

醫學實驗室檢驗結果的自動驗證

高智雄主任 天主教聖馬爾定醫院檢驗科

一、自動驗證簡介

自動驗證(Autoverification)是自動接受或拒絕實驗室檢驗結果釋出傳送到病人醫療資訊資料庫(EMR 電子病歷或 EHR 電子健康紀錄)的一個程序過程。該過程使用一套預先決定的準則，應用在電子式資料處理流程中(Electronic flow)的一個或多個決策點上。檢驗結果自動驗證或自動的結果驗證係指透過一個電腦系統執行有關使用經實驗室人員所建立、文件化和驗證測試過的準則與邏輯，將檢驗結果自動釋出到醫療病歷的電腦自動操作¹。

自動驗證的實施，常以被自動驗證通過的檢驗項目百分比(自動驗證率)為指標來衡量。如 50%自動驗證意味著產生的檢驗結果其總數的 50%是被自動驗證的(註：自動驗證率 Autoverification rate 以百分比(%)表示，即在發送檢驗結果前無需人工介入審查其資料，即可直接發送檢驗結果到病人醫療病歷紀錄的數目)。然而，實驗室內不同學科部門與該學科內的各種檢驗項目，可展現出不同的自動驗證率；這些自動驗證率取決於演算法的敏銳度(acuity)和特定檢測項目的病人族群或實驗室的專業度(Specialty)。且自動驗證的實施可急遽地減輕實驗室人力壓力、降低 TAT，及提高檢驗品質。透過適當的工具、演算法和導入實施，有可能實現超過 95%的自動驗證率。而 50%自動驗證率也是可接受的，並可相對較快地被達成；但實驗室在不降低品質的前提下，應持續改進實施新的自動驗證系統¹。

檢驗自動化已被廣泛使用，從以軌道將檢體自動地搬運至離心機與分析儀之大型實驗室到只能測量 100 多種不同檢驗項目之小型實驗室皆有。然而，現今大部分的實驗室檢驗結果的審查與釋出報告，仍主要以可能會佔用人員大量時間的工程序來執行。隨著實驗室人力短缺的增加、對品質改進的需求，以及更短的 TAT 報告時限要求，導入實施自動驗證系統是一種最被建議的解決方案¹。

雖然可用於自動驗證檢驗結果的資訊科技與技術能力(透過 LIS)、儀器軟體或中介軟體(Middleware, MW)已問世一段時間。然而，現今仍有許多醫學實驗室將自動驗證視為一個貌似有理、花言巧語的選項，而未對實驗室的某些重要的自動化檢驗學科部門導入自動驗證。醫學實驗室對自動驗證的需求源自於許多促成因素；當前醫學實驗室存在三個主要考量議題：實驗室人力短缺、品質要求，以及縮短 TAT 報告時間的要求；而自動驗證正可一次涵蓋解決所有這些議題問題。坦而言之，要在一般或中小型規模實驗室中實施自動驗證系統是充滿挑戰的，因為其自動驗證所需管理的議題與大型實驗室一樣地複雜(意即不分實驗室規模大小，要管控自動驗證的事是一樣的)。

當實驗室依當前人工審查流程去設計自動驗證系統時，會出現多準則規則與檢驗項目交互作用。在每個階段，都應捕獲原本來自醫檢師人工介入處理的資訊。這些資訊包括：

- (一) 醫檢師正在審查或尋找哪些細節訊息？
- (二) 該細節訊息的後續處理措施(follow-up)是什麼？且它是一個人工手動程序過程(例如：複驗 rerun、reflex 反射自動加驗另一個項目、進行人工檢體稀釋，以及檢視調查某“X”事物...等)。

(三) 與此資訊交互作用的一個(或多個)軟體程式是否有可能偵測到詳細訊息,並可能啟動、完成或為其所想要的後續行動提供一個 Alert 警報? 若無,是否有人機混合協作之自動化/手動解決方案,其可能提供此相同功能¹?

