



What's hot?

코로나바이러스감염병-19 초기 유행의 임상 역학적 특성

아주대학교 의과대학 감염내과학교실

허중연

Clinical and Epidemiological Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in the Early Stage of Outbreak

Jung Yeon Heo

Department of Infectious Diseases, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

In December 2019, a novel coronavirus, which is now designated as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was first identified as the etiology of pneumonia of unknown cause in patients from Wuhan of central China. Since the first report of coronavirus disease 2019 (COVID-19), the disease became pandemic causing the large-scale outbreak all over the world. In this review, we discuss the clinical and epidemiological characteristics of COVID-19 in the early stage of outbreak based on recent reports from China. (Korean J Med 2020;95:67-73)

Keywords: Coronavirus disease 2019; Disease outbreaks; Respiratory tract infections

서 론

2019년 12월 말 중국 우한시의 원인 불명 폐렴 환자들로부터 처음 발견된 신종 코로나바이러스(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)는 약 1개월 사이에 중국 전역으로 급격히 확산되었다[1]. 이어서 한국을 포함한 주변 아시아 국가에서도 코로나바이러스감염병-19 (covonavirus disease 2019, COVID-19) 환자가 확인되었다[2,3]. 사람과 사람

사이의 전파에 따른 유행이 확인된 이후 우한시와 후베이성에 대해 도시 간 이동을 제한하는 봉쇄조치가 시행되었고, 2020년 1월 31일 세계보건기구(WHO)는 국제적 공중보건 비상사태 (Public Health Emergency of International Concern)를 선언하였다[4]. 그러나 2020년 3월 10일까지 동아시아 및 유럽, 북미를 중심으로 전 세계에서 약 118,000여 명의 환자와 4,200여 명의 사망자가 발생하면서 WHO는 2020년 3월 11일 대유행 (pandemic)을 선언하게 되었다[5]. 국내에서 코로나바이러스감

Received: 2020. 3. 23

Accepted: 2020. 3. 24

Correspondence to Jung Yeon Heo, M.D.

Department of Infectious Diseases, Ajou University School of Medicine, 164 Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea

Tel: +82-31-219-7818, E-mail: jyeon78@naver.com

Copyright © 2020 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

염병-19은 중국 우한시에서 입국한 사람으로부터 처음 진단된 2020년 1월 19일 이후 해외 유입으로 인해 산발적으로 발생하였다. 2020년 2월 중순 이후부터는 대구 및 경상북도의 종교인과 장기 요양 시설 거주자 사이에서 대규모 환자가 발생하였다[6]. 이에 따라 정부는 2020년 2월 23일 감염병 위기 경보를 '심각'으로 올리게 되었다[7]. 이는 코로나바이러스감염병-19이 일부 지역에서 지역사회 전파가 발생하고 있으며, 전국적으로 확산이 시작되었음을 의미한다. 그동안 우리는 역사적 경험을 바탕으로 인플루엔자 바이러스에 의한 감염병 대유행을 예상하고 대비하여 왔다. 그러나 SARS-CoV-2에 의한 감염병 유행은 백신이나 항바이러스제와 같은 효과적인 대응책이 없는 상황에서 시작되었다. 코로나바이러스감염병-19의 유행이 시작된 중국에서는 후베이성을 중심으로 도시 간 사람의 이동을 제한하거나 외출을 금지하는 봉쇄 정책을 시행하였으나, 국내에서는 코로나바이러스감염병-19 의심 환자에 대해 조기 진단(early identification)과 함께 조기 격리 및 치료(early isolation and treatment)의 대응이 이루어지고 있다. 2020년 3월 15일까지 국내에서는 8,162명의 코로나바이러스감염병-19 환자 및 75명의 사망자가 확인되었지만 매우 짧은 시간 동안 환자가 급증하면서 국내 코로나바이러스감염병-19 환자의 임상 역학적 특성에 대한 정보는 부족한 상황이다[8]. 이에 본고에서는 최근 발표된 중국의 자료를 바탕으로 코로나바이러스감염병-19 환자의 임상 역학적 특성에 대해 기술하고자 한다.

