

자동 유방 초음파기기의 개발

윤보라 · 최병인 · 장미정

분당서울대학교병원 영상의학과

서론

유방암 검진에 따른 유방 초음파와 검사의 수요증가는 자동 유방 초음파 생산이라는 새로운 공급 시장을 형성하게 되었다. 첨단 자동 유방 초음파 영상기기의 국내 제작 및 국가 경쟁력 확보를 위해서는 전문가 집단이 중심이 되어 임상시험 인프라를 구축하는 것이 필요하다. 이를 용이하게 하기 위해서 표준화된 의료 영상기기 임상시험 작업 지침서 및 프로그램 개발이 요구된다. 국내에서 개발 중인 자동 유방초음파 기기의 생산과 영상 획득 그리고 임상 시험과 관련된 일련의 절차를 거치면서, 초음파 관련 최첨단 의료영상기기의 평가 및 임상 적합성 테스트 등에 대해 영상의학과 전문의의 관점에서 경험하게 된 일반적인 체계를 자동 유방 초음파와 함께 정리하였다.

1. 자동 유방 초음파 기기 개발의 배경

유방암 검진이 보편화되면서 유방 초음파의 역할이 점차 중대해졌고 또한 치밀 유방 환자에게는 부가적 유방 초음파가 유방암의 진단 성능을 높이는 것이 잘 알려진 바다. 그러나 유방암 검진을 둘러싼 끊임없는 논란들이 있는 가운데 2013년 3월 미국의 시장조사전문기관인 프로스트 앤 설리번(Frost & Sullivan)의 분석에 따르면 유방 영상 시스템 시장은 꾸준히 성장해 갈 것으로 전망되고 있다(1). 이는 유방암 발병률 증가에 따른 유

방 영상 장비 수요가 늘어날 것이라는 통계에 근거한 예측이고, 또한 미국 내 새로운 유방 밀도 보고 법안에 의해 유방암 수술 및 추가 검사가 늘어날 것에 기인한 보고이다. 최근 미국 코네티컷주를 시작으로 여러 주에서 유방촬영술상 유방 실질의 밀도가 치밀한 경우 유방암 발생의 위험도와 유방촬영술의 위음성 가능성에 관련해 환자에게 고지하여야 함을 법제화하였고 일부 지역에서는 선별 유방 초음파와 검사를 보험으로 지원하도록 하고 있다(2). 이러한 정책의 변화는 선별 유방 초음파와 검사의 증가를 예측 가능하게 하며 유방 밀도 보고 법안들이 확대되면서 부가적 유방 초음파를 포함한 추가 검진 들이 늘어나 효율성뿐만 아니라 진단 정확도가 향상된 최신기술에 대한 수요를 높이고 있다. 기대되는 해당 기술들 중 하나로 최근에 KFDA 승인된 자동 유방 초음파를 들 수 있다. 국내에서는 2013년 10월부터 개정되어 적용되기 시작한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항에서 유방암을 포함하여 중증 환자로 등록된 경우 초음파 검사료가 세부 인정되어 급여대상 및 산정 회수가 등록 일로부터 5년간 해당상병으로 진료를 받은 경우 치료 전 1회, 치료 후 1회 및 이후 추적검사 매년마다 2회에 걸쳐 보험 급여를 지급받게 됨에 따라 그간 비용의 부담으로 시행되지 못했던 유방 초음파 검사의 수요가 늘어날 것으로 보인다. 기관에 따라 늘어나는 유방 초음파 검사에 따른 인력과 재정의 조정을 위해 자동 유방 초음파를 보급할 것으로 예상된다.

이러한 자동 유방 초음파 시장의 성장에 맞추어 국내 의료기술을 발전시키고 첨단기술 개발을 도모하여 최첨단 자동 유방 초음파 검사 기기의 국내 생산, 국내 보급, 나아가 해외로의 수출을 전략화하려는 과제가 국가적 지원 하에 시행되게 되었고 현재 세부 과제들간의 상호 유기적인 연계가 융합 연구과제들을 중심으로 하여 활발하게 진행되고 있다.

