

코로나바이러스감염증-19에서 나타나는 후미각손상의 특성과 한의학적 분석

지규용*

동의대학교 한의학과 병리외감병학교실

Features and Interpretation of Olfactory and Gustatory Disorders in the Corona Virus Disease-19

Gyoo-yong Chi*

Department of Pathology & Exopathy, College of Korean Medicine, Dongeui University

Besides respiratory infection, COVID-19 has many neurological symptoms not only loss of smell and taste but also fatigue and brain fog. But it is a challenge to treat the neurological symptoms especially of anosmia and ageusia. In order to search for the therapeutic methods, the geographical diversity and pathological mechanisms of the COVID-19 and two symptoms were investigated from the latest clinical studies. Because the environmental conditions of the monsoon climate zone of East Asia and the Mediterranean and Oceanic climate zone of Italy, Britain, United States and tropical Brazil are different, each of diverse etiology and internal milieu should be considered differently in the treatment. SARS-CoV-2 exhibits the dampness-like characteristics and the olfactory and gustatory disorders are particularly more common than other flu or cold. and it tends to show features of damaging the lung qi of olfaction and heart-spleen qi of gustation. The mechanisms of olfactory and gustatory loss are various according to precursory, inflammatory, non-inflammatory and sequelar forms, so the therapeutic method should be designed for each period and pathology. If the process of inflammation arises from nasal and respiratory, olfactory epithelium to the central nervous structure by way of blood brain barrier, the treatment should be corresponded with the stage and depth of pathogen place. And if the olfactory loss is asymptomatic or in the initial stage, it can be applied intranasal topical scent therapy to relieve temporary locking of qi movement, but maybe also used in parallel together with herbs of relieving dampness toxin latent in the lung parenchyma.

keywords : Anosmia, Ageusia, Corona Virus Disease-19(COVID-19), Loss of Smell, Olfactory Disorder, Geographical Diversity

서 론

2019년 12월 중국 후베이성 우한에서 화난수산물도매시장과 관련된 원인미상의 폐염이 발생하였고, 중국 장국은 31일 세계보건 기구(WHO)에 보고하였다.¹⁾ WHO는 2월 11일 신종코로나바이러스에 의한 이 질병을 corona virus disease-19 (COVID-19)라 명명하고²⁾, 병원체는 유전자서열 유사성확인을 거쳐 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)로 확정하였다.³⁾ 2020년 1월 하순부터 한국과 일본 및 이탈리아를 비롯한 세계로 확산되어 3월 12일에는 WHO가 팬데믹을 선언하였고⁴⁾, 8월 10일 현재 218개국 확진자 19,687,156명, 사망자 727,435명을 기

록한 COVID-19은 한의학에서 전형적인 역병(大疫)에 속한다.

주요 증상은 발열, 권태감, 기침, 호흡곤란 및 폐렴 등의 호흡기감염증과 가래, 인후통, 두통 등으로⁵⁾ 전형적인 傷寒과 溫病 등의 외감병에 속한다. 그런데 전통적으로 대표적인 외감병 전문서인 <傷寒論>과 <溫疫論>, <溫病條辨> 등에서는 후각상실이나 미각상실과 관련된 기록이 등장하지 않는다. 그런데 서구의 COVID-19에서는 이들 증상이 특징적으로 대량 관찰되며, 더구나 확진 전 감별적 의미를 갖는 것으로까지 보도되었다. 그리고 앞에 예시한 증상 보고는 한국뿐 아니라 중국⁶⁾과 일본⁷⁾에서도 유사한데, 감각이상 증상은 케이스보거나 뉴스⁸⁾형태로 간간히 등장하고 있다. 따라서 이러한 특이성은 COVID-19의 분류를 어떻게 하더라도 이전에 동아

* Corresponding author

Gyoo Yong Chi, Department of Pathology, College of Korean Medicine, Dong-eui University, 47227, 52-57 Yangjeong-ro, Busanjin-gu, Busan, Republic of Korea

E-mail : cgyu@deu.ac.kr ·Tel : +82-51-890-3323

Received : 2020/11/18 ·Revised : 2020/12/23 ·Accepted : 2020/12/23

© 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.2020.12.34.6.309>

Available online at <https://kmpath.jams.or.kr> & <http://jppkm.org>

시아에서 유행했던 외감병과는 일정 부분 다른 특성을 가진 감염병 일 것임을 시사한다.

중국에서 감염병이 처음 발발한 중국의 우한은 역사적으로 형초(荊楚)지역이라 하여 삼국지의 주무대인 荊州와 전국시대의 南國인 楚나라가 있었던 곳이다. 上海보다도 위도상 약간 아래인 남쪽이지만 산이 깊고 양쯔강이 지나며 호수도 많아서 기후가 복잡한 곳이다. <傷寒論>의 저자인 張仲景은 河南省 南陽과 湖南省 長沙 및 형주지역에서 활동하여 위아래 인근에 분포하므로 자연조건이 유사한 지역이다. 그런데 후한 당시에는 소빙기에 속해 매우 추워서 傷寒病이 많았다고 한다⁹⁾. 그런데 明末에 疫病이 유행할 당시에 전 세계적으로 기온이 내려가는 소빙기에 속하여 역병이 많았으나 傷寒方이 전혀 효과가 없어 溫疫이라 칭명하고 새로운 처방을 창안하였다. 온역이 유행한 지역은 山東, 浙江과 南北直隸이고 北直隸는 河南省과 河北省을 포함하므로 인접한 지역인데도 병상이 달라졌다면 지리와 기후적인 요소 외에도 다른 변수가 있을 것이다. 그런데 지금 우한에서 발생한 COVID-19에 의미 있게 나타나는 후각상실 증후가 <溫疫論>에도 없었다면 後漢이나 명말청초와도 다시 달라진 것이다.

한편 후각상실은 loss of smell 또는 anosmia라 하는데 미각상실(ageusia, loss of taste)이 수반되기도 하며, 동아시아지역보다는 영어로 쓰인 유럽의 COVID-19는문정보에서 흔히 검색된다. 더구나 최근에 보고된 코로나바이러스의 변이분포를 보면 대륙별로 차이가 있음이 밝혀졌다. 본고에서는 이와 같이 지역별로 병증이 어떻게 다른지와 그 이유, 그리고 전에는 바이러스성 감염증에서 드물게 나타났던 후미각 이상증후들을 어떻게 해석해야 할 것인지를 찾아보려고 한다. 이를 위해 우선 동서양의 몇몇 국가에서 발표된 대표적인 임상지침과 논문들을 통하여 COVID-19의 증후양상을 알아보고, 생물생리학적, 기후학적, 한의학적 측면에서 다각도로 분석한 다음 이를 바탕으로 적절한 한의치료방법을 추론하고자 한다.

본 론

1. 국가별 후각상실관련 COVID-19 증후양상과 임상진료지침

1) 중국과 한국, 일본

(1) 중국

2020년 3월 30일 발간된 COVID-19 중의진료지침 7판¹⁰⁾을 보면 의학적 관찰기부터 중증 및 완해기에 이르기까지 임상증상 중에 후각상실과 관련된 내용은 없다. 그런데 5월 8일 중국의 이비인후두경외과 학술잡지에 張榮의 후각상실케이스 3례 보고가 있었고, 8월 18일 발간된 COVID-19 8판¹¹⁾을 보면 임상표현으로 發熱, 乾咳, 乏力을 主症으로 部分患者에게서 嗅覺과 味覺減退 혹은 喪失 등이 첫 번째 症狀으로 나타나며, 輕型患者에게서 미열과 경미한 乏力, 嗅覺 및 味覺障礙 등의 肺炎이 없는 증상이 나타나고, 少數患者에게서 鼻塞, 流涕, 咽痛, 結膜炎, 筋痛과 泄瀉 등의 症狀이 나타난다고 명시하였다. 이렇게 보면 4월 이후 5월 초까지의 어느 시점에 嗅味覺 장애가 나타나기 시작했을 것이다.

