
대상포진 및 대상포진후신경통 환자의 진료지침

목 차

서론	3
I. 대상포진의 발병기전	5
II. 대상포진의 역학적인 측면	5
III. 대상포진의 임상적인 측면	7
IV. 대상포진의 합병증	12
V. 대상포진의 약물치료	16
A. 급성기 대상포진 환자의 약물 치료	17
B. 대상포진후신경통의 약물 치료	23
C. 특수 상황의 대상포진 치료	28
VI. 대상포진 연관 통증 환자의 중재적 치료	30
A. 대상포진의 중재적 치료	30
B. 아급성기의 중재적 치료	35
C. 대상포진후신경통의 중재적 치료	36
참고문헌	36

서 론

대상포진(herpes zoster: HZ)은 수두 바이러스(varicella-zoster virus: VZV)에 의한 최초 감염 이후에 척수 후근신경절(dorsal root ganglion), 삼차신경절(trigeminal ganglion) 등에 잠복하고 있던 VZV가 여건에 따라 재활성화되어 신경분포를 따라 증상이 발생한다. 그 증상은 특징적으로 통증을 동반한 작은 수포군(vesicles)이 일측 신경들의 분절성 지배 영역에 따라 띠 모양으로 출현한다. HZ의 치료목적은 신경 및 피부의 염증반응에 의한 손상을 방지하고 난치성의 대상포진후신경통(postherpetic neuralgia: PHN)으로의 이행을 방지하는 데에 있다. 따라서 조기에 적극적인 치료가 요구된다. PHN은 수포가 완전히 치료된 후에도 특징적인 신경병증 통증(neuropathic pain)이 지속되고 감각이상 등이 있는 난치성 통증질환이다. 특히 드물지만 수포형성 없이 발생하는 zoster sine herpette는 질환의 특성 상 진단이 늦어져서 PHN으로 이행하는 경우가 많을 수 있기 때문에 조기에 진단하여 치료하는 것이 매우 중요하다.

HZ와 PHN의 적절한 치료법들이 발병 후 치료시작 시점, 중증도, 이환 부위 등에 따라 다를 수 있다. 의학적 근거가 높은 치료법, 의학적 근거가 아주 높지는 않으나 합병증의 발병률이 비교적 낮은 치료법, 의학적 근거가 낮고 비교적 합병증의 발병률이 높은 실험적인 치료법, 의학적 근거나 합병증 등에 대한 조사가 이루어지지 않은 치료법 등의 다양한 치료법들이 제시되고 있으며 이러한 치료법들을 진료지침에 명시할 경우 임상인들의 치료법 선택에 큰 도움이 될 수 있을 것이다. 병의 경과와 무관하게 치료하는 병행치료법들의 제시도 중요하다.

진료지침 내에는 이러한 모든 치료법들에 대해 간략한 치료 단계도를 제시하였으며, 각각의 치료법들에 대한 세부적인 치료 근거나 방법, 합병증 등에 대해서 참고문헌들을 제시하여 설명하였다.

가급적 각각의 치료법들에 대해 의학적 근거 수준과 권장 정도를(Oxford Centre for Evidence-based Medicine, 2001) 표시하도록 노력하였다. 그러나 통증치료법들 자체가 이중맹검에 의한 연구가 거의 불가능하므로 비록 치료 효과가 좋으나 의학적 근거가 제시되지 않은 경우에는 최대한 해당 치료법 각각에 대한 지지나 반대의 문헌들을 광범위하게 제시하여 임상인들의 치료법 선택에 도움이 되고자 하였다. 그리고 HZ와 PHN의 치료에 대한 대략적인 순서도를 제시하였다(그림 1).

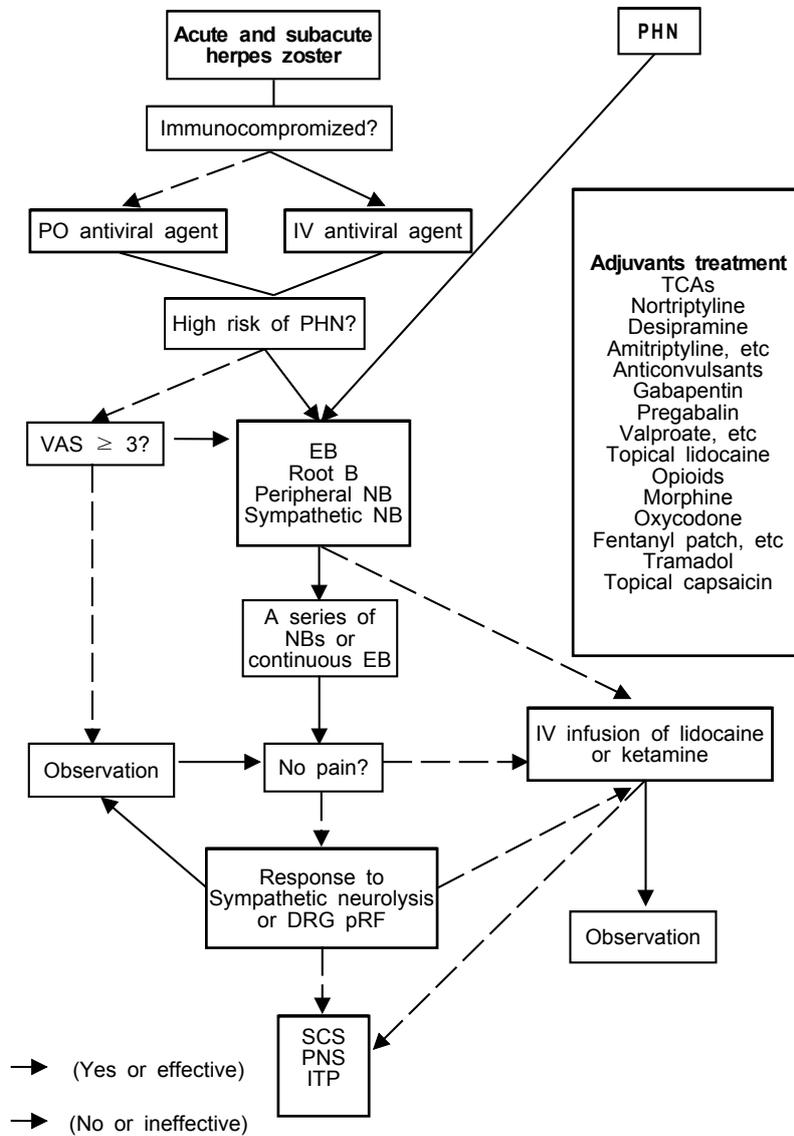


그림 1. 대상포진과 대상포진후신경통 치료 순서도. 대상포진후신경통의 치료 약물은 대상포진 때도 통증에 따라서 사용가능하며, 약물간 병용과 시술과 병용이 가능하다. PHN: postherpetic neuralgia. PO: oral; IV: intravenous; TCA: tricyclic antidepressant; EB: epidural block with or without steroid; B: block; NB: nerve block; DRG: dorsal root ganglion; pRF: pulsed radiofrequency lesioning; SCS: spinal cord stimulation; PNS: peripheral nerve stimulation; and ITP: intrathecal pump.

I. HZ의 발병기전

VZV의 일차 감염 직후 비인두에서 복제가 일어나고 인접한 림프 조직에 확산되어 편도의 림프 조직에 풍부하게 분포하고 있는 CD4+ T 기억 세포(memory cells)를 감염시킨다(Ku 2002: 5). 피부 귀소 항원(cutaneous homing antigen)과 CCR4(CC Chemokine Receptor 4)를 피부에 발현시키는 이 CD4+ T 기억세포의 감염으로 감염 수일 이내에 VZV가 피부 상피로 운반되는 것으로 알려지고 있다(Ku 2002: 5). 상피세포에서의 국소적인 VZV의 복제는 감염세포 내에서 INF- α (interferon- α)의 하향 조절(down-regulation)과 부착분자들(adhesion molecules)의 유도(induction) 실패에 의해 촉진된다고 보고된 바 있다. 동시에 첫 일주일 동안 인접 상피세포에서의 INF- α 생성에 의해 VZV의 세포간의 확산이 이루어진다(5)(Ku 2005; Ku 2004). 그 후 VZV가 인체 고유의 방어력을 극복하고 결과적으로 수포들이 발생된다. 또한 싸이토카인(cytokines: *조직의 국소에서 생산되어서 국소 세포간의 신호전달을 매개하는 단백질인자의 총칭. 표적세포의 수용체에 결합해서 세포 내 활성화 메커니즘을 발현시켜 면역반응의 제어, 항암작용, 항바이러스작용, 세포의 증식-분화 조절 등의 작용을 나타낸다. 림프구가 분비하는 림포카인, 큰포식세포 유래의 모노카인, T세포가 분비하는 인터루킨 등의 여러 종류가 알려지고 있으나 각각의 유전자 해명으로 동일한 것이 판명되고 있다)의 생산과 모세혈관 내피 부착 인자들(capillary endothelial adhesion factors)의 상향 조절로 이동 T 세포(migratory T cells)들이 유인(attract)되고 이를 통해 VZV를 널리 확산시키게 된다(Ku 2005: 5).

피부의 수포 내에만 존재하는 cell-free virus가 상피의 감각신경 말단을 감염시키고 이를 통해 VZV가 감각축삭(sensory axon)을 통해 감각신경절(sensory ganglia)로 이동하여 잠복기를 갖는다(Chen 2003: 5).

HZ는 주로 노인이나 세포 면역이 저하된 경우에 증가하게 되는데 새로운 감염보다는 최초 감염 후 잠복된 VZV의 재활성화(reactivation)에 의해 병발한다. VZV는 바이러스에 감염된 세포와 감염되지 않은 이웃 세포간의 융합에 의해 빠르게 인접 표피세포로 확산된다(Cole 2003: 5).

II. HZ의 역학적인 측면

잠복기는 특징적으로 평생 동안 지속되며 전술한 대로 HZ는 잠복기간

중에 VZV의 재활성화에 의해 일어난다. 재활성화가 일어나는 경우는 5% 미만이지만 면역 저하가 있는 경우에는 더 자주 발생할 수 있다. 일차감염 후 수두에 대한 장기간의 면역이 형성된다. 재활성화는 intact cell-mediated immunity에 의해 억제되지만 나이가 들거나, 인체면역결핍 바이러스(Human immune deficiency virus: HIV) 감염이나 악성 종양 등의 질병이 있다든지, 장기이식 후, 항암치료, 스테로이드 치료 등의 면역억제 치료를 받고 있는 경우에는 재활성화에 대한 억제력이 약화 된다.

나이가 들수록 HZ의 발병률이 증가한다는 것은 잘 알려진 사실이다. HZ가 소아에서도 드문 것은 아니지만 HZ 환자들 나이의 중앙값은 약 64세이다. 정상적인 면역력을 가진 집단에서는 연간 인구 1,000명당 1.2-3.4명에서 HZ가 발병하였으나, 65세 이상에서는 연간 인구 1,000명당 3.9-11.8명으로 증가하였다(Oxman 2005: 2; Hope-Simpson 1965: 5; Ragozzino 1982: 2; Donahue 1995: 2; Schmader 1995: 5; Helgason 2000: 2). 최근에 HZ의 발병률이 증가하고 있다는 보고들도 있다(Mullooly 2005; Yih 2005). 평균 연령의 증가, 악성 종양 및 자가 면역 질환의 치료에 있어서의 변화, 장기 이식의 증가, 유년기 때의 수두 예방접종 등으로 HZ의 발병률은 향후 수십 년간 계속 변할 것으로 보인다.

문명의 발달과 더불어 노인인구의 비율이 두드러지게 증가하고 있다. 또한 국내 자료는 아니나 미국의 자료를 보면 장기 이식이 해마다 증가하고 있는데 1988년에 12,000건에서 2003년에는 두 배 가까이 증가하였으며 장기 이식 환자들이 모두 면역 억제제를 투여 받고 있다(Scientific Registry of Transplantation Recipients draft analysis 2004: 2).

1995년 미국에서 수두예방을 위한 유년기 예방접종이 소개된 이후 한국을 포함한 호주, 캐나다, 독일, 이스라엘, 일본 등의 국가에서도 예방접종을 시행하고 있다. 만약 성인에서 HZ 예방접종을 일반적으로 사용한다면 HZ 발생률의 증가를 상쇄시킬 수 있을 것이다. 60세 이상의 성인 39,000명을 대상으로 한 무작위 임상실험(randomized controlled trial, RCT)에서 HZ 예방접종을 시행한 군이 위약을 사용한 군보다 HZ 발생 빈도가 51.3% 감소하였다고 보고되기도 하였다(Oxman 2005: 2).

만약 성인에서의 예방접종이 보편화되고 이에 따라 Oxman (2005: 2)의 보고처럼 HZ의 발생이 줄어든다면 향후 수십 년 내에 극적인 HZ 발생의 감소를 이룰 수 있을 것으로 전망할 수 있다. 성인에서의 HZ 예방접종의 잠재적인 영향력과 유년기 수두 예방접종의 장기적인 효과를 고려한다면 후대에는 HZ의 가장 괴로운 합병증들로부터 벗어날 수도 있을 것이다.

III. HZ의 임상적인 측면

신경절에서 VZV의 재활성화는 빈번히 일어난다. 적절한 VZV 특이 면역-특히 전술한 CD4+ T 기억세포 매개 면역-이 있는 경우 재활성화를 예방하거나 빠르게 소멸시킨다. 따라서 이러한 경우에는 설사 재활성화가 면역반응 검사에서 나타난다 하더라도 증상이 없게 된다(Klein 2006: 4). 하지만 외부에서 면역 억제제를 투여하거나 나이와 연관되어 면역기능의 저하가 있게 되면 VZV의 재활성화를 억제하지 못하므로 VZV의 복제가 시작되고 신경절염이나 신경세포 및 지지세포의 광범위한 감염 및 손상을 야기하게 된다(Head 1997: 5). HZ의 특징인 피부분절을 따라 발생하는 수포에 앞서 나타나는 전구 통증(prodromal pain)이 이러한 심한 감염과 동반되는 염증반응에 의해서 일어난다.

HZ 환자의 70-80%에서 피부 분절을 따라 전구 통증이 나타나고 그 후에 피부 병변이 발생한다. 전구 통증은 지속적이거나 간헐적으로 나타날 수 있으며 수면장애를 초래하기도 한다. 전구 통증은 환자에 따라 독특한 양상으로 나타나며 흔히 “타는 듯한”, “쿵쿵 쑤시는 듯한”, “찌르는 듯한”, 또는 “웁썩거리는 듯한” 통증을 주로 호소한다. 일부 환자는 이질통(allo-dynia)을 호소하는 경우도 있고 반면에 소양증을 주로 호소하는 환자들도 있다. 전구증상은 주로 2-3일 지속되지만 드물게는 1주일 이상 나타나는 경우도 있다. 특징적이고 지속적인 전구 통증은 부위에 따라 종종 다른 질환들, 예를 들어 협심증, 담낭염, 신석증, 척수압박 등과의 감별을 위해 의학적 검사를 시행하기도 한다.

피부 분절에 특징적인 발진이 나타나면 피부 분절을 따라 발생한 통증의 진단이 명확해진다(Gnann 2002b: 5). 전구 통증이 있을 때부터 발진이 나타나기까지의 기간의 의미는 VZV가 신경절에서 재활성화 되고 복제되어 진 피-표피 경계부의 말초신경 말단으로 이행되는 시간이다. 또한 피부에서 VZV가 복제되는 기간과 발진의 원인이 되는 충분한 괴사 및 염증 반응을 유발하기 위해 필요한 기간 동안 추가적인 지연이 있게 된다.

HZ의 발진은 종종 모르고 지나치는 단기간의 홍반성 반점이 생긴 후 (erythematous and macular phase) 곧바로 구진(papule)이 나타난다. 이러한 구진은 1-2일 안에 수포가 되고 3-4일간 지속된다. 병변들은 피부 감각신경의 분지들에서 군집(clusters)을 형성하는 경향이 있다. 수포의 농포(pustulation) 형성은 발진 후 1주일 이내에 시작하고 3-5일 후에 병변의 궤양

(lesion ulceration)이 생기고 딱지(crusting)가 생긴다. 1주 이내에 새로운 수포들이 새로 나타난다면 면역력 저하를 의심해야 한다. 딱지는 대개 3-4주까지만 보이나 흉터나 색소침착 저하 또는 색소침착 과다의 경우는 HZ가 치유된 후에도 오랜 기간 지속되기도 한다. 20% 미만의 환자에서는 열, 두통, 권태감, 피로 등과 같은 전신 증상이 동반된다. 병변이 점막층에 있는 경우 표피가 두껍고 각질화되어 있지 않기 때문에 수포나 딱지 형태보다는 얇은 홍반성 궤양(erythematous ulcer)의 형태를 띄게 된다. 점막에 발진이 있는 경우는 전혀 모르고 지나칠 수 있다.

