



COVID-19 환자의 소화기 증상과 대변 검사의 유용성

정성훈, 오정환

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Gastrointestinal Symptoms in Patients with COVID-19 and Usefulness of Stool Test

Sung Hoon Jung, Jung Hwan Oh

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Coronavirus disease (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 has become a global pandemic and is now the most threatening public health issue. Patients with the infection present with high fever and pneumonia with respiratory symptoms, but some patients also develop digestive symptoms such as diarrhea, vomiting, and abdominal pain. This may be the basis for the transmission route of the new virus, not only for respiratory infection through droplets but also for fecal-to-oral transmission. In addition, the high expression level of angiotensin-converting enzyme 2 on the surface cells in the gastrointestinal tract may support the occurrence of digestive symptoms and the possibility of fecal-to-oral transmission. Recent studies have shown positive fecal polymerase chain reaction (PCR) test results in patients with the infection who showed digestive symptoms. Therefore, we reviewed the related literature on the occurrence of digestive symptoms in patients with COVID-19 and present the usefulness and clinical application of the fecal PCR test for identifying the potential infection route and criteria for isolation. (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2020;20:86-90)

Key Words: Abdominal pain; Coronavirus; COVID-19; Diarrhea; Vomiting

서론

중국 우한에서 발생한 신종 코로나바이러스(coronavirus, CoV) 감염은 중국을 시발점으로 빠른 속도로 한국, 일본을 비롯한 아시아 국가들은 물론 미국, 캐나다, 유럽 등 서구 국가들까지 전 세계로 확산되고 있다. 이 신종 바이러스는 2019년 말 처음 인체 감염이 확인되었다는 의미에서 coronavirus disease 2019 (COVID-19)로 명명되었다. 2020년 5월 11일까지 세계 COVID-19의 누적 확진자는 400만 명을 넘었고 누적 사망자는 28만 명에 이른다. 감염된 환자의 증상은 주로 무기력감, 37.5도 이상의 발열, 기침, 인후통, 가래, 근육통, 두통, 호흡곤란이며, 폐렴이 동반되고 심한 경우는 호흡부전으로 사망에 이를 수 있다. 뿐만 아니라 일부 환자에서는 복통, 설사, 구토 등의 소화기 증상이 발생하기도 한다.^{1,2} 국내 보고에서도 28명의 환자 중 10% 정도가 첫 증상으로 설사가 있었다.³

신종 CoV의 전파 경로는 다른 호흡기 질환과 마찬가지로 환

자의 비말을 통한 감염으로 추정하고 있으나 새로운 바이러스이기 때문에 감염 경로는 아직 명확하게 밝혀지지 않은 상태이고, 최근 몇몇 보고들에 의하면 대변-구강 전파(fecal to oral transmission) 가능성이 조심스럽게 대두되고 있다.⁴⁻⁶ 2002년 11월 중국 광둥 지역에서 시작된 severe acute respiratory syndrome (SARS) 또한 CoV로부터 기인된 것이고, 138명의 환자 가운데 20%가 초기에 설사의 증상이 있었으며, 병의 경과 중에 38%에서 설사 증상이 있었다.⁷ 그리고 이 연구에서 SARS-CoV RNA가 환자의 대변에서 증상 발생 시점부터 10주 이상 발견되는 것을 확인하였다. 그러므로 SARS-CoV와 중등 호흡기 증후군 CoV는 대변-구강 전염으로 감염될 수 있다. 이와 마찬가지로 COVID-19에서도 유사한 증거들이 확인되고 있다.⁸ 또한, COVID-19의 세포 수용체인 angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)가 위장관 상피세포에서 발현되는 것은 대변-구강 전파 가능성의 근거로 제시되었다.⁸ 본고에서는 COVID-19의 소화기 증상에 대한 문헌 고찰과 함께 대변 검사의 유용성과 임상 적용에 대하여 알아보고자 한다.

Received: May 8, 2020 Revised: May 11, 2020 Accepted: May 13, 2020

Corresponding author: Jung Hwan Oh
Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea,
222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea
Tel: +82-2-2030-4513, Fax: +82-2-2030-4641, E-mail: oj@ catholic.ac.kr

Copyright © 2020 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

본 론

1. COVID-19의 소화기 증상

COVID-19 환자의 소화기 증상과 관련하여 PubMed, EMBASE, Web of Science를 검색하여 2020년 4월까지 영문으로 발행된 임상 연구들을 조사하였다. 이 중 대상자 수가 30인 미만이나 증례 보고의 형태는 제외하고 30인 이상의 환자를 포함한 문헌들과 소아만을 대상으로 한 3개의 문헌을 분석하여 Table 1에

정리하였다.^{2,9-25} 대부분의 연구는 중국, 특히 우한에서 진행된 연구들이고 미국의 뉴욕과 매사추세츠에서 시행된 연구가 포함되었다.

