



## What's new?

## COVID-19와 장기 후유증

<sup>1</sup>가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>가톨릭대학교 인천성모병원 감염내과김윤정<sup>1,2</sup>

## COVID-19 and Long-Term Sequelae

Youn Jeong Kim<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul; <sup>2</sup>Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Incheon, Korea

After acute corona virus disease 2019 (COVID-19), there have been increasing reports of persistent and long-term symptoms similar to the post-viral syndromes described in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) or middle east respiratory syndrome (MERS). Here, we provide a comprehensive review of the current literature on long-term COVID-19 focusing on organ-specific sequelae. Many of the recovered COVID-19 patients may be affected by long-term health. The future for COVID-19 survivors remains uncertain, and well conducted long term research will be needed. (Korean J Med 2022;97:23-27)

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV2; Complication

## 서 론

2022년 1월 11일 기준으로 국내에서는 670,483명의 환자가 코로나바이러스감염증-19 (corona virus disease 2019, COVID-19)를 진단받았고, 6,114명이 COVID-19로 사망하였다. 약 2년여간의 임상 자료들이 축적되면서 COVID-19의 장기적인 영향에 대해 관심이 높아지고 있다. 바이러스 감염 이후의 장기적 후유증에 대한 연구는 인플루엔자(influenza),

중증급성호흡증후군(severe acute respiratory syndrome, SARS)이나 중동호흡기증후군(middle east respiratory syndrome, MERS) 환자에서도 보고된 바 있다. 한 연구에서는 2003년 대유행한 SARS의 경우 치료 후에도 만성 피로, 통증, 쇠약, 우울, 불면 등이 만성적으로 나타났다고 하였으며, 또 다른 연구에서는 SARS로 회복된 환자의 40%가 진단 후 3.5년까지 만성 피로 증후군을 겪었다고 발표한 바 있다[1-3]. 본고에서는 COVID-19 급성기에서 회복된 환자들에서 나타나는 장기별 후유증에

Received: 2022. 1. 17

Revised: 2022. 1. 21

Accepted: 2022. 1. 22

Correspondence to Youn Jeong Kim, M.D., Ph.D.

Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea

Tel: +82-32-1544-9004, Fax: +82-32-280-5987, E-mail: muze1004@catholic.ac.kr

Copyright © 2022 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.

대해 서술하고자 한다.

가능성 이동성 장애였다[4].

## 본 론

## 병태생리

COVID-19 감염 후 대부분의 환자는 정상 생활이 가능하지만, 급성기에서 회복 이후 몇 주 혹은 몇 개월까지 어떤 증상이 지속되기도 한다. COVID-19 이후 12주 이상 지속되거나 COVID-19 이외 다른 진단명으로 설명되지 않는 증상과 징후를 COVID-19 장기 후유증(post-COVID condition, long-term COVID, Long COVID, chronic COVID)이라 불리고 있으나, 전 세계적으로 통일된 정의가 있지는 않다. 또한 지속되는 증상뿐 아니라 새롭게 나타난 발병 후기 후유증, 증상이나 상태의 변화 등도 COVID-19의 장기 후유증으로 불리고 있다. 이에 대한 이해는 제한적이며 모든 장기에 영향을 줄 수 있다. 따라서 COVID-19 장기 후유증의 진단은 다른 질환에 대한 감별 진단이 우선이다.

### 역학

COVID-19 250,351명 생존자를 포함한 57건을 체계적으로 분석한 연구에서 54%가 1개월 이내, 55%가 2-5개월 사이, 6개월 이상에서 54%가 최소 1번의 합병증을 경험하였다고 하였다. 관련된 가장 흔한 장기는 폐, 신경, 정신 건강장애,

병태생리에 기여하는 가능한 기전으로 직접적인 바이러스 병태생리 변화, 혈전, 급성 감염에 대한 면역학적 이상과 염증 손상, 호르몬 변화, 중증 후 후유증 등으로 설명하고 있으나 정확히 밝혀지지는 않았다. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)의 수용체인 안지오텐신 전환 효소(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)는 신체의 다양한 위치에서 표현되는데, 스파이크 단백질의 활성화를 통해 표적 세포로 바이러스가 들어가게 된다[5]. 이 수용체는 상피 세포, 위장 세포, 췌장 세포, 신장 세포들에서 발견되는데, 이는 직접적인 조직 손상이 SARS-CoV-2 감염의 일차 주요 기전이 될 수 있으며 장기 후유증의 원인이 될 수 있음을 시사한다[6]. 초기 연구에서는 내피세포가 ACE2를 과발현시켜 COVID-19 감염이 혈관 장벽에 변화를 가져와 응고 상태에 영향을 미친다는 연구가 있었으며, 장기 후유증 환자에서도 비슷한 기전을 보여주었다[7,8]. 사망자의 부검에서 활성화된 T세포가 발견되었고, 이는 자가 면역 질환과 비슷한 기전의 면역 체계 조절 장애가 또한 관련이 있을 수 있음을 시사한다[9].

