軸椎に発生し，尿崩症の出現によって確定診断にいたった 小児ランゲルハンス細胞組織球症の 1 例

Langerhans Cell Histiocytosis of Axis Diagnosed after the Onset of
Diabetes Insipidus in a 4-year-old Girl

山 崎 圭^{*1} 平 澤 元 浩^{*1,4} 広 田 健 吾^{*1}
加 藤 文 代^{*2} 増 永 敦 子^{*3} 糟 谷 英 俊^{*1}

Kei Yamazaki, M.D.^{*1}, Motohiro Hirasawa, M.D.^{*1,4}, Kengo Hirota, M.D.^{*1},
Fumiyo Kato, M.D., Ph.D.^{*2}, Atsuko Masunaga, M.D., Ph.D.^{*3}, Hidetoshi Kasuya, M.D., Ph.D.^{*1}

Abstract

A 4-year-old girl presented with severe nocturnal neck pain 2 months after mycoplasmosis. Her neck pain gradually worsened, and it often disturbed her sleep. She visited our hospital one month after onset. She had no relevant medical or family history. Although neurological examinations revealed no abnormal findings, cervical magnetic resonance imaging (MRI) showed slightly high signal intensity at the dens in the T2-weighted and diffusion-weighted images. The cervical computed tomography (CT) scan showed osteolytic changes in the dens and C2 vertebral bodies. Laboratory examination revealed inflammatory changes and increased mycoplasma antibody titers. We performed an open biopsy and diagnosed pyogenic spondylitis based on laboratory and pathological findings, which showed non-specific inflammatory changes. After receiving antibiotics for 8 weeks, her symptoms improved, and she was discharged with a neck collar. However, she developed polyuria and polydipsia one week after discharge and was diagnosed with diabetes insipidus. Head MRI revealed a well-enhanced thickened pituitary stalk. We diagnosed her with Langerhans cell histiocytosis (LCH) based on positive immunostaining for CD1a in the specimen from C2. She was transferred to the children's hospital, and chemotherapy was initiated. Two years after treatment, she improved, except for the diabetes insipidus.

LCH is a relatively rare entity characterized by abnormal proliferation and tissue accumulation of dendritic cells with features similar to epidermal Langerhans cells in various organs. Although LCH can be diagnosed by immunostaining, it is difficult to suspect LCH from the clinical course and images of a single-system single-site type of LCH, such as the spine. It is important to keep LCH in mind as a differential diagnosis for spinal lesions in children.

(Received : August 5, 2019 ; accepted : November 18, 2019)

Key words

Langerhans cell histiocytosis, pediatric, axis, diabetes insipidus

^{*1} 東京女子医科大学東医療センター脳神経外科／Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

連絡先：〒116-8567 荒川区西尾久 2-1-10 東京女子医科大学東医療センター脳神経外科 平澤元浩 [Address reprint requests to : Motohiro Hirasawa, M.D., Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, 2-1-10 Nishiogu, Arakawa-ku, Tokyo 116-8567, Japan]

^{*2} 東京女子医科大学東医療センター小児科／Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

^{*3} 東京女子医科大学東医療センター病理診断科／Department of Diagnostic Pathology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

^{*4} 東京品川病院脊椎脊髄外科／Department of Spine and Spinal Surgery, Tokyo Shinagawa Hospital

はじめに

ランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis : LCH) は、組織球の一種であるランゲルハンス細胞が異常増殖し障害を引き起こす小児に多い疾患である。骨に発生することが多いが、頸椎に発生することは比較的まれである^{1,2)}。また、LCH は病変細胞の免疫組織染色により確定診断が可能である³⁾が、脊椎に生じた場合は殊にそれが単発型の場合には、特異的な臨床症状や画像所見を欠くため確定診断にいたるまで時間がかかることが多い^{4~6)}。

今回われわれは、頸部痛で発症し生検術まで行ったが当初は診断がつかずに起炎菌不明の化膿性脊椎炎と診断、加療後尿崩症を発症したために確定診断にいたった小児軸椎 LCH 症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症例提示

患者：4 歳 0 カ月、女児

主訴：発熱、頸部痛

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：2 カ月前に発熱、咳嗽の症状があり、近医小児科にてマイコプラズマ感染症と診断され加療された。1 カ月前より頸部の運動時痛を訴えるようになり、徐々に夜間の頸部痛が増強し睡眠障害をきたすようになった