주된 소화기 증상으로는 설사, 구역, 구토, 복통이었고 드물게 위장관 출혈이 보고되었다. 특히 설사는 2.0~34.8%까지 다양한 빈도를 보였다. COVID-19 관련 초기 연구들에 비하여 미국의 연구나 중국의 후속 연구들에서 소화기 증상의 빈도가 높았다.^{18,20,21} 이는 대부분의 연구가 후향적 자료 분석에 의존하여 질병 유행 초기에는 소화기 증상 관련 기록이 부족하였을 가능성이 있다.

Table 1. Gastrointestinal Manifestations in Patients with COVID-19

Authors	No	Age (years)	Diarrhea	Nausea	Vomiting	Abdominal pain	GI bleeding	Remarks
Huang et al. ⁹	41	49 (41~58)	1 (2.4)	NA	NA	NA	NA	
Yang et al. ¹⁰	52	59.7±13.3	NA	NA	2 (3.8)	NA	2 (3.8)	52 critically ill adult patients of 710 cases with COVID-19 were included in the study.
Chen et al. ¹¹	99	55.5±13.1	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	NA	NA	
Wang et al. ¹²	138	56 (42~68)	14 (10.1)	14 (10.1)	5 (3.6)	3 (2.2)	NA	55 (39.9%) patients anorexia. ICU patients were likely to present anorexia ($P<0.001$) and abdominal pain ($P=0.02$).
Guan et al. ²	1,099	47 (35~58)	42 (3.8)	55 (5.0)	55 (5.0)	NA	NA	
Xu et al. ¹³	62	41 (32~52)	3 (5)	NA	NA	NA	NA	Three patients presented diarrhea at onset.
Song et al. ¹⁴	51	49±16 (16~76)	5 (9.8)	3 (5.9)	3 (5.9)	NA	NA	
Liu et al. ¹⁵	137	57 (20~83)	11 (8.0)	NA	NA	NA	NA	
Shi et al. ¹⁶	81	49.5±11	3 (3.7)	NA	4 (4.9)	NA	NA	
Zhou et al. ¹⁹	141	56 (46~67)	9 (4.7)	7 (3.7)	7 (3.7)	NA	NA	
Zhang et al. ¹⁷	139	57 (25~87)	18 (12.9)	24 (17.3)	7 (5.0)	8 (5.8)	NA	
Lin et al. ¹⁸	95	48.0±17.1	23 (24.2)	17 (17.9)	4 (4.2)	2 (2.1)	2 (2.1)	58 (61.1%) cases had GI symptoms. Infected patients might have no imaging features of COVID-19 pneumonia but only show GI symptoms.
Nobel et al. ²⁰	278	>18	56 (20.1)	63 (22.7)	63 (22.7)	NA	NA	160 (57.6%) cases had GI symptoms, might portend a slower and less severe disease course.
Redd et al. ²¹	318	63.4±16.6	107 (34.8)	84 (26.4)	49 (15.4)	46 (14.5)	Melena 2 (0.6) Hematochezia 1 (0.3)	
Jin et al. ²²	651	46.1±14.2	53 (8.1)	10 (1.5)	11 (1.7)	NA	NA	74 (11.4%) cases had GI symptoms.
Liu et al. ²³	6	3 (1~7)	NA	4 (66.7)	NA	NA	NA	
Xia et al. ²⁴	20	2.2 (1 d~15 y)	3 (15)	NA	2 (10)	NA	NA	
Lu et al. ²⁵	171	6.7 (1 d~15 y)	15 (8.8)	NA	11 (6.4)	NA	NA	

Values are presented as median (range), mean±standard deviation, or number (%).

COVID-19, coronavirus disease 2019; GI, gastrointestinal; NA, not applicable; ICU, intensive care unit; d, day; y, years.

소화기 증상의 유무와 예후의 연관성은 상반된 결과를 보인다. 1,099명의 환자를 대상으로 한 중국의 다기관 후향적 연구에서 폐렴의 중등도에 따라 분석한 결과에서 중증군이 중증이 아닌 군에 비하여 설사가 더 많이 발생하였다(5.8% vs. 3.5%).² 중국의 다른 연구에서도 설사, 구역과 구토를 동반한 환자에서 소화기 증상이 없는 환자에 비하여 급성 호흡부전 발생과 기계 호흡의 빈도가 높았다(6.8% vs. 2.1%).²² 138명의 환자를 대상으로 중환자실 입원 여부로 나누어 분석한 연구에서는 중환자실 입원 환자에서 식욕 부진과 복통이 많았지만 설사, 구역과 구토는 통계적인 유의성은 없었다.¹² 반면 최근 미국 뉴욕에서 시행된 연구에서는 278명의 환자들 중 160명이 설사, 구역, 구토의 소화기 증상이 있었고, 이들 환자들은 천천히 진행되고 덜 심한 질병 경과를 보였다.²⁰ 이처럼 소화기 증상 여부가 예후에 어떻게 영향을 미치는지에 대하여 상반된 결과를 보이고 있으며, 소화기 증상에 대한 조사가 대부분 진료기록에 의존한 후향적 연구임을 고려하면 소화기 증상의 범위와 빈도를 명확히 정의한 전향적 연구가 필요하다.

