대한통증학회지 2004; 17 (Suppl.): 17-21
Korean J Pain Vol. 17, Suppl., 2004

급성기 대상포진 환자의 치료: 신경차단 요법

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실, 마취통증의학연구소

윤 경 봉

= Abstract =

Treatment of Herpes Zoster: Nerve Block

Kyung Bong Yoon, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, and Anesthesia and Pain Research Institute,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Any therapy for herpes zoster should accelerate healing and remove the pain, as well as reduce complications, such as postherpetic neuralgia. It is important to effectively treat herpetic pain to avoid the development of postherpetic neuralgia. Nerve block has been advocated as a therapeutic modality in the management of herpes zoster. By increasing the nerve blood flow, hence improving the nerve injury and reducing the pain impulse to the dorsal horn, nerve block reduces the acute zoster pain, which may reduce the incidence of postherpetic neuralgia development. **(Korean J Pain 2004; 17 (Suppl.): 17-21)**

Key Words: herpes zoster, nerve block, postherpetic neuralgia.

서 론

대상포진 환자들의 9~34%에서 진행되는[1] 대상포진 후 신경통은 심한 경우 약물요법, 신경차단요법, 신경자극술 등을 포함한 여러 치료에 반응하지 않아 환자로 하여금 극심한 고통에 시달리게 한다. 따라서 대상포진 초기에 적극적인 치료를 하여 대상포진 후 신경통으로 넘어가지 않도록 하는 것이 중요하다. 이러한 급성기 치료들에는 항바이러스제, 항우울제 등의 투여 등과 함께 신경차단술이 포함된다. 심한 통증을 동반한 급성기 대상포진 환자들은 일반적인 약물요법만으로는 통증 조절이 쉽지 않기 때문에 통증치료실을 찾아오거나 의뢰되는데 이 때 통증치료실에서 시행되는 주된 치료법이 신경차단 요법이다. 흔히 시행되는 신경차단요법에는 교감신경차단술, 경막외 차단술, 척추주위 차단술(paravertebral block)과 삼차신경차단술 같은 발생 부위 신경에 대한 체신경 차단술(somatic nerve block) 들이 있다. 통증 치료 경험이 많은 의사들은 이러한 신경차단술 들에 익숙하므로 여기서는 각각 차단술의 방법에 관한 내용은 피하고 교감신경계가 대상포진 통증에 미치는 영향과 대상포진에서의 신경차단술의 효과를 중심으로 기술하고자 한다.

책임저자 : 윤경봉, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 마취통증의학교실,
마취통증의학연구소
우편번호: 120-752
Tel: 02-361-5847, Fax: 02-312-7185
E-mail: kbyoon@yumc.yonsei.ac.kr

대상포진에서의 교감신경계의 역할[2]

정상적인 상황에서는 원심성 교감신경의 활동은 일차 구심신경세포와 기능적으로 분리되어 있어 교감신경이 활성화되어도 일차 구심신경세포(primary afferent neuron)들은 흥분하지 않는다. 그러나 신경의 손상이나 조직의 염증이 있는 상황에서는 화학적 혹은 해부학적 연결(coupling)이 나타날 수 있는데 이와 연관된 몇 가지 기전, 예를 들어 일차 구심신경세포의 알파 아드레날린 수용체의 비정상적인 활성화, 혹은 재생과정 중 원심성 교감신경 섬유와 일차 구심신경세포와의 직접적인 연결이 형성되는 현상 등에 의해서 교감신경계가 통증에 관여하게 된다.

