

Original Article

일개 보건지소에 내원한 급성기 후 코로나-19 환자들의 특성 및 한의 치료 효과 분석: 사례군 연구

유창환¹, 김관일², 정희재², 이범준^{2*}

¹음성군 보건소 대소보건지소, ²경희대학교 대학원 임상한의학과 폐계내과학교실

Effects of Korean Medicine Treatment at Public Health Center for Post-acute COVID-19 Patients: A Retrospective Case-series of 11 patients

Chang-hwan Yu¹, Kwan-Il Kim², Hee-Jae Jung², Beom-joon Lee^{2*}

¹Daeso Branch office of Eumseong Public Health Center, Eumseong-gun, Republic of Korea

²Division of Allergy, Immune and Respiratory System, Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Republic of Korea

Objectives: The purpose of this study is to determine the clinical features of post-acute COVID-19 syndrome and the effectiveness and safety of Korean medicine treatment at the Public health center.

Methods: The study was conducted among 11 patients with post-acute COVID-19 syndrome who attended a single public health center from January to December 2022. We retrospectively analyzed the charts of 11 patients and collected clinical characteristics, previous treatments, Korean medicine treatments, outcome variables (Numerical Rating Scale (NRS), Leicester Cough Questionnaire (LCQ), Visual Analog Scale (VAS)), adverse events, etc.

Results: Of the 11 patients, six were women, and the average age of all patients was 68.27±12.31 years. The most common symptom were cough(n=9, 81.82%) and sore throat(n=9, 81.82%), followed by sputum, fatigue, rhinorrhea, and loss of appetite, etc. All 11 patients were treated with herbal medicine, with Samsso-eum(n=6, 54.55%), Yeonkyopaedok-san(n=5, 45.45%), and Haengso-tang(n=3, 27.27%) being the most commonly used. After herbal medicine treatment, the median cough NRS decreased from 5 to 1, and the median sore throat NRS decreased from 4 to 1, both of which were statistically significant. One patient reported adverse event of dyspepsia and heartburn, but it was mild.

Conclusions: The study presented the clinical features of the post-acute COVID-19 syndrome and suggested that Korean medicine treatment at public health centers may be effective and safe in alleviating associated symptoms.

Key Words : Post-acute COVID-19 syndrome, Long COVID, Korean medicine, Herbal medicine, Public Health Center

서론

코로나바이러스감염증-19(이하 코로나-19)는 제2

형 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스(SARS-CoV-2)에 의한 감염질환으로, 2019년 11월 첫 환자 발생 이후 현재까지 전 세계적인 범유행이

• Received : 19 April 2023

• Revised : 3 May 2023

• Accepted : 10 May 2023

• Correspondence to : Beom-joon Lee

Division of Allergy, Immune and Respiratory System, Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Republic of Korea

Tel : +82-2-958-9146, Fax : +82-2-3457-9001, E-mail : franchisjun@naver.com

지속되고 있다. 현재 국내에서는 코로나-19 환자에 대하여 확진일로부터 7일간의 자가격리와 재택 치료를 중심으로 하는 가이드라인을 바탕으로 급성기 치료가 시행되고 있으나, 격리 해제 이후에도 지속되는 증상에 대한 지침은 부재한 상황이다¹⁾.

이처럼 격리 해제 이후에도 지속되는 증상들을 코로나-19 후유증으로 통칭하고 있으나, 증상의 지속 기간이 어느 정도 이상일 때 후유증 환자로 규정할 것인지에 대한 명확한 기준은 아직 확립되어 있지 않다. 최근 국내의 권고안에서는 국외의 여러 기준을 참고하여 급성기나 그 이후에 발생한 하나 이상의 증상/징후가 다른 질환으로 설명되지 않으면서 그 지속 기간이 코로나-19 진단 4-12주 이내인 경우를 급성기 후 코로나-19(post-acute COVID-19), 12주가 지나서도 계속되는 것을 만성 코로나-19 증후군(long COVID)으로 규정한 바 있다²⁾. 코로나-19 후유증으로는 기침, 숨참 등의 호흡기 증상 외에도 피로, 근육통, 체중감소, 미각/후각이상, 우울, 불안, 불면증, 기억력 저하 등의 다양한 증상들이 보고되고 있으며³⁾, 국내에서는 연구에 따라 조금씩 다르나 코로나-19 환자의 약 50-60%가 코로나-19 후유증을 겪는 것으로 알려져 있다^{4,5,6)}. 코로나-19 후유증 발생의 위험인자로는 성별, 나이, 비만도, 기저질환, 코로나-19 급성기의 중증도 등이 알려져 있으며²⁾, 적절한 치료가 이루어지지 않을수록 코로나-19 후유증이 장기화되는 경향을 보인다⁵⁾. 또한, 환자의 나이가 많고 후유증을 겪는 기간이 길어질수록 환자의 삶의 질 역시 더욱 낮은 것으로 조사된 바 있다⁵⁾.

성별, 나이, 인종 등의 인구 특성이나 의료 수준 등에 따라 도시/농촌 간 코로나-19 환자의 발생률과 사망률에 차이가 있었던 것과 마찬가지로, 코로나-19 후유증으로 인한 개인적, 사회적인 영향 역시 지역에 따른 차이가 있을 것으로 생각된다⁷⁾. 우리나라의 농촌 지역은 노인인구의 비율이 높고 이에 따라 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등의 만성질환 유병률이 다른 지역에 비해 월등히 높으며⁸⁾, 도시에 비해 의

료시설과 의료인력이 부족하여 적절한 의료 서비스가 제공되지 못하고 있다⁹⁾. 이러한 농촌 지역의 특성은 코로나-19 후유증의 발생률을 높이고 장기화 시키며 삶의 질을 저하시킬 수 있기 때문에⁹⁾, 농촌 지역의 코로나-19 환자가 겪을 수 있는 후유증과 그로 인한 삶의 질 저하가 도시 지역 환자와 비교하면 더욱 클 것으로 예상된다. 그러나, 코로나-19 후유증에 있어서 국내의 도시-농촌 간 유병률이나 후유증 등이 어떠한 차이를 보이는지 조사된 바는 아직 없었다. 특히, 의료기반이 취약한 농촌 지역에서는 코로나-19 후유증 환자의 적절한 치료와 관리를 위한 보건소의 역할이 중요할 것으로 생각되나, 2023년 2월 현재 서울 각 구의 보건소를 중심으로 이루어지는 코로나 후유증 상담센터 외, 다른 지역 보건소의 코로나-19 후유증 환자에 대한 의료지원은 찾아볼 수 없었다.

코로나-19 후유증 환자에 대한 명확한 치료법은 아직 부재한 상황이나²⁾, 현재까지 여러 연구를 통해 코로나-19 후유증 환자의 관리와 치료에 한의 진료가 도움이 될 수 있음이 알려져 있다. 코로나-19 이후 발생한 호흡곤란, 피로, 식욕부진 등의 증상 회복에 한약 치료가 효과적이었다는 임상 연구들이 있으며^{10,11)}, 국내의 경우 코로나-19 한의 진료 전화상담센터에서 약 2,000여 명의 코로나-19 후유증 환자가 한의 진료를 통해 증상 호전을 보인 바 있다¹²⁾. 최근에는 일개 한방병원에 내원한 급성기 이후 코로나-19 환자의 증상 개선에 한의 치료가 유효 하였다는 결과가 보고되기도 하였다¹³⁾. 그러나 코로나-19 환자를 대상으로 보건소에서 이루어진 한의 치료에 대한 국내의 보고는 매우 적어서 두 편만을 찾아볼 수 있었다. 그 중 하나는 급성기 코로나-19 환자만을 대상으로 한 후향적 차트 리뷰¹⁴⁾로 급성기 이후의 환자를 다루고 있지 않았으며, 급성기 후 코로나-19 환자를 대상으로 한 연구는 1명의 환자를 대상으로 한 증례보고¹⁵⁾ 뿐이었다.