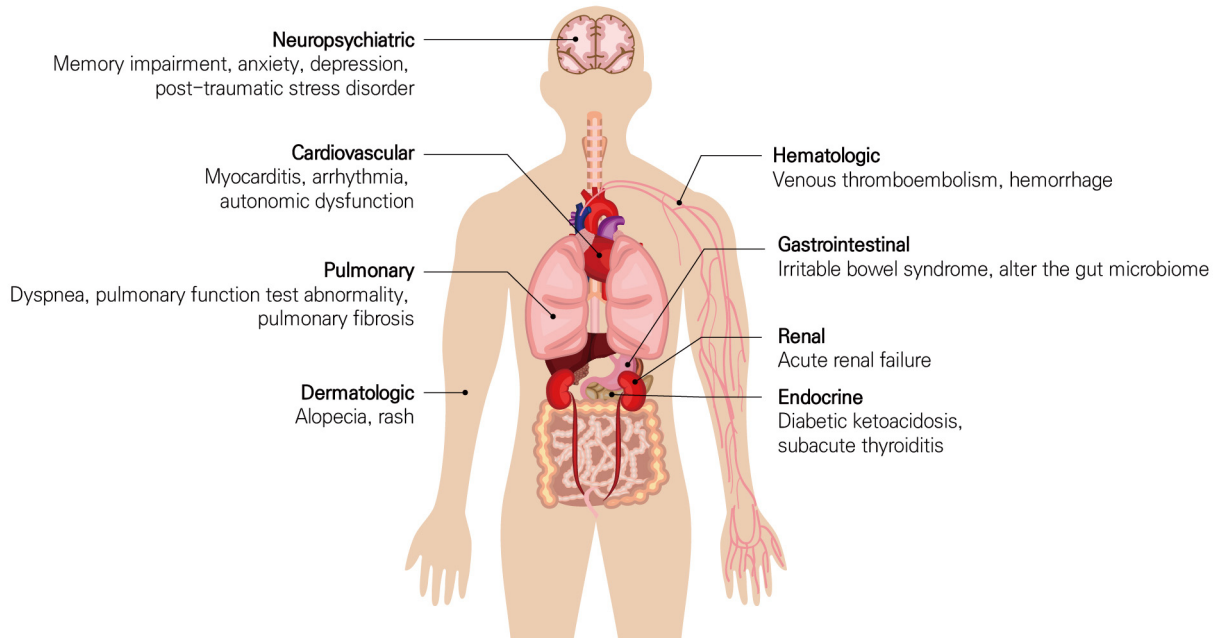


Figure 1. Long-term sequelae of corona virus disease 2019 (COVID-19).

## 장기별 후유증

장기별 장기적 후유증에 대해 그림 1에 정리하였다.

### 호흡기계 합병증

호흡곤란, 운동 능력 감소, 저산소증이 가장 흔하게 지속되는 호흡기계 증상이다. 영국에서 384명의 COVID-19 환자를 2개월 동안 관찰한 결과 53% 환자에서 지속되는 호흡곤란, 34%에서 기침이 남아 있었고, 단 27%만이 흉부 X-ray에서 호전을 보였다고 하였다[10]. 6개월 후 흉부 전산화단층촬영법(CT) 검사 결과 349명 중 50%에서 이상 소견을 보였다는 연구 결과도 있다[11]. 생리학적으로는 확산능(diffusion capacity) 감소가 급성 후 가장 흔히 보고되는 COVID-19 장기 후유증으로 직접적으로 급성기의 중증도와 연관이 있다. 영국흉부학회에서는 중증 폐렴 환자의 퇴원 후 첫 12주 동안의 환자 평가에 대한 알고리즘을 권장한 바 있으며, 권장안에서는 12주째 환자에 대한 임상적 평가와 흉부 X-ray, 폐기능 검사, 폐색전증에 대한 추적, 흉부 CT, 산소 포화도 평가를 위한 운동 검사, 가래 검사, 심장 초음파를 권고하였다[12]. 스테로이드가 도움이 된다는 연구가 있으나 폐기능 향상이나 흉부 사진 호전과는 관련이 없다는 결과도 있으며 섬유화 폐에 대해 폐이식을 하기도 한다[13,14].

