

Editorial

COVID-19 대유행이 있었던 대구의 한 대학병원 진단검사의학과에서의 경험

박성균¹, 김도훈¹, 이원목¹, 하정숙¹, 전동석¹, 이재희², 류남희¹
계명대학교 ¹의과대학 진단검사의학교실, ²대구동산병원

Experience at Department of Laboratory Medicine during the COVID-19 Outbreak in Daegu

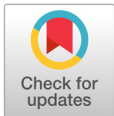
Sunggyun Park¹, Do-Hoon Kim¹, Won-Mok Lee¹, Jung-Sook Ha¹, Dong-Seok Jeon¹, Jae-Hee Lee², Namhee Ryou¹

¹Department of Laboratory Medicine, Keimyung University School of Medicine, ²Daegu Dongsan Hospital, Daegu, Korea

ABSTRACT

The first case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Korea was reported in January 2020. As the secondary transmissions accelerated within the country, the government revised the outbreak alert for COVID-19 from attention to caution. Mid-February, when a massive outbreak was reported from a church in Daegu, our institution initiated testing for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). More than 300 laboratory tests were performed within the first 2 months, before the number of cases began to decline. Here, we describe our experience of 4 months at the department of Laboratory Medicine, Keimyung University Dongsan Hospital, located in Daegu, where a massive COVID-19 outbreak occurred.

Keywords: COVID-19, Daegu, Laboratory medicine, PCR, SARS-CoV-2



OPEN ACCESS

pISSN : 2288-0585
eISSN : 2288-6850

Ann Clin Microbiol 2020 December, 23(4): 165-171
<https://doi.org/10.5145/ACM.2020.23.4.1>

Corresponding author

Namhee Ryou

E-mail: nhyoo@dsmc.or.kr

Tel: +82-53-258-7939

Fax: +82-53-258-4228

Received: July 15, 2020

Revised: August 11, 2020

Accepted: September 21, 2020

© 2020 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.

폭풍 전야의 2020년 2월의 대구

2019년 12월에 중국 후베이성 우한시에서 처음으로 발생한 제2형 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, 이하 SARS-CoV-2)가 보고된 후, 2020년 1월 20일 우리나라에서는 중국 출신 여성에서 코로나바이러스감염증-19(coronavirus disease 2019, 이하 COVID-19)의 첫 확진이 발생하여 질병관리본부의 위기경보 수준은 ‘관심’에서 ‘주의’ 단계로 상향되었다[1,2]. 2월 초까지 대구 지역에서는 확진자가 없는 상황이었으나, 대구의 각 의료기관에서도 질병관리본부에서 제공하는 방침 및 자체적인 감염병 관리 방침에 따라 COVID-19에 대처하였다. 대한진단검사의학회의 신속한 대처로 신종 코로나바이러스의 긴급검사 교육을 질병관리본부와 공동주관 하에 시작하였고 본원 역시 원내 진단검사에 대한 필요성을 자각하여 2차 교육에 참여하게 되었다. 2월 13일에 교육에 참여하고 2월 17일에 대한임상검사정도관리협회에서 주관하는 외부정도관리를 실시한 후 2월 19일에 “신종 코로나바이러스감염증 민간의료기관 유전자검사 관리 사업”에 근거, 신종 코로나바이러스 진단검사 자격 평가에 합당한 결과가 나와 본원

을 포함한 대구시 3개의 의료기관이 검사 가능 기관으로 선정되었다. 이에 본원에서는 2월 20일부터 SARS-CoV-2 진단검사를 시작할 수 있었고, 그 시기에 식약처에 긴급 사용승인을 받은 검사 키트 중 씨젠의 Allplex 2019-nCoV (Seegene, Seoul, Korea)를 사용하여 진단검사를 하는 것으로 결정하였다. 2월 20일 이후 대대적으로 발생한 대구 내의 COVID-19 확산을 돌이켜 보면 본원의 진단 검사 승인 시기는 아찔할 만큼 시의적절한 것으로 판단된다.

