

**謎解き臨床化学検査 わかりにくい言葉・あやふやな事を明確に**  
**— 精度管理関連・その他 —**

黄江 泰晴 (川崎医科大学総合医療センター 中央検査部)

**1. はじめに**

生化学検査や免疫検査は検体数が多く、検体搬入から報告までの時間が短いため、検体管理、試薬管理、装置管理、精度管理、データ管理、報告管理など多くの管理にて、良好な分析状態を維持し、正確なデータを報告する事に努めている。中でも精度管理は分析の安定稼働状態を確認できる方法として、従来から用いられてきた管理法であり、現在では必須のものとなった。この精度管理の精度管理試料の選別、管理幅、精度管理異常発生時の対処法等は各施設に委ねられており、悩み多き業務の一つと予測する。また、新入職員や配置転換、転職等で生化学検査を担当した際には、精度管理のデータ判読に苦慮されていると思う。本セミナーでは、精度管理の基本である精度管理図やわかりにくい言葉の説明と、日常で使用頻度の高い $\bar{x}$ 管理図から気付く異常について説明する。

次に、血糖値の管理法は従来 SMBG による方法が主流であったが、近年、持続型血糖測定器が使用されるようになり、糖尿病治療は大きく変化している。本セミナーでは持続型血糖測定の使用方法等について説明する。

**2. 精度管理関連**

1) 内部精度管理に用いる管理図

内部精度管理には「精密さの管理法」と「患者個人のデータ管理法」がある。「精密さの管理法」には精度管理試料 (QC) を用いる方法と、当日測定した患者データを用いる方法がある (表 1)。「患者個人のデータ管理法」は、主にポカや異常反応による不正確なデータの検出に用いられ、管理試料による精度管理で不十分な点を補うことができる手法である (表 2)。

表 1 内部精度管理手法 (精密さの内部精度管理)

管理試料を用いる	患者試料を用いる
$\bar{x}$ -R 管理図	反復測定法
$\bar{x}$ -Rs 管理図	正常者平均法
$\bar{x}$ -Rs-R 管理図	潜在基準値平均法
マルチルール管理図	
双値法 (twin-plot method)	
累積和法	

表 2 内部精度管理手法(患者個人のデータ管理法)

上下限チェック	多変量デルタチェック
限界値チェック	累積デルタチェック
項目間比チェック	矛盾データ検索システム
前回値チェック	出現実績ゾーン分析法
反応タイムコースチェック	

2)  $\bar{x}$ -R 管理図法

図 1 の  $\bar{x}$ -R 管理図法は、最も利用頻度の高い精度管理方法と思われる。 $\bar{x}$ 管理図は（上グラフ）、横軸に測定日、縦軸を当日の QC 測定値の平均値とする。 $R$  管理図は（下グラフ）、横軸に測定日、縦軸を当日の最大値と最小値の差（R:Range）とする。

