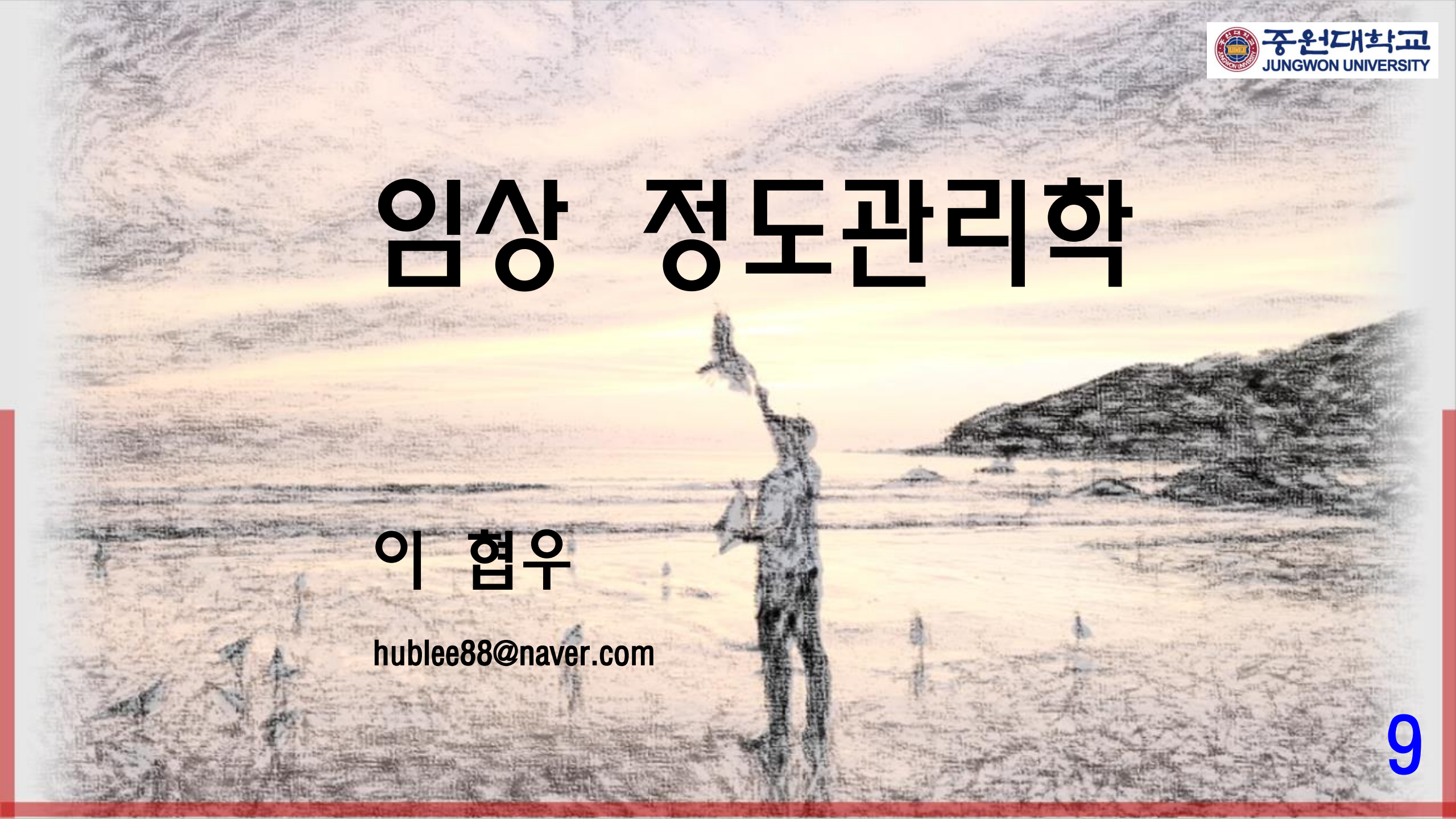


# 임상 정도관리학

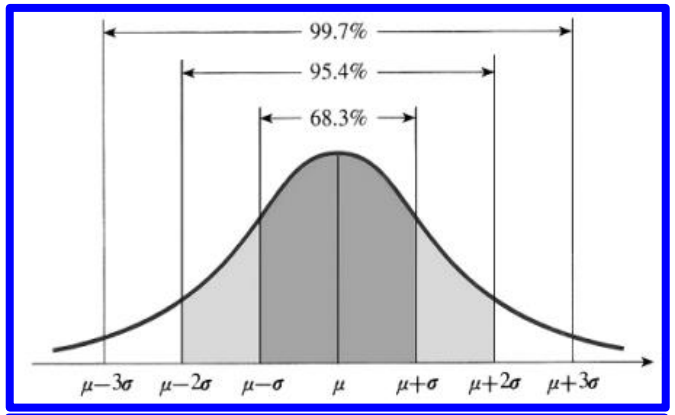
이 협우

hublee88@naver.com

