薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
111 (12) 783-789 (1991)

**TDM (Therapeutic Drug Monitoring) コメント作成支援システムの開発と
その評価 (第1報) パルプロ酸への応用¹⁾**

大谷壽一,²⁾ 幸田幸直,³⁾ 山本康次郎, 伊賀立二*

東京大学医学部附属病院薬剤部

**Development and Evaluation of the Comment Aid System for Therapeutic
Drug Monitoring. I. Application to Valproate¹⁾**

Hisakazu OHTANI,²⁾ Yukinao KOHDA,³⁾ Koujiro YAMAMOTO,
and Tatsuji IGA*

*Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital,
Faculty of Medicine, University of Tokyo,
3-1, Hongo 7-chome, Bunkyo-ku,
Tokyo 113, Japan*

(Received March 6, 1991)

A comment aid system for therapeutic drug monitoring (TDM), which produces the primary comment on the dosage regimen of valproate, was developed.

This system produces consulting comments with a fuzzy theory, by using the dosage regimen of valproate, pharmacokinetic parameters estimated by the Bayesian method, and therapeutic effect and toxicity of anticonvulsants evaluated by the physician. For nearly 90% in 42 cases, comments of the system were agreeable comparing with the notes of TDM technologists. There are a few disagreements between this system and experts, mainly because the system does not use enough information about combination therapy with other anticonvulsants.

Developed comment aid system shows some clinical and educational utility, and suggests significance and possibility of more useful and allround TDM expert system. Then this system might be available as a prototype of the TDM expert system.

Keywords—TDM; consultation; expert system; Bayesian; valproate; dosage regimen; fuzzy theory; anticonvulsant

緒 言

近年, 多くの病院において therapeutic drug monitoring (TDM) 業務が実施されるようになった。⁴⁾ 臨床薬理学の分野においては, 薬物動態パラメータの算出や血中濃度推移の予測などの計算に, 多くの電算機利用例が報告されている。⁵⁾ 一方, 伝票処理のためのオンラインによる TDM 情報伝達システムも実用化されつつある。⁶⁾ このような背景から, TDM 業務が将来ますます多くの医療機関で実施されるようになることがうかがわれる。

一方, TDM がその効果を発揮するためには, 一般の臨床検査とは異なり, 薬剤師などの薬物動態学に熟練した人々によるコンサルテーションが不可欠といわれている。⁷⁾ しかしながら, TDM の対象になる薬物及びそれらに関する情報量が格段に増加していく一方で, 人間の情報処理能力には限界があるうえ, 研究領域との情報交流なども考慮すれば, 将来的には当該熟練者に代わる電算機による TDM エキスパートシステム (TDM-ES) の開発が必要になると考えられる。

そこで, 著者らはこの TDM-ES に準ずるシステムとして, まず対象薬物をバルプロ酸 (VPA) に限定し, TDM 業務に伴う処方評価を行うシステムを想定した。そして, 日常の TDM 業務のなかで得られる程度の情報をもとに個人の薬物動態パラメータを計算し, 血中濃度推移を推算・表示し, さらに, 医師に対する基本的なコメントの提示機能をも有するバルプロ酸処方評価支援システム (valproate comment aid system: V-CAS) を開発した。

システムの内容

(1) システムの概要 ハードウェアはパーソナルコンピュータ PC-9801 VX2 (日本電気, 東京) を使用し, 開発プログラム言語は N88 (86) BASIC (コンパイラ) を用いた。

開発したプログラムのサイズは約 60 kbyte であり, これは要請に応じて著者より提供され得る。システムの具体的な機能としては以下のものを具備した。

- 1) ベイジアン法による個人パラメータの推定。
- 2) 予測血中濃度推移曲線の表示。
- 3) 現在の処方での定常状態における予測最低血中濃度の算出。
- 4) ファジー理論を利用して推論を行い, 現在の処方に対する評価を作成・提示。
- 5) 4) における処方評価の結果, 増量を示唆された場合は増量計画の策定。
- 6) 増量計画実施後の予想血中濃度推移曲線の表示。
- 7) 以上の結果の印刷。
- 8) 入力情報の保存・呼出。

