

神経芽細胞腫スクリーニングにおける 精度管理のためのコンピュータシステム

荒井 修 花井潤師 川崎尚典 福士 勝 佐藤泰昌 菊地由生子

要 旨

神経芽細胞腫スクリーニングのための内部精度管理を実行するコンピュータシステムを開発し、全国のスクリーニング施設を対象とする技術者研修会において、使用方法の説明及びソフトウェアの配布を行った。このシステムでは、 $\bar{x}-R$ 管理図、STD 日内変動、STD 日差変動、検体指標グラフ、分布変化を確認することにより、検査結果の信頼性を推定できる。また、短時間の変動の確認に効果的な $\bar{x}-R_s-R$ 管理図、 $x-R_s$ 管理図も提唱されているため、これらに対応した新しいシステムも開発した。新システムは当所を含む一部の施設で運用されている。

1. 緒 言

神経芽細胞腫スクリーニングでは、高速液体クロマトグラフィー（以下「HPLC」）を使用して尿中のVMA、HVA等を測定している。

HPLCは精密度の高い検査結果を提供するが、時間の経過に伴って検出器の感度が変動するため、一定間隔で標準液（以下「STD」）またはコントロール検体を測定することが必要である。したがって、検査結果の信頼性を推定する上で、測定値のアッセイ内・アッセイ間変動の確認が必要不可欠と考えられる。

平成5年度厚生省心身障害研究「マス・スクリーニングシステムの評価方法に関する研究」（分担研究：マススクリーニングの精度管理に関する研究）においても、検査室レベルの内部精度管理（以下「精度管理」）が重視され、神経芽細胞腫検査技術者研修会（平成6年8月、母子愛育会主催）に向けて「内部精度管理実施ガイドライン」¹⁾（以下

「ガイドライン」）が策定された。また同時に、精度管理を広く普及させることを目的として、パソコン用のシステムを開発し全国のスクリーニング施設へ配布する計画を立てた。われわれは、この方針を受けて当該システムを開発し、技術者研修会において使用方法の説明及びソフトウェアの配布を行ったので報告する。

2. 方 法

2-1 統計学的手法

ガイドラインは統計的精度管理の手法としてコントロール検体を使用した $\bar{x}-R$ 管理図を指定していたが、HPLCにおいてはSTDの計測値の変動が検査結果の精度に大きな影響を及ぼすため、その日内及び日差変動も精度管理の対象に含めることとした。

また、当所におけるイムノアッセイ（クレチン症等）の精度管理では、アッセイ全体の測定値の傾

向を把握するために、一般検体の統計量と分布状況を確認し有用な情報を得ている。そこで、今回のシステムでもこれらの情報を活用することとした。

2-2 開発方法

神経芽細胞腫スクリーニングの検査精度は、HPLC の装置の特性に最も強く支配されると考えられている。そこで、複数の HPLC を使用している場合を考慮し、HPLC 別に精度管理が可能となるようにシステムを設計した。

開発に当たっては、研究班の指定した要件である『PC-9800 シリーズの MS-DOS 上で実行する操作性の良いシステム』を目標とし、以下のツールを使用した。

(1) プログラミング言語

MS-C (Ver.6.0) (Microsoft)

(2) グラフィックライブラリ

SYM GRAPH (Ver.1.1) (Symphony)

(3) ビジネスツールキット

QuickTOOL-98/C (Ver.1.10) (Crescendo)

(4) ワープロ (マニュアル制作用)

MS-Word (Ver.5.0) (Microsoft)

3 . 結 果

今回開発したシステムは技術者研修会に参加したに 45 施設に、次の 2 点をセットにして配布された。

(1) ソフトウェア格納フロッピィディスク

3.5 インチ・5 インチの別、ハードディスク環境・フロッピィディスク環境の別の 4 通りの組合せから指定のものを配布した。

(2) 内部精度管理システム説明書

システムの導入方法、操作方法、管理方法、技術情報を記載した。製本は母子愛育会が行った。

3-1 システムの概要

(1) \bar{x} -R 管理図 (図 1)

コントロール検体の \bar{x} -R 管理図を表示する。これにより、アッセイ内及びアッセイ間変動を数量的かつ視覚的に把握でき、客観的な評価を下すことが可能である。