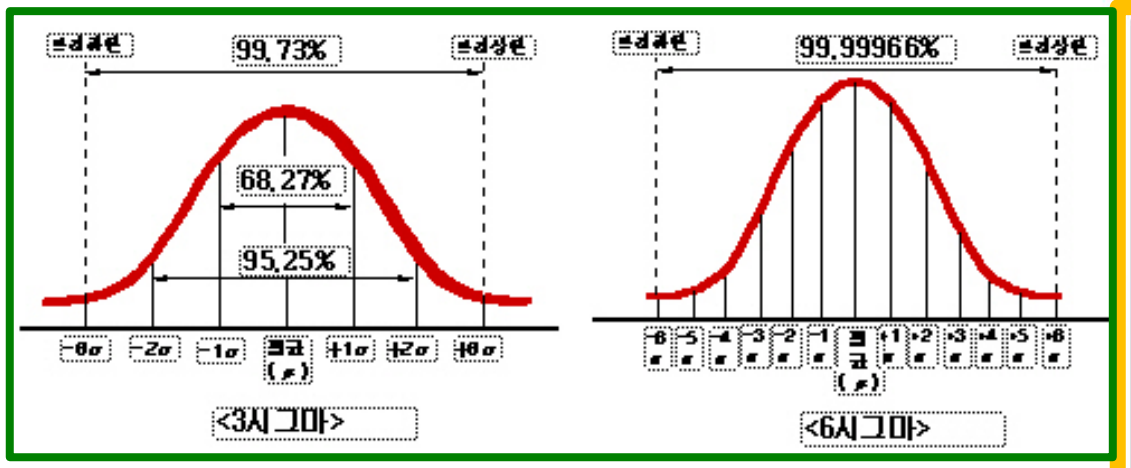
# 통계적 정도관리의 절차, 실행 및 평가

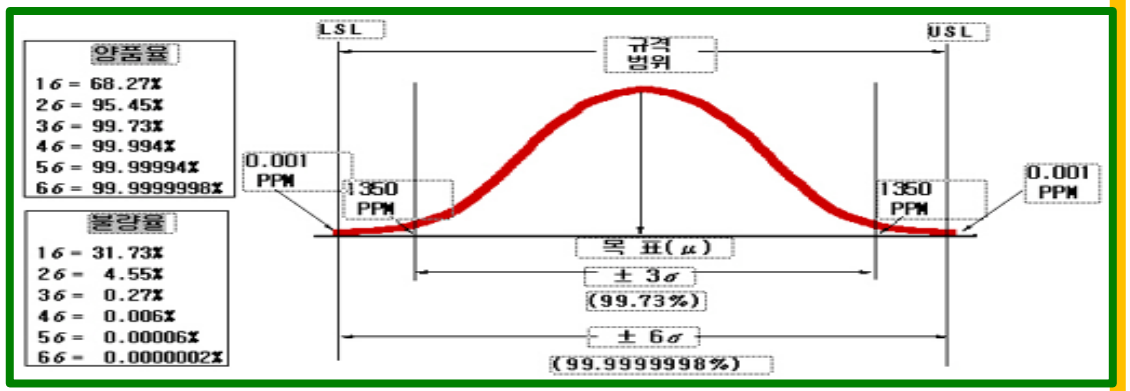
중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

