

現率は全体で 20.1% (男 22.0%, 女 17.6%) であり男児の方が高率であった。

急性期心障害の出現率を性・年齢別に検討すると男女とも6ヶ月未満の若年者と10歳以上の年長児に高く認められ、ゆるやかなU型のカーブを示し、各年齢で男児の方が高率に認められた。(図1) 後遺症期では心障害出現率は全体で7.0% (男8.2%, 女5.5%) であり急性期の約1/3に低下していた。年齢別では急性期と同様にゆるやかなU型を示し、10歳以上の群を除いて男児に高率に認められた。

心障害の種類別の出現率について急性期・後遺症期および第14回全国調査での後遺症出現率について比較してみた。拡大は急性期15.5%, 後遺症期4.4%と約1/3に低下した。瘤は急性期3.2%, 後遺症期2.0%と約2/3に低下、巨大瘤は急性期0.6%, 後遺症期0.5%とほぼ変化のない出現率であった。第14回全国調査での後遺症出現率は拡大8.1%, 瘤3.0%, 巨大瘤0.8%であり、いずれも今回の方が心障害の出現率は低下していた。(図2)

狭窄、心筋梗塞、弁膜病変についても同様に比較してみると、狭窄は急性期0.05%, 後遺症期0.1%と2倍に増加、心筋梗塞は急性期0.05%, 後遺症期0.06%とほぼ不変、弁膜病変は急性期1.7%, 後遺症期0.4%と約1/4に低下していた。第14回全国調査では狭窄0.1%, 心筋梗塞0.14%, 弁膜病変0.4%であり、狭窄、弁膜病変では

不変であったが心筋梗塞については約1/2に減少していた。ただし狭窄、心筋梗塞に関しては、冠動脈病変が無いにもかかわらず狭窄や心筋梗塞ありと記載されていることもあり、正確な頻度を知るためには2次調査が必要である。

種類別の心障害出現率を患児の年齢により6ヶ月未満、6ヶ月以上5歳未満、5歳以上の3群に分け検討すると、急性期では心筋梗塞を除き各心障害において6ヶ月未満と5歳以上で高率に出現する傾向が認められた。後遺症期について同様に検討すると、瘤・巨大瘤では急性期と同様に6ヶ月未満と5歳以上に高率に障害が残る傾向が認められたが、他の心障害については6ヶ月未満の症例がそれ以上の年齢群に比して心障害の合併率が高く、特に拡大については6ヶ月未満の群において残存する傾向が認められた。

拡大、瘤、巨大瘤の各心障害につき免疫グロブリン治療開始病日別に1~3病日、4~6病日、7~9病日、10病日以降に分け出現率について検討すると、4~6病日に治療開始した症例群で急性期拡大15.6%, 瘤2.6%, 巨大瘤0.45%, 後遺症期拡大4.1%, 瘤1.7%, 巨大瘤0.48%と急性期・後遺症期ともに各心障害の出現率が最も低く、10病日以降に治療開始した症例群で急性期拡大25%, 瘤8.2%, 巨大瘤2.9%, 後遺症期拡大9.6%, 瘤7.7%, 巨大瘤2.4%と各心障害の出現率が高い傾向が認められた。10病日過ぎに治療開始した群に次いで心障害

の出現率の高かったのは、1-3 病日に治療を開始した群で急性期拡大 17.6%，瘤 4.5%，巨大瘤 0.9%，後遺症期拡大 5.7%，瘤 2.6%，巨大瘤 0.5%であった。（図 3）

免疫グロブリン使用総量を体重あたり 800mg 未満，800mg 以上 1600mg 未満，1600mg 以上 2400mg 未満，2400mg 以上の 4 群に分け拡大，瘤，巨大瘤の出現率を検討すると，2400mg 以上使用する必要のあった症例で各心障害の出現率が急性期拡大 26.4%，瘤 9.1%，巨大瘤 1.6%，後遺症期拡大 7.7%，瘤 6.7%，巨大瘤 1.3%と急性期，後遺症期ともに高い傾向があった。また 800mg 未満の使用群では拡大病変が急性期 14.0%，後遺症期 6.5%と 1/2 弱に留まり，800mg 以上の全ての使用群で急性期に比し後遺症期 1/3 から 1/4 に出現率が低下していたことにくらべ，後遺症期の拡大の残存する率が高かった。ただし，この免疫グロブリンと心障害の発生頻度の関係を含めて，あくまでもコントロールスタディでないことを理解して解釈する必要がある。

D. 考察

今回の川崎病全国調査より心障害については急性期と後遺症期に分け検討された。急性期心障害発生頻度は，今回初めて全国規模で調査されたものであり，貴重な実態が明らかになった。今回の結果を心障害全体としてみると，急性期は後遺症期の約 3 倍の出現頻度である。そして逆に，拡大した

冠動脈病変が後遺症期に退縮していく事や，後遺症期に狭窄性病変が進行する例があることなどは広く知られている臨床経過であるが，これが本調査にて確認されたこととなった。特に退縮の大きく関係するのは拡大（冠動脈小）であり，冠動脈瘤（中）や巨大瘤はあまり減少しないことも確認された。今後の全国調査も心障害に関して同様に調査すれば，治療法との関係や予後との関係も，より明確になると思われる。

