

## 肺非小細胞癌における血清 neuron-specific enolase (NSE) 測定の臨床的意義

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎名誉教授, 原田実根教授)

肥 山 淳 一 郎

(平成7年2月23日受稿)

**Key words :** Neuron-specific enolase, Non small cell lung cancer, Chemotherapy, Immunohistochemistry, Prognostic factor

### 緒 言

解糖系の酵素である enolase は、分子量約5万の3種類のサブユニット  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  よりなる2量体であり、 $\alpha\alpha$ ,  $\beta\beta$ ,  $\alpha\beta$ ,  $\alpha\gamma$ ,  $\gamma\gamma$  の5種類のアイソザイムが確認されている。このうち、 $\gamma$  サブユニットをもつ enolase は神経組織に高濃度に分布していることより、neuron specific enolase (NSE) と命名されたが<sup>1)</sup>、その後中枢神経組織、末梢神経組織のみならず、肝や消化管の神経内分泌細胞、赤血球、血小板などにも存在することが判明している。さらに NSE は神経芽細胞腫、APUD 系腫瘍、肺小細胞癌 (SCLC) の患者血清中で高値を呈することが報告されており、腫瘍細胞よりの逸脱現象に由来すると考えられている<sup>2,3)</sup>。

一方、肺非小細胞癌 (NSCLC) 患者においても、最近血清 NSE が高値を示す症例が報告されているが<sup>4)</sup>、その臨床的意義はいまだ解明されていない。

今回著者は NSCLC 症例における血清 NSE 値について解析を加えたとともに、一部の症例においては抗 NSE 抗体を用いて腫瘍組織の免疫組織学的検討を行い、NSCLC における NSE の臨床的意義を検討したので報告する。

### 対象と方法

対象は1986年から1992年の間に、当科および関連施設において化学療法の protocol study に登録されたⅢ・Ⅳ期の NSCLC 症例のうち、治

療前の血清 NSE 値が測定されていた154例である。化学療法としては vindesine 3 mg/m<sup>2</sup> を day 1 と day 8 に静注し、ifosfamide 1300mg/m<sup>2</sup> および cisplatin 20mg/m<sup>2</sup> を day 1 より 5 日間点滴静注し、3~4 週間ごとに繰り返す VIP 療法が104例に、VIP 療法より ifosfamide を除いた VP 療法が50例に行われた<sup>5,6)</sup>。血清 NSE 値は RIA 法で測定し、10ng/ml を cut off 値として、10ng/ml 以上の陽性例と、10ng/ml 未満の陰性例に分けて比較検討した。

また気管支内視鏡検査により採取された生検材料のホルマリン固定パラフィン包埋切片が回収可能であった46例について、ニチレイ社のキットを用いて SBC 法 (streptavidin-biotin complex method) により NSE の免疫組織染色を行った。1次抗体としては PBS で400倍に希釈した抗ウサギ NSE 抗体 (ケミコンインターナショナル社、ポリクローナル抗体) を用い、2次抗体には biotin 標識ヤギ抗ウサギ抗体、3次抗体には peroxidase 標識 streptavidin を使用した。染色の判定には、positive control として肺小細胞癌組織のパラフィン包埋切片、negative control として抗 NSE 抗体の代わりに PBS のみを反応させた標本を使用し、20%以上の腫瘍細胞が染色されているものを陽性とし、著者を含めて免疫組織染色を専門とする3名の研究者により判定した。化学療法の奏効率の評価は日本肺癌学会治療効果判定基準<sup>7)</sup>に従い、確認できる全ての病変の消失が4週間以上継続した場合を著効 (CR)、病変の50%以上の縮小が4週間以

上継続した場合を有効 (PR) と判定した。対象症例の背景因子の解析は chi-square test, Kruskal-Wallis test にて行い, PR 持続期間 (PR 到達日から再発までの期間) および生存期間 (化学療法開始日から死亡までの期間) の解析は Kaplan-Meier 法により行った。治療前の子後因子の単因子解析は一般化 Wilcoxon 検定, 多変量解析は Cox の比例ハザードモデルにより行った。

