

개와 고양이의 임상적 외이염에서 IDEXX inVue Dx 세포 분석기의 성능

Kim Yore, DVM, MS, DACVIM; Corie Drake MS, MBA; Matt Furtney, MA; Caroline Leeth, DVM, PhD

배경

외부 귀 질환(외이염)은 개와 고양이에서 흔히 발생하는 질환으로, 세균 또는 효모의 과증식(dysbiosis; 미생물 불균형), 감염, 또는 귀 진드기 감염을 포함한다.¹⁻⁴ 개와 고양이의 귀 질환을 진단하기 위해서는 병력, 검이경 검사, 그리고 귀 세포검사를 포함한 전반적인 임상 평가가 필요하다.⁴⁻⁶ 세포검사는 귀 내 세균 및 효모 집단의 존재와 그 의미를 판단하는 데 도움을 주며, 이는 종종 염증과 환자의 귀 질환을 지속시키는 미생물 불균형이나 감염을 반영한다. 따라서 귀 세포검사는 개와 고양이의 외이염을 적절히 관리하는 데 매우 중요하다. 그러나 기존의 귀 세포검사는 슬라이드 제작이나 반정량적 평가에 대한 표준화된 절차가 없고, 실제 감염과 단순 세균 과증식을 구별하는 명확한 기준이 부족하여 주관적인 방법으로 남아 있다. 또한 귀는 무균 환경이 아니기 때문에 검사 결과는 반드시 임상 증상과 함께 해석되어야 한다. 예를 들어, 소량의 미생물은 항균 치료가 필요한 감염이 아니라 아토피 피부염과 같은 질환에 따른 이차적 과증식을 의미할 수 있다.

기존 귀 세포검사의 고유한 한계는 수의 피부학 연구에서 잘 기술되어 있다. 동일한 귀에서 채취한 두 개의 서로 다른 면봉 검체를 비교한 최근 연구에서는 효모 반정량에 있어 중등도의 상관관계만 나타났으며, 간균(rod) 존재 여부 평가에서는 42%의 높은 불일치율이 보고되었다.⁷ 또 다른 연구에서는 피부 및 귀 세포검사 검체를 평가하는 과정에서, 전문 피부과 수의사와 레지던트 간 구균(cocci) 확인에 대한 관찰자 간 일치도가 64.6%에 불과했으며, 이는 0-4+ 척도(scale)에서 한 등급 이내의 차이를 허용하는 비교적 관대한 기준을 적용했을 때의 결과였다.⁸ 또한 세균성 모낭염에 대한 수의 피부학 연구에서는 유사한 경험을 가진 세 명의 평가자가 두 가지 피부 세포검사 방법을 사용하여 구균을 반정량 평가했을 때 낮거나 중등도의 상관성을 보였고, 간균 평가에서는 두 방법 모두에서 낮은 상관성을 보였다. 관찰자들은 또한 일정한 시간이 지난 후 슬라이드를 다시 판독했을 때 동일 관찰자 내 변동도 자주 나타내었다.⁹

피부 및 귀 세포검사를 수행하는 전문가 평가자들 사이에서도 이러한 유리 슬라이드 현미경 검사의 주관성이 뚜렷하게 드러나며, 귀 세포검사의 정확성은 추가적인 여러 요인에 의해 더 저하될 수 있다. 예를 들어, 귀에서 대표성 있는 귀지 검체를 충분히 채취하지 못하는 경우, 슬라이드 제작 과정에서 Coplin 염색 용기 내의 염색 침전물이나 오염물 존재, 또는 세포 물질의 부적절한 고정 등이 일상적인 귀 세포검사 분석에서 정확한 평가를 방해할 수 있다. 슬라이드 간, 그리고 슬라이드 판독 간 이러한 변동성과 더불어 슬라이드 제작, 염색, 건조, 판독에 필요한 시간까지 고려할 때, 환자 귀 검체를 매번 동일한 방식으로 평가할 수 있는 자동화 시스템의 필요성이 분명하다.

