□ 원 저 □

미분화 소세포폐암에서 혈청 Neuron Specific Enolase의 임상적 이용가치

경북대학교 의과대학 내과학교실

이 병 수 · 이 원 식 · 정 태 훈

대한결핵협회 경북지부

이 현 우

= Abstract =

Clinical Value of Serum Neuron Specific Enolase in Patients with Undifferentiated Small Cell Carcinoma of the Lung

Byung Soo Lee, M.D., Won Sik Lee, M.D. and Tae Hoon Jung, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Taegu, Korea

Hyun Woo Lee, M.D.

Taegu & Kyungpook Branch, Korean National Tuberculosis Association

The usefulness of the serum neuron specific enolase (NSE) level for the diagnosis and evaluation of the therapeutic response was studied in patients with small cell carcinoma of the lung (SCCL). In this study, the NSE was determined by radioimmunoassay in 13 cases of SCCL, and also, for comparison, in 19 normal controls and in 51 cases of various lung cancer other than SCCL(non-SCCL). The mean of the serum NSE levels in patients with SCCL, particularly in those with extensive disease, was significantly higher than that in the controls or in those with non-SCCL. The NSE levels showed a significantly fall after chemotherapy in those responded favorably, in contrast to an elevation in nonresponders. These facts suggest that the serum NSE level is a useful marker in patients with SCCL for the diagnosis, staging of the disease and monitoring the response to therapy.

서 론

종양세포는 역분화(dedifferentiation) 과정에서 정상 세포에서는 분비된다고 하더라도 그 양이 매우 적은, 여러 가지 생물학적 물질을 합성 분비할 수 있는 능력을 가지게 된다¹⁾고 하며 이러한 물질이 대량으로 분비되면 이에 의한 임상증상이 나타날 수 있다^{2~4)}. 이와 같은 범주에 속하는 것의 하나로서 과거 50여년 동안 폐암 환자에서 이소성 hormone 혹은 hormone양 물질들에 의한 증후들이 관찰되어 왔으나 그 상세한 기전에 대해서는 명확

히 규명되지 못하고 있었다. 그러나 근년에 와서는 예민한 생물 또는 면역검사법의 발달로, 이 방면의 연구에 많은 진전을 보이게 되었을 뿐만 아니라 악성종양세포에서 분비되는 이러한 물질을 종양의 진단과 치료에 대한 반응 혹은 예후의 추정에도 이용하려는 연구가 활발해졌다.

저자들은 미분화 소세포폐암(이하 소세포암이라 함)을 비롯한 각종 폐암에서 신경내분비계 세포⁵⁾ 혹은 APUD(amine precursors uptake and decarboxylation) 세포⁶⁾에서 분비되는 것으로 알려진 neuron specific enolase(NSE)를 혈청에서 측정하여 이것의 소세포암의 진단과 치료에 대한 반응을 평가하는 표식자로서의 임상

적 가치에 대해서 검토하여 그 성적을 보고하는 바이다.

대상 및 방법

소세포암 13예를 포함한 각종 폐암 64예를 관찰대상으로 하고 건강인 19예를 대조군으로 하였다. 폐암의 진단은 기관지경검사, 경기관지폐생검, X-선유도하 또는 전산화단층촬영유도하 경피침생검 등에 의한 조직학적 혹은 세포진 검사로 확진하였다. 이들의 진단은 Table 1과 같이 소세포암이 13예였고 비소세포폐암이 51예였다. 비소세포폐암 가운데는 편평상피암이 39예, 선암이 7예, 점막표피암이 3예, 그리고 간암과 갑상선암이 폐전이를 일으킨 예가 각각 1예였다. 폐암의 중증도는 관례에 따라 임상적 병기분류(clinical staging system)^{7,8)}에 의해서 정했다. 즉 소세포암의 병기분류는 암성병변이 환측 흉곽 및 국소임파선에 국한된 소위 limited disease와 이 정도를 벗어난 extensive disease로 나누었으며 비소세포 폐암은 American Joint Committee for Cancer Staging에 의한 TNM 분류⁹⁾에 따랐다. 본 관찰에서 소세포암 13예 가운데 limited disease는 2예였고 나머지 11예는 extensive disease였다. 비소세포폐암의 병기에 따른 예수는 stage I 이 2예, stage II 4예, 그리고 stage III가 45예였다.