ため、当科を紹介受診した。初診時には神経学的異常なく、頸椎単純 X 線でも異常を指摘できなかったため経過観察としたが、1 週間後に頸部痛の増悪を認めたため頸椎 MRI を行ったところ、歯突起およびその周辺に異常所見を認めたため精査加療目的に入院した。

入院時現症：意識清明、体温 39.2℃。強い後頸部痛を訴え、伸展位で頸部痛は増強された。理学所見では肝脾腫およびリンパ節腫脹は認めず、神経学的にも明らかな運動感覚障害はなかった。

入院時検査所見：心電図異常なく、胸部 X 線異常所見なし。

入院時血液生化学検査：WBC 9,100/ μ l, RBC 417 $\times$ 10⁴/ μ l, Hb 11.4 g/dl, Ht 34.4%, Plt 50.5 $\times$ 10⁴/ μ l, TP 7.0 g/dl, Alb 3.6 g/dl, AST 20 U/l, ALT 6 U/l, LDH 231 U/l, ALP 483 U/l, γ -GTP 10 U/l, CPK 37 U/l, T-Bil 0.2 mg/dl, BUN 5.3 mg/dl, Cr 0.31 mg/dl, Na 137 mEq/l, K 3.8 mEq/l, Cl 100 mEq/l, CRP 1.62 mg/dl, マイコプラズマ抗体価 (PA 法) 2,560 倍。

放射線学的所見：頸椎単純 MRI では、歯突起から C2 椎体内部に T2 強調像および脂肪抑制 (short TI inversion recovery : STIR 法) で高輝度を示す病変を認めた (Fig. 1 a, b)。C2 椎体前面の軟部組織の腫脹も認めたが、脊柱管内には明らかな異常を認めなかった。ガドリニウム造影 T1 強調像では、軟部組織を含め病変は一様な造影効果を示し、一部脊柱管内にも増強効果を認めた (Fig. 1 c)。拡散強調画像では同部位は淡い高信号域として描出されていた (Fig. 1 d)。頸椎 CT では軸椎歯突起から C2

Fig. 1 Cervical spinal magnetic resonance imaging (MRI) on admission
T2 weighted image (a) and short TI inversion recovery (STIR) image (b) show a hyperintensity signal of the C2 odontoid process/body and paravertebral space. The lesion is enhanced and a normal pituitary gland (arrow-head) can be observed on gadolinium-enhanced T1-weighted image (c). A diffusion-weighted image shows a hyperintensity signal of the C2 body and paravertebral space (arrow, d).

椎体にかけて骨融解像を認めた (Fig. 2).

入院後経過：入院までの臨床経過、発熱や炎症反応の上昇、画像所見から化膿性脊椎炎を最も疑ったが、腫瘍性病変も否定できなかったため、確定診断のために入院、同日全身麻酔下組織生検術を行った。

手術所見：手術はC4/5レベルから軸椎に向けて前方よりアプローチした。C3椎体前面に赤色透明の液体貯留を認め、軟部組織、頸長筋の腫脹を認めた。C2椎体は一部が骨融解しており、灰色調の軟部組織の浸潤を認めた。病変部は浮腫性で、組織からの出血は少量であり、止血は容易であった。椎体の一部と腫脹した軟部組織を培養および病理標本として提出した。

培養所見：採取した組織および静脈血培養の結果は、陰性であった。

病理組織診断：ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色では肉芽組織性の病変であり、好酸球や好中球浸潤の一部で認めるとともに、組織球様の多形細胞の増殖像がみ

Fig. 2 Cervical spinal computed tomography (CT) on admission. Sagittal (a) and coronal (b) CT images of the cervical spine on admission showing osteolytic changes in the C2 odontoid process/body.

