

개에서 6-part 백혈구 감별 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

자동화 혈액 분석기는 수작업 혈구 계수를 대부분 대체하였지만, 비정상 백혈구, 혈소판 응집, 적혈구 형태학에 대한 현미경적 평가는 여전히 필요하다.^{1,2} 자동 세포 계수의 이상치, 비정상 닷 플롯, 그리고 해석 안내(예: IDEXX ProCyte One® 또는 ProCyte Dx® 혈액 분석기 보고서의 별표 표시)는 모두 혈액 형태학 평가의 필요성을 시사한다.³⁻⁶ 400,000건 이상의 ProCyte One 및 ProCyte Dx CBC를 분석한 연구에 따르면, 전체 CBC의 약 2/3에서 비정상 세포 수치 또는 형태학적 평가가 필요함을 나타내는 안내가 관찰되었다.⁶ 또한, 임상 현장에서 CBC 수행 이후 IDEXX Reference Laboratories에서 혈액 도말 검토를 진행한 사례를 분석한 다른 연구에서는 그 중 약 3/4에서 임상적으로 유의한 정보가 확인되었다. 가장 흔한 소견은 혈소판 응집과 호중구 독성 변화였다.⁵ 지금까지 혈액 형태학 평가는 숙련된 인력이 임상 현장에서 직접 현미경으로 수행하거나, 검사를 위해 혈액 검체를 외부 실험실로 보내야 했다. 전통적인 유리 슬라이드 기반 혈액 도말 평가는 몇 가지 본질적인 한계를 가진다. 고품질 혈액 도말의 확보가 필수적이며, 해석이 주관적이고, 적은 수의 백혈구만을 계수하기 때문에 오차가 존재한다.^{1-3,7-10} 또한 혈소판 응집은 유리 슬라이드 기반 혈소판 추정에도 영향을 줄 수 있다.⁷ IDEXX inVue Dx™ 세포 분석기와 같은 자동화 기술은 검사자의 오류를 최소화하고, 효율성을 향상시키며, 혈액 형태학 평가의 재현성을 개선할 수 있는 기회를 제공한다. 특히 AI 기반 도구는 인체 혈액학 분야에서 진단 데이터를 생성하는 데 효과적으로 활용되어 왔다.⁸⁻¹⁴

IDEXX inVue Dx 세포 분석기는 혈액 형태학을 자동화하여 기존의 임상 현장 혈액 도말 검사(in-clinic blood film)의 여러 한계를 극복한다. 이 분석기는 다양한 파장의 빛과 형광 염색을 활용하여 검체 카트리지 내에 존재하는 세포를 다차원적이고 유동적인 상태에서 시각화한다. 또한 수십 개의 시야(field of view)를 분석하고, 카트리지 내부 요소들의 광학적 특성과 위치 정보를 이용하여 수천 개의 세포를 계수 및 식별한다. 이 과정에는 혈소판 응집(clump) 내에 있는 혈소판의 계수도 포함된다. 혈액 분석의 일환으로 IDEXX inVue Dx 분석기는 보고서에서 CBC 결과에 기반한 백혈구(WBC) 감별 수치에 대해 확인을 하거나 필요한 경우 수정된 값을 제공한다. 이 장비는 검체 내 500–2,000개의 백혈구를 대상으로 6-Part 감별(differential)을 수행한다. 또한 IDEXX inVue Dx 분석기는 반정량적 혈소판 추정치를 제공하며, 본 연구에서는 이에 더해 분석기 측정 원본 데이터에서 제공된 개별 혈소판 계수도 함께 평가하였다.

방법, 결과 및 고찰

정밀도 (Precision)

IDEXX inVue Dx 분석기의 정밀도(표준편차[SD])는 4대의 IDEXX inVue Dx 분석기에 대해 각각 동일한 개 혈액 검체를 10회 반복 분석하여 평가하였다. 평가에 사용된 검체는 동물병원으로부터 미국 메인주 웨스트브룩(Westbrook, Maine)에 위치한 IDEXX 연구개발 검사실로 보내진 신선한 개 혈액 검체를 활용하였다. 이들 검체는 CBC 분석에서 충분한 혈액량인지, 적절한 세포 수 범위를 충족하는지 사전 선별되었으며, 그 결과 총 11개의 검체가 정밀도 평가에 포함되었다. 그 결과, IDEXX inVue Dx 분석기는 호중구 수와 혈소판 수가 다양한 범위에 걸친 검체에서 우수한 정밀도를 보였다(표 1 참조).