원내 SARS-CoV-2 진단검사 운영 세부 내용

검사실무자 운영

COVID-19 범유행 이전의 계명대학교 동산병원의 분자진단검사실에는 총 4인의 임상병리사가 월 약 2,000건의 검사를 담당하고 있었다. 그러나 2월 20일 이후에 신속한 SARS-CoV-2 진단검사를 위해 이전에 전담하던 분자진단검사를 대부분 외부 의뢰로 전환하고 SARS-CoV-2 진단검사를 4인의 임상병리사가 모두 담당하여 실시하기로 하였다. 검사 도입 초반에는 하루 최대 검사 건수를 90건으로 하고 주말, 공휴일의 검사는 외부 수탁기관으로 의뢰하도록 하였으나 대구시의 감염자가 빠르게 늘어남에 따라 진단검사 운영방식을 불가피하게 다시 조정하여야 했다. 3월 초부터 동산병원의 선별진료소뿐만 아니라 분자진단검사가 불가능한 대구동산병원에서 의뢰되는 환자의 수탁검사까지 실시하여 하루 300건 이상의 진단검사를 시행하였다. 이에 원래의 분자진단검사실의 임상병리사 4명 외에 타부서의 임상병리사 2명 및 대구동산병원에서 2명을 지원받으면서 4명이 추가되었다. 이에 총 8명이 4명씩 2개조를 구성하여 주간조는 오전 7시반부터 오후 4시반까지, 야간조는 오후 2시반부터 10시반까지 진단검사를 시행하였으며 이후의 시간에 응급으로 SARS-CoV-2 진단검사의 요청이 있을 경우는 긴급연락을 통해 별도로 추가 진행할 수 있게 조절하였다. 5월부터는 SARS-CoV-2 진단검사가 하루 평균 200건 이하로 유지되어 타부서 2명이 복귀를 하면서 6명으로 감축되어 3명씩 주간 및 야간조로 운영되었다.

진단검사 소요 시간 및 결과 보고 시간의 체계화

SARS-CoV-2 진단검사를 실시한 이후 계명대학교 동산병원의 선별진료소와 대구동산병원에서 의뢰된 많은 검사를 신속하고 정확하게 하기 위해 검사 시행시간과 검사 결과의 보고시간을 체계적으로 운영해야 했다. 진단검사 초기에는 결과 보고의 신속함을 위해 검사 소요시간을 지정하지 않고 진단검사 의뢰 시마다 검사를 시행하여 진단검사의학과에 접수된 순간부터 3시간 이내에 검사 결과보고가 가능하였다. 이러한 업무 형태는 검사실 근무자와 판독을 하는 전문의에 과중한 업무가 부과될 수밖에 없어 모두 힘든 시간을 보냈다. 이에 검사시간 및 보고시간을 조절하여 하루 평균 최대 8회차까지 진행되던 검사는 총 6회 검사로 주간에 4회와 야간에 2회로 각각 실시하는 것으로 병원내 회람하였다. 선별진료소와 대구동산병원의 의뢰검사는 오전동안 집중되었기에 오전과 오후에 걸쳐 실시하여 검사소요시간은 4시간을 넘지 않도록 하였다. 야간조의 10시반까지의 업무동안 당일 의뢰된 진단검사를 완료하였으며 이 후 의뢰되는 진단검사의 경우 익일 가장 먼저 시행하여 판독 후 결과보고가 더 이상 지연되지 않도록 하였다.

