

대상포진 백신

고려대학교 의과대학 감염내과 최원석
경희대학교 의과대학 감염내과 이미숙

1. 접종 권장대상과 시기

가. 만 50세 이상 성인에게 재조합 대상포진 백신(recombinant zoster vaccine, RZV) 접종을 권고한다. 대상포진 생백신(zoster vaccine live, ZVL)을 RZV 대신 접종할 수 있다.

나. 만 18세 이상 중증면역저하자에게 RZV 접종을 권고한다.

2. 접종 횟수 및 방법

가. RZV는 어깨세모근(deltoid)에 2-6개월 간격으로 2회 근육접종한다. 최소접종간격은 4주이다.

나. ZVL은 상완 외측부위에 1회 피하접종한다.

개정 배경

대상포진 생백신(zoster vaccine live, ZVL)은 지난 2006년 미국 FDA에서 처음 허가를 받았고 국내에서는 2012년에 사용이 시작되었다. 이후 국내에서 개발한 생백신이 한 가지 추가되어 2022년까지는 국내에서는 2가지 종류의 ZVL이 사용되었다(Table 1). ZVL의 임상시험 결과(Shingles Prevention Study, ZEST Study), 50-59세에서 69.8%, 60-69세에서 64%, 70세 이상에서 38%의 예방효과를 보여주었고, 대상포진 후 신경통 및 질병부담을 감소시켜 주는 결과도 확인되었다[1,2]. 그러나 ZVL은 접종 후 9-11년 이상 경과되면 유효성의 추정치가 통계적으로 유의하지 않은 수준에 이르는 연구 결과가 보고되었고[3] 생백신의 특성 상 중증면역저하자에게는 사용할 수 없다는 제한점도 있다.

ZVL은 50세 이상 성인을 대상으로 허가되어 있으며, 대한감염학회에서는 60세 이상 성인에 대해 ZVL 접종을 권고해 왔고 50-59세 성인의 경우 피접종자의 상태에 따라 임상가가 판단하여 접종을 결정하도록 권고하였다. 이는 국내 대상포진의 역학, ZVL의 효과 및 지속 기간에 대한 판단을 바탕으로 한 것이었다.

재조합 대상포진 백신(recombinant zoster vaccine, RZV)은 2015년에 3상 임상시험 결과가 NEJM을 통해 처음 공개되었고 2017년 미국 FDA에서 50세 이상 성인을 대상으로 사용이 허가되었다. 2가지 임상시험(ZOE-50, ZOE-70) 결과, RZV는 50-59세에서 96.6%, 60-69세에서 97.4%, 70세 이상에서 91.3%의 예방효과를 보여주었다[4,5]. RZV 2차 접종 후 10년간 추적관찰한 결과, 2차 접종 1개월 후부터 10년까지 대상포진 예방효과는 89%로 예방효과의 감소정도가 크지 않았다[6]. 또한 과거 ZVL을 접종받은 후 5년 이상 경과한 65세 이상 성인을 대상으로 RZV의 면역원성과 안전성을 평가한 결과, 이전 ZVL 접종력과 상관없이 RZV의 면역반응은 유사한 수준으로 나타났으며 백신과 인과관계가 있는 것으로 평가된 이상반응이나 중증이상반응 발생률은 유의한 차이가 없었다[7]. 2018년 미국 예방접종자문위원회(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)는 임상시험 결과와 비용-효과 연구 결과 등을 바탕으로 50세 이상 성인에 대해 ZVL에 비해 RZV를 우선하여 접종하도록 권고하였고, 이전에 ZVL 접종력이 있는 사람에 대해서도 RZV 접종을 권고하였다[8]. 2021년 ACIP는 중증

면역저하자에 대한 RZV의 효과와 안전성에 대한 근거자료를 추가로 검토하였다. RZV는 자가 조혈모세포이식 수혜자에서 68.2%, 혈액암 환자에서 87.2%, 잠재적 면역 매개 질환(potential immune-mediated disease)를 가진 환자에서 90.5%의 예방효과(efficacy)를 보이는 것으로 확인되었다[9-11]. 중증이상반응을 포함한 이상반응 발생양상은 ZOE-50 및 ZOE-70 연구 결과와 유사했다. 이에 ACIP는 18세 이상 중증면역저하자에 대해 RZV 접종을 권고하는 지침을 추가로 제시하였다[12].

