성인에서 대상포진 예방접종 후 눈을 침범한 안면대상포진, 수막염이 동시에 발생한 1예

Ocular and Facial Herpes Zoster and Meningitis in an Adult after Zoster Vaccination

최지호¹ · 안 민^{1,2,3} · 조남천^{1,2,3} · 유인천^{1,2,3}

Ji-Ho Choi, MD¹, Min Ahn, MD, PhD^{1,2,3}, Nam Chun Cho, MD, PhD^{1,2,3}, In Cheon You, MD, PhD^{1,2,3}

전북대학교 의과대학 안과학교실¹, 전북대학교 임상의학연구소², 전북대학교병원 의생명연구원³

Department of Ophthalmology, Jeonbuk National University Medical School¹, Jeonju, Korea

Research Institute of Clinical Medicine of Jeonbuk National University², Jeonju, Korea

Biomedical Research Institute of Jeonbuk National University Hospital³, Jeonju, Korea

Purpose: To report a case of ocular and facial herpes zoster and meningitis after herpes zoster vaccination.

Case summary: A 60-year-old man was administered Zostavax[®] on his left arm; he developed a vesicular rash over his left eye and forehead 4 days afterwards. He started antiviral drugs for the rash, and visited the hospital for severe headache and spread of the rash to involve the tip of his nose, face, and palate by day 7. He was taking Synthroid[®] (Bukwang Pharmaceuticals, Seoul, Korea) since his thyroidectomy for thyroid cancer 6 years ago. He had never been diagnosed with chickenpox, but had an episode of red facial rash in childhood. Slit-lamp examination revealed conjunctival chemosis, hyperemia, and a pseudodendrite in the peripheral cornea. The anterior chamber was quiet, and there were no significant findings on his brain magnetic resonance imaging. Varicella zoster virus was detected in the cerebrospinal fluid by polymerase chain reaction. The patient was treated with oral acyclovir drugs and topical ganciclovir, levofloxacin, and bromfenac. One week later, the pseudodendrite disappeared and conjunctival chemosis improved. There was no recurrence during 6 months follow-up.

Conclusions: Reactivation of ocular or facial herpes zoster or meningitis after zoster vaccination may occur, rarely. Immediate antiviral treatment is required in these cases.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(12):1663-1666

Keywords: Herpes zoster ophthalmicus, Herpes zoster vaccine, Meningitis, Zostavax

대상포진(Herpes zoster)은 일차감염 후 감각신경절에 잠복 중이던 수두대상포진바이러스(varicella zoster virus, VZV)

가 숙주의 면역이 떨어지는 상황에서 재활성화되어 통증을 동반한 수포 피부병변이 발생하는 질환이다.¹ 대상포진의 10-20%는 제5뇌신경의 첫 번째 분지(V1)인 안분지에서 주로 발생하며 이를 눈대상포진(herpes zoster ophthalmicus, HZO)이라고 부른다. 국내 연구에서 제5뇌신경의 두 번째 분지인 상악분지(V2)도 함께 침범하는 경우(V1+V2)도 안면대상포진의 31.5%였다고 하였다.¹ 대상포진은 나이가 들수록 발병이 증가하는데 60세 이상에서 대상포진 환자의 절반이 넘게 발생하며, 고령에서는 합병증의 발생률이 거의 50%에 이른다.² 가장 빈번하고 심각한 합병증은 포진후

■ Received: 2021. 4. 14. ■ Revised: 2021. 5. 7.

■ Accepted: 2021. 11. 16.

■ Address reprint requests to In Cheon You, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Jeonbuk National University
Hospital, #20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea
Tel: 82-63-250-2581, Fax: 82-63-250-1959
E-mail: you2ic@jbnu.ac.kr

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

© 2021 The Korean Ophthalmological Society

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

신경통으로 나이가 들수록 신경통의 발생이 증가하고 증상 또한 더 심한 경우가 많다. 그렇기에 여러 연구 및 의료기관에서 60세 이상 성인의 대상포진 예방접종을 권하고 있다.²

2006년 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA) 승인을 받은 첫 번째 대상포진 백신은 조스타박스(Zostavax[®], Merck Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ, USA)로 약독화 생백신(live attenuated vaccine)이다. 대상포진 백신은 대상포진의 발생률을 51%, 대상포진 후 신경통의 발생률을 67% 감소시키는 효과가 있어 여러 연구에서 60세 이상에게 접종을 권장한다.^{2,3} 국내에는 2017년에 식약처의 승인을 받은 약독화 생백신 스카이조스터(SKY Zoster[®], SK Bioscience Co., Seongnam, Korea)가 있다.

