전립선암을 동반하지 않은 50세 이상의 남자에서 전립선특이항원치의 생물학적 변이

Biological Variation of Serum Prostate Specific Antigen Levels in Men Aged 50 or Older without Prostate Cancer

Jung-Yub Kim, Jin Seon Cho, Moon Sic Kwon, Won Seok Jang, Sung Yul Park, Byung Soo Chung, Hee Jung Kang[1]

From the Departments of Urology and [1]Laboratory Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Purpose: To evaluated the effect of the intra-individual variation in the serum prostate specific antigen (PSA) level in men without prostate cancer to decide on the requirement of a prostate biopsy.
Materials and Methods: Patients, aged between 50 and 80 years, were screened for prostate cancer or lower urinary tract symptoms at least 2 times within 3 months using PSA or free PSA measurements. Patients with an initial PSA level between 2.0 and 10.0ng/ml were included. Those with prostate cancer, urinary tract infection or 5-alpha reductase inhibitor medication were excluded. The coefficient of variation (CV) was evaluated in each PSA range.
Results: The analysis included 139 patients, with a mean age 62.1 years. The level of free PSA was measured in 56 patients. The mean interval between the two PSA measurements was 36.6 days. The mean CVs for the total PSA and % free PSA were 21.5 and 22.2%, respectively. 20% of patients show a CV of more than 30%, implying a large variation. In our study, the 95% confidence interval of initial PSA levels between 3.0 and 4.9ng/ml included the PSA cut-off point (4.0ng/ml) in the visit results.
Conclusions: The variation the PSA level was relatively small, but some patients showed a CV greater than 30%. Therefore, the intra-individual PSA variation should become part of interpreting the PSA test results, especially for men with a PSA value near the cut-off point. **(Korean J Urol 2006;47:1284-1288)**

Key Words: Prostate-specific antigen, Antigen variation, Prostate

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 12 호 2006

한림대학교 의과대학 비뇨기과학교실,
[1]진단검사의학교실

김정엽 · 조진선 · 권문식 · 장원석
박성열 · 정병수 · 강희정[1]

접수일자 : 2006년 5월 15일
채택일자 : 2006년 10월 18일

교신저자: 조진선
한림대학교 성심병원 비뇨기과
경기도 안양시 동안구 평촌동 896
㉾ 431-070
TEL: 031-380-3851
FAX: 031-380-3852
E-mail: js315@hallym.or.kr

서 론

전립선특이항원은 전립선암 선별검사에 쓰이는 중요 종양표지자이다. 그러나 전립선특이항원은 전립선비대증이나 전립선염에서도 증가할 수 있다. 예외적인 경우를 제외하고는 전립선암 확진을 위해 전립선생검이 필요하다.[1] 경직장초음파유도하 전립선생검에서 전립선암을 진단하지 못하는 경우가 있어, 전립선생검이 음성이라도 상당기간 계속 추적관찰이 필요하다. 추적관찰 중에 전립선특이항원치가 상승하면 전립선생검을 다시 하게 된다.[2] 이 경우 전립선특이항원의 변이는 전립선 재생검을 결정하는 데 어려움을 줄 수 있다.

또한 전립선특이항원치가 4-10ng/ml 범위에 있을 경우 불필요한 생검을 줄이기 위해 전립선특이항원밀도, 연령별 전립선특이항원참조, 유리전립선특이항원비율, 전립선특이항원속도 등을 고려한다.[3] 이중 전립선특이항원속도로 전립선생검을 고려할 경우 전립선특이항원의 검사에서 나타날 수 있는 검사간의 변이는 전립선생검을 결정하는 데 있어 문제가 될 수 있다. 이 검사간 변이의 크기를 알기 위해서 흔히 사용되는 통계적 분석 방법으로 변이계수를 이용할 수 있다. 변이계수란 평균 값이 다른 집단 간 비교를

할 때 사용하는데 변이를 수치로 나타낸 것이며 일반적으로 백분율로 나타낸다. 집단 간의 표준편차나 분산을 비교할 때 평균값이 증가하면 표준편차나 분산도가 증가되므로 이를 보정하기 위해 평균값으로 나누어 나타낸다. 이렇게 평균의 영향을 고려하여 자료의 비교가 용이하도록 표준편차를 보완한 것이 변이계수이다.