### 혈액학적 합병증

파종혈관내응고의 소모성 응고증과는 달리 고염증과 과응고 상태로 설명한다. 대규모 연구가 많지는 않지만 163명을 대상으로 한 연구에서는 COVID-19 환자 퇴원 후 30일째에 2.5%에서 혈전, 3.7%에서 출혈이 누적 발생하였다[15]. D-dimer 증가와 암이나 거동 불가 등 환자의 기저 요소가 혈전의 위험인자였다[16]. 명확한 근거는 없지만 위험-효과를 고려하여 고위험군에서 항응고제를 예방요법으로 고려하기도 한다.

### 심혈관 합병증

심혈관 장기 합병증으로 심장 대사 요구를 증가, 심근 섬유화, 부정맥, 빈맥, 자율 이상 등이 있다. COVID-19 이후 두근거림, 호흡곤란, 흉통 등을 호소할 수 있으며, 한 연구에서는 COVID-19 환자 60일째 추적에서 약 20%에서 흉통이 확인되었다[17]. 대유행 이전과 비교하여 대유행 기간 동안 스트레스성 심근병증, 심근염이 증가되었다(7.8% 대 1.5-1.8%)

는 보고도 있다[18]. 바이러스 침입이 직접적으로 영향을 미칠 뿐 아니라 ACE2의 조절, 염증과 면역학적 반응이 심근과 심낭의 구조와 전도시스템에 영향을 미칠 수 있다. SARS에서 회복된 환자들을 장기적으로 추적한 결과 심장 대사 요구가 증가되었다는 보고가 있으며, 이는 심근 예비율 감소나 스테로이드 사용, 레닌-안지오텐신-알도스테론의 조절 장애와 연관이 있을 수 있다[19]. 급성기 동안 심혈관 합병증이 있거나 지속적인 심장 증상이 있는 환자에서 정기적 임상 평가 및 심전도나 심장 초음파를 4-12주에 고려할 수 있다[20]. 증상과 질환에 따라 기존 가이드라인에 맞는 검사와 약제를 선택한다.

### 정신 신경학적 합병증

SARS와 마찬가지로 COVID-19 회복 후에 만성 쇠약, 우울, 불면 등을 호소할 수 있다[21]. 인지 장애로 집중력이나 기억력 감퇴, 언어 문제 등이 나타나기도 한다. 한 연구에서는 COVID-19 입원 후 1개월째에 약 56% 환자에서 외상 후 스트레스 장애, 우울, 불안, 불면 등의 정신과적 후유증을 호소했다는 보고가 있다[22]. 또 다른 연구에서는 COVID-19 환자를 급성기 이후 6개월까지 추적 시 25%의 환자에서 정신과적인 합병증이 있었다[11]. 62,354명의 대규모 연구에서는 14일에서 90일 사이에 18.1%에서 정신과적 증상이 새롭게 생기거나 재발한다고 하였다[23]. 병태생리는 직접적인 바이러스 감염, 전신염증, 신경염증, 미세혈관 혈전증 및 신경 퇴화 등 복합적이다. 신경학적 합병증에 대해 영상 평가와 표준 치료를 할 수 있으며 필요 시 전문가에게 의뢰한다.

### 내분비계 합병증

COVID-19 환자에서 당뇨병 케토병증, 아급성 갑상선염 등이 보고되기도 하였으며 잠재적으로 있던 자가면역성을 증진시켜 하시모토 갑상선염, 그레이브스병이 새롭게 생기기도 한다[24,25]. 바이러스에 의한 직접 영향, 면역, 염증 반응뿐 아니라 약제 사용과 같은 외인성 원인이 복합적으로 작용하여 발생한다. 전형적인 위험인자는 없으나 새롭게 진단된 당뇨, 시상하부-뇌하수체-부신 축 억제, 갑상선 기능 항진증이 의심되는 경우 적절한 검사를 받고 전문가에게 의뢰한다. 진단과 치료는 기존 지침에 따른다.