また後遺症期について前回の第 14 回全国調査と較べると心障害の出現率は全体に低下していることが明かとなっているが，この 2 年間で川崎病そのものが軽症化したとは考えにくい。今回の調査で後遺症期の心障害出現率が低下している原因として，以前の全国調査では後遺症ありとしていた症例の中に急性期のみ一過性に認められた心障害も含んで報告されていた可能性もあるものと考えられた。また他の要因として，この 2 年間では免疫グロブリン治療において 200mg/kg5 日間の投与方法よりも 400mg/kg5 日間投与の症例の割合が増えたことが関与しているものと思われた。

E. 結論

第 15 回川崎病全国調査成績から心障害に関して検討した。今回から心障害については発症 1 ヶ月以内の急性期とそれ以降の後遺症期とに分けて調査するようになった。その結果初めて全

国規模での急性期心障害の実態が明らかになった。また急性期と後遺症期との関係も明らかになり、後遺症期の心障害発生頻度は急性期の約 35%に減少する事が確認できた。第 14 回調査成績に比して後遺症期心障害発生頻度が約 60%に減少していたが、これはこの調査方法の変更と、免疫グロブリン総投与量の増加によるものと思われた。

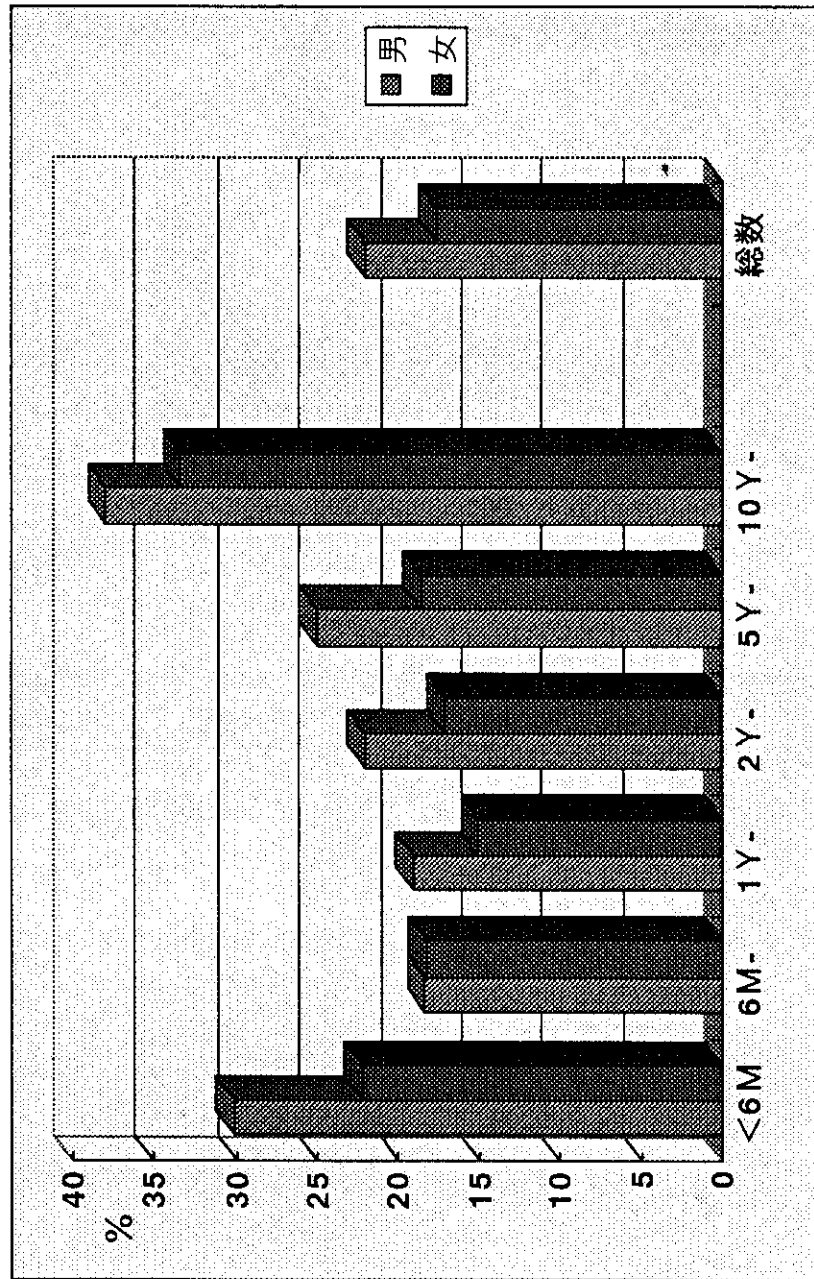
F. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表

