Korean Society for
Clinical Laboratory ScienceKorean Journal of
CLINICAL LABORATORY SCIENCE

SPECIAL ISSUE

Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 19
(COVID-19) in Korea: Current Status, Limitation, and
ChallengesGi Seon Song^{1,2}, You-Rim Lee³, Sungmin Kim^{3,4}, Wontae Kim¹, Jungwon Choi³, Dahyeon Yoo³,
Jungyoung Yoo¹, Kyung-Tae Jang³, Jaewang Lee¹, Jin Hyun Jun^{1,3}¹Department of Biomedical Laboratory Science, Graduate School, Eulji University, Seongnam, Korea²Department of Laboratory Medicine, EONE Laboratories, Incheon, Korea³Department of Senior Healthcare, Graduate School, Eulji University, Seongnam, Korea⁴Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea국내 중증 급성 호흡기 증후군 코로나 바이러스의 검사실 내 진단:
현재, 한계점 그리고 직면한 과제송기선^{1,2}, 이유림³, 김성민^{3,4}, 김원태¹, 최정원³, 유다현³, 유정영¹, 장경태³, 이재왕¹, 전진현^{1,3}¹을지대학교 대학원 임상병리학과, ²이원의료재단 진단검사의학과, ³을지대학교 대학원 시니어헬스케어학과, ⁴분당서울대학교병원 진단검사의학과

ARTICLE INFO

Received May 25, 2020
Revised 1st June 15, 2020
Revised 2nd June 26, 2020
Revised 3rd June 29, 2020
Accepted June 29, 2020

Key words

COVID-19
Laboratory biosafety
Laboratory diagnosis
Molecular diagnosis

ABSTRACT

In December 2019, the first coronavirus disease- 2019 (COVID-19) patient was reported in Wuhan, Hubei Province, China. Since then, the number of patients who suffered severe acute respiratory syndrome caused by the novel Coronavirus (SARS-CoV-2 or 2019-nCoV) has increased dramatically in Korea. This new variant virus induces pulmonary diseases, including cough, sore throat, rhinorrhea, dyspnea, and pneumonia. Because SARS-CoV-2 is an RNA virus, real-time reverse-transcriptase PCR has been used widely to diagnose COVID-19. As the Korea Centers for Disease Prevention and Control (KCDC) and Ministry of Food & Drug Safety (MFDS) approved emergency use authorization, clinical specimens collected from COVID-19 patients and even healthy people have been clinically diagnosed by laboratory medicine. Based on a literature search, this paper reviews the epidemiology, symptoms, molecular diagnostics approved by KCDC, a current diagnosis of COVID-19 in the laboratories, the difference between molecular and serological diagnosis, and guidelines for clinical specimens. In addition, the Korean guidelines of biosafety for clinical laboratory scientists are evaluated to prevent healthcare-associated infection. The author's experience and lessons as clinical laboratory scientists will provide valuable insights to protect the domestic and international health community in this COVID-19 pandemic around the world.

Copyright © 2020 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

서 론

코로나 바이러스는 사람과 동물에게 감염되어 호흡기 증상을 일으키는 외피가 있는 RNA 바이러스이다. Coronaviridae 과에 속하며, 알파, 베타, 감마, 델타 코로나바이러스로 4개의 속이 있다. 이 중 인수공통감염성을 갖는 속은 알파와 베타 코로나 바이러스이며, 감마와 델타 코로나 바이러스는 동물에게 감염

Corresponding author: Jaewang Lee

Department of Biomedical Laboratory Science, Graduate School, Eulji University,
553 Sanseong-daero, Sujeong-gu, Seongnam 13135, Korea

E-mail: 20180259@eulji.ac.kr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6801-7149>

pISSN 1738-3544 eISSN 2288-1662

This is an Open Access article 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.

성을 갖는다[1].

사람 코로나바이러스(Human coronavirus, HCoV)는 일반적 감기를 일으키는 유형과 중증 폐렴을 일으키는 유형으로 나눌 수 있다. 일반 감기를 일으키는 유형은 HCoV 229E, OC43, NL63, HKU1 유형으로, 이들은 일반 감기(common cold) 원인의 10~15%를 차지한다[2, 3]. 중증 폐렴을 일으킬 수 있는 유형은 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스(severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus, SARS-CoV)와 중증호흡기증후군 코로나바이러스(middle east respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)가 있으며 2019년 새롭게 발견된 SARS-CoV-2 또한 이에 속한다. SARS-CoV는 2002년 중국 광둥 지역에서 발생한 폐렴 사례의 원인이 되었던 바이러스로 당시 2003년 7월 말 종식되기까지 8,437명의 환자, 813명의 사망자가 발생하였다[4-6]. MERS-CoV는 2012년 급성 호흡기 질환으로 사망한 사우디아라비아 남성에게서 발견되었다[7]. 치사율 37.1%에 이르는 호흡기 증후군 발병의 원인이 되었으며 발생 이후 2020년 1월까지

2,519명 확진자와 866명의 사망자를 냈다[8]. SARS-CoV-2는 2019년 12월 중국 우한시에서 집단 발병한 폐렴의 원인 바이러스다[9]. 발견 당시 임시로 2019-nCoV로 명명하였으나 SARS-CoV와 유전적으로 유사하여 국제 바이러스 분류 체계 위원회(International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV)에서 SARS-CoV-2로 명명하였다[10]. SARS-CoV-2 바이러스 감염증에 대한 공식 명칭은, 2020년 2월 11일 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 COVID-19 (Coronavirus disease 2019)로 확정하였다[11]. Figure 1은 한국의 질병관리본부에서 SARS-CoV-2에 대한 phylogenetic tree 분석을 나타낸다[12]. 베타 코로나 바이러스에 속하는 SARS-CoV와 MERS-CoV 및 다른 HCoV와 구분되는 것을 확인할 수 있으며, SARS-CoV-2 중에서도 한국에서 확인된 것은 betaCoV/Korea/KCDC03/2020에 해당하는 것을 확인할 수 있다[12].

COVID-19는 2019년 중국 우한시에서 발생한 뒤 전세계적으로 확산되어 2020년 4월 30일 기준 전세계적으로 3,157,459명

Figure 1. A phylogenetic tree analysis of SARS-CoV-2 isolated from Korea was adopted from previous research. (A) Gene analysis of SARS-CoV-2 and other coronaviruses, and (B) gene analysis of SARS-CoV-2 and BetaCoV/Korea/KCDC03/2020.

