

Y, Saito K, Nakagawa N, Ishii T, Sato S, Wang XT, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Usefulness of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) for early diagnosis of asthma in patients with nonspecific respiratory symptoms. European Respiratory Society 2009 Annual Congress. Wien, Austria. 2009.9.

9. 佐藤俊, 斎藤純平, 福原敦朗, 二階堂雄文, 猪腰弥生, 齋藤香恵, 仲川奈緒子, 石井妙子, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 呼気一酸化窒素を用いた COPD 患者における吸入ステロイド効果の検討. 臨床喘息研究会 第 17 回学術講演会. 京都, 2009.10.
10. 斎藤純平, 福原敦朗, 佐藤康子, 佐藤俊, 齋藤香恵, 仲川奈緒子, 猪腰弥生, 石井妙子, 谷野功典, 石田卓, 棟方充. 呼気一酸化窒素濃度 (FeNO)測定値には機種差がある. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術集会. 秋田, 2009.10.
11. 斎藤純平. イブニングシンポジウム「重症気管支喘息への取り組み:気管支喘息のバイオマーカー呼気一酸化窒素を中心に」第 59 回日本アレルギー学会秋季学術集会. 秋田, 2009.10.
12. 佐藤俊, 斎藤純平, 福原敦朗, 仲川奈緒子, 石井妙子, 谷野功典, 棟方充. オマリズマブが著効した難治性好酸球性細気管支炎の 2 例. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術集会. 秋田, 2009.10.

総説, 学術講演など

1. 佐藤俊, 斎藤純平, 棟方充. 新しい臨床検査 呼吸器・アレルギー 呼気一酸化窒素(NO)測定一気管支喘息の炎症マーカー. 診断と治療. 97(9): 1767-1772, 2009.
2. 佐藤俊, 棟方充. よくわかる気管支喘息-その診療を極める- 16.c) 運動誘発喘息. pp268-272. 永井書店. 2009.

気管支喘息の診断、治療判定のための簡便な指標としての簡易な気道炎症マーカーの検討
—呼気 NO 測定オフライン法のかかりつけ医での応用の可能性—

Asthma Control Test との比較、安定期 COPD における末梢血 T 細胞サブセットとの関連

研究分担者 白井敏博（静岡県立総合病院呼吸器科）

研究要旨 気管支喘息は慢性の好酸球性炎症が惹起する発作性可逆性の気道閉塞を呈する疾患である。診断および治療評価のために簡便かつ客観的な指標が望まれており、好酸球性気道炎症の証明法として、非侵襲的な呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定が期待されている。プライマリーケア医におけるスクリーニングや疫学的な調査への応用可能な方法論として、オフライン法が挙げられ、拠点施設に共有の分析器を置き各診療施設で回収した呼気を運搬し測定することでより安価に測定しうる。しかし、現時点ではオフライン法の報告に乏しい。そこで、本研究班では気管支喘息患者においてオフライン法による eNO 測定を検討、診療応用の可能性について模索している。当施設では、オンライン法を用いて気管支喘息の日常管理上頻用される Asthma Control Test (ACT) との関連と安定期 COPD における FeNO 値と末梢血 T 細胞サブセットとの関連について検討を加えた。

1) ACT との関連 ACT スコアと肺機能、ピークフロー値、FeNO 値はいずれも弱い相関を認めるのみであり、ACT のトータルコントロールは気道炎症という点では必ずしも完全にはコントロールされていないことが明らかとなった。

2) COPD における FeNO 値と末梢血 T 細胞サブセットとの関連 COPD 患者の末梢血 Tc1 比率は拡散能 (Kco) と有意な負の相関 ($r = -0.45$)、FeNO 値とは正の相関 ($r = 0.50$) を認めることが明らかとなった。

3) オフライン法確立のための条件設定 Sievers 社 kit を用いたオフライン法について、パイロット的に遠隔地 (約 50km の富士宮市立病院) における呼気回収を行い翌日測定した。その結果、オンライン法との相関のみられないことがあり調査したところ、バッグを再使用する場合には洗浄後早期に使用する必要があることが判明した。以上より、ACT は喘息患者のコントロール状況を評価する上で有用なツールであるが、肺機能や FeNO 値と併用すべきであると考えられた。安定期 COPD において、Tc1 細胞は疾患の進行を増強する役割を果たしていることが示唆された。