HZ는 몸의 증상선을 넘어가지 않는 편측의 국소적인 피부질환이다. 정상적인 면역기능을 가진 환자에서는 전형적으로 하나의 피부분절에만 이환되지만 신경분포의 정상적인 변이로 인해 인접한 피부분절들까지 이환되는 경우도 있다. 전형적인 HZ는 여러 피부분절에 걸쳐 광범위하게 발생하지 않으며 이환 피부 분절들이 딱 떨어져서 군데군데 있는 경우는 없다. 발진은 흔히 전구 통증과 같은 통증을 동반하지만 이러한 급성 통증은 악화되거나 좋아질 수 있고 피부병변이 나타난 시기에 처음으로 겪을 수 있다. 소양증은 HZ 환자에서 의학적으로 관심을 덜 받지만 통증처럼 흔히 나타난다(Liddell 1974: 5). 일부 경미한 HZ 환자에서는 통증보다 소양증을 더 호소하기도 한다.

정상 면역기능을 가진 HZ 환자에서 통증 및 발진과 관련된 다수의 추가적인 소견들을 발견할 수 있다. 5-15%의 경우에 운동신경을 침범한다. 근전도 조사에서 50%의 환자에서 근육에 이상이 있음을 확인하였다는 보고도 있다(Haanpää 1997: 5). 불완전 마비(paresis)도 일반적으로 시간이 지나면서 회복되고 물리치료에 효과를 보이기도 한다. Genuate ganglion에 열궤, 귀, 구강의 수두로부터 나온 VZV가 잠복하기도 한다. 안면 신경은 감각신경과 운동신경이 결합되어 있기 때문에 geniculate ganglion에서의 재활성화로 안면마비가 초래될 수 있다. VZV와 단순포진 바이러스는 대부분의 Bell 마비(특발성 안면 마비)를 야기한다. 피부병변이 없다면 VZV나 단순포진 바이러스의 재활성화가 임상적으로 분명하지 않기 때문에 검사실 검사를 통해 확진해야 한다(5)(Furuta 1997; Murakami 1998; Stjernquist-Desatnik 2006). 성인에서 중등도 또는 심한 Bell 마비의 경우 VZV나 단순포진 바이러스와 연관되므로 보조적인 스테로이드 투여뿐만 아니라 항바이러스 치료를 제안해 왔지만 대조시험 연구들의 결과는 논란이 있다(Grogan 2001: 1; Allen 2004: 3; Holland 2004: 5; Salinas 2004: 3).

Geniculate ganglion에서의 VZV의 재활성화는 귀와 혀의 옆면을 포함한 geniculate ganglion의 말초 신경들의 피부점막 분포 영역 내에서 피부 병변을 야기할 수 있다. 피부 병변과 더불어 안면마비가 동반되면 Ramsay Hunt 증후군이라고 하고 제8뇌신경(청신경)에 영향을 미친 경우 다양한 전정기관 증상들(vestibulocochlear manifestations)이 나타난다(5)(Sweeney 2001; Grose 2002). 운동기능의 회복은 환자의 나이가 많을수록, 발병 초기에 마비가 심할수록 만족스러운 회복을 기대하기 어렵다. 다른 뇌신경들에서의 증후성(symptomatic) VZV 재활성화도 알려져 있다(5)(Osaki 1995; Jude 2005).

감각신경절에서의 VZV의 재활성화는 신경외로의 확산을 동반하기도 하고 바이러스혈증(viremia)은 발진이 생긴 직후에 중합효소연쇄반응(PCR)을 통해 빈번히 확인된다. 바이러스혈증은 항바이러스 치료를 받는 환자에서 가장 빠르게 사라지며, 정상적인 면역기능을 가진 환자에서는 이차 면역반응(anamnestic immune response 또는 secondary immune response)을 통해 피부 분절의 감염부에서의 VZV의 복제를 제한하기 때문에 대수롭지 않은 경우가 많다. 그러나 노인들에서처럼 상대적으로 면역기능의 저하가 있는 경우는 이화된 피부분절과 떨어진 곳에서 수포가 발생하거나 바이러스혈증과 연관된 피부병변이 생길 수 있다. 경피적 전염(cutaneous dissemination: 국한된 피부 분절에만 병변이 머무르지 않고 떨어진 부위, 심지어는 반대쪽까지 병변이 확산되는 현상을 말함)의 가능성과 범위는 나이가 들수록 증가한다. 고령에서조차도 내부 장기의 증후성 감염(symptomatic infection)은 극히 드물다. 하지만 심각하게 면역이 저하되어 있는 HZ 환자에서 바이러스혈증은 생명을 위협하는 내장 감염을 야기할 수 있다.

HZ 환자에서 중추신경계에 증상 발현이 없는 VZV의 침입은 흔하다. 중추신경계 감염의 임상증상이 없고 정상 면역기능을 가진 환자들에서 발진(rash) 발생 후 1주일 이내에 뇌척수액을 추출하여 PCR 검사를 시행한 결과 1/3의 환자에서 VZV 또는 항VZV IgG가 양성으로 나타났다는 보고가 있다. 환자의 46%에서는 뇌척수액 내에서 백혈구 증가를 보였다. 두부와 경부 HZ 환자의 53%는 MRI 영상에서 HZ와 관련된 증상이 나타나지 않는 뇌간 변화가 발견되었다고 하였다(Haanpää, 1998: 5). VZV는 무균성 수막염의 흔한 원인이며 수막 증상(meningeal symptom) 전, 후에 발진이 나타나고 이러한 발진은 나타날 수도 있고 나타나지 않는 경우도 있다. 이 무균성 수막염은 발병 후 1-2주 이내에 완전한 회복을 기대할 수 있다(Echevarria 1997: 3).

면역기능이 정상인 환자에서 HZ가 또다시 재발하는 경우는 드문데 이는 아마도 이전의 HZ를 겪은 후 면역력이 항진되어 증후성의 VZV 재활성화를 예방하기 때문일 것이다. 추적관찰 기간, 불확실한 진단, 동반 질환들에 대한 불충분한 정보 등의 이유로 확정적으로 말할 수는 없지만 재발성 HZ는 약 5% 이하인 것으로 보고되고 있다(Hope-Simpson 1965: 5; Ragozzino 1982: 2; Donahue 1995: 2).

피부병변 없이 피부 분절에 통증을 유발하는 zoster sine herpete라고 불리는 VZV의 재활성화에도 관심이 집중되고 있다. Zoster sine herpete는 발진이 없지만 특징적인 일측성 통증을 호소하는 환자들에서 혈청학적, PCR 검사 등을 통해 VZV 재활성화가 입증되어 진단된다(5)(Easton 1970; Barrett 1993; Gilden 1994b; Gilden 2000). 또한 달리 설명되지 않는 다양한 국소적인 감각 및 운동 장애도 피부 병변을 동반하지 않은 VZV의 재활성화에 의한 것으로 여겨졌다. 따라서 비전형적이고 설명되지 않은 국소적인 통증에 VZV에 대한 항바이러스 치료가 효과가 있을 수 있다는 주장이 제기되기도 하였다. 비전형적 HZ 환자와 아무런 증상이 없는 대조군 환자에서 전향적인 IgM, IgG, IgA 혈청학적 검사 및 PCR 검사 결과에 차이를 보이지 않아 (McKendrick, 1999: 5) 비전형적인 피부분절의 통증이 있어도 VZV의 재활성화로 간주할 수 없다는 주장도 있다. 그러므로 이러한 목적으로 항바이러스제를 사용하는 것에 대해서는 이견이 많이 있으며 그와 같은 치료가 시행됨으로써 통증의 병인을 찾기 위한 적절한 검사가 중단되거나 지연될 수 있다는 점을 우려하는 의견들도 제시되고 있다.

소아 HZ

노화에 따라 VZV-특이 면역이 약화되기 때문에 HZ의 발생 빈도는 나이에 따라 증가 하지만 소아에서도 발생한다. 10-14세 사이의 소아에서 해마다 연간 인구 1,000명당 0.5-1명의 HZ 환자가 발생한다고 보고되었는데 이는 55-65세 사이 성인에서의 발병률의 1/5-1/10에 해당된다(Hope-Simpson 1965: 5; Ragozzino 1982: 2; Donahue 1995: 2; Guess 1985: 3). 일반적으로 소아에서의 HZ는 노인 환자에 비해 통증의 강도가 훨씬 덜하고 통증 지속 기간도 짧다(Guess 1985: 3; Petrusson 1998: 5). 소아 HZ의 위험 요소들로는 임신 동안 산모가 수두를 앓은 경험이 있다거나, 출생 후 1년 이내 수두를 경험한 경우 등을 들 수 있는데 이러한 경우 소아에서 VZV에 노출되는 동안 VZV-특이 면역기억(immune memory)이 둔화되었기 때문이 아닌가 추정

하고 있다. 아마도 소아에서의 HZ는 Ebstein-Barr 바이러스나 거대세포바이러스(cytomegalovirus) 등의 감염 후 일시적인 면역 억제가 있는 것처럼 정상 면역체계가 약간의 방해를 받아서 생기지 않았을까 추정되기도 한다 (Grose 2002: 5).

감별진단과 실험실 검사

일단 발진이 나타나면 HZ의 진단은 확실해 진다. 그러나 의심되는 경우의 20%에서 CPR로 확인할 수 없었다는 연구도 있다(Oxman 2005: 2). 또한 당연히 HZ 환자로 생각하고 채혈한 경우의 약 10% 정도가 단순포진으로 나타났다고 한다(5)(Kalman 1986; Rübber 1997).

외래에서 진단을 할 수 있는 중요한 요소는

- (1) 통증이 있거나 비정상적인 감각의 전구증상(항상 나타나는 것은 아님)
- (2) 피부분절에 따른 분포
- (3) 군집성 수포

[그러나 일부에서는 하나의 구진(papule)만 관찰될 수도 있다]

- (4) 피부분절의 많은 부위가 포함되는지
- (5) 이전에 같은 부위에 유사한 반점이 생긴 경험이 없는지

[대상포진양 단순포진(zosteriform herpes simplex)을 배제하기 위해]

- (6) 발진 부위의 통증과 이질통 등이다. 이질통은 HZ와 PHN 모두에서 볼 수 있다.

대상포진양 단순포진과 접촉피부염(특히 식물에 노출로 인한 독성 피부염)은 HZ와 혼동할 수 있는 중요한 질환이다. 게다가 백신 투여로 인한 비전형적인 증상(통증이 없거나 또는 약한 통증, 국소적인 피부분절 침범, 수포의 발생이 없는 경우)을 보이는 경우도 흔하다(Oxman 2005: 2). 또한 면역저하가 있는 환자에서도 비전형적인 임상양상은 나타날 수 있는데 경과가 길며 간헐적으로 병변이 재발되고, 여러 피부분절이 침범되며 만성적인 딱지(crust)나 사마귀 모양의 결절(verrucous nodule) 등이 나타날 수 있다. 비전형적인 병변이 있거나 병인이 VZV인지 단순포진 바이러스인지 매우 혼동될 때는 실험실 검사들을 이용해야 한다.

PCR은 가장 민감도와 특이도가 높은 검사법이지만 비용이 많이 들고 결과를 얻기까지 최소한 하루가 필요하다. DNA 증폭은 오래되고 딱지가 앉은 병변의 분석에 유용하다. 피부 찰과 표본(skin scraping)의 면역조직화학 분석은 빠르고(약 3시간 소요) 상대적으로 저렴하다. 이 검사법의 민감도는

약 90%이고, 특이도는 약 95%이다. 민감도는 수포 단계(vesicular stage)가 지나면 낮아지고 딱지가 생기면 이 방법을 사용할 수 없다. 표본은 최적의 검사실 진단을 위해 알맞게 채취해야 한다. 면역조직화학 분석으로 VZV 감염뿐만 아니라 단순포진 바이러스 진단도 할 수 있다. 바이러스 배양은 특이도가 매우 높지만 결과가 나오기까지 1-2주가 소요되고 표본의 60-75%에서만 VZV가 검출된다. 이 방법은 수포가 소실된 지 오래된 경우에서는 사용할 수 없다(5)(Nahass 1992; Dahl 1997).

IV. HZ의 합병증

뇌염(encephalitis)

급성 VZV 뇌염은 대개 발진 후 수 일 이내에 발생하는 드문 합병증이다. 그러나 발진이 생기기 전후 수 일에서 수 주에 발생하는 경우도 있다(Jemsek 1983: 5). 하지만 합병증을 동반하지 않은 HZ 환자의 약 50%에서 뇌척수액의 세포 증가증(pleocytosis)이 나타나는데 이는 국소적인 연수막염(leptomeningitis)을 의미한다. 뇌염은 명확한 피부병변이 없는 경우나 급성기 동안 적절하게 항바이러스 치료를 받았던 환자들에서도 때로 보고되기도 한다. 면역기능이 저하되어 있는 환자는 뇌염 발생의 가능성이 확실히 높다(5)(Jemsek 1983; Hughes 1993). 뇌염의 가능성이 높은 다른 경우는 뇌신경 피부분절에 발생한 HZ 또는 경피적 전염이 있는 경우이다. 가장 흔한 임상 증상은 급성 또는 아급성 섬망(delirium)으로 약간의 국소적인 신경학적 증후들과 동반된다(Jemsek 1983: 5). 다른 증상들로는 두통, 수막자극증(meningismus), 발열, 운동실조(ataxia), 발작 등이 있다. HZ와 관련된 뇌염 때문에 사망하는 비율은 0-25%로 매우 다양한데 이는 아마도 면역이 저하된 경우를 포함했기 때문으로 보이며, 평균 치사율은 10% 정도이다(Jemsek 1983: 5).

만성 VZV 뇌염은 거의 대부분 면역 저하가 있는 환자, 특히 CD4+T 세포가 두드러지게 감소한 AIDS 환자에서 관찰된다(De La Blanchardiere 2000: 5). 뇌염은 HZ 이환 수개월 후에 발병하는데 이러한 환자의 30-40%는 VZV에 감염력이 알려지지 않아서 진단이 매우 어렵다. 임상 증상은 두통, 발열, 의식변화, 발작 등이 대개 아급성으로 나타난다. 환자들은 언어실조증(aphasia), 편마비(hemiplegia), 시야 절단(visual field cut) 등의 국소적인 신경학적 결손을 보일 수도 있다(Amlie-Lefond 1995: 5).

MRI에서 백질(white matter) 깊숙이 지속적인 탈수초 변화(demyelination)를 의미하는 판 모양(plaque-like)의 병변과 피질과 피질 하에서의 백질과 회백질에서 허혈 또는 출혈성 경색이 나중에 나타난다(Aygun 1998: 5). 뇌척수액 검사에서는 단핵구 세포증가증(mononuclear pleocytosis)이 나타난다. 만성 뇌염 환자 뇌척수액의 PCR 검사 결과 VZV DNA가 증폭되기도 하였다(Gilden 2000: 5). 병리학적인 검사에서는 회백질과의 결합부 주위의 백질에서의 다발성백질뇌증(multifocal leukoencephalopathy), 소혈관염(small-vessel vasculitis), 탈수초화를 볼 수 있다(Kleinschmidt-DeMasters 1996: 5). 고용량의 Acyclovir 정주로 일부 효과를 본 경우가 보고되기도 하지만 대개 점점 진행하여 사망에 이르는 임상 경과를 거친다(5)(Kleinschmidt-DeMasters 1996; Poscher 1994).

반대편의 지연성 편측 부전마비(hemiparesis)를 동반하는 안부 HZ (HZ ophthalmicus)

뇌졸중은 소아 및 성인에서 정상 면역이나 면역기능이 저하된 환자 모두에게서 보고되는 드물지만 심각한 합병증이다(5)(Moriuchi 2000; Verghese 1986). 발병기전은 VZV가 삼차신경이 지배하는 뇌수막과 나란히 위치한 작은 동맥에서 확산되어 큰 뇌동맥에 직접 침투하여 일어난다고 생각 된다. 이 과정에서 괴사성 혈관염을 일으키고 그로 인해 혈관 내 혈전이나 출혈을 일으킨다. 뇌졸중에 따른 다양한 증상들이 보고되지만 최근 안부 HZ가 있었던 환자에서 가장 흔하게 표현하는 증상은 두통과 반대편의 편마비다. 성인에서 HZ 후 신경학적 증상이 나타나기까지 최대 6개월 정도 걸리는 것으로 알려지고 있으나 평균 7주 정도가 소요된다. 뇌척수액 검사에서 단핵구 세포증가증이 보이고 CT나 MRI에서 뇌경색에 따른 변화가 관찰된다. 동맥조영술로 일반적으로 진단하고 중뇌동맥이나 전뇌동맥 가까운 분지들의 부분적인 염증, 협착, 혈전 등의 소견이 보인다(Eidelberg 1986: 5).

