

## 비전립선암군에서 혈청전립선특이항원 (PSA)치의 상승에 영향을 미치는 인자

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실, 병리학교실\*, 및 의과학 연구소

하혁수 · 서원교 · 박철희 · 김천일 · 조승제\*

### =Abstract=

### The Causes of Elevated Serum Prostatic Specific Antigen (PSA) Concentrations in Nonprostatic Cancer Group

Hyug soo Ha, Weon Kyo Seo, Choal Hee Park, Chun Il Kim and Seung Che Cho\*

From the Department of Urology, Pathology\* and Institute for Medical Science,  
Keimyung University, School of Medicine, Taegu, Korea

Elevations of serum PSA concentrations have been widely reported due to prostatic cancer, but other causes have not been formally characterized or quantified. So that, we evaluated the causes of elevated serum PSA concentrations in men whose prostate biopsy showed no cancer.

The effects of prostate volume, inflammation, echogenicity on ultrasound and calculi were examined in 43 men that serum PSA concentrations greater than 4.0 ng/ml with negative biopsy. These men were compared with 16 men who had suspicious rectal examinations, negative biopsy and serum PSA concentrations of 4.0 ng/ml. or less.

Prostate volume (22.5%,  $p<0.005$ ) and inflammation (3%,  $p<0.05$ ) were significantly associated with elevated serum PSA concentrations ( $>4.0$  ng/ml) than control group ( $\leq 4.0$  ng/ml) and age, echogenicity on ultrasound and calculi were statistically less significant ( $p\geq 0.05$ ). In summary, prostate volume and inflammation were the most important factors contributing to increase serum PSA concentration in men that clinically undetectable prostatic cancer.

**Key Words:** Prostate volume, Inflammation

### 서 론

전립선특이항원은 Wang 등<sup>1</sup>이 전립선조직으로부터 최초로 분리정제한 항원으로서, 전립선 상피세포의 세포질과 정낭액에만 존재하며, Papisidero 등<sup>2</sup>은 인체의 혈청PSA가 전립선조직내의 PSA와 동일함을 증명하였다. 또한, 혈청PSA는 전립선암에서 전립선 산성 인산화 효소 (prostatic acid phosphatase, PAP)보다 높은 진단적 민감도를 보여 전립선암환자의 조기 발견과 추적관찰의 혈중 표식자로 꼽히게 이용되고 있다<sup>3~6</sup>.

전립선특이항원에 기초한 전립선암 진단의 단점수일자 : 1997년 4월 11일

점은 높은 위양성을로, 전립선암이 아닌 전립선 비대증과 전립선염, 급성요폐, 전립선 허혈 및 경색 등의 양성질환에서도 혈청전립선특이항원이 증가된다고 보고되고 있다<sup>7~9</sup>. 부가적으로, 사정, 전립선 맷사지, 경직장 초음파검사와 세침생검을 포함한 전립선의 조작도 혈청 전립선특이항원의 일시적인 상승을 일으킨다<sup>10</sup>. 전립선특이항원의 상승의 이러한 양성 요인들은, 전립선 특이항원을 이용한 전립선암의 조기 선별 검사에 문제가 되고 있다.

이에 저자들은 양성질환인 전립선비대증, 전립선염, 경직장초음파상의 반향성과 석회화 유무, 연령 등이 혈청전립선특이항원 상승에 미치는 영향을 알아보고자 이들 요인들의 상대적인 기여도

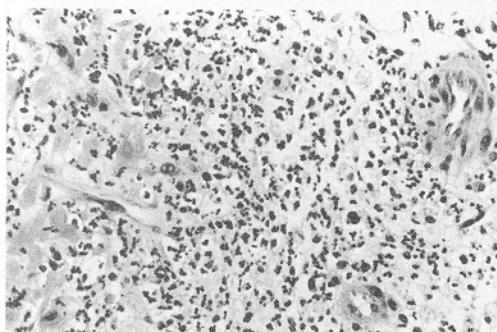
(relative contributions)를 각각 수치화해 보았다.

