



## What's new?

## 유전자 재조합 대상포진 백신 무엇이 다를까?

동국대학교 의과대학 동국대학교일산병원 감염내과

박성연

## What is Different about Recombinant Herpes Zoster Vaccine?

Seong Yeon Park

*Department of Infectious Diseases, Dongguk University Ilsan Hospital, Dongguk University College of Medicine, Goyang, Korea*

Herpes zoster (HZ) affects about one in three persons in their life time. Compared with the general population, older adults with immune senescence and individuals who are immunocompromised therapy are at increased risk for HZ, and its debilitating complications. To prevent HZ, two HZ vaccines, zoster vaccine live (ZVL) and recombinant zoster vaccine (RZV) are available. RZV is The Korean Society of Infectious Diseases revised guidelines for HZ vaccine in 2023, and recommended to vaccinate with RZV for adults  $\geq$  aged 50 years and for severely immunocompromised adults aged  $\geq$  18 years. RZV is more effective for prevention of HZ than ZVL. RZV is nonreplicating and is thus safe in immunocompromised patients. RZV has clinically acceptable safety profile. This review will help clinicians update knowledge about RZV and identify eligible subjects who may benefit from HZ vaccinations. (Korean J Med 2024;99:180-188)

**Keywords:** Herpes zoster vaccine; Recombinant zoster vaccine; Zoster vaccine live

## 서 론

수두-대상포진바이러스(varicella zoster virus, VZV)에 처음 감염(primary infection)되면 발열과 가려움증을 동반한 전신 수포성 발진이 발생하는데 이를 수두(chickenpox)라고 한다. 수두에 걸리고 나면 VZV는 후근신경절(dorsal root ganglia)

이나 뇌신경절(cranial nerve ganglion)로 이동하여 영구적으로 잠복하게 된다. 잠복 감염된 바이러스가 재활성화되면 피부판(dermatome)을 따라 심한 통증을 동반한 수포성 발진이 발생하는데 이를 대상포진이라고 한다. 면역기능이 정상인 소아에서 수두는 경미한 질환이지만 어린 영아, 청소년, 면역저하자는 심한 증상을 보일 수 있다. 수두에서 회복은 VZV

Received: 2024. 6. 25

Revised: 2024. 7. 29

Accepted: 2024. 7. 29

Correspondence to Seong Yeon Park, M.D.

Department of Infectious Diseases, Dongguk University Ilsan Hospital, Dongguk University College of Medicine, 27 Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10326, Korea

Tel: +82-31-961-7140, Fax: +82-31-961-8331, E-mail: psy99ch@hanmail.net

Copyright © 2024 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

특이 T세포 매개 면역력(VZV specific T cell mediated immunity)이 중요한 역할을 하며 이는 VZV 재활성화 및 복제를 억제하여 잠복 상태를 유지하는 데 중요하다. 잠복 상태에서 VZV는 감염력이 없으나 재활성화되면 비리온(intact virion)이 형성되어 감각신경을 따라 피부상피세포로 이동하여 수포성 발진을 일으킨다. VZV 재활성화의 기전은 명확하게 밝혀지지 않았으나 VZV에 대한 세포 매개 면역력 감소와 관련된 것으로 추정하는데 나이가 들면서 세포 매개 면역력이 감소하거나 면역 저하 상태의 기저질환을 가지고 있거나 면역을 조절하기 위한 약제 복용 등에 의해 면역력이 저하되는 경우 VZV가 재활성화되어 대상포진이 발생하기 쉽다.

일반 인구 집단에서 대상포진 백신을 접종하지 않은 경우 대상포진 발생 빈도는 연인원 1,000명당 4-7건으로 보고하고 있으며 평생 동안 대상포진이 발생할 위험은 20-30%로 추정된다[1,2]. 나이가 많을수록 대상포진 발생 빈도 및 대상포진의 중증도는 증가하며 대상포진의 합병증 또한 고령의 환자에서 주로 발생한다[3,4]. 85세 이상의 경우 50%까지 대상포진이 발생한다. 대상포진은 나이 외에도 면역력이 저하된 여러 환자군에서 발생 위험이 증가한다. 조혈모세포 이식을 받은 사람은 일반 인구 집단보다 10배 이상 대상포진 발생률이 높으며[5,6] 고령 장기 이식자, 혈액암 환자 등도 면역 정상인 일반인들보다 대상포진 발생률이 높다[1,7,8].

국내에서 국민건강보험데이터를 분석한 연구에서는 2006년부터 2015년까지 대상포진 발생률이 연간 1,000명당 4.23에서 9.22로 증가하였다고 하였다[9]. 대상포진 발생률은 최근 수년간 증가하는 추세이며 국내외 여러 나라에서 유사하게 관찰된다[2,10,11].

대상포진과 그 합병증은 삶의 질을 심각하게 저하시키고 독립적인 생활을 영위하는 데 어려움을 유발한다[12]. 가장 흔하면서 심각한 합병증은 대상포진 후 신경통(postherpetic neuralgia)으로 대상포진에 의한 발진이 사라진 뒤에도 수주에서 수개월, 심한 경우 수년간 신경통이나 이상감각이 지속되는 것이다[13,14]. 대상포진 후 신경통 발생 빈도는 나이가 증가할수록 크게 증가하는데 연구에 따라 5%에서 30% 이상까지 보고하고 있다[3]. 그 외 합병증으로는 대상포진으로 인한 안구 침범, 신경학적 합병증, 뇌졸중이 있다[15]. 면역 저하자들은 대상포진 발생 빈도가 높을 뿐 아니라 대상포진 관련 합병증도 증가하는데 대상포진 후 신경통, 파종성 대상포진, 안구 대상포진 및 대상포진으로 인한 입원의 빈도가 증가한다[16].

