

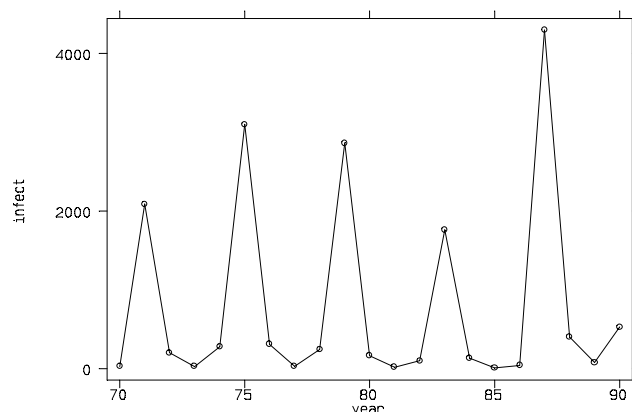
感染症流行モデル

第二次世界大戦において多くの人々が死亡しました。しかし世界史において民族の移動に伴う風土病の方が大きな影響を持っていたことは以外に知られていません。500年前、ヨーロッパ人が南北アメリカ大陸に移住、その際天然痘と麻疹も運んだのです。このためカリフォルニア、メキシコ、南米の人口は100年で50分の1に減ったと推測されています。逆にヨーロッパ人は彼らから結核と梅毒をもらうはめになってしまいました。マラリアはアフリカから広がった風土病ですが、皆がマラリアにかかっていると大きな問題にはなりません。ですからマラリアがアフリカを外敵から守ってきたともいえます。1918年インフルエンザで2-3千万人が死亡したと推定されています。しかもほとんどの死亡患者は65歳以下であり、平均寿命が10年短縮しました。大都市に人口が集中する現代において、新興感染症は再び多くの死者を出し得るのでしょうか？ここでは感染症流行を予測する簡単なモデルを紹介します。イギリスやアメリカではこのような感染症モデルを用いてまさにワクチン計画が実行にうつされはじめたところです。

感染症モデル

未来を予測することは人類の夢でもあります。

下のグラフは最近の感染症の動向を示したものです。何か傾向があるように見えませんか？

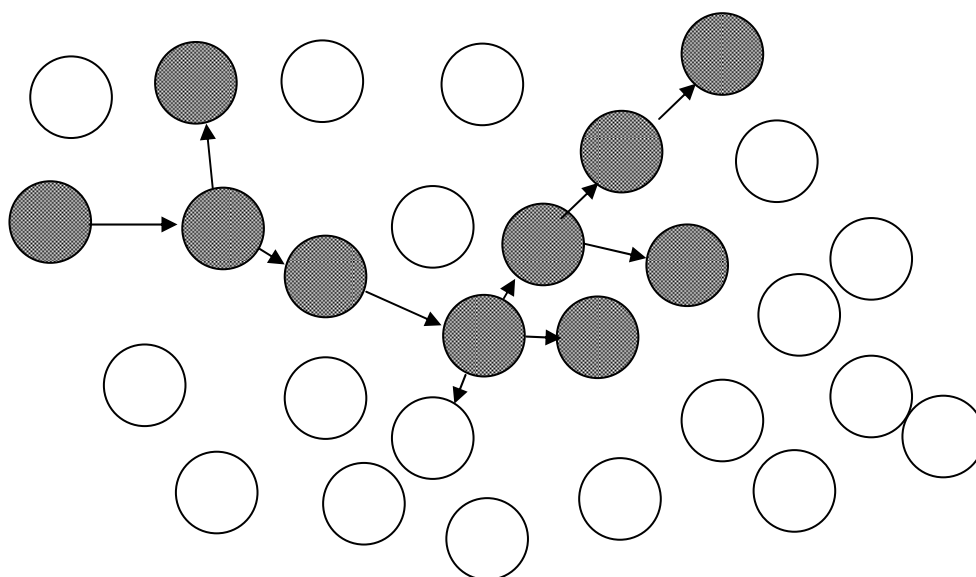


例えば。。。4年毎に流行があるようにみえます。

来年の流行はどうでしょうか？何となく予想することもできますが、数字による根拠を示せたらよりすばらしいと思いませんか！？

天気予報は今までの膨大なデータを基にスーパーコンピュータを使って天気を予測します。また経済学や社会学でもこのような予測が行なわれます。もちろん個々の行動までを予測することはできませんが、全体としてのダイナミックな動きを予測するのに様々なシミュレーションが用いられています。確かにファクターの多い世界で物事を予測することは容易なことではありません。しかしモデルを考えることによって、様々なファクターの中から不要なものを除外して物事の本質を見ることが出来ます。よってモデルは簡単であればある程よいのです。それでは感染症について簡単なモデルを構築してみましょう。

感染症の伝播力



上の図は感染症が伝播していく様子を示したものです。左の端に居る子供がインフルエンザにかかっています。この子供以外教室の子供達はまだ今年の流行のインフルエンザにかかっていません。この最初にインフルエンザにかかっている子供はすぐそばの友達にインフルエンザをうつし、さらにその友達は2人の子供にうつしたとします。そのうちの1人は誰にもうつしませんが、もう1人は隣の子供にうつし、その子供は3人の友達にうつし、,,,,,といった形でインフルエンザが伝播していったとします。個々の子供が何人の友達にうつすかは異なりますが、個々の子供がうつした子供の数の合計を病気になった子供の数で割れば平均として算出することができます。例えば

$$(1 + 2 + 0 + 1 + 3 + 2 + 1 + 1 + 2 + 1 + 2) / 10 = 1.5$$

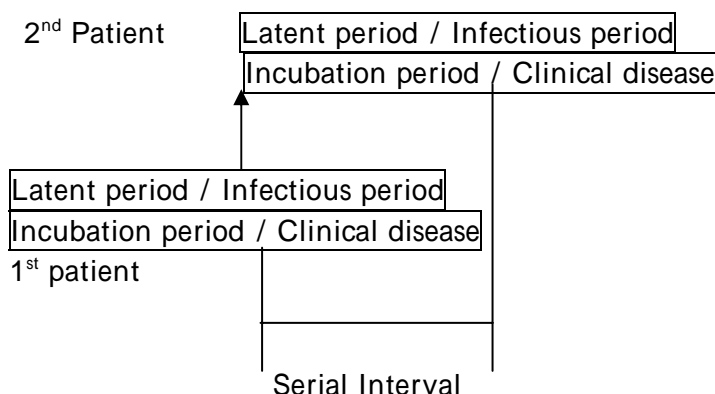
これは1人の子供が平均1.5人の子供にインフルエンザをうつしたことを意味します。この値自体はインフルエンザの感染力(1回の接触で感染する確率: B)や子供達の行動にもかかってきますし(一定期間あたり何回感染者と未感染者が接触するか: k)、感染力だどれくらい持続するか(D)にもよります。この「1人の感染者が未感染集団に入ってきたとき、伝染性をもつ期間において平均何人に感染症を引き起こすか」と最初の集団の人数 N の積を basic reproductive number = R_0 と呼びます。最初、1人の患者が全員未感染の状態において何人の二次的的患者をつくりだせるかという意味で basic reproductive number です。上の集団では $R_0 = 1.5 \times 27 = 40.5$ です。これに対して attack rate と呼ばれ指数がありますが、実際これは rate ではなく割合であり、cumulative incidence すなわち感染する危険のある人々の中で何人が感染したかを示しています。上の例では27人中9人が感染していますから、33%です。 R_0 と attack rate の関係は後にも述べますが、 R_0 が1から3くらいまでは attack rate と正の相関を示し、3を超えると attack rate は100%に近付き頭うちの状態になります。ですから、上の状態を放置しておけばほとんどの子供がインフルエンザにかかることが予測され、直ちに学級閉鎖にするべきなのです。

