

治療後の血清 PSA 値が偽高値を呈した前立腺癌の 1 例

水島協同病院泌尿器科¹⁾ 小豆島中央病院泌尿器科²⁾

荒井啓暢*¹⁾・矢野敏史²⁾

(受付日：2025 年 7 月 18 日，受理日：2025 年 8 月 5 日)

抄録：

【目的】前立腺特異抗原（Prostate-Specific Antigen：PSA）は前立腺癌の診療に不可欠な指標だが，免疫学的測定法に起因する非特異反応により，測定値が病態と乖離することがある。今回，治療後に PSA 偽高値を呈した症例を経験したので報告する。

【症例】69 歳，男性。前立腺癌に対し前立腺全摘出術およびホルモン療法を受け，その後は無治療で PSA 値は長期にわたり 0.01 ng/mL 未満で安定していた。

【経過】当院での経過観察時に，PSA 値が 12.17 ng/mL と予期せぬ高値を示した。再検査でも高値は持続したが，全身の画像検索では癌の再発や転移を認めなかった。臨床所見との著しい乖離を疑い，紹介元の前医（当院とは異なる測定キットを使用）で再測定したところ，PSA 値は 0.01 ng/mL 未満であった。

【結論】偽高値の原因は，患者血中に存在する異好抗体が，当院の測定系にのみ特異的に干渉したためと推察された。臨床経過や画像所見と PSA 値が不一致の場合は，測定上の干渉を積極的に疑う必要がある。異なる測定系での再検査など，真の値と原因の検索に努めることが，不必要な検査や過剰治療を避け，適切な治療方針を決定する上で極めて重要である。

（西日泌尿. 88 : 24-27, 2025）

キーワード：前立腺癌，前立腺特異抗原（PSA），PSA 偽高値，免疫測定干渉，異好抗体

緒 言 症 例

血清 PSA 値は，前立腺癌のスクリーニング，診断，治療効果判定，そして治療後の再発モニタリングにおいて中心的な役割を果たす不可欠な腫瘍マーカーである。特に根治的治療後の PSA 値の動向は，救済療法の要否を判断する上で極めて重要な指標となる。PSA 測定には，その特異性と検出感度の高さから免疫学的測定法が広く利用されている。しかし，この方法は抗原抗体反応を原理とするため，検体中に存在する多様な物質の干渉を受け，非特異的な反応を引き起こす可能性があるという欠点も存在する。

本稿では，治療後の血清 PSA 値が偽高値を呈した前立腺癌の 1 例を提示し，前立腺癌の治療における PSA 検査の限界と，その適切な解釈の重要性について考察する。

患者 69 歳，男性

現病歴 X-6 年 12 月，近医にて PSA 値 7.03 ng/mL を指摘され前医を受診。

前立腺生検の結果，前立腺癌（Gleason score 3+3=6, cT2aN0M0）と診断された。

X-5 年 3 月，ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘出術を施行。病理組織診断は，Gleason score 4+3=7, pT2aN0M0, EPE(+), RM(-) であった。

術後の PSA 値は，X-5 年 6 月に nadir 値となる 0.46 ng/mL を記録したが，同年 12 月には 1.23 ng/mL まで上昇した。この時点での画像検査では，明らかな再発や転移巣は認められなかった。X-4 年 1 月より LH-RH agonist 製剤（leuprorelin acetate）と抗アンドロゲン剤（bicalutamide）による Combined Androgen Blockade (CAB) 療法を開始し，同年 4 月には PSA 値は 0.01 ng/mL 未満へと低下した。その後，X-3 年 2 月に bicalutamide を中止，X-2 年 2 月には leuprorelin acetate も中止し，無治療での経過観察となった。X 年

