

# 코로나19 후유증의 병태생리학적 이해

맹지혜<sup>1</sup>, 김양우<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>약학정보원, <sup>2</sup>한국보건복지인재원

(2022년 10월 23일 접수 · 2022년 10월 31일 수정 · 2022년 11월 3일 승인)

## Current Understanding of the Pathophysiology of COVID-19 Sequelae

Jeehye Maeng<sup>1</sup> and Yang-woo Kim<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Korea Pharmaceutical Information Center, <sup>2</sup>Korea Human Resource Development Institute for Health & Welfare

(Received October 23, 2022 · Revised October 31, 2022 · Accepted November 3, 2022)

### ABSTRACT

#### Keywords:

Post-acute COVID-19  
Chronic COVID-19  
Long COVID  
Long-haul COVID  
Post-COVID-19 syndrome

The pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by an unprecedented emergence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) resulted in the substantial morbidity and mortality globally. As the knowledge of novel infectious diseases has evolved, the persistent and prolonged sequelae after acute COVID-19 are increasingly recognized. A subset of patients who have recovered from COVID-19 manifest a broad spectrum of lingering health problems. These long haulers are characterized by the systemic and organ-specific complications lasting more than 4 weeks, such as pain, fatigue, cough, dyspnea, palpitation, arthralgia, cognitive disturbance, and defect in the quality of life. The multiple terms referring to COVID-19 sequelae, such as post-acute COVID-19 and chronic COVID-19, have emerged to represent the plethora of long-lasting heterogeneous symptoms in the specific organ systems regardless of the initial severity of acute COVID-19. Though the underlying pathophysiology of COVID-19 sequelae is not fully understood, it is known to involve the direct organ damage occurred by persistent virus and aberrant immune and inflammatory responses. Here, we aimed to highlight a comprehensive understanding of the pathophysiological mechanisms of COVID-19 sequelae and its organ-specific consequences based on the current evidence.

### 서 론

중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스-2(severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2) 감염으로 발생하는 코로나바이러스감염증-19(코로나19, COVID-19) 대유행이 2년 가까이 지속되면서, 이로 인한 사망률과 유병률이 지속적으로 증가하고 있다.<sup>1)</sup> 그간 코로나19에 대한 과학적 근거와 임상 경험이 축적되면서 이 질환이 다양한 임상 경과를 나타내며 여러 기관계에서 복합적인 영향을 미치는 것으로 알려졌다.<sup>2)</sup> 이러한 급성 경과 이후 회복된

환자의 상당수에서 과거에 유행했던 사스(severe acute respiratory syndrome, SARS) 및 메르스(middle east respiratory syndrome, MERS)에서 관찰되었던 바와 유사하게 장기간 지속되는 신경정신계 증상, 수면 이상, 폐 기능 이상 및 섬유화, 근육통, 운동 수행 능력 저하 등이 나타나면서 새로운 임상 문제로 대두되고 있다.<sup>1,3)</sup>

대부분 코로나19 감염자의 경우, 급성기 증상이 발생하고 나서 수 주 이내에 증상이 회복되는 양상을 보이나, 상당수의 환자에서 초기 감염 시의 중증도와 무관하게 지속적인 후유증이 발생하는 것으로 나타났다.<sup>1)</sup> 이와 같이 코로나19 확진 4주 이후에도 피로, 권태감, 호흡곤란, 기억력·집중력 문제, 신경정신계 이상 등의 다양한 증상을 경험하는 현상을 코로

\*Corresponding author: Yang-woo Kim, Korea Human Resource Development Institute for Health & Welfare, Osongsangmyeong 2-ro, Cheongju-si, Chungcheongbuk-do, Republic of Korea  
Tel: +82-43-710-9205, Fax: +82-710-9209, E-mail: line@kohi.or.kr

나19 후유증(COVID-19 sequelae), 포스트코로나 증후군(post-COVID syndrome), 만성 코로나19증후군 또는 롱코비드(long COVID) 등으로 지칭하고 있다.

코로나19 감염으로 인해 장기간 지속되는 조직 손상이 코로나19 후유증에 기여할 수 있으며, 이와 별개로 급성기 이후에 진행되는 병태생리학적 기전을 통해 새로운 후유증이 나타나는 경우도 있다. 현재 코로나19 후유증에 관여하는 기전으로는 바이러스로 인한 장기간 조직 손상과 함께 면역 조절 이상, 자가면역 반응, 내피세포 손상, 바이러스의 잔존, 혈액 응고 반응의 활성화 등이 알려졌다.<sup>1)</sup> 감염 이후에 상당한 기간이 경과한 이후에도 장기적인 합병증이 발생할 수 있으므로, 급성기 코로나19뿐만 아니라 잠재적으로 발생 가능한 코로나19 후유증 관리에 대한 임상적 중요성이 강조되고 있다.

본고에서는 새롭게 정립되고 있는 개념인 코로나19 후유증에 대한 이해를 돕기 위해 최신 근거에 기반하여 코로나19 후유증에 대한 정의 및 임상 증상, 위험 인자에 대해 기술하고, 각 기관별로 특이적으로 나타나는 코로나19 후유증의 병태생리학적 기전에 대해 중점적으로 설명하고자 한다.

