補足資料

目次

CQ1 補足資料.....**2**
7. 文献検索式と文献選択 2
8. 本 CQ で対象とした論文 5
9. 評価シート 6
10. GRADE エビデンスプロファイル 14
11. 定性的システマティックレビュー 15
12. SR レポートのまとめ 17
13. Evidence to Decision テーブル.....20
CQ2 補足資料.....**25**
7. 文献検索式と文献選択 25
8. 本 CQ で対象とした論文 28
9. 評価シート 29
10. GRADE エビデンスプロファイル 36
11. 定性的システマティックレビュー 37
12. SR レポートのまとめ 39
13. Evidence to Decision テーブル.....42
CQ3 補足資料.....**47**
7. 文献検索式と文献選択 47
8. 本 CQ で対象とした論文 50
9. 評価シート 51
10. GRADE エビデンスプロファイル 58
11. 定性的システマティックレビュー 59
12. SR レポートのまとめ 62
13. Evidence to Decision テーブル.....65
CQ4 補足資料.....**70**
7. 文献検索式と文献選択 70
8. 本 CQ で対象とした論文 73
9. 評価シート 74
10. GRADE エビデンスプロファイル 78
11. 定性的システマティックレビュー 79
12. SR レポートのまとめ 81
13. Evidence to Decision テーブル..... 84
外部評価返答リスト **88**

CQ1 補足資料

７．文献検索式と文献選択

＜検索式：Pubmed＞

検索式 A（2024 年 11 月 26 日 実施）

#1 “Paraparesis, Tropical Spastic”[MeSH] OR “HTLV-1-associated myelopathy” OR “HTLV-I-associated myelopathy” OR “Tropical Spastic Paraparesis” OR HAM/TSP OR TSP/HAM（2,947 件）

#2 (“Human T-lymphotropic virus 1”[MeSH] OR “Human T-cell leukemia virus type 1”[tiab] OR “Human T-cell leukemia virus type I”[tiab]) AND (“Myelitis”[MeSH] OR Myelopathy OR “Paraparesis, spastic”[MeSH])（1,548 件）

#3 #1 OR #2 （3,043 件）

#4 “Adrenal Cortex Hormones”[MeSH] OR “Steroids”[MeSH] OR “Adrenal Cortex Hormone” OR “Adrenal Cortex Hormones” OR Steroid OR Steroids OR Glucocorticoid OR Glucocorticoids OR Corticosteroid OR Corticosteroids OR Prednisolone OR Prednisone（1,358,725 件）

#5 #3 AND #4（187 件）

Endnote を使用し、2019 年版との差分 34 件を抽出

検索結果 34 件

検索式 B（2024 年 11 月 26 日 実施）

(“paraparesis, tropical spastic”[mesh] OR “HTLV-1 associated myelopathy” OR “human T-Lymphotropic virus 1”[mesh] OR HAM[tiab]) AND (prednisolone[tw] OR glucocorticoids[pa]) Filters: Publication date from 1985/01/01 to 2024/11/26; Humans; English; Japanese（164 件）

Endnote を使用し、2019 年版との差分 32 件を抽出

検索結果 32 件

＜検索式：医中誌 Web＞

検索式 A（2024 年 12 月 1 日 実施）

#1 不全対麻痺-熱帯痙性/TH or htlv-1 関連脊髄症/AL or htlv-I 関連脊髄症/AL（1,902 件）

#2 ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型/TH and (脊髄炎/TH or 脊髄症/AL or 不全対麻痺-痙性/TH)（529 件）