신경손상 후에 이 두 신경 사이에서 나타나는 화학적 연결은 노르에피네프린에 의해서 이루어지는 것으로 생각되고 있다. 신경손상 후에는 알파 아드레날린 수용체의 합성과 활성이 증가하기 때문에 신경절이후(postganglionic) 교감신경

의 흥분으로 노르에피네프린이 분비되면 알파 아드레날린 수용체의 대하여 비정상적인 민감도를 가진 손상된 신경의 C 신경섬유 통각수용기(C-fiber nociceptor)들이 흥분을 하게 된다. 따라서 교감신경에 의해서 유지되는 통증에 phentolamine 같은 알파1 아드레날린대항제(α-1 adrenergic antagonist)를 전신적으로 투여하거나 clonidine을 국소적으로 도포하여 연접전(presynaptic) 알파2 수용체를 흥분시켜 교감신경 말단에서 노르에피네프린의 분비를 억제시키면 통증이 감소하게 된다.

신경 손상 후에는 신경절이후 교감신경세포(sympathetic postganglionic neuron)들과 일차 구심신경세포 사이에 해부학적인 연결이 나타날 수 있다. 실제로 좌골신경 손상 후 노르아드레날린성 혈관주위 교감신경 축삭(noradrenergic perivascular sympathetic axon)들이 후근절(dorsal root ganglia)로 자라나는 것이 확인되었는데 이렇게 자라난 축삭들은 굵은 직경의 감각신경섬유 주위에서 바구니 모양의 형태로 위치한다. 이러한 변화로 인해 교감신경의 흥분은 후근절에서 일차 구심신경세포에 영향을 주게 된다(Fig. 1).

상기한 기전들로 급성 대상포진에서 교감신경계의 역할을 설명하지만 대상포진 후 신경통에서의 교감신경계의 역할은 확실치 않다. 이에 대한 Winnie와 Hartwell의[3] 가설에 의하면 급성 염증 반응으로 심한 교감신경계 자극이 형성되고 이에 따라 신경세포로 가는 혈류량이 감소하여 신경의 허혈이 초래되어 대상포진 후 신경통이 발생한다고 한다. 여기에 아드레날린성 수용체의 활성화가 대상포진 후 신경통에 기여할 수 있다.

이런 기전 들을 통하여 교감신경계는 대상포진의 통증에 영향을 주며 따라서 교감신경 차단술은 대상포진의 통증을 완화시키는 역할을 하게 된다.

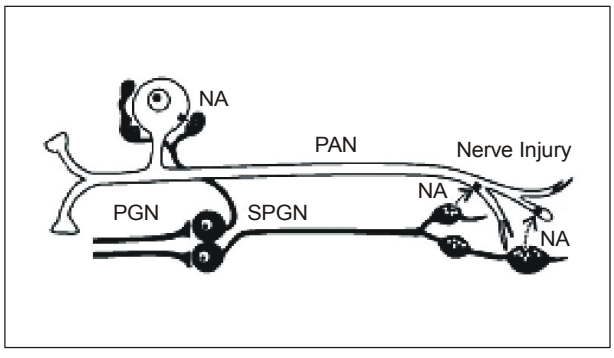

Fig. 1. Sympathetic axons sprout onto dorsal root ganglia neurons after nerve injury. PAN: primary afferent neuron, NA: norepinephrine, PGN: preganglionic neuron, SPGN: sympathetic postganglionic neuron.

