

# 機械学習のアプローチによる臨床検査における リアルタイムな精度管理手法の開発

© Osaka Metropolitan University All Rights Reserved.

大阪公立大学医学部附属病院

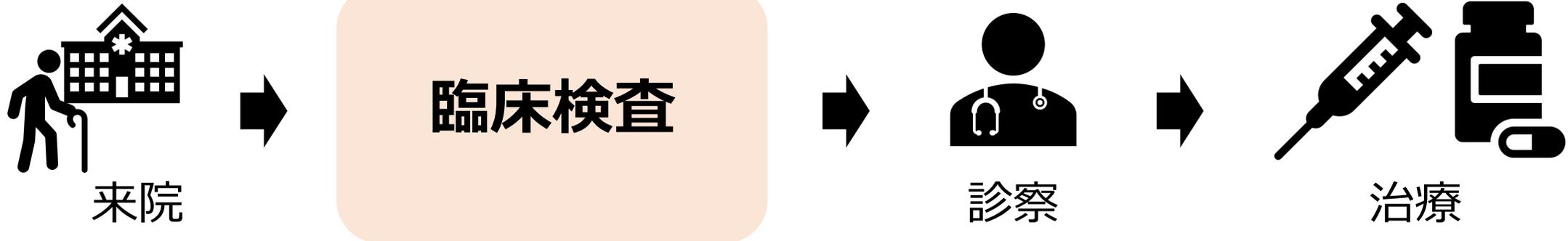
中央臨床検査部

武村和哉

臨床検査は、診療目的で行われる、患者・疾病の状態を評価するための検査



日常診療の根拠となるデータ



⇒臨床検査部は、「迅速」に「正確」な検査結果を臨床側に提供する必要がある。



検査結果入力(武村 和哉)

自動更新 最新情報として市民の健康に貢献する為、会議等で検討された品質目標を定期的にレビューする。

検体種別 1:検体検査 伝票 E000:全て 項目コード

受付日 2022/01/01 ~ 2022/01/01 (F4)表示 クリア

受付番号 0001 ~ 9999

分析装置 ワークシート SEQ表示

患者番号 検索 カナ検索

患者カナ名 フモ (F5)検索

バーコード (F9)検索 クリア

報告コメント 669585564081 669585560011 更新

99760039 外来 総診  
アモ リハ6002 武村 和哉  
1967年03月01日 55歳 (S42.03.01)

採血待ち人数 2人 採血待ち時間 2分 オンライン機動状況  
オーダー連携 搬送ライン その他オンライン

当日のみ 血液 未確認のみ 画面と

[ME] 22.10.31 11:22 01-0884 [CN6000\*1] 採血量を確認してください

件数(62)	未検査のみ	再検査のみ	未承認のみ	未承認 全て	搬送内状況	搬送ラベル	ストックヤード		
2022.01.01	0024	11:08	アモリハ6206	腫瘍尿	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0025	13:16	アモリハ6206	その他の材料	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0026	11:20	アモリハ6003	血液	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0027	11:29	アモリハ6206	腫瘍尿	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0028	15:11	アモリハ6002	血液	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0029	15:12	アモリハ6002	血液	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0030	14:37	アモリハ6002	血液	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0031	11:56	アモリハ6003	血液	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0032	17:27	アモリハ6002	血液	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0033	12:18	アモリハ6002	血液	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0034	13:17	アモリハ6004	血液	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0035	13:50	アモリハ6003	腫瘍尿	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0036	13:50	アモリハ6003	富原	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0037	14:22	アモリハ0010	血液	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0038	14:23	アモリハ6000	腫瘍尿	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0039	14:44	アモリハ0010	血液	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0040	15:02	アモリハ6000	血液	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0041	15:02	アモリハ6000	腫瘍尿	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0042	15:09	アモリハ6000	腫瘍尿	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0043	15:11	アモリハ6002	胸水	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0044	15:11	アモリハ6002	尿水	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0045	15:11	アモリハ6002	CAPD持続	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0046	15:12	アモリハ6002	血液	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0047	15:13	アモリハ6002	血液	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0048	15:14	アモリハ6003	血液	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0049	15:13	アモリハ6003	血液	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0050	15:14	アモリハ6000	血液	検体検査	承認済	再検査	外来	総診
2022.01.01	0051	15:16	アモリハ6003	富原	検体検査	承認済	再検査	外来	総診

