

Special Article



만성 코로나19 증후군(Long COVID) 임상진료지침 권고안

서준원 ID¹, 김성은 ID², 김윤정 ID³, 김은정 ID⁴, 김탁 ID⁵, 김태화 ID⁶, 이소희 ID⁷, 이은정 ID⁸,
이재갑 ID⁹, 서유빈 ID⁹, 정영훈 ID¹⁰, 정영희 ID¹¹, 최유정 ID¹², 송준영 ID¹²

¹조선대학교 의과대학 내과학교실 감염내과

²전남대학교 의과대학 내과학교실 감염내과

³경북대학교 의과대학 내과학교실 감염내과

⁴국회입법조사처 보건복지 여성팀

⁵순천향대학교 부천병원 감염내과

⁶양산부산대학교병원 호흡기내과

⁷국립중앙의료원 정신건강의학과

⁸순천향대학교 서울병원 감염내과

⁹한림대학교 강남성심병원 감염내과

¹⁰중앙대학교 광명병원 의과대학 내과학교실 순환기내과

¹¹한양대학교 의과대학, 명지병원, 신경과

¹²고려대학교 의과대학 내과학교실 감염내과

Open Access

ABSTRACT

코로나바이러스감염증-19(이하 코로나19) 환자들 중 코로나19와 연관된 증상과 징후가 3개월 이상 지속되는 현상, 소위 '만성 코로나19 증후군' 사례가 전세계적으로 보고되고 있으며 심각한 공중보건학적 문제를 야기하고 있다. 만성 코로나19 증후군은 매우 다양한 형태로 나타날 수 있어서 다양한 분야의 전문가들에 의한 적절한 평가와 관리가 필요한 질환이다. 그러나 아직까지도 명확한 임상적 정의나 병태생리기전, 진단법, 치료법 등이 확립되지 않았기 때문에, 현재까지 보고된 과학적인 근거를 기반으로 최선의 표준 진료지침을 마련하는 것이 필요하다. 코로나19 팬데믹 이후부터 2023년 6월까지 수집된 최신 연구 자료의 분석과 전문가 의견의 합의 과정을 거쳐서 만성 코로나19 증후군의 진단과 치료에 대한 진료지침을 개발하였다. 본 지침은 만성 코로나19 증후군 환자에 대한 총 32가지 주요 질문을 기반으로 임상현장에서 활용할 수 있는 진단과 치료에 대한 권고안을 제공한다. 만성 코로나19 증후군 환자에 대한 평가는 병력청취, 신체검진, 혈액검사, 영상검사 및 기능검사를 포함해 종합적으로 시행되어야 하며, 만성 코로나19 증후군 발생의 위험을 낮추기 위해서 백신접종과 급성기 항바이러스제 치료가 권고된다. 본 지침은 만성 코로나19 증후군의 진단과 치료에 대한 새로운 지식이 확보되어서 업데이트 할 합리적인 필요성이 있을 때 개정될 예정이다.

Keywords: 중심단어만성코로나19 증후군; 제2형 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스; 코로나19 후 상태; 지속된 증상; 처치

<요약>

1) 만성 코로나19증후군의 진단기준은 무엇인가?

권고안

- 코로나19진단 이후 3개월 이상 지속되며, 다른 대체진단으로 설명이 불가능한 증상 및 징후가 보이는 경우를 만성 코로나19 증후군으로 정의한다(G, I).

Published online: Mar 13, 2024

Corresponding Author:

Joon Young Song, MD, PhD
Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,
Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine,
Gurodong-ro 148, Guro-gu, Seoul 08308, Korea.
Tel: +82-2-2626-3052, Fax: +82-2-2626-1105
Email: infection@korea.ac.kr

Copyright © 2024 by The Korean Society of Infectious Diseases, Korean Society for Antimicrobial Therapy, and The Korean Society for AIDS

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2) 호흡곤란을 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자가 호흡곤란을 호소한다면 심폐질환 발생 여부를 평가하기 위해서 심장, 폐 관련 검사를 고려한다(B, IIa).

3) 가슴통증을 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가방법은 무엇인가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자가 가슴통증을 호소한다면 관련 질환을 배제하기 위하여 심혈관계, 호흡기계, 근골격계, 소화기계에 대한 평가를 우선적으로 시행할 것을 고려한다(G, IIa).

4) 기침을 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 기침을 호소하는 만성 코로나19증후군 환자에 대해서는 만성 기침에 준하여 평가를 고려한다(B, IIa).
- 단순 흉부 X선, 폐기능 검사를 초기 검사로 시행하는 것을 권고한다(G, I).

5) 피로를 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 병력청취, 신체검진, 혈액검사, 근전도 검사, 근골격계 영상검사, 6분 보행검사 등을 통해 피로를 설명할 수 있는 다른 기질적 원인을 배제하고, 피로 증상 정도의 평가를 위해 피로 척도 평가도구의 적용을 고려한다(G, IIa).

6) 관절통 및 근육통을 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자가 관절통, 근육통 증상을 호소한다면 관련 증상과 관련한 기질적 원인을 감별진단하기 위해 혈액검사, 영상검사 등의 시행을 고려할 수 있다(D, IIb).

7) 두통을 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자가 두통을 호소한다면 신경학적 진찰을 통한 평가를 권고한다(G, I).
- 이차성 두통의 감별이 필요한 경우, 뇌 영상의학검사를 고려해야 하며, 전문적 평가와 치료를 위해 신경과 전문의에게 의뢰하는 것을 권고한다(G, I).

8) 인지 장애 또는 뇌안개(brain fog, 집중력/주의력 장애) 증상을 호소하는 만성 코로나19증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 인지장애 또는 뇌안개 (brain fog, 집중력/주의력 장애)에 대해 자세한 병력청취, 신경학적 진찰, 신경심리검사를 시행할 수 있으며, 이를 유발할 수 내분비질환, 자가면역질환, 감염질환, 정신과적 질환, 수면장애, 약물 부작용 등에 대한 감별을 권고한다(G, I).
- 뇌 병변이 의심되거나, 국소적인 신경학적 이상이 발견된 경우 뇌영상 검사를 권고한다(G, I).
- 집중력/주의력 평가와 교정에 전문 지식을 가진 관련 전문가에게 진료 의뢰를 고려한다(G, IIa).

9) 불안 또는 우울을 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 중증의 정신과적 증상이나 자해 또는 자살의 위험이 있는 경우, 즉시 정신건강의학과 진료 의뢰를 권고한다(G, I).
- 불안 또는 우울의 요인이 되는 정신의학적 질환의 배제를 목적으로 정신건강의학과 진료 의뢰를 권고한다(G, I).

10) 수면장애를 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 수면 양상을 검토하고, 수면을 방해하는 요인과 수면 무호흡증, 하지불안증후군, 통증, 불안 등에 대한 평가를 권고한다(G, I).
- 수면장애의 감별진단을 위해서 수면의학 전문의에게 진료 의뢰를 고려한다(G, IIa).

11) 삼킴장애를 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자가 삼킴장애를 호소한다면 video-fluoroscopic swallowing study (VFSS) 또는 fiberoptic endoscopic examination of swallowing(FEES) 등의 진단적 검사 시행을 고려한다(G, IIa).

12) 후각 또는 미각 장애를 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자가 후각 및 미각 장애를 호소하는 경우에 다른 기질적인 원인을 배제할 것을 권고한다(G, I).

13) 운동 후 불쾌감/운동 후 증상 악화(Post exercise malaise, PEM/Post exertional symptom exacerbation, PESE)를 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자가 운동 후 불쾌감/운동 후 증상 악화를 호소하면 설문 조사를 통해서 운동장애 여부를 평가하고, 확진 검사로 심폐운동 검사를 고려할 수 있다(G, IIb).

14) 자세 기립성 빈맥증후군(Postural tachycardia syndrome, POTS)를 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자가 자세 변화에 동반된 빈맥 소견을 호소하는 경우 능동 기립 검사(NASA Lean Test) 또는 기립 경사도 검사(head-up tilt test)를 고려할 수 있다(G, IIb).

15) 만성 코로나19 증후군 환자의 호흡곤란 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자가 호소하는 호흡곤란 증상의 조절을 위해서 기존에 사용했던 약물(예, 흡입기 등)의 용량이나 횟수를 조절하거나, 새롭게 진단된 질환에 대한 특이적인 치료를 고려할 수 있다(C, IIb).

16) 만성 코로나19 증후군 환자의 기침 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자의 기침 증상에 대하여 경험적으로 항히스타민제, 비강 내 코르티코스테로이드 사용을 고려할 수 있다(G, IIb).

17) 만성 코로나19 증후군 환자의 피로 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자의 피로 증상에 대하여 기질적 원인에 대한 교정치료가 필요하고, 특정한 기질적 원인이 없다면 재활치료를 고려할 수 있다(G, IIb).

18) 만성 코로나19 증후군 환자의 관절통 또는 근육통 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자의 관절통, 근육통 치료를 위해서 관련 전문가에게 진료 의뢰를 고려할 수 있다(D, IIb).

19) 만성 코로나19 증후군 환자의 두통 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 이차성 두통이 배제된 후에는 원발성 두통에 준하여 대증 치료를 하며, 특히 편두통 양상으로 지속되어 일상생활에 지장을 초래할 경우 편두통 예방치료를 고려한다(G, IIa).

20) 만성 코로나19 증후군 환자의 인지장애 또는 뇌안개 (brain fog, 집중력/주의력 저하) 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 인지선별검사에서 객관적인 인지장애 증상이 있는 것으로 확인된 환자의 경우 추가적인 평가 및 치료를 위해 전문가 진료 의뢰를 권고한다(G, I).
- 인지장애 또는 뇌안개(brain fog, 집중력/주의력 저하)증상을 유발할만한 원인(약물 부작용, 신경계 질환, 내분비 질환, 자가면역 혹은 감염 질환, 기분장애, 수면장애)이 의심되면, 관련 전문가에게 진료 의뢰를 고려한다(G, IIa).

21) 만성 코로나19 증후군 환자의 불안 또는 우울 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 중증의 정신증상이나 자해 또는 자살의 위험이 있는 경우, 즉시 정신건강의학과 진료를 권고한다(G, I).
- 불안 또는 우울을 설명할 수 있는 정신의학적 질환 배제를 목적으로 정신건강의학과 진료 의뢰를 권고한다(G, I).
- 만성 코로나19 증후군 환자의 우울 증상이 있을 때 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 처방을 고려할 수 있다(C, IIb).

22) 만성 코로나19 증후군 환자의 수면장애 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 수면장애가 있으면 수면을 방해하는 요인(습관, 물질, 환경 등)을 제거하고 유발 질환 (수면무호흡, 하지불안증후군, 통증, 불안 등)을 파악하여 해결할 것을 권고한다(G, I).
- 수면의학 전문의에게 진료 의뢰를 고려한다(G, IIa).
- 인지행동요법, 약물요법, 수면일지를 사용한 치료를 고려한다(G, IIa).

23) 만성 코로나19 증후군 환자의 삼킴장애 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 만성 코로나 19 증후군과 관련한 삼킴장애를 치료하기 위해 삼킴재활운동, 신경근육 자극치료, 영양상태 개선을 고려한다(G, IIa).

24) 만성 코로나19 증후군 환자의 후각 및 미각 장애 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자에서 후각 장애 개선을 위해 후각 훈련을 권고한다(A, I).
- 만성 코로나19 증후군 환자에서 후각 장애 개선을 위해 국소 코르티코스테로이드(corticosteroids) 비강 스프레이를 고려할 수 있다 (A, IIb).

25) 만성 코로나19 증후군 환자의 운동 후 불쾌감/운동 후 증상 악화(post exercise malaise, PEM/post exertional symptom exacerbation, PESE) 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자에서 운동 후 불쾌감이 있는 경우, 적절한 활동과 휴식의 반복을 교육하는 것이 도움이 될 수 있다(G, IIb).

26) 만성 코로나19 증후군 환자의 자세 기립성 빈맥증후군(Postural tachycardia syndrome, POTS) 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 자세 기립성 빈맥증후군(Postural tachycardia syndrome, POTS)를 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자는 혈역학적 상태에 따라 비약물적 치료와 약물 치료를 고려할 수 있다(G, IIb).

27) 만성 코로나19 증후군 환자에게 예방 목적의 항응고제를 투여해야 하는가?

권고안

- 혈전 예방 목적으로 항응고제나 항혈소판제를 사용하는 것은 권고하지 않는다(C, III).
- 단, 혈전이 진단된 경우 관련 지침에 따라 항응고제나 항혈소판제의 치료를 권고한다(A, I).

28) 만성 코로나19 증후군 환자에게 전신 스테로이드(systemic steroid) 투여가 도움이 되는가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군에서 스테로이드가 필요한 다른 질환을 가지고 있지 않은 경우에는 전신 스테로이드 사용을 권고하지 않는다 (D, III).

29) 만성 코로나19 증후군 환자에게 항섬유화제(Anti-fibrotic drug)의 투여가 필요한가?

권고안

- 만성 코로나19증후군 환자에서 폐섬유화가 의심되는 경우, 폐섬유화 정도를 평가하기 위한 흉부 컴퓨터단층촬영을 권고한다(A, I).
- 폐섬유화 정도를 확인하지 않고 항섬유화제를 사용하는 것을 권고하지 않는다(G, III).

30) 만성 코로나19 증후군 환자에게 호흡기 재활 치료가 필요한가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자에서 기저 폐질환, 중환자실 치료 유무, 동반 질환(신경, 근육 관련 질환) 등을 고려해서 호흡 재활 치료를 권고한다(A, I).

31) 코로나19에 대한 치료 목적의 항바이러스제 투여는 만성 코로나19 증후군 발생 위험을 낮출 수 있는가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군의 예방을 위하여 SARS-CoV-2 바이러스감염 초기에 항바이러스제 치료를 권고한다(A, I).

32) 코로나19 예방을 위한 백신접종은 만성 코로나19 증후군의 발생 위험을 낮출 수 있는가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군을 예방하기 위해 코로나19 백신 접종을 권고한다(A, I).

1. 지침의 배경 및 목적

2024년 2월까지 7억명 이상이 코로나바이러스 감염증-19 (Coronavirus disease 2019, COVID-19, 이하 코로나19)로 확진되었고, 만성 코로나19 증후군(Long COVID)은 이들 중에 급성기 SARS-CoV-2 바이러스감염(acute SARS-CoV-2 infection) 이후에도 수개월 이상 일련의 증상들을 지속적으로 호소하는 경우를 의미한다. 코로나19가 진단된 대다수의 환자들은 가벼운 증상을 경험하고 몇 주 내에 회복되지만, 일부는 초기 감염 후에도 오랫동안 다양한 건강 문제를 계속 호소한다. 이러한 증상들은 다양하고, 여러 장기 시스템에 영향을 미칠 수 있다. 하지만, 이러한 코로나19 이후 장기간 지속되는 증상의 발생 기전은 아직 완전히 밝혀지지 않았고, 진단기준에 있어 여러 학회 및 기관의 일치된 의견은 없는 상태이다. 또한, 다양한 증상들에 대해 어떤 검사를 시행하고 어떤 치료를 시행하는 것이 적절한지에 대한 의학적 근거가 부족한 실정으로, 결국 개별 임상가의 경험적 판단에 의한 진료가 이루어지고 있는 현실이다. 이에 대한감염학회는 관련 분야 전문가의 의학적 판단과 최신 근거에 기초한 진료지침이 필요하다고 판단하여 2022년 9월 21일 '만성 코로나19 증후군 진료지침 예비 권고안'을 발표하였다. 하지만 진료지침 예비권고안 작성 당시 만성 코로나19 증후군에 대한 의학적 연구가 매우 부족하여 진단과 치료에 대한 체계적 문헌 고찰이 어려웠으며, 이로 인하여 당시 지침은 전통적인 근거중심지침이 아니라, 당시까지 발표되었던 근거와 전문가들의 판단에 바탕을 둔 실용적 진료지침(practical rapid guideline)

이었다. 그리하여, 진료지침 예비권고안을 발표한지 1년이 넘은 현재 시점에서, 추가된 여러 연구결과들을 종합하여 체계적 문헌고찰을 통한 근거중심의 진료지침(evidence based guideline) 개발이 필요하다고 판단하여 만성 코로나19 증후군 진료지침을 개정하였다.

본 권고안은 만성 코로나19 증후군 환자에서 진단 및 치료에 대한 기본적인 원칙에 대하여 제시하고 있으며, 본 진료 지침은 임상 의사와 만성 코로나19 증후군 환자가 특정 임상 상황에 적합한 의료에 대한 결정을 내리는 데 도움을 주기 위해 체계적으로 개발되었다. 따라서, 본 지침은 만성 코로나19 증후군 환자를 진료하는 임상의사에게 참고 자료로 제공되고, 임상의사들은 각 환자의 여러 상황을 고려하여 본 지침을 그들의 최종적인 판단에 대한 적정성 평가를 위한 기준으로 활용할 수 있다. 또한, 본 진료 지침은 개인적인 진료 및 교육 목적으로 활용될 수 있지만, 상업적 목적이나 진료 심사 목적 등으로 사용될 수 없다. 진료 및 교육 이외의 목적으로 사용하고자 하는 경우에는 제정위원회에 서면 요구서를 제출하여 서면 동의를 얻어야 한다.

2. 방법

(1) 지침개발위원회 구성

2023년 2월 질병관리청 코로나19 후유증 조사연구 사업의 일환으로, 대한감염학회 만성 코로나19 증후군 진료지침

운영위원회를 구성하였고, 이를 통해 진료지침 실무위원회를 구성하였다. 위원회는 감염내과, 호흡기내과, 순환기내과, 신경과 및 정신건강의학과 전문가 13명으로 구성되었다.

(2) 지침 개발 과정

현재 주요 국가별 및 기구별로 만성 코로나19 증후군과 관련하여 많은 진료지침이 발표되고 있는데 본 연구에서는 주요국 만성 코로나19 증후군 관련 가이드라인 수용개작을 기본으로 하였고, 시점 차이로 발생한 최신 연구가 있는 경우 그 결과를 근거로 포함하였다.

1) 검색원

포괄적 문헌검색의 검색원으로 PubMed, EMBASE, Cochrane CDSR, KMBASE를 이용하여 검색하였고, 추가적으로 수기검색을 활용하여 누락된 연구를 보완하여 추가하였다. Preprint DB(MedRxiv 등)의 경우, 검색원에서 제외하였다.

2) 검색 전략

질문과 만성 코로나19 증후군 증상에 따라 실무위원회들의 검색어 제언을 반영하여 PubMed를 기본으로 작성하였다. 선행 검색결과를 공유하여 추가적인 수정의견을 반영하여 재검색 하였고, 최종적으로 검색전략이 확정되면 전체 검색원에서 검색하였다. 검색어는 만성 코로나19 증후군과 관련된 용어, 즉 '만성 코로나19 증후군', 'post covid', 'after covid'를 각 증상과 연계하여 검색이 진행되었다. 검색기간은 2020.1~2023.6로 정하여 검색을 완료하였다.

PubMed

```
#1: COVID-19 OR "COVID 19" [MeSH Terms] OR
    COVID-2019 OR SARS-CoV-2 OR 2019-nCoV OR
    2019-SARS-CoV-2: 30,437 studies
#2: survivor* OR recover* OR persistent OR follow up OR
    discharge* OR sequela* OR long COVID: 345,847 studies
#3: ("long term" AND follow up) OR 1 year OR one year
    OR 12 months OR twelve months OR after OR post:
    208,575 studies
#4: ((long COVID) OR (post covid)) OR (after covid)) AND
    ("antiviral"[All Fields]): 797 studies
#5: #1 AND #2 AND #3 AND #4
Filters: Abstract, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase
IV, Guideline, Meta-Analysis, Observational Study,
Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review,
Humans, English, from 2020 to 2023: 996 studies
```

3) 문헌 선택 기준

각 임상질문별로 PICO와 연구설계를 기준으로 포함기준과 배제기준을 마련하였다. 이는 실무위원회 내의 논의를 통해 마련하였다. 그 결과, 선택기준은 ①만성 코로나19 증후군의 임상적 특성을 호소하는 환자수가 연구결과에 포함된 임상연구 논문, ② 방법론에 대한 MeSH이나 핵심어가 제시된 연구, ③영어로 작성된

논문으로 정하였고, 배제기준으로는 ①사례보고, ②통계처리 결과표가 없는 연구, ③회색문헌(컨퍼런스 발표자료, 학위논문, 가설 제시 논문 등)으로 정하였다.

4) 선택한 문헌의 비뚤림 위험 평가

최종 선택된 근거의 질평가는 연구디자인에 따라 맞는 도구를 선택하여 진행하였다. 이때 문현당 2명 이상의 연구자가 독립적으로 평가하였고 의견이 불일치할 경우 전문가의 자문에 근거하여 정하도록 하였다.

● 가이드라인의 질평가 도구: Appraisal of Guidelines

Research and Evaluation II (AGREE2) (보충 자료 참고)

AGREE II 도구는 국제적으로 가장 널리 활용되고 있는 임상진료지침 평가도구인데, 6개 영역별로 점수를 산출한다. 이들 6개 영역은 범위와 목적, 이해당사자의 참여, 개발의 엄격성, 표현의 명확성, 적용성, 편집의 독립성인데, 이 점수는 서로 독립적이며 단일 질지표점수로 통합해서는 안 된다. 최소 2명 이상의 평가자가 참여하여 각 항목을 7점척도로 평가하게 되어있다.

● 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구의 질평가 도구: SIGN

SIGN의 점검목록은 연구질문, 순서생성, 배정은폐, 이중눈가림법, 기저상태 동질성, 실행비뚤림, 결과보고, 탈락, 기관 각 동질성 등의 10가지 질문을 하여 개별 무작위배정 비교 임상시험의 질을 평가하도록 한다.

