

個々のデータを保証するための工夫・改善 -そのデータ、報告しますか？再検査しますか？それとも...？-

清宮正徳（国際医療福祉大学成田保健医療学部）

1. はじめに

臨床化学・免疫学などにおける検体検査では、分析の前・中・後に管理試料を測定し、その値が許容範囲内であれば間に挟まれた臨床検体の測定値も大丈夫であろうとの予想の元、検査データを報告している。病院内検査室における即時報告では分析後の管理試料の測定も待たない。そのデータ本当に報告して大丈夫なのか、その不安は常について回るが、やがてプレッシャーにも慣れてなんとも思わなくなる。運用マニュアル通り仕事したのだから、なにかあっても自分の責任ではないと考える、それが怖い。

年をとって立場が上になると、自分だけでなく部下や後輩あるいは他部署のエラーや、不可抗力による異常であっても頭を下げなければならないことが増える。それが嫌だから、誤報告が起こらないような工夫をする。褒められると嬉しくて、様々な工夫を考える。そしてマニュアルに追加する。ここではそうしてマニュアル化した、クレンジング防止によるカリウム偽高値対策、精度管理試料として水を測定することの利点、異常反応の検出による M 蛋白の検出と報告、ALP 異常高値発生時の臨床医への対応について紹介する。真似していただけると、クレームが若干減り、感謝される頻度が若干増えることを約束します。

2. 採血時のクレンジング防止によるカリウム偽高値の防止（分析前）

1) [データの保証を脅かす事象と原因]

カリウムは血清中よりも細胞内で 20 倍以上高いことから、溶血や全血の冷蔵保存などで容易に上昇する。本稿では、外来採血において血清中カリウムイオン濃度の偽高値例を複数経験し、原因を調査した結果、患者の自主的に手を強く握る行為がカリウムの偽高値を発生させたことを突き止め、その対策を行ったので紹介する。なお、本稿では採血時の手を握ったり開いたりする行為をポンピング、手を握る行為をクレンジングと表記する。

2) [データを保証するための工夫・改善]

①カリウム濃度が 6.5mmol/L 以上の 23 症例について外来医師にパニック値報告を行った結果、8 症例が不審な高値と判断され再採血が指示された。いずれも溶血は認められなかった。再採血・再検の結果 6 症例でカリウム値が低下したことから、採血手技に伴う偽高値の発生が示唆された（図 1）。

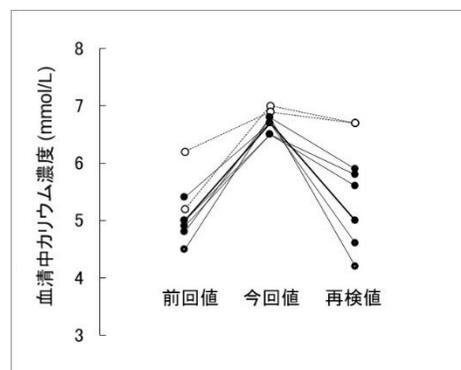


図 1 カリウム偽パニック値と再検結果

②文献調査の結果、ポンピングによる偽高値が報告されていた¹⁾ことから、健常人を対象にポンピング（20回）による影響を確認した結果、ポンピングによりカリウムが1 mmol/L以上上昇し、その影響は採血開始後5mL程度まで認められた（図2）。また手を軽く握らせる条件で採血した結果、最初の採血管よりも3本目（12ml後）の方が有意に低く、したがって手を軽く握らせるだけで26%の症例でカリウムが0.2 mmol/L以上上昇したことが判明した（図3）。