2023년 대한감염학회는 대상포진 백신 접종에 대한 권고안을 개정하였다[17]. 기존에는 60세 이상 성인에서 대상포진 생백신을 권고하였으나[18] 2022년 12월 재조합 대상포진 백신 SHINGRIX® (GSK, London, UK)가 국내 도입된 이후에는 재조합 대상포진 백신(recombinant zoster vaccine, RZV)을 우선적으로 권고하였다[17]. 본 논문에서는 새롭게 권고된 RZV인 SHINGRIX®에 대해 알아보고 VZV를 약독화시킨 기존의 대상포진 생백신(zoster vaccine live, ZVL)과 비교하여 살펴보고자 한다.

## 본 론

### 대상포진 백신

1965년 Hope-Simpson은 대상포진에 대한 중요한 관찰 결과를 발표하였다[4]. Hope-Simpson은 VZV가 처음 감염된 후 신경절에 잠복 상태로 남아 있다가 면역력이 약해지면 재활성화되어 대상포진을 일으킨다고 가정하였다. 체내의 VZV에 대한 세포 매개 면역(cell-mediated immunity, CMI)이 바이러스의 재활성화를 억제하는 데 중요한 역할을 하는데 나이가 들거나 세포 매개 면역력이 감소하는 여러 상황에서 대상포진이 발생할 가능성이 높아진다고 발표하였다. 이러한 이론적 개념을 바탕으로 VZV 특이 세포 매개 면역력을 강화시켜 바이러스의 재활성화를 억제하고 대상포진 및 그 합병증 발생을 예방하기 위하여 대상포진 백신이 개발되었다[19]. 승인된 대상포진 백신의 유형은 크게 두 가지로 ZVL과 VZV glycoprotein E (gE)에 대한 RZV가 있다(Table 1).

일본에서 Takahashi와 그 동료들이 수두에 걸린 건강한 소아에서 Oka strain의 VZV (vOka)를 분리 후 여러 번의 연속적인 배양 과정을 통해 약화시켜 수두 백신을 개발하였다[20,21]. 미국에서는 1995년 수두 백신 사용이 승인되었는데[22] 90% 이상의 건강한 소아에서 접종하고 있으며 수두 발생 건수를 90% 이상 감소시켰다[22,23]. 대부분의 성인은 이미 수두에 대한 면역력을 갖고 있어서 대상포진 백신에 필요한 vOka의 양은 수두 백신보다 14배 이상 많다[24].

첫번째 3상 임상시험인 shingles prevention study (SPS)는 대상포진 경험이 없는 60-80세 성인 38,000명을 대상으로 3.1년간 추적 관찰이 이루어졌다[24]. ZOSTAVAX® (MSD, Kenilworth, NJ, USA)는 위약군과 비교하여 대상포진으로 인한 질병 부담을 61.1% 감소시켰고 대상포진 후 신경통은 66.5%, 대상포진 발생

빈도는 51.3% 감소시켰다. 나이에 따른 대상포진 발생 감소에 대한 효과를 비교하였을 때 70세 이상 성인에서 37.6%, 60-69세 성인에서는 64%의 효과가 보고되었다. 이 결과를 바탕으로 2006년 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에서 60세 이상 성인에서 특별한 금기사항이 없는 경우 대상포진 예방을 위해 대상포진 생백신 접종을 권고하였다[25].

이후 50-59세 22,439명을 대상으로 한 ZEST 연구에서 평균 1.3년간의 추적 기간 동안 대상포진 발생 빈도를 69.8% 감소시켰고[26] 이 연구로 미국 FDA에서는 50세 이상 성인으로 백신 접종 연령을 확대하였다. 그러나 2021년부터 ZOSTAVAX<sup>®</sup>를 미국에서는 더 이상 사용할 수 없으며 성인 예방 접종 일정에서도 제외되었다[27].

ZVL의 효과는 시간이 지날수록 감소한다. 11년간 추적 관찰한 연구에 의하면 대상포진 질병 부담의 측면에서 ZVL의 효과는 61.6%에서 37.3%로 감소하였고 대상포진 발생에 대한 예방

효과는 51.3%에서 21.1%로 감소하였다[28,29]. ZOSTAVAX<sup>®</sup>의 장기 예방 효과를 분석한 연구에서는 통계적으로 유의한 예방 효과는 5-8년 정도 유지되는 것으로 보고되었다.

GSK는 재조합 VZV gE와 AS01<sub>B</sub> 면역 증강제(adjuvant)를 포함하는 RZV를 개발하였다. VZV gE는 VZV 비리온과 감염된 세포에서 가장 풍부한 당단백질로 바이러스 복제와 세포 간 확산에 필수적이며 VZV 특이적 CD4 T세포 반응의 주요 표적이다[30,31]. 리포솜(liposome) 기반 AS01<sub>B</sub> 면역 증강제 시스템에는 두 가지 면역 자극제가 포함되어 있는데 하나는 NF-κB 전사 및 사이토카인 생성을 자극하고 항원 제시 세포를 활성화하는 Toll-like receptor 4 작용제인 모노포스포릴 지질 A (monophosphoryl lipid A)이고 다른 하나는 항원 특이 항체 및 CD4 T세포 반응을 촉진하는 천연 사포닌인 QS-21이다[32,33].

