

COVID-19에 의한 후각장애의 최신 지견

고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

정희준 · 이흥만

Contemporary Review of Olfactory Dysfunction in COVID-19

Hwae-Joon Jung, MD and Heung-Man Lee, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

The pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an extreme threat to international health care, resulting in more than two million deaths. Data reveal that olfactory disorder is a characteristic symptom of COVID-19 and has unique clinical manifestations. The olfactory dysfunction induced by COVID-19 has sudden onset, short duration, and rapid recovery, with anosmia often the only symptom. Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) affects the human body by binding to angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) of the olfactory epithelium. However, the etiology of COVID-19-induced olfactory dysfunction is unclear. In many countries, vaccines for COVID-19 in human are beginning to be administered. Conventional conservative treatments are common for olfactory disorders caused by COVID-19. Rhinologists should be aware of olfactory dysfunction to avoid delayed diagnosis of COVID-19. The article reviews the latest scientific evidence of anosmia in COVID-19.

KEY WORDS: Olfaction disorders · COVID-19 · Coronavirus · Physiopathology · Etiology.

서론

신종 코로나바이러스로 알려진 severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2(SARS-CoV-2)는 2019년 12월 처음으로 중국 우한(Hubei Province)에서 보고된 뒤 전세계적으로 확산되고 있다.^{1,2)} 2020년 2월 11일 세계보건기구는 이 바이러스 감염증을 Coronavirus disease 2019(COVID-19)라고 명명하였고, 2020년 3월 11일 전세계적 범유행을 선언하였다. COVID-19는 2020년 12월 12일 세계보건기구 통계 자료를 기준으로 235개국에서 69,102,328명의 확진자와 1,575,944명의 사망자를 기록하며 전세계 보건의료에 치명적인 위협을 가하고 있다. 국내에서는 2020년 12월 12일 질병관리본부 자료를 기준으로 현재까지 41,736명의 확진자와

578명의 사망자가 발생하였다. COVID-19는 발열, 상기도 감염 증상, 중증 호흡곤란, 급성 심장손상, 중추신경계손상 및 사망에 이르기까지 다양한 임상경과를 나타낸다. 특징적으로 후각장애의 빈도가 인플루엔자 등 다른 상기도감염에 비해 높게 나타나며, 경증 환자에서는 무후각증이 주증상인 경우가 많다.³⁻⁵⁾ 본 종설에서는 COVID-19에서 나타나는 후각장애의 임상양상, 병태생리 및 치료에 대해 이비인후과적 최신 지견을 다루고자 한다.

SARS-CoV-2의 생물학적 구조

인체 감염을 일으키는 대표적인 코로나바이러스는 2019년 SARS-CoV-2를 포함하여 2002년 severe acute respiratory

논문접수일: 2020년 12월 23일 / 수정완료일: 2021년 2월 19일 / 심사완료일: 2021년 2월 24일

교신저자: 이흥만, 08308 서울 구로구 구로동로 148 고려대학교 의과대학 구로병원 이비인후-두경부외과학교실

Tel: +82-2-2626-3185, Fax: +82-2-868-0475, E-mail: lhman@korea.ac.kr

syndrome-coronavirus(SARS-CoV)와 2012년 Middle East respiratory syndrome-coronavirus(MERS-CoV)가 있으며 3종 모두 베타형으로 21세기에 전세계적인 타격을 주었다.⁶⁾ 그 외에도 알파형 2종(HCoV-229E, HCoV-NL63), 베타형 2종(HCoV-OC43, HCoV-HKU1)을 포함하여 총 7가지의 코로나바이러스가 인체 감염을 일으킨다. SARS-CoV-2는 29,903 bp 단일가닥 RNA 코로나바이러스로 유전자분석 결과 SARS-CoV와 79%, MERS-CoV와는 50%의 일치율을 보인다.⁷⁾ 둥근 형태의 외피가 내부의 RNA와 뉴클레오캡시드를 감싸고 있으며, 외피 표면에는 왕관 모양의 스파이크(spike) 단백질, 외피단백질 및 막단백질이 분포한다(Fig. 1).⁸⁾ 스파이크 단백질은 1,273개의 아미노산으로 구성되어 있으며 숙주의 angiotensin converting enzyme 2(ACE2) 수용체와 결합하여 세포막에 부착한 뒤 세포내로 침투한다.⁹⁾ ACE2는 신경계, 호흡기 및 위장관 상피에 광범위하게 분포되어 있어 SARS-CoV-2는 직접 또는 간접 경로를 통해 신경학적 발현을 포함한 다양한 전신 증상을 일으킨다.¹⁰⁾

임상 발현 양상

COVID-19의 가장 흔한 주요 증상은 기침과 발열이며, 림프구감소증과 흉부 컴퓨터단층촬영상 간유리혼탁이 특징적으로 나타난다. 질환의 중증도에 따라 호흡부전이 동반되고 중환자실 치료가 필요한 중증의 경우가 전체 환자의 14%이며, 5%에서는 급성 호흡부전, 급성 심장손상 및 다기관부전과 같이 치명적인 예후를 보인다.⁹⁾ 그 외에도 급성 뇌혈관질환, 골격근손상 및 의식저하를 포함한 신경학적 증상을 일으킨다.²⁾ 우한에서 214명의 환자를 대상으로 시행한 첫

