

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名 : (日本語) 小児期に冠動脈後遺症を来す川崎病における抗血小板薬治療の再評価に関する研究  
(英語) Re-evaluation of antiplatelet medicine treatments in Kawasaki disease
- 研究開発担当者 (日本語) 国立成育医療研究センター 教育研修部 部長 石黒 精  
所属 役職 氏名 : (英語) National Center for Child Health and Development, Department of Postgraduate Education and Training, Head, Akira Ishiguro
- 実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 川崎病における抗血小板薬の効果に関する解析  
開発課題名 : (英語) Effects of antiplatelet medicines in Kawasaki disease
- 研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 院長 賀藤 均  
所属 役職 氏名 : (英語) National Center for Child Health and Development, Director, Hitoshi Kato
- 分担研究 (日本語) 改訂川崎病急性期治療ガイドラインの臨床評価  
開発課題名 : (英語) Clinical evaluation of the revised guideline for the treatment of acute Kawasaki disease
- 研究開発分担者 (日本語) 東邦大学医学部 心血管病研究先端統合講座 教授 佐地 勉  
所属 役職 氏名 : (英語) Advanced and Integrated Cardiovascular Research Course in the Young and Adolescence, Faculty of Medicine, Toho University, Professor, Tsutomu Saji
- 分担研究 (日本語) 抗血小板薬治療の効果に関する解析  
開発課題名 : (英語) Analysis of the effect of anti-platelet therapy.

研究開発分担者 (日本語) 京都府立医科大学小児科・学内講師 池田和幸  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine  
Graduate School of Medical Science, Lecturer, Kazuyuki Ikeda

分担研究 (日本語) 研究プロトコル検討・倫理性評価  
開発課題名 : (英語) Evaluation of ethics in research protocol

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター 開発企画部 部長  
斉藤和幸  
所属 役職 氏名 : (英語) National Center for Child Health and Development, Department of Development  
Strategy, Head, Kazuyuki Saito

分担研究 (日本語) 臨床試験計画書開発と統計解析に関する研究  
開発課題名 : (英語) Research for developing protocol and analysis plan

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 生物統計室 室長 井上永介  
所属 役職 氏名 : (英語) National Center for Child Health and Development, Division of Biostatistics,  
Chief, Eisuke Inoue

分担研究 (日本語) 尿中 11- デヒドロトロンボキサン B2 (11-DTXB2) 測定  
開発課題名 : (英語) Determination of urine 11-DTXB2

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター  
高度診断研究部 分子診断研究室 室長 國島伸治  
所属 役職 氏名 : (英語) National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Clinical Research  
Center, Department of Advanced Diagnosis, Laboratory for Molecular  
Diagnosis, Chief, Shinji Kunishima

分担研究 (日本語) 川崎病における抗血症薬の効果に関する系統的レビュー  
開発課題名 : (英語) Systematic review of antiplatelet medicines in Kawasaki disease

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 開発企画部 臨床研究企画室 小林 徹  
所属 役職 氏名 : (英語) National Center for Child Health and Development, Division of Clinical Research  
Planning, Chief, Tohru Kobayashi

分担研究 (日本語) 川崎病患者における流血下血小板血栓形成の評価  
開発課題名 : (英語) Assessment of platelet thrombus formation under flow chamber system  
in patients with Kawasaki disease

研究開発分担者 (日本語) 奈良県立医科大学 小児科 准教授 野上恵嗣

所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatrics, Nara Medical University, Assistant professor,  
Keiji Nogami

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

【背景】川崎病は乳幼児に好発する全身性血管炎であり、年間 150 人発生する冠動脈瘤が臨床上的の問題となる。川崎病では血小板活性化、凝固因子増加、血流障害があるため、血小板凝集抑制を期待してアスピリンが長年使用されてきた。しかし、アスピリン無効の成人例が知られており、川崎病患者に抗血小板薬が無効とわからずに使われている可能性がある。

【方法】慢性期の治療法を開発するために抗血小板薬の使用実態をアンケートおよび系統的レビューによって調べた。また、川崎病の急性期にアスピリン投与の単群で VerifyNow system を用いて血小板凝集能を経時的に測定し、血小板凝集抑制の有無によって血栓形成傾向を比較した。

