OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	日常患者データを用いた潜在基準値移動平均値法によるリアルタイム精度管理法の開発
Author(s)	林, 貞夫
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/982
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

日常患者データを用いた
潜在基準値移動平均値法による
リアルタイム精度管理法の開発

指導教官　岩谷　良則　教授

大阪大学大学院

医学系研究科保健学専攻

林　貞夫

２００４年７月

目次

第１章　緒　言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ １

第２章　管理試料を用いる精度管理法・・・・・・・・・・・・・・・・・ ３
２．１　（Ｘ－Ｂａｒ）－Ｒ管理図法・・・・・・・・・・・・・・３
２．２　マルチルール管理法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・５
２．３　（Ｘ－Ｂａｒ）－ｓ管理図法・・・・・・・・・・・・・・６
２．４　ＣＶ管理図法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・７
２．５　（Ｘ－Ｂａｒ－ｓ）－Ｒｓ管理図法・・・・・・・・・・７
２．６　累積和法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・８

第３章　管理試料を用いない精度管理法・・・・・・・・・・・・・・・ ９
３．１　反復測定法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・９
３．２　ナンバープラス法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・９
３．３　正常者平均値法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・１１
３．４　クロスチェック法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・１２
３．５　項目間相関法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・１２
３．６　デルタチェック法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・１３
３．７　出現実績ゾーン法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・１３

第４章　リアルタイム潜在基準値移動平均値法の開発・・・・・・・ １５
４．１　材料および方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・１５
４．１．１　機器・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ １５
４．１．２　管理用試料・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ １６
４．１．３　データ処理・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ １７
４．１．３．１　エクセルデータファイル形式・・・・・・ １７
４．１．３．２　潜在基準値データの抽出プログラム・・・ １９
４．１．３．３　移動平均値計算プログラム・・・・・・・ ２３
４．１．４　検討項目および期間・・・・・・・・・・・・・・・２８

４．１．５　ＭＡＯＮ
(moving average of normals　：正常者移動平均値)・２９
４．１．６　関連異常値項目・・・・・・・・・・・・・・・・・・　２９
４．１．７　ＬＲＶ
（latent reference value：潜在基準値）・・・・・　２９
４．１．８　ＭＡＬＲＶ
（moving average of latent reference values
：潜在基準値移動平均値 ）・・・３０
４．１．９　シミュレーション・・・・・・・・・・・・・・・・３０

４．２　成績・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・３０
４．２．１　検討期間中の精度管理用試料の日差変動・・・・・・３０
４．２．２　潜在基準値を設定するための関連異常値項目・・・・３１
４．２．３　MALRV計算用検体数の大きさの設定・・・・・・　３２
４．２．４　基準範囲（ＲＩ）の Width/Mean 比と CV 値の関係・３３
４．２．５　ＭＡＬＲＶによる実際の精度管理図・・・・・３５
４．２．６　シミュレーションによる本法の有効性の確認・・・　・４４

第５章　考　察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・４７

第６章　結　論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・５１

引　用　文　献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・５２

謝　辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・６１

第１章　　緒　言

臨床検査における日常検査のデータ管理としては、正確度の管理と精密度の管理がある。正確度はデータが真の値にいかに近いかというものであり、この指標としては測定法の標準化と標準液の管理で行われる。測定法の標準化は世界的に各国学会から独自の標準法が提示され、日本でも日本臨床化学会が測定法の標準化を進めている。また、標準液についてはゴールデンスタンダードとなるべき物質が存在する物質に関しては比較的標準化を実施しやすいが、酵素のようにアイソザイムを考慮しなければならない項目や腫瘍マーカーなどに関しては非常に困難な問題である。

一方、精密度の管理は毎日同じ試料を測定して同じデータが得られるという再現性の管理が行われる。正確度に比較して管理しやすいが、毎日測定する対象物質の安定性が問題で、物質が不安定であれば再現性の管理は不可能である。例えば酵素項目の場合、項目によっては安定性の問題点が指摘されており、この問題点を克服するために凍結乾燥プール血清を用いるなどの方法がとられるが、凍結乾燥の場合でもＡＬＰにおいては融解後の安定性の問題があるなど完全ではない。

精密度に関する精度管理法は、管理試料を用いるか否かによって大きく２つに分類できる。１つは管理試料を用いた精度管理法で、日常検査の残り検体をプールしたプール血清、または市販の凍結乾燥プール血清や凍結プール血清を用いて行う精度管理法であり、日常検査データの管理手法として最も一般的に行われている[1~3]。その精度管理法としては（Ｘ－Ｂａｒ）－Ｒ管理図法[4~6]、マルチルール管理法[7, 8]、（Ｘ－Ｂａｒ）－ｓ管理図法、ＣＶ管理図法、（Ｘ－Ｂａｒ－ｓ）－Ｒｓ管理図法[9]、累積和法などがあり、最近ではコンピュータ処理が進み、一部の精度管理法は市販の自動分析装置の中に組み込まれて、日常の検査データの管理に威力を発揮している。

一方、管理試料を用いず患者データを用いて行う精度管理法は、反復測定法、ナンバープラス法[10]、正常者平均値法[11]、クロスチェック法、項目間相関法[12, 13]、デルタチェック法[14~17]、出現実績ゾーン法[18~21] などがある。これらの方法は日常検査における患者データを用いるために、管理試料を必要とせず、そのため管理試料の安定性などの問題点を考慮する必要が無い利点がある。しかし、患者データ数が多くなければ十分な管理が行えない場合があり使用施設が限定されるなどの制約があるため、管

理試料を用いる管理法の補助的な方法としての位置づけをすることにより有益になると思われる[9, 18～25)]。

昨今の医療保険制度における臨床検査点数の切り下げが臨床検査に及ぼす影響は少なく無く、日常検査に精度管理は必要不可欠であるにもかかわらず保険点数として考慮されていないために、経済的な面から精度管理試料の削減等を考えなければならなくなってきている。この点からも経費を必要とする管理試料を用いる方法に比べて、患者データを用いる精度管理法はコスト削減に効果を発揮するものと考えられる。しかし、患者データを用いた精度管理法のみでは完全に管理できるわけではなく、あくまでも患者試料を用いた精度管理法の補助として用いることが原則である。

また、従来から行われている精度管理法では、測定がバッチ単位で実施されている場合は、そのバッチ単位の測定が終了した時点で精度管理が行われる。しかし、最近の多数検体処理用の自動分析装置においては連続的に多数の患者検体が測定され、臨床側から報告の迅速性を求められているために結果が出力されると同時にデータを報告する必要がある。すなわち、患者データが自動分析装置から出力されたその時点で、リアルタイムに精度管理が実施されなければならない[26～30)]。この点から考えると、管理試料を用いた精度管理法では、ある一定間隔ごとに管理試料を挿入してその管理試料間の患者データの良否を判定するため、管理試料と管理試料の間の患者検体についてのリアルタイムな精度管理には対応できないことになる。一般的に行われている管理試料を用いる精度管理法には、管理試料の安定などそれ自体の問題点以外にもこのような問題点があることを考慮する必要がある。

本論文はこの精密度の管理において日常の患者データを用いて行う精度管理法についての研究であり、管理試料を用いた精度管理法の補助としての有効性、また管理試料を用いた精度管理法では管理できないブラインド部分をできる限り少なくするための患者データを用いたリアルタイムな精度管理法の開発について記述した。

第２章　管理試料を用いる精度管理法

２．１　（Ｘ－Ｂａｒ）－Ｒ管理図法

１９５０年にＬｅｖｅｙとＪｅｎｎｉｎｇｓにより提唱されて広く用いられている精度管理法である[4)]。この方法は工業生産における品質管理を臨床化学分野に応用したものであり、基本的に工業生産においては全て同一製品を対象にして行うものであるのに対して、臨床化学では未知の患者検体を対象にしている点に違いがあるが、いずれにおいてもその管理の対象は工程であり、工業生産においては製品製造工程、臨床化学では測定工程であり同様な管理法を利用できるとの考えで利用されている。

本法を使用する場合の前提としては群内（日内）の容認しうる変動を基準にして容認し得ない群間（日差）の変動を管理するものである。日内と日差に有意な差があればこの管理法は使用できないが、サンプリングの方法が現実の変動を反映しているかが問題であり、２重連続測定値とか特定の部分のみの測定値を用いるなど実際の検体では行わないようなサンプリングではこの管理法は利用できない。

使用する管理用試料の性状については、患者試料と性質が同じで管理状態を良く反映するものと規定されている。また管理状態の判断には CV 値が用いられるが、この CV 値は管理用試料の濃度値の高低により変化するため、管理用試料の濃度値にも規定が必要であり、健常人の分布が正規分布するか対数正規分布するかによってその濃度値が規定されている。健常人の分布形式が正規分布する場合は基準範囲内の濃度値を用い、対数正規分布する場合は（基準範囲の上限値－２０％）～（基準範囲の上限値）の濃度値を使用すると規定されている。[6)]

管理限界の設定においては毎日の測定試料数が異なれば毎日の管理限界値が異なるために現実問題としては非常に使用し難い管理図法となるために確実に得られる試料数に固定する方法が推奨されており、ＪＩＳの（Ｘ－Ｂａｒ）－Ｒ管理図用係数に基づいて設定される。用手法やバッチ処理測定で実施される精度管理法は、一般的に２本の管理試料によって行われるが、自動分析装置による測定では患者検体の一定間隔おきに管理用試料が挿入されている。このため、毎日の測定検体数に応じて管理試料の本数が変化するために管理限界は毎日変動することになり、本数に応じた管理限界に設定する

必要がある。しかし、現実に使用しやすい方法として毎日確実に得られる２～５本の管理試料の本数に固定して使用する方法が規定されている。ただしＲ管理図の下方管理限界はもともと製造におけるコストダウンのために設定されるものであるため、臨床化学分野では不必要とのことで、Ｒ管理図での管理限界は上方管理限界のみが設定されている。[6)]

また一般的に管理図法は毎日の測定値をプロットしてその変動を視覚に訴えることに意義があるために、見やすい管理図を作成するために管理図の目盛りの設定方法も規定されている。特に（Ｘ－Ｂａｒ）管理図とＲ管理図の変動を平等に判断するために、両管理図の管理限界の目盛り幅は等しく設定されている[6)]。

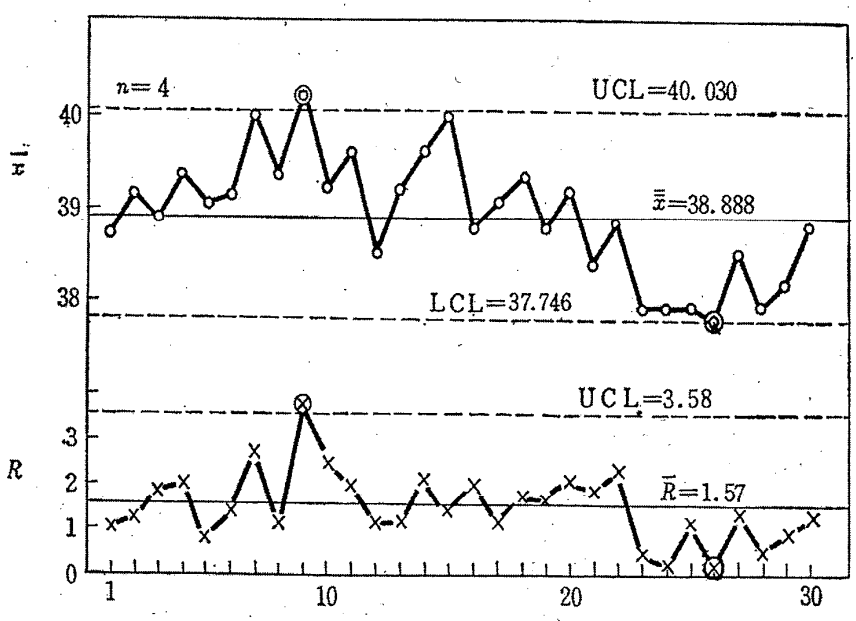


図２．１　（Ｘ－Ｂａｒ）－Ｒ管理図[9)]

UCL: upper control limit

LCL: lower control limit

２．２　　マルチルール管理法

（Ｘ－Ｂａｒ）－Ｒ管理図を利用して、より的確にその変動を解析するためにＷｅｓｔｇａｒｄはマルチルール管理図法を提案し[7)]、Ｐａｒｖｉｎはこの方法の誤差検出感度について検討が行い有効性を確認している[8)]。

本法は約１ヶ月間の予備データを収集して平均値（Ｘ－Ｂａｒ）と標準偏差（ｓ）を計算して、

３ｓ管理限界＝（Ｘ－Ｂａｒ）±３ｓ

２ｓ管理限界＝（Ｘ－Ｂａｒ）±２ｓ

１ｓ管理限界＝（Ｘ－Ｂａｒ）±１ｓ

の管理限界を設定する。データの変動は以下の６ルールで管理される。

1_{2s}：管理試料の１個のデータが２ｓ管理限界を越えることをチェックする。

1_{3s}：管理試料の１個のデータが３ｓ管理限界を越えることをチェックする。

2_{2s}：管理試料の２個の連続したデータが２ｓ管理限界を越えるか、あるいは２種類の管理試料の両方のデータが同時に２ｓ管理限界を越えることをチェックする。

R_{4s}：管理試料の２個の連続したデータの差が４ｓを越えるか、あるいは２種類の管理試料のデータの差が４ｓを越えることをチェックする。

4_{1s}：管理試料の４個のデータが連続して１ｓ管理限界を越えるか、あるいは２種類の管理試料のデータが同時に２回連続して１ｓ管理限界を越えることをチェックする。

10_{xbar}：管理試料の１０個のデータがＸ－Ｂａｒの＋側、または－側に連続して片寄るか、あるいは２種類の管理試料５個が連続してＸ－Ｂａｒの＋側、または－側に片寄ることをチェックする。

この６つのルールを組み合わせて偶然誤差と系統誤差を検出しようとする方法である。

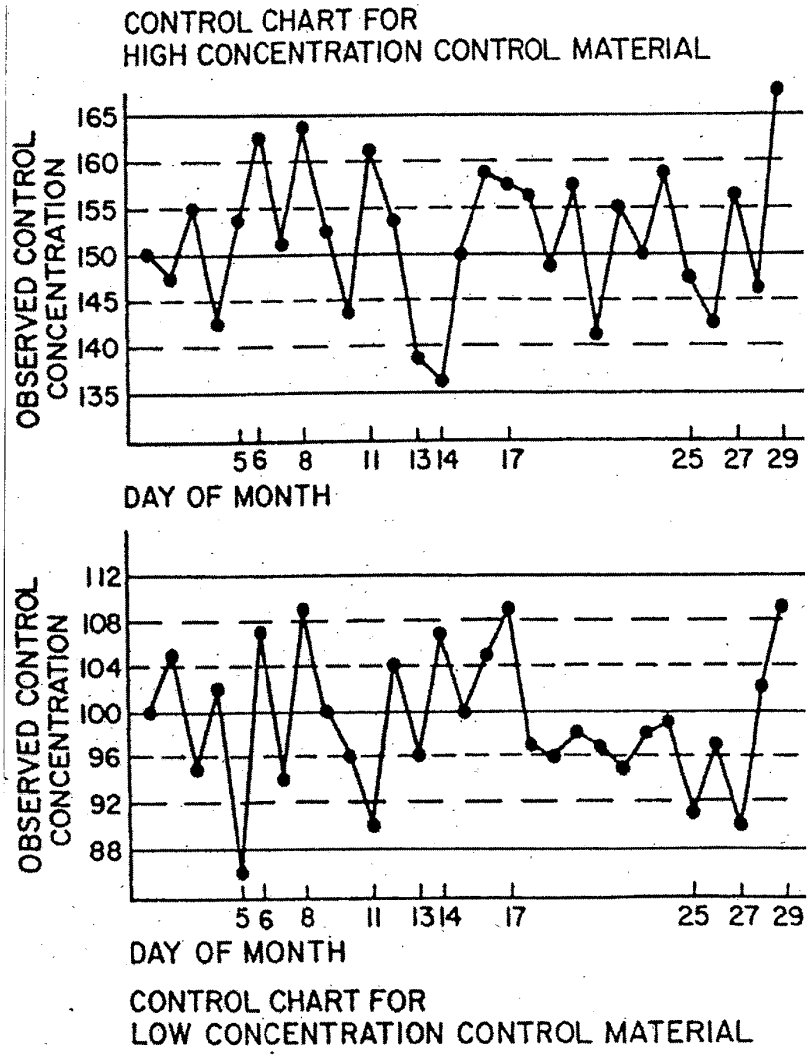


図２．２　　マルチルール管理図[7)]

２．３　　（Ｘ－Ｂａｒ）－ｓ管理図法

自動分析による測定に伴い多数の管理試料データが出力される場合に使用され、（Ｘ－Ｂａｒ）－Ｒ管理図法でバラツキの指標としているＲの代わりにｓ（標準偏差）を用いる精度管理法である。バラツキの指標として本来はこのｓがＲに比べて優れているが、手軽に計算できる点ではＲに利点がある。しかし最近の自動分析装置のように装置内にｓの計算機能が内蔵されておればｓの方がより理にかなった管理法であるとい