검사실 장소 변경

SARS-CoV-2 진단검사 실시 이전의 분자진단검사실은 핵산 추출과 증폭을 위해 분리된 검체 전처리실, 핵산추출실, PCR 증폭실 및 전기영동실로 구성되어 있었다. 검사 건수가 급격히 늘어나면서 검사 시작 후 얼마 지나지 않은 2월 25일에 SARS-CoV-2 진단검사만을 위한 새 검사실을 마련하였다. 폭발적인 검사 건수를 감당할 수 있도록 본원 경영진의 전폭적인 지지가 있었고, 검사실 공간 확보 및 검사에 필수였던 핵산추출장비, 검사테이블, 생물학적 안전상자, 전용 냉장고 및 냉동고 등을 새로이 구비하였다. 현재는 COVID-19 환자의 감소로 진단검사 건수가 예전보다 확연하게 감소하여 새로운 검사실과 장비를 모두 사용하고 있지 않으나 앞으로의 상황에 대비해 언제든지 활용할 수 있도록 준비 중이다.

SARS-CoV-2 진단검사 결과의 판독

2월 20일부터 SARS-CoV-2 진단검사를 시행하였고 검사의 결과 판독을 위해 임상병리사와 함께 2인의 진단검사의학과 전문의가 논의하였다. 씨젠 Allplex의 경우 E (envelope) 유전자, RdRp (RNA-dependent RNA polymerase) 유전자 및 N (nucleocapsid) 유전자를 이용하여 진단을 하였고, 해당 업체에서 제공하는 적정 Ct값(<40)을 기준으로 판독하였지만 신환자의 경우 E, RdRp 및 N 유전자가 모두 증폭되지 않고, 하나 또는 두개의 유전자만 나타난 “Indeterminate” 경우는 원검체를 재추출하여 타 시약으로 한 번 더 확인하도록 했다. 이에 검사실에서 1차 해석할 수 있도록 기확진자와 신환자에 대해 자체 기준을 만들었고(Table 1), 대한진단검사의학회의 진단검사관련 지침에서 신환자의 경우 RdRp 유전자의 Ct값은 33.5를 기준으로 한다는 권장에 근거하여 임상 증상의 확인 및 타 시약과의 비교검사 등을 통해 판독하도록 약 4차례 지속적인 수정과 보완으로 최종 5판까지 작성하게 되었다[3,4]. 본원의 경우 초기에는 코젠의 PowerChek 2019-nCoV (KogeneBiotech, Seoul, Korea)으로 비교 확인하였으나, 검체 당 2개의 PCR튜브가 필요하다는 점 등 불편한 점과 비교검사의 결과, SD의 Standard M nCoV Real-Time Detection (SD Biosensors, Suwon, Korea) 키트의 민감도가 더 높다고 판단하였기에 재확인시 해당 시약으로 변경하였다. 신환자에서 “Indeterminate”로 나올 경우 Table 2에 따라 판독하고 검체의 재추출 후 재검을 원칙으로 하여 진행되었으나 지속적으로 “Indeterminate” 결과가 나오는 경우, “Indeterminate”로 결과를 내어주면서 주치의에게 호흡기 검체의 재채취를 권유하였다.

Table 1. Criteria for the interpretation of SARS-CoV-2 molecular tests in the confirmed patients

Ct values for:				Interpretation (1 st Ed)	Interpretation (5 th Ed)
E	RdRp	N	IC		
<40	<40	<40	<40	Positive	Positive
<40	<40	<40	≥40	Positive	Positive
≥40	≥40	≥40	<40	Negative	Negative
≥40	<40	<40	≥40	Repeat (Seegene)	Repeat after reextraction (Seegene)
<40	≥40	<40			
<40	<40	≥40			
≥40	≥40	<40			
≥40	<40	≥40			
<40	≥40	≥40			
≥40	≥40	≥40			
<40	≥40	≥40			
≥40	≥40	≥40			
≥40	<40	<40	<40	Indeterminate	Indeterminate
<40	≥40	<40			
<40	<40	≥40			
≥40	≥40	<40			
≥40	<40	≥40			
<40	≥40	≥40			

Abbreviations: Ct, cycle of threshold; E, envelope gene; RdRp, RNA-dependent RNA polymerase gene; N, nucleocapsid gene; IC, internal control.