## 結 果

### 1. 血清 NSE 値と治療成績の関連

Table 1 に対象症例の背景因子を示す。全症例の血清 NSE 値は  $9.9 \pm 11.6$  ng/ml であり, 154 例中 45 例 (29%) が血清 NSE 値が 10 ng/ml 以上で陽性と判定された。NSE 陽性例と陰性例の間では年齢, ECOG の performance status (PS)

には差を認めなかったが, 性別では陰性例で女性の割合が有意に高率であった。組織型別に血清 NSE 値をみると, 腺癌では  $9.2 \pm 9.2$  ng/ml, 陽性率 31%, 大細胞癌  $15.2 \pm 22.2$  ng/ml, 陽性率 36%, 扁平上皮癌  $8.2 \pm 3.9$  ng/ml, 陽性率 22% で

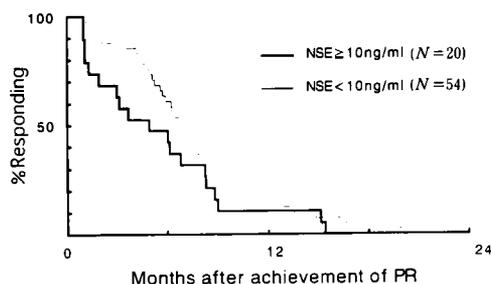


Fig. 1 Response duration by serum NSE level in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy.

Table 1 Characteristics of patients: Patients with elevated serum NSE level ( $\geq 10$  ng/ml), vs those with normal serum NSE level ( $< 10$  ng/ml).

	serum NSE level		X <sup>2</sup> -test
	$\geq 10$ ng/ml	$< 10$ ng/ml	
No. of patients	45 (19)*	109	
Age median [range]	63 [39~68]	62 [34~75]	
Gender: male	39 (35)	74	$p < 0.01$
female	6 (15)	35	
PS : 0 ~ 1	36 (30)	85	ns
2 ~ 3	9 (27)	24	
Histology: adenoca.	27 (31)	61	ns
squamous cell ca.	9 (36)	16	
large cell ca.	9 (22)	32	
Stage : III	15 (22)	53	ns
IV	30 (35)	56	
CEA : $\geq 5.0$ ng/ml	31 (30)	73	ns
$< 5.0$ ng/ml	14 (28)	36	
LDH : high	18 (49)	19	$p < 0.01$
normal	27 (23)	90	
WBC : $\geq 9000$ /mm <sup>3</sup>	15 (50)	30	ns
$< 9000$ /mm <sup>3</sup>	30 (28)	79	
Albumin : $\geq 3.5$ g/dl	33 (27)	88	ns
$< 3.5$ g/dl	12 (36)	21	
Body weight loss : $\geq 10\%$	14 (44)	18	ns
$< 10\%$	31 (26)	88	
Therapy : VIP	31 (30)	73	ns
VP	14 (28)	36	

\* Numbers in parentheses indicate percentages of patients with elevated serum NSE level ( $\geq 10$  ng/ml).

あり、血清 NSE 値は大細胞癌で有意に高値であった ( $P < 0.05$ ) が、陽性率では有意差を認めなかった。病期別の陽性率は、III期22%、IV期35%で chi-square test では陽性率に差は認められなかったが、Kruskal-Wallis test では血清 NSE 値と病期間に有意の相関 ( $P = 0.0131$ ) が認められた。また血清 LDH 高値例の陽性率は49%であり、LDH 正常例の23%と比較して有意に高率であった ( $P < 0.01$ ) が、血清 CEA 値、白血球数、アルブミン値、体重減少などでは差を認めなかった。

血清 NSE 値と化学療法の奏効率との関係を見ると、血清 NSE 陽性例では45例中 PR20例、奏効率44.4%、NSE 陰性例では109例中 CR1例、PR53例で奏効率は49.5%であり両群間に差を認めなかった。

奏効例74例における化学療法開始日から PR 到達日までの期間の中央値は、NSE 陽性例20例では5.7週間、NSE 陰性例54例では5.6週間と差が認められなかった。しかしながら、Fig. 1に

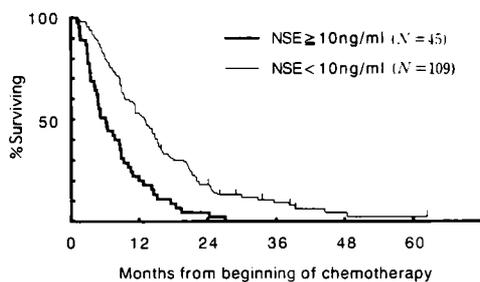


Fig. 2 Survival by serum NSE level in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy.