【結果と考察】抗血小板薬使用のアンケート調査では、冠動脈瘤を合併した川崎病症例にはアスピリンが、単独または他の抗血小板薬やワルファリンとの併用で広く使われていることが明らかになった。横浜市立大学小児科学講座のグループとともに、川崎病の抗血小板薬の有効性と安全性に関する系統的レビューを実施した。543 論文中、18 論文を適格論文として抽出した。研究デザインはすべて後方視的観察研究であり、アスピリン治療前後比較が 5 編、抗血小板薬の比較が 13 編であった。検査手法が 4 種類、抗血小板薬の種類ならびに用法用量が多種類のため、異質性が高くメタ解析は不能であった。各研究のバイアスリスクが高いため、現在抗血小板薬の効果に関して信頼に足る検討は存在しないという結論が得られた。本研究の結果が、将来適応取得のための基礎データとなると考える。

また、東京都立小児総合医療センターのグループと共同で、遠隔期川崎病患者における心血管イベントを予防するための適切な管理基準を明らかにするための多施設共同後方視的登録研究 (Z Score Project 2<sup>nd</sup> Stage) を実施した。冠動脈内径 Z score 値、性別、IVIG 不応例が心血管イベントに関連する独立因子であった。これらの結果を踏まえ、冠動脈瘤をともなう川崎病患者のレジストリ研究 (KIDCAR) を日本川崎病学会と共同で開始した。

さらに、川崎病の急性期にアスピリン内服前後で経時的に血小板凝集能を測定できたのは 30 症例であった。そのうち、6 例ではアスピリン内服後にも凝集抑制が不十分であった。今回の検討症例には冠動脈病変や血栓症の合併がなかったが、D ダイマーが増加した症例もあったため、川崎病におけるアスピリン抵抗性の意義については、検討症例を増やして詳細に検討する予定である。本研究における採血手技・方法の確認・検討及び測定の進捗状況などを把握することを目的として、効果安全性委員会が開催された。このデータの解析結果をもとに、効果安全性委員会に提言を行って了承された。

本研究の成果を今後、川崎病急性期治療ガイドライン改訂に生かしていく。なお、本研究は、大規模前向き研究が倫理的に許容されるためのエビデンスを集めるパイロット研究と位置づけており、前向き介入試験を計画する予定である。

## **[Background]**

Kawasaki disease (KD) is a systemic vasculitis of childhood. Coronary aneurysm is a major complication in KD and has an incidence of 150 patients (1%) with KD in Japan. The standard in KD treatment uses aspirin for inhibiting platelet aggregation due to the abnormal activation of platelet function, increased coagulation factors, and impaired hemodynamics caused by vasculitis. However, aspirin intolerance can disturb the anti-platelet effects of the drug in children with KD. We herein re-evaluated the anti-platelet effects of aspirin in children with KD.

## **[Methods]**

To develop appropriate treatments for the chronic phase of KD, we studied anti-platelet treatments using a survey in Japan and a systematic review. To determine the exact effects of aspirin during the acute phase of KD, we sequentially studied platelet aggregation before and after commencing aspirin treatment using the VerifyNow system and compared thromboembolism formation between KD patients with and without aspirin intolerance.

## **[Results and Discussion]**

We conducted a systematic review of the efficacy of anti-platelet treatment for KD patients. Eighteen retrospective observational studies were retrieved in accordance with pre-defined criteria. High heterogeneity among these studies prevented us from combining the results. We concluded there were no reliable studies examining the efficacy of anti-platelet treatment for KD patients.

We also investigated a multicenter retrospective observational study (Z Score Project 2nd Stage) to clarify the relationship of the Z score to the occurrence of time-dependent coronary events in KD patients with coronary artery abnormalities. Large coronary artery abnormalities defined by a Z-score of the coronary artery internal diameter and male gender were found to be independent risk factors for coronary events. Based on these findings, we launched a multicenter, prospective registry study of KD patients with coronary artery aneurysms (KIDCAR) supported by the Japanese Society of Kawasaki Disease.

We sequentially studied platelet aggregation in 30 KD patients before and after the beginning of aspirin treatment and found that platelet aggregation was not suppressed in six patients even after treatment. D-dimer levels were higher in patients with, than in those without, aspirin intolerance. With the aim of clarifying the current status and quality of the study, we conducted an interim evaluation and established a data monitoring committee, which has accepted the findings of our report.