이에 본 연구를 통해 코로나-19 확진 이후 농촌

지역 일개 보건지소에서 한의 치료를 받은 환자들 중, 코로나-19 확진일로부터 4주 이후까지 지속되는 증상을 호소하는 급성기 후 코로나-19 환자들을 대상으로 그 의무기록을 분석하여 연구대상자들의 임상적 특성과 한의 치료의 효과를 알아보고자 하였다.

연구 방법

본 연구는 경희대학교 한방병원 기관생명윤리위원회의 심의 및 승인(KOMCIRB 2023-01-006-002)을 받아 진행하였다.

1. 연구 대상

1) 선정 기준

급성기 후 코로나-19 환자를 대상으로 한 이전 연구¹³⁾를 참고하여, 2022년 1월부터 12월까지 일개 보건지소에 내원한 환자들 중 급성기 후 코로나-19 증상을 주소로 내원하여 코로나-19 관련 KCD 코드(U07.1 및 U09.9)가 사용되었으며, 확진일로부터 4주 이후에 처음 내원한 경우와, 확진일로부터 4주 이전에 내원하였으나 4주 이후까지 증상이 지속된 경우를 본 연구의 대상으로 선정하였다.

2) 제외 기준

외래 진료 횟수가 1회 이하로 치료 경과를 확인하기 어려운 경우와, 아동복지법 제 3조에 따른 아동(18세 미만)인 경우 연구 대상에서 제외하였다. 또한, 본 연구 시행 기관과 동일 기관에서 본 저자에 의해 보고된 증례¹⁵⁾의 경우에도 연구 대상에서 제외하였다.

2. 연구 방법

선정 및 제외 기준에 부합하는 대상자들의 진료 차트를 후향적으로 분석하여, 대상자들의 인구사회학적 정보(성별, 연령, 신장, 체중), 개인병력(과거력 및 복용약물, 검사결과), 한의 치료의 종류, 내원 횟

수, 치료 기간, 치료 전후 증상의 비교 지표(수치 평가 척도(Numerical Rating Scale, NRS), 만성 기침 설문(Leicester Cough Questionnaire, LCQ), 시각상사 척도(Visual Analogue Scale, VAS) 등), 한의 치료 중 발생한 이상 반응과 관련된 내용을 수집하였다.

3. 통계 분석

통계 처리에는 Jamovi 2.3.18¹⁶⁾을 이용하였으며, 수집된 자료 중 범주형은 빈도(n)와 비율(%), 연속형은 평균±표준편차 또는 중앙값과 사분범위로 나타내었고 소수점 둘째 자리에 맞추어 반올림하였다. 치료 전후 비교는 정규성을 만족할 경우 paired t-test, 만족하지 않을 경우 Wilcoxon signed rank test를 이용하였다. 검정유의도(p-value)는 신뢰도 95%에서 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

2022년 1월 1일부터 12월 31일까지 코로나-19 및 코로나-19 후유증 상병(KCD 8 code U07.1 및 U09.9)으로 진료를 받은 환자 수는 총 20명이었다. 이들 중 초진 시점이 확진일로부터 4주 이내이며, 4주 이후 시점까지 추적관찰되지 않은 7명이 제외되었다. 또한 초진 시점이 확진일로부터 4주 이후였으나 재진이 이루어지지 않아 증상 변화를 확인할 수 없었던 1명, 이전에 증례보고가 이루어진 1명¹⁵⁾이 제외되어 총 11명이 본 연구의 대상으로 선정되었다(Figure 1).

1. 대상자의 일반적 특성

연구 대상자 11명의 일반적 특성과 동반질환, 호소 증상과 이전 치료 경험, 투여 한약 및 치료 기간, 한약 치료로 인한 이상 반응을 Table 1에 요약하였다.

1) 성별 및 연령

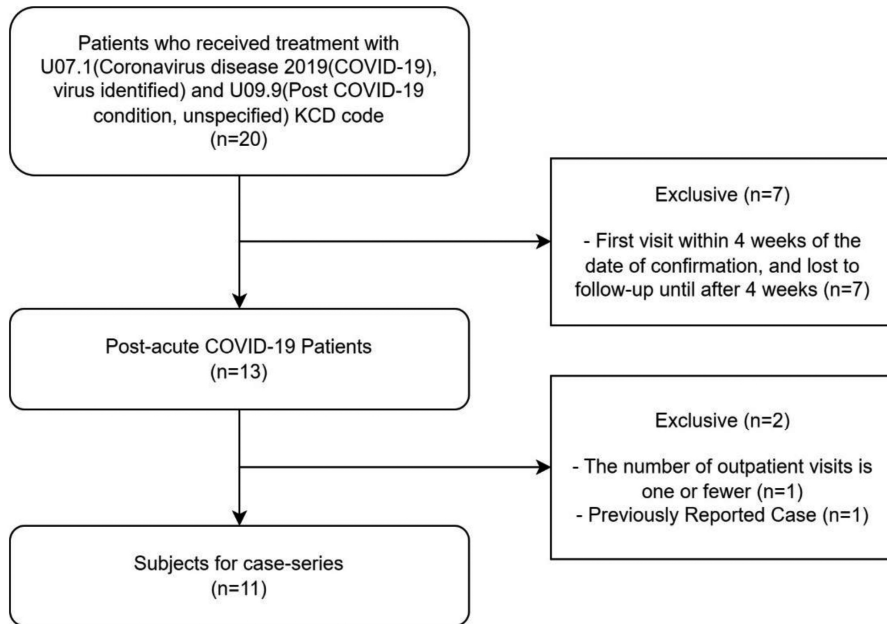


Fig. 1 Flow chart for subjects selection

총 11명의 급성기 후 코로나-19 환자들 중 여성은 6명, 남성은 5명이었다. 대상자의 평균 연령은 68.27 ± 12.31 세였으며, 최저 연령은 37세, 최고 연령은 81세로 나타났다.

2) 주소증

모든 환자가 2가지 이상의 주소증을 호소하였다. 기침(9명, 81.82%)과 인후통(9명, 81.82%) 증상이 가장 많았고, 가래(4명, 36.36%), 피로(4명, 36.36%), 콧물(3명, 27.27%) 증상이 그 뒤를 이었다. 그 외 자한과 식욕부진이 각각 2명, 설사, 오한 증상이 각각 1명으로 조사되었다(Table 2).

3) 동반질환

11명 중 9명의 환자가 동반질환을 가지고 있었다. 고혈압이 6명(54.55%)으로 가장 많았고, 비염이 4명(36.36%), 당뇨와 이상지질혈증, 폐결핵 과거력이 각각 3명(27.27%), 위암 2명(18.18%), 통풍, 협심증,

Table 2. Frequency of the Symptoms in Patients

Symptom	Number of Patients (%)
Cough	9 (81.82)
Sore throat	9 (81.82)
Sputum	4 (36.36)
Fatigue	4 (36.36)
Rhinorrhea	3 (27.27)
Sweating	2 (18.18)
Anorexia	2 (18.18)
Diarrhea	1 (9.09)
Chilling	1 (9.09)

심방세동, 과민성대장증후군이 각각 1명(9.09%)이었다.

