

クローン病を加療中に発病した全身性播種性 BCG 感染症の 1 例

^{1,5}遠海 重裕 ²宮川 知士 ³近藤 信哉 ⁴川崎 一輝
⁶関 昌明

要旨：患児は月齢 2 から血便，下痢そして肛門周囲膿瘍を認め月齢 4 に BCG 接種を受けた。月齢 6 の下部消化管内視鏡によりクローン病と診断された。患児の症状は栄養療法と salazosulfapyridine 内服にて改善せず，prednisolone，azathioprine 投与が開始された。2 歳 2 カ月時，azathioprine 投与 2 カ月後から反復する発熱に対する精査の経過で胃液から結核菌が検出され，Multiplex PCR 法により BCG 菌と判明した。頸部，鼠径部リンパ節腫脹と肝腫大を認め，CT 画像では両肺野に拡がる粟粒陰影を認めた。rifampicin，isoniazid，streptomycin 併用による抗結核剤治療を開始し，1 週間後には解熱し，5 カ月後には肺野の粟粒陰影も消失した。3 歳時に外胚葉系の異常や繰り返す上気道感染症が契機となり外胚葉形成不全免疫不全症候群（NEMO 遺伝子異常症）と遺伝子診断された。本症例では接種された BCG 菌が NEMO 遺伝子異常による免疫不全により潜在的感染状態が持続し，細胞性免疫減弱につながる免疫抑制剤（azathioprine）の投与を契機に全身性播種性 BCG 感染症を発症したと推察された。BCG 接種後に抗酸菌に対する易感染性を有する免疫不全症が判明した症例で，免疫抑制剤による治療が必要な疾患に罹患した場合には全身性播種性 BCG 感染症を防ぐために抗結核薬を投与することも選択肢の一つと考えられた。

キーワード：BCG，播種性 BCG 感染症，クローン病，NEMO 遺伝子異常

はじめに

著者は，月齢 4 に BCG を接種し，その 1 年 10 カ月後にクローン病治療を目的に開始された azathioprine 投与を契機に全身播種性 BCG 感染症を発症した幼児例を経験した。患児は 3 歳時に NEMO 遺伝子異常に伴う外胚葉形成不全免疫不全症候群（以下，NEMO 遺伝子異常）と遺伝子診断された。ここでは患児の経過を報告し，また BCG 接種後に免疫不全症に気づかれた乳幼児への対応について検討した。

症 例

患 者：2 歳 2 カ月，男児。

主 訴：発熱。

周産期歴：妊娠，分娩歴に異常なし。在胎 39 週，生

下時体重 2980 g で出生。

家族歴：家族内に結核発病の既往を有する者はなく，結核患者との接触歴もなかった。

現病歴：月齢 2 頃より血便が持続し，さらに月齢 3 には肛門周囲膿瘍を認めた。月齢 4 に保健所で BCG 接種を受けた。月齢 6 で陰囊，陰股部，口腔内にアフタを認め，さらに肛門周囲膿瘍からは排膿を認めたため膿瘍切開手術が実施された。しかし，肛門周囲膿瘍は難治性であり，血便，下痢に加え体重減少も認めたため前医で入院精査となった。下部消化管内視鏡検査で，上行結腸から直腸に非連続性の縦走潰瘍を認め，内視鏡所見からクローン病と診断された。大腸粘膜生検の病理所見では間質に好中球浸潤を伴った中等度の慢性炎症像が認められたが肉芽腫形成はみられなかった。成分栄養剤（エレンタール®）による栄養療法，salazosulfapyridine（サラゾピ

¹都立清瀬小児病院総合診療部，²同呼吸器科，³多摩北部医療センター小児科，⁴国立成育医療センター呼吸器科，⁵公立福生病院小児科，⁶日本 BCG 研究所

連絡先：遠海重裕，公立福生病院小児科，〒197-8511 東京都福生市加美平 1-6-1 (E-mail: enkai@fussahp.jp)

(Received 12 Sep. 2008/Accepted 1 Jun. 2009)