RZV는 현재 미국, 캐나다, 유럽, 일본, 중국 등 여러 국가에서 사용이 허가되었다. 대부분 50세 이상 성인에 대해 접종이 허가 또는 권고되고 있으며, 50세 미만 중증 면역저하자에 대해서는 미국, 네덜란드, 오스트리아, 스페인 등 일부 국가에서 사용이 허가 및 권고되고 있다. 우리나라에서는 2021년 9월 6일 RZV 접종이 허가되었으며, 2022년 12월부터 접종이 시작되었다. RZV의 국내 허가사항을 보면, 만 50세 이상의 성인 또는 만 18세 이상에서 질병 혹은 치료로 인한 면역저하 또는 면역억제로 인해 대상포진의 위험이 높거나 높을 것으로 예상되는 사람(예: 자가조혈모세포이식자, 고형암, 혈액암, 고형장기이식 환자)을 대상으로 허가되었다. 이에 대상포진 백신에 대한 국내 지침도 변화가 필요한 상황이다.

대상포진 백신 접종권고 개정사항

국내 역학 연구 결과 대상포진 질병부담은 매년 증가하고 있으며, 50대부터 유병율이 가파르게 증가하여 60-75세에 정점을 이루는 양상을 보여주고 있다[13]. 또한 50세를 기준으로 대상포진 발병 시 중증도가 달라진다는 국내 연구 결과도 있다[14]. 따라서 대상포진에 대한 예방 필요는 50대부터 유의미한 수준이라 할 수 있다. RZV 허가의 근거가 되었던 ZOE-50과 ZOE-70에는 국내 인구도 참여하여 연구가 진행되었다. ZOE-50 또는 ZOE-70에 참여한 아시아인을 대상으로 사후분석을 수행한 결과, RZV의 예방효과가 95.6% 수준으로 확인되어 전체 연구대상자를 대상으로 한 분석 결과와 유사한 양상을 보여주었다[15]. 또한 이상반응 분석에 있어서도 전체 연구대상자에서 관찰된 이상반응 발생양상과 아시아인에서 이상반응 발생양상은 유의한 차이가 없었다. 따라서 50세 이상에서 높은 예방 효능을 보여준 RZV의 임상시험 결과는 국내 인구집단에서 유사한 수준일 것으로 판단해 볼 수 있다. ZVL의 경우 50-59세에서 약 70%의 예방효과를 보여주었으나 제한적인 장기예방효과로 인해 60세 이상에서 백신 접종을 권고한 바 있다. 이에 비해 RZV는 나은 장기예방효과를 보여주기 때문에 50-59세에 대해서도 접종을 권고할 수 있을 것으로 판단된다. 대상포진 백신 접종 시 예방효과 및 효과의 지속기간을 고려하여 ZVL보다 RZV를 우선하여 권고한다. 다만, ZVL의 경우 1회 접종이며, 백신 가격이 RZV에 비해 저렴하고, 접종 후 반응원성(reactogenicity) 이상반응 발생이 RZV에 비해 상대적으로 적기 때문에 ZVL도 여전히 유용한 백신으로 판단되며, 백신 종류의 선택권을 보장한다는 측면에서 ZVL 접종 권고를 유지한다.