IDEXX inVue Dx™ 세포 분석기는 이러한 목적을 위해 개발된 시스템으로, 동물병원에서 자동화된 귀 세포검사를 제공한다. IDEXX inVue Dx 분석기는 귀 세포검사 평가 방식의 패러다임 전환을 의미하며, 간편한 load-and-go 방식으로 귀 검체를 평가할 수 있도록 한다. 분석기에 사용되는 시약은 멸균 상태로 사전 포장되어 있어 오염이 없다. 귀 면봉 검체는 검체의 다른 요소와 귀지를 분리하는 시약이 들어 있는 액상의 희석 튜브에서 혼합된다. 시약에 포함된 형광 염색은 효모, 세균, 그리고 백혈구에 결합한다. 이후 액체는 검체 카트리지에 분주되어 분석기에 장착된다. 준비 과정은 단 1분이 소요되며, 약 8분 이내에 장비는 명시야와 형광을 이용해 수천 개의 이미지를 분석하여 검체의 다양한 요소를 탐지하고 분류한다. IDEXX inVue Dx 분석기는 여러 시야와 다양한 액체 깊이를 평가하여 백혈구, 구균, 간균, 효모, 그리고 귀 진드기를 식별한다. 이러한 과정에서 이 분석기는 기존 귀 도말 슬라이드 판독에서 현실적으로 가능한 범위보다 최대 10배 더 많은 검체를 검사한다. 기존 세포검사는 유리 슬라이드 상의 제한된 세포 일부에 의존하기 때문에 표본추출 오류의 영향을 받기 쉽지만, 이 분석기는 훨씬 더 넓은 범위의 검체를 분석하여 변동성을 줄이고 진단 정확도를 향상시킨다. 이러한 방식으로 IDEXX inVue Dx 분석기는 세균과 효모에 대한 객관적이고 표준화된 반정량 정보를 제공하여 임상적 해석과 환자 결과의 추적을 지원한다. 또한 이 분석기는 백혈구 및 Otodectes 진드기의 존재 여부를 평가한다. 더불어 자동화된 플랫폼을 통해 분석이 진행되는 동안 수의 테크니션은 기존의 유리 슬라이드 제작, 염색 및 판독 대신 다른 중요한 업무를 수행할 수 있다.

연구 1: 피부과 전문의가 진단한 개와 고양이 외이염 사례의 자동화 귀 세포검사 평가에서 IDEXX inVue Dx 세포 분석기의 성능

방법

IDEXX inVue Dx 세포 분석기의 성능은 단일 2차 기관에서 인증 피부과 전문 수의사가 내린 외이염 진단과 비교하여 평가되었다. 총 140건의 개 검체와 17건의 고양이 귀 면봉 검체를 각 환자의 피부과 검사 과정에서 채취하였다. 피부과 전문의는 병력, 임상 증상, 그리고 귀 세포검사의 결과를 종합하여 세균성, 효모성 또는 염증성 외이염을 진단하였으며, 연구에 제공된 환자 기록에 해당 진단에 근거가 된 귀 세포검사 결과를 기술하였다.

채취 부위 및 채취량에 따른 변동성을 줄이기 위해, 각 귀에서 수평 이도와 수직 이도의 접합부에서 하나의 면봉 검체를 채취하였다. 좌측 귀와 우측 귀는 서로 독립된 검체로 간주되었다. 면봉은 먼저 유리 슬라이드에 도말한 후 공기 건조하였고, 메탄올로 고정화한 뒤 Romanowsky stains(RAL DIFF-QUIK™)으로 염색되었다. 피부과 진료에 숙련된 인력(두 명의 인증 피부과 전문 의사 중 한 명 또는 해당 전문의의 지도하에 훈련된 테크니션)이 유리 슬라이드에 대한 주관적 평가를 수행하였다. 효모, 간균(rods), 구균(cocci), 그리고 백혈구(WBC)에 대한 평가가 기록되었으며, 환자 진단도 함께 기록되었다. 동일한 귀 면봉 검체를 사용하여 채취 후 1시간 이내에 단일 작업자가 알고리즘 소프트웨어 버전 5.4.5가 적용된 IDEXX inVue Dx 분석기를 이용한 분석을 수행하였다. 피부과 진료진은 IDEXX inVue Dx 분석기 결과에 대해 맹검(blind) 상태를 유지하였으며, 기존의 유리 슬라이드 방식을 사용하여 임상적 및 세포학적 평가를 수행하였다. 임상 정보에는 외이염의 임상 증상(예: 소양감, 분비물, 발적), 기저 원인(예: 귀 종괴, 알레르기, 자가면역 질환), 유리 슬라이드의 주관적 반정량 귀 세포검사 결과, 그리고 임상적 해석이 포함되었다. 총 157건의 귀 검체 중 146건은 외이염으로 진단된 귀에서 채취되었으며, 11건은 임상적으로 정상으로 기록되었다.