Table 2. Initial interpretation criteria of SARS-CoV-2 molecular tests in the suspected patients

Seegene	Ct values for:				Interpretation (1 st Ed)	Interpretation (5 th Ed)	
	E	RdRp	N	IC			
	<40	<33.5	<40	<40	Positive	Positive	
	<40	<33.5	<40	≥40	Positive	Positive	
	≥40	≥40	≥40	<40	Negative	Negative	
	≥40	<33.5	<40	≥40	Repeat (Seegene)	Repeat after reextraction (Seegene)	
	<40	≥33.5	<40				
	<40	<33.5	≥40				
	≥40	≥33.5	<40				
	≥40	<33.5	≥40				
	<40	≥33.5	≥40				
	≥40	≥33.5	≥40				
	≥40	<33.5	<40				
	<40	≥33.5	≥40				
	≥40	<33.5	<40	<40	Repeat (Seegene+Kogene*)	Repeat after reextraction (Seegene +SD)	
	<40	≥33.5	<40				
	<40	<33.5	≥40				
	≥40	≥33.5	<40				
	≥40	<33.5	≥40				
	<40	≥33.5	≥40				
SD	Ct values for:			IC	Interpretation		
	E	ORF1ab					
	≤36	≤36			≤32	Positive	
	>36	≤36			≤32	Same after repeat, Positive	
	≤36	>36			≤32	Same after repeat, Negative	
	>36	>36			≤32	Negative	
	>36		>32	Invalid, repeat			

*When the test is repeated with Kogene, positive criteria for RdRp gene is ≤35.

Abbreviations: Ct, cycle of threshold; E, envelope gene; RdRp, RNA-dependent RNA polymerase gene; N, nucleocapsid gene; IC, internal control; ORF, open-reading frame gene.

2020년 2월 20일부터 6월 30일까지 본원의 신환자를 대상으로 실시한 총 12,582건의 진단검사 에서 E, RdRp 및 N 유전자 중 일부가 증폭되지 않아 “Indeterminate”로 판독한 경우는 42례가 있었다. 재추출 재검하여 최종적으로 “Negative”로 보고된 경우가 22례(52.4%), “Positive”로 보고된 경우가 14례(33.3%), “Indeterminate”로 보고된 경우가 6례(14.3%)로 나타났다. “Indeterminate”로 보고된 6례 중 검체를 재채취하여 재검한 경우는 1례뿐이었고 최종 결과는 “Negative”였다. 신환자에서 씨젠 Allplex를 사용하여 “Indeterminate”가 나온 총 42례를 결과값으로 분석한 결과와 재추출 재검을 하여 판독한 결과, 31례(73.8%)는 N 유전자만 Ct값 40 미만(평균 37.3)이었으며, 17례는 최종 “Negative”로 보고되었고 8례는 “Positive”로 보고하였다. RdRp 유전자와 N 유전자가 Ct값 40 미만인 경우는 5례(11.9%)였으며 1례는 “Negative”, 4례는 “Positive”로 보고하였다. E 유전자와 N 유전자가 Ct값 40 미만인 경우는 4례(9.5%)에서 3례는 “Negative”, 1례는 “Positive”로 보고하였다. E 유전자와 RdRp 유전자가 Ct값 40 미만인 경우는 1례 있었고 “Positive”로 보고되었으며 RdRp 유전자만 나온 경우는 1례로 최종 “Negative”로 보고되었다(Fig. 1).