구체적으로 張榮¹²⁾이 소개한 후각상실증후의 양상을 살펴보면

다음과 같은데, 중국 내륙에서 발생한 원래의 바이러스증후와는 다른 양상으로 변화하였음을 시사한다.

例 1: 確診患者, 男性, 18歲. 두통을 수반한 咽痛으로 2일째 入院. 入院 2일 後 嗅覺喪失이 나타나고 味覺저하도 동반. 清水樣의 鼻涕나 黃膿涕는 없다. 혈액검사상 백혈구수 $4.64 \times 10^9/L$, 血小板 $200 \times 10^9/L$, 淋巴細胞比率 0.25, 淋巴細胞絕對值 $1.16 \times 10^9/L$, CRP 검사는 이상 없고, 副비동CT상 양측상악동낭종.

例 2: 確診患者, 男性, 20歲. 咽部異物感을 수반하는 발열 2일째 入院. 入院 15일 後 嗅覺喪失이 나타나기 시작하여 味覺도 저하. 清水樣 鼻涕나 黃膿涕 없고 명확한 頭痛症狀도 없음. 혈액검사상 백혈구수 $5.2 \times 10^9/L$, 血小板 $223 \times 10^9/L$, 淋巴細胞比率 0.21, 淋巴細胞絕對值 $0.81 \times 10^9/L$, CRP 이상 없고 副비동CT상 좌측상악동 점막하낭종과 양측 사골동점막비후.

例 3. 確診患者, 男性, 18歲. 咳嗽痰液과 咽乾을 수반한 발열 2일째 入院. 入院 6일 後 嗅覺喪失이 나타나기 시작하여 味覺도 저하. 清水樣 鼻涕나 黃膿涕 없고, 頭痛症狀 없음. 혈액검사상 백혈구수 $4.41 \times 10^9/L$, 血小板 $229 \times 10^9/L$, 淋巴細胞比率 0.254, 淋巴細胞 絕對值 $1.12 \times 10^9/L$, CRP와 副비동 CT 異常 없음.

결과: 3例 患者 모두 入院後 항바이러스제 및 시스테인 化痰劑 등으로 對症治療하고, 嗅覺下降 이후에는 비타민 B12, B1 신경영양치료 및 75%알콜 후각자극訓練 시행함. 例 1은 嗅覺, 味覺 현저히 好轉, 例 2는 嗅覺, 味覺 약간 好轉, 例 3은 無好轉.

특징: 이전 136例의 天津本土病例中에서는 嗅覺下降케이스가 발견되지 않았고 鼻部檢査에서도 이상이 없었으나 이번 3例는 모두 境外에서 들어온 케이스였고, COVID-19으로 確診되고 얼마 지나지 않아 嗅覺과 味覺이 갑자기 떨어졌다.

(2) 한국

국내에서는 한의와 양의에서 지침을 제안하는 방식이 달랐다. 양의계는 질병관리본부를 중심으로 COVID-19 response guideline(대응지침)을 만들거나 중환자의학회나 정신의학과 등의 진료영역별로 필요한 부분진료지침을 만든 데 반해, 한의계에서는 폐계내과학회 중심으로 두 차례의 일반진료지침^{13,14)}을 발표하였다.

그러나 이들 어디에도 후각이나 미각장애에 관한 증후를 언급한 곳은 보이지 않는다. 그러나 2020년 4월 23일 제출된 논문¹⁵⁾에 의하면 대구에서 3월 8일부터 31일까지 COVID-19 확진(RT-PCR) 후 생활치료센터 혹은 입원 대기중인 환자 중 후각손상 혹은 미각손상의 진단적 중요성을 평가하기 위해 전화로 매일 조사하여, 유병률은 전체적으로 15.3%(488/3,191)인데 무증상기부터 경증기에 15.7%(367/2342), 중등도기에 20.1%(68/339), 중증기에 22.5%(16/71), 위험기에 24.4%(10/41)가 나타났고 여성과 젊은이 그룹에서 유의하게 많았다. 증상 지속기간은 후각손상이 7.0일(4.0~11.0), 미각손상이 6.0일(3.0~10.0)이었다. 이때는 세계적으로도 후각손상의 중요성이나 특성에 관해 연구보고가 올라오기 시작할 무렵이었다.¹⁶⁻¹⁸⁾

또 하나의 케이스보고¹⁹⁾에 의하면, 43세 남자가 3월 12일 격리 시작 후 14일 발열 근육통 인후통 콧물 코막힘 등의 아무런 증

상 없이 오직 입에서 금속 냄새가 난다며 후각과 미각이상(VAS 5)을 호소하여, 15일 CT 검사상 폐우중엽과 우하엽에 간 유리음영(patchy and nodular ground-glass opacities)과 조영증강(airspace consolidations)이 있었으며, 격리 해제일인 26일 PCR 검사상 바이러스 역가가 객담 30.28, 구비인두점막 33.47로 비교적 높은 편이었는데 감각이상만 2주 이상 지속하다 기타 現症 없이 개선되었다. 그러나 10월 5일 현재까지 감각 이상이 뉴스로는 등장하지 않아서 역학적으로는 별 영향이 없는 것으로 보인다.

(3) 일본

일본에서 3월 6일까지의 정보를 수집하여 발행된 3월 17일의 제1판 진료수책에서는 감각이상에 관한 언급이 없었다. 하지만 3월 27일 요미우리신문 보도에 의하면 PCR검사로 진단된 3명의 한신 팀 야구선수가 초기증상으로 미각과 후각장애만을 보였다는 기사²⁰⁾가 있고, 후생노동성 홈페이지 4월 5일자에 3월 29일 發熱 咳 鼻汁 倦怠感 筋肉痛 痰 등의 감기증상과 함께 味覺 嗅覺異常이 나타나는 40대 남자의 케이스²¹⁾를 공지하였다.

그렇지만 6월 16일에 나온 2판 진료지침에는 여러 臨床像들을 소개하면서 “많은 症例에서 發熱과 咳嗽, 咽頭痛, 鼻汁, 鼻閉 등의 呼吸器症狀 및 頭痛, 倦怠感이 보여 初期症狀이 인플루엔자나 감기와 흡사하며 코로나와 구분하기 어렵다”고 하였다. 또 嗅覺障害와 味覺障害를 호소하는 이탈리아 사례를 통해 患者가 많다는 지적은 하고 있지만, 일본에서의 증상분포는 발열 75.3%, 기침 42.7, 기타 호흡기증상 8.9%, 중증폐렴 6.9%²²⁾라 하여, 설사 있다 해도 역학적으로 문제되지 않는 수준임을 알 수 있다.

하지만 좀 더 뒤에 나가자라와²³⁾는 57명의 경증환자를 대상으로 각 증상의 발병시기와 증상기간을 조사한 연구에서, 후각과 미각장애 증상(17.5%)이 qPCR 검사상 바이러스의 Ct값(cycle threshold value)이 낮은 것과 관련되어 있으며, 후미각장애 증상의 평가가 감염확대 방지에 중요하다고 하였다.

2) 비아시아권 국가: 이탈리아, 영국, 브라질, 미국

(1) 영국과 이탈리아

비아시아권역에 속하는 국가들의 정부보건서비스 홈페이지에서는 증후별 집계를 찾을 수 없어 실제 해당 국가별 후각장애의 유행 상황을 확인하기는 어려웠다. 따라서 각국에서 보고된 논문을 중심으로 자료를 모았다.