當今已有一些供應商可提供預先定義好的準則規則集(Pre-defined rule sets),供實驗室採用這些規則集以進行自動驗證(註:Rule 規則係指在一特定活動領域內,監管行為舉動或程序的一組明確或已理解的規範或原則中的一個)。但實驗室人員仍應瞭解存在實驗室(儀器、MW、LIS)與臨床的觀點雙方中,許多會使這些規則集無效且具潛在危險的變數。因為目前醫學實驗室的很多科室部門都沒有自動驗證標準(Autoverification standards),實驗室應根據自身的需求與臨床的要求事項,制定自己的標準。

二、自動驗證流程

為醫學實驗室檢驗結果設計自動驗證方案的程序過程應是經深思熟慮的和系統性的。組織團隊和建構一個流程,將有助於確保從設計到實施自動驗證專案的成功。第一步是創建足夠的團隊人力來定義、導入實施和測試自動驗證專案。通常,此團隊可能由不同的人員組成,具體取決於實驗室當前針對自動驗證設置的臨床學科領域(例如生化、血清免疫、血液、鏡檢等)。實驗室主管或主任負責確保專案按時完成,並解決其潛在問題。專案經理負責使專案按計劃進行,其他團隊成員擔任學科主題專家;還建議包括熟悉儀器、檢驗項目和臨床醫師的實驗室臨床領域的專家。另一個推薦的團隊成員是精通創建演算法規則或電腦程式編寫人員。最後,主要負責實驗室結果的主任或臨床醫師應該在團隊中或參與審查程序過程。

在確定擬進行自動驗證的實驗室領域後,將為該特定領域創建高層級的(High-level)自動驗證演算法(註:Algorithm 演算法係指在計算或其他解決問題的操作中要遵循的程序過程或規則集。演算法可執行計算、資料處理,以及自動推理任務)。實驗室人員可決定在開發演算法前先審查並修改現有檢驗品質與效率的政策與程序。經考量過一些注意事項,實驗室可更好地開發演算法和後續的流程圖。可透過實驗室所選擇某一嚴格程度和/或根據測試製造商要求的測試來客製化自身的演算法。初始演算法可根據測試期間的經驗、或在實務中的實際使用期間之經驗進行修改。高度嚴格的規則可能會降低自動驗證率;因此,應做出判斷以創建能滿足平衡病人安全、製造商要求,以及工作操作效率要求的演算法。實驗室應從一套嚴格準則(低自動驗證率)開始以減少錯誤,並可隨時間推移而改進之。

一旦發展出演算法和流程圖,實驗室將確定如何實施自動驗證程序過程,以及當檢驗結果未通過自動驗證規則時,如何人工評審核發檢驗結果。一般而言,實驗室可使用多種工具來執行自動驗證,且在許多情況下,可使用多種工具。例如實驗室可使用傳統的 LIS、中介資訊電腦系統,稱為中介(繼)軟體 MW、自訂的解決方案、或這些工具的組合。然後有必要將演算法轉換為電腦程式碼或規則(取決於選擇的工具)。在此階段進行持續測試,以包括所有可能的變數和場景。實驗室應制定正確的方法來人工審查/釋出核發未經自動驗證的檢驗結果。再者,根據要求,用於此目的之工具可能不同於用在創建演算法規則的工具。例如,MW 中的規則可能會產生在其上游 LIS 已顯示的異常標記(Flag)。該部門人員應被授予這個處理流程,並瞭解這個程序過程是如何運行的。

最後，必須執行確證(Validation)(或測試紀錄文件化)，以確保所有規則都按必要的方式運行，且方案中沒有潛在的漏洞。每個自動驗證演算法都需有足夠的確證測試文件。實驗室負責人瞭解應如何進行 Validation 確證，應盡可能進行現場實作測試(雖這可能不可行，從合理性或效率的角度)，以獲得每個假設變更結果，來測試該演算法。但在這些情況下，具有足夠文件紀錄的”電腦模擬測試”是可接受的。

三、自動驗證演算法設計

自動化儀器的檢驗結果可透過儀器、LIS、MW 或三者的任意工具組合嵌入的規則或電腦程式進行自動驗證。一個基本設計目標是選用演算法複雜性最小化、工作效率最大化且仍能滿足所有部門演算法要求的選項。此種設計允許最高級別的自動驗證與最好的檢驗結果報告品質。另一個通用考量是建置容易維護的規則集。因儀器、LIS 和 MW 版本隨著規則修訂和測試而升級，所以需提供有效自動驗證的最少規則。而非標準化與複雜的規則通常較難以維護，但由於被測分析物的本質和所需的決策參數，仍可能有其存在需要¹。

檢驗結果的自動驗證總是從儀器傳輸結果開始。因有數以千種的檢驗儀器，故具有多種設置參數變化。結合特定的實驗室要求、LIS 功能，以及健康照護提供者對病人檢驗報告的要求，實驗室可呈現出無限數量的變數。因此，有必要從供應商處獲取特定訊息，以瞭解在每種情況下檢驗結果的精確傳輸，且應使用製造商的官方文件作為資訊來源。此外，若使用供應商提供的標準化規則集，應嚴格謹慎的處理，因為它們只考慮少數的潛在變數，上線使用後可能引發檢驗錯誤的來源¹。

