

대상포진 후 신경통의 진단 및 치료

Diagnosis and Treatment of Postherpetic Neuralgia

윤 명 하

전남의대 마취통증의학과

Myung Ha Yoon, MD

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Chonnam National University Medical School

E-mail : mhyoon@jnu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2006; 49(8): 701 - 6

Abstract

Although herpes zoster (HZ) is not a fatal disease, the legacy of postherpetic neuralgia (PHN) often causes prolonged and significant misery and distress. There are now several therapeutic options, but the management of PHN is not always straightforward. Herpes zoster (shingles) affects up to half of all people who live to 85 years of age and can lead to long-term morbidity. Prevention and proper treatment are important in PHN. Most cases of zoster can be managed in primary-care settings and a full understanding of the condition is essential. In this article the author presents an update on the treatment of PHN. Treatment with antidepressants, anticonvulsants, opioids, nerve block, topical creams, TENS, cryotherapy, LASER therapy may be effective when pain has sustained over a long time. Social support and psychological interventions should also be considered. Although the measures described above can benefit many patients, the management of PHN remains, in some cases, to be challenging.

Keywords : Anticonvulsants; Antidepressants; Nerve block; Postherpetic neuralgia

핵심용어 : 항경련제; 항우울제; 신경차단술; 대상포진 후 신경통

대상포진 후 신경통(postherpetic neuralgia, PHN)은 난치성 만성통증증후군의 하나로 급성 대상포진(herpes zoster, HZ)의 피부발진이 치유된 후 1개월 이상 통증을 호소하는 경우로 정의하고 있다(1).

대상포진 바이러스(Varicella-zoster virus: Herpes-zoster virus)는 전형적인 수두를 포함한 전신감염과 헤르페스 또는 'Shingles'로 알려진 국소감염을 유발한다(2, 3).

국소감염은 주로 노인 환자에서 발생하며 대상포진 바이러스에 이미 잠복 감염되어 있던 사람에서 이 바이러스가 재활성화되어 발생한다. 대상포진 바이러스의 재활성 유발인자로는 HIV의 감염, 악성 종양, 면역억제제의 투여, 척수방사선 조사 등으로 세포성 면역의 장애가 있는 경우에 잘 발생한다. 노인에서는 수두 대상포진 바이러스에 대한 세포성 면역이 선택적이고 점진적인 감소를 보이므로 대상포진의 발병과 합병증이 증가되는 것으로 알려져 있다(4).

대상포진은 20세 이하의 건강한 성인에서는 발생률이 낮아서 인구 1,000명당 0.4~1.6명에서 발생하나, 85세 이상의 노인에서는 인구 1,000명당 5~11명의 발생을 보인다(5).

대상포진 환자의 9~34%에서 피부발진이 치유된 후에

도 지속적인 통증이 남아 대상포진 후 신경통으로 이행하게 되고 통증과 함께 감각이상, 우울증, 불면증 및 식욕부진 때문에 일상생활을 영위할 수 없게 된다. 대상포진 후 신경통으로 이행하게 하는 주요 위험인자는 연령이며 그 다음으로 눈에 침범한 안대상포진, 피부병변 이전에 나타나는 전구증상이 있는 경우, 면역기능 감소 상태, 급성 대상포진의 증상 정도(통증, 피부발진, 흉터 및 감각소실이 심할수록 빈도 증가), 38℃ 이상의 고열 등이다(6, 7). 대상포진 후 신경통은 나이가 들수록 발생 빈도가 증가하고 98%에서는 5년 이내에 소실되나 평생 지속되는 경우도 있다. 통증의 평균 지속기간은 약 6개월 가량이다(8).

대상포진 후 신경통의 진단

대상포진 후 신경통의 진단은 특별한 검사가 없다. 단지 이전의 대상포진에 감염된 과거력과 임상적 양상만으로 가능하다.