귀 세포검사 결과는 반정량 척도(예: 0, 1+, 2+) 또는 용어(예: occasional, rare, too numerous to count [TNTC])로 기록되었고, 이후 반정량 척도로 코드화되었다. 이러한 결과는 구균, 간균, 효모에 대한 분석기 반정량 결과 또는 백혈구 존재 여부와 상관 분석되었다. Kendall's tau-b 통계량이 두 방법 간의 상관성을 측정하는 데 사용되었으며, 이는 비선형 관계 분석에 탁월하며 순서형 및/또는 연속형 변수의 다양한 조합에 적용 가능하다. Kendall's tau-b 값은 -1에서 1 사이의 범위를 가지며, 0은 두 변수가 함께 증가하거나 감소하는 경향이 없음을 의미하고, 1은 완전한 양의 상관관계를 의미하여 한 변수가 증가할 때 다른 변수도 증가함을 나타낸다.

결과 및 고찰

IDEXX inVue Dx 분석기는 피부과 전문의가 진단한 효모, 구균, 간균 관련 외이염과는 약한 양의 상관성을 보였으며, 백혈구 존재 여부에 대해서는 중등도의 양의 상관성을 나타냈다(표 1). 이 연구의 한계점은 피부과 전문의의 진단이 단 하나의 유리 슬라이드에 대한 단일 평가에 근거했다는 점으로, 앞서 언급된 바와 같이 수의 피부과 전문가들 간에서도 확인된 유리 슬라이드 기반 귀 및 피부 세포검사의 변동성을 충분히 반영하지 못한다는 것이다. 이러한 변동성은 진단 정확도와 해석에서 나타나는 차이에 영향을 미쳤을 가능성이 크다. 또한 동일한 샘플을 유리 슬라이드와 분석기 양쪽에 적용하기 위해 하나의 면봉을 사용하는 방식은 비교를 본질적으로 제한하는 요소가 된다. 이는 상당량의 검체가 유리 슬라이드에 남게 되어 분석기에서는 사용되지 못하기 때문이다. 그럼에도 불구하고, 약한 수준에서 중등도 수준의 양의 상관성은 본 논문의 배경 부분에서 언급된 바와 같이 동일 슬라이드를 두 명의 판독자가 판독하거나 동일 판독자가 두 번 판독했을 때의 성능과 유사하며, 귀 세포검사의 본질적인 주관성과 변동성을 고려할 때 양호한 성능을 반영하는 결과로 해석할 수 있다.

표 1. Kendall's tau-b로 측정된 IDEXX inVue Dx 분석기와 피부과 전문의 진단 외이염 간의 일치도

Parameter	Kendall's tau-b
Cocci	0.4
Rods	0.4
Yeast	0.4
WBCs	0.5

기존의 귀 세포검사는 본질적으로 주관성과 변동성을 가지며, 잘 정의된 성능 지표가 부족하여 유리 슬라이드 방식과의 의미 있는 비교를 어렵게 하고 오류가 발생하기 쉽다. 따라서 대체 수단으로서 자동화된 AI 기반 분석기의 가치는 기존 세포검사를 완벽히 재현하는 데 있는 것이 아니라, 임상적으로 의미 있는 통찰을 제공하는 데 있다.