2018년 미국 예방접종자문위원회는 대상포진 예방을 위한 RZV인 SHINGRIX<sup>®</sup>를 승인하였다. 승인의 근거는 50세 이상

**Table 1. Herpes zoster vaccines**

	ZVL <sup>a</sup>	RZV <sup>b</sup>
Vaccine type	Live attenuated VZV (Oka/Merck)	Recombinant VZV gE, adjuvanted
Dosage and administration	One dose SQ in deltoid region of upper arm, 0.65 mL/dose	Two doses IM in deltoid region of the upper arm, 2 to 6 months apart, 0.5 mL/dose
reactogenicity	Low [24]	High [34,35]
Efficacy against incidence of HZ, %	51.3 [24]	97.2 [34,35]
Efficacy against incidence of PHN, %	66.5 [24]	91.2 [34,35]
Persistence of protection	Up to 8 years [28,29]	More than 10 years (studied up to 10 years) [39,40]
FDA approval	May 2006 for the adults aged ≥ 60 years March 2011 for adults aged 50-59 years	October 2017 for adults aged ≥ 50 years July 2021 for adults aged ≥ 18 years who are or will be at risk of HZ due to immunodeficiency or immunosuppression caused by known diseased
ACIP recommendation	Immunocompetent adults aged ≥ 60 years <sup>c</sup>	For use in immunocompetent adults aged ≥ 50 years For use in immunocompetent adults aged ≥ 50 years who previously received ZVL Preferred over ZVL. Should wait at least 8 weeks if previously administer ZVL
MFDA approval	For prevention of HZ adults aged ≥ 50 years	For prevention of HZ adults aged ≥ 50 years For adults aged ≥ 18 years who are or will be at risk of HZ due to immunodeficiency or immunosuppression caused by known diseased
KSID recommendation	ZVL may be administered instead of RZV [17]	For adults ≥ aged 50 years For severely immunocompromised adults aged ≥18 years [17]

ZVL, zoster vaccine live; RZV, recombinant zoster vaccine; VZV, varicella zoster virus; gE, glycoprotein E; SQ, subcutaneous; IM, intramuscular; HZ, herpes zoster; PHN, postherpetic neuralgia; FDA, Food and Drug Administration; ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices; MFDA, Ministry of Food and Drug Safety; KSID, the Korean Society of Infectious Diseases.

<sup>a</sup>ZOSTAVAX<sup>®</sup>; MSD, Kenilworth, NJ, USA.

<sup>b</sup>SHINGRIX<sup>®</sup>; GSK, London, UK.

<sup>c</sup>Not used in USA now.

(ZOE-50) [34]과 70세 이상(ZOE-70) [35]의 30,000명 이상의 연구 대상자들에게 SHINGRIX<sup>®</sup>를 2회 접종한 2건의 무작위 위약 대조 임상시험이었다[34,35]. RZV의 효능은 50세 이상의 참가자의 경우 97.2% [34], 70세 이상 참가자의 경우 89.8%였다[35]. 대상포진 후 신경통 예방률은 91.2%였다. SHINGRIX<sup>®</sup> 2회 투여 요법에서는 경증에서 중등도의 국소 및 전신 반응이 빈번하게 발생하였으나 심각한 이상 반응은 위약을 투여받은 환자보다 더 빈번하지 않았으며 이전에 ZOSTAVAX<sup>®</sup>를 투여 받은 환자에게 SHINGRIX<sup>®</sup>를 투여한 경우 내약성이 좋고 면역 원성도 좋은 것으로 보고하였다[36]. ZOE-50/70 임상시험에는 중증 면역 저하자가 포함되지 않았다. 하지만 다양한 연구 대상자 중 82.3%가 하나 이상의 기저질환을 갖고 있었는데 이들을 분석한 하위그룹 연구에서 한 가지 기저질환이 있는 경우 대상포진 발생에 대한 백신 효과는 95.4%, 2-6가지 기저질환을 갖고 있는 환자들도 90% 이상의 효과가 관찰되었다[37]. 미국 예방접종자문위원회는 임상시험 결과와 비용 효과 연구 등을 고려하여 50세 이상 성인에 대해 ZVL보다 RZV를 우선적으로 권고하였다[38]. 또한 이전 ZOSTAVAX<sup>®</sup> 접종자에서도 RZV를 투여할 수 있도록 권장하였다[38].

ZOE-50/ZOE-70 임상시험의 연구 대상자들 중 최소 1회 이상 RZV를 접종한 대상자를 10년간 추적 관찰하여 백신의 장기 효과를 평가하였다[39,40]. RZV 2회 접종 후 1개월부터 접종 후 약 9.6년까지의 평균 기간 동안 대상포진에 대한 백신 효능은 89.0% (95% 신뢰 구간, 85.6-91.3)로 보고되었다.

### 면역 저하자에서의 대상포진 백신 효능

면역 저하자는 대상포진 발생의 위험이 높고 중증 합병증 발생의 위험 또한 높다[1,41]. 면역 저하자가 대상포진에 걸리면 항바이러스제를 사용할 수는 있으나 조기에 항바이러스제를 사용하더라도 대상포진 후 신경통 발생을 예방하지는 못하므로 이 환자에서 대상포진 예방은 무척 중요하다. 미국 예방접종자문위원회는 적은 용량의 면역 억제제(< 20 mg/day prednisolone 또는 동일한 용량의 흡입용 또는 국소용 스테로이드 사용)를 복용 중인 환자에서는 ZVL이나 RZV 모두 접종할 수 있도록 권고하였다[38]. 단 SPS나 ZOE-50/ZOE-70 연구에는 중증 면역 저하자나 높은 용량의 면역 억제제를 복용 중인 자들은 포함되지 않았다.

