



ZOETISの診断製品

vetscan Imagyst[®]

AI Urine Sediment

医学ホワイトペーパー

2023年12月

Mary Lewis, MS, DVM, DACVP (Clinical)
Anonda Laua'e Haskin, DVM
Eric Morissette, DVM, DACVP (Clinical)
Cory Penn, DVM

LOOK DEEPER

zoetis

尿検査（尿沈渣）役立つ知見のロックを解除する

はじめに - 最小データベースの一部としての尿検査（尿沈渣）

完全尿検査は日常的に使われ、比較的迅速で安価な検査方法であり、ほとんどの動物病院で容易に行うことができます。本検査は患者の診断評価に不可欠なものであり、その結果は血液化学検査の結果とともに解釈しなければなりません。理想的には、診断のための最低限のデータベースの一部として、血球計数検査と臨床化学検査を行う直前に採血したり、尿の採取をしなければなりません。

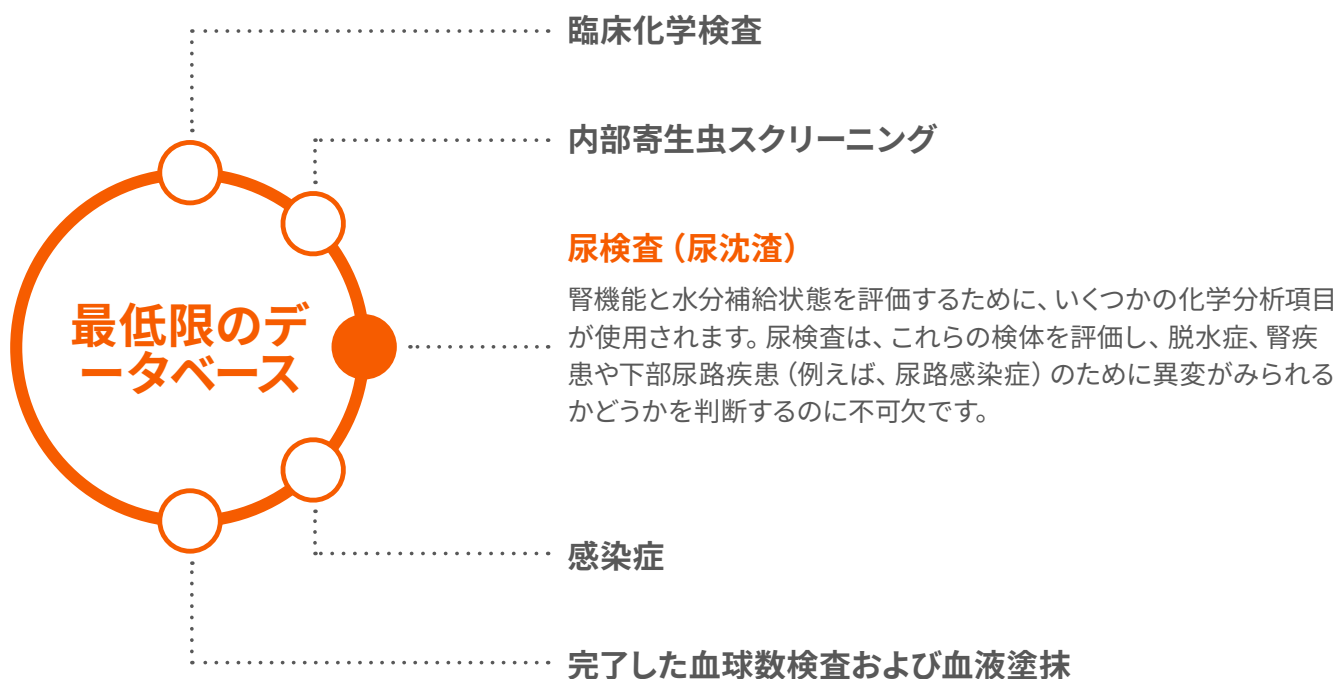


図1:最低限の診断データベース

特に腎臓（尿素窒素やクレアチニンなど）や酸塩基パラメータに異常がある場合、同時に尿検査の結果が分からなければ血液化学検査を完璧に解釈することはできません。同様に、血液学検査と血液化学検査の結果を同時に把握することで、尿中の特定の異常（血尿、糖尿、ケトン尿など）の解釈が容易になります。^{1,2,3}

