

고양이에서 6-part 백혈구 감별계수 및 혈소판 추정을 위한 IDEXX inVue Dx 세포 분석기의 성능

Kim Yore, DVM, MS, DACVIM; Corie Drake MS, MBA; and Helen Michael, DVM, PhD, DACVP

서론

혈액 형태학(blood morphology)은 자동화 세포 계수만으로는 항상 파악할 수 없는 중요한 정보를 제공하며, 특히 고양이에서는 자동 혈액분석기가 진단적으로 어려움을 겪는 고유한 혈액학적 특성이 존재하기 때문에 그 중요성이 더욱 강조된다. 혈액 형태학은 완전혈구검사(CBC)를 보완하여 자동 CBC 결과를 확인하거나 필요 시 수정하며, 동시에 세포의 형태학적 정보를 추가로 제공한다. 고양이의 혈소판은 응집(clumping)되는 경향이 있어, 실제 혈소판감소증(true thrombocytopenia)과 응집으로 인해 발생하는 가상 혈소판감소증을 구분하기 위해서는 혈액 형태학적 평가가 필요하다. 또한, 고양이는 생리적 백혈구증가증을 보이는 경우가 많기 때문에, 이를 염증성 백혈구 변화나 순환 종양세포와 구별하는 것이 중요하다.¹

IDEXX inVue Dx™ 세포 분석기는 혈액 형태학을 자동화하여 기존의 원내 혈액 도말 검사의 여러 한계를 극복한다. 이 분석기는 다양한 파장의 빛과 형광 염색을 사용하여, 검체 카트리지 내부의 유체 상태에서 세포를 3차원적으로 시각화한다. 분석기는 다수의 시야(field of view)를 평가하며, 광학적 특성 및 카트리지 내 요소들의 위치 정보를 이용하여 수천 개의 세포를 계수하고 유형을 식별한다. 이 과정에는 혈소판 응집 내에 존재하는 혈소판도 포함된다. 혈액학 분석의 일환으로, IDEXX inVue Dx 분석기는 백혈구 감별계수(WBC differential)를 CBC 결과와 비교하여 이를 확인하거나 필요한 경우 수정(업데이트)하여 보고서에 제공한다. 기존의 100개 세포 기반 감별계수와는 달리, 이 장비는 검체 내 500~2,000개의 백혈구를 대상으로 6-part 감별계수를 수행함으로써 보다 정확한 세포 계수를 가능하게 한다. 또한, 혈소판 응집이 존재하는 검체에서도 혈소판 수치에 대한 신뢰도를 높이기 위해 반정량적 혈소판 추정치를 제공한다.

방법, 결과 및 고찰

정밀도

IDEXX inVue Dx 분석기의 정밀도(표준편차[SD])는 4대의 IDEXX inVue Dx 분석기에서 각각 고양이 혈액 검체를 10회 반복 측정하여 평가하였다. 반복 측정에 충분한 혈액량과 다양한 범위의 호중구 및 혈소판 수치를 확보하기 위해, 신선한 잔여 고양이 혈액 검체 9개가 선택되었다.

표 1의 데이터에 따르면, IDEXX inVue Dx 분석기의 호중구 및 혈소판에 대한 정밀도는 고양이 임상에서 사용하기에 양호한 것으로 평가되었다.

Parameter	범위 (K/ μ L)	검체수 (총 9)	SD (K/ μ L)
호중구 정밀도			
호중구감소증	< 5	3	0.15
참고범위 내 호중구	5–10	3	0.46
호중구증가증	> 10	3	0.18
혈소판 정밀도			
현저한 혈소판감소증	< 50	2	34.52
중등도 혈소판감소증	50–100	3	26.31
경미한 혈소판감소증	100–150	2	55.49
적정 혈소판 수	> 150	2	26.30

