

대상포진 및 대상포진후신경통 환자의 치료

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 마취통증의학교실, *조은 통증클리닉, †아주대학교 의과대학 마취통증의학교실, ‡서울대학교 의과대학 마취통증의학교실

심우석 · 최진환* · 한경림 † · 김용철 ‡

Treatment of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia

Woo Seok Sim, M.D., Ph.D., Jin Hwan Choi, M.D., Ph.D.*, Kyung Ream Han, M.D., Ph.D.†, and Yong Chul Kim, M.D., Ph.D.‡

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, *The Joun Pain Clinic, Seoul, †Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Ajou University, Suwon, ‡Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Numerous treatment modalities for acute or subacute herpes zoster and postherpetic neuralgia have been introduced. Therefore, we updated the treatment modalities by conducting a wide review of the medical literature and we created a new treatment algorithm for herpes zoster and postherpetic neuralgia. (Korean J Pain 2008; 21: 93-105)

Key Words: herpes zoster, postherpetic neuralgia, treatment

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. 나이가 들거나 인체면역결핍 바이러스(human immune deficiency virus, HIV) 감염, 악성 종양, 장기이식 후, 항암치료, 스테로이드 치료 등의 면역억제 치료를 받고 있는 경우에는 재활성화가 증가한다. HZ의 증상은 특징적으로 통증을 동반한 작은 수포군(vesicles)이 일측 신경의 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. PHN의 정의는 다양하다. 발진 후 적어도 4개월 이상 통증이 지속되는 경우로 정의하기도 하지만¹⁾ 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.²⁾ 많은 연구들

접수일 : 2008년 7월 26일, 승인일 : 2008년 7월 31일
책임저자 : 김용철, (110-460) 서울시 종로구 연건동 28
서울대학교병원 마취통증의학과
Tel: 02-2072-3289, Fax: 02-747-5639
E-mail: pain@snu.ac.kr

이 논문은 대한마취과학회 주관 하에 마련된 대상포진 및 대상포진후신경통의 표준진료지침의 초안을 요약 정리한 것임.

Received July 26, 2008, Accepted July 31, 2008

Correspondence to: Yong Chul Kim
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Seoul National University College of Medicine, 28, Yeongeong-dong, Jongno-gu, Seoul 110-460, Korea
Tel: +82-2-2072-3289, Fax: +82-2-747-5639
E-mail: pain@snu.ac.kr

This study is the brief summarization of the standard medical treatment guideline (draft), prepared in charge of the Korean Society of Anesthesiologists, on the treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia

에서 나이가 많을수록 PHN으로 이행률이 높음을 확인 하였으며 또한 급성 통증의 강도나 발진의 정도가 심한 경우, 발진 전 심한 전구 증상이 있는 경우에서 PHN으로 이행할 가능성이 높은 것으로 조사되고 있다.^{1,3)} 만성 통증은 삶의 질에 상당한 영향을 미치는데 PHN 환자에서 공통적으로 육체적 및 정서적 장애를 보인다.⁴⁾ 미국 식약청에서 PHN 치료로 입증된 약물은 가바펜틴, 5% 리도카인 패치, 프레가발린 세 가지이고 무작위 임상시험에서 삼환계 항우울제와 마약성 진통제의 효능도 입증되었다.⁵⁾

HZ와 PHN의 적절한 치료법들은 발병 후 치료시작 시점, 중증도, 이환 부위 등에 따라 다를 수 있다. 이 논문에서는 다양한 치료법들에 대한 효과나 치료법, 합병증

등에 대해서 참고문헌들을 제시하여 설명하였다. 또한 간략한 치료 순서도도 제시하였다(Fig. 1).

HZ의 약물치료

HZ 치료의 목표는 급성 통증을 감소 혹은 소실시키고, 피부 병변의 확산과 이환 기간을 줄이며, 급성 합병증과 PHN 등의 만성 합병증을 줄이는 데 있다.⁶⁾ 특히 노인에서 심한 통증은 삶의 질과 신체 기능에 직접적인 영향을 미칠 수 있으므로 적극적인 치료가 필요하다.⁷⁾ 환자에게 HZ에 관한 교육과 상담을 하면 병에 대한 불안감과 오해를 감소시킬 뿐 아니라 빠르고 적극적인 치료를 통해 PHN으로의 이행률을 낮출 수 있으며, 취약한

