

StssV/Excel の操作方法

第五版 2012.09.21

目次

1	StssV/Excel について.....	3
(1)	StssV/Excel の特徴.....	3
(2)	使用方法.....	3
(3)	注意.....	4
(4)	必要システム と マクロの利用方法.....	4
(5)	免責・転載・配布について.....	4
(6)	セキュリティレベルの変更方法.....	4
2	各分析シートの使用法.....	6
(1)	各シートの共通仕様.....	6
(2)	目次シート.....	6
(3)	併行精度シート.....	7
(4)	室内精度シート.....	8
(5)	ランダムイズ2回測定シート.....	9
(6)	正確さの評価シート.....	10
(7)	相関分析シート.....	12
(8)	直線性シート.....	15
(9)	検出限界と定量限界シート.....	16
(10)	選択性シート.....	17
(11)	分布型と反復切断法シートを使用した信頼区間の推定.....	18
(12)	報告書シート.....	20
(13)	AHP (Analytic Hierarchy Process) 階層構造に基づく分析法.....	22
3	定量測定法に関するバリデーションについて.....	27
1)	対象項目.....	27
2)	バリデーションをユーザーが行う手順.....	29
4	各項目の説明.....	31
(1)	精密さ.....	31
①	評価の解説.....	31
②	精密さの許容誤差限界.....	31
(2)	正確さ.....	33
①	評価解説.....	33
②	正確さの許容誤差限界の解説.....	34
(3)	頑健性の解説.....	35
5	参考資料.....	35

1 StssV/Excel について

StssV/Excel は、日常検査を行う上で必要な、「定量検査の精密さ・正確さの検討」、「新規に導入しようとする試薬や機器の検討」および「統計処理をする際に必要なデータの分布型検定」などを Excel 上で容易に行うために開発したプログラムである。StssV/Excel の前には、Stss/Excel という名前で下記の参考文献に基づいて開発してきたが、新たにバリデーション指針などを考慮し、機能を強化したものである。

(1) StssV/Excel の特徴

特徴として、データ入力と同時に分布型検討用のグラフや散布図等が描かれ、グラフを確認しながらデータ処理ができることである。これは、平均、標準偏差や回帰などの統計処理は、データ集団が正規分布であることを前提としていることから、扱うデータの分布がどのようなものであるのかに注意をはらう必要があるためである。特に、外れ値の混入に気づかずに誤ったデータ処理をしてしまう危険を避ける意味で、得られたデータの分布状況の検討は常に配慮が求められる。

(2) 使用方法

- 「目次シート」の項目にアンダーラインのあるセルは、クリックによって目的とするシートへ飛ぶので、すぐに入力処理が可能である。
- 各シートには、サンプルデータが入っているので、このデータを利用して、本ソフトの操作方法に慣れて頂きたい。
- 何れのシートにおいても「青色セル」は、入力可能範囲を示し、それ以外の部分にはロック（保護処理）がかけられているので入力できない。
- 「青色セル」に関しては、桁数の変更、書式の変更、条件付書式の変更および並べ替えは可能である。なお、桁数の変更に伴いグラフの桁数も変更される。
- また、各シートには「解説」セルがあり、各統計処理の方法や注意点が記載されている。セルにマウスを合わせることで表示される。

(3) 注意

各シートには、あらかじめサンプルデータとして各種検討時のデータが入っている。実データを入力する際には、削除してから実行する。

また、他のシートからのデータコピー時には「編集」「形式を選択して張り付け」 張り付け方法を「値」として実行すること。そのまま貼り付けてしまうと計算式、書式等までが張り付いてしまい、計算やグラフ化が行えなくなる可能性がある。また、表入力の際には、**空欄のデータがないように左上詰め**で入力。

なお、データの中に数値ではなく、文字が含まれていることがある。データの中に全角文字が入っていないか確認してデータ処理を行なう。ワープロなどで作ったデータは、もう一度キーボードから入力することを勧める。

マクロボタンを押す際には、グラフが選択されていないようにする。シート上のセルが選択されていない場合正常な処理が行えない。

(4) 必要システム と マクロの利用方法

基本ソフトウェア：

本ソフトは、OSとして Windows XP/ Vista/ 7 および MacOS 上の Excel 2007 以降のシステムで動作する。

(5) 免責・転載・配布について

このソフトウェアを使用しての問題発生に関して、一切責任を問われないものとする。また、このプログラムはフリーウェアで自由に配布可能である。ただし配布時は、ファイルを改変しないこと。

(6) セキュリティレベルの変更方法

(本プログラムを使用するためには、マクロを有効にする必要がある)：

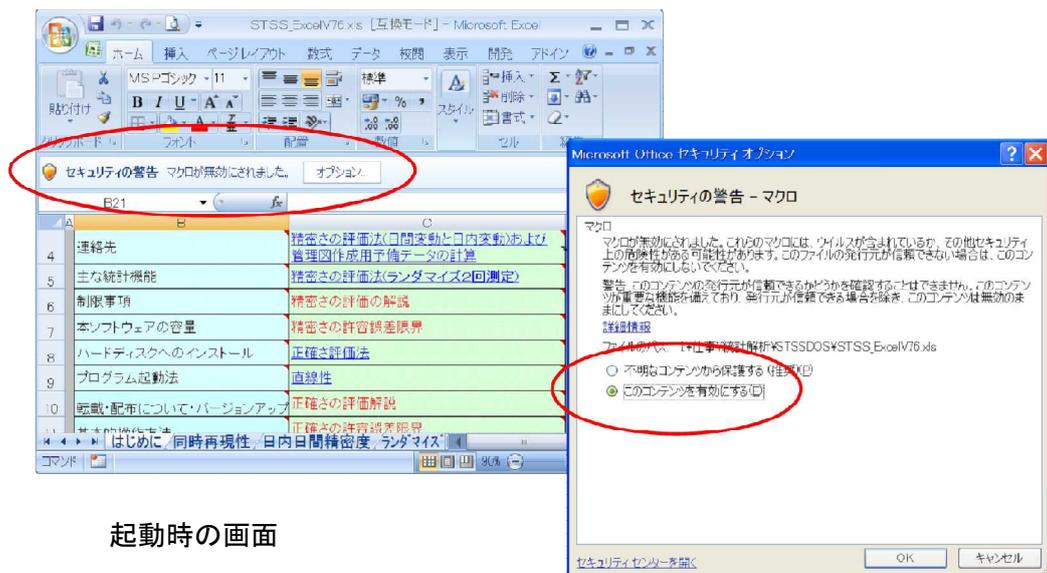
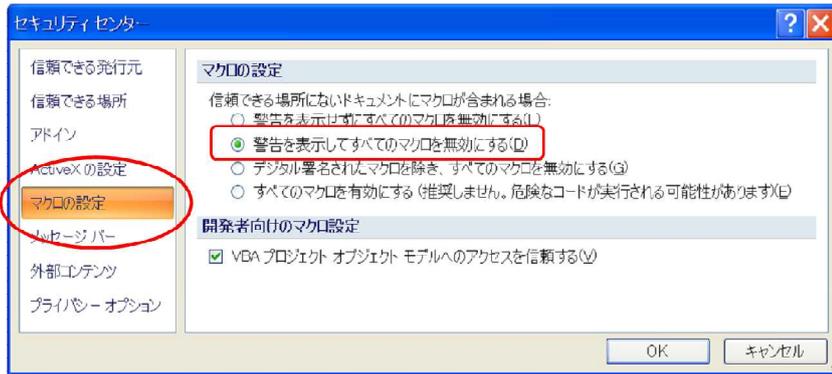
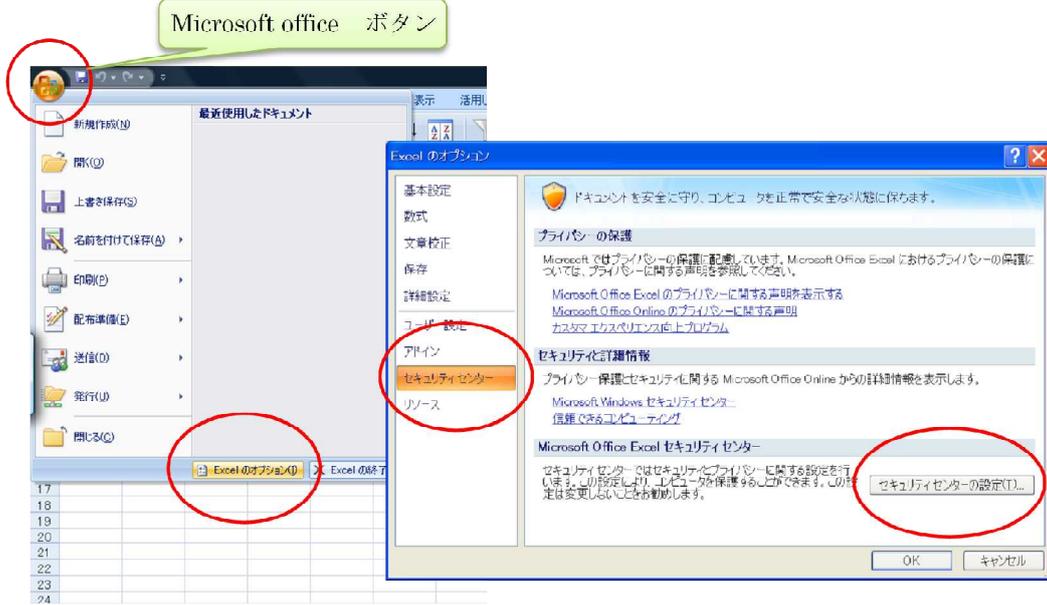
Excel 2007 では、[Microsoft office]ボタンをクリックして、[Excel のオプション] ボタンをクリックする。つづいて [セキュリティセンター] → [セキュリティセンター]の設定進み、[マクロの設定] →「警告を表示してすべてのマクロを無効にする (D)」を選択する。こうすることで、起動時の選択によってマクロ機能が使えるようになる。

StssV/Excel 起動時には、[セキュリティの警告 マクロが無効にされました]が表示されるが、オプションボタンを押して

[このコンテンツを有効にする]を選択することで、マクロが使用できるようになる

(下図参照)。

セキュリティレベルの変更方法



起動時の画面

2 各分析シートの使用法

(1) 各シートの共通仕様

- ◆ 各シートには、サンプルデータが入っている。
 - ◆ 何れのシートにおいても「青色セル」は、入力可能範囲を示し、それ以外の部分にはロック（保護処理）がかけられているので入力できない。
 - ◆ 各シートには「解説」セルがあり、各統計処理の方法や注意点が記載されている。セルにマウスを合わせることで表示される。
 - ◆ 極力マクロ処理を行わない方法で作成しているが、Excel の使用上の制限からマクロを実施した方が効率的な場合は、マクロ処理をしている。
- マクロ処理を必要とするシートは、室内精度の分散分析、正確さの評価の計算及びグラフ化、相関分析シートのブートストラップ、分布型と反復切断法シートの分布型検定と反復切断実行および桁数変更ボタンの6つがある。

(2) 目次シート

目次シートでは、StssV/Excel で実施できるシートの紹介をしている。また、アンダーラインのあるセルにカーソルを合わせると、各分析方法の手順と解説を見ることができる。セルの中でクリックすると目的のシートへハイパーリンクで飛ぶ機能もある。

シートの解説では、実施手順の順で解説を行う。

	A	B	C	D	E	F	G
1	StssV/Excel V.18 2012/09/21 (Excel 2007 以降用)						
2	アンダーラインのあるセルはクリックによって目的とするシートへ移動します。						
3	はじめに	通行精度 (同時再現性) [通行精度シート]					
4	主な統計機能	室内再現精度 (日間変動と日内変動と正確さ) [室内精度シート]					
5	制限事項	精密さの評価法 [ランダムノイズ2回測定シート]					
6	本ソフトウェアの容量	高度、正確さ、評価法 (1 から3 精度以上に対応) [正確さの評価シート]					
7	プログラム起動法	比較対照法との比較実験による方法 [比較対照シート]					
8	基本的操作方法	直線性 [直線性シート]					
9	データ入力について	検出限界、定量限界、測定方法 [検出限界と定量限界シート]					
10	「シートの保護」について	塩定性、選択性 (共存物質の影響試験) [塩定性シート]					
11	「解説」について	許容限界の推計 [許容限界シート]					
12	各種ボタンを押す際の注意	正値分布型検定と反復切断法 (ヒストグラム) [分布型と反復切断シート]					
13	免費・転載・配布について	報告書、統計結果のまとめ [報告書シート]					
14		分布型と反復切断法					
15		サンプル数の計算					
16		ANOVA (階層構造に基づく分散分析)					

