

Mini Review

Challenges of Scaling Up SARS-CoV-2 Rapid Antigen Tests

Mi-Kyung Lee 

Department of Laboratory Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

SARS-CoV-2 신속항원검사의 과제

이미경 

중앙대학교 의과대학 진단검사의학교실

ABSTRACT

The current reference standard for the diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) is the molecular detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Several rapid antigen tests (RATs) have been developed for the rapid and inexpensive detection of SARS-CoV-2, which can be used at the point-of-care. Although RATs have lower SARS-CoV-2 detection sensitivity than molecular tests, the development of a more cost-effective high-throughput test system that offers a rapid turnaround time is vital for curtailing the spread of SARS-CoV-2. However, because of the growing concern over the substantial risk of false negative results, RATs should be used in conjunction with molecular tests and therefore, an appropriate test algorithm should be developed to achieve this purpose.

Keywords: Rapid antigen tests, SARS-CoV-2**OPEN ACCESS**

pISSN : 2288-0585
eISSN : 2288-6850

Ann Clin Microbiol 2021 December, 24(4): 111-114
<https://doi.org/10.5145/ACM.2021.24.4.1>

Corresponding author

Mi-Kyung Lee

E-mail: cpworld@cau.ac.kr

Tel: +82-2-6299-2719

Fax: +82-2-6298-8630

Received: May 06, 2021**Revised:** November 11, 2021**Accepted:** November 11, 2021

© 2021 Korean Society of Clinical Microbiology.



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.

INTRODUCTION

코로나바이러스 감염증-19 (coronavirus disease 2019, COVID-19)에 대한 표준 검사법은 원인 병원체인 제2형 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)의 분자 검출이지만[1,2], 핵산 추출에서 증폭 과정에 소요되는 시간, 전문 지식과 장비, 숙련된 검사실 인력, 비용 등을 필요로 한다[3]. 이러한 문제점을 극복하기 위하여 신속하고 경제적인 SARS-CoV-2 검출을 위한 신속항원검사(rapid antigen test)가 개발되었으며, 대부분의 신속항원검사는 주로 비인두 면봉 검체에서 약 30분 이내에 결과를 확인할 수 있다[1,3]. 비록 신속항원검사의 SARS-CoV-2 검출에 대한 진단적 민감도는 분자진단법에 비하여 낮지만[1,3-5], COVID-19에서 무증상기의 바이러스 전파가 가능하고 증상을 가진 환자도 초기에 매우 경한 증상을 보일 수 있으며 다른 호흡기 바이러스 감염과 구별이 불가능하므로[6,7], 노출 의심자의 대규모 선별 검사와 신속한 진단검사에서 신속항원검사의 활용 가능성이 있을 것으로 생각된다.

SARS-CoV-2 rapid antigen test

현재에도 COVID-19 유행이 지속되고 있고 국내외 의료기관에서도 집단 감염이 발생하고 있어, 무증상 감염자를 검출하기 위한 광범위한 SARS-CoV-2 분자검사 시행이 고려되고 있다. 그러

나 광범위한 대규모 SARS-CoV-2 분자검사는 첫째, 무증상자를 포함한 광범위한 대상을 검사하다 보면 오히려 증상이 있는 환자의 검사와 접촉자 관리를 위한 인력과 물자의 부족이 초래될 수 있고, 둘째, 감염으로 진행되지 않을 사람과 감염력이 낮은 사람을 불필요하게 격리하게 되어 이로 인한 불편과 관리로 인한 소모 등이 발생할 수 있고, 셋째, 결과적으로 경제적, 사회적, 의료 분야의 부작용이 발생할 수 있으며, 넷째, 필요 이상의 과도한 진단과 치료의 위험 등이 발생할 수 있는 잠재적인 문제를 초래할 수 있다[6-10]. 또한 24시간 검사가 가능한 일부 신속분자검사는 매우 높은 민감도와 특이도를 가지고 있으면서 전 검사 과정이 자동화되어 있고 검사소요 시간도 짧지만, 현재의 많은 검사를 동시에 진행하기에는 어려움이 있어 현실적으로 검사실에서의 활용에 제한이 있을 수 있다[11,12]. 그러므로 분자검사와 함께 적절한 신속항원검사의 적용에 관한 검토가 필요하다.