える。ただし、パラメーターの性格上、ｓはバラツキの平均的な変化を反映するのに対して、Ｒは１点でもかけ離れたデータでも敏感に検知することができる利点がある。また、Ｒ管理図は一般的に管理試料の測定本数が１０本以上になると性能が悪くなるが、ｓ管理図は逆に管理試料の測定本数が多いほど検出力が良くなる。本法の管理限界は係数表から導き設定する[23)]。

２．４　　ＣＶ管理図法

自動分析装置での測定のように多数の管理試料データが得られる場合に使用され、そのバラツキの管理をＲ，ｓに代わってＣＶ（変動係数：coefficient variation）を用いて管理しようとする管理法である。Ｒ，ｓで管理図を書く場合は項目によって数値の大きさが異なるが、ＣＶを用いることにより項目間のバラツキは均一化される利点がある。（ＣＶ（％）＝（ＳＤ／平均値）×１００）この管理図法では項目間の精度の比較ができることや、管理試料やロットが変更になり濃度値が変わった場合でもＣＶで管理するために連続した管理図を作成できる。しかし、現実にはCV値によってバラツキを均一化できない場合もあるので注意する必要がある。原理的には（Ｘ－Ｂａｒ）－ｓ管理図法と同じで、ｓの代わりにCV値を用いることになり、管理限界は管理図用係数表を用いて設定する[23)]。

２．５　　（Ｘ－Ｂａｒ－ｓ）－Ｒｓ管理図法

（Ｘ－Ｂａｒ－ｓ）は移動平均、Ｒｓは移動範囲を表しデータをｎ個ずつ順にずらして群分けした場合の平均値と範囲により行う精度管理法である[9, 23)]。

この精度管理図法の特徴は、次々のデータをｎ個ずつ順にずらして群分けするために各群中に同じデータが含まれ、各群が独立でなくなり、前後に（ｎ＋１）点以上離れて初めて独立になる。このため、少しくらいの異常データは隠れてしまい、大きな異常データがあると、連続したｎ点が限界外にとびだしやすい。すなわち小さな変動を押さえて大きな変動だけを見やすくすることができる。管理限界は（Ｘ－Ｂａｒ）－Ｒ管理図法と同様に管理図用の係数表を用いて設定する。

２．６　　累積和法

管理試料データを累積和することにより、（Ｘ－Ｂａｒ）－Ｒ管理図法では検知が困難な微妙で継続的に起こった平均値の変動を検知しようとするものである。測定値の平均値からの偏りを累積しているために測定値のトレンドやシフトの原因となる系統誤差を高感度に検出できる。

管理血清を１０回以上連続測定してその総平均値（Ｘ－Ｂａｒ）を求め、測定値（Ｘｉ）と総平均値との差（スコアとよぶ）の累積和（Ｓｉ）をプロットしていく。

$S_1 = X_1 - (X - Bar)$

$S_2 = S_1 + (X_2 - (X - Bar))$

$S_3 = S_2 + (X_3 - (X - Bar))$

・

・

・

$S_i = S_{i-1} + (X_i - (X - Bar))$

管理限界は設定せず、管理線の傾向の変化で異常を検知する。統計的には４回続けて下方または上方傾向があれば分析過程の異常を示し、６回続けば分析を中止する必要がある。

累積和法による管理図の特徴を以下に示す[23)]。

（１）実測値を記入しない

（２）管理限界線を引かない

（３）簡単な代数和で管理できる

（４）即時性がある。

第３章　管理試料を用いない精度管理法

３．１　　反復測定法

管理試料を用いず患者検体を再測定して同じ測定値が得られるかを管理する方法である。管理手順としては、毎日の測定検体の中で翌日検査可能な検体量が残っている検体を密栓し冷蔵保存して、翌日に再検査を実施、前日を１００としてプロットしていき相対的な値で日差変動を管理する。本法は安定な管理試料が得られにくい血液検査や止血検査分野などの精度管理法として用いられてきた。しかし、試料自体の変動をいかに考慮するか、また運用上の問題として土曜日、日曜日等のブランクとなる日が発生する場合は管理が困難である[23)]。

３．２　ナンバープラス法

１９６３年にホフマンによって提唱された精度管理法で、毎日測定している患者検体の測定値分布は大きく変動するものではなく、統計処理によりその最頻度値（モード）を越える測定値の割合は６０％であるとして、この最頻度値を越える測定数をナンバープラスとして管理を行う方法である。

同一検体を除き連続的に得られる患者検体５００例について度数分布曲線を作成して、最頻度値（モード）を求め、それ以上の測定値数が全体の何%か算出する。ホフマンによるとこの値は６０％であり、ナンバープラスの値としては０．６である。管理限界としては９５%信頼限界として、以下の式によって計算する。

９５%信頼限界＝ｎｐ±２√（ｎｐｑ）

ただし、

ｎ：群中の検体数（一般に５０を用いる）

ｐ：ナンバープラスの比率（一般的には０．６を用いる）

ｑ：ナンバープラスの補数で１－ｐ（一般的に０．４）

一般的に用いられる９５％信頼限界は、ｎ＝５０，ｐ＝０．６，ｑ＝０．４で計算すると３０±７（２３～３７）となり、これを管理限界とする。管理図としては、中心線を３０、上方管理限界を３７、下方管理限界を２３として（Ｘ－Ｂａｒ）管理図と同様の管理図を作成する。日常測定データの５０本ごとにモードを越えるナンバープラスの比率を求めて次式でナンバープラス値を算出する。

ナンバープラス値＝ｎ×ｐ

このナンバープラス値を管理図上にプロットして変動を管理する。

本法は患者データの分布が安定していることを前提に管理されるが、ある特定の疾患のみを対象とする病院もあるため、病院ごとに患者データの分布状態が異なるのは当然である。したがってこの方法によって管理を行う場合は各病院独自にナンバープラスの値を求めて独自の管理限界を設定する必要がある[10, 31, 32]。

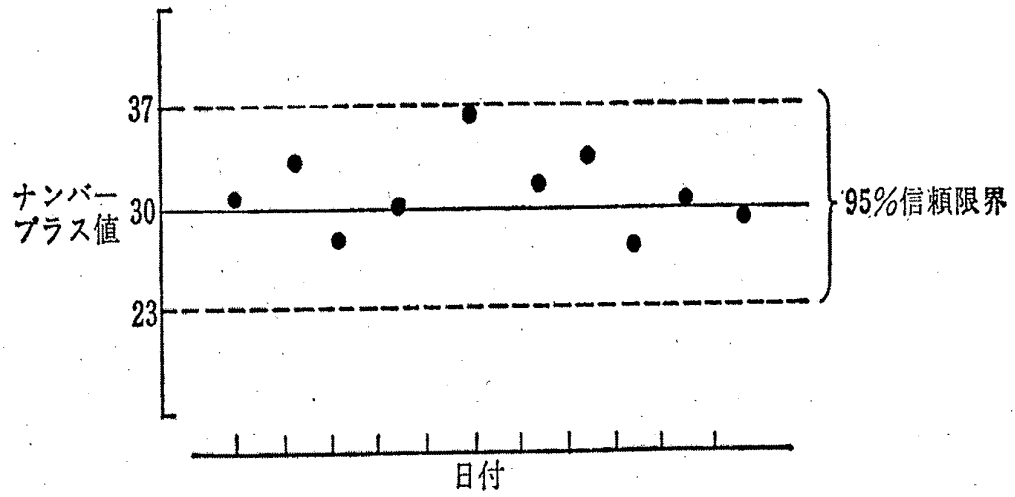


図３．１　　ナンバープラス法[10]

３．３　　正常者平均値法

ホフマンはナンバープラス法を提唱したが、芳しいデータは得られず、それを改め正常者平均値法を提唱した。正常者平均値法は、患者検体測定値の大半は基準範囲内に入り、その基準範囲内に含まれる測定値の平均値は安定であり（Ｘ－Ｂａｒ）－Ｒ管理図と同じ要領で測定系の偏りを判定する方法である。対象項目について基準範囲を求め、この基準範囲内の患者データを管理に使用する。

管理限界としては９５％信頼限界を用いるが、信頼限界は使用するデータ数ｎ（５～１０）によって異なり健常人の度数分布から求めた標準偏差（ＳＤ）から算出する。

９５％信頼限界＝基準範囲の中間値±（１．９６ＳＤ／√ｎ）

まず基準範囲を求め、使用するｎ数に応じた管理限界線を設定する。垂直軸に基準範囲の中間値、水平軸に日付を目盛ったグラフに９５％信頼限界の管理線を引く。毎日の患者データから基準範囲内に含まれる患者検体の中から５～１０検体選び、その平均値を計算して管理図にプロットする。

この方法は日常の患者データを用いた管理法として簡便であるが、患者データの分布状態により影響を受けることや毎日の検査が終了した時点でなければデータをプロットできないことから迅速性に欠ける[11, 33~38]。

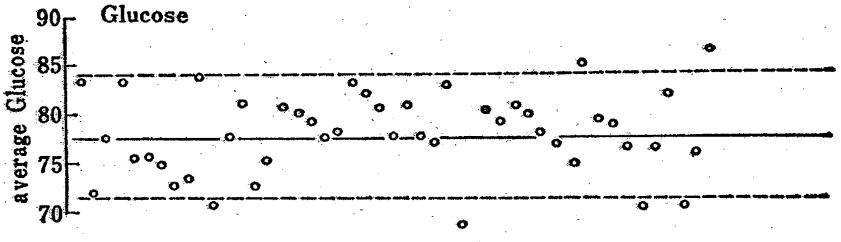


図３．２　　正常者平均値法[11]

３．４　　クロスチェック法

異なる施設、機器、方法、試薬、測定者などから得られる測定値の同一性で管理し、施設間差などのチェックに用いることができ、基準となるリファレンスラボの測定値との比較に利用できる。一般的には自施設で使用している標準液、管理試料、患者検体などを他施設で測定して、測定法の違いや標準液の設定値の違いに関する誤差要因の管理に用いる。施設間のデータ管理には外部精度管理のコントロールサーベイが利用されているが、コントロールサーベイを受動的な管理とするならば、このクロスチェックは能動的に行う積極的な管理手法といえる[39)]。

３．５　　項目間相関法

検査項目にはＡＳＴとＡＬＴ、ＵＮとＣＲＥなど関連性の強い項目がある。これらの項目が同時に測定された場合、その項目間の比率や差を計算して、患者検体取り違いの個別管理や分析装置の管理に利用する。この方法は基準範囲に近いデータでも誤差の検出率が高く、比較的簡単な計算で管理できるので一般的に良く利用されている。

過去に報告された項目間相関項目としては、ＮａとＣｌ、ＵＮとＣＲＥ、ＡＳＴとＡＬＴ、ＬＤとＡＬＴ、ＣＨＥとＡＬＢ、ＬＡＰとＡＬＰ、γ－ＧＴとＡＬＰ、ＣａとＩＰなどがある。各項目間の比率、差などは統計的に算出されるが、その管理限界の設定についての規定はなく、各施設独自にチェックしたい数値を設定している。また、比率でチェックする場合は、患者データの濃度について低濃度域から高濃度域に至るまで同じ比率でチェックした場合は歪みを生じるために、各濃度域に応じたチェック値が設定される。このチェック値の設定によってチェックされる患者データ数は大きく変動する。最近の自動分析装置にはこのチェック機能があらかじめ内臓されている機器が多く、設定によってはチェックされた検体は自動的に再検査が行われる。この場合、チェック値を厳しくしすぎると再検率が高くなりコスト高になり、また緩くしすぎると異常の発見率が低下するために、管理限界となるチェック値の設定は各施設に応じて適宜決定する必要がある[12, 13)]。

３．６　　デルタチェック法

同一患者について前回値など過去のデータと比較してその差（デルタ）の大きさにより、患者検体の取り間違いなどの誤りを発見しようとする方法である。これは日常の診療の現場では常に実施されていることで、これを検査室でデータを報告する前にチェックしようとするものである。

この方法には、累積デルタ・チェック法[14~16]分別デルタ・チェック法[17]などがあるが、計算方法が煩雑で実際には各項目ごとに前回値との差または比を用いてチェックする方法が一般的に使用されている。一般的に用いられる項目としては、Ｎａ、Ｋ、ＴＣＨＯ、ＣＨＥ、γ－ＧＴ、ＬＡＰ、ＴＴＴ、ＺＴＴなどである。

この管理法は患者の過去のデータが必要なため、患者識別のための基本情報を記憶できる分析装置でなければ分析装置単独で管理することは不可能である。このため、患者データ識別のための基本情報と過去値を記憶できるだけの容量をもった上位コンピュータシステムと連携することによって行われ、自動的な再検査機能も可能となる。

チェック値の設定については項目間相関と同様、チェックを厳しくして検出率が高くなると再検が多くなりコスト高や業務停滞につながるために実用的に使用するためには適当なチェック値に設定する必要がある。

３．７　　出現実績ゾーン法

過去の大量の患者データの分布をもとに、出現頻度の高い領域を許容範囲として自由な形で設定することにより、検査結果の異常低値、異常高値、項目間チェック、前回値チェックの許容範囲として反映させて、無駄な再検査を少なくすることにより経済的、時間的な効率化を図ろうとするものである。

項目間相関やデルタチェック法によって行われた個別管理による再検査の検体は現在の分析装置の精密性から考慮すると再検査してもほとんど同じデータが得られ、再検査することは単にコスト高を招くのみになっている。このため無駄な再検査を少なくして迅速に結果を報告するために出現実績ゾーン法が考案された。この方法における判断は熟練技師の判断、すなわちエキスパート感覚で結果を判断できるよう、実測データから管理基準を設定するものである。

管理方法としては単項目管理、項目間相関管理、前回値管理が行われる。単項目管理での管理基準範囲の設定は、溶血や乳ビ血清などを除外した検体でデータ数１０，０００例以上の実測データのヒストグラムを作成し、その測定値の分布から「あり得るデータ範囲」を確認したうえで上下 1%をカットして許容範囲とする。

項目間相関管理は大量の患者データについて各項目間の相関係数を求め、その係数が０．５００以上の関係にある項目を対象項目とする。管理基準範囲の設定は出現実績ゾーンの周辺を１％カットして設定する。

前回値管理は、前回の測定日からの経過日数別の等高分布から４０段階の断面ヒストグラムを作成、各断面ヒストグラムの中央値から９９％で上・下限値を連続的に結び範囲を決定する。経過日数の短いほど異常値範囲に分布する出現頻度が高く、経過日数の長いほど正常分布域に収束する。この現象は殆どの項目で観察されており、それを詳細に分析して範囲を設定することにより、従来のように画一的な差または比でのチェックに比べ、誤判定の少ない有用性の高いチェック方式となる。

この３つの管理基準を設定したうえで、最終的にはその組み合わせでチェックする。その結果、単項目管理、項目間相関管理、前回値管理を個々に実施した場合に比較して３つを組み合わせた総合管理によると大幅に再検率が減少する。

また、この方法は、臨床検査に熟練した者が検査結果を判断するような感覚で、検証しようとするシステムであるため、受診科別に区分した母集団の違いによる実績ゾーンによる管理も可能である[18～21)]。

第４章　リアルタイム潜在基準値移動平均値法の開発

正常者平均値法は患者データを用いた精度管理法としてホフマンによって提唱され現在でも一般的に用いられているが、患者データ分布の変動によって影響を受けること、毎日の最後に判断するために短時間の精度管理には不適であるという２つの問題点があった。今回のこの研究では、正常者平均値法のこの問題点を解決することにより、日常の精度管理法としてより有効な「リアルタイム潜在基準値移動平均値法」を開発した。

すなわち、患者データ分布の問題については、単一項目のみを計算処理するのではなく、患者データから関連異常値項目として４項目選択した。それらの項目が全て基準範囲内の患者データを潜在基準値とすることにより、抽出した患者データは健常者からのデータに近くなり変動の少ない分布となることを精度管理法として利用して解決した。

また毎日の最後に判断する問題点については、単純な平均値ではなく移動平均値を計算することにより解決した。移動平均値の計算に用いる検体数の大きさは一定になるために、管理限界も一定となり、測定開始当初でも前日からの日を渡った移動平均により精度管理が可能となる。さらにデータの発生と同時にリアルタイムな精度管理も可能となった。

４．１　　材料および方法

４．１．１　　機器

日立７４５０形自動分析装置（日立ハイテクノロジー、東京、日本）による日常検査データを検討に使用した。日常検査としてバックアップ処理や迅速処理を考慮して同一機種を２台並行稼働させている。精度管理は各機器毎に実施する必要があるため、今回の検討には１台の機器により測定されたデータを用いている。

日立７４５０形自動分析装置は最大９，６００テスト／時間、同時分析項目は４０

項目のディスクリート方式のマルチライン多項目同時分析装置であり、日常検査においては搬送ラインと一体化することにより検体投入、遠心分離、開栓、バーコード読みとり、分析までが全自動で行われる。精度管理においても管理試料を用いた精度管理法はもとより、患者の個別データ精度管理法である項目間相関、上位コンピュータシステムと連携することにより過去のデータとの比較等を実施してデータのチェックを行っている。

