임상 화학(Clinical Chemistry)

Lecture 5. Quality Control (QC)

Prof. Choi Jeong Su
E-mail : guesschjs@korea.ac.kr
H.P : 010-6314-3910

Lecture 5. Quality Control (QC)

■ 정도관리(Quality Control)

- 검사의 Data가 항상 일정한 정확도와 정밀도를 유지해서 병상에 보고되도록 여러 가지 과학적이고 통계학적 수법을 이용하여 그 기술을 관리하는 것

■ 정도관리의 최종 목적

1) 검사에서 나타나는 오차의 종류와 크기 확인
2) 오차의 허용 여부 판정
3) 오차의 원인을 파악 , 분석 , 제거 → Quality Control 개선
4) 오차의 원인 제거가 불가능하면 QC가 높은 기술도입
5) 결과 신뢰도를 높이기 위한 기술적 노력

Lecture 5. Quality Control (QC)

■ 분석오차(Analytical errors)

- 장비조작 뿐만 아니라 시약 및 표준 물질, 정도관리 물질의 취급 및 관리문제, 검사환경 등에 의해서 발생.
- 분석 전 오차, 분석과정의 오차

■ 분석오차(Analytical errors)의 종류

- **고유오차(preanalytical error)**
  -> 기술자의 손에 의해 일어나지 않는 오차. 즉, 측정법이나 기기가 갖는 고유오차
  -> 검사방법, 기기, 검체 채취나 보존 등에 의해 일어나는 오차. 분석 전 오차
- **기술적 오차(technical error)**
  -> 기술자의 분석미숙으로 오는 오차. 계통오차와 우발오차로 나눈다
  -> 분석과정의 기술적인 문제로 발생하는 오차.
  우연오차(정밀도) + 계통오차(정확도)

Lecture 5. Quality Control (QC)

■ 기술오차(Technical error)

1) 우연오차(Random error) -- 정밀도

- 우발적으로 일어나는 오차로 재현성의 저하를 수반한다. "우연오차" 라고도 부른다
- 분석기,시약,전압 등의 불안정과 사무적 실수, 검사자의 우연한 실수
  ① 측정조건
  ② 미숙한 수기
  ③ 불결한 기계(cuvet), 초자기구
  ④ 부정확한 pipette

2) 계통오차(Systemic error) -- 정확도

- 평균치로부터 음이나 양의 방향으로 측정치들의 이행
- 일정한 경향을 보이는 오차로 재현성이 반드시 낮은 것은 아니다
  ① 개인적인 습관
  ② 각 측정 기기의 계통적 부정확성
  ③ 표준액 또는 시약의 오염, 변질
  ④ 반응온도 및 시간 변화

Lecture 5. Quality Control (QC)

■ 정확도와 정밀도(신빙도,신뢰도의 척도)

1) 정확도 (Accuracy)

- 측정치가 진가 (True Value)에 얼마만큼 가까운가를 나타내는 지표
- 치우침(편향, Bias)가 적은 정도를 나타내는 값
- 정확도는 민감도 (Sensitivity)와 특이도 (Specificity)로 구별한다
  - ① 민감도 (Sensitivity) : 측정할 수 있는 최소한의 양
  - ② 특이도 (Specificity) : 특정 물질만 반응하는 성질

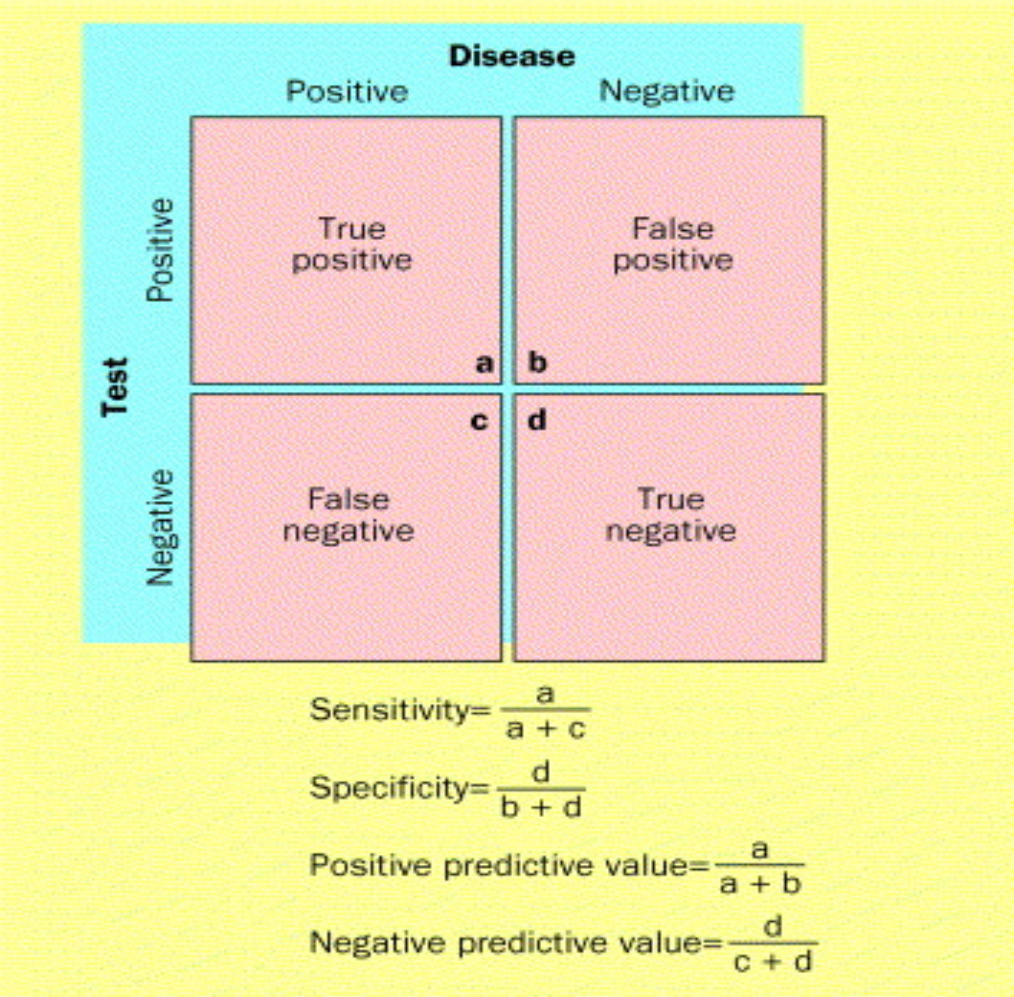
2) 정밀도 (Precision)

- 동일한 검체를 반복해서 측정을 행할 때 변동의 정도를 나타내는 지표
- 재현성(반복성)을 나타내는 값
- 정밀도는 평균(M)과 표준편차(SD)로 표현한다.
- 변동계수(CV)는 정밀도가 높을수록 작아진다.

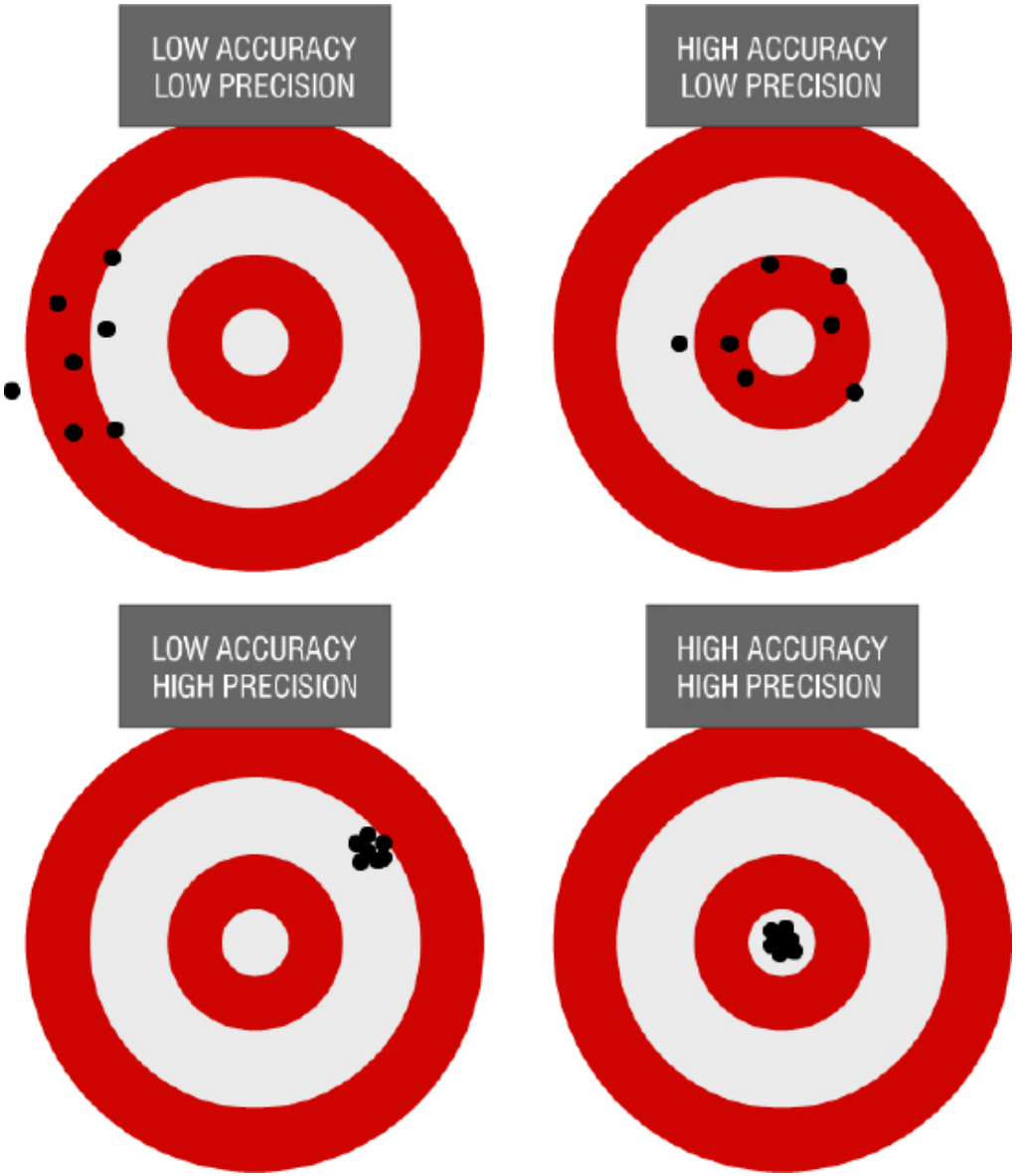
■ 정확도와 정밀도(신빙도,신뢰도의 척도)

