

Intravesical Immunotherapy in Bladder Cancer

서울대학교 의과대학 비뇨기과학교실

이 상 은

1975년 Morales 등에 의해 BCG의 방광 내 주입 요법이 도입된 이후 표재성 방광암에 대한 면역 치료는 방광암의 재발방지와 진행억제 면에서 다른 요법 등에 비해 탁월한 효과를 나타내어 왔다. 지금까지 알려진 면역 치료제 중 가장 효과적인 것은 BCG인데 이것은 종양의 재발을 방지할 뿐만 아니라 침윤성 암으로의 진행을 억제하는 것으로 알려져 있으며 특히 방광내암(carcinoma in situ, CIS)에 대해서는 가장 효과적인 치료법으로 인정되고 있다. 하지만 약 30-40%의 환자는 BCG 치료에 반응하지 않는 것으로 알려져 있으며 그 특성 역시 적지 않아 interferon-alpha, interleukin 등의 다른 약제들에 대한 연구도 진행되고 있다.

이에 연자는 BCG를 중심으로 현재 시행되고 있는 표재성 방광암에 대한 방광 내 면역요법에 대해 정리해 보고자 한다.

Intravesical BCG Therapy

1975년 표재성 방광암의 치료에 BCG가 사용되면서 이는 지금까지 인체에 사용된 면역요법 중 가장 성공적인 치료법으로 알려져 있으며 이로 인하여 방광의 종양을 치료하는데 많은 발전을 가져오게 되었다. 실제적으로 지난 10년간 미국 내에서 방광암의 발생빈도는 36%로 증가하였으나 이로 인한 사망률은 8%로 감소하였는데 이는 방광암의 표재성 성장과 근육층으로 종양의 침윤을 방지하는 우수한 치료법 때문이라 할 수 있다. 현재 BCG가 방광암의 치료에 널리 사용되고 있으나 아직 BCG의

정확한 항암기전을 알지 못하는 것이 사실이다.

BCG균은 종양세포 또는 방광 점막과 사이에 직접적인 접촉을 통하여 fibronectin과 결합하고 효과를 나타내며 CD4 helper T cell과 CD8 cytolytic T cell은 BCG가 항암 효과를 나타내는데 반드시 필요한 것으로 알려져 있다. 따라서 효과적인 BCG 요법을 위하여서는 환자의 면역 상태가 정상이어야 하고(특히 T cell 활성이 중요하다) 종양과의 직접적인 접촉이 이루어져야 하며 적절한 양의 살아있는 균이 필요하다. 종양의 크기도 매우 중요한데 큰 종양의 경우에는 효과적이지 못하다. 이것은 종양과 관련된 면역반응의 억제 효과에 기인하는 것으로 생각되고 있으며 따라서 치료 전 종양의 절제가 선행되어야 하며 완전절제가 불가능 한 경우에도 최소한의 종양이 남아 있는 상태에서 시행하는 것이 바람직하다.

1. BCG 방광 내 주입 요법의 적응증과 금기증

BCG가 방광암의 치료에 이용된 이후 현재까지 인정되고 있는 적응증은 크게 3가지이다. 첫째 TUR이나 레이저를 이용하여 종양을 완전히 제거한 후 종양의 재발이나 진행을 방지하기 위하여 사용하는 것과 둘째 방광 상피내암(carcinoma in situ)의 치료, 셋째는 잔존암이나 다발성 종양의 제거를 목적으로 사용하는 경우이다.

표재성 방광암 환자 모두에게 예방적 목적으로 BCG 방광 내 주입요법이 필요한 것은 아니며 또한 BCG는 종양의 재발이나 진행의 예방을 위하여 사용하는 thiotepa, doxorubicin, mitomycin과 같은 항

암 화학요법제 보다 전신독성이 더 강한 것으로 알려져 있다. 그러므로 환자 개개인의 종양의 잠재적인 생물학적 특성을 감안하여 예방적 치료의 득과 실을 고려하여야만 한다. 일반적으로 원발종양이 T1G3인 경우 BCG가 일차 선택 약으로 사용되며, G2Ta, T1 또는 항암화학요법 후 2년 이내에 재발한 G3Ta 종양인 경우 2차 선택 약으로 사용되어진다. 또한 다발성 종양인 경우 종양의 grade나 T-stage에 상관없이 예방목적의 방광 내 주입요법이 이용되는데 만약 G2이상이거나 T1인 경우에는 BCG를 이용한 방광 내 주입요법을 실시하여야 한다. 따라서 예방목적의 BCG 방광 내 주입의 적응증은 T1 stage의 종양, grade 3, 다발성 종양, 조기에 재발하는 경우를 들 수 있다.