R_0 が 1 より大きければ感染症は広がりますし、 $R_0 = 1$ であれば理論的に感染症は広がる可能性があります。一方 R_0 が 1 未満であれば感染症は流行しません。夫婦 2 人が子供 2 人を生むとすると、単純に考えて人口は維持されます(現実問題としては 2 より大きい必要がある)。もし 2 より少なければ人口は減少し、多ければ増えます。これと R_0 の考え方も似ています。

閉鎖集団における感染症流行の予測 (CLOSED model)

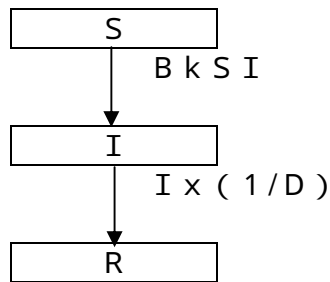
ここに人の出入りのない、すなわち出生、死亡がなく、引越しもない 1000 人が居たとします。そこにある感染症を持った人が侵入しました。この 1000 人は全員その感染症に対して未感染であり、感染する可能性があります。典型的な流行性の感染症では、強い伝染性、短い潜伏期間、一方伝染期間は比較的短く、感染後免疫状態となります。モデルを簡単にするために潜伏期間(latent period: E)なし、伝染しうる期間は症状を呈している期間に一致し($D = 1$ week)、1 回の接触で 0.00015 ($= B$) で感染し、1 週間に 12 回 ($= k$) のコンタクトがあると仮定します。

その集団の最初の人数を N 、感染し得る人数を S 、感染症状を呈しており人にうつす可能性のある人数を I 、既に免疫状態となり感染しない人数を R とします。 I に関して人に感染させ得る期間と臨床症状を呈している期間は必ずしも一致しない点に注意してください。麻疹などは症状がでる 2-3 日前から他に感染しえます。



上図のように感染し得る期間はしばしば(特にウイルス感染症において)臨床症状に先行して認められ、そしてしばしば症状の完治を待たずして終了します(逆にサルモネラ感染症において菌が胆嚢内に住みつき、症状が消失してもしばらく排菌し続けることもあります)。本章における I は感染しえる時期を指しており、必ずしも症状発現と同一でない点に注意してください。そして最初の患者とそれによって発生した二次的患者の症状発現時期のずれを serial interval と呼びます。

最初は皆免疫を持たず感染しえる状態だとしますと、100% S であり、 I と R は 0% です。ここに 1 人の感染者が入ってくると、 S は徐々に減少し、その分 I が増え、更に免疫を獲得した人は R に移行します。よって I は最初増加しますがピークを過ぎると減少します。 R はある時点から増えはじめます。それぞれの変化率は下記公式で表されます。マイナスは減少を意味し、プラスは増加を意味します。



$$dS/dt = - \beta \times k \times S \times I$$

$$dI/dt = \beta \times k \times S \times I - I/D$$

$$dR/dt = I/D$$

最初の公式は S がどんどん減っていくことを意味します。S x I は何を意味しますか？
人々が接触する際、以下の 6 通りのパターンがあります。

S vs. S, S vs. I, S vs. R

I vs. I, I vs. R,

R vs. R

明らかに感染症は S vs. I においてのみ発生します。すなわち S と I 両方が多いと感染症は速いスピードで広がり、どちらか、あるいは両方が少ないとゆっくり広がることとなります。例えば S が 1000 人であり I が 1 人であったとしますと、

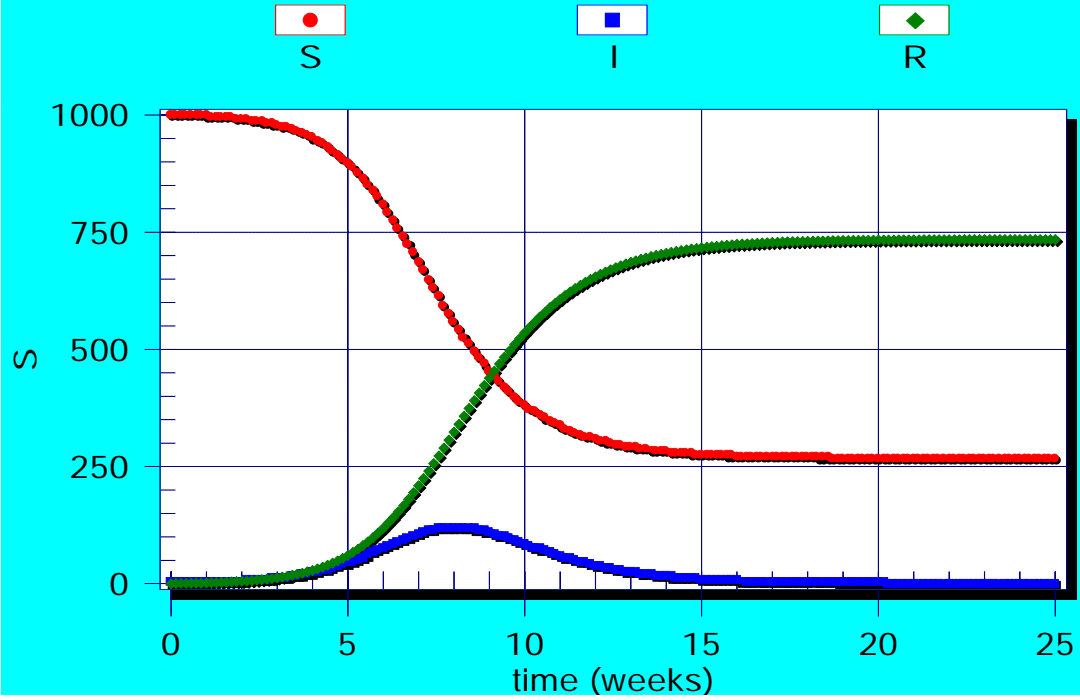
$$dS/dt = - \beta \times k \times S \times I = 0.00015 \times 12 \times 1000 \times 1 = - 1.8$$

