

## 소세포폐암에서 Neuron Specific Enolase의 면역조직 화학염색과 혈청농도에 관한 연구

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실\*

곽승민 · 김형중 · 신동환\* · 장중현 · 이홍렬  
김세규 · 안철민 · 김성규 · 이원영

아주대학교 의과대학 병리학교실

이 기 범

= Abstract =

### Immunohistochemical Study of NSE in Small Cell Lung Cancer (SCLC) Combined with Serum Assay

Seung Min Kwak, M.D., Hyung Jung Kim, M.D., Dong Hwan Shin, M.D.\* Joong Hyun Jang, M.D.  
Hong Lyeol Lee, M.D., Se Kyu Kim, M.D., Chul Min Ahn, M.D.  
Sung Kyu Kim, M.D. and Won Young Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, of Pathology\* Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Kyi Beom Lee, M.D.

*Department of Pathology, Aju University, College of Medicine, Suweon, Korea*

**Background:** Neuron specific enolase (NSE) is a neuronal form of the glycolytic enzyme enolase which was first found in extracts of brain tissue, and later in a variety of APUD cells and neurons of the diffuse endocrine system. SCLC shares many APUD properties with normal neuroendocrine cells.

NSE immunostaining and serum NSE measurement may be a useful marker of neuroendocrine differentiation in lung tumors and diagnosis of small cell carcinoma.

**Methods:** NSE immunohistochemical staining was done and at the same time serum NSE levels were measured in 22 small cell lung cancer and 21 non small cell lung cancer which were confirmed histologically.

**Results:**

1) NSE immunoreactivity was detected in 9 of the 18 (50%) small cell lung cancer, in 5 of the 16 non small cell lung cancer.

2) Whereas the mean value in non-small cell lung cancer group was  $11.79 \pm 4.47$  ng/ml, the mean level of serum NSE in small cell lung cancer increased up to  $59.3 \pm 77.8$  ng/ml. In small cell lung cancer patients, mean value of limited disease group was  $20.19 \pm 12.91$  ng/ml, while mean value of extended disease group was  $91.9 \pm 94.2$  ng/ml showing statistically significant difference. If serum levels above 20 ng/ml were tentatively defined as positive, 16 of 22 (73%) patients with SCLC had positive serum NSE level, but only one patient with NSCLC did. There was no correlation between serum NSE level and immunoreactivity of NSE.

**Conclusion:** These studies indicate that serum NSE measurement may be a useful marker for the diagnosis and disease extent and NSE immunostaining can be used to demonstrate the neuroendocrine components of lung tumor.

**Key Words:** Neuron specific enolase, Small cell carcinoma, Neuroendocrine differentiation

## 서 론

최근 흡연이나 환경오염등의 원인으로 폐암의 발생이 급격히 늘어나고 이로 인한 사망율 역시 타 장기 암에 비해 증가추세에 있다. 발생빈도로 볼 때 전체 폐암의 약 20%를 차지하는 소세포암은<sup>1)</sup>, 증식속도가 빠르고 악성도가 높아, 진단당시 2/3에서 흉곽외 전이가 있고 평균 5년생존율이 2%에 불과하다<sup>2)</sup>. 최근 복합화학요법과 방사선 요법의 발전으로 소세포폐암 환자의 관해율 및 생존율의 연장이 기대되지만, 폐암의 조직학적 유형을 정확히 구분하는 것이 중요하다. 특히 편평 상피암등의 비소세포암과 소세포암을 구별함으로써 화학요법 및 방사선치료의 감수성을 예측할 수 있다.

소세포폐암은 조직성인상 유암종(carcinoid tumor)과 함께 신경내분비세포(neuroendocrine cell)에서 기원하는 것으로 생각되고 있으나, 유암종이 미세구조상 진한 색조의 신경분비과립(neuroendocrine dense core granule)을 다량 함유하고 있는 반면, 소세포폐암에서 과립 존재를 확인하기 위해서는 다량의 중앙조직 혹은 반복체취를 요하며, 때로는 신경과립을 발견할 수 없는 경우가 있을 뿐만 아니라<sup>3)</sup> 전자현미경하에서는 편평상피 또는 선암분화를 보일때도 있어서<sup>3)</sup> 광학현미경적으로 소세포암으로 진단된 예 중 전형적인 신경내분비세포에서 기원한 것으로 보기 어려운 경우도 있기 때문에 기관지 상피의 예비세포로부터 발생할 수 있을 것이라는 연구도 있다<sup>4)</sup>.

유암종 및 분화가 매우 나쁜 비소세포폐암과 소세포폐암을 광학현미경적으로 진단할때 은투침법(silver impregnation technic)을 이용하여 도움을 얻는 경우가 있는데 은염색에 대한 반응은 세포내 신경분비과립 유무에 따라 양성반응이 나타난다. 이 방법에서 유암종에서는 대부분 양성반응을 나타내는 반면 소세포폐암에서는 음성반응을 나타내는 경우가 많아<sup>5)</sup> 소세포폐암으로의 분화과정을 시사하는 신경분비과립 존재를 알기 위하여는 전자현미경하에서의 관찰 또는 면역조직화학적 염색

방법등이 유용한 것으로 알려졌다<sup>6,7)</sup>.