第 19 回日本川崎病研究会：急性期における川崎病心障害の実態-第 15 回全国調査成績から-。平成 11 年 11 月 19 日広島

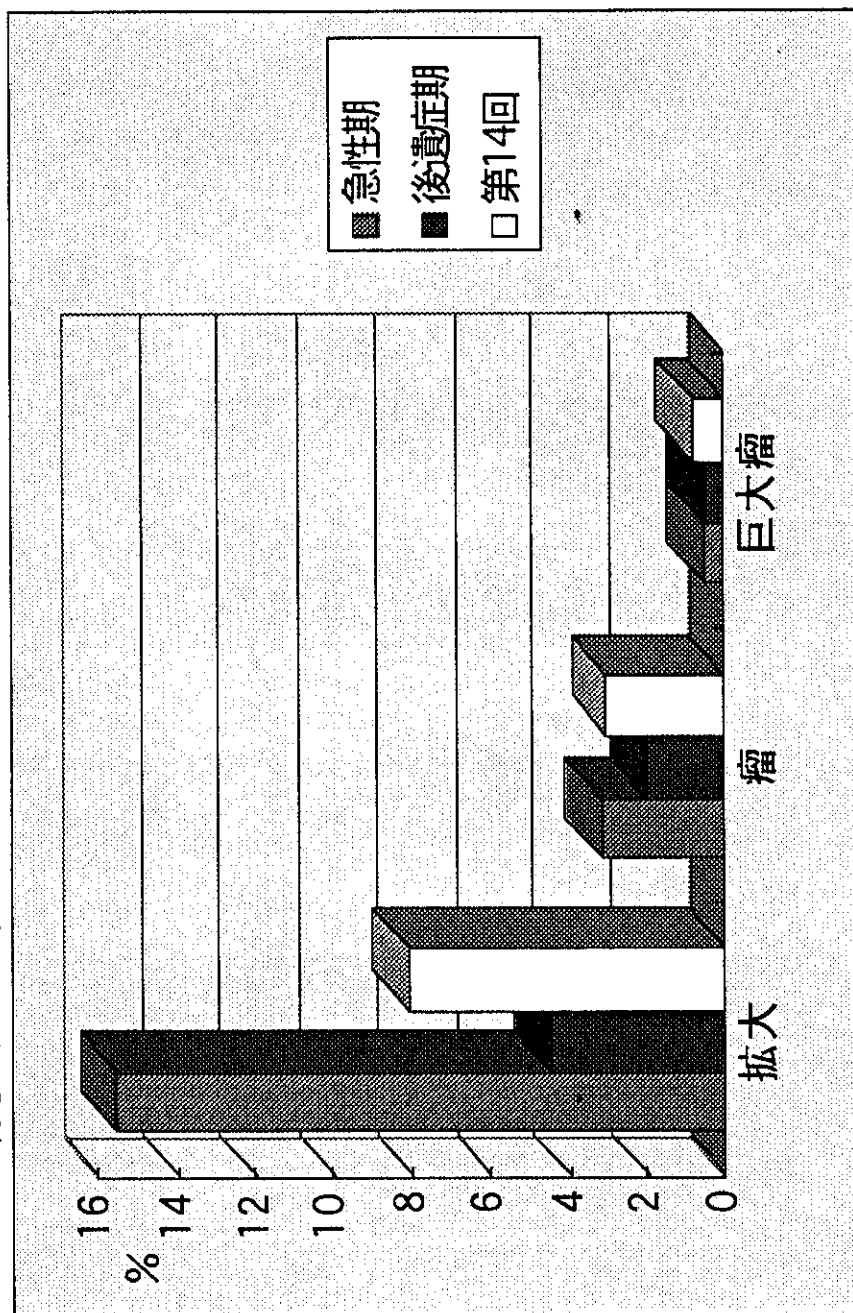
G. 知的所有権の取得状況：なし

性別年齢別心障害出現率-急性期-

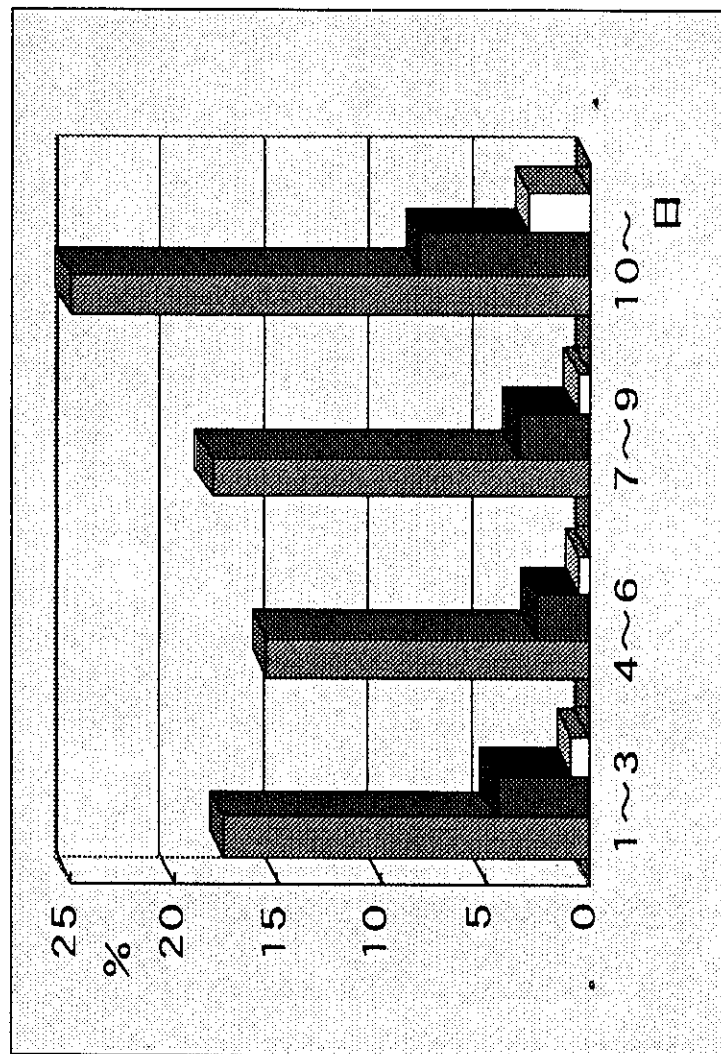


急性期心障害出現率は全体では20.1%

病期別種類別心障害出現率 -1-



γグロブリン開始病日別種類別心障害出現率



急性期

厚生科学研究費補助金（川崎病のサーベイランスとその治療法に関する研究事業）
主任研究者 原田研介 日本大学教授

好中球の動きからみた川崎病血管炎の形態学的研究

分担研究者 直江史郎 東邦大学教授

研究要旨：川崎病急性期の好中球の動態が、冠状動脈炎の存在を確認したり、病変の強弱の指標となりうるかを知るために、川崎病急性期剖検例 11 例を検索した。好中球の指標として抗エステラーゼ抗体、抗ミエロペルオキシダーゼ MPO 抗体、ナフトール-ASD-クロロアセテートエステラーゼ染色による免疫および酵素組織化学的検索を行った。また、T と B-細胞、マクロファージも同時に検討した。発症早期の動脈障害には好中球が大きく関与している可能性があることがわかり、発症時ないしそれに先んじ好中球対策を立てることは臨床的にも意義のあることが推測された。

A. 研究目的

川崎病急性期における好中球の動態が、冠状動脈炎の存在の確認や病変の強弱の指標となり得るならば早期診断に有用と考え剖検例を用い検討した。

B. 研究方法

川崎病急性期に死亡した 11 剖検例の冠状動脈病変の存在する組織を用いた。通常の光顕的観察に加えて、好中球の指標として抗エステラーゼ抗体、抗ミエロペルオキシダーゼ抗体による免疫組織学的検索、並びにナフトール-ASD-クロロアセテートエステラーゼ染色による酵素組織学的検索を行った。また、T 細胞マーカーとして CD3、B 細胞マーカーとして CD20、マクロファージマーカーとして CD68 を用いた免疫組織学的染色を加え、症例ごとの陽性細胞の動態を観察した。

C. 研究結果

冠状動脈炎部に見られる中膜の粗な部分に一致してエステラーゼ陽性、ナフトール

-ASD-エステラーゼ染色陽性の好中球を相当数確認出来た。また、CD3、CD20 陽性細胞は内膜、外膜に分布し、CD68 陽性細胞は全層に多数出現。動脈瘤破裂例では、血管壁の好中球は少ないが、心外膜の脂肪織内に多く見られる。再燃例は血管壁にかなり強い好中球浸潤を認めた。なお、 γ -グロブリン使用例では CD20 陽性 B 細胞の浸潤の程度が軽度であった。定量的な評価のために、病変部の単位面積あたりの各種陽性細胞数を検討した。抗エステラーゼ抗体陽性細胞は 10 病日例で最多で、その後減少する。