게 할 수 있다. 일부 환자들은 발진이 사라진 후에도 통증이 지속되는 경우가 있는데 이를 포진후통증이라고 정의하며, 불행하게도 급성발진으로부터 포진후통증의 발생을 예방할 수 있는 치료법은 아직 존재하지 않는다. 단지 마약성 진통제나 삼환계 항우울제, 항경련제 등의 진통제가 지속적인 통증을 완화시키는데 도움을 줄 수 있다. 많은 경우에 급성 대상포진 발진과 포진후통증은 현재 60세 이상의 노인들을 적응증 대상으로 추천하고 있는 대상포진 백신을 투여함으로써 예방할 수 있다. 백신은 대상포진수두 바이러스의 Oka/Merck 종을 약독화시킨 생백신으로 바이러스에 대한 숙주의 면역을 강화시켜서 바이러스의 비활성화 상태를 유지시키고 대상포진이 발생하지 않게 하는 기회를 증가시켜 준다.

Received: January 3, 2018 Accepted: January 17, 2018

Corresponding author: Young Min Park

E-mail: yymmpark6301@hotmail.com

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Age adjusted incidence of herpes zoster per 1,000 person-years in Korea

Age group (yr)	No. of cases	% of cases	Population	Incidence/1,000 person-years
0-9	9,500	1.8	4,675,849	2.0
10-19	22,362	4.2	6,681,125	3.3
20-29	42,191	8.0	6,727,416	6.3
30-39	64,693	12.2	8,254,786	7.8
40-49	90,347	17.1	8,846,683	10.2
50-59	130,924	24.7	7,528,146	17.4
60-69	94,439	17.8	4,216,872	22.4
70-79	60,286	11.4	2,771,176	21.8
≥80	16,994	3.2	1,032,231	16.5
Total	529,690	100	50,734,284	10.4

원인

과거에 수두에 걸렸거나 수두 예방접종을 한 사람에는 각 신경절에 수두대상포진바이러스가 일생 동안 잠복한다. 바이러스의 잠복은 보통 수두를 앓았던 시기에 가장 높은 밀도로 발진이 발생한 피부절에서 일어나며, 삼차신경의 눈 신경, T1부터 L2 사이의 척수 지각신경절에서 흔하게 나타난다[1]. 잠복해 있던 수두대상포진바이러스가 세포면역체계의 변화로 인하여 재활성화되어 신경괴사와 염증을 유발하고, 신경을 따라 내려가 피부에 특징적인 군집성 물질을 형성한다. 잠복해 있던 바이러스의 재활성 기전은 아직 분명하지 않으나 면역저하, 감정적 스트레스, 방사선조사, 종양, 국소외상 등과 연관되어 발생할 수 있으며 가장 중요한 것은 고령으로 인한 수두대상포진바이러스특이 세포면역력의 감소이다[2]. 이외에도 최근 Kawai와 Yawn [3]의 메타분석에 의하면 여성(남성의 1.3배), 백인(흑인의 2배), 대상포진의 가족력, 자가면역질환(전신홍반루푸스, 류마티스관절염), 천식, 당뇨, 만성 폐쇄성폐질환 등의 만성질환이 동반된 경우에도 유의한 위험인자로 분석되었다.

역학

미국에서는 매년 백만 명 이상의 새로운 환자가 진단되어 년 1,000명 인구당 대략 3-10명의 발생률을 보이며, 일생

에 한번이라도 발병할 가능성은 20-30% 정도로 추정된다. 그러나 50대 이후에는 발생률이 급속하게 상승하여 85세에는 평생발생률이 50%에 다다르게 된다[4,5]. 소아에서의 수두백신 프로그램이 소개된 1995년 이후 미국이나 일부 유럽 국가에서 성인의 대상포진 발생률이 증가되었다는 보고도 있었으나, 인과관계에 대해서는 아직 확실히 입증된 바 없다. 국내에서도 건강보험공단 2009-2014년 자료에 의하면 대상포진 진단명(B02)으로 진료 받은 환자는 연평균 7.3% 증가하는 것으로 나타났다. 2011년 김 등이 건강보험심사평가원 데이터를 이용한 역학 연구에서 년 1,000명 인구당 10.4명(남자 8.3명, 여자 12.6명)의 발생률을 보였으며 지역이나 계절과는 무관하였다(Table 1) [6].

