

# 표재성 방광종양에서 BCG 주입요법 후 요관 주위에 발생한 결핵성 육아종에 의한 요관폐쇄

## Ureteral Obstruction Caused by Periureteral Tuberculous Granuloma after Intravesical BCG Therapy for Superficial Bladder Tumors

Sang Bok Nam, Jung Suk Park, Jae Jun Kim, Jun Tag Park, Sam Keuk Nam

From the Department of Urology, Seoul Adventist Hospital, Seoul, Korea

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) is an attenuated strain of *Mycobacterium bovis* (M. bovis) that has been used to treat transitional cell carcinoma. Since the initial report by Morales and associates on the use of intravesical BCG for the treatment of recurrent superficial bladder tumors, intravesical therapy with BCG has proved to be more effective for prophylaxis and the treatment of superficial bladder tumors and carcinoma in situ than most of the standard chemotherapeutic agents. While the majority of patients tolerate BCG treatments well, a number of adverse reaction (e.g., fever, hematuria, dysuria, nausea and malaise) have been reported. More serious complications occur on rare occasions and they include pneumonitis/hepatitis, ureteral obstruction, renal abscess and sepsis. We report here on a case of ureteral obstruction that was caused by periureteral tuberculous granuloma after intravesical BCG therapy for superficial bladder tumors, and the condition required distal ureterectomy & ureteroneocystostomy. (Korean J Urol 2006;47:436-439)

**Key Words:** *Mycobacterium bovis*, Bladder neoplasms, Granuloma, Ureteral obstruction

대한비뇨기과학회지  
제 47 권 제 4 호 2006

서울워생병원 비뇨기과

남상복 · 박정석 · 김재준  
박준탁 · 남삼극

접수일자 : 2005년 10월 10일  
채택일자 : 2005년 12월 22일

교신저자: 박준탁  
서울워생병원 비뇨기과  
서울시 동대문구 휘경 2동 29-1  
☎ 131-090  
TEL: 02-2210-3532  
FAX: 02-2210-3588  
E-mail: sahuo@hitel.net

Bacillus Calmette-Guerin (BCG)은 *Mycobacterium bovis* (M. bovis)를 약독화한 생백신으로서, 1976년 Morales 등<sup>1</sup>이 처음으로 방광 내 주입으로 방광암의 재발률을 줄였다는 보고 이후, 비특이적 면역요법제로 널리 사용되어 왔다.

현재까지 BCG의 방광 내 주입요법이 어떠한 작용기전을 통해 항암작용을 나타내는지 명확한 작용기전은 밝혀져 있지 않으나, T cell이 매개하는 면역반응에 의해 발생하는 육아종성 염증반응이 중요한 역할을 하는 것으로 여겨지고 있다.<sup>2,3</sup>

표재성 방광암의 치료 및 재발방지의 방광 내 BCG 주입요법의 효과와 안정성에 있어서는 수많은 연구가 되어 왔으며, 여타의 화학적 치료제보다 우수한 효과를 보이고 있다.<sup>4,5</sup>

