

숫자로 알아보는 사스-코로나바이러스-2(코비드-19)

Yinon M. Bar-On¹, Avi Flamholz², Rob Phillips^{3,4}, and Ron Milo^{1*}

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

¹Weizmann Institute of Science, Rehovot 7610001, Israel ²University of California, Berkeley, CA 94720, USA

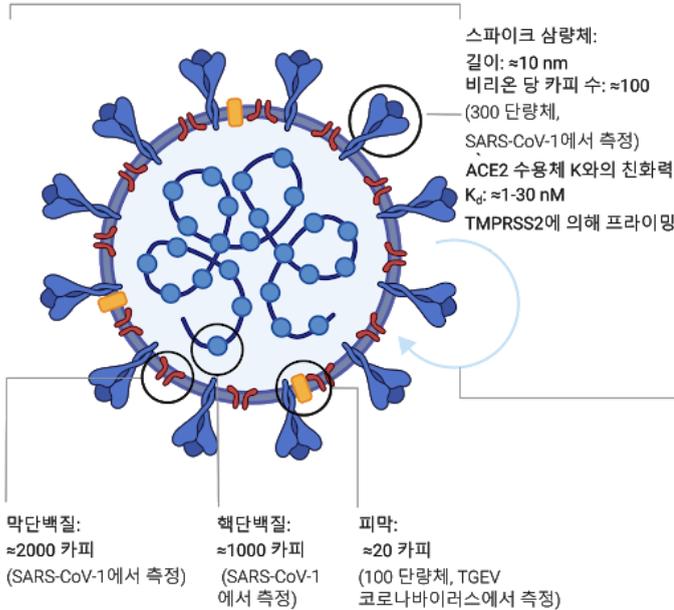
³California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, USA ⁴Chan Zuckerberg Biohub, San Francisco, CA 94158, USA

*교신저자 : ron.milo@weizmann.ac.il.

다양한 의견 환영; 이 기사는 지속적으로 업데이트되고 있음: <https://bit.ly/2WOeN64>

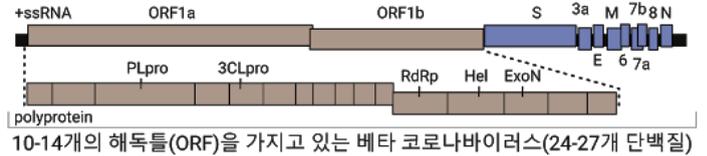
크기와 구성 성분

직경: ≈ 100 nm
 부피: $\sim 10^6 \text{ nm}^3 = 10^{-3} \text{ fL}$
 질량: $\sim 10^3$ MDa ≈ 1 fg



유전체

사스-코로나바이러스-2와의 뉴클레오타이드 서열 동일성:



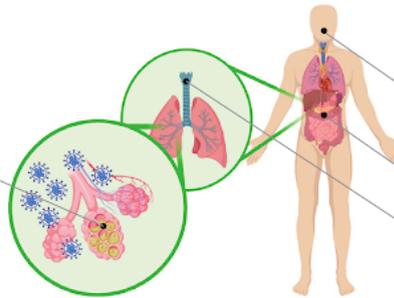
진화율: $\sim 10^{-3}$ nt⁻¹ 년⁻¹ (SARS-CoV-1에서 측정)
 돌연변이율: $\sim 10^{-6}$ nt⁻¹ 사이클⁻¹ (MHV 코로나바이러스에서 측정)

복제 기간

조직배양 시
 비리온의 세포 유입: ~ 10 분 (SARS-CoV-1에서 측정)
 일식기: ~ 10 시간 (세포 내 비리온을 만드는 시간)
 방출량: ~ 1000 비리온 (MHV 코로나바이러스에서 측정)

숙주 세포

(잠정적 리스트, 일인 당 세포 수)
 제1형과 제2형 폐포세포 ($\sim 10^{11}$ 세포)
 폐포대식세포 ($\sim 10^{10}$ 세포)
 비강 내 점액세포 ($\sim 10^9$ 세포)
 숙주 세포 부피: $\sim 10^3 \mu\text{m}^3 = 10^3 \text{ fL}$



비리온의 크기는 상대적인 비율을 고려하지 않음

농도

진단 시 관찰된 최대치 (Woelfel et al. 2020; Kim et al. 2020; Pan et al. 2020)
 비인두: $10^6 - 10^9$ RNAs /면봉
 목구멍: $10^4 - 10^8$ RNAs /면봉
 대변: $10^4 - 10^8$ RNAs /g
 가래: $10^6 - 10^{11}$ RNAs /mL
 RNA수는 감염을 일으키는 비리온 수를 과대평가 할 수 있음.

항체 반응 - 혈청전환

혈액 내 항체 형성: $\approx 10-20$ 일 후
 항체 반응 유지 기간: $\approx 2-3$ 년 (SARS-CoV-1에서 측정)

환자 한 명의 특징적인 감염 진행

기초감염재생산수, R_0 : 일반적으로 2-4,
 하지만 공간과 시간에 따라 더 다양할 수 있음 (Li et al. 2020; Park et al. 2020)
 (단일 사례에서 직접 생성된 새로운 사례 수)

바이러스의 환경 안정성

개인 안전의 적정성 불명확

	반감기	1000배 쇠퇴 기간
에어로졸:	≈ 1 시간	$\approx 4-24$ 시간
표면 플라스틱, 판지, 금속 등	$\approx 1-7$ 시간	$\approx 4-96$ 시간.

(van Doremalen et al. 2020)

바이러스에 감염



감염성 비리온의 정량화에 근거함. 21-23 °C 온도와 40-65% 상대습도 하에서 검사. 수치는 표면 종류와 상태에 따라 다를 수 있음 (Otter et al. 2016). 몇 주 후에도 표면에서 바이러스 RNA가 관찰됨 (Moriarty et al. 2020).

개인 간 변동성이 상당하며 특성화가 잘 되어있지 않음. 추정치는 중국의 인구 중앙값에 적합한 모수이며 이 변동성을 설명하지 않음. (Li et al. 2020; He et al. 2020).

*"대략"을 나타내며 정확도를 2 배 이내로 의미하는 기호 \approx 와 "크기 차수" 또는 10 배 이내의 정확도를 나타내는 기호 \sim 의 표기법에 차이가 있음..

