

대표적인 구강 및 비강 세정제의 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 적용 연구의 현황

부산대학교 의과대학 양산부산대학교병원 이비인후-두경부외과학교실
이민형 · 이진춘 · 성의숙

Current Status of the Use of Oral and Nasal Antiseptics during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic

Minhyung Lee, MD, Jin-Choon Lee, MD, PhD and Eui-Suk Sung, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine and Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

– ABSTRACT –

This report provides the available evidence of the use of mouthwash and nasal irrigation with antiseptics to inactivate or eradicate severe, acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). The oral cavity and nasal cavity are essential part of the upper airway tract, and are considered to play an important role in the pathogenicity and transmission of SARS-CoV-2. Angiotensin converting enzyme 2, cellular receptor for SARS-CoV-2, is found to highly expressed in the oral cavity and nasal cavity. Because there have been no approved treatment for coronavirus disease 2019 (COVID-19), considering mouthwash and nasal irrigation with the agents that can alleviate the viral load is an extremely simple and feasible strategy to prevent progression and transmission of COVID-19. Although sufficient *in-vitro* studies identified the efficacy of mouthwash and nasal irrigation, *in-vivo* evidence is still limited. Currently, there are many clinical trials to elucidate the efficacy of mouthwash and nasal irrigation with variable agents. This effort will reduce the pathogenicity and the transmission of COVID-19 through the simple mouthwash and nasal irrigation. (J Clinical Otolaryngol 2021;32:170-178)

KEY WORDS: COVID-19; SARS-CoV-19; Mouthwash; Nasal irrigation; Gargle.

서 론

비강과 구강은 병원균의 원천이자 바이러스 및 박테리아와 같은 감염원의 중요한 진입 경로이다. 현재 coronavirus disease 2019(COVID-19)에 대한 매우 효과적인 치료법이 없기 때문에 대부분의 공공 보건적 조

치는 호흡기 경로(호흡 비말 및 에어로졸), 오염된 표면과의 직접적인 접촉이 비강, 구강, 또는 안구 점막으로 전달되는 경로를 차단하고 예방하는 것이 주이다.¹⁾ 증상이 있는 COVID-19 환자가 주요 전염원이지만, 무증상 환자와 잠복기의 환자도 종종 급성 호흡기 중후군 코로나바이러스-2(severe, acute respiratory

Received: September 2, 2021 / Revised: September 21, 2021 / Accepted: October 28, 2021

Corresponding author: Eui-Suk Sung, Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine and Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan 50612, Korea

Tel: +82-55-360-2132 · Fax: +82-55-360-2162 · E-mail: sunges77@gmail.com

syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2)를 전염시킬 수 있는 것으로 확인되었다.²⁾ 0-24일의 잠복기 동안 증상이 나타나기 전에 감염이 전파될 수 있다.^{3,4)} 이러한 COVID-19의 역학적 특성과 환자의 이동을 제한하지 않을 정도로 증상이 경미한 기간이 긴 특징 때문에 적시에 이를 식별하고 격리하는 것이 매우 어려워 SARS-CoV-2의 지역사회 전파가 급증하게 된다.

적절한 손 위생 관리는 감염 예방과 조절을 위한 가장 중요한 단계이지만, 결정적인 진입 경로인 비강과 구강에 대한 관심은 부족한 실정이다. COVID-19 판데믹 하에서 SARS-CoV-2의 역가가 비강 및 구강에서 극도로 높은 것은 널리 알려진 바이다.⁵⁾ SARS-CoV-2가 결합하는 angiotensin-converting enzyme 2(ACE2) receptor가 구강 및 비강 점막에서 매우 많이 발견된다.⁶⁾ 또한 최근 COVID-19의 전파에 있어 비강 점막이 중요한 감염 경로가 된다는 결과가 국내 연구진에 의해 보고되고, 언론에 소개된 바 있다.⁷⁾ 이러한 바이러스 역가를 줄일 수 있는 전략으로 구강 또는 비강 세정제를 고려하는 것은 매우 접근성이 뛰어나고 부작용이 극히 적은 방법이다.^{8,9)} 이는 바이러스가 체내로 들어가는 입구 그리고 바이러스 저장소로서의 비강 및 구강의 역할을 제어하기 위한 목적이다. 세정을 통해 SARS-CoV-2 바이러스 역가를 낮춰 병원성을 줄일 수 있고, 이는 COVID-19의 중증도를 낮출 수 있다. 또한 낮아진 바이러스 역가는 COVID-19 환자가 주변으로 전파하는 바이러스의 총량을 줄여 바이러스 전파의 위험 역시 줄이게 된다.¹⁰⁾

구강 관리를 위한 항바이러스 구강 세정제의 사용은 전통적으로 다양한 국가 및 학회에서 권장되어 왔지만, COVID-19 환자의 치료 또는 일반인의 COVID-19 감염 예방과 관련하여 구강 세정제의 역할에 대한 보건복지부 또는 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 충분한 과학적 근거를 가진 권고 사항은 아직 없다. 다만 치료 진료에 대한 WHO의 임시 지침은 SARS-CoV-2를 포함한 구강 미생물의 타액 총량을 줄이기 위한 목적으로 입상에서 검사 또는 수술을 시작하기 전에 환자에게 1% hydrogen peroxide(H₂O₂) 또는 0.2% povidone-iodine(PVP-I)로 20초 동안 구강을 헹굴 것을 권장한다.¹¹⁾ 이러한 개념은 구강 및 비강을 직

접 또는 내시경으로 검진하는 이비인후과 영역에서 그들의 환자로부터 감염 노출을 감소시킬 수 있는 중요한 의미를 가지고 있다. 또한 구강 또는 비강 세정을 통해 지역사회로 전파할 수 있는 바이러스의 사멸로 전염 위험을 줄이고, 궁극적인 예방에 도달할 수도 있다.

