

방광암의 화학예방

아주대학교 의과대학 비뇨기과학교실

김 세 중

서 론

화학예방 (chemoprevention)이란 암의 발생 혹은 진행을 지연시키거나 예방하기 위해 천연 혹은 합성 물질을 투여하는 것을 말한다.¹ 이상적인 화학예방제의 조건으로는 효과적이면서도 쉽게 얻을 수 있고 값이 싸고 안전하며 환자가 장기 투여에도 잘 견디고, 또한 여러 암의 예방이 가능하다면 더욱 좋다.^{1,2}

방광암은 시작 (initiation)과 증진 (promotion)의 여러 단계를 거쳐서 발생하는데 잠복기가 15년 정도가 되므로, 화학예방을 위한 충분한 시간이 있다. 또한 대부분의 방광암은 처음에는 유두상의 표재성 이행세포암으로 발견되며 경요도절제술로 쉽게 제거가 가능하지만, 60-70%에서 재발하며, 그 중 20-30%에서는 진행을 한다. 표재성 방광암 환자에서 술 후 추적검사는 일반적으로 방광경검사와 요세포검사를 시행하며, 필요한 경우 조직검사도 비교적 쉽게 할 수 있다. 그리고 화학예방제를 투여하면 소변 내에 농축되어서 수 시간 동안 방광 내에 저장되므로 방광점막에 장기간 노출되게 된다. 또한 화학예방제는 전신적 효과가 있으므로 방광 내 약물 주입요법으로는 도움을 받지 못하는 부위 즉, 방광 밖이나 상부 요로에서 암의 위험성을 줄일 수 있는 장점이 있다. 따라서 방광암은 화학예방제의 개발 혹은 평가에 적합한 질환이다.^{1,2}

이 곳에서는 방광암의 발생이나 재발을 감소시킬 수 있는 여러 화학예방제에 대하여 알아보려고 한다.

화학예방제

1. 식이

지방의 섭취는 여러 종류의 암을 포함하여 사람에서 발생하는 거의 대부분의 질병과 관련된다. 고지방 식이, 특히 콜레스테롤의 섭취가 방광암의 위험성을 증가시키며,³ 지방 섭취가 많을수록 방광암의 발생빈도가 증가하므로,⁴ 가능하다면 지방의 섭취를 줄이는 것이 바람직하다.

과일 및 채소의 섭취와 방광암의 위험성에 대해서는 대부분의 보고들에서는 서로 역상관 관계가 있다고 보고하였다.⁵⁻⁸ 그러나 일부 보고들에서는 연관성이 없다고 하였으며,^{9,10} Michaud 등¹¹은 양배추, 콜리플라워, Brussels sprouts, 케일, 독일 김치 (sauerkraut), 브로콜리와 같은 평균탕과 (cruciferous) 채소들 (양배추 샐러드 (coleslaw)는 제외)만이 방광암의 위험성을 낮출 수 있었고, 브로콜리와 양배추는 통계학적으로 유의하게 연관성이 있다고 하였다. 따라서 연구결과들이 서로 일치하지는 않지만 가능하면 과일과 채소의 섭취를 늘리는 것이 바람직하다고 판단된다.

2. 수분 섭취

수분 섭취는 방광 내의 발암물질을 희석시킬 것으로 생각되는데, Michaud 등¹²은 수분 섭취를 증가시키면 방광암의 위험성을 낮출 수 있다고 하였다. 반면에 Kunze 등¹³은 수분 섭취를 증가시키면 오히려 방광암의 위험성이 증가한다고 하였다. 그 이유로는 방광암의 발생에 관여하는 주된 표적세포는 기저세포 (basal cell)인데, 수분 섭취를 증가시키면 방광이 팽창되므로 기저세포가 소변 내의 발암물질과 오랫동안 접촉되기 때문이라는 가설을 제시하였다. 또한 Zeegers 등¹⁴과 Radosavljevic 등¹⁵은 수분 섭취 양과 방광암의 위험성 사이에는 연관성이 없다고 하였다. 따라서 수분 섭취 양과 방광암의 위험성에 관해서는 아직 확실치 않다. 마시는 물 속에 포함된 비소 (arsenic)의 농도와 방광암으

교신저자 : 김세중, 아주대학교병원 비뇨기과
경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지, ☎ 443-721
Tel: 031-219-5272, Fax: 031-219-5276
E-mail: sejoong@ajou.ac.kr

로 인한 사망률 사이에 연관이 있었고,¹⁶ 질산염 (nitrate)의 농도와 방광암의 위험성이 연관되므로,¹⁷ Allam¹⁸은 수분 섭취의 양보다는 마시는 물의 질이 더 중요하다고 하였다.

또한 Radosavljevic¹⁹은 배뇨 횟수가 요상피가 평평해지는 (flattening) 강도 및 기간과 직접적으로 연관되므로 수분 섭취의 양보다는 배뇨 횟수가 더 중요하다고 하였다.

따라서 비소 등에 오염되지 않은 물을 마시고, 소변을 자주 보는 것이 좋겠다.

3. 녹차

녹차는 항산화제인 polyphenol을 함유하고 있으므로 여러 암에서 화학예방제로 연구가 이루어졌다.²⁰

녹차, 특히 녹차 잎에서 N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN)으로 유발시킨 방광암의 성장을 용량 의존적으로 억제시켰다.²¹ 역학 연구에서는 Bushman²⁰은 녹차가 방광암의 위험성을 낮춘다고 보고한 반면, Lu 등²²과 Wakai 등²³은 녹차가 오히려 방광암의 위험성을 증가시켰다고 보고하였다.

