코로나 19: 방역과 면역 사이

이덕희

경북대학교 의과대학 예방의학교실

COVID-19: Balancing between Transmission Suppression and Immunity

Duk-Hee Lee

Department of Preventive Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

The prevailing strategy against COVID-19 is to suppress transmission until vaccine development is completed. However, the development of effective and safe vaccines, especially for RNA viruses, is difficult and often requires a long time. Additionally, in the case of infectious diseases such as COVID-19, which have a high proportion of asymptomatic or mildly symptomatic patients with a high transmission rate, the effectiveness of suppressing transmission is limited. Therefore, rather than the one-size-fits-all approach, I suggest a two-track approach involving a suppression strategy for the high-risk group and an immunity-based strategy for the low-risk group. The key concepts of the immunity-based strategy are cross-immunity and herd immunity. Although the original concept of herd immunity was comprehensive and closely related to cross-immunity, it has shrunk to just a threshold of specific antibodies against specific pathogens since the advent of vaccines. We need to incorporate these two concepts into an effective public health strategy against the COVID-19 epidemic as well as future epidemics of other emerging infectious diseases.

Keywords: COVID-19; Containment; Cross-immunity; Herd immunity; Mitigation

서론

역사는 2020년을 코로나 19 (COVID-19)의 해로 기록할 것이다. 유행 인지 3개월 후인 2020년 3월 11일, 코로나 19는 팬데믹 선언이 되었다[1]. 그로부터 약 7개월 후인 10월 말, 전 세계적으로 공식적인 확진자 수는 4천만 명을, 사망자 수는 백만 명을 넘겼다[2]. 코로나 19 유행은 여전히 진행 중이지만, 이번에 인류가 선택한 코로나 19에 대한 접근법에 대하여는 의문을 던

져볼 필요가 있다.

코로나 19의 원인 바이러스는 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)로, 유사한 코로나 바이러스 계열인 SARS-CoV, East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)보다 독성은 낮으나 전파력은 훨씬 더 높은 것으로 알려져 있다[3]. 특히 무증상자와 경한 증상자의 비율이 매우 높아, 실제 감염자 수는 현재 공식적으로 보고된 확진자 수의 최소 10배 이상은 될 것으로 추정되고 있다[4].

Address for Correspondence: Duk-Hee Lee, M.D., Ph.D.

Department of Preventive Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, 680 Gukchaebosang-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea
Tel: +82-53-420-4866, Fax: +82-53-425-2447
E-mail: lee_dh@knu.ac.kr

Received : 2020. 10. 30

Revised : 2020. 11. 3

Accepted : 2020. 11. 4

감염병 유행에 대한 방역대책을 크게 봉쇄전략(containment strategy)과 완화전략(mitigation strategy)으로 분류할 때, 팬데믹 선언이란 더 이상 이 바이러스를 봉쇄전략으로 관리하기 어렵다는 것을 의미한다. 하지만 SARS-CoV-2와 같이 전파력이 높은 바이러스의 경우 의료체계의 과부하를 막기 위한 노력이 매우 중요하다. 따라서 팬데믹 상황에서도 바이러스 전파 속도를 늦추기 위한 목적으로 봉쇄전략에서 사용하는 다양한 방법들이 각 국가 방역대책의 필수 요소로 포함되었다.

현재 코비드 19 유행에 대한 대부분 국가의 방역대책은 백신이 나올 때까지 전파를 억제하고자 하는 전략이다[5]. 그러나 코비드 19에 대한 지식이 축적되고 유행이 장기화됨에 따라, 지금과 같이 사회 전체적인 전파 최소화에 초점이 맞춰진 방역정책의 실효성에 대한 의문이 제기되고 있다[6-9]. 예를 들면, 코비드 19는 고위험군과 저위험군 간의 치명률 차이가 매우 크다는 특징을 가지고 있는데[10,11], 특히 젊은 연령층에 비하여 노인층은 수백 배 이상 높은 치명률을 보인다[12]. 현재까지 전략은 이러한 특성에 대한 고려 없이 모든 사회 구성원에게 동일한 방역대책을 적용하는 일률적인 전략(one-size-fits-all approach)이었다.

