

# 의료 초음파 영역: 해부학적 영상 그 이상

## I. 서론

질병 진단에 있어 MRI, CT, PET 및 초음파 등의 영상시스템이 차지하는 비중은 논할 필요가 없을 정도로 명백하다. 이는 각각의 의료 영상시스템이 제공하는 인체내부의 해부학적 그리고 생리학적 정보가 진단 정확도를 향상하는데 필수적이기 때문이며<sup>[1]</sup>, 그 활용도는 각 시스템의 의료기관 보급률에서도 유추할 수 있다. 이미 국내 의원 및 병원급 의료기관 50% 이상 (2010년 기준)이 최고가의 의료 영상장비인 MRI를 보유하고 있으며, CT도 70% 이상의 기관에서 보유하여 진단에 적극 활용중이다<sup>[2]</sup>. 상대적으로 저가인 초음파 영상 시스템은 거의 대부분 국내 의료기관에 보급되어 있는 것으로 알려져 있다<sup>[3]</sup>.

이 중 초음파 영상 시스템은 MRI나 CT에 비하여 낮은 해상도를 제공하지만, 가장 안전하여 일반인뿐 아니라 태아의 진단에 사용될 수 있다. 이는 초음파 영상시스템에서 발신되는 음파에너지가 매우 낮으며( $\leq 720 \text{ mW/cm}^2$ )<sup>[4]</sup>, 음파가 인체 한 영역에 집중되지 않고 대부분 투과/산란되기 때문이다<sup>[5]</sup>. 또한 빠르게 영상을 구성하여 제공할 수 있기 때문에 심장과 같이 움직임이 있는 인체 기관을 관측하는데 장점이 있다<sup>[5]</sup>. 더불어 도플러 효과를 이용하면 움직이는 물체의 속도를 정량적으로 제공할 수 있다<sup>[6]</sup>. 따라서 초음파 영상기는 심혈관 진단 및 태아와 산모의 건강 상태 진단에 활발히 적용되고 있다.

**초음파 영상 시스템은 MRI나 CT에 비하여 낮은 해상도를 제공하지만, 가장 안전하여 일반인뿐 아니라 태아의 진단에 사용될 수 있다.**

의료에 있어 초음파의 적용분야는 진단 영역에 국한되지 않는다. 오히려 치료에 대한 적용이 더욱 다양한 형태로 존재한다. 가



서종범  
연세대학교 의공학부

장 널리 알려진 초음파 치료 시스템은 신장결석 쇄석기(Lithotripter)로 이미 1980년대부터 사용되어 왔다<sup>[7]</sup>. 신체 외부에 위치한 음파생성기로부터 강한 shock wave를 생성하여 신장 및 요로에 생성된 결석을 서서히 파쇄시키는 특화된 시술법으로 이미 세계적으로 널리 사용되고 있다. 그 외에도 골절시 조골세포의 분화를 활성화시키는 데 사용되는 Low Intensity Pulsed Ultrasound System (LIPUS)와 암세포에 높은 초음파 에너지를 집중시켜 열적 괴사를 유도하는 High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) 등의 치료기기들도 이미 상용화되어 있다<sup>[8,9]</sup>. 한편 성형 외과적 분야에서 널리 사용되는 지방흡입 시스템의 tip도 초음파 진동을 적용하여 지방세포의 파쇄를 유도하며, 피부 근건막층에 초음파 에너지를 직접 집중하여 외부 조직에 손상 없이 주름을 개선하는 시스템도 이미 보급되어 있다<sup>[10,11]</sup>.

이렇듯 의료 영역에서 초음파의 적용 분야는 상당히 다양하며, 이를 모두 소개하는 것은 제한된 지면에서 불가능하다. 따라서 본문에서는 최근 가장 연구가 집중되고 있으며, 향후 다양한 분야에 적용될 것으로 보이는 초음파 탄성영상과 초음파 기반 약물 전달에 대하여 소개하고자 한다. 2장 1절에서는 초음파 탄성영상의 원리와 핵심 요소기술을 알아보고, 2절에서는 이를 위한 시스템 구현을 그리고 3절에서는 다양한 적용범위를 소개한다. 3장 1절에서는 초음파 약물전달에 핵심원리인 cavitation 및 생물학적 관련사항에 대하여 소개한다. 그리고 2절에서 cavitation을 유도할 수 있는 seed인 microbubble에 대하여 소개하며, 3절에서 그 적용 범위에 대한 논의를 하게 될 것이다.

## II. 초음파 탄성 영상

### 1. 초음파 탄성 영상의 원리

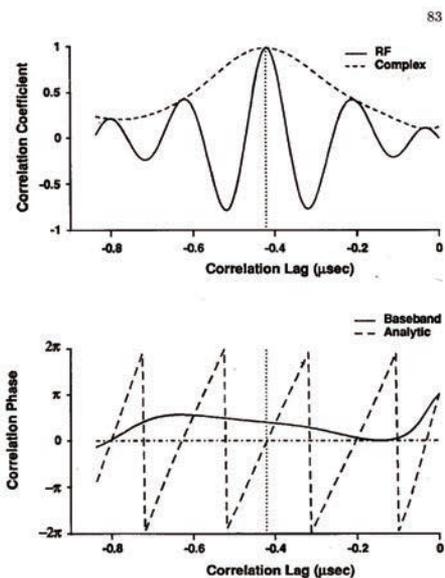
조직의 해부학적 정보를 제공하는 기존 초음파 영상도 진단에 중요한 역할을 차지하고 있으나, 조직의 다양한 특성을 정성적/정량적으로 측정하여 제공하고자 하는 노

