

Study on Interpretation of Quantitative Results of Prostate-specific Antigen Using Information Theory

Sang-Hyun Hwang, M.D.^{1,2}, Heung-Bum Oh, M.D.^{3,*}, Tina Pyo, B.S.⁴, Hyun-Jin Lee, Ph.D.⁴, and Kwan Jeh Lee, Ph.D.^{4,*}

Department of Laboratory Medicine¹, School of Medicine, Pusan National University and Medical Research Institute², Pusan National University Hospital, Busan; Department of Laboratory Medicine³, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul; Department of Statistics⁴, Dongguk University, Seoul, Korea

Background : The prostate-specific antigen (PSA) is considered the most useful among tumor markers currently used. However, its quantitative results are interpreted only qualitatively for the diagnosis of prostate cancer. The recently introduced information theory enables the information of the quantitative results transformed into Shannon's entropy (S) that represents uncertainties and then "1-S" representing diagnostic certainty.

Methods : The 882 urological patients enrolled were categorized into 2 groups: a patient group comprising 233 patients with prostate cancer and a disease control group comprising 649 patients with benign prostate disease. The level of PSA in all the patients was tested and was found to be ≥ 2 ng/mL. The variables like PSA level and age were modeled on logistic regression analysis to predict the probability of prostate cancer and the diagnostic certainty.

Results : The mean (SD) of PSA levels in the patient group and the disease control group were 44.5 ng/mL (37.62 ng/mL) and 5.7 ng/mL (3.70 ng/mL), respectively. The logistic regression model fitted well when the age variable was dichotomized at the age of 55 yr. The diagnostic certainty was lowest at a PSA level of 18.90 ng/mL in the <55-yr age group, and 15.45 ng/mL in the >55-yr age group.

Conclusions : The diagnostic certainty (1-S) of whether to diagnose prostate cancer or not at a certain PSA level could be obtained using the information theory. The methodology used in this study may help interpret the results of other quantitative tests. (*Korean J Lab Med* 2010;30:357-63)

Key Words : Prostate-specific antigen, Entropy, 1-S, Information theory, Diagnostic certainty, Diagnostic test

Received : February 1, 2010
Revision received : May 25, 2010
Accepted : July 17, 2010

Manuscript No : KJLM10-025

Corresponding author : Heung-Bum Oh, M.D.

Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan
College of Medicine and Asan Medical Center, 388-1
Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel : +82-2-3010-4505, Fax : +82-2-478-0884
E-mail : hboh@amc.seoul.kr

Kwan Jeh Lee, Ph.D.
Department of Statistics, Dongguk University, 26 Pil-dong 3-ga,
Jung-gu, Seoul 100-715, Korea
Tel : +82-2-2260-3222, Fax : +82-2-2267-0998
E-mail : kwanlee@dongguk.edu

*Heung-Bum Oh and Kwan Jeh Lee have equally contributed to this study.

*This work was supported by a grant (KRF-2007-521-E00113) from the National Research Foundation of Korea funded by Ministry of Education, Science and Technology.

ISSN 1598-6535 © The Korean Society for Laboratory Medicine

서론

최근 검사기법이 발전하면서 많은 검사들이 정량화되고 있다. 그러나 검사결과의 해석에 있어서는 기준치로 이분형 결과로 변환한 후 질환 유무 정도를 예측하는데 활용되고 있다. 그러나 높은 정량값은 높은 양성예측도를 가질 수 있기 때문에 정량검사 결과를 정성적으로 해석하게 되면 주어진 정보를 충분히 활용하지 못하는 문제점이 있다.

정성검사 키트의 성능을 요약하는 전통적인 방법으로 검사결과를 정해진 기준치에 따라 양성과 음성으로 나누어 진단민감도와 진단특이도를 구하거나 이를 종합적으로 판단하기 위해 양성예측도(positive predictive value) 및 음성예측도(negative predictive value)를 계산하는 방법이 있다[1]. 그러나 임

상적 결정을 내리기 위한 기준치는 질환의 유병률, 성별, 나이, 선별검사 또는 확진 검사로 이용하려는 목적 등에 따라 다른 기준이 적용되는 것이 일반적이다[2, 3]. 따라서 다양한 기준치 값에 대한 양성예측도 혹은 음성예측도의 정보를 알고 있어야 적절한 임상적 적용이 가능하다[4].

