

計算機センターの利用経験から

医学部附属病院薬剤部 市村 藤雄

計算機の利用を始めて10年余り、センターの専任講師、宝町分室の辻教授はじめ多くの方々に数々の教を載きながら、今どうにか研究に業務に少しずつ利用できるようになってきた。特に53年からの宝町分室の開設、56年からの同分室でのTSS処理の開始、又57年からは附属病院にも2台の端末機の設置が認められるに及んで計算機の利用は一段と便利になってきた。これまでの利用経験の一部について簡単に紹介する。

1. 調剤作業のシミュレーションによる解析

現今の交通体形における鮮やかなシミュレーションの成果を見ると今昔の感はあるが、10数年以前最初に計算機を利用した1例についてその考え方を中心に簡単に紹介しようと思う。かねがねからオペレーションズリサーチの応用に興味を持っていたが、特に当時の待ち行列理論の進歩に刺激され、この考え方を調剤室における作業の解析に応用して、作業の流れの円滑化の方策を探るろうと考えた。診察を終えて最終段階として薬の出来上のを待っている患者にとっては、自分の薬が正しく、早く出来上るかどうかが大きな問題である。患者の待時間は結局調剤室内での処方箋の調剤処理に要する時間の問題であることから、調剤室内での処方箋の動きを作業時間との関連で待ち行列理論により解析し、その効率化等について検討した。

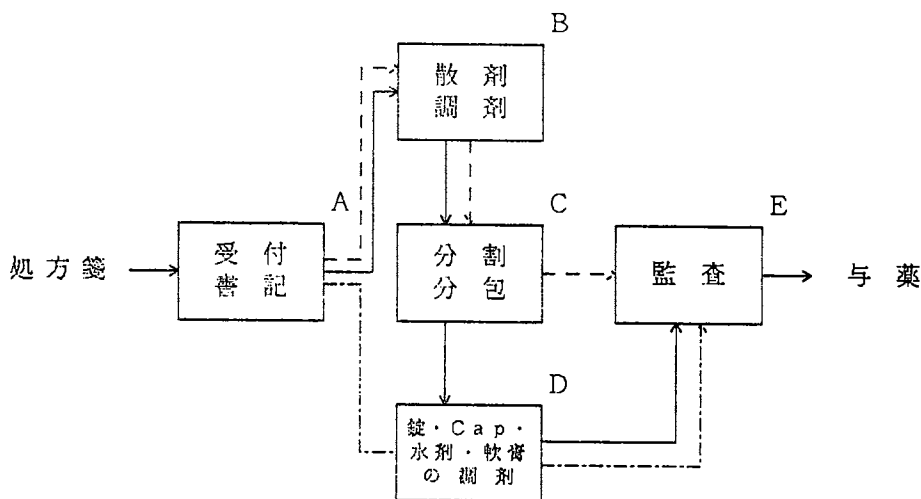


図1

調剤室における作業は大別すると図1のようなFlow chartで示すことができる。調剤作業は受付・書記 (A)、散剤の計量 (B)、混合と分割分包 (C)、錠剤・カプセル剤・水剤・軟膏剤等の調剤 (D) および出来上がった薬の処方箋との照合による監査 (E) の5段階に分けられ、処方箋は記載されている内容によってA→B→C→E、A→D→EおよびA→B→C→D→Eの経路を経て各段階での調剤を終えて患者に手渡されている。まず待ち行列理論の手法により処方箋の窓口への到着分布および各調剤段階での処方箋処理時間の分布について検討した。

その結果患者即ち処方箋の窓口への到着状態は平均到着数を λ (枚/分) とすると、1分間の時間々隔にちょうど x 枚の到着がある確率 $f(x)$ は(1)式で示されるPoisson分布で表わせることがわかった(表1)。

$$f(x) = \frac{\lambda^x}{x!} e^{-\lambda} \quad (1)$$

表1 処方箋の窓口への到着分布の測定値(1)式による計算値

1分間隔ごとの 到着枚数(x)	例1		例2	
	件数		件数	
	測定値	計算値	測定値	計算値
0	2.6	2.8.6	2.8	2.5.8
1	4.8	4.7.8	4.8	4.5.4
2	4.5	3.9.9	3.6	4.0.0
3	2.4	2.2.2	1.8	2.3.4
4	4	9.3	1.2	1.0.3
5	2	3.1	6	3.6
6	3	0.9	2	1.1
		$\lambda = 1.67$ $\chi^2_{0.05} = 9.4$		$\lambda = 1.76$ $\chi^2_{0.05} = 4.4$
	$\chi^2_{0.05} = 11.1$			