られた (Fig. 3). PAS 染色では病原体は検出されなかった。増殖性炎症所見に一部組織球性炎症所見が混在する病変であり、確定診断にはいたらなかった。

術後経過：病理所見では腫瘍性病変は完全には否定できず、培養結果は陰性ではあったが、先行感染の存在と画像所見および血液生化学所見からマイコプラズマに関連する脊椎炎あるいは起炎菌不明の化膿性脊椎炎と診断し、広域抗菌薬を使用した。術後1週間まではメロペネム (MEPM)、バンコマイシン (VCM) を投与、その後7週間はシプロフロキサシン (CPFX) を投与し、合計8週間の抗生剤投与を行った。治療開始後一過性に炎症反応上昇をきたしたが、その後速やかに炎症所見の改善を認めた。治療開始10日目頃から頸部痛は軽快傾向を認め、1カ月後にはほぼ消失した。マイコプラズマ抗体価は治療とともに低下し、退院時には320倍となった。治療開始2カ月後の頸椎CTで、歯突起基部の骨融解およびC1の前方への偏位を認めた (Fig. 4)。神経症状や痛みはなかったため、頸椎カラーによる外固定を行った。全身状態は良好なため、入院から2カ月半後に自宅退院となった。しかしながら、退院1週間後より多飲多尿が出現したため精査目的に当院小児科に再入院した。

第2回入院時検査所見：WBC $11,200/\mu\text{l}$, RBC $514 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 13.7 g/dl, Ht 42.5%, Plt $45.3 \times 10^4/\mu\text{l}$, BUN 9.1 mg/dl, クレアチニン 0.31 mg/dl, Na 143 mEq/l, K 4.4 mEq/l, Cl 105 mEq/l, CRP 0.02 mg/dl, ADH 0.4 pg/ml, 水分摂取量は1日 3,500~5,000 ml, 1日尿量は4,000~5,000 ml で尿比重 1.005 未満, 尿浸透圧 105 に対し血漿浸透圧は 296 であった。

第2回入院後経過：中枢性尿崩症が疑われたため、頭部MRIを施行した。T1強調像では下垂体茎が腫大し、下垂体後葉のT1高信号の消失を認めた (Fig. 5 a)。造影MRIでは下垂体茎が下垂体とともに造影された (Fig. 5

Fig. 3 Histological findings of the C2 body

- a : There is a small cluster composed of histiocyte-like cells surrounded by lymphocytes, neutrophils, and eosinophils (circle) (HE $\times 400$).
- b : No specific finding was observed in the periodic acid-Schiff-stained slide. ($\times 400$).

Fig. 4 Cervical spinal computed tomography (CT) 2 months after admission

Sagittal (a) and coronal (b) sections show osteolytic changes of the odontoid process and the C2 vertebral body. Sagittal section (a) also shows malalignment.

Fig. 5 Brain MRI at second admission

Sagittal view of T1-weighted image (a) shows thickened pituitary stalk and the absence of a hyperintensity signal of the posterior lobe of the pituitary gland. On gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) (b), the thickened pituitary stalk is well-enhanced.

Fig. 6 Immunohistochemical findings of C2 body

All of the histiocytic-like cells express CD1a (a, ×400), and some express the S100 protein (circle) (b, ×400). These findings show that the histiocyte-like cells are Langerhans cells.

b). なお、初回入院時の頸椎 MRI を retrospective にみると下垂体茎のわずかな腫大が疑われた (Fig. 1 c) が、入院当初は見落とされていた。経過から LCH も疑われたため保存していた生検標本を用いて追加免疫染色を行った。免疫染色では組織球様細胞が細胞膜を中心に CD1a 染色が強陽性を示し (Fig. 6 a)、S-100 蛋白も一部陽性を示した (Fig. 6 b) ため LCH と診断した。尿崩症に対しては、デスモプレシン酢酸塩水和物 (ミニリンメルト®) を投与し、尿量の減少を認めた。多臓器型の LCH であり、化学療法が必要と判断、小児専門病院に加療を依頼し転院した。転院後に全身骨シンチグラムが行われたが、頸椎以外には異常集積は認めなかった。骨髓検査では CD1a 陽性細胞を認めず、髄液細胞診でも腫瘍細胞は認めなかった。以上の結果から、病変は下垂体茎と頸椎病変のみと診断された。日本ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) 研究グループ (<http://www.jlsg.jp/protocol2.html>) による JLSG-02 プロトコールに参加し、ビン

