

## 前立腺全摘術後の血清 PSA 値が偽高値を呈した 1 例

志田 洋平<sup>1</sup>, 今里 祐之<sup>2</sup>, 鶴崎 俊文<sup>2</sup>, 草場 泰之<sup>2</sup><sup>1</sup>上五島病院泌尿器科, <sup>2</sup>日赤長崎原爆病院泌尿器科

## A CASE OF PERSISTENT FALSE ELEVATION OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

Yohei SHIDA<sup>1</sup>, Yushi IMASATO<sup>2</sup>, Toshifumi TSURUSAKI<sup>2</sup> and Yasuyuki KUSABA<sup>2</sup><sup>1</sup>The Department of Urology, Kamigoto Hospital<sup>2</sup>The Department of Urology, Japan Red Cross Atomic Bomb Hospital

We report a rare case of persistent false elevation of prostate-specific antigen (PSA) after radical prostatectomy (RP). Preoperative total PSA was 25.4 ng/ml and final pathology was Gleason score 3 + 5 = 8, pT3aN0M0. His first postoperative total PSA was 3.85 ng/ml. He received adjuvant hormone therapy for 10 months. Since PSA gradually elevated despite adjuvant hormone therapy, he underwent imaging for metastasis, confirming no evidence of prostate cancer recurrence. Moreover, total PSA was unmeasurable level in three other PSA assays.

(Hinyokika Kiyo 56 : 233-235, 2010)

**Key words :** Prostate-specific antigen (PSA), Radical prostatectomy, Immunoassay interference, False positive

## 緒 言

前立腺特異抗原 (prostate-specific antigen : PSA) は、前立腺癌早期発見のスクリーニング、診断、治療後効果判定において最も信頼できるバイオマーカーとして20年以上前から使用されている。前立腺癌に対する外科的または内科的治療後の血清 PSA の持続的上昇は癌の再発や残存を示唆するといわれている。そのため前立腺癌治療後の PSA 値が持続的に上昇する場合、腫瘍の残存や再発を疑い各種検査や治療を検討することになる。今回、前立腺全摘術後にアジュバントホルモン療法を行ったが血清 PSA が持続的に高値を示し、精査の結果、PSA 値が測定法によって大きく乖離してい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 : 73歳, 男性

主訴 : 排尿困難

既往歴 : 皮膚癌 (basal cell carcinoma) 切除術後, 左眼失明 (事故), 金属アレルギー

家族歴 : 特記なし

現病歴 : 2007年5月, 排尿困難を主訴に近医受診。受診時 PSA が 25.4 ng/ml と高値であったため, 同年7月当科紹介となった。仙骨麻酔下に経会陰的前立腺生検を施行したところ, 前立腺両葉 (10箇所中4箇所) から Gleason score 4 + 3 = 7 の腺癌が検出された。

CT, MRI, 骨シンチグラフィによる病期診断の結果, 限局性前立腺癌 (臨床病期 T2bN0M0) と診断。長崎原爆病院泌尿器科に紹介し, 2007年8月17日, 同院にて恥骨後式前立腺全摘術を施行された。切除標本の病理診断は, Gleason score 3 + 5 = 8, pT3a, N0, ew (+), cap (+), ly (-), v (-), pn (-), sv (-) であった。2007年10月, 術後1回目の PSA 測定の結果 3.85 ng/ml と高値を認め, 翌月の測定では 4.35 ng/ml に上昇していた。摘出標本の病理結果と術前 PSA 値を考慮し, 2007年11月より LH-RH analogue (leuporelin acetate) と抗アンドロゲン剤 (bicalutamide) を用いた maximal androgen blockade (MAB) 療法を開始した。しかし, MAB 療法を施行しているにもかかわらず PSA は上昇傾向を認めた (Fig. 1)。これらの測定はすべて当院検査室にて Sysmex 社 (Kobe, Japan) から購入した Ranream PSA II アッセイキットを用いて行われた。PSA は2008年9月には 4.65 ng/ml まで上昇し, 前立腺癌再発が強く疑われたため, 長崎原爆

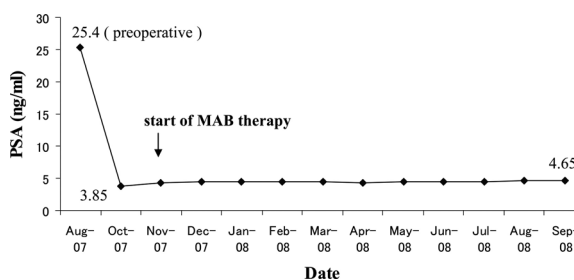


Fig. 1. PSA trend after radical prostatectomy.