$$dI/dt = \beta \times k \times S \times I - I/D = 1.8 - 1/1 = 0.8$$

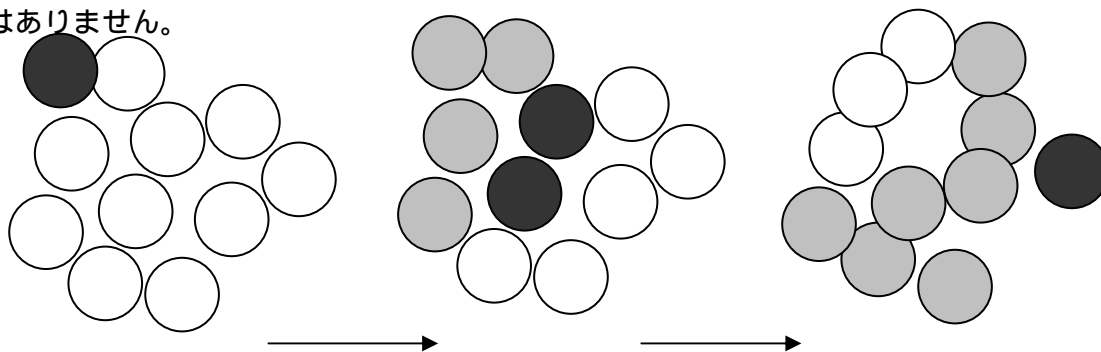
$$dR/dt = I/D = 1/1 = 1$$

すなわち 1 週間で 0.8 人の感染者 (I) が発生し、未感染者 (S) は 1.8 人減るので 998.2 人となります。最初侵入した感染者は 1 週間の病期を経て既感染者となるので R は 1 となります。これを続けてコンピュータに計算させますと次のようなグラフとなります。

EPIDEMIC IN A CLOSED POPULATION OF 1,000

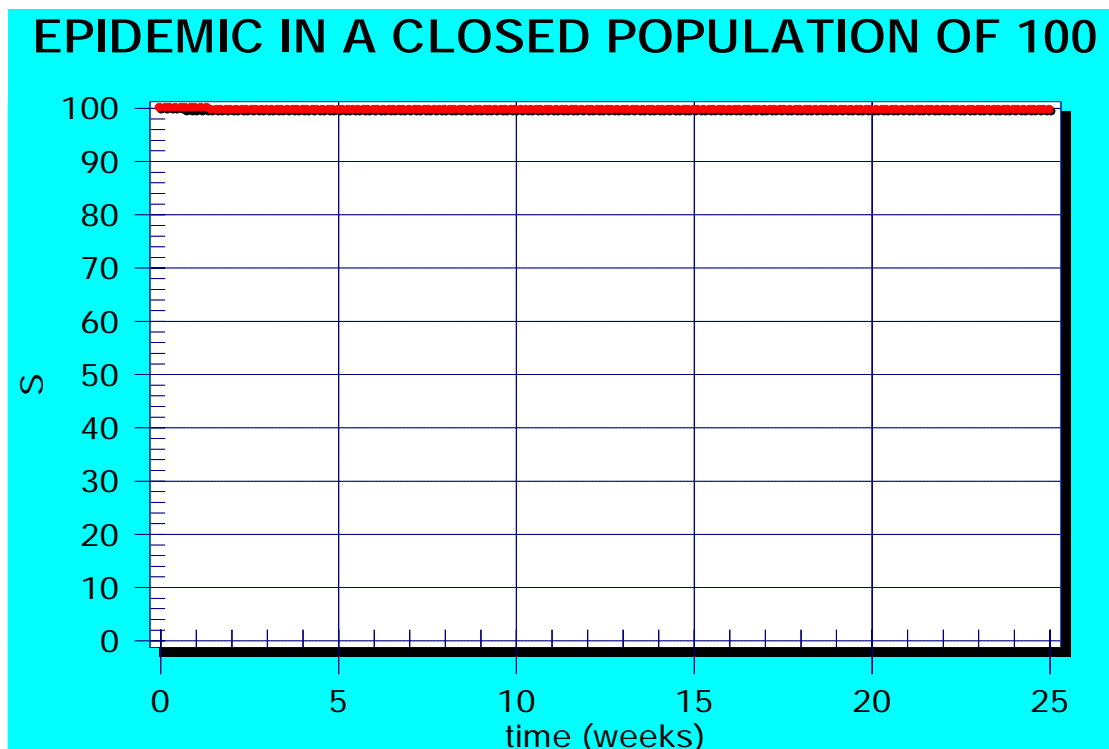


$R_0 = 0.00015 \times 12 \times 1 \times 1000 = 1.8$ であり、1 より大きいので流行します。この R は S が $1/0.00015 \times 12 \times 1 = 555.6$ となった時点で $R = 1$ となり、流行状態は停止し感染者人数のピークをむかえます。そして更に S が減少し、R も 1 未満となるため、I は更に減少し最終的には 0 となって感染症の流行は終息します結局全員が罹患することなく、約 200 人が感染症にかからずすみしました。最後に残った 200 人は 800 人の免疫獲得者に感染患者からブロックされた形となります(未感染者の減少と既感染者の増加するため、感染者と未感染者の接触する機会が減る)。決して病原性が弱まるからではありません。



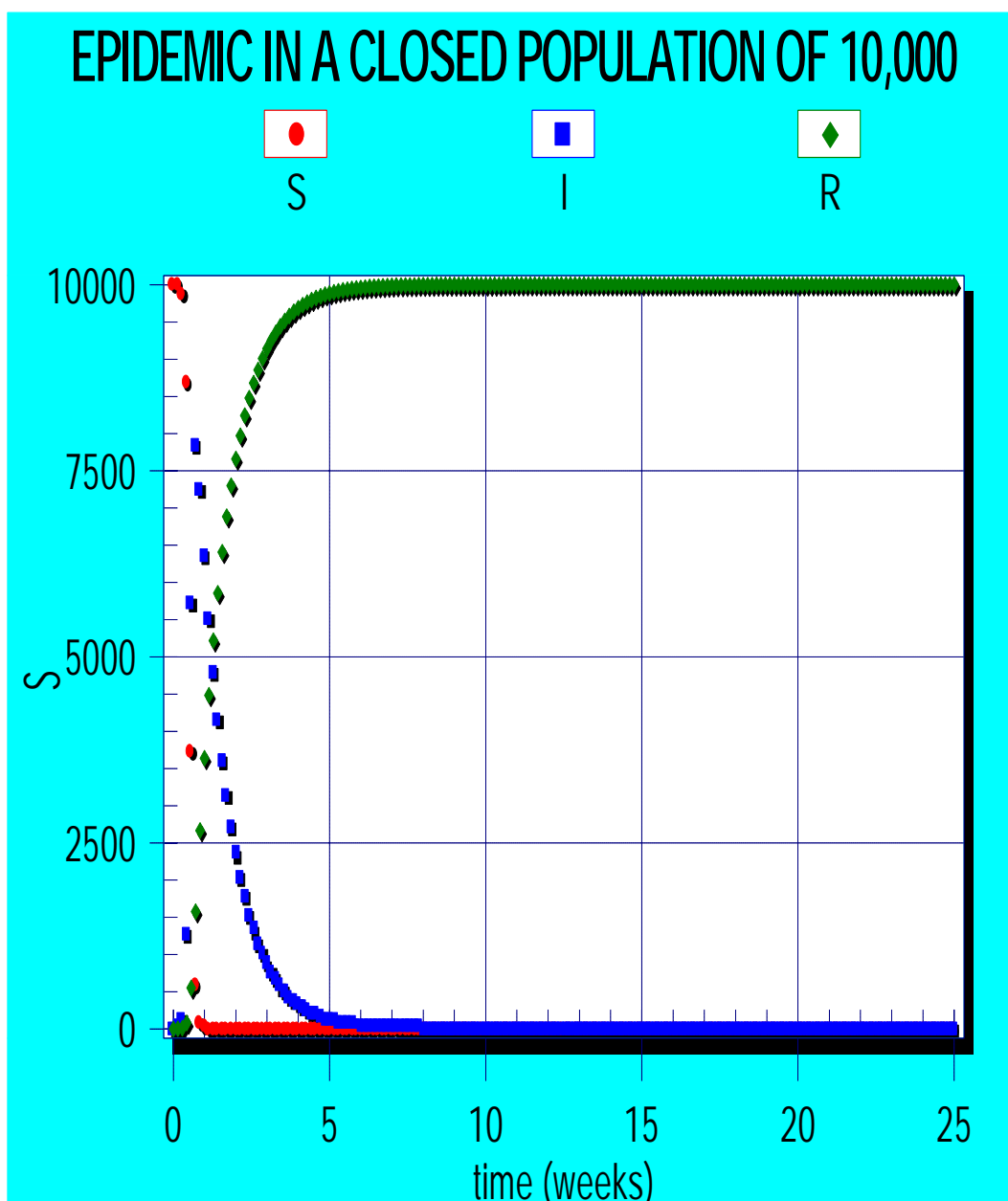
図のように始め感染者は周囲のものにうつし放題ですが、感染者より回復者の方が早く増えるので(蓄積するため)、非感染者は既感染者によって感染者から守られる形となります。

