



코로나바이러스감염증-19로 입원한 환자들에 대한 아연의 임상적 효과: 체계적 문헌고찰 및 메타분석

박혜원^{1,2} · 이소연¹ · 안숙희^{1*}

원광대학교 약학대학¹, 전북대학교병원 약제부²
(2021년 5월 13일 접수 · 2021년 6월 16일 수정 · 2021년 6월 17일 승인)

Clinical Effects of Zinc Supplementation in Patients Hospitalized with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis

Hye Won Park^{1,2}, So Yeon Lee¹, and Sook Hee An^{1*}

¹College of Pharmacy, Wonkwang University, 460, Iksandaero, Iksan-si, Jeollabuk-do 54538, Republic of Korea

²Department of Pharmacy, Chonbuk National University Hospital, 20 Geonjiro, Deokjin-gu, Jeonju-si, Jeollabuk-do 54907, Republic of Korea
(Received May 13, 2021 · Revised June 16, 2021 · Accepted June 17, 2021)

ABSTRACT

Background: Zinc is known for modulating antiviral and antibacterial immunity and regulating inflammatory response. This study aimed to examine the effect of zinc supplementation on clinical outcomes of hospitalized COVID-19 patients through systematic literature review and meta-analysis. **Methods:** PubMed/Medline, Embase, and Cochrane library databases were searched for studies comparing zinc supplement group versus control group for clinical outcomes of COVID-19 up to November 3, 2020. The search results were updated on February 9, 2021. The meta-analysis was performed by RevMan 5.4 software. **Results:** Total 4 studies were included in this systematic review. The zinc administered group had a significantly lower mortality rate compared with the control group (odds ratio [OR] 0.63, 95% confidence interval [95% CI] 0.53-0.75, $p < 0.001$), with significantly higher discharge rate (OR 1.32, 95% CI 1.15-1.52, $p < 0.001$). However, there were no significant differences in the intensive care unit admission rate (OR 1.07, 95% CI 0.26-4.48, $p = 0.92$), mechanical ventilation rate (OR 0.80, 95% CI 0.45-1.41, $p = 0.44$), and length of hospital stay (mean difference 0.75, 95% CI -0.64 to 2.13, $p = 0.29$) between the two groups. **Conclusion:** The meta-analysis of zinc administration showed positive clinical effects on the discharge rate and mortality of COVID-19 hospitalized patients. However, large-scale randomized controlled trial should be conducted for zinc to be considered as one of the adjuvant treatments.

KEYWORDS: Zinc, COVID-19, meta-analysis

코로나바이러스감염증-19(Coronavirus disease-2019, COVID-19)는 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)로 명명된 새로운 코로나 바이러스로 인해 발병하는 질환으로 2019년 12월에 시작되어 매우 빠른 전염 속도로 전세계 대유행을 일으키고 있다.¹⁾ 발열, 마른 기침, 두통 등의 흔한 증상과 냄새 및 미각 상실 등의 특이 증상을 나타내며 호흡기 감염을 일으키는 새로운 바이러스로, 적절한 치료제가 없었기 때문에 치료 약제를 찾기 위한 연구가 많이 진행됐다.^{1,2)}

COVID-19 발생 초기에는 항박테리아, 항바이러스 효과가 있는 기존 약제들로 연구가 진행되었고 이외 면역 조절하는 비타민 및 미량원소에 대한 연구도 등장했다. 그 중 아연은 탄수화물과 지질 대사 조절에 관여하고 순환계와 신경계의 기능과 연관되어 있다고 알려져 있다.³⁾ 또한 면역 반응을 조절하고 유지하는데 필수적인 영양소로 백혈구와 림프구의 성장, 분화, 성숙 및 기능을 조절한다고 알려져 있어서 아연이 결핍되면 항체 생성이 감소하게 되어 면역이 취약해질 수 있다.^{4,5)}

이러한 아연의 면역조절과 감염에 대한 효과를 알아보기 위

*Correspondence to: Sook Hee An, College of pharmacy, Wonkwang University, 460, Iksan-daero, Iksan-si, Jeollabuk-do 54538, Republic of Korea

Tel: +82-63-850-6821, Fax: +82-63-850-7309, E-mail: shan7@wku.ac.kr

해 시행된 선행 연구에서 호흡기계 감염과 관련하여 5세 미만의 소아 폐렴 환자에게 아연 투여가 임상 증상 지속 시간을 단축시켰다.⁶⁾ 또한 65세 노인 환자를 대상으로 한 연구에서는 아연의 혈중농도가 70 mcg/dL 미만인 그룹이 70 mcg/dL 이상인 그룹보다 폐렴의 발생율이 유의하게 증가했다고 보고하고 있다.⁷⁾ 아연의 농도에 따른 임상적 효과와 관련하여 여러 연구에서 세포 내 아연 농도를 효과적으로 높이기 위해서는 아연의 ionophore가 필요하다는 것을 알았고, 한 연구에서 실시한 세포 실험에서 chloroquine이 세포 내의 아연 농도를 높이는 결과를 바탕으로 이를 이용하여 COVID-19 치료 초기에는 항바이러스 작용도 있는 chloroquine과 hydroxychloroquine이 아연의 ionophore로써 아연과 같이 병용하는 요법으로 연구가 진행되었다.⁸⁾

