

표재성 방광암의 BCG방광내 주입요법 : 예보(I)

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

박철희 · 이성원 · 정연규 · 김천일 · 김광세 · 이성준

=Abstract=

BCG(Bacillus Calmette-Guerin) for Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder : A Preliminary Report(I)

Choal Hee Park, Sung Won Lee, Youn Kyoo Chung, Chun Il Kim,
Kwang Sae Kim and Sung Choon Lee

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

Tice-Chicago strain bacillus Calmette-Guerin was used to treat superficial transitional cell carcinoma of the bladder in 11 patients. The treatment regimen of 120mg. Tice-Chicago strain bacillus Calmette-Guerin weekly for 6 weeks and then monthly for 3 months was well tolerated. Side effects during or shortly after treatment were minor and self-limiting in the majority of patients (fever, bladder irritability and hematuria).

Although the findings are still preliminary, they appear to hold promise of a new therapeutic approach to the treatment of a group of carcinoma of the bladder for which effective therapy is still lacking in this country.

요약 문현고찰과 함께 예보하는 바이다.

서 론

표재성 방광암은 최근 진단방법의 발달과 경효도적 절제술 후 항암제 방광내 주입요법등으로 생존율의 증가를 나타내었으나, 재발(40~70%) 및 침윤도(10~15%) 증가가 문제로 되어왔다¹⁾.

1976년 Morales²⁾ 등이 9명의 환자에서 BCG방광내 주입 및 경피적 투여로 좋은 결과를 보고한 이래, Lamm³⁾, Brosman⁴⁾ 등도 고농도 BCG를 경효도적 절제술 후 방광내로 주입하여 세포면역을 증대시킴과 동시에 직접 종양세포에 작용하여 종양의 판해율을 높혔으며, 현저한 재발율 감소를 보고하였다.

저자들은 1985년 7월부터 1986년 6월까지 1년간 본원 비뇨기과에 입원하여 방광암으로 조직학적 진단을 받은 재발성(2례), 원발성표재성(6례), 상피내암(1례) 및 방광내 항암제 주입요법에 실패한 재발성 방광암(3례) 등 총 11례에 대한 초기경험을

* 본 논문은 1986년도 계명대학교 동산의료원 조사연구비 일부보조에 의하여 작성되었음. 본 논문의 요지는 1986년도 추계 학술대회에서 구연되었음.
접수일자 : 1986년 9월 17일

대상 및 방법

1985년 7월부터 1986년 6월까지 1년간 표재성 방광암으로 본원 비뇨기과에 입원하여 경효도적 방광암 절제술 후 재발여부, 칸류암 및 상피내암의 치료를 위해 BCG방광내 주입요법을 시행한 11례를 대상으로 하였다. 성별분포는 남자 9례 여자 2례였고, 연령분포는 난자 9례에서 72세 사이였고, 평균 연령은 53세였다. 3례에서 나발성 종양이었고, 3례에서 항암제(Adriamycin) 방광내 주입요법에 실패한 예였다. 9례에서 Ash grade II, 2례에서 grade III였으며, 1례에서 Ta, 10례에서 T₁이었으며, 이 중 1례는 상피내암을 동반하였다. 5례에서 1회이상 재발한 과거력을 가지고 있었으며, 재발될 경우 무작위 방광점막 조직생검술을 함께 시행하였다(Table 1).

BCG 면역요법전에 모든 환자에서 경정액성 요로조영술, 방광경검사, 경효도적 방광암 절제술 및 무작위 방광조직 생검술, 일반혈액검사, 간기능검사를 포함하는 혈액화학검사, 일반요검사 및 요세포검사, 흉부X-선촬영, PPD피부반응검사, 그리