示すように PR 持続期間は NSE 陽性例では NSE 陰性例に比べて有意に短く、中央値はそれぞれ4.9ヵ月、6.7ヵ月であった ( $P < 0.05$ ).

NSE 陽性例45例と陰性例109例の生存曲線を Fig. 2 に示す。血清 NSE 陽性例の生存期間中央値 (MST) は6.2ヵ月であり、陰性例の13.1ヵ月に比べて有意に短期間であった ( $P < 0.001$ ).

## 2. 予後因子解析

臨床病期 (III vs IV)、体重減少 (治療開始6ヵ月に比べて10%以上の体重減少あり vs 無し)、血清アルブミン値 (3.5 g/dl 以上 vs 3.5 g/dl 未満)、血清 CEA 値 (5.0 ng/ml 以上 vs 5.0 ng/ml 未満)、血清 NSE 値 (10.0 ng/ml 以上 vs 10.0 ng/ml 未満)、血清 LDH 値 (正常例 vs 高値例)、白血球数 (9000/ $\mu$ l 以上 vs 9000/ $\mu$ l 未満)、年齢 (65歳以下 vs 66歳以上)、性別 (男 vs 女) および PS (0 ~ 1 vs 2 ~ 3) を説明変数として一般化 Wilcoxon 検定により行った単因子解析の

Table 2 Univariate analyses of prognostic factors for overall survival.

Variables	p-value
Serum NSE ( $\geq 10$ ng/ml vs $< 10$ ng/ml)	0.000003
Clinical stage (III vs IV)	0.000214
Serum albumin ( $\geq 3.5$ g/dl vs $< 3.5$ g/dl)	0.000314
Serum LDH (high vs normal)	0.013598
WBC ( $\geq 9000$ /mm <sup>3</sup> vs $< 9000$ /mm <sup>3</sup> )	0.019963
Gender (male vs female)	0.085110
Performance Status (0~1 vs 2~3)	0.198982
Serum CEA ( $\geq 5.0$ ng/ml vs $< 5.0$ ng/ml)	0.430214
Body weight loss ( $\geq 10\%$ vs $< 10\%$ )	0.447159
Age ( $\leq 65$ vs $\geq 66$ )	0.543523

Table 3 Multivariate analysis of prognostic factors for overall survival.

Variables	Hazard ratio	95% confidential interval	P-value
NSE	2.12184	1.42924 ~ 3.15005	0.000191
Clinical stage	1.94203	1.35370 ~ 2.78605	0.000313
Albumin	1.91195	1.22410 ~ 2.98632	0.004389
Gender	1.30056	0.74603 ~ 1.93397	0.194244
LDH	1.27383	0.845733 ~ 1.91863	0.246791
WBC	1.21168	0.813248 ~ 1.80530	0.345264
PS	1.04198	0.682028 ~ 1.59190	0.849175

結果を Table 2 に示す。血清 NSE 値は、臨床病期、血清アルブミン値、血清 LDH 値、白血球数とともに有意な予後因子であった。

そこで Table 2 に示した因子のうち有意性が認められた 5 因子と PS、性別を説明変数として Cox の比例ハザードモデルにより多変量解析を行った。生存期間に有意の影響を及ぼす因子は

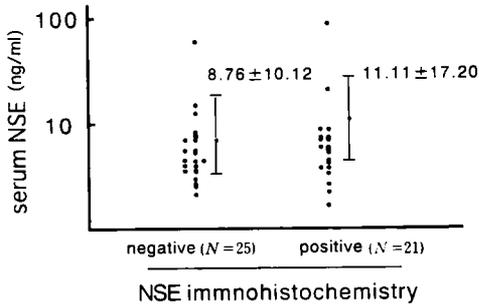


Fig. 3 Serum NSE level according to immunohistochemical staining of tumors for NSE in patients with non-small cell lung cancer.