의 환자, 219,611명의 사망자가, 대한민국에서만 10,761명의 환자, 246명의 사망자가 발생한 질환이다[9, 13]. 같은 베타 코로나 바이러스에 속하는 SARS-CoV와 MERS-CoV 감염증의 치사율보다 상대적으로 낮지만, RNA 바이러스 특성 상 변이될 수 있는 확률이 높은 점, 백신이 존재하지 않아 환자의 증상에 따른 지지적 치료(supportive therapy)만 현재 가능한 점 등의 상황 때문에 현재 임상적으로 최우선적인 의의를 지닌다[14]. 현 시점에서 COVID-19는 전 세계적으로 지속적 확산 양상을 보이고 있다. 따라서 본 특별기고에서는 2020년 4월 현재까지의 한국 내 역학, COVID-19의 증상, 현재 식품의약품안전처(구 식품의약품안전청) 승인된 진단 제품의 종류와 사용되고 있는 진단법, 그리고 더 나아가 임상 시료와 검사실 내 안전 가이드라인에 대해 현재 COVID-19 진단에 가장 밀접하게 역할하고 있는 임상병리사의 관점에서 다루고자 한다.

본론 및 고찰

1. 대한민국에서의 역학(Epidemiology in Korea)

1) 대한민국의 국내 감염 원인

2020.01.20 첫 번째 확진자(35세, 여, 중국인), 2020.01.24 두 번째 확진자(55세, 남, 한국인)가 나타난 것을 시작으로[15], 현재까지 코로나 확진자의 수는 꾸준히 증가하고 있다. 코로나 확산 초기(2020.2월 초)에는 중국의 관광객들의 의해 주로 전파되었지만, 시간이 지나며 전파의 원인은 크게 바뀌었다. 대구를 중심으로 한 종교 단체(신천지)에 의해 급속하게 코로나 확진자의 수가 증가하게 되는데, 이로 인해 2020년 2월 18일 확진자는 31명이었고, 6일 경과 후 2020년 2월 24일 확진자는 763명으로 증가하였다. 이와 같이, 초기의 확산 원인과는 다르게, 지역사회감염으로 인해 본격적으로 감염이 전파되었다[16]. 2달이 지난 현재 2020년 4월 30일 기준으로 10,674명의 누적 확진

자, 236명의 사망자가 발생하였다[17].

2) 대한민국의 누적 확진자 현황

2020년 04월 20일 기준 국내 누적 확진자 현황을 성별, 나이, 지역, 감염경로, 각각의 목록으로 구분하여 정리한 결과는 아래와 같다. 누적 확진자의 성별 현황으로는 남성: 4,352명(40.4%), 여성: 6,431명(59.6%)이며, 사망자 남성: 130명(52.6%), 여성: 117명(47.4%)를 나타내고 있다. 누적 확진자의 연령별 현황으로는 80세 이상: 485명, 70~79세: 709명, 60~69세: 1,348명, 50~59세: 1,956명, 40~49세: 1,427명, 30~39세: 1,158명, 20~29세: 2,952명, 10~19세: 590명, 0~9세: 140명 이다. 이 중 20~29세 그룹에서 가장 높은 확진자가 집계되었다. 사망자의 연령별 현황의 경우, 80세 이상: 118명, 70~79세: 74명, 60~69세: 35명, 50~59세: 15명, 40~49세: 3명, 30~39세: 2명이며 0~29세는 0명으로 집계되었다. 80세 이상이 가장 높은 사망자 수를 차지했다(118명, 47.8%). 확진 환자의 지역별 비율은 대구: 64.0%, 경북: 12.8%, 기타 지역: 23.2%으로 나타났으며, 감염 경로 별 확진자의 수는 종교 관련: 5,212명(48.8%), 집단 발병: 2,035명(19.1%), 확진자와의 접촉을 한 자: 1,240명(11.6%), 기타: 1,024명(9.6%) 해외 유입: 1,006명(9.4%)으로 집계되었다(Table 1) [17].

2. COVID-19의 감염 증상(Symptoms caused by COVID-19)

COVID-19는 국제 사회에서 큰 화제가 되었던 질병인 SARS와 MERS의 뒤를 잇는 질병으로 매우 높은 감염률을 보이며 급성 폐렴 증상을 동반하는 질병이다. COVID-19의 잠복기는 평균 5.1일로 짧게는 2일부터 길게는 14일까지 존재한다(Table 2) [18]. COVID-19 환자는 대부분 발열, 마른 기침, 인후통, 피곤함 등의 증상을 보이고, 비전형적으로 설사, 오심, 근육통, 두

Table 1. The number of COVID-19 confirmed cases by age in Korea (As of april 30th, 2020)

Age	Patient (%)	Death (%)	Death/Patient (%)
80~	485 (4.5%)	118 (47.8%)	24.3%
70~79	709 (6.6%)	74 (30.0%)	10.4%
60~69	1348 (12.5%)	35 (14.2%)	2.6%
50~59	1956 (18.2%)	15 (6.1%)	0.8%
40~49	1427 (13.3%)	3 (1.1%)	0.2%
30~39	1158 (10.8%)	2 (0.8%)	0.2%
20~29	2952 (27.4%)	0 (0%)	
10~19	590 (5.5%)	0 (0%)	
0~9	140 (1.3%)	0 (0%)	

Case fatality rate=(Deaths/Confirmed case) *100.

Table 2. Summary of studies on clinical manifestations of COVID-19 in Korea

	KCDC (N=28)	Park PG (N=309)	Dawei Wang (N=138)
Characteristics of the study and study area	First patient from the Korean cohort study: Republic of Korea	Cohort study about admission day to hospital: Community treatment center, Republic of Korea	Clinical characteristics of hospitalized patients: Wuhan, China
Study period	19 Jan~17 Feb, 2020	2 Mar~18 Mar, 2020	1 Jan~28 Jan, 2020
Sex, male (%)	15 (53.6%)	124 (40.1%)	75 (54.3%)
Age, median (range)	40 years (range: 20~73 years)	31 years (range: 7~77 years)	56 years (range: 42~68)
Symptom on admission day			
Fever	7 (25%) (>37.5°C)	NA	136 (98.6%)
Cough	8 (28.6%)	50 (16.2%)	82 (59.4%)
Sore throat	8 (28.6%)	24 (7.8%)	NA
Rhinorrhea	2 (7.1%)	49 (15.9%)	NA
Dyspnoea	1 (3.6%)	NA	43 (31.2%)
Chest pain	NA	12 (3.9%)	NA
Headache	7 (25%)	NA	9 (6.5%)
Myalgia	7 (25%)	NA	48 (34.8%)
Sputum	6 (21.4%)	39 (12.7%)	37 (26.8%)
Diarrhea	3 (10.7%)	NA	14 (10.1%)
Fatigue	3 (10.7%)	NA	96 (69.6%)
Asymptomatic	2 (7.1%)	176 (57.1%)	N/A
Laboratory findings	Lymphopenia 7 (25.0%) C-reactive protein level (≥10 mg/L) ↑ 7 (25.0%) Infiltration in chest X-ray 13 (46.4%) Infiltration in CT 16 (88.9%)	Pneumonia 2 (0.7%)	Lymphocyte ↓ 0.8 (0.6~1.1) (×10 ⁹ /L) Procalcitonin ↑ 49 ng/mL (35.5%)

Abbreviations: KCDC, Korea Centers for Disease Prevention and Control; N/A, Not available.

