

膀胱癌 患者에서 BCG 를 利用한 免疫療法研究*

朴 哲 熙 · 李 聖 俊

啓明大學校 醫科大學 泌尿器科學教室

=Abstract=

Therapy of BCG (*bacillus Calmette-Guerin*) for Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder

Choal Hee Park, MD; Sung Choon Lee, MD

Department of Urology, Keimyung University
School of Medicin, Taegu, Korea

Intravesical *bacillus Calmette-Guerin* (BCG) has been shown to be effective therapy and prophylaxis against recurrent tumor in patients with superficial bladder cancer (stages O and A), including carcinoma in situ. Tice-Chicago strain BCG was used to treat superficial transitional cell carcinoma of the bladder in 24 patients between July, 1985 and June, 1987.

A variety of different BCG treatment regimens have been used that vary in intensity. In general, treatment results have been more favorable with intensive regimens. However, the toxicity also has been substantially greater with intensive regimens. The optimal regimen has yet to be determined. Our treatment regimen of 120mg. Tice-Chicago strain BCG weekly for 6 weeks and then monthly for 3 months was well tolerated. 23 patients had a complete response and one had a tumor recurrence at 18 months follow-up, resulting in 96% of response rate. Side effects during or shortly after treatment were minor and self-limiting in the majority of patients (fever, bladder irritability and hematuria).

This experience supports the efficacy of BCG as a cost effective, well-tolerated treatment modality for patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder.

서 론

표재성 방광종양의 경요도적 절제술후 재발율은 40~70%로 높고, 또 종양의 발생부위에 따라서는 경요도적 결제가 곤란한 경우도 있다¹⁾. 경요도적 절제술후의 재발예방과 잔존종양 및 상피내암의 치료를 목적으로 항암제의 방광내주입요법 등이 시행되어 왔지만, 1976년 Morales 등²⁾이 BCG의 방광내주입요법을 보고한 이래 이 요법의 평가는 급속히 높아지고 있다^{3~8)}.

이 연구는 1985년 7월부터 1987년 6월까지 2년간 동산병원 비뇨기과에 입원하여 표재성 방광암으로 조직학적 진단을 받은 원발성 12례, 재발성 12례 등 총 24례의 환자에 대해 BCG의 방광내주입요법을 시행하여 흥미있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1985년 7월 이래 2년간 표재성 방광암으로 동산병원비뇨기과에 입원하여 경요도적 방광암 절제술후

*이 논문은 제1호의 석사학위 주제임.

Table 1. Clinical history

| Pt. No-Age-Sex | Prior Adriamycin | No. Previous recurrence | Highest Grade/Stage | Configuration | PPD response Before Tx. | PPD response After Tx. | Mos. Free of Disease |
|----------------|------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|
| 1-93-M | Yes | 1 | II/T ₁ | Papillary multiple | - | ++ | 24 |
| 2-72-M | No | 0 | II/T ₁ | Papillary single | - | + | 21 |
| 3-55-M | No | 0 | II/Ta | Papillary single | - | + | 20 |
| 4-55-M | No | 0 | I/T ₁ | Papillary single | - | +++ | 19 |
| 5-36-F | Yes | 1 | II/T ₁ | Non-papillary | + | ++ | 15 |
| 6-69-M | No | 0 | II/T ₁ | Non-papillary/papillary | - | ++ | 14 |
| 7-65-M | Yes | 1 | II/T ₁ | Non-papillary/papillary | + | ++ | 12 |
| 8-46-M | Yes | 1 | II/T ₁ | Papillary multiple | - | + | 13 |
| 9-51-M | Yes | 2 | III/T ₁ | Papillary multiple | + | ? | 10 |
| 10-68-M | No | 0 | I/Ta | Non-papillary | - | ? | 8 |
| 11-57-M | Yes | 3 | II/T ₁ | Papillary single | + | +++ | 10 |
| 12-35-M | No | 0 | I/Ta | Papillary single | - | +++ | 23 |
| 13-44-M | No | 0 | II/T ₁ | papillary single | - | + | 14 |
| 14-33-M | Yes | 1 | II/T ₁ | Papillary single | - | ++ | 9 |
| 15-77-F | Yes | 1 | I/T ₁ | Papillary multiple | + | + | 6 |
| 16-71-F | Yes | 1 | II/T | Papillary multiple | - | + | 6 |
| 17-51-M | No | 0 | I/T ₁ | Papillary single | - | + | 5 |
| 18-55-M | No | 0 | II/T ₁ | Papillary multiple | + | ++ | 5 |
| 19-69-M | Yes | 3 | II/T ₁ | Papillary multiple | - | + | 18 |
| 20-60-M | No | 0 | I/T ₁ | Papillary multiple | + | + | 6 |
| 21-81-M | Yes | 3 | I/Ta | Papillary multiple | -- | + | 5 |
| 22-31-M | Yes | 3 | II/Tis, T ₁ | Non-papillary | - | + | Recurrence at 18 mos. |
| 23-60-M | No | 0 | III/Tis | Non-papillary | - | ? | 8 |
| 24-63-M | No | 0 | I/Tis, Ta | Non-papillary/papillary | ++ | ++ | 5 |