방광 상피내암은 BCG 방광 내 주입요법이 가장 바람직한 치료법으로 1차 약제로 BCG를 사용한 경우 약 70%의 치료 반응율을 보이는 것으로 보고되고 있다. 그러나 상피내암 환자 중 30%는 첫 번째 BCG 치료에 반응을 보이지 않으며, 치료 후 완전한 종양의 소실을 보인 환자 중 약 30%는 5년 후 종양의 재발을 나타내며 10년 후에는 단지 31%의 환자만이 지속적인 종양의 소실상태(tumor free state)를 유지하게 된다. 특히 광범위한 상피내암이 있거나 T1G3의 종양과 상피내암이 동반된 환자에서는 40-80% 정도의 높은 종양의 진행율(progression rate)을 보인다. BCG에 의한 치료에 실패를 보인 환자들에게 BCG 이외의 다른 약제를 이용한 치료법을 실시함으로써 방광제거술(cystectomy)을 어느 정도 연기시킬 수 있는데 일부 보고에 의하면 BCG 주입요법에 실패한 환자를 포함한 상피내암 환자들에게 bropirimine을 경구 투여하여 50%의 반응율을 보고하고 있다.

BCG는 종양의 재발이나 진행의 고위험군 환자에서만 일차 치료법으로 적응이 되며 나머지 환자들에서는 항암화학요법을 이용한 방광 내 주입요법이 일차적 치료법이 된다. 또한 T2 이상의 침윤성 방광암, HIV 양성을 보이는 환자와 같은 면역기능에 장

애가 있는 경우, 방광암이외의 다른 악성종양이 동반된 경우, 활동성 결핵 환자, 임신부 및 모유를 먹이는 환자에서는 BCG를 이용한 방광 주입요법은 절대 금기로 되어있다.

2. BCG 방광 내 주입요법의 효능

여러 연구결과에 의하면 BCG 방광 내 주입요법은 방광 상피내암 및 표재성 방광암의 재발을 방지하며 수술 후 잔존암(residual tumor)을 제거하고 또한 종양의 진행을 예방하며 무병기간(disease free interval)과 생존기간을 연장시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

1) Efficacy on Recurrence

BCG는 지금까지 알려진 방광 내 주입 약제 중에서는 표재성 방광암의 예방에 가장 효과적인 것으로 알려져 있다. 여러 연구자들의 보고를 종합해 보면 수술만 시행한 군에 비해 BCG 사용한 군의 종양 재발 억제 효과는 약 44%로 대조군에서의 재발율이 72%인데 반하여 BCG 치료군은 약 28%로 보고하고 있다(Table 1). 또한 다른 방광 내 항암요법에 비해서도 더 높은 예방 효과를 보고하고 있는데 mitomycin C, epirubicin, thiotepa, doxorubicin 등을 사용한 경우와 비교해 볼 때 약 10-50% 정도의 더 나은 치료 효과를 보고하고 있다(Table 2). 특히 재발의 위험성이 높은 경우 그 효과는 더욱 뚜렷하며 전립선 요도의 종양에 대해서도 효과적인 것으로 알려져 있다.

2) Efficacy in Carcinoma in situ

방광의 상피내암을 BCG를 이용한 방광 내 주입요법으로 치료하였을 때 완전관해율(complete remission rate)은 70% 정도로 보고되고 있으나 치료 5년 후에는 50%, 10년 후에는 약 30%로 완전관해율이 감소하는 것으로 알려져 있다.

이러한 치료 실패의 상당부분은 종양이 하부요관이나 전립선요도와 같은 방광 내부로 진행(extrave

Table 1. Effect of BCG Immunotherapy for Superficial Bladder Tumor in Controlled Trials

Author	No.	Tumor recurrence		Benefit (%)
		Control (%)	BCG (%)	
Lamm '85	57	52	20	32
Herr et al '85	86	95	42	53
Herr et al(CIS) '86	49	100	35	65
Yamamoto et al '90	44	67	17	50
Park and lee '90	35	93	40	53
Pagano et al '91	133	83	26	57
Mekelos et al '93	94	59	32	27
Krege et al '96	224	48	29	24
Total	722	72	28	44
Total	722	72	28	44