성인에서 치사율은 20-25%에 이르고 생존자들도 영구적인 신경학적 후유증을 남길 가능성이 높다(Reshef 1985: 5).

척수염(myelitis)

HZ 척수염은 처음 감염된 감각신경에서 바이러스가 중심 축삭(central axon)을 따라 이동하여 척수에 직접 침입하여 발생한다고 생각된다. 뇌와 마찬가지로 신경들이 가깝기 때문에 인접 신경원(neuron)들로의 확산이 일

어난다. 하행 척수시상로(spinothalamic tract)나 전각(anterior horn)이 관련되면 쇠약(weakness)이 발생할 수 있고 후주(posterior column)나 바깥쪽 척수시상로 등의 상행 감각로(ascending sensory tract)들을 침범하면 영향 받은 피부분절에서 감각 소실을 일으킬 수 있다(Gilden 1994a: 5). 심한 경우에는 척수병증(myelopathy)이 부분적인 Brown-Sequard 증후군이나 전척수 가로절단(total cord transection)으로 진행할 수 있다. 척수염은 흉부 HZ 후에 가장 많이 발생되고 발진이 발생한 같은 부위의 척수 분절에 쇠약이 나타난다. 신경학적 증상은 발진 후 평균 12일 후에 발생한다(Devinsky 1991: 5). 그러나 선행하는 HZ 없이 VZV 척수염이 발생하는 경우도 있다(5)(Heller 1990; Grant 1993). 면역 저하가 있는 환자는 HZ 후 척수염이 발병할 가능성이 높고 AIDS 환자에서도 잘 발생한다(Manian 1995: 5). 요저류(urinary retention)와 같은 방광부전이 먼저 나타나고 하지의 근력 약화, 비대칭 반사, 감각장애 등이 흔히 동반된다(Devinsky 1991: 5).

MRI는 진단에 유용한데 염증 부위의 척수에 비정상적 신호가 보인다(Hwang 1991: 5). 그러나 증상이 없이 MRI 및 뇌척수액 이상이 있을 수 있다는 점을 명심해야 한다(Haanpää 1998: 5). 신경학적 증상의 회복은 예후가 일정치 않다.

VZV 망막염(VZV retinitis)

정상 면역의 환자에서 VZV에 의한 급성 망막괴사가 나타날 수 있다. AIDS 환자에서는 망막 주변부까지 진행된 망막염, 빠른 진행성 HZ 망막괴사(rapid progressive herpetic retinal necrosis: RPHRN)와 같이 더욱 공격적인 양상을 보인다(5)(Engstrom 1994; Moorthy 1997; Ormerod 1998). RPHRN 증후군은 CD4+ T 세포수가 100개/mm³ 미만인 거의 모든 AIDS 환자에서 발생한다(Ormerod 1998: 5; Batische 1996: 4). 이러한 형태의 VZV 망막염은 HZ와 동시에 나타날 수도 있지만 대개는 급성 HZ가 치유되고 수주에서 수개월 후에 발생한다. RPHRN은 안부 HZ 후 또는 멀리 떨어진 피부분절에 나타난 HZ 후 발생할 수 있다. 망막염은 망막 가장자리까지를 포함하여 다발성의 괴사성 병변으로 시작한다. 대부분의 환자가 한쪽만 이환되지만 진행되어 양쪽 모두에서 이환되는 경우도 드물지 않다(5)(Moorthy 1997; Ormerod 1998).

안저 검사 상 빠르게 팽창되고 응집된 황색 과립 모양의 출혈이 없는 병변이 보이는데 흔히 망막박리에 의한 것이다. 안구 내 염증은 별로 없다.

RPHRN은 서서히 진행되는 거대세포 바이러스에 의한 망막염과는 달리 망막 전층의 괴사로 빠르게 진행하고 75-85%에서 이환측에서 실명한다(Ormerod 1998: 5; Batisse 1996: 4). 대부분의 RPHRN에서 맥락막(choroid), 초자체액(vitreous fluid), 망막 생검 표본을 배양이나 PCR 검사를 하여 VZV를 규명함으로써 이것이 VZV가 병인임을 확인하였다(Engstrom 1994: 5). 단순포진 바이러스가 망막염을 초래하는 경우도 있다(Ormerod 1998; Kashiwase 2000).

PHN

일부 환자에서는 HZ 발진이 치유된 후에도 수개월 또는 수년 동안 통증이 지속되는 경우가 있으며 이를 PHN이라 하고 이것은 HZ의 가장 흔한 합병증이다. 일반적으로 지속적으로 타는듯한 또는 박동치는 듯한 통증, 간헐적으로 날카롭고 전기충격 양상의 통증 그리고 이질통 등 몇몇의 다른 양상의 통증을 호소한다(Dworkin 1996: 5). PHN의 정의는 다양하다. 발진 후 적어도 4개월 이상 통증이 지속되는 경우로 정의하기도 하지만(2)(Arani 2001; Desmond 2002; Jung 2004) 여기서는 발진 후 6개월 이상 통증이 지속되는 경우로 정의한다. PHN의 유병률을 체계적으로 조사한 시도는 없었지만 미국에서만 백만 명 이상의 PHN 환자가 있을 것으로 추정되고 있다(Bowsher 1999: 2). 많은 연구들에서 나이가 많을수록 PHN으로 이행률이 높음을 확인하였으며 또한 급성 통증의 강도나 발진의 정도가 심한 경우, 발진 전 심한 전구 증상이 있는 경우에서 PHN으로 이행할 가능성이 높은 것으로 조사되고 있다(Jung 2004: 2; McKendrick 1995: 5; Meister 1998: 3; Whitley 1999: 5; Dworkin 2001: 5).

말초 및 중추성 과정 모두가 PHN에 기여하며 PHN은 이질적인 질환으로 여겨진다(5)(Fields 1998; Rowbotham 2001; Woolf 2004). 예를 들어 이질통이 두드러진 환자에서 흔히 경미한 감각 소실이 있고 진통제를 국소적으로 발라줬을 때 통증 경감이 있는데 이는 PHN 환자들에서 일차 구심성 통각수용체의 감각이 통증 및 이질통을 일으킨다고 추정할 수 있는 근거를 제시한다(5)(Rowbotham 2001; Petersen 2000). PHN의 병리학적 소견은 영향을 받은 일차 구심성 신경 세포체(cell body)와 축삭(axon)의 탈수초화와 척수후각의 위축, 후근신경절의 반흔 형성 및 표피 신경분포의 소실 등이다(Head 1997: 5; Watson 1991: 3; Rowbotham 1996b: 5; Oaklander 1998: 5).

만성통증은 삶의 질에 상당한 영향을 미치는데 PHN 환자에서 공통적으로 육체적 및 정서적 장애를 보인다(Kashiwase 2000: 5). 미국 식약청에서

PHN 치료로 입증된 약물은 gabapentin, 5% lidocaine patch, pregabalin 세 가지이고 무작위 임상시험에서 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA)와 마약성 진통제의 효능도 입증되었다(1)(Dubinsky 2004; Hempenstall 2005). 하지만 상당수의 환자들이 이러한 약물들의 단독 또는 병용치료에 반응이 없어 통증센터로 의뢰되기도 한다. 큰 표본집단을 대상으로 한 연구들에서 고용량의 항바이러스제 사용을 제안하였지만(1)(Gilden 2005; Quan 2006) 대조군 실험에서는 항바이러스제 치료의 근거가 없었다(1)(Surman 1990; Acosta 2001).

대상포진후소양증(postherpetic itch)

소양증은 통증과 마찬가지로 HZ가 치유된 후에도 흔히 지속된다(Oaklander 2003: 2). 대상포진후소양증은 PHN과 동반되기도 하고 독립적으로 나타나기도 하는데 이는 기전이 서로 다르다는 것을 의미한다. 소양증을 동반하는 PHN 환자의 경우는 상당한 장애(disability)를 보고하기도 하는데 이는 불쾌한 느낌뿐만 아니라 긁고 싶은 충동을 무시할 수 없기 때문이다. HZ 후 만성적인 소양증과 심한 감각 소실이 동반된 경우는 오랜 기간 긁는 행동을 못하도록 하는 보호 차원의 통증 감각이 없기 때문에 드물게는 심한 자가 손상을 야기하기도 한다(Oaklander 2002: 5). HZ와 연관된 소양증은 신경병증이고 항히스타민제나 염증성 소양증 치료에 반응하지 않는다. 임상 시험은 없지만 임상 경험으로 볼 때 대상포진후소양증은 PHN 치료에 효과적인 대부분의 치료들에 반응하지 않지만 국소마취제와 같은 이소성 신경 방전(ectopic neuronal firing)의 억제제에는 반응을 보일 수 있다.

V. HZ의 약물치료

HZ 치료의 목표는 급성통증을 감소 혹은 소실시키고, 피부병변의 확산과 이환 기간을 줄이며, 급성 합병증과 PHN 등의 만성 합병증을 줄이는데 있다(Gross 2003: 1). 특히 노인에서 심한 통증은 삶의 질과 신체 기능에 직접적인 영향을 미칠 수 있으므로 적극적인 치료가 필요하다(Dworkin 2007a: 1).

HZ에 관한 교육과 상담은 병에 대한 불안감과 잘못된 이해를 감소시킬 뿐 아니라 빠른 치료를 통해 PHN의 발병률을 낮출 수 있으며, 면역이 저하된 사람들에게 바이러스가 전파되는 것을 막을 수 있으므로 치료와 병행되

어야 한다(Schmader 2007: 2). 심한 HZ에 의해 불안이나 우울증이 이차적으로 발생하면 HZ의 치유와 치료가 더욱 힘들어 질 수 있다(Dworkin 2007a: 1).

PHN의 발생 위험을 줄이기 위해서는, 항바이러스제 투여를 포함한 적극적인 치료로 급성기의 이환 기간을 줄이고 발진과 통증을 감소시키는 것이 필요하다. 일단 PHN이 발생한 경우에는 통증의 기간과 정도를 줄이기 위하여 TCA, 항경련제, 아편유사제 등 어느 정도의 효과가 있는 모든 치료를 시도할 수 있으나 부작용과 불완전한 효과 등으로 인해 치료에 한계가 있다(Galluzzi 2007: 1).

A. 급성기 HZ 환자의 약물 치료

[1] 면역적격(immunocompetent) 환자

1. 항바이러스제(표 1)

항바이러스제(acyclovir, valacyclovir, famciclovir, brivudin)를 HZ 환자에서 발진이 생긴 후 72시간 내에 경구 투여하면 통증의 기간과 피부발진 치유기간을 줄일 수 있으며, PHN의 빈도를 줄이거나 통증 기간을 줄일 수 있으므로 권장된다(A)(Breuer 2007: 1; Dworkin 2007a: 1; Gross 2003: 1). Acyclovir는 HZ 치료제로 제일 처음 개발된 항바이러스제이며 발진 발생 72시간 이내에 경구로 7-10일간 매일 800 mg씩 5회 복용이 권장된다(Dworkin 2007a: 1-A). Valacyclovir는 acyclovir의 전구물질로서 두 약물간 비교연구에서 피부치유에 있어서는 비슷한 효과를 보였으나 valacyclovir가 통증을 더

표 1. 대상포진 치료에 사용되는 경구 항바이러스제

약제	용법	주의사항과 금기
Acyclovir	800 mg 5회/일 (7-10일간)	신부전 환자에서 용량조절 필요 5-fluorouracil, 5-fluoropyrimidines 치료 환자에서는 심한 골수 억제에 이르는 약물 상호작용으로 인하여 금기
Brivudin	125 mg 1회/일 (7일간)	
Famciclovir	250-500 mg 3회/일 (7일간)	신부전 환자에서 용량 조절 필요 혈전성 혈소판 감소 자색반(Thrombotic thrombocytopenic purpura), 신부전 환자에서 용량 조절이 필요. 8,000 mg/일 사용한 면역억제 환자에서 용혈성 요독 증후군 발생 보고됨.
Valacyclovir	1,000 mg 3회/일 (7일간)	

Modified from Dworkin et al. Clin Infect Dis. 2007

욱 빠르게 해소시켰고 PHN의 평균 통증지속기간을 더 많이 줄였으며, 6개월 이상 지속되는 만성통증의 예방에도 더 탁월한 효과를 보였다(Beutner 1995; 2). 그러나 통증의 강도와 삶의 질은 두 약물간에 유의한 차이를 보이지 않았고, valacyclovir를 7일 투여한 군과 14일 투여한 군 사이에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(Beutner 1995; 2). Famciclovir 역시 acyclovir의 전구물질로서 위약과 비교한 연구에서 피부발진의 치유를 촉진시키며 PHN의 기간을 줄였고(Tyring 1995; 2), valacyclovir와 famciclovir의 안정성과 효과를 비교하였을 때 통증 지속 기간이나 발진 치유 속도, 부작용의 빈도 등에서 두 약물이 유사한 결과를 보였다(Tyring 2000: 2). 이러한 항바이러스제는 viral thymidine kinase와 cellular kinase에 의해 인산화(phosphorylation) 되면 triphosphate 형태가 되어 바이러스 복제를 억제한다.

50세 이상, 중등도 이상의 통증, 중등도 이상의 발진 또는 몸통 이외의 침범 중 한 가지라도 해당하는 면역적격 HZ 환자는 전신 항바이러스 치료가 일차로 권장된다(Dworkin 2007a: 1-A). 통증이나 발진이 미미한 경우, 몸통을 침범한 경우 등 예후가 양호할 것으로 예상되는 HZ 환자에서는 항바이러스 치료가 큰 이득은 없지만 PHN 예방에 의미가 있으며 항바이러스제가 위험성에 비해 이득이 많으므로 PHN이나 HZ의 다른 합병증의 발생 위험이 있는 환자에서 항바이러스 치료가 권장된다(Dworkin 2007a: 1-A).

임상적으로 항바이러스제간의 효과 면에서 체계적인 비교 연구는 없지만 투여용량에 대한 순응도, 혈액 내에서의 높은 항바이러스 역가 등의 잠재적 효능 때문에 임상적으로 acyclovir 보다 brivudin, famciclovir, valacyclovir 사용이 더 효과적일 것이라고 예상할 수 있다(Dworkin 2007a: 1-B). 피부 통증의 소실 시기는 famciclovir와 valacyclovir(Tyring 2000: 2), brivudin과 famciclovir (Wassilew 2005: 2) 사이에 차이를 보이지 않지만 이 3가지 약제가 acyclovir 보다 통증 기간을 줄이는데 효과가 크다는 연구도 있다(2)(Beutner 1995; Tyring 1995; Wassilew 2003). 약동학적 이유 때문에 5시간마다 복용해야 하는 acyclovir에 비해 brivudin은 하루 한 번, famciclovir와 valacyclovir는 하루 3번 복용한다는 장점이 있다(Dworkin 2007a: 1).

발진 72시간 이후에 시작한 항바이러스 치료가 잠재적인 효능이 있는지 알려져 있지는 않지만 대부분 항바이러스제는 위험성이 적기 때문에 권장된다(Dworkin 2007a: 1-A). 발진 72시간 후에도 지속적으로 새로운 수포가 형성되거나, 피부, 운동, 신경학적, 안구의 합병증이 있는 경우 지속적인 바

이러스 복제가 이루어지고 있다는 것을 의미하므로 항바이러스제 치료가 권장된다(Dworkin 2007a: 1-A). 고통이거나 통증이 심한 경우(PHN의 강력한 위험 요소)는 발진 후 72시간 이후에도 항바이러스 치료를 시작해볼 수 있다(Dworkin 2007a: 1-A). 발진 발생 후 48시간 이내에 항바이러스 치료를 시작한 경우와 48-72시간 이후에 시작한 경우의 비교 연구에서 두 군간에 차이가 없었고(Wood 1998: 2), 72시간 이내에 치료를 시작한 환자과 그 이후에 치료를 시작한 환자 사이에 통증의 지속 정도가 큰 차이가 없는 것으로 나타났다(2)(Decroix 2000; Kurokawa 2002).

