

臨床検査の精度管理における患者データの 有用性について

新潟大学医学部検査診断学教室（主任：屋形 稔教授）
岡田 正彦・屋形 稔

Applicability of Patients' Values for
Controlling Quality of Laboratory Data

Masahiko OKADA and Minoru YAKATA

*Department of Laboratory Medicine, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Minoru Yakata)*

The measurements of serum aspartate aminotransferase (GOT) and total cholesterol collected daily were constructed into histograms. Four parameters were defined from the histograms and source data. The first parameter is a mean of the test results, the second is a median, the third is the peak location of the histograms, and the fourth is the location at which the simulated Erlang distribution shows the maximum. These four parameters were examined for their sensitivity to any deterioration of the accuracy of laboratory data by superimposing artificial noises. An analysis of the results indicates that the peak location of the Erlang distribution of the histograms and the mean of the original data are very sensitive to changes of accuracy. In addition to the conventional quality control charts, the proposed parameters can provide clinical laboratories more reliable information about deteriorations of test results.

Key words: laboratory test, quality control, patient data, Erlang distribution, accuracy.

臨床検査，精度管理，患者データ，アールン分布，正確度。

はじめに

臨床検査のデータは，測定機器，試薬などさまざまな要因の影響を微妙に受けやすく，たえずその精度を監視している必要がある。臨床検査のための精度管理法につ

いては，すでに多くの考え方が提唱されており，そのいくつかが実用に供されている。精度管理の目的は2つに大別することができ，第1は測定の過程で発生する異常を，第2は検体の取違えなどの人為的ミスを検出することである¹⁾²⁾。両者はかならずしも厳密に区別できない

Reprint requests to: Masahiko OKADA,
Department of Laboratory Medicine,
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部検査診断学教室
岡田 正彦

が、本研究では、主に前者に関わる問題を取り扱う。

検査の過程で生ずる誤りを検出するための最も一般的な方法は、患者検体の間に濃度既知の試料を適当に挿入しておき、その検査結果から測定系の異常を検出するものである。実際には、このような試料の測定値から平均値 (\bar{x}) 及び最大値・最小値の差 (R) を求め、グラフ上に毎日プロットしていく。このグラフは \bar{x} -R 管理図と呼ばれ、 \bar{x} の変化から、検査結果が本来の値からどの程度ずれているか (正確度) を知ることができ、また R の変化から、検査結果のばらつき具合 (精密度) を知ることができる¹⁾。

しかし、精度管理のための試料を多数投入すると、検査コストの高騰を招くことになり、逆に少なくすると、異常を見落す危険が高くなってしまふ。したがって、このような方法では、試料の数を多くしても少なくしても問題を残すことになる。そこで、我々は、精度管理のための特別な試料は使わずに、日々の検査結果 (患者データ) だけから、臨床検査の精度管理を行なう指標をいくつか考案し、比較検討した。本稿では、これらの指標の計算方法とその有効性について考察する。

方 法

1) 対象

検討に使用したデータは、新潟大学医学部附属病院における30日間の GOT (血清酵素) の全検査結果である。この期間中、検査の測定系および検査結果には特別な異常は認められていない。また、これとは別に、本法の検証に11日間分の総コレステロールの測定値も利用した。両項目の1日分の検査件数は、入院患者と外来患者を合せて、最大217件、最小178件であった。また、1日の外来患者数が0の日から158名の日まであり、入院患者と外来患者の比は様々であった。入院患者の血液は原則として早朝空腹時に採取したものであるが、外来患者の採血時間は一定していない。GOT は IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) に準拠した方法により³⁾、総コレステロールは酵素法により⁴⁾、それぞれ自動分析装置日立 736-60 で測定したものである。なお、GOT の単位は IU/L (国際単位)、総コレステロールは mg/dl である。以下、これらのデータを患者データと呼ぶ。

2) パラメータの定義

1日分の患者データに対して、まず以下の4つのパラメータを定義する。第1と第2のパラメータは、患者データの平均値 (m) と中央値 (d) である。第3は、患者

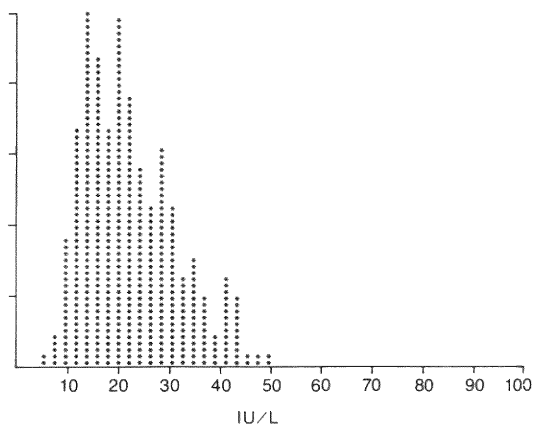


Fig. 1 Example of the distribution of test results of GOT in a day.