력은 초음파 영상 분야에서 오랫동안 연구되고 있다. 특히 초음파는 광학신호 성분이 대부분 intensity인 것과 달리 측정 신호가 pressure로 진폭과 위상값을 동시에 제공한다는 측면에서 많은 연구자들이 그 속에 내재되어 있는 성분을 분석하여 인체 조직의 특성과 연결하려는 노력이 있어왔다<sup>[12]</sup>. 그러나 거의 모든 경우에 있어 서로 다른 조직으로부터 반사되어 오는 초음파 신호 성분의 차이는 통계학적인 유의성을 보여주지 못하여 실제 진단에 적극 활용되지 못하였다<sup>[13]</sup>. 다만, 여러 방식으로 전달된 힘

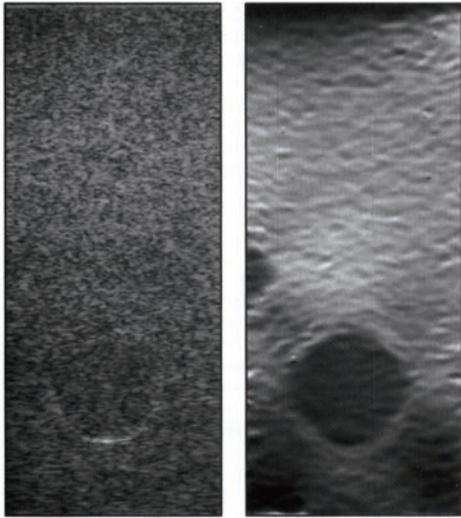
**인체에 전달된 힘에 의하여 조직이 변형되고 그 변형의 정도를 초음파 영상기반 위치추적 기술과 연계하면 탄성도를 측정할 수 있다.**

에 의하여 유발된 조직의 변형정도를 초음파 영상기반 위치추적 기술과 연계하여 정량적 조직 탄성도를 측정하는 기법이 유방암 진단 등에 적용되기 시작하였다<sup>[14]</sup>.

정량적인 탄성도 측정에는 두 가지 핵심 요소가 필요하다. 측정하고자 하는 조직에 정확한 힘을 인가하는 것과 그 힘에 의하여 유도된 조직의 변위(displacement)를 정확히 측정하는 것이다. 물론 주어



〈그림 1〉 Analytic signal을 이용한 cross correlation 한 결과. Correlation coefficient 값과 phase 값을 각각 보여주고 있으며, phase 0이 되는 점과 correlation coefficient의 peak의 위치와 일치함을 보여 준다. 특히 sampling 된 신호를 사용하는 경우 정확한 peak의 위치를 찾는 방법은 correlation coefficient를 이용할 경우 차수가 높은 curve fitting을 적용해야 하나, phase 값을 기준으로 할 경우 단순한 직선의 방정식을 활용할 수 있다는 장점이 있다(from ref. 18).



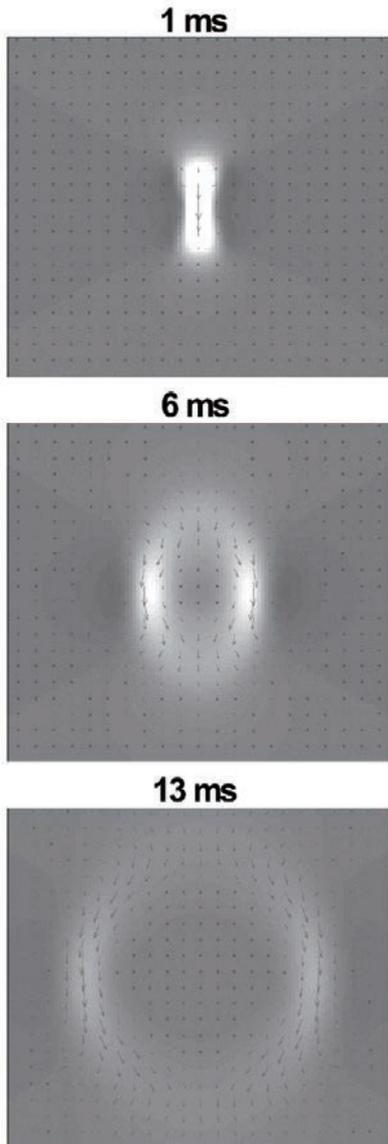
〈그림 2〉 내부와 탄성 특성이 다른 부분을 포함한 phantom을 이용한 경우 (좌)초음파 B 모드 영상 (우)phase sensitive cross correlation을 이용하여 compression후 국지적 displacement 값을 2차원으로 표현한 영상(from ref 18).

진 측정값으로부터 탄성도 값을 제시하기 위해서는 조직 탄성 모델이 요구되며 이에 대한 연구는 현재까지도 지속되고 있다. 다만, 시스템을 구현하는데 있어 실제 조직의 서로 다른 탄성 특성을 보여주는데 있어 핵심은 위의 두 요소기술이라 할 수 있다.

초음파 영상에서 조직의 국지적 displacement를 추적/측정하는 기술의 핵심은 speckle tracking이다. Speckle은 coherence imaging의 특성으로 일반적으로 레이저 이미지에서 나타나는 현상이며<sup>[15]</sup> 영상에 반점무늬가 생성되는 것이다. 비록 통계학적으로 레이저 이미지와는 다르지만<sup>[16]</sup>, 초음파 영상도 이러한 특성을 갖고 있으며, 1980년대 중반까지 영상 해상도를 저해하는 노이즈로 여겨졌고 이를 극복하기 위한 compounding 영상 기법 등이 개발되어 사용되고 있다<sup>[17]</sup>. 그러나 speckle pattern을 결정하는 요인인 초음파 발신 신호 특성, 초음파 음파 변환기의 위치, 음파변환기의 크기, 중심주파수 등이 초음파 영상 신호를 취득하는데 일정하기 때문에 결과적인 speckle pattern도 일관되게 나오는 것에 주목한 연구자들은 이를 활용하는 방안을 제시하기 시작하였다<sup>[14]</sup>. 그 결과 각각의 speckle을 하나의 object로 보고 그 위치변화를 추적하면 조직의 국부적 displacement를 추적

