

201128043B

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

「難治性川崎病の治療ガイドライン作成」に関する研究

平成22年度～平成23年度 総合研究報告書

研究代表者 加藤 達夫

平成24年（2012年） 3月

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

「難治性川崎病の治療ガイドライン作成」に関する研究

平成 22 年度～平成 23 年度 総合研究報告書

研究代表者 加藤 達夫

平成 24 年（2012 年） 3 月

目次

I、総合研究書

「難治性川崎病の治療ガイドライン作成」に関する研究 ----- 3

加藤達夫

(資料) 川崎病に対するインフリキシマブ使用における目安

II、研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 2 4

III、研究成果の刊行物・別冊

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

「難治性川崎病の治療ガイドライン作成」に関する研究

研究代表者 加藤達夫 国立成育医療研究センター総長

研究要旨

初回免疫グロブリン不応川崎病を難治性川崎病（refractory Kawasaki Disease, rKD）と定義し、治療ガイドライン作成のためのエビデンスを得るための研究・調査を行った。

（１）全国の医療機関での川崎病初回 IVIG 療法不応例の判断基準、頻度、不応例に対する追加治療などを明らかにした。不応の判断時点は IVIG 終了 24 時間後とする。

（２）川崎病の冠動脈障害における血栓溶解療法では、AMI を伴っていない浮遊血栓に対しては全身投与療法が、また、AMI 症例に対しては DIV と ICT の併用療法または ICT 療法が推奨される。また初期調査では、川崎病既往成人に急性冠症候群の発症が相当数認められた。これらの病態に血栓形成が関与するのか検討が必要である。

（３）川崎病患者血清中に抗原 A に対する抗体を同定した。川崎病の診断に有用である可能性が示された。また、PRV-1 と sTNFR-1 の組合せで、IVIG 反応性と冠動脈障害合併予測を、良好な感度と特異度で予測できることが分かった。今後の臨床応用を計画中である。

（４）小児冠動脈内径標準値作成にむけた精度管理とデータ収集を行っている。正確な冠動脈障害の診断に向けて今後継続すべき研究である。

（５）急性期川崎病難治例に対する IFX に大きな副作用はなく、解熱等の効果は 80% 以上であった。IFX 使用指針案を本研究班として提案した。

研究分担者

1. 濱岡建城・京都府立医科大学小児循環器・腎臓科教授
2. 佐地 勉・東邦大学医療センター大森病院小児科教授
3. 小川俊一・日本医科大学小児科教授
4. 中村好一・自治医科大学公衆衛生学教授
5. 服部 成介 北里大学薬学部生化学

講座・教授

6. 阿部 淳・国立成育医療研究センター研究所免疫療法研究室室長
7. 賀藤 均・国立成育医療研究センター病院器官病態系内科部長
8. 坂本なほ子・国立成育医療センター研究所成育疫学研究室長

A. 研究目的

川崎病（KD）は、年間約 1.2 万人の乳

幼児が罹患する、原因不明の全身性炎症性血管炎である。重要かつ生命予後を左右する合併症として、冠動脈病変 (CAL) がある。なかでも直径 $\geq 8\text{mm}$ と定義される巨大冠動脈瘤は、心筋梗塞、心筋虚血を起こし易く、患児の一生涯を左右する合併症である。KD の標準治療は 2.0g/kg の免疫グロブリン大量静注 (IVIG) 療法である。しかし、KD 患者の約 15-20% が初回の IVIG に不応であり、CAL 合併症はこの初回 IVIG に不応の患者に集中していることが、川崎病全国調査で明らかにされている。初回 IVIG 不応例に対する治療法は未だに確立されておらず、標準的な治療ガイドラインを決定することは喫緊の課題である。本研究班では、このような初回 IVIG 療法に不応な症例を難治性川崎病 (Refractory Kawasaki Disease: rKD) と位置づけてその定義を決定してきた。本研究班の目的は、(1) rKD の実態を疫学的に解明し、(2) 早期に診断する方法を確立すること、および (3) その標準的な治療ガイドラインを作成すること、である。さらに (4) 冠動脈異常の合併を正確に診断するために乳幼児の正常冠動脈径の統計学的調査を行い、基準値 (Z スコア) を作成する、(5) rKD の後遺症として問題化している成人期の急性冠症候群の実態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 川崎病免疫グロブリン不応例 (rKD) の定義と治療の実態調査

免疫グロブリン療法不応例に関するアンケートを行った。対象とした施設は 2009 年の第 20 回川崎病全国調査で 1) 追

加治療を行った患者がいた、あるいは 2) 巨大冠動脈瘤の患者がいた、と回答した施設である。これらの対象施設に免疫グロブリン療法不応例への対応ならびに血栓溶解治療に関する調査を行った。本研究はこのうちの免疫グロブリン療法不応例に関する部分の解析である。(1) または (2) を満たす患者は 647 施設から合計 3778 人が報告されていた。別添の調査票 (血栓溶解療法の部分は省略) を 2009 年 11 月 17 日に郵送し、同年 12 月 18 日を締切として回答を求めた。2010 年 1 月 12 日までに回答がなかった施設に同日、2 月 1 日締切で再依頼を行った。

2. 川崎病冠動脈障害に合併する血栓塞栓症に対する血栓溶解療法の実態調査

第 20 回川崎病全国調査で川崎病患者有りと回答した 972 施設に対し 1 次アンケート調査を行った。1 次調査で血栓溶解療法の経験ありと回答した 15 施設 23 症例に対してさらに詳細な 2 次アンケート調査を施行した。

3. 川崎病急性期病態における酸化ストレスと病因論的意義

対象は川崎病急性期 19 例である。採血による検体採取は IVIG 治療直前、IVIG 治療終了直後、IVIG 治療終了 2 週間後に行い、それぞれ酸化ストレス指標として reactive oxygen metabolites (ROM)、抗酸化力指標として biological antioxidant potential (BAP)、炎症性マーカーとして hs-CRP、IL-1, 2, 6, TNF- α を測定した。IVIG 治療直前におけるそれぞれの測定値を 100 とし変化率を求め検討した。