그러나 코비드 19와 같은 특성을 가지고 있는 감염병은 일률적인 전략보다 위험도에 따른 두 트랙 전략(two track approach)이 더 적절할 수 있다. 예를 들면, 고위험군은 기존과 같은 “방역 중심의 접근법”을 사용하되, 저위험군은 “면역 중심의 접근법”이 유행을 조기에 극복하는 데 도움이 될 수 있다. 유행 기간이 길어지면, 이러한 두 트랙 전략은 더욱 중요하다고 볼 수 있다. 특정 감염병의 전파 방지에만 초점이 맞춰진 방역대책은 사회 모든 구성원의 신체적, 정신적 건강에 전반적인 악영향을 끼치게 되며, 이로 인한 피해는 특정 감염병으로 인한 피해보다 훨씬 더 심각할 것으로 예상되기 때문이다[13-18].

“면역 중심 접근법”은 인체의 면역계를 감염병 유행을 극복하기 위해 적극적으로 활용하는 방법이다. 교차면역(cross-immunity)과 집단면역(herd immunity)은 면역 중심 접근법의 2가지 핵심 개념으로, 본 논문에서는 특히 자연감염을 통하여 획득하게 되는 교차면역과 집단면역의 중요성에 초점을 맞추고자 한다.

본 론

면역은 외부에서 침입한 바이러스 혹은 세균 등을 식별하여 대응하는 방어체제로 생명체는 오랜 진화 과정을 통하여 현재

의 면역체계에 이르게 되었다[19,20]. 면역계와 미생물과의 끊임 없는 상호작용은 면역계 훈련에 필수적인데[21], 건강한 개인은 미생물과의 접촉 경험을 통하여 자신의 면역계를 더욱 강화할 수 있다. 교차면역과 집단면역은 밀접하게 연관된 개념으로 한 인구집단에서 감염병 유행 양상을 결정짓는 데 핵심적인 역할을 하게 된다.

교차면역(Cross-immunity)

교차면역은 협의와 광의로 구분하여 논의할 필요가 있다. 협의의 교차면역은 과거 다른 코로나 바이러스 노출 경험이 있을 경우, SARS-CoV-2에 대하여서도 저항력을 가질 수 있다는 의미다[22,23]. 많은 사람들은 이미 다양한 코로나 바이러스에 대한 노출 과거력이 있는데 예를 들면 우리가 흔히 경험하는 감기의 약 15-30%가 코로나 바이러스로 인한 것이고[24], 2003년 SARS-CoV-2와 2012년 MERS-CoV도 코로나 바이러스 계열에 의한 것이다[3].

현재까지 연구 결과에 의하면, 이러한 교차면역을 가지는 사람의 비율은 연구에 따라 20%에서 80%까지 매우 다양한 것으로 보고되고 있다[25-29]. 교차면역은 T림프구에 의한 세포성 면역이 주된 기전으로 인체에서 장기적으로 작동하는 체계이다. 예를 들면, 2003년 SARS-CoV에 감염된 과거력이 있었던 사람들은 현재 SARSCoV-2에 반응하는 T림프구 세포성 면역이 존재하는 것으로 보고되고 있다[29].

교차면역 개념은 코비드 19 유행에서 새롭게 밝혀진 과학적 사실은 아니다. 18세기 에드워드 제너가 “우두”에 감염된 소젖 짜는 여자들의 진물을 “천연두” 예방을 위하여 이용했던 시기부터 존재했다고 볼 수 있는데, 우두와 천연두의 관계를 교차면역의 사례로 볼 수 있다. 2009년 H1N1 신종플루 유행 시에도 교차면역의 중요성이 입증된 바 있다. 즉, 계절성 인플루엔자 바이러스에 대한 노출 경험이 있을 경우 H1N1 바이러스에 대하여 저항력을 가지고 있으며, 특히 질병의 심각도를 낮춘다고 보고되었다[30-33].