CD68 陽性細胞マクロファージは 17 病日が最多である。CD3 陽性細胞は 17 病日を境に僅かずつ減少傾向をみる。CD20 も 17 病日をピークを示し、その後急激にその数の減少をみる。すなわち、血管病変局所に出現する好中球はより早期に多く見られ 10 病日を最多とし、その後減少していた。一方、マクロファージ、リンパ球浸潤は 17 病日前後が最も強くみられ、好中球の出現はより早期にシフトしていることが分かった。

D. 考察

病変の場に出現する細胞はマクロファージが主体であることはこれまでの結果とは大きな変わりはないが、免疫組織学的あるいは酵素組織化学的に好中球を検索してみると、これまで以上に多数の好中球を認めたと云わざるを得ない。すなわち、発症早期の動脈障害には好中球も大きく関与している可能性があることがわかり、この時期に一致あるいはこれに先んじて好中球対策をたてる事は臨床的にも病理学的にも意義のあることが推測された。

E. 結論

川崎病急性期冠状動脈炎は増殖性肉芽腫性炎の所見をとるが、その部はマクロファージの集積をみるものが主体を占めるもののそれに先行する好中球浸潤を認め、発症早期の動脈組織障害には好中球が関与している可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

川崎病における冠状動脈以上の病理と病態。

小児外科、31(12) 1301-1304、
1999年

カンジダ菌体抽出物を用いたマウス系統的血管炎作成モデルにおける結成 MPO-ANCA の検討。

脈管学、39(10) 658-659、1999年

Pathological study of post-coronary arteritis in Adolescents and young adults.

Pediatric Cardiology, in press

2. 学会発表

川崎病剖検例冠状動脈病変浸潤細胞の免疫組織学的検討

第88回日本病理学会総会(東京)
1999年4月

川崎病動物実験モデルにおける免疫組織学的検討

第88回日本病理学会総会(東京)
1999年4月

Candida albicans 誘導の血管炎と MPO-ANCA

第5回 MPO 研究会(熱海)1999年6月

Systemic vasculitis in mice induced by an intraperitoneal injection of *Candida albicans*,

第5回 MPO 研究会(熱海)1999年6月

Measurement of MPO-ANCA titer of plasma derived from *Candida albicans* induced coronary arteritis mice model.

