

복부 조영증강 초음파

정용은 · 김기황

연세대학교 의과대학 영상의학교실,
신촌세브란스병원 영상의학과

J Korean Soc Ultrasound Med

2012;31:203-212

Received August 8, 2012; Accepted
August 20, 2012.

Address for reprints :

Yong Eun Chung, MD, Department of
Radiology, Yonsei University Severance
Hospital, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu,
Seoul 120-752, Korea.
Tel. 82-2-2228-7400
Fax. 82-2-393-3035
E-mail: yelv@yuhs.ac

Contrast Enhanced US in the Abdomen

Yong Eun Chung, MD, Ki Whang Kim, MD

Department of Radiology, Research Institute of Radiological Science, Severance Hospital,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Contrast enhanced ultrasound, which was introduced in 1996, has been widely used in Europe and Eastern Asia. Ultrasound contrast agent can be classified as first generation and second generation, depending on the gas within the microbubble. With the first generation contrast agent, the high MI technique was used, and only intermittent scanning was possible due to destruction of the microbubble during scanning. Use of the second generation contrast agent with the low MI technique makes continuous scanning possible. Contrast enhanced US can be used in detection and differentiation of focal liver lesions. It is also helpful for monitoring of radiofrequency ablation and for targeting of US guided biopsy. Currently, because morphologic criteria alone may not reflect the response of the tumor to treatment, new criteria are needed for treatment evaluation after administration of anti-angiogenic agents. Contrast enhanced US could provide quantitative markers for evaluation of the response to treatment via use of dynamic contrast enhanced US. Due to cost-effectiveness, contrast enhanced US is not yet widely used in Korea; however, considering recent issues regarding contrast agent related adverse reaction, such as contrast induced nephropathy and nephrogenic systemic fibrosis, and radiation exposure, contrast enhanced US might be more widely used in Korea, as an alternative imaging modality in the future.

Key words : Contrast enhanced ultrasound; Abdominal ultrasound; Liver

서 론

초음파 조영제는 1996년 처음으로 출시되어, 심초음파를 비롯하여 혈관 초음파, 도플러 검사 그리고 복부 초음파에 이용되었으나 지속적 실시간 영상 획득이 어려워 널리 사용되지는 못하였다. 지속적 실시간 영상 획득이 가능한 2세대 초음파 조영제가 2001년 개발되어 유럽과 중국 등지에서는 간 초음파뿐만 아니라 다양한 분야에 연구 및 임상적으로 사용되고 있다. 2세대 초음파 조영제는 우리나라에서도 2000년대 중반 식약청 신약 허가를 받았으나 비용 문제로 제한적으로만 사용되다가 최근에 CT나 MR 조영제 부작용 문제와 CT 촬영 시 방사선 노출 문제가 대두되면서 초음파 조영제의 역할이 새로이 조명 받

고 있다. 본 종설에서는 초음파 조영제의 역사와 원리, 그리고 복부, 특히 간에서 임상적 적용에 대해 고찰해 보고자 한다.

A. 초음파 조영제의 종류 및 원리

1. 초음파 조영제의 원리

초음파 조영제는 정맥 주입 시 세포 외 공간 (extracellular space, ECF)으로 빠르게 이동하는 CT, MR조영제와 달리 혈관 내에서만 존재하는 조영제 (blood pool contrast agent)로써 초음파의 후방산란 (backscatter)를 증가시켜 혈류의 평가를 좀 더 용이하게 하는데 사용된다 [1]. 초음파 조영제는 기체와 기체를 담고 있는 피각 (shell)으로 이루어진 미세기포 (microbubble)이다. 초음파 조영제 미세기포 (microbubble)는

초음파와 상호작용하여 공명을 하게 되는데, 이때 영향을 미치는 인자는 음향압 (acoustic pressure)이다. 초음파 기계에서는 최대희박압력 (peak rarefractional pressure)을 초음파 중심 주파수의 제곱근으로 나눈 값을 기계지수로 정의하고, 기계지수 (Mechanical index)를 설정하여 음향압을 조절 할 수 있게 되어있다 [2, 3]. 초음파 장 (Ultrasonic field) 내에서 기계지수의 변화에 따라 초음파 조영제의 반응이 달라진다. 0.2 이하의 낮은 기계지수 영역대에서는 미세기포가 수축 (compression)과 팽창 (rarefaction)이 비슷한 선형 진동 (linear oscillation)을 하며, 주변 조직도 동시에 선형진동을 하므로 조영제 특이 신호는 발생하지 않는다. 기계지수 0.2-0.5 사이에서는 압축에 비해 팽창을 더 많이 하게 되는 비선형 진동 (oscillation)을 하게 되어 주변조직의 선형 진동과 구분되는 초음파 조영제 특이 신호 (하모닉 신호)가 생성된다. 기계지수 0.5 이상에서는 미세기포가 파괴되면서 순간적으로 초음파 조영제 특이 신호를 보여 짧은 시간이나마 조영증강 초음파 영상화가 가능하다. 미국 FDA에서는 1.9 이상의 기계지수 값은 인체에 대한 잠재적 위험성이 있을 가능성을 고려하여 허가하지 않고 있다 [4].

기존의 고식적 초음파로 초음파 조영제에 의한 에코 증가를 관찰하려면 초음파 조영제의 농도가 매우 높아야 하므로, 적은 양에서도 조영증강 효과를 보기 위해서는 초음파 조영제 고유 모드 (contrast specific US mode)로 평가하는 것이 좋다 [5]. 초음파 검사 시, 인체 내 조직과 초음파 조영제 모두에서 선형 신호와 비선형 신호가 발생하는데, 선형 신호의 경우 앞에서 기술한 바와 같이 조직에서 나온 신호와 초음파 조영제에서 나온 신호가 유사하여 두 신호를 분리해 내는 것이 불가능하다. 따라서 현재 사용하고 있는 초음파 조영제 고유 모드는 비선형 신호를 선택적으로 감지하여 영상화 하는 방법이다. 최근 사용되는 방법은 조직에서 발생하는 기본 신호 (fundamental signal)를 선택적으로 제거하기 위해, 180도의 위상차가 나는 초음파를 탐촉자에서 발생시키고, 반사된 초음파를 흡산하는 방법을 사용하는데, 이럴 경우 위상차가 180도 나는 기본 신호는 소멸되고, 초음파 조영제에서 발생한 비선형 하모닉 신호만이 남게 된다 [6, 7]. 초음파 조영제에서 뿐만 아니라, 인체 내의 조직에서도 일부 비선형 하모닉 신호가 발생하게 되는데, 조직에서 나오는 비선형 신호의 강도는 기계지수에 비례하므로 낮은 기계 지수를 사용할 경우 조직에서 나오는 비선형 신호의 간섭을 최소화할 수 있다 [7].