血清 NSE 値、臨床病期、血清アルブミン値の 3 因子であり、しかも血清 NSE 値は予後に最も強く影響する因子であった (Table 3)。

### 3. NSE 免疫組織染色と血清 NSE 値の関連

NSE 免疫組織染色の結果と血清 NSE 値の関係を Fig. 3 に示す。NSE 免疫組織染色を行った 46 例のうち、染色陽性例は 21 例 (46%) であった。代表的な免疫組織染色陽性例を Fig. 4 に示す。免疫組織染色陽性例の血清 NSE 値は  $11.1 \pm 17.2 \text{ ng/ml}$  であり、このうち血清 NSE の陽性例は 9.5% であった。同様に免疫組織染色陰性例の血清 NSE 値は  $8.8 \pm 10.1 \text{ ng/ml}$  で、血清 NSE の陽性例は 12% であり、血清 NSE 値と免疫組織染色との間には相関が認められなかった。

### 考 察

NSE は神経組織に高濃度に分布するところから、神経内分泌系細胞の特性を示す腫瘍である SCLC について精力的な検討が行われた結果、血清 NSE は SCLC 患者ではその 65~85% が高値を示し、進展度との相関性、治療効果判定お

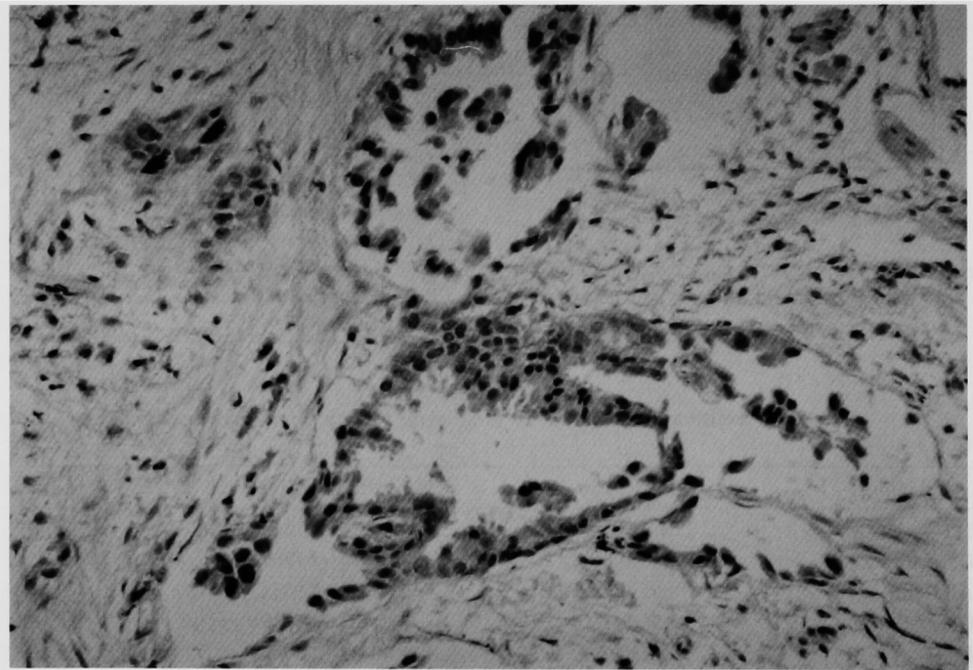


Fig. 4 Immunohistochemical staining for NSE on biopsied specimen from a patient with adenocarcinoma. Counterstained with hematoxylin.(x200)

よび再発の指標としての有用性などが報告されている<sup>8,9)</sup>。一方、最近では NSCLC においても一部症例で高値を呈することが注目されており、NSCLC における陽性率は、Ariyoshi らによれば 11%<sup>10)</sup>、Esscher らによれば 25%<sup>11)</sup>と報告されている。しかしながら、NSCLC における血清 NSE 高値が、NSCLC の SCLC 的性格、換言すればその神経内分泌細胞的な性格を反映しているのか、単に逸脱酵素として腫瘍量を反映しているのかは明確でない。また、そのことと関連して、NSCLC における血清 NSE 値の予後因子としての意義も明らかでない。今回、著者は、化学療法の対象となる進展期 NSCLC 症例における血清 NSE の意義、特に予後因子としての意義について検討を加えたとともに、その由来を検索する目的で腫瘍組織について NSE の免疫組織染色を行った。その結果、血清 NSE 陽性例は 154 例中 45 例、29% であり、Ariyoshi、Esscher らの報告<sup>10,11)</sup>に比べて高率であったが、それは著者の対象症例がいずれも化学療法の対象となる進展期症例であったことによるものと思われる。事実、今回の検討でも III、IV 期別の血清 NSE 値には有意差が認められており、血清 NSE 値が腫瘍量を反映する所見とも考えられた。