第5回 MPO 研究会(熱海)1999年6月

川崎病動物実験モデルにおける血管炎と血清 MPO-ANCA の検討。

第35回日本小児循環器学会総会(福岡)1999年7月

川崎病動脈病変浸潤細胞の免疫組織学的検索

第35回日本小児循環器学会総会(福岡)1999年7月

カンジダ抽出物によるマウス系統的血管炎と MPO-ANCA との関連について

第4回血管炎研究会(札幌)1999

年9月
川崎病、血管炎症候群に占める位置
—形態学的観点から—
第19回日本川崎病研究会(広島)
1999年11月
川崎病類似マウス血管炎と血清
MPO-ANCAの検討
第19回日本川崎病研究会(広島)
1999年11月
川崎病血管病変における好中球の動
態
第19回日本川崎病研究会(広島)
1999年11月
カンジダ菌体抽出物誘導の血管炎モ
デルマウスにおける血管炎と MPO-
ANCA の相関
第29回日本免疫学会総会(京都)
1999年12月
カンジダ菌体抽出物を用いたマウス
系統的血管炎作成モデルにおける結
成 MPO-ANCA の検討

第40回日本脈管学会総会(広島)
1999年12月
川崎病剖検例冠状動脈病変の浸潤細
胞動態に関する免疫組織学的検索
第40回日本脈管学会総会(広島)
1999年12月
Candida albicans extract 投与で産生
される MPO-ANCA は MPO_w抗原と
しない: MPO 遺伝子ノックアウトマ
ウスを使った解析から。
厚生科学特定疾患対策研究「難
治性血管炎に関する調査研(班
長橋本博史)」平成11年度
研究報告会(東京)2000年1月
好中球の動きからみた川崎病血管炎
厚生科学研究(子ども家庭総
合研究事業)「川崎病のサーベ
イランスとその治療法に関する
研究(班長原田研介)」平成11年
度研究報告会(東京)2000年
1月

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書
川崎病のサーベイランスとその治療法に関する研究

転写因子NF- κ Bの動態と免疫グロブリン療法の効果

分担研究者 古川 漸 山口大学医学部小児科
研究協力者 松原知代、市山高志

研究主旨 川崎病（KD）末梢血中のCD3+T細胞とCD14+単球/マクロファージ細胞において、多くの炎症に関わるサイトカインの転写因子であるNF- κ Bの活性化について検討した。ウェスタンブロット法とフローサイトメトリー法による解析で、急性期にCD14+細胞で強く、CD3+細胞で弱くNF- κ Bの活性化を認めた。免疫グロブリン療法によりCD14+細胞のNF- κ B活性化率が有意に低下した。KDでは転写因子NF- κ B活性化の主体は単球/マクロファージの細胞分画にあり、免疫グロブリン療法によりその活性化が抑制されることを明らかにした。

A. 研究目的

川崎病（KD）では、単球/マクロファージの活性化により、tumor necrosis factor- α （TNF- α ）をはじめとする多くの炎症性サイトカインが産生され、病態形成に深く関与していることが明らかになった。TNF- α 、インターロイキン1（IL-1）、IL-6などの炎症性サイトカイン、IL-8、monocyte chemoattractant protein-1などのケモカイン、E-selectin、vascular cell adhesion molecule-1、intercellular adhesion molecule-1などの接着分子の発現・産生に、転写因子NF- κ Bが関連している。NF- κ Bは細胞質に不活性な状態で存在し、活性化を抑制する蛋白I κ Bの分解消滅により、速やかに核内に移行し、特異的なDNA配列に結合し活性化する。NF- κ Bの活性化によりサイトカイン遺伝子の転写が始まり、サイトカインの産生が行われる。本研究はKDにおける転写因子NF- κ Bの活性化を免疫担当細胞別に解析することである。

B. 研究方法

対象はKD10名（平均1.9歳）。方法はウェスタンブロット法とフローサイトメトリー法を用いた。

ウェスタンブロット法

KD患児の末梢血から比重遠心法で単核球を分離し、Magnetic Cell SortingによりCD3

+T細胞とCD14+単球/マクロファージ細胞を各々回収し、核内容物を抽出し、蛋白濃度を測定した。蛋白量を揃えたサンプルを電気泳動し、ゲル内の蛋白をpolyvinylidene difluoride（PVDF）膜に転写した。PVDF膜を抗NF- κ B-p65抗体と反応させ、発色反応後X線フィルムに暴露現像し、NF- κ B活性化を解析した。

フローサイトメトリー法

患児の末梢血をCD3、CD14でPE標識し、permeabilization bufferを添加した。マウスIgG3抗NF- κ B核局在シグナルモノクローナル抗体を反応させた後、FITC標識抗マウスIgG3抗体を加え、フローサイトメトリーでNF- κ B活性化を解析した。