현재 비인두와 구인두 도말 검체에서 SARS-CoV-2 항원을 검출하는 신속항원검사들이 개발되어 국내 또는 국외에서 사용 승인을 받아 제한적으로 사용되고 있다[3-5,13-15]. SARS-CoV-2 신속항원검사는 분자검사에 비해 현장검사가 가능하고 검사 수행을 위해 숙련된 검사자나 전용기가 필요하지 않거나 매우 간편한 단순 장비만으로 판독이 가능할 수 있으며, 비용이 저렴하고 대부분 15분 전후로 결과 판독이 가능한 장점을 가지고 있어, 현재 분자검사의 문제점을 보완하는데 중요한 자원이 될 수 있을 것으로 생각된다.

그러나 신속항원검사는 여러 가지 장점에도 불구하고 분자검사에 비해 민감도가 낮다는 주목할만한 문제점을 가지고 있다. 현재까지 보고된 수많은 논문에서 대부분 임계주기(threshold cycle, Ct) 값이 25 미만일 경우 80% 이상의 민감도를 보였고, 25 이상에서는 낮은 민감도를 보이는 것으로 보고되어 있고, 특히 Ct값이 30을 넘을 경우 10% 미만의 민감도를 보이는 것으로 보고되었다[1, 3-5,14-16]. 이 중 바이러스 배양을 동시에 시행한 연구에서는 SARS-CoV-2 바이러스 배양은 Ct값이 28 정도까지 가능했지만 신속항원검사는 Ct값 20 전후에서 검출 가능한 것으로 평가하여, 비록 신속항원검사 개발의 초기 결과이기는 하지만 항원검사에서의 위음성 가능성을 고려하여 분자검사의 보조적인 검사로만 사용하여야 한다는 결론을 제시하기도 하였다[3].

그러므로 신속항원검사의 낮은 진단적 성능(특히 높은 위음성 비율)은 많은 무증상 또는 경증의 COVID-19 환자를 진단하지 못하고 이로 인해 지역 사회로부터 격리되지 않을 수 있기 때문에, 신속항원검사의 사용은 이론적으로 정당하지 않은 것처럼 보일 수도 있다. 그러나 각 검사의 장단점을 고려한 적절한 사용을 하기 위해서는 SARS-CoV-2 바이러스 검출량이 낮은 무증상 환자, 즉 대부분 SARS-CoV-2 핵산은 검출되면서 항원검사가 음성인 사람이 바이러스 전파에서의 실제 감염력(infectivity)과 검사의 효율(efficiency)을 고려한 추가 연구가 필요할 것 같다. 또한 최근의 몇몇 메타분석에서는 SARS-CoV-2에 감염된 무증상 및 증상 발현 전 환자는 증상이 있는 환자에 비해 바이러스를 전파할 위험이 각각 65% 및 37% 낮았다고 분석하기도 하였고[17], 무증상 감염자는 특히 감염 후기 단계에서 전염성이 높지 않을 수 있다는 보고를 하기도 하였다[18].

세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 SARS-CoV-2 신속항원검사에 관한 가이드라인에서, SARS-CoV-2 감염 진단을 위한 신속항원검사는 민감도 80% 이상, 특이도 97% 이상이면서 분자검사를 시행할 수 없거나 분자검사의 검사소요 시간이 길어 실제적으로 임상에서 유용하게 사용할 수 없을 경우 증상 발현 후 5-7일 사이의 환자를 대상으로 숙련된 검사자가 시행할 수 있는 것으로 제시하고 있다. 또한 낮은 민감도를 경고하면서, 반복 검사나 분자검사로 확인할 것

과 신속항원검사에서의 음성 결과를 격리해제 등의 근거로 사용하지 말도록 권고하고 있다[19]. Mattiuzzi 등은 COVID-19 진단 시 신속항원검사를 활용한 임시 알고리즘에서 신속항원검사 양성이면 분자검사로 확인하여, 양성이면 격리와 치료를 하고, 신속항원검사 양성이면서 분자검사 음성이거나 신속항원검사 음성이면 감염이 없거나 바이러스 양이 낮다고 생각하여 전염의 위험이 낮은 것으로 간주하고 임상적으로 감시하고 이후 재검사를 하는 것을 제시하기도 하였다[1]. 그러나 분자검사에 비해 낮은 민감도와 국내 의료환경 등을 고려하면 신속항원검사 음성 시에는 감염이 없거나 바이러스 양이 낮다고 생각하여 역시 전염의 위험이 낮은 것으로 간주하는 것은 적절하지 않을 수 있다고 생각된다.