Table 1. Clinical history

Pt.	Age-Sex	Prior adriamycin No.	No. previous recurrence	Highest Grade/stage	Configuration	PPD response		Complication	Date of treatment
						Before therapy	After therapy		
1-63-M	Yes	1	1	II/T ₁	Papillary, multiple	-	+	-	Jul-'85
2-57-M	No	2	2	II/T ₁	Papillary, single	-	?	-	Aug-'85
3-35-M	No	0	0	II/T ₁	Papillary, single	-	+	-	Sep-'85
4-72-M	No	0	0	III/T ₁	Papillary, single	-	+	-	Nov-'85
5-55-M	No	0	0	II/T ₁	Papillary, single	-	+	-	Dec-'85
6-31-F	Yes	3	3	II/T ₁ and CIS	Papillary, single	-	+	-	Jan-'86
7-55-M	No	0	0	II/T ₁	Papillary, single	-	+	-	Jan-'86
8-69-M	No	2	2	II/T ₁	Papillary, multiple(residual)	-	+	-	Jan-'86
9-36-F	Yes	1	1	III/T ₁ *	Papillary, single	-	0	Gross hematuria	May-'86
10-69-M	No	0	0	II/T ₁	Papillary, multiple	-	0	High fever and lymphadenopathy	Jun-'86
11-44-M	No	0	0	II/T ₁	Papillary, single	-	0	-	Jun-'86

고 말초혈액 내 T 및 B 세포계수(T and B cell count) 측정을 하였다.

냉동건조 처리된 (lyophilized) 분말가루의 Tice-Chicago 균주의 BCG 1 vial(120mg, 1~8×10⁴ CFU (colony forming units))을 50cc의 생리식염수에 섞어서 혼탁액(suspension)으로 만든 후 16Fr Foley 카테터를 방광내 유치하여 방광을 비운 후 BCG 혼탁액을 주입하고, 2시간동안 체위를 방향전환하면서 잔류시켰다. 저자의 경우 BCG 피내주사는 하지 않았다. 표재성 방광암인 경우는 주 1회 6주후, 월 1회 3개월으로 총 9회 치료하였고, 상피내암을 동반한 경우는 주 1회 8주후, 월 1회 12개월로 총 20회 치료하였다. BCG 면역요법의 시작은 경요도적 방광암 절제술 후 10일 이내에 하여 손상된 요로상피가 결핵균 항원과 잘 접촉할 수 있도록 하였다. PPD 피부반응검사 및 T 및 B 세포계수 측정은 치료가 끝난 후 다시 평가하였고, 첫 방광경 검사는 6회 치료경과 6주후에 하였다. 요세포 및 방광경검사는 첫 2년간은 3개월마다 그다음 2년간은 6개월마다, 이후 매년 1회씩 하도록 하였다.

결 과

1985년 7월부터 1986년 6월까지 1년간 표재성 방광암으로 조직학적 진단을 받은 11례 중 BCG 방광내 주입요법으로 재발예방목적 9례, 잔류암 치료 1례, 상피내암인 경우 1례였다(Table 1).

1년미만의 추적 관찰이지만 아직 재발된 예는 없었으며, 잔류암인 1명에서 3개월후 추적 방광경 검사에서 방광암 혼착을 볼 수 없었다.

BCG 면역요법 전에 PPD 피부반응 검사는 전례에서 음성이었으나 치료가 끝난 8례 중 추적 관찰되지 않은 1례를 제외한 7례에서 모두 양성으로 전환되었다. 말초혈액 T 및 B 세포계수 측정은 BCG 면역요법 전후에서 모두 정상범위 내였다.

부작용으로 대부분의 환자에서 경비한 방광자극 증상을 가졌으며, BCG 방광내 주입후 1~2일간 지속되었다. 자각증상이 심한 3례에서 항경련제 등으로 잘 조절되었다. 1례에서 2회째 BCG 주입후 2일째 심한 육안적 혈뇨 및 방광내 혈피로 인한 급성 요폐증으로 입원하였으며, 1례에서 2회째 치료후 2일간의 고열 및 좌측 서혜부 림프절비대증으로 해열제 및 INH를 투여하였고, 4회째 치료후 다시 육안적 혈뇨, 흉통, 열등으로 2주간 연기한 후 치료를 계속하였다.