대상포진은 계절과 관계없이 일 년 내내 산발적으로 발생하며, 수두의 유행과도 무관하다. 수두 혹은 대상포진을 가진 다른 환자와의 접촉 이후에 발생한다는 명백한 증거는 없으며, 오히려 발생률은 숙주와 바이러스 상호 간에 영향을 미칠 수 있는 요인에 의하여 결정된다고 볼 수 있다. 가장 강력한 위험인자는 고령이다. 전체 연령에서는 발생률이 1년에 1,000명당 1.5-3.0인데 비하여 60세 이상의 고령에서는 7-11로 훨씬 높게 나타난다[7]. 또 다른 주요 위험인자는 세포면역기능장애이다. 면역억제제는 같은 연령대의 면역적격자에 비하여 대상포진의 발생률이 20-100배 더 높다. 여기서 면역억제제는 인체면역결핍바이러스 감염자, 골수이식자, 백혈병과 림프종 환자, 항암제나 스테로이드 사용자 등이 포함된다. 그 외 위험인자로 여성, 해당 피부절에 대한 물리적 외상, interleukin 10 유전자 다형성, 백인 등이 있다. 반대로 소아에의 노출과 수두 환자와의 접촉은 수두대상포진바이러스에 대한 세포면역능력을 증가시켜서 대상포진에 대한 예방효과를 가질 수 있다[8].

대상포진의 재발에 대한 이전의 연구들에서는 한번이라도 대상포진을 앓은 사람의 0.2-12.5% 정도로 재발률이 다양하게 보고되었다. 국내에서는 Kim 등이 국민건강보험공단 자료를 이용하여 평균 3.8년간 추적 관찰한 결과 재발률은 2.18% 이었으며, 재발의 위험인자로 50세 이상, 여성, 면역억제상태, 당뇨, 고혈압, 고지혈증 등의 질환이 동반된 경우로 나타났다(Unpublished). Yawn 등[9]은 8년간의 추적관찰



Figure 1. Erythematous maculopapular and vesiculobullous eruption along the left T4 dermatome.

후 대상포진의 재발률이 6.2%이며, 성별로는 여성이 7.2%로 남성(4.5%)에 비하여, 30일 이상의 포진후통증을 가진 군이 그렇지 않은 군에 비하여 유의하게 높았음을 발표하였다. Shiraki 등[10]이 일본의 미야자키 현민을 대상으로 한 역학 연구에서는 80대의 경우 약 1/3이 대상포진 재발을 경험하였고, 대상포진은 50-59세에, 재발은 60-79세에 가장 많이 발생하며, 재발까지의 평균 기간은 13.71 ± 10.96 년으로 3-11년째에 정점을 이루고 그 이후에는 시간에 따라 점차 감소하는 경향을 보였다. 따라서 재발은 면역적격자에게는 드물고 세 번째 발생은 더욱 드문 반면에 면역억제자에서는 가능하다. 따라서 면역적격자에서 대상포진 모양의 발진이 여러 번 발생한다면 이는 실제로는 재발하는 대상포진 모양 단순포진 바이러스 감염일 가능성이 높다[11,12]. 대상포진 환자는 수두 환자에 비해서 감염력이 낮다. 예를 들면 대상포진 환자와 접촉 후 수두가 발생할 확률은 수두 환자와의 접촉과 비교하여 약 1/3 정도 수준이다[13]. 면역적격자에서는 발진이 생긴 후 7일까지 병변으로부터 바이러스를 분리할 수 있지만 면역억제자에서는 훨씬 더 장기간 후에도 바이러스를 검출할 수 있다. 면역적격자로부터는 병변과의 접촉으로부터 직접 전파가 가능한 반면에 범발성 대상포진의 경우에는 이외에도 공기접촉을 통해서도 전파가 가능하므로 이에 대한 예방책도 필요하다[14]. 소아에서 수두 예방접종의 확산으로 인한 수두 발생률의 급격한 감소가 대상포진의 역학에 미치는 영향에 대해서는 아직 불확실하다. 장기적으로는 수두 예방접종을 받은 아이들이 어른이 되었을 때 백신바이러스에 의한 대상포진은 자연 발생한 대상포진에 비하여 병원성이 약화되었기 때문에 발생률도 줄고, 증상도 경할 것으로 예측된다. 단기적으로는 수두의 발생률 감소로 인해 성인

들의 바이러스에 대한 노출 감소로 인한 면역력 증폭의 기회가 줄어들어 따라 대상포진의 발생위험은 증가할 것이다. 그러나 수두 예방접종이 높은 인구군을 대상으로 한 최근 연구 결과에서는 대상포진 발생률의 증가는 관찰되지 않았다[15].