할 수 있음을 알게 되었다. 이러한 2차원 초음파 영상의 speckle tracking 알고리즘의 완성도를 높인 연구 중 하나가 phase sensitive cross correlation 방법이다<sup>[18]</sup>. 이 논문에서 speckle 위치 추적을 위하여 계산된 analytic signal간의 cross correlation 값의 phase를 보면, 〈그림 1〉과 같이 반복적으로 0을 지나는 직선을 유추할 수 있다. correlation coefficient가 최대가 되는 지점, 즉 위치 추적이 정확히 된 값에서 phase가 0이어야 한다는 이론적 사실도 알 수 있다. 여기서 주목할 점은 샘플링을 한 신호를 활용하는 한계에서 correlation coefficient를 직접 사용할 경우 차수가 높은 복잡한 curve fitting을 하여야 하며 이는 정확성 확보를 위하여 많은 계산량이 수반됨을 의미한다는 것이다. 반면 단순한 직선의 방정식에서 0이 되는 지점을 찾는 phase 중심의 위치 추적 방식은 정확도 확보와 함께 계산량의 감소를 유발할 수 있다는 것이 특징이다. 특히 이때 중심주파수 성분에 의하여 phase값을 표현하는 직선의 기울기가 결정되는데, 일반적으로 기울기가 〈그림 1〉에서처럼 상당히 높기 때문에 random noise에 의한 영향이 줄어들며, 계산량의 감소와 함께 위치 추적의 정확도를 높일 수 있다. 또한 이 논문에서는 위치 추적의 단위가 되는 kernel size에 대한 심도 있는 논의를 하였으며, 서로 상보적인 해상도와 측정 편차를 동시에 고려한 최적화된 kernel size를 제시함으로써 알고리즘을 구현하는데 완성도를 한층 높여주었다. 개발된 알고리즘을 탄성도가 다른 부분을 포함하는 phantom에 대한 테스트도 상당히 고무적인 결과를 보여주고 있다(〈그림 2〉 참조).

한편 조직 변형을 유도하기 위한 힘을 전달하는 방식으로, 외부에서 조직을 고정시켜 놓고 매우 느리게 일정한 방향으로 힘을 가하여 주는 semi-static compression 방식과 일정한 주기로 조직을 수축 팽창시키는 dynamic 방식들이 초기에 적용되었다<sup>[19]</sup>. 그러나 이러한 방식은 고정되어 있지 않고 여러 방향으로 평행 이동이 가능한 장기에 적용하기에는 부적합한 방식이다. 또한 추가적인 대형 기구물이 요구됨에 따라 병원에서 활용하기에 현실적으로 어려운 점도 있다. 이러한 문제점을 극복하기 위하여 2000년대 초반부터 초음파 영상용 음파변환기로부터



〈그림 3〉 Radiation force에 의하여 유도되는 시간대별 range방향 displacement 시뮬레이션 결과 (from ref. 22)

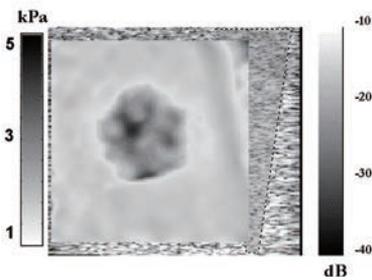
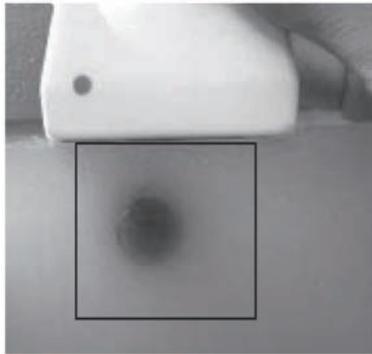
순간적으로 강한 짧은 펄스를 조사하여 조직내부 일정한 위치에 radiation force를 유발하고, 이를 통하여 조직에 displacement를 유발하는 방식이 개발되어 왔다<sup>[20]</sup>. 이 방식은 초음파 영상용 음파변환기가 제공하는 정직한 초점 위치에 정량적 힘을 가할 수 있다는 점에서 고무적이다. 〈그림 2〉는 radiation force에 의하여 유도된 range방향의 displacement 정도를 3차원 Viscoelastic Green's function 모델기반<sup>[21]</sup> simulation을 통하여 시간대별로 예상한 것이다<sup>[22]</sup>. 그림에서 볼 수 있듯이 순간적이기는

하나, 조직이 radiation force에 의하여 밀려날 수 있으며, 이로 인한 파동이 번져나간다는 것을 알 수 있다. 따라서 정량적인 힘을 추가적인 장치 없이 인체내부 조직의 특정 위치에 전달할 수 있게 된 것이다. 다만 이 방법을 사용할 경우 매우 짧은 시간 동안의 일어나는 조직 변위를 추적할 수 있을 정도로 빠르게 영상정보를 취득하거나 전체 영상이 아닌 국부적인 하나의 지점 영상을 관측하는 방식을 취하여야 한다.