한편 NSE치는 정맥혈에서 분리한 혈청을 -20℃의 냉동기에 보관하였다가 Eiken 회사제 kit로 측정하였다. 그리고 소세포암 13예 가운데 10예에서는 vepecid, adriamycin 및 cyclophosphamide로 3일 동안 병합항암화학요법을 하였으며 치료 후 혈청 NSE치는 치료가 끝난 날로부터 7일에서 10일 사이에 측정하였다. 치료에 대한 반응은 호전을 보인 반응군과 그렇지 않은 비반응

군으로 나누었으며 반응의 기준은 뚜렷한 임상증상의 호전과 더불어 흉부 X-선 사진에서 암성음영의 크기 혹은 기관지경검사서 종양의 크기가 치료 전에 비하여 50% 이상 줄어들었는 것으로 하였다. 본 관찰에서 반응군은 7예였고 비반응군은 3예였다.

통계학적 처리는 Student T-test와 χ^2 검정으로 하였다.

성 적

건강대조군, 소세포암군 및 비소세포폐암군의 혈청 NSE치는 Fig. 1과 같다. 소세포암군 13예의 평균 혈청 NSE치는 71.6 ± 37.02 ng/ml로서 건강대조군 19예의 6.6 ± 2.81 ng/ml 및 비소세포폐암군 51예의 31.0 ± 17.40 ng/ml 보다 뚜렷히 증가되어 있었고 ($p < 0.001$ 및 $p < 0.01$) 비소세포폐암의 평균 혈청 NSE치 역시 건강대조군의 그것에 비해 유의한 증가를 보였다 ($p < 0.001$). 한편 소세포암 13예에서 혈청 NSE치의 개개의 성적을 보면 전례에서 모두 건강인에서보다 높았고 7예에서는 80 ng/ml 이상이나 되었다. 그러나 limited disease를 가진 2예의 혈청 NSE치는 20 ng/ml 미만이었다. 비소세포폐암환자의 개개의 혈청 NSE 치는 건강대조군의 그들과도 약간의 중첩이 있었을 뿐만 아니라 소세포암군과는 상당한 중첩이 있었다. 그러나 비소세포폐암군에서는 전례에서 모두 혈청 NSE치가 70 ng/ml 미만이었다.

소세포암군 및 비소세포암군에서 병기에 따른 혈청 NSE치의 차이는 Table 2와 같이 소세포암 가운데 extensive disease를 가진 예의 혈청 NSE치는 개인차가 심하기는 했으나 ($38.0 \sim 120.0$ ng/ml) 그 평균치는 81.5 ± 30.65 ng/ml로서 limited disease의 17.0 ± 1.41 ng/ml보다 유의한 증가를 보였다 ($p < 0.02$). 비소세포폐암의 혈청 NSE치 역시 개인차가 심하였으며 stage I -II에 속하는 6예와 stage III에 속하는 45예의 평균 혈청 NSE치는 각각 22.3 ± 11.59 ng/ml 및 31.1 ± 14.86 ng/ml로서 stage III에서 약간 높은 경향은 있었으나 유의한 차이는 아니었다.

소세포암군에서 항암화학요법을 받은 10예 가운데 7예는 좋은 반응을 보였고 나머지 3예는 반응이 미약하거나 오히려 악화되었다. 이들의 치료 전후의 혈청 NSE치의 변동은 Table 3 및 Fig. 2와 같다. 즉 반응군에서는 치료 전후의 평균 혈청 NSE치가 각각 87.0 ± 10.21 ng/ml

Table 1. Material

	No. of cases
Control	19
SCCL	13
Non-SCCL	51
Squamous cell ca.	39
Adenocarcinoma	7
Mucoepidermoid ca.	3
Metastatic ca.	2

SCCL : small cell carcinoma of the lung.

Fig. 1. Serum NSE levels in controls and in patients with SCCL and non-SCCL at the time of diagnosis.

