원 저

대상포진의 중추신경계 침범에 관련된 요인

추인성 김만영 정지연 허 욱 김진호 김후원

조선대학교 의학전문대학원 신경과학교실

Determinants of Central Nervous System Involvement in Herpes Zoster

In Sung Choo, MD, Man Young Kim, MD, Ji Yeon Chung, MD, Uk Hur, MD, Jin Ho Kim, MD, Hoo Won Kim, MD

Department of Neurology, Chosun University School of Medicine, Gwangju, Korea

Background: Herpes zoster is a viral disease characterized by a painful skin rash with blisters in a limited area on one side of the body, often in a stripe. Central nervous system(CNS) involvements are uncommon complications of herpes zoster. The exact mechanism and risk factors are still unknown.

Methods: We retrospectively reviewed the clinical data of patients who was admitted at our hospital due to herpes zoster from 2003 to 2013. The patients under age 15, herpes zoster infection without skin lesions, and cases not confirmed by a dermatologist were excluded. CNS involvements are defined as meningitis, encephalitis, single or multiple cranial neuropathies and all cases were evaluated with brain magnetic resonance imaging, spinal tapping, serological tests and confirmed by a neurologist. We compared the herpes zoster patients with CNS involvement to those without CNS involvement. Age, sex, body mass index, associated chronic medical illnesses, site and extent of skin lesion and development of post herpetic neuralgia were compared between two groups.

Results: Total 1,131 subjects (male 460, female 671) were recruited. A group with CNS involvement was 91(8.04%). Sex, body mass index, associated chronic medical illnesses, extent of skin lesion were not different between two groups. A group with CNS involvement showed younger age(p<0.01), more facial and cervical skin lesions(p<0.01), lesser development of post herpetic neuralgia(p=0.048).

Conclusions: CNS involvement is not a rare complication of herpes zoster and more frequent in patients with younger age and faciocervical zoster.

J Korean Neurol Assoc 33(1):13-17, 2015

Key Words: Herpes zoster, CNS involvement, Post herpetic neuralgia

서 론

대상포진은 바리셀라조스터바이러스(varicella zoster virus; 수두대상포진 바이러스, 이하 대상포진바이러스)에 의해서 유발되는 피부질환으로 심한 통증을 동반하는 상당히 흔한 질환이다.[1] 면역력의 약화로 인해 잠복된 바이러스가 재활성화되면서 나타나는 것으로 알려져 있다.[2,3] 이 질환이 신경학적으로 중요한 것은 신경계 합병증이 동반된다는 점이다.[4-6] 그 대표적인 것이 대상포진후신경통(postherpetic neuralgia)으로 환자는 대상포진 이후에 수 년 이상 심한 통증 때문에 약물, 비약물적 치료를 받아야 한다.[7] 뇌막염이나 뇌염, 람세이헌트증후군(Ramsay Hunt Syndrome)과 같이 중추신경계를 침범하기도 하며,[8,9] 드물게는 혈관염을 동반하여 뇌졸중이 생기거나 척수염을 보이는 증례들도 보고되었다.[5,6]

그러나 이런 신경계 합병증의 발생률 및 위험인자에 대한 연구는 거의 없다. 이에 본 저자들은 피부발진을 보여 입원 치료를 했던 대상포진 환자들을 후향적으로 분석하여 신경계 합병증에 대해 미치는 영향을 분석해 보고자 하였다.

Received December 9, 2014 **Revised** January 5, 2015
Accepted January 5, 2015

Address for correspondence: Hoo Won Kim, MD
Department of Neurology, Chosun University School of Medicine, 365 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 501-717, Korea
Tel : +82-62-220-3128 Fax : +82-62-232-7587
E-mail : hoowon@Chosun.ac.kr