① 민감도 (Sensitivity) : 측정할 수 있는 최소한의 양

② 특이도 (Specificity) : 특정 물질만 반응하는 성질



■ 정확도와 정밀도(신빙도,신뢰도의 척도)



■ 정도관리 검정 및 평가 방법

1) 정확도 (Accuracy) 검정

- 외부정도관리 (External QC : 검사실간 정도관리)
- 내부정도관리 (Internal QC : 검사실내 정도관리)

① 표준혈청 검사 Data 비교법 (Standard Reference Materials : SRM과 비교)

② 첨가회수율 시험법 (Recovery Test법) : 100±5% 이내

-> 회수율 = $\frac{\text{첨가시료의 측정치 (총 측정양)} - \text{대조시료의 측정치 (본래양)}}{\text{첨가량}} \times 100(\%)$

$= \frac{\text{회수량}}{\text{첨가량}} \times 100(\%)$

③ 표준법과 비교하는 방법

-> 기준법 (Definitive법) : 제일 정확하게 측정할 수 있는 방법

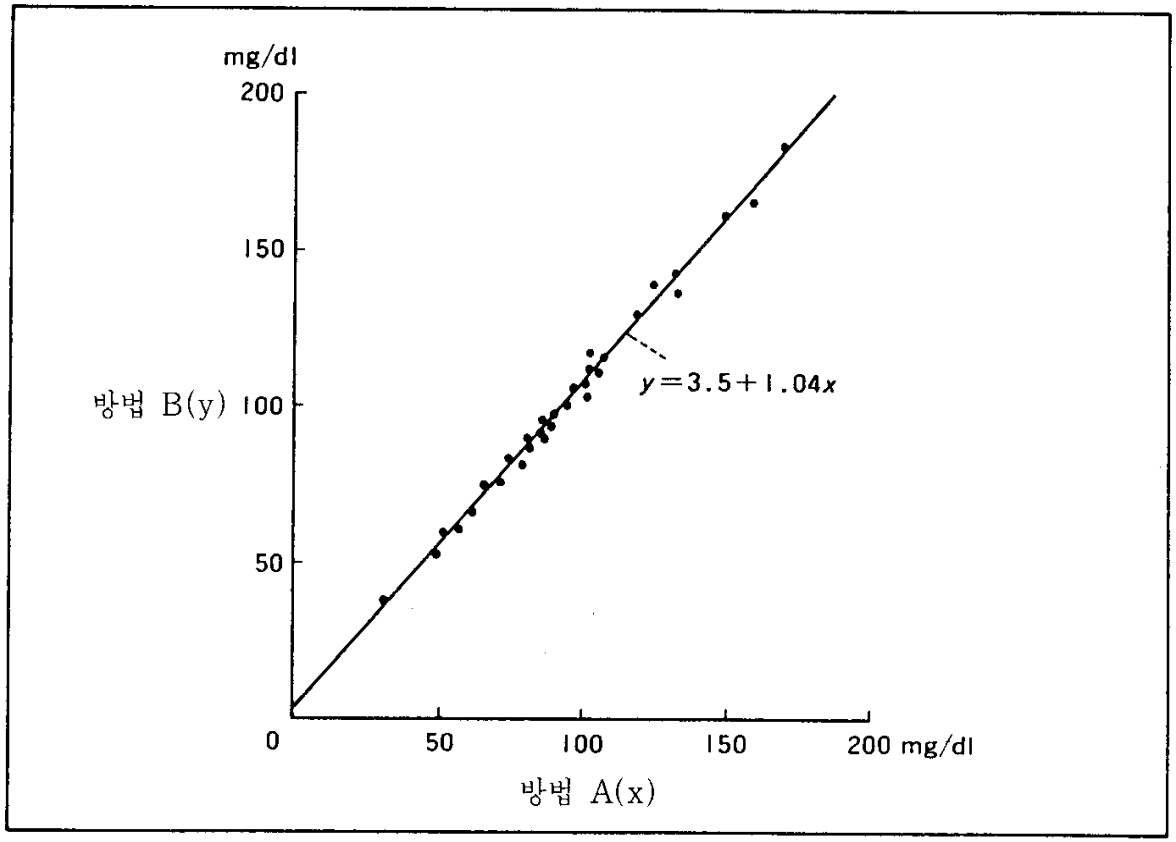
-> 실용 기준법 (Reference법) : 현실적으로 실용적인 정확한 방법

-> 일상 일반법 (Field법) : Routine법이라고도 하며 일상검사에 이용되는 방법

-> 상관계수와 회귀직선을 이용하여 수량적 표현(상관계수(r)=|1|에 가까울 수록)

■ 회귀분석(Regression Analysis)

- X값으로 부터 Y값을 추정하는 방정식을 Y의 X로의 회귀방정식이라고 한다
- 가장 단순한 직선의 방정식 Y = AX + B (회귀계수 A, B)
- 이 식에 의해 얻어진 선을 회귀선(regression line)이라 한다



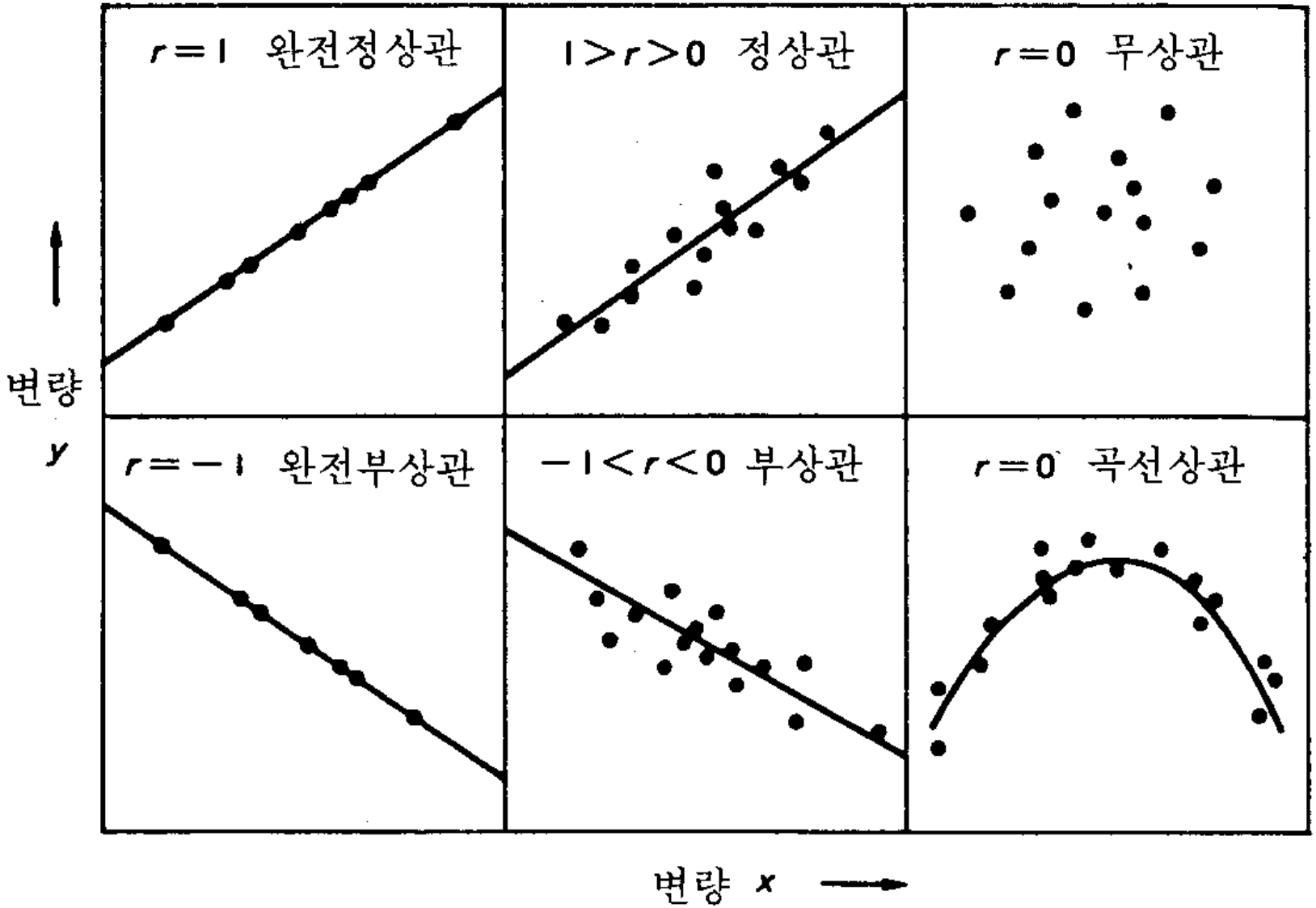
■ 회귀분석(Regression Analysis) - 상관계수(Correlation coefficient, r)

- 서로 다른 2종류의 변수 사이의 상관성을 양적으로 나타내는 지표

  예) 많은 혈청 시료에 대하여 알부민과 칼슘을 측정하면, 일반적으로
  알부민 농도가 높을 때 칼슘 농도도 함께 높은 것을 관찰
  이때 혈청 알부민과 칼슘 측정값 사이의 관계를 상관계수로 표현

- r 값이 +일 때는 정상관, - 일 때는 부상관을 나타낸다
- r 값이 1에 가까울수록 정상관이 높고, -1에 가까울수록 부 상관이 높다
- r값이 0에 가까우면 무상관이다

■ **회귀분석(Regression Analysis) - 상관계수(Correlation coefficient, r)**



■ 정도관리 검정 및 평가 방법

2) 정밀도 (Precision) 검정

- 내부정도관리 (Internal QC : 검사실내 정도관리)