さらに、ほかの検査法で疾患の兆候が見られる前に尿検査で異常が見つかることもあります。例えば、高ビリルビン血症の兆候がみられる前にビリルビン尿が出ていたり、腎疾患では高窒素血症の兆候がみられる前にタンパク尿が見つかることがあります。人間の医学では、一般的な血液検査結果が正常な患者を対象に実施された尿検査のうち、30% 以上で尿沈渣の結果が異常であったことが報告されており、顕微鏡を用いた尿沈渣検査の重要性を裏付けています。尿沈渣検査を行わないと、適切な所見の報告ができない可能性があります。⁴つまり、尿検査は最低限必要なデータなのです。³

いつ完全尿検査を行うべきか

完全尿検査

完全尿検査では、物理的および化学的特性の評価と尿沈殿物の微視的評価を組み合わせたものです。物理的性状は、視覚的および嗅覚的観察ならびに屈折計の使用により評価され、尿化学的性状は、マルチテストストリップで評価されます。^{1,8}

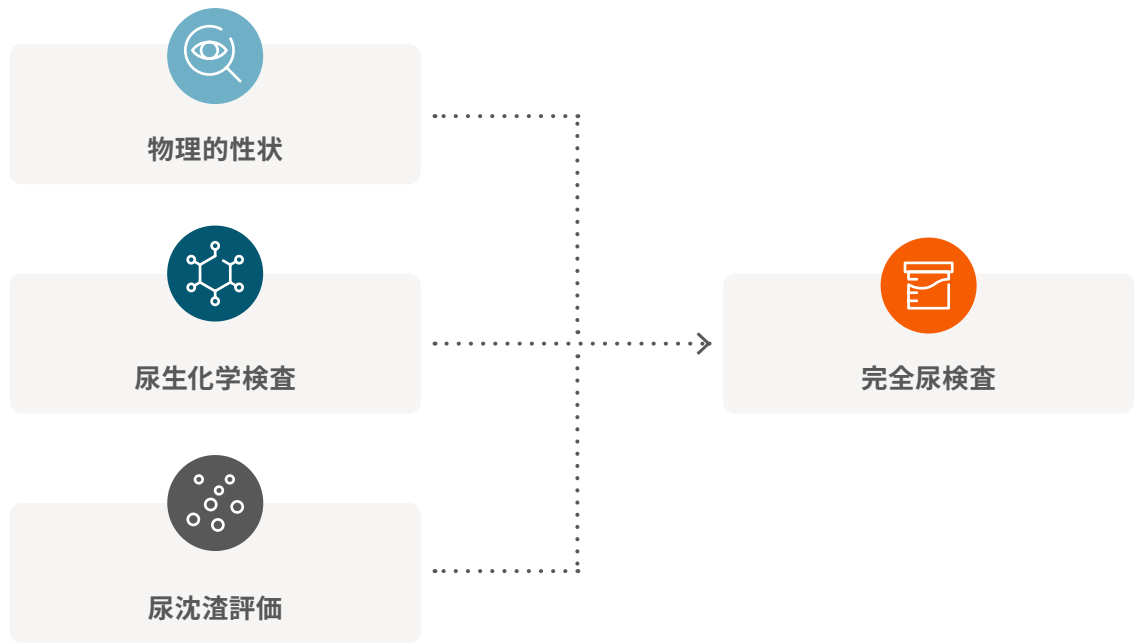


図2:完全尿検査を構成する3つの大まかな検査項目

米国動物病院協会（AAHA）は、定期的な健康診断の必要性に関するガイドラインを公開しています。イヌやネコの患者は、尿検査を全血球算定や化学検査と同じ頻度で行うことが推奨されています。表 1 は、ライフステージに基づいて、尿検査を含む最低限のデータベースの推奨頻度を示しています。^{5,6}