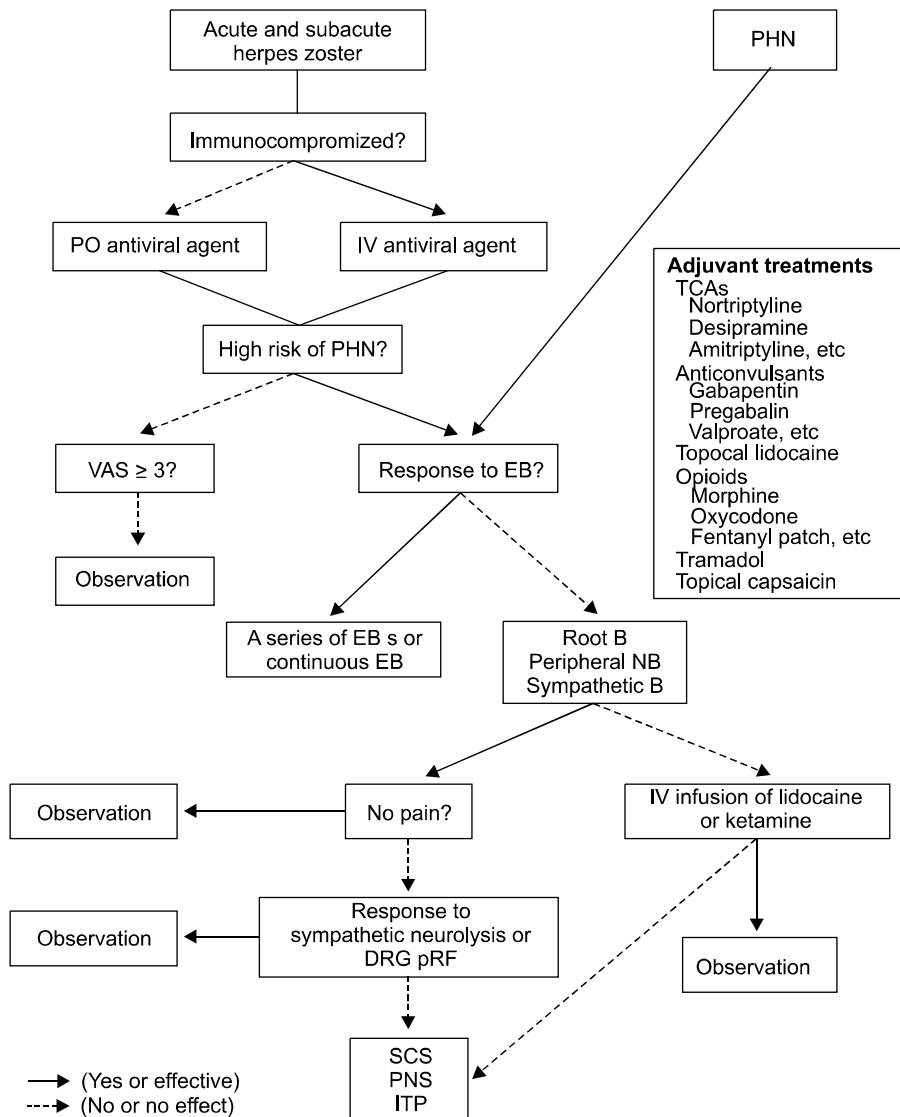


Fig. 1. Treatment algorithm of acute and subacute herpes zoster and postherpetic neuralgia (PHN). PO: oral, IV: intravenous, TCA: tricyclic anti-depressant, EB: epidural block with or without steroid, B: block, NB: nerve block, DRG: dorsal root ganglion, pRF: pulsed radiofrequency lesioning, SCS: spinal cord stimulation, PNS: peripheral nerve stimulation, ITP: intrathecal pump.

사람들에게 바이러스가 전파되는 것을 막을 수 있으므로 치료와 병행되어야 한다.⁸⁾ HZ에 의해 불안이나 우울증이 이차적으로 발생하면 HZ의 치유와 치료가 더욱 힘들어 질 수 있다.⁷⁾

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 삼환계 항우울제, 항경련제, 아편유사제 등의 치료를 시도할 수 있으나 부작용과 불완전한 효과 등으로 인해 치료에 한계가 있다.⁹⁾

1. 급성기 HZ 환자의 약물 치료

1) 면역 저하가 없는 환자

(1) 항바이러스제(Table 1); 항바이러스제(acyclovir, valacyclovir, famciclovir, brivudin 등)를 HZ 환자에서 발진이 생긴 후 72시간 내에 경구 투여하면 통증의 기간과 피부 발진의 치유시간을 줄일 수 있으며, PHN의 빈도를 줄이거나 통증 기간을 줄일 수 있으므로 권장되고 있다.^{6,7)} Acyclovir는 HZ 치료제로 제일 처음 개발된 항바이러스제이며 발진의 발생 후 72시간 이내에 경구로 7-10일간 매일 800 mg씩 5회 복용이 권장된다.⁷⁾ Valacyclovir는 acyclovir의 전구 물질로서 두 약물 간의 비교 연구에서 피부 치유에 있어서는 비슷한 효과를 보였으나 valacyclovir가 통증을 더욱 빠르게 해소시켰고 PHN의 평균 통증 지속 기간을 더 많이 줄였으며, 6개월 이상 지속되는 만성 통증의 예방에도 더 탁월한 효과를 보였다.¹⁰⁾ Famciclovir 역시 acyclovir의 전구 물질로서 위약과

비교한 연구에서 피부 발진의 치유를 촉진시키며 PHN의 기간을 줄였다.¹¹⁾ 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 일차적으로 권장된다.⁷⁾ 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.⁷⁾

임상적으로 항바이러스 제제 간의 효과 면에서 체계적인 비교 연구는 없지만 투여 용량에 대한 순응도 혈액 내에서의 높은 항바이러스 역가 등의 잠재적 효능 때문에 임상적으로 acyclovir보다 brivudin, famciclovir, valacyclovir의 사용이 더 효과적일 것이라고 예상할 수 있다.⁷⁾ 피부 통증의 소실 시기는 famciclovir와 valacyclovir,¹²⁾ brivudin과 famciclovir¹³⁾ 사이에 차이를 보이지 않지만 이 세 약제가 acyclovir보다 통증 기간을 줄이는데 효과가 크다는 연구도 있다.^{10,11)} 약동학적 이유 때문에 5시간 마다 복용해야 하는 acyclovir에 비해 brivudin은 하루 한 번, famciclovir와 valacyclovir는 하루 세 번 복용한다는 장점이 있다.⁷⁾

발진 72시간 이후에 시작한 항바이러스 치료가 잠재적인 효능이 있는지 알려져 있지는 않지만 대부분 항바

Table 1. Oral Antiviral Agents for Herpes Zoster⁷⁾

Medication	Dosage	Duration of treatment (days)	Most common side effects	Precautions and contraindications
Acyclovir	800 mg 5 times daily (every 4-5 h)	7-10	Nausea, headache	Dosage adjustment required for patients with renal insufficiency
Brivudin	125 mg qd	7	Nausea, headache	Contraindicated for patients treated with 5-fluorouracil or other 5-fluoropyrimidines, because of drug interaction associated with severe and potentially fatal bone marrow suppression
Famciclovir	250-500 mg tid	7	Nausea, headache	Dosage adjustment required for patients with renal insufficiency
Valacyclovir	1,000 mg tid	7	Nausea, headache	Dosage adjustment required for patients with renal insufficiency; thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome reported at dosages 8,000 mg daily in immunocompromised patients

이러스제는 위험성이 적기 때문에 권장된다.⁷⁾ 발진 72시간 후에도 지속적으로 새로운 수포가 형성되거나 피부, 운동, 신경학적, 안구의 합병증이 있는 경우 지속적인 바이러스 복제가 이루어지고 있다는 것을 의미하므로 항바이러스제 치료가 권장된다.⁷⁾ 고령이거나 통증이 심한 경우는 발진 후 72시간 이후에도 항바이러스 치료를 시작해볼 수 있다.⁷⁾ 발진 발생 후 48시간 이내에 항바이러스 치료를 시작한 경우와 48-72시간 이후에 시작한 경우의 비교 연구에서 두 군 간에 차이가 없었는데 이것은 72시간 이내에 치료를 시작한 환자 그 이후에 치료를 시작한 환자 사이에 통증의 지속 정도가 큰 차이가 없음을 보여준다.¹⁴⁾ 하지만 7일 이상 항바이러스 치료의 이점은 거의 없다.¹⁰⁾

항바이러스제의 PHN 예방 효과는 제한적이지만 증상의 정도와 기간을 줄이는 데 효과가 있다.^{10,12)} 항바이러스제 치료가 만성 통증의 감소에 있어서 임상적으로 효과가 있지만 모든 환자에 있어서 PHN을 예방하는 것은 아니다. 발진 발생 후 72시간 이내에 항바이러스제 치료를 시작하였어도 50세 이상의 20% 정도에서 6개월 이상 통증이 지속된다.¹⁰⁾

(2) 보조치료제; HZ 환자에서 보조치료제를 사용한 급성 통증 조절은 PHN의 발생 위험을 줄이고 삶의 질과 신체기능 증대에 도움이 될 수 있다.