최근 Vollmer[5]는 여러 정량적 결과값에 대한 진단확실성의 정도를 나타내는 방법의 하나로 “엔트로피” 개념의 정보이론을 적용한 연구 결과를 보고하였다. 에너지와 물질간의 근본적 관계를 다루는 열역학에서 엔트로피는 물리시스템(physical system)에서의 무질서의 척도이다. Shannon은 이러한 엔트로피 개념과 정보 개념을 연결하여 새로운 개념을 소개하였다. Shannon은 정보를 한 정보원에서 발행하는 모든 메시지들이나 기호들의 집합으로부터 하나의 메시지나 기호를 선택할 때 부여되는 선택의 자유로 정의하였다. 선택 대상이 되는 메시지의 수가 많을수록 선택의 자유는 커지며, 따라서 어느 메시지가 선택될 것인가에 대한 불확실성이 커진다고 가정하고, 이 불확실성의 크기를 정보량 즉 엔트로피로 정의하였다[6, 7].

의학에서는 질병의 유무에 대한 확률에 관심이 많다. 따라서 두 가지 확률을 가지는 경우에 있어 엔트로피(Shannon's entropy, S)의 범위는 0과 1 사이의 값을 가지게 된다. 따라서 엔트로피가 어떤 사상(event)에 대한 불확실한 정도를 표현하는 것이라면 “1-S”는 확실한 정도를 표현하는 척도로 볼 수 있다. 즉, “1-S” 척도를 이용하면, 정량값에 따른 진단의 확실성 정도를 표현할 수 있게 된다. 본 연구에서는 이를 “진단신뢰도”로 정의하고 Vollmer[5]의 연구방법론을 이용하여 전립샘암의 진단에 사용되는 prostate-specific antigen (PSA)의 정량 값에 따른 진단 신뢰도의 변화를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 자료선정

2005년 1월부터 2006년 12월까지 부산대학교병원 비뇨기과에 내원하여 전립샘암이 의심되는 환자를 대상으로 PSA 검사를 받은 일련의 환자들 중에서 PSA 수치가 2 ng/mL 이상의 결과를 보이는 환자들 882명을 대상으로 하였다. PSA는 전기화학발광면역분석 원리를 적용한 Modular E170 (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) 기종을 사용하여 측정하였다. 이들은 임상진단과 조직학적 검사를 통해 최종적으로 전립샘암과 양성전립샘 질환(전립샘 비대증, 전립샘염)으로 진단된 환자로서 전립샘암 환자 233명, 양성전립샘 질환 환자 649명이었다.

2. PSA 수치와 나이 변수를 이용한 로지스틱 회귀모형의 선정

PSA와 나이를 독립변수로 하고 전립샘암의 발병유무를 종속변수로 하여 적합한 로지스틱 회귀모형을 구하였다. 이분형(binary) 종속변수를 Y (질병이 있는 경우 $Y=1$, 질병이 없는 경우 $Y=0$)라 하고, κ 개의 독립변수 $X'=(X_1, X_2, \dots, X_\kappa)$ 가 존재하는 경우에 일반적으로 사용하는 다항 로지스틱 회귀모형을 다음과 같이 이용하였다.

$$\text{logit}(\pi_i) = \log\left(\frac{\pi_i}{1-\pi_i}\right) = \beta_0 + X'\beta = \beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_\kappa X_{\kappa i},$$

$$i = 1, 2, \dots, n$$

여기서, π_i 는 성공확률(본 연구에서는 PSA가 2 ng/mL 이상 이면서 전립샘암이 의심되는 대상에서 전립샘암에 걸릴 확률)로서 다음과 같이 정의하였다.

$$\pi_i = P(Y=1 | X) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_\kappa X_{\kappa i})}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_\kappa X_{\kappa i})}$$

PSA만을 고려한 모형(Model 1), 그리고 PSA 외에 나이를 범주형으로 같이 고려한 모형(Model 2)으로 나누어 분석하였고, 로지스틱 회귀모형에 사용되는 모수를 추정하기 위해서 최대우도추정법(method of maximum likelihood estimation)을 사용하였는데, 우도함수는 다음과 같았다.

$$L(\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_\kappa) = \prod_{i=1}^n \pi_i^{y_i} (1-\pi_i)^{1-y_i}$$

이 우도함수의 우도방정식(likelihood equation)이 모수 $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_\kappa$ 에 대하여 선형이 아니고 비선형이기 때문에 우도방정식의 해를 직접 구할 수 없어 뉴턴-랩슨 알고리즘(Newton-Raphson algorithm)을 이용한 반복적인(iterative) 추정 방법으로 최적해(optimal solution)를 구하였다[8].

