

〈資料：分析機器・試薬アナリスト認定講座（その6）〉

新しい精度管理法の提案（その3）

小川 善資

3. 許容限界と検査室で定める管理限界

許容誤差は言うまでもなく、測定値を利用する臨床医に認められるものでなくてはなりません（TonksやBarnettらの考え方）。そして、この限界は臨床検査において最低限守らなければならない誤差の範囲です。しかし、検査技師が目標とすべき測定精度はもう一段高い管理限界を策定すべきではないでしょうか。さもなければ、トラブルに気づくたびに、毎回、病院中に知られる問題となってしまうし、多くの関係者に迷惑を掛けることになるからです。私たちは臨床医の要望に応え、さらには臨床医の信頼を勝ち取れる分析データを常に提供し続ける使命があると思います。

具体的な目標の一例を記述します。多くの施設では血糖値を整数で報告していると思います。具体的には78 mg/dlとか236 mg/dlという数値です。この様な数値を報告するということは、私たちは「1 mg/dlの差を正しく測定仕分けていますよ。」と言っていることなのです。例えば、臨床医から「50 mg/dlと49 mg/dlは違うのか。」との問い合わせがあった場合、「相違します。」「理由となるデータはこれです。」と、直ぐさまエビデンスを提示できるように準備されていなければなりません。

さて、1.0 mg/dlの差を正しく測定仕分けできるとはどのようなことでしょうか。証明する方法はいくつかあると思います。1つの方法は測定値の分布が正規分布すると考えた時に成立する方法です。50 mg/dlと49 mg/dlの試料を多重測定し、2つの集団ができます。この集団が同じ集団か相違する集団かを見分けるための方法です。両集団に、どれだけの重なりがあるかを計算し、重なりが少ない集団であるほど両集団の差があることになります。両集団はそれぞれ同じ物質を測定した結果であるため、共に正規分布をするものとし、確率5%以下で両者の分布が相違すると言えるためには50 mg/dlの正規分布曲線の片側（上側）確率5%の点で両集団がクロスしている時です。片側確率5%のポイントは1.64 SD離れたところになります（図1）。このことは49 mg/dlの測定値側から見ても同じことであるため、具体的なSDは下記以下でなくてはならないことになります。

$$1.0 \text{ mg/dl} / (1.64 \times 2) = 0.31 \text{ mg/dl}$$

この計算は5%の誤差を認めると考えた場合のSDで、0.31 mg/dl以下でなくてはならないことを表します。同様に3%以下の誤差と考えるなら0.27 mg/dl、1%以下と考えるなら、0.22 mg/dl以下のSDで測定されなければなりません。

もう一つは、分析分解能から考える方法です。測定仕分けることのできる最小の濃度差のことを分析分解能と称します。分析分解能が0.1 mg/dlであれば、1.0 mg/dlはCV 10%付近で測定が可能ならずです。これは0.1 mg/dl以下の濃度は測定できないから、この10倍の濃度を測定した際、CVが10%以下になるはずがないという考え方です。実際の再現性が10%以下となったとしても、それは偶然の問題で、議論できないという考え方です。1.0 mg/dl差を測定仕分けできているなら50と49 mg/dlは正しく測定仕分けできているとする考えです。