① 경구 스테로이드: 코티코스테로이드의 사용은 중등도 이상의 통증이 있고 금기 사항이 없다면 진단 후 가능한 빨리 고려해 볼 수 있다.^{7,15)} 코티코스테로이드는 효과에 대한 체계적인 연구는 없지만 VZV에 의한 안면마비나 다발성 뇌신경염 환자에서 예후 향상을 위하거나 추간공 압박에 의한 말초신경 손상 또는 중추신경 침범의 증거가 있는 경우 항바이러스제 치료와 병행 사용을 고려해 볼 수 있다.⁷⁾ 하지만 HZ 환자에서 국소 코티코스테로이드의 사용은 근거가 없어 권장되지 않는다.⁷⁾

Acyclovir와 코티코스테로이드를 병용하면 통증의 지속 정도에는 차이가 없지만 급성 통증의 감소와 피부 병변 치유에 효과가 있을 수 있으며 수면장애 회복, 일상생활로의 복귀, 진통제 중단 등에 도움을 줄 수 있다.¹⁶⁾

② 진통제: HZ의 급성 통증에 아스피린, 아세트아미노펜, 비스테로이드성 소염진통제, 트라마돌을 포함한 아편유사제, 삼환계 항우울제, 가바펜틴, 프레가발린의 사용은 권장되지만 제한적 근거를 가진다.¹⁵⁾ HZ 환자에서 병태생리학적으로 심한 통증이 PHN의 위험 요소라는 사실은 잘 알려져 있다. 항바이러스제 치료와 병행한 급성 통증 조절이 항바이러스제 단독 치료를 한 경우보다

PHN 발생 위험을 줄인다는 보고도 있다.¹⁷⁾

HZ 통증은 시간이 지나면서 변하고 급성 감염의 과정처럼 더욱 심해질 수 있다.¹⁸⁾ HZ의 경우에도 다른 통증 관리의 원칙과 동일한 원칙이 적용되는데, 경도 또는 중등도의 통증 치료를 위해서는 아세트아미노펜이나 비스테로이드성 소염진통제를 단독으로 사용하거나 코데인과 같은 약한 아편유사제나 트라마돌과 병용투여 할 수 있고 중등도나 심한 통증의 경우 강한 아편유사제가 필요할 수 있다.⁷⁾ 중등도 이상의 통증이 있는 HZ 환자에서 통증 경감이 빠르게 이루어지지 않고 금기 사항이 없다면 아편유사제와 함께 세 종류의 약물(프레가발린 또는 가바펜틴; 삼환계 항우울제, 특히 노르트리프틸린; corticosteroid)의 단독 또는 병용 투여를 고려할 수 있지만 PHN 위험성을 줄인다는 연구 결과는 아직 많지는 않다.⁷⁾

ㄱ. 항우울제; 삼환계 항우울제의 PHN이나 다른 신경병증통증에 대한 효능은 잘 알려져 있으며,¹⁹⁾ HZ에서도 진통 효과를 가질 수 있지만 확실히 밝혀진 바는 없다. 아미트리프틸린 및 다른 삼환계 항우울제들은 일반적으로 순응도가 크지 않고 갑작스런 심정지 같은 심각한 부작용이 있을 수 있다.²⁰⁾ 신경병증통증이 있는 40세 이상의 환자에서 삼환계 항우울제 치료를 시작하기 전에 심장 전도 장애를 평가하기 위해 심전도 검사를 권장하고 있다.²¹⁾

PHN 환자에서 항우울제는 효과가 있는 것으로 증명되었지만 HZ 환자에서의 사용이 신경통으로의 이행을 예방할 것이라는 것은 근거가 약하다.⁷⁾

ㄴ. 아편유사제; 아편유사제는 염증성 통증 환자²²⁾ 및 PHN²³⁾ 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. 트라마돌은 PHN 환자에서 효과가 있지만²⁴⁾ HZ 환자 치료에 대한 연구는 없다.

ㄷ. 항경련제; HZ 급성기에 가바펜틴 일회 용량 900 mg을 사용한 군이 위약군보다 진통 효과가 있음을 증명하였으나 PHN의 빈도는 감소시키지는 못한다고 하였다.²⁵⁾

최근의 동물 실험 결과에 의하면 HZ 환자에서 항바이러스제 단독 투여보다 이러한 약물의 사용이 급성 통증을 줄일 뿐만 아니라 PHN의 위험성을 감소시킬 수 있음을 시사한다.²⁶⁾ HZ 환자에서 급성 통증이 갑자기 오거나 그 정도가 심할 때 하루 1,800 mg 이상의 가바펜틴을 투

여하게 되는데 가바펜틴보다 프레가발린이 효과 용량으로 더 빠르게 적정할 수 있기 때문에 선호된다.²⁷⁾ 다른 항경련제는 PHN에서 입증된 효능이 없고 부작용 때문에 권장되지 않는다.

③ 백신: 백신은 HZ와 PHN을 완전히 예방하지 못하며, 장기적으로도 HZ 발병률을 감소시키지 못하지만 증상을 약화시킬 수는 있다.¹⁵⁾ 60세 이상의 환자를 대상으로 한 연구에서는 백신이 HZ에 의한 통증과 불편감을 61% 정도 낮추었으며 HZ의 발병률을 51%, PHN의 발생을 66.5% 정도 감소시켰다고 보고하였다.²⁸⁾

2) 면역 저하 환자: 질병 자체나 치료로 인하여 세포매개 면역의 장애가 있는 환자는 HZ 발생의 위험성이 증가하며 면역억제가 심할수록 VZV 파종이나 내장기관 침범의 위험성이 증가한다. 악성 림프세포증식 질환, 장기 이식 수혜자, 전신적 코르티코스테로이드 투여 환자, AIDS 환자 등이 위험 집단이다.

면역저하 환자의 HZ의 급성 통증 치료는 면역 적격 환자에서와 비슷하지만 비스테로이드성 소염진통제는 혈소판 감소증 환자에서 금기이다.

