

クレチン症、先天性副腎過形成症の内部精度管理  
-パソコンによる統計的内部精度管理の実施方法を中心として-  
(分担研究：マスキングの継続的な精度管理に関する研究)

菊地由生子\* 福士 勝\* 荒井 修\* 山口昭弘\*  
三上 篤\* 本間かおり\* 市原 侃\*\*

**要約:** [目的]「新生児スクリーニング検査実施機関における精度管理指針」に基づき ELISA 法の検査過程における統計的内部精度管理システムを作成する。 [方法]精度管理指針に示された3つの指標である標準検体、精度管理検体、新生児検体の各データをパソコンによる処理と結果のグラフィック化を図り効率的な精度管理システムを検討する。 [結果]従来の内部精度管理検体による $x-R$ 管理図に加えて、ELISA 法の特性を利用して多重測定される標準検体の吸光度の測定内変動と測定間変動、マスキングの特性を利用した新生児検体の測定値の度数分布の時系列変動からの測定間変動をパソコンによる処理で容易に管理できるシステムを作成した。 [考案]本システムの導入により ELISA 法を用いるクレチン症と先天性副腎過形成症スクリーニングの精度管理を効率的に行い、検査の効率化と精度の向上を図ることが可能となる。

**見出し語:** スクリーニング、クレチン症、先天性副腎過形成症、ELISA法、統計的内部精度管理

**[研究方法]**

平成7年度の厚生省心身障害研究「新しいスクリーニングのあり方」に関する研究で報告した「新生児スクリーニング検査実施機関における精度管理指針」には検体の採取から受付け、試薬・検査機器管理、検査・測定技術、統計的内部精度管理、検査結果の報告、再採血・精査までの検査過程において新生児スクリーニング検査実施機関が行うべき精度管理の事項が記載されている<sup>1)</sup>。

そこで、この指針に基づいてクレチン症と先天性副腎過形成症のスクリーニングで用いられている酵

素免疫測定法 (ELISA法) の統計的内部精度管理の条件を検討し、パソコンによる自動処理システムを作成する。

**[研究結果]**

**1) クレチン症と先天性副腎過形成症スクリーニングに必要な統計的内部精度管理の条件**

新生児スクリーニングの内部精度管理も一般臨床検査と同様に、最小限のコストで正確さや精密さにおいて一定のレベル以上の検査結果が保証されるシステムでなければならない。

従って、クレチン症や先天性副腎過形成症のスク

\*札幌市衛生研究所 \*\* 北海道立衛生研究所

リーニングにおいても、通常のルーチン検査で得られるデータを使用して効率的で効果的な内部精度管理を行うため、①一般臨床生化学検査に汎用される内部精度管理検体のデータに加えて、②ELISA 法の特性を示す標準検体のデータと、③新生児スクリーニングの特性である大量の正常検体のデータの3種類をその指標とし、④パソコンによるデータ処理の自動化と視覚的に評価・判定できるような結果のグラフィック表示が可能なシステムの設計を図らなければならない。これにより、検査業務に占める統計的内部精度管理を含む検査過程での精度管理業務量をできるだけ軽減することが可能となる。このような点を考慮して下記に記載するパソコンによる統計的内部精度管理システムを作成した。

## 2)内部精度管理の流れ

実際のルーチン業務の中ではパソコンにより下記の①から⑥までの項目が連続して実施できるシステムとした。

①マイクロプレートリーダーによる吸光度測定・検査データのパソコンへの転送



②検査データ処理(濃度計算)



③統計的内部精度管理データベースへの転送



④統計的内部精度管理情報の出力・管理状態の評価・判定



⑤新生児データベースへの新生児検体データ転送



⑥属性データ(採血日齢等)からの正常・要再採血・要精査の総合判定

## 3)入力データの条件

このシステムで用いられるデータは以下の条件を満たしていることが必要である。

①標準検体のデータ

本システムの入力可能な濃度点数は10濃度で、1濃度につき5個までである。

②管理検体のデータ

測定に用いる管理検体は、少なくとも2濃度、できるだけ3濃度とする。また、その中の1濃度はカットオフ値付近であることが望ましい。実際の測定では2重測定以上とし、入力可能なデータ数は5個までである。

③新生児検体のデータ

1回の検査で測定される新生児検体の数は施設により大きく異なるが、内部精度管理の指標として用いるには少なくとも50検体以上が必要である。なお入力可能なデータ数は最大998件である。