#3 #1 OR #2（1,915 件）

#4 副腎皮質ホルモン/TH or 副腎皮質ホルモン/AL（152,703 件）

#5 Steroids/TH or steroid/AL OR steroids/AL or ステロイド/AL（374,976 件）

#6 Glucocorticoids/AL or Glucocorticoid/AL or 糖質コルチコイド/AL（9,811 件）

#7 Corticosteroids/AL or Corticosteroid/AL or コルチコステロイド/AL（4,431 件）

#8 Prednisolone/AL or プレドニゾロン/AL（92,100 件）

#9 Prednisone/AL or プレドニゾン/AL（1,498 件）

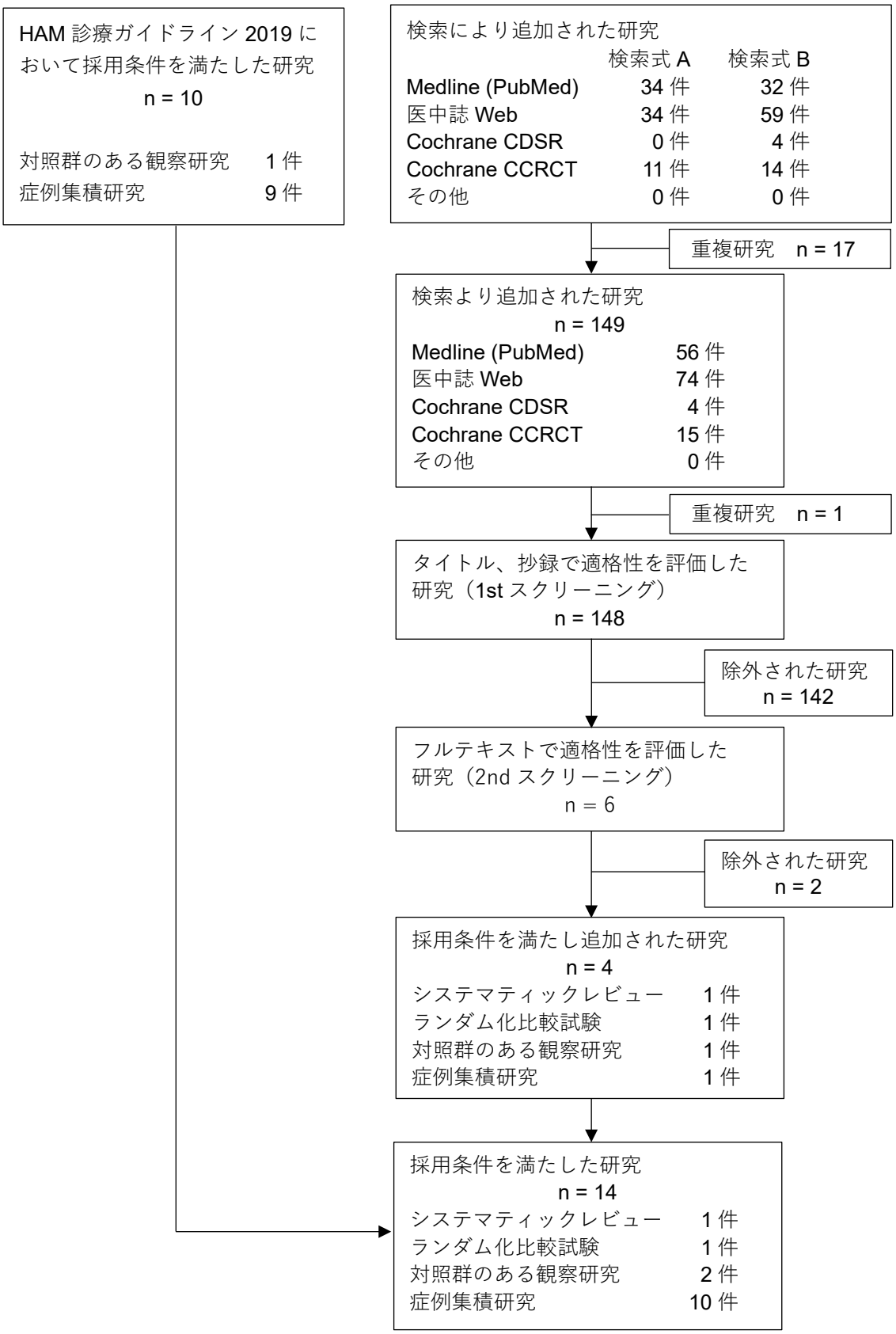
#10 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9（394,315 件）
#11 #3 and #10 （204 件）
#12 (#11) and (PT=会議録除く)（137 件）
Endnote を使用し、2019 年版との差分 34 件を抽出
検索結果　34 件