4. 抗血小板療法の効果のモニタリング法

開発

川崎病遠隔期症例 37 例（無投薬群 17 例、抗血小板療法群 20 例）を対象に、血小板凝集能および血清トロンボキサン B2 値を測定した。

第 3、4 項の研究は（倫理面への配慮）本研究は本学倫理委員会の承認のもとに行った。研究内容の説明は保護者に対し行い、十分な理解と文書による同意が得られた症例のみを対象とした。また、人権保護や個人情報保護に関して十分に配慮をした。

5. 成人期急性冠症候群の実態調査

小児循環器専門医および日本循環器学会専門医の在籍する施設を対象に、急性冠症候群を発症した川崎病既往成人例の有無、さらにその治療の詳細について一次、二次アンケート調査を行った。

6. 難治性川崎病のバイオマーカーの検討

IVIG 療法およびインフリキシマブ療法前後での血漿中のサイトカイン濃度を定量した。測定にはサスペンションビーズアレイによるマルチプレックスアッセイシステム（BD バイオサイエンス）を用いた。（2）IVIG 療法およびインフリキシマブ療法前後での好中球の膜蛋白 CD177（polycythemia rubra vera 1, PRV-1）の発現量および T 細胞のシグナル伝達分子 STAT3 のリン酸化状態を定量した。（3）未治療の急性期患者の種々の測定値を、初回 IVIG に対する治療反応性および冠動脈後遺症の有無により各々 2 群に分けて Mann-Whitney の U 検定を行った。さらに治療反応性、心後遺症の合併をそれぞれ

アウトカムとして、多重ロジスティック回帰分析を行い、群分けに最適な測定値の組み合わせと、その計算式を求めた。

（倫理面への配慮）本研究は国立成育医療研究センター倫理委員会の承認を得て、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）に則って行われた。

7. 川崎病患者血清中の自己成分反応性抗体の抗原タンパク質の同定

正常ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）の抽出液を作成し 2 次元ゲル電気泳動で展開してウェスタンブロッティングを行った。患者血清と反応するタンパク質を切り出し、質量分析で同定した。

8. 難治性川崎病症例に対する Infliximab (IFX) 使用実態調査

2009 から 2010 年の 2 年間に IFX を使用した KD 症例について、第 21 回川崎病全国調査との一部として実態調査を実施した。別途、2009 年 9 月から 2011 年 8 月末までの 2 年間に日本川崎病学会員にも IFX 使用・副作用のアンケートを行い、2 つの結果を統合した。

9. 症状遷延群（くすぶり型）における冠動脈病変合併のリスク予測

2008・2009 年の 2 年間に国立成育医療研究センターに入院した川崎病患者を、電子カルテから後方視的に検討した。症状の持続期間や IVIG との間隔、検査結果などの因子を検討し CAA の危険因子を同定した。

10. 小児冠動脈内径標準値作成にむけた精度管理と正常小児冠動脈径 Z スコア作成

平成 22 年度に「小児冠動脈超音波検査

の手技」講習を受けた 54 名の研究協力者（医師および検査技師）を対象として測定者内誤差および測定者間誤差の精度管理のため、統計学的に検討した。また、これらの協力者から正常小児（0 歳から 15 歳）の心エコーによる正常冠動脈（S1,5,6,11）径を収集した。研究への参加登録をした施設が、実施者氏名、超音波診断装置名、診断名（受診理由）、基礎疾患名、検査日、生年月、性別、身長、体重、冠動脈内径（セグメント 1、5、6、11）をデータ登録する。シミュレーションにより、4000 症例のデータが必要と見積もった。2010 年 5 月より登録を開始し、2011 年 11 月現在、約 3500 症例が登録されている。2011 年 1 月に中間解析として、約 1900 症例を解析し、その結果をエクセル上で利用できるプログラムを開発した。（倫理的配慮）本研究はすべての共同研究者が属する研究機関の倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

1. 川崎病 IVIG 不応例（rKD）の定義と治療の実態調査

調査対象は 645 施設だったが 490 施設から回答を得た。IVIG 不応例の判定に当たっては、体温のみで判定する施設が 113 施設（23.1%）に対して、355 施設（72.4%）では血液検査所見を加味していた。また、判定の時点は IVIG 終了 24 時間後が 263 施設（53.7%）、36 時間後が 64 施設（13.1%）、48 時間後が 134 施設（27.3%）であった。IVIG 不応の基準として投与終了後 24 時間以上継続する発熱を必要条件としている施設は 110 施設（22.4%）であった。IVIG 不応例中の冠動脈障害の

合併頻度は、一過性の拡大が 1,288 例（IVIG 不応例の 36.6%）、拡大・瘤が 430 例（同 12.2%）、巨大瘤が 77 例（2.2%）であった。また、不応例に対する追加治療としては、IVIG 再投与の割合が 91.5%であった。IVIG 不応例の頻度は、回答全施設の IVIG 治療例（過去 3 年分）21,270 例に対して、3,512 例（16.5%）であった。IVIG 不応例の割合は 10~14%の施設が最も多かった。

2. 川崎病冠動脈障害に合併する血栓塞栓症に対する血栓溶解療法の実態調査

【1 次調査回答施設】972 施設中 498 施設より回答があった。回答率は 51.2%であった。血栓溶解療法は 48 施設において施行されていた。48 施設のうち小児科単独で血栓溶解療法を施行しているのは 15 施設、他科との共同により施行している施設が 33 施設であった。小児科単独で血栓溶解療法を施行している 15 施設、23 症例に対し 2 次調査を施行した。その結果以下の 11 施設より 21 症例の回答があった。【2 次調査回答施設】2 次調査では 11 施設より 21 症例の調査結果が得られた。【アンケート調査結果】1、治療対象疾患は急性心筋梗塞(AMI): 5 症例、瘤内血栓(non AMI): 19 症例であった。2、血栓溶解療法直前の血液凝固検査成績は、PT/INR 2 施設（0.94, 2.03）、TT 4 施設（平均 34.8%）、aPTT 4 施設（26.6-44.1sec, 平均 36.4sec）であった。3、使用方法、使用薬剤では、ICT 単独療法が 7 症例で、チソナーゼ、ウロキナーゼ、モンテプララーゼであった。全身投与療法は DIV: 9 症例で、アルテプララーゼ、ウロキナーゼの 2 種類であった。併用療法は 5 症例で、ウロキ