Parameter	범위 (K/ μ L)	검체수	SD (K/ μ L)
호중구 정밀도			
호중구감소증	< 5	6	0.09
참고범위 내 호중구	5–10	3	0.18
호중구증가증	> 10	2	0.37
혈소판 정밀도			
현저한 혈소판감소증	< 50	2	8.9
중등도 혈소판감소증	50–100	3	15.1
경미한 혈소판감소증	100–150	2	15.6
적정 혈소판 수	> 150	4	19.0

표 1. ProCyte Dx 혈액 분석기에서 정상 및 비정상 범위의 호중구 및 혈소판 수치를 보이는 검체를 대상으로, IDEXX inVue Dx 분석기의 성숙 호중구 및 혈소판 계수의 정밀도 평가. 각 검체는 4대의 IDEXX inVue Dx 분석기에서 10회 분석하였다.

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

단일 동물병원에서 개의 EDTA 전혈 검체(n = 348)를 채취하여 4시간 이내에 ProCyte Dx 분석기와의 비교 분석을 수행하였다. 각 검체 분석 전에 혈액 튜브 내 응괴(clot) 여부를 육안으로 평가하였으며, 이후 두 대의 ProCyte Dx 분석기 중 한 대와 두 대의 IDEXX inVue Dx 분석기 중 한 대에서 분석이 진행되었다.

총 348개의 검체 모두가 백혈구 감별(WBC differential) 평가에 사용되었으며, 혈소판 평가는 결측값으로 인해 제외되어 322개의 검체가 사용되었다. 연속형 결과값 간의 관계를 평가하기 위해 Pearson 상관계수(r)를 사용하였고, 반정량적 범주 간 관계를 평가하기 위해 비모수적 상관 지표인 Kendall tau-b를 사용하였다. 두 상관 분석 모두에서 0은 상관관계 없음, 1은 완전한 양의 상관관계를 의미한다.

IDEXX inVue Dx™ 분석기는 호중구(neutrophils), 단핵구(monocytes), 호산구(eosinophils)에 대해 ProCyt Dx® 분석기와 매우 강한 상관관계를 보였다. 이 결과는 ProCyt Dx 분석기에서 해석 안내(interpretive prompt)가 있는 경우와 없는 경우 모두에서 동일하게 관찰되었다(그림 1). 특히, 해석 안내가 없는 검체에서는 림프구(lymphocyte) 수치 역시 두 분석기 간에 매우 강한 상관관계를 나타냈다. 그러나 좌방 이동(left shift)을 시사하는 해석 안내가 포함된 검체까지 포함할 경우, 림프구 수치는 두 분석기 간 중등도 수준의 상관관계를 보였다. 이는 ProCyt Dx 분석기가 미성숙 호중구(immature neutrophils)가 존재하는 경우 림프구 수를 과대평가하기 때문으로 해석된다(그림 1C).¹⁵ 좌방 이동이 있는 검체에서는 ProCyt Dx 분석기의 해석안내 및 닷 플롯의 특징적인 변화를 살펴보면 림프구 수를 IDEXX inVue Dx 분석기로 확인하는 것이 유익할 수 있는 검체를 식별하는데 도움이 될 수 있다.