2. 초음파 조영제의 종류

초음파 조영제는 미세기포 (microbubble) 내부에 어떤 종류의 기체가 들어있는지에 따라 1세대 조영제와 2세대 조영제로 분류할 수 있다. 1세대 초음파 조영제인 레보비스트는 1996년 임상에 사용되기 시작했으며, 갈락토오즈 (galactose microparticles, 99.9%) / 팔미산 (palmic acid, 0.1%) 피막

(shell) 내부에 공기가 들어있는 형태로 되어 있다. 정맥 주사 후 혈관 내에 분포하다가 2분 후부터는 간과 비장에 섭취되어 지연기 영상을 얻을 수 있다 [1, 8]. 레보비스트 미세기포의 평균 직름은 2-5 μm 로, 폐의 모세혈관 평균 직경 7 μm 보다 작아 폐 모세혈관을 막지 않고 통과하여 좌심실로 들어가 조영증강 심 초음파 및 복부 초음파가 가능하였다. 그러나 1세대 초음파의 경우 미세입자 내 공기 분자가 피막을 쉽게 통과하여 미세기포 바깥쪽으로 확산되어 나갈 수 있고, 또한 공기 자체의 용해도가 높아 혈류에 매우 빠르게 용해되어, 체내에서 안정도가 높지 않은 단점이 있었다 [9]. 미세기포의 안정도를 높이기 위해 좀 더 단단한 물질, 즉 폴리머 화합물로 피막을 만들려는 시도가 있었으나, 만족스러운 초음파 영상을 얻지 못하여 상용화 되지는 못하였다 [9, 10]. 그 이후 미세기포 내부 기체를 용해도가 낮은 물질로 대체하려는 연구가 있었고, 그 결과 소노뷰, 데피니티 등의 2세대 초음파 조영제가 개발되었다 [9]. 미세기포 내 기체로 공기를 사용한 1세대 조영제에 비해 2세대 조영제는 용해도가 낮은 기체 (설과핵사플루오라이드, 퍼플루트렌)를 사용하여 체내에서 미세기포의 안정성을 향상시킨 것이 특징이다 [1]. 소노뷰 (Sonovue)는 포스포리피드로 이루어진 피막 내부에 설과핵사플루오라이드 기체가 채워져 있다 [8]. 설과핵사플루오라이드 기체는 매우 안정적인 불활성 기체로 체내의 다른 분자와 상호작용을 하지 않는다. 미세기포가 파괴된 이후에는 폐를 통해서 체외로 배출되며 신장이나 간으로는 배설되지 않는다. 피막은 포스포리피드 단층으로 되어 있으며, 혈액과 접촉하는 외부는 친수성을, 내부는 소수성을 띠고 있어, 설과핵사플루오라이드 기체를 미세기포 내부에 안정적으로 함유할 수 있다 [3]. 데피니티 (Definity)는 퍼플루트렌 (perflutren) 가스와 알부민 피막으로 이루어져 있으며 조영증강 심장 초음파에 주로 사용된다 [1].

1세대 초음파 조영제인 레보비스트는 높은 기계지수 ($MI > 0.7$)를 사용하여 미세기포의 파괴를 이용해 영상을 만들게 되므로 지속적인 영상 획득은 불가능하다. 영상과 영상을 얻는 중간 중간에 파괴되지 않은 미세기포가 간 내 혈관으로 들어올 수 있도록 어느 정도의 시간이 필요하며 (재보충, replenishment), 따라서 지속적 영상 획득이 아니라 간헐적 영상 (intermittent imaging)을 얻게 된다. 보통 레보비스트를 이용한 조영증강 초음파 시간을 빠르게 2-3회 스캔 한 후, 초음파 기계를 정지 (freeze)시키고, 영상을 프레임 단위 (frame by frame)로 다시 리뷰 하면서 평가하게 된다 [11]. 반면 2세대 조영제인 소노뷰는 낮은 기계지수에서 미세기포의 파괴를 최소화하면서도 영상을 만들 수 있기 때문에 지속적인 영상의 획득이 가능하다 [8]. 최근에는 지속적 영상이 가능하고, 사용하기 편한 2세대 초음파 조영제를 주로 사용하는 추세이다. 레보비스트에 비해 소노뷰가 지연기 영상에서 간암 진단율이 떨어진다는 보고가 있었으나, 소노뷰 지연기 영상에 동맥기 영상을 추가하여 평가할 경우 두 가지 조영제가 비슷한 정도의 민감도

를 보이는 것으로 보고되었고 [8], 최근까지 일본에서만 사용이 가능하였으나 올해 우리나라에서도 신약 허가를 받은 소나조이드 (인지질 [hydrogenated egg phosphatidyl serine, HEPS] 막 + 퍼플루오르부탄 (perfluorobutane, PFB) 기체)는 지연기에 간 내 쿠퍼세포에 많은 분자로 섭취되어 상대적으로 긴 시간 동안 지연기 영상을 제공할 가능성이 높아 앞으로는 2세대 조영제의 사용이 지속적으로 증가할 것으로 생각된다 [9].

3. 초음파 조영제의 안정성

초음파 조영제는 미세기포 파괴 후 폐를 통해 배출되므로 신기능에 영향을 주지 않으며 갑상선과도 상호작용을 일으키지 않는다 [7]. 조영제로 인한 과민성 반응이나 아낙필락토이드

반응의 발생 빈도는 현재 사용중인 CT조영제에 비해 낮고, MR조영제와 비슷한 수준으로 알려져 있다 [7]. 생명에 지장이 있는 심한 아낙필락토이드 반응은 0.002% 미만으로 보고되어 있다 [12, 13]. 그러나 임신부와 수유중인 여성의 경우 사용이 안정성이 확보되지 않아 사용이 금지되어 있다. 인체 내에서 증명되지는 않았지만, 이론적으로 초음파 조영제의 공명으로 인해 세포 또는 생물체에 위해를 끼칠 가능성이 있다. 소형 동물 실험에서 미세기포가 공명하게 되면 미세혈관을 파열시킬 가능성이 제시되었다. 따라서 눈이나 뇌 조영증강 초음파 시행시 미세혈관 파열의 가능성을 완전히 배제할 수 없으므로 주의를 기울여야 한다. 데피니티의 경우 높은 기계지수와 수축기말 유발 (end systolic triggering)을 동시에 이용한 심초음파 검사시 조기 심실 수축 (premature ventricular contractions)의

