



COVID-19 상기도 감염에 의한 후각장애의 약물치료

민 현 진

중앙대학교 의과대학 이비인후과교실

Pharmacologic therapy of olfaction disorders induced by COVID-19 upper respiratory infection

Hyun Jin Min, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Postviral olfactory disorder refers to the sensorineural olfactory loss caused by upper respiratory tract infections. With the increasing awareness of olfactory or gustatory dysfunction as a potential early symptom of coronavirus disease 2019, postviral olfactory disorder has been attracting much attention. Postviral olfactory disorder is the most common type of olfactory disorder, especially among women aged over 50 years. Systemic or topical corticosteroids have commonly been used for treating this disorder, but the mechanism of corticosteroid action is unclear. Other medical treatment options such as alpha-lipoic acids and caroverine that stimulate nerve growth factor expression or prevent glutamatergic neurotoxicity have also been used. Although these drugs have been found to be useful in the treatment of postviral olfactory disorder in previous studies, the efficacy has not been statistically proven through a meta-analysis. Recently, olfactory training has been introduced in the treatment strategy for postviral olfactory disorder. It is a safe option without side effects that can be used for treating olfactory disorders caused by upper respiratory tract infections. Further rigorous studies are needed to determine the efficacy of the combination of drug treatment and olfactory training.

Key Words: Olfaction disorders; Respiratory tract infections; Adrenal cortex hormones; COVID-19

서론

후각은 오감 중 하나로 주변의 다양한 냄새나 향기를 맡고, 음식의 맛을 느끼며, 위험한 상황을 감지하게 하는 등 인

간의 생활에 있어 중요한 역할을 한다[1]. 따라서 후각감퇴나 후각소실 등과 같은 후각기능의 장애는 일상생활에 악영향을 미치고 삶의 질을 떨어뜨리는 등 사회 경제적으로 심각한 문제이다. 후각기능의 장애는 정상적인 노화과정을 비롯해 상기도 감염, 비부비동 질환, 두부 손상 등 다양한 원인에 의해 발생할 수 있는데, 원인에 따라 치료법, 예후 등의 차이를 보인다.

상기도 감염에 의한 후각장애는 후각장애를 일으키는 가장 흔한 원인으로 생각되며, 상기도 감염 이후 후각장애가 지속적으로 남아 있는 경우를 말한다[1]. 국외의 연구에 의하면 후각장애로 병원을 방문하는 환자의 18–45% 정도가 상기도

Received: August 19, 2020 Accepted: August 25, 2020

Corresponding author: Hyun Jin Min
E-mail: jjinient@cau.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

감염에 의한 후각장애인 것으로 보고되었다[2-4]. 상기도 감염에 의한 후각장애를 일으키는 원인으로 influenza virus, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus 및 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 등과 같은 다양한 바이러스의 감염이 가장 흔하게 보고되었으며, 그 외 드물게 박테리아, 곰팡이 등의 감염에 의해서도 발생할 수 있다[5-7]. 일반적으로 중년의 여성에서 발생하는 경향이 높다고 보고되었으며, 증상이 갑자기 발생하는 경우가 흔하다고 알려져 있다[8]. 상기도 감염에 의한 후각장애 환자의 후각 상피 조직 소견에 의하면 신경상피의 리모델링과 후각 상피의 호흡 상피로의 변화, 그리고 후각 신경세포 숫자의 감소 등이 관찰되며, 후구의 부피가 감소되는 경우도 있다[8].

중국 후베이성에서 시작되어 국내에서도 2020년 2월부터 대구 경북지역에서 폭발적으로 환자가 발생한 코로나 바이러스 감염증-19[9]의 초기 증상으로 후각기능장애가 동반되는 경우가 많다는 보고[10]와 함께 상기도 감염에 의한 후각장애에 대한 관심이 높아졌다. 이에 저자는 현재까지 알려진 상기도 감염에 의한 후각장애의 치료에 사용되는 약물요법에 대하여 검토해보고자 한다[11].