통증의 임상적 양상은 표면 혹은 심부의 통증과 지속적 혹은 간헐적 통증으로 나누어진다. 지속적 통증은 따갑고, 쑤시고, 찌르는 듯 하며 박동성인 반면에, 간헐적 통증은 예리하고, 전기가 오는 것 같고, 찢어질 것 같다고 표현한다. 통증 부위의 감각은 둔화되어 있는 경우가 많고, 환자의 약 50%에서 경미한 피부자극에 의한 이상감각(paresthesia)이나 이질통(allodynia)을 보이며 드물게 지각과민(hyperesthesia), 통각과민(hyperalgesia)을 보이는 경우도 있다(9). 이질통이 흉곽이나 사지, 몸통 등에 발생할 경우 옷을 갈아입을 때의 가벼운 피부접촉에도 참을 수 없을 정도의 통증을 느끼게 된다. 대상포진 후 신경통과 관련된 다른 증상으로는 우울증, 불안, 그리고 수면 장애 등이 있다.

대상포진 후 신경통의 치료

대상포진에 대한 치료는 피부발진의 치료, 합병증 방지 및 통증 치료로 나눌 수 있으며 유효한 항바이러스제가 개발되어 발진의 치료와 합병증 방지에는 크게 공헌하였으나(10), 이와 관련된 통증의 치료는 항바이러스제에 의해 해결되지 않고 중요한 문제로 남아있다(11).

최선의 치료는 대상포진 발생 초기에 적극적인 치료를 함으로써 신경통으로 이행되는 것을 막는 것이 가장 중요하다. 대상포진이 발생했을 때 발생 초기에 항바이러스제(acyclovir, valacyclovir 또는 famciclovir)를 투여하면서 통증 클리닉에서 신경차단술을 조기에 시술받는 것이 신경통의 예방에 효과적이라 할 수 있다. 대상포진 후 신경통의 치료는 빨리 시작될수록 그 효과가 뛰어나다(12). 그러나 이 모든 치료법은 완치를 위한 것이 아니라 치유되는 동안의 증상 완화임을 환자에게 주지시키고, 당뇨병 등 만성 질환의 조절이 필요함을 이해시켜야 한다.

약물요법

현재 PHN 환자에서 FDA 공인을 받은 약제는 gabapentin과 5% lidocaine patch이며 2차 선택약은 삼환계 항우울제이다. 이들 약제가 1차로 선택되어야겠다. 그러나 PHN 환자마다 통증이 매우 다양하므로 환자 개개인에 맞게 약제가 선택되어야 한다(11).

1. 항우울제(Antidepressants)

만성 통증과 연관된 우울, 불안, 불면에 가장 흔히 사용되는 보조약제로, 지속적으로 화끈거리는 통증에 효과가 좋으며 뻣치는 통증에서 항경련제를 포함한 다른 제제에 효과가 없으면 이 제제를 투여하는 것이 좋고 이질통 등

에도 효과가 입증되었다(10, 11). 대표적인 삼환계 항우울제로는 amitriptyline, imipramine, doxepin, nortriptyline 등이 있고 amitriptyline은 신경병증성 통증 환자에서 가장 오래 사용되어오던 약제로 항우울제 중 일차로 선택된다(8). Amitriptyline의 부작용은 항히스타민 작용에 의한 진정, 어지럼증, 체중증가, 도파민 차단에 의한 진전, 강직, 항콜린 작용에 의한 구갈, 뇨저류, 변비, 빈맥, 시력 불선명 등이 있다. 일반적으로 amitriptyline의 초회량으로 5~10mg을 취침 1~2시간 전에 투여하며 환자상태를 보며 증량하는데, 유지량은 25~75mg 정도로 한다. 진통효과는 25mg 이상에서 나타나지만 용량을 75~100mg을 투여하였는데도 진통효과가 없거나 심한 부작용이 있으면 감량하여야 하며 약물투여를 중단할 때에는 금단증상이 있으므로 서서히 감량하여야 한다.