待ち行列理論によれば到着がPoisson分布をする場合、各処方箋ごとの到着時間々隔は指数分布に従うことが証明されている。即ち到着時間々隔の確率密度関数 $\theta(t)$ は(2)式で与えられ、従ってその分布関数 $S(t)$ および累積分布関数 $S_0(t)$ は(3)および(4)式で示される。

$$\theta(t) = \lambda e^{-\lambda t} \quad (2)$$

$$S(t) = 1 - e^{-\lambda t} \quad (3)$$

$$S_0(t) = e^{-\lambda t} \quad (4)$$

またA、B、CおよびEの各作業段での各処方箋の調剤に要する時間の分布は作業員 i の平均処理枚

数 μ_i (枚/分) とすると、これらの各段での処方箋処理時間の累積分布は (5) 式で示される $k=2$ の Erlang 分布をする (図2)。

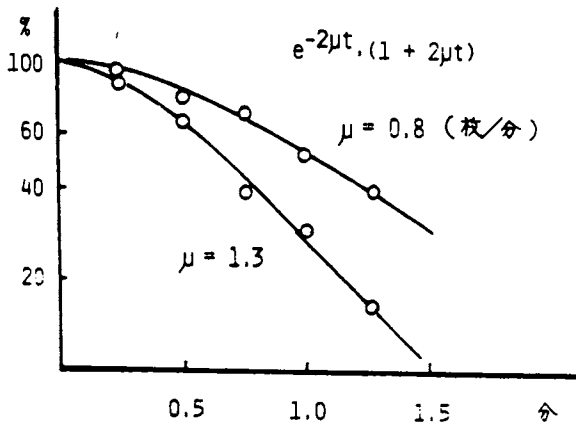


図2 散剤調剤の処方箋 処理時間の分布

$$s_0(t) = e^{-k\mu t} \sum_{n=0}^{k-1} \frac{(k\mu t)^n}{n!} \quad (5)$$

またD段ではその処理時間の累積分布は (4) 式で示される指数分布をすることがわかった (図3)。調剤室各段における処理時間の分布および各作業員間の平均処理枚数 μ_i の範囲を表2に示す。

表2 調剤室各段の処方箋処理時間の分布および各作業員間の μ_i の範囲

	A	B	C	D	E
	受付書記	計量調剤	分包	計数調剤	監査
作業時間の分布	Erlang k = 2	Erlang k = 2	Erlang k = 2, 3	Exponential	Erlang k = 2
μ_i (枚/分)	1.5~2.6	0.9~1.5	0.6~0.7	0.7~1.6	1.5~2.6

このように処方箋の内容を時間で表現することができたので、これらの結果を待ち行列理論により全コースの処方箋の流れとして処理することを考えた。しかしこの様な複雑な経路を構成する処方箋の流れを当時の待ち行列理論で取り扱うには無理があること、および待ち行列理論で用いられる

(6) 式で示されるトラフィック密度 ρ (Sおよび $\bar{\mu}_i$ は同一作業段で並列的に作業している作業員数および各作業員 i の平均処理枚数 μ_i の平均値) が可成り 1.0 に近いか、または場合によっては