今回の対象は著者らの protocol study の対象症例であり、いずれも均質な化学療法が行われているが、血清 NSE 陽性群と陰性群について奏効率を比べてみると両群に全く差は認められなかった。しかしながら、奏効期間は陽性群において有意に短く、しかも全症例の生存期間の比較では、陽性群が有意に不良であるとの結果が示された。かかる所見から血清 NSE 高値の NSCLC 腫瘍は、腫瘍の増殖速度が速やかでしかも細胞死も少なくないという、一部 SCLC に類似した腫瘍の増殖特性を反映していることが強く示唆された<sup>12)</sup>。

かかる成績をふまえ、血清 NSE 値の予後因子としての意義を検討したところ、多変量解析の結果、治療前の血清 NSE 値は化学療法の対象となる進展期 NSCLC 症例において独立した最も強い予後因子であることが示された。これに続く予後因子としては、病期、血清アルブミ

ン値などが有意とされたが、IASLC からの consensus report<sup>13)</sup>において definite とされた PS は、この場合、強い予後因子とはならなかった。対象症例がいずれも protocol study の適格性を満足する PS 良好の症例であったことによるものと思われた。予後因子解析についても prospective なデータ収集による論理的な解析が要求されるが、今回の成績は著者らの無作為化比較試験の対象症例について得られたものであり、その意味において信頼度は高いものと考えられた。その結果、治療前の血清 NSE 値が進展期 NSCLC の有意の予後因子であることを明らかにしたが、このような所見を報告するものは他になく、極めて重要かつ興味深い所見と考えられた。

腫瘍組織の NSE 免疫染色については、SCLC では 70~100% という極めて高い陽性率が報告されているのに対し<sup>14-16)</sup>、NSCLC においては 0~70% と研究者により陽性率は大きく異なっている<sup>14-16)</sup>。今回の著者の検討では陽性率は 46% であり、Graziano ら<sup>17)</sup>、Sundaresan ら<sup>19)</sup>とほぼ同程度であったが、血清 NSE 値と免疫染色所見の間には全く関連性が認められなかった。NSE 免疫染色陽性例と陰性例の生存期間については症例数が不十分のため成績として示さなかったが、両群に差はなく (MST: 11.3 カ月 VS 14.8 カ月)、Graziano らも NSE、chromogranin A、Leu-7、synaptophysin などの神経内分泌系腫瘍マーカーについて免疫組織学的検索を行った結果、そのいずれにおいても予後との相関性は認められなかったと報告している<sup>17)</sup>。また、Sundaresan らも同様の検討を加えた結果、神経内分泌系マーカーの免疫組織所見と予後は相関しなかったが、病期、N 因子、T 因子との関連性を示唆している<sup>19)</sup>。

以上述べたごとく、NSCLC における血清 NSE 高値の意味するところ、NSE 免疫組織所見の意味するところは必ずしも明確とはいいがたいが、著者の検索結果で明らかなのは、血清 NSE 値と免疫組織所見との関連性が乏しいことである。NSE の  $\gamma$  サブユニットは、当初、神経組織に特異的に存在するとみなされていたが、その後、神経内分泌組織以外でも種々の正常組織や腫瘍

