

Post COVID-19 환자들의 재활: 무작위대조시험의 체계적 고찰 및 메타분석

<https://doi.org/10.32337/KACPT.2022.10.1.13>

대한심장호흡물리치료학회지 제10권 제1호 2022.6. PP.13-18

■ 정대인¹, 김현중^{2*}

■¹광주보건대학교 물리치료학과, ²서광주청연재활요양병원 도수치료센터

Rehabilitation of Patients with Post COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Dae-In Jung PT, PhD¹, Hyun-Joong Kim PT, MS^{2*}

¹Department of Physical Therapy, Gwangju Health University

²Manual Therapy Center, Seogwangju Chung Yeon Rehabilitation Care Hospital

Purpose: Data on clinical and prognosis of patients post coronavirus disease-2019 (COVID-19) and interest in rehabilitation are still insufficient. Contagious isolation causes respiratory, physical, and psychological dysfunction. Therefore, we synthesized and analyzed the effect of rehabilitation on patients with COVID-19 studied abroad. **Methods:** Randomized controlled trials on the rehabilitation of patients with COVID-19 were searched using four international databases: CINAHL, Embase, MEDLINE, and PEDro. For rehabilitation, a protocol including breathing training and physical activity was selected, and usual care or prior values were used for the control group. The quality of randomized controlled trials was assessed using the risk-of-bias tool provided by the Cochrane Library. Analysis was performed using RevMan 5.4, and data were weighted and pooled with a random-effects model. **Results:** Of the 129 studies identified, 4 were finally selected. A total of 227 patients with COVID-19 were evaluated, and significant improvements were seen in forced expiratory volume in one second (SMD = 0.75; 95% confidence interval [CI] 0.10–1.40; overall effect [Z = 2.25]) and depression (SMD = 3.46; 95% CI, 1.21–5.71; overall effect [Z = 3.02]), excluding forced vital capacity (SMD = 0.28; 95% CI –0.09 to 0.65; overall effect [Z = 1.48]). **Conclusion:** Rehabilitation showed improvement in respiratory function through breathing training, but a more effective protocol is required for tele-rehabilitation. In addition, interventions involving physical activity will have a beneficial effect on muscle loss and depression caused by quarantine because of coronavirus infection.

Key words: Coronavirus Disease, Rehabilitation, Pulmonary Function, Depression

Received: May 10, 2022 / **Revised:** May 27, 2022 / **Accepted:** May 28, 2022

I. 서론

2022년 03월 기준으로 WHO(world health organization)에 서 보고된 Weekly epidemiological update on Coronavirus Disease-19(COVID-19)에 따르면 현재까지 코로나 바이러스로 인한 사망자는 4억5천5백만명 이상으로 추정된다(Organization, 2022). 바이러스와 역학 및 임상에서의 관리와 관련하여 중증급 성호흡기증후군(severe acute respiratory syndrome) COVID-19 에 대한 학문적 관심이 집중되고 있다(Demeco 등, 2020). 하지만 COVID-19에 대한 치료제나 백신에 대한 적절한 증거는 부족 하며 공식적으로 승인된 바 없다(Li 등, 2020).

COVID-19 후 환자들의 임상 및 예후에 대한 데이터는 현재

까지 미흡하며(Khot와 Nadkar, 2020), 바이러스에 감염된 후 전염성으로 인한 격리가 요구된다. 이는 환자에게 외로움과 고립 감을 주어 삶의 질의 저하에 영향을 주게 된다(MEDICA, 2020). 하지만 무엇보다 영향을 받은 호흡기와 더불어 신체 및 심리적 기능부전이 나타나게 된다(Xi와 Zhi, 2020). 마찬가지로 환자들에서 폐 섬유증으로 인해 호흡재활이 시급한 경우도 보고 되고 있다(Demeco 등, 2020; MEDICA, 2020; Xi와 Zhi, 2020).