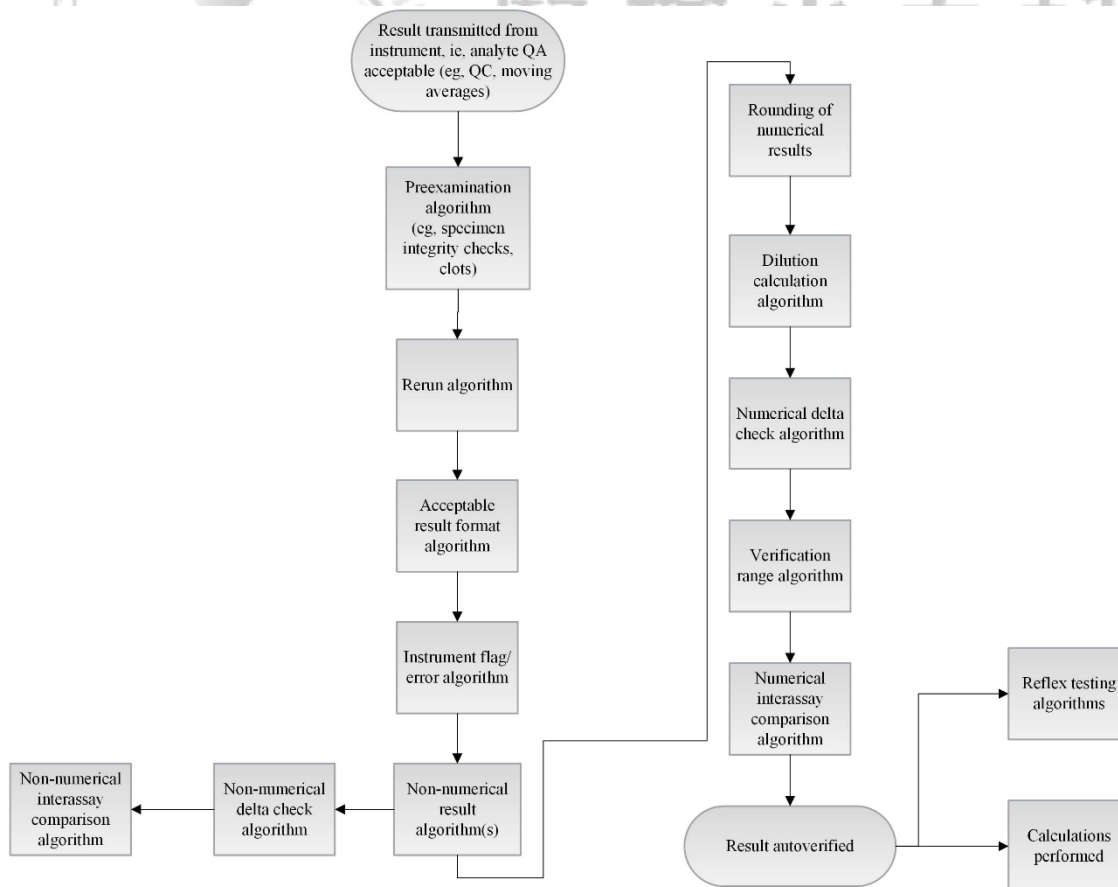
創建演算法或流程圖時，需考量特定檢驗項目的範圍、數值、非數字值結果等。為了準確性和易於維護，應將這些值製成“真實來源 Source of truth”版本化電子表格的表格，以使這些資訊以表格格式存儲¹。(註：Source of truth 是指一個資料庫或文件，它是關於特定訊息最準確、最受控制的資料來源。它是在一個系統中資料的唯一來源，且是所有其他複製的資料之基礎。在自動驗證系統中，確保資料的一致性和正確性的關鍵因素是確定並遵循這個唯一的真實資料來源)。用於構建自動驗證規則和表格的資訊來源包括但不限於：