** 이 연구는 기술 개발 사업(미래기반기술개발, 신기술 융합형 성장동력 사업)의 지원에 의하여 이루어진 것임 (과제고유번호: 2013K000424)

통신저자: 장미정

(464-707) 경기도 성남시 분당구 구미로 166,

분당서울대학교병원 영상의학과

Tel. (031) 787-7622, Fax. (031) 787-7411

E-mail: mjjang74@gmail.com

2. 자동 유방 초음파

유방암 검진에서는 유방촬영술이 유방암으로 인한 사망률을 줄일 수 있는 유일한 선별검사방법으로 인정받고 있지만 치밀 유방을 가진 여성에게는 민감도가 떨어지고 특히 50세 이하의 젊은 여성에게는 효과가 제한적이다(3, 4). 유방 초음파 검사는 유방촬영술과 더불어 유방암 발견에 매우 민감도가 높은 검사이며 유방촬영술과는 달리 방사선 피폭이 없고 환자가 매우 편안하게 받을 수 있는 검사법으로 주목 받고 있다(5). 특히 유방촬영술에서 정상소견을 보인 치밀 유방 환자의 경우 부가적인 선별 유방 초음파 검사를 시행함으로써 유방암의 발견율을 향상시키고 조기 발견을 통해 치료 시기를 앞당겨 예후를 좋게 할 수 있다는 보고가 있으며 유방촬영술 단독 검사와 비교하였을 때 유방촬영술과 유방 초음파를 같이 시행하는 경우 우수한 진단 성과를 보였다는 보고도 있다(6, 7).

일반적으로 시행하는 유방초음파는 수동 방식(hand-held US)으로, 검사자에 따라 결과 차이를 보일 수 있으므로 객관적인 검사법으로는 제한점이 있으며 또한 전체 유방을 스캔하는데 많은 시간과 인력이 소모되는 것이 현실이다. 이러한 문제점을 보완하기 위해 최근 몇몇의 자동 유방초음파 (Automated breast US)기계가 개발되었다(8, 9). 자동유방초음파는 고주파 프로브가 장착 가능하고 재현성 있는 데이터를 구축할 수 있으며 한번에 넓은 유방을 빠른 시간에 스캔하여 검사할 수 있는 장점을 가지고 있다. 또한 덜 훈련된 검사자에게도 결과의 편차가 적은 비교적 안전한 검사이며 검사 중 인지하여 기록으로 남기지 못한 유방 이상 병변이 실제로는 잠재적으로 존재할 가능성이 있었던 수동방식 초음파의 제한점을 보완할 수 있다. 따라서 부가적 유방 초음파 검사가 권고되는 치밀 유방 환자의 유방암 검진 방법으로 매우 적절할 것으로 기대되고 있다(9-12). 그러나 자동 유방 초음파는 자동으로 얻어서 재구성된 영상을 나중에

판독자가 리뷰하는 방식으로 병변을 찾기 때문에 유방 병변의 인지가 일관되지 못하거나 인지된 병변의 정확한 해석을 위한 위치정보, 모양, 경계평가 등에서 판독자간 차이가 벌어질 수 있다는 또 다른 문제점들이 지적되고 있다. 따라서 컴퓨터 보조 발견 시스템을 접목시키려는 연구들이 진행되고 있다(13).

국내에서 잘 알려진 자동 유방 초음파 기기를 살펴보면 우선 U-System에서 볼륨 초음파 기술을 기반으로 upright와 supine 방식으로 스캔하도록 개발한 자동 유방초음파 (ScanStation, 4-7Mhz, U-System, San Jose, CA, USA)가 있다. 초기 U-System에서 제공하는 방법은 유방 촬영기처럼 유방을 압박한 상태로 초음파 탐촉자가 압박판 위를 가로지르며 스캔하는 것으로 이런 방식은 작은 유방을 가진 여성의 경우 촬영 가능 영역이 너무 작다는 점과 사람에 따라 영상의 균일성을 보장하지 못하는 문제가 발견되었다. 최근에는 Supine 방식의 기술로 전환하여 손잡이가 달린 Frame을 유방에 대고 스캔하고 있다. U-System은 높은 해상도와 정확한 위치정보를 제공하는 장점이 있으나, supine, compression 방식 모두에서 유방을 압박하여 형태를 왜곡하는 문제가 있어 영상 획득의 재현성 문제를 지적 받는다. 다음으로 large footprint 고주파 탐촉자(5-14 MHz with 9 MHz center frequency)로 고해상도의 볼륨 초음파 데이터를 제공하는 자동 유방 초음파 (ACUSON S2000 Automated Breast Volume Scanner, Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA)가 있으며 마찬가지로 supine스캔 방식이다. 이외에도 supine스캔 방식으로 최근 미국 FDA 승인을 받은 자동 유방 초음파 (Invenia, ABUS, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA)가 있다.