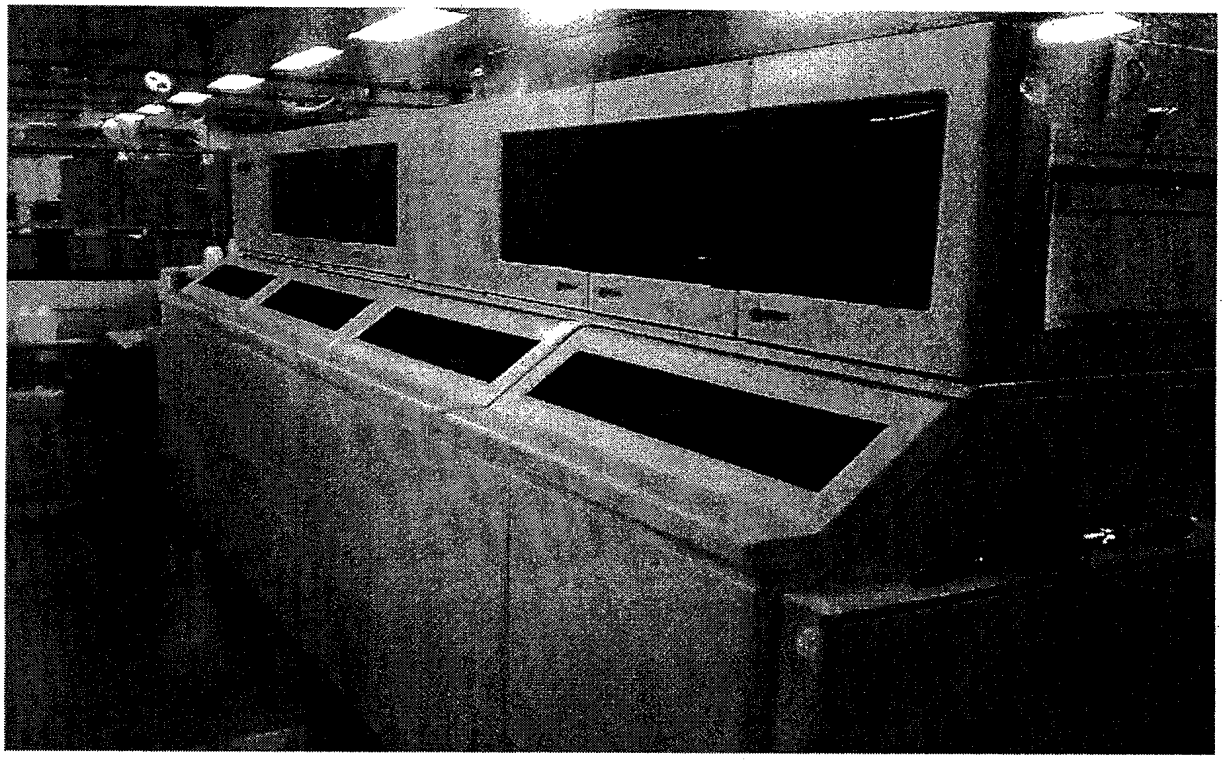


図４．１　　日立７４５０形自動分析装置

４．１．２　　管理用試料

管理試料を用いた精度管理法用の管理試料としては以下の３種類の市販コントロール血清を使用した。

（１）精度管理用凍結プール血清　Ｌ－コンセーラ「ニッスイ」（日水製薬、東京、日

本）

（２）Triad LINK　COMPREHENSIVE CUSTOM UNASSAYED CHEMISTRY CONTROL SERUM（BECKMAN COULTER 、 FULLERTON, CALIFORNIA,USA）

（３）精度管理用血清　液状ネスコールーＡ（アズウェル、大阪、日本）

４．１．３　　データ処理

日立７４５０形自動分析装置のデータ処理用コンピュータからPower MAC G4 (Apple Computer, California, USA)コンピュータにデータを取り込み　Microsoft Visual Basic Application Edition of Microsoft Excel 98 Macintosh Edition (Microsoft, Washington, USA) でプログラムを作成してデータ処理を行った[40～42]。

４．１．３．１　　エクセルデータ形式

日立７４５０形自動分析装置のデータをエクセルファイルに落としたデータ形式を**表４．１**に示す。

表４．１　　エクセルデータ形式

４．１．３．２　潜在基準値データの抽出プログラム

ＡＳＴを例にそのプログラムを示す。

```
Sub AST_潜在基準値抽出プログラム()
'
'関連異常値項目を4項目設定（対象項目：AST、１: ALT、２：γ-GT、３：ALB、４：UN）
'各項目の基準値をプログラム内で設定する

'AST（対象項目）
For I = 2 To 20000
    If IsEmpty(Cells(I, 1)) = True Then          '１列目の２行目以後の検体名称セルが空白ならば処理を停止する。
        GoTo OWARI1:
    End If
        If IsEmpty(Cells(I, 8)) = True Then      'データセルが空白セルは削除。ASTの列番号は8列目
        Range(Cells(I, 1), Cells(I, 100)).Delete
            I = I - 1
                If I = 1 Then I = 2
        End If
           If Cells(I, 8).Value < 7 Or Cells(I, 8).Value > 24 Then    '基準値下限（AST＝7）以下、基準値上限（AST＝24）以上のいずれでも削除する
            Range(Cells(I, 1), Cells(I, 100)).Delete
            I = I - 1
          End If
Next I
```

```
OWARI1:

'ALT（関連異常項目1番目）
For I = 2 To 20000
    If IsEmpty(Cells(I, 1)) = True Then          '１列目の２行目以後の検体名称セルが空白ならば処理を停止する。
        GoTo OWARI1:
    End If
        If IsEmpty(Cells(I, 9)) = True Then      'データセルが空白セルは削除。ALTの列番号は9列目
      Range(Cells(I, 1), Cells(I, 100)).Delete
          I = I - 1
              If I = 1 Then I = 2
        End If
          If Cells(I, 9).Value < 5 Or Cells(I, 9).Value > 44 Then    '基準値下限（ALT＝5）以下、基準値上限（ALT＝44）以上のいずれでも削除する
            Range(Cells(I, 1), Cells(I, 100)).Delete
            I = I - 1
         End If
Next I
OWARI1:

'GGT（関連異常項目2番目）
For I = 2 To 20000
    If IsEmpty(Cells(I, 1)) = True Then          '１列目の２行目以後の検体名称セルが空白ならば処理を停止する。
        GoTo OWARI2:
    End If
```

```
        If IsEmpty(Cells(I, 25)) = True Then          'データセルが空白セルは削除する。γ
                                                      -GTの列番号は25列目
        Range(Cells(I, 1), Cells(I, 100)).Delete
            I = I - 1
                If I = 1 Then I = 2
        End If
           If Cells(I, 25).Value < 6 Or Cells(I, 25).Value > 57 Then     '基準値下限（γ-GT＝
                                                                         6）以下、基準値上限
                                                                         （γ-GT＝57）以上の
                                                                         いずれでも削除する
            Range(Cells(I, 1), Cells(I, 100)).Delete
            I = I - 1
          End If
Next I
OWARI2:

'ALB（関連異常項目3番目）
For I = 2 To 20000
If IsEmpty(Cells(I, 1)) = True Then            '１列目の２行目以後の検体名称セルが空白な
                                               らば処理を停止する。
        GoTo OWARI3:
    End If
        If IsEmpty(Cells(I, 13)) = True Then          'データセルが空白セルは削除する。
                                                      ALBの列番号は13列目
      Range(Cells(I, 1), Cells(I, 100)).Delete
            I = I - 1
                If I = 1 Then I = 2

        End If
           If Cells(I, 13).Value < 3.5 Or Cells(I, 13).Value > 5 Then     '基準値下限（ALB＝
```

```
                                                                    3.5）以下、基準値上
                                                                    限（ALB＝5.0）以上
                                                                    のいずれでも削除す
                                                                    る
            Range(Cells(I, 1), Cells(I, 100)).Delete
            I = I - 1
        End If
Next I
OWARI3:

'UN（関連異常項目4番目）
For I = 2 To 20000
    If IsEmpty(Cells(I, 1)) = True Then          '１列目の２行目以後の検体名称セルが空
                                                  白ならば処理を停止する。
        GoTo OWARI4:
    End If
        If IsEmpty(Cells(I, 16)) = True Then     'データセルが空白セルは削除する。UN
                                                  の列番号は16列目
    Range(Cells(I, 1), Cells(I, 100)).Delete
            I = I - 1
                If I = 1 Then I = 2
        End If
          If Cells(I, 16).Value < 7 Or Cells(I, 16).Value > 22 Then    '基準値下限（UN＝7）
                                                                        以下、基準値上限（UN
                                                                        ＝22）以上のいずれで
                                                                        も削除する
            Range(Cells(I, 1), Cells(I, 100)).Delete
                I = I - 1
        End If
Next I
```

OWARI4:

End Sub

他の項目についてはこの各項目の組み合わせを変えることによりプログラムを変更して処理した。

４．１．３．３　移動平均値計算プログラム

（計算式）

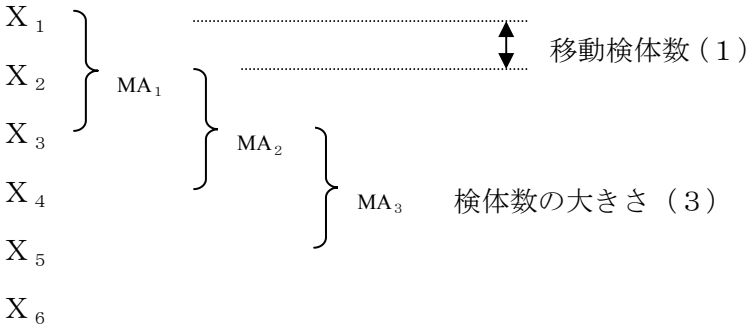
移動平均には単純移動平均、修正移動平均、加重移動平均などがあるが我々は単純移動平均を用いて以下の計算式に従い計算を行った。

$$移動平均＝（X_1＋X_2＋X_3＋・・・・X_n）／n$$

Ｘは設定本数内の各患者データ

ｎは計算本数

（例）移動検体数（１）、検体数の大きさ（３）の例で移動平均（MA_n）を計算した。



$MA_1＝（X_1＋X_2＋X_3）／3$

$MA_2＝（X_2＋X_3＋X_4）／3$

$MA_3＝（X_3＋X_4＋X_5）／3$

（プログラム）

「計算スタート行？」、「計算する列？」、「打ち出し開始列？」、「移動検体数？」、「検体数の大きさ？」を自由に設定可能して融通生を高めた。以下にプログラムを記述する。

なお、移動検体数は全て１で計算した。

```
Sub 移動平均()
'
' マクロ記録日 : 2001.8.14 ユーザー名 : 林　貞夫
'
Dim total As Variant
Dim endno As Integer
Dim rowno  As Integer
Dim average  As Variant
Dim n  As Integer
Dim j%
Dim ROW  As Integer
Dim i%
50
'初期値設定
startno = Application.InputBox(Prompt:="計算スタート行？(=1) ", Title:="", Type:=1)
RETU = Application.InputBox(Prompt:="計算する列？", Title:="", Type:=1)
C = Application.InputBox(Prompt:="打ち出し開始列？（計算する列から右にずらす列
                                数）", Title:="", Type:=1)
i = Application.InputBox(Prompt:="移動検体数？ ", Title:="", Type:=1)
d = Application.InputBox(Prompt:="検体数の大きさ？（エンド番号はスタート番号に
                                ＜この数-1＞をプラス", Title:="", Type:=1)
n = 0
total = 0
endno = 0
ROW = startno
```

```
    Cells(ROW, C + RETU).Select                    '１行目にタイトル印字
    Cells(ROW, C + RETU) = "開始行"
    Cells(ROW, 1 + C + RETU).Select
    Cells(ROW, 1 + C + RETU) = "終了行"
    Cells(ROW, 2 + C + RETU).Select
    Cells(ROW, 2 + C + RETU) = " ｎ数"
    Cells(ROW, 3 + C + RETU).Select
    Cells(ROW, 3 + C + RETU) = "  平均値"
    ROW = startno + 1
    nextstartno:
        endno = startno + d - 1
            For n = startno To endno
                If Cells(n, RETU).Value = Empty Then        '空データの時は終了
                    GoTo NEXTR1:
                End If

'カウントと平均値の計算
    Set targetrange = Range(Cells(startno, RETU), Cells(n, RETU))
            ROWNUM = targetrange.Rows.Count             '行数のカウント
              total = total + Cells(n, RETU)            '合計数の計算
              average = total / ROWNUM                  '平均値の計算
              Next n
     'PRINT
      Cells(ROW, C + RETU).Select                       'アクティブセルに設定
      Cells(ROW, C + RETU) = startno                    'アクティブセルに開始番号を表示
      Selection.NumberFormatLocal = "0_ "               '表示桁数を調整
Cells(ROW, 1 + C + RETU).Select                         'アクティブセルに設定
Cells(ROW, 1 + C + RETU) = endno                        'アクティブセルに終了番号を表示
Selection.NumberFormatLocal = "0_ "                     '表示桁数を調整
Cells(ROW, 2 + C + RETU).Select                         'アクティブセルに設定
```

```
Cells(ROW, 2 + C + RETU) = ROWNUM              'アクティブセルにカウント数を表示
Selection.NumberFormatLocal = "0_ "             '表示桁数を調整
Cells(ROW, 3 + C + RETU).Select                 'アクティブセルに設定
Cells(ROW, 3 + C + RETU) = average              'アクティブセルに平均値を表示
Selection.NumberFormatLocal = "0.00_ "          '表示桁数を調整
  ROW = ROW + 1
startno = startno + i                           '移動平均の次期スタート位置の設定
total = 0                                       '合計値のリセット
GoTo nextstartno:
NEXTR1:
 'PRINT（最後の端数）
        Cells(ROW, C + RETU).Select             'アクティブセルに設定
        Cells(ROW, C + RETU) = startno          'アクティブセルに開始番号を表示
        Selection.NumberFormatLocal = "0_ "     '表示桁数を調整
        Cells(ROW, 1 + C + RETU).Select         'アクティブセルに設定
     Cells(ROW, 1 + C + RETU) = startno + ROWNUM - 1   'アクティブセルに終了番号を
                                                        表示
        Selection.NumberFormatLocal = "0_ "     '表示桁数を調整
      Cells(ROW, 2 + C + RETU).Select           'アクティブセルに設定
      Cells(ROW, 2 + C + RETU) = ROWNUM         'アクティブセルにカウント数を
                                                  表示
      Selection.NumberFormatLocal = "0_ "       '表示桁数を調整
      Cells(ROW, 3 + C + RETU).Select           'アクティブセルに設定
      Cells(ROW, 3 + C + RETU) = average        'アクティブセルに平均値を表示
      Selection.NumberFormatLocal = "0.00_ "    '表示桁数を調整
   For i% = 1 To 5: For j% = 1 To 20000: Next j%: Beep: Next i%
   End Sub
```

出力例を**表４．２**に示す。

表４．２　　移動平均値出力例

	A	B	C	D	E	F	G
1	19	2		開始行	終了行	検体数の大きさ	移動平均値
2	20	7		1	40	40	13.85
3	11	9		2	41	40	13.85
4	9	12		3	42	40	13.55
5	21	13		4	43	40	13.78
6	9	15		5	44	40	14.00
7	18	19		6	45	40	13.80
8	20	22		7	46	40	13.95
9	20	25		8	47	40	13.95
10	15	26		9	48	40	13.70
11	22	30		10	49	40	13.53
12	9	37		11	50	40	13.40
13	15	40		12	51	40	13.28
14	22	42		13	52	40	13.38
15	10	43		14	53	40	13.43
16	13	45		15	54	40	13.08
17	14	49		16	55	40	13.05
18	10	53		17	56	40	13.00
19	18	54		18	57	40	12.93
20	10	56		19	58	40	12.88
21	17	65		20	59	40	12.75
22	13	76		21	60	40	12.95
23	10	77		22	61	40	12.80
24	9	79		23	62	40	12.80
25	9	81		24	63	40	13.05
26	16	88		25	64	40	13.25
27	10	89		26	65	40	13.54
28	21	91		27	66	40	13.64
29	8	92		28	67	40	13.81
30	12	101		29	68	40	13.80
31	12	102		30	69	40	14.10
32	14	104		31	70	40	14.22
33	15	105		32	71	40	14.31
34	11	109		33	72	40	14.43
35	8	110		34	73	40	14.55
36	10	111		35	74	40	14.82
37	15	112		36	75	40	15.14
38	12	116		37	76	40	15.39
39	18	117		38	77	40	15.51
40	9	120		39	78	40	15.63
41	19	129		40	79	40	15.60
42	8	130		41	80	40	15.79
43	20	133		42	81	40	15.72
44	18	137		43	82	40	15.79
45	13	144		44	83	40	15.59
46	15	145		45	84	40	15.37
47	18	155		46	85	40	15.34
48	10	156		47	86	40	15.44
49	13	157		48	87	40	15.34
50	10	159		49	88	40	15.29

４．１．４　　検討項目、期間

検討項目としては依頼件数が多い以下の７項目について実施し、その略名、表示単位、測定方法、使用試薬について記載した。

（１）aspartate aminotransferase (AST, 30°C U/l, JSCC recommended method),[43, 44]、自動分析装置用試薬－ＨＲⅡ　トランスアミナーゼ－ＨＲⅡ（和光純薬、大阪、日本）