통과 같은 증상이 나타나기도 한다. 혈액 검사에서는 림프구의 감소가 특징적이다[19]. 우리나라에서 첫번째 확진자인 35세 중국 우한시에 살고 있는 여성은 2020년 1월 19일에 인천 국제 항공에 도착했다. 그녀 또한 입국 하루 전날에 SARS-CoV-2 증상인 열, 오한, 근육통 등을 호소하였다.

COVID-19는 첫 증상부터 호흡 곤란까지 평균 7일 정도의 기간이 걸린다. COVID-19 환자는 병의 증세가 심할 때 폐렴으로 악화되며, 이는 CT 및 X-ray 사진에서 폐의 침투 현상과 혈관이 보일 정도의 엷은 현상(ground glass opacity)을 보인다[20]. 2020년 4월 12일 질병관리본부(Korea Centers for Disease Control and Prevention, KCDC)의 주관 아래 대한민국에서 가장 먼저 COVID-19로 확진을 받은 28명의 환자를 대상으로 SARS-CoV-2 특징을 연구하였다[21]. 실험군에 속한 28명의 환자의 평균 나이는 42.6세로 보통의 호흡기 바이러스 감염병의 평균 나이보다 적었으며, 28명의 환자 중 15명(53.6%)은 남자, 13명(46.4%)은 여자로 성별에 대한 차이는 없었다. COVID-19를 확진 받고 격리되는 날 환자들은 가장 높은 빈도로 8명(28.6%)이 기침 증상과 인후통을 보였으며, 발열·두통·근육통 7명(25.0%), 가래 6명(21.4%) 등의 증상이 뒤를 이었다(Table 2). 이외에도 발병 초기에 피로를 느끼는 환자 3명

(10.7%)이 있었고, 무증상을 나타내는 환자가 2명 있었다. 상부 호흡기에 대한 증상이 가장 두드러지게 나타나는 만큼 확진 이후 6명(21.4%)의 환자가 산소호흡기 치료를 받아야 했다.

추가적으로 대한민국에서 실시된 또 다른 COVID-19 환자들에 대한 연구는 경상북도 대구에 위치한 Community Treatment Center (CTC)의 환자들을 대상으로 진행했다[22]. CTC에서는 질병관리본부의 가이드 라인에 따라서 심각한 증상이 없는 환자들에 한해서 입원 허가를 받았다. 입원 당일 병의 증세가 가벼운 COVID-19 환자들 309명 중 기침 50명(16.2%), 비염 49명(15.9%), 가래 39명(12.7%)의 증상을 보였고, 176명(57.1%)의 환자는 무증상을 보였다. 이외에도 COVID-19의 첫 확진자가 발생한 중국의 우한시의 병원에 입원한 138명의 환자를 중환자와 그렇지 않은 환자로 나누어 그들의 증세를 보고하였다[19]. 연구 대상의 138명 전체 환자 중 발열 136명(98.6%), 피로 96명(69.6%), 마른 기침 82명(59.4%), 식욕 감퇴 48명(34.8%), 근육통 48명(34.8%) 등의 증상을 보였다.

COVID-19의 확산을 막는데 어려움이 있는 이유 중 한 가지는 질병에 감염된 1주가량은 보통의 감기와 같은 증상을 보이기 때문에 환자가 자신이 SARS-CoV-2에 감염된 사실을 인지하지 못하고 의도치 않게 ‘걸어 다니는 보균자’가 되어 전파에 계속

이 불게 된다. 또한 COVID-19 재발 논란에 관해서는 바이러스 재감염이 아닌 바이러스의 재활성화가 가능성이 높아 보이며 주의해야 할 부분 중 하나이다[23]. SARS-CoV-2 환자의 초기 증상은 발열, 근육통, 인후통, 호흡 곤란과 같은 대부분의 급성 호흡기 바이러스 감염병과 비슷하다. 따라서 정확하고 빠른 진단이 병의 전파를 막는데 중요한 요인 중 한 가지가 될 수 있다[24].

3. 대한민국에서의 분자진단 검사법에 대한 허가(Molecular diagnostics approved by Ministry of Food and Drug Safety and Korea Centers for Disease Control and Prevention)

세계보건기구(WHO)는 COVID-19 감염 의심 환자는 역전사효소 중합효소 연쇄반응(역전사 중합효소 연쇄반응, reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR) 같은 핵산 증폭 검사(nucleic acid amplification test, NAT)로 검사해야 한다고 발표하였다[25]. 일반적으로 급성 호흡기 감염에서는 역전사효소 중합효소 연쇄반응을 사용하여 원인 바이러스를 검출한다[26]. 현재 대부분의 나라에서 역전사효소 중합효소 연쇄반응을 통해 COVID-19 감염을 진단한다.

한국의 질병관리본부와 식품의약품안전처(Ministry of Food & Drug Safety, MFDS)는 세계보건기구(WHO)가 권고한 역전사효소 중합효소 연쇄반응을 적용하고, 체외 진단 실험 키트 사용을 신속하게 허가하였다[24]. 2020년 4월 22일 기준으로 5개의 진단 시약 제품의 긴급 사용을 허가하였고, 모두 역전사효소 중합효소 연쇄반응에 사용하는 시약이다[27]. 질병관리본부는 5개의 제품의 성능 평가를 위하여 양성·음성 검체 대조 시험, 양성 검체(SARS-CoV-2 감염) 희석 농도별·기관별 재현성 시험을 진행하였다. 성능평가결과는 질병관리본부 검사법과 동등한 수준의 성능을 보였다.

SARS-CoV-2의 동정을 위한 주요 목표 유전자는 open reading frames (*ORF 1a and 1b*), RNA-dependent RNA polymerase gene (*RdRp*), envelope (*E*), nucleocapsid (*N*)가 있다[24]. Corman 등[26]의 연구에 의하면 *E* 유전자 검출로 일차적인 검사를 진행하고, 이차적으로 *RdRp* 유전자 증폭 검사를 통해 확진하는 방법을 권고하였다. 현재 한국에서 허가 받은 5개의 제품 중 3개의 제품 Powerchek™ 2019-nCoV real-time PCR kit (Kogenebiotech, Seoul, Korea), STANDARD M n-CoV real-time Detection Kit (SD Biosensor, Suwon, Korea), Real-Q 2019-nCoV detection kit (Biosewoom, Seoul, Korea)이 앞서 언급한 2개의 목표 유전자(*E*, *RdRp*)를 검출하며, Allplex™ 2019-nCoV assay (Seegene, Seoul, Korea)는 *N* 유전자를 포함하여 3개의 목표 유전자(*E*, *RdRp*, *N*)를 검출하고, DiaPlexQ™ novel coronavirus (2019-nCoV) detection kit (Solgent, Daejeon, Korea)는 *N*, *ORF1a* 유전자를 검출한다(Table 3) [27].

질병관리본부는 긴급사용승인 이후 정확성 유지 여부를 확인하기 위하여 추가적으로 평가를 진행하였다. 양성·음성 검체를 사용하여 질병관리본부 검사법과 각 제품의 민감도 및 특이도의 일치율을 산정하였다. 허가 받은 5개 제품 모두 98.2% 이상의 민감도, 100%의 특이도를 보였다고 발표하였다[28].