7일 이상의 항바이러스 약물 치료의 이점은 거의 없다(2-C)(Beutner 1995; Wood 1994; Söltz-Szöts 1998).

항바이러스제의 PHN 예방 효과는 제한적이지만 증상의 정도와 기간을 줄이는데 효과가 있다(2-B)(Beutner 1995; Tyring 2000; Alper 2000). Acyclovir의 효과는 덜 명확하지만 통증 기간이나 PHN을 줄이는데 위약보다 우위에 있다(2-B)(Wood 1996; Jackson 1997). Valacyclovir가 PHN의 평균 통증 지속 기간을 줄이는 것과 6개월 이상 지속되는 만성통증의 빈도를 감소시키는데 있어 acyclovir 보다 큰 효과를 보였다(B)(Beutner 1995: 3). Famciclovir 역시 acyclovir의 전구물질로 위약과 비교한 연구에서 발진의 치유를 촉진시키며 PHN의 기간을 줄였으나, PHN의 빈도를 낮추지는 못했다(B)(Tyring 1995: 2).

면역력 저하가 없는 HZ 환자에서 정상적인 치료로써 발진이 치유가 안 된다면 감염 전문가에 의한 추가적인 검사가 권장된다(Dworkin 2007a: 1). 면역이 저하된 환자에서는 acyclovir 치료에 반응하지 않는 VZV에 의한 감염이 보고되지만 면역력 저하가 없는 환자에서는 보고된 적이 없다(Dworkin 2007a: 1).

2. 보조 치료제

항바이러스제 치료가 만성통증의 감소에 있어서 임상적으로 효과가 있지만 모든 환자들에서 PHN을 예방하는 것은 아니다. 발진 발생 후 72시간 이내에 항바이러스제 치료를 시작하였어도 50세 이상의 20% 환자에서 6개월 이상 통증이 지속된다(2)(Wood 1996; Dworkin 1998; Beutner 1995).

HZ 환자에서 보조 치료제를 사용한 급성 통증 조절은 PHN 발생 위험을 줄이고 삶의 질과 신체기능 증대에 도움이 될 수 있다.

1) 경구 스테로이드

Corticosteroid의 사용은 중등도 이상의 통증이 있고 금기 사항이 없다면 진단 후 가능한 빨리 고려해 볼 수 있다(1-A)(Dworkin 2007a; Johnson 2007).

Corticosteroid는 효과에 대한 체계적인 연구는 없지만 VZV에 의한 안면마비나 다발성 뇌신경염 환자에서 예후 향상을 위하여, 추간공 압박에 의한 말초신경 손상 또는 중추신경 침범의 증거가 있는 경우 항바이러스제 치료와 병행 사용을 고려해 볼 수 있다(Dworkin 2007a: 1-A).

HZ 환자에서 국소 corticosteroid 사용은 근거가 없어 권장되지 않는다(Dworkin 2007a: 1).

Acyclovir와 corticosteroid를 병용하면 통증의 지속 정도에는 차이가 없지만 급성 통증 감소와 피부병변 치유에 효과가 있을 수 있으며 수면장애 회복, 일상생활로의 복귀, 진통제 중단 등에 도움을 줄 수 있다(2-A)(Whitley 1996; Wood 1994). 그러나 HZ 초기 72시간 내의 환자를 대상으로 하여 acyclovir와 corticosteroid를 위약 군과 비교하였을 때 PHN의 예방에는 뚜렷한 차이를 보이지는 않았다(2-C)(Whitley 1996; Wood 1994).

2) 진통제

HZ의 급성 통증에 aspirin, acetaminophen/paracetamol, 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 아편유사제(tramadol 포함), TCA, gabapentin, pregabalin의 사용은 권장되지만 제한적 근거를 가진다(Johnson 2007: 2-B). HZ의 급성통증 환자에서 병태생리학적으로 심한 통증이 PHN의 위험요소라는 사실은 잘 알려져 있다. 항바이러스제 치료와 병행한 급성 통증 조절이 항바이러스제 치료 단독으로 사용한 경우보다 PHN 발생 위험을 줄인다는 보고도 있다(Dworkin 2003c; 2).

HZ 통증은 시간이 지나면서 변하고 급성 감염의 과정처럼 더욱 심해질 수 있다는 것을 인식하여야 한다(Haanpää 2000: 1). HZ의 경우에도 다른 통증 관리의 원칙과 동일한 원칙이 적용되는데 경도의 또는 중등도의 통증 치료를 위해서는 acetaminophen이나 NSAIDs를 단독으로 사용하거나 codeine과 같은 약한 아편유사제나 tramadol과 병용투여 할 수 있고 중등도나 심한 통증의 경우 강한 아편유사제가 필요할 수 있다(Dworkin 2007a: 1-B). 중등도 이상의 통증이 있는 HZ 환자에서 통증 경감이 빠르게 이루어지지 않고 금기사항이 아니라면 아편유사제와 함께 3종류의 약물(pregabalin 또는 gabapentin; TCA, 특히 nortriptyline; corticosteroid)의 단독 또는 병용 투여를 고려할 수 있지만 PHN 위험성을 줄인다는 연구 결과는 거의 없다(Dworkin 2007a: 1-B).

① 항우울제

TCA의 PHN이나 다른 신경병증통증에 대한 효능은 잘 알려져 있으며 (1-A)(McQuay 1996; Finnerup 2005), HZ에서도 진통 효과를 가질 수 있지만 확실히 밝혀진 바는 없다. Amitriptyline에 대한 무작위 임상시험과 항바이러스 치료를 받은 환자들을 재분석한 결과 amitriptyline이 6개월 후 PHN 발병률을 최소 50% 감소시킨다는 보고가 있다(2-B)(Bowsher 1997: 2; Dworkin 1999: 2). 그러나 이 연구에서 급성통증에 대한 amitriptyline의 효과는 평가하지 않았고 발진 후 3개월 동안 치료를 계속하였기 때문에 초기 치료가 PHN 발생을 줄이는지 여부에 대해서는 확인할 수가 없다. Amitriptyline 및 다른 TCA는 일반적으로 순응도가 크지 않고, 갑작스런 심정지 같은 심각한 부작용이 있다(1)(Roose 2007; Ray 2004). 신경병증통증이 있는 40세 이상의 환자에서 TCA 치료를 시작하기 전에 심장 전도장애를 평가하기 위해 screening 심전도 검사를 권장하고 있다(Dworkin 2003a: 1).

PHN 환자에서 항우울제는 효과가 있는 것으로 증명되었지만 HZ 환자에서의 사용이 신경통으로의 이행을 예방할 것이라든 것은 근거가 약하다(Dworkin 2007a: 1). 급성 HZ의 기간 동안 소량의 amitriptyline의 사용은 발진 발생 6개월 후까지 지속되는 PHN의 발생을 줄여주지만 1개월과 3개월 후의 통증 발생을 줄여주지는 못한다는 연구 결과가 있다(Bowsher 1992: 2).

② 아편유사제

아편유사제는 염증성 통증 환자(1)(Ballantyne 2003; Eisenberg 2005) 및 PHN(1)(Watson 1998; Raja 2002) 등의 신경병증통증 환자에서 알려진 효과처럼 말초신경계와 중추신경계에 다양한 작용 때문에 HZ 환자의 급성 통증을 줄여줄 것으로 기대할 수 있다.

아편유사제는 주로 약한 진통제와 병용해서 사용하지만 HZ 및 만성 신경병증통증 환자에서 병용 치료의 효과에 대해 체계적으로 행해진 연구는 없다. Tramadol은 PHN 환자에서 효과가 있지만(Boureau 2003: 2) HZ 환자 치료에 대한 연구는 없다.

③ 항경련제

HZ 급성기에 gabapentin 일회 용량 900 mg을 사용한 군이 위약 군보다 진통효과가 있음을 증명하였으나 PHN의 빈도는 감소시키지는 못한다고 하였다(Berry 2005: 2).

최근의 동물 실험 결과에 의하면 HZ 환자에서 항바이러스제 단독투여보다 이러한 약물의 사용이 급성 통증을 줄일 뿐만 아니라 PHN의 위험성을

감소시킬 수 있음을 시사한다(Kuraishi 2004: 2). HZ 환자에서 급성 통증이 갑자기 오거나 그 정도가 심할 때 하루 1,800 mg 이상의 gabapentin을 투여하게 되는데 gabapentin 보다 pregabalin이 효과 용량으로 더 빠르게 titration 할 수 있기 때문에 선호된다(Rowbotham 2004: 2).

Gabapentin과 pregabalin 모두 간질 치료에 쓰이지만 다른 항경련제는 PHN에서 입증된 효능이 없고 부작용이 심할 수 있기 때문에 HZ 치료에 권장하지 않는다.

3) 백신

백신은 HZ와 PHN을 완전히 예방하지 못하며, 장기적으로 봤을 때 HZ 발병률을 감소시키지 못하지만 증상을 약화시킬 수는 있다(Edmunds 2002; Johnson 2007). 60세 이상의 환자를 대상으로 한 연구에서는 백신이 HZ에 의한 통증과 불편감을 61% 정도 낮추었으며 HZ의 발병률을 51%, PHN의 발생을 66.5% 정도 감소시켰다고 보고하였다(Oxman 2005: 2).

[2] 면역저하 환자

질병자체나 치료로 인하여 세포매개 면역 장애가 있는 환자는 HZ 발생의 위험성이 증가하며 면역억제가 심할수록 VZV 파종이나 내장기관 침범의 위험성이 증가한다. 악성 림프세포증식 질환, 장기 이식 수혜자, 전신적 corticosteroid 투여 환자, AIDS 환자 등이 특별 위험 집단이다. 면역저하 환자의 HZ에 대한 급성통증 치료는 면역 적격 환자에서와 비슷하지만 NSAIDs는 혈소판감소증 환자에서 금기이다.

1. 악성종양 및 장기이식에서의 HZ

Acyclovir 정맥투여는 심한 면역 저하가 있는 환자에서 VZV 치료의 최선의 방법이다(1-A)(Volpi 2007; Dworkin 2007a). 4개월 이내에 이식을 받은 동종 조혈간세포 이식 수혜자, 중등도 이상의 이식편대 숙주병을 가지고 있는 조혈간세포이식 수혜자, 집중적인 항 거부 치료를 받고 있는 장기 이식 수혜자 등이 이에 해당한다. 게다가 바이러스 파종이 의심(뇌염, 폐렴 등)되는 모든 장기이식 수혜자도 acyclovir 정맥 투여를 받아야 한다. 권장 용량은 매 8시간 마다 10 mg/kg (또는 500 mg/m²)이다. 감염이 조절되면 acyclovir의 정맥투여를 중단하고 남은 치료 기간 동안 경구 항바이러스제 투여를 시작할 수 있다(Dworkin 2007a: 1-A). 면역이 저하된 환자에서 국소적 또는 파종성 HZ 환자 치료를 위해 acyclovir를 정맥 투여한 최초의 임상 실험에서 이러한 치료가 병의 진행과 바이러스 증식기를 단축시킨다고 보

고하였다(2-B)(Serota 1982; Balfour 1983). 골수이식 수혜자를 대상으로 한 이 후의 연구에서도 acyclovir가 빠르게 병을 회복시키고 VZV의 파종을 예방하는데 효과적임을 입증하였다(2-B)(Meyers 1984; Shepp 1986). VZV와 관련된 대부분의 사망은 파종성 감염 때문으로 이러한 파종을 예방함으로써 장기이식 수혜자에서 HZ에 의한 사망률을 줄일 수 있다.

고형종양(solid tumor), 스테로이드 치료 환자 등 면역억제 상태가 심하지 않은 HZ 환자의 경우는 경구 acyclovir, valacyclovir 그리고 famciclovir 등의 항바이러스 치료가 고려될 수 있다(Volpi 2007: 1-A; Ljungman 1989: 2-B; Tyring 2001: 2-B). Brivudin은 효과가 있음에도 불구하고 5-fluorouracil 및 다른 5-fluoropyrimidines과의 잠재적인 치명적 상호작용 때문에 항암치료를 받는 면역저하 환자에서의 사용을 권장하지 않는다(Wutzler 1995: 1).

안부 HZ가 있는 심한 면역저하 환자에서는 안구 침범의 위험성 때문에 acyclovir의 정맥투여와 안과진료를 권장한다(Walton 1999: 1-A)

2. HIV 혈청 양성반응 환자

HIV 혈청 양성반응 환자에서의 HZ에 대한 항바이러스 치료 지침을 주기 위한 전향적인 연구 자료는 현실적으로 한계가 있지만, 효과가 있을 것으로 생각된다(2)(Bodsworth 1997; Gnann 1998). 감염 재발 위험성의 증거가 있으므로 HIV 혈청 양성반응 환자에서의 VZV 질환은 모든 병변이 치유될 때까지 치료를 해야 하며 일반적인 7일에서 10일 코스보다 흔히 연장된다(Dworkin 2007a: 1-B).

HIV에 감염된 환자에서 HZ 치료를 위한 corticosteroid의 부가적인 사용은 평가된 적이 없고 일반적으로 권장되지 않는다(Dworkin 2007a: 1-B).

HZ 재발을 예방하기 위한 장기적인 항바이러스제 투여는 HIV 감염 환자에서 항상 권장되지는 않는다(Dworkin 2007a: 1-B).

드물긴 하지만 acyclovir 저항 VZV가 면역저하 환자에서 보고되는데 특히 HIV 감염 환자들이며, thymidine kinase gene의 돌연변이에 의한 것이다. 비전형 병변이 있거나 임상적인 반응이 없으면 저항 발생 유무를 평가하기 위해 신속히 약물 민감도 검사를 해야 한다. Acyclovir에 저항이 생기면 foscarnet 또는 cidofovir 정맥투여 같은 다른 치료법이 요구된다(Dworkin 2007a: 1-B).

B. PHN의 약물 치료(표 2)

PHN 치료의 주된 목적은 통증을 감소시키고 우울이나 불면증, 기능 장

표 2. 대상포진 후 신경통 치료에 사용되는 약물 (Modified from Wu CL, Raja SN, J Pain 2008)

약제	시작용량	증량방법	흔한 부작용	주의사항과 금기	비고
TCAs*					
Nortriptyline	10-25 mg	주당 10-25 mg씩 증량. 75-150 mg/일까지 증량.	구갈, 졸림, 시야 흐림, 체중증가, 요지류, 빈비, 상기능 장애	심장질환, 늑내장, 자살 위험, 경련, 질환, Tramadol, SSRI, 또는 SNRI 등의 병용	노인에서 저용량으로 시작. Amitriptyline은 항콜린 작용이 심하여 노인에서 부적절, 심장질환 병력 환자는 자전에 ECG 검사
Amitriptyline	10-25 mg (취침 전)				임상적으로 의미 있는 약물 상호작용 없음. 수면에도
Antiepileptics					
Gabapentin	100-300 mg	취침 전 복용으로 시작 하여 하루 세 번 복용 으로 하루에 100-300 mg씩 증량하여 2,400-3,600 mg/일 까지 증량. 1주일에 걸쳐 300-600 mg/일 까지 증량.	졸림, 어지러움, 운동 부조화, 말초부종, 체 중증가, 근육통, 피로, 두취감	신장기능이상 시 감량	상호작용 없음. 수면에도
Pregabalin	50 mg 3회/일, 75 mg 2회/일		졸림, 어지러움, 운동 부조화, 말초부종, 체 중증가, 근육통, 피로, 두취감	신장기능 이상 환자에서는 50% 이상 감량	ACE inhibitors와 병용 시 angioedema 주의, thiazolidinedione과 병용 시 체중증가와 말초부종 증가
Topical lidocaine	5%, 1-2매	하루 12시간 동안 3매까지 사용 가능	국소 홍반, 발진, 물집	Amide계 국소마취제에 대한 과민반응	Class I 항부정맥제(예, tocainide, mexiletine)와 병용 시 주의. 진신 부작용은 심각하지 않음
Topical capsaicin*	0.025-0.075% 연고	하루 3-4회 이환 부위에 바름	화끈거림, 따가움, 마른 성분 흡입 시 기침, 재채기 등의 호흡기 자극 증상		눈, 점막에 접촉 주의, 사용 시 장갑 착용, 5% lidocaine 을 미리 국소에 바르면 국소 자극 감소
Opioid agonists	15-30 mg Morphine, 10-20 mg Oxycodone, 5-15 mg Methadone, 0.5-1 mg Levorphanol, 50 mg 하루 두세 번	진통과 부작용간 균형 맞춰 1주 단위로 조절. 평균용량: 90 mg morphine 또는 equivalent	구역/구토, 변비, 어지러움, 소양증	약물 남용, 자살 위험, 치료 초기 운전 장애	위장관과 중추신경 합병증 을 관찰하며 서서히 용량 조절
Tramadol	150-400 mg/일 까지 서 방형으로 하루 한 번		구역/구토, 변비, 어지러움, 소양증, 경련	약물 남용, 자살 위험, 치료 초기 운전 장애	TCA, SSRI, SNRI 등의 병용 시 주의, 간질환, 신장질환 시 감량

에 등과 같은 증상을 감소시키는 것이다. 노인에서 완전한 효과를 기대할 수 있는 치료는 없으며, 50% 정도의 환자에서 치료에 반응을 보이지 않거나 견디기 힘든 부작용이 발생하므로, 환자와 함께 실현 가능한 목표를 세우는 것이 중요하다(Watson 2000: 1).