재발에 18례, 친류암 및 상피내암 각 3례의 치료를 위해 BCG 방광내 주입요법을 시행한 총 24례를 대상으로 하였다(표 1). 성별분포는 남자 20례, 여자 4례였고, 연령은 31세에서 81세 사이였으며 평균 57세였다. 전례에서 방광암 취급기준에 따른 검사를 시행하고, 종양의 중식모양, 크기, 발생부위, 조직형, 문화도(grade), 침윤도(stage), 그리고 전이의 유무를 판정하였다. 단발형 16례, 다발형 8례이고, 조직형은 전례가 이행상피암이며 문화도는 Mostofi grade I~III, 침윤도는 Ta~T₁으로 판정되었다(표 2). 12례는 경호도적 절제술후 항암제의 예방적 방광내주입요법에 의한 재발을 가져온 증례들이다.

사용한 BCG는 병동건조 처리된 분말의 Tice-Chicago strain이며 BCG 1 vial에(120mg, 1~8 × 10⁸ CFU(colony forming unit) 50ml의 생리식염수를 섞어서 만든 혼탁액을 16Fr Foley 카테터를

Table 2. Grade of tumor before BCG

| Stage | Grade* | | | Totals |
|----------------|--------|----|-----|--------|
| | I | II | III | |
| Ta | 3 | 1 | 0 | 4 |
| T ₁ | 4 | 12 | 1 | 17 |
| Ca in situ | 1 | 1 | 1 | 3 |
| Totals | 8 | 14 | 2 | 24 |

*Mostofi grade

Table 3. BCG immunotherapy technique

| Dose and strain | Frequency |
|---|---|
| 120mg of Tice-Chicago Strain diluted into 50ml saline for 2hrs. intrave- sically | 1) Weekly×6, then monthly×3 2) Weekly×8, then monthly×12 in CIS |

방광내 유치하여 방광을 비운 후 주입하고, 2시간동안 체위를 방향전환하면서 배뇨하지 않도록 지시하였다. 저자의 경우 BCG 피부접종은 하지 않았다. 두여간격은 주 1회 6주동안, 월 1회 3개월로 총투여 횟수는 9회로 했다. 상피내암을 동반한 경우는 주 1회 8주동안, 월 1회 1년간 하여 총투여 횟수는 20회로 했다(표 3). 이상의 투여방법(regimen)을 원칙으로 했지만 부작용이 심한 경우에는 BCG 투여량의 감소 또는 투여간격의 연장을 시행하였다. BCG 면역요법의 시작은 경효도적 방광암절제술후 10일 이내에 하여 손상된 유행상피가 결핵균 항원과 잘 접촉할 수 있도록 하였다.

첫 방광경검사는 6회의 BCG 방광내주입 후 4내지 8주후에 하였다. 이때, 요세포검사와 방광접막조직생검술도 동시에 시행하여 BCG 치료효과를 판단하였다. 방광경검사 자체보다는 조직학적 그리고 세포학적 결과에 의하여 들다 음성이면 완전반응·둘중 어느하나가 양성이면 무반응으로 분류했다. 추적 요세포 및 방광경검사는 첫 2년간은 3개월마다 그다음 2년간은 6개월마다, 이후 매년 1회씩 하도록 하였으며, 방광경검사상 이상소견이 보이거나 양성 요세포검사가 나오면 방광접막조직 생검을 추가 시행하였다.