コメントの表示

室内再現精度の評価は、管理試料の反復測定値を用い日間変動と日内変動を評価する、室内再現精度は、室内再現条件下で求められるもので、日内と日間の両誤差変動を含んでおり、検査室内における患者検体の一般的な測定精度の大きさを反映するものである。

解析手順は、日内・日間を変動因子とした管理物質または標準物質の1 日2 回(以上の一定数)の15 日間(以上)の繰り返し測定値に、分散分析を適用し各変動成分の標準偏差と変動係数を求める。日内と日間変動のそれぞれの分割成分 σ^2_{E2} 、 σ^2_{A2} から、室内再現精度の分割 $M2 (= \sigma^2_{E2} + \sigma^2_{A2})$ が求められる。

精密さの許容誤差限界(CVA)は、生理的個体内変動の標準偏差 (standard deviation of within-subject biological variation: SDw) の1/2 またはそれに対応する変動係数 (Within-individual coefficient of variation: CVI) の1/2 値以下であることが求められる。

精密さが許容範囲外の場合は、その原因について改善策を検討する必要がある。

「不確かさ」について
標準物質の表示値とコントロールの測定値から、分散分析によって不確かさ(%) が求められる。不確かさには、「標準不確かさ」「合成標準不確かさ」「拡張不確かさ」がある。
標準不確かさ: 不確かさの原因ことばらつきのことばらつきによって標準偏差を使って表す。
合成標準不確かさ: ばらつき各要素を合成したもので、分散の加法定理を利用して合成していく。
拡張不確かさ: 「合成標準不確かさ」に包含係数k(95%信頼区間ではk=2)を掛け合わせたもの。

(3) 併行精度シート

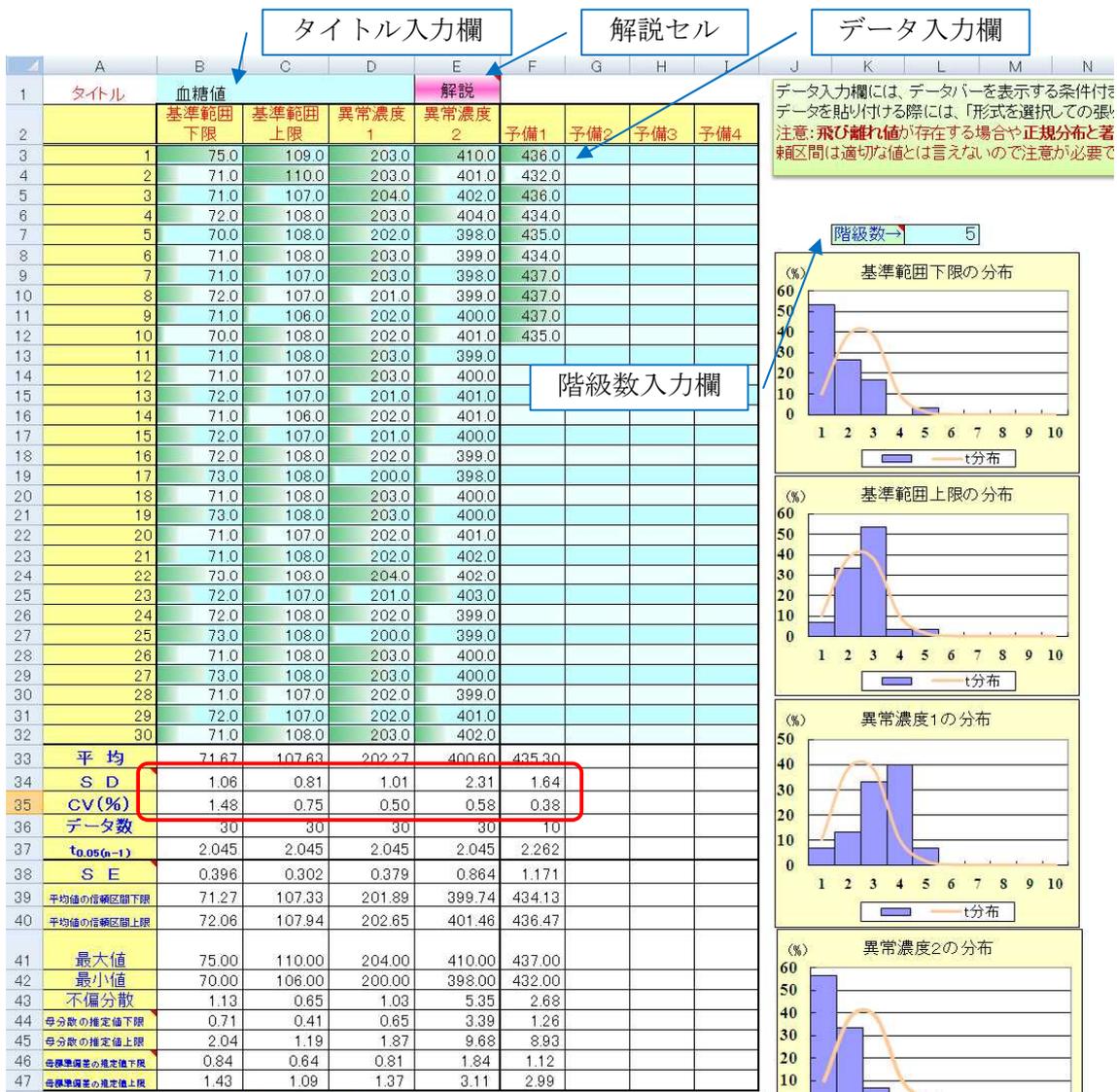
併行精度は、従来同時再現性と言われていたものである。同一の方法、装置、オペレータで短時間のうちに測定を行った結果を入力する。

このシートでは数値だけの処理による解析間違いを避ける意味で、ヒストグラムを作成するようになっている。30 例程のデータで分布を把握することは困難であるが、外れ値などの結果に大きく影響するデータの把握は可能となる。

併行精度は、測定法の精度の中で最も小さな値となるものであることから、以下に示す範囲以内であることが要求される。

日本臨床化学会で定めた評価法（許容誤差限界シート参照）

- 併行精度 CV(%)が「許容誤差限界シート」の CV_A (%)以下であること
- ただし、5%を超える項目は5%を上限とする。
- 低濃度（低活性）域の試料に置いては、表を用いることも可能



(4) 室内精度シート

このシートは、長期安定な管理試料を用いて室内再現精度(日間変動と日内変動)の評価と日常精度管理データからの日常検査の「不確かさ」算出を行うためのものである。解析には分散分析法を用い、日内変動と日間変動(純日間変動)を分離して、それぞれの精度を確認することができる。

日常測定しているコントロール血清を解説に従い測定し、2重測定値を入力後、[分散分析]ボタンを押すことによって、分散分析結果、グラフ化および結果判定を行う。

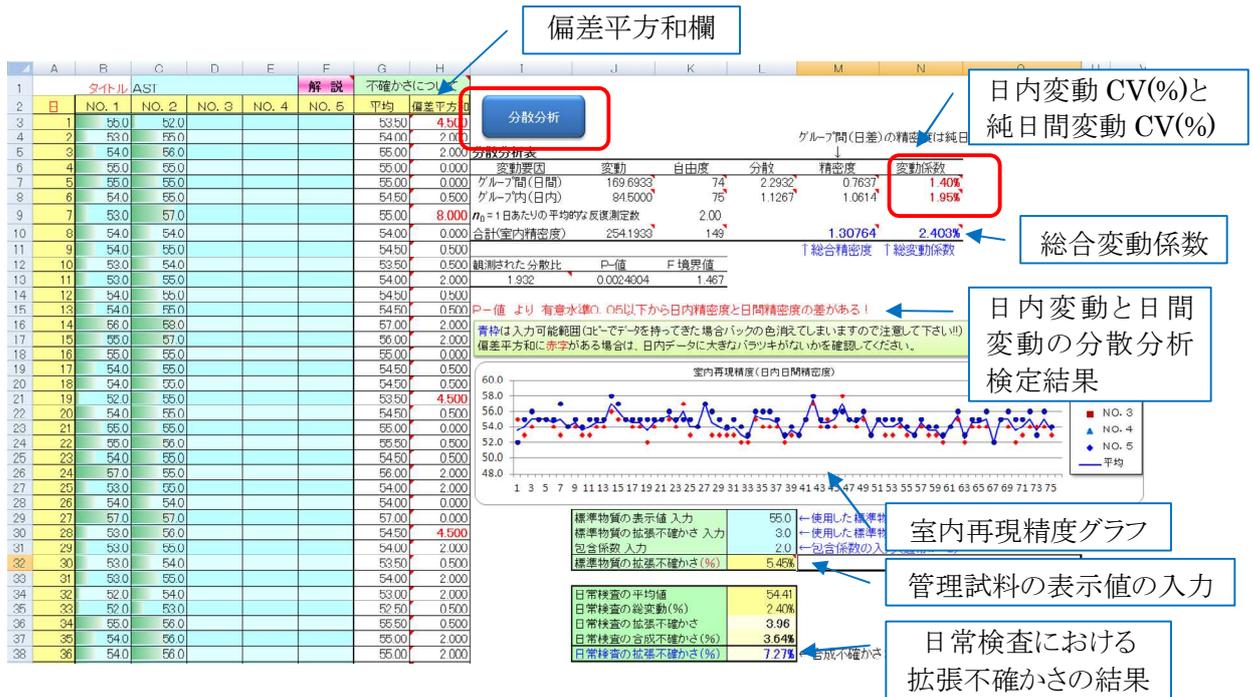
結果の解釈

- ① 偏差平方和に赤字がある場合は、日内データに大きなバラツキがないかを確認。
- ② 分散分析のP値の判定結果から、日内変動と日間変動の関係を検定し、日間差がないことを確認する。(日差変動<日内変動の場合は、日間差変動は 0.00 とする。)
- ③ 日本臨床化学会で定めた評価法に従い評価する。(許容誤差限界シート参照)
 - 室内精度の日内変動と日間変動が「許容誤差限界シート」の表の $CV_A(\%)$ と比較して、それ以下であること
 - ただし、5%を超える項目は5%を上限とする。
 - 低濃度(低活性)域の試料に置いては、表を用いることも可能

日内個体内変動が大きい項目(TG, Fe など)の判定には注意する。

例題では、日内変動と日間変動に差が認められた例である。日間差よりも日内差の方が大きい結果であった。日内の測定に与える影響因子の見直しが必要な事例である。(この例では冷蔵保存による管理試料の劣化が考えられた)

日内変動には問題があるものの、総合変動係数は、2.4%と基準を満たしている。また、コントロールに記載されている拡張不確かさから、日常検査の不確かさは7.27%であった。