본 저자들은 SARS-CoV-2의 전파를 예방하는데 있어 구강 세정제와 비강 세정제 사용의 잠재적인 치료 효과를 검토하였다.

SARS-CoV-2 전파 과정에서 구강 및 비강의 역할

SARS-CoV-2는 피막이 있는 단일 가닥 RNA 바이러스이다. 구형 표면에 스파이크 모양의 단백질(peplomers)이 있어 왕관과 같은 모양을 보여 코로나라는 명칭을 얻었다. 단백질의 외부층에 있는 캡시드는 바이러스에 특이성을 제공하고, 내부 코어는 감염성을 전달하는 역할과 함께 바이러스의 수명 주기와 관련된 외피 단백질을 포함한다. 당단백질이 있는 지질 이중층은 바이러스가 숙주 세포를 식별하고, 세포막과 융합하는데 도움을 준다. 스파이크 단백질은 바이러스가 숙주에 결합하는 것을 돕는다.¹⁰⁾ 병원체로서 작동하기 위해 SARS-CoV-2의 스파이크 단백질이 단백질분해효소에 의해 활성화되고, ACE2에 결합하여 세포 안으로 침투한다.¹²⁾ 따라서 ACE2 발현세포는 SARS-CoV-2의 결합 및 감염에 민감한 표적 세포로 작용할 수 있다. 과거 사람 조직 연구에서 비강, 구강 및 비인두의 기저층을 구성하는 비각질 편평상피에 ACE2 발현이 확인되었다.⁶⁾ 해당 연구에서는 비강, 구강 및 비인두의 상피세포 표면에서는 ACE2 발현을 확인할 수 없었고, 바이러스의 일차 침투 경로가 아닐 것으로 추정하였다.⁶⁾ 하지만 최근 연구에 따르면 ACE2 수용체가 구강 상피 세포에 많이 발현되고, 특히 다른 구강 조직보다 혀에서 많이 확인됨을 보고하였다.¹³⁾ 또한 인간 조직 중 ACE2의 발현이 폐보다 보조타액선에서 더 많음을 확인하였다.¹³⁾ 그리고 ACE2와 세포로의 바이러스 침투에 관여하는 proprotein convertase furin이 타액선에서 높게 발현된다.¹⁴⁾ 이는 구강 점막이 SARS-CoV-2의 중요한 감염 경로의 가능성을 제시한다. 또한 한 연구에서 ACE2와

바이러스 침입 관련 단백질분해효소인 transmembrane protease serine 2(TMPS2)가 비강의 배상세포와 섬포세포에 높게 발현됨을 확인하였고 해당 세포가 일차 감염 경로 및 바이러스 저장소의 역할을 할 가능성을 제시하였다.¹⁵⁾

SARS-CoV-2는 비인두 분비물에서 발견되며, 주로 비인두 도말 검사를 통해 그 감염을 확인한다. 하지만 COVID-19 환자의 타액에서 SARS-CoV-2가 검출되는 유병률은 91.7%에 달하고, 질병의 초기 단계에서 타액 안에 바이러스 총량이 일정하게 높음을 확인하였다.¹⁶⁾ 또한 COVID-19 환자에서 타액 검체를 채취하여 시행한 검사에서 바이러스 총량이 1.2×10^8 /mL에 달했다.¹⁷⁾ 사람이 기침하거나 숨쉬거나 대화를 할 때 바이러스가 포함된 타액 방울이 생성되고 전달되기 때문에¹⁸⁾ 타액은 COVID-19 판데믹 하에서 매우 중요한 전파 요소이다. 기침 한 번 또는 5분 간의 대화는 약 3,000개의 타액 방울을 생성하고, 한 번의 재채기는 약 40,000개의 타액 방울을 생성하여 공기 중으로 일정 거리까지 퍼질 수 있다.¹⁸⁾ 60 μ m 이상의 타액 방울은 사람이 1-3 m 정도 밀접하게 접촉해 있을 때 SARS-CoV-2를 전염시킨다.¹⁹⁾ 또, 다른 연구에서는 바이러스가 포함된 60 μ m 미만의 에어로졸도 SARS-CoV-2의 확산에 기여할 수 있으며, 최대 7-8 m까지 전파된다고 하였다.²⁰⁾ SARS-CoV-2를 가진 타액 방울은 구강 점막, 눈 점막, 또는 폐로 직접 흡입하는 다양한 경로를 통해 사람에게 전달되고 감염되어 COVID-19의 임상적인 증상으로 발전하게 된다.²¹⁾ 이러한 결과들은 COVID-19의 무증상 감염이 감염된 타액 때문에 발생할 가능성이 있다.²²⁾

대표적인 구강 및 비강 세정제

Povidone-iodine(PVP-I)