（２）alanine aminotransferase (ALT, 30°C U/l, JSCC recommended method), [43, 44]、自動分析装置用試薬－ＨＲⅡ　トランスアミナーゼ－ＨＲⅡ（和光純薬、大阪、日本）

（３）γ-glutamyl transferase (γ-GT, 30°C U/l, L-γ-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide), [45] 、リキテックγ－ＧＴ（ロシュダイアグノスティックス、東京、日本）

（４）alkaline phosphatase (ALP, 30°C U/l, SSCC recommended method),[46]、ＡＬＰＡ－ＧＳ“シノテスト”（シノテスト、東京、日本）

（５）urea nitrogen (UN, mg/l, urease-GLDH with ammonium blank),[47] 、「セトテック」ＵＮ（セロテック、札幌、日本）

（６）uric acid (UA, mg/l, uricase-peroxidase),[48]、サンテストＬ－ＵＡ（三光純薬、東京、日本）

（７）creatinine (CRE, mg/l, creatineamidohydrodase-creatineamidinohydrodase-sarcosineoxidase-peroxidase).[49]、ダイヤカラー・リキッドＣＲＥ（小野薬品、大阪、日本）

検討期間は２００１年2月２６日から２００１年3月２８日で、実稼働日数として２２日間の日常検査データを用いた。

４．１．５　　MAON(moving average of normals　：正常者移動平均値)

移動平均は次々とデータを順にずらして検体数の大きさの群に分けるために、各群中に同じデータが含まれ各群が独立でなくなり、前後に（検体数の大きさ＋１）以上離れて初めて独立となる。従って、1つでも大きくかけ離れた異常データがあると連続的に異常となり、また少しくらい小さな変動があっても隠れてしまい全体の大きな変動の動きを見ることができるという特徴がある。

MAON(moving average of normals：正常者移動平均値)は、対象項目の１項目について基準範囲内に含まれる患者データを抽出して、その移動平均値を計算した。

４．１．６　関連異常値項目

潜在基準値を選択するための関連異常値項目の設定は、２０，０００検体以上の患者データから、対象の検査項目が異常を示した時に同時に異常を示す関連の強い検査項目を４項目選択した。年齢的には極端な低年齢、高年齢を省くために１６才から６６才の範囲に限定した。性差については、γ－ＧＴ，ＵＡに有意差を生じたが、性差を考慮することにより患者データ数が少なくなり本精度管理法を実施することが困難になるため男女含めた患者データで処理した。

４．１．７　　ＬＲＶ（latent reference value：潜在基準値）

正常者平均値法による精度管理法は患者構成に大きな偏りがあるとその平均値は影響を受けるため、一般患者検体に混じって健康診断や研究目的のまとまった検体が集中するとその影響を受ける。これを回避するためには、できる限り基準範囲に近い患者データを抽出する必要がある。潜在基準値は、対象項目と同時に異常となる確率の最も高い関連性を示す他の検査項目の値がいずれも基準範囲内にある患者データを抽出するものであり、同時に測定される関連異常値項目は４項目以上で多いほど抽出データは基準範囲により近いデータとなる[50)]。しかし、関連異常値項目として多くの項目を設定すれば、その項目全てに依頼があり、かつ基準範囲内に入る条件を満たす患者データは極端に少なくなるため、必要最低限の４項目で実施した。

４．１．８　　ＭＡＬＲＶ（moving average of latent reference values　：潜在基準値移動平均値 ）

The Microsoft Visual Basic Application Edition of Microsoft Excel 98 Macintosh Edition によるプログラムを用いて、まず対象項目と４項目の関連異常値項目のいずれも基準範囲内の患者データである潜在基準値を抽出した後、対象項目について患者データの移動平均値を計算した。移動平均値を求める検体数の大きさは、ＣＶ値の目標値を５．０％と定めてこのＣＶ値をクリアーする検体数に設定した。

４．１．９　　シミュレーション

シフト現象の確認のため、患者データ４００本について人為的に各項目の基準範囲上限値の１０％、２０％、３０％の値をシフトさせて、警戒限界と管理限界をオーバーする検体数について検討した。この検討には、ＭＡＬＲＶの有効性を確認するために単項目によるＭＡＯＮとの比較実験を行った。また、トレンド現象の確認として元データ４００本について０．１ずつ順次積算加算（１本目は＋０．１、２本目は＋０．２，３本目は＋０．３,・・・・）させた場合の移動平均値の変動を検討した。

検討に使用したデータは、シミュレーションする前のプロットの変動が少なく平均値±２ＳＤの範囲内に全てがプロットされている期間のデータを用いた。これは基礎となるデータに変動があると、シミュレーションによる変動がうち消されたり、または助長されたりして正確な動きを把握できなくなる恐れがあるためである。

４．２　　成績

４．２．１　　検討期間中の精度管理用試料の日差変動

検討に用いた患者データは、日常検査において精度管理用試料を用いた精度管理法にて管理状態にあることを確認したデータを使用した。**表４．３**に検討期間中の３種類の管理試料のＭｅａｎ、ＳＤ、ＣＶを示すが、Ｍｅａｎの低値レベルから高値レベルま

でＣＶ値は 0.56～2.84%の結果が得られ良好な管理状態にあることを示している。

表４．３　検討期間中の精度管理用３試料の日差変動

Test	Unit	L-Consera			Triad LINK			Liquid Nescol-A		
		Mean	SD	%CV	Mean	SD	%CV	Mean	SD	%CV
AST	U/l	27.2	0.52	1.91	56.1	0.49	0.87	85.6	0.55	0.64
ALT	U/l	23.9	0.68	2.84	50.3	0.67	1.33	101.8	0.79	0.78
γ-GT	U/l	31.0	0.85	2.74	69.8	0.67	0.96	100.8	0.89	0.88
ALP	U/l	86.9	0.80	0.92	105.3	0.59	0.56	238.0	1.97	0.83
UN	mg/l	1.52	0.032	2.10	1.96	0.030	1.53	3.84	0.038	0.99
UA	mg/l	0.339	0.0029	0.85	0.709	0.0051	0.72	0.846	0.0061	0.72
CRE	mg/l	0.090	0.0007	0.78	0.230	0.0018	0.78	0.379	0.0036	0.95

４．２．２　潜在基準値を設定するための関連異常値項目

表４．４に関連異常値項目を選出するために使用した患者検体数と、基準範囲（ＲＩ：reference interval)、単位、関連異常値項目を示す。この関連異常値の４項目は対象項目が異常値の場合に同時に異常となる確率の最も高い４項目を示すものである。元データの約２０，０００検体をデータ処理してこの関連４項目を選出した。潜在基準値は対象検査項目が基準範囲の場合に、同時にこの関連４項目がすべて基準範囲内、すなわち対象検査項目と関連異常値項目４項目の合計である５項目全てが基準範囲内の患者データとなる。

表４．４　基準範囲（ＲＩ）とＬＲＶ選別用の関連異常値項目

Test	Number of patient[a]	RI	Unit	Related test items			
				1st	2nd	3rd	4th
AST	775	7～24	U/l	ALT	γ-GT	Alb[b]	UN
ALT	758	5～44	U/l	AST	γ-GT	ALP	Alb[b]
γ-GT	635	6～57	U/l	AST	ALT	Alb[b]	CRE
ALP	476	58～186	U/l	γ-GT	AST	Alb[b]	ALT
UN	774	0.7～2.2	mg/l	CRE	Alb[b]	γ-GT	AST
UA	596	0.26～0.80	mg/l	CRE	Alb[b]	UN	AST
CRE	806	0.03～0.11	mg/l	UN	Alb[b]	γ-GT	AST

[a]age from 16 to 66 years old
[b]albumin

４．２．３　　ＭＡＬＲＶ計算用検体数の大きさの設定

図４．２は移動平均値を計算する検体数の大きさと検討期間中の移動平均値のＣＶ値の関係を表したものであり、**表４．５**はその元データである。実線は関連異常値項目の４項目によるＭＡＬＲＶによるＣＶ値、波線は対象項目１項目のみのＭＡＯＮのＣＶ値である。この結果より明らかに関連異常値項目４項目のＭＡＬＲＶの CV 値は単項目の移動平均値の CV 値に比較して小さい値を示し、ＭＡＬＲＶによる有効性が確認できた。そこで、ＭＡＬＲＶの CV 値の目標値を５．０％と定め、CV 値がこの目標値に達する検体数の大きさについて検討したところ、AST で５０，ALT で１１０，γ-GT で１００，ALP で２０, UN で３０, UA で３０, CRE で１１０の結果が得られた。図より検体数を大きくすればＣＶ値は小さくなることがわかるが、感度の面から検体数はできる限り小さい方が良く、実用上５０以下が好ましいと思われる。その意味から、ＡＬＴの１１０，γ－ＧＴの１００、ＣＲＥの１１０については検体数が大きく以下の検討を実施した。

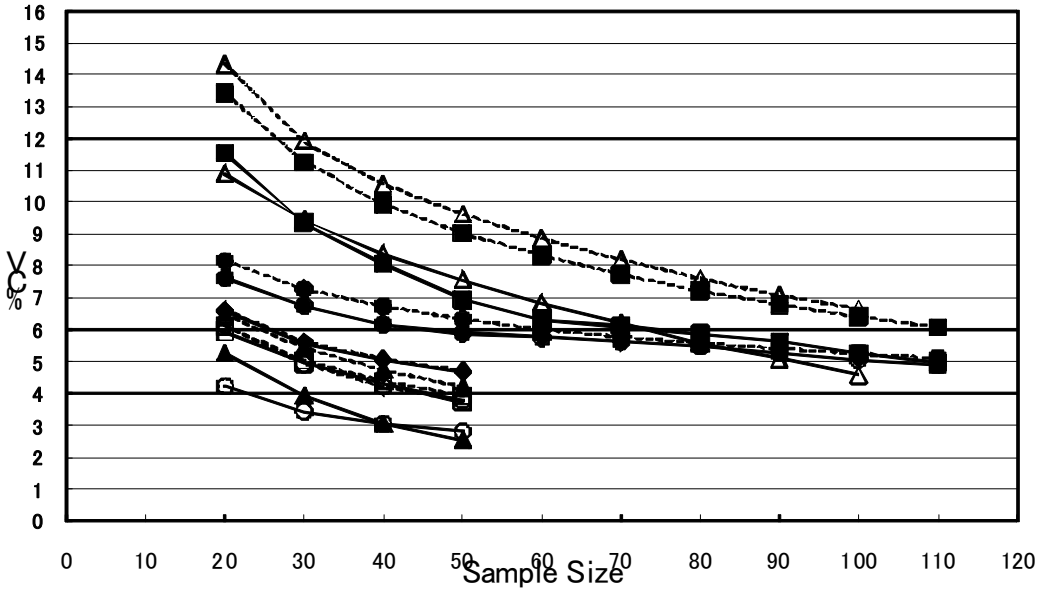


図４．２　　検体数の大きさ（sample size）と%CV との関係：

AST(◆), ALT(■), γ-GT(△), ALP(○), UN(▲), UA(□), CRE(●).

実線：MALRV、破線：MAON

表４．５　　検体数の大きさ（sample size）と％CV との関係（元データ）

検体数の大きさ	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110
AST(MALRV)	6.57	5.59	5.05	4.65						
AST(MAON)	6.62	5.64	5.08	4.72						
ALT(MALRV)	11.55	9.36	8.07	6.94	6.31	6.11	5.87	5.62	5.27	4.95
ALT(MAON)	13.43	11.27	9.93	9.02	8.34	7.73	7.22	6.79	6.41	6.07
γ-GT(MALRV)	10.89	9.44	8.39	7.58	6.84	6.23	5.60	5.09	4.58	
γ-GT(MAON)	14.32	11.91	10.55	9.62	8.85	8.19	7.60	7.08	6.65	
ALP(MALRV)	4.24	3.44	3.05	2.81						
ALP(MAON)	6.13	4.94	4.21	3.79						
UN(MALRV)	5.28	3.95	3.05	2.55						
UN(MAON)	6.47	5.43	4.73	4.20						
UA(MALRV)	5.92	4.96	4.29	3.75						
UA(MAON)	6.11	5.03	4.40	3.92						
CRE(MALRV)	7.62	6.75	6.18	5.90	5.76	5.61	5.47	5.28	5.08	4.90
CRE(MAON)	8.15	7.27	6.73	6.33	6.01	5.77	5.57	5.41	5.26	5.12

(%CV)

４．２．４　　基準範囲（ＲＩ）の Width/Mean 比と CV 値の関係

図４．３は基準範囲の幅（Ｗｉｄｔｈ）と基準範囲の平均値（Ｍｅａｎ）の比率（W／M値）とＣＶ値の関係を示したものであり、**表４．６**はその元データである。検体数の大きさが２０，３０，４０，５０について検討を行ったが、検体数の大きさにかかわらずW／M値とＣＶ値は正の相関関係を示し、W／M値が大きいほどＣＶ値は大きくなることがわかる。W／M値が１．０のＡＳＴでは検体数の大きさが５０で CV 値は５．０％をクリアーしている。同様にW／M値が１．０であるＡＬＰ、ＵＮ、ＵＡについても検体数の大きさはそれぞれ２０，３０，３０で CV 値５．０％をクリアーしている。

しかし、ＡＬＴ，γ－ＧＴのW／M値は１．６と他の４項目の１．０～１．１に比較して大きな値を示しており、このことはＡＬＴ、γ―ＧＴについてはこのW／M値を調節することによりＣＶ値を小さくすることが可能であると推測できる。

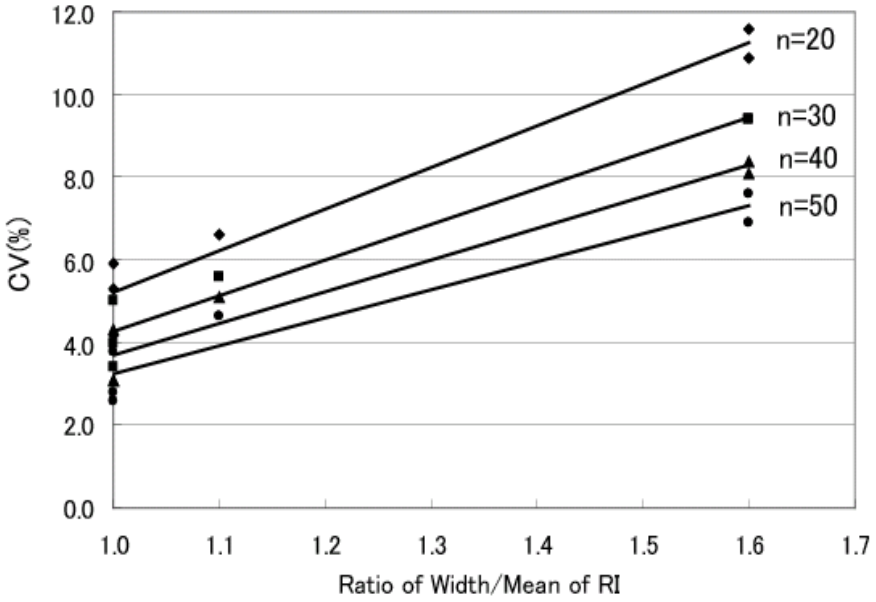


図４．３　　基準範囲（ＲＩ）の Width/Mean 比と CV 値の関係

表４．６　　基準範囲（ＲＩ）の Width/Mean 比と CV 値の関係

（ｎ：移動平均を計算するための検体数の大きさ）

		RI					CV(%)			
Test	**Unit**	**Lower limit**	**Upper limit**	**Width**	**Mean**	**Width/Mean**	**n=20**	**n=30**	**n=40**	**n=50**
AST	U/l	7	24	17	15.5	1.1	6.6	5.6	5.1	4.7
ALT	U/l	5	44	39	24.5	1.6	11.6	9.4	8.1	6.9
γ-GT	U/l	6	57	51	31.5	1.6	10.9	9.4	8.4	7.6
ALP	U/l	58	186	128	122	1.0	4.2	3.4	3.1	2.8
UN	mg/l	0.7	2.2	1.5	1.45	1.0	5.3	4.0	3.1	2.6
UA	mg/l	0.26	0.80	0.54	0.530	1.0	5.9	5.0	4.3	3.8
CRE	mg/l	0.03	0.11	0.08	0.07	1.1	7.6	6.8	6.2	5.9

このことから、ＡＬＴ、γ―ＧＴについてはW／M値を小さくすること、すなわち基準範囲（ＲＩ）を狭くすることによりＣＶ値は小さくなると考えられ、基準範囲を求める信頼区間（confidence interval: CI）を一般的に使用されている９５％より小さくすることを検討したのが**表４．７**である。この表から目標値であるＣＶ値５．０％をクリアーする検体数の大きさ（ｎ）を求めると、ＡＬＴでは信頼区間８０％で検体数の大きさは４０、γ－ＧＴでは信頼区間７０％で検体数の大きさは５０となり、両項目ともに検体数の大きさは我々が感度の面で好ましいと思われる５０以下となり、この条件設

