

한국인에서 혈중 전립선특이항원의 연령별 정상치

Age-Specific Reference Ranges for Serum Prostate-Specific Antigen in Korean Men

Hyung Jin Jeon, Young Sik Kim¹, Dae Ryeong Kang², Chung Mo Nam², Chun Il Kim³, Do Hwan Seong⁴, Se Joong Kim⁵, Sang Hyeon Cheon⁶, In Rae Cho⁷, Jin Seon Cho⁸, Sung Joon Hong, Young Deuk Choi

From the Department of Urology & Urological Science Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ¹Department of Urology, Ilsan Hospital, National Health Insurance Corporation, Ilsan, ²Department of Preventive Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ³Department of Urology, College of Medicine, Keimyung University, Daegu, ⁴Department of Urology, Inha University, Incheon, ⁵Department of Urology, Ajou University, Suwon, ⁶Department of Urology, Ulsan University, Ulsan, ⁷Department of Urology, Inje University, Busan, ⁸Department of Urology, Hallym University, Chuncheon, Korea

Purpose: The level of serum prostate-specific antigen (PSA) varies according to both age and race. It is known that the level of PSA increases with age, and that Asians have a lower incidence of prostate cancer and levels of PSA than Caucasians. In this study, the variation in the serum PSA level in samples collected from general populations were used to find an actual standard age-specific PSA reference range for Koreans.

Materials and Methods: Patients who received serum PSA level check-ups, between November 1998 and July 2005, at 8 domestic hospitals, were selected for the investigation. The PSA levels of 120,439 adult males, aged between 30 and 80 years, were measured, and those lower than 10ng/ml were analyzed. To estimate the increase in the level of serum PSA according to age, a simple linear regression analysis was carried out.

Results: The mean PSA level reference ranges according to age were 1.88, 1.92, 2.37, 3.56 and 5.19ng/ml for those in their thirties, forties, fifties, sixties and seventies, respectively. The rates of PSA change were 0.0023, 0.0175 and 0.0499 for those in their forties, fifties and sixties, respectively, indicating the rates of PSA level change increase steady with age, but these increases are greater for those in their fifties and most severe after their sixties. The level of age-specific PSA reference in Korean men was lower than that of men from Western countries.

Conclusions: The age-specific PSA reference levels, as found in pre-existing literature, showed differences between races, with the overall reference levels being low for domestic data. The standard reference level of age-specific PSA for the screening of prostate cancer may be lower in Korean men than those from Western countries. (Korean J Urol 2006;47:586-590)

Key Words: Prostate-specific antigen, Age groups, Screening, Reference range

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 6 호 2006

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실, 비뇨의과학연구소, ¹국민건강보험공단 일산병원 비뇨기과, ²연세대학교 의과대학 예방의학교실, ³계명대학교, ⁴인하대학교, ⁵아주대학교, ⁶울산대학교, ⁷인제대학교, ⁸한림대학교 의과대학 비뇨기과학교실

전형진 · 김영식¹ · 강대룡² · 남정모²
김천일³ · 성도환⁴ · 김세중⁵ · 전상현⁶
조인래⁷ · 조진선⁸ · 홍성준 · 최영득

접수일자 : 2006년 1월 11일
채택일자 : 2006년 4월 3일

교신저자: 최영득
세브란스병원 비뇨기과
서울특별시 서대문구 신촌동
134
☎ 120-752
TEL: 02-2228-2317
FAX: 02-312-2538
E-mail: ydchoi@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

전립선암은 미국 남성에서 가장 흔한 암이며, 두 번째로

높은 사망원인이다.^{1,2} 국내에서도 전립선암의 발생은 급속한 증가 추세이며 이로 인한 사망률도 증가하고 있다. 1980년 이후 전립선암 선별 검사로 혈중 전립선특이항원 (prostate-specific antigen; PSA)이 보편적인 검사법이 되었다.³⁻⁵