項目名	基準値	結果値	前日値	前日付	初回値	ER	精	希	再検査1	ER	精	希	再検査2	ER	精
BNP	承認済	<5.8			<5.8	HL			<5.8	HL					
CMV-IgM	承認済	陰性(-)			陰性(-)										
CMV-M	承認済	0.04			0.04	0									
CMV-M/S/CO	承認済	***													
CMV-IgG	承認済	陰性(-)			陰性(-)										
CMV-G	承認済	0.0			0.0	0									
CMV-G AU	承認済	***													
風疹-IgM	承認済	陰性(-)			陰性(-)										
風疹-M	承認済	0.04			0.04	0									
風疹-M AU	承認済	***													
風疹-IgG	承認済	陰性(-)			陰性(-)										
風疹-G IU	承認済	<0.5			0.0	0									
風疹-G IU	承認済	***													
AFP	承認済	<2.0			<2.0	HL									
PIVKA-II	承認済	3			3	0									
CA125	承認済	<1			<1	HL									
CA19-9	承認済	<2			<2	HL									
CEA	承認済	<1.7			<1.7	HL									
SCC	承認済	<0.1			<0.1	HL									
CYFRA	承認済	<0.5			<0.5	HL									
HCG	承認済	<2.3			<2.3	HL			<2.3	HL			<2.3	HL	

搬送ライン、自動分析装置、臨床検査情報システム（LIS）による  
大量検体処理とリアルタイムな結果報告

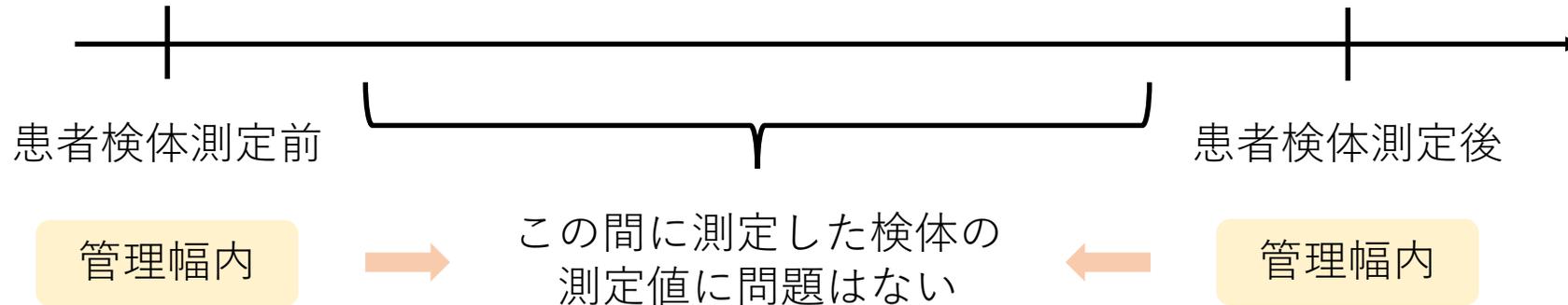
© Osaka Metropolitan University All Rights Reserved.