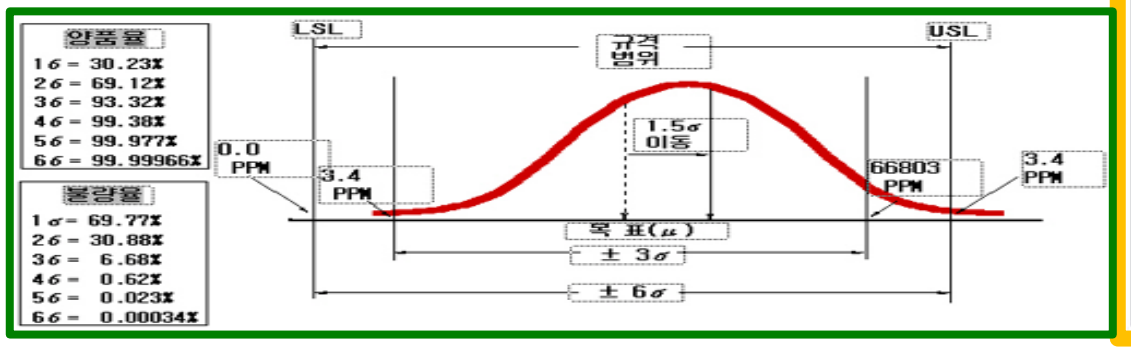
- 그리스 문자
  - $\Sigma$: 시그마, 통계에서 '합'
  - $\sigma$: $\Sigma$의 소문자, '편차(SD)'
  - $\mu$: 뮤, '평균(M, Xbar)'




| | 범위내의 확률 | 범위를 벗어날 가능성 [ppm] |
|---|---|---|
| μ ± 1σ | 68.27% | 317,311 |
| μ ± 2σ | 95.45% | 45,500 |
| μ ± 3σ | 99.73% | 2,700 |
| μ ± 4σ | 99.9937% | 63 |
| μ ± 5σ | 99.999943% | 0.57 |
| μ ± 6σ | 99.9999998% | 0.002 |




Σσς

그리스 문자

| | | | |
|---|---|---|---|
| Αα | 알파 | Νν | 뉴 |
| Ββ | 베타 | Ξξ | 크시 |
| Γγ | 감마 | Οο | 오미크론 |
| Δδ | 델타 | Ππ | 파이 |
| Εε | 엡실론 | Ρρ | 로 |
| Ζζ | 제타 | Σσς | 시그마 |
| Ηη | 에타 | Ττ | 타우 |
| Θθ | 세타 | Υυ | 입실론 |
| Ιι | 요타 | Φφ | 피 |
| Κκ | 카파 | Χχ | 키 |
| Λλ | 람다 | Ψψ | 프시 |
| Μμ | 뮤 | Ωω | 오메가 |

기타 문자

| | | | |
|---|---|---|---|
| Ϝ | 디감마 | Ϛ | 스티그마 |
| Ϸ | 헤타 | Ϻ | 산 |
| Ϙ | 코파 | Ϡ | 삼피 |
| Ϸ | 쇼 | | |