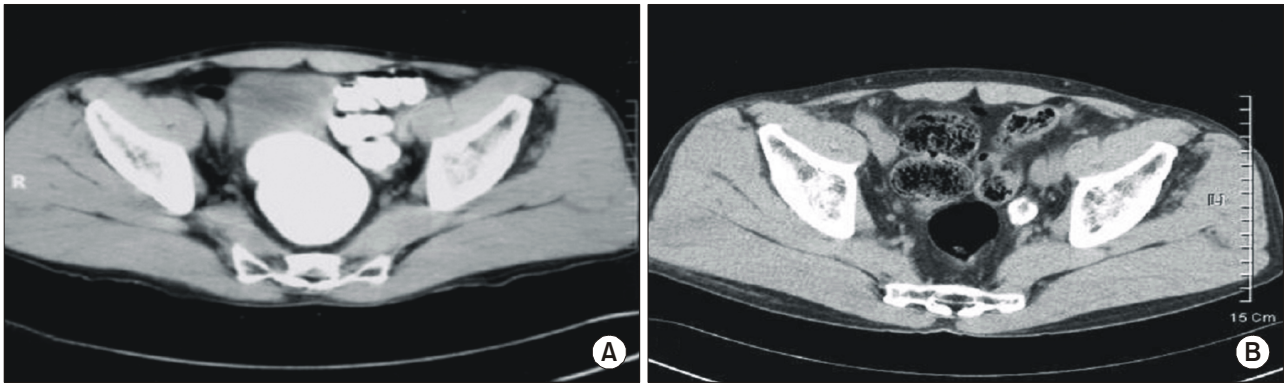
비록 95%의 환자들은 방광 내 BCG 주입요법에 심각한 부작용을 보이지 않으나, 지금까지 보고된 국소적인 부작용으로는 BCG bacilli의 직접접촉으로 유발된 육아종성 염

증반응에 의한 방광염, 혈뇨, 방광협착, 육아종성 전립선염, 부고환염, 요관 폐쇄, 신 농양 등이 있으며, 전신적 부작용으로는 BCG bacilli의 혈행성 전파에 의한 발열, 무력감과 오한, 간염, 폐렴, 피부발진, 근육통 등과 심한 경우 패혈증까지 보고되고 있으며, 더불어 혈행성 전파에 의한 요관 폐쇄, 신 농양도 보고되고 있다.<sup>6,7</sup>

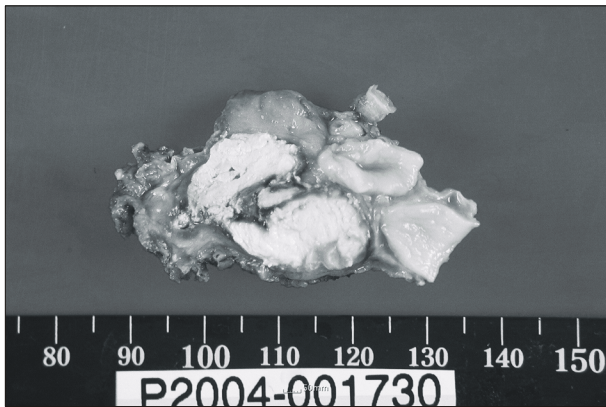
이에 저자들은 지금까지 보고된 전례를 찾아보기 힘든, BCG 주입요법 후 요관 주위에 발생한 결핵성 육아종에 의한 요관 폐쇄를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고한다.

### 증 례

53세 남자환자가 좌측 측복통을 주소로 내원하였다. 과거 거력상 내원 19년 전 폐결핵으로 진단받고 9개월 치료 후에 완치 판정 받았으며, 내원 11년 전 좌측 신 결핵 진단받고 18개월 동안 항결핵 요법 치료를 시행하였고, 치료 도중과



**Fig. 1.** (A) Abdominal CT at preoperative (TURBT) shows no specific finding except for the contrast media-filled intestine because of a prior former barium enema. (B) The preoperative a abdominal CT (distal ureterectomy & ureteroneocystostomy) shows obstruction of the left lower ureter with circular calcification after BCG instillation.



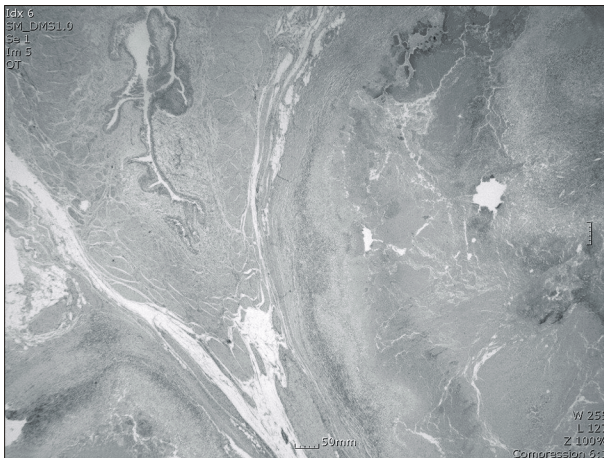
**Fig. 2.** Gross finding of periureteric soft tissue shows pale yellow caseous necrosis, about 2.7x2.0cm on the cross diameter.