2

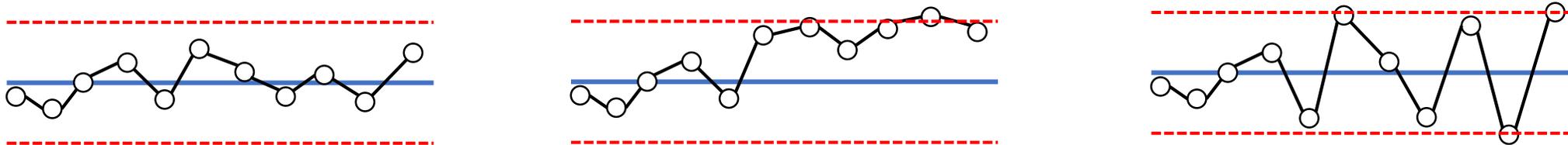
検査の質を保証するために、**精度管理**を行っている。

## <基本的な精度管理手法>

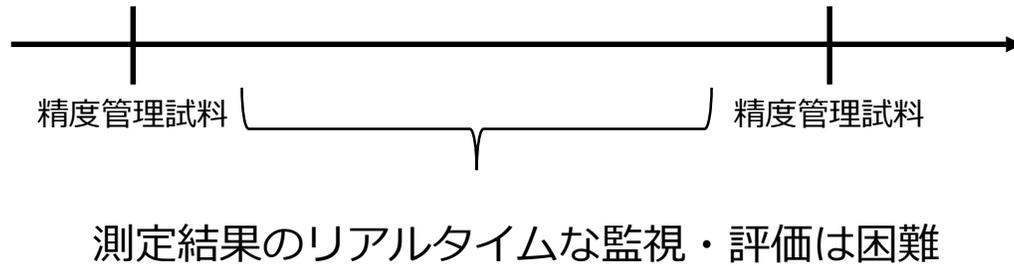
既知濃度の市販精度管理試料を1日数回測定し、その偏りやバラツキを管理する。



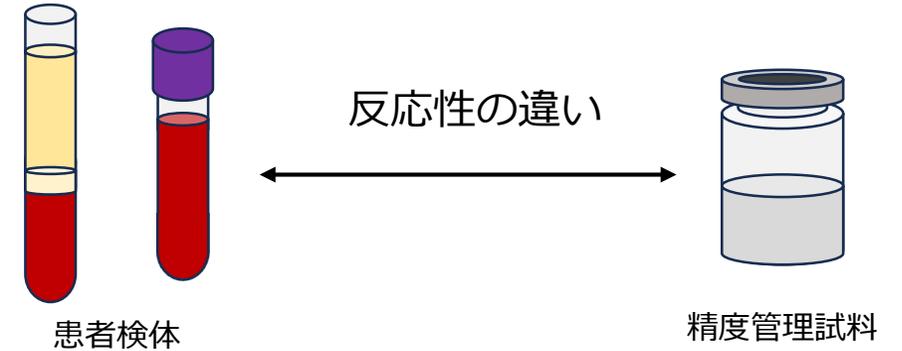
## <測定結果をプロットした管理図>



## ① リアルタイムな評価が困難



## ② 患者検体と管理試料の反応性の違い



## ③ 検査プロセスのみの管理



## ④ コストの増大



管理試料を用いた精度管理の問題点を解決するためには、  
患者検体の測定値を精度管理に活用することが不可欠

2010年代以降、患者検体の測定値から様々な統計値を算出してモニタリングする方法が議論されてきた。

ex.) 移動平均、移動中央値、移動標準偏差、など



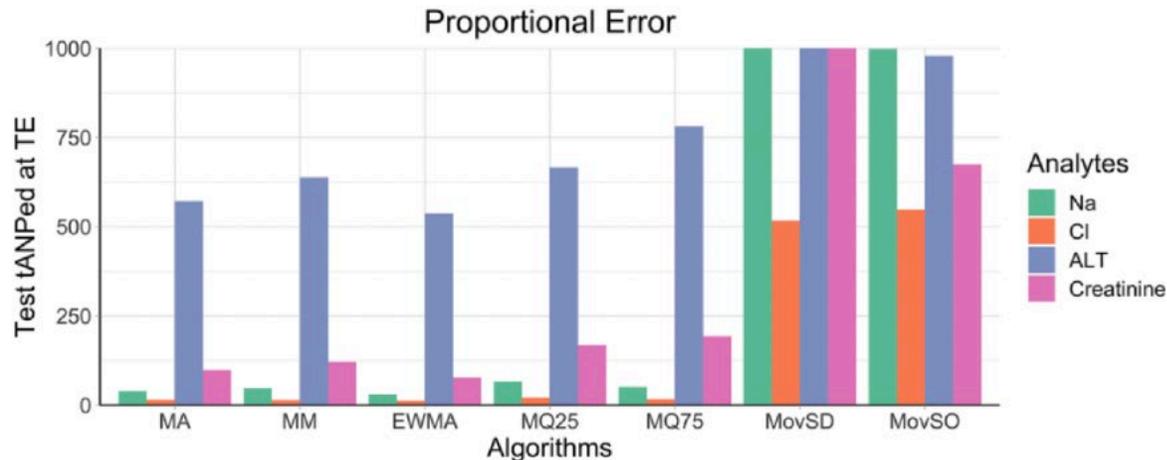
## Patient-based Real-time Quality Control (PBRTQC)

