

방광암 환자에서 방광내 BCG 점적술 시행 후 발생한 육아종성 간염 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*, 비뇨기과학교실†

손주익 · 정준표 · 백승석 · 이정일 · 김정한 · 문병수 · 이관식 · 이상인 · 문영명
박찬일* · 김혜령* · 정병하†

A Case of Granulomatous Hepatitis Developed after Intravesical BCG Instillation for Bladder Cancer

Ju Ik Son, M.D., Jun Pyo Chung, M.D., Seung Suk Paek, M.D., Jung Il Lee, M.D.,
Jung Hwan Kim, M.D., Byung Soo Moon, M.D., Kwan Sik Lee, M.D., Sang In Lee, M.D.,
Young Myoung Moon, M.D., Chan Il Park, M.D.*, Hae Ryoung Kim, M.D.*,
and Byung Ha Chung, M.D.†

Departments of Internal Medicine, Pathology*, and Urology†,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Granulomatous hepatitis is a rare but serious systemic complication of intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy, which has been proved more effective than most chemotherapeutic agents in the treatment of superficial bladder tumors and carcinoma *in situ*. Recently, we experienced a 64 year-old male with granulomatous hepatitis which had occurred following an intravesical BCG immunotherapy for an adjuvant treatment of superficial bladder cancer. The patient took isoniazid (300 mg) due to fever that had developed soon after an intravesical BCG immunotherapy. When he presented with clinical features of hepatic failure and sepsis, it was difficult to differentiate granulomatous hepatitis from isoniazid-induced hepatotoxicity. The patient died 20 days after the intravesical BCG immunotherapy (2 days after liver biopsy). This case indicates that granulomatous hepatitis is a fatal complication of the intravesical BCG therapy. Thus, a close follow-up and prompt diagnostic effort with optimal treatment should be instituted. (**Korean J Gastroenterol 2002;39:375-378**)

Key Words: Granulomatous hepatitis, BCG, Bladder cancer

서 론

Bacillus Calmette-Guerin (BCG)은 *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*)를 약독화한 생균 백신으로 이를 방광 내에 점적하는 치료법은 비특이적 면역요법으로서 표재성 방광암의 치료에 널리 사용되고 있으며, 그 성공률이 63%에서 100%

에 이르는 효과적인 치료법으로 인정받고 있다.^{1,2} 그러나 BCG는 생균 백신이라는 그 특성상 방광내 점적술에 따른 부작용이 다양하게 보고되고 있는데, 방광염과 같은 경미한 국소 부작용부터 그 발생률은 낮지만 육아종성 간염, 폐렴 및 BCG 패혈증과 같은 심각한 전신적인 부작용까지 보고되고 있다.^{1,2} 한편 육아종성 간염은 다양한 원인에 의해 발생하여 조직학적으로 탐식세포가 변형된 세포인 유상피 세포의 집합인 육아종을 특징으로 하는 질환으로서,³ 국내에서도 산발적으로 보고되었으나^{4,6} 아직 BCG 치료에 의해 발생한 육아종성 간염에 대한 보고는 없다. 저자들은 최근 표재성 방광암으로 경요도 방광절제술을 시행받은 뒤 보조

접수: 2001년 11월 19일, 승인: 2002년 3월 29일
연락처: 정준표, 135-270, 서울특별시 강남구 도곡동 146-92
영동세브란스병원 내과
Tel: (02) 3497-3310, Fax: (02) 3463-3882
E-mail: chungjp@yumc.yonsei.ac.kr

요법으로 방광내 BCG 점적술 치료를 받은 64세 남자 환자에서 BCG의 전신적인 합병증으로 발생한 육아종성 간염 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