Table 2. Serum Neuron Specific Enolase Levels in Patients with Small Cell Carcinoma and Non-Small Cell Carcinoma of the Lung

	No. of cases	Mean $\pm$ S.D. (ng/ml)
SCCL		
Limited	2	17.0 $\pm$ 1.41
Extensive	11	81.5 $\pm$ 30.65*
Non-SCCL		
Stage I - II	6	22.3 $\pm$ 11.59
Stage III	45	31.1 $\pm$ 14.86

SCCL = small cell carcinoma, * P < 0.02.

Table 3. Serum Neuron Specific Enolase Levels in Patients with Small Cell Lung Carcinoma before and after Chemotherapy (ng/ml)

	No. of cases	Before	After
Responder	7	87.0 $\pm$ 10.21	42.8 $\pm$ 9.72*
Non-responder	3	60.7 $\pm$ 35.05	124.7 $\pm$ 20.54

Figures are mean $\pm$ S. D., * P < 0.01.

반응군에서는 모두 증가하였다.

고 안

및 42.8 $\pm$ 9.72 ng/ml로서 치료 후에 뚜렷이 감소하였으나 (p<0.01), 비반응군에서는 치료 전후의 평균치가 각각 60.7 $\pm$ 35.05 ng/ml 및 124.7 $\pm$ 20.54 ng/ml로서 치료 후에 증가하였다. 한편 환자 개인의 성적을 보아도 반응군에서는 전례에서 혈청 NSE치가 감소하였는데 비

Neuron Specific Enolase(NSE)는 당분해 효소인 2-phospho-D-glycerate hydrolase의 한 이성체로서 α' r형과 rr형의 아단위를 가지며 신경원에 특이적으로 존재하는 것으로 알려진 바⁹⁾ 있으며 1965년 Moore 등¹⁰⁾

Fig. 2. Serum NSE levels in patients with SCCL before and after chemotherapy.

에 의해서 처음으로 분리되었다. 그러나 근년에 와서는 방사면역측정법과 면역세포화학적 검사방법의 발달과 더불어 NSE는 신경계 뿐 아니라 다른 조직에서도 분비됨이 알려졌다. Marangos 등⁵⁾과 Schmechel 등⁶⁾은 APUD 세포에서 NSE가 분비되는 것을 발견하였고 이어 많은 학자들^{11~13)}이 신경내분비계에서 발생하는 여러 종양에서도 NSE의 분비 증가를 관찰하였다.

한편 소세포암은 그 모세포가 명확히 알려져 있지 않고 부정적인 견해¹⁴⁾도 있으나 아마도 내분비 혹은 신경조직 등 신체의 어느 곳에도 분포되어 있는 APUD 세포에서 발생하는 것으로 추측되고 있다^{13,15~17)}. 소세포암세포는 APUD의 주요소인 L-dopa decarboxylase¹⁵⁾와 neurosecretory granule¹²⁾을 함유하며 NSE를 포함한 여러 종류의 hormone 및 polypeptide를 분비하는 등 여러가지 점에서 APUD 세포와의 연관성이 주장되고 있으며 폐의 소세포암도 폐에 있는 APUD 세포 혹은 그

전구세포에서 발생하는 것으로 추측되고 있다.

Carney 등¹⁸⁾은 소세포암 94예에서 혈청 NSE치를 측정해 보았던 바 limited disease의 39%와 extensive disease의 87%에서 혈청 NSE치의 증가가 있었을 뿐만 아니라 NSE치의 변동은 항암화학요법에 대한 치료반응 및 재발여부와도 매우 좋은 상관관계를 보였다고 하였다. 또한 이들은 암세포배양에서 소세포암세포로부터 NSE가 분비됨을 관찰하고 소세포암에서 분비되는 NSE 이외의 다른 여러 생물학적 물질들은 시험관 내에서와 생체에서 그 표현형이 다른 것^{19~22)}과는 달리 NSE는 모든 소세포암세포의 cell-line에서 증명된다¹⁸⁾고 하였다.