PVP-I는 가장 흔히 사용되는 소독제 중 하나로 적절한 농도에서 점막상피에 사용했을 때 안전한 것으로 알려져 있다.²³⁾ 요오드와 수용성 고분자인 polyvinylpyrrolidone으로 구성되어 있다. PVP-I는 요오드를 해리 후 방출하여 항균 작용을 갖는다. 요오드는 미생물에 침투하여 핵산을 산화시키고 단백질을 파괴한다. 따라서 PVP-I는 여러 대사 경로의 교란과 세포막의 손상

을 통해 바이러스를 파괴한다.²⁴⁾ PVP-I는 피막이 있는 바이러스와 피막이 없는 바이러스 모두에 대해 다른 소독제들과 비교했을 때 우수한 항바이러스 효과를 보여준 바 있다.²⁵⁾ 몇몇의 *in vitro* 연구가 PVP-I의 SARS-CoV-2에 대한 살상 효과를 분석하였다. Anderson 등은 종말점 희석 분석법(tissue culture infective dose 50, TCID50)을 이용하여 0.45%에서 10%까지 다양한 농도의 PVP-I 용액의 30초간 세정 효과를 분석하였다. 99.99% 이상의 바이러스 살상 효과를 확인하였고, 이는 4 log₁₀ 이상의 바이러스 역가를 감소시킨 것과 동일하였다.²⁶⁾ 또, 다른 연구에서도 15, 30, 60초의 1%의 PVP-I를 15, 30, 60초 동안 세정했을 때 바이러스 역가가 5 log₁₀ 이상 감소하였다.²⁷⁾ 0.5%의 PVP-I 용액 세정은 15초의 경우 4 log₁₀의 SARS-CoV-2 감소를, 30 또는 60초의 경우 5 log₁₀ 이상 감소를 보였다.²⁷⁾ Birda 등도 cell culture infectious dose(CCID50)을 이용한 종말점 희석 분석법 연구에서 0.5%-1.5%의 PVP-I 15초 세정이 SARS-CoV-2를 4 log₁₀만큼 비활성화 시킴을 확인하였다.²⁸⁾ 과거 연구에서 구강 세정을 위한 PVP-I의 사용은 심각한 부작용을 초래하지 않음을 보고한 바 있다.²⁹⁾ 제1형 알레르기 반응 역시 흔하지 않은 것으로 보고되어³⁰⁾ PVP-I는 구강 세정용으로 안전하게 사용할 수 있고, 2.5% 농도로 5분까지 사용해도 된다.³¹⁾ 또한 PVP-I의 국소 사용은 구강 미생물군의 균형을 파괴하지 않는 것으로 알려져 있다.³²⁾ Liang 등은 비강 스프레이용 PVP-I의 비강내 사용에 대한 *in vivo* 독성 연구에서도 독성이 없음을 확인하였고, *in vitro* 연구에서 SARS-CoV-2 살상 효과가 농도 및 처리 시간이 증가할수록 커짐을 확인하였다.³³⁾ Frank 등도 0.5%-2.5%의 비강용 PVP-I를 15-30초간 세정 후 CCID50을 측정하였을 때 15초만에 바이러스 역가가 3 log₁₀ 이상 감소를 보고하였다.³⁴⁾ 하지만 요오드에 알레르기 반응이 있거나, 갑상선 질환이 있거나, 임신 중이거나, 방사선요오드치료 중에는 사용해서는 안 된다.³⁵⁾

현재까지 총 3개의 *in vivo* 연구가 PVP-I의 SARS-CoV-2에 대한 살상 효과를 분석하였다. 4명의 COVID-19 환자를 대상으로 한 *in vivo* 연구에서 1%의 PVP-I 용액 15 mL로 1분간 구강 세정을 시행하였을 때 3시간 후 타액에서 시행한 실시간 역전사 중합효소

연쇄반응 검사(real-time reverse transcriptase PCR, rRT-PCR)에서 SARS-CoV-2가 유의미하게 감소됨을 보고하였다.³⁶⁾ Seneviratne 등은 COVID-19 환자 중 4명을 PVP-I 0.5%로, 2명을 일반 물로 30초간 구강 세정을 시행했을 때 6시간 후 유의미한 감소를 보고하였다.³⁷⁾ Guenezan 등이 시행한 무작위대조연구에서는 12명의 COVID-19 환자에게 1%의 PVP-I 구강 세정 4회, 각 비강마다 2.5 mL의 PVP-I 1회의 비강 분무, 외비 입구에 10%의 PVP-I 연고 도포를 시행하였다. 이를 12명의 COVID-19 대조군과 1, 3, 5, 7일째 비인두에서 측정된 바이러스 역가를 비교하였다. 앞선 결과와 달리 해당 연구에서는 PVP-I의 바이러스 살상 효과를 확인할 수 없었고, 42%의 환자에서 감상선 기능 이상 합병증을 확인하였고, 해당 증상은 치료 종료 후 자연적으로 해결되었다.³⁸⁾

Chlorhexidine(CHX)