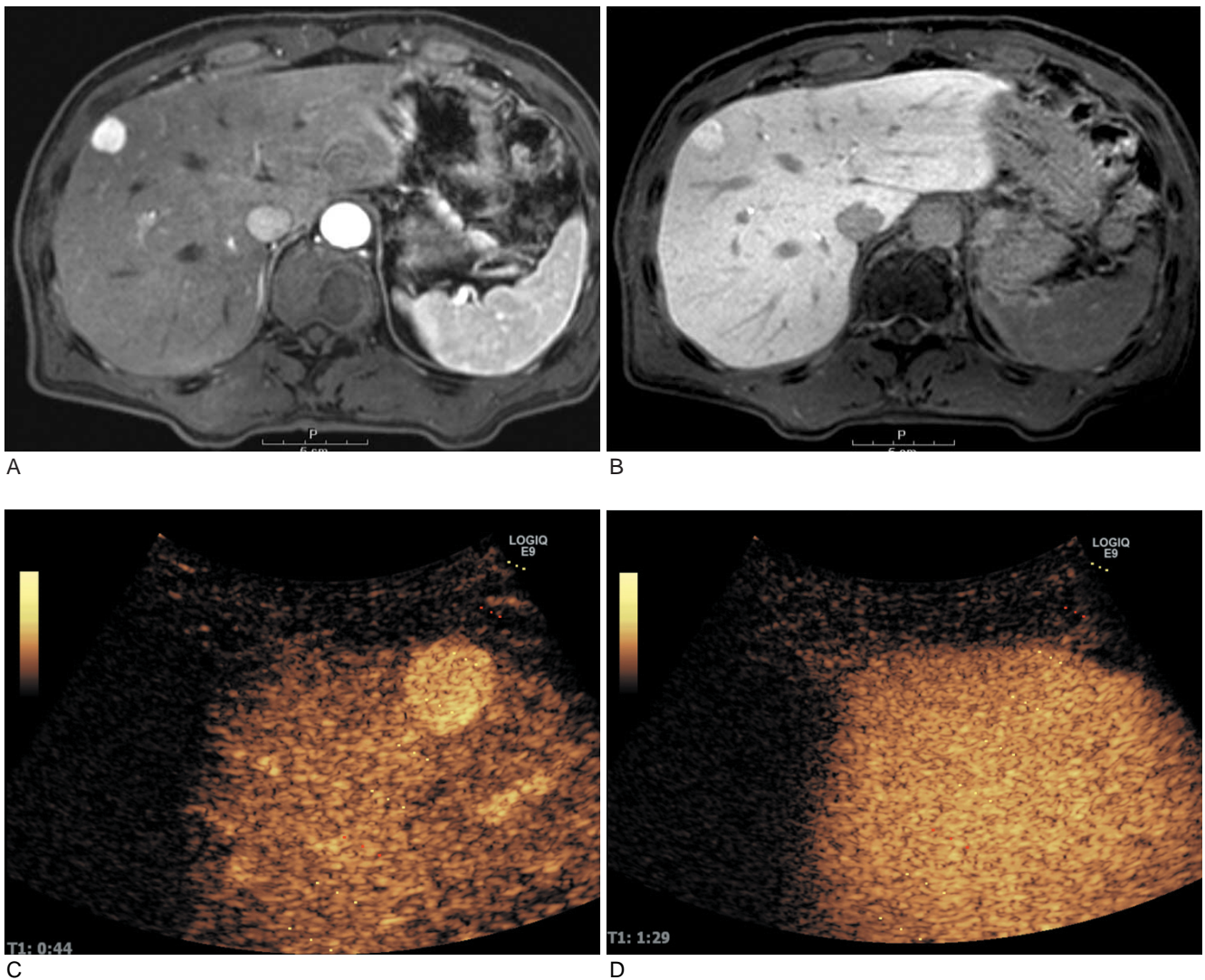


Fig. 1. A. T1-weighted MR image shows hypervascular nodular lesion in the right lobe of the liver. B. On hepatobiliary phase, the lesion manifested high signal intensity compared to adjacent liver parenchyma. C. On arterial phase of contrast enhanced US, the lesion showed hypervascularity. D. On the portal venous phase, the lesion showed iso-echogenicity compared to the adjacent liver. The lesion was confirmed as the focal nodular hyperplasia by US guided biopsy.

발생 가능성이 있으므로 주의해야 한다 [1, 5].

B. 임상 응용

1. 가이드 라인

초음파 조영제의 임상적 사용에 관한 가이드라인은 유럽 초음파 의생명 연구회 (European Federation of Societies of Ultrasound in Medicine and Biology, EFSUMB)에서 2004년 처음으로 발표하였고, 그 후 2008년에 개정판을, 그리고, 2012년에 간 외 적응증에 대한 가이드라인을 제시 하였다. 첫 2004년 가이드라인에서는 조영 증강 초음파를 이용한 국소 간 병변 평가 방법에 대한 내용을 주로 다루었고, 2008년 개정판에서는 간을 포함하여 신장, 췌장, 복부 외상, 그리고 두개 내 혈관 평가에 대한 내용을 추가하였으며, 2012년 개정판에서는 췌장, 내시경 초음파 (endoscopic US)를 이용한 조영증강 초음파, 염증성 장질환 (inflammatory bowel disease), 비장, 신장, 방광-요관 역류 (vesico-ureteric reflux, VUR), 고환, 외상, 폐, 그리고 혈관 평가에 조영 증강 초음파 적용에 대한 내용을 담고 있다 [1, 5, 14]. 초음파 조영제가 유럽에서는 임상적으로 널리 사용되고, 가이드 라인도 개정되어 계속 발표되고 있으나 아직까지 미국에서는 널리 사용되지 못하고 있다. 실제로, 2010년 개정된 미국 간학회 (American Association for the study of liver disease, AASLD) 간암 진단 가이드라인에서는 초음파 조영제가 아직 미국에서 허가되지 않아 사용이 어렵고, 간경화 환자에서 간 내 담도암 (intrahepatic Cholangiocarcinoma)과의 감별진단이 어렵다는 이유로, 초음파 조영제에 대한 내용이 제외되었다 [15, 16]. 그러나 그에 대한 반대 의견들도 지속적으로 개진되고 있어 앞으로 초음파 조영제가 미국을 포함한 많은 나라에서 사용이 가능하게 되고, 간 내 담

도암과의 감별 진단 기준이 확립된다면, 간암 진단 기준에 포함될 수 있을 것으로 생각된다.

2. 간의 국소 병변 감별 진단

간은 간동맥과 간문맥으로부터 혈류를 공급받고 있기 때문에, CT, MR조영제와 마찬가지로 초음파 조영제를 이용해 간의 동적 영상 (dynamic image)을 얻을 수 있다. 동맥기는 보통 조영제가 도달하는 시점 (조영제 주입 후 10-20초 후)부터 30-45초 정도까지이며 문맥기는 조영제 주입 후 30-45초 후부터 약 2-3분 지속된다 [7]. 동맥기는 조영증강의 정도와 패턴에 대한 정보를 제공하며, 문맥기와 지연기에는 병변과 정상 간 조직에서 조영제가 씻겨나가는 (washout) 정도의 차이를 분석할 수 있다 [1]. CT나 MR에서는 지연기를 평형기 (equilibrium phase)로도 명명하나 초음파 조영제의 경우 오직 혈관 내에만 존재하기 때문에 조영제가 혈관과 세포 외 공간에서 비슷한 농도로 존재하는 평형기라는 표현은 혼용하여 사용할 수 없다. 초음파 조영제 사용시, 지연기의 원리는 조영제 종류에 따라 차이가 있지만 동양혈관 (sinusoid)에 초음파 조영제가 저류 (pooling)되거나 또는 망상내피세포계 (RES)에 섭취되어 발생하는 것으로 추정하고 있다 [17, 18].

