

骨転移を有する去勢感受性前立腺癌における骨シンチグラフィ 評価指標 Bone scan index (BSI) の有用性の検討

出口 佳穂, 佐々木 豪, 大植 裕之, 岡本 堯
加藤 桃子, 梶原 進也, 東 真一郎, 舩井 寛
西川 晃平, 井上 貴博

三重大学大学院医学系研究科腎泌尿器外科

ROLE OF BONE SCAN INDEX (BSI) IN THE PROGNOSIS AND TREATMENT EFFICACY IN CASTRATION-SENSITIVE PROSTATE CANCER PATIENTS WITH BONE METASTASIS

Kaho DEGUCHI, Takeshi SASAKI, Hiroyuki OUE, Takashi OKAMOTO,
Momoko KATO, Shinya KAJIWARA, Shinichiro HIGASHI, Satoru MASUI,
Kouhei NISHIKAWA and Takahiro INOUE

The Department of Urology, Mie University Hospital

Bone is the most common metastatic site in prostate cancer (PCa). Although the extent of disease (EOD) grade is used for evaluating burden of bone metastasis, the accuracy of bone metastasis classification needs improvement. Bone scan index (BSI) was developed as a quantitative tool to enhance the interpretability and clinical relevance of the bone scan. This study aimed to explore the role of BSI using BONENAVI® software in determining the prognosis and treatment efficacy in castration-sensitive PCa (mCSPC) patients with bone metastasis. We retrospectively reviewed 61 mCSPC patients with bone metastasis who had received primary androgen deprivation therapy (PADT) at our institution. All patients received PADT with luteinizing hormone-releasing hormone agonist or surgical castration accompanied by first-generation antiandrogen, bicalutamide. Bone scans were performed with ^{99m}Tc-MDP. BSI (%) was divided into two groups (<1.0 and ≥ 1.0), and BSI response rates (change at 0 months to after 6 months) were determined using thresholds of 45% decline. Castration-resistant prostate cancer (CRPC)-free survival (CRPC-FS) and Overall survival (OS) rates were analyzed using the Kaplan-Meier method. The median follow-up was 41.9 months. Overall, 16 patients (26.2%) died. Multivariate analysis on pretreatment factors revealed that hemoglobin ($P=0.03$) and BSI ($P=0.04$) were independent prognostic factors for OS. The 5-year OS rates in patients with low BSI and high BSI were 84.6% and 39.2%, respectively ($P=0.02$). In 40 patients who had a bone scan before and after PADT, OS rates in patients with a good response ($\geq 45\%$) were significantly higher than those with a poor response ($<45\%$) ($P=0.001$). Nadir PSA titers within 6 months after the start of treatment ($P=0.005$), Hb ($P=0.003$), and BSI change ($P=0.014$) were independent prognostic factors for OS. In mCSPC patients with bone metastases, BSI at diagnosis was an important predictor of CRPC progression and OS as a pre-treatment factor, and BSI change rate and PSA nadir as post-treatment factors.

(Hinyokika Kyo 70 : 29-37, 2024 DOI: 10.14989/ActaUroJap_70_2_29)

Key words : Prostate cancer, Bone metastasis, Bone scan index

緒 言

前立腺癌における全身の骨転移の広がり、骨シンチグラフィで評価することが一般的である。これまで EOD (Extent of Bone Disease) スコアを用いて骨転移の治療評価が行われていたが、EOD スコアによる判定では主観的要素が強く、客観的評価が困難であった。また EOD2~4 の間に有意な予後の差異がないのも問題であった¹⁾。

前立腺癌取り扱い規約が2022年5月に改訂され、第5

版では骨転移所見記載法として、従来の EOD スコアに加え、新たに半定量評価法としての BONENAVI®, VSBONE® BSI および GI-BONE® が紹介されている²⁾。それぞれの解析ソフトでは使用される核種が異なり、BONENAVI® では ^{99m}Tc-MDP、VSBONE® BSI では ^{99m}TcHMDP、GI-BONE® では ^{99m}TcHMDP が骨シンチグラフィ製剤として用いられる。

今回われわれが用いた BONENAVI® は、^{99m}Tc-MDP の日本人データベースを用いた人工ニューラルネットワーク解析により、異常の可能性を示唆するコ

ンピューター診断支援ソフトウェアである。全骨量に占める異常 hot spots の割合 (%) を Bone scan index (BSI) として算出することができ、異常集積を数値化することが可能となったことで、今後治療効果判定に応用されることが期待されている。

これまでに、本邦における前立腺癌予後予測因子としての BSI に関する報告は少なく、特に治療前後における BSI 変化率を評価した報告はほとんどない³⁾。そこで今回われわれは、骨転移を有する去勢感受性前立腺癌における骨シンチグラフィ評価指標 BSI の有用性について、治療前の BSI 指標と、治療前後の BSI 変化率を用いた検討を行ったため報告する。

対 象 ・ 方 法

本研究は、三重大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得て行った（倫理委員会承認番号 H2019-085）。対象は、2012年8月～2021年7月の間に当院において骨転移を有する去勢感受性前立腺癌患者のうち、LH-RH 製剤または外科的去勢術に加え第一世代抗アンドロゲン剤（ピカルタミド）による治療を受けた61例について2021年12月を最終観察期間として、後方視的に検討を行った。去勢抵抗性前立腺癌：Castration-resistant prostate cancer (CRPC) 進展は、生化学的進行（PSA が少なくとも4週間の間隔において2回連続して測定された際に25%以上増加し、絶対値が2.0 ng/ml を超えること）もしくは、臨床的進行（放射線画像の増悪）と定義した⁴⁾。CRPC 進展後の治療薬は抗アンドロゲン剤（フルタミド、エンザルタミド、アビラテロン）、エストロゲン剤（エストラムスチン、エチニルエストラジオール）、抗癌剤（ドセタキセル、

