

## 腫瘍発生数・時点の分布

- 腫瘍数 0 をどのように扱うかが問題（データがない）
  - 1 個目の腫瘍発生機構だけを分けて考えるのはやや不自然では？
  - 年齢の起点を固定する方がモデリングとしては簡単
    - ◇ より精密には，前段階（肝硬変，肝炎など）によって，発生割合のパラメータを変える。
    - ◇ 腫瘍数 0 のデータがないと，Zero-inflated Poisson 分布のあてはめは困難。

## 仮定

- 腫瘍発生時点：非同次 Poisson 過程
  - 腫瘍発生割合  $\lambda(t) = \lambda_m \exp\{-(t - t_m)^2 / (2\sigma^2)\}$
  - 時点  $t$  までの累積発生率： $\Lambda(t) = \int_{t_0}^t \lambda(s) ds$
  - $\lambda_m$  の推定： $\hat{\lambda}_m = \frac{\hat{\mu}}{\sqrt{2\pi\sigma}}$ 
    - ◇ 平均診断時年齢 ( $t_m = 69.2$ ) までの累積発生率  $\Lambda(t_m) = \sqrt{\frac{\pi}{2}} \sigma \lambda_m = \frac{\hat{\mu}}{2}$  より
  - $\sigma^2$  の推定：診断時年齢分布の四分位範囲より
- 原発性肝癌（肝細胞癌）と診断された年齢と腫瘍の発生は「独立」である。

## シミュレーションの方法

- 個人差変数  $\theta$ ：平均  $\hat{\mu}$ ，分散  $\hat{v}^2$  の対数正規分布
- 生涯腫瘍発生数  $N$ ：平均  $\theta$  の Poisson 分布
- 腫瘍発生時点の生成
  - 与えられた  $N$  のもとでの腫瘍発生時点  $T_1, \dots, T_N$  の条件付分布：  
累積分布関数  $F(t) = \Lambda(t) / \Lambda(t_u)$  の分布
- 結果の集計
  - 所与の年齢における腫瘍数の分布
  - 診断年齢時点の腫瘍数の分布
    - ◇ 診断時年齢：実際の度数分布（5 歳区分）に基づいて生成

## 結果の要約

- 生涯腫瘍発生数の分布：平均 2.26，分散 5.85
- 平均診断時年齢での腫瘍発生の分布：平均 1.11，分散 2.03
- 診断時年齢での腫瘍数の分布：平均 1.13，分散 2.71
  - 腫瘍数 1 以上に限ると，条件付平均 2.13，条件付分散 2.97

## 課題

- 実際に肝癌と診断される年齢の度数分布は腫瘍数 0 の人を含んでいないのに，シミュレーションによる診断年齢時点の腫瘍数は 0 になることもある
  - 腫瘍数 1 以上の人に限定すると，診断年齢の分布はやや大きい方に偏る
- 腫瘍が発生しているのに肝癌と診断されない場合を考慮していない

## 肝癌細胞の成長曲線について (中間報告 2)

### 概要

- Nakajima[1]の34個の腫瘍について、 $x$ 軸を癌発生日数、 $y$ 軸を腫瘍サイズとした散布図を作成した。

### 仮定

- $t$ 日目における腫瘍サイズを  $S(t)$  とおいたとき、以下を仮定した。
  - 1)  $S(0) = 1.0$  (腫瘍サイズが  $1.0 \text{ mm}^2$  の状態を 0 日目)
  - 2)  $S(t) = S(0)e^{ct}$  ( $t \geq 0$ ) (がん細胞の成長は指数関数モデルに従う)

### 方法

1. 表 1 (Nakajima[1]の Table 1) から、各個体  $i$  ( $i=1,2,\dots,34$ ) の  $\text{Size}_1$ 、 $\text{Size}_2$  および Interval (以下、それぞれ  $S_i(t_i)$ 、 $S_i(t_i+\Delta t_i)$ 、 $\Delta t_i$ ) を抽出する。
2. 仮定 1)、2)より、 $S_i(t_i) = e^{ct_i}$ 、 $S_i(t_i+\Delta t_i) = e^{c(t_i+\Delta t_i)}$  であるので、 $c = \{ S_i(t_i+\Delta t_i) - S_i(t_i) \} / \Delta t_i$ 、 $t_i = \{ \log S_i(t_i) \} / c$  となる。この式に基づき、各  $i$  について  $t_i$  を算出する。
3. 散布図に  $i = 1,2,\dots,34$  ごとに、 $(t_i, S_i(t_i))$ 、 $(t_i+\Delta t_i, S_i(t_i+\Delta t_i))$  をプロットした。

表 1. 34 個の肝癌細胞の腫瘍サイズの変化 (Nakamura[1]より転載)