(2) システムにおける情報の流れ システムの入出力情報及びシステム内部での情報の流れを Fig. 1 に示す。

入力項目の一部は最終的にトラフ濃度に統合され, 他の項目と共にコメントの作成に使用される。ここでベイジアン法を使用することにより, TDM で得られる 1 点の測定値からトラフ濃度の算出に必要な個人パラメータを推定することができる。⁵⁾

システムにおけるデータ処理の手順は以下の通りである。

まず, 母集団パラメータをもとに服薬スケジュールに基づく予測血中濃度曲線を算出し, 測定値が予測値の

Fig. 1. Internal Data Flow Diagram of the Comment Aid System

Items indicated on the left are the essential data required for this system and these on the right are the outcome. The individual parameters are computed by Bayesian method reckoning with dosage regimen etc. Then, trough level at the steady state and the graph of the plasma concentration time course are projected. Finally the consulting comments are delivered from the trough level and other details.

The required information about other anticonvulsant is simply if they are used or not. Dosage regimen contains not only the current regimen but also the previous one if the therapy was shifted, or the distinct one on the sampling day if it was alternate.

Comments regard the dose, the validity of the drug selection, appropriateness of the sampling time, necessity of the VPA or other anticonvulsant, the suspicion of non-compliance and the precaution of toxicity.

a) 4 degree; ineffective/slightly effective/well controlled/fully controlled.

b) steady state/distinct regimen on the sampling day/treated for n day(s)/regimen was shifted in n day(s).

c) refers the population data reported.

d) used for checking compliance.

50% に満たない場合や 200% を超える場合には、それぞれノンコンプライアンス、服用不規則の疑いが高いとみなし、その旨のコメントを出力する。

以上の結果ノンコンプライアンスや服用不規則と判断されなかった場合には、VPA 投与量の増減の可能性、併用薬の休薬の可能性、VPA の休薬の可能性、他の抗てんかん剤への変更の必要性について、以下のような条件命題をもとに、Mamdani のファジー関係を用いた直接法によって、ファジー推論を行う。

1) VPA の増量・減量に関する命題——トラフ濃度（濃度）が中途半端又は低く、かつ臨床効果がやや不十分であれば→増量を強く示唆。

濃度は適正であり、臨床効果が弱くかつ副作用も弱ければ→増量を示唆。

臨床効果があり、かつ濃度が危険域ならば→減量を示唆。

肝障害又は副作用があり、臨床効果があり、かつ濃度がやや高ければ→減量を示唆。

濃度が適正であり、臨床効果が十分、かつ副作用がやや弱ければ→現在の投与量を維持。

2) 薬物整理に関する命題（併用薬がある場合のみ勘案）——臨床効果が十分かつ、濃度が極めて低ければ→VPA の休薬を示唆。

濃度は低くはなく、かつ臨床効果はかなり十分ならば→併用薬の必要性を疑う。

濃度が中途半端で、かつ臨床効果も中位ならば→薬物の整理を示唆。

3) VPA の有効性に関する命題——濃度がやや高い、あるいは危険域であり、かつ臨床効果が不十分ならば→VPA の中止・他剤への変更を示唆。

濃度が適正であり、かつ臨床効果が極めて不十分ならば→VPA の中止・他剤への変更を示唆。

副作用又は肝障害があり、濃度も低くなく、かつ臨床効果が不十分ならば VPA の中止・他剤への変更を弱く示唆。

命題前件部に関しては VPA の濃度、臨床効果、副作用についてファジー集合を設定し、その他の項目はクリスプ集合とし処理を行う。命題後件部については、VPA の増減、薬物整理、VPA の有効性についてファジー集合が設定されている。ファジー集合のメンバーシップ関数の例として、VPA の濃度に関するメンバーシップ関数を Fig. 2 に示す。