환자의 전례에서 치료전후에 PPD 피부반응(0.1 ml intermediate strength 5TU)과 T 및 B 세포계수측정을 시행하였다. 또 무작위로 각 연령에 따른 정상인 30명에게 대조군으로써 PPD 피부반응을 실시하였다. 부작용의 조사는 자각증상의 문진, 이학적검사, 검뇨, 오중일반세포검사, 혼부 X선검사, 배설성요로조영술, 말초혈액상, 간기능검사, 신기능검사, 그리고 방광경검사로 시행하였다.

결 과

추적관찰 기간은 5개월에서 24개월 사이이며 평균 13개월이었다. BCG 방광내주입요법의 결과는 표 1에 요약했다. 종례 1에서 18까지는 BCG 면역요법에 의한 재발예방효과에 대한 결과이다. 2례에서 추적관찰이 불가능하였고 재발된 예는 없었다. 종례 11부터 18까지는 치료후의 생검에서도 종양병변의 소실이 확인되었다. 종례 19부터 21까지는 잔류암의 치료결과이다. 재발된 예는 없었다.

종례 22에서 24까지는 상피내암인 경우이다. 종례 23은 추적관찰이 되지 않았고, 매월 1회씩 BCG 방광내주입을 하는 유지 요법을 거부한 예이다. 종례

22는 주직관찰 18개월만에 재발된 예이며 재차 BCG 방광내 주입요법을 실시중에 있다.

이상의 치료효과를 요약하면 총 24례 중 상피내암 1례(4%)에서 재발된 이외에는 모두 완전반응(96%)을 나타내었다(표 4).

PPD 피부반응은 치료전 16례(67%)에서 음성반응이고, 8례(33%)가 양성반응이었으며 이 중 2례는 파거력상 폐결핵으로 인해 강한 양성반응을 보였다(표 5). 치료후 추적관찰되지 않은 2례를 제외한 전원 14례(100%)에서 양성을 보였다(표 6). 따라서 PPD 피부반응의 양전과 음전에 따른 치료효과 통계치는 별수 없었다. 그러나 상피내암 1례에서 PPD 피부반응에는 양전했으나 재발하였다. 치료군과 비슷한 연령의 대조군에 있어서의 PPD 피부반응은 30명 중 23명(77%)이 양성, 7명(23%)이 음성으로 각각 나타났으며 각 연령에 따른 차이는 표 7과 같다.

10례에서 BCG 방광내 주입요법 후 방광접막 생검

Table 4. Complete response rate by stage

| Stage | Complete Responders/Total No. Pts. (%) | Mos. Follow up From BCG (range) |
|----------------|--|---------------------------------|
| Ta | 4/4 (100) | 14 (5-20) |
| T ₁ | 17/17 (100) | 13 (5-24) |
| Ca in situ | 2/3 (67) | 10 (5-18) |
| Totals | 23/24 (96) | 13 (5-24) |

Table 5. PPD skin test responsiveness between control group and superficial bladder tumor group before BCG

| Response Group \ | Positive No. Pts. (%) | Negative No. Pts. (%) | Totals (%) |
|------------------|-----------------------|-----------------------|------------|
| Control group | 23(77) | 7(23) | 30(100) |
| Before BCG | 8(33) | 16(67) | 24(100) |

Table 6. PPD skin test responsiveness after BCG therapy

| | No. Tumor recurrence (%) |
|------------------------------|--------------------------|
| PPD conversion(pos.) | 14 1(7) |
| PPD nonconversion(neg.) | 0 0(0) |
| Previously sensitized (pos.) | 8 0(0) |
| Not follow-up | 2 0(0) |
| Totals | 24 1(4) |

Table 7. PPD skin test of normal control group

| No. Pts. Age | Positive (%) | Negative (%) |
|-----------------|--------------|--------------|
| 40~49 | 5 | 0 |
| 50~59 | 8 | 1 |
| 60~69 | 9 | 2 |
| 70~79 | 1 | 2 |
| 80~89 | | 2 |
| Totals | 23(77) | 7(23) |

을 시행하였으며 이 중 4례(40%)에서 결핵결절 양육아종 형성을 보였다(도 1).