- (一) 依試劑說明書、參考書、醫療人員或其他實驗室來源，決定的嚴重風險結果(危險值或危急值)。
- (二) 干擾物質，包括源自儀器檢測到的物質(如血清指數 Serum indice)、試劑說明書、實務經驗或臨床文獻報告(如於溶血檢體檢測 K 鉀離子)。
- (三) 特定實驗室用於處理檢體的檢驗前演算法(如收到冰浴檢體應立即檢測氨 NH₃)。
- (四) 實驗室確證一檢驗項目後所建立的量測界限值(即線性或分析測量範圍 AMR)。
- (五) 病人人口統計學資料(即病人資料，例如當報告鈣離子檢驗結果時的新生兒年齡)。
- (六) 實驗室為完成在 LIS 和/或病歷中的檢驗結果而建立的歸入病歷和不歸入病歷評論註釋。
- (七) 若顯示為可接受值時(例如，在某數值範圍內、Westgard 品管規則或相關移動平均數內)，實驗室為給定檢驗項目得出的 QC 結果。
- (八) 源自己發表的文獻或根據自身經驗客製化所制定的 Delta checks。

在開發自動驗證演算法時，實驗室應確保演算法中沒有遺漏任何關鍵事物。創建初始自動驗證設計的一種安全作法是先定義較嚴格的參數(攔阻較多的結果)。而演算法的複雜性則取決於所需的自動驗證率的高低。只有在獲得豐富的經驗和對自動驗證設計程序過程的透徹理解後，才能對這些參數進行後續修改(改為更複雜的高層級演算法)，從而獲得更高等級的自動驗證結果(高自動驗證率)。憑藉實務運作經驗，實驗室可同時滿足臨床服務的需求，且同步地實現高水準自動驗證率與低程度的錯誤改正(低偽陽或偽陰性)。自動驗證規則允許對檢驗結果進行最大程度的自動驗證，同時保持可接受的控制，以防止不可接受的檢驗結果被自動驗證釋出到病人醫療紀錄(病歷)中¹(偽陰性)。

起草自動驗證演算法使實驗室有機會重新再審查當前檢驗流程是否有任何無附加價值(Non-value-added)工作。且還有機會與其他具有類似工作量與病人族群的機構(其他醫院或實驗室)建立聯繫網絡。此外，實驗室不應將其低效率或不必要的工作流程自動化¹。

醫學實驗室主任應根據實驗室技術專家的意見制定自動驗證演算法的準則。在發佈訊息前，主任必須瞭解並核准不需要人工介入的演算法和步驟，因主任最終要對檢驗結果的效力(Validity)負責。必須在逐個測試(test-by-test)的基礎上訂定準則，同時考量其對相關檢驗結果的影響。在實施自動驗證和報告每個檢驗病人結果前，需獲得主任、實驗室主管和/或實驗室技術專家的同意核准(Approval)。圖一、可用作開發特定部門自動驗證演算法的指引。但特定學科部門的演算法可能需再注意考量其他所有的細節(透過設計)¹。



圖一、演算法的自動驗證順序¹

資料來源 Source: 2019 CLSI AUTO15 1st ed.

實驗室所使用的特定演算法可按儀器平台、實驗室位置、檢驗類型(例如,血液氣體與一般生化)或檢測方式(例如,計數與直接測量)進行分組。自動驗證規則設計的不同場景,可能不適用於所有檢驗項目或結果。實驗室應先從為數不多的學科檢驗項目與規則開始(例如鏡檢部門),以建立其經驗。再者,更少、更簡單的規則與規則分層,可使確證測試與維護較不複雜¹。

四、一般注意事項

實驗室在設計演算法時,應考量的一般要項有:檢驗前何種類型的檢體樣本和處理方法、品質管制 QC 不在可接受範圍內,自動驗證系統應設計為停止自動驗證、決定每個自動驗證規則檢驗項目或檢體或分析物群組何種方式防止進行驗證、使用者定義的數值驗證區間、數字和單位、大於或等於的檢驗結果、小數和捨入(Decimals and Rounding)、特定儀器的檢驗結果報告、規則的程式順序、儀器的訊息、標記、錯誤代碼和警告、被攔阻的檢驗結果、無限循環迴路(Infinite Loops)、空白或荒謬和負值、字母數字結果(Alphanumerical Results)、反射檢驗(Reflex Testing 自動加驗不同項目)、複驗(相同檢驗項目)Rerun、經計算的結果值 Calculated Results、檢體問題或完整(善)性(Specimen Problems or Integrity)、干擾、病人人口統計學基本資料(Patient Demographics)、使用先前的檢驗結果作為變項、檢驗差值比較檢查 Delta checks、功能敏感度(Functional Sensitivity)、檢體穩定性限制、分析物(檢驗項目)交叉比較(Cross-Analyte Comparison)、跨學科的檢驗結果(Results Across Disciplines)、因批號而異的範圍值(Range Values That Differ by Lot)、高或低分析測量範圍(High or Low Analytical Measurement Range)、嚴重風險結果(Critical-risk results)、操作者的相關說明、多規則情境(Multiple-Rule Scenarios)、歸入病歷與不歸入病歷的評論與標記(Chartable and Unchartable Comments and Flags)、結果審查的標準化視覺或聽覺提示(Standardized Visual or Audible Cues for Results Review)、停止自動驗證的電腦協定(Protocol for Stopping Autoverification)等¹。

