



設立放射免疫分析室的量測不確定度

高雄醫學大學附設醫院核醫科

醫放師 陳宜伶



主要參考資料

- TAF-CNLA-G39(1)

生物技術方法量測不確定度指引

- TAF-CNLA-G40(2)

醫學實驗室定量量測不確定度評估案例



名詞解釋綜整對照

名詞對照事項	以前	現在
名詞	Total error(總誤差)	Uncertainty(量測不確定度)
CV(隨機誤差)	精密度	相對組合標準量測不確定度： $U_{rel} = SD/Mean = CV$ 或 $CV\%$
SD	標準差	標準量測不確定度： $u = SD$
		組合標準量測不確定度： $U_c = \sqrt{(u_1)^2 + (u_2)^2}$
		擴充量測不確定度： $U = U_c * k$ ($k=2$ ，在95%信賴區間)
Bias%(系統誤差)	列入計算	忽略不計
計算公式	$TE = bias \% + 2CV$	量測不確定度： $UM = 2CV$
允收標準	TEa(允許總誤差)	目標不確定度



量測不確定度政策

- 定量者，應提供量測不確定度之評估。
- 鑑別主要因子：量測不確定度來自於量測系統技術性層面的不確定度，但量測結果會被**分析前及量測後**等因子影響，因此這些因子應被鑑別、評估並表列。
- 不確定度評估：生物醫學量測特性，主要以**Top-down**評估策略為主。
- 與目標不確定度比較：實驗室可於檢驗項目正式提供**檢驗服務前**，作為判斷檢驗結果之量測不確定度**是否符合目標不確定度允收值**，及實驗室持續管控檢驗項目的量測不確定度在**可接受範圍內**。