우리는 현재까지 COVID-19에 감염된 후 환자들의 저하된 신체 및 정신적 요소와 호흡기능에 대한 재활에 대해 불분명하기 에 국외에서 연구된 재활프로그램을 검토하여 호흡재활의 지침 에 일부 기여를 하고자 한다. 따라서 우리는 최근까지 국외에서

교신저자: 김현중

주소: 62070 광주광역시 서구 개금길 61 서광주청연요양병원, E-mail: doong18324@gmail.com

연구된 무작위대조군시험(randomized controlled trials; RCTs)들을 합성하여 정성적 및 정량적 분석을 통해 COVID-19 후 재활의 영향을 알아보고자 한다.

II. 연구 방법

1. 연구 설계

본 고찰은 COVID-19 환자들의 재활과 관련되어 연구된 RCTs를 합성하여 정성적 및 정량적 분석을 수행한 체계적 고찰 및 메타분석연구이다. 체계적 고찰 및 메타분석은 PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis)의 지침에 따라 작성하였다.

2. 자료의 선정 및 배제기준

1) 선정기준

선정기준은 핵심질문 PICOSD(Participants, Intervention, Comparison, Outcomes, Study Design)에 부합되도록 선정하였다. 먼저 연구대상(participants)은 COVID-19 환자들을 대상으로 하였다. 중재(intervention)는 물리치료, 호흡재활, 운동 등 신체활동(physical activity)이 포함된 형태이다. 비교대상(comparison)은 개인이 스스로 관리하거나 신체활동이 포함되지 않은 형태이며, 중재가 없는 대조군도 포함된다. 또한, 비교대상이 없는 실험군들의 비교일 경우에 중재 전과 후의 결과를 통해 비교한다. 결과(outcomes)는 RCTs에서 보고된 결과들을 기반으로 공통적으로 보고된 결과들에 대해 합성하였다. 연구설계(study design)는 국내를 제외한 국외 연구들에서 RCTs로 한정하였다.

2) 배제기준

신체활동이 포함되지 않는 중재를 통한 재활이거나 다른 연구들과의 결과비교에서 유사하지 않는 변수를 통해 결과를 보고한 연구들은 제외하였다.

3. 문헌의 검색 및 선정

1) 문헌 검색전략

본 고찰은 2022년 대한심장호흡물리치료학회 연구과제에 승인되어 작성되었다. 문헌의 검색은 2022년 03월에 실시하였고 메타분석 경험이 있는 2인의 연구자에 의해 독립적으로 수행되었다. 검색식은 연구대상, 중재, 연구유형으로 구성하였다.

사전 식별된 단어(COVID-19 AND (Rehabilitation OR Exercise OR Physical Therapy OR Physical Activity) AND

Randomized controlled trials)와 색인 단어는 국외 데이터베이스(CINAHL, Embase, MEDLINE, PEDro)에서 검색하였다. 또한 추가적인 검색은 Google Scholar를 활용하였다.

2) 연구의 선정 및 자료추출

검색된 문헌들은 먼저 EndNote X9(Thomson Reuters, New York, USA)를 통해 중복된 문헌들을 확인하여 제거하였다. 연구의 선정은 일차적으로 제목과 초록을 통해 검토하였고 이후 원문을 검토하여 선정 및 제외기준을 통해 최종적으로 선정하였다. 이 과정에서 연구자들은 각각 독립적으로 수행하였고 선정의 결과가 일치하지 않을 경우에는 함께 검토하여 결정하였다.

3) 질 평가

RCTs의 질 평가는 Cochrane Library에서 제공하는 Risk of bias(RoB)을 이용하여 수행하였다. 7개의 항목(무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 보고, 그 외 비뚤림)으로 구성되었고 각각의 비뚤림 위험은 낮음(+), 높음(-), 불확실(?)로 평가하였다.

4) 자료합성의 전략

자료의 합성은 Cochrane Collaboration에서 제공하는 RevMan 5.4을 이용하여 수행되었다. 연구들 간 동일한 결과변수 또는 사전 및 사후결과들에서 정량적 변수가 있을 경우에만 메타분석을 수행하였다. 메타분석된 결과변수들은 3개 이상의 연구 또는 그룹이 속할 경우에 수행된다.