① X-R 관리도법 (가장 일반적인 정도관리법)

-> 동일 관리혈청을 1일 2회 측정하여 평균치와 편차를 구하는 방법으로 20일간 측정한 후 총평균치(X) 와 총편차(R) 및 ±1SD , ±2SD , ±3SD를 기입 해놓고 X를 중심선으로 해서 ±2SD , ±3SD의 위치에 두 개의 관리선을 긋고 이 한계선 내로 측정치가 얻어지는 한 측정은 안정상태

② 누합법 (Cu-Sum Plot법)

-> 미리 관리혈청을 10회 이상 연속 측정하여 평균치 (M)를 구한후 매일 Xn개의 측정치를 구하여 Xn과 M의 편차합을 누적 Plot

-> 어떤 증후의 문제점을 조기에 발견

③ 쌍치법 (Twin Plot법)

-> 정상범위와 이상범위의 두가지 관리혈청을 동시에 측정하여 각각의 평균치와 표준편차를 구하여 정상범위를 횡축 이상범위를 종축으로 잡아 사각형 (±2SD의 교차지역)을 만들어 각각의 평균치를 좌표상 한 점으로 Plot

-> 우연오차와 계통오차를 동시에 파악(정확도와 정밀도를 동시에 파악)

■ 정도관리 검정 및 평가 방법

2) 정밀도 (Precision) 검정

- 내부정도관리 (Internal QC : 검사실내 정도관리)

④ 변동계수 관리법 (Coefficient of Variation)

-> 평균치에 대한 표준편차의 백분율 CV = (SD/mean) x 100
-> CV의 허용 관계 : 5% 이하, 낮을수록 좋다.

⑤ Multi Rule Chart법

-> X-R 관리도법과 원리가 비슷하다 , 6종류의 관리 평가기준을 만들어 평가
(1:2S, 1:3S, 2:2S, R:4S, 4:1S, 10:mean)

⑥ 검체를 사용하는 방법

-> Panic check (경고치 검색) : 임계치를 정하고 벗어나는 결과 재검
-> Delta check (변화치 검색) : 지난번 측정치와 현재 측정치를 비교하여 그 변화 차이가 일정범위를 넘으면 재검

■ Tonks 허용 오차 한계

- 임상검사에서 오차의 허용 범위를 규정하는 것은 어렵다
- Tonks가 최초로 검사데이터의 허용 오차범위를 진단학적 입장에서 확립

$$Tonks\text{허용오차} = \pm \frac{(\text{정상범위의 상한치} - \text{하한치})/4}{\text{정상범위의 중앙치}} \times 100(\%)$$

- 위의 식에서 값이 10%가 넘는 것은 모두 10%로 처리한다
- 경계치의 이상을 확실히 파악할 수 있는 합리적인 정도의 지표
- 통계에 의한 다수의 건강집단의 분포를 위주 (정상범위)
- 허용오차가 가장 작은 것은 Cl (Chloride)이다

Lecture 5. Quality Control (QC)

■ 정규분포(Normal Distribution)

- 연속된 측정값의 분포 중 평균치 좌우가 대칭이며 종 모양을 하고 있는 분포
- 가우시안(Gaussian) 분포라고도 부른다
- 평균치에 근접한 값의 출현률이 가장 높고, 좌우로 멀어질수록 출현 빈도가 감소
- 정규분포를 하는 집단의 성질은,
  대표치로서의 평균치와 분포의 넓이를 나타내는 표준편차에 의해 결정된다

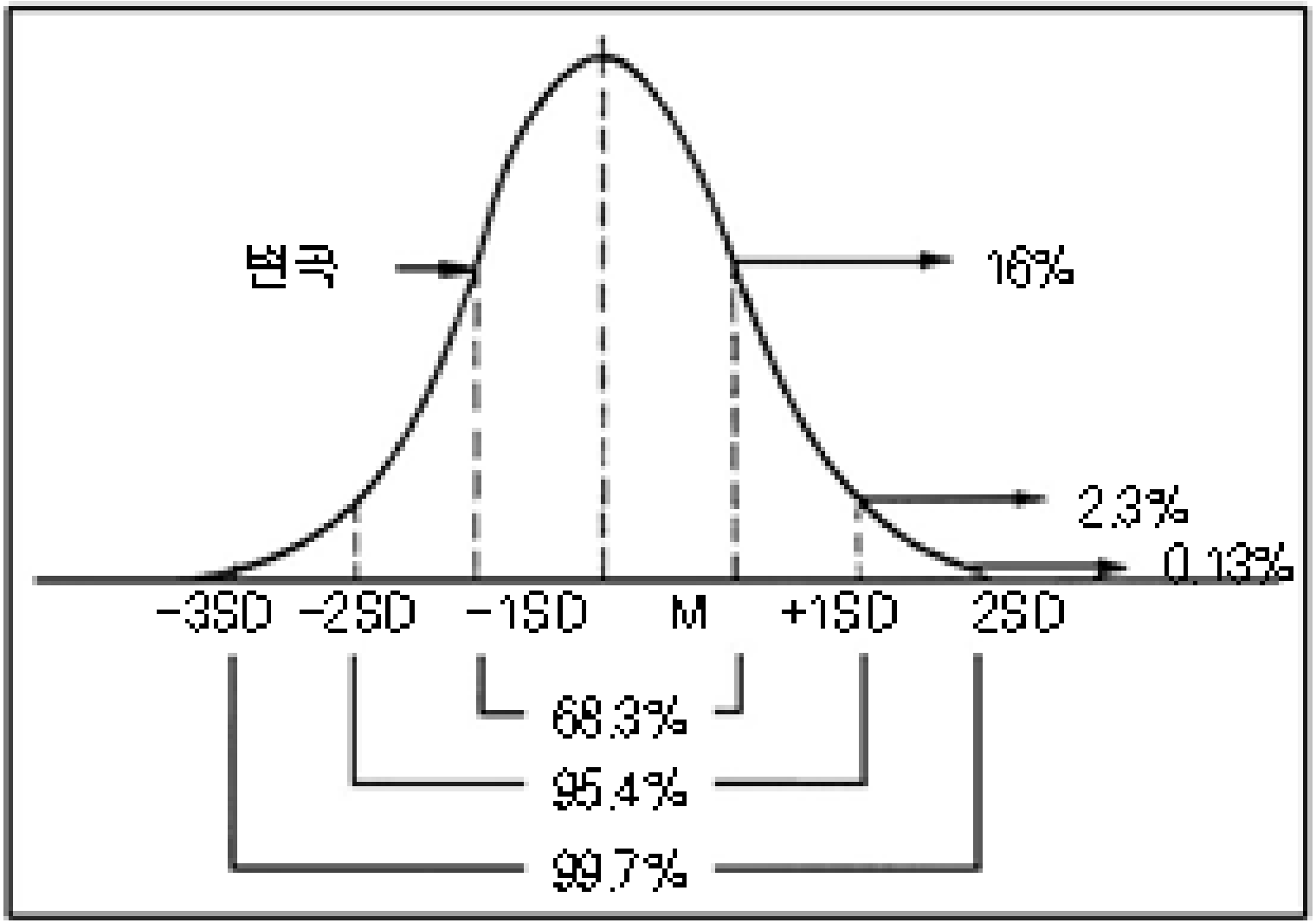
■ 정규분포에서 SD의 활용

X ± 1SD의 범위는 전체의 68.3%(약 2/3),

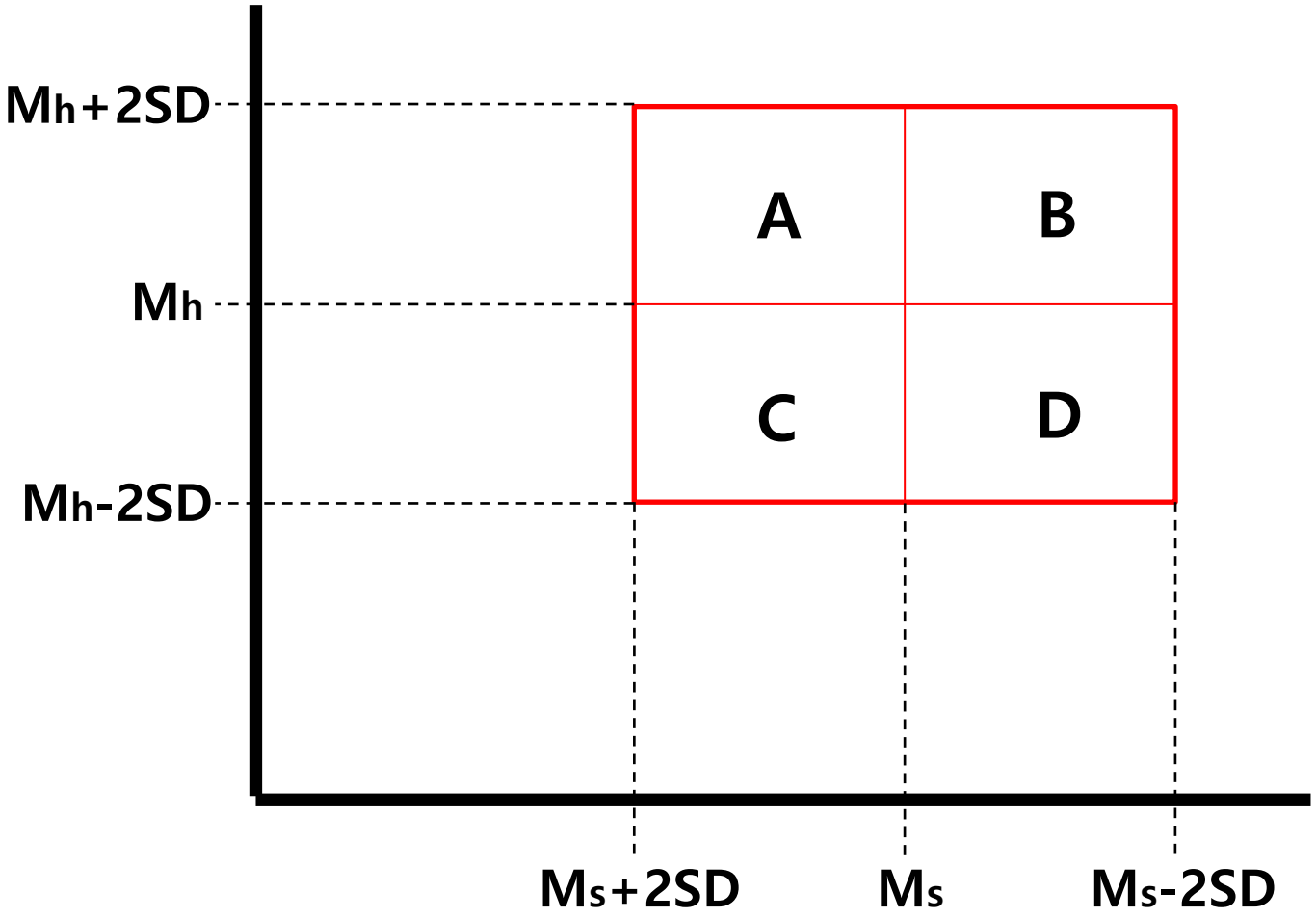
X ± 2SD의 범위는 전체의 95.4%

X ± 3SD의 범위는 전체의 99.7%

■ 정규분포(Normal Distribution)