Clin Chem. 2019;65(8):962-971.

## ① パラメータの設定が煩雑

- control limit : モニタリング指標の許容上下限值。
- truncation limit : 極端値の影響を軽減するために設定。
- box size : 指標の計算に用いるサンプル数。
- Box-Cox変換 : 偏った分布を正規分布に近似させる。

## ② エラーの早期検出能が不十分



ALTでは、エラー発生から検出までに  
500検体以上を要している。

## 機械学習

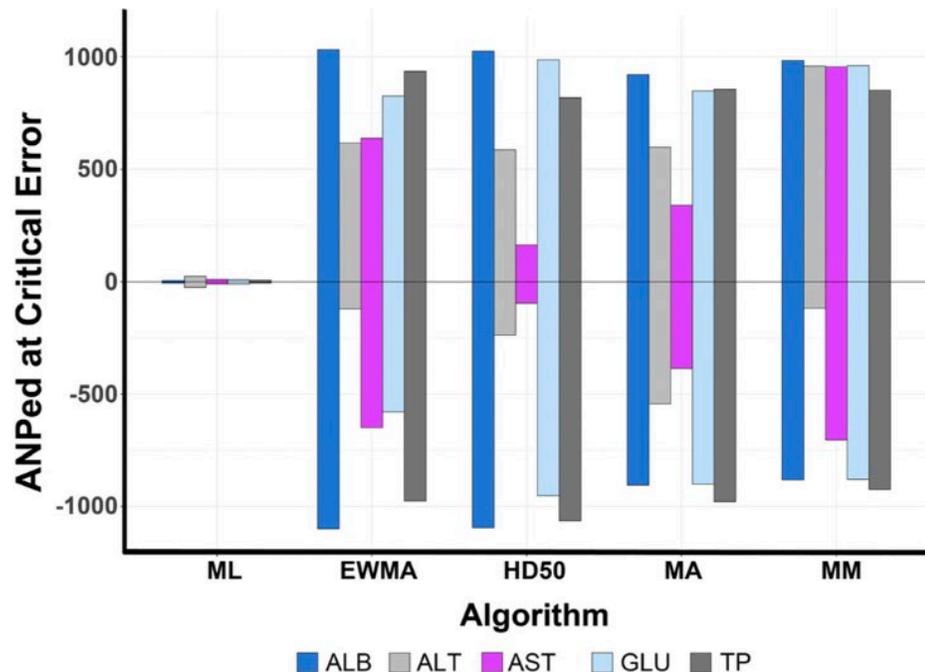
大量データからその特徴を自動で学習し、分類・回帰問題を解決する強力なツール



