

연령의 증가가 전립선 특이 항원치, 전립선 특이 항원 밀도에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실
정병하 · 홍성준 · 이승언 · 이동현

=Abstract=

Serum PSA concentration, Prostate Specific Antigen Density with Aging

Byung Ha Chung, Sung Joon Hong, Seung Eon Lee and Dong Hyun Lee

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

By definition, PSAD is the serum PSA concentration divided volume of the gland, as determined from transrectal ultrasonography. If prostatic volume were the sole determinant of the serum PSA concentration, there would be no correlation between PSAD and age. We examined the relationships between serum PSA concentration, prostatic volume and age. Entry included 318 men over 40 years who have no clinical evidence of prostate cancer.

The mean age of this study population was 65.2(range 40-89). The mean PSA was 3.94ng/ml and the mean prostate volume 36.4cc(range 11-120). 85 men(26.7 %) had volumes >20cc and levels >4ng/ml. When all entry included, the serum PSA concentration correlates directly with age ($r=0.2$, $p<0.01$). Based on linear regression analysis, the serum PSA concentration would increase approximately 2.7% per year. The prostatic volume correlates directly with age($r=0.3$, $p<0.01$). Based on linear regression analysis, the prostatic volume would increase approximately 2.2% per year. Correlation between the prostatic volume and PSA was also significant($r=0.1$, $p<0.01$). Based on linear regression analysis, an increase in prostatic volume of 1mL will, on the average, produce a corresponding increase of 3.2 % in PSA. There was an increasing tendency of PSAD with age but statistically insignificant. The mean PSAD was 0.11 but 47men of 59 had >0.15 in levels 4-10ng/ml.

In conclusion, the application of PSAD in clinical field should be taken into consideration seriously and interpretation of PSA should be include the corresponding variables such as age and prostate volume. The PSA velocity or age specific reference range fo PSA can aid in the application of PSA.

Key Words: PSA, PSAD, Age.

서 론

전립선 특이 항원(Prostate Specific Antigen: PSA)은 전립선암을 조기에 진단하고, 치료후 효과판정이나 추적 검사에 매우 유용한 종양지표이다. 그러나 PSA는 전립선암에 특이하지는 않
접수일자 : 1996년 3월 8일

아서 전립선 비대증, 전립선 경색 그리고 전립선 염등의 양성 질환에서도 상승될 수 있다. 즉 전립선비대증 환자의 약 40%에서 PSA의 상승이 관찰되며 전립선암의 경우에도 약 20%의 환자에서 PSA는 정상범위이다. 따라서 PSA가 4-10ng/mL경우 전립선암과 전립선 비대증의 보다 나은 감별진단을 위하여 전립선 특이항원의 밀도(Prostate Specific Antigen Density: PSAD)를 적용

하고 있다. 그러나 실제 임상에서 PSAD의 적용은 매우 유용하다는 보고와 회의적이라는 보고가 엇갈리고 있다¹⁵. 이에 저자들은 전립선암의 증거가 없는 양성전립선 환자에서 나이에 따른 혈청 PSA, PSAD 변화 추이를 분석함으로써 PSAD에 대한 일률적인 적용의 타당성에 대하여 간접적으로 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

1993년 1월 부터 1994년 12월 까지 연세의료원 비뇨기과에서 PSA 및 전립선용적의 측정이 가능하였던 40세 이상의 남자로 항문수지검사나 경직장초음파 소견에서 전립선암의 증거가 없는 총 318명을 대상으로 하였다. 이들은 건강진단센터에 방문하였던 배뇨증상이 없는 정상인과 배뇨증상으로 비뇨기과에 내원한 환자들로서 이들의 나이군별 분포는 40대가 16명, 50대가 72명, 60가 117명 그리고 70대 이상이 113명이었다.

