

Long COVID의 주요 증상에 대한 한의학적 고찰과 치료 제안

황요순^{1,2#} · 이은아^{1,3#} · 김형우^{1*}

1: 부산대학교 한의학전문대학원, 2: 영천요양병원, 3: 울산과학기술원 한의클리닉

Korean Medicine Review and Treatment Suggestions for the Main Symptoms of Long COVID

Yosun Hwang^{1,2#}, Euna Lee^{1,3#}, Hyungwoo Kim^{1*}

1: School of Korean Medicine, Pusan National University,

2: Yeongcheon Convalescent Hospital, 3: Korean Medicine Clinic, Ulsan National Institute of Science and Technology

Even after testing negative for COVID-19, some patients continue to struggle with a variety of symptoms such as fatigue, shortness of breath, gastrointestinal problems and neurological problems. The World Health Organization (WHO) defined long COVID (Post COVID-19 conditions) as "A disease occurs in individuals with a history of probable or confirmed SARS-CoV-2 infection, usually 3 months from the onset of COVID-19 with symptoms that last for at least 2 months, that cannot be explained by an alternative diagnosis." As a possible pathological mechanism of long COVID, three hypotheses are proposed: the persistence of the infectious state due to the residual virus, the persistent inflammatory response, and the autoimmune response. The main symptoms of long COVID are shortness of breath (dyspnea), abdominal pain and dyspepsia, fatigue, cognitive problems (brain fog), anosmia and dysgeusia, and chest pain, palpitations and tachycardia. In the Chinese guidelines, COVID-19 patients were divided into mild, moderate, severe, and recovery, and prescriptions with effective therapeutic effects were summarized to encourage combined treatment of Chinese and Western medicine. Globally, only symptomatic therapy is recommended for long COVID, but a specific treatment has not yet been proposed. Recently, morbidity code for post COVID-19 conditions was created, and it is planned to announce guidelines for long COVID treatment and management in the first half of 2023. In line with this trend, the Korean medical community needs to make efforts to prepare treatment guidelines for patients with long COVID.

keywords : Long COVID, COVID-19, Post-COVID conditions, Herbal medicine, Korean medicine

서론

2019년 중국에서 유행이 시작된 신종 코로나 바이러스는 2020년 1월 20일 국내에서 최초로 환자가 발생한 이후로 2년여의 기간 동안 우리의 삶을 근본적으로 바꿔 놓았다. 2022년 09월 6일 현재 국내 Coronavirus Infectious Disease 2019 (COVID-19) 신규 확진자 수는 9만 9,837명으로 누적 확진자 수는 23,706,477명이다. 또한, 누적 사망자 수는 27,193명으로 인구 10만 명 당 0.08명을 기록하고 있으며, 국내 COVID-19 환자의 치명률은 0.11%에 이른다. 또한, 70세 이상의 고령 확진자의 비율은 전 연령 확진자의 8% 정도에 불과하지만, 사망자 비율은 82%에 이를 정도로 고령 환자에게는 치명적이다¹⁾. 전 세계의 치명률은 지역, 인구집단의 연령 구조, 감염 상태 및 기타 요인에 의해 0.1~25%로 다양하며, 평균값은 1.08%로 우리나라의 10배에 가깝다²⁾.

코로나바이러스(CoV)는 외부 스파이크 단백질이 특징적인 왕관 형태의 바이러스로 알파, 베타, 감마, 델타 4개의 속이 있으며 그 중 알파, 베타는 사람-동물 감염 바이러스이고, 감마, 델타는 동물 감염 바이러스이다. 사람-동물 감염 코로나 바이러스로 현재까지 총 7 종류가 알려져 있는데, 감기를 일으키는 229E, OC43, NL63, HKU1 4가지 유형의 바이러스와, 중증 폐렴을 일으킬 수 있는 3가지 유형의 바이러스가 있다. 이 3가지 유형의 바이러스로는 2003년 유행하였던 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, SARS-CoV)와, 2012년 유행하였던 중동 호흡기 증후군 코로나바이러스 (Middle East Respiratory Syndrome, MERS-CoV), 그리고 2019년 Coronavirus Infectious Disease 2019 (COVID-19)를 일으킨 제 2형 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2)가 알려져 있다^{3,4)}.

이 중 SARS-CoV-2는 베타-코로나 바이러스에 속하고, 같은 속에 속하는 것으로 MERS-CoV가 있다⁵⁾. 이들은 인수공통 바이러스로 변이가 많은 특징을 가지고 있고, 바이러스 잔존에 의한 지속 감염, 지속되는 염증반응, 자가면역반응 등을 보인다는 다양한 연구결과들이 보고되고 있다⁶⁾. 이들은 발병 후 5일 이내 전염성이 강하고, 감염자의 호흡기 비말과 2 m 이내 밀접접촉을 통한 전파가 주요 전파 경로이며 무증상감염자를 통한 전파사례가 높다⁷⁾. 또한, 1~14일 (평균 5~7일)의 잠복기를 가진 후 증상이 발현되며 임상 증상의 정도는 무증상, 경증, 중등증, 중증 등 다양하다. 세계보건기구 (World Health Organization, WHO)가 발표한 변이바이러스는 5가지로 알파, 베타, 감마, 델타, 오미크론이다. 이 중 우리나라에서 크게 유행한 델타 변이바이러스는 하기도 특이도가 높아 호흡곤란과 폐렴 등 후유증으로 이어지는 경우가 많았고, 이후 델타 변이보다 두 배 이상 강한 전파력을 보인 오미크론 변이 바이러스는 상기도 특이도가 높아 델타 변이바이러스 감염자에 비해 호흡곤란에 빠지는 경우가 적고, 극심한 인후통을 경험하는 환자가 많은 특징을 보인다^{6,7)}.

COVID-19 급성기 환자의 치료는 증상에 따른 해열제, 수액공급, 진해제 등 대증치료가 이루어지고, 호흡곤란 시 산소를 공급하고 필요한 경우에는 기계호흡이나 체외막 산소공급 등의 처치를 시행하며, 산소 치료가 필요한 환자에서 렘데시비르의 효과가 일부 확인되어 우리나라를 포함한 여러 나라에서 긴급 승인되었다. 우리나라는 2021년 12월 27일 먹는 항바이러스 제제인 '팍스로비드 (니르마트렐비르와 리토나비르)'를 긴급 승인하였고, 2022년 3월 오미크론 변이 확산이 심해지면서 3월 24일 머크사의 '라게브리오 (몰누피라비르)'를 긴급 승인하였다. 현재 전 세계적으로 치료제 개발이 이루어지고 있으나, 상술한 바와 같이 팍스로비드와, 라게브리오 정도만 중증도를 낮추는 목적으로 그 활용도를 확대하고 있는 상황이다⁸⁾. 완치율은 특정 기간 동안 재발이 없는 비율로 정의되는

Hyungwoo Kim, School of Korean Medicine, Pusan National University, Yongsan, Gyeongnam, 50612, South Korea

E-mail : kronos7@pusan.ac.kr · Tel : +82-51-510-8458

Received : 2022/07/15 · Revised : 2022/09/06 · Accepted : 2022/09/29

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 <http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2022.10.36.5.155>

Available online at <https://kmpath.jams.or.kr>

Both authors contributed equally to this work

데, COVID-19의 경우 6개월 동안 재감염이 없는 비율로 정의할 수 있겠으나 격리해제자수/누적확진자수의 데이터가 아직까지 공개되지 않고 있어서 정확한 수치는 알기 어렵다.