(1) 악성 종양 및 장기 이식 환자에서의 HZ: Acyclovir의 정맥 투여는 면역저하가 심한 환자에서 VZV 치료의 최선의 방법이다.^{7,29)} 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. 바이러스 파종이 의심(뇌염, 폐렴)되는 모든 장기 이식 수혜자도 acyclovir를 정맥 투여 받아야 한다. 권장 용량은 매 8시간 마다 10 mg/kg (또는 500 mg/m²)이며 감염이 조절되면 acyclovir 정맥 투여를 중단하고 남은 치료 기간 동안 경구 항바이러스제 투여를 시작할 수 있다.⁷⁾ 면역이 저하된 환자에서 국소적 또는 파종성 HZ 환자의 치료를 위해 acyclovir를 정맥 투여한 임상 실험에서 이러한 치료가 병의 진행과 바이러스 증식기를 단축시킨다고 보고되었다.³⁰⁾ VZV와 관련된 대부분의 사망은 파종성 감염 때문으로, 이러한 파종을 예방함으로써 장기 이식 수혜자에서 HZ에 의한 사망률을 줄인다.

고형 종양(solid tumor) 환자, 스테로이드 치료 환자 등 면역 억제의 상태가 심하지 않은 HZ 환자의 경우는 경구 acyclovir, valacyclovir 그리고 famciclovir 등의 항바이러스 치료가 고려될 수 있다.²⁹⁾ Brivudin은 효과가 있음에도 불구하고 5-fluorouracil 및 다른 5-fluoropyrimidines과의 잠재적인 치명적 상호작용 때문에 항암 치료를 받는 면역 저하 환자에서의 사용을 권장하지 않는다.³¹⁾

안부 HZ가 있는 심한 면역 저하 환자에서는 안구 침범의 위험성 때문에 acyclovir의 정맥 투여와 안과 의사의 검사를 권장한다.³²⁾

(2) HIV 혈청 양성반응 환자: HIV 혈청 양성반응 환자에서의 HZ에 대한 항바이러스 치료 지침을 마련하기 위한 자료는 별로 없으나 효과가 있을 것으로 생각된다.³³⁾ 감염 재발에 대한 위험성의 증거가 있으므로 HIV 혈청 양성반응 환자에서의 VZV 질환은 모든 병변이 치유될 때까지 치료를 해야 하며 일반적인 7-10일 코스보다 연장되어야 한다.⁷⁾ 하지만 HZ 재발을 예방하기 위한 장기적인 항바이러스제 투여는 HIV 감염 환자에서 항상 권장되지는 않는다.⁷⁾

드물긴 하지만 acyclovir에 반응하지 않는 VZV가 면역저하 환자에서 보고되는데 특히 HIV 감염 환자들이며, 이는 thymidine kinase 유전자 돌연변이에 의한 것이다. 비정형 병변이 있거나 임상적인 반응이 없으면 저항 발생 여부를 평가하기 위해 신속히 약물에 대한 민감도 검사를 시행해야 한다. Acyclovir에 저항이 생기면 foscarnet 또는 cidofovir의 정맥 투여와 같은 다른 치료법이 요구된다.⁷⁾

2. PHN의 약물 치료(Table 2)

PHN 치료의 주된 목적은 통증을 감소시키고 우울이나 불면증, 기능 장애 등과 같은 증상을 감소시키는 것이다. 노인에서 완전한 효과를 기대할 수 있는 치료는 없으며 약 50% 정도의 환자에서 치료에 반응을 보이지 않거나 견디기 힘든 부작용이 발생하므로, 환자와 함께 실현 가능한 목표를 세우는 것이 중요하다.³⁴⁾

최근의 근거중심 가이드라인들은 PHN의 치료 약물에서 1차 약물로는 삼환계 항우울제, 항경련제, 국소 리도카인을, 2차 약물은 아편유사제와 트라마돌을, 국소 캡사이신과 valproate를 3차 치료라인으로 구분하여 권장하고 있다.³⁵⁾ 이들 약물의 병용 효과도 최근에 입증되고 있다.³⁶⁾

1) 항경련제: 가바펜틴은 PHN의 통증을 감소시키며 수면 장애를 호전 시킨다.³⁷⁾ 가바펜틴과 프레가발린은 전위 작동(voltage gated) 칼슘 통로의 $\alpha 2-\delta$ 소단위에 작용하여 GABA의 분비를 줄이고, 많은 연구들에서 PHN을 포함한^{18,37,38)} 신경병증통증 환자에¹⁹⁾ 효과가 있음이 입증되었다. 발진이 사라진 3개월 후에도 통증이 중등도 이상 존재하는 성인을 대상으로 한 위약 대조 실험에서 가바펜틴을 4주에 걸쳐 증량하여 하루에 3,600 mg을 경구 투여하면서 매일 평균 통증점수와 수면장애

Table 2. Therapeutic Agents for the Management of PHN: Suggested Dose Titration, Side Effects, and Clinical Comments⁴³⁾

Medication class	Starting dose	Dose-escalation scheme	Common side effects	Contraindications/ caution	Comments
TCAs Nortriptyline Desipramine Amitriptyline	10–25 mg 10–25 mg 10–25 mg (hs)	Increase by 10–25 mg weekly with a target dose of 75–150 mg	Sedation, dry mouth, blurred vision, weight gain, urinary retention, constipation, sexual dysfunction	Cardiac disease, glaucoma, suicide risk, seizure disorder Concomitant use of tramadol, SSRI, or SNRIs	The lower starting dose may be more appropriate in the elderly. Amitriptyline has the most anticholinergic effects and hence less well tolerated by the elderly. Obtain baseline ECG in patients with hx of cardiac disease.
Antiepileptics Gabapentin	100–300 mg	Start q hs and increase to tid; increase by 100–300 mg q 3d to total dose of 1,800–2,400 mg/d	Somnolence, dizziness, ataxia, peripheral edema and weight gain, myalgia, fatigue	Decrease dose in patients with renal impairment	No clinically significant drug interactions, improved sleep Avoid sudden discontinuation.
Pregabalin	50 mg tid or 75 mg bid	300–600 mg in 1 wk	Ataxia, dizziness, somnolence, peripheral edema and weight gain, blurred vision, euphoria	Decrease dose in patients with renal impairment by 50% or more based on CL creatinine	Caution with concomitant use of ACE inhibitors-angioedema; Increased risk for weight gain and peripheral edema in patients on thiazolidinedione antidiabetic agents.
Topical lidocaine	5%, 1–2 patches	Can use up to 3 patches 12 h/d	Local erythema, rash, blisters	Known hypersensitivity to amide local anesthetics Caution in patients receiving class I antiarrhythmic drugs (eg, tocainide and mexiletine)	No significant systemic side effects.
Topical capsaicin*	0.025–0.075% cream	Apply 3–4 times a day over affected region	Stinging or burning at application site Coughing, sneezing, or other signs of respiratory irritation if dry residue inhaled		Care to avoid contact with eye or mucosa, use gloves for application. Pretreatment with topical 5% lidocaine may decrease burning associated with its use.
Opioid agonists Morphine Oxycodone Methadone Levorphanol	15–30 mg 10–20 mg 5–15 mg 0.5–1 mg	Titrate at weekly intervals balancing analgesia and side effects. Average dose: 90 mg morphine or its equivalent	Nausea/vomiting, constipation, drowsiness, dizziness, itching	History of substance abuse, suicide risk, driving impairment during treatment initiation	Gradual titration monitoring GI and CNS side effects.
Tramadol	50 mg bid or tid	Total daily dose: 150–400 mg Extended-release dosing once a day	Nausea/vomiting, constipation, drowsiness, dizziness, seizures, hallucinations, pruritus	History of substance abuse, suicide risk, driving impairment during treatment initiation, seizure disorder, concomitant use of SSRI, SSNRI, TCA	Caution if TCA, SSRI, or SNRI are also being used. Caution with reduced dose in patients with hepatic or renal disease.