## 코로나19 후유증의 정의

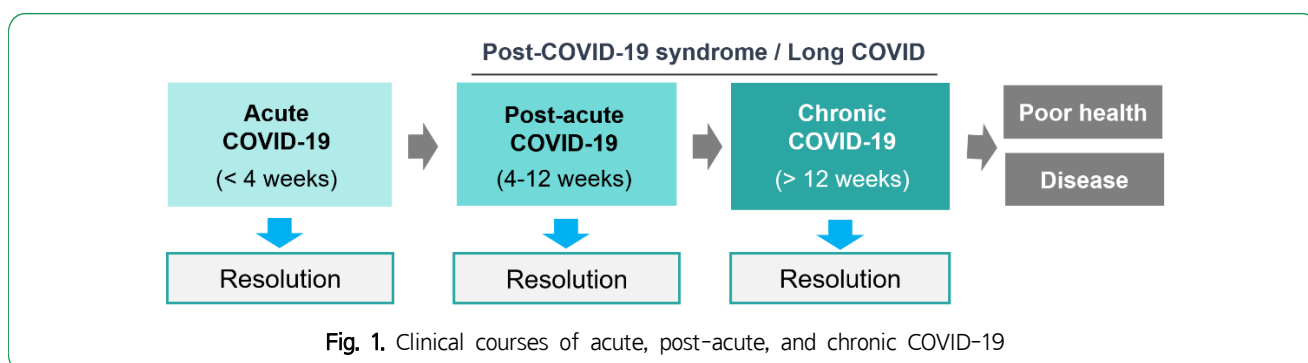
코로나19 감염 후에 나타나는 후유증을 지칭하는 공통적인 정의가 아직 명확하게 확립되지 않아 기관이나 지침에 따라 다양한 용어와 기준이 사용되고 있다.<sup>4)</sup> 대부분 감염 3주 후부터는 복제 가능한 SARS-CoV-2가 거의 검출되지 않는 것으로 알려졌으며, 코로나19 감염 후 4주 정도까지 나타나는 급성 증상을 ‘급성기 코로나19(acute COVID-19)’라고 한다.<sup>4)</sup>

급성기 코로나19에 해당하는 확진 4주 이후에 새롭게 증상이 발생하거나 기존에 존재하던 증상이 지속적으로 나타나는 경우, 이에 대한 임상 양상을 표현하는 다양한 정의가

제시되고 있다. 크게 시간 경과에 따라 두 유형으로 구분되는데, 감염 후 4~12주 기간 동안 아급성으로 존재하는 증상 및 비정상적인 임상 양상을 ‘아급성기 코로나19(post-acute COVID-19)’라고 한다. 반면, 12주가 지난 시점 이후에도 다른 진단명으로 설명되지 않는 비정상적인 증상이 지속적으로 존재하는 경우는 ‘만성 코로나19(chronic COVID-19)’로 볼 수 있다(Fig. 1).<sup>2,4)</sup> 아급성기 코로나19 및 만성 코로나19를 모두 포괄하여 이른바 ‘롱코비드(long COVID)’ 또는 ‘포스트코로나 증후군(post-COVID syndrome)’으로 명명하기도 하는데 이러한 명칭의 사용은 문헌마다 차이가 있을 수 있다.<sup>5)</sup>

국가나 기관에 따라서도 정의나 용어에 차이가 있는데, 영국의 국립보건임상연구원(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)에서는 급성 코로나19 이후에 대체 가능한 진단으로 설명되지 않는 증상이 4~12주에 나타난 경우 ‘증상 지속 코로나19(ongoing symptomatic COVID-19)’라고 하고, 12주 이후에도 지속되는 경우 ‘포스트 코로나19 증후군(post-COVID-19 syndrome)’이라 정의하였다.<sup>6)</sup> 미국 질병통제센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에서는 코로나19 감염 4주 후에도 증상이 지속되는 경우 ‘post-COVID condition (long COVID)’으로 지칭하였다.<sup>6)</sup> 한편 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 코로나19 증상 발현 후 3개월 이내에 발생하고, 최소 2개월간 지속되는 다른 대체 진단으로는 설명되지 않는 증상을 ‘포스트 코로나19 상태(post COVID-19 condition)’라고 명명하였다.<sup>1,6,7)</sup>

이와 관련하여 용어 통일을 위한 질병관리청 및 대한감염학회의 최근 논의 결과, 코로나 진단 12주 이후 다른 질환으로 설명되지 않는 하나 이상의 증상/징후가 지속되는 증상을 ‘만성코로나19 증후군(long COVID)’으로 정의한 바 있다.<sup>6)</sup> 본 고에서는 아급성기 코로나19 및 만성 코로나19를 표현하는 다양한 용어를 포괄하여 ‘코로나19 후유증’으로 나타냈다.



**Table 1.** Clinical manifestations of post-COVID-19 syndrome (COVID-19 sequelae) in various organ systems<sup>2,3)</sup>

기관	증상
전신	피로, 만성 권태감, 무력증, 일상생활 제약
호흡기	호흡곤란, 지속성 기침, 천식 악화, 방사선허적 이상 소견, 운동 능력 감소, 저산소증, 흉막염
혈관	혈전색전증, 정맥염, 혈전정맥염
심장	심계항진, 호흡곤란, 흉통, 심근 섬유증, 부정맥, 빈맥, 기립성 저혈압, 혈관미주신경성 실신
정신/신경	만성 두통, 기억력/집중력 저하, 인지장애(브레인 포그), 불안, 우울, 어지러움, 통증 증후군, 수면 장애, 후각/미각 장애, 자율신경 실조증, 외상후스트레스장애(PTSD), 정신증/환각
근골격	근육통, 관절통, 소관절 관절염
신장	사구체여과율(eGFR) 감소, 신장 기능 장애, 미세혈뇨
내분비/대사	혈당조절 이상, 지질 대사 이상, 아급성 갑상선염, 골 탈회
위장관	식욕 부진, 복통, 오심, 장운동 변화, 과민성대장증후군, 연하곤란, 장내 마이크로바이옴 변화
피부	휴지기 탈모, 피부 발진, 손톱 변형