CHX는 다양한 의료 환경에서 광범위 소독제로써 사용되고, 특히 잇몸 질환에 효과가 있는 구강 세정제이다. CHX는 항균 효과뿐만 아니라, 항바이러스 효과가 있는 것으로 알려져 있고, 지질 외피 바이러스에는 효과적이지만 비외피 바이러스에는 효과적이지 않다.³⁹⁾ CHX의 살균 작용은 양전하를 띤 CHX 분자가 박테리아의 막 인지질에 비특이적으로 결합하여 발생하는 것으로 알려져 있다.⁴⁰⁾ 최근 리뷰 논문에서는 CHX의 사용이 SARS-CoV-2의 에어로졸을 통한 전파를 감소시킬 것으로 주장하였다.⁴¹⁾ 하지만 중국의 National Health Commission에서 제시한 the Guidelines for the Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Pneumonia(5th edition)에서는 CHX의 구강 세정이 SARS-CoV-2의 살상 효과가 충분하지 않다고 기술하였다.⁴²⁾ 현재까지 4개의 임상연구가 CHX의 SARS-CoV-2에 대한 살상 효과를 분석하였다. 2명의 COVID-19 환자에서 0.12%의 CHX 15 mL를 30초간 구강 세정을 한 후 1, 2, 4시간째에 타액에서 rRT-PCR을 시행하였다. 구강 세정 2시간째에 SARS-CoV-2의 감소를 확인할 수 있었으나, 이는 시간이 지난 후 다시 증가함을 확인하였다.¹⁷⁾ 해당 연구는 대상군의 수가 지나치게 적고 대조군이 설정되지 않은 제한점이 있어 향

후 이에 대한 임상시험이 필요하겠다. 또, 다른 연구에서 0.2%의 CHX 15 mL를 30초간 구강 세정을 한 후 5분, 3, 6시간째에 타액에서 검사하였을 때 일반 물 구강 세정과 유의미한 차이를 확인하지 못하였다.³⁷⁾ 하지만 다른 무작위대조연구에서 0.12%의 CHX를 하루에 두 번씩 30초간 구강 세정하였을 때 COVID-19 환자의 62.1%에서 SARS-CoV-2가 제거된 것을 확인하였다.⁴³⁾ 또, 다른 무작위대조연구에서도 30초간 0.12%의 CHX 구강 세정이 60분간 유의미하게 타액에서 SARS-CoV-2가 감소함을 보고하였다.⁴⁴⁾ 겔 형태의 CHX는 비인두 사용에도 안전한 것으로 보고되었으나, 비강 분무제로 CHX에 대한 연구는 많지 않다.⁴⁵⁾

Cetylpyridinium chloride(CPC)

4차 암모늄 화합물인 CPC는 널리 사용되는 항균제로 박테리아 표면의 지질 성분을 방해하여 외피를 파괴하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁴⁶⁾ 한 *in vitro* 연구에서 0.075% CPC를 함유한 구강 세정제의 30-120초 노출 후 SARS-CoV-2가 99.9% 이상 감소한 것을 확인하였다.⁴⁷⁾ Komine 등 역시 0.04-0.075%의 CPC가 함유된 구강 세정제의 20-30초 노출 후 같은 결과를 확인하였다.⁴⁸⁾ 총 2개의 임상 연구가 현재까지 진행되었고, 4명의 환자에서 0.075%의 CPC를 30초간 구강 세정하였을 때 5분, 6시간까지 SARS-CoV-2의 감소 효과를 확인하였다.³⁷⁾ 한 연구에서는 0.075% CPC와 0.28% zinc lactate 혼합물의 구강 세정 효과를 분석하였다. 총 20 mL를 30초간 구강 세정하였고, 최대 60분까지 유의미한 바이러스 역가의 감소를 확인하였다.⁴⁴⁾

Hydrogen peroxide(H₂O₂)

H₂O₂ 역시 널리 사용되는 소독제로 여러 인간 바이러스에서 그 효능이 입증되었고, 그 중 코로나바이러스와 인플루엔자 바이러스에 가장 효과적인 것으로 알려져 있다.⁴⁹⁾ H₂O₂는 바이러스의 지질 외피를 표적으로 하여⁹⁾ 활성 산소를 방출하고 지질막을 파괴한다.⁴²⁾ *In vitro* 연구에서 0.5% H₂O₂의 60초 노출 후 인간 코로나바이러스 229E 역가를 4 log₁₀ 이상 감소시킬 수 있었다.⁵⁰⁾ Caruso 등은 3% 농도의 H₂O₂를 6개월 이상 구강 및 비강 점막에 사용해도 안전함을 보고하였다.⁵¹⁾ 저자들은

첫 증상이 나타나 COVID-19이 의심되거나, 앓고 있는 환자에게 1일 3회 구강 세정을 하고, 1일 2회 비강 세척을 H₂O₂로 할 것을 권유하였다.⁵¹⁾ Birda 등은 1.5% 또는 3%의 H₂O₂와 0.5%, 1.25%, 또는 1.5%의 PVP-I의 처치 후 CCID50 으로 살상 효과를 비교하였다.²⁸⁾ 15초 또는 30초의 세정 결과, PVP-I의 경우 SARS-CoV-2를 유의미하게 감소시켰지만, H₂O₂의 경우 그 효과가 미미함을 발표한 바 있다.²⁸⁾ Meister 등은 H₂O₂의 30초 처리가 SARS-CoV-2의 세 가지 개별 균주의 바이러스 역가를 감소시키는 경향을 보였지만 유의미한 결과를 보여주지 못했다.⁵²⁾ 10명의 SARS-CoV-2 양성 환자에 대한 한 파일럿 연구에서는 1% H₂O₂ 20 mL를 30초간 구강 세정을 시행하였지만, 구강내 바이러스 역가를 감소시키지 않는 것으로 나타났다.⁵³⁾