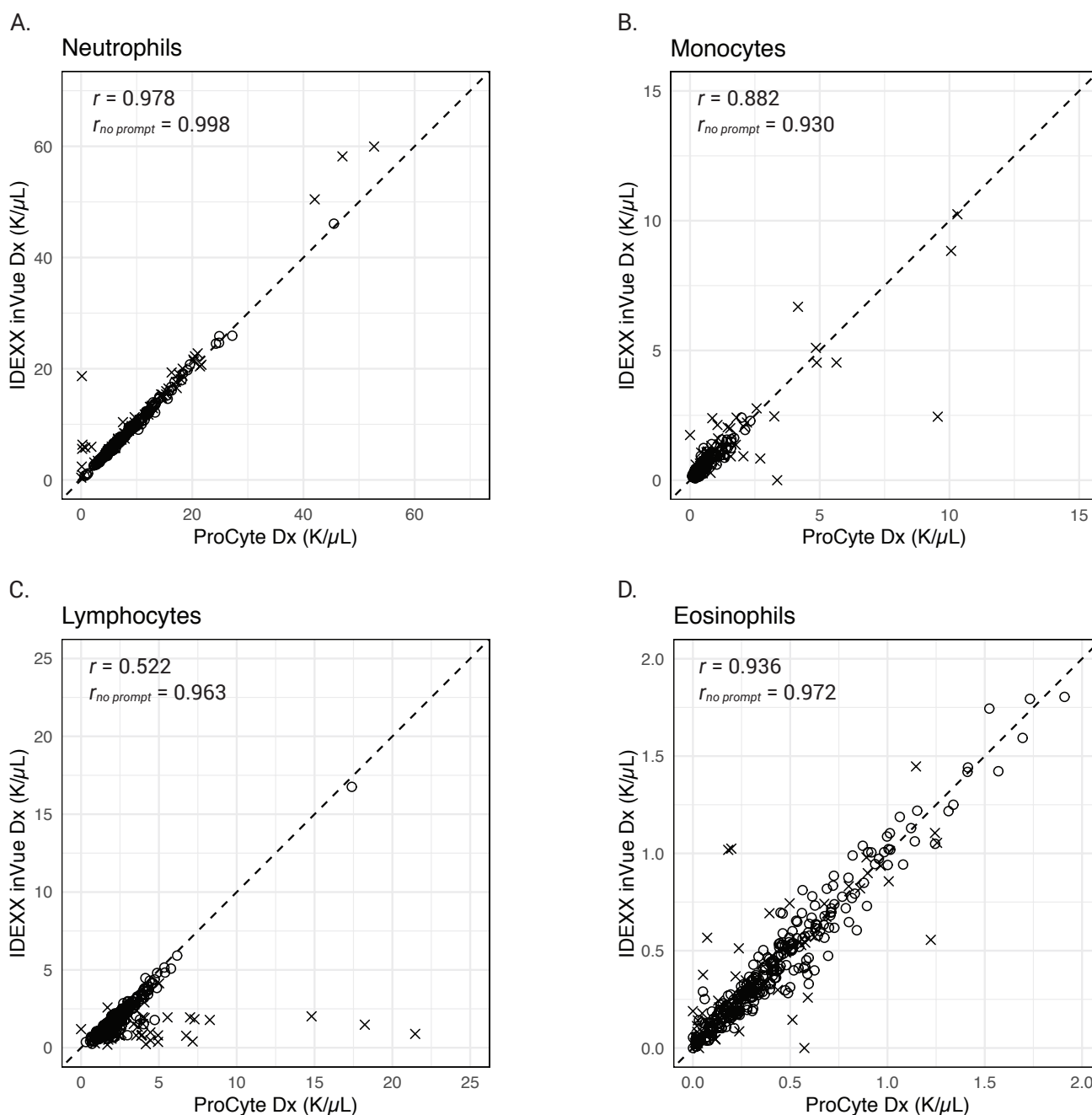


그림 1. IDEXX inVue Dx 분석기와 ProCyt Dx 분석기의 백혈구 감별 계수(differential counts)에 대한 상관관계 그래프: 호중구(A), 단핵구(B), 림프구(C), 호산구(D).

점선은 ProCyt Dx와 IDEXX inVue Dx의 계수가 정확히 일치할 경우의 기준선을 나타낸다. 그래프에서 “X” 표시는 해당 항목에서 ProCyt Dx 결과에 해석 안내(interpretive prompt)가 있었던 경우를 의미한다. 이는 좌방 이동(left shift) 또는 기타 검체 특성으로 인해 ProCyt Dx 결과의 신뢰도가 낮아졌으며, 혈액 형태학적 평가가 필요함을 나타낸다.

두 분석법 간 혈소판 계수는 매우 우수한 상관관계를 보였다. ProCyt Dx® 분석기에서 “혈소판 응집” 해석 안내가 있는 검체를 포함한 경우 ($r = 0.940$)와 제외한 경우($r = 0.937$) 모두에서 매우 높은 상관성이 유지되었다(그림 2A). 또한 반정량적 혈소판 평가에서도 두 분석기 간 우수한 상관관계가 확인되었으며, Kendall tau-b 값은 0.720이었다(그림 2B).