PHN에 사용되는 약물로는 lidocaine patch, gabapentin, TCA, 아편유사제, pregabalin, tramadol이 있으며 이 중에 gabapentin, pregabalin, lidocaine-containing patch 5%가 미국 식품의약품의 허가를 받았다(Galluzzi 2007: 1-A). TCA인 nortriptyline과 desipramine, 아편유사제인 morphine과 methadone을 위약과 비교한 연구에서 TCA와 아편유사제는 위약과 비교하여 통증을 유의하게 감소시켰다(Manfredi 2003: 2-B). 두 약제 모두 인지장애를 일으키지 않는 용량에서 통증을 감소시켰으며, 환자들은 아편유사제를 더 선호하였고, 두 약물에서 각각 효과를 보이는 환자들 사이에는 서로 관련성이 없는 것으로 나타나 서로 독립적인 기전에 의해 효과가 나타나는 것으로 보인다(Manfredi 2003: 2-B).

최근의 근거중심 가이드라인들은 PHN의 치료 약물에서 1차 약물로는 TCA, 항경련제, 국소 lidocaine을, 2차 약물은 아편유사제와 tramadol을, 국소 capsaicin과 valproate를 3차 치료라인으로 구분하여 권장하고 있다(1-A)(Attal 2006; Dworkin 2007b; Moulin 2007). 이들 약물의 병용의 효과도 최근에 입증되고 있다(Gilron 2005: 2-B).

[1] 항경련제

Gabapentin은 PHN의 통증을 감소시키며 수면 장애를 호전시킨다(Rowbotham 1998: 1-A). Gabapentin과 pregabalin은 전위 작동(voltage gated) 칼슘 통로의 $\alpha 2-\delta$ 소단위에 작용하여 GABA의 분비를 줄이고, 많은 연구들에서 PHN을 포함한(1-A)(Rowbotham 1998; Rice 2001; Dworkin 2003c; Sabatowski 2004; Freynhagen 2005) 신경병증통증 환자에(Finnerup 2005: 1a) 효과가 있음이 입증되었다. 발진이 사라진 3개월 후에도 통증이 중등도 이상 존재하는 18세 이상 성인을 대상으로 시행한 위약 대조 실험(Rowbotham 1998: 1-A)에서 gabapentin을 4주에 걸쳐 3,600 mg/d까지 증량하여 4주간 경구투여 하면서 매일 평균 통증점수와 수면장애의 호전 여부, 부작용 여부를 확인하였다. Gabapentin을 복용한 환자군에서 대조군에 비하여 유의하게 통증과 수면장애의 호전을 보였으나, 졸림, 어지럼증, 운동 실조 등의 부작용도 유의하게 증가하였다. 7주간 시행한 다른 이중 맹검 무작위 임상시험

(Rice 2001: 1-A)에서 1,800 mg과 2,400 mg gabapentin 투여군 모두에서 대조군에 비하여 통증감소와 수면 장애의 호전이 뚜렷하였으나 졸림, 어지럼증의 부작용이 흔하게 발생하였고, 1,800 mg군에서 2,400 mg군과 같은 효과를 보였으며 보다 적은 부작용을 나타내었다.

Pregabalin도 PHN의 통증과 수면 장애를 호전시키며 gabapentin과 유사한 부작용을 보였다(Dworkin 2003b: 1-A). Gabapentin과 pregabalin 모두 수면작용이 있기 때문에 시작 용량을 잠들기 전에 주고 그 후 gabapentin은 하루 세 번, pregabalin은 하루 두 번으로 증량하여 투여한다. 발진 후 첫 2주간은 치료와 관련하여 큰 효과를 기대할 수 있다. 부작용을 보면서 gabapentin은 하루 최대 3,600 mg, pregabalin은 하루 600 mg까지 빠르고 적극적으로 적정용량에 이르도록 한다.

Gabapentin 및 pregabalin의 최종 용량은 통증 완화 정도와 하루 이틀 안에 해결되지 않는 부작용의 발생에 따라 결정된다.

[2] TCA

TCA는 PHN을 포함한 많은 신경병증통증에서 사용되고 있고 norepinephrine과 serotonin의 재흡수 억제, 국소마취제와 같이 sodium 통로 차단 등과 같은 여러 기전이 제시되고 있으며 항 우울 효과와 별개로 진통 효과가 있다(Dick 2007: 1).

PHN 치료에서 TCA(amitriptyline, nortriptyline, desipramine)의 진통효과는 몇몇 무작위 임상시험과 메타분석에서 입증되었다(1-A)(Hempenstall 2005; Collins 2000; Sindrup 1999). 신경병증통증을 위한 대부분의 TCA 임상 실험은 amitriptyline에 관한 것이지만 현저한 심장 부작용의 발생 위험성 때문에 고령의 환자에서는 권장되지 않는다. PHN 치료에 대해 분석한 연구에서 amitriptyline은 평균 70 mg/d의 용량에서, desipramine은 평균 167 mg/d에서 위약과 비교하여 통증을 유의하게 감소시켰으며, 흔한 부작용으로 구갈, 변비, 진정과 같은 항콜린성 증상이 있다(Volmink 1996: 2). 이중 맹검 무작위 임상시험에서 nortriptyline은 PHN 환자에서 amitriptyline과 동등한 진통 효과가 있는 반면 순응도는 높은 것으로 나타났다(Hempenstall 2005: 1). 항우울제의 사용으로 심한 수면작용이 있는 환자에서 desipramine을 고려해 볼 수 있지만(Rowbotham 2005: 2) 일반적으로 nortriptyline이 선호된다. Nortriptyline 치료는 취침 전 25 mg으로 시작하여 통증이 완화되거나 하루 최대 150 mg에 이를 때까지 2-3일 간격으로 25 mg씩 증량할 수 있다.

[3] 아편유사제

아편유사제는 통각수용(nociceptive) 통증과 암성통증의 치료에서 중요한 역할을 하지만 PHN과 같은 신경병증통증에서의 사용은 오랜 논란 후에 최근에 효과가 입증되었다(Wu 2008: 1).

여러 RCT를 통하여 PHN 환자에서 아편유사제가 효과가 있다는 것이 입증되었다(1-A)(Raja 2002; Watson 1998; Wu 2008). Oxycodone과 위약을 비교한 논문에서 oxycodone을 투여받은 경우 중등도 이상의 통증완화가 더 많이 나타났으며, 주요 부작용은 변비와 진정, 구역 증상이었다(Watson 1998: 1). Morphine과 methadone도 역시 통증감소 효과를 보였으며 부작용은 oxycodone과 유사하였다(Manfredi 2003: 1).

최근의 무작위 임상시험에 의하면 PHN 환자에서 6주간 서방형 tramadol (100-400 mg/d; average dose = 275 mg)을 사용하였을 때 통증 감소와 삶의 질 향상 효과가 있었다(Boureau 2003: 1). Tramadol의 진통작용은 약한 아편수용체(mu receptor) 작용제 작용과 monoamine (norepinephrine, serotonin) 재흡수 억제에 의한 것으로 보이며, 부작용은 아편유사제와 비슷하다.

PHN 환자에서 아편유사제의 장기적 사용은 아직 논란의 대상이므로 부작용, 마약남용과 삶의 질 향상을 고려해야 한다(Wu 2008: 1).

[4] Lidocaine – Containing Patch 5%

국소마취제는 PHN을 포함한 신경병증통증에서 sodium 통로를 차단함으로써 진통작용을 나타낼 수 있다(Mao 2000: 1). 이질통을 호소하는 PHN 환자에게 5% lidocaine patch와 placebo patch를 붙인 후 통증의 감소 정도를 비교한 연구에서 lidocaine patch를 붙인 환자에서 통증이 유의하게 감소되었으며, 전신 흡수는 거의 되지 않으면서 피부 자극 등의 가벼운 부작용을 보였다(1-A)(Galer 2002; Rowbotham 1996a). 피부감각이 완전히 소실된 환자에서도 lidocaine patch의 효과가 있었다(Wasner 2005: 2).

[5] Capsaicin 연고

철리 고추 성분으로 만들어진 capsaicin을 국소적으로 바르면 통각 구심신경을 자극하게 되나 지속적으로 사용하게 되면 C-신경섬유를 desensitization시켜 통증이 감소된다(Nolano 1999: 1).

Capsaicin 크림이 PHN을 호전시킨다고 검증되진 않았지만, 여러 연구에서 전신적인 부작용 없이 통증을 완화시키는 결과가 나왔다(2-B)(Watson 1993;

Watson 2000). 가장 흔한 부작용은 피부의 타는 듯한 통증이나 열열함이며, 이 증상들은 정기적인 사용시 감소하는 양상을 보였다(Watson 2000: 2-B). 그러나 HZ 환자에서의 사용은 근거가 없고 오히려 통증을 악화시킬 수 있다(Mason 2004: 2-B).

[6] 척추강 내 methylprednisolone 투여

PHN 환자에서 척추강 내 methylprednisolone을 투여하여 이질통 등의 통증 조절에 좋은 효과를 보였다는 보고가 있으나 드물게 유착 거미막염을 일으키거나 거미막에 반흔을 남길 수 있으므로 시술 시 신중한 판단이 필요하다(2-B)(Kotani 2000; Watson 2000).

[7] 기타 약물

NMDA 수용체 길항제(dextromethorphan, memantine, ketamine)와 NSAIDs 등이 PHN 환자에서 연구되고 있지만 아직 근거는 약하다(Wu 2008: 5). 최근에 divalproex sodium(valproic acid, sodium valproate)가 PHN 환자에서 큰 부작용 없이 통증 감소의 효과를 보였다는 보고가 있다(Kocher 2005: 2).

C. 특수 상황의 HZ 치료

[1] 안부 HZ

안부 HZ는 삼차신경의 제1분지를 따라 HZ 바이러스가 재활성화되어 발생하며, HZ의 1-10%를 차지하고 50-90%의 안부 합병증을 보인다(2)(Ragozzino 1982; Harding 1993). 안부 HZ 환자의 1/3에서 피부병변이 코까지 확대되면(Hutchinson's sign) 안부 합병증의 중요한 예측 인자가 된다(2)(Harding 1987; Zaal 2003). 안부 HZ는 약 65%의 환자에서 각막에 합병증을, 25-30%의 환자에서 간질 각막염을 보인다(Shaikh 2002: 2).

안부 HZ는 몸의 다른 부위에 발병한 HZ의 치료와 유사하지만 안과 진료를 받아야 한다(Pavan-Langston 2005: 1-A). **안부 합병증을 줄이기 위하여 발진 후 72시간이 경과하였어도 7일 이내라면 경구 항바이러스 치료가 권장된다(1-A)**(Severson 2003; Volpi 2007). 전신적 steroid는 중등도 이상의 통증이나 발진이 있을 때 적응증이 되는데, 특히 부종이 심해 안와신경 입구에 압력을 주어 안와염증후군을 일으킬 때 사용할 수 있으며 항바이러스제와 함께 일반적으로 20 mg의 prednisone을 4일간 하루 3회 경구투여 하거

나, 6일간 하루 2회 경구 투여하고 그 후 4일간 매일 아침 일회 투여한다 (Pavan-Langston 2005: 1-A).

[2] 안면신경 마비(Ramsay Hunt Syndrome, Bell's Palsy)

HZ가 7번째 뇌신경(안면신경)을 따라 발생한 HZ를 herpes zoster oticus (Ramsay Hunt syndrome)라고 한다. Ramsay Hunt syndrome은 Bell's palsy (idiopathic facial palsy)에 이어 두 번째로 많은 비외상성 말초 안면신경 마비의 원인이며 편측 안면근육 마비와 외이도, 귓바퀴, 고막과 간혹 경구개와 혀에도 발진을 동반한다(Volpi 2007; 1). 특징적인 발진이 없고 통증만 있는 HZ를 일반적으로 zoster sine herpette라고 하는데 안면신경의 경우 Ramsay Hunt syndrome과 같은 뇌신경 HZ의 변형으로 발생할 수 있으며 Bell's palsy로 오진되는 경우도 많다(1)(Gilbert 2002; Robillard 1986; Morgan 1995; Furuta 2000).

Ramsay Hunt syndrome의 경우 예후를 증진하기 위해 발진 후 72시간이 경과하였어도 7일 이내라면 acyclovir와 prednisolone의 병용치료가 권장되지만(2-B)(Murakami 1997; Adour 1985; Katusic 1986), Bell's palsy의 경우에는 효과가 불확실하다(2-C)(De Diego 1998; Adour 1996).

[3] 산모와 수유 중인 환자

HZ 산모의 대부분은 젊으므로 PHN으로의 이행 위험성이 상대적으로 적을 것으로 예상되지만 심한 발진이나 통증, 안부 HZ가 있는 경우에는 특히 태아에게 미치는 위험성이 낮을 것으로 생각되는 임신 후반기에는 acyclovir와 valacyclovir를 투여 할 수 있다(Dworkin 2007a: 1-B). 모체의 HZ와 연관된 선천성 수두는 보고된 적이 없으며, 임신 중 항바이러스제의 사용이 태아에 미치는 영향에 대한 적절한 연구는 없지만 출산 성과를(Reiff-Eldridge 2000: 3) 감안하면 acyclovir나 valacyclovir는 안심하고 사용할 수 있을 것으로 생각된다. 임신 중 항바이러스제 사용의 안정성이 확립되지 않았기 때문에 HZ 산모에서 항바이러스제 사용이 주는 이득이 태아에게 미치는 잠재적인 위험성보다 중대하다고 여겨지는 경우에만 치료를 해야 한다(Dworkin 2007a: 1-B).

Acyclovir가 모유를 통해 분비되기 때문에 수유 중인 환자에서의 항바이러스제 투여는 신중해야 하고 효과가 확실한 경우(예, 발진 72시간 이내)에만 시행되어야 한다(Dworkin 2007a: 1-B).

[4] HZ의 신경학적 합병증

HZ의 신경학적 합병증은 바이러스 복제가 발병기전의 중요한 역할을 담당하는 것으로 생각되며(예; 수막염, 뇌염, 척수염), **신경학적 합병증 치료에서 항바이러스제의 역할은 대조군 연구가 시행되지 않았지만 acyclovir의 정맥 내 투여가 권장된다**(Gnann 2002a: 3-B).

[5] 신부전

만약 신부전이 있다면 acyclovir (크레아티닌 청소율 <25 mL/min), famciclovir (크레아티닌 청소율 <60 mL/min) 또는 valacyclovir (크레아티닌 청소율 <50 mL/min) 사용 시 감량이 필요하다(Dworkin 2007a : 1). Brivudin은 신장을 통한 배설뿐만 아니라 간의 영향도 받기 때문에 신부전 시 용량 감소가 덜 엄격하지만 간기능이 함께 고려되어야 한다(Dworkin 2007a: 1).

VI. HZ 연관 통증 환자의 중재적 치료

A. HZ의 중재적 치료

급성기 통증의 정의는 피부 상처가 치유되지 않은 상태의 통증이나 피부 발진 이후 1달 미만의 통증으로 정의한다. 급성기 HZ 신경통의 치료는 급성기의 통증 자체를 경감시키는 목적이 있을 뿐만 아니라 HZ 감염의 가장 흔하고 심각한 합병증인 PHN의 발생을 줄이는데 중요한 역할을 한다. PHN은 나이가 많을수록, 급성기 통증이 심할수록, 피부 병변이 심할수록, 발진 발생 이전에 통증이나 감각이상 등의 전구 증상이 있는 경우 등에서 높게 나타나는 것으로 보고된다(Wood 1996: 2; Jung 2004: 2; McKendrick 1999: 5; Meister 1998: 3; Whitley 1999: 5; Dworkin 2001: 5). 따라서 급성기의 치료는 위험인자의 유무에 따라 달라져야 하며, 고위험인자 군에서는 중재적 시술을 통한 적극적인 통증 치료가 시행되어야 한다.