カバジタキセル）を用い、主治医判断で選択された。骨シンチの核種には、^{99m}Tc-MDP が使用された。BSI 算出には BONENAVI[®] version 2（Fujifilm RI Pharma, Co Ltd, Tokyo, Japan; Exini Bone, Exini Diagnostics, Lund, Sweden）を使用した。

はじめに、BSI と EOD スコアの相関をスピアマンの順位相関係数で評価した。次に、去勢抵抗性非進展生存と全生存に関わる因子に関して、コックス比例ハザードモデルを用い単変量解析、多変量解析を行った。その際 BSI (%) カットオフ値は過去の報告⁵⁾を参考に BSI (%) <1.0 と ≥1.0 の2群に分けて解析を行った。BSI (%) <1.0 群と ≥1.0 群の患者背景の違いは、Fisher's exact test, Mann-Whitney's U test で比較した。

次に、BSI 変化率と、CRPC-FS および OS を Kaplan-Meier 法により解析した。BSI 変化率は、治療前 BSI 値と治療開始後6カ月以降の BSI 値の低下率を評価し、過去の報告⁶⁾を参考に、45%以上低下した症例を good responder とし、45%未満の低下であった症例を poor responder とした。Fig. 1 に BSI 値の低下率が81.1%であった症例の治療前後の骨シンチ画像を示した。また good responder 群と poor responder 群の患者背景の群間比較を行った。BSI 変化率を評価できた40例において、全生存に関わる因子に関して、コックス比例ハザードモデルを用いて単変量解析、多変量解析を行った。全例61例の解析では、単変量解析で $P < 0.05$ を多変量解析の組み入れ因子に決定した。次に、BSI 変化率を検討した40例では、症例数が少ないために単変量解析で $P < 0.10$ までを許容し、それら因子を多変量解析に組み入れた。PSA nadir は治療開

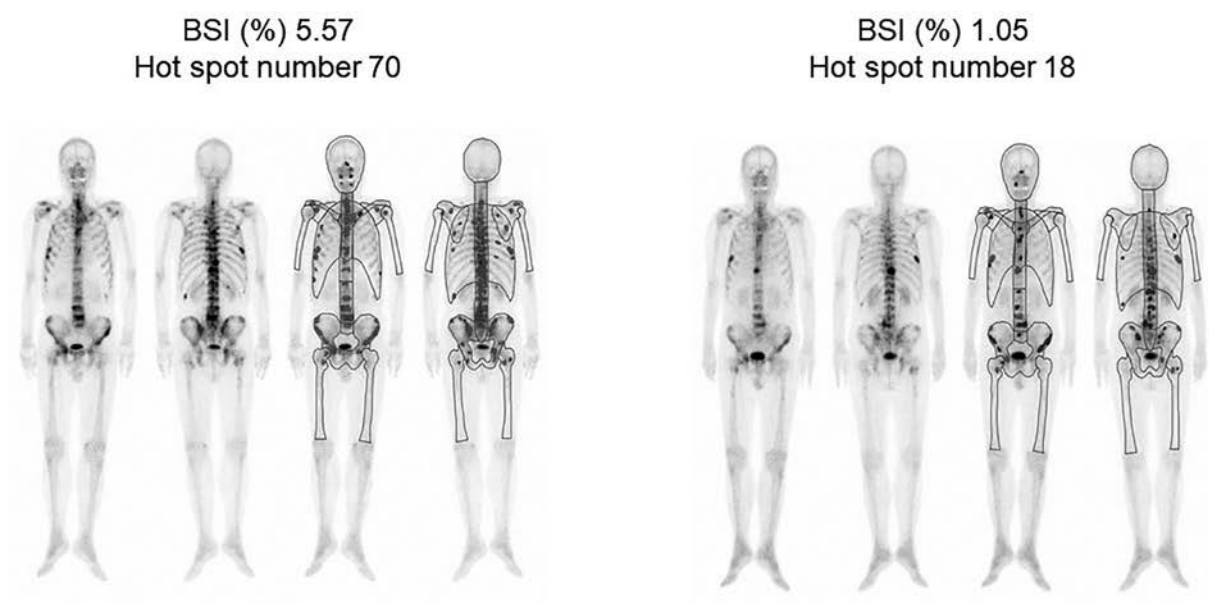


Fig. 1. Representative image of BSI change before and after treatment. BSI value decreased from 5.57 before treatment to 1.05 after 6 months of treatment, with a decrease rate of 81.1%.