ナーゼ+モンテプラナーゼ、アルテプラナーゼ+ウロキナーゼなどであった。投与量など詳細は分担報告書を参照されたい。

4、血栓溶解療法後の抗血栓療法は、1)ヘパリン 9施設 (2-14単位/kg/h, 平均14単位/kg/h)、2)ワーファリン 3施設 (平均0.1mg/kg/day)、3)ヘパリン・ワーファリン併用 3施設であった。5、溶解療法の効果(1次、2次調査を含む)は、1)急性効果：効果判定を血栓溶解療法開始 6時間以内とした場合、AMIを合併した5例中4例においてICTが行われ2例、50%が有効であった。一方、AMIを合併していない19症例のうちICT単独では33.3%(1/3)、DIV単独療法では75%(9/12)、併用療法では50%(2/4)が有効であった。2)遠隔効果：効果判定を血栓溶解療法開始3日以内とした場合AMIを合併した5例中4例においてICTが行われ3例、75%が有効であった。一方、AMIを合併していない19症例のうちICT単独では66.7%(2/3)、DIV単独療法では75%(9/12)、併用療法では50%(2/4)が有効であった。5.副作用は、1)CAG施行による心室細動：1症例、2)ウロキナーゼによる37.5度以上の発熱：1症例、3)ウロキナーゼ全身投与後のモンテプラナーゼ静注後の軽度の鼻出血であった。

3. 川崎病急性期病態における酸化ストレスと病因論的意義

IVIG奏功例ではROMの変動とすべての炎症性マーカーは病勢に合わせて低下していた。一方、IVIG反応不良例では炎症に鋭敏なマーカーであるhs-CRP、IL-6が低下しているのに反して、ROMやTNF- α 、IL-1, 2は低下しておらず、変動は平行ではなかった。

4. 抗血小板療法の効果のモニタリング法開発

1) 血小板凝集能測定法 (吸引圧力法) の有用性

コラーゲン凝集惹起による吸引圧力法の凝集閾値濃度 (PATI) と、従来の光散乱光法によるクラス判定は、負の相関 (相関係数: -0.76) を示した。また、ADPの凝集惹起によるPATIにおいても、クラス判定と負の相関 (相関係数: -0.59) を示した

2) 血小板凝集能測定を用いた抗血小板薬の薬効評価

コンプライアンス不良例を除いた抗血小板療法群のPATIは、無治療群と比較して有意に高値を示し、血清トロンボキサン(TXB₂)値は有意に低値を示した。コンプライアンス不良例のPATIは、無治療群と同様に低値を示し、TXB₂は高値を示した。内服が改善されたと思われる2ヶ月後のPATIは上昇し、TXB₂は低下した

5. 成人期急性冠症候群の実態調査

2000-2010年の11年間で63例(男女比47/16)の報告があった。KDの確定診断の時期は、急性期が29例(うち外来フォローからのドロップアウトが13例)、画像による遠隔期診断が34例だった。急性冠症候群の分類は、不安定狭心症8例、非ST上昇心筋梗塞3例、ST上昇心筋梗塞19例、心停止4例。冠危険因子数は(61例5項目中)、0が23例、1が8例、2が8例、3が5例だった。予後は、24時間以内死亡が7例、30日以内の死亡が5例、30日以上生存が51例であった。

6. 難治性川崎病のバイオマーカーの検

討

IVIG 開始前にバイオマーカーを測定できた 100 名を対象とした。G-CSF、IL-6、sTNFR-1、sTNFR-2、PRV-1 など 7 種目の測定値を用いて治療反応性、心後遺症の合併をそれぞれアウトカムとして、多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、sTNFR-1 と PRV-1 の 2 つが治療反応性、心後遺症の合併の両方を最も有意に予測する組み合わせとして選択された。この 2 項目を用いて治療反応性スコアを計算する予測式を作成し、ROC 曲線から Cut Off 値 (0.148) を決定した。スコア 0.148 以下を治療奏功、0.148 以上を不応とすると、感度 81.3%、特異度 78.3% で予測できた (図)。同様に心後遺症合併スコアの予測式を作成し、Cut Off 値を 0.047 に決定した。スコア 0.047 以下を後遺症なし、0.148 以上を後遺症ありとすると、感度 85.7%、特異度 74.4% で予測できた。

$$\text{予測スコア} = 1 + \exp(-1 \times (0.003 \times \text{sTNFR1} + 0.061 \times \text{PRV-1} - 8.485))$$

		予測スコア		計
		≥0.148	<0.148	
IVIG治療	無効	13	3	16
	奏功	15	54	69
計		28	57	85

感度：81.3%、特異度：78.3%

		予測スコア		計
		≥0.047	<0.047	
冠動脈合併症	+	6	1	7
	-	20	58	78
計		26	59	85

感度：85.7%、特異度：74.4%

7. 川崎病患者血清中の自己成分反応性抗体の抗原タンパク質の同定

川崎病患者 44 名の血清で検索したところ、4 名の患者血清が共通の抗原スポットと反応した。最終的に抗原タンパク質を 3 種同定した。そのうちの一つ、抗原 A に対する抗体を作成して組織発現を調べた結果、抗原 A は心臓冠動脈での高い発現を認めた。

8. 難治性川崎病症例に対する Infliximab (IFX) 使用実態調査

【川崎病学会会員アンケート】第 21 回川崎病全国調査とはほぼ同時期に施行した川崎病学会会員対象のアンケート調査では、IFX 使用例は 111 例だった。このうち、2009 年 9 月から 2010 年 8 月までの期間の二次調査で回答が得られたのは施行された 58 例中 42 例 (11 施設) だった。男 27 例、女 15 例で、年齢は 3m から 9y8m だった。内訳は 1 歳以下：8 例 (瘤 1 例)、1-4 歳：25 例 (瘤 2 例)、4 歳以上：9 例 (瘤なし) であり、治療有効例は 33/42 例 (88.1%)、再発熱がみられた症例は 5 例 (11.9%) であった。冠動脈瘤は 14 例 (33.3%) に残存したが、10 病日未満に IFX が使用された例では 2/22 例、10 病以降に使用された例では 3/20 例に瘤が残存した。副作用は 8 例に認められた (発熱 1 例、発疹 6 例、感染症 1 例)。