최근 신경내분비계 세포에서 특징적으로 증가하는 것으로 보고된 Neuron Specific Enolase(이하 NSE라 약함)가 소세포폐암 환자의 혈청에서도 증가하는 것으로 알려져, 소세포 폐암의 진단과 다른 비소세포 폐암과의 감별에 사용할 수 있다는 연구보고가 있으며<sup>8)</sup>, NSE 항체를 사용하는 면역조직화학 방법을 이용하여 신경내분비세포와 관련된 암종을 광학현미경하에서 쉽게 찾을 수 있게 되었다<sup>2)</sup>.

이에 저자들은 소세포폐암에서 NSE의 암표지자로서의 유용성을 확인하기 위하여 소세포폐암조직에서 NSE 항체를 이용한 면역조직화학염색을 시행하고 동시에 환자의 혈청내 NSE 농도를 방사면역측정법으로 측정하여 소세포폐암의 병기에 따른 농도변화를 분석해 보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1990년 6월부터 1992년 2월까지 연세의대 세브란스 병원 호흡기내과에 입원하여 소세포폐암으로 진단받은 22명과 대조군으로는 비소세포폐암환자 21명을 대상으로 하였다.

소세포폐암의 진단은 임상증상, 흉부 X-선촬영 및 객담세포진 검사로 폐암이 의심되는 환자를 기관지경 또는 경피적 세침 흡인검사를 통해 얻은 조직의 병리 조직검사로 소세포폐암으로 확진된 경우만을 대상으로 하였다. 소세포암의 병기는 근치적 방사선 치료가 가능한지의 여부에 따라 보편적으로 사용되는 분류를 사용하여 limited disease는 종양의 범위가 일측 흉곽, 종격동 및 쇄골 상부립프절까지로 국한된 경우를 말하고 이 범위를 벗어난 경우를 extended disease라 하였다. 대조군은 조직학적으로 확진된 비소세포폐암환자 21명을 대상으로 하였으며 편평상피암이 11예, 선암이 9예, 대세포암이 1예이었다. 소세포폐암환자는 22명으로 limited disease가 10명, extended disease가 12명이었다(Ta-

ble 1).

대상군의 평균연령은 63세였고 남녀비는 15 : 7이었으며, 대조군의 평균연령은 61세였고 남녀비는 18 : 3이었으며, 두 군 사이의 연령에는 유의한 차이가 없었다 (Table 2).

## 2. 방 법

생검된 조직 절편은 포르말린 고정후에 파라핀으로 포매한 다음, hematoxylin eosin 염색 및 필요한 경우 점액염색을 시행하여, WHO 기준에 따른 조직학적 유형으로 분류하였다. 암조직 절편을 0.01 M인 완충식염수로 800 : 1로 희석하여 항NSE혈청과 함께 4°C에서 하룻동안 배양한 후 Peroxidase anti-peroxidase (PAP)방법으로 면역조직화학염색을 시행하였다.

Table 1. Patient Categories and Its Distribution

Patients categories	Subclassification (Number of cases)	
SCLC*	Limited disease	(10)
	Extended disease	(12)
NSCLC**	Squamous cell carcinoma	(11)
	Adenocarcinoma	(9)
	Large cell carcinoma	(1)

\* SCLC : Small cell lung cancer.

\*\* NSCLC : Non small lung cancer.

대상환자의 혈청 NSE 농도 측정은 조직을 얻는 조직 생검 시기와 동시에 채혈하였고, 측정 방법은 우선 환자의 혈청을 분리한 후 혈청 50  $\mu$ l에  $I^{125}$ -labeled NSE 및 anti-NSE 혈청 200  $\mu$ l를 각각 넣어 실온에서 16~24시

Table 2. Age and Sex Distribution

	Age (yrs) Mean $\pm$ SD	Male Female
SCLC*	63.2 $\pm$ 9.03	15 : 7
NSCLC**	61.3 $\pm$ 13.54	18 : 3

\* SCLC : Small cell lung cancer.

\*\* NSCLC : Non small cell lung cancer.

Table 3. Serum NSE Levels in Patients with Small Cell Lung Cancer and Non-Small Cell Lung Cancer

Patient categories	Mean $\pm$ SD (ng/ml)	p-value
NSCLC*	11.79 $\pm$ 4.47	
SCLC**	59.30 $\pm$ 77.88	p < 0.01†
Limited disease	20.19 $\pm$ 12.91	
Extended disease	91.90 $\pm$ 94.20	p < 0.21‡

\* NSCLC : Non-small cell lung cancer.

\*\* SCLC : Small cell lung cancer.

† p values in comparison to NSCLC.

‡ p values in comparison between subgroup.