ZVL은 다른 약독화 백신과 동일하게 약독화된 vOka가 질병을 유발할 이론적인 위험성이 있어 면역 저하자에서는 접

종이 금기이다. 그러나 실제 미국이나 선진국은 인구의 약 95% 이상이 어린 시절 수두를 경험하였기 때문에 VZV에 대한 세포 매개 면역력이 남아있을 가능성이 높다. 이러한 점이 vOka가 전신에 파종되는 부작용을 어느 정도 제한하는 것으로 생각된다[41].

RZV는 불활화 백신으로 이러한 위험성은 없다. 이에 18세 이상의 면역 저하자 대상으로도 RZV의 효과에 대한 여러 연구가 시행되었다. 1,846명의 자가조혈모세포 이식 환자(ZOE-HSCT)를 대상으로 한 연구에서 RZV 접종 후 중앙값 1개월 추적 관찰 기간 동안 백신의 효과는 68.2% (95% 신뢰 구간, 55.6-77.5)였으며 대상포진 후 신경통 및 대상포진 관련 합병증을 유의하게 감소시켰다[42]. ZOSTER-039 연구는 혈액암으로 항암제를 투여 중인 환자에서 면역 억제 항암제를 투여 중이거나 또는 투여를 완료한 후 RZV와 위약을 접종하였는데 중앙값 11.1개월 추적 관찰 시 대상포진 발생에 대한 예방 효과는 87.2% (95% 신뢰 구간, 44.3-98.6)였다[43].

면역 매개 질환(immune mediated disease)이 있는 환자들에게 RZV를 접종할 때 우려되는 점은 AS01b 같은 면역 증강제가 자가면역질환을 유도하거나 악화시킬 이론적인 위험성이 있다[44]. RZV 승인의 근거가 되는 ZOE-50/70 연구에서는 위약군과 비교하여 새로운 면역 매개 질환 발생 빈도의 차이는 없었지만 이미 면역 매개 질환을 갖고 있는 환자에서 백신의 효과는 90.5%였고 백신과 관련한 이상 반응 빈도도 위약군과 비교하여 차이가 없었다[45]. 다만 이 연구에서는 중등도 이상의 면역 억제제를 복용하고 있거나 면역 조절제를 15일 이상 복용한 환자들은 제외되었다.

류마티스 질환을 가진 외래 환자 762명에 RZV를 접종한 두 가지 연구에서 대상포진 생백신 투여 후 최대 12주까지 발병한 질병의 급성 악화는 6.7% [46] 및 16.4% [47]에서 발생하였으며 대부분은 첫 번째 RZV 투여 후에 발생하였다. 아마도 1회 투여 후 기저질환의 급성 악화와 발적을 경험한 환자는 2회 접종은 시행하지 않았을 가능성이 높다. 류마티스 관절염 환자들이 RZV 접종 후 질병이 악화된 경우가 가장 흔하였다. 그러나 이 결과는 일반적인 류마티스 관절염 환자들이 경험하는 질병 악화 빈도보다는 낮았으며[46] 두 번째 연구에서는 RZV 접종 당시 glucocorticoid를 복용한 것이 질병 급성 악화와 유의한 연관이 있었다[47]. 저자들은 면역 매개 질환 환자에서 RZV를 접종할 경우 면역 매개 질환이 안정적인 상태일 때 접종하는 것을 권고하였다.

## 대상포진 백신의 면역원성

RZV 접종 후 면역원성은 다양한 연구에서 평가되었는데 체액성 면역은 anti-gE-항체를 측정하고 세포 매개 면역력은 gE-specific CD4+ T세포를 측정하였다. RZV는 피하 접종 및 근육 내 접종 모두 동일한 항체 반응이 관찰되었지만 피하 접종 시 접종 부위의 반응성이 더 심한 것으로 보고되었다[48]. RZV를 2회 접종한 그룹은 70세 이상 환자에서도 강력한 체액성 면역 및 CMI 반응이 유도되었는데 이러한 반응은 백신 접종 후 3년간 유지되었다[49]. RZV 초회 접종 후 6개월 뒤에 접종한 그룹과 2개월 간격으로 접종한 그룹을 비교하였을 때 면역원성의 차이는 없었지만 1차 접종 후 12개월 뒤에 접종한 경우에는 면역원성의 저하가 관찰되었다[50].

60세 이상 성인에서 RZV를 1차 접종 후 10년 뒤 면역원성을 평가하였을 때 백신 접종 전과 비교하여 체액성 면역는 6배, 세포 매개 면역력은 3.5배 증가한 것이 확인되었다[51]. 세 가지 다른 예측 모델로 평가 시 RZV 접종 후 체액성 면역과 세포 매개성 면역는 백신 접종 전보다 증가한 상태로 20년 이상 유지될 것이라고 보고하였다[51].

대상포진 생백신을 1회 접종한 그룹과 RZV를 2회 접종한 그룹의 접종 후 1년간 면역 반응을 비교하였을 때 RZV 그룹에서 gE-특이 VZV-특이 memory type 1 T helper response (memory and effector memory CD4+ peak responses, VZV specific interleukin [IL]-2, gE-specific IL-2)가 우수하였다. 반면 대상포진 생백신 접종자에서는 effector CD4+ response가 우수하였다[52].

