SARS-CoV-2 (COVID-19): ตัวเลขน่ารู้

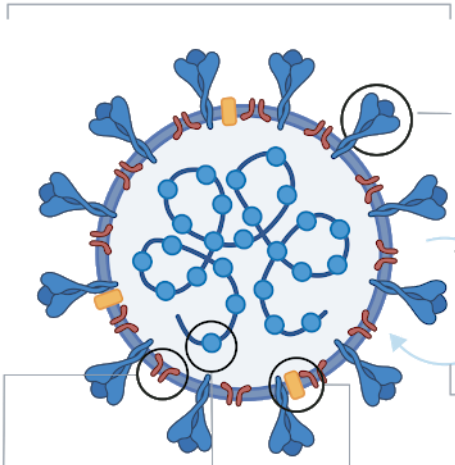
Yinon M. Bar-On [1], Avi Flamholz [2], Rob Phillips [3,4], and Ron Milo [1*]
[1]Weizmann Intitute of Science, Rehovot 7610001, Israel [2]University of California, Berkeley, CA 94720, USA
[3]California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, USA [4]Chan Zuckerberg Biohub, San Francisco, CA 94158, USA
*ผู้รับผิดชอบบทความ: ron.milo@weizmann.ac.il.

eLife
published in eLife, March 31st, 2020
https://elifesciences.org/articles/57309

ทีมงานยินดีน้อมรับข้อเสนอแนะ และจะทำการ Update บทความเป็นระยะ ๆ ที่: https://bit.ly/2WOeN64

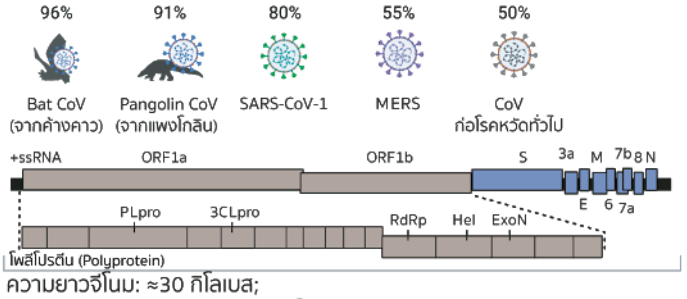
ขนาดและองค์ประกอบ

เส้นผ่านศูนย์กลาง: ≈100 นาโนเมตร
ปริมาตร: ~10^6 ลูกบาศก์นาโนเมตร = 10^{-3} เฟมโตลิตร
มวล: ~10^3 เมกะดอลตัน ≈ 1 เฟมโตกรัม



จีโนม

ความเหมือนของลำดับเบส (Nucleotide Identity) เมื่อเทียบกับ Coronavirus ชนิดอื่น:



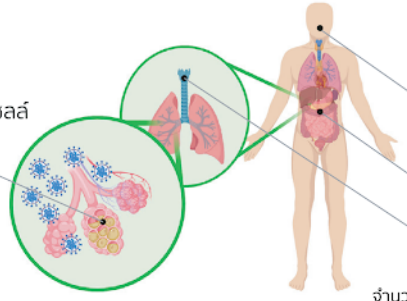
ความยาวจีโนม: ≈30 กิโลเบส;
จำนวนยีน: 10-14 ORFs (24-27 โปรตีน)
อัตราการวิวัฒนาการ (Evolution Rate): ~10^{-3} ต่อนิวคลีโอไทด์ต่อปี
(วัดจากเชื้อ SARS-CoV-1)
อัตราการกลายพันธุ์ (Mutation Rate): ~10^{-6} ต่อนิวคลีโอไทด์ ต่อวงจรชีวิต
(วัดจากเชื้อ for MHV coronavirus)

ระยะเวลาที่ใช้เพิ่มจำนวน

(ค่าจากการศึกษาไวรัสในเนื้อเยื่อที่เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ)
เวลาในการเข้าสู่เซลล์: ~10 นาที (วัดจากเชื้อ SARS-CoV-1)
Eclipse Period: ~10 ชั่วโมง
Burst Size: ~1000 อนุภาคไวรัส (วัดจากเชื้อ MHV Coronavirus)

เซลล์เจ้าบ้าน

(รายการเบื้องต้น; ตัวเลขแสดงจำนวนเซลล์ต่อคน)
Type I และ Type II Pneumocyte (ในปอด): ~10^{11} เซลล์
Alveolar Macrophage (ในปอด):
~10^{10} เซลล์
เซลล์เยื่อเมือกในโพรงจมูก: ~10^9 เซลล์
ปริมาตรเซลล์:
~10^3 ลูกบาศก์ไมโครเมตร = 10^3 เฟมโตลิตร



อนุภาคไวรัส ไม่ได้วาดตามอัตราส่วนขนาดจริง

ความเข้มข้น

แสดงค่าสูงสุดที่เคยพบในการตรวจ
(Woelfel et al. 2020; Kim et al. 2020; Pan et al. 2020)
คอหอยส่วน Nasopharynx: 10^6-10^9 โมเลกุลอาร์เอ็นเอต่อ Swab
ลำคอ: 10^4-10^8 โมเลกุลอาร์เอ็นเอต่อ Swab
อุจจาระ: 10^4-10^8 โมเลกุลอาร์เอ็นเอต่อกรัม
เสมหะ: 10^6-10^{11} โมเลกุลอาร์เอ็นเอต่อมิลลิลิตร

จำนวนอาร์เอ็นเอที่ตรวจพบอาจมีค่าสูงกว่าจำนวนอนุภาคไวรัสที่ก่อโรคได้ (Infectious Virions) มาก

การตอบสนองของแอนติบอดี - Seroconversion

แอนติบอดีเริ่มปรากฏในเลือด: ≈10-20 วัน
แอนติบอดีอยู่ในร่างกายได้นาน: ≈2-3 ปี
(วัดจากเชื้อ SARS-CoV-1)

คุณสมบัติของการติดเชื้อในผู้ป่วยรายบุคคล

ค่าระดับการติดเชื้อพื้นฐาน, R_0: โดยปกติแล้ว อยู่ระหว่าง 2-4
แต่ขึ้นอยู่กับเวลาและสิ่งแวดล้อมด้วย (Li et al. 2020; Park et al. 2020)

(เคสใหม่หลายเคส ติดเชื้อมาจากเพียงเคสเดียว)

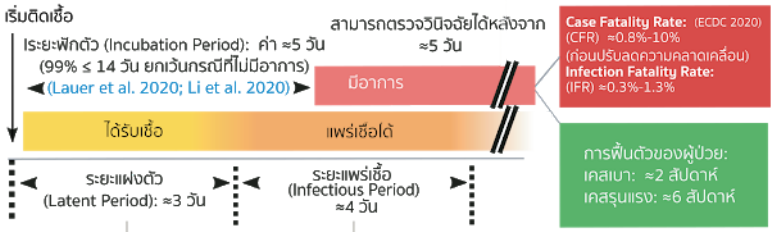
ความเสถียรของไวรัสในสิ่งแวดล้อม

ความเกี่ยวข้องกับอันตรายจากไวรัสยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

	ครึ่งชีวิต	เวลาก่อนสลายตัว 1000 เท่า
แอโรซอล:	≈1 ชม.	≈4-24 ชม.
พื้นผิว: เช่นพลาสติก, กล่องกระดาษลัง, โลหะ	≈1-7 ชม.	≈4-96 ชม.

(van Doremalen et al. 2020)

ค่าได้มาจากการวัดปริมาณไวรัสที่ยังมีชีวิต โดยวิเคราะห์ที่อุณหภูมิ 21-23 องศาเซลเซียส และระดับความชื้นสัมพัทธ์ 40-65%
ตัวเลขที่ได้จะขึ้นอยู่กับสภาวะที่ใช้ในการวิเคราะห์ และชนิดของพื้นผิว (Otter et al. 2016). อาร์เอ็นเอจากไวรัสบนพื้นผิว ยังสามารถตรวจพบได้แม้เวลาผ่านไปแล้ว 2-3 สัปดาห์ (Moriarty et al. 2020).



หมายเหตุ: ค่าประมาณตัวเลขที่นำเสนอนี้ เป็นค่ามัธยฐานที่คำนวณได้จากประชากรจีน โดยยังไม่ได้คำนึงถึงความผันแปรของข้อมูล ความผันแปรของค่าตัวเลขระหว่างบุคคล (Inter-individual Variability) ในหมวดนี้จึงมีสูง และยังไม่ได้รับการศึกษาโดยละเอียด (Li et al. 2020; He et al. 2020).

หมายเหตุ: โปรดสังเกตุว่าสัญลักษณ์ ≈ และ ~ นั้นมีความหมายต่างกัน โดย ≈ แสดงค่าประมาณซึ่งคลาดเคลื่อนไม่เกิน 2 เท่า ในขณะที่ ~ เป็นค่าประมาณที่คลาดเคลื่อนไม่เกิน 10 เท่า

Translation by Thawatchai Chaijarasphong[1] and Pakpoom Subsoontorn[2]
[1]Department of Biotechnology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand 10400
[2]Department of Biochemistry, Faculty of Medical Science, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand 65000

แปลโดย ดร. ธวัชชัย ชัยจรัสพงษ์[1] และ ดร. ภาคภูมิ ทรัพย์สุนทร[2]
[1]ภาควิชาเทคโนโลยีชีวภาพ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร 10400
[2]ภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก 65000

Size & Content

Diameter: ≈100 nm
Volume: ~10^6 nm^3 = 10^{-3} fL
Mass: ~10^3 MDa ≈ 1fg
Membrane: ≈2000 copies (measured for SARS-CoV-1)
Envelope: ≈20 copies (100 monomers, measured for TGEV coronavirus)
Nucleoprotein: ≈1000 copies (measured for SARS-CoV-1)
Spike trimer:
- Length: ≈10 nm
- Copies per virion: ≈100 (measured for SARS-CoV-1) (300 monomers)
- Affinity to ACE2 receptor K_d: ≈1-30 nM
- primed by TMPRSS2

ขนาดและองค์ประกอบ

เส้นผ่านศูนย์กลาง: ≈100 นาโนเมตร
ปริมาตร: ~10^6 ลูกบาศก์นาโนเมตร = 10^{-3}เฟมโตลิตร
มวล: ~10^3 เมกะดอลตัน ≈ 1 เฟมโตกรัม
โปรตีนเมมเบรน (Membrane, M): ≈2000 สำเนา (วัดจากเชื้อ SAR-CoV-1)
โปรตีนเอนเวโลป (Envelope, E): ≈20 สำเนา (100 โมโนเมอร์, วัดจากเชื้อ TGEV coronavirus)
นิวคลีโอโปรตีน: ≈1000 สำเนา (วัดจากเชื้อ SARS-CoV-1)
ไตรเมอร์ของโปรตีนสไปก์ (หนามบนผิวไวรัส):
- ความยาว: ≈10 นาโนเมตร
- จำนวนสำเนาต่ออนุภาคไวรัส: ≈100 (วัดจากเชื้อ SARS-CoV-1) (300 โมโนเมอร์)
- ความแข็งแรงในการจับกับตัวรับ (ACE2): K_d≈1-30 นาโนโมลาร์
- กระตุ้นโดยโปรตีน TMPRSS2 ในการเข้าสู่เซลล์

Genome

Genome length: ≈30kb
Number of genes: 10-14
Number of proteins: 24-27
Evolution rate: ~10^{-3} nt^{-1} yr^{-1} (measured for SARS-CoV-1)
Mutation rate: ~10^{-6} nt^{-1} $cycle^{-1}$ (measured for MHV coronavirus)
Nucleotide identity to SARS-CoV-2: bat CoV - 96%; pangolin CoV 91%; SARS-CoV-1 80%; MERS 55%; common cold CoV 50%

จีโนม

ความยาวจีโนม: ≈30 กิโลเบส
จำนวนยีน: 10-14
จำนวนชนิดของโปรตีน: 24-27
อัตราการวิวัฒนาการ (Evolution Rate): ~10^{-3} ต่อนิวคลีโอไทด์ต่อปี (วัดจากเชื้อ SARS-CoV-1)
อัตราการกลายพันธุ์ (Mutation Rate): ~10^{-6} ต่อนิวคลีโอไทด์ ต่อวงจรชีวิต (วัดจากเชื้อ for MHV coronavirus)
ความเหมือนของลำดับเบส (Nucleotide Identity) เมื่อเทียบกับ Coronavirus ชนิดอื่น: Bat CoV (จากค้างคาว) - 96%; Pangolin CoV (จากแพงโกลิน) 91%; SARS-CoV-1 80%; MERS 55%; CoV ก่อโรคหวัดทั่วไป 50%

Replication Timescales

In tissue-culture
Virion entry into cell: ~10 min (measured for SARS-CoV-1)
Eclipse period: ~10 hours
Burst size: ~1000 virions (measured for MHV coronavirus)

ระยะเวลาที่ใช้เพิ่มจำนวน

(ค่าจากการศึกษาไวรัสในเนื้อเยื่อที่เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ)
เวลาในการเข้าสู่เซลล์: ~10 นาที (วัดจากเชื้อ SARS-CoV-1)
Eclipse Period: ~10 ชั่วโมง
Burst Size: ~1000 อนุภาคไวรัส (วัดจากเชื้อ MHV Coronavirus)

Host Cells

(tentative list; number of cells per person)
Type I and Type II pneumocyte: ~10^{11} cells
Alveolar macrophage: ~10^{10} cells
Mucous cells in nasal cavity: ~10^9 cells
Host cell volume: ~10^3 μm^3 = 10^3 fL

เซลล์เจ้าบ้าน

(รายการเบื้องต้น; ตัวเลขแสดงจำนวนเซลล์ต่อคน)
Type I และ Type II Pneumocyte (ในปอด): ~10^{11}เซลล์
Alveolar Macrophage (ในปอด): ~10^{10} เซลล์
เซลล์เยื่อเมือกในโพรงจมูก: ~10^9 เซลล์

ปริมาตรเซลล์: ~10^3 ลูกบาศก์ไมโครเมตร = 10^3 เฟมโตลิตร

Concentration

maximal observed values following diagnosis
Nasopharynx: 10^6-10^9 RNAs/swab
Throat: 10^4-10^8 RNAs/swab
Stool: 10^4-10^8 RNAs/g
Sputum: 10^6-10^{11} RNAs/mL
RNA counts can markedly overestimate infectious virions

ความเข้มข้น

แสดงค่าสูงสุดที่เคยพบในการตรวจ
คอหอยส่วน Nasopharynx: 10^6-10^9 โมเลกุลอาร์เอ็นเอต่อ Swab
ลำคอ: 10^4-10^8 โมเลกุลอาร์เอ็นเอต่อ Swab
อุจจาระ: 10^4-10^8 โมเลกุลอาร์เอ็นเอต่อกรัม
เสมหะ: 10^6-10^{11} โมเลกุลอาร์เอ็นเอต่อมิลลิลิตร
จำนวนอาร์เอ็นเอที่ตรวจพบอาจมีค่าสูงกว่าจำนวนอนุภาคไวรัสที่ก่อโรคได้ (Infectious virions) มาก

Antibody Response - Seroconversion

Antibodies appear in blood after: ≈10-20 days
Maintenance of antibody response: ≈2-3 years (measured for SARS-CoV-1)

การตอบสนองของแอนติบอดี - Seroconversion

แอนติบอดีเริ่มปรากฏในเลือด: ≈10-20 วัน
แอนติบอดีอยู่ในร่างกายได้นาน: ≈2-3 ปี (วัดจากเชื้อ SARS-CoV-1)

Virus Environmental Stability

Relevance to personal safety unclear

	half-life	time to decay 1000-fold
Aerosols:	≈1 hr	≈4-24 hr
Surfaces:	≈1-7 hr	≈4-96 hr

E.g. plastic,
cardboard
And metals

Based on quantifying infectious virions. Tested at 21-23°C and 40-65% relative humidity. Numbers will vary between conditions and surface types (ref).
Viral RNA observed on surfaces even after a few weeks (ref)

ความเสถียรของไวรัสในสิ่งแวดล้อม

ความเกี่ยวข้องกับอันตรายจากไวรัสยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

	ครึ่งชีวิต	เวลาก่อนสลายตัว 1000 เท่า
แอโรซอล:	≈1 ชม.	≈4-24 ชม.
พื้นผิว:	≈1-7 ชม.	≈4-96 ชม.

