

표재성 방광암에서 BCG 방광내 주입요법의 예방적 효과

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

최호철 · 박철희 · 이성준

=Abstract=

Prophylactic Effect of Intravesical BCG Therapy in Superficial Bladder Cancer

Ho Cheol Chai, Choal Hee Park and Sung Choon Lee

From the Department of Urology, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

Intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) had been shown to be effective therapy and prophylaxis against recurrent tumor in patients with superficial bladder cancer, including carcinoma in situ. A study was performed to determine the prophylactic efficacy of intravesical Tice-Chicago strain BCG instillation in 47 patients with high risk superficial bladder cancers (stage Ta or T1). Group I consisted of 17 patients with a history of at least 1 tumor recurrence before BCG therapy. Most had received various forms of intravesical chemotherapy as prophylaxis following previous TUR of the bladder tumor. The tumor recurrence rate of patients was compared with the rate during the 2 years prior to BCG therapy as a personal historical control. The simple recurrence rate of group I was 41.2% before and 5.9% after intravesical BCG therapy. According to the person-years method, the number of recurrent tumors per patient-months was 0.0149 before and 0.0021 after BCG therapy ($p > 0.05$). Group II consisted of 30 consecutive new patients. The tumor recurrence rate after BCG therapy was compared with that of historical controls in our hospital. There were 116 other patients who had previously been treated by transurethral resection and most had also received intravesical chemotherapy. The simple recurrence rate was 20% in BCG patients and 44.8% in the historical controls. According to the person-years method, the number of recurrences per patient-months in this group was 0.0081 and 0.0576 in the historical group. The results show that intravesical BCG instillation is effective and safe as a prophylaxis against the recurrence of the superficial bladder tumors. The granulomatous response in the bladder and PPD responsiveness have their statistical correlation with status free of tumor.

Key Words: BCG, Superficial bladder cancer.

서 론

방광의 이행상피암은 비뇨생식기 종양 중 85~90%의 가장 많은 빈도를 차지하며 그중에서 도 표재성 방광암이 전체의 70~80%를 차지한다¹⁾.

표재성 방광종양은 대부분 경요도적 절제술로 치료가 가능하지만 종양의 발생부위에 따라

이 논문은 1991년 계명대학교 율종연구비 및 동산의료원 조사연구비 일부 보조에 의하여 작성되었음.

접수일자 1991년 7월 3일

서는 경요도적 절제가 곤란한 경우도 있으며, 경요도적 절제후 재발율이 40~85%로 높고, 7~25%에서는 침윤성 암으로 진행되는 것으로 보고된다²⁾. 이러한 재발과 침윤을 막기 위해 thiotepa, mitomycin C, doxorubicin, etoglucid 등을 이용한 방광내 약물주입요법을 사용해 왔다³⁾.

1976년 Morales 등⁴⁾이 표재성 방광암 9례에 대해 BCG 방광내 주입요법으로 효과적인 예방 효과를 보고한 이래 여러 보고에서 잔류종양과 상피내암에서도 우수한 치료 효과를 나타내는 것이 증명되었으며 최근까지 BCG 방광내 주입요법이 가장 효과적인 약물요법으로 보고되고 있다⁵⁾.

그리나 표재성 방광암 중 30-50%는 재발하지 않고 예후가 크게 문제시 되지 않는다. 따라서 모든 표재성 방광암 환자에게 방광내 약물주입요법을 실시할 것이 아니라 재발가능성이 높은 위험군을 선별하여 실시하는 것이 바람직한 것으로 보고되고 있다.

이에 저자들은 본원 비뇨기과에서 경요도적 절제술후 표재성 방광암으로 진단받은 환자중 재발 가능성이 높은 것으로 판단되는 47례를 대상으로 BCG의 방광내 주입요법의 예방적 효과를 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1985년 7월부터 1990년 12월까지 본원 비뇨기과에서 경요도적 방광암 절제술후 표재성 방광암으로 진단받은 환자중 재발 가능성이 높을 것으로 판단되는 47례를 대상으로 했다. 그 기준은 1회 이상의 재발, 3개 이상의 다발성 종양, 세포분화도 III, 종양의 크기 3cm 이상 등의 위험인자중 최소 1개 이상을 가진 환자를 선별하였다. 47례중 17례(group I)는 BCG치료전 thiopeta, adriamycin 등으로 방광내 약물주입요법을 실시했던 군으로 BCG치료전후의 재발율을 자체 비교했고, 나머지 30례(group II)는 BCG로만 치료한 신환자군으로, 1971년부터 1985년까지 표재성 방광암으로 진단받고 방광내 약물주입요법을 받은 116례를 대조군으로 비교하였다²⁸⁾.

