

○ 문장형 임상질문

코로나19 진단 및 치료 중인 환자에서 폐색전증이 의심되는 경우 조영증강 흉부CT는 진행되어야 하는가?

○ PICO 요소

Population: 폐색전증이 의심되는 코로나19 환자
Intervention: 조영증강 흉부CT
Comparators: no CT, 비조영 흉부CT
Outcomes: (핵심적) 폐색전증 발견율
Study design: RCT 또는 비교군이 있는 관찰연구 (단일군 연구 포함)

○ 권고문

1. 폐색전증이 의심*되는 코로나19 환자에게 조영증강 흉부CT 촬영을 고려할 수 있다. (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: B, 조건부 권고)
* 혈액검사서 D-dimer가 상승하였거나 호흡곤란, 저산소증, 흉통 등과 같은 의심 증상 발현 시

[권고문 개정 관련 정보]	
2023.1.	환자군에 따른 폐색전증 발견율 분석결과 추가 제시
2021.10.	권고문 제정

○ 조영증강 흉부CT 관련 기본 정보

조영증강 흉부CT(computed tomography)는 폐혈전의 진단과 함께 병기 및 심각도 평가를 위해 일반적으로 활용되는 영상검사이다(1). CT영상은 조영제가 주입된 혈관에서의 충만결손(filling defect)을 통해 혈관 내부의 혈전을 직접적으로 보여준다. 실제로 한 전향적 임상연구에서 CT의 폐색전증 진단능력은 민감도(sensitivity) 83%, 특이도(specificity) 96%로 우수한 성적을 보였다(2). 또한 CT는 폐색전의 만성화 여부와

함께 폐동맥의 기형과 심장비대 유무 등에 대한 정보를 제공함으로써 폐색전증 치료법 선택에 있어서도 중요한 역할을 수행한다.

○ 폐색전증 관련 기본 정보

폐색전증은 혈관을 타고 흐르는 색전(emboli)이 폐동맥을 막아서 폐관류를 방해하는 질환이다(1). 일반적으로 폐색전증은 심부정맥 혈전증 (deep vein thrombosis)의 혈전이 혈관을 타고 올라와 폐동맥을 막는 경우가 대부분이나 감염물질 자체가 혈관 내에서 혈전을 만들어 폐색전증이 발생하기도 한다. 폐색전증이 진단된 환자에게는 항응고요법과 혈전용해요법 등을 통해 신속하게 색전을 제거하는 것이 필요하다. 폐동맥 내 색전 제거를 통해 폐관류를 호전시켜야 환자의 혈액학적 쇼크(shock)와 사망을 예방할 수 있기 때문이다. 이 때문에 폐색전증에서는 정확한 진단 후 신속한 치료를 진행하는 것이 매우 중요하다. 하지만 만약 타 감염성 질환에서 보다 코로나19 환자에서의 폐색전증 발견율이 유의미하게 낮다면 코로나19 환자에서 폐색전증에 대한 적극적인 진단과정이 필요하지 않을 수도 있다.

○ 근거 요약(Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 7월 5일 최초 검색완료(총 916건) 이후 3번의 검색업데이트(2021년 9월 10일, 10월 10일)를 통해 총 942(26건 추가)건이 검색하여 2021년 10월까지의 근거를 활용하여 권고문을 게시하였다. 그 이후 7번의 검색업데이트(2021년 11월 10일, 12월 10일, 2022년 1월 12일, 2022년 2월 10일, 2022년 3월 13일, 2022년 7월 13일, 2022년 8월 31일)를 통해 총 721(45건 추가)건이 검색되었다. 이번 권고문에는 2022년 8월까지의 검색결과가 반영되었다.

문헌선별과정에서 중복을 제외한 759건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening)하여 총 94편의 원문에 대해 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였고, 최종적으로 25편의 연구가 선택되었다(3-27). 5편은 비교군이 있는 case-control 연구(3-7), 20편은 단일군 연구를 포함한 관찰연구이었고(8-27), 이 중 5건은 다기관 연구였다(3, 8, 9, 20, 24). 출판 국가별로는 영국, 미국 각 4편, 프랑스, 이탈리아 각 3편, 네덜란드, 독일, 스페인 각 2편, 그 외 중국, 크로아티아, 아프가니스탄, 스웨덴, 사우디아라비아 각 1편씩 이었다.

