

만성 코로나19증후군 진단 및 치료의 최신 지견

¹조선대학교 의과대학 내과학교실 감염내과, ²전남대학교 의과대학 내과학교실 감염내과,
³경북대학교 의과대학 내과학교실 감염내과, ⁴국회입법조사처 사회문화조사실 보건복지여성팀,
⁵순천향대학교 부천병원 감염내과, ⁶양산부산대학교병원 호흡기내과, ⁷국립중앙의료원 정신건강의학과,
⁸순천향대학교 서울병원 감염내과, ⁹한림대학교강남성심병원 감염내과, ¹⁰중앙대학교 의과대학 중앙대학교광명병원 순환기내과,
¹¹한양대학교 의과대학 명지병원 신경과, ¹²고려대학교 의과대학 고려대학교구로병원 감염내과

서준원¹ · 김성은² · 김윤정³ · 김은정⁴ · 김 탁⁵ · 김태화⁶ · 이소희⁷ · 이은정⁸ ·
 이재갑⁹ · 서유빈⁹ · 정영훈¹⁰ · 정영희¹¹ · 최유정¹² · 송준영¹²

Latest Insights into Long COVID Diagnosis and Treatment

Jun-Won Seo¹, Seong Eun Kim², Yoonjung Kim³, Eun Jung Kim⁴, Tark Kim⁵, Tae Hwa Kim⁶, So Hee Lee⁷, Eunjung Lee⁸, Jacob Lee⁹, Yu Bin Seo⁹,
 Young-Hoon Jeong¹⁰, Young Hee Jung¹¹, Yu Jung Choi¹², and Joon Young Song¹²

¹Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Chosun University College of Medicine, Gwangju; ²Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju; ³Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu; ⁴Health, Welfare and Gender Equality Team, Social and Cultural Research Office, National Assembly Research Service, Seoul; ⁵Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon; ⁶Division of Pulmonology, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan; ⁷Department of Psychiatry, National Medical Center, Seoul; ⁸Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul; ⁹Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital, Seoul; ¹⁰Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Gwangmyeong Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul; ¹¹Department of Neurology, Myongji Hospital, Hanyang University College of Medicine, Goyang; ¹²Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Long coronavirus disease (COVID) is a condition in which coronavirus disease 2019 (COVID-19) symptoms persist for over 3 months, and currently poses a global public health challenge. Due to varying manifestations and lack of standardized definitions, diagnostic methods, and treatments, comprehensive clinical guidelines are required. This review article, summarizing research and expert consensus up to June 2023, provides recommendations for diagnosis and long-term management of long COVID symptoms. It emphasizes thorough patient evaluation, including medical history, physical examinations, and tests, and advocates vaccination and antiviral treatments to reduce risk. Guidelines for long COVID will be updated as new knowledge emerges. (**Korean J Med** 2025;100:45-53)

Key Words: Long COVID; Postacute sequelae of COVID; Diagnosis; Treatment

Received: 2025. 1. 15 **Revised:** 2025. 2. 7 **Accepted:** 2025. 2. 11

Correspondence to:

Joon Young Song, M.D., Ph.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea

Tel: +82-2-2626-3052, Fax: +82-2-2626-1105, E-mail: infection@korea.ac.kr

Copyright©2025 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.

서론

만성 코로나19증후군은 코로나19 발병 후 3개월 이상 증상 및 징후가 지속되며 다른 진단으로 설명되지 않는 상태를 말한다. 전 세계적으로 최소 6,500만 명이 만성 코로나19증후군을 경험한 것으로 추산된다[1,2]. 입원 환자는 50-70%, 비입원 환자는 10-30%로 발생률이 다르며 백신 접종자에서는 10-12%로 낮아진다. 연령별로는 36-50세 연령의 비중이 가장 컸고 오미크론 변이 감염에 비해서 델타 변이 감염 후 발생률이 2배 이상 높았다[3,4]. 주요 위험인자로는 여성, 고령, 비만, 흡연력, 기저 질환 등이 있으며 여성은 남성보다 발생 위험이 2배 높고 특히 신경정신병 증상 발생 가능성이 크다[5-7]. 백신 접종은 위험을 줄이는 요인으로 알려져 있지만 백신 접종을 완료한 사람도 코로나19의 반복 감염 시 만성 코로나19증후군의 위험이 증가한다[5,8]. 만성 코로나19증후군은 급성기 증상에서 회복되지 않고 지속되거나 급성기 이후 새로운 증상이 시작될 수 있으며 시간이 지나면서 변화하거나 재발할 수 있다. 주요 증상으로는 피로, 뇌안개(brain fog), 어지럼증, 심장 두근거림 등이 있으며 200여 가지 증상이 보고되었다. 병태생리 기전으로는 바이러스 지속, 면역 이상 반응, 장내 미생물 불균형, 자가면역, 신경전달 이상 등이 제시된다[3]. 연구에 따르면 생존자의 약 49%가 감염 후 12개월 내 최소 하나 이상의 만성 증상을 경험하며 국내에서도 비슷한 비율이 확인되었다[9].