4. 현재 진단 검사 현황(Current diagnosis in the laboratories)

1) SARS-CoV-2 (COVID-19) 검사기관

대한진단검사의학회와 질병관리본부에서 발표한 『코로나 바이러스감염증 19 검사 지침 제3판』[29]에 의하면, 긴급 사용 승인 시약은 신속한 평가 및 심의가 완료된 시약이지만, 지속적인 질 관리를 필요로 한다. 한국에서 2020년 4월까지

Table 3. Characterization and type of diagnostic products for SARS-CoV-2 approved by KCDC

Company name	Product name	Target gene (Sensitivity)	Runtime
Kogenebiotech	Powerchek™ 2019-nCoV Real-time PCR kit	<i>E</i> (5.7 copies/μL) <i>RdRp</i> (7.6 copies/μL)	~2 h
Seegene	Allplex™ 2019-nCoV Assay	<i>E</i> (100 copies/rxn) <i>RdRp</i> (100 copies/rxn) <i>N</i> (100 copies/rxn)	~1 h
SD Biosensor	STANDARD M n-CoV Real-Time Detection Kit	<i>E</i> (0.5 copies/μL) <i>RdRp</i> (0.5 copies/μL)	30 min ~1 h
Solgent	DiaPlexQ™ Novel Coronavirus (2019-nCoV) Detection Kit	<i>N</i> (2 copies/μL) <i>ORF1a</i> (2 copies/μL)	~2 h
Biosewoom	Real-Q 2019-nCoV Detection Kit	<i>E</i> (6.51~6.87 copies/μL) <i>RdRp</i> (7.60~7.99 copies/μL)	N/A

Abbreviations: nCoV, Novel Coronavirus; rxn, reaction; N/A, Not available; *E*, SARS-CoV-2 envelope; *RdRp*, RNA-dependent RNA polymerase; *N*, SARS-CoV-2 nucleocapsid.

SARS-CoV-2를 검사하는 기관은 총 118개소로, 공공기관 23개, 의료기관 81개, 수탁검사전문기관 14개이다. 이중 민간기관에 해당하는 의료기관과 수탁검사전문기관은 환자 진단 목적의 검사 시행을 위해 다음과 같은 3가지 조건을 충족하여 양질의 검사 수행이 확인되어야 한다. 첫째 진단검사의학재단 분자진단분야 우수검사실 인증 기관이어야 한다. 둘째 대한진단검사의학회 실시 코로나바이러스감염증-19 진단 검사법 교육을 이수 받아야 한다. 셋째 대한임상검사정도관리협회 실시 코로나바이러스감염증-19 외부 정도관리 적합 판정 기관이어야 한다.

2) 임상 검체 관리 기준 및 운송

COVID-19를 진단하기 위해 주로 선택되는 검체는 호흡기 검체다. 호흡기 검체는 채취 부위에 따라 두 가지로 나눌 수 있다. 상기도 채취 검체는 비인두·구인두 면봉 채취법, 비인두 세척·흡인 또는 비강 흡인 채취법, 중비도 면봉 채취법, 전비공 면봉 채취법 등이 있다. 면봉채취법은 플라스틱과 합성섬유로 이루어진 면봉을 사용하여 검체를 채취한다. CDC에 의하면, calcium alginate 또는 나무로 만들어진 면봉은 몇몇 바이러스를 비활성화시키고 PCR검사를 억제한다는 보고가 있어 권장하지 않는다. 세척·흡인 채취법은 고개를 뒤로 젖힌 상태에서 코 한쪽에 1~1.5 mL의 멸균생리식염수(pH 7.0)를 주입한 후 카테터를 장착한 syringe로 검체를 흡인하는 방법이다. 하기도 채취 검체는 객담, 기관지 폐포 세척액, 기관지 흡인, 흉수, 폐 생검 등이 있다. 객담은 경증에서는 가래가 적어 시행하기 어렵고 중증이나 고령 환자를 대상으로 하는 경우가 많다. 오염을 방지하기 위해 생리식염수로 입 안을 행군 뒤, 무균 용기에 3 mL 이상의 가래를 뱉고 뚜껑을 닫는다. 객담 채취 이외의 하기도 검체 채취는 기술과 장비가 요구되는 방법으로 병원에 입원한 환자나 증상이 심각한 환자에 한하여 실시한다.

질병관리본부 중앙방역대책본부 진단 관리팀 지침[30]에 의하면, COVID-19 확인을 위한 검체 채취는 하기도 및 상기도에서 필수적으로 이루어져야 하며 하기도의 경우 객담, 상기도의 경우 구인두 도말물과 비인두 도말물을 하나의 virus transport media (VTM)에 동시 채취해야 한다.

두 검체를 같은 배지에 채취하는 이유는 도말물을 한 곳에 모

음으로서 검체량을 늘려 검사의 민감도를 극대화하기 위함이다. 최근 미국의 질병관리예방센터(center for disease control and prevention, CDC)는 비인두 도말물만을 채취하기를 권장한다. 또한 위음성결과를 줄이고자 비인두 및 구인두 도말물의 비교 실험한 연구결과, 비인두 도말물이 구인두 도말물보다 양성 비율(양성 결과/전체 결과, Table 4)이 높았다. 비인두 및 구인두 도말물을 혼합한 검체의 양성 비율이 가장 높았고 이는 비인두 도말물의 양성 비율과 비슷한 수준이었다[31]. 따라서 하나의 표본만을 수집할 경우에는 비인두 검체를 권장한다. 구인두 도말물 검체는 높은 위음성의 가능성이 있어, 환자와 검사자의 노력 대비 높은 양성 비율을 나타낼 수 있는 비인두 검체 사용이 효과적일 것이다[27]. 비인두와 구인두를 도말한 면봉은 VTM 용기에 한꺼번에 담아 이송한다. 하기도 검체는 주로 객담이 사용되는데 환자의 구강을 깨끗한 물로 세척하고 타액이 섞이지 않게 깊게 기침하여 얻은 객담을 멸균 용기에 담는다. 채취된 검체는 3중 포장하여 72시간 이내 냉장 상태로 이송하며 72시간이 넘을 것으로 예상되는 경우 -80°C 보관 및 운송하여야 한다.

3) 검사실 안전 기준

2020년 2월 4일 질병관리본부와 식품의약품안전처에서는 '단시간 내에 진단법 실용화 및 전국적 확산으로부터 국민을 보호하겠다'는 취지로, 2016년 MERS 및 Zika 바이러스 진단 시약에 이어 두번째로 신종 코로나바이러스 진단 시약 1개 제품에 대한 긴급 사용을 승인하였다(PowerchekTM 2019-nCoV Real-time PCR kit, Kogenebiotech). 이어 다양한 제품들이 긴급 사용을 승인을 받게 됨에 따라 실제 임상에서 SARS-CoV-2에 의한 COVID-19 확인을 위하여 보다 많은 진단 검사가 전국 각지에서 수행되고 있으며, 이러한 검사 업무를 수행하는 임상병리사들은 필연적인 감염 위험에 무방비하게 노출되고 있다.

