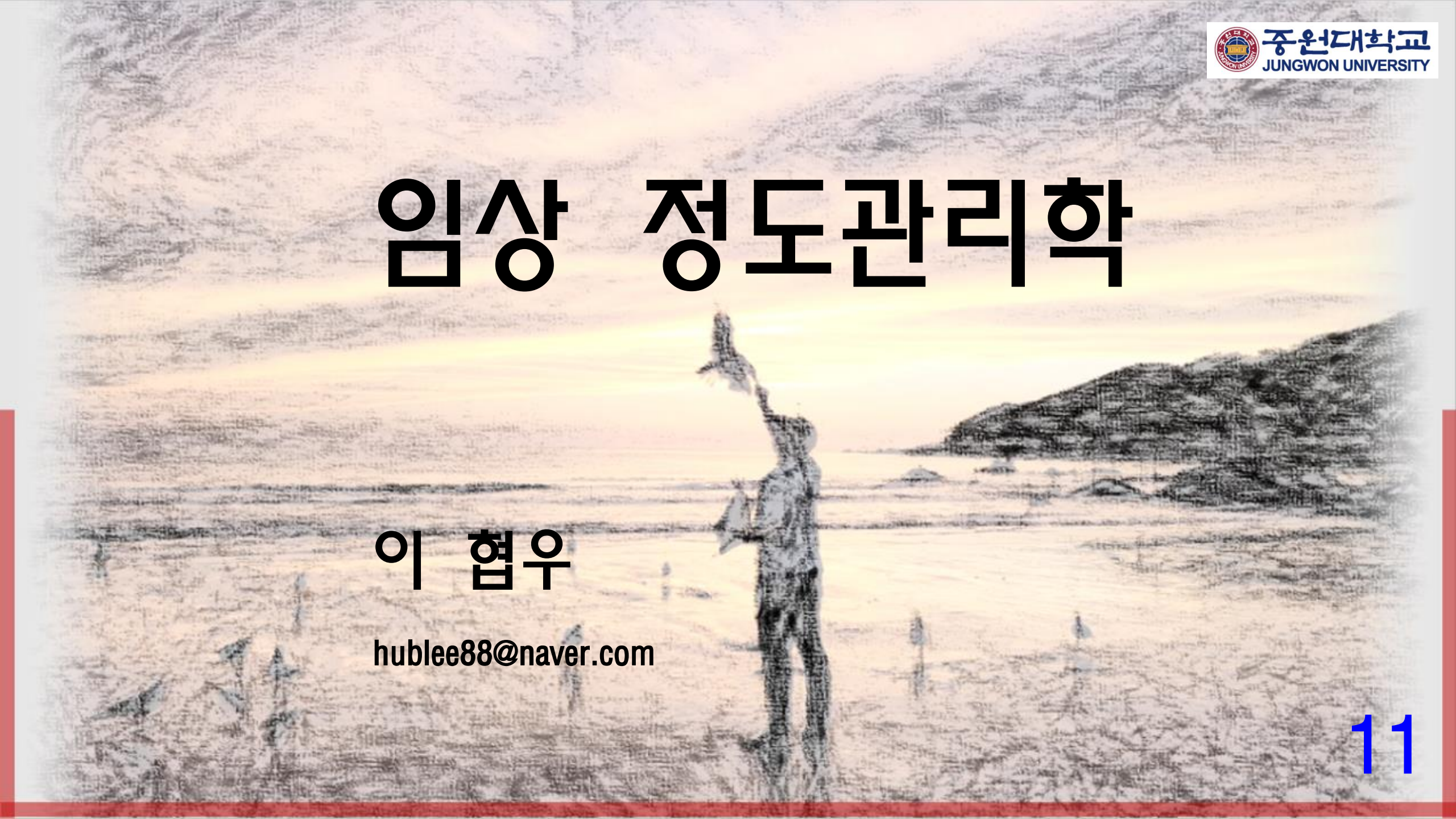


임상 정도관리학

이 협우

hublee88@naver.com

통계적 정도관리

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

● 정의
- 정확한 값(범위)을 알고있는 정도관리물질을 주기적으로 측정함으로써 검사방법과 행위를 평가
- 정규분포: 안정적인 정도관리물질을 반복 측정하면 평균±2SD를 벗어날 가능성은 4.5% = 거짓경보 가능성 높음