五、導入實施

無論哪個學科部門,都有幾個必須執行的共同步驟。設計自動驗證需有來自不同組織的實驗室人員和資訊科技人員的投入。設計、測試和導入實施是分開獨立的步驟,應由來自不同知識領域的利害關係者組成的團隊努力完成。實驗室主管和工作人員需貢獻其實驗室操作和專業技術實務方面的知識。實驗室主任與這些利害關係者所指派人員主要負責相關技術參數,例如 AMR、QC 和其他自動驗證中嵌入的表格值。實驗室的資訊科技專員應與供應商社群的對應人員合作,以適當實施自動驗證。儀器、MW 和 LIS 供應商具有特定的平台知識,將可能會構建(或協助構建)可供實驗室技術和資訊科技員工測試的規則。實驗室主任則為自動驗證系統的充分性和安全性作最終簽署負責。專案經理對專案保持正軌上負最終責任¹。

從規劃階段到上線日期,自動驗證演算法的實施是一項重大任務。擁有清晰、已定義的和被認同的可達成目標是一個良好的起點。負責制定公式化演算法任務的技術主題專家應該接受必要的培訓才能開始該流程。實驗室管理階層應透過確保能提供專案所需的時間

來支持該專案。實驗室應經由專案的協調(Coordination)來處理任務、安排專案執行時程時間表，並持續審查其進展，並及時識別和處理相關阻礙，有助於按時完成該專案¹。

醫學實驗室導入實施自動驗證需實驗室技術專家、實驗室經理、LIS 專家、MW 專家(如果使用)，以及實驗室主任或其指定人員之間的協調。在與實驗室資訊專員和 MW 專員聯繫以開始其規則構建流程(Rule-building process)前，實驗室人員和醫學主管應已定義好其演算法，包括人工介入部分。若自動驗證是針對多的實驗室系統，建議在實施前完成其標準化。實驗室可能會以較嚴格的規則開始其自動驗證，然後在其程序過程中獲得更多經驗後再重新評估 Reevaluate(放寬)。電子表格模板(Template spreadsheets)必須被用於檢驗與其錯誤處理，以促進相關對話溝通¹。

實驗室最終導入實施步驟(上線)涉及規劃和協調，因在自動驗證開始時，同時仍須維護常規工作流程。該過程從了解分析儀器的介面開始：將傳輸哪些標記 Flags、錯誤代碼和結果、實際施行檢驗報告釋出的詳細訊息、線性和危險(急)臨界值、參考區間和 Delta cutoffs 界限閾值。自動驗證意味著會有需要人工介入的例外事物(即被自動驗證演算法拒絕的結果)。而鑑別出管理人工處理流程的最佳實務應是自動驗證設計的一部分¹。

六、定期重新確證審查

一旦該初始自動驗證演算法被確證完成，它們將根據適用規範或實驗室政策定期要求重新確證(Periodic Revalidation)。應比較初始確證(Initial validation)和重新確證(Revalidation)結果的差異。另一種方法是檢索取得包含在有問題時生成的自動驗證結果的報告，這些結果報告與可能發生自動驗證的所有可能場景相匹配。這些報告提供了自動驗證已按計劃進行的證據。實驗室可能渴望要確證不應進行自動驗證，其未進行自動驗證但需人工驗證的場景。若該時期內所獲得的結果符合要求的審查準則(Review criteria)(例如軟體或規則演算法沒有改變)，這種形式的自動驗證程序過程的回顧性確證(Retrospective validation)是可以接受的¹。

實驗室至少應依 ISO15189:2022 7.4.1.5 規範要求，定期審查自動驗證規則或準則。若期望達到最佳性能表現(Peak performance)，定期調整規則(Periodic adjustments of rules)是自動驗證維護的重要組成部分。需要提供有關導致規則失敗的問題之確切本質的詳細資訊，包括檢驗結果太高或太低，以及溶血樣本、體積不足、纖維蛋白凝塊(Fibrin clots)等。此外，此資訊可就規則失敗的次數百分比(Percentage of time a rule failed)和失敗的本質(Nature of the failure)提供有價值的回饋。規則的限制(Rule's limits)可能太緊或太寬。例如若某項檢驗在低值部分有 2%且在高值部分有 20%的失敗未通過規則，它可能提示實驗室審查其規則，並進行適當的範圍調整，以提高其表現性能，同時維持或改進品質。相關參數的統計上顯著的變更，可能對 QA 有價值¹。