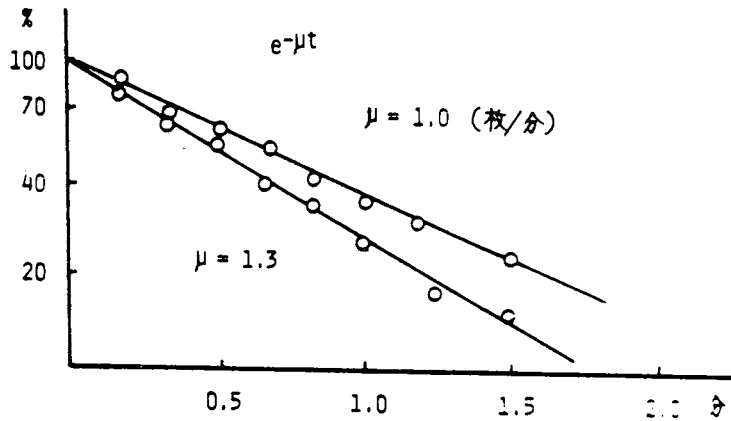


図3 計数調剤の処方箋処理時間の分布

1. 0を上廻ることもあって Steady-Stateでの取り扱いが出来ないこと等の理由から、
 計算機によるシミュレーションの繰り返しにより情報を得ることにした。

$$\rho = \frac{\lambda}{S \cdot \mu_i} \quad (6)$$

シミュレーションに用いた各段複数チャンネルモデルの Flow chart を図4に示す。

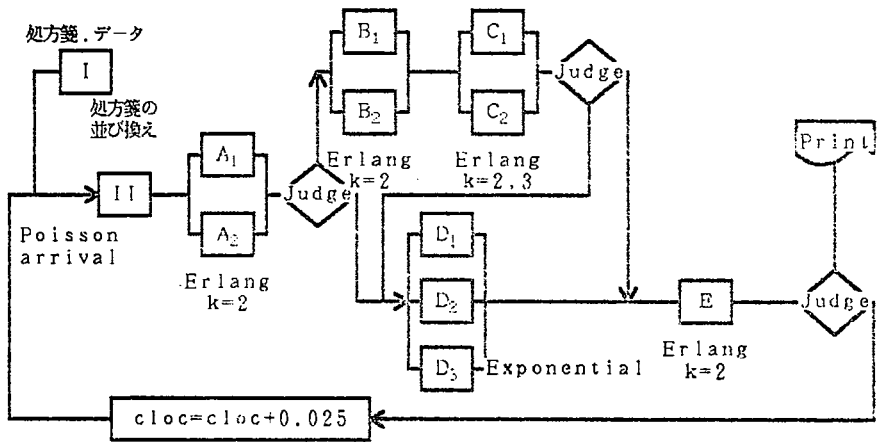



図4 調剤作業のシミュレーションフローチャート

このプログラムでは300~500枚分の処方箋の窓口への到着時刻、各段での平均的処理所要時間
 および各段への通過経路に関するデータを最初に作成し図4の \boxed{I} に Store した。即ち区間 (0、
 1) の一様乱数を発生させて得られた値を $S(t_i)$ として (3) 式に代入し、処方箋の平均処理枚数

の期待値 λ の時のその処方箋 i の到着時間々隔 t_i を求め、 $i=1$ からの累積値をその処方箋の到着時刻 ARV_i とした。また各処方箋ごとの各作業段での処理に要する時間は同様にして発生させた乱数値を A、B、C および E 段の場合は (5) 式に、また D 段では (4) 式に代入して、その段での各作業員の平均処理枚数 μ_i の平均値 $\bar{\mu}_i$ を期待値として処理時間 t_i を算出した。また処方箋の通過経路は図 4 の  の所で一様乱数を発生させ、実際の処方箋統計から得られた各経路通過の割合に合わせて決定した。ここで用いた $\bar{\mu}_i$ は各段での各作業員の平均処理枚数の平均値であるので、実際に全体の処方箋の流れとしてシミュレーションする時には、配置した作業員ごとの能力係数 $r_i = \bar{\mu}_i / \mu_i$ を乗じて、各処方箋のその時の所要時間を求めた。

このようにして求めた 300 ~ 500 枚の処方箋に関するデータを多数組作り Store したものをを用いて様々な調剤作業のシミュレーションを試みた。試みた主な内容は患者待時間と処方箋の各段での優先順位付処理方法に関するもの、患者待時間の予告に関するもの、各水準の処方箋の到着状態における患者待時間と必要作業員数に関するもの等であるが詳しい内容および結果については文献を参照されたい。