본론

만성 코로나19증후군의 진단 기준

만성 코로나19증후군은 코로나19 발병 이후 3개월 이상 지속되며 다른 대체 진단으로 설명되지 않는 증상과 징후를 나타내는 상태를 말한다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 이를 post-COVID-19 condition으로 정의하며 증상이 최소 2개월 이상 지속되고 급성 감염 후 3개월 이상 이어지는 경우를 포함한다[2]. 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC), 국립보

건원(National Institutes of Health, NIH), 영국 국립보건임상연구소(National Institute for Health and Care Excellence, NICE), 유럽 임상미생물감염학회(European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) 등에서도 정의와 용어에 차이가 있지만[10-12] 본 종설에서는 만성 코로나19증후군이라는 용어를 사용하여 이를 설명하고자 한다.

증상에 따른 진단 및 치료

호흡곤란

코로나19 이후 만성 호흡곤란은 환자의 약 26-41%에서 보고되었고 감염 후 1-12개월 사이 증상이 점차 감소하였다. 중증 감염자와 여성에게 더 흔히 나타났으며 아시아에서는 유럽과 북미보다 적게 보고하였다[13]. 미국의 가이드라인은 지속적인 호흡곤란 환자에게 심초음파와 B-type natriuretic peptide (BNP)/N-terminal pro-BNP (NTpro-BNP) 검사를 권장하고 있으며 폐실질 질환과 폐섬유화증을 감별하기 위하여 흉부 X선(chest X-ray)과 흉부 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)을 활용할 것을 제안하였다[14]. 폐기능 검사(pulmonary function test, PFT)와 심폐운동 검사(cardio-pulmonary exercise test, CPET)는 호흡곤란 원인 분석에 유용하며 CPET에 대한 9개 연구(총 823명)를 메타 분석하였을 때 만성 코로나19증후군 증상이 지속되는 환자에서 운동능력(mean peak oxygen consumption)이 상대적으로 4.9 mL/kg/min 낮았다[15]. 호흡곤란 증상에 대해서 기존에 사용하였던 약물(흡입기 등)의 용량이나 횟수를 조절하거나 호흡재활이 고려될 수 있고[16-18] 새롭게 진단된 질환이 있다면 그에 맞는 치료를 권장한다.

흉통

코로나19 급성기 이후 30-60일 내 10-20%의 환자에서 지속적인 흉통이 발생하며 3개월 이상 지속될 경우 순환기계, 호흡기계, 근골격계 이상 여부를 평가하여야 한다[19]. 지속적인 흉통의 감별 진단을 위해서 심전도, 혈청 troponin, 심초음파 등을 시행하고 심근염이 의심되면 심혈관 자기공명영상(magnetic

resonance imaging, MRI) 검사를 시행할 수 있다[20,21]. 심근염 발생률은 코로나19 감염자에서 비감염자보다 높게 보고되었고[22] 초기 진단과 장기적 추적 관찰이 중요하다.

기침

코로나19 후 지속적 기침은 급성기 감염 후 6개월간 추적 관찰하였을 때 약 18% 정도에서 발생하나 연구에 포함된 환자의 특성이나 치료, 추적 기간에 따라 다양하였다. 급성기 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) 바이러스 감염 이후 지속되는 기침의 원인이 명확하지는 않으나 만성 피로, 호흡곤란, 폐섬유화 등과 관련이 있을 수 있다. 대한천식알레르기학회는 기침의 원인 평가를 위하여 병력, 신체 진찰, 흉부 X선 및 PFT를 권장하고 있으며 호기산화질소(fractional exhaled nitric oxide) 상승은 천식 또는 호산구성 기관지염과 관련될 수 있다[23]. 임상소견의 판단에 따라서 필요한 경우 흉부 CT와 기관지 내시경 검사를 시행할 수 있다. 이러한 검사 결과 치료 대상 요인(treatable traits)이 없이 비특이적으로 기침이 지속되는 경우 H1 항스타민제를 경험적 치료로 고려할 수 있고 비강 내 코르티코스테로이드(inhaled corticosteroid)의 경우 치료 시작 전 천식과 호산구성 기관지염의 진단을 위한 객관적인 검사를 시행한 뒤 2-4주 짧은 기간, 제한적으로 사용을 권고할 수 있지만 근거는 부족하다.

피로

피로는 만성 코로나19증후군의 흔한 증상으로 유병률은 45-64%에 달한다[24-26]. 피로는 신체적 손상 외에도 불안, 스트레스, 우울과 관련이 있으며 피로 척도(fatigue severity scale)를 이용해서 평가한다[27]. 피로 증상에 대해서 운동, 재활 치료, 작업 치료 등이 시행되고 있으며 기저 질환 또는 심리적 요인을 평가해서 원인을 교정하는 것이 중요하다. 그러나 연구 설계, 치료 방법과 평가 방법의 이질성으로 인해서 치료 효과를 뒷받침할 만한 높은 수준의 근거가 부족하므로 추가 연구가 필요하며 증상 완화를 위해서 규칙적인 생활 습관과 원격의료 활용을 통한 후속 조치가 도움이 될 수 있다[11,27,28].