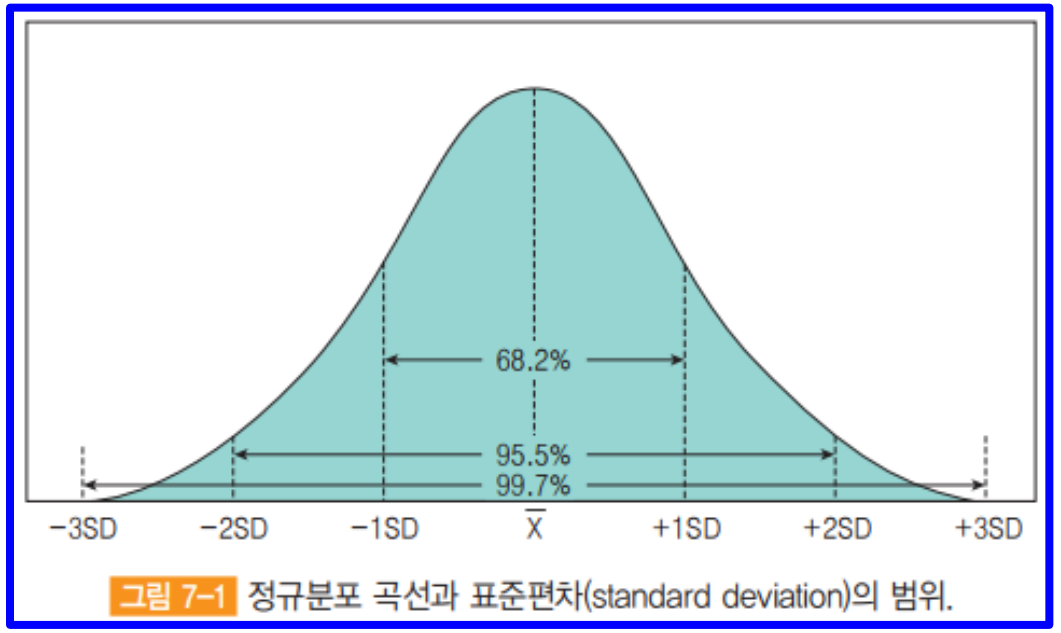


그림 7-1 정규분포 곡선과 표준편차(standard deviation)의 범위.

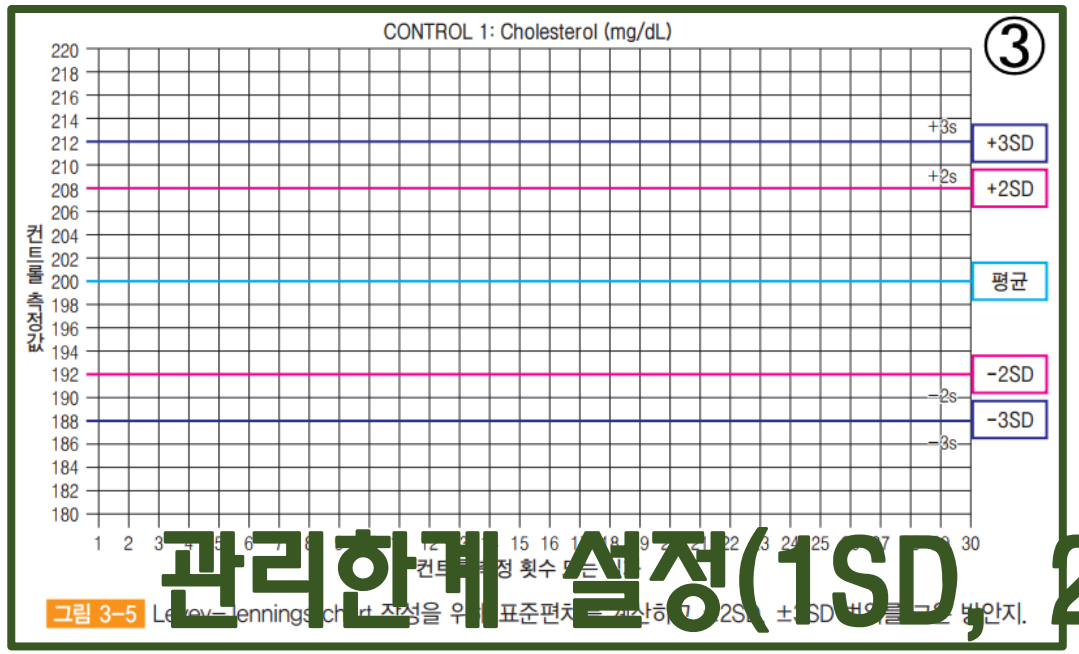
● 목적
- 의사가 올바른 결정을 내릴 수 있도록 정확한 결과를 제공하여 환자가 올바른 치료를 받을 수 있도록 하는 것

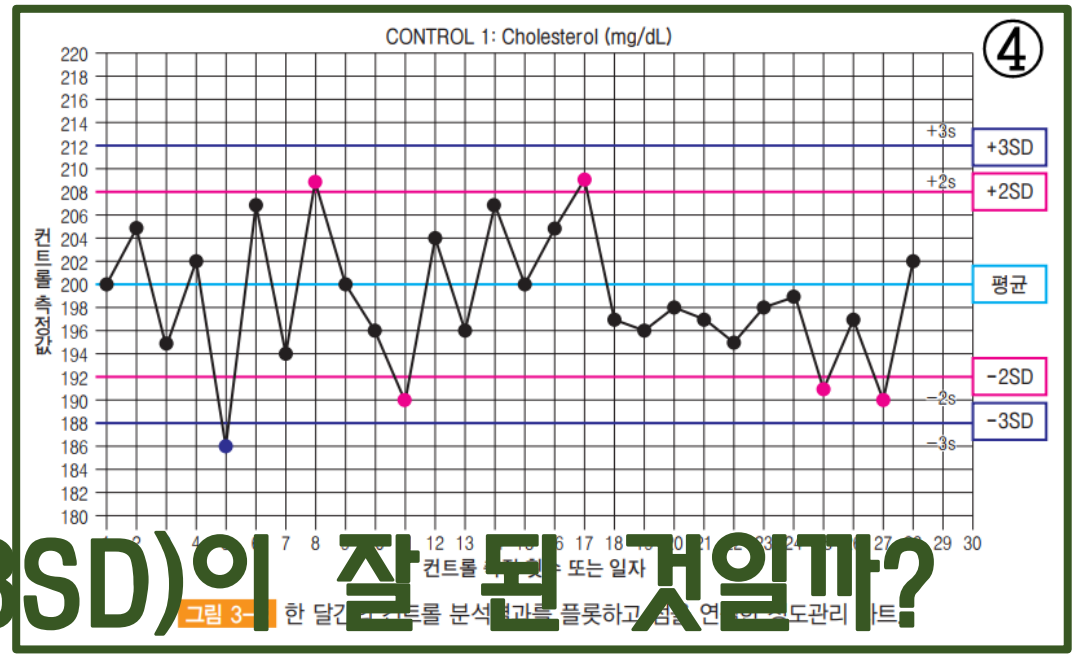
● 통계적 정도관리의 3단계
- 1단계: 정도관리물질 선정
- 2단계: 통계적 계산(최소 20회 이상 측정값으로 평균, 표준편차, 변이계수 산정, 오차 제외)
- 3단계: 통계적 정도관리 시스템 적용(레비-제닝스 관리도와 웨스트가드 다중 규칙)