TCA: tricyclic antidepressant, CL: total body clearance, ACE: anticholine esterase, GI: gastrointestinal, CNS: central nervous system, SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI: selective norepinephrine reuptake inhibitor.

의 호전 여부, 부작용 여부를 확인하였다. 가바펜틴을 복용한 환자군에서 대조군에 비하여 유의하게 통증과 수면장애의 호전을 보였으나 졸립, 어지럼증, 운동 실조 등의 부작용도 유의하게 증가하였다.³⁷⁾ 7주간 시행한 다른 이중 맹검 무작위 임상 시험에서 1,800 mg과 2,400 mg의 가바펜틴 투여군 모두에서 대조군에 비하여 통증 감소와 수면 장애의 호전이 뚜렷하였으나 졸립, 어지럼증의 부작용이 흔하게 발생하였고 1,800 mg 투여군에서 2,400 mg 투여군과 같은 효과를 보이며 보다 적은 부작용을 나타내었다.³⁸⁾

프레가발린도 PHN의 통증과 수면 장애를 호전시키며 가바펜틴과 유사한 부작용을 보인다.³⁹⁾ 가바펜틴과 프레가발린 모두 수면작용이 있기 때문에 시작 용량을 잠들기 전에 주고 그 후 가바펜틴은 하루 세 번, 프레가발린은 하루 두 번으로 증량하여 투여한다. 발진 후 첫 2주간은 치료와 관련하여 큰 효과를 기대할 수 있다. 부작용을 보면서 가바펜틴은 하루 최대 3,600 mg, 프레가발린은 하루 600 mg까지 빠르고 적극적으로 적정 용량에 이르도록 한다. 가바펜틴 및 프레가발린의 최종 용량은 통증 완화의 정도와 부작용의 발생에 따라 결정된다.

2) 삼환계 항우울제: 삼환계 항우울제는 PHN을 포함한 많은 신경병증통증에서 사용되고 있고 노르에피네프린과 세로토닌의 재흡수 억제, 국소마취제와 같이 소듐 통로 차단 등과 같은 여러 기전이 제시되고 있으며 항우울 효과와 별개로 진통 효과가 있다.⁴⁰⁾

PHN 치료에서 삼환계 항우울제(아미트립틸린, 노르트립틸린, 데시프라민 등)의 진통 효과는 몇몇 무작위 임상시험과 메타 분석에서 입증되었다.⁵⁾ 신경병증통증을 위한 대부분의 삼환계 항우울제 임상 실험은 아미트립틸린에 관한 것이지만 현저한 심장 부작용의 발생 위험성 때문에 고령의 환자에서는 권장되지 않는다. PHN 치료 연구에서 아미트립틸린은 평균 70 mg/d의 용량에서 데시프라민은 평균 167 mg/d에서 위약과 비교하여 통증을 유의하게 감소시켰으며, 흔한 부작용으로 구갈, 변비, 진정과 같은 항콜린성 증상이 있다.⁴¹⁾ 이중 맹검 무작위 임상시험에서 노르트립틸린은 PHN 환자에서 아미트립틸린과 동등한 진통 효과가 있는 반면 순응도는 높은 것으로 나타났다.⁵⁾ 항우울제에 의해 심한 졸림이 있는 환자에서 데시프라민을 고려해 볼 수 있지만⁴²⁾ 일반적으로 노르트립틸린이 선호된다. 노르트립틸린 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 침해성(nociceptive) 통증과 암성 통증의 치료에서 중요한 역할을 하지만 PHN과 같은 신경병증통증에서의 사용은 오랜 논란 후에 효과가 입증되었다.^{23,43)} 옥시코돈과 위약을 비교한 연구에서 옥시코돈을 투여 받은 경우 중등도 이상의 통증 완화가 더 많이 나타났으며 주요 부작용은 변비와 진정, 구역 등이었다.²³⁾ 모르핀과 메사돈도 역시 진통 효과를 보였으며 부작용은 옥시코돈과 유사하였다.⁴⁴⁾

무작위 임상시험에 의하면 PHN 환자에서 6주간 서방형 트라마돌(100-400 mg/d; 평균 용량 = 275 mg)을 사용하였을 때 통증 감소와 삶의 질 향상 효과가 있었다.²⁴⁾ 트라마돌의 진통작용은 약한 아편수용체(mu 수용체) 작용제 작용과 모노아민(노르에피네프린, 세로토닌) 재흡수 억제에 의한 것으로 보이며 부작용은 아편유사제와 비슷하다.