【第 20 回全国調査】IFX 使用例は川崎病全体の約 0.9% (約 220 人)、初回 IVIG 不応例の 4.3% に使用されていた。

9. 初回免疫グロブリン反応例で冠動脈病変合併群 (くすぶり型) は予測について

81 人の患者がエントリーされた。その

内、4人が、IVIGなしで症状が消失したため除外された。残りの77人で検討した。初回IVIG投与後24-36時間で解熱し、かつ非発熱症状の存在した群（I群）は7例(9.1%)、初回IVIG投与後24-36時間で解熱し、かつ非発熱症状の存在しなかった群（II群）は50例（70%）であった。CALは14.3%（11/77）で起こった。I群で3人、II群で2人であった。II群を対象群とすると、有意にI群ではodds比は大きかった。

10、小児冠動脈内径標準値作成にむけた精度管理と正常小児冠動脈径 Z スコア作成

各測定者の Bland-Altman plot の結果を求めた。測定者間誤差を各データセットに対する級内相関係数(ICC)を計算した。データセット1およびデータセット2のいずれにおいても、ICCは非常に高く、測定者間の精度管理は良好であることが統計的に示された。尚、現在、0歳から15歳までの正常小児冠動脈径（S1,5,6,11）まで全国から収集中で、現在まで35,00例が集まっている。現在、毎にBSA（体表面積）に対応するZスコアが算出し、表を作成した（添付表）。この表を活用するため、年齢、体重、身長、Seg測定値を入力すると、Zスコアが得られるプログラムを開発した。

E. 考察

1. 川崎病免疫グロブリン不応例 (rKD) の定義と対応について

本研究ではIVIG不応例の頻度が16.5%であった。IVIG不応例の判断時点

はIVIG終了後24時間後が263施設（53.7%）で最も多く、迅速な追加治療の必要性を考慮するならば、この基準を採用するのが無難である。全体の3分の2を超える施設で、不応の判定を体温だけでなく血液検査所見を加味して行っていた点は興味深い。内容について今後考慮すべきである。

2. 川崎病の冠動脈障害に合併する血栓塞栓症に対する血栓溶解療法実態調査

現在、日本においては血栓溶解薬である、UKおよびt-PAの小児に対する保健適応は無い。従ってこれらの血栓溶解薬を使用する際の血栓溶解療法を行う際には保健適応外薬剤使用とすることになり、厳重な注意のものとに施行されるべき治療法である。川崎病後の冠動脈障害を有する患者で有意な血栓が同定されたり、血栓塞栓により急性心筋梗塞を合併したりした場合には、上記の制約があっても救命のためには血栓溶解療法を施行しなくてはならない場合がある。成人と同様に、小児期のICTもUKのみが一応適応と考える。

症例数は多くは無いが、UKおよびt-PAを用いた血栓溶解療法は有効であると考えられる。血栓による閉塞が無い症例では全身投与が、血栓塞栓による心筋梗塞症例ではICTまたは全身投与療法とICTの併用療法が有効と考えられる。なお、用いる血栓溶解薬については症例数が少なく、有意な結論は出せなかったこの実態調査はおそらく世界で初めてである。血栓形成の症例数は多くないが、UKおよびt-PAを用いた血栓溶解療法は有効との結果が得られた。血栓による閉塞が

無い症例では全身投与が、血栓塞栓による心筋梗塞症例では ICT または全身投与療法と ICT の併用療法が有効と考えられる。とりわけ、副作用がなかったことは重要である。

3. 川崎病急性期病態における酸化ストレスと病因論的意義

IVIG 奏功例と反応不良例での ROM と炎症の動きの相違により、酸化ストレスは炎症そのものとは異なる経路で血管炎に関与し、間接的な炎症促進因子として病態形成に関与している可能性が示唆された。

IVIG 反応不良例において IL-2 の低下が見られなかったことは、T 細胞の活性化が IVIG では抑制されなかった可能性が考えられる。川崎病急性期では単球/マクロファージや血管内皮細胞、T 細胞が特に活性化していることが知られているが、IVIG の NF- κ B 活性化に対する抑制効果は異なり、単球/マクロファージと血管内皮細胞では強く抑制するが、T 細胞に対する作用は弱いとされている。それとの関連性が示唆される。

また、これまでに冠動脈瘤を認めた症例において TNF- α が有意に高値であったことが報告されている。今回、IVIG 奏功例において TNF- α は明らかな減少を示したが、IVIG 反応不良例においては減少せずむしろ若干上昇傾向にあった。これは、現在 IVIG 反応不良例に対して議論されている抗 TNF- α 療法における根拠の一つになり得る所見と考えられる。

4. 抗血小板療法の効果のモニタリング法開発

近年、アスピリン不応性が問題視され

ているなか、その原因は未だ解明されていないが、実際にはコンプライアンスに問題があることも多いことが指摘されている。コンプライアンスに関しては、問診だけでは確認が困難であることから客観的指標が必要であった。今回、アスピリンを中心とした抗血小板療法中の川崎病遠隔期例の中から、血小板凝集能および血清トロンボキサン B2 測定をもとにコンプライアンス不良と判断した症例に対して内服を促した結果、2 か月後の測定値では内服の改善が認められた。以上のことから、血小板凝集能および血清トロンボキサン B2 測定は、抗血小板薬の薬効評価のみならず、コンプライアンス不良の評価に有用であることが示された。また、このような結果を患者に示すことで、抗血小板薬の必要性を認識し、服用を継続することへのモチベーション維持の一助になることが期待される。