## 임상 증상

2003년 사스와 2012년 메르스 유행 당시 급성기 감염에서 회복한 환자들에게서 다양한 후유증이 지속적으로 보고된 사례가 있다.<sup>2)</sup> 코로나19 또한 베타 코로나바이러스가 일으키는 감염병으로서 최근 코로나19에서도 유사한 양상의 후유증이 나타남에 따라 이에 대한 연구가 진행되고 있다.<sup>2)</sup>

코로나19 감염 후 나타나는 증상 및 징후는 대체적으로 시간 경과에 따라 호전되며, 회복되기까지 기간에는 개인차가 있으나 대부분 12주경에 호전된다.<sup>4)</sup> 그러나 코로나19 초기 연구에서 회복기가 경과했음에도 계속되는 피로, 호흡곤란, 흉통, 인지력 장애, 관절통, 삶의 질 저하 등이 보고된 바와 같이, 일반적인 회복 기간이 경과한 후에도 후유증이 지속될 수 있다.<sup>2)</sup> 코로나19 증상 회복 후에 일상생활에 제약을 주는 증상이 새롭게 나타나거나 급성기 증상이 계속 진행되기도 하는데, 후유증은 경과에 따라 호전되거나 재발·악화될 수 있다.<sup>6,7)</sup> 특히 코로나19 후유증의 증상은 환자마다 매우 이질적으로 나타나기 때문에, 후유증 증상, 기간, 중증도가 매우 다양한 양상을 띤다.<sup>8)</sup>

급성기 코로나19의 경우 전신 증상과 함께 호흡기, 위장관, 심혈관, 신경계 증상이 흔히 나타나며, 코로나19 후유증의 경우에는 전신 증상(피로, 집중력 저하), 신경/정신계(수면 이상, 만성 두통, 브레인 포그, 기억력 저하, 기분 장애, 통증 증후군), 심장(심계항진, 실신, 부정맥, 기립성 증후군), 호흡기(호흡곤란, 기침) 증상이 빈번하게 나타난다.<sup>3)</sup> 메타분석에 따르면 코로나19 후유증 증상은 피로(58%), 두통(44%), 집중력 저하(27%), 탈모(25%), 호흡곤란(24%)의 순서로 빈번하게 나타났다.<sup>9)</sup>

국내의 코로나19 환자(21,615명)와 계절성 인플루엔자 환자(2,380,696명)의 자료를 이용한 후향적 연구 결과, 코로나19 환자의 19.1%에서 1종 이상의 후유증을 경험하였으며, 코로나19 환자의 경우 신부전, 기분장애, 치매, 탈모 후유증의 상대 위험률(relative risk, RR)이 인플루엔자 환자 대비 높게 나타났다.<sup>10)</sup> 한편, 국내의 다른 설문 관찰 연구에 따르면, 응답자(241명)의 52.7%에서 코로나19 관련 증상이 지속되었으며, 5%는 외래 치료가 필요한 것으로 나타났다.<sup>11)</sup> 주요 증상은 인지 장애, 집중 및 기억력 장애, 우울증, 피로, 불안 등이었으며, 삶의 질 평가 결과 59.3%에서만 우울증이나 불안이 없다고 응답하였다.<sup>11)</sup> 최근 우세종인 오미크론 변이에 대한 코로나19 후유증 연구를 살펴보면, 감염 4주 이후에 급성기 대비 발생 빈도가 증가한 증상에는 피로, 주의력 감소, 우울, 시야 흐림, 탈모, 성기능 장애가 있었으며, 오미크론 변이종 출현 전에 수행된 연구 결과와 유사한 것으로 제시되었다.<sup>12)</sup> 인체 기관계별로 나타나는 코로나19 후유증의 증상은 Table 1과 같다.<sup>2,3)</sup>

## 위험 요인

코로나19 후유증은 급성기 코로나19의 중증도와는 무관하게 감염 초기에 경증이거나 무증상이었던 환자에서도 발생할 수 있다.<sup>9)</sup> 중증 코로나19 환자의 경우 후유증 중에서 피로 증상과 높은 상관성을 보였으며,<sup>4)</sup> 급성기에 5종 이상의 증상이 있었던 환자의 경우 코로나19 후유증의 발병 위험이 증가하였다.<sup>9)</sup> 또한 높은 연령이 코로나19 후유증 발병의 위험 인자로 제시되기도 하였다.<sup>9)</sup> 241명을 대상으로 진행된 국내 설문 연구에서는 신경정신계 후유증의

위험인자로 고령, 여성, 질병의 중증도가 확인되었다.<sup>11)</sup>

이와 같이 연구에 따라 코로나19 후유증의 위험인자가 다양하게 제시되고 있으나, 일관성 있게 보고된 것으로는 성별 및 코로나19 급성기의 중증도가 있다.<sup>4,6)</sup> 여성은 남성보다 후유증 발생 위험이 2배 정도 높았으며, 코로나19 입원 치료를 받았던 환자에서 입원하지 않았던 환자에서보다 후유증 발생률이 더 높았다.<sup>4,6)</sup>