なお、ガイドラインはコントロール検体について 2 重測定を前提としていたが、システムに一般性を持たせるため、任意の測定数に対応可能とした。また、 \bar{x} 管理図で使用する SD の推定値が、JIS 規格では $\bar{R}/(d_2\sqrt{n})$ であるのに対し、ガイドラインの記述はアッセイ間変動を用いていた。今回のシステムは両方の計算方法を用意し、各施設に選択を委ねることとした。

(2) STD 日内変動 (図 2)

STD の計測値 (ピーク高) の経時変化を表示する。前回の経時変化を逐次的に表示することにより、パターンの変化の確認も可能である。

(3) STD 日差変動 (図 3)

STD の計測値 (ピーク高) についてアッセイ毎の平均値を算出し、その変化を表示する。

(4) 検体指標グラフ (図 4)

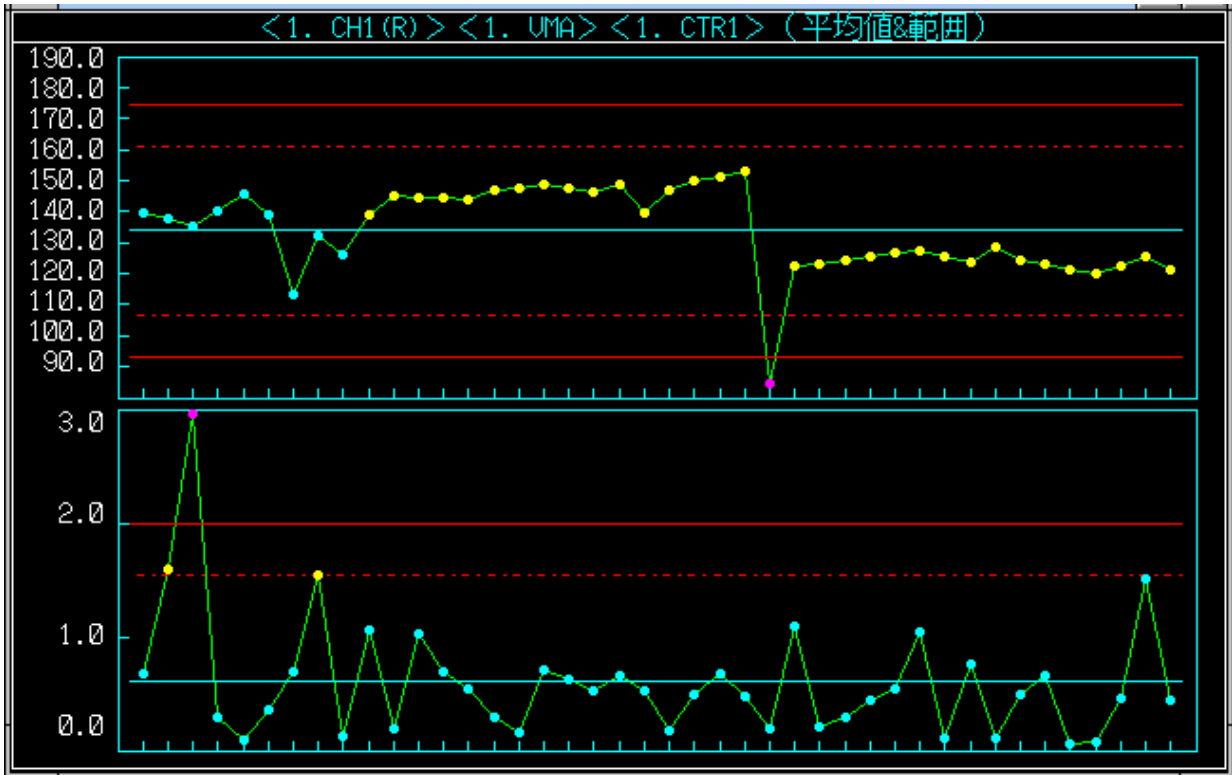
全検体数、有効データの検体数、平均値、SD、1,3,25,50,75,97,99 パーセンタイル値の変化を表示する。

(5) 分布変化 (図 5)

検体の平均値、平均値 $\pm 2SD$ 、平均値 $\pm 3SD$ の変化、及び 1,3,25,50,75,97,99 パーセンタイル値のプロットを表示する。分布の形状と飛び離れたデータの確認が可能である。