リン®)の投与を始め1歳1カ月時より炎症所見が軽快し、下痢回数も減少した。しかし、2カ月間の寛解の後に下痢症状の増悪を認め、1歳5カ月時よりprednisolone投与(2 mg/kg/日)を始め、さらに1歳10カ月時からは免疫抑制剤azathioprine(1 mg/kg/日)投与を追加し、その後下痢・血便の症状は徐々に改善した。なお、prednisolone投与前のツベルクリン反応硬結は0 mmであった。しかし、azathioprine投与開始2カ月後より38~39℃の発熱を繰り返すようになり、血清CRP値上昇および末梢血の白血球数増加を認めた。一般細菌による感染症を疑い抗生剤投与を行ったが著効しなかった。不明熱精査の過程で行われた抗酸菌検査で胃液塗抹陰性(後日、培養陽性)、結核菌群PCR陽性が判明し結核感染症治療目的で当院へ入院となった。結核の診断時にprednisolone 0.3 mg/kg/日、azathioprine 1 mg/kg/日を内服していた。

入院時現症:体重11 kg,身長85 cm,両側に大豆大に腫大したリンパ節を多数触知し、右鼠径部にも1.5×1.5 cmの弾性軟で可動性良好なリンパ節を触知した。なお、同リンパ節を切除し病理・細菌検査材料とした。両側肺野の呼吸音は清、心雑音は聴取しなかった。腹部は平坦、軟であったが肝臓を右季肋下に3横指触知した。左上腕のBCG接種部位に発赤・腫脹は認めなかった。また、精神運動発達に遅れは認めなかった。

入院時末梢血・生化学検査(Table 1):白血球数の上昇とCRPの軽度上昇が認められた。

結核菌検査:胃液は抗酸菌染色塗抹陽性、小川培地培養陽性、PCR(*M. tuberculosis* complex)陽性であった。腸骨から穿刺した骨髓液は塗抹陰性、培養陽性、PCR陰性、生検より得られた右鼠径部リンパ節スタンプは塗抹陽性、培養陽性、PCR陽性であった。髄液の結核菌群検査では塗抹および培養検査は陰性であった。

BCG接種歴があったこと、家族を含めた近親者に結核患者がなかったこと、長期間の入院生活により結核患者に暴露する機会がなかったこと、そして難治性肛門周囲膿瘍等の免疫不全を疑わせる兆候が過去に認められたことよりBCG感染症も疑われ、前医より胃液から得られた結核菌群陽性検体についてMultiplex PCR法による遺伝子解析が実施された。その結果、本検体ではRD1領域が欠損していることが判明した(Fig. 1)。日本でワクチンとして使用されているBCG Tokyo株を含むすべてのBCGワクチン株ではRD1領域が欠損していることが知られており、BCGワクチン株である可能性が高いと考えられた。さらに近年、BCG Tokyo株のRD16領域に存在する遺伝子(*Rv3405c*)の一部に22 base pairs(bp)の欠損が生じていることが報告されており¹⁾²⁾、この22 bp特有の欠損の有無によりBCG Tokyo株であるか否

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Chemistry			
WBC	17,250 / μ l	TP	7.2 g/dl	ALP	558 IU/l
Nut	68 %	Alb	3.6 g/dl	Cre	0.2 mg/dl
Ly	22 %	GOT	29 IU/l	BUN	6.0 mg/dl
RBC	378×10 ⁴ / μ l	GPT	9 IU/l	Glu	102 mg/dl
Hb	10.7 g/dl	LDH	340 IU/l	IgG	1460 mg/dl
Plt	56.8×10 ⁴ / μ l	CRP	4.2 mg/dl	IgA	681 mg/dl
				IgM	51 mg/dl