クリスチン (VCR)、シタラビン (AraC)、プレドニゾロン (PSL) による初回寛解導入療法が施行された。導入 6 週間後の時点で、下垂体病変の縮小を認めた。GR/PR と判定され、維持療法となった。頸椎に関しては発症後 1 年ほど頸椎カラーによる外固定を行い、CT で骨破壊部分は軟部組織陰影で置換されていた。不安定性は今のところ認めていないため、経過観察としている。発症から 2 年経過後も尿崩症は持続しており、ミニリンメルト® の内服を継続している。

考 察

LCH は骨髓に起源を有する抗原提示細胞の 1 つであるランゲルハンス細胞が、骨、皮膚、リンパ節、軟部組織、胸腺、中枢神経などあらゆる臓器に異常増殖するまれな疾患である。LCH の 80% は小児に発症し、好発年齢は 0~3 歳である。本邦で LCH を発症する小児は年間 60~

70 人と推定されている⁷⁾。発生部位により種々の形態で発症し、さまざまな臨床経過をたどる^{5,8-10)}。比較的前後良好な疾患ではあるが、リスク臓器（造血器、肺、肝、脾）に浸潤のある患児は、適切な治療を受けなければ急速に病状が進行し死にいたる危険がある⁹⁾。LCH 細胞の増殖機序については腫瘍説と反応説があったが、LCH 細胞がモノクローナルであること、v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF) 遺伝子の codon 600 (V600) に変異があることから腫瘍説が優位となっている³⁾。

LCH の病型は、罹患臓器の数により、単一臓器型 (single system : SS 型)、多臓器型 (multi system : MS 型) に分類される。SS 型はさらに単一病変の SS-s 型、多発骨病変の SS-m (または multi focal bone : MFB) 型に分類され¹¹⁾、さらにリスク臓器病変の有無や中枢神経リスク部位（眼窩、頭蓋底、側頭骨、顔面骨など）の有無を加味して分類される。骨は小児 LCH の好発部位であり、LCH 患児の 75~80% が骨病変を有する^{10,12)}。小児の骨病変の中でも頭蓋病変 (40%) について脊椎病変 (18%) が多いが^{2,9)}、胸椎・腰椎に比して頸椎の頻度は低い^{2,4)}。頸椎に発症する小児 LCH では半数以上が中下位頸椎 (C3-C5) であり、本症例のように軸椎に発生するのは比較的少ない⁴⁾。頸椎に発症する LCH の 96% が頸部痛を主訴とし、76% に可動域制限、36% に神経学的異常所見を呈する。胸腰椎 LCH に比して運動神経麻痺は少ない^{4,6)}。疼痛が増悪寛解を繰り返したり、全身性炎症（発熱、体重減少、白血球増加や CRP 上昇）を伴うため全身炎症性疾患との鑑別を要し、診断確定までに時間を要する症例が多い^{5,6)}。頸椎 LCH の病変は脊椎近傍の軟部組織に 40%、硬膜外腔に 30%、椎弓根および横突起に 56.3% 浸潤する⁶⁾。椎体、椎弓根、椎弓、横突起などどこにでも発生することから、発生部位だけでは診断にいたらない^{4,6)}。椎体の LCH は単純 X 線での扁平椎が特徴的所見であるが、胸腰椎に比して頸椎で認められる頻度は低く⁴⁾、ほかの腫瘍性疾患でも同様の所見を呈することがある¹³⁾。CT や MRI では骨周囲の靱帯や硬膜外腔、軟部組織に反応性的変化を認める⁴⁾。椎体病変の MRI 所見は T1 強調像で低〜等信号、T2 強調像で高信号を示し、ガドリニウムにて均一な増強効果を示す¹⁴⁾。骨髄炎、脊椎炎、白血病、悪性リンパ腫、Ewing 肉腫、骨肉腫、動脈瘤様性骨嚢腫、骨形成不全、infantile myofibromatosis、若年性黄色肉芽腫などが鑑別すべき疾患として挙げられている⁹⁾。

LCH の診断には組織生検による病理診断が必要である^{1,3,6,9,15,16)}。以前は電子顕微鏡による Birbeck 顆粒の確

認が必要であったが、近年では免疫染色の発達により CD1a または CD207 (langerin)、S100 陽性のランゲルハンス細胞を確認することで診断できる¹⁶⁾。