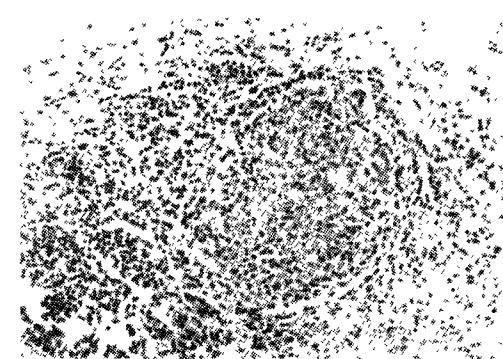


Fig 1. Histologic section of cold cup bladder biopsy after 6 weeks of BCG therapy. Note presence of granulomatous inflammatory response in submucosa. H & E, reduced from $\times 100$.

BCG 방광내 주입요법의 부작용은 표 8에서 요약하였으며 만뇨, 잔뇨감, 배뇨통 등의 방광자극증상과 이에 따른 혈뇨도 즉 방광염이 21례(87%)로 대부분이었다. 방광자극증상의 강도 그리고 지속기간은 증례에 따라 굉장히 다르지만 많은 증례에서 증상은 주입 후 수시간에 가장 강하게 되고 그후는 차차 경감하면서 수일내에는 소실된다. 그러나 자극증상이 경제되는 것도 없이 지속한 치료를 계속한 증례도 1례 경험했다.

그외 4례에서는 육안적 혈뇨가 2~3일간 지속되었고 증례 6에서는 심한 혈뇨로 인한 요폐증으로 입원하였다. 증례 13에서는 2회째 치료후 29일의 고열과 좌측 서부부 립프절비대 등으로 해열제 및 INH를 투여하였고, 4회째 다시 육안적 혈뇨, 흉통, 열등으로 2주간 연기한 후 치료를 계속하였다. 그리고 흉부 X-선사진, 배설성요로조영, 말초혈액상, 잔기능, 신기능에 이상을 가져온 증례는 없었다.

Table 8. Toxic effects of BCG

| | No. Pts. (%) |
|---|-----------------|
| Dysuria/cystitis | 21(87) |
| Gross hematuria | 4(17) |
| Frequency/urgency | 2 (8) |
| Fever/inguinal lymphadenopathy | 1 (4) |
| Malaise/lethargy | 1 (4) |
| Influenza-like syndrome | 2 (8) |
| Skin rash | 0 (0) |
| Bladder irritability for more than 1 week | 1 (4) |
| Pneumonitis/hepatitis | 0 (0) |

고 찰

방광종양 진단시 표재성은 약 80%를 차지한다. 그리고 경오도적 절제술후 48~70%가 재발되며, 재발에 관련되는 중요한 인자들로는 종양크기, 다발성, 분화도, 특히 상피내암의 존재 등이다. 이런 빈번한 재발문제 이외에도 약 10%에서 침윤도가 증가된다는 사실이며, 침윤도 증가는 또한 다발성 재발의 환자에서 그 가능성이 높아진다. 그외 세포포면형원의 상실, 종양세포의 염색체 이상 및 해부학적 위치 등이 재발과 침윤도 예측에 중요한 지표가 된다^{6,9)}고 한다. 따라서 다발성 및 재발성 그리고 이형성요로침막(dysplasia)을 가진 방광종양에서 방광내주입요법은 확고한 억제역할을 담당하고 있으며, 이상적인 약제들로써는 안전하고, 효과적이며 염가로써 부작용이 적어야 할 것이다. thiotepa 가처음으로 효과적인 약제로 인정되었으나 골수세포 억제의 부작용이 심하여 단점이 되었고 그후 mitomycin-C, adriamycin이 더욱 효과적인 약제로 소개되고 있으나 가격이 비싼 점이 흠이라 할 수 있다⁶⁾.

Morales 등²⁾이 BCG 방광내주입요법 및 퍼부접종으로 방광종양의 국소적 전신적 면역요법을 제창한 이래 Lamm 등¹⁰⁾과 Brosman¹¹⁾에 의하여 면역치료요법으로 확인되었다. BCG 요법이 표재성 방광종양에 우수한 효과를 나타내는 것은 뚜렷하며, 특히 방광전적출술 이외에 확실한 치료법이 없는 것으로 알려진 상피내암의 새로운 보존적 치료법으로써 금후 더욱더 주목받을 것은 틀림없다. 그러나 치료성적은 보고자에 따라 많은 차이가 보인다. 그 원인으로서 증례선택 기준의 차이, 치료용량의 차이, 사용했던 BCG의 strain의 차이와 viability의 차이