さて同じ条件で集団の人数を 1000 人から 100 人に変えてみましょう。どうなりましたか？



100 人では endemic とはなりませんでした。何故ですか？

$R_0 = 0.00015 \times 12 \times 1 \times 100 < 1.0$ からです。
 一方 10,000 人の集団ではどうでしょうか？



1 週間もしないうちに感染者数の急峻なピーク (7,800 人) を迎えます。そしてほとんどの人々が感染しました。 $R_0 = 0.00015 \times 12 \times 1 \times 10,000 = 18$ であり強い伝播力を持ちます。すなわち、同じ感染力を持っている病原体でも、小さな集団内の伝播と大きな集団内での伝播は全く異なることがよく理解できたと思います。例えば 2000 年昔、多くの人々は 100 人単位の部落で暮らしていたとします。新しい感染症が入ってきても大きな流行にはならずすんだかもしれません。現代では、世界で東京をはじめとする大きな都市に人口が集中する傾向にあります。このような状況に新しい感染症の患者が

侵入した場合、一気に感染症が流行し、多くの人々が感染することが予想されます。

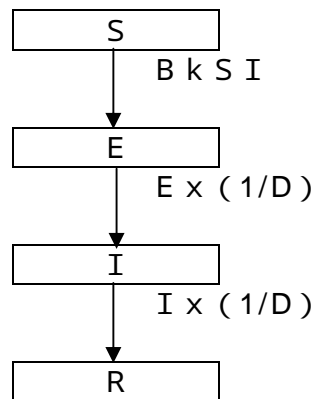
細菌（ウイルス）の増殖が以下のようなとします。

Number of bacteria = (R_0) number of generation

例えば 10,000 人のモデルでは R_0 は 18 でしたから、細菌が 3 回分裂を繰り返すと 5,832 匹、4 回繰り返すと 104,976 匹になり、瞬く間に 10 万人に感染します。一方 100 人のモデルでは R_0 は 0.18 であり、世代を重ねれば重ねる程 0 に近づきます。1,000 人のモデルでは R_0 は 1.8 であり、12 回の分裂で 1,000 人を超えます。同じように考えてみましょう。キーは I を経過した人が R として累積していくため、いつしか R の方が早く大きな数値となってしまいます。例えば 10,000 人モデルでは、 R_0 が 18 なので、最初に侵入した感染者 1 人が 18 人にうつし、R となります。第二世代では、この 18 人が 324 人にうつして、R になり、結局 R は 19 人となります。第三世代では、この 324 人が 5832 人にうつして R となるため、R の合計は 343 人です。そして第四世代に至る前に全ての人々が感染して皆 R となり、S は居なくなります。1,000 人モデルでも同じように計算してみてください。結局、10,000 人モデルでは S が居なくなってしまうから感染症が終了し、1,000 人モデルでは I が最初になくなるから感染症が終了し、100 人モデルでは感染症は流行しません。

SIRとSEIRモデル

上記モデルでは潜伏期を考えませんでした (SIRモデル)。しかし、潜伏期間(E)を1週間と仮定して計算式に加えると以下ようになります (SEIRモデル)。



ここではBとkを1つにまとめてbとしました。

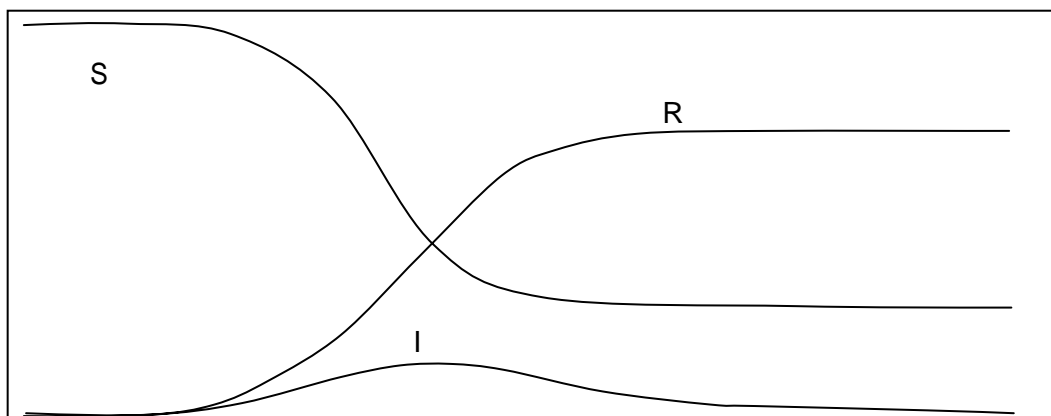
$$dS/dt = - b \times S \times I$$

$$dE/dt = b \times S \times I \cdot E \times (1/D)$$

$$dI/dt = E \times (1/D) \cdot I (1/D)$$

$$dR/dt = I (1/D)$$

さて1000人の未感染者の集団に1人の感染者が侵入したとしてグラフを書くと図 のようになります。感染ピークは18週と遅れ、なだらかなカーブとなりました。しかしながら約8割の人が感染し、潜伏期間を考慮に入れなかったモデルと同じ結果となってしまいました。すなわち感染症がいつ頃ピークを迎えるかを検討するような場合には潜伏期を考慮するべきですが、何割の人が最終的に感染するかのみが知りたい場合には、潜伏期を考慮に入れる必要はないことになります。