本症例は、増悪寛解を繰り返す 1 カ月以上の頸部痛と発熱が主訴であった。血液検査所見では白血球増加と CRP 上昇があり、またマイコプラズマの先行感染があり、入院時にも抗体価の上昇を認めていた。画像所見では、CT で軸椎の骨融解所見を認め、MRI では T1 強調像で等信号、T2 強調像で高信号であり、ガドリニウムにて椎体が均一に造影され周囲組織の浮腫性変化も認めた。マイコプラズマ感染症は、*Mycoplasma pneumoniae* による直接傷害と感染後に引き起こされる宿主免疫反応に伴う間接因子により種々の合併症をきたす疾患であることが知られており、脊椎関節炎もその 1 つと報告されている¹⁷⁾。一方、Dayer ら¹⁸⁾ の小児化膿性脊椎炎 103 例を集めた多施設研究では、白血球数正常は 59%、CRP 正常は 42%、血液培養の陽性率は 8% であり、全身の炎症反応が軽度であるのが特徴とされている。また、discitis を呈したものは 1 例もなく、ほとんどが osteomyelitis であったと報告している。診断のための生検術が行われた 20 例のうち、培養が陽性であったのは 8 例 (40%) であった。われわれの症例では、組織培養目的および腫瘍性疾患も念頭に置いて生検術を行った。組織標本は当初は HE 染色と PAS 染色のみ行ったため、確定診断が得られなかった。組織培養も陰性であったが、臨床経過、画像所見からマイコプラズマによる化膿性あるいは反応性の osteomyelitis に矛盾しないと考えた。抗生物質による加療を行い、いったんは頸部痛および血液所見の改善を認めたが、経過観察中に尿崩症をきたしたため LCH を疑い、追加の免疫染色によって確定診断できた。単発型の骨 LCH は自然寛解する例も認められる⁶⁾ことから、Dayer ら¹⁸⁾ の症例の中にも LCH が含まれている可能性は否定できないと思われる。

手術アプローチは軸椎の前方病変であり、また組織生検のみが目的であったため C4/5 レベルからの上前方アプローチを選択した。頸椎の LCH に対する生検は侵襲性の点から CT ガイド下の needle biopsy を推奨する報告⁶⁾もあるが、needle biopsy では診断がつかなかったため open biopsy を行った報告^{1,15)}もある。われわれは確実に標本を得るため、open biopsy を選択した。本アプローチは歯突起骨折の前方スクリュー固定の際に用いるアプローチであり、気管をやや前方に牽引するだけで C2 椎体前面が直視下に観察できる。経口到達法での biopsy を行った報告¹⁹⁾もあるが、本法のほうが低侵襲であると思われる。

頭蓋骨、頸椎にLCH病変がある場合では、しばしば中枢神経系にも病巣を伴う^{5,8)}。視床下部や下垂体に病変が及ぶことにより、脳下垂体ホルモンが減少し尿崩症をはじめとする視床下部下垂体障害の発生率が高いことが知られている。これまでの報告をまとめると、LCHにおける中枢性尿崩症自体の発生頻度は25%と報告されているが、MS型では50%にのぼる⁵⁾。治療により尿崩症が可逆的であった症例の報告もあるが、一般的には不可逆的であり一生補充療法が必要である。本症例も発症後2年以上経過しているが、尿崩症は改善していない。

LCHに対する明確な治療方針は確立されていないが、各国で臨床研究が行われており、MS型やSS型でも病変の大きいもの、リスク臓器を含むものに対しては化学療法が選択される^{8,9)}。部位と進展度により手術（生検術、掻爬術、腫瘍切除術など）も行われることがあるが、放射線治療は将来のリスクを考慮して近年では選択されない傾向にある^{8,9,16)}。頸椎病変に対する治療は経過観察（必要に応じて外固定）のみ、骨搔爬・骨移植、除圧術、固定術、放射線化学療法などが行われる。治療方針は個々の症例に応じて決定されており、LCH治療後の脊柱変形や不安定性に対しても明確な治療指針はない^{1,4)}。小児の頸椎LCH後の変形に対しては自然治癒が期待できるため、外固定による保存療法を推奨する報告がある²⁰⁾一方で、不安定性に対して固定術を行った報告もある^{1,15,19)}。本症例は軸椎の破壊性変化を認め、C1/2のalignmentが不整となったため不安定性の出現が危惧されたが、幸いにも頸椎カラーによる外固定のみで安定性が得られた。しかしながら、今後も注意深い経過観察が必要である。