[1] 급성기에 중재적 치료가 필요한 근거

PHN은 가장 흔한 신경병증통증 질환 중의 하나이며, 급성기의 감염이 발생하는 기전이 잘 밝혀져 있고, 급성기에 이환된 신경의 피부분절에 국한되며 눈으로 확인되는 피부병변이 나타난 후 지속되는 통증이므로 신경병증통증의 대표적인 모델 질환이라 할 수 있다. HZ 감염 급성기에 통증

치료를 적극적으로 해야 하는 중요한 의학적인 근거는 최근 염증 반응 및 신경 손상을 일으킨 후 발생하는 만성적인 신경병증통증의 동물 실험의 결과들이 뒷받침하고 있다.

PHN의 주요 발생 기전은 감각 신경의 손상과 통각수용체의 과활동성(hyperactivity)에 있다. PHN이 발생할 수 있는 병리기전에 대하여 검토함으로써 이러한 통증의 예방에 적절한 방법을 모색할 수 있다.

1. 말초신경의 감작(peripheral sensitization)

일차 구심성 신경에 염증이 발생하면 이화된 신경의 축삭을 따라 어느 부위에서나 과흥분상태가 될 수 있다. 손상된 말초 신경은 이소성 방전(ectopic discharge)을 발생시키며 이러한 자발적 활동성의 증가는 화학적, 기계적, 열자극에 대하여 감수성을 증가시킨다(5)(Katz 2006; Andrew 1999). 신경병증통증의 동물모델 중 사람에서 일어나는 신경병증통증과 가장 유사한 것이 신경에 일부 손상을 준 모델이며 이러한 손상 이후에는 작은 직경의 구심성 신경 섬유에서는 자발적인 활동성(이소성 방전)이 일어나는 것이 흔한 현상이다(5)(Kajander 1992; Koltzenburg 1992). 이러한 이소성 방전은 신경의 피부 말단에서만 발생하는 것이 아니고 DRG에서도 발생하게 된다(5)(Liu 2000a; Liu 2000b).

2. 감작이 일어나거나 손상된 일차 구심성 신경과 교감신경계의 영향

일반적으로 정상적인 통각섬유는 카테콜아민에 반응하지 않고 교감신경계의 영향을 받지 않는다. 그러나 일단 신경 손상과 말초감작이 발생한 신경은 교감신경계의 활동성에 영향을 받으며(noradrenaline에 반응하는 수용체들의 활성화), 구심성 감각신경과 교감신경계 사이에 신경의 싹자람(sprouting)이 일어나면서 상호작용하며, 척수후근과 교감신경계의 신경절이후 섬유 사이에 해부학적인 커플링이 일어난다(5)(Belenky 1997; Chung, 1997).

3. 말초신경의 감작에 의하여 발생하는 중추신경의 감작(central sensitization)

말초의 신경손상에 의하여 말초 감작이 지속되면 척수 후근 신경세포와 시상, 뇌피질의 신경세포에서도 비정상적인 감작이 일어나게 되는데, 말초 신경의 반복된 자극에 의하여 척수 후근 신경 세포의 반응성이 증가된 상태를 중추성 감작이라 한다(5)(Cervero 1992; Ji 2003). 이러한 중추성 감작은 말초 신경 손상 이후에 glutamate나 substance P 등이 척추 후각의 C-통각섬유의 중추 말단에서 분비되면 척수 후각에 존재하는 통증 전달 신경 섬유(pain transmission neurons)에 존재하는 NMDA 수용체의 활성화가 일어나

면서 신경전달세포의 탈분극이 활성화되고, 연속적인 세포내 전달 체계 (intracellular signaling)의 활성화가 지속되며, DNA 수준에서 통증 관련 유전자(c-fos, Cox-2, prodynorphin, NK1, TrkB)가 발현되면서 통증은 비가역적인 상태로 된다(5)(Dubner 1992; Ji 2002). 중추신경계 감각이 일어난 후에는 척수 후근의 통증 전달 세포는 가는 일차성 신경 섬유에 의한 자극 뿐 아니라 굵은 일차성 신경 섬유에 의한 자극에도 반응하게 되어 가벼운 접촉이나 문지르는 자극 등 무해한 자극에도 통증(이질통)을 유발하게 된다(De-costerd 2002: 5; Gottrup 2000: 2). 이러한 중추성 감각은 신경 손상 없이도 강력한 통각 유발 자극에 의해서도 유발될 수 있으며, 이러한 점에서 임상적으로 피부병변이나 감각소실이 별로 없는 환자의 경우에 HZ 발진 전 신경통의 강도가 큰 경우에 PHN으로의 이환이 큰 것을 설명할 수 있다.

4. 통증 억제 기전의 이상(Reorganization of central endings of the damaged sensory fibers, Disinhibition)

말초신경의 손상이 발생한 이후에는 신경 손상의 정도에 비례하여 이러한 구심성 신경 섬유의 척수 쪽의 말단에서는 비정상적인 신경의 싸자람에 의한 신경간의 연결이 발생한다. C-신경섬유의 손상에 의하여 척수의 아교질층(substantia gelatinosa)에서는 일어나는 정상적인 통증 전달 신경과의 시냅스가 감소하게 되면 A β -구심성 신경 섬유의 중추성 말단이 척수의 심층(일반적으로 III, IV 층)에서부터 아교질층으로 자라 나와 C-섬유와 시냅스를 하게 된다(Woolf 1992: 5). 이러한 변화는 PHN 환자의 일부에서 열자극에 대하여는 역치가 올라가 있으면서 C-섬유나 A δ -섬유의 기능이 소실되어 있는 부위에서 심한 동적 이질통을 보이는 것을 관찰할 수 있는데 이러한 환자에서의 통증 기전으로 설명될 수 있다(Nurmikko 1990: 5). 또한 일반적으로 A-섬유의 활성화는 interneuron을 활성화시켜서 척수의 이차 통증 전달세포를 억제한다. 1959년 Noordenbos는 PHN은 굵은 신경 섬유의 현저한 감소에 의한다고 주장하였고, 실제로 PHN 환자에서 척수 후근의 의미 있는 위축이 보고된 것을 고려하면 이러한 척수의 통증 억제 신경의 비정상적인 기능 이상이 만성적인 통증을 가져올 수 있음을 시사한다(Watson 1991: 5).

위에서 설명한 기전들에 의하여 급성기의 신경의 염증 및 손상을 동반한 통증이 만성화되는 과정을 겪게 되며, 이러한 과정의 조기 차단은 이미 발생한 PHN을 치료하는 것보다 발생 및 통증이 만성화되는 것을 예방할 수 있다는 의미에서 중요하다.

[2] 급성기 HZ 통증의 중재적 치료의 근거 및 위험인자에 따른 분류

위에서 언급한 것과 같이 급성기의 신경근에서 발생한 염증 이후에 피부까지의 말초신경의 염증 및 손상이 진행되면서 통증이 발생하는 HZ의 경우 전형적인 신경병증통증의 성격을 띠는 질환이므로, 만성적인 통증을 가져올 수 있는 위험인자를 가진 환자군을 따로 분류하여 적극적인 치료 계획을 세우는 것은 만성적인 통증의 예방에 있어 중요하다. 표 3에서는 나이를 제외한 현재까지 알려진 고위험 인자를 적용하였으며, 나이가 50세 이상인 환자의 경우에는 표 3의 분류와 상관없이 중등도 이상으로 분류하여 치료한다(2)(Jung 2004; Coen 2006). 따라서 표 3와 같은 중증도의 분류에 따라서 치료계획을 세운다.

1. 경막의 블록

HZ의 병변의 시작은 DRG에서 발생한 신경 손상이 말초와 척수 후근으로 진행되는 것으로 경막의 블록을 통한 항염증 효과가 큰 스테로이드 사용이나 sodium 채널을 차단함으로써 신경의 탈분극을 막을 수 있는 국소마취제의 사용 및 중추성 감각을 일으키는데 중요한 역할을 하는 NMDA 길항제인 ketamine의 사용은 통증의 만성화의 기전을 막을 수 있는 이상적인 방법이다(Pasqualucci 2000: 1; Higa 1998: 2; Hwan 1999: 2; Manabe 1995: 2; Dan 1995: 4; Dureja 1992: 4; Perkin 1978: 4).

2. 교감신경블록

손상된 신경이 교감신경계 활성화시켜 상호작용함으로써 통증을 증가시

표 3. HZ의 피부발진의 퍼짐정도, 상태, 통증의 정도, 감각이상의 유무 등으로부터 중증도를 분류 (일본 통증임상의학회 치료 지침 참조)

	피부 발진의 퍼짐의 정도	피부 발진의 상태	통증 정도	지배분절의 감각 이상
경증(mild)	지배분절의 1/4 이하	발진만 있음	일상생활에 지장없다. VAS 3/10 이하	정상-경도의 이상
중등증 (moderate)	지배분절의 1/4~3/4	발진과 수포가 혼재	일상생활에 지장이 있다. VAS 4-7/10	명백한 감각둔화 및 중등도의 이질통
중증 (severe)	지배분절의 3/4 이상 여러 부위로 퍼짐	괴사성 궤양 형성 및 피부 감염 동반	수면장애를 동반하는 일상생활이 불가능한 극심한 통증. VAS 7/10 이상	심한 감각과민, 이질통 또는 감각소실

키고 만성화시키는 역할을 하므로 교감신경 블록이 치료 효과를 나타낼 수 있다(4)(Lipton 1987; Winnie 1993).

3. 각 이환된 척추 신경분절의 신경절 블록 및 말초신경 블록

현재까지 보고된 임상 근거 자료는 거의 없지만 신경병증성 통증의 동물 모델에 의하여 밝혀진 통증의 기전 및 말초 신경에 국소마취제의 투여 후 감각과민과 이질통의 예방을 가져오는 결과에 근거를 두고 말초신경 블록 및 척추 후근 신경절 블록, 삼차 신경절 블록은 말초 및 중추의 감각을 방지하는 역할을 할 것으로 기대된다(Hardy, 2005: 4).

[3] 중증도에 따른 급성기 통증 환자의 중재적 치료

1. 경증 - 중증도의 일부

50세 이상이나 통증 경감이 불충분한 경우에는 입원치료를 고려하여 중증도에 준하여 치료한다.

1) 이환 부위가 두부, 안면, 경부, 어깨, 상지, 상흉부(T3 이상)

- ① 성상신경절 블록: 매일 통증이 경감될 때까지 시행이 권장된다.
- ② 경, 상흉부 경막외 블록: 성상신경절 블록으로 진통이 불충분한 경우에는 해당 영역의 경막외 블록을 주 2-5회 빈도로 통증이 경감될 때까지 시행하는 것이 권장된다.
- ③ 이환부 신경근 블록: 경막외 블록 및 성상신경절 블록으로 진통이 불충분할 때는 해당 신경근의 블록을 시행한다.
- ④ 이환영역의 말초지 감각신경지 블록
경막외 블록만으로 진통이 불충분한 경우 및 감각 둔화가 적으면서 이질통 및 감각과민이 심한 환자에서는 주 2-5회 빈도로 통증이 경감될 때까지 병행하는 것이 권장된다.

2) 이환지 부위가 체간부 - 하지

- ① 경막외 블록: 해당영역의 레벨에서 주 2-5회 빈도로 통증이 경감될 때까지 시행하는 것이 권장된다.
- ② 해당영역의 말초감각신경지 블록: 주 2-5회 빈도로 통증이 경감될 때까지 병행하는 것이 권장된다.
- ③ 해당 신경근 블록(국소마취제 + 스테로이드)

2. 중등증-중증례

60세 이상이나 면역력이 떨어지고 있는 경우에는 입원치료를 고려한다. 입원치료에서는 지속적 경막외 블록이 주가 된다. 통증의 정도, 감각이상

개선도 및 가피형성 여부 등을 감안하여 주입량과 주입 횟수를 증감한다. 포진 통증이 격심한 경우에는 국소마취제의 지속주입(0.5-4 ml/h)에 의한 지속적인 신경 블록이 유효하다. 입원기간의 목표는 2-4주간으로 통증이 지연되고 경구진통제로 진통이 불충분한 경우에는 장기 입원이 필요하다.

1) 이환부위가 두부, 안면, 경부, 어깨, 상지, 상흉부(T3 이상)

- ① 성상신경절 블록: 1일 1-2회의 빈도로 통증이 경감될 때까지 시행하는 것이 권장된다.
- ② 경부, 상흉부 지속적 경막외 블록: 지속적 경부 경막외 블록은 두부, 안면부 이환의 경우에도 유효하고 2-4주간을 목표로 시행한다. 진통이 불충분한 경우에는 국소마취제의 간헐적 주입과 더불어서 지속주입을 시행하고 또 신중하게 fentanyl (200-500 µg/d), morphine (1-5 mg/d) 이나 preservative free ketamine (25-100 mg/d) 등을 첨가해서 지속 주입한다.
- ③ 이환된 신경근 블록
심한 정도에 따라서 주 1-2회 시행하는 것이 권장된다. 스테로이드를 사용하는 경우에는 최소 1주일 간격을 두고 시행한다.
- ④ 이환 부위의 감각신경지 블록(삼차신경, 경신경, 상완신경총 등)
주 2-5회 빈도로 통증이 경감될 때까지 병행한다.

2) 이환지 부위가 체간부 - 하지

- ① 지속적 경막외 블록: 해당영역의 레벨에서 2-4주간을 목표로 시행한다. 진통이 불충분한 경우에는 국소마취제의 간헐적인 주입과 더불어서 지속 주입을 시행하고 또 신중하게 fentanyl (200-500 µg/d), morphine (1-5 mg/day)이나 preservative free ketamine (25-100 mg/d) 등을 첨가해서 지속 주입한다.
- ② 이환된 신경근 블록: 심한 정도에 따라서 주 1-2회 시행하는 것이 권장된다. 스테로이드를 사용하는 경우에는 최소 1주일 간격을 두고 시행한다.
- ③ 이환신경 영역의 감각신경지 블록: 주 2-4회 빈도로 통증이 경감될 때까지 병행하는 것이 권장된다.

B. 아급성기(발병 1개월 이상 6개월 미만)의 중재적 치료

신경의 염증이 지속되고 동시에 신경이 회복되고 있는 시기로 치료의 주

목적은 염증의 경감과 회복과정의 촉진에 있다. 통증 및 감각이상 정도 이면 외래 통원으로 이환부위에 따라서 성상신경절 블록 또는 경막외 블록을 주 2-3회 빈도로 통증이 경감될 때까지 시행하는 것이 권장된다. 통증 및 감각상이 중등도인 경우는 입원치료를 고려하고, 이환 부위에 따라서 가능한 매일 성상신경절 블록을 시행하고 지속적 경막외 블록을 시행하는 것이 권장된다. 더불어서 이환된 부위의 감각신경 블록이나 신경근 블록(국소마취제+스테로이드)을 통증이 경감될 때까지 병행한다. 호전이 불충분한 경우에는 해당영역의 교감신경 블록을 신경과괴제 또는 고주파열응고술도 고려한다.

C. PHN의 중재적 치료

TCA와 항경련제를 중심으로 한 약물요법이 주체가 되고 신경 블록은 보조적인 치료법이 되는 경우가 많다. 단지 국소마취제에 의한 신경 블록에 의해서 통증의 경감효과가 조금이라도 있는 경우에는 주 1회 정도의 빈도로 2-3개월간을 목표로 시행한다. 호전이 없으면 교감신경절과괴술(신경과괴제, 고주파 열응고술, 흉강경하 교감신경 절제술), 척수 자극기 삽입술, 말초신경 자극기 삽입술 또는 신경근에 박동성 고주파술이나 고주파 열응고술을 고려한다. PHN에 대한 신경 블록의 유효성에 대해서는 높은 평가를 인정하지 않는 보고가 많다. 즉 가능한 질병 발생 조기에 적극적인 치료에 의한 만성적인 통증의 예방이 중요하나, 개개인에 따라서 중추신경계의 감각 이후 유전자 발현에 이르는 비가역적인 신경계의 변화가 일어나는 시기가 다양하기 때문에 중재적 요법을 통하여 통증 경감을 경험하는 환자에서는 적극적으로 반복 시행하는 것이 추천된다(4)(Forrest 1978; Forrest 1980; Kikuchi 1999; Kim 2003; Dunteman 2002).