● 무작위배정 비교임상시험(RCT)의 질평가 도구: JBI

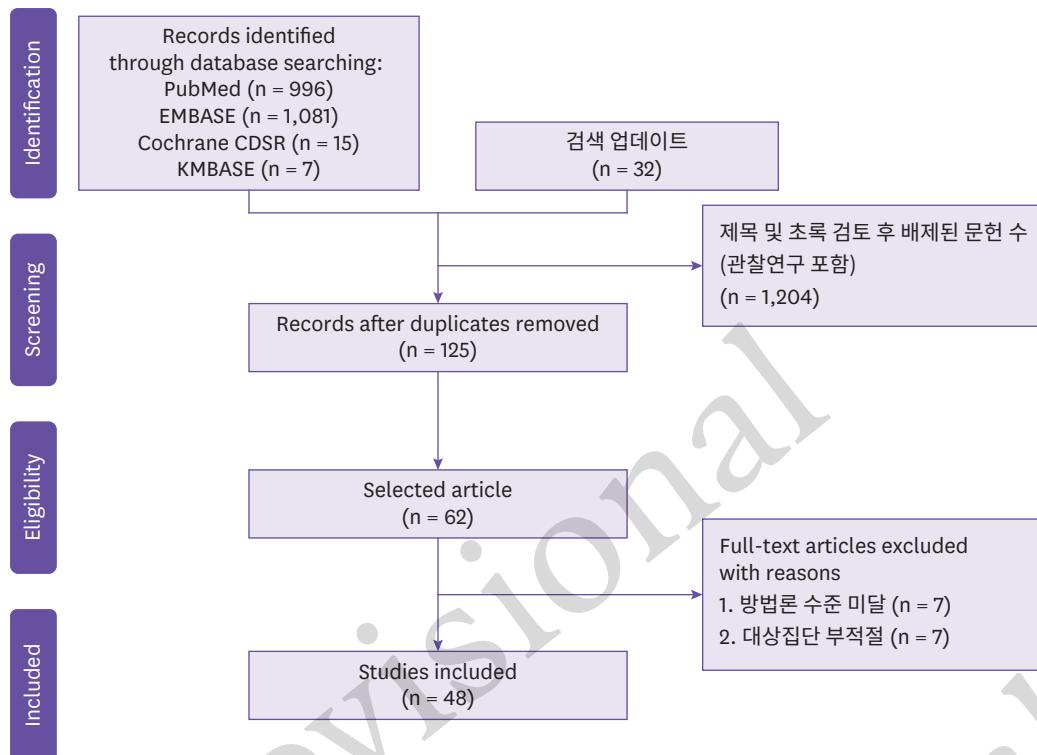
Joanna Briggs Institute (JBI) 체크리스트(Checklist for Analytical Cross Sectional Studies)는 대상자 선정기준, 대상자 선정기준에 대한 기술, 질병 위험에 대한 노출 여부, 질병의 진단, 혼동변수의 통제, 결과변수 측정, 통계분석 방법의 적절성 등 8개의 항목으로 구성되어 있다. 각 항목에 대하여 '예'를 1점, '불명확함', '아니오', '해당 없음'을 0점으로 평가하였다.

5) 근거수준과 권고등급

권고초안 도출의 근거자료로 사용된 문헌(혹은 지침)은 다음의 기준을 적용하여 진료지침개발그룹에서 근거수준 등급을 네 가지로 분류하여 제시하였다(표 1).

표 1. 근거 수준

근거수준	정의
A	권고도출의 근거가 명백한 경우 1개 이상의 무작위임상연구(RCT) 혹은 메타분석 혹은 체계적 문헌고찰 연구가 있음
B	권고도출의 근거가 신뢰할 만한 경우 1개 이상의 잘 수행된 환자-대조군 연구 혹은 코호트연구와 같은 비무작위임상연구가 있음
C	권고도출의 근거가 있으나 신뢰할 수 없는 경우 관찰연구, 증례보고와 같은 낮은 수준의 관련 근거만 있는 경우
D	권고도출의 근거가 임상경험과 전문성을 기반으로 한 전문가의 견인 경우
G	권고도출의 근거가 양질의 임상진료지침인 경우

[지침의 질평가 대상인 진료지침의 선정과정 흐름도(PRISMA Flow chart)]


권고의 등급화 기준은 modified Grading of Recommendations Assessments, Development and Evaluation GRADE 방법을 사용하였으며, 진료지침개발그룹에서 근거수준, 편익과 위해, 진료현장에서의 활용도와 같은 요소들을 종합적으로 반영하는 방법으로 권고등급을 분류하여 제시하였다(표 2). 근거수준은 낮지만 편익이 명백하거나 혹은 사용자 의견조사 결과 진료현장에서의 활용도가 높은 것으로 평가된 권고에 대해서는 제정위원회 및 집필위원회에서 합의하여 권고등급을 일부 상향조정하여 제시하였다.

(3) 증거에 기초한 합의 개발

본 지침은 기존 대한감염학회 가이드라인을 기반으로 하는 수용개작 방법을 적용하였고, 근거의 최신화 작업을 위해 패널의 모든 구성원에게 검색한 문헌들을 전자문서 형태로 배포하였다.

패널 구성원들은 14개의 특이 임상증상과 관련한 개요, 진단, 치료, 예방 관련분야의 핵심질문들을 배정받아, 각자 배정받은 질문에 대한 권고사항 초안을 작성하였다.

모든 패널들은 전자 방식, 화상 회의 및 직접 논의를 통해 각 패널이 작성한 지침에 대한 의견을 나누고 검토하였으며, 최종 지침을 작성하였다.

패널의 모든 구성원이 최종 지침을 승인했고, 외부 동료 검토로부터 피드백을 얻었으며 전체 패널의 검토 후 변경하였다.

(4) 용어

본 지침에서는 의학용어집 제6판(대한의사협회 발행, 2020년 4월 개정)을 기준으로 관련된 학술 용어들을 한글로 표기하였으며,

표 2. 권고 등급

권고등급	정의	권고의 표기
Class I	근거수준(A)과 편익이 명백하고, 진료현장에서 활용도가 높은 권고의 경우	권고함 (Recommended)
Class IIa	근거수준(B)과 편익이 신뢰할만하고, 진료현장에서 활용도가 높거나 보통인 권고의 경우	고려함 (Should be considered)
Class IIb	근거수준(C 혹은 D)과 편익을 신뢰할 수 없으나, 진료현장에서 활용도가 높거나 보통인 권고의 경우	고려할 수 있음 (May be considered)
Class III	근거수준(C 혹은 D)을 신뢰할 수 없고, 위해한 결과를 초래할 수 있으면서, 진료현장에서 활용도가 낮은 권고의 경우	권고되지 않음 (Not recommended)

한글로 의미 전달이 명확하지 않을 경우 한글로 표시한 후 괄호 내에 영문 표기를 병기하였다. 병원체 이름, 고유명사, 약품명, 단위 등과 같이 한글로 표시할 수 없는 용어들은 영문으로 표기하였다.

3. 개요

(1) 만성 코로나19 증후군정의는 무엇인가?

코로나19의 다양한 증상/징후가 흔히 진단 4주 이내까지는 지속되므로 이를 급성기 코로나19(급성기 SARS-CoV-2 바이러스 감염, acute SARS-CoV-2 infection)라고 부르며, 흔히 코로나 후유증으로 불리는 만성 코로나19 증후군에 대한 정의는 여러 기관이나 지침마다 약간씩 다른 용어나 정의를 사용하고 있으나, 일반적으로는 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 정의를 따른다. 세계보건기구는 코로나19 급성기나 그 이후에 발생한 증상/징후가 다른 진단으로 설명이 안되면서 진단 후 3개월이 지나서도 지속되는 경우를 post-COVID-19 condition이라고 정의하며[1], 다른 사용 가능한 용어로는 Long COVID, long-haul COVID, chronic COVID, post-COVID-19 conditions, post-COVID-19 syndrome 및 post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC)가 있다. 영국 국립보건임상연구원(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 지침에서는 급성기 코로나19나 그 이후에 발생한 증상/징후가 지속되어 진단 4주 - 3개월 내에 호전되는 것을 증상 지속 코로나19(ongoing symptomatic COVID-19)라고 하고, 3개월이 지나서도 지속되는 경우를 post-COVID-19 syndrome이라고 정의하였다[2]. 유럽 임상 미생물 감염병 학회 (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease, ESCMID) 지침도 코로나19 진단 3개월 이후까지도 다른 대체 진단으로 설명이 불가능한 증상이 지속되는 것을 만성 코로나19 증후군 라고 하였다[3]. 이와는 달리 미국 국립보건원(National Institutes of Health, NIH)은 코로나19 진단 4주 후에도 증상/징후가 지속되는 경우를 post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection이라고 하였다[4]. 코로나19 발병 3개월 기점으로 특정 병태생리의 변화가 있다는 근거가 불충분하지만 급성기 코로나19 이후의 후유증에 대한 연구 및 임상시험 등을 위해 용어의 통일이 필요하다. 따라서, 본 지침에서는 급성기나 그 이후에 발생한 하나 이상의 증상/징후가 다른 질환으로는 설명이 안되면서 그 지속 기간이 코로나19 진단 4주 - 3개월 이내인 경우는 아급성기 코로나19(post-acute COVID-19)로, 3개월이 지나서도 계속되는 것을 만성 코로나19 증후군이라 정의하였다[5].

(2) 만성 코로나19 증후군의 역학 및 위험인자는 무엇인가?

기존의 여러 연구결과를 근거로 만성 코로나19 증후군 추정 발생률을 보수적으로 10%로 적용했을 때, 전 세계적으로 최소 6,500만명 이상이 만성 코로나19 증후군을 경험하였을 것으로 추산된다. 지역적인 차이가 있으며, 아시아지역의 경우 유럽, 북미 지역보다 높은 발생률을 보였다[6]. 발생률은 입원하지 않은 환자의 10 - 30%, 입원 환자의 50 - 70%, 백신접종 환자 10 - 12% 수준으로 추정하였다. 만성 코로나19 증후군은 모든 연령대에서

발생 가능하며, 급성기 질병 당시의 중증도와 관련성이 있으나, 경증의 환자에서도 발생 가능하다. 36-50세 사이의 진단 비율이 가장 높으며, 대부분의 만성 코로나19 증후군 사례는 경증 코로나19 감염, 비입원 환자로 알려져 있다[7]. 변이주에 따른 발생률을 비교했을 때, 델타 변이주 감염에서 10.8%, 오미크론 변이주 감염에서 4.5%로 오미크론 변이주 감염 후에 만성 코로나19 증후군 발생률이 상대적으로 더 낮게 보고된 바 있다[8]. 다른 연구에서는 세계보건기구 정의 기준에 따른 오미크론 변이주 감염으로 인한 만성 코로나19 증후군 발생률을 11%로 추정하였다 [9]. 대개 시간 경과에 따라 증상의 호전을 보이지만[3], 32개국 128만명 이상의 생존자를 포함한 메타 분석결과 감염 후 12개월 이내 기간 동안 환자의 49%가 적어도 한 가지 이상의 만성 코로나19 증후군 증상이 있는 것으로 확인되었다[10]. 국내 만성 코로나19 증후군 환자 추적 관찰 연구에서도 감염 후 12개월경 48.8 - 52.7%의 환자에서 만성 코로나19 증후군이 확인되었다[11, 12]. 입원 치료를 받지 않은 환자에서 평균 만성 코로나19 증후군 지속기간은 4개월, 입원 치료를 받은 환자에서 평균 지속기간은 9개월로 알려져 있다[13].

만성 코로나19 증후군의 발생과 연관된 위험인자로는 여성, 고령의 나이, 높은 비만도(BMI), 흡연력, 기저질환(불안 또는 우울증, 천식, 만성폐쇄성폐질환, 당뇨병, 혈관성 심장질환), 과거 입원력(또는 중환자실 입원력) 등으로 알려져 있으나 연구별로 만성 코로나19 증후군 각각의 증상에 따라 다양하게 보고하였다[14]. 만성 코로나19 증후군 관련 두 가지 일관된 위험인자로는 성별과 코로나19 급성기의 중증도가 있으며, 여성의 경우 남성보다 만성 코로나19 증후군 발생 위험성이 2배 더 높은 것으로 알려져 있다[3]. 특히, 여성은 신경/정신과적 증상을 동반한 만성 코로나19 증후군의 발생 위험이 높은 것으로 알려져 있다[15, 16]. 이외, 급성기 코로나19 시기에 중증 경과를 보였던 경우는 피로감과 강한 연관성을 보이는 것으로 알려져 있다[3]. 만성 코로나19 증후군의 발생을 감소시키는 인자로는 백신 접종이 대표적으로 알려져 있으며, 2회의 백신 접종이 만성 코로나19 증후군 발생 위험을 낮추는 것으로 보고되었다[14]. 그러나 2회 이상 COVID-19 백신 접종을 한 사람에서도 2회, 3회 이상 재감염이 반복될수록 신경과적, 정신과적, 근골격계, 호흡기계 만성 코로나19 증후군 발생 위험성이 높아진다고 알려져 있다[17].

(3) 만성 코로나19 증후군의 임상적 특징 및 병태생리기전은 무엇인가?

급성기 SARS-CoV-2 바이러스 감염 이후 대다수의 환자들은 증상 호전을 보이지만, 중증환자를 포함한 약 15%의 환자들은 감염 후 만성적 장기 손상(chronic organ damage) 이후 임상적 후유증(clinical sequelae)을 경험하거나, 만성 코로나19 증후군 증상을 보일 수 있다[18]. 만성 코로나19 증후군은 급성기 SARS-CoV-2 바이러스 감염증상의 회복 이후 새로 시작될 수도 있고, 급성기 증상에서 지속될 수도 있으며, 시간 경과에 따라 변화하거나 재발할 수 있다[1]. 일반적으로 급성기 SARS-CoV-2 바이러스 감염에서 회복되는 데에 걸리는 시간은 사람들마다 다르나 대부분 3개월경에는 호전되는 것으로 알려져 있다[3]. 만성 코로나19 증후군은 삶의 질 저하와 관련이 있으며[11, 15],

아직까지 진단을 위한 특이적인 검사나 효과적인 치료가 없는 것이 한계점이다. 미국 질병통제예방센터(centers for disease control and prevention, CDC) 조사에 따르면 18 - 64세 코로나19 생존자 5명 중 1명, 65세 이상에서는 4명 중 1명에서 코로나19 후 관련 증상/징후가 지속될 수 있으며, 발열, 호흡곤란, 기침, 가슴통증, 두근거림, 빈맥, 복통, 설사, 두통, 어지럼증, 감각이상, 후각이상, 미각이상, 통증, 피로감, 운동 후 불쾌감/운동 후 증상 악화(post exercise malaise, PEM/Post exertional symptom exacerbation, PESE), 관절통, 근육통, 인지장애, 불면증, 우울/불안, 외상 후 스트레스 장애(post-traumatic stress disorder, PTSD), 월경 이상, 발기 부전, 탈모, 갈증 등을 포함한 200여 개의 다양한 증상들로 나타날 수 있음이 확인되었다.

만성 코로나19 증후군의 병태생리학적 기전은, 지속되는 SARS-CoV-2 바이러스의 존재 또는 다른 EBV 나 HHV-6 바이러스의 재활성화로 인한 면역 이상반응(Immune dysregulation), 장내 세균총의 불균형(microbiota dysbiosis), 자가면역반응(autoimmunity), 혈액 응고 및 내피세포 이상(blood clotting 및 endothelial abnormalities), 신경전달이상기능(dysfunctional neurological signaling) 등으로 설명하고 있다[7].

미국의 RECOVER (Researching COVID to Enhance Recovery) 성인 코호트 연구에 참여한 9,764명(COVID-19 감염, 비감염자를 모두 포함)을 대상으로 시행된 코로나19 급성기 감염으로부터 6개월 시점까지 추적 관찰한 연구 결과에서는 운동 후 권태감(87%), 피로(85%), 뇌 안개(brain fog, 64%), 어지럼증(62%), 위장관 증상(59%), 심장 두근거림(57%) 순으로 만성 코로나19 증후군 관련 증상 빈도가 높게 확인되었다[19]. 뇌 안개 증상은 집중력 및 기억력 감소, 인지기능저하를 포함하며, 국내 환자들을 대상으로 SARS-CoV-2 바이러스 감염으로부터 2년째까지 만성 코로나19 증후군 발생 빈도를 평가했을 때에도 피로감(34.8%), 기억력 감소(30.3%), 집중력 장애(24.2%), 불면증(20.5%), 우울증(19.7%) 순으로 신경, 정신과적 증상들이 다른 증상들보다 높은 빈도로 장기간 지속될 수 있음을 확인하였고, SARS-CoV-2 바이러스 감염으로부터 2년째까지 입원, 비입원 환자를 대상으로 비교 연구한 결과에 따르면, 입원환자의 59.7%와 비입원 환자의 67.5%는 적어도 하나 이상의 만성 코로나19 증후군 관련 증상이 있을 수 있는 것으로 확인되었으나, 입원환자와 비입원 환자간 만성 코로나19 증후군 증상의 빈도 차이는 확인되지 않았다 [20]. 기억력 감소는 입원 환자군에서 20%, 비입원 환자군에서 15.9%로 입원 환자군에서 비입원 환자군보다 높게 확인되었으나 두 군간 빈도 차이의 통계적 유의성은 없었다[21]. 오미크론 변이주 감염 후에도 기억력 장애가 28%, 집중력 저하가 20%에서 확인된 바 있으며[9], 특히 중위 연령 34세 오미크론 감염 환자들을 대상으로 시행한 만성 코로나19 증후군 증상 중에서도 기억력 감퇴가 1.3%에서 확인된 바 있다[22]. 영국의 감염 전후 뇌영상 변화를 비교하는 biobank 연구에서도 뇌 실질의 크기 감소, 조직손상과 인지기능 저하가 확인된 바 있으므로[23], 조기 치매 등 퇴행성 신경계 질환 발생 증가에 대한 지속적인 추적관찰이 필요하다.

4. 진단

(1) 만성 코로나19 증후군의 진단기준은 무엇인가?

권고안

- 코로나19(COVID-19) 진단 이후 3개월 이상 지속되며, 다른 대체진단으로 설명이 불가능한 증상 및 징후가 보이는 경우를 만성 코로나19 증후군으로 정의한다(G, I).

만성 코로나19 증후군은 코로나19를 진단받은 이후에 증상이 지속되는 기간에 따라 정의한다. 미국 질병 통제 예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC), 미국 국립보건원, 영국 국립보건임상연구원, 유럽 임상 미생물 감염병 학회 등에서는 만성 코로나19 증후군을 급성기 SARS-CoV-2 바이러스 감염 이후 4주 내지 3개월 이상 증상 또는 징후가 지속되는 경우로 다양하게 정의하고 있다[2-4].

세계보건기구는 급성기 코로나19 도중 혹은 이후에 발병하여 최소 2개월 동안 지속되고 급성 코로나19 발병 시점으로부터 3개월 이상 지속되며, 다른 대체 진단으로 설명이 되지 않는 증상 및 징후를 보이는 상태를 post-COVID-19 condition이라고 정의하였다[1, 24]. 세계보건기구 Delphi 합의를 통해서 다양한 post-COVID-19 condition (Long COVID, chronic COVID-19 syndrome, post-acute COVID-19, and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection 등)에 대한 용어 단일화가 이루어지지 않았지만, 현재 지침에서는 만성 코로나19 증후군라는 용어를 사용하였다[1]. 본 진료지침에서는, 급성기 SARS-CoV-2 바이러스 감염 진단 이후 3 개월 이상 지속되며, 다른 대체진단으로 설명이 불가능한 증상 및 징후가 보이는 경우를 만성 코로나19 증후군으로 정의한다.

(2) 만성 코로나19 증후군 환자의 임상 양상에 따라 어떠한 검사법들을 시행할 수 있는가?

- 호흡곤란을 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자가 호흡곤란을 호소한다면 심폐질환 발생 여부를 평가하기 위해서 심장, 폐 관련 검사를 고려한다(B, IIa).

코로나19 이후 발생하는 만성 호흡곤란에 대한 체계적인 문헌고찰과 메타분석 결과 호흡곤란 증상은 26 - 41%가 호소하였고, 감염 후 1 - 6개월에서 7 - 12개월 사이에 크게 감소하였으며, 입원 시 중증/위중증 감염, 여성에서 호흡곤란이 더 흔했고 유럽이나 북미보다 아시아 환자에서 보고가 적었다 [25]. 미국의 코로나19 이후 심장합병증에 대한 다학제 진료지침과 치료에 대한 가이드라인에서 호흡곤란을 지속적으로 호소하는 환자는 심장질환과 감별하기 위해 심초음파와 B-type natriuretic

peptide(BNP) 또는 N-terminal-pro-BNP(NTpro-BNP)를 추천하였다[26]. 또한, 다기관, 전향적 관찰연구들에서 단순 흉부 X 선, 흉부 컴퓨터단층촬영(chest computed tomography, CT)은 호흡곤란 증상과 상관성이 낮으나 다른 폐실질 질환과 폐섬유화증을 감별하기 위해 필요하다고 제안하였다. 폐확산능을 포함한 폐기능검사, 6분 보행 검사(6 minute walk test, 6MWT), 운동부하 심폐기능검사(cardiopulmonary Exercise Testing, CPET)의 결과는 호흡곤란과 관련이 있을 수 있고 초기 중증도와 관련이 있었다[26, 27]. 심폐운동검사에 대한 9개 연구(총 823명)를 메타분석했을 때, 룽코비드 증상이 지속되는 환자에서 운동능력 (mean peak oxygen consumption)이 상대적으로 4.9mL/kg/min 낮았다[28]. 대상자 샘플수가 작아서 확실성은 낮으나, CPET 가 운동성 호흡곤란의 감별진단에 유용할 수 있다고 제안하였다. 코로나19 이후 발생한 만성 호흡곤란 평가 자체에 대한 체계적인 문헌고찰과 메타분석은 없으며, 여러 가이드라인에서도 호흡곤란의 평가에 대한 권고를 다양하게 제시하고 있다. 결국에 전문가의 의견에 따라서 평가를 고려해야 하며, 새로운 근거가 나오면 권고가 변경 또는 추가될 수 있겠다.