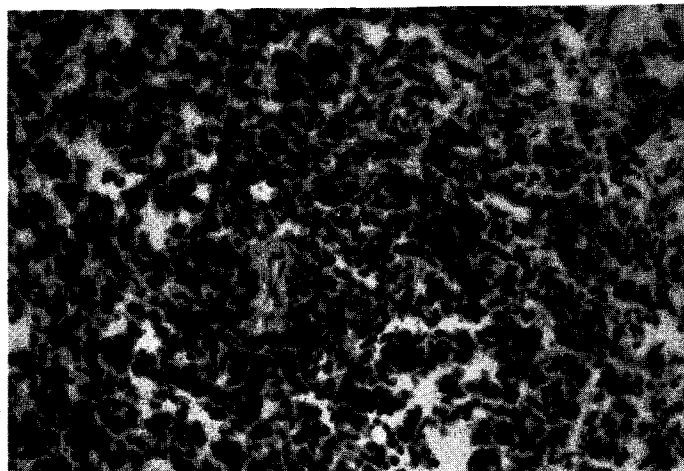


Fig. 1. Small cell carcinoma. The tumor cells with no organoid pattern show strong reactivity for neuron specific enolase (PAP  $\times$  200).

간 항온 배양시켰으며 이때 표준혈청(standard serum)도 동일과정으로 처리하였다. 그후 2차항체(second serum)를 200  $\mu$ 를 넣어 실온에서 다시 30분간 항온 배양한 후 4°C에서 3000 rpm(2000 g)으로 30분간 원심분리하였다. 상층액은 버린다음 방사능계수(radioactivity count)를 gamma scintillation camera로 1분간 측정하여 표준혈청에서 측정한 NSE 표준농도 곡선(standard curve)을 이용하여 NSE 농도를 정량적으로 측정하였다. 통계처리는 Student t-test를 이용하였다.

## 결 과

### 1. NSE 항체를 이용한 면역조직화학적 염색

NSE 항체를 이용한 면역조직화학적 염색에서 소세포폐암군 환자는 18명중 9명에서 양성반응을 보였으며 이중 limited disease가 5명, extended disease가 4명이었다. 비소세포폐암환자중 면역염색을 시행한 16명중 5명에서 양성반응을 보였다(Fig. 1, 2, 3).

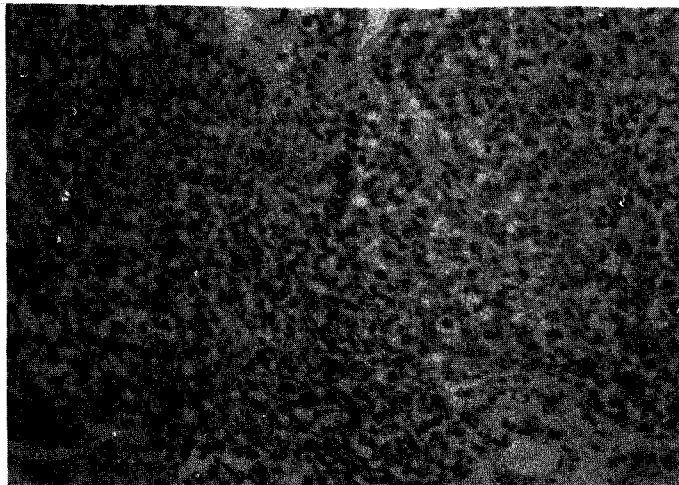


Fig. 2. Small cell carcinoma. The tumor cells growing in diffuse sheet shows no reactivity for NSE (PAP  $\times$ 200).

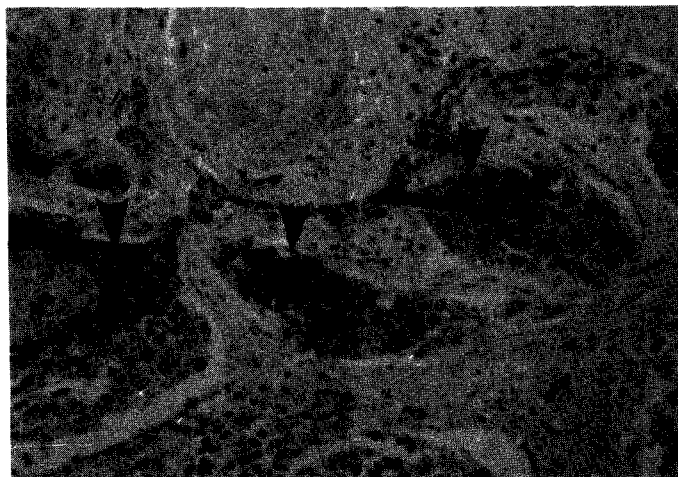


Fig. 3. Non-small cell lung cancer. Some of tumor cells (arrows) in the nests of non-small cell carcinoma show strong reactivity for NSE (PAP  $\times$ 200).