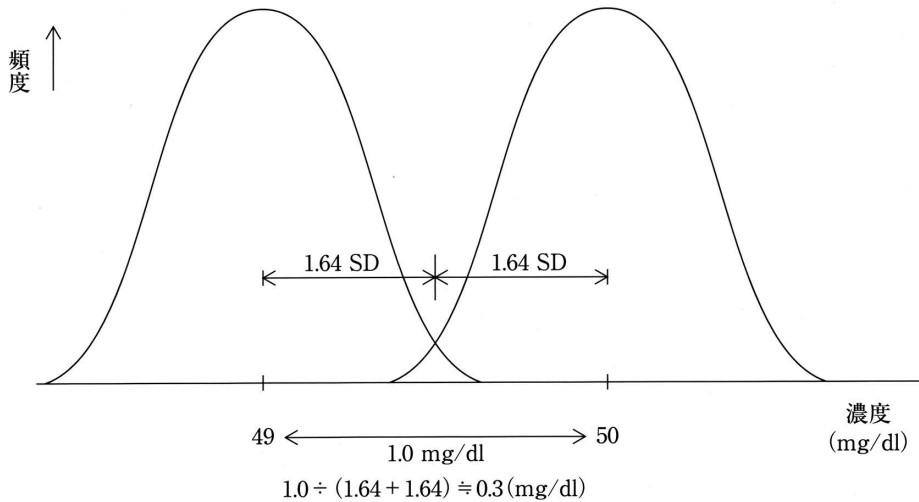


図1 2つの正規分布曲線の重なり

4. 新しい \bar{x} -管理法の作図法

最初に提案する新 \bar{x} -管理図は従来の \bar{x} -管理法の長所である「分かり易く、結果として報告した測定値の再現性を伝えること」にあります。精度を公表する目的は検査値を監視する立場にある管理者と常にデータを利用されている臨床医に正確で、しかも目標とする再現性が確保できていることを伝えることです。よって、臨床医が大切に考えている濃度における正確度と再現性を素直に表すデータを提示すべきです。大切に考えられている濃度はBarnettの提唱する医学的意志決定濃度 (Disision level) がその一例です。検査項目ごとに臨床医と話し合い、大切な濃度と精度を話し合うべきです。さらに、前項で一例を示した検査室の設定目標も検査に携わる検査技師で話し合い、明確にすべきです。また、正確さに関しても表示すべきだと思います。今回の方法は認証標準物質を用いた正確な測定値の提示法を示します。もう一つは理論から考えた正確さの確保です。これらを正しく伝達する方法を提案したいと思います。具体的にはASTとクレアチニンの測定を例に取り上げていきます。

4-1. 酵素活性測定における \bar{x} -管理法 (AST活性測定)

AST活性測定法に関する管理図を提案します。臨床医が肝臓に何らかの異変が生じている可能性を感じる活性は70 U/l付近です。このため、このあたりに活性を有する管理試料を選択します。ここでは60 U/lの管理試料が入手できたものとしします。また、試薬異常を敏感に教えてくれるのが測定上限付近の試料です。ここでは2,000 U/l (JSCC勧告法ではサンプル量/総反応液量比が1/10で、測定上限の活性は500 U/lです。一般的な施設ではこの比が1/50の施設が多いとされています。この比なら測定上限は2,500 U/lとなります。)の管理試料とします (市販されていない濃度ですから、作成法を後述します)。

上記、2種類の管理試料が完成したら、次の順で準備を進めます。まず、キャリブレーション、管理試料A (60 U/L) と管理試料B (2,000 U/L) の管理試料の正確なAST活性を知るため、酵素標準物質 (ERM) を標準として、3種の試料を測定します。この作業にて、ERMの持っている正確なAST活性をキャリブレーションと2種の管理試料にトレースします。管理試料の測定で実施したい、もう一つ

の目的は干渉の受けない試薬性能が守られているかをチェックすることです。ピルビン酸による影響を受けていないことを管理試料A（影響を見るためピルビン酸2.0 mmol/lを添加します）の測定で確認します。

次に予備実験として1ヶ月間この管理試料を測定して下さい。管理試料の平均値を求めます。平

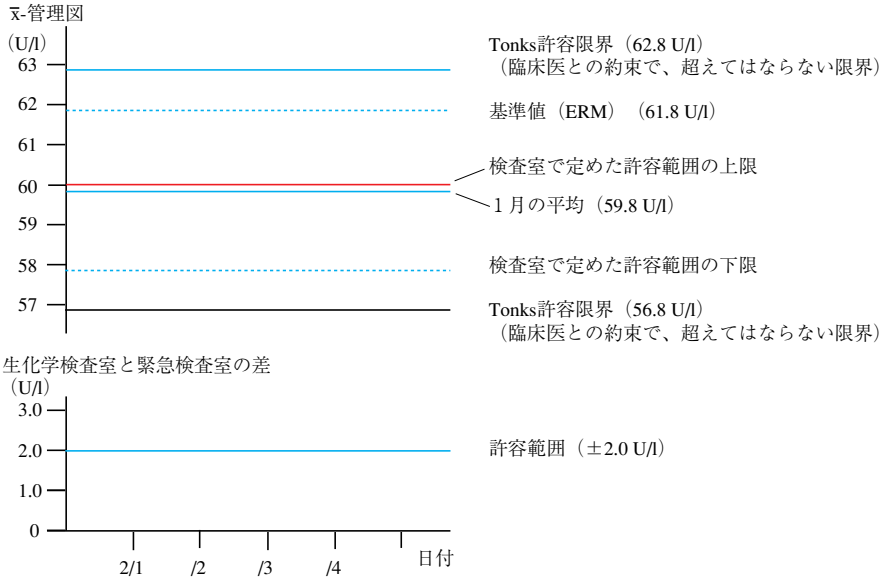


図2 管理試料Aの管理図 検査項目：AST 管理月 平成25年2月
 管理試料：A社製 管理試料B Lot No. 0001 Exp. 16.3.30
 分析装置：C社製 001型 自動分析装置