초록

현재 전세계를 강타하고 있는 사스-코로나 바이러스-2는 숙주 개개인의 수준에서든, 아니면 범대륙적인 거시 수준에서든, 바이러스 역학을 이해하는데 있어서 여러 가지 관련된 '수치'들을 아는 것이 중요하다는 것을 여실히 드러낸다. 이 글의 목적은 현재 코로나 바이러스 감염증을 이해하는데 핵심적인 '수치'들에 대한 정보를 종합적으로, 그리고 체계적으로 전달하는데 있다. 이 글은 크게 두 가지의 주제를 다룬다. 첫째는, 바이러스 그 자체의 생물학적인 특성에 관한 것이다. 두번째는, 숙주 개개인 내에서 바이러스 감염의 양상에 관한 것이다. 우리의 글은 전문가들의 평가로 검증된 출판물들에 주로 근거하여 사스-코로나 바이러스-2에 관련된 핵심적인 수치들을 설명하며, 관련된 인용 사항들은 글 하단의 주석에 명기하였다. 한편, 이 바이러스에 관해서는 아직 밝혀지지 않은 것들이 많이 있으며, 관련된 연구가 활발히 이루어지고 있다는 것을 독자들에게 명시하고자 한다. 아래에서, 우리는 몇 가지 간단한 계산들을 소개할 것이다. 그것들은 앞서 말한 핵심적인 '수치'들과, 그에 대한 정량적인 분석을 통해서 얻을 수 있는 것들이다. 이들은 실제 현상 및 그에 대한 설명들의 타당성을 검증하는 수학적 모델로서 기능할 수 있고 이를 통해 사람들의 감염증에 대한 이해도를 높이는데 기여할 수 있지만, 그렇다고 역학 연구의 구체적인 사항들을 대신할 수는 없다.

1. 한 사람의 감염자가 백만 명을 감염시키는데는 얼마의 시간이 걸리는가? 만일 전 인구가 감염병의 유행에도 불구하고 평소와 같은 생활을 유지한다면, 한 사람의 감염자가 백만 명을 감염시키는데 얼마의 시간이 걸릴 것인가? 사회적 거리두기 등의 감염 방지책들이 이루어지지 않는다는 가정하에, 기초감염재생산수(R_0)는 각각의 감염자가 직접적으로 2.4명을 추가적으로 감염시킨다는 것을 시사한다. 한 사람이 감염되면, 그 사람이 다른 사람들을 감염시킬 수 있게 되기까지는 '잠재기'라고 알려진 일정한 기간이 필요하다. 현재 가장 유력한 코로나 바이러스의 잠재기의 중위값은 3일이며, 감염 4일차에 최대 감염력을 가진다 (Li et al. 2020, He et al. 2020). 이러한 기간은 개인별로 다양하며 몇몇 감염자의 경우 일반적인 경우보다 훨씬 더 오랫동안 감염력을 가지기도 한다. 기초감염재생산수가 4라는 것으로부터 감염 인구는 약 7일마다 4배, 또는 약 3일마다 2배가 될 것이라는 것을 알 수 있다. 2의 10제곱($=1024$)과 10의 3제곱($=1000$)이 같다고 근사한다면, 한명의 감염자로부터 천명의 감염자들이 생겨나기까지는 감염인구가 2배가 되는 기간의 10배의 시간이 필요하다. 즉, $3 \times 10 = 30$ 일, 약 한달이 필요하다. 결과적으로, 감염 인구가 1000배가 되는데 한 달, 백만배가 되는데 2달, 십억배가 되는데 3달이 필요하다. 비록 이러한 계산은 수퍼전파자, 집단 면역, 또는 각종 검사들의 부정확성 등의 효과를 무시한다는 점에서 지나치게 단순화되었지만, 감염 방지책들이 이루어지지 않았을 때 바이러스가 충격적인 속도로 퍼져나갈 수 있음을 강력하게 시사한다. 즉 이러한 계산들은 사회적 거리두기를 통해 바이러스 확산을 막는 것이 왜 중요한지 설명해준다. 기초감염재생산수, 잠재기와 감염력 및 각종 바이러스 감염증에 대한 주의 사항들의 의미에 대한 추가적인 내용은, "정의" 부분을 참조하기를 바란다.

2. 사회적 거리두기의 효과는 무엇인가? 간단한 계산을 예로 사회적 거리 두기의 필요성을 확실히 알 수 있다. 감염된 당신이 일하고, 출퇴근하고, 사교활동을 하고, 그리고 기타 용무를 보느라 하루 동안 50명의 사람들을 만난다고 가정하자. 계산을 간편화하기 위해서, 당신이 다른 사람 1명을 만날 때 마다 바이러스를 전파할 확률이 2 퍼센트라고 추가적으로 가정해서, 결과적으로 당신이 하루에 1명씩 감염시킨다고 해보자. 그렇다면, 만약 당신이 4일동안 감염력을 지닌다고 하면, 평균적으로 4명을 더 감염시키게 될 것이고 이는 사회적 거리두기가 부재하는 상황에서의 사스-코로나바이러스-2의 극단적인 기초감염재생산수에 부합한다. 만약 당신이 사회적 거리두기의 일환으로 하루에 5명의 사람을 만난다고 하면 (가능하다면 더 적게 만나는 것이 좋을 것이다), 그러면 당신은 하루에 0.1명, 또는 감염력이 줄어들기 전까지 4일 동안 0.4명을 감염시키는 것이 된다. 사회적 거리두기의 바람직한 결과는 현재 각각의 감염자들이 결과적으로 1명 미만의 추가 감염자를 생산하게 되는 것이다. 1미만의 실제감염재생산수는 감염 인구의 감소로 이어질 것이다. 즉, 일단 빠르게 실제감염재생산수를 1미만으로 떨어뜨리는 것이 중요하며, 이는 각종 보건 정책들을 통해 실제감염재생산수를 0에 가까이 떨어뜨리려 노력하는 것보다 대체적으로 더 달성하기 쉽다.

3. 왜 건강 격리를 2주간 해야 하는가? 감염시점부터 증상이 나타나기까지의 기간을 잠복기라고 한다. 사스-코로나바이러스-2의 잠복기의 중위값은 5일 전후로 추정된다 (Lauer et al. 2020). 하지만 환자 개개인별로 그 차이가 심하다. 약 99%의 환자들은 감염 14일차 이전에 증상을 보이며, 이는 격리 기간이 2주인 이유를 설명해준다. 중요한 것은, 이러한 분석이 무증상 환자의 경우를 고려하지 않는다는 것이다. 무증상 환자들의 경우 검사를 받는 경우가 보통 없기 때문에, 현재 코로나바이러스 감염증에서 무증상인 경우가 얼마나 되는지, 무증상 환자가 감염력을 가지는 기간은 얼마인지에 관해서는 잘 알려져 있지 않다.