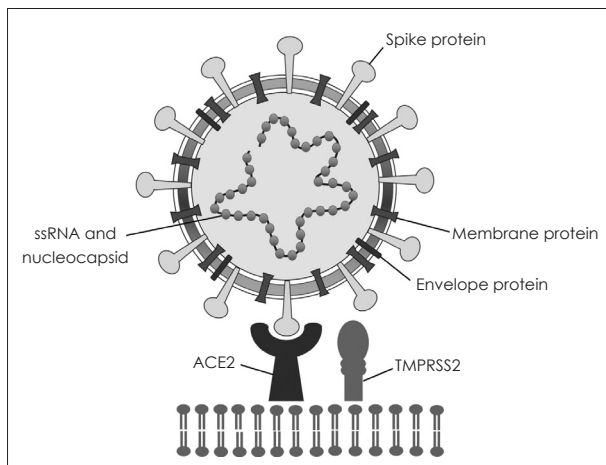


Fig. 1. Overall structure of SARS-CoV-2. ssRNA: single stranded RNA, ACE2: angiotensin converting enzyme 2, TMPRSS2: trans-membrane protease serine subtype 2.

대규모 연구에서 36.4%의 환자가 신경학적 증상을 나타냈다.¹¹⁾ 일부 환자에서는 인후통, 코막힘, 콧물 등 가벼운 상부 호흡기 증상을 보일 수도 있으며, 후각장애는 COVID-19에서 감염 초기부터 특징적으로 발현되는 증상이다.¹²⁾ 나쁜 예후를 보이는 인자로는 고령, 만성 기저질환, 악성종양, 비만, 장기이식 및 흡연 등이 있다.¹³⁾

COVID-19에서의 후각장애

임상 양상

후각장애는 COVID-19 감염 초기에서 흔하게 나타나는 증상이다. 320명의 COVID-19 환자를 대상으로 이탈리아에서 시행한 코호트 연구에 따르면 19.4%에서 후각장애와 미각장애를 호소하였다.¹⁴⁾ 국내에서 Lee 등이 3,191명의 무증상 혹은 경증 COVID-19 환자에 대해 전화 설문지를 통한 후향적 조사를 시행한 결과, 전체 환자 중 15.3%에서 후각 또는 미각장애를 호소하였으며, 12.2%에서는 후각장애만 나타났다.¹⁵⁾ 그 외 여러 연구에서 SARS-CoV-2에 의한 후각장애의 발생률은 5.1~85.6%로 매우 다양하게 보고되었다.¹¹⁾¹⁶⁻¹⁸⁾ 후각장애를 나타낸 환자 중에서 비강기류를 차단할 수 있는 코막힘 증상이 동반된 경우는 9.1~30%로 보고되었다.¹⁸⁻²⁰⁾ Vaira 등의 연구에 따르면 SARS-CoV-2 감염에 의한 후각장애는 수일에서 2주간 짧은 기간 지속되고 감염후 7~10일에 회복되는 특징을 보인다.²⁰⁾ 감염후 3일째 후각장애는 최대로 나타나며 이는 5~7일에 최대치를 나타낸 미각장애보다 더 빠르게 발현된다(Fig. 2). Klopfenstein 등의 연구에 따르면 감염후 4.4일에 무후각증이 발생하여 8.9일간 지속되었고, 28일 이내 98.0%의 환자에서 증상이 호전되었다.¹⁸⁾ 기존의 문헌에서 일반적인 상기도감염에 의한 후각장애의 자연 회복률은 21~67%로 다양하게 나타난다.²¹⁻²³⁾ 최근의 연구에서 SARS-CoV-2에 의한 후각장애는 이보다 비교적 높은 63~98%의 회복률을 보이고 있다.¹⁷⁾¹⁸⁾²⁴⁾ 국내의 연구에서 남성보다 여성에서 후각장애의 발생이 63.0~68.9%로 높았고, 60세 이하의 젊은 환자에서 유의하게 높은 발생률을 나타냈다.¹⁵⁾²⁵⁾ 인플루엔자 환자와 COVID-19 환자의 후각 및 미각 장애의 발병률을 자가설문지를 사용하여 비교한 결과에서도 각각 39.2%, 12.5%로 COVID-19 환자에서 유의하게 높았다.¹⁶⁾

발병 기전

SARS-CoV-2의 병태생리학은 아직 명확하게 확립되지 않았다. 그러나 환자의 비강내 바이러스 하중은 증상의 유무와 관계 없이 인두내 바이러스 하중보다 높았으며, 상당수 환자