아연의 항바이러스 작용도 밝혀졌는데, 아연은 RNA의 합성을 억제하여 바이러스의 복제를 차단하거나 감염으로 인한 증상도 완화시킬 수 있다.⁹⁾ 세포 실험에서 아연을 ionophore와 같이 처치할 때 SARS-CoV RNA의 합성을 감소시킨다는 연구 결과가 있고,¹⁰⁾ 아연에 관한 또 다른 연구에서 유의미한 효과는 없었지만 소아에서 아연의 투여로 홍역을 예방할 수 있는지에 대한 연구도 시도되었다.¹¹⁾ HIV-1에 감염된 소아 환자를 대상으로 한 연구에서 아연의 투여로 바이러스 수치는 감소하지 않았지만,¹²⁾ HIV-1에 대한 아연의 효과를 알아보려는 체계적 문헌고찰 연구에서는 아연의 투여로 기회감염을 줄일 수 있었다.¹³⁾

이처럼 아연의 항바이러스 작용과 호흡기계 감염에 대한 효과를 이용하여 COVID-19 치료에 시도한 연구들이 보고되고 있어, 본 연구에서는 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통하여 COVID-19로 입원한 환자에서 아연의 투여가 사망률, 퇴원율, 중증으로의 진행, 재원기간 등에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

연구 방법

본 연구는 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)¹⁴⁾ 지침에 따라 수행하였으며, 연구 진행의 각 과정은 세 명의 연구자가 독립적으로 수행하였다.

문헌검색

문헌검색은 2020년 11월 3일에 PubMed, Medline, Embase, Cochran Library 데이터 베이스를 이용하였다. “Zinc”, “COVID-19”, “pandemic”, “SARS-CoV-2” 등의 핵심단어에 해당하는 Medical Subject Heading (MeSH) 용어와 text word를 불리언 연산자로 조합하여 검색식을 완성하였고, 이후 같은 검색식을 사용하여 2021년 2월 10일까지 추가 연구들을 확

인하였다(Table S1). 연구주체의 가설을 명확히 하기 위해 사용한 PICO는 다음과 같다.

P (patients): COVID-19로 입원한 환자

I (intervention): 아연을 투여함

C (comparison): 아연을 투여하지 않음

O (outcomes): 사망률, 퇴원율, 중증이행률, 재원기간

문헌선택

검색된 문헌에 대해 중복되는 문헌을 제외시킨 후, 각 문헌의 초록을 확인하여 주제와 무관하거나 포함 기준에 맞지 않는 문헌은 제외하였다. 사례보고 문헌, 종설 문헌, 편집저신 등 원보가 아닌 연구 및 아연 단독 효과에 대한 결과가 없는 논문은 제외되었다. 또한 영어가 아닌 다른 언어로 출판된 논문도 제외되었다. 이후 선택된 문헌들의 전문을 검토하여 COVID-19로 입원한 환자의 아연의 치료 효과 결과가 제시된 논문을 선정하였고, 가능한 많은 연구를 포함하기 위하여 선택 논문에 인용된 참고문헌도 조사하였다. 전문을 검토하는 과정에서 세 명의 연구자의 의견이 일치하지 않을 때에는 토론을 통하여 해결하였다.

자료추출

선별된 문헌들에 대한 자료 추출 항목은 다음과 같다. 기본 정보로 저자, 국가, 연구 설계방법, 연구 기간, 대상자 수 및 남녀 비율 자료를 추출하였고, 일차결과변수로 입원 기간 동안의 사망률을 포함한 모든 사망률과 퇴원율을 조사했다. 이차결과변수로 는 질병의 중증으로의 진행을 알아볼 수 있는 중환자실 입실율과 기계적 환기 사용율, 기계적 환기 치료 기간 및 재원기간을 조사했다.

질 평가

연구에 포함된 문헌 중 코호트 연구는 Newcastle-Ottawa Scale (NOS)을 이용하여 비뚤림 위험에 대한 질 평가를 실시하였고, Randomized Controlled Trial (RCT) 연구는 코크란 연합에서 추천하고 있는 Risk of Bias (RoB) 도구를 이용하였다.¹⁵⁻¹⁷⁾ NOS는 비무작위 배정 연구의 질 평가를 위한 도구로 코크란 연합에서 추천하고 있으며, 8개의 항목으로 이루어져 있고 근거의 질이 높은 경우 각 항목당 1점씩, 비교가능성 항목에 대해서는 최대 2점을 줄 수 있다. RoB는 무작위 배정 순서 생성, 배정 순서 은폐, 연구참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 눈가림, 불완전한 결과자료, 선택적 결과 보고, 그 외 비뚤림 등 7개 항목으로 구성되어 있다. 각 항목당 비뚤림 위험을 평가하여 적절한 방법에 의해 진행되었고 논문에 언급되어 있으면 비뚤림 위험이 낮다고 판단하여 “낮음”으로, 문헌에 언급되어 있지 않거나 모호하게 표현되어 있으면 “불확실”, 문헌에서 시행하지 않았거나 부적절한 방법을 사용하

면 비뚤림 위험이 높다고 판단하여 “높음”으로 평가하였다. 본 연구에 포함된 문헌에서 보고된 내용을 바탕으로 점수를 부여하여 질 평가를 수행했다.