2017년 FDA 승인을 받은 새로운 대상포진 백신인 싱그릭스 Shingrix[®] (GSK, London, UK)는 재조합 아단위 백신(recombinant varicella subunit vaccine containing VZV glycoprotein E)으로 사백신이며, 50세 이상에서 대상포진의 발생을 97% 줄이는 효과가 있다고 하였다.^{3,4} 그러나 대상

포진 예방접종 후에 대상포진의 재활성화를 보고한 해외 사례는 많다. 단순 상피각막염부터 기질융해, 각막천공, 급성망막괴사까지 다양하다.^{3,5-8} 국내에서는 아직까지 대상포진 예방접종 후 대상포진이 발생한 보고가 없다. 이에 저자들은 대상포진 예방접종 후 눈 및 안면대상포진과 수막염이 발생한 1예가 있어 이를 보고하고자 한다.

증례보고

60세 남자가 왼팔에 조스타박스(Zostavax[®], Merck Sharp & Dohme Corp.) 약독화 생백신으로 예방 접종 받은 후 4일째부터 왼눈 가쪽과 왼쪽 이마에 물집성 발적이 나타나 5일째에 개인의원에서 항바이러스제(valacyclovir, Valtrex[®], GlaxoSmithKline UK, Brentford, UK)를 복용하였으나 이를 후 열이 나고 두통이 심해지며 코끝, 얼굴, 입천장까지 물집이 생겨 응급실로 내원하였다. 환자는 고혈압과 고지혈증으로 약물을 복용하고 있었다. 과거력에서 6년 전 갑상샘유두모양암으로 진단받은 후 갑상샘절제술로 완치되었고 갑상선호르몬 제제(levothyroxine sodium, Synthroid[®], Bukwang Pharmaceuticals, Seoul, Korea)를 복용 중이었다. 초등학교 다닐 때 정확히 수두로 진단받은 건 아니지만 얼굴에 원형발적이 있었다고 하였다.

응급실 내원 당시 시력은 우안 1.0, 좌안 1.0이었고 좌측 안면부와 눈 주위, 코끝에 물집이 있는 허친슨징후가 관찰되었다(Fig. 1). 눈에 통증은 없었으나 눈물이 계속 난다고 하였다. 세극등현미경검사에서 좌안에 결막부종 및 충혈이 있었고 각막에 작은 점모양상피병증과 7시, 10시 방향의 각막주변부에 거룻가지모양병변이 있었다(Fig. 2). 전방염 증은 없었다.

신경과에 입원하여 시행한 뇌자기공명영상에서 특이 소

Figure 1. Initial facial photograph showing scattered pinkish-red vesicles and erythema on the left forehead, lower eyelid, lateral canthus, cheek, and the tip of the nose (Hutchinson's sign).

Figure 2. Slit-lamp photographs of the left eye at the first visit. (A) Conjunctival chemosis and hyperemia were observed. (B) Pseudodendrite and superficial punctate epithelial keratopathy were seen in the peripheral cornea.

견은 없었다. 입원 2일째 뇌수막염바이러스검사 polymerase chain reaction (PCR) 결과에서 대상포진바이러스 DNA 양성으로 대상포진뇌막염으로 진단받고 acyclovir (Aclova[®], Kyongdong Pharm. Co., Ltd., Seoul, Korea) 750 mg을 하루에 3회씩 14일간 정맥주사치료 받았다. 안약은 0.15% ganciclovir (Virgan[®], Laboratoires Théa, Clermont-Ferrand, France)을 하루 5회, 1.5% levofloxacin (Cravit[®], Santen Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan)을 하루 4회, bromfenac (Bronuck[®], Taejoon Pharm., Seoul, Korea)을 하루 2회 점안하였고, 3일 후 거짓가지모양병변은 감소하고 결막부종도 감소하였다. 퇴원 시 ganciclovir 연고는 중단하고 levofloxacin과 bromfenac만을 유지 점안하도록 하였다. 발생 후 6개월까지 피부 통증과 이상감각은 약간 남아있으나 눈 충혈이나 재발 소견은 없었다.