2. 한약 치료

11명의 급성기 후 코로나-19 환자가 확진일로부터 첫 한약 치료를 받기까지 걸린 평균 기간은 81.27 ± 65.08 일로 나타났으며, 5명(45.45%)은 이전에 양약 치료를 받은 경험이 있었다. 이들이 한약 치료를 받

Table 1. Case Summary of Eleven Patients

Case No.	Sex	Age	BMI	Start day of treatment form confirmation	Symptoms	Comorbidities (⊕ On Medication)	Previous treatments	Herbal medicine	Duration of treatment	Adverse event
1	F	37	19.81	36 days	1. Cough 2. Sore throat 3. Sputum	N/A	Nonsteroidal antiinflammatory drugs	YKPDS	17 days	N/A
2	M	73	25.06	26 days	1. Cough 2. Sore throat 3. Sputum	1. Dyslipidemia ⊕ 2. Rhinitis 3. Irritable bowel syndrome 4. Atrial fibrillation ⊕ 5. h/o Pulmonary Tuberculosis	Antitussives	SSE	17 days	Dyspepsia Heartburn
3	M	68	26.37	175 days	1. Cough 2. Sore throat 3. Sputum 4. Rhinorrhea 5. Sweating	1. Hypertension ⊕ 2. Diabetes mellitus ⊕ 3. Dyslipidemia ⊕ 4. Rhinitis	N/A	1st SSE 2nd YKPDS	34 days	N/A
4	F	59	22.66	70 days	1. Cough 2. Sore throat 3. Fatigue	1. h/o Pulmonary Tuberculosis	Steroid inhaler	SSE	27 days	N/A
5	M	73	23.15	61 days	1. Sore throat 2. Fatigue	1. Hypertension ⊕ 2. Rhinitis 3. h/o Pulmonary Tuberculosis 4. Gout ⊕	N/A	SSE	30 days	N/A
6	M	66	25.90	70 days	1. Cough 2. Sore throat 3. Rhinorrhea	1. Hypertension ⊕ 2. Rhinitis 3. h/o Gastric cancer	Nonsteroidal antiinflammatory drugs, Antitussives	YKPDS	20 days	N/A
7	F	76	N/A	22 days	1. Cough 2. Sputum 3. Fatigue 4. Anorexia 5. Sweating 6. Diarrhea	1. Hypertension ⊕ 2. h/o Gastric cancer	N/A	1st SSE & SCKBT 2nd HST & SCKBT 3rd HST & BJGT	21 days	N/A

Table 1. Case Summary of Eleven Patients (Continue)

Case No.	Sex	Age	BMI	Start day of treatment form confirmation	Symptoms	Comorbidities (⊕ On Medication)	Previous treatments	Herbal medicine	Duration of treatment	Adverse event
8	F	81	N/A	180 days	1. Rhinorrhea 2. Fatigue 3. Anorexia 4. Chilling	1. Hypertension ⊕ 2. Angina pectoris ⊕	N/A	1st SSE	21 days	N/A
								2nd SCKBT		
9	M	75	N/A	36 days	1. Cough 2. Sore throat	N/A	N/A	1st YKPDS & SMS	21 days	N/A
								2nd HST & SMS		
								3rd HST		
10	F	79	N/A	183 days	1. Cough 2. Sore throat	1. Hypertension ⊕ 2. Diabetes mellitus ⊕	Western medication	1st YKPDS	14 days	N/A
								2nd BHSST		
								3rd YKPDS		
11	F	64	27.24	35 days	1. Cough 2. Sore throat	1. Diabetes mellitus ⊕ 2. Dyslipidemia ⊕	N/A	HST	10 days	N/A

SSE: Samso-eum, YKPDS: Yeonkyopaedok-san, HST: Haengso-tang, SMS: Saengmaek-san, SCKBT: Samchulkumbi-tang, BJGT: Bojungikgi-tang, BHSST: Banhasasim-tang

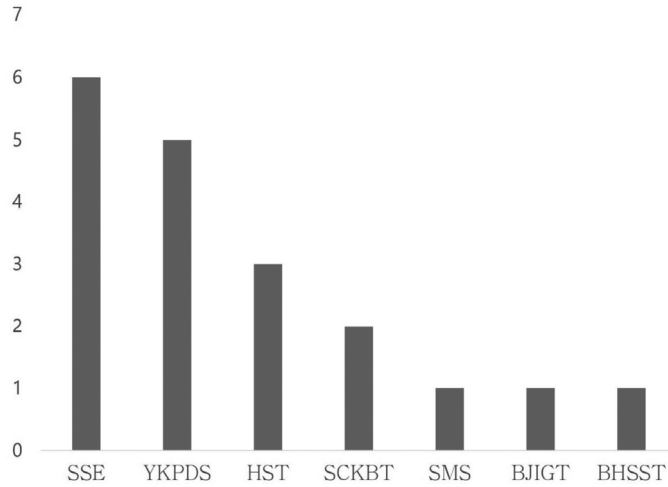


Fig. 2. Frequency of Herbal Medicine Prescriptions

SSE: Sams0-eum, YKPDS: Yeonkyopaedok-san, HST: Haengso-tang, SCKBT: Samchulkunbi-tang, SMS: Saengmaek-san, BJIGT: Bojungikgi-tang, BHSST: Banhasasim-tang

은 평균 기간은 21.09±6.99일이었으며, 외래 내원 횟수는 평균 3.36±0.67회였다.

처방된 한약은 모두 경방신약에서 생산된 보험한 약제제로 연교패독산, 삼소음, 삼출건비탕, 행소탕, 보중익기탕, 생맥산, 반하사심탕의 7종이 사용되었으며, 처방 구성은 부록에 표기하였다(Supplement 1). 처방 빈도는 삼소음(6명, 54.55%), 연교패독산(5명, 45.45%), 행소탕(3명, 27.27%), 삼출건비탕(2명, 18.18%), 생맥산(1명, 9.09%), 보중익기탕(1명, 9.09%)과 반하사심탕(1명, 9.09%) 순으로 조사되었다(Figure 2).

처방 용량은 한 가지 처방의 단독 사용일 경우 회당 2포 용량으로 사용되었고, 두 종류의 처방을 합방하여 사용할 경우 종류별로 각 1포씩 처방하여 1회당 총 2포 용량이 사용되었다. 복용 횟수는 11례 중 2명(증례7, 9)은 1일 3회, 9명은 1일 2회 용법으로 처방되었다.

3. 치료 결과

1) 기침 증상 변화

기침 증상을 호소하는 9명 중 7명의 치료 전후 수

치 평가 척도(Numeral Rating Scale, NRS) 비교가 가능하였으며, 표본의 크기가 적어 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 분석하였다. 그 결과, 기침 증상의 NRS 점수 중앙값은 치료 전 5점에서 치료 후 1점으로 통계적으로 유의하게 감소하였다(p=0.022)(Figure 3a).

2) 인후통 증상 변화

인후통 증상을 호소하는 9명 중 7명의 치료 전후 수치 평가 척도(NRS)를 비교할 수 있었으며, 표본의 크기가 적어 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 분석하였다. 분석 결과, 인후통 증상의 NRS 점수 중앙값은 치료 전 4점에서 치료 후 1점으로 통계적으로 유의하게 감소하였다(p=0.022)(Figure 3b).

3) 기타 증상 변화

두 증례에서 치료 전후의 콧물, 가래, 설사, 식욕 부진, 피로, 자한(自汗) 증상의 NRS를 비교할 수 있었으며, 모두 호전되는 경향을 보였다(Table 3).