定でＭＡＬＲＶをCV値５．０％の精度で実施可能であることが確認できた。

表４．７　ＡＬＴ、γ―ＧＴにおける信頼区間（confidence interval: CI）とCV値の関係

	Confidence interval	Lower limit	Upper limit	Width	Mean	Width/Mean	%CV of MALRV		
							n=30	n=40	n=50
ALT,U/l	95%(2.5-97.5)[a]	5	44	39	24.5	1.6	9.4	8.1	6.9
	80%(10-90)	6	30	24	18	1.3	5.5	4.6	4.0
	70%(15-85)	7	26	19	16.5	1.2	3.4	2.6	2.2
γ-GT,U/l	95%(2.5-97.5)[a]	6	57	51	31.5	1.6	9.4	8.4	7.6
	80%(10-90)	8	38	30	23	1.3	7.4	6.3	5.4
	70%(15-85)	9	32	23	20.5	1.1	6.3	5.3	4.5

[a]RI

しかし、ＣＲＥについてはＷ／Ｍ値が１．１にもかかわらず検体数の大きさは１１０でありこれ以上の改善は困難であると思われる。この原因は測定データの有効数字の桁数であると考えられる。ＣＲＥの場合、患者データの有効数字がほとんど１桁のため、有効数字がほとんど２桁であるＵＡの有効数字を１桁にして同様の検討を行ったところ、２桁の場合のＣＶ値が４．４８％に対して、１桁にした場合のCV値は４．７３％と大きくなりその可能性が示唆された。

４．２．５　ＭＡＬＲＶによる実際の精度管理図

ＭＡＬＲＶによる実際の精度管理図を示す。（７項目まとめたものを**図４．４**、拡大図を**図４．５～図４．１１**）移動平均を計算するための検体数の大きさは、ＡＳＴで５０本，ＡＬＴで４０本，γ－ＧＴで５０本，ＡＬＰで２０本，ＵＮで３０本，ＵＡで３０本，ＣＲＥで１１０本で実施、そしてmean±２ＳＤを警戒限界、mean±３ＳＤを管理限界としたが良好な管理状態を示している。しかし、ＣＲＥに関しては検体数の大きさが１１０本と大きいために他の６項目に比較してプロットの動きが鈍く、感度が悪いことがわかる。