고 칠

BCG의 면역학적 작용기전은 현재 잘 알려져 있지 않으나 Mathe⁶가 백혈병에서 BCG의 항암효과를 처음 보고한 이래 BCG 항원에 대한 면역반응이 항암작용으로서의 역할에 관심이 집중되었다.

Droller⁷ 등은 방광암에서 종양 득이 항원이 존재하기 때문에 항체증강에 의한 면역요법으로 비침윤성 방광암을 제거할 수 있다고 하였으며, Zbar⁸ 등은 동물실험에서 BCG의 치료적 효과는 ① 속주가 항원에 면역반응을 일으킬 수 있는 능력이 있고, ②

적절한 수의 결핵생균이 필요하고, ③ BCG와 종양간의 밀접한 접촉이 있어야 하고, ④ 종양피는 작아야 하며(small tumor load), ⑤ 전신적 부작용이 없어야 하는 조건 등을 갖추어야 한다고 하였다. 이는 BCG 면역요법이 상피세포암에 적합하다는 것을 시사하였다. Shapiro⁹ 등은 동물실험에서 방광암, 흑색종(melanoma), 폐암, 유방암 등에 항암효과가 있음을 시사하였다. 그러나 현재 BCG의 항암효과는, ① 심한 염증성 반응으로 방광점막을 파괴

Table 2. BCG Immunotherapy techniques

Author	Frequency
Morales '76-Pasteur Strain intravesical : 120mg. in 50cc., 2hrs. percutaneous : 50mg., Heaf gun	Weekly × 6
Lamm '81-Pasteur Strain intravesical : 120mg. in 50cc., 2hrs. add percutaneous, 5mg if PPD remains negative	Weekly × 6, then 3, 6, 12 months and yearly
Brosman '81-Tice Strain intravesical : 600mg. (6×10^9 units) in 60cc., 2hrs.	Weekly × 6, every other Week × 3, then monthly
Present Series Tice-Chicago Strain intravesical : 120mg. in 50cc., 2hrs.	Weekly × 6, then monthly × 3 Weekly × 8, then monthly × 12, in CIS

Table 3. Cumulative BCG experience

Investigator	Total number of patients	Absence of disease	Without recurrence(%)
Prophylaxis			
Morales et al ¹⁰	42	20	47.6
Lamm et al ¹¹	28	22	78.6
Brosman ⁴	27	24	89
Netto et al ¹²	16	15	93.7
Present series ¹³	16	15	94
Total	129	96	80.6
Residual Ca			
Morales et al ¹⁰	6	4	66.6
Lamm et al ¹¹	10	6	60
Brosman ⁴	27	17	62.9
Present series ¹³	11	8	73
Total	54	35	65.6
Ca in situ			
Morales et al ⁴	17	10	58.8
Lamm et al ¹¹	5	3	60.0
Brosman ⁴	7	5	71
Herr et al ¹⁴	47	34	72.3
Present series ¹³	12	8	67
Total	88	60	65.8

하여 그 결과로 종양조직이 떨어져 나간다는(sloughing) 설파, ② 암세포가 증강된 면역반응으로 특이하게 치법된다는 설로 설명할 수 있다. 전자의 이론은 국소적으로는 효과가 있을지라도 전이성암에는 들지 않는다는 사실을 뒷받침하고 있다⁹.

1976년 Morales¹⁰ 등이 표재성 방광암의 재발억제에 BCG방광내 주입요법을 시행한 아래, 많은 연구에 의해 BCG가 면역치료법으로 확인되었다. 즉 Lamm¹¹ 등은 대조군의 24%에 비해 BCG를 사용한 군에서 9%의 재발율을 보고하였고, Brosman¹² 은 Thiotepa치료군의 40%에 비해 재발율이 전혀 없음을 보고하였다. Netto¹³ 등은 BCG의 경구적 투여로 Thiotepa치료군 43%에 비해 6%의 재발율을 보고하였다. 그러나 BCG 면역요법의 적절한 균주와 투여경로, 용량, 빈도 및 기간에 대해서는 논란점이 있다고 하였다^{9, 14} (Table 2).