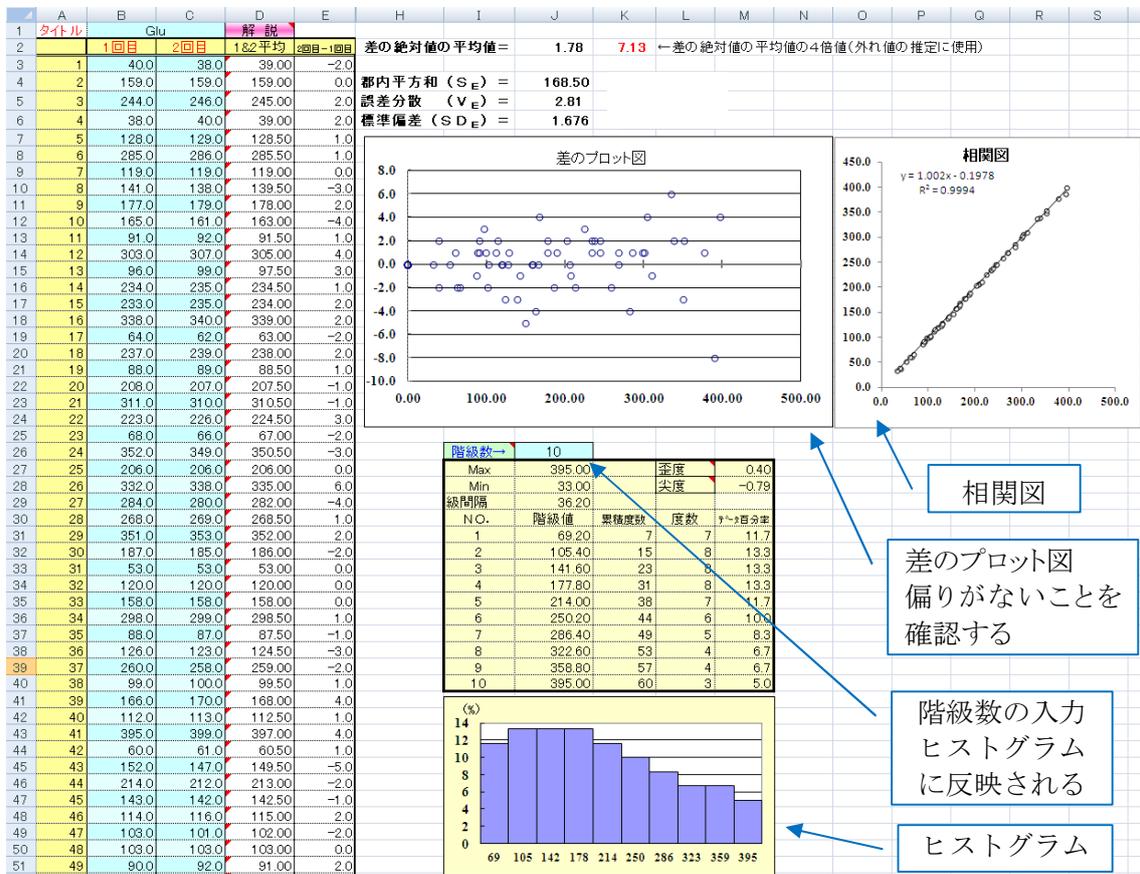
(5) ランダマイズ2回測定シート

このシートでは、検体の2重測定を行い、患者試料による測定精度の検証を行う。管理試料では特定の濃度のみの評価となるが、この方法では測範囲全域に及ぶ検証を行うことができる。

結果の解釈は、以下のように行う。

- ① 差のプロットが測定値の平均値の大きさにかかわらず、ほぼ一様であることを確認する。
- ② 差が測定値によって一様でない場合(値の上昇に伴い増大する比例誤差など)は、ほぼ一様と考えられる濃度群(例えば低濃度、中濃度、高濃度群の別)に分けて、それぞれの濃度群について評価する。
- ③ 極端に大きな差がある測定値は、外れ値ではないかを検討する。
(外れ値の検出は、差の絶対値の平均値の4倍以上ある場合をいい、その原因を検討し、外れ値のときは除外する。)
- ④ 標準偏差(SD_E)と健康人の固体内生理的変動(CV_I)の1/2のCV_A(%)から換算した標準偏差と比較する。

この例題は血糖について検討した結果である。偏りなくデータが集められ、測定結果も特定の濃度で大きくなることなく計られている。標準偏差(SD_E)も5%以下であり、日臨技指針の3.2%より下回っている。



(6) 正確さの評価シート

このシートでは標準物質を測定し、表示値との比較を行う。8種類までの標準物質(または標準物質の希釈試料)に対して評価を行うことが可能である。解説を確認して試料の準備、測定を行い、標準物質の表示値、拡張不確かさおよび測定結果を入力後、[計算およびグラフ化ボタン]を押すことで、計算結果の表示とグラフ化が自動的に行われる。

1 濃度のみの場合は、標準物質の認証値と拡張不確かさの範囲内に測定値の平均値の95%信頼限界が収まっているかを評価する。また、日本臨床化学会で定めた評価法に従い評価する。

信頼区間から外れた場合には、各測定値がバイアスの上限5% (Na・Cl 2mmol/L) 以内であれば良好と見なせる。

3種類以上の濃度の血清標準物質が得られる場合は、1濃度の場合と同じく各濃度について評価し、比例系統誤差・一定系統誤差の検定結果を確認する。また、医学的意志決定濃度については、バイアスの上限5% (Na・Cl 2mmol/L) や許容限界シートを参照の上、判断を行い、正確性について判定する。

結果の解釈

- ① 差のプロットが測定値の平均値の大きさにかかわらず、ほぼ一様であることを確認する。
- ② 極端に大きな差がある測定値は、外れ値ではないかを検討する。
- ③ (測定値－目標値) を正確さの許容誤差限界 B_A (%) と比較する。 B_A (%) は個体内生理的変動 (CV_I) と個体間生理的変動 (CV_G) から求めた総変動の1/4以下と定められている。

$$B_A < \frac{\sqrt{CV_I^2 + CV_G^2}}{4}$$

この例は Na について CRS を用いた検討結果である。認証値に対する拡張不確かさと測定値の平均値の 95%信頼限界を評価グラフより、各濃度が標準物質の拡張不確かさの範囲外であり、検定結果では比例系統誤差・一定系統誤差も認められている。バラツキに関しては、標準化残差グラフより極端値は認められない。差のグラフを見ると、濃度が高くなるにつれて低値傾向が読み取れる。

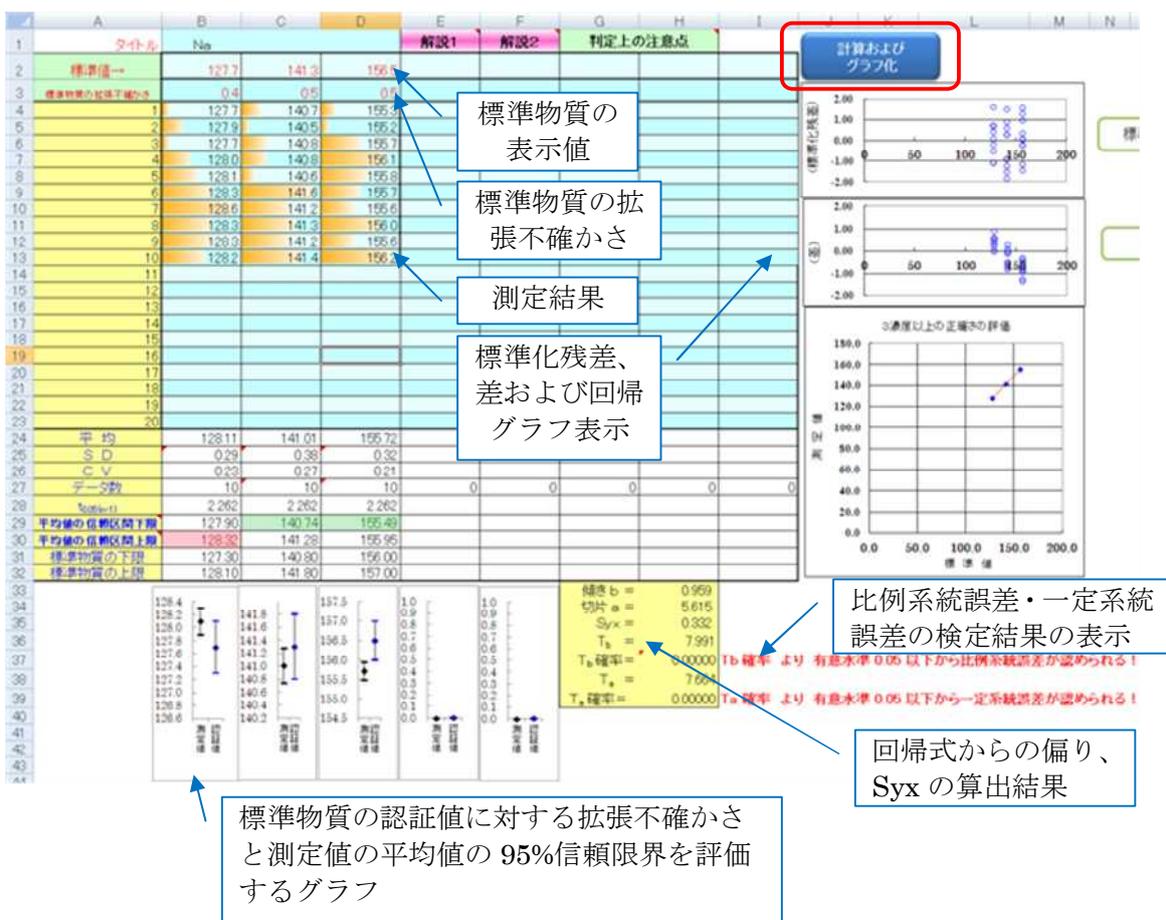
臨床化学会が示した Na の許容誤差限界 $B_A(\%)$ は 0.3% であることから、各濃度の許容誤差限界は次のようになる。

低濃度試料 $127.7\text{mmol/L} \times 0.3\% = 0.38\text{ mmol/L}$

中濃度試料 $141.3\text{ mmol/L} \times 0.3\% = 0.42\text{ mmol/L}$

高濃度試料 $156.5\text{ mmol/L} \times 0.3\% = 0.47\text{ mmol/L}$

この中で高濃度試料の Na の平均値が許容誤差限界を超えていたことから、測定値に偏りがあると見なせる。したがって、補正係数を用いてデータを修正する必要があると考えられる。



(7) 相関分析シート

このシートは、正確さの評価の一つである多数の患者試料を用いた比較対照法との比較評価の行うためのものである。

単に比較評価だけでなく、相関分析、回帰分析(直線回帰、Deming の回帰線、標準主軸回帰線)および Mahalanobis 等確率楕円をグラフ表示する機能がある。特に方法間比較では基本的に従来からある直線回帰(古典的回帰式)は、前提条件として説明変数側に誤差がないとしており、方法間比較のような x 軸 y 軸ともに誤差が基本的にあるデータに関して使用すべきではない。したがって線形関係式である Deming の回帰線、標準主軸回帰線を使用して処理ができるようにしている。また 2 群データを同時に作画することも可能であるため、2 種類の検討や濃度別の検討に使用できる。

標準主軸回帰 (standard major axis regression) は、次式で表され、幾何平均回帰 (metric mean regression) とも呼ばれる。この直線の特性として、常に等確率楕円長軸に一致すること、変数 x と変数 y の計測尺度の違いに対して頑強であることである。散布図上および視覚的にも両変数を平等に扱った関係式として理解しやすいものである。

$$b = \sqrt{b_1 \cdot b_2} = \sqrt{\frac{S_{yy}}{S_{xx}}}$$

$$S_{yy} = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 \quad S_{xx} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

$$a = \bar{y} - (b \times \bar{x})$$

一方、Deming 回帰は、各点の x 軸方向の計測誤差 e_x と y 軸方向の計測誤差 e_y の間に差があるとして、次式の誤差分散比 λ で補正して (誤差の少ないほうの変数によりウェイトを置いて) 回帰式に対する標準偏差 s_d が最小となるように回帰直線を求める。技術的誤差に関しては、ランダムイズ 2 回測定法などから算出する。

$$\lambda = \frac{(\text{各点の y 成分の技術誤差})^2}{(\text{各点の x 成分の技術誤差})^2} = \frac{e_y^2}{e_x^2}$$