전립선특이항원 변이계수는 10-50% 정도로 보고되고 있다.[4-8] 국내에서는 아직 전립선특이항원 변이계수에 대해서 아직 보고된 바가 없다. 저자들은 전립선특이항원변이가 전립선생검을 결정하는 데 어떤 영향을 미칠 수 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2001년 1월부터 2004년 8월까지 건강검진이나 하부요로 증상으로 내원하여 전립선특이항원검사를 시행받은 139명의 남자환자를 대상으로 하였다. 환자의 나이는 평균 62.1세 (50-80)였다. 처음 측정한 전립선특이항원치의 범위는 2-10ng/ml으로 제한하였다. 처음 전립선특이항원을 측정한 다음 3개월 이내에 전립선특이항원을 2회 이상 측정하였다.

직장수지검사에서 이상소견이 있거나 전립선특이항원치가 4ng/ml 이상인 환자는 경직장초음파하 전립선생검을 시행하여 전립선암으로 진단된 환자는 제외하였다. 요로감염 혹은 급성 전립선염으로 진단된 환자와 5알파환원효소억제제를 복용한 환자는 제외하였다.

혈청 전립선특이항원 측정은 ARCHITECT™ (Abott Diagnostics, USA)을 이용하였다. 처음 전립선특이항원치와 다음 전립선특이항원치의 상관관계는 회귀분석을 하였고, 구간별 전립선특이항원치의 변이계수와 95% 신뢰구간을 구하였으며, p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미 있는 것으로 판정하였다.

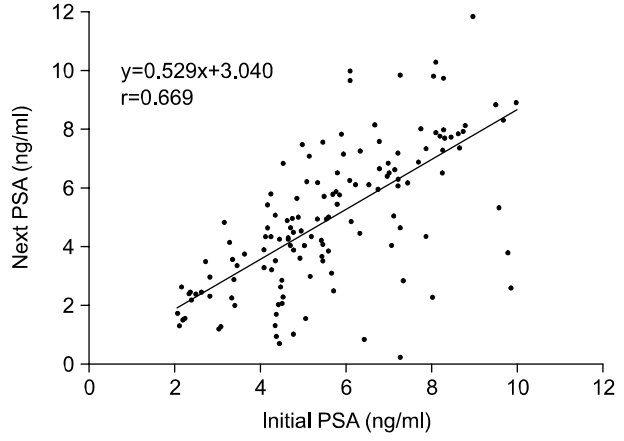


Fig. 1. The relationship between the initial and next visit prostate-specific antigen (PSA) results. The solid line is obtained from a linear regression analysis.

결 과

처음 전립선특이항원치의 평균은 5.97ng/ml였다. 유리전립선특이항원치를 2회 이상 측정하였던 환자는 56명으로 평균 유리전립선특이항원 비율은 0.2였다. 평균 재검사기간은 36.6일이었다.

처음 전립선특이항원치와 다음 전립선특이항원치의 상관계수는 0.669였다 (Fig. 1). 처음 유리전립선특이항원치와 다음 유리전립선특이항원치의 상관계수는 0.753이었고 처음 유리전립선특이항원비율과 다음 유리전립선특이항원비율의 상관계수는 0.542로 모두 통계적으로 의미 있게 상관관계가 있었다 ($p<0.01$).

전립선특이항원치의 변이계수는 21.5%였다. 전립선특이항원치를 2.0-2.9, 3.0-3.9, 4.0-4.9, 5.0-5.9, 6.0-6.9, 7.0-7.9, 8.0-8.9, 9.0-9.9ng/ml 구간으로 나누었을 때 구간별 변이계수는 각각 12.9, 25.3, 26.3, 19.4, 19.5, 13.6, 25.4, 32.5%였다. 95% 신뢰구간을 구하였을 경우 처음 전립선특이항원치가 3.0-3.9ng/ml와 4.0-4.9ng/ml일 때 95% 신뢰구간은 각각 2.15-3.67ng/ml와 3.20-4.22ng/ml로, 다음 전립선특이항원 측정 시 전립선특이항원 절단치 4.0ng/ml을 포함하고 있었다. 다른 구간에서는 전립선특이항원 절단치를 포함하지 않았다 (Table 1). 유리전립선특이항원치와 유리전립선특이항원비율의 변이계수는 각각 22.0%와 22.2%였다. 전립선특이항원치를 2.0-3.9와 4.0-9.9ng/ml 구간으로 나누었을 때 유리전립선특이항원치의 구간별 변이계수는 24.3%와 21.6%였고, 유