The present research project, a pilot study designed to collect evidence that large-scale prospective studies are ethically acceptable, should provide impetus for the development of a new plan for a prospective intervention study. In addition, our study will strengthen the development of new Japanese guidelines for the management of acute KD.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 4 件、国際誌 15 件)

1. Kobayashi T, Fuse S, Sakamoto N, Mikami M, Ogawa S, Hamaoka K, Arakaki Y, Nakamura T, Nagasawa H, Kato T, Jibiki T, Iwashima S, Yamakawa M, Ohkubo T, Shimoyama S, Aso K, Sato S, Saji T; Z Score Project Investigators. A New Z Score Curve of the Coronary Arterial Internal Diameter Using the Lambda-Mu-Sigma Method in a Pediatric Population. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:794-801.e29
2. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger A, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah, PB, Kobayashi T, Wu MH, Saji B, Pahl E. On behalf of the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A scientific statement for health professionals from the Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2016, Epub Ahead of Print doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484.
3. Shoda T, Ishitsuka K, Kobayashi T, Ota E, Mori R. TNF- $\alpha$  blockers for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11: CD012448.
4. Nomura O, Fukuda S, Ota E, Ono H, Ishiguro A, Kobayashi T. Monoclonal antibody therapy for Kawasaki disease: a protocol for systematic reviews and meta-analysis. *Syst Rev*. 2016;5:60.
5. Onouchi Y, Fukazawa R, Yamamura K, Suzuki H, Kakimoto N, Suenaga T, Takeuchi T, Hamada H, Honda T, Yasukawa K, Terai M, Ebata R, Higashi K, Saji T, Kemmotsu Y, Takatsuki S, Ouchi K, Kishi F, Yoshikawa T, Nagai T, Hamamoto K, Sato Y, Honda A, Kobayashi H, Sato J, Shibuta S, Miyawaki M, Oishi K, Yamaga H, Aoyagi N, Yoshiyama M, Miyashita R, Murata Y, Fujino A, Ozaki K, Kawasaki T, Abe J, Seki M, Kobayashi T, Arakawa H, Ogawa S, Hara T, Hata A, Tanaka T. Variations in ORAI1 Gene Associated with Kawasaki Disease. *PLOS One*. 2016, 11, e0145486.
6. Ikeda K, Mizoro Y, Ameku T, Nomiya Y, Mae SI, Matsui S, Kuchitsu Y, Suzuki C, Hamaoka-Okamoto A, Yahata T, Sone M, Okita K, Watanabe A, Osafune K, Hamaoka K. Transcriptional Analysis of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease Using an Induced Pluripotent Stem Cell Disease Model. *Circ J*. 2016,81,110-118.
7. Suzuki C, Nakamura A, Miura N, Fukai K, Ohno N, Yahata T, Okamoto-Hamaoka A, Fujii M, Yoshioka A, Kuchitsu Y, Ikeda K, Hamaoka K. Non-receptor type, proline-rich protein tyrosine kinase 2 (Pyk2) is a possible therapeutic target for Kawasaki disease. *Clin Immunol*. 2017,179,17-24.
8. Ito F, Ito T, Suzuki C, Yahata T, Ikeda K, Hamaoka K. The Application of a modified d-ROMs test for measurement of oxidative stress and oxidized high-density lipoprotein. *Int J Mol Sci*. 2017,18.pii: E454.