# 통계적 정도관리의 절차, 실행 및 평가

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

※중심극한정리=무작위로 추출된 표본의 크기가 커질수록 모집단의 분포와 관계없이 정규분포

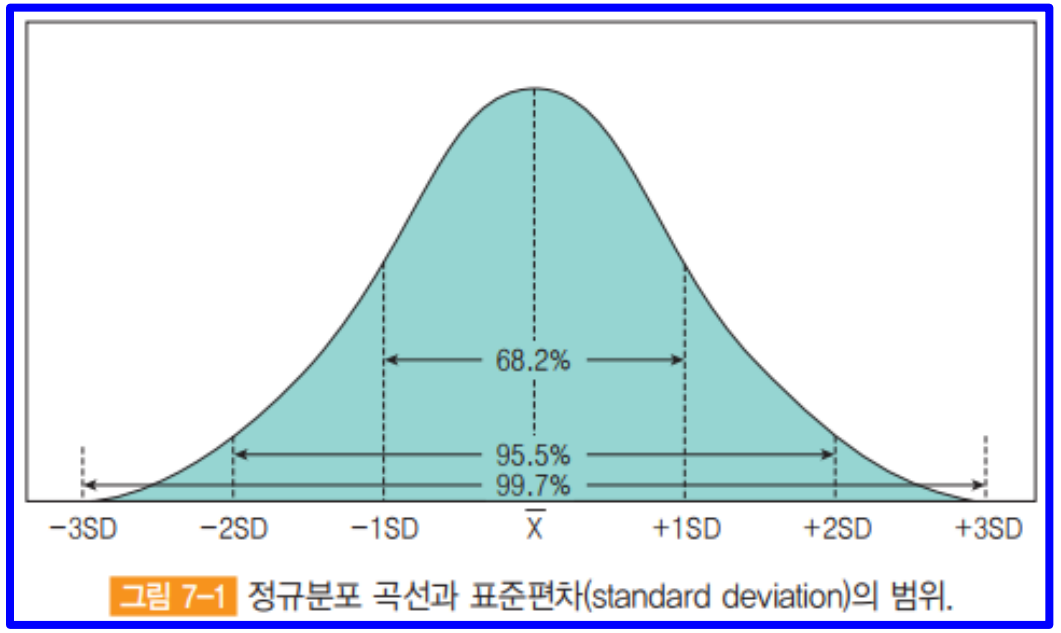


그림 7-1 정규분포 곡선과 표준편차(standard deviation)의 범위.

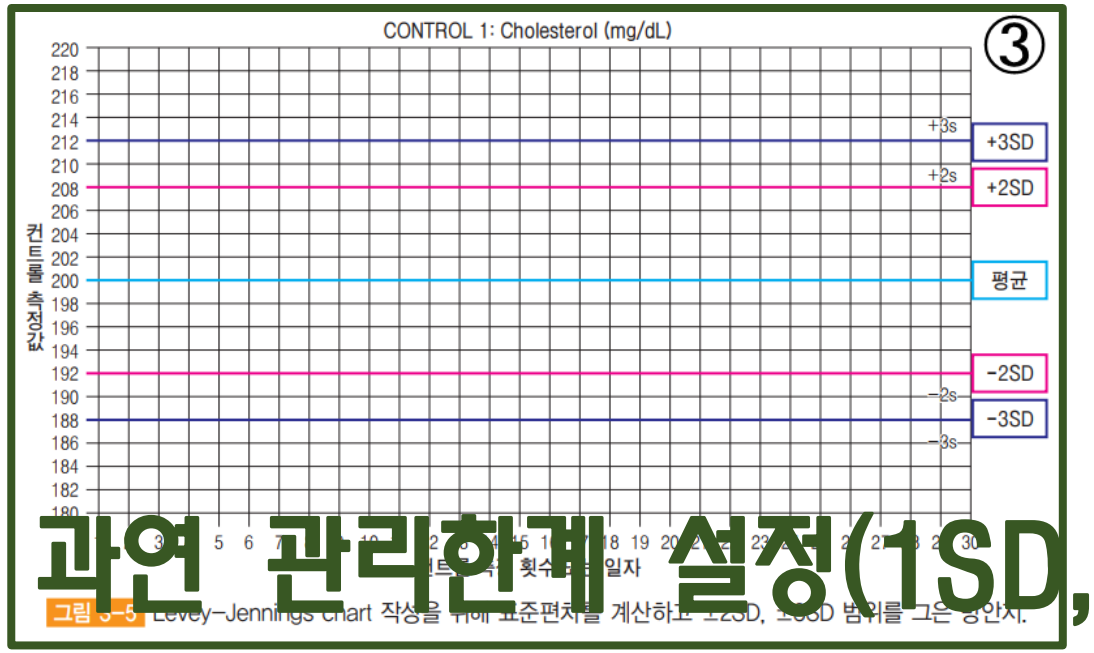
● 목적
- 의사가 올바른 결정을 내릴 수 있도록 정확한 결과를 제공하여 환자가 올바른 치료를 받을 수 있도록 하는 것