한편 비슷한 계열이 아닌 상이한 병원체에 대한 감염의 경험도 면역체계의 훈련을 통하여 코비드 19에 대한 저항력을 제공할 수 있는데 이를 광의의 교차면역으로 볼 수 있다[34-36]. 광의의 교차면역 개념은 모든 자연감염 혹은 그와 유사한 백신 접종에 광범위하게 적용될 수 있다[37]. 20세기 초반부터 결핵, 홍역 백신 접종을 한 영유아에서는 해당 감염병뿐만 아니라 비특이적으로 다른 감염병의 사망률도 낮다는 결과가 보고된 바 있

었는데 초기에는 결과의 타당성에 대한 논란이 많았다[38-40]. 그러나 아프리카에서 시행된 백신 이중맹검시험에서 그 효과가 입증된 바 있으며[41,42], 특히 생백신(live vaccine)에서 더 강력한 관련성을 보였다[43]. 사백신(inactivated vaccine)과 비교할 때 생백신은 무증상 혹은 경미한 증상의 자연감염의 상황과 매우 유사하다.

혈의 혹은 광의의 교차면역에 핵심적인 역할을 하는 면역계는 T림프구에 의한 세포성면역과 자연면역계로 알려져 있다[44]. 감염에 대한 원천적인 예방이 가능한 항체와는 달리, T림프구에 의한 세포성 면역는 질병의 심각도를 낮추는 방향으로 주로 작용한다[44,45]. 코비드 19는 유행 초기부터 무증상자와 경한 증상자의 비율이 높다고 알려져 있었는데, 교차면역이 중요한 역할을 했을 가능성이 있다. 또한 교차면역 존재가 의미하는 바는 어떠한 신종 감염병이든 모든 사람들에게서 면역이 없는 상황은 존재하지 않으며 저항력이 있는 사람들의 비율은 국가별 혹은 지역별로 매우 다양할 수 있다는 것이다.

따라서 교차면역은 국가별 코비드 19 사망률 차이를 설명하는 중요한 요인이 될 수 있다. 현재 대부분 동아시아권 국가들의 코비드 19 사망률은 서구권 국가들보다 수십 배에서 수백 배 낮은 것으로 보고되고 있다[2]. 그 이유에 대해서 국가별 방역대책, 유전적 차이, 바이러스 변이 등이 주로 연구되고 있으나[46,47], 교차면역의 역할에 대하여서는 거의 논의되지 못하고 있다. 그러나 중국은 코로나 바이러스 유행의 발원지로[48], RNA바이러스의 빠른 변이 속도를 고려하면[49,50], 독성이 낮은 코로나 바이러스 변종들이 지속적으로 나타났을 개연성은 충분하다. 즉, 중국 및 인근 지역 국가들은 이러한 다양한 코로나 바이러스에 의한 노출 경험으로 인하여 교차면역의 수준이 서구권 국가들보다 높을 가능성이 크다.

한편 교차면역의 중요성에도 불구하고 개인의 면역체계 상태에 따라서 감염의 결과는 매우 달라질 수 있으므로 주의가 필요하다. 예를 들면, 건강한 면역체계를 가진 사람들은 무증상 혹은 경한 증상으로 감염을 경험하고 지나갈 수 있으나, 기저 질환이나 다른 원인으로 면역체계가 약한 사람들은 감염 그 자체로 심각한 결과가 초래될 수 있다. 따라서 평소 건강한 면역체계를 유지하고자 하는 노력은 매우 중요하다. 개인의 면역력은 다양한 생활습관과 밀접한 관련성이 있는데, 적절한 영양[51,52], 규칙적 운동[53], 스트레스 관리[54], 양질의 수면[55], 햇빛[56] 등은 면역력을 높일 수 있는 생활습관들로 잘 알려져 있다.

현재 이러한 생활습관은 주로 만성병 예방과 관리라는 측면에서 접근해왔으나[57,58], 만성병 환자는 코비드 19를 포함한 많

은 감염병의 고위험군이기도 하다[59]. 즉, 건강한 생활습관은 그 자체로 면역력을 높여서 감염에 대한 저항력을 제공할 뿐만 아니라 만성병 위험을 낮춤으로써 감염병 고위험군이 될 가능성도 함께 낮춘다. 이와 반대로 전파방지에 초점을 맞춘 방역대책들은 종종 건강한 생활습관의 실천을 방해하는 역할을 함으로써[60], 기간이 장기화되면 필수로 사람들의 신체적, 정신적 건강에 악영향을 미칠 가능성이 높아진다.