## 대상 및 방법

1993년 8월부터 1996년 7월까지 계명대학교 동산의료원 비뇨기과에 내원해 경직장초음파 유도하 전립선침생검을 시행한 40세이상의 성인 남자 91명 중, 전립선암 환자 32명을 제외한 총 59명의 환자를 대상으로 하였다. 전립선암은 초음파유도하 전립선침생검을 시행해 조직학적으로 전립선암으로 진단받은 경우로 정의하였다. 또한, 임상적으로 전립선염이나 재발성 요로감염이 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

혈청PSA는 직장수지검사, 경직장초음파검사 및 세침생검을 시행하기 전에 채취하여 Micro-particle enzyme immunoassay (IMx)방법으로 측정하였다. 저자들은 다중생검상 전립선암의 소견이 없으면서 혈청PSA농도가 4.0 ng/ml 이상인 43례를 고PSA군으로 설정하였고, 직장수지검사상 암이 의심되었으나 다중생검상 전립선암의 소견이 없으면서 혈청PSA농도가 4.0 미만인 16례를 정상 PSA군으로 설정하였다. 그리고 이들 두 군에서의 연령, 조직학적 염증의 유무, 초음파상 측정된 전립선 크기, 전립선내 석회화유무, nonisoechoic lesion 유무 등을 비교하였다.

경직장초음파 검사는 Convex 9-7MHz Transducer (HDI 3000, ATL)로 수행되었고, 전립선의 중심대, 말초대, 전환대에서 nonisoechoic lesion, 석회화의 유무를 관찰하였고, 전립선의 크기는  $\pi/6 \times \text{width} \times \text{height} \times \text{length}$ 의 공식으로 계산되었다. 또한, 초음파유도하 침생검은 18G  $\times$  16 cm 자



**Fig. 1.** Acute inflammation, grade 2 in prostate needle biopsy. In acute prostatitis, neutrophils were identified in edematous periglandular stroma (H & E,  $\times 400$ ).

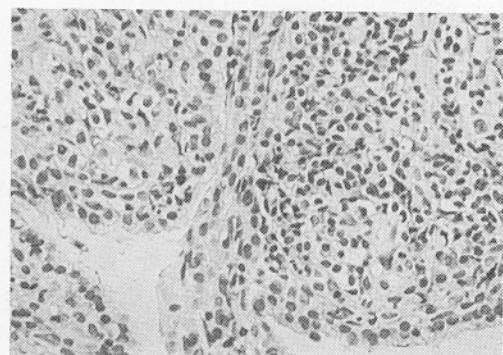
동생검침 (Automatic cutting needle)을 이용해 자동생검총 (Automatic GUN biopsy, sweden-biopsy)으로 시행하였다.

조직학적인 염증소견은 급성과 만성염증으로 구분하였고, 급성염증은 선조직이나 관강 (lumen) 내, 인접간질조직 (stroma)에 다형핵백혈구와 호산구의 침윤이 있을 때, 만성염증은 단핵세포 (mononuclear cell)인 림프구와 형질세포, 단핵구의 침윤이 주로 있을 때로 정의하였다. 또한, 각각의 염증은 그 정도에 따라 Grade 1, 2로 나누었고, Grade 1은 선조직이나 간질조직내에 염증세포들이 침윤하여 국소적 집락을 형성할 경우로 (focal aggregation), Grade 2는 염증세포들이 광범위하게 침윤되거나 (diffuse infiltration) 림프소절 (lymphoid follicle)을 형성할 경우로 정의하였고, 모든 조직표본은 본원 병리의사에 의해 판독되었다 (Fig. 1, 2). 추가로 Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN) 유무도 정밀하게 확인해 보았다.

임상변수는 각 군에서의 연령, 전립선크기, 경직장초음파검사상 석회화와 nonisoechoic lesion, 조직학적 염증 소견 등 모두 5가지를 이용하였고, 각 변수간의 통계적 유의성여부는 혈청PSA치를 자연로그화 (log-transformation)한 후 다중회귀분석 (stepwise & enter multiple regression analysis)을 시행하여 검증하였으며, p값이 0.05 이하인 경우에 유의성이 있는 것으로 하였다.

## 결 과

고PSA군 43례에서 평균PSA농도는 22.17 ng/



**Fig. 2.** Chronic inflammation in prostate needle biopsy. Chronic inflammatory infiltrate was predominantly lymphocytic and forming lymphoid follicles in the periglandular stoma (H & E,  $\times 400$ ).

**Table 1.** Mean PSA concentration between 2 groups

	High PSA group* (>4.00 ng/ml)	Normal PSA group** (≤4.00 ng/ml)
Mean PSA	22.17	2.05
Range	4.46~194.90	0.34~4.00

\* 43 pts., \*\* 16 pts.