대상과 방법

1. 대상

2003년 1월 1일부터 2013년 12월 31일까지 대상포진을 주진단으로 조선대학교 병원에 입원하였던 환자들을 대상으로 하였다. 대상포진이 성인에서 대상포진바이러스가 재활성화된 것으로 생각하여 15세 이하의 소아청소년은 대상에서 임의로 제외하였다. 피부병변의 위치에 대한 기술이 잘 되어 있지 않거나 피부과 전문의의 진단이 이루어지지 않았던 환자도 제외하였다. 피부병변이 나타나지 않고 혈청검사로 대상포진바이러스 중합효소연쇄 반응(polymerase chain reaction)이나 항체가 양성으로 나타나 진단된 중추신경계 질환도 제외하였다. 중추신경계 감염의 구분은 뇌수막염, 뇌염, 뇌신경염증과 기타로 나누었다. 뇌척수액검사에서 염증세포의 증가와 두통, 발열, 구토 등의 뇌막증상을 보인 경우를 뇌수막염으로 진단하였고, 의식장애나 발작, 국소이상 증상을 보이고 뇌척수액검사 이상을 동반하면 뇌염으로, 대상포진에 합당한 피부발진을 동반하고 나타난 얼굴마비, 안진과 현훈, 구음장애나 삼킴곤란 등을 보이면 단발 또는 다발성 뇌신경마비로 진단하였다. 뇌신경마비와 뇌수막염이 동반된 경우는 임의로 뇌신경마비 군으로 포함시켰다. 신경학적 증상에 대한 신경과 전문의의 평가가 되어 있지 않거나 뇌자기공명영상(magnetic resonance imaging)과 뇌척수액검사가 되어 있지 않으면 대상에서 제외하였다. 뇌졸중이나 척수염은 피부발진 이후에 증상이 나타나고 면역혈청검사에서 확인이 되는 경우에만 대상에 포함하였다. 포진후신경통은 중추신경계 침범증상보다는 대상포진후 합병증으로 구분하였다.

2. 방법

대상포진으로 입원한 환자에서 중추신경계질환이 동반된 환자의 비율을 확인하여 유병률 조사를 하였다. 각 중추신경계 질환의 종류와 그 비율을 확인하고 피부병변의 발생시기와 증상의 발생시기의 차이를 알아보고 중추신경계 질환들 사이에 차이가 있는지 알아보았다.

대상포진을 환자를 중추신경계 증상이 나타난 군과 나타나지 않은 군으로 나누어 여러 임상적인 소견들을 비교하였다. 임상적 요인들은 나이, 성별, 키, 몸무게, 체질량지수, 기저질환의 유무, 피부병변의 위치, 피부병변의 크기, 포진후신경통의 유무 등으로 하였다. 저체중과의 관련성을 알아보기 위해 신체질량지수 18.5 이하를 저체중으로 정의하였다.

기저질환은 면역저하의 기준을 명확히 하기 어려워 계속적으로 투약하고 일상생활에 지장을 초래할 수 있는 만성질환을 대상으로 하여 치료받고 있는 당뇨병, 심부전증과 심근경색증, 폐결핵과 만성폐쇄성호흡기질환, 간경화와 만성간염, 뇌경색과 치매, 하반신마비, 만성신부전, 만성알코올중독증 그리고 모든 종류의 종양성 질환을 포함하였다.

피부병변의 위치는 머리에서 가장 가까운 곳을 기준으로 안면부, 경부, 흉부, 요부, 미부로 구분하였고 병변의 크기는 안면부는 삼차신경 2분절 이하, 척수의 경우는 3개 피부분절 이하의 병변을 보인 경우는 국한된(localized) 병변, 이를 초과할 때는 확장된(extensive) 병변으로 구분하였다.

포진후신경통의 진단은 퇴원 이후 1개월 이상 지나서 통증치료를 1개월 이상 지속적으로 받았던 경우로 정하였다.

Table 1. Comparison between zoster with and without CNS involvement

	Zoster without CNS involvement	Zoster with CNS involvement	*p*-value
Number	1,040	91	
Age	61.3±15.8	57.4±19.2	0.02
Sex (% of female)	60.1	50.5	0.05
BMI	23.5±3.4	22.9±3.3	0.20
Low body weight (%, BMI<18.5)	6.2	4.3	0.37
Underlying chronic illness (%)	31.0	24.2	0.11
Associated with neoplasm (%)	7.1	2.2	0.80
Facial skin lesion	24.8	38.5	<0.01
Cervical skin lesion	17.1	36.3	<0.01
Thoracic skin lesion	42.9	17.6	<0.01
Lumbar skin lesion	9.2	6.6	0.57
Sacral skin lesion	6.0	1.0	0.06
Extent of skin lesion (%, extensive zoster)	8.3	7.7	1.00
Postherpeticneuralgia (%)	18.1	9.9	0.48

CNS; central nervous system, BMI; body mass index.

