

## 전립선 특이 항원 측정을 통한 전립선 조직유형의 추정

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실

정병하 · 이동현 · 홍성준

=Abstract=

### The Relationship of Cellular Composition of Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate-Specific Antigen (PSA) Levels

Byung Ha Chung, Dong Hyeon Lee and Sung Joon Hong

From the Department of Urology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The relationship between the serum values of prostate-specific antigen (PSA) and the histologic composition of benign prostatic hyperplasia (BPH) was investigated in 32 symptomatic BPH patients undergoing transurethral resection of the prostate. We evaluated the free and total PSA concentrations by ACS-PSA2 (Ciba-Corning) assay. The stereological analysis was made by computer aided-area densitometry using H & E stained slides to quantify stromal and glandular areas in the resected prostate tissue.

The total PSA concentration versus percentage of glandular area (%G) and stromal-glandular ratio (SGR) correlated significantly ( $p < 0.05$  for both) whereas the free PSA concentration and free/total PSA ratio did not ( $p > 0.05$  for both).

These data suggest that total PSA is directly correlated with the histologic composition of the prostate in men with BPH, however, the proportion of free to total PSA was not informative to predict the histology. Thus, pretreatment evaluation of total PSA would be useful as part of an evaluation method of BPH for medical therapy.

**Key Words:** Prostate Specific Antigen, Benign Prostatic Hyperplasia, Tissue composition.

## 서 론

전립선 비대증의 약물치료는 전립선의 주된 구성성분에 작용하여 증상을 완화시키므로 알파 1 차단제는 전립선 선종내의 평활근의 양에 따라 임상적인 반응이 좌우되며, 5 알파 환원 억제제는 주로 선비대 (glandular hyperplasia) 부위에 작용하여 전립선 부피감소를 초래하기 때문에 비대증의 조직유형에 따라 임상양상이 달라진다<sup>1,2</sup>. 그러므로 약물 치료전에 전립선 조직의 구성형태를 안다는 것은 치료제의 선택에 도움을 주며 또한 치료 효과에서도 호전을 기대할 수 있다.

전립선의 조직유형을 알 수 있는 방법으로는 생검이 가장 정확하지만 침습적인 생검을 모든 환자에 적용하기는 어렵다. 따라서 비침습적인 방법으로 전립선의 구성성분을 예측할 수 있는 방법이 요구된다. 전립선 조직유형의 추정에 대한 방법으로 핵자기 공명 촬영<sup>3</sup> 또는 임상적 변수<sup>4</sup>와의 관계 등을 통한 분석을 시도하였으나 그 결과는 만족스럽지 못하다.

이에 저자들은 경요도적 전립선 절제술로 얻은 조직을 형태학적으로 계측하고 술전에 채취한 혈청을 유리형 (free form) 및 총형 (total form) PSA로 분리측정하여 혈청 PSA 농도로 전립선 조직유형의 추정 가능여부를 조사하였다.

\*본 연구는 1995년도 연세대학교 학술 연구비로 이루어졌음.  
접수일자: 1996년 8월 23일

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1995년 6월부터 1995년 10월까지 증상이 심한 전립선비대증으로 경요도적 전립선 절제술을 시행받은 환자로 조직병리 검사에서 전립선 비대증으로 보고된 32명을 대상으로 하였다. 입원 당시 급성 요폐로 요도 카테타를 삽입하였거나 요로 감염이 심한 환자는 대상에서 제외하였다.

대상환자의 평균연령은 66.9세이고 술전 경직장 초음파로 측정된 전립선 용적은 평균 57.4cc 였다. 총 PSA농도, 유리형 PSA농도, 총 PSA농도에 대한 유리형 PSA농도의 비율등은 Table 1. 과 같다.

### 2. 방법

#### 1) PSA측정

PSA측정은 수술전에 채취한 혈액으로 시행하였고 미국 Ciba-Corning사의 ACS-PSA2 assay<sup>4</sup>를 이용하여 유리형 PSA (free form PSA) 및 총 PSA (total form PSA)를 측정하였다.