Table 1. Coefficient of variation of PSA, as stratified by the initial serum PSA

Initial PSA range (ng/ml)	n	Mean % CV	Mean PSA±SE	95% CI
2.0-2.9	13	12.9	2.2±0.17	1.91-2.58
3.0-3.9	10	25.3	2.9±0.39	2.15-3.67
4.0-4.9	34	26.3	3.7±0.26	3.20-4.22
5.0-5.9	28	19.4	5.1±0.31	4.51-5.74
6.0-6.9	14	19.5	6.4±0.60	5.26-7.63
7.0-7.9	17	13.6	5.8±0.53	4.77-6.85
8.0-8.9	16	25.4	8.0±0.51	7.00-9.00
9.0-9.9	7	32.5	7.1±1.28	4.63-9.66
Overall	139	21.5	5.0±0.21	4.79-5.21

PSA: prostate-specific antigen, CV: coefficient of variation, SE: standard error, CI: confidence interval

Table 2. Coefficients of variation of total, free and percentage free PSA, as stratified by the initial serum PSA

Total PSA (ng/ml)	Mean % CV±SE (95% CI)		
	Total PSA	Free PSA	% free PSA
2.0-3.9	18.3±3.7 (11.1-25.5)	24.3±7.5 (7.6-41.0)	22.4±7.5 (7.7-37.1)
4.0-9.9	22.2±2.4 (17.5-26.9)	21.6±3.7 (14.2-28.9)	21.6±2.8 (16.1-27.1)
Overall	21.5±2.1 (19.5-23.7)	22.0±3.4 (15.3-28.7)	22.2±2.6 (17.1-27.3)

PSA: prostate-specific antigen, CV: coefficient of variation, SE: standard error, CI: confidence interval

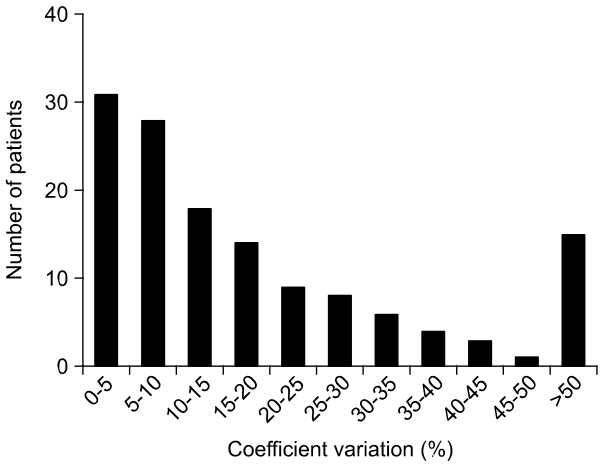


Fig. 2. Distribution of the coefficient of variation for the total prostate-specific antigen serum concentration.

리전립선특이항원비율의 구간별 변이계수는 22.4%와 21.6%였다 (Table 2).

전립선특이항원치에 따른 변이계수의 분포를 보면 환자의 80%가 변이계수 30% 이하로 변이가 크지 않았다 (Fig. 2).

전립선특이항원 절단치를 4ng/ml로 했을 때 처음 전립선특이항원치가 4ng/ml 이상인 환자 116명 중 29명 (25%)이 다음 전립선특이항원치가 4ng/ml 미만이 되었다. 유리전립선특이항원비율의 절단치를 0.25로 했을 경우 처음 유리전립선특이항원비율이 0.25 미만이었던 46명 중 7명 (15.2%)이 다음 유리전립선특이항원비율이 0.25 이상이 되었다.

