

3 各論(1) 標準化のために

検査値の標準化について

重村 雅彦*

はじめに

検査値の標準化とは、どこの施設で測定されても同じ検査結果が得られる作業といえる。この標準化の基本的なプロセスは、測定値の正確さを基礎として、設定された基準の測定値に近似させ(標準化)、自らの正しい位置を確認し基準として設定されたものに合わせていく作業であり(外部精度管理)、その距離を一定に保っていくこと(内部精度管理)である。ここで

☑ 外部精度管理
3 各論(4)
内部精度管理
3 各論(3)

- ① 正確さを基準とした測定値の信頼性を決める測定方法の決定
- ② この測定方法を橋渡しする標準物質の作製
- ③ 測定結果の良否を判断する尺度としての許容誤差の決定

本章では、標準化についてのアウトラインを理解していただくために、臨床化学分野を例に、「標準化における基準の設定」と、「標準化における実際的な手段」について解説する。

標準化における基準の設定 — 測定体系とは —

標準化とは、測定値の正確さを基礎として、設定された基準の測定値に近似させる作業である。検査値の標準化を実現するためには、対象とする目的物質の測定体系が確立されている必要がある。測定体系とは、正確さを基盤とした標準測定法と標準物質によって構成される階級構造であり、言い換えれば、トレーサビリティと正確さの伝達のための階級構造である。この概念は、国際標準化機構(International Organization for Standardization; ISO)において、校正階級段階(calibration hierarchy)と呼ばれている。

用語
測定体系
トレーサビリティ

HP ISO 関連
<http://www.iso.org>

臨床化学分野における測定体系を図1に示す。一般的な測定体系は、絶対基準法により値が決定された一次標準物質が、実用基準法を用いて二次標準物質の値を決定し、さらに、その二次標準物質が、日常検査法の校正や正確さの評価、あるいは検量用試料・外部精度評価試料への値付けに用いられる。このような測定体系が適用される場合としては、絶対基準法や一次標準物質が存在する電解質などの濃度測定系があげられる(図 1-A)。一方、酵素活性測定は、濃度測定系のように絶対基準法や一次標準物質を基準の頂点とするような測定体系ではなく、図 1-B に示すような学術団体のコンセンサスによって定められた常用基準法を基準の頂点とし、常用酵素標準物質(ERM)を介して正確さを伝達する測定体系が提案されている。また、血清蛋白成分の免疫学的測定法のように、測定方法についての推奨法

用語
一次標準物質
二次標準物質

用語
絶対基準法

用語
常用基準法
ERM

*北海道大学病院診療支援部検査部

E-mail: mscoccus@med.hokudai.ac.jp

TEL/ FAX: 011-706-5710/ 011-716-3048

の提示はあるものの単一方法の指定はなく、IFCC(国際臨床化学連合)を中心に完成された血漿蛋白国際標準品 CRM470/RPPHS を中軸として構成された測定体系もある(図 1-C)。

用語
IFCC
CRM470

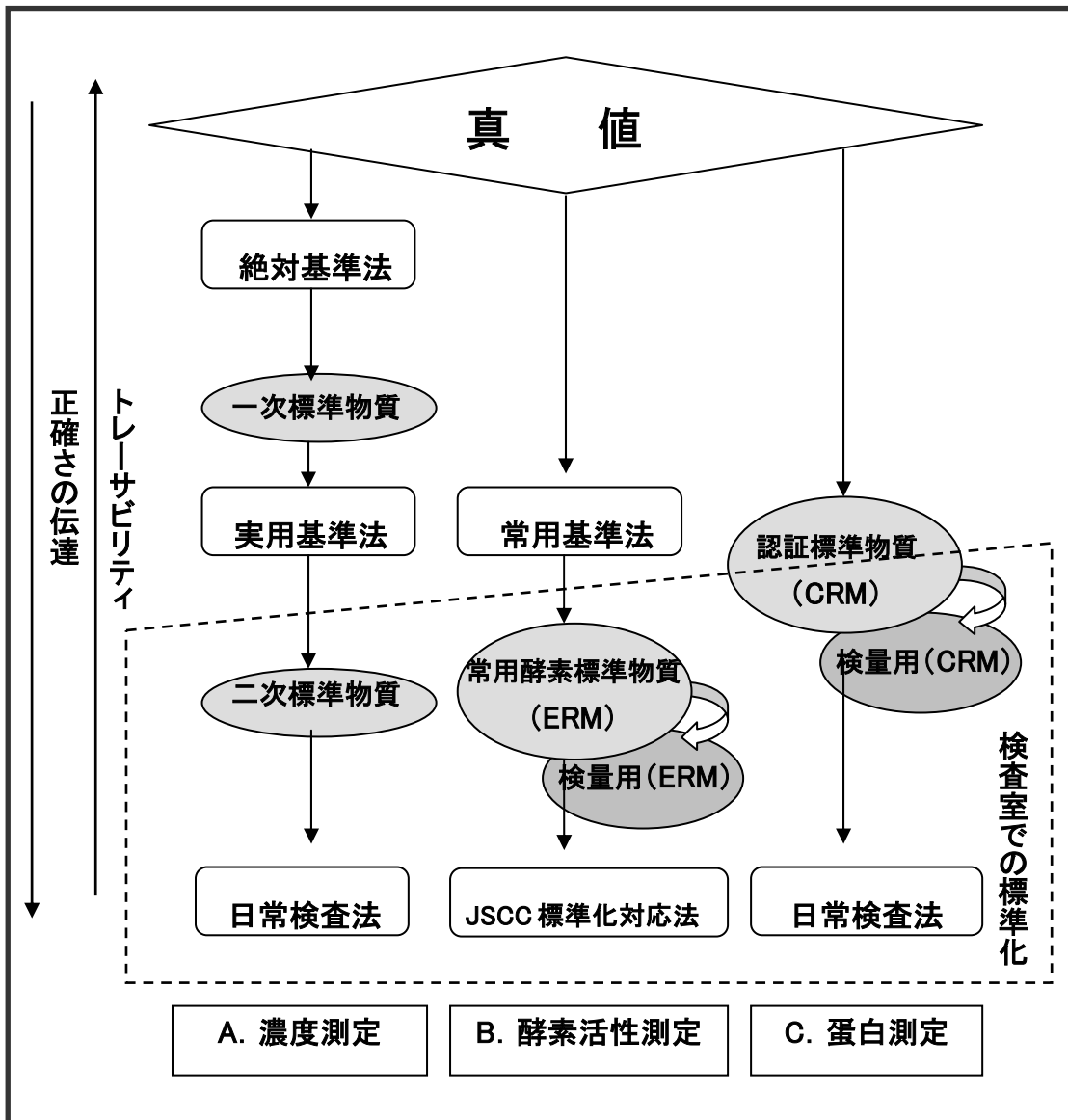


図 1 臨床化学分野における測定体系

このように、検査値の標準化は、測定体系へのトレーサビリティが確保されるように行われるが、検査室における標準化のための実際的な手段としては、測定体系にトレーサブルな測定方法と標準物質の選択をすることが重要となる。

標準化における実際的な手段 — 標準物質の選択 —

標準化は、通常、測定体系上の最高位の測定法による測定値あるいはこれにより定められた標準物質による校正値をもってその正確さが伝達されるが、検査室での実際的な標準化の作業としては、自動分析装置を用いた日常検査法における校正(キャリブレーション)といえる。自動分析装置におけるキャリブレーションとは、標準物質ないし指示された検量用試料(キャリブレーター)を用いて、その試料の表示値とこれを測定した吸光度との関係を決め

用語
日常検査法
校正

ることであり、通常は濃度あるいは酵素活性を求めるために行われる。

1. 濃度測定系

濃度測定系における標準物質ないしキャリブレーターは、厳密に定義すると使用実態に合わせて、実試料標準物質、擬似標準物質、代用標準物質の三つに種類分けされているが、実際的には、試料のベース(マトリックス)が水溶性ないし血清のものから選択することになる。ここで重要なことは、どのような標準物質を選択するかは、用いる測定法の性質ないし試料との反応性によって決定されることであり、特に試料マトリックスの影響を受ける、あるいは受けやすい測定方法の場合には、たとえば試料が血清試料の場合、実際と同じ血清で調製された標準物質あるいはキャリブレーターを用いることが望ましい。一例として、千葉県技師会が、臨床検査値統一化事業の精度調査試料(チリトロール)の目標値の設定に用いている標準物質と推奨基準法を表1に示す。