組織にも存在することが知られ、血清 NSE は組織からの逸脱によって血清中に出現すると考えられている<sup>2)3)</sup>。一方、Ariyoshi らは血清 NSE 高値を呈する NSCLC は神経内分泌系細胞の性格を有し、放射線療法や化学療法に対する感受性が高く、SCLC と類似の生物学的行動様式を示すのではないかと推測し<sup>10)</sup>、柴山らも NSE 高値の NSCLC は化学療法の奏効率は高いにもかかわらず、生存期間は短いことを報告している<sup>9)</sup>。しかし、今回の著者の検討成績は、NSE を高濃度に含む NSCLC が必ずしも血清 NSE 高値をもたらすのではなく、単なる逸脱機構に依存していることを示している。すなわち、NSCLC はその程度に差はあるものの普遍的に少量の NSE を含む腫瘍であり、血清 NSE 値はおもに腫瘍量と細胞死の程度に依存するのではないかと考えられた。先に述べたごとく、NSE 高値症例において化学療法の奏効期間が短いことは腫瘍の増殖速度が速やかであることを意味し、血清 NSE 高値が腫瘍量の大きいことを反映するとすれば、血清 NSE 高値が予後不良因子であることを明快に説明できるように思われた。

## 結 論

### 1. 化学療法の protocol study に登録された

III, IV 期の NSCLC 154 例を対象として血清 NSE 値を測定するとともに、気管支内視鏡検査の生検材料が回収可能であった 46 例について、SBC 法により NSE の免疫組織染色を行った。

2. 血清 NSE 値を測定した 154 例のうち、45 例 (29%) で血清 NSE は高値であり、化学療法奏効期間、生存期間中央値は低値症例に比べ有意に短かった。

3. NSE 免疫組織染色を施行した 46 例のうち、21 例 (46%) で免疫染色陽性であったが、血清 NSE 値との関連は認められなかった。

以上より、血清 NSE 高値の NSCLC は神経内分泌系細胞としての性格を有するのではなく、腫瘍量が大きく、腫瘍の細胞死が多いことを示すと考えられた。また血清 NSE 値は NSCLC の予後因子として有用であることが示された。

稿を終えるに当たり、ご指導を賜った木村郁郎名誉教授に深甚なる謝意を表すと同時に、直接御指導御校閲を頂戴した大塚泰亮助教授、上岡 博助手に深く感謝する。また、御校閲を頂いた原田実根教授に感謝の意を捧げる。

本論文の要旨は、第 34 回日本胸部疾患学会総会、第 35 回日本肺癌学会総会にて発表した。

## 文 献

- 1) Schmechel D, Marangos PJ and Brightman M: Neuron-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature* (1978) **276**, 834-836.
- 2) 小山隆三: Neuron specific enolase (NSE): 腫瘍マーカーマニュアル, 漆崎一郎編, ライフ・サイエンス, 東京 (1987) pp 100-107.
- 3) 有吉 寛, 桑原正喜: NSE, 広範囲血液・尿化学検査, 免疫学的検査 (下巻). *日本臨床* (1990) **48**, 1035-1037.
- 4) 柴山卓夫, 大塚泰亮, 上岡 博, 堀口 隆, 小谷剛士, 畝川芳彦, 前田忠士, 宮武和代, 瀧川奈義夫, 木村郁郎: 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.
- 5) Ohnoshi T, Hiraki S, Ueda N, Fujii M, Machida K, Ueoka H, Kawahara S, Kiura K, Moritaka T, Kodani T, Kamei H and Kimura I: Phase II study of ifosfamide, cisplatin, and vindesine combination in advanced non-small cell lung cancer. *Acta Med Okayama* (1991) **45**, 357-361.
- 6) 小谷剛士, 大塚泰亮, 上岡 博, 米井敏郎, 平木俊吉, 藤井昌史, 張田信吾, 町田健一, 影山 浩, 佐藤利雄, 上田暢男, 木村郁郎: 肺非小細胞癌 (NSCLC) に対する Ifosfamide (IFX), Cisplatin (CDDP), Vindesine (VDS) 併用療法 (VIP) と CDDP, VDS 併用療法 (VP) の無作為比較試験. *日胸疾会誌* (1993) **31** 増刊号, 164.