เช่นพลาสติก, กล่องกระดาษลัง, โลหะ

ค่าได้มาจากการวัดปริมาณไวรัสที่ยังมีชีวิต โดยวิเคราะห์ที่อุณหภูมิ 21-23 องศาเซลเซียส และระดับความชื้นสัมพัทธ์ 40-65%
ตัวเลขที่ได้จะขึ้นอยู่กับสภาวะที่ใช้ในการวิเคราะห์ และชนิดของพื้นผิว (ref).
อาร์เอ็นเอจากไวรัสบนพื้นผิว ยังสามารถตรวจพบได้แม้เวลาผ่านไปแล้ว 2-3 สัปดาห์ (ref)

"Characteristic" Infection Progression in a Single Patient

Basic reproductive number, R_0: typically 2-4, but varies further across space and time (number of new cases directly generated from a single case)
Incubation period (median): ≈5 days (99% ≤ 14 days unless asymptomatic)
Diagnosis after ≈5 days
Latent period: ≈3 days
Infectious period: ≈4 days
Recovery: mild cases: ≈2 weeks
severe cases: ≈6 weeks
Case Fatality Rate: ≈0.8%-10% (uncorrected)
Infected Fatality Rate: ≈0.3%-1.3%
Inter-individual variability is substantial and not well characterized. The estimates are parameter fits for population median in China and do not describe this variability (ref, ref).

Note the difference in notation between the symbol ≈, which indicates "approximately" and connotes accuracy to within a factor of 2, and the symbol ~, which indicates "order of magnitude" or accuracy to within a factor of 10.

คุณสมบัติของการติดเชื้อในผู้ป่วยรายบุคคล

ค่าระดับการติดเชื้อพื้นฐาน, R_0: โดยปกติแล้ว อยู่ระหว่าง 2-4, แต่ขึ้นอยู่กับเวลาและสิ่งแวดล้อมด้วย (เคสใหม่หลายเคส ติดเชื้อมาจากเพียงเคสเดียว)
ระยะฟักตัว (Incubation Period): ค่า Median ≈5 วัน (99% ≤ 14 วัน ยกเว้นกรณีที่ไม่มีอาการ)
สามารถตรวจวินิจฉัยได้หลังจาก ≈5 วัน
ระยะแฝงตัว (Latent Period): ≈3 วัน
ระยะแพร่เชื้อ (Infectious Period): ≈4 วัน
การฟื้นตัวของผู้ป่วย: เคสเบา: ≈2 สัปดาห์
เคสรุนแรง: ≈6 สัปดาห์
อัตราการเสียชีวิตต่อจำนวนผู้ติดเชื้อที่ได้รับการยืนยัน (Case Fatality Rate): ≈0.8%-10% (ก่อนปรับลดความคลาดเคลื่อน)
อัตราการเสียชีวิตต่อจำนวนผู้ติดเชื้อจริงทั้งหมด (Infected Fatality Rate): ≈0.3%-1.3%

หมายเหตุ: ค่าประมาณตัวเลขที่นำเสนอนี้ เป็นค่ามัธยฐานที่คำนวณได้จากประชากรจีน โดยยังไม่ได้คำนึงถึงความผันแปรของข้อมูล ความผันแปรของค่าตัวเลขระหว่างบุคคล (Inter-individual Variability) ในหมวดนี้จึงมีสูง และยังไม่ได้รับการศึกษาโดยละเอียด (ref, ref)

Note the difference in notation between the symbol ≈, which indicates "approximately" and connotes accuracy to within a factor of 2, and the symbol ~, which indicates "order of magnitude" or accuracy to within a factor of 10.

หมายเหตุ: โปรดสังเกตุว่าสัญลักษณ์ ≈ และ ~ นั้นมีความหมายต่างกัน โดย ≈ แสดงค่าประมาณซึ่งคลาดเคลื่อนไม่เกิน 2 เท่า ในขณะที่ ~ เป็นค่าประมาณที่คลาดเคลื่อนไม่เกิน 10 เท่า

Abstract

The current SARS-CoV-2 pandemic is a harsh reminder of the fact that, whether in a single human host or a wave of infection across continents, viral dynamics is often a story about the numbers. In this snapshot, our aim is to provide a one-stop, curated graphical source for the key numbers that help us understand the virus driving our current global crisis. The discussion is framed around two broad themes: 1) the biology of the virus itself and 2) the characteristics of the infection of a single human host. Our one-page summary provides the key numbers pertaining to SARS-CoV-2, based mostly on peer-reviewed literature. The numbers reported in summary format are substantiated by the annotated references below. Readers are urged to remember that much uncertainty remains and knowledge of this pandemic and the virus driving it is rapidly evolving. In the paragraphs below we provide "back of the envelope" calculations that exemplify the insights that can be gained from knowing some key numbers and using quantitative logic. These calculations serve to improve our intuition through sanity checks, but do not replace detailed epidemiological analysis.

บทคัดย่อ

ตัวเลขและข้อมูลเชิงปริมาณเป็นหัวใจสำคัญในการเข้าใจโรคระบาดร้ายแรงอย่าง SARS-CoV-2 ตั้งแต่กลไกการติดเชื้อระดับเซลล์ไปจนถึงแบบแผนการระบาดในประชากรข้ามทวีป บทความนี้มีจุดประสงค์เพื่อรวบรวบข้อมูลเชิงปริมาณต่าง ๆ ที่สำคัญต่อการเข้าใจวิกฤตการณ์จากการระบาดของไวรัสชนิดนี้ โดยจะครอบคลุมสองประเด็นหลักคือ: 1) ชีววิทยาของตัวไวรัส และ 2) ลักษณะการติดเชื้อในผู้ป่วยรายบุคคล บทสรุปย่อนี้นำเสนอข้อมูลเชิงปริมาณหลัก ๆ เกี่ยวกับเชื้อ SARS-CoV-2 ซึ่งส่วนมากได้จากวารสารวิชาการที่ผ่านการกลั่นกรองจากผู้เชี่ยวชาญแล้ว ค่าตัวเลขต่าง ๆ ที่นำเสนอในแผ่นสรุปรวบยอดนี้ จะมีแหล่งที่มาอ้างอิงพร้อมคำอธิบาย อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยังมีองค์ความรู้ที่ยังไม่แน่ชัดอีกมากเกี่ยวกับโรคระบาดชนิดนี้และไวรัสที่เป็นสาเหตุของโรคก็กำลังกลายพันธุ์ไปอย่างรวดเร็ว ในส่วนคำอธิบายเพิ่มเติม ผู้เขียนจึงนำเสนอวิธีการประมาณตัวเลขสำคัญที่ยังไม่เคยมีการวัดมาก่อนด้วย จากข้อมูลเชิงปริมาณที่มีอยู่ ร่วมกับการใช้แนวคิดเชิงคณิตศาสตร์ขั้นพื้นฐาน โดยการคำนวณดังกล่าวมีจุดประสงค์เพื่อเสริมความเข้าใจเชิงปริมาณ ไม่ใช่เพื่อทดแทนการศึกษาเชิงระบาดวิทยาอย่างละเอียดแต่อย่างใด

1. How long does it take a single infected person to yield one million infected people?

If everybody continued to behave as usual, how long would it take the pandemic to spread from one person to a million infected victims? The basic reproduction number, R_0, suggests each infection directly generates 2-4 more infections in the absence of countermeasures like social distancing. Once a person is infected, it takes a period of time known as the latent period before they are able to transmit the virus. The current best-estimate of the median latent time is ≈3 days followed by ≈4 days of close to maximal infectiousness (Li et al. 2020, He et al. 2020). The exact durations vary among people, and some are infectious for much longer. Using R_0≈4, the number of cases will quadruple every ≈7 days or double every ≈3 days. 1000-fold growth (going from one case to 10^3) requires 10 doublings since $2^{10} \approx 10^3$; 3 days × 10 doublings = 30 days, or about one month. So we expect ≈1000x growth in one month, million-fold (10^6) in two months, and a billion fold (10^9) in three months. Even though this calculation is highly simplified, ignoring the effects of "super-spreaders", herd-immunity and incomplete testing, it emphasizes the fact that viruses can spread at a bewildering pace when no countermeasures are taken. This illustrates why it is crucial to limit the spread of the virus by social distancing measures. For fuller discussion of the meaning of R_0, the latent and infectious periods, as well as various caveats, see the "Definitions" section.

1. ใช้เวลานานแค่ไหนกว่าผู้ป่วยหนึ่งรายจะแพร่เชื้อไปจนมีผู้ป่วยหนึ่งล้านราย?

ถ้าทุกคนยังคงใช้ชีวิตตามปกติ ผู้ป่วยหนึ่งรายจะแพร่เชื้อไปจนมีผู้ป่วยหนึ่งล้านรายภายในระยะเวลาเท่าใด? ในการตอบคำถามนี้ต้องเริ่มจากข้อมูลที่ว่า ค่าระดับการติดเชื้อพื้นฐาน (Basic Reproduction Number หรือ R_0) ของเชื้อ SARS-CoV-2 นั้นอยู่ที่ 2-4 ซึ่งหมายความว่า หากไม่มีมาตรการรักษาระยะห่างทางสังคม (Social Distancing) ผู้ติดเชื้อหนึ่งคนจะทำให้เกิดการติดเชื้อเพิ่มขึ้นอีก 2-4 เคส จากนั้นจะต้องทราบว่า ผู้ที่ติดเชื้อไม่สามารถเริ่มแพร่เชื้อได้ทันที แต่จะต้องรอจนระยะแฝงตัว (Latent Period) ผ่านไปก่อน โดยค่ามัธยฐานของระยะแฝงตัว (Latent Period) ของ SARS-CoV-2 ≈3 วัน พอพ้นระยะนี้ไป ผู้ป่วยจะมีอัตราการแพร่เชื้อใกล้ระดับสูงสุดเป็นระยะเวลาอีกประมาณ ≈4 วัน (Li et al. 2020, He et al. 2020) โดยระยะเวลาดังกล่าวจะแตกต่างกันไปตามบุคคล และผู้ป่วยบางรายมีระยะแพร่เชื้อที่ยาวนานกว่านี้มาก ดังนั้น หากให้ R_0≈4 จะได้ว่า

- จำนวนผู้ติดเชื้อจะเพิ่มขึ้นสี่เท่าทุกๆ ≈7 วันหรือเป็นสองเท่าทุก ๆ ≈3 วัน
- ถ้าจำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้นสองเท่าติดต่อกัน 10 ครั้ง จะใช้เวลารวมทั้งหมดเท่ากับ 3 วัน x 10 = 30 วัน ดังนั้นภายในหนึ่งเดือน จำนวนผู้ป่วยรวมจะเพิ่มขึ้นเป็น $2^{10} \approx 10^3$ หรือ 1000 เท่า
- ดังนั้นภายในสองเดือนจำนวนผู้ป่วยจะเพิ่มเป็นหนึ่งล้านคน (10^6) และภายในสามเดือนจะขึ้นไปอยู่ที่หนึ่งพันล้านคน (10^9)

แม้ว่าการคำนวนข้างต้นนี้จะไม่ได้คำนึงถึงปัจจัยร่วมอื่น ๆ อย่าง เช่น "Super-spreaders", Herd-Immunity และข้อจำกัดในการวินิจฉัยผู้ติดเชื้อ แต่ก็ทำให้เราพอเห็นภาพคร่าว ๆ ได้ว่าไวรัสสามารถแพร่กระจายไปได้รวดเร็วเพียงใดหากไม่ได้มีมาตรการใด ๆ รับมือ และช่วยให้เราตระหนักถึงความจำเป็นของการรักษาระยะห่างทางสังคม ผู้ที่สนใจสามารถดูรายละเอียดเกี่ยวกับความหมายของ R_0, Latent Period และ Infectious Period รวมทั้งข้อจำกัดในการใช้ค่าเหล่านี้ ในหัวข้อ "คำจำกัดความ" ท้ายบทความนี้

2. What is the effect of social distancing?

A highly simplified quantitative example helps clarify the need for social distancing. Suppose that you are infected and you encounter 50 people over the course of a day of working, commuting, socializing and running errands. To make the numbers round, let's further suppose that you have a 2% chance of transmitting the virus in each of these encounters, so that you are likely to infect 1 new person each day. If you are infectious for 4 days, then you will infect 4 others on average, which is on the high end of the R_0 values for SARS-CoV-2 in the absence of social distancing. If you instead see 5 people each day (preferably fewer) because of social distancing, then you will infect 0.1 people per day, or 0.4 people before you become less infectious. The desired effect of social distancing is to make each current infection produce < 1 new infections. An effective reproduction number (R_e) smaller than 1 will ensure the number of infections eventually dwindles. It is critically important to quickly achieve R_e < 1, which is substantially more achievable than pushing R_e to near zero through public health measures.

