

## 前立腺全摘除術後に異好性抗体による PSA 偽高値を呈した 1 例

上山 裕樹<sup>1</sup>, 宗宮 伸弥<sup>1</sup>, 藤川 祥平<sup>1</sup>, 山田 祐也<sup>1</sup>  
玉置 雅弘<sup>1</sup>, 金岡 俊雄<sup>1</sup>, 林 正<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本赤十字社和歌山医療センター泌尿器科, <sup>2</sup>林正泌尿器科クリニック

### FALSE ELEVATION OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN CAUSED BY HETEROPHILIC ANTIBODY INTERFERENCE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY: A CASE REPORT

Yuki KAMIYAMA<sup>1</sup>, Shinya SOMIYA<sup>1</sup>, Shohei FUJIKAWA<sup>1</sup>, Yuya YAMADA<sup>1</sup>,  
Masahiro TAMAKI<sup>1</sup>, Toshio KANAOKA<sup>1</sup> and Tadashi HAYASHI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center

<sup>2</sup>Hayashi Tadashi Urological Clinic

We described a 63-year-old man who was diagnosed with clinical T1c prostate cancer, with a Gleason score of 6 (3 + 3), and a preoperative prostate-specific antigen (PSA) level of 5.27 ng/ml. Radical prostatectomy (RP) was performed and final pathology showed Gleason score 3 + 4, pT2c with negative surgical margin. In spite of suggested surgical radicality, PSA was 3.32, 4.78, 5.93 ng/ml, at 1, 2, and 3 months after RP, respectively. However, radiological investigation revealed no metastasis. Because of this clinical discrepancy, we checked the PSA- $\alpha$ 1-antichymotrypsin level and found it to be  $\leq 0.1$  ng/ml. From these results, false PSA elevation caused by interference of positive heterophilic antibodies was suggested and demonstrated by several immunoassays.

(Hinyokika Kiyo 63 : 435-437, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap\_63\_10\_435)

**Key words :** Heterophilic antibody, False elevation of PSA

### 緒 言

前立腺特異抗原 (PSA) は前立腺上皮細胞由来の 33 kDa を呈する protease であり, 前立腺癌の診断, 治療効果判定, 再燃の指標として約30年前より使用されており, 現在においてもなお, 最も信頼できる腫瘍マーカーとして臨床的に用いられている. 前立腺癌治療後の持続的 PSA 上昇は癌の再発や残存を示唆し, 前立腺全摘除術後においては 2 回連続 0.2 ng/ml を超えると PSA 再発と本邦の前立腺癌取り扱い規約に定義され, 各種検査や追加治療を検討することになる. 今回われわれは, 前立腺全摘除術後に PSA が持続的に高値を示したが, 精査の結果, 異好性抗体による PSA 偽高値であることが判明した症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する.

### 症 例

患 者 : 63歳, 男性

主 訴 : 尿勢低下

既往歴 : 60歳時, 腹腔鏡下胆嚢摘出術

内服薬, 家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2015年 5 月, 約 3 年前からの尿勢低下を主

訴に初診. PSA 5.27 ng/ml であったため経直腸的前立腺針生検を施行したところ, Gleason score 3 + 3 の腺癌を右 3 / 4 カ所, 左 1 / 4 カ所より検出した. CT, MRI, 骨シンチにて cT1cN0M0 の限局性前立腺癌と診断し, 7 月にロボット支援前立腺全摘除術を施行した. 切除標本の病理診断は, Gleason score 3 + 4, EPE0, RM0, ly0, v0, pn0, pT2c であった. 術後経過問題なく, 術後 8 日目に退院した.

退院後経過 : 術後 1 カ月目の PSA が 3.32 ng/ml と高値であり, 2 カ月目には 4.78 ng/ml とさらに上昇していたため造影 CT を行ったが, 明らかな転移再発は認めなかった. PSA の値が臨床経過と一致しないため, PSA 偽高値の可能性を疑い PSA-ACT の外注検査をオーダーしたところ, 1 週間後に戻ってきた結果は 0.1 ng/ml 以下と乖離を認めた. 3 カ月目の PSA は 5.38 ng/ml とさらに上昇しており, 当院で採用していたスフィアライト PSA [II] キットの販売元である和光純薬工業株式会社にこの検体の精査依頼を行った.