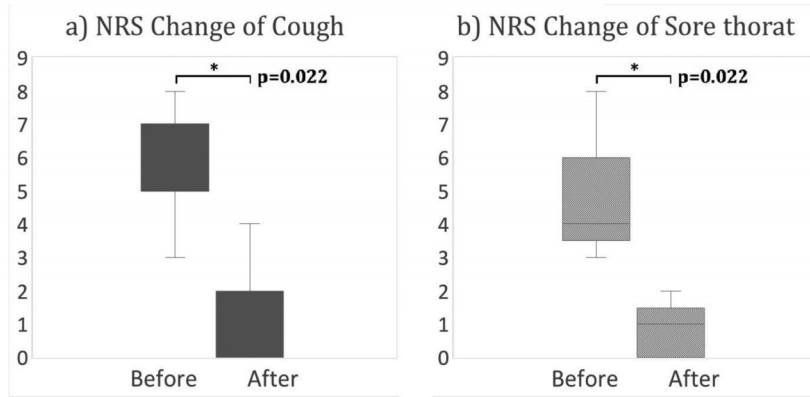


Fig. 3. Change of Symptom NRS Before and After Treatments.

a) Cough(n=7) The median pre-treatment NRS is 5 with an interquartile range (IQR) of 2.00, and the median post-treatment NRS is 1 with an IQR of 2.00. b) Sore throat(n=7) The median pre-treatment NRS is 4 with an IQR of 2.50, and the median post-treatment NRS is 1 with an IQR of 1.50

p-value: Wilcoxon signed rank test

* p < 0.05

4) 이상 반응

한약 치료를 받은 11명 중 1명(9.09%)에서 속쓰림 및 소화불량 증상이 발생하였으며, 한약 투여 용량을 감량한 이후 증상이 완화되었다.

4) 특이 증례

(1) 약제 변경 관련 증례

3번 증례는 68세 남성으로 BMI가 26.4였으며 동반질환으로 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증, 비염의 병력이 있었다. 코로나-19 확진 후 지속되는 기침, 인후통, 콧물, 가래, 한출 증상으로 확진일로부터 175일째 되는 시점에 외래에 처음으로 내원하였다. 초기 처방으로 삼소음을 회당 2포씩 1일 2회 10일분을 처방하였으나 큰 증상 변화를 보이지 않아(기침 NRS

7→5, 인후통 NRS 8→6, 콧물 NRS 7→6) 재진 시에는 연교폐독산 회당 2포씩 1일 2회 10일분을 처방하였다. 3번째 진료 시 기침(NRS 5→1), 인후통(NRS 6→3), 콧물(NRS 6→2)증상 모두 호전을 보여 동일 용량으로 7일 유지, 이후 절반 용량(연교폐독산 회당 1포씩 1일 2회)으로 7일간 추가 복용토록 하여 최종적으로 모든 증상이 소실되었으며 약제 종료 4일째 되는 시점까지 증상이 재발되지 않았음을 확인하였다.

7번 증례는 76세 여성으로 고혈압의 동반질환과 위암 과거력이 있었으며, 기침과 더불어 식욕저하, 피로, 한출, 설사 증상을 호소하여 초진 시 삼소음 합 삼출건비탕 7일분을 처방하였다. 재진 시 기침 증상에 큰 차이가 없다고 하여 삼소음을 행소탕으로 변경하여 처방하였으며, 14일간 행소탕을 복용한 이

Table 3. Numeral Rating Scale(NRS) Change of Patients symptoms(Others)

Case No.	NRS Change of symptoms (before → after treatment)					
	Rhinorrhea	Sputum	Diarrhea	Anorexia	Fatigue	Sweating
3	7→0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
7	N/A	5→1	2→0	6→1	7→2	6→2

후 기침 증상의 호전을 보였다(기침 NRS 5→1).

9번 증례는 동반 질환이 없는 75세 남성으로 주된 증상으로는 인후통과 목에 무언가 걸린 듯한 이물감을 호소하였고 그로 인한 헛기침이 지속되어 내원하였다. 초진 시 연교폐독산 합 생맥산을 7일분 처방하였으나, 재진 시 증상 호전이 관찰되지 않아 연교폐독산을 행소탕으로 변경하여 행소탕 합 생맥산을 7일분 처방하였다. 세 번째 내원 시 야간에 간혹 기침이 발생하는 것 이외에 큰 불편함 없이 호전되었다고 하여 행소탕만을 7일분 처방하였으며, 이후 내원하지 않아 추적 관찰 종료되었다.

(2) 치료 기간 관련 증례

4번 증례는 59세 여성으로 폐결핵 과거력이 있었으며, 코로나-19 이후 기침 및 인후통, 인후부 불편감 증상이 지속된 환자로, 경구용 양약 처방 받아 복용하였으나 호전되지 않아 스테로이드와 기관지확장제 혼합 흡입제를 처방받았으나 환자가 흡입제 사용을 원하지 않아 확진일로부터 70일째 되는 날 처음으로 외래에 내원하였다. 주 증상 이외에 피로감이 크다고 호소하였고, 환자의 체격(BMI 22.7)을 고려하여 삼소음을 처방하였다. 삼소음을 20일간 복용한 뒤 기침(NRS 5→0)과 인후통(NRS 3→0), 인후부 불편감 증상 모두 소실되었으며, 증상 재발을 방지하고자 7일분을 추가로 투약하였다. 이후 약제 종료 5일째 되는 시점에 추적 관찰이 이루어졌으며, 증상 재발이 없음을 확인하였다.

10번 증례는 고혈압과 당뇨병의 동반질환이 있는 79세 여성으로 코로나-19 이후 발생한 기침, 인후통 증상과 함께 목에 무언가 걸린 듯한 느낌을 호소하였다. 해당 증상으로 이비인후과 진료를 통해 양약을 처방 받아 복용하였으나 증상 개선을 보이지 않아 외래에 내원하였다고 하였다. 주 증상 이외에도, 이전부터 평소 속이 더부룩하고 소화가 잘 되지 않는 느낌이 있다고 하였다. 1일 2회, 회당 2포 용법으로 연교폐독산을 10일분 처방하였으며, 11일 뒤 내원하

여 기침(NRS 8→2), 인후통(NRS 6→5) 증상 모두 호전되었다고 하였다. 이후 평소 증상인 소화불량에 기인한 위식도역류성 기침 및 인후부불편감의 가능성을 고려하여 반하사심탕으로 변경하여 일주일분 처방하였으나, 반하사심탕 복용 4일 뒤 내원하여 증상이 다시 악화되었다고 하였다. 이에 연교폐독산 10일분을 재처방하였으며 이후 내원하지 않아 경과 관찰이 중단되었다.

11번 증례의 경우 64세 여성으로 당뇨와 이상지질혈증의 동반질환을 가지고 있었으며, 코로나-19 확진일 이후 35일간 지속되는 기침(NRS 7)과 인후통(NRS 7) 증상을 호소하였다. 가래는 없었으며, 한번 발생 시 4-5회 가량 연속적으로 발생하는 기침 양상을 보였고, 간혹 인후부 소양감도 있다고 하였다. 1일 2회, 회당 2포 용법으로 행소탕 10일분을 처방하였고, 초진 후 19일째 재진이 이루어졌다. 10일간 행소탕 복용 후 증상이 소실되었고 복용 종료 이후 이를 정도 호전 상태가 유지되었으나, 이후 증상 재발하여 내원하였다고 하여, 재진 시 동일 약제 및 용법으로 20일 처방하였다. 이후 내원하지 않아 경과 관찰 종료되었다.