스캔방법은 supine 방식의 경우, 초음파 프로브와 피부가 잘 접촉하도록 하여 한쪽 유방 당 전후(anterior-posterior)와 양측 사위(oblique) 방향으로 총 3번을 자

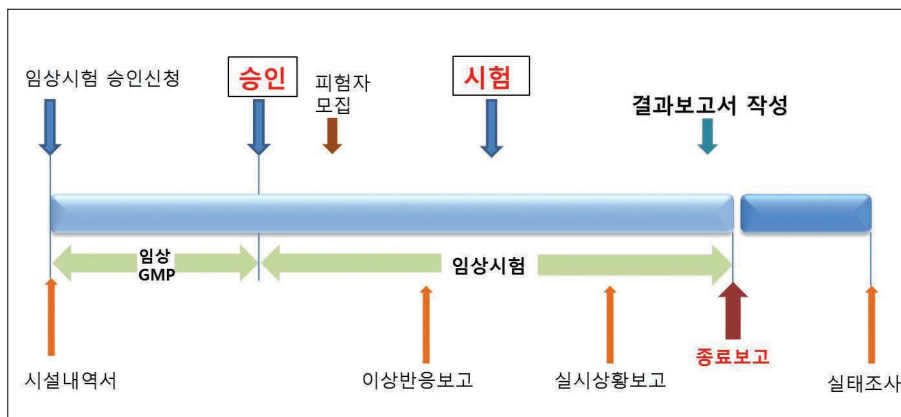


그림 1.임상시험절차

동 스캔한다. 유방의 크기가 큰 경우, 액와부 포함이 잘 안된 경우, 만져지는 병변을 추가로 포함시키는 경우 등에서는 추가 스캔하기도 한다. 깊이와 주파수, 개인등은 미리 최적화시켜 놓는다. 자동 스캔된 볼륨 초음파 영상은 개인 보정이나 유두 후방 음영 감소 등 제조회사별로 개발된 영상 후처리 기법을 거쳐 전용 판독대에 재구성되며 판독자가 병변을 잘 평가할 수 있도록 다평면재구성 및 얇은 두께의 절편으로 재구성 된다.

3. 초음파 기기 임상 시험 절차

임상 시험이 가능한 전문가 집단으로서 신기술 의료영상기기의 임상 시험을 진행하는데 어려운 점은 임상 시험 자체에 대한 정보 부족과 임상 시험 관련된 제도적 지원의 부족이다. 의료기기의 임상시험 절차를 요약하면 다음과 같다(그림 1).

인체를 대상으로 하는 영상검사 기기이므로 우선 개발하려는 초음파 기기의 안정성이 보장되어야 한다. 식품의약품 안전청에서 제공하는 여러 관련 행정 간행물이 제공되어 있으며 초음파의 경우 초음파 의료기기의 안정성에 따른 가이드라인을 잘 준수하고 있는지 검토해야 한다(14-16). 가이드라인은 인체 안정성에 필요한 초음파의 특성을 중심으로 구성되어 있는데 사용자가 보는 화면에 표시되어야 하는 초음파 출력값의 종류들로 이해하면 된다. 음향 파워에 비례하는 열적 영향을 열지수(Thermal index)를 이용하여 표시하도록 하고 있고 음압에 비례하는 역학적 영향은 역학적 지수(Mechanical index)를 이용하여 표시하도록 한다. 또한 초음파 피폭량을 비롯한 그 밖의 용어들이 기술되어 있는데 이 값들이 모두 제시된 국제 규격에 맞아야 한다. 이것은 주로 초음파를 개발하는 연구소나 기관에서 기본적으로 체크해야 할 내용이지만 출력화면에 빠져있지 않은지 출력값이 적절한지 기본적으로 확인해야 할 내용이다. 안정성에 관한 개발하려는 초음파 기기의 기술 부분이 가이드라인을 잘 준수하고 있다면 다음으로 식약청에 등록된 시험검사기관의 시험을 통과 해야 한다. 임상시험을 위해서는 사용목적에 명시하고 물리, 화학적 특성 및 전기, 기계적 특성에 관한 자료, 생물학적 안전에 관한 자료, 성능에 관한 내용이 들어간 자료들을 구비해야 한다. 이와 동시에 개발 경위와 사용현황, 안정성 등 안전성, 유효성에 관한 자료를 출처를 명기하여 준비한다. 이와 같은 기술 문서들로 구성된 시설내역서를 준비하고 다음으로 임상용 GMP(제조품질관리기준적합인정서)서류를 식약청장에게 제출한다. 이 과정은 기기의 제조공정에 관한 품질관리를 인증 받기 위한 항목으로 임상시험계획 승인 전에 이루어진다. 임상시험계획승인은 임상시험계획서와 시설 및 위탁계약서, 기술문서에 관한 자료와 임상시험실시기관의 승인서를 구비하여야 한다. 임상 시험이 시행되는 병원이나 기관에 설치된 임상시험심사위원회(IRB)에서 당해 임상시험의 타당성을 심의하고 승인서를 발급한다.