2. ทำไมต้องสร้างระยะห่างทางสังคม (Social Distancing)?

ลองพิจารณาตัวอย่างต่อไปนี้: สมมติว่าคุณเป็นผู้ติดเชื้อและได้พบปะกับผู้คนจำนวน 50 คนในหนึ่งวันของการทำงาน, เดินทาง, เข้าสังคม ฯลฯ และทุก ๆ ครั้งที่คุณพบคนหนึ่งคน คุณมีโอกาส 2%ในการส่งต่อเชื้อไวรัส นั่นหมายความว่าภายใน 1 วัน คุณมีโอกาสที่จะแพร่เชื้อไปจนเกิดผู้ป่วยรายใหม่ 1 คน และถ้าคุณมีระยะการแพร่เชื้อเท่ากับ 4 วัน คุณคนเดียวก็อาจจะทำให้เกิดผู้ป่วยรายใหม่ได้ถึง 4 คน (ซึ่งเทียบเท่ากับค่า R_0 โดยประมาณของ SARS-CoV-2 ระดับสูงสุดเมื่อไม่มีมาตรการสร้างระยะห่างทางสังคมดังที่กล่าวไว้ข้างต้น) ในทางกลับกัน หากคุณปฏิบัติตามมาตรการสร้างระยะห่างทางสังคม และพบผู้อื่นไม่เกิน 5 คนต่อวัน คุณจะมีโอกาสแพร่เชื้อจนเกิดผู้ป่วยใหม่ได้เพียง 0.1 คนต่อวัน หรือ 0.4 คนตลอดช่วงระยะแพร่เชื้อ จากตัวอย่างที่ว่ามานี้ จะเห็นได้ว่าผลลัพธ์ที่พึงประสงค์จากการสร้างระยะห่างทางสังคมคือการจำกัดให้ผู้ติดเชื้อแต่ละคนสามารถสร้างผู้ป่วยใหม่ได้น้อยกว่า 1 คน ส่งผลให้ Effective Reproduction Number (R_e) ลดลงต่ำกว่า 1 และเมื่อใดก็ตามที่ R_e < 1 ยอดผู้ติดเชื้อโดยรวมก็จะเริ่มลดลงในที่สุด ดังนั้นการสร้างระยะห่างทางสังคมเป็นสิ่งสำคัญมากที่จะทำให้ R_e ลดลงจนต่ำกว่า 1 อย่างรวดเร็ว และทำได้ง่ายกว่าการพยายามทำ R_e ให้เข้าใกล้ศูนย์ผ่านกระบวนการทางสาธารณสุข

3. Why is the quarantine period two weeks?

The period of time from infection to symptoms is termed the incubation period. The median SARS-CoV-2 incubation period is estimated to be roughly 5 days (Lauer et al. 2020). Yet there is much person-to-person variation. Approximately 99% of those showing symptoms will show them before day 14, which explains the two week confinement period. Importantly, this analysis neglects infected people who never show symptoms. Since asymptomatic people are not usually tested, it is still not clear how many such cases there are or how long asymptomatic people remain infectious for.

3. ทำไมระยะเวลาการกักตัว (Quarantine) จึงเป็นสองสัปดาห์?

ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับเชื้อจนกระทั่งแสดงอาการ เรียกว่า "ระยะฟักตัว" (Incubation Period) ซึ่งค่ามัธยฐาน (median) ของระยะฟักตัวของ SARS-CoV-2 อยู่ที่ประมาณ 5 วัน (Lauer et al. 2020) อย่างไรก็ตามตัวเลขนี้จะแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละคน โดยที่ผู้ป่วยประมาณ 99% จะแสดงอาการภายใน 14 วันหลังได้รับเชื้อ ซึ่งเป็นสาเหตุว่าทำไมเราจึงต้องกักตัวผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์สอบสวนโรคไว้รอดูอาการสองสัปดาห์ อย่างไรก็ตาม เราต้องไม่ลืมว่าการประมาณตัวเลขนี้ไม่ได้คำนึงถึงผู้รับเชื้อที่ไม่ได้แสดงอาการเลย และเนื่องจากบุคคลกลุ่มนี้มักไม่ได้เข้ารับการตรวจ เราจึงยังไม่สามารถประมาณการได้แน่ชัดว่ามีผู้รับเชื้อกลุ่มนี้อยู่เท่าไหร่ และมีระยะการแพร่เชื้อนานแค่ไหน

4. How do N95 masks block SARS-CoV-2?

N95 masks are designed to remove more than 95% of all particles that are at least 0.3 microns (μm) in diameter (NIOSH 42 CFR Part 84). In fact, measurements of the particle filtration efficiency of N95 masks show that they are capable of filtering ≈99.8% of particles with a diameter of ~0.1 μm (Regnasamy et al. 2017). SARS-CoV-2 is an enveloped virus ~0.1 μm in diameter, so N95 masks are capable of filtering most free virions, but they do more than that. How so? Viruses are often transmitted through respiratory droplets produced by coughing and sneezing. Respiratory droplets are usually divided into two size bins, large droplets (> 5 μm in

diameter) that fall rapidly to the ground and are thus transmitted only over short distances, and small droplets (≤ 5 µm in diameter). Small droplets can evaporate into "droplet nuclei," remain suspended in air for significant periods of time and could be inhaled. Some viruses, such as measles, can be transmitted by droplet nuclei (Tellier et al. 2019). At present there is no direct evidence showing SARS-CoV-2 transmission by droplet nuclei. Rather, larger droplets are believed to be the main vector of SARS-CoV-2 transmission, usually by settling onto surfaces that are touched and transported by hands onto mucosal membranes such as the eyes, nose and mouth (CDC 2020). The characteristic diameter of large droplets produced by sneezing is ~100 µm (Han J. R. Soc. Interface 2013), while the diameter of droplet nuclei produced by coughing is on the order of ~1 µm (Yang et al 2007). Therefore, N95 masks likely protect against several modes of viral transmission.

4. หน้ากากแบบ N95 สามารถป้องกัน SARS-CoV-2 ได้อย่างไร?

หน้ากาก N95 ถูกออกแบบมาเพื่อให้กรองอนุภาคขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางไม่ต่ำกว่า 0.3 ไมครอน ได้อย่างน้อย 95% แต่ที่จริงแล้ว จากการวัดประสิทธิภาพการกรองของหน้ากาก N95 พบว่าหน้ากากชนิดนี้สามารถกรองอนุภาคขนาด ~0.1 ไมครอนออกไปได้ถึง ≈99.8% (Regnasamy et al. 2017) อนุภาคของเชื้อ SARS-CoV-2 มีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ ~ 0.1 ไมครอน ดังนั้นหน้ากาก N95 สามารถกรองอนุภาคไวรัสเดี่ยว ๆ ออกไปได้แทบทั้งหมด ยิ่งไปกว่านั้น ไวรัสหลายชนิดจะแพร่กระจายผ่านทางละอองของเหลวจากทางเดินหายใจ (Respiratory Droplets) ที่ออกมาตอนผู้ป่วยไอหรือจาม ละอองเหล่านี้แบ่งได้เป็นสองขนาดคือละอองขนาดใหญ่ (เส้นผ่านศูนย์กลาง > 5 ไมครอน) ซึ่งร่วงหล่นลงสู่พื้นอย่างรวดเร็ว และสามารถแพร่กระจายออกไปได้เพียงระยะทางสั้นๆ ส่วนละอองขนาดเล็ก (เส้นผ่านศูนย์กลาง ≤ 5 ไมครอน) สามารถระเหยไปเป็น "Droplet Nuclei" ซึ่งแขวนลอยอยู่ในอากาศได้นานและเข้าสู่ร่างกายผ่านทางการหายใจได้ ตัวอย่างไวรัสที่สามารถแพร่กระจายผ่านทาง Droplet Nuclei ได้แก่ไวรัสโรคหัด (Tellier et al. 2019) ส่วน SARS-CoV2 นั้น ยังไม่มีหลักฐานโดยตรงว่าสามารถแพร่กระจายผ่านทาง Droplet Nuclei ได้ และได้มีการสันนิษฐานกันว่าละอองขนาดใหญ่น่าจะเป็นพาหะหลักในการแพร่กระจายของเชื้อนี้ โดยเมื่อละอองใหญ่เหล่านี้เกาะอยู่ตามพื้นผิวมือที่สัมผัสโดนก็จะสามารถส่งต่อเชื้อสู่ร่างกายผ่านทางเยื่อบุในตา จมูก และปากได้ (CDC 2020) ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยของละอองขนาดใหญ่ที่ได้จากการจามและไอ อยู่ที่ ~100 ไมครอน(Han J. R. Soc. Interface 2013) และ ~1 ไมครอน (Yang et al 2007) ตามลำดับ ดังนั้นหน้ากากแบบ N95 น่าจะสามารถป้องกันการแพร่กระจายของไวรัสได้หลายเส้นทาง ไม่ว่าจะเป็นอนุภาคเดี่ยว Droplet Nuclei หรือละอองขนาดใหญ่ก็ตาม

5. How similar is SARS-CoV-2 to the common cold and flu viruses?

SARS-CoV-2 is a beta-coronavirus whose genome is a single ≈30 kb strand of RNA. The flu is caused by an entirely different family of RNA viruses called influenza viruses. Flu viruses have smaller genomes (≈14 kb) encoded in 8 distinct strands of RNA, and they infect human cells in a different manner than coronaviruses. The "common cold" is caused by a variety of viruses, including some coronaviruses and rhinoviruses. Cold-causing coronaviruses (e.g. OC43 and 229E strains) are quite similar to SARS-CoV-2 in genome length (within 10%) and gene content, but different from SARS-CoV-2 in sequence (≈50% nucleotide identity) and infection severity. One interesting facet of coronaviruses is that they have the largest genomes of any known RNA viruses (≈30 kb). These large genomes led researchers to suspect the presence of a "proofreading mechanism" to reduce the mutation rate and stabilize the genome. Indeed, coronaviruses have a proofreading exonuclease called ExoN, which explains their very low mutation rates (~10^{-6} per site per cycle) in comparison to influenza (≈3×10^{-5} per site per cycle (Sanjuan et al. 2010)). This relatively low mutation rate will be of interest for future studies predicting the speed with which coronaviruses can evade our immunization efforts.

5. ไวรัส SARS-CoV-2 คล้ายกับไวรัสไข้หวัดธรรมดาและไข้หวัดใหญ่แค่ไหน?

SARS-CoV-2 จัดอยู่ในกลุ่ม Beta-coronavirus ซึ่งมีจีโนมเป็นอาร์เอ็นเอสายเดี่ยวขนาด ≈30 กิโลเบส ในขณะที่ไวรัสไข้หวัดใหญ่ (Influenza Virus) นั้นอยู่คนละตระกูล มีจีโนมที่เล็กกว่า (≈14 กิโลเบส) ประกอบด้วยอาร์เอ็นเอสายสั้น ๆ แปดสาย และมีกลไกการติดเชื้อที่แตกต่างจาก Coronavirus ส่วนไข้หวัดธรรมดาเกิดจากไวรัสได้หลายชนิด ซึ่งรวมไปถึง Coronavirus และ Rhinovirus หากพิจารณาเฉพาะไวรัสหวัดกลุ่ม Coronavirus (เช่น สายพันธุ์ OC43 และ 229E) พบว่าคล้ายคลึงกับ SARS-CoV-2 ทั้งในด้านขนาดจีโนม (ต่างกันไม่เกิน 10%) และชนิดของยีนในจีโนม แต่มีลำดับเบสที่ต่างออกไป (ต่างกันประมาณ ≈50%) และมีความรุนแรงของการติดเชื้อต่ำกว่า แง่มุมที่น่าสนใจอย่างหนึ่งคือจีโนมของ Coronavirus มีขนาดใหญ่กว่าไวรัสอื่น ๆ ที่ใช้อาร์เอ็นเอเป็นสารพันธุกรรม จึงไม่น่าแปลกใจที่ Coronavirus มีกลไกการตรวจแก้ไขพันธุกรรม (Proofreading Mechanism) เพื่อลดการกลายพันธุ์และสร้างเสถียรภาพให้จีโนม กลไกนี้มีเอนไซม์สำคัญคือ Proofreading Exonuclease ที่ชื่อว่า ExoN ซึ่งน่าจะเป็นสาเหตุทำให้ไวรัสกลุ่มนี้มีอัตราการกลายพันธุ์ที่ช้ามาก (~10^{-6} ต่อตำแหน่งเบสต่อรอบการเพิ่มจำนวนจีโนม) เมื่อเทียบกับไวรัสไข้หวัดใหญ่ (≈3×10^{-5} ต่อตำแหน่งเบสต่อรอบการเพิ่มจำนวนจีโนม (Sanjuan et al. 2010)) การกลายพันธุ์ที่ช้านี้อาจจะเป็นข่าวดีสำหรับการผลิตวัคซีน เนื่องจากไวรัสนี้ไม่น่ากลายพันธุ์เร็วจนเราต้องพัฒนาวัคซีนใหม่ทุกปีอย่างไข้หวัดใหญ่

6. How much is known about the SARS-CoV-2 genome and proteome?

SARS-CoV-2 has a single-stranded positive-sense RNA genome that codes for 10 genes ultimately producing 26 proteins according to an NCBI annotation (NC_045512). How is it that 10 genes code for >20 proteins? One long gene, orf1ab, encodes a polyprotein that is cleaved into 16 proteins by proteases that are themselves part of the polyprotein. In addition to proteases, the polyprotein encodes an RNA polymerase and associated factors to copy the genome, a proofreading exonuclease, and several other non-structural proteins. The remaining genes predominantly code for structural components of the virus: (i) the spike protein which binds the cognate receptor on a human or animal cell; (ii) a nucleoprotein that packages the genome; and (iii) two membrane-bound proteins. Though much current work is centered on understanding the role of "accessory" proteins in the viral life cycle, we estimate that it is currently possible to ascribe clear biochemical or structural functions to only about half of SARS-CoV-2 gene products.

6. เรารู้อะไรแล้วบ้างเกี่ยวกับจีโนมและโปรตีโอมของ SARS-CoV-2 ?

SARS-CoV-2 มีจีโนมเป็นอาร์เอ็นเอสายเดี่ยวแบบบวก (positive-sense RNA) ที่ประกอบไปด้วยยีน 10 ยีน และสามารถผลิตโปรตีนออกมาได้ 26 ชนิด (NC_045512) แต่ เพราะเหตุใด ยีนเพียง 10 ยีนจึงสามารถถูกถอดและแปลรหัสออกมาเป็นโปรตีนมากกว่า 20 ชนิดได้?