(6) その他

データの入力、印刷、バックアップ、復元やシステムの導入、初期設定、データ変換等の処理機能を使用することができる。



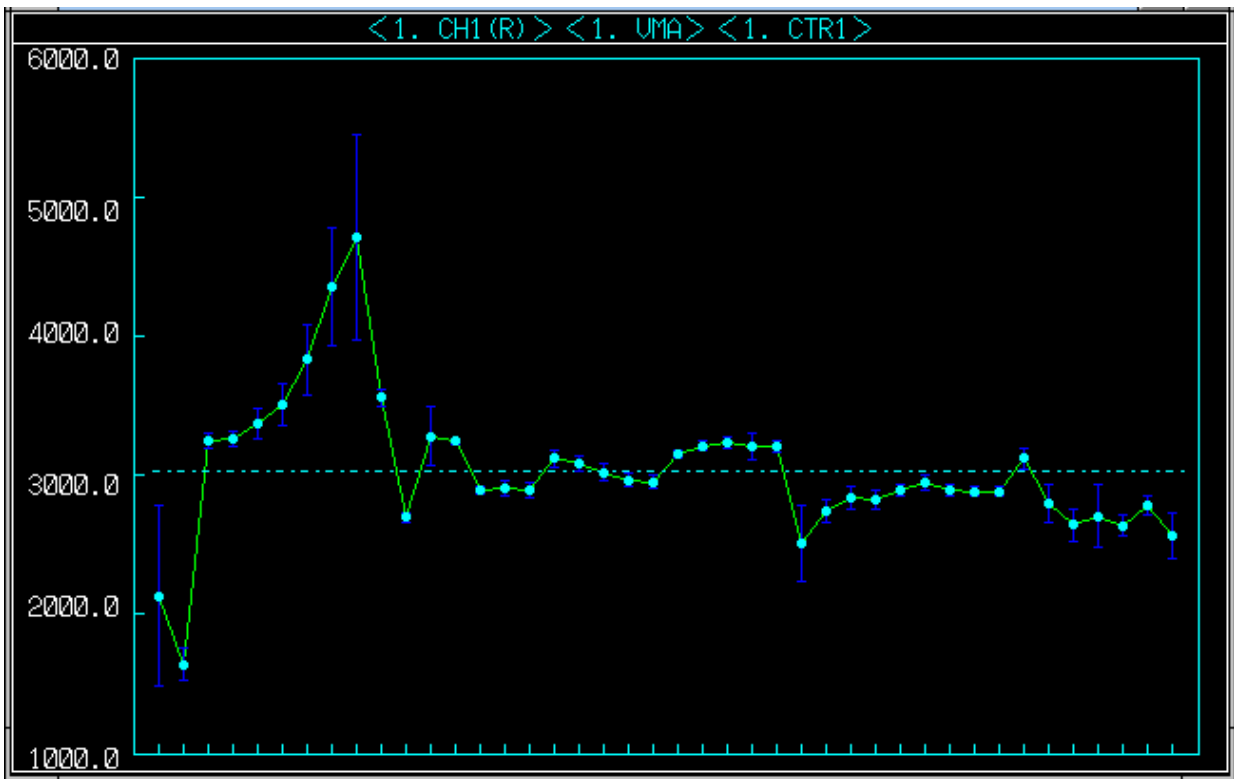


図3 STD 日差変動

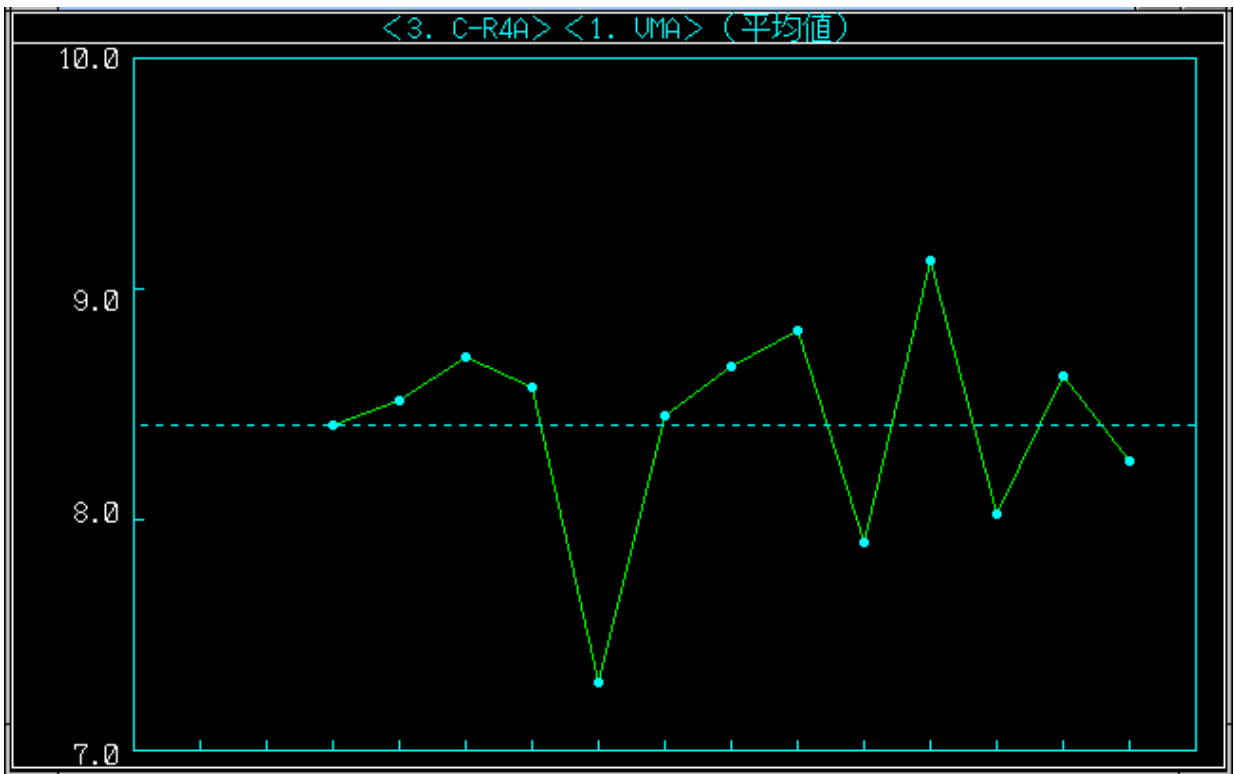


図4 検体指標グラフ

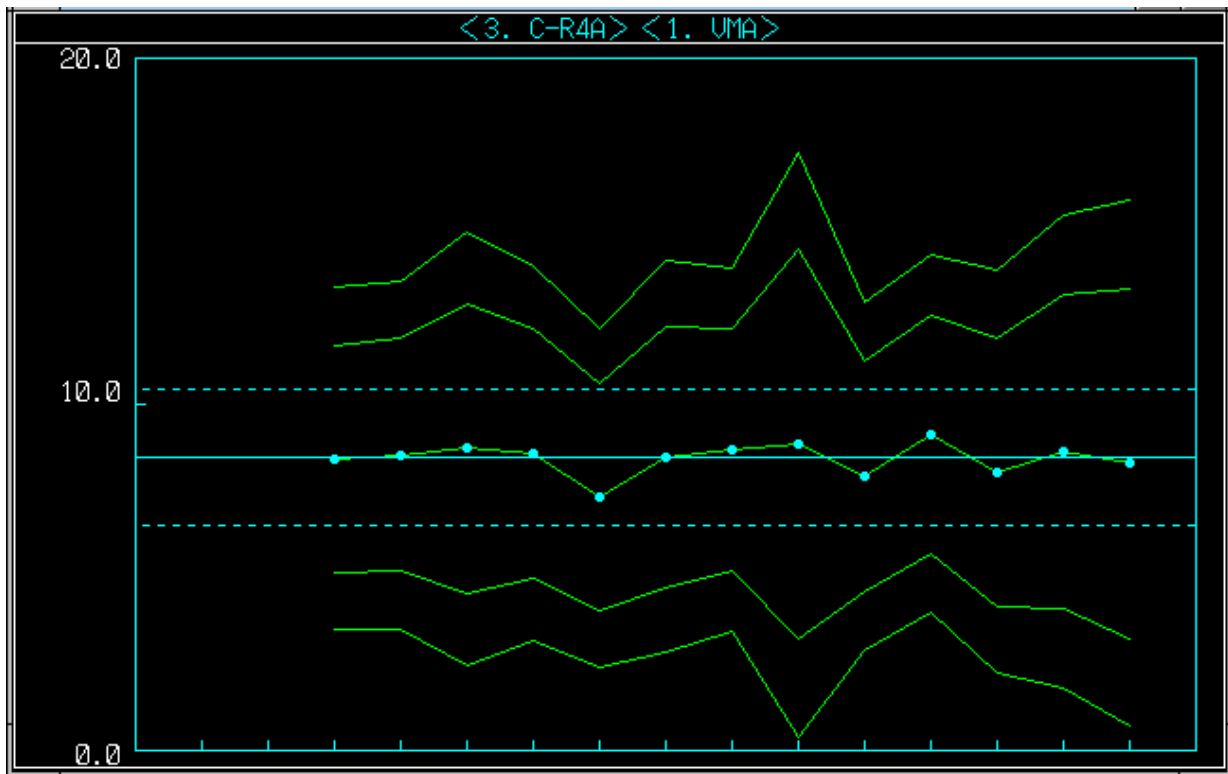


図5 分布変化

3-2 運用状況

当所においては、3 台の HPLC について VMA、HVA、Dopamine、1 台のプレートリーダーについて Creatinine を精度管理の対象とし、日常的にシステムを運用している。HPLC 間の精度管理上の相違は確認されていないが、全装置について \bar{x} 管理図上に連 (run) が頻繁に出現した。

また、 \bar{x} 管理図の計算方法については、JIS 規格の管理限界線ではほとんどの点が管理アウトとなった。これは、JIS 規格がアッセイ間変動を考慮せずに SD を推定していることが原因と考えられ、現在はガイドラインの計算方法で管理限界線を設定している。

なお、当所における精度管理システムは、既にシステム化されているデータ処理及び成績発行との連携を実現しており、検体の受付から成績書の印刷に至るまでの総合的なコンピュータシステムと

して運用されている。

4. 考 察

臨床検査分野の精度管理は、その理論と方法を産業界の品質管理に求め、統計的な管理図の作成を基本としている。神経芽細胞腫スクリーニングに関しても、平成 5 年度厚生省心身障害研究において作成されたガイドラインでは、統計的精度管理には $\bar{x}-R$ 管理図が指定されていた。今回、開発・配布したシステムでは、STD の変動や一般検体の分布状況を記述する情報も利用できるが、それは次の点を考慮したためである。