(1) 국소 병변의 발견 (Detection)

조영증강 초음파가 간의 국소 병변 발견에 대해 주로 연구가 된 분야는 간전이의 진단이다. 지금까지 시행된 여러 연구에 의하면 1세대 초음파 조영제의 경우 87-91%의 높은 민감도를 보였으나 체내에서 안정도가 높지 않아 초음파 시행과 동시에 미세기포가 파괴되어 간 전체에 대해 충분한 시간을 가지고 검사하는 데는 제한이 있었다. 2세대 초음파 조영제의 경우 민감도가 79-100%로 보고되었으며, 이는 고식적 초음파에 비

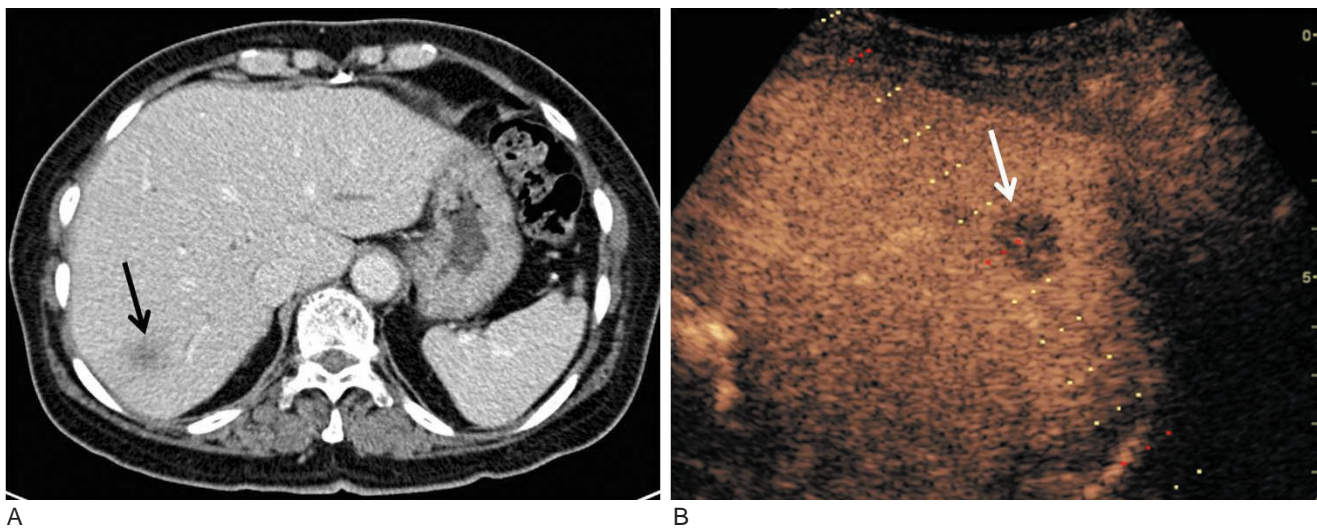


Fig. 2. A. On portal venous phase of CT, hypoattenuating lesion was noted in the segment 7 of the liver. B. On portal venous phase of US, the lesion showed hypo-echogenicity compared to the adjacent liver. The lesion was confirmed as metastasis by biopsy.

해 유의하게 높은 수준이고, MDCT와 비교하여 비슷한 정도의 민감도이다 [19-21]. 특히 1 cm 미만의 병변에서도 민감도가 85.3-92.8%로 CT와 비슷한 수준이었다 [22]. 직장 대장암 환자들 중 간전이기가 있어 항암치료를 받은 경우 간에 항암제로 인한 손상이 일어나 진단에 방해가 될 수 있는데, 이러한 경우에도 고식적 초음파에 비해 조영증강 초음파가 간전이를 진단하는데 좀 더 민감하다는 (63.2 vs. 79.5%) 연구 결과가 보고되었다 [23]. 그러나 일부 연구에서는 MDCT가 조영증강 초음파에 비해 민감도가 높으며 (88.9 vs. 79.6%), 특히 CT에서 발견되고 조영증강 초음파에서 발견하지 못한 환자 중 일부는 수술계획이 CT 소견으로 인해 바뀌게 되어, 수술 전 간 전이 평가에서 CT가 조영증강 초음파에 비해서 우수하다는 보고도 있어, 조영증강 초음파의 정확도나 초음파 기법에 대한 충분한 연구가 앞으로 더 필요하다고 생각된다 [24].

(2) 감별 진단

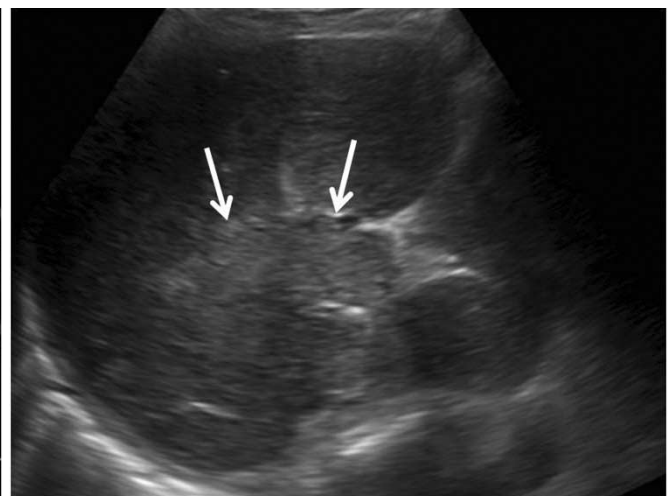
일반적으로 조영증강 초음파에서 문맥기까지 주변 간실질과

비교하여 비슷하거나 높은 조영증강을 보이는 병변들은 대부분 양성병변이며 (Fig. 1), 문맥기나 지연기에 저에코로 보이는 병변들은 악성 병변의 가능성이 높은 것으로 알려져 있다 (Fig. 2) [5]. 전이암의 경우 원발성 종양의 특성에 따라 동맥기에는 다양하게 보일 수 있으나 문맥기 또는 지연기에는 대부분 저에코로 관찰되어 병변의 발견이나 진단에 도움을 받을 수 있다 [5]. 간 외 원발 종양이 있는 환자에서 1 cm미만의 병변이 CT에서 발견될 경우 간 전이와 간 낭종과 같은 양성 병변의 감별은 환자의 치료 방법 결정이나 예후 결정에 중요하다. 보통 CT에서 감별이 어려운 경우 MR을 촬영하거나 수술 중 초음파 (intraoperative US)를 시행하여 감별진단 하였으나, 고식적 초음파에 추가적으로 조영 증강 초음파 검사를 시행할 경우 98.5%의 환자에서 감별진단이 가능하였고, 그 중 일부에서는 치료 방법을 바꾸는데 조영증강 초음파가 결정적인 역할을 했다는 연구 결과가 보고되었다 [25].