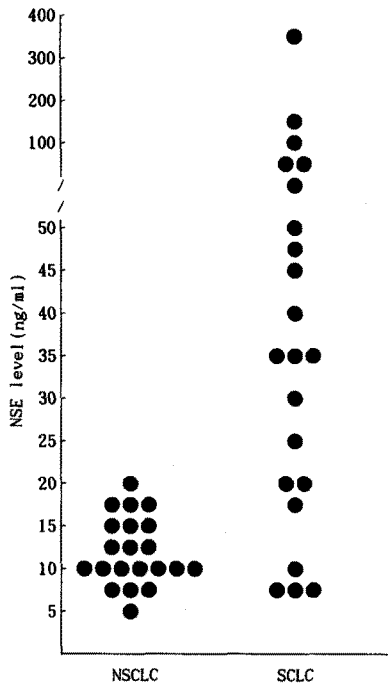


Fig. 4. Serum NSE level in non small cell lung cancer and small cell lung cancer.

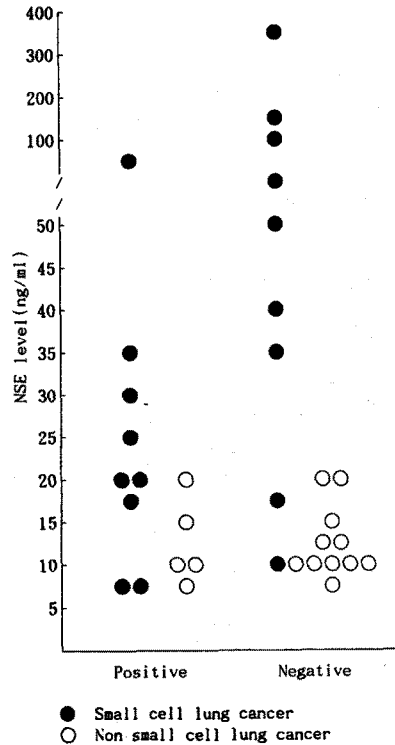


Fig. 6. Distribution of serum NSE in positive and negative immunostaining group.

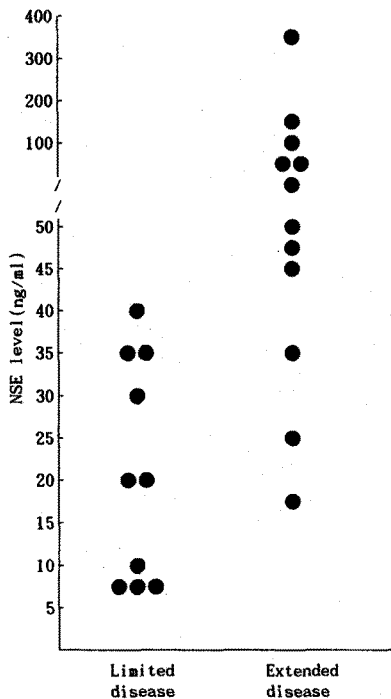


Fig. 5. Serum NSE level in limited disease and extended disease of small cell lung cancer.

## 2. 방사면역 측정법에 의한 혈청 NSE 농도 측정

비소세포폐암군의 혈청 NSE 평균치는  $11.79 \pm 4.47$  ng/ml이었으며 소세포폐암군의 혈청 NSE치는 개인차가 심하기는 하였으나(6.01-361.4 ng/ml) 그 평균치는  $59.30 \pm 77.88$  ng/ml으로 두 군 사이에는 유의한 차이가 있었다( $p < 0.01$ ).

소세포폐암환자중 limited disease군의 혈청 NSE 평균치는  $20.19 \pm 12.91$  ng/ml 이었으며, extended disease 군의 혈청 NSE치는 역시 개인차가 심하기는 하였으나(17.15-361.44 ng/ml) 그 평균치는  $91.9 \pm 94.2$  ng/ml로 두군 사이에 유의한 차이를 보였다( $p < 0.02$ ) (Table 3). 정상인에서의 혈청 NSE 농도는 측정하지 않았으나 대조군(비소세포폐암군) 평균 +  $2x$  표준편차인 20 ng/ml을 기준으로 할 때 소세포폐암환자 22명중 16명(73%)에서 증가된 소견을 보였고, 이중 limited disease는 50%(5/10), extended disease는 92%(11/12)에서 증가되었으며, 비소세포암 환자중에

서는 1명(1/21)만이 증가된 소견을 보였다(Fig. 4, 5). NSE의 혈청농도와 면역조직화학염색의 정도를 비교시 소세포폐암군과 비소세포폐암군 모두에서 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Fig. 6).

## 고 안

폐암은 생물학적 형태와 악성도가 각기 다른 폐악성종의 총칭으로, 병리학적 분류로는 과거 여러 분류법이 제안되었으나 1981년 세계 보건기구 회의에서 정한 분류법이 보편 타당성이 있어서 가장 널리 쓰이고 있으며<sup>9)</sup> 폐암 중 대부분을 차지하는 상피성 암을 임상적 치료와 관련해서 수술의 적응과 화학요법 및 방사선 치료에 대한 감수성의 차이로 인해 흔히 소세포암과 비소세포암으로 대별한다.