## 2. 초음파 탄성 영상 시스템 구현

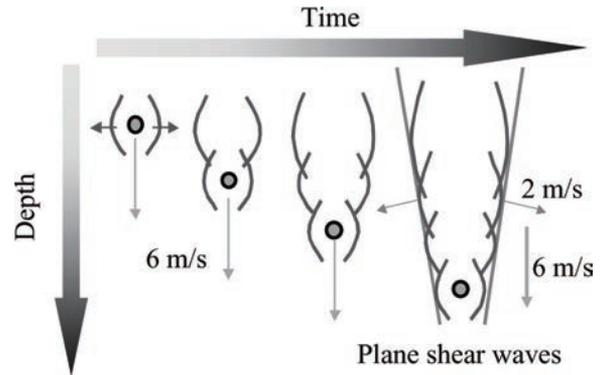
1절에서 언급한 바와 같이 초음파 영상용 음파변환기를 이용하여 radiation force를 유발하는 것은 기존의 초음파 영상 시스템에서 출력 펄스의 진폭과 길이를 조절하여 구현이 가능하다. 이를 관측할 때 순간적인 변화를 측정하기 위해서 기존의 넓은 2차원 영역을 스캔하는 방식으로는 불가능하기 때문에, 결국 조직의 변형을 유발한 위치에 지속적으로 초음파 영상 펄스를 발신하여 그 반사파를 분석하게 된다. 이러한 방식을 일반적으로 Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging이라 부른다<sup>[20]</sup>. 따라서, Doppler 영상과 유사하게 한 위치에 반복적이 ARFI 펄스와 영상을 위한 관측 펄스를 보내고 이를 구간별로 반복적으로 진행하여 2차원 영역 전체 혹은 그 일부에 대한 탄성 영상을 구현할 수 있다. 이 경우 음파를 발생하는 부분이나 반사된 음파를 취득하는 부분 모두에서 기존 시스템에 큰 변형 없이 활용하여 사용할 수 있다는 장점이 있다.

한편, radiation force에 의하여 순간적으로 변화하는 부분을 넓은 2차원 영역에서 관측을 위해서는 빠르게 영상화 할 수 있는 시스템이 요구된다. 즉 초당 수천 프레임의 속도로 초음파 영상을 취득할 수 있어야 한다. 이를 구현하는 방식이 평면파를 발생시킨 후 dynamic beam forming을 통하여 2차원 영상을 구현하는 방식이다. 기존 초음파 영상에서 2차원 영상을 구성할 때, 특정 위치에 대한 초점을 갖는 초음파 빔을 조사하고 반사되어 오는 파를 이용하며, 이를 순차적으로 적용하는 스캐닝 방식을 적용하였다. 이때에도 깊이에 따른 영상 품질을 향상하기 위하여 깊이 방향으로 dynamic beam forming



〈그림 4〉 횡파를 발생시킨 후 고속으로 관측하여 횡파의 속도를 기반으로 탄성도를 정량적으로 2차원 영상에 구현한 경우. (상)서로 다른 탄성도를 갖는 이중 팬텀 모형 실험 조건과 (하)탄성도를 측정된 결과 (from ref. 22)

을 적용하기는 한다<sup>[23]</sup>. 영상의 크기에 따라 상이하지만, 이러한 방식의 2차원 영상은 일반적으로 40~60정도의 펄스가 사용되고 여기에 전달되고 반사되는 시간을 고려하면 초당 약 200 프레임 정도가 한계치에 가까운 값이다. 초당 수천 프레임을 구현하기 위하여 새로운 시스템에서는 특정한 방향 또는 위치에 초점이 형성된 초음파 빔을 사용하는 것이 아니라, 단순 평면파를 출력하여 사용한다. 따라서 모든 인체 영역에 일정한 진폭의 음파가 전달되도록 하며 반사된 신호에 dynamic beam forming을 적용하여 하나의 초음파 출력 펄스에 하나의 2차원 영상을 구현하는 방식을 취하는 것이다. 이 경우 기존의 방식에 비하여 Signal to Noise Ratio(SNR)이 악화될 수밖에 없으나 그 대신 스캔과정이 필요 없게 되어 수십 배 빠른 영상 획득이 가능해 진다. 새로운 방식의 경우 아무리 빠른 CPU도 초당 수천 프레임에 달하는 2차원 영상 dynamic beam forming을 감당할 수는 없어 급속히 전달되는 데이터를 빠르게 메모리 영역으로 전달하도록 하고, 이후 저장된 신호에 후처리를 통하여 각 프레



〈그림 5〉 순차적인 radiation force를 적용하여 인위적으로 횡파를 생성하는 방법 (from ref. 22)

임별 2차원 영상을 구현한다. 또한 탄성도 측정도 이러한 후처리 방식을 택하게 되어 수십 초에서 1분 내외의 시간 지체가 있게 된다. 이 경우 고속으로 데이터를 샘플링하고 대량의 데이터를 저장할 수 있도록 기존의 시스템이 upgrade 되어야 하나, 이러한 방식을 택하는 경우 좀 더 다양한 기능추가가 가능하며 영상의 품질도 향상된다.

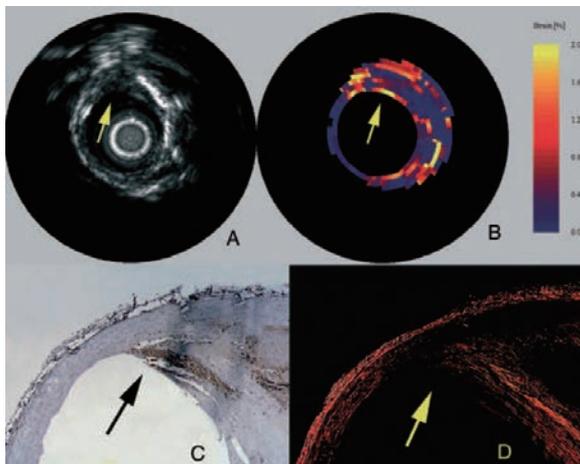
〈그림 4〉에서는 radiation force를 이용하여 생성되는 순간적인 조직의 국지적 변위를 초당 3,000 프레임 이상의 고속 영상으로 관측한 후 그를 이용하여 탄성도를 2차원 영상에서 구현한 대표적인 일례이다. 이때 특이한 점은 radiation force를 한 부분에 한차례 적용하는 대신, 순차적으로 깊이가 다른 3 위치에 적용하여 횡파 성분이 명확히 나타나도록 한 점이다 (〈그림 5〉 참조). 이는 초음파 영상의 관측에 사용되는 종파가 인체에서 약 1,500 m/s인 반면, 횡파가 20 m/s 내외인 점에서 횡파의 진행을 고속으로 저장된 영상에서 직접 관측할 수고, 그를 탄성도 값으로 환산하는데 적용할 수 있다는 점에서 큰 가치가 있다. 특별히 이 알고리즘을 supersonic imaging이라 명명하는데, 이는 음파(횡파)의 속도보다도 빠르게 관측한다는 의미를 내포하고 있다<sup>[22]</sup>. 이 경우 짧은 시간동안 상대적으로 큰 초음파 강도가 요구되어 초음파 영상의 안전 규정인 720 mW/cm<sup>2</sup>에 근접하게 된다. 또한 깊이 방향으로의 조직 내 음파 감쇄를 고려하면, 실제 최대치의 출력을 사용하더라도 4 MHz 수준에서는 깊이가 약 5 cm정도까지만 효과적으로 활용할 수 있는 것으로 보인다.