자료의 통합 및 분석

추출된 자료는 RevMan (Review manager version 5.4, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014)을 이용하여 메타분석을 수행하였다. 입원 환자의 사망률과 퇴원율, 중환자실 입실율과 기계적 환기 사용율과 같은 범주형 변수는 odds ratio (OR)와 95% 신뢰구간(Confidence interval, CI)을 산출하였다. 중앙값과 사분위수를 제시한 기계적 환기 치료 기간과 재원기간에 대해서는 수식을 사용하여 평균과 표준편차로 변환하였다.¹⁸⁾ 출판 비뚤림 분석은 본 연구에 포함된 문헌의 수가 5개 미만이므로 수행하지 않았고, 이질성의 판단 기준은 I² 값에 근거하여 고정효과 모형(fixed effect model)과 임의효과 모형(random effect model)을 적용하였다.¹⁹⁾

연구 결과

문헌 검색 결과

PubMed/Medline, Embase, Cochrane Library에서 검색 결과 총 381편의 문헌이 검색되었고, 중복 문헌 91편을 제외한 290편을 스크리닝 하였다. 실험실적 연구가 7편, 아연을 투여하지 않은 문헌이 22편, 원보가 아닌 문헌이 72편이었고, 6편은 임상 시험 진행 중이며, 주제와 관련되지 않는 문헌이 179편이었다. 스크리닝 결과 4편의 문헌을 전문 검토하였는데, 1편은 아연 단독 효과를 연구하지 않아 제외하였고, 임상시험을 실시한 문헌의 결과가 1편 더 추가되어 최종적으로 4편이 본 연구에 포함되었다(Fig. 1).

대상 연구의 특성 및 질 평가 결과

연구에 포함된 문헌들의 연구 설계 방법, 연구 기간, 연구 대상의 특성, 투여된 아연의 용량을 Table 1에 제시하였다. 총 4개의 연구에서 4,838명의 환자들이 분석에 포함되었고 그 중

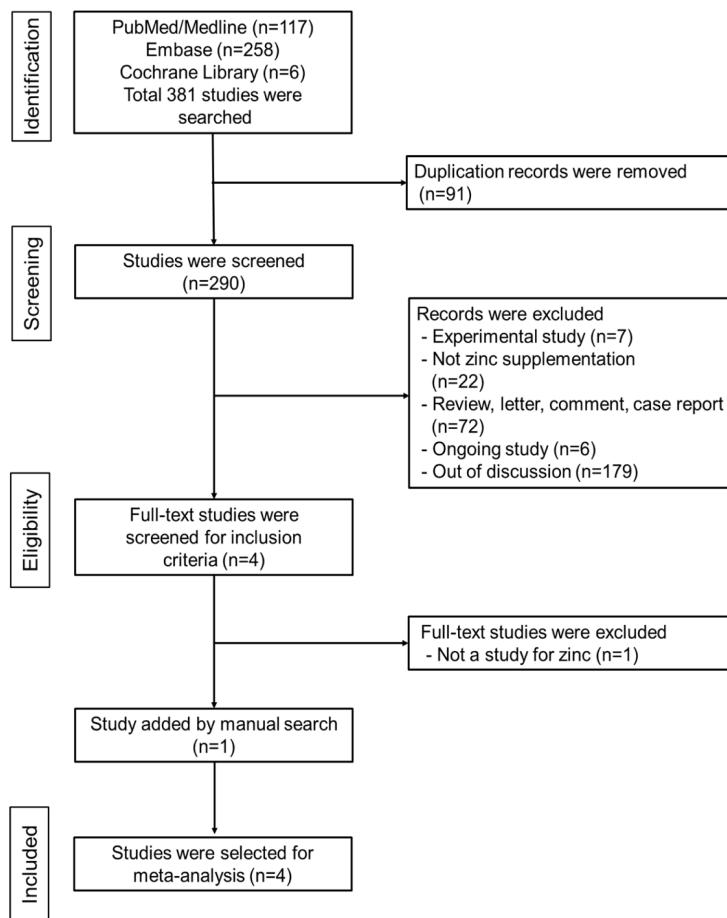


Fig. 1. Flow chart of selection process for eligibility studies on the impact of zinc on clinical outcomes for hospitalized coronavirus disease 2019 patients.

Table 1. Characteristics of included studies and demographic of patients

No.	Study	Country	Study design	Study period	N (M/F)		Age (years) ¹		Dose of zinc	Treatment
					Zinc	Control	Zinc	Control		
1	Jasper Seth Yao <i>et al.</i> , 2020	Finland	Retrospective observational study	2020.04.11 - 2020.04.21	196 (110/86)	46 (28/18)	65 [53-77]	71 [58-84]	100 mg daily	-
2	Jennifer A Frontera <i>et al.</i> , 2020	USA	Multicenter cohort study	2020.03.10 - 2020.05.20	1,006 (604/402)	2,467 (1,344/1,123)	64 [53-74]	64 [49-76]	50 mg once or twice daily	zinc+hydroxychloroquine
3	Philip M Carlucci <i>et al.</i> , 2020	USA	Retrospective observational study	2020.03.02 - 2020.04.11	411 (264/147)	521 (320/201)	63.19±15.18	61.83±15.97	50 mg twice daily for 5 days	zinc+hydroxychloroquine +azithromycin
4	Sherief Abd-Elsalam <i>et al.</i> , 2020	Egypt	Randomized controlled trial	2020.06.23 - 2020.08.23	96 (52/44)	95 (64/31)	43.48±14.62	46.64±13.17	50 mg twice daily for 5 days	zinc+hydroxychloroquine