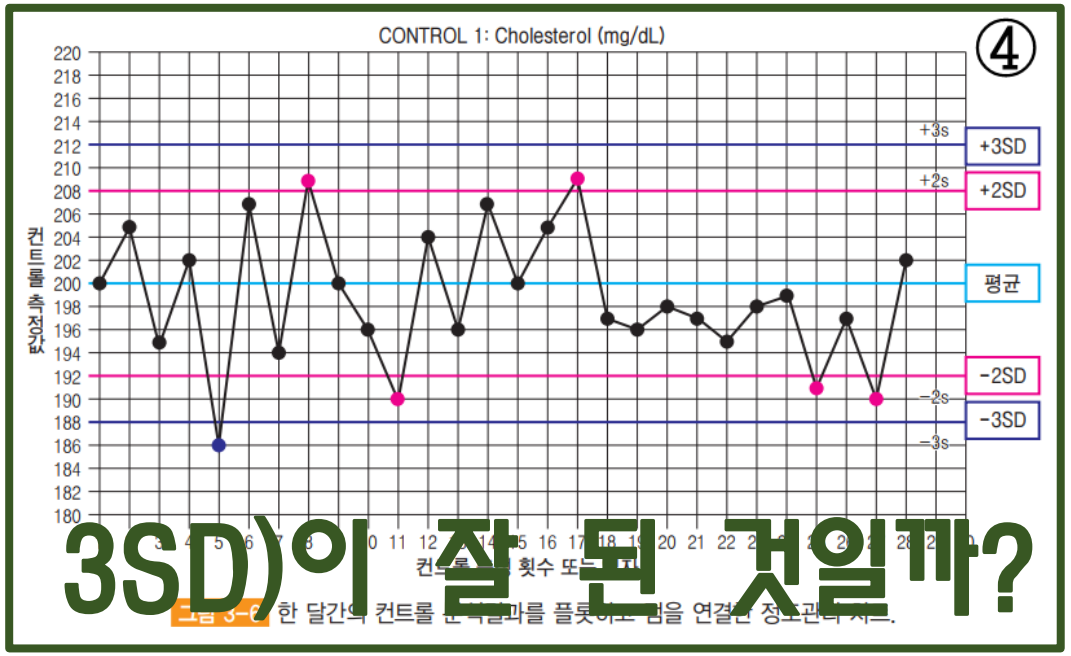
● 통계적 정도관리의 3단계
- 1단계: 정도관리물질 선정
- 2단계: 통계적 계산(최소 20회 이상 측정값으로 평균, 표준편차, 변이계수 산정, 오차 제외)
- 3단계: 통계적 정도관리 시스템 적용(레비-제닝스 관리도와 웨스트가드 다중 규칙)

# 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



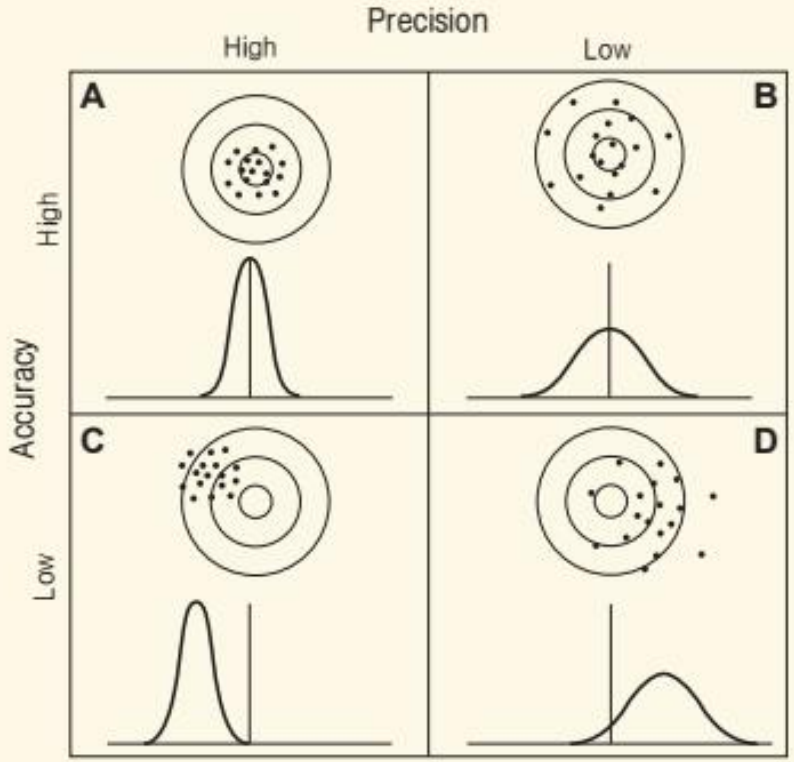

과연 관리한계 설정(1SD, 2SD, 3SD)이 잘 된 것일까?