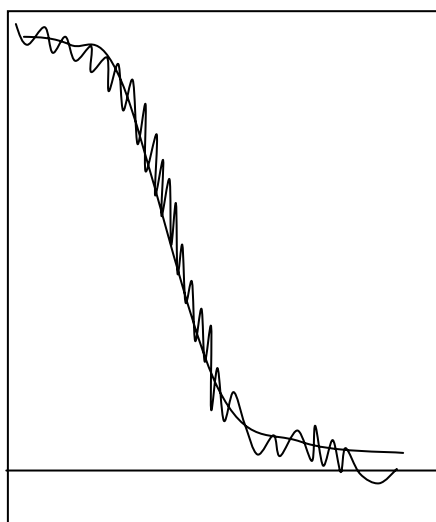
Stochastic variability

同じ公式に同じ数値を当てはめて得られる結果は 100 回行なおうが、1000 回行なおうが同じです。これを deterministic model と呼びます。しかし実際には同じモデルでも毎回結果が異なります。例えばコインを投げて表裏の判定をします。理論的には表と裏の確率は 0.5, 0.5 で同じはずですが、例えば 100 回コインを投げて表の率を計算します。これを 500 回繰り返したとします。表の出る率を横軸、その頻度を縦軸にとると、0.5 を中心にベル型の分布となります。すなわち実際には 0.3 になったり 0.2 になったりすることもあるということです。これを random variation (stochastic variability) と呼びます。

例えばここに 3 種類の色の玉があります。白は未感染者、赤は感染者、黒は既感染者を意味します。そして白い玉と赤い玉がとなり合った場合には、白い玉を赤い玉に交換します。また赤い玉は 1 回ルーレットを回すと黒い玉に変わります。黒い玉は白い玉や赤い玉ととなり合わせても玉を交換する必要はありません。これらの玉を瓶に入れてよく振り、大きな回転するルーレットに流し込む状況を考えてください。例えば 100 個の白い玉があり、そこに 1 個の赤い玉を入れルーレットに流し込みます。たまたま 1 個の赤い玉の量隣に白い玉が来たとします。白い玉は感染したとして赤い玉に交換します。そして最初の赤い玉は感染期間を終わり既感染者として黒いたまに交換します。よって 98 個の白い玉と 2 個の赤い玉、1 個の黒い玉を瓶に戻して再びルーレットに流し込みます。また同様にそれぞれの赤い玉の両隣に白い玉がきた場合に、4 つの白い玉を赤い玉に交換します。一方今回使用した 2 つの赤い玉は黒い玉へ交換します。これは上記の epidemic model につながります。

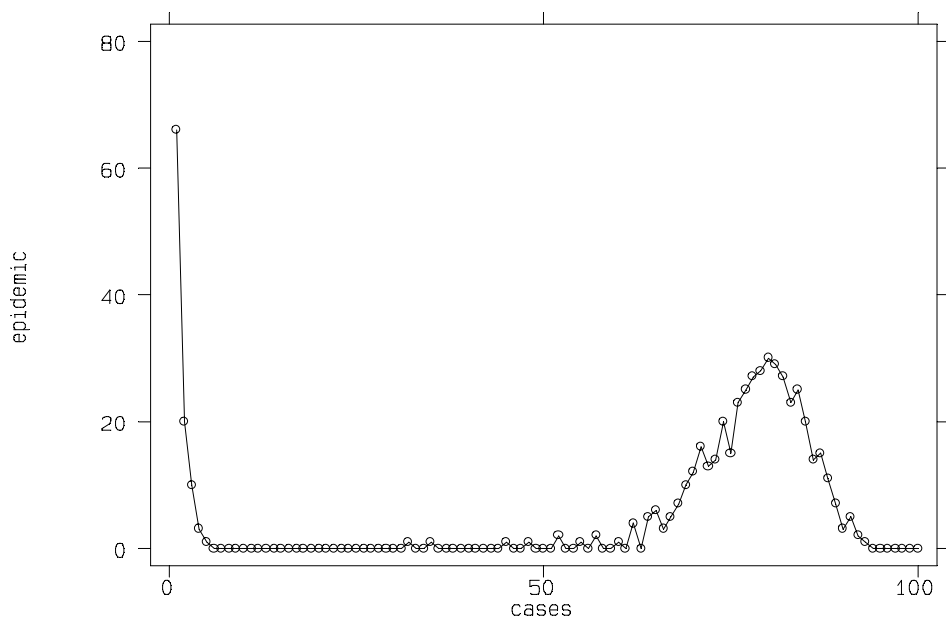
一方、赤い玉の隣に 1 個の白い玉しかこなかったとしますと、次は 99 個の白い玉、1 個の黒い玉、1 個の赤い玉となります。たまたま 1 個の赤い玉が 1 個の黒い玉のとなりになり、反対側には玉がこなかったとしますと、赤い玉はなくなり、黒い玉 2 つとなってしまう。そして赤い玉は 1 個以上増えずに終わってしまいます。

以上のような stochastic variability を図に書くと下記のようになります。



上の図でギザギザしたラインは stochastic variability を考慮したもので、より現実的です。そしてその中央を通るように描いた曲線は deterministic model を表しています。下の方にある水平線は閾値を示しており、このラインを切ると $R_0 < 1$ となり感染症は

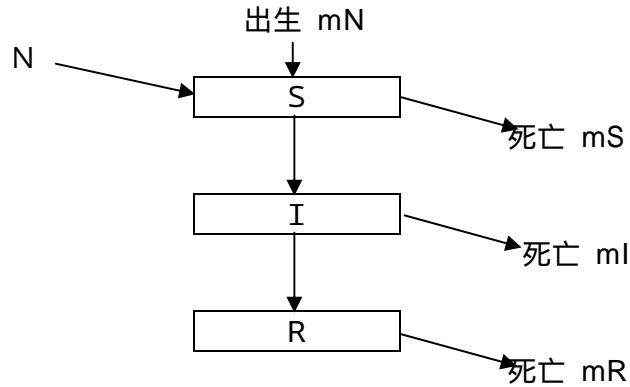
消滅するとします。deterministic model ではその閾値を下回らないのですが、stochastic variability で考えると、場合によっては感染症が周期性の流行を繰り返すことなく終息の方向に向かうかもしれません。ある疾患で 1000 人中患者数 20 を下回ると extinct するとします。例えば stochastic variability を考慮に入れて同じパラメーターを入力して実験すると



横軸は 1 回の実験で何人の感染患者が発生するかをしめしており、縦軸は何回の実験でその人数が確認されたかを示しています。すなわち、正確に 80 人の感染者の発生をみたのは約 30 回です。理論値では何回実験しても同じなので全ての値は 80 人になるはずですが、stochastic factor を考慮すると 80 人を中心に正規分布を示します。そして注目すべきは、ほとんど感染者の発生をみずに終わることもあるということです。特に感染者が侵入した際、たまたま未感染者と接触できなければ感染症は流行せずに消滅します。初期、ほんの些細なことで感染症は消滅しえるのです。ある感染症が naïve な集団に入ったときにいかに初期のうちに拡大を防ぐかがキーとなります。