본 론

바이러스의 특성

SARS-CoV-2는 베타-코로나바이러스에 속하며, 박쥐의 사스 유사 코로나바이러스(bat SARS-like coronavirus)와 86.9%의 유전적 상동성을 갖는 동물 유래의 바이러스이다[1,9]. SARS-CoV-2가 속하는 코로나바이러스과(coronaviridae)에는 4개의 속(genus)이 있으며 이 중 알파와 베타 속으로 분류되는 코로나바이러스가 사람과 동물에 감염을 일으킨다. 사람 코로나바이러스 중 229E, OC43, NL63 및 HKU형은 대부분 경한 상기도 감염을 일으키는 계절형 호흡기 바이러스이며, 베타-코로나바이러스에 속하는 중증 급성 호흡기증후군 코로나바이러스(SARS-coronavirus)나 중등호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-coronavirus)는 중증 폐렴을 일으킨다. 중증 급성 호흡기증후군 코로나바이러스나 중등

호흡기증후군 코로나바이러스는 박쥐에서 기원한 인수공통감염(zoonosis)으로 사람에게 전파되기 전 중간 숙주는 각각 사향고양이(civet)와 단봉낙타(dromedary camel)로 추정되었다. 아직까지 SARS-CoV-2에 대해서는 천산갑, 뱀, 멧크 등 다양한 동물이 중간 숙주로 제시되고 있으며, 초기 코로나바이러스감염병-19 환자와 역학적 인과관계를 보이는 중국 우한시의 야생동물 판매 시장을 중심으로 바이러스 기원에 대한 연구가 진행 중이다[10].

전파 역학

바이러스 전파 역학은 아직까지는 충분히 연구되거나 이해되지는 않았다. 중국에서 초기 코로나바이러스감염병-19은 야생동물을 판매하는 시장을 방문한 사람이나 시장에서 일하는 사람들에서 발생한 급성 호흡기 감염증 및 폐렴으로, 이어서 사람과 사람 사이의 전파로 확산되었다[11]. 이러한 현상은 인수공통감염 발생에서 관찰되는 파급효과(spillover effect)를 보여준다. SARS-CoV-2는 대부분의 호흡기 바이러스와 유사하게 주로 감염된 사람의 비말(droplets)에 의한 직접 전파(direct transmission)나 오염된 환경의 매개물(fomites)과 접촉을 통해 간접 전파(indirect transmission)되는 것으로 생각된다. 공기를 통한 전파도 가능하지만 이는 에어로졸이 발생할 수 있는 의료기관과 같은 특수한 환경에서 일어난다. 감염된 환자로부터 바이러스 배출은 증상 발생 직후가 가장 높은 것으로 알려져 있다[12]. 이는 SARS-CoV-2 감염 후 초기 증상이 매우 가벼운 상태이거나 명백한 증상(overt symptoms)이 나타나는 유증상기 직전의 무증상기에서 바이러스 배출과 전파가 시작될 수 있음을 의미한다. 광저우 질병관리본부의 예비 조사에서는 바이러스 배출은 상기도에서 증상 발생 전 1-2일 전부터 확인되는 것으로 보고되었다[13]. 바이러스 배출은 중등증 환자에서는 7-12일까지 지속되며 중증 환자에서는 최대 2주까지로 알려져 있다. 감염된 사람의 대변에서도 바이러스가 배출되지만 아직까지 대변-구강 경로의 바이러스 전파는 역학조사에서 확인되지 않았다.