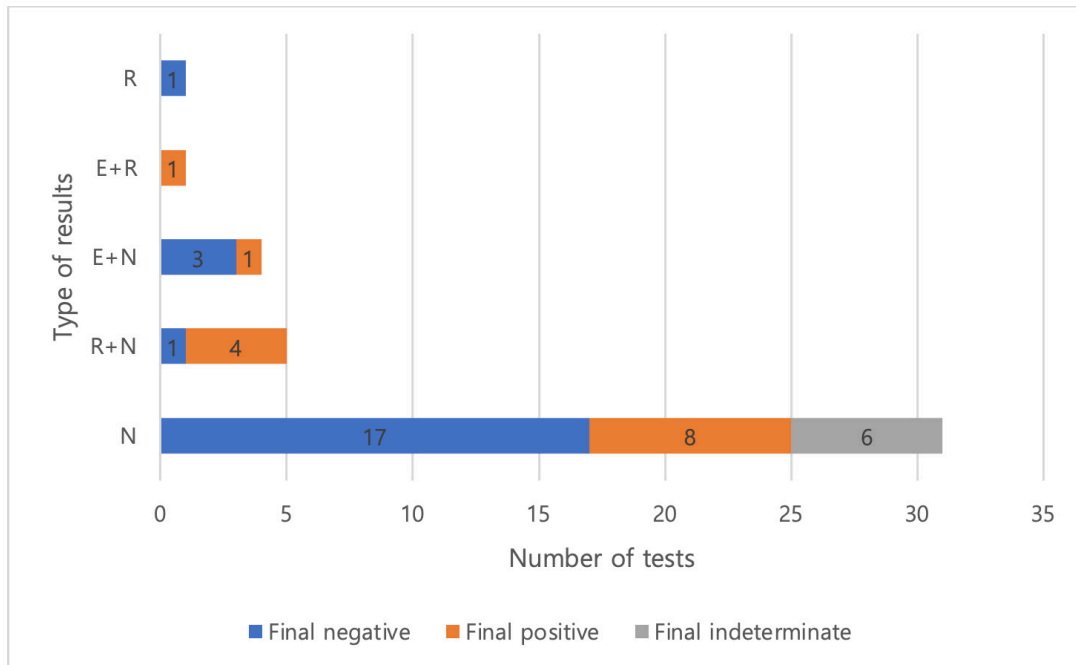


Fig. 1. Distribution of "Indeterminate" results according to three specific genes, separately or in combination. Abbreviations: R, RNA-dependent RNA polymerase gene; E, envelope gene; N, nucleocapsid gene.

주말 및 공휴일 검사실 운영

3월 초부터 4월 말까지 본원의 선별진료소 운영과 대구동산병원의 입원환자로 인해 주말 및 공휴일의 진단검사 건수 역시 평균 100건 이상 발생하였다. 토요일에 운영되는 선별진료소와 주말 및 공휴일에 검사결과의 확인이 필요한 응급실 환자의 결과 보고를 위해 주말 및 공휴일에도 오후 10시 30분까지 임상병리사가 4명씩 조를 이루어 근무하였다. 5월 동안은 지속적인 진단검사의뢰로 2개 근무조 형태는 유지되었으나, 4명에서 3명으로 조정하여 운영되었고 6월로 들어서면서 선별진료소에서 시행되던 검체 채취가 응급실로 이전되고 대구동산병원의 입원환자 감소에 따라 검사 건수도 50건 이하로 줄어들게 되어 근무자는 1명으로 감축하여 운영하고 있다.

본원 COVID-19 관련 검사 정보 및 향후 예측

계명대학교 동산병원에서는 2020년 2월 24일 응급실 옆 선별진료소를 설치하였고 환자가 급증하면서 3월 5일에는 컨테이너 선별진료소를 운영하면서 환자들을 대상으로 진료와 진단검사를 실시하였다. 2020년 2월 20일부터 시작된 신종코로나바이러스의 진단검사가 2020년 6월 30일까지 대구동산병원에서 의뢰된 진단검사까지 포함하여 총 17,368건 시행하였으며 1,161건이 양성으로 보고되었다. 대구에서의 양성환자는 2월 말과 3월 중순까지 지속적으로 발생하였으나, 6월에 들어와서는 거의 발생하지 않고 있다(Fig. 2). 기확진자의 입원기간 동안 시행한 검사를 제외한 신환자를 대상으로는 총 12,582건 검사를 시행하였으며 218건이 양성이므로 양성률은 약 1.7%이다. 월별로 실시한 검사 건수는 3월에 4,000건 이상으로 가장 많았고, 이후 점차 감소하고 있는 추세이다. 신천지교회 교인들간의 폭발적인 감염으로 2월의 진단검사 양성률은 3.3%로 가장 높았으며 3월부터는 지속적으로 감소하는 것을 확인할 수 있다(Fig. 3). 대구시 일부 병원에서 운영한 드라이브스루(drive through) 방식의 선별진료소의 경험은 없었으나 본원의 선별진료소 운영방식으로도 많은 환자들을 효율적으로 진료할 수 있었다. 현재 본원의 선별진료소는 6월 1일부터 응급실 입구 옆으로 이동하였고 규모를 축소하여 운영하고 있다.