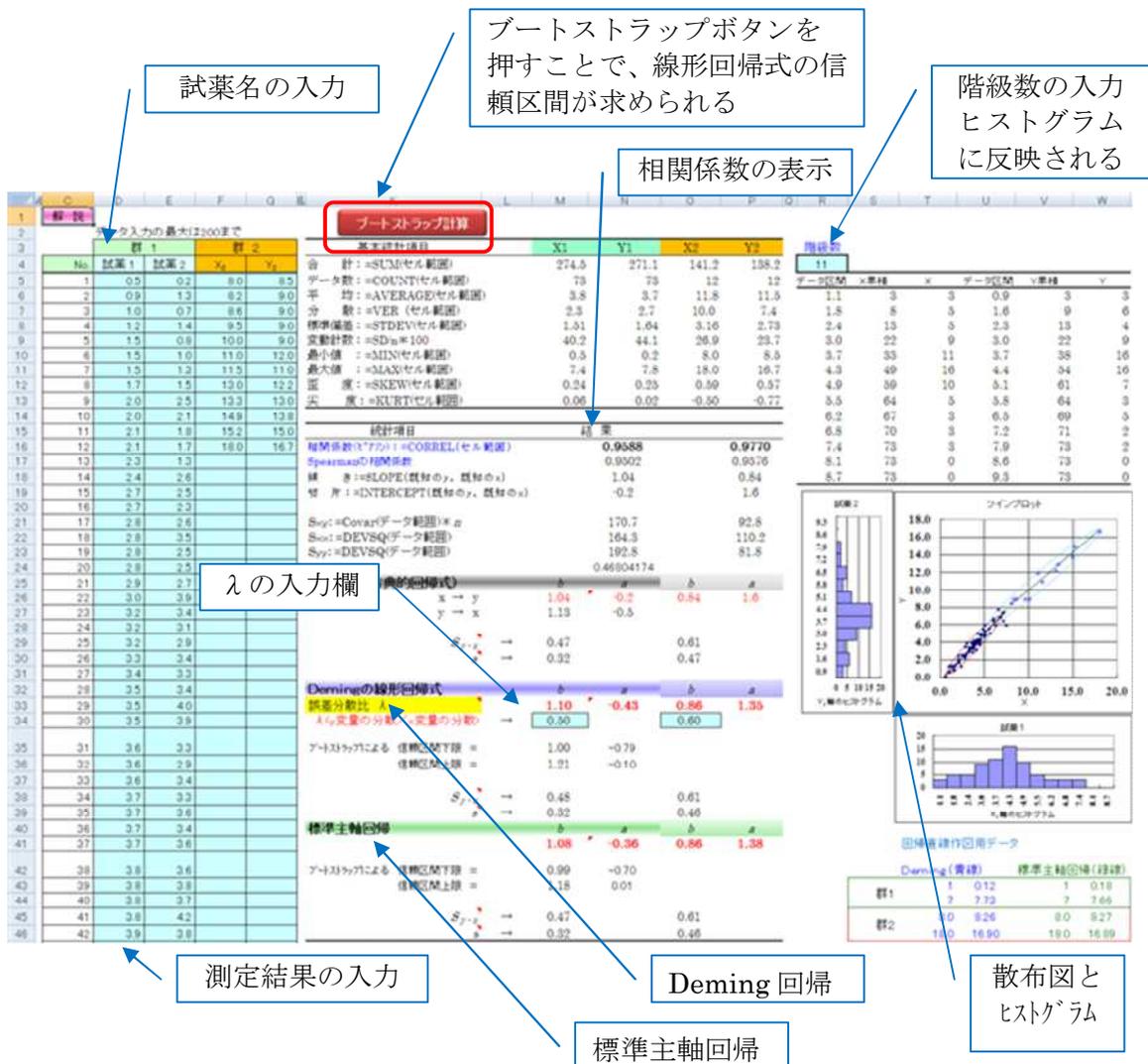
$$b = \frac{S_{yy} - \lambda S_{xx} + \sqrt{(S_{yy} - \lambda S_{xx})^2 + 4\lambda S_{xy}}}{2S_{xy}}$$

関係式における傾き b と切片 a の信頼区間を推定する方法としては、**bootstrap 法**を採用する。これは、患者検体を使用する場合、分布に正規分布を仮定することが難しいため、分布型によらない推定量を得るため使用するものである。bootstrap 法による 95%信頼区間を求めるためには、シートの上にある**ブートストラップ計算**ボタンを押すことで得られる。なお、乱数を使用して計算するものであるため、計算する度に多少異なるデータとなる。

また、このシートでは Altman の偏差図の表示機能もある。**Altman の偏差図**は、2つの測定値の差が、測定系全体としてどうなっているかを作図によって評価するものである。

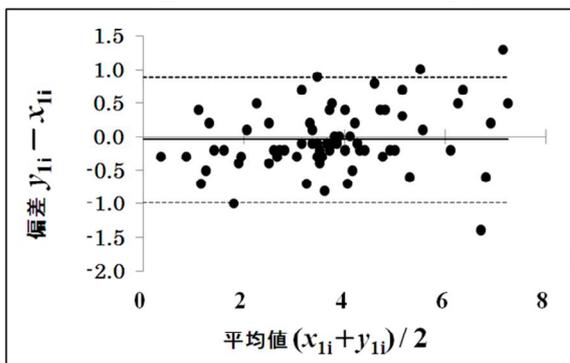
この例は、標準物質がない項目であるため、従来法との比較を行った例である。相関係数が $r = 0.950$ 以下のような場合は、直線回帰式と線形関係式（Deming 回帰・標準主軸回帰）に違いが認められるが、ブートストラップによる 95%信頼区間からすると有意な差は認められない。また、低濃度域と高濃度域で反応性が異なっていることから、低濃度域と高濃度域を分けて解析を行った。従来法ではこの検査項目は、濃度が 8U 以上になると自動希釈が行われるシステムであることから、低濃度領域の第 1 群と高濃度領域の第 2 群との間で回帰式に違いが認められた。

Altman の偏差図では、値が大きくなるに従ってバラツキが大きくなっていることがうかがえる。標準偏差のガイド線は、0 を含んでおり相加誤差は無いと思われるがバラツキが大きいためこのような結果となったことも考えられる。また、傾きは認められないので相乗誤差は無いと思われる。



群1の偏差図の更新

データに変更が加えられた場合にこのボタンを押す



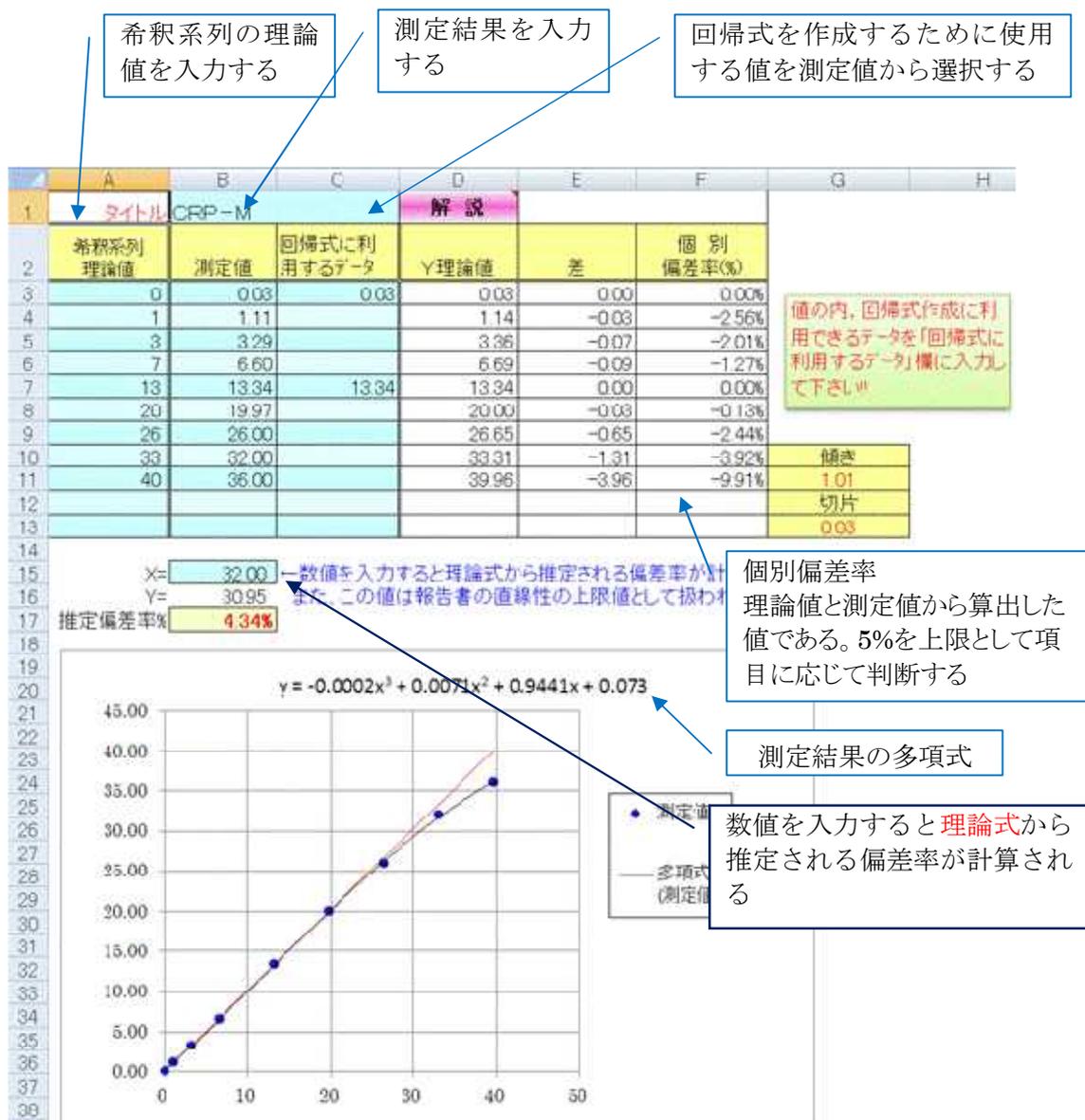
- ### Altman の偏差図の判定法
- 中心線からのバラツキが小さいほど、方法間の差が小さいと判断
 - 相加誤差がある場合は、中心線が0から偏り (95%信頼区間に 0が含まれない)
 - 相乗誤差がある場合は、傾きのある図に (平均値と偏差の無相関の検定で有意となる)

(8) 直線性シート

このシートは、直線範囲を評価するためのシートである。多くの測定項目で高濃度になると直線性が保たれなくなり低値に測定されるため、その限界を求めるために使用する。

解説に従って高濃度試料の希釈系列を作り、複数回測定してその平均を求める。希釈系列の理論値と測定結果を入力して、回帰式を作成するために使用する値を測定値から選択する。直線回帰式と測定結果の理論曲線が計算され、偏差率が求められる。

この例では、直線性が十分に保たれているポイントを0点の0.03と13.34とした。作成された回帰式からの偏差5%までを直線範囲として採用することになると、「測定濃度33.0まで直線性がある」となった。



(9) 検出限界と定量限界シート

このシートは、高感度測定が要求される免疫関連物質などの検出限界 (LoD: Limit of Detection)と定量限界 (LoQ: Limit of Quantitation)を求めるためのものである。

検出限界 (LoD) は、被験物質を含まない検体を用いてブランク上限 (LoB: Limit of Blank)を求め、検出限界 (LoD) に近いと推定される濃度の検体を使用して算出した合成標準偏差と合わせることによって計算される。

定量限界 (LoQ) は、定量限界に近い濃度の試料を複数用意し、5回程度の反復測定を実施して回帰曲線を求め、許容限界 CV (10%、20%または任意%) の点から推定する。

この例は、CRP の LoD と LoQ を求めた事例である。LoD はパラメトリックとノンパラメトリックとも同等な値で、0.0074 と推定できる。LoQ は、CV10%点を採用すると 0.017 と考えられる。LoD、LoQ とともに外れ値の影響を大きく受けるため注意が必要である。

詳細については、「日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会：定量分析法における検出限界および定量限界の評価法、臨床化学 35:280-294、2006」を参照。