대상포진에서의 신경차단요법

급성기 대상포진에 신경차단 요법의 적용은 1938년 Rosenak에[4] 의해 처음으로 보고되었다. 그는 우연히 하지의 혈행장애로 인한 간헐적 파행(intermittent claudication)의 치료목적으로 척추주위 교감신경차단(paravertebral sympathetic nerve block)을 시행한 환자에게서 동반된 급성 대상포진의 통증이 현저히 감소하는 현상을 관찰하게 되었다. 이러한 치료효과에 놀란 그는 이 치료방법을 대상포진 환자들에게 계속 적용하여 22명의 환자들에게서 신경차단 1회 시술 후 48시간 내에 20명에게서 통증이 현저히 감소하는 좋은 효과를 경험하였다고 보고하면서 신경차단이 급성기 통증을 감소시킬 뿐만 아니라 피부 발진의 치유도 빠르게 하는 것 같다고 하였다. 이후 여러 연구들도 초기에 신경차단술 특히 교감신경차단술을 시행하면 통증의 완화와 함께 대상포진 후 신경통으로의 이행을 방지할 수 있다고 보고하였다.[5,6] 특히 통증치료 분야에서 널리 알려진 Bonica는[7] 자신의 저술에서 자신과 자신의 가족 2명에게서의 경험을 바탕으로 신경차단술이 대상포진 초기에 매우 효과적인 치료법이라고 기술하였다. 이렇게 급성기 대상포진에서의 신경차단술의 효과를 인정하는 연구와 보고들이 많았지만 일부 연구자들은 신경차단술이 대상포진 후 신경통으로의 이행을 방지하지 못하였다고 보고하기도 하였다.[8] 또한 1990년대 초반 근거중심의학(evidence based medicine)이 소개 된 이후 그 동안 당연시 되던 여러 치료방법 들과 마찬가지로 대상포진에서의 신경차단요법도 과학적 근거를 의심하는 의견들이 제시되었다. 제시된 문제점들 가운데 하나는 그간 충분한 수의 환자들을 대상으로 한 전향적 무작위 대조 임상시험(prospective, randomized, controlled clinical trial)들이 많지 않은 점을 들고 있다. 이외에도 이전 연구들에서 통증의 측정과 완화의 기준, 대상포진 후 신경통의 정의 등이 각기 달랐던 점 등도 문제점으로 지적하고 있으며(실제로 대상포진 후 신경통의 발생빈도가 각각의 보고자에 따라 큰 차이를 보이는 것도 적용한 대상포진 후 신경통의 정의 혹은 기준이 서로 다른 것도 한 원인으로 들고 있다), 시행된 신경차단술이 얼마나 정확했는지, 신경차단술의 효과가 투여된 국소마취제의 전신흡수에 의한 효과는 아닌지에 대한 의문을 제시하기도 한다. 따라서 신경차단 요법의 적용이 자연 치유율이(특히 젊은 나이의 환자들에게서) 비교적 높은 대상포진의 자연경과에 비해 월등한 차이를 가져온다고 결론내리기에는 더 많은 연구가 필요하다고 하였다.[9] 이렇게 신경차단요법에 관한 여러 가지 견해가 있는 상황이지만 지금까지의 연구들과 제시된 이론들을 바탕으로 그 효과에 관하여 정리해 보고자 한다.

1. 교감신경차단이 급성기 통증에 미치는 효과

여러 후향적 연구들에서 교감신경차단이 대상 환자들의 90% 전후에서 통증을 완화 혹은 소실시켰다고 보고하였고[6,10,11] Tenicela 등에[12] 의한 전향적 무작위 대조 임상시험에서도 교감신경차단은 급성기 통증치료에 효과적이라 하였다. 이들은 6 주이내의 증상을 가진 통증이 심한 50세 이상의 대상포진 환자 20명을 교감신경차단군과 대조군으로 나누었는데 교감신경 차단을 받은 10명중 9명에게서 4번의 차단 이후에 통증이 완전히 사라졌으나 대조군에서는 2명에게서만 통증이 소실되었다고 하였다. 이 후 통증이 지속된 양군 9명의 환자들 중 7명에게 교감신경차단을 시행하였는데 4명에게서는 통증이 사라졌고 2명은 원래 통증의 20% 정도를 호소하였으며 1명에서만 효과가 없었다고 하였다.