이러한 COVID-19의 유행 과정에서 COVID-19 진단 검사 상 음성 판정을 받고 난 이후에도 지속적으로 고통을 호소하는 경우가 발생하고 있어서 사회적 관심이 대두되고 있다. SARS-CoV-2에 감염된 적이 있는 환자들의 일부에서는 전염성이 사라지거나, 바이러스가 더 이상 검출되지 않게 된 이후에도 숨참, 소화기 장애, 피로, 브레인 포그 (Brain fog), 후각과 미각 손실 등의 증상이 짧게는 4주에서 길게는 6개월 이상 지속되는 경우가 관찰된다⁹⁾. SARS-CoV-2 감염 후 지속되는 증상을 경험하는 환자의 비율에 대해서는 5%에서 80%까지 다양하게 보고되고 있으며^{10,11)}, 감염 시 심각한 증상을 경험하지 않은 환자들 중에서 감염 이전에 없던 증상들이 4주 이상 지속되며, 일상적 건강상태로 회복되지 못하는 것을 보고하고 있으므로, 집중치료 후 증후군 (post-intensive care syndrome, PICS)의 경우와 다른 병리적 이해와 치료적 접근이 요구된다¹²⁾.

이러한 현상에 대해 2020년 3월 이후로 Post-COVID Conditions (PCC)¹³⁾, Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC)¹⁴⁾ 혹은 long COVID¹⁵⁾라는 용어가 세계적으로 사용되기 시작했으며, 이에 대한 다양한 형태의 연구 보고가 계속적으로 이루어지고 있다¹⁶⁾. 2020년 8월 일차 진료기관을 위한 진료지침이 제안되었으며¹⁷⁾, WHO Classification and Terminologies unit에서 2020년 9월 ICD-10 분류에 U09 Post-COVID-19 Condition을, 2022년 2월 ICD-11 분류에 RA02 Post-COVID-19 Condition을 포함하였다¹⁸⁾. 그 의학적 정의에 따르면 Post-COVID-19 Condition은 SARS-CoV-2 감염 가능성 또는 확진 병력이 있는 개인에게, 일반적으로 COVID-19 발병 후 3개월 동안, 최소 2개월 동안 증상이 지속되며 대체 진단으로 설명할 수 없는 것을 말한다^{19,20)}. 최근 메타분석에 의한 전 세계적 long COVID 추정 합산 유병률이 0.43으로 나타났고, 지역별로는 아시아에서 0.51, 북미에서 0.44의 유병률을 보였다. 증상별로는 피로가 0.23, 기억력 문제가 0.14로 가장 흔한 증상이었다²¹⁾.

한의학계에서도 이러한 추세를 반영하여 코로나 19 환자의 후유증을 주제로 한 논문이 발표된 바 있으며²²⁾, 2020년 3월 5일에 발행된 코로나바이러스감염증-19 한의진료지침 제 2판에서는 '회복기'라는 표현을 사용하였다. 진료지침에서는 급성기 증상이 끝난 이후의 회복기 환자들에게 나타나는 다양한 증상들에 대한 치료법으로 肺脾氣虛證과 氣陰兩虛證의 두 가지 病機와 이에 대한 처방과 구성 약물을 제시하고 있다²³⁾.

진료지침에 제시된 두 가지 기준과 처방으로 개괄적인 환자 관리의 기준을 삼을 수는 있겠지만, 숨참, 소화기장애, 피로, 브레인 포그 (Brain fog), 후각과 미각 손실 등, 지속적으로 대두되고 있는

long COVID의 주요 증상들에 대해서 개별적으로 대처하기에는 한계가 있을 수밖에 없다. 이에 본 저자들은 새롭게 제시된 바 있는 long COVID의 개념을 바탕으로, 주요 증상들에 대한 한의학적 고찰과 치료법을 제안하고자 한다.

본 론

1. Long COVID의 정의 및 진단기준

WHO는 long COVID에 대하여 "COVID-19 감염 가능성 또는 확진의 병력이 있는 개인에게서, 발병 후 3개월 동안 적어도 2개월 이상 지속되며 다른 진단으로 설명할 수 없을 때"라고 정의하였다¹⁹⁾. 미국의 질병통제 및 예방본부 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)는 "COVID-19 감염 후 4주 이상 증상이 있는 경우"로 정의하였으며²⁴⁾, 영국의 국립 건강 및 임상 연구소 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)에서는 "COVID-19 감염 중 또는 후에 발생하는 증상이 12주 이상 지속되며 다른 진단으로 설명되지 않는 경우"라고 하였다²⁵⁾. 또한, COVID-19 감염 후 일반적 증상으로 피로, 호흡곤란, 인지기능장애를 비롯한 다양한 증상들이 포함되며 일상적 기능에 영향을 미칠 수 있다. 급성 COVID-19 감염 시 나타났던 증상이 지속될 수도 있으며, 회복 후 새로운 증상이 나타날 수 있고, 시간이 지남에 따라 증상 자체가 변화하거나 재발할 수도 있다^{24,25)}.

Long COVID의 진단 기준에 대하여서는 필수 기준, 임상 기준, 그리고 기간 기준으로 나뉘 볼 수 있는데, 필수 기준과 기간 기준은 유증상자와 무증상자로 세분화된다. 유증상자의 경우 임상 증상 지속 여부, 인후부 RT-PCR 양성 여부, 항체 검사 양성 여부, 흉부 X-ray, 흉부 CT 양성 여부, 확진자 혹은 의심자와 접촉 여부, 집단감염 가능성 여부 등에 따라 Confirmed, Probable, Possible, Doubtful로 구분되며, 무증상자의 경우에도 동일한 기준으로 구분된다. 상기한 필수 기준 구분 결과 유증상 또는 무증상에 해당하고, 임상 기준인 '다른 원인으로 설명할 수 없는 피로, 숨참, 기침, 관절통, 흉통, 근육통, 두통 등의 증상의 존재'에 해당하며, 동시에 중증도에 따라 1~6주의 기간 기준을 충족하는 경우를 long COVID-19로 진단한다²⁶⁾.

2. Long COVID의 병리 기전에 관한 3가지 가설

1) 바이러스의 잔존

SARS-CoV-2에 감염되면, 위장관, 중추신경계와 안지오펜신 전환효소 2 (Angiotensin Converting Enzyme 2, ACE2) 세포막 수용체의 높은 발현을 보이는 다양한 장기들에서 높은 바이러스 복제율로 인한 급격한 세포 손상이 축적되어 비가역적 조직손상을 입게 된다. 또한 급성 감염기가 지난 시점인 확진 3개월 이후 RT-PCR 양성 사례가 보고되고, 확진 2개월 이후에 대변에서 바이

Table 1. Proposed Diagnostic criteria for long COVID-19

Clinical Category	Clinical features	Throat swab RT-PCR	SARS-CoV-2 antibody	Chest X-ray/CT thorax	History of contact with confirmed/suspected case of COVID-19	Community spread	Clinical status of previous SARS-CoV-2 infection	Long COVID-19 symptom duration
Symptomatic	+	+	±	±	±	±	Confirmed	More than 2 weeks in mild disease
	+	-	+	±	±	±	Probable	More than 4 weeks in moderate/severe illness
	+	-	-	+	+	±		More than 6 weeks in critical illness
	+	-	-	+	-	+	Possible	
	+	-	-	-	-	+	Doubtful	
	+	-	-	-	-	-		
Asymptomatic	-	+	±	±	±	±	Confirmed	Appearance of symptoms after 2 weeks of positive RT-PCR or 1 week of positive antibody testing
	-	-	+	±	±	±	Probable	Appearance of symptoms after 2 weeks of positive result or contact
	-	-	-	+	+	±		Appearance of symptoms after 2 weeks of contact with positive case
	-	-	-	-	+	±	Possible	
	-	-	-	-	-	+	Doubtful	Anytime

This table shows the three categories of criteria ; essential, clinical, and duration criteria²⁶⁾

러스 검출 사례가 보고되는 등 바이러스의 체내 잔존 및 지속 감염 설을 뒷받침하는 다양한 근거들이 확인됨으로써 long COVID 병리적 근거가 되고 있다^{27,28)}.