PSA치의 측정은 프랑스 CIS Bio International사의 immunoradiometric assay kit를 사용한 ELSA-PSA2로 측정하였다(정상범위: 4ng/mL 이하). 전립선 용적은 경직장초음파술로 전립선의 너비, 길이, 높이를 곱한 값에 0.52를 곱하여 계산하였다. 사용한 초음파 기기는 Kretz사의 Combison 310A모델이었다. PSAD는 PSA치(ng/mL)를 초음파로 측정된 전립선용적(cc)으로 나눈 값으로 표시하였다. 이들의 측정치를 나이에 증가에 따른 각각의 혈청 PSA농도, 전립선용적, PSAD등을 선형회귀분석(linear regression analysis)을 통하여 나이의 증가에 따른 연관성을 검증하였으며 p값이 0.01이하일때 통계적으로 의미있는 것으로 간주하였다.

결 과

대상 318명의 평균연령은 65.2세(범위:40-90),

평균 PSA치는 3.94 ng/ml(범위: 0.1-35.2), 평균 전립선용적은 36.4cc(범위:11-120)이며 평균 PSAD는 0.11(범위:0.0-0.8)이다. 각 나이군 별의 평균치는 Table과 같다. 전립선 용적이 20cc이상되는 대상은 277명(87.4%)이었으며 이중 PSA가 4ng/ml 이상은 85명(30.7%), 10ng/ml 이상은 26명(9.4%)이었다. PSA가 4-10ng/ml은 59명이었고 이들의 평균 PSAD는 0.11이었으며 이중 47례가 0.15이상이었다.

1) 혈청 PSA농도와 나이와의 관계

혈청 PSA농도는 나이에 따라 증가하는 통계적으로 유의한 상관관계가 있었다(Fig. 1, $r=0.2$, $p<0.01$). 선형회귀분석을 통하여 얻은 공식($Y=0.09X-1.9$, Y:PSA 농도, X:나이)에 의하면 혈청 PSA농도는 매년 약 2.7%의 증가가 예상되며 65세 남자의 경우 이듬해 0.09ng/ml의 자연증가를 예상할 수 있다.

2) 전립선용적과 나이와의 관계

전립선용적은 나이에 따라 증가하는 통계적으로 유의한 상관관계가 있었다(Fig. 2, $r=0.3$, $p<0.01$). 선형회귀분석을 통하여 얻은 공식($Y=3.1+0.51X$, Y:전립선용적, X:나이)에 의하면 전립선용적은 매년 약 2.2%의 증가가 예상되며 65세 남자의 경우 이듬해 0.51cc의 자연증가를 예상할 수 있다.

3) 혈청 PSA농도와 전립선용적과의 관계

혈청 PSA농도는 전립선용적의 증가에 따라 증가하는 통계적으로 유의한 상관관계가 있었다(Fig. 3, $r=0.5$, $p<0.01$). 선형회귀분석을 통하여 얻은 공식($Y=0.12 X-0.5$, Y:PSA 농도, X:전립선용적)에 의하면 혈청 PSA농도는 전립선용적이 1cc 증가할 때마다 약 3.2%의 증가가 예상되며 30cc 용적의 전립선의 경우 전립선용적이 1cc 증가할 때마다 0.12ng/ml의 자연증가를 예상할 수 있다.

Table. Mean parameters

Age group (years)	No. Pts.	PSA (ng/ml)	Prostate volume (cc)	PSAD
40-49	16	2.98	20.4	0.138
50-59	72	2.86	30.2	0.095
60-69	117	3.70	39.2	0.090
< 70	113	5.01	39.2	0.090
Total	318	3.94	36.4	0.107