9. Yahata T, Hamaoka K. Oxidative stress and Kawasaki disease: how is oxidative stress involved from the acute stage to the chronic stage? *Rheumatology (Oxford)*. 2017, 56, 6-13.
10. Simeoni I, Stephens JC, Hu F, Deevi S, Megy K, Bariana TK, Lentaigne C, Schulman S, Sivapalaratnam S, Vries MJA, Westbury SK, Greene D, Papadia S, Alessi MC, Attwood A, Ballmaier M, Baynam G, Bermejo E, Bertolli M, Bray P, Bury L, Cattaneo M, Collins P, Daugherty L, Favier R, French D, Furie B, Gattens M, Germeshausen M, Ghevaert C, Goodeve A, Guerrero J, Hampshire DJ, Hart D, Heemskerk J, Henskens Y, Hill M, Hogg N, Jolley JD, Kahr W, Kelly AM, Kerr R, Kostadima M, Kunishima S, Lambert MP, Liesner R, Lopez J, Mapeta R, Mathias M, Millar CM, Neerman-Arbez M, Nurden AT, Nurden P, Othman M, Peerlinck K, Perry DJ, Poudel P, Reitsma P, Rondina M, Smethurst P, Stevenson W, Szkotak A, van Geet C, Whitehorn D, Wilcox D, Zhang BI, Vilk SR, Gresele P, Bellissimo D, Penkett CJ, Laffan MA, Mumford AD, Rendon A, Gomez K, Freson K, Ouwehand WH, Turro E: A comprehensive high-throughput sequencing test for the diagnosis of inherited bleeding, thrombotic and platelet disorders. *Blood*, 2016;127:2791-2803..
11. Kitamura K, Okuno Y, Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Muramatsu H, Kobayashi R, Furukawa K, Miyano S, Kojima S, Ogawa S, Kunishima S: Functional characterization of a novel *GFI1B* mutation causing congenital macrothrombocytopenia. *J Thromb Haemost*, 2016;14:1462-9.
12. Sivapalaratnam S, Westbury SK, Stephens JC, Greene D, Downes K, Kelly AM, Lentaigne CE, Astle W, Huizinga EG, Nurden P, Papadia S, Peerlinck K, Penkett CJ, Perry DJ, Rougley C, Simeoni I, Stirrups K, Hart DP, Tait RC, Mumford AD, NIHR BioResources, Laffan MA, Freson K, Ouwehand WH, Kunishima S, Turro E: Rare variants in *GP1BB* are responsible for autosomal dominant macrothrombocytopenia. *Blood* 2017;129:520-4.
13. Ishiguro A, Ezinne CC, Michihata N, Nakadate H, Manabe A, Taki M, Shima M. Pediatric thromboembolism: A national survey in Japan. *Int J Hematol*. 2017;105:52-8.
14. Tetsuhara K, Ishiguro A, Michihata N, Sensaki S, Nakadate H, Kimura Y, Tomizawa D, Matsumoto K. Pediatric thromboembolism in the national children's hospital of Japan. *Indian J Pediatr*. 2016;83:1077-81.
15. Yoshida M, Oana S, Masuda H, Ishiguro A, Kato H, Ito S, Kobayashi T, Abe J: Recurrence of fever after initial intravenous immunoglobulin treatment in children with Kawasaki disease. *Clin Pediatr* (in press)
16. 黒川愛恵, 益田博司, 小林 徹, 小野 博, 賀藤 均, 今留謙一, 阿部 淳, 阿部裕一, 伊藤秀一, 石黒 精: インフリキシマブが著効した可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症を合併した川崎病の幼児例. 日臨免疫会誌 (印刷中)
17. 益田博司, 小野 博, 阿部 淳, 小穴慎二, 土田 尚, 小林 徹, 石黒 精, 今留謙一, 伊藤秀一, 賀藤 均: 大量ガンマグロブリン療法不応の川崎病に対するインフリキシマブ療法: a single institute study. *日小児循環器会誌*, 2017; 33: 43-49.

18. 黒川愛恵, 小林 徹, 関戸雄貴, 鈴木孝典, 益田博司, 小野 博, 賀藤 均, 今留謙一, 阿部 淳, 伊藤秀一, 福田清香, 野村 理, 石黒 精: 日本川崎病学会発表演題の系統的レビューに基づいた川崎病臨床研究のトレンド. 心臓, 2016; 48(12): 1439-1430.
19. 池田和幸, 鈴木千夏, 八幡倫代, 朽津有紀, 岡本亜希子, 小澤誠一郎, 松尾憲典, 足立晋介, 内藤岳史, 濱岡建城. 京都地区におけるステロイド初期併用療法の効果検証. Progress in Medicine. 2016, Vol.36 No.7.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Advanced Knowledge on Kawasaki Disease, Overview of Revised Japanese Guideline and Future Perspectives, 口頭, Tohru Kobayashi, 8th Asian Congress of Pediatric Infectious Disease, 2016/11/9, 国外
2. Acute management of Kawasaki disease, 口頭, Tohru Kobayashi, The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop 2017, 2017/3/26, 国内
3. Kawasaki Disease: Update 2017: Coronary Vasculitis in Children, 口頭, Tohru Kobayashi, The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop 2017, Luncheon Seminar, 2017/3/28, 国内
4. Characteristics of Kawasaki disease in patients with low risk scores for IVIG non-responsiveness, 口頭, Suzuki T, Masuda H, Michihata N, Ishiguro A, Kubota M, Ito S, Ono H, Kobayashi T, Imadome K, Kato H, Abe J, 2016 Pediatric Academic Societies' Annual Meeting, Baltimore, 2016/5/10, 国外.
5. Further classification of neutrophil non-muscle myosin heavy chain IIA localization for efficient genetic diagnosis of *MYH9* disorders. 口頭, Kunishima S, Kada A, Hao J. XXIX International Symposium on Technical Innovations in Laboratory Hematology, Milano, Italy, 2016, 5/12, 2016 国外
6. Analysis of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease Using iPSC Disease Model. Poster. Ikeda K, Ameku T, Mae S, Matsui S, Kuchitsu Y, Suzuki C, Okamoto-Hamaoka A, Yahata T, Sone M, Okita K, Watanabe A, Osafune K, Hamaoka K. Transcriptional The 6th Congress of The Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society (APPCS2016). 2016/10/20, Shanghai, China. 国外
7. Differential diagnosis of congenital macrothrombocytopenia -12-year experience in Nagoya -Platelets2016. 9<sup>th</sup> 口頭, Kunishima S, Saito H. International Symposium, Wellesley, Massachusetts, USA, 2016, 9, 16-20, 国外
8. Validation of the several coronary artery Z score models using 3,216 Japanese healthy children's data. ポスター, Mikami M, Kobayashi T, Fuse S, Sakamoto N, Kato H, Ishiguro A, Ono H, Masuda H, Saji T and Z score project investigators, 2016 International Congress of Pediatrics, Vancouver, Canada, 2016.8.20, 国外.
9. 川崎病急性期において初回治療の有効性を測定する新規スコアの開発, 口頭, 大熊喜彰, 今中恭子, 吉兼由佳子, 須田憲治, 武田充人, 佐地 勉, 市田露子, 高橋啓, 廣江道昭, 七野浩之, 第119回日本小児科学会, 2016/05/13, 国内