Alcohol & essential oils

구강 세정제로 전세계적으로 널리 사용되고 있는 Listerine[®]은 에탄올과 함께 eucalyptol, menthol, methyl salicylate, thymol로 구성되어 있다. Meister

등의 *in vitro* 연구에서 Listerine Cool Mint[®](21% 에탄올)의 30초 처리가 SARS-CoV-2를 유의미하게 감소시킨다고 보고하였다.⁵²⁾ 에탄올과 함께 구성되어 있는 에센셜 오일들도 각각 독립적인 항바이러스 및 항염 특성을 가지고 있다.⁵⁴⁾ 또한 Listerine[®]의 일시적인 사용은 독성을 동반하지 않고, 구강 세균총의 파괴를 동반하지 않아 안전하게 적용할 수 있다.⁵⁵⁾

Hypertonic saline

여러 연구에서 고장성 식염수의 사용이 호흡기 바이러스에 대한 예방 효과가 있음을 보고하였고, 이미 많은 국가에서 고장성 식염수 세척액이 상품화되어 이용 가능하다. 식염수 비강 세척은 접근이 쉽고 방법이 어렵지 않으며, 상기도 감염의 중증도를 감소시킨다.⁵⁶⁾ SARS-CoV-2에 대한 고장성 식염수의 효과를 조사한 *in vitro* 연구에 따르면 110 mM(0.6%) NaCl과 비교하였을 때 210 mM(1.2%)의 NaCl의 경우 90%의 바이러스 복제를 억제하였고, 260 mM(1.5%)의 NaCl의 경우 100%의 바이러스 복제를 억제하였다.⁵⁷⁾ 인간 기도 점막 내 점액층

Table 1. Effects of oral and nasal rinses against SARS-CoV-2

Compound	Reference	Concentration	Formula	Exposure	Method	Viral titer reduction
PVP-I	26)	0.45-10%	Oral spray, oral rinse, skin antiseptics	30s	<i>In vitro</i>	○
	27)	0.5-1.0%	Oral rinse	15-60s	<i>In vitro</i>	○
	28)	0.5-1.5%	Oral rinse	15-30s	<i>In vitro</i>	○
	33)	0.17-0.9%	Nasal spray, eye drop	30s-10m	<i>In vitro</i>	○
	34)	0.5-2.5%	Nasal spray	15-30s	<i>In vitro</i>	○
	36)	1%	Oral rinse	1m	<i>In vivo</i>	○
Chlorhexidine	17)	0.12%	Oral rinse	30s	<i>In vivo</i>	△ (temporary)
Hydrogen peroxide	28)	1.5-3%	Oral rinse	15-30s	<i>In vitro</i>	X
	45)	0.2%	Oral rinse	30s	<i>In vitro</i>	X
	46)	1%	Oral rinse	30s	<i>In vivo</i>	X
Alcohol & essential oils	46)	21% ethanol etc.	Oral rinse	30s	<i>In vitro</i>	○
Hypertonic saline	50)	1.5-1.7%	Mixed solution	1-72h	<i>In vitro</i>	○
Iota-carrageenan	57)	6-600µg/mL + 50mg/mL xylitol	Nasal rinse	2h	<i>In vitro</i>	○

SARS-CoV-2: syndrome coronavirus-2, PVP-I: povidone-iodine, s: seconds, m: minutes, h: hours.

의 NaCl 농도는 110 mM(0.6%)–130 mM(0.76%) 범위 내에 있는 것으로 보고되었다.^{58,59)} 즉, 130 mM 이상의 NaCl 용액을 비강 세척시 점막층에서 소듐 이온과 염화 이온의 증가를 유발한다. 염화 이온이 세포 내로 진입하고 peroxidase에 의한 hypochlorous acid로 전환하여 항바이러스 활성을 유도한다.⁶⁰⁾ 한 사후분석 연구에서도 알파 및 베타 코로나바이러스에 대한 고장성 식염수의 질병 기간 감소 효과를 보고한 바 있고, 이는 SARS-CoV-2에 대한 고장성 식염수 구강 및 비강 세정이 유의한 역할을 할 것임을 시사하였다.⁶¹⁾

Iota-carrageenan

Iota-carrageenan은 붉은 해조류에서 정제한 황산화 다당류로 아이스크림, 젤리, 음료, 육류가공품 등에 점성도를 높이는 증점제, 안정제, 겔화제로 널리 쓰이는 식품첨가물이다. 한 *in vitro* 연구에서 rhinovirus, influenza A와 여러 herpesvirus 들을 억제하는 것으로 보고되었다.^{62,63)} 또 다른 *in vitro* 연구에서 50 mg/mL의 자일리톨이 포함된 600, 60, 6 µg/mL의 iota-carrageenan은 SARS-CoV-2를 4.25 log₁₀ 이상 감소 시킴을 보고하였다.⁶⁴⁾ 또한 자일리톨 자체도 항바이러스 특성을 가지고 있다.⁶⁵⁾