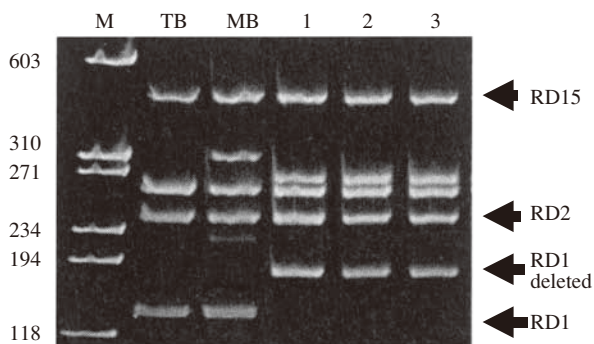


Fig. 1 Distinguishing BCG Tokyo from the reference strains (*M. tuberculosis* and *M. bovis*) by multiplex PCR. The BCG strains have deletion of genomic region RD1. M: molecular markers, TB: *M. tuberculosis*, MB: *M. bovis*, 1: BCG Tokyo, 2: BCG Tokyo isolated from a BCG Tokyo vaccine recipient, 3: patient.

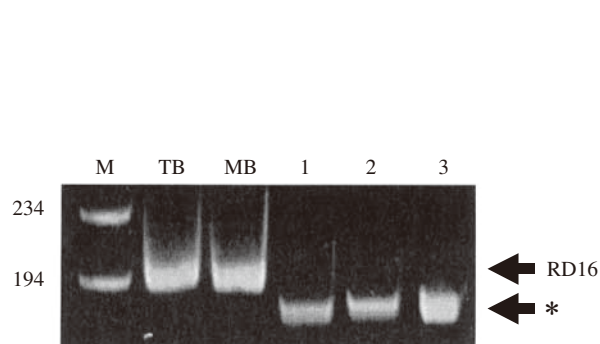


Fig. 2 Detection and identification of the BCG Tokyo strain by PCR with specific RD16 primers.

Arrow*: The RD16 region of BCG Tokyo was only 22 base pairs shorter than those of *M. tuberculosis* and *M. bovis*.

かが検討された。本検体の RD16 領域の PCR 産物は *M. tuberculosis* および *M. bovis* (野生株) と比較して短いサイズを示しており、BCG Tokyo 株に特有な 22 bp 欠損由来によるものと考えられた (Fig. 2)。以上の遺伝子解析結果より本菌株が BCG Tokyo 株であると同定された。

なお、検出された BCG 菌は isoniazid, rifampicin, streptomycin に対する感受性を有していた。

右鼠径リンパ節生検の病理組織検査：リンパ節組織像において多核巨細胞と壊死を伴う類上皮性肉芽腫が認められた (Fig. 3)。Ziehl-Neelsen 染色で陽性の菌体も確認された (Fig. 4)。

入院時画像所見：入院時の胸部単純 X 線写真では淡い粒状の陰影を両肺野に認めた (Fig. 5)。胸部 CT では両側上肺野から下肺野の広い範囲に分布する粟粒～小粒状陰影を認めた (Fig. 6a, 6b, 6c)。

下部消化管内視鏡検査および粘膜生検の病理検査所見：クローン病の評価と腸結核否定を目的に下部消化管内視鏡検査および腸管粘膜生検を実施した。肉眼的には

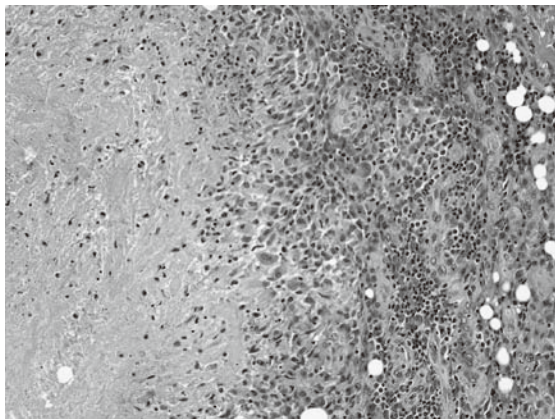


Fig. 3 Microscopic findings (H.E. stain). High power magnification of inguinal lymph nodes showing epithelioid cells granulomas with necrosis and multi-nucleated giant cells.