따라서 아직 방광암에서 녹차의 역할은 확실치 않다.

4. 비타민

1) 비타민 A: 비타민 A와 그 유사체들, 특히 retinoids는 세포 분화에 중요하며, 항산화 작용과 면역증강 작용이 있다.²⁴

비타민 A와 방광암의 위험성에 관한 역학연구 결과들은 서로 일치하지 않는다. Mettlin과 Graham,²⁵ Bruemmer 등,⁶ 그리고 Steineck 등⁴은 비타민 A의 섭취와 방광암의 위험성 사이에는 역상관 관계가 있다고 하였다. 또한 Hicks²⁶는 방광암 환자에서 대조군에 비해 혈청 carotene 및 retinol 치가 유의하게 감소되어 있다고 하였다. 반면에 Steinmaus 등²⁷은 6가지 식이 인자와 방광암 위험성의 연관성을 알아보았던 역학연구들을 메타분석하여 본 결과 retinol 혹은 beta-carotene의 섭취가 낮은 식이에서 방광암의 위험성이 증가하지 않았다고 하였다. Michaud 등²⁸도 비타민 A, alpha-carotene, beta-carotene 섭취와 방광암의 위험성 사이에 연관성이 없다고 하였다.

Evard와 Bollag²⁹는 15명의 재발성 방광 유두종증 (papillomatosis) 환자에서 비타민 A를 경구 투여한 결과 26.7%에서 완전관해, 46.7%에서 부분관해를 보였다고 하였다. 반면에 National Bladder Cancer Collaborative Group의 연구에서는 다른 치료에는 반응하지 않는 재발성의 병기 Ta, T1 방광암 환자들에서 13-cis-retinoic acid를 투여하여 본 결과 효과를 보지 못하였고, 독성이 심하여 연구를 조기에 종결시켰다.³⁰

따라서 아직 방광암에서 비타민 A의 역할은 확실치 않다.

2) 비타민 B₆: 비타민 B₆ (pyridoxine, pyridoxal, pyridoxamine)과 그 대사산물은 tryptophan 대사를 포함하여 여러 대사 경로에 관여하는 보조소 (coenzyme)이다. Tryptophan 대사산물은 발암 성질이 있는데, pyridoxine은 tryptophan 대사에서의 이상을 교정함으로써 표재성 방광암의 재발을 예방할 수 있는 것으로 제시되었다.² 또한 비타민 B₆은 면역강화 작용이 있어서, 노인에서 pyridoxine 투여가 림프구의 반응을 자극하며,³¹ 생쥐에서 종양의 성장을 억제하였다.³²

Byar와 Blackard³³은 병기 I의 방광암 환자 118명을 위약군, pyridoxine 25mg 경구 투여군, 방광 내 thiotepa 투여군의 세 군으로 나누어 연구해 본 결과 재발률이 위약군은 60.4%, pyridoxine 투여군은 46.9%, thiotepa 투여군은 47.4%로 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 그러나 pyridoxine의 작용이 나타날 때까지의 기간을 감안하여 첫 10개월 동안에 재발하였던 환자나 추적관찰 기간이 10개월 미만이었던 환자를 제외한다면, pyridoxine이 위약에 비해 유의하게 재발률을 감소시켰으며, 그 효과는 thiotepa와 거의 유사하였다.

반면에 EORTC GU Group에서 병기 Ta, T1 방광암 환자 291명을 대상으로 경요도절제술 시행 7-14일 후에 pyridoxine (20mg/day) 투여군과 위약군의 두 군으로 나누어 연구해 본 결과 첫 재발까지의 시간이나 재발률 면에서 두 군 사이에 차이가 없었다.³⁴

따라서 아직 방광암에서 비타민 B₆의 역할은 확실치 않다.

3) 비타민 C: 비타민 C는 강력한 항산화제 및 환원제로서, DNA에 손상을 줄 수 있는 유리기 (free radical)를 제거하고,³⁵ 또한 방광에 발암물질로 작용하는 nitrosamine과 같은 N-nitroso compound의 형성을 억제함으로써 방광에서의 발암과정을 억제할 수 있다.³⁶

식사의 비타민 C 섭취와 방광암의 위험성에 관한 연구들에서 Bruemmer 등⁶은 비타민 C 섭취량과 방광암의 위험성이 서로 역상관 관계가 있다고 하였으나, 그 외의 대부분의 연구들에서는 비타민 C 섭취가 방광암의 위험성을 낮추지 못하였다.^{3,4,10,28,37-40}

반면에 비타민 C 보충제 (supplement)는 대개의 연구들에서 방광암의 위험성을 낮추는 것으로 보고되어 있다.^{4,6,38-40} 그러나 Zeegers 등⁴¹은 식사의 비타민 C나 비타민 C 보충제 모두 방광암의 위험성과는 연관이 없다고 하였다.

이상을 종합하면 식사의 비타민 C는 방광암의 위험성에 거의 영향이 없지만, 비타민 C 보충제는 방광암의 위험성을 낮출 수 있는 것 같다.