**Table 1.** Total PSA values measured using four different assays on the same serum specimen from October 2008

| PSA assay                   | Method | Total PSA (ng/ml) |
|-----------------------------|--------|-------------------|
| Ranream                     | PCIA   | 4.40              |
| Architect                   | CLIA   | <0.008            |
| PSA                         | EIA    | 0.08              |
| Highly sensitive PSA Tandem | CLEIA  | <0.008            |

Ranream: Sysmex Corporation, Kobe, Japan. Architect: Abbott Japan, Chiba, Japan. PSA and highly sensitive PSA Tandem: SRL, Tokyo, Japan. PCIA, particle-counting immunoassay; CLIA, chemiluminescence immunoassay; EIA, enzyme immunoassay; CLEIA, chemiluminescent enzyme immunoassay.

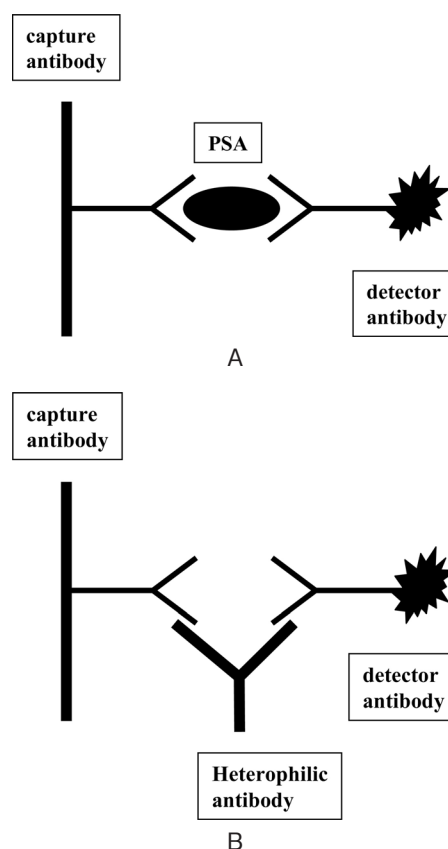
病院泌尿器科に紹介し、CT、MRI、骨シンチグラフィで全身検索を施行したが明らかな再発所見はなく、同院での PSA 測定の結果、PSA は測定感度以下であった。さらに別の 2 つの PSA 測定法で同一検体を再検したが、PSA は測定感度以下であった (Table 1)。そこで、患者本人の採血サンプルを Sysmex 社に送り精査を依頼したところ、同社での測定でも 5.53 ng/ml と高値を認め、検体側、試薬側の精査が行われたが、原因の特定には至らなかった。

## 考 察

治療後の PSA 高値は前立腺癌の再発や残存を示唆するといわれている。PSA は当初 RI を用いるラジオイムノアッセイ法 (RIA 法; Tandem R) で測定されていたが、RI を使用するため測定結果に影響を与える因子が少ない反面、設備の規制や放射性廃棄物の問題がありどこでも簡単に行える検査ではなく、測定は外注に頼る必要があった。そこで、被爆やその他の種々の問題を回避するため non-RIA 法が開発されてきた。そして近年では RIA 法の測定値と大きく乖離しない non-RIA 法が多数開発され広く使用されている。non RIA 法は院内でも簡単に、しかも高感度で測定できるが、キット間の誤差が大きい場合があるのが欠点とされている。

血中での PSA は、主に  $\alpha 1$ -アンチキモトリプシン (ACT) と結合した PSA-ACT と  $\alpha 2$ -マクログロブリン (AMG) と結合した PSA-AMG および遊離型 PSA (free PSA) の 3 タイプで存在しているが、PSA-AMG は PSA 分子表面が AMG ですべて覆われており免疫学的測定は不可能で、total PSA は PSA-ACT と free PSA の総和と考えられている。PSA-ACT と free PSA の存在比率が患者ごとに異なるため、以前はキットにより free PSA と PSA-ACT に対する反応性が異なる (等モル反応でない) ことがキット間の測定結果乖離の原因であったが、標準化委員会の活動にて改善され、方法間の変動は小さくなっている<sup>1,2)</sup>。

しかし、血清学的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。過去 10 年間、様々な腫瘍マーカー (hCG, CA125, CEA, カルシトニン, PSA) 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<sup>3-5)</sup>が、これら免疫学的干渉をおこす原因物質の 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)、ウサギに対するものなら human anti-rabbit heterophilic antibodies (HARA)、ヤギに対するものなら human anti-goat heterophilic antibodies (HAGA) と呼ばれる<sup>6)</sup>。これらの異好性抗体は two-sided immunoassay の場合に干渉を起こしうる<sup>7)</sup> (Fig. 2)。これらの抗体は感染症後や、画像診断や治療のために抗マウスモノクローナル抗体を使用した後、動物へ接触する機会が多い者 (動物実験従事者など) に起こりやすいようである。過去の報告では、192~510 検体を対象に各腫瘍マーカーを調べたところ、検体中の HAMA の存在頻度は約 0.2~3.7% で、PSA は 500 検体を対象に検査され、1.0~1.2% で HAMA により測定結果に影響があったとされている<sup>8)</sup>。HAMA などの異好性抗体の有無の判別には検体の希釈直線性試験が有用とされており、



**Fig. 2.** Mechanism of heterophilic antibody interference with a PSA assay. (A) normal reaction, (B) immunoassay interference by heterophilic antibody.