■ 쌍치법 (Twin Plot법)

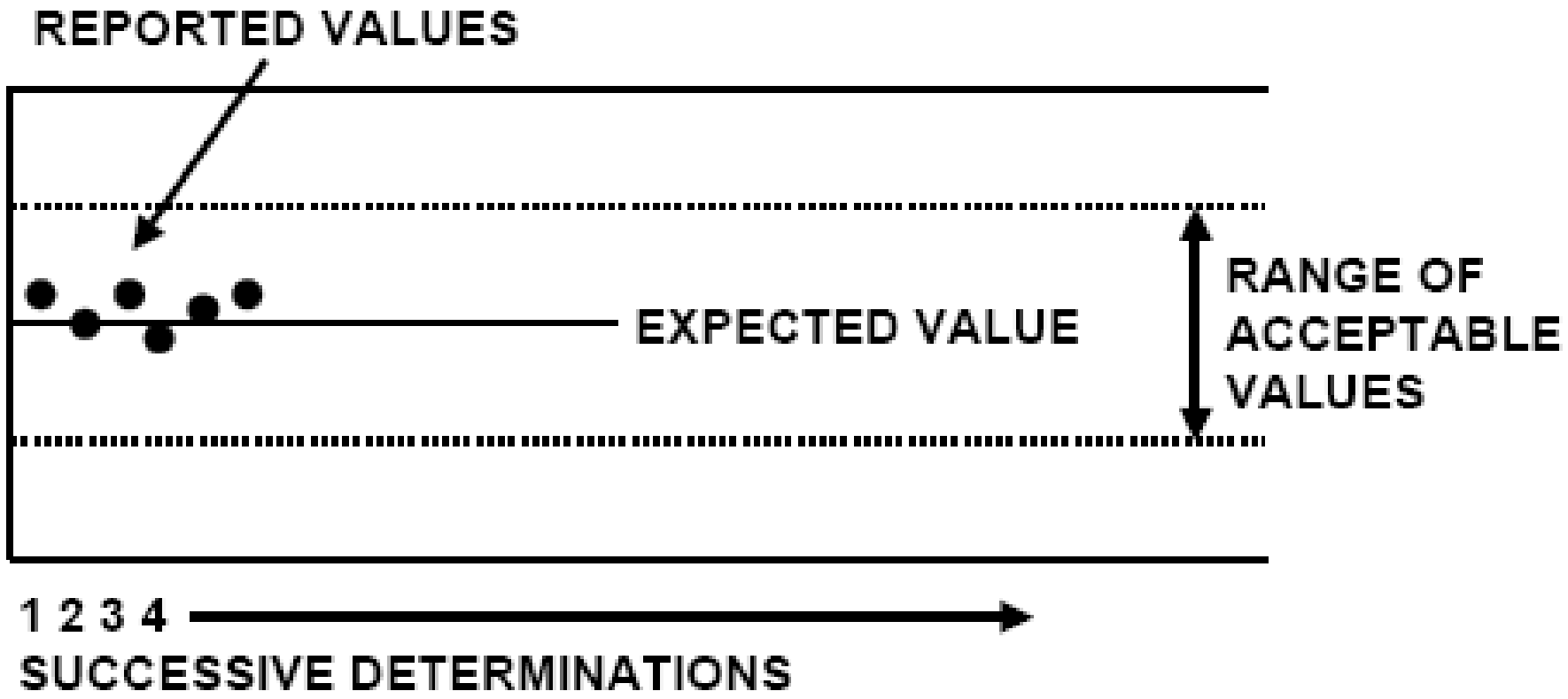


* 우연오차 : Plot한 좌표상의 한 점이 사각형의 왼쪽 위로 오른쪽 밑 (A+D)

* 계통오차 : Plot한 좌표상의 한 점이 사각형의 왼쪽 밑으로 오른쪽 위 (B+C)

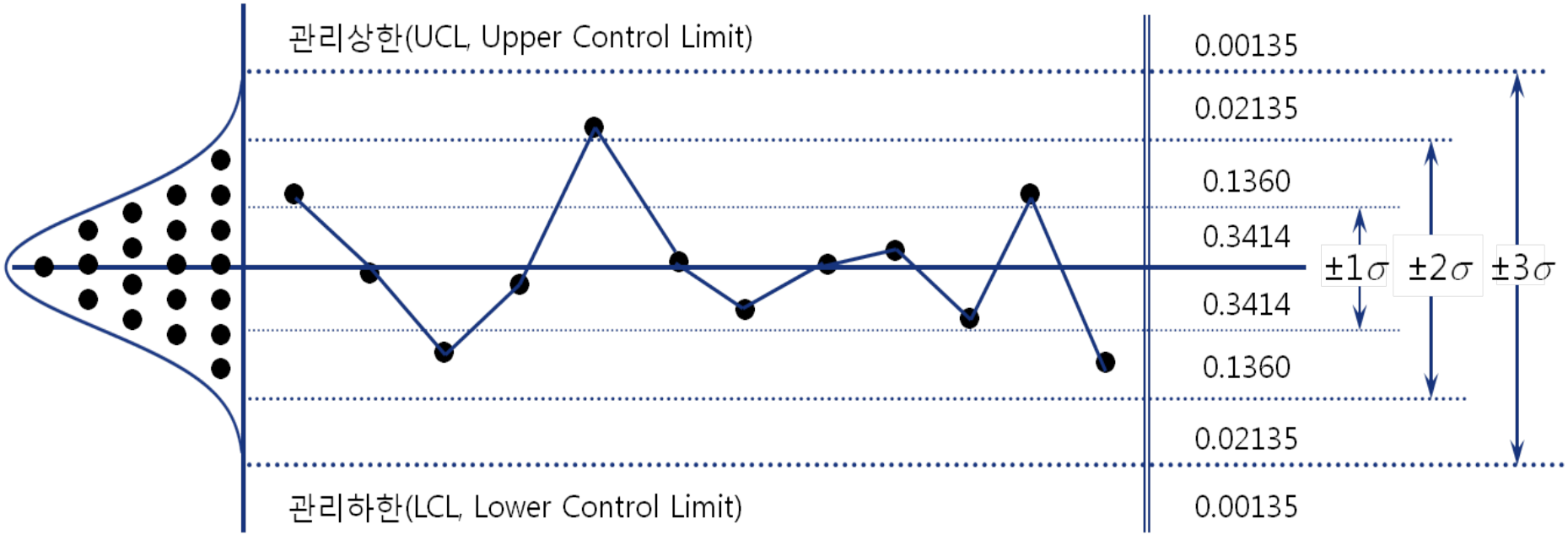
■ **X-R 관리도법 (Levey-Jennings control chart)**

- 측정치가 관리허용치 (M±2SD or 3SD)를 벗어나지 않게 관리



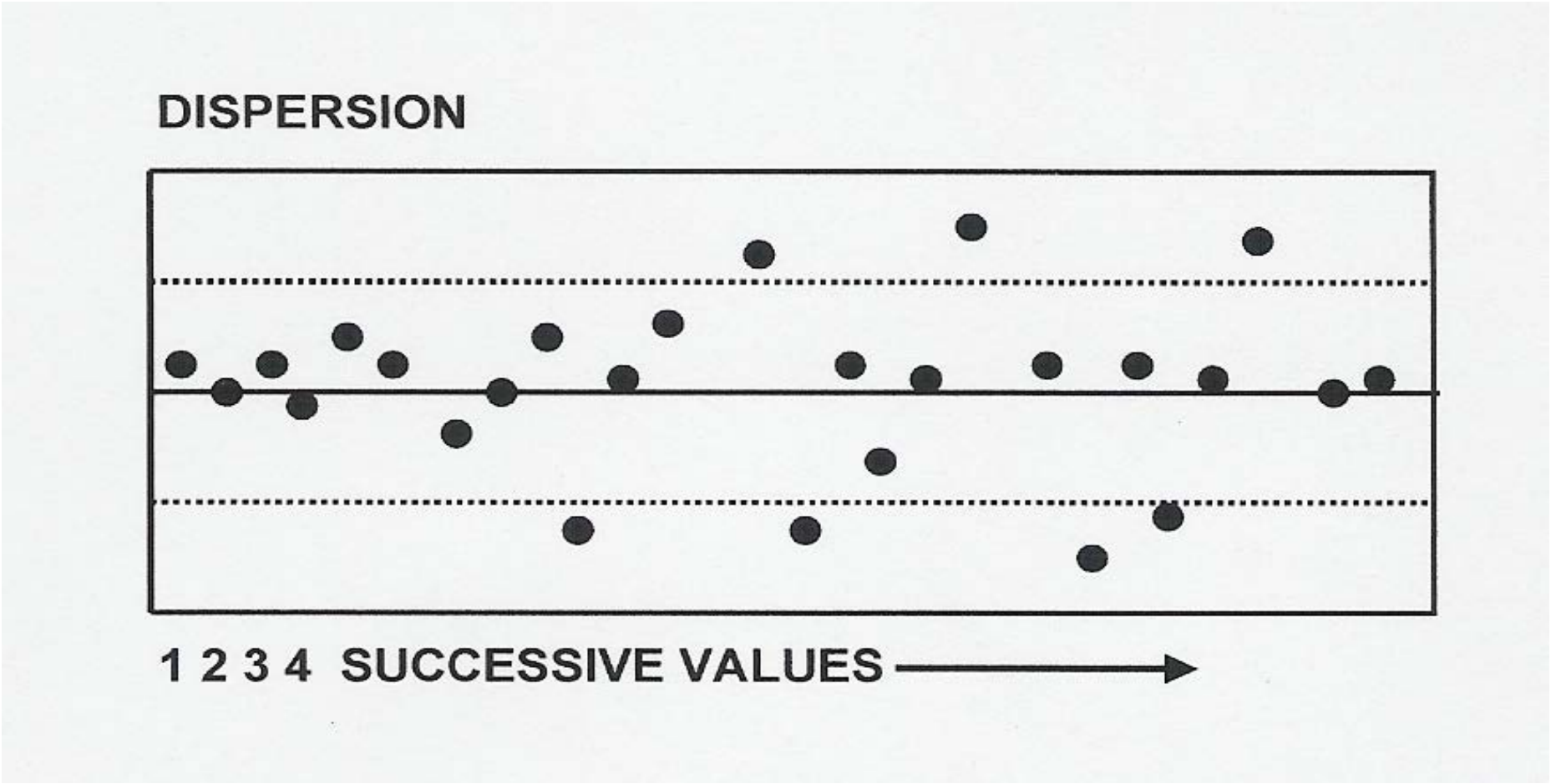
■ X-R 관리도법 (Levey-Jennings control chart)