치료 후에 수 차례 시행한 배설성요로조영술과 소변 항산성염색 검사에서 특이사항은 발견되지 않았다. 내원 9년 전 육안적 혈뇨를 주소로 내원하여 시행한 검사상 소변 항산성염색과 배설성요로조영술에서는 특이 사항이 없었으나, 요세포검사와 방광경 검사에서 좌측 요도 개구부 주위에 다발성 종양이 발견되었다. 병기 판정을 위한 복부-골반강 전산화 단층촬영 및 동위원소 골 주사 촬영에서는 방광주위조직으로의 침윤과 전이는 없는 것으로 판단되었으며, 양측 신우와 요관의 확장이나 폐쇄는 관찰되지 않았다 (Fig. 1A). 경요도방광종양절제술을 시행하였으며, 조직 소견으로는 방광 이행상피암으로 방광근 침윤은 발견되지 않았다. 표재성 방광암의 치료계획에 따라 경요도 방광암 절제술을 시행한 지 일주일 후 BCG 방광 내 주입요법을 한 차례 시행하고 퇴원하였으나, 다음날 고열 (39.3°C)과 오한을 주소로 입원하였으며, 보존적 치료로 증상 소실 후 BCG 방광 내 주입요법을 치료계획에 따라 6차까지 시행하였다. 이

후 2년간 요세포검사와 배설성요로조영술, 방광경 검사에서는 특이사항이 발견되지 않아서 치료를 종결하였다. 이후 7년간 추적관찰이 되지 않던 중 내원 한 달 전부터 시작된 좌측 측복통을 주소로 내원하여 시행한 방광경 검사에서 좌측 요관구 주변의 돌출과 방광 점막의 미란이 심하게 관찰되었으며, 좌측 요관구에서의 소변 분출이 관찰되지 않았다. 배설성요로조영술에서는 좌측 하부 요관의 폐쇄가 관찰되었고, 요관경 검사에서는 좌측 요관방광이행부가 황색의 끈적거리는 종물에 의해 폐쇄되어 있었다. 복부-골반강 전산화 단층 촬영소견으로는 좌측신의 신우확장이 심하였으며, 좌측 하부요관 위치에 조영이 되지 않는 종물이 관찰되었고 종물 주위를 석회화 음영이 둘러싸고 있었고, 종물 위치에서 요관이 폐쇄된 소견이 관찰되었다 (Fig. 1B). 좌측하부요관절제술과 요관방광문합술을 시행하였으며, 육안적 소견으로는 연한 황색의 건락화 피사를 동반한 2.7x2.0cm 정도의 종물이 요관의 외부에서 요관을 압박하고 있었다 (Fig. 2). 조직소견에서 종양세포는 발견되지 않았으며, 요관은 만성 염증세포의 침윤이 관찰되었고, 요관 주위로 건락화 피사를 포함한 만성 육아종성 염증소견을 보였다 (Fig. 3, 4). 이에 표재성 방광암의 경요도방광암절제술 후 방광 내 BCG 주입요법으로 발생한 요관 주위의 결핵성 육아종으로 진단하였으며, 술 후 2개월 뒤 시행한 배설성요로조영술과 복부-골반강 전산화 단층 촬영에서 좌측신의 관류와 배설이 약간 지연되고 있으나 신우 확장은 소실되었으며 요관 폐쇄 소견도 더 이상 관찰되지 않았고 현재까지 특별한 이상소견 없이 추적관찰 중이다.