증상

발진 발생 시작 평균 4-5일(1-14일) 전부터 피부절을 따라 통증, 압통, 감각이상이 발생하며, 가벼운 자극에도 과민 반응이 나타날 수 있는데, 이러한 전구증상은 30세 이하의 면역적격자에게는 드물게 나타나나 60세 이상에게는 흔한 증상이다. 극히 일부는 두통, 권태감, 발열이 동반할 수 있으며 흔히 국소림프절이 커지고 압통을 동반할 수 있다. 피부발진은 침범한 신경을 따라 거의 항상 중앙선을 넘지 않는 편측성의 국소화된 띠 모양으로 분포된 홍반 구진과 반점으로 나타나고, 12-24시간 내에 물집을 형성한다. 이러한 물질은 각기 타원형이나 원형이며, 배꼽모양의 중앙부 함몰을 볼 수 있어 수두와 유사할 수 있으나 수두보다 좀 더 느리게 진행되며 군집된 분포를 보이는 것이 차이점이다(Figure 1). 피부발진 3일째 고름물질로 진행되며 7-10일이 지나면 결국 딱지가 형성되어 각각의 병터들이 탈락되는데, 딱지가 대체로 2-3주 지속되므로 평균 발진 기간은 약 3주일 정도이며 새로운 피부 병터는 발진 1-4일(때로는 7일)까지 발생할 수 있다. 발생부위는 흉부(55%), 뇌신경(20%, 삼차신경에 가장 흔함), 요추신경(15%), 천골신경(5%)의 빈도로 자주 발생한다. 피부 병터와 환자가 느끼는 통증의 정도는 비례하며, 보통 고령의 환자가 더 심각한 통증을 호소하고 발진 소실 이후에도 지속되는 경우가 흔하다. 드물게 환자가 통증을 호소하지만 피부 병터가 발생하지 않을 수도 있다(무발진대상포진), 감염이 운동신경세포까지 파급된 경우 국소마비를 초래할 수 있다[16].

1. 범발성 대상포진(전신대상포진)

전신에 25개 이상의 물질이 발견되는 경우를 전신대상포진이라고 한다. 대상포진이 신경분절을 따라 나타난 후 전신에 다양한 수의 잔물질 및 물질이 피부점막 등을 포함하여

모든 부위에 발생되며, 딱지로 덮인 까짐으로 진행된다. 병터는 확산되어 임상적으로 대상포진에 수두가 합해진 것과 같은 양상을 볼 수 있다. 고령이나 악성림프종, 후천면역결핍증후군 환자 등에서 주로 발생한다.

2. 안구대상포진

삼차신경의 안구 신경을 침범한 경우로 비모양체 신경분지에 침범이 일어난 환자의 약 1/3에게 발생하며, 코끝과 측면에 물집의 발생으로 안구의 침범을 예측할 수 있다(Hutchinson's sign). 발진은 눈 주위에서부터 두정부까지 발생할 수 있으나, 이마 중앙선을 넘지 않는 것이 특징이다. 합병증으로 포도막염, 각막염, 결막염, 망막염, 신경염, 녹내장, 안구돌출, 외안근 마비 등이 발생하며 실명에 이를 수도 있다.

3. Ramsay Hunt 증후군

수두대상포진바이러스가 안면신경 및 청신경, 즉 슬신경절을 침범해 발생한다. 경미한 발열과 피곤함을 동반한 전구 증상 후에 심한 귀의 통증과 함께 안면마비, 이명, 안구진탕 증 등이 나타날 수 있다. 간혹 전정기관 등을 침범하여 현기증이나 감각신경성 난청을 초래하기도 한다. 의심되는 경우에는 초기에 스테로이드를 전신 투여하여 안면마비를 감소시키거나 예방할 수 있다.

4. 신경원성방광

제3천골신경절 혹은 드물게 제2 혹은 제4 천골신경절에 대상포진이 생기는 경우 발생할 수 있으며, 스테로이드의 전신투여가 치료에 도움이 된다. 대부분 예후가 좋아서 완전히 회복되는 경향을 보인다.