Table 1. Patients' characteristics according to BSI status

Variables	ALL (n=61)	BSI (%) <1.0 (n=34)	BSI (%) ≥1.0 (n=27)	P value
Median follow-up (range) (months)	41.9 (1-104)	45.4 (3-104)	28.1 (1-103)	0.06
Median age (range) (years)	71 (44-88)	71 (44-88)	70 (58-85)	0.77
Median initial PSA (range) (ng/ml)	281.0 (9.7-7,704)	113.4 (9.7-5,037)	643.7 (13.4-7,704)	0.001
ECOG Performance status (%)				
0	51 (84)	30 (88)	21 (79)	0.26
1	7 (11.5)	4 (12)	3 (10.5)	
2	1 (1.5)	0 (0)	1 (3.5)	
3	2 (3)	0 (0)	2 (7)	
Clinical T stage (%)				
T2	1 (1.5)	1 (3)	0 (0)	0.49
T3	30 (49.25)	15 (44)	15 (55.5)	
T4	30 (49.25)	18 (53)	12 (44.5)	
Clinical N stage (%)				
N0	17 (28)	10 (29.5)	7 (26)	0.76
N1	44 (72)	24 (70.5)	20 (74)	
Clinical M stage (%)				
M1b	49 (75.5)	25 (73.5)	24 (89.5)	0.13
M1c	12 (24.5)	9 (26.5)	3 (10.5)	
Biopsy Gleason score (%)				
7	1 (1.5)	1 (3)	0 (0)	0.20
8	16 (26)	12 (35)	4 (15)	
9	35 (57.5)	16 (47)	19 (70)	
10	9 (15)	5 (15)	4 (15)	
EOD grade (%)				
1	25 (41)	23 (67.5)	3	<0.001
2	18 (29.5)	10 (29.5)	8 (30)	
3	17 (28)	1 (3)	16 (66.5)	
4	1 (1.5)	0 (0)	1 (3.5)	
Bone scan index (BSI) before treatment (%) (range)	0.83 (0.01-10.07)	0.13 (0.01-0.94)	4.41 (1.07-10.07)	<0.001
Hot spot number based on BONENAVI® (range)	6 (1-115)	3 (1-16)	50 (2-115)	<0.001

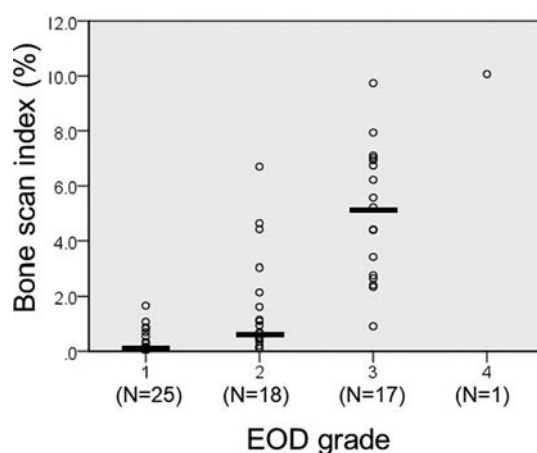
Abbreviations

PADT, Primary androgen deprivation therapy; PSA, Prostate specific antigen; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EOD, extension of disease.

始後6カ月以内のPSA最低値とし、1.0 ng/mlを閾値として定義した (<1.0 and ≥1.0)。1回目の骨シンチは治療開始前に、2回目の骨シンチは治療開始後6カ月からCRPCまでの期間に、主治医判断により施行され、その期間にARATやドセタキセルを用いた症例はなかった。解析には、SPSS software, version 22 and 28 (IBM Corporation)を使用した。

結 果

治療前の患者背景をTable 1に示した。フォローアップ期間の中央値 (range) は41.9 (1~104) カ月、年齢の中央値 (range) は71 (44~88) 歳、初診時PSAの中央値 (range) は281.0 (9.7~7,704) ng/mlであった。全症例中16人 (26.2%) が観察期間内に死亡し、死因は、前立腺癌死が11人、他因死が5人 (肺炎2人、脳梗塞1人、透析関連1人、他癌1人) であった。BSIとEODグレードには強い相関が



Spearman's rank correlation coefficient: $r_s = 0.815$.

Fig. 2. Correlation between BSI and EOD grade (N = 61). A Strong correlation between BSI and EOD grade is shown (Spearman's rank correlation coefficient: $r_s = 0.815$).

あった (Fig. 2, Spearman's rank correlation coefficient: $r_s = 0.815$). CRPC-FS に対し単変量解析では initial PSA ($P = 0.005$), clinical N stage ($P = 0.006$), lactate dehydrogenase (LDH) ($P = 0.01$), C-reactive protein (CRP) ($P = 0.03$), BSI ($P = 0.002$) が有意な予後因子であった (Table 2). CRPC-FS に対し多変量解析では単変量解析の結果から, initial PSA, clinical N stage, LDH, CRP, BSI を組み込み, clinical N stage ($P = 0.02$) と BSI ($P = 0.04$) が独立した予後因子であった (Table 2). OS に対し単変量解析では initial PSA ($P = 0.04$), hemoglobin (Hb) ($P = 0.01$), BSI ($P = 0.03$) が有意な予後因子であった (Table 3). OS に対し多変量解析では単変量解析の結果から, initial PSA, Hb, BSI を組み込み, Hb ($P = 0.03$) と BSI ($P = 0.04$) が独立した予後因子であった (Table 3). 5 年去勢抵抗性非進展生存率は low BSI 群 (<

Table 2. Univariate and multivariate analyses on pretreatment clinicopathological factors predicting CRPC-free survival in mCSPC patients with bone metastasis (n = 61)