- 측정치가 관리허용치 (M±2SD or 3SD)를 벗어나지 않게 관리



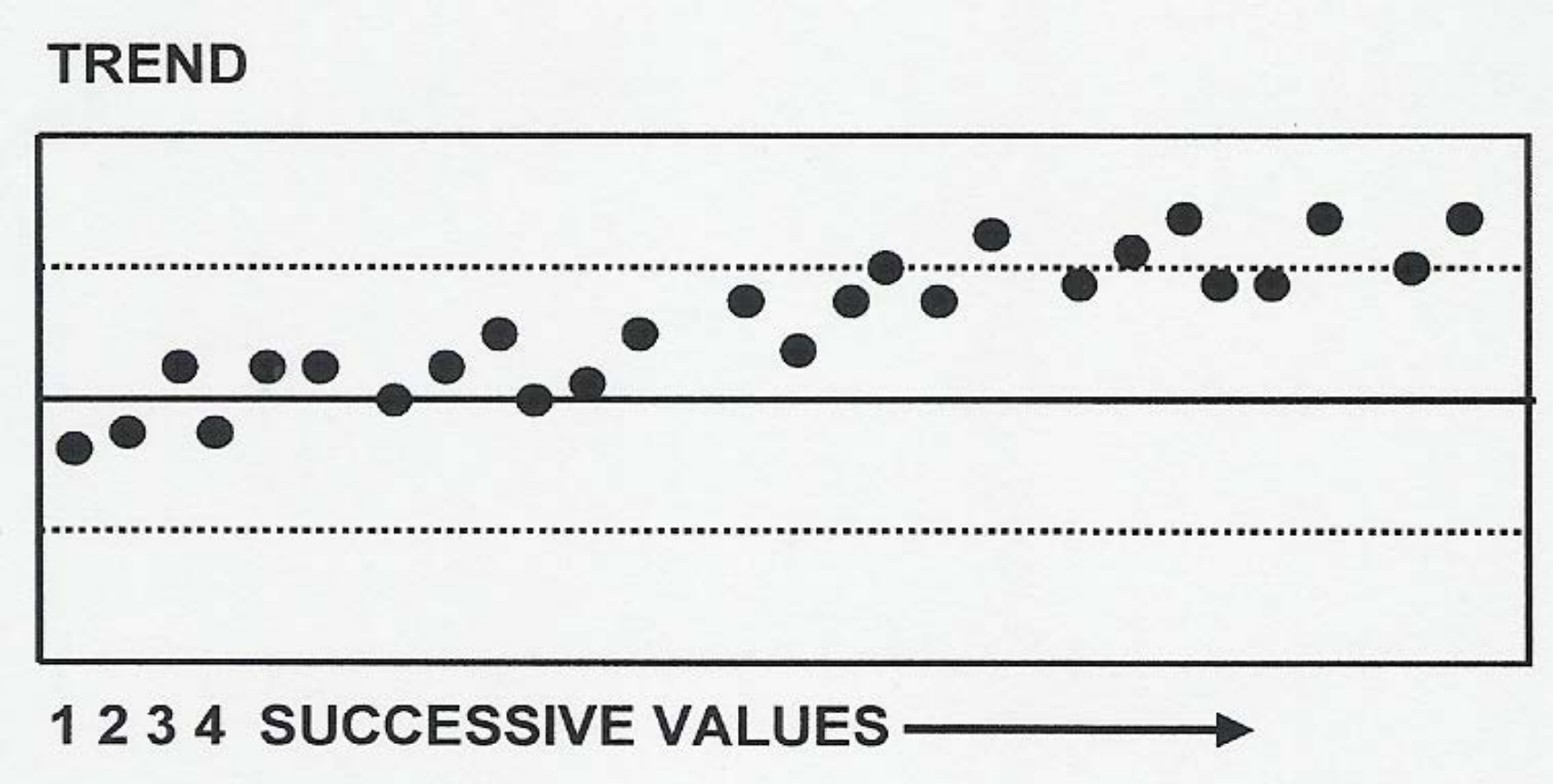
■ X-R 관리도법 (Levey-Jennings control chart)

- Unrest(동요) : 기술의 부족, 담당자 잦은 교체



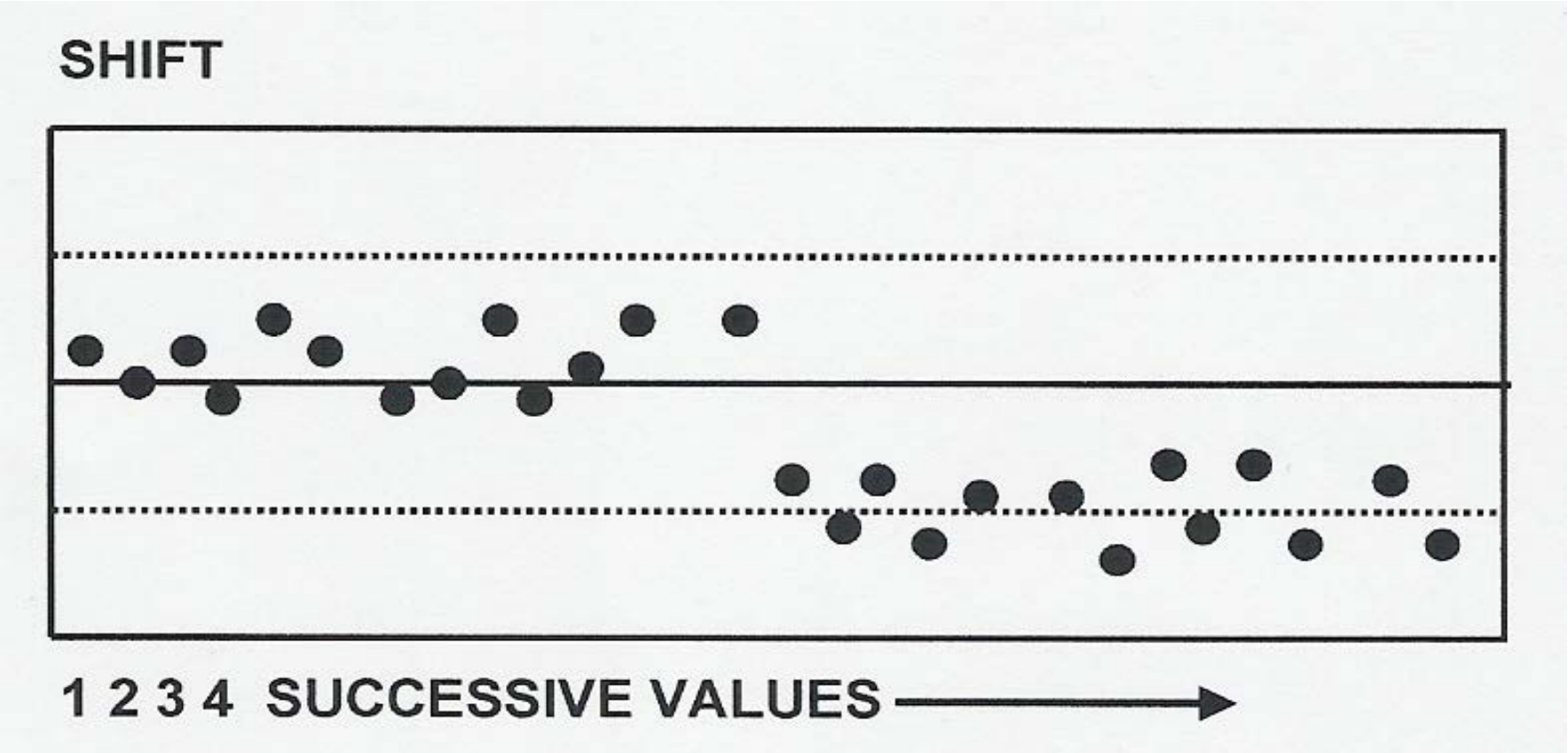
■ X-R 관리도법 (Levey-Jennings control chart)

- Trend(경향) : Upward trend - 시약의 과다희석, 표준액 변질, 시약불안정, 광원
  Downward trend - 표준액의 농축, 시약의 변질, 오염



■ X-R 관리도법 (Levey-Jennings control chart)

- Shift(변동) : Upward shift - 표준액 과다 희석, 시약불안정, 온도 상승
  Downward shift - 표준액 농축, 시약 오염, 온도 하강



Lecture 5. Quality Control (QC)

■ Westgard multi-rule

① 오차 발견율이 낮은 Levey-Jennings 법 보완

② 3SD 내의 모든 데이터를 evaluation 할 수 있다.