4) 비타민 E: 비타민 E는 항산화제로서 유리기를 제거하여 세포막 내에 있는 불포화 지질과 대사 효소들을 보호하

며, nitrosamine의 형성을 억제한다.^{2,42}

Riboli 등¹⁰은 식사의 비타민 E 섭취가 방광암의 위험성을 낮출 수 있다고 하였다. 또한 세 관찰연구 (observational study)의 결과에 의하면 비타민 E 보충제도 방광암의 위험성을 낮출 수 있었다.^{6,38,40} 그러나 Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study (ATBC study)에서는 50-69세의 29,133명 남성 흡연자를 대상으로 alpha-tocopherol (50mg/day)을 5-8년간 투여하여 본 결과 방광암 위험성에 영향을 미치지 못하였고,⁴³ 또한 식사의 비타민 E 섭취도 연관성이 없었다.^{28,43} 반면에 Health Professionals Follow-Up Study에서는 비타민 E 섭취는 방광암의 위험성과 역상관계가 있었고, 비타민 E 보충제의 복용 기간이 길수록 위험성은 더 감소하였다.⁴⁰ Cancer Prevention Study II (CPS-II) cohort 연구에서도 991,522명의 성인을 대상으로 연구하여 본 결과 비타민 E 보충제를 10년 이상 복용한 경우에 방광암으로 인한 사망률을 낮출 수 있었다.⁴⁴

따라서 식사의 비타민 E는 아직 확실치는 않지만 아마도 방광암의 위험성을 낮출 수 있을 것으로 생각되며, 비타민 E 보충제는 장기간 복용하면 방광암의 위험성을 낮추는 것으로 판단된다.

5) 종합비타민: 종합비타민에 관한 연구는 제한적인데, Bruemmer 등⁶은 종합비타민을 10년 이상 복용한 경우에 방광암의 위험성을 낮출 수 있다고 한 반면, Michaud 등⁴⁰은 종합비타민의 복용이 방광암의 위험성을 낮추지 못하였고 용량이나 복용기간이 모두 방광암 위험성과는 연관이 없다고 하였다.

Lamm 등⁴⁵은 65명의 방광암 환자를 대상으로 한 군에서는 종합비타민의 권장되는 일일 정량 (recommended daily allowance: RDA)을 투여하고 다른 군에서는 대량의 종합비타민 (RDA에 비타민 A 40,000IU, 비타민 B₆ 100mg, 비타민 C 2,000mg, 비타민 E 400IU, 아연 90mg을 추가)을 투여하여 보았다. 그 결과 재발률은 첫 10개월 동안에는 두 군 간에 차이가 없었으나 그 이후에는 차이를 보여, 5년 재발률의 추정치가 RDA군은 91%, 대량 투여군은 41%, 전체적인 재발률은 RDA군은 80%, 대량투여군은 40%로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 일반적으로 환자들이 고용량의 비타민 복용에 잘 견뎠고, 가장 흔한 부작용은 경미한 오심이었다.

이상을 종합하면 현재로서는 방광암에서 종합비타민의 역할은 확실치 않다.

5. 콩 (Soy) 단백질

여러 역학 조사와 임상 연구들에서 콩 제품과 그 구성 성분인 isoflavone과 phytoestrogen은 심혈관계 질환과 암의 발

생률을 줄인다고 알려져 왔다.⁴⁶

콩 단백질은 생쥐에서 nitrosamine에 의해 유발된 방광의 이형성 (dysplasia)과 종양을 감소시키는 효과가 있었다.⁴⁷ 또한 Zhou 등⁴⁸은 생쥐의 방광 종양형성 과정에서 isoflavone은 세포주기 정지 및 세포고사를 유도하고, 혈관형성 및 세포 증식을 감소시키는 효과가 있다고 하였다. 따라서 실험실 연구에서는 콩 단백질이 방광암의 성장을 억제할 수 있는 것으로 보고되었다.

그러나 사람에 대한 연구들에서는 결과들이 서로 일치하지 않는다. Lu 등²²은 콩 주스가 방광암의 위험성을 약간 낮춘다고 하였고, Garcia 등⁴⁹은 flavonoid가 방광암의 위험성과 연관이 없다고 하였으며, Sun 등^{50,51}은 콩 단백질 섭취가 오히려 방광암의 위험성을 높인다고 하였다.

따라서 아직 방광암에서 콩 단백질의 역할은 확실치 않다.

6. 마늘

마늘 (*Allium sativum*)은 화학적 발암물질을 해독하고, 암 세포의 성장을 직접 억제할 수 있다. 또한 면역 자극 효과가 있어서 림프구의 증식과 대식세포의 식작용 (phagocytosis)을 자극하고, interleukin-2, tumor necrosis factor- α , interferon- γ 의 생산을 자극하며, natural killer cell, killer cell, lymphokine-activated killer cell을 활성화하고, 화학요법이나 자외선 조사에 의한 면역 억제로부터 보호해 준다.⁵²

Lau 등⁵³은 생쥐에서 피하에 MBT-2 이행세포암을 만든 후 BCG, *Corynebacterium parvum* (CP), keyhole limpet hemocyanin (KLH), 그리고 *Allium sativum*의 추출물을 병소 내 (intralesional) 혹은 복강 내에 투여하여 본 결과 *Allium sativum*과 CP가 BCG나 KLH보다 더 효과적이었고, 병소 내 투여가 복강 내 투여한 경우보다 효과가 더 좋았다고 하였다. Marsh 등⁵⁴은 생쥐에서 방광 내에 MBT-2 이행세포암을 만든 후 BCG, CP, KLH, 그리고 *Allium sativum*의 추출물을 방광 내에 투여하여 본 결과 *Allium sativum*과 CP가 BCG와 효과가 동일하거나 오히려 약간 우세한 것 같다고 하였다. Riggs 등⁵⁵은 생쥐에서 *Allium sativum*을 병소 내 혹은 경구 투여하여 본 결과 모두 현저한 항암효과를 보였는데, 병소 내 반복 투여의 경우에는 독성이 매우 심하였으나 경구 투여의 경우에는 독성이 없었다고 하였다.