統計学的解析

各群間の有意差の検定にはWilcoxonの符号順位検定を用いた。

C. 研究結果

ウェスタンブロット法の結果を図1に示す。CD3+細胞、CD14+細胞とも急性期は回復期に比してNF- κ Bが活性化していた。またCD3+細胞に比し、CD14+細胞がより活性化していた。

フローサイトメトリー法の結果を図2に示す。ウェスタンブロット法の結果と同様に急性期ではCD3+細胞、CD14+細胞ともNF- κ Bの活性化がみられ、CD14+細胞でより強く活性化が

みられた。免疫グロブリン療法（1g/kg×2日間）によりCD14+細胞のNF-κB活性化率は有意に低下した（ $p < 0.05$ ）（図3）。

D. 考察

KDの急性期に末梢血CD14+細胞内でNF-κBの活性化が強く見られたことから、急性期に上昇する多くのサイトカインの起源は単球/マクロファージが主要と考えた。KDにおける免疫グロブリン療法の有効性の機序の一つとしてCD14+細胞のNF-κB活性化抑制作用が示唆された。

E. 結論

KDでは急性期に末梢血CD3+T細胞、CD14+単球/マクロファージ細胞で転写因子NF-κB活性化がみられ、その主体は単球/マクロファージの細胞分画にあった。免疫グロブリン療法は単球/マクロファージのNF-κB活性化を低下させた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsubara T et al: Decreased interferon-gamma-producing T cells in patients with acute Kawasaki disease. Clin Exp Immunol 116: 554-557, 1999.

2) Ichiyama T et al: α-Melanocyte-stimulating hormone inhibits NF-κB activation and IκBα degradation in human glioma cells and in experimental brain inflammation. Exp Neurol 157: 359-365, 1999.