비록 이전 연구들이 가지고 있는 문제점들이 지적되면서도 교감신경차단이 급성기 통증을 없애는데 효과적이라는 사실은 인정을 받고 있다.[13] 따라서 급성기의 제통효과에 관하여는 그 효과를 의심하기 보다는 많은 수의 환자들의 통증이 자연 소실될 수도 있는 점을 고려할 때 모든 환자들에게 교감신경차단술을 시행하기에는 유익유해 분석(risk benefit analysis)이 필요하다는 견해도 있다.[2]

2. 교감신경차단이 대상포진 후 신경통 발생에 미치는 효과

교감신경차단이 대상포진 후 신경통을 예방하는가에 대하여는 그간의 연구들이 일치된 결과를 보고하지 않는다. Colding은[10] 483명의 대상 포진 환자를 대상으로 교감신경차단을 시행한 후 대상포진 후 신경통의 발생률을 5%로 보고하면서 신경차단술이 대상포진 후 신경통에 대한 예방효과가 있다고 주장하였다. 그러나 Riopelle 등은[11] 발생 30일 이내의 통증이 심한 대상포진 환자 72명에게 교감신경차단을 시행한 후의 대상포진 후 신경통의 발생률을 14%로 보고하면서 교감신경차단술은 급성기에 진통효과는 있으나 대상포진 후 신경통을 예방하지는 못한다 하였다. 또한 Yanagida 등은[8] 발병 10일 이내의 대상포진 환자 311명에게 4주간 매일 교감신경차단술을 시행한 후 추적조사를 하였는데 이들 중 49명은 피부 발진이 나타나기도 전부터 신경차단술을 시행하였다. 저자들은 발진이 나타나기 전에 시행 받았던 환자들에게서도 다른 환자들과 유사한 빈도로 대상포진 후 신경통이 발생하였음을 보고하면서 발진이 나타나기 전에 시행한 교감신경차단 조차도 대상포진 후 신경통의 발생빈도를 줄이지 못한다 하였다(그러나 이 세 연구 모두 대조군이 없는 연구라는 문제점이 있다.). 한편 Winnie와 Hartwell은[3] 교감신경차단을 시행 받은 122명의 대상포진 환자들을 추적조사한 결과 발병 2개월 미만과 그 이상으로 환자 군으로 나누어 볼 때 발병 2개월 이내의 환자들에게서는 대상포진 후 신경통에 대한 예방효과가 있다고 하였다.

이러한 연구결과들만을 종합해 볼 때 교감신경차단이 대상포진 후 신경통 발생을 방지한다는 결론을 내리기는 쉽지 않지만 이론적으로는 교감신경차단이 효과가 있을 것이라는 근거가 있다. 상기한 대로 급성 염증 반응으로 심한 교감신경계 자극이 형성되고 이에 따라 신경세포로 가는 혈류량이 감소하여 신경의 허혈이 초래되어 대상포진 후 신경통이 발생한다면 교감신경차단술은 혈류량을 증가시켜 이러한 과정을 억제하는 효과를 보일 수 있을 것이다. 일반적으로 대상포진 후 신경통의 발생과 연관된 인자들, 예를 들어 나이, 급성기 통증의 정도, 전구증상의 유무, 감각 손상 정도 들 가운데에서도 급성기의 통증 정도가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 발생 기전은 다르지만 Katz 등은[14] 개흉술 후 통증 (post-thoracotomy pain)의 발병과 연관된 가장 중요한 인자는 술 후의 심한 급성 통증이라고 보고하면서 술 후의 적극적인 통증 관리가 추후 개흉술 후 통증의 발생을 억제할 수 있을 것이라고 하였다. 이러한 사실들을 종합할 때 이론적으로 교감신경 차단은 대상포진 급성기에 통증이나 염증, 신경손상, 조직손상 등을 줄여주며 말초에서의 통각수용체 감작(peripheral nociceptor sensitization)과 중추 감작(central sensitization)을 억제하여 대상포진 후 신경통의 발생을 줄일 것으로 생각된다.[15] 대상포진에서 신경차단술 뿐만 아니라 항바이러스제 혹은 코르티코스테로이드 호르몬 등도 이런 기전을 통하여 효과를 나타낼 것으로 보인다.[2]

3. 기타 신경차단술들의 효과

교감신경차단술 이외에도 경막외 차단술, 척추주위 신경차단술과 여러 체신경 차단술이 시행되고 있다. 이중 경막외 차단술과 척추주위 신경차단술은 체신경 차단뿐만 아니라 교감신경차단의 효과를 함께 가지고 있어 그 효과의 일부는 교감신경차단에 의한 효과로 설명될 수 있을 것이다.