2) 지속적 염증반응

바이러스 감염의 급성기에는 Cytokine Storm 혹은 Cytokine release syndrome이라 불리는 현상에 기인하는 급격하고 과도한 염증반응이 나타날 수 있고, 그 결과 저혈압 쇼크나 다발성장기부전 등이 발생하여 환자가 사망에 이를 수 있다. SARS-CoV-2는 상기한 급성기를 지난 후에도 긴 시간 전염증성 (pro-inflammatory) 세포를 자극하여 지속적인 염증반응을 일으키게 하는 결과로 발열, 피로, 식욕저하, 근관절통, 오심, 구토, 설사, 발진, 저혈압, 발작, 두통, 섬망(譫妄) 등이 나타날 수 있는데, 이는 일반적인 바이러스 감염 질환에서 흔하지는 않은 특징이다²⁹⁾.

COVID-19 확진 후 회복된 환자에게서 조직에 상주하는 대식세포 (macrophage)와 혈장 내에 존재하는 수지상 세포 (plasmacytoid dendritic cells, PDCs)의 감소가 관찰되고³⁰⁾, 전염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)들이 염증 조직 내로 침윤된 채로 유지되며 염증 반응이 지속된다는 보고들이 이어지고 있다³¹⁾. 계속되는 염증 반응은 세포기질 손상 등 세포환경의 항상성을 깨뜨리고, IFN, IL-1 β , IL-6, TGF- β 등 염증성 cytokine의 과다발현과 반응 산소종 (reactive oxygen species, ROS)의 증가, 철 관련 대사경로 변화 등을 유발하며, 염증성 단핵구와 호중구 및 활성화 T세포 등을 증가시켜 면역세포 침윤, 폐 조직 손상 등을 유발할 수 있다⁶⁾.

3) 자가면역반응

SARS-CoV-2에 감염된 이후, 면역관용 실패로 인한 면역체계의 변화, 자가면역항체 증가로 유래된 특발성 혈소판 감소성 자반병, 길랑바레트증후군, 다발성신경염, 항인지질항체 발생 등 사례들이 다수 보고되고 있다. 류마티스관절염 등 자가면역질환 환자들의 경우에는 코로나 확진 시 경미한 증상을 경험했다 하더라도 기존에 적합하던 인터루킨 단백질 억제제에 대한 반응이 달라지는 사례 또한 임상에서 볼 수 있다³²⁻³⁴⁾.

3. Long COVID의 환자군 분류

일부 학자들과 임상가들은 long COVID 환자의 치료 및 관리의 효율을 높이기 위하여 나름대로의 기준을 만들어 환자를 분류하기도 한다. 첫 번째는 바이러스에 의한 직접적 세포 손상이 환자들에게서 나타나는 증상들의 직접적인 원인으로 작용하는 경우로 호흡기를 비롯한 신체기능이 정상화 되지 못한 채, 지속되는 증상들을 보이는 경우이다. 두 번째 환자군은 오랜 치료 기간에서 비롯된 PICS 유형인데, 근육약화, 인지기능장애, 외상후 스트레스장애 같은 경우가 여기에 속한다. 세 번째 환자군은 바이러스 감염 후 피로 증후군 유형으로 근통성 뇌척수염 (myalgic encephalomyelitis, ME), 만성피로증후군 (chronic fatigue syndrome, CFS)과 유사하다. 네 번째 환자군은 잔존하는 염증요인과 환자의 면역체계간 상호작용 때문에 회복 후 다양한 증상들을 보이는 증후군 유형이다. 이러한 환자군 분류는 임상현장에서 치료 목표와 치료시기를 정하는데 유용할 수 있다³⁵⁾.

4. Long COVID의 주요 증상

다양한 후유증상이 지속되는 long COVID 상태는 앞에서 제시된 3가지 병리기전의 상호복합적 작용에 의해 발생한 폐섬유화, 신경염증, 자율신경장애 등에 기인한다고 할 수 있으며^{6,36,37)}, 이러한 병리기전의 결과로 나타나는 일련의 증상인 숨참, 소화기장애, 피로, 브레인 포그 (Brain fog), 후각과 미각 손실 등은 짧게는 4주에서 길게는 6개월 이상 지속될 수 있다^{9,16)}.

1) 숨참 및 호흡곤란 (Shortness of breath, Dyspnea)

COVID-19는 기본적으로 호흡기 질환이기 때문에 급성기에는 내피 세포 내부에서 SARS-CoV-2 복제를 통해 폐와 호흡기에 손상을 일으켜 내피 손상과 함께 강력한 면역 및 염증 반응을 일으킬 수 있다. 이러한 급성 감염을 극복한 환자들의 일부에서는 만성적인 폐 병증이 유발될 수 있으며, 이는 호흡곤란으로 이어지기도 한다. 폐포 내에서 일어나는 만성염증 반응은 잘 알려진 바와 같이, 주변조직과 혈류로 방출되어지는 전염증성 사이토카인과 ROS에 의

해 일어난다. 또한, 폐포의 내피손상은 섬유아세포 (fibroblasts)를 활성화시켜 콜라겐 (collagen)과 피브로넥틴 (fibronectin)의 침착을 유도하고, 이는 결국 폐 조직의 섬유화를 유발한다. 이러한 내피손상, 보체와 혈소판의 활성화, 혈소판-백혈구의 상호작용, 전염증성 사이토카인의 방출, 정상 혈액응고 경로의 붕괴 및 저산소증 (hypoxia)은 장기간의 과염증 및 과응고상태를 만들게 되어 혈전증 (thrombosis)의 위험을 증가시킨다³⁷⁾.

또한, Gandhi S 등³⁸⁾은 SARS-CoV-2의 신경 친화성 및 복제 능력으로 인해 뇌 신경 조직, 특히 뇌간의 심폐 중추 손상이 COVID-19의 증상을 악화시킬 수 있다는 가설을 제안하였다. 뇌간은 다른 뇌 영역보다 SARS-CoV-2에 대한 수용체인 ACE2를 더 많이 발현하며, 뉴런은 거의 재생되지 않기 때문에 결과적으로 뇌간 기능 장애는 오래 지속되어 long COVID의 기초가 될 수 있는 신경 및 심폐 후유증으로 이어질 수 있다.

2) 소화기 장애 (Abdominal pain, Dyspepsia)

위장관에서는 ACE2 수용체의 높은 발현으로 SARS-CoV-2의 복제가 활발하게 일어난다. 이로 인해 COVID-19 환자의 10~20%에서 위장관 기능 저하, 식욕부진, 메스꺼움, 구토, 설사, 복부 불편감 등의 증상을 겪는다는 연구 보고가 있다³⁹⁾. 또한 long COVID 증상을 겪는 환자의 1/3에서 위장관 증상을 가지고 있다는 연구결과가 있다. 이는 SARS-CoV-2로 인한 장내미생물총의 붕괴로 인한 것이며 급성기 코로나로부터 회복된 후 10~30일까지도 COVID-19 환자의 장내 세균 불균형이 보고된다. 장은 면역체계와 밀접하게 연관되어 있기 때문에 일부 연구자들은 장내 세균 불균형과 만성염증과의 상관성에 대하여 주목하고 있으며 장내 미생물총이 장과 뇌의 신경전달 회로를 조절한다는 점에서 장내 세균 불균형이 long COVID 환자에게서 발생하는 위장 및 신경 증상에 영향을 줄 것으로 예상된다³⁶⁾.