2) 가슴통증을 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가방법은 무엇인가?

권고안

- 기침을 호소하는 만성 코로나19증후군 환자에 대해서는 만성 기침에 준하여 평가를 고려한다(B, IIa).
- 단순 흉부 X선, 폐기능 검사를 초기 검사로 시행하는 것을 권고한다(G, I).

급성기 SARS-CoV-2 바이러스 감염 30 - 60일 후 환자의 10 - 20%에서 지속적인 흉통이 나타날 수 있는 것으로 알려져 있다 [29]. 급성기 SARS-CoV-2 바이러스 감염 이후 3개월 이상이 경과한 환자에서 발생하는 흉통은 순환기계, 호흡기계, 근골격계, 위장관계의 이상 및 염증반응에 의하여 발생하는 것일 가능성을 우선 감별하여야 한다. 코로나19 발병 이후 흉통의 원인에 대한 평가가 이루어지지 않았던 환자에게는 일반적인 흉통 진료의 가이드라인에 따라서 원인을 평가할 것을 추천한다[30, 31]. 흉통이 지속되는 환자에서 심근 손상을 확인하거나 배제할 목적으로 심전도, 혈청 troponin, 심초음파 검사를 시행하여 볼 수 있다 [31, 32]. 그러나, 코로나19 발병 후 심근염(myocarditis)이 합병되었던 환자의 경우에 혈청 troponin이 정상화되기까지 어느 정도의 시간이 필요한지 불분명하므로 단회 측정한 troponin 상승 결과가 심장질환을 의미하지 않을 수 있다. 심장초음파의 경우 증상이 지속되는 환자에서 심근 및 심낭의 이상을 확인하는데 이용될 수 있으며, 급성기에 심근염, 심남염, 심부전이 존재하였던 환자에서 2 - 3개월 이후 추적검사로 사용될 수 있다[3]. 한 연구에 따르면 코로나19 발병 이후 심근염 발생의 빈도는 평균 9.5개월 추적관찰에서 1,000명당 0.21건으로 코로나19 과거력이 없는 환자의 0.09건에 비해 높은 것으로 알려져 있다[33]. 환자가 흉통을 호소하며 기본검사에서 이상을 보인다면 코로나19 이후

심근염(post-acute COVID-19 myocarditis) 가능성에 대하여 심혈관 자기공명영상(magnetic resonance image, MRI)을 고려할 수 있다[31].

3) 기침을 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자가 가슴통증을 호소한다면 관련 질환을 배제하기 위하여 심혈관계, 호흡기계, 근골격계, 소화기계에 대한 평가를 우선적으로 시행할 것을 고려한다(G, IIa).

급성기 SARS-CoV-2 바이러스 감염으로 입원했던 환자를 6주 - 6개월간 추적했을 때, 지속적인 기침의 유병률은 18% (95% confidence interval [CI]: 12 - 24%; I² = 93%) 였다. 그러나 유병률은 연구환자의 특성이나 치료, 추적기간에 따라 다양했다. 급성기 SARS-CoV-2 바이러스 감염 이후 지속되는 기침의 원인이 명확치는 않으나 만성 피로, 호흡곤란, 통증과 관련되며, SARS-CoV-2가 기침을 매개하는 감각 신경을 침범해 기침 반사의 과민성을 유발하는 것과 연관이 있을 수 있다. 폐실질의 섬유화나 기계 환기로 인한 기관지의 손상이 기침 반사의 과민성을 증가시킬 수 있어 이를 평가하는 것은 중요하며 흉부 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT)으로 확인할 수 있다[34]. 대한천식알레르기학회의 만성 기침의 진료지침에 따르면 만성 기침의 평가를 위해 자세한 병력과 신체 진찰, 단순 흉부 X 선은 기본으로 시행하며 만성 폐쇄성 폐질환을 감별하기 위해 폐기능 검사를 시행할 수 있다. 흉부 X 선에서 확인되지 않은 원인을 배제하기 위해 흉부 컴퓨터 단층촬영과 기관지 내시경 검사를 시행할 수 있고 기침형 천식과 호산구 기관지염을 진단하기 위해 호기산화질소(fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 측정을 제안하였다[35]. 그러나 2019년 유럽호흡기학회에서는 흉부 X 선 사진에 특이소견이 없을 때 흉부 컴퓨터 단층촬영을 시행하지 않도록 하였는데 흉부 X 선 사진에서 확인되지 않는 기관지 확장증이나 폐결절이 기침의 원인일 가능성은 낮기 때문이다. 또한 호기산화질소 측정도 제안을 보류하였다[36]. 최근 강 등은 급성기 SARS-CoV-2 바이러스 감염 이후 지속적인 기침을 호소하는 환자군을 전향적, 후향적으로 모집, 코로나19와 관련 없는 만성 기침 환자군과 임상적 특성을 비교하였는데 기침의 정도, 단순 흉부 X 선, 폐기능 검사에서 차이가 없는 반면에 코로나19 이후 기침이 지속되는 환자군에서 호기산화질소 상승이 더 빈번하게 나타나 천식이나 호산구 기관지염과 연관이 있을 수 있다고 제안하였다 [37]. 코로나19 이후 지속적인 기침은 흔한 증상임에도 여러 가이드라인에서 평가방법과 근거가 구체적으로 명시되어 있지 않다. 결국에 만성 기침이라는 임상증상에 따른 평가를 추천하며, 추후 새로운 근거가 축적되면 권고가 변경될 수 있다.

4) 피로를 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 병력청취, 신체검진, 혈액검사, 근전도 검사, 근골격계 영상검사, 6분 보행검사 등을 통해 피로를 설명할 수 있는 다른 기질적 원인을 배제하고, 피로 증상 정도의 평가를 위해 피로 척도 평가도구의 적용을 고려한다(G, IIa).

피로는 지루함, 피곤함 또는 에너지 부족의 느낌으로 정의한다[38]. 피로 증상의 핵심은 일을 수행하는 데 필요한 자원의 가용성, 활용 또는 복원의 기능 장애로 인해 신체적 또는 정신적 기능의 능력이 감소했다는 인식이다[39]. 급성기 SARS-CoV-2 바이러스 감염 이후 피로 증상의 유병률과 예후는 여전히 잘 알려지지 않았지만, 피로 증상은 일반적으로 코로나19 환자들의 흔한 호흡기 외 증상 중 하나로, 체계적인 문헌고찰에 따르면 코로나19 이후 피로의 통합 유병률은 45-64%로 다양하게 보고되었다[40-42]. 코로나19로 입원한 환자 1,142명을 대상으로 한 대규모 연구에서는 61%가 코로나19 이후 7개월 동안 피로감을 느꼈고[43], 입원 또는 중환자실(intensive care unit, ICU) 입실이 필요한 중증도가 높은 코로나19 환자일수록 급성기에서 회복된 이후에도 지속적으로 피로감을 호소하였다[44-50]. 하지만, 이러한 바이러스 감염 후 피로증후군은 단순히 장기 손상으로 설명할 수 없다. 만성 코로나19 증후군 환자들의 피로 증상에 대한 위험인자로 여성과 고령의 연령 등이 포함되지만, 연구들마다 일관되지는 않다[51-57]. 불안, 외상 후 스트레스 및 우울 증상은 호흡기 바이러스 감염 생존자에게 만연하고, 특히, 우울 증상은 피로와 관련이 있다[58, 59].

만성 코로나19 증후군 환자들의 피로 증상은 자가보고를 통해 확인하거나 피로 평가도구를 통해 측정해볼 수 있고, 피로 증후군을 설명하기 위해 몇 가지 기준들이 고안되었다[38, 60, 61]. 보편적으로 피로 증상 척도(fatigue severity scale, FSS)와 Chalder 피로 척도(Chalder Fatigue Scale, CFS)를 이용하여 평가할 수 있다[62]. CFS는 개인의 피로의 심각도와 영향을 평가하기 위해 고안된 자가 보고 설문지로, 임상 및 연구 환경에서 피로를 측정하는 도구로 자주 사용된다. CFS는 신체 및 정신적 피로와 연관된 다양한 증상들을 설명하는 11개의 항목으로 구성되어 있다(표 3). 각 질문에 대해 Likert 척도(0~3점)로 점수를 매기고, 0은 "평소보다 적음", 3은 "평소보다 훨씬 심함"을 나타내며, 총점은 각 항목의 점수를 합산하여 계산되고, 총 점수가 높을수록 피로도가 높은 것을 의미한다. 피로감을 호소하는 환자들에게 피로의 정도를 평가하기 위해 FSS를 적용해볼 수도 있다(표 4). FSS는 총 9개의 문항으로 구성되어 있고, 지난 1주일 동안의 피로정도를 1-7점으로 평가하여 각 문항의 점수를 합한 뒤, 9로 나눈 평균값을 최종 FSS 점수로 정하고, 이들 점수가 높을수록 피로도가 높은 것으로 평가할 수 있다.

피로를 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자들이 내원하면, 먼저 피로의 원인이 될 만한 심리적/정서적 요인이나 약물, 수면 장애, 독소 노출 등에 대한 사항을 살피고, 추가적으로 현재의 피로감과 연관될 수 있는 기저질환의 존재 여부, 중증 코로나19로부터 발생한 후유증의 존재 여부, 혹은 다른 기질적 원인의 존재 여부 등에 대한 구체적인 병력청취와 신체검진이 필수적이다[63]. 코로나19를 앓았을 때 입원 치료에 대한 평가(입원 기간, 중환자실 입실 여부 등)가 필요하고, 이와 함께, 마취제나 스테로이드와 같은 약물 사용력 등을 평가한다. 또한, 이전의 신경계, 근·골격계 질환에

표 3. Chalder 피로 척도(Chalder Fatigue Scale)

1. 당신은 피로로 인하여 문제가 있습니까?	Do you have problems with tiredness?
2. 당신은 휴식이 더 필요합니까?	Do you need to rest more?
3. 당신은 졸립니까?	Do you feel sleepy or drowsy?
4. 당신은 일을 시작하는데 문제가 있습니까?	Do you have problems starting things?
5. 당신은 에너지가 부족합니까?	Do you lack energy?
6. 당신은 근육에 힘이 덜 들어가나요?	Do you have less strength in your muscles?
7. 당신은 몸이 약해졌다고 느끼나요?	Do you feel weak?
8. 당신은 집중하는데 어려움이 있습니까?	Do you have difficulty concentrating?
9. 당신은 말을 할 때 실수를 합니까?	Do you make slips of the tongue when speaking?
10. 당신은 정확한 단어를 찾는 것이 어렵습니까?	Do you find it more difficult to find the correct word?
11. 당신의 기억력은 어떻습니까?	How is your memory?

표 4. 피로 증상 척도 (Fatigue severity scale)

	전혀 그렇지 않다								매우 그렇다						
	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7
1 피로하면 의욕이 없어진다.	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7
2 운동을 하면 피곤해진다.	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7
3 쉽게 피곤해진다.	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7
4 피로 때문에 신체활동이 감소된다.	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7
5 피로로 인해 종종 문제가 생긴다.	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7
6 피로 때문에 지속적인 신체활동이 어렵다.	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7
7 피로 때문에 업무나 책임을 다 하지 못한다.	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7
8 내가 겪고 있는 가장 힘든 문제를 세 가지 뽑으면 그 중에 피로가 포함된다.	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7
9 피로 때문에 직장, 가정, 사회활동에 지장을 받는다.	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7

대한 과거 병력을 평가하고, 모든 주요 관절에 대한 운동범위 및 구축 여부를 평가한다. 신경학적 평가를 위해 근육 상태에 대한 평가(예, 가벼운 접촉, 핀으로 찌르는 진동, 고유감각, 온도감각 검사 등)와 함께 보행 평가(텐덤 보행, Tandem gait)를 시행할 수 있다. 이와 함께, 감별진단을 위해 근육효소(creatine kinase, lactate dehydrogenase, myoglobin 등)를 평가하고, 전혈구 검사(complete blood count, CBC), 전해질 검사, 간기능검사, 신장기능검사, 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-reactive protein(CRP), 갑상선 호르몬 검사 (Thyroid function test, TFT), 혈중 코티솔(cortisol), 류마티스 인자(Rheumatoid factor), 항핵항체(anti-nuclear antibody) 등의 검사를 시행한다. 혈액검사 이외에도 근전도 검사(Electromyography, EMG)를 시행할 수 있다. 또한, 필요하다면 컴퓨터 단층촬영이나 자기공명영상을 이용하여 근·골격계 부위의 해부학적 이상의 존재 여부를 평가하고, 기능적 평가를 위하여 6분 보행검사(6MWT)나 기립검사(sit-to-stand test) 등을 시행할 수 있다[3].

5) 관절통 및 근육통을 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자가 관절통, 근육통 증상을 호소한다면 관련 증상과 관련한 기질적 원인을 감별진단하기 위해 혈액검사, 영상검사 등의 시행을 고려할 수 있다(D, IIb).

코로나19 진단 6개월, 12개월 후 조사된 국내 연구에 따르면 관절통은 6개월 후 11%, 12개월 후에는 7%, 근육통은 6개월 후 6%, 12개월 후 2%의 환자에게서 보고되었으며[12], 이는 다른 외국 연구결과와 유사한 수준이다; 관절통 4주 - 3개월에 10 - 48%, 3 - 6개월에 9%, 근육통 4주 - 3개월에 1 - 32%, 3 - 6개월에 11%[64, 65]. 또한 중증 코로나19 이후 회복된 환자의 메타분석에 따르면 첫 1년 동안 근육통은 5.7 - 18.2%, 관절통은 4.6 - 12.1%에서 확인되는 것으로 보고하였다[66]. 코로나19 발생 6주 이후에 증상이 지속되는 189명을 대상으로 시행된 연구에서 혈청 류마티스 검사 결과(anti-cardiolipin antibody, anti-nuclear antibody, rheumatoid factor)는 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 차이는 없었다[67]. 그러나 해당 연구에서 증상 지속군 189명 중 근육통/관절통을 호소하는 환자 수가 적어(각각 11명, 6명) 해당 연구를 근거로 만성 코로나19 증후군 환자에서 류마티스 질환 혈청검사의 유용성이 없다고 판단할 수는 없다. 또한, 20명의 신경근육계통 증상이 있는 만성 코로나19 증후군을 가진 환자에서 시행된 한 관찰연구에 따르면 신경전도검사(nerve conduction study, NCS)에서의 이상소견은 확인되지 않았으나, 이 중 55% (11/20)에서 근전도검사(electromyography, EMG)에서의 이상소견이 확인되었다[33]. 그러나 해당 연구결과는 소규모 관찰연구이며, 이 중 일부에서만 이상소견이 확인된 점 등을 고려할 때 해당 검사를 만성 코로나19 증후군의 근육통 증상이 존재하는 모든 환자에 대하여 추천하거나 제한할 근거는 부족하다.

현재까지 급성기 SARS-CoV-2 바이러스 감염 이후 지속되는 근육통 및 관절통이 있는 환자에서 특정검사를 통해 만성 코로나19 증후군을 진단할 수는 없다. 만성 코로나19 증후군 진단을 위해 다른 가능한 질환을 배제해야 하므로, 유사 증상을 보일 수 있는 다른 질환에 대한 평가와 검사가 선행되어야 한다.

6) 두통을 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자가 두통을 호소한다면 신경학적 진찰을 통한 평가를 권고한다(G, I).
- 이차성 두통 감별이 필요한 경우, 뇌 영상의학검사를 고려해야 하며, 전문적 평가와 치료를 위해 신경과 전문의에게 의뢰하는 것을 권고한다(G, I).

두통은 코로나19 환자의 흔한 증상 중 하나이며(14 - 60%까지 보고마다 다양함), 급성기 SARS-CoV-2 바이러스 감염이 끝난 뒤에도 수주간 지속되기도 한다[68]. 메타분석 연구에서는 코로나19 3개월 이후에도 두통을 호소하는 비율은 15%로 보고되었다 [69]. 만성 코로나19 증후군 관련 두통은 기존 두통이 전보다 악화된 경우가 있고, 새롭게 발생한 경우도 있다. 공통적인 특징은 코로나19 진단 시 또는 약간의 시차를 두고 발생된 두통이 거의 매일 지속된다는 점이다. 감염 시에 활성화된 면역/염증 반응이 두통 증상을 유발하거나, 기존의 편두통을 악화 또는 만성화시키기 때문인 것으로 생각된다[70]. 만성 코로나19 증후군 관련 두통은 SARS-CoV-2 바이러스와 직접적으로 관련되어 있기 보다는 일반적인 바이러스 감염 후 오래 지속될 수 있는 증상으로 보는 것이 타당하다[68]. 과거 Epstein Barr virus(EBV) 감염 후 3개월 이상 매일 지속되는 새로운 두통(new daily persistent headache)에 대한 보고가 있었으며, 1890년 러시아 독감 대유행 (Russian flu pandemic) 이후에도 감염 후 지속적인 새로운 두통에 대한 보고가 있었다[71, 72]. 이와 같은 바이러스 감염 후 새롭게 발생한 지속성 두통과 만성 코로나19 증후군 관련 두통 간의 유사성에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다. 두통이 있을 경우 가장 중요한 것은 기질적 원인이 있는 이차성 두통을 배제하는 것이다. 우선 병력청취를 통해서 두통의 양상을 파악하고 면밀한 신경학적 진찰을 통해서 국소적인 신경학적 이상이 있는지 확인해야 한다. 발열, 구토나 체중감소와 동반된 두통, 암환자 또는 면역억제환자의 두통, 신경학적 이상소견이 동반된 두통, 유두부종이 동반된 두통, 심한 두통이 1분내에 최고도에 이르는 벼락 두통, 50세 이후에 새로 발생한 두통, 시간의 경과에 따라 점점 심해지는 두통, 발살바 수기(valsalva maneuver)와 유사상황에서 나타난 두통이나 기립 시 악화되는 두통은 기질적 원인에 의한 두통이 의심되므로 뇌 영상의학검사 (MRI 또는 CT)를 고려해야 하며, 전문적 평가와 치료를 위해 신경과 전문의에게 의뢰한다. 기질적 원인이 배제될 경우 원발성 두통에 준하여 치료한다[5, 73, 74].

7) 인지 장애 또는 뇌안개(brain fog, 집중력/주의력 장애) 증상을 호소하는 만성 코로나19증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 인지장애 또는 뇌안개(brain fog, 집중력/주의력 장애)에 대해 자세한 병력청취, 신경학적 진찰, 신경심리검사를 시행할 수 있으며, 이를 유발할 수 내분비질환, 자가면역질환, 감염질환, 정신과적 질환, 수면장애, 약물 부작용 등에 대한 감별을 권고한다(G, I).
- 뇌 병변이 의심되거나, 국소적인 신경학적 이상이 발견된 경우 뇌영상 검사를 권고한다(G, I).
- 집중력/주의력 평가와 교정에 전문 지식을 가진 관련 전문가에게 진료 의뢰를 고려한다(G, IIa).

코로나19 발병 후 3개월 이상 지난 시점의 신경학적 증상의 유병률을 조사한 메타분석에서 뇌 안개(brain fog)는 32%(95% 신뢰구간, 10.3 - 54.0), 기억력 저하는 28%(95% 신뢰구간, 21.5 - 35.4)로 나타났다[69]. 국내 연구에 따르면, 코로나19 환자에서 6개월, 12개월 뒤에 남아있는 증상을 조사하였을 때 신경학적 증상의 유병률은 집중력 저하가 22%, 기억력 저하가 20%, 인지저하가 21%였다[12, 75].

만성 코로나 19 증후군 관련한 인지증상에 대해 자세한 병력청취, 신경학적 검사, 신경심리검사를 고려할 수 있고, 신경학적 진찰에서 국소적인 신경학적 이상이 동반된 경우에는 뇌영상의학검사를 고려할 수 있다[5, 74]. 또한 인지저하가 확인된 경우 인지저하를 일으킬 수 있는 내분비질환, 자가면역질환, 감염질환, 정신질환(우울, 불안, 외상 후 스트레스 장애 등), 수면장애, 약물 부작용에 대해 감별이 필요하다[3, 74]. 인지기능에 영향을 줄 수 있는 대표적인 약물은 표 5에 제시하였다.

신경심리검사에서 이상소견이 발견되거나 국소적인 신경학적 이상이 발견되어서 추가적인 감별이 필요한 경우에 신경과, 정신과 전문의에게 의뢰하고, 인지저하를 일으킬 수 있는 내분비질환, 자가면역질환, 감염질환, 정신질환, 수면장애에 대한 문제가 발견된 경우 추가 평가 및 치료를 위해 각분야 전문의에게 의뢰한다[2, 3, 73-76].

뇌안개(집중력/주의력 장애) 환자가 흔히 호소하는 증상은, 업무에 집중하기 어려움(difficulty with concentration on tasks),

사고연계 장애(losing train of thought), 물건을 잘못 두는 행동 (misplacing objects), 계산착오(miscalculation), 산만함(easily distracted) 등이고 사용할 수 있는 신경인지기능 평가 도구로는 숫자 외우기 검사(digit span test), 주의경계력검사(vigilance Test), 글자지우기검사(letter cancellation) 등이 있다.