처음 전립선특이항원치가 4ng/ml 미만이었던 환자 23명 중 2명 (8.7%)이 다음 전립선특이항원 검사결과 4ng/ml 이상으로 증가하였다. 유리전립선특이항원비율이 0.25 이상인 환자가 0.25 미만이 된 경우는 10명 중 5명 (50%)이었다.

고 찰

직장수지검사가 비정상이거나 전립선특이항원치의 증가로 6분위 전립선생검을 시행하였을 경우 전립선생검에서 위음성률은 20-30%에 달한다. Roehrborn 등[1]은 123명의 환자에서 6개월 내에 전립선생검을 다시 시행하여 23%의 환자에서 전립선암을 진단하였다. Fleshner 등[9]도 처음 전립선생검에서 음성이었던 130명의 환자에서 전립선생검을 다시 시행하여 30%의 환자를 전립선암으로 진단하였다. 확장 전립선생검을 시행할 경우에서도 위음성률은 17% 정도이다.[10] 전립선특이항원치가 증가되어 있는 일부 환자에서, 그리고 전립선생검이 음성이더라도 전립선특이항원치를 추적관찰할 필요가 있는 환자들이 있다. 이 경우 전립선특이항원치를 연속적으로 측정하여 전립선특이항원치가 증가할 경우 전립선암일 가능성이 높아진다. Carter 등[2]은 전립선암 환자의 전립선특이항원속도는 0.75ng/ml/year 이상이라고 하였다. 그러나 전립선특이항원변이로 인해 전립선특이항원속도를 정확히 계산하기 위해서는 2년간 3회 이상 전립선특이항원을 측정해야 한다.

모든 생체측정치는 변이가 있다. 변이에는 검사 간 변이와 개인 간 변이가 있다. 검사 간 변이는 같은 샘플을 한 기계로 반복하여 측정하였을 때 나타나는 변이로 전립선특이항원 검사 간 변이는 검사실의 주기적 감사로 유럽의 경우 과거 15%에서 최근 5%로 감소하였다.[11] 국내의 경우 전립선특이항원 검사 간 변이는 저자들이 이용한 architect series는 5.4%였고, 기종에 따라 검사 간 변이는 5-15% 정도였다.[12] 국내 전립선특이항원 검사 간 변이는 외국과 차이가 없었다. 이는 전립선특이항원검사를 수입제품을 이용하여 측정하므로 당연한 결과일 수 있다. 그러나 기종에 따라 전립선특이항원의 변이가 크게 나타날 수 있으므로 전립선특이항원 측정 시 검사기종에 따른 변이를 고려해야 한다.

개인 간 변이는 한 개인에서 반복하여 혈액을 채취하였을 때 나타나는 변이로 개인 간 전립선특이항원 변이의 원인은 확실하지 않으나 연령, 낮은 전립선특이항원치, 사정 등[13]이 있다. 일반적으로 변이계수가 10% 이하이면 재측정에 따른 차이가 거의 없다고 판정한다. 변이계수를 해석할 때 15%까지를 검사에 따른 신뢰성이 있다고 판단한다. 따라서 개인 간 변이를 포함하게 되면 변이계수는 15% 이상

이 된다. 일부 연구[13,14]에서는 검사 간 변이와 개인 간 변이를 고려하여 변이계수 30% 이상을 변이가 큰 것으로 보고하기도 하였다.