データから作成したヒストグラムの頂点の位置、つまり最頻値 (h) とする。最後に、ヒストグラムの包絡線を数式で近似し、それが最大値を示す位置 (e) を第4のパラメータとする。

Fig. 1 は、GOT のヒストグラムの1例である。同図の横軸は測定値を、縦軸はそれぞれの値を示した患者の人数である。通常、検査データのヒストグラムは、厳密な正規分布とはならず、左右非対称で歪度が正となる分布型を示すことが多い⁵⁾。このようなパターンの包絡線を近似させるための関数はいくつか考えられるが、本研究では、次のアールン分布⁶⁾を利用した。

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

$$\lambda = \frac{1}{\mu}, \quad (2)$$

$$k = \frac{\mu^2}{\sigma^2}. \quad (3)$$

ただし、 μ は x の平均値、 σ は標準偏差である。この関数は、指数分布に従うデータの和の分布を表わし、 $k=1$ の時、指数分布となる。また、この分布のパターンを規定する2つの係数 λ と k が、式(2)と(3)に示す簡単な計算で得られるため、取扱いが容易である。Fig. 2 は、Fig. 1 のヒストグラムから求めたアールン分布を同グラフに重ねて描いたものである。先に定義した第4のパラメータ e は、式(1)の $f(x)$ が最大値をとる時の x の値である (ただし、 $k \geq 2$ の時)。以下、 h を単にヒストグラムの頂点、 e をアールン分布の頂点と呼ぶことにす

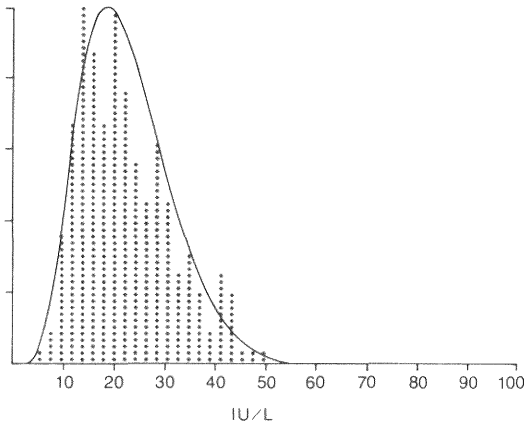


Fig. 2 Simulated Erlang distribution. The peak location is one of the parameters. The histogram is the same that is represented in Fig. 1.

る。

これら4つのパラメータは、いずれも正確度の管理が主な目的である。

3) パラメータの計算条件

1日分の患者データの総てを計算対象とした場合と、上限、下限をある範囲に限定した場合で、パラメータの値が異なってくる。正常範囲を越えるデータは、日によってばらつきが大きいので、このようなデータまでパラメータの計算に取り込むと結果が不安定となる。患者データであっても、その大多数は正常範囲に入っていることから⁷⁾、本研究では、正常範囲より広い0 IU/Lから50 IU/Lの間のデータを計算対象とした(当該施設でのGOTの正常値は、男性で10-29 IU/L、女性で8-25 IU/L)。ただし、パラメータdに関しては、計算範囲を特に設定する必要がないと思われるが、他のパラメータとの比較を行なう都合上、同様に取り扱った。

一方、パラメータhは、ヒストグラムのきざみ幅によって値が異なってくる。ヒストグラムのきざみ幅については、これを広く取り過ぎると検査結果のわずかな偏位を検出できないことになり、逆にあまり小さくすると再現性のあるヒストグラムが得られなくなる。したがって、検査の測定精度(変動係数)やデータの個数などの諸条件を考慮して最適なきざみ幅を決めるべきと思われるが、本研究では、実験的に2 IU/Lと設定した(GOTの場合)。

4) パラメータの評価

4つのパラメータについては、以下に示すように、人

為的にバイアスを加えるなどの方法で評価を行なった。ただし、1日分の患者データを $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ とする。nは1日の検体数で、日によって異なっている。

まず、検査結果にバイアスが加わった場合のシミュレーションを行ない、各パラメータの値がどのように変化するかを調べた。つまり、

$$X_{1i} = x_i + k_1 \quad (4)$$

$$i = 1, 2, \dots, n$$

で得られる値 $\{X_{11}, X_{12}, \dots, X_{1n}\}$ に対して、各パラメータの値を求めた。k₁の値は、順次0, 2, …, 10と変化させて、式(4)の計算を繰り返した。この処理を30日間の全データに対して行ない、すべてのパラメータについて、計算値のばらつきを評価した。次に、検査結果の異常を発見する上で、各パラメータがどの程度有効であるかを比較するために、k₁=0とk₁=2, k₁=0とk₁=10の場合のそれぞれについて有意差検定(t検定)を行なった。