등이 생각되지만 어떠한 종례에 어떤 strain 을 어떤 용량으로 투여해야되는 것인가에 대해서는 현재 일치된 견해가 없고 앞으로 더욱더 검토해야되는 중요한 문제이다. 저자는 24례중 1례에서 재발을 일으켜서 96%의 완전반응률을 얻고 있다. 이는 우선 종례선택에서 12례가 원발성 표재성 방광암으로서 재발위험도가 비교적 낮은 군에 속하고, 전반적으로 추적판찰이 짧았기 때문이라고 간주된다. 그렇지만 경요도적 절제술후 방광내 항암제주입요법에 실패한 12례에서 평균 13개월의 추적판찰 기간동안 1례가 재발하여 92%의 치료효과를 나타내고 있어 전체적으로 높은 치료반응률을 보이고 있는 것만은 사실이다.

Bast 등¹²⁾은 동물실험에서 얻었던 지견을 바탕으로 BCG 면역요법의 항종양효과 발현의 제 1 조건으로써 종양양이 적은 것(small tumor load)을 열거하였다. Kojima 등¹³⁾은 직경 3cm 이상의 방광종양에 대한 BCG 요법은 무효였다고 보고하고 있다. 저자는 종양의 직경이 2cm 이상인 6례에서 경요도적 절제술을 하고나니 2cm 미만의 종례군과 비교해서 차이가 없었다. 그러나 종양양이 치료효과를 좌우하는 중요한 인자라는 사실은 BCG 방광내주입요법의 효과를 상피내암과 그 이외의 표재성 방광종양과 비교하면 알 수 있다. 전자에 있어서 훨씬 높은 종양소실효과가 얻어졌고, 이것은 상피내암에 있어서 종양양이 적음을 반영하고 있다고 해석할 수 있다.

BCG 면역요법의 항종양효과 발현의 제 2의 조건으로써 Bast 등¹²⁾은 축주가 결핵균에 대한 면역반응능력을 갖고 있어야 하는 것을 열거하였다. 치료전후를 통해서 PPD 피내반응검사는 값이 싸고 사용하기에 간편하기 때문에 BCG 면역요법의 protocol 을 개별화하는데 유용하게 이용되고 있다. Catalona¹⁴⁾는 BCG 면역요법을 포기할 때까지 PPD 피내반응을 양전시킬려고 하였으며 6회 혹은 12회 치료에서 양전되지 않으면 계속 반복치료를 고려해야 한다고 하였다. 저자의 경우 PPD 피내반응의 양전율이 높고, 치료효과도 좋으므로 더 많은 용량이 필요없을 정도이며, 더 장기적 치료법이나 유치요법을 결정할 단계는 아니라고 생각한다.

PPD 피내반응의 양전율을 측정하는 목적으로 Morales 등²⁾과 Lamm 등¹⁰⁾은 BCG 방광내 주입요법에 BCG 경피접종을 병용하고 있지만, 이 처치에 의해서도 PPD 피내반응이 양전하지 않은 종례가 있고, Brosman¹¹⁾은 경피적 접종없이 BCG 방광내 주입만

으로 고울로 PPD 반응의 양전율을 관찰하는 것과 더불어 양호한 성적을 얻고 있다. 저자의 경우 결핵균에 노출이 많은 한국인에 있어서 결핵감염율은 95%에 이른다고 하며 결핵의 기왕력이 낮은 서구인에 의해 BCG에 의한 면역요법을 PPD 피내반응검사로 탐지 할 수 있는지 계속 검토되어야 할 문제라 생각한다. 저자는 대조군을 이용하여 PPD 피내반응을 무작위로 실시하여 BCG 치료군에 속하는 환자들과 비교하여 보았다. 즉 대조군의 77%에서 양성인 반면 BCG 치료전 반응은 33%에서만 양성을 보여 큰 차이를 나타내었다. Heiss 및 Palmer¹⁵⁾, Waldorf 등¹⁶⁾은 고령자나 자연적인 연령에 따른 변화, 고열을 동반하는 열성질환, 중증결핵, 면역억제제의 두여, 악성질환 등에서 PPD의 과민반응이 억제되는 수가 많다고 하였다. 그리고 접종시 파절도 한 가지 요인으로 생각할 수 있어서 PPD 피내반응 검사는 동일인에 의해 접종하고 관독하도록 하였다¹⁷⁾.