### 신장 합병증

인공호흡기를 필요로 하는 COVID-19 중증 입원 환자

의 20-31%, 모든 입원 환자의 5%에서 투석을 필요로 하는 중증 급성 신장 손상이 발생한다[26,27]. 한 연구에서는 급성기 이후 6개월째에 환자의 35%에서 사구체 여과율이 감소하였고, 급성기에 정상이었다가 13%에서 새롭게 감소가 발생하였다고 보고하였다[11]. COVID-19 관련 신장병증(COVID-19-associated nephropathy)은 국소 분할 사구체 경화증의 변형과 급성 튜브 손상, 사구체 퇴화로 설명되며, 이는 인터페론과 사이토카인 활성화에 반응하여 나타난다[28]. 퇴원 후 투석이 필요한 경우는 별로 없으며, 신장 기능이 회복이 되는지 추적이 필요하다.

### 소화기계 합병증

중요한 소화기계, 간담도계 합병증은 보고된 바 없으나 인플루엔자나 다른 호흡기 바이러스 감염에서 알려진 바와 같이 COVID-19가 장관 마이크로비옴을 변화시킬 가능성이 있다[29]. COVID-19 감염 후 과민성 대장 증후군과 소화 불량에 대해 연구가 진행되고 있다.

### 피부과적 합병증

716명을 대상으로 한 연구에서 COVID-19 이후 피부과적 합병증은 급성기 증상과 동시에 15%, 급성기 이후 64%까지 보고되었다[30]. 상기도 증상 이후 피부 증상까지 7.9일이 걸렸으며, 약 3%의 환자가 6개월까지 피부 발진이 지속되었다[11]. 가장 주된 피부과 질환은 탈모로 약 20%에서 보고되며 바이러스 감염이나 스트레스로 인한 텔로젠 유출(telogen effluvium)로 설명한다[11].

## 결 론

SARS, MERS와 같이 COVID-19에서도 급성기 치료가 끝난 이후에도 장기적인 후유증이 나타날 수 있으며, 현재까지 보고된 빈도는 적지 않다. 장기 후유증은 여러 장기에 장기간에 걸쳐 나타날 수 있으며 COVID-19 대유행 상황에서 회복된 환자들이 점차 증가될 것으로 예상되는 바, COVID-19 장기 후유증을 직접, 간접적으로 진단, 치료할 수 있는 다학제 진료와 필요할 것이다.

**중심 단어:** 코로나바이러스감염증-19; 급성호흡기증후군  
코로나바이러스-2; 합병증

## REFERENCES

1. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol* 2011;11:37.
2. Honigsbaum M, Krishnan L. Taking pandemic sequelae seriously: from the Russian influenza to COVID-19 long-haulers. *Lancet* 2020;396:1389-1391.
3. Lam MH, Wing YK, Yu MW, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med* 2009;169:2142-2147.
4. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2128568.
5. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020;26:1017-1032.
6. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med* 2020;46:1114-1116.
7. Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5:293.
8. Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine* 2020;25:100463.
9. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, et al. COVID-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2020;19:102597.
10. Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax* 2021;76:396-398.
11. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397:220-232.
12. George PM, Barratt SL, Condliffe R, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax* 2020;75:1009-1016.
13. Bharat A, Querrey M, Markov NS, et al. Lung transplantation for patients with severe COVID-19. *Sci Transl Med* 2020;12:eabe4282.
14. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18:799-806.

15. Patell R, Bogue T, Koshy A, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* 2020;136:1342-1346.
16. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-2973.
17. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603-605.
18. Jabri A, Kalra A, Kumar A, et al. Incidence of stress cardiomyopathy during the coronavirus disease 2019 pandemic. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2014780.
19. Wu Q, Zhou L, Sun X, et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep* 2017;7:9110.
20. Desai AD, Boursiquot BC, Melki L, Wan EY. Management of arrhythmias associated with COVID-19. *Curr Cardiol Rep* 2020;23:2.
21. Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Varrassi G, et al. Potential neurological manifestations of COVID-19: a narrative review. *Postgrad Med* 2021 Jan 11 [Epub]. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1837503>.
22. 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.
23. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* 2021;8:130-140.
24. Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J Endocrinol Invest* 2020;43:1527-1528.
25. Suwanwongse K, Shabarek N. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: causality or coincidence? A report of three cases. *J Med Virol* 2021;93:1150-1153.
26. Stevens JS, King KL, Robbins-Juarez SY, et al. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. *PLoS One* 2020;15:e0244131.
27. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1763-1770.
28. Velez JCQ, Caza T, Larsen CP. COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:565-567.
29. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology* 2020;159:944-955.e8.
30. Mirza FN, Malik AA, Omer SB, Sethi A. Dermatologic manifestations of COVID-19: a comprehensive systematic review. *Int J Dermatol* 2021;60:418-450.