用語
実試料標準物質
擬似標準物質
代用標準物質

HP 千葉県技師会
<http://chiringi.or.jp>

標準化を念頭とするキャリブレーションにおいては、測定体系上、上位に位置する標準物質でさらにマトリックス効果に留意したもの、たとえば、HECTEF より認証されている各種標準血清を選択することが、最良の手段として考えられるが、非常に高価な標準物質であることもあって、必ずしもすべての検査室にとってベターな選択になるとはいえない。こうした問題を改善すべく、某試薬メーカー数社は、HECTEF の表示値より値が確認された血清ベースの二次標準物質を販売しているが、実際の検査室の諸事情を考慮したキャリブレーターとしてその有用性がおおいに期待できるものと考えられる。

用語
HECTEF

表1 チリトロールの目標値設定に用いた推奨基準法と標準物質

対象項目	標準物質	測定方法
TP	NIST SRM927b を基準とした標準液	ビューレット法
BUN, CRE, UA, GLU	HECTEF 含窒素・グルコース標準血清	酵素法
Na, K, Cl	HECTEF 電解質標準血清	イオン選択電極法
Ca	HECTEF 電解質標準血清	o-CPC 法・MXB 法
T-CHO, TG	HECTEF 脂質用標準血清	酵素法
HDL-C	HECTEF 脂質用標準血清	直接法

NIST: National Institute of Standards and Technology
HECTEF: 福祉・医療技術振興会

用語
NIST

2. 活性測定系

酵素活性測定における標準物質は、ERM および検量用 ERM(特定の自動分析装置用試薬キットの校正用として作成された ERM)から選択することになる。この ERM および検量用 ERM は、どのような基準の測定法に対して測定値を合わせる(値付けする)かによって何通りかに区別されるが、日本国内の現状では、JSCC 常用基準法にトレーサブルな標準物質であり、また、日本臨床検査標準協議会(JCCLS)により認証されている。日本臨床化学会(JSCC)は、日常検査法についても JSCC 標準化対応法を推奨しており、したがって、ERM および検量用 ERM を用いることで、当該測定試薬キット間で得られる測定値は、JSCC 常用基

用語
検量用 ERM

用語
常用基準法
JCCLS
JSCC

準法で得た測定値と一致することが保証される。ここで注意されたいのは、検量用 ERM は当該標準化対応試薬キットにのみ有効であるということである。この有効性の内容は、すべて当該試薬メーカーの責任において準備されるので、これらを用いる場合は、有効性のデータをメーカーから提示してもらい、特に検量用 ERM の反応性がヒト血清と同じであることを確認することが必要である。

3. 蛋白測定系

蛋白測定系は、その測定原理が抗原抗体反応を利用した免疫学的測定法であるが、試薬として用いる抗体の違い(モノクローナル抗体／ポリクローナル抗体, 免疫動物)や測定原理の違い(ネフェロメトリー, 比濁法)などから、すべてを標準化することは難しい。このため、コンセンサスが得られた共通の標準物質を利用して標準化する方法が用いられている。CRM470 は、IFCC が作成した血漿蛋白測定の国際標準品であり、一般の検査室においても広く利用できる標準物質である。CRM470 は、JCCLS より認証されており、蛋白成分 14 種類の表示値が付けられている。しかし、見方を変えれば、標準物質を統一しただけでは施設間差は解消されず、抗体, 測定原理などに起因する測定値の乖離は存在することもあらかじめ理解しておかなければいけない。

臨床
標準化実践ツール

🌈 おわりに

検査室における標準化の実践的な手段は、測定体系にトレーサブルな標準物質を選択し、それを用いて日常検査法の校正(キャリブレーション)を実施することである。

日本では 1980 年代まで、各施設が出す検査値は単純に比較することができなかった。この状況を改善するために、JSCC は、1989 年以降、血清中酵素活性測定の勧告法 6 項目と血清クレアチニン, 尿酸, 中性脂肪, コレステロールについて濃度測定の勧告法を制定し、1996 年には ERM の規格を制定するなどして検査値の標準化の基盤を敷いた。その結果、近年における日本医師会などが主催する精度調査においては、勧告法が提示されている項目についての施設間差が年々縮小傾向にあると報告されている。

標準化は、各検査室に正確さが伝達された標準物質と日常検査法を導入し、正確さと精密さを一定の規格内に維持管理して、初めて完成される作業である。しかし、この作業を個々の施設で行うには、高価な各種標準血清の購入による経費問題や、自施設における日常検査法のトレーサビリティの確認など、検査室あるいは担当臨床検査技師の負担も少なくない。しかし、検査値の標準化における最大のメリットは、医療における臨床検査の重要性が増している今日において、患者様がどの医療施設を受診されても、質の高い同様の臨床検査が提供できることにある。

日常検査の施設内精度管理がほぼ恒常的に満足な状態にまで進歩した臨床検査の次に求められるステージは、“検査値の標準化”であることは言うまでもない。

3 各論(2)用語と意味

本章は、臨床化学分野における精度管理ないし標準化の作業を円滑に進めるために、整合性のとれた用語の統一を図ることを目的として作成した。精度管理、標準化に用いられる用語には、解釈が厳密なものも存在し、それらを利用する実践の場において解釈の混乱を生じさせないためにも、基本となる用語を共通の理解とする必要がある。

内部精度管理に関する用語

☑
内部精度管理
3各論(3)

□ばらつき・バラツキ (dispersion)

測定の大きさが揃っていない事。ばらつきの大きさを表すには、例えば、標準偏差を用いる。

□精密さ (precision)

ばらつきの小さい程度。ばらつきを標準偏差や変動係数で表した値を精密度という。

□併行精度 (repeatability)

同一とみなせる様な測定試料について、同じ方法を用い、同じ試験室で、同じオペレータが、同じ装置を用いて、短時間のうちに独立な測定結果を得る測定条件による精密度。従来から同時再現性と呼ばれているもの。

□日内精密度 (within-day precision)

同一とみなせる様な測定試料について、同じ方法を用い、同じ試験室で、同じオペレータが、同じ装置を用いて、1日のうちに独立な測定結果を得る測定条件による精密度。

□日間精密度 (between-day precision)

同一とみなせる様な測定試料について、同じ方法を用い、同じ試験室で、同じオペレータが、同じ装置を用いて、日間にわたって独立な測定結果を得る測定条件による精密度で、日内変動による成分を除いた精密度。

□日間・日内精密度、室内精密度 (intra-laboratory precision)

同一とみなせる様な測定試料について、同じ方法を用い、同じ試験室で、同じオペレータが、同じ装置を用いて、日間にわたって独立な測定結果を得る測定条件による精密度。

□誤差 (error)

測定値から真の値を引いた値。

□系統誤差 (systematic error)

測定結果にかたよりを与える原因によって生じる誤差。系統誤差には比例系統誤差 (proportional systematic error) と一定系統誤差 (constant systematic error) がある。

□偶然誤差 (random error)

突き止められない原因によって起こり、測定値のばらつきとなって現れる誤差。

□かたより・バイアス (bias; B)

測定値の母平均から真の値 (採択された参照値) を引いた値。

□正確さ

かたよりの小さい程度。推定したかたよりの限界の値で表した値を正確度という。真度 (trueness)とも呼ばれる。

□真度 (trueness)

かたよりの程度。

□不確かさ (uncertainty)

合理的に測定量に結び付けられ得る値のばらつきを特徴づけるパラメータ。

□不確かさの大きさ (uncertainty of measured; C_m)

標準値を有する試料を多重測定して得た測定値のバイアスと95%信頼限界の大きさ。

注: 平均値の95%信頼限界の大きさは、試料数を n 、測定値のバイアスを B 、測定値の標準偏差を s 、 t を学生用 t とすると $t \times s / \sqrt{n}$ となる。また、不確かさの大きさ C_m は、 $C_m = (B \text{ の符号}) \{ (B \text{ の絶対値}) + t \times s / \sqrt{n} \}$ となる。

□許容限界 (allowance limit)

測定値について許容できる精密さと正確さの大きさ

□許容誤差限界 (allowance limit of error)

医学的に許容できると判断できる誤差の限界。

□精確さ

個々の測定結果と採択された参照値(基準の値)との一致の程度。測定結果の正確さと精密さを含めた、測定量の真の値との一致の度合い。精度 (accuracy)とも呼ばれる。

□個人の生理的変動幅 (standard deviation of biological intra-individual variation; S_p)

個体内の生理的変動の大きさを ± 1 標準偏差 (SD) で表したもの。または、個体内生理的変動の標準偏差 (standard deviation of within-subject biological variation; SD_w) 健康な個人が生理的に示す平均的な変動の大きさを標準偏差で表したもの。