하지만 PSA가 전립선암을 선별하거나 진단하는 데에는 일부 한계가 있다. PSA는 정상 전립선조직 이외에 전립선암, 전립선염과 같은 전립선 질환이나 급성 요폐, 수술 등과 상황에서도 증가할 수 있어 전립선암 진단에서 PSA는 높은 위양성률을 보인다.^{4,6,7} 특별한 과거력이 없는 정상 성인에서 혈중 PSA에 영향을 미치는 가장 중요한 요인은 나이와 인종이라고 할 수 있다. 나이와 인종에 따른 PSA의 차이는 국내외를 통해 많은 연구가 진행되었다.⁸⁻¹² PSA는 나이가 증가함에 따라 높은 수치를 나타내기 때문에 나이에 따른 정상 PSA의 참고범위에 대한 필요성이 제안되었고, 연령별 PSA 참고치는 불필요한 전립선 생검의 수를 줄이고 전립선암의 진단율을 높일 수 있을 것이다.^{13,14} 하지만 한국 남성의 경우 서구인들에 비하여 전립선암의 발생률이 낮고 전립선의 크기도 작으며 평균적으로 PSA의 수치도 낮은 것으로 알려져 있다.¹⁵ 이에 정상 PSA에 대한 한국의 분포양상이 요구된다. 이러한 PSA에 대해 현재까지 나온 국내자료들은 단일기관을 통해 충분한 수의 대상군을 포함하지 못해 전체인구를 대변하기는 힘들어 연구결과에 대한 신뢰가 떨어질 수 있다. 따라서 본 연구에서는 다수의 건강검진을 통해 측정된 혈중 PSA에 대한 연구를 통해 나이에 따른 PSA 수치의 변화를 확인하고 연령별 참조범위 (age-specific PSA reference range)를 구해 국내실정에 맞는 연령별 PSA 참고치를 제시하고자 하였다. 또한 다른 문헌에서 발표되었던 PSA의 연령별 참조범위에 대한 비교를 통해 인종에 따른 차이를 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1998년 11월부터 2005년 7월까지 국내 8개 병원에서 건강검진을 목적으로 혈중 PSA 검사를 시행받았던 사람들을 대상으로 하였다. 과거력에서 전립선암의 병력이 있는 경우, 전립선에 대한 수술을 시행받은 경우, 건강 검진에서 전립선암이 의심되어 조직검사를 통해 전립선암으로 진단받은 경우에는 대상군에서 제외하였으며 혈중 PSA가 10ng/ml 이상인 경우에는 발견되지 않은 전립선암의 가능성이 높기 때문에 대상군에 포함시키지 않았다. 나이가 30세 이상 80세 미만이면서 혈중 PSA 농도가 10ng/ml 이하인 성인 남자 120,439명에 대한 혈중 PSA에 대한 결과를 분석하였다.

혈중 PSA 수치는 chemiluminescence 혹은 enzyme immunoassay 방법으로 측정하였다. 다기관 연구를 통한 혈중 PSA 수치는 검사기관에 따른 차이를 나타낼 수 있다. 이러한 차이를 표준화시키기 위해 각 병원별 5세 단위 연령그룹별로 PSA 수치의 평균과 표준편차를 구하여 표준화 PSA 수치로 변환시켜 새로운 데이터셋을 구축하였다. 즉, 각 개

인의 PSA 값에서 해당 연령별-병원별 평균 PSA 수치를 빼 값을 해당하는 PSA 표준편차로 나누어 준 값으로 변환시켰다. 이렇게 표준화된 수치를 전체 병원의 연령구간별 표준편차를 곱하고 해당하는 평균을 더하여 각 개인의 변환된 PSA 수치를 계산하였다.

혈중 PSA의 연령대에 따른 변화를 보기 위하여 10세 단위로 연령대를 구분하고 각 연령군에 대해 평균, 표준편차, 중간값 (median), 사분위수범위 (interquartile range), 그리고 범위 (range)에 대한 기술통계량을 산출하였다.

연령구간별 연령증가에 따른 혈중 PSA의 추정치를 구하기 위해 단순선형 회귀분석을 실시하였다. 또한 전체 대상군과 연령군에 따른 혈중 PSA 수치에 대한 참조범위를 구하였다. 통계처리는 기술통계량, Pearson's correlation, 그리고 단순회귀분석 방법을 이용하였고, p값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다. 통계프로그램은 윈도우용 SAS 8.2판을 사용하였다.