췌장에도 ACE2 수용체가 고도로 발현되며 SARS-CoV-2에 의해 췌장염이 유발될 수 있다. Crook H 등³⁷⁾의 연구에 따르면 감염 후 141일에 평가된 COVID-19 환자의 40%가 경도의 췌장손상을 보였다. 이러한 췌장의 손상은 설사, 발열, 두통 및 호흡곤란의 증상과 관련이 있다. 췌장 섬세포의 ACE2 수용체에 의한 손상으로 코로나 이후 급성 1형 당뇨병의 발견이 보고된 바 있으며 지속되는 전신 장기의 염증 반응은 코로나를 겪은 후 심장병, 당뇨병 등의 장기적인 합병증을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다.

3) 피로 (Fatigue)

SARS-CoV-2가 long COVID 피로를 유발시키는 기전은 중추 요소와 말초요소, 그리고 신경정신학적 요소로 나누어 볼 수 있다. SARS-CoV-2에 의해 후각뉴런이 손상되어 사상판 (cribriform plate)을 통한 뇌척수액 배출에 저항이 증가하게 되고 이로 인해 글림프시스 시스템 (glymphatic system)의 정체가 일어나고 중추신경계 (central nervous system, CNS)안에 독소가 쌓이게 된다. 또한 전두엽과 소뇌의 신진대사 저하도 COVID-19 환자의 피로증상과 관련이 있다고 보여지며, 이는 직접적인 바이러스 침입보다는 오히려 전신 염증과 세포 매개 면역 메커니즘에 의해 유발될 수 있다. 그러나 이것이 long COVID의 피로증상으로 연장이 되는지는 확실하지 않다. 또한, COVID-19 팬데믹과 관련된 부정적인 심리상태와, 사회적 요인도 만성피로와 관련이 있다. 마지막으로 골격근에서의 SARS-CoV-2 감염으로 인해 만성적인 염증이 발생하고 근육 섬유 위축 및 신경근 접합부에 손상이 발생하여 피로를 유발할 수 있다는 사실이 알려져 있다³⁷⁾.

미국 CDC에서 2021년 6월에 업데이트한 long COVID 가이드라인에서는 long COVID 환자의 피로증상은 근통성 뇌척수염 (ME), 만성피로증후군 (CFS), 섬유근통 (Fibromyalgia), 포스트 라임병 증후군 (post-treatment Lyme disease syndrome), 자율신경실조증 (Dysautonomia), 비만세포활성화 증후군 (mast cell activation syndrome)과 일부 증상을 공유하므로 이러한 질병 증상 관리 접근방식이 long COVID 환자에도 도움이 될 것이라고 제안하였다³⁵⁾.

4) 인지 및 기억력 저하 (Cognitive problems, Brain fog)

SARS-CoV-2는 혈행성 (hematogenous) 또는 신경세포 역행성 신경 침습 경로 (neuronal retrograde neuro-invasive routes)를 통해 CNS를 감염시킨다. CNS에의 바이러스 감염 및 만

성 신경염은 길랑바렛 증후군 (Guillain-Barré syndrome) 및 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 변화 및 신경정신학적 장애와 연관성이 있으며, 장기적인 영향을 미칠 수 있다. 또한, SARS-CoV-2는 혈액뇌장벽 (blood-brain barrier, BBB)의 투과성에 영향을 미칠 수 있고, 이는 말초 사이토카인 (peripheral cytokine) 및 기타 혈액 유래 물질이 중추신경계로 들어가 신경염을 더욱 악화시킬 수 있다. Long COVID 환자에서 발생한 뇌간의 만성 염증은 자율신경계 기능 장애를 유발할 수 있으며, 결과적으로 인지장애, 두통, 수면장애, 현훈 등의 증상으로 나타날 수 있다. 일부 환자에서 Cytokine Storm으로 관찰되는 전신 염증반응은 신경교세포 (glial cell) 활성화와 더불어 뇌에 상당한 수준의 위험을 초래하여 뇌염, 뇌졸중과 같은 신경학적 증상을 일으킬 수 있다. 과응고성 (hypercoagulability) 및 심장색전증, 바이러스 관련 심장손상은 COVID-19 감염 후 뇌졸중 발병률을 증가시킨다.

COVID-19 팬데믹은 정신 건강에 부정적인 영향을 미쳤으며, COVID-19에 걸린 사람들은 외상 후 스트레스 장애 (post traumatic stress disorder, PTSD), 우울증, 불안 및 급성 감염에서 회복된 후 강박 증상을 포함한 장기적인 정신과 증상을 겪는다. 또한, 격리 및 사회적 거리두기도 정신 건강과 인지 능력에 해로운 영향을 준다^{37,40}.

5) 후각, 미각 장애 (Anosmia, Dysgeusia)

SARS-CoV-2가 속해 있는 코로나바이러스군의 바이러스들은 감염 후 후각장애를 일으킬 수 있음이 알려져 있다. SARS-CoV-2는 비강상피의 표면에 주로 분포하는 ACE2와 transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2)를 통해 유입된다. 바이러스 감염은 호흡기 점막이나 비강 점막의 ACE2 를 통해 이루어지고, SARS-CoV-2의 spike (S) 단백질과 결합하며, TMPRSS2는 SARS-CoV-2의 S 단백질을 분해시켜 세포 내 진입을 돕는다. ACE2 는 후각상피 영역의 sustentacular cell (지지세포, supporting cell)의 표면에 주로 발현되기 때문에, 지지세포를 통한 바이러스 감염 후, 후각상피의 전반적인 염증변화가 나타나면서, 후각 섬모 (olfactory cilia)를 함유하고 있는 후각수용세포도 영향을 받아 후각장애가 일어나는 것으로 추정된다^{41,42}.

ACE2 수용체는 구강 점막, 특히 혀에서도 발현되기 때문에 SARS-CoV-2는 구강 조직으로 직접 침투하는 경로를 가지며, 이는 세포 손상 및 기능 장애를 초래할 수 있다. 더욱이 SARS-CoV-2는 시알산 (sialic acid) 수용체에 결합하여 미각 역치를 증가시키고 미각 입자가 감지되기 전에 미각 입자를 분해되게 한다. 미각 장애의 또 다른 가능한 기전은 미각과 후각이 기능적으로 연결되어있어, 후각 기능 장애로 인해 미각 지각이 감소한다는 점이다³⁷.

6) 심혈관계 이상 (Chest pain, Palpitations and/or tachycardia)

ACE2 수용체는 심장에서 고도로 발현되어 SARS-CoV-2가 직접적으로 감염을 일으키며, 그 결과 심근세포의 근질 파괴 및 단편화, 핵제거, 전사변화 및 강렬한 국소면역 반응이 발생한다. 급성 심장 손상 및 바이러스성 심근염에 대한 내피 손상, 미세혈전증과 같은 병리학적 반응은 응고병증을 일으킬 수 있으며, 만성 저산소증, 폐동맥압 및 심실 긴장의 증가는 COVID-19를 경험한 사람들에게서 심장병의 발생 가능성을 높인다. 심장에서의 장기간의 염증과 세포 손상은 섬유아세포가 세포의 기질 분자와 콜라겐을 분비하도록 하여 섬유증을 유발한다. 심장에서의 손상뿐만 아니라 ACE2 수용체가 뉴런에 발현되면 SARS-CoV-2가 자율 신경계에 영향을 끼쳐 기립성 빈맥 증후군 (postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS)이 발병할 수 있다³⁷.