64세 남자가 내원 10일 전부터 시작된 발열과 전신쇠약감을 주소로 본원 비뇨기과에 입원하였다. 환자는 내원 30년 전 폐결핵으로 항결핵제를 복용한 후 완치 판정받은 병력이 있었던 것 외에는 과거력 및 가족력에서 특이 소견 없었다. 환자는 내원 8개월 전부터 발생한 무통성 혈뇨로 인해 본원 비뇨기과 외래에 내원하여 시행한 경정맥 요로조영술에서 방광에 2×2 cm 크기의 결손 음영이 발견되어 방광암 의심하에 입원 16일 전 경요도 방광암절제술을 받았다. 시술 당일 Foley 도관으로 나오는 소변이 깨끗한 것을 확인한 후 방광 내로 BCG 1 바이알(Connaught Laboratories Limited, Ontario, Canada)을 점적하였다. 절제 표본의 조직검사 결과는 표재성 방광암(high grade, pT1)이었다. 환자는 시술 당일 미열이 있다가 다음 날 38.6℃까지의 열이 발생하여 예방 목적으로 isoniazid (INH) 300 mg과 pyridoxine 50 mg를 복용하기 시작하였으며, 정상 체온으로 회복되어 수술 후 3일 만에 퇴원하였다. 환자는 퇴원 후 간헐적으로 38.0℃ 이상의 발열이 발생하여 수술 후 16일째에 비뇨기과로 재입원하였으며, 곧 내과로 전과되었다.

내원 당시 문진에서 발열, 오한, 전신쇠약감, 식욕부진, 오심을 호소하였다. 전신신체검사서 혈압 140/70 mmHg, 맥박 72회/min, 호흡 20회/min, 체온은 36.5℃였고, 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였고, 공막에 황달이 관찰되었다. 두경부와 흉부, 사지 검진 소견에서 특이 소견은 없었으나, 복부 진찰 소견에서 우측골 하연으로 간이 2횡지 촉진되었다. 입원 당시 시행한 말초혈액검사상 백혈구 3,970/mm³, 혈색소 14.6 g/dL, 헤마토크릿 41.9%, 혈소판 65,000/mm³ 이었고, 혈청 생화학검사 소견은 공복 혈당 98 mg/dL, BUN 28.6 mg/dL, 크레아티닌 1.1 mg/dL, 요산 3.1 mg/dL, 콜레스테롤 104 mg/dL, 총 단백 6.4 g/dL, 알부민 3.0 g/dL, 총 빌리루빈 7.1 mg/dL, 알칼리성 포스파타제 758 IU/L, r-GT 700 IU/L, AST 330 IU/L, ALT 183 IU/L였고, 프로트롬빈 시간 14.0 sec (INR 1.13), D-dimer 6.35 µg/mL 및 anti-thrombin III 85%였다. 간염표지자검사서 HBsAg, anti-HBs, IgM-anti-HBc, IgM-anti-HAV 및 anti-HCV 모두 음성이었다. 혈액과 소변의 세균배양검사는 모두 음성이었다.

입원 2일째 시행한 복부 초음파검사서 간내 종괴나 간외담도의 확장 등의 이상 소견은 관찰되지 않았다. 입원 당시부터 항생제를 투여하였으나 환자는 계속 38.0℃ 내외의 발열이 있었고, 혈소판감소증이 진행하여 패혈증의 양상을

보였다. BCG 치료의 합병증으로 발생한 육아종성 간염과 INH에 의한 독성 간염을 완전히 배제할 수 없어 초음파 유도 간조직생검을 시행하기로 하였다. 입원 3일째 혈소판이 35,000/mm³로 감소되어 있어 혈소판 수혈을 시행하였으며, 혈소판이 99,000/mm³로 상승한 것을 확인한 후 초음파 유도 간조직생검을 시행하였다. 간생검 조직에 대한 조직학적 검사에서 전락성 괴사를 동반하지 않은 다수의 육아종이 간질질 내에서 발견되어 육아종성 간염으로 진단하였으며(Fig. 1), Ziehl-Neelsen 염색에서 항산균은 발견되지 않았다. 한편, 혈액과 간조직으로 시행한 *Mycobacterium*에 대한 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 결과는 음성이었다.