4. N95 마스크는 어떻게 사스-코로나바이러스-2를 막는가? N95 마스크는 지름 0.3 마이크로미터(마이크로미터) 이상의 입자들의 95 퍼센트 이상을 막을 수 있도록 제작되었다 (NIOSH 42 CFR Part 84). 실제로, N95 마스크의 입자 여과 능력을 측정해본 결과, 그들은 지름 0.1 마이크로미터 이하의 입자들의 약 99.8 퍼센트를 제거할 수 있는 것으로 밝혀졌다 (Rengasamy et al. 2017). 사스-코로나바이러스-2는 지름 0.1 마이크로미터 이하의 외피로 둘러싸인 바이러스로, 따라서 N95 마스크는 당연히 떠다니는 바이러스 입자들의 대부분을 거를 수 있다. 하지만 사실 N95 마스크의 가치는 그 이상의 것이다. 이것이 어떻게 가능할까? 바이러스들은 종종 기침, 재채기에 의해 생긴 호흡기 비말을 통해 전파된다. 호흡기 비말들은 그 크기에 따라 2가지로 분류될 수 있는데, 하나는 크기가 커서 (지름 5 마이크로미터 초과) 땅에 빨리 떨어지고, 따라서 바이러스 전파도 근거리에서만 이루어지지만, 다른 하나는 비말의 크기가 작다 (지름 5 마이크로미터 이하). 작은 크기의 비말의 경우 증발하여 '비말핵'의 형태로 장기간 공기 중에 부유할 수 있고 그러다가 인체내로 흡입될 수 있다. 흥취와 같은 몇몇 바이러스들은 비말핵의 형태로 전파될 수 있다 (Tellier et al. 2019). 현재까지 밝혀진 바에 따르면 사스-코로나바이러스-2가 비말핵에 의해 전파된다는 증거는 없다. 오히려, 앞서 언급한 크기가 큰 비말이야말로 사스-코로나바이러스-2의 주된 전파 경로인 듯 하다. 바이러스 비말은 주로 직접적인 접촉을 따라 퍼지며, 손을 거쳐 눈, 코, 그리고 입 등의 점막으로 운반된다 (CDC 2020). 재채기를 통해 생기는 대형 비말의 경우 지름이 100 마이크로미터에 육박하는 반면 (Han J. R. Soc. Interface 2013), 기침을 통해

생긴 비말핵은 크기가 1 마이크로미터 이내이다 (Yang et al 2007). 따라서, N95 마스크는 바이러스 감염의 여러 가지 형태들을 모두 차단할 수 있다.

5. 사스-코로나바이러스-2는 감기 및 독감 바이러스와 얼마나 유사한가? 사스-코로나바이러스-2는 베타-코로나바이러스로 유전체는 약 3만여 염기의 단일 가닥 RNA이다. 독감은 인플루엔자 바이러스라는, 완전히 다른 과의 바이러스에 의해 발생한다. 독감 바이러스의 유전체는 크기가 더 작고 (약 1만 4천 염기) 8개의 서로 다른 RNA 가닥들로 이루어져 있으며, 인간의 세포를 감염시키는 방식이 코로나 바이러스와는 다르다. 감기는 몇몇 코로나 바이러스들이나 리노바이러스 등 다양한 종류의 바이러스들에 의해 발생한다. 감기를 일으키는 코로나 바이러스들 (예, OC43이나 229E 계통)은 사스-코로나바이러스-2와 유전체 크기가 10 퍼센트 이내의 차이로 유사하고 유전자 구성도 유사하지만, 염기 서열에 있어서는 50 퍼센트만 동일하고 감염증의 중증도도 다르다. 코로나바이러스들에 있어서 한가지 흥미로운 점은 그들의 유전체가 RNA 바이러스들 중에서 가장 크다는 것이다 (약 3만 염기). 이러한 유전체의 크기로부터 연구자들은 코로나바이러스에 돌연변이의 발생을 줄이고 유전체를 안정화시키는 프루프리딩 과정이 존재한다고 추측하게 되었다. 확실히, 코로나바이러스들에는 ExoN이라 불리는, 프루프리딩을 위한 핵심산단분해효소 (엑소뉴클라아제)가 존재하며 이는 왜 코로나 바이러스의 돌연변이율이 (부위 당, 생활주기 당 약 10^6) 인플루엔자바이러스에 비해 적은지 설명해준다 (부위 당, 생활주기 당 약 3×10^6 (Sanjuan et al. 2010)). 이러한 상대적으로 낮은 돌연변이율은 향후 코로나바이러스들이 인체의 면역을 회피하는 속도를 예측하려는 연구들에 있어서 크나큰 관심거리가 될 것이다.

6. 사스-코로나바이러스-2의 유전체와 단백질에 관해서는 얼마나 알려져 있는가? 주석의 NCBI에 따르면, 사스-코로나바이러스-2는 단일 양성 가닥의 RNA 유전체를 가진다. 유전체 상에는 10개의 유전자들이 있고 이들은 26개의 단백질을 생산한다 (NC_045512). 어떻게 10개의 유전자로부터 20개도 넘는 단백질들이 생성될 수 있을까? 하나의 커다란 유전자인 *orf1ab*는 다단백질 하나를 만드는데, 이 다단백질은 그 자체에 포함된 단백질 분해효소에 의해 분해되어 16개의 단백질들이 된다. 단백질 분해효소 외에도, 이 다단백질은 RNA 합성효소, 유전체 복제에 관여하는 여러 단백질들, 프루프리딩을 위한 엑소뉴클라아제, 그리고 여러가지 다른 비구조 단백질들을 포함한다. 다른 유전자들은 주로 바이러스의 구조와 관련된 요소들을 만들어낸다: (i) 인간 또는 동물 세포의 같은 기원의 수용체에 결합하는 스파이크 단백질; (ii) 유전체를 포장하는 핵단백질; (iii) 두 개의 막 결합 단백질들. 비록 현재 연구가 바이러스 생활 주기와 관련된 단백질들의 기능을 이해하는데 중점을 두고 있지만, 현재 생화학적, 구조적 기능을 명확하게 설명할 수 있는 사스-코로나바이러스-2의 유전자들의 산물들은, 전체의 절반에 불과하다고 추산된다.