A 研究目的

気管支喘息は慢性の好酸球性炎症が惹起する発作性可逆性の気道閉塞を呈する疾患である。診断および治療評価のために簡便かつ客観的な指標が望まれており、好酸球性気道炎症の証明法として、非侵襲的な

呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定が期待されている。プライマリーケア医におけるスクリーニングや疫学的な調査への応用可能な方法論として、より汎用性を高くするため、バック内に呼気を回収し測定するオフライン法が挙げられるが、現時点では報告が乏しく、この方

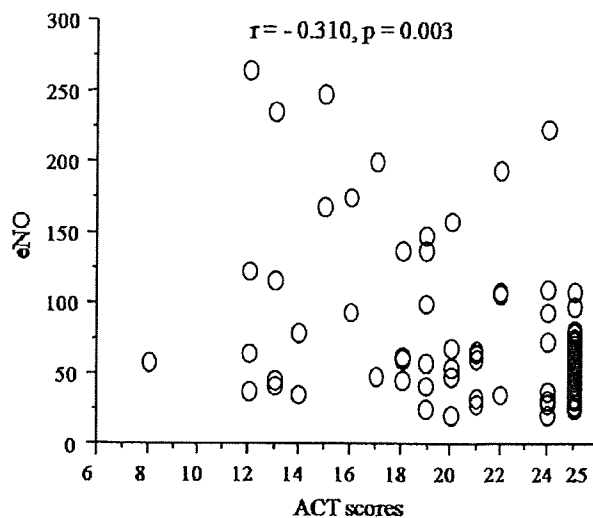
法論の普及には本邦での基礎的データの集積が不可欠である。そこで、本研究班では気管支喘息患者においてオフライン法による eNO 測定と喀痰好酸球、呼吸機能(一秒量、MMF、可逆性、気道過敏性)、Asthma Control Test などとの比較を行い、また遠隔地における測定の実際の条件について検討を行い、方法としての妥当性、診療応用の可能性について模索している。当施設では、オンライン法を用いて気管支喘息の日常管理上頻用される ACT との関連と安定期 COPD における FeNO 値と末梢血 T 細胞サブセットとの関連について検討を加えた。

B. 方法

- 1) ACT との関連 気管支喘息患者 105 例において、FeNO(オンライン法)、ピークフロー、呼吸機能、ACT について調査し、コントロールの程度と比較検討した。
- 2) COPD における FeNO 値と末梢血 T 細胞サブセットとの関連 安定期の COPD 患者 31 例を対象に、末梢血 Th1/Th2, Tc1/Tc2 バランスと肺機能、FeNO 値との関連について検討した。
- 3) オフライン法確立のための条件設定
オフライン法について、30 症例でパイロット的に遠隔地(約 50km の富士宮市立病院)における呼気回収を行い、翌日測定した。
なお、本研究はヘルシンキ宣言を遵守して施行された。

C. 結果

- 1) ACT との相関 ACT スコアは約半数で 25 点満点であった。また、ACT スコアでコントロールの状況を 3 群に分類したところ、ピークフロー、FeNO で有意差を認めた。また、ACT スコアと %FEV1、ピークフロー、ピークフローの変動率、FeNO は有意な相関をした。



- 2) COPD における FeNO 値と末梢血 T 細胞サブセットとの関連 COPD 患者の末梢血 Tc1 比率は拡散能(Kco)と有意な負の相関($r = -0.45$), FeNO 値とは正の相関($r = 0.50$)を認めることが明らかとなった。
- 3) オフライン法確立のための条件設定
Sievers 社 kit で翌日測定可能であった。しかし、オンライン法との相関のみられないことがあり調査したところ、バッグを再使用する場合には洗浄後早期に使用する必要のあることが判明した。

D. 考察

(1)については、ACT にはそれなりの妥当性があると考えられた。しかしながら、25 点満点の自覚上完全にコントロールされていると判定される症例に少なからずピークフローの変動、低肺機能、高 FeNO といった喘息コントロール不良と考えられる症例が存在した。(詳細は Ann Allergy Asthma Immunol. 101:608-613 に報告した。)