**Table 2.** Mean age and prostatic size between 2 groups

	High PSA group* (n=43)	Normal PSA group** (n=16)
Mean age	67 (53~84) yrs	63 (40~90) yrs
(range)		
Mean prostatic size (range)	45.8 (16.3~106.9) gm	22.5 (12.0~41.0) gm

**Table 3.** Influence of various ultrasonographic finding on serum PSA concentration

	No. High PSA (%) (n=43)	No. Normal PSA (%) (n=16)
Prostatic calculi	21 (48.8)	8 (50.0)
Nonisoechoic lesion	32 (74.4)	10 (62.5)
hyperchoic	0 (0.0)	1 (6.3)
hypoechoic	20 (46.5)	8 (50.0)
mixed echoic	12 (27.9)	1 (6.3)

ml (range 4.46~194.90)였고, 정상PSA군 16례에서 평균PSA농도는 2.05 ng/ml (range 0.34~4.00) 있다 (Table 1).

고PSA군에서 평균 연령은 67.0세 (range 53~84)였고, 정상PSA군에서 평균 연령은 63.0세 (range 40~90)이었다 (Table 2).

전립선의 크기는 고PSA군에서 평균 45.8 gm 이었고 (range 16.3~106.9), 정상PSA군에서는 평균 22.5 gm (range 12.0~41.0)으로, 고PSA군은 정상PSA군보다 더 큰 전립선을 가지고 있었다 (Table 2).

전립선내 석회화는 고PSA군 43례 중 21례 (48.8%)에서 양성이었고, 정상PSA군 16례 중 8례 (50.0%)에서 양성이었다. 또한, 고PSA군에서 경직장초음파 검사상 nonisoechoic lesion이 있는 환자는 43례 중 32례 (74.4%) 정상PSA군에서는 16례 중 10례 (62.5%)이었다 (Table 3).

고PSA군에서 조직학적으로 금성염증소견이

**Table 4.** Influence of various inflammatory grade on serum PSA concentration

	No. High PSA 43pts. (%)	No. Normal PSA 16pts. (%)
Acute inflammation	28 (65.1)	7 (43.8)
Grade 1	24 (55.8)	6 (37.5)
Grade 2	4 (9.3)	1 (6.3)
Chronic inflammation	38 (88.4)	11 (68.8)
Grade 1	28 (65.1)	10 (62.5)
Grade 2	10 (23.3)	1 (6.3)

**Table 5.**  $R^2$  predicting log (mean PSA) and final regression coefficients

Independent variable	$R^2*$	P value	Final regression coefficients
Prostatic size	0.22543	0.0010†	0.0114
Acute inflammation	0.01231	0.0473**	0.0145
Chronic inflammation	0.02374	0.0451***	0.0892
Age	—	0.1310	0.0108
Prostatic calculi	—	0.8990	0.0412
Nonisoechoic lesion	—	0.4363	0.0304

R\*: The variance in mean PSA concentration result from multiple regression analysis

\* p<0.001, \*\* p<0.05, \*\*\* p<0.05.

있는 환자는 43례 중 28례 (65.1%)였고, 정상PSA 군에서는 16례 중 7례 (43.8%)이였다. 만성염증은 고PSA군은 38례 (88.4%), 정상PSA군은 11례 (68.8%)였다. Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN)는 양군 모두에서 발견하지 못했고, 기저세포 과형성증 (basal cell hyperplasia)은 고PSA군에서 12례 (27.9%), 정상PSA군에는 4례 (25%)로 나타났다.

각각의 군에서 혈청PSA치의 자연로그값 ( $\ln$  PSA)을 취한 후 전립선크기, 전립선염증, 석회화와 nonisoechoic lesion, 연령을 변수로 하여 다중회귀분석을 시행한 결과 혈청PSA상승에 전립선크기는 22.5% ( $p=0.001$ ), 금성염증은 1% ( $p=0.047$ ), 만성염증은 2% ( $p=0.045$ )의 영향을 주었으나 연령, 경직장초음파상의 nonisoechoic lesion, 석회화는 통계학적 의의가 없었다 (Table 5).

## 고 안

전립선암이 혈청PSA농도 상승을 일으킨다는

것은 잘 알려져 있으나, 전립선비대증이나 전립선염, 경직상 초음파상의 반향성, 석회화, 연령 등의 양성질환들이 혈청PSA농도 상승에 미치는 영향에 대한 연구는 많지 않다. 이에 저자들은 혈청PSA상승에 이를 요인들이 미치는 영향에 대해 조사한 후 그 결과를 통계분석을 이용해 각각 수치화해 보았다.