Table 2. Comparison of BCG Immunotherapy with Intravesical Chemotherapy for Superficial Bladder Cancer in Controlled Trials

Authors	Tumor recurrence (%)					Benefits (%)
	BCG	TT	DOX	MMC	ERB	
'Brosman	0	47				47
Martinez-Pineiro et al	13	36	43			30
Lamm et al	63		83			20
	30			25		-5
Debruyne et al	29 (RIVM)			26		-3
Witjes et al	34 (Tice)					-8
Krege et al	26			27		1
Lee et al	62			80		18
Lee et al	45			70		25
Lundholm et al	51			66		15
Melekos et al	45				56	11

TT, thiotepa; DOX, doxorubicin; MMC, mitomycin C; ERB, epirubicin; RIVM, Dutch BCG substrain; Tice, BCG substrain.

sical progression)하기 때문이라고 알려지고 있다. 그러나 BCG 치료 후 전립선 요도에 종양 침범하는 비율은 약 1.5-6.3% 정도로 이는 항암화학제를 이용한 경우(33-37%)에 비해서는 훨씬 낮은 비율이다. 방광 상피내암의 치료에 있어서 BCG와 항암 화학요법제를 이용한 방광 내 주입요법을 비교한 연구결과를 보면 BCG를 이용한 경우에 완전관해율은

74%였으나 doxorubicin을 이용한 경우는 42%였으며 평균 무병기간(disease free interval)도 BCG를 사용한 경우는 48개월이었던 반면 doxorubicin을 이용한 경우는 5.9개월로 유의한 차이를 나타내었다. 그러나 Kurth 등은 방광 상피내암의 치료에 있어 epirubicin의 효과를 비교하면서 치료효과는 투여량에 따라 달라질 수 있으며 이러한 결과는 doxoru-

bicin에도 적용된다고 하였다. 즉 이들은 완전관해율이 73% 였으며 50%의 환자가 평균 35개월 재발의 증거가 없이 생존했다고 보고하였다. 이외에도 BCG와 mitomycin을 비교한 연구에서도 BCG가 더 나은 치료 효과를 보였으며 현재 BCG 단독 투여와 BCG와 mitomycin 병용 투여를 비교하는 임상실험이 진행 중에 있다.

3) Efficacy in papillary tumor

수술 등의 방법으로 제거하지 않은 방광 내 papillary tumor에 대한 BCG의 치료 효과는 약 60% 정도로 알려져 있다. Tokyo BCG study Group은 Ta또는 T1 종양을 가지고 있는 125명의 환자를 대상으로 Tokyo BCG 172 strain 80 mg을 매주 1회씩 8주간 투여하여 66.4%에서 종양의 완전 소실이 있었으며 20.8%에서 부분적 관해가 일어났다고 보고하였다.

4) Efficacy on Progression

표재성 방광암에 대한 모든 형태의 보조요법(adjuvant therapy)의 궁극적인 목표는 종양의 진행을 예방하여 생존기간을 향상시키는데 있다. 비록 항암 화학제를 이용한 방광 내 주입요법이 단기적으로는 종양의 재발을 감소시키는 효과는 있으나 장기적으로 종양의 진행을 예방할 수는 없다고 알려져 있다.

그러나 BCG를 이용한 방광 내 주입요법은 종양의 진행을 억제하는데 대조군과 비교해 유의한 차이를 나타내었는데 BCG 치료군에서 종양의 진행률은 14% 였으며 대조군에서는 29%의 종양 진행률을 나타내었다 Herr 등(34)도 86명의 환자를 대상으로 한 연구에서 BCG 사용군에서 종양진행률은 대조군에 비해 유의하게 낮았으며(35% Vs 28%), 사망률과 방광절제술이 필요한 환자의 수도 현저히 감소하였다고 보고하였다.

3. BCG의 종류

방광암의 치료에 사용되는 대부분의 BCG는 19세기말 개발된 Pasteur strain에서부터 파생된 것들이다. 현재 8종류의 Pasteur substrain이 석구에서 사용되고 있으며 이외에도 일본 등 일부국가에서는 자국에서 생성한 strain을 사용하기도 한다(Table 3). 이론적으로 치료 효과에 있어서 모든 종류의 BCG가 동일한 효과를 나타내야 하지만 실제로는 생물학적, 물리적 특성차이로 인해 약간의 차이를 나타낸다. 동물실험을 통해 BCG의 면역성은 vaccine의 생존력(viability)과 직접적인 연관이 있는 것으로 알려지게 되었다. 즉 생체 내에서 균의 번식 능력과 균의 수가 면역성에 영향을 미치는 것이다. 그러므로 BCG ampule이나 instillation 당 colony-forming unit (CFU)의 수가 중요하다고 할 수 있다.