RZV를 다른 백신과 동시에 투여한 연구들을 살펴보면 Pneumovax 23 (MSD)을 50세 이상 성인에 접종하였을 때 어떠한 면역학적인 방해 현상이 관찰되지 않았고 안전성 관련한 특별한 이슈도 없었다[53]. 디프테리아-파상풍-백일해 백신 (Tdap; GSK)을 동시에 투여한 연구에서는 pertussis pertactin을 제외한 다른 항원에서는 열등성이 관찰되지 않았다[54].

대상포진 생백신과 Pneumovax 23을 동시에 접종한 경우 Pneumovax 23 접종 4주 이후에 대상포진 생백신을 투여한 경우보다 VZV 항체기는 낮았으나 당시 세포 매개 면역력은 평가되지 않았다[55]. 대상포진 예방에는 VZV 특이 세포 매개 면역력이 중요함에도 불구하고 ZOSTAVAX<sup>®</sup> 상품 설명서에는 ZOSTAVAX<sup>®</sup>와 Pneumovax 23은 4주 이상의 간격을 두고 접종할 것을 권고하고 있다. 실제 ZVL과 Pneumovax 23을 동시 접종하거나 순차적으로 접종한 그룹을 비교하였을 때 동시 접종이 ZVL의 효능을 저하시키지는 않은 것으로 보고하였다

[55]. ZOSTAVAX<sup>®</sup>와 불활화 3가 인플루엔자 백신을 동시 접종한 경우 면역학적인 차이가 없었고 면역 증강제가 없는 불활화 4가 인플루엔자 백신을 동시에 접종한 경우에도 접종 후 안전성이나 면역원성에 특별한 문제는 없었다[56].

## 백신 안전성(safety) 및 반응원성(reactogenicity)

ZOE-50과 ZOE-70 임상시험에서 가장 흔한 국소 이상 반응은 접종 부위 통증으로 RZV 접종자의 68.1%에서 보고되었고 grade 3의 통증은 3.8%에서 보고되었다[57]. 가장 흔하게 보고된 전신 이상 반응은 근육통 32.9%, 피로감 32.2%였고 grade 3의 근육통과 피로감은 3.0%였다. RZV를 접종한 사람에서 잠재적 면역 매개 질환(새롭게 발생했거나 또는 기존 면역질환이 악화된 경우) 발생 빈도는 위약군과 비교하여 차이가 없었다[57].

RZV 접종과 관련한 이상 반응의 빈도가 1차 접종 및 2차 접종에 따른 차이가 있는지 평가한 연구가 있다[58]. 전체 백신 접종자 반응성 하위 코호트 참가자의 94.1%가 RZV 2회 접종 후 접종 부위의 이상 반응을 보고하였다[59]. 보고된 국소 이상 반응은 주사 부위 통증(1차 투여 및 2차 투여 후 각각 70.3% 및 65.7%의 접종자에서 보고됨), 발적(1차 투여 및 2차 투여 후 각각 약 29%), 부종(1차 투여 및 2차 투여 후 각각 약 19%) 순이었다. RZV 접종 후 전신 증상은 1차 및 2차 접종 후 대상자의 93.9%에서 기록되었다. 가장 빈번하게 보고된 전신 증상은 근육통(1차 투여 및 2차 투여 후 각각 32.0% 및 33.8%의 접종자) 및 피로(1차 투여 및 2차 투여 후 각각 30.9% 및 33.6%의 접종자)였다. 1차 접종 후 특정 이상 반응을 경험하지 않은 백신 접종자의 72.6-91.7%는 2차 접종 후에도 특정 이상 반응을 경험하지 않았다. 1차 접종 후 grade 3의 이상 반응을 보고한 백신 접종자의 65.8-89.3%는 2차 접종 후에는 낮은 강도의 동일한 이상 반응을 보고하였다. 또 다른 사후 분석에서는 ZOE 시험에서 RZV 접종자가 보고한 통증 강도와 항원 특이적 면역 반응 사이의 유의미한 상관관계를 확인하지 못하였고 저자는 반응원성을 RZV 접종 후 효능에 대한 대리 지표로 사용할 수 없다고 결론지었다[58].

대상포진 생백신에 대한 SPS 임상시험에서 접종 부위에 가장 빈번하게 발생한 이상 반응은 홍반(백신 투여군의 35.8%), 통증이나 압통(34.5%), 부종(26.2%), 가려움증(7.1%)이었다[25]. 백신 접종자의 2% 이상에서는 주사 부위에서 다른 이상 반응이 관찰되지 않았다. 하나 이상의 전신 부작용이 발생한 피험자의

비율은 백신군과 위약군에서 유사하였다. 전반적으로 RZV보다 대상포진 생백신을 접종한 경우 국소 부위 반응원성 및 전신 증상 발생 비율이 낮았다.

### 대상포진 백신 접종 권고 개정 사항

대한감염학회에서는 대상포진 생백신이 50세 이상에서 약 70%의 효과를 보였으나 장기 예방 효과가 제한적이어서 60세 이상에서 백신 접종을 권고하였다. RZV는 예방 효과가 뛰어나고 국내 대상포진 역학 자료에 따르면 50대부터 대상포진 유병률이 증가하나 RZV의 효과 지속 기간도 길어 50-59세에 대해서도 접종을 권고하였다[17,60]. 대상포진 감염 예방 효과 및 지속 기간, 비용 대비 효과를 고려 시 RZV를 대상포진 생백신보다 우선하여 권고하였다. 대상포진 생백신은 1회 접종하며 가격도 RZV보다 저렴하고 반응원성도 상대적으로 적어 백신 선택권을 보증하는 측면에서 접종 권고를 유지하였다. 대상포진 생백신은 면역 저하자에게 접종 금기이나 RZV는 중증 면역 저하자에게도 사용 가능하며 조혈모세포 이식, 혈액암, 면역 매개 질환자 등 다양한 질환을 가진 환자에서 임상시험이 수행되어 면역원성과 효능이 입증되었다. 이에 만 18세 이상의 중증 면역 저하자에게도 RZV 접종을 권고하였다[17,60].