효과크기는 표준화된 평균차이(standardized mean difference; SMD)를 선택하였고 대상자 및 연구간의 이질성을 고려하여 Random Effects Models을 통해 산출되었다(Kim 등, 2022). 문헌들의 동질성은 Chi-squared test와 I^2 검정으로 계산되었다. I^2 값이 40% 미만이면 이질성이 낮은 것으로 간주되고 50~75% 이면 중간정도의 이질성, 75% 이상이면 이질성이 큰 것을 의미한다(Deeks 등, 2019). 합성화된 연구들의 출판 편향(publication bias)은 깔때기도표(funnel plot)을 통해 분석되었다(Duval과 Tweedie, 2000).

III. 연구결과

1. 무작위대조시험의 검색 및 특성

국제 데이터베이스를 통해 총 129건의 연구들이 검색되었다. 중복된 연구들을 제외시키기 위해 EndNote X9를 통해 1건의 연구가 확인되었다. 선정기준에 따라 제외된 연구들은 98건이었

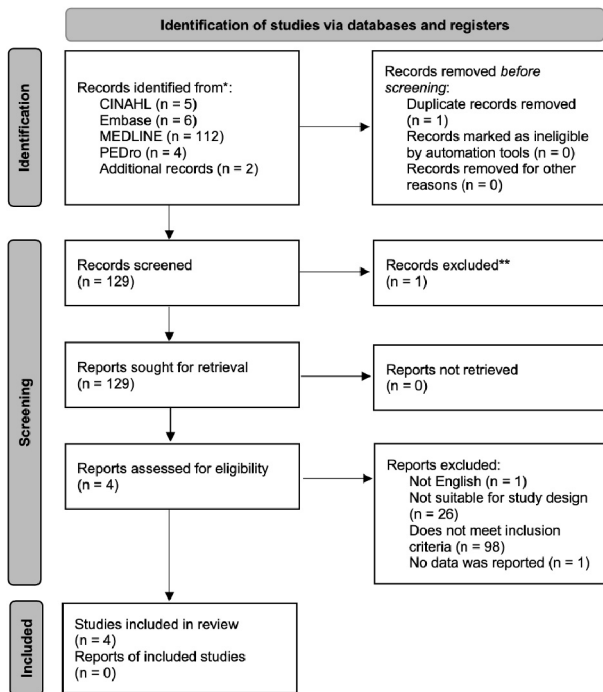


그림 1. PRIMA 흐름도

으며 추가적으로 원문이 영어가 아닌 경우는 1건, 연구 설계가 적합하지 않았던 연구 26건, 결과 데이터가 제공되지 않는 연구

표 1. 포함된 연구들의 특성

Study	Sample size	Duration	Therapeutic intensity	Control	Outcome measure	Authors conclusion
Li 등 (2021)	TERECO=51 Control=56	6 weeks	telerehabilitation smartphone application called RehabApp, 40-60 minutes per session, with 3-4 sessions per week	10-minute standardized educational instructions	FEV1, FVC Depression: SF-12 MCS	We found no persistent effects on pulmonary function, SF-12 MCS, and perceived dyspnoea.
Liu 등 (2020)	RR=36 Control=36	6 weeks	respiratory muscle training; cough exercise; diaphragmatic training; stretching exercise; and home exercise, once a day for 10 minutes, 2 sessions per week	usual care	FEV1, FVC Depression: SAS	Six-week respiratory rehabilitation can improve respiratory function, QoL and anxiety of elderly patients with COVID-19.
Nambi 등 (2022)	LAT=36 HAT=37	8 weeks	low intensity aerobic training and high intensity aerobic training, 30minutes/session, 1session/day, 4days/week	Before and after comparison	Depression: SarQoL	Low-intensity aerobic training exercises are more effective in improving the clinical (muscle strength) and psychological (kinesiophobia and quality of life) measures than high-intensity aerobic training in post-COVID 19 Sarcopenia.
Srinivasan 등 (2021)	EG=24 CG=24	6 weeks	pursed lip breathing exercise with bhastrika pranayama, Repeat 5-10 times 3 Home exercise for 5 minutes three times a day for 6 weeks	Incentive spirometry, Repeat 5-10 times 3 times a day for 6 weeks	FEV1, FVC	For dyspnea in post COVID-19 patients, respiratory rehabilitation has a positive effect on pulmonary ventilation.

