Received: December 5, 2020
Accepted: December 9, 2020

Corresponding Author:

Jae-Seok Kim, M.D., Ph.D.
Department of Laboratory Medicine,
Hallym University College of Medicine,
Kangdong Sacred Heart Hospital, 150
Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 05355,
Korea
Tel: 82-2-2224-2327
Fax: 82-2-2224-2214
E-mail: jaeseok@kdh.or.kr

SARS CoV-2 진단검사법에 대한 이해와 전망

김재석

한림대학교 의과대학 강동성심병원 진단검사의학과

Understandings and Prospects of Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2

Jae-Seok Kim

Department of Laboratory Medicine, Hallym University College of Medicine, Kangdong
Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea

In 2019, a novel betacoronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was detected in the Chinese city of Wuhan. SARS-CoV-2 caused a severe form of pneumonias which is closely related to SARS-CoV-1. Detection of viral RNA by real-time reverse transcription polymerase reaction (real-time RT-PCR) is crucial for the management of the patients and prevention of the SARS-CoV-2. Until now real-time RT-PCR methods have been used as a successful diagnostic tool in this epidemic. Furthermore, more rapid and reliable diagnostic tool might be needed for the next epidemic.

Keywords: Laboratory diagnosis, Molecular diagnostics, Real time PCR, SARS-CoV-2

Introduction

미생물 질환의 진단은 미생물 존재 자체를 검출하는 방법이 가장 표준적인 방법으로서 배양법이 가장 중요하나 바이러스의 경우 배양법은 시간이 많이 걸리며 노력이 많이 소요되므로, 임상적으로는 유전자 검출법이 주류를 이루고 있다. 세계적으로 유행중인 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2)에 대한 간단한 미생물학적인 설명과 함께 현재 사용하고 있는 진단검사법과 향후 전망에 대해 소개하고자 한다.

SARS-CoV-2의 분류 및 유전자 구조

SARS-CoV-2는 Coronaviridae 과(family)에 속하는 바이러스로 2019년 중국 중부지역 후베이성의 주도인 우한시에서 처음 발견된 신종바이러스이다. Coronaviridae 과에는 Alphacoronavirus 와 Betacoronavirus 속(genus)이 있으며, Alphacoronavirus 속에는 일반적인 감기유발 바이러스로 알려진 human coronaviruses 229E(HCoV-229E)와 HCoV-NL63 등이 있고, Betacoronavirus 속에는 Embecovirus 아속(HCoV-OC43, HCoV-HKU1), Mebecovirus 아속(Middle East respiratory syndrome-related coronavirus, MERS-CoV)와 Sarbecovirus 아속(SARS-CoV-1, SARS-CoV-2) 등이 있다[1].

Sarbecovirus는 2002년 SARS-CoV-1이 전세계적인 문제가 되면서 SARS-related Betacoronavirus라는 의미의 Sarbecovirus 아속으로 명명된 신종 바이러스이다. Sarbecovirus는 RNA 바이러스로서 약 120 nm(80-200 nm) 크기로 바이러스 중 큰 편이

며, 유전자 크기도 30 kb 정도로 큰 편에 속한다. 예를 들어 공기로 전염되는 것으로 알려진 홍역바이러스(measles virus)는 100-300 nm 정도로 비교적 크기가 큰 편이며, 호흡기 바이러스의 대표적인 인플루엔자바이러스(influenza virus)는 80-120 nm 정도의 크기이다[1,2]. 반면 소화기 감염을 일으키는 RNA 바이러스인 rotavirus는 70-75 nm 크기에 18.5 kb의 유전자를 가지고 있으며, norovirus는 27-40 nm 크기에 7.5-7.7 kb의 유전자 크기를 가지고 있다[3].