PHN 환자에서 아편유사제의 장기적 사용은 아직 논란의 대상이므로 부작용, 마약 남용과 삶의 질 향상을 고려해야 한다.⁴³⁾

4) 5% 리도카인 패치: 국소마취제는 PHN을 포함한 신경병증통증에서 소듐 통로를 차단함으로써 진통 작용을 나타낼 수 있다.⁴⁵⁾ 이질통을 호소하는 PHN 환자에게 5% 리도카인 패치와 위약 패치를 붙인 후 통증의 감소 정도를 비교한 연구에서 리도카인 패치를 붙인 환자에서 통증을 유의하게 감소시켰으며, 전신 흡수는 거의 되지 않으면서 피부 자극 등의 가벼운 부작용을 보였다.⁴⁶⁾ 피부 감각이 완전히 소실된 환자에서도 리도카인 패치의 효과가 있었다.⁴⁷⁾

5) 캡사이신 연고: 칠리 고추 성분으로 만들어진 캡사이신을 국소적으로 바르면 통각 구심신경을 자극하게 되나 지속적으로 사용하게 되면 C-신경섬유를 탈감작(desensitization)시켜 통각 저하가 일어난다.⁴⁸⁾

캡사이신 연고가 PHN을 호전시킨다고 검증되진 않았지만 여러 연구들에서 전신적인 부작용 없이 통증을 완화시키는 결과가 나왔다.³⁴⁾ 가장 흔한 부작용은 피부가 화끈거리거나 열얼함이며 이 증상들은 정기적인 사용시 완화되는 양상을 보였다.³⁴⁾ 하지만 HZ 환자에서의 사용은 근거가 없고 오히려 통증을 악화시킬 수 있다.⁴⁹⁾

6) 척추강 내 메틸프레드니솔론: PHN 환자에서 척추강 내 메틸프레드니솔론을 투여하여 이질통 등의 통증 조절에 좋은 효과를 보였다는 보고가 있으나 드물게 유착 거미막염(adhesive arachnoiditis)을 일으키거나 거미막에 반흔을 남길 수 있으므로 시술 시 신중한 판단이 필요하다.³⁴⁾

7) 기타 약물: NMDA 수용체 길항제(dextromethorphan, memantine, 케타민), 비스테로이드성 소염진통제 등이 PHN 환자에서 연구되고 있지만 아직 근거는 약하다.⁴³⁾ 최근에 divalproex sodium(valproic acid, sodium valproate)이 PHN 환자에서 적은 부작용으로 통증 감소 효과를 보였다는 보고가 있다.⁵⁰⁾

3. 특수 상황의 HZ 치료

1) 안부 HZ: 안부 HZ는 삼차신경의 제1분지를 따라 HZ 바이러스가 재활성화되어 발생하며 HZ의 1-10%를 차지하고 50-90%의 눈 합병증을 보인다.⁵¹⁾ 안부 HZ 환자의 33%에서 피부 병변이 코까지 확대되면(Hutchinson씨 징후) 눈 합병증의 중요한 예측 인자가 된다.⁵²⁾ 안부 HZ는 약 65%의 환자에서 각막에 합병증을, 25-30%의 환자에서 간질각막염을 보인다.⁵³⁾

안부 HZ는 몸의 다른 부위에 발병한 HZ의 치료와 유사하지만 안과 전문의의 치료를 받아야 한다.⁵⁴⁾ 눈 합병증을 줄이기 위하여 발진 후 72시간이 경과하였어도 7일 이내라면 경구 항바이러스제 투여가 권장된다.²⁹⁾ 전신적 스테로이드는 중등도 이상의 통증이나 발진이 있을 때 적응증이 되는데 특히 부종이 심해 안와신경 입구에 압력을 주어 안와침중후군을 일으킬 때 사용할 수 있으며 항바이러스제와 함께 일반적으로 20 mg의 프레드니솔론을 4일간 하루 3회 경구 투여하거나, 6일간 하루 2회 경구 투여하고 그 후 4일간 매일 아침 일 회 투여한다.⁵⁴⁾

2) 안면신경 마비: HZ가 7번째 뇌신경(안면신경)을 따라 발생한 HZ를 herpes zoster oticus(Ramsay Hunt syndrome)라고 한다. 이것은 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.²⁹⁾ 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 오진 되는 경우도 많다.⁵⁵⁾

Ramsay Hunt syndrome의 경우 예후를 증진하기 위해 발진 후 72시간이 경과하였어도 7일 이내라면 acyclovir와 프레드니솔론의 병용치료가 권장되지만,⁵⁶⁾ Bell's palsy의 경우에는 효과가 불확실하다.⁵⁷⁾

3) 산모와 수유중인 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 생각

되는 임신 후반기에 acyclovir와 valacyclovir로 치료를 할 수 있다.⁷⁾ 모체의 HZ와 연관된 선천성 수두는 보고된 적이 없으며, 임신 중 항바이러스제의 사용이 태아에 미치는 영향에 대한 적절한 연구도 없다. 임신 중 항바이러스제 사용의 안정성이 확립되지 않았기 때문에 HZ 산모에서 항바이러스제 사용이 주는 이득이 태아에게 미치는 잠재적인 위험성보다 중대하다고 여겨지는 경우에만 치료를 해야 한다.⁷⁾

Acyclovir가 모유를 통해 분비되기 때문에 수유 중인 환자에서의 항바이러스제 투여는 신중해야 하고 효과가 확실한 경우(예, 발진 72시간 이내)에만 시행되어야 한다.⁷⁾

4) HZ의 신경학적 합병증: HZ의 신경학적 합병증은 바이러스 복제가 발병 기전의 중요한 역할을 담당하는 것으로 생각되며(예: 수막염, 뇌염, 척수염), 신경학적 합병증 치료에서 항바이러스제의 역할 규명을 위해 대조 연구가 시행되지는 않았지만 acyclovir의 정맥 내 투여가 권장된다.⁵⁸⁾

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.⁷⁾ Brivudin은 신장을 통한 배설뿐만 아니라 간의 영향도 받기 때문에 신부전 시 용량 감소가 덜 엄격하지만 이 약제의 사용 시간능이 고려되어야 한다.⁷⁾

HZ 연관 통증 환자의 증재적 치료

1. HZ의 증재적 치료

급성기 HZ의 치료는 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.^{1,3,15)} 따라서 급성기의 치료는 위험인자의 유무에 따라 달라져야 하며 고위험 인자 군에서는 증재적 시술을 통한 적극적인 통증 치료가 시행되어야 한다.

1) 급성기 HZ 통증의 증재적 치료의 근거 및 위험인자에 따른 분류: 급성기의 신경근에서 발생한 염증 이후 피부까지의 말초 신경의 염증 및 손상이 진행되면서 통증이 발생하는 HZ의 경우 전형적인 신경병증통증의 성

Table 3. The Classification of the Degree of Severity according to the Extent of Skin Rash, Severity of Skin Lesion, Pain Intensity, Sensory Abnormality of Herpes Zoster Suggested by the Japan Society of Pain Clinicians

	Extent of skin rash per neural dermatome	Severity of skin lesion	Pain intensity	Sensory abnormality
Mild	< 1/4	Rash only	No limitation of active daily living VAS < 3/10	Normal-mild
Moderate	1/4-3/4	Rash and vesicle	Moderate limitation of active daily living VAS 4-7/10	Definite sensory disturbance and moderate allodynia
Severe	> 3/4 or disseminated	Necrotizing ulcer formation and skin infection	Severe pain with sleep disturbance Severe limitation of active daily living VAS > 7/10	Severe hyperesthesia, allodynia, or loss of sensation

격을 띠는 질환이므로 만성적인 통증을 가져올 수 있는 위험인자를 가진 환자 군을 따로 분류하여 적극적인 치료 계획을 세우는 것은 만성적인 통증의 예방에 있어 중요하다. Table 3에서는 나이를 제외한 현재까지 알려진 고위험 인자를 적용하였으며, 나이가 50세 이상인 환자의 경우에는 Table 3의 분류와 상관없이 중등 이상으로 분류하여 치료한다.¹⁾ 따라서 Table 3과 같은 중증도의 분류에 따라서 치료계획을 세운다.