ยีนหนึ่งของ SARS-CoV-2 ที่ชื่อว่า orf1ab เป็นยีนขนาดยาว ซึ่งผลผลิตโปรตีน (Polyprotein) ของยีนนี้ สามารถถูกเอนไซม์ Protease ตัดออกมาเป็นโปรตีนชิ้นย่อย ๆ ได้ถึง 16 ชนิด ทั้ง Protease ที่กล่าวมาข้างต้น, เอนไซม์ RNA Polymerase และโปรตีนประกอบอื่น ๆ ที่ใช้ในการเพิ่มจำนวนจีโนม, Proofreading Exonuclease สำหรับตรวจสอบแก้ไขจีโนม และโปรตีนอื่น ๆ ที่ไม่ได้ทำหน้าที่เป็นโปรตีนโครงสร้าง (Non-Structural protein) ของอนุภาคไวรัส

นอกจาก orf1ab แล้ว SARS-CoV-2 ยังมียีนที่ทำหน้าที่ผลิตโปรตีนโครงสร้าง (Structural Proteins) ตัวหลักๆได้แก่: (i) Spike Protein สำหรับยึดเกาะกับตัวรับ (Receptor) บนเซลล์สัตว์หรือมนุษย์ (ii) Nucleoprotein สำหรับม้วนห่อเก็บรักษาจีโนม (iii) โปรตีนอีกสองชนิดบนเยื่อหุ้มไวรัส

แม้ว่าจะมีงานวิจัยในปัจจุบันจำนวนมากที่ศึกษาบทบาทของโปรตีนต่าง ๆ ในวงจรชีวิตของไว-รัส แต่เรายังคงเข้าใจคุณสมบัติทางชีวเคมี โครงสร้าง และหน้าที่ของโปรตีนจาก SARS-CoV -2 เพียงแค่ประมาณครึ่งหนึ่งของโปรตีนทั้งหมดเท่านั้น

7. What can we learn from the mutation rate of the virus?

Studying viral evolution, researchers commonly use two measures describing the rate of genomic change. The first is the evolutionary rate, which is defined as the average number of substitutions that become fixed per year in strains of the virus, given in units of mutations per site per year. The second is the mutation rate, which is the number of substitutions per site per replication cycle. How can we relate these two values? Consider a single site at the end of a year. The only measurement of a mutation rate in a β-coronavirus suggests that this site will accumulate ~10^{-6} mutations in each round of replication. Each round of replication cycle takes ~10 hours, and so there are 10^3 cycles/year. Multiplying the mutation rate by the number of replications, and neglecting the potential effects of evolutionary selection and drift, we arrive at 10^{-3} mutations per site per year, consistent with the evolutionary rate inferred from sequenced coronavirus genomes. As our estimate is consistent with the measured rate, we infer that the virus undergoes near-continuous replication in the wild, constantly generating new mutations that accumulate over the course of the year. Using our knowledge of the mutation rate, we can also draw inferences about single infections. For example, since the mutation rate is ~10^{-6} mutations/site/cycle and an mL of sputum might contain upwards of 10^7 viral RNAs, we infer that every site is mutated more than once in such samples.

7. เราสามารถเรียนรู้อะไรได้จากอัตราการกลายพันธุ์ของไวรัส?

อัตราการเปลี่ยนแปลงของจีโนม (Rate of Genomic Change) สามารถวัดได้สองแบบ การวัดแบบแรกคือการวัดอัตราการวิวัฒนาการ (Evolutionary Rate) ซึ่งหมายถึงค่าเฉลี่ยจำนวนตำแหน่งเบสที่เปลี่ยนไปต่อปี โดยการเปลี่ยนแปลงเบสดังกล่าวต้องพบได้ทั่วทั้งประชา-กรไวรัสสายพันธุ์นั้น ๆ (Fixation) อัตรานี้มีหน่วยการวัดเป็นจำนวนเบสที่เปลี่ยนไปต่อตำ-แหน่งบนจีโนมต่อปี (Mutation per site per year) การวัดแบบที่สองคือการวัดอัตราการการกลายพันธุ์ (Mutation Rate) หรือค่าเฉลี่ยจำนวนตำแหน่งเบสที่เปลี่ยนไปต่อรอบการเพิ่มจำนวนจีโนม (Subsitution per site per replication cycle)

ค่าการวัดสองแบบนี้เกี่ยวข้องกันอย่างไร? Beta-coronavirus มีอัตราการกลายพันธุ์ ~10^{-6} ต่อตำแหน่งเบสบนจีโนมต่อรอบการเพิ่มจำนวนจีโนม แต่ละรอบใช้เวลา ~10 ชั่วโมง ดังนั้นในหนึ่งปีไวรัสจะเพิ่มจำนวนได้ประมาณ 10^3 รอบ ถ้าเราตัดปัจจัยเรื่องการคัดเลือกพันธุ์ตามธรรมชาติ (Evolutionary Selection) และการสูญเสียความหลายหลายพันธุกรรมแบบสุ่ม (Genetic Drift) ออกไป การคูณอัตราการกลายพันธุ์ด้วยจำนวนรอบของการเพิ่มจำนวนไวรัส จะได้ผลลัพธ์เป็นอัตราการวิวัฒนาการของไวรัส ซึ่งอยู่ที่ 10^{-3} ต่อตำแหน่งเบสต่อปี และเนื่องจากค่าอัตราการวิวัฒนาการที่คำนวณได้นี้ใกล้เคียงกับค่าที่วัดได้จริงจากการศึกษาลำดับเบสจีโนม Coronavirus ที่ผ่านมา เราจึงอาจจะสรุปได้คร่าว ๆ ว่าไวรัสชนิดนี้เพิ่มจำนวนได้อย่างไม่หยุดยั้งในธรรมชาติ และเกิดการกลายพันธุ์ใหม่ ๆ ได้ตลอดทั้งปี

นอกจากนี้จากข้อมูลอัตราการกลายพันธุ์ เรายังสามารถคาดคะเนการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยหนึ่งคนได้ ตัวอย่างเช่น จากอัตราการกลายพันธุ์ ~10^{-6} ครั้งต่อตำแหน่งต่อรอบการเพิ่มจำนวนจีโนม และตัวอย่างเสมหะหนึ่งมิลลิลิตรมีไวรัสประมาณ 10^7 (วัดจากปริมาณอาร์เอ็นเอ) เราจะสามารถประมาณได้ว่า ทุกตำแหน่งบนจีโนมได้กลายพันธุ์ไปแล้วอย่างน้อยหนึ่งครั้งในประชากรไวรัสนี้

8. How stable and infectious is the virion on surfaces?

SARS-CoV-2 RNA has been detected on various surfaces several weeks after they were last touched (Moriarty et al. 2020). In the definitions we clarify the difference between detecting viral RNA and active virus. The probability of human infection from such exposure is not yet characterized as experiments to make this determination are very challenging. Nevertheless, caution and protective measures must be taken. We estimate that during the infectious period an undiagnosed infectious person touches surfaces tens of times. These surfaces will subsequently be touched by hundreds of other people. From the basic reproduction number R_0 ≈2-4 we can infer that not everyone touching those surfaces will be infected. More detailed bounds on the risk of infection from touching surfaces urgently awaits study.

8. ไวรัสที่เกาะบนพื้นผิวมีความเสถียรและมีโอกาสทำให้ติดเชื้อแค่ไหน?

อาร์เอ็นเอของ SARS-CoV-2 สามารถตรวจพบได้บนพื้นผิวต่าง ๆ หลังจากเวลาผ่านไปแล้วหลายสัปดาห์ (Moriarty et al. 2020) ในส่วนคำจำกัดความ เราได้อธิบายความแตกต่างระหว่างอาร์เอ็นเอของไวรัสที่ตรวจพบได้ (Viral RNA Detection) และไวรัสที่ยังสามารถก่อโรคได้ (Infectious Virions) แต่ทั้งนี้ยังไม่มีการรายงานแน่ชัดว่า มนุษย์มีโอกาสติดเชื้อจากไวรัสบนพื้นผิวดังกล่าวนี้มากเพียงใด นอกจากนี้หากพิจารณาค่า Basic Reproduction Number R_0 ≈2-4 ของไวรัสชนิดนี้ เราอาจสรุปได้คร่าว ๆ ว่าทุกคนที่ได้สัมผัสกับอาร์เอ็นเอของไวรัสบนพื้นผิวต่าง ๆ ไม่จำเป็นจะต้องติดเชื้อเสมอไป เนื่องจากผู้ติดเชื้อหนึ่งคนสัมผัสพื้นผิวต่าง ๆ เป็นสิบ ๆ ครั้งต่อวัน และคนที่จะเผลอสัมผัสพื้นผิวเหล่านี้ ก็มีได้เป็นหลายร้อยคน อย่างไรก็ตาม เราควรระวังตัวและหาวิธีการป้องกันไว้ก่อน จนกว่าจะมีผลการศึกษาโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อจากการสัมผัสพื้นผิวที่แน่ชัด

Glossary
อภิธานศัพท์

Clinical Measures

Incubation period: time between exposure and symptoms.
Seroconversion: time between exposure to virus and detectable antibody response.

การวัดในเชิงคลินิก

Incubation period: ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับเชื้อจนแสดงอาการ
Seroconversion: ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับเชื้อจนสามารถตรวจวัดแอนติบอดีได้

Epidemiological Inferences

R_0: the average number of cases directly generated by an individual infection.
Latent period: time between exposure and becoming infective.
Infectious period: time for which an individual is infective.
Interval of half-maximum infectiousness: the time interval during which the probability of viral transmission is higher than half of the peak infectiousness. This interval is similar to the infectious period, but applies also in cases where the probability of infection is not uniform in time.

การอนุมานทางระบาดวิทยา

R_0: ค่าเฉลี่ยจำนวนผู้ติดเชื้อโดยตรงจากผู้แพร่เชื้อหนึ่งคน
Latent period: ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับเชื้อจนสามารถแพร่เชื้อต่อได้
Infectious period: ระยะเวลาที่ผู้ติดเชื้อสามารถแพร่เชื้อต่อได้
Interval of half-maximum infectiousness: ระยะเวลาที่ความน่าจะเป็นในการแพร่เชื้อสูงกว่าครึ่งหนึ่งของความน่าจะเป็นในการแพร่เชื้อสูงสุด ค่าระยะเวลานี้มีความหมายคล้ายคลึงกับ Infectious period แต่สามารถใช้ได้ในกรณีที่ความน่าจะเป็นในการแพร่เชื้อไม่คงที่ตลอดช่วงเวลาการมีเชื้อด้วย

Viral Species

SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. A β-coronavirus causing the present COVID-19 outbreak.
SARS-CoV-1: β-coronavirus that caused the 2002 SARS outbreak in China.
MERS: a β-coronavirus that caused the Middle East Respiratory Syndrome outbreak beginning in Jordan in 2012.
MHV: Murine herpes virus, a model β-coronavirus on which much laboratory research has been conducted.
TGEV: Transmissible gastroenteritis virus, a model α-coronavirus which infects pigs.
229E and OC43: two strains of coronavirus (α- and β- respectively) that are cause a fraction of common colds.

สปีชีส์ของไวรัส

SARS-CoV-2: ย่อมาจาก Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 เป็น β-coronavirus สาเหตุของโรค COVID-19 ที่กำลังระบาดในขณะนี้
SARS-CoV-1: β-coronavirus สาเหตุของโรคซาร์ส (SARS) ที่ระบาดในจีนเมื่อปี 2002
MERS: β-coronavirus สาเหตุของโรคเมอร์ส (MERS) หรือในชื่อเต็มคือ Middle East Respiratory Syndrome ซึ่งเริ่มการระบาดจากประเทศซาอุดิแลนในปี 2012
MHV: ย่อมาจาก Murine Herpes Virus เป็น β-coronavirus ต้นแบบสำคัญที่ใช้ในการศึกษาเชื้อตระกูล β-coronavirus
TGEV: ย่อมาจาก Transmissible Gastroenteritis Virus เป็น α-coronavirus ต้นแบบที่ก่อโรคติดเชื้อในหมู
229E and OC43: Coronavirus สองสายพันธุ์ (α- and β- ตามลำดับ) ที่เป็นสาเหตุของโรคหวัดธรรมดาในบางกรณี

Viral Life-Cycle

Eclipse period: time between viral entry and appearance of intracellular virions.
Latent period (cellular level): time between viral entry and appearance of extracellular virions. Not to be confused with the epidemiological latent period described below.
Burst size: the number of virions produced from infection of a single cell. More appropriately called "per-cell viral yield" for non-lytic viruses like SARS-CoV-2.
Virion: a viral particle.
Polyprotein: a long protein that is proteolytically cleaved into a number of distinct proteins. Distinct from a polypeptide, which is a linear chain of amino acids making up a protein.

วงจรชีวิตของไวรัส

Eclipse period: ระยะเวลาตั้งแต่ไวรัสเข้าเซลล์จนไวรัสเกิดใหม่ปรากฏขึ้นในเซลล์
Latent period (cellular level): ระยะเวลาตั้งแต่ไวรัสเข้าเซลล์จนไวรัสออกมาให้เห็นนอกเซลล์อีกครั้ง ระวังอย่าสับสนกับ Epidemiological Latent Period ที่อธิบายไว้ด้านล่าง
Burst size: จำนวนไวรัสเกิดใหม่จากเซลล์ติดเชื้อหนึ่งเซลล์ สำหรับไวรัสอย่าง SARS-CoV-2 ซึ่งไม่ได้ทำให้เซลล์ติดเชื้อแตกตาย (non-lytic virus) คำเรียกที่อาจจะเหมาะสมกว่าคือ "per-cell viral yield"
Virion: ไวรัสหนึ่งอนุภาค
Polyprotein: โปรตีนสายยาวที่จะถูกตัดย่อยออกมาเป็นโปรตีนสายสั้นๆ ระวังอย่าสับสนกับ Polypeptide ซึ่งหมายถึงอะมิโนที่ต่อกันเป็นสายยาวในโปรตีน

Human Biology

Alveolar Macrophage: immune cells found in the lung that engulf foreign material like dust and microbes ("professional phagocytes")
Pneumocytes: the non-immune cells in the lung.
ACE2: Angiotensin-converting enzyme 2, the mammalian cell surface receptor that SARS-CoV-2 binds.
TMPRSS2: Transmembrane protease, serine 2, a mammalian membrane-bound serine protease that cleaves the viral spike trimer after it binds ACE2, revealing a fusion peptide that participates in membrane fusion which enables subsequent injection of viral DNA into the host cytoplasm.
Nasopharynx: the space above the soft palate at the back of the nose which connects the nose to the mouth.