5. Long COVID 환자의 한의 진단 분류 및 진료지침

COVID-19 팬데믹이 2019년에 발생한 뒤 FDA 승인을 받은 코로나 치료제가 나오기 전 까지 한의 치료는 COVID-19의 치료의 보완대체적 역할을 해왔으며 2020년 초부터 중국, 한국, 일본의 동아시아 각국에서는 정부 주도 혹은 한의 단체 주도로 임상진료지침을 발표하였다. 중국은 국가위생건강공청과 국가중의약관리국에서 공동으로 발표되는 국가지침인 '신종코로나 바이러스 폐렴 진료방안'이 2022년 현재 제 9판까지 발행되었으며⁴³⁻⁴⁵ 제 3판부터는

한방진료지침도 함께 수록되었다. 한국에서는 2020년 3월에 전국 한의과대학 폐계내과협의회에서 한의진료지침 제 2.1판²³을 발행하고, 대한한 의사협회에서 코로나바이러스감염증-19 한의진료 권고안⁴⁶을 발행하여 임상에서의 COVID-19 치료를 대비하였다.

중국과 한국의 진료지침의 내용을 간단히 살펴보면 경증형, 중등형, 중형, 회복기의 단계별로 변증을 달리하여 대응할 수 있도록 하였다. 중국 국가진료방안 제 7판을 바탕으로 살펴 보면 각각의 증형에 대하여 경증형 8개, 중형 10개, 위중형 8개 회복기 6개의 변증으로 분류하여 치료방안을 제시하고 있다. 한국의 진료지침 제 2.1판에서는 중국의 진료지침을 간단히 소개한 후 의심환자, 경증 3개, 회복기 2개의 변증으로 나누어 치료방안을 제시하고 있다. 중국의 변증 분류는 Table 2 와 같다.

중국은 COVID-19에 대응하여 국가 차원의 적극적인 한-양방 결합치료를 추진하였다. 중국의 COVID-19 관련 중재실험 중에서 중·서의 결합 연구, 중의약, 중·서의 결합치료 임상시험은 중재 연구 전체의 40%를 차지한다고 한다. 중국은 연구결과 유효한 치료 효과를 가지는 처방을 정리하여 국가진료지침으로 발행하고 중·서의 결합치료를 장려하였다. 대표적인 처방은 連花清瘟膠囊顆粒, 清肺排毒湯, 化濕敗毒顆粒 등이 있다^{43,45,47}.

Table 2. Pattern identification of COVID-19 for different severities (Chinese guidelines 7th Edition)^{43,45}.

COVID-19 severity	Pattern identifications
Chinese guidelines (the 7th edition)	
Mild	Cold dampness obstructing the lung
	Wind-cold assailing the lung
	Wind-heat invading the lung
	External cold and interior heat
	Warm pathogen invading the lung
	Heat pathogen assailing the lung
Moderate	Dampness encumbering the exterior and interior
	Pathogen invading the stomach and intestines
	Warm heat pathogen congesting the lung
	Exterior cold and interior heat complicated by dampness
	Dryness invading the lung
	Cold dampness obstructing the lung
	Dampness obstructing middle energizer
	Dampness obstructing the lung
	Dampness toxin congesting the lung
	Phlegm-heat congesting the lung
Epidemic toxin blocking the lung	
Heat pathogen assailing the lung	
Severe	Internal block and external collapse
	Toxin blocking the lung
	Blazing of both Qi and nutrient
	Toxin flowing through five viscera
	Depletion of essential Qi
	Exhaustion of Yin and collapse of Yang
Recovery	Toxin clouding the orifices
	Cold epidemic blocking the lung
	Dual efficiency of Qi and Yin
	Spleen-lung Qi deficiency
	Lung-stomach Yin deficiency
	Dual damage of Qi and fluid
Liver depression and spleen deficiency	
Unclear residual heat	

한국은 코로나바이러스감염증-19 한의진료지침에서 COVID-19의 치료방향을 발표하였는데, 중국의 清肺排毒湯을 분석하고 임상투여 시 고려사항을 정리하였다. 현재 한국의 건강보험체계에서 대체 투여할 수 있는 제제로 葛根解肌湯, 小柴胡湯, 不換金正氣散을 제시하였으며, 회복기 환자에게는 參朮健脾湯 合 生脈散, 參朮健脾湯 合 清暑益氣湯을 권고하였다²³.

Table 3. Korean guidelines of COVID-19²³

Korean guidelines (the 2nd edition)	
Mild	Wind-heat invading the lung
	Cold dampness obstructing the lung
	Dampness-heat obstructing the lung
Severe	Toxin blocking the lung
Recovery	Yang deficiency of the lung and spleen + damage of fluid
	Yang deficiency of the lung and spleen + Qi deficiency

6. Long COVID 주요 증상의 한의 진단과 치료

1) 숨참 및 호흡곤란 (少氣)

숨참, 호흡곤란은 少氣에 해당하며 한의학적 변증으로 風寒, 肺熱, 痰濁, 心血瘀阻 등 발작기 호흡곤란에 해당하는 분류와, 肺虛, 脾虛, 腎虛, 心氣虛, 心陽虛 등 완해기 호흡곤란에 해당하는 분류로 나뉜다. 한의 변증에 의해 風寒型에 小青龍湯, 肺熱型에 麻杏甘石湯과 降氣湯, 痰濁型에 三子養親湯 合 葶藶大棗瀉肺湯, 心血瘀阻型에 血府逐瘀湯을 처방할 수 있으며, 肺虛型에 參蘇溫肺湯, 脾虛型에 六君子湯 合 蘇子降氣湯, 腎陽虛型에 八味地黃丸, 腎陰虛型에 金水六君煎, 心氣虛型에 生脈散과 保元湯, 心陽虛型에 瓜蒌薤白半夏湯을 처방할 수 있다.

Long COVID 환자들에게서 일정 기간 痰濁, 心血瘀阻 등 실증성 邪氣가 미진한 경우 이를 고려한 처방을 선별하여야 한다(48)

2) 소화기 장애 (飲食積滯, 痰濁內阻)

많은 long COVID 환자들이 소화불량, 복통, 구역감 등 다양한 소화기 장애 증상을 경험하는데 그 중 소화불량, 위안통의 빈도가 높다. 이의 한의학적 변증은 飲食積滯, 痰濁內阻, 肝鬱氣滯型的 실증성 분류와, 脾胃虛弱, 脾胃虛寒, 胃陰不足型的 허증성 분류로 나누어 볼 수 있으며, 飲食積滯型에 保和丸, 平胃散, 枳朮丸을, 痰濁內阻型에 平陳湯, 旋覆花代赭石湯을, 肝鬱氣滯型에 起鞠丸, 四磨飲을 脾胃虛弱型에 補中益氣湯, 理中湯, 半夏瀉心湯, 甘草瀉心湯, 生薑瀉心湯을 脾胃虛寒型에 黃芪建中湯을, 胃陰不足型에 益胃湯 合 竹葉石膏湯을 처방할 수 있다. 지속되는 췌장 염증으로 인한 소화불량의 경우 痰濁과 陰虛를 겸한 처방으로 치료할 수 있다(48).

3) 피로 (疲勞)

Long COVID 환자들이 호소하는 피로는 CFS 환자들의 피로와는 임상적으로 다른 특징을 보이는데(49), 장기간 피로의 강도와 반복성이 유지되는 CFS 환자들에 비해 시간이 지남에 따라 피로의 강도나 지속시간이 호전되는 특징을 보이는 long COVID 환자들의 피로는 적극적 한의치료의 대상이 될 수 있다. 피로의 한의학적 변증으로는 氣虛, 血虛, 陽虛, 陰虛型이 있으며, 氣虛型 변증분류에는 肺氣虛, 心氣虛, 脾氣虛, 腎氣虛가 속하고, 血虛型 변증분류에는 心血虛, 肝血虛가 속한다. 陰虛型 변증분류에는 肺陰虛, 心陰虛, 脾胃陰虛, 肝陰虛, 腎陰虛가 속하고, 陽虛型 변증분류에는 心陽虛, 脾陽虛, 腎陽虛가 속한다. 그 중 肺氣虛型에 補肺湯, 脾氣虛型에 加味四君子湯, 腎氣虛型에 大補元煎, 心血虛型에 養心湯, 肺陰虛型에 沙參麥冬湯, 脾胃陰虛型에 益胃湯, 腎陰虛型에 左歸丸, 心陽虛型에 保元湯, 脾陽虛型에 附子理中湯, 腎陽虛型에 右歸丸을 처방할 수 있다(48).