次に、結果が本来の値の定数倍となるとような場合のシミュレーションを

$$X_{2i} = x_i \cdot k_2 \quad (5)$$

$$i = 1, 2, \dots, n$$

のごとく行なった。処理の手順は式(4)の場合と同じで、k₂の値は、1.1, 1.2, …, 1.5と変化させた。また、k₂=0とk₂=1.1およびk₂=0とk₂=1.5の場合のそれぞれについては、有意差検定を行なった。

5) 応用

最後に、過去に実際に起った総コレステロール検査の障害の記録に、e(アーラン分布の頂点)を適用し、その実用性について検討した。この事例は、メーカーより提供されている標準液の劣化のため、ある期間の全検査依頼に対して本来の測定値より高い値を検査結果として主治医に報告してしまったものである。この障害の起った1日分のデータと障害を解決した後10日間のデータからeの値をそれぞれ求め、変化を比較した。

結 果

雑音を加算した場合(式(4))の結果はTable 1に、雑音を乗じた場合(式(5))の結果はTable 2にそれぞれ示す。実験の結果、パラメータh(ヒストグラムの頂点)における処理前(k₂=0)と処理後(k₂=1.1)の値に有意差が認められなかった。しかし、他のパラメータについては、2つの実験のいずれにおいても有意の差が認められた(p<0.01)。

Fig. 3は、e(アーラン分布の頂点)を総コレステ

Table 1 The effect of the paramter k_1

	t value *1	
	$k_1=2$ *2	$k_1=10$ *2
Parameter m	9.15 *3	45.49 *3
Parameter d	7.69 *3	40.33 *3
Parameter h	3.22 *3	16.12 *3
Parameter e	9.70 *3	46.55 *3

- *1 Compared with $k_1=0$,
- *2 These values were added to all the patients' results,
- *3 The differences were significant ($p<0.01$; degree of freedom was 29).

Table 2 The effect of the paramter k_2

	t value *1	
	$k_2=1.1$ *2	$k_2=1.5$ *2
Parameter m	7.66 *3	30.20 *3
Parameter d	6.70 *3	27.90 *3
Parameter h	1.12	9.01 *3
Parameter e	6.74 *3	26.21 *3

- *1 Compared with $k_2=1.0$,
- *2 All the patients' results were multiplied by each value,
- *3 The differences were significant ($p<0.01$; degree of freedom was 58).

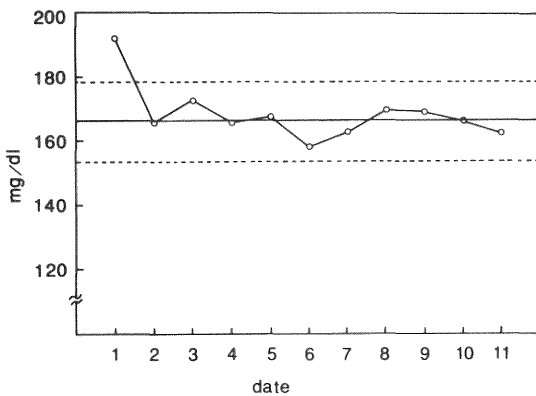


Fig. 3 Monitoring the test results of total cholesterol using parameter "e". The solid line shows the mean and the dotted lines ± 3 standard deviations.

ロールのデータに適用した例である。図の左端（第1日目）が障害の起こった日のデータを示し、他は正常に復帰した後10日間の記録である。図中、横の実線は10日間の平均値を表わしているが、仮に平均値 ± 3 標準偏差（図の点線）を管理限界とすると、第1日目の異常だけを検出できることが分かる。

考 察

本研究の結果から、検査データの偏位を検出する目的には、m、d、eの3つパラメータが有効であることが分かった。また、加算的にバイアス加わるような異常に対してはパラメータeが、乗算的バイアスに対してはパラメータmが、それぞれ最も有効であることも示された。ちなみに、 $k_1=2$ の場合、GOTの正常上限値が約7%上昇したことに相当する。したがって、これらのパラメータを用いることによって、きわめてわずかな検査結果の異常を検出できることになる。