(1) 경막외 블록; HZ의 병변의 시작은 척수후근 신경절에서 발생한 신경 손상이 말초와 척수 후근으로 진행되는 것으로 경막외 블록을 통한 항염증 효과가 큰 스테로이드 사용이나 소듐 채널을 차단함으로써 신경의 탈분극을 막을 수 있는 국소마취제의 사용 및 중추성 감각을 일으키는데 중요한 역할을 하는 NMDA 길항제인 케타민의 사용은 통증의 만성화의 기전을 막을 수 있는 이상적인 방법이다.^{59,63)}

(2) 교감신경 블록; 손상된 신경이 교감신경계를 활성화시켜 상호 작용함으로써 통증을 증가시키고 만성화시키는 역할을 하므로 교감신경 블록이 치료 효과를 나타낼 수 있다.^{64,65)}

(3) 이환된 척추 신경분절의 신경절 블록 및 말초신경 블록; 현재까지 보고된 임상 근거 자료는 거의 없지만 신경병증통증의 동물 모델에 의하여 밝혀진 통증의 기전 및 말초 신경에 국소마취제의 투여 후 감각과민과 이질통의 예방을 가져오는 결과에 근거를 두고 말초신경 블록 및 척수 후근 신경절 블록, 삼차 신경절 블록은 말초 및 중추의 감각을 방지하는 역할을 할 것으로 기대한다.⁶⁶⁾

2) 중증도에 따른 급성기 통증 환자의 중재적 치료

(1) 경증-중증도의 일부; 50세 이상이나 통증 경감이 불충분한 경우에는 입원 치료를 고려할 수 있으며 중증도에 준하여 치료한다.

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

ㄱ. 성상신경절 블록; 매일 통증이 경감될 때까지 시행할 수 있다.

ㄴ. 경부, 상흉부 경막외 블록; 성상신경절 블록으로 진통이 불충분한 경우에는 해당 영역의 경막외 블록을 주 2-5회 빈도로 통증이 경감될 때까지 시행한다.

ㄷ. 이환부 신경근 블록; 경막외 블록 및 성상신경절 블록으로 진통이 불충분할 때는 해당 신경근의 블록을 시행한다.

ㄹ. 이환영역의 말초지 감각 신경지 블록; 경막외 블록만으로 진통이 불충분한 경우 및 감각 둔화가 적으면서 이질통 및 감각과민이 심한 환자에서는 주 2-5회 빈도로 통증이 경감될 때까지 병행한다.

② 이환지 부위가 체간부-하지

ㄱ. 경막외 블록; 해당영역의 레벨에서 주 2-5회 빈도로 통증이 경감될 때까지 시행한다.

ㄴ. 해당영역의 말초감각신경지 블록; 주 2-5회 빈도로 통증이 경감될 때까지 병행한다.

ㄷ. 해당 신경근 블록(국소마취제 + 스테로이드)

(2) 중등도-중증례; 60세 이상이나 면역력이 떨어지고 있는 경우에는 입원치료를 고려한다. 입원치료에서는 지속적 경막외 블록이 주가 된다. 통증의 정도, 감각이상의 개선도 및 가괴 형성 여부 등을 감안하여 주입량과 주입 횟수를 증감한다. HZ 통증이 격심한 경우에는 국소마취제의 지속 주입(0.5-4 ml/h)에 의한 지속적인 신경 블록이 유효하다. 입원 기간의 목표는 대개 2-4주간으로 통증이 장기화되고 경구 진통제로 진통이 불충분한 경우에는 장기 입원이 필요한 경우도 있다.

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

ㄱ. 성상신경절 블록; 1일 1-2회의 빈도로 통증이 경

감될 때까지 시행

ㄴ. 경부, 상흉부 지속적 경막외 블록; 지속적 경부 경막외 블록은 두부, 안면부 이환의 경우에도 유효하고 2-4 주간을 목표로 시행한다. 진통이 불충분한 경우에는 국소마취제의 간헐적 주입과 더불어서 지속 주입을 시행하고 또 신중하게 펜타닐(200-500 μg/d), 모르핀(1-5 mg/d)이나 케타민(25-100 mg/d) 등을 첨가해서 지속 주입한다.

ㄷ. 이환된 신경근 블록; 심한 정도에 따라서 주 1-2 회 시행한다. 스테로이드를 사용하는 경우에는 최소 1주일의 간격을 두고 시행한다.

ㄹ. 이환 부위의 감각신경지 블록(삼차신경, 경신경, 상완신경총 등); 주 2-5회 빈도로 통증이 경감될 때까지 병행한다.

② 이환지 부위가 체간부-하지

ㄱ. 지속적 경막외 블록; 해당영역의 레벨에서 2-4 주간을 목표로 시행한다. 진통이 불충분한 경우에는 국소마취제의 간헐적인 주입과 더불어 지속 주입을 시행하고 또 신중하게 펜타닐(200-500 μg/d), 모르핀(1-5 mg/d)이나 케타민(25-100 mg/d) 등을 첨가해서 지속 주입한다.

ㄴ. 이환된 신경근 블록; 심한 정도에 따라서 주 1-2 회 시행한다. 스테로이드를 사용하는 경우에는 최소 1주일 간격을 두고 시행한다.

ㄷ. 이환 신경 영역의 감각신경지 블록; 주 2-4회 빈도로 통증이 경감될 때까지 병행한다.