□医学的意思決定濃度 (medical decision level)

臨床医が診断、病態鑑別、治療の意思決定を行う上で重要な(物質や成分の)濃度。

● 外部精度管理に関する用語

□NEQAS(National External Quality Assessment Scheme)

日本医師会 (<http://www.med.or.jp>)、日本臨床検査医学会 (<http://www.jscp.org/>)、日本臨床衛生検査技師会 (<http://www.jmat.or.jp>)、および日本衛生検査所協会 (<http://www.jrcla.or.jp>) の合意を得て実施される共通外部精度管理事業。当分の間は、日医総研(日本医師会総合政策研究機構, <http://www.jmari.med.or.jp>) が運営する。臨床検査外部精度管理調査は、年間3回実施される予定である。

標準化に関する用語

標準化のために
3各論(1)

□標準化(standardization)

標準を設定し、これを活用する組織的行為。

□標準(standard)

関係する人々の間で、利益または利便性が公正に得られるように、統一・単純化を図る目的で、性能・方法・手続き・考え方などについて定めた取り決め。

□校正(correction)

標準物質あるいは基準になる測定法による測定値を用いてかたよりを補正すること。

注:これは測定値の正確さについて適用するものである。計測の領域では calibration の用語を用いている。

□検量(calibration)

計測数値を定量値に変換する手続き。

□測定体系

正確さの伝達とトレーサビリティが可能なように測定法と標準物質とで組み合わせた階級構造。

□伝達性(transferability)

測定体系の上で高位の正確さを順次下位に合わせて行くこと。

□トレーサビリティ(traceability)

測定体系の上でより高位の正確さに下位から次々と合わせるができること。

□標準物質(reference material; RM)

測定法の評価ないし校正、あるいは物質の値付けの標準として用いる物質で、その1つまたはそれ以上の特性が、これらの目的に使用されるのに十分な程度で確定されているもの。

標準化実践ツール

□NIST SRM (NIST Standard Reference Material)

正確さが保証されている標準物質である。SRMは、①正確な分析方法を開発する、②測定システムを較正する、③測定精度保証の妥当性、完全性を長期に保証するといった目的で使われる。NISTの製品は純度の正確さが保証されおり、特定の化学的性質ないし物理的性質の異なる120以上のSRMを提供している。高純度の試薬以外にも温度計や分光光度計の測定セルといった標準物質も提供している。

□CRM470(Certified Reference Material)

IFCC(国際臨床化学連合)が作成した血漿蛋白測定の国際標準物質である。本邦には、1993年にデイドベーリング社により初めて導入され、1997年11月に日本臨床検査標準協議会(JCCLS)により認証され、現在ここから頒布されている。

□HECTEF 標準血清

HECTEF(Health Care Technology Foundation; 福祉・医療技術振興会)で供給されているもので、日本臨床化学会(JSCC)勧告法に基づき測定し値付けされている。これらの標準物質の形状は、すべて凍結品あるいは液状品であることから、融解するだけで用いることができ、凍結乾燥品で起こりやすい融解誤差などがない。

□(JC)ERM(enzyme reference material; 常用酵素標準物質)

日本臨床化学会(JSCC)勧告法をもとに、37°Cで測定する常用基準法によって値付けされたも

ので、日本臨床検査標準協議会(JCCLS)が認証している。ERM の規格は、起源がヒト試料に限定し精製ヒト酵素あるいはヒト酵素のリコンビナントによるものが多く、反応性、物理化学的性質(比重・粘性)、酵素動力学的性質(K_m 値)はすべてヒトと同等にしたものである。ERM は、直接キャリブレーションに用いたり、内部精度管理や外部精度評価に用いることもできる。

□検量用 ERM(酵素キャリブレーター)

ERM を基に各試薬メーカーが値付けしたもので、原則的に各メーカーの JSCC 標準化対応試薬を使用する事が条件である。項目は ERM に準ずる。

□認証標準物質 (certified reference material; CRM)

1 つまたはそれ以上の特性が、技術的に妥当な手順をふんで確立された標準物質で、認証を行う団体によって発行された認証書を添えたもの。

□認証書(certificate)

ある標準物質の 1 つ、またはそれ以上の特性値を認証する文書。

注1:この文書の多くは、国立機関、学術団体などの公的機関が発行する。

□一次標準物質(primary reference material)

標準物質の特性値が、(絶対)基準法によって決定されたもの。

□二次標準物質 (secondary reference material)

標準物質の特性値が、実用基準法によって決定されたもの。

□実試料標準物質(matrix reference material)

実際に用いる測定試料と同じ組成を有する標準物質で特性値が、(絶対)基準法、実用基準法、常用基準法のいずれかによって決定されたもの。

□擬似標準物質(simulated reference material)

実際に用いる測定試料に近い組成を有する標準物質で、特性値が(絶対)基準法、実用基準法、常用基準法のいずれかによって決定されたもの。

□代用標準物質(surrogate reference material)

実際に用いる測定試料中の化合物などの測定成分を、一種類の物質で代表させた標準物質で、特性値が(絶対)基準法、実用基準法、常用基準法のいずれかによって決定されたもの。

□血清標準物質 (serum reference material)

血清そのものを組成として使用して特性値が定められた実試料標準物質。

(traceable)という形容詞で表現される。

□基準法 (definitive method)

測定原理的に誤差が最低の水準に抑えられる測定法で、理論的にも実験的にも証明されている方法。

□実用基準法(reference method)

測定体系上基準法に次ぐ測定法であり、十分に研究され、必要条件ならびに手順が明確に記述され、目的と用途に応じた正確さと精密さをもった値が得られる測定法。

□常用基準法(consensus method)

酵素活性の測定用に学術団体が定めた勧告法のうち、日常検査との比較を容易にすることができ、かつそのときの直接の目安になるように特別に定めた測定法。

注:JSCC が IFCC 勧告法等をもとに定めた勧告法(30°Cで実施)を、測定時の温度のみを 37°C

で実施するものなどが相当する。

日常一般法 (field method)

多数の測定試料に応じることが出来、日常的に用いる精密さを有する測定法。

推奨日常検査法 (selected method)

日常一般法のうち、学術団体等によって日常分析に使用することを推奨している測定法。

勧告法 (recommended method)

国際機関・学術団体等により使用目的を限定して定められた測定法。

注: 対象になる測定法は、正確さの基準としては(絶対)基準法, 実用基準法, 常用基準法である。また、正確さを基準としないときは、推奨日常検査法およびその他の日常検査法等である。

その他

精度保証 (quality assurance, QA)

従来の精度管理は、検査室内の精度を追求する内部精度管理と、施設間精度を対象とする外部精度管理に大別されていた。これらの分類に対し、最近の動向として WHO の“Quality assurance related to health laboratory technology”に関する会議報告によると、臨床検査における精度追求概念は、狭義の検査室内における分析法の管理を内部精度管理(internal quality control), 検査室間精度に対するアプローチを外部精度評価(external quality control)とし、分析前後の管理を含めた総合的な概念を精度保証としている。

国内外の学術団体・認証機関一覧

学術団体:

日本臨床化学会 (JSCC, The Japanese Society of Clinical Chemistry)

日本臨床衛生検査技師会 (JAMT, Japanese Association of Medical Technologists)

IFCC, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (国際臨床化学連合)

認証機関:

日本臨床検査標準協議会 (JCCLS, Japan Committee for Clinical Laboratory Standards)

福祉・医療技術振興会 (HECTEF, Health Care Technology Foundation)

NIST, National Institute of Standards and Technology (国立標準技術研究)

 JSCC
<http://www.bcasj.or.jp/jsc/>

精密さの管理について

村田 昌宏*

はじめに

「精度」の管理は、さまざまな分野で行われている。臨床検査の分野においても、歴史的に種々の統計学的手法を用いて精度管理が行われてきた。最近では、検査データも製造し、製品化するのと同じ「精度保証」という考え方でとらえられてきている。

用語
精度保証
精密さ
正確さ

臨床検査における精度管理とは、精密さと正確さの両方の管理であり、管理とは検査の遂行にあたって必要となる全てのものがベストな状態であることを確認することであり、スムーズに業務が行えるようにすることである。精密さ管理は、許容誤差限界の範囲内に測定値のばらつきの大きさが収まっていることを確認することで、種々の内部精度管理方法(X-R 管理図法など)を用いて運用される。正確さの管理とは、基準となる測定法(実用基準法や常用基準法)の値と比較するか、基準となる値(標準値)のある標準物質を測定試料とし、その結果を標準値と比較し確認することで、札幌技や日本臨床衛生検査技師会などが主催する精度管理調査(外部精度管理調査)などがそれにあたる。