근육통 및 관절통

근육통과 관절통은 코로나19 감염 후 최대 1년까지 지속될 수 있고 환자의 2-18%에서 나타날 수 있다[29-32]. 류마티스 인자 혹은 항핵항체와 같은 류마티스 질환 관련 혈청 검사들의 양성 소견은 코로나19 환자에게서 흔하므로 그 유용성은 불분명하며 해석에 주의가 필요하고[33] 지속적 증상이 있을 경우 신경근육계 이상 여부를 배제하는 것이 선행되어야 한다[34]. 치료제로 저용량 날트렉손(naltrexone)이 제안되지만 양질의 연구가 부족하여 권장할 만한 근거는 부족하다고 할 수 있다[35].

두통

두통은 코로나19 환자에서 흔히 보고되는 증상으로 만성 코로나19증후군에서는 약 15%의 환자가 지속적인 두통을 호소한다[36]. 감염 후 면역/염증 반응이 두통 유발에 기여할 수 있고 신경학적 진찰과 뇌영상의학 검사(MRI 또는 CT)를 통해 기질적 원인을 배제한 후 원발성 두통 치료를 진행한다[37,38]. 약물 치료에는 비스테로이드소염제(non-steroidal anti-inflammatory drug), 트립탄(triptan) 계열의 약제 등이 사용되며 생활 습관 교정 또한 중요하다[39,40].

인지장애 또는 뇌안개

인지장애, 뇌안개는 집중력 저하와 기억력 감퇴를 포함하며 코로나19 환자의 약 20-32%에서 보고되었다[36]. 내분비 질환, 자가면역 질환, 감염 질환, 정신 질환(우울, 불안, 외상 후 스트레스장애 등), 수면장애, 약물 부작용 등이 인지장애의 원인이 될 수 있으며 감별 진단을 위해서 병력 청취, 신경학적 검사, 신경심리 검사와 뇌영상의학 검사 등을 시행하여야 한다. 인지장애에 대해서 주의력 훈련, 규칙적인 활동 기법 등이 활용될 수 있으며 인지선별 검사에서 객관적인 인지장애가 있는 것으로 확인되면 추가적인 평가 및 치료를 위해서 전문가에게 의뢰하여야 한다[38].

불안 및 우울

불안과 우울은 만성 코로나19증후군 환자에서 흔히 보고되며 입원 환자에서 높은 유병률을 보인다. 특히 자해 또는 자

살 위험(risk of self-harm or suicide)과 같이 심각한 정신 증상이 있을 경우 정신건강의학과 진료를 의뢰하여야 하며 사회적 연결과 지원이 중요하다[10]. 세로토닌 재흡수 억제제인 fluvoxamine은 항염증 효과로 주목받고 있으나 만성 코로나19증후군의 치료제로 사용 근거는 제한적이다[41].

수면장애

코로나19 환자의 약 34%는 수면장애를 경험하며 이는 우울증(45%), 불안장애(57%) 등의 발생과 밀접히 연관되어 있다[42]. 만성 코로나19증후군 환자의 수면장애 유병률은 46%로 더욱 높은데 불면증(38%)과 낮은 질의 수면(56%)이 주요 증상이며 주간 수면 과다(14%) 증상을 보이기도 한다[43]. 또한 수면장애는 주의력, 학습능력 등에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 수면장애는 수면 일지, 수면 방해 요인 조사, 수면 각성 활동량 검사 등을 활용해서 평가할 수 있다. 코로나19로 인한 스트레스와 입원 환경(특히 중환자실 치료)은 수면 질 저하를 악화시킬 수 있는데 생존자의 60.5%가 낮은 질의 수면을 경험하며 이는 정신 건강의 문제와 연결된다[44]. 치료로는 불면증의 원인 제거와 동반 질환 관리가 중요하다. 수면장애의 치료를 위해서 인지 치료(cognitive therapy), 수면 제한 요법(sleep restriction therapy), 자극 조절 요법(stimulus control therapy), 수면 위생 교육(sleep hygiene)등을 포함한 인지행동 요법(cognitive behavioral therapy for insomnia)을 고려할 수 있고 근력운동, 요가, 음악 치료, 블루라이트 차단 같은 비약물적 요법도 활용할 수 있다[28].

삼킴장애

코로나19로 입원한 환자 중 약 30%가 삼킴장애를 겪으며 이는 추가적인 의료적 조치를 필요로 할 수 있다[45]. 주요 위험인자로는 고령, 신경계 또는 호흡기계 만성 질환, 기도 내 삽관, 인공호흡기 사용, 장기 침상 생활 등이 있다[46]. 삼킴장애는 흡인성 폐렴의 위험을 증가시키므로 조기 진단이 중요하다. 선별 검사로는 3온스 물 연하 검사(3-oz water swallowing test)와 Burke 삼킴 곤란 검사 등이 사용되고 확진 검사로는 비디오 투시 연하장애척도(videofluoroscopic swallowing study)와 광섬유 내시경적 삼킴 검사(fiberoptic endoscopic

examination of swallowing)를 권장한다[47]. 치료법으로는 혀와 인두근육 강화운동, 신경근육 전기자극, 영양 상태 개선 등이 포함되고 호기근 강화 훈련 및 보상성 삼키기 기술 훈련도 효과적이며 환자의 상태에 따라서 삼킴장애 전문가의 개입이 필요할 수도 있다[47].