경막외 차단술은 교감신경차단술과 함께 대상포진에서 흔히 시행되고 있으며 여러 연구에서 좋은 효과를 보고하고 있다. 이런 연구들 중 Manabe 등은[16] 178명의 대상포진 환자들에게서의 후향적 연구를 보고하였는데 경막외 차단술을 시행 시 간헐적인 국소마취제 주입보다는 지속적인 주입방법이 진통효과도 더 좋을 뿐 아니라 말초에서의 비정상적인 자극이 중추로 전달되는 것을 더욱 효과적으로 차단하기 때문에 중추에서 형성되는 민감화를 억제하여 대상포진 후 신경통의 발생도 더욱 줄이는 것으로 보인다고 하였다. 비교적 최근에 보고 된 많은 수의 환자를 대상으로 한 전향적 연구로는 Pasqualucci 등의[17] 연구를 들 수 있다. 이들은 600명의 환자들을 acyclovir와 prednisolone을 정주 받는 환자 군과 경막외로 간헐적으로 bupivacaine과 methylprednisolone을

주입을 받는 환자 군으로 나누어 치료한 후 대상포진 후 신경통의 발생빈도를 비교하는 전향적 무작위 임상시험을 시행하였는데 치료 1년 후 경막외 군에서의 대상포진 후 신경통의 발생 빈도를 1.6% (255명 중 4명), acyclovir 군에서의 빈도를 22.2% (230명 중 51명)로 보고하면서 경막외 차단술이 항바이러스제 치료 보다 효과적이라 하였다.

척추주위 신경차단술은 대상포진에서 가장 먼저 시행된 차단술이지만 비교적 최근에는 흉부에 발생한 대상포진에서 지속적 척추주위 신경차단술을 시행하여 좋은 결과를 보았다는 증례보고만[18] 있을 뿐 많이 시행되거나 연구되지 않은 차단술이다. 그러나 이 차단술은 그 진통효과가 경막외 차단술에 비해 뒤지지 않거나 오히려 뛰어나며 경막외 차단술처럼 양측으로 차단이 되지 않고 대상포진이 발생한 측만을 선택적으로 차단하는 장점이 있다. 따라서 투여하는 약물의 용량을 줄일 수 있고 편측에서만 교감신경차단이 되기 때문에 경막외 차단술에 비해 혈압하강 등의 부작용이 나타날 가능성도 적다. 또한 반복적으로 시술해야 하는 일부 차단술과 달리 경막외 차단술처럼 도관(catheter)을 통해 지속적으로 약물을 주입할 수 있는 장점도 있다. 이 차단술에 익숙한 술자들은 경막외 차단술 보다 시술이 용이하다고도 하지만[19] 합병증으로 기흉 등이 발생할 수 있다는 문제점은 있다.

통증이 심할 때에는 교감신경 차단과 함께 체신경 차단을 시행하기도 한다. 예를 들면 대상포진이 흔히 침범하는 삼차신경에 발병 시 성상신경절 차단술과 함께 삼차신경 차단술을 같이 시행하기도 한다. 체신경 차단의 이론적인 근거로는 상기한 대로 말초에서의 통각수용체 감작과 중추 감작을 억제하여 대상포진 후 신경통의 발생을 줄이는 기전을 들 수 있을 것이다.