기도-기관지계(tracheo-bronchial tree)의 피복세포는 상피세포로서 기저부에는 기저세포(basal cells)가 기저막을 경계로 간질조직과 접하여 있고 표층은 원주형 섬모 또는 점액분비세포로 기도강과 접하여 있다. 이들 상피세포 사이에 호은성(argyrophilic)인 신경분비과립을 함유하는 신경내분비세포가 산재해 있으며 중간 크기의 기관 분지에 가장 많이 분포해 있다.

악성폐종의 대다수는 상피성 암종이며 이들은 기관-기관지 상피세포에서 발생하기 때문에 일명 기관지성 암이라고 총칭하고 일반적으로 폐암이라고 하면 이것을 뜻하고 있다. 이중 소세포폐암은 세포기원, 약물치료, 방사선 치료의 감수성 및 예후가 비소세포폐암과 다른 특성을 가지고 있기 때문에 임상적으로 구별하는 것은 중요한 의미를 가지고 있다.

기관지 유암종과 소세포폐암은 정상 신경내분비세포와 많은 공통점을 가지고 있어 소세포폐암은 조직성인상 유암종과 함께 신경내분비세포에서 기원하는 것으로 생각되고 있으나, 유암종이 미세구조상 진한 색조의 신경분비과립(neuroendocrine dense core granule)을 다량 함유하고 있는 반면, 소세포폐암에서는 과립 존재를 확인하기 위해서 다량의 종양조직 혹은 반복채취를 요하며, 때로는 신경과립을 발견할 수 없는 경우가 있을 뿐만 아니라<sup>2)</sup> 전자현미경하에서는 편평상피 또는 선암분화를 보일때도 있어서<sup>3)</sup> 광학현미경적으로 소세포암으로 진단된 예 중 전형적인 신경내분비세포에서 기원한 것으

로 보기 어려운 경우도 있기 때문에 기관지 상피의 예비세포로부터도 발생할 수 있을 것이라는 연구보고도 있다<sup>4)</sup>.

최근 전자현미경, 세포배양, 면역조직화학염색, 방사면역 측정법(RIA), 세포분자학등의 새로운 기법의 발달로 폐암의 신경내분비 분화에 대한 연구가 진행되어 폐암의 명확한 조직기원에 대한 연구에 많은 진전이 있게 되었고 진단과 예후, 치료에 대한 정보를 제공하는데 도움이 되었다<sup>6,10)</sup>.

Carney등<sup>8)</sup>은 소세포폐암에서 분비되는 일반적인 생물학적 산물들인 corticotropin, calcitonin, neurophysins, carcinoembryonic antigen 등의 호르몬, polypeptide보다 효소인 NSE가 소세포폐암 진단에 더 유용하여, NSE의 면역조직화학염색이 다른 세포형의 폐암을 감별진단 하는데 효과적이라고 하였으며, 글루카곤종(glucagonoma), 인슐린종(insulinoma), 장관 유암종(intestinal carcinoid), 갑상선 수질암(medullary thyroid carcinoma) 등과 같은 신경내분비계기원 암이 NSE치가 증가하는 사실로 보아 신경내분비계 기원의 암종환자에서 NSE가 암표지자로서 유용하다는 것이 연구 보고 되었다<sup>11,12)</sup>.

Enolase는 포유동물의 조직에 광범위하게 존재하는 당분해 효소이며<sup>13)</sup>  $\alpha$   $\beta$   $\gamma$ 의 아단위(subunit)를 가지며 Marangos등<sup>14)</sup>에 의해 신경계의 신경교 세포(glial cell)에는 없고 신경원(neuron)에만 존재하는 것으로 밝혀져 Neuron Specific Enolase로 명명되었다. 그후 NSE는 신경계 뿐만 아니라 APUD계에도 존재함이 밝혀졌고<sup>15)</sup> Carney등<sup>8)</sup>에 의해 신경내분비계 및 APUD계에서 기원하는 것으로 알려진 소세포폐암에서 진행정도와 비례하여 NSE 농도가 증가한다고 발표된 이래, NSE가 소세포폐암의 암표지자로서의 유용성에 대한 여러 보고가 있었다<sup>16,17)</sup>. Carney등<sup>8)</sup>의 보고에서 혈청 NSE는 소세포폐암 환자 69%에서 높은치를 보였으며 limited disease에서는 39%에서, extended disease에서는 87%에서 상승을 보였고 3군데 이상의 전이를 보인 경우에는 모든 경우에서 높은 NSE치를 보였으며 복합 화학요법을 받은 환자에서 치료반응에 따라 NSE치가 비례하여 감소하였으며, 세포배양을 시행한 환자의 조직에서 높은 NSE치를 나타냄을 확인하고 이는 종양자체의 NSE 분비 때문일 것이라고 주장하였다. Ariyoshi

등<sup>16)</sup>에 의하면 NSE의 혈청치가 소세포폐암환자는 65%에서, 비소세포폐암환자는 11%에서 증가하였으며 진행된 병기 환자에서는 증가하였으나 병변의 정도가 경한 소세포암에서는 증가가 뚜렷하지 않았다고 하였다. 아울러 비소세포폐암중에서 혈청 NSE치가 증가된 2예를 NSE 면역조직화학염색을 시행한 결과 양성반응을 나타내어 폐암의 조직 기원에서 신경내분비를 보여주는 흥미 있는 발견이라고 하였으며, Carney등<sup>8)</sup>의 연구와 일치하여 NSE치가 치료중의 임상경과와 비례한다고 하였다. 공동<sup>17)</sup>도 소세포폐암의 혈청 NSE 농도가 비소세포암환자에 비하여 유의하게 높은 값을 보여 혈청 NSE 측정이 소세포암의 진단에 유용한 생물학적 표지자로 이용될 수 있다고 하였으나 소세포암의 병기에 따른 정량적 차이는 발견할 수 없었다고 하였다.