고 찰

수두대상포진바이러스는 수두와 대상포진을 일으키는 원인 바이러스로 미국에서는 연 중 백만 건의 대상포진 감염 증례가 보고되고 있으며, 대상포진의 10%는 눈대상포진으로 안분지 영역에서 생긴다.⁹ 안면대상포진은 국내 보고에서 60, 70대에 많이 발생하고 40대에서도 발생이 증가하는 쌍봉 형태를 보였다.¹ 대상포진 후 합병증으로는 신경통이 대표적이지만 드물게 시력상실과 같은 위중한 후유증을 남긴다. 일반적으로 대상포진의 발생과 신경통의 감소를 위해 조스타박스 예방접종은 60세 이상에서, 싱그릭스 예방접종은 50세 이상의 성인에서 효과가 있다고 하였다.^{2,4} 그러나 해외에서는 수년 전 대상포진을 앓은 과거력이 있는 환자에서 조스타박스 예방접종 후 눈대상포진의 재활성화가 보고되었다.⁵⁻⁷ 이를 살펴보면 미국에서 55세 여자가 예방접종 후 35일째에 각막기질염이 발생하였고,⁵ 63세 남자가 예방접종 후 16일째에 각막포도막염이 발생하여 약물 치료를 받았다.⁷ 캐나다에서는 67세 여자가 예방접종 후 2주째부터 각막염색이 시작되어 3개월 후 각막얇아짐으로 데스메막류가 발생하였고 결국 천공되어 전층각막이식술을 받았다.⁶ 심지어 조스타박스 예방접종 후 급성망막괴사가 발생한 두 증례가 보고되었는데, 각각 유리체와 전방에서 PCR검사상 수두대상포진바이러스 DNA 양성이었다.⁸ 최근에는 싱그릭스와 같은 재조합 아단위 백신 예방접종 후에도 눈대상포진이 재활성화된 증례들이 78세 여자와 89세 남자에서 보고되었다.^{3,10} 국내에서는 수두 백신 접종 후 소아에서 발생한 홍부대상포진 2예만 보고되었고,¹¹ 대상포진 예방접종 후 대상포진이 발생한 보고는 없다. 본 증례는 조스타박스 대상포진 예방접종 후 수일 내에 안분지

및 상악분지(V1+V2) 대상포진이 활성화되고 동시에 수막염이 발생한 국내 최초의 보고이다.

일반적으로 수두 백신의 수두대상포진바이러스 함유량은 1,350 plaque-forming units (PFU)이지만, 조스타박스 대상포진 백신은 19,400 PFU로 대략 14배 이상 높은 바이러스를 함유하고 있다. 조스타박스 접종 후 발생한 눈대상포진의 병인으로는 각막기질에 있었던 수두대상포진바이러스 DNA 항원에 대한 세포면역반응과 잠복해 있던 바이러스의 재활성화로 생각되고 있다.⁶ 세포면역반응에 의한 구침범은 주로 각막기질염, 포도막염, 섬유주염 등을 보이고, 바이러스의 재활성화로 인한 침범은 주로 각막상피병증을 보인다.^{6,7} 문헌에 따르면 눈대상포진 발생 후 34일까지 각막에 live virus가 확인된다는 보고가 있다.¹² 기존 보고된 증례의 경우 대상포진을 앓은 과거력은 3.5년 또는 5년 전이었고 예방접종 후 14-35일 후에 발생하였다.⁵⁻⁷ 이에 반해 본 증례의 환자는 초등학교 당시 수두로 의심되는 병력 이후 최소 40년간 관련 병력이 없던 중 예방접종 후 4일 만에 대상포진이 발생하였다. 또한 초기에 점모양상피병증과 거짓가지모양각막염, 수포 피부병변이 발생한 것을 고려할 때 세포면역반응보다는 live virus에 의해 병이 발생한 것으로 추정한다. 하지만, 이러한 live virus가 잠복해 있던 바이러스가 재활성화된 것인지 백신에서 유래된 것인지는 정확히 알기 어렵다.

예방접종은 국민건강증진에 있어 중요한 사항이다. 대상포진은 상대적으로 치명률이 낮고 백신 가격이 고가여서 우리나라 국가필수예방접종에는 포함되어 있지 않지만,¹³ 한국 질병관리청에서는 조스타박스와 스카이조스터 모두 만 60세 이상의 성인을 대상으로 접종하도록 권고하고 있다. 현재 국내 시판 중인 대상포진 백신은 생백신이므로 수두대상포진바이러스에 대한 항체가 없다면 백신 접종 후 감염의 위험이 있어 수두감염의 과거력이나 백신 접종력에 대한 확인이 필요하다. 그러나 우리나라 60세 이상 성인들은 대부분 어릴 적에 수두를 앓아서 항체검사는 불필요하다. 그럼에도 불구하고 어릴 적 수두를 앓은 병력도 없고 수두 백신도 접종하지 않아 수두에 대한 항체가 없을 가능성이 있다면 항체검사를 시행하여야 하고 음성일 경우 대상포진 백신이 아닌 수두 백신을 우선 접종해야 할 것이다. 결국, 대상포진 예방접종 후 최소 4-6주 경과한 후까지 대상포진 발생 및 합병증에 대한 세밀한 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Lee HJ, Kim SY, Jung MS. The clinical characteristics of facial