③ Systematic error와 Random error를 정밀 분석 가능(쉽게 구별 가능)

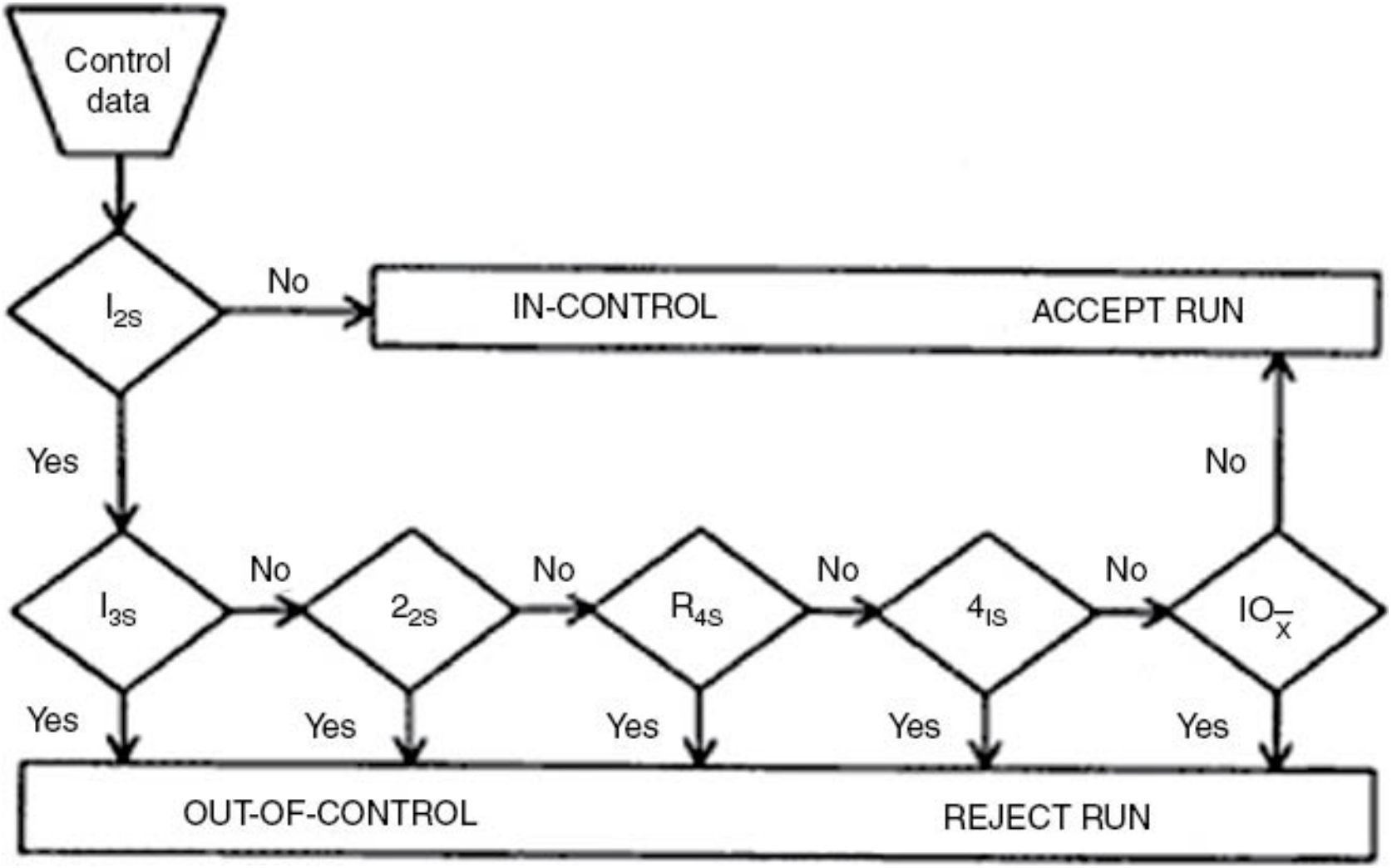
우연 오차 : 1-3S, R-4S, 1-2S

계통 오차 : 2-2S, 4-1S, 10X, 1-2S

④ 과거와 현재의 performance를 비교할 수 있다.

⑤ Error 검출을 극대화하고, 위 배제율을 최소화한다.