저자의 경우 BCG 투여의 protocol을 Brosman의 방법을 변형하여 사용하였으며, 타보고에서도 적마다 다른 BCG 균주, 용량, 투여경로 등을 사용하고 있었다^{15, 16}. Morales¹⁰ 등은 초기에 전신적 면역반응을 증강시키기 위해 BCG피내주사도 하였으나 1984년 보고에서는 Brosman의 영향을 받아 BCG피내주사 대신 매월 1회씩 1년간 BCG방광내 주입요법을 첨가시켰다¹⁷. Brosman¹²은 고농도 BCG를 피내주사없이 방광내 주입으로 Morales보다 장기간 치료하였고, 그 결과 재발율이 없음을 경험하였으나, BCG 투여기간과 부작용은 비례 하므로 그 적절한 치료기간의 한계는 아직 결정되지 않았다.

Morales¹⁰ 등은 잔류암의 치료에서 59%의 종양의 완전판해율을 보고하였으며, Lamm¹¹ 등은 최근 상피내암의 최선의 치료법으로 선택되고 있다고 하였다. 상피내암의 경우 종양괴가 작고 표면적은 넓어서 BCG와 접촉하는 면이 크고, 혈액군 항원도 상피내암에서는 거의 존재하지 않아 항원성이 더 강할 것이므로 면역요법에 훨씬 잘 반응하는 종양이라고 하였다¹². 최근 Herr¹⁸ 등은 65%, Brosman¹²은 94%의 판해율을 보고하였다(Table 3).

부작용으로 Morales¹⁰ 등은 방광자극증상(100%), 열, 쇠약감(60%), 육안적 혈뇨(39%), 감염(12%) 등을 보고하였고, Lamm¹¹ 등은 최근 1,000례 이상의 보고에서 방광염(91%), 열(3.9%), BCG폐염 혹은 감염(0.9%), 판절통(0.5%), 혈뇨(0.5%), 피부발적(0.4%) 등을 보고하면서, 심한 자극증상이나 전신적 합병증은 INH를 예방적으로 3일간 투여함으로써 예방될 수 있다고 하였고, 심한 전신적 BCG감염(1.5%)이나 파민증(anaphylaxis)은 복합적 항결핵제를 투여해야 한다고 하였다. 그러나 95%

이상 대부분의 환자에서 합병증이 거의 없다고 하였다. 저자의 경우 1례에서 전신적 합병증(고열 등)을 동반하여 INH를 투여 좋은 효과를 보았다.

예후판단 지침으로 ① PPD피부반응과 치료효과는 관련이 있다고 하였다. Kelly¹⁹ 등은 BCG 면역치료후 양성으로 전환된 예의 77%에서 재발하지 않았으나 계속 음성인 예에서는 34%에서 재발하지 않았다. Lamm¹¹ 등은 양성으로 전환된 6%에서 재발이 있었고, BCG 면역치료전 양성이거나 치료후에도 음성인 경우는 38%에서 재발했다고 하였다. Catalona¹⁴는 BCG 면역요법을 포기할 때까지 PPD 피부반응을 양성으로 전환시킬려고 하였으며, 6회 혹은 12회 치료에서 양성전환이 되지 않으면 계속 반복치료를 고려해야 한다고 하였다. 저자의 경우 추적 관찰된 7례 모두에서 양성으로 전환되었다. ② BCG 백신의 생존력(viability)이 치료적 성공을 관련있다고 하였다. Tice균주의 예에서 CFU는 $3 \times 10^8 \sim 4.6 \times 10^{11}$ 으로 변동이 많았다. Pasteur균주 ($6 \times 10^4 \sim 3 \times 10^{11}$)에서 최저와 최고의 생존력의 PPD 양성전환율은 각각 33%, 70%이고 암재발율은 각각 75%와 25%였다고 하였다⁹. ③ 추적 방광조직 생검의 결과가 육아종(granuloma) 형성시에는 PPD 양성전환과 함께 높은 치료적 효과를 기대할 수 있다고 하였다. 또 Herr¹⁸ 등은 상피내암환자 치료에서 심한 방광자극증상이 호전되면 예후가 좋은 지침이 된다고 하였고, Lamm¹¹ 등은 ABH 음성인 방광암에서 그 악성도에 비해 BCG에 더 잘 반응하여 16%에서만 재발했다고 하였다.