3. 자료 분석 방법

SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 두 군의 차이를 독립 *t*-test와 χ^2test로 분석하였고 여러 인자들 중 중추신경계 질환과 동반된 독립적 요소를 확인하기 위해서 로지스틱 회귀분석을 실시하였다.

결 과

총 1,131명이 등록되었다. 그중 남자는 462명, 여자는 672명이었다. 중추신경계가 침범된 경우는 뇌수막염 44명, 뇌신경마비 42명, 뇌수막염과 뇌신경마비가 동반된 경우 3명, 뇌염 5명으로 총 91명(8.04%)이었다. 전체 대상포진 환자의 평균나이는 61.3±15.8이었고 뇌수막염 환자는 54.7±20.4, 뇌신경마비는 58.1±17.4, 뇌염은 74.6±20.0으로 뇌수막염과 뇌신경마비는 더 낮은 연령에서, 뇌염은 더 높은 연령에서 호발하는 것으로 나타났다(Table 1).

중추신경계 질환의 발생 시기는 피부병변이 처음 나타난 시점 11일 전에서 25일 후까지 매우 다양했는데 총 94명 중 7명이 피부병변 이전에 증상이 나타났다. 평균 시기는 3.3±4.2일이었다.

뇌신경마비는 안면신경 단일마비가 30명, 동안신경, 전정와우신경, 설인신경, 미주신경 등 다발성 뇌신경마비를 보인 경우가 15명이었다(Table 2).

중추신경계 질환 동반 군과 동반하지 않은 군을 비교하여 보았을 때 성별, 키, 몸무게, 신체질량지수, 저체중 비율, 만성질환 동반여부, 종양성 질환의 동반여부, 피부병변의 크기는 서로 차이가 없었다. 나이는 적을수록, 피부병변의 위치는 안면부나 경부에 있을 경우에 중추신경계질환 동반이 많았고, 포진후신경통은 중추신경계 질환 동반환자에서 더 적게 나타났다(Table 1).

다양한 인자들 중 독립적으로 중추신경계 질병 발생에 통계적 의미가 있는 것으로 나타난 것은 나이와 피부병변 위치, 포진 후 신경통 발생률이었다(Table 3). 그러나 총 5명의 뇌염 환자들을 보면, 수가 적어서 통계적 의미를 찾기는 어렵지만 평균 나이가 74.6세로 많고, 동반질환도 5명 중 3명(60%)으로 다른 군에서의 30% 이하의 비율에 비해 높은 경향을 보였으며, 포진후신경통은 5명 중 4명으로 나타나 뇌수막염이나 뇌신경마비와는 다른 양상을 보였다.

고 찰

대상포진바이러스는 인체에 병을 일으키는 8종의 헤르페스바이러스 군 중의 하나로 인체 헤르페스바이러스 타입 3으로

Table 2. Comparison among CNS involvement groups

	Cranial nerve palsy	Meningitis	Encephalitis
Number	42	44	5
Age	58.1±17.4	54.7±20.4	74.6±20.0
Sex (% of female)	47.6	52.3	60.0
BMI (kg/m^2)	22.8±3.4	22.9±3.3	25.0±1.3
Low body weight (%, BMI<18.5)	3.7	5.0	0.0
Underlying chronic illness (%)	19.0	25.0	60.0
Facial skin lesion (%)	35.7	40.9	40.0
Cervical skin lesion (%)	59.5	18.2	0.0
Thoracic skin lesion (%)	4.8	29.5	20.0
Lumbar skin lesion (%)	0.0	9.1	40.0
Sacral skin lesion (%)	0.0	2.3	0.0
Extent of skin lesion (% extensive zoster)	4.8	9.1	20.0
Post herpetic neuralgia (%)	9.5	11.4	0.0
Interval between skin lesion and onset of CNS symptoms (days)	2.9±3.6	2.9±3.4	9.0±9.6

BMI; body mass index, CNS; central nervous system.

Table 3. Results of binary logistic regression analysis

	p-value	Exp (B)	95% confidence interval of Exp (B)	
			Lower	Upper
Age	0.03	0.987	0.975	0.999
Facial lesion	<0.01	0.281	0.162	0.485
Cervical lesion	<0.01	0.202	0.115	0.353
Post herpetic neuralgia	0.04	2.089	1.022	4.269

Exp; exponential.