LCHの特に脊椎のみの病変の場合には、特徴的な所見に乏しく画像所見だけで診断することは困難である。小児の脊椎病変をみた場合には、本疾患の鑑別を念頭に置くことが重要であると思われた。

結 論

LCHは、病巣の免疫染色で確定診断が可能な疾患である。単発型の場合は、特異的な臨床症状や画像所見を欠き、本症例はマイコプラズマ感染後であったためLCHを鑑別には挙げず、尿崩症が出現するまで診断にいたらなかった。LCHは小児脊椎病変の鑑別疾患として念頭に置くべき疾患と考え報告した。

利益相反開示

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Denaro L, Longo UG, Papalia R, et al : Eosinophilic granuloma of the pediatric cervical spine. *Spine* 33 : E936-E941, 2008
- 2) Imashuku S, Kinugawa N, Matsuzaki A, et al : Langerhans cell histiocytosis with multifocal bone lesions : comparative clinical features between single and multi-systems. *Int J Hematol* 90 : 506-512, 2009
- 3) Harmon CM, Brown N : Langerhans cell histiocytosis. *Arch Pathol Lab Med* 139 : 1211-1214, 2015
- 4) Bertram C, Madert J, Eggers C, et al : Eosinophilic granuloma of the cervical spine. *Spine* 27 : 1408-1413, 2002
- 5) Grois N, Fahrner B, Arcenci RJ, et al : Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 156 : 873-881, 2010
- 6) Jiang L, Liu ZJ, Liu XG, et al : Langerhans cell histiocytosis of the cervical spine : a single Chinese institution experience with thirty cases. *Spine* 35 : E8-15, 2010
- 7) Horibe K, Saito AM, Takimoto T, et al : Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006-2010) : based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Int J Hematol* 98 : 74-88, 2013
- 8) Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, et al : Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis : recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis* 8 : 72, 2013
- 9) Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al : Langerhans cell histiocytosis (LCH) : Guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 60 : 175-184, 2013
- 10) Krooks J, Minkov M, Weatherall AG : Langerhans cell histiocytosis in children. History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. *J Am Acad Dermatol* 78 : 1035-1044, 2018
- 11) Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, et al : Nationwide survey of single-system single site langerhans cell histiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 54 : 98-102, 2010
- 12) Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, et al : Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer* 51 : 71-75, 2008
- 13) Kager L, Zoubek A, Kotz R, et al : Vertebra plana due to a Ewing tumor. *Med Pediatr Oncol* 32 : 57-59, 1999
- 14) Haggstrom JA, Brown JC, Marsh PW : Eosinophilic granuloma of the spine : MR demonstration. *J Comput Assist Tomogr* 12 : 344-345, 1988
- 15) Zheng W, Wu J, Wu Z, et al : Atlantoaxial instability secondary to eosinophilic granuloma of the axis in adults : long-term follow-up in six cases. *Spine J* 14 : 2701-2709, 2014
- 16) Krooks J, Minkov M, Weatherall AG : Langerhans cell histiocytosis in children. Diagnosis, differential diagnosis, treatment, sequelae, and standardized follow-up. *J Am Acad Dermatol* 78 : 1047-1056, 2018
- 17) Harjacek M, Ostojic J, Djakovic Rode O : Juvenile spondyloarthropathies associated with Mycoplasma pneumoniae infection. *Clin Rheumatol* 25 : 470-475, 2006
- 18) Dayer R, Alzahrani MM, Saran N, et al : Spinal infections in children. *Bone Joint J* 100-B : 542-548, 2018
- 19) Osenbach RK, Youngblood LA, Menezes AH : Atlanto-axial instability secondary to eosinophilic granuloma of C2 in a 12-year-old girl. *J Spinal Disord* 3 : 408-412, 1990
- 20) 高野弘充, 米澤郁穂, 嶋村之利, 他 : 頸椎後弯が自然に改善した Calve 扁平椎の 1 例. 関東整災誌 46 : 149-152, 2015