환자가 뇌안개(brain fog) 증상이 있는 경우 이를 악화시킬 수 있는 상태들에 대해서 평가해야 하며 추가적인 검사와 전문가 진료 의뢰가 필요할 수 있다. 특히 수면 장애, 기분(불안, 우울, 외상 후 스트레스 장애 포함), 피로감, 내분비 이상, 자가면역질환과 같은 분야가 포함된다. 의심되는 질환에 따라 해당과(정신건강의학과, 신경과, 류마티스내과, 내분비내과 등)로 진료 의뢰한다. 참고로 환자들은 심리적 요인으로 인해 만성 코로나19 증후군이 지속되는 경우 진료에 불만족을 표현한다. 기분 장애가 만성 코로나19 증후군으로 인한 이차적인 증상일 수도 있고 인지 증상을 유발하는 다양한 요인 중에 하나일 수도 있음을 인식하는 것이 중요하다[74].

8) 불안 또는 우울을 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 중증의 정신과적 증상이나 자해 또는 자살의 위험이 있는 경우, 즉시 정신건강의학과 진료 의뢰를 권고한다(G, I).
- 불안 또는 우울의 요인이 되는 정신의학적 질환의 배제를 목적으로 정신건강의학과 진료 의뢰를 권고한다(G, I).

해외 가이드라인에 의하면 계속된 증상이 있는 코로나19 환자나 의심되는 후유증 환자 중 심각한 정신증상(severe psychiatric symptoms)이나 자해 또는 자살 위험(risk of self-harm or suicide)이 있는 경우, 정신과 평가를 긴급하게 의뢰하도록 권고하고 있다[2]. 그리고 인지장애와 정신과적 문제를 구분하기 위해 불안, 우울, 외상 후 스트레스 장애에 대한 평가가 도움이 되고 정신과 진료 의뢰를 권고한다. 예를 들어 병원 불안-우울 척도 (hospital anxiety and depression scale, HADS), 벡 우울 척도 (beck depression inventory, BDI), 노인 우울 척도(geriatric depression scale, GDS), 한글판 우울증 선별도구(patient health questionnaire for depression, PHQ-2/9, 단, 즉각적인 평가가 어려울 경우 자살 생각 질문을 제외한 PHQ-8), 범 불안 장애 척도 (generalized anxiety disorder 7, GAD-7), 외상 후 스트레스 장애

표 5. 인지기능에 영향을 줄 수 있는 약물 [74]

분류	예시약물
항콜린제	
1세대 항히스타민 진경제	Diphenhydramine, hydroxyzine, meclizine Scopolamine
중추신경계 작용약물	
항우울제 항정신병약 벤조디아제핀 및 수면유도제 근육이완제	Amitriptyline, nortriptyline, paroxetine Risperidone, quetiapine, olanzapine, ziprasidone Alprazolam, diazepam, lorazepam, temazepam, eszopiclone, zaleplon, zolpidem Varisoprodol, cycloenzaprine

체크리스트(PTSD Checklist-5)를 사용할 수 있다[74].

코로나19의 장기적 신경인지 영향(long-term neurocognitive effects)에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구에 의하면 지속되는 증상 중에서 정신과적 증상으로 PTSD (31%), 우울한 기분(feeling depressed, 20%), 자살경향성(suicidality, 2%)이 가장 높은 유병률을 나타냈다[77]. 한편, 입원과 비입원 COVID-19 생존자(survivors)에서 장기간 영향에 대해 비교한 체계적 문헌고찰 및 메타 분석 연구에 의하면 입원을 했던 경우에는 장기간의 호흡곤란(OR = 3.18, 95% CI: 1.90 - 5.32), 불안(OR = 3.09, 95% CI: 1.47 - 6.47), 근육통(OR = 2.33, 95% CI: 1.02 - 5.33), 탈모(OR = 2.76, 95% CI: 1.07 - 7.12)의 위험이 더 높았고[78], 만성 코로나19증후군 환자 중 신경심리학적 외래 환자(neuropsychological outpatients) 43명을 대상으로 심리적 고통을 측정하는 성격 평가 질문지(personality Assessment Inventory, PAI)를 시행한 결과 신체증상에 몰두 및 우울(somatic preoccupation and depression)이 가장 높게 상승한 것으로 나타났다[79].

기존 신경정신과 질환 혹은 물질 사용 장애(substance use disorders)는 코로나19의 경과를 악화시키거나 장기 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다[76, 80]. 격리 병실에 입원 되었던 환자는 신체활동이 감소되는데 특히 노인에게는 문제가 된다 [73]. 신체 기능 감소는 불안과 우울과 같은 정신건강 문제를 증가시킬 수 있다. 중환자실 입원 경험은 장기적으로 지속되는 기능 저하, 외상 후 스트레스 장애, 우울증 발생을 증가시킬 수 있다[81]. 불안장애 발생률이 17%, 정신병적 장애(psychotic disorders) 발생률이 1.2%로 보고된 연구에서 중환자실에 입원을 했던 환자에서 해당 발생률이 특히 더 높았다[82]. 심리적 혹은 정신적 증상이 있는 환자를 진료할 때는 빈곤, 차별, 사회적 고립 상황은 아닌지 사회적 인자를 고려하는 것이 중요하다[73]. 사회적 연결감(connectedness), 사회적 지원, 지역사회 기반 조치 등이 정신건강과 웰빙에 도움이 될 수 있다.

9) 수면장애를 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 수면 양상을 검토하고, 수면을 방해하는 요인과 수면 무호흡증, 하지불안증후군, 통증, 불안 등에 대한 평가를 권고한다(G, I).
- 수면장애의 감별진단을 위해서 수면의학 전문의에게 진료의뢰를 고려한다(G, IIa).

코로나19 환자를 평가한 연구의 메타분석에서 34%의 환자가 수면장애를 가진 것으로 확인되었으며, 이는 우울증(45%)과 불안장애(57%)의 유병률과 관련되었다[83]. 다른 연구에서도 수면-각성 주기(sleep-wake cycle)와 일주기리듬(circadian rhythms)의 불일치가 주의력, 집중력, 학습 능력, 기억력과 같은 인지기능에 부정적인 영향을 미칠 수 있으며, 이는 만성 코로나19

증후군 환자들의 가장 흔한 우려 중 일부이다[84]. 만성 코로나19 증후군 환자에서 수면장애의 유병률에 대한 체계적 문헌고찰과 메타분석 연구에 의하면 전반적 유병률은 46% (95% CI: 38 - 54%)이었다. 소집단 분석에 의하면 수면의 낮은 질은 56% (95% CI: 47 - 65%), 불면증은 38% (95% CI: 28 - 48%) 이었으며 주간 수면 과다는 14% (95% CI: 0 - 29%)로 나타났다[85].

해외 가이드라인에 의하면, 수면장애가 있을 경우 평가는 다음과 같다. ① 코로나19 감염 전후에 수면의 양과 질, 입면 어려움, 수면유지 어려움 혹은 조기 각성, 낮잠과 주간 졸림, 주의력, 집중력, 기억력, 의사결정 능력, 심각도(적어도 2주동안 수면일지를 사용하여 특정 수면 및 깨어 있는 습관을 문서화한다) 등을 평가하여 수면력(sleep history)를 검토한다. ② 수면장애 보고서를 검토한다. 즉 악몽(외상 후 스트레스 장애를 시사), 수면 무호흡증, 하지불안증, 통증(근육경련, 신경통), 몽유병과 같은 이상 수면, 혹은 주간 수면 발작 등을 평가한다. ③ 운동 습관, 혹은 체력 소모로 제한되는 신체 활동, 다중 약제 복용(4가지 이상의 약제 복용), 과도한 카페인 섭취, 새로운 보충제 섭취, 음주 증가, 불안 등 수면에 영향을 미치는 다른 인자를 조사한다. ④ 수면 보조도구, 수면제, 블루라이트(blue light), 행동전략 등의 사용을 통해 현재 수면 습관을 평가한다. ⑤ 추가적으로 객관적 평가 도구로 수면 각성 활동량 검사(sleep actigraphy)를 고려할 수 있다. ⑥ 알코올, 항우울제, 베타차단제, 카페인, 항암제, 슈도에페드린이 포함된 감기약과 알레르기 약제, 이뇨제(diuretics), 코카인과 기타 각성제, 니코틴, 자극성 완하제 등의 불면증을 유발하는 약물을 검토한다. ⑦ 주간 졸음 척도(epworth sleepiness scale, ESS), 스텐포드 졸음 척도(stanford sleepiness scale), 수면에 대한 환자자가보고 측정정보 시스템 (PROMIS sleep), 수면 척도 조사 (sleep scale survey), 불면증 심각도 척도(insomnia severity index) 등을 통해 수면 양상을 평가한다. ⑧ STOP-BANG 설문지를 통해 수면 무호흡증을 평가한다[63].

코로나19 후 급성 스트레스, 입원 환경적 요인, 침습적 내과 시술(예, 기계호흡)과 여러 종류의 약물 병합으로 인해 수면 문제의 위험이 증가할 수 있다[86]. 급성 호흡곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)으로 중환자실에 입원 치료를 받았던 172명의 코로나19 생존자를 대상으로 퇴원 3개월 후 수면과 휴식-활동 리듬(circadian rest-activity pattern)을 연구하였다. 피츠버그 수면 질 지수(pittsburgh sleep quality index, PSQI)를 사용하여 평가한 결과 60.5% 가 낮은 수면의 질이 존재하였고, 수면 각성 활동량 검사(sleep actigraphy)로 입증되었다. 여성이 PSQI 점수 증가와 연관되어 있었고($P < 0.05$), 중환자실에서 침습적 기계환기 치료 여부가 휴식-활동 리듬의 분절화(higher fragmentation of the rest-activity rhythm)를 예측할 수 있는 유의한 인자였다($P < 0.001$). 병원 불안-우울 척도(hospital anxiety and depression scale)로 측정한 정신건강의 저하가 낮은 수면의 질과 연관성($P < 0.001$)이 있었다[87].

뇌영상의학적 연구 결과를 살펴보면, 코로나19 환자 35명에서 진단 후 평균 96일에 양전자 방출 컴퓨터 단층촬영(positron

emission tomography-computed tomography, PET-CT)를 시행하여 대조군과 비교한 연구에서 코로나19를 앓았던 환자들에서 특정 뇌부위에 대사저하 소견을 발견하였고 그것이 후각 감퇴증, 후각상실, 기억력 혹은 인지능력 저하, 통증, 불면증과 관련성이 있었다[88].

10) 삼킴장애를 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자가 삼킴장애를 호소한다면 video-fluoroscopic swallowing study (VFSS) 또는 fiberoptic endoscopic examination of swallowing(FEES) 등의 진단적 검사 시행을 고려한다(G, IIa).

코로나19로 입원한 환자의 약 30%는 삼킴장애로 인해 추가적인 의료적 조치가 필요할 수 있음이 보고되었다[89]. 위험인자는 고령자, 만성적인 신경계 또는 호흡기계 이상, 기도내 삽관, 인공기계 호흡기 장착, 장기적인 침상 생활, 지속적인 인지장애, 기저 삼킴장애 동반 등이었다. 코로나19 발병 후 삼킴장애 발생은 의료기구 삽입 등으로 인한 조직 손상, 코로나19 감염에 의한 직접적인 조직손상 또는 이차적인 신경병증, 삼킴 관련 근육의 약화와 근손실 등 다양한 요인이 연관되어 있다[90]. 삼킴장애가 있을 경우 흡인성 폐렴 발생위험이 높기 때문에 조기에 진단하는 것이 중요하다. 삼킴장애 확진 검사를 시행하기에 앞서 선별 검사를 하는 것이 도움이 된다. 대한재활의학회와 대한연하장애학회에서 개발한 임상지침에 따르면 3온스 물 연하검사(3-oz water swallowing test)로 선별 검사를 시행해 볼 수 있으며, 만약 물 연하검사 중 흡인의 위험이 높다면 표준 선별검사인 Burke 삼킴 곤란 선별검사(burke dysphagia screening test), 연하장애 선별검사(gugging swallowing screening test), standardized swallowing assessment (SSA), toronto bedside swallowing screening test (TOR-BSST), 기능적 연하곤란 척도(clinical functional scale for dysphagia)를 시행할 수 있다고 제언하고 있다[91]. 확진 검사는 비디오투시연하장애척도(videofluoroscopic swallowing study, VFSS) 또는 광섬유 내시경적 삼킴 검사(fiberoptic endoscopic examination of swallowing, FEES)이며, 두 검사는 환자의 상태에 따라 상호 보완적으로 시행할 수 있다.

11) 후각 또는 미각 장애를 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자가 후각 및 미각 장애를 호소하는 경우에 다른 기질적인 원인을 배제할 것을 권고한다(G, I).

코로나19 진단 이후 미각 또는 후각 장애를 지속적으로 호소하는 경우, 기질적인 원인을 먼저 배제해야 한다. 미각 장애를 호소하는

경우, 구강 질환이나 치과적 질환으로 인한 장애 가능성을 우선적으로 평가해야 한다. 미각 증상의 대부분은 후각 이상에 의한 것으로 알려져 있어 후각 장애 여부에 대한 확인도 필요하다. 후각 장애를 호소하는 경우, 알레르기성 비염, 만성 비부비동염 등의 가능성을 우선적으로 평가해야 한다. 두부외상이나 신경퇴행성장애 (parkinson disease, alzheimer disease, mild cognitive impairment)에 대한 평가도 필요하다. 후각 장애를 유발할 수 있는 약제(angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, dihydropyridine calcium channel blockers 등)를 복용하고 있는지도 확인해야 한다[92].

코로나19 환자의 미각과 후각 장애 평가에 대한 연구는 아직 부족하다. Annelin 등의 정성적 후각기능 평가에 대한 체계적 문헌고찰에서는 72개의 연구결과를 분석하였는데, 후각 기능의 객관적인 평가도구에는 화학감각 지각 테스트(Chemosensory perception test), Yale jiffy 냄새 인식 테스트(Yale jiffy smell identification test), 센티넬 1.1(SCENTinel 1.1:), 스니핀 스틱 테스트(Sniffin's stick test) 4개만이 사용되었고, 주관적인 평가도구로는 국민건강영양조사(National health and nutrition examination survey), 후각 장애 설문지(Questionnaire of olfactory disorders), 화학감각 연구를 위한 국제 협회 설문지(Global consortium for chemosensory research questionnaire)가 가장 많이 사용되었다[93]. 객관적인 평가는 일관된 데이터를 제공하는데 장점이 있으나 환후각(존재하지 않는 냄새를 느끼는 경우)을 평가할 수 없다는 제한점이 있다. 어떤 평가도구가 우월하다는 근거는 부족하다.

미각과 후각 장애의 발병기전은 SARS-CoV-2 바이러스가 안지오텐신 전환 효소-2(angiotensin converting enzyme-2, ACE2)를 발현하는 후각 상피 지지세포를 감염시키고, 후각 신경 세포의 손상을 유발한다고 알려져 있다. 미각과 후각 장애는 대개 수주에서 수개월 내에 서서히 회복이 되지만, Benjamin 등의 체계적 문헌고찰을 통한 매개변수적 치료모델 연구에 따르면 약 5%의 환자에서 지속적인 기능 장애가 발생하였고 특히 여성에서 후각과 미각의 회복 가능성성이 낮았다[94]. 미각과 후각 장애에 대한 장기적인 추적관찰이 필요하다.

12) 운동 후 불쾌감/운동 후 증상 악화(post-exercise malaise, PEM/post-exertional symptom exacerbation, PESE)를 호소하는 만성 코로나19증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자가 운동 후 불쾌감/운동 후 증상 악화를 호소하면 설문 조사를 통해서 운동장애 여부를 평가하고, 확진 검사로 심폐운동 검사를 고려할 수 있다(G, IIb).

'운동 후 불쾌감(post-exercise malaise, PEM)'은 '운동 후 증상 악화(post-exertional symptom exacerbation, PESE)'라고도 하며, 신체적 또는 인지적 활동 후에 증상이 악화되거나 새로운

증상이 나타나는 것을 말한다. PEM/PESE는 건강한 개인의 과로 후 피로 경험과 일치하지 않는 독특한 증상들을 말한다. 운동 중에 증상이 악화될 수 있고, SARS-CoV-2 바이러스감염 후 몇 시간에서 몇 달에 걸쳐 다양한 시기에 발현된다. PEM/PESE는 이전에 가능했던 활동(예: 샤워, 요리, 대화 또는 독서 등)에 반응하여 나타날 수 있고, 이전에 건강했던 사람에서 유발될 수 있다[95]. PEM/PESE의 병태생리학은 완전히 이해되지 않았지만, 다양한 생체 에너지 기능 장애로 인해 발생된다고 알려져 있다(예: 비정상적인 내피 반응; 뇌 기능의 변화 및 인지 장애; 기립성 불내증; 유전자 발현 및 단백질 기능에 영향을 미치는 메틸화 및 아세틸화의 변화; 장내 미생물군집의 변화 등)[96].

PEM/PESE의 스크리닝 검사로 10개 항목의 설문지를 사용할 수 있다(그림 1). 설문지 결과 PEM/PESE가 의심될 때, DePaul Post-Exertional Malaise Questionnaire(DQS-PEM)를 통해 종합적으로 평가할 수 있다[97]. DQS-PEM은 53개의 질문(항목 13 - 66)으로 구성되며, 0에서 4까지의 Likert 척도로 증상의 빈도와 강도를 평가한다. 이는 PEM/PESE 증상의 유발 요인과 증상, 동반된 결과 및 발현 기간 등을 확인할 수 있다. 환자가 피로를 느낄 때, 일련의 검사들을 통해 환자의 운동 및 근력 수준을 평가할 수 있다. 무산소 운동 능력은 '30초 기립 테스트(30-seconds sit-to-stand test)'로, 유산소 운동 능력은 '심폐운동부하검사(cardiopulmonary exercise testing, CPET)'으로, 그리고 근력

Symptoms	Frequency: Throughout the past 6 months, how often have you had this symptom?					Severity: Throughout the past 6 months, how much has this symptom bothered you?				
	For each symptom listed below, circle a number from: 0 = 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					For each symptom listed below, circle a number from: 0 = symptom not present 1 = mild 2 = moderate 3 = severe 4 = very severe				
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 h	2 - 3 h	4 - 10 h	11 - 13 h	14 - 23 h	≥24 h				
10. If you do not exercise, is it because exercise makes your symptoms worse?	Yes					No				

그림 1. 운동 후 불쾌감/운동 후 증상 악화(post-exercise malaise/post-exertional symptom exacerbation)의 스크리닝 설문지 [99].

평가는 '주먹쥐기검사(handgrip test)'로 평가할 수 있다. 임상 의사의 감독 하에 신체 활동을 점진적으로 증가시키는 '단계적 운동 요법(GET: graded exercise therapy)'을 적용할 경우, 오히려 PEM/PESE 환자의 기능 저하로 이어질 수 있다[98]. 따라서, 2일 연속 CPET 검사를 진행하여, PEM/PESE 환자는 건강인과는 다른 반응을 확인할 수 있다. 즉, PEM/PESE 환자는 첫번째 검사에 비해 두번째 검사에서 심근 작업량 감소, 산소 소비량/심박수/수축기 혈압의 증가 불능 등을 보인다.

13) 자세 기립성 빈맥증후군(Postural tachycardia syndrome, POTS)를 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자의 평가 방법은 무엇인가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자가 자세 변화에 동반된 빈맥 소견을 호소하는 경우 능동 기립 검사(NASA Lean Test) 또는 기립 경사도 검사(head-up tilt test)를 고려할 수 있다(G, IIb).

'자세 기립성 빈맥증후군(postural tachycardia syndrome, POTS)'은 기립 시 발생하는 만성 증상(6개월 이상)으로, 누운 자세에서 선 자세로 움직일 때 저혈압 소견 없이 심박수가 30회/분 이상 증가하거나 또는 심박수가 120회/분 이상일 경우를 지칭한다 [100]. 코로나19에 의한 자율신경 장애는 면역조절 장애, 호르몬 장애, 바이러스의 중추신경 내 침투, 사이토카인 상승, 직접적인 조직손상, 내피염, 미세혈전증 및 지속적인 감염 등의 다양한 원인이 관련된다고 한다[101]. POTS에서 가장 자주 관찰되는 증상은 심계항진과 흉통이다. 또한, 운동불내증, 피로, 혈관미주신경성 실신 등도 보고되고 있다. POTS 증상이 의심될 경우, 능동 기립 테스트 (NASA Lean Test) 또는 기립 경사도 검사(head-up tilt test)를 이용하여 누워 있을 때와 기립 후 심박수 및 혈압의 변화를 확인한다 [102]. 검사 도중, 약 50%의 환자에서 말단청색증(사지의 보라색 변색)이 관찰된다. 이를 검사에 의해 POTS가 확진되지 않을 경우, 발살바 기동 테스트(valsalva maneuver test)와 심호흡 검사 (deep breathing test)를 시행해 볼 수 있고, G-protein-coupled receptor (alpha adrenoreceptor, beta-adrenoreceptor, angiotensin II, nociceptin, and muscarinic) antibody, ganglionic neuronal nicotinic acetylcholine receptor (g-AChR) antibody, circulating anti-nuclear antibody, antithyroid antibody, anti-NMDA-type glutamate receptor antibody, anti-opioid like-1 receptor antibody, anti-cardiac protein antibody, anti-phospholipid antibody, Sjögren's antibody 등과 같은 염증 또는 자가면역 관련 지표를 측정해 볼 수 있다[103]. 일반적인 검사로는 전체 혈구수, 알부민, 신장 기능, 전해질, Pro-B형 나트륨 이뇨 펩타이드(NT-pro-BNP), 갑상선자극호르몬, 아침 코르티솔(cortisol) 검사를 시행한다. 24시간 훌터 모니터링 검사도 POTS 진단에 도움이 되며, 다른 질환의 가능성을 배제하기 위해 24시간 활동기 혈압 모니터링, 흉부 X-선 검사, 심초음파 검사, 흉부 컴퓨터 단층촬영, 심장 자기공명영상 및 운동부하검사(treadmill test)도 고려해야 한다

[104]. 심한 장애가 동반된 경우, 6분 보행 검사(6MWT)를 진행해 말초의 산소 불포화 반응 및 편평호흡 등을 확인할 수 있다.