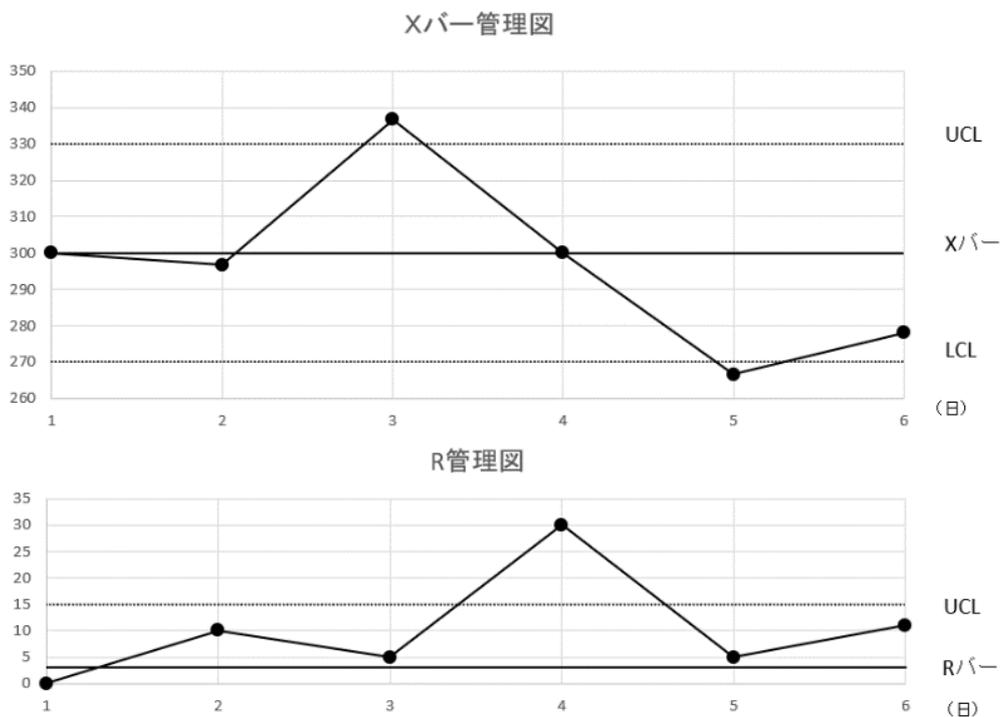


図 1  $\bar{x}$ -R 管理図法

<特徴>

$\bar{x}$ 管理図は横軸が測定日で、試薬劣化や QC の濃縮など徐々に変化する動きの観察に有用である。筆者の経験では、QC 平均値が 3 日～4 日変動すると装置や試薬異常を疑うことが多い。しかし、 $\bar{x}$ 管理図は当日の QC 平均値であるため、日内の動きを知ることは困難である。 $R$  管理図は日内の動きの観察に有用である。これら 2 つの  $\bar{x}$ 管理図と  $R$  管理図は、数日の変動と当日の変動を同時に知ることができる。

当院では  $\bar{x}$ -R 管理図に加えて、日内測定値をプロットした管理図を  $\bar{x}$ 管理図の横に描出し（図 2）、検査システム側でリアルタイムにチェックして、異常発生時にはエラーで知らせる仕組みを構築している。

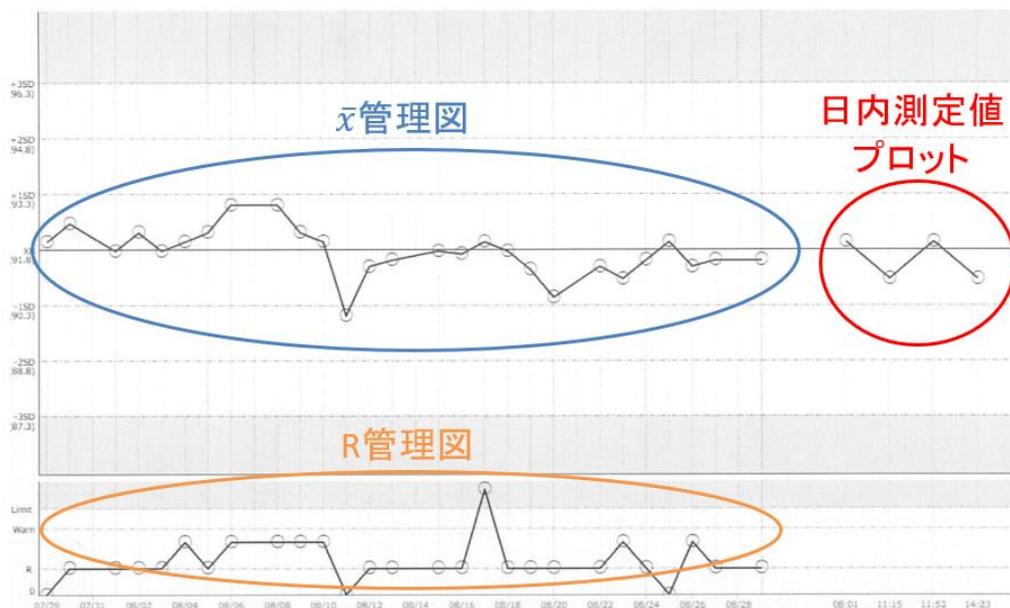
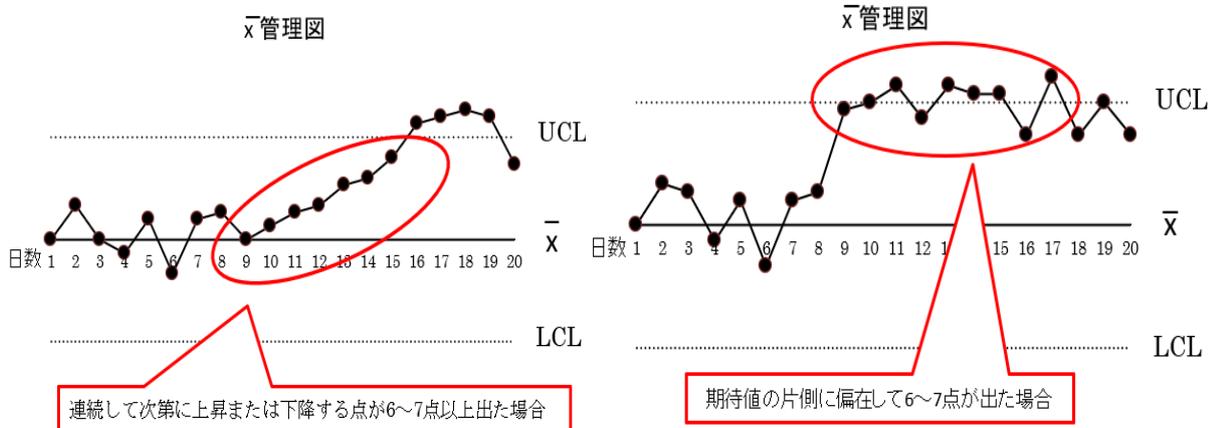