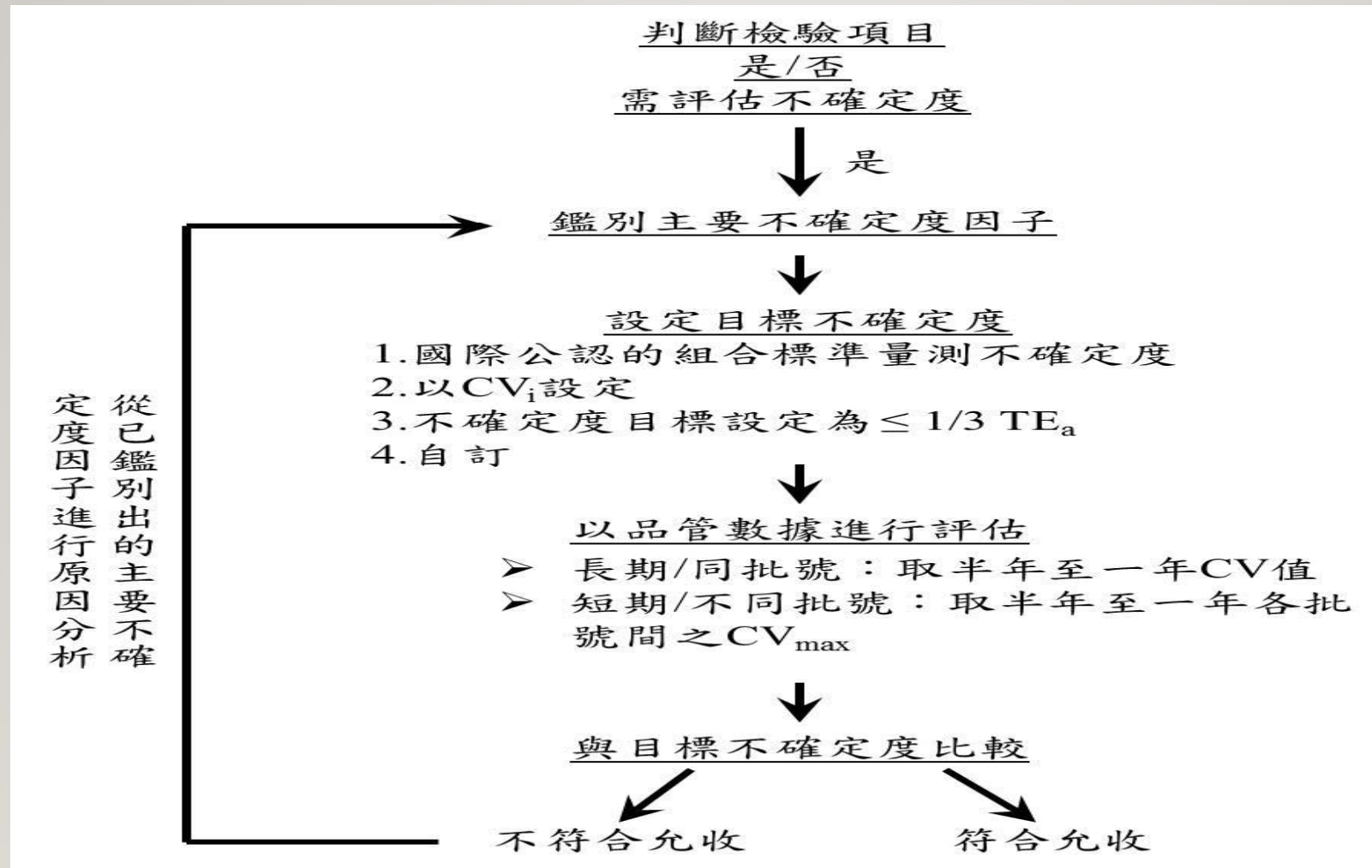


明定不確定度性能要求

1. 使用國際公認的組合標準量測不確定度
2. 利用個體內生物性變異度(CVi)，目標不確定度設定可分成三等級。
 - 最佳程度(Optimum)： $CV \leq 0.25 \times CV_i$
 - 適中程度(Desirable)： $CV \leq 0.50 \times CV_i$
 - 最低程度(Minimum)： $CV \leq 0.75 \times CV_i$
3. 依可容許總誤差(TEa)來設。目標不確定度 $\leq 1/3 TEa$ 。
4. 無法符合上述設定參考試劑說明書性能規格再依實驗室先前CV自訂允收標準。



量測不確定度整體評估流程





TOP-DOWN 方法

- 醫學實驗室日常執行的內部品管(IQC)，可直接用來估計UM
- IQC > 6個月
- 內部品管至少30點
- 至少2個或以上批號的校正液和試劑
- 至少2個或以上醫檢/放射師操作
- 至少一年評估一次，最好半年評估一次

評估方式





受測量定義

受測量 Measurand	血清攝護腺特異性抗原濃度 Concentration of PSA in serum
單位 Unit	PSA, ng/mL
方法 Method	雙向免疫酵素分析法 Two-site enzyme-linked immunosorbent assay
程序 Procedure	PSA Test
目標不確定度 Target u	< 18.1 % From Westgard – Biological Variation Values Desirable Biological Variation Database specifications CV_i
校正物追溯 Calibrator traceability	Access Hybritech PSA Calibrators prEN ISO 17511
校正物不確定度 u_{rel}	廠商校正物質追溯文件未能提供
報告位數 Reported value	ng/mL 小數點下兩位
參考值 Reference values	< 4.0 ng/mL



實驗室長期品管數據：

QC:2013/1/1~2013/6/30	Level 1	Level 2	Level 3
批號 Lot No.	QC 19951	QC 19952	QC 19953
樣本數 n	184	180	181
平均值 Mean	0.121	3.91	16.1
標準差 Standard deviation	0.0207	0.306	1.181



量測不確定度計算：

組合標準量測不確定度 u_c	0.02	0.31	1.18
相對組合標準不確定度 $u_{rel}, CV \%$	17.10 %	7.83 %	7.34 %
目標不確定度 Target $u: < 18.1 \%$	< 0.022	$< \underline{0.71}$	$< \underline{2.91}$
判定水準 Fit for purpose	($0.02 < 0.022$) 符合允收目標	($0.31 < \underline{0.71}$) 符合允收目標	($1.18 < \underline{2.91}$) 符合允收目標