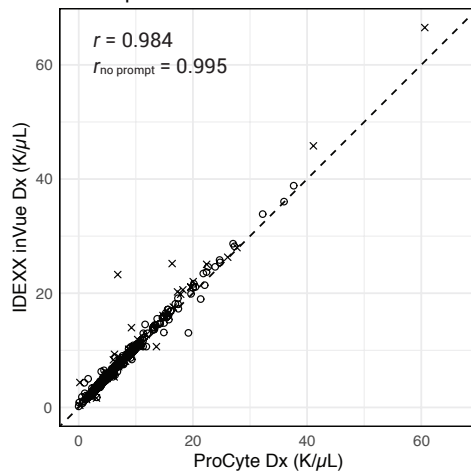
표 1. ProCyte Dx 혈액 분석기에서 정상 및 비정상 범위의 호중구 및 혈소판 수치를 포함하는 9개 검체를 대상으로, IDEXX inVue Dx 분석기의 성숙 호중구 및 혈소판 계수 정밀도를 평가하였다. 각 검체는 4대의 IDEXX inVue Dx 분석기에서 각각 10회 분석되었다.

ProCyte Dx 분석기와 비교한 혈소판 및 6-part 백혈구 감별계수 성능

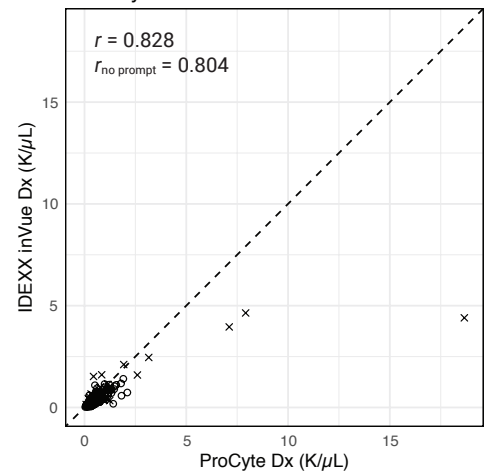
고양이 EDTA 전혈 검체($n = 303$)은 16개 서로 다른 기관에서 수집되었으며, 채혈 후 4시간 이내에 분석되었다. 해당 검체는 표준 검사실의 혈액 분석기와 동등한 성능이 입증된 장비인 IDEXX ProCyte Dx™ 혈액 분석기와 IDEXX inVue Dx 분석기에서 각각 분석되었다.² 각 검체는 분석 전에 채혈 튜브 내 혈전 여부를 육안으로 평가하였으며, 명확한 혈액 응괴(clot)이 존재하는 검체는 분석에서 제외되었다. 연속 변수가 생성된 경우, 두 방법 간 관계는 피어슨 상관계수(Pearson correlation, r)를 사용하여 평가하였다. 반정량적 범주의 경우에는 비모수 상관지표인 Kendall's tau-b를 사용하였다. 두 상관계수 모두에서 0 = 상관 없음, 1 = 완전한 양의 상관관계를 의미한다.

IDEXX inVue Dx 분석기는 ProCyte Dx 분석기와 비교했을 때 호중구(neutrophils), 림프구(lymphocytes), 단핵구(monocytes), 호산구(eosinophils) 항목에서 ProCyte Dx CBC 결과에 해석 안내(interpretive prompts)가 있는 경우와 없는 경우 모두에서 우수한 상관성을 나타냈다($r = 0.80$ – 0.99 , 그림 1a–1e). 고양이에서는 혈소판 응집이 흔하게 발생하며, 이는 ProCyte Dx 분석기에서 호염기구(basophils)의 과대평가를 초래할 수 있다(그림 1e).² ProCyte Dx에서 혈소판 응집이 WBC 감별계수에 영향을 미쳤을 가능성을 시사하는 해석 안내(interpretive prompt)가 없는 검체만 분석했을 경우, 호염기구 역시 두 장비 간에 우수한 상관성($r = 0.8$)을 보였다. 반면, 이러한 해석 안내(interpretive prompts)가 있는 검체까지 포함했을 경우, 호염구기는 중등도의 양의 상관성($r = 0.5$)만 나타났다. 따라서 이러한 해석 안내가 있거나 ProCyte Dx 결과에서 특징적인 닛 플롯 변화가 관찰되는 검체는 IDEXX inVue Dx 분석을 통해 호염기구 수를 확인하는 것이 도움이 됩니다.