5. 포진후통증

피부 병변이 호전된 후, 혹은 병변이 발생한 지 1-3개월 후에도 통증이 지속되는 경우로 가장 흔하고 고통스러운 합병증이다. 한 보고에 의하면 환자의 연령과 면역상태에 따라 차이가 있지만 대상포진 환자 3명 중 1명에서 발생할 정도로 흔한 합병증이다. 50세 이하에는 비교적 발생이 드물며 60세 이상에서 약 50%에서 발생한다. 연령 이외의 위험인자

로는 전구기 통증, 급성기의 심한 통증이나 발진, 안구대상포진 등이 있다. 이런 합병증이 발생한 경우 치료가 비교적 어려우나 다행히 대부분의 환자에서는 시간이 지나면서 자연소실이 가능하며, 약 50%의 환자가 3개월 내에 호전을 보이고, 약 70% 정도의 환자가 1년 내에 호전을 보이는 것으로 알려져 있다.

대상포진을 앓은 50세 이상 환자는 같은 연령대의 일반인에 비하여 발병 3-12개월 이후 뇌졸중과 심근경색 발생이 더 흔하게 발생된다고 하였다[17]. 대만에서 Kang 등[18]이 시행한 연구에서는 대상포진 환자에서의 포진 후 1년 이내 뇌졸중 위험은 정상인에 비해 상대적으로 1.31 배 증가하였으며, 특히 안구대상포진 환자에서의 뇌졸중 위험은 4.28 배 증가하는 것으로 나타났다. 국내에서 Kim 등[19]이 2002년부터 11년간 추적관찰한 연구에 의하면 대상포진 환자에서의 뇌졸중과 심근경색 발생률이 각각 1.35배와 1.59배 증가한다고 보고하였다.

진단

전형적인 피부병변을 보이는 경우 특징적인 임상양상만으로 충분한 진단이 가능하다. 전통적으로는 피부과 외래에서 시행되는 물질 기저부 또는 물질 체액의 채크검사(Tzanck test)에서 다핵거대세포가 관찰되며, 직접항체검사를 대신 사용하기도 한다. 물질의 조직생검 결과 극세포해리, 물질형성, 다핵거대세포가 관찰된다. 바이러스 배양검사도 시행할 수 있으나 성공률이 떨어지며, 바이러스의 급성 감염(IgM)이나 이전 감염(IgG)에 대한 반응을 혈청검사를 통해 알아볼 수도 있다. 최근에는 민감도와 특이도가 높은 중합효소연쇄반응을 이용하여 물질 체액이나 피부생검 조직으로부터 바이러스 DNA를 직접 검출하는 분자면역학적 진단방법을 많이 사용한다[20,21].

치료

대상포진의 치료목표는 통증의 억제, 바이러스의 확산과

이차세균감염 억제, 포진후통증 등의 합병증 예방 및 최소화이다. 초기 물질형성 시기에 병터에 대한 습포치료 등으로 통증을 완화시킬 수 있으며, 항바이러스제 도포는 효과가 없다. 고령의 면역적격자에게 경구 항바이러스제인 아시클로버(800 mg씩 1일 5회 7일간 경구투여), 팜시클로버(500 mg씩 1일 3회 8시간마다 7일간 경구투여), 발라시클로버(1 g 1일 3회 7일간 경구투여)를 발진 시작 72시간 이내에 투여하면 피부 병터의 치유를 촉진하며, 급성통증의 기간을 줄이고 포진후신경통의 발생빈도를 줄일 수 있다. 50세 이하의 면역적격자는 항바이러스제 치료를 해야 할 필요성이 적으며, 발진 시작 72시간 이후의 치료는 효과가 증명되지 않았다. 그러나 뇌신경을 침범한 경우 또는 새로운 물질이 지속적으로 형성되는 경우에는 72시간 이후의 항바이러스제 치료도 의미가 있다. 면역저하자에게는 아시클로버(체표면적당 500 mg을 8시간마다 7일간) 정맥주사 치료가 필요하다. 아직까지 논란의 여지는 있으나, 금기가 아닌 환자에게는 급성기통증 감소와 포진후신경통 발생 예방을 위해 전신 스테로이드의 사용을 시도할 수 있으며 운동신경을 침범한 경우에도 경과에 도움을 줄 수 있다. 그러나 스테로이드의 사용은 만성통증 발생의 유발률을 변화시키지는 못하는 것으로 생각하고 있다. 급성기통증이 심한 경우에는 수면장애, 피로, 우울증이 동반될 수 있으므로 초기부터 적극적인 통증 치료가 필요하며 마약성 진통제나 가바펜틴(gabapentin) 등을 사용할 수 있다. 그 외 국소염질, 트리암시놀론(triamcinolone) 병터 내 주사, 부피바가인(bupivacaine) 신경차단술 등을 사용하여 통증을 경감할 수 있다. 포진후신경통의 경우 가바펜틴, 프레가발린(pregabalin), 삼환계 항우울제, 마약성 진통제, 트리마돌(tramadol) 등의 경구투여와 함께 리도카인 5% 패치와 고농도의 캡사이신 패치(capsaicin patch) 등이 국소 치료에 사용되고 있다[22,23].