TABLE 1. Background Data of 34 Patients With HCC

No.	Age (yr)	Sex	Virus*	Clinical Stage	Size <sub>1</sub> † (mm)	Size <sub>2</sub> ‡ (mm)	DT (days)	Interval (days)	Histology§	Ki-67-PI (%)	Apo-1 (%)	Necrosis (%)
1	63	F	C	I	27 × 21	29 × 25	274	146	WD	12.5	9.8	0-5
2	71	F	NC	II	24 × 23	35 × 20	255	131	WD	7.9	2.1	0-5
3	54	F	C	I	21 × 17	27 × 20	201	180	WD	10.3	6.0	0-5
4	75	M	C	I	33 × 25	42 × 31	185	183	WD	13.5	7.1	5-10
5	56	F	C	II	21 × 20	24 × 23	184	109	WD	15.5	4.0	0-5
6	80	M	C	I	18 × 16	30 × 20	154	245	WD	17.9	5.9	0-5
7	77	M	C	I	25 × 21	39 × 25	142	191	WD	10.5	2.0	5-10
8	76	M	C	II	12 × 13	16 × 19	141	252	WD	5.9	1.9	0-5
9	70	M	C	II	25 × 23	32 × 28	136	131	WD	11.9	3.6	0-5
10	60	F	C	II	26 × 21	35 × 32	120	189	WD	12.3	3.9	0-5
11	68	F	B	I	20 × 23	30 × 32	93	148	WD	14.9	2.7	0-5
12	78	F	C	I	29 × 26	32 × 29	91	41	MD	10.3	29.4	5-10
13	75	M	C	II	12 × 8	19 × 17	91	299	WD	16.3	2.9	0-5
14	67	M	C	I	11 × 9	17 × 14	82	155	MD	16.7	22.5	0-5
15	65	F	C	II	21 × 22	29 × 25	79	77	WD	19.0	1.8	0-5
16	66	M	C	II	15	23 × 19	78	112	PD	21.5	27.5	10-15
17	60	M	C	I	8 × 8	13 × 11	76	133	WD	12.4	1.1	0-5
18	56	F	C	III	44 × 37	47 × 46	73	45	MD	14.1	20.7	10-15
19	69	F	C	II	23 × 19	25 × 29	73	80	WD	12.3	2.7	0-5
20	55	M	C	II	11	23 × 13	63	124	WD	20.2	4.4	0-5
21	58	F	C	III	12 × 16	26 × 27	52	133	WD	14.8	1.9	0-5
22	73	F	C	II	23	35 × 25	47	51	PD	23.2	4.5	0-5
23	74	M	B&C	I	35 × 39	52 × 41	45	43	WD	20.0	3.9	0-5
24	65	M	C	I	34 × 30	50 × 38	45	60	PD	42.6	10.3	5-10
25	59	F	C	I	47 × 31	54 × 44	43	46	MD	31.3	12.8	5-10
26	78	F	C	II	26 × 21	36 × 26	38	44	WD	10.2	8.9	0-5
27	68	M	C	I	18	58	36	182	PD	47.6	39.6	5-10
28	77	M	C	II	20 × 16	25 × 21	34	36	MD	52.7	37.2	5-10
29	77	M	C	II	18 × 15	29 × 26	33	74	MD	31.8	11.5	5-10
30	63	M	C	II	10 × 10	55 × 49	31	224	MD	23.1	17.6	5-10
31	70	M	C	I	59 × 38	64 × 47	31	20	PD	19.7	16.9	10-15
32	69	M	C	I	52 × 37	52 × 47	25	13	MD	42.7	12.9	5-10
33	63	M	C	I	28 × 30	52 × 50	20	48	PD	58.8	57.8	10-15
34	63	F	C	I	4 × 3	51 × 47	17	191	MD	40.7	62.4	10-15

\*B, positive for HBsAg; C, positive for HCV-Ab; NC, negative for HBsAg and HCV-Ab.

†Tumor size at beginning of time interval.

‡Tumor size at end of time interval.

§WD, well-differentiated HCC; MD, moderately differentiated HCC; PD, poorly differentiated HCC.

## 結果

- 肝癌細胞の腫瘍サイズの推移を図1に示した。
- 図1より1,500日までに腫瘍サイズが1,000mm<sup>2</sup>以上/未満により2群にわけ、それぞれの群の腫瘍サイズの成長曲線を指数関数モデルで推定すると図2のようになった。

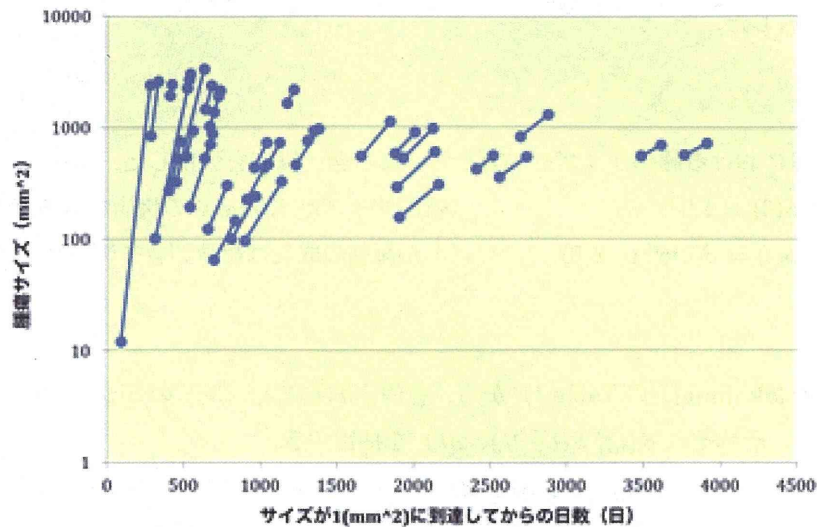


図1. 肝癌細胞の腫瘍サイズの推移 (N=34)、(Nakamura[1]より作成)

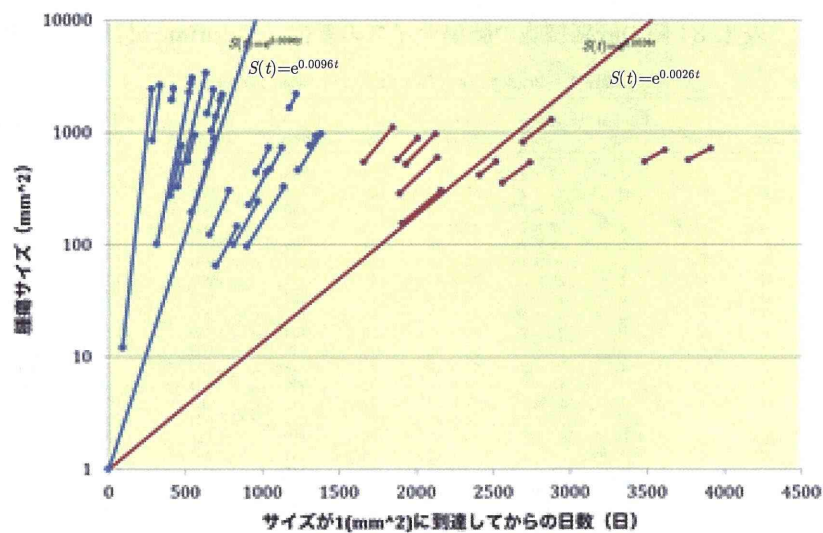


図2. 1,500日までに腫瘍サイズが1,000mm<sup>2</sup>以上/未満の群別にみた推定成長曲線

## 文献

- [1] Nakajima T, Moriguchi M, Mitsumoto Y, et al. Simple tumor profile chart based on cell kinetic parameters and histologic grade is useful for estimating the natural growth rate of hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol.* 2002; 33(1):92-9.