그러나 Aroney등<sup>18)</sup>은 폐암에서의 연속적인 생물학적 표지자의 측정과 질환활동도와의 상관관계에 대해서 소세포폐암에서는 carcinoembryonic antigen (CEA), NSE 그리고 lactic dehydrogenase (LDH)가 비소세포폐암에서는 CEA, LDH가 질환 활성도를 추적하는데 단독 혹은 복합적으로 사용될 수는 있으나 표준의 임상적인 방법보다는 예민하지 못하다고 하였다.

본 연구에서는 비소세포폐암에 비하여 소세포폐암의 혈청 NSE 농도가 유의하게 높았고, 소세포폐암의 병기에 따라서는 limited disease의 경우에 비해 extended disease에서 유의하게 높은 결과를 나타내어 Carney등<sup>8)</sup>의 연구와 일치하는 결과를 얻었으나 치료반응에 따른 NSE 농도변화에 대한 연구는 시행하지 못하였으므로 추후 이에 대한 연구가 필요하리라 사료된다.

최근의 연구에 의하면 소세포폐암은 비슷한 광학현미경적 특징을 공유하고 있는 이종성군(heterogenous group)이며, Gould등<sup>10)</sup>, Li등<sup>3)</sup>은 신경내분비과립함유에 따라 조직학적 아형(subclass)을 세분하였다. Li등<sup>3)</sup>은 29명의 소세포 폐암환자중에서 19명만이 신경내분비과립을 가지고 있었으며, 나머지는 전자현미경적으로 편평세포암, 선암, 심지어 임파종의 특성을 보였다고 하였다. 1981년 세계보건기구회의에서 다른 세포형과 동반된 소세포폐암을 인정하였으며<sup>9)</sup>, 이러한 혼합세포형(mixed type)이 전체 소세포암의 6%라고 하였다<sup>19)</sup>. Gazdar<sup>18)</sup>와 Marangos<sup>20)</sup>는 소세포폐암세포를 배양하였을 때 대부분 대세포형태로 전환되며 이 경우에 낮은 NSE치를 보인다고 하였다. McDowell등<sup>21)</sup>은 광학현미

경상 편평세포암, 선암, 대세포암으로 진단된 150명의 환자중 7명이 전자현미경으로 신경내분비과립을 가지고 있음을 발견하였고, Dhillon등<sup>22)</sup>은 23명의 폐암환자중 한명의 미분화 편평상피암과 2명의 대세포폐암환자에서 NSE 면역염색 양성으로 신경내분비계 기원임을 확인하였다.

Linnoila등<sup>23)</sup>도 대부분의 기관지 유암종 및 소세포폐암의 경우에 면역화학조직염색상 NSE등의 신경내분비 표지자에 양성을 보일 뿐만 아니라 77명의 비소세포폐암 환자 중 7명에서도 양성반응을 보여 비소세포폐암에서도 신경내분비 분화를 암시하는 생물학적으로 흥미있는 아형(subset)이 있다고 하였으며 이 경우에 다른 비소세포폐암과는 상이한 임상특성을 가진다고 주장하였다.

Mooi등<sup>24)</sup>도 역시 기관지 유암종, 소세포폐암과 비슷한 광학현미경 소견을 보인 11예의 비소세포폐암(편평상피암, 대세포암)에서 전자현미경상 6예에서 dense-core granule을 보였고 1예는 불분명한 작은 과립 소견을 보였으며 NSE 면역조직화학염색에 전 예가 양성인 비소세포폐암에서도 신경내분비분화를 가진 예가 있다고 하였으며 이를 동정하는 것은 치료, 예후 및 진단적 폐암분류에 의미를 갖는다고 주장하였다.

본 연구에서는 소세포폐암군에서 NSE에 대한 면역조직화학염색을 시행한 18예중 9예(50%)에서 양성을 보였으며, 비소세포암에 환자에서도 16예중 5예에서 양성반응을 나타내어 비소세포 폐암에서도 신경내분비 분화가 있다는 여러 연구보고<sup>21-24)</sup>와 같은 결과를 얻을 수 있었다. 소세포폐암 환자의 50%에서만 양성을 보인 이유는 NSE는 용해성 효소이고 조직자가용해와 조직고정의 기간이 종양조직에 존재하는 효소의 양과 항원성에 영향을 미쳤을 가능성과 미세구조 관찰의 뒷받침이 없어 불확실하고 미미하나 본 연구에서 NSE 음성인 소세포폐암은 신경내분비기원이 아닐 가능성을 완전히 배제할 수 없겠으며, 소세포폐암의 이종성(heterogeneity)을 뒷받침 해주는 소견이라 생각된다<sup>2)</sup>.