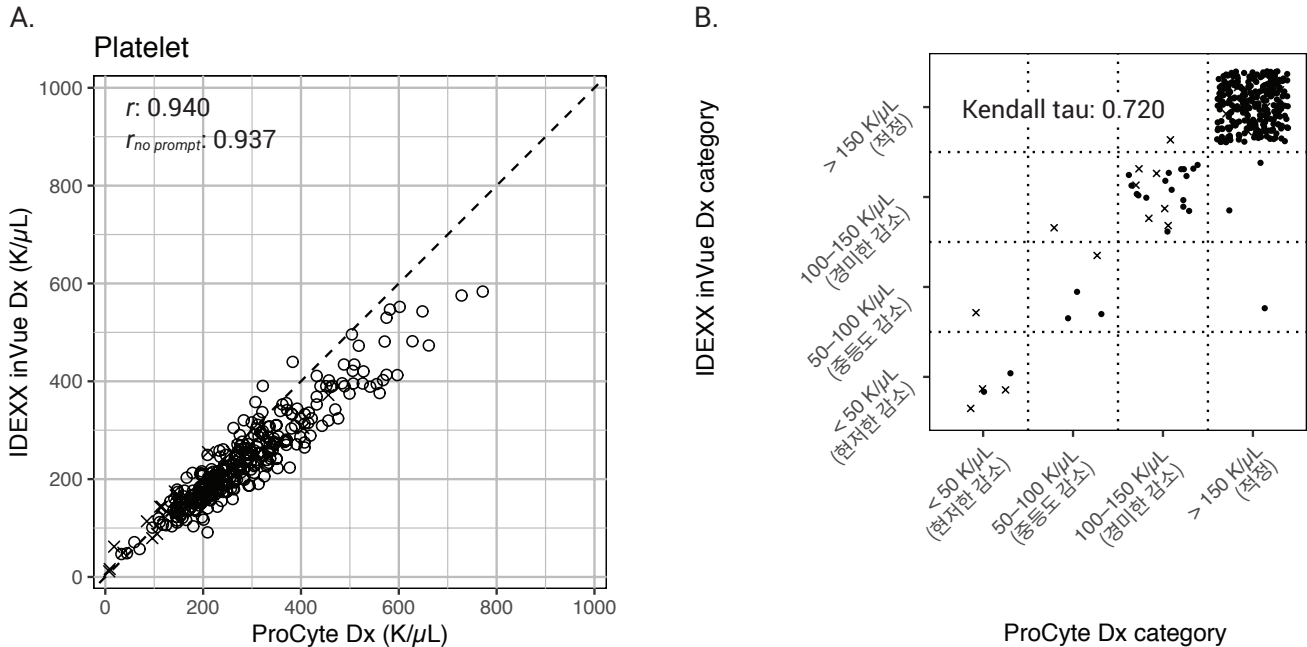


그림 2. IDEXX inVue Dx 분석기와 ProCyt Dx 분석기 간 혈소판 보고 결과의 상관관계: 정량적(개별) 혈소판 계수(A) 및 반정량적(semiquantitative) 평가(B). ProCyt Dx 분석기에서 혈소판 응집을 나타내는 해석 안내가 있는 경우는 그래프에서 “X”로 표시하였다.

병리학자 수기 WBC 감별과 비교한 IDEXX inVue Dx 분석기 성능

6-part 백혈구 감별

IDEXX inVue Dx™ 분석기는 CBC에서 임상적으로 유의한 세포 수 변화가 감지될 경우 (예: 미성숙 호중구 존재), 백혈구 감별 결과를 업데이트하여 제공한다. 이러한 업데이트 성능을 평가하기 위해, 앞서 언급된 348개의 검체에 대해 병리학자의 혈액 도말 검토가 수행되었으며, 이 중 75개 검체에서 미성숙 호중구가 확인되었다. 검체는 Modified Wright-Giemsa 염색법(Aerospray® 7120 Hematology Slide Stainer/Cytocentrifuge)을 사용해 염색되었고, 디지털 슬라이드 스캐너(MoticEasyScan® One, 소프트웨어 버전 1.0.7.50 또는 1.0.6.49)로 스캔되었다. IDEXX inVue Dx 분석기의 결과는 3명의 병리학자가 수행한 200개 세포 기반 수기 6-part 감별 결과의 평균값과 비교되었다.

그 결과(그림 3) 성숙 호중구(mature neutrophils), 단핵구(monocytes), 림프구(lymphocytes), 호산구(eosinophils)는 매우 높은 상관관계($r > 0.90$)를 유지하였다. 미성숙 호중구(immature neutrophils)의 경우에도 강한 상관관계를 보였으며(그림 3E), 이는 좌방 이동(left shift)과 같은 상황에서 IDEXX inVue Dx 분석기가 백혈구 감별 수치를 효과적으로 업데이트할 수 있음을 뒷받침한다.