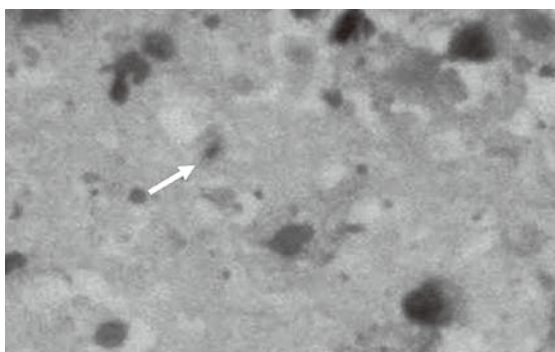


Fig. 4 Microscopic finding of tumors in inguinal lymph nodes (Ziehl-Neelsen stain). High power magnification of inguinal lymph nodes showing acid-fast bacilli.

上行結腸から S 状結腸までの粘膜は浮腫状で、炎症性ポリープが確認された。狭窄所見やクローン病でしばしば認める敷石像や縦走潰瘍等の所見はみられなかった。病理像では直腸の粘膜、粘膜下組織に壊死を伴わない肉芽腫を認め、多核巨細胞の浸潤を伴っていた。この所見より腸結核は否定的であり、クローン病と診断した。また、結腸粘膜の生検検体による抗酸菌塗抹検査では菌体を認めず、PCR 法による結核菌群検査も陰性であった。

免疫機能検査 (Table 2)：BCG 菌による感染症であったことより免疫不全症の存在が疑われた。リンパ球表面マーカー検索、食細胞機能検査、リンパ球幼弱化試験、interferon- γ receptor-1 異常症に関する遺伝子検査 (九州大学医学部小児科に依頼) を実施したが異常所見は認められなかった。

入院後経過：当初の 2 カ月間は rifampicin (15 mg/kg/日), isoniazid (15 mg/kg/日), streptomycin (25 mg/kg/日) の 3 剤投与を、さらにその後 10 カ月間は rifampicin, isoniazid の 2 剤投与を継続した。抗結核剤治療開始 1 週間後には解熱し、2 週間後には腫大していた肝臓の縮小傾向もみられた。ステロイド・免疫抑制剤は漸減後に中止した。治療開始 1 カ月後に実施した胃液検査は塗抹、培養ともに陰性であった。退院時 (加療開始 5 カ月目) の胸部単純 X 線写真では異常陰影の消失が認められ (Fig. 7), また胸部 CT でも肺野の異常陰影の消失が確認された (Fig. 8)。

退院後、他院での経過観察中に外胚葉系の異常 (円錐状歯牙や無発汗), 繰り返す上気道感染症を認め、再度の免疫学的な精査が行われた。IgG₂ 低値, IgG₄ 欠損などの B 細胞系の異常, CD 40L の刺激に対する無反応, Th1 と Th2 細胞比では Th2 が 0%, CD 4 CD 45 RA などのメモリーヘルパー T 細胞数の低下等が明らかとなり、3 歳

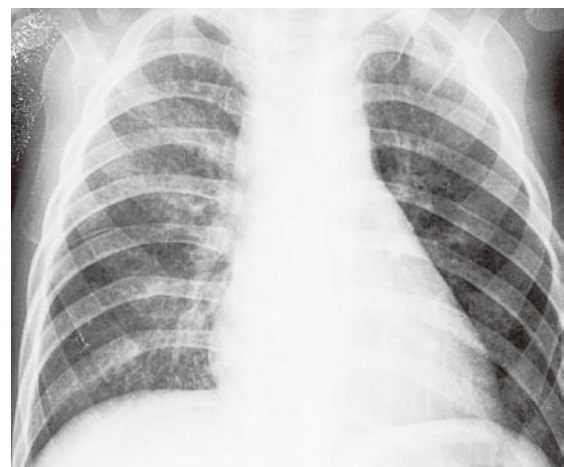


Fig. 5 Chest X-ray film on admission. Chest X-ray film shows a slight diffuse nodular shadow.

Table 2 Cellular immunity examinations

CD4/CD8	2.5	(normal range: 0.6–2.4)
Lymphocyte blastoid formation test		
· PHA 40305 cpm control 241cpm	SI 167	(SI normal range: 105–225)
· ConA 32146 cpm control 241cpm	SI 133	(SI normal range: 68–154)
Neutrophilic intracellular killing test	75%	(normal range: 70–87%)
Neutrophilic phagocytosis test	98%	(normal range: 93–97%)

* interferon- γ receptor-1 gene mutation (818 del 14 mutation) was not detected.