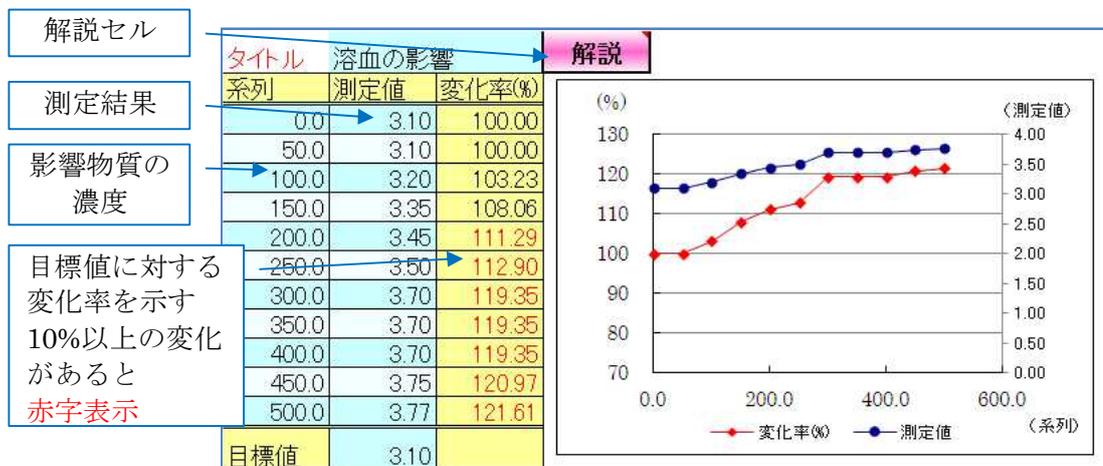
The image shows a detailed spreadsheet for calculating LoD and LoQ. It includes several key components:

- Blank Value Distribution:** A histogram and a normal distribution curve showing the distribution of blank values. A callout states: "ブランク値の分布をヒストグラムで表示" (Display the distribution of blank values in a histogram).
- LoB and LoD Relationship:** A graph showing the relationship between LoB and LoD. A callout states: "LoB と LoD の関係を表すグラフ" (Graph showing the relationship between LoB and LoD).
- LoD Calculation:** A callout points to the calculated LoD value: "パラメトリックとノンパラメトリックで推定した LoD の表示" (Display of LoD estimated by parametric and non-parametric methods).
- LoQ Calculation:** A callout points to the CV10% point and other CV points: "CV10%点と CV20%点および任意の%点の LoD の表示" (Display of LoD at CV10% point, CV20% point, and other arbitrary % points).
- Regression Graph:** A scatter plot with a regression line showing the relationship between concentration and CV. A callout states: "各濃度の CV%点と回帰曲線グラフ" (Graph of CV% points and regression curve for each concentration).
- Central Value of Blue Line:** A callout points to the central value of the blue line in the regression graph: "青線の中央値が LoD となる" (The central value of the blue line becomes LoD).
- Stepwise Input:** A callout points to the input fields for stepwise calculation: "階級数の入力ヒストグラムに反映される" (Reflected in the histogram of stepwise input).

(10) 選択性シート

測定への影響物質の影響度を見るためのシートである。影響物質の濃度と測定結果を入力すると自動的に変化率(%)と測定値がグラフ化される。

この例では、ヘモグロビン添加濃度が 200mg/dL 以上のとき変化率が 10%を超えていることから、許容範囲は 150mg/dL とする。なお許容範囲は、その項目の臨床的重要性や生理的変動などによって変わる。



(11) 分布型と反復切断法シートを使用した信頼区間の推定

データの分布型について

統計処理データの殆どが、正規分布を前提として組み立てられている。しかし医学データの殆どは厳密には正規分布でないものも多い。

このような場合には、ノンパラメトリック(順序尺度)な方法を用いて処理すべきであるが、べき乗変換によって正規化し、データ処理後(検定・反復切断など)元に戻す方法によって、より検出力の高いデータを得ることが出来る。

本プログラムでは、分布が正規分布を示しているかどうかを χ^2 値を使って判断し、正規分布でない場合にはべき乗変換によって正規分布に近づけるものである。べき乗変換を行なった後、 χ^2 値を算出し適切な分布型を求め、基準範囲などの許容範囲を求める可能である。95%信頼区間欄ではパラメトリックとノンパラメトリック法による信頼区間を示す。また、データの中に混在する外れ値を切断し、より正規分布に近づける処理(反復切断法)も行える。

操作方法はまずデータを入力し、階級数を入力すると自動的にヒストグラムが作成される。分布型検定ボタンを押すと Window が表示されるので、はじめに一番上のデータのバックアップを行い、続いてべき乗変換後の χ^2 表示、べき乗変換の最適値検索を行う。適当なべき乗変換値を選択してグラフと χ^2 値で確認する。ここでの χ^2 値は、正規分布とのフィッティングの良さを表し、 χ^2 値が小さい程ズレが少ないことを意味する。

χ² 値の表示

主なべき乗変換後のχ²値の表示

変換	χ ² 値
元果	2194.4
0.5乗	49.7
LOG変換	40.9
-0.5乗	201.5
-1乗	89.4
任意乗	293.4

この例では、Log 変換が最も小さい

例題の分布では、歪んだ分布であるため、パラメトリックとノンパラメトリックが食い違っている。
 正規分布とは言えないので変数変換(この場合変換係数は0.2乗で実施)その後反復切断法によって、極端値を除外したのが下の図である。
 データ数が多いので、ノンパラメトリック値を採用しても良いと思われる。

この事例では、正規分布からのズレが大きい分布であるため、分布型検定を行ったところ、主なべき乗変換後の χ^2 値の表示を見るとLog変換が最も小さな値を示した。しかし、べき乗の最適値検索したところ、0.2乗変換が最適値であることが分かったことから、0.2乗変換で分析を行うこととした。

実際にLog変換データと0.2乗変換のヒストグラムを比較すると、Log変換の χ^2 が24.9であるのに対し、0.2乗変換の χ^2 は5.3であり、0.2乗変換方が適合していることが分かる。

0.2乗変換によって正規分布に近づけることができたため、95%信頼区間はパラメトリックの値を採用する。変数変換後も正規化できない場合は、データ数が40以上あればノンパラメトリック値を採用することも可能である。

最初に必ず実施する

分布検定

入力データのバックアップ(分布検定を行う最初に一度だけ実施して下さい)。(1)!!

各べき乗変換後の χ^2 乗値表示 (2)

べき乗変換と階級数最適値の検索&許容範囲(9)

べき乗変換の選択 (グラフ表示)

元データの2乗変換 (3)

元データの0.5乗変換 (4)

元データのLog変換 (5)

元データの-0.5乗変換 (6)

元データの-1乗変換 (7)

元データに戻す (8)

任意の変換値入力

べき乗変換値
2~-2の範囲で
べき乗する数値を
入力してください。

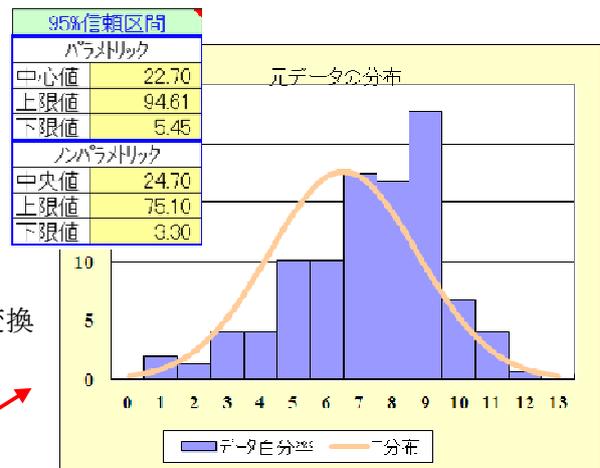
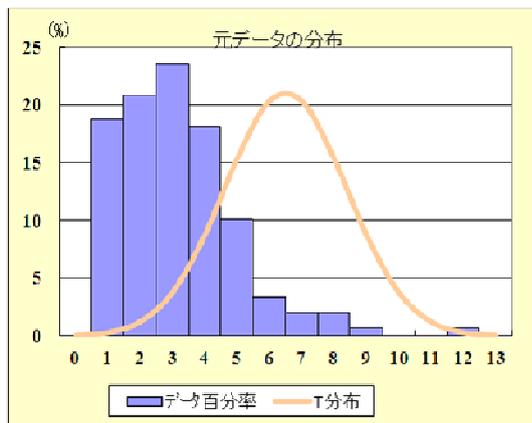
0.2

OK キャンセル

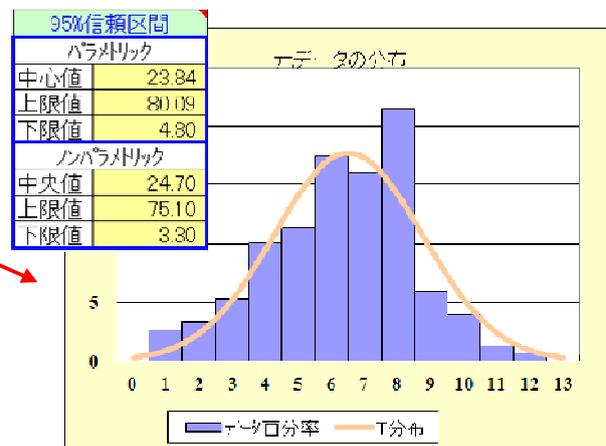
べき乗の最適値検索

変換値を選択する。

任意の変換値を入力することも可能。



0.2 乗変換



(12) 報告書シート

このシートは、これまで行ってきた検討をまとめたものである。精度、真度・正確さ、検出限界と定量限界、直線性、特異性 選択性をまとめて表示することで、これまでの検討結果の把握が容易となる。このシートには、ロックがかかっていないので、書式やレイアウト等の変更が自由に行えるようになっている。

バリデーション報告書

1. 精度

1-1 併行精度

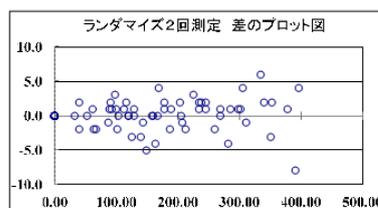
血糖値	試料1	試料2	試料3	試料4	試料5	試料6	試料7	試料8
データ数	30	30	30	30	10			
平均	71.67	107.63	202.27	400.60	435.30			
最大値	75.0	110.0	204.0	410.0	437.0			
最小値	70.0	106.0	200.0	398.0	432.0			
Range	5.0	4.0	4.0	12.0	5.0			
S D	1.06	0.81	1.01	2.31	1.64			
CV(%)	1.48	0.75	0.50	0.58	0.38			

1-2 室内精度

	試料1	試料2	試料3
データ数	150	53	30
平均	54.41	55.34	49.03
最大値	58.0	80.0	80.0
最小値	52.0	52.0	32.0
Range	6.0	28.0	48.0
日内精密度	1.06	3.91	5.00
日間精密度	0.76	0.00	15.45
総合精密度	1.31	3.91	16.24
日内CV(%)	1.95	7.07	10.20
日間CV(%)	1.40	0.00	31.52
総合CV(%)	2.40	7.07	33.13
標準物質の拡張不確かさ(%)	5.45	5.45	5.45
日常検査の拡張不確かさ(%)	11.92	17.86	67.14

1-3 ランダム化2回測定

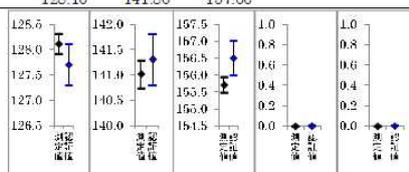
差の絶対値の平均値	1.78
群内平方和 (S _e)	168.50
誤差分散 (V _e)	2.81
標準偏差 (S D _e)	1.68



2. 真度 正確さ

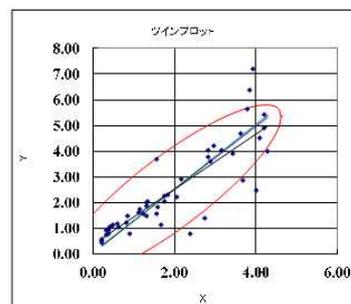
2-1 標準物質を用いた偏り

	試料1	試料2	試料3	試料4	試料5	試料6	試料7	試料8
データ数	10	10	10					
標準値	127.70	141.30	156.50					
標準物質の拡張不確かさ	0.40	0.50	0.50					
信頼区間下限	127.90	140.74	155.49					
信頼区間上限	128.32	141.28	155.95					
標準物質の下限	127.30	140.80	156.00					
標準物質の上限	128.10	141.80	157.00					



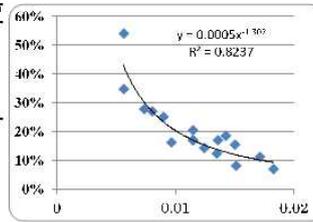
2-2 比較対照法との比較試験

	X ₁	Y ₁
データ数	50	50
最大値	4.28	7.2
最小値	0.22	0.45
相関係数 r =	0.864	
回帰式 y = bx + a	b	a
Demingの線形回帰式	1.23	0.08
標準主軸回帰式	1.25	0.04
S _{yx}	0.86	
s	0.55	
Deming信頼区間下限 =	0.96	-0.42
Deming信頼区間上限 =	1.52	0.36
標準主軸回帰信頼区間下限 =	1.04	-0.36
標準主軸回帰信頼区間上限 =	1.46	0.35