### 3. 초음파 탄성 영상의 적용 분야

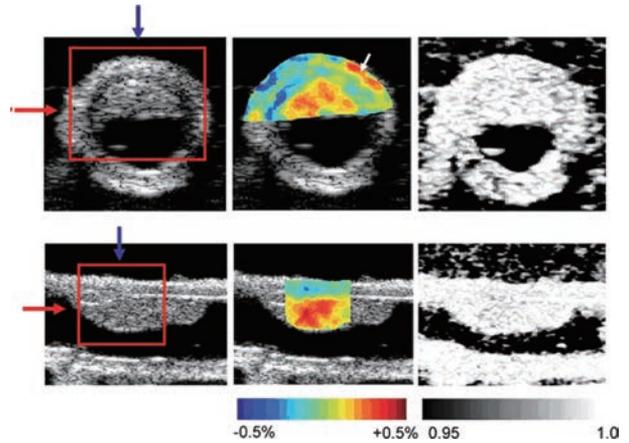
유방암은 경화 선종인 경우가 많으며 이러한 질병을 진단하기 위하여 초음파 탄성영상과 같이 탄성도를 정량적으로 2차원 영상과 함께 제공하는 것은 중요하다. 따라서 2절에서 소개된 supersonic imaging의 가장 큰 적용 분야는 유방암 진단이다. 그러나 탄성 영상은 그 이외에도 다양한 분야에 적용이 가능하다. 그 대표적 예는 intravascular ultrasound (IVUS)에 적용이다.

IVUS는 stent 가이드선 와이어에 소형 음파변환기를 장착하여 초음파 영상을 제공하는 시스템으로 stent를 시술할 때 영상가이드선으로 적극 활용된다. 이때 혈관내 불안정 경화반(vulnerable plaque)은 일반적으로 지질 성분이 많아 혈관벽에 비하여 경화도가 낮다. 한편 stent 시술의 대상인 동맥은 심장 박동에 의하여 강한 압력이 혈류를 따라 전달됨으로 일정한 형태의 주기적 진동이 주어짐으로 외부에서 추가적으로 변형을 유발하기 위한 힘을 가할 필요도 없다. 즉 고속으로 IVUS영상을 관측하며 그 혈관 벽과 혈관내부의 조직의 변위를 추적함으로써 탄성도를 추출해 낼 수 있는 것이다. 그를 이용한 IVUS 탄성 영상의 일례가 <그림 6>에 소개 되어 있다. 특히 IVUS가 심장혈관내 존재하나 심근경색 등과 큰 관계가 없는 calcified 경화반과 stent의 주 대상인 불안정 경화반을 구분하는 큰 역할을 할 것으로 기대된다.

정확한 의미에서 탄성 영상은 아니지만, 탄성영상의 핵



<그림 6> MUS를 이용한 불안정 경화반 구분. A. 일반 MUS영상, B. 탄성영상, C. macrophage 염색, D. collagen 염색 (from ref. 24)



<그림 7> Thermal strain 영상의 일례 (from ref. 25)

심기술인 speckle tracking기법을 이용하여 조직의 특성을 측정하는 thermal strain영상도 있다. Thermal strain 영상은 음파의 속도가 온도에 따라 변화함에 주목한 영상이다. 일반 연조직의 경우 온도가 상승하면 42°C 부근까지는 음파의 속도가 1도당 약 0.1 - 0.15% 증가한다. 그에 반하여 지질에서는 음파의 속도가 1도당 약 0.2 - 0.3% 감소한다. 따라서 외부에서 온도를 1-2도 정도 국지적으로 상승시키면서 조직을 관측하면 일반조직인 경우 크기가 작아져 보이고, 초음파 영상에서 지방조직의 경우 조직이 상대적으로 커져 보이게 된다. 상기 언급한 것과 같이 혈관에 불안정 경화반이 있는 경우 이 방법을 적용하면 구분할 수 있다. 특히 이 방법은 IVUS 영상에만 국한되지 않고 일반 초음파 영상에 적용할 수 있다는 장점이 있다. <그림 7>은 canine aorta를 이용한 plaque모델에 thermal strain 영상을 적용한 일례이다<sup>[25]</sup>. 온도 상승에 따라 조직의 크기 변화를 speckle tracking 기법으로 확인한 후 2차원 영상에 함께 보여줌으로써 plaque의 위치와 특성을 확인 할 수 있다. 이 때 초음파 영상은 일반 초음파 시스템으로부터 취득한 것이다.