불리며 소아에 수두를 일으키고 성인에서 대상포진을 일으켜 수두포진바이러스(varicella-zoster virus)로 불리기도 한다.[10,11] 소아에서 호흡기 비말을 통하거나 직접 접촉에 의해서 전파되어 점막상피에 피부염증을 일으키고 이후 피부의 말초신경을 따라 위로 올라가 뇌신경절, 후근신경절, 자율신경절에서 잠복상태로 지내다가 숙주의 면역계가 약화될 경우 재활성화하여 대상포진을 일으키는 것으로 알려져 있다.[12] 왜 면역력이 약해져서 바이러스의 재활성이 일어나는지 명확하게 알려져 있지 않지만 노화, 면역억제요법, 정신적 스트레스, 외상, 면역계 독소 등을 원인으로 들기도 한다.[13-18] 재활성화되면 신경세포 내에서 바이러스가 복제되고, 형성된 비리온(virion)들은 신경축삭을 타고 내려가 피부에 염증과 수포를 형성한다. 심해지면 근처의 신경절로 퍼져 다른 영역의 피부분절로 수포가 확대된다.[19-21]

대상포진의 발생률은 전 세계적으로 비슷해서 건강한 청년에서 천 명 당 1년에 1.2-3.4명이지만 65세 이상에서는 3.9-11.8명의 빈도를 보이며 대체적으로 나이가 들어가면서 빈도는 증가하는데 이는 세포성 면역의 기능이 떨어지기 때문이다.[22-27]

대상포진의 대표적 합병증은 포진후신경통이다. 대상포진 후 수 개월에서 수 년 이상 지속되는 통증으로 다양한 약물 또는 중재적 시술을 받아야 하는 경우가 고령, 여성, 심한 발진을 보인 경우에서 잘 나타난다.[28,29] 비교적 흔히 동반되는 다른 신경계 합병증으로 얼굴마비를 동반한 귀 주변의 대상포진을 주 증상으로 하는 람세이헌트증후군, 두통과 발열, 경부경직을 주 증상으로 하는 뇌수막염이 있다. 그러나 피부발진을 보이지 않지만 혈청검사나 뇌척수액검사에서 확진된 뇌수막염이나 뇌염이 보고되는 것으로 보아 신경절에서 아래로 내려가 피부발진을 일으키는 기전과 다르게 위로 올라가 염증을 일으키는 것도 가능한 것 같다.[4,6,30] 그 외에 드물게 보고된 질환 중에 뇌혈관염에 의한 뇌졸중, 소뇌염증, 그리고 급성 척수병증이 있다.[5,6] 본 저자들의 연구에서는 뇌졸중, 척수병증, 소뇌염은 관찰할 수 없었고 뇌수막염과 얼굴마비를 포함한 뇌신경마비가 주된 동반질환이었다.

본 연구에서는 중추신경계 질환을 동반하는 위험인자로 상대적으로 낮은 연령과, 피부발진이 머리에 가까운 얼굴이나 경부에 나타나는 경우였다. 뇌염과는 다르게 뇌신경마비나 뇌수막염은 일반적 대상포진 환자보다 더 젊은 나이에 생기고, 통계적 유의성은 보이진 않지만 동반질환(31%와 24%)이나 종양성 질환(71.%와 2.2%)과의 관련성도 낮게 나타나 다른 기전을 가지는 것 같다. 또한 뇌수막염이나 뇌신경마비는 피부발진이 생기고 평균 3일 전후에, 뇌염의 경우는 9일 정도에 증상이 나타났다.

포진후신경통은 여성, 고령, 피부병변이 크고 통증이 심할수록 더 잘 나타난다는 보고가 있지만[28] 중추신경계 질환의 경우엔 성별이나 피부병변의 크기, 통증의 정도와는 관련이 없었고 피부발진의 위치가 중요한 요소로 작용하는 것으로 보아 얼굴과 목 주변의 신경절에서 쉽게 뇌막이나 뇌신경으로 퍼져가는 것으로 판단된다. 삼차신경 1분절 영역의 피부병변을 보였던 환자 16명 중 14명이 뇌수막염을 보였고, 삼차신경 3분절을 침범한 14명 중 뇌신경마비를 보인 경우가 12명으로 거리와의 관련이 있을 것으로 생각된다. 뇌염의 경우엔 5명 중 2명은 안면부 병변이었고 피부병변 이후 증상발생이 1일, 6일로 빨리 나타났고 3명은 요추부 피부분절의 병변이었고 증상발생기간이 피부병변이 생긴 지 10-25일로 늦게 나타나 거리보다는 면역저하와 관련이 있는 것으로 생각된다.