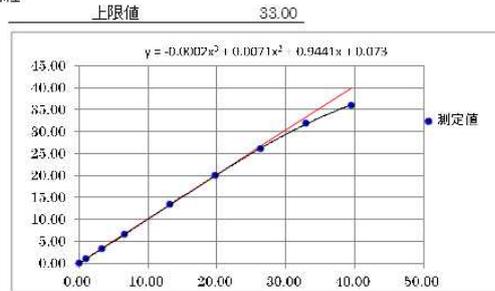


検出限界と定量限界

	パラマトリッ	ノパラマトリッ
ブランク上限(LoB: Limit of Blank)	0.0037	0.0040
検出限界(LoD: Limit of Detection)	0.0074	0.0078
定量限界(LoQ: Limit of Quantitation)	CV 10%点 0.0172257	
	CV 20%点 0.010114	
	任意点 CV 7%点 0.0226555	



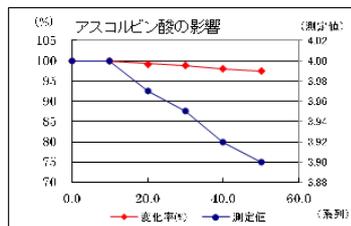
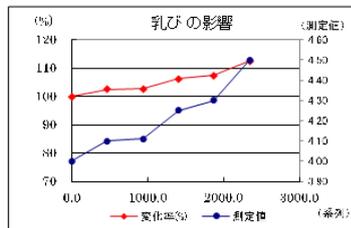
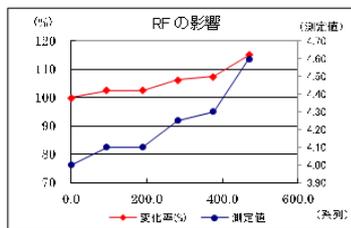
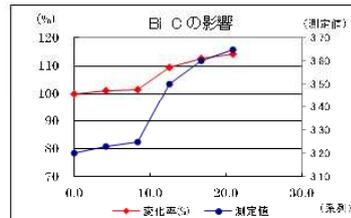
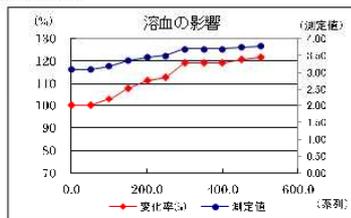
直線性



範囲

測定範囲	下限	= LoQ
	上限	33.00

特異性 選択性



(13) AHP (Analytic Hierarchy Process) 階層構造に基づく分析法

T. L. サーティ教授(米ピッツバーグ大)によって開発されたもので、集団の意志決定に際し感覚的な部分を計量化し、多数の決定事項を階層化し複数の評価基準をもとに客観的に見いだそうとする手法である。今回、この手法を用いて自施設で採用すべき試薬・機器どれであるのかを決定することを試行してみる。

AHP 分析の利点は、意思決定の理由を説明する上で根拠のはっきりとしない最終決定のみを提示するのではなく、多数の選択肢の中から重要事項を拾い出し、どのような判断のもとにまとめあげて決定したかを示すことで、より多くの積極的な支持や協力が得られ、決定結果の信頼性を増すことにある。また、複数の人間の共通する感覚に基づくグループ判断を整理することで、個々の考えを理解することも可能となる。AHP 分析は、方法論が理解しやすく、使いやすいことから多くの問題に適用されている。

現在、AHP 分析には、サーティ教授が考案した1対比較法から始まり、その後研修者の工夫によって支配型AHP、記述的(descriptive)-AHP (D-AHP)など数多くの手法が考案され、今もなお進化し続けている。

しかし、AHP 分析も完全なものではなく、意志決定の際の情報不足や適当な代替案や評価項目が選択されていない場合、さらには価値観の相違などによって、異なった判断を下す可能性もあるため、運用には注意を要する。

AHP 分析の手順は、まず評価項目の整理、モデル階層図の作成、一対比較、総合重要度決定と代替案の比較などを経て解析が行われ決定される。

AHP の一般的な作業手順について示す。

- ①. 問題を分析して評価基準項目の抽出と階層図を作成する。
- ②. 一対比較による評価基準項目のウェイトおよび整合度を算出する。
- ③. 一対比較による各代替案の評価
- ④. 代替案の総合評価

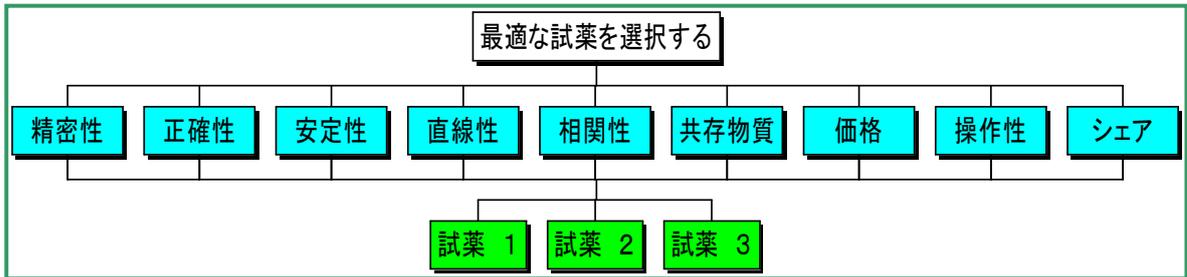
※ウェイトの算出や各項目の評価を行う場合には、相対評価法または絶対評価法によって算出する。

では、生化学分析における試薬を選択する場合の具体例を示して説明する。

- ① 階層化:問題を目標、評価基準、代替案に分解し、階層図に書き表す。

まず、目標を階層図の最上層に置き、次に下層に大まかな評価基準、更にその下層に別の評価基準、そして最下層に代替案を並べる。

例えば階層図の最上層は、今回の目標の「最適な試薬を選択する」とする。次に試薬選択の基準となる評価基準として **StssV/Excel** で検討する「精密性」「正確性」「安定性」「直線性」「相関性」「共存物質の影響」などの基本的性能試験に加え、「価格」や「操作性」「市場シェア」など実際に導入する際に考慮すべき項目を選考基準とする。最後に最下層として比較する試薬名(機器名)を置く。(今回の例では、計算を簡単にするため2レベルの階層を用いているが、精密性や正確性等の基本性能は基本性能として1つにまとめる方法も考えられる。)



② 評価基準項目のウェイト算出

同一レベルの要素において、各要素の重要度を評価者の主観で判断する。判定するためには、一対比較行列を作成し、重要性の尺度に従って数値を入力する。表へは左側の項目に対する重要性を入力する。右上の青色のセルで数値を選択することで、左下の緑部分は自動計算される。

例えば「精密性」と「安定性」では同程度に重要であると考えれば下表のように[1]を入力する。また、「精密性」と「価格」を比較した場合、「価格」の方が「やや重要」と考えるときは、[1/3]を入力する。一方、対角要素欄は自動計算により[3]が入力される。このような作業をすべての行列について行う。すると各評価基準項目の重要度(ウェイト)およびウェイトグラフが表示される。

なお、試薬を選択する場合の重要性の尺度をどの程度にするかは、各個人の主観によるものであり、数値的に定められたものは今のところない。

重要性の尺度

重要性の尺度	1	3	5	7	9	2,4,6,8
定義	同じくらい重要	やや重要	かなり重要	非常に重要	絶対的に重要	補完的に用いる

※ 重要性の尺度は 1/9 から 9 までの奇数値で表現する。

評価基準数 =	8									
	精密性	正確性	直線性	相関性	共存物質	価格	操作性	シェア	重要度	
精密性	1	1	1	3	3	1/3	1	3	0.135	
正確性	1	1	1	3	3	1/3	1	3	0.135	
直線性	1	1	1	3	1	1/5	1/3	1	0.089	
相関性	1/3	1/3	1/3	1	1	1/5	1/3	1	0.049	
共存物質	1/3	1/3	1	1	1	1/5	1/3	1	0.056	
価格	3	3	5	5	5	1	3	3	0.326	
操作性	1	1	3	3	3	1/3	1	1	0.139	
シェア	1/3	1/3	1	1	1	1/3	1	1	0.072	
整合度 CI=	0.05549								合計	1.000

上の項目に対して、左の項目列が「やや重要」である場合、3を入力する。

左の項目列に対して、上の項目が「やや重要」である場合、1/3を入力する。

※ 右上の青枠内に入力すると左下枠内は自動的に計算される。

注意：

重要度（ウェイト）算出法には幾何平均法と固有ベクトル法などの方法が提案されている。幾何平均法の方が計算は容易であるが、ここでは固有ベクトル法を用いた重要度算出を行う。これは幾何平均法では整合度：CI（一対比較の一貫性を表す尺度）を算出することができないため、各重要度判断の間違い等を検出することができないことからである。

CIは、整合度を表す。一般に0.15より大きいとき、一対比較に矛盾があるといわれていることから、見直しまたは一対比較のやり直しを行う。

$$CI = (\text{最大固有値} \cdot n) / (n - 1) \quad n \text{ は、行列の列数}$$

③ 一対比較による各代替案の評価

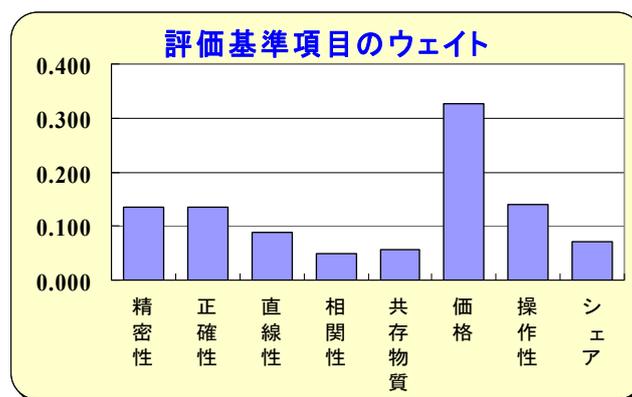
つづいて、評価基準項目ごとに代替案の一対比較を行う。

例えば、3種類の試薬を検討している場合、「精密性」についてはどのような結果であったかを重要性の尺を基準に入力していく。さらに「安定性」「直線性」・・・について判定してゆく。

④ 代替案の総合評価

②評価基準のウェイトと③の代替案のウェイトから、代替案総合評価値を求める。

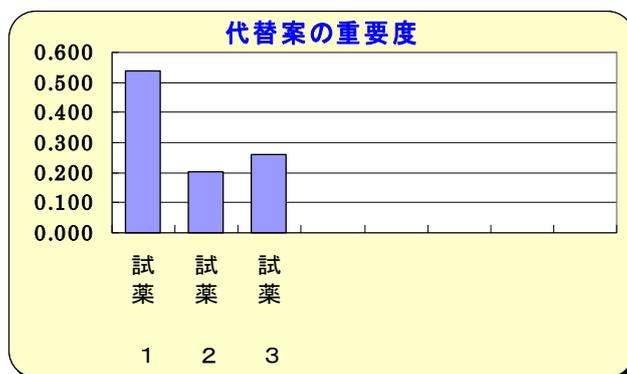
StssV/Excelでは、上記2つの重要度を入力すると自動的に総合重要度が算出されグラフ化が行われる。計算式は、各評価基準のウェイト×各代替案のウェイトの合計をもって総合重要度を算出する。なお、StssV/Excelでは画面上見やすくするため、および評価基準ウェイトの変更結果を即座に見るために、[4. 総合評価]を代替案の評価より上に配置している。



評価試薬数=	3			
精密性	試薬 1	試薬 2	試薬 3	重要度
試薬 1	1	3	5	0.637
試薬 2	1/3	1	3	0.258
試薬 3	1/5	1/3	1	0.105