1 presented as median [Interquartile Range] or mean±standard deviation

Table 2. Quality assessment of the studies included in the meta-analysis

Cohort study	Selection				Outcome				Total
	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Comparability	Assessment of outcome	Length of follow-up	Adequacy of follow-up cohorts	
Jasper Seth Yao <i>et al.</i> , 2020	*	*	*	*	**	*	-	*	8
Jennifer A Frontera <i>et al.</i> , 2020	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Philip M Carlucci <i>et al.</i> , 2020	*	*	*	*	**	*	*	*	9

Randomized controlled study	Selection bias			Performance bias		Detection bias			Attrition bias			Reporting bias		Other bias	
	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding (performance)	Blinding (detection)	Blinding (performance)	Blinding (detection)	Detection bias	Detection bias	Attrition bias	Attrition bias	Reporting bias	Reporting bias	Other sources of bias	Other sources of bias	
Sherief Abd-Elsalam <i>et al.</i> , 2020	unclear	unclear	unclear	unclear	unclear	unclear	unclear	unclear	low	low	low	low	low	unclear	

*1 point, **2 point

Table 3. Clinical outcomes of zinc therapy for hospitalized coronavirus disease 2019 patients

No.	Study	Mortality, n (%)		Discharged at home, n (%)		ICU ¹ admission, n (%)		Mechanical ventilation, n (%)		Duration of mechanical ventilation, days ²		Length of hospital stay, days ²	
		Zinc	Control	Zinc	Control	Zinc	Control	Zinc	Control	Zinc	Control	Zinc	Control
1	Jasper Seth Yao <i>et al.</i> 2020	73 (37.2)	21 (45.7)	75 (38.3)	17 (37.0)	58 (29.6)	7 (15.2)	-	-	-	-	-	-
2	Jennifer A Frontera <i>et al.</i> 2020	121 (12)*	424 (17)*	715 (72)*	1623 (67)*	-	-	162 (16)	360 (15)	7.4 [1.4-19.7]	4.1 [1.2-8.9]	6.8 [4.0-11.0]	4.9 [2.8-8.4]
3	Philip M Carlucci <i>et al.</i> 2020	54 (13.1)*	119 (22.8)*	317 (77.1)*	356 (68.3)*	38 (9.2)*	82 (15.7)*	29 (7.1)*	62 (11.9)*	5 [3-8]	5 [3-9]	6 [4-9]	6 [3-9]
4	Sherief Abd-Elsalam <i>et al.</i> 2020	5 (5.2)	5 (5.3)	-	-	-	-	4 (4.2)	6 (6.3)	-	-	13.5 [±5.34]	14.0 [±6.26]

*p<0.05

¹ ICU: Intensive care unit, ² presented as median [Interquartile Range] or mean±standard deviation

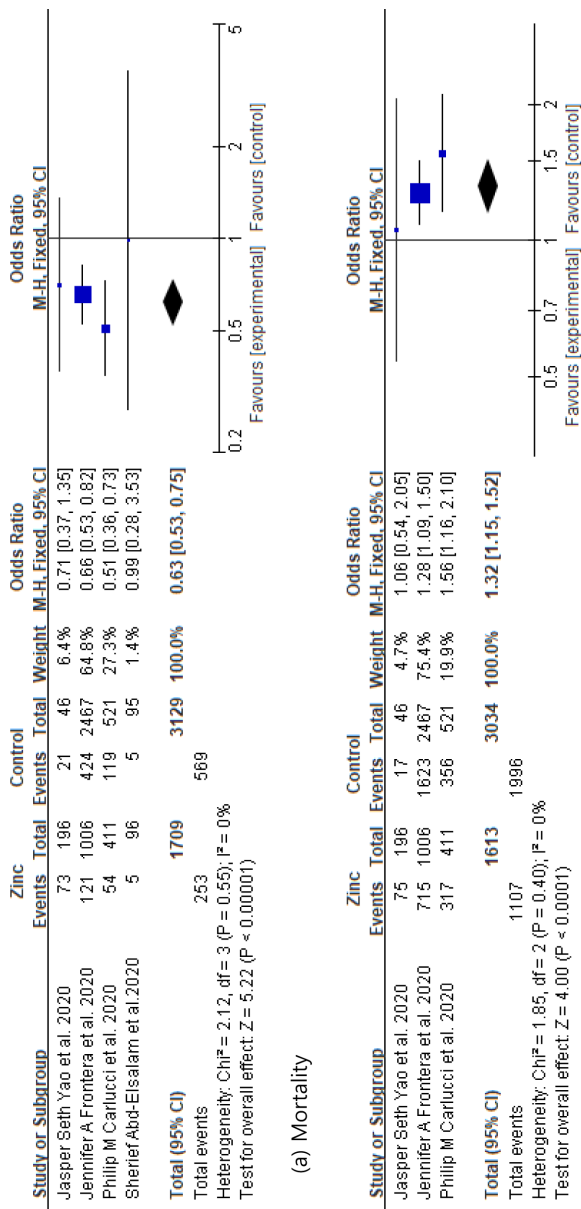
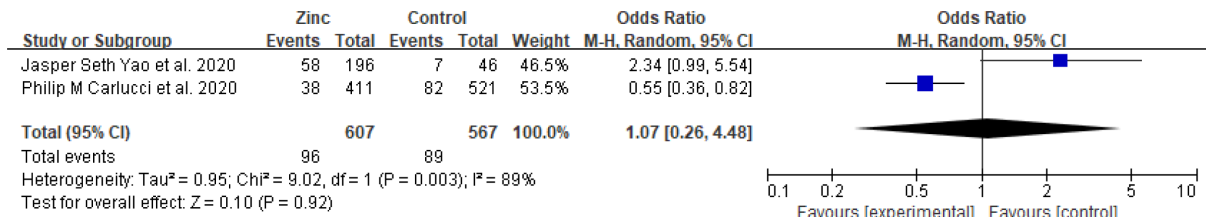