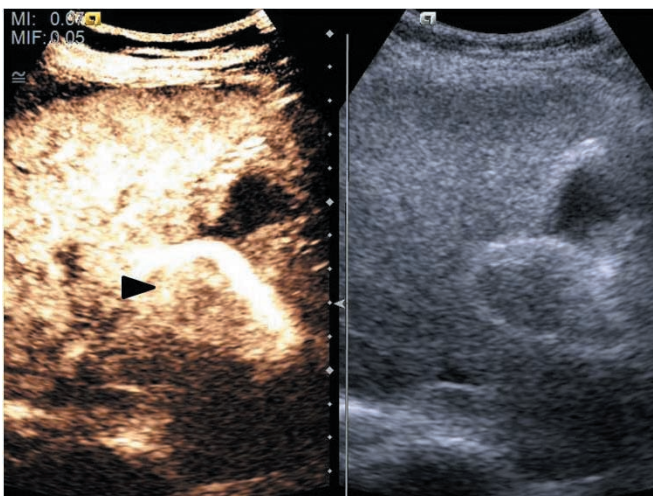
간경화 환자의 스크리닝 검사로는 상대적으로 저렴한 비용과 비침습성, 그리고 시행하기 쉽기 때문에, 초음파가 널리 사



A



B



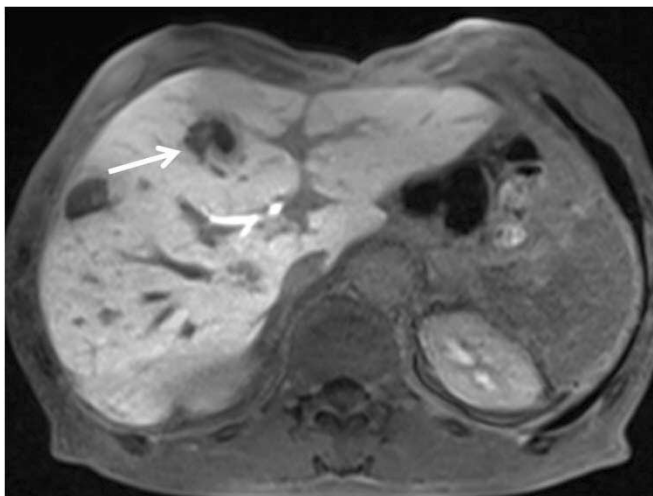
C

Fig. 3. CT (A) and conventional US (B) showed tumor thrombosis in right and main portal vein. C. On contrast enhanced US, contrast enhancement, which was suggestive finding of tumor thrombosis, was clearly noted within the thrombosis (arrowhead).

용되고 있다. 그러나 특히 간경화 환자에서는 재생결절, 이행결절이 있을 수 있고, 간암 자체도 다양한 에코로 보일 수 있기 때문에 고식적 초음파에서는 간세포암의 진단이나 감별에 어려움이 많다 [26]. 간경화 환자 조영증강 초음파 검사에서 동맥기에 주변 간실질에 비해 고혈관성 병변으로 관찰되고, 지연기에 저에코로 보이는 경우 간세포암을 시사하는 소견이나 [5, 26], 간세포암이 병리학적 분화도에 따라 조영증강 패턴이 다양하게 보일 수 있다는 점을 고려해야 한다. 동맥기에서 87%의 간세포암에서 주변 간실질에 비해 고혈관성으로 보이나 특히 고분화도 (well differentiated), 또는 저분화도 (poorly differentiated) 간세포암의 경우 동맥기에 고혈관성 병변으로 보이지 않는 경향이 있다. 문맥기 (조영제 투입 후 90초까지)에는 43% 정도의 간세포암에서 주변 간실질에 비해 저에코로 관찰되며 5분까지 지연기 영상을 얻었을 경우에는 91%의 간세포암이 주변 간실질에 비해 낮은 에코로 보이는 것으로 보고되었다. 그러나 9%에서는 주변 간실질과 비슷한 조영증강 정도를 보였으며 특히 이중 78%는 고분화도 암이었다. 결론적으로,

간세포암 진단을 위해서는 5분 정도까지 지연기 영상이 필요하며, 중등도 분화 간세포암의 경우 전형적인 조영증강 패턴을 보이는 경우가 많으나, 고분화도나 저분화도 간세포암의 경우 비전형적으로 관찰되는 경우가 있어 주의를 할 필요가 있다 [27, 28]. 기술적으로 조영증강 초음파시 동맥기 자체가 길지 않으므로 전체 간을 평가하기에는 어려움이 있을 수 있고, 간경화 환자에서 자주 동반되는 동문맥루 (arteriportal shunt) 등 혈액학적 변화들로 인해 간실질의 조영증강이 비균질하게 관찰되고, 정상 간에 비해 조영증강 정도가 약한 경우가 있어, 간세포암 자체의 조영증강 패턴뿐 아니라 주변 간실질 상황에 의해 간세포암 진단이 어려운 경우가 있을 수 있다 [5, 26]. 필요할 경우 수술 중 조영증강 초음파를 시행하기도 하는데, 이 전 연구에 의하면 수술 전 CT와 비교하여 수술 중 조영증강 초음파에서 9.4%의 HCC를 새로 발견하였고, 새로 발견된 환자 중 43% (7명중 3명)에서 추가적인 간절제술이 필요했다는 보고가 있다 [29].

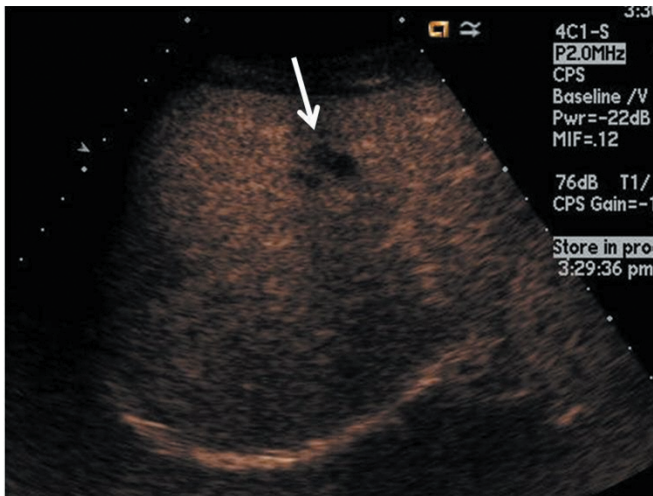
간경화나 간암 환자에서 문맥혈전 (portal vein thrombosis)



A



B



C

Fig. 4. A. Hepatobiliary phase of MR showed low signal intensity lesion in the segment 4 of the liver (arrow). B. On conventional US, the lesion was not clearly detected. C. After contrast enhancement, low echoic lesion was detected on S4 of the liver. US guided biopsy was performed after lesion localization on contrast enhanced US, and the lesion was confirmed as metastatic neuroendocrine carcinoma.