## 4)実際の運用方法

本システムでは下記の3つの指標から得られるデータをグラフ化することによりその評価を行い、統計的内部精度管理を進める。

①標準検体のデータを用いる方法

各アッセイの精密さを評価するため、標準検体の吸光度の測定内変動と測定間変動の管理を行う。

a)標準検体の濃度別の吸光度の変動係数をアッセイ単位で折れ線グラフで変化を表示し、各濃度点の吸光度の変動係数とその検査法の性能内に入っているかどうかをチェックする。

b)標準検体の濃度別の吸光度の平均値を時系列で表示して、アッセイ間における各濃度点での吸光度の変動がその検査法の性能内に入っているかどうかをチェックする。

c)計測データ処理に用いられた回帰式により標準曲線をアッセイ毎に描いて表示させて、標準曲線の形状に変化がないかどうかチェックする。

上記のa)からc)の3項目で異常が認められたときは、その原因を検討して解明し、次のアッセイではその原因を取り除いて検査を行う。

②精度管理用検体のデータを用いる方法

各アッセイの精密さと正確さを評価するため、 $\bar{x}$ -R管理図を作成して管理限界(許容値)を比較する。 $\bar{x}$ -R管理図のデータの解釈と判定には種々の異なる基準が報告されているが、本システムでは、 $\bar{x}$ 管理図の管理限界は平均値 $\pm 3$ 標準偏差に、R管理図の上方管理限界は平均値 $+3$ 標準偏差に設定している。

以下に具体的な解釈と判定の例を示す。

- a) 1個の測定値が $\bar{x} \pm 3SD$ 外にあるとき
- b) 2個の連続した測定値が $\bar{x} \pm 2SD$ と $\bar{x} \pm 3SD$ の間にあるとき
- c) 3個(または4個)の連続した測定値が $\bar{x} \pm 1SD$ を越えるとき
- d) 7個の連続した測定値が中心線の片側にあるとき(シフト現象)
- e) 7個の連続した測定値が上方または下方に連続しているとき(トレンド現象)
- f) 測定値が一定の周期で変動するとき

以上の a)からf)の異常データが示されたときはその原因を調査して適切な対策をとらなければならない。しかし、上記の現象の起こる確率は a)では1000回に3回、b)では100回に5回、d)と e)は100回に約1回となり、この精度管理検体の結果だけから判断することなく他の2つの指標の結果も参考として検討していかなければならない。

上記の①と②の変動要因としては、測定手技の粗雑・不慣れ、試薬、標準濾紙血液の劣化、測定機器の異常、分注装置の異常、インキュベータ等の異常、環境的な要因(室内温度・湿度)、検査担当者の交代があげられる。

### ③新生児検体のデータを用いる方法

各アッセイ間の再現性を評価するため、アッセイ毎の新生児検体の平均値、標準偏差、パーセントイル値(1,3,25,50,75,97,99)を時系列で表示してアッセイ間の新生児検体の分布の変動をチェックする。さらに、各アッセイの新生児検体の

度数分布を折れ線グラフで表示して分布の形状をチェックする。平均値や標準偏差に大きな変動があったり、分布の形状が変化しているときは、該当するアッセイにおける変動要因を検討する。

新生児検体の分布の変動要因には、②であげた検査上の要因に加えて、採取された検体(未熟児検体が多く含まれている、特定の病院の検体でデータに偏りがある、採血日齢が大きく異なる検体がある等)によるバイアス、検体の送付・保管条件の違いによるバイアス等が考えられる。

### [考案]

統計的内部精度管理は、①毎回のアッセイの精密さをその測定法が有する性能内に維持し、②長期間にわたって正確さのシフトおよびトレンドを生じさせないことを目的として行われる。このシステムでは、ルーチン検査で得られる指標を用いて各アッセイの精密さや正確さをモニターし、重大な誤差が発生したときに検査担当者に警告を与えるようになっていっている。しかし、実際にこのシステムを運用していくには、担当者が日常業務として各アッセイ毎にパソコンから視覚的に得られる各指標の精度管理図の変動を注意深く検討してそのアッセイに問題がないかどうかを見極め、総合的に判断し、問題があればその原因を究明してそれを解決して上記の目的を達成していくことが望まれる。そのためには担当者は常に上記の①から③までの統計的内部精度管理を実施し、いずれかの指標に異常があったとしても、それぞれの指標の特性とその結果をよく検討して原因を解明することにより、そのアッセイを棄却して再検査を行うべきかどうかの判断をすべきである。これにより無用な再測定を避けることができ、検査の効率と精度をさらに向上させることが可能となる。

### 参考文献

1) 菊地由生子, 福士勝, 荒井修 他. 新生児スクリーニング検査実施機関における精度管理指針(案)の作成, 厚生省心身障害研究所 新しいマス・スクリーニングのあり方に関する研究 平成7年度報告書 p178-184.



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:[目的]「新生児スクリーニング検査実施機関における精度管理指針」に基づき ELISA 法の検査過程における統計的内部精度管理システムを作成する。[方法]精度管理指針に示された3つの指標である標準検体、精度管理検体、新生児検体の各データをパソコンによる処理と結果のグラフィック化を図り効率的な精度管理システムを検討する。[結果]従来の内部精度管理検体による x-R 管理図に加えて、ELISA 法の特徴を利用して多重測定される標準検体の吸光度の測定内変動と測定間変動、マススクリーニングの特徴を利用した新生児検体の測定値の度数分布の時系列変動からの測定間変動をパソコンによる処理で容易に管理できるシステムを作成した。[考案]本システムの導入により ELISA 法を用いるクレチン症と先天性副腎過形成症スクリーニングの精度管理を効率的に行い、検査の効率化と精度の向上を図ることが可能となる。