새로 개발된 제2세대 항우울제인 fluoxetine, sertraline, paroxetine 등은 우울증을 동반하는 신경병증성 통증 환자를 제외하고는 통증완화에 효과가 없으나 venlafaxine과 mirtazapine은 통증완화에 효과가 보고되고 있다(13). 그러므로 PHN 환자에서 항우울제를 선택할 때는 amitriptyline을 일차로 선택하고 심한 진정, 심혈관계의 부작용, 항콜린성 부작용이 있거나 노인과 쇠약한 환자는 nortriptyline을 일차로 사용하거나 개발된 약제를 투여해볼 필요가 있다. 최근 보고에 의하면 PHN 환자에서 nortriptyline은 amitriptyline만큼 효과적이라고 보고되고 있다(8). 이러한 약물들은 저용량에서 시작하고 잠자리에 들기 전에 투여한다.

2. 항경련제(Anticonvulsants)

항경련제는 자발적으로 일어나는 이소성 흥분을 감소시켜 진통작용을 나타내는데, 자르는 것 같은 통증과 발

작적으로 일어나는 통증에 첫번째로 투여되어야 하며, 지속적으로 화끈거리는 통증에 항우울제 등으로 치료가 되지 않으면 사용될 수도 있다. 항경련제로는 carbamazepine, phenytoin, valproate, clonazepam 등 1세대 항경련제가 있으며, 최근 개발된 2세대 항경련제인 gabapentin, lamotrigine, topiramate, zonisamide, oxcarbazepine 등이 국내에서 신경병증 통증에 사용되고 있다(14). 이들 항경련제는 통증의 치료 외 신경병증성 통증 환자에서 보이는 정서장애와 운동장애에도 보조적 효과가 있다. 최근 gabapentin 계열인 pregabalin이 소개되어 임상에 시도되고 있다.

1) Gabapentin(Neurontin®)

1977년 합성되었으며 1980년 임상에 처음 시도된 이래 1994년부터 미국에서 간질 치료를 위한 항경련제로 소개되었다. 또한 2002년 대상포진 후 신경통 치료제로 승인되었으며 현재 신경병증성 통증의 일차 선택약으로 추천되고 있다. 또한 다른 약물과 상호작용이 없기 때문에 동시에 다른 여러 약물을 투여받고 있는 많은 환자에게 선택적 약물로 간주되고 있다. 통증완화와 경련치료 외 불면증, 불안증, 우울증 및 편두통의 예방약으로 추천되고 있다(15, 16). Rowbotham 등(17)은 1일 3,600mg 까지 사용하여 진통효과를 보고하였다.

흔한 부작용으로 졸림, 어지럼증, 보행실조, 부종, 체중증가 등이 있으며 대부분 치료시작 14일 이내에 나타나고 치료를 중단하지 않아도 2주 이내에 소실된다. 다른 항경련제나 항우울제에 비해 심각한 합병증이 없는 것이 gabapentin의 큰 장점이다(8).

2) Carbamazepine

제1세대 항경련제의 대표격이며 3차 신경통에서 처음

으로 사용되는 약으로 구역, 현기증, 진정작용이 있으므로 처음에는 소량에서 시작하여 서서히 증량하면 바람직하다. 그러나 백혈구와 혈소판 감소 및 재생불량 빈혈을 유발할 수 있으므로 골수억제 환자에서는 조심해서 사용해야 한다. 최초 1일당 200~400mg으로 시작하여 통상 1일 600mg까지 분할 투여하나 증상에 따라 800mg까지 증량할 수 있다.

3. 아편유사제

Morphine, oxycodone, codeine, hydromorphone과 같은 아편유사제들은 많은 대상포진 후 신경통 환자에게 좋은 진통작용을 제공할 수 있다. 심한 통증에 이러한 약물들을 사용했을 때 발생하는 중독현상(addiction)은 걱정하지 않아도 된다. 마약성 진통제 중 oxycodone은 PHN에 효과적인 것으로 증명되었다(18). Acetaminophen이나 비스테로이드성 항염증 약물은 대상포진 후 신경통의 치료에 큰 효과는 없지만 심한 통증을 가진 환자에서 사용되는 아편유사제의 약 효과를 증가시키는 역할을 할 수 있다.