미각 및 후각장애

코로나19 발병 후 지속되는 미각 및 후각장애는 기질적 원인을 배제한 후 평가하여야 한다. 미각장애는 주로 후각장애와 연관되어 있으므로 후각장애를 유발할 수 있는 알레르기성 비염, 만성 비부비동염, 두부외상, 약제 부작용(angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, dihydropyridine calcium channel blocker 등) 등의 가능성을 우선적으로 배제하여야 하며 후각장애 평가는 화학감각 지각 테스트, 스니핀 스틱 테스트 등 객관적인 도구와 설문지 기반 주관적 도구를 통해 이루어진다[48,49]. 후각 신경은 재생이 가능하므로 반복적인 후각 훈련이 효과적인 치료법으로 추천되는데 후각 훈련은 장미, 유칼립투스, 정향, 레몬 등의 냄새를 맡고 기록하는 방식으로 부작용 없이 저렴하게 시행 가능하다[50,51]. 후각장애가 지속될 경우 국소 스테로이드 치료가 고려될 수 있으나 후각 훈련과 병행하였을 때 유의미한 차이는 없었다[51].

운동 후 불쾌감 및 증상 악화

운동 후 불쾌감(post exercise malaise, PEM) 또는 운동 후 증상 악화(post exertional symptom exacerbation, PESE)는 신체적, 인지적 활동(mental exertion) 후 증상이 악화되는 현상으로 감염 후 수시간에서 수개월 이내 다양한 시점에 나타날 수 있고 과로 후 피로와는 달리 다양한 생체에너지 기능 장애(내피 반응 이상, 뇌기능 변화 등)로 인해서 발생한다[52]. PEM/PESE 평가에는 10개 항목의 설문지(Table 1)를 사용할 수 있고[53] 증상이 있는 환자에게는 활동 강도를 급격히 증가시키는 대신 휴식을 권장한다. 증상 완화를 위해서는 신체적, 정신적 상태를 평가하고 활동과 휴식을 적절히 조절하는 페이스 조절(pacing)이 효과적이다[54]. 지속 가능한 활동 수준은 개인마다 다르며 시간이 지나면서 변할 수 있다.

자세 기립성 빈맥증후군

자세 기립성 빈맥증후군(postural tachycardia syndrome)은 기립 시 심박수 증가(심박수가 30회/분 이상 증가하거나 120회/분 이상일 경우)로 나타나는 자율신경장애로 주요 증상으로는 심계항진, 피로, 실신 등이 포함된다[55]. 진단은 능동 기립 테스트(NASA lean test) 또는 기립 경사도 검사(head-up tilt test)를 통해서 이루어지며[56] 약물 치료로는 베타 차단제, 미도드린(midodrine), 클로니딘(clonidine) 등이 사용되고 비약물적 치료로는 인지행동 치료, 호흡 재훈련, 보조 자세 운동 등이 고려될 수 있다[57,58].

기타 약물 및 재활 치료

항응고제

코로나19로 입원한 성인 환자에게는 저분자량 헤파린(low molecular heparin)이나 비분획 헤파린(unfractionated heparin)이 급성기 치료로 권고된다[10]. 그러나 만성 코로나19증후군 환자에게 항응고제를 권고할 만한 근거는 부족하다. 만성 코로나19증후군 환자에서 혈전 발생률은 낮고 출혈 합병증 발생률과 비슷하다[27]. 일부 연구에서 혈전 위험이 있는 코로나19 환자에게 rivaroxaban을 투여하였을 때 혈전 발생 위험이 유의하게 낮았지만 다른 연구에서는 항응고제 투여 여부에 따른 차이가 없었다[59,60]. 만성 코로나19증후군 환

Table 1. Screening questionnaire of post-exercise malaise/post-exertional symptom exacerbation [53]

Symptoms	Throughout the past 6 months, how often have you had this symptom? For each symptom listed below, circle a number from 0 to 4 (frequency) ^a					Throughout the past 6 months, how much has this symptom bothered you? For each symptom listed below, circle a number from 0 to 4 (severity) ^b				
1. Dead, heavy feeling after starting to exercise	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
2. Next day soreness or fatigue after non-strenuous, everyday activities	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
3. Mentally tired after the slightest effort	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
4. Minimum exercise makes you physically tired	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
5. Physically drained or sick after mild activity	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
6. If you were to become exhausted after actively participating in extracurricular activities, sports, or outings with friends, would you recover within an hour or two after the activity ended?	Yes					No				
7. Do you experience a worsening of your fatigue/energy related illness after engaging in minimal physical effort?	Yes					No				
8. Do you experience a worsening of your fatigue/energy related illness after engaging in mental effort?	Yes					No				
9. If you feel worse after activities, how long does this last?	≤ 1 hour					≥ 24 hours				
10. If you do not exercise, is it because exercise makes your symptoms worse?	Yes					No				

^a0, none of the time; 1, a little of the time; 2, about half the time; 3, most of the time; 4, all of the time.