집단면역(Herd immunity)

한 개인에서 감염의 결과는 병원체와 숙주 면역력의 상호작용에 의하여 결정되듯, 한 인구집단에서 감염병 유행 양상은 병원체와 인구집단의 면역력, 즉 집단면역과의 상호작용에 의하여 결정된다. 가축 유행병에 주로 사용되던 집단면역 개념이 사람에게 적용되기 시작한 것은 20세기 초반부터였다. 특히, 해군 소속 의사인 Sheldon Dudley 박사는 군함과 기숙사 같은 통제된 환경에서 발생하는 다양한 감염병 유행을 경험한 후, 그 결과를 학계에 보고하면서 집단면역의 중요성을 강조하였다[61].

Dudley 박사의 주된 연구 주제는 디프테리아, 홍역, 인플루엔자 등과 같이 사람 대 사람으로 전파되는 호흡기계 감염병 유행에 관한 것으로 1927년 보고서의 최종 결론은 다음과 같다[61]. 첫째, 다양한 감염 경험을 가진 사람들이 많을수록 집단면역은 높아진다. 둘째, 무증상 감염도 집단면역을 높이는 데 기여한다. 셋째, 집단면역은 감염병 발생 그 자체를 예방하지는 못하더라도 치사율을 낮추는 데 도움을 준다. 이러한 결론에 근거하여 Dudley 박사는 집단면역이 당시 영국의 호흡기계 감염병 치사율이 100년 전에 비하여 낮아진 이유 중 하나가 될 수 있다고 주장하였다.

Dudley 박사가 제시한 집단면역의 개념은 앞서 설명한 교차면역과 밀접한 관련성이 있다. 즉, 인구집단 구성원들의 다양한 감염 경험들이 교차면역을 통하여 인구집단의 면역력을 높이는 데 기여하게 되고, 이는 특정 감염병 유행 시 치사율을 낮추는 중요한 요인으로 작용한다는 의미이다. 그러나 백신이 개발되면서 집단면역의 개념은 감염병 유행을 종식시키기 위하여 필요한 백신접종률 산출을 위하여 적용되기 시작했다[62]. 이때부터 집단면역은 “특정 병원체에 대한 특정 항체 양성률”이라는 관점에서 논의되었으며, 교차면역과 연계된 포괄적인 핵심 개념들은 잊혀지게 되었다.

코비드 19 유행이 시작된 후 집단면역의 기준치와 관련되어 많은 논란이 있었다. 유행 초기 연구자들은 SARS-CoV-2 기초

재생산지수(R0: 한 사람이 감염시킬 수 있는 사람 수)를 3 정도로 간주하고 코비드 19 유행을 종식시키기 위하여 필요한 집단 면역 기준치로 항체 양성률 60-70%를 제시하였다[63,64]. 지금까지 보고된 대부분 항체 양성률은 이보다 훨씬 낮기 때문에 자연감염을 통하여 집단면역 기준치에 도달하고자 하는 시도는 비현실적이며 비윤리적이라고 비판받아 왔다[65].

그러나 60-70% 항체 양성률을 이 코비드 19 유행 종식을 위한 조건으로 사용해서는 안 된다. 이는 백신접종을 산출 시 사용되어 왔던 단순 계산식인 $1-1/R_0$ 에 기반하여 계산된 값으로, SARS-CoV-2에 저항력을 가진 사람은 단 한 사람도 없으며 모든 사람들이 코비드 19에 걸릴 확률이 동일하다는 가정하에서 추정되었기 때문이다[22]. 현실에서는 바이러스 노출과 감염에 대한 감수성의 개인 간 차이가 매우 큰데, 이러한 요인들이 모델에서 고려되면 항체 양성률의 기준치는 훨씬 더 낮아질 수 있다 [66-68].