SARS-CoV-2의 진단은 바이러스 RNA를 검출하는 분자진단법을 사용하는데, 바이러스 구조의 각 부위를 파악하는 일이 검사법 수립에 중요하다. SARS-CoV-2의 기능에 관련된 단백질을 만드는 유전자는 orf1a, orf1b, orf3a, orf6, orf7a, orf8, orf10 등이 있으며, 이러한 open reading frame은 효소 등을 포함한 기능에 관련된 단백질을 주로 생성한다. SARS-CoV-2 바이러스 모양을 만드는 구조 단백질에 따라 각각의 유전자가 명명되어 있는데, 예를 들어 바이러스 표면에 코로나처럼 돌기 모양으로 솟아 인체 세포에 침투에 가장 중요한 역할을 하는 S(spike)단백, 세포막 부분에 분포하고 있는 E(envelope)단백, M(membrane)단백 등과 바이러스 RNA에 부착하고 있는 N(nucleocapsid)단백 등이 중요한 구조물이다[1,4]. SARS-CoV-2는 발견 이후로 많은 변이가 있었으며 흔히 분리되는 변종은 17개 이상으로 알려져 있다[2].

SARS-CoV-1과 SARS-CoV-2는 인체감염 시 인체세포의 angiotensin-converting enzyme 2(ACE 2) 수용체를 통하여 침투한다고 알려져 있으며, transmembrane serine protease 2(TMPSR2)의 작용도 중요하다고 알려져 있다[5]. SARS-CoV-2의 표면에 돌기처럼 나와있는 S단백은 S1 domain과 S2 domain으로 이루어져 있는데 인체내 ACE 2 수용체가 SARS-CoV-2 표면의 S1 부분을 제거하면 S2 부분이 길게 돌출되면서 인체세포와 융합을 하면서 세포내로 침투하게 된다(아래 site에서 간단하지만 이해하기 쉬운 애니메이션을 볼 수 있다. <https://www.youtube.com/watch?v=e2Qi-hAXdJo>).

SARS-CoV-2의 진단검사

SARS-CoV-2의 진단은 바이러스 특이 유전자를 검출하는 유전자 검사가 기본이다[6]. 실시간 역전사 중합효소연쇄반응(real-time reverse transcription polymerase chain reaction, real-time RT-PCR)이 현재까지 개발된 진단기법 중 민감도, 특이도가 가장 우수하여, 많은 병원 검사실에서 표준적인 진단방법으로 사용되고 있다. Real-time RT-PCR 검사를 위해서는, 환자 검체에서 여러가지 시약을 사용하여 바이러스 RNA를 추출한 뒤, real-time RT-PCR 시약이 든 PCR tube로 옮긴 후 real-time PCR 기기에 장착하여 검사를 진행하게 된다. Real-time PCR 기기는 RNA 역전사 과정으로 DNA를 합성하고, 온도를 높이고 낮추는 cycle을 여러 회 반복하여 증폭 과정을 거치게 되는데, 증폭된 DNA 양과 비례하는 형광 물질을 실시간으로 검출함으로써 검사 결과를 얻을 수 있다.

최근 많은 병원검사실에서 검체 처리와 RNA 추출 과정에서의 수작업 오류를 줄이기 위해 자동화 또는 반자동화 장비를 사용하고 있다. 유전자 증폭과정 직전에 RNA 역전사 과정을 reverse transcriptase 특성을 지닌 효소로 시행하며 cDNA를 합성하게 된다. cDNA가 합성된 뒤에는 PCR 과정을 시행하게 되며 바이러스 cDNA를 여러 가닥으로 증폭시킨다. 단순 PCR과 달리 real-time PCR 기법은 PCR 반응에서 유전자가 증폭되는 단계마다 형광물질이 부착된 표식자(probe)를 붙게 하여 유전자의 양을 정량적으로 측정할 수 있는 방법이다. 물론 정확한 의미에서 정량검사를 하기 위해서는 검체 특성이 혈액처럼 일정해야 하고, 반응 억제 물질이 거의 없어야 하며, 여러 표준물질로 표준검량곡선을 얻어야 바이러스 정량이 가능하므로, 호흡기 검체처럼 검체마다 특성이 다르고 바이러스 분포가 다른 검체로는 바이러스의 정확한 양을 얻기는 쉽지 않다[7,8].