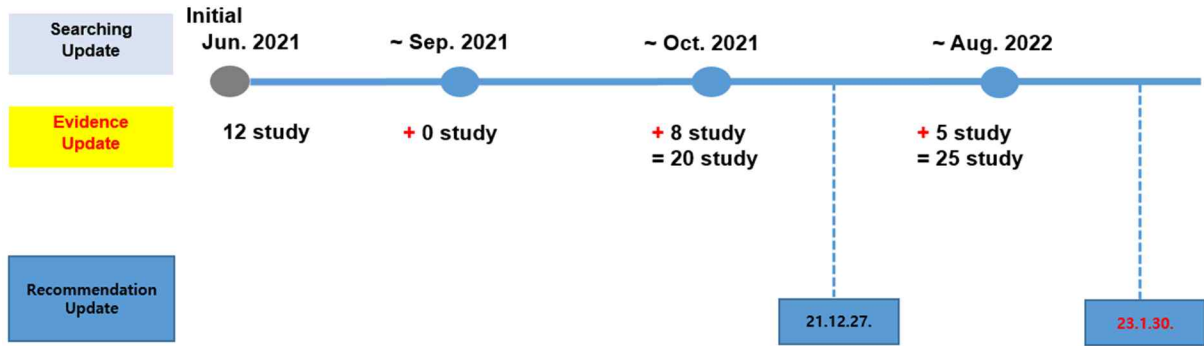


그림 1. 근거 및 권고 업데이트 현황(2022년 8월 기준)

- 환자의 특성

연구대상 코로나19 환자들은 대부분 연령 60세 이상의 성인들이었으며 남녀의 성 비율에 큰 차이는 없었다. 이들은 코로나19 진단 후 치료과정에서 혈중 내 D-dimer 수준이 증가하였거나 임상증상 악화 등의 이유로 조영증강 흉부CT를 진행하게 되었다.

- 폐색전증 발견율

코로나19로 진단된 환자 중 임상적으로 폐색전증이 의심되어 조영증강 흉부CT를 시행한 환자들에서 폐색전증의 조사 대상 문헌은 25편(13,072명)으로 폐색전증에 대한 평균 발견율은 22.97%(범위: 3.70-45.63%, 중간값: 21.11%)이었다. 문헌에서 제시한 발견율로 단일군 메타 분석을 수행한 결과, 22.1% (95% CI 18.0-26.3, $I^2=98%$)로 나타났다.

모든 연구들은 입원 환자를 대상으로 진행되었으며 환자들은 발열, 기침, 호흡곤란, 저산소증, 흉통 등의 증상을 주소로 내원하였고 코로나19 확진 여부와 상관없이 입원 시 시행한 혈액검사상에서 D-dimer 수준이 높거나 혈액학적 이상소견이 있는 경우 조영증강 흉부CT를 시행하였다. 분석대상 환자들은 CT 결과를 통해 폐색전증이 진단되었고 이 폐색전증 발견율을 두가지 관점: (1) 코로나19 환자 vs. 일반폐렴 환자 그리고 (2) 경증 코로나19 vs. 중증 코로나19에 대해서 비교 분석하였다.

(1) 코로나19 환자 vs. 일반폐렴 환자

코로나19 환자와 일반폐렴 환자를 대상으로 폐색전증 발견율을 비교한 대부분의 연구결과들에서 일반폐렴

환자와 비교해 코로나19 환자의 폐색전증 발견율이 유의하게 높지는 않았다(3-5). 또한 응급실에 내원한 환자들을 대상으로 분석한 연구에서도 코로나19와 폐색전증과는 통계적으로 유의한 상관성이 없었다(3). 그렇다고 코로나19환자의 폐색전증 발견율이 타질환의 그것 보다 낮다는 통계적 증거 역시 없었다. 흥미로운 점은 Léonard-Lorant 등이 중환자실 입원환자들을 대상으로 한 연구에서 코로나19 환자의 폐색전증 발생률이 30%로 일반폐렴환자의 발생률 3%에 비해 유의하게 높았다는 것이다. 이들 중환자실 환자에서 폐색전증에 대한 코로나19의 오즈비는 13.77(95% CI 5.39-35.04)였다(5). 이들 결과를 통해 코로나19의 감염 자체와 급성도 보다는 코로나19의 중증도가 폐색전증과 의미있게 연관되어 있음을 추정할 수 있었다.