영국에서는 262명의 환자 대면접촉의료인 대상 설문조사 단신보고가 있었는데, 자료수집기간은 2020년 4월 17~23일, 여성 59%, 40세 미만 58%, 60세 이상 6%였다. 이중 최근 갑작스런 후미각장애를 겪은 168(64.1%)명 가운데 SARS-CoV-2검사 양성 확진 및 양성일 것으로 생각하는 사람은 138명(82%)이고 음성진단 및 음성소견자는 30명(18%)으로서 차이가 현저하였다.[오즈비(odds ratio, 이하 OR) 4.9, 95% 신뢰구간(confidence interval, CI) 1.4~17.1, p=0.01]. 이 자료에서도 확진자의 중증비와 지연율이 높았으나 유의성검정은 없었고 후미각장애의 사전 진단적 가치와 대략 60% 정도의 높은 비율을 보이고 있음을 알 수 있다.²⁴⁾

이탈리아에선 감기 초기증상을 가진 의료인들을 대상으로 RT-PCR 확진검사 양성군 30케이스와 비검사 대조군 75케이스로 나누고 개별증상의 발현양상을 비교하였는데, 후각상실은

46.7%:6.7%, 미각상실은 40%:7%로 큰 차이를 보였다. 민감도와 특이도는 발열이 73.3과 41.3, 호흡곤란이 10.0과 98.7, 후각상실이 46.7과 93.3, 미각상실이 40.0과 92.0이었고, 진단적 유의성을 나타내는 OR은 후각상실과 미각상실 동시 출현, 후각상실과 발열, 후각상실과 호흡곤란, 후각상실, 미각상실의 순으로 30.65, 19.70, 18.78, 14.78, 9.18이었다.

또한 특이한 것은 COVID-19군에서 흉통과 咽痛(phagodynia)이 1건(3.3%)에 불과하였는데 대조군은 각각 5건(6.7%), 28건(37.3%)이었고, 후각상실과 미각상실 동시발현비율은 12건(40%):3건(4%)이었다. 이 케이스 시리즈 논문이 환자수는 많지 않지만 이처럼 상세히 증후들과 그 조합까지 비교한 자료라서 변증의의는 높다. 이 결과로 보면 후각상실과 미각상실의 발현비율과 진단적 의의도 높은 대신 인통과 흉통이 매우 낮으며, 후각상실증보다 흔하게 나타난 증상은 발열과 기침이 있지만 특이도가 낮았다.²⁵⁾

이 외에 3월 26일 발표된 59명의 대상 횡단연구²⁶⁾에서는 후각장애가 20명(33.9%)이었고, 320명의 자기보고서에 의한 후향적 연구²⁷⁾에서는 62명(19.4%)이 양성이어서 연구에 따라 편차가 있음도 알 수 있었다. 그러나 벨기에, 스페인, 프랑스, 이탈리아 등이 포함된 유럽 여러 국가 multicenter에서의 417명 대상 설문지연구²⁸⁾에서는 357명(85.6%)이 양성이었고, 1420명 대상 연구²⁹⁾에서는 감각상실이 997명(70.3%)이고 미각장애가 770명(54.2%)이어서 유럽은 전체적으로 후각장애 발현율이 비교적 높은 편이라 할 수 있다.

(2) 브라질과 미국

2020년 2월 1일 이후 급성 후각장애를 진료한 브라질 전문의 사그룹에 대한 이메일 조사에서 253예의 전체 환자 중 59.1%가 여성이었으며 이중 183예(72.3%)에 대해 COVID-19검사를 실시하여 145예 (79.2%)가 양성이었다. 조사 결과, COVID-19 양성인 환자의 갑작스런 후각장애는 음성인 환자보다 비특이성 염증의 비율이 많으며(89.7:73.7), 완전 회복률이 낮고(52.6:70.3), 경과 일수가 지연되며(15:10), 양성 환자 중에서도 감각상실보다 감각저하 환자의 완전 회복률이 높았다(68.4:50.0).³⁰⁾ 또한 후각장애의 출현양상에 대한 증례에서 두 접촉 의사의 상반된 병력이 보고되었다.

브라질 한 병원의 31세 정형외과 레지던트는 최초증후로 후각과 미각상실을 3일간 경험한 이후 코감기(coryza), 연하곤란, 두통, 근육통, 무력감이 있었고, 4일째 임상증상(액와 온도 37.8 °C, 마른기침, 가벼운 흉통)이 생겼으며 이전에 후각이상이나 약물복용이 전혀 없었다고 한다.³¹⁾ 역시 브라질 병원 27세 신경과 의사는 3월 31일 가벼운 독감유사증상(두통, 기침, 인후통, 콧물, 재채기, 중등도 근육통(moderate)이 있었으나 발열은 없었고 3일째 COVID-19 진단검사, 4~5일째 호흡곤란이 있으나 집안일 하고 산소포화도 99%이며 폐청진상 정상, 6일째 아침 대부분의 증후가 소실되었으나 후각은 완전상실, 7일째 PCR검사로 COVID-19 확진판정, 감각소실 후 5일째 감각 약간씩 회복, 7일째 계속 회복 중이라 보고³²⁾하여 전형적인 후유증으로 나타났음을 알 수 있다.

미국 로스앤젤레스의 한 자기보고연구³³⁾에서 COVID-19 양성 환자 59명 중 후, 미각 장애는 각각 40명(68%)과 42명(71%)이고, 음성환자 207명 중에서는 각각 33명(16%)과 35명(17%)으로 독감

이나 감기보다 후미각장애가 4.2배 정도 많이 나타났고 코막힘이나 콧물 등 비염 증상이 없을 때 후각장애를 일으킨 환자는 18.2%였다. 12개국 24개 논문 8438명의 자료를 종합한 체계적 연구³⁴⁾에서는 후각장애 42.1%(95% CI, 28.5~53.9%), 미각장애 38.2% (95% CI, 24.0~53.6%) 정도에서 나타나는 것으로 계산하였는데, 이 잠정적 계산치를 세계의 평균적인 발증비율로 간주할 수 있을 것이다.

2. 대륙별 COVID-19 발생율과의 상대 비교

후각장애 유병률의 동서양 차이가 COVID-19의 발생률과 어떤 관계를 갖고 있는지 분석할 필요가 있다. 2020년 10월 16일 현재 이탈리아 보건부 홈페이지³⁵⁾ 현황판(COVID-19 Situazione Italia)³⁶⁾에는 누적 확진(Totale casi) 381,602명 중 현증 99,266, 퇴원 및 치료(Dimessi/Guariti) 245,964, 사망(Deceduti) 36,372명을 기록하고 있으며, 발생률은 3~4월 사이에 4,5천명/일로 폭증 후 소강상태이다가 10월 8일경부터 다시 급증하여 17일 현재 만 명을 넘고 있다. 영국은³⁷⁾ 일일 확진자가 3월 하순부터 5월 초순까지 3~4천명 수준이다가 안정된 후 10월 1일 이후 1~2만명 수준으로 폭증하고 있는데, 사망률은 4월 초순에 최고였다가 6월부터 현재까지 대체로 낮게 유지되고 있다. 특이한 것은 COVID-19 사망률(mortality)을 확진 후 28일과 60일 기준 사망으로 구분하여 남녀, 인종, 지역별 정보를 상세히 제공하는데 반해 회복자수는 공개하지 않는다는 점이다. 10월 16일 기준 확진은 689,257, 사망은 43,429 케이스이다. 한편 대한민국은 16일 기준 확진 25,108명과 사망자 443명으로 나타나는데, 전체인구 대비 이환율과 사망률로 보면 차이가 매우 크다는 것을 알 수 있다.

그렇지만 이들과 함께 후미각장애 발생율을 동시에 비교할 수 있는 정부의 공식 통계는 찾을 수 없었다. 따라서 구체적인 감각이상 관련 정보는 논문을 참고할 수밖에 없었고, 대륙과 국가별 대체적인 차이를 직관적으로 파악하기 위해 Johns Hopkins University (JHU)에서 운용하는 COVID-19 Dashboard³⁸⁾를 참고하였다(Fig. 1).