Table 3. BCG Strains in Use

	Recommended dose (mg)	CFU per ampule
Pasteur (France)	150-75	6×10^8
Armand Flappier (Canada)	120	1×10^9
Connaught (Canada)	81	$8-32 \times 10^8$
Tice (USA)	50	$2-8 \times 10^8$
Evans (UK)	75	$8-26 \times 10^6$
Moreau (Brazil)	100	2×10^9
RIVM (The Netherlands)	?	5×10^8
Berna (Italy)	?	5×10^6
Tokyo 172 (Japan)	80 ablative	?
	40 prophylactic	?

이러한 CFU의 수는 BCG 종류에 따라 상당한 차이를 보이며 또한 동일한 회사에서 생산된 제품들 사이에도 최고 ampule 당 10배까지의 차이를 보이는 경우도 있다. 그렇지만 생산회사들은 내용물을 mg으로 표시하고 있으며 대부분의 연구 보고들도 투여량을 단지 mg으로만 표시하여 내용물 중 CFU의 수나 subcellular particle과 BCG 생산과정에 필요한 다른 성분의 함유정도를 알 수 없는 실정이다.

현재까지 표재성 방광암에서 BCG strain의 효능을 비교하는 연구는 단지 2차례 밖에 시행되지 않았다. 그 중 하나는 RIVM-BCG와 TICE-BCG를 5×10^8 CFU씩 투여하여 그 효능을 비교한 연구로 상피내암을 제외한 표재성 종양에서 RIVM-BCG가 Tice-BCG보다 더 나은 치료효과를 나타낸다고 보고하였다(p=0.04). 또 다른 한 연구는 Evans BCG와 Pasteur BCG를 비교한 것으로 그 효능면에서 통계적 차이를 발견할 수 없다고 보고하였다.

4. 투여량

현재까지 다양한 용량의 BCG들이 방광암의 치료에 이용되었으나 pasteur strain 150 mg, Connaught 120 mg(건조 중량 81 mg), Tice 50 mg, A Frappier 120 mg이 가장 효과적인 용량으로 알려져 있다. 이러한 용량은 대개 3×10^8 에서 1×10^9 CFU 정도이나 실제로 치료효과를 나타내는 최소용량이 얼마인지는 아직 모르는 실정이다. Bassi 등은 Pasteur BCG 75 mg과 150 mg의 치료 효과를 비교하였는데 무병기간은 저용량 사용군에서 더욱 길었는데 Ta tumor에서는 저용량 사용군과 고용량 사용군 사이에서 유의한 차이를 보이지는 않았으나 상피내암의 경우에는 저용량 사용군에서 통계적으로 유의하게 좋은 치료 효과를 나타내었고 T1 tumor의 경우에는 통계적 유의성은 없지만 저용량 치료군에서 더 좋은 치료 효과의 경향을 보였다. 한 차이를 나타내었다. 그러나 종양의 진행률은 두군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다 Connaught BCG 27 mg과 81 mg 사이의 치료 효과를 비교한 연구에서

는 종양의 재발율과 진행율에서 유의한 차이를 발견할 수 없었지만 저용량을 사용한 군에서 대체로 더 높은 재발율과 진행률을 나타내는 경향이 있었다 아직까지는 방광암 치료에 있어서 가장 적절한 BCG 용량은 연구 중에 있는 상태이며 현재 Spanish group CUETO에서 Connaught BCG 13.5 mg과 27 mg, 그리고 mitomycin 30 mg의 비교연구가 TaG2와 T1G1-2 종양을 대상으로 진행 중에 있다. 여러 연구들에서 모두 저용량의 치료군에서 낮은 합병증을 나타내었다. 적절한 치료 용량의 결정을 위해서는 더 많은 연구들이 시행되어야 하겠지만 현재로서는 대부분의 중등도의 위험도를 보이는 종양에서는 표준용량의 50%를 감소하여 사용하여도 무난할 것으로 추정하고 있다.