저자들은 표재성 방광암의 새로운 치료로서 BCG방광내 주입요법이 좋은 성과를 얻고 있음을 문헌고찰로 인식하고 초기경험에서 결정적 결과나 결론은 얻지 못했지만 계속적인 추적 관찰 및 연구를 통하여 결핵균에 노출이 많은 한국인에 있어서 결핵의 기왕력이 낮은 서구인에 비해 BCG면역요법이 타 항암제요법보다 탁월한 효과를 나타낼 수 있는지의 여부를 조사하여 국내에서도 시도해 불만한 방광종양 치료법임을 알고자 하였다. 그러나 대부분 PPD피부반응이 양성인 한국인에서 저자의 경우 11명 전체에서 PPD음성을 보였다. Olsson²⁰ 등은 방광암 환자에서 세포매개면역(CMI) 결핍을 보고하였고, Catalona¹⁴ 등이 DNBC로 피부감작한 25명의 방광암 환자에서 비침윤성인 경우는 25%, Stage T₁, T₂는 27%, Stane T₁, T₂인 경우는 100%에서 피부반응이 없었다고 보고한 것과 일치한 것인지는 의문이다. 저자의 경우 PPG피부반응으로 세포면역 증가여부를 측정할 수 없으면, DNBC 및 T세포계수로 비특이성 면역을 측정하고자 하였다.

실제 T 및 B세포계수 측정을 하였으나 BCG 면역 요법 전후에서 모두 정상범위 내였다.

결 론

1985년 7월부터 1986년 6월까지 1년간 표재성 방광암으로 본원 비뇨기과에 입원하여 경요도적 방광암 절제술후 BCG방광내 주입요법을 시행한 11례의 환자를 경험하여 1년 미만의 추적 관찰이지만 재발한 예는 없었으며, 부작용은 심한 혈뇨 1례, 고열등의 전신적 증상 1례를 제외한 예에서는 거의 없었다. 치료가 끝난 8명 중 추적 관찰 가능한 7명에서 PPD양성 전환율이 100%였으며, T 및 B세포계수 측정은 치료전후에서 모두 정상범위 내였다.

BCG 면역요법이 표재성 방광암 환자에서 타 항암제보다 종양의 재발율과 침윤도를 현저히 감소시킬 수 있는 것으로 보고되어 있으므로, 국내에서도 시도해 볼만한 방광종양 치료법이라 생각한다.