10. 川崎病発症後検体における網羅的病原体ゲノム検索, 口頭, 澤友歌, 青木弘太郎, 木村聡一郎, 石井良和, 館田一博, 直井和之, 池原聡, 高月晋一, 中山智孝, 松裏裕行, 小原明, 佐地 勉, 第 36 回日本川崎病学会, 2016/9/30, 国内
11. iPS 細胞疾患モデルを用いたガンマグロブリン不応川崎病の病態解明. 口頭 (ミニシンポジウム). 池田和幸, 天久朝廷, 野宮 唯, 中村正裕, 前 伸一, 松井敏, 朽津有紀, 鈴木千夏, 岡本亜希子, 吉岡綾子, 八幡倫代, 渡辺 亮, 沖田圭介, 曾根正勝, 長船健二, 濱岡建城. 第 52 回日本小児循環器学会・学術集会. 東京. 2016/7/7. 国内
12. 京都地区におけるステロイド初期併用療法の効果検証. ポスター, 池田和幸, 八幡倫代, 岡本亜希子, 鈴木千夏, 吉岡綾子, 朽津有紀, 久保慎吾, 河井容子, 中川由美, 小澤誠一郎, 濱岡建城. 第 52 回日本小児循環器学会・学術集会. 東京. 2016/7/8. 国内
13. 川崎病遠隔期管理における n-3 系不飽和脂肪酸測定 of 臨床的意義. 口頭, 八幡倫代, 池田和幸, 岡本亜希子, 鈴木千夏, 吉岡綾子, 濱岡建城. 川崎病治療懇話会. 東京. 2016/7/6. 国内
14. 京都地区におけるステロイド初期併用療法の効果検証. 口頭, 池田和幸, 鈴木千夏, 八幡倫代, 森下祐馬, 久保慎吾, 河井容子, 中川由美, 小澤誠一郎, 松尾憲典, 足立晋介, 内藤岳史, 濱岡建城. 第 4 回京滋川崎病フォーラム. 京都. 2016/7/23. 国内
15. 全身型若年性特発性関節炎との鑑別に苦慮した心タンポナーデ併発川崎病の 1 例. ポスター, 池田和幸, 森下祐馬, 竹下直樹, 河井容子, 八幡倫代, 鈴木千夏, 吉岡綾子, 小林奈歩, 清沢伸幸, 濱岡建城. 第 36 回 日本川崎病学会・学術集会. 横浜. 2016/9/30. 国内
16. 血管新生抑制をターゲットとした川崎病治療の可能性～川崎病モデル動物を用いた検討～. 口頭, 鈴木千夏, 中村明宏, 沖垣光彦, 深井邦剛, 大野尚仁, 三浦典子, 八幡倫代, 岡本亜希子, 吉岡綾子, 池田和幸, 濱岡建城. 第 36 回 日本川崎病学会・学術集会. 横浜. 2016/10/1. 国内.
17. 川崎病遠隔期症例に対するクロピドグレル併用時の血小板凝集能に関する検討. 口頭, 池田和幸, 鈴木千夏, 八幡倫代, 吉岡綾子, 岡本亜希子, 小林 徹, 濱岡建城. 第 36 回日本川崎病学会・学術集会. 横浜. 2016/10/1. 国内
18. 全身型若年性特発性関節炎との鑑別に苦慮した心タンポナーデ併発川崎病の 1 例. 口頭, 池田和幸, 森下祐馬, 竹下直樹, 八幡倫代, 鈴木千夏, 小林奈歩, 河井容子, 奥村謙一, 秋岡親司, 清沢伸幸, 濱岡建城, 細井創, 第 41 回近畿川崎病研究会.大阪. 2017/3/4, 国内
19. 川崎病の急性期治療 Up To Date, 口頭, 小林徹, 第一回南大阪小児免疫疾患研究会, 2016/6/9, 国内
20. 川崎病の急性期治療 Up To Date, 口頭, 小林 徹, 第 19 回港北小児循環器カンファレンス, 2016/6/24, 国内
21. 川崎病の最新の治療動向と今後の展望, 口頭, 小林 徹, ラジオ日経, 2016/6/30, 国内
22. 川崎病ガイドラインについて: 日米の比較, 口頭, 佐地勉, 小林 徹, 第 20 回川崎病治療懇話会, 2016/7/6, 国内
23. LMS 法を用いた小児冠動脈内径の Z スコア曲線: 外的妥当性検証, ポスター, 小林 徹, 三上剛史, 布施茂登, 坂本なほ子, 小川俊一, 濱岡建城, 新垣義夫, 賀藤 均, 佐地勉, Z Score Project Investigators, 第 36 回 日本川崎病学会・学術集会, 2016/9/20, 国内
24. 臨床研究実施の ピットフォール, 口頭, 小林 徹, 日本医科大学小児科 四病院カンファレンス, 2016/9/21, 国内