## 기관별 병태생리

급성기 코로나19의 대표적인 병태생리학적 기전은 직접적인 바이러스의 독성, 미세혈관 손상, 면역세포의 활성화 및 면역 기능 이상, 과염증성 반응, 내피세포 손상 및 혈소판 활성화로 인한 혈전 및 과응고 상태, 안지오텐신 전환 효소 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 경로의 이상 등이 알려져 있다.<sup>2,3)</sup> 코로나19 후유증에 대한 병태생리 기전 및 급성기 코로나19와 코로나19 후유증을 연결하는 면역학적 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았으나, 많은 연구를 통해 잠재적인 발병 기전이 제시되고 있다.<sup>3)</sup>

현재까지 알려진 코로나19 후유증의 대표적인 병태생리 기전을 정리해보면, 크게 (1) SARS-CoV-2 바이러스가 잔존하면서 유발하는 병태생리학적 변화, (2) 지속적인 염증 반응이 일으키는 조직 손상, (3) 자가면역 반응 등 면역 조절 이상, (4) 내피세포 손상 및 과응고 상태로 인한 혈전 생성 등이 있다.<sup>2,3)</sup> 이러한 요인들이 전신 및 기관 특이적으로 관여하는 병태생리학적 기전에 대하여 많은 연구가 이루어지고 있으며, 여러 요인이 복합적으로 후유증에 관여한다고 보고 있다.<sup>1-3)</sup>

SARS-CoV-2는 기관지폐포 세척액, 가래, 침, 혈액, 소변, 대변 등 인체의 다양한 체액에서 검출되었으며, 특정 조직에서 바이러스가 오랫동안 존재하는 경우도 있다.<sup>3)</sup> SARS-CoV-2는 세포 침입 과정에서 ACE2를 수용체로 이용하는데, ACE2는 다양한 인체 부위에 발현되어 있어서 바이러스가 다양한 장기 조직에 침입하여 직접적인 손상을 유발할 수 있다.<sup>13)</sup> 코로나19 후유증을 겪는 환자의 체내에서 감염 8개월 후에도 특정 인터페론(IFN- $\beta$ , IFN- $\lambda$  1)의 수준이 높게 나타났는데, 이는 염증의 정상적인 종결(resolution)에 문제가 있음을 시사한다.<sup>3)</sup> 염증성 사이토카인(IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF 등)은 전신 및 기관 특이적인 영향을 통해 심장 재형성 및 부정맥, 신경 염증과 퇴행, 신장 손상, 말초 인슐린 저항성, 골 흡수, 탈모 등에 영향을 미치며, 활성화된 T세포 증가 등 면역학적 이상, 산화성 스트레스 증가, 자가 조직 항원에 대한 자가면역성 조직 손상이 코로나19 후유증에 관여하는

것으로 알려졌다.<sup>3)</sup> 해당 장기에 직접적인 조직 손상이 없더라도 자율신경계 손상이 있는 경우 등 간접적인 기전에 의해서도 후유증이 발현될 수 있다.<sup>1)</sup>

## 1. 호흡기계

코로나19에서 회복된 후에도 호흡곤란, 섬유성 폐손상 등 다양한 호흡기계 후유증이 나타날 수 있다. 코로나19 급성기에서부터 지속적으로 발생하는 가장 흔한 호흡기계 증상은 호흡곤란으로 60~100일 추적 시 42~66%의 빈도로 발생하였다.<sup>2)</sup> 코로나19 후유증 관련 역학 연구 결과, 급성 코로나19의 중증도가 높았던 환자에서는 폐 섬유증 등 장기적인 폐 합병증의 발병 위험도가 증가하였다.<sup>2)</sup>

폐포 상피와 내피세포에 SARS-CoV-2가 침투하면서 발생하는 바이러스-의존성 기전과 혈관 주위 염증 등 면역학적 손상과 같은 바이러스-비의존성 기전이 내피-상피 장벽을 손상시켜 단핵구 및 호중구의 침윤과 함께 폐포강에 삼출물을 축적시킨다.<sup>2)</sup> 특히 ACE2 수용체를 발현하면서 폐포 조직에서 상피 장벽을 안정화시키는 폐포 제2형 세포(AT2 cell)가 손상되어 세포사(cell death)가 일어나게 된다.<sup>3,13)</sup> 이는 염증성 사이토카인 수준을 증가시키고 폐포 손상을 확산시켜 염증 매개 세포와 섬유증을 유발하는 섬유아세포(fibroblast)를 모집시킨다.<sup>13)</sup> 이때 특정 사이토카인(eg. IL-6, TGF- $\beta$ )은 폐 섬유증을 촉발하고 박테리아 감염을 촉진하며, 일부의 경우 급성 감염 회복 이후에 폐 섬유화를 가속화시킨다.<sup>2)</sup> 이처럼 폐의 지속적인 염증은 만성 호흡기 증상을 유발하며, 폐 손상의 수복을 저해하고 폐 섬유화를 유도할 수 있다.<sup>1)</sup>

한편 폐 실질의 직접적인 손상과 더불어 폐 혈관의 손상도 후유증에 관여할 수 있다.<sup>13)</sup> 코로나19 환자의 20~30%에서 폐 혈관에서 혈전이 관찰되었으며, 일반적인 중환자 집단(1~10%)에서보다 더 높은 빈도에 해당하였다.<sup>2)</sup> 폐 혈관의 이상은 장기간 지속되는 호흡기 증상을 유발하며, 폐에는 병변이 없더라도 자율신경계 이상으로 인해 폐의 환기가 적절하게 조절되지 않는 경우 호흡곤란이 나타날 수 있다.<sup>1)</sup>