図2  $\bar{x}$ -R 管理図と日内測定値プロット

<評価：トレンド・シフト>

$\bar{x}$ 管理図ではトレンド現象（トレンド）とシフト現象（シフト）について、理解が必要である。日本臨床衛生検査技師会臨床検査精度保証教本<sup>1)</sup>に記されたトレンドとシフトの定義を図3、図4に示し、表2にトレンド、シフトの発生原因を示した。



連続して次第に上昇または下降する点が6~7点以上出た場合

図3 トレンド現象

期待値の片側に偏して6~7点が出た場合

図4 シフト現象

表2 トレンド現象・シフト現象の発生原因

トレンド現象	シフト現象
機器が原因で徐々に変化が起きる要因 (サンプル・試薬分注量の徐々の変化やや 光源劣化)	機器が原因で変化が起きる要因 (サンプル・試薬分注量の変化や 攪拌不良等)
精度管理試料の劣化・濃縮	標準物質や試薬の切り替え (Lot 変更)
試薬の劣化	

定義に準じると、 $\bar{x}$ 管理図ではトレンドやシフトの検出に1週間程度(6日~7日連続した変動)必要となるが、日常では数日もしくは日内のQC測定値の動きでトレンド・シフトの兆候があれば、原因を追究し対策することが必要と考える。

#### <管理限界の設定法>

QC測定値の管理幅は、基本的に「自施設で管理幅を設定することが望ましい」ため、施設毎に管理幅は異なる。極端な場合、同じQCを使用し、同じ測定値でも、施設によって管理幅内、管理幅外となる場合もある。管理幅の設定法には下記の①~④のいずれかを採用している施設が多いと思われる。

①標準偏差(SD)を用いた管理限界

②品質管理で使用されている管理限界

→管理図用係数を用い予測データよりUCL・LCLを求める

③個体内生理的変動を用いた管理限界

→精密さの許容誤差限界(CVA)を基準とする。

CVAと平均値からSDを算出し、そのSDを管理限界として設定する。

④市販管理試料やメーカー指定の管理試料に記されている管理限界

①のSDを用いた管理限界の場合、理論的に $\pm 2SD$ の超過するQC測定値は20回に1回出現することになる。頻繁にQC測定値が $\pm 2SD$ を外れる場合は、管理幅を決める際のQC測定条件が、現状のQC測定条件よりバラツキの小さい状態で測定していたと思われる。反対にQC測定値が $\pm 2SD$ を全く外れない場合は、管理幅を決める際のQC測定条件が、現状のQC測定条件よりバラツキの大きい状態で測定していたと思われる。④市販管理試料やメーカー指定の管理試料に記載されている管理限界の場合、標準化されていない項目などでは施設間変動と施設内変動を考慮して、参考値 $\pm 10\%$ 、 $\pm 20\%$ 、 $\pm 30\%$ など、幅広い管理幅となっている場合があり注意を要する。