결 과

대상군의 연령분포는 30대가 27,553명 (22.9%), 40대가 49,738명 (41.3%), 50대가 28,349명 (23.5%), 60대가 12,859명 (10.7%), 70대가 1,940명 (1.6%)이었다. 전체 대상군의 혈중 PSA 수치 (평균±표준편차)는 0.97±0.80이었고, 각 연령군별 혈중 PSA 수치는 30대가 0.87±0.63ng/ml, 40대가 0.89±0.66ng/ml, 50대가 1.00±0.81ng/ml, 60대가 1.28±1.20ng/ml, 70대가 1.73±1.60ng/ml로 연령증가에 따른 혈중 PSA 수치의 증가는 통계적으로 유의하며 중등도의 상관관계를 보였

Table 1. Serum PSA (ng/ml) according to age

Age (years)	No. of patients (%)	Mean±SD	5%	25%	50% Median	75%	95%
30-39	27,553 (22.9)	0.87±0.63	0.32	0.55	0.68	1.02	1.88
40-49	49,738 (41.3)	0.89±0.66	0.30	0.56	0.72	1.06	1.92
50-59	28,349 (23.5)	1.00±0.81	0.30	0.57	0.78	1.18	2.37
60-69	12,859 (10.7)	1.28±1.20	0.31	0.61	0.92	1.51	3.56
70-79	1,940 (1.6)	1.73±1.60	0.30	0.68	1.16	2.18	5.19
Total	120,439 (100)	0.97±0.80					

PSA: prostate-specific antigen

Table 2. Comparison of age-specific PSA (ng/ml) reference ranges

Age (years)	Reference range*			
	Caucasian ¹³	Taiwan ²¹	Japan ¹³	Korean
30-39	-	-	-	1.88
40-49	2.5	1.88	2.0	1.92
50-59	3.5	2.37	3.0	2.37
60-69	4.5	4.82	4.0	3.56
70-79	6.5	5.86	5.0	5.19

PSA: prostate-specific antigen, *: 95 percentile

Table 3. PSA regression formula for each age group

Age (years)	Regression formula
30-39	0.6680+0.0056*Age _{Dx}
40-49	0.9910-0.0023*Age _{Dx}
50-59	0.0607+0.0175*Age _{Dx}
60-69	-1.8857+0.0499*Age _{Dx}
70-79	-1.1684+0.0398*Age _{Dx}

Age_{Dx}: age at diagnosis

다 (r=0.18, p<0.0001) (Table 1).

연령에 따른 평균 PSA 수치의 참고치 (reference range)는 30대가 1.88ng/ml, 40대가 1.92ng/ml, 50대가 2.37ng/ml, 60대가 3.56ng/ml, 70대가 5.19ng/ml였다. 이번 연구의 결과 코카시안에 비해 전 연령대에서 낮게 추정되었고, 타이완인 대상 연구에 비해서는 60대 이후의 연령층에서 낮게 추정되었으며, 일본인 대상 연구에 비해서는 40-60대 연령층에서 낮게 추정되었다 (Table 2).

각 연령구간에서 구한 추정 회귀식은 Table 3과 같다. 연령에 따른 혈중 PSA에 대한 추정 회귀식에 따른 그래프를 확인하면 50세 이전에는 PSA 수치의 변화가 없다가 50세 이후에는 급격한 수치의 상승을 나타내는 것을 알 수 있다. 특히, 1세 증가에 따른 PSA변화 속도는 50대에서는 0.0175, 60대에서는 0.0499, 그리고 70대에서는 0.0398로 60대 이후의 PSA 변화속도가 더욱 증가하였다 (Fig. 1).

고 찰

1979년 PSA가 전립선에 대한 특이성이 밝혀진 이후 PSA는 전립선암의 조기진단 및 치료 판정이나 추적검사에 가장 유용한 종양지표가 되었다.^{3,16} PSA가 이상적인 종양지표가 되기 위해서는 높은 특이도, 민감도와 함께 예후에 대한

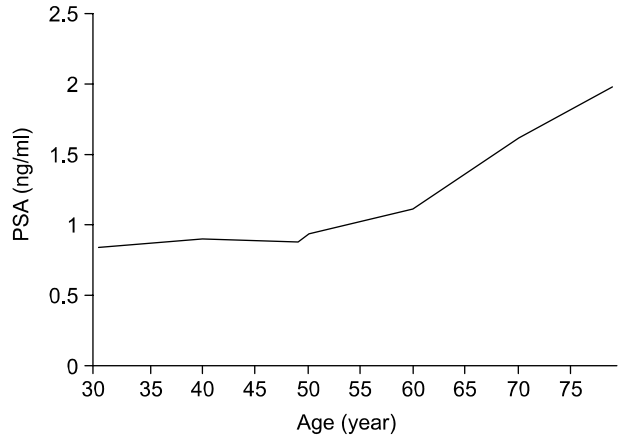


Fig. 1. Regression curve between age and serum prostate-specific antigen (PSA).