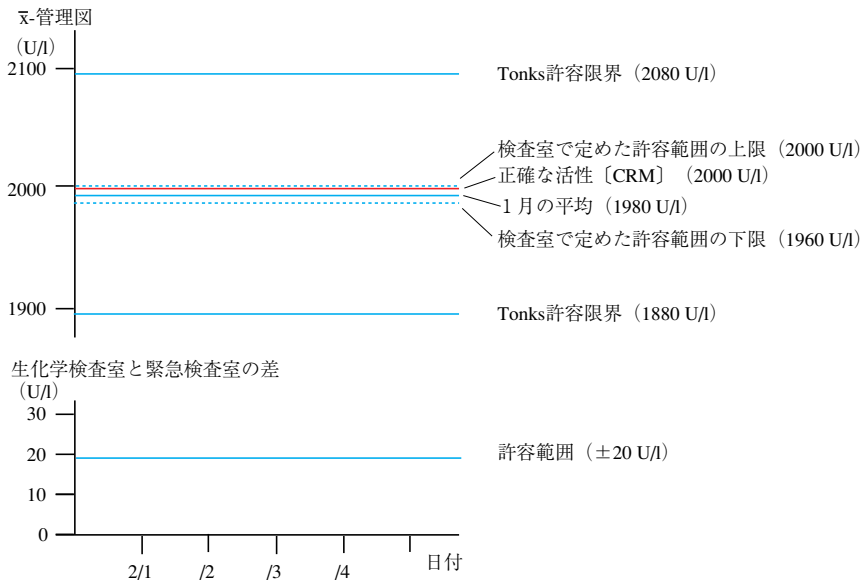


図3 管理試料Bの管理図 検査項目：AST 管理月 平成25年2月

均値が59.8 U/lであったとします。また、検査室と臨床医との話し合いにて±2.0 U/l以下の誤差にて測定することを取り決めたとします（分析者の立場からは整数値で報告するのですから、本当は1.0 U/l以下の誤差としたいのですが、少し許容して頂くことにします）。

管理図にERMからトレースされた正しい活性値60 U/lを赤色実線（正確度の目安）で記載し、Tonksが提唱した許容範囲である±5%を赤色点線で記入します。この範囲を決して超えてはならないという意味での許容限界線です。次いで、先月の平均値を青色実線で示し、臨床医との間（もしくは検査室内で取り決めた許容範囲）を青色点線にて示します（図2）。要するに、精度管理の目標は±2.0 U/l以下のバラツキで測定するという意味です。しかも、この範囲はTonksの許容範囲内より狭くなくてはなりません。

4.2. 物質定量における \bar{x} -管理図（クレアチニン）

血清クレアチニン測定で、臨床上、最も注目される濃度は1.0 mg/dl付近です。この近辺の濃度において、どこまでの分析分解能を要求するかは大きな問題で、別途記述することとしますが、1.0 mg/dlを正しく測定することは大変なことです。Tonksの許容範囲を設定しようとしても1.0 mg/dlの5%、すなわち、0.95-1.05 mg/dlの範囲内に測定しなくてはならないこととなります。検査室においてこれより厳しい基準を設定したくても、それはきわめて難しいこととなります。ここでは検査室で設定する基準とTonksの許容範囲を同じに設定することにします。次に、クレアチニン測定において発生し易い問題は①ビリルビンによる干渉と、②クレアチンによる干渉です。これらの影響を回避できる試薬を選択したとしても、その性能が維持されているかをチェックする必要があります。このための管理試料を用意します。

試料Aは1.0 mg/dl付近の濃度とします。もう一方は干渉反応を回避できているかを監視するための試料とします。4～5 mg/dl程度のビリルビンの影響を回避できれば良いものとし、クレアチンは2.0 mg/dlの影響が回避できれば良いものと設定します。

