

RESEARCH UPDATE

COVID-19 대유행 시대의 소화기 증상의 임상적 의미

방창석^{1,2}

한림대학교 의과대학 내과학교실¹, 한림대학교 소화기연구소²

Clinical Implication of Gastrointestinal and Liver Manifestations in the COVID-19 Pandemic Era

Chang Seok Bang^{1,2}

Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine¹; Institute for Liver and Digestive Diseases, Hallym University², Chuncheon, Korea

Article: Manifestations and Prognosis of Gastrointestinal and Liver Involvement in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis (*Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:667-678)

요약: 제2형 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 감염에 의한 coronavirus disease-2019 (COVID-19) 환자의 소화기계통 증상 및 임상적인 의미에 대해 다양한 결과들이 보고되었다. 본 연구는 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 통해 COVID-19 환자의 소화기계 증상을 정량화 하고자 하였다. PubMed, Embase 및 Web of Science에서 2020년 1월 1일부터 4월 4일까지 출판된 문헌을 검색하였다. 세계보건기구(World Health Organization), 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention) 및 주요 의학저널 사이트를 추가로 검색하였으며, COVID-19 환자의 역학 및 소화기계 임상증상의 유병률을 제시한 연구들을 등록하였다. Preprint, review, editorial 및 중복 문헌과 10예 미만의 환자를 포함하는 증례보고는 제외하였다. 개별 연구에서 추출한 정보는 저자, 출판일, 연구형태, 국가, 나이, 성별, 등록된 환자수(가능하면 COVID-19의 중증도를 구별), 소화기계 임상증상(예, 오심, 구

토, 설사, 식욕부진, 복통, 트림) 및 소화기계 동반 질환 등이고, 통합 추정수치를 계산하기 위해 개별 연구의 원자료를 사용하였다.¹

총 21개의 개별 연구에서 3,970명의 환자로부터 계산된 COVID-19 환자의 소화기계 동반 질환의 유병률은 4% (random effect model, 95% CI 2-5%, $I^2=0\%$)였다. 간질환만 따로 계산해보면 3%의 동반 질환 유병률을 나타냈고, 전체적으로 만성 간염, 간경화, 소화성궤양 순서로 높은 동반 질환의 비율을 보였다. COVID-19 환자의 초기 증상으로 호흡기 증상 없이 소화기 증상을 보였던 경우는 10% (5개의 연구, 2,340명, 95% CI 4-19%, $I^2=97\%$)였다. 이 환자들은 대조군에 비해 병원에 늦게 입원하는 것으로 조사되었다(standardized mean difference [SMD] 2.85, 95% CI 0.22-5.48, $I^2=73\%$).¹

총 29개의 개별 연구에서 6,064명의 환자로부터 계산된 COVID-19 환자의 진단 당시 소화기계증상의 유병률은 15% (95% CI 10-21%, $I^2=96\%$)였다. 식욕부진(21%), 설사(9%), 오

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://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.
Copyright © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 방창석, 24253, 춘천시 석주로 77, 한림대학교 의과대학 부속 춘천성심병원 내과

Correspondence to: Chang Seok Bang, Department of Internal Medicine, Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 77 Sakju-ro, Chuncheon 24253, Korea. Tel: +82-33-240-5821, Fax: +82-33-241-8064, E-mail: csbang@hallym.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4908-5431>

Financial support: This research was supported by Basic Science Research Program (2020R1A6A1A03043026) through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education.

Conflict of interest: None.

심/구토(6%), 복통(3%) 순서로 높은 비율을 나타냈다.¹

총 12개의 개별 연구에서 1,267명의 환자로부터 계산된 COVID-19 환자의 간기능 검사 이상 소견을 보인 비율은 19% (95% CI 1-53%, $I^2=96\%$)였다. 혈청 ALT 수치가 상승한 경우는 18%, AST 수치가 상승한 경우는 21%, total bilirubin 수치가 상승한 경우가 6%였고, albumin 수치가 감소한 경우가 6%였다.¹