이 드물지 않게 동반되는데, 양성 혈전 (blend thrombosis)인지 또는 종양성 혈전인지 (tumor thrombosis)의 감별이 환자의 치료 방법 결정이나 예후 예측에 중요하며, 또한 간 내 뚜렷한 종괴가 없더라도 종양성 문맥혈전이 있을 경우 미만성 간암 존재 여부의 확인이 필요하다. 고식적 초음파에서는 도플러 검사를 이용하여 혈전 내에 혈류가 관찰될 경우 종양성 혈전으로 진단할 수 있다. 그러나 도플러 검사의 종양성 혈전 진단 민감도는 20%, 정확도는 50%로 만족할만한 수준이 아니다. 조영증강 초음파 검사시 혈전이 동맥기에 조영 증강되는 것을 확인하여 종양성 혈전의 진단이 가능한데, 이 경우 민감도를 88%, 정확도를 92.5%까지 향상시킬 수 있다는 보고가 있다 (Fig. 3) [26, 30].

만성 간질환이나 간경변, 그리고 간 외 원발암이 없는 환자에서 우연히 간 내 국소 병변 (incidental lesion)이 발견될 경우 고식적 초음파 만으로는 감별진단이 어려워 CT나 MR 등 추가적인 검사가 필요한 경우가 있다. Soussan 등의 연구에 의하면, 우연히 발견된 간 병변의 감별진단에 조영증강 초음파가

MR과 비슷한 정도의 진단 정확도를 보인다고 보고하였다. CT나 MR 검사가 비용이 비싸고, 따로 시간 예약을 하고 시행해야 되는 반면에 조영증강 초음파는 고식적 초음파 후 필요에 따라 즉시 시행할 수 있으므로, 우연히 발견된 간 병변이 있는 환자의 경우 고식적 초음파 다음으로 시행해 볼 수 있는 검사로 고려해 볼 수 있다 [31].

3. 조직검사, 고주파 치료 시 적응증

조직 검사 시 CT나 MR에서는 병변이 보이거나 초음파에서 병변이 보이지 않는 경우 초음파 조영제를 이용해 병변 위치를 확인 후 조직검사를 시행할 수 있다 (Fig. 4). 내부에 괴사 부분이 많은 병변의 경우 고식적 초음파로 조직 검사를 시행 시 괴사 조직만 나와 조직검사를 다시 시행해야 되는 경우가 발생하기도 하는데, 조영증강 초음파를 이용하여 조영증강이 전혀 되지 않는 괴사 부위와 종양세포가 살아있는 부위를 구분하여 조직검사의 정확도를 높일 수 있다 (Fig. 5).

고주파 열치료 (Radiofrequency ablation, RFA) 후 완전히

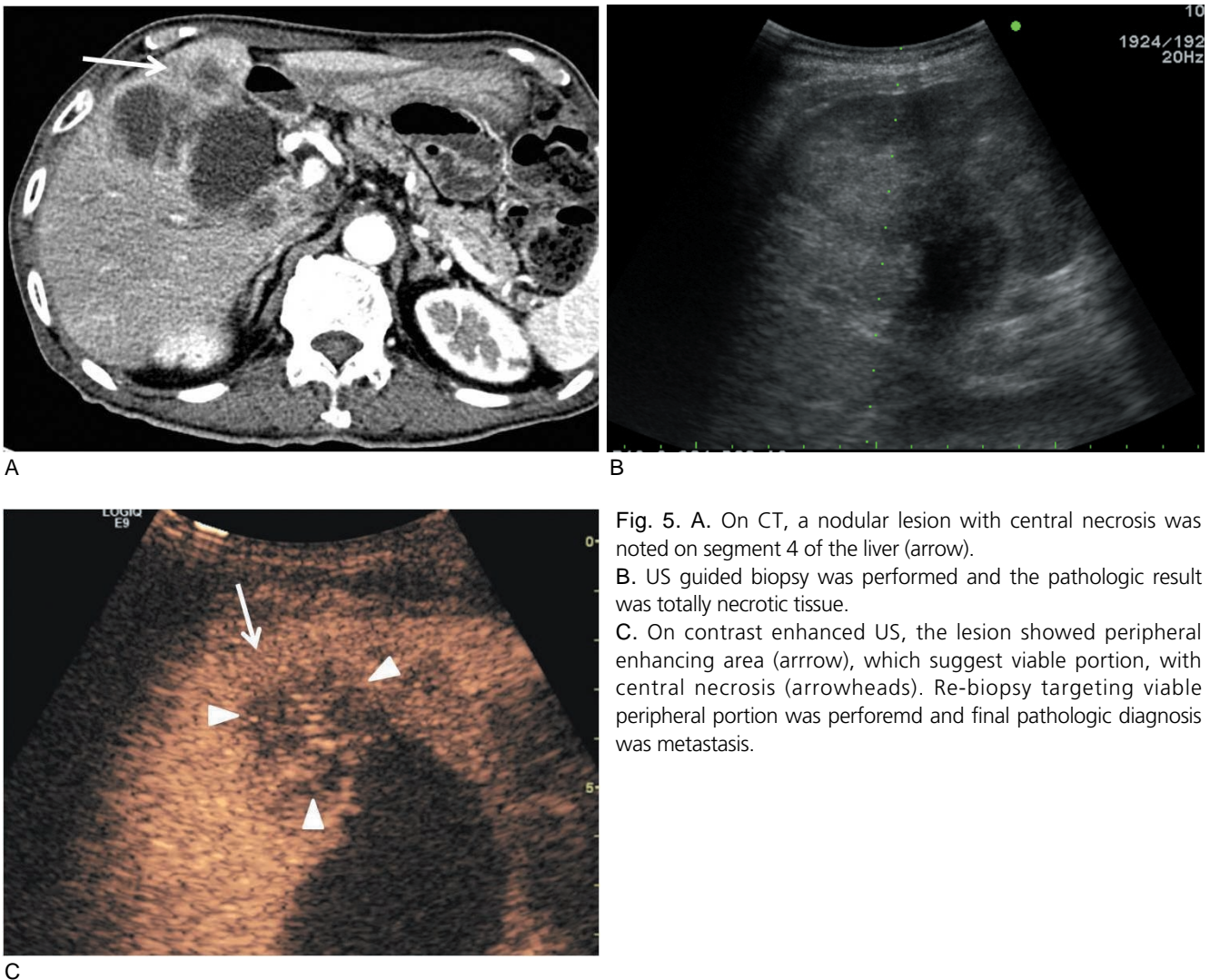


Fig. 5. A. On CT, a nodular lesion with central necrosis was noted on segment 4 of the liver (arrow). B. US guided biopsy was performed and the pathologic result was totally necrotic tissue. C. On contrast enhanced US, the lesion showed peripheral enhancing area (arrow), which suggest viable portion, with central necrosis (arrowheads). Re-biopsy targeting viable peripheral portion was performed and final pathologic diagnosis was metastasis.