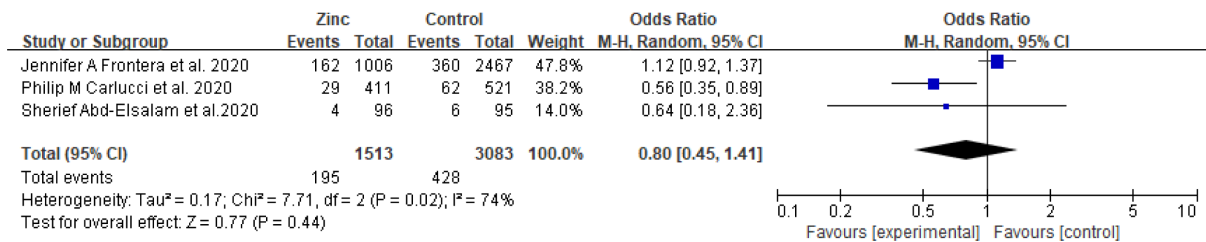
Fig. 2. Forest plot for the impact of zinc on mortality(a) and discharge rate(b) in hospitalized patients with COVID-19

남자는 2,786명(57.6%), 여자는 2,052명(42.4%)의 분포를 보였으며, 각 문헌에서 두 군 간의 환자 연령은 유의한 차이가 없었다. 또한 포함된 연구 모두 아연을 투여한 군과 투여하지 않은 군을 비교하였고, 4개의 연구 모두 아연은 zinc sulfate의 형태로 투여되었으며 1일 용량은 50~100 mg이었다. Yao 등의 연구를 제외한 다른 세 연구는 아연의 세포 내 농도를 증가시키는 것으로 알려진 hydroxychloroquine을 모든 환자가 병용 투여하는 요법으로 연구가 진행되었고, Yao 등의 연구에서는 hydroxychloroquine을 병용 투여 받은 환자가 대조군에서는 32명(69.6%), 아연을 투여한 군에서는 191명(97.4%)으로 차이를 보였다. Carlucci 등의 연구는 hydroxychloroquine과 azithromycin을 투여한 군과 hydroxychloroquine, azithromycin

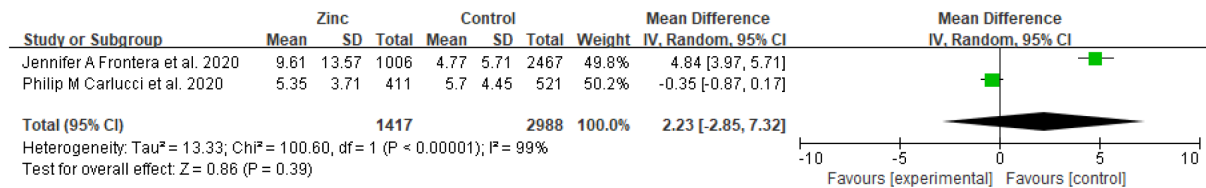
에 아연을 추가하여 투여한 군을 비교하였다. Frontera 등의 연구는 다른 임상시험에 등록되었거나 interleukin-6 inhibitor 또는 remdesivir로 치료한 환자는 제외시켰고, Carlucci 등의 연구에서는 tocilizumab, nitazoxanide, rituximab, anakinra, remdesivir, lopinavir/ritonavir를 투여하는 환자는 제외시켰다. 본 연구에 포함된 문헌의 질 평가 결과 Abd-Elsalam 등의 연구는 “불확실”이 1개 이상 포함되어 비뚤림이 불확실한 것으로 평가되었고, Yao 등의 연구는 추적기간이 중증환자의 완치율과 사망률을 분석하는 데에 영향이 있을 것으로 판단하여 점수가 낮았지만 전체적으로 7점 이상이었으므로 비뚤림 위험이 낮다고 판단하였다(Table 2).



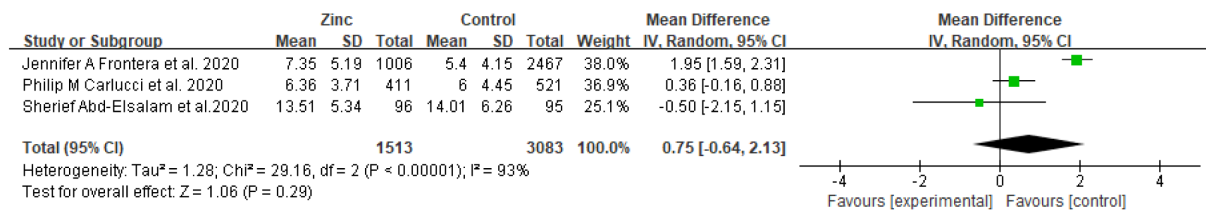
(a) Intensive care unit admission rate



(b) Need for mechanical ventilation



(c) Duration of mechanical ventilation



(d) Length of hospital stay

Fig. 3. Forest plot for the impact of zinc on clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19