따라서 동물실험의 결과에서는 *Allium sativum*이 방광암 치료에 좋은 효과를 나타내는 것으로 보고되었으나, 사람에서의 역학조사나 임상연구는 없는 실정이다.

7. 셀레늄

셀레늄은 항산화작용이 있고, 면역계의 적절한 기능을 위해서 필요한 물질로, 셀레늄의 섭취를 증가시키면 여러

암에서 위험성을 낮추는 것으로 알려져 있다.⁵⁶

Nomura 등⁵⁷은 6,860명 사람들에서 혈청을 얻은 후 11년간 추적관찰하여 본 결과 29명에서 방광암이 발생하였는데, 혈청 셀레늄치가 낮은 경우에 방광암의 위험성이 증가하였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. Helzlsouer 등⁵⁸은 25,802명 사람들에서 혈청을 얻은 후 12년간 추적관찰하여 본 결과 35명에서 방광암이 발생하였는데, 방광암이 발생한 사람이 대조군에 비해 혈청 셀레늄치가 통계학적으로 유의하게 낮았고, 셀레늄치가 낮을수록 방광암의 위험성은 거의 선상 (linear)으로 증가하였다.

Zeegers 등⁵⁹은 120,852명 사람들에서 6.3년간 추적관찰하여 본 결과 431명에서 방광암이 발생하였는데, 발톱에서의 셀레늄 치는 방광암의 위험성과 역상관 관계가 있었다. 이 역상관 관계는 흡연을 하다가 중단한 사람들에서는 통계학적으로 유의하였으나, 계속 흡연을 하고 있는 사람들에서는 역상관 관계가 없었다. 그 이유로 저자들은 계속 흡연을 하는 경우에는 셀레늄의 유익한 효과가 흡연에 의한 나쁜 효과에 의해 없어졌을 가능성을 제시하였다. 그리고 Michaud 등⁶⁰은 29,133명의 남성 흡연자를 대상으로 추적관찰하여 본 결과 132명에서 방광암이 발생하였는데, 발톱에서의 셀레늄 치와 방광암의 위험성 사이에는 연관성이 없다고 하였다.

이상을 종합하면 셀레늄은 특히 비흡연자 혹은 흡연을 중단한 사람들에서 방광암의 위험성을 낮출 가능성이 있다.

8. 라이코펜 (Lycopene)

토마토, 토마토 제품 및 라이코펜의 섭취는 여러 암에서 위험성을 낮추는 것으로 알려져 왔다.⁶¹ 그러나 방광암에 대한 연구결과들은 별로 좋지 못하다.

Okajima 등⁶²은 쥐에서 BBN을 8주간 투여한 후에 라이코펜을 12주간 투여하여 본 결과 라이코펜을 투여한 군에서 방광 이행세포암의 숫자가 약간 감소되었으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. 이 연구에서는 piroxicam의 효과도 함께 관찰하였는데 piroxicam이 라이코펜에 비해 방광암 예방에 더 효과적이었다. 그 후 Okajima 등⁶³은 쥐에서 BBN을 8주간 투여한 후에 희석시킨 토마토 주스를 12주간 투여하여 본 결과 토마토 주스를 투여한 군에서 방광 이행세포암의 숫자가 감소되었다. 그러나 방광암의 발생률을 줄이지는 못하였고, 병기나 분화도에도 영향이 없었다.

대부분의 역학연구들에서는 토마토 혹은 라이코펜 섭취가 방광암의 위험성을 약간 낮추는 경향은 있지만 통계학적으로 유의하지 않거나,^{6,10,39} 전혀 연관성을 보이지 않았다.^{11,28,41} 반면에 가장 최근 연구인 Castela 등⁶⁴의 연구에서는 토마토 제품 혹은 라이코펜 섭취가 방광암의 위험성을

통계학적으로 유의하게 감소시켰다.

혈청 라이코펜 치와 방광암 위험성의 연관성에 관한 연구에서는 Helzlsouer 등⁵⁸은 25,802명의 사람들에서 혈청을 얻은 후 12년간 추적관찰하여 본 결과 방광암이 발생한 사람들에서 대조군에 비해 혈청 라이코펜 치가 약간 낮았지만 통계학적으로 유의하지는 않았다. Nomura 등⁶⁵의 연구에서도 9,345명에서 혈청을 얻은 후 20년 이상 추적관찰하여 본 결과 혈청 라이코펜 치와 방광암의 위험성 사이에 연관성이 없었다.

따라서 아직 방광암에서 토마토 혹은 라이코펜의 역할은 확실치 않다.

