

原 著

非小細胞肺癌患者における血清 NSE の臨床的意義

木村 裕美 山口 俊彦 西野 和美 中川 勝
横田総一郎 西川 秀樹 伊藤 正己 小倉 剛

要旨：非小細胞肺癌患者の血清 Neuron-specific enolase (NSE) の上昇の臨床的意義を知ることを目的に、1991年から1993年に当院に入院し、治療前に血清NSEを測定した非小細胞肺癌非手術例302症例について、血清NSEと組織型・病期・腫瘍の大きさ・化学療法の治療効果・予後との関連をretrospectiveに検討した。血清NSE平均値は12.2 ng/ml、陽性率は48%であった。I期・II期での陽性率19%に対し、III期・IV期では51%と有意に高かった。組織型間では差を認めなかった。X線像で肺病変の大きさを3群に分類すると、腫瘍の大きな群ほど高いNSE陽性率を示した。NSE陽性群と正常群の化学療法奏効率に有意差はなかった。生存率はNSE陽性群で有意に短かく、生存期間中央値はNSE陽性群で5.7カ月、正常群で12.1カ月であった。多変量解析の結果、NSEは有意な予後因子であった ($p < 0.01$)。非小細胞肺癌における血清NSE測定は、予後を推定する上で意義あると考えられたが、化学療法の効果を予測するものではなかった。
キーワード：非小細胞肺癌、神経特異性エノラーゼ、奏効率、生存期間、予後因子

Non-small cell lung cancer, Neuron-specific enolase, Response rate, Survival time, Prognostic factor

緒 言

エノラーゼは、2-phosphoglycerate と phosphoenol pyruvate の間を触媒する解糖系酵素で、 $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\beta\beta$, $\alpha\gamma$, $\gamma\gamma$ の5種のアイソザイムのうち、 α サブユニットは全身に広く分布するのに対し、 γ サブユニットを有するエノラーゼは、特に神経組織に豊富に存在し、Neuron-specific enolase (NSE) と呼ばれる。NSEは、神経内分泌細胞腫瘍中にも高濃度に存在し¹⁾、小細胞肺癌に特異性の高い腫瘍マーカーとして用いられているが、非小細胞肺癌患者においてもしばしば血清NSE値の上昇をみる。更に我々は、非腫瘍性疾患である肺結核においても、病型および肺内病変の拡がりに応じて血清NSE値が上昇することを報告した²⁾。そこで、非小細胞肺癌における血清NSEの臨床的な意義を知ることを目的に、肺内腫瘍病変の大きさ、化学療法および放射線治療併用治療の効果、予後との関連を解析した。

研究方法、対象

1991年1月から1993年12月の3年間に当院に入院した非小細胞肺癌(非手術例)のうち、治療前に血清NSEを測定した302症例を対象としてretrospectiveに検討

〒560 0045 大阪府豊中市刀根山5丁目1-1
国立療養所刀根山病院内科

(受付日平成9年5月29日)

Table 1 Patient characteristics

Sex	Male	240
	Female	62
Age	59	74
	60-69	100
	70-79	98
	80	30
PS	0, 1	243
	2, 4	59
Histology	Adenocarcinoma	150
	Squamous cell carcinoma	122
	Large cell carcinoma	30
Clinical stage	I	2
	II	19
	IIIA	72
	IIIB	95
	IV	102
	unknown	12
Total		302

した (Table 1)。Performance status (PS) は、ECOG の分類に従った。血清NSEはPharmacia NSE RIA KITで測定し、cut off値を10 ng/mlとした。

肺内腫瘍病変の大きさに関しては、測定可能肺内腫瘍病変を有し、肺内転移のある症例を除いた177症例(腺癌87例、扁平上皮癌68例、大細胞癌22例；I期2例、II期16例、IIIA期55例、IIIB期53例、IV期51例)

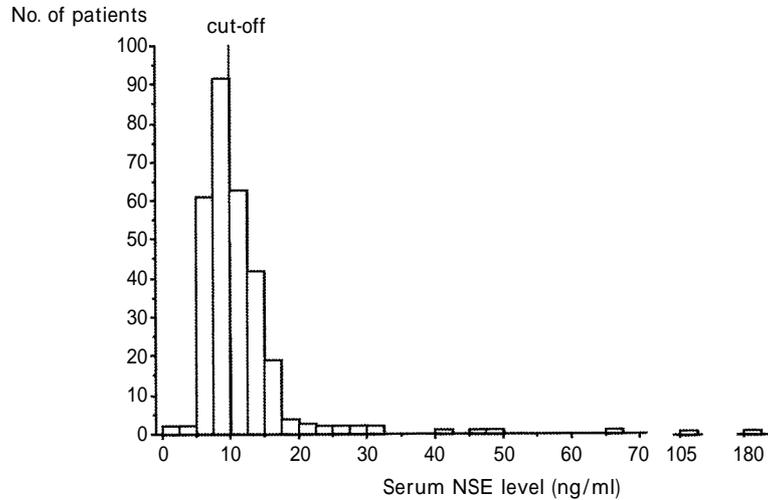


Fig. 1 Distribution of serum NSE level in 302 patients with non-small cell lung cancer.