検体精査結果 : 和光社で再度, 同じ Lot 番号のキットで測定したところ PSA 4.679 ng/ml であったが, 10 倍希釈した血清の PSA は 7.130 ng/ml と希釈直線性

が得られないことから異好性抗体などの影響物質を保有している可能性が高いと考えられた。外注で他社のアクセスハイブリテック PSA キットで測定した結果は 0.008 ng/ml と十分な低下を確認できた。そこで異好性抗体の影響を回避するためにスフィアライト PSA [II] キットに新規マウス免疫グロブリンを添加したところ、PSA 0.007 ng/ml と測定値の低下が確認され、異好性抗体による PSA 偽高値であったと考えられた。

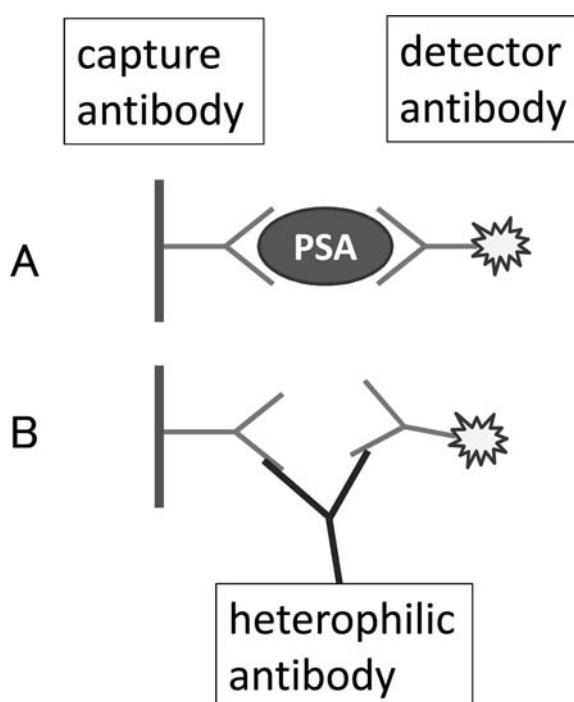
その後の経過：PSA および PSA-ACT を 3 カ月ごと測定していたところ、PSA は偽高値のため PSA-ACT とは乖離した値であったが、2016年 3 月より上記マウス免疫グロブリンを添加された試薬が臨床運用され、その後は本症例においても PSA<0.01 と妥当な値で測定されている。

## 考 察

PSA の測定は、PSA 分子に対する抗原抗体反応を用いた免疫学的方法で行われている。血中での PSA は 80~90% が  $\alpha$ 1-アンチキモトリプシン (ACT) と結合した PSA-ACT として存在し、10~20% が遊離型 (free PSA) として存在する。一部は  $\alpha$ 2 マクログロブリン (AMG) と結合して PSA-AMG で存在するが、PSA の分子表面がすべて AMG で覆われており免疫学的測定は不可能である。そのため、われわれが普段測定している PSA は PSA-ACT と free PSA の総和と考えられる。PSA-ACT と free PSA の存在比率が患者ごとに異なるため、以前はキット間による測定結果乖離が起こっていたが、標準化委員会の活動によって改善され、2006年の報告では検査した29キットのデータの収束性は高く、キット間による差はほぼ是正されていると結論づけられている<sup>1)</sup>。

しかし、免疫血清検査においては免疫学的干渉がしばしば観察され偽陽性結果を示すことがある。これま

でも様々な腫瘍マーカー (PSA,  $\beta$ hCG, AFP, CEA, CA19-9 など) において免疫学的干渉による偽陽性の報告がなされているが<sup>2)</sup>、これらの原因物質の 1 つに異好性抗体がある。異好性抗体とは他種属抗体に結合する血清中の抗体と定義され、マウス免疫グロブリンに対するヒト免疫グロブリンならば human anti-mouse heterophilic antibodies (HAMA)、ウサギ免疫グロブリンに対するものなら human anti-rabbit heterophilic antibodies (HARA)、ヤギ免疫グロブリンに対するものなら human anti-goat heterophilic antibodies (HAGA) と呼ばれる。これらの異好性抗体はサンドイッチ法と呼



**Fig. 1.** Mechanism of heterophilic antibody interference with a PSA assay. (A) normal reaction, (B) interference by heterophilic antibody.

**Table 1.** Reported cases of false elevation of PSA caused by heterophilic antibody interference

| 症例 | 報告者     | 契機        | 年齢 | 偽高値となった PSA キット  | 偽 PSA (ng/ml) | 正常値となった PSA キット               | 追加治療            |
|----|---------|-----------|----|------------------|---------------|-------------------------------|-----------------|
| 1  | Arturo  | Screening | 52 | DRG VEDALAB      | 108.7         | MAGLUMI                       |                 |
| 2  | Camacho | Screening | 50 | Immulin 2000     | 67.6          | AxSYM Elecsys                 |                 |
| 3  | Henry   | Screening | 58 | Access Hybritech | 83            | Immulin 2000                  | ADT             |
| 4  | Morton  | Screening | 55 | 記載なし             | 42.4          | 記載なし                          | ADT             |
| 5  | Frintz  | Post RP   | 51 | Immulin 2000     | 4.1           | Access Hybritech Modular E170 | ADT             |
| 6  | Morgan  | Post RP   | 49 | Medics           | 0.6           | Tandem-R Elecsys              | ADT + radiation |
| 7  | Kummar  | Post RP   | 63 | IMx              | 37            | Tandem-R AIA                  | ADT + radiation |
| 8  | Park    | Post RP   | 67 | Access Hybritech | 2.25          | Bayel Immuno 1                |                 |
| 9  | Poyet   | Post RP   | 62 | 記載なし             | 7.48          | 記載なし                          |                 |
| 10 | Auley   | Post RP   | 54 | 記載なし             | 4.0           | 記載なし                          |                 |
| 11 | 自験例     | Post RP   | 63 | Spherelight      | 3.34          | Access Hybritech              |                 |