^b0, symptom not present; 1, mild; 2, moderate; 3, severe; 4, very severe.

자에게 항응고제나 항혈소판제를 장기간 투여할 근거는 부족하다. 따라서 혈전 예방 여부는 환자의 기저 질환과 질병 상태에 따른 위험도를 평가해서 결정하여야 한다. 항응고제를 사용할 경우 표준 용량 이상을 사용하면 출혈 위험이 증가하므로 치료 용량 이상의 사용은 권장되지 않는다. 폐색전증의 심될 경우 폐혈관 CT를 진행하고 혈전이 진단되면 관련 지침에 따라 항응고제나 항혈소판제 투여 여부를 결정하여야 한다[27,61].

스테로이드

한 연구에서는 급성기 SARS-CoV-2 감염 시 스테로이드 사용이 1년 후 전신 통증과 정신 건강 문제의 발생 위험을 낮췄다고 보고하였으나 소규모 환자 대상의 관찰 연구이며 사망 환자와 인지기능 저하 환자가 제외된 점에서 신뢰성이 부족하다[62]. 따라서 급성기 SARS-CoV-2 감염 환자에서 만성 코로나19증후군 예방을 위한 스테로이드 사용을 권고할 만한 근거가 부족하다. 또한 미국 NIH 코로나19 진료지침은 산소가 필요한 환자를 제외하고 급성기 감염 환자에게 전신 스테로이드를 사용하지 말 것을 권고하고 있다[12]. 전신 스테로이드 사용의 효과는 불분명하고 부작용을 고려하여 사용을 권장하지 않는다.

항섬유화제

기존 가이드라인에서는 만성 코로나19 합병증 환자의 폐섬유화 치료에 대한 구체적인 언급이 없다. 치료를 시작하기 전에 흉부 CT를 통해 폐섬유화 여부를 진단하여야 하며 폐섬유화의 정도를 확인한 후에 치료를 고려할 수 있지만 치료 약제의 종류와 기간에 대한 근거가 부족하다. 일부 연구에서는 nintedanib이 pirfenidone보다 우수한 결과를 보였으나 기저 폐 질환에 따라 다르게 나타나서 추가 연구가 필요하다. 항섬유화제 치료는 기존 폐 질환의 여부를 고려해서 결정하여야 하며 기존의 폐섬유화가 있는 경우 항섬유화제 치료가 적극적으로 시행될 수 있다는 보고가 있다[63-66].

호흡기 재활

만성 코로나19증후군 환자의 호흡기 재활 치료에 관한 여

러 연구들이 있지만 환자 수가 적고 연구마다 적용된 치료법이 달라서 일관된 결과를 보이지 않았다. 다양한 연구에서 전통적인 호흡기 재활, 가상현실 기반 치료, 흡기근육 훈련, 복합운동 훈련 등을 시행하였으며 긍정적인 결과를 보고하였다[67,68]. 일부 연구에서는 전통적 재활군과 가상현실 재활군에서 유사한 개선을 보였고 흡기근육 훈련이 심폐운동 능력과 삶의 질을 향상시켰다는 결과를 보였다[18]. 복합운동 훈련과 전문가 감독하의 운동 프로그램이 호흡곤란, 피로감, 우울감 개선에 긍정적인 영향을 미쳤다[16,17,69]. 또한 비대면 흡기근육 훈련, 노래를 이용한 호흡훈련도 정신 건강과 호흡곤란 증상을 개선한 것으로 나타났다[70]. 따라서 만성 코로나19증후군의 치료로 호흡기 재활이 효과적일 수 있으나 환자의 증상과 접근성을 고려한 전문가의 의견을 반영해서 재활 치료 방법과 기간을 결정하여야 한다.

만성 코로나19증후군의 예방

만성 코로나19증후군을 예방하기 위해서 급성기 SARS-CoV-2 감염 시 항바이러스제를 조기에 투여하는 것이 도움이 될 수 있다. 항바이러스제 치료의 예방 기전은 명확치 않지만 SARS-CoV-2가 체내에서 장기간 지속적으로 염증을 일으켜서 만성 코로나19증후군을 유발한다는 가설에 근거한다. 초기 항바이러스제 치료를 통해서 바이러스의 증식을 억제하고 부하를 감소시킴으로써 만성 코로나19증후군의 예방 효과를 기대하는 것이다. 메타 분석에 따르면 항바이러스제를 조기 투여한 경우 만성 코로나19증후군 발병을 예방하는 데 통계적으로 유의한 효과가 있었고 입원과 사망의 위험도 낮추는 경향을 보였다[71]. 개별 연구에서 렘데시비르(remdesivir)는 통계적으로 유의한 예방 효과를 보이지 못했지만 몰누피라비르(molnupiravir)와 니마트레비어/리토나비어(nirmatrelvir/ritonavir)의 경우는 만성 코로나19증후군에 대한 유의한 예방 효과를 보고하였다[72-74]. 그러나 메타 분석에 포함된 모든 연구는 관찰 연구였으며 무작위 대조군 연구가 필요하다.