임상적 결과

COVID-19 입원환자의 아연 투여 효과에 대한 메타분석의 결과를 Table 3에 나타냈다. 사망률은 분석에 포함된 네 개의 연구에서 모두 입원 기간 동안의 사망률로 제시하고 있었으며 총 3,129명의 대조군에서 569명이 사망하여 18.2%를 보인 반면, 아연을 투여한 총 1,709명의 환자 중 253명이 사망하여 14.8%의 사망률을 보였고, 메타분석 결과 아연을 투여한 군에서 유의하게 낮은 결과를 나타냈다(OR 0.63, 95% confidence interval [CI] 0.53-0.75, $p < 0.001$, Fig. 2(a)).²⁰⁻²³⁾

퇴원율은 Abd-Elsalam 등의 연구를 제외한 세 개의 문헌에서 제시하였는데 세 연구에 포함된 대조군 환자 총 3,034명 중 1,996명이 퇴원하여 65.8%의 퇴원율을 보였고, 아연을 투여한 그룹은 총 1,613명 중 1,107명이 퇴원하여 68.6%의 퇴원율을 보였다. 메타분석 결과는 아연을 투여한 군에서 유의하게 높은 퇴원율을 보였다(OR 1.32, 95% CI 1.15-1.52, $p < 0.001$, Fig. 2(b)).²⁰⁻²²⁾

중환자실 입실율은 Yao 등의 연구와 Carlucci 등의 연구 두 문헌에서 제시했으며, 아연을 투여한 그룹 607명 중 96명이 중환자실에 입실이 필요하여 15.8%의 중환자실 입실율을 보였고, 메타분석한 결과 통계적으로 유의하지는 않았다(OR 1.07, 95% CI 0.26-4.48, $p = 0.92$, Fig. 3(a)).^{20,22)}

기계적 환기 사용율은 Yao 등의 연구를 제외한 다른 세 개의 연구에서 조사한 결과 아연을 투여한 그룹은 12.9% (195/1513), 대조군은 13.9% (428/3083)의 환자가 기계적 환기 사용이 필요하였고, 두 그룹 간 유의한 차이는 보이지 않았다(OR 0.80, 95% CI 0.45-1.41, $p = 0.44$, Fig. 3(b)).²¹⁻²³⁾ 기계적 환기 치료기간에서는 Frontera 등의 연구와 Carlucci 등의 연구 두 개의 문헌이 분석에 포함됐으며 Frontera 등의 연구에서는 아연을 투여한 그룹이 평균 7.4일, 대조군이 4.1일이었고, Carlucci 등의 연구 결과는 아연을 투여한 그룹과 대조군 모두 평균 5일 동안 기계적 환기 사용 기간을 보였으며, 통계적으로 유의한 차이가 없었다(mean difference 2.23, 95% CI -2.85 to 7.32, $p = 0.39$, Fig. 3(c)).^{21,22)}

재원기간에 대한 분석에서는 Yao 등의 연구를 제외한 다른 세 연구가 포함되었고, Frontera 등의 연구에서는 아연을 투여한 그룹이 평균 6.8일, 대조군은 4.9일이었으며 Carlucci 등의 연구에서는 두 그룹 모두 평균 6일로 동일하였다. Abd-Elsalam 등의 연구에서는 아연을 투여한 그룹이 평균 13.51일, 대조군은 14.01일로 다른 두 개의 문헌보다 길었다. 이를 종합한 메타분석 결과에서는 유의한 차이가 없었다(mean difference 0.75, 95% CI -0.64 to 2.13, $p = 0.29$, Fig. 3(d)).²¹⁻²³⁾

고찰 및 결론

본 연구에서는 COVID-19로 입원한 환자를 대상으로 한 아

연의 임상적 효과에 대하여 체계적 문헌고찰과 메타분석을 시행하였고, 그 결과 사망률과 퇴원율에서 임상적으로 긍정적인 효과를 얻을 수 있었다. 하지만 중환자실 입실율과 기계적 환기 사용율, 기계적 환기 치료기간 및 재원기간을 분석한 결과에서는 유의한 효과가 없었다.

아연은 선행된 연구에서 면역을 조절하고 감염을 개선시킬 수 있다고 보고되었고, 폐렴과 같은 호흡기계 감염에 긍정적인 효과를 보였다. Lassi 등이 연구한 메타분석에서도 아연의 투여로 폐렴의 발생을 낮출 수 있었다고 보고하였는데(fixed-effect risk ratio (RR) 0.87; 95% CI 0.81-0.94, six studies, low-quality evidence)²⁴⁾, 본 연구에 포함된 문헌들도 이러한 아연의 효과를 COVID-19 치료에 이용해 보고자 하였으며, 다른 COVID-19 치료제에 아연을 추가한 군과 아연을 추가하지 않은 군으로 비교하여 연구하였다.