지역별 분포 및 특수한 환경에서의 전파

중국에서 코로나바이러스감염병-19 유행은 후베이성의 우한시에서 처음 확인된 이후 후베이성 내에서도 우한시와 사람 간 이동이나 교통량이 많은 샤오간시, 황강시, 징저우

시 및 어저우시에서 많은 환자가 발생하였다. 후베이성 밖의 중국 도시에서도 우한시에서 온 사람이나 방문한 사람으로부터 각 도시로 SARS-CoV-2 전파가 확산되는 양상이었다. 따라서 2020년 2월 11일까지 중국에서 확진된 약 45,000명의 코로나바이러스감염병-19 환자 중 74.7%가 우한 및 후베이성에서 진단되었다[13]. 초기 우한시에서 코로나바이러스감염병-19 유행이 시작되었을 때 일평균 기초감염재생산수(basic reproduction number, R_0)는 2.0-2.5로 추정되었으며 후베이성 외의 도시에서도 사회적 거리두기 및 이동 제한과 같은 봉쇄 정책이 적용되지 않았던 집단 발생 사례들에서 확인된 기초감염재생산수는 2.0-2.5였다[14]. 중국에서 코로나바이러스감염병-19 집단 발생 사례는 주로 가족 내 전파로 발생한 것으로 알려져 있다. 특히 광둥성에서 보고된 집단 발생 사례의 약 80%는 가족 내 전파와 관련되었다. 이와 같이 중국에서 코로나바이러스감염병-19 유행은 밀접한 접촉자나 가족 내 전파가 주요 전파 양상이었으며, 그 밖에 의료기관 종사자, 교도소 내 재소자, 장기 요양 시설 거주자와 같은 특수한 환경에서의 전파가 확인되었다.

임상 양상 및 경과

코로나바이러스감염병-19의 증상은 매우 비특이적이며, 무증상에서부터 중증 폐렴 및 사망에 이르기까지 매우 다양한 임상 경과를 보인다. SARS-CoV-2 감염된 환자는 약 5-6일 정도의 평균 잠복기 후 발열과 함께 상기도 감염 증상이 발생한다. 최대 잠복기는 14일이며, 14일 이후 코로나바이러스감염병-19로 진단될 가능성은 약 0.01%이다[15,16]. 환자의 약 80%는 경증의 상기도 감염이나 중등증 이하의 폐렴을 앓고 회복된다[17]. 호흡곤란이나 저산소증 혹은 영상 검사에서 양 폐하의 50% 이상의 침범이 나타나는 중증 사례(severe case)는 14% 정도에서 발생하며 호흡부전, 쇼크, 다발성 장기 손상과 같은 심각 사례(critical case)는 5%에서 발생한다. 무증상 감염은 집단 발생의 환경 및 역학 조사의 범위에 따라 다양한 정도로 확인된다. 예를 들어, 프린세스 다이아몬드호에서 발생한 코로나바이러스감염병-19 유행에서는 증상에 관계 없이 검사를 시행하였을 때 확진자의 51%에서 무증상 SARS-CoV-2 감염으로 확인되었다[18]. 이탈리아의 경우 코로나바이러스감염병-19 확진자 중 무증상기에 진단되는 경우가 44%이며, 일본에서는 확진자의 0.06%가 무증상기에 진단된다[19]. 중국에서는 초기 진단시 무증상 감염이었던 환