코비드 19 집단면역 기준치와 관련되어 더욱 중요한 이슈는 항체 여부만으로 면역을 가진 사람들을 판단할 수 없다는 점이다. 예를 들면, 코비드 19는 감염 후 항체가 소실되는 경우가 많으며, 무증상이나 경한 증상으로 지나가는 경우에는 항체 소실이 더욱 뚜렷하다[69,70]. 그러나 항체가 생성되지 않거나 사라지는 경우에도 T림프구 세포성 면역을 존재하는 것으로 보고되고 있어[71], 항체 양성률로 파악할 수 있는 면역을 가진 사람들은 실제 면역력을 가진 사람의 일부일 뿐이다.

그런데 앞서 기술한 바와 같이 T림프구가 제공하는 면역은 항체가 제공하는 면역과 동일하지 않다. 항체는 감염에 대한 원천적인 예방이 가능하나 T림프구 세포성 면역은 감염 자체를 막는 것이 아니라 주로 질병의 심각도를 낮추는 방향으로 작용한다[44,45]. 따라서 T림프구 세포성 면역이 중요한 역할을 하는 경우에는 재감염도 가능하다. 그러나 조건이 동일하다면 일반적으로 재감염시 증상은 초기 감염보다 경미하다[72,73]. 이와 같은 면역계의 다양성과 복잡성을 고려할 때, 집단면역을 단순히 “특정 병원체에 대한 특정 항체 양성률”이라는 제한적인 관점으로 접근해서는 안 되며, 20세기 초 Dudley 박사가 제안한 훨씬 더 포괄적인 관점이 재도입되어야 할 필요가 있다.

뿐만 아니라 reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)에 기반한 진단 검사의 의미도 재평가해볼 필요가 있다. 현재 RT-PCR은 SARS-CoV-2 RNA를 검출하는 표준 검사 방법으로 사용되고 있는데 유행 초기에는 위음성이 [74], 최근에는 위양성이 주된 이슈가 되고 있다[75]. 위양성의 문제는 무증상자와 경한 증상자에 대한 대규모 선제 검사로 인

하여 더욱 심각해졌다. 이런 감염자는 이미 T림프구 세포성 면역을 가지고 있는 가능성이 크다는 점에서 증상 유무에 관계없이 시행하는 대규모 선제 검사는 재고될 필요가 있다.

집단면역이란 모든 감염병 유행에서 관찰되는 필연적인 결과물로, 백신접종 시 적용되는 집단면역 기준치와는 다른 관점에서 접근해야 한다. 그 내용을 요약하면 아래와 같다. 첫째, 집단면역의 수준은 항체를 포함한 모든 면역체계가 제공하는 저항력으로 결정된다. 둘째, 과거 감염 경험들은 교차면역을 통하여 현재 감염병 유행 시 집단면역을 높이는 데 기여하고, 현재의 감염 경험은 향후 다른 감염병 유행 시 역시 교차면역으로 집단면역을 높이는 데 기여하게 된다. 셋째, 특정 항체 양성률을 기준으로 집단면역 도달 여부를 판단하는 이분법적인 해석이 아니라, 감염을 경험하고 회복한 사람들이 많아질수록 전파 속도가 늦어지면서 유행 관리가 용이해진다는 의미로 해석되어야 한다. 넷째, 재감염이 가능하다는 사실이 집단면역의 개념을 부정하기 위하여 사용되어서는 안 된다.

결론

인류 역사에서 교차면역과 집단면역은 감염병 유행을 종식시키는 데 핵심적인 역할을 해왔다. 특히 20세기 초반 Dudley 박사는 감염병의 치명률이 낮아지는 데 교차면역과 집단면역이 중요한 역할을 할 것으로 보았다[61]. 그러나 전파 억제와 백신 개발이 교과서적인 감염병 대처법으로 자리잡게 되면서 자연감염을 통한 교차면역과 집단면역의 중요성은 잊혀지거나 왜곡되었다.