# 임상 정도관리학 ☞ 개념과 용어

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

## ● 정확도와 정밀도의 이해

정밀도와 정확도의 이해



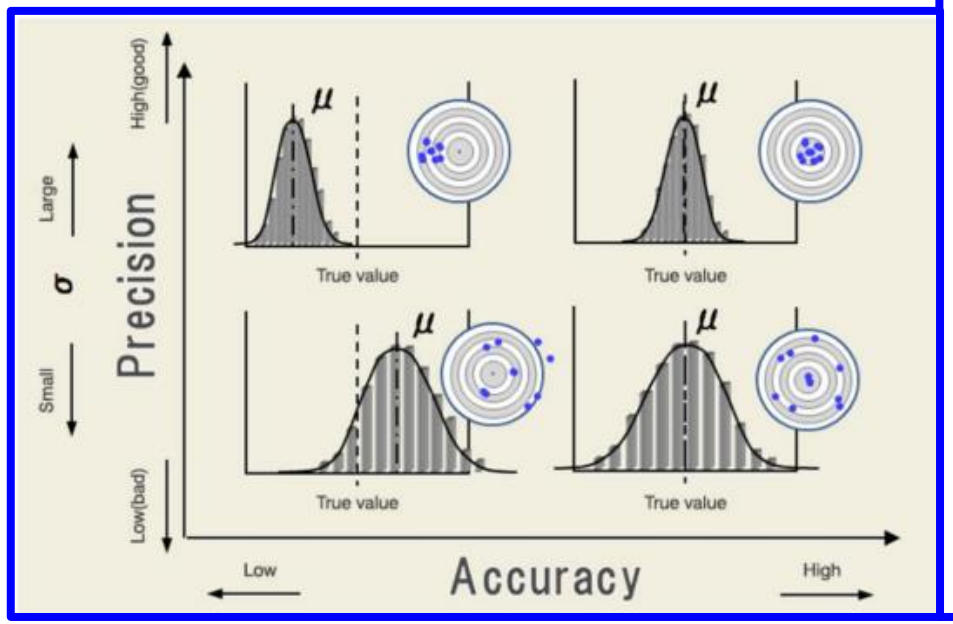

A: 정밀도와 정확도 좋음, B: 정확도는 좋지만 정밀도는 좋지 않음, C: 정밀도는 좋지만 정확도는 좋지 않음, D: 정밀도와 정확도 모두 좋지 않음