고 찰

본 연구에서는 일개 지역 보건지소에 내원한 코로나-19 후유증을 포함한 급성기 후 코로나-19 환자들을 대상으로 그 임상 양상을 분석하고, 보험한약제제를 이용한 한약 치료를 통해 급성기 후 코로나-19 증상의 개선을 관찰하였다. 특히, 서론에서 언급하였듯이 고령층이 많고, 높은 만성질환 유병률을 보이며 의료시설과 의료인력이 부재한 농촌 지역의 특성상^{8,9)} 코로나-19 후유증의 발생 및 장기화의 가능성이 높은데⁵⁾, 농촌 지역에서 쉽게 접근할 수 있는 의료기관 중 하나인 보건지소에서 급성기 후 코로나-19 증상의 관리 가능성을 보였다는 측면에서 의의가 있다.

미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control

and Prevention, CDC)는 코로나-19 감염일로부터 4주 이상 관련 증상이 지속되는 경우를 코로나 후 상태(Post-COVID conditions) 또는 만성 코로나-19 증후군(Long COVID)으로 규정하고 있으며¹⁷⁾, 최근 국내의 권고안에서는 코로나-19 감염 이후 관련 증상이 4주 이상 12주 미만 지속되는 경우를 급성기 후 코로나-19(Post-acute COVID-19), 12주 이상인 경우를 만성 코로나-19 증후군(Long COVID)으로 정의하였다²⁾. 본 연구 대상자 11명 중 2명은 코로나-19 확진일로부터 4주 이내에 첫 진료가 이루어졌으나 이후 4주 이상 지속되는 코로나-19 관련 증상으로 한의 치료를 지속하였으며, 6명은 코로나 확진일로부터 4-12주 사이 기간에 처음 내원하였고, 3명은 12주 이후에 내원하였다. 이에 앞서 언급한 두 정의^{2,17)}와 이전 연구¹³⁾를 참고하여, 본 연구에서는 연구 대상자 11명을 ‘급성기 후 코로나-19’로 통칭하였다.

연구 대상자들의 성별은 여성이 6명, 남성이 5명으로 여성이 조금 더 많았고, 동반질환의 빈도는 고혈압(6명, 54.6%), 비염(4명, 36.4%), 당뇨(3명, 27.3%) 순으로 조사되었다. 이는 코로나-19 후유증의 위험 인자에 대한 기존 연구들과 유사한 결과로, 여성, 당뇨¹⁸⁾, 비염¹⁹⁾, 고혈압²⁰⁾이 코로나-19 후유증 발생과 연관이 높은 요인으로 보고된 바 있다. 또한 최근 국내의 오미크론 유행 이후 코로나-19 후유증 증상을 조사한 연구에서 기침과 가래 등 호흡기 증상과 더불어 피로 증상의 비율이 높게 나타난 바 있는데²¹⁾, 본 연구에서도 이러한 보고와 유사하게 기침 및 인후통(각 9명, 82.8%)과 더불어 가래(4명, 36.4%), 콧물(3명, 37.3%) 등의 호흡기 증상과 피로(4명, 36.4%)가 높은 비율로 관찰되었다.

이처럼 코로나-19 급성기 이후 지속되는 기침과 인후통 등 여러 가지 후유증 증상들의 병인은 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았으며, 현재까지 알려진 병태생리학적인 내용과 개인이 호소하는 증상이 일치하지 않는 경우가 많기 때문에 개인화된 의학적 접근법에 대한 필요성이 대두되고 있다²²⁾. 전체론적

개념과 변증을 바탕으로 한 한의약이 환자 개개인에게 보다 더 적절한 치료법을 제공할 수 있을 것으로 기대²³⁾되는 것과 마찬가지로, 코로나-19 급성기 이후 지속되는 여러 증상의 관리에 있어서도 한의 치료가 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. 이에 본 연구에서 관찰된 급성기 후 코로나-19 증상들의 한의 치료 전후 변화를 분석하였으며, 그 결과 삼소음과 연교패독산, 행소탕 등의 보험한약제제가 코로나-19 급성기 이후에도 지속되는 기침(NRS Median 5→1)과 인후통(NRS Median 4→1) 증상을 개선함을 확인하였고, 설사, 피로, 식욕부진 등 다른 증상들의 개선 역시 관찰되었다. 특히 본 연구에서 가장 많이 관찰된 호흡기 증상의 치료와 관련하여 현재로서는 특정 약물의 사용을 권고할 근거는 부족하나 대증 치료로써 corticosteroid, anti-histamine, codeine 등의 사용을 고려할 수 있는데²⁾, 본 연구 대상자들 중 5명의 환자에게서 이와 유사하게 steroid inhaler, antitussives 등의 약제가 사용된 것으로 나타났다. 진해제를 포함하여 경구용 약물을 처방받았던 4명의 경우 명확한 증상 개선을 보이지 않았고, Steroid inhaler를 처방받은 환자의 경우 흡입제 사용 시 증상 완화 효과는 있었으나 스테로이드제제에 대한 거부감으로 사용을 중단하고 한의 치료를 위해 내원한 것으로 조사되었다. 특히 5명 중 2명의 환자에게서 사용된 진해제의 경우 기침 유발 요인이 남아있는 경우에는 단독 사용이 적절하지 않은 것으로 알려져 있기 때문에²⁴⁾, 단순히 기침을 억제하는 것이 아닌 코로나-19 감염 이후 지속적인 호흡기 증상을 유발하는 요인을 완화하는 치료의 제공이 필요할 것으로 생각된다.

코로나-19 이후 지속되는 기침과 관련하여 현재까지 밝혀진 바에 따르면, 코로나-19 감염 이후 호흡기 후유증을 겪고 있는 환자들의 기도에서 CD8 Tissue-resident memory T cell(CD8 Trm Cell)의 빈도가 증가되어 있으며, 이는 기도 질환의 발생과 연관된 것으로 추정된다²⁵⁾. 기도의 CD8 Trm Cell의

작용 중 하나로 Interferon-gamma(IFN- γ)의 빠른 발현이 있는데²⁶⁾, IFN- γ 는 미주신경의 탈분극을 일으킴으로써 기침 반사의 민감성을 향상시키는 것으로 알려져 있다²⁷⁾. 실제로도 만성 난치성 기침 환자에게 IFN- γ 를 흡입하게 한 경우 기침을 유발하고 캡사이신 자극에 의한 기침 감수성을 증가시켰다는 보고가 이루어진 바 있다²⁸⁾. 혈장 IFN- γ 와 IFN- β , Pentraxin3(PTX3), IFN- λ 2/3, IL-6의 발현이 코로나-19 후유증 발생과 높은 연관성을 보였으며²⁹⁾, 코로나-19 후유증 환자에게서 혈장 IFN- γ 가 지속적으로 증가되어 있다³⁰⁾는 연구 결과들을 고려하면, 코로나-19의 급성기 이후에도 지속되는 기침 증상과 IFN- γ 사이에 연관성이 있다고 사료된다. 이는 IFN- γ 경로의 조절이 일반적인 기도 감염 이후 지속되는 기침 증상뿐만 아니라³¹⁾, SARS-CoV-2 감염 이후 지속되는 기침 증상의 치료 방법 개발에도 단서를 제공할 수 있음을 의미한다.

