조영증강초음파를 이용한 간종괴의 감별진단

장재영

순천향대학교 의과대학 서울병원 소화기내과

Contrast Enhanced Ultrasound for the Differentiation of Hepatic Mass

Jae Young Jang

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Grayscale ultrasonography (US) is widely used in the detection and differentiation of hepatic mass. However, grayscale US lack specificity in the characterization of hepatic mass. Contrast-enhanced US (CEUS) can achieve dynamic images throughout the vascular phases of the liver which lead to great advances in diagnostic accuracy of US. The enhancement patterns depend on the microvascularization of the hepatic mass, and the characteristics of lesion can be assessed based on three vascular phases. Uptake of Sonazoid® by the Kupper cells makes post vascular images (Kupffer phase images), this recent introduction of ultrasound contrast agents (UCAs) has dramatically expanded the application of liver US. CEUS also avoids the ionizing radiation used in computed tomography (CT) and has no severe adverse effects (the UCAs do not induce allergic reactions and are not excreted through the kidneys). The most important difference from CT/magnetic resonance imaging is that CEUS allows real-time evaluation of liver mass and immediate results to be obtained, and consequently CEUS provides a significant improvement in clinical practice with an accurate diagnosis, in contrast to the inconclusive results obtained in traditional US. In this review, the differential diagnosis for hepatic mass using CEUS will be discussed.

Keywords: Contrast enhanced ultrasound (CEUS); Hepatic mass; Diagnosis, Differential

서론

초음파검사는 간종괴의 진단에 널리 이용되는 영상검사법이나, 비특이적 소견을 보이는 경우가 흔한 것이 단점으로 알려져 있다. 조영증강초음파는 간내 혈관의 역동적인 영상을 얻을 수 있어서 초음파를 이용한 간종괴의 진단에 많은 발전을 가지고 왔다. 즉, 간의 세 가지 혈관기(vascular phase)를 이용하여 이때

나타나는 특징적인 소견으로 간종괴의 진단을 할 수 있다. 무엇보다 computed tomography (CT)나 magnetic resonance imaging (MRI)에 비하여 큰 약점이었던 혈류역동적 영상을 실시간으로 관찰할 수 있을 뿐만 아니라 간의 영상에서 쿠퍼세포에 의한 쿠퍼기영상도 가능해져 지금까지의 한계를 완전히 넘어섰다. 또한 CT와 같은 조영제로 인한 신독성이 없고 과민반응이나 알레르기 반응이 낮으며, 아나필락시스 반응이 거의 없는 뛰어난 안정

Address for Correspondence: Jae Young Jang, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea
Tel: +82-2-709-9863, Fax: +82-2-709-9696
E-mail: jyjang@schmc.ac.kr

Received : 2016. 10. 30

Revised : 2016. 11. 2

Accepted : 2016. 11. 2

성으로 적응 범위를 넓혀가고 있다[1].

일반 초음파는 간조직 주변과 간종괴 사이의 에코 정도 등의 차이에 기반을 두고 간종괴를 구분하고 발견하는 데에 널리 사용되고 있다. 그러나 일반 및 도플러 초음파는 간종괴의 개별화에서는 특이도가 결여되어 있다. 이에 반하여, 조영증강초음파(contrast enhanced ultrasound, CEUS)는 간의 혈관기(vascular phase) 동안에 역동적인 영상을 얻어냄으로써 초음파의 진단적 정확도를 높일 수 있는 장점이 있다. CEUS는 일반 초음파에서 우연히 발견된 병변에 대하여 통상적으로 사용할 수 있고, 전산화단층촬영(CT)이나 자기공명영상(MRI)에서 발견되었으나 진단이 확실하지 않은 병변에 대해서도 사용할 수 있다. 간종괴의 동 시간대 평가는 조영제를 기반으로 한 특정 영상방법을 사용하여 적어도 3-4분 동안에 수행되어진다. 병변의 특성과 간종괴의 미세혈관성에 의존한 조영 패턴은 세 가지 혈관기(동맥, 간문맥 그리고 후기 혈관기[late phase])를 기반으로 한다.