CONCLUSION

결론적으로 국가와 지역에 따라 COVID-19 양상과 검사실의 역량 및 수준이 다를 수 있으므로 이를 반영한 적절한 검사 알고리즘을 개발하여 진행하여야 하겠고, 신속항원검사에만 국한된 문제는 아니지만 SARS-CoV-2의 감염력에 관한 연구가 추가되어 감염 가능한 바이러스 양과 검출 가능한 RNA (ribonucleic acid) 또는 항원 양과의 상관관계에 관한 근거를 제시하여야 할 것으로 생각된다.

요약

코로나바이러스감염증-19 (coronavirus disease 2019, COVID-19)에 대한 표준 검사법은 제2형 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)의 분자 검사이다. SARS-CoV-2 신속항원검사는 비록 진단적 민감도는 분자진단법에 비하여 낮지만 신속하고 경제적이고 간편한 검사이다. 그러나 신속항원검사의 위음성 가능성을 고려하여 분자검사와 함께 사용하여야 하며 적절한 검사 알고리즘을 개발하는 것이 필요하다.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

REFERENCES

1. Mattiuzzi C, Henry BM, Lippi G. Making sense of rapid antigen testing in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) diagnostics. *Diagnosis* 2021;8:27-31.
2. 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. *Eurosurveillance* 2020;25:2000045.
3. Mak GCK, Cheng PKC, Lau SSY, Wong KKY, Lau CS, Lam ETK, et al. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *J Clin Virol* 2020;129:104500.
4. Mak GCK, Lau SSY, Wong KKY, Chow NLS, Lau CS, Lam ETK, et al. Evaluation of rapid antigen detection kit from the WHO Emergency Use List for detecting SARS-CoV-2. *J Clin Virol* 2021;134:104712.

5. Lambert-Niclot S, Cuffel A, Le Pape S, Vauloup-Fellous C, Morand-Joubert L, Roque-Afonso AM, et al. Evaluation of a rapid diagnostic assay for detection of SARS-CoV-2 antigen in nasopharyngeal swabs. *J Clin Microbiol* 2020;58:e00977-20.
6. Lippi G, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Potential drawbacks of frequent asymptomatic coronavirus disease 2019 (COVID-19) testing. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;1-2.
7. Walsh KA, Spillane S, Comber L, Cardwell K, Harrington P, Connell J, et al. The duration of infectiousness of individuals infected with SARS-CoV-2. *J Infect* 2020;81:847-56.
8. Bai AD, Li XX, Alsalem M, Khan S, Smieja M, Mertz D, et al. Utility of asymptomatic inpatient testing for COVID-19 in a low-prevalence setting: a multicenter point-prevalence study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;41:1233-5.
9. Müller M, Derlet PM, Mudry C, Aepli G. Testing of asymptomatic individuals for fast feedback-control of COVID-19 pandemic. *Phys Biol* 2020;17:065007.
10. Surkova E, Nikolayevskyy V, Drobniewski F. False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs. *Lancet Respir Med* 2020;8:1167-8.
11. Eckbo EJ, Locher K, Caza M, Li L, Lavergne V, Charles M. Evaluation of the BioFire® COVID-19 test and Respiratory Panel 2.1 for rapid identification of SARS-CoV-2 in nasopharyngeal swab samples. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2021;99:115260.
12. Loeffelholz MJ, Alland D, Butler-Wu SM, Pandey U, Perno CF, Nava A, et al. Multicenter evaluation of the cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 test. *J Clin Microbiol* 2020;58:e00926-20.
13. Cerutti F, Burdino E, Milia MG, Alice T, Gregori G, Bruzzone B, et al. Urgent need of rapid tests for SARS CoV-2 antigen detection: evaluation of the SD-Biosensor antigen test for SARS-CoV-2. *J Clin Virol* 2020;132:104654.
14. Liotti FM, Menchinelli G, Lalle E, Palucci I, Marchetti S, Colavita F, et al. Performance of a novel diagnostic assay for rapid SARS-CoV-2 antigen detection in nasopharynx samples. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:487-8.
15. Fenollar F, Bouam A, Ballouche M, Fuster L, Prudent E, Colson P, et al. Evaluation of the Panbio COVID-19 rapid antigen detection test device for the screening of patients with COVID-19. *J Clin Microbiol* 2020;59:e02589-20.
16. Weitzel T, Legarraga P, Iruretagoyena M, Pizarro G, Vollrath V, Araos R, et al. Comparative evaluation of four rapid SARS-CoV-2 antigen detection tests using universal transport medium. *Travel Med Infect Dis* 2021;39:101942.
17. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: a living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2020;17:e1003346.
18. Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, Drummond L, Byrne P, et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect* 2020;81:357-71.
19. WHO. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. WHO Interim Guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays> [Online](last visited on 12 November 2020).