七、結論與建議

自動驗證聯合自動化醫學實驗室檢測，可顯著提高檢驗品質並降低成本。業界目前可用的科技工具和技術可讓實驗室能實現自動驗證率。然而，要實施自動驗證系統，實驗室應創建並遵循一個系統性的自動驗證設計流程。自動驗證演算法涵蓋醫學實驗室的各種檢

驗分析項目，範圍從基本數值的接受準則(Numerical acceptance criteria)到涉及反射 reflex、和/或重新複驗、偶爾與使用其他檢驗結果的數學交互作用的複雜系統¹。

在自動驗證的初步導入實施中，實驗室人員在流程中的熟練程度有望提高，從而使後續的自動驗證專案項目更快、更容易、更穩定。自動驗證的實施不是一次性的程序過程，應該被視為實驗室的一個進化程序過程(Evolutionary process)。特定於實驗室的自動驗證設計和實施應嘗試涵蓋所有潛在變數和錯誤來源。由於此等潛在變數，將存在有系統未識別的例外事物或產生潛在病人錯誤報告的情況。有特定規範和認證的程序(Regulatory and accreditation procedures)來處理病人報告的修改。實驗室應將這些解決方案(規則)編入其自動驗證系統，以確保這些新鑑別的變數在未來不會導致錯誤¹。

建議可參考台灣醫事檢驗學會所發行之自動驗證指引來發展自身適合的演算法與流程；「臨床實驗室檢驗結果自動驗證作業指引 TSLM-GM-L06(2)」^{2,3} 討論了一般的(Boolean logic)布林邏輯原理、自動驗證演算法的設計，以及簡要介紹可能被包含在自動驗證系統內的決策點(Decision points)之檢驗前、中、後流程元素，其解釋了 Delta check 背後的定義和原理，並比較了各種數值的界限值(Numerical limits)之使用；如參考區間、危險(急)值結果和醫療決策值。此外，還提供有關重複分析(Repeat analysis)、人工後續追蹤審查，以及在演算法設計中可能使用醫療提供者資料(Profiles)的詳細資訊。「臨床實驗室檢驗結果自動驗證作業指引 TSLM-GM-L06(2)」是瞭解自動驗證背後概念的入門讀物。建議讀者在閱讀另一份指引「臨床實驗室特定學科檢驗結果自動驗證指引」(草案)⁴ 發展特定檢驗結果建議(Result-specific suggestions)的實驗室自身的演算法(Local algorithms)前先熟悉該文件。

此外，實驗室自身的統計指標和/或研究資料亦可能可用於定義自動驗證準則。例如，對某一給定檢驗項目，若發現有高百分比的 Clot 凝結全血檢體(如源自 TLIS 台灣檢驗品質指標)，當其檢驗結果低於參考區間，則該檢驗低於參考區間的值可能會被自動驗證攔阻保留，改以人工審查以查驗該檢體的完整性(是否 Clot)。且實驗室可能需額外的確證(Validation)，取決於自動驗證系統設計中使用的確切步驟。實驗室仍應遵循所適用的自動驗證(包括確證和確證後追蹤)的法規規範和認證規範要求事項¹。

參考文獻

1. CLSI. Autoverification of Medical Laboratory Results for Specific Disciplines; Approved Guideline. CLSI document AUTO15 1st ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.
2. CLSI. Autoverification of Clinical Laboratory Test Results; Approved Guideline. CLSI document AUTO10-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006.
3. 高智雄。臨床實驗室檢驗結果自動驗證管理指引 TSLM-MG-AA-06(2)。新北市：社團法人台灣醫事檢驗學會；2022。[2023年02月14日下載]。取自：
<https://www.labmed.org.tw/download.asp?p01no=1&SS=SS&T5no=33#ae>
4. 高智雄。醫學實驗室特定學科檢驗結果自動驗證指引(草案)。新北市：社團法人台灣醫事檢驗學會；2023。[2023年03月03日下載]。取自：
<https://www.labmed.org.tw/download.asp?p01no=4&SS=SS&T5no=59#ae>