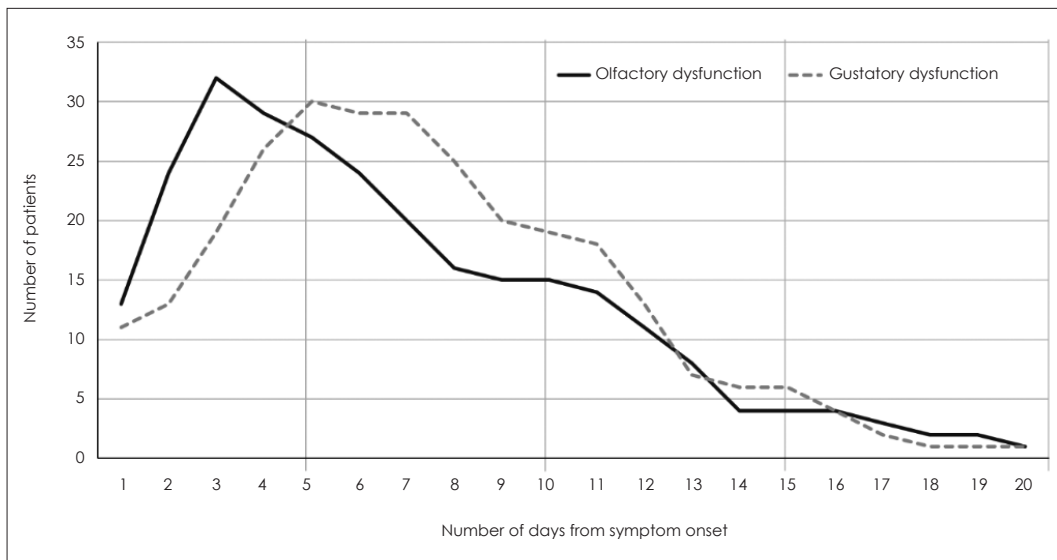


Fig. 2. The frequency of chemosensory dysfunction over time in early clinical course of COVID-19. Adapted from Vaira et al.²⁰⁾

가 감염 초기 주증상으로 후각장애를 호소하는 점을 통해 비강이 감염의 첫 번째 관문임을 유추할 수 있다.²⁶⁻²⁸⁾ 기존에 알려진 상기도바이러스 감염후 후각장애가 회복에 약 수주에서 수개월이 소요되는 반면, COVID-19 감염후 후각장애는 감염후 1~2주내에 더 빠르게 회복되었다. 따라서 SARS-CoV-2는 기존의 바이러스와 다른 기전으로 후각장애를 발생시킬 가능성을 유추할 수 있다. Xu 등에 따르면 SARS-CoV-2에 있는 스파이크 단백질이 인체의 ACE2 분자와 상호작용을 통해 결합하며 이 과정에서 단백질분해효소 transmembrane protease serine subtype 2(TMPRSS2)가 관여한다.²⁸⁾ ACE2는 후각신경뉴런과 후각구에 직접 발현하지 않으며 지지세포(sustentacular cell)와 기저세포(basal cell)에서 발현되는 것이 인체와 동물을 대상으로 한 다양한 연구에서 확인되었다.²⁹⁾³⁰⁾ TMPRSS2는 지지세포에서 높은 농도로 발현되어 지지세포는 SARS-CoV-2의 유입에 가장 핵심적인 역할을 하는 세포임을 알 수 있다. 코점막은 호흡상피와 후각상피로 구성되어 있으며, 후각상피는 후각신경뉴런을 포함하고 있어 수상돌기 섬모에 위치한 수용체를 통해 냄새를 맡는 기능을 담당한다. 지지세포는 후각신경뉴런의 구조를 유지하며 손상유발물질을 해독하고 국소적으로 수분과 염분을 조절하는 중요한 역할을 한다. 미세섬모세포와 점액을 분비하는 보우만샘세포(Bowman's gland)도 후각점막의 항상성과 기능 유지에 역할을 하고 있다. 그 외에도 상피 전환 과정에서 후각신경뉴런을 재생시키는 구상기저세포(globose basal cell)와 조직손상시 활성화시킬 줄기세포를 저장하는 수평기저세포(horizontal basal cell)가 후각상피에

자리잡고 있다. 위의 사실과 현재까지 진행된 동물 실험을 토대로 SARS-CoV-2가 후각상피에 감염되면 다양한 기전으로 후각장애가 발생할 수 있다. 첫째, 지지세포와 혈관세포에 바이러스에 의한 국소감염이 발생하면 tumor necrosis factor- α (TNF- α) 등이 다량 분비되어 주변에 심한 염증반응을 유발한다.³⁰⁾³¹⁾ 둘째, 지지세포가 손상되면 수분, 이온 불균형이 발생하여 간접적으로 후각신경뉴런이 뇌로 보내는 신호 전달에 지장을 초래한다.³²⁾³³⁾ 셋째, ACE2가 발현되어 있는 혈관주위세포(pericyte)의 손상은 후각구에 관류저하와 염증을 유발하여 후각기능에 변화를 유발한다.¹⁰⁾³⁴⁾ 지지세포의 손상후 재생 속도는 후각신경의 손상후 재생속도보다 빠르며, COVID-19에서 발생하는 후각장애의 회복이 다른 상기도감염에 의한 후각장애보다 빠른 회복속도를 보인다는 것과 상응하는 소견이다(Fig. 3).³⁰⁾

대표적인 SARS-CoV-2의 수용체인 ACE2가 후각신경 자체에는 발현되지 않지만 36.4%의 COVID-19 환자에서 신경학적 증상이 발생하고 있다. 자기공명영상(MRI)을 촬영하여 질병 초기 COVID-19 환자의 후각구를 확인한 결과 고강도 신호와 부피증가가 확인되었으나, 14~30일 후 환자가 관해되고 나서 추적관찰한 MRI에서는 정상화되는 결과를 나타냈다.³⁵⁾³⁶⁾ 비강을 통해 뇌로 바이러스가 이동하는 기전은 명확히 규명되었지 않으나 ACE2가 발현되는 혈관주위세포, 종말신경 및 뇌척수액 감염 등을 통해 후각구와 뇌로 바이러스가 전달될 가능성을 추론할 수 있다. SARS-CoV-2가 인체내에서 무후각증 및 신경계 장애를 유발시키는 구체적인 기전과 전달 경로에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