(2) 경증 코로나19 vs. 중증 코로나19

폐렴의 중증도에 따른 폐색전증 발견율을 비교한 문헌은 2편으로 연구 대상은 총 5,458명이었다(6, 7). 이들 연구에서 중증 코로나19 환자들에 비해 경증 코로나19 환자의 폐색전증 오즈비는 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다. 흥미로운 점은 응급실에 내원한 코로나19 환자들을 대상으로 한 연구에서 감염 초기 폐색전증의 발생률은 2%로 낮았다(6). McGettrick 등은 입원치료 중인 코로나19 환자에서의 폐색전증 발생률은 6%로 입원치료가 필요치 않았던 환자에서의 폐색전증 발생률 3%보다 유의하게 높았다고 보고하였다(7). 의료기관마다 입원치료의 기준이 다를 수 있다는 것을 감안하더라도 코로나19는 감염 초기보다는 입원 치료가 필요한 수준까지 질환이 진행되어 중증으로 진행된 시기에 폐색전증의 발생이 증가함을 시사한다.

- 임상경과와 관련된 내용

일반적으로 폐색전증 진단은 항혈액응고제, 혈전제거뿐 아니라 필요시 기계 호흡 같은 침습적 치료로 이어진다. 대부분의 연구에서 코로나19 폐렴의 중증도와 폐색전증 발생과는 유의한 연관성이 있었다(4, 16, 23, 28). 그러나 Poyiadji 등의 연구에서는 중환자실 입원이나 기계호흡 등의 임상경과와 폐색전증과는 연관성이 없었다(17). Chen 등의 연구에서도 코로나19 환자에서 폐색전증 유무에 따른 사망률에는 유의한 차이가 없었다(26). 2021년 최근에 발표된 다기관 임상연구에서도 코로나19 환자들의 사망률과 폐색전증 사이에는 유의한 연관성이 없었다(8). 이 연구결과들은 폐색전증에 대한 약물치료효과가 우수해 치료효과가 좋았기 때문일 수 있다. 가정이지만 CT가 시행되지 않아 폐색전증을 놓친 환자군이 포함되었다면 통계결과는 달라질 수 있다는 의견도 가능하겠다.

추가로 폐색전증이 동반된 환자에서 사망률과 연관될 것으로 주목받는 인자로는 환자의 나이, 혈중 D-

dimer 수준과 dual-energy CT에서의 정량적 폐실질관류(quantitative lung parenchymal perfusion) 등이 있었다.

표 1. GRADE 결과요약표

Outcomes	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Summary
폐색전증 발견율	13,341 (25 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	<ul style="list-style-type: none"> - 입원 환자를 대상으로 조영증강 흉부CT 촬영 결과, 폐색전증 발견율은 평균 22.97% (range, 3.07-45.63%, median 21.11%). 메타 분석 결과, 발견율이 22.1% (95% CI 0.180-0.263)으로 나타났고, 이질성이 98%으로 높게 나타남. - 코로나19 환자와 일반 환자간의 폐색전증 발견율 메타분석 결과 일반 환자에서 오즈비가 1.88배 높게 나타났다. 그러나, Leonard-Lornat의 연구는 대상자가 상대적으로 중증인 특성이 있어 이 연구를 제외하고 분석한 결과 코로나19 환자에서의 발견율이 12% 낮게 나타났으며 이는 통계적으로 유의하지 않았음. - 코로나19 중증도별로 발견율의 차이를 확인한 결과 경증 코로나19 환자에서 폐색전증 발견율이 55% 낮게 나타났으며 이는 통계적으로 유의하지 않았음.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

a 질평가 영역에서 환자 선택과 참고 표준 검사 부분에서 비뚤림 위험이 높게 나타남.

b 점 추정치와 신뢰구간의 변동이 크게 나타나 일관성 측면에서 한 단계 하향평가함.

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

포함된 모든 연구들은 QUADAS 질평가 영역인 '환자 선택'과 '참고표준검사'에서 비뚤림 위험이 높은 것으로 평가되었고, 연구의 점 추정치의 방향이 일관적이지 않고 신뢰구간의 변동이 높아 일관성 항목 역시 등급이 낮았다. 따라서 본 임상질문에 대한 종합근거 수준은 '매우 낮음(very low)'으로 평가되었다.