9. 附件二：Westgard 資料庫量測不確定度相關規格

Sample	Analyte	Biological Variation		Desirable Specification		
		CV _i	CV _g	I(%)	B(%)	TE(%)
S-	11-Desoxycortisol	21.3	31.5	10.7	9.5	27.1
S-	17-Hydroxyprogesterone	19.6	50.4	9.8	13.5	29.7
U-	4-hydroxy-3-methoxymandelate (VMA)	22.2	47.0	11.1	13.0	31.3
S-	5' Nucleotidase	23.2	19.9	11.6	7.6	26.8
U-	5'-Hydroxyindoleacetate, concentration	20.3	33.2	10.2	9.7	26.5
S-	1-Acid Glycoprotein	11.3	24.9	5.7	6.8	16.2
S-	1-Antichymotrypsin	13.5	18.3	6.8	5.7	16.8
S-	1-Antitrypsin	5.9	16.3	3.0	4.3	9.2
S-	1-Globulins	11.4	22.6	5.7	6.3	15.7
U-	1-Microglobulin, concentration, first morning	33.0	58.0	16.5	16.7	43.9
P-	2-Antiplasmin	6.2	---	3.1	---	---
S-	2-Globulins	10.3	12.7	5.2	4.1	12.6
S-	2-Macroglobulin	3.4	18.7	1.7	4.75	7.56
U-	2-Microglobulin output, first morning	29.0	32.0	14.5	10.8	34.7
P-	-aminobutyric acid	24.7	32.3	12.4	10.2	30.5
S-	-Amylase	8.7	28.3	4.4	7.4	14.6
S-	-Amylase (pancreatic)	11.7	29.9	5.9	8.0	17.7
U-	-Amylase (pancreatic)	69.5	105.0	34.75	31.48	88.82
U-	-Amylase concentration, random	94.0	46.0	47.0	26.2	103.7
P-	-Carotene	24.0	65.0	12.0	17.3	37.1
S-	-Carotene	48.0	65.0	24.0	20.2	59.8
S-	-Fetoprotein(non hepatic carcinoma)	12.2	45.6	6.1	11.8	21.9
S-	-Tocopherol	13.8	15.0	6.9	5.1	16.5
S-	Acid phosphatase	8.9	8.0	4.5	3.0	10.3
S-	Acid phosphatase tartrate-resistant (TR-ACP)	8.0	13.3	4.0	3.9	10.5
S-	Acid phosphatase prostatic activity (PAP)	33.8	---	16.9	---	---
P-	Activated partial thromboplastin time	2.7	8.6	1.4	2.3	4.5
P-	Adiponectin	18.8	51.2	9.4	13.6	29.1
S-	Adenosine deaminase (ADA)	11.7	25.5	5.9	7.0	16.7
P-	Alanine	14.7	55.8	7.4	14.4	26.6
S-	Alanine aminopeptidase	4.1	---	2.1	---	---
S-	Alanine aminotransferase (ALT)	19.40	41.6	9.7	11.48	27.48
S-	Albumin	3.2	4.75	1.6	1.43	4.07





P-	Vascular endotelial growth factor	14.1	18.1	7.1	5.7	17.4
B-	Vascular endotelial growth factor	14.3	28.8	7.2	8.0	19.8
S-	Vascular endothelial growth factor	10.7	47.6	5.4	12.2	21.0
P-	Vitamin B1	4.8	12.0	2.4	3.2	7.2
B-	Vitamin B2 (Riboflavin)	5.8	10.0	2.9	2.9	7.7
(B) Eryth-	Vitamin B2 (Riboflavin)	6.4	11.0	3.2	3.2	8.5
(B) Eryth-	Vitamin B2 status (glutathion reductase activation)	5.2	40.0	2.6	10.1	14.4
(B) Eryth-	Vitamin B12	15.0	69.0	7.5	17.7	30.0
(B) Eryth-	Vitamin B6	14.0	24.0	7.0	6.9	18.5
B-	Vitamin B6	20.0	34.0	10.0	9.9	26.4
(B) Eryth-	Vitamin E (Tocopherol)	7.6	21.0	3.8	5.6	11.9
(B) Eryth-	Vitamin K (Phylloquinone)	38.0	44.0	19.0	14.5	45.9
S-	VLDL Cholesterol	27.6	---	13.8	---	---
P-	Von Willebrand factor	2.5	27.3	1.3	6.9	8.9
S-	Water	3.1	0.1	1.6	0.8	3.3
S-	Zeaxanthine	34.7	---	17.4	---	---
S-	Zinc	9.3	9.4	4.7	3.3	11.0
P-	Zinc	11.0	14.0	5.5	4.5	13.5

縮寫意義：

- CV_i = Intra individual biological variation
- CV_g = Between individual biological variation
- I = Imprecision
- B = Bias
- TEa = Allowable Total Error

資料來源：<https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>



高醫核醫科 RIA 年度量測不確定度表

表單編號：NMD.RIA.QR1901/01			版次：D			編修日期：106年11月01日			
項目	PSA			年度	107年	品管別	40320/40330		
品管 月份	Control-1			Control-2			Control-3		
	mean	u _c	U _{rel}	mean	u _c	U _{rel}	mean	u _c	U _{rel}
1	0.62	0.09	14.39	2.92	0.14	4.66	15.57	0.38	2.44
2	0.61	0.09	14.51	2.86	0.10	3.43	15.77	0.39	2.47
3	0.53	0.11	20.90	2.78	0.10	3.52	15.78	0.49	3.10
4	0.57	0.08	14.60	2.75	0.11	3.96	15.54	0.59	3.80
5	0.61	0.08	12.87	2.76	0.08	3.04	15.51	0.44	2.86
6	0.92	0.11	11.42	2.68	0.12	4.50	18.03	0.48	2.68
7	0.85	0.08	9.34	2.61	0.11	4.21	17.94	0.64	3.54
8	0.87	0.09	10.31	2.64	0.11	4.35	17.63	0.39	2.23
9									
10									
11									
12									
允收值：					目標值：				
品質管理人員					室主任				