COVID-19 질환의 중증도는 pulse oxygen saturation 90% 미만, intensive care unit (ICU) 치료가 필요한 경우 또는 acute respiratory distress syndrome (ARDS)이 동반된 경우로 정의하였는데, 총 6개의 개별 연구에서 2,014명의 환자로부터 분석할 경우 소화기 증상을 가진 환자가 대조군에 비해 중증 COVID-19 환자의 비율이 높은 것으로 조사되었다 (OR 3.97, 95% CI 1.49-10.62, $I^2=79\%$). 또한 소화기 증상을 가진 COVID-19 환자는 ARDS (OR 2.96, 95% CI 1.17-7.48, $I^2=0\%$) 또는 간기능 검사 이상수치(OR 2.71, 95% CI 1.52-4.83, $I^2=9\%$)의 비율이 높았다.¹

하위집단 분석에서는 중증 COVID-19 환자가 대조군에 비해 복통의 유병률(OR 7.10, 95% CI 1.93-26.07, $I^2=0\%$)이 높았고, ALT (OR 1.89, 95% CI 1.30-2.76, $I^2=10\%$)와 AST (OR 3.08, 95% CI 2.14-4.42, $I^2=0\%$)가 이상수치를 보이는 비율 또한 높게 분석되었다. Total bilirubin 수치 또한 중증 COVID-19 환자에서 더 높았는데(SMD 0.28, 95% CI 0.02-0.54, $I^2=0\%$), 혈청 albumin의 경우 차이를 보이지 않았다.¹

처음 COVID-19의 발병이 시작된 중국 Hubei 지역과 그 외의 지역에서 시행된 연구를 비교해보면, 진단 당시의 전체적인 소화기 증상의 유병률은 차이가 없었지만(17% [95% CI 10-28%] vs. 9% [95% CI 6-14%], $p=0.078$), 오심/구토의 비율이 Hubei 지역에서 시행된 연구에서 더 높았다(8% vs. 4%, $p=0.045$). 간기능 검사의 이상 소견 또한 Hubei 지역의 연구에서 더 높았는데(21% vs. 10%, $p<0.0001$), 주로는 total bilirubin 수치의 이상을 보이는 비율이 더 높았다(18% vs. 4%, $p=0.0014$).¹

해설: COVID-19와 관련된 문헌들이 기존의 전통적인 방식의 문헌 출판 과정과 비교해서 빠르게 공개되고 있기 때문에 의료진의 개인적인 진료 경험이나 지역별 특성을 가진 환자들의 진단 및 치료 경험이 빠르게 공유되는 장점이 있다. 하지만 충분한 과학적 검증이나 평가가 이루어지지 않은 문헌들도 대량으로 출판이 되고 있어 비판적인 문헌고찰 및 선별적인 지식 습득의 중요성이 어느 때보다 중요한 시기이다.

본 문헌고찰에 따르면 COVID-19 환자의 진단 당시 소화기 증상의 유병률이 15%이고 초기 증상이 소화기계 증상인 경우도 10% 정도로 그 수치가 낮지 않다. 간기능 검사 이상

소견을 보이는 비율은 19% 정도로 더 높아서 전신에 영향을 미치는 감염임을 염두해두고 환자를 치료해야 한다. 빈도로는 본 연구에서는 식욕부진과 설사, 오심/구토 순서로 높은 소화기계 증상을 보였지만, 다른 메타분석에서 기저 소화기계 질환을 보정한 후에는 설사, 식욕부진, 오심/구토 순서로 높은 빈도를 나타냈다.²

SARS-CoV-2는 인체의 세포막 수용체인 angiotensin-converting enzyme 2를 통해 세포 내로 침투하는 것으로 알려져 있다.³ 비록 비말감염이나 직접 접촉을 통해 호흡기계 증상을 가장 높은 비율로 일으키지만, angiotensin-converting enzyme 2가 소화기관에도 존재하고 심지어 장의 상피세포(glandular epithelial cells of ciliated epithelium)에서 폐의 상피세포보다 더 높은 비율로 발견되어 있어 분변-구강 경로(fecal-oral route)도 중요한 감염 경로로 추측되고 있다.^{4,5} 이는 최근의 메타분석에서도 확인되었는데, COVID-19 환자의 51.8%에서 분변 검체(stool sample)나 항문 주위 면봉 채취(anal swab) 검사 결과 SARS-CoV-2 바이러스의 RNA가 검출되었고, 분변 검사가 양성인 환자는 호흡기 검체에서 바이러스가 음성 전환된 후에도 평균 12.5일에서 최대 33일까지 분변에서 바이러스 RNA가 검출되었다. 또한 등록된 환자수가 적긴 하지만 위장관에서 채취된 검체에서 viable SARS-CoV-2 바이러스도 35% (6/17)나 존재한다는 보고가 있어 분변-구강 경로가 감염의 중요한 경로 중에 하나임을 시사한다.⁶ 최근 발열이나 폐렴이 없는 46명의 국내 검역 환자를 대상으로 시행한 연구에서는 분변의 바이러스가 COVID-19 진단 후 50일까지 확인되었으며, 호흡기 검체에서 바이러스가 음성 전환되는 시점부터 분변의 바이러스도 음성을 보이기 시작했다고 보고하였다. 저자들은 호흡기계 바이러스 양(viral load)이 소화기계 바이러스 양과 연관성이 있을 가능성을 제시하였다. 또한 소화기계 증상이 없는 환자들도 분변에서 바이러스가 검출되었기 때문에 아직 증거가 불충분하지만 향후 진단 검사법으로 분변 검사의 적용 가능성 여부나 방역 측면에서 분변-구강 경로에 대한 강조가 필요하다.^{7,8}