平成 26 年度第 3 回 CISNET 数理部門サテライトミーティング議事録

日 時：2015 年 3 月 17 日 13:00～18:00

場 所：札幌医科大学基礎教育研究棟 102 会議室

参加者：坂本、加茂、伊藤、雑賀、伊森、片野田、福井（順不同・敬称略）

1. 肝がん臨床段階のモデリング（雑賀）

- ・倍加時間モデルに関する新たな解析法を提案
- ・スタート時点のサイズ、最終のサイズ、その期間を連続的に繋ぎ、成長関数の再現を試みた。
- ・指数成長の傾向が見られた。
- ・ステージ別解析により、ステージ別の成長率が異なる可能性が存在する
- ・サイズに対して対数変換 ⇒ 線形回帰に落とせるのでは？
- ・成長関数を用いる場合に、上限の設定（25cm？）
  
- ・個数モデルとの相関
- ・多数の場合には up to 7 ルールが存在
  
- ・ミラン基準の論文により浸襲確率のモデリングが可能かも知れない。

2. 大腸がんについて

- ・SIM-CRC および CRC-SPIN モデルに関して、最後の詰めを行いたい
- ・SIM-CRC は死亡率のモデリングが残っている。
- ・CRC-SPIN は変数の存在性について調査を行う。

3. 今後の予定

- ・次年度より胃がんを取り扱う

4. 次回予定

4 月 21 日（火）15 時～18 時 岡山大学

【参考文献】：秋田先生が紹介して下さった論文です

Nakajima T, Moriguchi M, Mitsumoto Y, et al: Simple tumor profile chart based on cell kinetic parameters and histologic grade is useful for estimating the natural growth rate of hepatocellular carcinoma. Human Pathology 33: 92-99, 2002

【検討事項】

“Table1. Background Data of 34 Patients With HCC”より、size1(mm), size2(mm), interval(days), clinical stage のデータから成長曲線をたどれないかを検討した

【方法】

- 1) ある腫瘍 (i) の観測開始時点の腫瘍サイズ (size1) および成長時点での腫瘍サイズ (size2) をそれぞれ、 $y_{1,i}, y_{2,i}$  とする。

$Y_1 = \{y_{1,1}, y_{1,2}, y_{1,3}, \dots, y_{1,34}\}$  ( $y_{1,1} < y_{1,2} < y_{1,3} < \dots < y_{1,34}$ ) : 観測された腫瘍は 34 個