* 〒712-8567 岡山県倉敷市水島南春日町1番1号
TEL 086-444-3211, FAX 086-448-9161

2月の時点でPSA値は0.01 ng/mL未満を維持していた。

当院受診後の経過 X年5月、治療後のフォローアップ目的にて前医から当院へ紹介受診となった。当院にて実施したPSA検査において、12.17 ng/mLという予期せぬ高値を示した。同一検体を用いて、再検査を施行したがPSA値は12.5 ng/mLと高値であった。X年6月の測定でも11.67 ng/mLと高値が持続したため、胸腹部CTおよび全身MRI (Diffusion-weighted Whole body Imaging with Background body signal Suppression : DWIBS) による全身検索を行ったが、再発や転移を示唆する所見は認められなかった。同月、臨床所見とPSA値に著しい乖離があることより、紹介元である前医に逆紹介した。前医でPSA値を再測定したところ、結果は0.01 ng/mL未満であった。これにより、当院と前医の測定結果の間に極端な乖離が存在することが判明した。

考 察

本症例は、前立腺癌術後再発に対するホルモン療法にて長期にわたる良好なPSAコントロール状態にあった中、特定の医療機関でのPSA検査にて急激な上昇を認めた稀なケースである。この血清PSA値の乖離の原因として、①検体の取り違い、②検体の不適切な管理、③検査キットの不具合、④測定値を偽高値にする内因性物質の存在などが考えられた。

本症例では、翌月の当院での再検査でも同様に高値を示したことから①②③の可能性は低いと判断した。また、前医では一貫して血清PSA値は低値であったことから、当院で用いていた測定系にのみ干渉して測定値を偽高値にする内因性物質の存在が疑われた。

PSAを含む腫瘍マーカーやホルモン、感染症検査の多くは、特異性や検出感度の向上、検査時間の短縮、検体の微量化などの利点から免疫学的測定法が利用されており、この方法は臨床に大きく貢献している¹⁾。PSA測定に用いられる免疫学的測定法は、抗原(本症例ではPSA)を2種類の抗体(固相化抗体と標識抗体)で挟み込むサンドイッチ法が主流である。免疫反応において、測定対象以外の何らかの干渉物質と測定試薬成分が反応することにより、病態とかけ離れた測定値を示す現象を非特異反応という。非特異反応では、その反応形態により測定結果は偽低値または偽高値を示す。例えば、固相化抗体と標識抗体が、干渉物質により、抗原であるPSAを介さずに非特異的に結合すれば偽高値となる。このような非特異反応を起こす要因は、試薬反応系に起因する場合と検体に起因する場合の2つに大別される。

PSAはPSA-ACTとfree PSAの存在比率が患者ごとに異なるため、以前は測定キット間による測定結果の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データの収束性は高く、測定キット間による差はほぼは正されていると結論づけられており²⁾、試薬反応系に起因する可能性は低いと考えられた。

次に、検体に起因する場合であるが、検体中に他種属抗体に結合する血清中の抗体である異好抗体や自己抗体が存在すると、試薬に用いられている抗体や測定対象物質と反応し、本来の反応を阻害することがある。また、異好抗体や自己抗体以外の生体成分として、M蛋白やリウマトイド因子、クリオグロブリンなど異常蛋白による異常データも報告されている³⁾⁴⁾。異好抗体の中でも特にヒト抗マウス抗体(human anti-mouse heterophilic antibodies : HAMA)による非特異反応はよく知られている。これは、抗原検出系の試薬に用いられている抗体の多くがマウスモノクローナル抗体であり、このマウスモノクローナル抗体と結合し非特異的の反応を起こすことによって起こる。本来の抗原が無い状態であっても、異好抗体が固相化抗体と標識抗体を非特異的に架橋し、抗原が存在するかのように偽の陽性シグナルを発生させることがある。これが異好抗体によって偽高値を生じる機序である。ヒトのもつ抗動物抗体は、マウスによるHAMAの他にヤギ(Goat : HAGA)、ヒツジ(Sheep : HASA)、ウサギ(Rabbit : HARA)も確認されており、これらの動物由来の蛋白を用いた試薬では、非特異反応が生ずる場合がある。HAMAの産生要因は、輸血、臓器移植、妊娠、ワクチン接種、薬物投与、動物飼育など動物との度重なる接触、自己免疫疾患、ウイルス・細菌・寄生虫などの感染など多岐にわたる⁵⁾。近年、関節リウマチの治療に用いられている生物学的製剤にはキメラ抗体やヒト化抗体があり、マウス由来の成分がヒトに投与されている。このような生物学的製剤の普及は新たなHAMAの産生の一因となる可能性がある⁶⁾。