25. 川崎病における幼若血小板比率の経時的変化からみた血小板増多機序に関する検討, 口頭, 福田清香, 石黒 精, 小林 徹, 藤原摩耶, 勝盛宏, 勝部康弘, 益田博司, 小野博, 今留謙一, 阿部淳, 伊藤秀一, 賀藤 均, 第 36 回 日本川崎病学会・学術集会, 2016/9/30, 国内
26. 日本川崎病学会発表演題の系統的レビューに基づいた川崎病臨床研究のトレンド, ポスター, 関戸雄貴, 小林 徹, 黒川愛恵, 鈴木孝典, 益田博司, 小野博, 今留謙一, 石黒 精, 阿部淳, 賀藤均, 福田清香, 野村理, 伊藤秀一, 第 36 回日本川崎病学会・学術集会, 2016/9/30, 国内
27. 川崎病の臨床研究 –内情は七転び八起き–, 口頭, 小林 徹, 第 2 回熊本川崎病懇話会, 2016/11/2, 国内
28. **Critical Appraisal** の重要性: 最近の川崎病ランダム化比較試験を例に, 口頭, 小林 徹, 第 12 回三重川崎病講演会, 2016/11/24, 国内
29. 臨床研究論文を日常診療に生かすには -Critical Appraisal のススメ-, 口頭, 小林 徹, 第 1 回東邦大学小児医療研究会, 2016/12/3, 国内
30. 川崎病の国際的ガイドライン作成, 口頭, 小林 徹, 第 1 回知識構造学会, 2017/1/29, 国内
31. 川崎病の最新ガイドライン: 日米の比較をふまえて, 口頭, 小林 徹, 第 13 回新潟川崎病研究会, 2017/2/18, 国内
32. *MYH9* 異常症遺伝子診断のための好中球ミオシン局在解析の細分類 國島伸治, 嘉田晃子, **Hao Jihong**, 北村勝誠, 第 38 回日本血栓止血学会学術集会, 2016/6/16, 奈良, 国内
33. 日本川崎病学会発表演題の系統的レビューに基づいた川崎病臨床研究のトレンド. 口頭, 黒川愛恵, 小林 徹, 関戸雄貴, 鈴木孝典, 益田博司, 小野 博, 賀藤 均, 今留謙一, 阿部 淳, 伊藤秀一, 福田清香, 野村 理, 石黒 精, 第 35 回関東川崎病研究会, 東京, 2016/6/11. 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

特になし

(4) 特許出願

なし