2. 個々の患者への薬剤の投与設計

次に示すのは投与計画 (Dosage Schedule) と言われている個々の患者への適切な薬剤の投与方法や量を正確に決定する治療計画への計算機の応用例で、特に治療開始初期には可成り頻繁に計算機が利用される。投与計画とは血液中の薬物濃度を指標として疾患のコントロールのできることが明らかにされている薬剤の中で、特に血中濃度が一定値 (C_{min}) より低いとコントロールが不充分であり、また一定値 (C_{max}) より高い場合には様々な副作用を生ずる恐れのある薬剤について、その投与量、投与方法および投与時刻等の投与条件を個々の患者ごとに設計し、適切な治療を行おうとする試みである。又この設計に当っては患者に薬剤を投与しながら各時点で血液を採取し、その薬物の血中濃度の分析値を薬物速度論という理論を応用して解析し、推定されたパラメーター値を用いて次回以降の投与条件を決定するという試みを繰り返しながら、最終的にその患者に最も相応しい条件を決定する。最終的投与条件は 1 ~ 2 週間ごとの通院時に行う血中濃度のモニタリングで確認すれば充分とされる程度に安定な血中濃度を維持できる条件である必要があります。

ここでは、脳炎等を起因として突然 1 日数十回もの痙れん発作を起こしはじめる重積発作状態で入院した患者を抗痙れん剤 Phenytoin でコントロールすることの出来た幾つかの例の中から最初に試みた 1 例について示す。発作重積状態の患者は頭初は全く内服することは不可能であるので静脈内注射から開始する。又この様な患者では Phenytoin の血漿中濃度を急速に C_{max} ($20 \mu g/ml$) から C_{min} ($10 \mu g/ml$) の範囲に上昇させ、この範囲内に血漿中濃度がとどまるように繰り返し投与を続けながら最終的投与条件を設定しなければならない。しかし私達にとって Phenytoin の投与設計は初めてのことであり、またこの患者の薬物速度論的パラメーターについ

では全くデータがないので、まずそのおおよそのパラメータ値を推定するために125 mgのPhenytoin-Naの静注を3回行い、その時の血漿中濃度のTime courseが以下に示す連立微分方程式に従うものとして非線形最少二乗法により計算して各パラメータの推定を行った。図5はその結果を示したものである。

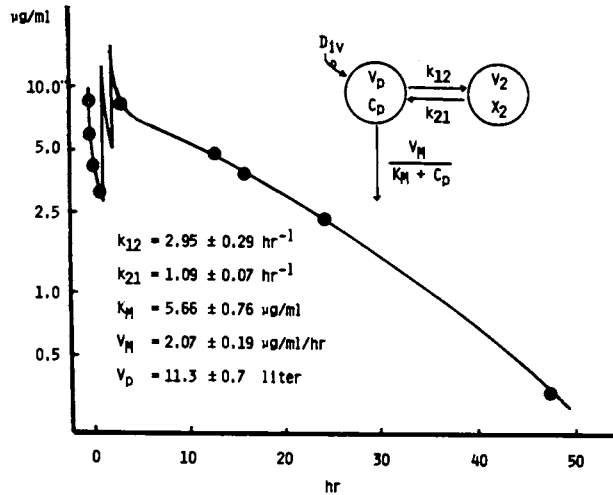


図5 患者K. Y. のPhenytoinの投与設計のための速度論的パラメータの推定

Phenytoinを投与した後の血漿中濃度 C_p の変化は次の連立微分方程式の解で与えられる。

$$\frac{dc_p}{dt} = K_a \cdot \frac{D}{V_p} - \left(K_{12} + \frac{V_M}{K_M + C_p} \right) \cdot C_p + K_{21} \cdot \frac{X}{V_p} + \frac{D_{iv}}{V_p} \quad (7)$$

$$\frac{dD}{dt} = K_a \cdot D + D_{po} \cdot F \quad (8)$$

$$\frac{dX}{dt} = K_{12} \cdot V_p \cdot C_p - K_{21} \cdot X \quad (9)$$

ここで K_a は一次の吸収速度定数、 F は吸収率、 K_{12} および K_{21} は一次の速度定数、 V_p は Central Compartment の分布容量、 D_{iv} および D_{po} は静注および経口の投与速度、 V_M は見掛の最大代謝速度定数、 K_M は Michaelis 定数である。