人口静止動態モデル (steady model)

非常に短期のモデルであれば先に述べてきたような Closed model でも説明できます。しかし時間が年単位に及ぶような場合には出生と死亡を無視することは現実的ではありません。新生児は当然未感染者ですから、焚き火に常に新しい木が供給されるようなもので、全員が免疫状態になることはありません。この出生数はSの一部をなすわけですから、 $m \times N$ で表されます。一方未感染者 (S)、感染者 (I)、免疫者 (R) のそれぞれから適当な率で死亡がでるとします。このモデルでは出生数と死亡数が同じ (静止) と仮定していますので、 $m \times N = m \times (S + I + R)$ です。ここではそれぞれの感染ステージにいる人から同率 m で人が死亡していくと仮定します。



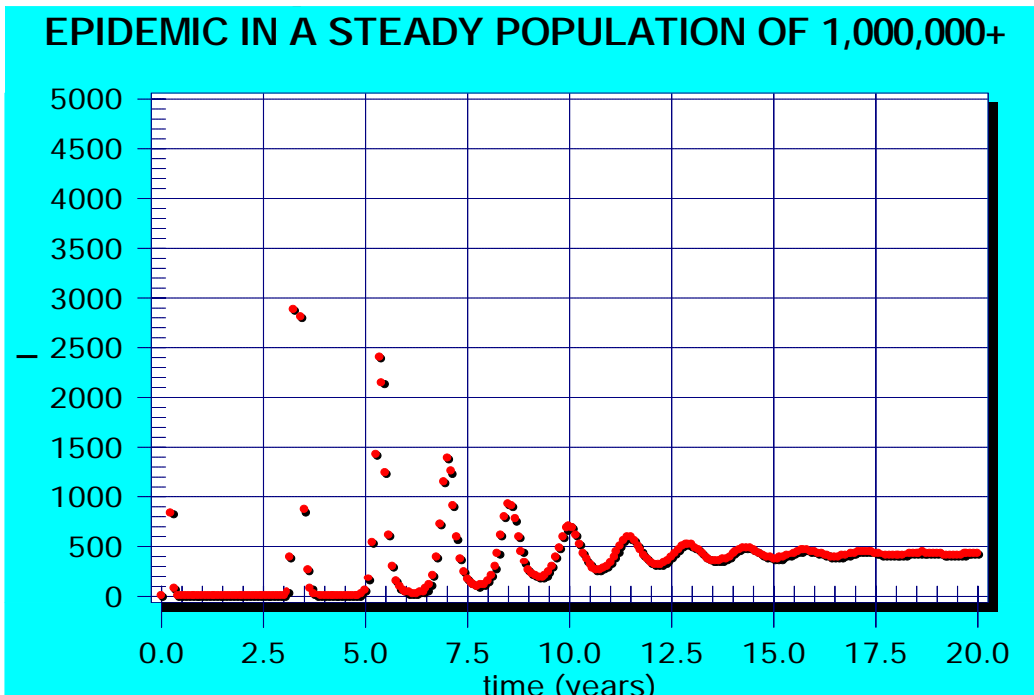
$d = 1/D$ としますと、

$$dS/dt = mN - mS - b \times S \times I$$

$$dI/dt = b \times S \times I - mI - dI$$

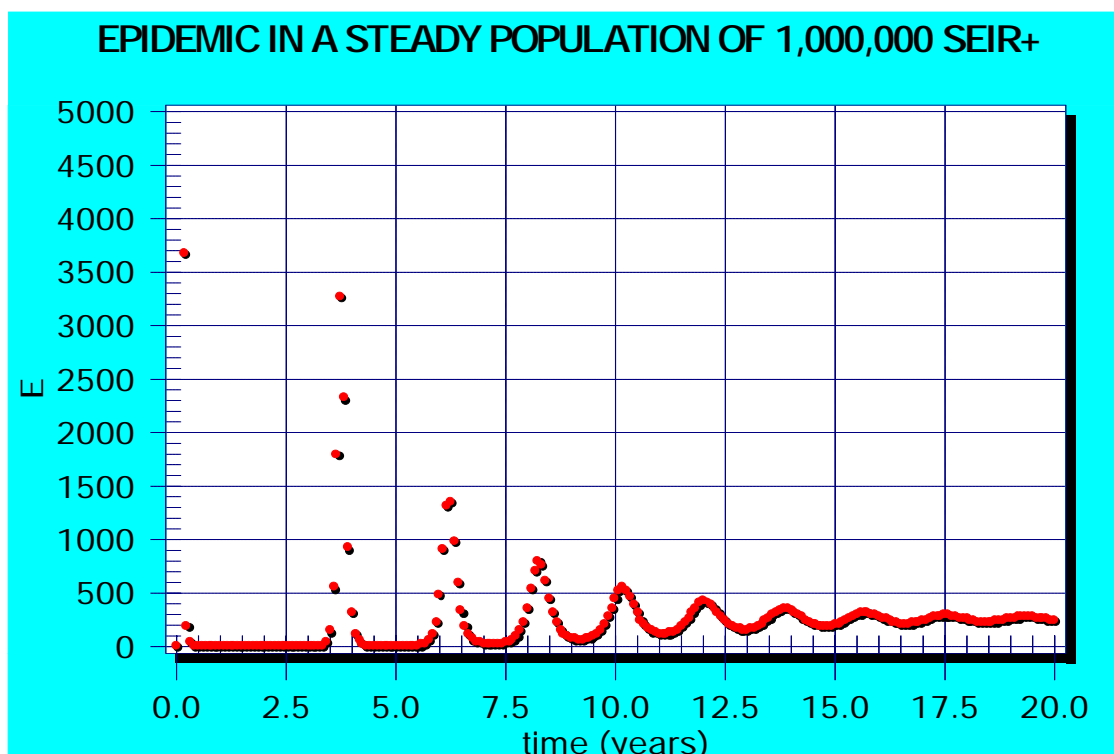
$$dR/dt = dI - mR$$

各ボックスに時間当り入る数と出る数を合算すれば変化を知ることができます。



上の図では 100 万人の集団で、毎年 13000 人が出生し、13000 人が死亡する静止モデルを想定しています。よって $m = 0.013 / \text{year}$, また $b = 0.0015$, $d = 30 / \text{year}$ [$D=12$, $d = 0.0833$ ($\times 365 \text{days}$)] としました。最初の 3 回のピークはともかく、その後約 1.5 年周期で流行を繰り返しますが、流行の振幅は徐々に減少し、やがては定常状態になりました。感染症導入初期流行と流行の間では感染者数が相当減少しているのがわかります。これが麻疹であれば、stochastic variability のため 20 人を下回ると感染が消滅する可能性があるといわれており、実際最初と 2 回目のピークの間は 11 まで下がっているのです。麻疹はこの集団から消滅する可能性があります。最終的には感染症患者数は定常化してしまいました。CLOSED では感染症患者はやがていなくなりましたが、STEADY model では常に患者の発生をみます。何故なら出生により未感染者が常に供給されるからです。薪に火をくべて、最初よく燃え、しかし時々消えそうになり、しかし常に木を放り込むうちに、弱いながらも常に火が灯った状態となるのに似ています。