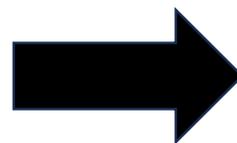
従来のPBRTQCの課題解決に有用なのではないか

## 精度管理

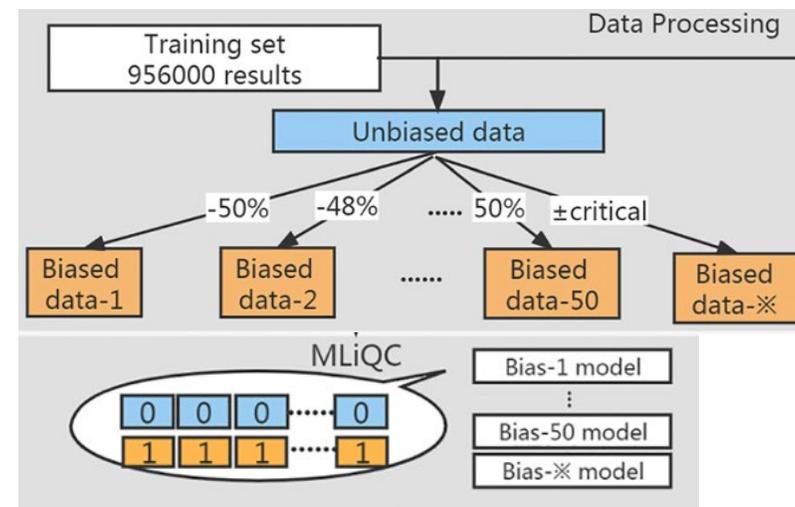
エラーの発生した検査データを分類するもの



しかし、



## モデル構築手法に問題がある



特定の大きさのバイアスをかけたデータで学習



学習に使ったバイアスの検出能は優れている一方、  
**それ以外のバイアスの検出能は顕著に低下する**

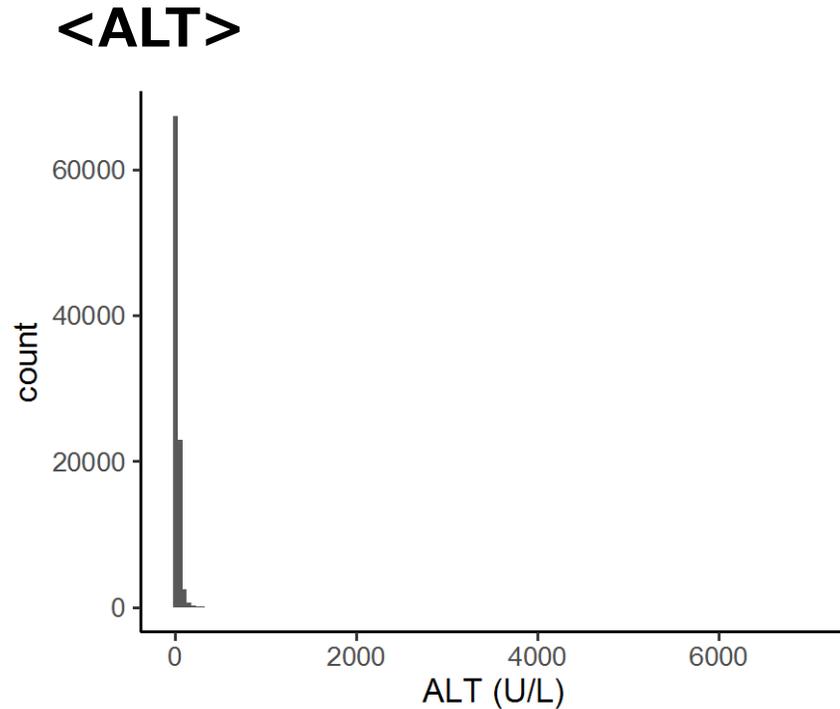
機械学習モデルは、従来のPBRTQCをはるかに上回る早期検出能を有する

Clin Chem Lab Med. 2022;60(12):1998-2004.