Factors	Univariate Hazard Ratio [95% CI] (P value)	Multivariate Hazard Ratio [95% CI] (P value)
Age (<70 vs ≥ 70)	1.15 [0.56–2.35] ($P = 0.69$)	—
Initial PSA (≥ 100 vs <100)	3.29 [1.44–7.48] ($P = 0.005$)	—
Biopsy Gleason score (≥ 9 vs <9)	1.54 [0.68–3.48] ($P = 0.29$)	—
T (4 vs $\leq 3b$)	1.80 [0.87–3.71] ($P = 0.10$)	—
N (1 vs 0)	5.28 [1.59–17.5] ($P = 0.006$)	4.01 [1.20–13.40] ($P = 0.02$)
M (1b + 1c vs 1b)	1.23 [0.47–3.25] ($P = 0.66$)	—
Hb (<12 vs ≥ 12)	2.02 [0.86–4.72] ($P = 0.10$)	—
Alb (<4 vs ≥ 4)	1.25 [0.57–2.73] ($P = 0.56$)	—
LDH (≥ 250 vs <250)	2.45 [1.15–5.20] ($P = 0.01$)	—
ALP (≥ 350 vs <350)	1.35 [0.66–2.75] ($P = 0.40$)	—
CRP (≥ 0.2 vs <0.2)	2.16 [1.05–4.41] ($P = 0.03$)	—
BSI (≥ 1.0 vs <1.0)	3.17 [1.52–6.61] ($P = 0.002$)	2.15 [1.02–4.50] ($P = 0.04$)

Abbreviations

mCSPC, castration-sensitive prostate cancer; PSA, prostate specific antigen; Hb, hemoglobin; Plt, platelet; Alb, albumin; LDH, lactate dehydrogenase. All hazard ratios represent the ratios of the left-hand-side variables to the right-hand-side variables. Only the variables found to be significant in univariate analysis ($P < 0.05$) were entered into the multivariate analysis with stepwise forward-backward variable selection. For the results of the multivariate analysis, only selected variables ($P < 0.05$) were listed in the table; variables that were not selected were hyphenated.

Table 3. Univariate and multivariate analyses on pretreatment clinicopathological factors predicting overall survival in mCSPC patients with bone metastasis (n = 61)

Factors	Univariate Hazard Ratio [95% CI] (P value)	Multivariate Hazard Ratio [95% CI] (P value)
Age (<70 vs ≥ 70)	1.22 [0.43–3.45] ($P = 0.69$)	—
Initial PSA (≥ 100 vs <100)	3.69 [1.05–12.9] ($P = 0.04$)	—
Biopsy Gleason score (≥ 9 vs <9)	2.64 [0.74–9.42] ($P = 0.13$)	—
T (4 vs $\leq 3b$)	1.74 [0.64–4.70] ($P = 0.27$)	—
N (1 vs 0)	7.22 [0.95–54.8] ($P = 0.056$)	—
M (1b + 1c vs 1b)	1.09 [0.24–4.84] ($P = 0.90$)	—
Hb (<12 vs ≥ 12)	3.74 [1.27–11.0] ($P = 0.01$)	3.41 [1.12–10.3] ($P = 0.03$)
Alb (<4 vs ≥ 4)	1.39 [0.44–4.40] ($P = 0.57$)	—
LDH (≥ 250 vs <250)	2.28 [0.82–6.38] ($P = 0.11$)	—
ALP (≥ 350 vs <350)	1.02 [0.38–2.74] ($P = 0.96$)	—
CRP (≥ 0.2 vs <0.2)	2.74 [0.99–7.57] ($P = 0.051$)	—
BSI (≥ 1.0 vs <1.0)	3.16 [1.12–8.96] ($P = 0.03$)	2.98 [1.02–8.65] ($P = 0.04$)

Abbreviations

mCSPC, castration-sensitive prostate cancer; PSA, prostate specific antigen; Hb, hemoglobin; Plt, platelet; Alb, albumin; LDH, lactate dehydrogenase. All hazard ratios represent the ratios of the left-hand-side variables to the right-hand-side variables. Only the variables found to be significant in univariate analysis ($P < 0.05$) were entered into the multivariate analysis with stepwise forward-backward variable selection. For the results of the multivariate analysis, only selected variables ($P < 0.05$) were listed in the table; variables that were not selected were hyphenated.

1.0) と high BSI 群 (≥ 1.0) でそれぞれ 53.5% と 16.0% であった ($P = 0.001$) (Fig. 3). 5 年生存率は low BSI 群 (<1.0) と high BSI 群 (≥ 1.0) でそれぞれ 84.6% と 39.2% であった ($P = 0.02$) (Fig. 3). OS の中央値はそれぞれ BSI <1.0 で未到達, BSI ≥ 1 で 56.5 カ月であった (Fig. 3). High BSI 群 (≥ 1.0) では, low BSI 群 (<1.0) に比べて有意に初診時の PSA が高かった ($P = 0.001$) (Table 1).

BSI 変化率を評価可能であった 40 例において, BSI good responder 群では poor responder 群に比べ有意に CRPC-FS および OS が良好であった ($P < 0.001$ および $P = 0.001$) (Fig. 4). OS の中央値は, Good responders ($\geq 45\%$) で 102.6 カ月, Poor responders (<45%) で 28.1 カ月であった. BSI good responder 群と poor responder 群との背景因子を比較すると, poor responder 群では, ECOG Performance status が有意に