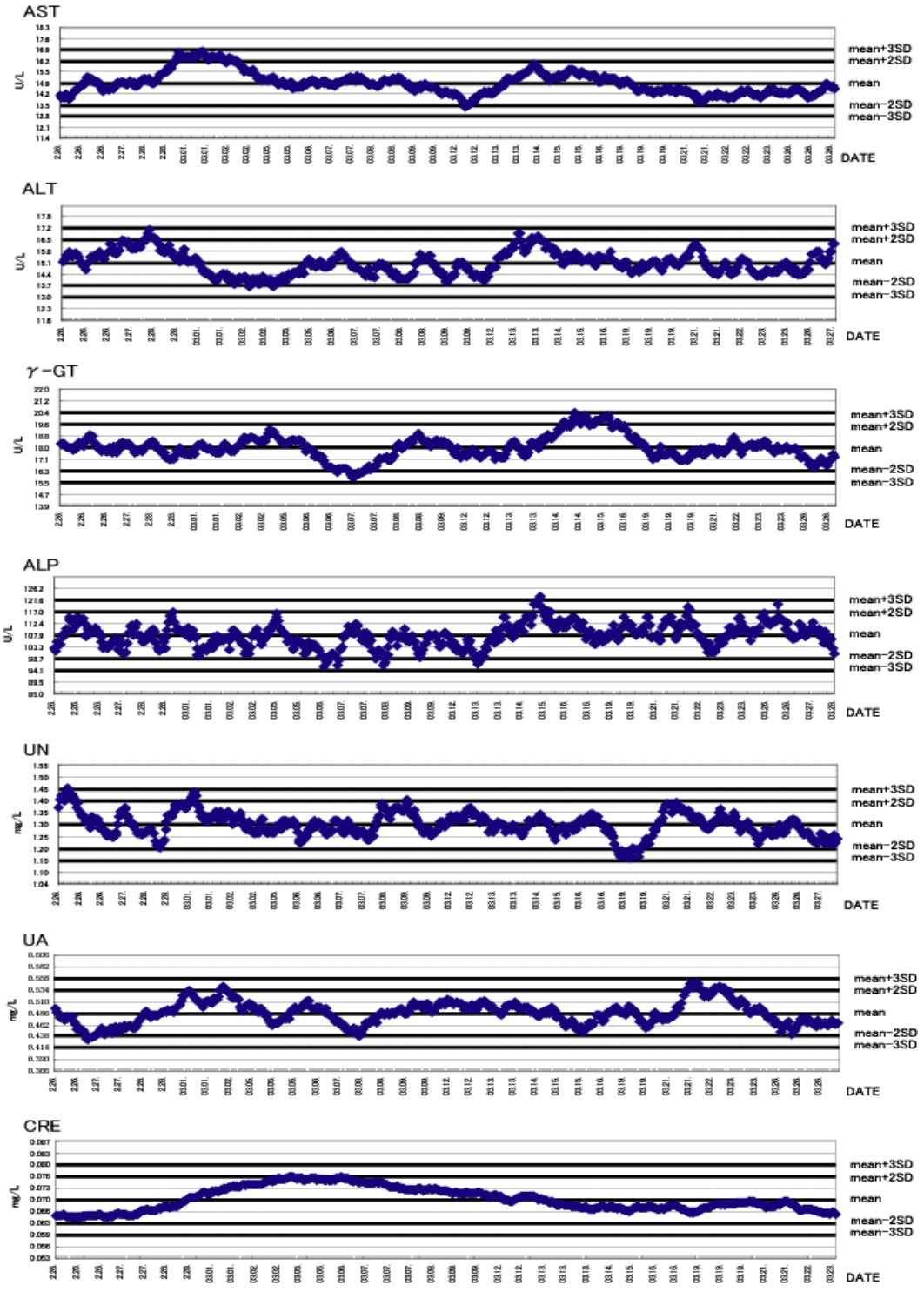


図４．４　　ＭＡＬＲＶによる精度管理図（７項目一覧）

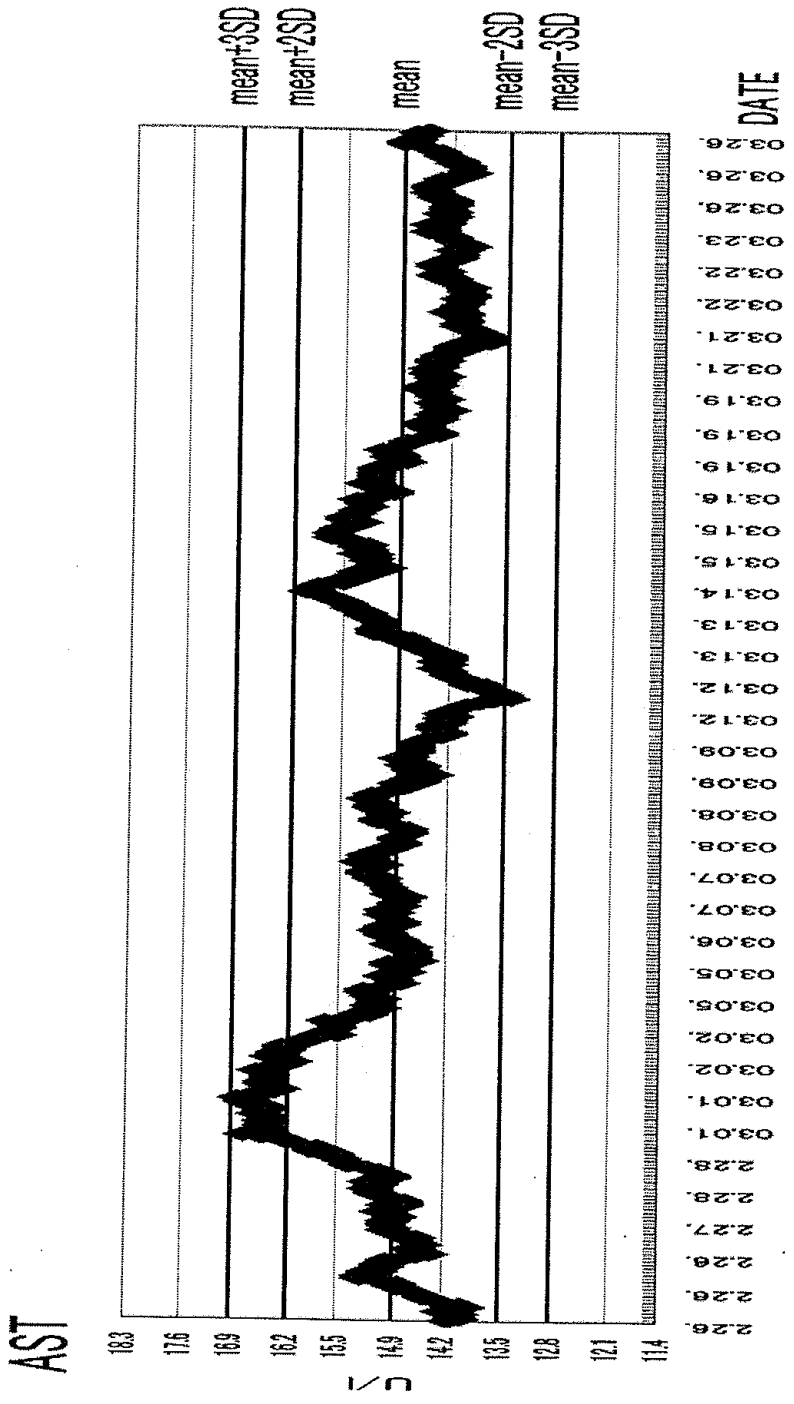


図４．５　ＭＡＬＲＶによる精度管理図（ＡＳＴ拡大図）

Sample Size=50,n=595,CI=95%,mean=14.84,SD=0.6895,CV=4.7

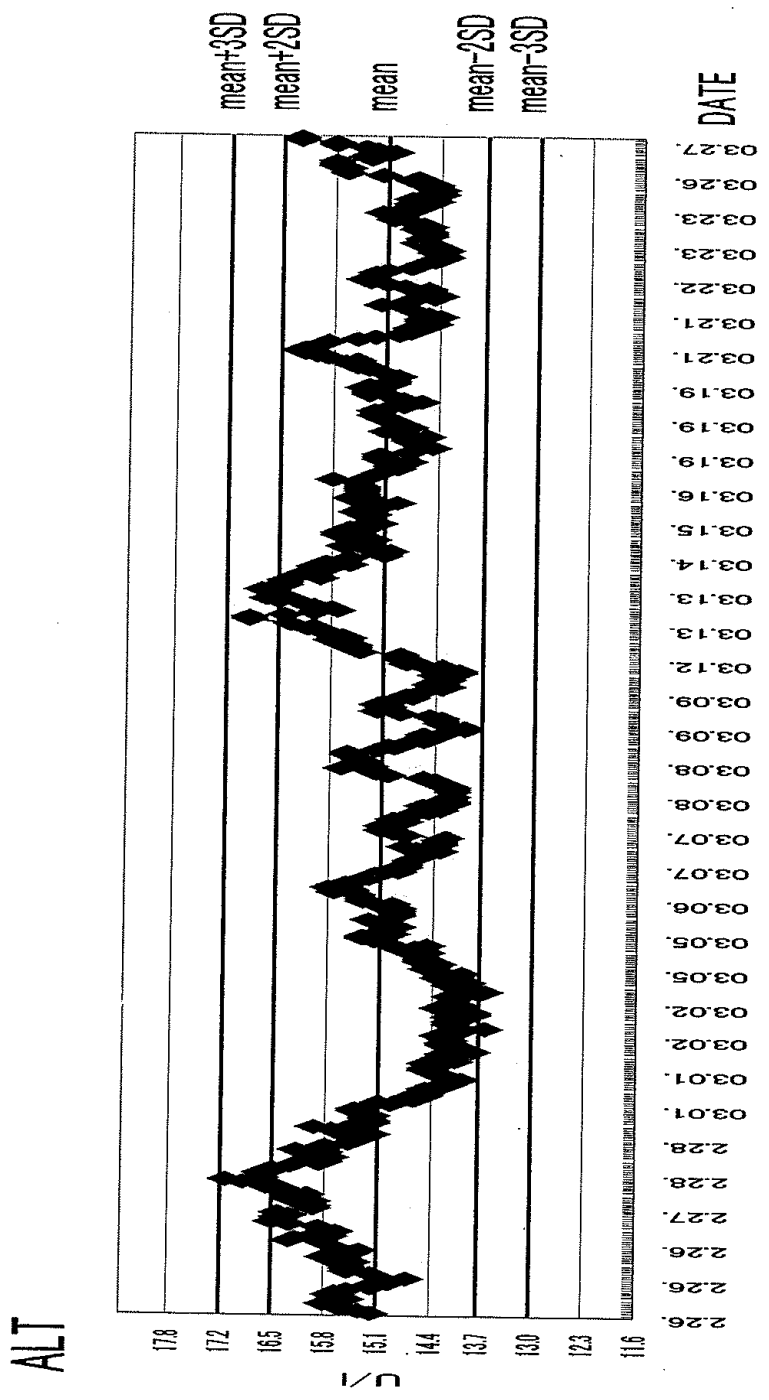


図４．６　ＭＡＬＲＶによる精度管理図（ＡＬＴ拡大図）

Sample Size=40,n=478,CI=80%,mean=15.06,SD=0.6860,CV=4.6

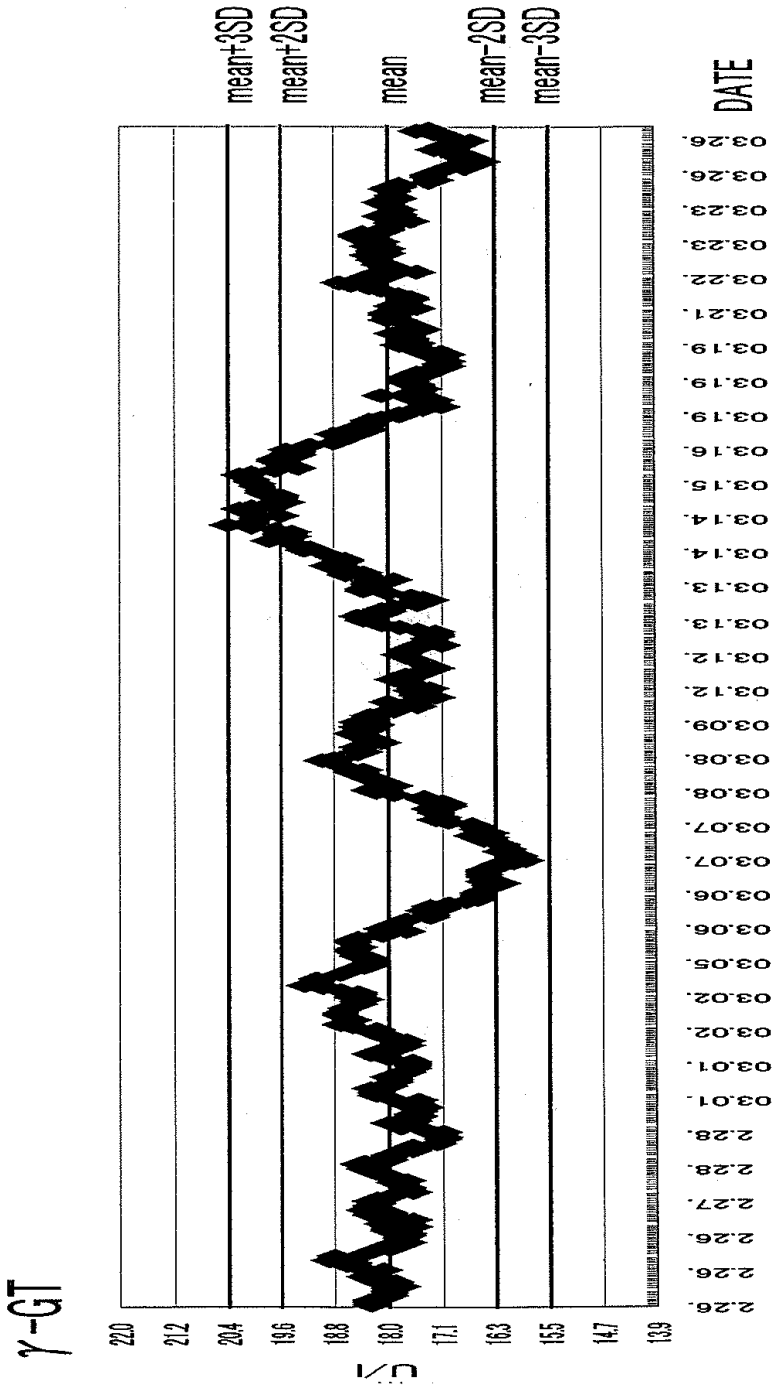


図４．７　ＭＡＬＲＶによる精度管理図（γ－ＧＴ拡大図）

Sample Size=50,n=481,CI=70%,mean=17.97,SD=0.8132,CV=4.5

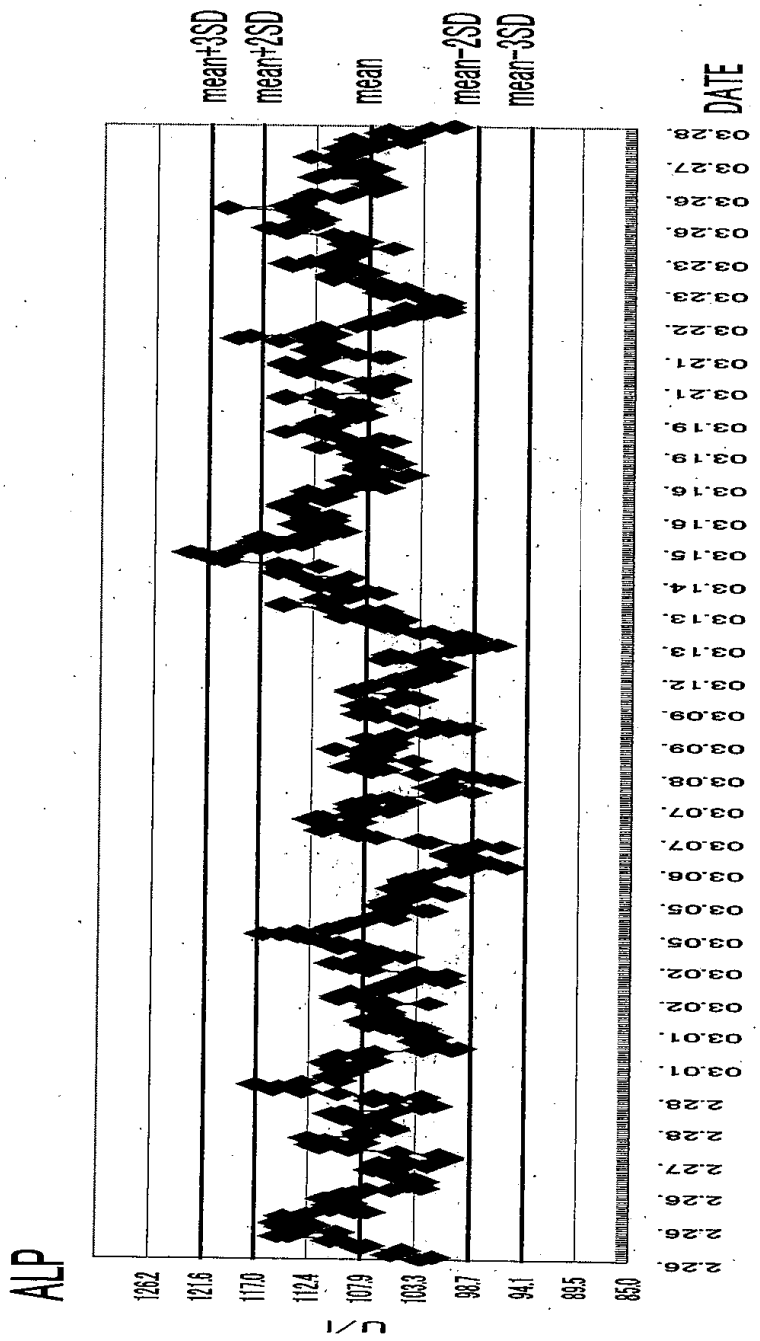


図４．８　ＭＡＬＲＶによる精度管理図（ＡＬＰ拡大図）

Sample Size=20,n=561,CI=95%,mean=107.83,SD=4.5764,CV=4.2

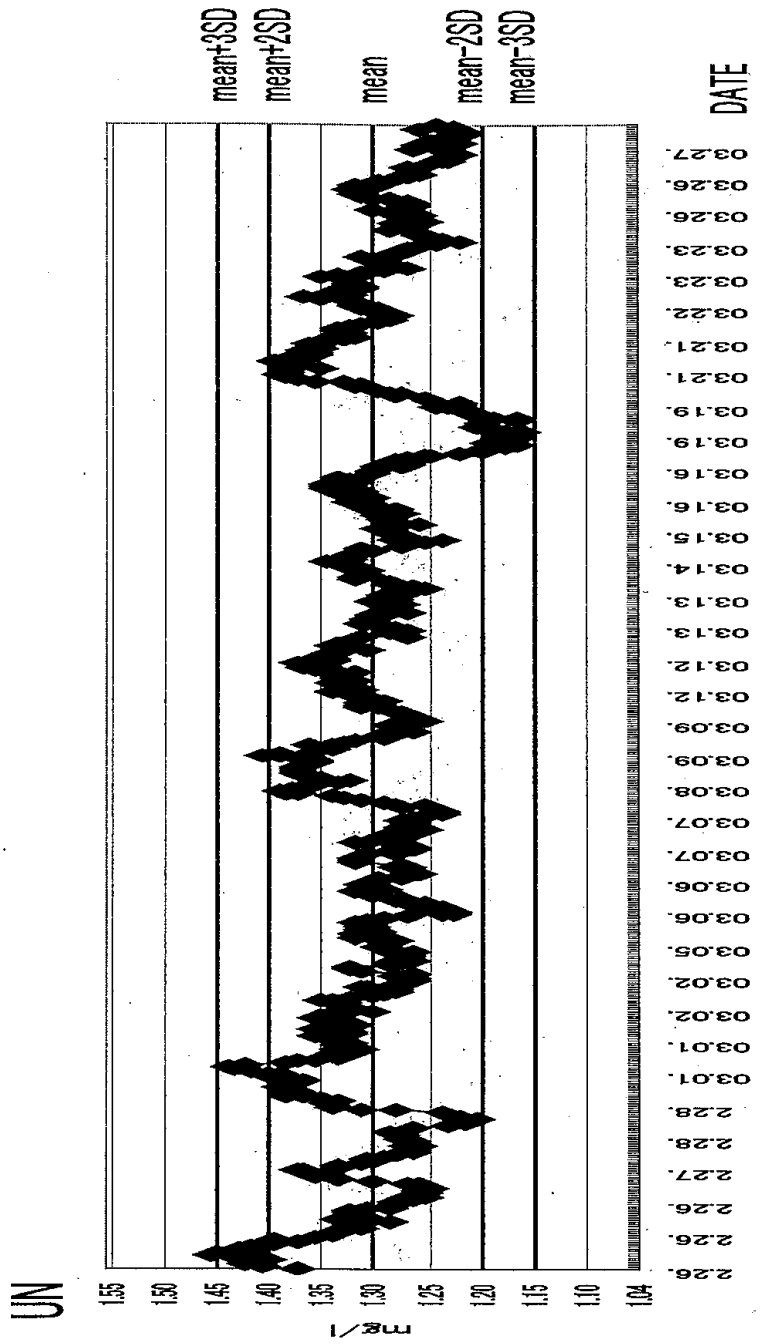


図４．９　ＭＡＬＲＶによる精度管理図（ＵＮ拡大図）

Sample Size=30,n=608,CI=95%,mean=1.301,SD=0.05143,CV=4.0

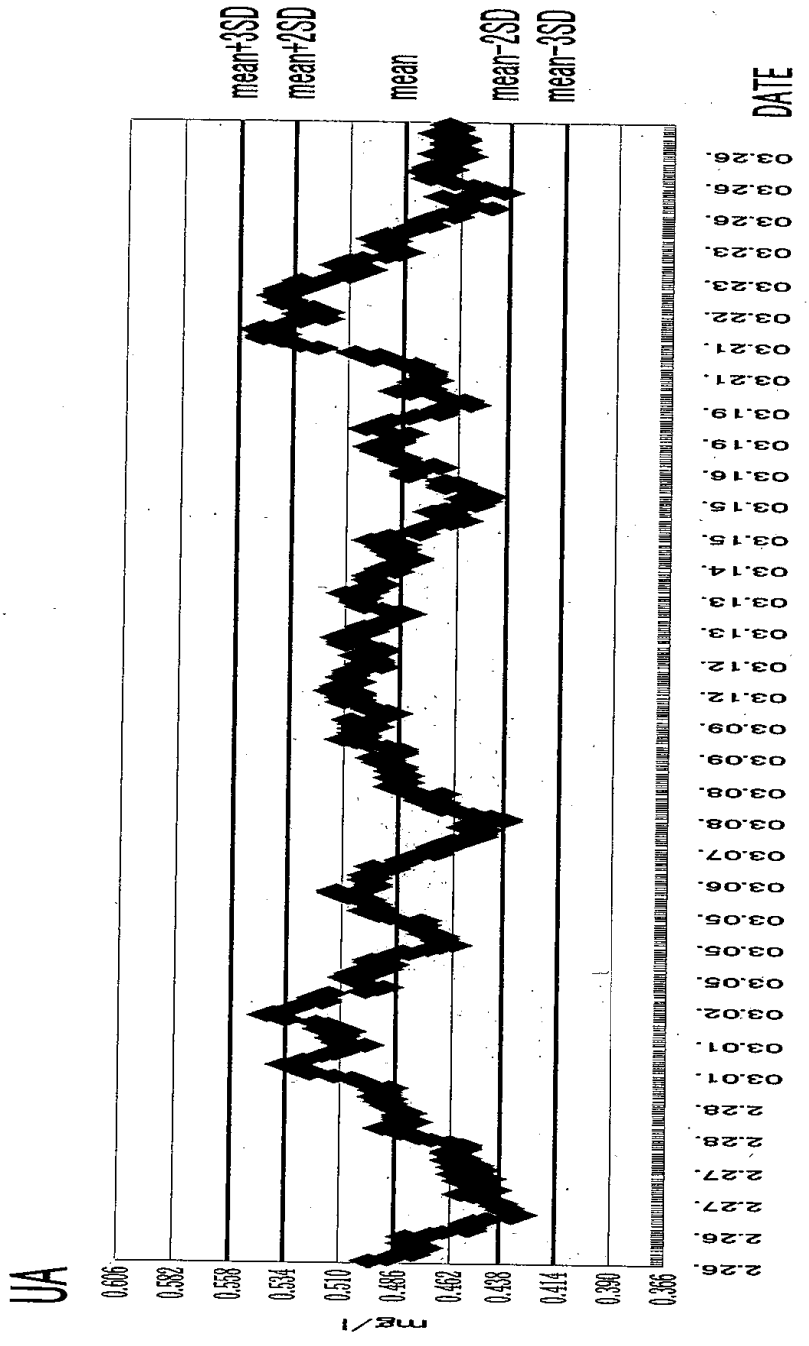


図４．１０　ＭＡＬＲＶによる精度管理図（ＵＡ拡大図）

Sample Size=30,n=466,CI=95%,mean=0.487,SD=0.02414,CV=5.0

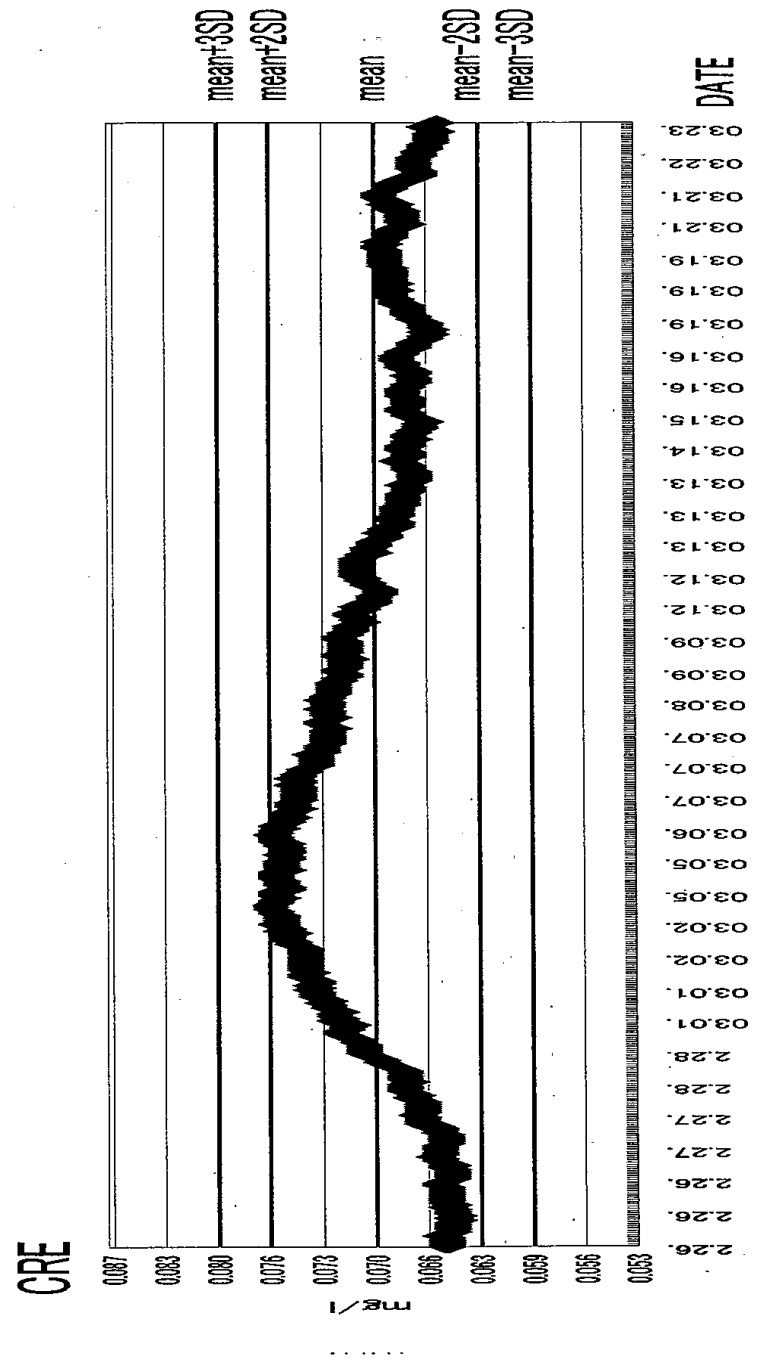


図４．１１　ＭＡＬＲＶによる精度管理図（ＣＲＥ拡大図）

Sample Size=110,n=528,CI=95%,mean=0.0697,SD=0.003419,CV=4.9

４．２．６　　シミュレーションによる本法の有効性の確認

本来ならば、本法の有効性は実際の日常業務の中で確認するべきであるが、現実の検査結果の異常を認知していながら測定を続行して本法によるデータの動きを確認することは実際の検査に支障をきたすためにできない。そのためシフトとトレンドのシミュレーションにより本法の有効性を確認した。患者データ４００本についてＡＳＴを人為的に基準範囲(RI)上限値の２０％に当たる４．８Ｕ／l シフトさせてＭＡＬＲＶのシミュレーションを行った結果を**図４．１２**に示す。シミュレーション前を**図４．１２**(a)、シフト後を**図４．１２**（b）　に示す。

シフトシミュレーションについては、ＭＡＬＲＶのプロットが mean±２ＳＤの範囲内で大きな変動を示していない部分の４００本を選択して検討を実施した。元データの４００本をシフトさせ、その中から４項目による潜在基準値で抽出した結果、検体数は３６本（９本目から４５本目がシフト部分）と元検体数の９％と少なくなった。シミュレーション前は mean±２ＳＤの範囲内に全て収まっているが、シフトシミュレーションによりシフト開始後１９本（２８本目）で２ＳＤをオーバー、２７本（３６本目）で管理限界である３ＳＤをオーバーしてシフトによる変動を検知した。ＡＳＴにおける移動平均の計算のための検体数の大きさは５０本のためにシフト終了後も徐々に上昇して、その影響がなくなる６０本目あたりから減少して最終的にはシミュレーション前のプロットと同じになった。

またトレンドシミュレーションについては、ＡＳＴのシフトシミュレーションと同じ元データ４００本について０．１Ｕ／ｌずつ順次積算加算（１本目は＋０．１、２本目は＋０．２，３本目は＋０．３，・・・・）させた場合を**図４．１２**（C）に示す。元データ４００本をトレンドさせ、その中から４項目による潜在基準値で抽出した結果、検体数は１８本（９本目から２７本目がトレンド部分）となり、トレンドシミュレーションによるトレンド開始後１９本（２８本目）で２ＳＤをオーバー、３５本（４４本目）で管理限界の３ＳＤをオーバーしてトレンドによる変動を検知した。シフトシミュレーションの場合と同様トレンドによる変動の影響はその後も続き、徐々に影響がなくなり最終的にはシミュレーション前のプロットと同じになった。