## 고 찰

많은 연구에서 BCG의 방광 내 주입법은 다른 어떠한 화



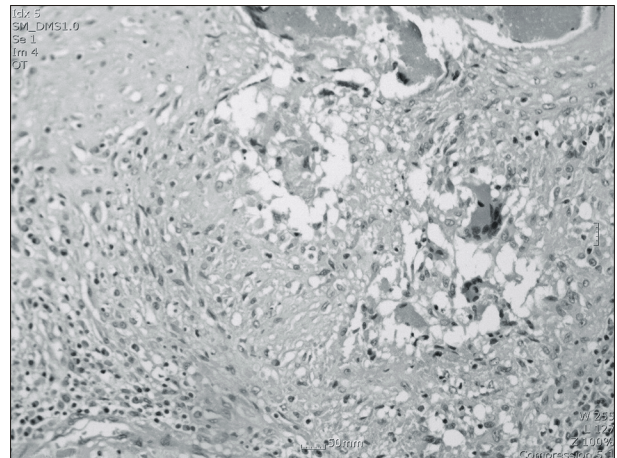
**Fig. 3.** Microscopic finding of periureteric soft tissue shows two large granulomas with central caseous necrosis compressing the ureter (H&E, x12.5).

학적 치료제 (Thiotepa, mitomycin C, doxorubicin, epirubicin) 보다 표재성 방광암과 CIS의 예방과 치료에 있어서 가장 효과적임이 입증되어져 왔다.<sup>4,5</sup> 그러나 BCG의 방광 내 주입법은 여타의 화학적 치료제보다 더 많은 국소적, 전신적 부작용을 가지고 있다.

Lamm 등<sup>4</sup>이 2,602명의 BCG 방광 내 주입법 치료를 받은 표재성 방광암 환자들의 부작용을 종합한 연구에 의하면, 비교적 흔한 부작용으로는 방광염 91%, 혈뇨 43%, 미열 28%, 무력감 24%, 오심 8% 등으로 보고되었다. 드문 부작용으로는 39.5°C 이상의 고열 2.9%, 육아종성 전립선염 0.9%, 폐렴/간염 0.7%, 관절염 0.5%, 심한 혈뇨 1.0%, 피부발진 0.3%, 부고환염 0.4%, 방광협착 0.2%, 신 농양 0.1%, 패혈증 0.4% 등이 보고되고 있으며, 본 증례와 유사한 요관폐쇄의 경우는 8례가 보고되어 이는 약 0.3%에 해당하지만, 이는 요관 내부에 발생한 육아종에 의한 것으로 본 증례와는 구별된다.<sup>6,7</sup>

Orihuela 등<sup>8</sup>에 의하면 골반 내에 발생한 육아종성 림프선염이 요관 외부에서 하부요관을 압박하여 요관폐쇄를 유발한 증례를 보고하였으며, 하부요관절제술 및 요관방광문합술을 시행하였다.

이러한 육아종에서는 대부분의 경우 결핵균을 발견하기 어려운 것으로 보아 BCG bacilli가 직접적으로 작용하여 일으키는 면역 반응에 의한 것으로 생각하며<sup>9</sup>, BCG bacilli의 전파경로로는 손상된 방광벽이나 요로상피를 통한 직접전파와 방광 점막하 조직이나 근육층을 통해 방광벽이나 방광으로부터 일차적으로 배액 되는 림프선, 드물지만 간, 폐 등 전신으로의 혈행성 전파로 나누어 볼 수 있다.



**Fig. 4.** Microscopic finding of periureteric soft tissue shows granulomas consisting of epithelioid histiocytes cuffed by lymphocytes & plasma cells, Langerhan's type giant cells and chronic inflammatory cells (H&E, x200).