## 2. 심장

심장의 증상은 코로나19 감염 후 퇴원한 환자에서 흔히 호소하는 증상 중에 하나이다.<sup>13)</sup> 코로나19 확진 후 60일에 20%까지의 환자에서 흉통이 나타났으며,<sup>2,13)</sup> 6개월간 추적 조사 시, 지속적인 심계항진은 9%, 흉통은 5%의 빈도로 보고되었다.<sup>2)</sup> 다른 심장 증상으로 심장 대사 요구 증가, 심근 섬유화, 빈맥, 부정맥 등이 있었으며,<sup>14)</sup> 심장 부검 연구



에서, 간질 조직의 염증, 심근 비대, 괴사, SARS-CoV-2 바이러스 양성 반응 등이 관찰되었다.<sup>13)</sup>

코로나19 감염 후 심장 후유증이 발생하는 기전으로는 바이러스의 침입으로 인한 직접적인 손상, 염증 및 면역 반응으로 인한 심근, 심낭 및 심장 전도계의 구조적 이상 등이 있다.<sup>2)</sup> 바이러스가 심근세포와 내피세포로 침투한다는 사실이 확인되었으며, 코로나19에서 회복한 사람에서 심장의 염증 및 기능 이상과 함께 미세 혈류 이상이 나타났다.<sup>1,2)</sup> 코로나19의 병리 과정 중에 인지질에 대한 자가 항체가 생성되면서, 자가면역 반응으로 혈관 염증과 혈전 합병증이 나타날 수 있다.<sup>1)</sup> 또한 코로나19 급성기에 발생한 심근 손상은 관상동맥의 관류를 감소시키거나 심각한 저산소증을 유발함으로써 심장의 이차성 손상을 통해 후유증을 유발할 수 있다.<sup>1)</sup>

구체적으로, ACE2 수용체를 통한 SARS-CoV-2의 심근 세포 침입은 심장 기능 이상을 일으킬 수 있으며 과도한 염증 반응은 섬유증을 통한 구조 변형을 일으켜 심부전 및 부정맥에 기여할 수 있다.<sup>1)</sup> SARS-CoV-2로 인한 미세혈관의 이상이나 심근 염증은 장기간 심장 증상을 일으키며,<sup>1)</sup> 바이러스 항원은 T세포가 매개하는 세포 독성을 통해 심근염을 유발할 수 있다.<sup>13)</sup> 심장의 염증 반응은 심근세포의 세포사를 일으키고 심근 섬유증 및 심근병증에 기여하게 된다.<sup>2)</sup> 특히 심장 조직에 증가한 염증성 사이토카인은 내피세포 기능 이상, 심근 경색, 심근 손상 등을 일으키며,<sup>13)</sup> 특정 사이토카인(eg. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ )은 카테콜라민의 활성을 증가시켜 부정맥을 유발할 수 있다.<sup>2)</sup> 이외에도 심장 미세혈관 내피의 기능 이상은 미세 혈전을 유발하며, 자율신경계 이상은 아드레날린성 신경 조절을 통해 체위성 기립성 빈맥 증후군이나 부정맥을 초래할 수 있다.<sup>1,2)</sup>

### 3. 혈액 및 혈관계

코로나19 후유증에서 정맥 혈전색전증(venous thromboembolism, VTE)의 발생률은 5% 이내로 조사되었으며, 폐 색전증, 심장내 혈전이 이에 해당된다.<sup>2)</sup> 파종성 혈관 내 응고(disseminated intravascular coagulation, DIC)에서 특징적으로 나타나는 소모성 응고병증(consumptive coagulopathy)과 다르게, 코로나19 관련 응고병증은 과염증 및 과응고 상태와 관련된다.<sup>2)</sup> 혈전 염증(thromboinflammation)의 발생 기전에는 내피세포 손상, 보체 또는 혈소판의 활성화, 혈소판-백혈구 상호작용, 염증성 사이토카인 분비, 혈액응고 경로 이상, 저산소증 등이 있다.<sup>2)</sup> 한편 코로나19 후유증에서 혈전성 합병증의 위험도는 과염증 상태의 기간 및 중증도와 관련된다고 보고되었다.<sup>2)</sup>

### 4. 정신신경계

코로나19에서 회복된 사람에서 사스(SARS) 감염 후 만성 증후군과 유사한 만성 권태감, 광범위한 근육통, 우울 증상, 잠을 자더라도 피로가 회복되지 않는 비회복성 수면(non-restorative sleep) 등이 보고된 바 있다.<sup>2,15)</sup> 이외에도 일반적인 진통제로 잘 조절되지 않는 편두통 유사 두통, 지연 발생 두통(late-onset headache)이 보고되었는데, 이는 높은 수준의 사이토카인으로 인해 유발된다고 알려졌다.<sup>2)</sup> 특히 SARS-CoV-2 감염에서 특징적으로 나타나는 미각 및 후각 상실 후유증은 여타 증상이 회복된 후에도 계속될 수 있으며, 6개월 추적 조사 시 약 1/10 환자에서 나타났다.<sup>2)</sup> 정신 활동이 느려지거나 흐릿해지는 브레인 포그(brain fog)와 같은 인지장애는 집중이나 기억, 수용언어(receptive language), 집행 기능(executive function)의 수행을 어렵게 한다.<sup>2,16)</sup> 무엇보다 코로나19 후유증 중에서 신경학적 증상은 다른 증상보다 오래 지속될 수 있어 임상적으로 문제가 될 수 있다.<sup>11)</sup>