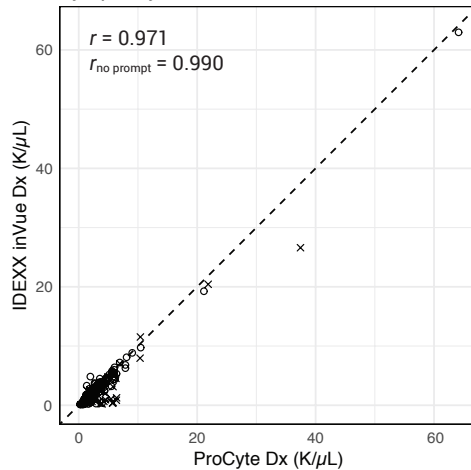
a. Neutrophils



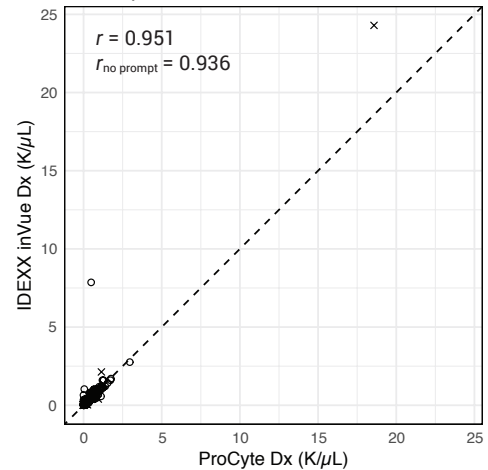
b. Monocytes



c. Lymphocytes



d. Eosinophils



e. Basophils

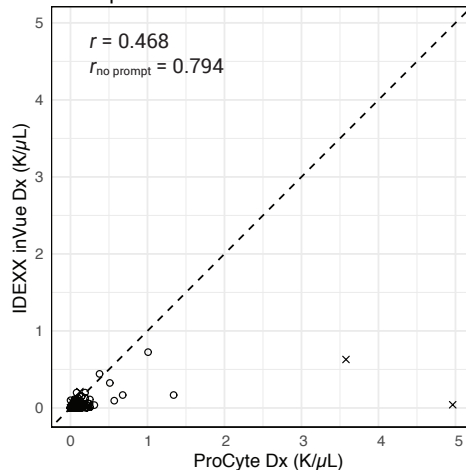
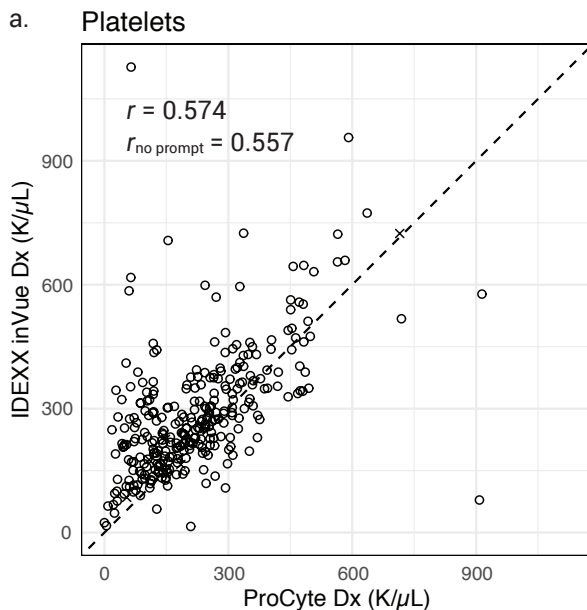


그림 1. IDEXX inVue Dx™와 ProCyte Dx® 분석기의 백혈구 감별계수 결과에 대한 상관관계 플롯: 호중구 (a), 단핵구 (b), 림프구 (c), 호산구 (d), 호염기구 (e). 점선은 ProCyte Dx와 IDEXX inVue Dx의 계수가 완전히 일치할 경우의 기준선을 나타낸다. 그래프에서 “X” 표시는 해당 파라미터에 대해 ProCyte Dx 결과에 해석 안내(interpretive prompts)가 존재했던 경우를 의미한다. 이는 좌방 이동 (left shift), 혈소판 응집, 기타 검체 특성 등의 이유로 ProCyte Dx 결과의 신뢰도가 감소했음을 시사하며, 따라서 이러한 경우에는 혈액 형태학 평가 필요성이 있음을 의미한다.