자의 75%는 유증상으로 진행하며, 무증상 감염이 지속되는 경우는 1-3%로 알려져 있다. 코로나바이러스감염병-19 환자의 초기 증상 및 징후는 발열(87.9%)과 함께 마른 기침(67.7%), 객담(33.4%), 호흡곤란(18.6%), 인후통(13.9%)과 같은 호흡기 증상이었다[20]. 피로감(38.1%), 두통(13.6%), 근육통과 관절통(14.8%), 오한(11.4%), 오심 및 구토(5.0%), 설사(3.7%)와 같은 호흡기 외 증상을 호소하는 경우도 있었다. 중증 환자는 초기 경한 임상 증상을 보이다 증상 발생 후 7-9일째 악화 경과를 보인다. 가장 중요한 합병증은 급성 호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome)이며 심부전 및 부정맥, 급성 신부전, 쇼크가 발생할 수 있다. 중국에서 코로나바이러스감염병-19의 전체 사망률은 2.8%였다. 사망한 환자는 모두 심각 사례까지 진행한 환자에서 발생하였으며, 심각 사례까지 진행한 환자 중 사망률은 49.9%였다[17]. 그러나 중국에서의 코로나바이러스감염병-19 사망률은 유행의 경과에 따라 변하고 있다. 2020년 1월 중순까지 코로나바이러스감염병-19 사망률은 17.3%였으나 이후로는 2월 초까지 사망률은 0.7%로 감소하였다. 이는 중국에서 코로나바이러스감염병-19 유행 초기 증상 발생 후 진단까지 평균 12-15일이 걸렸으나 이후 3-5일까지 감소한 것과 연관된다. 사망률의 감소는 경증 환자의 진단에 따른 결과일 수 있으나 코로나바이러스감염병-19 유행에 있어 조기 진단, 격리 및 치료가 사망률 감소와 관련되어 있음을 시사한다.

연령별 발생 양상

모든 연령에서 코로나바이러스감염병-19이 발생할 수 있으나 나라별로 환자의 연령별 분포는 차이를 보인다. 중국의 경우 전체 코로나바이러스감염병-19 환자 중 30-79세 환자가 87%를 차지하며, 20대는 8%였으나 국내에서는 20대에서 28%로 가장 높은 비율을 보인다[6,21]. 60세 이상의 고령자는 SARS-CoV-2 감염 후 중증으로 진행할 수 있는 고위험군이며, 고혈압, 당뇨, 심혈관 질환, 만성 호흡기 질환, 악성 종양의 기저 질환을 가지고 있는 사람도 중증 코로나바이러스감염병-19의 고위험군이다. 19세 미만의 소아 및 청소년에서는 대부분 경증의 경과를 보인다. 소아 및 청소년에서도 중증 코로나바이러스감염병-19이 발생하고 있으나 중국에서 중증이나 심각 사례로 진행되는 경우는 각각 2.5%와 0.2%로 성인과 비교할 때 훨씬 경한 임상 경과를 보이고 있다.

진단

국내에서 코로나바이러스감염병-19에 대한 사례 정의(case definition)는 유행 상황에 따라 계속 변하고 있다. 질병관리본부의 대응 지침(제7-3판, 2020. 3. 15)에서 확진 환자(confirmed case)는 임상 양상과 관계 없이 유전자 검사나 바이러스 배양 검사를 통해 SARS-CoV-2가 확인된 경우이다[22]. 확진 환자와 접촉 후 14일 이내 발열이나 호흡기 증상이 나타난 경우 의사 환자(suspected case)로 분류하며 의사의 판단에 따라 코로나바이러스감염병-19에 대한 검사가 필요한 것으로 의심되는 환자나 국내외의 코로나바이러스감염병-19 유행과 역학적 연관성과 함께 증상이 나타난 경우 조사 대상 유증상자(patient under investigation)로 분류하고 있다(Table 1). 이러한 사례 정의에 따라서 코로나바이러스감염병-19 의사 환자의 확진, 폐렴 및 급성 호흡기 감염증 환자에서 코로나바이러스감염병-19를 감별하기 위해 SARS-CoV-2 유전자 검사를 시행한다. 유전자 검사는 실시간 역전사 중합효소연쇄반응법(real-time reverse transcription PCR)이 사용된다. 나라별로 코로나바이러스감염병-19 진단을 위한 다양한 프로토콜이 제시되고 있으며, 최적의 프로토콜에 대해서는 아직 학술적 근거가 필요하다(Table 2) [23]. 국내에서는 WHO의 지침을 기준으로 유전자 검사 기준이 마련되었다[24]. WHO에서는 E 유전자 PCR을 선별 검사로 확인하고 orf1b 유전자의 RdRp 유전자 PCR을 확진 검사로 시행하고 있다. 일부 제조회사의 시약은 1개의 유전자를 선별용으로 나머지 2개를 확진용으로 사용하며, 이러한 경우 확진용 유전자가 모두 양성인 경우 양성으로 진단하고 있다.