치료가 되었는지 평가가 필요한데, 현재는 CT가 주로 사용되고 있으나 조영증강 초음파로도 평가가 가능하다. 간암과 같이 고혈관성 종양의 경우, 치료 이전에 관찰되던 종양내부에 조영증강이 모두 사라졌다면 치료가 완전히 되었다고 평가할 수 있다. 저혈관성 병변의 경우 치료 전 영상과 비교하여 고주파 치료로 인한 피사부위가 병변을 충분히 포함하는지를 평가하여 치료효과 판정이 가능하다. 고주파 열치료 후 30일 이내에는 CT와 마찬가지로 병변 주위로 가늘고 일정한 두께를 가지는 환형 조영증강이 보일 수 있으므로 이러한 소견을 종양의 재발로 오인하지 않도록 주의해야 한다 [5].

4. 정량적 분석 (Quantative Analysis)

현재 가장 많이 사용하고 있는 종양평가 기준은 종양의 크기 변화에 중점을 둔 RECIST 기준이다. 최근 혈관형성 억제 약제 (anti-angiogenic agent)들의 개발이 활발해짐에 따라, 크기의 변화만으로 종양 반응을 평가하기는 부족한 면이 있으며, 이를 보완하기 위해, mRECIST, Choi criteria 등이 제안되었다

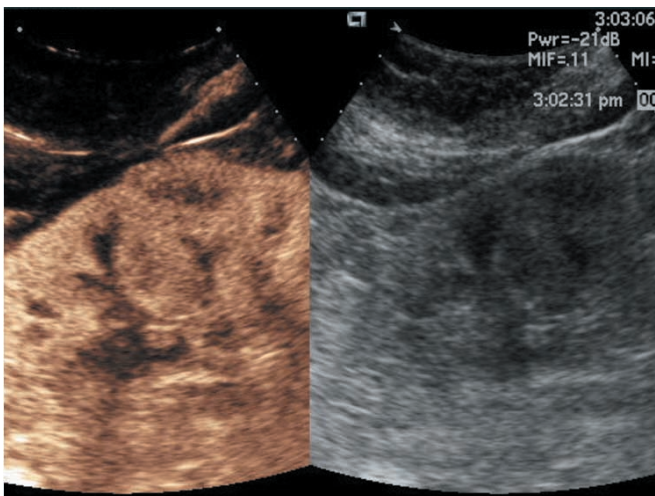
[32, 33]. 영상학적으로는 동적 조영증강 CT와 MRI로 종양의 치료 효과 예측이나 조기 판정을 하려는 시도들이 있었으나 CT의 경우 방사선 노출 문제가 있어 보편화 되지 못하였고, MR의 경우 현재까지도 가능성에 대해 연구가 계속되고 있다. 조영증강 초음파의 경우 아직 기초적인 단계이긴 하지만 동적 조영증강 초음파 (Dynamic contrast enhanced US, DCE-US)를 이용하여 종양의 치료반응 평가가 가능할 것으로 생각되고 있다. 동적 조영증강 초음파를 이용하여 시간에 따른 종양의 조영증강 패턴에 대한 정보를 얻을 수 있으므로 시간-조영증강 그래프를 통해 최대 조영증강 정도 (peak enhancement), 평균 통과시간 (mean transit time), 최대 조영증강까지의 도달 시간 (time to peak enhancement) 등 다양한 정량적 변수들을 구할 수 있으며 [7], 이러한 변수들이 환자의 치료 효과 및 예후 예측과 연관성이 있다는 보고들이 있다 [34]. 초영증강 초음파 검사는 CT나 MR과 비교하여 간단하고, 환자에게 방사선 노출과 같은 추가적인 위험이 없는 점을 고려할 때 앞으로 종양 반응 평가에 사용될 수 있을 것으로 기대된다.



A



B



C

Fig. 6. A. A 49-year-old female underwent a follow up CT after radical vulvectomy, due to vulvar cancer. On renal parenchyma phase of CT, wedge shaped low attenuating lesion was newly detected in the mid pole of the left kidney. To exclude metastasis, US guided biopsy was planned. B. On conventional US, the lesion, which was noted on CT, was not detected. C. After contrast enhancement, poorly enhancing wedge shaped lesion was detected in the left kidney, and US guided biopsy could be performed.

5. 간 이외의 복부 조영증강 초음파

신장에서 종양과 감별진단이 필요한 가상종양(pseudotumor)의 경우 조영증강 초음파를 이용하여 주변 정상 신장과 조영증강 패턴이 일치하는지, 아니면 다른 조영증강 패턴이 보이는지를 보고 감별진단이 가능하다 (Fig. 6). 또한 Bosniak classification 2F이상에 해당하는 낭성 병변의 경우, 격벽이나 내부 고형 조직에 혈류 유무가 악성 낭성 종양 감별에 중요한 소견으로 색 도플러에 추가적으로 조영증강 초음파 검사를 시행할 경우 감별진단에 도움을 받을 수 있다 [5]. 췌장의 경우 아직까지 국소 병변의 발견이나 감별진단 보다는 발견된 병변에서 추가적인 정보를 얻기 위해 주로 사용된다 [7]. 췌장암의 경우 대부분에서 저혈관성 병변으로 관찰되며 초음파 조영제를 사용할 경우 종양의 경계를 좀 더 명확히 볼 수 있고, 주변 혈관과의 관계를 정확히 평가할 수 있다고 보고되었다 [35, 36]. 낭성 췌장 종양의 경우 낭 내에 고형 결절 유무가 악성 감별에 중요한데, 고형 결절과 응고된 혈액 덩이리와의 감별에 조영증강 초음파가 유용하게 이용될 수 있다 [7]. 복부 둔상의 경우 조영증강 CT가 현재까지 가장 효율적이고 정확한 검사방법이나, 가벼운 복부 둔상 환자의 평가시, CT 촬영은 필수적이지 않으나 복부 평가가 필요한 상황에서 조영증강 초음파가 대안이 될 수 있다 [5]. 미만성 간 손상의 경우 고식적 초음파에서 진단이 어려운 경우에도 조영증강 초음파를 이용해 간의 관류(perfusion)변화를 살펴봄으로써 진단에 도움을 받을 수 있다 [37].