5. BCG 투여방법

가장 적절한 BCG 투여방법은 아직 논란의 대상이 되고있다. 즉 일부에서는 6-12주간 매주 투여하는 단기 요법을 선호하고 있으나 또 다른 일부 연구자들은 2-3년간 BCG를 주입하는 장기요법을 선호하기도 한다 특히 장기요법을 선호하는 측의 이유는 반복적인 BCG의 투여가 종양에 대한 체내 면역 반응을 유지시킨다는 것이다. 이러한 투여방법에서 차이가 나는 이유 중의 하나는 치료의 목적이 무엇인가에 따라 달라진다는 것이다. 만약 치료의 목적이 상피내암을 포함하는 잔존암의 제거에 있다면 6주간 매주 투여하고 만약 실패시 6주간 매주 한번씩 더 주입하는 단기요법을 실시하는 것이 바람직할 것이다. 만약 이러한 단기요법에 반응을 하지 않는 경우에는 BCG 이외의 다른 치료법을 고려하는 것이 바람직하다. Catalonia 등은 첫 6주 치료 후 완전 관해율은 51%였으며 한번 더 6주간 치료한 경우 추가로 38.7%에서 완전 관해가 일어났으나 더 이상의 추가치료에서 더 이상의 치료 효과를 관찰할 수는 없었으며 계속적으로 BCG를 추가하였을 때 30%에서 침윤성 암으로의 진행을 보였으며 50%는 원격 전이를 나타내었다고 보고하였다.

반대로 종양의 치료 후 재발의 예방을 목적으로 BCG를 투여하는 경우에는 단기요법과 장기간의 유지요법을 병용하는 것이 바람직하는데 이때 단기요법을 실시하는 이유는 수술 후 초기에 종양세포가 다른 부위로 전파되는 것을 최소화하고 육안으로는 보이지 않는 미세한 종양병소를 제거하기 위해서이다. 또한 장기간의 유지요법은 요중에 존재하는 종양유발인자(oncogenic factor)에 의한 방광 상피세포의 악성화(malignant transformation)을 방지하고 동시에 방광에 지속적인 항원자극(antigenic stimulation)을 주기 위하여 실시한다. SWOG는 6주간의 단기 요법과 장기간의 유지요법을 비교하였는데, 이때 유지요법은 6주간의 성공적인 단기요법 후 3개월과 6개월에 3주에 걸쳐 3회의 BCG를 투여하고 이후 3년간 6개월마다 3주에 3회의 BCG를 추가로 주입하는 방법이다. 이들의 연구결과를 보면 장기간의 유지요법이 초기에 재발한 Ta, T1 환자 뿐만 아니라 상피내암에서도 단기요법에 비해 더욱 우수한 치료효과를 보이며 특히 환자의 생존율도 더 상승시킨다고 보고하였다. Bohle 등도 유지요법이 종양의 재발예방에 단기요법보다 더욱 효과적이라는 것을 면역조직학적 방법을 이용하여 입증하였는데 이들은 매 3개월마다 추가 BCG의 주입을 실시한 환자의 방광에서만 T cell, B cell 및 macrophage의 침윤과 같은 지속적인 면역체계의 활성화를 관찰할 수 있었다. 하지만 장기 요법은 그 부작용이 단기요법에 비해 높다는 단점을 가지고 있기 때문에 고위험군의 경우에 선택적으로 시행되어야 할 것으로 생각된다.

6. BCG의 독성작용

BCG 치료에 따른 부작용 및 이의 치료법과 예방법은 BCG가 방광암의 치료에 이용된 이후 계속적으로 관심의 대상이 되고 있다. 대부분에서 BCG의 부작용은 경미한 것으로 보고되고 있으나 이론적으로 생균인 BCG는 파괴된 요로상피를 통하여 혈중으로 흡수되어 치명적인 부작용을 초래할 수 있다.