9. Ornithine decarboxylase 억제제

Ornithine decarboxylase는 polyamine 합성에 관여하는 효소로서 종양의 증진 (promotion) 과정에 중요한 역할을 하는데, difluoromethylornithine (DFMO)은 ornithine decarboxylase의 비가역적 억제제이다.^{66,67}

쥐에서 BBN을 6주간 투여한 후에 0.2% DFMO를 투여하여 본 결과 방광암이 형성되는 숫자와 용적을 감소시켰고, DFMO에 의한 부작용은 없었다.⁶⁸ 표제성 방광암 환자에서 경요도종양절제술 시행 후에 DFMO 0.125-1g/day를 1년까지 투여하여 본 결과 별다른 독성은 관찰되지 않았다.⁶⁷ 현재 표제성 방광암 환자를 대상으로 방광암 재발의 예방을 위한 DFMO의 효능을 평가하기 위한 다기관 연구가 진행 중인데, 아직 결과는 발표되지 않았다.⁶⁶

10. 비스테로이드성 항염증제

아스피린과 여러 비스테로이드성 항염증제들은 많은 실험실 연구들에서 프로스타글란딘 합성과 종양의 성장을 억제하는 것으로 알려져 왔다.⁶⁹

Okajima 등⁶²은 쥐에서 BBN을 8주간 투여한 후에 piroxicam을 단독으로 투여하거나, piroxicam과 라이코펜 혹은 β -carotene을 병용 투여하거나, 또는 piroxicam, 라이코펜, β -carotene을 모두 병용 투여하여 본 결과, 모두에서 방광 이행세포암의 발생빈도 및 숫자를 현저하게 감소시켰고 다른 약제를 병용 투여한 경우가 piroxicam 단독 투여에 비해 더 우수하지는 않았다. Knapp 등⁷⁰은 자연발생한 방광 이행세포암을 가진 55마리의 개를 대상으로 piroxicam을 투여하여 보았다. 전례에서 고유관 혹은 방광근 침윤이 있었고, 15%에서는 전이가 동반되어 있었다. Piroxicam (0.3mg/kg/day)을 투여하여 본 결과 2마리는 완전관해, 7마리는 부분관해, 32마리는 stable disease, 14마리에서는 progressive disease를 보였다. 전체적으로 생존기간의 중앙값은 195일 (25-1,241)이었다. 대부분에서 piroxicam 투여에 따른 별다른 부작용

은 없었고, 17%에서 경미한 위장관 독성이 관찰되었다. Mohammed 등⁷¹은 piroxicam의 이러한 항종양 효과는 세포 고사의 유도와 연관된다고 하였다.

Thun 등⁶⁹은 635,031명의 성인에서 아스피린 복용과 암 위험성 사이의 연관성을 전향적으로 조사해 본 결과 정기적으로 장기간 아스피린을 복용하면 식도암, 위암, 결장암, 직장암의 위험성은 감소되었으나 비뇨기계암과는 연관성이 없었다. Castelao 등⁷²은 1,514명의 방광암 환자와 동일한 숫자의 대조군을 비교하여 본 결과 비스테로이드성 항염증제를 정기적으로 복용한 사람이 약제를 복용하지 않거나 비정기적으로 복용한 사람에 비해 방광암 위험성이 20%가 낮았다. Acetaminophen은 방광암의 위험성과 연관성이 없었고, indomethacin이나 sulindac과 같은 초산(acetic acid) 계열이 예방효과가 가장 컸고, 아스피린이나 다른 살리실산(salicylic acid)은 예방 효과가 가장 적었다. Blumentals 등⁷³도 비스테로이드성 항염증제를 복용한 사람이 복용하지 않은 사람에 비해 방광암의 위험성이 20%가 낮았고, 비흡연자의 경우에는 위험성이 43%가 낮았다고 하였다.

따라서 비스테로이드성 항염증제는 방광암의 치료 및 예방에 효과가 있는 것으로 판단되지만, 아직 이에 대한 임상 역학 연구는 제한적이다. 현재 비스테로이드성 항염증제 중에서 최상의 약제, 용량, 복용 기간 등을 밝히려는 연구들이 진행 중이며, 또한 향후 약제의 작용 기전에 관한 연구들이 더 진행되어야 하리라고 생각한다.⁷⁴

11. Oltipraz

Oltipraz (4-methyl-5-(2-pyrazinyl)-1,2-dithiole-3-thione)는 원래는 항주혈흡충약(antischistosomal agent)으로 개발되었다.²

Moon 등⁷⁵은 생쥐에서 BBN을 투여하기 1주일 전부터 6개월 후까지 oltipraz를 투여하였을 때 방광 이행세포암의 발생빈도를 현저히 감소시켰다고 하였다. Oltipraz에 대한 phase I 임상실험이 미국에서 시행되었는데, 최대 허용 용량은 125mg/day로 6개월간 투여 가능하였고, 용량을 제한해야 하는 grade I/II의 독성으로는 광과민성(photosensitivity), 열불내성(heat intolerance), 위장관 및 신경학적 독성 등이 있었다. 현재 oltipraz의 투약 스케줄, 약물의 혈장농도 및 약력학적 작용 사이의 관계에 관한 연구가 진행 중이다.⁷⁶

12. 항생제

방광 이행세포암 세포주를 이용한 *in vitro* 실험에서 ciprofloxacin과 ofloxacin은 환자에서 경구 투여하였을 때 소변 내에 나타나는 정도의 농도에서 투여시간 및 용량에 의존적으로 현저한 세포독성 효과를 보였고,^{77,78} 또한 환자에서 경구 투여 12시간 후에 소변 내에 나타나는 정도의 농도에

서 doxorubicin의 세포독성 효과를 현저하게 증진시켰다.⁷⁷ Kamat와 Lamm⁷⁹은 방광암 세포주를 흔히 사용하는 항생제인 ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, cefazolin, nitrofurantoin에 노출시켜 본 결과 네 항생제 모두가 환자에서 경구 투여 후 소변 내에 나타나는 정도의 농도에서 용량에 의존적으로 현저한 세포독성 효과를 보였다.

