

平成 22 年 10 月 6 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19590557

研究課題名（和文） 患者検体結果を用いた新規の精度管理法の開発と汎用化  
に向けた研究

研究課題名（英文） Development of novel quality control method using patients' results.

研究代表者

巽 圭太（TATSUMI Ke-ita）

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：00222109

研究成果の概要（和文）：

Na, AST, FT4 をモデルに、新規の患者の全データを用いた場合の複数パーセンタイル値（40-60 %ile 値）と従来の外れ値を除いた患者データを用いた場合の平均値（AON）を一定期間毎に算出、比較検討した。これらは共に管理検体との相関が同程度で、FT4 と Na の精度管理に有用であることが示されたが、AST は管理検体に比べ異常の検出力が弱かったが、管理検体との相関を見ることにより精度管理状態が検査結果に影響しているか見ることが可能な患者検体結果を用いた精度管理法を開発した。

研究成果の概要（英文）：

Patients' medians were evaluated as a quality control method using patients' results. When FT4 and Na were analyzed, weekly medians and means of patients' data and weekly means of control specimens gave similar results, that is, when shifts were observed in all of the indices, the correlation coefficient was high, but when shifts were not observed, the correlation coefficient was lower than that. These results indicate that the correlation coefficient of patients' data and controls using control specimens can also be used for quality control. As patients' medians are easier to set up compared to AON, we propose to use patients' medians as a supplementary method for quality control using control specimens.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008 年度	800,000	240,000	1,040,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：臨床検査システム・精度管理法

## 1. 研究開始当初の背景

2006年3月にFT4がFT3、TSHに比べて低値の症例に関して相談を複数受ける事象に遭遇した。この時期の検査結果を見直すと、FT4がFT3、TSHに比べると低値の症例が他にも散見された。検査室で検討したところ、残余検体を検査室で使うFT4の試薬ロットが変わってから再検したところ、FT4は基準範囲内に入った。今回は、検査室での日々の管理検体を用いた精度管理では結果報告を停止する程の明らかな異常はないと判断されたものであったが、最終的に、はっきりした原因は同定できなかったが、検査室に於ける装置などのコンディションに問題があったと考えられた。そこで、早期検出をする一助として、以前、RIAのbatch法での測定時代に精度管理に使われていたヒストグラムのプログラムを用いて週毎のヒストグラムを描出したところ、偏位を認めたので、患者検体結果を用いた精度管理を活用すべきか検討することとなった。

さて、検体検査の精度管理法として内部精度管理法と外部精度管理法があり、そのうち内部精度管理法として管理検体を用いた方法と患者検体結果を用いた方法がある。患者検体結果を用いた精度管理法は、検体採取、検体処理から結果報告までの全ての検体測定段階のモニタが可能で、検査法や管理検体の変更をまたいだ長期的な精度管理が可能なことから、管理検体を用いた精度管理法と併せて行うことが好ましいと言われている。しかし現在、患者検体を用いた精度管理法は、血球系で実施されている基準値平均法だけである。その理由として、1) 機器本体の精度管理には管理検体を用いる方法が優れている、2) 測定する患者検体結果の分布は、入院・外来、診療科などでの患者検体数の変動に伴い変動するので精度管理に適しにくい、3) 患者検体結果を用いた精度管理法として良く知られているAverage of Normals法(AON)は最適化するためには検査項目毎に検討する必要がある、という点が挙げられている。特に生化学・免疫系では、患者データを用いる場合には全データから検査項目毎に外れ値を除く必要があり煩雑である。全データからの平均値では外れ値の値の影響を受けるが、中央値などのパーセンタイル値だと外れ値は値としてではなく端に位置する検体数としてのみの影響で、外れ値を取り除く必要がなくなると想定される。患者検体結果を用いた精度管理法の代表値としては、当初は平均値と中央値が用いられていたが、1974年にBullらが各種の平均値や中央値などの一つの値についての精度管理法の有用性を検討して、中央値ではグラフ化したときにシフトやトレンドの視認が難しかったので中央値が使われなくなった。

ところで、例えば10パーセンタイル毎というような複数のパーセンタイル値を考えると、ヒストグラムと同様の分布型全体を表すことが理解出来る。また、日常の検査の精度管理で用いられる管理検体を用いた $\bar{x}$ -R管理図は、同じ検査項目でも、検査方法や検査ロットなどを変更した時の直後しばらくは精度管理が困難である。そこで、本研究でパーセンタイル値を複数用いた新たな患者検体結果の精度管理法(複数パーセンタイル値法)を開発することを考えた。

## 2. 研究の目的

検査室や検体管理部門で使いやすい患者検体結果を用いた検体検査の精度管理法の開発を目指した。

## 3. 研究の方法

2005年1月～2008年7月までに大阪大学医学部附属病院臨床検査部で行ったNa, AST, FT4の患者検体の報告値と管理検体の値(control値)とを用いた。