레비-제닝스 관리도 ☞ 이해 및 작성법

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

- Levey-Jennings control chart(L-J control chart) 작성 절차
  - ① 정도관리물질을 1일 1회 20일 동안, or 하루 2~4회 씩 분석, 20회분의 QC 결과 기록
  - ② 20회 데이터(정도관리물질 1, 정도관리물질 2) 입력한 후 평균과 표준편차 계산
  - ③ 평균과 표준편차를 사용하여 관리한계를 구한 후 방안지에 선 긋기
  - ④ 매일 매일의 정도관리 결과를 플롯팅 (점 간에 선을 연결하지 않아도 무방)
  - ⑤ L-J chart상에 플롯팅 된 점들의 분산이나 경향을 보면서 판독 실시





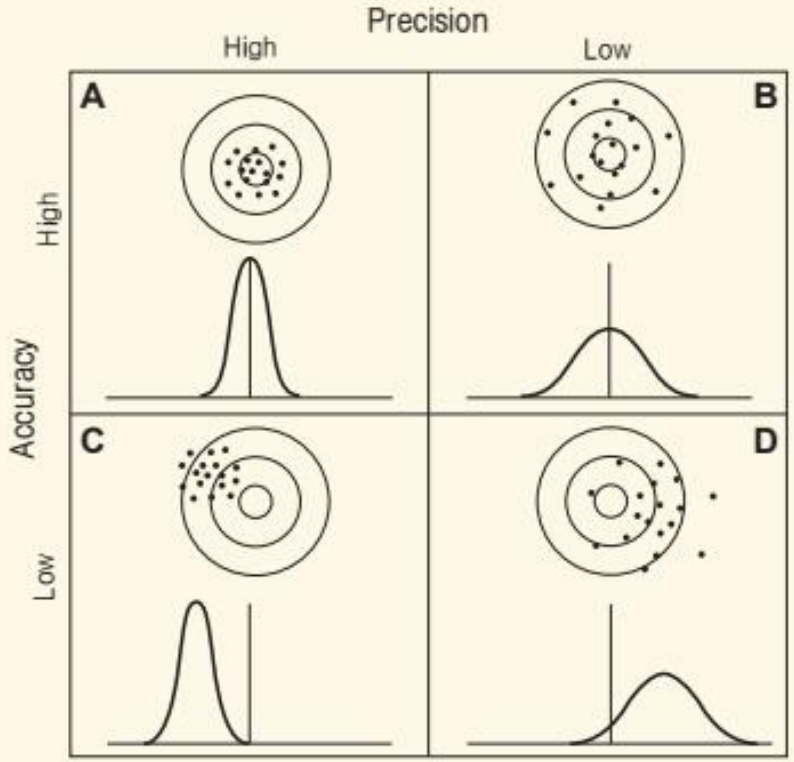
관리한계 설정(1SD, 2SD, 3SD)이 잘 된 것일까?

임상 정도관리학 ☞ 개념과 용어

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

● 정확도와 정밀도의 이해

정밀도와 정확도의 이해



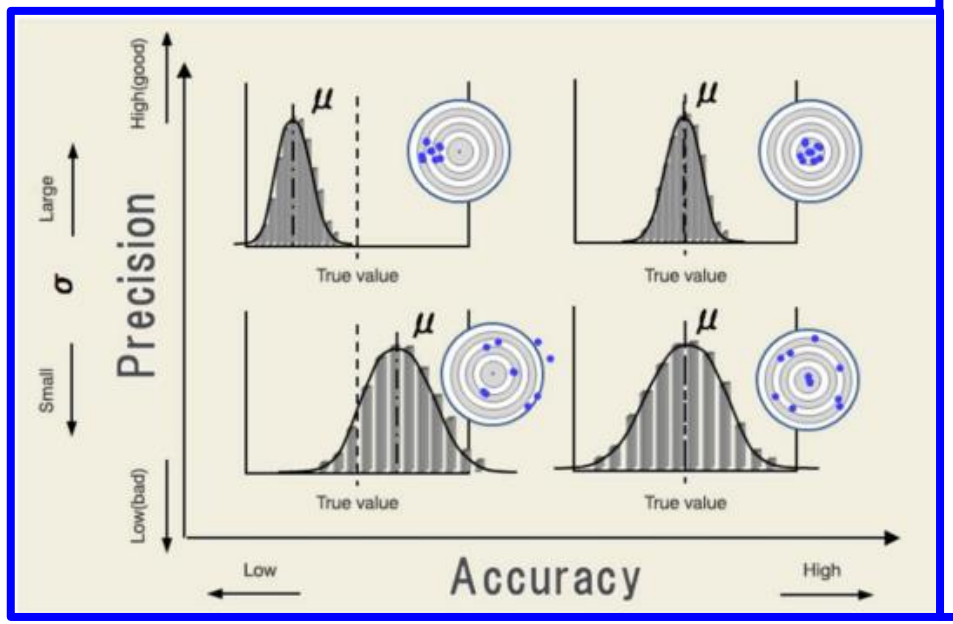
A: 정밀도와 정확도 좋음, B: 정확도는 좋지만 정밀도는 좋지 않음, C: 정밀도는 좋지만 정확도는 좋지 않음, D: 정밀도와 정확도 모두 좋지 않음