결 론

비록 작은 규모의 연구이지만 항바이러스 특성을 가진 일부 성분의 소독제의 경우 COVID-19 환자에서 타액 방울 내 SARS-CoV-2의 바이러스 총량을 유의미하게 줄임을 확인할 수 있다. 구강 점막 및 타액은 SARS-CoV-2의 저장소 역할을 하기 때문에 구강 세정제의 사용은 COVID-19 환자의 치료적 목적에도 유익할 뿐 아니라, 공기 중 SARS-CoV-2의 전파를 예방하는 데 큰 도움이 될 것으로 기대된다. 현재 WHO의 지역 사회 감염 예방을 위한 가장 중요한 조치는 마스크 착용, 손 씻기, 구내 환기, 그리고 사회적 거리 유지이다. 여기에 다양한 구강 세정제의 항-SARS-CoV-2 효과의 가능성이 근거를 얻는다면 보다 전파 감염을 획기적으로 줄일 수 있는 발판이 될 것이다 이러한 세정제들의 또 다른 장점은 대부분의 화합물들이 전통적으

로 널리 사용되어 왔기 때문에 이에 대한 부작용이 최소화될 수 있다는 점이다. 물론 구강 및 비강 세정제가 전통적인 개인 보호 장비의 사용을 완전히 대체할 수는 없겠지만, 감염의 진행 및 전파를 완화하는 중요한 역할을 해낼 것으로 기대한다. 이를 위해 보다 대단위의 잘 계획된 연구를 통해 충분한 과학적 근거를 확보할 필요가 있다. 현재까지 다양한 구강 및 비강 세정제의 항 SARS-CoV-2 효과를 분석하기 위한 임상 시험들이 등록되고 있고 그 수가 20개 이상 진행되고 있어 임상 적용이 가속화될 것으로 기대한다(Table 1).⁶⁶⁾

Acknowledgements

Not applicable.

Funding Information

This study was supported by a 2021 research grant from Pusan National University Yangsan Hospital.

Conflict of Interest

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

ORCID

Minhyung Lee, <https://orcid.org/0000-0001-8752-3426>
Jin-Choon Lee, <https://orcid.org/0000-0002-5629-4277>
Eui-Suk Sung, <https://orcid.org/0000-0001-8752-3426>

Author Contribution

Conceptualization: Lee JC, Sung ES.
Data curation: Lee M, Lee JC, Sung ES.
Methodology: Lee M.
Validation: Lee M, Lee JC, Sung ES.
Investigation: Lee M, Lee JC, Sung ES.
Writing - original draft: Lee M.
Writing - review & editing: Lee M, Lee JC, Sung ES.

Ethics Approval

Not applicable.

References

- Whitworth J. COVID-19: a fast evolving pandemic. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2020;114(4):241-8.
- Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395(10223):514-23.
- Ather A, Patel B, Ruparel NB, Diogenes A, Hargreaves KM. Coronavirus disease 19 (COVID-19): implications for clinical