(2)については、安定期 COPD において、Tc1 細胞は疾患の進行を増強する役割を果たしており、FeNO 値も疾患の進行度を反映する可能性が示唆された。

(3)また、オフライン法は遠隔地でも測定可能であるが、バッグの再使用にあたっては、これまでの基礎的検討を踏まえ、洗浄後 24 時間以内に使用することが望ましいと考えられた。

E. 結論

ACT は喘息患者のコントロール状況を評価する上で有用なツールであるが、肺機能や FeNO 値と併用すべきであると考えられた。また、COPD における FeNO 値の測定は重症度評価に有用と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1・論文発表

Ozawa Y, Inui N, Naitoh T, Yasuda K, Nagayama M, Shirai T, Suganuma H, Fujii M, Nakamura H, Suda T, Chida K. Phase II study of combination chemotherapy with S-1 and weekly cisplatin in patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2009 Jan; 63(1):68-71.

Shirai T, et al. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders with asthma. Intern Med 2009 Aug; 48(15):1315-21.

Shirai T, et al. Correlation between peripheral blood T-cell profiles and clinical and inflammatory parameters in stable COPD. Allergol Int 2010 (in press).

2・学会発表

白井敏博、池田政輝、森田悟、朝田和博、鈴木研一郎、須

田隆文、千田金吾:帰宅誘発後のAlveolarNO上昇を確認しえた住宅関連過敏性肺炎の1例. 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会. (2009.6 月岐阜)

白井敏博、美甘真史、池田政輝、森田悟、朝田和博、鈴木研一郎、須田隆文、千田金吾:COPDの日常診療における呼気NO測定の意義. 第49回日本呼吸器学会総会. (2009.6 月東京)

白井敏博、美甘真史、森和貴、池田政輝、宍戸雄一郎、秋田剛史、森田悟、朝田和博、須田隆文、千田金吾:軽・中等症持続型喘息におけるサルメテロール/フルチカゾン配合剤(SFC)の有用性. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会. (2009.10 月秋田)

白井敏博、安枝浩、齊藤明美、谷口正実、秋山一男、土屋智義、須田隆文、千田金吾:成人喘息患者のコントロールレベルにおよぼす室内環境アレルゲンの暴露および感作状況の影響. 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会. (2009.10 月秋田)

気管支喘息の診断、治療判定のための簡便な指標としての簡易な気道炎症マーカーの検討

—呼気 NO 測定オフライン法のかかりつけ医での応用の可能性—

SIEVERS 法の検討

研究代表者 粒来崇博(国立病院機構相模原病院アレルギー科)

研究協力者 秋山一男 鈴木澤尚実 押方智也子 東憲孝 谷口正実 前田裕二 大友守 関谷潔史

飛田友馬 谷本英則 龍野清香 (国立病院機構相模原病院臨床研究センター)

池原邦彦 (池原内科クリニック) 西川正憲 草野暢子 (藤沢市民病院)

飛鳥井洋子 (あすかい内科)

研究要旨 気管支喘息は慢性の好酸球性炎症が惹起する発作性可逆性の気道閉塞を呈する疾患である。診断および治療評価のために簡便かつ客観的な指標が望まれており、好酸球性気道炎症の証明法として、非侵襲的な呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定が期待されている。プライマリーケア医におけるスクリーニングや疫学的な調査への応用可能な方法論として、オフライン法が挙げられ、拠点施設に共有の分析器を置き各診療施設で回収した呼気を運搬し測定することでより安価に測定しうる。しかし、現時点ではオフライン法の報告に乏しい。そこで、本研究班では気管支喘息患者においてオフライン法による eNO 測定を検討、診療応用の可能性について模索している。当施設では、平成 20 年度には SIEVERS Bag collection kit の妥当性、遠隔地測定における条件設定、気道過敏性との関連について調査し、1) ばらつき補正のため SIEVERS キットはキットごとの調査が必要、2) 気管支喘息診断のカットオフ値設定 (非喫煙者群において、AUC=0.83、30 ppb) 3) 遠隔地測定の実際の条件設定 (4℃で保管すると 48 時間後まで安定)、4) 気道過敏性との比較 (eNO 高値群 (n=92) では eNO と PC₂₀ が相関し、PC₂₀ と呼吸機能は相関しない一方、eNO 正常群 (n=100) では PC₂₀ と eNO は相関せず、呼吸機能の指標と相関) と報告した。本年度はこれを踏まえ、以下の 3 点について検討した。1) 治療経過における FeNO の変化: FeNO、呼吸機能は改善に伴い 4 週目で正常に近くなり、12 週目は 4 週目と同じレベルを維持する 2) 気道過敏性の治療による変化と FeNO: 一年間の治療継続で気道過敏性はより改善した。気道過敏性が改善する症例では FeNO の前値が高値であり、また FeNO の変化は気道過敏性の変化と相関する。3) 方法論の安定性と診断上注意すべき点: 呼気測定ができなかったのは SIEVERS 法で 11251 例中 1 例 (心因性)、CEIS 法で 11215 例中 36 例 (心因性か FEV1<1.0L の低肺機能) で、ほとんどの症例で侵襲なく回収できた。平成 15-18 年の NO30ppb 以上かつ気道過敏性施行の 1460 例のうち、大多数が喘息で、喘息以外の症例の内訳は、30-50ppb ではアトピー咳嗽 15 名、COPD33 例、心因性咳嗽 7 名、50ppb 以上ではアトピー咳嗽 4 名、COPD4 名、副鼻腔炎 3 名である、との結果を得た。これらにより安全性、耐久性、治療応用上 ICS 治療導入の妥当性が示された。これらを踏まえ、次年度は遠隔地測定を推進する予定としている。