$Y_2 = \{y_{2,1}, y_{2,2}, y_{2,3}, \dots, y_{2,34}\}$  : 観測された腫瘍は 34 個

- 2) 観測された各腫瘍は 1 次線形に増加すると仮定

$$y_i = f_i(x) = a_i \cdot x + b_i$$

$a_i$  はある腫瘍 (i) の増加率

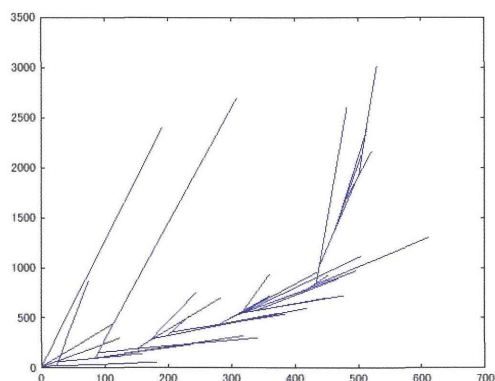
$x$  は  $y_{1,i}$  が発生してからの interval

- 3) 腫瘍 (i) の次に腫瘍 (i+1) が発生するまでの interval は腫瘍 (i) の増加直線上で発生すると仮定

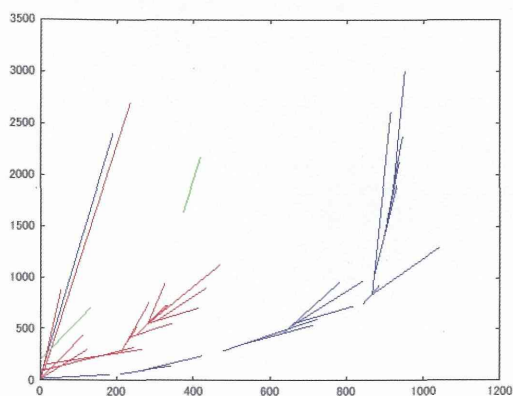
$$f_i(x) = f_{i+1}(x)$$

【結果】

上記のようにしてプロットすると、以下のようなになる。



さらに、進行度別にプロットすると、以下のようになる。



青：進行度Ⅰ、赤：進行度Ⅱ、緑：進行度Ⅲ

#### 【検討事項】

一見、進行度がⅠ（青）よりⅡ（赤）の方が interval に対する立ち上がりが早いように見える。

interval が 1 つ小さいサイズの腫瘍の増加率に影響するので、そこをどう考慮するかを検討する必要があるが、何かモデル化の参考にならないか。

## VI. 成果発表会



研究課題名: がん対策推進基本計画の効果検証と目標設定に関する研究

課題番号: H26-がん政策-一般-015

研究代表者: 札幌医科大学 准教授 加茂憲一

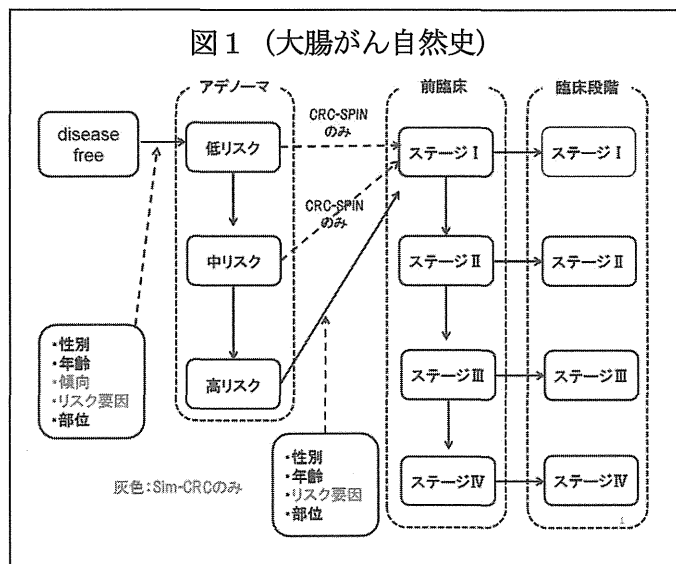
### 1. 本年度の研究成果

がん対策推進基本計画において「がん死亡率の10年間で20%減」という目標が設定されており、その前提として「年1%の自然減」が仮定されている。本研究の目的は、これらの数値に対する科学的根拠を与えること、また次期計画における基礎資料として活用可能な発がん機構および予防検診効果を表現するための数理モデルを開発し、それを実現するシミュレーション試算システムを構築することである。目標設定においては「全がん」としての数値が示されているが、実際にはがんの挙動は臓器別や性別に固有かつ複雑な特色を有するため、それぞれ固有の数理モデル設定およびシミュレーションを実装する必要がある。そして最終的には、臓器別の試算結果を全て合算することにより、全がんの挙動を把握することが可能となる。このような内容に関する先行研究としてはアメリカ国立がん研究所が支援しているCISNETプロジェクト (Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network) が存在する。ここでは臓器毎、あるいはモデル毎に研究グループを構成し、シミュレーションによりがんの挙動の予測や予防検診効果の評価を行っている。しかし、実際のキャリブレーションに関してはブラックボックス状態となっているため、そこを解読することにより、日本版CISNETとして活用することが本研究の目標である。

平成26年度においては、大腸がんと肝臓がんを取り扱った。まず、大腸がんに関しては、CISNETプロジェクトにおいて用いられている数理モデルの再現を試みた。大腸がんはCISNETプロジェクトの中でも比較的資料が豊富であるためスタートアップとしての臓器に選択した。一方で、肝臓がんはCISNETプロジェクトにおいては取り扱っておらず、研究の初期段階に相当する自然史モデルの構築を行った。また部分的には臨床段階の挙動に関する数理モデルの構築を行った。実際のシミュレーション実装に関しては研究班全体で共通のソフトウェア「R」を用いた。

#### ① 大腸がんモデルの解読

CISNETプロジェクトにおける大腸がんに関しては3つの研究チームが存在し、それぞれ独自のモデリングや解析を行っている。これら3つモデルはそれぞれ「CRC-SPIN」「Sim-CRC」「MISCAN-Colon」と名付けられておる。平成26年度は、これらの中から研究論文やマニュアルなどが充実しており、数理モデルの解読が可能と考えられた「CRC-SPIN」と「Sim-CRC」の再現を試みた。まず、大腸がん自然史モデルはこれら3つで共通となっており、図1に示す通りである。大きな流れは、ア





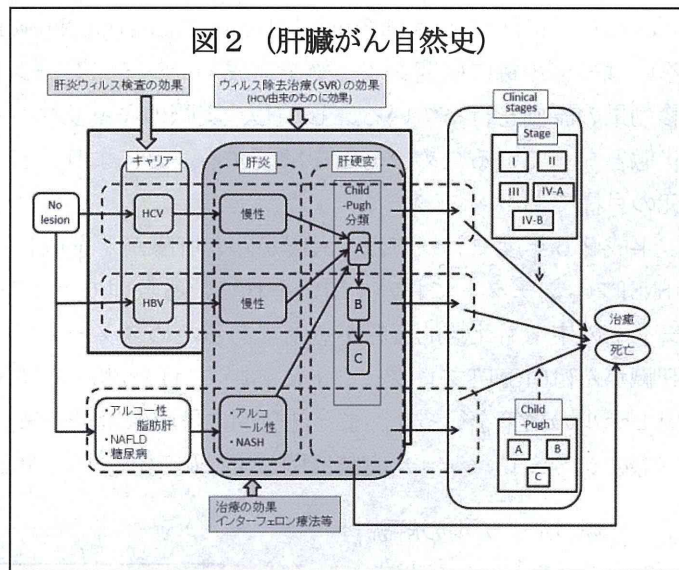
デノーマ⇒前臨床⇒臨床段階の3ステップで構成されており、ステップ間の遷移確率を年齢・性別・腫瘍サイズなどを説明変数とした数理モデルで表現している。

CRC-SPINモデルに関しては、アデノーマ発生確率に関して年齢と性別に依存するポアソン分布を仮定し、アデノーマのサイズに関してはJanoschekの成長関数を用いて3段階で表現している。また前臨床段階への移行に関しては、その確率がアデノーマのサイズと年齢に依存するモデルを設定している。いずれの遷移に関しても、パラメータに分布を設定したベイズ的なコンセプトに基づき個人差を表現し、マイクロシミュレーションを用いて評価を行っているのが特徴である。

一方で、Sim-CRCモデルに関しては、基本的な自然史に関するコンセプトは上記CRC-SPINと同じである。しかし、アデノーマのサイズ成長は考慮しない。また、全ての遷移に関して共通のロジスティック回帰モデルを用い、全体的に統一感のとれたシステム構築になっている。ロジスティック回帰モデルにおける説明変数として、CRC-SPINモデルで用いられた変数以外にも生活習慣等のリスク要因を細かく設定しているのも大きな特徴である。