7. 바이러스의 돌연변이율로부터 우리가 배울 수 있는 것은 무엇인가? 바이러스 진화를 연구함에 있어서, 연구자들은 유전체 상의 변화율을 설명하기 위해 주로 두 가지 측정치를 사용한다. 첫째는 진화율로, 1년마다 바이러스주들에 새로이 생겨 남게되는 변화들의 평균치로 정의되며, 그 단위는 유전체 상의 특정 부위별, 1년간 돌연변이의 숫자로 주어진다. 둘째는 돌연변이율로, 이는 특정 부위별, 한 복제 주기 간 변화의 숫자이다. 이 두 값들 사이에는 어떤 관계가 있을까? 여기, 1년 주기의 마지막 시점에서 한 특정 부위에 관해 생각해보자. 베타-코로나바이러스에 돌연변이율만 측정한다면 이는 그 부위당 복제 1 주기당 약 백만분의 1개의 돌연변이들이 생긴다는 것을 의미한다. 각 복제주기에는 약 10시간이 소요되므로, 1년은 복제주기 1000번에 해당한다. 따라서 진화 과정에서의 자연 선택 등의 효과를 무시한다는 가정하에, 돌연변이율과 복제 횟수를 곱하면 유전체 상의 특정 부위당 1년에 천분의 1개의 돌연변이가 생긴다는 결론에 이르게 되는데, 이는 코로나바이러스 유전체의 염기 서열을 통해 추정된 진화율의 값과 부합한다. 이와 같이 추측한 값과 관측치가 일치한다는 점에서, 베타-코로나바이러스가 자연계에서 연중 거의 지속적으로 복제를 일으키며, 지속적으로 돌연변이를 일으켜 축적해간다고 생각할 수 있다. 돌연변이율에 대한 지식을 활용하면, 각 환자의 감염 케이스에 대해서도 여러 가지 추론들이 가능하다. 예를 들어서, 바이러스의 돌연변이율이 유전체상의 특정 부위, 복제 1 주기당 백만 분의 1이고, 1 밀리미터의 가래 샘플에는 최대 10의 7제곱개의 바이러스 RNA를 가지고 있다고 알려져 있기 때문에, 우리는 그러한 샘플의 경우 바이러스 유전체상 모든 부위에 대해서 적어도 1개의 변이가 존재한다고 생각할 수 있다.

8. 바이러스 입자는 표면에서 얼마나 안정적이고 감염력을 가지는가? 다양한 접촉면에서, 처음 접촉한 수주 후에도 사스-코로나바이러스-2의 RNA가 여전히 검출된다 (Moriarty et al. 2020). 이 글의 '정의' 부분에, 바이러스 RNA를 검출하는 것과 활성화 상태의 바이러스를 검출하는 것 간의 차이를 명확하게 기술하였다. 이와 같은 표면상의 바이러스 관련 입자에 노출됨으로 인한 인간 감염의 가능성은 아직 명확하게 밝혀지지 않았는데, 이는 증명을 위한 실험을 디자인하는 것이 매우 까다롭기 때문이다. 그럼에도 불구하고, 감염에 대한 주의와 보호책은 반드시 필요하다. 감염기 동안에 진단이 되지 않은 감염자는 각종 표면을 수싩 번은 만질 것이라고 연구자들은 추측한다. 뒤이어 수백명의 다른 사람들이 이러한

표면들과 접촉하게 될 것이다. 기초감염재생산수가 약 2~4라는 점에서, 그러한 표면들과 접촉하는 모두가 감염되는 것은 아니라는 것을 추측할 수 있다. 표면 접촉에 의한 감염의 위험요인에 대한 심화 연구가 시급한 상황이다.

용어

임상 수치들
Incubation period: 잠복기: 감염원인에 노출시점에서부터 증상 발현까지의 기간
Seroconversion: 혈청전환: 바이러스에 노출된 시점부터 항체반응이 검출되기까지의 기간

역학적 추정치들
Ro: 기초감염재생산수: 개인 감염자로부터 파생되는 새로운 감염자들의 숫자의 평균치
Latent period: 잠재기: 감염원에 노출된 시점부터 그로인한 감염증이 발병하기까지의 기간
Infectious period: 감염기: 환자가 감염으로 인한 증상을 나타내는 기간
Interval of half-maximum infectiousness: 감염 환자에서 타인으로의 바이러스 전염의 확률이 최대치의 50 퍼센트 이상인 기간을 의미한다. 이 기간은 보통 감염기와 대략 일치하지만, 시간에 따른 감염 확률이 불균등한 분포를 보일 경우에도 적용될 수 있다.

바이러스 종류
SARS-CoV-2: 사스-코로나바이러스-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: 급성 중증 호흡곤란 증후군 코로나바이러스2: 베타-코로나바이러스의 일종으로 최근의 코로나바이러스 감염증:19의 원인이다.
SARS-CoV-1: 사스-코로나바이러스-1: 2002년 당시에 중국의 사스 사태를 일으켰던 바이러스이다.
MERS: 2012년에 요르단에서 시작된 중증 호흡기 증후군의 원인인 바이러스로 베타-코로나바이러스의 일종이다.
MHV: murine herpes virus: 뮌 헤르페스 바이러스: 실험 연구가 많이 이루어진 모델 바이러스로 베타-코로나 바이러스의 일종이다.
TGEV: Transmissible gastroenteritis virus: 전염성 위창자염 바이러스: 돼지를 감염시키는 모델 바이러스로 알파-코로나바이러스의 일종이다.
229E and OC43: 코로나 바이러스에 포함되는 두 바이러스주로 (각각 알파, 베타 코로나바이러스에 속한다) 감기의 여러 원인들 중 하나이다.

바이러스 생활사
Eclipse period: 일식기: 바이러스가 세포안으로 진입한 시점부터 세포내 바이러스 입자들이 나타나기 까지의 기간
Latent period (cellular level): 잠재기 (세포수준에서의): 바이러스가 세포내로 들어간 시점부터 세포의 바이러스 입자들이 나타나기까지의 기간. 역학적 의미의 잠재기와 혼동하지 않도록 할 것.
Burst size: 방출량: 바이러스의 감염으로 인해 단일 숙주 세포 당 새로이 생성되는 바이러스 입자의 숫자. 사스-코로나바이러스-2와 같은 비용균성 바이러스의 경우에는 ‘세포당 바이러스 생산량’으로 부르는 것이 더 적절하다.
Virion: 비리온: 바이러스 입자.
Polyprotein: 다단백질: 단백질 분해 과정을 통해 여러 개의 서로 다른 단백질들이 될 수 있는 거대한 단백질을 의미한다. 단백질을 만드는 다수의 아미노산의 선행 결합물, 즉 폴리펩타이드와는 다른 개념이다.