3. 엔트로피를 이용한 PSA 수치의 전립샘암 진단신뢰도

엔트로피(S)는 앞서 로지스틱 회귀모형에서 도출한 전립샘암에 걸릴 확률 π 를 이용하여 아래와 같이 정의하였다[5].

$$S = -\pi \log_2 \pi - (1-\pi) \log_2 (1-\pi)$$

위에서 구한 엔트로피 S는 확률 π 가 0.5일 경우에 최대값 1을 갖고, 확률 π 가 크거나 작은 경우에는 S의 값이 작아진다. 그러므로 π 를 전립샘암 진단확률이라 하면 진단확률이 0.5일 경우에 진단의 불확실성이 가장 높고, 질병진단확률이 아주 크거나 아주 작은 경우에는 진단의 불확실성이 낮아진다. 그러므로 “1-S”를 “진단신뢰도”로 정의하면, ‘진단확률이 0.5일 경우에 진단의 신뢰도가 가장 낮고, 질병진단확률이 아주 크거나 아

주 작은 경우에는 진단의 신뢰도가 아주 높아진다 라고 해석할 수 있다[5].

4. 통계분석

전립샘암 환자군과 질환대조군간 평균의 비교는 비모수적인 방법인 윌콕슨 순위합검정(Wilcoxon rank sum test)을 이용하였다. PSA와 나이를 이용한 최적 로지스틱 모형의 판정기준은 일반적으로 로지스틱 회귀모형적합에 사용되는 Akaike's information criterion (AIC)를 사용하였으며[9], 최대로그우도(maximized log likelihood)를 이용하여 아래와 같이 정의하였다.

$$AIC = -2\log L(M) + 2K$$

여기서 $\log L(M)$ 은 모형(M)의 최대로그우도를 나타내고, K는 절편을 포함한 독립변수의 개수를 나타낸다. 이 통계량은 작을수록 모형이 더 잘 적합함을 의미한다. 통계분석은 SAS 9.1 PROC LOGISTIC (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) 통계프로그램을 이용하였다.

결 과

1. 전립샘암과 질환대조군에서의 기초통계량

분석대상 전체 자료의 수는 총 882명으로 전립샘암 환자군은 233명, 질환대조군 환자는 649명이었다. 전립샘암환자의 PSA는 평균 44.5 ± 37.62 ng/mL (95% 신뢰구간, 39.61-49.32 ng/mL)이었으며, 전립샘 비대증을 포함한 질환대조군의 PSA는 평균 5.7 ± 3.70 ng/mL (95% 신뢰구간, 5.39-5.96 ng/mL)이었다. 전립샘암 환자의 나이는 평균 69.3 ± 7.96 세(95% 신뢰구간, 68.27-70.33세)이었으며, 전립샘 비대증을 포함한 질환대조군의 나이는 평균 64.7 ± 10.12 세(95% 신뢰구간, 63.95-65.51세)이었다. 두 군 간 PSA와 나이는 유의적인 차이가 있었다(각각의 $P < 0.001$, Table 1).

Table 1. Descriptive statistics

Variable	Benign prostate disease patients (N=649)			Prostate cancer patients (N=233)			P value*
	Mean (SD)	Median	Range	Mean (SD)	Median	Range	
PSA level (ng/mL)	44.5 (37.62)	27.36	(2, >100)	5.7 (3.70)	4.57	(2, 21.1)	<0.001
Age (yr)	69.3 (7.96)	69	(47, 99)	64.7 (10.12)	66	(26, 88)	<0.001

*Wilcoxon rank sum test.

Abbreviation: PSA, prostate-specific antigen.

2. PSA 수치와 나이 변수를 이용한 로지스틱 회귀모형의 선정

PSA와 나이를 이용하여 로지스틱 회귀모형적합을 시도하였으며, PSA만을 고려한 모형(Model 1)과 PSA와 나이를 범주형으로 고려한 모형(Model 2)으로 나누어 비교 분석하였다. 나이를 범주화하기 위한 수치분석결과 55세 미만인 경우와 55세 이상인 경우로 범주화한 경우에 추정된 모수가 유의적으로 나타났다으므로 이를 이용하였다($P=0.0488$).