- cal dental care. *J Endod* 2020;46(5):584-95.
- 4) Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med* 2020;382(10):970-1.
 - 5) Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020;382(12):1177-9.
 - 6) Hamming I, Timens W, Bultuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203(2):631-7.
 - 7) Ahn JH, Kim J, Hong SP, Choi SY, Yang MJ, Ju YS, et al. Nasal ciliated cells are primary targets for SARS-CoV-2 replication in the early stage of COVID-19. *J Clin Invest* 2021; 131(13):e148517.
 - 8) Carrouel F, Conte MP, Fisher J, Gonçalves LS, Dussart C, Llodra JC, et al. COVID-19: a recommendation to examine the effect of mouthrinses with β -cyclodextrin combined with citrox in preventing infection and progression. *J Clin Med* 2020;9(4):1126.
 - 9) O'Donnell VB, Thomas D, Stanton R, Maillard JY, Murphy RC, Jones SA, et al. Potential role of oral rinses targeting the viral lipid envelope in SARS-CoV-2 infection. *Function* 2020;1(1):zqaa002.
 - 10) Mateos-Moreno MV, Mira A, Ausina-Márquez V, Ferrer MD. Oral antiseptics against coronavirus: *in-vitro* and clinical evidence. *J Hosp Infect* 2021;113:30-43.
 - 11) World Health Organization. Considerations for the provision of essential oral health services in the context of COVID-19: interim guidance, 3 August 2020. Geneva: World Health Organization; 2020.
 - 12) Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(21):11727-34.
 - 13) Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020;12(1):8.
 - 14) Zupin L, Pascolo L, Crovella S. Is FURIN gene expression in salivary glands related to SARS-CoV-2 infectivity through saliva? *J Clin Pathol* 2021;74(4):209-11.
 - 15) Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020;26(5):681-7.
 - 16) To KKW, Tsang OTY, Yip CCY, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):841-3.
 - 17) Yoon JG, Yoon J, Song JY, Yoon SY, Lim CS, Seong H, et al. Clinical significance of a high SARS-CoV-2 viral load in the saliva. *J Korean Med Sci* 2020;35(20):e195.
 - 18) Baghizadeh Fini M. Oral saliva and COVID-19. *Oral Oncol* 2020:104821.
 - 19) Carrouel F, Gonçalves LS, Conte MP, Campus G, Fisher J, Fraticelli L, et al. Antiviral activity of reagents in mouth rinses against SARS-CoV-2. *J Dent Res* 2021;100(2):124-32.
 - 20) Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: a critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res* 2020;188:109819.
 - 21) Fini MB. What dentists need to know about COVID-19. *Oral Oncol* 2020;105:104741.
 - 22) Xu J, Li Y, Gan F, Du Y, Yao Y. Salivary glands: potential reservoirs for COVID-19 asymptomatic infection. *J Dent Res* 2020;99(8):989.
 - 23) Nair B. Final report on the safety assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP). *Int J Toxicol* 1998;17(4 suppl):95-130.
 - 24) Nagatake T, Ahmed K, Oishi K. Prevention of respiratory infections by povidone-iodine gargle. *Dermatology* 2002; 204(Suppl 1):32-6.
 - 25) Kawana R, Kitamura T, Nakagomi O, Matsumoto I, Arita M, Yoshihara N, et al. Inactivation of human viruses by povidone-iodine in comparison with other antiseptics. *Dermatology* 1997;195(Suppl 2):29-35.
 - 26) Anderson DE, Sivalingam V, Kang AEZ, Ananthanarayanan A, Arumugam H, Jenkins TM, et al. Povidone-iodine demonstrates rapid *in vitro* virucidal activity against SARS-CoV-2, the virus causing COVID-19 disease. *Infect Dis Ther* 2020; 9(3):669-75.
 - 27) Hassandarvish P, Tiong V, Sazaly AB, Mohamed NA, Arumugam H, Ananthanarayanan A, et al. Povidone iodine gargle and mouthwash. *Br Dent J* 2020;228(12):900.
 - 28) Bidra AS, Pelletier JS, Westover JB, Frank S, Brown SM, Tessema B. Comparison of *in vitro* inactivation of SARS CoV-2 with hydrogen peroxide and povidone-iodine oral antiseptic rinses. *J Prosthodont* 2020;29(7):599-603.
 - 29) Shiraishi T, Nakagawa Y. Evaluation of the bactericidal activity of povidone-iodine and commercially available gargle preparations. *Dermatology* 2002;204(suppl 1):37-41.
 - 30) Lachapelle JM. A comparison of the irritant and allergenic properties of antiseptics. *Eur J Dermatol* 2014;24(1):3-9.
 - 31) Frank S, Capriotti J, Brown SM, Tessema B. Povidone-iodine use in sinonasal and oral cavities: a review of safety in the COVID-19 era. *Ear Nose Throat J* 2020;99(9):586-93.
 - 32) Tsuda S, Soutome S, Hayashida S, Funahara M, Yanamoto S, Umeda M. Topical povidone iodine inhibits bacterial growth in the oral cavity of patients on mechanical ventilation: a randomized controlled study. *BMC Oral Health* 2020;20(1):1-8.
 - 33) Liang B, Yuan X, Wei G, Wang W, Zhang M, Peng H, et al. *In-vivo* toxicity studies and *in-vitro* inactivation of SARS-CoV-2 by povidone-iodine in-situ gel forming formulations. *bioRxiv* 2020.
 - 34) Frank S, Brown SM, Capriotti JA, Westover JB, Pelletier JS, Tessema B. *In vitro* efficacy of a povidone-iodine nasal antiseptic for rapid inactivation of SARS-CoV-2. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;146(11):1054-8.
 - 35) Gray PEA, Katelaris CH, Lipsen D. Recurrent anaphylaxis caused by topical povidone-iodine (betadine). *J Paediatr Child Health* 2013;49(6):506-7.
 - 36) Lamas LM, Dios PD, Rodríguez MTP, Del Campo P, Alvargonzalez JJC, Domínguez AML, et al. Is povidone-iodine mouthwash effective against SARS-CoV-2? First *in vivo*