성별분포는 남자 38례, 여자 9례였고 연령은 36세에서 86세로 평균 61세였다. 모든 환자

에서 경요도적 절제술전 배설성 요로조영술, 방광경검사, 전산화 단층촬영, 일반혈액 검사, 일반 요검사, 간 기능검사 및 흉부 X-선 촬영을 실시하여, 종양의 종식 모양, 수 크기, 발생부위, 조직형, 분화도(grade), 침윤도(stage) 그리고 전이유무를 판정하였고, BCG방광내 약물 주입요법전후 PPD피부 반응검사를 실시하였다. PPD피부 반응 검사의 결과는 48시간이 경과된 후 경화된 파부의 지름을 측정하여 1cm 이상의 경우를 양성으로 판정하였다.

사용한 BCG는 Tice-Chicago strain을 계대배양하여 냉동건조한 분말로 1mg당 1-8×10⁶균집락 형성단위(colony forming unit)의 농도를 가진 것이다. 120mg의 BCG를 0.9% 생리식염수 5cc에 부유시켜 만든 혼탁액을 16Fr. Foley 카테터를 방광내 유치하여 방광을 비운 후에 주입하고, 2시간동안 체위를 전환하면서 배뇨하지 않도록 지시하였다. 투여간격은 주 1회 6주후, 월 1회 3개월 총 투여횟수는 9회로 했다. 하지만 투여중 부작용이 심한 경우에는 BCG의 투여량 감소 또는 투여간격의 연장을 시행하였다. BCG면역요법의 시작은 경요도적 방광종양 절제술후 10일이내로 하였다. BCG방광내 주입 6회 후 4내지 8주에 방광경검사 및 요세포 검사를 실시했고, 종양이 재발한 경우 경요도적 절제술을 시행하였고, 종양의 재발이 없었던 경우에는 방광점막조직 생검술을 실시했다. 이후 첫 2년간은 3개월마다 방광경검사와 요세포검사를 시행하였고, 그 다음 2년간은 6개월마다 이후 매년 1회씩 하도록 하였다. 방광경검사에서 이상소견을 보이거나 양성요세포

No. Pts.	Age	Sex	Gr.	Df.		PPD before	Rxn. after											
1. K.N.	63	M	T1	III	M.	29	17	11	36	-	++							
2. O.B.	62	M	T1	II	S.	19			64	++	++							
3. I.E.	36	F	T1	III	S.				58	++	++							
4. L.J.	65	M	T1	II	M.	72	15	3	24	+	++							
5. J.Y.	46	M	T1	III	M.	52	12		41	+	++							
6. K.S.	72	F	T1	III	S.	46	18		27	-	+							
7. J.Y.	67	F	T1	II	M.				39	+	+							
8. S.K.	69	F	T1	I	M.	83	15	9	34	-	+							
9. J.K.	49	M	T1	II	M.				24	-	+							
10. J.K.	79	F	Ta	II	M.	54	19	9	26	+	++							
11. L.J.	82	F	T1	I	M.				18	-	+							
12. K.S.	57	M	T1	II	M.				12	-	+							
13. J.K.	69	M	T1	II	M.	15			12	-	+							
14. K.B.	55	F	Ta	II	S.				11	-	+							
15. K.O.	74	F	T1	II	M.				10	+	++							
16. L.P.	37	M	T1	II	M.				5	-	+							
17. K.T.	57	M	T1	II	S.	24	20	16	12	8	4	BCG	4	8	12	16	20	24

Fig. 1. Clinical history of patients with recurrent bladder tumor for 24 months before and after BCG therapy in group I.

Table 1. Summary of recurrence rate in 17 patients (group I) in the 24 months before and after BCG therapy

	No. patients	No. patients with recurrence	Simple recurrence rate	Recurrence rate (%)
Before BCG	17	7		41.2
After BCG	17	1		5.9
Person-years method				
	Total No. recurrence	Total No. patient-months	No. recurrence /patient-months	O/E
Before BCG	7	468.27	0.0149*	1.27
After BCG	1	468.27	0.0021	0.31

P>0.05.