#### 2) 조직표본 제작 및 조직구성비의 측정

경요도적 전립선 절제술로 얻은 모든 조직을 formalin으로 고정, 4 $\mu$ m 두께의 조직절편을 만든 후 Hematoxylin & Eosin 염색을 시행하였다. 형태학적 계측은 컴퓨터에 연결된 영상분석기인 Optomax V (Analytical Measuring Systems, UK)의 면적밀도 프로그램인 VIDS IV를 이용하였다. 저배율하 (x40)에서 간질부 (stroma), 선부 (glandular portion)의 면적 밀도를 백분율로 계측하였다. 선부 (glandular portion)는 내피세포 (epithelium)와 선내강 (glandular lumen)을 포함하였다. 절편중심한 변형부이나, 변연부등은 제외하였고, 환자당 약 30개 이상의 시야를 조사하여 간질부 및 선내피부 면적밀도 (area density)의 평균을 구하였다.

Table 1. Demographic data

	Average $\pm$ S.D.	Range (min.-max.)
Age at prostatic surgery	66.9 $\pm$ 7.4	54 - 82
Volume of prostate (cc)*	57.4 $\pm$ 20.2	25 - 100
Free PSA (ng/ml)	2.2 $\pm$ 2.9	0.1 - 0.7
Total PSA (ng/ml)	11.1 $\pm$ 11.4	0.3 - 41.3
Free/Total PSA ratio	0.25 $\pm$ 0.1	0.1 - 0.7

\*: Volume measured by TRUS.

### 3. 통계처리

PSA측정치와 형태학적 계측에서 얻은 간질부, 선내피부 면적비의 상관관계는 단순회귀분석 (simple regression analysis)을 시도하였고 유의 판정은 p값을 0.01이하로 하였다.

## 결 과

형태학적 계측 결과 선부 (glandular portion)의 면적 밀도 (glandular Area Density) 및 간질부의 면적 밀도의 평균은 각각 32.4%, 67.6%였다 (Table 2).

대상중 선부분의 면적 밀도가 간질부의 면적 밀도보다 많은 경우는 없었으며, SGR (Stromal Glandular Ratio)은 평균 2.31 (최대5.6, 최소 1)이었다.

전립선 조직내 선부 (glandular portion)의 면적 밀도는 총 PSA농도와 의미 있는 상관관계를 관찰할 수 있었고 (Figure;  $r^2=0.3$ ,  $p=0.004$ ), 유리형 PSA농도 및 총 PSA농도에 대한 유리형 PSA농도 비율과는 유의한 상관관계를 관찰할 수 없었다. 전립선 용적, 연령과 혈청PSA농도 사이에는 의미 있는 상관 관계는 발견할 수 없었다.

## 고 찰

전립선 비대증의 주요 구성요소는 내피세포, 선내강으로 이루어진 선부와 평활근, 결합조직으로 이루어진 간질부이다. 최근에 Shapiro 등<sup>6</sup>은 전립선 비대증에서 이중면역 염색법과 컴퓨터 색화상 분석법을 이용하여 구성성분의 면적비가 각각 평활근 39%, 결합조직 38%, 내피세포 12%, 그리고 선내강 11%라고 발표하였다. 상기의 결과를 선부와 간질부로 나눈다면 77% 와 23%로 본 연구 결과인 67.6%, 32.4%보다 간질부의 면적 밀도가 다소 많음을 보이지만 Bartsch의 결과<sup>7</sup>

Table 2. Histologic composition

	Average $\pm$ S.D.	Range (min.-max.)
Glandular Area (%)	32.4 $\pm$ 8.9	15.1 - 50
Stromal Area (%)	67.6 $\pm$ 8.9	50 - 84.9
SGR*	2.36 $\pm$ 1.1	1.0 - 5.6

\*: Stromal Glandular Ratio=Stromal Area Density(%) / Glandular Area Density(%)

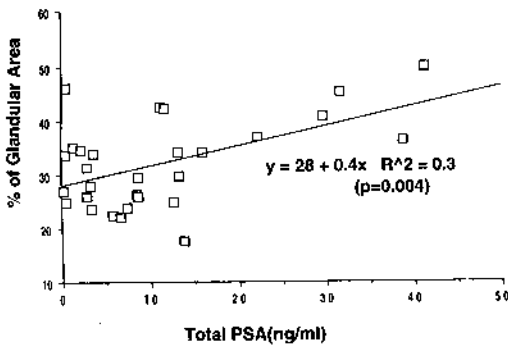


Figure. Relationship between serum total PSA level and the percent of glandular area density.