예방

대상포진에 걸린 사람은 스트레스와 피로에 의해 면역력이 저하되는 상태이므로, 만성적으로 불규칙한 생활을 하지

나 과도한 피로, 정신노동을 과하게 필요로 하는 작업을 계속하는 것은 피하는 것이 좋으며, 규칙적인 생활과 충분한 영양 섭취, 정신적 안정이 필요하다.

대상포진 백신은 생백신으로 바이러스의 재활성화로 인한 대상포진이나 포진후신경통의 발생률을 감소시킨다. 60세 이상의 성인 환자를 대상으로 최초로 시행한 대상포진예방 연구에서 대조군에 비하여 대상포진과 포진후신경통 발생률을 각각 51.3%와 66.5%씩 감소시키는 효과를 보여 이후 미국예방접종자문위원회에서 60세 이상의 노인층에서 대상포진 백신접종을 추천받게 되었다[24]. 2007년 10월에 미국에서는 60세 이상을 대상으로 한 대상포진 백신을 승인하였다. 이런 예방효과는 비활성 상태인 수두대상포진바이러스 특이 T 세포매개면역을 증폭시키는 생면역학적인 기전에 의한 것으로 추측된다[25]. 이후에도 미국과 유럽에서 50-59세 환자를 대상으로 한 연구에서도 약 접종대상의 70%에서 예방 효과를 보여 식품의약품으로부터 승인을 받게 되었다. 미국의 연구에서는 백신을 50세 이상의 성인 수만 명에게 접종한 결과, 대상포진의 발생이 절반으로, 고통을 겪는 환자가 1/3로 줄어 대상포진의 예방효과가 있음이 확인되었다[26]. 대상포진 백신은 페럼구균백신과 같이 접종해도 안전하다고 알려져 있으나 다른 생백신인

MMR과의 동시 접종은 피하여야 한다[27]. 대상포진을 앓은 경우도 백신의 금기증은 아니며 어느 정도의 적절한 기간이 지나면 안전하고 효과적일 수 있다[28,29]. 여기서 적절한 기간의 정확한 정의에 대해서는 논란이 많지만 3년이 안전한 것으로 간주하고 있다[30,31]. 최근의 한 데이터는 7-10년 후에는 백신의 효과가 급격하게 떨어짐을 보여 주었다[17]. Le와 Rothberg [32]가 50세 이상의 인구에서의 대상포진 바이러스 백신의 비용대비 효과를 분석해 본 결과 권고 수준은 아닌 것으로 결론을 내린 바 있다.

수두대상포진바이러스의 E 당단백 특이항원과 면역증강제인 ASO1B를 포함한 새로운 대상포진 구성단위 백신의 효과에 대한 임상연구 결과들이 발표되었다[33]. 구성단위 백신의 단점으로는 현재 사용되고 있는 생백신과는 달리 2개월 간격으로 두 번 접종해야하는 불편함이 있고, 주사 1주일 이내 주사 부위 통증과 발적과 같은 국소반응이나 고열

과 피곤함 같은 전신 반응이 흔히 발생할 수 있다. 대부분의 부작용은 참을만한 정도의 단기간의 경증이나 중증도의 반응이지만 적응력이 떨어질 수 있다. 마지막으로 백신의 유효기간이 정확히 알려져 있지 않고 현재 조사 중으로 2017년 10월에 Zoster Vaccine Recombinant, Adjuvanted (Shingrix)는 미국 식품의약국의 공인을 받았다.