또, BCG의 방광 내 주입요법 시 발생하는 방광요관역류는 BCG bacilli가 상부요로로 전파될 가능성을 높여주지만, BCG bacilli의 전파로 인한 신 농양, 신우신염, 요관폐쇄 등의 위험성에 큰 차이를 보이지 않아, 방광요관역류의 존재가 BCG 방광 내 주입요법의 절대적 금기는 아니며, 이를 확인하기 위한 배뇨중방광요관조영술도 BCG 주입 전에 꼭 확인할 필요는 없는 것으로 보고되었다.<sup>10</sup>

본 증례에서는 요관구 근처에 발생한 방광암에 대해 경요도방광암절제술을 시행 후 손상된 방광상피를 통해 BCG bacilli가 직접 전파되어 요관구 주위의 점막하에 형성된 결핵성 육아종이 하부요관 내부를 압박하여 요관폐쇄를 유발한 것으로 생각한다.

육아종에 의한 요관폐쇄의 증상으로는 일반적인 요관폐쇄의 증상과 동일하며, 진단으로는 BCG 주입요법 중 정기적인 방광경 검사와 배설성요조영술, 요관경 검사, 전산화 단층촬영으로 진단이 가능하며, 전산화 단층촬영 유도하에 세침흡인술을 하거나 개복술을 통한 병리학적 검사로 확인이 가능하다.

BCG 주입요법 도중에 발생한 요관폐쇄는 일반적으로 일시적, 자연관해가 된다고 알려져 있어, 치료로는 BCG 주입요법을 중단하고 isoniazid 300mg, rifampin 600mg을 3개월에서 6개월간 투여하며, 이와는 별도로 일시적인 경피적 신루를 설치하는 것이 추천된다. 하지만 본 증례의 경우처럼 BCG 주입요법 치료 후에, 요관 외부에서 발생한 육아종의 압박에 의한 하부요관폐쇄는 하부요관절제술 및 요관방광문합술이 필요할 것으로 생각한다.

BCG 주입요법을 시행 시 발생할 수 있는 이러한 국소적,

전신적 부작용을 감소시키기 위해서는 요로상피에 염증소견이 있거나 요도 카테터 삽입 시 요로상피에 손상을 주는 경우, 경요도방광암절제술, 경요도조직검사의 경우에는 최소한 1-2주경과 후에 BCG의 방광 내 주입요법을 하는 것이 추천되며, BCG 주입요법 도중 고열 등 전신적 독성 증상이 나타날 때에는 반드시 BCG 주입요법을 잠시 중단하고 적절한 치료를 행하는 등 치료에 임하는 임상가들은 BCG 주입요법으로 발생할 수 있는 이러한 합병증에 대해 항상 유의하고 있어야 할 것이다.

## REFERENCES

1. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol 1976;116:180-3
2. Kim SJ, Lee CW. Analysis of antitumor mechanism of intravesical BCG therapy in tumorigenesis (I): study about T cell dependency. Korean J Urol 1995;36:1301-14
3. O'Donnell MA, DeWolf WC. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. New prospects for an old warhorse. Surg Oncol Clin N Am 1995;4:189-202
4. Lamm DL. Long term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. Urol Clin N Am 1992;19:573-80
5. Lamm DL, Crawford ED, Blumenstein B. SWOG 8795 A randomised comparison of BCG and MMC prophylaxis in stage Ta & T1 transitional cell carcinoma of bladder. J Urol 1993;149(Suppl):282A, abstract 275
6. Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, Crispin RG. Complication of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. J Urol 1986;135:272-4
7. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J Urol 1992;147:596-600
8. Orihuela L, Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF Jr. Toxicity of intravesical BCG and its management in patients with superficial bladder tumors. Cancer 1987;60:326-33
9. van der Meijden AP, de Jong WH, Steerenberg PA, Walvoort HC, de Boer EC, Debruyne FM, et al. Intravesical BCG administration in the guinea pig. A histomorphological study. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol 1988;55:207-15
10. Bohle A, Schuller J, Knipper A, Hofstetter A. Bacillus Calmette-Guerin treatment and vesicorenal reflux. Eur Urol 1990;17:125-8