## III. 초음파 약물 전달

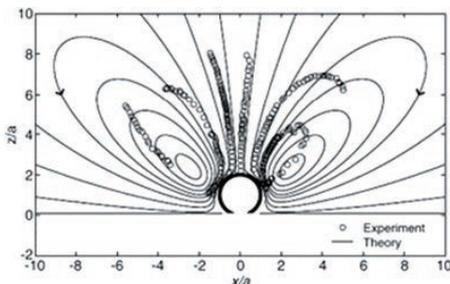
### 1. 초음파 약물 전달의 원리: cavitation

cavitation이란 크기는 유체 내에서 일어나는 모든 종류의 기체 활동이라 할 수 있다. 즉 물을 끓일 때 발생

하는 수증기 방울들, 맥주나 탄산음료를 컵에 따랐을 때 볼 수 있는 이산화탄소 기포들의 생성 및 움직임도 cavitation의 범주에 속한다. 그러나 일반적으로 의료분야에서 cavitation을 논할 때 주된 것은 기포가 음파의 진동에 반응하여 나타나는 현상들로 제한된다. 유체 내에 존재하는 기포에 약한 진폭의 음파를 인가하면, 기포 주변의 압력이 진동하게 되어 기포도 같이 진동하게 된다. 이때 주목할 점은 유체는 압력 변화에 거의 부피변화가 없지만, 기체의 경우 부피가 크게 변화한다는 것이다. 또한 기포의 크기에 따라 특정 주파수에 공진하는 특성도 갖고 있어 같은 진폭의 음파라도 공진을 유발할 경우 기포의 부피 진동은 더욱 크게 나타날 수 있다<sup>[26]</sup>. 이러한 기포의 진동현상을 일반적으로 stable cavitation이라 한다<sup>[26]</sup>. 반면 높은 진폭의 음파가 전달될 경우 기포가 짧은 시간동안 커졌다 순간 붕괴하게 되는데 이를 transient cavitation 혹은 inertia cavitation이라 부른다<sup>[26]</sup>.

**의료영상 분야에서 cavitation은 기포가 음파의 진동에 반응하여 나타나는 현상을 의미한다. 이러한 현상은 약물전달을 향상시키는 것에 사용이 가능하다.**

약물전달에 대한 cavitation의 적용은 이러한 기포 운동이 피부, 혈관, 세포막 등의 여러 종류의 장벽 부근에서 일어날 때 나타나는 현상과 관련 있다. stable cavitation이 생물학적 장벽 부근에서 일어날 경우 <그림 8>에서와 같이 유체와 닿아있는 경계면에서는 진동이 자유로우나, 고정된 장벽 부근에서는 진동을 방해하는 요소로 인하여 비대칭적인 기포 진동으로 변화한다. 그 결과 기포 주변에 국소적이기는 하나 빠른 microstreaming이 나타나며, 그로 인하여 장벽에 shear stress를 주게 되어 있다<sup>[27]</sup>.



<그림 8> 경계 부근에서 기포의 stable cavitation에 의해 형성되는 microstreaming 모델 (from ref. 27)

이는 장벽 고유의 permeability를 높이는 것으로 이어질 수 있으며 그에 따라 약물이 장벽을 뚫고 전달될 수 있게 된다<sup>[27]</sup>.

반면 transient cavitation이 장벽 부근에서 일어날 경우 기포 경계면 붕괴가 장벽과 맞닿아 있는 부분에서 일어나지 못하여, 장벽을 뚫는 방향으로 붕괴하게 된다. 이를 asymmetric bubble collapse라 하는데, 그 현상은 L. Crum에 의하여 실증적으로 촬영되었다(<그림 9>

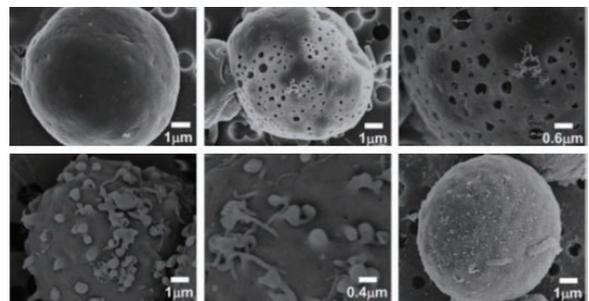
참조). 이 경우 경계에 강한 jet-streaming이 형성되어 약물을 물리적으로 밀어 넣을 수 있게 된다.

이러한 cavitation을 세포 주변에 유도한 후 세포를 전자현미경으로 촬영한 사진이 <그림 10>이다<sup>[28]</sup>.

아래의 그림에서 알 수 있듯이 짧은 시간동안 세포막에 채널이 형성되어 필요한 약물을 전달할 수 있게 된다. 이후 채널들은 다시 phospholipid



<그림 9> Asymmetric bubble collapse 순간의 사진 by L. Crum, (from ref. 26)



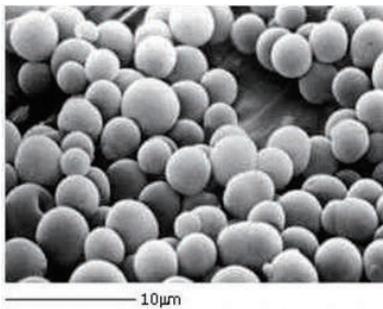
<그림 10> cavitation이 세포 부근에서 일어난 후 시간별 세포의 변화. 최초에 세포막에 많은 채널이 생성된 후 점진적으로 그 채널들이 매워지는 현상을 확인할 수 있다. 초음파 조직 후와 확대 사진, 조사 1분후와 확대사진, 1시간 후 사진 순. (from ref. 28)

layer에 의하여 다시 채워지는 것으로 보인다. 따라서 cavitation을 적절히 활용하면 약물전달이 가능하다는 것을 알 수 있다. 초음파는 초점을 이용하여 인체 내 공간적으로 선택적인 조사가 가능하여, 공간 선택적 약물 전달이 가능하다는 장점이 있다. 다만 이러한 cavitation을 인체 내에서 유발하기 위해서는 그 seed 역할을 하는 미세기포가 필요하게 된다.

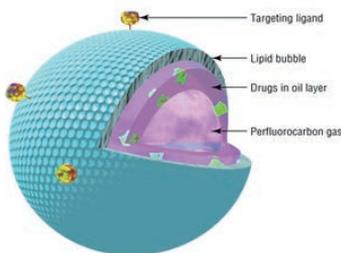
### 2. microbubbles: cavitation seed

인체 내에는 일정량의 기체성분이 있으나, 이를 cavitation seed로 사용하기에는 불확실성이 너무 높다. 따라서 공학적으로 개발된 microbubble이 사용된다. 원래 초음파 영상용으로 개발된 ultrasound contrast agent(초음파 조영제)도 이러한 미세기포이다. 초음파 조영제는 일반적으로 불활성 기체(perfluorocarbon 등)를 핵으로 하며, 기포의 안정성을 높이기 위하여 phospholipid나 albumin 등의 다양한 생물학적 적합성이 높은 재질

의료 초음파는 단순히 해부학적 구조를 비침습적으로 영상화 하는 진단 분야에서 점진적으로 조직의 특성을 정량화 하는 기법이 더해지는 방향으로 발전하고 있다.