(간질부 60% 선내피부12% 선내강 28%)는 유사함을 나타내었다. 즉 간질부가 차지하는 면적이 우세함을 알 수 있었다.

한편 혈청 PSA농도 측정을 통한 조직유형의 추정은 PSA는 전립선 상피세포에서 생성되므로 상피선형 비대증 환자에서 간질증식형 환자보다 혈청 PSA농도가 높을 것으로 예상되므로 항 안드로젠 제제나 알파 1차단제 등의 적용증을 미리 가릴 수 있는 거의 유일한 비침습적 방법이다.

Cadeddu 등<sup>8</sup>은 PSA치와 PSA velocity가 각 조직의 내피세포 면적밀도와 SER과 매우 밀접한 상관 관계가 있다고 발표하였다. 그러므로 상기 결과는 PSA로 조직 구성성분을 예측할 수 있다는 것을 시사한다고 하겠다.

생검등의 제한된 조직으로 전체 전립선의 조직유형을 대변할 수 있는가 하는 문제는 이론적으로 전체 전립선을 적출하여 분석하는 것이 가장 정확하겠으나 동일한 환자에서 생검침을 이용한 생검조직과 경요도적 절제술로 얻은 조직 그리고 전체 전립선을 적출하여 얻은 조직의 형태학적 계측결과 조직채취 방법에 따른 차이는 없다는 것이 여러 연구자들의 지배적인 결론이다<sup>9,11</sup>. 따라서 전립선 비대증 형태학적 연구에서 전체 전립선의 적출이 반드시 필요하지 않다. 이에 저자들은 경요도적 절제술로 얻은 조직을 이용하였고 전체 전립선의 구성성분에 대표성을 가진다고 간주하였으나 엄밀히 말하면 전립선 비대증이란 전환대 (transitional zone)의 조직증식이 특징이며 경요도적 전립선 절제술이나 치골 방광 전립선 절제술등은 주로 전환대의 비대조직을 주로 제거하므로 본 연구의 결과는 PSA와 전체 전립선이 아닌 주로 전환대와의 관계만을

밝힌 것이라 할 수 있다.

본 연구와 같은 형태학적 연구에서는 조직학적 계측 방법이 결과에 영향을 미칠 수 있다. 간질부의 면적측정치가 변이가 심한 것은 간질부 세포질을 염색하는 hematoxylin의 제한성과 조직의 변형 (artifact)이 큰 영향을 미쳤을 것으로 추정된다. 결과적으로 염색의 질이나 조직의 변형이 specific PSA stained epithelium을 염색한 결과보다 간질부 면적 계측에 영향을 미칠 수 있다고 생각된다. 전립선 용적 또한 결과에 상당한 영향을 미칠 수 있는 중요한 인자이며 몇몇 연구자들은 PSA와 전체 용적사이에 직접적인 관련이 있음을 보고<sup>12,13</sup>하였으나 본 연구에서는 대상의 수가 너무 적음으로 해서 상관관계를 밝히기는 어려웠다.

또한 PSA는 내피세포용적과 직접적인 관련이 있음이 보고되었고 Lcpor등은 PSA는 전체 내피세포 용적이 아닌 이행대의 내피세포 용적만이 관련<sup>14</sup> 있다고 하였으며 PSA치와 PSA velocity가 전체 내피세포의 용적이 아닌 내피세포 면적밀도와 매우 밀접한 상관 관계가 있다고 주장하였다.<sup>8</sup> 전립선의 내피세포의 상대적인 양은 개인에 따라 약 3배정도 차이가 있으므로 내피세포 용적을 포함하는 전향적 연구가 이루어 진다면 PSA치, PSA velocity와 전립선의 용적이나 전립선 조직형태와의 관계를 규명해줄 것으로 기대한다. 또한 전환대와 그 부위의 내피세포의 다양성에 대한 연구는 PSA나 PSA velocity와 조직유형간의 관계를 밝혀줄 것으로 생각된다.