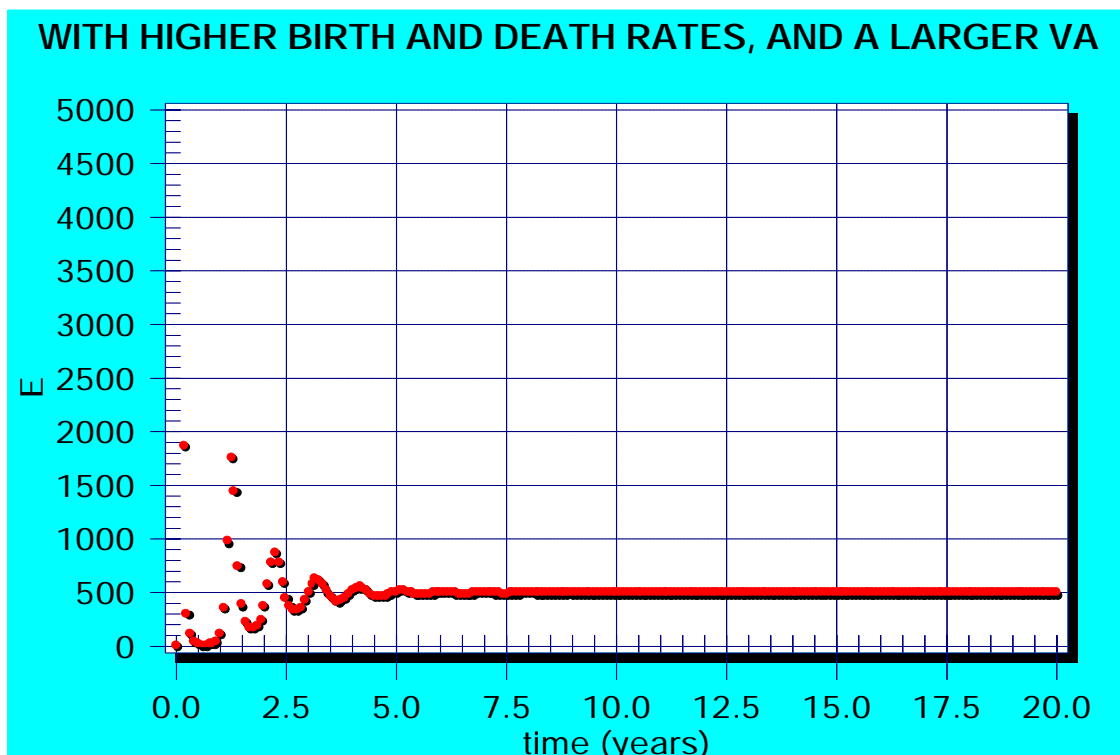
上は単純な SIR model でしたが、7 日の latent period ($g = 50$) を入れて SEIR model にしたらどのように変わるでしょうか？



流行周期に多少の差はありますが、最終的に定常状態となった際の数は latent period のなかったときとほぼ同じでした。短期的な予測を立てる場合には latent period の情報もモデルの中に盛り込む必要がありますが、定常状態のみの検討であれば、latent period の情報を入れる必要はないことになります。後で述べますが、latent period, infectious period が短いときには定常状態が一致します。

発展途上国と先進国の相違

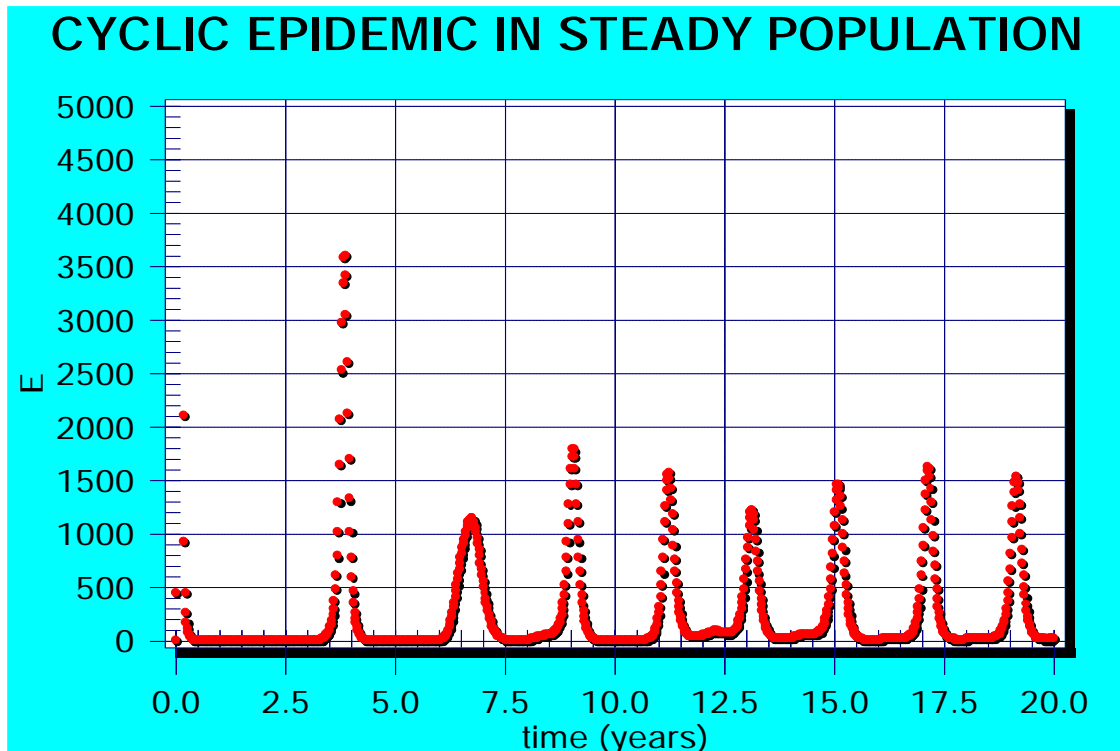
それでは発展途上国のように出生数・死亡数が多い場合には感染者数はどのように変化するのでしょうか？



比較的初期にいくつかの大流行があり、先進国と比較して早期に定常状態入ります。そして定常状態の感染者数は800人です。ここでは毎年25000人生まれ、25000人死んでいく状態を設定しました。mが倍になっただけで感染者数推移のパターンが大きく変化しました。しかも定常状態の数も倍位違います。