表1:ライフステージに基づく CBC/CHEM/UA の AAHA 診断検査推奨事項

検査の種類	若年成人	熟年成人	高齢者
全血球算定	初回ベースラインとして考慮	年1回（イヌ）、1～2年毎（ネコ）	6～12ヶ月毎
化学検査	初回ベースラインとして考慮	年1回（イヌ）、1～2年毎（ネコ）	6～12ヶ月毎
完全尿検査	初回ベースラインとして考慮	年1回（イヌ）、1～2年毎（ネコ）	6～12ヶ月毎

いつ完全尿検査を行うべきか

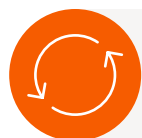
定期的な診察のほか、尿検査は、以下の図 .3 に示す臨床シナリオなどを、実施する必要があります：²



下部尿路疾患の臨床兆候



感染症が疑われる動物の評価



尿の性状の変化



発熱のある動物の場合



既知、既往歴または疑いのある腎疾患
尿路結石症



輸液療法実施前の脱水症状のある動物の腎
機能評価



腎臓以外の全身疾患（例えば肝疾患）を有す
る動物の評価



高齢動物および麻酔前のスクリーニング・ツ
ールとして

図3：完全尿検査の適応症（完全ではありません）。

尿検査は患畜の最低限のデータベースとして不可欠な検査ですが、獣医師はどれくらいの頻度で尿検査を行っているのでしょうか？2023年にGibbsらによってJournal of Small Animal Practice誌に発表された研究では、米国とカナダの1059人の臨床獣医を対象にすべてのあるいはほとんどすべてのCBC/ChemにUAを含めるかどうかを調査しました。回答者の32%のみが、すべての症例、ないしほとんどすべての症例において、UAが最小限のデータベースに含まれていると回答しました。尿検査を実施する上で何が妨げになっているかという質問に対して、上位3つの回答は、経済的な問題（43%）、尿検査は必要ないと思う（36%）、尿を入手するのが難しい（35%）でした⁷。

本研究では、尿検査が院内で行われた場合、USGと尿化学検査ストリップが尿沈渣分析よりも多く行われたことも報告されている。本調査では、同じ病院内であっても、回答者が使用する尿検査技術には大きなばらつきがあり、標準化されていないことが報告されています。30%の動物病院では、尿沈渣検査を行うスタッフは獣医師だけでした⁷。獣医師が解釈するための尿検査結果を診療所内の誰でも作成できるように、一貫性のある、再現性の容易な手順とワークフローを作成することには、明らかな利点があります。

尿サンプルの採取

採取方法

採取方法によって、尿沈渣検査で "正常" と見なされる結果が変わってきます。臨床獣医が結果を適切に解釈し、その後の診断や治療方針を決定するために、採取方法を記録することは重要です。臨床獣医は、各々の方法が尿沈渣検査結果で、特定の成分を人為的に増やしてしまう可能性があるため（例えば、カテーテルによる上皮細胞の増加、膀胱穿刺による赤血球の増加など）、その解釈にあたっては採取方法を考慮しなければなりません。表2は、3つの採尿方法の長所と短所をまとめたものです²。

表2:採尿方法-利点とリスク。

採取方法	 排泄尿サンプル	 カテーテル法	 膀胱穿刺
利点	- 一般的にストレスは少ない - 尿路が外傷を負わないようにする - 泌尿器疾患が疑われる場合の初回の定期評価やスクリーニングに有用	- 泌尿生殖器遠位管からの汚染を回避することができる	- 汚染を回避する - 培養に最適 - 特にネコにおいては、カテーテル治療よりも忍容性が高く、簡便かも知れません
リスク	- 遠位尿路からの細菌、細胞などの混入。	- 拘束とカテーテルによるストレス - 必要なスキル - 組織に外傷を負わせる可能性 - 技術不足による感染の可能性	- 組織に外傷の可能性 - 拘束によるストレス - 必要なスキル

尿サンプルの処理と検査

尿サンプルの処理

尿検査は採尿後できるだけ早く行わなければなりません。検査時間に対して分析時間が遅れると、尿にいくつかの変化が生じる可能性があるため、分析時間に合わせて採取時間を定めることが大切です（図4）。このような変化が起これば、尿検査の結果が変化し、それが患畜の疾患を正確に反映しなくなります。