외부정도관리(신빙도 조사)

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

● 결과의 해석 방법

- 총분석오차(total analytic error, TAE)
  * 총오차 = 무작위오차 + 계통오차
  * 총분석오차(TAE) = Bias(소속 검사실 결과값 - 참값) + 2SD
  * CLIA 기준과 같은 허용오차의 규격과 비교
    → 허용한계 내에 있으면 합격(acceptable)
    → 허용한계 벗어나면 불합격(unacceptable)



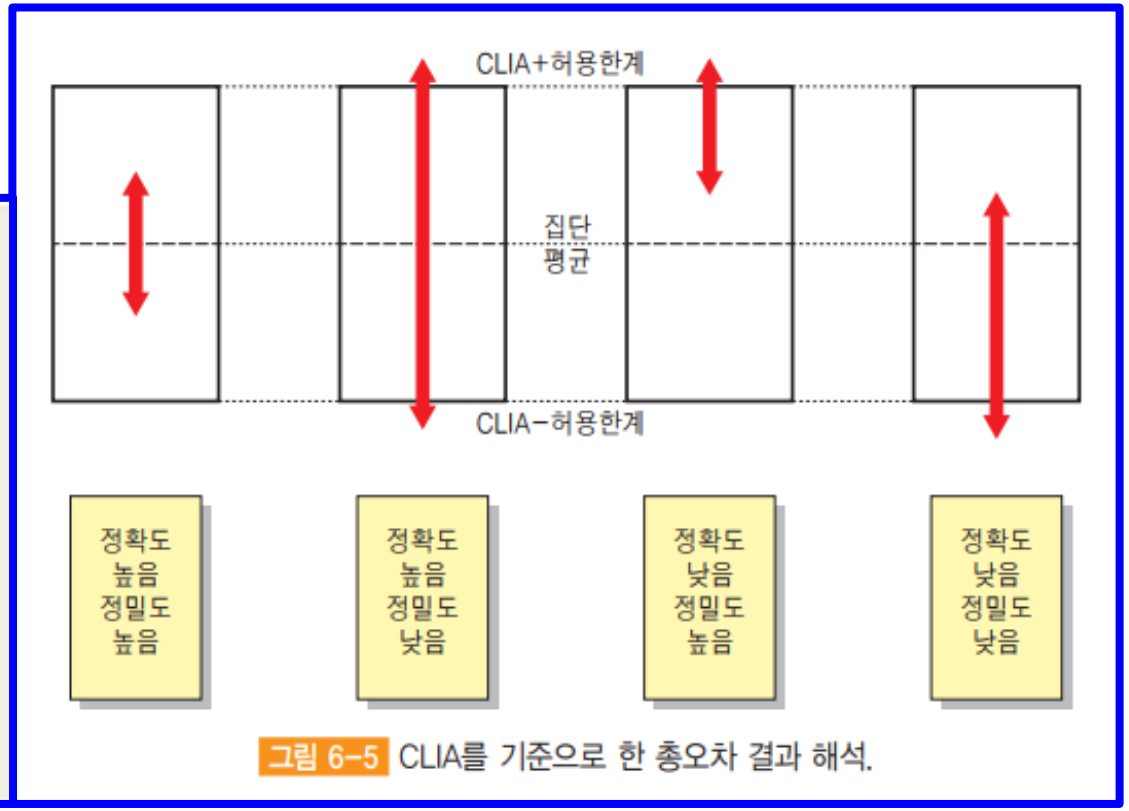


그림 6-5 CLIA를 기준으로 한 총오차 결과 해석.

통계적 정도관리

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

● 절차(6시그마 메트릭 활용)

1) 검사에 대한 질 요건(quality requirements)을 정한다: 허용총오차(TEa) 형태(%)
   - 무작위오차와 계통오차를 모두 포함, 분석 전 변동요인인 환자 개인의 생물학적 변이 포함
   - 측정된 검체의 결과 값에서 목표 값이나 참값에 대한 백분율(%)로 표시
   - 미국 CLIA 지침이나 외부정도관리 신빙도조사 프로그램의 설정 값(=SDI ±3.0 기준 등)
2) 적절한 정도관리물질을 2~3농도 이상 선택한다.
   - 의학적 결정수준(medical decision levels)을 기준으로 선택하는 것을 권고
3) 측정 절차의 안정된 성능 특성을 정한다.(정밀도와 정확도)
   - 정도관리물질의 각 농도에 대하여 안정된 성능특성(평균, 표준편차, 변이계수) 계산
     (CV)% = (SD/Mean)×100 ← 정밀도 정도를 알기 위함
   - 정확도 정도를 위해 목표값(기준값, 참값, 동료집단의 평균값)과의 차이(bias)를 평가(%)
     (Bias)% = (측정값-기준값)/기준값×100
4) 검사실 자체의 정도관리 계획을 세운다(정도관리 규칙, 농도의 종류, 정도관리 횟수 등)
5) 시그마를 사용하여 정도관리 성능(오차 검출율, 거짓 거부율)을 예측한다.
   - Sigma Metric = (TEa% - bias%) / CV%