#### 2) 内部精度管理異常事例

Mg測定において、精度管理試料としてQAP1・2を1日に数回測定し、日内測定値プロットと $\bar{x}$ 管理図で精度管理していたところ、 $\bar{x}$ 管理図では $\pm 1SD$ 以内で良好であったが(図5右)、日内測定値プロットで高値側に外れるものがあつた(図5左)。外れた測定値は、日内の分析開始時、分析中、試薬交換前、試薬交換後の4回測定のうち、分析開始時と試薬交換後の測定値であつた。この原因を追求するために、Mg単独で同時再現性試験とQC測定を行ったところ、再現性は良好かつQC測定は管理幅内であつたことから、Mg単独測定では問題がないと考え、他の試薬からのプローブクロスコンタミネーション(クロスコンタミ)の発生を疑つた。そこでMgの直前項目を確認したところ、腭型アミラーゼ(p-AMY)であつた。p-AMYの試薬成分には $\alpha$ -グルコシダーゼ安定化の為にMgが添加されており、このp-AMY試薬中のMgが、クロスコンタミにてMg測定に正誤差を与えていると考えた。

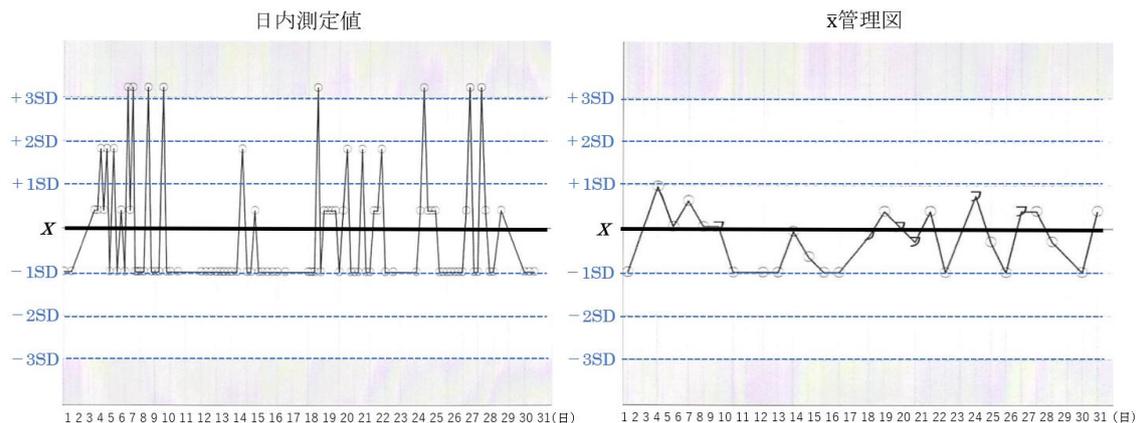


図5 Mgの日内測定値プロットと $\bar{x}$ 管理図(QAP1)

分析開始時と試薬交換後は装置がスタンバイ状態から分析を開始するため、QC測定順は登録した順番となり、p-Amy→Mgと測定したため、p-Amy試薬中のMgがクロスコンタミによって次のMg測定に正誤差を与えたと思われる。一方、分析中や試薬交換前のQC測定順は登録した順番でなく、分析が最も速く終了する順番で測定するため、p-Amy→Mgとなる確率が低くなり、クロスコンタミが発生しなかったと思われる。

p-AMY試薬導入時試験でp-AMY→Mg測定にクロスコンタミがあり、水による試薬プローブ洗浄を1回行う回避プログラムでクロスコンタミを回避していたが、試薬プローブの汚れ等によって当初の回避プログラムでは、クロスコンタミを回避できなくなったと考えた。対策としてp-AMY→Mgを測定する場合は、コンタミクリーン2（酸性洗浄液）で試薬プローブを1回洗浄する回避プログラムにした。その結果、MgのQC測定値は全て目標値±1SD以内と良好状態となった（図6）。