조혈모세포이식, 고형암, 혈액암, 장기이식 등으로 인해 중증면역저하 상태에 있는 환자의 경우 대상포진 발병 위험이 크게 증가하며 대상포진의 중증도, 질병부담도 훨씬 크다[16,17]. 이에 따라 중증면역저하자는 대상포진 예방의 필요성은 크게 존재하나 ZVL의 경우 생백신이기에 때문에 접종을 권고할 수 없었다. 이에 비해 RZV는 불활화 백신이어서 중증면역저하자에게 사용이 가능하며, 실제 중증면역저하를 대표할 수 있는 다양한 질환을 가진 환자에서 임상시험이 수행되어 면역원성과 효능이 입증되었다. 중증면역저하자에 대한 연구는 국내 인구집단을 대상으로 수행되지 않았으나, ZOE-50이나 ZOE-70 연구 결과를 바탕으로 볼 때, 국내

중증면역저하자에 대해서도 RZV의 예방 효과를 기대해 볼 수 있다. 따라서 대상포진 발병 위험이 증가하는 만 18세 이상 중증면역저자에게 RZV 접종을 권고한다. ZVL은 생백신이므로 중증면역저자에게 접종해서는 안 된다.

RZV 접종은 허가사항에 따라 어깨세모근(deltoid)에 2-6개월 간격으로 2회 근육접종 한다. RZV의 최소접종간격은 4주이다. ZVL은 상완 외측부위에 1회 피하접종 한다.

대상포진 백신 접종 시 고려사항

과거 ZVL 접종력이 있는 사람도 RZV를 접종할 수 있다. 이는 연령이 증가할수록 대상포진 발생위험이 증가하는 역학적 특성, ZVL의 제한적인 장기예방효과, ZVL 접종자에서 RZV의 면역원성 및 안전성 연구 결과를 바탕으로 한다[18]. ZVL 접종자에 대한 RZV의 면역원성과 안전성 자료는 ZVL 접종 후 5년 이상 경과한 65세 이상 고령자에 대한 연구이므로, 대상포진 발병 위험이 급격하게 증가한 상황이 아니라면, 5년 정도 간격을 두고 접종할 수 있다. 다만, 대상포진 발병 위험이 급격히 증가할 수 있는 질환이나 상태가 발생한 환자나 70세 이상 고령자는 ZVL 접종 후 5년 이내라도 RZV 접종을 고려할 수 있다. 또한 피접종자가 RZV 2회 접종 및 접종에 따른 비용을 수용할 수 있다면 ZVL 접종 후 5년 이내라도 RZV 접종이 가능하다. 다만, ZVL 접종 후 2개월 이내에 RZV를 접종하는 것은 전문가 의견을 바탕으로 권고되지 않는다. 과거 ZVL 접종력이 있더라도 RZV 접종을 2회 시행한다.

대상포진 과거력이 있는 환자도 대상포진 백신을 접종할 수 있다. 대상포진이 발병하면 수두대상포진바이러스(varicella-zoster virus, VZV)에 대한 면역반응이 강화되어 단기간에 대상포진이 재발하는 경우는 드물지만, 시간이 지남에 따라 대상포진 재발 위험은 증가하게 된다. 또한 대상포진의 과거력이 있는 사람에게 ZVL이나 RZV를 접종하는 경우 충분한 면역반응이 유도되고 예방효과가 확인되며 이상반응의 증가는 유의미한 수준이 아니었다[19,20]. 대상포진이 발병한 환자의 경우 급성기 상태를 지나 백신 접종이 가능한 전신상태가 되었다면 대상포진 백신을 접종할 수 있다. 다만, 대상포진 발병 후 2년 이내에 ZVL 접종하는 경우 단기간에 대상포진에 대한 예방효과는 유의한 수준을 보여주지 못한다는 연구 결과도 있고[21], 일부 국가에서는 대상포진 발병 환자의 경우 1년 정도의 간격을 두고 대상포진 백신 접종을 권고하기도 한다. 따라서 대상포진 발병 직후 조기에 대상포진 백신을 접종하기보다는 1년 이상의 간격을 두고 접종을 고려하는 것이 바람직하다. 대상포진 과거력이 있는 사람에게 RZV를 접종하는 경우에도 RZV 접종을 2회 시행한다.