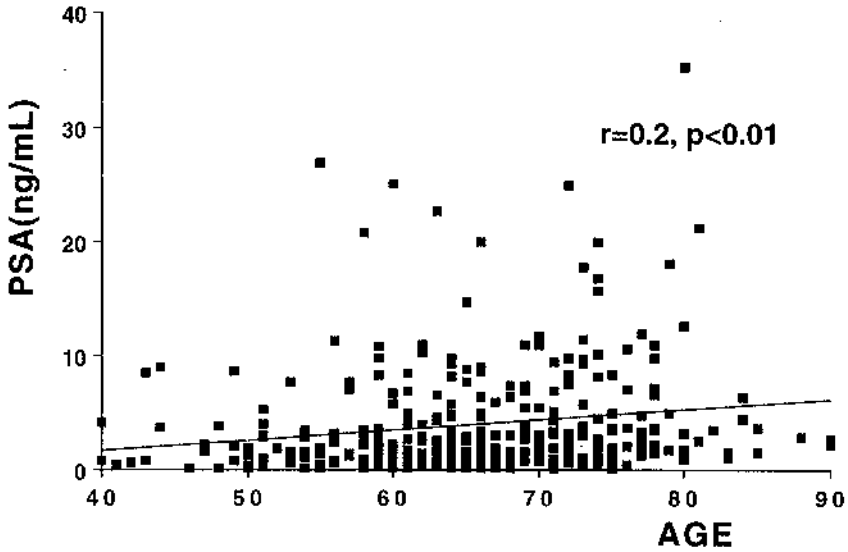


Fig. 1. Scattergram of the individual PSA by age.

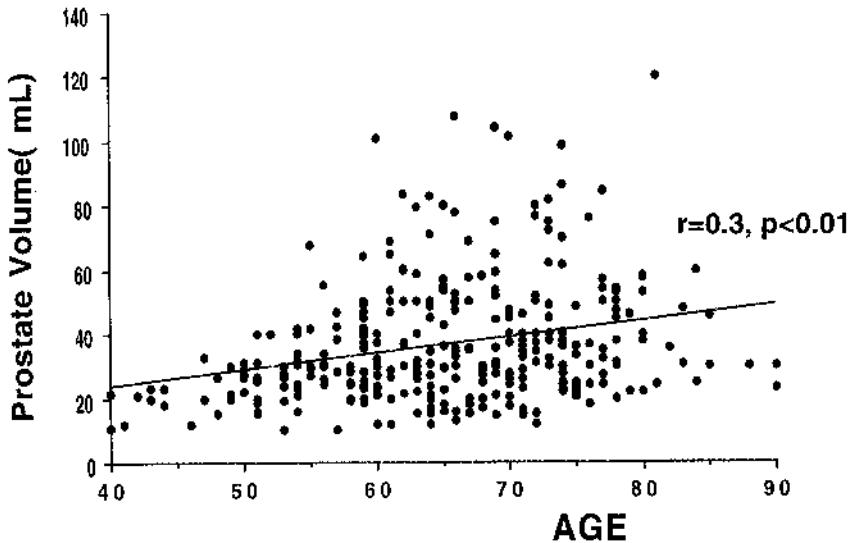


Fig. 2. Scattergram of the individual Prostate volume by age.

4) PSAD와 나이와의 관계

PSAD는 나이에 따라 증가하는 통계적으로 유의한 상관관계는 관찰할 수 없었지만 서서히 증가하는 경향을 나타내었다(Fig. 4, $r=0.1, p<0.01$).

고 찰

연령이 증가함에 따른 혈청 PSA농도의 유의한 증가는 전립선의 자연 용적증가에 의한 것으로

알려져 있다⁶⁷. 따라서 노년층 남성에서 혈청 PSA농도가 정상치(4ng/ml이하)보다 증가되어 있는 경우는 상당히 흔하여 이경우 모두를 전립선암의 진단을 위하여 전립선 생검을 할 수는 없다. 여러 연구 결과에 의하면 전립선비대증 환자의 17-53%에서 혈청 PSA농도가 4ng/mL이상이었으며, 10ng/mL이상도 2-12%에서 발견되었다^{8,12}. Babaian등¹³은 408명을 대상으로 한 혈청 PSA농도, 연령 그리고 전립선용적과의 독립적인 관계를 규명한 연구에서 혈청 PSA농도는 환자의 나