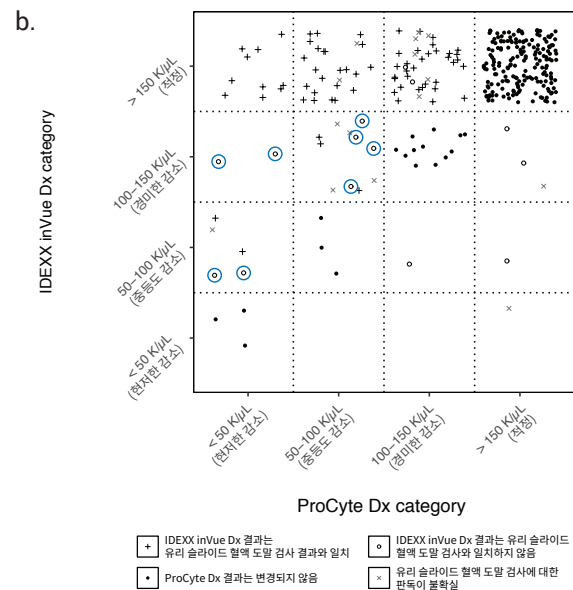
IDEXX inVue Dx 분석기는 반정량적 혈소판 추정치를 제공하지만, 본 연구의 목적상 분석기에서 측정된 원본 측정값도 ProCyte Dx의 혈소판 수치와 비교하여 평가하였다. 두 분석기 간 혈소판 수치는, ProCyte Dx에서 "혈소판 응집" 해석 안내가 나온 검체를 포함하거나 제외한 경우 모두에서 중등도의 양의 상관관계를 보였다(그림 2a). 반정량적 혈소판 평가 역시 두 방법 간에 중등도의 양의 상관관계를 나타냈다(Kendall's tau-b = 0.43, 그림 2b). 유리 슬라이드 혈액 도말 검사를 통한 혈소판 추정치는 263개 검체에서 이용 가능했으며, 이는 그림 2b에 제시되어 있다.

ProCyte Dx CBC 결과와 불일치가 있었던 경우, IDEXX inVue Dx의 혈소판 추정치는 병리학자의 유리 슬라이드 혈액 도말 검사 결과를 바탕으로 검토하면 반정량적 범주의 상향 조정이 적절하게 이루어졌으며, 단 6건을 제외한 모든 경우에서 이러한 조정이 적절하게 수행되었다. 이 중 2건에 대해서는 병리학자가 혈소판 추정치에 대해 "완전히 확신할 수 없음"으로 명시하였다. 혈소판 추정치를 통해 CBC 혈액 분석기에서 보고된 낮은 혈소판 수치를 확인하거나 수정하는 것은 혈액 도말 검사의 가장 일반적인 목적이며, 이러한 과정이 이제 IDEXX inVue Dx 분석기에 의해 자동화되었다.



ProCyte Dx 분석기에서 혈소판 응집 해석 안내가 있을 경우, 해당 결과는 "X"로 표시된다.

그림 2. 혈소판 보고에 있어 IDEXX inVue Dx™와 ProCyte Dx® 분석기 간의 정량적 값(a)과 반정량적 값(b)의 상관관계



IDEXX inVue Dx, ProCyte Dx, 그리고 유리 슬라이드 혈액 도말 검사 결과가 모두 가능했던 263건의 사례에서, IDEXX inVue Dx의 혈소판 추정치는 6건을 제외한 모든 경우에서 더 높은 반정량적 범주로 적절하게 상향 조정되었다. 이 중 2건은 혈액 도말 검사에서 혈소판 추정치에 대해 불확실하다고 보고되었다. 동그라미로 표시된 사례에서는 병리학자의 혈액 도말 검사 결과, "응집이 있으나 혈소판 수는 적정 가능성 있다"고 판단되었으며, 이러한 응집으로 인해 혈소판의 정확한 수기 정량화에 불확실성이 발생하였다.