コメントの作成においてファジー推論を使用したことにより、コメントが画一的になるような事態が避けられ、コメントを提示する強さも多段階となっている。

複数の命題が該当した場合は、よりよく該当した結果を最初に呈示する。また、投与回数及び採血時刻の妥当性についても検討し、必要に応じてコメントとして出力される。

(3) システムの利用例 システムの入力画面を Fig. 3 に示す。入力画面は 2 画面とし、両画面間はファンクションキーによって切り替えられる。入力の容易さがシステムの利用率に大きく関係することから、情報入力部分については特に操作性が重視され、訂正なども比較的容易である。

入力が終了すると、まず結果が 2 画面にわたって表示される。1 画面目には薬物動態パラメータが表示され、2 画面目には予測血中濃度推移曲線及び評価コメントが表示される。ここで印刷を指示すれば結果がプリンターに印字される (Fig. 4)。

出力は入力情報、薬物動態パラメータ、予測血中濃度推移、予測最低濃度、処方に対する評価の順に行われる。なお、予測血中濃度推移曲線のうち、測定点（黒丸とともに測定値が表示されている点）に近い側が患者個人についてパラメータによる予測曲線であり、遠い側が母集団パラメータによる予測曲線である。

Fig. 2. The Example of the Membership Functions

Membership functions which refer to the serum level of valproate. 1, low; 2, vague; 3, moderate; 4, high; 5, hazardous. These functions are utilized to form the fuzzy inferences which derive the comments of the V-CAS.

Information #1		
Medication history	Dose schedule	Name : ###
Steady state	• 08:00 400 mg	Sex : Male / Female
Distinct on today	• 12:30 400 mg	Age : 40 y 1 m
Treated for # days	• 17:00 400 mg	Weight : 60.0 kg
Shifted in # days	• 21:30 400 mg	Hepatic disfunction : Yes / No / Unknown
Administration route	Other anticonvulsants Yes / No	Renal disfunction : Yes / No / Unknown
Oral / i.v.	Dose schedule today	
Sampling time	• 08:00 400 mg	
[09:00]	• 12:30 400 mg	
	• 17:00 400 mg	
	• 21:30 400 mg	

Information #2	
Effectivity	
Ineffective / Slight / Well / Complete / Unknown	
Serum level	
0.0 [µg/ml]	
Side effect	
Yes / No / Unknown	

Fig. 3. The Display Image of the V-CAS

Screens where operator inputs the data prerequisite for TDM. The selective item (e.g. sex) can be chosen by space bar. (A) is the first one and (B) is the other.

方 法

実際の TDM 業務に開発されたシステムを使用してこのシステムを評価することは、システムの完成度の点から困難である。そこで、システムが作成したコメントと、熟練者（東京大学病院薬剤部において TDM のコメントの作成に従事している複数の薬剤師）がシステムの適用に先立って提示したコメントとを比較することにより、システムの評価を行った。

(1) 評価対象データ 評価対象データとして 1990 年 1 月に東京大学病院薬剤部において受け付けた薬物血中濃度測定依頼の全伝票を使用し、以下 (2), (3) の基準に基づいて V-CAS の評価を行った。また、対象データの詳細については Table I に示した。

ここで、採血時刻や分割回数が入力できなかったものが 17 例あり、また、熟練者のコメントが完全な記録として残っていないなどの理由からの中・不的中の判定が困難になるものが 3 例あった。