본 연구의 대상은 수술적 치료를 대상으로 한 심한 증상을 가진 환자들이다. 아마도 악물치료의 대상은 이보다는 덜 심한 증상을 가진 환자들일 것이다. 따라서 보다 많은 전립선비대증을 대상으로 평할근, 내피세포를 선택적으로 염색하는 방법을 적용한다면 더욱 정확한 정보를 얻을 수 있다고 기대한다.

또한 최근에 전립선 비대증과 전립선암의 구별에 도움을 준다고 알려져 있는 유리형 PSA농도의 분리 측정은 본 연구에서 유리형 PSA/총형 PSA 비율이 0.25로 전립선 비대증을 예측하는 면에서는 무리가 없었으나 전립선조직 구성성분의 예측에는 전혀 도움을 주지 못하였다. 따라서 총형 PSA농도 측정만으로도 선부 면적밀도를 예측할 수 있어 조직유형의 추정에 PSA분리 측정은 필요하지않다고 생각된다.

## 결 론

전립선비대증의 조직유형을 예측하기 위한 간접적인 방법으로 혈청 PSA농도와 조직유형간의 상관관계를 조사한 본 연구에서는 혈청 PSA농도는 전립선 비대증 조직의 선부 면적밀도와 의미 있는 상관관계를 보였다. 즉 PSA농도로 전립선 비대증의 조직유형의 추정 가능성을 제시한다고 생각된다. 그러나 자유형 PSA측정은 조직유형의 추정에는 도움을 주지 못하였다.

## 참 고 문 헌

1. Shapiro E, Hartano V, Lepor H. The response to alpha blockade in benign prostatic hyperplasia is related to the percent area density of prostate smooth muscle. *Prostate* 1993; 21: 297-307.
2. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnel JD, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The finasteride study group. *N Engl J Med* 1992; 327: 1185-91.
3. Shiebler ML, Tomaszewski JE, Bezzi M, Pollack HM, Kressel HY, Cohen EK, et al. Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: Correlation of high-resolution MR and histopathologic findings. *Radiology* 1989; 172: 131-7.
4. 홍성준, 이부상, 이진무. 전립선비대증에서 조직형태와 임상적 변수와의 연관성. *대한비뇨학회지* 1993; 33: 429-35.
5. 정병하, 홍성준, 성도환, 마상열, 송재만, 정우식 외. 유리형 전립선 특이항원 측정의 임상적 의의. *대한비뇨학회지* 1996; 37: 510-5.
6. Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immunoenzymatic staining and color assisted image analysis. *J Urol* 1992; 147: 1167-70.
7. Bartsch G, Muller HR, Oberholzer M, Rohr HP. Light microscopic stereological analysis of normal human prostate and of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1979; 122: 487-91.
8. Cadeddu JA, Partin AW, Pearson JD, Epstein JI, Lee BR, Carter HB, et al. Relationship between changes in prostate-specific antigen and the percent of prostate epithelium in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1995; 45: 795-800.
9. 홍성준, 안현수. 전립선비대증에서 생검조직을 이용한 조직구성비의 추정. 1993; 34: 589-93.
10. Marks LS, Treiger B, Dorey FJ, Fu YS, deKernion JB. Morphometry of the prostate: I. Distribution of tissue components in hyperplastic glands. *Urology* 1994; 44: 486-92.
11. Costa MRP, Bressolle F, Mottet N, Navratil H. Percentage area density of epithelial and mesenchymal components in benign prostatic hyperplasia: Comparison of results between single biopsy, multiple biopsies and multiple tissue specimens. *Br J Urol* 1995; 75: 317-24.
12. Collins GN, Lee RJ, McKelvie GB, Rogers AC, Hehir M. Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate. *Br J Urol* 1993; 71: 445-50.
13. 정병하, 홍성준, 이승인, 이동현. 연령의 증가가 전립선 특이 항원치, 전립선 특이 항원 밀도에 미치는 영향. *대한비뇨학회지* 1996; 37: 257-62.
14. Lepor H, Wang B, Shapiro E. Relationship between prostatic epithelial volume and serum prostate-specific antigen levels. *Urology* 1994; 44: 199-205.