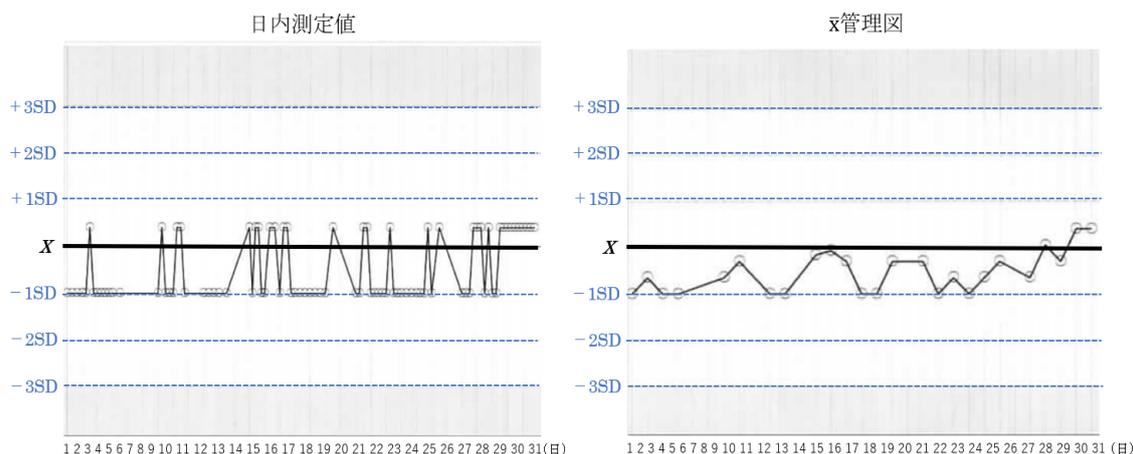


図6 回避プログラム設定後の日内測定値プロットと $\bar{x}$ 管理図(QAP1)

### 3. 血糖値の管理

#### 1) 血糖管理法の変化

糖尿病治療の基本は血糖値をコントロールすることにある。患者自身で血糖値管理ができる自己血糖測定器（SMBG：Self-Monitoring of Blood Glucose 機器）に加え、近年、皮下にセンサーを留置し持続的にグルコース値の動きを観察することができる持続型血糖測定器が活用されている。

#### 2) 持続型血糖測定器とは

センサーを皮膚に装着するだけで、数日間、皮下の間質液中のグルコース値（間質 G 値）を持続的に測定することが可能である。持続グルコースモニタリング（CGM：Continuous Glucose Monitoring）では、モバイル機器でリアルタイムに間質 G 値を確認でき、フラッシュグルコースモニタリング（FGM：Flash Glucose Monitoring）では専用のリーダーをセンサーに近づけることでリアルタイムに間質 G 値を確認できる。これらは 1 日の血糖値の変動を間接的に知ることができる医療機器である（表 3）。法改正によりインスリン療法を行っている糖尿病患者に対して CGM、FGM が保険適用となったことで、一気に使用が拡大した（表 4）。

表 3 CGM、FGM の特徴

	CGM (Continuous Glucose Monitoring)	FGM (Flash Glucose Monitoring)
測定方法	<ul style="list-style-type: none"><li>・腹部などにセンサーと記録機器を装着</li><li>・測定機器、モバイル機器、インスリンポンプのモニターに表示される。</li></ul> ※プロフェッショナルCGMの場合、数値の確認は医療機関でのみ可能。	<ul style="list-style-type: none"><li>・上腕後ろ側にセンサーを装着し、センサー部に自動的に数値が記録される。</li><li>・リーダーをセンサーに近づけると数値がリーダーに表示される。</li></ul> ※医療機用のシステムの場合は医療機関でのみ数値の確認が可能。
測定期間	3～7日	最長14日
特長	<ul style="list-style-type: none"><li>・機器の較正のために1日数回SMBGを行う必要がある。</li><li>・持続皮下インスリン注入療法(CSII)機器にパーソナルCGM機能を追加したSensor augmented pump(SAP)が普及している。</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・機器較正のためのSMBGは不要。</li><li>・小型で使い捨てのセンサーを使用。</li><li>・リーダーが自己血糖測定器になる。</li></ul>

表 4 血糖自己測定加算使用の例

例		Aさん	Bさん	Cさん	Dさん
自己血糖管理の 中心	SMBG	SMBG	SMBG	FGM センサー	CGM センサー
	60 回以上	30 回以上	2~3 個	4 個	
自己血糖管理の 併用		FGM センサー	FGM センサー	SMBG 用センサ	SMBG
		1 個	1 個	—	60 回以上
算定	SMBG	830 点	465 点	算定できない	830 点
	FGM	算定できない	算定できない	1250 点	—
	CGM	—	—	—	2640 点
	共通	再診料 73 点、外来管理課さん 52 点、明細書発行体制加算 1 点、在宅自己注射指導管理加算 750 点、注入器用注射針加算 200 点、尿一般 26 点、HbA1c49 点、Glu11 点、迅速加算 30 点、血液学的検査判断料 125 点、生化学的検査判断料 144 点、血液採取 35 点、インスリンリスプロ 1 本 140 点、インスリンデグルデグ 1 本 244 点			
合計保険点数		2710 点	2345 点	3130 点	5350 点
費用(3割負担)		8130 円	7040 円	9390 円	16050 円