두 가지 모형 중 Model 2의 AIC는 515.39로 Model 1의 AIC 518.00에 비해 더 작은 수치를 보여 Model 2가 더 적합한 모형임을 알 수 있었다. Model 2의 로지스틱 회귀모형식은 아래 식(1)과 같았다.

$$\text{logit}(\pi) = \log\left\{\frac{\pi}{1-\pi}\right\} = -3.485 + 0.2247 * \text{PSA} + 0.8888 * \text{age}, (1)$$

여기서 변수 나이는 0 (나이가 55세 미만)과 1 (나이가 55세 이상)을 갖는다. 식(1)은 나이가 증가할수록 그리고 PSA 수치가 증가할수록 전립샘암에 걸릴 확률의 odds가 높아지는 경향을 나타낸다. 식(1)에서 PSA와 나이의 표준화 모수 추정치(standardized estimate)를 비교한 결과, PSA의 표준화 모수 추정치는 3.18이고 나이의 표준화 모수추정치는 0.89로 PSA가 나이 보다 3.5배 이상의 log odds의 증가를 보임을 알 수 있었다.

3. 엔트로피를 이용한 PSA 수치의 전립샘 암 진단 확실성 (진단신뢰도)

식(1)로부터 전립샘암에 걸릴 확률을 구한 다음에 PSA 수치 및 나이에 따른 진단신뢰도의 변화를 구한 결과는 Fig. 1, 2와 같았다. 전체 대상 환자에 대하여서는 PSA가 15.84 ng/mL (95% 신뢰구간, 15.80-15.89 ng/mL)에서 진단신뢰도가 최소가 되었고(Fig. 1), 55세 미만에서 진단신뢰도가 최소값이 되는 PSA 수치는 18.90 ng/mL (95% 신뢰구간, 18.80-19.00 ng/mL), 55세 이상에서 15.45 ng/mL (95% 신뢰구간, 15.41-15.50 ng/mL)이었다(Fig. 2). Fig. 3은 PSA 수치에 따른 양성예측도

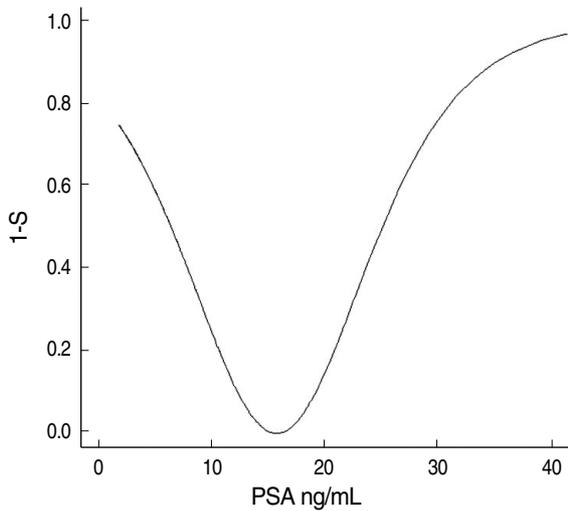


Fig. 1. Plot of 1-S (entropy) vs. prostate-specific antigen (PSA) level to determine the diagnostic certainty of prostate cancer.

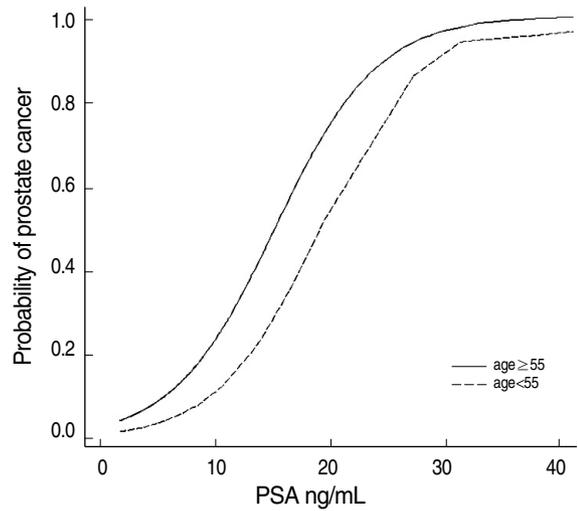


Fig. 3. Predictive probability curve obtained by using the logistic regression model for the diagnosis of prostate cancer in the 2 age groups.