저자들의 성적에서 소세포암군에서의 혈청 NSE치는 건강대조군은 물론 비소세포암군에서 보다 높았으며 이는 다른 여러 보고들^{18,23~25)}과 일치한다. 또한 extensive disease를 가진 예의 혈청 NSE치는 limited disease를 가진 예의 그것에 비해서 뚜렷이 높았으며 이는 공 등²⁴⁾의 성적과는 다르나 김 등²⁵⁾의 성적이나 Ariyoshi 등²³⁾이 병변의 정도가 경한 소세포암에서는 혈청 NSE치의 증가가 뚜렷하지 않다고 한 성적과도 일치한다. 저자들의 관찰에서 항암화학요법에 반응한 소세포암 7예에서는 모두가 치료 후 혈청 NSE치가 감소한 반면 비반응군 3예에서는 다같이 혈청 NSE치가 치료 전보다 증가하였으며 김 등²⁵⁾도 이와 같은 결과를 보고하였다. 이러한 성적은 소세포암에서 혈청 NSE치는 병변의 정도에 어느 정도 비례함을 시사한다. 한편 저자들의 관찰에서는 51예의 비소세포암의 평균 혈청 NSE치가 건강대조군의 그것에 비해 유의하게 증가되어 있었다($p < 0.001$). Ayvian 등²⁶⁾과 Berger 등²⁷⁾은 폐암 가운데 소세포암이 신경내분비계와 가장 유사한 생물학적 물질을 분비할 수 있으나 드물게 비소세포암에도 이러한 물질을 분비할 수 있으며 NSE를 분비하는 비소세포암에 있어서 NSE치는 그 폐암의 치료반응을 평가하는 표식자가 될 수도 있다고 하였다. 저자들의 관찰에서 비소세포암의 평균 혈청 NSE치가 건강대조군의 그것보다 높았던 것은 설명하기 어려우나 비소세포암에서도 작은 량의 NSE를 분비하거나 혹은 일부 예에서는 NSE를 분비할 수 있을 가능성을 시사한다고 하겠다.

결 론

소세포암의 진단과 치료반응을 반영하는 표식자로서의

혈청 NSE의 이용가치를 검토하기 위하여 19예의 건강대조군, 비소세포폐암 51예 및 소세포암 13예에서 혈청 NSE치를 측정하고 소세포암 10예에서는 항암화학요법을 시행하여 반응군과 비반응군 사이의 혈청 NSE치의 변화를 관찰하여 다음과 같은 성적을 얻었다. 소세포암군의 평균 혈청 NSE치는 건강대조군 및 비소세포폐암군에서 보다 뚜렷이 증가되어 있었으며 소세포암에서는 병변의 범위가 큰 예에서 더욱 그러하였다. 그리고 소세포암에서 항암화학요법에 반응한 군에서는 치료 후 혈청 NSE치가 뚜렷이 감소하였으나 비반응군에서는 치료 후 혈청 NSE치가 상승하였다. 이러한 성적으로 보아 혈청 NSE치는 소세포암의 진단과 항암화학요법의 반응을 평가할 수 있는 표식자로서 유용하리라고 생각된다.