인간 생명 작용
폐포대식세포: 폐에서 먼지나 미생물과 같은 이물질을 삼키는 면역세포(전문 식세포)
폐구: 폐의 비면역세포
ACE2: 사스-코로나바이러스-2가 결합하는 포유동물 세포 표면 수용체인 안지오텐신 전환 효소 2
TMPRSS2: 막 관통성 단백질 분해효소, 세린 2, ACE2에 결합한 후 바이러스 스파이크 삼량체를 절단하는 포유류 막 결합 세린 단백질 분해효소. 바이러스DNA를 숙주 세포질 내로 후속 주입할 수 있게 해주는 막 융합에 관여하는 융합 펩티드를 노출시킨다.
코인두: 코의 후방에 있는 연구개의 위쪽 공간이며 코와 입을 연결한다.

표기법
“대략”을 나타내며 정확도를 2 배 이내로 의미하는 기호 ≈와 “크기 차수” 또는 10 배 이내의 정확도를 나타내는 기호 ~의 표기법에 차이가 있음.

정의 및 측정 방법에 대한 추가 정보

잠재기와 감염기의 차이는 무엇인가?
기초감염재생산수 R0은 단일 감염자에 의해 직접 생성된 새로운 감염의 평균 수를 추정한다.. 아랫첨자 0는 지역의 모든 사람들이 감수성이고(면역이 없음) 대응 조치가 취해지지 않았을 때, 즉 전염병의 초기 단계를 의미한다.. 지리적 특성과 문화가 우리가 매일 만나는 사람들의 수, 얼마나 접촉을 하고 음식을 공유하는 지에 영향을 미치기 때문에 R0의 추정치는 지역마다 다를 수 있다. 게다가 R0은 대책 면역이 없는 상태에서 정의되므로 일반적으로 유효R(R0) 평가할 수 있다. 전염성이 시작될 때 대책을 세우기 전에 R0은 R0과 유사하다. 또한 새로 감염된 사람이 전염성을 띠기 전에 며칠이 걸린다. 이 “잠복기”라고 하는 기간 이후에는 일반적으로 “감염기”라고 하는 며칠 간의 전염성이 있는 기간이 뒤따른다. 이러한 모든 매개변수에 대해 보고된 값은 감염, 증상 및 사망 환자의 수에 맞는 역학 모델에서 유추된 모집단 평균이라는 것을 이해해야 한다. 테스트가 항상 불완전하고 모델의 적용이 불완전하고 데이터가 위치에 따라 달라질 수 있기 때문에 보고된 값과 관련하여 상당한 불확실성이 있다.

또한 이중위값 또는 평균 최적 적합 값은 개인간의 차이를 보여주지 않는다. 예를 들어, 바이러스성 RNA는 경증환자에게서 1주일 이후 또는 중증환자에게서 2주일 이후에도 검출될 수 있다 (ECDC2020). 검출 가능한 RNA는 활성 바이러스와 동일하지 않지만, 이 증거는 전염병을 설명하기 위해 불확실한 평균 매개변수를 사용할 때 주의를 요구한다. 사람들에게 이러한 매개변수를 자세히 배포하지 않은 이유는 무엇인가? 감염의 정확한 시간을 정확하게 식별하는 것은 일반적으로 매우 어렵기 때문에 개별 수준에서 잠재 및 감염성 기간을 직접 측정하는 것은 매우 어려운 일이다.

바이러스성 RNA와 감염성 바이러스의 측정 차이는 무엇인가?
바이러스의 진단 및 정량화에는 여러가지 방법론이 사용된다. 한 가지 일반적인 접근법은 역전사 중합효소연쇄반응(RT-qPCR)을 통해 환경(예:표면) 또는 임상(예:가래) 샘플에서 바이러스 RNA의 양을 정량화 하는 것이다. 이 방법은 샘플에서 바이러스 RNA의 카피 수를 측정한다. 이 바이러스RNA의 존재가 반드시 감염성이 있는 비리온의 존재를 의미하지는 않는다. 바이러스에 결합이 있거나(예:돌연변이) 환경 조건에 의해 바이러스가 비활성화되었을 수 있기 때문이다. 감염성이 있는 바이러스의 농도를 평가하기 위해 연구자들은 일반적으로 “50% 조직배양 감염성 용량”(TCID50)을 측정한다. TCID50을 측정하는 것은 바이러스 희석물으로 바이러스에 감수성이 있는 세포의 복제 배양물을 감염시키고 복제 접시의 절반이 감염되는 희석 농도에 주목하는 것을 수반한다. TCID50으로 보고된 바이러스 수는 RT-qPCR측정보다 훨씬 낮은 경향이 있는데, 이는 RNA 측정에 의존하는 연구(Moriarty et al. 2020)가 TCID50에 의존하는 연구(van Doremalen et al. 2020)보다 훨씬 더 오랜 시간 동안의 표면 바이러스 RNA의 지속성을 보고하는 이유일 수 있다. 바이러스량에 대한 데이터, 예를 들어 회복 후 며칠 동안 환자 대변 샘플에서 바이러스 RNA를 측정하는 보고서를 해석할 때는 이러한 것을 명심해야 한다(We et al. 2020). 그럼에도 불구하고 많은 바이러스의 경우 소량의 비리온조차도 감염으로 이어질 수 있다. 예를 들어, 감기에 걸리는 경우 ~0.1 TCID50은 노출 된 사람의 절반을 감염시키기에 충분하다(Couch et al. 1966).

사례 치명률과 감염 치명률의 차이는 무엇인가?
새로운 감염과 사망자에 대한 전 세계 통계가 많은 국가에서 쏟아져 나오고 있으며, 전염병의 심각성과 진행에 대한 견해가 다소 다르다. 전염병의 심각성을 평가하는 것은 정책 결정에 중요하므로 많은 노력이 정량화에 투입되었다. 질병의 중증도에 대한 가장 일반적인 측정은 치명률이다. 일반적으로 보고되는 방법 중 하나는 사례 치명률(CFR)이며, 이는 전체 진단 사례 중 사망률이다. 서로 다른 국가에서 보고된 CFR은 0.3%에서 약 10%까지 매우 다르다. 몇 가지 주요 요소가 CFR에 영향을 준다. 첫째, 위험의 증가 또는 감소와 관련된 인구 통계학적 매개변수와 관행은 사회마다 크게 다르다. 예를 들어 흡연의 성행 정도, 인구의 평균 연령 및 의료 시스템의 수용 능력 등을 들 수 있다. 실제로, 사스-코로나바이러스-2로 사망하는 대다수의 사람들은 심혈관 질환 또는 흡연과 같은 기존 상태를 가지고 있다(China CDC 2020). CFR을 추정할 때 편향의 가능성도 있다. 예를 들어, 더 심각한 경우를 식별하는 경향 (선택적 편향)은 CFR을 과대평가하는 경향이 있다. 반면에 증상의 시작과 사망 사이에 일반적으로 지연이 있으며, 이는 전염병의 진행 초기에 CFR을 과소평가할 수 있다. 이러한 요인들을 시정할 때에도 CFR은 경증이거나 증상이 없는 많은 사례가 검사되지 않으므로 완전한 그림을 제공하지는 않는다. 따라서 CFR 은 감염 치명률(IFR)이라고 하는 감염된 사람 당 사망률을 과대평가하는 경향이 있다. 감염된 사람의 총 수를 추정하는 것은 일반적으로 항 바이러스 항체에 대한 무작위 샘플을 테스트하여 이루어지며, 그 존재는 환자가 이전에 감염되었음을 나타낸다. 현재로서는 이러한 분석법이 널리 보급되어 있지 않기 때문에 연구자들은 감염된 국가에서 귀국한 외국 시민들로부터 얻은 대응 자료 (Verity et al. 2020) 또는 문서화되지 않은 사례의 수를 추정하는 역학 모델 (Li et al.2020) 등에 의지한다. 이러한 방법들은 질병의 실제 중증도를 첫눈에 어렵게 해준다.