歸屬於量測不確定度作業程序

歸檔日期： 年 月 日



以PSA 為例，收集半年至一年之品管數據

20150501-20151231	濃度低	濃度中	濃度高
品管批號	40300	40300	40300
樣本數(n)	132	132	132
平均值(Mean)	0.998	3.482	17.962
標準差(SD)	0.082	0.173	0.610

* 量測不確定度計算

組合標準量測不確定度 $U_c(SD)$	0.08	0.17	0.61
相對組合標準不確定度 $U_{rel}(CV\%)$	8.22%	4.97%	3.40%
擴充不確定度 $U(U=U_c*k)$	0.16	0.34	1.22
目標不確定度 CV_i Target $u : < 18.1\%$	$< 18.1\%$	$< 18.1\%$	$< 18.1\%$
判定水準 Fit for purpose	$(8.22\% < 18.1\%)$ 符合允收標準	$(8.22\% < 18.1\%)$ 符合允收標準	$(8.22\% < 18.1\%)$ 符合允收標準



臨床應用

- PSA測量值 > 4.0 ng/mL，指示需要前列腺病理檢測。如某病患PSA測量值為4.8 ng/mL是否報告異常，是否須進一步病理檢測？
- 由PSA的量測數據在接近4.0 ng/mL的臨床決定值，其組合標準量測不確定度為3.48 ng/mL $\times 4.97\% = 0.17$ ng/mL，擴充不確定度為0.34 ng/mL (0.17 ng/mL $\times 2$)。已知PSA=4.8 ng/mL時其擴充不確定度為0.34 ng/mL，實驗室可信值在4.46-5.14 ng/mL，皆高於臨床決定值4.0。所以此患者需接受侵入性病切檢查。



ALLOWABLE TOTAL ERROR TABLE(目標不確定度參考表)

Sample	Analyte	TE (%)	Source	備註欄
Serum	Alpha-FetoProtein (AFP)	21.9	Westgard	
Plasma	Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH)	10	RCPA	
Serum	Aldosterone	36.7	Westgard	
Serum	CA199 Antigen	46.03	Westgard	
Serum	CA153 Antigen	20.8	Westgard	
Serum	CA125 Antigen	35.4	Westgard	
Serum	Carcinoembryonic Antigen (CEA)	24.7	Westgard	
Serum	Cortisol	22.8	Westgard	
Serum	C-Peptide (CPT)	20.8	Westgard	
Serum	Calcitonin	10	RCPA	
Serum	Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEA-S)	22.2	BV	
Serum	Estradiol	26.86	Westgard	
Serum	Folic Acid	39.0	Westgard	
Serum	Follicle Stimulating Hormone (FSH)	21.19	Westgard	
Serum	Free PSA	30	WLSH	
Serum	Growth Hormone	20	RCPA	
Serum	Gastrin	10	RCPA	
Serum	Insulin	32.9	Westgard	
Serum	Luteinizing Hormone (LH)	27.92	Westgard	
Serum	Intact Parathyroid Hormone (PTH)	25	RCPA	
Urine	Micro-albumin	3SD	CAP	
Serum	Prolactin (PRL)	21.1	BV	



Abbreviations and Sources

Abbreviation	Source
1 CLIA	CLIA '88, CLIA
2 WLSH	Wisconsin State Laboratory of Hygiene
3 NYS	Wadsworth Center of the New York State Department of Health
4 CAP	College of American Pathologists (CAP)
5 BV	2004 update of the Spanish Society of Clinical Chemistry and Molecular Pathology (SEQC) table of Desirable Quality Specifications based on Biological Variation.
6 AAB	American Association of Bioanalysts (AAB)
7 RCPA	The Royal College of Pathologists of Australasia and the Australasian Clinical Biochemist association Quality Assurance Program
8 CFX	Canadian Fixed limits from the College of Physicians and Surgeons of Saskatchewan



資料來源：

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

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



謝謝聆聽