사실상 통상적인 치료 목적으로 사용되는 BCG용량은 혈관으로 체내에 주입할 경우 충분한 치사량이 된다. Lamm 등은 2,602명의 환자를 대상으로 BCG 치료에 따른 부작용 및 합병증을 조사하여 방광염이 가장 흔한 부작용으로 환자의 91%에서 발생하며 이들 중 25-28%는 미열과 전신 쇠약감을 동반한다고 보고하였다. 이외에도 환자의 43%에서 경미한 혈뇨가 발생하였으며, 심각한 부작용인 고열, 육안적 혈뇨, 과립성 전립선염(granulomatous prostatitis), 폐렴, 간염, 수축성 방광 등도 0.2-3%의 환자에서 발생하였으며, 생명에 가장 위협적인 BCG 패혈증도 0.4%의 빈도를 나타내었다고 하였다. 특히 패혈증은 도뇨관 삽입 시 요도의 손상이 생긴 경우나 TUR-B 후 너무 일찍 BCG를 주입한 경우에 주로 발생하는 것으로 알려져 있으므로 보통 수술 후 8-10일 후에 BCG를 주입하는 것이 바람직하며 BCG 주입을 위한 도뇨관 삽입시 요도의 손상을 주지 않도록 주의할 하여야 한다.

BCG 주입 후 발생하는 방광 자극증상의 대부분은 oxybutynine과 NSAID로 해결이 가능하나 지속적인 방광염, 혈뇨와 고열이 있는 경우에는 1일 300mg의 INH를 3개월간 투여하고 증상이 소실되었을 때 다시 BCG를 주입하여야 하는데 이러한 경우 BCG 투여 3일 전부터 3일간 INH를 투여하면 방광의 자극증상을 예방할 수 있다. 만약 앞에서 언급한 심각한 부작용이 발생한 경우에는 1일 INH 300mg, rifampin 600mg, ethambutol 1,200mg을 6개월간 투여하며 더 이상의 BCG를 주입하여서는 안된다. 또한 BCG에 의한 패혈증이 발생한 경우에는 첫 1주일동안 INH, rifampin, ethambutol에 cycloserine과 prednisolone을 추가하여 투여한다.

BCG의 독성을 줄일 수 있는 두 번째 방법은 BCG의 투여용량을 줄이는 것으로 대부분의 연구에 의하면 투여량의 감소는 부작용이나 합병증의 빈도를 유의하게 감소시킨다고 보고하고 있다. 그러나 아직은 얼마까지 투여량을 줄여야 종양의 치료효과에는 영향을 주지 않으며 부작용을 최소화시키는가

에 관하여서는 더 많은 연구가 있어야 할 것이다.

BCG의 독성을 줄일 수 있는 세 번째 방법은 BCG 생균의 독성부분을 제거한 antigenic bacterial fraction 또는 BCG의 antigenic extract를 사용하는 것이다. 동물실험에서도 BCG glycan preparation (PS1, polysaccharide rich aqueous extract of BCG) 이 방광 이행상피세포암의 성장을 억제하는 것이 입증되었다.

7. BCG의 치료 효과를 상승시키는 방법

방광암 치료에 있어서 BCG의 작용기전을 규명하고 독성을 줄이려는 노력 이외에도 최근에는 BCG의 치료효과를 상승시키는 방법들에 관한 많은 연구들이 진행 중에 있다. 이러한 BCG의 치료 효과를 상승시키는 방법들에는 대상 환자를 적절히 선택하는 것과 다른 치료 약제와의 병용요법, 그리고 자연요법을 이용하여 면역 방어체계를 향상시키는 방법 등이 있다.

치료 대상 환자를 선택할 때 BCG 주입요법이 과연 이 환자에게 많은 도움을 줄 수 있을 것인가를 신중히 고려하여야 하며 특히 중등도의 위험성을 보이는 Ta, T1 방광암에서는 BCG의 사용을 더욱 신중히 고려해 보아야 한다. 최근에는 표재성 방광암의 예후를 예측하기 위한 여러 종류의 예후 인자들이 개발되어 있으며 그 종류는 다음과 같다.

(1) Tumor cell receptors and products: epidermal growth factor (EGF)와 autocrine motility factor expression의 상승은 침윤성 방광암으로의 진행을 나타내는 예후인자이다.

(2) Proliferative antigen: nuclear antigen Ki-67과 같이 세포의 증식능력을 나타낸다.

(3) Cytogenetics

① Deletion of 17p gene: 침윤성 종양에서 흔히 볼 수 있다.

② P53 mutation: 방광근 침윤 및 환자의 생존율과 관련이 있다.

(4) Blood group antigens and precursor

① The Lewis blood group antigen: 방광종양세포가 있는 경우에만 발현된다.

② Thomsen-Friedenreich blood group precursor antigen (T): BCG 치료에 대한 종양의 반응을 예상할 수 있다. Dow 등은 T Ag 양성인 환자에서 BCG 치료 후 완전관해율은 81%였으나 음성인 환자에서는 11%의 완전관해율을 나타내었다고 보고하였다.