HAMAの多くはIgGの形であるが、IgAやIgMの場合もあり数%～数10%とかなりの頻度でヒト血清中に存在しているとされている⁶⁾。実際にHAMAがPSAの測定結果に影響を与えた症例の割合は1.0～1.2%という報告がある⁷⁾。

本症例ではこれらの産生要因について特定はできなかったが、何らかの契機で産生された異好抗体が、前医の測定系では干渉せずに当院の測定系にのみ干渉した可能性が推察される。

本症例では真のPSA値が0.01 ng/mL未満であった

症例が 12.5 ng/mL という偽高値を示した。志田ら⁸⁾の報告では真の PSA 値 0.08 ng/mL の症例において、PSA 値 4.65 ng/mL という偽高値を示し、上山ら⁹⁾の報告では真の PSA 値 0.008 ng/mL 未満の症例において、PSA 値 7.130 ng/mL という偽高値を示していた。

臨床的に PSA 偽高値が疑われる場合、その鑑別のためにいくつかの方法が提唱されている。代表的なものとして、検体を段階的に希釈し、測定値が希釈率に比例して直線的に低下するかを確認する希釈直線性試験がある。異好抗体による干渉がある場合、この直線性が失われることが多い。また、抗体の種類や反応原理が異なる他の測定キットで再測定することも極めて有効な手段である⁸⁾。本症例では希釈直線性試験は実施できていないが、希釈直線性試験にて異好抗体の存在が疑われた症例にマウス免疫グロブリンを添加した試薬を用いて運用することにより臨床所見と一致した検査値を得られたという報告もある⁹⁾。当院はアボット社の ARCHITECT による CLIA 法で測定し、前医では富士レビオ株式会社の LUMIPULSE による CLEIA 法で測定されていた。2024 年度日臨技臨床検査制度管理調査報告書¹⁰⁾によると PSA の方法別・採用試薬状況は CLIA 法が全体の 42.4%, CLEIA 法は 38.1%, ECLIA 法は 17.3%, FEIA 法は 1.6%, LTIA 法は 0.4% となっている。偽高値が生じるか否かは測定原理よりも、各試薬に添加されている免疫干渉反応ブロッキング剤によるところが大きい。患者の血清中に含まれる異好抗体が多い場合や特別な性質を持つ場合に、免疫干渉反応ブロッキング剤では防ぎきれずに偽高値を示すと考えられている¹¹⁾¹²⁾。

異好抗体による PSA 偽高値は本症例を含めて 12 例の報告がみられた⁹⁾。この 12 例中 5 例で本来不要なホルモン治療やホルモン治療 + 放射線治療が行われていた。本症例では、前医との比較により偽高値の存在に気が付いたが、PSA 偽高値は疑わなければ診断に至らず、気が付かなければ不要な治療を患者に与えてしまう可能性がある。血清 PSA 値は、前立腺癌の治療効果判定、治療後の再発モニタリングにおいて中心的な役割を果たす重要な腫瘍マーカーであるが、本症例は血清 PSA 値のみに基づいて安易に治療方針を決定することの危険性を示している。

結 語

異好抗体の影響によると考えられる PSA 偽高値を呈した前立腺癌術後の 1 例を経験した。PSA 値は前立腺

癌の診療に不可欠な指標であるが、その測定値が常に真値を反映しているとは限らない。特に、臨床経過や画像所見と PSA 値が一致しない場合には、測定上のエラーや干渉物質の存在を疑い、異なる測定系での再検査など、真の値と原因の検索に努めることが、適切な治療方針を決定する上で極めて重要である。