〈그림 11〉 공학적으로 설계된 초음파 조영제의 전자현미경 사진 (from <http://www.erasmusmc.nl>)

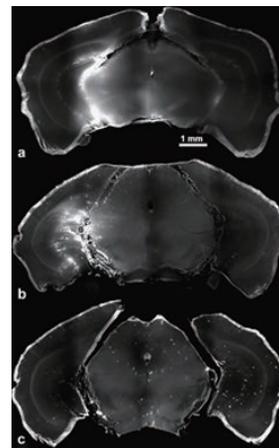


〈그림 12〉 약물 전달용 cavitation seed의 구성도 (from ref. 29)

로 껍질을 구성한다. 또한 혈관내에서 자유로이 이동이 가능하도록 3 μm 이내 크기의 기포들로 일정한 크기 범위를 갖도록 제작되는 것이 일반적이다(〈그림 11〉 참조). 이러한 초음파 조영제를 약물전달용 cavitation seed로도 활용이 가능하다. 또한 약물전달을 위한 전용 cavitation seed로 개발되는 미세기포들은 〈그림 12〉에서처럼 내부 약물층과 표면에 특정 세포에 대한 선택성을 높일 수 있는 ligand 등이 추가될 수 있다<sup>[29]</sup>. 이런 cavitation seed의 개발은 현재 상당 수준 연구되었으며, 향후 암치료 등에 적극적으로 활용될 수 있을 것으로 기대되고 있다.

### 3. 초음파 약물 전달 적용 분야

앞서 언급된 바와 같이 초음파 약물 전달의 가장 큰 적용 영역은 암치료 분야이다. 암치료제를 cavitation seed에 포함시켜 혈관주사를 통하여 주입한 뒤 치료 부위에 초음파를 조사하는 방식으로 약물을 방출함과 동시에 혈관벽 혹은 세포의 permeability를 증진시켜 약물을 암세포에 전달하는 것을 목적으로 한다. 초음파의 경우 초점의 크기가 mm 단위로 정밀하게 조절될 수 있어, 공간적 관점에서 선택적 약물전달이 가능하다. 따라서 기존의 약물적 암치료에서



〈그림 13〉 초음파와 초음파 조영제를 이용하여 쥐의 BBB를 통해 지표약물인 Dextran을 전달에 성공한 실험. (a)는 3 kD, (b)는 70kD, 그리고 (c)는 2MD인 경우의 BBB 투과를 보여 준다 (from ref 30)

나타나는 부작용을 감소시킬 것으로 기대하고 있다.

또 하나의 중요한 적용 분야는 blood brain barrier (BBB)이다. 신경세포와 혈관간에는 tight junction으로 이루어진 장벽이 있어 뇌질환을 위해 개발된 많은 약물들이 사용되지 못하고 있다. 이러한 문제를 극복하는 방법으로 기존 초음파 조영제를 이용하여 BBB의 permeability를 일시적으로(약 24시간 내외) 낮추어 주는 연구가 동물 임상에서 성공하였다<sup>[30]</sup>. <그림 13>에서 알 수 있듯 100 kD이하의 약물은 성공적으로 전달된다.

위의 언급한 이외에도 초음파 약물전달은 핵의학 영상을 위한 핵종 전달, 표피 약물 투과율을 높이는 표피 약물 전달 등에도 적용이 가능하다. 이렇듯 약물 전달의 측면에서 초음파와 cavitation seed를 이용하는 것은 널리 연구되고 있으며 멀지 않은 미래에 다양한 치료 분야에 적용될 것으로 기대되고 있다.

#### IV. 결론

의료 분야에서 초음파 활용에 대한 최근 동향을 살펴 보았다. 단순한 해부학적 구조를 비침습적으로 영상화하는 진단 분야에서 점진적으로 조직의 특성을 정량적으로 측정하여 좀 더 정확한 진단이 가능하도록 하는 기법들이 개발되고 있다. 그 중 초음파 탄성 영상은 가장 성공적인 일례로 유방암 등의 진단에 활용되고 있다. 이와는 별개로 초음파는 다양한 치료 분야에도 적용되고 있다. 그 중 초음파 조영제를 포함한 cavitation seed를 이용한 초음파 기반 약물전달 분야에서 발전이 비약적이며, 전임상 실험에서도 큰 성과를 보여주었다. 미래에는 초음파 약물 전달 기법을 이용한 다양한 약물 치료가 가능할 것이며, 특히 암과 뇌신경 질환 치료에 큰 도움이 될 것으로 예상된다.

#### 참고 문헌

[1] J. L. Prince, J. M. Links, "Medical Imaging Signals and Systems", Pearson Prentice Hall, 2006.  
 [2] 이상규, "우리나라 고가 의료장비 현황과 정책대안: 정책의 수직적, 수평적 동기화", J Korean Med Assoc, 2012 October,

55(10), 950-958.