치료

현재까지 코로나바이러스감염병-19 환자에게 지지 치료 외에 확립된 항바이러스제는 없다. 과거 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스와 중증호흡기증후군 코로나바이러스 유행 시 보고된 항바이러스제들에 대한 치료 효과를 바탕으로 제한적으로 항바이러스제가 사용되고 있다. 따라서 중증 코로나바이러스감염병-19 발생 가능성이 높은 고령자나 폐렴이 있는 환자들에게 항바이러스제가 투여되고 있다. Lopinavir-ritonavir (Kaletra[®])는 단백분해효소 억제제로 주로 HIV 환자에게 사용되던 약제이다. 과거 중증 급성 호흡기증후군 코로나바이러스 환자에게 사용하였을 때 사망률 및 기관 삼관율을 낮추는 효과가 있었다[25]. 최근 중국에서는 중증 코로나바이러스감염병-19 환자에서 Lopinavir-ritonavir 사용에 대한 무작위 대조 시험 결과를 보고하였다. 여기에서는 중증 코로나바이러스감염병-19 환자에게 Lopinavir-ritonavir는 임상 증상의 호전이나 사망률 개선에 효과가 없는 것으로 보고하였다[26]. Chloroquine/hydroxychloroquine은 항말라리아제로 사용하던 약물로 세포 실험에서 SARS-CoV-2를 효과

Table 2. Target genes to identify SARS-CoV-2 by countries

Country	Target gene
South Korea	RdRp, E, (N)
China	ORF1ab and N
Germany	RdRp, E, N
Hong Kong	ORF1b-nsp14, N
Japan	pancorona and multiple targets, Spike
Thailand	N
U.S.	three targets in N gene
France	two targets in RdRp

Table 1. Case definition of coronavirus disease 2019

	Definition
Confirmed case	A patient who is infected with SARS-CoV-2 regardless of clinical presentations
Suspected case	A patient who has fever ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) or acute respiratory symptoms (cough, shortness of breath) AND close contact with a confirmed case of SARS-CoV-2 within 14 days before onset of illness
Patient under investigation	1. A suspected patient with SARS-CoV-2 based on physician assessment 2. A patient who has fever ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) or acute respiratory symptoms (cough, shortness of breath) AND travel to or from countries of COVID-19 outbreak (ex. China) within 14 days before onset of illness 3. A patient who has fever ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) or acute respiratory symptoms (cough, shortness of breath) AND is epidemiologically linked with domestic outbreak within 14 days before onset of illness