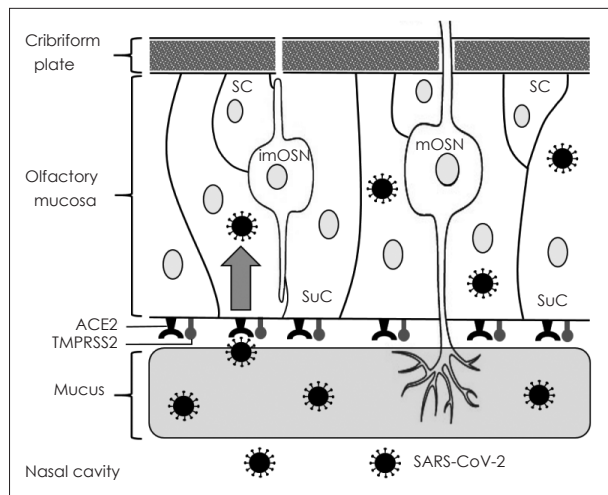


Fig. 3. Schematic diagram of infection pathway of SARS-CoV-2 in olfactory epithelium. SARS-CoV-2 mainly infects and impairs sustentacular cells (SuC) using ACE2 and TMPRSS2. Stem cells (SC) regenerate the damaged immature olfactory sensory neurons (imOSN) to mature olfactory sensory neurons (mOSN). SC also regenerate impaired SuC by SARS-CoV-2 rapidly. It explains the short recovery period of olfactory dysfunction by SARS CoV-2.

동아시아와 서양국가간의 차이

현재까지 COVID-19에 의한 후각장애 발병률은 서양국가보다 동아시아에서 더 낮다. Von Bartheld 등이 COVID-19으로 진단받은 환자 18,484명의 환자를 대상으로 조사한 결과 동아시아 22.4%, 서양국가 48.4%, 전체 44.1%에서 후각장애가 나타났다.³⁷⁾ 그외 다양한 연구에서 SARS-CoV-2에 의한 후각장애의 발생률은 동아시아에서는 5.1~15.3%, 서양국가에서는 31.6~85.6%로 역학적 차이를 보였다.¹¹⁾¹⁴⁻¹⁸⁾ 후각장애의 지역별 발생 분포는 다음과 같은 차이점에서 기인한다고 생각된다.

첫째, 바이러스의 유전적 변이형의 차이이다. SARS-CoV-2 표면 스파이크 단백질의 receptor binding domain(RBD)은 ACE2 단백질의 펩티다아제(peptidase)에 높은 친화성을 가지는 구조로 변이에 따라 감염성의 차이를 보인다.³⁸⁾ 중국 우한에서 최초 발견된 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질 614번째 아미노산은 아스파르트산(D)이며 이것이 글리신(G)으로 변이된 경우를 G614변이형이라고 한다.³⁹⁾ G614변이형은 기존의 D614형에 비해 더 많은 양의 바이러스 생산과 높은 감염성을 나타낸다.⁹⁾⁴⁰⁾ 질병 전파 초기 동아시아에서는 D614형이 대부분이었으나, 이후 전세계적으로 대유행을 일으킨 SARS-CoV-2는 G614 변이형이 지배적이었다.³⁹⁾ 이러한 G614 변이형의 역학적 차이는 동아시아에서 보고된 후각장애의 빈도가 서양국가에 비해 낮은 것과 연관성이 높다.

둘째, 숙주에 따른 바이러스 결합 단백질 감수성의 차이

이다. COVID-19에 의한 후각장애는 유전적인 형질을 가지며(48%), 동아시아와 유럽국가간 ACE2를 비교하였을 때 폐 조직에서 유전적인 차이를 나타냈다.⁴¹⁻⁴³⁾ 대표적으로 rs2285666 단일염기다형성이 ACE2의 발현에 중요한 역할을 할 것으로 추측되나, 아직 후각점막을 이용한 연구는 없다. ACE2 뿐만 아니라 바이러스의 진입을 원활하게 하는 TMPRSS2 단백질해효소도 유럽인에서 동아시아인보다 더 높은 수치를 보였다.⁴⁴⁾ 따라서 유전적 변이에 의해 더 높은 친화도의 ACE2 수용체와 더 많은 TMPRSS2를 발현하는 서양 국가의 경우, 비강내 바이러스 부하가 더욱 가중되어 후각장애의 발생 빈도와 초전파자의 비율이 높다.

치 료

모든 COVID-19 환자에게 수액공급, 해열제, 진해제, 경험적 항생제 등 대증적인 치료를 먼저 시행하며, 중증도에 따라 호흡부전과 다기관부전시 인공호흡기 및 체외막산소공급기를 적용한다. 현재 효과가 확실치 입증된 치료는 덱사메타손(dexamethasone)이며 중증 환자에서 표준치료로 권고된다.⁴⁵⁾⁴⁶⁾ COVID-19에 대한 백신은 전세계적으로 대규모 임상시험을 시행중이며, 2020년 12월 12일 현재까지 영국, 바레인, 캐나다, 사우디아라비아, 멕시코 및 미국에서 긴급사용을 승인한 상태다. 그 외에도 항바이러스제, 회복기 혈장 등 다양한 치료가 시도되고 있으며 면역글로블린과 단일항체에 대한 연구도 진행되고 있다.