4. 代替案の総合評価

評価基準数=	3								
	精密性	正確性	直線性	相関性	共存物質	価格	操作性	シェア	総合重要度
重要度	0.135	0.135	0.089	0.049	0.056	0.326	0.139	0.072	
1 試薬 1	0.637	0.405	0.637	0.185	0.600	0.731	0.127	0.584	0.537
2 試薬 2	0.258	0.114	0.258	0.156	0.200	0.188	0.223	0.281	0.204
3 試薬 3	0.105	0.481	0.105	0.659	0.200	0.081	0.651	0.135	0.258



今回示した例は一個人の評価として示したが、複数の人が評価に関わる場合には、各評価者の平均を用い、各評価者に対してウェイトをかけるなどの処理によって総合判断することもできる。

しかし、AHP 分析には、以下のような問題点もある。

- a) 代替案が追加された時には一対比較をもう一度やり直す必要がある。
 - 多種多様なアイデアは代替案の厚みを増すことになる。
- b) 代替案が多くなると整合性が取れなくなる。
 - 絶対比較による評価法に変える。
- c) 新たな情報によって判断が変化する。
 - 情報は多い方が信頼性が増す。
- d) 一対比較判断が時間とともに変容することもしばしば起こる。
 - 考え方の変化も AHP 分析では数値によって判断することができる。

このような場合、総合評価をふまえ再度調査をすることによってより良い結果を生むことになる。なお、Excelによる自動計算により、各評価値の変更が総合評価へどのように影響するのかシミュレーションも容易である。

3 定量測定法に関するデータの検証について

以下の内容は、日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会より発布された「定量測定法に関するバリデーション指針」や日本臨床衛生検査技師会：臨床検査精度管理調査の定量検査評価法と、試料に関する日臨技指針を基にデータの検証手順について示したものである。ただし、明確化されていないところもあり、独自の判断で記載しているところもあるため、最新の情報は各学会から出されている指針で確認することを薦める。

「定量測定法に関するバリデーション指針」が 2011 年 4 月に日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会より発布された。バリデーションとは、確認、検証という意味があり、臨床検査室におけるバリデーションは、測定試薬、装置から得られる結果が、期待する結果であることを検証し、文書化するものである。目的としては、報告する検査結果に再現性があり、信頼性があるものであることを科学的に保証したうえで検査値を報告することにある。実施方法は、従来から言われている精密さ・正確さなどの検証と検出限界・定量限界、直線性などに加え、頑健性という新たな条件を検証し、性能が維持されるように管理する。そして、適正に実施されるように手順を明文化することである。

臨床検査を行う上で、医薬品・医療機器の測定条件を変更して使用する場合には、バリデーションを実施することが求められる。製造メーカーにおいてもキットの製造管理および品質管理を行う上でバリデーションを要求している。

1) 対象項目

バリデーションの対象となる項目には、以下のものがある。これら全てをユーザーが行う必要はなく、メーカーが行うべきものと、ユーザーが測定条件、手順を変更した場合に行うものがある。適応範囲について表 1 に示す。

(1) 特異性 (specificity), 選択性 (selectivity)

特異性は、測定対象成分を明確に区別する能力。選択性は、目的の対象成分を正確に測定する能力のこと。メーカーまたはユーザーが測定手続きを変えた場合に実施。

(2) 真度 (trueness), 正確さ(accuracy)

真度は真の値との偏差を意味し、正確さは真度との一致の程度を表す。

(3) 精度 (precision) ← バラツキの程度を表す指標

① 併行精度 (repeatability)

同時再現性のこと。

② 室内再現精度 (intermediate precision)

日内精度と日間精度を合わせた精度。(日時,校正,ロット,人などが違う条件)

③ 室間再現精度 (reproducibility)

異なる施設間で精度。コントロールサーベイでの精度。

- (4) 検出限界 (limit of detection),
検出限界とは測定対象物の検出可能な最低の量
- (5) 定量限界 (limit of quantitation)
適切な精度と正確さで定量できる最少の量
- (6) 直線性 (linearity)
- (7) 範囲 (range)
直線性を検討することで検証できる。
- (8) 頑健性 (robustness)
試薬の組成や pH などを変化させても、測定値に影響をしない安定性能。
- (9) トレーサビリティ (traceability) と不確かさ (uncertainty)

表 1. バリデーション特性と適用範囲

バリデーションの特性	メーカーの場合	ユーザーの場合	測定条件・手順を変更した場合
特異性, 選択性	+	-	+
真度, 正確さ	+	+	+
併行精度	+	+	+
室内再現精度	+	+	+
室間再現精度	-+*	-+*	-+*
検出限界	-+**	-+**	-+**
定量限界	+	+	+
直線性	+	+	+
範囲	+	-	+
頑健性	-+***	-+***	-+***
トレーサビリティと不確かさ	+	+	+

+ 通常実施する - 通常実施しない

*: 室間共同試験による

** : 測定対象が微量な場合は実施

***: 規定した測定条件で実施可能な場合

日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会より発布された「定量測定法に関するバリデー
ション指針」より

2) バリデーションをユーザーが行う手順

バリデーションの実施には、多数の項目があるため、効率よく検討を行うことが大切である。

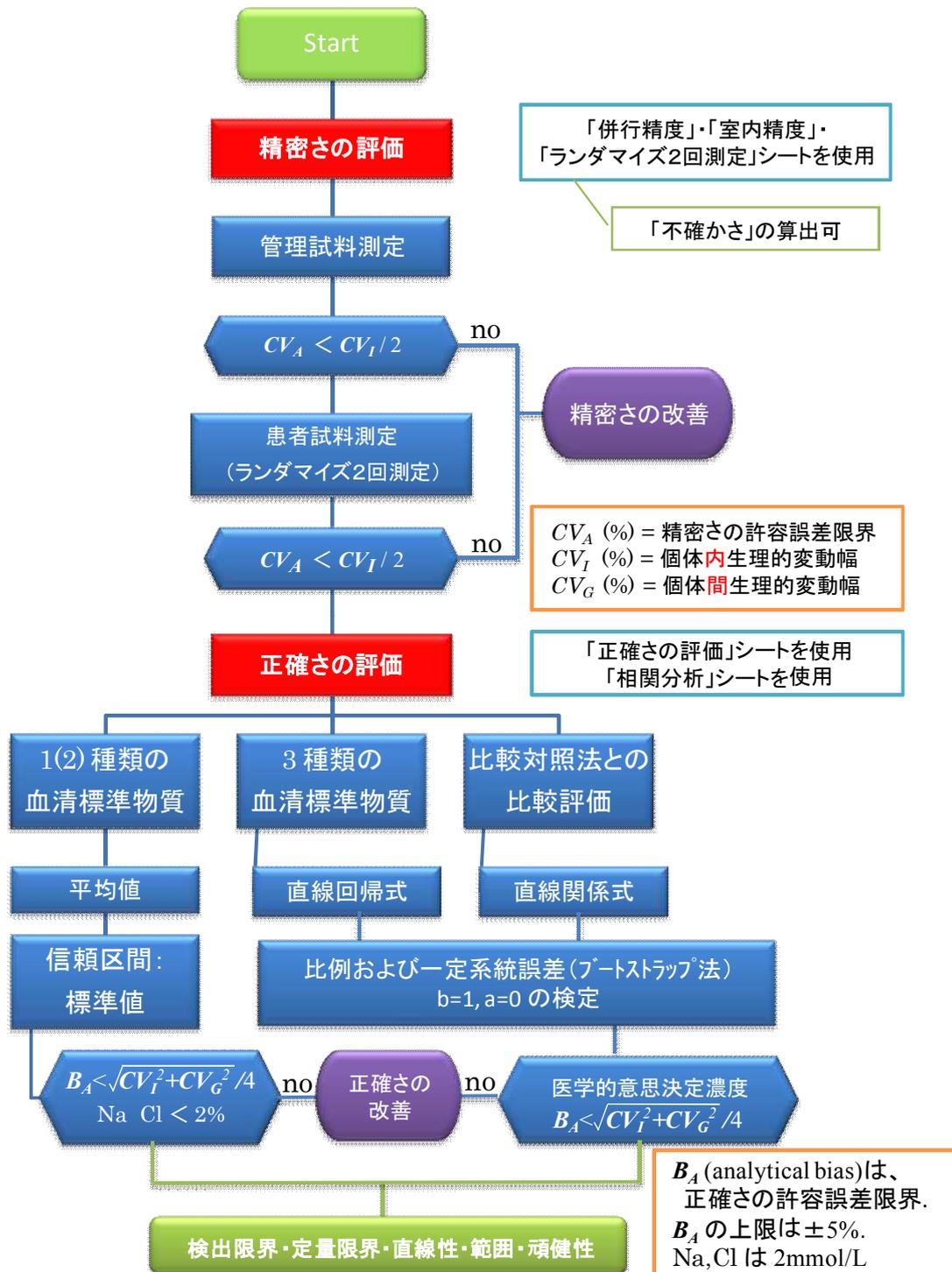
はじめに、精密さ(精度)の評価を行い、項目の基本性能である再現性が実証されてから、正確さの評価、検出限界・定量限界、直線性、不確かさを同時進行で検証していく。

室内再現精度や不確かさ、検出限界を算出するためには 10～20 日程度の時間がかかるため、測定日時などのタイムスケジュール、入手可能なコントロール試料およびキャリブレーターを準備、実験に必要な試薬の確保などの実験計画書を作成しておくことが重要である。なお、入手可能な標準物質の濃度と数によって実験方法も変わるので注意が必要である。

同時に算出できる項目(過去の事例から精度が保証されている場合)として、

- ① 併行精度を行う時に管理試料のデータであれば、正確さの評価に利用できる。
- ② 「不確かさ」が表示されている管理試料の室内再現精度を求めると日常検査の「不確かさ」も算出可能となる。
- ③ 患者試料測定(ランダムイズ 2 回測定)を利用して、比較対象による比較(方法間比較: 相関分析)を行うことも可能で、ここで得られた誤差分散比 λ は、相関分析シートの線形関係式(Deming 回帰)で使用できる。
- ④ 低濃度の精度は検出限界や定量限界の実験を行う場合の重要な基礎データとなる。

真度、正確さ、精度を検証するための精確さの確認手順のフローチャートを以下に示す。



4 各項目の説明

(1) 精密さ

① 評価の解説

日本臨床検査技師会 定量検査の精密さ・正確さ評価法標準化ワーキンググループの指針では、精密さの評価を**管理試料による評価**と**患者試料による評価**の2種類を実施し、精度の推定には**分散分析法**を用いることを推奨している。

管理試料による評価の主目的は、長期間安定な試料を用い、日間変動と日内変動を個別にすることである。分散分析法を適用することにより、従来曖昧であった日間変動と日内変動のそれぞれを適切に推定することが可能となる。分散分析法による日内・日間変動の推定値から精度の状況を把握することで、十分な精度が得られていない場合の対応の目安になる。信頼性の高い日間変動を求めるためには最低でも16日以上20日程度の期間が必要である。

患者試料による評価は、多数の実検体の二重測定値（ランダムイズ2回測定値）を用いることで、実際の患者試料の精密さの状況を観察するとともに、精度と濃度の関係の把握、測定範囲全域の精度の状況把握を目的とする。この測定値は、正確さの評価である「比較対照法との比較評価」に用いるデータと共有すればよく、試料の濃度分布や測定上の注意点などは正確さの評価の項に準ずる。ただし、異常高値域を多く含む試料を用いた評価は、健康者の基準値を基に設定した許容誤差限界が適用できない場合があるので注意を要する。

また、精度と濃度の関係を表す精密さのプロファイルにおいて、濃度の上昇とともに精度が明らかに大きくなる場合は、ほぼ一定と考えられる濃度域群（例えば低濃度域、中濃度域、高濃度域別など）に分け、それぞれの濃度群別に評価する。

② 精密さの許容誤差限界

許容誤差限界に対する従来の考え方は3つに大別される。

a) 臨床的有用性に基づく許容誤差限界 (Medical Usefulness)

(立場や疾患によって基準が異なるという点が懸念される。)

b) 現状の技術水準に基づく許容誤差限界 (State of the Art)

(優れた検査室における分析法の実際の測定誤差の大きさに目標を求めるもの。)

c) 生理的変動に基づく許容誤差限界 (Biological Variation)