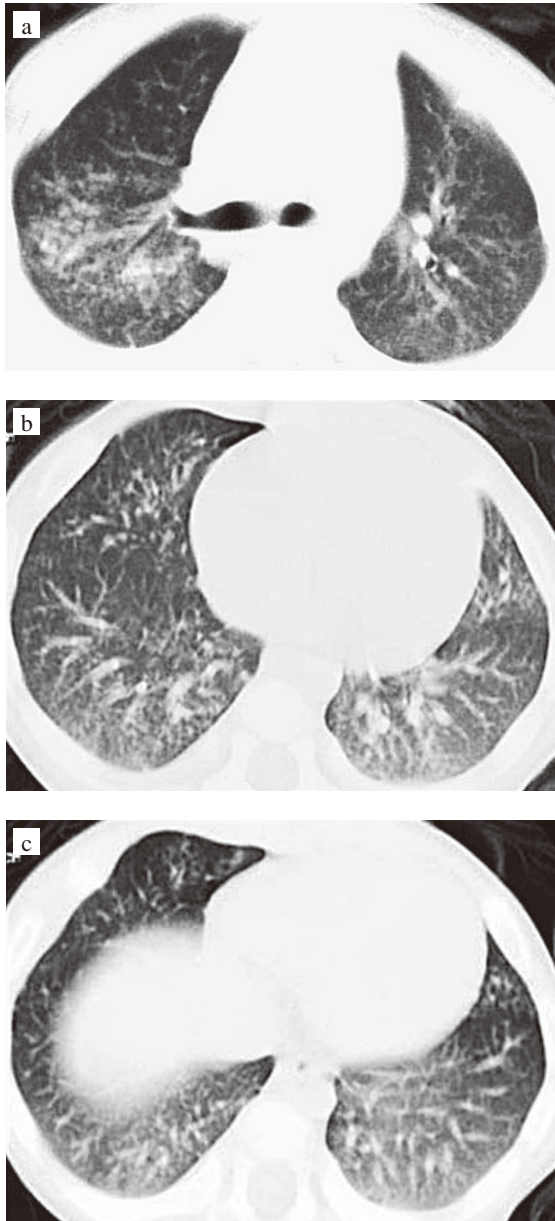


Fig. 6 Chest CT on admission demonstrated miliary pulmonary nodules in both lungs. Mediastinal and hilar lymphadenopathy is not clear.
(a) superior lobe of lung, (b, c) inferior lobe of lung

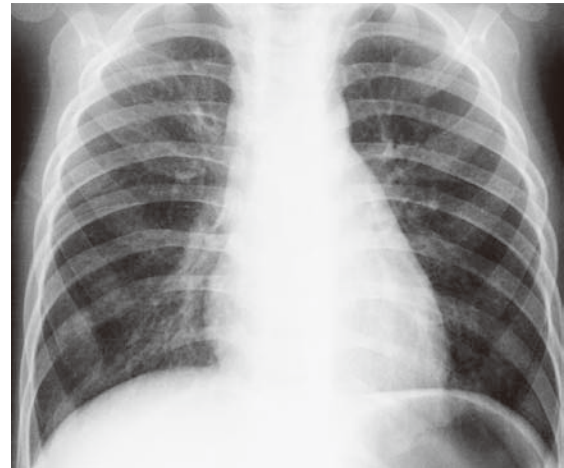


Fig. 7 Chest X-ray film at four months after anti-mycobacterium therapy. No shadows can be seen in either lung field.

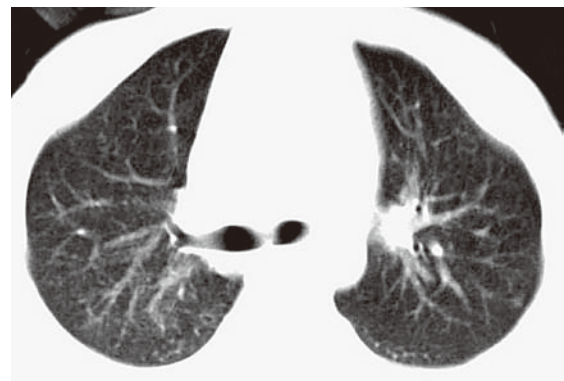


Fig. 8 Chest CT at four months after anti-mycobacterium therapy showed the miliary pulmonary nodules had disappeared.