REFERENCES

- Merrill WW, Bondy PK: Production of biochemical marker substances by bronchogenic carcinoma. *Clin Chest Med* 3:307, 1982
- Hall TC(ed): Paraneoplastic Syndromes. *Ann NY Acad Sci* 230:1, 1974
- Odell WD, Wolfson AR: Humoral syndromes associated with cancer. *Ann Rev Med* 29:379, 1978
- Blackman MR, Rosen SW, Weintraub BD: Ectopic hormones. *Adv Intern Med* 23:85, 1978
- Marangos PJ, Schmechel DE: The neurobiology of the brain enolase, In Youdim MBH, Lovenberg W, Sharman DF, Lagnado JR(Ed.) *Essays in neurochemistry and neuropharmacology*, Vol. 4, p 211, Chichester and New York John Wiley 1980
- Schmechel D, Marangos J, Brightman MW: Neuron specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature* 276: 834, 1978
- Mountain CF, Carr DT, Anderson WA: A system for the clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgenol* 120:130, 1974
- American Joint Committee for Cancer Staging and End Reporting. *Clinical Staging system for Carcinoma of the Lung*. Chicago 1973
- Fletcher L, Rider CC, Taylor CB: Enolase isoenzyme. III. Chromatographic and immunological characteristics of rat brain enolase. *Biochemica et Biophysica Acta* 452:245, 1976
- Moore BW, McGregor D: Chromatographic & electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain & liver. *J Biol Chem* 240:1647, 1965
- Prinz RA, Marangos PJ: Use of NSE as a serum marker for neuroendocrine neoplasms. *Surgery* 92: 887, 1982
- Prinz RA, Bermes EW, Kimmel JR, Marangos PJ: Serum markers for pancreatic islet cell and intestinal carcinoid tumors; A comparison of NSE, beta-HCG & pancreatic polypeptide. *Surgery* 94:1019, 1983
- Tapia FJ, Barbosa AJH, Marangos PJ, Polak JM, Bloom SR, Dermody C: Neuron specific enolase is produced by neuroendocrine tumors. *Lancet* 1:808, 1981
- Baylin SB, Abeloff MD, Goolwin G, Garney DN, Gezdar AF: Activities of L-dopa decarboxylase and diamine oxidase (histaminase) in human lung cancer in cell culture. *Cancer Res* 40:1990, 1980
- Baylin SB, Weinbruger WR, Eggelston JC, Mendelsohn G, Beaven MA, Abeloff MD, Ettinger DS: Variable content of histaminase, L-dopa decarboxylase and calcitonin in small cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 299:105, 1978
- Bensch KG, Corrin B, pariente R, Spencer H: Oat cell carcinoma of the lung: Its origin and relationship to bronchial carcinoid. *Cancer* 22:1163, 1968
- Takita H, Brugarolas A, Marbella P, Vincent RG: Small cell carcinoma of the lung: Clinicopathological studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 66:472, 1973
- Carney DN, Marangos PJ, Ihde DC, Bunn PA, Cohen MH, Minna JD: Serum neuron-specific enolase: A marker for disease extent and response to therapy of small cell lung cancer. *Lancet* 1:583, 1982
- Richardson RL, Greco FA, Oldham PK, Liddle, GW: Tumor products and potential tumor markers in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 5:253, 1978
- Hansen M, Hammer M, Hummer L: Diagnostic and therapeutic implications of ectopic hormone production in small cell carcinoma of the lung. *Throax* 35:101, 1980
- Hansen M, Hammer M, Hummer L: ACTH, ADH and calcitonin concentration as markers for response and relapse in small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 46:2062, 1980
- Woo KB, Waalkes P, Abelff MA, Ettinger DS, McNitt KL, Gehrke CW: Multiple biologic markers

- in the monitoring of treatment for small cell carcinoma of the lung: The use of serial levels of plasma CEA and carbohydrates, *Cancer* **48**:1633, 1981
- 23) Ariyoshi Y, Kato K, Ishiguro Y, Ota K, Sato T, Suchi T: Evaluation of serum NSE as a tumor marker for carcinoma of the lung. *Gann* **74**:219, 1983
- 24) 공현호, 김영환, 조보연, 심영수, 김노경, 고창순, 한용철 : 미분화 소세포 폐암의 진단에서의 Neuron Specific Enolase의 유용성에 관한 연구. *대한내과학회지* **29**:585, 1985
- 25) 김영환, 김준우, 공현호, 심영수, 김건열, 한용철 : 미분화 소세포 폐암에서의 Serum Neuron Specific Enolase (NSE)의 변동에 관한 연구. *결핵 및 호흡기 질환* **33**:166, 1986
- 26) Ayvazian LF, Schneider B, Gewitz G, Yalow RS: Ectopic production of big ACTH in carcinoma of the lung. *Am Rev Respir Dis* **111**:279, 1975
- 27) Berger CL, Goodwin G, Mendelsohn G, Eggleston JC, Abeloff MD, Aisner S, Baylin ST: Endocrine-related biochemistry in the spectrum of human lung carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* **53**:422, 1981
-