## ② 肝臓がんモデルの構築

大腸がん自然史モデルの解説および数理モデリングのノウハウを踏まえ、日本においては主要であるがCISNETプロジェクトにおいては取り扱われていない肝臓がんに挑戦した。まずは自然史モデルの構築であるが、大腸がんが基本的にサイズ成長に基づいて表現していたのに対し、肝臓がんには肝炎ウイルスの影響という特殊な特性を有する。最終的な介入効果の評価においては、ウイルス検査や除去の効果も重要な項目であるため、大きくウイルス性と非ウイルス性2つのパスを



設ける形で自然史モデルを構築した。現時点における暫定的な自然史図を図2に示す。

ウイルスの存在により、肝臓がんの自然史は大腸がんに比べて複雑になり、自動的にパスも多くなる。最終的にはこれら全ての遷移に関するモデリングが必要となるが、平成26年度はそこまで至らず、部分的に臨床段階におけるステージを決定する変数に関するモデリングを行った。肝臓がんのステージは、腫瘍の個数とサイズおよび脈管侵襲という3要素の組み合わせで決定するため、腫瘍の個数に関してはポアソン過程を、腫瘍のサイズに関しては指数成長モデルを、脈管侵襲に関してはサイズと個数により侵襲の確率が変動するモデルを設定し、各モデルに含まれるパラメータ推定を行った。パラメータ推定においては詳細データでなく、集計データを用いた。今後は、より詳細なデータを用いることによりパラメータ推定の安定性や精緻化が期待される。

## 2. 前年度までの研究成果

26年度採択

## 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

平成26年度は、大腸がんに関するシミュレーションモデルの解明および、それをヒントにして肝臓がんへの発展を行った。疫学と数理統計を専門にする班員構成により、それぞれ独自の視点から最適な自然史モデルを構築から、シミュレーションシステムの実装まで行うことにより、偏りのないシステム構築を可能とする。このことは、発がんリスクの定量的評価やがん動向の把握に寄与するばかりでなく、様々なシナリオ設定による予防効果の検証にも用いることが期待される。例えば、肝がんに関してはウイルス検査の効果、ウイルス除去の効果、インターフェロン等治療の効果が今後どのように変遷してゆくのか、また、どのタイミングでどのような対策を実施するのが最も効果的であるのかを、数理モデルを基とする一つの判断基準として与えることが本研究の大きな意義である。

現時点では、公開されている集計データを用いて様々な推定を行っているが、これから疾病に関する詳細な情報が入手できれば、自然史モデルの精密化や推定されるパラメータの安定化、更には予測値の精緻化などが期待される。本システムが CISNET プロジェクトレベルで完成すれば、現在進行中のがん対策の評価、目標達成の可能性、更には時期目標設定における基礎資料の作成など様々な状況における意思決定に寄与する数値が得られることとなるであろう。

## 4. 倫理面への配慮

本研究においては人体から採取された資料は用いない。数理モデルの実装に関しては、政府統計や地域がん登録統計など公的に利用可能なデータを用いた検討を行う。

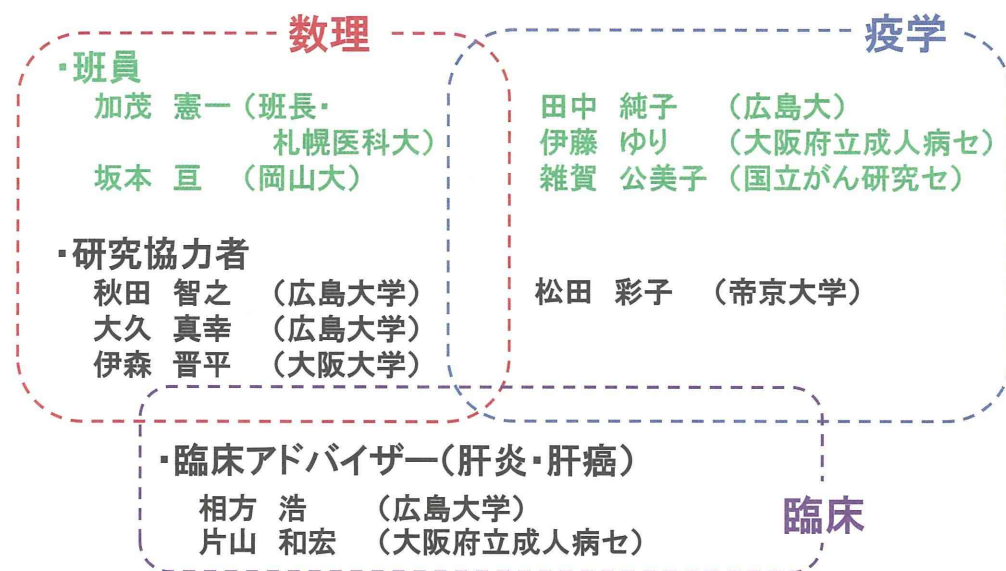
## 5. 発表論文

1. Katanoda K, Kamo K, Saika K, Matsuda T, et. al, Short-term projection of cancer incidence in Japan using an age-period interaction model with spline smoothing, Japanese Journal of Clinical Oncology, 2014; 44(1): 36-41.
2. Akita T, Ohisa M, Kimura Y, Fujimoto M, Miyakawa Y, Tanaka J, Validation and limitation of age-period-cohort model in simulating mortality due to hepatocellular carcinoma from 1940 to 2010 in Japan, Hepatology Research, 2014; 44(7): 713-719.
3. Sato T, Do H S, Asao T, Akita T, Katayama K, Tatara K, Miyakawa Y, Tanaka J, Estimating numbers of persons with persistent hepatitis B virus infection transmitted vertically and horizontally in the birth cohort during 1950-1985 in Japan, Hepatology Research, 2014; 44(10): 181-188.
4. Machii R, Saika K, Five-year relative survival rate of colon cancer in the USA, Europe and Japan. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2014; 44(1): 105-106.
5. Ito Y, Miyashiro I, Ito H, Hosono S, Chihara D, et al. Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. Cancer Sci. 2014; 105: 1480-1486.