약물요법

1. 코르티코스테로이드(corticosteroids)

스테로이드는 강력한 항염증 효과로 비부비동 염증에 의해 이차적으로 발생하는 전도성 후각장애에서 국소 또는 경구용 스테로이드 요법의 효과가 입증되었다. 반면 상기도 감염에 의한 후각장애의 치료에 있어서는 명확한 기전이 밝혀지지 않았지만, 가장 많은 수의가 보고된 대표적인 약물이다. 2020년 3월까지 약 여섯 개의 연구결과들이 보고되었는데, 네 개의 연구에서는 전신적 스테로이드 사용이 유의한 치료효과를 보였다[12-17]. 대표적으로 27명의 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 40 mg의 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 경구투여를 14일간 매일 시행하였을 때, 약 30%의 대상자에서 후각기능 검사상의 호전이 있었음이 보고되었다[15].

스테로이드 국소요법에 대해서는 네 개의 연구결과가 보고되었고, 그 중 세 개의 연구결과에서 치료효과를 보고하였다[18-21]. 대표적으로 스프레이 방식의 국소 스테로이드 요법에서 유의한 치료효과가 없었던 연구결과와 더불어 [18] 133명을 대상으로 한 전향적 연구에는 5 mg의 덱사메타손(dexamethasone)이나 베타메타손(betamethasone) 국소 주사요법을 10주까지 비교적 장기간 투여하였을 때 약 50%의 환자에서 후각기능의 호전을 보고한 바 있다[19]. 혈액순환 개선의 효과를 보이는 *Ginkgo biloba*를 경구 프레드니솔론(prednisolone)이나 모메타손(mometasone) 비강 스프레이와 동시 투여한 경우에는 *Ginkgo biloba*를 동시에 투여하지 않은 그룹에 비해 유의한 치료효과가 없는 것으로 보고되었다[16].

2. 비타민A

동물실험에서 비타민A가 후각상피의 면역반응을 자극하여 손상된 후각시스템의 회복에 도움이 된다고 입증된 이후 상기도 감염에 의한 후각장애의 치료에 제시되었다[22]. 그러나 사람을 대상으로 한 임상연구에서는 유의한 치료효과가 입증되지 못했다. 32명을 대상으로 시행된 전향적 연구에서 10,000 units의 비타민A를 매일 섭취하였을 때 대조군과 비교하여 유의한 후각기능의 회복이 관찰되지 않았다[23].

3. 미노사이클린

미노사이클린(minocycline) 항생제는 신경세포에서 세포자멸사를 방해하고, 신경을 보호하는 효과를 보여 신경학적 질환에 사용되기 시작하였다. 하지만 상기도 감염에 의한 후각장애 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 100 mg의 미노사이클린을 하루 두 번 3주간 사용하였을 때 위약을 투여한 그룹과의 효과를 비교하였을 때 유의한 후각기능의 호전이 입증되지 못했다[24].

4. 카로베린

카로베린(caroverine)은 퀴녹사실린(quinoxaline) 유도체로서 글루타메이트(glutamate)에 의한 신경세포 독성을 막는 기전으로 상기도 감염에 의한 후각장애 환자의 치료에 제

시되었다. Quint 등[25]의 보고에 의하면 120 mg의 카로베린을 매일 4주간 투여하였을 때 무후각증을 보인 환자에서 유의한가 있었으나, 후각 저하증을 보인 환자에는 명확한 치료효과가 없었다.

5. α -리포산

α -리포산(alpha lipoic acid)은 신경성장인자, substance P, neuropeptide Y 등의 발현을 증가시켜 신경세포의 재생을 돕는 기전과 항산화 효과를 바탕으로 당뇨병성 신경질환에 사용된 약물로, 같은 기전으로 후각수용신경세포의 재생을 도울 것으로 생각되어 상기도 감염에 의한 후각장애 환자의 치료에 활용되었다. Hummel 등[26]에 의한 전향적 연구에서 600 mg의 α -리포산을 매일 경구 투여하였을 때 50% 이상의 환자에서 유의한 후각기능 검사상의 호전을 보고한 바 있다.

6. 황산 아연

상기도 감염에 의한 후각장애의 경우 바이러스 감염에 의해 후각수용체세포의 모세포가 소실되어 신경재생능력이 손상된다고 알려져 있는데, 황산 아연은 후각상피세포에서 수용체세포의 재생에 중요한 역할을 한다고 보고되어 상기도 감염에 의한 후각장애 환자의 치료에 활용되었다. 그러나 임상연구에서는 명확한 치료효과가 입증되지 못하였다. 184명의 환자를 대상으로 300 mg의 황산 아연을 한 달간 매일 투여하였을 때 대조군과 비교하여 유의한 치료효과를 보이지 못했다[27].