A 研究目的

気管支喘息は慢性の好酸球性炎症が惹起する発作性可逆性の気道閉塞を呈する疾患である。診断および治療評価のために簡便かつ客観的な指標が望まれており、好酸球性気道炎症の証明法として、非侵襲的な呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 測定が期待されている。プライマリーケア医におけるスクリーニングや疫学的な調査への応用可能な方法論として、より汎用性を高くするため、バック内に呼気を回収し測定するオフライン法が挙げられる。この方法では、拠点施設に共有の分析器を置き各診療施設で回収した呼気を運搬し測定することでより安価に測定しうる。しかし、現時点ではオフライン法の報告に乏しく、この方法論の普及には本邦での基礎的データの集積が不可欠である。そこで、本研究班では気管支喘息患者においてオフライン法による eNO 測定と喀痰好酸球、呼吸機能(一秒量、MMF、可逆性、気道過敏性)、Asthma Control Test などとの比較を行い、また遠隔地における測定の実際の条件について検討を行い、方法としての妥当性、診療応用の可能性について模索している。当施設では、オフライン法のうち、商業販売されている SIEVERS Bag collection kit の妥当性、遠隔地測定における条件設定、気道過敏性との関連について調査する。

B. 方法

以下の3検討を行った。

1) 治療経過における FeNO の変化:

当院外来を受診した未治療気管支喘息 36 名についてガイドラインに基づいた治療をして 12 週間観察、呼吸機能と FeNO の変化を観察した。

2) 気道過敏性の治療による変化と FeNO:

当院外来受診中の治療により安定した気管支喘息 41 例を一年間治療固定し、前後で FeNO、気道過敏性を評価、変化量と前値の比較及び変化量同士で気道過敏性の変化の予測ができるか検討した。

3) 方法論の安定性と診断上注意すべき点:

平成 15-20 年の当院で FeNO 測定を施行したのべ 11000 名での測定時の副作用、影響因子について調査。また、喘息様症状を呈して気道過敏性で精査した症例群から NO 高値症例を抽出、原因疾患について調査した。

(FeNO、気道過敏性検査について)

FeNO はオフライン法で測定した。SIEVERS 法は、SIEVERS 社オフラインキットを用い、最大吸気から一定流量 (10[cmH₂O]、70[ml/sec]) で呼出、死腔分を排気後ミラーバックに回収した。CEIS 法では CEIS 法用キットを用い、最大吸気から一定流量 (15[cmH₂O]、50[ml/sec]) で呼出、死腔分を排気後ミラーバックに回収した。回収後 18 時間以内に SIEVERS 社 NO analyzer (280NOA) で測定した。気道過敏性検査は、アセチルコリン (Ach) に対する過敏性を標準法で評価し、PC₂₀を指標とした。

C. 結果

1) 治療経過における FeNO の変化: FeNO、呼吸機能は改善に伴い 4 週目で正常に近くなり、12 週目は 4 週目と同じレベルを維持する(詳細はアレルギーに掲載)。