본 메타분석에서 비록 소화기 증상을 가진 환자가 대조군에 비해 중증 COVID-19 환자의 비율이 높은 것으로 조사되었지만, 전체적인 사망률(OR 1.21, 95% CI 0.68-2.16, $I^2=8\%$)이나 퇴원율(OR 0.72, 95% CI 0.37-1.41, $I^2=26\%$)에서는 차이를 보이지 않았다. 중증 COVID-19 환자가 복통이나 ALT, AST 수치의 이상을 보였지만, 식욕부진이나 설사, 오심/구토의 비율이 대조군에 비해 더 높지는 않았다. 또한 소화기계 동반 질환을 가진 경우도 대조군에 비해 중증 COVID-19 환자의 위험이 증가하지는 않았다(OR 0.57, 95% CI 0.15-2.18, $I^2=44\%$).¹ 국내 단일기관(대구, 2020년 2-3월)에서 시행된 연구에서도 118명의 COVID-19 환자 중에서 45.8%가 설사 증

상을 호소하였는데, 설사가 없는 환자와 비교해서 사망률과 입원 기간의 차이를 보이지 않았다. 오히려 설사를 호소하는 환자들이 스테로이드의 전신적 사용(systemic steroid), ARDS, ICU 치료 등이 필요한 중증 COVID-19의 비율이 더 낮게 조사되었다.⁹

하지만 최근 보고되고 있는 소아·청소년 다기관 염증 증후군(multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C)은 COVID-19와 연관성을 보이는 것으로 추측되는데, 소화기계 증상의 유병률이 71%로 매우 높았다(복통 34%, 설사 27%). 이들 환자의 68%에서 ICU 치료가 필요하였고 63%의 환자들이 승압제 사용이 필요할 정도로 중증도가 높다고 알려져 있기 때문에 소화기계 증상이 COVID-19 자체의 중증도를 반영할 수 있는지는 추가적인 연구가 필요하다.¹⁰

간기능 검사 이상의 경우 본 메타분석에서 기타 소화기계 증상의 유병률보다 높게 보고되었다. 이는 다른 문헌고찰 연구에서도 비슷한 양상을 보이는데, 15%에서 53%까지 다양하게 보고되었다.^{2,11,12} 따라서 COVID-19 환자나 의심 환자는 기저 간기능 검사가 필요하고 입원 기간 동안 추적 검사가 권고된다.^{12,13} COVID-19에 사용될 가능성이 있는 다양한 치료약제들이 간기능 이상을 유발할 수 있고 기저 간질환 환자, 특히 항바이러스제를 복용하는 만성 B형, C형간염 환자의 경우 복용약제와의 상호작용이나 용량 조절 문제 등 다양한 고려사항이 있기 때문에 관련지침에 대한 이해가 필요하다.¹³