2. 아급성기(발병 1개월 이상에서 6개월 미만)의 중재적 치료

신경의 염증이 지속되고 동시에 신경이 회복되고 있는 시기로 치료의 주목적은 염증의 경감과 회복과정의 촉진에 있다. 통증 및 감각 이상이 경도이면 외래 통원으로 이환 부위에 따라서 정상신경절 블록 또는 경막외 블록을 주 2-3회 빈도로 통증이 경감될 때까지 시행한다. 통증 및 감각 이상이 중등도인 경우는 입원치료를 고려하고 이환 부위에 따라서 가능한 매일 정상신경절 블록을 시행하고 지속적 경막외 블록을 시행한다. 더불어서 이환된 부위의 감각신경 블록이나 신경근 블록(국소마취제 + 스테로이드)을 통증이 경감될 때까지 병행한다. 호전이 불충분한 경우에는 해당 영역에 대해 신경파괴제 또는 고주파열응고술로 교감신경 파괴술을 고려한다.

3. PHN의 중재적 치료

PHN이란 HZ의 피부 발진이 완전히 치료된 후에도 통증과 감각 이상이 잔존하는 신경병증통증이다. 삼환계 항우울제와 항경련제를 중심으로 한 약물요법이 주체가 되고 신경 블록은 보조적인 치료법이 되는 경우가 많다. 단지 국소마취제에 의한 신경 블록에 의해서 통증의 경감 효과가 조금이라도 있는 경우에는 주 1회 정도의 빈도로 2-3개월간을 목표로 시행한다. 호전이 없으면 신경파괴제, 고주파열응고술, 흉강경 하 흉부 교감신경 절제술 등을 이용한 교감신경절 파괴술, 척수자극기 삽입술, 말초신경 자극기 삽입술 또는 신경근에 박동성 고주파술이나 고주파열응고술 등을 고려한다. 난치성 통증이 있고 아편양 제제에 반응이 있는 환자의 경우에는 척수강 내 약물 주입술도 고려할 수 있다. PHN에 대한 신경 블록의 유효성에 대해서는 논란이 많다. 그러나 발병 초기에 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.⁶⁷⁻⁶⁹⁾

결 론

HZ와 PHN에 대해 수많은 치료법들이 제시되고 있다. 따라서 어떠한 치료법을 선택할 것인지의 결정이 치료의 효과나 예후에 상당한 영향을 미칠 수 있다. 이 논문에서는 다양한 치료법들에 대한 효능, 치료법, 합병증이나 부작용 등에 대해서 참고문헌들을 제시하여 설명하여 이러한 치료법들을 선택하는데 조금이나마 도움이 되고자 하였다. 또한 빠르고 쉽게 치료법을 선택할 수 있도록 대략적인 순서도를 제시하였다.

참 고 문 헌

1. Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH: Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004; 62: 1545-51.
2. 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.
3. Dworkin RH, Schmader KE: The epidemiology and natural history of herpes zoster and postherpetic neuralgia. In:

- Herpes zoster and postherpetic neuralgia. 2nd ed. Edited by Watson CPN, Gershon AA: New York, Elsevier Press. 2001, pp 39-64.
4. 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.
 5. 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.
 6. Gross G, Schöfer 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.
 7. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al: Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007; 44(Suppl 1): 1-26.
 8. 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.
 9. Galluzzi KE: Management strategies for herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Am Osteopath Assoc* 2007; 107 (Suppl 1): 8-13.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Wassilew S: Collaborative Brivudin PHN study group. 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.
 14. 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.
 15. Johnson RW: Zoster-associated pain: what is known, who is at risk and how can it be managed? *Herpes* 2007; 14(Suppl 2): 30-4.
 16. 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. The national institute of allergy and infectious diseases collaborative antiviral study group. *Ann Intern Med* 1996; 125: 376-83.
 17. Dworkin RH, Schmader KE: Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 877-82.
 18. Haanpää 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.
 19. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH: Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289-305.
 20. 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.
 21. 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* 2003; 60: 1524-34.
 22. 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.
 23. Watson CP, Babul N: Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-41.
 24. Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M: Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 104: 323-31.
 25. Berry JD, Petersen KL: A single dose of gabapentin reduces acute pain and allodynia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2005; 65: 444-7.
 26. 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.
 27. 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. Edited by International Association for the Study of Pain Neuropathic Pain Special Interest Group: Seattle, IASP Press. 2004, p 48.
 28. 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.
 29. Volpi A: Severe complications of herpes zoster. *Herpes* 2007; 14(Suppl 2): 35-9.
 30. 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.
31. Wutzler P, De Clercq E, Wutke K, Färber 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.
 32. Walton RC, Reed KL: Herpes zoster ophthalmicus following bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 1317-20.
 33. Gnann JW Jr, Crumpacker CS, Lalezari JP, Smith JA, Tying 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.
 34. Watson CP: A new treatment for postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1563-5.
 35. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-51.
 36. Gilron 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.
 37. 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.
 38. Rice AS, Maton S; Postherpetic Neuralgia Study Group: Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001; 94: 215-24.
 39. 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* 2003; 60: 1274-83.
 40. 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.
 41. 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.
 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.
 43. Wu CL, Raja SN: An update on the treatment of postherpetic neuralgia. *J Pain* 2008; 9(Suppl 1): 19-30.
 44. Manfredi PL: Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1052-3.
 45. Mao J, Chen LL: Systemic lidocaine for neuropathic pain relief. *Pain* 2000; 87: 7-17.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. Harding SP: Management of ophthalmic zoster. *J Med Virol* 1993; 40(Suppl 1): 97-101.
 52. 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.
 53. Shaikh S, Ta CN: Evaluation and management of herpes zoster ophthalmicus. *Am Fam Physician* 2002; 66: 1723-30.
 54. 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.
 55. Gilbert SC: Bell's palsy and herpes viruses. *Herpes* 2002; 9: 70-3.
 56. 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.
 57. De Diego JI, Prim MP, De Sarriá MJ, Madero R, Gavilán J: Idiopathic facial paralysis: a randomized, prospective, and controlled study using single-dose prednisone versus acyclovir three times daily. *Laryngoscope* 1998; 108: 573-5.
 58. Gnann JW Jr: Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J Infect Dis* 2002; 186(Suppl 1): 91-8.
 59. 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.
 60. 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.
 61. 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.
62. 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.
 63. Dureja GP, Bhalla AP: Multimodality regimen for the management of postherpetic neuralgia. *Pain Clin* 1991; 5: 15-9.
 64. 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.
 65. 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 the mechanism by which sympathetic blockade provides therapeutic benefit. *Reg Anesth* 1993; 18: 277-82.
 66. 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.
 67. 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.
 68. Kim JO, Lee MK, Kim JS, Kim DJ: Spinal cord stimulation for intractable postherpetic neuralgia. *J Korean Neurosurg Soc* 2003; 34: 366-8.
 69. Duntzman E: Peripheral nerve stimulation for unremitting ophthalmic postherpetic neuralgia. *Neuromodulation* 2002; 5: 32-7.
-