Real-time PCR 장비가 없어도 시행이 가능한 loop-mediated isothermal amplification(LAMP) 같은 등온증폭법(isothermal amplification method)도 일부 바이러스를 검출하는데 사용되어 왔다. LAMP 기법은 의료보험에서 real-time RT-PCR 검사법의 제한이 너무 강한 일본에서 개발되어 많이 연구되어 왔지만, 아직은 real-time RT-PCR 검사법에 비해서 민감도와 특이도가 낮은 편이다[9]. 최근 LAMP를 clustered regularly interspaced short palindromic repeats(CRISPR) 기반의 진단법과 결합시킨 방법이 개발되어 민감도 93.1%, 특이도 98.5%를 보고하기도 했으며[10], real-time RT-PCR의 Ct값이 낮은 검체, 즉 바이러스의 양이 많은 검체에서 민감도 97.5%, 특이도 99.7%를 보였던 연구도 있어[11] 향후의 사용가능성에 주목하고 있다.

검사 시작 후 1시간 이내에 검사 결과를 얻을 수 있는 신속분자진단법도 몇 가지 사용 중이며, 주로 전용 기기에 장착하는 방식으로 사용한다. 대표적인 검사법으로는 현재 결핵균 신속진단에 사용하는 GeneXpert(Cepheid, Sunnyvale, CA) 기기에서 시행할 수 있는 Xpert Xpress SARS-CoV-2와 호흡기나 소화기 병원균의 신속진단에 사용하는 Biofire(Biofire Diagnostics, Salk Lake City, UT) 기기에서 시행할 수 있는 Biofire COVID-19 test 등이 있는데[12-14], 검체를 투입하고 1시간 이내에 real-time RT-PCR 검사법에 준하는 결과를 얻을 수 있지만, 시약이 비교적 고가인 점이 단점이다. Liat system(Roche, Pleasanton, CA)의 Cobas SARS-CoV-2 시약은 multiplex RT-PCR 기법을 사용하면서도 20분만에 결과를 얻을 수 있다고 하며[15], 이런 시약 외에도 더 빠른 신속분자진단법이 속속 개발되고 있다.

SARS-CoV-2 항원검사는 바이러스 특이 단백질이나 당단백질을 검출하는 방법인데, 검출신호를 정확한 기기로 측정하는 정밀면역측정법과 육안이나 간이 측정기로 판정하는 간이항원검사가 있다. 일반적으로 간이항원검사는 정밀면역측정법에 비해 민감도와 특이도가 낮다. 또한, 항원검사는 바이러스의 특정 항원에 대한 특

이 항체를 제작해서 사용하게 됨으로써, 특히 항체의 특성에 따라 검사간 차이가 많이 발생한다. 즉, 시약회사마다 개발된 특이 항체의 특성과 최적화에 따라 검사 성적은 다르기 때문에, 각 회사마다 민감도와 특이도가 높은 특이 항체를 개발하려고 많은 노력을 기울이고 있으며, 임상 검체에서 안정적으로 검출하기 위한 조건을 잡기 위해서는 여러가지 노력과 최적화 과정을 거쳐야 한다. 간이항원검사는 수십년의 개발과정을 통해 인플루엔자바이러스 진단에 보조적으로 사용하고 있으나, 아직 real-time RT-PCR 검사법에 비해 민감도가 40-80% 수준으로 알려져 있다. 일반적으로 간이항원검사는 증세가 있는 외래 환자에서 보조적 진단법으로 많이 사용하고 있으므로, 향후 더욱 민감도와 특이도가 개선된 시약이 개발된다면 진단에 도움이 될 것으로 예상하고 있다. 그러나, 진료현장에서 사용하고 있는 검사법과는 달리, 전세계적으로 유행하고 있는 SARS-CoV-2의 경우 검사 건수를 높이면 높일수록 위양성과 위음성의 위험이 높아질 수 있다. 예를 들어, 지금 미국에서 사용중인 Abbott사의 BinaxNOW COVID-19는 98.5%의 특이도를 가지고 있으나, 0.2%의 유병률을 보이는 상황에서 검사 시 59개 검사 당 1개의 양성을 보이지만 이 중 89%는 실제로 음성 검체로 판명된다. 이는 미국인 전체를 검사할 경우 550만건의 양성이나 그중 490만건이 위양성이라는 결과가 나온다[16]. 우리나라에서는 SARS-CoV-2의 유병률이 더 낮으므로 위양성은 더 높아지게 된다. 즉 간이항원검사의 경우 큰 집단을 대상으로 진단검사로 사용할 경우 발생할 혼란을 고려해야 한다. 또한, 의료인에 대한 보호 시설이 잘 갖추어지지 않은 외래 공간에서 항원검사를 시행하여 양성 결과를 보인 경우, 환자와 의료인 및 의료기관에 대한 후속 조치에 대해 충분한 논의가 진행되어야 한다.