BCG strain 도 치료효과에 영향을 미친다고 보고하고 있으며, Lamm¹⁸⁾은 가이석성 쥐 방광종양 MBT 2에 대한 BCG 면역요법의 효과를 Tice, Pasteur, 그리고 Glaxo의 3개의 다른 strain 으로 비교하고 Tice 와 Pasteur 는 유효하였지만, Glaxo 는 무효였다고 보고하고 있다. 최근 Connaught strain 의 유효성도 확인되었다¹⁹⁾. Bast 등¹²⁾은 BCG 면역요법의 항종양효과 발현의 제 3의 조건으로 유효한 strain 의 생균율을 적량투여하는 것을 들고 있다.

끝으로 BCG 면역요법의 제 4의 조건으로써 Bast 등¹²⁾은 BCG 가 암세포에 접근해서 투여되는 것을 열거하고 있다. 그러나 Netto 및 Lemos²⁰⁾는 BCG 의 경구투여만으로 첨윤성 방광종양에 대한 항종양효과가 얻어졌다고 보고하고 있고, 따라서 Bast 등¹²⁾의 제 4의 조건이 방광종양의 면역요법에 맞는 것인지 아닌지는 더욱더 검토의 여지가 있다고 하겠다. Brendler²¹⁾는 BCG 가 방광내 설한 염증성 반응을 일으키지만 PPD 피내반응 양전과 육아종 형성이 치료효과와 관련이 없다고 보고함으로써 BCG 치료기전에 대해서 이의를 제기하고 있다. 최근 Kelley 등²²⁾은 PPD 피내반응과 육아종형성은 BCG 면역요법의 치료효과 사이에 밀접한 상관관계는 있으나, 면역학적 특이성이 없기 때문에 환자 개개인에게 일상적으로 충분한 정확성을 가진 예후판단 지표는 될 수 없다고 하였다. 특히 육아종은 PPD 피내반응이나 종양재발과는 상관없이 생검조직상에서 발견될 수 있다고 하였다²³⁾. 저자의 경우 치료반응

자의 10례에서 실시하여 4례에서 육아종을 발견할 수 있었다.

BCG 면역요법의 주된 부작용^{3~8)}으로 대부분의 환자에서 경미한 방광자극증상을 가졌으며 BCG 방광주입후 1~2일간 지속되었다. 간혹 쇠약감, 육안적 혈뇨, 고열 및 요실금이 나타났다. Lamm 등²⁴⁾은 최근 1,000례 이상의 보고에서 방광염(91%), 열(3.9%), BCG 폐염 혹은 감염(0.9%) 등을 보고하면서 심한 자각증상이나 전신적 핵병증은 INH를 예방적으로 3일간 투여함으로써 예방될 수 있다고 하였고, 심한 전신적 감염이나 파민증은 복합적 항결핵제를 투여해야 한다고 하였다. 그러나 95% 이상에서 핵병증이 거의 없다고 하였다. 저자의 경우 방광염과 PPD피내반응 및 치료효과와의 관계에서 특기 할만한 것이 관찰되지 않았으나, 일 반적으로 숙주의 결핵균에 대한 면역반응능력이 BCG 면역요법의 항종양효과를 좌우하는 중요한 인자임을 생각하면, BCG 방광주입요법에 수반되는 방광염은 치료효과를 높이기 위해서 오히려 필요한 부작용이라 생각하고 있다.

중요한 것은 BCG 면역요법이 유지요법없이 종양 재발을 억제하는데 아주 효과적이며 또 가격이 저렴하고, 환자들이 잘 견딜 수 있는 치료법이라는 사실이다²⁵⁾. 또 thiopeta 등 항암제 방광내 주입요법에 실패한 후 사용시에도 BCG의 효과는 감소되지 않으며, BCG 첫시도(1st course)에서 실패하더라도 종양진행만 없으면 한두번 더 시도(repeated course)해 불만하다는 유리한 점이 보고되고 있다^{26, 27)}.

요 약

이 연구는 원발성 및 재발성 표재성방광암 각 12례에 대해 BCG의 방광내주입요법을 시행하였던 바 치료효과는 총 24례 중 1례(4%)에서 재발된 이외에는 모두 완전반응(96%)을 나타내었다. 이상 표재성방광암의 치료효과로 보아 BCG 방광내 주입요법은 타항암제 주입요법보다 표재성 방광종양에 타월한 효과를 나타낸다고 생각되며, 결핵균에 노출이 많은 한국인에도 연령증가 및 악성종양에 의한 면역반응 감소를 고려한다면 좋은 성적을 기대할 수 있는 요법이라 생각한다. 그러나 아직 BCG의 strain, viability, 투여량, 투여기간, 투여간격 등에 일치된 전해가 없어 앞으로 검토해야 될 문제가 많으며 더 많은 기간의 추적관찰이 필요할 것으로 간

주된다.