従来から、患者データの平均値を用いた精度管理法の研究がなされていたが、有用であるとする報告⁸⁾⁹⁾と問題があるとする報告¹⁰⁾¹¹⁾に分れている。前者においても、全く問題がないとしているわけではなく、管理用試料を用いた通常の精度管理法との併用が必要であるなどの指摘がなされている。また、入院患者と外来患者のデータでは、平均値や標準偏差に差があることから、なんらかの配慮が必要であるとの意見もあった¹⁰⁾¹²⁾。

本研究では、2つの新しい知見を得ることができたことになる。まず第一は、入院と外来を特に区別しなくても、患者データで精度管理が可能であることを示し得たことである。このことは、入院患者と外来患者のいずれか一方だけを扱う医療機関や、週末などにいずれか一方の患者の検査を行わない場合にも対応できることを意味している。第2は、従来から研究されてきた患者データの平均値の他に、新しいパラメータeを併用することによって、タイプの異なる異常をそれぞれ検出できるということである。

なお、患者データを精度管理に利用する上で最大の問題は、異常値を示す患者の比率が単に変っただけでもパラメータの値が変化し、測定系の異常と区別できないことである。しかし、この問題に関しては、パラメータの計算範囲を絞ることによって、ある程度、回避できることがすでに示されている¹¹⁾。

また、パラメータの値を求めるための必要検体数も問題となる。この点について、Lewisらは、60検体以上あれば多くの検査項目で安定した結果が得られると報告

している⁹⁾。

最後に、管理限界の問題について考えてみたい。一般に、精度管理の指標となる数値に一定の管理限界を設定しておき、これを越えるような値が検出された時に検査技師が何等かの行動を起こすように、あらかじめルールを決めておくことが望ましいとされている。しかし、管理限界を固定してしまうことによって、警告が頻繁に発せられて検査ができなくなるなど、数学的には解決できない様々な問題が日常的には起こってくる。このような問題は本研究の目的ではないので、Fig. 3 で示した例を除いて、特に検討は行なわなかった。

ま と め

精度管理を目的として、患者データより4つのパラメータを定義し、有効性を比較検討した。第1のパラメータは測定値の算術平均、第2は中央値、第3はヒストグラムのピークの位置である。そして、4つ目のパラメータは、ヒストグラムをアーラン分布で近似し、それが極大値をとる値とした。その結果、平均値とアーラン分布のピークの2つのパラメータを併用することによって、正確度の精度管理が十分可能であることが分った。これらのパラメータを従来から使われている $\bar{x}-R$ 管理図と併用することによって、精度管理をいっそう確実なものにできると思われる。

本研究は、臨床病理学研究振興会昭和62年度研究奨励金を受けて行なわれた。

参 考 文 献

- 1) 屋形 稔, 河合 忠編: 検査診断学, 南山堂, 1984.
- 2) Furutani, H., Yamamoto, K., Ogura, H. and Kitazoe, Y.: New control chart for multivariate data with missing values, *Comput. Biomed. Res.*, **21**: 1~8, 1988.
- 3) The International Federation of Clinical Chemistry: Provisional recommendations on IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes, Part 2. IFCC method for aspartate amino-transferase, *Clin. Chem.*, **23**: 887~893, 1977.
- 4) Allain, C.C., Poon, L.S., Chan, C.S.G., Richmond, W. and Fu, P.C.: Enzymatic determination of total serum cholesterol, *Clin. Chem.*, **20**: 470~475, 1974.
- 5) Reed, A.H. and Wu, G.T.: Evaluation of a transformation method for estimation of normal range, *Clin. Chem.*, **20**: 576~581, 1974.
- 6) 中西俊男編: システム・シミュレーション, 産業図書, 1971.
- 7) O' Halloran, M.W., Studley-Ruxton, J. and Wellby, M.L.: A comparison of conventionally derived normal ranges with those obtained from patients' results, *Clin. Chim. Acta*, **27**: 35~46, 1970.
- 8) Ressler, N. and Whitlock, L.S.: Applications of computer produced frequency distribution curves, I. Quality control, *Clin. Chem.*, **13**: 917~930, 1967.
- 9) Lewis, P.W. and Dixon K.: Action limits for internal quality control, *Clin. Chim. Acta*, **35**: 21~32, 1971.
- 10) Owen, J.A. and Campbell, D.G.: Laboratory quality control using patients' results, *Clin. Chim. Acta*, **20**: 327~334, 1968.
- 11) Reed, A.H.: Use of patient data for quality control of clinical laboratory tests, **16**: 129~134, 1970.
- 12) Dixon, K. and Northam, B.E.: Quality control using the daily mean, *Clin. Chim. Acta*, **30**: 453~461, 1970.

(昭和63年9月20日受付)