SARS-CoV-2 항체검사는 바이러스를 간접적으로 검출하는 방법으로서 인체 면역반응에 의해 혈액내에 생성되는 바이러스 특이 항체를 검출하는 검사기법이다. 항체검사 결과는 검사시약과 인체의 면역반응에 따라서 상당히 다른 반응을 보일 수 있다[17]. 검사시약 제작 시 반드시 필요한 항원은 제조사에서 밝히지 않는 경우가 많은데[17], 항원 target 과 항원의 3차원 구조가 제조사에 따라 상당히 차이가 날 수 있으므로 실제 임상에서 결과는 상당히 다를 수 있다. 또한 혈액 내의 바이러스 특이 IgG, IgM, IgA 등의 조합으로 다양하게 검출하거나 total antibody를 검출할 수도 있어서 실제 어떤 시약을 사용함에 따라서 다양한 결과가 나올 수 있다. 미국에서는 한때 150개 이상의 SARS-CoV-2 항체검사 kit가 emergency use authorization을 받았으나, 민감도와 특이도의 문제로 인해 진단적 가치가 낮은 상당수 kit가 삭제되었다. 바이러스에 대한 항체검사는 보통 ELISA나 CLIA 같은 전문적인 측정장비를 이용하여 민감도와 특이도를 높여서 검사하고 있으나, 육안으로 관찰하거나 간단한 측정장비를 이용한 간이항체검사의 경우 제품별로 상당한 차이를 보일 수 있어서 주의가 필요하다. 지금 임상에서 널리 사용중인 항체검사는 대부분 전문적인 측정장비를 사용하고 있으며

수십년간의 개발과정을 거쳐서 신뢰할만한 검사결과를 보이는 시약을 임상적 의의에 맞게 사용하고 있다. 즉, anti-HBs 항체의 경우 보호항체 검출에 사용되고 있고, anti-HAV 항체 중 IgM은 진단에, IgG는 보호항체의 의미가 있으며, anti-HIV 항체의 경우 HIV의 선별검사에 사용하고 있다. 하지만 SARS-CoV-2 항체검사의 경우 아직도 연구 개발 및 임상평가가 더 필요하며, 임상적으로 사용 시 여러가지 관점에서 의논이 필요하다. 예를 들어 HIV 검사는 항원-항체 검사가 PCR 검사보다 임상적으로 더 유용하며, 선별검사로써 민감도와 특이도 향상을 위해 여러 개발과정을 거쳐왔으며, 현재는 anti-HIV 항체와 p24 항원을 동시에 검사하는 4세대 검사법을 사용 중이다. 하지만, 특이도가 99.9%를 넘더라도 위양성이 존재하므로 HIV 확진을 위해서는 Western blot 방법으로 항체 특이도를 재확인하고 있기도 하다.

SARS-CoV-2 진단과 환자 관리에서 항원검사, 항체검사의 유용성에 대해서는 아직도 많은 개발과 임상연구가 필요하며, 임상 적용에 대해서는 앞으로도 더 많은 논의가 되어야 할 것으로 생각한다.