### 대상포진 백신 접종 시기에 대한 고려 사항

이전 대상포진 생백신을 접종한 사람도 RZV를 접종할 수 있다. 대상포진 생백신을 접종하고 5년 이상 경과한 65세 이상 성인에서 RZV를 접종하였을 때 면역원성과 안전성에 차이가 없었다[36]. 그러므로 대상포진 발병 위험이 급격하게 증가한 상황이 아니라면 대상포진 생백신 접종 후 5년 정도 간격을 두고 RZV를 접종할 수 있다. 대상포진 생백신 접종 후 5년 이내인 경우 RZV를 투여한 연구 결과는 제한적이다. 대한감염학회와 질병관리청의 예방 접종 실시 기준에 의하면 대상포진 발병 위험이 급격히 증가하거나 70세 이상 고령자에서는 대상포진 생백신 접종 후 5년 이내라도 RZV 접종을 고려할 수 있다[17,61]. 다만 대상포진 생백신 접종 후 2개월 이내에 RZV를 접종하는 것은 권고되지 않는다[38].

과거에 대상포진을 앓았던 사람도 대상포진 백신 접종이 권고된다. 다만 백신 접종 시기는 백신의 종류 및 접종 대상자의 면역 상태에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로 대상포

진이 발생하면 VZV에 대한 면역력이 증가하여 단기간 내 재발은 드물지만 8년 이내 대상포진 재발률은 6-8% 정도로 알려져 있다[62,63]. 면역이 정상인 사람에서 단기간 대상포진 재발은 흔하지 않고 대상포진 감염 후 면역 증강 효과가 최소 1-3년 정도까지 지속된다는 연구도 있다[19]. 또한 대상포진 발병 후 2년 이내 대상포진 생백신을 접종한 경우 단기간에 대상포진에 대한 유의한 예방 효과는 보여주지 못했다는 연구 결과도 있다[64]. 대상포진 과거력이 있는 사람에서 대상포진 생백신 또는 RZV를 접종하였을 때 충분한 면역 반응과 예방 효과가 나타났으며 이상 반응 증가도 관찰되지 않았다[65,66]. 질병관리청 성인 예방 접종 안내서는 대상포진 생백신 접종 시 대상포진 발병 후 최소 6-12개월이 경과한 후 접종할 것을 권고하고 있다[67]. 일부 국가에서는 대상포진 발병 후 1년 정도의 간격을 두고 대상포진 백신 접종을 권고하기도 한다. 미국과 캐나다는 더 이상 대상포진 생백신을 사용하지 않는 상태로 대상포진 감염 시 대상포진 생백신에 접종 시기에 대한 권고는 없다. RZV의 경우 미국은 대상포진 급성기 상태를 지나면 백신 접종이 가능하다고 하였고 특별한 시간의 제한을 두지는 않았다[38]. 호주에서는 면역 저하자의 경우 대상포진 재발률이 높으므로 대상포진 발병 이후 3개월째부터 RZV의 접종이 가능하다고 하였다[68]. 캐나다에서는 최근에 대상포진을 앓은 경우 최소 1년 후 RZV 접종을 권고하였다[69]. 대한감염학회에서도 대상포진 발병 직후 조기에 대상포진 백신을 접종하기보다는 1년 이상의 간격을 두고 접종을 고려할 것을 권고하였다[17,60].

## 결론

RZV는 50세 이상 성인에서 그리고 18세 이상의 면역 저하자에서 백신의 효과, 면역원성, 안전성 등을 다양한 임상 시험에서 증명하였다. RZV는 대상포진 생백신보다 대상포진 예방 효과가 뛰어나며 백신의 장기 효과도 10년 이상 유지되는 것이 확인되었다. RZV는 대상포진 생백신과 달리 불활화 백신으로 면역 저하자에서 증식하지 않아 안전하게 사용할 수 있으며 다양한 면역 저하 질환 및 상황에서 면역원성 및 RZV 효과가 증명되었다. RZV의 가장 흔한 이상 반응은 접종 부위의 통증이지만 지속 기간이 짧고 중증 반응은 드물게 나타나기 때문에 안전성 부분에서도 큰 문제가 없었다.

대상포진 발생률은 증가하고 있으며 고령자와 면역 저하자에서 특히 발생률이 높고 중증 합병증을 동반할 가능성도

높다. 따라서 대상포진 발생의 고위험군을 확인하여 적극적인 대상포진 예방 접종을 통해 고위험군에서 대상포진을 예방하기 위한 노력이 필요하다.

**중심 단어:** 대상포진; 재조합 대상포진 백신; 대상포진 생백신

## CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## FUNDING

None.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

SY Park drafted the manuscript, reviewed and revised the manuscript.

## ACKNOWLEDGEMENTS

None.