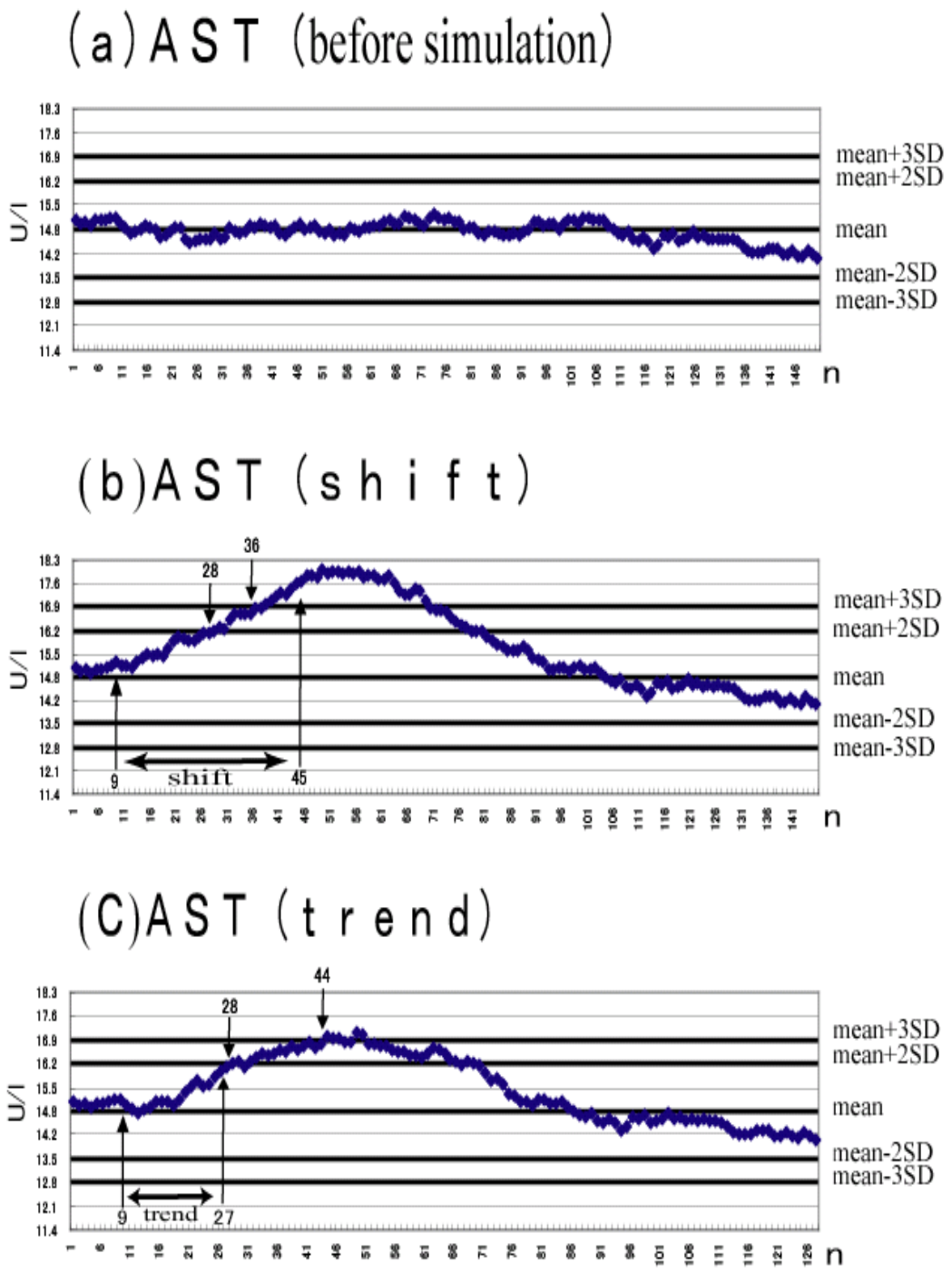


図４．１２　　シフト、トレンドシミュレーションによる本法の有効性の検討

本法(ＭＡＬＲＶ)が単項目によるＭＡＯＮに比較して有効であることの確認として、シフトシミュレーションについて残りの６項目についても同様の検討を行い、その検知感度についてＭＡＬＲＶとＭＡＯＮを比較したものが**表４．８**である。基準範囲(RI)上限の１０％、２０％、３０％をシフトさせた場合の２ＳＤオーバー、３ＳＤオーバーする検体数を表の中の数値として示した。管理限界の３ＳＤをオーバーした時点で異常を検知したことになり、ＭＡＬＲＶの場合、ＡＳＴでは基準範囲(RI)上限の２０％シフトで２７本目、ＡＬＴでは１０％シフトで３８本目、γ―ＧＴでは２０％シフトで３９本目、ＡＬＰでは１０％シフトで２２本目、ＵＮでは１０％シフトで６０本目、ＵＡでは１０％シフトで６２本目で検知した。しかし、ＣＲＥに関しては基準範囲上限の３０％シフトの場合でも３ＳＤオーバーを検知できず桁数の問題を裏付ける結果となった。ＭＡＯＮと比較したところ、全てにおいてＭＡＬＲＶはＭＡＯＮに比べて検知感度が優れている結果が得られ本法の有効性が確認できた。

また、ＭＡＬＲＶを計算する検体数の大きさはＡＳＴで５０本，ＡＬＴで４０本，γ－ＧＴで５０本，ＡＬＰで２０本，ＵＮで３０本，ＵＡで３０本，ＣＲＥで１１０本であり、この検体数が大きいほど変動を速く検知できていることになり、検体数の大きさと検知感度が相関していることを示している。

表４．８　シフトシミュレーションにおける検知感度

Test	RI	Unit	Amount of the value of the upper reference limit					
			10%		20%		30%	
			2SD	3SD	2SD	3SD	2SD	3SD
AST	7～24	U/l	29	(-)	19	27	11	19
ALT	6～30[a]	U/l	31	38	13	18	5	10
γ-GT	9～32[a]	U/l	57	(-)	29	39	20	27
ALP	58～186	U/l	7	22	5	7	4	5
UN	0.7～2.2	mg/l	28	60	8	17	6	8
UA	0.26～0.80	mg/l	55	62	18	21	11	16
CRE	0.03～0.11	mg/l	(-)	(-)	(-)	(-)	26	(-)

[a]adjusted RI
(-)not exceeded

第５章　考　察

正常者平均値法はホフマンによって提唱され種々検討が行われてきたが[51～56)]、（ａ）患者データ分布の変動によって影響を受けること、（ｂ）毎日の最後に判断するために短時間の精度管理には不適である、という２つの問題点があった。今回本研究では、この問題点を潜在基準値と移動平均値を用いることにより解消した。

最初の（ａ）の患者データ分布の変動によって影響を受ける問題点については、基準範囲を求める方法を精度管理法に応用することにより解決した。基準範囲を求める場合、健常人からの測定値を用いるのが基本であるが、現実問題としてそれは非常に困難であり[57，58)]母集団、日数、コスト等の問題から、Bhattacharya[59，60)]、IFCC[61～63)]、などにより日常検査の患者データから間接的に基準範囲を求める試みがなされ[64～67)]、この理論が患者データを用いた精度管理法へ応用されてきた[68～80)]。

またホフマンが提唱した正常者平均値法では１日の最終にその日の患者検体から基準範囲に含まれる検体を５～１０本選択して精度管理に用いているが、この条件設定についても検討が行われている[81～83)]。選別する患者検体数については、最近のコンピュータの発達により基準範囲内の患者データ全てを処理することができ、迅速かつ精度の高い計算が可能になった。

このような処理方法を応用することにより、本研究では単一項目のみ計処理するのではなく、患者データから関連異常値項目として４項目選択して、それらが全て基準範囲内の患者データを潜在基準値とすることにより、抽出した患者データは健常者からのデータにより近くなり変動の少ない分布となることを精度管理法に応用した。関連異常値項目数は多いほど健常者からのデータに近くなり変動は小さくなるが、関連異常値項目全てに依頼があり、かつ全てのデータが基準範囲内となる検体数は非常に少なくなるため、最低限必要な４項目に設定した。しかし、関連異常値項目を４項目とした場合でも、ＭＡＬＲＶのＣＶ値は単項目のＭＡＯＮによるＣＶ値よりも小さく、ＭＡＬＲＶの有効性が確認できた。

患者データから基準範囲を求める方法は、管理試料が得にくい血液検査などの分野においても正常者平均値法の変法である「Ｂｕｌｌのアルゴリズム」などが検討されてきた[84～99)]。患者データを用いた精度管理法の原理から考えると、血液検査分野へ

の適用は理にかなったもので、臨床化学分野では管理試料を用いた精度管理法を主体として、患者検体を用いた精度管理法は補助的な方法としての位置づけがなされるが、血液検査分野のように管理試料自体が得にくい検査項目にとっては患者検体を用いる精度管理法そのものが主体的な精度管理法となる可能性が高く、より有効な使用方法が可能となるであろう。

また、（ｂ）の毎日の最後に判断するために短時間の精度管理には不適であるという問題点について、以前の研究で基準範囲内の患者データについて平均値を計算することにより、検体数が５０本以上になるとその平均値は毎日最後の全検体の平均値とほとんど変わらないことを見いだし、５０本以後はリアルタイムに管理できることを報告した[38)]。しかし、この方法では平均値の計算に用いる検体数が変動するために、その検体数に応じた管理限界を設定する必要があり管理限界の計算が複雑になる。また、毎日の測定開始当初は患者検体が少なく、基準範囲内の検体数が５０本に達するまで管理できない問題点があったので、単純な平均値の代わりに移動平均値を用いることによりこの問題点を解決した。すなわち、移動平均の計算に用いる検体数の大きさは一定になるために、管理限界も一定となり管理限界の設定が簡単に行え、また測定開始当初でも前日からの日を渡った移動平均により精度管理が可能となり、管理できない部分が無くなった。さらに毎日の最後に管理限界の判断を行うのではなく、データの発生と同時に管理限界内か否かを判断でき、リアルタイムに精度管理を行えるようになった。

管理試料を用いた精度管理法でリアルタイムに精度管理を実施するためには、理想的には患者検体１本おきに管理試料を投入する必要があるが、処理能力やコスト的な問題が発生するために現実には患者検体５０本、１００本、２００本毎などに投入されているのが現状でありこの条件設定についても検討が行われている[100~104)]。すなわち、管理試料を用いる精度管理法では一定の患者検体毎に管理試料を投入してその変動を管理するものであるため、管理試料と管理試料の間に測定された患者検体は、管理試料が管理状態であることで患者検体も正しいであろうと推測しているのである。このため、より詳細な管理のためには管理試料を数多く投入する必要がある。しかし、管理試料を用いず患者検体を用いた精度管理法ではこの管理試料の問題点を考慮せずにリアルタイムな精度管理が実施できるとともに、管理試料を用いる精度管理法で管理できない患者検体そのものを管理できる利点がある。

また、患者検体を用いた精度管理法は、患者個人の個別データを用いて検査過誤を管理する項目間相関[34,35]、デルタチェック[36~39]、などのような個別精度管理法と、本研究のように患者データを群として統計処理する精度管理法の２つがあるが、管理限界の設定方法に根本的な違いがある。個別精度管理法での管理限界は測定者の考えで適当に設定され、計算により設定されるものではないため各検査室の目的によって自由に変更される。しかし、潜在基準値移動平均値法における管理限界の設定は計算により設定されるために、管理試料を用いる精度管理法と同様に定量的な精度管理が行える。この点でも本法は有意義な精度管理法といえる。

ＭＡＬＲＶによる精度管理法の有効性を確認するためには、日常検査において現実に患者データの変動が起こっている状態にこの精度管理法を適用して確認することである。しかし、現実に管理試料のデータに異常が認められた場合、その時点で分析は停止されなければ間違った患者データが報告されることになり、分析を継続させて本精度管理法による動きを確認することはできない、従って、このような観点から考えると、有効性の確認にはシミュレーションで対応するしか方法は無く、一定区間の患者元データに一定の数値を加算してデータをシフトさせた場合のシフトシミュレーションと、一定区間の患者データに０．１ずつ順次積算加算（１本目は＋０．１、２本目は＋０．２，３本目は＋０．３，・・・・）させた場合のトレンドシミュレーションで確認した。全てのデータが警戒限界内の元データについて、シフト、トレンドを実施した結果、シフト、トレンドを開始した後徐々に移動平均値は上昇してついには管理限界を超え変動を検知した。シフトシミュレーションは今回検討を実施したすべての項目について実施したが、シミュレーション開始後この管理限界をこえる患者検体数、すなわち本精度管理法の感度は、移動平均を計算する検体数の大きさに相関し、検体数が小さいほど応答は速く変動を素早く検知した。

移動平均の計算に用いる検体数を小さくすれば感度はよくなるが、この検体数の大きさは基準範囲の幅と関係があり、ＡＬＴ，γ―ＧＴのように基準範囲の幅（Ｗｉｄｔｈ）と基準範囲の平均値（Ｍｅａｎ）の比率（W／M値）が大きい項目、すなわち基準範囲の幅が大きい項目についてはその検体数は大きくなり、基準範囲を調整した。この調整した基準範囲を用いることにより、ＡＬＴ，γ―ＧＴにおいてもＭＡＬＲＶによる精度管理が可能となった。

しかしＣＲＥについては患者データの有効桁数がほとんど１桁であることが問題

となりシミュレーションによる変動を検知できなかった。この現象はＣＲＥと同様に患者データがほとんど１桁であるＤ－ＢＩＬ，ＴＴＴ，ＺＴＴでも同じような問題が生じるものと考えられる。これを解決するためには日常の患者データの有効数字を最低２桁まで出力する必要がある。しかし、単純にデータの有効数字の桁数のみ多くすれば良いのか、それとも感度の良い測定法に変更しなければならないのか検討する必要がある。

第６章　結　論

本研究では日常患者データを用いて、関連異常値項目が全て基準範囲内の潜在基準値の移動平均値によるリアルタイム精度管理法の開発について詳述した。

精度管理に用いる関連異常値項目としては、できる限り多くの患者データを必要とするために、関連異常値項目として最低限度の４項目に設定した。

移動平均を計算する検体数の大きさの設定は、検討期間中の本精度管理法による変動の目標値をＣＶ５．０％として設定して、この目標値以下の CV 値が得られる検体数とした。今回検討を行った７項目の移動平均を計算するための検体数の大きさはＡＳＴで５０本，ＡＬＴで４０本，γ－ＧＴで５０本，ＡＬＰで２０本，ＵＮで３０本，ＵＡで３０本，ＣＲＥで１１０本とした。そして検討期間中の移動平均値のＳＤとｍｅａｎを計算して、mean±２ＳＤを警戒限界、mean±３ＳＤを管理限界として設定した。

本法の有効性はシフトとトレンドのシミュレーションを行い、管理限界を越えることにより確認して、検討した７項目の内ＣＲＥを除いた６項目についてはシフト、トレンドの変動を検知したが、ＣＲＥについては検知できなかった。この原因はＣＲＥの検査データの有効数字がほとんど１桁のためと考えられる。

また本法のＣＶ値の目標値は５．０％と設定しており、一般的に行われている管理試料を用いた精度管理法のＣＶ値は０．５６～２．８４％と本法のＣＶ値に比較して小さい。このことは、潜在基準値移動平均値法は管理試料を用いる精度管理法の補助的手段として利用することを前提とすることにより日常検査の精度管理法として有効利用ができるものと考える。

ただし、多数の患者データを必要とするために測定件数の少ない施設での利用は困難であり、また、ＣＲＥのように患者データの桁数がほとんど１桁の検査項目については感度が悪くなる欠点がある。

引用文献

1）林貞夫，伏見了，網野信行，宮井潔：３段階の測定値レベルを有する液状精度管理用血清ニプロメイトおよびニプロメイトＢＩＬの評価，臨床検査機器・試薬，**14**：75-81，1991.

2）林貞夫，伏見了，網野信行，宮井潔：ヒトプール血清をベースにした凍結プール血清“Ｌ－コンセーラ「ニッスイ」”の使用経験，メディアサークル，**36**：21-28，1991.

3）平山優子，伊藤浩一，松本浩次，伏見了，林貞夫，松井昌彦，熊田至，南由利子，進藤聡子：酵素レファレンス補正による施設間差是正の経験と標準血清としての問題点－ＡＭＹについてー，生物試料分析，**15**：156-164，1992.

4）Levey S, Jennings E. R：The use of control charts in the clinical laboratories, Am J Clin Pathol，**20**：1059-1066，1950.

5）林貞夫，中川知子，甲田一馬，網野信行，宮井潔：臨床化学におけるＸｂａｒＲ管理図法勧告法試案（Step 1,Draft 1, 1987-11-15）を用いた精度管理，日本臨床検査自動化学会会誌，**14**：392，1989.

6）日本臨床化学会近畿支部精度管理委員会：臨床化学におけるＸｂａｒＲ管理図法勧告法試案（Step 1,Draft 1, 1987-11-15），臨床化学補冊，299-306，1989.

7）James O. Westgard, Patricial L. Barry, Marian R. Hunt, Torgny Groth：A multi-rule Shewhart chart for quality control in the clinical chemistry，Clin Chem，**27**：493-501，1981.

8）Curtis A. Parvin：Comparing the power of quality-control rules to detect persistent systematic error，Clin Chem，**38**：358-63，1992.

9）日科技連 QC リサーチ・グループ：品質管理教程　管理図法（改訂版），p.93-163，日科技連出版社，東京，1978.

１０）Hoffmann R. G., Waid M. E.：The number plus method of quality control of laboratory accuracy.，Am J Clin Pathol，**40**：263-269，1963.

１１）Hoffmann RG, Waid ME：The “average of normals” method of quality control, Am J Clin Pathol，**43**：134-141，1965.

１２）菅野剛史：個別データの管理システム，臨床病理，**38**：38-46，1979.