RZV의 최소접종간격은 4주이다. 1차 접종 후 4주 이내에 2차 접종이 진행된 경우, 오접종 시점으로부터 최소 4주의 간격을 두고 RZV를 다시 접종해야 한다. RZV 1차 접종 후 6개월 이상의 간격이 지났더라도 RZV 1차부터 다시 접종할 필요는 없으며 가급적 빨리 2차 접종을 완료하면 된다. RZV와 ZVL 모두 대부분의 백신과 동시 접종이 가능하다.

RZV 접종 후 반응원성(reactogenicity)에 의한 이상반응은 ZVL에 비해 높은 수준으로 관찰되므로 RZV 접종 시 이에 대한 설명과 주의가 반드시 필요하다. ZOE-50 및 ZOE-70 연구 결과, RZV 접종자 중 16.5%, 위약 접종자 중 3.1%에서 grade 3의 이상반응을 보고하였다. 접종 부위 반응(통증, 발적 및 부종)의 경우 RZV 접종자의 9.4%, 위약 접종자의 0.3%에서 grade 3의 이상반응 발생을 보고하였고, 예측된 전신 반응(근육통, 피로, 두통, 오한, 발열 및 위장 증상)의 경우 RZV 접종자의 10.8%, 위약 접종자의 2.4%에서 grade 3의 이상반응 발생을 보고하였다. 다만 1차 접종 후 접종 부위에 발적, 통증, 전신의 발열, 근육통과 같은 증상

이 발생하더라도 2차 접종 시 이상반응이 유의미하게 증가하는 것은 아니므로 2차 접종을 예정대로 완료하는 것이 바람직하다.

VZV에 효과적인 항바이러스제를 사용하는 중에 ZVL을 접종하면 ZVL의 효과가 저하될 우려가 있으므로 ZVL은 접종할 수 없다. 그러나 RZV는 VZV에 효과적인 항바이러스제를 사용 중에도 접종이 가능하다. 대상포진 백신을 수두 예방 목적으로 사용해서는 안 되며, 수두에 대한 예방이 필요한 사람은 수두 백신을 접종해야 한다. 대상포진 백신은 대상포진의 치료나 대상포진 후 신경통과 같은 합병증의 치료를 위한 목적으로 사용해서는 안 된다.

대상포진 백신을 구성하는 성분에 아나필락시스(anaphylaxis)와 같은 심각한 알레르기 반응 병력이 있는 경우 해당 백신의 접종 금기에 해당된다. RZV의 경우 1차 접종 후 아나필락시스와 같은 중증 알레르기 반응이 나타난 경우에는 2차 접종을 진행하지 않아야 한다.

Table 1. 대상포진 백신 비교

	재조합 대상포진 백신 (recombinant zoster vaccine, RZV)	대상포진 생백신 (zoster vaccine live, ZVL)
백신종류	불활화 백신	생백신
성분	재조합 수두대상포진바이러스 당단백질 E 면역증강제(ASO1B)	약독 수두생바이러스 (바이러스주: 조스타박스-Oka/Merk주, 스카이조스터-Oka/SK주)
접종횟수	2회	1회
접종방법	근육접종	피하접종
대상포진 예방효과 ^a	50-59세: 96.6% 60-69세: 97.4% 70-79세: 91.3% 80세 이상: 91.4%	50-59세: 69.8% 60-69세: 64% 70-79세: 41% 80세 이상: 18%
대상포진 후 신경통 예방효과 ^a	50-69세: 100% 70세 이상: 88.8%	60-69세: 66% 70세 이상: 67%
예방효과 지속기간 ^b	10년 이상	8년
반응원성 (reactogenicity) 발생위험 ^c	높음	낮음
국내 허가사항	대상포진(HZ; herpes zoster)의 예방 - 만 50세 이상의 성인 - 만 18세 이상에서 질병 혹은 치료로 인한 면역저하 또는 면역억제로 인하여 대상포진의 위험이 높거나 높을 것으로 예상되는 사람(예, 자가조혈모세포이식자, 고형암, 혈액암, 고형장기 이식 환자)	만 50세 이상 성인에서의 대상포진의 예방
국내 시판 백신	싱그릭스주(글락소스미스클라인)	조스타박스주(한국엠에스디) 스카이조스터주(에스케이바이오사이언스)