2. 学会発表

1) 片山久美子ほか：川崎病末梢血の monocyte/macrophage subpopulation についての検討。第102回日本小児科学会学術集会。

2) 有賀史郎ほか：川崎病における末梢血単球/マクロファージの免疫電顕による検討。第102回日本小児科学会学術集会。

3) 市山高志ほか：川崎病における末梢血細胞の転写因子NF-κB活性化の検討。第19回日本川崎病研究会。

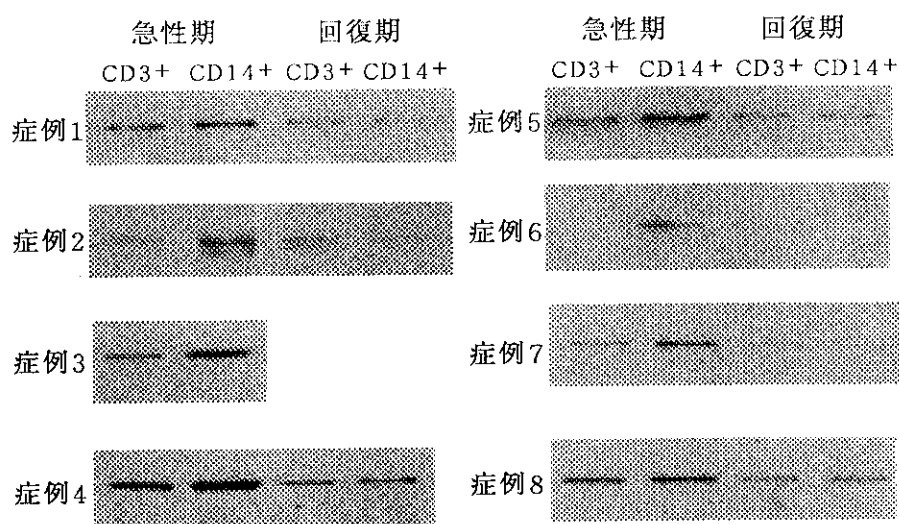


図1. 末梢血細胞のNF-κB活性化（ウェスタンブロット法）

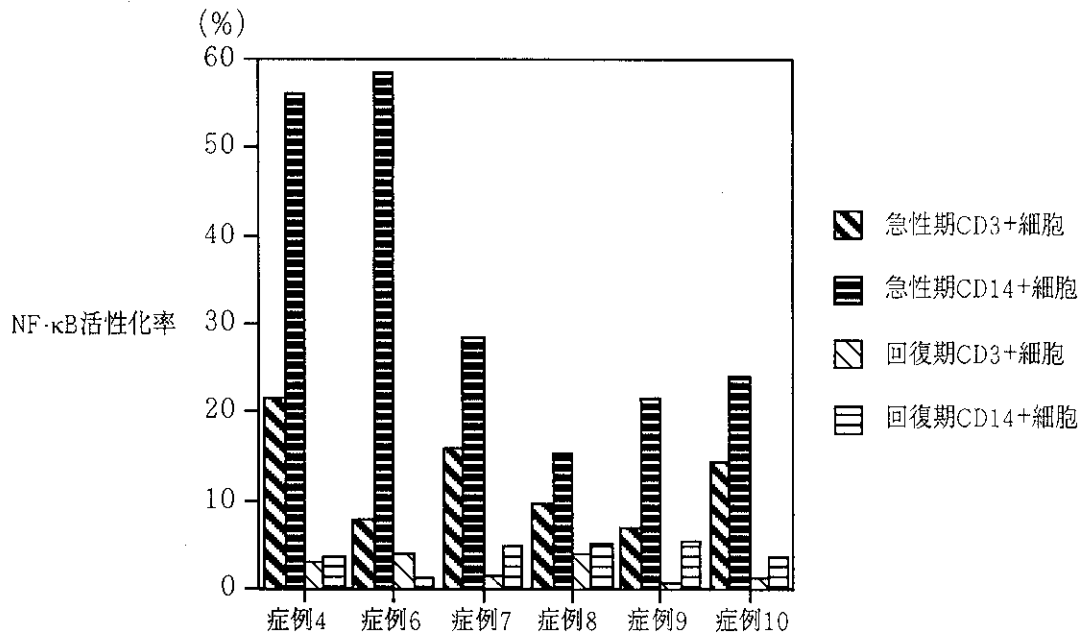


図2. フローサイトメトリー法によるNF-κB活性化率

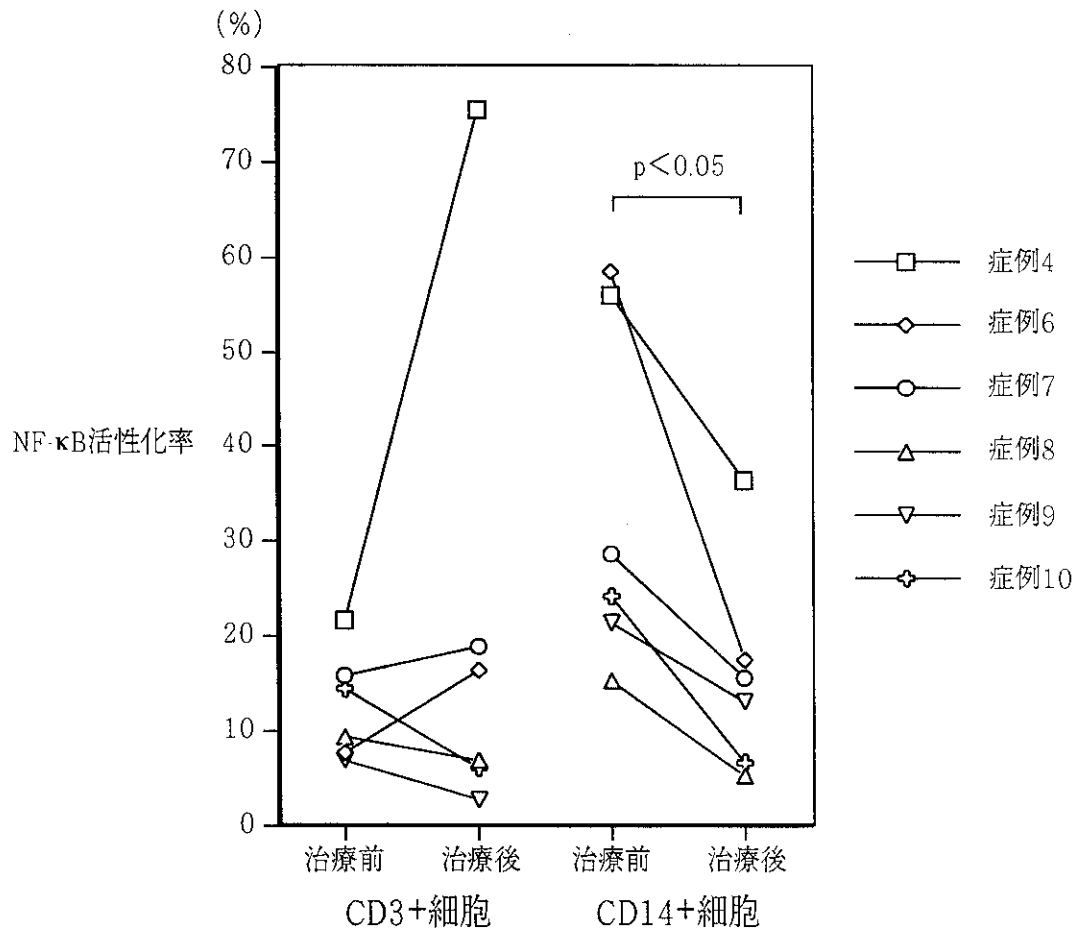


図3. NF-κB活性化に対する免疫グロブリン療法の影響

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究）
川崎病のサーベイランスとその治療に関する研究
分担研究報告書
分担研究者 加藤裕久 久留米大学医学部主任教授

川崎病遠隔期の冠状動脈病変における血管内皮機能および血管壁構造：
アセチルコリン負荷および血管内超音波法による検討

研究要旨

川崎病冠状動脈病変の遠隔期血管内皮機能および血管壁構造の評価を行なった。遠隔期川崎病児 65 例と先天性心疾患児 10 例を対象とした。1 群 冠状動脈瘤を有する 15 例、2 群 冠状動脈瘤が消退した 26 例、3 群 急性期より冠状動脈病変を有しない 6 例、4 群 狭窄病変を有する 18 例である。1 群においては両薬剤に低い拡張性を呈した。2 群においては Ach 注入後冠状動脈の収縮が生じた。また ISDN 注入後は対照群に比して低い拡張性を呈した。3 群は両薬剤に対する反応は対照群と差がなかった。4 群は ISDN に対して狭窄部の反応は認めなかった。血管壁構造：1 群では動脈瘤周囲に内膜の肥厚および石灰化を認めた。2 群は全例に種々の程度の 3 層構造を認めたが石灰化を認める者はなかった。3 群は対照群と同じ構造であった。4 群は全例に 25%-100%の範囲の厚い石灰化を認めた。川崎病遠隔期においては、動脈瘤消退例においても血管内皮機能の低下と壁構造異常を有している。