2. 대변 검사의 유용성과 임상 적용

현재 COVID-19의 진단은 코인두부 검체에서 reverse-transcription PCR을 이용하여 SARS-CoV-2를 확인하는 것이다. 대변 검사가 진단적인 측면에서 양성을 보이는 경우는 36~53%였다.²⁶ COVID-19는 호흡기 질환이기 때문에 선별과 진단을 위하여 대변 검사를 모든 환자에게 적용하는 것은 필요하지 않다. 그러나 미국에서 보고한 첫 번째 환자에서는 설사가 있었을 때 대변 검체를 통하여 진단하였고,⁶ 또 다른 미국의 증례에서도 25세 여자가 호흡기 증상과 발열로 내원하여 시행한 코인두 검사는 음성이었고 설사 등의 위장관 증상은 없었지만 대변 검사 양성으로 확진한 경우가 있어 대변 검사로 COVID-19의 진단까지 할 수 있음을 보여주었다.²⁷

SARS-CoV-2의 세포 수용체로 입증된 ACE2 단백질은 위, 십이지장과 직장의 샘상피(glandular epithelium)에서 풍부하게 존재하며, SARS-CoV-2가 숙주세포 내로 진입하는 것을 용이하게 한다. 바이러스가 경구로 들어와 ACE2 단백질을 통하여 위장관으로 침범하면 세포질에서 새로운 virion이 생성되어 위장관에 존재하게 된다.

COVID-19 후기 단계에서는 코인두 검사보다 대변 검사에서 더 많은 양성 결과를 보이는데, 이는 대변-구강 경로를 통한 전염이 될 수 있음을 시사한다.^{4,28} 이 사실은 대변 검체가 손, 음식, 구강, 호흡기, 결막 등으로 전파될 수 있음을 보여주는 것이다. 다른 연구에서도 대변 검체에서 바이러스의 존재를 보고하고 있다. 73명의 COVID-19 환자 중 23%가 코인두 검사에

서 바이러스 RNA가 음전을 보였지만 대변 검사에서 양성의 결과를 보였다.⁸ 이는 대변-구강 전파를 강력하게 시사하는 것이다. 8명의 어린이가 코인두 검사에서 음성이었으나 직장 면봉 검사에서 양성으로 확인된 경우가 있다.²⁹ 292명의 성인 환자의 대변에서도 바이러스 RNA가 코인두 검체와 비교 시 오래 지속되었기 때문에, 회복기 중 대변에서 바이러스 RNA의 존재 유무가 중요하다.³⁰ 또한, 이 연구에서 글루코코르티코이드 치료군에서 바이러스 RNA의 제거가 지연되어 글루코코르티코이드는 경증 질환의 경우에는 권장되지 않음을 제안하였고, RNA 검출 기간은 숙주의 세포 면역과 관련이 있다고 하였다.

호흡기 검체에서 음성을 보인 환자에서 대변 검체에서는 언제까지 바이러스가 지속될까? COVID-19로 입원 후 회복되어 퇴원한 69명을 추적 조사하였을 때, 4명의 환자에서 퇴원 후 4~12일 사이에 직장 면봉 검사에서 양성을 보였다.³¹ 또 다른 연구에서는 환자의 호흡기 검체가 SARS-CoV-2 RNA에 대하여 음성의 결과를 보인 후에도 거의 5주 동안 대변에서 바이러스가 배출될 수 있음을 보여 주었다.³² 종합해보면, 대변 RNA는 호흡기 검체와 비교하여 회복기 동안에 그리고 더 오랜 기간 동안 양성으로 남아있는 것을 알 수 있다. 따라서, 환자의 호흡기 검체가 음성이더라도 일상적인 대변 검체를 통한 검사가 필요하다. 회복 후 퇴원한 경우라도 대변 검체가 양성인 경우에는 전염을 예방하기 위한 엄격한 예방 조치가 필요하다.