앞서 언급한대로 많은 COVID-19 관련 문헌들이 대량으로 출판되고 있기 때문에 대부분의 메타분석이 상당한 이질성을 보이고 있고 소화기 증상에 대한 분석에서 출판편향(publication bias) 또한 확인되었다. 본 메타분석 또한 I²값이 74-96%로 이질성이 높아 그 원인에 대한 탐색이 필요하지만 이에 대한 상세한 분석이 없음에도 불구하고 저명한 저널에 많은 메타분석이 출판되고 있다.¹ COVID-19의 대유행 시기에 최소한의 등록 기준(10예 이상의 환자)으로 출판된 모든 연구를 통합하여 메타분석을 실시하는 것은 전염력이 높은 질병에 빠르게 대처해야 하는 의료진의 입장에서 동의할 수 있지만, 메타분석이 확증적인 분석이 아님을 고려할 때 이질성의 원인 탐색이 좀 더 심도 있게 이루어져야 함에도 불구하고 왜곡된 통합추정치(pooled estimated)만을 제시하여 혼란을 일으키는 것은 아닌지 고민해야 한다. 이질성의 원인이 지역별, 인종별 환자 자체의 특성인지, COVID-19의 중증도에 영향을 미치는 바이러스 균주의 차이(L-type vs. S-type strains vs. others) 때문인지, 연구의 방법이나 질 평가(methodological quality), 등록 환자의 숫자, 출판 시기 등이 원인인지 알 수 없으나 상기 요소들이 모두 고려된 연구나 보정된 추가 분석을 통해 해답을 얻을 수 있을 것으로 추측된다.

결론적으로 소화기계 증상은 COVID-19 환자에서 흔히 발

현되고 때로는 호흡기증상에 선행하거나 호흡기 증상이 없어도 나타난다.^{14,15} 소화기계 증상이 COVID-19의 전체적인 예후에 미치는 영향은 없는 것으로 알려져 있다.¹ 따라서 소화기계 증상을 보이는 환자, 특히 새롭게 발생한 설사 환자나 간기능 검사 이상 소견을 보이는 환자는 COVID-19의 가능성을 염두해야 한다. 분변 검사의 임상적인 의미에 대해서는 추가적인 연구가 필요한데, COVID-19에서 회복된 환자의 분변 검사 양성 소견을 비활성화된 바이러스 RNA가 검출되는 것인지 지속적인 전염력을 의미하는지 알 수 없기 때문에 검사 시점에 따른 또는 양적 중합효소연쇄반응(quantitative polymerase chain reaction) 검사를 통한 바이러스 양에 따른 임상적인 의미와 바이러스의 생존능력(viability)에 대한 연구가 필요하다.^{16,17}

REFERENCES

1. Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:667-678.
2. Zarifian A, Zamiri Bidary M, Arekhi S, et al. Gastrointestinal and hepatic abnormalities in patients with confirmed COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020 Jul 18. [Epub ahead of print]
3. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020;158:1831-1833.e3.
4. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5:562-569.
5. Boo SJ. COVID-19 from the perspective of a gastroenterologist. *Korean J Gastroenterol* 2020;76:4-8.
6. van Doorn AS, Meijer B, Frampton CMA, Barclay ML, de Boer NKH. Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1276-1288.
7. Park SK, Lee CW, Park DI, et al. Detection of SARS-CoV-2 in fecal samples from patients with asymptomatic and mild COVID-19 in Korea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 Jun 10. [Epub ahead of print]
8. Jung SH, Oh JH. Gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19 and usefulness of stool test. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2020;20:86-90.
9. Kang MK, Kim KO, Kim MC, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 patients with diarrhea in Daegu. *Korean J Intern Med* 2020;35:1261-1269.
10. Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): a systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev* 2020 Aug 11. [Epub ahead of print]
11. Wang H, Qiu P, Liu J, Wang F, Zhao Q. The liver injury and gastrointestinal symptoms in patients with coronavirus disease 19: a

- systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020;44:653-661.
12. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, et al. AGA institute rapid review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology* 2020;159:320-334.e27.
 13. Wong GL, Wong VW, Thompson A, et al. Management of patients with liver derangement during the COVID-19 pandemic: an Asia-Pacific position statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:776-787.
 14. Han J, Kim EY. Sharing our experience of operating an endoscopy unit in the midst of a COVID-19 outbreak. *Clin Endosc* 2020;53:243-245.
 15. Beattie RM, Ashton JJ, Penman ID. COVID-19 and the gastrointestinal tract: recent data. *Frontline Gastroenterol* 2020;11:371-374.
 16. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;159:81-95.
 17. Xiao F, Sun J, Xu Y, et al. Infectious SARS-CoV-2 in feces of patient with severe COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1920-1922.