5. 치료

(1) 만성 코로나19 증후군 증상에 따른 치료법은 무엇인가?

1) 만성 코로나19 증후군 환자의 호흡곤란 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 만성 코로나19증후군 환자가 호소하는 호흡곤란 증상의 조절을 위해서 기존에 사용했던 약물(예, 흡입기 등)의 용량이나 횟수를 조절하거나, 새롭게 진단된 질환에 대한 특이적인 치료를 고려할 수 있다(C, IIb).

만성 코로나19 증후군 환자의 호흡곤란 치료에 대해 여러 나라의 가이드라인에서 특별한 치료법을 제시하고 있지 않으나 호흡곤란을 유발할 만한 다른 질환이 없을 시 호흡재활이 도움이 된다는 연구들이 있다[105-112]. 지속되는 호흡곤란에 대해 원인을 평가 후 새롭게 진단된 질환이 있다면 이에 대한 치료를 권고하고 있다. 스페인에서 시행한 후향적 관찰 연구에서 코로나19로 입원했었던 76명의 환자를 대상으로 1년 뒤 증상에 대한 전화설문을 시행하였다. 급성기 SARS-CoV-2 바이러스감염 치료 시 스테로이드를 투여받았던 군이 투여받지 않았던 군보다 대부분의 증상이 더 개선되었으나 호흡곤란이나 기침은 비슷했다[113]. 튜르키예에서 시행된 전향적, 무작위 관찰연구에서, 코로나 19 이후 3개월 이상 호흡곤란, 기침 등이 있으면서 폐섬유화가 확인된 환자 30명을 대상으로 3개월 동안 nintedanib 투여군과 pirfenidone 투여군의 폐기능, 6분 보행 검사(6MWT), 산소포화도를 비교하였다. 두 군 모두 영상 검사 소견과 폐기능이 개선되었고 nintedanib 투여군이 운동 능력과 산소포화도를 더 개선시켰으나 약제 부작용은 더 많았다[114]. 영국에서 시행한 전향적 관찰연구로 경증의 급성 코로나 19 이후 만성 코로나19 증후군 49명의 환자 중 26명은 항히스타민제 치료(H1 receptor blockade: loratadine 10mg 또는 fexofenadine, H2 receptor blockade: famotidine 또는 nizatidine)를 받았고 23명은 항히스타민제 치료를 받지 않았다. 치료 시작 4주에서 16주 사이에 증상에 대한 설문조사를 시행하였는데 항히스타민제 투여군에서 증상이 뚜렷이 더 좋아졌다(72% 대 26%)[115]. 만성 코로나19 증후군 환자의 혈액 검사에서 CD4+, CD8+ T-세포수가 감소되어 있었지만 이것이 항히스타민제에 반응할지 여부를 예측하진 못했다.

2) 만성 코로나19 증후군 환자의 기침 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자가 자세 변화에 동반된 빈맥 소견을 호소하는 경우 능동 기립 검사(NASA Lean Test) 또는 기립 경사도 검사(head-up tilt test)를 고려할 수 있다(G, IIb).

만성 코로나19 증후군 환자의 기침에 대해 권고되는 특정한 약물 치료는 없다. 최근 국내에서 Omicron 유행기에 코로나 19 발병 이후 3주 이상 기침이 지속되는 환자 120명과 코로나 19 발병과 관련 없는 만성 기침 환자 100명을 대상으로 임상적인 특성을 비교하였는데, 대체로 비슷하였으나 코로나19 발병 후 만성기침 환자에서 호기산화질소 상승이 유의미하였다[37]. 다른 한편으로는, 최근 만성기침이 다른 질환의 결과 증상이 아닌, 기침 반사 회로 과민성에 기인하는 독립된 질환으로 해석하는 새로운 패러다임의 변화가 있고 이를 반영하여 2018년 대한천식알레르기학회에서 만성기침 진료지침을 개발하였다[35]. 치료 대상 요인(treatable traits)이 없는 비특이적인 만성기침의 치료로 H1 항스타민제를 일차 경험적 치료제로 권고하였다. 비강 내 코르티코스테로이드(Inhaled corticosteroid, ICS)는 2 - 4 주 짧은 기간, 고용량으로 치료해볼 수 있으나 치료 전에 천식과 호산구성 기관지염의 진단을 위한 객관적인 검사를 받도록 권고하였다. 반면에 leukotriene receptor antagonists (LTRAs), Proton-pump inhibitors (PPIs)의 경험적 사용은 근거가 부족하여 추천하지 않았다[35]. 대부분 진료지침은 소수의 연구에 기반하고 있고 위약효과와 자연호전효과가 큰 기침의 특성을 고려할 때 임상시험이 어려운 부분이 있다. 만성 코로나19 증후군 환자의 기침 치료는 기존 진료지침을 따를 수밖에 없고 이에 대한 연구가 더 필요하다.

3) 만성 코로나19 증후군 환자의 피로 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자의 피로 증상에 대하여 기질적 원인에 대한 교정치료가 필요하고, 특정한 기질적 원인이 없다면 재활치료를 고려할 수 있다(G, IIb).

만성 코로나19 증후군 환자의 피로 증상에 대한 치료를 위해 다양한 약물, 대체의학, 인지행동 치료, 운동 등 여러 방법들이 고려되었지만, 연구 설계나 기간, 피로 평가방법과 치료결과의 이질성 등의 이유로 인하여 치료 및 중재의 효과를 뒷받침할 만한 높은 근거 수준의 연구가 부족하였다[3]. 피로 증상을 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자들의 평가 결과 신경학적 이상 소견(근육병증, 보행불안정 등)이 확인된다면 신경과 전문의에게 자문을 의뢰한다. 근·골격계 이상이나, 염증성 근육병증이 확인된다면 정형외과 전문의 및 류마티스내과 전문가에게 자문을 구하고, 피로와 연관된 다른 기질적 원인이 확인되지 않는다면, 근력강화, 스트레칭, 균형훈련, 보행훈련, 수중 치료, 요가, 물리치료와 같은 재활 치료를 고려할 수 있다[63]. 추가로, 작업치료를 적용하거나, 재활이나 피로로 인하여 장비가 필요한 환자들에게는 도움이 될만한 장비 또는 적응형 보조기구를 추천할 수 있고[116], 기질적 원인 없이 증상이 지속되는 경우 정신건강의학, 임상심리학 전문가의 자문을 구할 수 있다[2]. 일부 연구에서 rintatolimod 투약과 상담요법 및 단계별 운동요법이 도움이 될 수 있음을 시사했지만, 이 역시도 자료가 제한적이다[117, 118]. 피로를 호소하는 만성 코로나19 증후군 환자들에게 원격의료를 통한 후속

조치가 도움이 될 수 있다[62].

4) 만성 코로나19 증후군 환자의 관절통 또는 근육통 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자의 관절통, 근육통 치료를 위해서 관련 전문가에게 진료 의뢰를 고려할 수 있다(D, IIb).

현재까지 만성 코로나19 증후군에서 근육통 혹은 관절통의 치료와 관련된 잘 정립된 메타분석 및 무작위배정 연구는 없었다. 만성 코로나19 증후군 환자에서 자율신경계 기능 이상에 의하여 발생하는 신경병성 통증, 만성 관절통증, 피로감 및 기타 통증에 대하여는 저용량의 날틀렉손(naltrexone)을 고려하여 볼 수 있다는 외국 가이드라인이 존재한다[119]. 그러나 해당 가이드라인에서 제시하는 근거가 되는 논문은 만성 코로나19 증후군 환자를 대상으로 시행된 연구가 아니라 복합부위통증 증후군(chronic complex regional pain syndrome) 환자를 대상으로 시행된 연구로 확인되어 저용량 날틀렉손의 사용을 만성 코로나19 증후군 환자에게 일반적으로 추천할 만한 근거는 불충분하다[120]. 지속적인 통증에 대해서 만성 코로나19 증후군 이외의 다른 질환의 정확한 배제진단 및 치료를 위해 관련 전문가의 진료 의뢰를 고려할 수 있다.

5) 만성 코로나19 증후군 환자의 두통 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 이차성 두통이 배제된 후에는 원발성 두통에 준하여 대증 치료를 하며, 특히 편두통 양상으로 지속되어 일상생활에 지장을 초래할 경우 편두통 예방치료를 고려한다(G, IIa).

만성 코로나19 증후군 관련 두통의 적절한 치료법에 대한 근거를 제시한 연구는 거의 없다. 기존에 원발성 두통이 있었고 코로나 19가 악화 요인으로 작용했다면 환자의 개별 특성과 두통에 따라 대증 및 예방 치료를 고려할 수 있다[121]. 새롭게 발생한 지속성 두통(new daily persistent headache) 또는 전신 감염으로 인한 만성두통의 진단 기준을 충족하는 경우에, 임상 표현형이 편두통과 유사하다면 편두통의 예방치료를 따르는 것을 고려할 수 있다. 만성 코로나19 증후군 관련 두통의 경우 매일 지속되는 특성 때문에 약물 과용 두통(medication overuse medication)의 발생 위험이 높다. 3개월간 triptan이나 마약성 진통제를 한 달에 10일 이상, 단순 진통제를 한 달에 15일 이상 복용할 경우 약물 과용 두통의 발생이 가능하다. 따라서 약물 과용 두통을 예방하기 위해서 이에 대해 환자에게 알리고 적절한 예방치료를 고려한다[121]. 두통 발작(headache attack)이 있을 때는 비스테로이드소염제 (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID), triptan 등을 급성기 발작의 치료제로 사용할 수 있다. 비스테로이드소염제

는 안지오텐신 전환 효소 과발현에 대한 잠재적인 역할 때문에 코로나19 환자에서 안전성에 의문을 제기하는 초기 보고들이 있었지만 경미한 두통발작이 있을 때 안전하게 사용할 수 약물이다 [122]. 중등도(moderate) 이상의 두통 발작에서는 triptan을 고려할 수 있다. 가장 많이 쓰이는 두통 치료의 약제들은 아래 표 6과 같다. 두통이 기분장애, 수면장애, 사회경제적 어려움으로 인한 스트레스와 관련이 있는 경우에 flunarizine 및 베타-차단제는 우울증상을 악화시킬 수 있다. Topiramate는 인지기능 저하의 원인이 될 수 있으므로 만성 코로나19 증후군 증상으로 인지기능 저하, 기억력 저하가 동반된 경우 주의해야 한다[74, 122]. 약물치료와 함께 규칙적인 생활 방식 유지, 운동, 장기간의 단식을 피하는 등 생활습관 교정이 같이 이루어져야 한다[121]. 특히, 코로나19 발병 후에 흔한 수면문제가 두통과 관련이 있기 때문에 수면문제를 해결하는 것이 두통을 조절하는데 도움이 될 수 있다[5, 75, 123].

6) 만성 코로나19 증후군 환자의 인지 장애 또는 뇌안개(brain fog, 집중력/주의력 저하) 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 인지선별검사에서 객관적인 인지장애 증상이 있는 것으로 확인된 환자의 경우 추가적인 평가 및 치료를 위해 전문가에게 의뢰하는 것을 권고한다(G, I).
- 인지장애 또는 뇌안개(brain fog, 집중력/주의력 저하)증상을 유발할만한 원인(약물 부작용, 신경계 질환, 내분비 질환, 자가면역 혹은 감염 질환, 기분장애, 수면장애)이 의심되면, 관련 전문가에게 진료 의뢰를 고려한다(G, IIa).

만성 코로나 19 증후군 환자가 호소하는 인지저하에 대한 약물 치료, 관리에 대한 구체적인 근거는 아직 부족하다[5, 74]. 인지기능 저하에 기여할 수 있는 수면장애, 통증, 기분장애(우울, 불안 등)에 대해 치료하는 것을 고려한다[73-76]. 또한 규칙적인 운동이 수면장애와 인지기능 개선에 효과적일 수 있다[74]. 그리고, 일상생활(학교, 직장 등)로 복귀한 뒤에 증상에 대해 추적 관찰하는 것이 중요하다. 인지선별검사에서 객관적인 인지저하가 있는 것으로 확인된 환자의 경우 추가적인 인지평가 및 치료를 위해 전문의에게 의뢰하는 것을 고려한다[73, 74, 76].

주의력/집중력 저하에 대한 치료적 개입으로는 언어 및 비언어 작업을 위한 주의력 프로세스 훈련(attention process training for verbal and nonverbal tasks), 메타인지 전략 (metacognitive strategies), 시간에 맞춰 구성된 활동 (timed-structured activities), 주의 분산 최소화(minimize distractions) 기법이 포함된다[74].

7) 만성 코로나19 증후군 환자의 불안 또는 우울 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 중증의 정신증상이나 자해 또는 자살의 위험이 있는 경우, 즉시 정신건강의학과 진료 및 평가 의뢰를 권고한다(G, I).
- 불안 또는 우울을 설명할 수 있는 정신의학적 질환 배제를 목적으로 정신건강의학과 진료 의뢰를 권고한다(G, I).
- 만성 코로나19 증후군 환자의 우울 증상이 있을 때 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 처방을 고려할 수 있다(C, IIb).

Fluvoxamine은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제로서 주로 우울, 불안장애, 강박장애를 치료하는데 사용되었다. 그러나 최근에는 항염증효과 때문에 항 코비드 약물(anti-COVID drug)으로서의 가능성이 제기되었다. Fluvoxamine이 만성 코로나19 증후군의 신경정신과적 증상에 미치는 효과를 평가한 결과 급성기 SARS-CoV-2 바이러스감염 기간 동안 fluvoxamine를 투여하였을 때 피로를 감소시키는 것으로 나타났고, 다른 증상에는 유의한 효과를 관찰할 수 없었다[125]. 이탈리아에서 코로나19 후에 주요 우울 삽화를 호소하는 60명에게 세로토닌 재흡수 억제제를 투여했을 때 92%의 환자에서 4주 후에 Hamilton 우울증 평가척도(hamilton depression rating scale)가 50% 이상 감소하였다고 보고하였다 [126]. 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, TCA)로서 항염증 작용이 있고 중추신경계를 투과하는 clomipramine은 코로나19 후 중추신경계에 대한 후유증의 잠재적 치료제로 제안된 바 있으나 무작위 대조군 임상연구를 통해 증명되지는 않았다[127].

표 6. 많이 쓰이는 두통 치료제 [124]

	약물	기전	1일 용량범위	부작용
예방약제	Propranolol	베타 차단제	20 - 160 mg	피로, 어지럼, 우울, 생생한 꿈
	Flunarizine	칼슘통로 차단제	5 - 10 mg	체중증가, 졸립, 입마름, 어지럼, 저혈압, 우울, 파킨슨증
	Amitriptyline	삼환계 항우울제	2.5 - 50 mg	체중증가, 변비, 무력증, 어지럼, 졸립, 피로, 시야흐림, 입마름
	Topiramate	뇌전증약	12.5 - 150 mg	감각이상, 체중감소, 기억장애
급성기 치료제	Frovatriptan	트립탄(triptan)	2.5 - 5 mg	트립탄 감각*, 어지럼, 졸립, 피곤함, 무력증, 두통, 구역
	Naratriptan	트립탄(triptan)	1 - 2 mg	트립탄 감각*, 어지럼, 졸립, 피곤함, 무력증, 두통, 구역
	Zolmitriptan	트립탄(triptan)	2.5 - 7.5 mg	트립탄 감각*, 어지럼, 졸립, 피곤함, 무력증, 두통, 구역

*트립탄 감각: 트립탄으로 인한 각종 불쾌한 감각들. 저림, 옥션거림, 이상한 느낌, 온열감, 작열감, 냉감, 목과 가슴을 포함한 몸의 압박감 및 조임 등

8) 만성 코로나19 증후군 환자의 수면장애 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 수면장애가 있으면 수면을 방해하는 요인(습관, 물질, 환경 등)을 제거하고 유발 질환 (수면무호흡, 하지불안증후군, 통증, 불안 등)을 파악하여 해결할 것을 권고한다(G, I).
- 수면의학 전문의에게 진료 의뢰를 고려한다(G, IIa).
- 인지행동요법, 약물요법, 수면일지를 사용한 치료를 고려한다 (G, IIa).

해외 가이드라인에 의하면 불면증의 관리는 기여 요인 및 동반 질환(예: 폐쇄성 수면 무호흡증, obstructive sleep apnea)을 제거하거나 최소화하려는 단계적 접근을 필요로 한다. 불면증에 대한 성공적인 행동 및 약물 치료 방법은 모든 기여 요인을 인식하고 다루어질 때 가능하다. 대부분의 만성 코로나19 증후군과 관련된 불면증 환자는 만성 불면증 단계에 진입한다. 이 단계에서 선호되는 최초의 치료법은 불면증을 위한 인지행동요법(cognitive behavioral therapy for insomnia, CBT-I))으로, 수면 문제와 관련된 생각 및 행동을 대상으로 하는 다중요인적 접근이다. 행동적으로 환자는 안정된 침대 및 기상 시간을 설정하고 자는 경우에만 침대에 눕도록 권장되며 편안한 수면 환경을 최적화하고 수면에 방해되는 물질을 피하며 침대에서의 시간을 줄이고, 높아진 불안 상태일 때는 침대에서 일어나도록 권고된다. 불면증을 위한 인지행동요법은 불면, 수면 기대와 관련된 불안하고 재앙적인 생각을 완화하고 점진적인 근육 이완, 마음챙김, 명상과 같은 이완 현상을 촉진한다. 불면증을 위한 인지행동요법은 대면 요법으로 검증되었지만 온라인 또는 원격 치료(예: 온라인 또는 텔레치료)도 소규모 연구에서 유망한 결과를 보여주고 있다[63]. 피츠버그 수면 질 지수(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)를 바탕으로 수면의 질을 높이기 위한 비약물적 요법(non-pharmacological interventions, NPIs)들의 효과를 평가한 체계적 문헌고찰 연구에서는 균력운동(Standardized mean differences [SMD]: -0.29, 95% CI: -0.64 to 0.05; $P = 0.09$), 요가(SMD: -0.48, 95% CI: -0.72 to -0.25; $P < 0.00001$), 인지행동요법(SMD: -1.69, 95% CI: -2.70 to -0.68; $P = 0.001$), 음악(SMD: -1.42, 95% CI: -1.99 to -0.85; $P < 0.00001$), 블루라이트(SMD: -0.43, 95% CI: -0.77 to -0.09; $P = 0.01$)등이 서로 전반적 피츠버그 수면 질 지수 점수를 호전시키는 것으로 나타났다[128].

9) 만성 코로나19 증후군 환자의 삼킴장애 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 만성 코로나 19 증후군과 관련한 삼킴장애를 치료하기 위해 삼킴재활운동, 신경근육 자극치료, 영양상태 개선을 고려한다 (G, IIa).

기존 가이드라인에서는 만성 코로나19 증후군 환자라는 특수한 상황을 고려한 삼킴장애 치료방법을 기술하고 있지 않으며, 일반적인 삼킴장애 치료방법을 적용하는 것으로 언급하고 있다. 대한재활의학과 대한연하장애학회에서 개발한 삼킴장애 가이드라인에서는 삼킴기능을 개선하기 위해 혀와 인두근육 강화운동(tongue and pharyngeal muscle strengthening exercises), 신경근육 전기자극(neuromuscular electrical stimulation), 영양상태 개선(nutritional intervention)을 높은 강도로 권고하고 있다[91]. 이외에도 호기근 강화 훈련(expiratory muscle strength training), 보상성 삼키기 기술(compensatory swallowing technique) 훈련, 약물을 통한 일시적 수용체 전위 채널 자극(stimulation of the transient receptor potential channel with drugs), 바이오피드백 훈련(biofeedback training), 윤상인두 기능 장애에 대한 특이적 치료(specific treatment for cricopharyngeal dysfunction) 등이 언급되어 있으며 자세한 치료방법은 삼킴장애 관련 전문가에 의뢰하는 것이 필요하다.

10) 만성 코로나19 증후군 환자의 후각과 미각 장애 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자에서 후각 장애 개선을 위해 후각 훈련을 권고한다(A, I).
- 만성 코로나19 증후군 환자에서 후각 장애 개선을 위해 국소 코르티코스테로이드(corticosteroids) 비강 스프레이를 고려할 수 있다(A, IIb).

코로나19로 인한 미각 장애는 대개 시간이 지나면서 호전이 되며, 미각 장애 치료에 대한 근거가 될 만한 연구 자료는 아직 없다. 후각 신경은 재생이 가능하므로 반복적인 후각 훈련을 통해 회복될 수 있다. 후각 장애에 대한 다양한 치료법의 효과를 평가한 무작위 대조군 연구 중심의 체계적 문헌고찰에 따르면, 15개 중 11개의 연구에서 후각 훈련의 이점이 있어 이를 적극적으로 권장하였고, 금연을 권고하였다[129]. 다른 메타분석 연구에서도 후각 훈련을 통한 후각 기능의 개선 효과를 확인하였다[130]. 고전적인 후각 훈련 방법으로는 장미, 유칼립투스, 정향, 레몬을 포함한 4가지 후각원을 포함하여 20 - 30초동안 냄새를 맡고 기록하는 방법이 있다. 후각 훈련은 비용이 저렴하고 환자가 집에서 시행할 수 있다는 장점이 있고, 전신 부작용이 없어 후각 장애 환자의 치료에 적극적으로 적용해 볼 수 있겠다. 후각 훈련에도 불구하고 호전이 없는 경우에는 관련 전문가에게 진료를 의뢰하도록 한다.