검체 채취

SARS-CoV-2는 호흡기 검체로 진단하는 것이 원칙이고, 상기도 검체로는 nasopharyngeal swab(NPS), oropharyngeal swab(throat swab), nasopharyngeal aspirate 등이 있지만 주로 사용하는 검체는 NPS이다[6,8]. 전통적으로는 상기도 감염을 일으키는 바이러스의 진단에 가장 좋은 검체는 nasopharyngeal aspirate였으나, NPS 검체를 쉽게 채취할 수 있는 flocked swab이 개발되면서, 현재는 대부분 이 방법을 사용하고 있다. 우리나라는 2009년 신종인플루엔자 검사에 real-time RT-PCR 검사법을 사용하면서 flocked swab으로 채취하는 방법을 처음 임상에 사용하기 시작했다. NPS 검체는 진단적 가치가 가장 높아서 기본적으로 시행하게 된다[18]. 또한 NPS 검체는 정확히 사용하면 환자에게 통증이 거의 없는 검사이기도 하다. 검체 운송용기 내에는 바이러스의 생존을 보장하는 virus transport media(VTM) 배지 혹은 불활화 할 수 있는 분자진단용 운송배지 등이 있으며 각 검사실의 정책에 따라 운송배지를 선택한다.

하기도 검체는 객담이나 기관지세척액 등이 있으며 증상이 심하거나 분비물이 있는 객담이 있는 환자, 기관삽관을 한 환자에서는 도움이 된다[19]. 하기도 검체는 점성이 높으므로 진단검사의학과에서는 적절하게 검체 처리를 하여야 하는 번거로움이 있다. 하지만, 임상적으로 호흡기 질환이 많이 진행된 경우는 객담 검사가 필요하다.

SARS-CoV-2 검사법의 전망

SARS-CoV-2는 2019년 하반기에 처음으로 인체감염이 알려진 신종바이러스로서, 많은 연구와 개발이 단기간에 진행되었지만, 아직도 검체 채취, 검체의 선택, 검체 채취시기, 분자진단법의 개발,

항원검사법의 개선, 항체검사법의 개선에 대하여 추가적인 노력과 논의가 필요하다. 현재 상황에서 사용 가능한 진단검사법 중 민감도와 특이도가 가장 높은 *real-time* RT-PCR 기법을 진단검사의 기본으로 사용하면서 환자 진단과 방역을 진행해야 할 것으로 보인다. 앞으로는 더 빠르고 정확한 신속분자진단 기법 개발이 필요할 것으로 보이며, 예방접종이 널리 시행될 경우 보호항체 보유 여부를 파악하기 위한 항체검사 같은 임상적으로 필요한 검사법 개발이 요구되는 시점이다.

우리나라는 2002년 중국과 서남아시아, 북미에 전염되어 큰 사회적 문제를 일으켰던 SARS-CoV-1의 유행에서 진단검사법을 사용한 적이 없었다. 당시에 우리나라는 RNA 바이러스 특히 SARS-CoV-1 같은 신종전염병에 대한 진단검사법과 시약, 장비, 인력이 병원에서는 거의 갖추어지지 않았었다. 하지만, 이번 SARS-CoV-2의 전세계적 유행에서 우리나라는 2020년 1월 SARS-CoV-2 발생이 알려진 초기 단계부터 분자진단법을 이용한 진단검사법의 수립을 서둘렀고, 충분한 진단검사시약 확보, 전국적인 진단검사정도관리 체계 확립으로 세계적으로도 우수한 수준의 진단검사를 시행하기 위한 준비를 해왔다. 이러한 신속하고 정확한 SARS-CoV-2 분자진단검사법을 바탕으로 검사 후 추적(*Test and Trace*) 전략을 채택하여 급증하는 *outbreak*을 막아 왔다. 이렇게 대응할 수 있었던 배경에는 2009년 신종인플루엔자, 2015년 MERS-CoV를 거치면서 RNA 바이러스에 대한 우리나라의 진단검사 능력이 향상되었기 때문이기도 하다. 이번 2019년 SARS-CoV-2 *outbreak*을 거치면서 얻은 경험을 바탕으로, 새로운 미생물에 대응할 수 있는 진단기법 향상과 진단기법 개발이 필요하며, 임상진료와 방역의 관점에서 아쉬웠던 점에 대한 제언과 논의가 필요할 것으로 보인다. 우리나라는 진단검사분야에서 전 세계적으로도 우수한 대응을 보이기는 했지만, 검사시간의 단축 및 검사의 편의성 부분에서 일부 아쉬움이 있다. 향후에는 현재 표준법으로 사용중인 *real-time* RT-PCR 검사법에 비해 더 신속하고도 편리하게 결과를 낼 수 있는 신기술의 개발로 우리나라 의료 및 방역의 단계를 한 단계 더 높여야 할 것으로 생각한다.