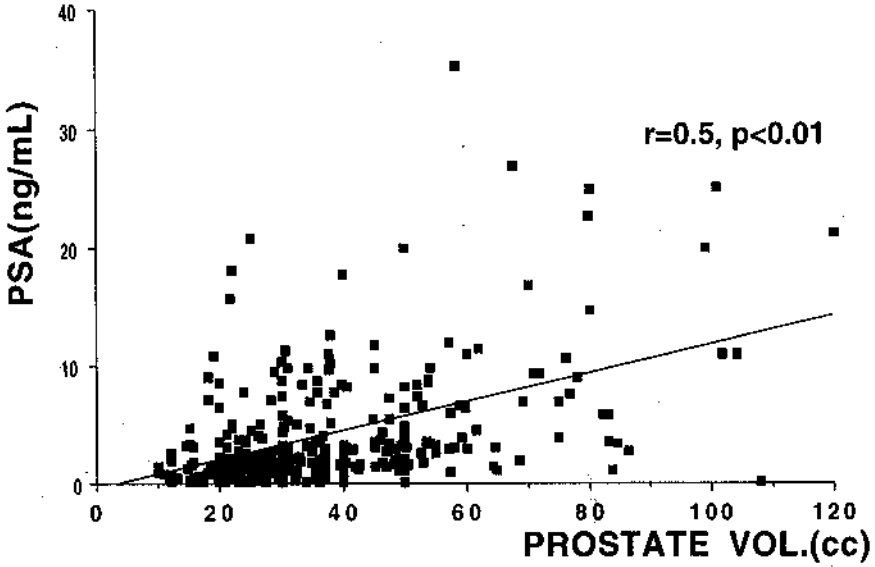


Fig. 3. Scattergram of the individual PSA by prostate volume.

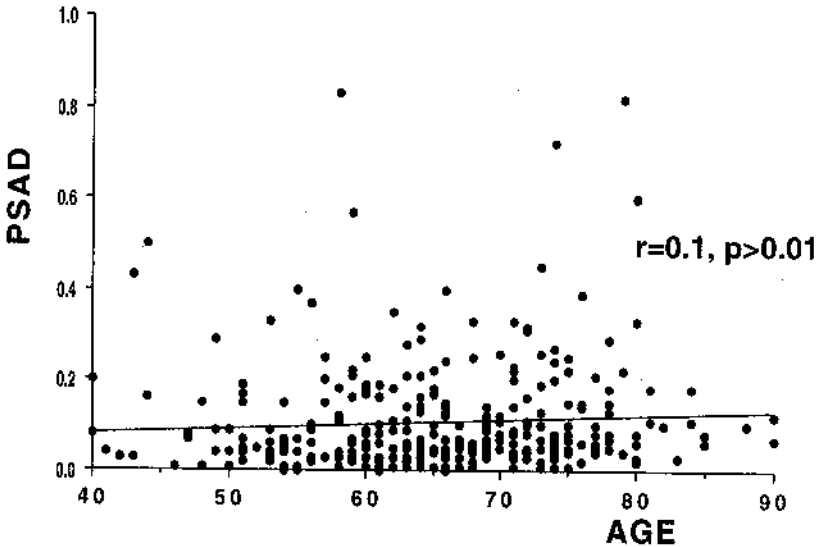


Fig. 4. Scattergram of the individual PSAD by age.

이가 증가함에 따라 증가하는 양상을 보이며 이는 나이의 증가에 따른 전립선의 자연 용적증가에 따른 것임을 확인하였고 전립선 용적이 10cc 증가할 때마다 혈청 PSA농도는 38%의 증가를 보인다고 발표하였으며 저자들의 경우는 38.8%로서 비슷하였다.

본 연구의 결과에서도 연령의 증가에 따른 혈청 PSA농도의 유의한 증가추세와 전립선용적의 증가추세를 관찰할 수 있었으며, 전립선 용적증가에 따른 혈청 PSA농도의 유의한 증가추세도

확인할 수 있었다. Garraway의 기준(용적이 20ml 이상일때를 전립선 비대증으로 정의함)으로 하면 대상 318명중 277명(87.1%)이 전립선비대증에 해당하며 이중 85명(30.7%)이 4ng/mL이상이었으며 10ng/mL이상도 26명(9.4%)이었다.