4) 인지 및 기억력 저하 (健忘)

집중력 저하, 기억력 저하 등 다양한 인지 저하 증상을 한의학적 병증 중 果病, 健忘으로 판단하여 진단 및 치료할 수 있다. 그 중 건망은 心脾陽虛, 精竭神衰, 心腎不交 등 허증성 분류와, 痰瘀痹阻의 실증성 분류로 나누어 볼 수 있다. 心脾陽虛型에 歸脾湯加味 또는 定志丸을, 精竭神衰型에 人參養榮湯 또는 加減固本丸을, 心腎不交型에 交感丹 또는 天王補心丹, 六味地黃湯을, 痰瘀痹阻型에 導痰湯 또는 通竅活血湯을 처방할 수 있다(48).

5) 후각, 미각 장애 (口淡)

Long COVID 환자는 후각 장애 또는 미각 장애를 경험하는 비율이 높다. 일반적으로 口味 이상의 경우 미각이 저하되어 있는 경우와 특정 미각을 강하게 느끼는 경우로 나뉘는데, 후각 또는 미각이 저하되는 경우는 口淡에 해당하며, 특정 미각을 강하게 느끼는 경우를 熱證과 장부허실에 따라 변증 및 치료할 수 있다. 脾胃虛弱型 口淡의 경우 香砂六君子湯을, 濕阻中焦型 口淡의 경우 藿朴夏苓湯 또는 三仁湯을 처방할 수 있다.

특정 미각을 강하게 느끼는 경우로는 口甘, 口苦, 口酸, 口鹹, 口粘, 口澀, 口腥, 口香 등으로 분류되는데, 脾熱型 口甘의 경우 瀉黃散 또는 清胃散을, 脾虛型 口甘의 경우 益胃湯 合 四君子湯을, 肝膽鬱熱型 口苦의 경우 龍膽瀉肝湯 또는 黃連溫膽湯을, 腎陰虛型 口鹹의 경우 大補陰丸 또는 知柏地黃丸을 腎陽虛型 口鹹의 경우 腎氣丸 合 五味子散을, 脾胃津傷型 口澀의 경우 沙參麥冬湯을, 肝腎陰虛型 口澀의 경우 滋水清肝飲을 처방할 수 있다(48).

6) 심혈관계 이상 (胸痛, 胸部不快感)

COVID-19 급성기 뿐 아니라, 수개월이 지난 후에도 지속되는 가슴 부위 통증 혹은 불편감의 경우 胸痛 또는 胸部不快感으로 보

고 치료할 수 있는데, 한의 변증으로 心血瘀阻, 痰濁壅塞 등의 實證과, 心腎陰虛, 氣陰陽虛, 陽氣虛衰 등의 虛證으로 나누어 볼 수 있다. 이 중 心血瘀阻型에는 血府逐瘀湯, 丹蔘飲을, 痰濁壅塞型에는 瓜蒌薤白半夏湯을, 氣陰陽虛型에는 生脈酸 合 人參養榮湯을, 陽氣虛衰型에는 蔘附湯 合 右歸飲 또는 眞武湯을 처방할 수 있다(48).

7) 두드러기 (癩疹)

일부 환자의 경우 코로나 확진 전후 명확하게 차이가 드러나는 증상으로 두드러기를 들 수 있는데(16), 피부발진은 風熱, 濕熱, 寒濕, 熱毒 등으로 변증할 수 있으며, 風熱型 발진에 加味消毒飲을, 濕熱型 발진에 清氣參濕湯 또는 消風導赤湯을, 熱毒型 발진에 犀角地黃湯을 처방할 수 있다(48).

고찰

COVID-19의 세계적인 유행은 우리의 삶을 근본적으로 바꾸어 놓았으며, 많은 영역에서 기존의 생활로 돌아가는 것이 아니라 새로운 질서 확립을 뜻하는 “New normal”이 강조되고 있다. 또한, 최근 들어 세계적으로 재유행의 기미를 보이고 있는 코로나 변이 BA.5는 인간을 공격한 바이러스 중 전파력이 가장 강하다는 보도가 나오고 있다(50).

2년여의 COVID-19 유행 기간 동안 많은 연구와 노력이 있었고, 그 결과 백신과 치료제가 개발되는 등 상당한 수준의 성과도 나타났다. 특히, 전통의학 분야에서는 중국의 대응을 눈여겨 볼 만 한데, 그들은 국가적 대응의 한 방편으로 중의학학을 강조하고, 수차례에 걸쳐 공식적으로 처방을 공시하여 질병 치료에 활용토록 하였다. 물론 한의계에서도 권고안과 지침을 제안하고, 다양한 홍보 활동을 함으로써 COVID-19의 극복에 노력을 경주하였다. 하지만, 고질적인 의료계의 관행과 정책적인 한계에 부딪혀 아직까지 눈에 보이는 성과를 내놓지 못하고 있다.

COVID-19의 유행은 이제 막바지에 접어들고 있지만, 코로나 바이러스가 남긴 후유증은 long COVID 혹은 post-COVID condition이라는 이름으로 여전히 진행형이다. 현재 코로나바이러스에 감염된 후, 지속되는 다양한 증상들에 대해 의학과 한의학적 어느 쪽에서도 특이적인 치료법을 제시하지 못했다. 한의학은 상기한 long COVID의 증상들에 대해 의학과 비교하여 보다 빠르고 쉬운 해결책을 제시할 수 있다. 그 이유는 한의 치료를 위한 진단 혹은 변증은 바이러스의 변이를 포함한, 분자생물학적 발생 원인에 기인하는 것이 아니라, 증후군이라 불리는 일련의 증상들에 기인하기 때문이다.

COVID-19가 가지는 병기와 증상의 복잡함으로 인해, 상기도 감염 후유증 치료의 개념으로 진료 지침에 제시된 두 가지의 虛證性 病機 (氣陰兩虛과 脾肺氣虛) 만으로 long COVID 환자를 관리하고 치료하기에는 한계가 있을 수밖에 없다. 최근 발표된 논문에 따르면 COVID-19를 겪은 후 이전에 없던 다양한 질환이 발생할 수 있는데(6,12), 이는 long COVID가 다른 상기도 감염과 달리 증상에 있어 경중의 차이가 다양하고, 매우 넓은 스펙트럼의 증상이 발현될 수 있음을 시사한다. Long COVID 다양한 증상들과 중증도의 차이는 단순 虛證이라기 보다는 虛實挾雜에 가까운 모습을 보이는데, 이는 상술한 바와 같이 SARS-CoV-2의 감염과 전변 과정의 특징에서 기인한다. 이러한 복잡성 때문에 long COVID 환자의 진단과 치료에 대하여 보다 복합적인 시각으로 접근하는 자세가 필요하다. 이를 위해 瘀血과 痰飲 그리고 濕熱의 관점을 중심으로 몇 가지 고려해보아야 할 것들이 있다.