ชีววิทยาของมนุษย์

Alveolar Macrophage: เซลล์ภูมิคุ้มกันที่พบได้ในปอด มีหน้าที่โอบกินสิ่งแปลกปลอมเช่น ผงฝุ่นและจุลินทรีย์ เซลล์เหล่านี้จัดว่าเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่กินสิ่งแปลกปลอมโดยเฉพาะ ("Professional Phagocytes")
Pneumocytes: เซลล์ที่พบในปอดที่ไม่ใช่เซลล์ภูมิคุ้มกัน
ACE2: Angiotensin-converting enzyme 2 โปรตีนที่อยู่บนผิวเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม มีบทบาทเป็นตัวรับ (Receptor) ของเชื้อ SARS-CoV-2
TMPRSS2: เอนไซม์กลุ่ม Serine Protease ที่อยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ทำหน้าที่ตัดโปรตีนสไปก์หลังจากที่จับกับตัวรับ (ACE2) เพื่อปลดปล่อยเปปไทด์ที่ถูกฝังอยู่ ให้ออกมาช่วยเชื่อมเยื่อหุ้มไวรัสเข้ากับเยื่อหุ้มเซลล์ (Membrane Fusion) ส่งผลให้ไวรัสสามารถเข้าสู่เซลล์ได้ ก่อนที่จะทำการปลดปล่อยจีโนมออกสู่ไซโตพลาสซึมต่อไป
Nasopharynx: บริเวณเหนือเพดานอ่อนหลังจมูกที่เป็นจุดเชื่อมต่อระหว่างจมูกกับช่องปาก

Notation

Note the difference in notation between the symbol ≈, which indicates "approximately" and connotes accuracy to within a factor 2, and the symbol ~, which indicates "order of magnitude" or accuracy to within a factor of 10.

อธิบายสัญลักษณ์เพิ่มเติม

โปรดสังเกตุว่าสัญลักษณ์ ≈ และ ~ นั้นมีความหมายต่างกัน โดย ≈ แสดงค่าประมาณซึ่งคลาดเคลื่อนไม่เกิน 2 เท่า ในขณะที่ ~ เป็นค่าประมาณที่คลาดเคลื่อนไม่เกิน 10 เท่า

More on Definitions and Measurement methods
คำอธิบายเพิ่มเติมเกี่ยวกับคำจำกัดความและวิธีวัดค่าต่าง ๆ

What are the meanings of R_0, "latent period" and "infectious period"?

The basic reproduction number, R_0, estimates the average number of new infections directly generated by a single infectious person. The 0 subscript connotes that this refers to early stages of an epidemic, when everyone in the region is susceptible (i.e. there is no immunity) and no counter-measures have been taken. As geography and culture affect how many people we encounter daily, how much we touch them and share food with them, estimates of R_0 can vary between locales. Moreover, because R_0 is defined in the absence of countermeasures and immunity, we are usually only able to assess the effective R (R_e). At the beginning of an epidemic, before any countermeasures, $R_e \approx R_0$. Several days pass before a newly-infected person becomes infectious themselves. This "latent period" is typically followed by several days of infectivity called the "infectious period." It is important to understand that reported values for all these parameters are population averages inferred from epidemiological models fit to counts of infected, symptomatic, and dying patients. Because testing is always incomplete and model fitting is imperfect, and data will vary between different locations, there is substantial uncertainty associated with reported values. Moreover, these median or average best-fit values do not describe person-to-person variation. For example, viral RNA was detectable in patients with moderate symptoms for > 1 week after the onset of symptoms, and more than 2 weeks in patients with severe symptoms (ECDC 2020). Though detectable RNA is not the same as active virus, this evidence calls for caution in using uncertain, average parameters to describe a pandemic. Why aren't detailed distributions of these parameters across people published? Direct measurement of latent and infectious periods at the individual level is extremely challenging, as accurately identifying the precise time of infection is usually very difficult.

R_0, "Latent Period" และ "Infectious Period" ต่างกันอย่างไร?

ค่าระดับการติดเชื้อพื้นฐาน (R_0) เป็นการประมาณว่าผู้ป่วย 1 คนสามารถแพร่เชื้อให้บุคคลอื่นได้กี่คน โดยมีข้อแม้ว่าต้องเป็นระยะแรกเริ่มของการระบาด ซึ่งประชากรในภูมิภาคยังไม่มีภูมิคุ้มกัน และยังไม่มีมาตรการรับมือกับการระบาดของเชื้อ ค่าของ R_0 นั้นขึ้นอยู่กับท้องที่ด้วยเนื่องจากวัฒนธรรมและสถานที่มีผลต่อจำนวนผู้คนที่เราพบในแต่ละวัน ความถี่ในการสัมผัสร่างกาย และการรับประทานอาหารร่วมผู้อื่น โดยปกติแล้ว เรามักจะประเมินได้แค่ค่า Effective R (R_e) ซึ่งบ่งบอกโอกาสแพร่เชื้อที่แท้จริงเมื่อมีปัจจัยด้านนโยบายป้องกันโรคและภูมิคุ้มกันของประชากรมาร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม ในช่วงตอนต้นของการระบาด เราสามารถประมาณได้ว่าค่า $R_e \approx R_0$
"Latent Period" คือช่วงเวลาตั้งแต่เริ่มติดเชื้อจนถึงเวลาที่เริ่มแพร่เชื้อไปให้ผู้อื่นได้ โดยหลังจาก Latent Period ผู้ป่วยจะเข้าสู่ "Infectious Period" ซึ่งเป็นระยะที่ผู้ป่วยสามารถแพร่เชื้อได้ ช่วงเวลานี้อาจกินเวลายาวนานหลายวัน
ค่า R_0, Latent Period และ Infectious Period ที่รายงานมานี้ เป็นเพียงค่าเฉลี่ยจากประชากรโดยประมาณ ซึ่งคำนวณโดยใช้โมเดลทางระบาดวิทยา (Epidemiological Models) ร่วมกับสถิติของผู้ติดเชื้อ ผู้สำแดงอาการ และผู้ที่กำลังจะเสียชีวิต แต่เนื่องจากการตรวจโรคและโมเดลนั้นไม่สมบูรณ์แบบประกอบกับข้อมูลที่เก็บรวบรวมจากแต่ละท้องที่มีความแตกต่างกันมาก ตัวเลขของ R_0, Latent Period และ Infectious Period ที่ได้จึงมีความไม่แน่นอนสูง นอกจากนี้ ค่ามัธยฐานหรือค่าเฉลี่ยที่ได้ ไม่สามารถใช้ในการอธิบายความแปรผันระหว่างบุคคลได้ ยกตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยอาการปานกลางอาจตรวจพบอาร์เอ็นเอของไวรัสได้นานกว่า 1 สัปดาห์หลังแสดงอาการ ขณะที่ผู้ป่วยอาการรุนแรงอาจตรวจพบอาร์เอ็นเอของไวรัสได้แม้เวลาผ่านไปนานกว่า 2 สัปดาห์ (ECDC 2020) การศึกษาความแปรผันดังกล่าวทำได้ยากเนื่องจากการวัด Latent Period และ Infectious period เป็นรายบุคคลยังมีอุปสรรคอยู่มาก และการระบุเวลาเริ่มติดเชื้อที่แน่ชัดยังคงทำได้ยาก ดังนั้นจึงควรระมัดระวังในการอ้างอิงตัวเลขที่มีความแปรผันสูง

What is the difference between measurements of viral RNA and infectious viruses?

Diagnosis and quantification of viruses utilizes several different methodologies. One common approach is to quantify the amount of viral RNA in an environmental (e.g. surface) or clinical (e.g. sputum) sample via quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-qPCR). This method measures the number of copies

of viral RNA in a sample. The presence of viral RNA does not necessarily imply the presence of infectious virions. Virions could be defective (e.g. by mutation) or might have been deactivated by environmental conditions. To assess the concentration of infectious viruses, researchers typically measure the "50% tissue-culture infectious dose" ($TCID_{50}$). Measuring $TCID_{50}$ involves infecting replicate cultures of susceptible cells with dilutions of the virus and noting the dilution at which half the replicate dishes become infected. Viral counts reported by $TCID_{50}$ tend to be much lower than RT-qPCR measurements, which could be one reason why studies relying on RNA measurements (Moriarty et al. 2020) report the persistence of viral RNA on surfaces for much longer times than studies relying on $TCID_{50}$ (van Doremalen et al. 2020). It is important to keep this caveat in mind when interpreting data about viral loads, for example a report measuring viral RNA in patient stool samples for several days after recovery (We et al. 2020). Nevertheless, for many viruses even a small dose of virions can lead to infection. For the common cold, for example, ~0.1 $TCID_{50}$ are sufficient to infect half of the people exposed (Couch et al. 1966).

การวัดปริมาณ RNA และจำนวนไวรัสที่ก่อโรคได้ (Infectious Viruses) ให้ผลที่แตกต่างกันอย่างไร?

การวัดปริมาณไวรัสสามารถทำได้หลายวิธี โดยหนึ่งในวิธีที่ใช้กันทั่วไปคือการวัดปริมาณอาร์เอ็นเอของไวรัสในสิ่งแวดล้อม (เช่นบนพื้นผิวต่าง ๆ) หรือจากตัวอย่างทางคลินิก (เช่นเสมหะ) ด้วยเทคนิคการเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรม Quantitative Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-qPCR) ทั้งนี้ การพบอาร์เอ็นเอ มิได้หมายความว่ามีไวรัสเสมอไป เพราะไวรัสที่เกิดการกลายพันธุ์หรือถูกทำลายโดยสิ่งแวดล้อมจนไม่อยู่ในสภาพที่ก่อโรคได้ ก็ยังอาจมีอาร์เอ็นเอที่ตรวจพบได้อยู่

ในการประมาณจำนวนไวรัสที่ยังก่อโรคได้ ตัวชี้วัดที่แม่นยำกว่าคือ "50% tissue-culture infectious dose" ($TCID_{50}$) ซึ่งหาได้โดย 1)ทำการเจือจางไวรัสเป็นลำดับ (Serial Dilution) จนได้ตัวอย่างไวรัสที่มีความเข้มข้นไล่จากสูงไปต่ำ 2)เติมไวรัสแต่ละความเข้มข้น ลงในเนื้อเยื่อเพาะเลี้ยง โดยเตรียมชุดทดลองซ้ำ (Replicates) หลายจานต่อไวรัสหนึ่งความเข้มข้น 3) ค่า $TCID_{50}$ คือความเข้มข้นของไวรัสที่ทำให้จานเพาะเลี้ยงครึ่งหนึ่งเกิดการติดเชื้อ

อย่างไรก็ตาม ปริมาณไวรัสที่คำนวณได้จากค่า $TCID_{50}$ นั้นจะต่ำกว่า RT-qPCR มาก ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้การศึกษาปริมาณไวรัสบนพื้นผิวด้วยการวัดอาร์เอ็นเอ (Moriarty et al. 2020) มักได้ข้อสรุปว่าไวรัสอยู่รอดเป็นเวลานานกว่างานวิจัยที่ใช้ $TCID_{50}$ (van Doremalen et al. 2020) ด้วยเหตุนี้ เราจึงควรระมัดระวังในการตีความการทดลองที่อาศัยการวัดอาร์เอ็นเอ เช่น รายงานที่พบอาร์เอ็นเอของไวรัสในอุจจาระของบุคคลที่ฟื้นตัวจากโรคแล้วเป็นเวลาหลายวัน (We et al. 2020) สำหรับไวรัสหลาย ๆ ชนิดแล้ว ปริมาณไวรัสเพียงเล็กน้อยก็สามารถทำให้ติดโรคได้แล้ว เช่น หากไวรัสหวัดธรรมดามีความเข้มข้นเพียง ~0.1 เท่าของ $TCID_{50}$ คนจำนวนมากกว่าครึ่งหนึ่งที่ได้รับไวรัสเข้าไปก็จะติดหวัดได้ (Couch et al. 1966)

What is the difference between the case fatality rate and the infection fatality rate?

Global statistics on new infections and fatalities are pouring in from many countries, providing somewhat different views on the severity and progression of the pandemic. Assessing the severity of the pandemic is critical for policy making and thus much effort has been put into quantification. The most common measure for the severity of a disease is the fatality rate. One commonly reported measure is the case fatality rate (CFR), which is the proportion of fatalities out of total diagnosed cases. The CFR reported in different countries varies significantly, from 0.3% to about 10%. Several key factors affect the CFR. First, demographic parameters and practices associated with increased or decreased risk differ greatly across societies. For example, the prevalence of smoking, the average age of the population, and the capacity of the healthcare system. Indeed, the majority of people dying from SARS-CoV-2 have a preexisting condition such as cardiovascular disease or smoking (China CDC 2020). There is also potential for bias in estimating the CFR. For example, a tendency to identify more severe cases (selection bias) will tend to overestimate the CFR. On the other hand, there is usually a delay between the onset of symptoms and death, which can lead to an underestimate of the CFR early in the progression of an epidemic. Even when correcting for these factors, the CFR does not give a complete picture as many cases with mild or no symptoms are not tested. Thus, the CFR will tend to overestimate the rate of fatalities per infected person, termed the infection fatality rate (IFR). Estimating the total number of infected people is usually accomplished by testing a random sample for anti-viral antibodies, whose presence indicates that the patient was previously infected. As of writing, such assays are not widely available, and so researchers resort to surrogate datasets generated bytesting of foreign citizens returning home from infected countries (Verity et al. 2020), or epidemiological models estimating the number of undocumented cases (Li et al. 2020). These methods provide a first glimpse of the true severity of the disease.

Case Fatality Rate และ Infection Fatality Rate แตกต่างกันอย่างไร?