ましたに内科クリニック HP より 一部改変

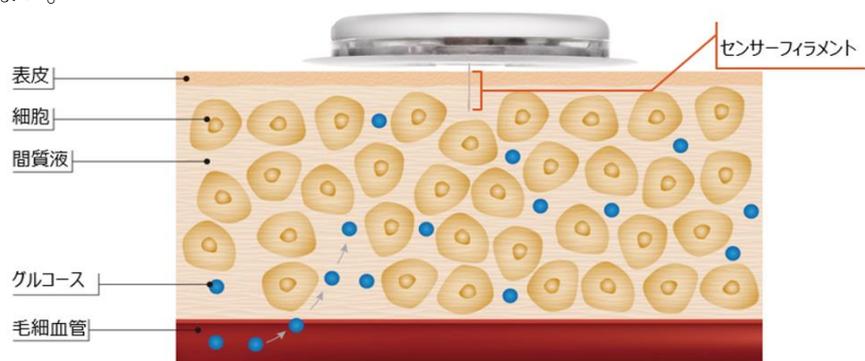
< FGM : FreeStyle リブレ (アボット社) >

アボット社の FreeStyle リブレの取り付け・結果画面について説明する。

センサーは 500 円玉程度の大きさで、患者への取り付けはタスクシフトシェアにより臨床検査技師でも可能である。取り付けは、センサーアプリーケーターを上腕に押し付けるとセンサーが皮膚に刺さる仕組みで穿刺痛はほとんどない。初めての患者は怖がる場合もあるが、当院の糖尿病患者の取り付け後の感想は「痛くなかった」、「刺さったかどうかわからなかった」であった。センサーは上腕の横から後ろに取り付け、この状態でセンサーは皮下 5mm 程度まで刺さり、間質 G 値を測定する (図 7)。取り付け後はセンサーが腕に密着しているため、運動、入浴の制限はない。



藤本委員長提供



FreeStyle リブレ - 糖尿病関連製品情報サイトより

図 7 FGM 取り付け

一度センサーを腕に取り付けると、センサーに専用リーダー（またはスマホ）を近づけるだけで間質 G 値を測定できる（図 8）。また、検査後、記憶した間質 G 値を専用ソフトで可視化（グラフ化）することが出来るため（図 9）、投薬量の変更や療養指導の材料になる利点もある。



FreeStyle リブレ - 糖尿病関連製品情報サイトより



FreeStyle リブレ - 糖尿病関連製品情報サイトより

図 8 専用リーダーによる読み取り

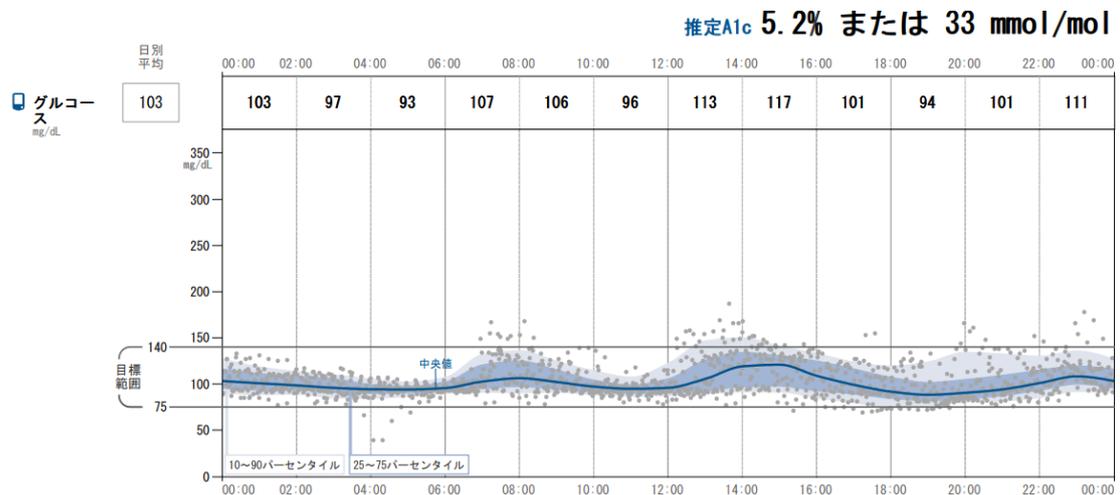


図 9 FreeStyle リブレ解析結果(藤本委員長の日内パターン)