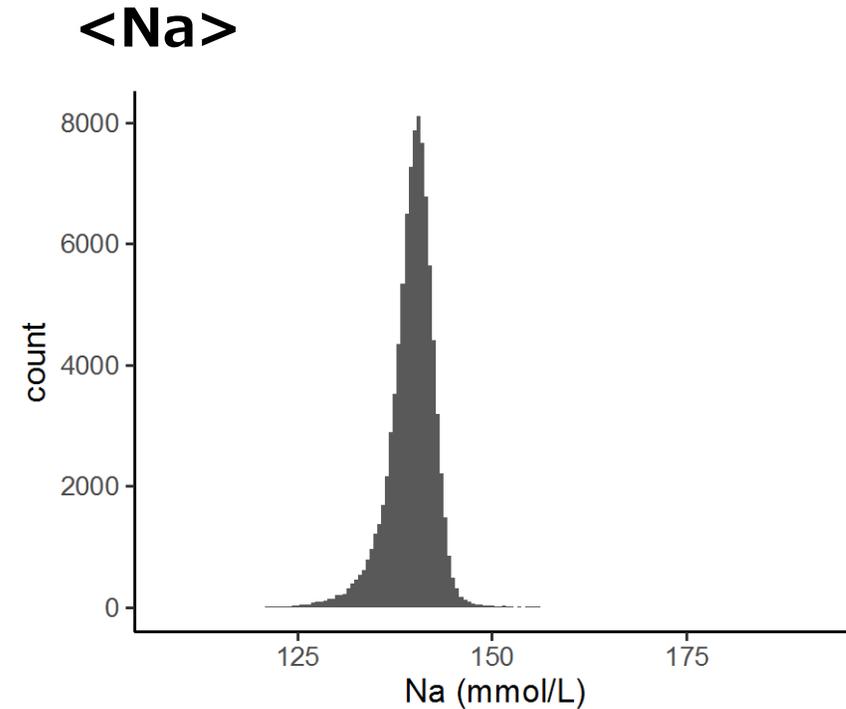
- ① 臨床検査で発生し得る系統誤差・偶発誤差をリアルタイムに検出できる。
- ② 臨床的に影響のある大きさのエラーを鋭敏に検知し、影響のない微小なエラーは可能な限り検出しない。

実臨床で取得可能な情報・レコード数を前提とした、  
モデル構築を行なった。

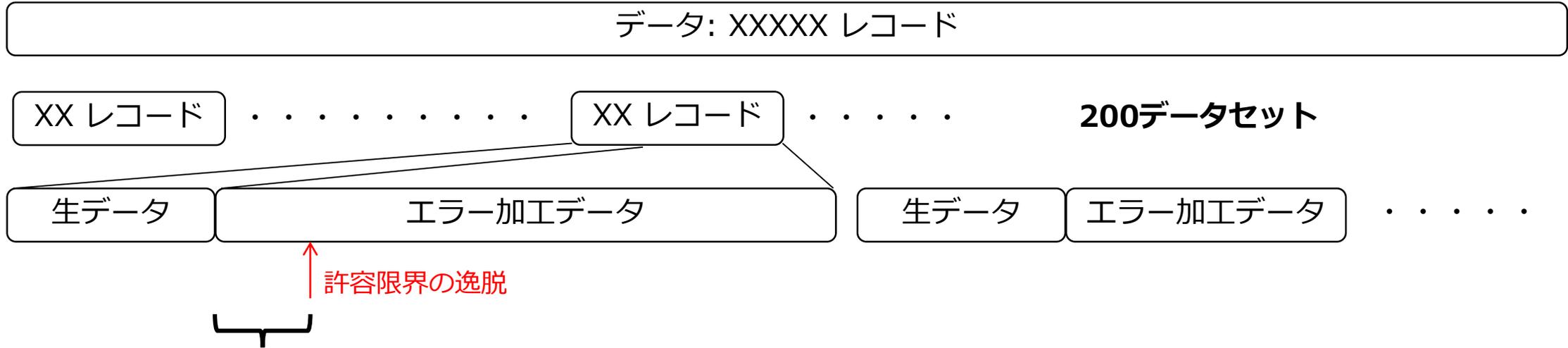
従来のPBRTQCでは、測定値分布に偏りが大きい項目の性能が低い



偏りが大きい



正規分布に近い



## Number of patient samples until error detection; NPed

エラー発生から検出までのサンプル数

↓ ×200データセット

the median of NPed; MNPed

MNPedが小さいモデルほど、  
エラーの早期検出能が高い

許容誤差限界：医学的に許容できると判断できる測定の誤差の限界

臨床化学 2006;35:144-153.