상기의 증상 이외에 다양한 정신 건강 장애가 최초 감염 후 수개월 동안 나타난 것으로 보고되었다.<sup>2)</sup> 코로나19 퇴원 환자 대상으로 추적 조사한 결과, 1개월 후 외상 후 스트레스 장애(post-traumatic stress disorder, PTSD) 28%, 우울증 31%, 불안 42%, 불면증 40%의 빈도로 후유증이 발생하였다.<sup>13,17)</sup> 미국에서 수행된 대규모 분석 연구에서 코로나19 진단 후 14~90일간 정신질환 신규 재발 추정 발생률은 18.1%에 달하였으며,<sup>2)</sup> 코로나19 환자를 6개월간 추적 조사한 연구에서는 약 1/4에서 불안, 우울, 수면 장애가 나타났다.<sup>2,18)</sup>

코로나19의 신경학적 후유증은 직접적인 바이러스의 손상, 전신 염증 반응, 신경 염증, 미세혈관 혈전증, 신경 퇴행, 뇌혈관의 변화가 복합적으로 관여하여 나타날 수 있다.<sup>2,13)</sup> 코로나19 후유증으로 인한 인지 및 정신 장애, 두통, 미각·후각 이상 등은 급성기와는 다른 별도의 병태생리 기전을 통해 발생한다고 알려졌다.<sup>1)</sup> SARS-CoV-2가 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF)에서도 검출되었는데, 이는 바이러스가 신경계를 침투하여 뇌의 구조와 기능에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다.<sup>9)</sup> SARS-CoV-2는 뇌의 실질 및 혈관에 변화를 통해 혈액-뇌장벽 및 혈액-뇌척수액장벽에 영향을 미침으로써 신경세포, 지지세포, 뇌 혈관에 염증을 유발할 수 있다.<sup>2)</sup> 뇌로 침입한 SARS-CoV-2는 미세아교세포(microglia)의 활성화와 자가면역 반응을 통해 신경 염증(neuroinflammation)을 촉발하는 것으로 알려졌다.<sup>1)</sup> 신경 염증이 지속되면 신경인지 장애와 정신 이상을 초래할 수 있다.<sup>1)</sup> 이외에도 뇌실 주위 기관으로부터 림프 배액 기능 이상, 후각 상피 세포 외 공간에 바이러스의 침투 및 확산,

국소 부위의 미세혈전, 미토콘드리아 기능 이상도 신경계 증상에 기여할 수 있다.<sup>1)</sup>

미각 및 후각 상실에 대한 기전이 아직 완전히 규명되지는 않으나, 바이러스가 ACE2를 발현하는 후각 세포 등에 직접적인 손상을 통해 유발되는 것으로 알려졌다.<sup>13)</sup> 미각 상실 또한 구강 점막에 발현된 ACE2를 통해 유사한 기전으로 유발된다고 보고 있으며, 이 두 감각은 밀접하게 연결되어 있기 때문에 후각 상실이 미각 상실에 기여할 수 있다.<sup>13)</sup> 바이러스가 유발하는 신경 염증 반응도 후각 기능 장애를 유발한다고 알려졌다.<sup>1)</sup> 후각 상실이 있는 환자의 경우 3개월 동안 매일 강한 냄새에 노출시키는 후각 훈련을 고려할 수 있다.<sup>13)</sup> 한편, 코로나19 후유증의 대표적인 증상인 만성 피로는 다요인성으로, 뇌의 대사 저하와 같은 중추신경계의 이상, 근육의 미토콘드리아 기능 이상으로 인한 육체 피로, 심리적/환경적 요인 등이 관련된 수 있다.<sup>1)</sup> 브레인 포그나 후각 장애를 포함한 다양한 증상이 있는 환자의 뇌 대사 활성이 저하된 것으로 확인되었으며, 코로나19 감염 후 삼차신경절이나 신경근의 염증이 발생함으로써 두통이나 통증 증상을 유발한다고 알려졌다.<sup>1)</sup>

## 5. 소화기계

코로나19 급성기뿐만 아니라 코로나19에서 회복된 후에도 위장관 증상은 매우 빈번하게 나타난다.<sup>13)</sup> 아급성기 코로나19 환자를 대상으로 한 연구에서 6% 빈도로 설사 증상이 있었으며, 다른 소화기계 후유증에는 오심, 구토, 복통, 식욕 상실 등이 있다.<sup>13)</sup> SARS-CoV-2는 ACE2를 발현하는 소장 세포에서도 복제 가능하며, SARS-CoV-2 바이러스 RNA가 호흡기에서는 검출되지 않더라도 대변에서는 검출되는 등, 회복 후 오랜 기간 위장관에 바이러스가 존재할 수 있다.<sup>2,3,13)</sup> 이와 같이 위장관에서 지속적으로 바이러스가 존재하면서 장기간 위장관계 증상을 유발하게 된다.<sup>13)</sup> 주목할 점은, 코로나19가 장내 마이크로바이옴(microbiome)을 변경시킬 수 있어, 기회 감염성 균주를 증가시키고 건강에 유익한 상재균을 감소시키는 것으로 나타났다.<sup>2,13)</sup> 이러한 마이크로바이옴의 변화는 코로나19 입원 환자의 질병 중증도와 상관성을 보였다.<sup>2,19)</sup> 한편, 코로나19 회복 후 급성 간손상, 간기능 이상이 지속될 수 있는데, 수 주에서 수 개월 시간이 경과함에 따라 점차 개선되는 것으로 나타났다.<sup>13)</sup>