- 7) 日本肺癌学会編：肺癌取扱い規約，金原出版，改訂第3版，東京（1987）。
- 8) Betes SE and Longo DL : Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management. *Semin Oncol* (1987) **14**, 102-138.
- 9) Carney DN, Marangos PJ, Ihde DC, Bunn PA, Cohen MH and Minna JD : Serum neuron-specific enolase : A marker for disease extent and response to therapy of small cell lung cancer. *Lancet* (1982) **13**, 583-585.
- 10) Ariyoshi Y, Kato K, Ishiguro Y, Ota K, Sato T and Suchi T : Evaluation of serum neuron-specific enolase as a tumor marker for carcinoma of the lung. *Gann* (1983) **74**, 219-255.
- 11) Esscher T, Steinholtz L, Bergh J, Noeu E, Nilsson K and Pahlman S : Neuron specific enolase : a useful diagnostic serum marker for small cell carcinoma of the lung. *Thorax* (1985) **40**, 85-90.
- 12) Shackney SE, Straus M and Bunn PA : The growth characteristics of small cell lung cancer : in *Small Cell Lung Cancer*, Greco FA, Oldham RK, Bunn PA ed, Grune and Stratton, New York (1981) pp 225-234.
- 13) Feld R, Arriagada R, Ball DL, Mattson K and Sorensen JB : Prognostic factors in non-small cell lung cancer : a consensus report. *Lung Cancer* (1991) **7**, 3-5.
- 14) Addis B, Hamid Q, Ibrahim NBN, Fahney M, Bloom SR and Polak JM : Immunohistochemical markers of small cell carcinoma and related neuroendocrine tumours of the lung. *J Pathol* (1987) **153**, 137-150.
- 15) Bergh J, Esscher T, Steinholtz L, Nilsson K and Pahlman S : Immunocytochemical demonstration of neuron-specific enolase (NSE) in human lung cancers. *Am J Clin Pathol* (1985) **84**, 1-7.
- 16) Said JW, Vimadala S, Nash G, Shintaku IP, Heusser RC, Sassoon AF and Lloyd RV : Immunoreactive neuron-specific enolase, bombesin, and chromogranin as markers for neuroendocrine lung tumors. *Hum Pathol* (1985) **16**, 236-240.
- 17) Graziano SL, Tatum AH, Newman NB, Oler A, Kohman LJ, Veit LJ, Gamble GP, Coleman MJ, Barmada S and O'Lear S : 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.
- 18) Sheppard MN, Corrin B, Bennet MH, Marangos PJ, Bloom SR and Polak JM : Immunocytochemical localization of neuron specific enolase in small cell carcinomas and carcinoid tumours of the lung. *Histopathology* (1984) **8**, 171-181.
- 19) Sundaresan V, Reeve JG, Stenning S, Stewart S and Bleehen NM : Neuroendocrine differentiation and clinical behavior in non-small cell lung tumours. *Br J Cancer* (1991) **64**, 333-338.

**Serum neuron specific enolase (NSE) level in patients  
with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)  
treated with chemotherapy : A possible prognostic indicator**

**Junichirou HIYAMA**

**Second Department of Internal Medicine,**

**Okayama University Medical School,**

**Okayama 700, Japan**

**(Directors: Prof. Emeritus I. Kimura and Prof. M. Harada)**

In an attempt to elucidate the clinical significance of serum NSE level in patients with advanced NSCLC, I determined the pretreatment serum NSE levels in 154 patients who received chemotherapy. Of them, 45 (29%) showed an elevated level of  $\geq 10\text{ng/ml}$ . Patients with elevated NSE level were significantly more frequent in stage IV than in stage III. The median duration of response to chemotherapy was significantly shorter in patient with an elevated level than in those with a non-elevated level (4.9 months vs 6.7 months ;  $p < 0.05$ ). Patients showing an elevated NSE level survived significantly shorter than those showing a non-elevated level (6.2 months vs 13.1 months ;  $p < 0.001$ ). A multivariate analysis revealed that the pretreatment NSE level, clinical stage, and pretreatment serum albumin level were independent prognostic factors in patients with advanced NSCLC receiving chemotherapy. Additionally, I stained 46 tumor specimens histochemically using the anti-NSE antibody. However, the stainability did not correlate with the serum NSE level. These findings indicate that the elevated NSE in the sera did not originate in the expression of neuroendocrine nature of NSCLC tumors but in the bulk of tumors and cell kinetic characteristics, e. g., rapid growth with large cell death.