보고된 전립선특이항원치의 변이계수는 10-50%로 차이가 크게 나타났다. 이는 표본의 크기, 집단의 차이, 후향적 연구에 따른 편견으로 인해 변이계수의 차이가 크게 나타난 것으로 보인다. Riehmann 등[7]은 129명 이상을 대상으로 한 후향적 연구에서 전립선특이항원치의 평균 변이계수는 58%라고 보고하였다. 이 연구는 증가된 전립선특이항원치를 확인하려고 전립선특이항원치를 재측정하였기 때문에 변이계수가 높게 나타났을 가능성이 있다. 최근 Ornstein 등[13]의 84명을 대상을 한 전향적 연구에서 전립선특이항원치의 변이계수는 15%였고, 유리전립선특이항원 비율의 변이계수도 비슷하였다. 그리고 전립선특이항원 변이계수에 따른 환자의 분포에서 변이계수가 30%를 넘는 환자는 11%였다. 저자들의 연구에서 평균 전립선특이항원 변이계수는 21.5%였고 변이계수가 30%를 넘는 환자는 20%로 Ornstein 등[13]의 연구에 비해 전립선특이항원 변이가 약간 크게 나타났다. 이렇게 다른 보고에 비해 전립선특이항원 변이계수가 비교적 높게 나타난 명확한 원인은 확실하지 않다. 그러나 연구방법의 차이 (후향적 연구 혹은 전향적 연구), 검사 집단의 크기, 피검사자의 여러 상태, 즉 환자의 나이, 전립선염의 과거력, 전립선 직장수지검사의 유무, 사정의 유무, 전립선암의 잠재 가능성 등의 여러 변수가 이 차이에 대한 원인 요소가 될 수 있다. 그리고 Morote 등[14]은 107명을 대상으로 한 전향적 연구에서 전립선비대증과 전립선암 환자에서 평균 변이계수는 각각 15.4%와 15.7%라고 보고하였다.

Komatsu 등[15]에 따르면 전립선특이항원치 범위에 따른 변이계수는 0-7.2ng/ml, 7.3-17.9ng/ml, 18ng/ml 이상에서 각각 20, 12, 10%로 전립선특이항원치가 낮을수록 변이가 크다고 하였다. 저자들의 연구에서는 전립선특이항원치가 2-3.9ng/ml, 4.0-9.9ng/ml에서 변이는 18.3%와 22.2%로 전립선특이항원치가 낮은 범위에서 변이계수가 더 작게 나타났다. Komatsu 등[15]의 연구에서는 전립선특이항원치가 2ng/ml 미만의 환자가 포함되어 있어 저자들의 연구와 직접 비교할 수는 없다. 그러나 저자들의 결과에서 전립선특이항원 범위가 2-10ng/ml일 때 평균 전립선특이항원변이가 21.5%로 Komatsu 등[15]의 전립선특이항원 범위가 0-7.2ng/ml일 때의 전립선특이항원변이 20%와 거의 일치하였다.

Roehrborn 등[8]은 전립선특이항원치가 10ng/ml 이하인 환자에서 90일 내에 전립선특이항원을 다시 측정하였을 경우 같거나 증가한 경우는 46%였고, 전립선특이항원치가 감소한 환자는 54%였다. 저자들은 Roehrborn 등[8]의 분석과 달리 전립선특이항원 절단치를 4ng/ml로 했을 때 처음 전립선특이항원치가 4ng/ml 이상인 환자의 25%가 다음 전립선특이항원치는 4ng/ml 미만으로 측정되었다. 그리고 처음 전립선특이항원치가 3.0-4.9ng/ml일 때 다음 전립선특이항원치의 95% 신뢰구간은 4.0ng/ml을 포함하였으나 다른 구간에서는 전립선특이항원 절단치를 포함하지 않았다. 이는 처음 전립선특이항원치가 3.0-4.9ng/ml인 경우 신뢰구간 내에서 다음 전립선특이항원치가 절단치 4ng/ml를 포함할 수 있음을 의미한다. 따라서 전립선특이항원속도를 고려하여 전립선생검을 결정할 경우 처음 전립선특이항원치가 이 범위에 속할 때 전립선특이항원의 변이를 고려해야 한다.

유리전립선특이항원비율의 변이는 10-50%로 보고되고 있다.[13,14,16] 저자들의 유리전립선특이항원비율의 변이는 전립선특이항원치 4.0ng/ml 미만에서는 24.3%, 4.0ng/ml 이상에서는 21.6%로 전체적으로 볼 때 22.2%로 다른 보고와 비슷한 수준이었으며, 전립선특이항원치의 변이와도 같은 수준이었다. 또한 이번 연구에서는 유리전립선특이항원의 비율 절단치를 가능한 높은 25%를 기준으로 하였는데 집단의 수를 크게 하거나 절단치를 좀 더 낮게 적용한다면 결과는 달라질 수 있다. 유리전립선특이항원비율의 변이는 전립선 용적, 나이와도 관련 있으며 변이가 47%였다는 보고[17]도 있으나 저자들은 교란변수에 대한 연구를 하지 않아 같이 비교할 수는 없었다. 유리전립선특이항원비율의 변이는 전립선특이항원치와 유리전립선특이항원치가 같이 계산되므로 유리전립선특이항원비율의 변이가 전립선특이항원 변이보다 커질 것으로 예상되었으나 전립선특이항원 변이와 같은 수준을 나타냈다.