## 6. 내분비계

일반적으로 염증이나 감염 시 스트레스 반응은 인슐린 생성을 저해하고 말초 인슐린 저항성을 증가시킬 수 있는데,<sup>2)</sup>

코로나19는 고혈당증을 새롭게 유발하거나 당뇨병 환자에서 당뇨병성 케톤산증(diabetic ketoacidosis, DKA)을 일으킬 수 있다.<sup>13)</sup> 당뇨병성 케톤산증은 코로나19 회복 후 수 주에서 수 개월 후에 기존에 당뇨병이 없던 환자에서 발생하는 경우도 있다.<sup>2)</sup> 췌장 베타 세포에 발현된 ACE2를 통해 침입한 SARS-CoV-2가 췌장 세포를 손상시켜 당뇨병의 발생과 악화에 기여하며,<sup>20)</sup> 감염 후 염증 반응과 베타 세포의 손상은 인슐린 분비에 장애를 일으켜 고혈당을 유발할 수 있다.<sup>13)</sup> 급성기 코로나19 이후에 발생하는 내분비계 이상의 원인으로 바이러스의 직접적인 손상, 면역 및 염증 반응으로 인한 손상, 의인성 합병증이 알려졌다.<sup>2)</sup>

코로나19 후유증은 갑상선에도 영향을 미치는데, 갑상선 세포에 발현된 ACE2 통해 바이러스가 침입하면서 직접적인 손상을 일으키거나, 급성기에 유리된 사이토카인이 염증을 유발할 수 있다.<sup>1)</sup> 호흡기 증상이 회복되고 나서 수 주 이후에 임상적 갑상선중독증을 동반하는 아급성 갑상선염(subacute thyroiditis)이 발생하기도 한다.<sup>2)</sup> 또한 갑상선의 자가면역 반응을 촉발하여 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis)이나 그레이브스병(Graves' disease)이 새롭게 발병할 수 있다.<sup>2)</sup> 이외에도 코로나19는 뼈의 탈회(demineralization)를 유발하는 위험 인자로 알려졌는데,<sup>2)</sup> 코로나19 후유증으로 이차성 골다공증이 나타날 수 있다.<sup>21)</sup>

## 7. 신장

중증의 급성 코로나19 환자에서 급성 신장 손상(acute kidney injury, AKI)이 빈번하게 발생하며, 입원 환자의 5%에서는 투석을 필요로 한다.<sup>2,13)</sup> 코로나19 후유증 환자를 6개월간 추적 조사한 결과, 환자의 35%에서 사구체 여과율(eGFR) 감소가 나타났으며, 코로나19 급성기에는 정상이었다가 감소된 경우는 13%에 해당하였다.<sup>2,3)</sup> 특히 장기간 추적 시, 신장투석 등 신대체요법을 요하는 중증 급성 신장 손상 환자의 경우 사망률이 더 높았다.<sup>2)</sup>

급성 신장 손상도 마찬가지로 다요인적인 기전이 관여하는데, 직접적인 바이러스성 손상, 전신에 발생한 저산소증, 염증성 사이토카인의 영향, 비정상적인 응고 반응 등이 제시된 바 있다.<sup>13)</sup> SARS-CoV-2는 족세포나 세뇨관세포 등 신장 세포 표면에 발현된 ACE2를 통해 세포로 침입할 수 있다.<sup>1)</sup> 인터페론(interferon) 및 케모카인(chemokine) 활성화는 코로나19와 관련된 신장병증(COVID-19-associated neuropathy, COVAN)을 유발하며,<sup>2)</sup> 신장의 미세순환 혈전은 신장 손상에 기여한다.<sup>2)</sup>

## 8. 피부

코로나19 환자의 15%에서 다른 급성기 코로나19 증상

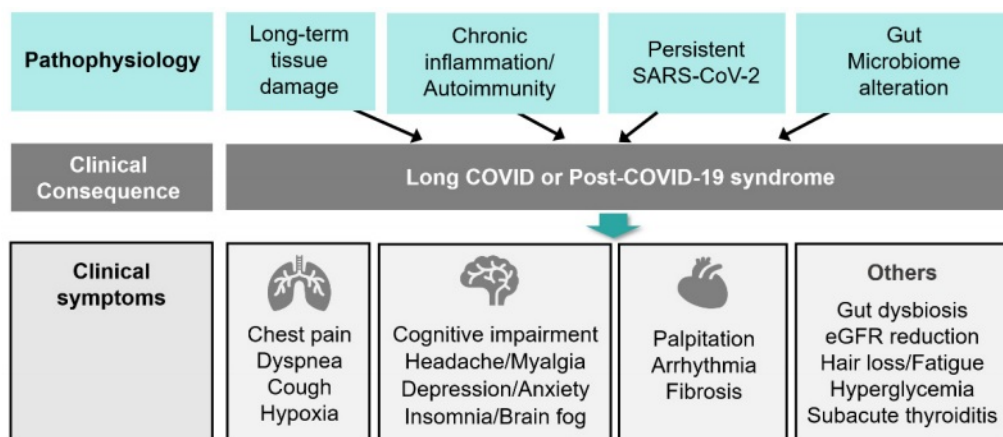


Fig. 2. Potential pathophysiological mechanisms of the post-COVID-19 syndrome in various organs

과 함께 피부 증상이 동반되며, 급성기 증상 이후에는 환자의 64%에서 피부 관련 증상이 나타났다.<sup>2)</sup> 가장 흔한 피부 후유증은 동창과 유사한 피부 병변(pernio-like lesion)으로, 성인의 경우 상기도 증상 발생 후 평균 약 7.9일 후에 피부 관련 증상이 발생하였다.<sup>2,3)</sup> 코로나19 환자 퇴원 후 110일에 조사한 결과, 약 20% 환자에서 탈모가 있었으며, 바이러스 감염과 스트레스 반응으로 인한 휴지기 탈모(telogen effluvium)에 해당하였다.<sup>2)</sup> 휴지기 탈모는 쇼크, 외상, 산후의 호르몬 변화, 급성 열성 질환, 바이러스 감염에 의해 대개 6개월 이내로 일시적인 나타나는 비반흔성 탈모(nonscarring alopecia)이다.