연구 2: 임상적 외이염을 가진 귀 평가에서 IDEXX inVue Dx 세포 분석기의 성능

방법

IDEXX inVue Dx 세포 분석기의 출력 결과와 임상적으로 진단된 외이염 간의 상관성이 평가되었다. 한쪽 또는 양쪽 귀에 외이염 증상을 보이며 6개 병원 중 한 곳에 내원한 개들이 대상이 되었으며, 담당 의사는 각 귀를 평가하고 Otitis Index Score(OTIS-3) 시스템을 사용하여 각 귀에 개별 임상 점수를 부여하였다. 이 시스템은 개의 외이염 임상 평가에서 관찰자 간 및 관찰자 내 신뢰도가 높은 것으로 입증된 바 있다.¹⁰ 이후 외이도 면봉 검체를 알고리즘 소프트웨어 버전 5.4.5가 적용된 IDEXX inVue Dx 분석기로 분석하였다. OTIS-3 시스템을 사용하여 임상적 외이염으로 진단된 귀에서, 분석기가 감염(효모, 간균, 또는 구균 ≥ 1)을 탐지하는 능력이 평가되었다. 포함 기준은 담당 의사가 발적, 삼출물, 부종 또는 궤양 등의 항목을 기준으로 평가한 OTIS-3 점수가 0 이거나 6 이상인 귀로 구성되었다. 이는 각각 정상 귀와 중등도 내지 중증인 귀의 대리 지표로 사용되었다. OTIS-3 점수가 1-5인 귀는 외이염 여부가 불확실한 경우로 간주되어, 의사 간 점수 변동성과 비감염성 원인에 의한 귀 이상을 고려하여 제외되었다. 각 귀는 독립적으로 평가되었으며, 오류 플래그가 있는 결과는 제외되었다. OTIS-3 점수가 6 이상인 귀에서는 현재 의학적 권고에 따라 “few” 수준의 결과도 의미 있는 것으로 간주되었는데, 이는 귀 환경이 비정상 상태로 판단되었기 때문이다. 반면 OTIS-3 점수가 0인 귀에서는 IDEXX inVue Dx 분석기에서 보고된 소수의 구균 또는 소수의 효모는 정상 균총으로 간주되었다.⁴

결과 및 고찰

총 32마리 개에서 얻은 57개의 귀 세포검사 검체가 분석에 포함되었다. OTIS-3 점수가 9 이상(최대 12점)인 귀는 중증 이상으로 간주되었다. 연구에 포함된 13개의 중증 이상 귀 중 IDEXX inVue Dx 분석기는 12개 샘플에서 감염 소견을 보고하였다. OTIS-3 점수가 6-8인 귀는 중등도 이상으로 간주되었으며, 38개의 중등도 이상 귀 중 37개에서 분석기가 감염 소견을 보고하였다. 이를 종합하면, 임상적으로 중등도에서 중증 이상으로 판단된 51개의 귀 중 49개에서 IDEXX inVue Dx 분석기가 감염을 보고하여 민감도 96%를 나타냈다(표 2). 임상적으로 정상으로 간주된 귀(OTIS-3 점수 0)에서는 6개 중 4개에서 분석기에서 이상 소견이 나타나지 않았다. 한 검체에서는 소수의 구균과 소수의 효모가 보고되었으며, 이는 건강한 귀에서 정상 균총으로 간주되었다.⁴ 또 다른 한 샘플에서는 소수의 구균과 중등도의 효모가 보고되었다. 따라서 임상적으로 정상으로 판단된 6개 귀 중 5개에서 IDEXX inVue Dx 분석기는 감염 소견이 없다고 보고하여 특이도 83%를 나타냈다(표 2).