초음파 조영제(ultrasound contrast agents, UCAs)에는 Sonovue® (Bracco, Milan, Italy) 그리고 Sonazoid® (Daiichi-Sankyo, GE Tokyo, Japan)라는 두 가지 종류가 간영상에 사용되고 있다. 간질에 확산되는 CT/MRI 조영제에 반해, Sonovue는 정맥 내에서만 작용하는 조영제이다[2]. 이것은 대개는 유사하지만, 동맥기와 문맥기 동안에 UCAs와 CT/MRI 조영제 간의 몇 가지 차이점이 있는 이유이다[3,4]. 이에 반해, Sonazoid는 쿠퍼(Kupffer)세포에 의해 소멸된다. 쿠퍼세포에 의한 Sonazoid 과플루오르부탄(perfluorobutane) 미세기포의 흡수는 gadolinium 조영증강 MRI에서의 것과 유사한 후기 혈관기(쿠퍼기)를 만들어낸다. 쿠퍼세포 영상에 대한 UCAs의 도입은 간 초음파의 적용 범위를 획기적으로 넓혀 주었다[5].

CEUS는 CT/MRI보다 간종괴를 구별하는 데에 더욱 유용하며, CT에 비하여 방사선을 피할 수 있을 뿐만 아니라, 비용 효율적인 방법론적으로도 좋은 영상 검사이다[6-8]. 그리고 다른 심각한 부작용들 역시 없다(알레르기 반응이 없으며, 신장으로 배설되지 않는다). CT/MRI와 비교시 가장 중요한 차이점은 즉각적인 결과를 얻을 수 있고, 또한 동 시간대에 간종괴에 대한 접근을 할 수 있다는 것이며, 기존의 초음파에서의 불확실한 결과와 대조적으로 임상에서 유의하게 정확한 결과를 얻을 수 있다는 것이다.

초음파는 한국에서 간종괴 진단에 있어 가장 대중적인 검사 방법이다. 또한 CEUS로의 확장된 적응증은 간종괴의 상세한 진단에 대한 접근을 포함하는 혈관성에 대한 평가를 할 수 있는 중요한 도구로 생각된다. 본 종설에서는 CEUS를 이용한 간종괴의 진단에 대하여 알아보려고 한다.

조영증강초음파를 이용한 간종괴의 진단 포인트

간의 혈관기 중 후기 혈관기에서 양성과 악성 병변의 구분이 가능하기 때문에[2], 후기 혈관기가 가장 중요하다. 대표적으로 악성 병변은 후기 혈관기에서 저혈관성의 저에코 소견을 보이나, 양성 병변은 고에코이거나 주변 간조직과 비슷한 에코 소견을 보인다[9-11]. 이점을 알고 있으면 많은 경우 양성과 악성을 감별할 수 있다. 본 장에서는 양성 간종괴와 악성 간종괴를 나누어서 각각의 대표적인 질환에 대하여 기술하도록 하겠다.

Figure 1. A case of hepatic hemangioma. The typical contrast-enhanced ultrasonography findings of liver hemangiomas are peripheral nodular enhancement in the arterial phase and complete or incomplete centripetal filling in the portal venous and late phases.

양성 간종괴의 감별진단

간혈관종(Hepatic hemangioma)

간혈관종은 가장 흔한 양성 간종양으로 발생학적 기형으로 간주되며 임상적인 중요성은 없다. CEUS는 CT에서 보이는 관류를 볼 수 있으며, 더욱이 시간으로 관찰할 수 있으므로 간혈관종의 진단에 매우 유용하다. 간혈관종의 전형적인 CEUS 소견은 동맥기에서 주변부의 결절양의 조영증강(74%)을 보이며, 문맥기와 후기 혈관기에서는 완전(78%) 또는 불완전한(22%) 중심성 증강이 나타난다[12] (Fig. 1). 이러한 소견은 조영제 주입 후 1분 안에 대부분 발생하나, 3-5분 사이에 일어날 수 있다. 즉, 후기 혈관기에 간종괴는 조영제로 채워지는데 특히 큰 간혈관종인 경우 국소적인 반흔과 출혈성 병변으로 인하여 후기 혈관기에 불완전한 조영증강 소견을 보일 수 있다. “주변 부위 결절양의

동맥 조영(peripheral nodular arterial enhancement)”과 “완전한 문맥기 조영증강(complete portal venous fill-in)” 소견이 간혈관종 진단에서 98%의 민감도를 보인다[12].