분석에 포함된 4개의 문헌 중 Abd-Elsalam 등의 연구를 제외한 3개 문헌의 대상 환자의 평균 연령은 모두 60세 이상이었으며, 각 문헌에서 아연을 투여한 군과 투여하지 않은 군 간의 유의한 차이는 없었다. Frontera 등의 연구에서는 두 군간 남자의 비율이 유의한 차이가 있었지만, 4개의 문헌 모두 남자의 비율이 여자보다 높았다. 이는 COVID-19의 위험인자로 알려진 나이가 많을수록, 성별이 남자일수록 중증으로 갈 확률이 높다는 연구 결과에도 일치하는 것으로 보인다.²⁵⁾ 그 외 아연을 투여한 군과 투여하지 않은 군 간의 환자들의 특성에는 유의한 차이는 없었다. 투여된 아연의 용량도 분석에 포함된 문헌들 사이에 유사하여 이번 체계적 문헌고찰에서는 아연의 용량에 따른 영향을 알아볼 수는 없었다. Yao 등의 연구를 제외한 나머지 세 연구 모두 아연 투여 시에 hydroxychloroquine을 병용 투여하는 요법으로 연구했는데, 이는 hydroxychloroquine이 아연의 ionophore로 작용하여 세포 안으로 아연의 투과를 증가시켜 아연의 농도를 높일 수 있기 때문이다.²⁶⁾ Yao 등의 연구에서도 아연을 투여한 그룹에서 97.4%의 환자들이 hydroxychloroquine을 투여 받았는데 이러한 이유일 것으로 생각되며, 아연을 투여하지 않은 그룹에서는 hydroxychloroquine의 투여율이 69.6%로 차이가 있었지만 이 영향을 보정하기 위해 hydroxychloroquine을 투여한 환자들을 대상으로 아연 투여 여부에 따른 사망률을 따로 비교 분석하였고, 이 분석 결과도 전체 환자를 대상으로 한 사망률 분석 결과와 유사하였다.²⁰⁾

과거 아연을 중증 폐렴 치료에 추가할 경우 치료율에 대한 메타분석 결과에서 치료 실패율에서는 유의한 차이가 없었지만, 사망률 비교 시에 아연을 추가 투여한 군이 RR 0.43 (95% CI 0.22-0.83)으로 유의한 감소를 보였는데,²⁷⁾ 본 연구에서도 사망률에 대한 메타분석 결과 아연을 투여한 군이 유의하게 감소 효과를 나타냈다. 분석에 포함된 4개의 문헌에서 제시하였고 모두 입원 환자를 대상으로 하여 입원 기간 중 병원 내 사망률로 일차 결과 변수를 사용했다. 이 중 환자수가 상대적으로

로 적은 2개의 연구, Yao 등의 연구와 Abd-Elsalam 등의 연구 결과에서는 유의한 차이가 나지 않았는데, 이 두 연구가 다른 2개의 문헌과 다른 점은 환자를 임상 중증도로 분류했다는 것이다. Yao 등의 연구에 참여한 환자의 임상 중증도 분류를 볼 때 severe/critical 비율이 79.6%로 mild (20.4%)보다 많았는데, 사망률의 위험인자 분석에서 고령, 남자, 임상 중증도가 높은 경우에 유의한 연관성이 있다고 말한 것과 관련되었을 것이라고 여겨진다.²⁰⁾ Abd-Elsalam 등이 시행한 연구의 차이점은 환자의 평균 나이를 생각해 볼 수 있는데, Frontera 등의 연구에서 나이를 65세 이상과 미만으로 분류하여 사망률을 재분석한 결과 아연의 투여가 65세 이상에서는 사망률을 유의하게 감소시켰으나(Hazard ratio (HR) 0.69 95% CI 0.51-0.93), 65세 미만에서는 통계적으로 유의하게 사망률을 감소시키지 못한 결과가 나온 것과 관련이 있을 것으로 보인다(HR 1.04 95% CI 0.66-1.62).²¹⁾

퇴원율에 대한 메타분석 결과도 아연을 투여한 군이 유의하게 퇴원율이 증가하는 것으로 나타났는데, Yao 등의 연구에서는 두 군간 유의한 차이가 없었다. 이는 아연이 SARS-CoV RNA-dependent RNA polymerase의 활성을 감소시켜 바이러스로 인해 중증으로 악화되는 것을 예방할 수 있다는 연구 결과를 참고해 볼 때,¹⁰⁾ Yao 등의 연구에서는 위에서 언급한 것처럼 중증 환자의 비율이 경증 환자의 비율보다 많았기 때문일 것으로 보인다.²⁰⁾ 이것은 Carlucci 등의 연구에서도 확인할 수 있는데, 중환자실 환자들을 제외한 후 분석한 사망률에서 대조군과 비교 시 아연을 투여한 그룹이 유의하게 적었지만(OR 0.449, 95% CI 0.271-0.744, $p=0.002$), 중환자실에 입실하지 않은 환자들을 제외한 사망률 분석에서는 아연을 투여하지 않은 그룹과 통계적으로 유의한 차이가 없었다(OR 1.03 95% CI 0.404-2.64, $p=0.947$).²²⁾

아연을 경증 질환인 감기에 이용하여 치료 효과를 알아 보 고자 시행한 메타분석에서 아연을 섭취하지 않은 군에 비해 아연 섭취 시에 감기의 증상 지속기간을 줄이는 것으로 나타났고 (mean difference -1.03, 95% CI -1.72 to -0.34, $p=0.003$),²⁸⁾ 또 다른 연구에서도 아연의 용량이 75 mg/day 미만 일 때에는 감기에 대한 임상적 영향이 없었지만, 75 mg/day 이상의 아연을 투여 시에 감기 지속 기간을 줄일 수 있다고 발표 하였다.²⁹⁾ 하지만 본 연구에서 분석한 재원기간, 기계적 환기율, 기계적 환기 치료 기간에서는 유의한 차이는 없었다. 또한 아연의 투여로 중환자실 입실율을 유의하게 감소시키지는 못 했지만, Carlucci 등의 연구에서는 유의한 감소를 보였다. 다만, 이 연구에서도 입원 환자가 중환자실 치료가 필요한 단계로 진행되는 것을 예방할 수는 있지만 이미 중환자실에서 치료를 받는 환자들에 대해서는 관련성을 보이지 않았다.²²⁾ 이것은 cytokine storm으로 알려진 전신 면역 조절 인자들이 과도하게 발현된 이후에는 아연의 추가가 더 이상 효과적이지 않

는 연구 결과를 반영한 것이라고 보인다.²¹⁾ 이러한 결과들을 종합해 볼 때 아연은 COVID-19 환자들에게 투여 시에 긍정적인 효과를 나타낼 수 있을 것이라고 사료된다.