管理試料Aのクレアチニン濃度は1.0 mg/dlとし、管理試料Bのクレアチニン濃度は0.5 mg/dl、ビリルビン5.0 mg/dl、クレアチン2.0 mg/dlの試料を作成し、データを収集します。この様な2試料を作成します。管理試料Aは1.0 mg/dlとなるようにクレアチニンを精製水にて溶解します（もしくは管理血清で表示値が1.0付近の試料を選択して下さい）。管理試料Bはクレアチニン0.5 mg/dl、クレアチン1.2 mg/dl、ビリルビン5.0 mg/dlの管理試料とします。

管理試料AとBの準備ができれば、キャリブレーションと併せて3種の試料をクレアチニン標準液にて相対分析を実施し、ASTと同様正しい測定値をトレースします。その後、1ヶ月間準備期間として管理試料を測定し続けます。管理試料Aの平均値が0.95 mg/dl、SDが0.12 mg/dlとします。また、管理試料Bの平均値が0.52 mg/dlで、SDが0.06 mg/dlであったとします。2月の管理図は図4と5になります。

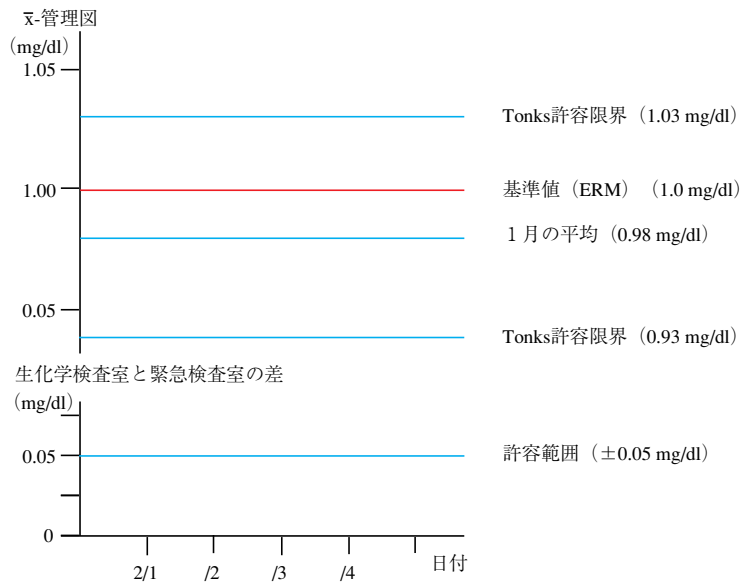


図4 管理試料Aの-管理図 検査項目：クレアチニン 管理月 平成25年2月
 管理試料：D社製 管理試料E Lot No. 0002 Exp. 16.5.30
 分析装置：C社製 001型 自動分析装置

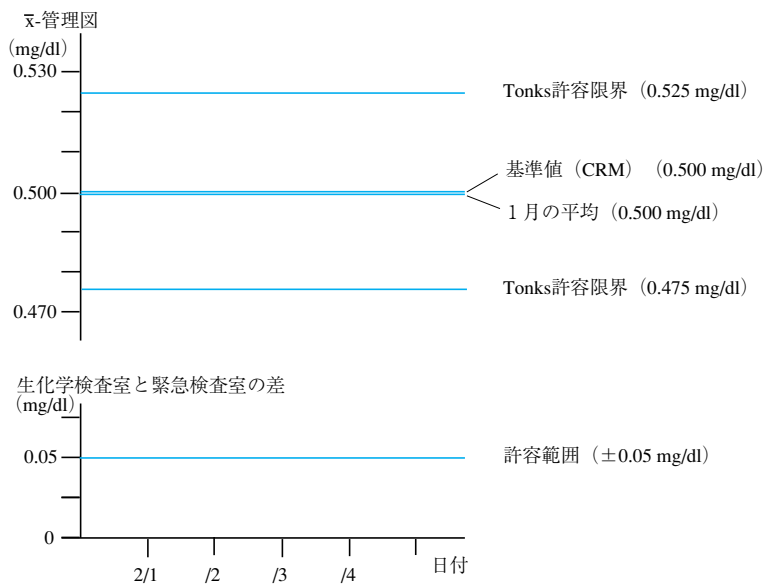


図5 管理試料Bの管理図 検査項目：クレアチニン 管理月 平成25年2月