메타 분석 연구에서 코로나19 백신 접종 또한 만성 코로나19증후군에 대해서 통계적으로 유의한 예방 효과(36-46%)를 보였다[75-77]. 만성 코로나19증후군을 예방하는 기전이 명

확치 않지만 백신 접종을 통해서 돌파 감염 시 체내 바이러스를 빠르게 제거하고 면역 반응을 조절함으로써 조직의 손상을 경감시켜 주고 자가항체 생성 위험이 감소하는 것으로 추정된다. 증상 경감 효과에 대해서는 추가적인 정량적 연구가 필요하다.

결론

만성 코로나19증후군의 증상은 매우 다양하며 장기간 부정적인 영향이 지속된다. 만성 코로나19증후군에 대한 진단 기준은 여전히 명확하지 않으며 신뢰할 수 있는 바이오마커도 존재하지 않는다. 만성 코로나19증후군 환자에 대한 평가는 병력 청취, 신체 검진, 혈액 검사, 영상 검사 및 기능 검사를 포함하여 종합적으로 시행되어야 하며 데이터 기반의 표준화된 진단 체계 마련이 필요하다. 만성 코로나19증후군 발생의 위험을 낮추기 위해서 백신 접종과 급성기 항바이러스제 치료가 권고된다.

중심 단어: 만성 코로나19증후군; 코로나바이러스 질환의 급성 후유증; 진단; 치료

CONFLICT OF INTEREST

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

FUNDING

This research was supported by a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the National Institute of Infectious Diseases, National Institute of Health, Republic of Korea (grant number, HD22C2045).

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Conceptualization: JWS, EJK, JL, YBS, JYS.

Data curation: JWS, EJK, YBS, JYS.

Formal analysis: JWS, EJK, YBS, JYS.

Funding acquisition: JL.

Investigation: JWS, EJK, YBS, JYS.

Methodology: EJK, YBS, JYS.

Project administration: JWS, EJK, JL, YBS, JYS.

Resources: SEK, YK, TK, THK, SHL, EL, YJ, YHJ, YJC.

Software: EJK, YBS.

Supervision: YBS, JYS.

Validation: JWS, EJK.

Visualization: JWS, EJK, YBS, JYS.

Writing - original draft: JWS, SEK, YK, TK, THK, SHL, EL, YBS, YJ, YHJ, YJC.

Writing - review & editing: JWS, EJK, YBS, JYS.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

REFERENCES

1. Chen C, Haupt SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global prevalence of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *J Infect Dis* 2022;226:1593-1607.
2. 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:e102-e107.
3. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 2023;21:133-146.
4. Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet* 2022;399:2263-2264.
5. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, et al. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2023;183:566-580.
6. Kim Y, Kim SW, Chang HH, Kwon KT, Bae S, Hwang S. Significance and associated factors of long-term sequelae in patients after acute COVID-19 infection in Korea. *Infect Chemother* 2021;53:463-476.
7. Su S, Zhao Y, Zeng N, et al. Epidemiology, clinical presentation, patho-