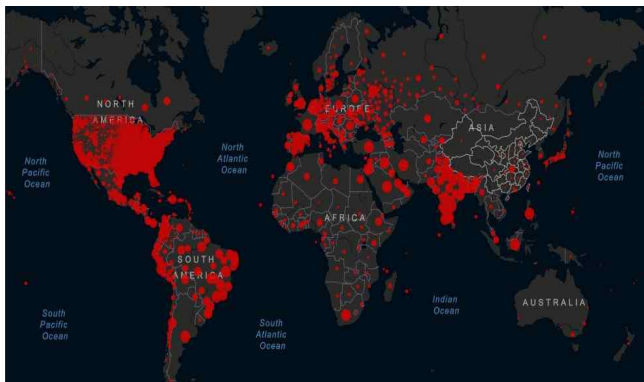


Fig. 1. Worldwide COVID-19 Prevalence as of Oct. 17 2020.

COVID-19의 지표들은 유행을 방어하기 위한 국가별 정책과 인구분포, 도시화율, 문화관습 등의 영향변수가 복합적이긴 하지만 邪氣의 특성파악에 도움이 된다(Table 1).

Table 1. COVID-19 indices of several countries by continent(Oct 17)

Country	Case	Deaths	Mortality(%)	Population ³⁹⁾	Incidence(%)
United States	8,145,584	221,794	2.7229	331	2.46
India	7,432,680	112,998	1.5203	1,380	0.54
Brazil	5,201,570	153,229	2.9458	213	2.44
Russia	1,384,235	24,002	1.7340	146	0.95
Argentina	965,596	25,723	2.6640	45	2.15
Spain	936,560	33,775	3.6063	47	1.99
Mexico	841,661	85,704	10.1827	129	0.65
France	834,770	33,303	3.9895	65	1.28
South Africa	700,203	18,370	2.6235	59	1.19
England	689,257	43,429	6.3008	68	1.01
Iran	522,387	29,870	5.7180	84	0.62
China	85,659	4,634	5.4098	1,439	0.01
Italy	391,611	36,427	9.3018	60	0.65
Japan	92,063	1,661	1.8042	126	0.07
Korea	25,108	443	1.7644	51	0.05

고 찰

1. 코로나바이러스의 종류와 임상양상

2019년 12월부터 중국 우한에서 시작된 疫病이 세계적으로 유행하면서 10월 26일 현재 216개국에서 43,328,085명의 확진자와 1,161,157명의 사망자를 내 2.68%의 치명률을 보이고 있다. 세계 보건기구에 의해 코로나바이러스-19병(Corona virus disease-19, COVID-19)으로 명명된 코로나바이러스는 2003년판 <내과학>⁴⁰⁾에서 리노바이러스(15~40%)와 함께 가장 흔한 RNA호흡기바이러스(229E, OC43형)이며 감기의 10~20%를 차지하고, 보통 늦가을, 겨울, 초봄과 같이 리노바이러스 감염이 덜 흔할 때 2~4년마다 폭발적인 주기양상을 보인다고 하였다. 평균 잠복기는 3일이고 이환기간은 6~7일이며 鼻분비물의 양이 많다. 2003~4년에는 상기도감염 혹은 폐염을 일으키는 SARS형, NL63형, HKU1형이 보고되었고⁴¹⁾ 2012년에는 신형코로나바이러스 HCoV-EMC가 보고되었는데⁴²⁾ 중동과 유럽에서 중증의 호흡기 및 치명률 50%에 달하는 급성 장기손상을 일으켜 MERS-CoV로 재명명되었다.⁴³⁾

그런데 COVID-19 뉴스를 검색해 보면 중국에서 처음 발생 당시, 급성의 원인불명 폐렴을 일으키며 12월 30일 처음 알려진 뒤 한 달여 지난 2월 1일 이미 확진 1만 건으로 2003년 유행한 SARS(8,100례)를 넘어섰고, 8일에는 36,000명 확진에 800여 명이 사망하여 역시 SARS 전세계 사망자 수를 넘어섰다. 하지만 3월 초가 되면서 중국에서의 유행상황은 안정되기 시작하였는데, 5월 15일 기준 湖北省에서는 확진 68,134명에 사망 4,512명으로⁴⁴⁾ 사망률 6.62%였고 중국 전체 기준으로는 5.52%(4,637/84,029)였다. 이 수치로 보면 SARS-CoV-2는 감기 바이러스보다는 사망률이 훨씬 높지만 SARS의 9.6%나 MERS의 34.5%보다는 낮다.

2. 中醫學에서의 COVID-19 病理分析

2003년 SARS 중의진료지침을 만들었던 劉淸泉이 올해 1월 21~2일까지 우한 현지 金銀潭醫院에 파견되어 임상 현장을 지휘하고 다음 날 발행된 《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)》중 中医方案的 골격을 제시하였다. 그의 초기 분석을 요약하자면 “환자들은 体温이 높지 않거나 발열이 없는 대신 無力、倦

怠、食欲不好、惡心、胸悶、腕痞、大便泄瀉 등이 많이 나타났고, 대부분 咽乾、咽痛이 있었으며 간혹 乾咳 無痰을 수반하였고, 기간은 보통 5~7일 지속되었다. 만약 체온이 37~8°C 사이에서 유지되면 6~7일 뒤에 점차 恢復期로 들어가지만, 2~3일 안에 갑자기 39°C 이상으로 오르면 病情이 갑자기 위중증 상태로 발전하여 喘憋 氣急하고 산소포화도가 떨어지며 肺部CT검사에 大量的 滲出이 나타난다. 肺炎의 舌象은 舌苔가 黃하든 白하든 모두 厚膩苔였고 우한의 기후가 陰雨濕冷하고 겨울철 치고는 온도가 높으나 햇빛이 없어 病因은 濕임이 명확하였으며 濕이 脾肺의 氣機升降을 막아 濕毒이 熱로 변하면서 陽明腑實과 熱深內閉 및 熱深厥深으로 발전한 것이다.⁴⁵⁾ 그 후에 나온 다른 자료들을 보면 지역별 臨床相에 따라 초기 회복성에서는 濕疫이었지만, 광동성에서는 溫疫⁴⁶⁾으로, 기타 寒濕疫⁴⁷⁾, 寒疫, 濕毒疫⁴⁸⁾ 등으로도 규정되었는데, 8판까지 이어진 중의진료지침(www.gov.cn)에서 습열, 습독으로 보는 관점은 기본적으로 바뀌지 않았다.

3. 동아시아와 비아시아권의 유행 및 후미각장애 발현양상

후각이나 미각손상과 관련하여 중국과 한국, 일본 등과 이탈리아, 영국, 브라질 등 비아시아지역에서의 발현율을 비교한 결과, 대륙과 국가가 반영하는 지역별 특성에 따라 감염력과 치명도 및 감각손상의 양상도 다른 것을 보여준다. 먼저 중국에선 후미각장애가 3월 중하순에 국외에서 들어온 새로운 病型이라는 케이스보고가 5월에 나왔고, 3개월여 후인 8월 18일 나온 8판 임상진료지침에 후미각감퇴가 일부 환자에게 나타남을 반영하였다. 일본은 언론과 후생성에서 3월말에 이미 후미각이상 발생한다는 것을 알고 있었지만 공식진료지침에서는 코로나의 임상상 설명에 후미각장애를 기록하지 않고 대신, 이탈리아 사례만을 실어 가능성만을 언급하고 있다. 한국에서도 공식진료지침에는 등장하지 않고, 대구지역에서 3월에 후미각손상 유병률 15.3%이고 여성과 젊은 층에서 많다는 보고가 있었으며, 한 케이스보고에서는 바이러스역가가 높음에도 불구하고 후미각장애만 호소하다가 완전히 회복되었다. 그 후 지금까지 후각이상 소식이 유럽으로부터 전해지는 과정에서도 국내에서의 사례보고가 없었다. 이는 동아시아 지역에서 코로나감염병은 1차 폭발 후 지금까지 대체로 안정적인 단계에 있으며, 주요증상은 輕重症 病태가 다르긴 하지만 기본적으로 감기나 인플루엔자 유행시와 유사한 상하기도 염증의 양상이었고, 후미각장애는 최소한 지표증상이나 주요증상이 아니었다는 것을 알 수 있다.