칼레트라(Kaletra[®])는 후천성면결핍증 치료제로 lopinavir와 ritonavir 2개의 항바이러스제로 구성되어 있다. 단백질해효소를 억제하는 기전을 가지고 있어 COVID-19 감염증 대유행 초기에 임상적으로 널리 사용되었다. 하지만 대규모 임상연구에서 치료 28일째 치명률, 인공호흡기사용, 재원기간 및 바이러스 분리율을 평가하였을 때 유의한 호전율을 나타내지 못했다.

말라리아 치료제인 하이드록시클로로퀸(hydroxychloroquine)은 COVID-19 대유행 초기에 임상적으로 많은 치료시도가 있었던 약제이다. 이후 대규모 임상연구에서 환자의 임상경과를 호전시키지 못하였고, 심전도상 QT 연장과 같은 부작용의 위험성이 발견되어 미국 FDA에서 사용 허가가 취소되었다.

렘데시비르(remdesivir)는 에볼라바이러스를 치료하기 위해 개발중이던 약제로, RNA 중합효소를 억제하고 핵산말단 분해효소(exonuclease)에 의한 교정(proofreading)을 회피함으로써 바이러스 생산을 감소시킨다.⁴⁷⁾ 대규모 임상연구에서

14일째 치료효과를 비교하였을 때 통계적으로 유의하지는 않았으나 대조군의 11.9%에 비해 치료군에서 7.1%로 치명률을 감소시키는 효과를 나타냈다.⁴⁸⁾ 2020년 11월 현재 미국 FDA에서 렘데시비르는 치료제로 승인되었고 국내에도 도입되어 사용되고 있다.

현재 COVID-19에 의한 후각장애의 치료는 명확한 가이드라인이 정립되지 않은 상태다. 기존의 상기도감염에 의한 후각장애의 치료를 기반으로 하되 추후 임상연구를 통해 COVID-19 환자에 있어 각 치료법에 대한 근거 확립이 필요하다.

코르티코스테로이드(corticosteroid)

코르티코스테로이드는 국소 및 경구 요법 모두 비부비동염과 비용에 의해 이차적으로 발생하는 전도성 후각장애에서 효과가 입증되었다.⁴⁹⁻⁵²⁾ 상기도감염에 의한 후각장애의 치료에 있어 스테로이드의 명확한 기전은 밝혀지지 않았으나 다양한 치료효과가 보고되었다. 경구 스테로이드의 효과를 평가하기 위해 시행한 연구에서 프레드니솔론(prednisolone) 40 mg을 2~3주간 복용했을 때 30~45%에서 후각기능 검사 결과가 유의하게 호전되었다.⁵¹⁾⁵³⁾ 반면에 Ikeda 등의 연구에서는 상기도감염군에서 경구 스테로이드는 치료 효과가 없었다.⁵⁴⁾ 국소 스프레이의 효과를 평가한 두 개의 연구에서 모메타손(mometasone)과 플루티카손(fluticasone) 스프레이 제제 모두 유의한 치료효과는 없었다.⁵¹⁾⁵⁵⁾ 국소 주사 요법을 통해 5 mg의 덱사메타손이나 베타메타손(beta-methasone)을 비중격 상부 점막에 2주 간격으로 8~10회 투여하였을 때 49.6%의 환자에서 주관적인 후각 호전을 나타냈다.⁵⁶⁾ 위의 연구 결과를 토대로 스테로이드의 사용은 상기도감염에 의한 후각장애의 치료로 권고해볼 수 있으며, 경구 스테로이드의 경우 환자의 전신 상태 및 기저질환에 따른 부작용을 충분히 고려하여 시행해야 한다.

후각훈련

후각훈련은 반복적인 훈련을 통한 후각신경의 가소성을 이용하여 후각기능을 회복시키는 방법으로 2009년 Hummel 등이 처음 제시하였다.⁵⁷⁾ 일반적으로 후각자극물질 네 가지를 종류별로 10초씩 맡는 훈련을 매일 하루 2회 아침, 저녁으로 반복하며 상기도감염에 의한 후각장애의 치료로 적극적으로 시도되고 있다. 12개월 이내 발생한 상기도감염에 의한 후각장애 환자 171명을 대상으로 한 무작위대조군 연구에서 후각훈련을 저농도와 고농도군으로 나누어 16주간 시행한 뒤 회복률을 비교하였을 때, 저농도군의 19%에 비해 고

농도군에서 63%로 유의하게 상승하였다.⁵⁷⁾ Pekala 등이 시행한 메타분석에서 상기도감염에 의한 후각장애에서 후각훈련을 시행한 경우 회복률은 30~85%로 나타났으며,⁵⁸⁾ Hura 등은 상기도감염에 의한 후각장애의 다양한 치료 중 후각훈련만이 유의한 효과를 나타내는 치료방법으로 보고하였다.⁵⁹⁾ 후각훈련은 비용이 저렴하고 전신 부작용이 거의 없다는 장점을 가지고 있어 COVID-19 환자에서 발생한 무후각증에서 높은 활용 가치를 기대할 수 있다(Fig. 4).