T cell의 IFN- γ 발현 과정에는 T-box expressed in T cells(T-bet)의 역할이 필요하다³²⁾. CD8 T cell에서 T-bet은 Eomesodermin(EMOES)와 협력하여 IFN- γ , CXCR3 등의 발현을 유도하고, memory CD8 T cell의 항상성을 유지하는 작용을 한다³³⁾. T-bet은 또한 CD4 T cell에도 작용하여 Th1 발달을 촉진하고 Th2로의 분화를 억제하며, Th1 cytokine 중 하나인 IFN- γ 의 발현을 유도하는 작용을 하는 것으로 알려져 있다³⁴⁾. 따라서 T-bet 또는 EMOES를 억제할 경우 CD8 T cell의 IFN- γ 발현 역시 감소하여 기침 증상을 억제할 것으로 생각된다.

본 증례에서 사용된 연교패독산의 경우 고지방식이 이를 통한 동맥경화 마우스 모델에서 IFN- γ 를 감소시켰다는 보고가 있으며³⁵⁾, 연교패독산의 형개, 방풍, 강활, 독활, 복령, 시호가 포함된 소양인 형방패독산이 T-bet의 발현을 억제하고 CD4 T cell에서 IFN- γ 생성을 억제하였다는 연구³⁶⁾로 미루어 볼 때 연교패독산은 T-bet의 작용을 억제함으로써 CD8 T cell에서 발현되는 IFN- γ 를 감소시킬 수 있을 것으

로 추정된다. 삼소음은 본 연구에서 피로나 자한(自汗) 증상을 겸한 증례에 사용된 것과 유사하게, 감기 이후 지속되는 기침 및 코막힘 증상을 호소하는 기허(氣虛)형 환자의 증상 개선 효과가 보고된 바 있다³⁷⁾. 삼소음이 CD8 T cell에 직접적으로 어떻게 작용하는지는 찾아볼 수 없었으나, Th1 분화를 촉진하고 Th2 분화를 억제하는 T-bet과 달리, Th1 cell로의 분화를 억제하고 Th2 cell로 분화는 촉진하며 CD4 T cell의 IFN- γ 분비를 억제하는 삼소음 알코올 추출물의 효과³⁸⁾로 미루어 볼 때, T-bet을 억제하는 작용과 연관되어 CD8 T cell에서 IFN- γ 의 발현을 억제할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 행소탕과 삼소음에 포함된 자소엽 추출물은 인간 폐포세포주에서 SARS-CoV-2 감염으로 인해 유발된 IFN- γ 의 발현을 감소시켰으며³⁹⁾, 삼소음과 연교패독산에 포함된 길경에서도 IFN- γ 의 분비 감소가 보고된 바 있다⁴⁰⁾. 이상의 내용들을 종합하면, 본 연구에서 사용된 한약 처방들은 코로나-19 후유증 환자에서 과발현되어있는 IFN- γ 를 억제함으로써 기침 억제 효과를 보일 수 있었을 것으로 사료된다.

CD8 T cell에서 발현되는 IFN- γ 이외에도, 코로나-19 이후 지속적인 호흡기 증상을 호소하는 사람들에게서 혈장 cortisol의 저하가 관찰된 바 있다⁴⁸⁾. 천식 환자⁴¹⁾ 또는 만성 폐쇄성 폐질환 환자⁴²⁾에서 나타나는 낮은 cortisol 수치는 호흡기 증상의 악화 및 불량한 예후와 연관되어 있음이 보고된 바 있으며, 이는 체내 cortisol의 저하로 인하여 기도 염증을 적절하게 억제하지 못하여 발생하는 것으로 생각된다⁴³⁾. 행소탕과 유사하게 상백피, 감초, 오미자, 행인, 패모, 생강으로 구성된 패모산이 혈장 cortisol 농도를 증가시켰다는 연구⁴⁴⁾를 참고할 때, 행소탕은 급성기 후 코로나-19 환자에서 저하된 체내 cortisol 농도를 증가시킴으로써 기침 완화 효과를 보일 수 있었던 것으로 추정된다. 그러나 건강인을 비교 대상으로 한 다른 연구에서는 천식 환자가 건강인에 비해 아침 저녁의 cortisol 수치가 저하되는 경향은 있

었으나 통계적으로 유의하지 않았다고 보고한 바 있기 때문에⁴⁵⁾, cortisol과 호흡기 증상의 연관성 및 이와 관련된 행소탕의 작용 기전에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

추가적으로, 연속 증례라는 연구의 특성상 개별 증례의 검토를 통하여 몇 가지의 가설을 추론해 볼 수 있었다. 우선, 처방할 한약제제를 선정함에 있어서 초기에 삼소음을 처방하였으나 증상 변화가 크지 않아 연교패독산으로 변경한 뒤 호전을 보인 증례 3을 고려할 때, 피로감이나 자한(自汗) 등 기허(氣虛) 증상이 있더라도 증상이 심하지 않거나, 평소 소화기 문제가 없는 경우, BMI가 과체중에 해당하는 23kg/m² 이상일 경우에는 삼소음보다 금은화, 연교 등의 청열약(淸熱藥)⁴⁶⁾이 포함되어 있는 연교패독산이 보다 더 효과적일 수 있을 것으로 생각된다. 또한, 증례 7과 9에서는 각각 기허증(氣虛證)에 사용되는 삼소음³⁷⁾과 풍열증(風熱證)에 사용되는 연교패독산¹⁵⁾을 투여하였으나 큰 효과를 보지 못하고 풍한증(風寒證)에 사용되는 행소탕⁴⁷⁾으로 변경한 이후 증상의 개선을 보였는데, 이는 일반적으로 알려진 코로나-19의 변증 유형인 열증(熱證)⁴⁸⁾과 코로나-19 후유증의 변증 유형인 허증(虛證)⁴⁹⁾ 이외에도, 급성기 후 코로나-19의 치료에 있어서 한증(寒證)의 가능성 또한 고려해야 함을 의미한다고 할 수 있다. 그러나 본 연구에 포함된 행소탕의 사용례가 3례에 불과한 만큼, 향후 보다 더 많은 수의 증례가 필요할 것으로 생각된다.

다음으로 증례의 비교를 통해 급성기 후 코로나-19 환자의 기침과 인후통 증상에 대한 적절한 한약 치료 기간을 추정해 볼 수 있다. 증례 10과 11에서 10일간의 한약 치료 이후 투약을 종료하거나 변경하였을 경우 기침과 인후통 증상이 재발하였으며, 증례 3과 4에서 각각 34일, 27일간 한약 복용을 지속하였을 경우에는 투약 종료 4-5일째까지 증상 재발 없이 치료 효과가 유지된 것으로 미루어 볼 때, 급성기 후 코로나-19 환자에서 지속되는 기침과 인후통 증상의 적절한 치료 및 재발 방지를 위하여 적어도 3주 정

도의 투약 기간을 고려하는 것이 바람직할 것으로 보인다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째, 일개 보건지소에 내원한 환자들을 대상으로 하였기 때문에 그 수가 많지 않아 대표성이 작다. 둘째, 후향적으로 이루어진 관찰 연구로 대상자의 특성과 얻어진 정보가 균일하지 않았다. 셋째, 사용된 한약 처방들의 추정되는 치료 기전을 기술하였으나, 실제 검사를 통해 한약 투여 전후 해당 지표들의 변화를 측정하지는 못하였으며 주관적인 지표만으로 호전 여부를 평가하였다. 넷째, 대조군이 없어 본 연구에서 관찰된 급성기 후 코로나-19 증상에 대한 한의 치료의 효과를 비교할 수 없었으며, 급성기 후 코로나-19의 자연 경과에 대한 연구가 부족하여 비교할만한 대상 또한 없었다.