^aRZV는 ZOE-50, ZOE-70 연구 결과, ZVL은 SPS, ZEST 연구 결과를 바탕으로 함

^bRZV는 10년까지 추적관찰 결과가 보고되었음

^c반응원성(reactogenicity)은 접종부위 통증, 발적, 붓기, 전신의 발열, 근육통, 두통 등의 증상을 의미함.

참고문헌

1. M.N. Oxman, M.J. Levin, G.R. Johnson, et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. N Engl Med 2005;352:2271-84

2. Kenneth E Schmader, Myron J Levin, John W Gnann Jr, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50–59 years. *Clin Infect Dis.* 2012;54(7):922–8
3. Vicki A Morrison, Gary R Johnson, Kenneth E Schmader, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015;60(6):900–9
4. Himal Lal, Anthony L. Cunningham, Olivier Godeaux, et al. Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2015;372:2087–96
5. Anthony L. Cunningham, Himal Lal, Martina Kovac, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2016;375:1019–32
6. Ana Strezova, Javier Diez-Domingo, Kamal Al Shawafi, 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 Infectious Diseases.* 2022;9(10):ofac485
7. Alemnew F Dagne, Nicola P Klein, Caroline Hervé, et al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged ≥ 65 Years Previously Vaccinated With a Live-Attenuated Herpes Zoster Vaccine. *J Infect Dis.* 2021;224(7):1139–46
8. 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;67:103–8
9. Adriana Bastidas, Javier de la Serna, Mohamed El Idrissi, et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(2):123–33
10. Alemnew F Dagne, Osman Ilhan, Won-Sik Lee, 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(9):988–1000
11. Dagne AF, Rausch D, Hervé C, et al. ZOE-50/70 Study Group. 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.* 2021;60:1226–33
12. Anderson TC, Masters NB, Guo A, et al. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥ 19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:80–4
13. WS Choi, JY Noh, JY Huh, et al. Disease burden of herpes zoster in Korea. *Journal of Clinical Virology* 2010;47:325–9
14. JK Choi, SH Kim, SH Park, et al. The changing epidemiology of herpes zoster over a decade in South Korea, 2006–2015. *Vaccine* 2019;37(36):5153–60
15. Joon Hyung Kim, John Diaz-Decaro, Ning Jiang, et al. The adjuvanted

recombinant zoster vaccine is efficacious and safe in Asian adults \geq 50 years of age: a sub-cohort analysis of the ZOE-50 and ZOE-70 randomized trials. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(7):2050-7

16. S-Y Chen, J A Suaya, Q Li, et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection.* 2014;42(2):324-34

17. Won Suk Choi, Soon Sun Kwon, Jacob Lee, et al. Immunity and the burden of herpes zoster. *J Med Virol.* 2014;86:525-30

18. Gruppig 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;216:1343-51

19. Richard Mills, Stephen K Tying, Myron J Levin, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects with a history of herpes zoster. *Vaccine.* 2010;28(25):4204-9

20. 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;13:1051-8

21. Hung Fu Tseng, Margaret Chi, Ning Smith, et al. Herpes zoster vaccine and the incidence of recurrent herpes zoster in an immunocompetent elderly population. *J Infect Dis.* 2012;206(2):190-6