2) 気道過敏性の治療による変化と FeNO: 治療により症状は安定しているが、少なからず気道過敏性は残存し、その後一年間の治療継続で気道過敏性はより改善した。気道過敏性が改善する症例では

FeNO の前値が高値であり、また FeNO の変化は気道過敏性の変化と相関したため、FeNO である程度気道過敏性の改善度を予測できると考えられた(詳細は Allergology International に掲載)。

3) 方法論の安定性と診断上注意すべき点: 呼気測定ができなかったのは SIEVERS 法で 11251 例中 1 例(心因性)、CEIS 法で 11215 例中 36 例(心因性か FEV1 < 1.0L の低肺機能)であり、ほとんどの症例で侵襲なく回収できた。また、CEIS キットはのべ 5000 症例で故障なく回収できた。平成 15-18 年の NO30ppb 以上かつ気道過敏性施行の 1460 例のうち、非喘息症例の内訳は、30-50ppb ではアトピー咳嗽 15 名、COPD33 例、心因性咳嗽 7 名、50ppb 以上ではアトピー咳嗽 4 名、COPD4 名、副鼻腔炎 3 名であった。

D. 考察

1) 治療経過における FeNO の変化については、ガイドラインに基づいた治療において、治療開始当初の治療反応性に応じて FeNO が変動し、連続測定していくことで喘息の病状が評価可能であることが示された。これは、既報告に一致しており、妥当性は高いと考えられる。

2) 気道過敏性の治療による変化と FeNO からは、長期的治療を行った際の FeNO の位置づけが反映される。もともと気道過敏性と FeNO の治療反応性には時間差が存在すると報告されており(JACI2003)、判定には留意する必要があると考えられていた。また、治療評価の有用性について、ガイドラインを基準とした治療調節群と FeNO を加えた群で比較して必ずしも上回る評価は得られておらず、位置づけが不明確であった。当研究により、治療により症状は安定していても、少なからず気道過敏性が残存する

症例が存在し、その後一年間の治療継続で気道過敏性はより改善しうること、そうした気道過敏性が改善する症例では FeNO の前値が高値であり、また FeNO の変化は気道過敏性の変化と相関することが示された。このことは、治療反応性の時間差を考慮し一年単位での FeNO の変化を計測評価することは、ある程度気道過敏性の改善度を予測できることを示している。今まで FeNO を用いた治療調節の報告では、1ヶ月単位の微調整を繰り返している。少なくとも数ヶ月の FeNO 改善が維持されていることを確認すれば、気道過敏性との時間差の弱点を補うことができると考えられる。

3) オフライン法の安定度、耐久性等の評価については、レトロスペクティブに解析した。呼気測定ができなかったのは SIEVERS 法で 11251 例中 1 例(心因性)、CEIS 法で 11215 例中 36 例(心因性か FEV1 < 1.0L の低肺機能)であり、ほとんどの症例で侵襲なく回収でき、安全性が極めて高いことが証明できた。また、CEIS キットはのべ 5000 症例で故障なく回収でき、耐久性も優れていると考えられた。また、一般臨床に応用する場合、FeNO を評価して無駄な治療や過剰治療を行う危険性を評価しなければならないが、平成 15-18 年の NO30ppb 以上かつ気道過敏性施行の 1460 例のうち、喘息でなかった症例の内訳は、30-50ppb ではアトピー咳嗽 15 名、COPD33 例、心因性咳嗽 7 名、50ppb 以上ではアトピー咳嗽 4 名、COPD4 名、副鼻腔炎 3 名であった。大多数が喘息であり、またアトピーがいそう、COPD はもともと吸入ステロイドが治療の選択肢にある疾患である。副鼻腔炎に十分注意すれば、FeNO が高値で喘息様の症状を呈する症例群において、副作用がほとんどないとかんがえられる中等量の吸入ステロイドを試していくメリットは高い、危険性は少ない、と考えら

れた。また、搬送条件について、川崎医科大学 清水医師より4℃なら1週間まで安定しているとの報告がなされたため、当班で追試を行ったが、同様の結果であった。このことは冷蔵庫保存で週一回の回収で十分対応できることを示しており、地域医療における応用時の融通を高めると考えられた。