用語
許容誤差限界

用語
実用基準法
常用基準法

外部精度管理
3各論(4)

本章では、主に、精密さの確認に必要な許容誤差限界の考え方とそれを利用した確認方法について実例をまじえて解説していく。

● 精密さ — 許容限界誤差と精密さの確認 —

精密さは、ばらつきの程度を示し、それを標準偏差(SD)や変動係数(CV)で表した値を精密度という。精密さの確認は、内部精度管理の原点であり、不確かさのコントロールとも考えられる。精密度(SD または CV)の判断は、従来、より小さい値で算出されるほど良いという解釈が主流であったが、近年では、個体内生理的変動幅(SD_w)の 1/2 と CV5%を許容誤差限界とする考え方が主流である。

用語
生理的変動幅

1. 許容誤差限界とは

“測定時の誤差は、どこまで許されるのか？”これは、内部精度管理を行ううえで重要な課題である。許容誤差限界とは、医学的に許容できると判断される誤差と定義されている。臨床検査の許容誤差限界に対する考え方は、従来より下記の 4 つに大別される。

- ① 同一試料の繰り返し測定値の平均値 ± 2 ないし 3SD
- ② 臨床的有用性に基づく医学的意志決定濃度

* 社会保険 北海道健康管理センター 診療検査部 検査科

E-mail: masahiro_murata@sempos.or.jp

TEL/ FAX: 011-218-1655/011-219-1725

- ③ 現在の技術的水準に基づいて定める方法
- ④ 個体内生理的変動幅(SD_w)の 1/2 および CV5%以下

すなわち、①は、管理図やコントロールサーベイに用いられ、統計学的な誤差分布に基づく方法である。②は、医学的に有用であると判断される基準を定める方法だが、立場や疾患により基準が異なる事が懸念される。③は、現在の技術水準で、優れた検査室における分析法の測定誤差の大きさに目標を求めるものである。④は、測定誤差を個体内生理的変動幅(SD_w)と比較して評価する考え方であり、現在、広く利用されている。日本臨床検査標準協議会(JCCLS)では、個体内生理的変動幅(SD_w)の 1/2 または、CV5%を妥当としている。そのデータには古いものも含まれ、測定値の濃度による適正にも考慮があるため、暫定的に改訂すると思われる。このマニュアルでも新しい情報を更新していく予定である。なお、個体内生理的変動幅(SD_w)に関する資料は、巻末付録に掲載した。

巻末
精密度の確認
ツール

2. 精密さの確認について

精度の向上や検査データの校正のためにはまず、精密さの確認が不可欠である。施設内精度管理の目的は、管理図を作成することではなく、日常検査の対象である個々の患者データの信頼性を保証することにある。したがって、断片的な管理ではなく、連日、経年にわたって実施されることが望ましく、かつさまざまな濃度範囲が対象となる。ここでは、日本臨床検査標準協議会(JCCLS)指針の 2 つの確認法について説明する。

[1] 管理試料を用いた日間・日内反復測定

① 方法

管理試料(又はプール血清)を毎日 2 種類以上で、2 回以上を日常検査検体の中にランダムに挿入して測定し、20 日間以上のデータを用い日間・日内精密度、室内精密度を求める。

② 計算

次式により日内変動(V_E)に対する日間変動(V_A)の有意性を F 分布表より検定する。

$$F_0 = V_A / V_E \quad (\text{表 1})$$

巻末
精密度の確認
ツール

有意水準 5%における自由度 $f_1 = f_A$ 、 $f_2 = f_E$ の F 分布の %点と比較し、

$$F_0 > F_{0.05}(f_A, f_E) \quad (\text{表 1})$$

となったら、日間・日内精密度、室内精密度を求める。

$$\text{日間精密度 } SD_A = \{(V_A - V_E) / n\}^{1/2}, \quad CV_A = 100 \times SD_A / XB (\%)$$

$$\text{日内精密度 } SD_E = [S_E / \{k / (n-1)\}]^{1/2}, \quad CV_E = 100 \times SD_E / XB (\%)$$

$$\text{室内精密度 } SD_S = (SD_A^2 + SD_E^2)^{1/2}, \quad CV_S = 100 \times SD_S / XB (\%)$$

有意な日間変動が認められない場合は、全測定値をプールして日間精密度のみを求める。

表1 日間・日内変動を求めるための分散分析表

要因	平方和	自由度	分散	期待値
日間	$S_A = \sum_i n (X_{B_i} - X_{BB})^2$	$f_A = k - 1$	$V_A = S_A / (k - 1)$	$\sigma E^2 + n \sigma A^2$
日内	$S_E = \sum_i \sum_j (X_{ij} - X_{B_i})^2$	$f_E = k(n - 1)$	$V_E = S_E / \{k(n - 1)\}$	σE^2
計	$S_T = \sum_i \sum_j (X_{ij} - X_{BB})^2$	$f_T = kn - 1$		

n: 測定回数(n≥2), k: 測定日数(k≥2), X_{ij}: i日目のj回目測定値 (i=1,2,...k, j=1,2,...n)

X_{B_i}: i日目の平均値, X_{BB}: 総平均値

③ 評価と解釈

分散分析による日間・日内精密度(SD または、CV)が、個体内生理的変動幅(SD_w)の1/2以内であることを確認する

- ・日内精密度のうち、短時間の日内変動は、分析装置や測定試薬のもつ本質的なばらつきを表し、長時間の日内変動は当日中の経時的な変化を表す。
- ・日間精密度のうち、短期間の日間変動(前日と当日の変動)は、試薬や管理試料の不安定による測定値のばらつきなどである。長期的な日間変動は、分析装置の汚れの蓄積や部品の磨耗・劣化などによる測定値のばらつきである。

[2] 患者試料を用いたランダムイズ2回測定法

① 方法

患者血清の中から溶血、混濁、高ビリルビン血清等マトリックス効果による影響が認められる試料を除外して、望ましい一般的な濃度分布の検体 50 例以上を準備する。目的成分を日常操作により分析し、2 回目は 1 回目と異なる様にランダムに並べキャリブレーションを行い分析(濃縮、変性がない様に注意する)し、測定値はID番号順に整理する。

② 計算

1 回目の測定値を x_i (i=1,2,...,n,n=50)、2 回目の測定値を y_i (i=1,2,...,n,n=50)とし、統計量 SD_Dを求める。

$$SD_D = \sqrt{\sum (x_i - y_i)^2 / (2n)}$$

③ 評価と解釈

SD が個体内生理的変動幅(SD_w)の 1/2 以内であることを確認する

- ・実稼働状態での測定値の精密さの評価を表す。

表2 望ましい患者試料の濃度分布(NCCLS 指針より要約)

患者試料濃度域	基準範囲が低濃度の場合*1	基準範囲が中濃度の場合*2
基準範囲の下限値以下	15~30%	10~30%
基準範囲の下限値から平均値	''	20~25%

基準範囲平均値のから上限値	20～30%	20～25%
基準範囲の上限値から上限値の2倍	20～40%	20～40%
基準範囲の上限値の2倍から4倍	10～20%	〃
基準範囲の上限値の4倍以上	約10%	〃

*1 各種血清酵素、BUN *2 グルコース、Na、K、Cl 等

3. 日間・日内反復測定の実例

ある管理試料のグルコースのデータである。当日より20日間さかのぼり、精密さの確認を試みた実例である。

* 毎日2回測定, 20日間の測定データ

* X_{ij} : i 日目の j 回目測定値 ($i=1,2,\dots, j=1$ or 2)

* XB_i : i 日目の平均値, XBB : 総平均値

日間反復測定結果表

$k \backslash n$	1回目	2回目	XB_i 日内平均値	XBB : 総平均値	$XB_i - XBB$	$(XB_i - XBB)^2$
1日目	91	90	90.5	91.7	-1.2	1.38
2日目	93	96	94.5	91.7	2.8	7.98
3日目	92	89	90.5	91.7	-1.2	1.38
4日目	91	92	91.5	91.7	-0.2	0.03
5日目	92	92	92	91.7	0.3	0.11
6日目	93	91	92	91.7	0.3	0.11
7日目	95	94	94.5	91.7	2.8	7.98
8日目	93	91	92	91.7	0.3	0.11
9日目	90	91	90.5	91.7	-1.2	1.38
10日目	90	89	89.5	91.7	-2.2	4.73
11日目	94	94	94	91.7	2.3	5.41
12日目	92	90	91	91.7	-0.7	0.46
13日目	90	89	89.5	91.7	-2.2	4.73
14日目	89	89	89	91.7	-2.7	7.16
15日目	91	91	91	91.7	-0.7	0.46
16日目	92	94	93	91.7	1.3	1.76
17日目	91	92	91.5	91.7	-0.2	0.03
18日目	93	93	93	91.7	1.3	1.76
19日目	92	92	92	91.7	0.3	0.11
20日目	92	92	92	91.7	0.3	0.11
総平均値		91.7			合計	47.138