O: Number of recurrences following BCG.

E: Expected value = (recurrence rate in control) × (patient-months of BCG patients).

Table 2. Summary of recurrence rate in 30 patients (group II) in the 24 months before and after BCG therapy

	No. patients	No. patients with recurrence	Simple recurrence rate	Recurrence rate (%)
BCG patients	30	6		20
Historical control	116	52		44.8
Person-years method				
	Total No. recurrence	Total No. patient-months	No. recurrence /patient-months	O/E
BCG patients	6	738.17	0.0081	1.15
Historical control	68	1180.5	0.0576	—

검사가 나오면 방광조직 생검을 추가하였다. 방광경 검사 자체보다는 조직학적 그리고 세포학적 결과에 의해 둘 중 어느 하나가 양성이면 무반응으로, 둘다 음성이면 완전반응으로 분류했다. 재발율은 인년법을 사용하였고 통계학적 분석은 "Epilogue plus" statistical software를 이용한 Kaplan-Meier재발곡선에 의한 재발양상을 비교하였고, 검정은 Chi-square test 및 Peto-Wilcoxon test를 이용하였다. 그리고 BCG 치료반응의 예후인자로써 PPD피부 반응검사와 육아종 형성유무등을 평가하였다.

결 과

전체 환자의 평균 추적기간은 3개월에서 113개월사이로 33.9개월이었다. 47례에 대한 침윤도, 분화도, 종양의 숫자 및 성별을 Fig. 1,

2에 요약했다. 침윤도 T1 42례중 7례가 재발하였고(16.7%), Ta 5례중 한례도 재발하지 않았다. 분화도에서는 G II가 28례로 가장 많이 차지했으며 이중 5례가 재발하였다(17.9%). G I에서는 10례중 2례(20%), G III에서는 9례 중 재발이 없었다. 종양의 크기가 3cm미만 22례중 5례(22.7%), 3cm이상 25례중 2례(8%)가 재발하였고 3개 이상의 다발성 종양 22례 중 3례(13.6%), 3개 이하에는 25례중 4례(16%)가 재발하였다. 아들 인자들과 재발율간에는 통계학적 유의성은 찾을 수 없었다.

Group I에서의 환자의 연령, 성별, 분화도, 침윤도, 종양의 숫자, BCG전후의 PPD피부반응결과 및 BCG전후의 추적기간을 Fig. 1에 도시하였다. BCG치료전 평균 추적기간은 27.1개월, BCG치료후에는 26.4개월이었다. 단순재발율은 BCG치료전 17례중 7례가 재발하여 41.2