결론

IDEXX inVue Dx 세포 분석기는 슬라이드 없이(slide-free) 혈액 형태학 분석을 자동화하여 수행하며, 고급 컴퓨팅 성능과 딥러닝 모델을 활용해 정확한 알고리즘 기반의 병리학 결과를 생성한다. 이 플랫폼은 혈액 형태학 해석의 자동화 측면에서 높은 가치를 제공한다. 또한, 혈액 형태학적 변화 평가가 필요한 경우에도 ProCyt Dx CBC 결과 또는 병리학자의 전통적인 혈액 도말 해석과 우수한 일치도를 보였다.

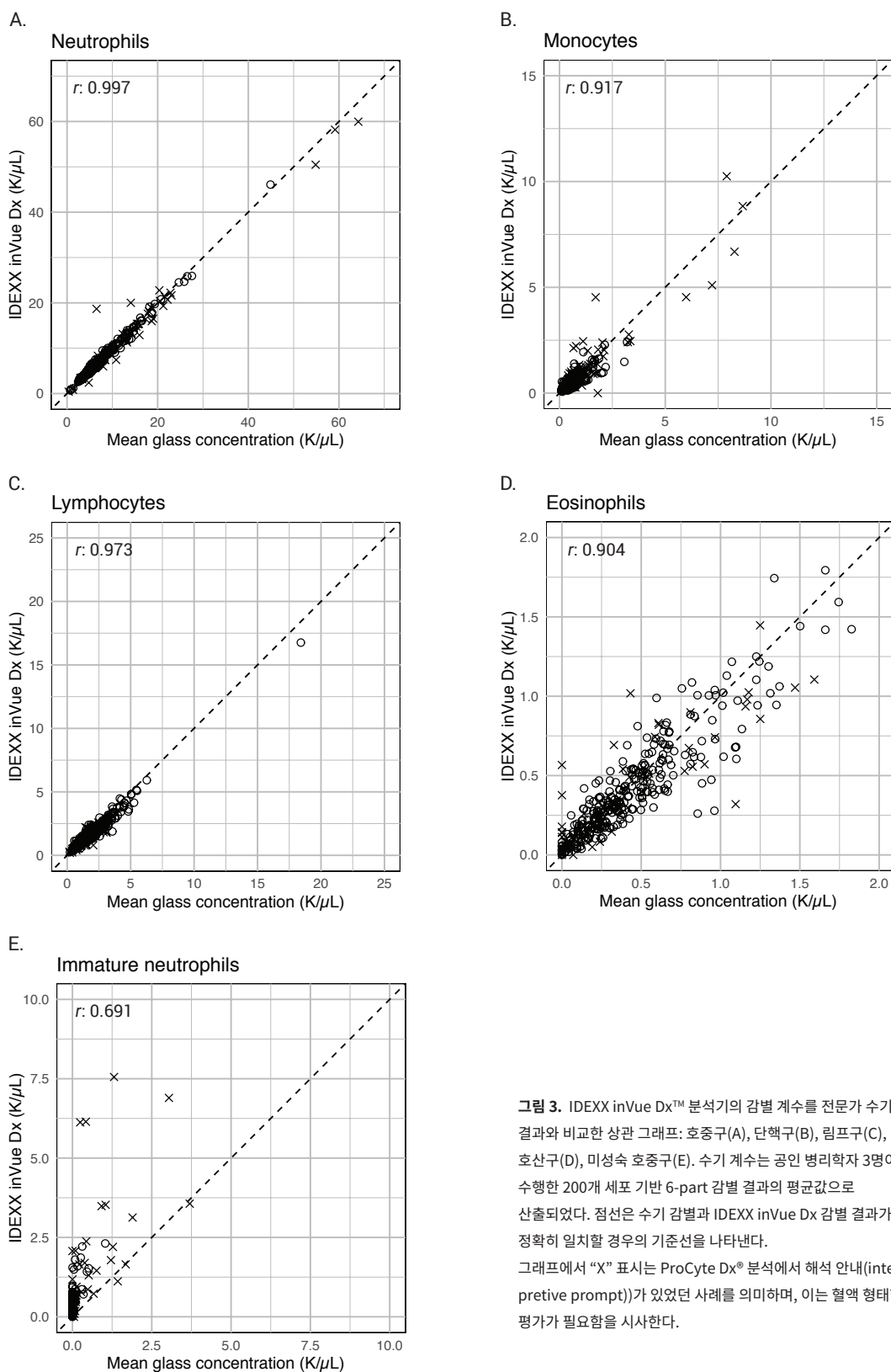


그림 3. IDEXX inVue Dx™ 분석기의 감별 계수를 전문가 수기 감별 결과와 비교한 상관 그래프: 호중구(A), 단핵구(B), 림프구(C), 호산구(D), 미성숙 호중구(E). 수기 계수는 공인 병리학자 3명이 수행한 200개 세포 기반 6-part 감별 결과의 평균값으로 산출되었다. 점선은 수기 감별과 IDEXX inVue Dx 감별 결과가 정확히 일치할 경우의 기준선을 나타낸다. 그래프에서 “X” 표시는 ProCyt Dx® 분석에서 해석 안내(interpretive prompt)가 있었던 사례를 의미하며, 이는 혈액 형태학 평가가 필요함을 시사한다.

References

1. Bentley SA. Automated differential white cell counts: a critical appraisal. *Baillieres Clin Haematol* . 1990;3(4):851–869. doi:10.1016/s0950-3536(05)80138-6
2. Rümke CL. Imprecision of ratio-derived differential leukocyte counts. *Blood Cells* . 1985;11(2):311–315.
3. Garden OA, Kidd L, Mexas AM, et al. ACVIM consensus statement on the diagnosis of immune-mediated hemolytic anemia in dogs and cats. *J Vet Intern Med* . 2019;33(2):313–334. doi:10.1111/jvim.15441
4. Zitzer NC. The greatness of glass: importance of blood smear evaluation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* . 2023;53(1):29–52. doi:10.1016/j.cvsrn.2022.07.005
5. Michael H, Drake C, Yore K. Clinically valuable comments were common on veterinarian-ordered blood smear review following in-clinic complete blood count. Paper presented at: 2023 ACVP-ASVCP Annual Meeting; October 28–31; Chicago, IL. Accessed March 10, 2025. cdn.ymaws.com/www.acvp.org/resource/resmgr/2023_annual_meeting/2023_accepted_abstracts.pdf
6. Michael H, Drake C, Yore K. In-clinic CBCs commonly contain information indicating the need for blood morphology assessment. Paper presented at: XXI International Society for Animal Clinical Pathology Congress; May 14–18, 2024; Heraklion, Greece. Accessed March 10, 2025. www.isacp2024.org/book-of-abstracts