세계 보건기구(WHO)와 미국의 질병관리예방센터(CDC)에 서는 2020년 초 SARS-CoV-2의 내재 가능성이 있는 검체 채취, 취급 등 검사의 일시적인 가이드라인을 제시하여 의료종사자의 감염관리를 최소화하는 노력을 펼쳤다. 해당 가이드라인

Table 4. Comparison of positive rate between nasopharyngeal swab and oropharyngeal swab

	Nasopharyngeal swab	Oropharyngeal swab	Nasopharyngeal+Oropharyngeal
Total	67/353 (19%)	27/353 (7.6%)	76/353 (21.5%)
Outpatient	14/192 (7.3%)	12/192 (6.3%)	19/192 (9.9%)
Inpatient	53/161 (32.9%)	15/161 (9.3%)	57/161 (35.4%)

은 같은 호흡기 증상을 나타내는 MERS 및 SARS-CoV의 검사 지침을 기준으로 작성되었기에 SARS-CoV-2에 대해서는 한계 점을 나타내고 있다. 해외의 이러한 노력과는 달리 국내에서는 검사 당사자인 임상병리사의 건강과 근무환경을 위한 검사실 내 생물학적 안전에 관한 지침서의 작성 및 배포 등에 관한 노력은 아직 미비한 실정이다.

4) 실시간 역전사효소 중합효소 연쇄반응(real-time reverse transcriptase PCR, real-time RT-PCR) 과정 및 결과 해석

SARS-CoV-2 검사는 일차적 선별검사 분석과 이차적 확진 검사 분석이 있다. 또한, 증폭과정에서 목적하는 유전자를 각각 증폭하는 방법(Table 5)과 해당 유전자들을 동시에 증폭하여 결과를 판정하는 경우(Table 6)로 나뉜다. 전자의 경우 검체로부터 RNA 추출 후 PCR 과정부터 각각 다른 반응 tube를 사용하여 증폭시키기 때문에 유전자 증폭 여부를 하나씩 확인해야 하는 번거로움이 있으나 PCR 증폭과정에서 유전자 간 간섭 반응

이 나타나지 않는 장점이 있다. 후자의 경우 검사의 전 과정이 동일하기 때문에 분석 과정이 비교적 단순하나 유전자 간 증폭과정에서 영향을 줄 수 있는 단점이 있다. 선별 검사 목적유전자인 *E* gene과 확진 검사 목적유전자인 *RdRp* gene을 각각 양성, 음성 control 물질과 internal control (IC)과 함께 real-time RT-PCR 과정 후 결과 판독하는 과정을 Table 5로 나타냈다. 선별 검사 목적유전자인 *E* gene과 확진 검사 목적유전자인 *RdRp* gene, *N* gene을 같은 tube에서 real-time RT-PCR진행한 후 결과를 판독하는 방식을 Table 6에 기술하였다. 검사 방법의 차이와는 상관없이 결과 판독은 선별 검사 목적유전자와 확진 검사 목적유전자에서 모두 음성인 경우 음성으로, 모두 양성인 경우 양성으로 결과 보고한다. 두 목적유전자의 결과가 서로 다를 경우 미결정 상태로 인식하고 보고한다. SARS-CoV-2 검사 장비는 다양하게 적용 가능하며, Applied Biosystems™ 7500 Real-time PCR Instrument system (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, US), CFX96™ Real-time PCR detection system (Bio -Rad), Gentier 96 Real-time PCR

Table 5. Data interpretation when amplifying genes for screening and confirmatory test, respectively

	Screening test					Confirmatory test				
	PC	NC	FAM (E)	JOE (IC)	Interpretation	PC	NC	FAM (RdRp)	JOE (IC)	Interpretation
1	+	-	+	+	betaCoV (+)	+	-	+	+	2019-nCoV (+)
2	+	-	+	-		+	-	+	-	
3	+	-	-	+	betaCoV (-)	+	-	-	+	2019-nCoV (-)
4	+	-	-	-	Invalid result/Retest	+	-	-	-	Invalid result/Retest
5	+	+	+/-	+/-		+	+	+/-	+/-	
6	-	+	+/-	+/-		-	+	+/-	+/-	
7	-	-	+/-	+/-		-	-	+/-	+/-	

Abbreviations: PC, Positive control; NC, Negative control; FAM, 5-carboxylfluorescein; JOE, d 2',7'-dimethoxy-4',5'-dichloro-6-carboxyfluorescein; IC, internal control; *E* gene, SARS-CoV-2 envelope; *RdRp* gene, RNA-dependent RNA polymerase; betaCoV, betacoronavirus; nCoV, novel coronavirus.

Table 6. Data interpretation when amplifying genes for screening and confirmatory test, simultaneously

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7
IC (HEX)	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	-
<i>E</i> gene (FAM)	+	+/-	-	+/-	+	-	-
<i>RdRp</i> gene (Cal Red 610)	+	-	+	+	-	-	-
<i>N</i> gene (Quasar 670)	+	+	+	-	-	-	-
Result Interpretation	2019-nCoV Detected	Inconclusive Result*			2019-nCoV Not Detected, sarbecovirus Detected	Negative	Invalid

Abbreviations: IC, internal control; HEX, Hexachloro-fluorescein; *E* gene, SARS-CoV-2 envelope; FAM, 5-carboxylfluorescein; *RdRp* gene, RNA-dependent RNA polymerase; *N* gene, SARS-CoV-2 nucleocapsid.

1) Recommended to re-test by increasing the sample concentration. 2) Recommended to proceed with sequencing.

System (Xi'an TianLong Science and Technology, Xi'an, China), Lightcycler 480 (Roche, Basel, Switzerland) 등이 사용된다.

5) SARS-CoV-2 진단검사 이후

2019년 12월 중국에서 SARS-CoV-2가 집단 발병한 이후, 우리 정부와 분자진단 업체는 SARS-CoV-2 진단 시약을 개발하고 의료시장에 바로 도입할 수 있도록 법제도 마련과 제도 관리 등을 시의적절하게 적용하였다. 이를 바탕으로 2020년 1월 20일 국내 첫 확진자 발생 이후 우리나라는 SARS-CoV-2 방역을 성공적으로 진행하고 있다. 다만, 최신의 진단검사법인 PCR 검사를 실시함에 있어 필요한 인력, 장비면에서 들여다보아야 할 문제점들이 있다. PCR 검사를 수행하는 임상병리사는 그 분야에 충분한 전문성을 갖기에 오랜 기간이 소요된다. 따라서 분자 진단 검사를 수행하는 임상병리사들에게 걸맞은 지식 함양을 위해 학교에서부터 실제 적용 가능한 교육이 충분하게 이루어져야 하며, 학회차원에서도 최신정보가 교류될 수 있는 장이 지속적으로 마련되어야 할 것이다. 검사를 측정함에 있어 필요한 유전자 증폭 시약은 국내 제품들이 다양하나, 핵산 추출 시약, 장비, 그리고 real-time PCR 장비 국내 제품은 선택의 폭이 적어 COVID-19와 같은 범세계적 팬데믹 상태에서는 이러한 관련 시약이나 장비의 공급이 절대적으로 부족한 것이 현실이다. 때문에 국가차원의 개발지원사업에 노력을 기울여야 할 것이다.