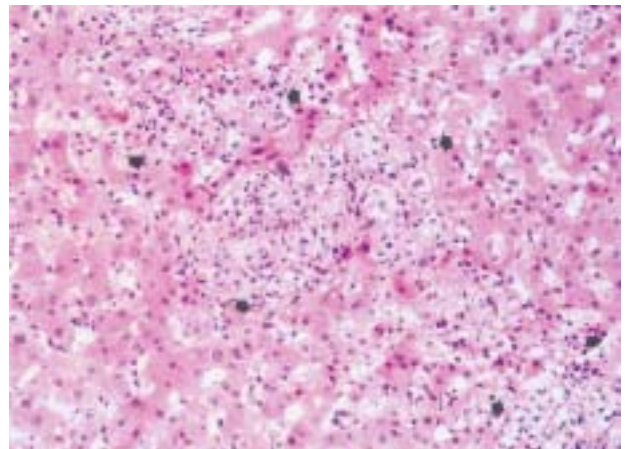


Fig. 1. A microscopic finding of the liver biopsy specimen. This finding shows multifocal ill-defined non-caseating granulomas that consist of loose aggregates of epithelioid cells and lymphocytes (arrows) (H&E stain, ×200).

환자는 간조직검사 당일 저녁 서서히 진행되는 복강 내 출혈의 양상을 보여 적혈구 및 혈소판 수혈 등으로 치료하였으나, 입원 4일째 사망하였다. 입원 4일째 시행한 프로트롬빈 시간은 34.2초(INR 3.62), 활성화 트롬빈 시간은 180.0초였다.

고 찰

방광내 BCG 점적술은 1970년대 후반부터 표재성 방광암의 치료에 이용되기 시작하였으며, 현재에도 가장 효과적인 치료법의 하나로 인정되고 있다.^{1,2} BCG가 항종양 효과를 나타내는 기전은 아직 잘 알려져 있지 않지만 비특이적인 면역반응에 의해 종양세포의 파괴를 초래하는 것으로 추정하고 있으며, 또 다른 가능한 기전은 BCG에 의해 초래된 심한 방광내 염증반응에 의해 국소적인 허혈 상태가 발

생하여 종양세포가 괴사된다는 것이다.⁷ 일반적으로 방광내 BCG 점적술은 약 1억 개의 균주를 함유하고 있는 1 바 이알의 BCG를 50 mL의 생리 식염수에 섞어 요도를 통해 도관을 삽입한 후 방광 내로 주입하고 약 2시간 동안 유지하는 방법이며,⁸ 이를 일주일 간격으로 6회 시행하고 이후에는 한달 간격으로 시행할 수 있다.⁹

한편 BCG 치료는 비록 약독화 백신이긴 하지만 생균을 체내에 주입하는 것이므로 치료에 따른 합병증들이 상당수 보고되고 있으며, 이러한 합병증은 국소 부작용과 전신 부작용으로 구분할 수 있다.¹² 방광내 BCG 점적술의 국소 부작용으로는 방광염, 육안적 혈뇨, 경도의 발열과 피부발진, 육아종성 전립선염, 요관 폐쇄, 부고환염 및 방광 구축(contracture) 등이 보고되고 있다.¹² 특히 경도의 방광염은 방광내 BCG 점적술을 시행받은 거의 모든 환자에서 수 시간 내에 나타난 뒤 48시간 내에 회복된다.^{12,9} 경도의 발열 역시 거의 대부분의 환자에서 나타나며 세 번째 BCG 점적술 이후에 흔히 나타난다.¹ 이러한 부작용들은 대개 대증적으로 치료할 수 있으나 호전될 때까지는 추가의 BCG 점적술은 연기하여야 한다.¹

BCG 투여로 인한 중증의 전신적 합병증 발생률은 방광내 점적술을 시행받은 전체 환자의 1% 미만으로 알려지고 있으며, Lamm 등¹은 방광내 BCG 점적술 후 육아종성 간염이 0.7%, 치명적인 패혈증이 0.4%의 빈도로 발생하였다고 보고하였다. BCG 치료에 의한 육아종성 간염에 대한 보고는 현재까지 십여 예에 이르고 있는데,⁹⁻¹⁷ 이들 보고의 내용을 요약하면 BCG 투여와 간염 발생의 기간은 수 시간에서 수개월 또는 그 이상일 수 있고, 이 부작용은 단 한번의 BCG 투여로도 일어날 수 있으며, 간 병변에서 균주를 검출되지 않는다는 것이다. 본 증례에서는 단 1회의 BCG 투여로 육아종성 간염이 발생하였으며, 간염 발생까지의 기간도 짧았고 간생검 검체에서 균주를 증명할 수 없었다.