時に外胚葉形成不全免疫不全症候群が疑われ、原因遺伝子である NEMO 遺伝子の 1042 C>T (Q348X) の point mutation が同定されて確定診断に至った³⁾ (西小森隆太 京都大学病院小児科)。

考 察

本症例は月齢 2 より血便の持続と肛門周囲膿瘍を認めていたが、月齢 4 には BCG が接種された。2 歳 0 カ月時、クローン病に対する治療目的に免疫抑制剤投与が開始され、その 2 カ月後に全身播種性 BCG 感染症を発症し、3 歳時に NEMO 遺伝子異常に伴う外胚葉形成不全免疫不全症候群と確定診断された症例である。

外胚葉形成不全免疫不全症候群は完全もしくは不完全な汗腺の消失、疎な毛そして歯牙形成不全を症状とする外胚葉形成不全に加えて易感染性を伴う免疫不全症候群である。多くは X 染色体劣性遺伝であるが常染色体優性遺伝形式をとるものもある。NEMO (NF- κ B essential modulator) は NF- κ B の活性化に関連した pathway で重要な I κ B Kinase (IKK) を IKK1, IKK2 とともに構成している。Toll-like receptor, IL-1 receptor, TNF- α receptor, Ectodysplasin receptor, T cell receptor, B cell receptor などからのシグナルは NEMO を含む IKK を活性化させることにより細胞内伝達、および NF- κ B の核内移行や転写因子としての働きを調節している⁴⁾。

このため、NEMO 遺伝子異常では Ectodysplasin のシグナル異常による外胚葉形成不全が生じるとともに、LPS など細菌由来成分の刺激に対する反応低下、B 細胞におけるクラススイッチの低下、炎症性サイトカインに対する反応の低下などの免疫不全を引き起こす。抗酸菌に対する細胞性免疫で重要な役割をはたす IL-12/IFN- γ axis も障害され、これらの菌に対する易感染性も呈すると考えられている⁵⁾⁶⁾。

本症例では本来接種後に殺菌されるはずの BCG 菌が NEMO 遺伝子異常により引き起こされた IL-12/IFN- γ 産生低下などの免疫不全により潜在的感染状態が長期間にわたって持続し、細胞性免疫減弱につながる免疫抑制剤 (azathioprine) 投与を契機に全身播種性 BCG 感染症を発症したと推察された。

本邦では 2005 年 4 月からの結核予防法改正に伴い、BCG ワクチンを生後 6 カ月までに接種することが奨励されている。松本らは細胞性免疫不全症の 74% は生後 3 カ月以降に症状が出現すると報告しており⁷⁾、また先天性免疫不全症の診断可能となった平均月齢は生後 5.3 カ月であったとの報告もみられる⁸⁾。これらの報告からも本症例と同様に免疫不全症の診断が可能となる月齢以前に BCG ワクチンが接種される可能性は十分に考えられる。ゆえに BCG 接種後に抗酸菌に対する易感染性を示

す免疫不全症が判明した症例において、免疫抑制剤による治療が必要な疾患に罹患した場合には全身播種性 BCG 感染症を予防するために抗結核薬投与を併用することも選択肢の一つとして考えられた。

抗酸菌塗抹・培養・結核菌群 PCR 検査の結果より結核感染症と判断されると、結核患者との接触歴の欠如や BCG 接種歴、さらに QuantiFERON[®] TB 検査 (QFT 検査) の陰性等から BCG 菌の感染が疑われるケースでは Multiplex PCR 法 (前述) により BCG 菌の同定診断を行うことが可能である。