日内反復測定結果表

$k \backslash n$	1 回目	2 回目	\bar{X}_{B_i} 日内平均値	①1 回目 - \bar{X}_{B_i} 日内平均値	②2 回目 - \bar{X}_{B_i} 日内平均値	$(X_{ij} - \bar{X}_{B_i})^2$ ① ² +② ²
1日目	91	90	90.5	0.5	-0.5	0.25+0.25
2日目	93	96	94.5	-1.5	1.5	2.25+2.25
3日目	92	89	90.5	1.5	-1.5	2.25+2.25
4日目	91	92	91.5	-0.5	0.5	0.25+0.25
5日目	92	92	92	0	0	0+0
6日目	93	91	92	1	-1	1+1
7日目	95	94	94.5	0.5	-0.5	0.25+0.25
8日目	93	91	92	1	-1	1+1
9日目	90	91	90.5	-0.5	0.5	0.25+0.25
10日目	90	89	89.5	0.5	-0.5	0.25+0.25
11日目	94	94	94	0	0	0+0
12日目	92	90	91	1	-1	1+1
13日目	90	89	89.5	0.5	-0.5	0.25+0.25
14日目	89	89	89	0	0	0+0
15日目	91	91	91	0	0	0+0
16日目	92	94	93	-1	1	1+1
17日目	91	92	91.5	-0.5	0.5	0.25+0.25
18日目	93	93	93	0	0	0+0
19日目	92	92	92	0	0	0+0
20日目	92	92	92	0	0	0+0
総平均値		91.7			$\sum_i \sum_j (X_{ij} - \bar{X}_{B_i})^2$ 合計	20.500

日間反復測定は、20 日間のデータの総平均から一日一日の平均値が、どのくらいばらついているかをみており、日内反復測定は、一日一日のばらつきが、20 日間でどの程度あるかをみている。

「表1 日間・日内変動を求めるための分散分析表」の式より、

日間の平方和 $S_A = \sum_i n(X_{B_i} - \bar{X}_{BB})^2$ は、

$n=2$ (2 回測定), $\sum_i (X_{B_i} - \bar{X}_{BB})^2 = 47.138$ (日間反復測定結果表)を代入して、

$$S_A = 2 \times 47.138 = 94.275$$

自由度 $f_A = k - 1$ は、 $k = 20$ を代入して

$$f_A = 20 - 1 = 19$$

日間変動 V_A は、

$$V_A = S_A / (k - 1) = 94.275 / 19 = 4.9618$$

同様に、

日内の平方和 $S_E = \sum_i \sum_j (X_{ij} - \bar{X}_i)^2$ は、

1 回目測定値 - (日内平均値) と 2 回目測定値 - (日内平均値) の 2 乗の総和で、
日内反復測定結果表より

$$S_E = 20.500$$

自由度 $f_E = k(n - 1)$ は、 $k = 20$ と $n = 2$ を代入して、

$$f_E = 20 \times (2 - 1) = 20$$

日内変動 V_E は、

$$V_E = S_E / \{k(n - 1)\} = 20.500 / 20 = 1.0250$$

表 1 より算出した日間・日内変動の分散分析結果をまとめると、

日間・日内変動の分散分析結果

要因	平方和	自由度	分散
日間	$S_A = 94.275$	$f_A = 19$	$V_A = 4.9618$
日内	$S_E = 20.500$	$f_E = 20$	$V_E = 1.0250$
計	$S_T = 114.775$	$f_T = 39$	

次に、日内変動に対する日間変動の有意性を F 分布表より検定する。

有意水準 5% における自由度 $f_1 = f_A$ 、 $f_2 = f_E$ は、F 分布表より第 1 自由度 19、第 2 自由度 20 であるから、

$$F_{0.05}(19, 20) = 2.14$$

日内変動に対する日間変動の有意性は、

$$\begin{aligned} F_0 &= V_A / V_E \\ &= 4.9618 / 1.0250 = 4.84 > F_{0.05}(19, 20) = 2.14 \end{aligned}$$

すなわち、 $F_0 > F_{0.05}(f_A, f_E)$ となった。

日間・日内精密度、室内精密度を求めると、

$$\begin{aligned} \text{日間精密度 } SD_A &= \{(V_A - V_E)/n\}^{1/2} \quad \{(4.9618 - 1.0250)/2\}^{1/2} = 1.403 \\ \text{日内精密度 } SD_E &= [S_E / \{k/(n-1)\}]^{1/2} \quad [20.500 / \{20/(2-1)\}]^{1/2} = 1.013 \\ \text{室内精密度 } SD_S &= (SD_A^2 + SD_E^2)^{1/2} \quad (1.403^2 + 1.013^2)^{1/2} = 1.73 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{変動係数(\%)} \quad CV_S &= 100 \times SD_S / \bar{X} : \text{総平均(\%)} \\ &= 100 \times 1.73 / 91.7 = 1.89(\%) \end{aligned}$$

健常人の個体内生理的変動幅と許容誤差限界の表より、
 グルコースの許容誤差限界 $SD_W/2 = 2.0$ より小さく精密度が保たれているので、グルコースの測定系における精密度は満足な状態にあるとみなせる。

● おわりに

臨床検査データは、「真値 + 測定誤差」として測定される。我々が毎日行う検査業務は、適切な精密さの管理（不確かさのコントロール）があつてはじめて「精密かつ正確」に検査業務を遂行できる。そのためには、機器・試薬の管理をはじめ、検査結果の監視など各施設独自のルーチンのマニュアル化が必要となる。また、検査機器に関するメンテナンスやトラブル情報などの知識も身に付ける事が肝要であり、実践していくことが重要である。

医師に届くデータ（情報）は、その信頼性が保たれて初めて患者の利益につながり、ひいては施設・検査室の利益にもつながると思われる。

用語
不確かさ

参考文献
機器管理ツール

外部精度管理調査の活用について

大西 あきら*

● はじめに

外部精度管理は、どこの施設で検査しても測定値が同一となること(施設間差の是正)とその測定値が真値にどれだけ近いかという2つの観点で管理していくことが目的であり、現在、多くの外部精度管理調査が実施されている。

外部精度管理調査の最終目標は、各施設で実施されている日常検査の結果が許容範囲内にあることを確認し、その技術水準を長期間維持していることを保証することにある。内部精度管理により施設内の測定値の精密さが保証されているという前提にたてば、外部精度管理調査の結果は測定値の客観的な正確さの一指標となる。

近年では、測定値の正確さを基盤とした測定体系が確立され、その測定体系に基づいた標準測定法を用いて値付けされた標準物質が供給されるようになったことから、外部精度管理調査の目標は、真値とみなし得る値(目標値など)に対する測定値のかたよりの是正という観点でもとらえられるようになった。

☐ 内部精度管理
3各論(3)

用語
測定体系
標準物質

● 外部精度管理調査を利用する際に

外部精度管理調査は、全国規模の精度管理調査から各都道府県や市単位で実施される精度管理調査と、参加施設数、実施規模の大小はもとより、実施項目の違い、評価方法の違いなど、これまで多種多様な精度管理調査が実施されてきた。現在、国内外で実施されている代表的な精度管理調査を表1に示す。

表1 国内外における代表的な外部精度管理調査

I 国内外外部精度管理調査	II 国際精度管理調査
日本医師会	CAP: College of American Pathologists
日本臨床衛生検査技師会	QAP: Quality Assurance Program, Dade, USA
日本臨床検査自動化学会	QCP: Quality Control Program, Wellcome, England
日本自動化検診学会	
その他の団体	

外部精度管理調査の目的としては、①参加施設集団での施設間差の確認、②参加施設の技術水準の把握、などが挙げられるが、外部精度管理調査を利用するにあたっては、まず

* 株式会社ゼロテック 江別研究所

E-mail: akira-oo-323@poem.ocn.ne.jp

TEL/ FAX: 011-383-3431/ 011-383-4322

大前提として自施設で得られた測定結果を正確に報告するという事はいうまでもない。自施設の目先の評価結果にとられるあまり、検査試薬メーカーなどが実際に行っている測定結果の事前集計を自施設の報告値とするようなことは、自施設ばかりか他の参加施設に対しても外部精度管理調査本来の目的が達成できなくなる危険性があるので、測定結果については正確に、そして正直に報告すべきである。