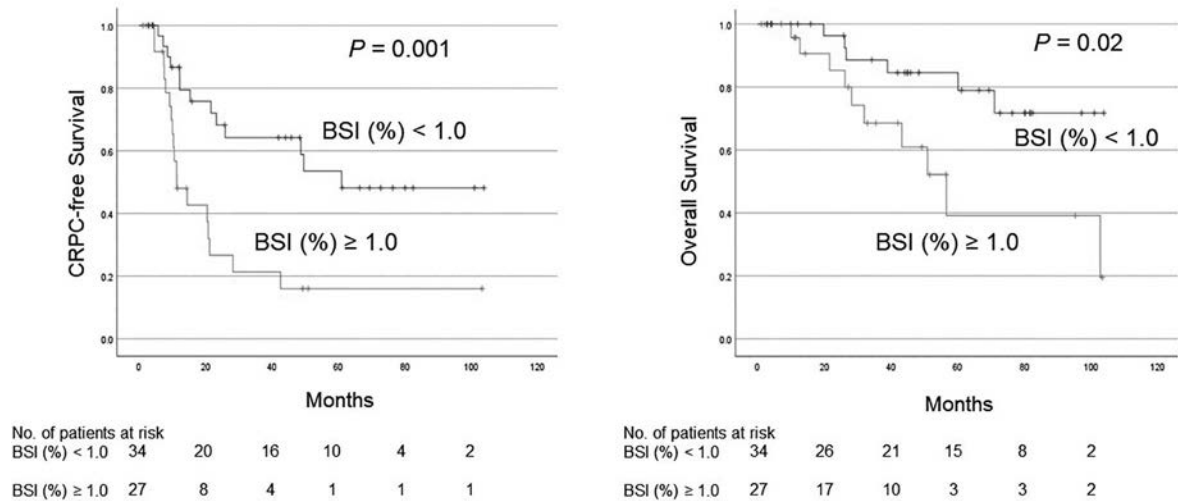


Fig. 3. Prognostic impact of BSI on CRPC-free survival and OS in mCSPC patients with bone metastasis (N = 61). Kaplan-Meier curves for CRPC-free survival and OS show significant differences among low (<1.0) and high BSI (≥1.0) cases in mCSPC patients.

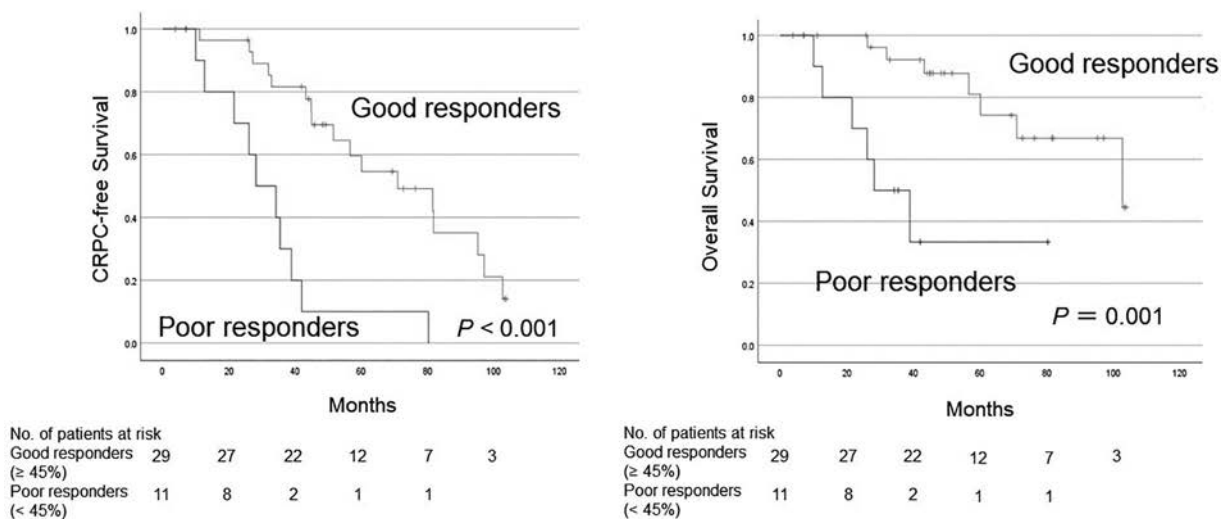


Fig. 4. Prognostic impact of BSI response on CRPC-free survival and OS in mCSPC patients with bone metastasis (N = 40). Kaplan-Meier curves of CRPC-free survival and OS show significant differences among good responders (≥45% BSI reduction) and poor responders (<45% BSI reduction) in mCSPC patients.

悪かった ($P=0.01$) (Table 4). 2回目の骨シンチ施行のタイミングの中央値 (range) は, Good responders (≥45%) で12.3 (6~52) カ月, Poor responders (<45%) で9.9 (6~18) カ月であった (40例). また, BSI 変化率を評価可能であった40例において, CRPC-FS に対し単変量解析では治療開始6カ月以内の Nadir PSA 値 ($P<0.001$) が有意な予後因子であり, 多変量解析では単変量解析の結果から, initial PSA, 治療開始6カ月以内の Nadir PSA 値, clinical T stage, LDH, CRP, BSI, BSI 変化率を組み込み, 治療開始6カ月以内の Nadir PSA 値 ($P<0.001$), LDH ($P=0.031$), BSI 変化率 ($P=0.006$) が独立した予後因子であった (Table 5). OS に対する単変量解析では治療開始6カ月以内の Nadir PSA 値

($P=0.001$), Hb ($P=0.003$), CRP ($P=0.01$), BSI ($P=0.03$), BSI 変化率 ($P=0.003$) が有意な予後因子であった (Table 6). OS に対し多変量解析では単変量解析の結果から, 治療開始6カ月以内の Nadir PSA 値, Biopsy Gleason score, Hb, CRP, BSI, BSI 変化率を組み込み, 治療開始6カ月以内の Nadir PSA 値 ($P=0.005$), Hb ($P=0.003$), BSI 変化率 ($P=0.014$) が独立した予後因子であった (Table 6). この結果から, 治療介入早期の客観的反応性の指標である PSA nadir と BSI change は独立した有用な mCSPC に対する予後予測因子であると考えられた.