- physiology, and management of long COVID: an update. *Mol Psychiatry* 2023;28:4056-4069.
8. Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat Med* 2022;28:2398-2405.
 9. Zeng N, Zhao YM, Yan W, et al. A systematic review and meta-analysis of long term physical and mental sequelae of COVID-19 pandemic: call for research priority and action. *Mol Psychiatry* 2023;28:423-433.
 10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: NICE, 2020.
 11. Yelin D, Moschopoulos CD, Margalit I, et al. ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:955-972.
 12. van Tonder N. Long covid: the impact on the workplace and considerations for "fit for work" certification [Internet]. Cape Town (ZA): eHealth Africa, c2019 [cited 28 Sep 2023]. Available from: <https://www.nioh.ac.za/wp-content/uploads/2021/04/Long-Covid-Syndrome-Dr-Van-Tonder.pdf>.
 13. Zheng B, Daines L, Han Q, et al. Prevalence, risk factors and treatments for post-COVID-19 breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2022;31:220071.
 14. Faverio P, Luppi F, Rebora P, et al. One-year pulmonary impairment after severe COVID-19: a prospective, multicenter follow-up study. *Respir Res* 2022;23:65.
 15. Durstenfeld MS, Sun K, Tahir P, et al. Use of cardiopulmonary exercise testing to evaluate long COVID-19 symptoms in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2236057.
 16. Palau P, Domínguez E, Gonzalez C, et al. Effect of a home-based inspiratory muscle training programme on functional capacity in postdischarged patients with long COVID: the InsCOVID trial. *BMJ Open Respir Res* 2022;9:e001439.
 17. Jimeno-Almazán A, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, et al. Effects of a concurrent training, respiratory muscle exercise, and self-management recommendations on recovery from post-COVID-19 conditions: the RECOVE trial. *J Appl Physiol (1985)* 2023;134:95-104.
 18. Del Corral T, Fabero-Garrido R, Plaza-Manzano G, Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana M, López-de-Uralde-Villanueva I. Home-based respiratory muscle training on quality of life and exercise tolerance in long-term post-COVID-19: randomized controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med* 2023;66:101709.
 19. Satterfield BA, Bhatt DL, Gersh BJ. Cardiac involvement in the long-term implications of COVID-19. *Nat Rev Cardiol* 2022;19:332-341.
 20. Zhou LP, Yu LL, Jiang H. Interpretation of the 2022 ACC expert consensus decision pathway on cardiovascular sequelae of COVID-19 in adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2023;51:1-5.
 21. Whiteson JH, Azola A, Barry JT, et al. Multi-disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of cardiovascular complications in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *PM R* 2022;14:855-878.
 22. Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, et al. One-year risk of myocarditis after COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2023;39:839-844.
 23. Song DJ, Song WJ, Kwon JW, et al. KAAACI evidence-based clinical practice guidelines for chronic cough in adults and children in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018;10:591-613.
 24. Hoshijima H, Mihara T, Seki H, Hyuga S, Kuratani N, Shiga T. Incidence of long-term post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection related to pain and other symptoms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2023;18:e0250909.
 25. Cares-Marambio K, Montenegro-Jiménez Y, Torres-Castro R, et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis* 2021;18:14799731211002240.
 26. Malik P, Patel K, Pinto C, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2022;94:253-262.
 27. Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, et al. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *Eur Respir J* 2022;60:2102174.
 28. Melamed E, Rydberg L, Ambrose AF, et al. Multidisciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of neurologic sequelae in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *PM R* 2023;15:640-662.
 29. Kim Y, Ha B, Kim SW, et al. Post-acute COVID-19 syndrome in patients after 12 months from COVID-19 infection in Korea. *BMC Infect Dis* 2022;22:93.
 30. Jennings G, Monaghan A, Xue F, Mockler D, Romero-Ortuño R. A systematic review of persistent symptoms and residual abnormal functioning following acute COVID-19: ongoing symptomatic phase vs. post-COVID-19 syndrome. *J Clin Med* 2021;10:5913.
 31. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health* 2021;6:e005427.
 32. Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana M, Plaza-Manzano G, Palacios-Ceña D, Arendt-Nielsen L. Time course prevalence of post-COVID pain symptoms of musculoskeletal origin in patients who had survived severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2022;163:1220-1231.
 33. Park SH, Suh JW, Yang KS, et al. Clinical significance of antinuclear antibody positivity in patients with severe coronavirus disease 2019. *Korean J Intern Med* 2023;38:417-426.
 34. Agergaard J, Leth S, Pedersen TH, et al. Myopathic changes in patients with long-term fatigue after COVID-19. *Clin Neurophysiol* 2021;132:1974-1981.
 35. Soin A, Soin Y, Dann T, et al. Low-dose naltrexone use for patients with chronic regional pain syndrome: a systematic literature review. *Pain Physician* 2021;24:E393-E406.
 36. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis. *J Neurol Sci* 2022;434:120162.
 37. Sisó-Almirall A, Brito-Zerón P, Ferrín LC, et al. Long COVID-19: proposed primary care clinical guidelines for diagnosis and disease management. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:4350.
 38. Fine JS, Ambrose AF, Didehbani N, et al. Multi-disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of cognitive symptoms in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *PM R* 2022;14:96-111.
 39. Membrilla JA, Caronna E, Trigo-López J, et al. Persistent headache after COVID-19: pathophysiology, clinic and treatment. *Neurol Perspect* 2021;1:S31-S36.
 40. Van Den Brink AM, de Vries T, Danser AHJ. Headache medication and the COVID-19 pandemic. *J Headache Pain* 2020;21:38.
 41. Farahani RH, Ajam A, Naeini AR. Effect of fluvoxamine on preventing neuro-