Fig. 1과 Table 1을 보면 이탈리아와 영국에서는 1차 폭발 후 10월 들어 확진자가 폭증하고 미국과 브라질 역시 발생률이 2.4% 이상으로 높으며 사망률 역시 2.7~9.3%여서, 동아시아지역 특히 한국과 일본 각각의 평균 0.06%와 1.8%에 비해 훨씬 높다. 유럽에서의 이런 重症化에는 선천성 항바이러스작용과 관련된 21번과 12번 염색체 인터페론 유전자인 IFNAR2나 OAS1,2,3의 돌연변이나 TYK2와 CCR2유전자의 고발현 등이 관여한다는 보고⁴⁹⁾가 있지만, 관련 인자들은 앞으로 더 많이 나올 것이다. 중국의 경우 사망률 5.4~5.6%는 대부분 초기 우한지역(4512/4634)이기도 한데다, 사망자가 10월 28일 현재까지 변화가 없고 발생률이 6.05%에 불과하여 약간의 특수성이 있으므로 자료해석에는 신중할 필요가 있어 보

류하기로 한다.

후미각장애 유병률은 연구보고마다 상이하지만 12개국 이상의 자료를 통합한 논문(systemic review)에서는 세계평균이 약 40% 정도이고, 영국과 이탈리아 등의 서양에서는 85~46%까지 다양하게 나타나 전반적으로 동아시아지역보다 유럽이 높게 나타나고 있다. 양의학계에서 발표한 보고들이, 단독으로 나타나는 후각장애는 이번 COVID-19의 네 번째 빈도로 나타나는 증상이며, 코로나-19의 약 79.7%가 코막힘이나 콧물증상 없이 후각감퇴와 후각상실이 나타난다고는 하지만, 아직 양자의 관계와 이유를 밝히지는 못하고 있다.⁵⁰⁾ 발현 시기 또한 다른 감염증상 없이 단독으로 나타나거나 경증, 중증 단계에서 나타나기도 하고 후유증으로 생기기도 하는 등 매우 다양하다. 어쨌든 이러한 동서양의 역학적 차이는 질병의 발생과 발전과정에서 지리환경적 차이를 명확하게 보여주며, 따라서 후미각장애 증후의 병리분석과 치료과정에서도 적절히 고려하여야 한다.

4. COVID-19 후미각장애의 특성

후각장애는 냄새를 맡는 데 장애가 있는 것인데, 질적인 특성과 양적인 측면으로 나눌 수 있다. 양적으로는 전혀 냄새를 맡지 못하는 후각상실(anosmia)이나 특정한 냄새만 못 맡는 후맹증 및 후각의 민감도가 떨어지거나 과장되는 후각감퇴(hyposmia)와 후각 과민(hypersmia)이 있고, 질적으로는 냄새를 착각하는 錯臭症(parosmia)이나 악취증(cacosmia)과 냄새물질이 없는데 몇 초간이라도 특정한 냄새를 느끼는 환취증(phantosmia)이 있으며, COVID-19에서는 이중 후각감퇴와 후각상실이 가장 일반적이다. 미각장애도 이와 유사하게 양적(quantitative) 측면의 normogeusia, hypogeusia, ageusia와 질적 측면의 dysgeusia인 parageusia와 phantogeusia 등으로 나뉘는데, 후각장애보다는 덜 나타난다.⁵¹⁾

후각장애의 기전은 후각정보가 신경을 따라 대뇌로 전달되지 못하기 때문인데, 전달과정은 일반적으로 다음과 같다. 냄새물질에서 나온 휘발성 분자가 코 안으로 들어가 점막에 있는 후각 상피세포를 자극하면 이 분자를 감지하는 후각수용체에 의해 활성화되어 전기신호를 일으키며, 이 신호가 후각중추로 전달되어 냄새를 인지한다. 그러므로 감기 후나 비염, 축농증 등으로 점막이 부어 냄새 분자가 후각신경까지 접촉하지 못하면 후각장애가 발생한다. 후각 상피(olfactory epithelium)로부터 시작하는 신경전달경로는 변연계로 가는 후구(olfactory bulb)를 거쳐 일차후각피질인 anterior olfactory nucleus나 olfactory tubercle에서 piriform & periamygdaloid cortex로 가거나 entorhinal cortex 또는 amygdala를 거쳐 피질(orbitofrontal and dorsolateral cortices)과 insular cortex)에서 인식되고 brainstem의 autonomic center로 전달된다. 또한 시상(thalamus)과 해마(hippocampus) 및 안와전두피질(orbitofrontal cortex)과 시상하부(hypothalamus) 등으로도 전달되어 감정이나 기억추추에도 전달된다.⁵²⁾

코로나바이러스에 의한 후각손상은 염증반응과정에서 바이러스가 냄새지각을 변조시키기 때문이란 보고가 2006년에 이미 있었는

데,⁵³⁾ COVID-19에서는 다른 독감(influenza)보다 유의성 있게 더 많이 나타날⁵⁴⁾ 뿐만 아니라 염증성 증상이 없이도 나타난다.⁵⁵⁾ Jesada 등은 이런 사실들이 코로나바이러스가 후각상피 수용체에 대한 직접 손상, cytokine storm(CS)에 의한 후각신경기구 손상, 후각상피에서 SARS-CoV-2 감염에 필요한 두 단백질 수용체인 ACE2(human angiotensin-converting enzyme 2)와 TMPRSS2(transmembrane protease serine subtype 2)의 발현 촉진을 유도하는 기전과 관련된 것으로 설명한다.⁵¹⁾ 또한 COVID-19에서 신경증상이 흔하게 동반되는(36.4%) 기전에 대해서는 SARS-CoV-2가 비신경성 후각세포에서 신경의 vesicular axonal pathway로 들어가는 경로와 후각신경다발을 감싸는 뇌척수액으로 들어가는 경로를 통하여 대뇌나 연수 등으로 들어갈 것으로 추론한다.⁵¹⁾ 또 다른 연구⁵⁶⁾에서 두 수용체 단백질 유전자의 발현량과 위치가 동정되었는데, ACE2는 코에서부터 하기도로 내려갈수록 발현량이 적었고, 코 중에서도 기도와 만나는 MUC5B+ club cell, MUC5AC+, metaplastic goblet cell들이 아니고 ciliated cell(섬모원주세포)에 많았다. 또 다른 연구⁵⁷⁾에 의하면 ACE2가 후각상피나 후구에서 발견되지 않고 지지세포나 幹細胞(stem cells), 혈관주위세포(perivascular cells)에서 발견된다 하고, 또 다른 연구⁵⁸⁾는 반대로 후각상피와 후각상피에서 발견되어 초기에 바이러스가 복제, 축적되는 온상이 되고 뇌 안으로 들어가 초기 신경증상을 일으킨다고 하였다.

이런 모순된 연구결과들은 그만큼 다양한 후각장애 증상의 특징과 발현시기, 즉 조기발증과 유일한 지표가 된다거나 경증기 및 중증기에 나타나는 여러 기전들과의 관련성을 보여주는 것이기도 하다. 특히 Brann의 보고는 확산에 의해 嗅部 후각신경과 후각구에 도달하여 후각기능을 손상시키는 경로를 추정하고 있는데, 이는 뒤에 논의할 치법과 관련하여 시사하는 바가 크다.