7. Paltrinieri S, Paciletti V, Zambambieri J. Analytical variability of estimated platelet counts on canine blood smears. *Vet Clin Pathol* . 2018;47(2):197–204. doi:10.1111/vcp.12604
8. Chung J, Ou X, Kulkarni RP, Yang C. Counting white blood cells from a blood smear using Fourier ptychographic microscopy. *PLoS One* . 2015;10(7):e0133489. doi:10.1371/journal.pone.0133489
9. Gulati G, Uppal G, Florea AD, Gong J. Detection of platelet clumps on peripheral blood smears by CellaVision DM96 system and microscopic review. *Lab Med* . 2014;45(4):368–371. doi:10.1309/LM604RQVKVLRFXOR
10. Bachar N, Benbassat D, Brailovsky D, et al. An artificial intelligence-assisted diagnostic platform for rapid near-patient hematology. *Am J Hematol* . 2021;96(10):1264–1274. doi:10.1002/ajh.26295
11. de Almeida JG, Gudgin E, Besser M, et al. Computational analysis of peripheral blood smears detects disease-associated cytomorphologies. *Nat Commun* . 2023;14(1):4378. doi:10.1038/s41467-023-39676-y
12. Riedl JA, Stouten K, Ceelie H, Boonstra J, Levin MD, van Gelder W. Interlaboratory reproducibility of blood morphology using the digital microscope. *J Lab Autom* . 2015;20(6):670–675. doi:10.1177/2211068215584278
13. Rosetti M, De La Salle B, Farneti G, Clementoni A, Poletti G, Dorizzi RM. The added value of digital morphological analysis in the evaluation of peripheral blood films: the report of an UKNEQAS external quality assessment sample. *Ann Hematol* . 2022;101(3):729–730. doi:10.1007/s00277-021-04595-9
14. Hutchinson C, Brereton M, Adams J, et al. The use and effectiveness of an online diagnostic support system for blood film interpretation: comparative observational study. *J Med Internet Res* . 2021;23(8):e20815. doi:10.2196/20815
15. 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