CG; control group, EG; experimental group, HAT; highintensity aerobic training, LAT; lowintensity aerobic training, MCS; mentalcomponent score, mMRC; medical research council, RR; respiratoryrehabilitation, SarQoL; sarcopeniaquality of life, SAS; self-ratinganxiety scale, SF-12; 12-itemshort form survey, TERECO; telerehabilitationintervention for Covid-19 survivors.

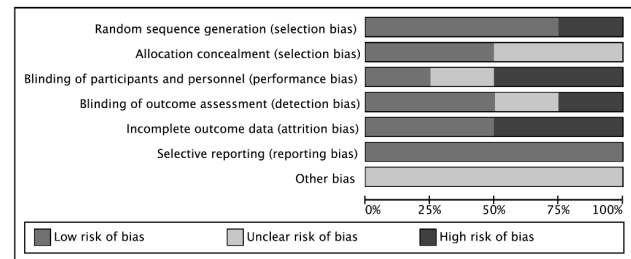


그림 2. 비뚤림 위험(risk of bias)

1건이 제외되었다. 총 4편의 RCTs가 정성적 및 정량적 분석에 포함되어 수행하였다(그림 1).

2. COVID-19 재활의 방법론적 질 평가

4건의 RCTs에 대한 방법론적 질 평가는 연구자간 일치율이 100%였다. RoB를 이용한 평가에서 7개의 항목들에 대한 결과는 다음과 같다. 무작위(+3, -1), 배정순서 은폐(+2, ?2), 참가자 및 연구자 눈가림(+1, -2, ?1), 결과평가자 눈가림(+2, -1, ?1), 불완전한 결과자료(+2, -2), 선택적 결과보고(+4), 기타 비뚤림(?4)이다(그림 2).

3. COVID-19 환자들의 재활

본 검토에서는 305명의 COVID-19 환자들이 참여한 RCTs 4건이 선정되었다. 각 문헌들에서는 호흡재활을 포함한 다양한 중재가 포함되었고 정량적 분석을 위해 3건 이상으로 겹치는 평가도구가 있을 경우만 포함시켰다. 포함된 3개의 변수는 FEV1, FVC, 우울증이다. 선정기준에서와 같이 실험군들로 구성된 중재는 전과 후의 차이를 비교하여 나타내었다(표 1)(Li 등, 2021; Liu 등, 2020; Nambi 등, 2022; Srinivasan 등, 2021).

4. FEV1에 대한 재활의 영향

3건의 RCTs에서 227명의 COVID-19 환자들이 FEV1에 대해 평가되었고 실험군과 대조군의 유의한 개선이 나타난 것으로 분석되었다. Random Effect Model을 통해 분석한 결과, SMD=0.75; 95% CI, 0.10 to 1.40; overall effect(Z=2.25)이다(그림 3).

5. FVC에 대한 재활의 영향

3건의 RCTs에서 227명의 COVID-19 환자들이 FVC에 대

해 평가되었고 실험군과 대조군의 유의한 개선이 나타나지 않는 것으로 분석되었다. Random Effect Model을 통해 분석한 결과, SMD=0.28; 95% CI, -0.09 to 0.65; overall effect(Z=1.48)이다(그림 4).

6. 우울증에 대한 재활의 영향

3건의 RCTs에서 333명의 COVID-19 환자들이 우울증에 대해 평가되었고 실험군과 대조군의 유의한 개선이 나타난 것으로 분석되었다. Random Effect Model을 통해 분석한 결과, SMD=3.46; 95% CI, 1.21 to 5.71; overall effect(Z=3.02)이다(그림 5).