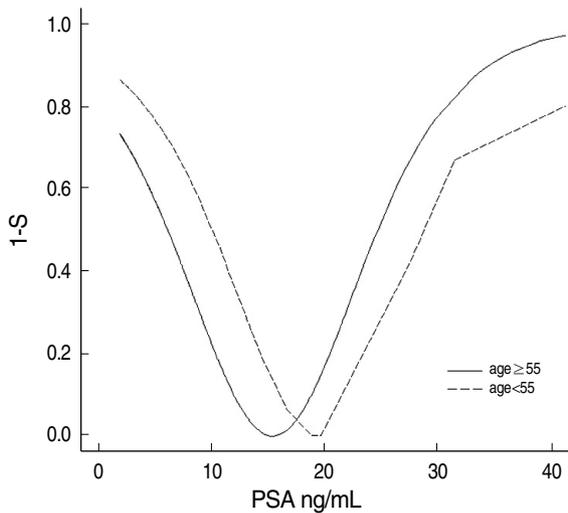


Fig. 2. Plot of 1-S (entropy) vs. prostate-specific antigen (PSA) level for the diagnosis of prostate cancer depending on the age groups (solid line: >55 yr; discontinuous line: <55 yr).

의 변화를 55세 미만과 55세 이상으로 나누어 보여준 것으로 55세 이상에서 55세 미만보다 양성예측도가 전반적으로 높게 나타났다.

고 찰

정보이론은 정보량(information content)이나 정보원(information source)에 수학적 정의를 부여하고 통신로(channel)의 정보전송용량, 정보원에서 발생하는 메시지의 능률적 부호

화, 예측 등을 수학적으로 연구하는 학문이다. 일반적인 관점에서의 정보는 정보의 의미적 측면을 중요하게 다루는 반면, 정보이론에서는 이처럼 정보의 양적인 측면의 중요성을 강조한다. 정보이론에서는 정보의 양을 나타내는 단위로 비트(bit)를 사용하는데 이는 오늘날 컴퓨터 시스템에서 자주 쓰이는 2진법의 신호형태로서 정보를 표현하기 위해 얼마나 많은 비트가 필요한지를 나타내는 것이 곧 정보의 양이 된다.

본 연구에서는 여러 정보이론 중에서 Shannon의 엔트로피를 정보량의 척도로 사용하였다[10]. 그런데 Shannon의 엔트로피는 불확실의 정도를 측정하는 척도에 해당하므로[6, 7], 검사의학 분야에서 요구하는 질병유무에 대한 정보를 제공하는 척도로 사용하기에는 적합하지 않다. 오히려 최대 엔트로피에서 결과치의 엔트로피를 제외한 값으로 확실성의 정도를 표현하는 것이 더 이해하기 쉬울 수 있다. 이진적인 엔트로피의 경우 최대 엔트로피는 1이므로 따라서 1-S 값은 결과값에 대한 확실성 혹은 신뢰도를 측정하는 척도로 활용될 수 있다[5].

검사의 정확도는 진단민감도, 진단특이도로 주로 표현해왔다. 그러나 실제 임상에서는 의심질환을 대상으로 검사의 결과가 양성이거나 음성일 때 질환이라고 예측하거나 혹은 아니라고 예측할 확률에 관심이 더 높다. 이를 반영하는 지표가 검사의 양성예측도 혹은 음성예측도이다[11]. 양성예측도는 검사결과가 양성일 때 질병을 진단할 확률이며, 음성예측도는 검사결과가 음성일 때 질병을 진단할 확률이다. 그러나 기존의 예측도 개념에서 각 정량값에 따른 양성 혹은 음성예측도를 구하려면 다양한 기준치에서 계산을 반복해야 하는 번거로움이 있다. 또

한 이렇게 구한 값을 연속적으로 표현하는 데에는 한계가 있다.