결론

항바이러스치료로부터 가장 혜택을 받는 환자군은 면역억제자, 50세 이상의 노인, 심한 통증이나 발진을 가진 사람들이다. 항바이러스 치료제는 대상포진의 회복속도를 가속화시키고 급성통증의 중증도를 감소시키나 포진후통증의 위험을 감소시키지는 못한다. Valacyclovir나 famciclovir는 acyclovir에 비해서 적은 양으로 더 높은 항바이러스 효과를 보이므로 사용에 더 유리하다. 안 증상을 호소하는 대상포진 환자들은 안과적인 전문치료가 필요한지를 결정하기 위하여 안과전문의의 검진이 반드시 필요하다. 대상포진 백신을 접종하지 않은 경우 85세 이상의 노인에서 평생 대상포진 발병률은 50%에 다다른다. 대상포진 백신은 대상포진의 과거력에 상관없이 60세 이상의 노인에게 접종이 권장되고 있다.

찾아보기말: 대상포진; 역학; 수두대상포진바이러스; 항바이러스제제; 백신

ORCID

Young Min Park, <https://orcid.org/0000-0002-3631-0807>

REFERENCES

1. Oxman MN. Clinical manifestations of herpes zoster. In: Arvin AM, Gershon AA, editors. Varicella-zoster virus: virology and clinical management. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 246.
2. Levin MJ, Smith JG, Kaufhold RM, Barber D, Hayward AR, Chan CY, Chan IS, Li DJ, Wang W, Keller PM, Shaw A, Silber JL, Schlienger K, Chalikhonda I, Vessey SJ, Caulfield MJ. Decline in varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity with increasing age and boosting with a high-dose VZV vaccine. *J Infect Dis* 2003;188:1336-1344.
3. Kawai K, Yawn BP. Risk factors for herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1806-1821.
4. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014;4:e004833.
5. Takao Y, Miyazaki Y, Okeda M, Onishi F, Yano S, Gomi Y, Ishikawa T, Okuno Y, Mori Y, Asada H, Yamanishi K, Iso H. Incidences of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Japanese adults aged 50 years and older from a community-based prospective cohort study: the SHEZ study. *J Epidemiol* 2015;25:617-625.
6. Kim YJ, Lee CN, Lim CY, Jeon WS, Park YM. Population-based study of the epidemiology of herpes zoster in Korea. *J Korean Med Sci* 2014;29:1706-1710.
7. 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-S215.
8. Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis* 2004;4:26-33.
9. Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St Sauver JL, Saddier P. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clin Proc* 2011;86:88-93.
10. Shiraki K, Toyama N, Daikoku T, Yajima M; Miyazaki Dermatologist Society. Herpes zoster and recurrent herpes zoster. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:ofx007.
11. Kalman CM, Laskin OL. Herpes zoster and zosteriform herpes simplex virus infections in immunocompetent adults. *Am J Med* 1986;81:775-778.
12. Dayan RR, Peleg R. Herpes zoster: typical and atypical presentations. *Postgrad Med* 2017;129:567-571.
13. Hope-simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965;58:9-20.
14. Lopez AS, Burnett-Hartman A, Nambiar R, Ritz L, Owens P, Loparev VN, Guris D, Schmid DS. Transmission of a newly characterized strain of varicella-zoster virus from a patient with herpes zoster in a long-term-care facility, West Virginia, 2004. *J Infect Dis* 2008;197:646-653.
15. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56(RR-4):1-40.
16. Tyring SK. Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(6 Suppl):S136-S142.
17. John AR, Canaday DH. Herpes zoster in the older adult. *Infect Dis Clin North Am* 2017;31:811-826.

18. Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. *Stroke* 2009;40:3443-3448.
19. Kim MC, Yun SC, Lee HB, Lee PH, Lee SW, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Kim SH, Kwon SU. Herpes zoster increases the risk of stroke and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:295-296.
20. Cohen JL. Clinical practice: herpes zoster. *N Engl J Med* 2013;369:255-263.
21. Bader MS. Herpes zoster: diagnostic, therapeutic, and preventive approaches. *Postgrad Med* 2013;125:78-91.
22. Breuer J, Whitley R. Varicella zoster virus: natural history and current therapies of varicella and herpes zoster. *Herpes* 2007;14 Suppl 2:25-29.
23. Baron R. Post-herpetic neuralgia case study: optimizing pain control. *Eur J Neurol* 2004;11 Suppl 1:3-11.
24. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, Arbeit RD, Simberkoff MS, Gershon AA, Davis LE, Weinberg A, Boardman KD, Williams HM, Zhang JH, Peduzzi PN, Beisel CE, Morrison VA, Guatelli JC, Brooks PA, Kauffman CA, Pachucki CT, Neuzil KM, Betts RF, Wright PF, Griffin MR, Brunell P, Soto NE, Marques AR, Keay SK, Goodman RP, Cotton DJ, Gnann JW Jr, Loutit J, Holodniy M, Keitel WA, Crawford GE, Yeh SS, Lobo Z, Toney JF, Greenberg RN, Keller PM, Harbecke R, Hayward AR, Irwin MR, Kyriakides TC, Chan CY, Chan IS, Wang WW, Annunziato PW, Silber JL; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-2284.
25. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;57(RR-5):1-30.
26. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, Keay S, Stek JE, Bundick ND, Su SC, Zhao Y, Li X, Chan IS, Annunziato PW, Parrino J. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012;54:922-928.
27. Wyman MJ, Stabi KL. Concomitant administration of pneumococcal-23 and zoster vaccines provides adequate herpes zoster coverage. *Ann Pharmacother* 2013;47:1064-1068.
28. Mills R, Tying SK, Levin MJ, Parrino J, Li X, Coll KE, Stek JE, Schlienger K, Chan IS, Silber JL. Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects with a history of herpes zoster. *Vaccine* 2010;28:4204-4209.
29. Weinberg A, Zhang JH, Oxman MN, Johnson GR, Hayward AR, Caulfield MJ, Irwin MR, Clair J, Smith JG, Stanley H, Marchese RD, Harbecke R, Williams HM, Chan IS, Arbeit RD, Gershon AA, Schödel F, Morrison VA, Kauffman CA, Straus SE, Schmader KE, Davis LE, Levin MJ; US Department of Veterans Affairs (VA) Cooperative Studies Program Shingles Prevention Study Investigators. Varicella-zoster virus-specific immune responses to herpes zoster in elderly participants in a trial of a clinically effective zoster vaccine. *J Infect Dis* 2009;200:1068-1077.
30. Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, Hales CM, Sy LS, Tartof SY, Bialek S, Hechter RC, Jacobsen SJ. Declining effectiveness of herpes zoster vaccine in adults aged ≥ 60 years. *J Infect Dis* 2016;213:1872-1875.
31. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Díez-Domingo J, Godeaux O, Levin MJ, McElhaney JE, Puig-Barbera J, Vanden Abeele C, Vesikari T, Watanabe D, Zahaf T, Ahonen A, Athan E, Barba-Gomez JF, Campora L, de Looze F, Downey HJ, Ghesquiere W, Gorfinkel I, Korhonen T, Leung E, McNeil SA, Oostvogels L, Rombo L, Smetana J, Weckx L, Yeo W, Heineman TC; ZOE-70 Study Group. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;375:1019-1032.
32. Le P, Rothberg MB. Cost-effectiveness of herpes zoster vaccine for persons aged 50 years. *Ann Intern Med* 2015;163:489-497.
33. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Díez-Domingo J, Hwang SJ, Levin MJ, McElhaney JE, Ponder A, Puig-Barbera J, Vesikari T, Watanabe D, Weckx L, Zahaf T, Heineman TC; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372:2087-2096.

Peer Reviewers' Commentary

본 원고에서는 현재 사회적으로 많은 관심을 야기하고 있는 대상 포진의 역학과 예방백신에 대한 최신 지견을 체계적으로 기술하고 있다. 특히 역학에 있어서 미국과 유럽 및 일본의 발생률과 재발률을 한국과 비교 분석함으로써 대상포진의 임상적 중요성에 대한 통계적 근거를 제시하고 있다. 또한 최근 많이 시행되고 있는 대상포진 백신의 예방효과 및 기전에 대해 상세히 기술을 함으로써 백신 치료에 대한 의학적 이해를 높일 수 있는 종설이라고 생각된다.

[정리: 편집위원회]