병리학자 수기 WBC 감별계수와 비교한 IDEXX inVue Dx 분석기 성능

6-part 백혈구 감별계수

IDEXX inVue Dx 분석기는 CBC 결과와 비교하여 세포 계수에 임상적으로 유의한 변화가 감지될 경우, 백혈구 감별계수를 업데이트하여 제공한다. 이러한 경우에는 미성숙 호중구, 혈소판 응집이 존재할 때 등이 해당된다. 이 분석기의 감별계수 업데이트 능력을 평가하기 위해, 앞서 설명한 303개 검체 중 263개 검체에서 병리학자의 혈액 도말 검토가 수행되었다.

검체는 modified Wright-Giemsa stain (Aerospray™ 7120 Hematology Slide Stainer/Cytocentrifuge, ELITechGroup Inc.)으로 염색되었으며, 디지털 슬라이드 스캐너(MoticEasyScan™ One, 소프트웨어 버전 1.0.7.50 또는 1.0.6.49, Motic Digital Pathology)를 통해 스캔되었다. IDEXX inVue Dx 분석기의 결과는, 병리학자가 수행한 200개 세포 기반 수기 6-part 감별계수 3건의 평균값과 비교되었다.

IDEXX inVue Dx 결과와 병리학자의 평균 수기 200세포 감별계수 간 상관성은 그림 3a-3d에 제시되어 있다. 성숙 호중구, 림프구, 호산구는 매우 높은 상관성($r > 0.9$), 단핵구는 강한 상관성($r = 0.6$), 호염기구는 중등도의 상관성($r = 0.4$)을 보였다. 미성숙 호중구는 보통 수준의($r = 0.3$)을 보였다. 미성숙 호중구와 같은 비정상 세포는 전문가 간에도 수기 계수에서 주관적 변동성이 존재한다. 또한, 미성숙 호중구 및 호염기구 등이 소수 존재하는 경우 IDEXX inVue Dx는 수기 감별계수보다 더 많은 세포 수(500-2,000개)를 평가하기 때문에 결과에 대한 신뢰도를 높일 수 있다. 마지막으로 기타 유핵세포(other nucleated cells) 식별에서도 매우 높은 성능을 보였다($r = 0.95$).