따라서 경요도방광종양절제술 후 항생제 투여는 암세포의 파종(seeding)을 예방함으로써 재발률을 줄이는 데 도움이 되리라고 생각한다.

결 론

방광암의 화학예방에 대해 확실한 결론을 내리기는 무리가 있지만, 이상에 열거하였던 여러 사항들을 근거로 권장 사항을 요약해 보면 다음과 같다.

지방의 섭취를 줄이고, 과일과 채소의 섭취를 늘리는 것이 바람직하겠다. 수분 섭취 양과 방광암 위험성 사이의 연관성은 아직 확실치 않지만, 물을 적게 마시는 사람은 물을 좀더 마시는 것이 좋을 것 같으며, 특히 비소 등에 오염되지 않은 물을 마시고, 소변을 자주 보는 것이 좋겠다. 비타민 C 보충제와 비타민 E는 방광암의 위험성을 낮출 수 있는 것으로 판단되지만 그 밖의 비타민들의 역할은 확실치 않으며, 종합비타민의 역할도 아직 확실치는 않지만 종합비타민을 복용하는 것이 좋을 것 같다. 마늘, 토마토 혹은 라이코핀의 역할은 확실치 않지만 복용하기가 힘들지 않으므로 섭취하는 것이 좋을 것 같다. 셀레늄은 특히 비흡연자 혹은 흡연을 중단한 사람들에서 방광암의 위험성을 낮출 가능성이 있으므로 섭취하는 것이 좋겠다. DFMO, 비스테로이드성 항염증제, oltipraz는 방광암의 위험성을 낮출 가능성이 있으나 이들에 관한 임상연구들이 좀더 확실한 결론을 내릴 때까지 기다려 보는 것이 좋겠다.

REFERENCES

1. Joseph JV, Messing EM. Chemoprevention of bladder and prostate carcinoma. *Cancer Control* 1997;4:136-41
2. Kamat AM, Lamm DL. Chemoprevention of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2002;29:157-68
3. Risch HA, Burch JD, Miller AB, Hill GB, Steele R, Howe GR. Dietary factors and the incidence of cancer of the urinary bladder. *Am J Epidemiol* 1988;127:1179-91
4. Steineck G, Hagman U, Gerhardsson M, Norell SE. Vitamin A supplements, fried foods, fat and urothelial cancer. A case-referent study in Stockholm in 1985-87. *Int J Cancer* 1990;45:1006-11
5. Claude J, Kunze E, Frentzel-Beyme R, Paczkowski K, Schneider

- J, Schubert H. Life-style and occupational risk factors in cancer of the lower urinary tract. *Am J Epidemiol* 1986; 124:578-89
6. Bruemmer B, white E, Vaughan TL, Cheney CL. Nutrient intake in relation to bladder cancer among middle-aged men and women. *Am J Epidemiol* 1996;144:485-95
 7. Chyou PH, Nomura AM, Stemmermann GN. A prospective study of diet, smoking, and lower urinary tract cancer. *Ann Epidemiol* 1993;3:211-6
 8. Fukushima S, Wanibuchi H. Prevention of urinary bladder cancer: the interface between experimental and human studies. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2000;1:15-33
 9. Steineck G, Norell SE, Feychting M. Diet, tobacco and urothelial cancer. A 14-year follow-up of 16,477 subjects. *Acta Oncol* 1988;27:323-7
 10. Riboli E, Gonzalez CA, Lopez-Abente G, Errezola M, Izarzugaza I, Escolar A, et al. Diet and bladder cancer in Spain: a multi-centre case-control study. *Int J Cancer* 1991;49:214-9
 11. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci EL. Fruit and vegetable intake and incidence of bladder cancer in a male prospective cohort. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:605-13
 12. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Curhan GC, Willett WC, et al. Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. *N Engl J Med* 1999;340:1390-7
 13. Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R. Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. A case-control study. *Cancer* 1992;69:1776-90
 14. Zeegers MP, Dorant E, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Are coffee, tea, and total fluid consumption associated with bladder cancer risk? Results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control* 2001;12:231-8
 15. Radosavljevic V, Jankovic S, Marinkovic J, Djokic M. Fluid intake and bladder cancer. A case control study. *Neoplasma* 2003;50:234-8
 16. Wu MM, Kuo TL, Hwang YH, Chen CJ. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am J Epidemiol* 1989;130:1123-32
 17. Morales Suarez-Varela M, Llopis Gonzalez A, Tejerizo Perez ML, Ferrandiz Ferragud J. Concentration of nitrates in drinking water and its relationship with bladder cancer. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1993;12:229-36
 18. Allam MF. Fluid intake and urinary bladder cancer. *Eur J Cancer Prev* 2005;14:77-8
 19. Radosavljevic V. Fluid balance, diet and bladder cancer occurrence. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:151
 20. Bushman JL. Green tea and cancer in humans: a review of the literature. *Nutr Cancer* 1998;31:151-9
 21. Sato D. Inhibition of urinary bladder tumors induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine in rats by green tea. *Int J Urol* 1999;6:93-9
 22. Lu CM, Lan SJ, Lee YH, Huang JK, Huang CH, Hsieh CC. Tea consumption: fluid intake and bladder cancer risk in southern Taiwan. *Urology* 1999;54:823-8
 23. Wakai K, Hirose K, Takezaki T, Hamajima N, Ogura Y, Nakamura S, et al. Foods and beverages in relation to urothelial cancer: case-control study in Japan. *Int J Urol* 2004;11:11-9
 24. Lotan R. Effects of vitamin A and its analogs (retinoids) on normal and neoplastic cells. *Biochim Biophys Acta* 1980;605: 33-91
 25. Mettlin C, Graham S. Dietary risk factors in human bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1979;110:255-63
 26. Hicks RM. The scientific basis for regarding vitamin A and its analogues as anti-carcinogenic agents. *Proc Nutr Soc* 1983; 42:83-93
 27. Steinmaus CM, Nunez S, Smith AH. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am J Epidemiol* 2000; 151:693-702
 28. Michaud DS, Pietinen P, Taylor PR, Virtanen M, Virtamo J, Albanes D. Intakes of fruits and vegetables, carotenoids and vitamins A, E, C in relation to the risk of bladder cancer in the ATBC cohort study. *Brit J Cancer* 2002;87:960-5
 29. Evard JP, Bollag W. Conservative treatment of recurrent papillomatosis of the urinary bladder with vitamin A acid. Preliminary report. *Schweiz Med Wochenschr* 1972;102:1880-3
 30. Prout GR Jr, Barton BA. 13-cis-retinoic acid in chemoprevention of superficial bladder cancer. The National Bladder Cancer Group. *J Cell Biochem* 1992;161(Suppl):148-52
 31. Talbott MC, Miller LT, Kerkvliet NI. Pyridoxine supplementation: effect on lymphocyte responses in elderly persons. *Am J Clin Nutr* 1987;46:659-64
 32. Gridley DS, Stickney DR, Nutter RL, Slater JM, Shultz TD. Suppression of tumor growth and enhancement of immune status with high levels of dietary vitamin B₆ in BALB/c mice. *J Natl Cancer Inst* 1987;78:951-9
 33. Byar D, Blackard C. Comparisons of placebo, pyridoxine, and topical thiotepa in preventing recurrence of stage I bladder cancer. *Urology* 1977;10:556-61
 34. Newling DW, Robinson MR, Smith PH, Byar D, Lockwood R, Stevens I, et al. Tryptophan metabolites, pyridoxine (vitamin B₆) and their influence on the recurrence rate of superficial bladder cancer. Results of a prospective, randomised phase III study performed by the EORTC GU Group. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur Urol* 1995;27:110-6
 35. Wiseman H, Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochem J* 1996;313:17-29
 36. Mirvish SS. Effects of vitamin C and E on N-nitroso compound formation, carcinogenesis, and cancer. *Cancer* 1986;58(Suppl): 1842-50
 37. Vena JE, Graham S, Freudenheim J, Marshall J, Zielezny M,