一方、BCG 感染症の治療薬剤と治療期間に関してはコンセンサスの得られたガイドラインは存在していない。Hesseling らは HIV 感染症・先天性免疫不全患者の BCG 感染症の診療ガイドラインを提案している⁹⁾。また、Bernatowska らは rifampicin と isoniazid を基本とし、症状の段階に応じてさらに他の抗結核薬を加えて 3~4 剤投与とするガイドラインを提案している¹⁰⁾。本邦では宍戸らが BCG 東京株の主要薬剤に対する感受性を検討し、BCG 東京株が主要な抗結核薬に対して良好な感受性を有しており、BCG 感染症は通常の抗結核剤投与により十分に治療可能であると報告している¹¹⁾。しかし、戸井田らによる本邦の重大な BCG 接種後副反応の概説では BCG 菌による感染に対して rifampicin, isoniazid のいずれか 1 剤もしくは 2 剤のみによる治療もあれば pyrazinamide, streptomycin, ethambutol, kanamycin などを組み合わせ 3~4 剤で治療された症例もあり、施設ごとにその治療方法、治療期間は異なっている¹²⁾。本邦でも近年 BCG 菌による骨炎報告例の増加傾向も指摘されており、その治療薬剤選択や投与期間についてのガイドライン作成の試みがあってもよいのではないかと考えられる。

本症例の経緯からは BCG 接種前の問診徹底も重要であると考えられた。本患児は月齢 2 より血便の持続と肛門周囲膿瘍を認め、月齢 6 になり血便、難治性下痢に加えて肛門周囲膿瘍の悪化を認め何らかの免疫不全症の存在を示唆する臨床症状に進行している。これらのことは BCG 接種前の問診と免疫不全を疑った時の慎重な経過観察の必要性を示唆している。戸井田らは BCG 接種の機会を逃さず、かつ先天性免疫不全児への BCG 接種の危険性を回避することができるよう公費による BCG 接種の期間を生後 1 年まで延長することが望ましいと述べている¹²⁾。本患児と同様に問診の際に慢性的な消化器症状や感染症状と考えられる複数の所見を認める乳児については何らかの免疫不全症の可能性も考慮し、接種を見合わせ数カ月間経過観察することも必要であると考えられた。さらに公費による BCG 接種期間が 1 歳まで延長されれば経過観察が必要な乳児にとっては有益であると考えられた。

ま と め

著者は、免疫抑制剤を用いてクローン病加療中であった2歳2カ月時に全身性播種性BCG感染症を発症し、3歳時にNEMO遺伝子異常に伴う外胚葉形成不全免疫不全症候群と診断された幼児例を経験した。BCG接種後に抗酸菌に対する易感染性を有する免疫不全症が判明した症例で、免疫抑制剤による治療が必要な疾患に罹患した場合には全身播種性BCG感染症を防ぐことを目的に抗結核薬を投与することも選択肢の一つとして考えられた。

また、BCG接種前の詳細な問診と免疫不全を疑った際の慎重な経過観察も大切である。

謝 辞

本症例の診療にあたり、竹田綜合病院消化器科 田川学先生、東京徳洲会病院小児難病センター 香坂隆夫先生に多大なご協力を頂きました。また、interferon- γ receptor-1異常は九州大学医学部小児科 佐々木由佳先生に検査して頂きました。誌上にて深謝いたします。