한편 미각장애기전에 대해서는 ACE2가 구강점막과 혀 상피세포에도 많이 발현되는 것을 보면 SARS-CoV-2가 직접 미뢰나 수용체를 손상하기도 하고, 미각을 구별하여 전도하는 신경경로의 손상(retronasal olfactory dysfunction)과도 관련된다는 가설을 제시한다. 그러면서 후미각장애가 동반되고 후각장애 없이 미각장애만 급성적으로 나타나는 경우도 있다는 보고들에 근거하여 미각장애가 후각장애보다 더 많을 것으로 예측하였지만, 실제 임상보고는 그렇지 않은 결과에 대해 저자는 의문을 제기한다.

COVID-19 감염 후 후미각장애 증상의 예후에 대해서는 보고마다 상이하지만, 회복률이 대체로 44~74% 범위에 있으며 이는 rhinovirus, influenza, respiratory syncytial virus나 다른 coronavirus의 감염후 후각장애 회복률보다 높은 편이다. 유럽에서는 평균 44%이고 그중 72.6%는 처음 8일 이내 회복되었다. 그렇지만 아직 진행중이기 때문에 COVID-19의 장기적인 후각개선을 평가하기는 아직 이르다.

5. 분석과 추론

2019년 12월부터 지금까지 세계 220여 국가로 번진 COVID-19의 팬데믹상황은 한의학적으로 <素問 刺法論>에서 말한 “三年大疫”의 病狀이며, 병명은 臨床相에 따라 초기 회복성에서는

濕疫, 광동성에서는 溫疫⁴⁶⁾, 기타 寒濕疫⁴⁷⁾, 寒疫, 濕毒疫⁵⁹⁾ 등으로 규정되었다. 이런 지역별 차이는 코로나바이러스가 계속해서 아형을 만들며 바뀌어 지리학적인 특성을 보이는데, 바이러스의 진화과정에서 상기도와 하기도 및 중증 호흡기감염을 일으키는 여러 병증 유형이 있었던 것, 비아시아지역에서의 유행양상, 특히 발생률과 사망률 및 후미각장애의 유병률이 한중일과 다른 현상과도 통한다.

8판을 거듭한 中醫診療指針에서 초기병인을 일관되게 濕과 濕毒으로 규정한 것은 전염력과 독성 및 치명력의 반비례 관계가 인정되고, 실제 임상적으로도 경증병태와 중증병태로 나뉘는 것을 볼 수 있는데, 이는 환자의 기저질환을 포함한 숙주요인 외에 코로나바이러스 아형의 다양성과도 관련된 것일 수 있다. 이중 통상적인 내용을 빼고 요약하면 공통적인 병인은 濕邪라고 할 수 있다. 吳又可는 湖北 인근의 河南, 河北省에서 발생한 溫疫의 병인을 일반적인 風寒暑濕이 아닌 異氣, 厲氣, 戾氣라 구별해야 한다고 했는데, 여러 다양한 病狀으로 발전하는 공통분모로서의 초기병인을 지칭하는 것이므로 모순되지는 않는다. 그렇다면 습사와 COVID-19의 발생률과 사망률 및 후미각장애 유병률 사이에는 어떤 인과관계가 있는가?

먼저 위에서 조사한 논문결과들을 정리하면, 첫째 COVID-19 발생률과 후각장애 비율은 영국, 이탈리아, 미국, 브라질 등의 서양국가가 동아시아의 한중일에 비해 모두 높다. 또 후미각 장애가 있는 경우에는 COVID-19 감염 가능성이 10배 이상 높다.³³⁾(각각의 OR 10.9, 11.9) 둘째, 후각의 손상원인이 다양하여 비염 등의 염증성 분비물 증가와 폐색 외에도 코로나-19바이러스에 의한 직접적인 후각상피수용체와 신경기구 손상으로 후각이 변조되며 뇌신경증상을 일으키기도 하고, 非神經細胞에서 후신경(vesicular passport) 혹은 뇌척수액을 통하여 대뇌로 가거나 확산에 의해 후구로 들어가 손상되기도 한다. 직접손상은 바이러스의 ACE2와 TMPRSS2 수용체의 발현촉진으로 일어난다. 셋째, COVID-19 후각손상의 발현양상은 i)조기 단독 ii)조기 단독 출현 후 일반 감기증상 iii)발열과 기침 등의 경증 호흡기증상 이후 iv)무증상으로 지난 뒤 후유증으로 v)경증기에는 미각장애 없이 후각장애만 나타나며, vi)COVID-19 양성환자의 갑작스런 후각장애는 음성인 환자보다 비특이성 염증비율이 많고 완전 회복률이 낮으며 경과 일수가 지연된다.

이상으로부터 추론 가능한 사항들을 정리하면 다음과 같다.

한중일 등의 동아시아 국가들은 대체로 비슷하게 대륙성 한냉 건조와 계절풍의 고온다습이 교체하는 몬순기후환경을 공유하여 체내 면역환경 유사성이 중증화하는 비율을 낮추는데 일정 부분 기여했을 것이다. 반대로 서양의 이탈리아나 브라질, 영국과 미국 등은 지중해성 기후 또는 서안 해양성기후에 속하거나 브라질은 특히 열대가 많아 환경조건이 달라서 이질적인 기후조건과 면역환경이 발병률과 치명률을 높였을 것이다. 따라서 지역별 기후풍토에 따른 병인과 체질의 차이에 따른 치법을 설계하여야 한다.

초기의 SARS-CoV-2는 濕邪樣 특성을 나타내며, 후미각장애는 다른 독감이나 감기보다 특히 심하여 濕과 同氣관계인 太陰肺系의 氣道(“肺氣通於鼻 肺和則鼻能知臭香矣”)와 脾臟의 口味感覺을 傷하기 쉬운(“脾氣通於口 脾和則口能知五穀矣”) 경향이 있다.

미각은 해부학적으로 舌面 미뢰에서 느끼는데, 이는 心神의 인식기능(“心氣通于舌 心和則舌能知五味矣”(이상 <靈樞 脈度>)에 속한다. 그러므로 이러한 神의 無形하고 淸虛出入하는 본성을 濕의 有形하고 停滯彌滿하는 성질이 손상한 것으로 볼 수 있다. 바이러스에 의한 비강의 ACE2 증가로 생기는 비점막 감염 후의 염증성 후각장애는 인과관계와 수반증상 및 치법이 분명한데 반하여, 早期 단독 징후로 나타나는 경우에는 辨證이 어렵다. 그런데 후각손상이 확산에 의한 뇌내 移入이라면 이는 氣의 손상에 속하며, 이는 “天氣가 肺에 통하고 肺氣가 和하면 鼻能知臭香”하는 기능 또는 心肺의 “宗氣가 鼻로 上出하여 냄새를 맡고” “心主臭”하는 氣化機能을 濕濁한 邪氣가 着滯하여 阻遏하였기 때문이다.

후미각장애가 유독 COVID-19에 많은 점 또한 濕濁과의 밀접성을 시사한다. 濕濁은 반드시 淸痰을 蒙蔽하니 頭面官竅과 心包를 막게 된다. 이런 기전을 Majid⁶⁰⁾는 세 단계로 정리한다. NeuroCOVID Stage 1은 바이러스가 口鼻의 상피세포를 손상하여 후미각장애를 일으키고, 2단계는 사이토카인폭풍(CS)이라 불리는 많은 염증이 폐와 혈관을 거쳐 전신에 고점도혈증과 혈병을 형성하면서 뇌동정맥과 뇌신경 및 말초 근신경을 손상(hemiplegia, aphasia, ataxia)하는데, 한의학에서 頭重神疲 眩暈苦冒 畏光複視 耳鳴 重·難聽 등이 생기는 淸痰蒙蔽證에 해당된다. 3단계는 CS가 혈뇌관문(BBB)을 통과하여 뇌부종과 발작, 섬망, 착란이 생기고 ACE2가 증가하여 고혈압성의 뇌출혈이 발생하는 心包蒙蔽단계이다. 또한 溫疫에서의 膜原病理나 열병후기에 후, 미각장애가 나타난다면 肺胃가 기능상 본래 相關되어 있어 내상이든 외감이든, 특히 소아에서 종종 습邪하는 생병리기전⁶¹⁾과 관련된 것으로 해석할 수 있다. 그렇지만 미각은 정상이고 발열은 없이 頭身痛, 乾咳, 鼻漏와 후각상실만 나타나는 예와 같이 涼燥證候로 나타나는 예도 있으므로 정확한 치법은 구체적인 임상상황에 따라야 한다.