임상 정도관리학 ☞ 개념과 용어

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

- 평균(average, mean): 관찰치들의 합을 관찰치의 수로 나눈 값
- 중앙값(median): 자료를 오름차순으로 정리한 후 가운데 값
- 최빈값(mode): 자료에서 가장 빈번하게 나오는 값. 히스토그램의 봉우리가 되는 것
- 범위(range): 숫자변수의 가장 큰 값과 가장 작은 값의 차이로 최대값에서 최소값을 뺀 값
- 최소값(minimum): 숫자변수의 가장 작은 값
- 최대값(maximum): 숫자변수의 가장 큰 값
- 편차: 측정값에서 평균값을 뺀 수(값), 절대편차
- 분산: 데이터(변량)들의 퍼져있는 정도, 편차제곱의 평균 값
- 표준편차: 분산에 루트
- 변동계수: 표준편차를 평균으로 나눈 값, 두 그룹의 데이터 비교할 경우 사용
- 민감도: 양성을 양성으로 측정할 수 있는 능력
- 특이도: 음성을 음성으로 구별할 수 있는 능력
- 정확도: 목표치에 접근하는 정도
- 정밀도(재현성): 반복해서 측정 시 밀집도(분산이나 편차가 적을수록 좋음)

통계적 정도관리

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

표 7-1. 미국 CLIA 2019에 따른 신빙도조사의 허용가능 성능(Acceptable Performance, AP) 범위, TV: target values. *(계속)*

Chemistry		
Routine Chemistry CLIA 2019		
Analyte or Test	**NEW Criteria for AP**	**OLD AP**
Alanine aminotransferase(ALT/SGPT)	TV±15%	TV±20%
Albumin	TV±8%	TV±10%
Alkaline Phosphatase	TV±20%	TV±30%
Amylase	TV±10%	TV±30%
Aspartate aminotransferase(AST)	TV±15%	TV±20%
Bilirubin, total	TV±20%	TV±20% or 0.4mg/dL (greater)
Blood gas pCO2	TV±5mmHg or ±8% (greater)	Same
Blood gas pO2	TV±15mmHg or ±15% (greater)	TV±3SD
Blood gas pH	TV±0.04	Same
B-natriuretic peptide(BNP)	TV±30%	None
Pro B-natriuetic peptide(proBNP)	TV±30%	None
Calcium, total	TV±1.0mg/dL	Same
Carbon dioxide	TV±20%	None
Chloride	TV±5%	Same
Cholesterol, total	TV±10%	Same
Cholesterol, high density lipoprotein	TV±20%	TV±30%
Cholesterol, low density lipoprotein (direct)	TV±20%	None
Creatine kinase(CK)	TV±20%	TV±30%
CK-MB isoenzymes	MB elevated(presence or absence)	Same
	or TV±25%(greater)	or TV±3SD
Creatinine	TV±0.2mg/dL or ±10% (greater)	TV±0.2mg/dL or±15% (greater)
Ferritin	TV±20%	None
Gamma glutamyl transferase	TV±5U/L or±15% (greater)	None
Glucose(excluding FDA home use)	TV±8%	TV±6mg/dL or±10% (greater)
Hemoglobin A1c	TV±10%	None
Iron, total	TV±15%	TV±20%
Lactate dehydrogenase(LDH)	TV±15%	TV±20%
Magnesium	TV±15%	TV±25%
Phosphorus	TV±0.3mg/dL or 10% (greater)	None
Potassium	TV±0.3mmol/L	TV±0.5mmol/L
Prostate Specific Antigen, total	TV±0.2ng/dL or 20% (greater)	None
Sodium	TV±4mmol/L	Same
Total Iron Binding Capacity(direct)	TV±20%	None

(계속)

표 7-1. 미국 CLIA 2019에 따른 신빙도조사의 허용가능 성능(Acceptable Performance, AP) 범위, TV: target values. *(계속)*

Total Protein	TV±8%	TV±10%
Triglycerides	TV±15%	TV±25%
Troponin I	TV±0.9ng/mL or 30% (greater)	None
Troponin T	TV±0.2ng/ML or 30% (greater)	None
Urea Nitrogen	TV±2mg/dL or±9% (greater)	Same
Uric Acid	TV±10%	TV±17%
Immunology		
Immunology CLIA 2019		
Analyte or Test	**NEW Criteria for AP**	**OLD AP**
Alpha-1 antitrypsin	TV±20% or positive or negative	TV±3SD
Alpha-fetoprotein(tumor marker)	TV±20% or positive or negative	TV±3SD
Antinuclear antibody	TV±3SD or positive or negative	TV±2 dilutions or pos or neg
Antistreptolysin O	TV±3SD or positive or negative	TV±2 dilutions or pos or neg
Anti-Human Immunodeficiency virus(HIV)	Reactive(pos) or nonreactive(neg)	Same
Complement C3	TV±15% or positive or negative	TV±3SD
Complement C4	TV±5mg/dL or±20% (greater)	TV±3SD
C-reactive protein(HS)	TV±1mg/dL or± 30% (greater)	None
HBeAg	Reactive(pos) or nonreactive(neg)	Reactive(pos) or nonreactive(neg)
anti-HBc	Reactive(pos) or nonreactive(neg)	Reactive(pos) or nonreactive(neg)
HB3Ag	Reactive(pos) or nonreactive(neg)	Reactive(pos) or nonreactive(neg)
Anti-HBs	Reactive(pos) or nonreactive(neg)	Reactive(pos) or nonreactive(neg)
Anti-HCV	Reactive(pos) or nonreactive(neg)	Reactive(pos) or nonreactive(neg)
IgA	TV±15%	TV±3SD
IgE	TV±20%	TV±3SD
IgG	TV±20%	TV±3SD
IgM	TV±20%	TV±3SD
Infectious mononucleosis	Positive or negative	TV±2 dilutions or pos or neg
Rheumatoid factor	TV±3SD or positive or negative	TV±2 dilutions or pos or neg
Rubella	TV±3SD or positive or negative	TV±2 dilutions or pos or neg
Endocrinology		
Endocrinology CLIA 2019		
Analyte or Test	**NEW Criteria for AP**	**OLD AP**
Cancer antigen(CA) 125	TV±20%	None
Carcinoembryonic antigen(CEA)	TV±15%	None
Cortisol	TV±20%	TV±25%
Estradiol	TV±30%	None