아 연

아연은 후각구에서 신경조절물질로 작용하고 세포증식과 연관된 효소 활성화와 연관되어 있어 후각수용체뉴런의 재생을 위해 상기도감염에 의한 후각장애 환자의 치료에 사용되었다.⁶⁰⁾⁶¹⁾ Aiba 등⁶²⁾의 연구에서 184명의 후각저하 환자를 1) 황산아연, 2) 황산아연, 비내 스테로이드 및 비타민B, 3) 비내 스테로이드 및 비타민B 세 투여군으로 나눠서 한 달간 매일 투여한 결과 후각기능의 유의한 차이는 없었다.

테오필린

테오필린(theophylline)은 비특이성 인산염 억제제로 코의 점액내 cAMP와 cGMP의 농도를 상승시켜 후각수용체 줄기세포의 성장과 성숙을 활성화시킨다. Henkin 등의 연구에서 상기도감염에 의한 후각장애 환자 97명을 포함하여 312명의 후각장애 환자를 대상으로 경구 테오필린을 투여한 결과, 50.3%가 주관적인 후각 개선을 나타냈고, 21.7%에서 정상 범주로 회복되었다.⁶³⁾

α -리포산

α -리포산(alpha-lipoic acid)은 항산화작용을 통해 신경을 보호하고, 신경성장인자, substance P 및 neuropeptide Y의



Fig. 4. The olfactory training kit commercialized. Smell Recovery® kit consisted of clove, rose, lemon, eucalyptus and peppermint.

발현을 자극하여 신경세포 재생을 촉진시켜 당뇨신경병증에 사용되었다.⁶⁴⁾ Hummel 등이 보고한 연구에서 α -리포산 600 mg을 4.5개월간 경구 투여하였을 때 61%의 환자에서 후각기능검사의 호전을 나타냈다.⁶⁵⁾ 하지만 이후 시행된 이중맹검 연구에서 α -리포산 치료효과는 유의하지 않았다.⁶⁶⁾

비타민A

비타민A는 배아발달과정에서 후각수용체뉴런과 후각구를 발생시키는 줄기세포와 전구체를 유도하는데 필수적인 요소이다. 동물 실험을 통해 비타민A의 결핍시 후각수용체뉴런이 세포사하며 투여할 경우 후각기능이 회복되는 것을 확인하였고, 이를 토대로 상기도감염에 의한 후각장애의 치료로 제시되었다.⁶⁷⁾ Reden 등이 시행한 연구에서 상기도감염 및 외상 후 발생한 후각장애 환자 52명에게 10,000 IU의 비타민A를 3개월간 매일 섭취하게 하고 5개월 뒤 후각기능을 평가하였을 때 대조군과 유의한 차이는 없었다.⁶⁸⁾

미노사이클린

미노사이클린(minocycline)은 테트라사이클린계 항생제로 신경계에서 세포자멸사를 방해하여 신경보호작용을 나타내며, 파킨슨병, 헌팅턴병, 뇌경색 및 외상 등 다양한 신경학적 질환의 치료로 시도되어왔다.⁶⁹⁾⁷⁰⁾ 상기도감염에 의한 후각장애 환자 55명을 대상으로 3주간 미노사이클린 100 mg을 투여한 뒤 7개월간 추적관찰하였으나 치료 전후 후각기능의 유의한 차이는 없었다.⁷³⁾

카로베린

퀴녹살린(quinoxaline) 유도체인 카로베린(caroverine)은 N-methyl-D-aspartate(NMDA)에 대한 길항작용을 통해 글루타메이트(glutamate)에 의한 신경독성을 예방하고, 손상된 수상돌기와 시냅스의 회복을 촉진시킨다.⁷¹⁾⁷²⁾ Quint 등의 연구에서 매일 카로베린 120 mg을 4주간 투여한 군과 매일 400 mg의 아연을 투여한 군을 비교하였을 때 카로베린 투여군에서 유의한 후각기능의 호전을 보였다.⁷³⁾

결론

COVID-19에 의한 후각장애는 질병 초기에 나타나고 비교적 높은 회복률을 보이며 많은 환자에서 유일한 증상인 것이 특징이다. 따라서 이비인후과 의사는 조기진단과 자기방어를 위해 진료시 각별한 주의를 요한다. COVID-19 유발 후각장애는 다른 호흡기바이러스 감염에 의한 것보다 예후

가 좋은 편이나 난치성 환자군에 대해서는 전신상태를 고려하여 후각훈련 및 스테로이드 등 적극적인 치료가 요구된다.

중심 단어 : 후각장애 · COVID-19 · 코로나바이러스 · 병태생리학 · 원인.