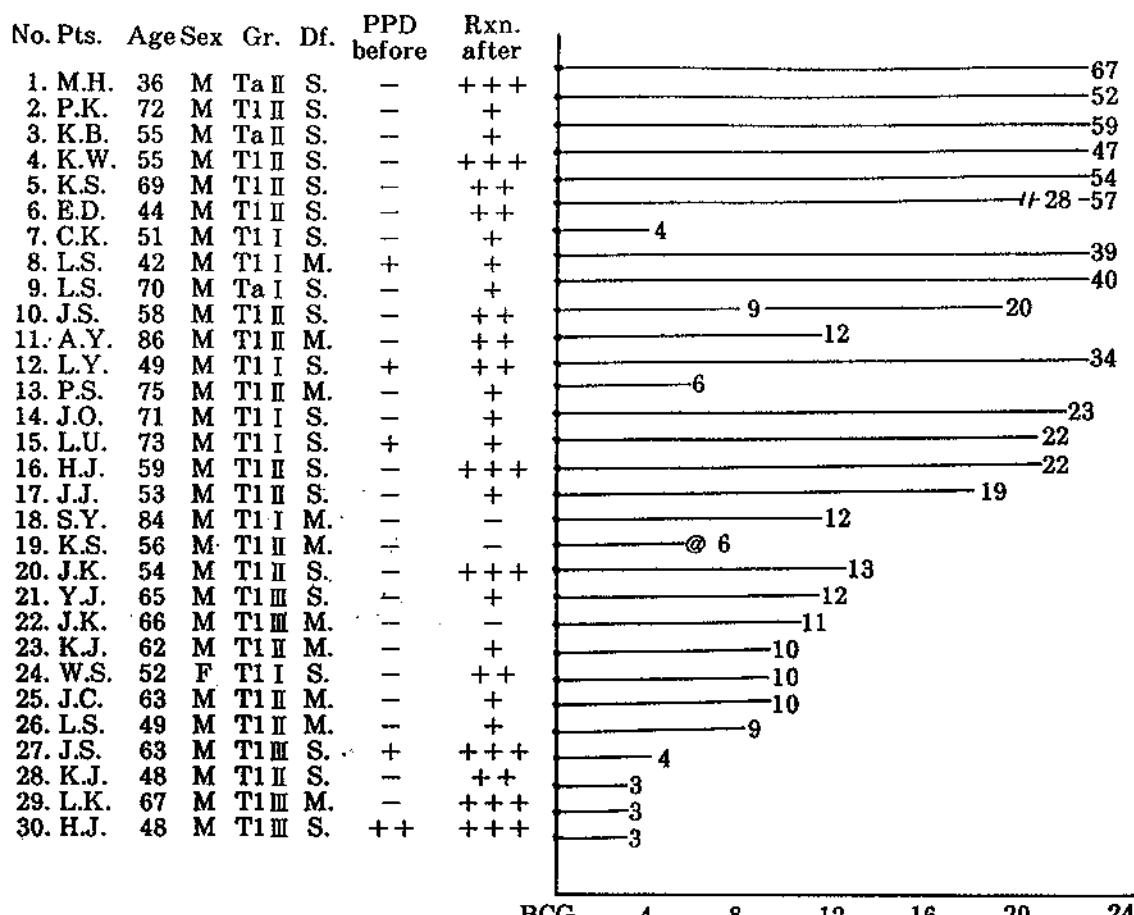


Fig. 2. Clinical history of patients with bladder tumor(first occurrence) for 24 months after BCG therapy in group II.

%, BCG치료후에는 17례중 1례로 5.9%로 나타났다. 환자-개월당 재발횟수는 BCG전 0.0149, BCG후 0.0021로 현저히 낮게 나타났다. 하지만 이들간의 통계학적 유의성은 찾을 수 없었다($P > 0.05$)(Table 1).

Group II에서는 평균추적기간 22.7개월이며 BCG치료후 단순재발은 30례중 6례로 20%였고, 대조군에서는 116례중 52례로 44.8%였다. 환자-개월당 재발횟수는 BCG군이 0.0081, 대조군이 0.0576로 현저히 BCG군이 낮았다. 그러나 이들간의 통계학적 유의성은 구할 수 없었다(Table 2). Fig. 2에는 Group II의 환자들에 대한 연령, 성별, 분화도 침윤도, 종양의 숫자, PPD피내반응 결과 및 BCG후의 추적기간을 도시한 바, 30례중 1례에서 경요도적 절제술 및 BCG주입요법후 6개월에 종양이 진행되

어 방광전적출술을 실시하였다. BCG사용전후의 재발율을 Kaplan-Meier 곡선을 이용해서 나타내었고 PPD피부반응 검사와 재발율간의 관계를 역시 Kaplan-Meier 곡선을 이용해서 나타냈다(Fig. 3, 4).

BCG방광내 주입전후 실시한 PPD피내반응 검사에서 이전에 감작되지 않은 36례중 BCG 후 양전된 경우가 32례였으며 이중 5례에서 재발하여 15.6%의 재발율을 보였고 양전되지 않은 경우 4례중 2례(50%)가 재발하였다. BCG 후 유파종이 형성된 17례에서는 전례에서 추적기간중 재발하지 않았고 형성되지 않은 11례에선 6례(54.5%)가 재발하였다. PPD피내반응 양전화 및 유파종 형성과 종양의 재발율간에는 통계학적 유의성이 있는 것으로 나타났다($P < 0.05$).

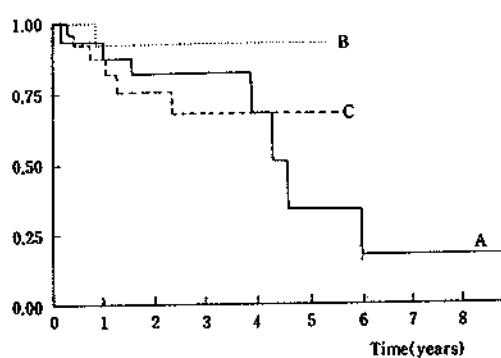


Fig. 3. Kaplan-Meier curve for time to recurrence between three groups; A) previously other intravesical chemotherapy was used. B) BCG therapy was used after A. C) initially BCG therapy was introduced.