바이러스의 방출량과 복제 시간은 얼마나 되는가?
바이러스 수명 주기의 두 가지 중요한 특성은 새로운 전염성 자손을 생산하는 데 걸리는 시간과 각 감염 세포가 생산하는 자손의 수이다. 감염된 세포 당 새로운 비리온의 수율은, 박테리아를 감염시키는 박테리오파지와 같이, 바이러스가 세포 내에서 복제된 후 세포를 용해하여 자손을 “방출”함에 따라 숙주세포를 감염시키는 용해성 바이러스에서 보다 명확하게 정의된다. 이 측정을 일반적으로 “방출량”이라고 한다. 사스-코로나바이러스-2는 세포를 용해 시키지 않고 연속된 출자로 자손을 방출한다(Park et al. 2020). “방출”은 없지만 단일 감염세포에서 생성된 평균 비리온 수를 추정할 수 있다. 생체 내에서 복제 주기 또는 방출을 완료하는 데 걸리는 시간을 측정하는 것은 매우 어려운 일이므로 연구자들은 일반적으로 조직 배양에서 이러한 값을 측정한다. 이러한 양을 추정하는 방법에는 여러가지가 있지만, 일반적이고 간단한 방법은 “1단계”성장 역학을 사용하는 것이다. 이 방법의 주요 원칙은 단일 복제 주기만 발생하도록 하는 것이다. 이것은 전형적으로 모든 세포가 감염되어 2차감염의 기회를 남기지 않도록 다수의 비리온으로 세포를 감염시킴으로써 이루어진다. 바이러스가 세포로 유입되는 것이 빠르다고 가정하면 (사스-코로나바이러스-2의 경우 10분으로 추정), 자손을 생산하는 데 걸리는 시간은 접종과 새로운 세포 내 비리온의 출현 사이의 지연을 정량화함으로써 추정할 수 있으며, 이를 “일식기”라고 한다. 이 일식 기간은 세포에서 새로운 비리온을 방출하는 데 걸리는 시간을 고려하지 않는다. “잠재기”(역학적 잠재기가 혼동하지 말 것, 용어 해설 참조)로 알려진 세포 유입부터 첫 번째 세포 외 바이러스가 나타날 때까지의 시간은 전체 복제 주기의 기간을 추정한다. 비리온 생산이 포화될 때까지 기다렸다가 총 비리온 수율을 감염된 세포 수로 나누어 방출량을 추정할 수 있다. 복제 주기를 완료하는 데 걸리는 시간과 방출량은 감염된 세포의 유형이나 면역 시스템의 작용을 포함한 다양한 요인들로 인해 동물 숙주에서 크게 다를 수 있지만, 이 수치는 세포 수준에서 바이러스 생활 주기에 대한 대략적인 정량적 견해를 제공한다.

참조 및 밧체
45개 매개변수 중 약 10개에 대한 문헌값은 다른 코로나바이러스에서 가져온 것이다. 사스-코로나바이러스-2에 해당하는 측정값은 결과를 기다리는 중이다.

크기 및 구성 성분

직경: (Zhu et al. 2020) - 음성염색된 2019-nCoV 입자의 전자현미경 사진은 일반적으로 일부 다형성을 가진 구형이었다 (그림 3). 직경은 약 60에서 140 nm로 다양하다.

부피 - 직경을 사용하고 바이러스가 구형체라고 가정한다..

질량 - mL당 ~1g의 부피 및 밀도 사용

표면 스파이크 삼량체 수: (Neuman et al. 2011)- "우리의 모델은 입자 당 ~90개의 스파이크를 예측한다"

표면 스파이크 삼량체의 길이 (Zhu et al. 2020) - "바이러스 입자는 약 9~12 nm의 상당히 독특한 스파이크를 가지고 있으며, 비리온에 태양 코로나 모양을 하고 있다" 수용체 결합 친화력(K_d): (Walls et al. 2020)-Walls et al. 의 연구에서는 $k_{on} \approx 1.5 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$ 와 $k_{off} \approx 1.6 \times 10^{-4} s^{-1}$ 을 갖는 바이오층 간섭법을 이용하여 표 1의 결합 도메인에 대하여 $K_d \approx 1$ nM를 보고하였다.

(Wrapp et al. 2020)- Wrapp et al.의 연구에서는 스파이크에 대해 $k_{on} \approx 1.9 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$ 와 $k_{off} \approx 2.8 \times 10^3 s^{-1}$, 결합 도메인에 대해 $k_{on} \approx 1.4 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$ 와 $k_{off} \approx 4.7 \times 10^3 s^{-1}$ 을 갖는 표면 플라즈몬 공명법을 이용하여 스파이크에 대한 $K_d \approx 15$ nM (그림3), 그리고 결합 도메인에 대해서는 $K_d \approx 35$ nM 를 보고하였다. 이 연구들 간의 주요한 의견 불일치는 k_{off} 에 있는 것으로 보인다.

막 (M;222 아미노산):(Neuman et al. 2011)-각 바이러스에 대한 M 간격 데이터를 사용하면 (그림 6c) 평균 사스-코로나바이러스, MHV 및 FCoV입자 당 ~1100개의 M2 분자가 생성된다

외피(E;75 아미노산):(Godet et al. 1992)-추정된 물비에 따라 코로나 비리온이 100개(Roseto et al.1982)에서 200개의 스파이크를 가짐을 가정하며 각각 3개의 S분자로 구성된다 (Delmas and Laude, 1990). 이는 대략 15-30 카피의 ORF4단백질인 TGEV 비리온 (Purdue strain)에 포함되어 있다고 추론할 수 있다.