REFERENCES

- 1) Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-207.
- 2) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
- 3) Marchese-Ragona R, Ottaviano G, Nicolai P, Vianello A, Carecchio M. Sudden hyposmia as a prevalent symptom of COVID-19 infection. *medRxiv* 2020.
- 4) Heidari F, Karimi E, Firouzifar M, Khamushian P, Ansari R, Ardehali MM, et al. Anosmia as a prominent symptom of COVID-19 infection. *Rhinology* 2020;58:302-3.
- 5) Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology* 2020;58:299-301.
- 6) Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:181-92.
- 7) Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-74.
- 8) Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020;63:457-60.
- 9) Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:141-54.
- 10) He L, Mae MA, Sun Y, Muhl L, Nahar K, Liebanas EV, et al. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2-implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19 patients. *BioRxiv* 2020.
- 11) Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683-90.
- 12) Lovato A, de Filippis C, Marioni G. Upper airway symptoms in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Am J Otolaryngol* 2020;41:102474.
- 13) Jang JG, Hur J, Choi EY, Hong KS, Lee W, Ahn JH. Prognostic Factors for Severe Coronavirus Disease 2019 in Daegu, Korea. *J Korean Med Sci* 2020;35:e209.
- 14) Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020;10:1103-4.
- 15) Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *J Korean Med Sci* 2020;35:e174.
- 16) Beltrán-Corbellini Á, Chico-García JL, Martínez-Poles J, Rodríguez-Jorge F, Natera-Villalba E, Gómez-Corral J, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *Eur J Neurol* 2020;27:1738-41.
- 17) Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a

- clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277:2251-61.
- 18) Klopfenstein T, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, Zayet S. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect* 2020;50:436-9.
 - 19) Kaye R, Chang CD, Kazahaya K, Brereton J, Denney III JC. COVID-19 anosmia reporting tool: initial findings. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;163:132-4.
 - 20) Vaira LA, Deiana G, Fois AG, Pirina P, Madeddu G, De Vito A, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head Neck* 2020;42:1252-8.
 - 21) Duncan HJ, Seiden AM. Long-term follow-up of olfactory loss secondary to head trauma and upper respiratory tract infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:1183-7.
 - 22) Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, et al. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:265-9.
 - 23) Reden J, Herting B, Lill K, Kern R, Hummel T. Treatment of postinfectious olfactory disorders with minocycline: a double-blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope* 2011;121:679-82.
 - 24) Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Radulesco T, Michel J, Sowerby LJ, Hopkins C, et al. Patterns of smell recovery in 751 patients affected by the COVID-19 outbreak. *Eur J Neurol* 2020;27:2318-21.
 - 25) Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Messter AF, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:519-28.
 - 26) Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Asakura T, Dinnon III KH, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell* 2020;182:429-46.
 - 27) Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Mothes R, Franz J, Laue M, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as port of Central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci* 2021;24:168-75.
 - 28) Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020;382:1177-9.
 - 29) Bilinska K, Jakubowska P, Von Bartheld CS, Butowt R. Expression of the SARS-CoV-2 Entry Proteins, ACE2 and TMPRSS2, in Cells of the Olfactory Epithelium: Identification of Cell Types and Trends with Age. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:1555-62.
 - 30) Bryche B, St Albin A, Murri S, Lacôte S, Pulido C, Ar Gouilh M, et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun* 2020;89:579-86.
 - 31) Torabi A, Mohammadbagheri E, Akbari Dilmaghani N, Bayat AH, Fathi M, Vakili K, et al. Proinflammatory Cytokines in the Olfactory Mucosa Result in COVID-19 Induced Anosmia. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:1909-13.
 - 32) Vogalis F, Hegg CC, Lucero MT. Ionic conductances in sustentacular cells of the mouse olfactory epithelium. *J Physiol* 2005;562:785-99.
 - 33) Plasschaert LW, Žilionis R, Choo-Wing R, Savova V, Knehr J, Roma G, et al. A single-cell atlas of the airway epithelium reveals the CFTR-rich pulmonary ionocyte. *Nature* 2018;560:377-81.
 - 34) Brown LS, Foster CG, Courtney JM, King NE, Howells DW, Sutherland BA. Pericytes and neurovascular function in the healthy and diseased brain. *Front Cell Neurosci* 2019;13:1-9.
 - 35) Laundon T, Radulesco T, Mugnier J, G rault M, Chagnaud C, El Ahmadi AA, et al. Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19-related anosmia. *Neurology* 2020;95:224-5.
 - 36) Eliezer M, Hamel AL, Houdart E, Herman P, Housset J, Jourdain C, et al. Loss of smell in patients with COVID-19: MRI data reveal a transient edema of the olfactory clefts. *Neurology* 2020;95:3145-52.
 - 37) von Bartheld CS, Hagen MM, Butowt R. Prevalence of chemosensory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis reveals significant ethnic differences. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:2944-61.
 - 38) Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 2020;581:221-4.
 - 39) Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 Spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell* 2020;182:812-27.
 - 40) Grubaugh ND, Hanage WP, Rasmussen AL. Making sense of mutation: what D614G means for the COVID-19 pandemic remains unclear. *Cell* 2020;182:794-5.
 - 41) Williams FM, Freydin M, Mangino M, Couvreur S, Visconti A, Bowyer RC, et al. Self-reported symptoms of covid-19 including symptoms most predictive of SARS-CoV-2 infection, are heritable. *Twin Res Hum Genet* 2020;23:316-21.
 - 42) Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discovery* 2020;6:1-4.
 - 43) Renieri A, Benetti E, Tita R, Spiga O, Ciolli A, Birolo G, et al. ACE2 variants underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in Italian population. *Eur J Hum Genet* 2020;28:1602-14.
 - 44) Santos NPC, Khayat AS, Rodrigues JCG, Pinto PC, Araujo GS, Pastana LF, et al. TMPRSS2 variants and their susceptibility to COVID-19: focus in East Asian and European populations. *medRxiv* 2020.
 - 45) Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19-preliminary report. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
 - 46) Johnson RM, Vinetz JM. Dexamethasone in the management of COVID-19. *BMJ* 2020;370:m2648.
 - 47) Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101615.
 - 48) Madsen LW. Remdesivir for the Treatment of COVID-19-Final Report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-26.
 - 49) Small CB, Hernandez J, Reyes A, Schenkel E, Damiano A, Stryczak P, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1275-81.
 - 50) Alobid I, Benitez P, Card  s S, de Borja Callejas F, Lehrer-Coriat E, Pujols L, et al. Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis. *Laryngoscope* 2014;124:50-6.
 - 51) Heilmann S, Huettenbrink KB, Hummel T. Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. *Am J Rhinol* 2004;18:29-33.
 - 52) Baradaranfar MH, Ahmadi ZS, Dadgarnia MH, Bemanian MH, Atighechi S, Karimi G, et al. Comparison of the effect of endoscopic sinus surgery versus medical therapy on olfaction in nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:311-6.
 - 53) Schriever V, Merkonidis C, Gupta N, Hummel C, Hummel T. Treatment of smell loss with systemic methylprednisolone. *Rhinology* 2012;50:284-9.
 - 54) Ikeda K, Sakurada T, Suzuki Y, Takasaka T. Efficacy of systemic corticosteroid treatment for anosmia with nasal and paranasal sinus disease. *Rhinology* 1995;33:162-5.
 - 55) Blomqvist EH, Lundblad L, Bergstedt H, Stj rne P. Placebo-con-