Table 2 Serum level of NSE according to clinical characteristics

	No. of patients	Serum NSE mean \pm SD (ng/ml)	NSE > 10 ng/ml (%)
Histology			
Adenocarcinoma	150	12.4 \pm 15.5	47
Squamous cell carcinoma	122	11.7 \pm 10.5	45
Large cell carcinoma	30	13.3 \pm 7.6	63
Clinical stage			
I, II	21	8.5 \pm 2.2	19
III A-IV	269	12.5 \pm 13.7	51
PS			
0, 1	243	12.0 \pm 14.2	34
2-4	59	13.0 \pm 6.4	66

* p < 0.01 by Fisher's exact probability test

で検討した。腫瘍の大きさは、長径 \times 直交する最大径の面積とし、 $3 \times 3 \text{ cm}^2$ 以下 (small 群), $3 \times 3 \text{ cm}^2 \sim 6 \times 6 \text{ cm}^2$ (medium 群), $6 \times 6 \text{ cm}^2$ より大 (large 群) の 3 群に分類した。

化学療法に対する治療効果については、III・IV 期で、治療効果が判定された 157 例 (全身化学療法と放射線治療併用 106 例, 全身化学療法単独 51 例) を血清 NSE 値正常群と陽性群に分け、奏効率を比較した。化学療法は、CDDP, VDS を含む標準的治療 157 例とその他の治療 51 例で、血清 NSE 値正常群と陽性群の治療法にかたよりはなかった。放射線治療併用例は、胸部に 10 MV リニアックで 40 Gy 以上照射したものを対象とした。奏効度は、日本肺癌学会効果判定基準にしたがって判定した。

平均値の検定には Student's t-test (2 群間) あるいは One factor ANOVA (3 群以上), 陽性率の検定には Fisher's exact probability test (2 群間) あるいは (χ^2 test (3 群以上) を用いた。生存曲線は Kaplan-Meier 法を、生存率の検定は log-rank 法を用いた。年齢 (> 65, 65),

性別, 組織型 (腺癌, 扁平上皮癌, 大細胞癌), 病期 (I-III A, III B-IV), PS (0, 1, 2, 4), 治療 (全身化学療法および胸部放射線治療の併用または単独治療, 支持療法), NSE (< 10 ng/ml, > 10 ng/ml) の因子について、Cox の比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。

成績

非小細胞肺癌患者 302 症例の血清 NSE 値は、0.6 から 183.0 ng/ml であり、平均は $12.2 \pm 13.0 \text{ ng/ml}$ で、陽性率は 48% (145 例) であった (Fig. 1)。

組織型別では、血清 NSE の平均値および陽性率には差を認めなかった。病期別では、血清 NSE の平均値には差を認めなかったが、陽性率は I 期, II 期に比較して III A-IV 期で有意に高かった。III A 期, III B 期, IV 期間では有意差を認めなかった。遠隔転移の有無では、NSE 陽性率は M 0 が 46%, M 1 が 52% であり、有意差はなかった。PS 別では、0, 1 に比し 2-4 で NSE 陽性率は

Table 3 Serum level of NSE according to tumor size

Tumor size ¹⁾	No. of patients	Serum NSE mean \pm SD (ng/ml)	NSE > 10 ng/ml (%)
Small	29	9.6 \pm 4.7	28
medium	102	11.1 \pm 5.8	47
large	46	14.7 \pm 25.5	59

¹⁾Tumor size (cm²) was calculated as the product of the maximum axis (cm) and perpendicular axis (cm), and categorized as small, medium or large.

* p < 0.05 by chi-square test for independence

Table 4 Response rate according to serum NSE level

	Response				Response rate (%)
	CR	PR	NC	PD	
Chemotherapy + Radiation therapy					
NSE 10 ng/ml	0	32	19	5	57.1
NSE > 10 ng/ml	4	22	17	6	53.1
Chemotherapy alone					
NSE 10 ng/ml	0	4	12	3	21.1
NSE > 10 ng/ml	0	5	19	9	15.2

有意に高かった (Table 2).