患者検体の全てのデータを用いた場合、基準範囲で抽出した患者データを用いた場合、外れ値を除いた患者データを用いた場合について、週毎に中央値と平均値を算出し、同様に管理検体のデータについても解析して比較検討した。FT4と関連するFT3、TSHについても解析した。

患者検体の報告値の代表値として、基準範囲で抽出した患者データの平均値、全データの±2SD以上外れた値(外れ値)を除いた患者データを用いた場合の平均値(AON)、全データの平均値、中央値、40パーセンタイル値(%ile)から60%ileまでを2%ile毎に算出した11個の平均値(以下、40-60%ile値)を日ごと、あるいは週ごとに算出して、近傍の管理検体の結果と比較検討した。

患者検体の代表値と近傍のcontrol値とは、スピアマンの順位相関係数を算出して比較検討した。

$N_p$ (power of a control specimen)は患者検体結果の変動係数( $S_p$ )、管理検体結果の変動係数( $S_a$ )より以下の計算式で求めた。

$$N_p = S_p^2 / S_a^2$$

## 4. 研究成果

まず、2005年～2006年にかけてFT4値について解析した。管理検体の平均値を用いた精度管理法では2005年の臨床側からFT4値について問題が指摘された時期に、日毎の平均値を用いた精度管理法では異常を検出できなかったが、週毎の平均値を用いた場合には、同じ時期にシフトが認められた。

患者検体を用いた週毎の精度管理法では、基準範囲で抽出した患者データの平均値、AON、患者の全データを用いた場合の平均値、中央値、40-60 %ile 値では何れも同じ時期にシフトを検知した。このうち、基準範囲で抽出した患者データの平均値では $\pm 2SD$  以上外れた期間は短かった。ロットが同じ管理検体の時期の週毎の平均値との相関を求めると、何れも 0.74-0.84 と有意に高い相関係数が得られた。最も高かったものは 40-60 %ile 値で、基準範囲で抽出した患者データの平均値、AON、が続き、患者の全データを用いた場合の平均値、中央値は低めだった。相関係数が患者データの代表値と管理検体の結果との連関を反映する指標と考えられるので、40-60 %ile 値は中央値に比べ、有効数字が一桁細くなるので中央値に比べ有用と思われる。また、平均値については既報のように、端値を除去するのが有用であることが確認された。

従って、FT4 の精度管理を管理検体で行う場合には、日毎の平均値と共に週毎の平均値も用いた精度管理を行えば、シフトを検出する一助となる。またこのようなシフトの検出には患者検体の全データの 40-60 %ile 値、中央値や、外れ値を除いた患者データの平均値も有効で、患者データの代表値を組み合わせることでより特異度を高く精度管理が出来るものと考えられた。

次に、患者データの代表値の有効性を 2007 年～2008 年の Na, AST, FT4 のデータで 40-60 %ile 値と AON に関して検証した。FT4 値に関しては、3 レベルの管理検体毎の週毎の平均値が患者検体の週毎の 40-60 %ile 値や AON と共にシフトを認めたとされた期間があった。週毎の管理検体毎の平均値と患者検体の 40-60 %ile 値や AON との全期間では 2005 年～2006 年に比べると相関係数は低いものの有意な相関を認めた。すなわち、週毎の管理検体の平均値と患者検体の代表値とが独立して変動していなかった。そこで、6 週間毎に相関をとったところ、2009 年 10 月～11 月に相関係数が 0.9 以上と高値を示し、この時期にのみシフトがあったことが示された。

このような時期の管理検体の検査結果を精度管理の安定期から除外することが望ましいと考えられたので、絞り込むために、日毎の相関でより短い期間を検出できないか、2009 年 10 月～11 月の日毎の管理検体毎の平均値と患者検体の 40-60 %ile 値や AON との相関を調べた。相関係数は日毎では週毎に比べ低かったので有意な相関を得るのに 12 日間の値の比較が必要であった。

このように、安定しているとは言えない時期の管理検体の検査結果を精度管理の安定期

から除外する客観的な方法を見いだした。

この方法が汎用できるか Na, AST において検証した。Na, AST については複数の機器で分析しているため、機器毎に週毎あるいは日毎の管理検体毎の平均値を患者検体の週毎の 40-60 %ile 値や AON とで比較した。Na では週毎あるいは日毎の相関係数は 0.6 以上で有意なことが多かった。それに対し、AST では週毎あるいは日毎の相関係数は 0.3 以下で有意でないことが多かった。このことの原因は、Na では管理検体結果の変動係数 (Sa) も患者検体結果の変動係数 (Sp) も小さく、Sp/Sa は約 2、Np は約 4 と約 4 人の患者データの代表値で管理検体 1 つの変動幅に対応するのにに対し、AST では Sp/Sa が約 10、Np が約 100 と約 100 人の患者データの代表値で管理検体 1 つの変動幅に対応する為である。当院ではこれらの項目について、一日に一機器当たり約 160 検体を測定するのに対し、管理検体を 2, 3 回測定するので、管理検体での管理精度に対して患者検体結果での管理制度は Na では匹敵するが、AST では不十分となるためであった。従って、Na など Np が小さい検査項目には適応できるが、AST など Np が大きい検査項目には適応できないことを明らかにした。