굴곡성 기관지경하에서 얻은 매우 소량의 폐종양조직으로 조직학적 유형을 나누는데는 몇 가지 문제점이 불가피하다. 즉 기관지경하에서 얻은 조직절편은 직경 2 mm에 불과한 작은 편린에 불과하고 감자시 세포의 파괴로 인해 정확한 세포형태를 관찰하기 어려울 때가 많다. 굴곡성 기관지경하에 의해 얻은 폐종양 조직형과 수술에 의해 얻은 조직형 사이에 38%의 상치율이 있었다는

보고도 있다<sup>25)</sup>.

저자의 연구에서 혈청 NSE 농도와 면역조직화학염색 상태를 비교하였을 때 소세포암과 비소세포암 모두에서 유의한 상관관계를 보이지 않았는데, 이는 폐암의 진단이 대부분 기관지경하 또는 경피적 세침흡인 검사에 의한 조직 채취에 의존하게 되므로 실제의 종양부하(tumor burden)를 대표할 수 없는 이유도 클 것으로 사료된다. 그러나 소세포암 뿐만 아니라 비소세포암에서도 NSE 면역염색에 양성반응을 보이는 신경내분비분화를 확인할 수 있었으므로 NSE 면역조직화학염색은 폐상피암의 신경내분비분화의 표지자로서 사용될 수 있을 것이며 신경내분비계와 비신경내분비계암과의 구별과 소세포폐암의 아형을 결정하는데도 유용한 방법이 될 수 있을 것이며, 앞으로 전형적인 소세포폐암에서의 신경내분비분화 외에 비소세포폐암의 부분적인 신경내분비분화가 지니는 임상적 의의 연구에 효과적으로 이용될 수 있으리라 생각된다.

## 요 약

**연구배경** : Neuron specific enolase (NSE)는 뇌 조직의 신경원에서 처음 발견된 당분해 효소이며, APUD 세포 및 신경내분비계에도 존재하는 것으로 알려졌다. 소세포폐암은 신경내분비세포 및 APUD 세포와 많은 공통점을 가지고 있다. 따라서 NSE 항체를 사용하는 면역조직화학 염색과 혈청내 NSE 농도측정은 신경내분비분화를 하는 폐종양의 표지자로서 사용될 수 있으며 소세포폐암의 진단에 유용할 수 있다.

**방법** : 소세포폐암으로 진단받은 22명과 대조군으로는 비소세포폐암환자 21명을 대상으로 하였으며 생검조직에서 NSE 항체를 이용한 면역조직화학염색을 시행하고 환자의 혈청에서 방사면역측정법으로 NSE 농도를 측정하였다.

### 결과 :

1) NSE 항체를 이용한 면역조직화학염색

NSE 항체를 이용한 면역조직화학염색에서 소세포폐암 환자는 18명중 9명에서 양성 반응을 보였으며, 비소세포폐암 환자중 면역조직화학염색을 시행한 16명중 5명에서 양성 반응을 보였다.

2) 방사면역 측정법에 의한 혈청 NSE농도 측정

비소세포폐암군의 혈청 NSE평균치는  $11.79 \pm 4.47$

ng/ml이었으며 소세포폐암군의 혈청 NSE치는 개인차가 심하기는 하였으나( $6.01 \sim 361.4$  ng/ml) 그 평균치는  $59.30 \pm 77.88$  ng/ml으로 두 군 사이에는 유의한 차이가 있었다.

소세포폐암환자중 limited disease군의 혈청 NSE 평균치는  $20.19 \pm 12.91$  ng/ml이었으며, extended disease군의 혈청 NSE치는 역시 개인차가 심하기는 하였으나( $17.15 \sim 361.44$  ng/ml) 그 평균치는  $91.9 \pm 94.2$  ng/ml로 두 군 사이에 유의한 차이를 보였다. 정상인에서의 혈청 NES 농도는 측정하지 않았으나 대조군인 비소세포폐암환자 평균  $+2x$  표준편차인 20 ng/ml을 기준으로 할 때 소세포폐암환자 22명중 16명(73%)에서 증가된 소견을 보였고 이중 limited disease는 50%(5/10), extended disease는 92%(11/12)에서 증가되었으며, 비소세포암 환자중에서는 1명(1/21)만이 증가된 소견을 보였다. NSE 혈청농도와 면역조직화학염색 정도를 비교시 소세포폐암군과 비소세포폐암군 모두에서 유의한 상관 관계를 보이지 않았다.