BCG방광내 주입요법후 합병증은 배뇨통, 잔뇨감 등의 경한 방광자극 증상을 호소하는 방광염 36례(78%)와 경미한 발열, 무력감과 감기증상을 나타내는 경우 2례(4%)가 대부분이었으며, 이를 증상은 주입후 수시간에 가장 강하게 되고 대개 48시간내에는 소실되었다. 그리고 대개 비스테로이드계 소염진통제 투여 및 BCG주입량 감소 또는 투여기간 연장에 의해 경감되는 것이 많았다. 하지만 심한 혈뇨로 인한 요폐로 입원한 데가 3례(6%), 고열과 서체부 임파선 비대로 인해 입원하여 INH 및 해열제로 치료한 예가 2례(4%) 있었다.

고 찰

재발과 침윤성 암으로의 진행을 억제하기 위해 경효도적 방광종양 절제술후 방광내 약물주입요법(thiotepa, mitomycin C, adriamycin, epodiy)과 방광내 면역요법(BCG, Corynebacterium parvum & streptococcal preparation OK 432, interferon inducer polyriboinosinic acid-polyribocytidylic acid, passive immunotherapy with sensitized pig lymphocyte)등이 시행되어 왔다⁶. 최근에는 약물주입요법의 장기간 추적관찰결과 이러한 목적에는 아무런 도움을 주지 못하는 것으로 밝혀져 표제성 방광암의 예방 및 치료에 커다란 딜레마를 던져주고 있다. 이중 BCG가 가장 효과적인 것으로 알려져 있지만 항암효과에 대한 기전이 명확히 밝혀져 있지 않은 상태이다. 일반적으로 BCG방광내 주입요법은 재발예방에서 65%내지 94%, 잔류종양의 치료에서

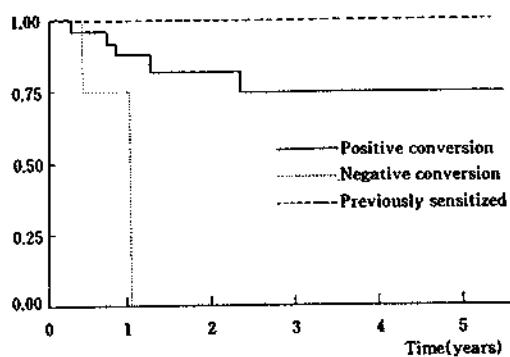


Fig. 4. Kaplan-Meier curve for interval to recurrence and PPD status after BCG therapy.

59% 내지 83%, 상피내암에서 65%내지 83%의 효과를 보고자에 따라 나타내고 있다⁹.

1983년 Herr 등⁷이 상피내암에서 처음으로 BCG를 시도했고, 1988년 Hillyard¹⁰는 전립선암도에 발생한 종양에 BCG를 사용하여 지속적인 항암효과를 보고했다. Brosman⁹, deKernion⁸등의 보고자에 의하면 예방적 효과는 67-94%로 입증되었으나 최근 장기간 추적관찰에서는 평균 60%정도의 반응율을 보였고, Herr²⁶는 T1방광암에서 6주 BCG사용후 84%가 진행하는 것으로 보고하여 반응율이 점차 감소되는 경향을 나타내고 있으나 여전히 그 항암효과는 인정되고 있는 실정이다.

치료성적이 보고자에 따라 많은 차이가 나는 것은 중례선택의 기준의 차이, 치료용량의 차이, 사용한 BCG의 종류의 차이, BCG균의 viability의 차이들의 이유때문인 것으로 생각된다¹¹. Morales가 1976년에 암의적으로 120mg의 Pasteur균주를 주 1회, 6주동안 피내주사와 병행하여 사용한 방법이 현재까지도 기본골격을 이루고 있으며 deKernion⁸, Brosman 등⁹은 Tice균주를 사용하여 6주 시행후 3개월간 월 2회 18개월간 매월 BCG방광주입요법을 실시하는 지속요법을 시행하여 우수한 치료효과를 보였으나 부작용이 타 보고에 비해 심했다. Hudson 등¹²은 단일요법과 지속요법을 비교하여 지속요법은 재발율을 떨어뜨리지 못하며 부작용만 증가시킨다고 하였다. Kavoussi 외의 많은 보고에 의하면 6주의 BCG주입요법후 다시 6주간의 치료를 더한 경우 1차 치료에서는 34-56%, 2차 치료에서는 53-79%의 효과를 보인다 하였다⁹.