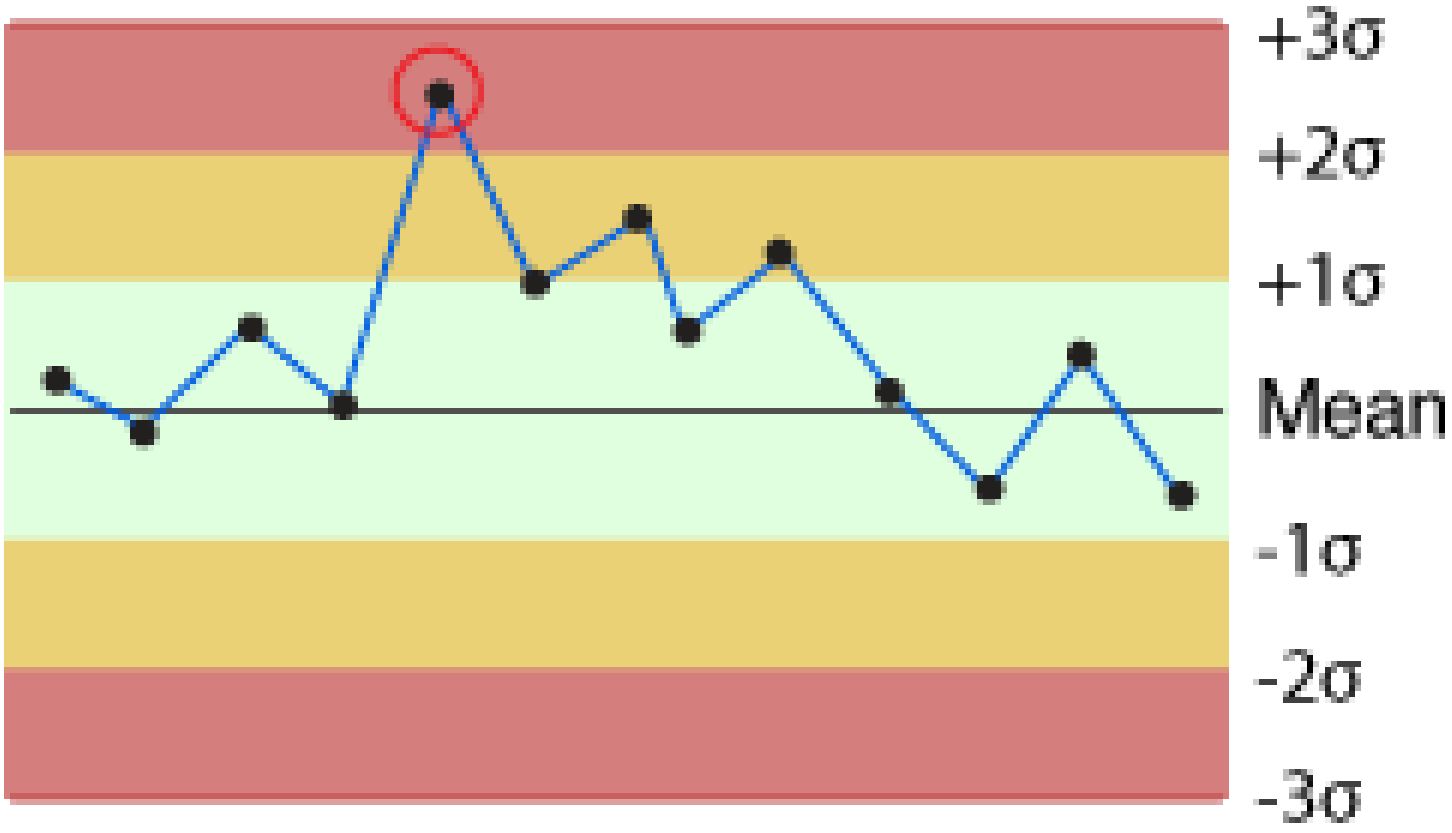
■ Westgard multi-rule



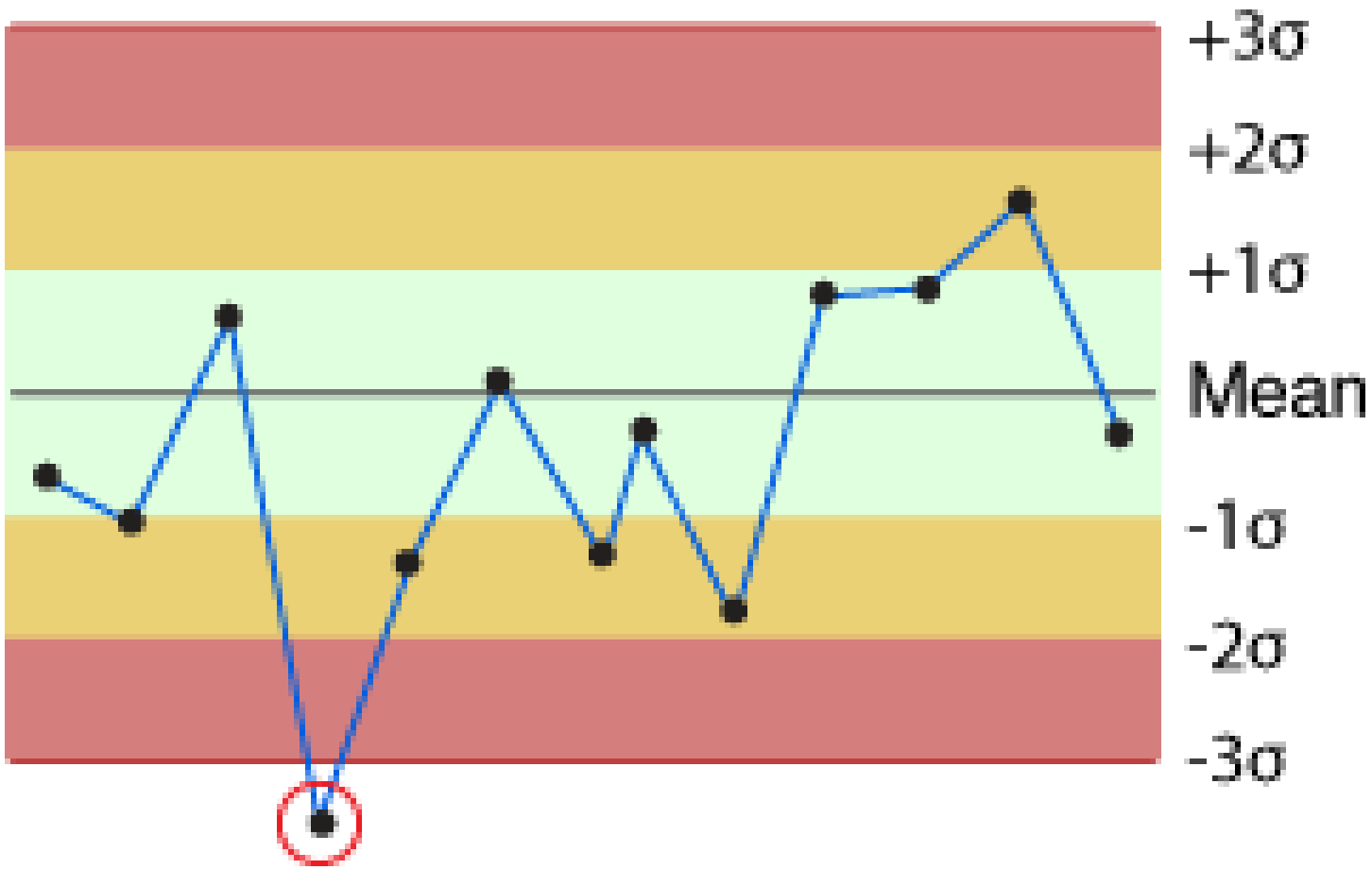
■ Westgard multi-rule

- 1:2S → 1개의 관리치가 평균±2SD의 한계를 벗어날 때 (Warning rule)
- 1:3S → 1개의 관리치가 평균±3SD의 한계를 벗어날 때 (Rejection rule)
  --- random error
- 2:2S → 2개의 관리치가 연속적으로 같은 방향의 평균±2SD의 한계를 벗어날 때 (rejection rule) --- systemic error
- R:4S → 1개의 관리치가 평균+2SD의 한계를 벗어나고 다른 것은 평균-2SD의 한계를 벗어날 때 (rejection rule) --- random error
- 4:1S → 4개의 연속적인 관리치가 같은 방면으로 평균±1SD 한계를 벗어날 때 (rejection rule) --- systemic error
- 10:mean → 10개의 연속적인 관리치가 평균의 어느 한 쪽으로만 있을 때 (rejection rule) --- systemic error

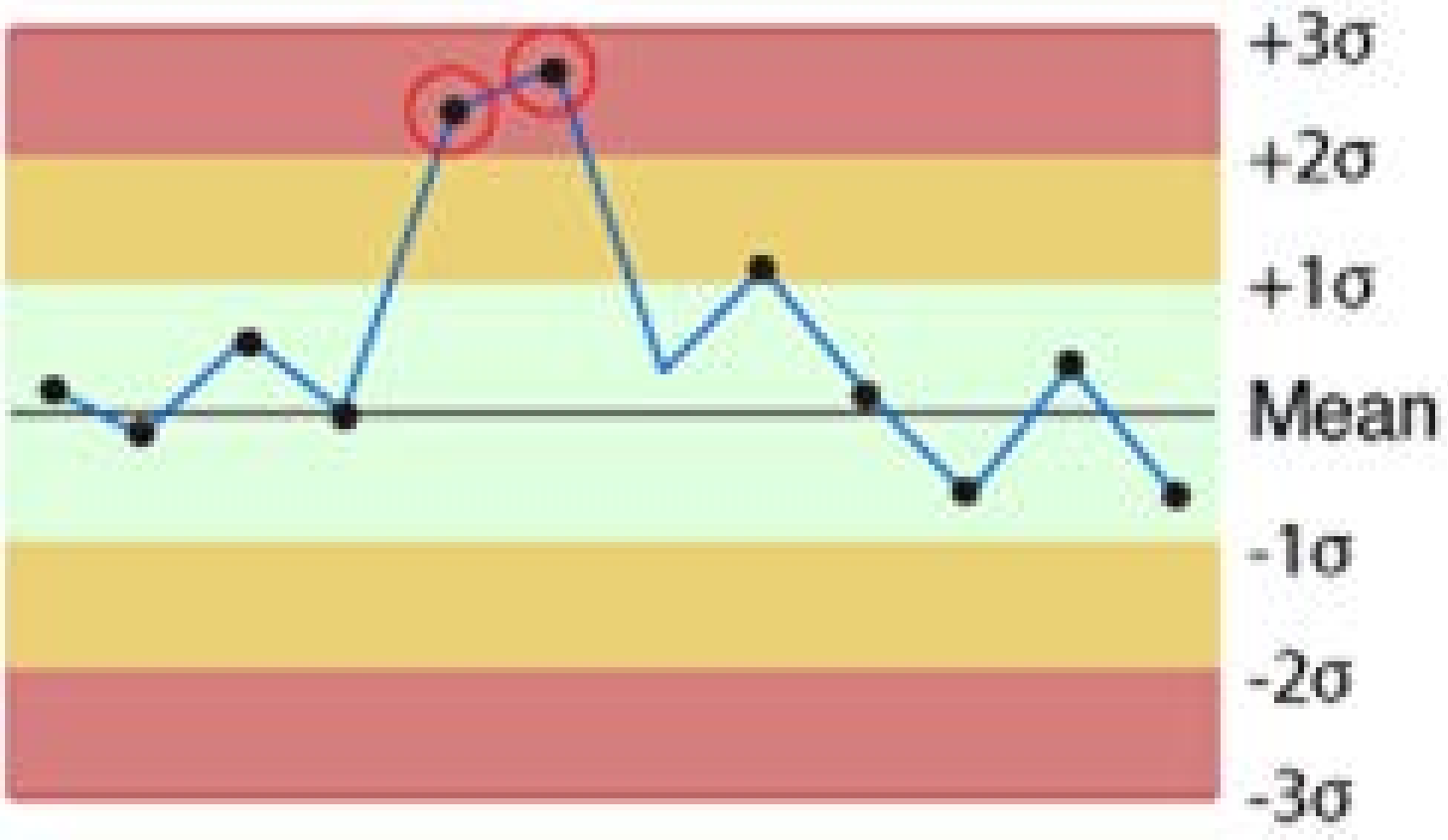
■ **Westgard multi-rule (1:2S) - Random error**



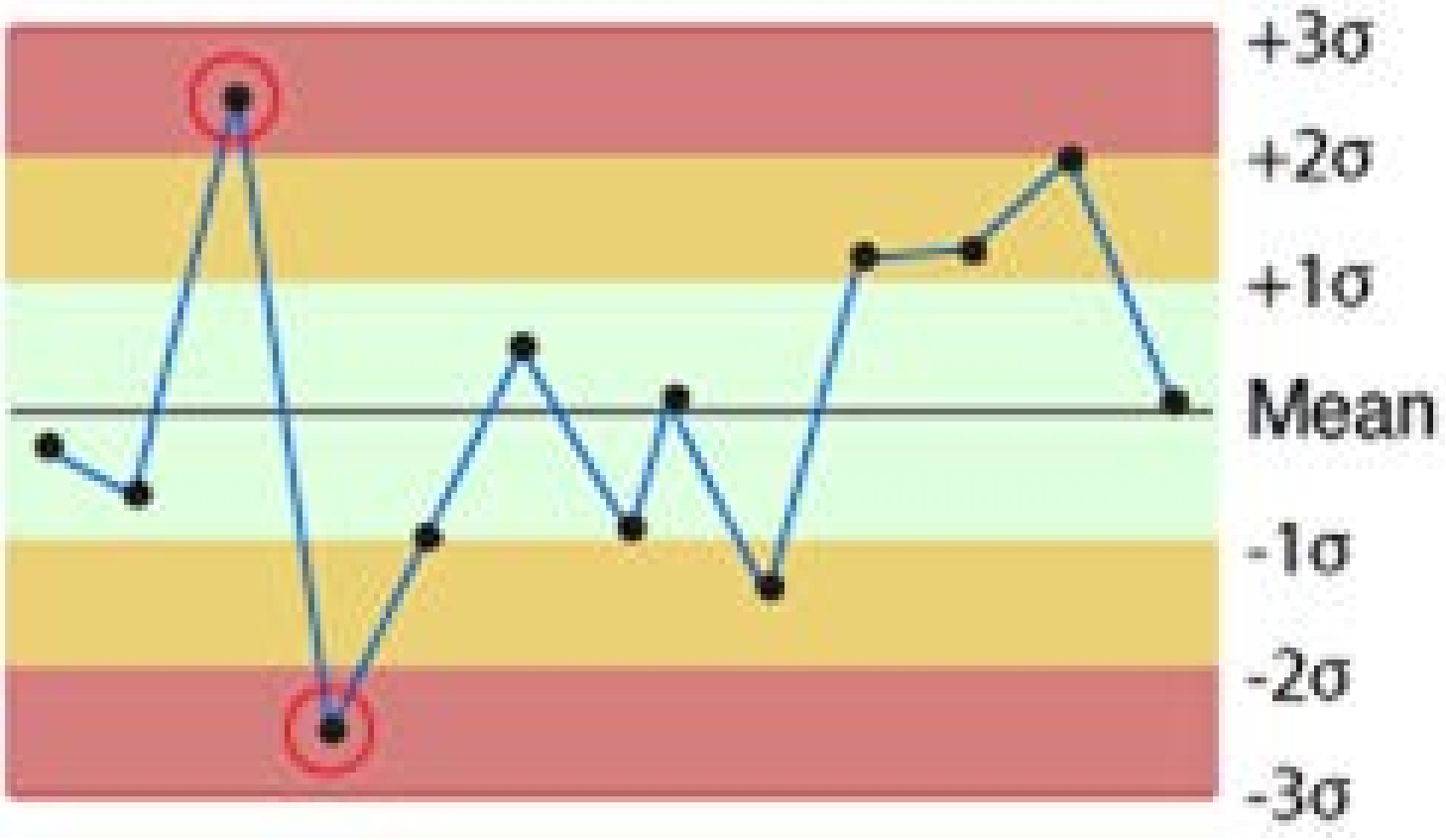
■ **Westgard multi-rule (1:3S) - Random error**