- trolled, randomized, double-blind study evaluating the efficacy of fluticasone propionate nasal spray for the treatment of patients with hyposmia/anosmia. *Acta Otolaryngol* 2003;123:862-8.
- 56) Fukazawa K. A local steroid injection method for olfactory loss due to upper respiratory infection. *Chem Senses* 2005;30:212-3.
 - 57) Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope* 2014;124:826-31.
 - 58) Pekala K, Chandra RK, Turner JH. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:299-307.
 - 59) Hura N, Xie DX, Choby GW, Schlosser RJ, Orlov CP, Seal SM, et al. Treatment of post-viral olfactory dysfunction: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020;10:1065-86.
 - 60) Blakemore LJ, Trombley PQ. Zinc as a neuromodulator in the central nervous system with a focus on the olfactory bulb. *Front Cell Neurosci* 2017;11:1-20.
 - 61) Miwa T, Ikeda K, Ishibashi T, Kobayashi M, Kondo K, Matsuwaki Y, et al. Clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction—Secondary publication. *Auris Nasus Larynx* 2019;46:653-62.
 - 62) Aiba MS, Junko Mori, Kohji Matsumoto, Kenta Tomiyama, Fumiyuki Okuda, Yoshiaki Nakai, Tsunemasa. Effect of zinc sulfate on sensorineural olfactory disorder. *Acta Otolaryngol* 1998;118:202-4.
 - 63) Henkin RI, Velicu I, Schmidt L. An open-label controlled trial of theophylline for treatment of patients with hyposmia. *Am J Med Sci* 2009;337:396-406.
 - 64) Ruhnau KJ, Meissner H, Finn JR, Reljanovic M, Lobisch M, Schütte K, et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (α -lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 1999;16:1040-3.
 - 65) Hummel T, Heilmann S, Hüttenbriuk KB. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 2002;112:2076-80.
 - 66) Welge-Lüssen A, Wolfensberger M. Olfactory disorders following upper respiratory tract infections. *Taste and Smell*. Karger Publishers 2006;63:125-32.
 - 67) Rawson N, LaMantia AS. A speculative essay on retinoic acid regulation of neural stem cells in the developing and aging olfactory system. *Exp Gerontol* 2007;42:46-53.
 - 68) Reden J, Lill K, Zahnert T, Haehner A, Hummel T. Olfactory function in patients with postinfectious and posttraumatic smell disorders before and after treatment with vitamin A: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Laryngoscope* 2012;122:1906-9.
 - 69) Yrjänheikki J, Keinänen R, Pellikka M, Hökfelt T, Koistinaho J. Tetracyclines inhibit microglial activation and are neuroprotective in global brain ischemia. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:15769-74.
 - 70) Thomas M, Le W. Minocycline: neuroprotective mechanisms in Parkinson's disease. *Curr Pharm Des* 2004;10:679-86.
 - 71) Ehrenberger K, Felix D. Caroverine depresses the activity of cochlear glutamate receptors in guinea pigs: in vivo model for drug-induced neuroprotection? *Neuropharmacology* 1992;31:1259-63.
 - 72) Pujol R, Puel JL. Excitotoxicity, synaptic repair, and functional recovery in the mammalian cochlea: a review of recent findings. *Ann N Y Acad Sci* 1999;884:249-54.
 - 73) Quint C, Temmel AF, Hummel T, Ehrenberger K. The quinoxaline derivative caroverine in the treatment of sensorineural smell disorders: a proof-of-concept study. *Acta Otolaryngol* 2002;122:877-81.