본 저자들의 연구는 임상에서 비교적 흔하게 관찰되는 대상포진의 중추신경계 동반질환을 하나의 범주로 비교분석을 하였다는 데 의의가 있다고 할 수 있다. 과거의 연구들에서는 뇌수막염, 뇌신경마비를 드문 합병증으로 보는 경향이 있었지만 저자들의 연구에서 최근 10여 년 간 본 병원에 입원 치료한 대상포진 환자의 약 8%에서 나타나고 있어서 비교적 흔한 동반증상으로 판단된다.

Acknowledgement

이 논문은 2011년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었음.

REFERENCES

1. Weinberg JM. Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(6 Suppl):S130-S135.
2. Kennedy PG. Varicella-zoster virus latency in human ganglia. *Rev Med Virol* 2002;12:327-334.
3. Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R. Clinical and molecular pathogenesis of varicella virus infection. *Viral Immunol* 2003;16:243-258.
4. Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Neurological disease produced by varicella zoster virus reactivation without rash. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010;342:243-253.
5. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, Wellish MC, Forghani B, Schiller A, et al. The varicella zoster virus vasculopathies clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology* 2008;70:853-860.
6. Koskiniemi M, Piiparinen H, Rantalaiho T, Eranko P, Färkkilä M, Räihä K, et al. Acute central nervous system complications in varicella zoster virus infections. *J Clin Virol* 2002;25:293-301.
7. Schmader K. Herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Clin Geriatr Med* 2007;23:615-632.
8. Miravalle AA. Ramsay Hunt Syndrome. Medscape Aug 2009. Avaliable from: URL:http://emedicine.medscape.com/article/1166804-overview#showall.
9. Sweeney CJ, Gilden DH. Ramsey Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:149-154.

10. Peterslund NA. Herpesvirus infection: an overview of the clinical manifestations. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991;80:15-20.
11. Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol* 2007;6:1015-1028.
12. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster; a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965;58:9-20.
13. Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis* 2004;4:26-33.
14. Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Risk of cancer after herpes zoster: a population-based study. *N Engl J Med* 1982;307:393-397.
15. Livengood JM. The role of stress in the development of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Curr Rev Pain* 2000;4:7-11.
16. Schmader K, George LK, Burchett BM, Pieper CF. Racial and psychosocial risk factors for herpes zoster in the elderly. *J Infect Dis* 1998;178 Suppl 1:S67-S70.
17. Schmader K, George LK, Burchett BM, Hamilton JD, Pieper CF. Race and stress in the incidence of herpes zoster in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:973-977.
18. Hicks LD, Cook-Norris RH, Mendoza N, Madkan V, Arora A, Tyring SK. Family history as a risk factor for herpes zoster: a case-control study. A*rch Dermatol* 2008;144:603-608.
19. Kennedy PG. Key issues in varicella-zoster virus latency. *J Neurovirol* 2002;8:80-84.
20. Mitchell BM, Bloom DC, Cohrs RJ, Gilden DH, Kennedy PG. Herpes simplex virus-1 and varicella-zoster virus latency in ganglia. *J Neurovirol* 2003;9:194-204.
21. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:361-381.
22. Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995;155:1605-1609.
23. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1341-1349.
24. Helgason S1, Petursson G, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a single episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ* 2000;321:794-796.
25. Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M, et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2001;127:305-314.
26. Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med* 2005;20:748-753.
27. de Melker H, Berbers G, Hahné S, Rümke H, van den Hof S, de Wit A, et al. The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine* 2006;24: 3946-3952.
28. Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004;62: 1545-1551.
29. Kim SK, Lee SH, Choi YC, Choi IS. Neurologic complication of herpes zoster. *J Korean Neurol Assoc* 1994;12:715-722.
30. Ha KS, Jeong HM, Shin DJ. Clinical correlation with CSF findings of herpes zoster. *J Korean Neurol Assoc* 1997;15:1293-1299.