IV. 고찰

우리의 체계적 고찰 및 메타분석은 post COVID-19 환자들의 저하된 기능들에 대해 신체활동이 포함되거나 호흡훈련이 포함된 재활의 효과를 정량화하기 위해 RCTs들을 합성하여 분석하

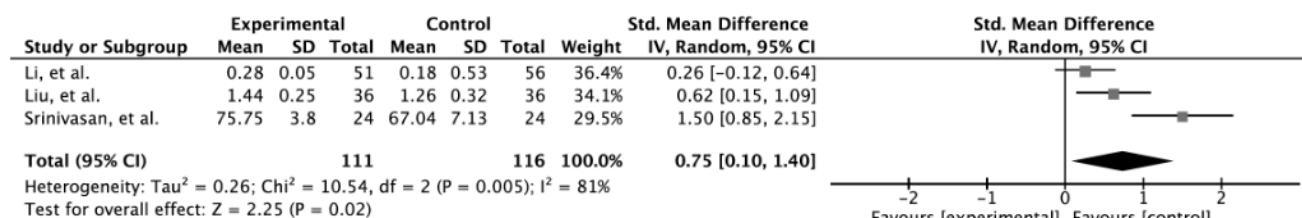


그림 3. FEV1에 대한 Forest plot

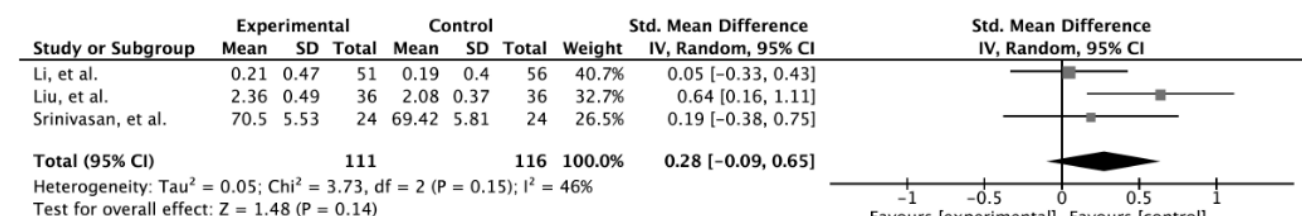


그림 4. FVC에 대한 Forest plot

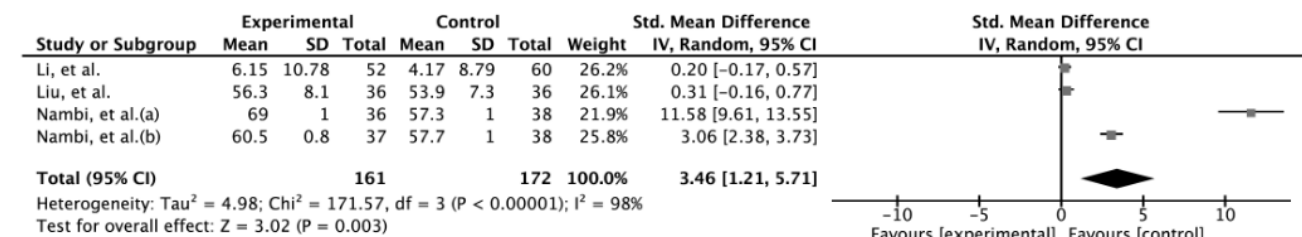


그림 5. 우울감에 대한 Forest plot

Nambi, et al.(a): low intensity aerobic training group, Nambi, et al.(b): high intensity aerobic training group.

였다. 현재까지 급성기 치료와 중환자 관리에 대해 연구가 집중되어 있었지만(Coraci 등, 2020; Lazzeri 등, 2020; MEDICA, 2020) 2021년부터 호흡재활에 대한 RCTs들이 차츰 보고되고 있어, 우리의 고찰은 이를 정량화한 최초의 메타분석이다.