중앙방역대책본부에 따르면, 4월 29일 0시 기준으로 국내 완치자들 중 재양성 판정을 받은 사람은 전체 확진자 10,761명 중 292명(2.7%)이었다. 바이러스 재검출의 의미는 재활성화나 재감염 가능성뿐 아니라 불활성화된 바이러스의 RNA 검출일 가능성일 수 있다는 주장도 있어 추후 연구가 필요하다. 현재 정책으로는 재감염을 막기 위하여 코인두 검사에서 2번 연속 음성 판정을 받는 경우에 퇴원이 가능하다. 그러나 재감염이 많아지는 상황에서 이 기준 이외에 다른 기준이 필요할 수 있다. 두 번째 코인두 검사를 시행할 때 직장 면봉 검사를 동시에 시행하여 두 검사 모두 음성의 경우에 퇴원을 허용하는 새로운 기준이 바람직할 수 있다. 선별 검사 시 대변 검사를 할 수는 없지만 퇴원 기준에 대변 검사를 추가하여, 호흡기와 대변 검체 모두에서 음성을 보이는 경우를 퇴원 기준으로 한다면 바이러스가 재검출되는 경우를 줄일 수 있을 것이다. 대변 검체는 대변을 직접 받거나 직장 면봉 검사로 얻을 수 있다. 대변을 직접 받는 경우, PCR 반응을 저해하여 검사가 쉽지 않다. 또한, 퇴원 시점을 정할 때 대변 검체를 얻기가 어려울 경우가 있다. 그러므로 직장 면봉 검사를 한다면 호흡기 검체와 동시에 검사할 수 있다는 장점이 있다. 하지만 이를 위해서는 추후 대변 검체의 정확성에 대한 연구가 선행되어야 할 것이다.

결 론

COVID-19는 호흡기 질환으로, 호흡기 증상과 흉부 X선에 서 전형적인 바이러스 폐렴 소견이 있고 코인두 검사에서 양성을 보인다면 진단에 어려움은 없을 것이다. 그러나 위에서 기술한 바와 같이 COVID-19의 대변-구강 전파가 가능하기 때문에 설사를 포함한 소화기 증상의 문진과 함께 발열을 동반한 설사 환자에서 호흡기 증상이 없더라도 흉부 X선의 확인과 함께 대변 검체를 통한 COVID-19의 가능성을 염두에 두어야 할 것이다. 대변 검체가 현재 COVID-19의 진단에 사용되지는 않지만 대변 검체가 진단, 전파 위험과 격리에 대한 잠재적인 위험을 결정할 수 있는 역할을 할 수 있을 것이다. 특히, 퇴원 기준을 호흡기 검체와 대변 검체 모두에서 음성을 보이는 경우로 한다면 바이러스가 재검출되는 빈도를 줄일 수 있으므로 사회 공동체가 COVID-19로부터 더욱 안전해질 것이다.

CONFLICT OF INTEREST

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

ORCID

Sung Hoon Jung  <https://orcid.org/0000-0001-9075-2027>

Jung Hwan Oh  <https://orcid.org/0000-0002-9274-882X>

REFERENCES

- Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020; 158:1518-1519.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720.
- Kim ES, Chin BS, Kang CK, et al. Clinical course and outcomes of patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a preliminary report of the first 28 patients from the Korean cohort study on COVID-19. *J Korean Med Sci* 2020;35:e142.
- Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:386-389.
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020;323:1488-1494.
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382:929-936.
- Leung WK, To KF, Chan PK, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology* 2003;125:1011-1017.
- Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020; 158:1831-1833.e3.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-481.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395: 507-513.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-1069.
- Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020; 368:m606.
- Song F, Shi N, Shan F, et al. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology* 2020;295:210-217.
- Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei province. *Chin Med J (Engl)* 2020;133:1025-1031.
- Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:425-434.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020. doi: 10.1111/all.14238. [Epub ahead of print]
- Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut* 2020;69:997-1001.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-1062.
- Nobel YR, Phipps M, Zucker J, et al. Gastrointestinal symptoms and COVID-19: case-control study from the United States. *Gastroenterology* 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.017. [Epub ahead of print]
- Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with SARS-CoV-2 infection in the United States: a multicenter cohort study. *Gastroenterology* 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.045. [Epub ahead of print]
- Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020;69:1002-1009.
- Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. Detection of covid-19 in children

- in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020; 382:1370-1371.
24. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:1169-1174.
 25. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020;382:1663-1665.
 26. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:843-851.
 27. Chen L, Lou J, Bai Y, Wang M. COVID-19 disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests. *Am J Gastroenterol* 2020;115:790.
 28. Nouri-Vaskeh M, Alizadeh L. Fecal transmission in COVID-19: a potential shedding route. *J Med Virol* 2020. doi: 10.1002/jmv.25816. [Epub ahead of print]
 29. Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* 2020;26:502-505.
 30. Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)* 2020;133:1039-1043.
 31. Liu J, Xiao Y, Shen Y, et al. Detection of SARS-CoV-2 by RT-PCR in anal from patients who have recovered from coronavirus disease 2019. *J Med Virol* 2020. doi: 10.1002/jmv.25875. [Epub ahead of print]
 32. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:434-435.