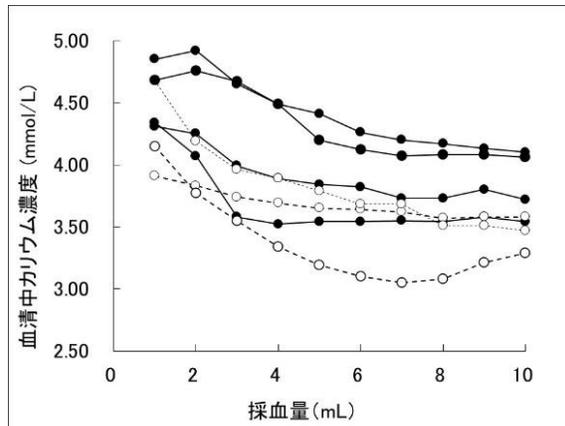


図2 ポンピングによる影響

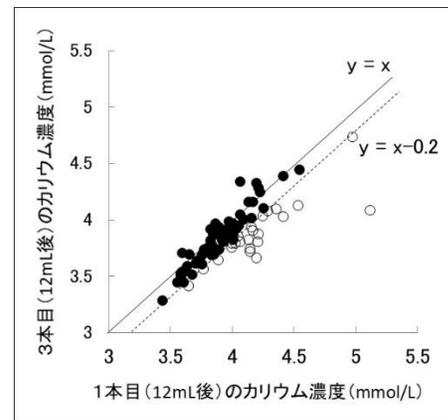


図3 クレンチングの影響と採血順

クレンチングによりカリウムが有意に上昇すること、また真空採血の際、1本目に生化学検査用の採血を行うことで偽高値が発生することから、

- 1) 採血時に患者に手を強く握らせない
 - 2) 生化学採血管に最初に採血しない
- の2つの対策を採血室で実施した。その結果、偽パニック値症例が激減した²⁾（表1）。

一方同様の配慮のない採血（手を強く握らせる、生化学検査用採血管に1本面に採血するなど）により我々が把握できないカリウムの偽高値が多く発生していることが示唆された。

Tzeらは外来採血においてクレンチングを禁止した結果、カリウム値の偽高値症例の減少と共に、測定値の全平均値が0.2 mmol/L以上低下したことを報告³⁾しており、本対策の有用性が確認されている。以上より、採血時に患者に手を強く握らせることは禁止すべきであり、また真空採血において生化学検査用採血管に最初に採血しない手法が推奨された。

表1 対策前後のパニック値の発生頻度

	対策前	対策後
外来症例数	7,3846	171,053
カリウム \geq 6.5	23(0.031%)	25(0.015%)
再採血指示数	8	8
偽高値確認症例	6	1

文献

1. Don BR, et al. N Engl J Med. 322:1290-2, 1990
2. 清宮正徳ほか,日本臨床検査自動化学会会誌 34: 839-844, 2009
3. Tze Ping Loh, et al. J Clin Nur. 24: 2900-6, 2015

3. 精度管理試料として精製水を測定すると試薬の着色が発見できる（分析中）

1) [データの保証を脅かす事象と原因]

日常検査において精製水（水）を管理試料の1つとして測定していたが、週末および夜間は管理血清の測定値のみ確認していた。本事例では、小児科患者において、血清クレアチニン値(Cre)が0.10 mg/dL 前後で推移していたが、日曜夕方に Cre が 0.18 mg/dL と報告された。本患者は腎毒性の副作用の可能性のある投薬を行っていたが、担当医は検査値から腎毒性を疑い投薬の変更を検討した。翌朝の月曜朝の確認で水の測定値が 0.05 mg/dL と上昇していることが確認され、本症例を再検した結果 0.11mg/dL であった。一方同時に測定した管理血清の測定値はやや高めながら管理幅内であった（管理中央値 1.01 ⇒ 1.06 mg/dL）。

2) [データを保証するための工夫・改善]

日常検査（平日日中）においてのみ水を管理試料の1つとして測定していたが、週末および夜間も水を管理試料として測定することとした。常に水を管理試料として測定することで、試薬の着色による一定系統誤差が発見できるようになった。同様の現象が生じた際の精度管理データの例を示す（図4）。その後の検証により、このような Cre の一定系統誤差は、試薬プローブの外壁の劣化により酸性試薬が混入し、Cre の第2試薬（POD を用いた酸化縮合試薬）が徐々に着色したことが原因と考えられた。本現象は試薬プローブの長期使用により発生し、プローブ交換により解消した。