検索式 B（2024 年 12 月 1 日 実施）
(((((不全対麻痺-熱帯痙性/TH or 不全対麻痺-熱帯痙性/AL) or ヒト T リンパ球性ウイルス 1 型/AL or HAM/ti) and ((Prednisolone/TH or prednisolone/AL) or (Prednisone/TH or prednisone/AL) or (Betamethasone/TH or betamethasone/AL) or (Methylprednisolone/TH or methylprednisolone/AL))) and (PT=会議録除く))) and (DT=1985:2024)（229 件）
Endnote を使用し、2019 年版との差分 59 件を抽出
検索結果　59 件

＜検索式：Cochrane library＞
検索式 A（2024 年 12 月 2 日 実施）
#1 MeSH descriptor: [Paraparesis, Tropical Spastic] explode all trees（27 件）
#2 “HTLV-1-associated myelopathy” or “HTLV-I-associated myelopathy” or “tropical spastic paraparesis”（56 件）
#3 #1 or #2（62 件）
#4 MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees（19,554 件）
#5 MeSH descriptor: [Steroids] explode all trees（76,946 件）
#6 “Adrenal Cortex Hormones” or “Adrenal Cortex Hormone”（3,951 件）
#7 Steroid or Steroids or Glucocorticoid or Glucocorticoids or Corticosteroid or Corticosteroids or Prednisolone or Prednisone（69,300 件）
#8 #4 or #5 or #6 or #7（124,684 件）
#9 #3 and #8（12 件）
Endnote を使用し、2019 年版との差分 11 件を抽出
検索結果　CDSR 0 件、CCRCT 11 件

検索式 B（2024 年 12 月 2 日 実施）
(“tropical spastic paraparesis” OR “HTLV-1 associated myelopathy” OR “human T-Lymphotropic virus 1” OR HAM) AND prednisolone（19 件）
Endnote を使用し、2019 年版との差分 11 件を抽出
検索結果　CDSR 4 件、CCRCT 14 件

＜CQ1: 文献検索フローチャート＞



８．本 CQ で対象とした論文

＜システマティックレビュー＞

1. Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, et al. Management of HAM/TSP: Systematic Review and Consensus-based Recommendations 2019. Neurol Clin Pract 2021; 11: 49-56

＜ランダム化比較試験＞

1. Yamauchi J, Tanabe K, Sato T, et al. Efficacy of Corticosteroid Therapy for HTLV-1-Associated Myelopathy: A Randomized Controlled Trial (HAMLET-P). Viruses 2022; 14: 136

＜対照群のある観察研究＞

1. Coler-Reilly ALG, Sato T, Matsuzaki T, et al. Effectiveness of Daily Prednisolone to Slow Progression of Human T-Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. Neurotherapeutics 2017; 14: 1084-1094
2. Tamaki K, Sato T, Tsugawa J, et al. Cerebrospinal Fluid CXCL10 as a Candidate Surrogate Marker for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. Front Microbiol 2019; 10: 2110

＜症例集積研究＞

1. Matsuo H, Nakamura T, Tsujihata M, et al. Human T-lymphotropic virus type I(HTLV-I) associated myelopathy in Nagasaki: clinical features and treatment of 21 cases. Jpn J Med 1989; 28: 328-334
2. Osame M, Igata A, Matsumoto M, et al. HTLV-I-associated myelopathy (HAM): Treatment Trials, Retrospective Survey and Clinical and Laboratory Findings. Hematol Rev 1990; 3: 271-284
3. Kira J, Fujihara K, Itoyama Y, et al. Leukoencephalopathy in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: MRI analysis and a two year follow-up study after corticosteroid therapy. J Neurol Sci 1991; 106: 41-49
4. 中川 正法, 久保田 竜二, 中村 昭範ほか. HTLV-1-Associated Myelopathy (HAM)に対するプレドニゾロン療法と α-インターフェロン療法の比較検討. 新薬と臨牀 1991; 40: 282-287
5. 山下 拓史, 郡山 達男, 北村 健ほか. 広島大学医学部附属病院第三内科における HTLV-I associated myelopathy (HAM)の臨床的検討. 広島医学 1995; 48: 393-400
6. Nakagawa, M., et al., Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis. J Neurovirol, 1996. 2(5): p. 345-55. Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis. J Neurovirol 1996; 2: 345-355
7. 猪瀬 優, 樋口 逸郎, 吉嶺 厚生ほか. HTLV-1 associated myelopathy(HAM)に合併した筋炎の臨床症状,筋病理所見,治療成績,予後の検討. 臨床神経学 1999; 39: 807-811
8. Alberti C, Cartier L, Valenzuela MA, et al. Molecular and clinical effects of betamethasone in human T-cell lymphotropic virus type-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients. J Med Virol 2011; 83: 1641-1649
9. Boostani R, Vakili R, Hosseiny SS, et al. Triple Therapy with Prednisolone, Pegylated Interferon and Sodium Valproate Improves Clinical Outcome and Reduces Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) Proviral Load, Tax and HBZ mRNA Expression in Patients with HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. Neurotherapeutics 2015; 12: 887-895
10. Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, et al. Use of cerebrospinal fluid CXCL10 and neopterin as biomarkers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis treated with steroids. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; 91: 321-323