Stamey 등<sup>3</sup>은 전립선비대증에서는 전립선조직 1 gm당 혈청PSA가 0.3 ng/ml의 비율로 증가된다고 보고하며 전립선비대증이 혈청PSA상승의 가장 중요한 요인이라 주장하였고, Osterling<sup>6</sup>은 암이 아닌 전립선비대증 환자의 약 25%에서 PSA가 증가한다고 보고하였다. 저자들의 결과도 PSA 상승의 가장 중요한 양성요인은 전립선비대증이었다. 고PSA군의 평균 전립선 크기는 45.8 gm이었고, 정상PSA군은 22.5 gm이었다 (Table 2). 통계분석결과 전립선 크기가 PSA상승의 가장 의미있고 중요한 변수임을 알수 있다 (multiple regression analysis, 22.5%, p<0.005) (Table 5).

급성 박테리아성 전립선염이 동반되지 않은 전립선의 염증이 혈청PSA농도에 미치는 영향은 상대적으로 적게 알려져 있다. 세침생검, 부검, 경요도적 전립선 절제술등에서 전립선의 염증은 5~98%의 유병률 (Prevalence rate)을 가진 것으로 보고되고 있다<sup>11~15</sup>. Brawn 등<sup>16</sup>은 사망전 혈청PSA농도를 측정하였고 사망전 1년이내에 시행한 직장수자검사상 전립선암의 소견이 없었던 105례의 무검소견을 보고하였다. 이들 105명 중 37명은 전립선암을 가지고 있었다. 부검상 전립선암이 없거나 암의 크기가 총 1cc이 하였던 사람은 96명 이었고, 이들중 16명은 심한 급성 혹은 만성염증을 가지고 있었으며 (17%), 16명중 8명은 혈청PSA농도가 4 ng/ml이 상이었다 (50%). Neal 등<sup>8</sup>은 임상적으로 전립선염을 가진 10명의 환자중 6명에게서 생검을 시행 하였다. 이들의 치료기간 8주간의 평균혈청PSA농도는 28.5 ng/ml였다. 또한, Neal 등<sup>8</sup>은 원숭이실험에서 급성전립선염을 유도한후 5~7일째에 혈청PSA농도가 상승함을 보고하였다. 이 PSA농도는 전립선염이 치료된 후 후속적으로 정상화되었다. Moon 등<sup>17</sup>은 LNCaP (human prostatic carcinoma cell line)에 관한 연구에서 시험관내에서 (*in vitro*) 박테리아를 감염시켰을때 PSA생산의 증가는 없었으며, 감염과 염증은 전립선의 선조직과 혈류간의 PSA 확산 (diffusion)에 대한 해부학적, 생리적 장벽에 영

향을 줌으로써 혈청PSA를 증가시킨다고 보고하였다.

저자들의 연구에서 급성과 만성염증은 혈청PSA상승에 의미있는 요인이었다. 급성염증은 고PSA군에서 65.1%, 정상PSA군에서는 43.8%였고, 만성염증은 각군에서 88.4%, 68.8%로 급성염증보다 유병률이 더 높았다 (Table 4). 환자의 나이, 전립선크기, 전립선내 석회화와 nonisoechoic lesion을 control로 하였을때, 혈청PSA상승에 급성염증은 1% (p<0.05), 만성염증은 2% (p<0.05)의 영향을 미치는 변수로 나타났다 (Table 5). 그리고 만성염증중 Grade 1이 고PSA군에서 65.1%, 정상PSA군에서 62.5%로 전체염증중 가장 유병률이 높았다 (Table 4). 또한, 침유성 전립선암의 전구단계 (precursor)로 알려져 있는 Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN)이 혈청PSA상승에 미치는 영향을 알아보고자 생검조직들을 검사하였으나 저자들의 자료에서는 발견하지를 못하였다.