## REFERENCES

1. Chen SY, Suaya JA, Li Q, et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection* 2014;42:325-334.
2. Kawai K, Yawn BP, Wollan P, Harpaz R. Increasing incidence of herpes zoster over a 60-year period from a population-based study. *Clin Infect Dis* 2016;63:221-226.
3. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014;4:e004833.
4. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965;58:9-20.
5. Sahoo F, Hill JA, Xie H, et al. Herpes zoster in autologous hematopoietic cell transplant recipients in the era of acyclovir or valacyclovir prophylaxis and novel treatment and maintenance therapies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23:505-511.
6. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med* 2018;378:35-47.
7. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Díez-Domingo J, Orrico-Sánchez A. Herpes zoster risk and burden of disease in immunocompromised populations: a population-based study using health system integrated databases, 2009-2014. *BMC Infect Dis* 2020;20:905.
8. Johnson BH, Palmer L, Gatwood J, Lenhart G, Kawai K, Acosta CJ. Annual incidence rates of herpes zoster among an immunocompetent population in the United States. *BMC Infect Dis* 2015;15:502.
9. Choi JK, Park SH, Park S, et al. The changing epidemiology of herpes zoster over a decade in South Korea, 2006-2015. *Vaccine* 2019;37:5153-5160.
10. Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlke K, Galil K, Seward JF. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. *J Infect Dis* 2005;191:2002-2007.
11. Thompson RR, Kong CL, Porco TC, Kim E, Ebert CD, Acharya NR. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: changing incidence rates from 1994 to 2018 in the United States. *Clin Infect Dis* 2021;73:e3210-e3217.
12. Drolet M, Brisson M, Schmader KE, et al. The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. *CMAJ* 2010;182:1731-1736.
13. Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. *J R Coll Gen Pract* 1975;25:571-575.
14. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia--pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 1996;335:32-42.
15. Johnson RW, Levin MJ. Herpes zoster and its prevention by vaccination. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr* 2020;43:131-145.
16. McKay SL, Guo A, Pergam SA, Dooling K. Herpes zoster risk in immunocompromised adults in the United States: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2020;71:e125-e134.
17. Choi WS, Song JY, Kwon KT, et al. Recommendations for adult immunization by the Korean Society of Infectious Diseases, 2023: minor revisions to the 3rd edition. *Infect Chemother* 2024;56:188-203.
18. Choi WS, Choi JH, Kwon KT, et al. Revised adult immunization guideline recommended by the Korean Society of Infectious Diseases, 2014. *Infect Chemother* 2015;47:68-79.
19. Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2005;352:2266-2267.
20. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974;2:1288-1290.
21. Takahashi M, Asano Y, Kamiya H, et al. Development of varicella vaccine. *J Infect Dis* 2008;197 Suppl 2:S41-S44.
22. Gershon AA, Gershon MD, Shapiro ED. Live attenuated

- varicella vaccine: prevention of varicella and of zoster. *J Infect Dis* 2021;224 Suppl 2:S387-S397.
23. Shapiro ED, Vazquez M, Esposito D, et al. Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children. *J Infect Dis* 2011;203: 312-315.
  24. 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;352:2271-2284.
  25. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-30; quiz CE2-CE4.
  26. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012;54:922-928.
  27. Freedman MS, Ault K, Bernstein H. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older - United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:193-196.
  28. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis* 2012;55:1320-1328.
  29. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis* 2015; 60:900-909.
  30. Arvin AM, Oliver S, Reichelt M, et al. Analysis of the functions of glycoproteins E and I and their promoters during VZV replication in vitro and in skin and T-cell xenografts in the SCID mouse model of VZV pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010;342:129-146.
  31. Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, et al. A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein e subunit vaccine candidate in young and older adults. *J Infect Dis* 2012;206:1280-1290.
  32. Didierlaurent AM, Collignon C, Bourguignon P, et al. Enhancement of adaptive immunity by the human vaccine adjuvant AS01 depends on activated dendritic cells. *J Immunol* 2014;193:1920-1930.
  33. Vandepapelière P, Horsmans Y, Moris P, et al. Vaccine adjuvant systems containing monophosphoryl lipid A and QS21 induce strong and persistent humoral and T cell responses against hepatitis B surface antigen in healthy adult volunteers. *Vaccine* 2008;26:1375-1386.
  34. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372:2087-2096.
  35. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;375:1019-1032.
  36. Gruppung K, Campora L, Douha M, et al. Immunogenicity and safety of the HZ/su adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in adults previously vaccinated with a live attenuated herpes zoster vaccine. *J Infect Dis* 2017;216:1343-1351.
  37. Oostvogels L, Heineman TC, Johnson RW, et al. Medical conditions at enrollment do not impact efficacy and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: a pooled post-hoc analysis of two parallel randomized trials. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15:2865-2872.
  38. Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:103-108.
  39. Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine confers long-term protection against herpes zoster: interim results of an extension study of the pivotal phase 3 clinical trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis* 2022;74:1459-1467.
  40. Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, et al. Long-term protection against herpes zoster by the adjuvanted recombinant zoster vaccine: interim efficacy, immunogenicity, and safety results up to 10 years after initial vaccination. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofac485.
  41. Levin MJ, Bresnitz E, Popmihajlov Z, et al. Studies with herpes zoster vaccines in immune compromised patients. *Expert Rev Vaccines* 2017;16:1217-1230.
  42. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, et al. Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:123-133.
  43. Dagnev AF, Ilhan O, Lee WS, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19:988-1000.
  44. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 2009;18:1217-1225.
  45. Dagnev AF, Rausch D, Hervé C, et al. Efficacy and serious adverse events profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with pre-existing potential immune-mediated diseases: a pooled post hoc analysis on two parallel randomized trials. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:1226-1233.
  46. Stevens E, Weinblatt ME, Massarotti E, Griffin F, Emani S, Desai S. Safety of the zoster vaccine recombinant adjuvanted in rheumatoid arthritis and other systemic rheumatic disease patients: a single center's experience with 400 patients. *ACR Open Rheumatol* 2020;2:357-361.