정보를 제공할 수 있어야 한다. 그러나 PSA가 전립선암에 특이하지 않고 다양한 전립선질환이나 급성요폐 등과 같은 상태에서도 증가할 수 있어 이상적인 종양지표로써는 한계를 나타냈다.⁴ 또한 전립선암으로 확진된 환자의 25-48%까지 정상 PSA 수치를 보일 수 있어 전립선암의 조기진단에는 적합하지 않다는 주장도 제기되었다.^{17,18} 이러한 한계를 극복하기 위해서 PSA의 특이도를 높일 수 있는 다양한 방법들이 개발되었는데, PSA치를 전립선 용적으로 나눈 PSA 밀도 (PSA density; PSAD)나 추적검사에서 PSA의 증가속도를 보는 PSA 속도 (PSA velocity; PSAV), 총 PSA에 대한 유리형 PSA의 비율을 뜻하는 유리형 전립선특이항원백분율 (percent free PSA) 등이 임상적으로 이용되고 있다.^{19,20} 그러나 가장 기본은 혈중 PSA의 최초 수치이다. 정상 남성은 나이가 들어감에 따라 전립선의 크기가 커지고 이에 따라 혈중 PSA 수치도 증가한다.

Oesterling 등¹³은 40-70세까지의 남성 537명을 대상으로 1989년부터 3년간 PSA 수치의 추적검사를 실시한 결과 1년마다 평균 3.2%의 PSA 증가를 보인 연구에 근거하여 연령별 PSA 참고치의 개념을 제시하였다. 모든 연령층에 대해 일정한 혈중 PSA의 상한치 4.0ng/ml를 적용하여 전립선암을 진단하기보다는 젊은 연령에서 국소전립선암의 발견율을 높이고 나이가 많은 연령에서는 불필요한 전립선생검을 줄일 수 있는 연령별 PSA 참고치는 매우 유용한 방법이다.

본 연구는 건강검진을 받은 120,439명에 대한 혈중 PSA 수치를 토대로 연령별 PSA 참고치를 산출하였다. 연령별 PSA 참고치는 30대는 1.88ng/ml, 40대는 1.92ng/ml, 50대는 2.37ng/ml, 60대는 3.56ng/ml, 70대는 5.19ng/ml였다 (Table 2). 이러한 결과는 서구에서 연구된 결과와 비교하였을 때 연령별로 차이를 나타내는 것을 확인할 수 있다. 이러한 인

중 간 PSA 수치의 차이에 가장 큰 영향을 미치는 것은 전립선용적이다. 아시아 국가인 일본이나 대만의 연구결과와 비교하였을 때에도 연령별특이항원의 수치가 상대적으로 낮게 나타나는 것을 알 수 있다.^{13,21} 같은 인종 간의 PSA 차이는 전립선 크기의 차이가 없다고 가정하였을 경우 식생활이나 주변환경 등과 같은 요인들을 생각해 볼 수 있으며 이러한 요인들과 PSA와의 관련성은 좀 더 연구되어야 할 과제라고 생각한다.

Carter 등²⁰의 보고에서 PSA 속도 (PSAV)의 구별치를 0.75 ng/ml/year로 했을 경우 특이도는 PSA 10ng/ml 이하에서 90% 이상의 특이도를 나타냈고, 민감도는 PSA 4-10ng/ml에서 79%, PSA 4 미만에서 11%를 나타냈다. Smith 등²²은 대규모 전향적 선별 연구를 통해 PSA가 0.75ng/ml/year 이상인 경우 전립선암 진단율이 47%, 이하인 경우 11%로 나타났다고 하였다. 본 연구에서 나타난 결과를 보면 연령별 혈중 PSA 수치의 변화는 50대를 전후로 급격한 변화를 보이고 있으며 50대 이후에는 혈중 PSA 수치의 변화가 급격히 상승하는 것을 알 수 있다. 따라서 정상인에서 나타나는 PSA 증가추세를 전체 인구를 대상으로 하는 것보다는 연령대에 따른 PSA 증가를 고려하는 것이 바람직할 것이다. 이 연구에서의 단점은 한사람에게 연속적인 검사를 통해 PSA 속도를 추정한 것이 아니었다는 점이나 본 연구와 같이 대규모 연구에서 얻어진 연령별 PSA 변화추세를 통해 연령구간별 PSA 변화속도를 추정하는 데 치우침은 없을 것으로 생각된다. 또한, PSA 검사방법의 차이를 동일하게 하지 못하였으나 검사기관에 따른 차이는 측정방법 간의 오차를 줄이기 위하여 각 방법 간의 환산식을 이용하여 PSA 수치를 통일하였다. 연속적인 검사의 경우 건강검진의 특성상 같은 대상인을 일정기간 후에 다시 추적 관찰하기는 쉬운 일은 아니다.