국소결절성과증식(Focal nodular hyperplasia, FNH)

국소결절성과증식은 혈관종 다음으로 많은 양성 간종양이다 [13]. 국소결절성과증식은 선천성 혈관 기형으로 간주되며, 대부분의 경우는 단일 병변이지만 다발성으로 존재할 수 있다. FNH의 전형적인 CEUS 소견은 동맥기의 큰 동맥 때문에 발생하는 강한 과관류 소견을 보이며, 이는 중심에서부터 주변부로 향하는 spoke-wheel 소견을 보인다[14]. 이 소견은 컬러 도플러 소견보다 더 잘 보인다. 원심 분리성 조영증강의 효과는 빠르게 일어날 수 있기 때문에 늦은 영상으로 조심스럽게 관찰하지 않으면 진단을

Figure 2. A case of focal nodular hyperplasia. Typical contrast-enhanced ultrasonography findings of focal nodular hyperplasia include strong hyper-perfusion from a large, tortuous feeding artery in the arterial phase, from the center to outwards, producing a spoke-wheel appearance. The centrifugal filling may be rapid. The perfusion pattern in the late phase is mostly hyper- or isoechoic.

Figure 3. A case of hepatic adenoma. In contrast-enhanced ultrasonography, hepatic adenoma shows a rapid large enhancement in the arterial phase and gradual washout phenomenon due to missing portal veins. The enhancement patterns of an adenoma can be variable and confused to malignancy.

놓칠 수 있다. 병변이 몇 초 만에 조영제로 채워지고 주변 간보다 조영증강이 많이 되는(lightbulb sign) 소견을 보인다. 후기 혈관기의 관류 패턴은 고에코 또는 균일에코이다(Fig. 2). 기포의 파괴와 변형에 의하여 발생하는 washout 현상이 때때로 후기 혈관기에서 보일 수 있어 악성 간병변과의 감별이 필요하다.

간선종(Hepatic adenoma)

간선종은 드문 양성 간종양으로 몇몇 부작용(간파열로 인한 출혈)의 가능성이 있어 그 진단이 중요하다[15]. B-모드에서 특징적인 소견은 고에코, 저에코 또는 균일에코 모두를 볼 수 있다[16,17]. 병변내 출혈은 저에코 소견을 보이며, 추후 고에코 소견을 보일 수 있다. CEUS에서 간선종은 동맥기에서 빠른 조영증강 소견을 보이는데, 이는 구심성으로 주변부에서 중심부로 차

들어가는 양상을 보인다. 이는 다발성의 얇은 혈관에 의하여 발생하며, 혈관은 주변부에 많이 분포한다. 이러한 동맥기의 특징적인 소견은 매우 빠르게 보일 수 있기 때문에, 영상을 늦게 분석하거나 추가적인 관류분석이 도움이 될 수 있다. 후기 혈관기에서는 점차적인 washout 현상을 보인다(Fig. 3). 출혈성 병변의 경우는 혈관이 없으므로 모든 혈관기에서도 조영증강이 없다. 따라서 간 선종의 조영증강 패턴은 여러 가지로 볼 수 있으며, 악성과의 감별이 필요하다.

악성 간종괴의 감별진단

간세포암종(Hepatocellular carcinoma, HCC)

초음파에서 HCC는 암종의 분화도, 암종내 지방변성의 정도,

Figure 4. A case of hepatocellular carcinoma. Detection of arterial-phase hyper-vascularity is the most reliable characteristic of hepatocellular carcinoma (HCC). High and rapid enhancement in the arterial phase, followed by rapid washout with a hypo-echoic appearance in the portal venous and late phases are characteristics of HCC.

Figure 5. A case of peripheral cholangiocarcinoma. Rim enhancement is usually detected during the arterial and portal venous phases and late phase intratumoral hypo-echogenicity is the most frequent feature of peripheral cholangiocarcinoma.

Figure 6. A case of metastatic liver cancer. In contrast-enhanced ultrasonography, rim enhancement during the arterial and portal venous phases and hypo-echogenicity in the late vascular and parenchymal phases relative to the surrounding liver is the most valuable feature of metastases.