[3] 정설희, 이해진, 김한상, 오주연, "주요국의 초음파검사 시행현황과 질 확보방안", 보건행정학회지 제24권 제2호, 2014.6, 109-119.  
 [4] IEC 60601-2-37 " Medical electrical equipment – Part 2-37: Particular requirements for the safety of ultrasonic medical diagnostic and monitoring equipment," 2007.  
 [5] T. L. Szabo, "Diagnostic Ultrasound Imaging: Inside Out", Elsevier Academic Press, 2004.  
 [6] D. H. Evans, W. Norman McDicken, "Doppler Ultrasound: Physics, Instrumentation and Signal Processing", 2nd ed., Wiley, 2000.  
 [7] A. J. Coleman, J. E. Saunders, "A review of the physical properties and biological effects of the high amplitude acoustic fields used in extracorporeal lithotripsy", Ultrasonics, 1993;31:75-89.  
 [8] N. M. Pounder, A. J. Harrison, "Low intensity pulsed ultrasound for fracture healing: A review of the clinical evidence and the associated biological mechanism of action", Ultrasonics, 2008;48:330-338.  
 [9] M. R. Bailey, V. A. Khokhlova, O. A. Sapozhnikov, S. G. Kargl, L. A. Crum, "Physical mechanisms of the therapeutic effect of ultrasound", Acoustical Physics, 2003;49:369-388.  
 [10] T. C. Flynn, W. P. Coleman III, L. Field, J. A. Klein, C. W. W. Hanke, "History of Liposuction", Dermatological Surgery, 2000;26:515-520.  
 [11] W. M. White, Inder Raj S. Makin, P. G. Barthe, M. H. Slayton, R. E. Gliklich, "Selective Creation of Thermal Injury Zones in the Superficial Musculoaponeurotic System Using Intense Ultrasound Therapy", ARCH FACIAL PLAST SURG, 2007;9:22-29.  
 [12] M. F. Insana, T. J. Hall, J. L. Fishback, "Identifying acoustic scattering sources in normal renal parenchyma from the anisotropy in acoustic properties", Ultrasound in Med. & Biol. 1991;17:613-626.  
 [13] F. L. Lizz, M. Astor, E. J. Feleppa, M. Shao, A. Kalisz, "Statistical Framework for Ultrasonic Spectral Parameter Imaging", Ultrasound in Med. & Biol. 1997;23:1371-1382.



- [14] J. Ophir, I. Cespedes, Y. Yaz, X. Li, "Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissue", *Ultrasonic Imaging*, 1991;13:111-134
- [15] J. W. Goodman, "Statistical Optics", Wiley Classics Library Edition, 2000.
- [16] R. F. Wagner, S. W. Smith, J. M. Sandrik, H. Lopez, "Statistics of Speckle in Ultrasound B-Scans", *IEEE TRANSACTIONS ON SONICS AND ULTRASONICS*, 1983;30:156-163
- [17] T. R. Nelson, D. H. Pretorius, "Three-dimensional ultrasound imaging", *Ultrasound in Med. & Biol.*, 1998;24:1243-1270.
- [18] M. A. Lubinski, S. Y. Emelianov, M. O'Donnell, "Speckle Tracking Methods for Ultrasonic Elasticity Imaging Using Short-Time Correlation", 1999;46:82-96.
- [19] J. Ophir, S. K. Alam, B. S. Garra, F. Kallel, E. E. Konofagou, T. Krouskop, C. R. B. Merritt, R. Righetti, R. Souchon, S. Srinivasan, T. Varghese, "Elastography: Imaging the elastic properties of soft tissues with ultrasound", *Journal of Medical Ultrasonics*, 2002;29:155-171.
- [20] K. Nightingale, M. S. Soo, R. Nightingale, and G. Trahey, "Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility," *Ultrasonics Symposium*, 1996, *Ultrasound Med. Biol.*, 2002;28:227-235.
- [21] J. Bercoff, M. Muller, M. Tanter, M. Fink, "Study of viscous and elastic properties of soft tissues using supersonic shear imaging," in *Proc. IEEE Ultrason. Symp.*, 2003;925-928.
- [22] J. Bercoff, M. Tanter, M. Fink, "Supersonic Shear Imaging: A New Technique for Soft Tissue Elasticity Mapping", *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 2004;51:396-409.
- [23] K. E. Thomenius, "Evolution of ultrasound beamformers", 1996;2:1615-1622.
- [24] J. A. Schaar, C. L. de Korte, F. Mastik, C. Strijder, G. Pasterkamp, E. Boersma, "Characterizing vulnerable plaque features with intravascular elastography" *Circulation*. 2003;108:2636-41.
- [25] C. H. Seo, Y. Shi, S. W. Huang, K. Kim, M. O'Donnell, "Thermal strain imaging: a review", *Interface Focus*, 2011;1:649-664.
- [26] T. G. Leighton, "The Acoustic Bubble", Academic Press, 1997.
- [27] P. Marmottant, S. Hilgenfeldt, "Controlled vesicle deformation and lysis by single oscillating bubbles", *Nature*, 2003;423:153-156.
- [28] W. Zong, W. H. Sit, J. M. F. Wan, A. C. H. Yu, "Sonoporation Induces Apoptosis and Cell cycle Arrest in Human Promyelocytic Leukemia Cells", *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2011;37:2149-2159
- [29] S. Majumdar, S. Chowdhury, "Novel Therapeutic application of microbubbles for targeted drug delivery," *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 2010;1:1-9.
- [30] J. J. Choi, S. Wang, Y. S. Tung, B. Morrison, E. E. Konofagou, "Molecules of various pharmacologically-relevant sizes can cross the ultrasound-induced blood-brain barrier opening in vivo", *Ultrasound Med Biol*. 2010;36:58-67



서종범

- 1999년 8월 서울대 전기공학부 학사
- 2001년 12월 Univ. of Michigan, Ann Arbor, 의공학 석사
- 2004년 12월 Univ. of Michigan, Ann Arbor, 의공학 박사
- 2005년 5월~2007년 2월 (주)퍼시픽시스템 CTO
- 2007년 3월~2009년 2월 연세대학교 의공학부 조교수
- 2010년 3월~현재 연세대학교 의공학부 부교수

〈관심 분야〉

Therapeutic Ultrasound (치료 초음파), Ultrasound Mediated Drug Delivery (초음파 약물전달): Sonoporation & Sonophoresis