BCG 투여에 의한 육아종성 간염이 패혈증에 의한 것인지 또는 과민반응에 의해 발생하는 것인지에 대해서는 아직 논란이 많다. 대부분의 보고된 예들에 있어서 간조직 검체에서 Ziehl-Neelsen 염색이나 PCR에서 균주를 증명할 수 없다는 것과 스테로이드치료를 반응이 있다는 사실 등은 BCG 투여에 의한 육아종성 간염이 과민반응임을 뒷받침하는 것이고,^{9,17} 드물지만 균주가 각종 방법에 의해 검출되는 경우가 있는 것을 보면 항산균 패혈증이 관여하고 있다는 증거이다.^{15,16} 본 증례의 경우에는 검체에서 항산균에 대한 염색 및 PCR 등에서 균주가 증명되지는 않았으나, 환자가 전신성 범발성 혈관내 응고증, 황달, 발열 등의 임상양상을 나타낸 것을 보아 패혈증이 있었던 것으로 추정되며, 따라서 본 환자의 육아종성 간염의 발생에 있어 패혈증이 관여했다고 생각한다.

BCG에 의한 육아종성 간염 발생의 병인을 잘 살펴보아야 하는 이유는 이 문제가 결국 치료 방법과 연계되기 때문이다. 즉 과민반응이 기전이라면 스테로이드만 사용해도 될 것이나 감염이 기전이라면 항결핵제를 사용해야 한다. 현재 추천되고 있는 방법은 항결핵제와 함께 스테로이드를 병용하는 방법인데,^{1,9,16} 이것은 많은 사람들이 BCG 투여에 의한 육아종성 간염의 발생이 과민반응과 감염이 모두 관여하는 것으로 믿는다는 것을 반증하는 것이라고 하겠다. 스테로이드는 6주에 걸쳐 서서히 감량하고 항결핵제는 INH와 rifampin을 주종으로 하는 2제 및 3제 요법을 6개월간 투여하는 것이 권장된다.^{1,16} 한편 BCG는 시험관 내에서 pyrazinamide를 제외한 모든 항결핵제에 예민하며,¹⁸ 그 외 amoxicillin-clavulanic acid, 대부분의 aminoglycoside, tetracyclin, sulfamethoxazole 및 norfloxacin 등도 효과적인 것으로 알려져 있다.¹⁸

중증의 전신적 합병증이 발생하는 경우에 가장 흔한 증상은 발열이며, 39°C 이상의 고열은 약 3%의 환자에서 나타난다.⁹ 대부분의 경우 발열은 1-2일 이내에 호전되나 매우 고열이거나 지속적인 발열일 경우에는 BCG 감염이나 심한 면역반응임을 의미한다.⁹ 따라서 BCG 투여 후 38.5°C 이상의 발열이 12-24시간 지속되면 INH를 3개월간 투여하는 것이 권장된다.¹ 본 증례에서도 방광내 BCG 점적술 후 발열이 있어 INH 300 mg을 투여하였으며, 이후 발열이 호전되는 듯하다가 다시 지속되었다. 본 증례는 결국 패혈증의 양상을 보이다가 간조직생검 후 사망까지 이르렀는데, 조금 더 자주 경과를 관찰하면서 조기에 간생검을 시행하였다면 적절한 치료를 할 수 있었을 것으로 생각한다. 본 환자를 내과에서 처음 진료한 시기는 INH에 의한 독성 간염과 육아종성 간염의 감별이 어려웠기 때문에 스테로이드를 단독으로 사용할 수도 없었고, 또한 INH와 rifampicin 같은 강력한 항결핵제를 사용할 수도 없었다. 향후 저자들의 경우처럼 간생검과 같은 침습성 검사를 시행할 만한 여유가 없는 증례에 대해서는 *M. bovis*에 대해 신속하게 저해 효과를 나타내는 것으로 알려진 cycloserine과² 간독성이 없는 ethambutol, quinolone 항생제 또는 aminoglycoside계 항생제 등을 병합하면서 스테로이드를 투여하는 방법을 시도해 보는 것이 좋을 것으로 생각한다.