การวางนโยบายและออกมาตรการเพื่อรับมือกับโรคระบาดนั้น จำเป็นต้องอาศัยข้อมูลความรุนแรงของโรคที่ตรงตามความเป็นจริง แต่สถิติจำนวนผู้ติดเชื้อและผู้เสียชีวิตที่หลั่งไหลมาจากหลาย ๆ ประเทศทั่วโลกนั้นมักสื่อถึงระดับความรุนแรงไปในทิศทางที่ไม่ตรงกันนัก ด้วยเหตุนี้ จึงได้มีความพยายามที่จะพัฒนาตัวชี้วัดที่สะท้อนความรุนแรงของโรคได้น่าเชื่อถือได้มากยิ่งขึ้น

ปัจจุบัน ตัวชี้วัดหนึ่งที่ใช้กันอย่างแพร่หลายคือ Case Fatality Rate (CFR) ซึ่งหมายถึงอัตราส่วนระหว่างผู้เสียชีวิตต่อจำนวนเคสที่ตรวจพบทั้งหมด ค่า CFR ที่รายงานมาจากแต่ละประเทศนั้นมีค่าตั้งแต่ 0.3% ถึง 10% ซึ่งสาเหตุหนึ่งของความแปรผันที่สูงนี้ มาจากการที่สังคมต่าง ๆ มีกลุ่มประชากร สาธารณูปโภค และพฤติกรรมที่เพิ่มหรือลดความเสี่ยงของการติดเชื้อแตกต่างกันมาก เช่น สถิติการสูบบุหรี่ อายุเฉลี่ยของประชากร และความพร้อมของระบบสาธารณสุข ยกตัวอย่างเช่น ในกรณีของ SARS-CoV-2 พบว่าผู้เสียชีวิตส่วนใหญ่มีอาการอื่นอยู่แล้วก่อนติดเชื้อ เช่นโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือมีพฤติกรรมสูบบุหรี่เป็นประจำ (China CDC 2020) ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อ CFR ได้แก่ แนวโน้มที่จะตรวจพบเคสที่มีความรุนแรงสูงมากกว่า (Selection Bias) ส่งผลให้ค่า CFR สูงกว่าความเป็นจริง ในทางตรงกันข้าม เนื่องจากผู้ป่วยมักเสียชีวิตหลังจากที่แสดงอาการออกมาแล้วสักพักหนึ่ง ค่า CFR ที่ประเมินในระยะเริ่มต้นการระบาดจึงมีค่าต่ำกว่าความเป็นจริง (เนื่องจากเวลายังผ่านไปไม่นานพอที่จะมีผู้เสียชีวิต - ผู้แปล)

ถึงแม้ว่าจะมีวิธีการคำนวณเพื่อลดความคาดเคลื่อนดังที่กล่าวมาแล้วลงได้บ้าง แต่ CFR ก็ยังไม่ช่วยให้เห็นภาพรวมที่สมบูรณ์อยู่ดี เนื่องจากโดยนิยามแล้ว CFR จะมองข้ามบุคคลที่ติดเชื้อแต่ไม่แสดงอาการหรือมีอาการน้อย (จึงไม่ได้รับการตรวจ) ไปโดยปริยาย ดังนั้น CFR มักจะมีค่าสูงกว่าอัตราส่วนระหว่างผู้เสียชีวิตและจำนวนผู้ติดเชื้อจริง หรือที่เรียกว่า Infection Fatality Rate (IFR) การวัดจำนวนผู้ติดเชื้อที่แท้จริง สามารถทำได้โดยการสุ่มตัวอย่างประชากรที่มีแอนติบอดีต้านไวรัส ซึ่งการมีอยู่ของแอนติบอดีดังกล่าวเป็นการบ่งบอกว่าบุคคลผู้นั้นเคยติดเชื้อมาแล้ว ณ ขณะนี้ วิธีดังกล่าวยังไม่สามารถทำได้อย่างแพร่หลายนัก ดังนั้นนักวิจัยจึงต้องใช้ชุดข้อมูลทดแทน อันได้มาจากการทดสอบประชากรต่างชาติผู้เพิ่งเดินทางกลับมาจากประเทศที่มีการระบาด (Verity et al. 2020) หรือจากการสร้างแบบจำลองทางระบาดวิทยา (Epidemiological Models) เพื่อประมาณจำนวนเคสที่ตรวจไม่พบ (Li et al. 2020) ซึ่งวิธีเหล่านี้จะช่วยให้เห็นภาพความรุนแรงของโรคระบาดที่สอดคล้องตรงความเป็นจริงมากยิ่งขึ้น

What is the burst size and the replication time of the virus?

Two important characteristics of the viral life cycle are the time it takes them to produce new infectious progeny, and the number of progeny each infected cell produces. The yield of new virions per infected cell is more clearly defined in lytic viruses, such as those infecting bacteria (bacteriophages), as viruses replicate within the cell and subsequently lyse the cell to release a "burst" of progeny. This measure is usually termed "burst size." SARS-CoV-2 does not release its progeny by lysing the cell, but rather by continuous budding (Park et al. 2020). Even though there is no "burst", we can still estimate the average number of virions produced by a single infected cell. Measuring the time to complete a replication cycle or the burst size *in vivo* is very challenging, and thus researchers usually resort to measuring these values in tissue-culture. There are various ways to estimate these quantities, but a common and simple one is using "one-step" growth dynamics. The key principle of this method is to ensure that only a single replication cycle occurs. This is typically achieved by infecting the cells with a large number of virions, such that every cell gets infected, thus leaving no opportunity for secondary infections. Assuming entry of the virus to the cells is rapid (we estimate 10 minutes for SARS-CoV-2), the time it takes to produce progeny can be estimated by quantifying the lag between inoculation and the appearance of new intracellular virions, also known as the "eclipse period". This eclipse period does not account for the time it takes to release new virions from the cell. The time from cell entry until the appearance of the first extracellular viruses, known as the "latent period" (not to be confused with the epidemiological latent period, see Glossary), estimates the duration of the full replication cycle. The burst size can be estimated by waiting until virion production saturates, and then dividing the total virion yield by the number of cells infected. While both the time to complete a replication cycle and the burst size may vary significantly in an animal host due to factors including the type of cell infected or the action of the immune system, these numbers provide us with an approximate quantitative view of the viral life-cycle at the cellular level.

Burst Size และระยะเวลาเพิ่มจำนวน (Replication Time) คืออะไร?

ในการทำความเข้าใจวงจรชีวิตของไวรัส เราจะต้องพิจารณาระยะเวลาที่ใช้ในการสร้างไวรัสใหม่ และจำนวนอนุภาคของไวรัสที่แต่ละเซลล์สร้างได้ ในกรณีที่เป็น Lytic Virus เช่นไวรัสของแบคทีเรีย (แบคเทอริโอเฟจ) การประมาณจำนวนไวรัสเกิดใหม่สามารถทำได้ไม่ยากนัก เนื่องจากไวรัสเหล่านี้จะทำให้เซลล์แตก (Burst) เพื่อปล่อยไวรัสออกมาอยู่แล้ว เราจึงสามารถนับไวรัสที่อยู่นอกเซลล์ได้โดยตรง ซึ่งจำนวนไวรัสที่ปล่อยออกมาต่อเซลล์ที่แตก มีชื่อเรียกว่า Burst Size ทั้งนี้ SARS-CoV-2 นั้นไม่ได้ใช้กลไกการทำเซลล์แตกในการปล่อยไวรัสเกิดใหม่ แต่ใช้การแตกหน่อแทน (Park et al. 2020) อย่างไรก็ตาม เรายังคงสามารถหาค่าเฉลี่ยของจำนวนไวรัสใหม่ต่อเซลล์ได้

การประเมินระยะเวลาเพิ่มจำนวนไวรัส และ Burst Size ในสิ่งมีชีวิตโดยตรง (in vivo) เป็นเรื่องยากมาก ดังนั้นนักวิจัยจึงมักทำการวัดในเนื้อเยื่อเพาะเลี้ยงแทน วิธีวัดที่ทำได้ง่ายและใช้กันอย่างแพร่หลายคือการใช้ One-step Growth Dynamics มีเงื่อนไขสำคัญคือไวรัสจะต้องเพิ่มจำนวนได้เพียงแต่วงจรชีวิตเดียวเท่านั้น ซึ่งเราจำลองสภาวะดังกล่าวได้โดยการใช้ไวรัสจำนวนมากต่อเซลล์ เพื่อให้มั่นใจว่าทุกเซลล์ติดเชื้อพร้อมกันและไม่มีการติดเชื้อแบบซ้ำซ้อน หากไวรัสเข้าสู่เซลล์ได้อย่างรวดเร็ว (SARS-CoV-2 ใช้เวลาประมาณ 10 นาที) เวลาที่ใช้ในการผลิตไวรัส หรือที่เรียกว่า "Eclipse Period" นั้น จะประมาณได้จากระยะเวลาระหว่างที่ใส่ไวรัสลงเนื้อเยื่อครั้งแรก จนถึงเวลาที่ไวรัสใหม่ปรากฏในเซลล์ ทั้งนี้ Eclipse Period จะไม่รวมเวลาที่ใช้ในการปล่อยไวรัสออกจากเซลล์ ส่วนระยะเวลาจากการเข้าสู่เซลล์ จนถึงการปรากฏของไวรัสนอกเซลล์นั้น มีชื่อเรียกว่า "Latent Period" (ไม่ควรสับสนกับคำว่า Latent Period ที่ใช้ในสาขาระบาดวิทยา ดังที่อธิบายในหัวข้อ "อภิธานศัพท์") ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับความยาวของวงจรชีวิตไวรัส ส่วน Burst Size นั้นวัดได้จากการรอให้การผลิตไวรัสถึงจุดอิ่มตัว จากนั้นหารจำนวนไวรัสทั้งหมดด้วยจำนวนเซลล์ที่ติดเชื้อ ทั้งค่า Eclipse Period, Latent Period และ Burst Size มีความแปรผันสูงเพราะขึ้นอยู่กับชนิดของเซลล์และการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันร่างกายเป็นอย่างมาก แต่ข้อมูลที่ได้ยังคงเป็นประโยชน์ในการเสริมความเข้าใจวงจรชีวิตของไวรัสในระดับเซลล์และในเชิงปริมาณ

References and excerpts

Note that for about 10 out of 45 parameters, the literature values are from other coronaviruses. We await corresponding measurements for SARS-CoV-2.

แหล่งอ้างอิงและข้อความที่ตัดตอนมา

หมายเหตุ 1: ณ ขณะนี้ ยังไม่มีการรายงานคุณสมบัติบางชนิดของ SARS-CoV-2 ดังนั้น สำหรับบางค่าในบทความนี้ (10 ค่าจากทั้งหมด 45 ค่า) คณะผู้เขียนจึงอ้างอิงรายงานจากการศึกษา Coronavirus ชนิดอื่นแทน

หมายเหตุ 2: ผู้แปลมิได้ทำการแปลข้อความที่ตัดตอนมา (ข้อความในเครื่องหมายคำพูด) เพื่อเป็นการรักษาใจความของต้นฉบับ

Size & Content

Diameter: (Zhu et al. 2020) - *"Electron micrographs of negative-stained 2019-nCoV particles were generally spherical with some pleomorphism (Figure 3). Diameter varied from about 60 to 140 nm."*
Volume- Using diameter and assuming the virus is a sphere
Mass: Using the volume and a density of ~ 1 g per mL
Number of surface spikes trimers: (Neuman et al. 2011) - *"Our model predicts ~90 spikes per particle."*
Length of surface spikes trimers: (Zhu et al. 2020) - *" Virus particles had quite distinctive spikes, about 9 to 12 nm, and gave virions the appearance of a solar corona."*
Receptor binding affinity (K_d): (Walls et al. 2020) - Walls et al. reports K_d of ≈1 nM for the binding domain in Table 1 using Biolayer interferometry with k_{on} of ≈1.5×10^5 M^{-1} s^{-1} and k_{off} of ≈1.6×10^{-4} s^{-1}. (Wrapp et al. 2020) - Wrapp et al. reports K_d of ≈15 nM for the spike (Fig.3) and ≈35 nM for the

binding domain (Fig.4) using surface plasmon resonance with k_{on} of ≈1.9×10^5 M^{-1} s^{-1} and k_{off} of ≈2.8×10^{-3} s^{-1} for the spike and k_{on} of ≈1.4×10^5 M^{-1} s^{-1} and k_{off} of ≈4.7×10^{-3} s^{-1} for the binding domain. The main disagreement between the studies seems to be on the k_{off}.
Membrane (M: 222 aa): (Neuman et al. 2011) - *"Using the M spacing data for each virus (Fig.6C), this would give ~1100 M2 molecules per average SARS-CoV, MHV and FCoV particle"*
Envelope (E: 75 aa): (Godet et al. 1992) - *"Based on the estimated molar ratio and assuming that coronavirions bear 100 (Roseto et al., 1982) to 200 spikes, each composed of 3 S molecules (Delmas and Laude, 1990) it can be inferred that approximately 15- 30 copies of ORF4 protein are incorporated into TGEV virions (Purdue strain)."*
Nucleoprotein (364 aa): (Neuman et al. 2011) - *"Estimated ratios of M to N protein in purified coronaviruses range from about 3M:1N (Cavanagh, 1983, Escors et al., 2001b) to 1M:1N (Hogue and Brian, 1986, Liu and Inglis, 1991), giving 730–2200 N molecules per virion."*

ขนาดและองค์ประกอบ

เส้นผ่านศูนย์กลาง: (Zhu et al. 2020) - "*Electron micrographs of negative-stained 2019-nCoV particles were generally spherical with some pleomorphism (Figure 3). Diameter varied from about 60 to 140 nm.*" ปริมาตร- คำนวณโดยใช้ค่าเส้นผ่านศูนย์กลางที่รายงาน ประกอบกับการประมาณว่าไวรัสเป็นวัตถุทรงกลม
มวล: คำนวณโดยใช้ค่าปริมาตรที่คำนวณได้ และความหนาแน่น ~ 1 กรัมต่อมิลลิลิตร
จำนวนสไปก์โตรเมอร์ (หนามบนผิวไวรัส): (Neuman et al. 2011) - *"Our model predicts ~90 spikes per particle."*
ความยาวของสไปก์โตรเมอร์: (Zhu et al. 2020) - *" Virus particles had quite distinctive spikes, about 9 to 12 nm, and gave virions the appearance of a solar corona."*
ความแข็งแรงในการจับกันตัวรับ (K_d): (Walls et al. 2020) - Walls et al. รายงานว่า K_d ≈1 nM เมื่อใช้ Binding Domain ใน Table 1 และวัดด้วยเทคนิค Biolayer Interferometry โดยได้ k_{on} ≈1.5×10^5 M^{-1} s^{-1} และ k_{off} ≈1.6×10^{-4} s^{-1}. (Wrapp et al. 2020) - Wrapp et al. รายงานว่า K_d ≈15 nM เมื่อใช้สไปก์ (Fig.3) และ ≈35 nM เมื่อใช้ Binding Domain (Fig.4) และวัดด้วยเทคนิค Surface Plasmon Resonance โดย k_{on} ≈1.9×10^5 M^{-1} s^{-1} และ k_{off} ≈2.8×10^{-3} s^{-1}สำหรับสไปก์ และ k_{on} ≈1.4×10^5 M^{-1} s^{-1} และ k_{off} of ≈4.7×10^{-3} s^{-1}สำหรับ Binding Domain ดังนั้น ทั้งสองแหล่งอ้างอิงจึงต่างกันเป็นหลักที่ค่า k_{off}
โปรตีน Membrane (M: 222 กรดอะมิโน): (Neuman et al. 2011) - *"Using the M spacing data for each virus (Fig.6C), this would give ~1100 M2 molecules per average SARS-CoV, MHV and FCoV particle"*
โปรตีน Envelope (E: 75 กรดอะมิโน): (Godet et al. 1992) - "*Based on the estimated molar ratio and assuming that coronavirions bear 100 (Roseto et al., 1982) to 200 spikes, each composed of 3 S molecules (Delmas and Laude, 1990) it can be inferred that approximately 15- 30 copies of ORF4 protein are incorporated into TGEV virions (Purdue strain)."*
นิวคลีโอโปรตีน (364 กรดอะมิโน): (Neuman et al. 2011) - *"Estimated ratios of M to N protein in purified coronaviruses range from about 3M:1N (Cavanagh, 1983, Escors et al., 2001b) to 1M:1N (Hogue and Brian, 1986, Liu and Inglis, 1991), giving 730–2200 N molecules per virion."*