이러한 한계점에도 불구하고 본 연구는 급성기 후 코로나-19 증상의 한의 치료 가능성을 확인하고, 개별 증례의 검토를 통해 치료 경과에 따른 약제 변경이나 적절한 한약 치료 기간 등 보다 실제적인 정보를 얻을 수 있었다는 점에 의의가 있다. 특히 본 연구의 대상자 11명 중 약 절반에 해당하는 5명이 이전의 경구용 양약 치료에도 호전 반응이 없었던 환자였다는 점을 고려하면, 한약 치료가 급성기 후 코로나-19 환자에 대한 1차 치료뿐만 아니라 기존 치료에 반응이 없는 환자를 대상으로 한 보완적 치료의 가능성이 있음을 확인할 수 있었다. 또한 코로나-19 후유증 환자가 한의 치료에 만족하지 못하는 이유 중 비용이 가장 높은 비율을 차지하는 것으로 나타난 바 있는데⁵⁰⁾, 본 연구와 같은 보험한약제제의 사용이 그 대안이 될 수 있을 것으로 기대된다. 이러한 결과를 바탕으로 상기한 한계점을 극복할 수 있는 보다 큰 규모의 임상연구가 필요할 것으로 생각되며, 향후 공공의료 영역과 1차 한의 의료기관에서 코로나-19 후유증 환자에게 보다 폭넓고 체계적인 한의 진료의 제공이 이루어져야 할 것이다.

결론

본 연구를 통해 코로나-19 급성기 이후에도 지속되는 기침과 인후통 등 여러 후유증 증상의 치료 및 관리에 보협한약제제 위주의 한의 치료가 효과적일 수 있음을 보였다. 또한 의료 취약지역에서 보건(지)소를 중심으로 한의약을 활용한 급성기 후 코로나-19 환자 관리의 가능성을 확인하였다.

감사의 글

급성기 후 코로나-19 환자의 진료에 많은 도움을 주신 전병태 보건소장님을 비롯한 음성군 보건소 공무원분들과, 대소보건지소 박은숙 팀장님, 안시연 주사님께 진심으로 감사드립니다.

본 논문은 2023년도 한의약혁신기술개발사업 (No.HF22C001100)의 지원을 받아 수행되었습니다.

참고문헌

1. Central Disease Control Headquarters, Central Disaster Management Headquarters. (2022) *The COVID-19 At-Home Treatment Guideline (Ver.7) Korea*. Korea Disease Control and Prevention Agency
2. Kim Y, Kim SE, Kim T, Yun KW, Lee SH, Lee E, et al. (2022) Preliminary Guidelines for the Clinical Evaluation and Management of Long COVID. *Infect Chemother*. 54(3):566-597. doi:10.3947/IC.2022.0141
3. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, et al. (2021) Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 4(10):e2128568. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.28568
4. Kim Y, Bitna-Ha, Kim SW, Chang HH, Kwon KT, Bae S, et al. (2022) Post-acute COVID-19 syndrome in patients after 12 months from COVID-19 infection in Korea. *BMC Infect Dis*. 22(1):93. doi:10.1186/S12879-022-07062-6
5. Kim D, Jerng UM, Lee JY. (2022) An Overview of Clinical Features, and Medical Access Among Patients with Post-Acute COVID-19 Syndromes: Analysis of a Nationwide Survey in Korea. *Perspect Integr Med*. 1(1):21-33. doi:10.56986/PIM.2022.09.005
6. Kim Y, Kim SW, Chang HH, Kwon KT, Bae S, Hwang S. (2021) Significance and Associated Factors of Long-Term Sequelae in Patients after Acute COVID-19 Infection in Korea. *Infect Chemother*. 53(3):463-476. doi:10.3947/IC.2021.0022
7. Hale N, Meit M, Pettyjohn S, Wahlquist A, Loos M. (2022) The implications of long COVID for rural communities. *J Rural Health*. 38(4):945-947. doi:10.1111/JRH.12655
8. Lee JH. (2016) The Regional Health Inequity, and Individual and Neighborhood Level Health Determinants. *Heal Soc Welf Rev*. 36(2):345-384. doi:10.15709/HSWR.2016.36.2.345
9. An S, Kim N, Kim Y. (2019) *Comparison of Health Status and the Effectiveness of Health Cost between Rural and Urban Residents*. Korea Rural Economic Institute
10. Pang W, Yang F, Zhao Y, Dai E, Feng J, Huang Y, et al. (2022) Qingjin Yiqi granules for post-COVID-19 condition: A randomized clinical trial. *J Evid Based Med*. 15(1):30-38. doi:10.1111/JEBM.12465
11. An X, Peng B, Huang X, Jiang H, Xiong Z, Zhang H, et al. (2022) Ludangshen oral liquid

- for treatment of convalescent COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med.* 17(1).1-8. doi:10.1186/S13020-022-00602-X
12. Jang S, Kim D, Yi E, Choi G, Song M, Lee EK. (2021) Telemedicine and the Use of Korean Medicine for Patients With COVID-19 in South Korea: Observational Study. *JMIR Public Heal Surveill.* 7(1).e20236. doi:10.2196/20236
 13. Park J, Hong S, Shin JW, Kim KI, Lee BJ, Jung HJ, et al. (2022) Effects of Korean Medicine Treatment in Post-acute COVID-19 Syndrome: A Retrospective Case Series of 15 Patients. *J Intern Korean Med.* 43(3).396-412. doi:10.22246/JIKM.2022.43.3.396
 14. Jeon C, Choi D, Kim G, Kim H, Leem J, Chi GY, et al. (2022) Effect of Non-contact Korean Medical Treatment for Patients Recovering at Home with Positive Coronavirus Disease 2019 Diagnostic Test Results at a Local Public Health Center: A Retrospective Chart Review. *J Physiol Pathol Korean Med.* 36(4).130-137. doi:10.15188/KJOPP.2022.08.36. 4.130
 15. Yu CH. (2022) A Case Report of a Patient with Long COVID Complaining of Cough and Sore throat Treated with Hyunggaeyungyo-tang and Saengmaek-san. *J Korean Med.* 43(3). 204-210. doi:10.13048/JKM.22041
 16. The jamovi project (2022). jamovi (Version 2.3) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>
 17. Long COVID or Post-COVID Conditions | CDC. Accessed February 20, 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
 18. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. (2022) Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 185(5).881-895.e20. doi:10.1016/J.CELL.2022.01.014
 19. Merzon E, Weiss M, Krone B, Cohen S, Ilani G, Vinker S, et al. (2022) Clinical and Socio-Demographic Variables Associated with the Diagnosis of Long COVID Syndrome in Youth: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health.* 19(10). doi:10.3390/IJERP H19105993
 20. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, et al. (2020) Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 69(30).993-998. doi:10.15585/MMWR.MM6930E1
 21. Jung YH, Ha EH, Choe KW, Lee S, Jo DH, Lee WJ. (2022) Persistent Symptoms After Acute COVID-19 Infection in Omicron Era. *J Korean Med Sci.* 37(27). e213 doi:10.3346/JKMS.2022.37.E213
 22. Saunders C, Sperling S, Bendstrup E. (2023) A new paradigm is needed to explain long COVID. *Lancet Respir Med.* 11(2). e12-e13. doi:10.1016/S2213-2600(22)00501-X
 23. Jiang W, Qi J, Li X, Chen G, Zhou D, Xiao W, et al. (2022) Post-infectious cough of different syndromes treated by traditional Chinese medicines: A review. *Chinese Herb Med.* 14(4).494-510. doi:10.1016/J.CHMED.2022.09.002