최신 치료경향

2009년 독일의 Hummel 등[28]에 의해 새롭게 제시된 후각 자가훈련은 좋은 치료효과를 보이고 있다. 후각 자가훈련은 인간의 후각신경계에 가소성이 있어 반복적인 훈련으로 후각기능이 향상될 수 있다는 이론에 착안된 치료법으로 일반적으로 후각자극물질 네 가지를 종류별로 각 10초씩 맡는 훈련을 아침 저녁으로 매일 반복하는 내용이다. 최근 수

년간 전 세계적으로 여러 그룹이 상기도 감염에 의한 후각장애의 치료에 있어 후각 자가훈련이 유의한 효과를 보였다는 연구결과들을 보고하고 있어 희망적인 치료법으로 생각된다[29-31]. 전통적인 후각 자가훈련법을 변형하여 훈련용 시약을 변화시키는 스케줄을 통하여 전통적인 훈련법보다 더 좋은 치료효과를 보고한 결과도 있다[32].

결론

상기도 감염에 의한 후각장애의 약물치리에 관하여 스테로이드, 카로베린, α -리포산 등의 약제가 치료효과를 보인다고 개별적인 연구에서 보고된 바 있다. 그러나 최근 발표된 메타분석 연구에서는 기존에 보고된 약물치료들 중에서 명확한 치료효과가 입증된 약제가 없다고 보고되었다[33].

결론적으로 전신적/국소적 스테로이드 요법의 조심스러운 사용이 일부 환자에서 시도될 수 있으나, 모든 환자에서 효과가 있는 것이 아니며 잠재적으로 발생 가능한 부작용을 항상 염두에 두어야 한다[33]. 그 외 유의하게 치료효과가 제시된 적이 있던 약제들에 대해서는 연구논문의 숫자가 매우 제한적이기 때문에 유의한 치료제로 받아들이기에는 한계가 있다[33]. 최근 수년간 후각 자가훈련이 유의한 효과가 있는 치료법으로 제시되고 있고, 부작용이 없는 안전한 치료법이므로, 상기도 감염에 의한 후각장애의 치료에 후각 자가훈련을 적극적으로 도입하고, 향후 약물치료와 후각 훈련의 병용 등에 대한 활발한 연구가 시행되어야 할 것이다.