- (1) コントロール検体のみからアッセイ全体の信頼性を推定すべきではないこと。すなわち、産業界の品質管理は製品のランダムサンプリングが前提となっているが、臨床検査（スクリーニング）では管理対象が人工的に調整されたコン

トロール検体に限られている。

(2) STD の変動が検査結果の信頼性に大きな影響を及ぼすこと。すなわち、HPLC では検出器の感度の変動を補正するために、STD またはコントロール検体を一定間隔で測定することが必要であり、その経時変化が一般検体の正確度に反映される。

今回のシステムは、当所におけるイムノアッセイ(クレチン症等)の精度管理も参考として、なるべく多くの情報の活用を試みているが、(1)についてはコントロール検体の配置等の検査方法に関する問題が存在し、また、(2)は別の統計学的手法を適用することが必要である。ただし(2)に関しては、その後、(株)大阪血清の沼田の提唱で $\bar{x}-R_s-R$ 管理図、 $x-R_s$ 管理図²⁾ による短時間の変動の確認が可能なシステムを新たに開発した。現在、新システムは当所を含む一部の施設で運用されている。

5. 結 語

今回開発したシステムは、技術者研修会に参加した 45 施設とその後の募集で申込みのあった 6 施

設に配布された。そのうち実際に活用している施設の数 は不明であるが、精度管理の普及を図るといふ当初の目標は達成されたものと考ええる。それは、検査の妥当性を検査担当者の熟練のみに依存せず、客観的な評価の対象とするための第一段階である。今後は、精度管理の手法を検討すると共に、内部標準法などの新しい検査方法に適したシステムの開発を考慮する必要があると考える。

6. 文 献

- 1) 沢田淳, 他: 厚生省心身障害研究「マス・スクリーニングシステムの評価方法に関する研究」, 平成 5 年度報告書, 213-215, 1994.
- 2) 只野壽太郎: 臨床検査, **31**, 362-368, 1987.

Quality Control System for Neuroblastoma Screening Using a Personal Computer

Osamu Arai, Junji Hanai, Naofumi Kawasaki,
Masaru Fukushi, Yasumasa Sato and Yuko Kikuchi

We developed a quality control system for neuroblastoma screening using a personal computer. This system was presented in a training course for the screening. We explained operations of this system and gave the software and manual to the trainees. Using this system, we are able to estimate a reliability of assay procedure by a $\bar{x}-R$ chart, an inter- and an intra-assay variance of STD, a statistical index and a distribution of samples. Then, it was proposed that $\bar{x}-R_s-R$ and $x-R_s$ charts were effective in monitoring of assay variance in

each analytical run. Therefore, we developed a new software version of this system which was included these charts. This version has been used in some screening centers as well as in our screening.