결 론

전립선특이항원의 변이계수는 21.5%로 변이는 작은 정도이나 일부 환자에서 비교적 큰 30% 이상의 변이계수를 나타내 전립선특이항원치가 절단치 근처에 있거나 전립선특이항원속도로 전립선생검을 고려할 경우에 전립선특이항원치의 변이를 고려해야 한다.

REFERENCES

1. Roehrborn CG, Pickens GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate-specific antigen levels. Urology 1996;47:347-52
2. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate diseases. JAMA 1992;267:2215-20

3. Carter HB, Partin AW. Diagnosis and staging of prostate cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, editors. Campbell's urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002; 3055-79
4. Prestigiacomo AF, Stamey TA. Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0ng/ml range in male volunteers. J Urol 1996;155:1977-80
5. El-Shirbiny AM, Nilson T, Pawar HN. Serum prostate-specific antigen: hourly change/24 hours compared with prostatic acid phosphatase. Urology 1990;35:88-92
6. Dejter SW Jr, Martin JS, McPherson RA, Lynch JH. Daily variability in human serum prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase: a comparative evaluation. Urology 1988;32:288-92
7. Riehmann M, Rhodes PR, Cook TD, Grose GS, Bruskewitz RC. Analysis of variation in prostate-specific antigen values. Urology 1993;42:390-7
8. Roehrborn CG, Pickens GJ, Carmody T 3rd. Variability of repeated serum prostate-specific antigen (PSA) measurements within less than 90 days in a well-defined patient population. Urology 1996;47:59-66
9. Fleshner NE, O'Sullivan M, Fair WR. Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate. J Urol 1997;158:505-8
10. Mian BM, Naya Y, Okihara K, Vakar-Lopez F, Torncoso P, Babaian RJ. Predictors of cancer in repeat extended multisite prostate biopsy in men with previous negative extended multisite biopsy. Urology 2002;60:836-40
11. Blijenberg BG, Lilja H, Neels H, Stenman UH. Quality assessment for prostate-specific antigen (PSA) in relation to ERSPC: report of the PSA committee. BJU Int 2003;92(Suppl 2):66-70
12. Kim HS, Lim HW, Kim YL, Cho HS, Chun HS, Chun HS, et al. Annual report on external quality assessment of immunoassay subcommittee in Korea (2003). J Lab Med Quality Assuar 2004;26:103-21
13. Ornstein DK, Smith DS, Rao GS, Basler JW, Ratliff TL, Catalona WJ. Biological variation of total, free and percent free serum prostate specific antigen levels in screening volunteers. J Urol 1997;157:2179-82
14. Morote J, Raventos CX, Lorente JA, Enbabo G, Lopez M, de Torres I. Intraindividual variations of total and percent free serum prostatic-specific antigen levels in patients with normal digital rectal examination. Eur Urol 1999;36:111-5
15. Komatsu K, Wehner N, Prestigiacomo AF, Chen Z, Stamey TA. Physiologic (intraindividual) variation of serum prostate-specific antigen in 814 men from a screening population. Urology 1996;47:343-6
16. Nixon RG, Lilly JD, Liedtke RJ, Batjer JD. Variation of free and total prostate-specific antigen levels: the effect on the percent free/total prostate-specific antigen. Arch Pathol Lab Med 1997;121:385-91
17. Tornblom M, Norming U, Becker C, Lilja H, Gustaffson O. Variation in percentage-free prostate-specific antigen (PSA) with prostate volume, age and total PSA level. BJU Int 2001; 87:638-42