본 연구를 통하여 한국인에서 전립선암의 선별검사로서의 PSA cut off 수치를 서구인에 비해 낮출 수 있을 것으로 여겨지나 전립선암 진단 환자의 결과 병용 분석이 요구된다.

결 론

120,439명의 우리나라 정상인의 연령별 PSA의 수치는 나이가 증가함에 따라 유의한 증가를 나타냈다. 연령별 PSA 참고치는 기존의 문헌과 마찬가지로 인종에 따른 차이를 나타냈고 국내자료에서 전반적으로 낮은 참고치를 나타냈다. 특히, 같은 아시아 국가인 일본이나 대만의 참고치에 비해서도 낮은 수치를 나타냈다. 또한, 나이가 들어감에 따라 PSA 수치가 일정하게 증가하는 것이 아니라 연령대에 따라 증가추세가 상승하였다. 본 연구 결과 한국인에서 전립선

암의 선별검사로서의 PSA cut off 수치를 서구인에 비해 낮출 수 있을 것으로 여겨진다.

REFERENCES

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer. J Clin* 1996;46:5-27
2. Brawley OW. Prostate carcinoma incidence and patient mortality: the effects of screening and early detection. *Cancer* 1997;80:1857-63
3. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-63
4. Oesterling JE. Prostatic specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;145:907-23
5. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* 1994;152:1358-68
6. Glenski WJ, Malek RS, Myrtle JF, Oesterling JE. Sustained, substantially increased concentration of prostate-specific antigen in the absence of prostatic malignant disease: an unusual clinical scenario. *Mayo Clin Proc* 1992;67:249-52
7. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 1989;142:1011-7
8. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM. Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. *Urol Clin North Am* 1993;20:671-80
9. Collins GN, Lee RJ, McKelvie AC, Rogers AC, Hehir M. Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate. *Br J Urol* 1993;71:445-50
10. Weinrich MC, Jacobsen SJ, Weinrich SP, Moul JW, Oesterling JE, Jacobson D, et al. Reference ranges for serum prostate-specific antigen in black and white men without cancer. *Urology* 1998;52:967-73
11. Chung BH, Hong SJ, Lee SE, Lee DH. Serum PSA concentration, prostate specific antigen density with aging. *Korean J Urol* 1996;37:257-62
12. Lee TK, Chung TG, Kim CS. Age-specific reference ranges for prostate specific antigen from a health center in Korea. *Korean J Urol* 1999;40:583-8
13. Oesterling JE, Jacobson SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-4
14. Dalkin BL, Abmann FR, Kopp JB. Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic cancer. *J Urol* 1993;150:1837-9
15. Choi YD, Hong SJ, Rha KH, Kim BH, Cha KB, Song JS, et al. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen: community-based survey in Namhae region. *Korean*

- J Urol 2001;42:834-9
16. Robles JM, Morell AR, Redorta JP, de Torres JA, Resello SA. Clinical behavior of prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase: a comparative study. *Eur Urol* 1998;14:360-6
 17. Cooner WH. Definition of the ideal tumor marker. *Urol Clin North Am* 1993;20:575-9
 18. Babaian RJ, Miyashita H, Evana RB, Ramirez EI. The distribution of prostate specific antigen in men without clinical or pathological evidence of prostate cancer: relationship to gland volume and age. *J Urol* 1992;147:837-40
 19. Benson MC, Whang IS, Pontuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815-6
 20. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan EW, Andress R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-20
 21. Kao CH. Age-related free PSA, total PA and free PSA/total PSA ratios: establishment of reference ranges in Chinese males. *Anticancer Res* 1997;17:1361-5
 22. Smith DS, Catalona WJ. The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* 1994; 152:1732-6
-