(계속)

표 7-1. 미국 CLIA 2019에 따른 신빙도조사의 허용가능 성능(Acceptable Performance, AP) 범위, TV: target values. *(계속)*

Folate, serum	TV±1ng/mL or ±30% (greater)	None
Follicle stimulating hormone	TV±2IU/L or ±18% (greater)	None
Free thyroxine	TV±0.3ng/dL or ±15% (greater)	TV±3SD
Human chorionic gonadotropin	TV±18% or positive or negative	TV±3SD or positive or negative
Luteinizing hormone	TV±20%	None
Parathyroid hormone	TV±30%	None
Progesterone	TV±25%	None
Prolactin	TV±20%	None
Testosterone	TV±20ng/dL or ±30% (greater)	None
T3 uptake	TV±18%	TV±3SD
Triiodothyronine	TV±30%	TV±3SD
Thyroid stimulating hormone	TV±20% or ±2mIU/L (greater)	TV±3SD
Thyroxine	TV±20% or ±1.0mcg/dL (greater)	Same
Vitamin B12	TV±25%	TV±30%
Toxicology		
Toxicology CLIA 2019		
Analyte or Test	**NEW Criteria for AP**	**OLD AP**
Acetaminophen	TV±15%	None
Alcohol, blood	TV±20%	TV±25%
Blood lead	TV±10% or 2mcg/dL (greater)	TV±10% or ±4mcg/dL (greater)
Carbamazepine	TV±20%	TV±25%
Digoxin	TV±15% or ±2ng/mL (greater)	None
Gentamicin	TV±25%	Same
Lithium	TV±15%	TV±0.3mmol/L or 20% (greater)
Phenobarbital	TV±15%	TV±20%
Phenytoin	TV±15% or ±2mcg/dL (greater)	TV±25%
Salicylate	TV±15%	None
Theophylline	TV±20%	TV±25%
Tobramycin	TV±20%	TV±25%
Valproic acid	TV ±20%	TV±25%
Vancomycin	TV±15% or ±2mcg/dL (greater)	None
Hematology		
Hematology CLIA 2019		
Analyte or Test	**NEW Criteria for AP**	**OLD AP**
Cell identification	80% or greater consensus	90% or greater consensus
White blood cell differential	TV±3 SD	Same

(계속)

표 7-1. 미국 CLIA 2019에 따른 신빙도조사의 허용가능 성능(Acceptable Performance, AP) 범위, TV: target values. *(계속)*

Erythrocyte count	TV±4%	TV±6%
Hematocrit	TV±4%	TV±6%
Hemoglobin	TV±4%	TV±7%
Leukocyte count	TV±5%	TV±15%
Platelet count	TV±25%	Same
Fibrinogen	TV±20%	Same
Partial thromboplastin time	TV±15%	Same
Prothrombin time	TV±15%	Same

(출처: Proficiency Testing(PT) Criteria, CLIA 2019 (New) & CLIA 88(Old).)

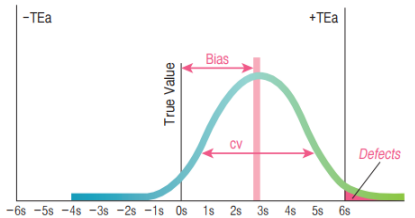


그림 7-2 6시그마에서의 총오차(TEa) 구간, 바이어스(bias), 변이계수(CV) 그리고 결함(defects) 범위 도식. Sigma-metric=(TEa-Bias)/CV. 예: 검사실에서 ALT의 sigma 값 구하기. 측정결과 %CV가 1.70이고 Bias가 3.3 그리고 표 7-1에서 ALT의 TEa는 15%이다. Sigma-metric=(15-3.3)/1.7=6.88로 계산된다.

통계적 정도관리

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

● 절차

5) 시그마를 사용하여 정도관리 성능(오차 검출율, 거짓 거부율)을 예측한다.

- Sigma Metric = (TEa% - bias%) / CV%

*시그마-메트릭스 그래프를 사용한 다중 규칙 방법

① 시그마-메트릭스 그래프의 오른쪽 위에서 왼쪽 아래로 연결되는 커브는 검정력 곡선

② 오차검출 확률 확인(0.9 이상=90% 이상 설정)

③ 거짓거부 확률 확인(0.05 이하=5% 미만 설정)