참 고 문 헌

- Acosta EP, Balfour HH Jr: Acyclovir for treatment of postherpetic neuralgia: efficacy and pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2771-4.
- Adour KK, Hilsinger RL Jr, Callan EJ: Facial paralysis and Bell's palsy: a protocol for differential diagnosis. *Am J Otol* 1985; 6(Suppl): 68-73.
- Adour KK, Ruboyianes JM, Von Doersten PG, Byl FM, Trent CS, Quesenberry CP Jr, et al: Bell's palsy treatment with acyclovir and prednisone compared with prednisone alone:

- a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 371-8.
- Allen D, Dunn L: Aciclovir or valaciclovir for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD001869.
- Alper BS, Lewis PR: Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia? *J Fam Pract* 2000; 49: 255-64.
- Amlie-Lefond C, Kleinschmidt-DeMasters BK, Mahalingam R, Davis LE, Gilden DH: The vasculopathy of varicella-zoster virus encephalitis. *Ann Neurol* 1995; 37: 784-90.
- Andrew D, Greenspan JD: Mechanical and heat sensitization of cutaneous nociceptors after peripheral inflammation in the rat. *J Neurophysiol* 1999; 82: 2649-56.
- Arani RB, Soong SJ, Weiss HL, Wood MJ, Fiddian PA, Gnann JW, et al: Phase specific analysis of herpes zoster associated pain data: a new statistical approach. *Stat Med* 2001; 20: 2429-39.
- Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al: EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153-69.
- Aygun N, Finelli DA, Rodgers MS, Rhodes RH: Multifocal varicella-zoster virus leukoencephalitis in a patient with AIDS: MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1897-9.
- Balfour HH Jr, Bean B, Laskin OL, Ambinder RF, Meyers JD, Wade JC, et al: Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1983; 308: 1448-53.
- Ballantyne JC, Mao J: Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 2003; 349: 1943-53.
- Barrett AP, Katelaris CH, Morris JG, Schifter M: Zoster sine herpette of the trigeminal nerve. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 173-5.
- Batisse D, Eliasiewicz M, Zazoun L, Baudrimont M, Pialoux G, Dupont B: Acute retinal necrosis in the course of AIDS: study of 26 cases. *AIDS* 1996; 10: 55-60.
- Belenky M, Devor M: Association of postganglionic sympathetic neurons with primary afferents in sympathetic-sensory co-cultures. *J Neurocytol* 1997; 26: 715-31.
- Berry JD, Petersen KL: A single dose of gabapentin reduces acute pain and allodynia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2005; 65: 444-7.
- Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ: Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1546-53.
- Bodsworth NJ, Boag F, Burdge D, Généreux M, Borleffs JC, Evans BA, et al: Evaluation of sorivudine (BV-araU) versus acyclovir in the treatment of acute localized herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected adults. The Multinational Sorivudine Study Group. *J Infect Dis* 1997; 176: 103-11.
- Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M: Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 104: 323-31.
- Bowsher D: Acute herpes zoster and postherpetic neuralgia: effects of acyclovir and

- outcome of treatment with amitriptyline. *Br J Gen Pract* 1992; 42: 244-6.
- Bowsher D: The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 327-31.
- Bowsher D: The lifetime occurrence of Herpes zoster and prevalence of post-herpetic neuralgia: A retrospective survey in an elderly population. *Eur J Pain* 1999; 3: 335-42.
- Breuer J, Whitley R: Varicella zoster virus: natural history and current therapies of varicella and herpes zoster. *Herpes* 2007; 14(Suppl 2): 25-9.
- Chen JJ, Gershon AA, Li ZS, Lungu O, Gershon MD: Latent and lytic infection of isolated guinea pig enteric ganglia by varicella zoster virus. *J Med Virol* 2003; 70: S71-8.
- Cervero F, Laird JM, Pozo MA: Selective changes of receptive field properties of spinal nociceptive neurons induced by noxious visceral stimulation in the cat. *Pain* 1992; 51: 335-42.
- Coen PG, Scott F, Leedham-Green M, Nia T, Jamil A, Johnson RW, et al: Predicting and preventing post-herpetic neuralgia: are current risk factors useful in clinical practice? *Eur J Pain* 2006; 10: 695-700.
- Cole NL, Grose C: Membrane fusion mediated by herpesvirus glycoproteins: the paradigm of varicella-zoster virus. *Rev Med Virol* 2003; 13: 207-22.
- Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen P: Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 449-58.
- Chung K, Yoon YW, Chung JM: Sprouting sympathetic fibers from synaptic varicosities in the dorsal root ganglion of the rat with neuropathic injury. *Brain Res* 1997; 751: 275-80.
- Dahl H, Marcoccia J, Linde A: Antigen detection: the method of choice in comparison with virus isolation and serology for laboratory diagnosis of herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 347-9.
- Dan K: Nerve block therapy and postherpetic neuralgia. *Crit Rev Phys Rehab Med* 1995; 7: 93-112.
- Davies PS, Galer BS: Review of lidocaine patch 5% studies in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2004; 64: 937-47.
- Decosterd I, Allchorne A, Woolf CJ: Progressive tactile hypersensitivity after a peripheral nerve crush: non-noxious mechanical stimulus-induced neuropathic pain. *Pain* 2002; 100: 155-62.
- Decroix J, Partsch H, Gonzalez R, Mobacken H, Goh CL, Walsh L, et al: Factors influencing pain outcome in herpes zoster: an observational study with valaciclovir. Valaciclovir International Zoster Assessment Group (VIZA). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 23-33.
- De Diego JI, Prim MP, De Sarria MJ, Madero R, Gavilan J: Idiopathic facial paralysis: a randomized, prospective, and controlled study using single-dose prednisone versus

- acyclovir three times daily. *Laryngoscope* 1998; 108: 573-5.
- De La Blanchardiere A, Rozenberg F, Caumes E, Picard O, Lionnet F, Livartowski J, et al: Neurological complications of varicella-zoster virus infection in adults with human immunodeficiency virus infection. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 263-9.
- Desmond RA, Weiss HL, Arani RB, Soong SJ, Wood MJ, Fiddian PA, et al. Clinical applications for change-point analysis of herpes zoster pain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 510-6.
- Devinsky O, Cho ES, Petit CK, Price RW: Herpes zoster myelitis. *Brain* 1991; 114: 1181-96.
- Dick IE, Brochu RM, Purohit Y, Kaczorowski GJ, Martin WJ, Priest BT: Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. *J Pain* 2007; 8:315-24.
- Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R: The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1605-9.
- Dubner R, Ruda MA: Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci* 1992; 15: 96-103.
- Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H: Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 63: 959-65.
- Dunteman E: Peripheral nerve stimulation for unremitting ophthalmic postherpetic neuralgia. *Neuromodulation*; 2002; 5: 32-7.
- Dureja GP, Bhalla AP: Multimodality regimen for the management of postherpetic neuralgia. *Pain Clin* 1992; 5: 15-9.
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al: Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003a; 60: 1524-34.
- Dworkin RH, Boon RJ, Griffin DR, Phung D: Postherpetic neuralgia: impact of famciclovir, age, rash severity and acute pain in herpes zoster patients. *J Infect Dis* 1998; 178: S76-80.
- Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, et al: Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003b; 60: 1274-83.
- Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al: Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007a; 44: S1-26.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007b; 132: 237-51.
- Dworkin RH: Prevention of postherpetic neuralgia. *Lancet* 1999; 353: 1636-7.
- Dworkin RH, Portenoy RK: Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain* 1996; 67:

241-51.

- Dworkin RH, Schmader KE: The epidemiology and natural history of herpes zoster and postherpetic neuralgia. In: Watson CPN, Gershon AA, 2nd ed. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. New York, Elsevier Press. 2001, pp 39-64.
- Dworkin RH, Schmader KE: Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. Clin Infect Dis 2003c; 36: 877-82.
- Easton HG: Zoster sine herpette causing acute trigeminal neuralgia. Lancet 1970; 2: 1065-6.
- Echevarria JM, Casas I, Martinez-Martin P: Infections of the nervous system caused by varicella-zoster virus: a review. Intervirology 1997; 40: 72-84.
- Edmunds WJ, Brisson M: The effect of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus. J Infect 2002; 44: 211-9.
- Eidelberg D, Sotrel A, Horoupian DS, Neumann PE, Pumarola-Sune T, Price RW: Thrombotic cerebral vasculopathy associated with herpes zoster. Ann Neurol 1986; 19: 7-14.
- Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB: Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005; 293: 3043-52.
- Engstrom RE Jr, Holland GN, Margolis TP, Muccioli C, Lindley JI, Belfort R Jr, et al: The progressive outer retinal necrosis syndrome: a variant of necrotizing herpetic retinopathy in patients with AIDS. Ophthalmology 1994; 101: 1488-502.
- Fields HL, Rowbotham M, Baron R: Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. Neurobiol Dis 1998; 5: 209-27.
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH: Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain 2005; 118: 289-305.
- Forrest JB: Management of chronic dorsal root pain with epidural steroid. Can Anaesth Soc J 1978; 25: 218-25.
- Forrest JB: The response to epidural steroid injections in chronic dorsal root pain. Can Anaesth Soc J 1980; 27: 40-6.
- Freyenhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M: Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. Pain 2005; 115: 254-63.
- Furuta Y, Fukuda S, Suzuki S, Takasu T, Inuyama Y, Nagashima K: Detection of varicella-zoster virus DNA in patients with acute peripheral facial palsy by the polymerase chain reaction, and its use for early diagnosis of zoster sine herpette. J Med Virol 1997; 52: 316-9.
- Furuta Y, Ohtani F, Kawabata H, Fukuda S, Bergstrom T: High prevalence of varicella-zoster virus reactivation in herpes simplex virus-seronegative patients with acute peripheral facial palsy. Clin Infect Dis 2000; 30: 529-33.
- Galer BS, Jensen MP, Ma T, Davies PS, Rowbotham MC: The lidocaine patch 5%

- effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of the neuropathic pain scale. *Clin J Pain* 2002; 18: 297-301.
- Galluzzi KE: Management strategies for herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Am Osteopath Assoc* 2007; 107: S8-13.
- Gilbert SC: Bell's palsy and herpes viruses. *Herpes* 2002; 9: 70-3.
- Gilden DH, Beinlich BR, Rubinstien EM, Stommel E, Swenson R, Rubinstein D, et al: Varicella-zoster virus myelitis: an expanding spectrum. *Neurology* 1994a; 44: 1818-23.
- Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R: VZV vasculopathy and postherpetic neuralgia: progress and perspective on antiviral therapy. *Neurology* 2005; 64: 21-5.
- 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.
- Gilden DH, Wright RR, Schneck SA, Gwaltney JM Jr, Mahalingam R: Zoster sine herpette, a clinical variant. *Ann Neurol* 1994b; 35: 530-3.
- Gilon I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-34.
- Gnann JW Jr, Crumacker CS, Lalezari JP, Smith JA, Tyring SK, Baum KF, et al: Sorivudine versus acyclovir for treatment of dermatomal herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: results from a randomized, controlled clinical trial. Collaborative Antiviral Study Group/AIDS Clinical Trials Group, Herpes Zoster Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1139-45.
- Gnann JW Jr: Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J Infect Dis* 2002a; 186: S91-8.
- Gnann JW Jr, Whitley RJ: Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002b; 347: 340-6.
- Gottrup H, Hansen PO, Arendt-Nielsen L, Jensen TS: Differential effects of systemically administered ketamine and lidocaine on dynamic and static hyperalgesia induced by intradermal capsaicin in humans. *Br J Anaesth* 2000; 84: 155-62.
- Grant AD, Fox JD, Brink NS, Miller RF: Detection of varicella-zoster virus DNA using the polymerase chain reaction in an immunocompromised patient with transverse myelitis secondary to herpes zoster. *Genitourin Med* 1993; 69: 273-5.
- Grogan PM, Gronseth GS: Practice parameter: Steroids, acyclovir, and surgery for Bell's palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 830-6.
- Grose C, Bonthius D, Afifi AK: Chickenpox and the geniculate ganglion: facial nerve palsy, Ramsay Hunt syndrome and acyclovir treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 615-7.
- Gross G, Schofer H, Wassilew S, Friese K, Timm A, Guthoff R, et al: Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). *J Clin Virol* 2003; 26: 277-89.

- Guess HA, Broughton DD, Melton LJ 3rd, Kurland LT: Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics* 1985; 76: 512-7.
- Haanpaa M, Dastidar P, Weinberg A, Levin M, Miettinen A, Lapinlampi A, et al. CSF and MRI findings in patients with acute herpes zoster. *Neurology* 1998; 51: 1405-11.
- Haanpaa M, Hakkinen V, Nurmikko T: Motor involvement in acute herpes zoster. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1433-8.
- Haanpaa M, Laippala P, Nurmikko T: Allodynia and pinprick hypesthesia in acute herpes zoster, and the development of postherpetic neuralgia. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 50-8.
- Hardy D: Relief of pain in acute herpes zoster by nerve blocks and possible prevention of post-herpetic neuralgia. *Can J Anaesth* 2005; 52: 186-90.
- 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.
- Harding SP: Management of ophthalmic zoster. *J Med Virol* 1993; Suppl 1: 97-101.
- Head H, Campbell AW, Kennedy PG: The pathology of Herpes Zoster and its bearing on sensory localization. *Rev Med Virol* 1997; 7: 131-43.
- Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, Sigurdsson JA: Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ* 2000; 321: 794-6.
- Heller HM, Carnevale NT, Steigbigel RT: Varicella zoster virus transverse myelitis without cutaneous rash. *Am J Med* 1990; 88: 550-1.
- Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS: Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med* 2005; 2: e164.
- Higa K, Hori K, Harasawa I, Hirata K, Dan K: High thoracic epidural block relieves acute herpetic pain involving the trigeminal and cervical regions: comparison with effects of stellate ganglion block. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 25-9.
- Holland NJ, Weiner GM: Recent developments in Bell's palsy. *BMJ* 2004; 329: 553-7.
- Hope-Simpson RE: The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965; 58: 9-20.
- Hughes BA, Kimmel DW, Aksamit AJ: Herpes zoster-associated meningoencephalitis in patients with systemic cancer. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 652-5.
- Hwang YM, Lee BI, Chung JW, Ahn JH, Kim KW, Kim DI: A case of herpes zoster myelitis: positive magnetic resonance imaging finding. *Eur Neurol* 1991; 31: 164-7.
- Hwang SM, Kang YC, Lee YB, Yoon KB, Ahn SK, Choi EH: The effects of epidural blockade on the acute pain in herpes zoster. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1359-64
- Jackson JL, Gibbons R, Meyer G, Inouye L: The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 909-12.