4. 향후 연구 방향

상기한 대로 신경차단술에 관한 여러 다른 의견들이 있음에도 불구하고 2002년 New England Journal of Medicine에 실린 대상포진에 관한 글에서 대상포진 환자들 중 많은 수에서 통증치료 전문의의 치료가 필요하다고 기술[13] 할 정도로 신경차단술 등의 치료법은 인정을 받고 있다. 또한 그간 제시된 의문점을 풀기 위하여 충분히 많은 수의 환자들을 대상으로 한 전향적 무작위 대조 임상시험(prospective, randomized, controlled clinical trial)을 시행하는 것도 현실적으로는 쉬운 일이 아니다. 이렇게 이미 인정을 받고 있고 방대한 임상시험은 어렵다 하더라도 제시된 의문에 대한 해답을 얻기 위한 노력은 계속되어야 할 것이다. 이를 위해서는 향후 환자들의 연령, 치료 시작 시점 혹은 통증의 정도 등의 요인들을 통제한 연구들이 필요하며 통증의 측정 방법과 통증 완화의 기준, 대상포진 후 신경통의 정의 등도 통일되어야 할 것이다.

결 론

급성기 대상포진, 특히 통증이 심한경우, 신경차단술을 이용한 적극적인 치료는 통증을 감소시키고 대상포진 후 신경통의 발생을 줄이는데 있어 중요한 역할을 한다. 대부분 통증이 심하거나 다른 곳에서 치료받다 통증조절이 안되어 찾아오거나 의뢰되는 환자들을 주로 보게 되는 통증치료실에서는 더욱 그러하다. 좋은 치료성적을 위해서는 대상포진의 병태생리에 관한 지식과 함께 경험 많은 술자에 의한 정확한 시술의 시행이 필요하다.

참 고 문 헌

1. Dworkin RH, Portenoy RK: Pain and its persistence in herpes zoster. Pain 1996; 67: 241-51.
2. Wu CL, Marsh A, Dworkin RH: The role of sympathetic nerve blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia. Pain 2000; 87: 121-9.
3. 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.
4. Rosenak S: Procaine injection treatment of herpes zoster. Lancet 1938; 2: 1056-8.
5. Findley T, Patzer R: The treatment of herpes zoster by paravertebral procaine block. JAMA 1945; 128: 1217-9.
6. Colding A: The effect of regional sympathetic blocks in the treatment of herpes zoster. Acta Anaesthesiol Scand 1969; 13: 133-41.
7. Bonica JJ: Chest pain caused by other disorders. In: The management of pain. 2nd ed. Edited by Bonica JJ: Philadelphia, Lea & Febiger. 1990, pp 1114-45.
8. Yanagida H, Suwa K, Corssen G: No prophylactic effect of early sympathetic blockade on postherpetic neuralgia. Anesthesiology 1987; 66: 73-6.
9. Boas RA: Sympathetic nerve blocks: in search of a role. Reg Anesth Pain Med 1998; 23: 292-305.
10. Colding A: Treatment of pain: organization of a pain clinic: treatment of acute herpes zoster. Proc R Soc Med 1973; 66: 541-3.
11. Riopelle JM, Naraghi M, Grush KP: Chronic neuralgia incidence following local anesthetic therapy for herpes zoster. Arch Dermatol 1984; 120: 747-50.
12. Tenicela R, Lovasik D, Eaglstein W: Treatment of herpes zoster with sympathetic blocks. Clin J Pain 1985; 1: 63-7.
13. Gnann JW Jr, Whitley RJ: Clinical practice. Herpes zoster. N Engl J Med 2002; 347: 340-6.
14. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN: Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy

pain. Clin J Pain 1996; 12: 50-5.
15. Dworkin RH, Perkins FM, Nagasako EM: Prospects for the prevention of postherpetic neuralgia in herpes zoster patients. Clin J Pain 2000; 16(2 Suppl): S90-100.
16. 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.
17. Pasqualucci A, Pascualucci A, 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.
18. Johnson LR, Rocco AG, Ferrante FM: Continuous subpleural-paravertebral block in acute thoracic herpes zoster. Anesth Analg 1988; 67: 1105-8.
19. Ganapathy S, Murkin JM, Boyd DW, Dobkowski W, Morgan J: Continuous percutaneous paravertebral block for minimally invasive cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 1999: 13: 594-6.