참 고 문 헌

1. Soloway MS: Rationale for intensive chemotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1980; 123: 461.
2. Morales A, Eidinger D, Bruce AW: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1979; 119: 180.
3. Lamm DL: Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder Cancer. *J Urol* 1985; 134: 40.
4. Herr WH, Pinsky CM, Whitmore WF Jr, Sogani PC, Oettgen HF, Melamed MR: Long-term effect of intravesical bacillus Calmette-Guerin on flat carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1986; 135: 265.
5. Morales A: Long-term results complications of intracavitary bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer. *J Urol* 1984; 132: 457.
6. DeKernion JB, Huang MY, Lindner A, Smith RB, Kaufman JJ: The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1985; 133: 598.
7. Kelley DR, Ratliff TL, Catalona WJ, Shapiro A, Lage JM, Bauer WC, Haaff EO, Dresner SM: Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: effect of bacillus Calmette-Guerin viability on treatment results. *J Urol* 1985; 134: 48.
8. Brosman SA: The use of bacillus Calmette-Guerin in the therapy of bladder carcinoma in situ. *J Urol* 1985; 134: 36.
9. Pagano F, Garbeglio A, Milani C, Bassi P, Pegoraro V: Prognosis of bladder cancer. *Eur Urol* 1987; 13: 145.
10. Lamm DL, Thor KE, Harris SC, Reyna JA, Stogdill VD, Radwin HM: Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol* 1980; 124: 38.
11. Brosman SA: Experience with bacillus

- Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1982; 128: 27.
12. Bast RC Jr, Zbar B, Borsos T, Rapp JH: BCG and cancer. *N Engl J Med* 1974; 209: 1413.
13. Koima H, Ishida Y, Mori C: Eradication of superficial transitional cell carcinoma of the bladder by intravesical instillation of bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1985; 133: 211A.
14. Catalona WJ: Editorial comment. In: The use of bacillus Calmette-Guerin in the therapy of bladder carcinoma in situ. *J Urol* 1985; 134: 36.
15. Heiss SI, Palmer DL: Anergy in patients with leukocytosis. *Am J Med* 1974; 56: 323.
16. Waldorf DS, Willkens RF, Decker JL: Impaired delayed hypersensitivity in an aging population: association with antinuclear reactivity and rheumatoid factor. *JAMA* 1968; 203: 831.
17. Hale KA: Tuberculin test; proper technique and interpretation. *Postgrad Med* 1985; 77: 252.
18. Lamm DL: The roles of immunotherapy in the management of bladder carcinoma. *AUA* 1982; 1: 12.
19. Lamm DL, Crawford ED, Montie JE, Scardino PT, Stanisic TH, Grossman B, Sullivan JW: Bacillus Calmette-Guerin versus adriamycin in the treatment of transitional cell carcinoma in situ: A Southwest Oncology Group study. *J Urol* 1985; 133: 184A.
20. Netto NR Jr, Lemos GC: Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of infiltrating bladder cancer. *J Urol* 1984; 132: 675.
21. Brendler CB: Further experience with intravesical BCG: some disturbing observations. *J Urol* 1987; 137: 179A.
22. Kelley DE, Haaff EO, Becich M, Lage J, Bauer WC, Dresner SM, Catalona WJ, Ratliff TL: Prognostic value of purified protein derivative skin test and granuloma formation in patients treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1986; 135: 168.
23. Adams DO: The granulomatous inflammatory response. A review. *Am J Pathol* 1976; 84: 164.
24. Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, Crispen RC: Complication of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. *J Urol* 1986; 135: 273.
25. Schellhammer PF, Ladaga SE, Fillion MB: Bacillus Calmette-Guerin for superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1986; 135: 261.
26. Solway MS, Perry A: Bacillus Calmette-Guerin for treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder in superficial transitional cell carcinoma of the bladder in patients who have failed thiotepa and/or mitomycin-c. *J Urol* 1987; 137: 871.
27. Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, Andriole GL, Ratliff TL: Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1987; 137: 220.