(5) DNA ploidy: 상피내암 진단 시 multiple aneuploid cell line을 보인 환자는 one line aneuploid cell line을 보인 환자에 비해 침윤성 방광암이나 전이암으로의 진행이 더욱 높은 것으로 알려지고 있다(79% Vs 19%).

BCG와 IL-2, KLH, INF- α 와 같은 다른 면역제제 또는 adriamycin 같은 항암화학제를 병용하는 것이 BCG 단독요법보다 더욱 효과적이라는 동물실험결과가 보고되었으며 사람에게 있어서도 Spanish group CUETO에서 BCG 단독요법과 BCG와 mitomycin 병용요법의 비교연구가 현재 진행 중에 있다. 또한 Bercovich 등은 36명의 환자를 대상으로 half-dose Pasteur BCG (75 mg)와 INF- α -2b (10×10^6 unit)를 병용투여한 결과 BCG 단독요법(150 mg)보다 종양의 재발을 및 부작용의 빈도가 유의하게 감소하였다고 보고하였다.

역학조사에 의하면 종양환자는 zinc의 혈 중 농도가 대조군에 비하여 유의하게 낮았으며 이러한 zinc의 결핍은 thymic atrophy, helper T cell의 기능 저하, 그리고 감염에 대한 인체 저항력의 감소를 초래하는 것으로 알려져 있다. 또한 vitamin A, B6, C, E의 결핍도 인체 면역체계의 손상과 관련이 있으므로 이러한 zinc 또는 vitamin 투여가 NK cell의 활성도를 상승시킨다고 알려지고 있다. Lamm 등은 저용량의 BCG 주입요법을 받은 환자 중 고용량의 vitamin A, B6, C, E와 zinc를 복용한 환자에서 1일 권장량의 vitamin과 zinc를 복용한 환자에 비하여 종양 재발율이 40% 감소하였다고 보고하였다.

8. 결론

BCG는 표재성 방광암 치료에 있어 가장 효과적인 면역요법제로 T1G3 tumor와 상피내암 환자의 치료에 일차 약제로 선택되어진다. 그러나 이에 따른 부작용이나 사용상의 문제점들이 전혀 없는 것은 아니다. 즉 BCG의 적정 투여량 및 투여방법, 치료효과를 증대시키기 위한 방법과 같은 여러 문제들에 대한 해결방안을 찾기 위한 많은 연구와 노력이 필요할 것으로 생각된다.

Interferon

Interferon (IFN)은 체내에서 생성되는 cytokine으로 세포의 증식을 억제하고 면역기능을 조절하는 기능을 한다. 인체 내에서 생성되는 IFN는 그 기원과 유도기전에 따라 세 가지로 나뉘는데(INF- α , β , γ) 방광암의 치료와 예방을 위하여 사용되는 것은 INF- α 이다. INF- α 를 이용한 방광암 치료는 처음에는 혈관 내 주사를 통한 전신적 치료와 종양 자체에 직접 주사하는 방법이 이용되어 왔다. 하지만 이러한 방법들은 거의 효과가 없어 현재는 다른 치료법처럼 방광 내 주입요법이 이용되고 있다.

INF- α 를 이용한 표재성 방광암과 상피내암의 치료는 일부 제한된 연구자들에 의해 시도되어 왔으며 대규모 연구도 없는 까닭에 아직 까지 그 적정 용량과 투여 방법에 대한 통일된 의견은 없는 실정이다. 하지만 기존의 방광 내 치료법이 대부분 국소 자극 증상을 그 부작용으로 가지고 있는 반면 INF- α 는 그 부작용이 매우 경미하다는 장점이 있다. 또 여러 연구자들의 보고에 의하면 종양의 예방면에서 BCG나 mitomycin C에 비해 약간 떨어지기는 하지만 거의 비슷한 효과를 보여주고 있으며 BCG 치료 이후 재발한 환자에서도 효과를 나타내는 것으로 보고되고 있다. 최근에는 BCG와 INF- α 와의 병합요법도 연구되어 좋은 효과와 적은 부작용을 보고하고 있다. 따라서 INF- α 는 BCG 사용할 때 그 부작용

으로 인해 더 이상의 BCG 치료가 불가능하거나, BCG 치료 후 재발한, 전신전이나 침윤성 방광암으로의 진행의 위험성이 낮은 환자들을 대상으로 선택적으로 사용할 수 있을 것으로 생각되며 다른 방광 내 주입 약물과의 병합요법도 시도될 수 있으리라 여겨진다.