図4:尿検体処理の遅れがもたらす結果

採尿後15～30分以内に尿を処理し、検査するのが理想的です。迅速に分析ができない場合（15～60分）、尿は冷蔵保存し、尿の物理的および化学的組成の変化を最小限に抑え、細菌の増殖を抑制し、細胞の保存を最大限に確保しなければなりません^{2,9}。

冷蔵保存の最適期間に関する厳密な推奨はできません。それは、各患畜のサンプルに含まれる固有の尿成分が、冷蔵保存の最大許容期間に左右されるからです。しかし、エキスパートによる最新の推奨は、可能であれば冷蔵後4時間以内に尿検査を実施することです¹⁰。冷蔵後、分析前にサンプルを室温に戻すことは非常に大切です。冷蔵によって試験管内で結晶の形成を引き起こす可能性があるからです。この結晶の形成は、生体内での結晶尿の有無や程度を不正確に示す可能性があります。¹¹ 結晶尿が懸念される場合は、採取したばかりの尿を速やかに検査する必要があります。¹²

尿検査の結果は保存期間や温度によって影響を受ける可能性があるため、尿を採取した時間、診療所/検査室に到着した時間、処理した時間、保存方法と保存期間を記録する必要があります。

従来の手作業による尿沈渣分析

尿中有形成分の特定と定量化には、さまざまな要因によって非常に大きなばらつきがでできます。Waldらによって2009年に行われた研究では、観察者の経験年数に関係なく、尿沈渣サンプルの顕微鏡評価結果を比較した場合、「若干の一致」しか見られなかったことが実証されています¹³。

臨床獣医がコントロールできない多くの問題も、顕微鏡下尿沈渣分析の正確度に影響することがあります。手動による顕微鏡の尿沈渣検査では、従来、最低でも高倍率10視野 (hpf) で、遠心分離していない尿2μLを検査しなければなりませんでした。これは臨床上重要な成分をすべて示している場合もあれば、そうでない場合もあります。低濃度で細胞数をカウントすると、変動係数(%CV)が高くなり、検査するサンプル量が少ないとその数値は高くなります。例えば、1μLのサンプルを分析するとCVは60%ですが、10μLのサンプルを分析するとCVは18%に低下します¹⁴。

尿サンプルの処理と検査

従来の手作業による尿沈渣分析 (cont.)

手動でよくみられる不正確さは、臨床判断に影響を及ぼしやすいです。例えば、サンプルの混合が不適切な場合、ある分注には1-3個の赤血球/HPFが含まれていても、同じサンプルから作製した別の分注には10-15個の赤血球/HPFが含まれることがあります。この後者の所見は異常であり、臨床獣医が経過観察を行うきっかけとなります。

基準範囲を決定するために使用された量と異なるサンプル尿量を使用した場合、基準範囲はもはや適切ではないかもしれません。図6に概略を示したように、尿の濃縮量が高くなると、HPFあたりの有形成分の値が高くなるかもしれません。この場合、標準化された数値の偏差を最終報告書に記載する必要があります。

			
開始時の尿量	1.0 mL	2.0 mL	3.0 mL
再懸濁量	0.35 mL	0.35 mL	0.35 mL
WBC/HPF	15	30	45
半定量的バケツ	6 – 20 WBC/HPF	21 – 50 WBC/HPF	21 – 50 WBC/HPF

図6：尿沈渣の有形成分の定量化

染色剤の使用、または使用しないことも、視覚的手法の不正確さにつながる可能性があります。染色を用いない場合、同じような外観を持つ細胞を特定することは困難です。一方、非特異的な染色は背景を着色し、赤血球などの有形成分を見えにくくしたり、サンプルに人為的な変化をもたらす恐れがあります¹⁴。