결론

조영증강 초음파는 아직까지 우리나라에서 널리 사용되고 있지는 않지만, 조영제 안전성 측면에서 CT 혹은 MR 조영제와 비슷하거나 더 안전하며, 추가적인 방사선 노출 등의 위험이 없고, 신기능 저하 환자에서도 사용 가능하며, 고식적 초음파 시행 후 따로 시간 예약이 필요 없이 즉시 가능하다는 장점이 있어 앞으로 여러 분야에서 다양하게 응용될 수 있을 것으로 기대된다. 복부 영상 분야에서는 간 병변의 발견이나 감별진단에 주로 사용되고 있고, 그 이외에도, 신장이나 췌장 등 다른 장기로 사용 범위를 넓혀가고 있으며, 외상 환자 평가에도 유용성이 입증되었다. 특히 혈관형성 억제 약제를 투여하는 환자에서 종양의 치료반응 평가를 위해 기존의 형태학적 기준과 더불어 하나의 평가기준으로 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

References

1. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004. *Ultraschall Med* 2004;25:249-256
2. Lee HJ, Chung H, Hwang SI. The application of contrast

- enhanced ultrasound in molecular imaging. *J Korean Soc Ultrasound Med* 2009;28:139-145
3. Greis C. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur Radiol* 2004;14(Suppl 8):11-15
4. Portal U-TI. <http://www.us-tip.com/serv1.php?type=db1&db=Mechanical%20Index>.
5. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. *Ultraschall Med* 2008;29:28-44
6. Phillips P, Gardner E. Contrast-agent detection and quantification. *Eur Radiol* 2004;14(Suppl 8):4-10
7. Piscaglia F, Nolsoe C, Dietrich CF, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med* 2012;33:33-59
8. von Herbay A, Haeussinger D, Gregor M, Vogt C. Characterization and detection of hepatocellular carcinoma (HCC): comparison of the ultrasound contrast agents SonoVue (BR 1) and Levovist (SH U 508A)--comparison of SonoVue and Levovist in HCC. *Ultraschall Med* 2007;28:168-175
9. Sontum PC. Physicochemical characteristics of Sonazoid, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:824-833
10. Hoff L, Sontum PC, Hovem JM. Oscillations of polymeric microbubbles: effect of the encapsulating shell. *J Acoust Soc Am* 2000;107:2272-2280
11. Albrecht T, Hoffmann CW, Schmitz SA, et al. Phase-inversion sonography during the liver-specific late phase of contrast enhancement: improved detection of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:1191-1198
12. Piscaglia F, Bolondi L. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006;32:1369-1375
13. ter Haar G. Safety and bio-effects of ultrasound contrast agents. *Med Biol Eng Comput* 2009;47:893-900
14. Sidhu PS, Choi BI, Nielsen MB. The EFSUMB Guidelines on the Non-hepatic Clinical Applications of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): a new dawn for the escalating use of this ubiquitous technique. *Ultraschall Med* 2012;33:5-7
15. Giorgio A, Calisti G, Giorgio V. CEUS and HCC: are the 2008 EFSUMB guidelines still valid or has their wash-out already started? *Ultraschall Med* 2011;32:315-316
16. Barreiros AP, Piscaglia F, Dietrich CF. Contrast enhanced ultrasound for the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC): Comments on AASLD guidelines. *J Hepatol* 2012
17. Kono Y, Steinbach GC, Peterson T, Schmid-Schonbein GW, Mattrey RF. Mechanism of parenchymal enhancement of the liver with a microbubble-based US contrast medium: an intravital microscopy study in rats. *Radiology* 2002;224:253-257
18. Yanagisawa K, Moriyasu F, Miyahara T, Yuki M, Iijima H. Phagocytosis of ultrasound contrast agent microbubbles by

- Kupffer cells. *Ultrasound Med Biol* 2007;33:318-325
19. Rafaelsen SR, Jakobsen A. Contrast-enhanced ultrasound vs multidetector-computed tomography for detecting liver metastases in colorectal cancer: a prospective, blinded, patient-by-patient analysis. *Colorectal Dis* 2011;13:420-425
 20. Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H, et al. The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: a prospective double-blinded study. *Eur J Radiol* 2007;62:302-307
 21. Cabassa P, Bipat S, Longaretti L, Morone M, Maroldi R. Liver metastases: sulphur hexafluoride-enhanced ultrasonography for lesion detection: a systematic review. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:1561-1567
 22. Cantisani V, Ricci P, Erturk M, et al. Detection of hepatic metastases from colorectal cancer: prospective evaluation of gray scale US versus SonoVue(R) low mechanical index real time-enhanced US as compared with multidetector-CT or Gd-BOPTA-MRI. *Ultraschall Med* 2010;31:500-505
 23. Konopke R, Bunk A, Kersting S. Contrast-enhanced ultrasonography in patients with colorectal liver metastases after chemotherapy. *Ultraschall Med* 2008;29(Suppl 4):203-209
 24. Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H, et al. Can contrast-enhanced ultrasonography replace multidetector-computed tomography in the detection of liver metastases from colorectal cancer? *Eur J Radiol* 2009;69:308-313
 25. Laghi F, Catalano O, Maresca M, Sandomenico F, Siani A. Indeterminate, subcentimetric focal liver lesions in cancer patients: additional role of contrast-enhanced ultrasound. *Ultraschall Med* 2010;31:283-288
 26. Nicolau C, Vilana R, Bru C. The use of contrast-enhanced ultrasound in the management of the cirrhotic patient and for detection of HCC. *Eur Radiol* 2004;14(Suppl 8):63-71
 27. Jang HJ, Kim TK, Burns PN, Wilson SR. Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: comparison with histologic differentiation. *Radiology* 2007;244:898-906
 28. Kim TK, Lee KH, Khalili K, Jang HJ. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging* 2011;36:244-263
 29. Mitsunori Y, Tanaka S, Nakamura N, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasound for hepatocellular carcinoma: high sensitivity of diagnosis and therapeutic impact. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012
 30. Tarantino L, Francica G, Sordelli I, et al. Diagnosis of benign and malignant portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: color Doppler US, contrast-enhanced US, and fine-needle biopsy. *Abdom Imaging* 2006;31:537-544
 31. Soussan M, Aube C, Bahrami S, Boursier J, Valla DC, Vilgrain V. Incidental focal solid liver lesions: diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound and MR imaging. *Eur Radiol* 2010;20:1715-1725
 32. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25:1753-1759
 33. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60
 34. Lassau N, Chami L, Chebil M, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US) and anti-angiogenic treatments. *Discov Med* 2011;11:18-24
 35. D'Onofrio M, Zamboni G, Faccioli N, Capelli P, Pozzi Mucelli R. Ultrasonography of the pancreas. 4. Contrast-enhanced imaging. *Abdom Imaging* 2007;32:171-181
 36. Kitano M, Kudo M, Maekawa K, et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 2004;53:854-859
 37. You JS, Chung YE, Lee HJ, et al. Liver trauma diagnosis with contrast-enhanced ultrasound: interobserver variability between radiologist and emergency physician in an animal study. *Am J Emerg Med* 2011.