結果が直線的でない場合はその存在が疑われる。今回の症例では希釈直線性試験の結果は直線的で、異好性抗体の存在は強く疑われなかった。しかし、HAMAの存在する場合でも約50%で直線的な結果となるという報告もある<sup>9)</sup>ため、過去に報告があるように HAMA 阻害物質を使用しての測定や direct HAMA measurement を検討すべきであったかもしれない<sup>10,11)</sup>。今回の症例では、希釈直線性試験以外に、試薬側の原因として試薬に使用されているラテックス保護蛋白と患者血清の間で交差反応がないか PSA 抗体未感作ラテックスと患者検体との反応試験が行われたが反応は認められなかった。また、検体側の原因としては交差反応を起こす原因が IgM であることが多いため、偽陽性反応が抗ヒト IgM 抗体で吸収されるかも調べられたが反応はなく、IgM は原因ではなかった。

今回、各測定方法、各 PSA 測定キットの偽高値の頻度について文献検索を行ったが、調べえた限りでは、PSA 偽高値の症例報告は散見されるが、その頻度についてのまとめや考察はなかった。各キットとも測定値がどれぐらい他の PSA 測定キットに相関するか(乖離しないか)という評価であり、検体の保存状態でも測定結果に大きな影響が出るため、この問題は評価が困難であろうと思われた。PSA 偽低値については阿部らが数種類のイムノアッセイ法で偽低値をきたした stage D2 前立腺癌症例を報告しているが、非常に稀であると述べている<sup>12)</sup>。

放射線療法と比較した場合の前立腺全摘術の利点の1つに術後に PSA が測定感度以下まで低下することが挙げられるが<sup>10,11)</sup>、今回の症例では前立腺全摘術後1回目の測定から PSA が 3.85 ng/ml と高値を呈し、その後 MAB 療法を数カ月間施行しているにもかかわらず PSA 高値の状態が続いていた。この患者は経済的理由から MAB 療法継続ではなく精巣摘除術を希望していたが、PSA が偽高値であることが判明したため不要な精巣摘除術は回避することができた。このように、前立腺全摘後の PSA 偽高値は不要な検査や治療、さらには精神的苦痛を患者に与えてしまう<sup>10)</sup>。今回の症例では患者血清と Ranream PSA II アッセイキットに使用されている何らかの物質の間で非特異的反応が起こったものと思われたが、PSA 偽高値の原因は特定できなかった。したがって、このキットで測定を行う際は、不明な原因で PSA 偽高値がえられる場合があることを念頭におき、高値の時は注意する必要があると思われる。

前立腺全摘術後の血清 PSA 値が術直後から高値を示す場合、明らかな腫瘍の残存や転移が疑われなければ、PSA が偽高値である可能性も考慮し、他の PSA 測定キットで測定して確認することも必要かと思われた<sup>10)</sup>。

## 結 語

前立腺全摘術後の血清 PSA が持続的に偽高値を呈した症例を経験したので、文献的考察を加えて報告した。

## 文 献

- 1) 加野象次郎: 血清中総 PSA 測定の標準化に関する考え方—PSA 検査標準化専門委員会作業部会による試案. 臨泌 **57**: 316-322, 2003
- 2) 内藤誠二: 日本泌尿器学会前立腺がん検診ガイドライン作成の経緯と特徴. 泌尿器外科 **21**: 1567-1570, 2008
- 3) Ballieux BE, Weijl NI, Gelderblom H, et al.: False-positive serum human chorionic gonadotropin (hCG) in a male patient with a malignant germ cell tumor of the testis: a case report and review of the literature. *Oncologist* **13**: 1149-1154, 2008
- 4) Bertholf RL, Johannsen L and Guy B: False elevation of serum CA-125 level caused by human anti-mouse antibodies. *Ann Clin Lab Sci* **32**: 414-418, 2002
- 5) 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
- 6) Henry N, Sebe P, Cussenot O, et al.: Inappropriate treatment of prostate cancer caused by heterophilic antibody interference. *Nat Clin Pract Urol* **6**: 164-167, 2009
- 7) Reinsberg J: Interferences with two-site immunoassays by human anti-mouse antibodies formed by patients treated with monoclonal antibodies: comparison of different blocking reagents. *Clin Chem* **44**: 1742-1744, 1998
- 8) 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
- 9) Levinson SS and Miller JJ: Towards a better understanding of heterophile (and the like) antibody interference with modern immunoassays. *Clin Chim Acta* **325**: 1-15, 2002
- 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) Park S, Wians FH Jr and Cadeddu JA: Spurious prostate-specific antigen (PSA) recurrence after radical prostatectomy: interference by human anti-mouse heterophile antibodies. *Int J Urol* **14**: 251-253, 2007
- 12) 阿部正樹, 俵木美幸, 佐藤 亮, ほか: 数種のイムノアッセイ法において PSA 偽低値を呈した前立腺癌患者血清の検討. 日臨検自動化会誌 **33**: 805-811, 2008

(Received on July 10, 2009)  
(Accepted on November 1, 2009)