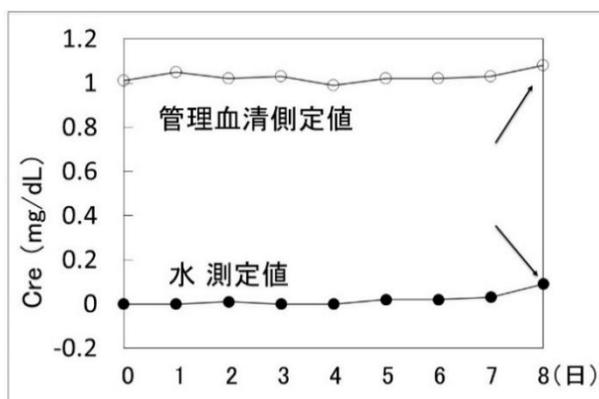


図4 同様の事例発生時の管理試料の動態

市販の正常管理試料のクレアチニン濃度は 1.0 mg/dL 前後に作成されているものが多い。臨床化学会の推奨する許容範囲では CV_A 2.7%、B_A 4.8%以内⁴⁾であり、許容幅を 5%とすると、1 mg/dL では 0.05 mg/dL の誤差が許容範囲内である。0.05 mg/dL の誤差が比例系統誤差の場合は 0.2 mg/dL の患者血清の測定値は 0.19 - 0.21 mg/dL に維持されるが、試薬の着色などによる一定系統誤差では 0.15-0.25 mg/dL と計算される。従って正常管理試料のみの測定で低濃度の一定系統誤差による有意な変動を検出することは困難である。本現象を検出するためには水試料を定期的に測定する必要がある。一方水を毎回測定することで、様々な検査項目における管理試料の測定値が管理中央値からズレた際に水の測定値が同様の傾向であれば、ブランクキャリを実施すれば戻ることが予想できる。従って水の定期的な測定は、試薬や分析装置の状況を把握する効果が大いと考えられた。

文献

4) 日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会. 臨床化学. 35: 144 - 153, 2006

4. 異常反応の検出とモノクローナル蛋白血症の発見（分析中・分析後）

①〔データの保証を脅かす事象と原因〕

日本電子社製 BM-2250 について、反応タイムコースの異常を検出するための各種設定値を入力し、閾値を超えた場合はデータにアラームが付加されるように設定していた⁵⁾。症例では総ビリルビン測定（BOD 法）において、反応異常のアラームが付加され、反応波形を確認した結果、第一試薬と試料混合後、吸光度が急上昇の後低下する現象が認められた（図 5）。本症例では吸光度の低下が第二試薬添加後も継続しており、測定値に正誤差が発生した。試験管内で観察した結果、混濁の発生が確認された。異常蛋白を疑い、担当医に報告した後、免疫固定法を実施した結果、M 蛋白の存在が確認された。

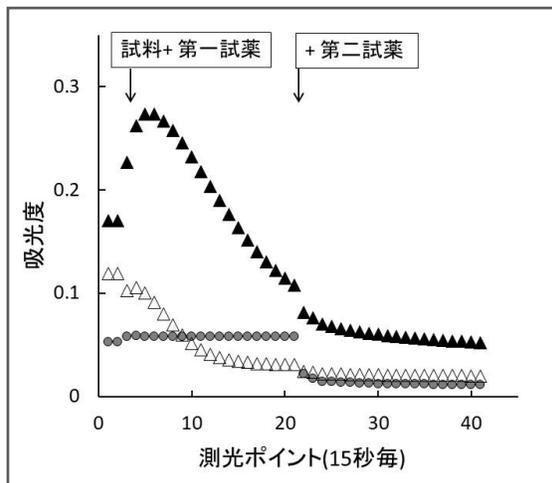


図 5 混濁症例の反応タイムコース

●正常反応、▲異常反応（初検）、△二倍希釈再検

②〔データを保証するための工夫・改善〕

濁りの発生により測定値に影響が生じる可能性があることから、同現象の発生時は反応波形を確認する、または日当直時（臨床化学担当者以外）は、自働希釈再検結果が出力されるまで待ち、再検結果が同様であれば仮報告可とした。濁りの発生した症例については、担当医に確認の上、免疫固定法を実施した。その結果総ビリルビン試薬における混濁症例が 15 ヶ月間で 20 症例認められ、16 症例から M 蛋白が検出された。そのうち 9 症例は本現象の検出により始めて M 蛋白血症と診断された。総ビリルビンの他に、クレアチニン、HDL コレステロールにおいても同様の混濁の発生および M 蛋白血症の発見のきっかけとなった例が発生している。