このようにしておおよそのパラメータ値が推定できたので、これらの値を用い (7) ~ (9) 式を Runge-Kutta 法により積分することにより、 C_p を 18 ~ 20 $\mu\text{g/ml}$ に維持しつづけるのに必要な初期の投与条件を立案した。図6は投与開始から5日目迄の結果を示したものである。

最初の投与条件の設定は治療開始12時間までで、条件125 mgのPhenytoin-Na注

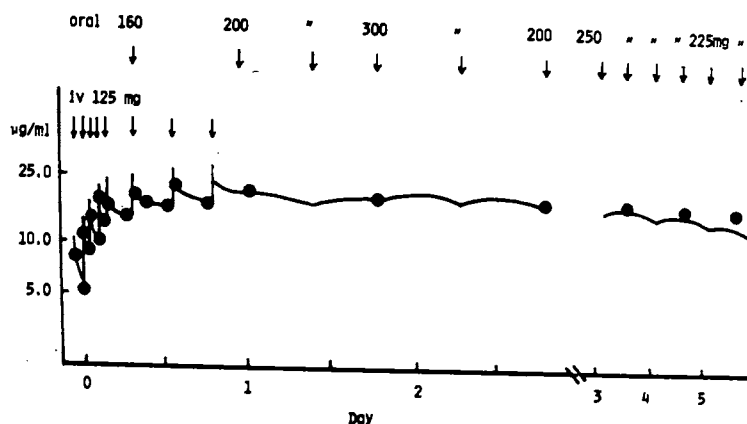


図6 患者K. Y. の初期の投与設計に基づくPhenytoin投与後の C_p の予測値と実測値

射液を1時間ごとに5回、それぞれ3分間掛けて持続注入するものであった。6時間までに各時点での C_p の実測値を再び計算機にかけて用いているパラメーター値の妥当性を確認し、次回からの投与条件を検討した。治療開始8時間目近くになって、徐々に経口投与が可能になってきたので静注と経口の併用による投与条件を立案し、経口投与によるPhenytoinの吸収率も含めて各パラメーターの推定をくり返した。初期の立案以降は1~2点の実測値が得られるごとに計算をくり返すので、現在のように夜半まで計算機が稼働していることは私達にとって大変便利なことである。このような操作をくり返すことによって最終的投与条件は約2週間後に決定された。即ちPhenytoin 200 mgを12時間ごとに食後に経口的に服用することによって C_p は $13.0 \pm 1.5 \mu\text{g/ml}$ に維持されるというのが結論である。事実この患者の C_p は半年以上この範囲内にあることが、2週間毎の通院時のモニタリングで確認された。

以上簡単に今迄の計算機の利用状況から2例を上げて説明したが、最後に後者の例で使用した繰り返し投与を含む非線形最少二乗法プログラムについて説明する。表3に示したプログラムは、先に宝町分室の中島講師が本誌(Vol. 6, No. 1, 15~23頁)で解説された非線形最少二乗法プログラム“NONLIN”のMain Programを一部修正したものとLinkして使用するSubroutine Programで、現岐阜大学医学部教授 水上 勇三先生と協同して作成したものである。表中のXX(1, I)に投与開始時刻、XX(2, I)に投与終了時刻、XX(3, I)に静注投与量、XX(4, I)に経口投与量を入れる。Infusion Doseでなくone shotで投与する時はXX(2, I)にはXX(1, I)と同時刻を入れる。尚文番号1310と1320は文番号270~400迄の微分方程式およびパラメーターの関係に従って修正する。実測データ計算の条件はデータプログラム中にあり、上記3つのプログラムをLinkして計算させる。もし御利用の方がございましたら適当なプログラムをCopy致しますので御紹介下さい。