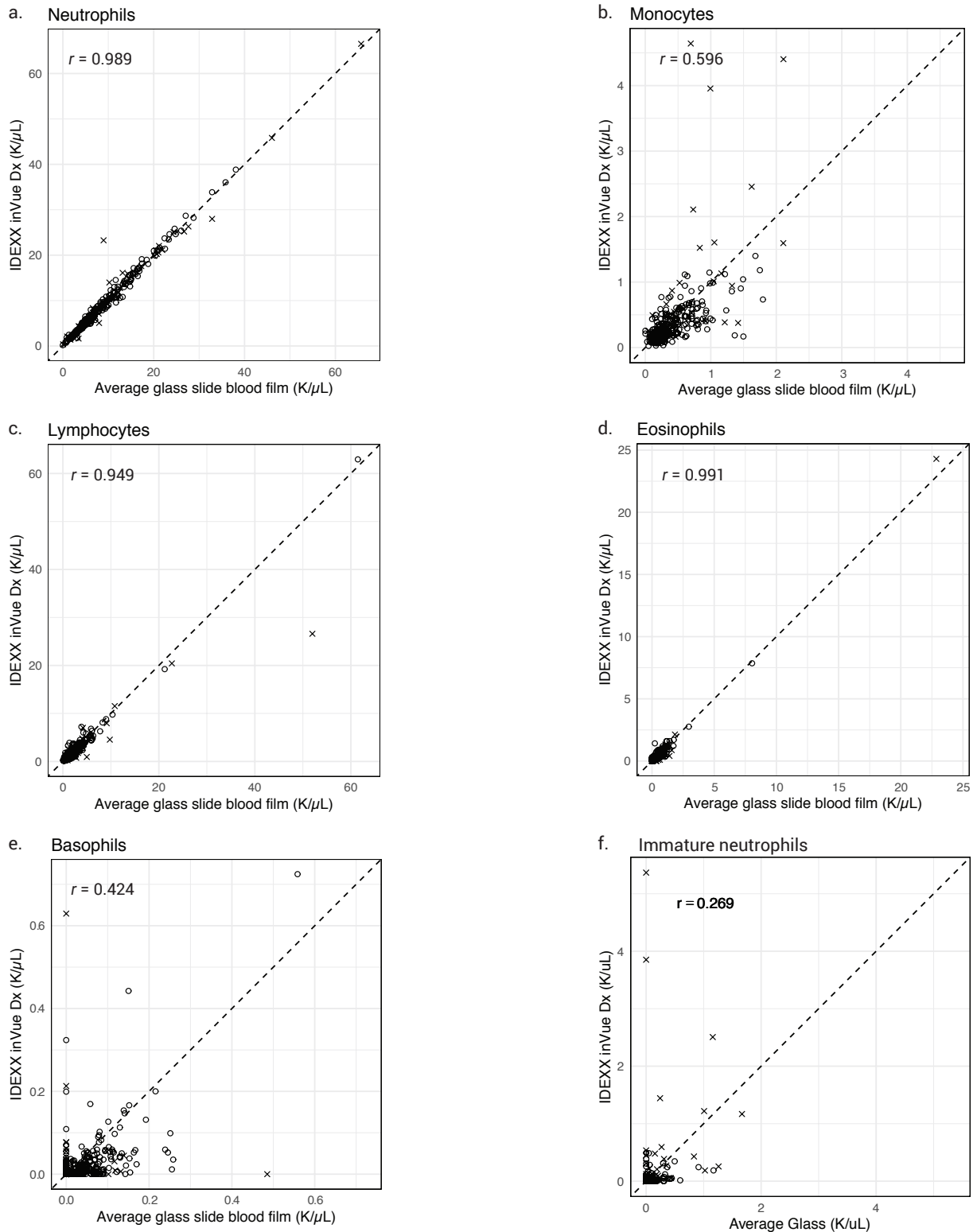


그림 3. IDEXX inVue Dx™ 분석기의 백혈구 감별계수 결과와 전문가 수기 감별계수 간의 상관관계 플롯: 호중구 (a), 단핵구 (b), 림프구 (c), 호산구 (d), 호염기구 (e), 미성숙 호중구 (f). 수기 감별계수는 인증 병리학자가 수행한 200세포 기반 6-part 감별계수 3건의 평균값을 사용하였다. 점선은 수기 감별계수와 IDEXX inVue Dx 감별계수가 완전히 일치할 경우의 기준선을 나타낸다. 그래프에서 “X” 표시는 ProCyte Dx® 분석에서 해석 안내(interpretive prompt)가 존재한 사례를 의미하며, 이 경우 혈액 형태학 평가의 필요성을 시사한다.

결론

IDEXX inVue Dx™ 세포 분석기는 컴퓨팅 성능과 딥러닝 모델을 활용하여 고양이 혈액의 형태학적 분석을 수행하며, 자동화되고 정확한 알고리즘 기반 병리 결과를 제공한다. 이 분석기는 ProCyte Dx 자동 혈액 분석 결과 및 필요 시 수행되는 병리학자의 혈액 도말 판독과 우수한 상관성을 보이며, 고양이 혈액 검체 내 형태학적 변화를 평가하는 데 신뢰할 수 있는 성능을 나타낸다. 임상적으로 상태가 좋지 않은 환자나, ProCyte Dx® 또는 ProCyte One® 혈액 분석기에서 비정상적인 세포 수, 비전형적인 닛 플롯 및 형태적 변화를 시사하는 메시지 등의 이유로 형태학적 평가가 필요한 것으로 시사되는 경우, IDEXX inVue Dx 세포 분석기는 CBC를 보완하는 유의미한 추가 정보를 제공하며, 진단 및 치료 결정에 도움을 준다.

References

1. Schaefer D. Hematology of cats. In: *Schalm's Veterinary Hematology*. 7th ed. John Wiley & Sons, 2022;983–992.
2. Goldmann F, Bauer N, Moritz A. Evaluation of the IDEXX ProCyte Dx analyzer for dogs and cats compared to the Siemens ADVIA 2120 and manual differential. *Comp Clin Pathol*. 2014;23(2):283–296. doi:10.1007/s00580-012-1608-1