- psychiatric symptoms of post COVID syndrome in mild to moderate patients, a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC Infect Dis* 2023;23:197.
42. Deng J, Zhou F, Hou W, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2021;1486:90-111.
43. Chinvararak C, Chalder T. Prevalence of sleep disturbances in patients with long COVID assessed by standardised questionnaires and diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2023;175:111535.
44. Benítez ID, Moncusí-Moix A, Vaca R, et al. Sleep and circadian health of critical COVID-19 survivors 3 months after hospital discharge. *Crit Care Med* 2022;50:945-954.
45. Miles A, Brodsky MB. Current opinion of presentation of dysphagia and dysphonia in patients with coronavirus disease 2019. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;30:393-399.
46. Aoyagi Y, Inamoto Y, Shibata S, Kagaya H, Otaka Y, Saitoh E. Clinical manifestation, evaluation, and rehabilitative strategy of dysphagia associated with COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil* 2021;100:424-431.
47. Yang S, Park JW, Min K, et al. Clinical practice guidelines for oropharyngeal dysphagia. *Ann Rehabil Med* 2023;47 Suppl 1:S1-S26.
48. Malaty J, Malaty IA. Smell and taste disorders in primary care. *Am Fam Physician* 2013;88:852-859.
49. Espetvedt A, Wiig S, Myrnes-Hansen KV, Brønnick KK. The assessment of qualitative olfactory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review of tools and their content validity. *Front Psychol* 2023;14:1190994.
50. Addison AB, Wong B, Ahmed T, et al. Clinical Olfactory Working Group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:1704-1719.
51. Asvapoositkul V, Samuthpongton J, Aumjaturapat S, et al. Therapeutic options of post-COVID-19 related olfactory dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology* 2023;61:2-11.
52. Edward JA, Peruri A, Rudofker E, et al. Characteristics and treatment of exercise intolerance in patients with long COVID. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2023;43:400-406.
53. Cotler J, Holtzman C, Dudun C, Jason LA. A brief questionnaire to assess post-exertional Malaise. *Diagnostics (Basel)* 2018;8:66.
54. Sanal-Hayes NEM, McLaughlin M, Hayes LD, et al. A scoping review of 'Pacing' for management of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): lessons learned for the long COVID pandemic. *J Transl Med* 2023;21:720.
55. Carmona-Torre F, Mínguez-Olaondo A, López-Bravo A, et al. Dysautonomia in COVID-19 patients: a narrative review on clinical course, diagnostic and therapeutic strategies. *Front Neurol* 2022;13:886609.
56. Eldokla AM, Ali ST. Autonomic function testing in long-COVID syndrome patients with orthostatic intolerance. *Auton Neurosci* 2022;241:102997.
57. Amekran Y, Damoun N, El Hangouche AJ. Postural orthostatic tachycardia syndrome and post-acute COVID-19. *Glob Cardiol Sci Pract* 2022;2022:e202213.
58. Baptista AF, Baltar A, Okano AH, et al. Applications of non-invasive neuro-modulation for the management of disorders related to COVID-19. *Front Neurol* 2020;11:573718.
59. Ramacciotti E, Agati LB, Calderaro D, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2022;399:50-59.
60. Wang TY, Wahed AS, Morris A, et al. Effect of thromboprophylaxis on clinical outcomes after COVID-19 hospitalization. *Ann Intern Med* 2023;176:515-523.
61. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693-4738.
62. Catalán IP, Martí CR, Sota DP, et al. Corticosteroids for COVID-19 symptoms and quality of life at 1 year from admission. *J Med Virol* 2022;94:205-210.
63. Kerget B, Çil G, Araz Ö, Alper F, Akgün M. Comparison of two antifibrotic treatments for lung fibrosis in post-COVID-19 syndrome: a randomized, prospective study. *Med Clin (Engl Ed)* 2023;160:525-530.
64. Singh P, Behera D, Gupta S, Deep A, Priyadarshini S, Padhan P. Nintedanib vs pirfenidone in the management of COVID-19 lung fibrosis: a single-centre study. *J R Coll Physicians Edinb* 2022;52:100-104.
65. Choudhary R, Kumar A, Ali O, Pervez A. Effectiveness and safety of pirfenidone and nintedanib for pulmonary fibrosis in COVID-19-induced severe pneumonia: an interventional study. *Cureus* 2022;14:e29435.
66. Kerget B, Çil G, Araz O, Alper F, Akgun M. When and how important is anti-fibrotic therapy in the post-COVID-19 period? *Bratisl Lek Listy* 2022;123:653-658.
67. Zulbaran-Rojas A, Lee M, Bara RO, et al. Electrical stimulation to regain lower extremity muscle perfusion and endurance in patients with post-acute sequelae of SARS CoV-2: a randomized controlled trial. *Physiol Rep* 2023;11:e15636.
68. Rutkowski S, Bogacz K, Rutkowska A, Szczegielniak J, Casaburi R. Inpatient post-COVID-19 rehabilitation program featuring virtual reality-preliminary results of randomized controlled trial. *Front Public Health* 2023;11:1121554.
69. Jimeno-Almazán A, Franco-López F, Buendía-Romero Á, et al. Rehabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised exercise intervention: a randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports* 2022;32:1791-1801.
70. Philip KEJ, Owles H, McVey S, et al. An online breathing and wellbeing programme (ENO Breathe) for people with persistent symptoms following COVID-19: a parallel-group, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022;10:851-862.
71. Choi YJ, Seo YB, Seo JW, et al. Effectiveness of antiviral therapy on long COVID: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2023;12:7375.
72. Chilunga FP, Appelman B, van Vugt M, et al. Differences in incidence, nature of symptoms, and duration of long COVID among hospitalised migrant and non-migrant patients in the Netherlands: a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2023;29:100630.
73. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Molnupiravir and risk of post-acute sequelae of covid-19: cohort study. *BMJ* 2023;381:e074572.
74. Park HR, Yoo MG, Kim JM, Bae SJ, Lee H, Kim J. Effectiveness of molnupiravir treatment in patients with COVID-19 in Korea: a propensity score matched study. *Infect Chemother* 2023;55:490-499.
75. Watanabe A, Iwagami M, Yasuhara J, Takagi H, Kuno T. Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2023;41:1783-1790.
76. Choi S, Lee H, Eum SH, et al. Severity of COVID-19 pneumonia in kidney transplant recipients according to SARS-CoV-2 vaccination. *Infect Chemother* 2023;55:505-509.
77. Choi WS. Adult immunization policy in Korea. *Infect Chemother* 2023;55:317-321.