따라서 후각장애의 치법은 병인인 濕, 熱, 毒 등과 전중후기 및 수반증상 유무 등의 다양한 발현양상에 따라 解表, 祛濕, 淸熱, 解毒, 升淸陽, 泄濁陰, 宣肺, 通竅, 芳香化濕, 理氣, 消痰, 活血, 祛瘀하고 重症·慢性化하거나 後遺性인 경우 痰飲濕濁, 瘀血과 氣陰虧損, 心脾氣血陰陽 등을 고려하는 다양한 방법을 동원해야 한다. 특히 무증상이나 初期輕症期 혹은 젊은이에게 발현되는 후각이상인데, 이는 사기 성질이 가볍고 병위가 最淺層이라는 의미이니, 습탁의 일시적 氣機蒙蔽를 發散通竅하기 위해 휘발성 약제료 향기요법을 적용할 수 있다. 동시에 바이러스의 역가가 높고 간 유리염이 숨어 있기도 하므로 진단결과에 따라 濕熱濁毒과 痰瘀를 解消해야 할 수도 있다.

이상의 理法方 분석에 따라 藥을 예시한다면, 발병시기와 濕濁과 증세의 경중에 따라 다르겠지만, 辛夷, 白芷, 蒼耳子, 魚腥草, 藿香, 蘇葉, 佩蘭, 蟬退, 半夏, 白朮, 陳皮, 升麻, 柴胡, 石菖蒲, 防己, 桃仁, 紅花, 丹蔘, 澤蘭 등을 용도에 따라 선택하여 主方에 가미할 수 있을 것이다.

결 론

이상에서 COVID-19에 나타나는 후미각손상 증후들의 병리적

배경과 기전을 조사하고 이를 바탕으로 한의학적 치료방법을 모색하여 다음과 같은 병리적 지견과 결론을 얻었다.

SARS-CoV-2에 의한 최초의 중국 우한폐렴은 濕邪, 濕毒 특성을 나타냈는데, 동아시아와 달리 서양 각국에서 후미각장애는 다른 독감이나 감기보다 특히 많고 치명률이 높았다. 이는 동아시아 문순기후권과 서양의 이탈리아나 브라질, 영국과 미국 등의 지중해성, 서안해양성, 열대기후가 환경조건이 달라서 면역학적 적응이 어려웠던 것으로 추정되며, 따라서 지역별 기후풍토에 따른 병인과 체질의 지리의학적 차이가 치법에 고려되어야 한다. 후미각손상기전에는 전조성, 염증성, 비염증성, 후유성 등이 혼재하므로 각각의 시기와 병리에 맞게 치법이 설계되어야 한다. 염증성 병리과정은 濕邪가 淸痰을 蒙蔽하여 비강-호흡-嗅覺上皮로부터 BBB를 지나 뇌내중추구조에 이르기까지 감각기능과 뇌혈관신경 및 의식기능에 일련의 장애를 일으키는데, 이것은 濕熱痰濁의 上蒙淸竅·心包證에 해당한다. 한의학적으로 해석하면 후각과 미각 동시 손상의 병리기전은 바이러스가 濕과 同氣관계인 太陰肺系의 鼻竅와 脾系의 口竅에 合着하고 心肺宗氣의 上熏을 차단하여 口鼻舌의 淸痰感覺 및 淸虛한 心腦의 인식기능이 손상되기에 이른 것이다.

후미각장애의 치법은 병인인 濕, 熱, 毒 등과 시기 및 수반증상 등에 따라 解表, 祛濕, 淸熱, 解毒, 升淸, 泄濁, 宣肺, 通竅, 芳香化濕, 理氣, 消痰, 活血, 祛瘀하고 重慢性化하거나 후유성이면 痰飲濕濁, 瘀血과 氣陰虧損, 心脾氣血陰陽을 고려하여야 한다. 무증상이나 初期輕症의 후각이상이면 습탁의 일시적 기기공폐를 發散하는 국소향기요법을 적용하되, 병행하여 濕熱濁毒이나 痰瘀를 淸解할 수도 있다. 따라서 향후 한의임상에서 疫病을 다루게 된다면 후미각장애의 치료에 이상의 병리와 방제원칙을 적용할 수 있을 것이다.

감사의 글

이 논문은 2020학년도 동의대학교 교내연구비에 의해 연구되었음.

References

- Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China, Int J Infect Dis, 91 (2020), p. 264-6.
- WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> Access at 2020/8/10
- Chauhan S. Comprehensive review of coronavirus disease 2019 (COVID-19), Biomedical Journal, <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.05.023>

4. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-52. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200312-sitrep-52-COVID-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0_4 Access at 2020/8/10
5. KCDC homepage, COVID-19 information, <http://ncov.mohw.go.kr/baroView.do?brdId=4&brdGubun=41> Access at 2020/8/10
6. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine, Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia(Trial Version 7), March 3, 2020, <https://www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/1.Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf> Access at 2020/8/10
7. Homepage of Ministry of Health, Labour and Welfare <https://www.mhlw.go.jp/content/000628620.pdf> 2020/8/10
8. Kim Y. (Exclusive) Daegu 15% of 3191 confirmed patients lost their sense of smell or taste. Article in Korean. J JoongAng Daily. <https://news.joins.com/article/23738003?click=joongang-mhome-group6>. Published March24, 2020. Accessed Aug 10, 2020.
9. Zhu KZ. Preliminary study of China's climate change in the last 5,000 years, *Archaeological Journal* 1972(1):168-88.
10. Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 (Trial Version 7) Traditional Chinese medicine (TCM) treatment, DOI: 10.4103/2311-8571.281609, 2020. 3. 30.
11. General Office of the National Hygiene and Health Commission, Office of the State Administration of Traditional Chinese Medicine, New Corona Virus Pneumonia (Trial 8th Edition), 2020. 8. 18. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202008/0a7bdf12bd4b46e5bd28ca7f9a7f5e5a.shtm>
12. Zhang R. Three cases of COVID-19 pneumonia imported from outside Tianjin, *CHIN ARCH OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG*, 2020;27(6):305-6.
13. Council of Respiratory Internal medicine of Korean Medicine College, Korean Medicine Guidelines on Coronavirus Disease-19, 2020. 2. 25.
14. Council of Respiratory Internal medicine of Korean Medicine College, Korean Medicine Guidelines on Coronavirus Disease-19, Ver. 2.1, 2020. 3. 5.
15. Lee YH, Min PK, Lee SG, Kim SW. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients, *J Korean Med Sci*. 2020 May 11;35(18):e174.
16. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1. Epub 2020 Apr 6.
17. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 26 : doi: 10.1093/cid/ciaa330
18. Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, Verillaud B, Herman P, Houdart E, et al. Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 April 8 146(7):674-5. doi:10.1001/jamaoto.2020.0832
19. Jang YE, Son HJ, Lee SJ, Lee EJ, Kim TH, Park SY. Olfactory and taste disorder: The first and only sign in a patient with SARS-CoV-2 pneumonia, *Infection Control & Hospital Epidemiology* (2020), 41:1103-25, doi:10.1017/ice.2020.151
20. News on Medicine, health, Nursing & explanation, Admission of 3 Hanshin baseball players, *Yomiuri Shimbun*, 2020. 3. 27. <https://yomidr.yomiuri.co.jp/article/20200327-OYTEW480536/>
21. Tadano T. Regarding the outbreak of new coronavirus infections (COVID-19) patients, Infectious Diseases Countermeasures Team of the Office for Disease and Infectious Diseases, 2020. 4. 5. <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000619101.pdf>
22. National Institute of Infectious Diseases, Guideline to New Coronavirus Infectious Diseases COVID-19 Medical Treatment 2.1 Edition, Ministry of Health, Labour and Welfare, 2020. 6. 16. <https://www.mhlw.go.jp/content/000641267.pdf>
23. Nakagawara K, Masaki K, Uwamino Y, Kabata H, Uchida S, Uno S, et al. Acute Onset Olfactory/Taste Disorders are Associated with a High Viral Burden in Mild or Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections, *Int J Infect Dis*. 2020 Jul 26:S1201-9712(20)30578-6. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.034
24. Lechner M, Counsell N, Liu J, Eynon-Lewis N, Paun S, Lund V, et al. Anosmia and hyposmia in health-care workers with undiagnosed SARS-CoV-2 infection, (Correspondence) *The Lancet Microbe* Vol. 1 August 2020. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30096-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30096-3).
25. Anosmia and Ageusia as Predictive Signs of COVID-19 in Healthcare Workers in Italy: A Prospective Case-Control Study, G Torre, A Massetti, G Antonelli, C Fimiani, M Fantini, M Marte et al, *J. Clin. Med*. 2020, 9,