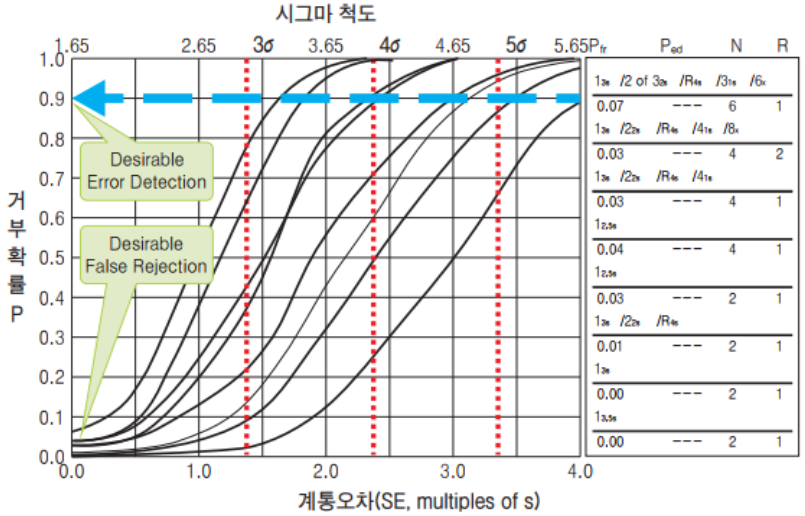


그림 7-3 정도관리 절차 선택을 위한 시그마 메트릭스 그래프.

표 7-2. Sigma-metric 정도관리 설계도구

1	Sigma-metric을 계산한다.
2	Sigma-scale에 그 값을 표시한다.
3	그 지점으로부터 검정력 곡선(power curve)을 통과하는 수직선을 그린다.
4	수직선과 검정력 곡선이 만나는 지점에서 오차검출능력(Ped)을 평가한다.
5	원하는 오차검출(Ped가 0.90 이상)을 제공하는 후보 QC 방법들을 확인한다.
6	후보 QC방법들의 거짓거부율(Pfr)을 비교(검정력 곡선의 y-절편)한다.
7	QC 규칙 선택 방법(오차검출은 가장 높고, 거짓거부 가장 낮고, 관리물질 측정 수는 적고, 관리규칙 간단)

통계적 정도관리

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

● 절차

예제 3

검사항목: Total cholesterol
허용총오차(TEa): 9.0%(생물학적 변이 기준)
외부정도관리 기준치(reference value): 200 mg/dL
검사실 외부정도관리결과: 202mg/dL
검사실 내부정도관리: 평균 210mg/dL, SD: 4.2, 변이계수: 2.0%

변이계수(CV) = (SD / Mean) × 100 = (4.2 / 210) × 100 = 2.0%
바이어스(Bias) = (측정값 − 기준값) / 기준값 × 100 = (202 − 200) / 200 × 100 = 1.0%

시그마 메트릭(Sigma metric) = (%TEa − %Bias) / %CV = (9 − 1.0) / 2.0 = **4.0**

적용: 시그마-메트릭스 그래프(그림 7-6)의 시그마 척도(x-축)에 시그마 메트릭 계산값 4.0을 대입하여, 오차검출률 90% 이상 되는 그래프를 선택하고 해당하는 정도관리 규칙을 사용하면 된다. 오른쪽에서 6번째 그래프(1-2.5s)는 정도관리물질 4가지 농도를 1번 실행 시 오차검출률 0.88(88%), 거짓거부율 0.04(4%)를 나타내며, **오른쪽에서 7번째 그래프(1-3s/2-2s/R-4s/4-1s)**는 정도관리물질 4가지 농도를 1번 실행 또는 2가지 농도를 2번 실행 시 오차검출률 0.91(91%), 거짓거부율 0.03(3%)으로 이 검사항목은 multi-rule($1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$)을 사용하면 된다.

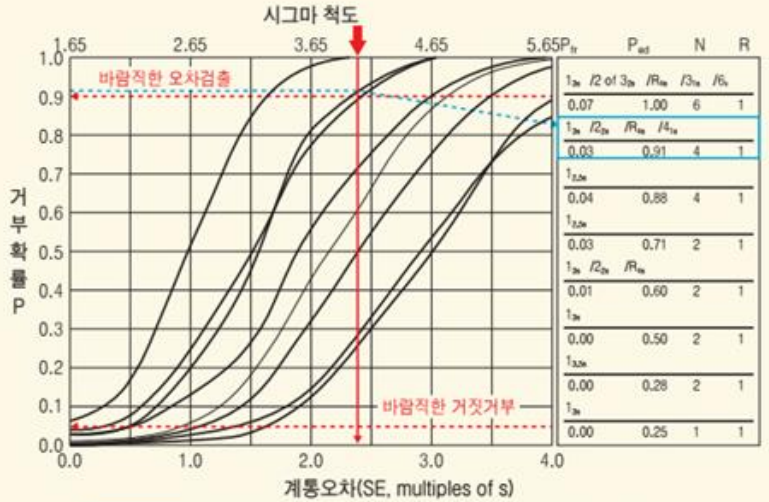


그림 7-6 정도관리 절차 선택을 위한 4.0(↓) 시그마-메트릭스 그래프.

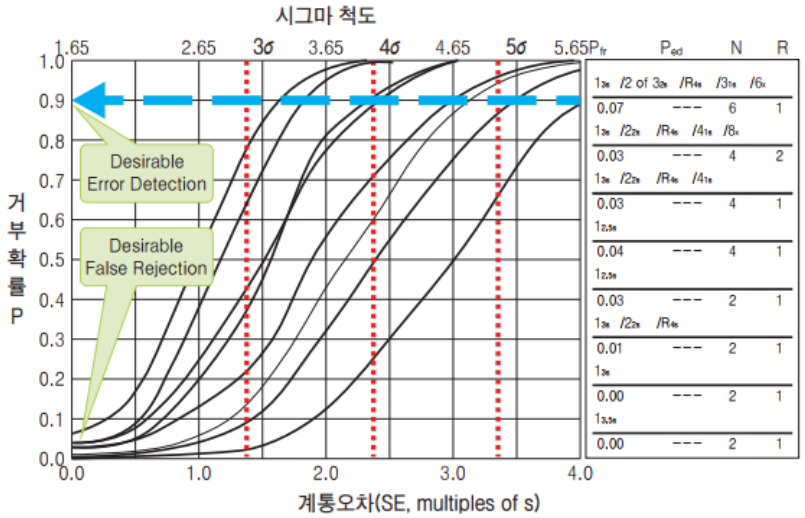


그림 7-3 정도관리 절차 선택을 위한 시그마 메트릭스 그래프.