5. 면역 진단과 분자 진단의 차이점(Differences between immunological and molecular diagnosis in laboratory diagnosis)

바이러스 감염증 검사는 항원 및 항체 반응을 이용한 면역진단검사법, 유전자 핵산 증폭을 이용한 분자진단검사법 및 배양

검사법으로 이루어진다(Table 7).

1) 항원 및 항체 반응 검사

바이러스 항원 검사는 면역크로마토그래피법(immuno-chromatographic assay, ICA)의 원리로 빠른 결과와 저렴한 비용의 이점을 제공하고 바이러스의 신속 진단이 가능하여 특히 항바이러스 치료법이 있거나 병원 감염의 예방이 필요한 경우에 유용하게 이용될 수 있다. 초기에 간단한 분석법으로 5~15분 이내에 결과를 얻을 수 있으며, 통상적으로 민감도는 34~80% 정도이며 특이도는 90% 이상이다. 항원 검출 테스트가 적절한 성능이 입증될 경우 SARS-CoV-2를 신속하게 식별하기 위해 선별 검사로는 사용될 수 있으나 환자 치료를 위한 확진 검사로는 권장하지 않는다. 바이러스 항체 검사의 경우 혈액 또는 혈청에서 사람의 항체를 효소 결합 면역 흡착법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 또는 화학 발광 면역 측정법(chemiluminescence immunoassay, CLIA)의 원리를 이용하여 검출한 뒤 최근 바이러스 감염의 진단과 면역성을 결정한다. 바이러스 특이 IgM은 일차 감염의 첫 주에서 검출되어 1~3개월이 되면 사라지게 되고, 바이러스 특이 IgG는 일차 감염의 1~2주에 생성되기 시작하여 4~8주에 최고치에 도달하고 점차 감소하여 일반적으로 낮은 역가로 지속된다. 이러한 면역학적 특징으로 인해 항원 및 항체 반응을 이용한 검사는 선별 검사로만 사용되고 있다. 최근 연구에 따르면 SARS-CoV-2에 감염된 39명의 환자 모두에서 발병 후 5일 후에 IgM 및 IgG 항체가 모두 검출되었다[32]. 최근 중국에서는 397개의 SARS-CoV-2 양성, 128개의 음성 검체로 검사한 결과 88.66%의 민감도와 90.63%의 특이도를 보고하였다[33]. 현재 환자 진료를 위해 신속 항체 진단 검사를 사용하는 것을 권장하지 않으며 질병 감시 및 역학 연구를 위하여 연구가 진행 중이며 이러한 검사는 질병

Table 7. Comparison of diagnostic methods

Method	Target	Specimens	Time	Advantages	Disadvantages
Rapid antigen test	Viral antigen	Oral/nasal	10 to 30 minutes	Rapid and easy	False positives and negatives; hard to batch tests
Serology	Virus-specific Antibodies	Serum	1 to 4 hours	Rapid, specific, sensitive, high throughput	Potential cross reactions; need for acute and convalescent specimens
PCR	Viral nucleic acid	Oral/nasal/sputum	Hours to 1 day	Rapid, sensitive, can be distinguishable between strains	Requires specialized equipment, expensive
Culture	Viral particle	Oral/nasal/sputum	Days to weeks	Specificity and sensitivity maximum; isolate available for characterization study	Requires specialized equipment, Slow (~1 week)

Abbreviation: PCR, polymerase chain reaction.

의 초기 단계에서 바이러스를 검출할 가능성이 적다. 많은 유럽 국가들의 최근 보고서에 따르면 중국에서 조달된 신속 항체 진단 검사는 COVID-19에 대하여 대부분 우수한 분석 성능을 보이지 않았으며 COVID-19 사례의 70% 이상에 대해서는 효과가 없었다[34].

2) 핵산 증폭 검사

유전자 증폭을 통한 바이러스 핵산 검출 검사(핵산 증폭 검사, nucleic acid amplification test, NAT)는 바이러스 감염병의 초기 진단에 유용하며 바이러스 유전 물질 중 표적 DNA 나 RNA의 증폭을 형광 신호로 감지하는 원리를 이용하여 다양한 방법들이 개발되어 있다. 구인두 도말물 및 비인두 도말물, 기관지 폐포세척액, 객담을 이용하여 베타 코로나 바이러스 특이적 유전자 부위 *E* gene와 COVID-19 특이적 유전자 부위 *RdRp* gene을 검출하기 위해 프라이머, 프로브 세트, PCR 시약 및 control을 사용하여 바이러스 감염병을 확인한다. 현재 COVID-19 감염병 사례의 경우 real-time RT-PCR 검사를 통하여 바이러스 감염증 확인이 권장되는 진단법이다. real-time RT-PCR 분석은 환자 샘플에서 추출한 바이러스 RNA를 사용하여 역전사 효소를 이용하여 complementary DNA (cDNA)를 합성하고 cDNA template으로부터 바이러스 게놈의 표적 서열을 증폭시켜 바이러스의 유무를 확인한다. *E* gene 분석은 선별 검사에 사용되고, *RdRp* gene 분석은 확진 검사에 사용된다. COVID-19에 대한 검사 증가로 인하여 검사 필요성이 증가함에 따라 분자 진단 제품들은 긴급 사용 허가 절차를 통해 사용되고 있다. COVID-19 real-time RT-PCR 검사는 감염증이 의심되는 검체의 수집과정에서 검체의 질이 나쁘거나 질병의 진행 수준에 따라 혹은 수집된 검체에서 바이러스 핵산 분리 과정에서 문제가 발생할 수 있다. Real-time RT-PCR을 통한 바이러스 핵산 증폭 검사는 민감도가 가장 높고 검체 채취나 이송의 범위도 더 넓다. 검사 소요 시간과 인력이 바이러스 표준 배양에 걸리는 시간보다 절약되며 배양에서 매우 천천히 자라거나 또는 배양이 어려운 바이러스를 확인하는 데는 매우 유용하다. 현재 Abbott ID Now (Abbott, Chicago, IL, US)를 이용하여 SARS-CoV-2에서 바이러스 RNA의 정성적 검출을 위해 등은 핵산 증폭 기술을 이용하는 분자 POC (현장 검사, Point of care) 분석법으로 COVID-19 검사를 단 5분만에 시행하는 가장 최근의 혁신적인 분석법이 개발되었다.