多発性骨髄腫で認められるモノクローナル蛋白（M 蛋白）をはじめとする異常蛋白が検体中に大量に存在すると、測定試薬との混合で混濁することがある⁶⁾。混濁が発生しても、その度合いが変化しなければ測定値への影響は軽微だが、反応中に混濁の状況が変化すると影響を受ける。本邦の生化学自動分析装置には、混濁の発生や減衰を検出可能な機能が備わりつつある。本症例ではこのような異常反応検出機能を用いて濁りを検出し、M 蛋白血症を発見することができた。異常反応のシステムチックな検出は、逆に異常反応のない正当な反応を保証できる、すなわち精度保証につながる可能性がある。

文献

5) 清宮正徳ほか. 日本臨床検査自動化学会会誌 40: 617-623, 2015.

6) Michael O.A et al. Pract Lab Med3:8-16, 2015

5. ALP 超高値検体の報告（分析後）

①〔データの保証を脅かす事象と原因〕

過去の経験⁷⁾より、日常検査でALPのみの異常高値（たとえばALP 1,000 U/L以上、または前回値からの急激な上昇）が発生した場合は、一過性高ALP血症（THP, transient hyper-phosphatasemia）を疑ってALPの測定値の妥当性をするため電気泳動による確認を担当医に推奨するように検査室で取り決めていた。提示症例は1歳児でALP測定値が12,000 U/Lと急上昇したが、他の検査に特に異常は認められなかった。THPを疑い臨床医に報告したところ、ALPアイソザイムの実施が指示され、THPに特徴的な泳動像（図6）が認められた。デンストグラムは背景の薄い部分が対象血清、濃い部分がTHP症例の電気泳動像患者血清を示している。コントロール血清の泳動位置に対し、症例では泳動位置が陽極側に移動し、THPに特徴的な2本のバンドが出現している。本症例は特別な精査無しに経過観察となったが、2ヶ月後のALP値は700 U/L（当該患者の通常レベル）まで低下した。

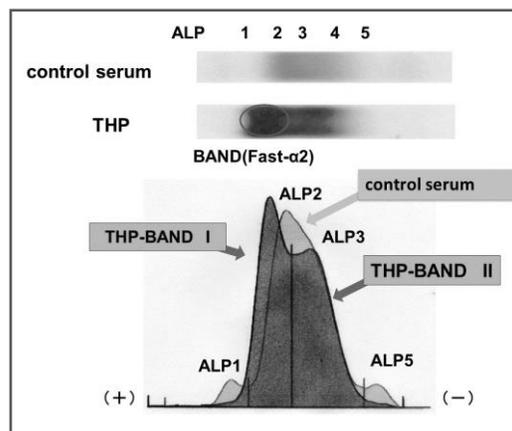


図6 THP 症例の電気泳動像

②〔データを保証するための工夫・改善〕

ALPをはじめとして、他の各種検査の異常を伴わない異常高値症例の出現時は、酵素のアノマリーを疑ってアイソザイム測定を医師に提言していた。その結果2001～2015年で56症例のTHP特有のアイソザイムパターンを報告した。ALP活性値は425～29,000 U/L（平均8,700 U/L）で、いずれも2ヶ月程度で患者の従来測定値レベルまで低下した。患者は1-2歳児が多く、半数以上に感染症の既往が認められた。56症例中25症例はALPアイソザイムの実施を検査室から医師に提言していた⁸⁾。同期間における他の酵素異常として、AST 2症例、ALPの他の異常7症例、LD 36症例で抗体結合などによるアノマリーが認められ、全アイソザイム分析依頼例の1%の頻度で出現していた。他の検査値の異常を伴わない酵素の異常高値時には、アイソザイムの測定（医師への提言）が有用と考えられた。

文献

7) 齋藤啓子ほか. 日本臨床検査自動化学会誌 27: 690-693, 2002.

8) 遠藤八千ほか. 生物試料分析 38:78, 2015.

6. おわりに

なにか不具合が起きた際、自分はマニュアル通り仕事したのだから責任はない、という考え方は仕事をつまらなくさせる。その時自分に過失は無かったかもしれないが、同様の不具合への対応法を確立してマニュアル化する責任者になる自覚が欲しい。