본 연구의 분석에 포함된 네 개의 문헌 중 세 개의 연구가 관찰연구라는 점에서 기록되지 않은 변수에 대한 분석은 이루어지지 못했다는 점과 다른 치료제로 인한 임상적 효과의 간섭을 완전히 배제하지 못했다는 점, 환자의 기저 질환의 차이를 배제하지 못한 점이 본 메타분석 연구의 한계점이라고 할 수 있겠다.

하지만 본 연구는 COVID-19 환자에 대한 아연의 효과를 메타분석한 최초의 연구이며, 본 연구 결과 아연의 투여가 COVID-19 입원환자의 퇴원율과 사망률에서 임상적으로 유의한 효과를 보였다. 아연이 다른 치료제의 보조 요법이나 대체 치료제로서의 역할을 할 것으로 기대해 볼 수 있겠다.

앞으로 COVID-19에 대한 아연의 독립적인 치료 효과를 밝히기 위해서는 대규모 무작위 임상시험이 필요할 것으로 보이며, 바이러스 복제와 질병의 악화를 억제할 수 있는 아연의 효능에 대한 심도 있는 연구를 위해서는 아연 투여 전, 후의 바이러스 RNA의 측정도 필요할 것으로 보인다. 또한 아연의 치료 효과와 더불어 안전성에 대한 연구도 시행되어 COVID-19 환자들을 안전하고 효과적으로 치료하는 데에 도움이 되기를 기대한다.

이해상충

저자는 본 논문과 관련하여 이해상충관계가 없음을 선언합니다.

참고문헌

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available from <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed November 24, 2020.
2. Bimonte S, Crispo A, Amore A, Celentano E, Cuomo A, Cascella M. Potential antiviral drugs for SARS-Cov-2 treatment: Preclinical findings and ongoing clinical research. *In Vivo* 2020;34(3 Suppl):1597-1602.
3. Prasad AS. Discovery of zinc for human health and biomarkers of zinc deficiency. *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals* 2017;241-260.
4. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients* 2017;9(6):624.
5. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients* 2017;9(12):1286.
6. Acevedo-Murillo JA, García León ML, Firo-Reyes V, Santiago-Cordova JL, Gonzalez-Rodriguez AP, Wong-Chew RM. Zinc supplementation promotes a Th1 response and improves clinical symptoms in fewer hours in children with pneumonia younger than 5 years old. a randomized controlled clinical trial. *Front Pediatr* 2019;7:431.

7. Barnett JB, Hamer DH, Meydani SN. Low zinc status: a new risk factor for pneumonia in the elderly? *Nutr Rev* 2010;68(1):30-7.
8. Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding WQ. Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS One* 2014;9(10):e109180.
9. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr* 2019;10(4):696-710.
10. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog* 2010;6(11):e1001176.
11. Awotiwon AA, Oduwole O, Sinha A, Okwundu CI. Zinc supplementation for the treatment of measles in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6(6):CD011177.
12. Bobat R, Coovadia H, Stephen C, *et al.* Safety and efficacy of zinc supplementation for children with HIV-1 infection in South Africa: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9500):1862-7.
13. Zeng L, Zhang L. Efficacy and safety of zinc supplementation for adults, children and pregnant women with HIV infection: systematic review. *Trop Med Int Health* 2011;16(12):1474-82.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA GROUP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
15. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, *et al.* The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
16. Wells GA, Shea B, O'Connell Da, *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2011. Available from http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Accessed February 14, 2021.
17. Lim SM, Shin ES, Lee SH, *et al.* Tools for assessing quality and risk of bias by levels of evidence. *J Korean Med Assoc* 2011; 54(4): 419-29.
18. Luo D, Wan X, Liu J, Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat Methods Med Res* 2018;27(6):1785-1805.
19. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1.0 [updated September 2020]. Available from www.training.cochrane.org/handbook. Accessed January 8, 2021.
20. Yao JS, Paguio JA, Dee EC, *et al.* The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with COVID-19: an observational study. *Chest* 2021;159(1):108-11.
21. Frontera JA, Rahimian JO, Yaghi S, *et al.* Treatment with zinc is associated with reduced in-hospital mortality among COVID-19 patients: a multi-center cohort study. *Res Sq [Preprint]* 2020:rs.3.rs-94509.
22. Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Microbiol* 2020;69(10):1228-34.
23. Abd-Elsalam S, Soliman S, Esmail ES, *et al.* Do zinc supplements enhance the clinical efficacy of Hydroxychloroquine?: a randomized, multicenter trial. *Biol Trace Elem Res* 2020:1-5.
24. Lassi ZS, Moin A, Bhutta ZA. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12(12):CD005978.
25. Gao YD, Ding M, Dong X, *et al.* Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy* 2021;76(2):428-55.
26. Shittu MO, Afolami OI. Improving the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 may require zinc additives - a better synergy for future COVID-19 clinical trials. *Infez Med* 2020;28(2):192-97.
27. Wang L, Song Y. Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: a meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J* 2018;12(3):857-64.
28. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD001364.
29. Hemilä H. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: a systematic review. *Open Respir Med J* 2011;5:51-58.