전립샘암은 중년 남성에게서 주로 나타나는 질환으로 특히 45세를 기준으로 나이가 증가할수록 발병률이 증가하는 경향을 보인다. PSA는 전립샘에서만 특이적으로 만들어지는 glyco-protein으로 전립샘암 선별에 이용함으로써 전립샘암을 조기 진단하는데 도움이 되는 것으로 알려져 있다. 최근 PSA 이외에도 전립샘암을 선별하려는 여러 가지 biomarker들이 제시되고 있으나, 현재 50세 이상의 전립샘암이 발생할 위험이 있는 남성 환자에게 선별검사로 가능한 혈액검사는 PSA가 유일하다[12]. 하지만, PSA 수치는 전립샘암이 아닌 양성질환에서도 증가되기 때문에 특이적이지 못하다는 지적이 있으며[13], PSA가 2.6-4.0 ng/mL의 정상참고범위에서도 22% 가량은 전립샘암이 진단되는 등 위음성의 문제도 지적되고 있다[14, 15]. 또한 나이, 인종, 유병률에 따라 전립샘암을 진단할 수 있는 혈중 PSA 기준이 달라 적절한 기준을 정하는데 어려움이 있다[16, 17].

본 연구에서는 전립샘암이 의심되는 환자들을 대상으로 하였을 경우 연령에 따라 진단신뢰도가 최소값이 되는 수치를 구할 수 있었다. 즉, 55세 미만에서는 18.90 (95% 신뢰구간, 18.80-19.00 ng/mL), 55세 이상에서 15.45 ng/mL (95% 신뢰구간, 15.41-15.50 ng/mL)로 나타났다. 이는 55세 미만에서는 PSA가 대략 19 ng/mL일 경우 해당 검사결과만을 가지고는 양성질환 혹은 전립샘암 여부를 판단하기가 가장 불확실하다는 것을 의미하는 것이다. 동일하게 해석하면 55세 이상에서는 대략 15 ng/mL일 경우 양성질환 혹은 전립샘암 여부를 판단하기가 가장 어렵다는 의미이다. 연령에 따라 진단신뢰도의 최소값이 다른 것은 동일한 PSA 수치이더라도 연령이 높을수록 전립샘암 일 확률이 높다는 이전의 연구 결과와 일치하는 것이다[3]. 또한 전립샘 비대증 환자들은 대부분 PSA가 20 ng/mL을 넘지 않았다는 연구 보고가 있었는데[18, 19], 이는 20 ng/mL 이상에서는 55세 이상이나 이하인 군 모두에서 진단신뢰도가 다시 증가하는 양상의 저자들의 연구결과와도 일치한다. 그러나, 기존의 양성예측도 개념으로는 55세 이상에서 양성예측도가 전반적으로 증가되어 있다는 것을 알 수는 있었지만(Fig. 3) 어느 구간에서 불확실성이 가장 높은지를 쉽게 파악하기 어려워 정량적 결과값이 갖는 의미를 정확히 해석하기 어려운 단점이 있었다.

본 연구는 전립샘암과 양성전립샘 질환을 구분하는 최적의 기준치를 구한 연구이다. 따라서 정상인을 대조군으로 사용한 선별검사의 경우와 기준치가 매우 다르다. 그러나 양성질환군을 대조군으로 이용하였기 때문에 실제 임상환경을 잘 반영하였다고 사료된다. 본 연구에서 제시한 기준치는 전립샘암의 가능성과 양성전립샘 질환일 가능성이 비슷한 확률을 가지는 경

우이다. 따라서 검사결과와 해석에는 도움이 되지만, 임상가가 침습적인 조직검사를 언제 시행하는 것이 좋은지를 결정하는 자료로 활용하는 데에는 제한이 있다.

그 동안 무증상 일반인을 대상으로 PSA에 의한 전립샘암 조기선별이 암 사망률을 감소시키는지의 유용성을 평가한 대규모 randomized controlled trial (RCT) 연구보고는 없었다. 최근 2009년에 75세 이하에서 PSA 선별검사가 전립샘암 사망률에 미치는 영향에 대한 미국과 유럽의 대규모 RCT 결과가 발표되었다. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)는 1991년부터 2003년까지 55세에서 69세 남자를 대상으로 4년 간격으로 PSA 선별검사를 시행한 72,890명과 선별검사를 시행하지 않은 대조군 89,353명을 분석하였다. 이 연구에서 전립샘암으로 사망할 위험이 선별검사를 시행하지 않은 군에 비해 0.80 (95% 신뢰구간, 0.65-0.98; adjusted $P=0.04$)로 유의하게 낮음을 확인하였다. 하지만 PSA 선별검사로 전립샘암 사망률을 20% 정도 낮출 수 있었지만 이는 과잉 진단의 위험과 연관이 있는 것으로 결론지었다[20]. 뿐만 아니라, PSA 수치가 4 ng/mL 이상인 환자에서 전립샘 생검을 시행하였는데, 이들 중 단지 24.1%만이 전립샘암으로 판정되어 대부분에서 침습적인 생검이 과다하게 이루어졌다고 지적하였다. 미국에서는 The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial 연구를 통해 1993년부터 2001년까지 매년 PSA 선별검사를 시행한 38,343명과 그렇지 않은 대조군 38,350명을 대상으로 10년간 추적 관찰한 결과, 전립샘암의 진단은 22% 증가하였지만, 전립샘암으로 사망할 위험이 대조군에 비해 1.11 (95% 신뢰구간, 0.83-1.50)로 차이가 없었음을 보고하였다[21]. 즉, 75세 이하에서는 PSA 검사를 이용한 전립샘암 조기선별이 전립샘암 사망률을 감소시키는가에 대한 근거가 확실하지 않다고 보고한 것이다. 75세 이상에서는 선별검사가 거의 유용성이 없거나 유용한 면보다는 침습적인 생검을 시행하거나, 위양성으로 인한 심적인 부담감 등의 부작용이 더 크고 과도한 치료를 유발할 수 있다.