일반적으로 전립선에 경결절이 촉진되지 않고 혈청 PSA농도가 경계선(4.10ng/ml)일때 실제 임상에서 난처한 상황에 처하게 되며 진단의 효율성을 높이기 위해서 전립선 특이항원의 밀도(PSAD)를 적용하여 선별적으로 즉 0.15 이상이

되면 전립선 생검을 해야한다고 알려져 있다. 그러나 이 수치의 일률적인 적용에는 상당한 문제가 있음이 여러보고자들에 의해서 계속 발표되고 있다. 우선 Stamey¹⁴ 등은 전립선비대증에서 전립선 용적에 대한 혈청 PSA농도의 비율을 절제한 전립선 1 gm당 0.3ng/mL PSA(Yang's assay)라는 평균치를 제시하였다. 그러나 이 수치는 전기 소작중에 유실되는 조직을 고려하지 않아서 신뢰성에 한계가 있다고 하겠으며 Venezian¹⁵은 조직학적으로 확인된 75례의 전립선비대증에서 용적을 초음파로 측정하여 전립선 용적에 대한 혈청 PSA농도비율의 평균을 0.099ng/mL 이라고 발표하였다. 이는 Stamey의 결과와 비교하면 매우 낮은 수치이지만 다른 연구 결과의 평균(0.072ng/ml)과 비교하면 비슷한 결과이다. Benson¹⁶은 용적에 대한 PSA의 비율을 전립선항원 밀도(PSAD)라고 정의하고 핵자기공명촬영술을 이용하여 전립선 용적을 측정한 20례에서 양성 전립선의 평균 PSAD는 0.044ng/ml라고 발표하였다. 그러나 이 결과는 대상의 수가 너무 적고 전립선이 아주 큰 경우(평균 용적 88.5 ml, 범위 41-240)이기 때문에 조심스럽게 판독해야만 한다. 또한 Benson¹⁶은 혈청 PSA농도가 4와 10ng/mL 사이의 양성전립선질환자 435명의 평균 PSAD가 0.188ng/ml이라고 발표하였다. 이 중에서 18%가 나중에 암으로 판명되어 PSAD로 특별한 의미를 부여하는 것은 임상적의의가 매우 적다고 할 수 있겠다. 이와 같이 양성전립선질환의 PSAD의 평균치는 범위가 매우 넓다. 본 연구에서도 평균 PSAD치는 0.106이지만 혈청 PSA농도가 4와 10ng/mL사이의 PSAD가 0.15이상인 경우가 59례중 47례이기 때문에 PSAD로 전립선 생검여부를 결정하기에는 진단적 특이도가 너무 낮다고 할 수 있다. 또한 Braver⁴은 혈청 PSA농도만으로도 PSAD보다 좋은 생검예측율을 보인다고 주장하였다.

전립선 특이항원 밀도(PSAD)란 PSA치를 전립선용적으로 나눈 값으로 정의한다. 이 중 분자 및 분모에 해당되는 PSA치, 전립선용적 모두 환자의 나이가 증가함에 따라 증가하는 양상을 보이므로 전립선 용적이 혈청 PSA농도를 결정짓는 유일한 인자라면 PSAD는 연령의 증가와는 직접적인 상관관계가 없으리라고 예측할 수 있다. 그리고 전립선 용적이 혈청 PSA농도를 결정짓는 유일한 인자라면 PSAD는 연령의 증가와는 직접

적인 상관관계가 없겠지만 Oesterling⁵의 결과는 연령에 따라 PSAD가 의미있게 증가하는 양상을 보이며 0.15를 넘는 경우도 약 1.3%였다. 본 연구에서도 통계적으로 의미는 없지만 연령에 따라 PSAD도 증가하는 경향을 보이며 0.15를 넘는 경우도 71례(22.3%)였다. 이로써 연령의 증가에 따른 혈청 PSA치의 증가에는 용적의 자연증가분 이외에 다른 요인이 있음을 시사한다. 추정가능한 요인으로는 첫째 Franks¹⁷와 McNeal¹⁸의 결과에서 알 수 있듯이 50세이상 남자 부검결과에서 약 25-30%에서 조직학적 전립선암이 발견되며 정상조직보다 많은 양의 PSA를 생성하는 PIN(prostatic intraepithelial neoplasia)이나 미세 국소 전립선암의 존재가능성이 있다. 즉 실제 암이 있음에도 불구하고 현재의 진단방법으로는 이를 발견하지 못할 확률이 있고 둘째로 전립선비대증의 경우 어느정도는 염증이 동반되어 있는 것이 사실이며 이때 barrier가 깨지기 때문에 PSA의 상승이 있을 수 있고 셋째로 간헐적으로 전립선 허혈이나 경색이 발생할 수 있어 PSA의 상승이 예상된다. 넷째로 양성 전립선 조직도 나이가 증가함에 따라 단위용적당 생성되는 PSA에 변화 가능성이 있다고 하겠다. 이것은 확실하지는 않으나 나이가 들면서 전립선도관계(prostatic ductal system)에서 barrier의 투과성이 증가하고 모세혈관이나 임파선을 따라 전신혈관으로 PSA를 더 많이 내보낼 수 있기 때문이다.