- Herpes Zoster in Korean patients. J Korean Ophthalmol Soc 2010; 51:8-13.
- 2) Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005;352:2271-84.
 - 3) Jabbour S, Shekhawat NS, Chen A, Woreta FA. Presumed Herpes Zoster ophthalmicus reactivation following recombinant Zoster vaccination. Cornea 2021;40:248-50.
 - 4) Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med 2015;372:2087-96.
 - 5) Khalifa YM, Jacoby RM, Margolis TP. Exacerbation of zoster interstitial keratitis after zoster vaccination in an adult. Arch Ophthalmol 2010;128:1079-80.
 - 6) Jastrzebski A, Brownstein S, Ziai S, et al. Reactivation of Herpes Zoster keratitis with corneal perforation after Zoster vaccination. Cornea 2017;36:740-2.
 - 7) Hwang CW Jr, Steigleman WA, Saucedo-Sanchez E, Tuli SS. Reactivation of herpes zoster keratitis in an adult after varicella zoster vaccination. Cornea 2013;32:508-9.
 - 8) Charkoudian LD, Kaiser GM, Steinmetz RL, Srivastava SK. Acute retinal necrosis after herpes zoster vaccination. Arch Ophthalmol 2011;129:1495-7.
 - 9) Davis AR, Sheppard J. Herpes Zoster ophthalmicus review and prevention. Eye Contact Lens 2019;45:286-91.
 - 10) Lehmann A, Matoba A. Reactivation of herpes zoster stromal keratitis after HZ/su adjuvanted herpes zoster subunit vaccine. Ophthalmology 2018;125:1682.
 - 11) Kim SJ, Lee YS, Seo SR, et al. Two cases of herpes zoster in healthy children after varicella vaccination. Korean J Dermatol 2001;39: 250-2.
 - 12) Zaal MJ, Völker-Dieben HJ, Wienesen M, et al. Longitudinal analysis of varicella-zoster virus DNA on the ocular surface associated with herpes zoster ophthalmicus. Am J Ophthalmol 2001;131:25-9.
 - 13) Shin HY, Yoo BW. Updates of adult immunization in Korea. J Korean Med Assoc 2020;63:128-34.

= 국문초록 =

성인에서 대상포진 예방접종 후 눈을 침범한 안면대상포진, 수막염이 동시에 발생한 1예

목적: 대상포진 예방접종 후 눈 및 안면대상포진, 수막염이 발생한 증례를 보고하고자 한다.

증례요약: 60세 남자가 왼팔에 대상포진 예방접종 후 4일째부터 왼눈 가쪽과 왼쪽 이마에 물집성 발적이 나타나 항바이러스제를 투여 하였으나 점차 수포가 더 많아지고 7일째에는 두통이 심해지며 코끝, 뺨, 입천장까지 물집이 생겨 내원하였다. 과거력상 6년 전 갑상샘암으로 갑상샘 절제 후 갑상선호르몬 제제를 복용 중이었다. 어릴 때 정확히 수두로 진단받은 건 아니지만 얼굴에 원형발적이 있었다고 하였다. 세극등현미경상 결막부종 및 충혈, 각막주변부에 거짓가지모양병변이 있었다. 전방염증은 없었다. 뇌자기공명영상에서 특이 소견은 없었으나 뇌척수액검사에서 바이러스 양성으로 항바이러스제를 투여받았다. Ganciclovir 연고, levofloxacin, bromfenac 을 점안하였고 1주일 후 거짓가지모양병변은 없어지고 결막부종도 호전되었다. 발생 후 6개월까지 재발은 없었다.

결론: 대상포진 예방접종 후 안면 또는 눈대상포진, 수막염의 활성화는 매우 드물지만 발생할 수 있으므로 주의해야 하고 발생 시 즉각적인 항바이러스 치료가 필요하다.

〈대한안과학회지 2021;62(12):1663-1666〉

최지호 / Ji-Ho Choi

전북대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology, Jeonbuk
National University Medical School