- Jemsek J, Greenberg SB, Taber L, Harvey D, Gershon A, Couch RB. Herpes zoster-associated encephalitis: clinicopathologic report of 12 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 81-97.
- Ji RR, Befort K, Brenner GJ, Woolf CJ: ERK MAP kinase activation in superficial spinal cord neurons induces prodynorphine and NK-1 upregulation and contributes to persistent inflammatory pain hypersensitivity. *J Neurosci* 2002; 22: 478-85.
- Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ: Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 2003; 26: 696-705.
- Johnson RW. Zoster-associated pain: what is known, who is at risk and how can it be managed? *Herpes* 2007; 14: 30-4.
- Jude E, Chakraborty A: Images in clinical medicine. Left sixth cranial nerve palsy with herpes zoster ophthalmicus. *N Engl J Med* 2005; 353: e14.
- Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH: Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004; 62: 1545-51.
- Kalman CM, Laskin OL: Herpes zoster and zosteriform herpes simplex virus infections in immunocompetent adults. *Am J Med* 1986; 81: 775-8.
- Kashiwase M, Sata T, Yamauchi Y, Minoda H, Usui N, Iwasaki T, et al: Progressive outer retinal necrosis caused by herpes simplex virus type 1 in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology* 2000; 107: 790-4.
- Katusic SK, Beard CM, Wiederholt WC, Bergstralh EJ, Kurland LT: Incidence, clinical features and prognosis in Bell's palsy, Rochester, Minnesota 1968-1982. *Ann Neurol* 1986; 20: 622-7.
- Kajander KC, Bennett GJ: Onset of a painful peripheral neuropathy in rat: a partial and differential deafferentation and spontaneous discharge in $A\beta$ and $A\delta$ primary afferent neurons. *J Neurophysiol* 1992; 68: 734-44.
- Katz EJ, Gold MS: Inflammatory hyperalgesia: a role for the C-fiber sensory neuron cell body? *J Pain* 2006; 7: 170-8.
- Kikuchi A, Kotani N, Sato T, Takamura K, Sakai I, Matsuki A: Comparative therapeutic evaluation of intrathecal versus epidural methylprednisolone for long-term analgesia in patients with intractable postherpetic neuralgia. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 287-93.
- Kim JO, Lee MK, Kim JS, Kim DJ: Spinal cord stimulation for intractable postherpetic neuralgia. *J Korean Neurosurg Soc* 2003; 34: 366-8.
- Klein NP, Holmes TH, Sharp MA, Heineman TC, Schleiss MR, Bernstein DI, et al: Variability and gender differences in memory T cell immunity to varicella-zoster virus in healthy adults. *Vaccine* 2006; 24: 5913-8.
- Kleinschmidt-DeMasters BK, Amlie-Lefond C, Gilden DH: The patterns of varicella zoster virus encephalitis. *Hum Pathol* 1996; 27: 927-38.
- Kochar DK, Garg P, Bumb RA, Kochar SK, Mehta RD, Beniwal R, et al: Divalproex sodium in the management of post-herpetic neuralgia: a randomized double-blind

- placebo-controlled study. *QJM* 2005; 98: 29-34.
- Koltzenburg M, Lundberg LE, Torebjork HE: Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. *Pain* 1992; 51: 207-19.
- Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H, Kimura F, Muraoka M, Yodono M, et al: Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1514-9.
- Ku CC, Besser J, Abendroth A, Grose C, Arvin AM: Varicella-Zoster virus pathogenesis and immunobiology: new concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model. *J Virol* 2005; 79: 2651-8.
- Ku CC, Padilla JA, Grose C, Butcher EC, Arvin AM. Tropism of varicella-zoster virus for human tonsillar CD4(+) T lymphocytes that express activation, memory, and skin homing markers. *J Virol* 2002; 76: 11425-33.
- Ku CC, Zerboni L, Ito H, Graham BS, Wallace M, Arvin AM: Varicella-zoster virus transfer to skin by T Cells and modulation of viral replication by epidermal cell interferon-alpha. *J Exp Med* 2004; 200: 917-25.
- Kuraishi Y, Takasaki I, Nojima H, Shiraki K, Takahata H: Effects of the suppression of acute herpetic pain by gabapentin and amitriptyline on the incidence of delayed postherpetic pain in mice. *Life Sci* 2004; 74: 2619-26.
- Kurokawa I, Kumano K, Murakawa K. Clinical correlates of prolonged pain in Japanese patients with acute herpes zoster. *J Int Med Res* 2002; 30: 56-65.
- Liddell K: Letter: Post-herpetic pruritus. *Br Med J* 1974; 4: 165.
- Ljungman P, Lonnqvist B, Ringden O, Skinhoj P, Gahrton G: A randomized trial of oral versus intravenous acyclovir for treatment of herpes zoster in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 613-5.
- Lipton JR, Harding SP, Wells JC: The effect of early stellate ganglion block on postherpetic neuralgia in herpes zoster ophthalmicus. *Pain Clin* 1987; 1: 247-51.
- Liu CN, Michaelis M, Amir R, Devor M: Spinal nerve injury enhances subthreshold membrane potential oscillations in DRG neurons: relation to neuropathic pain. *J Neurophysiol* 2000a; 84: 205-15.
- Liu CN, Wall PD, Ben-Dor E, Michaelis M, Amir R, Devor M: Tactile allodynia in the absence of C-fiber activation: altered firing properties of DRG neurons following spinal nerve injury. *Pain* 2000b; 85: 503-21.
- Ma QP, Woolf CJ: Progressive tactile hypersensitivity: an inflammation-induced incremental increase in the excitability of the spinal cord. *Pain* 1996; 67: 97-106.
- Manabe H, Dan K, Higa K: Continuous epidural infusion of local anesthetics and shorter duration of acute zoster-associated pain. *Clin J Pain* 1995; 11: 220-8.
- Manfredi PL: Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1052-3.
- Manian FA, Kindred M, Fulling KH: Chronic varicella-zoster virus myelitis without cutaneous

- eruption in a patient with AIDS: report of a fatal case. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 986-8.
- Mao J, Chen LL: Systemic lidocaine for neuropathic pain relief. *Pain* 2000; 87: 7-17
- Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuay HJ: Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004; 328: 991.
- McKendrick MW, Care CC, Kudesia G, Bates CJ, Oxley MK, Eley A: Is VZV reactivation a common cause of unexplained unilateral pain? Results of a prospective study of 57 patients. *J Infect* 1999; 39: 209-12.
- McKendrick MW, Wood MJ: Acyclovir and post-herpetic neuralgia. Two other participating study centres report different results. *BMJ* 1995; 310: 1005.
- McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217-27.
- Meister W, Neiss A, Gross G, Doerr HW, Höbel W, Malin JP, et al: A prognostic score for postherpetic neuralgia in ambulatory patients. *Infection* 1998; 26: 359-63.
- Meyers JD, Wade JC, Shepp DH, Newton B: Acyclovir treatment of varicella-zoster virus infection in the compromised host. *Transplantation* 1984; 37: 571-4.
- Moorthy RS, Weinberg DV, Teich SA, Berger BB, Mintum JT, Kumar S, et al: Management of varicella zoster virus retinitis in AIDS. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 189-94.
- Morgan M, Moffat M, Ritchie L, Collacott I, Brown T: Is Bell's palsy a reactivation of varicella zoster virus? *J Infect* 1995; 30: 29-36.
- Moriuchi H, Rodriguez W: Role of varicella-zoster virus in stroke syndromes. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 648-53.
- Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, et al: Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage* 2007; 12: 13-21.
- Mullooly JP, Riedlinger K, Chun C, Weinmann S, Houston H: Incidence of herpes zoster, 1997-2002. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 245-53.
- Murakami S, Hato N, Horiuchi J, Honda N, Gyo K, Yanagihara N: Treatment of Ramsay Hunt syndrome with acyclovir-prednisone: significance of early diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1997; 41: 353-7.
- Murakami S, Honda N, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Hato N, Gyo K: Rapid diagnosis of varicella zoster virus infection in acute facial palsy. *Neurology* 1998; 51: 1202-5.
- Nahass GT, Goldstein BA, Zhu WY, Serfling U, Penneys NS, Leonardi CL: Comparison of Tzanck smear, viral culture, and DNA diagnostic methods in detection of herpes simplex and varicella-zoster infection. *JAMA* 1992; 268: 2541-4.
- Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T, Hazen E, Kennedy WR: Topical capsaicin in humans: Parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. *Pain* 1999; 81: 135-45.
- Nurmikko T, Bowsher D: Somatosensory findings in postherpetic neuralgia. *J Neurol*

- Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 135-41.
- Oaklander AL, Bowsher D, Galer B, Haanpaa M, Jensen MP: Herpes zoster itch: preliminary epidemiologic data. *J Pain* 2003; 4: 338-43.
- Oaklander AL, Cohen SP, Raju SV: Intractable postherpetic itch and cutaneous deafferentation after facial shingles. *Pain* 2002; 96: 9-12.
- Oaklander AL, Romans K, Horasek S, Stocks A, Hauer P, Meyer RA: Unilateral postherpetic neuralgia is associated with bilateral sensory neuron damage. *Ann Neurol* 1998; 44: 789-95.
- Ormerod LD, Larkin JA, Margo CA, Pavan PR, Menosky MM, Haight DO, et al: Rapidly progressive herpetic retinal necrosis: a blinding disease characteristic of advanced AIDS. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 34-45.
- Osaki Y, Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T, Doi Y: Polyneuritis cranialis due to varicella-zoster virus in the absence of rash. *Neurology* 1995; 45: 2293.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271-84.
- Pasqualucci A, Pasqualucci V, Galla F, De Angelis V, Marzocchi V, Colussi R, et al: Prevention of post-herpetic neuralgia: acyclovir and prednisolone versus epidural local anesthetic and methylprednisolone. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 910-8.
- Pavan-Langston D: Viral disease of the ocular anterior segment: basic science and clinical disease. In: *The Cornea*. 4th ed. Edited by Foster S, Azar D, Dohlman C: Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005: pp 297-397.
- Perkins HM, Hanlon PR: Epidural injection of local anesthetic and steroids for relief of pain secondary to herpes zoster. *Arch Surg* 1978; 113: 253-4.
- Petersen KL, Fields HL, Brennum J, Sandroni P, Rowbotham MC: Capsaicin evoked pain and allodynia in post-herpetic neuralgia. *Pain* 2000; 88: 125-33.
- Petursson G, Helgason S, Gudmundsson S, Sigurdsson JA: Herpes zoster in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 905-8.
- Piercy J: Bell's palsy. *BMJ* 2005; 330: 1374.
- Poscher ME: Successful treatment of varicella zoster virus meningoencephalitis in patients with AIDS: report of 4 cases and review. *AIDS* 1994; 8: 1115-7.
- Quan D, Hammack BN, Kittelson J, Gilden DH: Improvement of postherpetic neuralgia after treatment with intravenous acyclovir followed by oral valacyclovir. *Arch Neurol* 2006; 63: 940-2.
- Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurland LT, Chu CP, Pery HO: Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine(Baltimore)* 1982; 61: 310-6.
- Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, et al: Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002; 59: 1015-21.

- Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT: Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 234-41.
- Reiff-Eldridge R, Heffner CR, Ephross SA, Tennis PS, White AD, Andrews EB: Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 159-63.
- Reshef E, Greenberg SB, Jankovic J: Herpes zoster ophthalmicus followed by contralateral hemiparesis: report of two cases and review of literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 122-7.
- Rice AS, Maton S: Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001; 94: 215-24.
- Robillard RB, Hilsinger RL Jr, Adour KK: Ramsay Hunt facial paralysis: clinical analyses of 185 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 95: 292-7.
- Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT Jr, Pollock BG, et al: Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279: 287-91.
- Rowbotham MC, Baron R, Petersen KL, Fields HL: Spectrum of pain mechanisms contributing to PHN. In: Watson CPN, Gershon AA, eds. *Herpes zoster and postherpetic neuralgia*. 2nd ed. New York, Elsevier Press. 2001, pp183-95.
- Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS: Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain* 1996a; 65: 39-44.
- 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.
- Rowbotham MC, Reisner LA, Davies PS, Fields HL: Treatment response in antidepressant-naive postherpetic neuralgia patients: Double-blind, randomized trial. *J Pain* 2005; 6: 741-6.
- Rowbotham MC, Yosipovitch G, Connolly MK, Finlay D, Forde G, Fields HL: Cutaneous innervation density in the allodynic form of postherpetic neuralgia. *Neurobiol Dis* 1996b; 3: 205-14.
- Rowbotham MC, Young JP Jr, Sharma U: Pregabalin significantly reduces neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia by day 3 of treatment. In: *Program and abstracts of Neuropathic Pain: Changing Paradigms in Diagnosis and Treatment (Madrid)*. Seattle: International Association for the Study of Pain Neuropathic Pain Special Interest Group, 2004, p 48.
- Rubben A, Baron JM, Grussendorf-Conen EI: Routine detection of herpes simplex virus and varicella zoster virus by polymerase chain reaction reveals that initial herpes zoster is frequently misdiagnosed as herpes simplex. *Br J Dermatol* 1997; 137: 259-61.
- Sabatowski R, Ga'ivez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, et al: Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with

- postherpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35.
- Salinas RA, Alvarez G, Ferreira J: Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD001942.
- Schmader K, George LK, Burchett BM, Pieper CF, Hamilton JD: Racial differences in the occurrence of herpes zoster. *J Infect Dis* 1995; 171: 701-4.
- Schmader K: Herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Clin Geriatr Med* 2007; 23: 615-32.
- Serota FT, Starr SE, Bryan CK, Koch PA, Plotkin SA, August CS: Acyclovir treatment of herpes zoster infections. Use in children undergoing bone marrow transplantation. *JAMA* 1982; 247: 2132-5.
- Severson EA, Baratz KH, Hodge DO, Burke JP: Herpes zoster ophthalmicus in Olmsted county, Minnesota: have systemic antivirals made a difference? *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 386-90.
- Shaikh S, Ta CN: Evaluation and management of herpes zoster ophthalmicus. *Am Fam Physician* 2002; 66: 1723-30.
- Shepp DH, Dandliker PS, Meyers JD: Treatment of varicella-zoster virus infection in severely immunocompromised patients. A randomized comparison of acyclovir and vidarabine. *N Engl J Med* 1986; 314: 208-12.
- Sindrup SH, Jensen TS: Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389-400.
- Söltz-Szöts J, Tyring S, Andersen PL, Lucht RF, McKendrick MW, Diaz Perez JL, et al: A randomized controlled trial of acyclovir versus netivudine for treatment of herpes zoster. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 549-56.
- Stjernquist-Desatnik A, Skoog E, Aurelius E: Detection of herpes simplex and varicella-zoster viruses in patients with Bell's palsy by the polymerase chain reaction technique. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115: 306-11.
- Surman OS, Flynn T, Schooley RT, Baer L, Parker S, Hirsch MS, et al: A double-blind, placebo-controlled study of oral acyclovir in postherpetic neuralgia. *Psychosomatics* 1990; 31: 287-92.
- Sweeney CJ, Gilden DH: Ramsay Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:149-54.
- Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, Cunningham A, Marley J, Heng M, et al: Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group. *Ann Intern Med* 1995; 123: 89-96.
- Tyring S, Belanger R, Bezwoda W, Ljungman P, Boon R, Saltzman RL: A randomized, double-blind trial of famciclovir versus acyclovir for the treatment of localized dermatomal herpes zoster in immunocompromised patients. *Cancer Invest* 2001; 19:13-22.

- Tyring SK, Beutner KR, Tucker BA, Anderson WC, Crooks RJ: Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med* 2000; 9: 863-9.
- Verghese A, Sugar AM: Herpes zoster ophthalmicus and granulomatous angiitis: An ill-appreciated cause of stroke. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 309-12.
- Volmink J, Lancaster T, Gray S, Silagy C: Treatments for postherpetic neuralgia--a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 1996; 13: 84-91.
- Volpi A: Severe complications of herpes zoster. *Herpes* 2007;14:35-9.
- Walton RC, Reed KL. Herpes zoster ophthalmicus following bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 1317-20.
- Wasner G, Kleinert A, Binder A, Schattschneider J, Baron R: Postherpetic neuralgia: Topical lidocaine is effective in nociceptor-deprived skin. *J Neurol* 2005; 252: 677-86.
- Wassilew SW: Brivudin compared with famciclovir in the treatment of herpes zoster: effects in acute disease and chronic pain in immunocompetent patients. A randomized, double-blind, multinational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 47-55.
- Wassilew SW, Wutzler P: Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomized, double-blind, multicentered study. *Antiviral Res* 2003; 59:49-56.
- Watson CP: A new treatment for postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1563-5.
- Watson CP, Babul N: Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-41.
- Watson CP, Deck JH, Morshead C, Van der Kooy D, Evans RJ: Post-herpetic neuralgia: further post-mortem studies of cases with and without pain. *Pain* 1991; 44: 105-17.
- Watson CP, Tyler KL, Bickers DR, Millikan LE, Smith S, Coleman E: A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther* 1993; 15: 510-26.
- Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW Jr, Tyring S, Mertz GJ, Pappas PG, et al: Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 376-83.
- Whitley RJ, Weiss HL, Soong SJ, Gnann JW: Herpes zoster: risk categories for persistent pain. *J Infect Dis* 1999; 179: 9-15.
- Winnie AP, Hartwell PW: Relationship between time of treatment of acute herpes zoster with sympathetic blockade and prevention of post-herpetic neuralgia: Clinical support for a new theory of mechanism by which sympathetic blockade provides therapeutic benefit. *Reg Anesth* 1993; 18: 277-82
- 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.

- Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong SJ, Whitley RJ: Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 341-7.
- Wood MJ, Shukla S, Fiddian AP, Crooks RJ: Treatment of acute herpes zoster: effect of early (<48 h) versus late (48-72 h) therapy with acyclovir and valaciclovir on prolonged pain. *J Infect Dis* 1998; 178: S81-4.
- Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE: Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992; 355: 75-8.
- Woolf CJ: Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004; 140: 441-51.
- Wu CL, Raja SN: An update on the treatment of postherpetic neuralgia. *J Pain* 2008; 9: S19-30.
- Wutzler P, De Clercq E, Wutke K, Farber I: Oral brivudin vs. intravenous acyclovir in the treatment of herpes zoster in immunocompromised patients: a randomized double-blind trial. *J Med Virol* 1995; 46: 252-7.
- Yih WK, Brooks DR, Lett SM, Jumaan AO, Zhang Z, Clements KM, et al: 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.
- Zaal MJ, Volker-Dieben HJ, D'Amato J: Prognostic value of Hutchinson's sign in acute herpes zoster ophthalmicus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241: 187-91.