E. 結論

SIEVERS 法は治療経過の評価で気道過敏性とも関連し、治療評価指標として有用と考えられた。また、方法論は非侵襲的で、キットは繰り返し測定でも問題なく回収でき、耐久性も証明された。また、FeNO 高値症例では、大多数がICS治療に反応しうる疾患であり、FeNO 高値でICS導入を行う妥当性はあると考えられた。以上よりSIEVERS法はFeNO測定法として妥当性を持ち、臨床応用可能と考えられた。また、遠隔測定については保存に留意することで7日後まで安定して保管することが出来、遠隔地での測定が可能であることを示した。今後は、これを踏まえ関連施設による遠隔地測定の実際の運用をすすめていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tsuburai T₂ et al. Changes in Exhaled Nitric Oxide Measured by Two Offline Methods Predict Improvements in Bronchial Hyperresponsiveness after Inhaled Steroid Therapy in Japanese Adults with Asthma. Allergol Int. 2009 Aug 25;58(4). 537-542

粒来崇博ほか 成人気管支喘息患者における治療効果と呼気中一酸化窒素濃度の変化
アレルギー 2008 Dec;57(12):1293-301

2. 学会発表

粒来崇博ほか: FeNO と気道過敏性でみる長時間作用型β刺激薬(LABA)の安全性 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009.11 秋田

3. 総説、学術講演など

粒来崇博: 成人喘息管理における FeNO の可能性: 第15回 Allergy Forum in Gunma 2009.4 前橋
粒来崇博: 治療管理の指標としての FeNO: 喘息治療を患者背景から考える一気道炎症をターゲットとした Step Down 治療ー 2009.7 東京

別添5

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石塚 全、 土屋 智	気管支喘息	日本臨床内科 医学会	内科診療実践マ ニュアル	日本医学出 版	東京	2009	246-256

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
粒来崇博 他	成人気管支喘息患者にお ける治療効果と呼気中一酸 化窒素濃度(FeNO: The Fraction of Exhaled Nitric Oxide)の変化	アレルギー	57(12)	1293-1301	2008
Tsuburai T, et al.	Changes in Exhaled Nitric Oxide Measured by Two Offline Methods Predict Improvements in Bronchial Hyperres ponsiveness after Inhaled Steroid Therapy in Japanese Adults with Asthma	Allergology International	58(4)	537-542	2009
Yoshioka M, Atsuta R, et al.	Role of mulgidrug resistan ce-associated protein 1 in the pathogenesis of all ergic airway inflammation	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol	296	L30-L36	2009
Ono A, Utsugi M, Masubuchi K, Ishizuka T, et al.	Glutathione redox regulates TGF-beta- induced fibrogenic effects through Smad3 activation.	FEBS Lett	583	357-362	2009
Mogi C, Tobo M, Tomura H, Murata N, He XD, Sato K, Kimura T, Ishizuka T, et al.	Involvement of proton- sensing TDAG8 in extracellular acidification-induced inhibition of proinflammatory cytokine production in peritoneal macrophages.	J Immunol	182	3243-3251	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Utsugi M, Dobashi K, Ono A, Ishizuka T, et al	PI3K p110beta positively regulates lipopolysaccharide- induced IL-12 production in human macrophages and dendritic cells and JNK1 plays a novel role	J Immunol	182	5225-5231	2009
Hisada T, Ishizuka T, Aoki H, Mori M	Resolvin E1 as a novel agent for the treatment of asthma	Expert Opin Ther Targets	13(5)	513-522	2009
佐藤 俊 他	呼気一酸化窒素(NO)測定 —気管支喘息の炎症マーカー	診断と治療	97(9)	1767-1772	2009
斎藤純平、 佐藤 俊 他	呼気一酸化窒素濃度 (FeNO)測定値には機種差 がある	日本呼吸器学会雑 誌	48(1)	17-22	2010
Shirai T, et al.	Correlation between Peripheral Blood T-cell Profiles and Clinical and Inflammatory Parameters in Stable COPD	Allergology International	59(1)	75-82	2010
Shirai T, et al.	Eosinophil-Associated Gastrointestinal Disorders with Asthma: Immunohistochemical Analyses	Inter Med	48	1315-1321	2009
Ozawa Y, Shirai T, et al.	Phase II study of combination chemotherapy with S-1 and weekly cisplatin in patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer	Lung Cancer	63	68-71	2009