文 献

- 1) Seki M, Sato A, Honda I, et al.: Modified multiplex PCR for identification of Bacillus Calmette-Guérin substrain Tokyo among clinical isolates. *Vaccine*. 2005; 23: 3099-3102.
- 2) 大楠清文, 江崎孝行: 遺伝子検査による抗酸菌感染症の迅速診断. 第83回総会シンポジウム「臨床抗酸菌学の最前線」. *結核*. 2008; 83: 684-688.
- 3) 香坂隆夫, 田川 学, 肥沼 幸: クローン病の治療—抗サイトカイン療法. *小児内科*. 2005; 37: 1534-1539.
- 4) Li Q, Verma IM: NF- κ B regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2002; 2: 725-735.
- 5) Ottenhoff TH, Verreck FA, Hoeve MA, et al.: Control of human host immunity to mycobacteria. *Tuberculosis (Edinb)*. 2005; 85: 53-64.
- 6) Feinberg J, Fieschi C, Doffinger R, et al.: Bacillus Calmette Guérin triggers the IL-12/IFN- γ axis by and IRAK-4 and NEMO-dependent, non-cognate interaction between monocytes, NK, and T lymphocytes. *Eur J Immunol*. 2004; 34: 3276-3284.
- 7) 松本脩三: 日本における重症複合免疫不全症の実情. *臨床免疫*. 1972; 22: 1203-1216.
- 8) Romanus V, Fasth A, Tordai P, et al.: Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331: implications for the vaccination policy in Sweden. *Acta Paediatr*. 1993; 82: 1043-1052.
- 9) Hesselting AC, Rabie H, Marais BJ, et al.: Bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 548-558.
- 10) Bematowska E, Wolska-Kuśnierz B, Pac M, et al.: Risk of BCG infection in primary immunodeficiency children. Proposal of diagnostic, prophylactic and therapeutic guidelines for disseminated BCG based on experience in the Department of Immunology, Children's Memorial Health Institute in Warsaw between 1980-2006. *Centr Eur J Immunol*. 2007; 32: 221-225.
- 11) Shishido Y, Mitarai S, Otomo K, et al.: Anti-tuberculosis drug susceptibility testing of *Mycobacterium bovis* BCG Tokyo strain. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007; 11: 1334-1338.
- 12) 戸井田一郎, 中田志津子: 日本におけるBCG接種による重大な有害事象. *結核*. 2007; 82: 809-824.

Case Report

A CASE OF DISSEMINATED BCG INFECTION FOUND DURING TREATMENT OF AN INFANT WITH CROHN'S DISEASE

^{1,5}Shigehiro ENKAI, ²Tomoshi MIYAKAWA, ³Shinya KONDOU, ⁴Kazuteru KAWASAKI, and ⁶Masaaki SEKI

Abstract Bloody stools, diarrhea and perianal abscesses were observed from the age of two months infant. The boy received a BCG vaccination at the age of four months. The patient was diagnosed as having Crohn's disease at the age of six months by intestinal endoscopy. Based on the diagnosis, he was treated with nutrition therapy, salazosulfapyridine, and prednisolone. Fever of unknown origin occurred two months after he had taken azathioprine at the age of two years and two months. *Mycobacterium tuberculosis* was detected from a gastric aspirate, and he was diagnosed as having disseminated BCG infection by means of the multiplex PCR method. Chest CT showed miliary pulmonary nodules in both lungs on admission. Physical examination revealed enlarged lymph-nodes, which were palpable around the neck and groin, and hepatomegaly. Laboratory data were within normal ranges except a slightly increased peripheral white blood cell and serum CRP level. He was treated with rifampicin (15 mg/kg/day), isoniazid (15 mg/kg/day) for 12 months, and streptomycin (25 mg/kg/day) for two months. He became afebrile a week after starting the treatment, and the miliary pulmonary nodules in both lungs had disappeared by 5 months after starting the treatment. An abnormality of the NEMO gene, which is the gene responsible for ectodermal dysplasia and immunodeficiency, was identified at the age of three years.

It is assumed that an abnormality of the NEMO gene caused a latent BCG infection over a period of one year and ten months, and immunosuppressive medicine (azathioprine) induced a disseminated BCG infection. This case report supports that anti-tuberculosis medicine should be given to prevent disseminated BCG infection if an infant who receive immunosuppressive therapy is found to have an immune deficiency characterized by a mycobacterium infection after BCG vaccination.

Key words: BCG, Disseminated BCG infection, Crohn's disease, Abnormality of NEMO gene

¹Division of General Pediatrics, and ²Division of Respiratory Disease, Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital, ³Department of Pediatrics, Tamahokubu Medical Center, ⁴Division of Respiratory Disease, National Center for Child Health and Development, ⁵Department of Pediatrics, Fussa Hospital, ⁶Japan BCG Laboratory

Correspondence to: Shigehiro Enkai, Department of Pediatrics, Fussa Hospital, 1-6-1, Kamidaira, Fussa-shi, Tokyo 197-8511 Japan. (E-mail: enkai@fussahp.jp)