5. 成人期冠イベントの実態調査

今回の調査は、世界で最初であり、10 年間で 63 例の川崎病既往成人冠イベントがあった。看過されている患者はさらに多いと予測される。

6. 難治性川崎病のバイオマーカーの検討

これまでに行った DNA マイクロアレイを用いたバイオマーカー探索の結果、幼若な好中球に特異的に発現する polycythemia rubra vera 1 (PRV-1) の mRNA 量が、川崎病患者の治療反応性および冠動脈瘤の発症リスクと最もよく相関することが明らかになった。そこで本研究では、末梢血中の好中球に発現している PRV-1 の蛋白量と血中の炎症性サイト

カインの濃度を同時に測定して、難治性川崎病を早期に診断するためにはどのバイオマーカーの組合せが最も有用であるかを検討した。その結果、G-CSF、IL-6、sTNFR-1、sTNFR-2、PRV-1 の5つが治療反応性、心後遺症の両方に有意に関連することが確認された。研究目的の項でも述べた通り、IVIG 不応例と心後遺症合併例とは重なり合う頻度が高いので、各々に関連するバイオマーカーが同じ5項目になったことは偶然ではない。

多重ロジスティック回帰分析の結果から、調べた7項目のなかではPRV-1とsTNFR-1の2つの組合せが、IVIG反応性および冠動脈後遺症の発症に最もよく関連することが示された。今後、この2項目を用いて患者群を層別化し、さらに簡便な予測スコアの計算式を作ること、前向き研究で新たな患者コホートについてその有効性を検証する予定である。

7. 川崎病患者血清中の自己成分反応性抗体の抗原タンパク質の同定

同定した抗原Aが川崎病の診断に有用であるか、今後検討する予定である。病因の解明にも役立つと考えられる。

8. 難治性川崎病症例に対するInfliximab (IFX)使用実態調査

IFXの解熱効果が8割を超える症例で見られ、10病日未満に使用されれば冠動脈瘤の出現頻度が低いことが分かった。重大な副作用がみられなかったことも重要である。全国調査で報告されたIFX使用数が川崎病学会員調査のIFX使用数を上回った点について、安易に使用するべきでないとする意見もある。早急な使用指針の策定が必要である。

9. 症状遷延群（くすぶり型）における冠動脈病変合併のリスク予測

初回IVIG投与後24-36時間で解熱し、かつ発熱以外の症状（口唇発赤、眼球結膜充血）が残存した群でCAL合併のリスクが大きいことが分かった。発熱に依存しない追加治療の基準作りが今後の検討課題である。

10. 小児冠動脈内径標準値作成にむけた精度管理と正常小児冠動脈径Zスコア作成

統計学的には4,000例以上のデータ集積が必要と計算され、さらに研究を継続しなければならないが、これによるZスコアが完成すれば冠動脈拡大、瘤の診断に大きなエビデンスを提供するものである。ただ、ほぼZスコアの計算可能なデータがそろい、その計算表も作成できたことは、今後の小児冠動脈評価に大きな影響を与えることは確実である。

E. 結論

全国の医療機関での川崎病初回IVIG療法不応例の判断基準、頻度、不応例に対する追加治療などを明らかにした。不応の判断時点はIVIG終了24時間後とする。

川崎病の冠動脈障害における血栓溶解療法では、AMIを伴っていない浮遊血栓に対しては全身投与療法が、また、AMI症例に対してはDIVとICTの併用療法またはICT療法が推奨される。また初期調査では、川崎病既往成人に急性冠症候群の発症が相当数認められた。これらの病態に血栓形成が関与するのか検討が必要である。

川崎病患者血清中に抗原 A に対する抗体を同定した。川崎病の診断に有用である可能性が示された。また、PRV-1 と sTNFR-1 の組合せで、IVIg 反応性と冠動脈障害合併予測を、良好な感度と特異度で予測できることが分かった。今後の臨床応用を計画中である。

小児冠動脈内径標準値作成にむけた精度管理とデータ収集を行い、ほぼ Z スコア計算式とその表をほぼ完成された。正確な冠動脈障害の診断に向けて大きな結果を得ることができた。

急性期川崎病難治例に対する IFX に大きな副作用はなく、解熱等の効果は 80% 以上である。ただ、川崎病学会会員以外の医師も使用しており、IFX 使用指針案を本研究班として以下の通り提案する。

川崎病に対するインフリキシマブ使用における指針 (案)

インフリキシマブを川崎病に使用する場合、下記の要領で使用することが望ましい。この基準は、班研究初年度の指針であり、今後、適宜変更がありうる。

1、適応

- 1) 充分量の超大量 γ グロブリン 静注療法不応例 (いわゆる難治性川崎病) に使用する。
- 2) 生ワクチン種後 1 ヶ月以上経過している。
- 3) 下記感染症スクリーニングで感染症の可能性が否定されている。
- 4) 冠動脈瘤発症予防に対しては第 10 病日以内の使用が望ましい。

2、投与前の感染症スクリーニングとして、下記項目を行っておく。

- 1) 結核患者との接触歴の有無
- 2) 胸部 X 線
- 3) 造影なしの胸部 CT (施行が望ましい)
- 4) 血液、尿細菌培養、細菌培養など
- 5) B 型肝炎ウイルス (HBs 抗原、HBe 抗原)
- 6) クオンティフェロン検査 (望ましい)

3、投与方法

5mg/kg (最大 100mg) を生理食塩水 100ml で希釈して、2 時間以上かけて静注する。

4、短期及び長期の副作用出現の可能性はある。投与後 1 時間は、インフュージョンリアクションのチェックを含めて注意深い観察を行う。急性期以後も長期の視察を要す。

5、使用する施設の倫理委員会の承認、及び両親からインフォームドコンセントが得られている。

F. 研究発表

1、論文発表

1. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Hamada H, Honda T, Teri M, Honda A, Takeuchi T, Shibuta S, Suenaga T, Suzuki H, Higashi K, Yasukawa K, Suzuki Y, Sasago K, Kemmotsu Y, Takatsuki S, Saji T, Yoshikawa T,