코로나19 환자의 후각 장애에 대한 스테로이드 치료의 효과를 평가한 여러 연구가 시행되었다[130-132]. 무작위 대조군 연구에서 전신 스테로이드(prednisolone 1mg/kg/day로 시작하여 15일 동안 용량을 감량)와 국소 베타메타손 비강내 세척 치료는 대조군에 비해 후각기능의 우월한 개선 효과를 보였고[131], Masoumeh 등의 무작위 위약 대조군 연구에서도 국소 코르티코스테로이드 비강 스프레이 치료를 했을 때 후각 점수의 유의하게 큰 상승을

보였다[132]. 반면에, 메타분석에서 후각 훈련만 시행한 경우와 비교해서 후각훈련과 코르티코스테로이드 비강 스프레이 치료를 병행했을 때 후각 회복의 유의한 차이가 없었다[130]. 스테로이드 금기증에 해당하지 않는 환자의 경우에 후각 장애의 개선을 위해서 국소 스테로이드 치료를 신중하게 고려할 수 있다.

11) 만성 코로나19 증후군 환자의 운동 후 불쾌감/운동 후 증상 악화 (post exercise malaise, PEM/post exertional symptom exacerbation, PESE) 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자에서 운동 후 불쾌감이 있는 경우, 적절한 활동과 휴식의 반복을 교육하는 것이 도움이 될 수 있다 (G, IIb).

'운동 후 불쾌감/운동 후 증상 악화'(Post exercise malaise, PEM/Post exertional symptom exacerbation, PESE)이 없는 환자는 개인의 신체 기능을 회복하기 위한 신체적 능력 강화 요법을 진행할 수 있다[133]. 하지만, 운동 후 불쾌감/운동 후 증상 악화가 동반된 경우, 운동이나 활동 수준을 점차적으로 높이면 육체적, 감정적 해를 끼치고 때로는 돌이킬 수 없는 결과를 초래하며 질병의 진행을 가속화할 수 있다[134]. 임상의는 운동 후 불쾌감/운동 후 증상 악화를 경험하는 환자에게 강제로 활동 수준을 높이라고 강요하지 말아야 하며, 오히려 근무 등을 멈추고, 휴식하도록 격려해야 한다.

현재 SARS-CoV-2 바이러스감염 이후 운동 후 불쾌감/운동 후 증상 악화 증상을 가진 경우에 대한 정확한 치료법은 없다. 기존 문헌에 따르면 '페이스 조절(pacing)'을 하면 환자는 증상이 적고 삶의 질이 향상되며 신체 기능 및 피로 심각도가 개선될 가능성이 더 높다[134]. '페이스 조절'에는 신체적, 정신적, 정서적 상태를 정확하게 평가하는 동시에 통제할 수 없는 요인에 대처하기 위해 여유를 가지고, 필요에 따라 휴식과 활동을 반복적으로 조정하는 것이 포함된다. 지속 가능한 활동 수준을 구성하는 요소는 사람마다 다르며 개인의 기준은 시간이 지남에 따라 변동될 수 있다. 운동 후 불쾌감/운동 후 증상 악화를 예방하고 완화하기 위해 격렬한 활동 전후에 휴식을 계획하고, 운동 후 불쾌감/운동 후 증상 악화 증상이 재발하지 않도록 본인의 일상 활동 수준을 파악하는 것이 포함된다[135].

12) 만성 코로나19증후군 환자의 자세 기립성 빈맥증후군 (Postural tachycardia syndrome, POTS) 증상은 어떻게 치료하는가?

권고안

- 자세 기립성 빈맥증후군(postural tachycardia syndrome, POTS)를 호소하는 만성 코로나19증후군 환자는 혈역학적 상태에 따라 비약물적 치료와 약물 치료를 고려할 수 있다 (G, IIb).

자세 기립성 빈맥증후군(postural tachycardia syndrome, POTS)가 진단된 경우, 비약물적 치료를 우선적으로 시행한다(표 7). 하지만, 대부분의 경우에 충분한 증상 조절이 어려워 환자의 혈역학적 상태에 따라 약물적 치료를 고려하게 된다[136]. 빈맥형(tachycardia phenotype)의 경우 베타차단제(beta-blockers)로 ivabradine, metoprolol 등을 고려할 수 있고, 저혈압형(hypotensive phenotype)의 경우 midodrine, pyridostigmine, droxidopa 등의 약제를 고려할 수 있으며, 고아드레날린성(hyperadrenergic phenotype)인 경우 clonidine이나 methyldopa와 같은 약제를 고려할 수 있다. 비약물적 및 약물적 치료를 진행하는 중에도, 여전히 증상이 있는 경우 최근에는 비침습적 신경조절법을 사용해 볼 수 있다. 인지 행동 치료, 호흡 재훈련, 호흡을 통합한 보조 자세 운동(paced postural exercise) 등이 제안되고 있다[137].

표 7. 기립성 빈맥 증후군(postural tachycardia syndrome, POTS) 치료 방법 [138]

비약물적 치료

- 물 섭취량: 2 - 3 L/일
- 경구 NaCl 섭취량: 10 - 12 g/일
- 20 - 40 mmHg 압박복
- 복부와 다리에 집중하세요
- 머리를 위로 향한 자세(>10°)로 수면
- 아침에 일어나기 전 물 마시기
- 운동 훈련: 간단한 아이소메트릭, 유산소 및 저항 운동
- 증상을 악화시킬 수 있는 상황 피하기: 수면 부족, 덤거나 추운 환경 노출, 알코올 섭취 또는 과식, 장기간의 식사, 기립, 빈혈 및 탈수
- POTS는 역동적인 질병이며 감염이 발생할 수 있음을 환자에게 교육합니다.
- 누운 자세나 앉은 자세에서 선 자세로 조심스럽게 움직이기
- 정맥 환류를 증가시키고 실신을 예방하는 골격근 펌프
- 소량의 빈번한 식사와 정제된 탄수화물 섭취량을 줄이는 것이 권장됩니다.
- 혈당 균형 및 식후 저혈압 방지

약물적 치료

- 플루드로코르티손(fludrocortisone) 0.1 - 0.2 mg/일
- 데스모프레신(desmopressin) 0.1 - 0.2 mg
- 에리스로포이에틴(erythropoietin) 10,000 IU/매주
- 프로프라놀롤(propranolol) 10 - 20 mg 매일 최대 4알
- 이아브라진(ivabradine) 2.5 - 7.5/12시간
- 피리도스티그민(pyridostigmine) 30 - 60 mg 매일 최대 3알
- 미도드린(midodrine) 2.5 - 15 mg 하루 3회
- 옥트레오타이드(octreotide) 10 - 30 mg 근육 주사
- 드록시도파(droxidopa) 100 - 600 mg/8시간
- 메틸도파(methyldopa) 125 - 250 mg/12시간
- 클로니딘(clonidine) 0.1 - 0.2 mg 경구용 패치
- 생리식염수(normal saline), 베라파밀(verapamil), 오메가-3-지방산(omega-3 fatty acid) 보충
- 정맥 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG) 및 혈장분리반출(plasmapheresis)

비침습적 신경조절

(2) 만성 코로나19 증후군 환자에게 예방 목적의 항응고제를 투여해야 하는가?

권고안

- 혈전 예방 목적으로 항응고제나 항혈소판제를 사용하는 것은 권고하지 않는다(C, III).
- 단, 혈전이 진단된 경우 관련 지침에 따라 항응고제나 항혈소판제의 치료를 권고한다(A, I).

코로나19로 입원이 필요한 코로나19 성인 환자(임신부를 제외)의 경우에 저분자량 헤파린(low molecular heparin, LMWH)이나 비분획 헤파린(unfractionated heparin, UFH) 치료가 권고된다[24]. 하지만 이러한 권고는 코로나19의 급성기 치료로 제한되며 만성 코로나19 증후군 환자에서 동일하게 적용하기에는 근거가 부족하다. 만성 코로나19 증후군 환자에서 혈전 발생률은 30일 시점에 2.5%로 낮게 보고되고 있고, 출혈에 의한 합병증의 발생률과 비슷한 수준이다[62]. 브라질에서 시행된 다기관 무작위 대조군 임상연구에서 혈전 발생 위험이 있는 코로나19 환자에서 퇴원 후 35일까지 rivaroxaban (10mg/일)을 투여 받은 군에서 대조군에 비하여 혈전 발생이 통계적으로 유의하게 적었다[139]. 하지만, 미국에서 시행된 대규모 전향적 다기관 무작위 이중 맹검 위약 연구에서 2.5mg apixaban을 하루 2회 30일간 투여 받은 경우에 30일 시점에 혈전 발생률이 apixaban 투여군은 2.13%, 위약군은 2.30%로 낮았고 통계적으로 유의한 차이가 없었다 [140]. 시행된 연구들에서 혈전 예방 기간의 연장은 45일 이내를 의미하고 장기간 투여는 평가되지 않았다[3]. 이와 같이 만성 코로나19 증후군 환자에서 혈전 예방을 위해 일상적으로 장기간 항응고제나 항혈소판을 권고할 근거는 부족하다. 따라서, 만성 코로나19 증후군 환자의 혈전 예방 여부는 환자의 기저질환 및 질병상태에 따라 일반적인 혈전 위험과 출혈 위험을 따져 결정하는 것이 타당하겠다. 만일, 혈전예방을 위해 항응고제를 사용한다면 표준 용량에 비하여 혈전 예방 효과를 높인다는 근거가 없고 출혈의 위험이 증가하므로 치료 용량의 항응고제 사용은 권고되지 않는다 [24]. 폐실질에 큰 이상이 없는데도 호흡곤란이 지속될 경우 지침에 따라 폐색전증에 대한 검사를 시행하는 것이 필요하다[62]. 혈전이 진단된 경우 항응고제나 항혈소판제 투여 여부는 관련 지침에 따라 결정한다[141].

(3) 만성 코로나19 증후군 환자에게 전신 스테로이드(systemic steroid) 투여가 도움이 되는가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군에서 스테로이드가 필요한 다른 질환을 가지고 있지 않은 경우에는 전신 스테로이드 사용을 권고하지 않는다(D, III).

한 연구에서 급성기 SARS-CoV-2 바이러스감염 시기에 스테로이드를 사용한 경우 스테로이드를 사용하지 않았던 군에

비해 1년 이후 전신통증, 정신건강 이상의 발생 빈도가 낮았다는 연구가 있으나 76명의 소규모 환자를 대상으로 하는 관찰 연구이며 [113], 급성기 SARS-CoV-2 바이러스감염 시기에 스테로이드 사용 적응증이 연구에 기록되어 있지 않고 사망환자 및 인지기능 저하 환자가 제외되어 환자선택에 치우침이 있어, 해당 연구 결과의 신뢰성은 매우 낮다. 따라서, 급성기 SARS-CoV-2 바이러스감염 환자에서 만성 코로나19 증후군을 예방하기 위한 목적의 스테로이드의 사용은 추천할 근거가 부족하다. 또한, 미국 국립보건원 코로나19 진료지침은 급성기 SARS-CoV-2 바이러스감염에서 산소가 필요한 환자 이외에 다른 명백한 적응증이 없는 경우는 전신 스테로이드를 사용하지 말 것을 강하게 권고하고 있다[142]. 급성기 SARS-CoV-2 바이러스감염 시기에 만성 코로나19 증후군을 예방하기 위한 목적의 전신 스테로이드 사용의 효과 역시 불분명하며, 잠재적인 부작용을 고려하여 사용을 권고하지 않는다.

(4) 만성 코로나19 증후군 환자에게 항섬유화제(Anti-fibrotic drug)의 투여가 필요한가?

권고안

- 만성 코로나19증후군 환자에서 폐섬유화가 의심되는 경우, 폐섬유화 정도를 평가하기 위한 흉부 컴퓨터단층촬영을 권고한다(A, I).
- 폐섬유화 정도를 확인하지 않고 항섬유화제를 사용하는 것을 권고하지 않는다(G, III).

기존 가이드라인을 살펴보면, 만성 코로나19 합병증 환자에서 폐섬유화 치료에 대한 언급은 없다. 치료에 앞서 흉부 컴퓨터단층촬영 등의 방법을 이용해 만성 코로나 19 합병증으로 폐섬유화가 발생하였는지 진단하는 것이 먼저 이루어져야 한다. 폐섬유화 정도가 확인되고 나면 치료를 시작 해 볼 수 있다는 일부 보고가 있지만 폐섬유화 치료 약제와 기간 등에 대해서 아직 충분한 근거가 부족하다. 대부분의 결과에서 nintendanib이 pirfenidone 보다 우수한 결과를 보였으나, 기저 폐질환에 따라 다른 결과를 보여 추가 연구가 필요한 상황이다. 추가로 항섬유화제 (anti-fibrotic drug) 사용 시 기존의 폐질환 유무가 고려 되어야 하며 기존의 폐섬유화가 있는 경우 항섬유화제 치료가 적극적으로 이루어 질 수 있다는 보고가 있다[114, 143-145].

(5) 만성 코로나19 증후군 환자에게 호흡기 재활 치료가 필요한가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군 환자에서 기저 폐질환, 중환자실 치료 유무, 동반 질환(신경, 근육 관련 질환) 등을 고려해서 호흡 재활 치료를 권고한다(A, I).

만성 코로나19 증후군 환자의 호흡기 재활 치료에 대해서 환자 수는 적지만 여러 나라에서 시행된 무작위 임상 연구들이 있다. 연구마다

다양한 재활 치료를 적용하였고 연구의 결과들이 일관되진 않았다. 미국에서 시행한 무작위 대조군 연구(randomized controlled trial, RCT)는 코로나19로 입원치료를 받았고 이후 전문가에 의해 post-acute sequelae of SARS CoV-2 (PASC)와 관련된 하지 근력 약화를 진단받은 18명을 대상으로 하지에 electrical stimulation (E-slim) 적용군, 대조군으로 나누어 electrical stimulation의 효과를 확인하였다. 치료 4주 후 양 군에서 발바닥 산화혈색소(plantar oxyhemoglobin)과 장딴지 근 지구력 (gastrocnemius muscle endurance)를 측정하였는데 E-slim 적용군에서 대조군에 비해 발바닥 산화혈색소와 장딴지 근 지구력이 향상되었다[105]. 폴란드에서 시행한 무작위 대조군 연구는 post-acute sequelae of SARS CoV-2를 진단받은 32명을 대상으로 병원에서 시행한, 전통적인 호흡기 재활을 시행한 군과 가상현실로 호흡기 재활을 시행한 군으로 나누어 3주간, 한 주에 5번 높은 강도로 시행 후 폐기능, 호흡곤란 증상 정도, 운동 기능(6분 보행 검사, 걷는 거리), 지각된 스트레스 척도(Perceived Stress Scale, PSS-10)을 비교하였다. 두 군 모두 폐기능을 제외한 결과들이 모두 향상되었고 두 군간 차이는 없었다[106]. 스페인에서 시행된 무작위 대조군 연구는 코로나19 폐렴으로 입원치료 받은 후 최소 3개월 후에도 증상이 지속되고 심폐관련 기저질환이 없는 26명 환자를 대상으로 3개월 간 흡기 근육훈련(Inspiratory muscle training, IMT)를 시행한 군과 시행하지 않은 군의 심폐운동부하검사 (cardiopulmonary exercise test)와 삶의 질을 비교하였고, 흡기 근육훈련 군에서 심폐운동능력과 삶의 질이 의미 있게 개선되었다 [107]. 스페인에서 시행된 Rehabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised Exercise intervention (RECOVE Trial)은 입원이 필요하지 않은 경증 코로나19 환자로 특별한 치료를 받지 않았고 심폐 기저질환이 없으나 3개월 이상 증상이 지속되는 환자 80명을 대상으로 복합운동 훈련 (multicomponent exercise training) 군, 흡기 근육훈련 군, 두 가지 방법을 병행하는 군과 대조군(WHO self-management recommendations, 자가관리 권고)으로 무작위 배정을 하여 8주간 시행 후 호흡곤란, 피로감, 심폐 기능이 좋아지는지를 연구하였다. 세계보건기구의 권고에 따라서 스스로 시행하는 재활보다 감독이 있는 운동 프로그램이 호흡곤란, 피로감, 우울감을 좋아하게 했고 심폐운동과 근력도 향상시켰다[108]. 스페인에서 시행된 다른 무작위 대조군 연구에서는 코로나19 진단 3개월 이후에도 호흡곤란, 피로감 등 증상이 지속되는 환자 88명을 대상으로 흡기 근육훈련, 호기 근육훈련(expiratory muscle training, EMT)을 대면재활군, 원격재활군으로 나누어 8주간 하루에 아침/저녁 20분씩, 일주일에 6번 재활을 시행하였다. 재활 전, 재활 후 4주, 8주째 결과 측정을 하였다. 모든 군에서 삶의 질은 개선되었으나 운동 내성은 개선하지 못했다. 흡기근력, 지구력, 하지근력은 대면그룹에서 의미있게 개선되었고 대면 호기근육훈련군에서 호기근력과 최대호기 유량이 좋아졌다. 그러나 폐기능과 심리적 상태에는 영향을 주지 않았다[109]. 스페인에서 시행한 또 다른 무작위 대조군 임상시험에서는 입원이 필요하지 않았던 경증 코로나19 진단 이후 호흡곤란, 피로감 등의 증상이 3개월 이상 지속되는 환자를 대상으로 전문가가 가이드해주는 주 3회 복합운동 훈련 (multicomponent exercise training) 프로그램을 시행한 군과

세계보건기구의 자가관리권고 군으로 나누어 8주간 진행하였다. 전문가 감독하의 복합운동 훈련 프로그램을 시행한 군에서 삶의 질, 피로감, 우울감이 좋아졌고 심폐운동 기능, 근력도 향상되었다 [110]. 영국에서 시행한 무작위 대조군 임상시험에서는 코로나19로 입원치료 후 퇴원한 후에도 호흡곤란 증상이 지속되는 환자 148명을 대상으로 비대면 흡기 근육훈련 군, 미시행 군으로 4:1로 배정해 8주간 진행하였다. 흡기 근육훈련을 시행한 군에서 호흡곤란 증상과 흡기 근력이 향상되었다[111]. 영국에서 시행한 다른 무작위 대조군 임상시험에서는 코로나19 증상 발현 이후 최소 4주 이상 호흡곤란이 지속되는 150명을 대상으로 6주간 온라인 breathing and wellbeing program(ENO Breathe, 노래를 이용한 호흡 훈련)을 시행한 군과 시행하지 않은 군으로 나누어 그 효과를 비교하였다. ENO breathe에 참여한 군에서 정신건강척도 (mental health composite, MHC)와 호흡곤란 증상이 좋아졌다 [112]. 다수의 무작위 임상연구 결과를 근거로 만성 코로나19 증후군의 치료로 호흡기 재활을 적극적으로 권고할 수 있으나 환자의 증상, 접근성 등을 고려한 재활 전문가의 의견에 따라서 재활치료의 종류와 기간을 결정해야 되겠다.

6. 예방

(1) 만성 코로나19 증후군을 효과적으로 예방할 수 있는 전략은 무엇인가?

- 1) 코로나19에 대한 치료 목적의 항바이러스제 투여는 만성 코로나19 증후군 발생 위험을 낮출 수 있는가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군의 예방을 위하여 SARS-CoV-2 바이러스감염 초기에 항바이러스제 치료를 권고한다(A, I).

만성 코로나19 증후군을 예방하기 위해서 항바이러스제를 조기에 투여하는 것은 도움이 될 수 있다. 관찰연구를 대상으로 시행한 메타분석에서 항바이러스제를 조기에 투여한 경우에 미투여군에 비해서 만성 코로나19 증후군 발병에 대한 유의한 예방효과 (27.5%; 95% CI: 25.3 - 59.1)를 보였고, 항바이러스제를 조기에 투여했을 때, 만성 코로나19 증후군과 관련된 입원과 사망의 위험을 낮추는 효과를 보였다[146]. 메타분석에 포함된 Chilunga 등의 연구에서 렘데시비르(remdesivir)를 투여한 군에서 통계적으로 유의한 예방효과를 확인할 수 없었지만[147], Xie 등의 연구에서는 몰누피라비르(molnupiravir)의 만성 코로나19 증후군에 대한 유의한 예방효과를 보고하였다[148, 149]. 니마트레비어/리토나비어(nirmatrelvir/ritonavir)의 효과를 평가한 4개의 관찰연구 중 3개의 연구에서 조기 항바이러스제 치료의 이점이 있었다. 메타분석에 포함된 연구는 모두 관찰연구라는 제한점이 있으며 향후 무작위 대조군 연구가 필요하겠다.

조기 항바이러스제 치료의 만성 코로나19 증후군을 예방하는 기전은 아직 명확치 않다. SARS-CoV-2 바이러스가 체내에서

장기간 지속적으로 염증을 일으켜서 만성 코로나19 증후군을 유발한다는 가설이 있다[34]. 이러한 관점에서 조기 항바이러스제 치료는 바이러스의 체내 증식을 억제하고 바이러스의 부하를 감소시킴으로써 코로나19와 관련된 증상을 개선시키는데 효과를 기대할 수 있겠다.

2) 코로나19 예방을 위한 백신접종은 만성 코로나19 증후군의 발생 위험을 낮출 수 있는가?

권고안

- 만성 코로나19 증후군을 예방하기 위해 코로나19 백신 접종을 권고한다(A, I).