코비드 19뿐만 아니라 앞으로 수많은 신종감염병들이 인류를 찾아올 것으로 예상되고 있다[76]. 지금과 같이 백신 개발이 될 때까지 전파를 억제하고자 하는 방역이 이러한 신종감염병에 대한 효과적인 대책이 될 수 있을 것인가? 안전하면서도 유효성 있는 백신 개발은 쉽지 않으며 종종 오랜 기간이 소요된다[77]. 또한 전파 억제에 초점을 맞춘 방역대책은 기간이 길어질수록 실효성이 떨어지며 방역대책으로 인하여 신체 및 정신 건강, 경제, 교육, 문화 등 사회 전 분야에 악영향을 미치게 된다.

사회적으로 수용 가능한 전파 억제 방역대책으로 우리나라와 같은 신속한 접촉자 추적-검사-격리 시스템이 대안으로 제시되고 있다[5]. 그러나 코비드 19와 같이 무증상자가 많으면서 전파속도가 빠른 감염병 유행 시에는 이러한 시스템의 유용성이 의문시된다. 대구시 항체조사에서 보고된 바와 같이, 유행인지 시점에 이미 광범위한 지역사회 전파가 발생해 있을 가능성이 크기 때문이다[78]. 또한 개인을 추적하고 격리하는 과정에서 발

생하는 사생활 혹은 인권 침해와 같은 문제점들과 함께[79,80], 경우에 따라 특정 개인과 특정 집단이 사회적 희생양이 될 가능성이 높아진다는 점도 고려되어야 한다[81].

따라서 교차면역과 집단면역의 개념이 감염병 유행에 대처하는 공중보건학적 대책 수립에 적극적으로 고려될 필요가 있다. 특히 코비드 19와 같이 고위험군과 저위험군 사이에 위험도의 차이가 클 경우에는, 고위험군은 기존의 방역 중심 접근법을 사용하되 저위험군은 면역 중심 접근법을 고려함으로써 유행의 종식을 앞당기는 데 도움을 받을 수 있다. 이러한 투 트랙 전략은 유행의 장기화가 예상되는 경우 국민들의 신체적 정신적 건강과 사회 각 분야에 끼치는 영향을 최소화하기 위하여 더욱 중요하다고 볼 수 있을 것이다.

중심 단어: 코비드 19; 교차면역; 봉쇄전략; 완화전략; 집단면역

REFERENCES

- World Health Organization. WHO characterizes COVID-19 as a pandemic 2020 [Internet]. Geneva (CH): World Health Organization, c2020 [cited 2020 Jul 31]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
- Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic 2020 [Internet]. c2020 [cited 2020 Oct 31]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
- Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int J Epidemiol* 2020;49:717-726.
- Ioannidis J. The infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. *medRxiv* 2020 Jul 14 [Epub]. <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.20101253>.
- Alwan NA, Burgess RA, Ashworth S, et al. Scientific consensus on the COVID-19 pandemic: we need to act now. *Lancet* 2020;396:e71-e72.
- Bhopal RS. To achieve "zero covid" we need to include the controlled, careful acquisition of population (herd) immunity. *BMJ* 2020;370:m3487.
- Smith GD, Spiegelhalter D. Shielding from covid-19 should be stratified by risk. *BMJ* 2020;369:m2063.
- Lee A, Morling JR, Bhopal RS. COVID19 - Why open and honest public dialogue is needed. *Public Health* 2020 Sep 28 [Epub]. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.09.008>.
- Rice K, Wynne B, Martin V, Ackland GJ. Effect of school closures on mortality from coronavirus disease 2019: old and new predictions. *BMJ* 2020 Oct 9 [Epub]. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3588>.
- Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* 2020;323:1406-1407.
- Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1470-1477.
- Signorelli C, Odone A. Age-specific COVID-19 case-fatality rate: no evidence of changes over time. *Int J Public Health* 2020;65:1435-1436.
- Crawley E, Loades M, Feder G, Logan S, Redwood S, Macleod J. Wider collateral damage to children in the UK because of the social distancing measures designed to reduce the impact of COVID-19 in adults. *BMJ Paediatr Open* 2020;4:e000701.
- Huynh K. Reduced hospital admissions for ACS - more collateral damage from COVID-19. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:453.
- Lim S, Lim H, Després JP. Collateral damage of the COVID-19 pandemic on nutritional quality and physical activity: perspective from South Korea. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1788-1790.
- Masroor S. Collateral damage of COVID-19 pandemic: delayed medical care. *J Card Surg* 2020;35:1345-1347.
- Sher J. Fetal alcohol spectrum disorders: preventing collateral damage from COVID-19. *Lancet Public Health* 2020;5:e424.
- The Lancet Gastroenterology Hepatology. Clinical research: further COVID-19 collateral damage. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:875.
- Cooper MD, Alder MN. The evolution of adaptive immune systems. *Cell* 2006;124:815-822.
- Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002;20:197-216.
- Netea MG, Joosten LA, Latz E, et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *Science* 2016;352:aaf1098.
- Doshi P. Covid-19: Do many people have pre-existing immunity? *BMJ* 2020;370:m3563.
- Sette A, Crotty S. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns. *Nat Rev Immunol* 2020;20:457-458.
- Gagneur A, Sizun J, Vallet S, Legr MC, Picard B, Talbot PJ. Coronavirus-related nosocomial viral respiratory infections in a neonatal and paediatric intensive care unit: a prospective study. *J Hosp Infect* 2002;51:59-64.
- Braun J, Loyal L, Frentsch M, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature* 2020 Jul 30 [Epub]. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9>.
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell* 2020;181:1489-1501.e15.