● 調査結果の解析と評価の動向について

これまで精度管理調査における調査結果の解析とその評価については、項目ごとに同一測定法、同一機器、同一測定システムを用いるグループ(peer group)に分類し、記入間違いなどによる極端な測定値の棄却がグループごとに平均値 $\pm 3SD$ を超えるデータを排除し、残りのデータについて、その平均値と標準偏差を基本に評価されてきた。

しかし、計算された平均値をその測定法による真値として取り扱うことができるかという問題と、標準偏差を基本とした評価法では測定値が正規分布しているという前提、すなわち、平均値 $\pm 2SD$ の範囲内に約95%のデータが入り約5%のデータがその範囲から外れるという評価方法となることから、結果的に、Na, K, Clのように測定値の施設間差が小さい項目では性能上問題がなくても約5%の施設は技術水準が不適切と判断され、過小評価されることになり、逆に酵素項目のように施設間差が比較的大きい項目では性能上問題があっても約95%の範囲内に入り技術水準が適切であると判断され、過大評価される可能性があるという問題が示唆されていた。

このようなことから、従来の評価法に対して、標準測定法を用いて測定した目標値(target value)を設定するという考え方が主流になりつつある。しかし、一方で、標準測定法を用いて値付けされた標準物質で校正可能な項目については、標準測定法または標準物質を用いたトレーサビリティの確認が行われている参加施設群の平均値を目標値として採用して差し支えないとの報告もあり、現状では、この2つの評価方法が混在した形で種々の外部精度管理調査が実施されている。

用語
トレーサビリティ

● 外部精度管理調査の限界

外部精度管理調査の評価上の問題点は残されているが、精度管理調査結果は個々の参加施設の測定値の位置を明確にし、客観的な正確さの指標となることは明らかである。しかし、精度管理調査に参加する以前に内部精度管理による測定値の精密さが先行することは忘れてはならない。また、わが国における主な精度調査は年に一回しか実施されないことから、ある時点の一段面をみていることに過ぎず、少なくとも年数回実施することが望ましく考えられている。現状では、日本医師会(日医)、日本臨床衛生検査技師会(日臨技)などの複数のプログラムに参加することが外部精度管理評価の効果を高めることに役立つ。現在、日医、日臨技、日本臨床検査医学会、日本衛生検査所協会の4団体がNEQASとして外部精度管理調査の統一プログラムについて検討を重ねている。

用語
NEQAS

一方、近年においては、ドライケミストリーを原理とする測定システムが出現し、大規模施設では時間外検査、緊急検査として、小規模施設では日常検査として広く利用されているが、通常の液状ケミストリーとは異なり、新鮮血清と調査試料のマトリックス効果の問題が生じて

おり、ドライケミストリー法は独立した peer group として評価する必要がある。しかし、ドライケミストリー法の同一システム内における施設間差は、多くの項目において液状ケミストリーのそれに比較して相対的に小さいことが確認されている。この理由の一つとしては、液状ケミストリーの場合、オープン試薬方式の自動分析装置を使用している施設が多く、試薬、キャリブレーター、測定装置はユーザーの選択にまかされており、それぞれが独立しているため各部分に誤差要因が含まれているのに対し、ドライケミストリー法においては、試薬、キャリブレーター（またはキャリブレーション法）、測定装置が一体となった測定システムとなっているため相対的に誤差が縮小されることがあげられる。

● 外部精度管理調査リスト

以下、国内における代表的な外部精度管理調査の概略を紹介する。

1. 臨床検査精度管理調査(日本医師会)

[1]概要

昭和 42 年度から始まった日本医師会が主催する臨床検査精度管理調査で、代表的な外部精度管理調査の一つ。

[2]規模

平成 15 年度の参加施設数は、2812 施設。

[3]対象項目

全 47 項目で、臨床化学(血清)検査が 33 項目、血清学検査が 6 項目、血液学的検査 8 項目。

[4]評価方法

定量検査についての評価方法は、はずれ値を除外した後の平均値(調整平均値)からの偏り(評価規準用の標準偏差 SD)で評価。調整平均値からの偏りにより A 評価から D 評価の 4 段階で評価。

この評価方法については、平均値からの評価であるため、全ての平均値が必ずしも真値ではないという問題点も抱えている。しかし、基準測定操作法を用いて値付けされた標準物質で校正可能な項目については、「基準測定法または標準物質を用いたトレーサビリティの確認が行われている参加施設群平均値を目標値として採用しても差し支えない(日本医師会臨床検査精度管理調査における目標値設定に関する研究報告;平成12年3月)」との報告もある。

[5]備考

平成 16 年度の精度管理調査は、NEQAS として新たな事業を展開する予定である。

(問い合わせ) 社団法人 日本医師会 地域医療第二課

〒113-8621 東京都文京区本駒込 2-28-16 TEL:03-3946-2121(代表)

 日医精度管理サイト
<http://www.jmapo.org/index.html>

2. 日臨技臨床検査精度管理調査(日本臨床衛生検査技師会)

[1]概要

日本臨床衛生検査技師会(日臨技)が主催する臨床検査精度管理調査。

[2]規模

平成 15 年度の参加施設数は、2874 施設。

[3]対象項目

臨床化学検査が 26 項目、免疫血清学検査が 10 項目、微生物検査が同定 2 題+薬剤感受性 2 題+フォトサーベイ、血液検査 6 項目、細胞検査(フォトサーベイ)、一般検査 3 項目+フォトサーベイ、生理検査 7 項目(フォトサーベイ)、輸血検査 6 項目。

[4]評価方法

定量検査についての評価方法は平成 15 年度から新たに、目標値±許容幅で評価する“○”・“△”・“×”評価が加わり、従来の統計的に求めた平均値と標準偏差を用いて評価する SDI 評価と併用している。

SDI 評価は、バラツキが大きい項目や誤記入が多い項目では評価が甘くなり、逆に測定値が収束してバラツキが小さい項目では評価が必要以上に厳しくなってしまう問題点がある。“○”・“△”・“×”評価は、SDI 評価の問題点を考慮して、目標値と許容幅を設定した評価方法である。標準物質が入手可能な項目の目標値は、目標値設定協力施設(全国 45 施設)で精度管理試料と標準物質を同時測定し、統計処理により目標値を設定している。標準物質が入手できない項目と測定方法・測定試薬・測定機種などで反応性の異なる項目については、精度管理調査参加施設の測定値から統計処理により目標値を設定している。許容幅は体外診断医薬品の取り扱いに関する通知等の許容測定変動係数(範囲)を参考に設定されている。

[5]備考

平成 16 年度の精度管理調査は、NEQAS として新たな事業に参画する予定である。

(問い合わせ) 社団法人 日本臨床衛生検査技師会

〒143-0016 東京都大田区大森北 4-10-7 TEL:03-3768-4722 FAX:03-3768-6722

3. NEQAS; National External Quality Assessment Scheme (共通外部精度管理事業)

[1]概要

日本医師会、日本臨床検査医学会、日本臨床衛生検査技師会、および日本衛生検査所協会の合意を得て実施される共通外部精度管理事業。当分の間は、日医総研(日本医師会総合政策研究機構)が運営する。

平成 17 年度から臨床検査外部精度評価が開始され、基幹項目については年間 3 回、オプション項目についても年間 1~3 回の精度管理調査の実施を予定している。評価方法における詳細は、今のところ未定であるが、日医の臨床検査精度管理調査など従来実施された各種外部精度管理調査の実績を考慮しながら検討している。

- おわりに

外部精度管理調査にはそれぞれ特徴があり、検査室がどの精度管理調査に参加するかは、各検査室のおかれている状況が異なるので、一概に良否の判断はできない。しかし、これらの精度管理調査を有効に活用するためには、まず、自施設での内部精度管理を徹底することが不可欠である。

3 各論(5) 標準化のガイドライン

標準化の実践と札幌技精度調査の有用性

重村 雅彦*

はじめに

標準化の課題は、異なる測定システムに起因する施設間差の克服といえる。この問題を解決するためには、正確さを基盤とした“標準測定法である勧告法の公布”と“物差しとなる標準物質の頒布”が重要となる。日本臨床化学会(JSCC)は、実用基準法として位置づけられた勧告法の制定と、次いでその正確さが伝達された標準物質の規格の提示など、検査値の標準化事業を推進してきた。その結果、酵素活性測定項目 7 種類(AST, ALT, CK, ALP, LDH, γ GTP, ChE)においては施設間差是正のめざましい成果を収めている。しかしながら、勧告法が制定されつつも標準化が難航している項目や認証標準物質が存在するものの勧告法等のアナウンスがされていない項目と、明確なコンセンサスがないうまま標準化を要求されている項目も存在する。