종양의 괴사 정도와 섬유화에 따라 다양한 모습으로 관찰된다. CEUS는 신생혈관 생성이 풍부한 HCC의 특성을 효과적으로 평가할 수 있도록 해 준다. 전형적인 HCC는 신생 동맥혈관으로부터 대부분의 혈류 공급을 받기 때문에 동맥기에는 조영증강을 보이고 문맥기에는 조영감소를 보이게 된다[18-21] (Fig. 4). 이런 이유로 동맥기 조영증강으로 나타나는 종양의 과혈관성 특성은 HCC의 진단에 있어 가장 중요한 요소가 된다[22]. 전형적인 HCC에서 동맥기 조영증강은 그 강도가 매우 강하고 빠르게 일어나게 된다[23,24]. 동맥기 초기에 종괴변연부의 조영증강이 관찰되거나 동맥기를 통틀어 조영되는 등 패턴이 무질서하지만, 문맥기에 조기 조영감소가 관찰되는 경우도 또한 HCC에 해당하는 소견이다[25].

간내담도암(Intrahepatic cholangiocarcinoma)

간내담도암은 간내담도의 2번째 분지 이상의 말초담도에서 발생한다. 담도암의 초음파 소견은 매우 다양하다. 크기가 작은 경우 보통 저에코 혹은 주변과 같은 에코를 보이나 크기가 큰 경우는 혼합 에코를 보이는 경우가 많다. 대부분의 담도암은 저혈관성이기 때문에 CEUS에서는 전이성 간암과 비슷한 조영 패턴을 보이게 되는데, 동맥기에 조영이 거의 되지 않는 특징을 보인다[26]. 그러나 약 30%의 담도암은 과혈관성 종양의 특성을 가지기도 하기 때문에 역동성 영상검사의 동맥기에 조영증강의 특성을 보이는 경우도 있다. 동맥기와 정맥기 변연의 조영증강은 담도암에 매우 특징적인 소견이다[27]. 또한 지연기에 종양 내부의 조영감소는 거의 대부분의 담도암에서 관찰된다(Fig. 5).

전이성 간암(Metastatic liver cancer)

일반 초음파검사에서 전이성 간암의 소견은 매우 다양하다. CEUS에서 전이성 간암의 전형적 소견은 동맥기에 시작되는 변연의 조영증강이 문맥기까지 지속되는 것이다. 하지만 동맥기에서 매우 다양한 조영정도를 보이기도 하는데, 조영증강이 전혀 없기도 하고 종괴 전체에 전반적인 조영증강이 관찰되기도 한다. 전이성 간암의 동맥기 조영 정도는 종양의 혈관상, 변연에 존재하는 종양세포들의 두께에 의해 결정된다. 주의할 것은 동맥기 변연의 조영증강은 혈관중에서 보이는 동맥기 결절양 변연 조영증강과는 구분해야 한다는 것이다. 동맥기와 정맥기의 변연 조영증강이 진단에 매우 도움이 되지만, 지연기와 실질기에 주변 조직에 비해 조영이 없는 소견이 전이성 간암의 가장 전형적인 소견이라 할 수 있다. 거의 모든 전이성 간암은 지연기에는 변연을 포함한 내부의 조영증강이 전혀 없는 패턴이 특징적이다[28-30] (Fig. 6).

결론

2세대 UCAs의 도입으로 인해 조영증강과 관련된 모든 혈관기에서 간종괴의 동 시간대 이미지를 얻을 수 있으며, 그것은 치료 반응의 평가와 치료적 시술시 가이드를 제공함과 함께 초음파를 기반으로 한 간종괴의 발견과 진단의 정확도를 혁신적으로 향상시켰다. 또한 CEUS는 간질환 환자에서 적절한 치료를 받을 수 있도록 환자 옆에서 즉시 양성과 악성 간종괴를 정확히 구분할 수 있도록 해주었다. 더욱이 다양한 조영제의 개별화된 약력학적 반응을 연구함으로써 진보된 기술의 향상은 보다 가까운

미래에 CEUS의 진단적 유용성을 극대화할 수 있도록 해줄 것으로 생각된다.

중심 단어: 조영증강초음파; 간종괴; 감별진단

Acknowledgements

This work was supported by the Soonchunhyang University Research Fund.