文 献

- 1) 柴田 宏：知っておきたい！自動化時代の落とし穴 2. 自動免疫・血清検査装置. *Medical Technology*, **39**: 121-125, 2011.
- 2) 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. *日本臨床検査標準協議会会誌* **21**: 9-14, 2006.
- 3) 阿部正樹：免疫反応の異常事例の発見とその解析方法. *日本臨床検査自動化学会会誌*, **40**: 8-36, 2015.
- 4) 山本慶和・他：異常反応検出による免疫比濁法 CRP 測定値の信頼性保証. *日本臨床検査自動化学会会誌*, **26**: 704-708, 2001.
- 5) 斎藤翠：日常業務で遭遇しやすい非特異反応とその確認方法. *生物試料分析*, **40**: 156-161, 2017.
- 6) 関口 仁・他：モノクローナル抗体を用いた carcinoembryonic antigen (CEA) 測定における非特異的の反応に関する検討. *臨床病理*, **37**: 893-898, 1989.
- 7) Preissner, C. M. et al.: Prevalence of heterophilic antibody interference in eight automated tumor marker immunoassays. *Clin. Chem.* **51**: 208-210, 2005.
- 8) 志田洋平・他：前立腺全摘後の血清 PSA が偽高値を呈した 1 例. *泌尿器科紀要*, **56**: 233-235, 2010.
- 9) 上山裕樹・他：前立腺全摘後に異好性抗体による PSA 偽高値を呈した 1 例. *泌尿器科紀要* **63**: 435-437, 2017.
- 10) 一般財団法人 日本臨床衛生検査技師会：2024 年度日臨技臨床検査制度管理調査報告書：2024.
- 11) 亀子光明・他：免疫測定法における HAMA の干渉. *検査と技術*. **36**: 764-766, 2008.
- 12) Madry, N. et al.: Measures to overcome HAMA interferences in immunoassays. *Anticancer Res* **17**: 2883-2886, 1997.

FALSE ELEVATION OF SERUM PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN IN A PATIENT
AFTER PROSTATE CANCER TREATMENT : A CASE REPORT

HIRONOBU ARAI

Department of Urology, Mizushima Kyodo Hospital, Okayama, Japan

TOSHIFUMI YANO

Department of Urology, Shodoshima Central Hospital, Kagawa, Japan

Abstract :

Abstract

Objective : Prostate-Specific Antigen (PSA) is an indispensable marker for the management of prostate cancer. However, non-specific reactions in immunoassays can cause measured values to diverge from the actual clinical condition. We herein report the case of a significant false elevation of PSA after prostate cancer treatment.

Case Summary : The patient was a 69-year-old man who had undergone a radical prostatectomy and hormone therapy for prostate cancer. Subsequently, his PSA level had remained stable at less than 0.01 ng/mL for a long period without any further treatment.

Clinical Course : During a follow-up at our hospital, his PSA level showed an unexpected increase to 12.17 ng/mL. The high reading persisted on re-testing, but a full-body imaging search revealed no signs of cancer recurrence or metastasis. Suspecting a significant discrepancy with the clinical findings, the patient's PSA was re-measured at his previous hospital, which used a different assay kit. The result was less than 0.01 ng/mL.

Conclusion : It was strongly suspected that the cause of the false elevation was interference from heterophilic antibodies in the patient's blood, which specifically affected our institution's assay system. When PSA values are inconsistent with the clinical course or imaging findings, assay interference should be actively considered. Verifying the true value, for instance by re-testing with a different assay, is crucial to avoid unnecessary examinations and overtreatment, and to determine the most appropriate therapeutic strategy. (Nishinohon J. Urol. **88** : 24-27, 2025)

key words : Prostate cancer, Prostate specific antigen (PSA), False elevation of PSA, Immunoassay interference, Heterophilic antibody