핵단백질(364 아미노산):(Neuman et al. 2011)-정제된 코로나바이러스에서 M대 N 단백질의 추정 비율은 비리온 당 730-2200 N분자를 제공한다고 했을 때 약 3M:1N(Cavanagh, 1983,Escors et al. 2001b) 에서 1M:1N(Hogue and Brian, 1986, Liu and Inglis, 1991)이다.

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 $\times 10^{-3}$ / 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 $\mu_{s/n/c} = 1.9 \times 10^{-6} / 0.55 = 3.5 \times 10^{-6}$."

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

유전체

유형 : (바이러스 존) +ssRNA "단립형, 선형 단일양성가닥 유전체"

유전체 길이: (Wu et al. 2020)- 그림2

유전자 수: (Wu et al. 2020)- 사스-코로나바이러스-2 유전체는 10개의 ORF(해독들)을 가지고 있다 (그림 2A).

(Wu et al. 2020). "2019-nCoV 유전체는 27개의 단백질을 암호화하는 14개의 ORF를 가지고 있다.

단백질 수: (Wu et al. 2020): 사스 PP1ab의 아미노산 서열과 정렬 및 3CLpro와 PLpro에 의해 인식된 제한효소 절단 부위의 특정 분석을 통하여 사스-코로나바이러스-2 PP1ab에서 3CLpro 및 PLpro의 14개의 특정 단백질 분해 부위가 추측되었다 (그림 2B). PLpro는 N 말단의 181-182, 818-819 및 2763-2764에서 3개의 부위를 절단하고, C 말단에 다른 11개의 부위가 있고 15개의 비구조 단백질형성하고 있다.

진화율: (Koyama et al. 2020)- 사스, 메르스 및 OC43 에 대해 추정된 돌연변이율은 0.27~2.38 $\times 10^{-3}$ 개의 치환/사이트/년 (10-16) 에 이르는 넓은 범위를 보여준다. 최근에 발표되지 않은 증거에 따르면 사스-코로나바이러스-2에서도 정도가 동일한 수준이다.

돌연변이율: (Sanjuan et al. 2010)- 마우스 감염 바이러스.. 따라서 변이율의 교정된 추정치는 $\mu_{s/n/c} = 1.9 \times 10^{-6} / 0.55 = 3.5 \times 10^{-6}$ 이다.

유전체 유사성: 천산갑을 제외한 모든 종의 경우 (Wu et al. 2020) - 다양한 종의 23가지 코로나바이러스의 계통발생학적 분석 및 서열 정렬 후, 박쥐에서 3개의 코로나바이러스(Bat-CoV RaTG13, bat-SL-CoVZXC12, bat-SL-CoVZC45)에서 각각 96%, 88% 및 88%)가 사스-코로나바이러스-2에 대해 가장 높은 유전체 서열 동일성을 가짐을 발견했다(그림1A). 또한 그림 1B에서 보여주는 바와 같이 박쥐 코로나바이러스 RaTG13은 사스-코로나바이러스-2와 가장 가까운 연관성을 나타냈다. 이러한 계통발생학적 증거는 사스-코로나바이러스-2가 박쥐 코로나바이러스, 특히 RaTG13으로부터 진화할 수 있음을 시사한다. 인간으로부터의 모든 코로나 바이러스 중에서 사스-코로나바이러스(80%)는 사스-코로나바이러스-2와 가장 높은 유전체 서열 동일성을 나타냈다. 메르스/isolate NL13845도 사스-코로나바이러스-2와 50% 동일성을 가지고 있다. 천산갑의 경우(Zhang et al. 2020)-그림 3

복제 시간 척도

세포 내로의 유입 (Schneider et al.2012)-이전 실험에서 바이러스가 15분 이내에 내재화됨이 밝혀졌다. (Ng et al.2003)-처음 10분 이내에 일부 바이러스 입자가 원형질막 표면 바로 아래 있는 액포(화살표)로 내재화되었다. (그림 2, 화살표)... 감염 후 (p.i) 15분에서의 관찰은 감염 후 10분에서 크게 다르지 않았다(그림4a) 일식기(Schneider et al.2012)- 흡착에서 감염성을 가진 자신의 방출까지 SARS-CoV 복제 주기는 약 7-8시간이 걸린다. (데이터 공유되지 않음) (Harcourt et al. 2020)-그림 4는 12-36시간 후에 비리온이 방출되는 것을 보여주지만 이것이 다단계 성장이기 때문에 복제주기의 상한을 나타낸다. 방출량(Hirano et al. 1976)-활성 바이러스의 평균 세포 당 생산량은 약 6-7 $\times 10^2$ 플라크 형성 단위(PFU)로 추정되었다. 이 데이터는 MHV에 대한 것이며 SARS-CoV-2에 대한 이러한 값을 확인하려면 더 많은 연구가 필요하다.

숙주 세포

유형(Shieh et al.2005)- 면역조직화학적 분석 및 현상 혼성화 분석은 다양한 호흡기 상피 세포, 특히 주로 폐에 있는 제 2형 폐구 및 폐포 대식세포에서 SARS관련 코로나 바이러스(SARS-CoV) 감염의 증거를 보여주었다.

(Walls et al.2020)-사스-코로나바이러스-2는 ACE2를 사용하여 표적 세포로 들어간다. (Rockx et al.2020)-사스-코로나바이러스-2에 감염된 원숭이에서 바이러스는 임상적 징후가 없을 때 코와 목구멍에서 분비되었고, 확산성 폐포 손상과 비강의 점액성 병소를 나타내는 제1형 및 2형 폐구 세포에서 바이러스가 검출되었다...상기도에서, 4마리의 모든 원숭이의 비강(비중격 또는 비강개)의 점액성 상피세포에서 조직학적으로 관련된 병변 없이 focal 5 또는 국지적으로 광범위한 사스-코로나바이러스-2 항원 발현이 있었다(그림2).

제1형 및 2형 폐구 및 폐포대식세포 수 (Crapo et al.2918)-표4(Stone et al.1992)-표5 점액성 세포의 상피세포 수 및 부피(CRP 1975)-비강의 표면적(Tos & Mogensen, 1976) 그리고 (Tos & Mogensen, 1977)-점액성 밀도(Widdicombe 2019)-점액성 부피(Ordóñez et al. 2001) 그리고 (Mercer et al.1994)-점액 세포 부피. 점액성 부피를 점액 세포 부피로 나누어 점액성 당 총 점액 세포 수에 도달한다. 점액성 표면 밀도에 비강의 표면적을 곱하여 총 점액성 개수에 도달한 다음 총 점액성 개수에 점액성 당 점액 세포 수를 곱한다.