REFERENCES

- Jang JY, Kim MY, Jeong SW, et al. Current consensus and guidelines of contrast enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:1-16.
- Nicolau C, Ripollés T. Contrast-enhanced ultrasound in abdominal imaging. *Abdom Imaging* 2012;37:1-19.
- Burns PN, Wilson SR. Focal liver masses: enhancement patterns on contrast-enhanced images--concordance of US scans with CT scans and MR images. *Radiology* 2007;242:162-174.
- Wilson SR, Kim TK, Jang HJ, Burns PN. Enhancement patterns of focal liver masses: discordance between contrast-enhanced sonography and contrast-enhanced CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:W7-W12.
- Wilson SR, Burns PN. Microbubble-enhanced US in body imaging: what role? *Radiology* 2010;257:24-39.
- Berrington de González A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 2004;363:345-351.
- Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-2284.
- Braun B. Focal liver processes: "better is the enemy of good": CEUS in the fast lane. *Ultraschall Med* 2009;30:329-332.
- Piscaglia F, Lencioni R, Sagrini E, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:531-550.
- Li R, Zhang X, Hua X, et al. Real-time contrast-enhanced ultrasonography of resected and immunohistochemically proven hepatic angiomyolipomas. *Abdom Imaging* 2010;35:676-682.
- Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology* 2004;232:420-430.
- Dietrich CF, Mertens JC, Braden B, Schuessler G, Ott M, Ignee A. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas. *Hepatology* 2007;45:1139-1145.
- Vilgrain V. Focal nodular hyperplasia. *Eur J Radiol* 2006;58:236-245.
- Piscaglia F, Venturi A, Mancini M, et al. Diagnostic features of real-time contrast-enhanced ultrasound in focal nodular hyperplasia of the liver. *Ultraschall Med* 2010;31:276-282.
- Maoz D, Sharon E, Chen Y, Grief F. Spontaneous hepatic rupture: 13-year experience of a single center. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:997-1000.
- Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, Ichikawa T, Olivetti L, Blachar A. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics* 2001;21:877-892; discussion 892-894.
- Dietrich CF, Schuessler G, Trojan J, Fellbaum C, Ignee A. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol* 2005;78:704-707.
- Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology* 2004;232:420-430.
- Nicolau C, Catalá V, Vilana R, et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation. *Eur Radiol* 2004;14:1092-1099.
- Wilson SR, Burns PN. An algorithm for the diagnosis of focal liver masses using microbubble contrast-enhanced pulse-inversion sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:1401-1412.
- 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.
- Murphy-Lavallee J, Jang HJ, Kim TK, Burns PN, Wilson SR. Are metastases really hypovascular in the arterial phase? The perspective based on contrast-enhanced ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2007;26:1545-1556.
- Solbiati L, Tonolini M, Cova L, Goldberg SN. The role of contrast-enhanced ultrasound in the detection of focal liver lesions. *Eur Radiol* 2001;11 Suppl 3:E15-E26.
- Numata K, Tanaka K, Kiba T, et al. Contrast-enhanced, wide-band harmonic gray scale imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with helical computed tomographic findings. *J Ultrasound Med* 2001;20:89-98.
- Rickes S, Ocran K, Schulze S, Wermke W. Evaluation of Doppler sonographic criteria for the differentiation of hepatocellular carcinomas and regenerative nodules in patients with liver cirrhosis. *Ultraschall Med* 2002;23:83-90.
- Nicolau C, Brú C. Focal liver lesions: evaluation with contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging* 2004;29:348-359.

27. Furuse J, Nagase M, Ishii H, Yoshino M. Contrast enhancement patterns of hepatic tumours during the vascular phase using coded harmonic imaging and Levovist to differentiate hepatocellular carcinoma from other focal lesions. *Br J Radiol* 2003;76:385-392.
28. von Herbay A, Vogt C, Haussinger D. Late-phase pulse-inversion sonography using the contrast agent levovist: differentiation between benign and malignant focal lesions of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1273-1279.
29. Tanaka S, Ioka T, Oshikawa O, Hamada Y, Yoshioka F. Dynamic sonography of hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:799-805.
30. Hohmann J, Albrecht T, Hoffmann CW, Wolf KJ. Ultrasonographic detection of focal liver lesions: increased sensitivity and specificity with microbubble contrast agents. *Eur J Radiol* 2003;46:147-159.