こうした標準化の現状をふまえ、検査室に課せられた標準化とは何か？そして、標準化のために検査室で実践すべきことは何か？を、近年の標準化の動向から考えていく。

標準化の動向

検査値の標準化という考え方は、1975 年、カナダのトロントで開催された第 9 回臨床化学国際会議のシンポジウム「Reference Methods in Clinical Chemistry」で取り上げられ、測定値の施設間差の主因は正確度のズレによるものであり、正確度を保証することで施設間差を縮小することが可能であるという討議に始まる。正確性を保証するための一手段として測定体系の必要性が示された。その結果、近年、臨床化学分野においては、各種測定項目に関する標準測定法や標準物質が制定され、測定体系を中軸とした標準化事業が推進されている。

JSCC は、2003 年までに酵素活性測定項目 7 種類(AST, ALT, CK, ALP, LDH, γ GTP, ChE)、濃度測定項目 7 種類(ISE, GLU, Ca^{2+} , T-CHO, TG, UA, CRE)の勧告法を公布している。また、標準物質に関しては、2001 年に「標準物質の作成・管理・運用に関する指針」を公表しており、その内容については、「標準物質が円滑に機能するために日本臨床検査標準協議会(JCCLS)を中心とした機構構築」を提案した。そのため、現在では、国内に供給される国内外の標準物質は、一部を除いて JCCLS が認証を行っている。認証標準物質については、その製品名および製造元に関する詳細を、巻末付録“標準化実践ツール① 国内外の標準物質一覧”に掲載したので参照されたい。

*北海道大学病院診療支援部検査部

E-mail: mscoccus@med.hokudai.ac.jp

TEL/ FAX: 011-706-5710/ 011-716-3048

標準化のために
3各論(1)

用語
勧告法, 標準物質
実用基準法

用語
測定体系

用語
認証

巻末
標準化実践ツール

一方、日本医師会などが主催する近年の外部精度管理調査においては、酵素活性測定項目 7 種類をはじめとして勧告法の制定と標準物質の供給体制が整備された項目における施設間差の十分な縮小効果が報告されている。しかしながら、尿酸のように勧告法における問題点が未解決のまま標準化が要求されつづけている項目や、血清鉄のように認証標準物質が存在するにもかかわらず勧告法が未提示な項目の扱いなど、標準化における課題が多数山積みされている現状も否定できない。

📌 標準化のために検査室で実践すること

このように標準化とは、JSCC などの勧告組織によって標準化を推進できる背景が整備されることと、それを受けて検査室が現状を適切に理解し対応することで最終ゴールが見えてくる作業といえるが、標準化のために検査室が実践すべきことは、標準化された測定システムの導入とそのシステムの維持・確認作業の実践である。具体的に言うと、標準化された測定システムの導入とは、正確さが保証された測定法と標準物質の選択であり、標準化における維持・確認作業とは、それぞれ日々の内部精度管理を充実させることと外部精度調査へ積極的に参加することである。

☑
内部精度管理
3 各論(3)
外部精度管理
3 各論(4)

1. 標準化された測定システムの導入

測定法の選択にあたっては、自施設の目的や特徴を考慮して選択基準を設定すべきであるが、まず最初の選択肢としては、標準化された項目であればその正確さが保証された試薬を利用すべきである。正確さが満たされていれば、測定値の施設間差は小さくなることが実証されており、また、今後の臨床検査データには公共性が求められ、どの医療機関でも同一の診断基準で利用できることが必要となるからである。標準物質の選択にあたっては、可能な限り、測定体系上、上位に位置する標準物質でさらにマトリックス効果にも留意したものを利用するのがベストである。標準物質の選択に関しては、各論(1)でも詳しく解説しているので是非そちらを参照されたい。

☑
標準化のために
3 各論(1)

2. 標準化における維持・確認作業

内部精度管理は、測定対象となる患者検体に近い性質を有する管理試料を用いて検査結果が許容範囲内に入っているかどうかを常時モニターする方法と、測定した患者データを用いて異常を発見する方法に大別されるが、精度の高い測定値を報告するためには、内部精度管理のカテゴリーに使用する検査機器の保守管理なども充実させる必要がある。さらに精度保証という要素を加味すれば、内部精度管理は、分析前(検体採取、保存搬送、前処理)管理、分析(開始前チェック・分析中)管理、分析後(報告)管理とに分けることができるが、これらおのこの管理体制を確立させていくことが標準化における維持作業といえる。

用語
精度保証

標準化における確認作業は、現行測定システム上での正確さの評価といえるが、これは日臨技や当委員会などが主催する外部精度調査に参加することで確認することができる。以下、標準化における確認作業の一つの手段として、当委員会主催の「札臨技 精度調査」に参加する有用性について紹介する。

標準化の実践と「札幌技 精度管理調査」参加の有用性

札幌技精度管理調査に参加する有用性についてふれるまえに、「札幌技 精度管理調査」の概要について紹介する。

1. 「札幌技精度管理調査」とは

(1) 背景

当委員会は、平成 3 年より「統一化サーベイ」と称した外部精度調査を最初にこれまで札幌技の精度管理事業を展開してきた。「統一化サーベイ」は、その精度調査に必要な調査試料の調製から値付けとその評価をすべて当委員会がオリジナルで運営する精度調査であったが、こうした形式の精度管理調査は平成 13 年度まで実施した。「札幌技精度管理調査」と名称が変更されたのは平成 14 年度の精度調査からで、その経緯は、さらなる札幌技の精度管理事業の充実と会員施設のニーズに応える精度調査を目的に調査方法などを心機一転変更した。

(2) 調査目的

正確さを基盤とした精度調査を実施し、会員各施設の日常検査の標準化と検査値の統一化および施設間差の是正を図ることが目的である。

(3) 調査内容

各施設における配布試料の測定値(標準化と精度管理状況の把握)および使用分析機器。

(4) 対象項目

成分項目: 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, 総コレステロール, CRP, (カルシウム)

酵素項目: AST, ALT, LD, CK, ALP, γ -GT

上記の調査項目は、平成 14, 15 年度に実施した精度調査の対象項目であるが、通年、必要に応じて項目の追加・削除を行って本精度管理調査の充実を模索している。

(5) 調査試料

- ・ チリトロール 2000 グリーンラベル 3ml 溶解(平成 14, 15 年度調査試料)
- ・ Aalto Control(平成 14 年度調査試料)

調査試料の濃度設定は、前年度の標準化と精度管理状況などから判断して必要に応じて試料本数を決定している。

(6) 目標値と許容幅の設定

(社)北海道臨床衛生検査技師会(北臨技)のレファレンスラボ 4 施設(北海道大学病院, 札幌医科大学医学部附属病院, 旭川医科大学医学部附属病院, 市立札幌病院)において、正確さの保証された測定法と標準物質を用いて目標値と許容幅が設定された正確な精度調査試料である。

(7) 評価方法

参加施設は、試料配布時に添付した調査試料の目標値および許容幅範囲を参考に各施設が各施設の責任のもと現状における精度管理状況を評価する。当委員会は、参加施設により得られた集計結果から札幌技の統一化状況を解析し、会員施設に報告を行う。

(8) 参加費用

札幌技精度調査の参加費用は、通年 1000 円である。

2. 「札臨技 精度管理調査」参加の有用性

これまで外部精度管理調査は、各学術団体・検査試薬メーカーなどにより数多く実施されてきたが、検査室にとっては、その種類の多さゆえにどの外部精度管理調査に参加すればよいか悩んだ経験も少なくないだろう。どの外部精度管理調査に参加するかについては、検査室それぞれがおかれている状況により異なるので一概に良否の判断はできないが、数ある外部精度管理調査を有効に活用するポイントとしては、それぞれの精度管理調査がもつ特色をしっかりと把握することと筆者は考えている。代表的な外部精度管理調査の特色については、各論(4)において詳しく紹介しているので是非参照されたい。

「札臨技精度管理調査」の特色のひとつは、従来の精度管理調査で懸念されていた測定結果の集計に絡む時間的な問題がないこと、すなわち、試料配布時にあらかじめ目標値や許容幅を明記している点である。これは、参加施設において、精度管理上、本精度管理調査で何らかの不具合が発見されたとして、その対処の遅れは日常検査における致命的な問題となることから、「札臨技精度管理調査」の目的は、単なる「答え当てゲーム」として行われるのではなく、迅速な日常検査へのフィードバックを目標としたためである。