Genome

Type: (ViralZone) +ssRNA *"Monopartite, linear ssRNA(+) genome"*
Genome length: (Wu et al. 2020) - *Figure 2*
Number of genes: (Wu et al. 2020) - *"SARS-CoV-2 genome has 10 open reading frames (Fig. 2A)."* or (Wu et al. 2020) - "The 2019-nCoV genome was annotated to possess 14 ORFs encoding 27 proteins".
Number of proteins: (Wu et al. 2020) -*"By aligning with the amino acid sequence of SARS PP1ab and analyzing the characteristics of restriction cleavage sites recognized by 3CLpro and PLpro, we speculated 14 specific proteolytic sites of 3CLpro and PLpro in SARS-CoV-2 PP1ab (Fig. 2B). PLpro cleaves three sites at 181–182, 818–819, and 2763–2764 at the N-terminus and 3CLpro cuts at the other 11 sites at the C-terminus, and forming 15 non-structural proteins."*
Evolution rate: (Koyama et al. 2020) - *"Mutation rates estimated for SARS, MERS, and OC43 show a large range, covering a span of 0.27 to 2.38 substitutions ×10-3 / site / year (10-16)."* Recent unpublished evidence also suggest this rate is of the same order of magnitude in SARS-CoV-2.
Mutation rate: (Sanjuan et al. 2010) - *"Murine hepatitis virus … Therefore, the corrected estimate of the mutation rate is $\mu_{s/n/c}$ = 1.9x10^{-6} / 0.55 = 3.5 x 10^{-6}."*
Genome similarity: For all species except pangolin: (Wu et al. 2020) - *"After phylogenetic analysis and sequence alignment of 23 coronaviruses from various species. We found three coronaviruses from bat (96%, 88% and 88% for Bat-Cov RaTG13, bat-SL-CoVZXC12 and bat-SL-CoVZC45, respectively) have the highest genome sequence identity to SARS-CoV-2 (Fig. 1A). Moreover, as shown in Fig. 1B, Bat-Cov RaTG13 exhibited the closest linkage with SARS-CoV-2. These phylogenetic evidences suggest that SARS-CoV-2 may be evolved from bat CoVs, especially RaTG13. Among all coronaviruses from human, SARS-CoV (80%) exhibited the highest genome sequence identity to SARS-CoV-2. And MERS/isolate NL13845 also has 50% identity with SARS-CoV-2."* For pangolin: (Zhang et al. 2020) - Figure 3

จีโนม

ชนิด: (ViralZone) อาร์เอ็นเอสายเดี่ยว "*Monopartite, linear ssRNA(+) genome*"
ความยาว: (Wu et al. 2020) - *Figure 2*
จำนวนยีน: (Wu et al. 2020) - "*SARS-CoV-2 genome has 10 open reading frames (Fig. 2A).*" or (Wu et al. 2020) - "The 2019-nCoV genome was annotated to possess 14 ORFs encoding 27 proteins".
จำนวนโปรตีน: (Wu et al. 2020) -*"By aligning with the amino acid sequence of SARS PP1ab and analyzing the characteristics of restriction cleavage sites recognized by 3CLpro and PLpro, we speculated 14 specific proteolytic sites of 3CLpro and PLpro in SARS-CoV-2 PP1ab (Fig. 2B). PLpro cleaves three sites at 181–182, 818–819, and 2763–2764 at the N-terminus and 3CLpro cuts at the other 11 sites at the C-terminus, and forming 15 non-structural proteins."*
อัตราการวิวัฒนาการ (Evolution Rate): (Koyama et al. 2020) - *"Mutation rates estimated for SARS, MERS, and OC43 show a large range, covering a span of 0.27 to 2.38 substitutions ×10-3 / site / year (10-16)."*
งานวิจัยเมื่อเร็ว ๆ นี้ (unpublished evidence) ยังกล่าวว่าค่านี้น่าจะอยู่ใน Order of Magnitude เดียวกันกับ SARS-CoV-2.
อัตราการกลายพันธุ์ (Mutation Rate): (Sanjuan et al. 2010) - *"Murine hepatitis virus … Therefore, the corrected estimate of the mutation rate is $\mu_{s/n/c}$ = 1.9x10^{-6} / 0.55 = 3.5 x 10^{-6}."*
ความคล้ายของจีโนมอื่นสปีชีส์อื่น: สำหรับทุกสปีชีส์ยกเว้นแพงโกลิน: (Wu et al. 2020) - *"After phylogenetic analysis and sequence alignment of 23 coronaviruses from various species. We found three coronaviruses from bat (96%, 88% and 88% for Bat-Cov RaTG13, bat-SL-CoVZXC12 and bat-SL-CoVZC45, respectively) have the highest genome sequence identity to SARS-CoV-2 (Fig. 1A). Moreover, as shown in Fig. 1B, Bat-Cov RaTG13 exhibited the closest linkage with SARS-CoV-2. These phylogenetic evidences suggest that SARS-CoV-2 may be evolved from bat CoVs, especially RaTG13. Among all coronaviruses from human, SARS-CoV (80%) exhibited the highest genome sequence identity to SARS-CoV-2. And MERS/isolate NL13845 also has 50% identity with SARS-CoV-2."*สำหรับแพงโกลิน: (Zhang et al. 2020) - Figure 3

Replication Timescales

Virion entry into cell: (Schneider et al. 2012) - *"Previous experiments had revealed that virus is internalized within 15 min"* and (Ng et al. 2003) - *"Within the first 10 min, some virus particles were internalised into vacuoles (arrow) that were just below the plasma membrane surface (Fig. 2, arrows). … The observation at 15 min postinfection (p.i.), did not differ much from 10 min p.i. (Fig. 4a)"*
Eclipse period: (Schneider et al. 2012) - *"SARS-CoV replication cycle from adsorption to release of infectious progeny takes about 7 to 8 h (data not shown)."* and (Harcourt et al. 2020) - Figure 4 shows virions are released after 12-36 hrs but because this is multi-step growth this represents an upper bound for the replication cycle.
Burst size: (Hirano et al. 1976) - *"The average per-cell yield of active virus was estimated to be about 6–7× 10^2 plaque-forming units."* This data is for MHV, more research is needed to verify these values for SARS-CoV-2.

ระยะเวลาที่ใช้เพิ่มจำนวน

เวลาในการเข้าสู่เซลล์: (Schneider et al. 2012) - "*Previous experiments had revealed that virus is internalized within 15 min"* and (Ng et al. 2003) - *"Within the first 10 min, some virus particles were internalised into vacuoles (arrow) that were just below the plasma membrane surface (Fig. 2, arrows). … The observation at 15 min postinfection (p.i.), did not differ much from 10 min p.i. (Fig. 4a)"*
Eclipse Period: (Schneider et al. 2012) - *"SARS-CoV replication cycle from adsorption to release of infectious progeny takes about 7 to 8 h (data not shown)."* และ (Harcourt et al. 2020) - Figure 4 แสดงไวรัสที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากเซลล์เมื่อเวลา 12-36 ชม.หลังติดเชื้อ แต่เนื่องจากการทดลองนี้ทำในสภาวะที่ไวรัสเพิ่มจำนวนได้มากกว่า 1 วงจรชีวิต (Multi-Step Growth) ค่าที่ได้จึงเป็นค่าขอบเขตบน (Upper Bound) ของวงจรชีวิตไวรัส
Burst Size: (Hirano et al. 1976) - "*The average per-cell yield of active virus was estimated to be about 6–7× 10^2 plaque-forming units.*" ข้อมูลได้มาจากการศึกษา MHV ดังนั้นจึงต้องมีการทดลองเพิ่มเติมเพื่อศึกษาคุณสมบัตินี้ใน SARS-CoV-2 โดยตรง

Host Cells

Type: (Shieh et al. 2005) - *"Immunohistochemical and in situ hybridization assays demonstrated evidence of SARS-associated coronavirus (SARS-CoV) infection in various respiratory epithelial cells, predominantly type II pneumocytes, and in alveolar macrophages in the lung."* and (Walls et al. 2020) - *"SARS-CoV-2 uses ACE2 to enter target cells"* and (Rockx et al. 2020) - *"In SARS-CoV-2-infected macaques, virus was excreted from nose and throat in absence of clinical signs, and detected in type I and II pneumocytes in foci of diffuse alveolar damage and mucous glands of the nasal cavity….In the upper respiratory tract, there was focal 5 or locally extensive SARS-CoV-2 antigen expression in epithelial cells of mucous glands in the nasal cavity (septum or concha) of all four macaques, without any associated histological lesions (fig. 2I)."*
Type I and Type II pneumocyte and alveolar macrophage cell number: (Crapo et al. 1982) - Table 4 *and* (Stone et al. 1992) - Table 5
Epithelial cells in mucous gland cell number and volume: (ICRP 1975) - surface area of nasal cavity, (Tos & Mogensen, 1976) and (Tos & Mogensen, 1977) - mucous gland density, (Widdicombe 2019) - mucous gland volume, (Ordoñez et al. 2001) and (Mercer et al. 1994) - mucous cell volume. We divide the mucous gland volume by the mucous cell volume to arrive at the total number of mucous cells in a mucous gland. We multiply the surface density of mucous glands by the surface area of the nasal cavity to arrive at the total number of mucous glands, and then multiply the total number of mucous glands by the number of mucous cells per mucous gland.
Type II pneumocyte volume: (Fehrenbach et al. 1995) - *"Morphometry revealed that although inter-individual variation due to some oedematous swelling was present, the cells were in a normal size range as indicated by an estimated mean volume of 763 ± 64 μm^3"*
Alveolar macrophage volume: (Crapo et al. 1982) - *"Alveolar macrophages were found to be the largest cell in the populations studied, having a mean volume of 2,491 μm^3"*

เซลล์เจ้าบ้าน

ชนิด: (Shieh et al. 2005) - "*Immunohistochemical and in situ hybridization assays demonstrated evidence of SARS-associated coronavirus (SARS-CoV) infection in various respiratory epithelial cells, predominantly type II pneumocytes, and in alveolar macrophages in the lung.*" และ (Walls et al. 2020) - "*SARS-CoV-2 uses ACE2 to enter target cells*" and (Rockx et al. 2020) - "*In SARS-CoV-2-infected macaques, virus was excreted from nose and throat in absence of clinical signs, and detected in type I and II pneumocytes in foci of diffuse alveolar damage and mucous glands of the nasal cavity….In the upper respiratory tract, there was focal 5 or locally extensive SARS-CoV-2 antigen expression in epithelial cells of mucous glands in the nasal cavity (septum or concha) of all four macaques, without any associated histological lesions (fig. 2I)."*
จำนวนเซลล์ Type I and Type II pneumocyte and alveolar macrophage: (Crapo et al. 1982) - Table 4 และ (Stone et al. 1992) - Table 5
จำนวนและปริมาตรเซลล์เยื่อบุผิว (Epithelial Cells) ในต่อมเมือก (Mucous Gland): (ICRP 1975) - พื้นที่ผิวของโพรงจมูก, (Tos & Mogensen, 1976) และ (Tos & Mogensen, 1977) - ความหนาแน่นของต่อมเมือกในโพรงจมูก, (Widdicombe 2019) - ปริมาตรของต่อมเมือก, (Ordoñez et al. 2001) และ (Mercer et al. 1994) - ปริมาตรของเซลล์เยื่อเมือก ผู้เขียนคำนวณจำนวนเซลล์เยื่อเมือกทั้งหมดในโพรงจมูกโดย: 1) หารปริมาตรของต่อมเมือกด้วยปริมาตรของเซลล์เยื่อเมือก เพื่อให้ได้จำนวนเซลล์เยื่อเมือกต่อต่อมเมือก 2) คูณความหนาแน่นของต่อมเมือกในโพรงจมูก ด้วยพื้นที่ผิวของโพรงจมูก เพื่อให้ได้จำนวนต่อมเมือกทั้งหมดในโพรงจมูก 3) คูณจำนวนต่อมเมือกทั้งหมดในโพรงจมูก ด้วยจำนวนเซลล์เยื่อเมือกต่อต่อมเมือก เพื่อให้ได้จำนวนเซลล์เยื่อเมือกทั้งหมดในโพรงจมูก
ปริมาตรของ Type II pneumocyte: (Fehrenbach et al. 1995) - "*Morphometry revealed that although inter-individual variation due to some oedematous swelling was present, the cells were in a normal size range as indicated by an estimated mean volume of 763 ± 64 μm^3*"
ปริมาตรของ Alveolar macrophage: (Crapo et al. 1982) - "*Alveolar macrophages were found to be the largest cell in the populations studied, having a mean volume of 2,491 μm^3*"

Concentration

Nasopharynx, Throat, Stool, and Sputum: (Woelfel et al. 2020) - Figure 2. and (Kim et al. 2020) - Figure 1 and (Pan et al. 2020) - Figure. We took the maximal viral load for each patient in nasopharyngeal swabs, throat swabs, stool or in sputum.