상기 추세만으로 본다면 2020년 이내에 대구에서 COVID-19의 종식이 가능할 것으로 보이나, 최근 서울, 경기 등 타 지역의 COVID-19의 증가 추세와 곳곳에서 산발적으로 발생하는 대량 감염 사례들, 그리고 해외유입으로 인한 신환자의 발생은 아직도 진행되고 있어 앞으로의 전망을 유의하게 지켜보는 것이 필요할 것으로 생각된다. 지속적인 마스크 착용, 사회적 및 생활속 거리두기 실천과 철저한 감염관리 및 진단검사가 COVID-19의 관리를 위해 필수적이다.

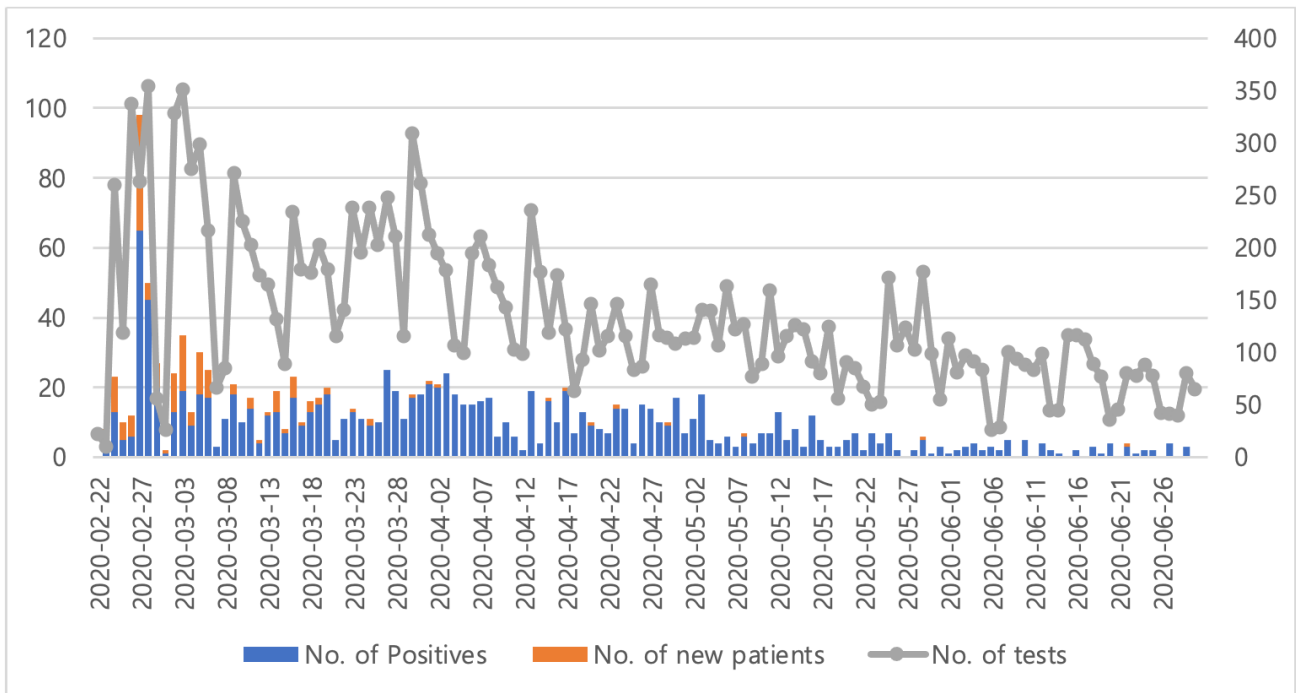


Fig. 2. Status of SARS-CoV-2 molecular tests with newly confirmed cases. The newly confirmed cases displayed in orange within positive cases (blue bar).

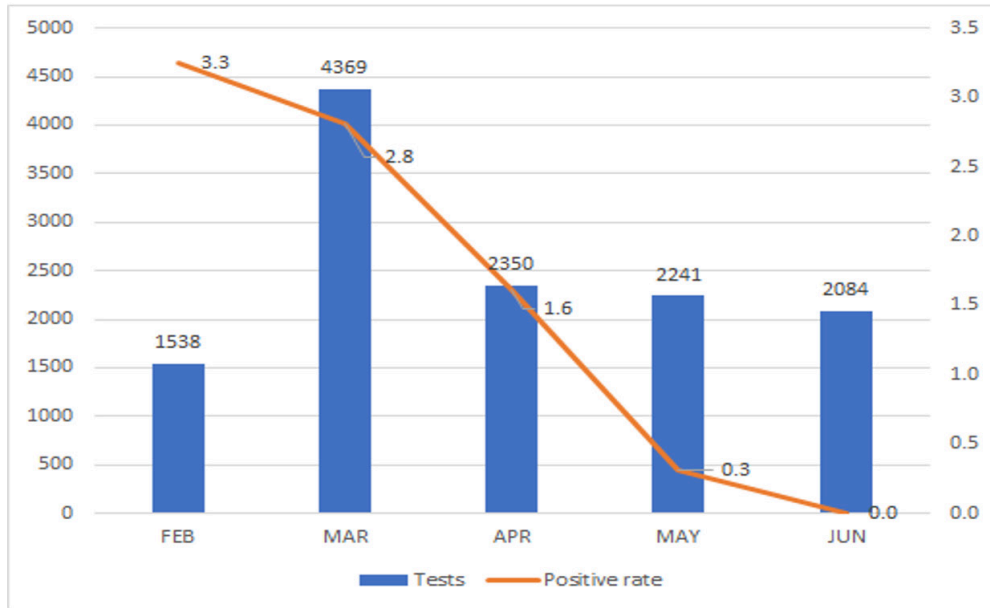


Fig. 3. Cumulative monthly number of SARS-CoV-2 molecular tests and positive rate.

요약

2020년 1월 20일 우리나라에서 신종코로나바이러스 감염증(Coronavirus Disease-19, 이하 COVID-19)의 첫 환자가 발생한 후 질병관리본부의 위기경보 수준은 ‘관심’에서 ‘주의’ 단계로 상향되었다. 그리고, 약 한달 후, 대구지역에서는 신천지교회에서 첫 확진이 발생되면서 급격한 대유행이 시작되었고 계명대학교 동산병원에서는 2월 20일 SARS-CoV-2에 대한 분자진단검사를 실시하였다. 일 평균 300건 이상의 진단검사는 약 2개월 이후부터 점차 감소하기 시작하였고 신환자의 발생도 급격히 줄어들었다. 이에 지난 4개월 동안의 계명대학교 동산병원 진단검사의학과에서의 경험을 공유하고자 한다.

CONFLICTS OF INTEREST

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

REFERENCES

1. 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.
2. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39:1011-9.
3. 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.
4. Sung H, Roh KH, Hong KH, Seong MW, Ryoo N, Kim HS, et al. COVID-19 molecular testing in Korea: practical essentials and answers from experts based on experiences of emergency use authorization assays. *Ann Lab Med* 2020;40:439-47.