EFLM Biological Variation Database

生理的変動に基づいた臨床化学検査 36 項目に  
おける測定の許容誤差限界

日本臨床化学会クオリティマネジメント専門委員会



ALT: 11.48% (系統誤差の許容限界)、9.7% (偶発誤差の許容限界)

Na: 0.23% (系統誤差の許容限界)、0.3% (偶発誤差の許容限界)



現在の技術水準では困難であるため、汎用されている**2%**を採用

<https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>

## <移動平均法>

bias	MNPed	Accuracy	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	FPR (%)
50%	18.5	0.27	0.18	0.99	0.99	0.13	
30%	43.5	0.16	0.06	0.99	0.99	0.12	
20%	88.0	0.13	0.03	0.99	0.98	0.11	
11.48%	166.0	0.12	0.01	0.99	0.95	0.11	1.01
10%	184.5	0.12	0.01	1.00	0.95	0.11	
5%	283.0	0.12	0.01	1.00	0.93	0.11	
1%	400.0	0.12	0.01	1.00	0.90	0.11	

11.48%のバイアスのMNPedは166と、臨床で使用できる性能ではない。  
(エラー発生から検出までに、166検体かかってしまう)

## <機械学習モデル>

bias	MNPed	Accuracy	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	FPR (%)
50%	9.0	0.57	0.52	0.98	0.99	0.20	
30%	9.0	0.53	0.48	0.98	0.99	0.19	
20%	11.0	0.34	0.26	0.98	0.99	0.14	
11.48%	10.5	0.33	0.25	0.98	0.99	0.14	1.05
10%	11.0	0.29	0.20	0.99	0.99	0.13	
5%	11.0	0.27	0.18	0.99	0.99	0.13	
1%	11.0	0.26	0.17	0.99	0.99	0.13	

11.48%のバイアスのMNPedは10.5 と早期検出能が大きく改善した。

## <移動平均法>

bias	MNPed	Accuracy	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	FPR (%)
50%	8.0	0.98	0.98	0.95	0.99	0.88	
20%	8.0	0.98	0.98	0.95	0.99	0.88	
10%	8.0	0.98	0.98	0.95	0.99	0.86	
5%	8.0	0.91	0.91	0.96	0.99	0.56	1.02
3%	9.0	0.71	0.67	0.97	0.99	0.27	
2%	12.0	0.47	0.41	0.98	0.99	0.17	
1%	32.5	0.20	0.11	0.99	0.99	0.12	

2%のバイアスのMNPedは12となっており、やや大きい。  
50%のバイアスの検出に関しても、エラー検出までに8検体を要する。

## <機械学習モデル>

bias	MNPed	Accuracy	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	FPR (%)
50%	1.0	1.00	1.00	0.99	1.00	1.00	
20%	1.0	1.00	1.00	0.99	1.00	1.00	
10%	1.0	0.99	1.00	0.95	0.99	1.00	
5%	1.0	0.99	1.00	0.91	0.99	0.98	1.25
3%	3.0	0.96	0.97	0.91	0.99	0.78	
2%	7.0	0.66	0.63	0.96	0.99	0.24	
1%	26.0	0.22	0.12	0.98	0.98	0.12	

2%のバイアスのMNPedは7と早期検出能の改善を認めた。  
また、**5%以上のバイアスに関しては、ほぼ100%の検出が可能であった。**

## <移動標準偏差法>

CV	MNPed	Accuracy	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	FPR (%)
1%	142.5	0.12	0.01	0.99	0.88	0.11	
5%	132.0	0.12	0.01	0.99	0.89	0.11	
9.7%	122.0	0.12	0.01	0.99	0.90	0.11	
10%	120.5	0.12	0.01	0.99	0.91	0.11	1.01
20%	99.0	0.13	0.02	0.99	0.93	0.11	
30%	84.0	0.13	0.02	0.99	0.94	0.11	
40%	69.0	0.14	0.03	0.99	0.95	0.11	
50%	66.5	0.14	0.03	0.99	0.96	0.11	