신경차단요법

통증 클리닉에서 많이 시행하는 성상신경절차단술이나 경막외신경차단술, 신경근차단술 등은 통증경감효과가 뛰어나고 신경통 예방과 치료에 효과적이어서 추천되어 지는 치료법이다. 이 외에도 늑간신경차단, 대요근구차단 등도 시행할 수 있다.

그러나 이러한 신경차단술도 대상포진 후 신경통이 발병된 지 오래된 뒤에 치료를 시행하는 경우에는 그 효과가 크지 않다. 통증 때문에 불면을 초래한 경우에서 항우울제와 병용하여 권장되나, 대상포진 발생 후 1년 이상된

환자에서는 신경차단 단독으로 장기간 진통효과를 얻기는 어렵다(19).

국소요법

1. 국소마취제

도포성 국소마취제의 종류는 국소마취제의 공정 화합물(eutectic mixture)인 EMLA cream, 5% lidocaine patch, lidoderm 겔 등이 있다. 5% lidocaine patch는 하루 3개까지 허용되며 12시간 지속되는데 이 질통이 심한 피부에 붙이면 효과적인 것으로 보고되고 있다(20).

2. Capsaicin(Zostrix[®])

고추의 활성성분인 capsaicin의 효과는 말초에서 중추신경으로 통증과 가려움을 전달하는 물질인 substance P를 고갈시켜 통증을 차단한다. 초기 작용기간(처음 2~3일) 동안에는 substance P의 분비를 촉진시키므로 작열감, 가려움증, 통증을 일으키나 계속 반복 사용하면 substance P가 고갈되고 오랜기간 동안의 진통효과를 얻을 수 있다(21). 현재 0.025%와 0.075% 제제가 있으며 4주 정도 하루에 4회 도포하는 것을 권하고 있다(22). 눈 주위의 PHN 환자에서는 결막에 묻지 않게 각별히 주의해야 한다. Capsaicin cream을 도포한 후 다른 부위에 약물이 접촉되지 않도록 반드시 손을 씻어야 한다.

경피적 전기신경자극

환자 자신이 행할 수 있는 간단한 통증치료법으로 보급되고 있다.

피부동결법

과민해진 피부지각의 성질을 다시 변형시키는 방법이다. 즉 대상포진 발생 후 6개월 이상 경과한 증례에서 발진이 있는 피부의 변화된 지각신경 섬유망의 종말 신경소체의 부분적 파괴를 야기하여 자극의 수용과 전달에 혼란을 일으켜서 통각과민을 제거한다는 기전으로 치료 효과를 설명할 수 있다.

레이저 조사법

최근 관심이 부각되고 있는 치료법으로 저반응 수준의 LASER 치료(low reactive level LASER therapy, LLLT)는 레이저광의 생체활성 작용을 응용한 치료법이다.


그 효과는 기능 저하일 경우 향진시키며, 기능 향진시에는 억제효과를 나타내는 양면성의 정상화 작용에 의한 것으로 생각된다. 진통작용의 기전은 불분명한 점이 많으나 국소적인 통증억제의 상승, 발통물질의 생산억제, 수축된 혈관의 확장작용, 상행성 전달의 억제, 하행성 억제계의 부활 등으로 생각된다.

수술적 치료

척수 자극요법(spinal cord stimulation)이 소개되고 있다.

기 타

Clonidine의 경구 투여로 유효한 결과가 보고되었으며(23), NMDA 수용체를 통한 척수의 과민화가 추측되고

있는 가운데 NMDA 수용체 길항제인 ketamine의 투여에 의해 통증의 경감을 얻고 있다(24). 