Cosign function with an annual cycle

感染症はしばしば季節性を示します。例えばインフルエンザや感染性胃腸炎は冬季に流行しますし、エコーウイルスなどによる無菌性髄膜炎は夏季に流行します。こういった季節性を考慮して、例えば1年間でコサインカーブの形で20%異なるとします。この条件を先進国のSEIR model に導入しますと下のような図になります。



興味深いことにおよそ2年ごとの周期性が認められるようになりました。

感染症が流行するか消滅するか!?

di/dt は感染症の微分でありこれがプラスであれば感染者の人数が増加し、0であれば感染者の人数は増えも減りもせず、マイナスであれば減少します。感染症が流行するということは $di/dt > 0$ ですから、

$$di/dt = b \times S \times I - mI - dI > 0$$

この方程式を解くと、

$$bS/(m + d) > 1$$
$$R = bS/(m + d) > 1$$

とします。このRは reproductive number に相当します（私達は免疫状態にある人をRと設定しましたが、これとは違うので混同しないようにしてください。）変数に注目してください。m, d, b は一定です。よってRはSによって規定されます。Sは未感染者の数ですが、感染症が流行することによって、Sは減少するためRも減少し、いつしかマイナスになるはずで、そうすると感染症は終息の方向に向かいはじめます。先に挙げたグラフと一致します。The basic reproductive number = R_0 とは全員(N)が未感染状態($N=S$)で1人の感染者が侵入した際の状態を設定しており、時間は0です。

$$R_0 = bN/(m + d)$$

そして一端感染症がはじまるとR(reproductive number)は減少します。ですからRは時間tの時のものと考えてください。R=1になったとき感染者の数は停止します。先にみたように集団の数が少ないと感染症は流行しません。その閾値(N_T)を知ることはできるでしょうか？ $R_0 = 1$ であれば感染症は流行しません。すなわち。

$$R_0 = bS/(m + d) = 1$$
$$S = (m + d)/b = N_T$$

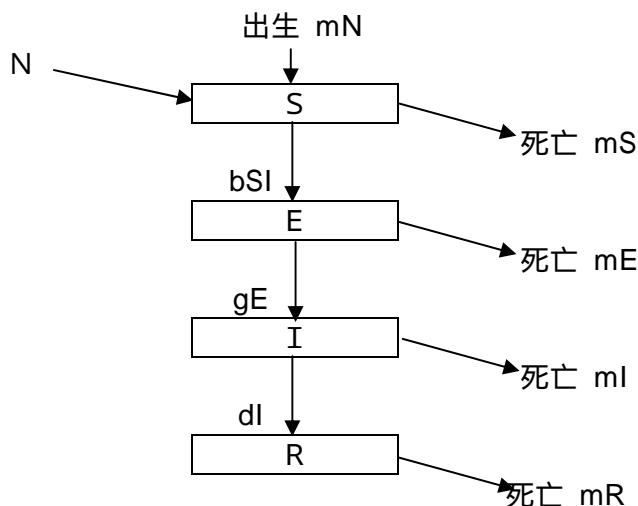
私達は $m=0.013$, $d=30$, $b=0.0015$ の数を知っていますから N_T をもとめることができます。

$$N_T = (0.013 + 30) / 0.0015 = 20009$$

約2万人以上の未感染者集団に感染者が侵入したとき、この感染症は流行する可能性があると言えます。しかし先に述べた通り、現実的には基線は一定のゆれ(振動)をもっていますので(stochastic model)、2万人ちょうどだと微妙なところです。3万人であれば確実に流行するでしょう。逆に1万人程度の集団であれば、感染症はやがて自然消滅するはずで、どれくらいで消滅しますか？それは感染期間によります。麻疹のように1~2週間のものは速く、結核のように年単位に及ぶものは相当長時間かかるでしょう。この N_T に関してはCLOSED model でも同様に計算することができます。

静止動態モデルで潜伏期を考慮に入れる

今度は潜伏期を考慮に入れてモデルを考えてみましょう。一方未感染者（S）、潜伏期（E）、感染者（I）、免疫者（R）のそれぞれから適当な率で死亡がでるとします。このモデルでは出生数と死亡数が同じ（静止）と仮定していますので、 $m \times N = m \times (S + E + I + R)$ です。ここではそれぞれの感染ステージにいる人から同率 m で人が死亡していくと仮定します。



$g = 1 / \text{latent period}$, $d = 1 / \text{infectious period}$

$$dS/dt = mN - mS - b \times S \times I$$

$$dE/dt = b \times S \times I - gE - mE$$

$$dI/dt = gE - dl - mI$$

$$dR/dt = dl - mR$$

SIR model と同様 SEIR model について検討してみましょう。キーはEです。Latent period に入った人々の運命は、その期間中に死亡するか、infectious period に入るかどうかです。そして感染症が流行するためには latent period にある人々が少なくとも増えなくてはならず、よって dE/dt がプラスでなくてはなりません。また感染症が維持されるには0でなくてはなりません。

$$dE/dt = b \times S \times I - mI - E \times (1/D) = 0$$

$$bSI = E(g + m)$$

現実問題として latent period にある人々の人数を測定することができないので、なんとかEを除外したいと思います。感染症が維持されるには $dI/dt = 0$ でなくてはなりません。

$$dI/dt = E \times (1/D) - mI = 0$$

よって

$$E = I(d + m)/g$$

これを先の不等式に当てはめると、

$$bSI = [I(d+m)/g](g+m)$$

$$bS = [(d+m)/g](g+m)$$

$$R = (bSg) / (d+m)(g+m) = 1$$

これはS E I RモデルにおけるRを示しており、このRが1より大きければ感染患者は増えるはずであり、1に等しければ感染症は集団内で消滅することなく継続します。もしも未感染者Nの集団に1人の感染者が侵入したとするR₀の考えに戻ると、

$$R_0 = (bNg) / (d+m)(g+m)$$

です。先程と同様に感染症が流行するかどうかの閾値N_Tを求めてみましょう。

$$R = (bSg) / (d+m)(g+m) = 1$$

$$S = [(d+m)(g+m)]/bg = N_T$$

要するに未感染者がN_Tより少なければその感染症はいずれ消滅し、これより大きければ流行する可能性があるということです。

SIR と SEIR モデルで R の方程式が異なりますが、latent period (1/g), infectious period (1/d) が2-3日と非常に短かく、もしも先進国にみられるように死亡数が少なければ、m=0と考えると

$$\text{SIR; } R_0 = bN/(m+d) \approx bN/d$$

$$\text{SEIR; } R_0 = (bNg) / (d+m)(g+m) \approx bN/d$$

同様に

$$N_T \approx b/d$$

この近似式は小児にしばしばみられる latent period, infectious period の短い急性感染症には適していますが、結核のような慢性感染症には適していません。

また R₀ ≈ bN/d, N_T ≈ d/b より

$$R_0 \approx N/N_T$$

これらの公式を眺めていると、いかに最初の集団のNが重要であるかが理解できると思います。Nが大きくなるとR₀が過大評価されがちですが、R₀が4を超えると、R₀は感染者の発生頻度は100%に近くなり頭打ちでほとんど影響しなくなるので(後述)あまり関係ないといえましょう。