染色されていない尿沈渣は、顕微鏡のコンデンサーを下げるか、あるいはサブステージの虹彩絞りを閉じて、減光下で検査します。コンデンサーの位置が低いほど、尿中の有形成分を同定するのに必要なコントラストが得られます。全ての有形成分が可視化できるよう、サンプル全体を複数の倍率で評価する必要があります¹⁵。この技術は熟練を要し、時間がかかることがあります。安定した尿沈渣顕微鏡分析を実施するために必要な技術的専門知識と時間は、新鮮な尿の院内検査における顕著な障害です⁷。この過程を自動化することで、これらの障害を軽減することができます。

自動尿沈渣分析

尿沈渣分析の一貫性の達成^{8,10}

先に示したように、手作業による尿沈渣分析では、サンプルの取り扱いや顕微鏡評価における多くの分析前・分析要因により、高い変動係数が存在する可能性があります。¹⁴

ベトスキャン イマジスト AI 尿検査サンプル前処理法と人工知能 (AI) アルゴリズムを用いれば、動物病院のどのチームメンバーが行っても一貫した結果を得ることができます。この革新的な過程では、標準化された開始量、残留量、スライド上に置かれたサンプル量、さらに遠心時間と相対遠心力 (RCF) があります。さらに、AIアルゴリズムは一日中いつでも一貫性のある正確で精密な結果を提供し、顕微鏡読影医によるばらつきをなくします¹⁶。ベトスキャン イマジストはこれらの因子を標準化します。



図7: ベトスキャン イマジスト AI 尿検査による尿検査の標準化

画像認識AI: 深層学習と表面的学習

すべての画像認識AIが同じというわけではありません。現在、獣医市場でモデルのトレーニングやデータの分類に使用されている方法は、表層学習と深層学習として知られています。表面的学習アルゴリズムと深層学習アルゴリズムの2つの主な違いは、アルゴリズムの学習方法と、新しいオブジェクトの分類に使用される「特徴」の数です。「特徴」とは、対象物を視覚的に区別する特徴のことです（例えば、ネコにはひげがあり、毛があり、目が2つあり、足が4本ある、など）。表面的学習AIのアルゴリズムでは、人間が対象物の「特徴」を手動で選択し、アルゴリズムがその特徴を使って新しい対象物を分類します。

画像認識AI：深層学習と表面的学習（続き）

深層学習のAIアルゴリズムでは、対象物の「特徴」の選択およびトレーニングは、手作業や人の選択に限りません。このステップはスキップされます。深層学習では、無数のオブジェクトやデータがアルゴリズムに表示され、アルゴリズムは関連する「特徴」を抽出し、それを使って新しい対象物を分類します。トレーニングプロセスでは、エキスパートがアルゴリズムに対象物を正しく分類できたかどうかを伝え、AIが学習し、修正するたびに多くの特徴を抽出できるようにします。これらのプロセスは図8に示されています。

表面的学習



深層学習



図8:。画像解析AIアルゴリズムの種類

表面的学習では評価される特徴数が少なくなりますが、これはアルゴリズムのトレーニングに使用されるすべての特徴を特定するのに人間のエキスパートに頼っているためです（つまり、人間がアルゴリズムに細胞のどのような属性を選択すべきかを指示します）。人間がアルゴリズムに教えるには、より多くの特徴を視覚化するため、これらのアルゴリズムを改善するのは難しいかもしれません¹⁷。一方、深層学習AIシステムは、何千もの特徴とそれらの相互関係を使用して対象物を特定します。

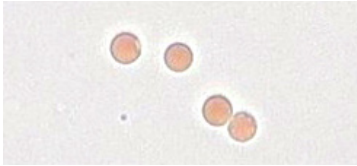
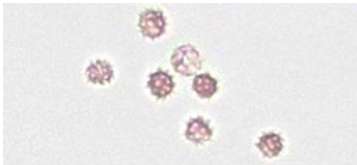
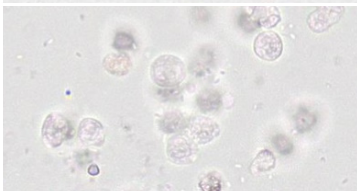
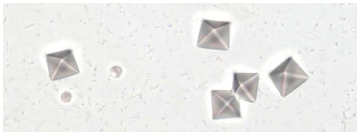
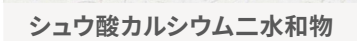
アルゴリズムは、私たちがしばしば目視できない識別属性を判定します（つまり、人間のエキスパートが「これは細胞です」とアルゴリズムに伝え、アルゴリズムは画像をピクセルレベルまで分解して、「細胞」を定義する重要な属性を判定します）。深層学習アルゴリズムの向上は、通常、より多くの、より良い画像例を提供することであり、そのため、深層学習の特徴抽出および分析コンポーネントの組み合わせが最大化できます¹⁷。