**결론** : 혈청 NSE 농도측정은 소세포폐암환자에서 암 표지자로서 유용한 방법이 될 수 있을 것으로 사료되며 항 NSE 항체를 이용한 생검조직의 면역조직화학염색은 분화가 나빠 고식적인 현미경적 소견만으로는 소세포암과 비소세포암과의 감별이 어려운 경우 정확한 조직유형 결정과 신경내분비 기원을 보이는 폐암의 진단에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- 1) Hande KR, Des Prez RM: Current perspectives in small cell lung cancer. Chest 85:669, 1984
- 2) Sheppard MN, Corrin B, Bennett MH, Marangos PJ, Bloom SR, Polak JM: Immunocytochemical localization of neuron specific enolase in small cell carcinomas and carcinoid tumors of the lung. Histopathology 8:171, 1984
- 3) Li W, Hammar SP, Jolly PC, Hill LD, Anderson RP: Unpredictable course of small cell undifferentiated lung carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 81:34, 1981
- 4) Mackay B, Lukeman JM, Ordonez NG: Small cell carcinoma. In Mackay B, Lukeman JM, Ordonez NG (eds): Tumors of the lung. p 236 Philadelphia, WB Saunders Co. 1991



- 5) Hattori S, Matsuda M, Tateishi R, Nishihara H, Horai T: Oat-cell carcinoma of the lung: Clinical and morphological studies in relation to its histogenesis. *Cancer* **30**:1014, 1972
- 6) Sheppard MN: New perspectives in lung cancer: Neuroendocrine differentiation in lung tumors. *Thorax* **46**:843, 1991
- 7) Travis WD, Ilona R, Tsokos MG, Hitchcock CL, Chrousos G, Pass H, Doppman J: Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. *Am J Sur Pathol* **15**: 529, 1991
- 8) Carney DN, Marangos PJ, Ihde DC, Bunn PA, Cohen MH, Minna JD: Serum NSE: A marker for disease extent and response to therapy of SCLC. *Lancet* **1**:583, 1982
- 9) WHO: Histological typing of lung tumours: International histological classification of tumours. 2nd ed. Geneva, 1981
- 10) Gould VE, Linnoila RI, Memoli VA, Warren WH: Neuroendocrine cells and neuroendocrine neoplasms of the lung. *Pathol Ann part I* **18**:287, 1983
- 11) Prinz R, Marangos PJ: Use of NSE as a serum marker for neuroendocrine neoplasms. *Surgery* **92**: 887, 1982
- 12) Bishop AE, Polak JM, Facer P, Ferri GL, Marangos PJ, Pearse AGE: Neuron specific enolase: A common marker for the endocrine cells and innervation of the gut and pancreas. *Gastroenterology* **83**:902, 1982
- 13) Moore BW, McGregor D: Chromatographic & Electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain & liver. *J Biol Chem* **240**:1647, 1965
- 14) Marangos PJ, Neurath CZ, Luk DCM, York C: Isolation & characterization of the nervous system-specific protein 14-3-2 from rat protein. *J Biol Chem* **250**:1884, 1975
- 15) Schmechel D, Marangos PJ, Brightman MW: NSE is a molecular marker for peripheral & central neuroendocrine cells. *Nature* **276**:834, 1978
- 16) 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
- 17) 공현호, 김영환, 조보연, 심영수, 김노경, 고창순, 한용철: 미분화소세포폐암의 진단에서의 Neuron Specific Enolase의 유용성에 관한 연구. *대한내과학회잡지* **29**:585, 1985
- 18) Aroney RS, Dermody WC, Aldenderfer P, Parsons P, McNitt K, Marangos PJ, Whitacre MY, Ruddon RW, Wiernik PH, Aisner J: Multiple sequential biomarkers in monitoring patients with carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* **68**:859, 1984
- 19) Gazdar AF, Carney DN, Guccion JG, Baylin SB: Small cell carcinoma of the lung: Cellular origin and relationship to other pulmonary tumours. In Greco FA, Oldham RK, Bunn PA (eds): Small cell lung cancer, p 145 New York, Grune & Stratton, 1981
- 20) Marangos PJ, Gazdar AF, Carney DN: Neuron specific enolase in human small cell carcinoma cultures. *Cancer letters* **15**:67, 1982
- 21) McDowell EM, Wilson TS, Trump BF: Atypical endocrine tumours of the lung. *Arch Path Lab Med* **105**:20, 1981
- 22) Dhillon A.P, rode J, Leatham A: Neuron-specific enolase: An aid to the diagnosis of melanoma and neuroblastoma. *Histopathology* **6**:81, 1982
- 23) Linnoila RI, Mulshine JL, Steinberg SM, Funa K, Matthews MJ, Cotelingam JD, Gazdar AF: Neuroendocrine differentiation in endocrine and nonendocrine lung cancer. *Am J Clin Path* **90**:641, 1988
- 24) Mooi WJ, Dewar A, Springal D, Polak JM, Addis BJ: Non-small cell lung carcinomas with neuroendocrine features.: A light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural study of 11 cases. *Histopathology* **13**:329, 1988
- 25) Chuang MT, Marchevsky A, Teirstein A, Kirschner PA, Kleinerman J: Diagnosis of lung cancer by fiberoptic bronchoscopy: Problems in the histological classification of non-small cell carcinomas. *Thorax* **39**:175, 1984