2. 이득과 위해

조영증강 흉부CT는 흉부X선 검사에 비해 폐색전증을 포함한 흉부 질환 진단에 훌륭한 능력을 가지고 있다. 하지만 폐색전증을 CT영상으로 진단하기 위해선 혈관 내 CT조영제 주사가 선행되어야 하며 일부 환자에선 CT조영제 성분으로 인해 체내 과민반응이 발생할 수 있다. 따라서 침습적인 조영제 혈관주사 과정과 환자의 과민반응 위험 등을 감안하여 감염병 환자를 대상으로 한 조영증강 흉부CT에서는 검사 전·후 처치에 대한 대비가 필요하겠다.

3. 가치와 선호도

기존의 진료지침에서 폐색전증이 의심되는 환자들에 대해 빠르고 정확한 진단을 위한 조영증강 흉부CT 시행을 추천한다 (그림 5) (1). 하지만 격리입원 중인 코로나19 환자에서는 CT검사과정에서 환자가 대비없이 외부환경에 노출된다면 원내감염 발생할 수 있겠다. 따라서 조영증강 흉부CT를 통한 폐색전증에 대한 신속한 진단과 함께 감염관리대책을 세워 이차감염 방지를 위한 조치 역시 필요한 것이다.

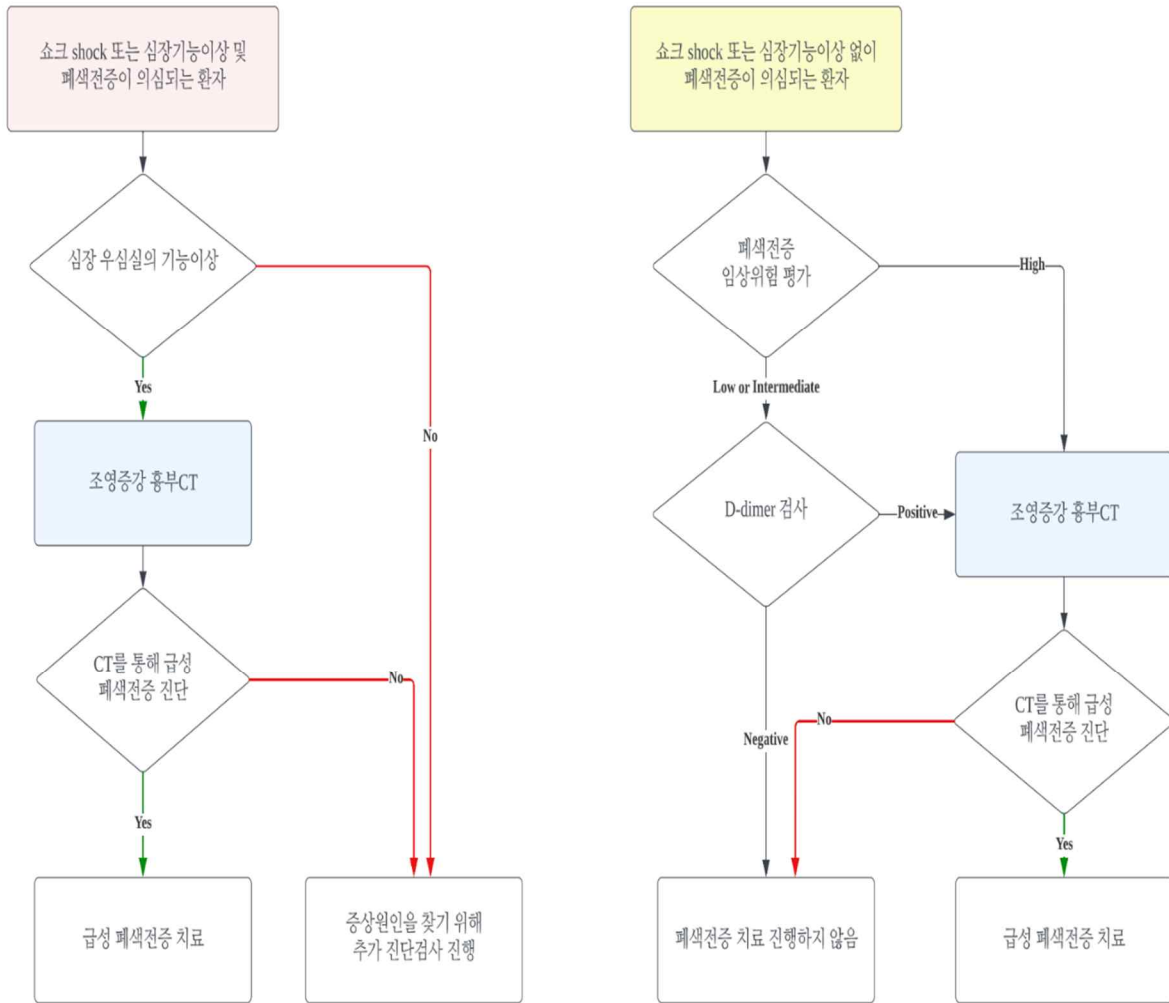


그림 2. 환자의 상태별 폐색전증 진단과정

4. 자원(비용 포함)

코로나19 환자에서 흉부질환 진단을 위한 조영증강 흉부CT는 요양급여가 인정된다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

2022년 현재까지 조영증강 흉부CT를 이용한 폐색전증 진단에 있어 코로나19환자를 대상으로 특화된 임상 진료지침은 미정인 상태이다.

6. 기타 고려사항

코로나19는 기본적으로 바이러스로 인한 감염성 질환이기에 바이러스의 변이와 백신접종 여부에 따라 임

상적 증상과 경향이 달라질 수 있음이 보고되고 있다(27). 따라서 추가연구를 통해 본 진료지침의 수정 또는 보완이 필요할 수 있겠다. 또한 코로나19와 함께 동반될 수 있는 다른 폐감염성 질환들과 폐색전증을 흉부 CT를 통해 감별하기위한 다양한 방식의 진단과정 역시 임상적으로 중요할 것이다.

참고문헌

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2020;41(4):543-603.
2. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(22):2317-27.
3. Freund Y, Drogrey M, Miró Ò, Marra A, Féral-Pierssens AL, Penalzoza A, et al. Association between pulmonary embolism and COVID-19 in emergency department patients undergoing computed tomography pulmonary angiogram: the PEPCOV international retrospective study. *Academic Emergency Medicine*. 2020;27(9):811-20.
4. Tuck AA, White HL, Abdalla BA, Cartwright GJ, Figg KR, Murphy EN, et al. To scan or not to scan - D-dimers and computed tomography pulmonary angiography in the era of COVID-19. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 2021;21(2):E155-E60.
5. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pazzet C, Collange O, et al. Acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 at CT angiography and relationship to d-dimer levels. vol. 296, pp. E189-E191. *Radiology*. 2020.
6. Birk R, Shaw D, Kennedy C, Higashi Y, Patel R, Gupta A, et al. Low Detection Rate of Pulmonary Embolism in Patients Presenting to the Emergency Department With Suspected Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Single-Centre UK Study. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2020.
7. McGettrick M, MacLellan A, McCaughey P, Bagot C, Brewis MJ, Lang NN, et al. Pulmonary thromboembolism in hospitalised patients with COVID-19: a retrospective national study of patients managed in critical care and ward environments in Scotland. *BMJ open*. 2021;11(8):e050281.
8. Riyahi S, Dev H, Behzadi A, Kim J, Attari H, Raza SI, et al. Pulmonary embolism in hospitalized patients with COVID-19: a multicenter study. *Radiology*. 2021;301(3):E426.
9. Ameri P, Inciardi RM, Di Pasquale M, Agostoni P, Bellasi A, Camporotondo R, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: characteristics and outcomes in the Cardio-COVID Italy multicenter study. *Clin*. 2021;110(7):1020-8.
10. Schulz KMLKJ. Computed Tomography Pulmonary Angiography Utilization in the Emergency Department During the COVID-19 Pandemic. *Journal of Thoracic Imaging*. 2022;37(4):225-30.
11. Larsen K, Coolen-Allou N, Masse L, Angelino A, Allyn J, Bruneau L, et al. Detection of Pulmonary Embolism in Returning Travelers with Hypoxemic Pneumonia due to COVID-19 in Reunion Island. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(2):844-6.
12. Korevaar DA, Aydemir I, Minnema MW, Azijli K, Beenen LF, Heijmans J, et al. Routine screening for pulmonary embolism in COVID-19 patients at the emergency department: impact of D-dimer testing followed by CTPA. *J Thromb Thrombolysis*. 2021:1-6.