이와같이 사용되는 BCG의 균주, 투여용량,

투여방법에 현재 일치된 견해가 없으며 앞으로 더욱 검토되어야 할 문제다. 저자들의 경우, 주 1회, 6주 후 월 1회 3개월로 9회 실시했으며, Tice-Chicago strain으로 120mg을 사용했다. 평균 33.9개월 추적에서 47례 중 40례가 재발하지 않아 85.7%의 비교적 높은 관해율을 보였다.

BCG방광내 주입요법에 있어 치료효과를 판정하고 예후를 결정하는 인자들 중 PPD피부반응 검사가 중요한 인자로 고려되어 왔다¹³⁾. 즉 PPD피부반응검사가 음성에서 치료후 양성으로 변화한 경우 재발율이 낮고 치료전후 음성으로 지속되는 경우나 치료전 이미 양성인 경우는 재발율이 높으며 이는 BCG의 항암효과가 면역기전에 의한것을 간접적으로 시사하는 것이라고 하였다. Ratliff¹³⁾는 PPD검사가 양전된 경우 52%, 양전되지 않은 경우 28%의 관해율을 보고했고, 육아종형성이 된 경우 51%, 되지 않은 경우 32%의 관해율을 보고했다. 저자들의 경우, 이전에 감작된 경우가 23.4%였고, 양전된 경우 15.6%, 양전되지 않은 경우 50%의 재발율을 보였으며, 육아종이 형성된 경우 17명이 추적기간중 한명도 재발하지 않았으며 형성이 되지 않은 경우 54.5%가 재발하였다. 결국 치료후의 PPD피부반응 검사의 양전여부가 예후와 관련있을 것으로 생각된다.

BCG에 의해 나타나는 치료 및 재발 중지효과는 궁극적으로 아직 규명되지 않은 상태이나, 크게 두가지 가설로 나눌수 있다. 첫째 BCG가 방광내 비 특이적 염증반응을 유발하여 그 결과 종양세포 혹은 종양전구 세포들이 일종의 염증반응현상(innocent bystander)에 의해 제거된다는 설이다. 즉, BCG의 방광내 주입으로 방광벽에 국소적인 만성염증 반응, 즉 방광자극 증상이 유발되고 육아종성 병변이 형성되어 그 정도에 따라 BCG치료에 의한 항종양 반응이 서로 상관관계를 보인다 하였다¹⁴⁾. 둘째 BCG에 의해 감작된 T림프구가 림포카인(lymphokine)을 분비하게 되고 분비된 림포카인에 의해 활성화된 대식세포가 주효세포로 작용하여 자연형 과민반응을 증가시키는 것이다. 또한 BCG주입에 의해 자연살세포(NK cell)계 전구세포가 활성화되어 자연살세포계 행동세포로 되어 일반적인 자연살세포보다 광범위하게 표적세포를 공격하여 항종양 효과를 나타낸다¹⁵⁾.

대식세포 및 림프구 매개세포독성작용에서 세포파괴 단백인자가 주요작용을 한다고 보고되고¹⁶⁾, 또한 BCG주입후 방광내 대부분이 hel-

per T lymphocyte로 구성된 단핵구의 침윤을 나타내었고¹⁷⁾, Winter 등¹⁸⁾은 BCG주입후 PPD에 대한 항체 및 interferon이 상승한다고 하였고, Haaff 등¹⁹⁾은 요증 Interleukin 2가 상승한다고 하였다. 이런 BCG의 항암효과의 기전에 대해서 아직도 많은 논란이 있지만 새로운 면역요법의 방법들이 소개되고 있다.

1987년 Lee 등²⁰⁾은 BCG방광내 주입요법과 함께 전신적으로 사용한 Interleukin 2가 BCG의 치료효과를 높인다고 하였고, Merguerian²¹⁾은 BCG와 Interleukin 2를 함께 방광내 주입을 시도하였고, Ibrahemi²²⁾은 합성 glycolipid인 Maltose tetrapalmitate(MTP)를 방광내 주입하여 BCG와의 치료효과를 비교한 결과 둘간에 치료효과적 측면에서는 유의한 차이가 없었으나 부작용이 BCG에 비해 MTP가 없음을 보고하였다.