6. 研究組織

①研究者名	② 分担する研究項目	③ 所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属研究 機関にお ける職名
加茂 憲一	研究の統括・発がんを表現する数理モデルの構築およびシミュレーション	札幌医科大学医療人育成センター・統計解析 (札幌医科大学)	准教授
田中 純子	肝炎・肝がん対策に関するシミュレーションモデルの構築	広島大学大学院医歯薬保健学研究院・疫学、疾病制御学 (広島大学)	教授
坂本 亘	がん対策に関するシミュレーションモデルの開発および数理的考察	岡山大学大学院環境生命科学研究科・統計科学 (岡山大学)	教授
伊藤 ゆり	がん対策に関するシミュレーションモデルの開発および疫学的考察	大阪府立成人病センターがん予防情報センター・がん疫学、生物統計 (大阪府立成人病センター)	研究員
雑賀 公美子	がん対策に関するシミュレーションモデルの開発および疫学的考察	国立がん研究センターがん予防・検診研究センター・保健統計 (国立がん研究センター)	研究員

# 「がん対策推進基本計画の 効果検証と目標設定に関する研究」



1

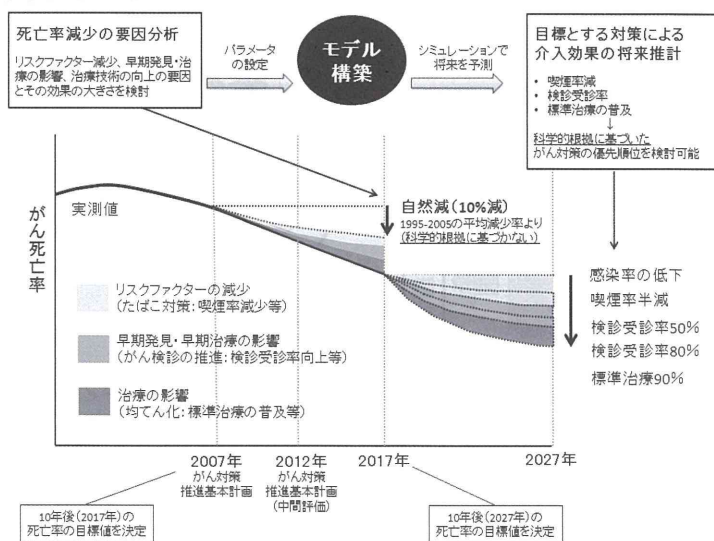
## 研究目的 (3年計画の1年目)

### がん対策推進基本計画において

10年間で死亡率  
・自然減10%  
・努力目標10%

数値に対する  
根拠を与えたい

・数理モデリング  
・シミュレーション



次期計画における基礎資料

2



# CISNETプロジェクト(米国)

## (Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network)

National Cancer Institute  
at the National Institutes of Health | www.cancer.gov

**CISNET** Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network  
Modeling to guide public health research and priorities

Home About Modeling Approach Cancer Sites Resources

CISNET is a consortium of NCI-sponsored investigators that use statistical modeling to improve our understanding of cancer control interventions in prevention, screening, and treatment and their effects on population trends in incidence and mortality. These models can be used to guide public health research and priorities.

Learn more about CISNET in the following sections:

- About**
  - Funding History & Goals
  - Awarded Grants
  - CISNET in the NCI Cancer Bulletin
  - Organizational Structure
  - Looking Towards the Future (PDF)
- Resources**
  - Publications
  - Publication Support & Modeling Resources
- CISNET Modeling Approach**
  - Comparative Modeling
  - Multi-cohort Simulation
  - Standardized Model Documents
  - Common Input Generators

CISNET projects focus on the following five cancer sites:

- Breast Cancer**  
Models include the impact of screening and the role of risk factors on breast cancer trends.
- Colorectal Cancer**  
Models focus on the natural history of the disease and impact of interventions on mortality.
- Esophagus Cancer**  
Models focus on the natural history of the disease including precursor states to assess screening and intervention programs.
- Lung Cancer**  
Models include areas such as tobacco control policies, screening, and genetic susceptibility.
- Prostate Cancer**  
Models focus on prostate cancer progression, detection, and prognosis.

Highlights

- Funding Announcement for CISNET (U01 CA-14-012)
- Tobacco Control Reduction in Sm-Related Premature Deaths in the US States
- Benefits and Hal Computed Tomography Lung Cancer Screening Strategies
- After Negative Colonoscopy, Rescreening with Tests May Be E
- Exploring Quest about Lung Can Screening
- Researches Mo Real-Life Benefit Cancer Screeni

MISCAN Model Age-adjusted Rates

Deaths per 100,000

Year of Death (Click to enlarge graph)