- Swanson M, et al. Diet in the epidemiology of bladder cancer in western New York. *Nutr Cancer* 1992;18:255-64
38. Shibata A, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Intake of vegetables, fruits, beta-carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly: a prospective study. *Br J Cancer* 1992;66:673-9
 39. Nomura AM, Kolonel LN, Hankin JH, Yoshizawa CN. Dietary factors in cancer of the lower urinary tract. *Int J Cancer* 1991;48:199-205
 40. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E. Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men. *Am J Epidemiol* 2000;152:1145-53
 41. Zeegers MP, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Are retinol, vitamin C, vitamin E, folate and carotenoids intake associated with bladder cancer risk? Results from the Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer* 2001;85:977-83
 42. Moyad MA. Bladder cancer prevention. Part I: what do I tell my patients about lifestyle changes and dietary supplements? *Curr Opin Urol* 2003;13:363-78
 43. Virtamo J, Edwards BK, Virtanen M, Taylor PR, Malila N, Albanes D, et al. Effects of supplemental alpha-tocopherol and beta-carotene on urinary tract cancer: incidence and mortality in a controlled trial (Finland). *Cancer Causes Control* 2000;11:933-9
 44. Jacobs EJ, Henion AK, Briggs PJ, Connell CJ, McCullough ML, Jonas CR, et al. Vitamin C and vitamin E supplement use and bladder cancer mortality in a large cohort of US men and women. *Am J Epidemiol* 2002;156:1002-10
 45. Lamm DL, Riggs DR, Shriver JS, vanGilder PF, Rach JF, DeHaven JI. Megadose vitamins in bladder cancer: a double-blind clinical trial. *J Urol* 1994;151:21-6
 46. Moyad MA. Soy, disease prevention, and prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1999;17:97-102
 47. Mokhtar NM, el-Aaser AA, el-Bolkainy MN, Ibrahim HA, el-Din NB, Moharram NZ. Effect of soybean feeding on experimental carcinogenesis - III. Carcinogenesis of nitrite and dibutylamine in mice: a histopathological study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:403-11
 48. Zhou JR, Mukherjee P, Gugger ET, Tanaka T, Blackburn GL, Clinton SK. Inhibition of murine bladder tumorigenesis by soy isoflavones via alterations in the cell cycle, apoptosis, and angiogenesis. *Cancer Res* 1998;58:5231-8
 49. Garcia R, Gonzalez CA, Agudo A, Riboli E. High intake of specific carotenoids and flavonoids does not reduce the risk of bladder cancer. *Nutr Cancer* 1999;35:212-4
 50. Sun CL, Yuan JM, Arakawa K, Low SH, Lee HP, Yu MC. Dietary soy and increased risk of bladder cancer: the Singapore Chinese Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1674-7
 51. Sun CL, Yuan JM, Wang XL, Gao YT, Ross RK, Yu MC. Dietary soy and increased risk of bladder cancer: a prospective cohort study of men in Shanghai, China. In *J Cancer* 2004;112:319-23
 52. Lamm DL, Riggs DR. Enhanced immunocompetence by garlic: role in bladder cancer and other malignancies. *J Nutr* 2001;131:1067S-70S
 53. Lau BH, Woolley JL, Marsh CL, Barker GR, Koobs DH, Torrey RR. Superiority of intravesical immunotherapy with *Corynebacterium parvum* and *Allium sativum* in control of murine transitional cell carcinoma. *J Urol* 1986;136:701-5
 54. Marsh CL, Torrey RR, Woolley JL, Barker GR, Lau BH. Superiority of intravesical immunotherapy with *Corynebacterium parvum* and *Allium sativum* in control of murine bladder cancer. *J Urol* 1987;137:359-62
 55. Riggs DR, DeHaven JI, Lamm DL. *Allium sativum* (garlic) treatment for murine transitional cell carcinoma. *Cancer* 1997;79:1987-94
 56. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000;356:233-41
 57. Nomura A, Heilbrun LK, Morris JS, Stemmermann GN. Serum selenium and the risk of cancer, by specific sites: case-control analysis of prospective data. *J Natl Cancer Inst* 1987;79:103-8
 58. Helzlsouer KJ, Comstock GW, Morris JS. Selenium, lycopene, α -tocopherol, β -carotene, retinol, and subsequent bladder cancer. *Cancer Res* 1989;49:6144-8
 59. Zeegers MP, Goldbohm RA, Bode P, van den Brandt PA. Prediagnostic toenail selenium and risk of bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1292-7
 60. Michaud DS, Hartman TJ, Taylor PR, Pietinen P, Alfthan G, Virtamo J, et al. No association between toenail selenium levels and bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1505-6
 61. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:317-31
 62. Okajima E, Ozono S, Endo T, Majima T, Tsutsumi M, Fukuda T, et al. Chemopreventive efficacy of piroxicam administered alone or in combination with lycopene and β -carotene on the development of rat urinary bladder carcinoma after N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine treatment. *Jpn J Cancer Res* 1997;88:543-52
 63. Okajima E, Tsutsumi M, Ozono S, Akai H, Denda A, Nishino H, et al. Inhibitory effect of tomato juice on rat urinary bladder carcinogenesis after N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine initiation. *Jpn J Cancer Res* 1998;89:22-6
 64. Castela JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, Skipper PL, Tannenbaum SR, Chan KK, et al. Carotenoids/vitamin C and smoking-related bladder cancer. *Int J Cancer* 2004;110:417-23
 65. Nomura AM, Lee J, Stemmermann GN, Franke AA. Serum vitamins and the subsequent risk of bladder cancer. *J Urol* 2003;170:1146-50
 66. Gee J, Sabichi AL, Grossman HB. Chemoprevention of superficial bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;43:

- 277-86
67. Loprinzi CL, Messing EM, O'Fallon JR, Poon MA, Love RR, Quella SK, et al. Toxicity evaluation of difluoromethylornithine: doses for chemoprevention trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:371-4
 68. Uchida K, Seidenfeld J, Rademaker A, Oyasu R. Inhibitory action of α -difluoromethylornithine on N-butyl-N-(4-hydroxy-butyl)nitrosamine-induced rat urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Res* 1989;49:5249-53
 69. Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res* 1993;53:1322-7
 70. Knapp DW, Glickman NW, Mohammed SI, DeNicola DB, Widmer WR, Bonney PL, et al. Antitumor effects of piroxicam in spontaneous canine invasive urinary bladder cancer, a relevant model of human invasive bladder cancer. *Adv Exp Med Biol* 2002;507:377-80
 71. Mohammed SI, Bennett PF, Craig BA, Glickman NW, Mutsaers AJ, Snyder PW, et al. Effects of the cyclooxygenase inhibitor, piroxicam, on tumor response, apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Res* 2002;62:356-8
 72. Castelao JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *Br J Cancer* 2000;82:1364-9
 73. Blumentals WA, Foulis PR, Schwartz SW, Mason TJ. Analgesic therapy and the prevention of bladder cancer. *Urol Oncol* 2004;22:11-5
 74. Sabichi AL, Lippman SM. COX-2 inhibitors and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in genitourinary cancer. *Semin Oncol* 2004;31(Suppl 7):36-44
 75. Moon RC, Kelloff GJ, Detrisac CJ, Steele VE, Thomas CF, Sigman CC. Chemoprevention of OH-BBN-induced bladder cancer in mice by oltipraz, alone and in combination with 4-HPR and DFMO. *Anticancer Res* 1994;14:5-11
 76. Kensler TW, Helzlsouer KJ. Oltipraz: clinical opportunities for cancer chemoprevention. *J Cell Biochem* 1995;22(Suppl):101-7
 77. Kamat AM, DeHaven JI, Lamm DL. Quinolone antibiotics: a potential adjunct to intravesical chemotherapy for bladder cancer. *Urology* 1999;54:56-61
 78. Seay TM, Peretsman SJ, Dixon PS. Inhibition of human transitional cell carcinoma in vitro proliferation by fluoroquinolone antibiotics. *J Urol* 1996;155:757-62
 79. Kamat AM, Lamm DL. Antitumor activity of common antibiotics against superficial bladder cancer. *Urology* 2004;63:457-60