ความเข้มข้น

ลอนอยส่วน Nasopharynx, ลำคอ, อุจจาระ และเสมหะ: (Woelfel et al. 2020) - Figure 2. และ (Kim et al. 2020) - Figure 1 และ (Pan et al. 2020) - Figure ค่าที่ผู้เขียนนำเสนอในบทความนี้ เป็นค่าปริมาณไวรัสสูงสุดของผู้ป่วยแต่ละคน จัดจากตัวอย่างอุจจาระ เสมหะ และตัวอย่างที่ได้จากการ Swab Nasopharynx และ ลำคอ

Antibody Response - Seroconversion

Seroconversion time (time period until a specific antibody becomes detectable in the blood): (Zhao et al. 2020) - *"The seroconversion sequentially appeared for Ab, IgM and then IgG, with a median time of 11, 12 and 14 days, respectively"* and (To et al. 2020) - *"For 16 patients with serum samples available 14 days or longer after symptom onset, rates of seropositivity were 94% for anti-NP IgG (n=15), 88% for anti-NP IgM (n=14), 100% for anti-RBD IgG (n=16), and 94% for anti-RBD IgM (n=15)"*
Maintenance of antibody response to virus: (Wu et al. 2007) - *"Among 176 patients who had had severe acute respiratory syndrome (SARS), SARS-specific antibodies were maintained for an average of 2 years, and significant reduction of immunoglobulin G–positive percentage and titers occurred in the third year."*

การตอบสนองของแอนติบอดี - Seroconversion

Seroconversion Time (ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับเชื้อจนถึงการปรากฏของแอนติบอดีในกระแสเลือด): (Zhao et al. 2020) - *"The seroconversion sequentially appeared for Ab, IgM and then IgG, with a median time of 11, 12 and 14 days, respectively"* และ (To et al. 2020) - *"For 16 patients with serum samples available 14 days or longer after symptom onset, rates of seropositivity were 94% for anti-NP IgG (n=15), 88% for anti-NP IgM (n=14), 100% for anti-RBD IgG (n=16), and 94% for anti-RBD IgM (n=15)"*

ระยะเวลาที่แอนติบอดีคงอยู่ในร่างกาย: (Wu et al. 2007) - *"Among 176 patients who had had severe acute respiratory syndrome (SARS), SARS-specific antibodies were maintained for an average of 2 years, and significant reduction of immunoglobulin G–positive percentage and titers occurred in the third year."*

Virus Environmental Stability

Half life on surfaces: (van Doremalen et al. 2020) - For half-lives we use Supplementary Table 1. For time to decay from ~10^4 to ~10 $TCID_{50}/L^{-1}$ air or mL^{-1} medium, we use the first time titer reached detection limit in Figure 1A for surfaces. For aerosols, we use ten half-life values (1000-fold decrease from 10^4 to 10, meaning 10 halvings of concentration) from Supplementary Table 1. More studies are urgently needed to clarify the implications of virion stability on the probability of infection from aerosols or surfaces.

RNA stability on surfaces: (Moriarty et al. 2020) - *"SARS-CoV-2 RNA was identified on a variety of surfaces in cabins of both symptomatic and asymptomatic infected passengers up to 17 days after cabins were vacated on the Diamond Princess but before disinfection procedures had been conducted (Takuya Yamagishi, National Institute of Infectious Diseases, personal communication, 2020)."*

ความเสถียรของไวรัสในสิ่งแวดล้อม

ครึ่งชีวิตเมื่ออยู่บนพื้นผิว: (van Doremalen et al. 2020) - ครึ่งชีวิตได้มาจาก Supplementary Table 1 ส่วนระยะเวลาที่ไวรัสบนพื้นผิวใช้ในการสลายตัวจาก ~10^4 เป็น ~10 $TCID_{50}$ ต่ออิตรของอากาศ หรือต่อมิลลิลิตรของอาหารเลี้ยงเชื้อ ผู้เขียนใช้เวลาแรกสุดที่ปริมาณไวรัสลดลงถึงขีดจำกัดของการตรวจพบ (Detection Limit) ส่วนไวรัสที่อยู่ในแอโรซอล ผู้เขียนประมาณระยะเวลาการสลายตัวโดยการการคูณครึ่งชีวิตด้วย 10 (เนื่องจากการลดลงจาก 10^4 เป็น 10 คือการลดลง 1000 เท่า ซึ่งใกล้เคียงกับการลดความเข้มข้นลงครึ่งหนึ่ง เป็นเวลา 10 ครั้ง (2^{10} = 1024)) ทั้งนี้ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมอย่างเร่งด่วน เพื่อให้ทราบแน่ชัดว่าความเสถียรดังกล่าว มีความสัมพันธ์กับโอกาสการติดเชื้อไวรัสจากพื้นผิวและแอโรซอลหรือไม่

ความเสถียรของอาร์เอ็นเอบนพื้นผิว: (Moriarty et al. 2020) - *"SARS-CoV-2 RNA was identified on a variety of surfaces in cabins of both symptomatic and asymptomatic infected passengers up to 17 days after cabins were vacated on the Diamond Princess but before disinfection procedures had been conducted (Takuya Yamagishi, National Institute of Infectious Diseases, personal communication, 2020)."*

"Characteristic" Infection Progression in a Single Patient

Basic reproductive number, R_0: (Li et al. 2020) - *"Our median estimate of the effective reproductive number, Re—equivalent to the basic reproductive number (R0) at the beginning of the epidemic—is 2.38 (95% CI: 2.04–2.77)"* and (Park et al. 2020) - *"Our estimated R0 from the pooled distribution has a median of 2.9 (95% CI: 2.1–4.5)."*

Latent period (from infection to being able to transmit): (Li et al. 2020) - "In addition, the median estimates for the latent and infectious periods are approximately 3.69 and 3.48 days, respectively." and Table 1 and (He et al. 2020) - We use the time it takes the infectiousness to reach half its peak, which happens two days before symptom onset based on Figure 1b. As symptoms arise after 5 days (see incubation period), this means the latent period is about 3 days.

Incubation period (from infection to symptoms): (Lauer et al. 2020) - *"The median incubation period was estimated to be 5.1 days (95% CI, 4.5 to 5.8 days), and 97.5% of those who develop symptoms will do so within 11.5 days (CI, 8.2 to 15.6 days) of infection. These estimates imply that, under conservative assumptions, 101 out of every 10 000 cases (99th percentile, 482) will develop symptoms after 14 days of active monitoring or quarantine."* and (Li et al. 2020) - *"The mean incubation period was 5.2 days (95% confidence interval [CI], 4.1 to 7.0), with the 95th percentile of the distribution at 12.5 days."*

Infectious period (partially overlaps latent period): (Li et al. 2020) - *"In addition, the median estimates for the latent and infectious periods are approximately 3.69 and 3.48 days, respectively."* and Table 1 and (He et al. 2020) - We quantify the interval between half the maximal infectiousness from the infectiousness profile in Figure 1b.

Disease duration: (WHO 2020) - *"Using available preliminary data, the median time from onset to clinical recovery for mild cases is approximately 2 weeks and is 3-6 weeks for patients with severe or critical disease"*

Time until diagnosis: (Xu et al. 2020) - We used data on cases with known symptom onset and case confirmation dates and calculated the median time delay between these two dates.

Case Fatality Rate: (ECDC geographic distribution of cases from 29/03/2020) - We use data from all countries with more than 50 death cases and calculate the uncorrected raw Case Fatality Rate for each country. The range represents the lowest and highest rates observed.

Infected Fatality Rate: (Verity et al. 2020) - *"We obtain an overall IFR estimate for China of 0.66% (0.39%,1.33%)"* and (Ferguson et al. 2020) - *"The IFR estimates from Verity et al.12 have been adjusted to account for a non-uniform attack rate giving an overall IFR of 0.9% (95% credible interval 0.4%-1.4%)."*

คุณสมบัติของการติดเชื้อในผู้ป่วยรายบุคคล

ค่าระดับการติดเชื้อพื้นฐาน, R_0: (Li et al. 2020) - *"Our median estimate of the effective reproductive number, Re—equivalent to the basic reproductive number (R0) at the beginning of the epidemic—is 2.38 (95% CI: 2.04–2.77)"* และ (Park et al. 2020) - *"Our estimated R0 from the pooled distribution has a median of 2.9 (95% CI: 2.1–4.5)."*

Latent Period (ระยะเวลาจากเริ่มติดเชื้อถึงเมื่อเริ่มแพร่เชื้อได้): (Li et al. 2020) - "In addition, the median estimates for the latent and infectious periods are approximately 3.69 and 3.48 days, respectively." และ Table 1 และ (He et al. 2020) - ใน Figure 1b ผู้เขียนประมาณว่าเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มแพร่เชื้อคือเวลาที่ความสามารถในการแพร่เชื้อ (Infectiousness) มีค่าเป็นครึ่งหนึ่งของค่าสูงสุดของกราฟ เนื่องจากจุดดังกล่าวเกิดขึ้น 2 วันก่อนแสดงอาการ และอาการปรากฏขึ้น 5 วันหลังติดเชื้อ (ระยะเวลาฟักตัว) จึงได้ว่า Latent Period มีระยะเวลา 3 วัน

ระยะเวลาฟักตัว (Incubation Period): (Lauer et al. 2020) - *"The median incubation period was estimated to be 5.1 days (95% CI, 4.5 to 5.8 days), and 97.5% of those who develop symptoms will do so within 11.5 days (CI, 8.2 to 15.6 days) of infection. These estimates imply that, under conservative assumptions, 101 out of every 10 000 cases (99th percentile, 482) will develop symptoms after 14 days of active monitoring or quarantine."* และ (Li et al. 2020) - *"The mean incubation period was 5.2 days (95% confidence interval [CI], 4.1 to 7.0), with the 95th percentile of the distribution at 12.5 days."*

Infectious Period (ทับซ้อนกับ Latent Period เป็นบางส่วน): (Li et al. 2020) - *"In addition, the median estimates for the latent and infectious periods are approximately 3.69 and 3.48 days, respectively."* และ Table 1 and (He et al. 2020) - ผู้เขียนประมาณระยะห่างระหว่างจุดที่ Infectiousness มีค่าเป็นครึ่งหนึ่งของค่าสูงสุด โดยใช้กราฟ Infectiousness ใน Figure 1b

ระยะเวลาของโรค: (WHO 2020) - *"Using available preliminary data, the median time from onset to clinical recovery for mild cases is approximately 2 weeks and is 3-6 weeks for patients with severe or critical disease"*

เวลาก่อนตรวจวินิจฉัยพบ: (Xu et al. 2020) - ผู้เขียนใช้การหาค่ามัธยฐานของระยะเวลาระหว่างวันที่เริ่มแสดงอาการและวันที่ยืนยันว่าติดโรคจริง โดยใช้ข้อมูลจากเคสที่มีการบันทึกวันดังกล่าวไว้

Case Fatality Rate: (ECDC geographic distribution of cases from 29/03/2020) - ผู้เขียนใช้ข้อมูลจากทุกประเทศที่มีผู้เสียชีวิตมากกว่า 50 คน และคำนวณ CFR ของแต่ละประเทศ โดยไม่มีการปรับข้อมูลด้วยวิธีทางสถิติ ตัวเลขที่ระบุแสดง CFR สูงสุดและต่ำสุดที่คำนวณได้

Infected Fatality Rate: (Verity et al. 2020) - *"We obtain an overall IFR estimate for China of 0.66% (0.39%,1.33%)"* และ (Ferguson et al. 2020) - *"The IFR estimates from Verity et al.12 have been adjusted to account for a non-uniform attack rate giving an overall IFR of 0.9% (95% credible interval 0.4%-1.4%)."*

Acknowledgements

We thank Uri Alon, Niv Antonovsky, David Baltimore, Rachel Banks, Arren Bar Even, Naama Barkai, Molly Bassette, Menalu Berihoon, Biana Bernshtein, Pamela Bjorkman, Cecilia Blikstad, Julia Borden, Bill Burkholder, Griffin Chure, Lillian Cohn, Bernadeta Dadonaite, Emmie De wit, Ron Diskin, Ana Duarte, Tal Einav, Avigdor Eldar, Elizabeth Fischer, William Gelbart, Alon Gildoni, Britt Glausinger, Shmuel Gleizer, Dani Gluck, Soichi Hirokawa, Greg Huber, Christina Hueschen, Amit Huppert, Shalev Itzkovitz, Martin Jonikas, Leeat Keren, Gilmor Keshet, Marc Kirschner, Roy Kishony, Amy Kistler, Liad Levi, Sergei Maslov, Adi Millman, Amir Milo, Elad Noor, Gal Ofir, Alan Perelson, Steve Quake, Itai Raveh, Andrew Rennekamp, Tom Roeschinger, Daniel Rokhsar, Alex Rubinsteyn, Gabriel Salmon, Maya Schuldiner, Eran Segal, Ron Sender, Alex Sigal, Maya Shamir, Arik Shams, Mike Springer, Adi Stern, Noam Stern-Ginossar, Lubert Stryer, Dan Tawfik, Boris Veytsman, Aryeh Wides, Tali Wiesel, Anat Yarden, Yossi Yovel, Dudi Zeevi, Mushon Zer Aviv, and Alexander Zlokapa for productive feedback on this manuscript. Figure created using Biorender.

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ Uri Alon, Niv Antonovsky, David Baltimore, Rachel Banks, Arren Bar Even, Naama Barkai, Molly Bassette, Menalu Berihoon, Biana Bernshtein, Pamela Bjorkman, Cecilia Blikstad, Julia Borden, Bill Burkholder, Griffin Chure, Lillian Cohn, Bernadeta Dadonaite, Emmie De wit, Ron Diskin, Ana Duarte, Tal Einav, Avigdor Eldar, Elizabeth Fischer, William Gelbart, Alon Gildoni, Britt Glausinger, Shmuel Gleizer, Dani Gluck, Soichi Hirokawa, Greg Huber, Christina Hueschen, Amit Huppert, Shalev Itzkovitz, Martin Jonikas, Leeat Keren, Gilmor Keshet, Marc Kirschner, Roy Kishony, Amy Kistler, Liad Levi, Sergei Maslov, Adi Millman, Amir Milo, Elad Noor, Gal Ofir, Alan Perelson, Steve Quake, Itai Raveh, Andrew Rennekamp, Tom Roeschinger, Daniel Rokhsar, Alex Rubinsteyn, Gabriel Salmon, Maya Schuldiner, Eran Segal, Ron Sender, Alex Sigal, Maya Shamir, Arik Shams, Mike Springer, Adi Stern, Noam Stern-Ginossar, Lubert Stryer, Dan Tawfik, Boris Veytsman, Aryeh Wides, Tali Wiesel, Anat Yarden, Yossi Yovel, Dudi Zeevi, Mushon Zer Aviv และ Alexander Zlokapa สำหรับข้อเสนอแนะอันเป็นประโยชน์ในการปรับปรุงร่างบทความ

ภาพประกอบสร้างโดยโปรแกรม Biorender