表3 SUBROUTINE PROGRAM その1

```

00010      C      NONLINE
00020      DIMENSION NAME(10), S(4), NDATE(2), P(16), PINT(16), PDEL(16)
00030      DIMENSION SP1(16), SP2(16), SP3(16), BB(32), B(276), DFG(136)
00040      DIMENSION FJ(400), FI(400)
00050      COMMON NP, NC, NIV, NDE, NIT, NTP, PM, IP, IT, SS, WS, MIX
00060      COMMON PL(32), CON(8), IW(10), NPT(11), Y(10), IDIG(10)
00070      COMMON NAME, LPLOT, LDEQ, TEST, DEL
00080      COMMON YOBS(400), X(800), DV(400), W(400), YCALC(400)
00090      CALL NONLIN
00100      STOP
00110      END
00120      SUBROUTINE DFUNC(T, I, J, K, P, VAL)
00130      COMMON NP, NC, NIV, NDE, NIT, NTP, PM, IP, IT, SS, WS, MIX
00140      COMMON PL(32), CON(8), IW(10), NPT(11), Y(10), IDIG(10)
00150      COMMON NAME, LPLOT, LDEQ, TEST, DEL
00160      COMMON YOBS(400), X(800), DV(400), W(400), YCALC(400)
00170      DIMENSION P(1), VAL(1), NAME(10)
00180      CALL ADMING(T, I, J, K, P, VAL)
00190      RETURN
00200      END
00210      SUBROUTINE FU(T, I, J, P, VAL, DI, DO, XI)
00220      COMMON NP, NC, NIV, NDE, NIT, NTP, PM, IP, IT, SS, WS, MIX
00230      COMMON PL(32), CON(8), IW(10), NPT(11), Y(10), IDIG(10)
00240      COMMON NAME, LPLOT, LDEQ, TEST, DEL
00250      COMMON YOBS(400), X(800), DV(400), W(400), YCALC(400)
00260      DIMENSION P(1), VAL(1), NAME(10)
00270      PKM=P(1)
00280      PVM=P(2)
00290      V=P(3)
00300      PK12=P(4)
00310      PK21=P(5)
00320      PKA=P(6)
00330      F=P(7)
00340      W(1)=0.0
00350      GO TO (10, 20, 30), J
10      T=-(PVM/PKM+VAL(1))+PK12*VAL(1)+PKA*VAL(2)/V+DI/V+PK21*VA
00370      GO TO 200
00380      20 T=-PKA*VAL(2)+DO*F
00390      GO TO 200
00400      30 T=PK12*VAL(1)*V-PK21*VAL(3)
200      RETURN
00420      END
00430      SUBROUTINE ADMING(T, I, J, K, P, VAL)
00440      COMMON NP, NC, NIV, NDE, NIT, NTP, PM, IP, IT, SS, WS, MIX
00450      COMMON PL(32), CON(8), IW(10), NPT(11), Y(10), IDIG(10)
00460      COMMON NAME, LPLOT, LDEQ, TEST, DEL
00470      COMMON YOBS(400), X(400), DV(400), W(400), YCALC(400)
00480      DIMENSION XX(4, 100)
00490      DIMENSION P(1), VAL(1), NAME(10)
00500      DIMENSION YYCALC(400)
00510      XX(1, 1)=0.0
00520      XX(2, 1)=0.05
00530      XX(3, 1)=115.0
00540      XX(4, 1)=2000.0
00550      XX(1, 2)=1.00
00560      XX(2, 2)=1.05
00570      XX(3, 2)=115.0
00580      XX(4, 2)=0.0
00590      XX(1, 3)=2.00
00600      XX(2, 3)=2.05
00610      XX(3, 3)=115.0
00620      XX(4, 3)=0.0
00630      XX(1, 4)=3.00
00640      XX(2, 4)=3.05
00650      XX(3, 4)=115.0
00660      XX(4, 4)=0.0
00670      XX(1, 5)=4.00
00680      XX(2, 5)=4.05
00690      XX(3, 5)=115.0
00700      XX(4, 5)=0.0
00750      XX(1, 6)=8.1
00760      XX(2, 6)=8.1
00770      XX(3, 6)=0.0
00780      XX(4, 6)=160.0
00790      20 T=1/YOBS(I)
00800      GO TO 300
00810      30 W(1)=0.0