방광내 BCG 점적술의 이러한 중증 합병증을 우려하여 INH를 무분별하게 예방 목적으로 사용하는 것은 지양해야 한다. 그 이유는 INH가 독성 간염을 일으켜서 본 증례에서와 같이 감별진단에 어려움을 줄 수 있고 항종양 효과가 감소하며, INH의 예방적 투여에도 불구하고 합병증은 여전히 일어날 수 있기 때문이다.⁹ 방광내 BCG 점적술의 중증 전신적 합병증을 예방하기 위해서는 손상성 요도관 삽관이나 경요도적 시술 후 등 비뇨기상피가 손상되어 있는 경우에

는 시술 7-14일 후에 BCG를 투여하는 것이 권장된다.^{1,2,9} 본 증례에서는 경요도적 방광암절제술을 시행하였던 당일 소변이 맑은 것을 확인한 후 바로 BCG를 투여하였는데, 이것이 본 환자의 육아종성 감염 또는 BCG 패혈증의 발병에 기여했을 것으로 생각한다.

결론적으로 저자들은 방광내 BCG 점적술 후 발생한 육아종성 감염 1예를 국내에서는 처음으로 보고하는 바이며, 방광내 BCG 점적술이 표재성 방광암의 보조요법으로서 널리 시행되고 있는 만큼 비뇨기와 의사뿐만 아니라 소화기 내과 의사들도 이 질환에 대한 진단, 치료 및 예방법을 숙지하고 있어야 할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al. Incidence and treatment of complications of Bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992;147:596-600.
2. Paterson DL, Patel A. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy for bladder cancer: review of complications and their treatment. *Aust N Z J Surg* 1998;68:340-344.
3. Guckian JC, Perry JE. Granulomatous hepatitis: an analysis of 63 cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1966;65:1081-1100.
4. Lee YH, Choi CH, Lee NS, et al. Idiopathic granulomatous hepatitis manifested with fever of unknown origin. Case report. *Korean J Intern Med* 1996;11:161-164.
5. 권영환, 천황래, 박재홍 등. 불명열의 양상을 나타낸 특발성 육아종성 감염 1예. *대한소화기학회지* 1999;34:266-270.
6. 오태훈, 이한주, 이태운 등. Common variable immunodeficiency와 병발된 육아종성 감염 1예. *대한간학회지* 2001;7:95-99.
7. Witjes JA, van der Meijden AP, Debruyne FM. Use of intravesical Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: an overview. *Urol Int* 1990;45:129-136.
8. Sosnowski JT. Complications of bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy in superficial bladder cancer. *Compr Ther* 1994;20:695-701.
9. Anonymous. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 29-1998. A 57-year-old man with fever and jaundice after intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin for bladder cancer. *N Engl J Med* 1998;339:831-837.
10. Hunt JS, Silverstein MJ, Sparks FC, Haskell CM, Pilch YH, Morton DL. Granulomatous hepatitis: a complication of B.C.G. immunotherapy. *Lancet* 1973;2:820-821.
11. Bodurtha A, Kim YH, Laucius JF, Donato RA, Mastrangelo MJ. Hepatic granulomas and other hepatic lesions associated with BCG immunotherapy for cancer. *Am J Clin Pathol* 1974;61:747-752.
12. Steg A, Sicard D, Leleu C, Debre B, Boccon-Gibod L. Systemic complications of intravesical BCG therapy for bladder cancer. *Lancet* 1985;2:899.
13. Marans HY, Bekirov HM. Granulomatous hepatitis following intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder carcinoma. *J Urol* 1987;137:111-112.
14. Thompson D, Cumming J. Granulomatous hepatitis following intravesical BCG therapy. *Br J Urol* 1990;66:432-433.
15. Proctor DD, Chopra S, Rubenstein SC, Jokela JA, Uhl L. Mycobacteremia and granulomatous hepatitis following initial intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) instillation for bladder carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1112-1115.
16. Leebeek FW, Ouwendijk RJ, Kolk AH, et al. Granulomatous hepatitis caused by Bacillus Calmette-Guerin (BCG) infection after BCG bladder instillation. *Gut* 1996;38:616-618.
17. Molina JM, Rabian C, D'Agay MF, Modai J. Hypersensitivity systemic reaction after intravesical Bacillus-Calmette Guerin: successful treatment with steroids. *J Urol* 1992;147:695-697.
18. van der Meijden AP. Practical approaches to the prevention and treatment of adverse reactions to BCG. *Eur Urol* 1995;27(suppl 1):23S-28S.