肺内の腫瘍の大きさを評価し得た 177 症例における NSE 陽性率は small 群が 28% ,medium 群が 47% ,large 群が 59% であり ,腫瘍の大きい群で有意に高かった (Table 3). 遠隔転移について ,これらの肺内の転移をのぞいた症例においては ,NSE 陽性率は M 0 が 49% , M 1 が 41% であり ,差は認めなかった .

157 症例を対象に化学療法および放射線治療併用治療の効果について検討した .NSE 正常群は ,IIIA 期 19 例 ,IIIB 期 29 例 ,IV 期 27 例の計 75 例 ,NSE 陽性群は ,IIIA 期 23 例 ,IIIB 期 30 例 ,IV 期 29 例の計 82 例であり ,両群間で病期のかたよりは認めなかった .奏効率は ,化学療法と放射線治療併用例 ,化学療法単独例ともに ,NSE 正常群と陽性群で有意差を認めなかった (Table 4).

生存率は NSE 陽性群で有意に短かく ,生存期間中央値は NSE 陽性群で 5.7 カ月 ,正常群で 12.1 カ月であった .病期別に検討すると ,IIIA , IIIB , IV 期いずれの病期においても ,NSE 陽性群は ,NSE 正常群に比し ,生存率は有意に短かった (Fig. 2).さらに化学療法を行った症例に限定して検討しても ,生存率は IIIB 期 (p=0.014) ・IV 期 (p=0.003) で有意差を認め ,NSE 正常群 ・陽性群の生存期間中央値は IIIA 期で 14.3 月 ・13.5 月 ,IIIB で 11.6 月 ・7.6 月 ,IV 期で 16.1 月 ・6.5 月であった .

多変量解析の結果 ,病期 , PS , 治療 , NSE の 4 項目が p < 0.05 の独立した予後因子であった (Table 5). 化

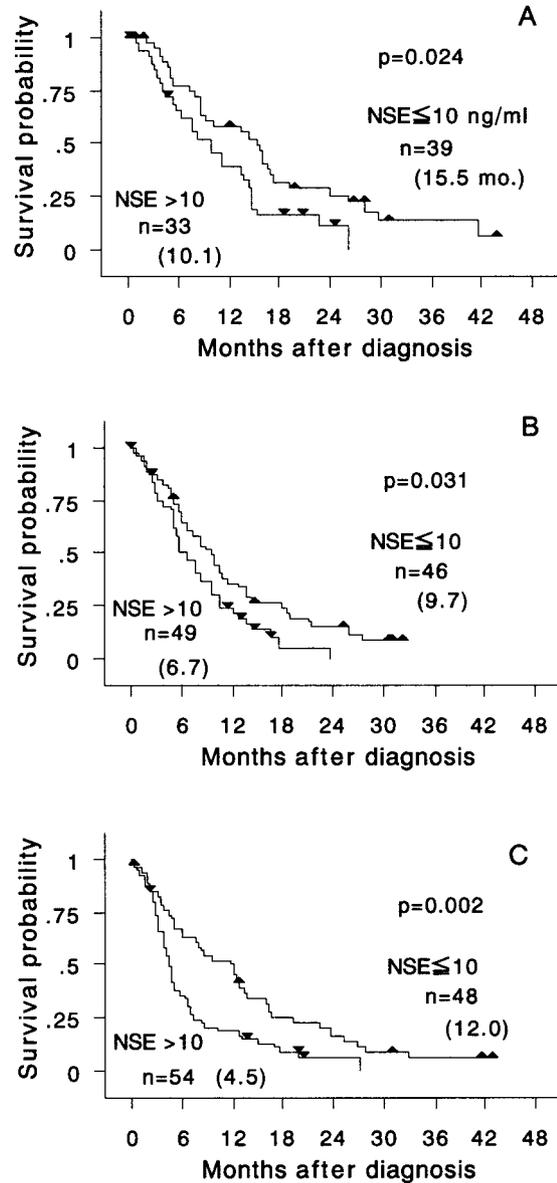


Fig. 2 Differential actuarial survivals, according to serum level of NSE in stage IIIA (Panel A) , IIIB (Panel B) and IV (Panel C) patients. Triangles indicate censored cases. Numbers in parentheses indicate median survival time (months) .