Interleukin-2

Interleukin은 면역반응을 조절하는 인자로 많은 Interleukin은 직접적으로 종양의 성장을 억제하거나 종양의 면역성을 조절하는 항암 효과를 가지고 있다고 알려져 있다. 방광암의 치료에 사용되는 interleukin-2 (IL-2)는 T cell의 증식에 관여하며 T cell의 cytokine 생성을 촉진하고 Natural killer cell과 LAK cell을 활성화시킨다.

방광암에 사용되는 유일한 interleukin인 IL-2는 신세포암을 비롯한 여러 전이암에 사용하여 약 19%의 치료효과를 보고한 바 있지만 방광암에 대해서는 그 연구가 미약한 실정이다. Pizza 등은 10명의 침윤성 방광암 환자에서 종양 내 주입 요법을 통해 50%의 완전관해를 보고하였고 Huland 등도 5명의 환자 중 1명에서 완전관해를 보고하는 등 방광종양의 치료에 있어 일부 효과가 있다는 보고가 있지만 그 예방효과나 유용성, 치료용량, 치료방법에 대해서는 충분한 연구가 진행되지 못하고 있는 실정이다. 하지만 IL-2의 방광 내 주입요법은 부작용이 거의 없는 안전한 방법이며 BCG 치료 후 소변 내 IL-2의 농도가 상승되는 것으로 미루어 볼 때 앞으로의 치료방법의 하나로 연구되어지리라 생각된다.

참고 문헌

1. Jimenex-Cruz JF, Vera-Donoso CD, Leiva O, Pamplona M, Rioja-Sanz LA, Martinez-Lasierra M, et al: Intravesical immunoprophylaxis in recurrent superficial bladder cancer (stage I): mul-

- ticenter trial comparing bacillus Calmette-Guérin and interferon-alpha. *Urology* 50:529-35, 1997
2. Kurth KH: Diagnosis and treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: Facts and perspectives. *Eur Urol* 31:10-9, 1997
 3. Lee C, Park MS: Prophylactic treatment of superficial bladder tumor. *Int J Urol* 5:511-20, 1998
 4. Mack D, Frick J: Low-dose bacillus Calmette-Guérin (BCG) therapy in superficial high-risk bladder cancer: a phase II study with BCG strain Connaught Canada. *Br J Urol* 75:185-7, 1995
 5. Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L: BCG update: Intravesical therapy. *Eur Urol* 31:31-41, 1997
 6. Otter WD, Dobrowolski Z, Bugajski A, Papla B, van der Meijden AMP, Koten JW, et al: Intravesical interleukin-2 in T1 papillary bladder carcinoma: Regression in marker lesion in 8 of 10 patients. *J Urol* 159:1183-6, 1998
 7. Pagano F, Bassi P, Piazza N, Avatangelo G, Drago Ferrante GL, Milani C: Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur Urol* 27:19-22, 1995
 8. Park MS, Lee C: Bacillus Calmette-Guérin instillation as prophylactic treatment of superficial bladder tumor 31:52-8, 1990
 9. Ratliff TL, Lattime EC, Williams RD: Immunology of bladder cancer. In: Rhagavan D, Scher HI, Liebel SA, Lange P, editors. *Principle and practice of genitourinary oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 239-48, 1996
 10. Stricker P, Pryor K, Nicholson T, Goldstein D, Golovski D, Ferguson R, et al: Bacillus Calmette-Guérin plus intravesical interferon alpha-2b in patients with superficial bladder cancer. *Urology* 48:957-62, 1996
 11. Tubaro A, Stoppacciaro A, Velotti F, Bossola PC, Cusumano G, Vincentini C, et al: Local immunotherapy of superficial bladder cancer by intravesical instillation of recombinant interleukin-2. *Eur Urol* 28:297-303, 1995

이 상 은

1. 1975년 서울대학교 의과대학 졸업
2. 1986년 일본 자혜 의과대학 Visiting Professor
3. 1986년 - 88년 미국 Duke 의과대학 Research Fellow
4. 1992년 미국 USC 의과대학 Visiting Professor
5. 1995년 - 현재 서울대학교 의과대학 비뇨기과 교수
6. 1999년 - 현재 대한 전립선학회 회장