１３）臼井敏明：精度管理法への応用，臨床病理，**38**：114-124，1979.
１４）久米均：多変量管理の概念について，臨床病理，**38**：76-87，1979.
１５）久米均，飯塚悦功：多変量管理図の臨床化学検査への応用について，臨床病理，**24**： 176-178，1981.
１６）山本慶和：統計的精度管理．臨床検査技術学、臨床検査総論／検査管理総論／検査機器総論（菅野　剛史、松田　信義編），p.137-159，医学書院，東京，1995.
１７）Ichihara K. : New differential delta check method and visual guidance for improved detection of specimen mix-up，Quality control in the clinical laboratory '95，p.461-467，Excerpta Medica，Tokyo，1995.
１８）栢森裕三，那須正人，初山弘幸，片山善章：出現実績ゾーン法による検査結果検証システムの評価，日本臨床検査自動化学会会誌，**23**：56-61，1998.
１９）千葉正志，中澤幸明，堀本光：出現実績ゾーン法を用いた検査結果検証方式とその有用性，日本臨床検査自動化学会会誌，**22**：151-156，1997.
２０）千葉正志，中澤幸明，堀本光：ゾーン方式を用いた検査結果検証法とその有用性，日本臨床検査自動化学会会誌，**21**：639，1996.
２１）千葉正志，中澤幸明，堀本光：エキスパートエンジンチェック方式を用いた検査結果検証システム，日本臨床検査自動化学会会誌，**20**：552，1995.
２２）金井正光，金井泉：臨床検査法提要（第３０版），p.66-78，金原出版，東京，1993.
２３）林長蔵，尾山静夫：臨床検査の精度管理（第２版），p.44-98，医歯薬出版，東京，1993.
２４）細萱茂美：管理図法の原理と活用法，検査と技術，**28**：1077-1082，2000.
２５）市原清志：患者データを用いるＱＣの実際，臨床検査，**41**：399-413，1997.
２６）S. Hayashi, I. Maeda, M. Matsui, H. Ohya, T. Nakano, M. Kagita, Y. Ueda, R. Fushimi, N. Amino : A fully automated biochemical analytical system combined self-monitoring quality control by the on-board computer with a conveyor system，Quality control in the clinical laboratory '95，p.440-447 Excerpta Medica，Tokyo，1995.
２７）Hayashi Sadao, Arisue Kazutaka, Kohda Kazuma, Hayashi Chozo, Miyai Kiyoshi, Ogawa Zensuke : Real-time quality control in a data processing system for clinical chemistry testing，The 5th international symposium on

quality control -Tokyo – Proceedings, p.466-474, Japan SML, 1983.

２８）林貞夫，丸井洋二，有末一隆，甲田一馬，林長蔵：臨床化学検査におけるリアルタイム精度管理について，精度管理の実践，p.94-99，日水製薬（株），東京，1985.

２９）林貞夫，甲田一馬，林長蔵：リアルタイム精度管理，生物試料分析，**9**：8-13，1986.

３０）林長蔵，林貞夫，有末一隆，甲田一馬，宮井潔，小川善資：臨床化学検査情報処理システムにおけるリアルタイム精度管理，メディカルレビュー，**7**:32-35，1983.

３１）Hubert J. Van Peenen, Donald A. B. Lindberg : The limitation of laboratory quality control with reference to the “number plus” method, Am J Clin Pathol, **44**：322-330，1965.

３２）Sam Frankel, Robert C：Ahlvin. An evaluation of the number plus method of quality control，Am J Clin Pathol，**48**：248-250，1967.

３３）Kilgarieff M, Owen JA：An assessment of the “average of normals” quality control methd，Clin Chim Acta，**19**：175-179，1968.

３４）Amadore E, His BP, Masado MF.：An evaluation of the “average of normals” and related methods of quality control, Am J Clin Pathol, **50**：369-378, 1968.

３５）Reed AH：Use of patient data for quality control of clinical laboratory tests, Clin Chem，**16**：129-134，1970.

３６）Begtrup H, Leroy S, Thyregod P, Walloe-Hansen P：’Average of normals’ used as control of accuracy, and a comparison with other controls，Scand J Clin Lab Invest，**27**：247-253，1971.

３７）Ichihara K, Miyai K, Takeoka K, Katsumaru K, Yasuhara M： Distribution of patients’ test values and applicability of “average of normals” method to quality-control of radioimmunoassays，Am J Clin Pathol，**83**:206-210, 1985.

３８）Hayashi S, Iwatani Y, Kanakura Y, Ichihara K： Study of real-time average of reference values method. In: Kanno T, Okabe H, Tatsumi N, Mori M, Ichiyama S, editors，Global Standardization and Advanced Quality Mnagegement’01, p.188-190，EIBUN PRESS，Osaka，2001.

３９）Dutra FH：Monitoring the quality of blood cell counts with effective determinations on routine samples，Am J Clin Pathol，**46**：286-288，1966.

４０）須能信治：EXCEL VBA for MAC　パワーアップブック，オーム社，東京，1995.

４１）新居雅行：Macintosh EXCEL 5.0　Visual Basic と　AppleScript，ビー・エヌ・エヌ，東京，1995.

４２）阿部一義，相沢文雄：Excel2000 VBAハンドブック，ナツメ社，東京，2000.

４３）Japan Society of Clinical Chemistry：Recommendation for Measuring Enzyme Activity in Human Serum，Jpn J Clin Chem，**18**：226-262，1989,

４４）Scientific Division of Japan Society of Clinical Chemistry：Proposed Standard for Certified Enzyme Reference Material (ERM)，Jpn J Clin Chem，**25**：135-148，1996.

４５）Persijn JP, Slik W：A new method for the determination of γ-glutamyltransferase in serum, J Clin Chem Clin Biochem, **14**: 421-427, 1976.

４６）The committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology：Recommended method for the determination of four enzymes in blood，Scand J Clin Lab Invest，**33**：291-306，1974.

４７）Goldberg DM, Ellis G：Isocitrate dehydrogenase.　In: Bergmeyer HU, Bergmeyer J, Graβl M, editors，Methods of enzymatic analysis，third ed, p.183-190，Verlag Chemie，Weinheim，1983.　.

４８）Klose S, Stoltz M, Munz E, Portenhauser R：Determination of uric acid on continuous-flow (AutoAnalyzer Ⅱ　and SMA) systems with a uricase/phenol/4-aminophenazone color test，Clin Chem，**24**: 250-255，1978.

４９）Yasuhara M, Fujita S, Arisue K, Kohda K, Hayashi C：A new enzymatic method to determine creatine，Clin Chim Acta，**122**：181-188，1982.

５０）Ichihara K, Matsuda N：Derivation of latent reference intervals from routine laboratory database: its principle, validity and methodological implications for laboratory informatics，Rinsho Byori，**44**：245-259，1996.

５１）John A. Lott, David A. Smith,Lynn C. Mitchell, Melvin L. Moeschberger：Use of medians and “average of normals”　of patients’ data for assessment of long-term analytic stability，Clin Chem，**42**：888-892，1966.

５２）Pierre Douville, George S. Cembrowski, Jerome F. Strauss：Evaluation of the average of patients: application to endocrine assays，Clin Chim Acta，**167**：

173-185，1987.

５３）Jannie Woo, David Lefever, Lames W. Winkelman : Use of “average of normals” quality control procedure in the detection and resolution of assay discrepancies，Am J Clin Pathol，**89**：125-129，1988.

５４）Elias Amador：Quality control by the reference sample method，Am J Clin Pathol，**50**：360-368，1968.

５５）H. Begtrup, S. Leroy, P. Thyregod, P. Walloe-Hansen : ‘Average of normals’ used as control of accuracy, and a comparison with other controls, Scand J clin Lab Invest，**27**：247-253，1971.

５６）M. Kilgariff, J. A. Owen：An assessment of the “average of normals” quality control method，Clin Chim Acta，**19**：175-179，1968.

５７）河合忠：なぜ，再び基準範囲なのか，臨床病理，**44**：237-240，1996.

５８）菅野剛史：基準範囲（Reference Interval）をめぐる諸問題，臨床病理，**44**：241-244，1996.

５９）Bhattacharya C：A simple method of resolution of a distribution into Gaussian components， Biometics, **23**： 115-135，1967.

６０）W. de Kieviet, E. H. Slaats, N. G. G. M. Abeling：Pediatric reference values for calcium, magnesium and inorganic phosphorus in serum obtained from Bhattacharya plots for data from unselected patients，J Clin Chem Clin Biochem，**24**：233-242，1986.

６１）IFCC：Approved recommendation(1987) on the theory of reference values. Part 2. Selection of individuals for the production of reference values，J Clin Chem Clin Biochem，**25**：639-644，1987.

６２）IFCC：Approved recommendation(1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits，J Clin Chem Clin Biochem，**25**：645-656，1987.

６３）IFCC：Approved recommendation(1987) on the theory of reference values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values，J Clin Chem Clin Biochem，**25**：657-662，1987.

６４）Elias Amador. Bartholomew P. HIS, Mary F. Massod：Indirect methods for

estimating the normal range, Am J Clin Pathol, **52**：538-546, 1969.

６５）W. R. Best, C. C. Mason, S. S. Barron, H. G. Shepherd：Validation of procedure for setting normal limits on basis of total laboratory experience, Clin Chim Acta, **28**：127-132, 1970.

６６） George J. Neumann：The determination of normal ranges from routine laboratory data, Clin Chem, **28**：979-988, 1968.

６７）R. B. Payne, M. J. Levell：Redefinition of the normal range for serum sodium, Clin Chem, **14**：172-178, 1968.

６８）W P Oosterhuis, T A Moderman, R B Dinkelaar, A Z Zwinderman, H J van der Helm. Bhattacharya：A new application for quality control, Ann Clin Biochem, **28**：386-392, 1991.

６９）George S. Cembrowski, Elliot P. Chandler, James O. Westgard： Assesment of “Average of Normals” Quality Control Procedure and Guidelines for Implementation, Am J Clin Pathol, **81**：492-499, 1984.

７０）Raoul Leclercq, Philippe Mascart：Improved quality control of blood acid-base equilibrium using the daily mean of patients’ results, A validatioin study, Am J Clin Pathol, **68**：327-335, 1977.

７１）J. A. Owen, D. G. Campbell：Laboratory quality control using patients’ results, Clin Chim Acta, **20**：327-334, 1968.

７２） Allen H. Reed：Use of patient data for quality control of clinical laboratory tests, Clin Chem, **16**：129-134, 1970.

７３）W P Oosterhuis, T A Moderman, C Pronk： Reference values: Bhattacharya or the method proposed by the IFCC?, Ann Clin Biochem, **27**：359-365, 1990.

７４） K. Dixon, B. E. Northam：Quality control using the daily mean, Clin Chim Acta, **30**：453-461, 1970.

７５）George S. Cembrowski：Thoughts on quality-control systems: a laboratorian’s perspective, Clin Chem, **43**：886-892, 1997.

７６）須田正洋，豊福美津子，藤井智美，木下幸子，濱崎直孝：外来患者データを用いた長期精度管理，日本臨床検査自動化学会会誌，**25**：407，2000.

７７）三宅一徳，飯塚建，猪狩淳：患者データを用いた個体内変動幅算出の検討－第

２報，臨床病理，**44** 補冊：124，1996.

７８）P. W. Lewis, K. Dixon：Action limits for internal quality control，Clin Chim Acta，**35**：21-32，1971.

７９）市原清志，松田信義：正常者平均値法を用いた精度管理法とデータ数補正“標準管理図”の考案，臨床病理，**40** 補冊：231，1992.

８０）Waid ME, Hoffmann RG：Quality control of laboratory precision，Am J Clin Pathol，**25**：585-595，1955.

８１）Jay J. Ye, Stephen C. Ingels, Curtis A. Parvin：Performance evaluation and planning for patient-based quality　control prcedures，Am J Clin Pathol，**113**：240-248，2000.

８２）James O. Westgard, Frederick A. Smith, Paul J. Mountain, Sheila Boss：Design and assessment of average of normals (AON) patient data algorithms to maximize run length for automatic process control，Clin Chem，**42**：1683-1688，1996.

８３）George S. Cembrowski, Elliot P. Chandler, James O. Westgard：Assessment of “average of normals” quality control procedures and guidelines for implemetation，Am J Clin Pathol，**81**：492-499，1984.

８４）Thomas S. Talamo, Frank J. Losos, William D. Gebhardt, G. Frederic Kessler：Microcomputer assisted hematology quality control using a modified average of normals program，Am J Clin Pathol，**76**：707-712，1981.

８５）George S. Cembrowski, James O. Westgard, Arthur A. Eggert, E. Clifford Toren：Trend detection in control data:optimization and interpretation of trigg’s technique for trend analysis，Clin Chem，**21**：1396-1405，1975.

８６）Philip R. Foulis, Alan M. Norbut, Frank J. Losos, G. Frederic Kessler：Quality-control statisitical interpretation by microcomputer，Am J Clin Pathol，**74**：636-644，1980.

８７）Frederic A. Smith, Steven H. Kroft：Exponentially adjusted moving mean procedure for quality control. An optimized patient sample control procedure, Am J Clin Pathol，**105**：44-51，1996.

８８）Frederic A. Smith, Steven H. Kroft：Optimal procedure for detecting analytic

bias using patient samples, Am J Clin Pathol, **108** : 254-268, 1997.

8 9） B. S. Bull, R. M. Elashoff, D. C. Heilbron, J. Couperus : A study of various estimators for the derivation of quality control procedures from patient erythrocyte indices, Am J Clin Pathol, **61** : 473-481, 1974.

9 0） George S. Cembrowski, James O. Westgard : Quality control of multichannel hematology analyzers:evaluation of Bull's algorithm, Am J Clin Pathol, **83** : 337-345, 1985.

9 1）Ivor Cavill, Christopher Ricketts, Janet Fisher, Brian Walpole : An evaluation of two metods of laboratory quality control, Am J Clin Pathol, **72** : 624-627, 1979.

9 2） John A. Koepke, Terry J. Protextor : Quality assurance for multichannel hematology instruments, Am J Clin Pathol, **75** : 28-33, 1981.

9 3） Terence R. J. Lappin, Christpher L. Farrington, Maurice G. Nelson, John D. Merrett : Intralaboratory quality control of hematolory, comparison of two systems, Am J Clin Pathol, **72** : 426-431, 1979.

9 4） Wayne C. Levy, Karen L. Hay, Brian S. Bull : Preserved blood versus patient data for quality control-Bull's algorithm revisited, Am J Clin Pathol, **85** : 719-721, 1986.

9 5） Ellen S. Lunetzky, George S. Cembrowski : Performance characteristics of Bull's multirule algorithm for the quality control of multichannel hematology analyzers, Am J Clin Pathol, **88** : 634-638, 1987.

9 6） Pieriluigi Tramacere, Alessandro Marocchi, Piermario Gerthoux, Claudio Beretta, Rinaldo Brivio, Paolo Mocarelli : Inefficacy of moving average algorithm as principal quality control procedure on Tecnicon System H6000, Am J Clin Pathol, **95** : 218-221, 1991.

9 7） George S. Cembrowski, Ellen S. Lunetzky, Carol C. Patrick, Majorie K. Wilson : An optimized quality control procedure for hematology analyzers with the use of retained patient specimens, Am J Clin Pathol, **89** : 203-210, 1988.

9 8） Ellen S. Lunetzky, George S. Cembrowski : Performance characteristics of Bull's multirule algorithm for the quality control of multichannel hematology

analyzers, Am J Clin Pathol, **85** : 719-721, 1986.

９９）Dorsey DB : Quality control in hematology, Am J Clin Pathol, **40** : 457-464, 1963.

１００）Layth C. Alwan, Michael G. Bissell : Time series modeling for quality control in clinical chemistry, Clin Chem, **34** : 1396-1406, 1988.

１０１）Curtis A, Parvin, Ann M. Gronowski : Effect of analytical run length on quality-control (QC) performance and the QC planning process, Clin Chem, **43** : 2149-2154, 1997.

１０２）Ann M. Gronowski, Curtis A. Parvin : The effect of the number QC's evaluated and the length of time between evaluations on quality control performance, Clin Chem, **41** : S214, 1995.

１０３）James O. Westgard, Jeffrey J. Oryall, David D. Koch : Predicting effects of quality-control practices on the cost-effective operation of a stable, multitest analytical system, Clin Chem, **36** : 1760-1764, 1990.

１０４）J. Bishop, A. B. J. Nix : Comparison of quality-control rules used in clinical chemistry laboratories, Clin Chem, **39** : 1638-1649, 1993.

謝　辞

本研究の終わりに臨み、終始御墾篤なるご指導と御厳達を賜りました山口大学医学部保健学科病態検査学講座　市原　清志　教授に心より深甚な謝意を表します。

また同時に、本研究において懇切なるご指導とご助言をいただきました大阪大学医学部医学系研究科保健学専攻生体情報科学講座　岩谷　良則　教授に心より厚く御礼申し上げます。

更に本研究を進めるにあたり多大なるご協力をいただきました大阪大学大学院医学系研究科分子病態内科学講座　金倉　譲　教授に謹んで感謝の意を表します。

また、本研究のデータ収集に多大なる協力をいただきました大阪大学医学部附属病院臨床検査部　松井　昌彦　主任技官、大矢　秀和　技官、植田　康樹　技官、坂ノ上　容子　技術補佐員、三浦　里紗　技術補佐員　に深く感謝致します。