3) 배양 검사

호흡기 바이러스 배양을 위한 검체 채취는 채취의 용이성 때

문에 주로 상기도 검체를 이용한다. 바이러스 배양 검사는 검사 결과를 확인하는데 5~9일 이상의 시간이 소요되어 바이러스 감염의 조기 진단과 치료에 어려움이 있어, 일반적으로 권장되지 않는다. 바이러스 배양은 적절한 검체 채취가 민감도에 많은 영향을 주기 때문에 주의가 필요하고 biosafety level 3 이상의 검사실 환경 조건이 요구된다.

6. 의료종사자의 감염관리(Aspects of healthcare-associated infection for healthcare personnel)

기존의 SARS-CoV는 비호흡기 검체(대변, 소변, 혈액 등) 내 검출되는 바이러스의 양이 낮아 검사자들에게 큰 위협이 되지 않았던 반면, 최근 보고된 연구[35]에 따르면 COVID-19 환자의 대변에서는 최대 44/153 (29%), 혈액에서는 3/307 (1%) 정도의 빈도로 검출 가능한 수준의 viral RNA가 검출되었다. 해당 연구는 real-time RT-PCR을 이용한 검체 내 viral RNA를 검출한 것으로 virus의 생존을 의미하지 않는다는 한계를 나타내고 있으나, 해당 저자들은 호흡기 검체(객담, 비강 내 세포 검체 등) 뿐만 아니라 대변 및 혈액 검체를 통해서도 진단 검사를 수행하는 임상병리사들에게 의료관련 감염(healthcare associated infection, HAI)을 유발할 수 있다고 경고하였다. 비슷한 연구로 중국 후베이성 내 16명의 감염 환자에서는 항문과 구강의 상피세포에서도 SARS-CoV-2의 검출이 보고되었으며 [36], 이에 따라 분자진단 검사(바이러스 핵산 증폭 검사)를 진행하는 분야 이외에도 비호흡기 검체(대변, 소변, 혈액)를 이용하여 진단 검사를 수행하는 진단 혈액, 임상 화학, 혈액 은행, 조직 병리 분야 내 검사자들에게 의료관련감염의 경각심을 다시 한번 상기시켜야 할 것이다. 특히나 그 위험성이 낮을 것이라고 자칫 쉽게 넘어갈 수 있는 조직 병리 분야 내 검사자 역시 바이러스의 불활성화(inactivation)을 거친 후 동결 절편 및 파라핀 블럭 절편(formalin fixed paraffin embedded, FFPE)을 수행해야 할 것이다.

Iwen 등[37]의 발표에 따르면, 의료종사자의 의료관련감염을 예방하기 위해서는 생물학적 위험도 평가를 통해 효과적인 감염 관리가 이루어질 것으로 생각되나, 실제 많은 검체 검사를 수행해야 하는 임상병리사에게는 검체 채취부터 결과보고까지 이루어지는 일련의 과정에서 보다 높은 수준의 예방 수칙이 필요할 것으로 판단된다. Table 8과 9에서는 각각 일반적인 의료 관련 감염 예방 지침과 진단 검사 과정 중에 요구되는 더 높은 수준의 예방 지침에 대해 간략하게 정리하였다. 추가적으로 실제 2019년 12월 18일부터 2020년 2월 20일까지 중국 내 의료종사자 감염(2,055건) 중 1,809 건(88%)이 후베이성 내에서 보고

Table 8. Simplified biological risk assessment

Focus	Processes
Risk characterization	<ul style="list-style-type: none"> - Identify hazards - Classify the potential for exposure (mode of transmission, organism concentration, virulence, potential for spill or inhalation) - Identify activities that may increase the risk of exposure (instruments to be used and exposure potential) <ul style="list-style-type: none"> - Evaluate and prioritize risks and then develop a mitigation strategy (determine likelihood and consequence of a specific risk)
Risk mitigation strategies	<ul style="list-style-type: none"> - Identify required safety practices to address the risks (PPE, engineering controls, training, operating procedures) - Determine whether additional risk mitigation strategies are needed (upgrades of equipment, facility changes, implementation of new training programs) <ul style="list-style-type: none"> - Provide communication to staff on risks and mitigation (includes record-keeping) - Validation of risk mitigation strategies (review assessment and mitigation strategies after implementation to ensure measures are effective)
Workforce	<ul style="list-style-type: none"> - Identify personnel affected through workflow in the laboratory - Assess competency and experience of laboratory personnel <ul style="list-style-type: none"> - Identify an appropriate training program - Enroll staff in an occupational health program

Abbreviation: PPE, personal protective equipment.

Table 9. Basic core processes to support laboratory biosafety practices when handling specimens from a patient under investigation for COVID-19^a

Topic	Processes to consider
Training	<ul style="list-style-type: none"> - Proper collection of specimens - Donning and doffing of PPE^b - Packaging and shipping of category B specimens^c <ul style="list-style-type: none"> - Strategies for waste management^d
Equipment	<ul style="list-style-type: none"> - Centrifuge with sealed rotor or safety cups^e <ul style="list-style-type: none"> - Certified BSC^e - Use of a point-of-care device outside the BSC^e
Inventory control	<ul style="list-style-type: none"> - Adequate supply of specimen collection devices - Appropriate disinfection materials^f
Communication	<ul style="list-style-type: none"> - Adequate transport materials (for on-site and off-site transport) - Open lines with the medical care team - Collaborations in place with the state/local public health laboratory

Abbreviations: BSC, biological safety cabinet; PPE, personal protective equipment.

^aAll procedures in the laboratory are performed based on a risk assessment. Personnel handling any specimen in the laboratory use standard precautions at biosafety level 2.

^bIn situations in which aerosols and droplets are produced and respiratory protection such as fit testing for an N95 respirator are not available, a physical barrier such as a splash shield while using a surgical mask may be considered.

^cPersonnel are trained in the proper safety, packaging, and shipping regulations for UN3373 Biological Substances, Category B when transporting specimens from a person under investigation for coronavirus disease 2019 (COVID-19).

^dFollow standard procedures used in the laboratory for disposal of specimens that might contain other respiratory pathogens such as the seasonal influenza virus.

^eWhen a certified BSC is not available and there is a potential for general aerosols or droplets, or if instruments such as a centrifuge with safety cups or sealed rotors or a point-of-care device cannot be used inside a BSC, use extra precaution to provide a barrier between the specimen and personnel such as a mask or respirator plus other physical barriers such as a splash shield and other appropriate PPE.

^fUse an Environmental Protection Agency-registered hospital disinfectant with label claims effective against respiratory viral pathogens while following the manufacturer's recommendations for use.

되었기에, 국내 감염이 가장 거셌던 대구, 경북 지역 내 의료종사자들에 대한 지속적인 진단 및 추적이 필요할 것으로 사료된다 [38].