- 2870: doi:10.3390/jcm9092870
26. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>. [ciaa330, Mar 26. [Epub ahead of print]]
 27. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope* 2020. <https://doi.org/10.1002/lary.28692>. [April 1. [Epub ahead of print]]
 28. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>. [April 6. [Epub ahead of print]]
 29. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1,420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 [published online ahead of print April 30, 2020]. *J Intern Med*. doi:10.1111/joim.13089
 30. Kosugia E, Lavinsky J, Romano F, Fornazieria M, Luz-Matsumoto G, Lessaa M, Piltchera O, Sant'Annab G. Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in COVID-19. *Braz. j. otorhinolaryngol.* 86(4) 2020, Epub Aug 28, 2020. <http://dx.doi.org/10>
 31. Valéria Barcelos Daher, Daniela Silva Soares Oliveira, Mauro Freitas Daher Júnior, Edson Júnior de Melo Fernandes, João Victor Bomtempo de Castro, Marcela Ibanhes Moya, Valeriana de Castro Guimarães, Anosmia: A marker of infection by the new coronavirus, *Respiratory Medicine Case Reports* 31, 2020.
 32. Sofia Mermelstein. Acute anosmia from COVID-19 infection, *Pract Neurol.* 2020 May: doi: 10.1136/practneurol-2020-002583
 33. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19 [published online ahead of print April 24, 2020]. *Int Forum Allergy Rhinol.* <https://doi.org/10.1002/alr.22592>
 34. Agyeman A, MclinPharm K, Landersdorfer C, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis, *Mayo Clin Proc.* August 2020;95(8):1621-1631. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.030>
 35. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/homeNuovoCoronavirus.jsp>
 36. <http://opendatadpc.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/b0c68bce2cce478eaac82fe38d4138b1>
 37. Public Health England, Weekly national Influenza and COVID19 surveillance report, Week 42 report, 15 October 2020. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/927142/Weekly_Flu_and_COVID-19_report_w42.pdf
 38. Johns Hopkins University, COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (access at 20201017)
 39. <https://www.worldometers.info/world-population/population-by-country/>(Rounding off from a million digits, 2020)
 40. Braunwald F, Kasper H, Longo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 15/e-Vol 1, McGraw-Hill, 2003. Korean Translation by Korean Association of Internal Medicine, MIP, 2003. p. 1150-1.
 41. van der Hoek L. Human coronaviruses: what do they cause? *Antivir Ther (Lond)*. 2007;12:651-8.
 42. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM, Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367:1814-20.
 43. Benoit G, Julien P, Loubna el M, Caroline S, Nicolas E, Xavier L, et al. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission, *Lancet* 2013;381:2265-72.
 44. <https://www.bbc.com/zhongwen/simp/chinese-news-51382117> access at 2020. 10. 25.
 45. Liu Q. director of the Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital, returned from Wuhan to talk about the new type of coronavirus pneumonia. *Xinhua net: Health Report* 2020-01-25. http://www.xinhuanet.com/health/2020-01/25/c_1125502180.htm
 46. Ye YD. Is there a cure for Wuhan Chinese pneumonia? Guangdong approves treatment of pneumonia 1 hao for milder patients, *Journal For a Better Life* 2020/02/09. <https://www.commonhealth.com.tw/article/article.action?nid=80910>
 47. Chen J, Zhou W, Chen H, Zhu W, et al. Practice and understanding of traditional Chinese medicine in real world treatment of novel coronavirus pneumonia: Reflection on diagnosis and treatment in a primary designated hospital, *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 24(4):DOI:10.7619/jcmp.202004000, 2/16 accepted.
 48. XIANG Q, MO Z, SONG E. Traditional Chinese Medicine

- Theory and Clinical Study on Novel Coronavirus Pneumonia(NCP)Infection, *Herald of Medicine*, 2020;39(3):323-6, doi: 10.3870/j.issn.1004-0781.2020.03.012
49. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, Bretherick A, et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19, Preprint from medRxiv, 25 Sep 2020. DOI: 10.1101/2020.09.24.20200048
 50. Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G, Buszewicz G, Ciesielka M, Sitarz E, et al. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge, *J. Clin. Med.* 2020, 9, 1753: doi:10.3390/jcm9061753
 51. Kanjanaumporn J, Aejumaturapat S, Snidvongs K, Seresirikachorn K, Chusakul S. Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: A review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options, *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020;38:69-77 DOI 10.12932/AP-030520-0826
 52. Christopher HH, Richard LD. *The Neurology of Olfaction*, Cambridge University Press, Cambridge, 2009:22-3. https://books.google.co.kr/books?id=aoE9-GKuhnIC&prints ec=copyright&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
 53. Hwang CS. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of A case. *Acta Neurol Taiwan.* 2006;15(1):26-8.
 54. Beltran-Corbellini A, Chico-Garcia JL, Martinez-Poles J, Rodriguez-Jorge F, Natera-Villalba E, Gomez-Corral J, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicenter PCR-based case-control study. *Eur J Neurol.* 2020; Apr 22. doi:10.1111/ene.14273. [Epub ahead of print]
 55. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope.* 2020; Apr 1. doi: 10.1002/lary.28692. [Epub ahead of print]
 56. Yixuan J, Kenichi O, Caitlin E, David M Takanori A, et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell.* 2020;182(2): 429-46 e14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250779/>
 57. Brann D, Tsukahara T, Weinreb C, Logan DW, Datta SR. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science Advances* 31 Jul 2020: 6(31), eabc5801. DOI: 10.1126/sciadv.abc5801
 58. Rafal B, Katarzyna B. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection, *ACS Chem Neurosci.* 2020 Apr 13. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00172
 59. XIANG Q, MO Z, SONG E. Traditional Chinese Medicine Theory and Clinical Study on Novel Coronavirus Pneumonia(NCP)Infection, *Herald of Medicine*, 2020;39(3):323-6. doi: 10.3870/j.issn.1004-0781.2020.03.012
 60. Majid F, Alic M, Somayehd M, Cyrus R. Neurobiology of COVID-19, *Journal of Alzheimer's Disease* 2020;76(1):3-19. DOI: 10.3233/JAD-200581
 61. Duan YP, Zhou J, Gao LY. Exploratory analysis of lung-gastric correlation, *Shanxizhongyi* 2003;12: 1104-6, DOI : 10.3969/j.issn.1000-7369.2003.12.034