코로나19 백신을 접종하면 돌파감염이 된 경우에도 만성 코로나19 증후군에 대한 예방효과가 있음이 보고되었다. 6개의 관찰연구를 대상으로 시행한 메타분석에서는 접종을 한 번이라도 할 경우 만성 코로나19 증후군이 비접종자 대비 오즈비(odds ratio, OR) 0.539 (95% CI: 0.295 - 0.987)로 유의한 예방효과를 보였다 [150]. 다른 메타분석 연구에서도 기초접종 2회를 시행한 군에서 비접종자 대비 OR 0.64 (95% CI: 0.45 - 0.92), 1회 접종군에서 OR 0.60 (95% CI: 0.43 - 0.83)으로 만성 코로나19 증후군을 예방하는 효과가 있었다[151]. 따라서, 만성 코로나19 증후군을 예방하기 위해서 코로나19 백신 접종이 필요하다[152, 153]. 코로나19 백신의 만성 코로나19 증후군을 예방하는 기전에 대해서는 아직 명확하지 않다. 다만 이론적으로, 백신을 접종할 경우 돌파감염이 되었을 때 체내 바이러스를 빠르게 제거할 수 있으며 급성기 면역반응을 감소시켜서 조직의 손상을 경감시켜주고, 면역의 조절장애를 개선하여 이차적으로 발생할 수 있는 자가항체 생성 위험이 감소하는 것으로 설명하고 있다. 추가로 두 연구 모두 만성 코로나19 증후군이 있는 환자에서의 증상 경감효과를 정성적으로 분석하였다. 증상 경감 효과에 대해서는 긍정적인 결과와 부정적인 결과가 혼재되어 있어 결론을 내리기 어려우며, 추가적인 정량적 연구가 필요하다.

ORCID IDs

- 서준원 <https://orcid.org/0000-0002-2806-1863>
 김성은 <https://orcid.org/0000-0003-0162-6155>
 김윤정 <https://orcid.org/0000-0002-7454-4014>
 김은정 <https://orcid.org/0000-0003-2352-5267>
 김탁 <https://orcid.org/0000-0002-8829-4183>
 김태화 <https://orcid.org/0000-0003-3722-0261>
 이소희 <https://orcid.org/0000-0002-9005-3207>
 이은정 <https://orcid.org/0000-0002-7724-8288>

이재갑

<https://orcid.org/0000-0002-7041-065X>

서유빈

<https://orcid.org/0000-0001-5183-1996>

정영훈

<https://orcid.org/0000-0003-0403-3726>

정영희

<https://orcid.org/0000-0002-8945-2200>

최유정

<https://orcid.org/0009-0008-1933-5843>

송준영

<https://orcid.org/0000-0002-0148-7194>

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).

Conflict of Interest

JYS is editorial board of Infect Chemother; however, he did not involve in the peer reviewer selection, evaluation, and decision process of this article. Otherwise, no potential conflicts of interest relevant to this article was reported.

Author 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.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

부록 표 1

만성 코로나19 증후군의 진단과 치료에 대한 권고

REFERENCES

1. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JVWHO 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:e102-7. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: NICE; 2020 December 18.
3. Yelin D, Moschopoulos CD, Margalit I, Gkrania-Klotsas E, Landi F, Stahl JP, Yahav D. ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. Clin Microbiol Infect 2022;28:955-72. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. National Institutes of Health (NIH). Long COVID. Available at: <https://covid19.nih.gov/covid-19-topics/long-covid#what-is-long-covid?1>. Accessed 28 September 2023.

5. Kim Y, Kim SE, Kim T, Yun KW, Lee SH, Lee E, Seo JW, Jung YH, Chong YP. Preliminary guidelines for the clinical evaluation and management of long COVID. *Infect Chemother* 2022;54:566-97. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Chen C, Haupert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritzsche 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;226:1593-607. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 2023;21:133-46. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. Antonelli M, Pujo JC, Spector TD, Ourselfin S, Steves CJ. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet* 2022;399:2263-4. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
9. Chen H, Zhang L, Zhang Y, Chen G, Wang D, Chen X, Wang Z, Wang J, Che X, Horita N, Seki N. Prevalence and clinical features of long COVID from omicron infection in children and adults. *J Infect* 2023;86:e97-9. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Zeng N, Zhao YM, Yan W, Li C, Lu QD, Liu L, Ni SY, Mei H, Yuan K, Shi L, Li P, Fan TT, Yuan JL, Vitiello MV, Kosten T, Kondratiuk AL, Sun HQ, Tang XD, Liu MY, Lalvani A, Shi J, Bao YP, Lu L. 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;28:423-33. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
11. Kim Y, Kim SW, Chang HH, Kwon KT, Hwang S, Bae S. One year follow-up of COVID-19 related symptoms and patient quality of life: a prospective cohort study. *Yonsei Med J* 2022;63:499-510. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Kim Y, Bitna-Ha , Kim SW, Chang HH, Kwon KT, Bae S, Hwang S. Post-acute COVID-19 syndrome in patients after 12 months from COVID-19 infection in Korea. *BMC Infect Dis* 2022;22:93. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Global Burden of Disease Long COVID CollaboratorsWulf Hanson S, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, Ballouz T, Blyuss O, Bobkova P, Bonsel G, Borzakova S, Buonsenso D, Butnaru D, Carter A, Chu H, De Rose C, Diab MM, Ekbom E, El Tantawi M, Fomin V, Frithiof R, Gamirova A, Glybochko PV, Haagsma JA, Haghjooy Javanmard S, Hamilton EB, Harris G, Heijnenbrok-Kal MH, Helbok R, Hellermans ME, Hillus D, Huijts SM, Hultström M, Jassat W, Kurth F, Larsson IM, Lipcsey M, Liu C, Loftin CD, Malinovschi A, Mao W, Mazankova L, McCulloch D, Menges D, Mohammadifard N, Munblit D, Nekliudov NA, Ogbuoji O, Osmanov IM, Peñalvo JL, Petersen MS, Puhan MA, Rahman M, Rass V, Reinig N, Ribbers GM, Ricchiuto A, Rubertsson S, Samitova E, Sarrafzadegan N, Shikhaleva A, Simpson KE, Sinatti D, Soriano JB, Spiridonova E, Steinbeis F, Svistunov AA, Valentini P, van de Water BJ, van den Berg-Emons R, Wallin E, Witzenrath M, Wu Y, Xu H, Zoller T, Adolph C, Albright J, Amlag JO, Aravkin AY, Bang-Jensen BL, Bisignano C, Castellano R, Castro E, Chakrabarti S, Collins JK, Dai X, Daoud F, Dapper C, Deen A, Duncan BB, Erickson M, Ewald SB, Ferrari AJ, Flaxman AD, Fullman N, Gamkrelidze A, Giles JR, Guo G, Hay SI, He J, Helak M, Hulland EN, Kereslidze M, Krohn KJ, Lazzar-Atwood A, Lindstrom A, Lozano R, Malta DC, Månsson J, Mantilla Herrera AM, Mokdad AH, Monasta L, Nomura S, Pasovic M, Pigott DM, Reiner RC Jr, Reinke G, Ribeiro ALP, Santomauro DF, Sholokhov A, Spurlock EE, Walcott R, Walker A, Wiysonge CS, Zheng P, Bettger JP, Murray CJL, Vos T. Estimated global proportions of individuals with persistent fatigue, cognitive, and respiratory symptom clusters following symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA* 2022;328:1604-15. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P, Clark A, Natsaki E, Vassiliou VS. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2023;183:566-80. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. 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;53:463-76. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Su S, Zhao Y, Zeng N, Liu X, Zheng Y, Sun J, Zhong Y, Wu S, Ni S, Gong Y, Zhang Z, Gao N, Yuan K, Yan W, Shi L, Ravindran AV, Kosten T, Shi J, Bao Y, Lu L. Epidemiology, clinical presentation, pathophysiology, and management of long COVID: an update. *Mol Psychiatry* 2023;28:4056-69. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat Med* 2022;28:2398-405. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17:315-32. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW, Levitan EB, Levy B, McComsey GA, McCorkell L, Nadkarni GN, Parthasarathy S, Singh U, Walker TA, Selvaggi CA, Shinnick DJ, Schulte CCM, Atchley-Challenger R, Alba GA, Alicic R, Altman N, Anglin K, Argueta U, Ashktorab H, Baslet G, Bassett IV, Bateman L, Bedi B, Bhattacharyya S, Bind MA, Blomkalns AL, Bonilla H, Bush PA, Castro M, Chan J, Charney AW, Chen P, Chibnik LB, Chu HY, Clifton RG, Costantine MM, Cribbs SK, Davila Nieves SI, Deeks SG, Duven A, Emery IF, Erdmann N, Erlanson KM, Ernst KC, Farah-Abraham R, Farmer CE, Feuerriegel EM, Fleurimont J, Fonseca V, Franko N, Gainer V, Gander JC, Gardner EM, Geng LN, Gibson KS, Go M, Goldman JD, Grebe H, Greenway FL, Habli M, Hafner J, Han JE, Hanson KA, Heath J, Hernandez C, Hess R, Hodder SL, Hoffman MK, Hoover SE, Huang B, Hughes BL, Jagannathan P, John J, Jordan MR, Katz SD, Kaufman ES, Kelly JD, Kelly SW, Kemp MM, Kirwan JP, Klein JD, Knox KS, Krishnan JA, Kumar A, Laiyemo AO, Lambert AA, Lanca M, Lee-Iannotti JK, Logarbo BP, Longo MT, Luciano CA, Lutrick K, Maley JH, Marathe JG, Marconi V, Marshall GD, Martin CF, Matusov Y, Mehari A, Mendez-Figueroa H, Mermelstein R, Metz TD, Morse R, Mosier J, Mouchati C, Mullington J, Murphy SN, Neuman RB, Nikolich JZ, Ofotokun I, Ojemakinde E, Palatnik A, Palomares K, Parimon T, Parry S, Patterson JE, Patterson TF, Patzer RE, Peluso MJ, Pemu P, Pettker CM, Plunkett BA, Pogreba-Brown K, Poppas A, Quigley JG, Reddy U, Reece R, Reeder H, Reeves WB, Reiman EM, Rischard F, Rosand J, Rouse DJ, Ruff A, Saade G, Sandoval GJ, Schlater SM, Shepherd F, Sherif ZA, Simhan H, Singer NG, Skupski DW, Sowles A, Sparks JA, Sukhera FI, Taylor BS, Teunis L, Thomas RJ, Thorp JM, Thuluvath P, Ticotsky A, Tita AT, Tuttle KR, Urdaneta AE, Valdivieso D, VanWagoner TM, Vasey A, Verduzco-Gutierrez M, Wallace ZS, Ward HD, Warren DE, Weiner SJ, Welch S, Whiteheart SW, Wiley Z, Wisnivesky JP, Yee LM, Zisis S, Horwitz LI, Foulkes ASRECOVER Consortium. Development of a definition of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *JAMA* 2023;329:1934-46. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Kim Y, Bae S, Chang HH, Kim SW. Long COVID prevalence and impact on quality of life 2 years after acute COVID-19. *Sci Rep* 2023;13:11207. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Fernández-de-Las-Peñas C, Rodríguez-Jiménez J, Cancela-Cilleruelo I, Guerrero-Peral A, Martín-Guerrero JD, García-Azorín D, Cornejo-Mazzuchelli A, Hernández-Barrera V, Pellicer-Valero OJ. Post-COVID-19 symptoms 2 years after SARS-CoV-2 infection

- among hospitalized vs nonhospitalized patients. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2242106. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
22. Liao X, Guan Y, Liao Q, Ma Z, Zhang L, Dong J, Lai X, Zheng G, Yang S, Wang C, Liao Z, Song S, Yi H, Lu H. Long-term sequelae of different COVID-19 variants: The original strain versus the Omicron variant. *Glob Health Med* 2022;4:322-6. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 23. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, Lange F, Andersson JLR, Griffanti L, Duff E, Jbabdi S, Taschler B, Keating P, Winkler AM, Collins R, Matthews PM, Allen N, Miller KL, Nichols TE, Smith SM. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature* 2022;604:697-707. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 24. World Health Organization (WHO). Clinical management of COVID-19: Living guideline, Jun 23 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>. Accessed 18, August 2023.
 25. Zheng B, Daines L, Han Q, Hurst JR, Pfeffer P, Shankar-Hari M, Elneima O, Walker S, Brown JS, Siddiqui S, Quint JK, Brightling CE, Evans RA, Wain LV, Heaney LG, Sheikh A. Prevalence, risk factors and treatments for post-COVID-19 breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2022;31:220071. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 26. Faverio P, Luppi F, Rebora P, D'Andrea G, Stainer A, Busnelli S, Catalano M, Modafferi G, Franco G, Monzani A, Galimberti S, Scarpazza P, Oggionni E, Betti M, Oggionni T, De Giacomi F, Bini F, Bodini BD, Parati M, Bilucaglia L, Ceruti P, Modina D, Harari S, Caminati A, Intotero M, Sergio P, Monzillo G, Leati G, Borghesi A, Zompatori M, Corso R, Valsecchi MG, Bellani G, Foti G, Pesci A. One-year pulmonary impairment after severe COVID-19: a prospective, multicenter follow-up study. *Respir Res* 2022;23:65. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 27. Kersten J, Wolf A, Hoyo L, Hüll E, Tadic M, Andreß S, d'Almeida S, Scharnbeck D, Roder E, Beschoner P, Rottbauer W, Buckert D. Symptom burden correlates to impairment of diffusion capacity and exercise intolerance in long COVID patients. *Sci Rep* 2022;12:8801. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 28. Durstenfeld MS, Sun K, Tahir P, Peluso MJ, Deeks SG, Aras MA, Grandis DJ, Long CS, Beatty A, Hsue PY. 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. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 29. Satterfield BA, Bhatt DL, Gersh BJ. Cardiac involvement in the long-term implications of COVID-19. *Nat Rev Cardiol* 2022;19:332-41. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 30. Writing Committee Members, Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, Blankstein R, Boyd J, Bullock-Palmer RP, Conejo T, Diercks DB, Gentile F, Greenwood JP, Hess EP, Hollenberg SM, Jaber WA, Jneid H, Joglar JA, Morrow DA, O'Connor RE, Ross MA, Shaw LJ. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2022;16:54-122.
 31. 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. [PUBMED](#)
 32. Whiteson JH, Azola A, Barry JT, Bartels MN, Blitshteyn S, Fleming TK, McCauley MD, Neal JD, Pillarisetti J, Sampsel S, Silver JK, Terzic CM, Tosto J, Verduzco-Gutierrez M, Putrino D. 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;14:855-78. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 33. Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, Porcari A, Merlo M, Roncon L, Sinagra G. One-year risk of myocarditis after COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2023;39:839-44. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 34. Song WJ, Hui CKM, Hull JH, Birring SS, McGarvey L, Mazzone SB, Chung KF. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med* 2021;9:533-44. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 35. Song DJ, Song WJ, Kwon JW, Kim GW, Kim MA, Kim MY, Kim MH, Kim SH, Kim SH, Kim ST, Kim SH, Kim JK, Kim JH, Kim HJ, Kim HB, Park KH, Yoon JK, Lee BJ, Lee SE, Lee YM, Lee YJ, Lim KH, Jeon YH, Jo EJ, Jee YK, Jin HJ, Choi SH, Hur GY, Cho SH, Kim SH, Lim DH. KAAACI evidence-based clinical practice guidelines for chronic cough in adults and children in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018;10:591-613. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 36. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicpinigaitis P, Domingo Ribas C, Hilton Boon M, Kantar A, Lai K, McGarvey L, Rigau D, Satia I, Smith J, Song WJ, Tonia T, van den Berg JWK, van Manen MJG, Zachariasiewicz A. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 2020;55:1901136. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 37. Kang YR, Huh JY, Oh JY, Lee JH, Lee D, Kwon HS, Kim TB, Choi JC, Cho YS, Chung KF, Park SY, Song WJ. Clinical characteristics of post-COVID-19 persistent cough in the Omicron era. *Allergy Asthma Immunol Res* 2023;15:395-405. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 38. Rao S, Benzouak T, Gunpat S, Burns RJ, Tahir TA, Jolles S, Kisely S. Fatigue symptoms associated with COVID-19 in convalescent or recovered COVID-19 patients; a systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med* 2022;56:219-34. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 39. Aaronson LS, Teel CS, Cassmeyer V, Neuberger GB, Pallikkathayil L, Pierce J, Press AN, Williams PD, Wingate A. Defining and measuring fatigue. *Image J Nurs Sch* 1999;31:45-50. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 40. Hoshijima H, Miura T, Seki H, Hyuga S, Kurata 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. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 41. Cares-Marambio K, Montenegro-Jiménez Y, Torres-Castro R, Vera-Uribe R, Torralba Y, Alsina-Restoy X, Vasconcello-Castillo L, Vilaró J. 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. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 42. Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, Patel U. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2022;94:253-62. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 43. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Palacios-Ceña M, Rodríguez-Jiménez J, de-la-Llave-Rincón AI, Velasco-Arribas M, Fuensalida-Novo S, Ambite-Quesada S, Guijarro C, Cuadrado ML, Florencio LL, Arias-Navalón JA,

- Ortega-Santiago R, Elvira-Martínez CM, Molina-Trigueros LJ, Torres-Macho J, Sebastián-Viana T, Canto-Diez MG, Cigarán-Méndez M, Hernández-Barrera V, Arendt-Nielsen L. Fatigue and dyspnoea as main persistent post-COVID-19 symptoms in previously hospitalized patients: related functional limitations and disability. *Respiration* 2022;101:132-41. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
44. Boari GEM, Bonetti S, Braglia-Orlandini F, Chiarini G, Faustini C, Bianco G, Santagiuliana M, Guarinoni V, Saottini M, Viola S, Ferrari-Toninelli G, Pasini G, Bonzi B, Desenzani P, Tusi C, Malerba P, Zanotti E, Turini D, Rizzoni D. Short-term consequences of SARS-CoV-2-related pneumonia: a follow up study. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2021;28:373-81. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
45. Horwitz LI, Garry K, Prete AM, Sharma S, Mendoza F, Kahan T, Karpel H, Duan E, Hochman KA, Weerahandi H. Six-month outcomes in patients hospitalized with severe COVID-19. *J Gen Intern Med* 2021;36:3772-7. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
46. Naik S, Haldar SN, Soneja M, Mundadan NG, Garg P, Mittal A, Desai D, Trilangi PK, Chakraborty S, Begam NN, Bhattacharya B, Maher G, Mahishi N, Rajanna C, Kumar SS, Arunan B, Kirtana J, Gupta A, Patidar D, Kodan P, Sethi P, Ray A, Jorwal P, Kumar A, Nischal N, Sinha S, Biswas A, Wig N. Post COVID-19 sequelae: a prospective observational study from Northern India. *Drug Discov Ther* 2021;15:254-60. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
47. Frontera JA, Yang D, Lewis A, Patel P, Medicherla C, Arena V, Fang T, Andino A, Snyder T, Madhavan M, Gratch D, Fuchs B, Dessim A, Canizares M, Jauregui R, Thomas B, Bauman K, Olivera A, Bhagat D, Sonson M, Park G, Stainman R, Sunwoo B, Talmasov D, Tamimi M, Zhu Y, Rosenthal J, Dygert L, Ristic M, Ishii H, Valdes E, Omari M, Gurin L, Huang J, Czeisler BM, Kahn DE, Zhou T, Lin J, Lord AS, Melmed K, Meropol S, Troxel AB, Petkova E, Wisniewski T, Balcer L, Morrison C, Yaghi S, Galetta S. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J Neurol Sci* 2021;426:117486. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
48. Gupta A, Garg I, Iqbal A, Talpur AS, Mañego AMB, Kavuri RK, Bachani P, Naz S, Iqbal ZQ. Long-Term X-ray findings in patients with coronavirus disease-2019. *Cureus* 2021;13:e15304. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
49. Kozak R, Armstrong SM, Salvant E, Ritzker C, Feld J, Biondi MJ, Tsui H. Recognition of long-COVID-19 patients in a Canadian tertiary hospital setting: a retrospective analysis of their clinical and laboratory characteristics. *Pathogens* 2021;10:1246. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
50. Liu T, Wu D, Yan W, Wang X, Zhang X, Ma K, Chen H, Zeng Z, Qin Y, Wang H, Xing M, Xu D, Li W, Ni M, Zhu L, Chen L, Chen G, Qi W, Wu T, Yu H, Huang J, Han M, Zhu W, Guo W, Luo X, Chen T, Ning Q. Twelve-month systemic consequences of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients discharged from hospital: a prospective cohort study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2022;74:1953-65. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
51. Bai F, Tomasoni D, Falcinella C, Barbanotti D, Castoldi R, Mulè G, Augello M, Mondatore D, Allegrini M, Cona A, Tesoro D, Tagliaferri G, Viganò O, Suardi E, Tincati C, Beringheli T, Varisco B, Battistini CL, Piscopo K, Vegni E, Tavelli A, Terzoni S, Marchetti G, Monforte AD. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:611.e9-16. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
52. Hellemans ME, Huijts S, Bek LM, Berentschot JC, Nakshbandi G, Schurink CAM, Vlak JH, van Genderen ME, van Bommel J, Gomers D, Odink A, Ciet P, Shamier MC, Geurts van Kessel C, Baart SJ, Ribbers GM, van den Berg-Emons RJG, Heijnenbroek-Kal MH, Aerts JG. Persistent health problems beyond pulmonary recovery up to 6 months after hospitalization for COVID-19: a longitudinal study of respiratory, physical, and psychological outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2022;19:551-61. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
53. Lombardo MDM, Foppiani A, Peretti GM, Mangiavini L, Battezzati A, Bertoli S, Martinelli Boneschi F, Zuccotti GV. Long-term coronavirus disease 2019 complications in inpatients and outpatients: a one-year follow-up cohort study. *Open Forum Infect Dis* 2021;8:ofab384. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
54. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Samranvedhya J, Lipsitch M, Cohen K. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ* 2021;373:n1098. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
55. Yomogida K, Zhu S, Rubino F, Figueroa W, Balanji N, Holman E. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection among adults aged ≥18 years - Long Beach, California, April 1-December 10, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1274-7. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
56. Karaarslan F, Demircioğlu Güneri F, Kardes S. Postdischarge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID-19: prospective follow-up by phone interviews. *Rheumatol Int* 2021;41:1263-71. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
57. Hossain MA, Hossain KMA, Saunders K, Uddin Z, Walton LM, Raigangar V, Sakel M, Shafin R, Hossain MS, Kabir MF, Faruqui R, Rana MS, Ahmed MS, Chakrovorty SK, Hossain MA, Jahid IK. Prevalence of long COVID symptoms in Bangladesh: a prospective inception cohort study of COVID-19 survivors. *BMJ Glob Health* 2021;6:e006838. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
58. Staudt A, Jörres RA, Hinterberger T, Lehnen N, Loew T, Budweiser S. Associations of post-acute COVID syndrome with physiological and clinical measures 10 months after hospitalization in patients of the first wave. *Eur J Intern Med* 2022;95:50-60. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
59. Daynes E, Gerlis C, Chaplin E, Gardiner N, Singh SJ. Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness exercise capacity and cognition - a cohort study. *Chron Respir Dis* 2021;18:14799731211015691. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
60. Gawron VJ. Overview of self-reported measures of fatigue. *Int J Aerosp Psychol* 2016;26:120-31.
61. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations. Institute of Medicine. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. Washington, DC: National Academies Press (US); 2015.
62. Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, Andrejak C, Crestani B, Delcroix M, Dinh-Xuan AT, Poletti V, Sverzellati N, Vitacca M, Witzenrath M, Tonia T, Spanevello A. European respiratory society statement on long COVID follow-up. *Eur Respir J* 2022;60:2102174. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
63. Melamed E, Rydberg L, Ambrose AF, Bhavaraju-Sanka R, Fine JS, Fleming TK, Herman E, Phipps Johnson JL, Kucera JR, Longo M, Niehaus W, Oleson CV, Sampsel S, Silver JK, Smith MM, Verduzco-Gutierrez M. 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;15:640-62. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
64. 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. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

65. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, O'Hara M, Suett J, Dahmash D, Bugaeva P, Rigby I, Munblit D, Harriss E, Burls A, Foote C, Scott J, Carson G, Olliaro P, Sigfrid L, Stavropoulou C. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health* 2021;6:e005427. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
66. 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;163:1220-31. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
67. Agergaard J, Leth S, Pedersen TH, Harbo T, Blicher JU, Karlsson P, Østergaard L, Andersen H, Tankisi H. Myopathic changes in patients with long-term fatigue after COVID-19. *Clin Neurophysiol* 2021;132:1974-81. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
68. Martelletti P, Bentivegna E, Spuntarelli V, Luciani M. Long-COVID headache. *SN Compr Clin Med* 2021;3:1704-6. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
69. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, Suen J, Robba C, Fraser J, Cho SM. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis. *J Neurol Sci* 2022;434:120162. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
70. Bolay H, Güllü A, Baykan B. COVID-19 is a real headache! *Headache* 2020;60:1415-21. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
71. Diaz-Mitoma F, Vanast WJ, Tyrrell DL. Increased frequency of Epstein-Barr virus excretion in patients with new daily persistent headaches. *Lancet* 1987;1:411-5. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
72. Rozen TD. Daily persistent headache after a viral illness during a worldwide pandemic may not be a new occurrence: lessons from the 1890 Russian/Asiatic flu. *Cephalgia* 2020;40:1406-9. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
73. Sisó-Almirall A, Brito-Zerón P, Conangla Ferrín L, Kostov B, Moragas Moreno A, Mestres J, Sellàrè J, Galindo G, Morera R, Basora J, Trilla A, Ramos-Casals M On Behalf Of The CAMFiC Long Covid-Study Group. Long Covid-19: proposed primary care clinical guidelines for diagnosis and disease management. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:4350. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
74. Fine JS, Ambrose AF, Didehbani N, Fleming TK, Glashan L, Longo M, Merlini A, Ng R, Nora GJ, Rolin S, Silver JK, Terzic CM, Verduzco-Gutierrez M, Sampsell S. 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. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
75. Jung YH, Ha EH, Park J, Choe KW, Lee WJ, Jo DH. Neurological and psychiatric manifestations of post-COVID-19 conditions. *J Korean Med Sci* 2023;38:e83. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
76. Nurek M, Rayner C, Freyer A, Taylor S, Järte L, MacDermott N, Delaney BC Delphi panellists. Recommendations for the recognition, diagnosis, and management of long COVID: a Delphi study. *Br J Gen Pract* 2021;71:e815-25. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
77. Patel UK, Mehta N, Patel A, Patel N, Ortiz JF, Khurana M, Urhoghide E, Parulekar A, Bhriguvalshai A, Patel N, Mistry AM, Patel R, Arumaithurai K, Shah S. Long-term neurological sequelae among severe COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2022;14:e29694. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
78. Yuan N, Lv ZH, Sun CR, Wen YY, Tao TY, Qian D, Tao FP, Yu JH. Post-acute COVID-19 symptom risk in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health* 2023;11:1112383. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
79. Whiteside DM, Basso MR, Naini SM, Porter J, Holker E, Waldron EJ, Melnik TE, Niskanen N, Taylor SE. Outcomes in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) at 6 months post-infection Part 1: cognitive functioning. *Clin Neuropsychol* 2022;36:806-28. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
80. Li L, Li F, Fortunati F, Krystal JH. Association of a prior psychiatric diagnosis with mortality among hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2023282. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
81. Hosey MM, Needham DM. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:60. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
82. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021;8:416-27. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
83. Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O, Huang E, Zuo QK. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2021;1486:90-111. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
84. Salehinejad MA, Azarkolah A, Ghanavati E, Nitsche MA. Circadian disturbances, sleep difficulties and the COVID-19 pandemic. *Sleep Med* 2022;91:246-52. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
85. 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. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
86. Bourne RS, Mills GH. Sleep disruption in critically ill patients--pharmacological considerations. *Anaesthesia* 2004;59:374-84. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
87. Benítez ID, Moncusí-Moix A, Vaca R, Gort-Paniello C, Minguez O, Santistevé S, Carmona P, Torres G, Fagotti J, Labarca G, Torres A, González J, de Gonzalo-Calvo D, Barbé F, Targa ADS. Sleep and circadian health of critical COVID-19 survivors 3 months after hospital discharge. *Crit Care Med* 2022;50:945-54. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
88. Guedj E, Campion JY, Dudouet P, Kaphan E, Bregeon F, Tissot-Dupont H, Guis S, Barthelemy F, Habert P, Ceccaldi M, Million M, Raoult D, Cammilleri S, Eldin C. ¹⁸F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:2823-33. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
89. 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;30:393-9. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
90. 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;100:424-31. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
91. Yang S, Park JW, Min K, Lee YS, Song YJ, Choi SH, Kim DY, Lee SH, Yang HS, Cha W, Kim JW, Oh BM, Seo HG, Kim MW, Woo HS, Park SJ, Jee S, Oh JS, Park KD, Jin YJ, Han S, Yoo D, Kim BH, Lee HH, Kim YH, Kang MG, Chung EJ, Kim BR, Kim TW, Ko EJ, Park YM, Park H, Kim MS, Seok J, Im S, Ko SH, Lim SH, Jung KW, Lee TH, Hong BY, Kim W, Shin WS, Lee YC, Park SJ, Lim J, Kim Y, Lee JH, Ahn KM, Paeng JY, Park J, Song YA, Seo KC, Ryu CH, Cho JK, Lee JH, Choi KH. Clinical practice guidelines for oropharyngeal dysphagia. *Ann Rehabil Med* 2023;47(Suppl 1):S1-26. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
92. Malaty J, Malaty IA. Smell and taste disorders in primary care. *Am Fam Physician* 2013;88:852-9. [PUBMED](#)

93. 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. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
94. Tan BKJ, Han R, Zhao JJ, Tan NKW, Quah ESH, Tan CJ, Chan YH, Teo NWY, Charn TC, See A, Xu S, Chapurin N, Chandra RK, Chowdhury N, Butowt R, von Bartheld CS, Kumar BN, Hopkins C, Toh ST. Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with covid-19: meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves. *BMJ* 2022;378:e069503. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
95. Hartle M, Bateman L, Vernon S. Dissecting the nature of post-exertional malaise. *Fatigue* 2021;9:33-44. [CROSSREF](#)
96. Edward JA, Peruri A, Rudofker E, Shamapant N, Parker H, Cotter R, Sabin K, Lawley J, Cornwell WK 3rd. Characteristics and treatment of exercise intolerance in patients with long COVID. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2023;43:400-6. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
97. Jason LA, Holtzman CS, Sunquist M, Cotler J. The development of an instrument to assess post-exertional malaise in patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *J Health Psychol* 2021;26:238-48. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
98. Singh I, Joseph P, Heerdt PM, Cullinan M, Lutchmansingh DD, Gulati M, Possick JD, Systrom DM, Waxman AB. Persistent exertional intolerance after COVID-19: insights from invasive cardiopulmonary exercise testing. *Chest* 2022;161:54-63. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
99. Cotler J, Holtzman C, Dudun C, Jason LA. A brief questionnaire to assess post-exertional malaise. *Diagnostics (Basel)* 2018;8:66. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
100. Agarwal AK, Garg R, Ritch A, Sarkar P. Postural orthostatic tachycardia syndrome. *Postgrad Med J* 2007;83:478-80. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
101. Carmona-Torre F, Minguez-Olaondo A, López-Bravo A, Tijero B, Grozeva V, Walcker M, Azkune-Galparsoro H, López de Munain A, Alcaide AB, Quiroga J, Del Pozo JL, Gómez-Esteban JC. Dysautonomia in COVID-19 patients: a narrative review on clinical course, diagnostic and therapeutic strategies. *Front Neurol* 2022;13:886609. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
102. Eldokla AM, Ali ST. Autonomic function testing in long-COVID syndrome patients with orthostatic intolerance. *Auton Neurosci* 2022;241:102997. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
103. Goldstein DS. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm* 2021;18:508-9. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
104. Mayuga KA, Fedorowski A, Ricci F, Gopinathannair R, Dukes JW, Gibbons C, Hanna P, Sorajja D, Chung M, Benditt D, Sheldon R, Ayache MB, AbouAssi H, Shivkumar K, Grubb BP, Hamdan MH, Stavrakis S, Singh T, Goldberger JJ, Muldowney JAS 3rd, Belham M, Kem DC, Akin C, Bruce BK, Zahka NE, Fu Q, Van Iterson EH, Raj SR, Fouad-Tarazi F, Goldstein DS, Stewart J, Olshansky B. Sinus tachycardia: a multidisciplinary expert focused review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2022;15:e007960. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
105. Zulbaran-Rojas A, Lee M, Bara RO, Flores-Camargo A, Spitz G, Finco MG, Bagheri AB, Modi D, Shaib F, Najafi B. 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. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
106. 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. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
107. Palau P, Domínguez E, Gonzalez C, Bondía E, Albiach C, Sastre C, Martínez ML, Núñez J, López L. 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. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
108. Jimeno-Almazán A, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz BJ, Courel-Ibáñez J, Pallarés JG. 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* 2023;134:95-104. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
109. 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. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
110. Jimeno-Almazán A, Franco-López F, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Sánchez-Agar JA, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, Courel-Ibáñez J, Pallarés JG. Rehabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised exercise intervention: a randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports* 2022;32:1791-801. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
111. McNarry MA, Berg RMG, Shelley J, Hudson J, Saynor ZL, Duckers J, Lewis K, Davies GA, Mackintosh KA. Inspiratory muscle training enhances recovery post-COVID-19: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2022;60:2103101. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
112. Philip KEJ, Owles H, McVey S, Pagnuco T, Bruce K, Brunjes H, Banya W, Mollica J, Lound A, Zumph S, Abrahams AM, Padmanaban V, Hardy TH, Lewis A, Lalvani A, Elkin S, Hopkinson NS. 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;10:851-62. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
113. Catalán IP, Martí CR, Sota DP, Álvarez AC, Gimeno MJE, Juana SF, Rodríguez GH, Bajo ED, Gaya NT, Blasco JU, Rincón JMR. Corticosteroids for COVID-19 symptoms and quality of life at 1 year from admission. *J Med Virol* 2022;94:205-10. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
114. Kerget B, Çil G, Araç Ö, Alper F, Akgün M. Comparison of two antifibrotic treatments for lung fibrosis in post-COVID-19 syndrome: A randomized, prospective study. *Med Clin (Barc)* 2023;160:525-30. [CROSSREF](#)
115. Glynne P, Tahmasebi N, Gant V, Gupta R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. *J Investig Med* 2022;70:61-7. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
116. Ministry of Health. Clinical rehabilitation guideline for people with long COVID (coronavirus disease) in Aotearoa New Zealand. Revised December 2022. Wellington: Ministry of Health; 2022.
117. Smith ME, Haney E, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, Fu R, Nelson HD. Treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review for a National Institutes of Health pathways to prevention workshop. *Ann Intern Med* 2015;162:841-50. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
118. Fowler-Davis S, Platts K, Thelwell M, Woodward A, Harrop D. A mixed-methods systematic review of post-viral fatigue interventions: are there lessons for long Covid? *PLoS One* 2021;16:e0259533. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
119. Blitshteyn S, Whiteson JH, Abramoff B, Azola A, Bartels MN, Bhavaraju-Sanka R, Chung T, Fleming TK, Henning E, Miglis MG,

- Sampsel S, Silver JK, Tosto J, Verduzco-Gutierrez M, Putrino D. Multi-disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of autonomic dysfunction in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *PM R* 2022;14:1270-91. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
120. Soin A, Soin Y, Dann T, Buenaventura R, Ferguson K, Atluri S, Sachdeva H, Sudarshan G, Akbik H, Italiano J. Low-dose naltrexone use for patients with chronic regional pain syndrome: a systematic literature review. *Pain Physician* 2021;24:E393-406. [PUBMED](#)
121. Membrilla JA, Caronna E, Trigo-López J, González-Martínez A, Layos-Romero A, Pozo-Rosich P, Guerrero-Peral Á, Gago-Veiga AB, Andrés-López A, Díaz de Terán J. Persistent headache after COVID-19: Pathophysiology, clinic and treatment. *Neurology Perspectives* 2021;1:S31-6. [CROSSREF](#)
122. MaassenVanDenBrink A, de Vries T, Danser AH. Headache medication and the COVID-19 pandemic. *J Headache Pain* 2020;21:38. [CROSSREF](#)
123. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, Luo J, Huang Z, Tu S, Zhao Y, Chen L, Xu D, Li Y, Li C, Peng L, Li Y, Xie W, Cui D, Shang L, Fan G, Xu J, Wang G, Wang Y, Zhong J, Wang C, Wang J, Zhang D, Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397:220-32. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
124. The Korean Headache Society. Clinical Practice Guideline of Pharmacologic Treatment for Migraine Prevention in Adults 2021. Available at: https://www.headache.or.kr/m/bbs/board.php?bo_table=3_5_1&wr_id=4. Accessed 18 June 2022.
125. Farahani RH, Ajam A, Naeini AR. Effect of fluvoxamine on preventing neuropsychiatric symptoms of post COVID syndrome in mild to moderate patients, a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC Infect Dis* 2023;23:197. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
126. Mazza MG, Zanardi R, Palladini M, Rovere-Querini P, Benedetti F. Rapid response to selective serotonin reuptake inhibitors in post-COVID depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022;54:1-6. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
127. Nobile B, Durand M, Olié E, Guillaume S, Molès JP, Haffen E, Courte P. The anti-inflammatory effect of the tricyclic antidepressant clomipramine and its high penetration in the brain might be useful to prevent the psychiatric consequences of SARS-CoV-2 infection. *Front Pharmacol* 2021;12:615695. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
128. Thondala B, Pawar H, Chauhan G, Panjwani U. The effect of non-pharmacological interventions on sleep quality in people with sleep disturbances: A systematic review and a meta-analysis. *Chronobiol Int* 2023;40:1333-53. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
129. Addison AB, Wong B, Ahmed T, Macchi A, Konstantinidis I, Huart C, Frasnelli J, Fjaeldstad AW, Ramakrishnan VR, Rombaux P, Whitcroft KL, Holbrook EH, Poletti SC, Hsieh JW, Landis BN, Boardman J, Welge-Lüssen A, Maru D, Hummel T, Philpott CM. Clinical olfactory working group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:1704-19. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
130. Asvapooositkul V, Samuthpongorn J, Aeumjaturapat S, Snidvongs K, Chusakul S, Seresirikachorn K, Kanjanaporn J. Therapeutic options of post-COVID-19 related olfactory dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology* 2023;61:2-11. [PUBMED](#)
131. Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, Lechien JR, Cutrupi S, Salzano G, Chiesa-Estomba CM, Saussez S, De Riu G. Efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of long-lasting olfactory disorders in COVID-19 patients. *Rhinology* 2021;59:21-5. [PUBMED](#)
132. Hosseinpoor M, Kabiri M, Rajati Haghi M, Ghadam Soltani T, Rezaei A, Faghfouri A, Poustchian Ghokhatmi Z, Bakhshaei M. Intranasal corticosteroid treatment on recovery of long-term olfactory dysfunction due to COVID-19. *Laryngoscope* 2022;132:2209-16. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
133. Wormgoor MEA, Rodenburg SC. Focus on post-exertional malaise when approaching ME/CFS in specialist healthcare improves satisfaction and reduces deterioration. *Front Neurol* 2023;14:1247698. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
134. Sanal-Hayes NEA, McLaughlin M, Hayes LD, Mair JL, Ormerod J, Carless D, Hilliard N, Meach R, Ingram J, Sculthorpe NF. 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. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
135. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). Available at: <https://www.cdc.gov/me-cfs/index.html>. Accessed 8 January 2024.
136. Amekran Y, Damoun N, El Hangouche AJ. Postural orthostatic tachycardia syndrome and post-acute COVID-19. *Glob Cardiol Sci Pract* 2022;2022:e202213. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
137. Baptista AF, Baltar A, Okano AH, Moreira A, Campos ACP, Fernandes AM, Brunoni AR, Badran BW, Tanaka C, de Andrade DC, da Silva Machado DG, Morya E, Trujillo E, Swami JK, Campodon JA, Monte-Silva K, Sá KN, Nunes I, Goulardins JB, Bikson M, Sudbrack-Oliveira P, de Carvalho P, Duarte-Moreira RJ, Pagano RL, Shinjo SK, Zana Y. Applications of non-invasive neuromodulation for the management of disorders related to COVID-19. *Front Neurol* 2020;11:573718. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
138. Desai AD, Boursiquot BC, Melki L, Wan EY. Management of arrhythmias associated with COVID-19. *Curr Cardiol Rep* 2020;23:2. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
139. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, Lins Dos Santos J, Volpiani GG, Sobreira ML, Joviliano EE, Bohatch Júnior MS, da Fonseca BAL, Ribeiro MS, Dusilek C, Itinose K, Sanches SMV, de Almeida Araujo Ramos K, de Moraes NF, Tierno PFGMM, de Oliveira ALML, Tachibana A, Chate RC, Santos MVB, de Menezes Cavalcante BB, Moreira RCR, Chang C, Tafur A, Fareed J, Lopes RD MICHELLE Investigators. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2022;399:50-9. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
140. Wang TY, Wahed AS, Morris A, Kreuziger LB, Quigley JG, Lamas GA, Weissman AJ, Lopez-Sendon J, Knudson MM, Siegal DM, Kasthuri RS, Alexander AJ, Wahid L, Atassi B, Miller PJ, Lawson JW, Patel B, Krishnan JA, Shapiro NL, Martin DE, Kindzelski AL, Leifer ES, Joo J, Lyu L, Pennella A, Everett BM, Geraci MW, Anstrom KJ, Ortel TL ACTIV-4C Study Group. Effect of thromboprophylaxis on clinical outcomes after COVID-19 hospitalization. *Ann Intern Med* 2023;176:515-23. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
141. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, Hutten BA, Jaff MR, Manja V, Schulman S, Thurston C, Vedantham S, Verhamme P, Witt DM, D Florez I, Izcovich A, Nieuwlaat R, Ross S, J Schünemann H, Wiercioch W, Zhang Y, Zhang Y. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of

- deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693-738. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
142. National Institutes of Health (NIH). COVID-19 treatment guidelines: coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Bethesda, MD: NIH; 2021.
143. 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;52:100-4. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
144. 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. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
145. Kerget B, Cil 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;123:653-8. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
146. Choi YJ, Seo YB, Seo JW, Lee J, Nham E, Seong H, Yoon JG, Noh JY, Cheong HJ, Kim WJ, Kim EJ, Song JY. Effectiveness of antiviral therapy on long COVID: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2023;12:7375. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
147. Chilunga FP, Appelman B, van Vugt M, Kalverda K, Smeele P, van Es J, Wiersinga WJ, Rostila M, Prins M, Stronks K, Norredam M, Agyemang C. 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. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
148. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Molnupiravir and risk of post-acute sequelae of covid-19: cohort study. *BMJ* 2023;381:e074572. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
149. 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;55:490-9. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
150. Ceban F, Kulzhabayeva D, Rodrigues NB, Di Vincenzo JD, Gill H, Subramaniapillai M, Lui LMW, Cao B, Mansur RB, Ho RC, Burke MJ, Rhee TG, Rosenblat JD, McIntyre RS. COVID-19 vaccination for the prevention and treatment of long COVID: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2023;111:211-29. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
151. 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;41:1783-90. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
152. Choi S, Lee H, Eum SH, Min JW, Yoon HE, Yang CW, Chung BH. Severity of COVID-19 pneumonia in kidney transplant recipients according to SARS-CoV-2 vaccination. *Infect Chemother* 2023;55:505-9. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
153. Choi WS. Adult immunization policy in Korea. *Infect Chemother* 2023;55:317-21. [PUBMED](#) | [CROSSREF](#)