Table 5 Multivariate analysis of prognostic factors

Variable	Hazard ratio (95% CI)	P-value
PS : 0 1 vs 2 4	1.427 (1.034 1.970)	0.030
stage : I-III A vs IIIB-IV	1.606 (1.195 2.158)	0.002
therapy : treated vs untreated	1.997 (1.417 2.813)	< 0.001
NSE : 10 vs > 10 ng/ml	1.779 (1.355 2.336)	< 0.001

学療法を行った症例に限定した場合 ,年齢 ,性別 ,組織型 ,病期 , PS , 治療の奏効度 , NSE の因子についての多変量解析の結果 ,治療の奏効度と NSE が p < 0.01 の独

立した因子であり、Hazard ratio はそれぞれ、1.781、2.153 であった。化学療法の奏効した症例に限った生存率も NSE 陽性群で有意に短かった ($p < 0.05$)。

考 察

小細胞肺癌に特異的な腫瘍マーカーとして知られている NSE は、非小細胞肺癌患者においても上昇していることがまれではなく、陽性率は 11% から 67% と報告されている³⁾。今回の検討でも陽性率は 48% であり、特に進行期の患者では 51% と高い陽性率を示した。

正常組織中の NSE は、中枢神経組織ではおもに神経細胞に局在し、また腸管神経叢の神経細胞等の末梢神経組織や、副腎髄質細胞などの神経内分泌細胞にも存在することが免疫組織化学的方法により確認されている⁴⁾。更に、NSE は非神経細胞である腎傍系球体装置、肺胞上皮細胞、平滑筋、血小板等の血液細胞にも含まれており⁴⁾、NSE の神経特異性はそれほど高くはないと考えられている⁵⁾。

腫瘍細胞では、神経内分泌細胞への分化 (neuroendocrine differentiation, NED) の性質を有する腫瘍細胞が γ 型のエノラーゼを産生することが報告されている^{4, 6, 7)}。一方、腫瘍細胞では一般に、嫌氣的解糖が亢進しており、解糖系の酵素量が増加し、 α サブユニット、 γ サブユニットのエノラーゼは、ともに増加する。現在広く用いられている NSE の測定法では $\alpha\gamma$ および $\gamma\gamma$ の両者が測定されるため、腫瘍組織からの NSE 流出は、NED を認める腫瘍による特異的な産生にのみ起因するわけではないことがうかがえる。

以上のことから、非小細胞肺癌における血清 NSE 上昇の機構として、1) NED を認める腫瘍細胞による特異的な産生、2) 腫瘍細胞内の解糖系酵素の増加や腫瘍病変により破壊・圧排などの影響を受けた周辺組織より逸脱するなど、腫瘍組織および周辺組織からの非特異的な産生・流出の 2 点が主に考えられる。

非小細胞肺癌の一部に、NED を認めることはすでに知られており⁸⁾、Linnoila らは免疫組織学的検討により非小細胞肺癌の約 22% に NED が認められたと報告している⁹⁾。NED を認める非小細胞肺癌株の *in vitro* での抗癌剤感受性は高く¹⁰⁾、免疫組織学的に診断された NED を示す非小細胞肺癌は、手術例では術後の再発率、生存期間に差は認められないが^{9, 11)}、非手術例では化学療法の奏効度が良好^{3, 12, 13)}、など小細胞肺癌に類似した性質を有すると考えられる。今回の我々の検討においても、化学療法により著効した 4 例は、すべて NSE 陽性であり、これらの症例では、NED の関与が推察される。

肺結核において、病変の拡がりの大きな症例で血清 NSE 値が上昇していた²⁾。この成績は、腫瘍の間質や腫

瘍病変が及ぼす周辺組織の生物学的な影響による肺組織からの NSE の逸脱も関与する可能性を示唆する。今回の検討では、血清 NSE 値の上昇には、遠隔転移の有無よりも、肺内の腫瘍量の増加が関与しており、非小細胞肺癌における血清 NSE の上昇においても、神経内分泌腫瘍としての NSE 産生以外に、腫瘍細胞内の解糖系酵素の増加による非特異的な増加や、腫瘍病変が影響を与える周辺組織からの逸脱も関与していると考えられる。

化学療法に対する奏効度は、前述のように、NSE 陽性群にのみ著効例を 4 例認めたが、全体で見ると、NSE 陽性群と正常群の奏効率に差は認められなかった。他の報告では、血清 NSE が上昇した非小細胞肺癌例は化学療法の奏効度は、良好との報告や^{14, 15)}、差を認めないとの報告¹⁶⁾など一定しないが、いずれも生存期間は短い¹⁴⁻¹⁶⁾ことで一致している。今回の検討でも、これまでの報告と同様に、生存率は有意差を認めており、多変量解析から、血清 NSE は重要な予後因子と考えられた。