REFERENCES

- 1) Soloway, M.S.: *Rationale for intensive chemotherapy for superficial bladder cancer.* *J. Urol.*, 123: 461, 1980.
- 2) Morales, A., Eidingen, D. and Bruce, A. W.: *Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors.* *J. Urol.*, 116: 180, 1979.
- 3) Lamm, D.L., Thor, D.E., Harris, S.C., Reyna, J.A., Stogdill, V.D. and Radwin, H.M.: *Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer.* *J. Urol.*, 124: 38, 1980.
- 4) Brosman, S.A.: *Experience with bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma.* *J. Urol.*, 128: 27, 1982.
- 5) Mathe, G.: *Surviving in company of BCG.* *Cancer Immunol. Immunother.*, 1: 3, 1976.
- 6) Droller, M.J.: *Immunotherapy and genitourinary neoplasia.* *Urol. Clin. N. Amer.*, 7: 831, 1980.
- 7) Sbar, B. an dRapp, H.J.: *Immunotherapy of guinea pig cancer with BCG.* *Cancer*, 34: 1532, 1974.
- 8) Shapiro, A., Ratliff, T.L., Oakley, D. M. and Catalona, W.J.: *Reduction of bladder tumor growth in mice treated with intravesical Ba-*
- 9) 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, 1985.
- 10) Lamm, D.L., Thor, D.E., Winters, W.D., Stogdill, V.D. and Radwin, H.M.: *BCG immunotherapy of bladder Cancer: Inhibition of tumor recurrence and associated immune responses.* *Cancer*, 48: 82, 1981.
- 11) Netto, N.R., Jr. and Lemos, G.C.: *A comparison of treatment methods for the prophylaxis of recurrent superficial bladder tumors.* *J. Urol.*, 129: 33, 1983.
- 12) Lamm, D.L.: *Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder Cancer.* *J. Urol.*, 134: 40, 1985.
- 13) 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, 1985.
- 14) Lamm, D.L.: *The roles of immunotherapy in the management of bladder carcinoma.* *AUA*, 1: 12, 1982.
- 15) Morales, A.: *Long-term results and complications of intracavitary bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer.* *J. Urol.*, 132: 457, 1984.
- 16) Morales, A., Ottenhof, P. and Emerson, L.: *Treatment of residual, noninfiltrating bladder cancer with bacillus Calmette-Guerin.* *J. Urol.*, 125: 649, 1981.
- 17) Herr, H.W., P risky, C.M., Whitmore, W. F., Jr., Cettgen, H.F. and Melamed, M.R.: *Effects of intravesical Bacillus Calmette-Guerin(B-CG) on carcinoma in situ of the bladder.* *Cancer*, 51: 1323, 1983.
- 18) Brosman, S.A.: *The use of bacillus Calmette-Guerin in the therapy of bladder carcinoma in situ.* *J. Urol.*, 134: 36, 1985.
- 19) Lamm, D.L., Stogdill, V.D., Stogdill, B.J. and Crispen, R.G.: *Complication of bacillus Cal-*

- mette-Guerin immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. *J. Urol.*, 135: 272, 1986.
- 20) Kelley, D.R., Haaff, E.O., Becich, M., Lage, J., Bauer, W.C., Dresner, S.M., Catalona, W.J. and Ratliff, T.L.: Prognostic value of purified protein derivative skin test and granuloma formation in patients treated with intravesical *Bacillus Calmette-Guerin*. *J. Urol.*, 135: 268, 1986.
- 21) Lamm, D.L., Thor, D.E., Stogdill, V.D. and Radwin, H.M.: Bladder cancer immunotherapy. *J. Urol.*, 128: 931, 1982.
- 22) Herr, W.H., Pinsky, C.M., Whitmore, W.F., Jr., Sogani, P.C., Oettgen, H.F. and Melamed, M.R.: Long-term effect of intravesical *Bacillus Calmette-Guerin* on flat carcinoma *in situ* of the bladder. *J. Urol.*, 135: 265, 1986.
- 23) Olsson, C.A., Rao, C.N., Menzoian, O.J. and Byrd, W.E.: Immunologic unreactivity in bladder cancer patients. *J. Urol.*, 107: 607, 1972.
- 24) Catalona, W.J. and Chretien, P.B.: Correlation among host immunocompetence and tumor stage, tumor grade and vascular permeation in transitional carcinoma. *J. Urol.*, 110: 526, 1973.
- 25) Kelley, D.R., Ratliff, T.L., Catalona, W.J., Shapiro, A., Lage, J.M., Bauer, W.C., Haaff, E.O. and Dresner, S.M.: Intravesical *bacillus Calmette-Guerin* therapy for superficial bladder Cancer: effect of bacillus *Calmette-Guerin* viability on treatment results. *J. Urol.*, 134: 48, 1985.