적으로 억제하였다[27]. Chloroquine/hydroxychloroquine은 막 융합(membrane fusion)과 관련된 세포 내 기관인 엔도솜 및 라이소솜(endosome/lysosome)의 산성도를 변화시키며 ACE2 수용체와 극과 단백질(spike protein)의 당화(glycosylation)를 변화시켜 SARS-CoV-2의 세포 감염을 막는 것으로 알려져 있다[28,29]. 중국에서는 코로나바이러스감염병-19 환자를 대상으로 chloroquine/hydroxychloroquine에 대한 많은 임상 연구가 진행 중이며 중간 분석을 통해 chloroquine을 사용하는 것이 폐렴의 악화를 억제하고 질병 경과를 단축시킬 뿐만 아니라 바이러스 배출 기간을 단축시키는 것으로 보고있다[30]. 이에 따라서 중국에서는 SARS-CoV-2에 의한 폐렴 환자의 치료에 chloroquine/hydroxychloroquine을 사용하도록 권고하고 있다. Remdesivir는 서아프리카 에볼라 출혈열 유행 시 임상 시험용 치료제로 개발된 약이다. 이후 여러 실험에서 단일 가닥 RNA 바이러스에 속하는 라사열 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 코로나바이러스에 항바이러스 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. Remdesivir는 RNA 전사를 초기에 종결시킴으로써 바이러스의 증식을 억제시키며 세포 실험에서도 SARS-CoV-2에 대한 활성을 보인다. 현재 중국에서는 중등증 및 중증 코로나바이러스감염병-19 환자에서 remdesivir 효능을 평가하기 위한 임상 시험이 진행 중이며, 미국에서는 처음 진단된 코로나바이러스감염병-19 환자가 폐렴으로 진행되어 동정적 사용(compassionate use)으로 투여되었다[31]. Favipiravir (Avigan[®])는 많은 RNA 바이러스에 대한 활성을 갖는 약물로 RNA 의존 RNA 중합효소를 억제하는 작용기전을 갖는다. 초기 인플루엔자에 대한 치료제로 개발되었으나 동물실험에서 기형 발생이 보고되어 일본에서는 기존의 항바이러스제에 효과가 없는 바이러스에 대한 치료제로서 응급 상황에서 사용하는 조건으로 허가 받은 약물이 다. 중국에서는 중등증 이하의 코로나바이러스감염병-19 환자를 대상으로 favipiravir와 lopinavir/ritonavir를 비교한 임상 시험을 시행하였다. Favipiravir는 바이러스 배출 기간 감소 및 흉부 영상의 호전이 lopinavir/ritonavir보다 우월한 것으로 보고하였다[32].

결 론

2019년 12월 말 중국에서 시작된 코로나바이러스감염병-19 유행은 1개월 사이 중국 전역으로 확산되면서 동시에 인접 국가인 한국, 일본, 홍콩, 싱가포르, 대만에서도 다양한 규

모의 유행이 시작되었다. 이 유행은 현재도 아시아뿐만 아니라 모든 대륙에서 유행이 계속 확산되는 중이며, 2020년 3월 11일 WHO는 대유행을 선언하기에 이르렀다. 많은 나라에서 짧은 기간 동안 많은 환자와 사망자가 발생하면서 우리는 현대의학에서 경험하지 못한 보건의료체계의 위기를 경험하고 있다. 이는 코로나바이러스감염병-19의 임상 역학적 특성에 대한 자료가 부족한 이유이다. 중국에서 코로나바이러스감염병-19의 주요한 역학적 특성은 감염 환자의 밀접 접촉자나 가족, 밀접된 환경에서 거주하는 사람들 사이에서 나타나는 비교적 제한된 전파라는 점이다. 그러나 SARS-CoV-2 감염 환자는 초기 증상이 매우 경하지만 무증상으로 진행하기 전 무증상기에 바이러스를 배출하기 때문에 초기에 진단하여 격리가 이루어지지 않는다면 광범위한 지역사회 전파로 연결된다. 이러한 특성은 코로나바이러스감염병-19의 대규모 유행을 경험한 중국뿐만 아니라 우리나라에서도 관찰된다. 임상적 특징으로는 코로나바이러스감염병-19 환자의 약 80% 정도는 경한 증상을 앓고 자연 회복되는 경과를 보이지만 60세 이상의 고령자나 만성 기저 질환을 가지고 있는 사람에서는 증상 발생 후 7-9일째 악화 경과를 보이며 폐렴 및 급성 호흡곤란증후군으로 진행될 수 있다. 이러한 임상 역학적 특성과 함께 아직까지 효과적인 항바이러스제나 백신이 없는 상황을 고려한다면 코로나바이러스감염병-19 환자를 초기에 진단하고 격리 및 치료하는 전략이 현재 우리가 선택할 수 있는 코로나바이러스감염병-19 유행의 피해를 최소화할 수 방법이다.