(2) データの入力 データの入力にあたっては伝票に医師が記載した情報のみを適宜的に入力した。分割回数あるいは採血時刻が記載されていない場合は評価対象としなかった。臨床効果及び服薬時刻の記入洩れについては以下のように対処した。

a) 臨床効果の記入がない場合——臨床効果が記入されていない場合については最近の発作頻度を代用して入力した。すなわち、1 年以上発作なしの場合は著効、月に 1—2 回程度まで、又は最近発作消失の場合を有効、週 1 回以上の場合はやや有効、発作直後の採血の場合を無効とした。また、最近の発作頻度についても記入がない場合には、不明、とした。

b) 服薬時刻の記入がない場合——以下のように服薬したとみなして入力した。

すなわち、分 2 については 8:00 と 18:00、分 3 は 8:00、12:30 及び 18:00、分 3 で朝、夕、v.d.s. と指示のあるものは 8:00、12:30 及び 21:30、そして分 4 の場合は 8:00、12:30、18:00 及び 21:30 とした。ただし、当日の服薬時刻について採血時刻と最終投与後経過時間から逆算可能な場合は、それを優先した。

Valproate TDM comment aid system

Ver 0.46-E

91/02/26 17:27:19

name: *** ** (38 y 6 m)

weight: 45.0 kg, female

(oral/treated for 4 days)

Other anticonvulsant(s) is used.

Dosage regimen

8: 0 200 mg

12: 30 200 mg

21: 0 200 mg

total 600 mg/days (=13.3 mg/kgW/days)

Pharmacokinetic parameters

population parameters individual parameters

 K_a 1.92 K_a 2.00 (+0.034 σ) K_e 0.05510 K_e 0.05836 (+0.271 σ) V_d/f 11.430 V_d/f 12.448 (+0.285 σ)

Fig. 4. Output of V-CAS

The inputted data, estimated parameters, consulting comments and the graph of the time course of the serum level are printed out. The comments are printed on the bottom.

On the graph, the line nearer to the sample plasma concentration (closed circle) is the time course calculated from the individual parameters, and the other line is from the population parameters.

a) Since Japanese fuzzy modifier is used in this system, consulting comments are, in fact, printed in Japanese.

TABLE I. Sample Used for Evaluation of the Valproate Comment Aid System (V-CAS)

A. Number of samples

Number of samples ^{a)}	218
TDM samples that contains VPA	62
Number of applicable data ^{b)}	45
Data not used for evaluation ^{c)}	3
Data used for evaluation of comments	42

B. Detail of TDM samples used for evaluation

Sex	Male	23/42
	Female	19/42
Age	0-6 (year)	1/42
	6-12	7/42
	12-18	6/42
	18-60	25/42
	60-	3/42
Serum level of VPA	0-20 (μg/ml)	1/42
	20-40	12/42
	40-60	17/42
	60-80	9/42
	80-	3/42
Medication history	Steady state/distinct on sampling day	39/42
	Others	3/42
Seizure control judged by physician	Ineffective	2/42
	Slight	4/42
	Well	12/42
	Complete	11/42
	Unknown	13/42

All TDM samples received at the University of Tokyo Hospital on Jan. 1990 were used for this evaluation.

a) Number of blood sample assayed for TDM.

b) Data without some essential information (e.g. sampling time) were not applicable.

c) No comment indicated by experts, and so on.

(3) 的中・不的中中の判断 V-CAS によって提示されたコメントについて、すでに熟練者によって指示されているコメントと内容を比較した。比較結果は以下の3つに大別した。

a) 的中——熟練者のコメントと同一内容のコメントが提示された場合： 実例 (17 歳 10 カ月女性, 臨床効果著効, 服用量 9.4 mg/kg/d, 併用薬あり, 測定値 60.2 μg/ml)。

・システムの提示したコメント

「このままでよいでしょう。」

・熟練者の提示したコメント

「このままでよいでしょう。」

b) 正答——a) の的中に加えて、熟練者のものより明らかに妥当なコメントを提示した場合及び他の抗てんかん薬が併用されており、熟練者は他の薬物についてコメントしているが VPA に関しては特にコメントを与えておらず、かつシステムが現状維持を提示した場合： 実例 (16 歳 4 カ月男性, 臨床効果不明, 服用量 6.2 mg/kg/d, 併用薬なし, 測定値 54.6 μg/ml)。

・システムの提示したコメント

「服用は正確でしょうか？」

• 熟練者の提示したコメント

「必要なら増量も可能です。」

c) 誤答——V-CAS の方が熟練者のコメントに比べて明らかに不適切なコメントを提示した場合: 実例 (37 歳 6 カ月女性, 臨床効果無効, 服用量 13.3 mg/kg/d, 併用薬あり, 測定値 22.6 μ g/ml, 妊娠).