考 察

前立腺癌において, 骨病変は最も頻度の高い転移病

Table 4. Patients' characteristics between good responders and poor responders' group according to BSI response rates

Variables	Good responders (n = 29)	Poor responders (n = 11)	P value
Median follow-up (range) (months)	49.2 (6-104)	28.1 (7-80)	0.003
Median time of bone scan after initiation of PADT (range) (months)	12.3 (6-52)	9.9 (6-18)	0.11
Median age (range) (years)	70 (58-79)	69 (63-86)	0.72
Median initial PSA (range) (ng/ml)	334.9 (12.3-2,296)	331.7 (13.4-1,026)	0.76
ECOG Performance status (%)			
0	28 (97)	8 (73)	0.01
1	0 (0)	3 (27)	
2	0 (0)	0 (0)	
3	1 (3)	0 (0)	
4	0 (0)	0 (0)	
Clinical T stage (%)			0.87
T3	15 (52)	6 (54)	
T4	14 (48)	5 (46)	
Clinical N stage (%)			0.21
N0	8 (27)	1 (9)	
N1	21 (73)	10 (91)	
Clinical M stage (%)			0.19
M1b	25 (86)	11 (100)	
M1c	4 (14)	0 (0)	
Biopsy Gleason score (%)			0.15
7	1 (3)	0 (0)	
8	9 (31)	0 (0)	
9	15 (52)	8 (73)	
10	4 (14)	3 (27)	
EOD grade (%)			0.15
1	10 (34)	3 (27)	
2	12 (42)	2 (18)	
3	7 (24)	5 (46)	
4	0 (0)	1 (9)	
Bone scan index (BSI) before treatment (%) (range)	0.87 (0.01-9.74)	4.42 (0.09-10.07)	0.25
Hot spot number based on BONENAVI® (range)	7 (1-115)	23 (1-114)	0.37

Abbreviations

PADT, Primary androgen deprivation therapy; PSA, Prostate specific antigen; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EOD, extension of disease.

変である⁷⁾。そのため骨病変の早期検出と、重症度や治療効果としての指標となるマーカーが必要である⁶⁾。BSIの登場により骨病変を定量化し評価できるようになり、予後予測や治療効果の判定をする上で有用な役割を担うようになった。近年、BSIを計算するソフトウェアは日本において800を超える施設において導入されており、人工ニューラルネットワーク解析に基づく定量化は、骨転移を有する前立腺癌患者の評価において有用なものとなってきている⁶⁾。

本研究では、骨転移を有する去勢感受性前立腺癌患者において、治療開始前のBSIがCRPC-FSやOSの有意な予後因子であり、さらに治療前後のBSIの変化率が大きいほど有意にOSが良好なことが示された。また治療介入後のPSA nadirもCRPC-FSやOSの有意な予後因子である。Kwakらはホルモン治療後

6カ月時点でのPSA値が正常範囲内 (≤ 4.0 ng/ml)であればCRPCへの期間が有意に延長していたと報告している⁸⁾。したがってわれわれは6カ月時点までのPSA nadirを採用した。

BSIはEODスコアと比較し画像的なバイオマーカーとしての予後因子として優れていると報告され³⁾、これまで、治療開始前のBSIの有効性については複数報告されている。Miyoshiらは骨転移を有する去勢感受性前立腺癌患者において、ホルモン治療前のBSIがOSに対し独立した予後因子であると報告した (BSI $> 1.9\%$ vs $\leq 1.9\%$, HR : 4.676, 95% CI : 1.238~17.661, $P=0.023$)³⁾。また、OSに対するC-indexを評価し、BSIを除いた場合は0.751であり、BSIを含んだ場合は0.801であった⁹⁾。Madsらは転移性去勢感受性前立腺癌患者において、BSIがCRPC

Table 5. Univariate and multivariate analysis on pre- and post-treatment factors predicting CRPC-free survival in mCSPC patients with bone metastasis who received multiple bone scan (n = 40)

Factors	Univariate Hazard Ratio [95% CI] (P value)	Multivariate Hazard Ratio [95% CI] (P value)
Age (<70 vs ≥70)	1.04 [0.98–1.11] (P=0.16)	—
Initial PSA (≥100 vs <100)	2.46 [1.02–5.89] (P=0.04)	—
Nadir PSA titers within 6 months after the start of treatment (≥1 vs <1)	5.15 [2.24–11.8] (P<0.001)	6.01 [2.46–14.6] (P<0.001)
Biopsy Gleason score (≥9 vs <9)	2.23 [0.82–6.03] (P=0.113)	—
T (4 vs ≤3b)	1.94 [0.87–4.34] (P=0.10)	—
N (1 vs 0)	3.58 [1.07–11.99] (P=0.038)	—
M (1b + 1c vs 1b)	0.90 [0.26–3.01] (P=0.86)	—
Hb (<12 vs ≥12)	1.91 [0.76–4.78] (P=0.16)	—
Alb (<4 vs ≥4)	1.91 [0.82–4.43] (P=0.13)	—
LDH (≥250 vs <250)	1.91 [0.86–4.26] (P=0.10)	2.66 [1.09–6.48] (P=0.031)
ALP (≥350 vs <350)	1.22 [0.57–2.63] (P=0.59)	—
CRP (≥0.2 vs <0.2)	3.71 [1.66–8.28] (P=0.001)	—
BSI (≥1.0 vs <1.0)	3.07 [1.39–6.77] (P=0.005)	—
BSI change before treatment and 6 months or later after treatment (<45% vs ≥45%)	2.14 [0.98–4.65] (P=0.055)	3.58 [1.44–8.91] (P=0.006)