이와 같이 PSAD의 임상적용은 상기의 여러가지 문제점을 내포하기 때문에 전립선특이항원의 변화속도, 나이별 기준치(Age Specific Reference Range)등을 또는 활발히 연구되고 있는 alpha-1-antichymotrypsin과의 결합여부에 따른 PSA의 유리형(free form)의 측정등을 통한 시도를 해야할 것이다. 따라서 혈청 PSA농도 4-10 ng/ml 사이에서 기존에 제시된 일률적인 기준을 적용하는 것은 곤란하다고 생각된다.

결 론

본 연구에서는 연령의 증가에 따른 혈청 PSA농도의 유의한 증가추세와 전립선용적의 증가추세를 관찰할 수 있었으며, 전립선 용적증가에 따른 혈청 PSA농도의 유의한 증가추세도 확인할 수 있었다. 따라서 혈청PSA치가 정상치보다 증가되어 있는 경우에 이에 대한 해석은 환자의 나

이와 전립선용적을 고려해야 하며 이때 전립선 암과의 감별진단을 위해서 일률적인 기준으로 PSAD를 적용하는 것은 곤란하며 연령증가에 따른 기준치를 설정하여 이를 적용하거나 혹은 다른 방법을 고려해야 할 것이다.

참고문헌

- Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density(PSAD) to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147: 817-21.
- Andriole GL, Telle GB, Coplen DE, Catalona WJ. PSA index(PSAI) as a predictor of prostate cancer(CaP) in men with persistent PSA elevation. *J Urol* 1992; 147: 387A.
- 박형근, 안한중. 전립선암의 진단에서 전립선 특이항원, 경직장초음파와 직장수지검사의 역할. *대한비뇨회지* 1994; 35: 27-32.
- Brawer MK, Aramburu EAG, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostate carcinoma. *J Urol* 1993; 150: 369-73.
- Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen HA, Lieber MM. Influence of patient age on the serum PSA concentration. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 671-80.
- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474-9.
- Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 1991; 338: 469-71.
- Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, Chiou RK, Reddy PK, Vessella RL. Prostate specific antigen and prostate acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol* 1987; 138: 1181-4.
- Armitage TG, Cooper EH, Newling DW, Robinson MR, Appleyard I. The value of the measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. *Br J Urol* 1988; 62: 584-9.
- Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, Kimball AW Jr, Bruzek DJ, Rock RC, et al. Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 1988; 139: 766-72.
- Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate specific antigen in patient with prostate cancer. *J Urol* 1989; 142: 1011-17.
- Collins GN, Lee RJ, McKelvie GB, Rogers ACN, Heher M. Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate. *Br J Urol* 1993; 71: 445-50.
- Babaian RJ, Miyashita H, Evans RB, Ramirez EI. The distribution of prostate specific antigen in men without clinical or pathologic evidence of prostate cancer: Relationship to gland volume and age. *J Urol* 1992; 147: 837-40.
- Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS. Prostate-specific antigen as a serum marker for a adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909-16.
- Veneziano S, Pavlica P, Querze R, Nanni G, Lalanne MG, Vecchi F. Correlation between prostate-specific antigen and prostate volume, evaluated by transrectal ultrasonography: Usefulness in diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 1990; 18: 112-6.
- Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: A means of distinguishing BPH and prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 815-6.
- Franks IM. Latent carcinoma of the prostate. *J Pathol Bacteriol* 1954; 68: 603-16.
- McNeal JE, Bostwick DG, Kindrathuck RA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Patterns of progression in prostate cancer *Lancet* 1986; 1; 60-1.