ベトスキャン イマジストに利用されている深層学習システムは、畳み込みディープニューラルネットワークです。畳み込みディープニューラルネットワークは、非常に多数の小さなフィルターを使って画像から非常に多数の特徴を抽出し、それを深層学習ニューラルネットワークに適用します。深層学習AIは、表面的学習AIに比べ、視覚化が困難な尿沈渣成分の特定に優れています。

ベトスキャン イマジスト AI 尿検査アプリケーション

ベトスキャン イマジスト AI 尿検査検査アルゴリズムは、表 3 に概説されている成分を半定量的に検出し、報告します。

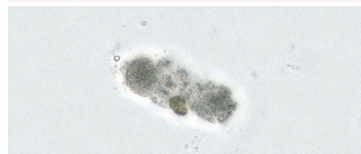
表3:尿沈渣成分

尿沈渣成分 ¹⁰	
	赤血球 獣医療で血尿の最もよくある原因は、細菌感染、腫瘍、外傷（膀胱穿刺、尿石症、外傷）です。血尿の原因は、腎実質疾患、腎血管疾患、下部尿路障害（外傷を含む）、全身性凝固障害などのカテゴリーに分類できます ¹⁰ 。変形赤血球は、高濃度の尿検体、特に処理が遅れた尿検体で認められることがあります。細胞形態の変化は、細胞の脱水によるものです。
	白血球 動物医療において膿尿の最もよくある原因には、上部または下部尿路の感染症、尿石症、腫瘍、生殖器の炎症や感染症などがあります ¹⁰ 。
	扁平上皮細胞、移行上皮細胞、腎尿細管上皮細胞 扁平上皮細胞の増加は、発情、腫瘍形成、カテーテル挿入による尿の採取などが原因で起こることが多いです。尿路の正常な細胞回転の結果として、排泄尿サンプルでも数が少ないのが一般的です。
	その他の上皮 正常な細胞のターンオーバーにより、尿中に少量の移行性（尿路上皮）細胞も観察されることがありますが、腎尿細管細胞の存在は常に病気であることを示しています。上皮細胞の凝集も異常とみなします。凝集、異常な細胞形態、または上皮細胞数の増加が認められた場合は、感染症、腫瘍形成、尿路結石、急性腎不全、または無菌性炎症（猫特発性膀胱炎）の検査を検討してください。 ¹⁰ 染色した尿沈渣塗抹標本をアドオン レビューに提出することが推奨されます。
	
	
	ストルバイトおよびシュウ酸カルシウム二水和物結晶 ストルバイトやシュウ酸カルシウム二水和物の結晶は、健康なイヌやネコにも見られることがあり、尿石があることを確定するものではありません。症状に基づいて、UTI または結石形成の可能性を排除するための検査が必要になるかもしれません。 ¹⁰
	

尿沈渣成分¹⁰ (続き)



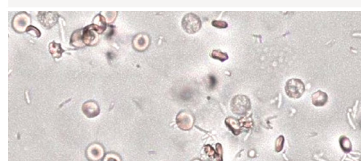
ヒアリン



非ヒアリン



球菌



桿菌

硝子円柱および非硝子円柱

非硝子円柱の数値の高さは、通常、腎臓疾患の存在を示しています。さらに評価を行う場合は、アドオン レビュー* を検討してください。腎前性蛋白尿あるいは腎性蛋白尿ゆえに尿蛋白が増加すると、硝子円柱の数値が高くなる可能性があります。