Conflict of interest

All authors declare no conflicts-of-interest related to this article.

References

1. Drexler JF, Corman VM, Drosten C. Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS. *Antiviral Res.* 2014;101:45-56.
2. Rahimi A, Mirzazadeh A, Tavakolpour S. Genetics and genom-

- ics of SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection. *Genomics.* 2020;DOI: 10.1016/j.ygeno.2020.09.059.
3. Banyai K, Estes MK, Martella V, Parashar UD. Viral gastroenteritis. *Lancet.* 2018;392:175-86.
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565-74.
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181:271-80.e8.
6. 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;40:351-60.
7. Mahony JB, Petrich A, Smieja M. Molecular diagnosis of respiratory virus infections. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2011;48:217-49.
8. Antonelli G, Stefani S, Pistello M. SARS-CoV-2 diagnostics: Some reflections on current assays. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;99:115237.
9. Augustine R, Hasan A, Das S, Ahmed R, Mori Y, Notomi T, et al. Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP): A Rapid, Sensitive, Specific, and Cost-Effective Point-of-Care Test for Coronaviruses in the Context of COVID-19 Pandemic. *Biology (Basel).* 2020;9:182.
10. Joung J, Ladha A, Saito M, Kim NG, Woolley AE, Segel M, et al. Detection of SARS-CoV-2 with SHERLOCK One-Pot Testing. *N Engl J Med.* 2020;383:1492-4.
11. Dao Thi VL, Herbst K, Boerner K, Meurer M, Kremer LP, Kirrmaier D, et al. A colorimetric RT-LAMP assay and LAMP-sequencing for detecting SARS-CoV-2 RNA in clinical samples. *Sci Transl Med.* 2020;12. DOI: 10.1126/scitranslmed.abc7075.
12. Creager HM, Cabrera B, Schnaubelt A, Cox JL, Cushman-Vokoun AM, Shakir SM, et al. Clinical evaluation of the BioFire(R) Respiratory Panel 2.1 and detection of SARS-CoV-2. *J Clin Virol.* 2020;129. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104538.
13. Hirotsu Y, Maejima M, Shibusawa M, Amemiya K, Nagakubo Y, Hosaka K, et al. Analysis of a persistent viral shedding patient infected with SARS-CoV-2 by RT-qPCR, FilmArray Respiratory Panel v2.1, and antigen detection. *J Infect Chemother.* 2020;DOI: 10.1016/j.jiac.2020.10.026.
14. Carter LJ, Garner LV, Smoot JW, Li Y, Zhou Q, Saveson CJ, et al. Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diag-

- nosis. *ACS Cent Sci.* 2020;6:591-605.
15. Hansen G, Marino J, Wang ZX, Beavis KG, Rodrigo J, Labog K, et al. Clinical performance of the point-of-care cobas Liat for detection of SARS-CoV-2 in 20 minutes: a multicenter study. *J Clin Microbiol.* 2020;DOI: 10.1128/JCM.02811-20.
16. American Society for Microbiology. SARS-CoV-2 testing: sensitivity Is not the whole story. [cited 2020 26 Nov]. Available from: <https://asm.org/Articles/2020/November/SARS-CoV-2-Testing-Sensitivity-Is-Not-the-Whole-St>.
17. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;323:2249-51.
18. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;383:1283-6.
19. Korean Society for Laboratory Medicine. Guidelines for the laboratory diagnosis of COVID-19 in Korea. 4th ed. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2020.