- Nagai T, Hamamoto K, Kishi F, Ouchi K, Sato Y, Newburger JW, Baker AL, Shulman ST, Rowley AH, Yashiro M, Nakamura Y, Wakui K, Fukushima Y, Fujino A, Tsunoda T, Kawasaki T, Hata A, Nakamura Y, Tanaka T: Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet.* (Epub ahead of print) 2010.4
2. Fuse S, Kobayashi T, Arakaki Y, Ogawa S, Katoh H, Sakamoto N, Hamaoka K, Saji T: Standard method for ultrasound imaging of coronary artery in children. *Ped Int.*52: 876-882, 2010
 3. JCS Working Group: Guidelines for Diagnosis and management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2008). *Circ J* 74(9): 1989-2020, 2010
 4. Kemmotsu Y, Nakayama T, Matsuura H, Saji T: Clinical characteristics of aseptic meningitis induced intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *Pediatric Rheumatology.* 2011; 9:28
 5. Takahashi K, Oharaseki T, Nagao T, Yokouchi Y, Yamada H, Nagi-Miura N, Ohno N, Saji T, Okazaki T, Suzuki K: Mizoribin provides effective treatment of sequential change of arteritis and reduction of inflammatory cytokines and chemokines in an animal model of Kawasaki disease. *Pediatric Rheumatology.* 2011; 9: 30
 6. 佐地勉、高月晋一:川崎病の心血管障害.小児科診療小児の治療指針.73(suppl.):364-367、2010.
 7. 小林徹、佐地勉: 川崎病 (心合併症を含む).小児臨床 63:618-622.2010
 8. 佐地勉: Question12 子どもの病気 川崎病 冠動脈拡張改善のアスピリンはいつまで服用?再発は?. 暮らしと健康 (保健同人社) .2011.3月号: 84.2011
 9. 佐地勉: 急性期川崎病への抗サイトカイン療法 (抗 TNF α 製剤 Infliximab) .Annual Review 循環器 2011: 中外医学社,2011.1、東京
 10. 小林徹、佐地勉: 特集ケアの根拠と理解でスキルアップ!小児・新生児循環疾患看護川崎病.こどもケア. 2011; 6: 52-58
 11. 佐地勉: 急性期川崎病への抗サイトカイン療法 (抗 TNF α 製剤 Infliximab) .Annual Review 循環器 2011. 中外医学社. 2011
 12. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2007-2008. *J Epidemiol* 2010; 20: 302-7.
 13. Uehara R, Belay ED, Maddox RA, et al. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial

- intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 155-60.
- 1 4. Rodo X, Ballester J, Cayan D, Melish ME, Nakamura Y, Uehara R, Burns JC. Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns. *NatureScientific Reports* 2011; 1: article number 152.
- 1 5. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Parents with a history of Kawasaki disease whose child also had the same disease. *PediatricsInternational* 2011; 53(4): 511-514
- 1 6. Kawai K, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Relationship between the cumulative incidence of Kawasaki disease and the prevalence of electrocardiographic abnormalities in birth-year cohorts. *Journal of Epidemiology* 2010; 20(6): 453-459.
- 1 7. Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Chihara I, Sadakane A, Aoyama Y, Kotani K, Uehara R, Harada S. Characteristics and validity of a Web-based Kawasaki disease surveillance system in Japan. *Journal of Epidemiology* 2010; 20(6):429-432.
- 1 8. 上原里程, 屋代真弓、中村好一、柳川洋、菌部友良. 川崎病容疑例(教義の不全型)の疫学的特徴. *日本小児科学会雑誌* 2010 ; 114(2) : 497-502
- 1 9. 原里程, 屋代真弓、中村好一、柳川洋、菌部友良. 川崎病容疑例(教義の不全型)の疫学的特徴. *日児誌* 2010 ; 114 : 497-502.
- 2 0. Uehara R, Igarashi H, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guérin inoculation site. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29; 430-3.
- 2 1. 鈴木啓之, 荻野廣太朗, 中村好一, 上原里程, 屋代真弓、柳川洋. 川崎病急性期にステロイド投与を受けた症例の冠動脈障害発生の分析. *日児誌* 2010 ; 114 : 853-7.
- 2 2. 河合邦夫, 屋代真弓, 中村好一, 柳川洋. 出生年コホート別にみた川崎病心後遺症の種類別の累積罹患率. *小児保健研究* 2010 ; 69 : 380-6.
- 2 3. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Chihara I, Aoyama Y, Kotani K, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2007-2008. *J Epidemiol* 2010; 20: 302-7.
- 2 4. Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, Sadakane A, Uehara R, Nakamura Y. Case-control study of giant coronary aneurysms due

- to Kawasaki disease: the 19th nationwide survey. *Pediatr Int* 2010; 52: 790-4.
25. Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Chihara I, Sadakane A, Aoyama Y, Kotani K, Uehara R, Harada S. Characteristics and validity of a Web-bases Kawasaki disease surveillance system in Japan. *J Epidemiol* 2010; 20: 429-32.
26. Kawai K, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Relationship between the cumulative incidence of Kawasaki disease and the prevalence of electrocardiographic abnormalities in birth-year cohorts. *J Epidemiol* 2010; 20: 453-45.
27. 小川俊一、川崎病後冠動脈狭窄のカテーテル治療、小児科 51:403-410, 2010
28. Shunichi Ogawa. Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2008) *Circ J* 74:1989-2020, 2010
29. 阿部淳: 川崎病.in「総合小児科診療のための小児科学レビュー2010」(五十嵐隆 監修). 総合医学社. 東京. 226-232, 2010.
30. 賀藤 均. インフリキシマブ. 小児科診療. 74(8):1195-1200, 2011
31. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Tsuboi S, Aoyama Y, Kotani K, Tsogzolbaatar EO, Yanagawa H. Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Japan: Results of the 2009-2010 Nationwide Survey. *Journal of Epidemiology* (in press)
32. Ebata R, Abe J, Yasukawa K, Hamada H, Higashi K, Suwazono Y, Saito H, Terai M, Kohno Y. Increased production of vascular endothelial growth factor-D and lymphangiogenesis in acute Kawasaki disease. *Circulation J.* 2011; 75:1455-1462.
- 2、学会発表
- 1、Saji T: Efficacy and Safety of Anti TNF- α agent Infliximab for Intractable and IVIG-Resistant Acute Kawasaki Disease. -Results from Multicenter Survey for Efficacy and Safety by Japan Kawasaki Disease Research Society-.International Forum of Child Intractable Disease, 2010.7, Tokyo
- 2、阿部淳、小川俊一、深澤隆治、尾内善広、小林徹、池田和幸、佐地勉: 川崎病遺伝コンソーシアムの設立にむけて.第46回日本小児循環器学会.2010.7、千葉
- 3、小林徹、佐地勉、小川俊一、三浦大、市田露子、野村裕一:重症川崎病患者に対する免疫グロブリン・プレドニゾロン初期併用療法の有用性を検討する RAISE study.第46回日本小児循環器学会.2010.7、千葉
- 4、小泉雅之、我妻賢司、藤井悠一郎、Liu Wei、新居秀郎、天野英夫、戸