A. 研究目的

川崎病は我が国で最初に報告された乳幼児の熱性、発疹性疾患であるが、全身中小動脈の血管炎により、とくに冠状動脈瘤を形成し、時に突然死を起こしたり、虚血性心疾患へと進

展することが分ってきた。我々は、1973 年にこの疾患に冠状動脈造影検査を最初に導入して以来、この 29 年間に 1900 例の川崎病を経験し、そのコホートを急性期から現在まで長期のフォローアップを行い、冠状動脈造

影により心血管障害の中長期的な予後を解明してきた。特にいったんできた冠状動脈瘤が1-2年後に消退し、血管造影上正常化する現象(regression)を見だし、これが川崎病冠状動脈瘤の約半数に起こり、川崎病血管炎の特徴的な現象であることを初めて報告した。しかし、川崎病血管炎の長期後遺症として動脈硬化への進展を危惧されているが、遠隔期川崎病血管病変の血管内皮機能および血管壁の性状は、未だ不明である。本研究では冠状動脈造影法を基本にしアセチルコリンやニトロールによる遠隔期冠状動脈の反応性による vascular biology 的な血管内皮機能の検討および血管内超音波法を用い、遠隔期冠状動脈病変の壁構造や内腔の性状の変化を検討した。

B.方法

対象は、発症より10年以上経過した川崎病児65例と対照群として先天性心疾患児10例とした。川崎病児は以下の冠状動脈造影により得られた所見より4群に分けた。1群：冠状動脈瘤を有する者15例、2群：冠状動脈瘤が消退した者(regression)26例、3群：急性期より冠状動脈病変を有しない者6例、4群：狭窄病変を有する18例である。冠状動脈瘤が regression した2群の26例を初回冠状動脈造影の所見よりさらに2群に分けた。2a

群：中等症以上の動脈瘤(4mm以上)から regression した13例、2b群：4mm未満の動脈瘤から regression した13例である。各群間に年齢および発症からの年数に有意差は認めなかった。血管内皮機能は内皮依存性の血管拡張作用を持つアセチルコリン(Ach)15 μ g および内皮非依存性の血管拡張作用を持つニトロール(ISDN)0.5 mg を冠状動脈内に注入し、その前後の選択的冠状動脈造影で得られた血管径の変化率にて評価した。 $\% \text{ Change} = (\text{薬物注入後の血管径} - \text{薬物注入前の血管径}) / \text{薬物注入前の血管径} \times 100$ 。計測した部位は1群、4群では病変部位、2狭窄病変を有する4群はISDN負荷のみ行った。血管壁構造は、血管内超音波法を用いて行なった。1群および3群は、病変部位、2群は急性期に冠状動脈瘤があった部位の血管壁構造を観察した。

C.研究結果

1群においては両薬剤に低い拡張性を呈した(Ach:0.08 \pm 6.5%, ISDN: 4.6 \pm 1.8%)。2群においてはAch注入後冠状動脈の収縮が生じた(-7.6 \pm 11.5%)。またISDN注入後は対照群に比して低い拡張性を呈した(9.5 \pm 5.5%)。3群は両薬剤に対する反応は(Ach:11.3 \pm 4.6%, ISDN: 18.0 \pm 8.2%)対照群と差がなかった(Ach:15.5 \pm 5.6%, ISDN: 16.6 \pm 7.1%)。4群はISDN

に対して狭窄部の反応は認めなかった。血管壁構造：1群では動脈瘤周囲に内膜の肥厚を主体とする3層構造および石灰化を認め、動脈瘤内に石灰化を認めた。2群は全例に種々の程度の3層構造を認めたが石灰化を認める者はなかった。3群は対照群と同じ1層構造であった。4群は全例に25%-100%の範囲の厚い石灰化を認めた。2群および3群において冠状動脈造影上、狭窄や動脈瘤など新たな病変を認めた者はいなかった。

D. 考察

冠状動脈病変が残存している例のみならず、冠状動脈瘤が消退した例においても血管内皮機能の低下がみられた。また、同部位の血管内超音波により描出された壁構造は、内膜の肥厚を認めた。これらの所見は成人の動脈硬化の初期像に類似している。

E. 結論

川崎病遠隔期においては、動脈瘤消退例においても血管内皮機能の低下と壁構造異常を有している。動脈硬化病変へ進行の可能性を含め注意深い観察が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Iemura M, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Kato H. Long-term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki Disease: vascular wall

morphology and function. Heart 2000;83:307-311

2. 学会発表

Ishii M, Hashino K, Iemura M, Yamakawa R, Muta H, Himeno W, Akagi T, Kato H. Long-term consequences of coronary aneurysms after Kawasaki disease: vascular wall morphology and endothelial function. 49th Annual Scientific Session, American college of Cardiology 2000 March, Anaheim