9.7%のMNPedは122と、臨床使用に耐え得るものではない。

## <機械学習モデル>

CV	MNPed	Accuracy	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	FPR (%)
1%	27.5	0.16	0.05	0.99	0.97	0.12	
5%	23.0	0.18	0.08	0.98	0.98	0.12	
9.7%	11.0	0.37	0.29	0.97	0.99	0.15	
10%	9.5	0.40	0.33	0.97	0.99	0.15	1.16
20%	9.0	0.47	0.41	0.97	0.99	0.17	
30%	7.0	0.57	0.52	0.96	0.99	0.20	
40%	6.0	0.66	0.63	0.95	0.99	0.24	
50%	5.0	0.70	0.67	0.95	0.99	0.26	

9.7%のMNPedは11となり、早期検出能が大きく改善した。

## <移動標準偏差法>

CV	MNPed	Accuracy	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	FPR (%)
0.1%	168.0	0.12	0.01	0.99	0.90	0.11	
0.2%	155.0	0.12	0.01	0.99	0.91	0.11	
0.3%	118.0	0.13	0.02	0.99	0.93	0.11	
0.4%	103.5	0.13	0.02	0.99	0.94	0.11	
0.5%	103.0	0.13	0.03	0.99	0.95	0.11	1.11
0.8%	64.5	0.15	0.04	0.99	0.96	0.11	
1.0%	43.0	0.16	0.05	0.99	0.97	0.12	
1.5%	31.5	0.19	0.09	0.98	0.98	0.12	
2.0%	22.0	0.23	0.14	0.98	0.98	0.12	
3.0%	15.0	0.33	0.25	0.98	0.99	0.14	

0.3%のMNPedは118と、臨床使用に耐え得るものではない。

## <機械学習モデル>

CV	MNPed	Accuracy	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	FPR (%)
0.1%	22.0	0.22	0.12	0.98	0.98	0.12	
0.2%	15.0	0.29	0.20	0.98	0.99	0.13	
0.3%	6.0	0.91	0.90	0.94	0.99	0.55	
0.4%	6.0	0.95	0.95	0.93	0.99	0.72	
0.5%	6.0	0.94	0.94	0.94	0.99	0.67	1.38
0.8%	6.0	0.92	0.91	0.94	0.99	0.58	
1.0%	6.0	0.90	0.90	0.94	0.99	0.53	
1.5%	6.0	0.94	0.94	0.93	0.99	0.67	
2.0%	5.0	0.96	0.96	0.93	0.99	0.74	
3.0%	5.0	0.97	0.97	0.93	0.99	0.82	

0.3%のMNPedは6と、早期検出能は大きく改善した。

	管理試料を用いた精度管理	従来のPBRTQC	機械学習モデル
評価のタイミング	測定のタイミングのみ	リアルタイム (不十分)	リアルタイム
実検体との反応性	異なるリスクあり	同一	同一
管理可能なプロセス	検査プロセス	検体採取～検査プロセス	検体採取～検査プロセス
コスト	大きい	小さい	小さい
管理濃度域	複数	1濃度	1濃度?
モデル構築	確立されている	煩雑	自動で学習

加えて、臨床的に影響のあるエラーは鋭敏に検知し、影響のない微小なエラーはあまり検出しない。

- 臨床検査情報システム（Laboratory Information System, LIS）への実装
- 臨床検査機器への実装



**実臨床におけるリアルタイムな精度管理の実現**

- エラーの早期検出能の更なる向上
  - 最適な機械学習アルゴリズムの探索
  - 性能向上に寄与する変数の探索
  - 検査項目毎の特徴
- 少数データからのモデル構築
  - 依頼数の少ない検査項目の存在
- 実臨床で発生したエラーでのバリデーション

臨床検査情報システム（Laboratory Information System, LIS）や  
臨床検査機器への実装による  
臨床導入を目標とした共同研究

- 発明の名称  
：臨床検査支援装置、臨床検査支援プログラム  
および臨床検査支援方法
- 出願番号           ：特願2023-167499
- 出願人             ：公立大学法人大阪
- 発明者             ：武村和哉、中前美佳、岡村浩史

大阪公立大学  
学術研究推進本部URAセンター  
鎌田 雅史 (医学部担当URA)

TEL : 06 - 6645 - 3887

e-mail : [gr-knky-chizai@omu.ac.jp](mailto:gr-knky-chizai@omu.ac.jp)