47. Lenfant T, Jin Y, Kirchner E, Hajj-Ali RA, Calabrese LH, Calabrese C. Safety of recombinant zoster vaccine: a retrospective study of 622 rheumatology patients. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:5149-5157.
48. Vink P, Shiramoto M, Ogawa M, et al. Safety and immunogenicity of a herpes zoster subunit vaccine in Japanese population aged  $\geq 50$  years when administered subcutaneously vs. intramuscularly. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:574-578.
49. Cunningham AL, Heineman TC, Lal H, et al. Immune responses to a recombinant glycoprotein E herpes zoster vaccine in adults aged 50 years or older. *J Infect Dis* 2018;217:1750-1760.
50. Lal H, Poder A, Campora L, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of 2 doses of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine administered 2, 6 or 12 months apart in older adults: results of a phase III, randomized, open-label, multicenter study. *Vaccine* 2018;36:148-154.
51. Hastie A, Catteau G, Enemu A, et al. Immunogenicity of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: persistence and anamnestic response to additional doses administered 10 years after primary vaccination. *J Infect Dis* 2021;224:2025-2034.
52. Weinberg A, Kroehl ME, Johnson MJ, et al. Comparative immune responses to licensed herpes zoster vaccines. *J Infect Dis* 2018;218 Suppl 2:S81-S87.
53. Maréchal C, Lal H, Poder A, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults  $\geq 50$  years of age: a randomized trial. *Vaccine* 2018;36:4278-4286.
54. Strezova A, Lal H, Enweonye I, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with a tetanus, diphtheria and pertussis vaccine in adults aged  $\geq 50$  years: a randomized trial. *Vaccine* 2019;37:5877-5885.
55. MacIntyre CR, Egerton T, McCaughey M, et al. Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults  $\geq 60$  years old. *Hum Vaccin* 2010;6:894-902.
56. Levin MJ, Buchwald UK, Gardner J, et al. Immunogenicity and safety of zoster vaccine live administered with quadrivalent influenza virus vaccine. *Vaccine* 2018;36:179-185.
57. López-Fauqued M, Campora L, Delannois F, et al. Safety profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: pooled analysis of two large randomised phase 3 trials. *Vaccine* 2019;37:2482-2493.
58. Callegaro A, Burny W, Hervé C, et al. Association between immunogenicity and reactogenicity: a post hoc analysis of 2 phase 3 studies with the adjuvanted recombinant zoster vaccine. *J Infect Dis* 2022;226:1943-1948.
59. Colindres R, Wascotte V, Brex A, et al. Post hoc analysis of reactogenicity trends between dose 1 and dose 2 of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in two parallel randomized trials. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16:2628-2633.
60. Choi WS, Lee MS. Zoster vaccine [Internet]. Seoul (KR): Korean Society of Infectious Diseases, c2023 [cited 2024 Jul 5]. Available from: [https://www.ksid.or.kr/introduce/file/vaccine\\_rule\\_03.pdf](https://www.ksid.or.kr/introduce/file/vaccine_rule_03.pdf).
61. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Standards and methods for the implementation of vaccinations [Internet]. Cheongju (KR): KDCA, c2023 [cited 2024 Jul 5]. Available from: [https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a2050702000&bid=0019&act=view&list\\_no=722841&tag=&nPage=2](https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a2050702000&bid=0019&act=view&list_no=722841&tag=&nPage=2).
62. Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St Sauver JL, Saddier P. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clin Proc* 2011;86:88-93.
63. Tseng HF, Bruxvoort K, Ackerson B, et al. The epidemiology of herpes zoster in immunocompetent, unvaccinated adults  $\geq 50$  years old: incidence, complications, hospitalization, mortality, and recurrence. *J Infect Dis* 2020;222:798-806.
64. Tseng HF, Chi M, Smith N, Marcy SM, Sy LS, Jacobsen SJ. Herpes zoster vaccine and the incidence of recurrent herpes zoster in an immunocompetent elderly population. *J Infect Dis* 2012;206:190-196.
65. Mills R, Tyring SK, Levin MJ, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects with a history of herpes zoster. *Vaccine* 2010;28:4204-4209.
66. Godeaux O, Kovac M, Shu D, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults  $\geq 50$  years of age with a prior history of herpes zoster: a phase III, non-randomized, open-label clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:1051-1058.
67. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). 2018 guideline of adult vaccination [Internet]. Cheongju (KR): KDCA, c2018 [cited 2024 Jul 28]. Available from: [https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20507020000&bid=0019&act=view&list\\_no=142157&tag=&nPage=1](https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20507020000&bid=0019&act=view&list_no=142157&tag=&nPage=1).
68. Department of Health and Aged Care. Zoster (herpes zoster) [Internet]. Canberra (AU): Australian Immunisation Handbook, c2023 [cited 2024 Jul 28]. Available from: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/zoster-herpes-zoster>.
69. Public Health Agency of Canada. Herpes zoster (shingles) vaccine: Canadian immunization guide [Internet]. Ottawa (CA): Public Health Agency of Canada, c2024 [cited 2024 Jul 28]. Available from: [https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-\(shingles\)-vaccine.html](https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-(shingles)-vaccine.html).