표 7-2. Sigma-metric 정도관리 설계도구

1	Sigma-metric을 계산한다.
2	Sigma-scale에 그 값을 표시한다.
3	그 지점으로부터 검정력 곡선(power curve)을 통과하는 수직선을 그린다.
4	수직선과 검정력 곡선이 만나는 지점에서 오차검출능력(Ped)을 평가한다.
5	원하는 오차검출(Ped가 0.90 이상)을 제공하는 후보 QC 방법들을 확인한다.
6	후보 QC방법들의 거짓거부율(Pfr)을 비교(검정력 곡선의 y-절편)한다.
7	QC 규칙 선택 방법(오차검출은 가장 높고, 거짓거부 가장 낮고, 관리물질 측정 수는 적고, 관리규칙 간단)

통계적 정도관리

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

● 평가

- 통계적 정도관리가 잘 실행되는 정도관리 그래프는 대체로 평균값 중심으로 대칭
- 100번의 정도관리를 실행하면 ±2SD 관리범위를 벗어날 가능성은 약 4.5%로 4~5회가 ±2SD ~ ±3SD 관리범위 내에 있는 그래프

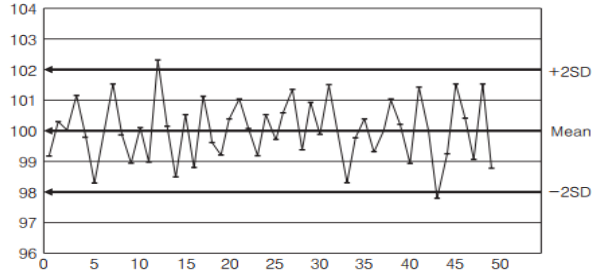
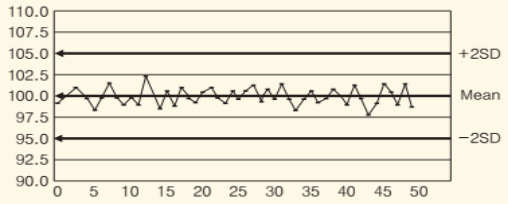


그림 7-9 통계적 정도관리 잘 실행되고 있는 그래프. 2회(11일과 44일) 결과가 2SD를 벗어났다.

실무 팁: 잘못된 통계적 정도관리 문제점과 해결 방법

1) 제조사에서 제공하는 표준편차를 그대로 사용할 경우의 정도관리 그래프

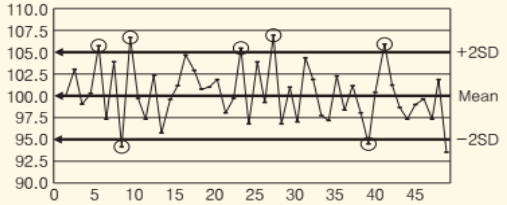


문제점 SD가 넓어 오차 발생 시 확인이 불가능하다.

해결방법 다양한 장비 및 환경에서 평균, 표준편차를 구하여 허용범위를 설정하다 보니 표준편차가 넓게 설정되었다. 그러므로 각 검사실 환경과 조건에 적합한 평균, 표준편차를 계산하여 허용범위를 설정하여 사용하여야 한다. 즉, 검사실 환경에 맞도록 허용범위를 설정함으로써 미세한 오차 발생도 조기 발견할 수 있고 이를 조치함으로써 정확한 검사결과를 보고할 수 있다.

실무 팁: 잘못된 통계적 정도관리 문제점과 해결 방법

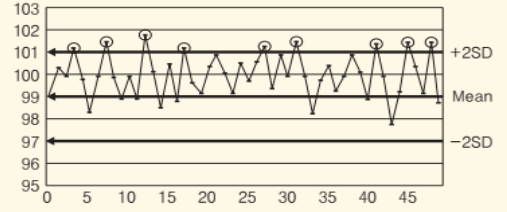
2) 정도관리물질 20회 평가하여 평균, 표준편차를 사용할 경우 정도관리 그래프



문제점 표준편차가 좁게 설정되어 오차가 없는데 있는 것처럼 거짓 경보가 발생한다.

해결방법 20일 동안 실시하여 얻은 계산된 표준편차는 오랜 기간 동안 예상되는 변화를 다 포함하지 못하므로 표준편차 참값보다 약 30% 차이가 날 수 있다. 그러므로 6개월 동안 사용 후 누적된 표준편차를 계산하여 적용하면 된다.

3) 평균값 계산이 잘못된 정도관리 그래프



문제점 평균값이 낮게 계산되어, 정도관리결과가 평균값 위쪽에 주로 산포되어 있다.

해결방법 평균값 계산이 잘못된 경우로 볼 수 있는데 원인은 두 가지로 볼 수 있다. 하나는 단순한 계산 실수이거나 20회 측정 시 1~2병의 정도관리물질을 사용함으로 바이알 간 변이가 포함되지 아니하여 발생한 경우이다. 누적 평균을 사용하여 평균값을 수정하여야 한다.


DON'T
STOP
UNTIL
YOU'RE
PROUD