우리가 분석한 4건의 연구에서 post COVID-19 환자들에게 호흡재활은 FEV1과 우울증에서 유의한 개선이 보였지만 FVC에서는 대조군과 비교하여 차이가 나타나지 않았다. 효과크기를 비교해봤을 때 Li 등(2021)에서의 원격재활(telerehabilitation)에 비해 호흡훈련이 포함된 호흡재활을 수행한 Liu 등(2020)과 Srinivasan 등(2021)의 연구에서 FEV1의 개선이 돋보였다. 한편, 우울증에서는 일반적인 호흡재활 보다는 저강도 유산소운동에서의 가장 큰 긍정적 개선이 나타났다.

Post COVID-19 환자들 중 중증환자로 폐 감염 후 호전되어 퇴원했지만 폐의 기능부전으로 증상이 있는 환자는 호흡재활을 받아야 한다고 권장된다(Chinese Association of Rehabilitation, 2020; Bickenbach 등, 2020). 이에 대해 현재까지 연구된 호흡재활의 효과는 부분적으로 FEV1의 개선을 통해 검증되었지만 현재까지 많이 연구되지 않은 RCTs이기에 어느정도 한계는 있다. Demeco 등(2020)의 연구에서는 원격재활의 필요성에 대해 언급하였다. 하지만 우리의 결과에서는 상대적으로 저조한 효과를 보였고 이는 추후 연구들에서 원격재활 프로토콜에서 대해 고려해야할 것이다.

우울증에서는 호흡재활보다 신체활동이 포함된 유산소 운동의 재활프로그램이 상대적으로 더욱 긍정적인 개선이 보였다. 하지만 고려해야할 것은 post COVID-19 환자들은 격리로 인한 사회적 고립이 신체활동 부족과 감소된 신체활동으로 인해 근육의 위축이 가속화되고 근육의 기능을 감소시키게 된다(Lim 등, 2020; Sheahan 등, 2020). 이로써 노화와 신체활동의 부족이 특징인 근감소증(sarcopenia)의 증상을 보이며, 증상의 개선이 없으면 삶의 질의 저하와 더불어 사망률이 높은 상태가 된다(Rosenberg, 1997; Vellas 등, 2018). 이는 신체활동이 포함된 재활 프로그램에서 고강도보다 저강도 유산소운동의 적절성을 의미하며, 본 고찰에서 다른 Nambi 등(2022)에서 저강도 유산소운동이 고강도 유산소운동에 비해 긍정적인 개선이 보인 것과 유사한 결과이다.

우리는 국내에서도 post COVID-19 환자들에 대해 호흡재활의 필요성과 재활 프로그램을 구성하는 것에 있어 초석이 될 수 있는 지침에 기여하고자 국외 RCTs를 합성하여 분석하였다. 현재까지 급성기 및 중증 환자의 관리에 초점이 맞추어져 있지만 재활의 필요성은 국외에서도 중요시되어 많은 연구들이 진행되고 있다. 비록 4건의 RCTs를 통한 결론이라 할지라도 호흡재활의 효과에 대해서는 지침에서도 개별화된 프로그램을 개발하기 위해 환자의 특정 문제를 고려하였을 때 적절하다고 하였고(Borg와 Stam, 2020; Chinese Association of Rehabilitation,

2020; MEDICA, 2020), 이는 COVID-19의 대응에서 격리로 인한 문제로 근감소증, 삶의 질 저하, 우울증이다. 따라서 호흡운동만으로 구성된 호흡재활이 아닌 신체활동이 포함된 재활 프로토콜이 적절하다고 사료된다.

V. 결 론

우리의 고찰에서 선정된 4건의 RCTs를 통한 정성적 및 정량적 분석의 결과로 일반화하기에는 한계가 있지만 호흡재활에서 호흡훈련을 통한 호흡기능의 호전을 보였으나 원격재활은 더욱 효과적인 프로토콜이 요구되어진다. 또한, 신체활동이 포함된 중재가 격리로 인한 근감소 및 우울감에 유익한 영향을 줄 것이다.