```


表3 SUBROUTINE PROGRAM その2

```

00820      IF(I.NE.1) GO TO 230
00830      INEXT=1
00840      NONE=1
00850      XN=0.0
00860      X1=X(1)
00870      Y(1)=0.0
00880      NTI=1
00890      115 DO 120 JJ=1, NNDE
00900          YYCALC(NONE)=Y(JJ)
00910          NONE=NONE+NPT(JJ)
00920      120 VAL(JJ)=Y(JJ)
00930      130 DO 180 I1=1, NTP
00940          IF (X1-X(I1)) 140, 180, 180
00950      140 GO TO (150, 160), INEXT
00960      150 INEXT=2
00970          XN=X(I1)
00980      160 IF(XN-X(I1)) 180, 180, 170
00990      170 XN=X(I1)
01000      180 CONTINUE
01010          GO TO (230, 190), INEXT
01020      190 SI=XX(1, NTI)
01030          EI=XX(2, NTI)
01040          DXX=EI-SI
01050          IF(ABS(DXX).GT.0.01) GO TO 1000
01060          INJ=1
01070          GO TO 1100
01080      1000 INJ=2
01090      1100 XXN=XN
01100          IF(EI.LT.X1.OR.SI.GT.XN) GO TO 1150
01110          GO TO (1160, 1110), INJ
01120      1110 IF(SI.GT.X1) GO TO 1140
01130          IF(EI.GE.XN) GO TO 1130
01140      1120 XN=EI
01150          DI=XX(3, NTI)/DXX
01160          DO=XX(4, NTI)/DXX
01170          GO TO 430
01180      1130 DI=XX(3, NTI)/DXX
01190          DO=XX(4, NTI)/DXX
01200          GO TO 430
01210      1140 XN=SI
01220          DI=0
01230          DO=0.0
01240          GO TO 430
01250      1150 DI=0
01260          DO=0.0
01270          GO TO 430
01280      1160 IF(SI.GT.X1) GO TO 1165
01290          IF(SI.NE.X1) GO TO 1140
01300          XN=EI
01310          VAL(1)=VAL(1)+XX(3, NTI)/P(3)
01320          VAL(2)=VAL(2)+XX(4, NTI)*P(7)/P(3)
01330          GO TO 1170
01340      1165 NTI=NTI+1
01350          GO TO 1140
01360      430 H=(XN-X1)/5.0
01370          CALL NUMIN(X), XN, H, PM, NNDE, P, VAL, X, DI, DO)
01380      1170 LU=NPT(1)
01390          LL=1
01400          DO 220 JJ=1, NC
01410              DO 210 I1=LL, LU
01420                  IF(XN-X(I1)) 210, 200, 210
01430              200 YYCALC(I1)=VAL(JJ)
01440              210 CONTINUE
01450          LL=LU+1
01460      220 LU=LU+NPT(JJ+1)
01470          XI=XN
01480          IF(EI.NE.XN) GO TO 1180
01490          NTI=NTI+1
01500      1180 IF(XN.NE.XXN) GO TO 1190
01510          GO TO 1200
01520      1190 XN=XXN
01530          GO TO 190
01540      1200 INEXT=1
01550          GO TO 130
01560      230 CONTINUE
01570          T=YYCALC(1)
01580      300 RETURN
01590          END

```

文 献

- (1) C. M. Metzler "NONLIN, A Computer Program for Parameter Estimation in Nonlinear Situations. "Technical Report 729/69/7297/005、Upjohn Co.、Kalamazoo Mich.
- (2) 宮脇 一男他、待ち合わせ理論とその応用、日刊工業新聞社、東京(1961)
- (3) 森村 英典他、待ち行列の理論と実際、日本科学技術連盟、東京(1968)
- (4) 山名 月中他、薬剂学、31、118(1971)
- (5) 山名 月中他、薬剂学、32、27(1972)
- (6) 山名 月中他、薬剂学、34、113(1974)
- (7) 山名 月中他、薬剂学、33、87(1973)
- (8) 山名 月中他、薬剂学、33、10(1973)
- (9) 山名 月中他、薬剂学、35、149(1975)
- (10) 市村 藤雄他、薬剂学、43、50(1983)