- 田幹人、山崎純一、佐地勉：川崎病の冠動脈高度石灰化病変に対し、Roablator を施行した際 burr がスタックし回収に難渋した 1 例.第 218 回日本循環器学会関東甲信越地方会.2010.11、東京
- 5、佐地勉:IVIG 不応の重症川崎病に対する治療方針（特別講演）.第 117 回日本小児科学会山口地方会.2010.12、山口
- 6、佐地勉：（特別講演）川崎病の IVIG 不応例にどう対処するか.第 19 回横須賀・三浦小児科医会学術講演会.2010.11、横須賀
- 7、佐地勉、高月晋一、監物靖、嶋田博光、直井和之、中山智孝、松裏裕行、高橋啓：急性期川崎病における免疫グロブリンの効果を Multiple Biomaker の変化から判定する.平成 22 年度第 1 回「人工ガンマグロブリンの製剤化への安全性と臨床試験に向けた評価系の確立」班会議.2010.5、横浜
- 8、佐地勉：日本川崎病学会使用実態調査～過去 4 回と 5 回（2010 年）の実態調査から～.RAISE study 第 3 回レミケード研究会.2011.1、東京
- 9、佐地勉：日本川崎病学会使用実態調査～シクロスポリン～.RAISE study 第 3 回レミケード研究会.2011.1、東京
- 10、八幡倫代、鈴木千夏、濱岡亜希子、藤井麻衣子、小澤誠一郎、濱岡建城.川崎病血管炎の病態形成における酸化ストレスの関与～炎症マーカーとの関係から～.第 114 回日本小児科学会学術集会、2011 年 4 月 15 日～17 日、東京
- 11、中村好一.川崎病の疫学：全国調査から分かったこと（レクチャー）.第 30 回日本川崎病学会（京都，2010.10.10）.第 30 回日本川崎病学会・学術集会抄録集：31.
- 12、土屋恵司，今田義夫，今井庸子，麻生誠二郎，菌部友良，清沢伸幸，屋代真弓，中村好一.第 20 回川崎病全国調査における 4 主要症状以下例の冠動脈障害の検討.第 30 回日本川崎病学会（京都，2010.10.10）.第 30 回日本川崎病学会・学術集会抄録集：57.
- 13、須藤大輔，物部芳郎，屋代真弓，上原里程，土屋恵司，菌部友良，中村好一.不全型川崎病での冠動脈異常発症の危険因子の検証：第 20 回川崎病全国調査結果より.第 30 回日本川崎病学会（京都，2010.10.10）.第 30 回日本川崎病学会・学術集会抄録集：58.
- 14、物部芳郎，須藤大輔，上原里程，屋代真弓，中村好一.急性期及び急性期以降での川崎病の冠動脈病変の変化とその傾向：第 20 回川崎病全国調査より.第 30 回日本川崎病学会（京都，2010.10.10）.第 30 回日本川崎病学会・学術集会抄録集：59.
- 15、上原里程，屋代真弓，中村好一，柳川洋.川崎病の既往は成人期の動脈硬化リスク因子と関連するか.第 30 回日本川崎病学会（京都，2010.10.10）.第 30 回日本川崎病学

- 会・学術集会抄録集：96.
- 16、南孝臣, 屋代真弓, 上原里程, 中村好一, 宮内彰彦, 佐藤智幸, 岡健介, 片岡功一, 白石裕比湖, 柳川洋. 第10-12病日に受診した川崎病患者に対してガンマグロブリンは投与すべきか? : 第20回川崎病全国調査を用いた検討. 第30回日本川崎病学会(京都, 2010.10.11). 第30回日本川崎病学会・学術集会抄録集：137.
- 17、上原里程, 屋代真弓, 中村好一, 柳川洋. 乳幼児期に罹患した川崎病は成人期に動脈硬化リスク因子と関連するか: 症例対照研究. 第21回日本疫学会学術総会(札幌, 2011.1.21). Supplement to Journal of Epidemiology 2011; 21(1): 103
- 18、Overview of the JCS 2008 Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. Ogawa S. Meet the Expert The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. (2010.03.06, Kyoto)
- 19、Thrombocyte Gene Expression Profiling for Exploring Key Cytokines in Onset of Kawasaki Disease.
- 20、Fukazawa R, Abe M, Kamisago M, Katsube Y, Ogawa S. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. (2010.03.05, Kyoto)
- 21、PTX-3, a New Biomarker for Vasculitis, Predicts Intravenous Immunoglobulin Unresponsiveness in Patients with Kawasaki Disease. Katsube Y, Akao M, Matanabe M, Abe M, Watanabe M, Kamisago M, Fukazawa R, Ogawa S. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. (2010.03.06, Kyoto)
- 22、Evaluation of Coronary Artery Lesions after Kawasaki Disease by New Modality: Coronary CT Angiography/SPECT Fusion Image. Abe M, Fukazawa R, Kamisagao M, Katsube Y, Ogawa S. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. (2010.03.06, Kyoto)
- 23、Interferon-Gamma Inducible CXC Chemokines (IP10 and MIG) Play an Important Role in the Part of Pathogenesis of Kawasaki Disease. Kamisago M, Katsube Y, Fukazawa R, Abe M, Ogawa S. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. (2010.03.06, Kyoto)
- 24、Longitudinal and sequential follow-up results after percutaneous catheter intervention inpatients with Kawasaki disease. Ogawa S,