참고문헌

- Borg, K, Stam, H. Covid-19 and Physical and Rehabilitation Medicine. *Journal of rehabilitation medicine*, 52(4);jrm00045-jrm00045, 2020.
- Chinese Association of Rehabilitation Medicine. Recommendations for respiratory rehabilitation of coronavirus disease 2019 in adult. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 43(4);308-314, 2020.
- Coraci D, Fusco A, Frizziero A, et al. Global approaches for global challenges: The possible support of rehabilitation in the management of COVID-19. *Journal of medical virology*, 2020.
- Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG, et al. Analysing data and undertaking meta-analyses. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, 241-284, 2019.
- Demeco A, Marotta N, Barletta M, et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review. *Journal of International Medical Research*, 48(8);0300060520948382, 2020.
- Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, 56(2);455-463, 2000.
- Khot WY, Nadkar MY. The 2019 novel coronavirus outbreak-a global threat. *J Assoc Physicians India*, 68(3);67-71, 2020.
- Kim H, Jung J, Park S, et al. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on the Primary Motor Cortex of Individuals with Fibromyalgia: A

- Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sciences*, 12(5);570, 2022.
- Lazzeri M, Lanza A, Bellini R, et al. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association ofRespiratory Physiotherapists (ARIR). *MonaldiArchives for Chest Disease*, 90(1), 2020.
- Li H, Zhou Y, Zhang M, et al. Updated approaches againstSARS-CoV-2. *Antimicrobial agents andchemotherapy*, 64(6);e00483-00420, 2020.
- Li J, Xia W, Zhan C, et al. Effectivenessof a telerehabilitation program for COVID-19 survivors (TERECO) on exercisecapacity, pulmonary function, lower limb muscle strength, and quality of life:a randomized controlled trial. *medRxiv*, 2021.
- Lim WS, Liang CK, Assantachai P, et al. COVID-19 and olderpeople in Asia: Asian Working Group for Sarcopenia calls to action. *Geriatrics & gerontology international*, 20(6);547-558, 2020.
- Liu K, Zhang W, Yang Y, et al. Respiratoryrehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complementary therapies inclinical practice*, 39;101166, 2020.
- MEDICA EM. Rehabilitation and respiratory management in the acute and earlypost-acute phase.“Instant paper from the field” on rehabilitation answers tothe COVID-19 emergency, 2020.
- Nambi G, Abdelbasset WK, Alrawaili SM, et al. Comparative effectiveness study of low versushigh-intensity aerobic training with resistance training in community-dwellingolder men with post-COVID 19 sarcopenia: A randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*, 36(1);59-68, 2022.
- Organization WH. World Health Organization coronavirus disease (COVID-19) dashboard. World Health Organization, 2022.
- Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *The Journal of nutrition*, 127(5);990S-991S, 1997.
- Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibitsSARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronavirusesin mice. *Science translational medicine*, 12(541);eabb5883, 2020.
- Simpson R, Robinson L. Rehabilitation after critical illness in people withCOVID-19 infection. *Am J Phys MedRehabil*, 99(6);470, 2020.
- Srinivasan V, Kandakurti PK, Alagesan J, et al. Efficacy of pursed lip breathing with bhastrikapranayama vs incentive spirometry in rehabilitating post covid 19 follow up-arandomized control study. *Turkish Journalof Physiotherapy and Rehabilitation*, 32(3);402-407, 2021.
- Stam H, Stucki G, Bickenbach J. Covid-19 and post intensive care syndrome: a call for action. *Journal ofrehabilitation medicine*, 2020.
- Vellas B, Fielding RA, Bens C, et al. Implications of ICD-10 for sarcopenia clinical practice and clinicaltrials: report by the international conference on frailty and sarcopeniaresearch task force. *The Journal of frailty & aging*, 7(1);2-9, 2018.
- Xi ZJ, Zhi Z. Chinese Association ofRehabilitation Medicine, Respiratory rehabilitation committee of ChineseAssociation of Rehabilitation Medicine, Cardiopulmonary rehabilitation Group ofChinese Society of Physicai Medicine and Rehabilitation. In *Recommendations for respiratoryrehabilitation of COVID-19 in adults*, 43;E029, 2020