## 결론

코로나19 급성 감염 후에 상당수의 환자가 잔여 증상을 경험하며, 감염 후 일반적인 회복 시점이 경과한 이후에도 증상이 지속되는 경우 코로나19 후유증으로 여겨질 수 있다.<sup>3)</sup> 코로나19 후유증은 전신 증상과 함께 주로 호흡기계, 신경계, 심혈관계, 위장관계에서 다양한 증상이 유발할 수 있다. 코로나19 후유증의 병태생리 기전과 임상 증상은 상당한 이질성을 나타내므로 일관된 정의나 진단법에 대해서는 추가 연구가 필요한 상황이다.<sup>3)</sup> 코로나19 후유증은 지속되는 염증, 자가면역 손상, 바이러스의 잔존 등과 같은 병태생리학적 기전이 주로 관여함으로써, 다양한 기관계에 특이적인 증상을 유발한다(Fig. 2).

현재까지 코로나19 후유증의 진단을 위한 특이적인 검사법이나 진단 기준이 없기 때문에 임상에서는 배제 진단을 목적으로 증상이나 징후와 관련된 검사를 시행하며, 개별 임상치의 경험적 판단에 의한 중재가 이루어지고 있

다.<sup>4)</sup> 기침, 통증, 근육통과 같은 경미한 증상인 경우 아세트아미노펜, 진해제 사용 등 대증요법을 통해 관리하고 있으나,<sup>5)</sup> 효과적인 치료를 위해서는 진단, 증상 치료, 생리학적 요법, 심리 치료 등의 과정에서 다학제적 접근이 필요하다고 보고 있다.<sup>2,5)</sup> 최근 질병관리청의 요청으로 대한감염학회에서 ‘만성 코로나19 증후군 진료지침 예비 권고안’이 발간되는 등 국내에서도 코로나19 후유증에 대한 진료지침이 정립되는 중에 있다.<sup>4,6)</sup>

환자 상담 시에도 코로나19에서 회복된 후에 다른 진단으로 설명되지 않는 증상을 장기간 호소하는 경우, 병태생리학적 이해를 바탕으로 이를 후유증의 관점에서 바라보는 것이 필요하다. 무엇보다 코로나19의 경우, 급성기뿐만 아니라 퇴원 후에도 적극적인 중재가 필요한 질환임을 주지해야 할 것이다. 향후에는 코로나19 후유증에 대한 연구 및 임상 경험을 기반으로 핵심적인 임상적, 역학적, 진단학적 특징을 규명함으로써, 새로운 질병의 총체로서 코로나19 후유증의 병태생리에 근거한 치료·관리가 가능할 것이다.

## 참고문헌

- 1) Castaneres-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med* 2022;54(1):1473-1487.
- 2) Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021;27(4):601-615.
- 3) Mehndru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol* 2022;23(2):194-202.
- 4) Preliminary guidelines for clinical evaluation and management of long COVID (The Korean Society of Infectious Diseases). Available at <https://www.ksid.or.kr/data/sub01.html>. Accessed in

- October 17, 2022.
- 5) Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr* 2021;15(3):869-875.
- 6) COVID-19 for healthcare professionals (KDCA). Available at <https://ncv.kdca.go.kr/hcp/page.do?mid=0102>. Accessed in October 19, 2022.
- 7) A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus (WHO). Available at [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1). Accessed in October 17, 2022.
- 8) Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol* 2021;72(11):384-396.
- 9) Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11(1):16144.
- 10) Lee H, Sung HK, Lee D, et al. Comparison of complications after coronavirus disease and seasonal influenza, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2022;28(2):347-353.
- 11) Kim Y, Bitna-Ha, Kim S-W, et al. Post-acute COVID-19 syndrome in patients after 12 months from COVID-19 infection in Korea. *BMC Infect Dis* 2022;22(1):93.
- 12) Jung YH, Ha E-H, Choe KW, Lee S, Jo DH, Lee WJ. Persistent symptoms after acute COVID-19 infection in omicron era. *J Korean Med Sci* 2022;37(27):e213.
- 13) Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, et al. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol* 2022;322(1):C1-C11.
- 14) Kim YJ. COVID-19 and long-term sequelae. *Korean J Med* 2022;97(1):23-27.
- 15) Aghagholi G, Gallo Marin B, Katchur NJ, et al. Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. *Neurocrit Care* 2021;34(3):1062-1071.
- 16) Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, et al. Long COVID syndrome-associated brain fog. *J Med Virol* 2022;94(3):979-984.
- 17) Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun* 2020;89:594-600.
- 18) Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397(10270):220-232.
- 19) Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology* 2020;159(3):944-955.e8.
- 20) Wu C-T, Lidsky PV, Xiao Y, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic  $\beta$  cells and elicits  $\beta$  cell impairment. *Cell Metab* 2021;33(8):1565-1576.e5.
- 21) Berktaş BM, Gökçek A, Hoca NT, et al. COVID-19 illness and treatment decrease bone mineral density of surviving hospitalized patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26(8):3046-3056.