서울대학교 방사선의학연구소에서는 국내에서 제작된 압박 방식 자동 유방 초음파 기기 시작품(prototype)의 임상 평가를 위해 개발된 초음파 기기의 안전성에 대한 가이드 라인, 영상 처리 기술의 평가 영상 재구성 및 조직 특성 영상 기술 평가를 식약청 가이드라인에 맞추어 진행하였으며 시작품 개발 이후 시점에서는 여러 종류의 팬텀을 이용한 영상획득 및 분석을 시행하여 임상적합성을 평가하고 개선방안을 도출하고자 하였다. 시작품이 완성된 이후 임상시험으로 피험자의 동의 획득 하에 정상인과 환자군에서 시작품을 이용한 자동 유방 초음파 영상을 얻고 상용화된자동 유방 초음파 기기를 이용한 초음파 영상을 같이 얻어 이를 바탕으로 시작품의 진단적 성능을 평가하였다.

결 론

자동 유방 초음파를 이용한 선별 유방 초음파 검사의 보편화는 아직 이른 논의인지는 모르지만 많은 다국적 기업이 주체가 되어 자동 유방 초음파 개발에 앞장서고 있는 것이 사실이다. 이를 이용한 많은 연구가 시행 예정이며 이는 검진을 통한 조기 유방암 발견율을 보다 높이고 환자의 예후를 향상 시키려는 공통의 목적으로 시행되어야 한다. 전문적인 지식을 바탕으로 더 나은 검사기기를 개발하려는 노력을 체계적으로 지속시킴으로써 검사자인 영상의학과 의사와 유방 검사를 받는 환자 그리고 의료비 재정 확보라는 화두를 안고 있는 국가의 의료 정책 관련인 모두에게 잠재적 대안이 될 것이다.

참 고 문 헌

1. Analysis of the U.S. Breast Imaging Systems Market.2013 www.medicalimaging.frost.com.
2. State Legislative Mandates: Mammography & Breast Density.2012 <http://www.leg.state.nv.us/>.
3. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine* 2002;137:347-360
4. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002;225:165-175
5. Bassett LW. Imaging of breast masses. *Radiologic clinics of North America* 2000;38:669-691, vii-viii
6. Flobbe K, Bosch AM, Kessels AG, et al. The additional diagnostic

- value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. Archives of internal medicine 2003;163:1194-1199
7. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA: the journal of the American Medical Association 2008;299:2151-2163
8. Ikeda Y, Fukuoka D, Hara T, et al. Development of a fully automatic scheme for detection of masses in whole breast ultrasound images. Medical physics 2007;34:4378-4388
9. Kelly KM, Dean J, Comulada WS, Lee SJ. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. European radiology 2010;20:734-742
10. Maturo VG, Zusmer NR, Gilson AJ, et al. Ultrasound of the whole breast utilizing a dedicated automated breast scanner. Radiology 1980;137:457-463
11. Kelly KM, Richwald GA. Automated whole-breast ultrasound: advancing the performance of breast cancer screening. Seminars in ultrasound, CT and MR 2011;32:273-280
12. Kelly KM, Dean J, Lee SJ, Comulada WS. Breast cancer detection: radiologists' performance using mammography with and without automated whole-breast ultrasound. European radiology 2010;20:2557-2564
13. Jeoung Hyun Kim JHC, Namkug Kim, Yongjun Chang, Myung-Su Ko, Young-Wook Choi, Hak Hee Kim. Computer-aided detection system for masses in automated whole breast ultrasonography: development and evaluation of the effectiveness Ultrasonography 2014;33:105-115
14. 의료기기 임상시험 길라잡이(2011) 식품의약품안전청
15. 의료기기 GMP 해설서(2010) 의료기기안전국 의료기기품질과 식품의약품안전청
16. 초음파 의료기기의 안전성에 관한 가이드라인(2007) 의료기기본부 식품의약품안전청