ばれる two-sided immunoassay の場合に干渉を起こしうる。PSA キットにおいては、正常反応では固定されている捕捉抗体に血清中の PSA が結合し、そこへ標識した検出抗体を結合させることで PSA 濃度を測定している。この捕捉抗体や検出抗体にはマウスの免疫グロブリンが使用されていることが多く、HAMA が存在する場合は PSA が存在しなくても検出抗体が捕捉抗体と結合して PSA の測定値が上昇することがある (Fig. 1)。異好性抗体はヒトの血清中の10~40%とかなり高い頻度で存在すると報告されているが<sup>3,4)</sup>、濃度や親和性の違いから実際に腫瘍マーカーの値に影響を及ぼすのは0.3%程度と報告されている。

異好性抗体による PSA 偽高値は本症例を含めてこれまで11例の報告がある<sup>5-10)</sup> (Table 1)。4例はスクリーニング時の PSA 偽高値であり、PSA は 42~108 ng/ml、うち2例でホルモン治療が行われていた。7例は前立腺全摘除術後の PSA 偽高値であり、PSA は 0.6~37 ng/ml、1例はホルモン治療、2例はホルモン治療+放射線治療が施行されていた。5例で本来不必要な治療が行われており、PSA 偽高値を疑う重要性が示唆される。

本症例においては、術後の PSA が測定感度以下となることが予想されたため、不要な検査治療を行うことなく PSA 偽高値を疑うことで診断に至ったが、ホルモン治療を施行しても PSA が低下しないことで発見された症例が多いのが現状である。PSA 偽高値は疑わなければ診断に至らず、その間に不要な検査治療のみならず、精神的苦痛までも患者に与えてしまう<sup>10,11)</sup>。臨床像と PSA の値が一致しない場合は、PSA 偽高値の可能性を考慮し、別キットで測定して確認することが重要であると考えられる。

## 結 語

前立腺全摘術後に異好性抗体による PSA 偽高値を呈した1例を経験したので、文献的考察を加えて報告した。PSA 偽高値はその可能性を疑うことが重要で

ある。

## 文 献

- 1) 加野象次郎: 前立腺特異抗原 (PSA) の標準化に関する活動報告. 日臨検標会誌 **21**: 9-14, 2006
- 2) Preissner CM, Dodge LA, O'kane DJ, et al.: Prevalence of heterophilic antibody interference in eight automated tumor marker immunoassays. Clin Chem **51**: 208-210, 2005
- 3) Narasimha S and Clausen D: Heterophile antibodies and troponin results: implications in rural setting. N Z Med J **122**: 130-132, 2009
- 4) Weber TH, Kapyaho KI and Tanner P: Endogenous interference in immunoassays in clinical chemistry. Scand J Clin Lab Invest Suppl **201**: 892-894, 1990
- 5) Dominguez A, Bayó M, Muñoz-Rodríguez J, et al.: Repeated spurious elevation of serum prostate-specific antigen values solved by interference by heterophilic antibodies. Korean J Urol **56**: 785-787, 2015
- 6) Adam Morton: When lab tests lie...heterophile antibodies. Aust Fam Physician **43**: 391-393, 2014
- 7) Loeb S, Schaeffer EM, Chan DW, et al.: Investigation of human anti-mouse antibodies as potential cause of postprostatectomy PSA elevation. Urology **73**: 947-949, 2009
- 8) McAuley L, Steinfoff G, McNeely M, et al.: Incorrect biochemistry complicates prostate cancer management. Can J Urol **9**: 1496-1497, 2002
- 9) Poyet C, Hof D, Sulser T, et al.: Artificial prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy. J Clin Oncol **30**: 62-63, 2012
- 10) Morgan BR and Tarter TH: Serum heterophile antibodies interfere with prostate specific antigen test and result in over treatment in a patient with prostate cancer. J Urol **166**: 2311-2312, 2001
- 11) 志田洋平, 今里祐之, 鶴崎俊文, ほか: 前立腺全摘術後の血清 PSA 値が偽高値を呈した1例. 泌尿紀要 **56**: 233-235, 2010

(Received on March 30, 2017)  
(Accepted on June 13, 2017)