# 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)



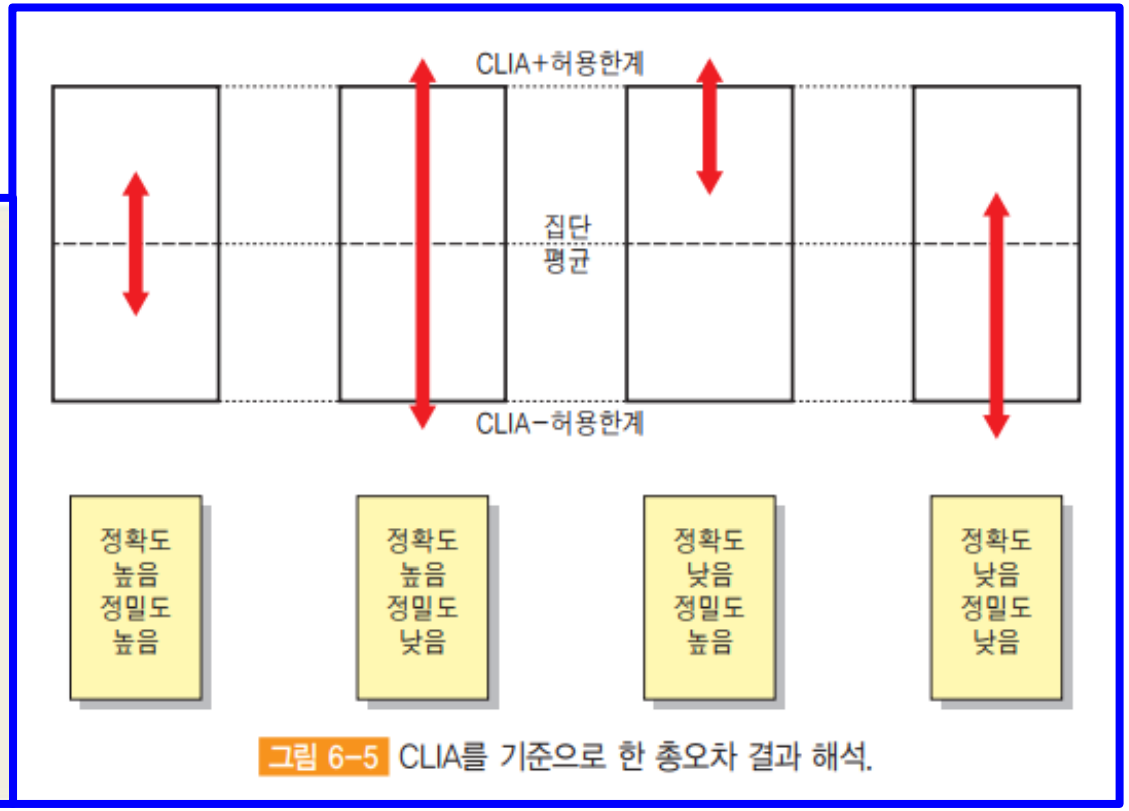




그림 6-5 CLIA를 기준으로 한 총오차 결과 해석.

# 통계적 정도관리의 절차, 실행 및 평가

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$^2$
- 표준편차: 분산에 루트(√)
- 변동계수: 표준편차를 평균으로 나눈 값 (X100), 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 정도관리의 절차, 실행 및 평가

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 Atc | 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).)

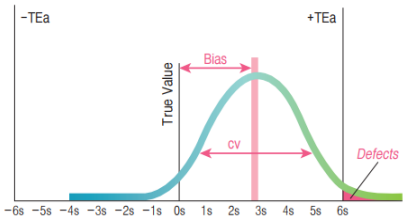



그림 7-2 6시그마에서의 총오차(TEa) 구간, 바이어스(bias), 변이계수(CV) 그리고 결함(defects) 범위 도식. Sigma-metric=(TEa-Bias)/CV. 예: 검사실에서 ALT의 sigma 값 구하기, 측정결과 %CV가 1.70이고 Bias가 3.3 그리고 표 7-1에서 ALT의 TEa는 15%이다. Sigma-metric=(15-3.3)/1.7=6.88로 계산된다.

# 통계적 정도관리의 절차, 실행 및 평가

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)

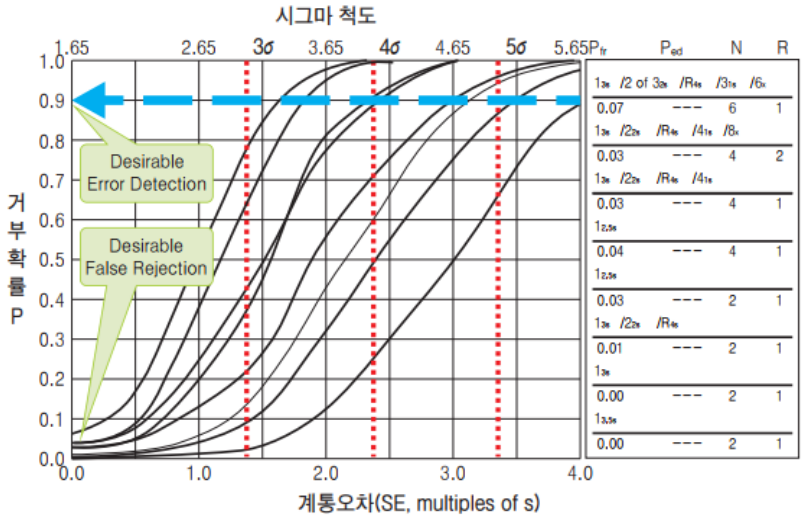



그림 7-3 정도관리 절차 선택을 위한 시그마 메트릭스 그래프.

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.

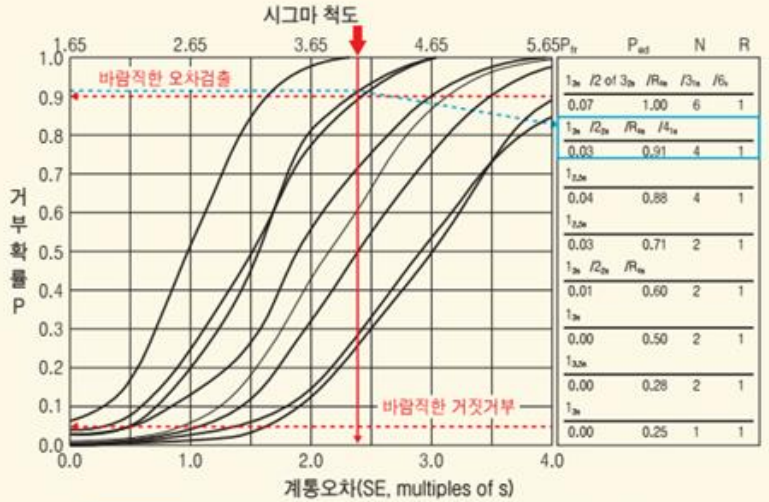



그림 7-6 정도관리 절차 선택을 위한 4.0(↓) 시그마-메트릭스 그래프.