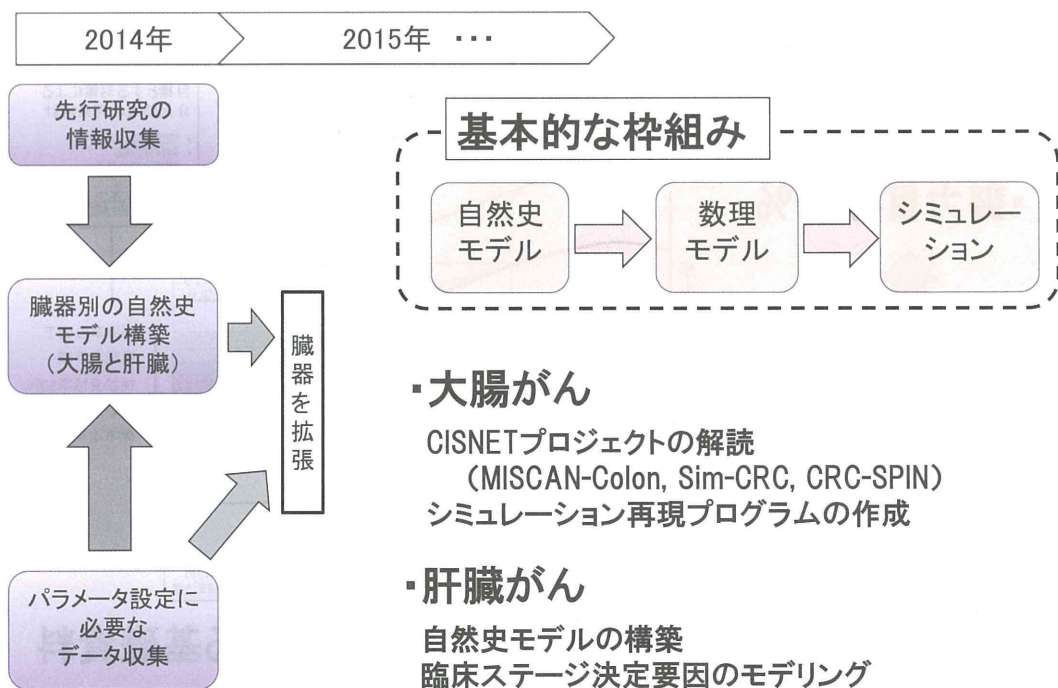
アウトプット例(大腸)