BCG의 부작용은 1986년 Lamm 등²³⁾이 보고한 바에 의하면 방광염 91%, 고열 3.9%, 육아종성전립선염 1.3%, 폐렴 및 간염 0.9%, 관절염 및 관절통 0.5%, 수혈이 필요하거나 요폐를 야기시킬 정도의 혈뇨 0.5%, 피부발진 0.4%, 피부종양 0.4%, 요관폐색 0.3%, 부고환 및 고환염 0.2%, 방광수축 0.2%, 저혈압 0.1%로 나타나 거의 대부분이 치료가 필요치 않는 경미한 정도이다. 그러나 최근, 드물지만 육아종성 신장종괴²⁴⁾를 형성하기도 하며, 속립성 폐결핵²⁵⁾이 병발되는 수도 있고, 과민반응현상으로 생각되는 치명적인 BCG폐혈증²⁶⁾이 보고되었다. 저자들의 경우 경미한 배뇨통, 잔뇨감 등을 가지는 방광염이 36례(78%), 방광자극증상이 1주이상 지속되는 경우 1례(2%), 심한 빈뇨와 절박뇨를 호소한 헤가 3례(6%), 요폐를 야기할 정도의 심한 육안적 혈뇨가 3례(6%), 발열 및 서혜부 임파선염은 2례(4%), 기타 무력감 및 감기증상을 호소하는 경우가 2례(4%)로 나타나 비교적 안전한 치료법으로 생각되었다.

결 론

표재성 방광암 중 재발가능성이 높은 위험군 47례를 대상으로 Tice-Chicago strain BCG를 사용하여 표재성 방광암에 대한 BCG방광내 주입요법의 예방적 효과를 알아본 결과, 추적기간중 단순재발율과 환자-개월당 재발횟수는 통계학적 유의성은 구할 수 없었으나 대조군에

비해 산술적 비교상 현저히 낮음을 알 수 있었고, PPD피내반응의 양전화와 방광내 육아종형 성은 표재성 방광암의 예후인자로써 유의한 통계학적 의의를 보였다. 이상, BCG방광내 주입요법은 안전하고 효과적으로 재발의 위험이 높은 환자들에게 유의하게 예방적 효과가 있는 것으로 판단되었다.