찾아보기말: 후각장애; 상기도감염; 스테로이드;
코로나바이러스감염증-19

ORCID

Hyun Jin Min, <https://orcid.org/0000-0003-3075-1350>

Conflict of Interest

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

References

1. Bae WY. Postviral olfactory disorder. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2010;53:669-674.
2. Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope* 1988;98:83-88.
3. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB Jr. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:519-528.
4. Quint C, Temmel AF, Schickinger B, Pabinger S, Ramberger P, Hummel T. Patterns of non-conductive olfactory disorders in eastern Austria: a study of 120 patients from the Department of Otorhinolaryngology at the University of Vienna. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:52-57.
5. Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H, Murakami S. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2007;117:272-277.
6. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020;10:944-950.
7. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blecic S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. 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;277:2251-2261.
8. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, Damm M, Frasnelli J, Gudziol H, Gupta N, Haehne A, Holbrook E, Hong SC, Hornung D, Hüttenbrink KB, Kamel R, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis BN, Leopold DA, Macchi A, Miwa T, Moesges R, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Passali GC, Philpott C, Pinto JM, Ramakrishnan VJ, Rombaux P, Roth Y, Schlosser RA, Shu B, Soler G, Stjarne P, Stuck BA, Vodicka J, Welge-Luessen A. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl* 2017;54:1-30.
9. Kim DH, Min PK. Role of Daegu Medical Association in the infection control of the COVID-19 outbreak. *J Korean Med Assoc* 2020;63:298-302.
10. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;163:3-11.
11. Harless L, Liang J. Pharmacologic treatment for postviral olfactory dysfunction: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:760-767.
12. 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.
13. Ikeda K, Sakurada T, Suzaki Y, Takasaka T. Efficacy of systemic corticosteroid treatment for anosmia with nasal and paranasal sinus disease. *Rhinology* 1995;33:162-165.
14. Kim DH, Kim SW, Hwang SH, Kim BG, Kang JM, Cho JH, Park YJ, Kim SW. Prognosis of olfactory dysfunction according to etiology and timing of treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;156:371-377.
15. Schriever VA, Merkonidis C, Gupta N, Hummel C, Hummel T. Treatment of smell loss with systemic methylprednisolone. *Rhinology* 2012;50:284-289.
16. Seo BS, Lee HJ, Mo JH, Lee CH, Rhee CS, Kim JW. Treatment of postviral olfactory loss with glucocorticoids, Ginkgo biloba, and mometasone nasal spray. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:1000-1004.
17. Stenner M, Vent J, Hüttenbrink KB, Hummel T, Damm M. Topical therapy in anosmia: relevance of steroid-responsiveness. *Laryngoscope* 2008;118:1681-1686.
18. Blomqvist EH, Lundblad L, Bergstedt H, Stjarne P. Placebo-controlled, randomized, double-blind study evaluating the efficacy of fluticasone propionate nasal spray for the treatment of patients with hyposmia/anosmia. *Acta Otolaryngol* 2003;123:862-868.
19. Fukazawa K. A local steroid injection method for olfactory loss due to upper respiratory infection. *Chem Senses* 2005;30 Suppl 1:i212-3.
20. Gudziol V, Lotsch J, Hahner A, Zahnert T, Hummel T. Clinical significance of results from olfactory testing. *Laryngoscope* 2006;116:1858-1863.
21. Mori J, Aiba T, Sugiura M, Matsumoto K, Tomiyama K, Okuda F, Okigaki S, Nakai Y. Clinical study of olfactory disturbance. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998;538:197-201.
22. Haskell GT, LaMantia AS. Retinoic acid signaling identifies a distinct precursor population in the developing and adult forebrain. *J Neurosci* 2005;25:7636-7647.
23. 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;122:1906-1909.
24. 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;121:679-682.
25. 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;122:877-881.
26. Hummel T, Heilmann S, Huettenbrink KB. Lipic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 2002;112:2076-2080.
27. Aiba T, Sugiura M, Mori J, Matsumoto K, Tomiyama K, Okuda F, Nakai Y. Effect of zinc sulfate on sensorineural olfactory disorder. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998;538:202-204.

28. Hummel T, Rissom K, Reden J, Hahner A, Weidenbecher M, Huttenbrink KB. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope* 2009;119:496-499.
29. Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Goktas O, Haxel B, Frey S, Charalampakis I, Beule A, Renner B, Hummel T, Hüttenbrink KB. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope* 2014;124:826-831.
30. Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology* 2017;55:17-26.
31. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, Damm M, Frasnelli J, Gudziol H, Gupta N, Haehner A, Holbrook E, Hong SC, Hornung D, Hüttenbrink KB, Kamel R, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis BN, Leopold DA, Macchi A, Miwa T, Moesges R, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Passali GC, Philpott C, Pinto JM, Ramakrishnan VJ, Rombaux P, Roth Y, Schlosser RA, Shu B, Soler G, Stjarne P, Stuck BA, Vodicka J, Welge-Luessen A. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology* 2016;56:1-30.
32. Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam O, Hummel T. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 2015;125:1763-1766.
33. Hura N, Xie DX, Choby GW, Schlosser RJ, Orlov CP, Seal SM, Rowan NR. Treatment of post-viral olfactory dysfunction: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum*

Allergy Rhinol 2020 Jun 22 [Epub]. <https://doi.org/10.1002/alr.22624>.

Peer Reviewers' Commentary

상기도감염에 의한 후각장애는 최근 세계적으로 대유행인 코로나바이러스감염증-19(COVID-19)의 초기 증상으로 후각 소실이 동반되는 경우가 많다는 연구 보고 및 보도 자료로 인해 관심이 높아진 질환이다. 이 논문은 상기도감염에 의한 후각장애의 치료로 현재 사용되는 여러 가지 약물에 대해 정리하여 소개해 주고 있다. 아직까지 확실히 효과가 입증된 약물이 없지만 기존 보고된 연구 결과들을 바탕으로 약물요법을 소개하고, 그 한계에 대하여 언급하고 있다. 특히, 최근 각광을 받는 후각자극훈련(Olfactory training)이 상기도감염에 의한 후각장애의 치료에 효과적인 치료법으로 제시되고 있다는 최신 연구 동향을 소개해 주고 있다. 후각장애는 진단이 까다롭고 치료법이 명확하지 않아 환자와 의사 모두에게 어려움을 주고 있는 질환이다. 이 논문은 상기도감염에 의한 후각장애를 진료하고 연구하는데 있어 유용할 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]