중심 단어: 코로나바이러스감염병-19; 유행; 호흡기 감염병

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-733.
2. Cheng SC, Chang YC, Fan Chiang YL, et al. First case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2020;119:747-751.
3. Kim JY, Choe PG, Oh Y, 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.
4. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating per-

- son-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514-523.
5. World Health Organization. WHO director-general's opening remarks at the media briefing on COVID-19 [Internet]. Geneva (CH): World Health Organization, c2020 [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
6. Korean Society of Infectious Diseases; Korean Society of Pediatric Infectious Diseases; Korean Society of Epidemiology; Korean Society for Antimicrobial Therapy; Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the epidemiological features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. *J Korean Med Sci* 2020;35:e112.
7. Korea Centers for Diseases Control & Prevention. Infectious disease alert level [Internet]. Cheongju (KR): Korea Centers for Diseases Control & Prevention, c2020 [cited 2020 Mar 15]. Available from: http://ncov.mohw.go.kr/tcmBoardView.do?brdId=3&brdGubun=31&dataGubun=&ncvContSeq=583&contSeq=583&board_id=311&gubun=ALL.
8. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Current COVID-19 outbreak situation [Internet]. Cheongju (KR): Korea Centers for Diseases Control & Prevention, c2020 [cited 2020 Mar 15]. Available from: http://ncov.mohw.go.kr/tcmBoardView.do?brdId=&brdGubun=&dataGubun=&ncvContSeq=353555&contSeq=353555&board_id=&gubun=ALL.
9. Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M. The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *J Med Virol* 2020;92:455-459.
10. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020 Mar 17 [Epub]. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>.
11. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
12. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020;382:1177-1179.
13. World Health Organization. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Geneva (CH): World Health Organization, c2020 [cited 2020 Mar 15]. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)).
14. Kucharski AJ, Russell TW, Diamond C, et al. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2020 Mar 11 [Epub]. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30144-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30144-4).
15. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Annals Intern Med* 2020 Mar 10 [Epub]. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.
16. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020 Jan 29 [Epub]. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
17. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Feb 24 [Epub]. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
18. Japanese National Institute of Infectious Diseases. Field briefing: diamond princess COVID-19 cases, 20 Feb Update [Internet]. Tokyo (JP): Japanese National Institute of Infectious Diseases, c2020 [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html>.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – sixth update [Internet]. Stockholm (SE): European Centre for Disease Prevention and Control, c2020 [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-novel-coronavirus-disease-2019-covid-19-pandemic-increased>.
20. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28 [Epub]. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
21. Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) — China, 2020 [Internet]. Beijing (CN): Chinese Center for Disease Control and Prevention, c2020 [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://cdn.onb.it/2020/03/COVID-19.pdf>.
22. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Management guidelines for coronavirus disease-19. version 7-3 [Internet]. Cheongju (KR): Korea Centers for Diseases Control & Prevention, c2020 [cited 2020 Mar 15]. Available from: http://ncov.mohw.go.kr/guideBoardView.do?brdId=3&brdGubun=35&dataGubun=&ncvContSeq=1237&contSeq=1237&board_id=&gubun=.
23. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: laboratory testing for 2019-nCoV in humans [Internet]. Geneva (CH): World Health Organization, c2020 [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>.

24. Korean Society for Laboratory Medicine, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the laboratory diagnosis of COVID-19 in Korea [Internet]. Seoul (KR): Korean Society for Laboratory Medicine, c2020 [cited 2020 Mar 15]. Available from: http://www.kslm.org/rang_board/list.html?num=16622&start=15&code=covid19_press.
25. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-256.
26. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Mar 18 [Epub]. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
27. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020 Mar 9 [Epub]. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.
28. Mauthe M, Orhon I, Rocchi C, et al. Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-lysosome fusion. *Autophagy* 2018;14:1435-55.
29. Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis* 2006;6:67-9.
30. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020; 14:72-73.
31. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382:929-36.
32. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering* 2020 Mar 18 [Epub]. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>.