Abbreviations

mCSPC, metastatic castration-sensitive prostate cancer; PSA, prostate specific antigen; Hb, hemoglobin; Plt, platelet; Alb, albumin; LDH, lactate dehydrogenase. All hazard ratios represent the ratios of the left-hand-side variables to the right-hand-side variables. Only the variables found to be significant in univariate analysis ($P < 0.10$) were entered into the multivariate analysis with stepwise forward-backward variable selection. For the results of the multivariate analysis, only selected variables ($P < 0.05$) were listed in the table; variables that were not selected were hyphenated.

(castration-resistant prostate cancer) への期間 (time to CRPC) や癌特異的生存率に対し, 有用な予後因子であったことを報告した (BSI<1% vs ≥1%, $P < 0.001$ および BSI<1% vs ≥1%, $P = 0.01$)⁵⁾. また Reza らはホルモン治療で加療を始めた High risk の前立腺癌患者において, グリソンスコアと BSI は生存率と相関があり (BSI<1 vs BSI = 1 to 5 vs BSI > 5, $P < 0.001$), BSI が予後予測と正しい治療選択を選択する上で重要な役割を担う可能性を報告した¹⁰⁾.

Table 6. Univariate and multivariate analysis on pre- and post-treatment factors predicting overall survival in mCSPC patients with bone metastasis who received multiple bone scan (n = 40)

Factors	Univariate Hazard Ratio [95% CI] (P value)	Multivariate Hazard Ratio [95% CI] (P value)
Age (<70 vs ≥70)	1.68 [0.50–5.63] (P=0.39)	—
Initial PSA (≥100 vs <100)	3.28 [0.72–14.8] (P=0.12)	—
Nadir PSA titers within 6 months after the start of treatment (≥1 vs <1)	8.87 [2.30–34.0] (P=0.001)	6.88 [1.78–26.5] (P=0.005)
Biopsy Gleason score (≥9 vs <9)	7.63 [0.96–60.3] (P=0.054)	—
T (4 vs ≤3b)	1.71 [0.57–5.15] (P=0.33)	—
N (1 vs 0)	33.2 [0.18–6,088] (P=0.18)	—
M (1b + 1c vs 1b)	0.04 [0.01–54.1] (P=0.38)	—
Hb (<12 vs ≥12)	5.76 [1.79–18.5] (P=0.003)	9.72 [2.19–43.1] (P=0.003)
Alb (<4 vs ≥4)	1.87 [0.49–7.12] (P=0.35)	—
LDH (≥250 vs <250)	1.87 [0.60–5.79] (P=0.27)	—
ALP (≥350 vs <350)	1.55 [0.50–4.80] (P=0.44)	—
CRP (≥0.2 vs <0.2)	4.70 [1.43–15.4] (P=0.01)	—
BSI (≥1.0 vs <1.0)	3.72 [1.12–12.3] (P=0.03)	—
BSI change before treatment and 6 months or later after treatment (<45% vs ≥45%)	5.91 [1.80–19.3] (P=0.003)	5.72 [1.42–23.0] (P=0.014)

Abbreviations

mHNPC, metastatic hormone-naïve prostate cancer; PSA, prostate specific antigen; Hb, hemoglobin; Plt, platelet; Alb, albumin; LDH, lactate dehydrogenase. All hazard ratios represent the ratios of the left-hand-side variables to the right-hand-side variables. Only the variables found to be significant in univariate analysis ($P < 0.10$) were entered into the multivariate analysis with stepwise forward-backward variable selection. For the results of the multivariate analysis, only selected variables ($P < 0.05$) were listed in the table; variables that were not selected were hyphenated.

Nakajima らは mCSPC (metastatic castration-sensitive prostate cancer) 患者において BSI>3.5%の群では3年以内の死亡率が有意に高かったと示した⁵⁾. また化学療法前の BSI の有効性については, Uemura らはカバジタキセルにより治療された mCRPC (metastatic CRPC) 患者の治療開始前の BSI が OS において独立した予後因子であることを示した (BSI<1 vs BSI≥1, $P = 0.031$)¹¹⁾. 転移性前立腺癌患者におけるメタアナリシスでは, 高い baseline BSI は OS, 癌特異的生存

率, CRPC-free survival において予後不良であることを示唆することが示された¹²⁾。このように治療前 BSI が転移性前立腺癌の様々な状態において予後因子となりうる事が報告されている。