REFERENCES

- 1) Lutzeyer, W., Rubben, H. and Dahm, H.: *Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases.* J. Urol., 127:250-252, 1982.
- 2) Shapiro, A., Kadmon, D., Catalona, W.J. and Ratliff, T.L.: *Immunotherapy of superficial bladder cancer.* J. Urol., 128:891-894, 1982.
- 3) Huland, H., Otto, U., Droege, M. and Kloppe, G.: *Long-term mitomycin C instillation after transurethral resection of superficial bladder carcinoma: influence on recurrence, progression and survival.* J. Urol., 130:27-29, 1984.
- 4) Morales, A., Eidinger, D. and Bruce, W.: *Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors.* J. Urol., 116:180-183, 1976.
- 5) Coplen, D.E., Marcus, M.D., Myers, J.A., Ratliff, T.L. and Catalona, W.J.: *Long-term followup of patients treated with 1 or 2, 6-week courses of intravesical Bacillus Calmette-Guerin: analysis of possible predictors of response free of tumor.* J. Urol., 144:652-657, 1990.
- 6) Haaff, E.O., Dresner, S.M., Kelley, D.R., Ratliff, T.L., Shapiro, A. and Catalona, W.J.: *Role of immunotherapy in the prevention of recurrence and invasion of urothelial bladder tumors: a review.* World J. Urol., 3:76-85, 1985.
- 7) Herr, H.W., Pinsky, C.M., Whitmore, W.F., Oettgen, H.F. and Melamed, M.R.: *Effect of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) on carcinoma in situ.* Cancer, 51:1323-1326, 1983.
- 8) deKernion, J.B., Huang, M.Y., Lindner, A., Smith, R.B. and Kaufman, J.J.: *The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with intravesical Bacillus Calmette-Guerin.* J. Urol., 133:598-601, 1985.
- 9) Brosman, S.A.: *The use of Bacillus Calmette-Guerin in the therapy of bladder carcinoma in situ.* J. Urol., 134:36-39, 1985.
- 10) Hillyard, R.W., Lagada, L. and Schellhammer, P.F.: *Superficial transitional cell carcinoma of the bladder associated with mucosal involvement of the prostatic urethra: result of treatment with intravesical Bacillus Calmette-Guerin.* J. Urol., 139:290-293, 1988.
- 11) 박철희, 이성준: 표재성 방광암의 BCG방광내 주입요법. 대한비뇨기회지, 29:387-393, 1988.
- 12) Hudson, M.A., Ratliff, T.L., Gillen, D.P., Haaff, E.O., Dresner, S.M. and Catalona, W.J.: *Single course versus maintenance Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder tumors. a prospective randomized trial.* J. Urol., 138:295-298, 1987.
- 13) Torrence, R.J., Kavoussi, L.R., Catalona, W.J. and Ratliff, T.L.: *Prognostic factors in patients treated with intravesical Bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer.* J. Urol., 139:941-944, 1988.
- 14) Lage, J.M., Bauer, W.C., Kelley, D.R., Ratliff, T.L. and Catalona, W.J.: *Histological parameters and pitfalls in the interpretation of bladder biopsies in Bacillus Calmette-Guerin treatment of superficial bladder cancer.* J. Urol., 135:916-918, 1986.
- 15) Koga, S., Kiyohara, T., Taniguchi, K., Nishimoto, M., Kubota, S., Sakuragi, T., Shindo, K. and Saitoh, Y.: *BCG induced killer cell activity.* Urol. Res., 16:351-355, 1988.
- 16) Matthews, N.: *Production of an anti-tumor cytotoxin by human monocytes.* Immunology, 44:135-142, 1981.
- 17) Prescott, S., James, K., Busuttil, A. and Hargreave, T.B.: *HLA-DR expression by high grade superficial bladder cancer treated with BCG.* Br. J. Urol., 63:264-269, 1989.
- 18) Winters, W.D. and Lamm, D.L.: *Antibody responses to Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in bladder cancer patients.* Cancer.

- Res., 41:2672-2676, 1981.
- 19) Haaff, E.O., Catalona, H.W. and Ratliff, T.L.: *Detection of interleukin 2 in the urine of patients with superficial bladder tumor after treatment with intravesical BCG*. J. Urol., 136:970-974, 1986.
- 20) Lee, K.E., Weiss, G.H., O'donnell, W. and Cockett, A.T.K.: *Reduction of bladder cancer growth in mice treated with intravesical Bacillus Calmette-Guerin and systemic interleukin 2*. J. Urol., 137: 1270-1273, 1987.
- 21) Merguerian, P.A., Donahue, L. and Cockett, A.T.K.: *Intraluminal interleukin 2 and Bacillus Calmette-Guerin for treatment of bladder Cancer: a preliminary report*. J. Urol., 137:216-219, 1987.
- 22) Ibrahim, E.I., Ghoneim, M.A., Nigam, V., Brailovsky, C. and Elhilali, M.M.: *Prophylactic Maltose tetrapalmitate and BCG immunotherapy of recurrent superficial bladder tumors: preliminary report*. J. Urol., 140:498-500, 1988.
- 23) Lamm, D.L., Stogdill, V.D., Stogdill, B.J. and Crispen, R.G.: *Complications of BCG immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer*. J. Urol., 135:272-274, 1986.
- 24) Stanisic, T.H., Brewer, M.L. and Graham, A.R.: *Intravesical BCG therapy and associated granulomatous renal mass*. J. Urol., 135: 356-358, 1986.
- 25) Gupta, R.C., Lavengard, R. and Smith, J.P.: *Miliary tuberculosis due to intravesical BCG therapy*. Chest., 94:1296-1298, 1988.
- 26) Herr, H.W.: *Progression of stage T1 bladder tumors after intravesical Bacillus Calmette-Guerin*. J. Urol., 145:40-44, 1991.
- 27) Rawls, W.H., Lamm, D.L., Lowe, B.A., Crawford, D., Sarosdy, M.F., Montie, J.E., Grossmon, H.B. and Sacrdino, P.T.: *Fatal sepsis following intravesical Bacillus Calmette-Guerin administration for bladder cancer*. J. Urol., 144:1328-1330, 1990.
- 28) 장의현, 이성준: 표재성 방광암의 예방적 치료. 대한비뇨기학회지, 26:425-431, 1985.