전립선내 석회화와 말초대와 전환대에서 nonisoechoic lesion도 혈청PSA상승에 어느정도 영향을 주는 것으로 보고되고 있다<sup>10</sup>. 경직장초음파검사에서 전립선암환자는 저음향성 병변을 가지는 경우가 흔하며<sup>18~20</sup>, 전립선비대증은 혼합음향성을 일반적으로 보이는 것으로 보고되고 있다<sup>21</sup>. 전립선염이 있을때 초음파소견은 저음향성과 고음향성 병변, 단독 혹은 다수의 전립선내 석회화를 나타내는 것으로 보고되고 있다<sup>22</sup>. 저자들의 연구에서 전립선내 석회화와 nonisoechoic lesion은 고PSA군에서 각각 48.8%와 74.4%였고, 정상PSA군에서는 50%와 62.5%였다 (Table 3). 비록, 이런 석회화와 nonisoechoic lesion의 유병률은 높았지만 혈청PSA상승의 통계학적인 변수로는 별다른 영향을 미치지 못했다 (p>0.05). 또한, 연령에 따른 혈청PSA농도는 연령의 증가에 따라 점차 증가하는 것으로 보고되고 있다<sup>23</sup>. 저자들의 연구에선 고PSA군과 정상PSA군에서 평균 연령은 각각 67세와 63세로 (Table 2) 두군간에 다소간의 차이는 있으나 혈청PSA상승의 변수로는 크게 작용하지 못했다 (p>0.05).

## 결 론

미전립선암군에서 전립선크기, 전립선염증, 전립선내 석회화와 nonisoechoic lesion의 존재, 연령

등이 혈청PSA농도의 상승에 영향을 미치는지 알아 보고자 이를 요인들의 변화에 대한 혈청 PSA농도를 각각 조사한 후 그 결과를 다중회귀 분석을 이용해 수치화해 보았다.

이 중 전립선크기는 비암환자군에서 혈청PSA 상승에 22.5% ( $p<0.005$ )의 영향을 미치는 가장 중요한 요인이었고, 전립선의 염증도 3% ( $p<0.05$ )의 영향을 미치는 중요한 역할을 하였다.

초음파상의 석회화와 nonisoechoic lesion, 연령은 혈청PSA상승의 변수로서 통계학적 의의는 없었다 ( $p\geq 0.05$ ).

## REFERENCES

- Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159-63.
- Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostate cancer patients. *Cancer Res* 1980; 40: 2428-32.
- Stamay TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909-16.
- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostatic cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156-61.
- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993; 270: 948-54.
- Osterling JE. Prostatic-specific antigen assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145: 907-23.
- Bahnson RR. Elevation of prostate specific antigen from bacillus Calmette-Guerin-induced granulomatous prostatitis. *J Urol* 1991; 146: 1368-9.
- Neal DE Jr, Clejan S, Sarma D, Moon TD. Prostate specific antigen and prostatitis I. Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primate. *Prostate* 1992; 20: 105-11.
- Dalton DL. Elevated serum prostate specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology* 1989; 33: 465.
- Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenshau RS, Ratliff TL, Smith DS, et al. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate-specific antigen levels. *J Urol*, part2 1992; 147: 810-4.
- Kohnen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol* 1979; 121: 755-60.
- Moore RA. Inflammation of the prostate gland. *J Urol* 1937; 38: 173-82.
- McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1968; 49: 347-57.
- Schmidt JD, Patterson MC. Needle biopsy study of chronic prostatitis. *J Urol* 1966; 96: 519-33.
- Nielsen ML, Asnaes S, Hattel T. Inflammatory changes in the non-infected prostate gland. A clinical, microbiological and histological investigation. *J Urol* 1973; 110: 423-6.
- Brawn PN, Speights VO, Kuhl D, Riggs M, McCord RG, Coffield KS, et al. Prostate-specific antigen levels from completely sectioned, clinically benign whole prostates. *Cancer* 1991; 68: 1592-9.
- Moon TD, Clejan S, Neal DE Jr. Prostate specific antigen and prostatitis II. PSA production and release kinetics in vitro. *Prostate* 1992; 20: 113-6.
- Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol* 1989; 142: 76-82.
- Griffiths GJ, Clements R, Jones DR, Roberts EE, Peeling WB, Evans KT. The ultrasound appearances of prostatic cancer with histological correlation. *Clin Radiol* 1987; 38: 219-27.
- Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasonography in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Radiology* 1989; 170: 609-15.
- Katslunger W, Bartsch G, Jenewein K. Benign

- prostatic hyperplasia revealed by transrectal ultrasonography. In: Resnick MI, editor. Prostatic Ultrasonography. 1st ed. Philadelphia: Decker, 1990; 49-54.
22. Doble A, Carter SS. Ultrasonographic findings in prostatitis. *J Urol Clin North Am* 1989; 16: 763-72.
23. 박치영, 김홍섭. 비전립선암 환자에서 연령에 따른 혈청 전립선특이 항원의 정상치와 그 임상적 의의. *대한비뇨기학회지* 1994; 35: 1080-4.