球菌と桿菌

臨床症状、WBCの有無、採取方法を考慮し、その有意性を解釈します。より詳細な情報については、染色沈渣塗抹標本によるアドオン・エキスパート・レビュー*をご検討ください。抗菌薬選択の指針として、あるいは疑われる細菌感染を確認するために、培養検査および感受性検査を行います。

ベトスキャン イマジスト® AI 尿検査アプリケーションは、院内尿沈渣検査の課題を軽減します。このシステムはワークフローを効率化し、尿沈渣検査の処理と評価を標準化します。画像を含む簡潔なレポートを提供し、飼い主と共有することができます。

当該詳細な報告は、尿沈渣検査の数値に対し飼い主の認識を高め、処方された治療の遵守を促すことができます。さらに、獣医師は尿沈渣検査用サンプルの結果の正確さに自信を持つことができ、病理専門獣医によるアドオン レビュー*で診断情報の詳細を簡単にリクエストできます¹⁶。



参考文献

1. Barsanti, Jeanne A. Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods, 5th edition, Elsevier 2012:チャプター7 : 尿障害。Pp.131-143, 152.
2. Chew, Dennis and DiBartola, Stephen. Interpretation of Canine and Feline Urinalysis. Nestle Purina, Wilmington, DE. 2004: pp.1-31
3. Stockham, Steven L. and Scott, Michael A. Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology, Second edition, Blackwell Publishing 2008:チャプター 8 : 泌尿器系。Pp.8, 436-480
4. Bottini PV, Martinez MH, Garlipp CR. Urinalysis: comparison between microscopic analysis and a new automated microscopy image-based urine sediment instrument. Clinical Laboratory Lab. 2014; 60(4):693-697.
5. <https://www.aaha.org/aaha-guidelines/life-stage-canine-2019/diagnostic-testing-for-each-life-stage/> Accessed 07/19/23
6. <https://www.aaha.org/aaha-guidelines/life-stage-feline-2021/diagnostic-testing-for-each-life-stage/> Accessed 07/19/23
7. Gibbs, N.H. et al. Use of urinalysis during baseline diagnostics in dogs and cats: an open survey. Journal of Small Animal Practice: 2023. pp. 64, 88-95.
8. Skeldon, N., and Ristić, J. (2016). BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology (Vol. Third edition). Quedgeley, Gloucester: BSAVA. P 183-205.
9. Chew, Dennis and Schenck, Patricia A. Urinalysis in the Dog and Cat. 初版。Wiley Blackwell. 2023: pp. 162
10. Chew, Dennis and Schenck, Patricia A. Urinalysis in the Dog and Cat. 初版。Wiley Blackwell. 2023: pp. 177-216.
11. Albasan H, Lulich JP, Osborne CA, Lekcharoensuk C, Ulrich LK, Carpenter KA. Effects of storage time and temperature on pH, specific gravity, and crystal formation in urine samples from dogs and cats. J Am Vet Med Assoc. 2003 Jan 15; 222(2):176-179.
12. Sturgess, CP, Hesford A, Owen H and Privett R. An investigation into the effects of storage on the diagnosis of crystalluria in cats. J Fel Med Surg 2001; 3:81-85.
13. Wald, R. et al. Interobserver Reliability of Urine Sediment Interpretation. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:567-571.
14. Kouri T, Gyory A, Rowan RM. ISLH Recommended Reference Procedure for the Enumeration of Particles in Urine. Laboratory Hematology 2003; 9:58-63.
15. Morissette, E. Evaluation of Urine by Automatic and Manual Methods. ABX-00145.
16. ¹ ファイル上の Zoetis データ。試験番号 DHXMZ-US-23-218 (DX218)
17. <https://www.ibm.com/blog/ai-vs-machine-learning-vs-deep-learning-vs-neural-networks/> Accessed 08/28/23

* Additional costs may apply for Add-On Expert Review

LOOK DEEPER

Zoetis Services LLC
333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007, USA
www.zoetis.com

.....
Zoetis Belgium S.A.
Rue Laid Burniat 1,
1348 Louvain-La-Neuve, Belgium

詳細につきましては、VetscanImagyst.comをご覧ください