• システムの提示したコメント

「副作用などがなければ増量してはいかがでしょうか。」

• 熟練者の提示したコメント

「バルプロ酸は妊娠中でしたら胎児内濃度が高くなりますので, 他の薬物に変更された方がよいでしょう. フェニトインは丁度よいようですが, なぜ 1 日 1 回投与なのでしょう?」

結 果

システムの評価は, 前述の評価対象データ 62 例のうち, 本システムに適用できないとされたもの等を除いた 42 例を用いて行った. その結果, 熟練者と同一内容のコメントを出力したものが 30 例, 熟練者のものとは異なるが, 再検討の結果妥当なコメントが出力されたと考えられるものが 7 例あり, 計 37 例 (88%) が妥当なコメントであった (Table II).

TABLE II. Evaluation of V-CAS

Evaluation and comments	VPA single therapy	Combination therapy	Total
Agreeable comments	15/15	22/27	37/42 (88%)
Consistent with experts	14	16	30/42 (71%)
Not consistent	1	6	7/42 (17%)
Disagreeable comments	0/15	5/27	5/42 (12%)
Lack of information ^{a)}	0	3	3/42 (7%)
Error of other reasons ^{b)}	0	2	2/42 (5%)

Comments produced by V-CAS were compared with the notes of the experts which were written prior to the evaluation.

a) Due to the lack of the information about combination therapy. b) e.g. pregnancy.

一方, 併用薬情報の不足から不適切なコメントが提示された例が 3 例あり, また, 患者の妊娠などの情報が活用できず不適切なコメントが提示された例 (2 例) もみられた.

考 察

TDM の発展とその内容の複雑化に伴って, その普及と質の向上のためには TDM-ES を含めた電算機による情報処理システムが構築されることが望まれる. しかし, 現在 TDM-ES を構築するためには, 次のような問題点を解決しなければならない. ①業務の性格から, 医師とのコミュニケーションやディスカッションを行う必要が多いが, これは電算化になじまないものである. ②解析に必要とされる情報が測定薬物名や患者の状態によって異なり, 情報の規格化が困難である.

そこで今回我々は, まず ES の有用性や構築の可能性を探るため, 開発の容易さや将来的な有用性を考慮して, 対象薬物を VPA に限定した ES のモジュールを開発した.

VPA を対象薬物に選定したのは, ①体内動態に関して日本人の母集団パラメータが報告されている,⁹⁾ ②比較的 TDM の依頼量が多い, ③バイオアベイラビリティがほぼ 100% で, 剤形間の差, 個人差が小さい,⁹⁾ ④血中濃度と臨床効果の間にある程度の関係が認められる,¹⁰⁾ といった理由による.

実際の TDM 情報を入力して本システムを評価した結果, V-CAS は必要入力情報を極めて限定したにもかかわらず, かなり有効に機能したと考えられる. このことは, 今回開発したシステムが, 熟練者にとってはミスの防止やよりよいコメントを提示するためのツールとして, また非熟練者には最低限のコメントを与える準エキスパートシステムとして有用であることを示唆している. しかしながら, このシステムを実用化した場合の患者の

発作コントロールが、従来の熟練者による方法に比較して改善されるかという点については、さらなる評価が必要とされよう。

また、他の薬剤との併用において正答率がやや低くなっているが、その誤答の大部分が併用薬物に関する情報の不足に起因するものであった。したがって、このシステムを併用薬物をも含む処方評価支援システムに発展させることにより、併用薬情報の不足に起因する多くの誤答は解消され得ると考える。