部位別  
モデル別  
↑  
マイクロ・シミュレーションによる評価

<http://cisnet.cancer.gov/>

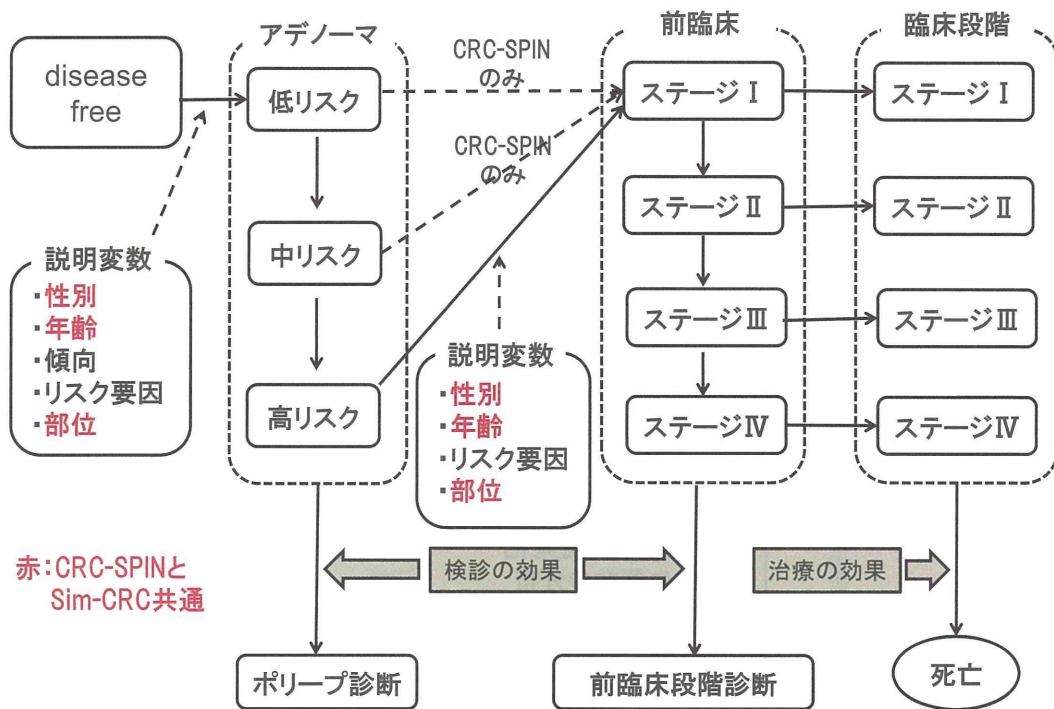
3

## 2014年の成果



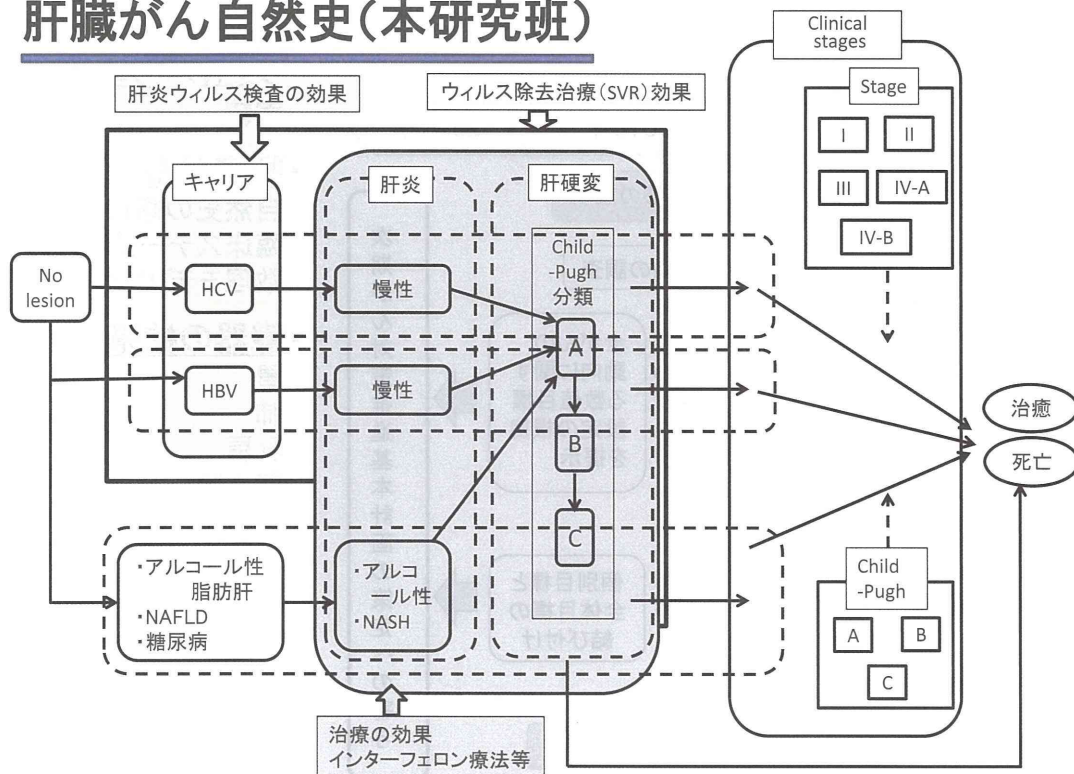
4

## 大腸がん自然史モデル(CISNET)



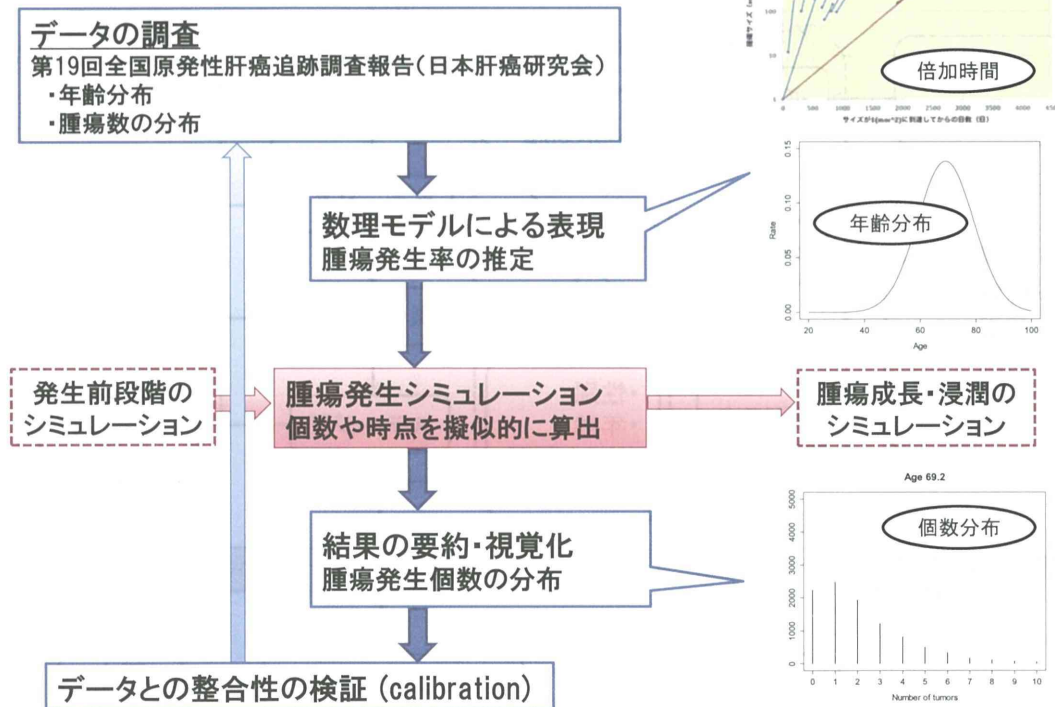
5

## 肝臓がん自然史(本研究班)



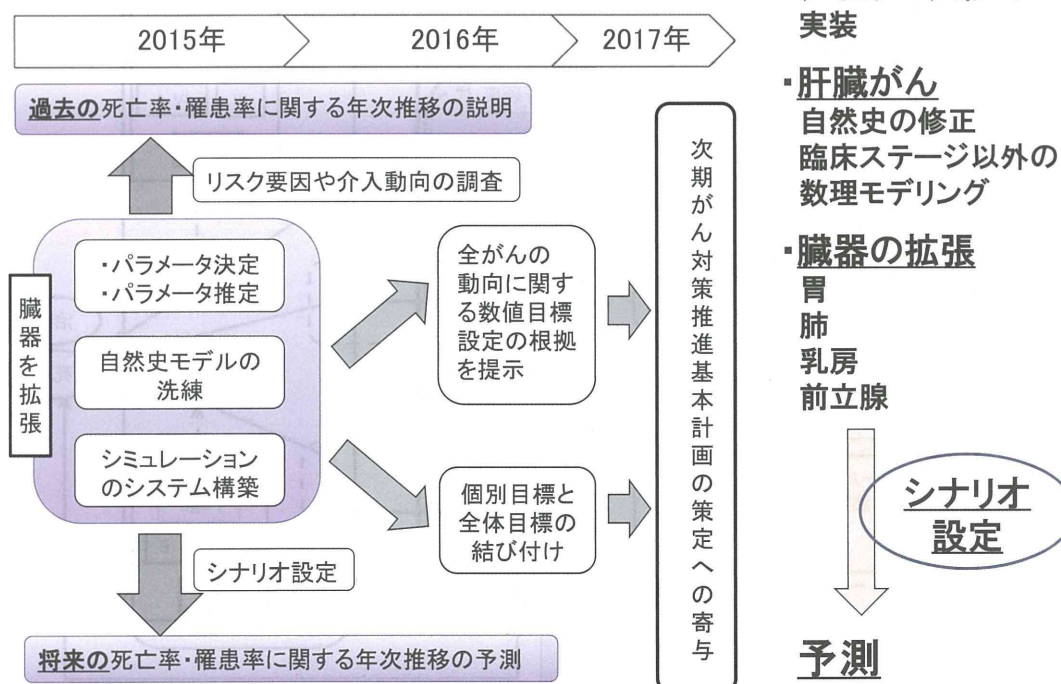
6

## 【例】臨床段階の数理モデル



7

## 今後の展開



8



# 全体の研究フロー