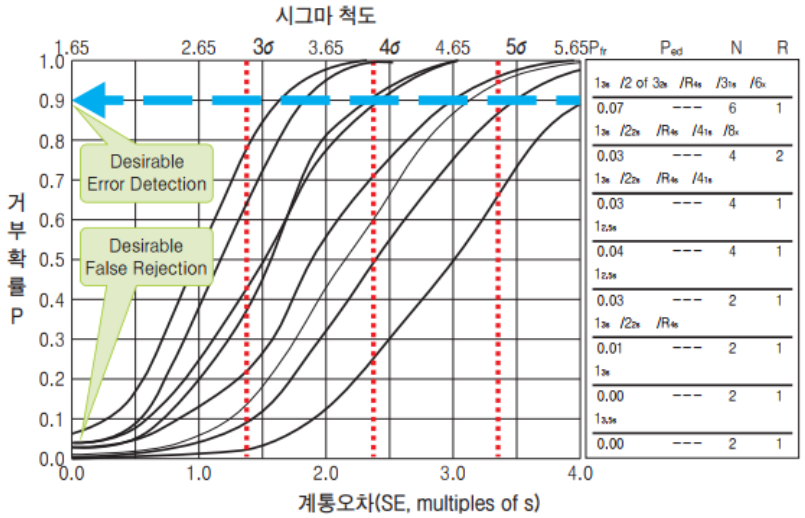



그림 7-3 정도관리 절차 선택을 위한 시그마 메트릭스 그래프.

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

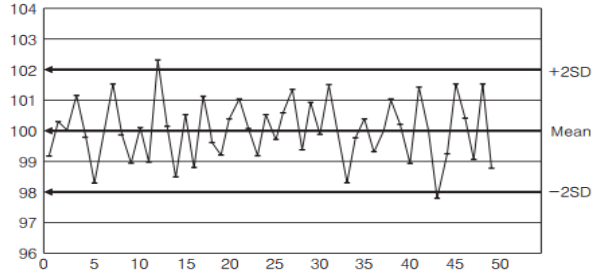
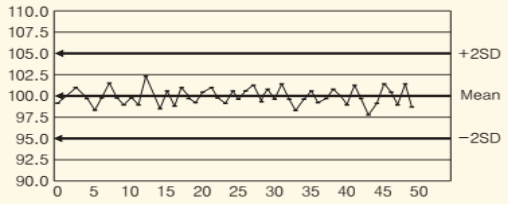



그림 7-9 통계적 정도관리 잘 실행되고 있는 그래프. 2회(11일과 44일) 결과가 2SD를 벗어났다.

실무 팁: 잘못된 통계적 정도관리 문제점과 해결 방법

**1) 제조사에서 제공하는 표준편차를 그대로 사용할 경우의 정도관리 그래프**

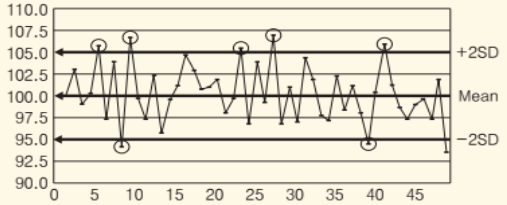



문제점 SD가 넓어 오차 발생 시 확인이 불가능하다.

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

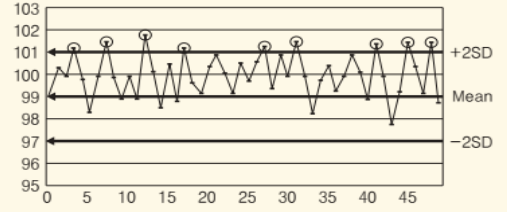
**2) 정도관리물질 20회 평가하여 평균, 표준편차를 사용할 경우 정도관리 그래프**




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