また、「札臨技精度管理調査」は、品質的にも他の精度管理調査に決して劣らない正確さが保証された調査試料を用いて実施しているが、他の精度管理調査と比較して参加費用が安いことも特色のひとつといえる。例えば、日医や日臨技が主催する精度管理調査の参加費用は、項目数にもよるがおよそ 4-5 万円であるが、札臨技精度管理調査は、それらの約 1/40 に相当するわずか 1000 円であり、地域主催の外部精度管理調査としては参加しやすい費用設定となっている。

「札臨技精度管理調査」は、精度管理調査の規模としては小さいが、精度管理調査に参加する目的が標準化や日々の精度管理の確認に限定されているのであれば、クオリティーの面では他の精度管理調査のそれと決して劣らないと考えており、むしろ、低コスト、迅速評価などの検査室の実情やニーズを考慮した「札臨技精度管理調査」は、実際の検査室のための精度管理調査としては有用な精度管理調査であると自負している。今後は、精度管理調査後のサポート体制をさらに整備し、「札臨技精度管理調査」をより充実させていく予定である。

🌈 おわりに

臨床検査技師の責務は、精度の高い検査結果を報告することであるが、それが臨床の場で有用に利用されるためには、標準化や施設間差解消の作業が重要な役割を担っている。事実、コレステロールに代表されるように施設間差が解消されるに伴い臨床的評価が高まってきた項目も多数存在する。検査値の標準化は、標準化を推進できる学術・技術的背景が整備されることと、検査室がそれに適切に対応することで達成される作業である。標準化のために検査室が求められていることは、適切な情報から得た正しい知識に基づく日常精度管理の実践にほかならない。

精度管理に関係したデータ異常について

澤田 和征*

はじめに

標準化という作業を実践するためには、精度管理、特に内部精度管理を充実させることが重要なファクターとなる。また、内部精度管理を充実させるうえで、分析装置や検査試薬などを適切に管理することは、検査データの信頼性を保証するだけでなく、データ異常の早期発見および早期問題解決にもつながる。

本章では、日常検査に潜む精度管理に関係したデータの異常について、その発見から原因の特定およびその対処法と、それによる測定値への影響を原因の由来に着目して解説していく。また、そうしたデータ異常の事例をQ&A方式を用いていくつか紹介する。

☑ 標準化のために
3 各論(1)
内部精度管理
3 各論(3)

測定値の異常

1. 異常の発見

「データがおかしい」と考えられる現象とその原因の由来を表1に簡単にまとめた。このように、ひとつの現象に対して多数の原因(由来)が考えられる。また、異常の発生状況によっては原因の由来が特定できる場合もあるので、データ異常が発生した状況についても詳細に検討することが重要である。

表1 精度管理に関係したデータ異常の現象と原因の由来

現象 由来	データアラームの 発生	コントロール値が 基準範囲外	再検値の乖離	検体データの ドリフト
分析装置由来	○	○	○	○
試薬由来	○	○	○	○
キャリブプレート由来	○	○		○
コントロール由来		○		
検体由来	○		○	○

* 財団法人北海道労働保健管理協会

E-mail: kaz-s@net.email.ne.jp

TEL/ FAX: 011-862-5106/011-862-5142

2. 原因の特定とその対処

各原因由来の確認事項と対処例を表 2 に示す。確認事項も原因由来ごとに多数存在する。データ異常発生時には、オペレータはこれら確認事項をチェックしあらゆる可能性を消去しながら原因を特定する場合が多いと考えられるが、問題の早期解決には経験と知識が要求される。

表2 データ異常発生時の原因とその由来の確認事項および対処例

	分析装置由来	試薬・キャリブレーション・コントロール由来	検体由来
確認事項	光量チェック サンプリングピペットの状態 機器ライン内のエア 試薬分注状況 攪拌機構の状態 洗浄機構の状態 現象範囲の限定 同時再現性 水質 パラメータの確認	試薬の残量 反応過程吸光度 キャリブレーションの吸光度 キャリブレーションの設定値 試薬・キャリブレーション・コントロールの期限 試薬・キャリブレーション・コントロールの変性	検体の状態(フィブリン等) 検体採取時の状況 検体前処理の状況 他の異常項目の確認 検体過去データ
対処	対応部のメンテナンス ユニット・チャンネルの変更 部品交換	試薬・コントロールの交換 再キャリブレーション	フィブリン等の除去 他の測定法で測定 希釈再検

📌 データ異常の事例紹介 -Q&A-

以下、精度管理に関係したデータ異常の事例を、表 2 の原因由来別に、**現象**、**原因**、**対処**の3つに分けていくつか紹介する。ただし、それぞれの現象に対する原因および対処は、すべて網羅されているわけではない。

□ 分析装置由来

Q 1 : **現象** 「メンテナンス後コントロールを測定すると、許容範囲を外れた」

Ans : **原因** サンプルシリンジ, 試薬シリンジ, 反応セルの交換による測定条件の変化など。

対処 キャリブレーションの実施など。

Q 2 : **現象** 「再検値の乖離が徐々に大きくなった。コントロールが許容範囲を外れた」

Ans : **原因** サンプルプローブ先端の洗浄不良による汚れの付着など。

対処 サンプルプローブの洗浄など。

Q 3 : 現象 「再検値の乖離が突然大きくなった。内周セルに対応する項目のみで、3 回
に1度の周期で認める」

Ans : 原因 攪拌棒の取り付け不良など。

対処 攪拌棒の取り付けなおしなど。

Q 4 : 現象 「突発的にセルブランク異常アラームが多発。データの低値傾向を認めた」

Ans : 原因 脱気ポンプの動作不良（劣化）など。

（気泡が発生し、サンプリングやセルブランク測定機構に影響）

対処 脱気ポンプの交換。

Q 5 : 現象 「測定項目を登録し分析装置に検体をロードしたが測定しなかった」

Ans : 原因 検体感知センサー不良（電圧低下）

対処 検体感知センサー交換

□ 試薬・キャリブレーション・コントロール由来

Q 6 : 現象 「AST, ALT のみキャリブレーション異常発生。キャリブレーションの吸光度
が前回値と大幅に違う。コントロールも AST, ALT が許容範囲を外れた。」

Ans : 原因 AST, ALT の試薬を間違えてセットした。

対処 試薬交換後の確認徹底。（特に同一試薬容器に注意）

Q 7 : 現象 「T-BIL, D-BIL のキャリブレーション異常発生。キャリブレーションの Lot 変更
なし。T-BIL, D-BIL のコントロールが許容範囲を外れた」

Ans : 原因 キャリブレーションの溶解ミス。（2ml 溶解を 3ml で溶解した）

対処 キャリブレーション手順、溶解方法の再確認など。

Q 8 : 現象 「2 濃度のコントロールを融解後測定したが、1 濃度のみ多数の項目が許容
範囲を外れた」

Ans : 原因 コントロールの Lot が変更時に設定値を変更しなかった。

対処 オペレータの交代時や、新しくコントロールを使用する場合は、必ず Lot
番号を確認する。

□ 検体由来

Q 9 : 現象 「AST の初検値が 1 IU/l で、再検すると AST 30 IU/l だった。同時に測定
した他の項目の再検値には問題はなかった」

Ans : 原因 少量のフィブリンを吸引し、サンプリング不良で AST が低値になった。

（AST のみ低値になったのは、AST のサンプリングが 1 番目だったためで、
次の項目のサンプリング時はフィブリンの影響は無かったと考えられる）

対処 検体を測定する際には、必ず検体の性状をチェックする。

🌟 おわりに ー日常分析のトラブル情報の共有ー

分析装置の性能を最適に維持するためには、日常の適切な機器管理、機器メンテナンスが重要となる。しかし、十分なメンテナンスをおこなっていても、分析装置に由来したデータの異常は偶発的に発生する。データの信頼性を保証するためには、日常の分析装置の状態を的確に把握することが必要となる。札幌技では、各施設の日常分析に異常が発生した場合に備えて、トラブルの原因究明に役立てることができる情報を札幌技ホームページ上で提供し、“情報の共有”をはかる予定である。内容は、前述した「異常データの事例紹介-Q&A」に相当するものであるが、今後は、測定機種名も挙げるなど事例紹介の充実をはかりたい。各会員施設には、日常分析に関するトラブル、メンテナンスの情報を是非、札幌技ホームページまでお寄せ頂きたい。

分析装置の適切な管理が、不良データの早期発見には不可欠であり、検査室内精度管理の基本となることは言うまでもない。

📖 巻末
機器管理ツール

🌐 札幌技
<http://www.saturngi.gr.jp/>