### 3) FGM 使用事例

当院の 1 型糖尿病患者の持続血糖測定器による間質 G 値の結果を図 10 に示す。図 10 上は数日測定したグルコース値の日内の平均的な動きを示したもので、図 10 下は数日測定したグルコース値を色分けで示している。

FGM は日内血糖値の変動を間接的に知ることが出来るため、患者はインスリン量・インスリンを打つタイミング、食事や運動の管理がしやすくなった。また、原因不明の HbA1c 高値や低血糖の患者が FGM をすることで、原因が判明する場合がある。

最後に筆者が FGM 指導を行った経験から注意点を記載する。

- ・汗をかきやすい患者や運動量の多い患者では、センサーが外れる場合があるので患者のライフスタイルを把握したうえで説明する必要がある。
- ・センサーを取り付けた部分の皮膚荒れを起こす場合があるので、アレルギー反応には要注

意する。必要であればテープかぶれ予防スプレー等を使用すると良い。

・間質液グルコース値であるため、極端な低値、高値の場合は、SMBG で血糖値を確認する必要がある。

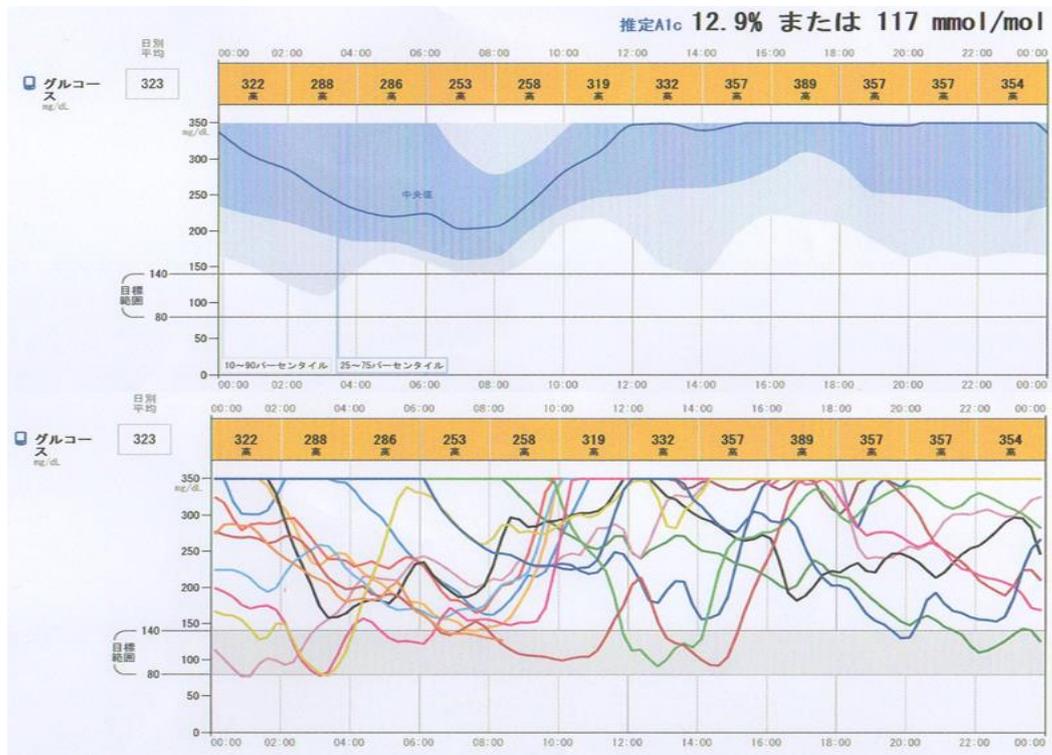


図 10 FGM 結果(上: 日内平均値の動き、下: 数日間の日内変動)

参考文献：

- 1) 松本祐介、山本慶和：内部精度管理.臨床検査精度管理保証教本.2019；第2刷：90