1) 瘀血

앞에서 상술한 long COVID의 병태생리에서 볼 수 있듯이 SARS-CoV-2는 ACE2 수용체를 통해 혈관 내벽에 염증을 일으키고 각종 미세혈전의 문제를 일으키게 된다. COVID-19를 겪은 후 나타나는 다발성 혈관색전증이나 심부정맥 혈전증과 같은 혈관 질환이 이러한 병리 현상의 예가 될 수 있다. 또한 SARS-CoV-2의 S 단백질로 인해 심낭염, 심근염과 같은 심장조직의 손상이 일어나게 되고, 이에 따른 심장기능의 저하 역시 혈전의 원인이 될 것이라 추정된다. 이에 long COVID를 변증함에 있어 瘀血의 증후가 있는지 확인하는 것이 요구된다. 혈전, 심근염, 심낭염 등의 증상이 발현되는 환자에게 瘀血의 증후가 있을 경우 한의 변증을 통해 寒

證血瘀, 熱證血瘀, 實證血瘀, 虛證血瘀로 진단할 수 있고, 寒證血瘀型에 溫經湯을 熱證血瘀에 桃仁承氣湯 또는 犀角地黃湯을 實證血瘀(氣滯血瘀)에는 血府逐瘀湯, 通竅活血湯 또는 桃仁承氣湯을, 虛證血瘀에는 桃紅四物湯 등을 처방할 수 있다⁴⁸⁾.

2) 痰飲

SARS-CoV-2는 위장관 내의 ACE2 수용체를 통해 위장관 기능을 떨어뜨리고 장내미생물총을 변화시킨다. 이는 脾虛生痰의 기전으로 장관 내 소화기와 담음 증상을 치료해야 하는 근거가 될 수 있다. 또한, SARS-CoV-2로 인한 T-cell, B-cell, 비만세포 등 면역세포의 과도한 반응과 전신의 ACE2 수용체에서 일어나는 전신 염증반응은 염증과 면역작용의 부산물로서의 '痰'의 증상을 진단하고 치료하는데 반드시 염두에 두어야 하는 항목이다. 痰으로 인하여 발생하는 주요 증상에는 기관지 가래, 호흡곤란 등을 유발하는 肺의 痰飲, 소화기 장애, 피로를 유발하는 脾胃의 痰飲과, 불면증, 불안장애를 유발하는 心의 痰飲 등이 있다.

한의학적 변증에서 痰飲의 진단상 특징은 胸滿하고, 食減하나, 基色黧古하고, 脈滑하며, 감염 후 보이는 주된 변증으로 風痰, 寒痰(冷痰), 濕痰, 熱痰, 燥痰, 食痰 등이 있을 수 있다. 담에 대한 기본적인 치료법을 나열하자면, 風痰에 導膽湯, 寒痰에 溫中和痰丸, 濕痰에 二陳湯 加 蒼朮 白朮, 熱痰에 大小調中湯, 燥痰에 加味二陳湯, 瓜蒌枳實湯, 食痰에 正傳加味二陳湯 등을 처방할 수 있다^{48,51)}.

3) 濕熱

COVID-19 진단 후 길게는 4개월까지도 환자의 몸에서 코로나 바이러스가 검출된다는 연구⁵²⁾는 邪氣未盡의 측면에서 long COVID에 접근해야 한다는 점을 뒷받침해준다. 중국 국의대사 周仲瑛⁵³⁾에 따르면 COVID-19는 溫病에서 濕熱毒의 성질을 강하게 가지며 기본변증은 濕困表里, 屬脾胃同病으로 清肺化濕의 방법으로 COVID-19를 치료할 것을 주장하였고 이를 바탕으로 中醫에서는 실제 COVID-19의 진단과 치료가 이루어지고 있다. 邪氣未盡 관점에서 COVID-19의 후유증 역시 이러한 濕熱毒의 특징을 가지게 되고, 脾의 水濕運化 저하, 濕熱傷脾하여 頭重如裹와 蒸蒸發熱 같은 濕熱病의 양상을 띄게 되므로 치료 시 이러한 점을 고려해야 한다.

한의학적 변증으로는 脾氣虛弱, 脾陽不進, 脾虛水腫, 脾陰不足 등 虛證과, 寒濕困脾, 濕熱傷脾 등 實證으로 분류되는데, 감염 후 주된 환자 유형인 濕熱傷脾의 경우 加味茵陳蒿湯, 茵陳五苓湯, 疎風湯 등을 처방할 수 있고, 대표적 虛證 유형인 脾氣虛弱의 경우에는 四君子湯, 參苓白朮散, 香砂六君子湯 등을 처방할 수 있다²²⁾.

아직까지 long COVID에 대하여 특이적인 치료법은 제시되지 않았다. 세계적으로 Long COVID를 일으키는 병리기전에 대하여 활발하게 연구와 토론이 이루어지고 있으나 제시되는 다양한 이론들은 모두 가설로서의 가치를 지닐 뿐, 명확하게 정리되고 채택된 이론은 아니다. 이러한 상황을 감안하여 본 연구에서는 병리기전에 관한 여러 가설을 정리하고 소개하여 임상한의사의 long COVID에 대한 이해를 돕는데 중점을 두었다.

이러한 맥락에서 미국 CDC에서 제시하는 가이드라인을 살펴보면, 피로감, 우울, 복통 등 200여 가지 long COVID 증상에 대한 개별적 관리를 권장하고 있으며²⁴⁾, 이를 위해 임상에서는 항히스타민제, 항산화제, NSAID, Steroid, 항응고제 등 대증적 치료를 시행하고 있다³⁷⁾. 이는 long COVID 환자의 대응에 있어서 치료의 범주가 아닌 환자 관리의 범주로 접근할 것을 제안하고 있는 것이며 재활치료에 중점을 두고 있는 것이라고 할 수 있다.

한의학에서 long COVID의 기본적 특성을 감안한 특이적인 치료법을 제안하는 것은 그리 어려운 일이 아닐 것으로 판단된다. 상기한 바와 같이 기본적인 변증으로 균을 분류하고, 痰飲, 瘀血, 濕熱 등의 요인을 감안한 다음, 주요 증상들에 대하여 제시된 기본적인 치료법을 활용한다면 long COVID의 다양한 환자군에 대하여 개별적이면서도 효율적 치료를 제안할 수 있을 것으로 생각된다.

최근 코로나-19 후유증에 대한 상병코드 (한국표준질병사인분류)가 만들어졌으며, 질병관리청을 중심으로 2022년 하반기에 1만 명을 대상으로 하는 long COVID 추적조사를 진행하여 2023년 상반기에 'Long COVID 치료, 관리를 위한 지침(가이드라인)'을 발표할 계획에 있다. 이러한 추세에 발맞추어 한의학에서도 long

COVID 환자들에 대한 진료지침 마련에 노력을 기울일 필요가 있다. 이를 위하여 한의계에서도 오미크론 변이 이후 100여 개가 넘는 세부 변이바이러스 감염 질환들과 그 후유증에 대한 한의 치험례 보고, 치료법 제안 등의 다양한 연구발표들이 이루어져야 하며, 활발한 토론을 통해 임상한의사들이 활용할 수 있는 한의 진료지침을 제시할 필요가 있다.

결론

상술한 바와 같이, COVID-19 진단 검사 상 음성 판정을 받고 난 이후에도 일부 환자들에게서 숨참, 소화기 장애, 피로, 브레인 포그 (Brain fog), 후각과 미각 손실 등의 증상이 짧게는 4주에서 길게는 6개월 이상 지속되는 경우가 관찰 된다. 이러한 증상의 원인에 대하여 의학계에서는 바이러스의 잔존, 지속적인 염증반응과 자가 면역 반응 등을 제시하고 있으며, 병리 기전의 핵심인자로 ACE2 수용체가 거론되고 있다. 전 세계적으로 long COVID에는 대증요법이 권장될 뿐, 아직까지 구체적인 치료법은 제시되지 않았는데, 중국의 경우 중의 치료의 원칙과 유효한 처방들을 제시하여 중서의 결합 치료를 권장하고 있다. Long COVID 환자를 관리할 수 있는 한의학적 변증으로는 脾氣虛弱, 脾陽不進, 脾虛水腫, 脾陰不足, 寒濕困脾, 濕熱傷脾 등이 있으며, 瘀血, 痰飲, 濕熱의 측면을 고려할 필요가 있다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건 의료기술 연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (과제고유번호 : HF21C0089).