- Fukazawa R, Kamisagao M, Ohkubo T, Abe M, Matanabe M, Hajikano M, Suzuki N, Martanabe M, Katsube Y. European Society of Cardiology Congress 2010. (2010.08.29, Stockholm)
- 25、川崎病冠動脈障害に対する冠動脈 CT/心筋 SPECT/Fusion 画像による評価. 阿部正徳、上砂光裕、深澤隆治、勝部康弘、小川俊一. 第46回日本小児循環器学会 (2010.07.10, 千葉)
- 26、特別企画:「成人期川崎病既往者における冠イベントの実態と病態の解明に向けて;循環器内科と小児循環器のコラボレーション」川崎病心血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン(日本循環器学会)の概説. 小川俊一 30回日本川崎病学会 (2010,10,10, 京都)
- 27、シンポジウム「難治性川崎病の治療戦略:1 IVIG 反応性の予測マーカー」バイオマーカーによる川崎病免疫グロブリン治療不応例の予測. 勝部康弘、阿部正徳、上砂光裕、深澤隆治、小川俊一. 第30回日本川崎病学会 (2010,10,11, 京都)
- 28、坂本なほ子、布施茂登、新垣義夫、濱岡建城、小川俊一、賀藤均、小林徹、佐地勉 小児冠動脈内径標準値作成のための田施設共同研究 第30回日本川崎病学会・学術集会 2010.10.10 京都
- 29、布施茂登、小林徹、坂本なほ子、新垣義夫、小川俊一 冠動脈内径標準値曲線の比較 第30回日本川崎病学会・学術集会 2010.10.10 京都
- 30、福田清香、小穴慎二、阪井裕一、阿部淳、賀藤均、伊藤秀一、齋藤昭彦、坂本なほ子 免疫グロブリン治療不応例および冠動脈後遺症合併症例を予測するバイオマーカーの検討 第30回日本川崎病学会・学術集会 2010.10.11 京都
- 31、阿部淳. 川崎病の病因解明の最前線(セミナー講演). 第30回日本川崎病学会, 京都. 10月10-11日, 2010.
- 32、Fukuda S, Oana S, Sakai H, Kato H, Ito S, Saito A, Abe J, Ito R, Takayama JI. Development of coronary artery abnormalities associated with persistence of non-fever symptoms in Kawasaki disease. Peiatric Academic Societies 2010 Annual Meeting. Vancouver, Canada. May 1-4, 2010.
- 33、Ueno H, Maekawa T, Tsuchida N, Oana S, Sakai H, Saito A, Ito S, Kato H, Abe J, Takayama JI. Clinical predictors of resistance to IVIG and progression to coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease. Peiatric Academic Societies 2010 Annual Meeting. Vancouver, Canada. May 1-4, 2010.
- 34、Matsuda A, Morita H, Saito H, Hirano Y, Abe J. C/EBP delta is

- involved in the anti-inflammatory mechanisms of IgG on human coronary artery endothelial cells. 14th International Congress of Immunology. Kobe, Japan. Aug 22-27, 2010.
- 35、 Fukuda S, Oana S, Sakai H, Kato H, Ito S, Saito A, Abe J, Sakamoto N, Takayama J. : Which Biomarkers Are Associated With Non-Response To Initial IVIG and Development of Coronary Artery Abnormalities in Children with Kawasaki Disease? Pediatric Academic Societies annual meeting. Denver, USA April 30,2011
- 36、 Fukuda S, Oana S, Sakai H, Kato H, Ito S, Saito A, Abe J, Takayama J. : Persistence of Non-Fever Symptoms after Fever Resolution is a Risk Factor for Coronary Artery Abnormalities in Children with Kawasaki Disease. Pediatric Academic Societies annual meeting, Denver, USA . April 30,2011
- 37、 福田清香、小穴慎二、阪井裕一、賀藤均、伊藤秀一、齋藤昭彦、阿部淳、：川崎病における解熱と他の主要症状消失の時間的検討。第114回日本小児科学会・学術集会。東京。8月14日 2011
- 38、 服部淳、益田博司、小穴慎二、阪井裕一、伊藤秀一、賀藤均、阿部淳。追加治療を要した川崎病不全型4例の臨床的検討。第31回日本川崎病学会学術総会。はまぎんホールヴィアマール（横浜）。10月1日、2011
- 39、 Takuya Fujimaru, Suichi Ito, Shinji Oana, Hitoshi Kato, Akihiko Saito, Jun Abe. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research 2011 Joint Meeting. 2011/04/30, Denver, Colorado, USA
- 40、 屋代真弓、上原里程、中村好一、柳川洋、川崎富作。第21回川崎病全国調査成績。第31回日本川崎病学会・学術集会（横浜，2011.9.30）。第31回日本川崎病学会・学術集会抄録集：38。
- 41、 Yasuhiro Katsube, Miharuru Akao, Makoto Watanabe, Masanori Abe, Mitsuhiro, Kamisago, Ryuji Fukazawa, Shunichi Ogawa. PTX3, a New Biomarker for Vasculitis, Predicts Intravenous Immunoglobulin Unresponsiveness in Patients with Kawasaki Disease. The American College of Cardiology's 60st Annual Scientific Session, New Orleans. 2011.4.3
- 42、 Yoshihide Mitani, Etsuko Tsuda, Hitoshi Kato, Shunichi Ogawa, Yosikazu Nakamura, Kei Takahashi, Mamoru Ayusawa, Touru Kobayashi, Fukiko Ichida, Masaki Matsushima, Masahiro Kamata, Takashi Higaki, Kenji Suda, Hiroyuki Ohashi, Hiroyoshi Yokoi, Kenji Hamaoka. Acute Coronary Syndrome in Adults