非小細胞肺癌において、血清 NSE の上昇の原因は単一ではないことがうかがえた。血清 NSE は、化学療法の効果の予測因子としては不適當と考えられるが、予後を考慮する上で臨床的に有意義であると考えられた。

文 献

- 1) Tapia FJ, Polak JM, Barbosa AJA, et al: Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumours. *Lancet* 1981; 1: 808-811.
- 2) 竹内栄治, 中川 勝, 他: 良性呼吸器疾患における腫瘍マーカーの検討. *日胸疾会誌* 1994; 32: 382.
- 3) Graziano SL, Mazid R, Newman N, et al: The use of neuroendocrine immunoperoxidase markers to predict chemotherapy response in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1398-1406.
- 4) 加藤兼房: 神経系特異蛋白質. *病理と臨床*, 1990; 8: 137-147.
- 5) Schmechel DE: γ -subunit of the glycolytic enzyme enolase: Nonspecific or neuron specific? *Lab Invest* 1985; 52: 239-242.
- 6) Fujita K, Haimoto H, Imaizumi M, et al: Evaluation of γ -Enolase as a tumor marker for lung cancer. *Cancer* 1987; 60: 362-369.
- 7) Batandier C, Brambilla E, Jacrot M, et al: Isozyme pattern of enolase in the diagnosis of neuroendocrine bronchopulmonary tumors. *Cancer* 1987; 60: 838-843.
- 8) Gazdar AF, Linnoila RI: The pathology of lung cancer-Changing concepts and newer diagnostic techniques. *Semin Oncol* 1988; 15: 215-225.

- 9) Linnoila RI, Piantadosi S, Ruckdeschel JC: Impact of neuroendocrine differentiation in non-small cell lung cancer: The LCSG experience. *Chest* 1994; 106: 367-371.
- 10) Gazdar AF, Kadoyama C, Venzon D, et al: Association between histological type and neuroendocrine differentiation on drug sensitivity of lung cancer cell lines. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 13: 191-196.
- 11) Graziano SL, Tatum AH, Newman NB, et al: The prognostic significance of neuroendocrine markers and carcinoembryonic antigen in patients with resected stage I and II non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 2908-2913.
- 12) Linnoila RI, Jensen S, Steinberg S, et al: Neuroendocrine (NE) differentiation in non-small cell lung cancer (NSCLC) correlates with favorable response to chemotherapy (CT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1989; 8: 248.
- 13) Ruckdeschel JC, Linnoila RI, Mulshine JL, et al: The impact of neuroendocrine (NE) and epithelial (EPI) differentiation on response and survival in lung cancer: the ECOG experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10: 248.
- 14) Zandwijk N, Jassem E, Johannes MG, et al: Serum neuron-specific enolase and lactate dehydrogenase as predictors of response to chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer. *Seminars in oncology* 1992; 19: 37-43.
- 15) 柴山卓夫, 大熨泰亮, 上岡 博, 他: 肺非小細胞癌における血清NSE値の検討. *日胸疾会誌* 1992; 30: 1097-1102.
- 16) Andoh M, Gemma A, Takenaka K, et al: Serum neuron specific enolase level as a prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Internal Medicine* 1994; 33: 271-276.

Abstract

Clinical Significance of Serum Neuron-Specific Enolase in Non-Small Cell Lung Cancer

Hiromi Kimura, Toshihiko Yamaguchi, Kazumi Nishino, Masaru Nakagawa,
Soichiro Yokota, Hideki Nishikawa, Masami Ito and Takeshi Ogura

Department of Internal Medicine, Toneyama National Hospital,

5-1-1 Toneyama, Toyonaka, Osaka 560-0045, Japan

The present study was a retrospective analysis of serum neuron-specific enolase (NSE) assayed in 302 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) before treatment. Serum NSE ranged from 0.6 to 183.0 ng/ml, with a mean value of 12.2 ng/ml, and exceeded 10 ng/ml in 145 patients (48.0%). The mean levels and rate of NSE positivity in 177 patients whose tumors were categorized as small, medium and large (from the product of the maximum and perpendicular axis of the tumor on chest X-ray), were highest in the large group. There was no significant relationship between serum NSE and the response rate to anticancer chemotherapy. The survival period of the patients with elevated serum NSE (median, 5.7 months) was significantly shorter, than those with normal serum NSE levels (median, 12.1 months). Serum NSE is of prognostic significance in a multivariate analysis ($p < 0.01$), but not predictive of response to chemotherapy in NSCLC.