V-CAS は VPA を対象としたシステムであり、VPA が治療の中心薬と想定される場合には適切なコメントが得られている。したがって、ES 構築の際のモジュールの統合については、今回のようなモジュールを他の薬物についても構築した上で、医師から治療の中心薬を入力情報として受け取り、それに対応するモジュールにより処理を行うという方法が有力と思われる。このように構築された ES においても、治療の中心薬の選択が不適当であればその変更を示唆するので、依然として薬剤選択に重要な役割を担い得る。TDM の対象薬物に変更が生じた場合に再構築が容易である点も、この方法の利点である。

さらに、TDM-ES を総合診療システムの一部として位置付け、臨床検査値、病歴、薬歴などの情報を利用すれば、コメントも一層適切かつ詳細なものが提示され得るであろう。

医用エキスパートシステムとしては抗生物質選択システム ANTICIPATOR¹¹⁾ などが報告されているが、今回さらに TDM という新たな領域における医用エキスパートシステム開発の可能性が提示されたことは、薬物治療の適正化のために重要な意義をもつものと考ええる。

謝辞 本研究中、ファジー理論について御指導、御助言下さいました東京大学医学部附属病院中央医療情報部の大江和彦先生に感謝致します。また、TDM のコンサルテーションについてご助言下さいました東京大学医学部附属病院薬剤部の西原カズヨ先生に感謝致します。

引用文献及び注

- 1) 日本薬学会第 110 年々会, 札幌, 1990 年 8 月で一部発表。
- 2) Present address: 東京大学薬学部毒性薬理学講座, *Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan.*
- 3) Present address: 筑波大学附属病院薬剤部, *Department of Pharmacy, University of Tsukuba Hospital, Amakubo, Tsukuba, Ibaraki 305, Japan.*
- 4) 第 23 回全国国立大学病院薬剤部実務担当官会議 (薬剤部における試験・研究) 承合事項 (1989); 中島新一郎, 海老沼 広, 笠原伸元, 河野健治, 鈴木 登, 田中美雄, 土屋隆俊, *病院薬学*, **16**, S-20 (1990).
- 5) B. Whiting, A. W. Kelman, J. Greval, *Clin. Pharmacokinet.*, **11**, 387 (1986); 安原真人, *月刊薬事*, **27**, 527 (1985); *idem, ibid.*, **27**, 731 (1985); 堀 了平 (編), “薬物血中濃度モニタリングのための Population Pharmacokinetics 入門,” 薬業時報社, 東京, 1988.
- 6) 幸田幸直, 山本康次郎, 大谷壽一, 折井孝男, 西原カズヨ, 伊賀立二, 日本薬学会第 110 年会講演要旨集 4, 札幌, 1990 年 8 月, p. 16; 樋口和子, 森川則文, 塚本豊久, 中野 節, 酒井俊一, *ibid.*, p. 40.
- 7) R. S. Beardsley, J. M. Freeman, F. A. Appel, *Epilepsia*, **24**, 330 (1983).
- 8) 堀 了平, 奥村勝彦, 北澤式文, 神代 昭, 斎藤侑也, 樋口 駿, 水柿道直, 山路 昭, 力久忠昭, 谷河原祐介, *薬剤学*, **49**, 148 (1989).
- 9) R. H. Levy, A. J. Wilensky, P. N. Friel, Other Antiepileptic Drug, W. F. Evans, J. J. Shentag, W. J. Jusko, eds. “Applied Pharmacokinetics,” 2nd edition, Washington, D.C.: Applied Therapeutic Inc., 1985, pp. 540—569.
- 10) L. Gram, H. Flachs, A. W-Jorgensen, J. Parnas, B. Andersen, *Epilepsia*, **20**, 303, (1979).
- 11) 土屋文人, 木村道男, 原田知子, 清水喜八郎, 小山照夫, 開原成允, *医療情報学*, **3**, 183 (1984).