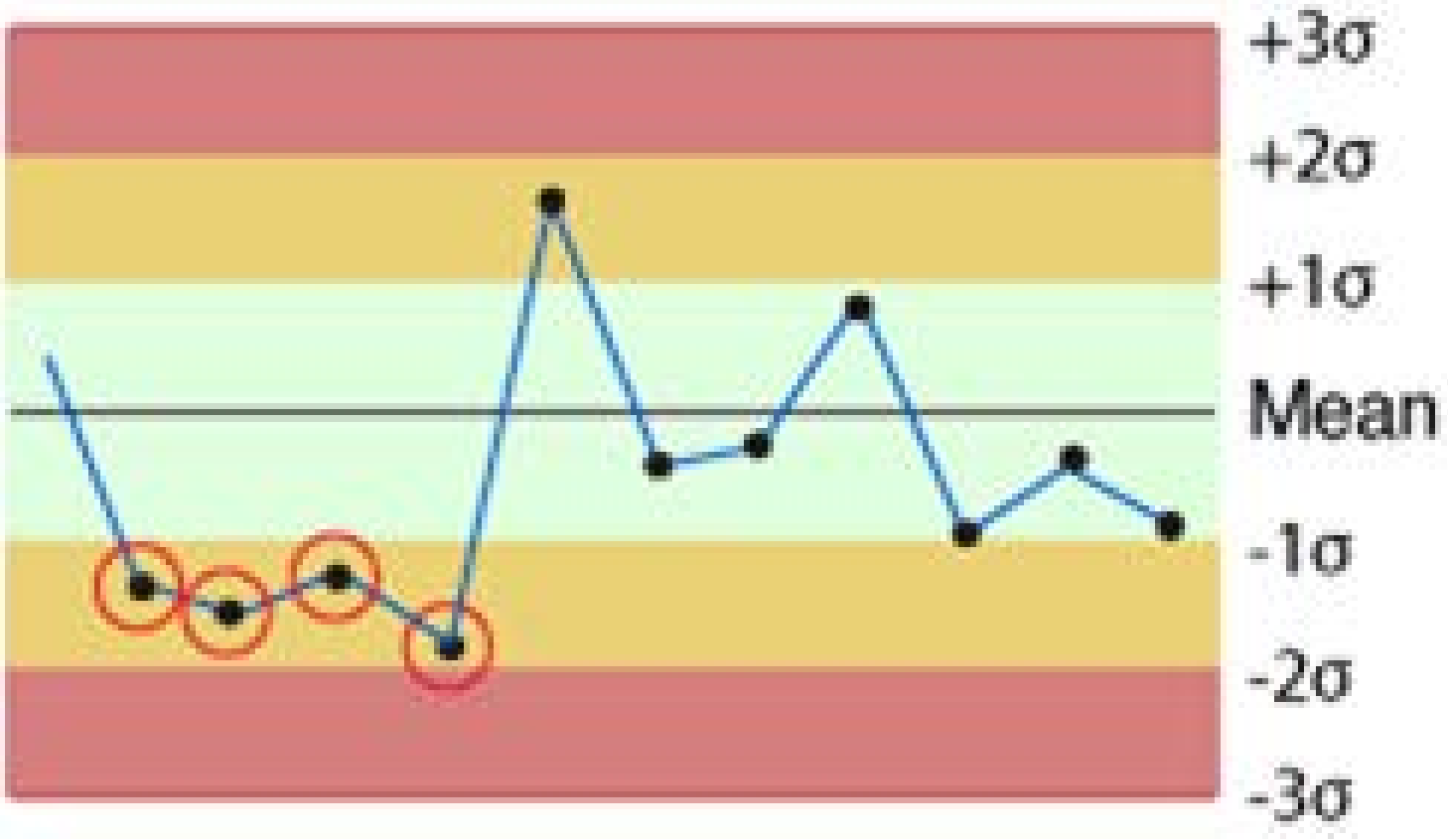
■ **Westgard multi-rule (2:2S) - Systemic error**



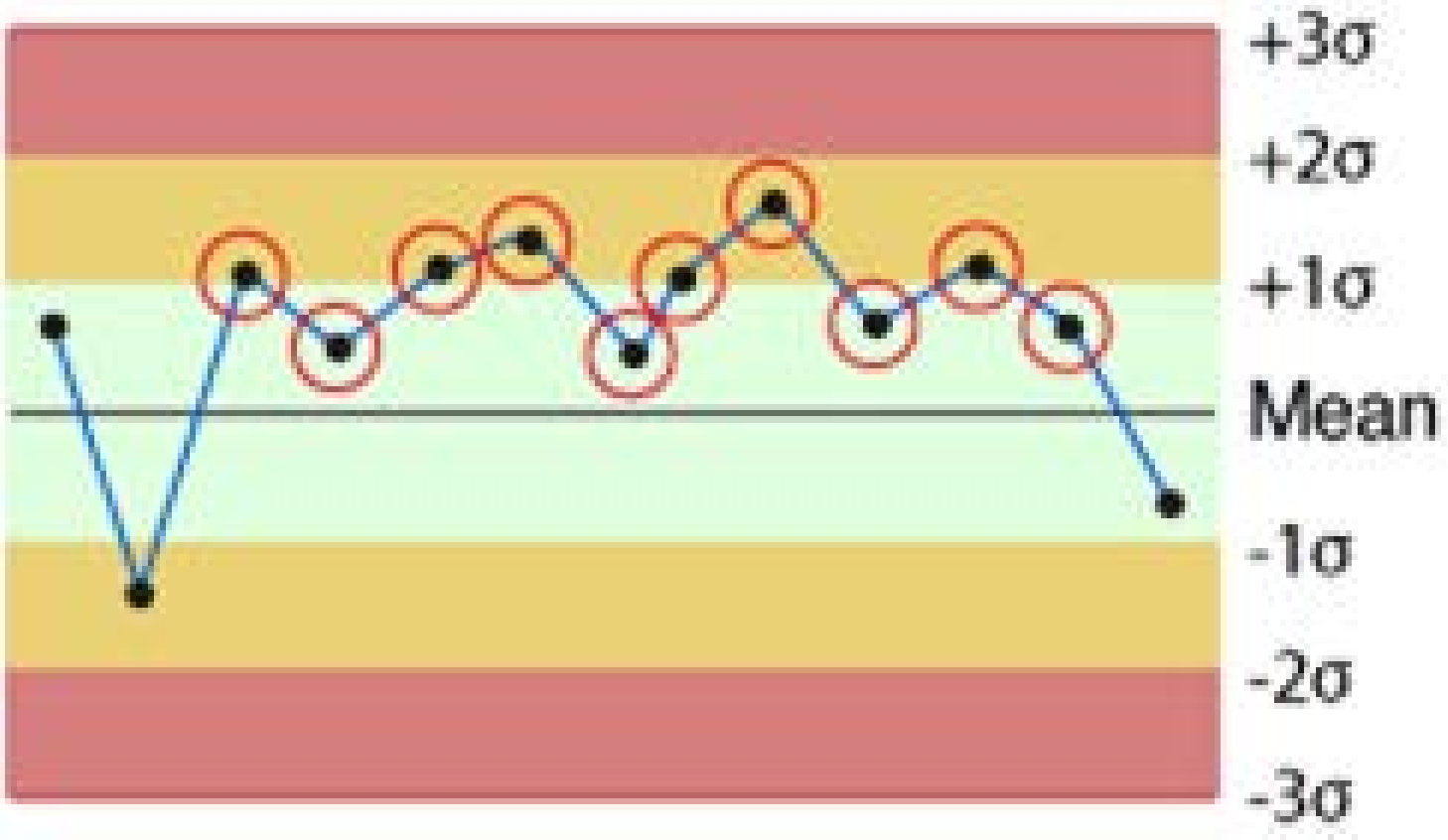
■ **Westgard multi-rule (R:4S) - Random error**



■ **Westgard multi-rule (4:1S) - Systemic error**



■ **Westgard multi-rule (10:X) - Systemic error**



■ 외부정도관리 평가 방법

- 표준편차지수법 (SDI,Standard Deviation Index)

  -> Control Survey : 동일시료를 다수의 검사실에서 검사한 Data를 모아 분포조사

$$SDI = \frac{\text{특정 기관의 평균} - \text{전체 참여기관의 평균}}{\text{전체 참여기관의 SD}}$$

  | SDI | < 0.5 매우 양호, | SDI | < 1 양호한 결과

  | SDI | < 1.5 주의, 관찰, | SDI | > 2 불량한 결과

- 변동지수점수법 (VIS,Variance Index Score)

  -> 참여 검사실의 결과와 참고치 차이를 백분율로 나타낸 것을 CCV 백분율로 환산

$$V = \frac{\text{특정 기관의 결과} - \text{전체 참여기관의 평균 참고치}}{\text{전체 참여기관의 평균 참고치}}$$

  VIS = V / CCV(선택변동계수) X 100

  VIS < 50 매우 양호, VIS < 100 양호

  VIS < 150 주의, 관찰 VIS > 150 원인분석

■ 검사 항목 별 선택변동계수(CCV)

항목	CCV	항목	CCV
나트륨	1.6%	총단백질	3.9%
칼륨	2.9%	알부민	7.5%
염화물	2.2%	총콜레스테롤	7.6%
BUN	5.7%	AST	12.5%
글루코오스	7.7%	ALT	12.5%
총칼슘	4.0%	ALP	17.5
무기인	7.8%	LD(LDH)	25.0%
철	15.0%	GGT(γGTP)	14.0%
요산	7.7%	pH	0.2%
크레아티닌	8.9%	pO_2	5.0%
총빌리루빈	19.2%	pCO_2	5.0%