제2형 폐구 부피(Fehrenbach et al.1995)- 형태계측은 일부 부종 팽창으로 인한 개체 간 차이가 존재하지만, 추정된 평균 부피가 $763 \pm 64 \mu m^3$ 로 나타나 세포가 정상 크기 범위에 있음을 밝혀냈다.

폐포대식세포 부피(Crapo et al.1982) 폐포대식세포는 평균 부피가 $2,491 \mu m^3$ 로 연구된 집단에서 가장 큰 세포인 것으로 밝혀졌다.

농도

비인두, 목구멍, 대변 및 가래: (Woelfel et al.2020) 그림2 (Kim et al.2020) 그림 1 (pan et al.2020)-그림. 우리는 비인두 면봉샘플, 인후 면봉샘플, 대변 또는 가래에서 각 환자에 대해 최대 바이러스량을 취했다.

항체반응-혈청 전환

혈청 전환 시간(특정 항체가 혈액에서 감지될때까지의 기간)(Zhao et al.2020) 혈청 전환이 Ab, IgM 및 IgG에 대해 각각 평균 11,12일과 15일로 순차적으로 나타났다.

(To et al.2020)-증상 발병 14일 이후에 이용 가능한 혈청 샘플을 보유한 16명의 환자에서 혈청 양성률은 항-NP IgG의 경우 94%(n=15), 항 NP-IgM의 경우 88%(n=14), 항RBD IgG의 경우 100%(n=16), 항 RBD IgM의 경우 94%(n=15)였다.

바이러스에 대한 항체 반응의 유지(Wu et al.2007)-심각한 급성 호흡기 증후군(SARS)을 앓았던 176명의 환자 중 SARS특이적 항체는 평균 2년동안 유지되었으며 면역글로블린 G-양성 백분율 및 역가의 유의미한 감소는 3년째에 발생했다.

바이러스 환경 안정성

표면의 반감기(van Doremalen et al. 2020) -반감기의 경우 보충 표 1을 사용한다. 1 L 공기 당 또는 1 mL 배지 당 $\sim 10^4$ 에서 $\sim 10^6$ TCID₅₀ 상태로 봉고되는 시간을 측정하기 위하여 우리는 표면에 대해 첫번째 역가가 그림1A의 검출한계에 도달했을 때를 사용한다. 에어로졸의 경우 보충 표 1에서 10 반감기(10⁴에서 10⁶으로 100배 감소, 즉 농도가 10배 절반으로 감소)을 사용한다. 에어로졸이나 표면의 감염 가능성에 대한 비리온 안정성의 영향을 명확히 하기 위해서는 더 많은 연구가 절실히 필요하다. 표면의 RNA 안정성 (Moriarty et al.2020)-다이아몬드 프리세스호의 선실을 비우고 소독 절차가 수행되기 전에 검사한 결과, SARS-CoV-2 RNA가 최대 17일 동안 유증상 또는 무증상 감염 승객의 선실의 다양한 표면에 확인되었다. (Takuya Yamagishi, National Institute of Infectious Diseases, personal communication, 2020)."

환자 한 명의 특징적인 감염 진행

기초감염재생산수, R₀ (Li et al.2020)- 전염병이 시작될 때의 기초감염재생산수(R₀)와 상응하는 실질 감염 재생산수 R_i의 중앙값 추정치는 2.38 (95% 신뢰구간CI: 2.04-2.77)이다. (Park et al.)-폴링턴 분포에서 추정된 R0 중앙값은 2.9 (95% 신뢰구간CI : 2.1-4.5)이다.

잠재기(감염에서 전염시킬 수 있는 기간까지)(Li et al.2020) 잠재기 및 전염기에 대한 평균 추정치는 각각 3.69일과 3.48일이다. 표 1 (He et al.2020) - 우리는 전염성이 최고점의 절반에 도달하는 데 걸리는 시간을 사용하며 이는 그림 1b를 기준으로 증상이 시작되기 이틀 전에 발생한다. .. 증상이 5일 후에 발생하면(잠복기 참조) 잠재기가 약 3일이라는 것을 의미한다.

잠복기(감염에서 증상까지)(Lauer et al.2020)- 잠복기의 중앙값은 5.1일(95% 신뢰구간CI, 4.5일에서5.8일)로 추정되었으며 유증상자들의 97.5%는 감염 후 11.5일(신뢰구간 CI, 8.2일에서 15.6일) 이내에 증상이 나타난다. 이 추정치는 보수적인 가정 하에 10만건 중 101건(99번째 백분위 수, 482)이 14일 동안 활발한 모니터링 또는 격리 후 증상이 발생한다는 것을 의미한다. (Li et al.2020)-평균 잠복기는 5.2일(95% 신뢰구간 [CI], 4.1일에서 7.0일)이며 분포의 95번째 백분위 수는 12.5일이다.

감염기(잠재기와 부분적으로 겹침)(Li et al.2020)-잠재기와 감염기의 중앙값 추정치는 각각 약 3.69일과 3.48일이다.. 표 1 (He et al.2020) - 그림 1b의 전염성 프로파일에서 최대 전염성의 절반 사이의 간격을 정량화한다.

질병 지속기간(WHO 2020)-사용 가능한 예비 데이터를 사용하여 경증 환자의 발병에서 임상 회복까지의 중앙값은 약 2주이며 중증 또는 치명적인 증상의 환자의 경우 3-6주이다.

진단까지의 시간(Xu et al.2020)-증상 시작과 확진 날짜가 알려진 사례에 대한 데이터를 사용하여 두 날짜 사이의 시간 지연 중앙값을 계산했다.

사례 치명률(2020년 3월 29일 사례의 ECDC 지리적 분포) - 50건 이상의 사망 사례가 있는 모든 국가의 데이터를 사용하고 각 국가의 수정되지 않은 원시 사례 치명률을 계산한다. 이 범위는 관찰된 최저 및 최고 속도를 나타낸다.

감염 치명률: (Verity et al. 2020) - 중국에 대한 전체 IFR 추정치를 0.66% (0.39%, 1.33%)로 얻었다. (Ferguson et al.2020)-Verity et al.12에 의해 추정된 전체 IFR이 불균일한 공격률을 고려하여 0.9% (95% 신뢰구간 0.4%-1.4%)로 조정되었다.

감사의 글

이 원고에 생산적인 피드백을 주신 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, Alexander Zlokapa 모두에게 감사드립니다. 그림은 Biorender를 이용해 만들어졌습니다..