以上のように、本研究では、患者検体結果を用いた精度管理法として、パーセントイル値 (40-60 %ile 値) が AON と同様に有用であることを示した。

患者検体結果を用いた精度管理法として良く知られている AON は Hoffman と Waid が 1965 年に発表した方法で、最適化するための詳細なシミュレーション検討が 1984 年に Cembrowski らが生化学の検査項目で行い、1) 患者検体結果と管理検体結果の標準偏差の比 (Sp/Sa) が最重要で、2Sa の変化を  $p=0.5$  の確率で検出できる患者検体結果の数 (Np) を用いる、2) AON で用いるカットオフ値は患者検体結果の分布で正規分布から外れる値により患者検体結果の平均値  $\pm 2.5$  か 3 SD 程度にする、3) AON の基準値 (管理範囲) は患者検体結果の平均値  $\pm 2.5$  か 3 SD にして偽陽性率を 1% 以下にする、ことを提唱した。このように AON を最適化して用いるには検査項目ごとに詳細にシミュレーションする必要があり導入が容易とは言えないので、安定した管理検体がある多くの検査項目では、補助的な役割に留まると考えられている。

一方、検査機器以外の検体採取、検体処理から結果報告の段階の異常の頻度は少ないものの患者検体結果を用いないと検出できないので、患者検体結果を用いた精度管理法は、管理検体を用いた精度管理法と併せて行うことが望ましい。従って、検査方法や検査ロ

ットなどを変更して管理検体を用いた精度管理法の連続性が途切れた時に、変更した直後しばらくの検体結果の検証などに活用すれば、万が一患者検体結果で検出できるレベルの異常結果が出た時に、報告前に fail safe 機構として活用できるので検査室で使用されることが望まれる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. Spontaneous transient Graves' thyrotoxicosis. Hidaka Y, Tatsumi K., Thyroid. 18(10):1133-1134. 2008.  
査読あり

2. Secretion of interleukin 4 and immunoglobulin G from peripheral blood mononuclear cells in allergic rhinitis. Hidaka Y, Tatsumi K., J Investig Allergol Clin Immunol. 17(6):413-414. 2007.  
査読あり

[学会発表] (計 2 件)

1. 巽 圭太, 須崎 有起子, 松井 昌彦, 竹岡 啓子, 林 貞夫, 渡邊 幹夫, 岩谷 良則, 日高 洋. 簡便な患者検体結果の代表値(中央値)の評価と管理検体結果と組み合わせた後方視的な利用法の検討. 第 56 回日本臨床検査医学会学術集会, (2009/8/27) 札幌

2. 須崎 有起子, 巽 圭太, 花田 浩之, 竹岡 啓子, 林 貞夫, 渡邊 幹夫, 岩谷 良則. 患者データの中央値を用いた精度管理法の検討 - 甲状腺機能検査を例にして - 第 47 回近畿医学検査学会・第 50 回日本臨床検査医学会近畿支部総会, (2007/11/24) 大阪.

[図書] (計 4 件)

1. 慢性甲状腺炎(橋本病). 巽 圭太: 内分泌代謝疾患・糖尿病診療マニュアル(松澤 佑次, 下村 伊一郎 編) (改訂版) p. 199-201, 医薬ジャーナル社, 2009.

2. 甲状腺機能低下症. 巽 圭太: 内分泌代謝疾患・糖尿病診療マニュアル(松澤 佑次, 下村 伊一郎 編) (改訂版) p. 202-205, 医薬ジャーナル社, 2009.

3. 非甲状腺疾患. 巽 圭太: 内分泌代謝疾患・糖尿病診療マニュアル(松澤 佑次, 下村 伊一郎 編) (改訂版) p. 209-210, 医薬ジャーナル社, 2009.

4. 甲状腺ホルモン不応症. 巽 圭太: 内分泌代謝疾患・糖尿病診療マニュアル(松澤 佑次, 下村 伊一郎 編) (改訂版) p. 216-217, 医薬ジャーナル社, 2009.

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

巽 圭太 (TATSUMI Ke-ita)  
大阪大学・医学系研究科・講師  
研究者番号: 00222109

##### (2) 研究分担者

##### (3) 連携研究者