この中で**b**については、分析技術の発達により、測定誤差が著しく小さい場合は、臨床的意義を踏まえた測定誤差の限界値設定をすべきと考えられる。

日本臨床化学会では、健常者の生理的な個体内変動、個体間変動から施設間差や、施設内変動に対する許容誤差限界を定めている。これらの基本的な考え方を下記に示す。

- a) 精密さの許容誤差限界 CV_A は個体内生理的変動 (CV_I) の 1/2 以下とし、施設内変動 (内部精度管理) の評価基準とする。
- b) ② 正確さの許容誤差限界 B_A は個体内生理的変動 (CV_I) と個体間生理的変動 (CV_G) から求めた総変動の 1/4 以下とし、施設間変動 (外部精度管理調査) の評価基準とする。

$$CV_A < \frac{CV_I}{2} \dots \dots \textcircled{1} \qquad B_A < \sqrt{\frac{CV_I^2 + CV_G^2}{4}} \dots \dots \textcircled{2}$$

CV_A : coefficient of variation of imprecision は同時再現性、日内再現性、日差再現性等の精密性の指標であり、5%を上限とする (低濃度域の場合は 5%ではなく CV_A の値とすることもある)。

B_A : analytical bias は標準物質 (真度管理物質) の精確さ、精度管理調査の評価、かたより (測定値 - 目標値) 等の指標であり $\pm 5\%$ を上限とする (低濃度の場合は 5%ではなく B_A の値とすることもある)。

なお、日本臨床衛生検査技師会から参考資料として「臨床検査精度管理調査の定量検査評価法と 試料に関する日臨技指針」が出されている。この中では、日本臨床化学会、日本臨床衛生検査技師会が発表している許容限界が示されている。特に、「表 5. 現在の技術水準から算出した施設間許容誤差限界と既報告の施設間・施設内許容誤差限界 (%)」には施設内 CV_A 、施設間 B_A が示されているので参考として欲しい。これらの許容限界を StssV/Excel の「許容限界シート」に示す。

(2) 正確さ

① 評価解説

日本臨床検査技師会 定量検査の精密さ・正確さ評価法標準化ワーキンググループの指針では3つに大別され、それぞれ評価のための解析手法も異なるとしている。

- a) 正確さの評価は、1（または2）種類の血清標準物質による評価
- b) 3種類以上の血清標準物質を用いる評価
- c) 多数の患者試料を用いた比較対照法との比較評価

1種類の血清標準物質による評価は、分析法の直線性が満足され一定系統誤差がないという前提がなければ、測定範囲全域の正確さが保証できない。その点、3種類以上の血清標準物質を用いた評価や比較対照法との比較評価は、全域の正確さを比例系統誤差と一定系統誤差で評価することができるため、より望ましい評価法といえる。ただし、前提として分析法の直線性が確保されていることを事前に確認しておく必要がある。また、系統誤差を高い信頼性で推定するためには、血清標準物質は4種類以上の濃度を用いることが望ましい。

一方、血清標準物質を入手できない場合は、実用基準法で値付けしたプール血清を血清標準物質の代わりに用いることもできる。また実際与えられる標準物質は1種類であることが多いが、それぞれを希釈調整して複数濃度の標準物質を作成する場合は、希釈用試料は一般的な患者血清と物理化学的性質が同様なものを用い、希釈操作は重量法などを用いて極力正確に行う必要がある。

血清標準物質の繰り返し測定は、ある日に集中的に実施するようになっているが、その前提には日間誤差が無視できることを仮定しており、精度管理が十分な状況下で測定を実施する必要がある。したがって、日間誤差が無視できない分析法の場合には5日間程度に繰り返し測定を分けて実施し、得られた測定値を用いて結果の解析を行う必要がある。

多数の患者試料の測定も、日間誤差を相殺できるように分析法が安定状態にあるときに精度管理を行いながら、比較対照法と被検法の両法で毎日5～10例ずつ5日以上に分けて測定を実施する。

患者試料数は、信頼性の高い推定を行うために血清性状が異常でない50検体以上を用いる。試料分布については、CLSI(旧 NCCLS)の指針に準じ、分析法の測定可能範囲を考慮し低値や高値側に極端な片寄りを示したり、2相性分布にならないような試料を集める必要がある、また、すべての患者試料をそれぞれ分析法で二重測定しておけば、正確さと精密さの両評価に利用することができる。

測定値の解析については、3種類以上の血清標準物質を用いる場合は直線回帰式を適用し、

比較対照法に対する比較評価には直線関係式（標準軸回帰・Deming 回帰）を適用した。その背景には比較対照法には、比較対照法自体にも誤差があり、比較対照法軸側に誤差がないことを前提とする通常の回帰式を適用することの統計学的な問題があるためである。

② 正確さの許容誤差限界の解説

1（または 2）種類の血清標準物質を用いる評価では、平均値の信頼区間と標準値を比較し、3 種類以上の血清標準物質を用いる評価。あるいは比較対照法との比較実験においては、比例および一定系統誤差の統計学的検定による。

標準物質が得られる場合には、日本臨床化学会で定めた許容誤差限界 BA (%)により評価する。この条件を満足することが望ましいが、棄却された場合にはもう一段あまい基準として、バイアスの相対値の経験的な限界を 5%（電解質で 2%）以下である。評価のための濃度水準は医学的意思決定濃度とし、具体的には基準範囲上限値や治療方針決定値などを用いる。

また、比較対照法との比較実験においては、基準法あるいは実用基準法を用いることが望ましいが、これら認証された基準法に対して正確さが既知な自動分析装置による方法などを用いてもよいとしている。

参考資料として日本臨床衛生検査技師会「臨床検査精度管理調査の定量検査評価法と、試料に関する日臨技指針」の許容限界を「許容限界シート」に示す。

表4 臨床管理調査の非官測値に関する現状										表5 現在の技術水準から算出した臨床統計管理調査結果と規格値の幅範囲・施設内許容誤差限界(%)									
項目	日本臨床衛生検査技師会		CAP		日本医師会		日本臨床検査技師会		日本臨床化学会		Ricos		臨床法の誤差						
	低値	高値	低値	高値	低値	高値	基準範囲	基準範囲	幅範囲	幅範囲	幅範囲	幅範囲	幅範囲	幅範囲					
Glu	5%	←	5mmol/L	10%	4%	4%	5.0	2.0	2.3	2.0	2.2	2.0	2.1						
Na	3.0mmol/L	←	4mmol/L	←	1.8%	1.7%	NA	1.4	1.4	0.3	0.4	0.1	0.4	0.7					
K	0.2mmol/L	←	0.2mmol/L	←	5.1%	3.8%	K	2.3	1.9	1.9	2.6	1.8	2.4	2.0					
Cl	3.0mmol/L	←	3%	←	1.7%	2.8%	Cl	2.1	2.1	0.5	0.7	0.1	0.8	0.6					
T-Bil	0.2mmol/L	←	0.1mmol/L	20%	33.0%	7.0%	T-Bil	0.1	4.0	13.1	11.7	10.0	12.8	10.0					
D-Bil	0.5mg/dL	←	1mmg/dL	←	5%	5%	D-Bil	0.1	3.5	13.1	14.8								
Ca	0.4mg/dL	←	1mg/dL	←	5%	5%	Ca	2.0	2.0	1.0	1.3	0.8	1.0	1.0					
IP	5%	←			7.60%	3%	IP	3.1	4.0	3.5	4.6	3.8							
Pa	5%	←			5%	5%	Pa	3.9	3.7	11.9	10.0								
TP	5%	←	12%	←	5%	5%	TP	3.1	3.0	3.2	3.5	1.2	1.4	1.3					
Alb	5%	←	12%	←			Alb	3.9	3.6	1.3	1.6	1.3	1.6	2.0					
UA	5%	←	17%	←	4.0%	4%	UA	3.0	3.0	0.5	4.4	1.8	4.3	3.0					
UA	1mmg/dL	5%	2mmg/dL	5%	7.40%	3.00%	UA	3.0	4.0	6.0	4.1	3.8	6.2	3.0					
CRE	0.1mg/dL	7%	0.3mg/dL	15%	19.70%	7.50%	CRE	7.3	3.2	4.8	5.7	3.4	5.2	10.0					
T-CholTC	5%	←	12%	←	5%	5%	T-Chol	3.1	3.1	4.0	3.4	4.0	3.0	2.8					
TC	5%	←	25%	←	7.30%	6%	TC	3.0	4.0	13.4	14.0	10.7	14.5	3.3					
HDL-C	5%	←	33%	←	5%	5%	HDL-C	3.0	3.0	6.0	4.2	3.2	3.0	1.9					
LDL-C	5%	←					LDL-C	4.3	4.1	6.0	4.6								
AST	10%	←	22%	←	4.10%	4%	AST	3.6	3.4	7.1	7.0	3.4	6.0	3.0					
ALT	10%	←	25%	←	4.10%	4%	ALT	4.0	3.5	13.4	11.1	13.0	13.3	3.0					
ALP	10%	←	30%	←	4%	4%	ALP	3.1	3.2	6.0	3.9	6.4	3.2	4.0					
LD	10%	←	22%	←	4%	4%	LD	3.1	3.0	4.4	3.4	4.3	4.3	2.8					
ADP	10%	←	30%	←	4.80%	4%	ADP	4.4	4.3	6.5	4.3	7.3	4.8	4.0					
CE	10%	←	25%	←	4%	4%	CE	4.7	4.7	11.9	11.1	11.5	11.4	3.0					
vUE	10%	←	35D	←	3.90%	4%	vUE	3.0	3.8	13.8	8.2	10.8	6.9	6.0					
CRE	10%	←			7.70%	3.40%	CRE	4.3	7.1	4.7	3.6			3.0					
HbA1c	5%	←			3.90%	3.40%	HbA1c	3.7	2.6										
CRP	20%	10%			8%	8%	CRP	11.1	6.4	27.7	23.3	24.0	24.2	1.7					
IgG/IgA/IgM	10%	←			5%	5%	IgG	3.4	4.0	4.2	2.3	4.3	2.3						
CEA					12%	12%	IgA	3.3	3.7	6.0	3.0	0.1	3.7						
AFP	10%	←			12.90%	12%	IgM	7.3	6.4	11.1	2.8	11.9	3.0						
Ferritin	10%	←					IgE	3.3	2.7	3.3	1.8			1.0					
CaBP-P					12%	12%	SBC			2.0	1.1			4.0					
CaBP-B					12%	12%	WBC	3.6	3.7	3.0	3.7			3.0					
PRA					12%	12%	PL			3.2	4.6			1.0					
FSH					14%	14%	IL			3.1	1.7								

(3) 頑健性の解説

頑健性は、試薬開封後の安定性や測定者毎の影響などによってデータが変動しないことを示す指標である。日常検査においてこの測定法は安定性に欠ける、測定環境の影響を受けやすい、あるいは試料マトリックスの影響を受けやすいなどの現象に現れる長期的・総合的な信頼性に関連する特性を示すものである。頑健性の検証は、各検査項目毎に異なり、何を検証すべきかについては、現在検討段階である。

5 参考資料

- 1) 日本臨床衛生検査技師会：定量検査の精密さ・正確さ評価法指針（JAMT-CEP 1-97）
- 2) 日本臨床衛生検査技師会：臨床化学における定量検査の精密さ・正確さ評価法指針（改訂版）（GC-JAMT1-1999）.
- 3) 日本臨床検査標準協議会会誌 第 14 巻 2 号 JCCLS Section 医学検査V o 1.49 NO.7（データ等の解釈、評価の詳細について記載）
- 4) 日本臨床検査自動化学会 科学技術委員会「日常検査法の性能試験法マニュアル Ver. 1.3」2002.
- 5) 日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会：定量分析法における検出限界および定量限界の評価法，臨床化学, 35: 280-294, 2006.
- 6) 日本臨床検査自動化学会 「第 8 回 科学技術セミナーテキスト」2007.（トレーサビリティからバリデーションまでの実施例が示されている）
- 7) 日本臨床衛生検査技師会：臨床検査精度管理調査の定量検査評価法と．試料に関する日臨技指針 157 No. 1. : 109-117, 2008
- 8) 「定量測定法に関するバリデーション指針」臨床化学,vol.40149-157,2011（バリデーションの骨子記載）