전립샘암 조기 선별검사에서 PSA 기준치가 그동안 통상 4 ng/mL이었는데, 2.5 ng/mL로 낮추는 경우 40-69세에서 양성률이 두 배로 증가하는 것으로 알려져 있다[22]. PSA 기준치를 이처럼 4 ng/mL 보다 더 아래로 낮추게 되면 초기 전립샘암 더 많이 진단하여 예후가 좋을 것으로 보이지만, 오히려 과잉 진단의 위험이 높아지고, 사망률에 미치는 영향은 여전히 논란이 있는 것으로 판단된다[20, 21]. 또한 치료법의 발전으로 전립샘암에 의한 사망률이 상당히 낮아지고 있어 전립샘암의 조기 선별검사로써의 PSA 역할은 매우 제한적이라는 지적도 있다

[23]. 더욱이 한국인의 전립샘암 사망률은 미국보다 현저히 낮기 때문에[24], PSA 기준치를 낮추는 것에 대하여 과잉진단 및 치료의 측면이 없는지 신중히 고려해야 할 것이다.

전립샘암과 같은 악성질환 환자의 혈중 PSA 농도는 전립샘 비대증 같은 양성질환 환자의 혈중 농도와 상당히 겹치기 때문에 양성 전립샘 질환으로부터 악성 전립샘암을 구별하기가 쉽지 않은 것으로 이미 알려져 있다. 본 연구의 “1-S vs. PSA” 그래프(Fig. 1, 2)에서도 곡선이 급격히 감소했다가 증가하는 양상이 아니라 완만하게 감소했다가 완만하게 증가하는 양상인 것을 확인할 수 있었다. 이는 상당히 넓은 PSA 구간에서 악성과 양성 전립샘 질환을 구분 짓는 진단신뢰도가 완만한 변화를 보인다는 것으로 gray zone이 넓다는 기존의 연구보고와도 일치하는 소견이라 할 수 있다[13].

본 연구를 통해 로지스틱 회귀모형과 정보이론을 이용하여 양성 및 악성 전립샘 질환을 구분할 수 있는 진단신뢰도를 구할 수 있었다. 이는 PSA가 선별검사로 사용되었을 때가 아니라 실제 임상 환경에서 두 질환군을 구분해야 하는 경우에 더 적합한 수리모형으로 판단된다. 본 연구에 사용된 수리적 모형을 통하여 PSA 단독보다 PSA와 나이를 함께 결합한 모형에서 전립샘암 예측확률이 높음을 재확인할 수 있었다. 본 연구는 로지스틱 회귀모형을 이용하여 질병진단의 예측에 있어 중요한 요소가 무엇인지를 골라내고, 정보이론을 이용하여 정량검사결과의 진단적 가치를 제시하였다는 점에서 독창적이라 판단된다. 따라서 향후 여러 정량 검사에 있어 그 결과를 활용하여 진단신뢰도를 구하고자 하는 경우에 있어 본 연구의 방법론은 매우 좋은 사례로 활용될 수 있을 것이다.

요 약

배경 : Prostate-specific antigen (PSA)는 현재 사용되는 암표지자 중에서 가장 유용하다고 인정되고 있다. 그러나 PSA 정량 결과값은 전립샘암을 예측하는데 있어 정성적으로만 이용되고 있는 실정이다. 최근 소개된 정보이론을 이용하면 정량결과값을 불확실성 정도로 표현하는 “엔트로피(Shannon’s entropy, S)”와 이를 토대로 진단신뢰도의 척도인 “1-S”로 변환시킬 수 있다.