- tests. *Oral Dis* 2020. <https://doi.org/10.1111/odi.13526>
- 37) Seneviratne CJ, Balan P, Ko KKK, Udawatte NS, Lai D, Ng DHL, et al. Efficacy of commercial mouth-rinses on SARS-CoV-2 viral load in saliva: randomized control trial in Singapore. *Infection* 2021;49(2):305-11.
 - 38) Guenezan J, Garcia M, Strasters D, Jousselin C, Lévêque N, Frasca D, et al. Povidone iodine mouthwash, gargle, and nasal spray to reduce nasopharyngeal viral load in patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;147(4):400-1.
 - 39) Bernstein D, Schiff G, Echler G, Prince A, Feller M, Briner W. *In vitro* virucidal effectiveness of a 0.12%-chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Dent Res* 1990;69(3):874-6.
 - 40) Hidalgo E, Dominguez C. Mechanisms underlying chlorhexidine-induced cytotoxicity. *Toxicol In Vitro* 2001;15(4-5):271-6.
 - 41) Herrera D, Serrano J, Roldán S, Sanz M. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? *Clin Oral Investig* 2020;24(8):2925-30.
 - 42) Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci* 2020;12(1):9.
 - 43) Huang YH, Huang JT. Use of chlorhexidine to eradicate oropharyngeal SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021;93(7):4370-3.
 - 44) de Paula Eduardo F, Corrêa L, Heller D, Daep CA, Benitez C, Malheiros Z, et al. Salivary SARS-CoV-2 load reduction with mouthwash use: a randomized pilot clinical trial. *Heliyon* 2021:e07346.
 - 45) Segers P, Speekenbrink RGH, Ubbink DT, van Ogtrop ML, Bas A. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(20):2460-6.
 - 46) Chen MH, Chang PC. The effectiveness of mouthwash against SARS-CoV-2 infection: a review of scientific and clinical evidence. *J Formos Med Assoc* 2021.
 - 47) Meyers C, Robison R, Milici J, Alam S, Quillen D, Goldenberg D, et al. Lowering the transmission and spread of human coronavirus. *J Med Virol* 2021;93(3):1605-12.
 - 48) Komine A, Yamaguchi E, Okamoto N, Yamamoto K. Virucidal activity of oral care products against SARS-CoV-2 *in vitro*. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 2021;33(4):475-7.
 - 49) Dev Kumar G, Mishra A, Dunn L, Townsend A, Oguadinma IC, Bright KR, et al. Biocides and novel antimicrobial agents for the mitigation of coronaviruses. *Front Microbiol* 2020;11:1351.
 - 50) Omidbakhsh N, Sattar SA. Broad-spectrum microbicidal activity, toxicologic assessment, and materials compatibility of a new generation of accelerated hydrogen peroxide-based environmental surface disinfectant. *Am J Infect Control* 2006;34(5):251-7.
 - 51) Caruso AA, Del Prete A, Lazzarino AI, Capaldi R, Grumetto L. Might hydrogen peroxide reduce the hospitalization rate and complications of SARS-CoV-2 infection? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;41(11):1360-1.
 - 52) Meister TL, Brüggemann Y, Todt D, Conzelmann C, Müller JA, Groß R, et al. Virucidal efficacy of different oral rinses against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J Infect Dis* 2020;222(8):1289-92.
 - 53) Gottsauner MJ, Michaelides I, Schmidt B, Scholz KJ, Buchalla W, Widbiller M, et al. A prospective clinical pilot study on the effects of a hydrogen peroxide mouthrinse on the intraoral viral load of SARS-CoV-2. *Clin Oral Investig* 2020;24(10):3707-13.
 - 54) Asif M, Saleem M, Saadullah M, Yaseen HS, Al Zazour R. COVID-19 and therapy with essential oils having antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties. *Inflammopharmacology* 2020:1-9.
 - 55) Burton MJ, Clarkson JE, Goulab B, Glennly AM, McBain AJ, Schilder AGM, et al. Antimicrobial mouthwashes (gargling) and nasal sprays administered to patients with suspected or confirmed COVID-19 infection to improve patient outcomes and to protect healthcare workers treating them. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;9(9):CD013627.
 - 56) Singh S, Sharma N, Singh U, Singh T, Mangal DK, Singh V. Nasopharyngeal wash in preventing and treating upper respiratory tract infections: could it prevent COVID-19? *Lung India* 2020;37(3):246-51.
 - 57) Machado RRG, Glaser T, Araujo DB, Petiz LL, Oliveira DBL, Durigon GS, et al. Hypertonic saline solution inhibits SARS-CoV-2 *in vitro* assay. *bioRxiv* 2020.
 - 58) Knowles MR, Robinson JM, Wood RE, Pue CA, Mentz WM, Wager GC, et al. Ion composition of airway surface liquid of patients with cystic fibrosis as compared with normal and disease-control subjects. *J Clin Invest* 1997;100(10):2588-95.
 - 59) Tarran R, Grubb BR, Gatzky JT, Davis CW, Boucher RC. The relative roles of passive surface forces and active ion transport in the modulation of airway surface liquid volume and composition. *J Gen Physiol* 2001;118(2):223-36.
 - 60) Ramalingam S, Cai B, Wong J, Twomey M, Chen R, Fu RM, et al. Antiviral innate immune response in non-myeloid cells is augmented by chloride ions via an increase in intracellular hypochlorous acid levels. *Sci Rep* 2018;8(1):13630.
 - 61) Ramalingam S, Graham C, Dove J, Morrice L, Sheikh A. Hypertonic saline nasal irrigation and gargling should be considered as a treatment option for COVID-19. *J Glob Health* 2020;10(1):010332.
 - 62) Harden EA, Falshaw R, Carnachan SM, Kern ER, Prichard MN. Virucidal activity of polysaccharide extracts from four algal species against herpes simplex virus. *Antivir Res* 2009;83(3):282-9.
 - 63) Leibbrandt A, Meier C, König-Schuster M, Weinmüller R, Kalthoff D, Pflugfelder B, et al. Iota-carrageenan is a potent inhibitor of influenza A virus infection. *PLOS ONE* 2010;5(12):e14320.
 - 64) Bansal S, Jonsson CB, Taylor SL, Manuel Figueroa J, Vanessa A, Palacios C, et al. Iota-carrageenan and xylitol inhibit SARS-CoV-2 in cell culture. *bioRxiv* 2020.
 - 65) Cheudjeu A. Correlation of D-xylose with severity and morbidity-related factors of COVID-19 and possible therapeutic use of D-xylose and antibiotics for COVID-19. *Life Sci*

2020;260:118335.

- 66) Stathis C, Victoria N, Loomis K, Nguyen SA, Eggers M, Septimus E, et al. Review of the use of nasal and oral anti-septics during a global pandemic. *Future Microbiol* 2021; 16(2):119-30.