一方, 治療期間中の BSI 変化率の有効性について示している論文は多くない。Miyoshi らは mCRPC 患者のアビラテロン (ABI) やエンザルタミド (ENZ) での治療後における BSI の減少率が, OS の延長において有意な予後因子であったことを報告している (ENZ または ABI 後の BSI の減少: あり vs なし, $P=0.011$)³⁾。Reza らも mCRPC 患者においてアビラテロン (ABI) 治療後に BSI の有意な上昇を認める群は ($\Delta\text{BSI}>0.3$), 認めない群 ($\Delta\text{BSI}\leq 0.3$) に比べ 1 年後の生存率が低く (37% vs 76%), 生存期間の中央値とも相関があることを報告した (10カ月 vs 16カ月, $P<0.001$)¹³⁾。また化学療法において, Mitsui らはタキサン系化学療法開始前の BSI と開始後16週の BSI を評価し, 減少がみられた群で有意に OS が延長したと報告した (BSI 減少 vs 増加, $P=0.0149$)¹⁴⁾。このように治療による BSI の変化が治療効果ならびに治療による予後を反映していることが示唆されている。われわれの解析では治療前後の BSI の変化率が LH-RH 製剤とビカルタミドを導入療法とした mCSPC の予後と大きく関わっていることが示唆され, その差異は治療前 BSI 値より一層予後に反映していることが興味深い (Table 6)。したがって, 単に治療前の骨シンチだけでなく, 治療後 6 カ月目以降の CRPC までの期間に BSI を用いた骨病変を確認することが大切で, その後の治療方針にも反映できるものと考えている。具体的には変化率が低い予後不良群は新規ホルモン剤を使うのではなく化学療法の導入を早期に考えた方がいいかもしれない。今後新規ホルモン剤やドセタキセルを初期治療に加えている mCSPC の症例を対象に前向きに検討を考える必要がある。また骨転移巣の治療による反応性は部位によって多様性があることから, 今後は個々の骨転移巣の反応をより詳細に評価することができる SPECT 画像を用いた骨病変の変化を確認することで, 骨転移部位に対する放射線治療も治療 option に掲げていくことも治療戦略上重要と考えられる¹⁵⁾。

今回のわれわれの報告における限界点は, 後ろ向き研究であること, 解析した症例数が少ないこと, 第一世代抗アンドロゲン薬におけるデータであり, ARSI (androgen receptor signaling inhibitor) のデータではないことが挙げられる。また, フォローアップ期間中の骨シンチのタイミングに関しても一定したタイミングではなかった。しかし, フォローアップ期間中央値 41.9カ月と, 比較的長期間の追跡で BSI の有用性を示すことができた意義のある報告であると考え。今

後さらに症例が蓄積した場合には, BSI を用いた新たな予後予測モデルの構築が期待される。

結 語

今回のわれわれの検討から, 治療開始前の BSI と治療開始後の BSI の変化を評価することは, 骨転移を有するホルモン未治療前立腺癌患者の生存予測因子として有用であった。

文 献

- 1) Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, et al.: Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* **61**: 195-202, 1988
- 2) 前立腺癌取扱い規約 第5版 メディカルレビュー社
- 3) Miyoshi Y, Uemura K, Kawahara T, et al.: Prognostic value of automated bone scan index in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone acetate. *Clin Genitourin Cancer* **15**: 472-478, 2016
- 4) Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al.: EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* **71**: 630-642, 2017
- 5) Poulsen MH, Rasmussen J, Edenbrandt L, et al.: Bone Scan Index predicts outcome in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *BJU Int* **117**: 748-753, 2016
- 6) Nakajima K, Mizokami A, Matsuyama H, et al.: Prognosis of patients with prostate cancer and bone metastasis from the Japanese prostatic cancer registry of standard hormonal and C chemotherapy using bone scan index cohort study. *Int J Urol* **28**: 955-963, 2021
- 7) Sasaki T, Onishi T and Hoshina A: Nadir PSA level and time to PSA nadir following primary androgen deprivation therapy are the early survival predictors for prostate cancer patients with bone metastasis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* **14**: 248-252, 2011
- 8) Kwak C, Jeong SJ, Park MS, et al.: Prognostic significance of the nadir prostate specific antigen level after hormone therapy for prostate cancer. *J Urol* **168**: 995-1000, 2002
- 9) Miyoshi Y, Yoneyama S, Kawahara T, et al.: Prognostic value of the bone scan index using a computer-aided diagnosis system for bone scans in hormone-naïve prostate cancer patients with bone metastases. *BMC Cancer* **16**: 128, 2016
- 10) Kaboteh R, Damber JE, Gjerdtsson P, et al.: Bone scan index: a prognostic imaging biomarker for high-risk prostate cancer patients receiving primary hormonal therapy. *EJNMMI Res* **3**: 9, 2013
- 11) Uemura K, Miyoshi Y, Kawahara T, et al.: Prognostic

- value of an automated bone scan index for men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel. *BMC cancer* **18**: 501, 2018
- 12) Dongyang Li, Hang Lv, Xuanyu Hao, et al.: Prognostic value of bone scan index as an imaging biomarker in metastatic prostate cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* **8**: 84449–84458, 2017
 - 13) Reza M, Ohlsson M, Kaboteh R, et al.: Bone scan index as an imaging biomarker in metastatic castration-resistant prostate Cancer: a multicentre study based on patients treated with Abiraterone acetate (Zytiga) in clinical practice. *Eur Urol Focus* **2**: 540–546, 2016
 - 14) Mitsui Y, Shiina H, Yamamoto Y, et al.: Prediction of survival benefit using an automated bone scan index in patients with castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* **110**: 628–634, 2012
 - 15) Oya T, Ichikawa Y, Tomita Y, et al.: Quantitative assessment of ^{99m}Tc -methylene diphosphonate bone SPECT/CT for assessing bone metastatic burden and its prognostic value in patients with castration-resistant prostate cancers: initial results in a single-center retrospective study. *Ann Nucl Med* **37**: 360–370, 2023

(Received on January 23, 2023)
(Accepted on October 17, 2023)