참고 문헌

1. Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004; 62: 1545 - 51
2. Hope—Simpson RE. Studies on shingles: is the virus ordinary chicken pox virus? *Lancet* 1945; 2: 1299 - 302
3. Weller TH, Witton HM, Bell EJ. The etiologic agents of varicella and herpes zoster; isolation, propagation, and cultural characteristics in vitro. *J Exp Med* 1958; 108: 843 - 68
4. Berger R, Florent G, Just M. Decrease of the lymphoproliferative response to varicella—zoster virus antigen in the aged. *Infect Immun* 1981; 32: 24 - 7
5. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia—pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 1996; 335: 32 - 42
6. Bowsher D. Factors influencing the features of postherpetic neuralgia and outcome when treated with tricyclics. *Eur J Pain* 2003; 7: 1 - 7
7. Watson CP, Oaklander ALL. Postherpetic neuralgia. *Pain Practice* 2002; 2: 295 - 307
8. 문동연. 대상포진후 신경통의 약물치료. *대한통증학회지* 2004; 17(Suppl): 22 - 8
9. 十時忠委, 花岡一雄(譯 오홍근, 윤덕미). *통증클리닉 요법의 실제*. 서울: 군자출판사, 1998: 140: 52
10. Whitley RJ, Gnann JW Jr, Hinthorn D, Liu C, Pollard RB, Hayden F, et al. Disseminated herpes zoster in the immunocompromised host: A comparative trial of Acyclovir and Vidarabine. *J Infect Dis* 1992; 165: 450 - 5

11. Wood MJ, Johnson RW, Mckendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 1994; 330: 896 - 900
12. Menke JJ, Heins JR. Treatment of postherpetic neuralgia. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 1999; 39: 217 - 21
13. Sumpton JE, Moulin DE. Treatment of neuropathic pain with Venlafaxine. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 557 - 9
14. Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neuro* 2002; 22: 27 - 39
15. Singh D, Kennedy DH. The use of gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther* 2003; 25: 852 - 89
16. Gilron I. Is gabapentin a "Broad—spectrum" analgesic? *Anesthesiology* 2002; 97: 537 - 9
17. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus—Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837 - 42
18. Martin TJ, Eisenach JC. Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 811 - 7
19. Raj PP. Management of pain caused by herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Current review of pain* (Raj PP, ed). Philadelphia: Current Medicine, 1994: 210 - 23
20. Davis PS, Galer BS. Review of lidocaine patch 5% studies in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2004; 64: 937 - 47
21. Rains C, Bryson HM. Topical capsaicin a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in post—herpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. *Drugs & Aging* 1995; 7: 317 - 28
22. Szallasi A. Vanilloid receptor ligands: hopes and realities for the future. *Drugs* 2001; 18: 561 - 73
23. Max MB, Schafer SC, Culnane M, Dubner R, Gracely RH. Association of pain relief with drug side effects in postherpetic neuralgia: A single—dose study of clonidine, codeine, ibuprofen, and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 363 - 71
24. Eide RK, Jorum E, Stubhaug A, et al. Relief of postherpetic neuralgia with N—methyl—D—aspartic acid receptor antagonist ketamine: A double—blind, crossover comparison with morphine and placebo. *Pain* 1994; 58: 347 - 54



Peer Reviewer Commentary

송 선 옥 (영남의대 마취통증의학과)

본 논문은 고령화시대와 수두백신의 영향으로 급증하고 있는 대상포진 후 신경통에 대해 진단 및 치료에 대해 간략하게 전체적 개요를 기술하였다. 필자가 기술한 각각의 방법들을 숙지하여 일차진료에서는 급성 대상포진 초기에 항바이러스제와 진통제를, 대상포진 후 신경통 초기에 항경련제, 항우울제, 5% lidocaine patch를 포함한 국소요법 등으로 적극적인 치료에 임하고 치료에 반응이 적거나 통증이 심한 환자의 경우 좀 더 전문화된 치료를 조기에 받을 수 있도록 하는 의료전달체계의 구축도 난치성 통증을 예방하는 방법임을 염두에 두어야 하겠다.