방법 : 882명의 비뇨기과 환자를 대상으로 하였는데, 전립샘암 환자군은 233명, 양성전립샘 질환군은 질환대조군으로서 649명이었다. 이들은 모두 PSA를 검사하였는데, 농도가 2 ng/mL 이상인 환자들이었다. PSA와 나이를 독립변수로 하여 로지스틱 회귀모형을 이용하여 전립샘암일 확률을 구하였고 이

를 이용하여 진단신뢰도를 구하였다.

결과 : 전립샘암 환자군과 양성질환 대조군의 PSA 평균과 표준편차는 각각 44.5 ± 37.62 ng/mL와 5.7 ± 3.70 ng/mL이었다. 로지스틱 회귀모형은 나이를 55세를 기준으로 범주화한 경우에 매우 유의적으로 적합함을 확인할 수 있었다. 로지스틱 회귀모형으로부터 진단신뢰도를 구하여 본 결과 55세 미만에서는 PSA 수치 18.90 ng/mL, 55세 이상에서는 15.45 ng/mL에서 진단신뢰도가 가장 낮음을 알 수 있었다.

결론 : 정보이론을 이용하여 어떤 한 PSA 농도에서 전립샘암을 진단할 수 있는지 혹은 아닌지를 결정하는 진단신뢰도(1-S)를 구할 수 있었다. 본 연구에 사용된 방법론은 향후 다른 정량 검사에 있어 그 결과를 활용하여 진단신뢰도를 구하고자 하는 경우에 있어 매우 좋은 사례로 활용될 수 있을 것이다.

참고문헌

- Christenson RH; Committee on Evidence Based Laboratory Medicine of the International Federation for Clinical Chemistry Laboratory Medicine. Evidence-based laboratory medicine - a guide for critical evaluation of in vitro laboratory testing. *Ann Clin Biochem* 2007; 44:111-30.
- Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54.
- Vollmer RT. Predictive probability of serum prostate-specific antigen for prostate cancer: an approach using Bayes rule. *Am J Clin Pathol* 2006;125:336-42.
- Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107: 891-6.
- Vollmer RT. Entropy and information content of laboratory test results. *Am J Clin Pathol* 2007;127:60-5.
- Guiaşu S. Information theory with applications. New York: McGraw-Hill, 1977.
- Rudolph RA, Bernstein LH, Babb J. Information induction for predicting acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1988;34:2031-8.
- Tanner MA. Tools for statistical inference: methods for the exploration of posterior distributions and likelihood functions. 3rd ed. New York: Springer, 1996.
- Ben-Josef E, Shamsa F, Forman JD. Predicting the outcome of radio-

- therapy for prostate carcinoma: a model-building strategy. *Cancer* 1998;82:1334-42.
10. Shannon CE and Weaver W. *The mathematical theory of communication*. Urbana, IL: University of Illinois Press, 1949.
 11. Altman DG and Bland JM. Diagnostic tests 2: Predictive values. *BMJ* 1994;309:102.
 12. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2009;59:27-41.
 13. Barry MJ. Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med* 2001;344:1373-7.
 14. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997;277:1452-5.
 15. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46.
 16. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cut-offs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152:2037-42.
 17. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 1996;335:304-10.
 18. Bernstein LH, Rudolph RA, Pinto MM, Viner N, Zuckerman H. Medically significant concentrations of prostate-specific antigen in serum assessed. *Clin Chem* 1990;36:515-8.
 19. Kochanska-Dziurawicz AA, Mielniczuk MR, Stojko A, Kaletka J. The clinical utility of measuring free-to-total prostate-specific antigen (PSA) ratio and PSA density in differentiating between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Br J Urol* 1998;81:834-8.
 20. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
 21. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
 22. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Prostate-specific antigen levels in the United States: implications of various definitions for abnormal. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1132-7.
 23. Etzioni R and Feuer E. Studies of prostate-cancer mortality: caution advised. *Lancet Oncol* 2008;9:407-9.
 24. Park SK, Sakoda LC, Kang D, Chokkalingam AP, Lee E, Shin HR, et al. Rising prostate cancer rates in South Korea. *Prostate* 2006;66:1285-91.