24. Song WJ, Kim SH. (2019) New Approach to Chronic Cough: An Introductory Guide Based on Recent Clinical Practice Guidelines. *Korean J Med.* 94(6).471-484. doi:10.3904/KJM.2019.94.6.471
25. Vijayakumar B, Boustani K, Ogger PP, Papadaki A, Tonkin J, Orton CM, et al. (2022) Immuno-proteomic profiling reveals aberrant immune cell regulation in the airways of individuals with ongoing post-COVID-19 respiratory disease. *Immunity.* 55(3).542-556.e5. doi:10.1016/J.IMMUNI.2022.01.017
26. McMaster SR, Wilson JJ, Wang H, Kohlmeier JE. (2015) Airway-Resident Memory CD8 T Cells Provide Antigen-Specific Protection against Respiratory Virus Challenge through Rapid IFN- γ Production. *J Immunol.* 195(1). 203-209. doi:10.4049/JIMMUNOL.1402975
27. Deng Z, Zhou W, Sun J, Li C, Zhong B, Lai K. (2018) IFN- γ Enhances the Cough Reflex Sensitivity via Calcium Influx in Vagal Sensory Neurons. *Am J Respir Crit Care Med.* 198(7).868-879. doi:10.1164/RCCM.201709-1813OC
28. Sun J, Zhan C, Deng Z, Luo W, Chen Q, Jiang M, et al. (2022) Expression of interferon- γ and its effect on cough hypersensitivity in chronic refractory cough patients. *Thorax.* 77(6). 621-624. doi:10.1136/THORAXJNL-2021-218403
29. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Munier CML, Patel SK, et al. (2022) Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 23(2). 210-216. doi:10.1038/S41590-021-01113-X
30. Krishna B, Lim E, Mactavous L, Jackson S, Lyons P, Bradley J, et al. (2022) Spontaneous, persistent T-cell dependent IFN- γ release in patients who progress to Long COVID. *Prepr (Version 2) available Res Sq.* Published online November 21, 2022. doi:10.21203/RS.3.RS-2034285/V2
31. Kim YC, Song WJ. (2022) Neuro-Immune Interactions and IFN- γ in Post-Infectious Cough. *Allergy Asthma Immunol Res.* 14(6). 581-584. doi:10.4168/AAIR.2022.14.6.581
32. De Araujo-Souza PS, Hanschke SCH, Viola JPB. (2015) Epigenetic control of interferon- γ expression in CD8 T cells. *J Immunol Res.* 2015:849573 doi:10.1155/2015/849573
33. Kaech SM, Cui W. (2012) Transcriptional control of effector and memory CD8+ T cell differentiation. *Nat Rev Immunol.* 12(11). 749-761. doi:10.1038/NRI3307
34. Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, Zhang X, Fathman CG, Glimcher LH. (2000) A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell.* 100(6).655-669. doi:10.1016/S0092-8674(00)80702-3
35. Yoon D rae, Hong S in, Noh H in, Yi S ra, Lee I hee, Lew J hwan, et al. (2013) Observation of Inflammatory Marker Levels in Sprague-Dawley Rats with Youngyopaedoc-san-related Anti-atherogenic Effect. *J Korean Med.* 34(3).86-95. doi:10.13048/jkm.13014
36. KIM JB, Kang H, Ahn KS, Sang SB, Sung-Hoon K, Seung-hoon C, et al. (2009) Effect of Soyangin-Hyeongbangpaedok-san on Anti-CD3 Stimulated Mouse T Cells In Vivo and In Vitro. *J Physiol Pathol Korean Med.* 23(3).554-561.

37. Kim HJ, Han HJ, Jang JA, Park EY, An TH, Seo HS, et al. (2010) Clinic Study on Herb Medication for Patients Who have a Chronic Respiratory Disease from the Cold Sequelae. *J Herb Formula Sci.* 18(1).181-189.
38. Ryu NH, Park S, Kang H, Sang SB, Sung-Hoon K, Seung-hoon C, et al. (2008) Effect of Samsomeum on Cytokine Regulation of Mouse T cell. *J Physiol Pathol Korean Med.* 22(4). 856-862.
39. Tang WF, Tsai HP, Chang YH, Chang TY, Hsieh CF, Lin CY, et al. (2021) Perilla (*Perilla frutescens*) leaf extract inhibits SARS-CoV-2 via direct virus inactivation. *Biomed J.* 44(3). 293-303. doi:10.1016/J.BJ.2021.01.005
40. Rhee SH, Kang MS, Choi YK, Jun CY, Park CH, Kim DW. (2006) Comparative study of 202 herbs on interferon-gamma secretion. *J Intern Korean Med.* 27(2).336-344.
41. Shin YS, Liu JN, Kim JH, Nam YH, Choi GS, Park HS. (2014) The Impact of Asthma Control on Salivary Cortisol Level in Adult Asthmatics. *Allergy Asthma Immunol Res.* 6(5).463-466. doi:10.4168/AAIR.2014.6.5.463
42. Wei P, Li Y, Wu L, Wu J, Wu W, Chen S, et al. (2021) Serum cortisol levels and adrenal gland size in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Transl Res.* 13(7): 8150-8157.
43. Landstra AM, Postma DS, Marike Boezen H, Van Aalderen WMC. (2002) Role of serum cortisol levels in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 165(5).708-712. doi:10.1164/AJRCCM.165.5.2102115
44. Choi SY, Han SW. (1990) Effects of PaiMo-San water extract on the plasma cortisol concentration and arterial blood PCO₂, PO₂ in the rabbit. *J Intern Korean Med.* 11(1).127-140.
45. Vink NM, Boezen HM, Postma DS, Rosmalen JGM. (2013) Basal or stress-induced cortisol and asthma development: the TRAILS study. *Eur Respir J.* 41(4).846-852. doi:10.1183/09031936.00021212
46. The whole country a college of Oriental medicine The joint textbook publish commission compilation. (2011) *Herbology.* 2nd ed. Yonglimsa.
47. Kang WJ, Seo UK. (2008) Effects of Haengso-tang and Chwiyeon-tang on Expression of Respiratory Mucin Gene and Secretion of Airway Mucus. *J Korean Med.* 29(3).76-87.
48. The Association of Korean Medicine. (2020) *Recommendation for Korean Medicine Treatment for COVID-19.* Available from: https://nikom.or.kr/nckm/module/practiceGuide/viewPDF.do?guide_idx=125
49. Lee K, Jeong S, Jeong M, Choi Y, Song M, Jang I. (2021) Review on Herbal Medicine Treatment for Late Complications of COVID-19 Patients. *J Intern Korean Med.* 42(1).53-66. doi:10.22246/JIKM.2021.42.1.53
50. Kim D, Park SH, Sung WS, Kim EJ. (2022) Current Status of Korean Medicine Treatment for Post-acute COVID-19 Syndrome: A Survey of Korean Medicine Doctors. *Perspect Integr Med.* 1(1).34-44. doi:10.56986/PIM.2022.09.006

ORCID

유창환 <https://orcid.org/0000-0002-7286-9966>

김관일 <https://orcid.org/0000-0002-8071-3881>

정희재 <https://orcid.org/0000-0001-7384-6881>

이범준 <https://orcid.org/0000-0003-4205-1175>