27. Mateus J, Grifoni A, Tarke A, et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science* 2020;370:89-94.
28. Nelde A, Bilich T, Heitmann JS, et al. SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. *Nat Immunol* 2020 Oct 2 [Epub]. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00808-x>.
29. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 2020;584:457-462.
30. Greenbaum JA, Kotturi MF, Kim Y, et al. Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general human population. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:20365-20370.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:521-524.
32. Sridhar S, Begom S, Bermingham A, et al. Cellular immune correlates of protection against symptomatic pandemic influenza. *Nat Med* 2013;19:1305-1312.
33. Wilkinson TM, Li CK, Chui CS, et al. Preexisting influenza-specific CD4+ T cells correlate with disease protection against influenza challenge in humans. *Nat Med* 2012;18:274-280.
34. Mantovani A, Netea MG. Trained innate immunity, epigenetics, and COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:1078-1080.
35. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2020;20:375-388.
36. O'Neill LAJ, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol* 2020;20:335-337.
37. Didierlaurent A, Goulding J, Hussell T. The impact of successive infections on the lung microenvironment. *Immunology* 2007;122:457-465.
38. Aronson JD. Protective vaccination against tuberculosis with special reference to BCG vaccination. *Am Rev Tuberc* 1948;58:255-281.
39. Ferguson RG, Simes AB. BCG vaccination of Indian infants in Saskatchewan. *Tubercle* 1949;30:5-11.
40. Rosenthal SR, Loewensohn E, Graham ML, Liveright D, ThornE MG, Johnson V. BCG vaccination in tuberculous households. *Am Rev Respir Dis* 1961;84:690-704.
41. Aaby P, Roth A, Ravn H, et al. Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? *J Infect Dis* 2011;204:245-252.
42. Aaby P, Martins CL, Garly ML, et al. Non-specific effects of standard measles vaccine at 4.5 and 9 months of age on childhood mortality: randomised controlled trial. *BMJ* 2010 Nov 30 [Epub]. <https://doi.org/10.1136/bmj.c6495>.
43. Higgins JP, Soares-Weiser K, López-López JA, et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ* 2016 Oct 13 [Epub]. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5170>.
44. Welsh RM, Selin LK. No one is naive: the significance of heterologous T-cell immunity. *Nat Rev Immunol* 2002;2:417-426.
45. Welsh RM, Che JW, Brehm MA, Selin LK. Heterologous immunity between viruses. *Immunol Rev* 2010;235:244-266.
46. Toyoshima Y, Nemoto K, Matsumoto S, et al. SARS-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19. *J Hum Genet* 2020;65:1075-1082.
47. Michaels J, Stevenson M. Explaining national differences in the mortality of Covid-19: individual patient simulation model to investigate the effects of testing policy and other factors on apparent mortality. *medRxiv* 2020 April 6 [Epub]. <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20050633>.
48. Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. *Nature* 2020;579:18-19.
49. Drake JW, Holland JJ. Mutation rates among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:13910-13913.
50. Duffy S. Why are RNA virus mutation rates so damn high? *PLoS Biol* 2018;16:e3000003.
51. Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? *Br J Nutr* 2002;88 Suppl 2:S165-S177.
52. Calder PC, Jackson AA. Undernutrition, infection and immune function. *Nutr Res Rev* 2000;13:3-29.
53. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci* 2019;8:201-217.
54. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull* 2004;130:601-630.
55. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiol Rev* 2019;99:1325-1380.
56. Hart PH, Gorman S, Finlay-Jones JJ. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nat Rev Immunol* 2011;11:584-596.
57. Lianov L, Johnson M. Physician competencies for prescribing lifestyle medicine. *JAMA* 2010;304:202-203.
58. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2004;291:1238-1245.
59. Salzberger B, Buder F, Lampi B, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection* 2020 Oct 10 [Epub]. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01531-3>.
60. Mattioli AV, Sciomer S, Cocchi C, Maffei S, Gallina S. Quarantine during COVID-19 outbreak: changes in diet and physical activity increase the risk of cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30:1409-1417.