표 2. 임상적으로 정상 및 비정상 귀에서 IDEXX inVue Dx 분석기 출력 결과

Number of ears (N = 57)	OTIS-3 score	Analyzer results	Sensitivity	Specificity
12	9-12	Positive findings	96%	
1	9-12	None		
37	6-8	Positive findings		
1	6-8	None		
4	0	None		83%
1	0	Few cocci, few yeast		
1	0	Few cocci, moderate yeast		

주: 회색 음영은 특이도 및 민감도 산출에 반영된 불일치 결과에 해당한다

이러한 결과는 세포학적 평가가 Otitis Index Score(OTIS-3) 시스템에 의해 결정된 임상적 중증도와 강하게 상관됨을 보여준다. 중등도에서 중증으로 영향을 받은 귀에서 IDEXX inVue Dx 분석기의 높은 민감도(96%)는 외이염을 확인하고 적절한 치료를 유도하는 진단 도구로서의 신뢰성을 뒷받침한다. 임상 점수가 음성인 귀에서는 IDEXX inVue Dx 분석기가 우수한 특이도(83%)를 나타내어, 병력 및 임상 징후와 함께 질환의 진단과 관리에 유용한 검사로서의 가치를 강화한다.

결론

IDEXX inVue Dx 세포 분석기는 컴퓨터 성능과 딥러닝 모델을 활용하여 개와 고양이의 귀 검체에서 중요한 요소들을 식별하고, 귀 세포검사 검체에 대한 자동화된 알고리즘 기반 분류와 해석을 제공하여 임상적 조치를 할 수 있도록 도와준다. 또한 IDEXX inVue Dx 분석기 보고서에는 매 검사마다 결과의 잠재적인 임상적 의미와 환자의 외이염에 미치는 영향을 제시하는 “진단 고려사항”을 포함하고 있으며, 추적 방문 시 환자의 임상 상태를 평가할 수 있는 객관적인 기준을 제공한다. IDEXX inVue Dx 분석기는 귀 세포검사 수행 과정을 자동화함으로써, 개와 고양이 외이염의 진단 및 관리에 핵심적인 진단 도구인 귀 세포검사에 객관적이고 표준화된 접근 방식을 제공한다.

References

1. Tyler S, Swales N, Foster AP, Knowles TG, Barnard N. Otopscopy and aural cytological findings in a population of rescue cats and cases in a referral small animal hospital in England and Wales. *J Feline Med Surg*. 2020;22(2):161-167. doi:10.1177/1098612X19834969
2. Perego R, Proverbio D, Bagnagatti De Giorgi G, Della Pepa A, Spada E. Prevalence of otitis externa in stray cats in northern Italy. *J of Feline Med Surg*. 2014;16(6):483-490. doi:10.1177/1098612X13512119
3. Korbek J, Singh A, Rousseau J, Weese JS. Analysis of the otic mycobiota in dogs with otitis externa compared to healthy individuals. *Vet Dermatol*. 2018;29(5):417-e138. doi:10.1111/vde.12665
4. Angus JC. Otic cytology in health and disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2004;34(2):411-424. doi:10.1016/j.cvs.2003.10.005
5. Murphy KM. A review of techniques for the investigation of otitis externa and otitis media. *Clin Tech Small Anim Pract*. 2001;16(4):236-241. doi:10.1053/svms.2001.27601
6. Ginel PJ, Lucena R, Rodriguez JC, Ortega J. A semiquantitative cytological evaluation of normal and pathological samples from the external ear canal of dogs and cats. *Vet Dermatol*. 2002;13(3):151-156. doi:10.1046/j.1365-3164.2002.00288.x
7. Lehner G, Sauter Louis C, Mueller RS. Reproducibility of ear cytology in dogs with otitis externa. *Vet Rec*. 2010;167(1):23-26. doi:10.1136/vr.c3523
8. Budach SC, Mueller RS. Reproducibility of a semiquantitative method to assess cutaneous cytology. *Vet Dermatol*. 2012;23(5):426-e80. doi:10.1111/j.1365-3164.2012.01075.x
9. Tully M, Milley C, Bourgeois A, Bidot W. Comparison of cytological findings between direct impression smears and adhesive slides in canine superficial bacterial folliculitis. *Vet Dermatol*. 2024;35(5):492-499. doi:10.1111/vde.13279
10. Nuttall T, Bensignor E. A pilot study to develop an objective clinical score for canine otitis externa. *Vet Dermatol*. 2014;25(6):530-e92. doi:10.1111/vde.12163