요약

2019년 12월, 중국 후베이성 우한시에서 COVID-19환자가 처음으로 보고되었다. 그 이후 국내에서 신종 코로나 바이러스에 의해 야기된 중증 급성 호흡기 증후군 환자가 급격하게 증가

하였다. 이러한 새로운 변종 바이러스는 기침, 인후통, 비루, 호흡곤란, 폐렴 및 기타 폐질환을 유발한다. 중증 급성 호흡기 증후군 코로나 바이러스 2는 RNA바이러스로, 실시간 역전사효소 증합효소 연쇄반응을 통한 분자진단 검사가 COVID-19의 진단에 폭 넓게 사용되고 있다. 국내 질병관리본부와 식품의약품안전처의 긴급 사용 허가 승인에 따라, 건강한 사람과 COVID-19 환자로부터 검체를 채취하여 진단검사의학적인 방법을 통해 진단을 수행하고 있다. 기존에 출판된 많은 문헌 고찰을 통해, 본 연구에서는 역학, 증상 및 질병관리본부의 승인을 받은 현재의 검사실 내 COVID-19 분자 진단 방법, 분자 진단 검사와 혈청학적 진단의 차이, 임상 검체 가이드라인 등을 다시 한 번 확인하고자 하였다. 추가적으로 본 연구를 통해 국내 의료기관 내 의료종사자 및 임상병리사들의 병원 감염을 예방하고자 생물학적 안전에 관한 가이드라인을 확인하였다. 국내 임상병리사들의 경험과 그로부터 얻은 교훈을 통해 국내외 COVID-19 팬데믹 상황으로부터 국민의 안전을 지킬 수 있는 단초를 제공할 수 있을 것이라 사료된다.

Acknowledgements: None

Conflict of interest: None

Author's information (Position): Song GS^{1,2}, M.T.; Lee YR³, Graduate student; Kim S^{3,4}, M.T.; Kim W¹, Graduate student; Choi J³, Graduate student; Yoo D³, Graduate student; Yoo J¹, Graduate student; Jang KT³, Graduate student; Lee J¹, Professor; Jun JH^{1,3}, Professor.

REFERENCES

- King AMQ, Adams MJ, et al., editors. Family - Coronaviridae. 3rd ed. San Diego: Elsevier; 2012. p806-828.
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24:490-502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
- Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet.* 2003; 361:51-59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12162-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12162-9)
- WHO. Cumulative number of reported probable cases of SARS [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2020 April 30]. Available from: https://www.who.int/csr/sars/country/2003_07_11/en/
- Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348:1967-1976. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030747>
- Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet.* 2003;362:1353-1358. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14630-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14630-2)
- Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367:1814-1820. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>
- WHO. MERS situation update, January 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2020 April 30]. Available from: <http://www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/mers-cov/mers-situation-update-january-2020.html>
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology.* 2020;5:536-544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- WHO. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2020 April 30]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
- Kim JM, Chung YS, Jo HJ, Lee NJ, Kim MS, Woo SH, et al. Identification of coronavirus isolated from a patient in Korea with COVID-19. *Osong Public Health Res Perspect.* 2020;11:3-7. <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2020.11.1.02>
- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:533-534. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet.* 2020;395:470-473. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
- KCDC. COVID-19 confirmed patient status [Internet]. Korea: KCDC; 2020 [cited 2020 April 30]. Available from: http://ncov.mohw.go.kr/bdBoardList_Real.do
- KCDC. 18 Feb 2020 COVID-19 status [Internet]. Korea: KCDC; 2020 [cited 2020 April 30]. Available from: https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a20501000000&bid=0015&act=view&list_no=366228&tag=&nPage=3
- MOHW. Korea, Domestic status of COVID-19, 20 Apr [Internet]. Korea: Korea Ministry of Health and Welfare; 2020 [cited 2020 April 30]. Available from: http://ncov.mohw.go.kr/bdBoardList_Real.do?brdId=1&brdGubun=11&ncvContSeq=&contSeq=&board_id=&gubun=
- Ki M, Task force for -nCoV. Epidemiologic characteristics of early cases with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) disease in Korea. *Epidemiol Health.* 2020;42:E2020007. <https://doi.org/10.4178/epih.e2020007>
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Kim JY, Choe PG, Oh Y, Oh KJ, Kim J, Park SJ, et al. The first case of 2019 novel coronavirus pneumonia imported into Korea from Wuhan, China: implication for infection prevention and control

- measures. *J Korean Med Sci.* 2020;35:e61. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e61>
21. Kim ES, Chin BS, Kang CK, Kim NJ, Kang YM, Choi JP, 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. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e142>
 22. Park PG, Kim CH, Heo Y, Kim TS, Park CW, Kim CH. Out-of-hospital Cohort treatment of coronavirus disease 2019 patients with mild symptoms in Korea: an experience from a single community treatment center. *J Korean Med Sci.* 2020;35:e140. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e140>
 23. Ye G, Pan Z, Pan Y, Deng Q, Chen L, Li J, et al. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *J Infect.* 2020;80:E14-17. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.001>
 24. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol.* 2020;30:313-324. <https://doi.org/10.4014/jmb.2003.03011>
 25. WHO. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 19 March 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2020 April 30]. Available from: <https://extranet.who.int/iris/restricted/handle/10665/331501>
 26. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25:2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
 27. Hong KH, Lee SW, Kim TS, Huh HJ, Lee J, Kim SY, et al. Guidelines for laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Ann Lab Med.* 2020;40:351-360. <https://doi.org/10.3343/alm.2020.40.5.351>
 28. KCDC. Product information of emergency use authorizations for COVID-19 genetic detection tests [Internet]. Korea: KCDC; 2020 [cited 2020 April 30]. Available from: https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a20504000000&bid=0014&list_no=366585&act=view
 29. KSLM. K. Guidelines for the laboratory diagnosis of COVID-19 in Korea [Internet]. Korea: KSLM; 2020 [cited 2020 April 30]. Available from: http://www.kslm.org/rang_board/list.html?num=16622&code=covid19_press
 30. KCDC. COVID-19 response guidelines [Internet]. Korea: KSLM; 2020 [cited 2020 April 30]. Available from: http://www.kslm.org/rang_board/list.html?num=16598&code=covid19_press
 31. Wang X, Tan L, Wang X, Liu W, Lu Y, Cheng L, et al. Comparison of nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for SARS-CoV-2 detection in 353 patients received tests with both specimens simultaneously. *Int J Infect Dis.* 2020;94:107-109. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.023>
 32. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:747-756. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>
 33. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020:1-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25727>
 34. Vashist SK. In vitro diagnostic assays for COVID-19: recent advances and emerging trends. *Diagnostics (Basel).* 2020;10:202. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10040202>
 35. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020;323:1843-1844. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
 36. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:386-389. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>
 37. Iwen PC, Stiles KL, Pentella MA. Safety considerations in the laboratory testing of specimens suspected or known to contain the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Am J Clin Pathol.* 2020;153:567-570. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa047>
 38. Zhang Z, Liu S, Xiang M, Li S, Zhao D, Huang C, et al. Protecting healthcare personnel from 2019-nCoV infection risks: lessons and suggestions. *Front Med.* 2020;14:229-231. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0765-x>