61. Dudley SF. Human adaptation to the parasitic environment. *Proc R Soc Med* 1929;22:569-592.
62. Fine PE. Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol Rev* 1993;15:265-302.
63. Kwok KO, Lai F, Wei W, Wong SYS, Tang JWT. Herd immunity - estimating the level required to halt the COVID-19 epidemics in affected countries. *J Infect* 2020;80:e32-e33.
64. Randolph HE, Barreiro LB. Herd immunity: understanding COVID-19. *Immunity* 2020;52:737-741.
65. Eckerle I, Meyer B. SARS-CoV-2 seroprevalence in COVID-19 hotspots. *Lancet* 2020;396:514-515.
66. Gomes M, Corder R. Individual variation in susceptibility or exposure to SARS-CoV-2 lowers the herd immunity threshold. *medRxiv* 2020 May 21 [Epub]. <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20081893>.
67. Britton T, Ball F, Trapman P. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. *Science* 2020;369:846-849.
68. Lourenco J, Pinotti F, Thompson C, Gupta S. The impact of host resistance on cumulative mortality and the threshold of herd immunity for SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020 Oct 1 [Epub]. <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20154294>.
69. Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1085-1087.
70. Seow J, Graham C, Merrick B, et al. Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* 2020 Jul 11 [Epub]. <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.20148429>.
71. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, et al. Robust T Cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell* 2020;183:158-168.e14.
72. Cao H, Ruan L, Liu J, Liao W. The clinical characteristic of eight patients of COVID-19 with positive RT-PCR test after discharge. *J Med Virol* 2020 May 15 [Epub]. <https://doi.org/10.1002/jmv.26017>.
73. Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. *JAMA* 2020;323:1502-1503.
74. Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: a systematic review. *medRxiv* 2020 Aug 13 [Epub]. <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20066787>.
75. Surkova E, Nikolayevskyy V, Drobniewski F. False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs. *Lancet Respir Med* 2020 Sep 29 [Epub]. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30453-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30453-7).
76. Morens DM, Fauci AS. Emerging pandemic diseases: how we got to COVID-19. *Cell* 2020;182:1077-1092.
77. Oyston P, Robinson K. The current challenges for vaccine development. *J Med Microbiol* 2012;61:889-894.
78. Song SK, Lee DH, Nam JH, et al. IgG seroprevalence of COVID-19 among individuals without a history of the coronavirus disease infection in Daegu, Korea. *J Korean Med Sci* 2020;35:e269.
79. Jung G, Lee H, Kim A, Lee U. Too much information: assessing privacy risks of contact trace data disclosure on people with COVID-19 in South Korea. *Front Public Health* 2020;8:305.
80. Cohen IG, Gostin LO, Weitzner DJ. Digital smartphone tracking for COVID-19: public health and civil liberties in tension. *JAMA* 2020;323:2371-2372.
81. Cohn SK. Pandemics: waves of disease, waves of hate from the plague of Athens to A.I.D.S. *Hist J* 2012;85:535-555.