13. Filippi L, Sartori M, Facci M, Trentin M, Armani A, Guadagnin ML, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia: When we have to search for it? *Thrombosis Research*. 2021;206:29-32.
14. Sadeghi S, Nasirian M, Keivany E, Nasri P, Mirenayat M. The demographic, clinical, and medical manifestations of pulmonary thromboembolism development in COVID-19. *Blood Research*. 2021;09:09.
15. Polo Friz H, Gelfi E, Orenti A, Motto E, Primitz L, Donzelli T, et al. Acute pulmonary embolism in patients presenting pulmonary deterioration after hospitalisation for non-critical COVID-19. *Intern Med J*. 2021;51(8):1236-42.
16. Arru CD, Digumarthy SR, Hansen JV, Lyhne MD, Singh R, Rosovsky R, et al. Qualitative and quantitative DECT pulmonary angiography in COVID-19 pneumonia and pulmonary embolism. *Clin Radiol*. 2021;76(5):392.e1-.e9.
17. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, Hadied MO, Bhargava P, Khanna K, et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology*. 2020;297(3):E335-e8.
18. Jalde FC, Beckman MO, Svensson AM, Bell M, Skold M, Strand F, et al. Widespread Parenchymal Abnormalities and Pulmonary Embolism on Contrast-Enhanced CT Predict Disease Severity and Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:666723.
19. Budimir Mršić D, Perković-Tabak L, Čavar M, Luetić A, Petričević M, Dolić K. Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Occurs in Predominantly Elderly Patients with Comorbidities: A Single Center Retrospective Study. *Gerontol Geriatr Med*. 2021;7:23337214211017398.
20. Meiler S, Hamer OW, Schaible J, Zeman F, Zorger N, Kleine H, et al. Computed tomography characterization and outcome evaluation of COVID-19 pneumonia complicated by venous thromboembolism. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242475.
21. Schaarschmidt BMFDLYKMHJGWOFMHCUL. Streamlining Patient Management of Suspected COVID-19 Patients in the Emergency Department: Incorporation of Pulmonary CT Angiography into the Triage Algorithm. *Diagnostics*. 2022;12(5):09.
22. Badr OI, Alwafi H, Elrefaey WA, Naser AY, Shabrawishi M, Alsairafi Z, et al. Incidence and Outcomes of Pulmonary Embolism among Hospitalized COVID-19 Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(14):18.
23. Espallargas I, Rodríguez Sevilla JJ, Rodríguez Chiaradía DA, Salar A, Casamayor G, Villar-García J, et al. CT imaging of pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia: a retrospective analysis. *Eur Radiol*. 2021;31(4):1915-22.
24. Ooi MWX, Rajai A, Patel R, Gerova N, Godhamgaonkar V, Liong SY. Pulmonary thromboembolic disease in COVID-19 patients on CT pulmonary angiography - Prevalence, pattern of disease and relationship to D-dimer. *Eur J Radiol*. 2020;132:109336.
25. Suarez Castillejo C, Toledo-Pons N, Calvo N, Ramon-Clar L, Martinez J, Hermoso de Mendoza S, et al. A Prospective Study Evaluating Cumulative Incidence and a Specific Prediction Rule in Pulmonary Embolism in COVID-19. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:936816.
26. Chen J, Wang X, Zhang S, Lin B, Wu X, Wang Y, et al. Characteristics of Acute Pulmonary

Embolism in Patients With COVID-19 Associated Pneumonia From the City of Wuhan. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620936772.

27. Law N, Chan J, Kelly C, Auffermann WF, Dunn DP. Incidence of pulmonary embolism in COVID-19 infection in the ED: ancestral, Delta, Omicron variants and vaccines. *Emergency Radiology.* 2022:1-5.

28. Ooi MWX, Liong SY, Baguley N, Sharman A, Tuck J. Role of complementary Ct chest in patients presenting with acute abdominal symptoms during covid-19 pandemic: a UK experience. *Clinical Imaging.* 2021;69:289-92.