References

1. Korea Disease Control and Prevention Agency. Coronavirus Infectious Disease-19 Outbreak Status. 2022 Jul. 2. Available from: <http://ncov.mohw.go.kr>
2. World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2022 Jul. 2. Available from: <https://covid19.who.int>
3. Anthony King, An uncommon cold. *New Sci.* 2020;246(3280):32-5.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Human Coronavirus Types. 2020 Jan. 10. Available from: <https://web.archive.org/web/20200129024812/https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>
5. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
6. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol.* 2022;23(2):194-202.
7. Nogrady B. What the data say about asymptomatic COVID infections. *Nature.* 2020;587(7835):534-5.
8. Ministry of Food and Drug Safety. Corona 19 related permission and approval status - emergency use approval status and corona treatment approval status. 2022 Jan. 20. Available from: https://www.mfds.go.kr/brd/m_1055/list.do
9. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-15.
10. Del Rio C, Collins LF, Malani P. Long-term health consequences of COVID-19. *JAMA.* 2020;324:1723-4.
11. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S, et al. Symptoms and Functional

- Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers. *JAMA*. 2021;325(19):2015-6.
12. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993-8.
 13. Swartz MK. Post-COVID Conditions in Children. *J Pediatr Health Care*. 2021;35(5):457-8.
 14. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594:259-64.
 15. Perego E, Callard F, Stras L, Melville-Johannesson B, P ope R, Alwan N. Why we need to keep using the patient made term "Long Covid". 2020 Oct. 1. Available from: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/10/01/why-we-need-to-keep-using-the-patient-made-term-long-covid/>
 16. Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, Paydar S, et al, Malekmakan L, Bastani B. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection*. 2021;49(6):1163-86.
 17. Callan C, Ladds E, Husain L, Pattinson K, Greenhalgh T. 'I can't cope with multiple inputs': a qualitative study of the lived experience of 'brain fog' after COVID-19. *BMJ Open*. 2022;12(2):e056366.
 18. World Health Organization. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. 2021 Jan. 31. Available from: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>
 19. World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. 2022 Feb. 28. Available from: <https://icd.who.int/browse11/1-m/en>
 20. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102-7.
 21. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022;jiac136.
 22. Lee K, Jeong S, Jeong M, Choi, Y, Song M, Jang I. Review on Herbal Medicine Treatment for Late Complications of COVID-19 Patients. *J. Int. Korean Med*. 2021;42(1):53-6.
 23. Pulmonary Internal Medicine Council of College of Korean Medicine. Clinical practice guideline for COVID-19 ver. 2.1. 2020. Mar. 5. Available from: <https://nikom.or.kr/practiceGuide>
 24. Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID Conditions. 2022 Jun. 17. Available from: <http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects.html>
 25. National Institute for Health and Clinical Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long term effects of COVID-19 - NICE, RCGP, and SIGN. 2021 Nov. 11. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
 26. A.V. Raveendran. Long COVID19:Challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria, Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2021;15:145-6.
 27. Livanos AE, Jha D, Cossarini F, Gonzalez-Reiche AS, Tokuyama M, Aydillo T, et al. Intestinal Host Response to SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Patients With Gastrointestinal Symptoms. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2435-50.
 28. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-9.
 29. Randall RE, Griffin DE. Within host RNA virus persistence: mechanisms and consequences. *Curr Opin Virol*. 2017;23:35-42.
 30. Hoeffel G, Chen J, Lavin Y, Low D, Almeida FF, See P, et al. C-Myb(+) erythro-myeloid progenitor-derived fetal monocytes give rise to adult tissue-resident macrophages. *Immunity*. 2015;42(4):665-78.
 30. Bost P, Giladi A, Liu Y, Bendjelal Y, Xu G, David E, et al. Host-Viral Infection Maps Reveal Signatures of Severe COVID-19 Patients. *Cell*. 2020;181(7):1475-1488.e12.
 31. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369(6504):718-24.
 32. Ohashi PS, Oehen S, Buerki K, Pircher H, Ohashi CT, Odermatt B, et al. Ablation of "tolerance" and induction of diabetes by virus infection in viral antigen transgenic mice. *Cell*. 1991;65(2):305-17.
 33. Bergamaschi L, Mescia F, Turner L, Hanson AL, Kotagiri P, Dunmore BJ, et al. Longitudinal analysis reveals that delayed bystander CD8+ T cell activation and early immune pathology distinguish severe COVID-19 from mild disease. *Immunity*. 2021;54(6):1257-1275.e8.
 34. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021;595(7866):283-8.
 35. Centers for Disease Control and Prevention. Management of Post-COVID Conditions. 2021 June 14. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-management.html>
 36. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737-54.
 37. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:n1648.
 38. Gandhi S, Srivastava AK, Ray U, Tripathi PP. Is the Collapse of the Respiratory Center in the Brain Responsible for Respiratory Breakdown in COVID-19 Patients? *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(10):1379-81.
 39. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):667-78.
 40. Meinschmidt G, Guemghar S, Roemmel N, Battegay E, Hunziker S, Schaefer R. Depressive symptoms, but not anxiety, predict subsequent diagnosis of Coronavirus disease 19: a national cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2022;31:e16.
 41. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci*. 2020;35(18):e174.
 42. Saniasiaya J, Narayanan P. Parosmia post COVID-19: an unpleasant manifestation of long COVID syndrome

- Postgrad Med J. 2022;98:e96.
43. China's National Hygiene and Health Commission. Pneumonia Treatment Plan for COVID-19 (7th Edition) 2020. Mar. 4. Available from: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>
 44. China's National Hygiene and Health Commission. New Coronavirus Pneumonia Treatment Programme (Trial 9th Edition) 2022. Mar. 14. Available from: http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-03/15/content_5679257.htm
 45. Lin A. The contribution of herbal medicine to COVID-19 pandemic. Doctorate. Korea Institute of Oriental Medicine (KIOM), 2022. p. 12-16.
 46. The Association of Korean Medicine. Recommendation for Korean medicine treatment for COVID-19. 2020 Mar. 14. Available from: https://nikom.or.kr/nckm/module/practiceGuide/viewPDF.do?guide_idx=125
 47. Hong BH. Suggestions on the Use of Korean and Western Medicine for COVID-19 Treatment. Graduate School of Dongshin University. 2020. p. 35-6.
 48. Kang S, Go H, Gong G, Kwon K, Kim G, Kim G et al. Korean Medicine Basic Education Practice Competency Learning Outcomes. IKMEE. 2020. p. 394-6, 94-7, 362-5, 46-50, 28-31, 406-8, 82-4.
 49. US Department of Health and Human Services/ Centers for Disease Control and Prevention. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(30):993-8.
 50. Kim J. Corona mutation BA.5 has the highest transmission power among viruses that attack humans. *Financial news*. 2022 Jul. 13. Available from: <https://www.fnnews.com/news/202207130744204535>
 51. Chung S, Chung H, Kim J, Choi H, Park M, Park Y et al. Internal Korean Medicine for the pulmonary system. *Pulmonary Internal Medicine Council of College of Korean Medicine*. 2011. p. 125-37.
 52. Li Q, Zheng XS, Shen XR, Si HR, Wang X, Wang Q, et al. Prolonged shedding of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in patients with COVID-19. *Emerg Microbes Infect*. 2020;(1):2571-7.
 53. Yip F, Ng MW, Cheng HP, Liu FC, Chow HP, Kwok LC, et al. Interpretation on the Proposal of Syndrome Differentiation for COVID-19 in Traditional Chinese Medicine by TCM Master Zhou Zhong-ying. *Lanzhou University*. 2020:141-4.