9．評価シート

CQ1　評価シート　介入研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ1
対象	成人HAM患者
介入	ステロイド内服
対照	プラセボ内服
アウトカム	短期の運動機能予後の改善（月単位） （評価：OMDS改善の有無）

＊各項目の評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。

＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio（リスク比）、OR：Odds Ratio（オッズ比）、RD：Risk Difference（リスク差）、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Yamauchi 2022	RCT	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	15	0	0	15	2	13.3	RR	5.00	0.260 to 96.1

コメント（該当するセルに記入）

Yamauchi 2022		サンプルサイズが小さくベースライン不均衡あり																							

CQ1　評価シート　介入研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ1
対象	成人HAM患者
介入	ステロイド内服
対照	プラセボ内服
アウトカム	排尿障害の改善

＊各項目の評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。

＊＊効果指標（種類）
MD：Mean Difference（平均値差）、SMD：Standardized Mean Difference（標準化平均値差）、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（平均値、標準偏差）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群症例数	対照群平均値	対照群標準偏差	介入群症例数	介入群平均値	介入群標準偏差	＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Yamauchi 2022	RCT	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	15	NA	NA	15	NA	NA	NA	NA	NA
コメント（該当するセルに記入）																									
Yamauchi 2022		サンプルサイズが小さくベースライン不均衡あり													4種類の症状スコアで評価								中央値と四分位範囲、p値の記載から、MD, SMDの算出不可		

CQ1　評価シート　介入研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ1
対象	成人HAM患者
介入	ステロイド内服
対照	プラセボ内服
アウトカム	重篤な副作用の発生

＊各項目の評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。

＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio（リスク比）、OR：Odds Ratio（オッズ比）、RD：Risk Difference（リスク差）、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク＊										非直接性＊					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Yamauchi 2022	RCT	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	15	0	0	15	0	0	NA	NA	NA
	コメント（該当するセルに記入）																								
Yamauchi 2022		サンプルサイズが小さくベースライン不均衡あり																						算出不可	

CQ1　評価シート　観察研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ1
対象	成人HAM患者
介入	ステロイド内服
対照	無治療
アウトカム	長期の運動機能予後の改善（年単位） （評価：OMDS改善の有無）

＊バイアスリスク，非直接性
各ドメインの評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio、OR：Odds Ratio、RD：Risk Difference、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク＊							上昇要因＊＊				非直接性＊					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	＊＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Coler-Reilly 2017	コホート研究	-1	-1	0	-1	-1		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29	1	3.4	57	20	35.1	RR	10.18	1.44 to 72.09
	コメント（該当するセルに記入）																									
Coler−Reilly 2017	後ろ向きコホート研究	疑われる	疑われる													観察期間の中央値3.4年			OMDS改善した症例数で評価（改善vs不変・悪化）			OMDS改善した症例数で評価（改善vs不変・悪化）				

CQ1　評価シート　観察研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ1
対象	成人HAM患者
介入	ステロイド内服
対照	無治療
アウトカム	長期の運動機能予後の改善（年単位） （評価：OMDS悪化の有無）

＊バイアスリスク，非直接性
各ドメインの評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio、OR：Odds Ratio、RD：Risk Difference、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク＊							上昇要因＊＊				非直接性＊					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	＊＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Coler-Reilly 2017	コホート研究	-1	-1	0	-1	-1		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29	13	44.8	57	14	24.6	RR	0.55	0.30 to 1.01
Tamaki 2019	コホート研究	-2	-2	-1	-1	-2		-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	5	3	60	8	0	0	RR	0.095	0.0059 to 1.5

コメント（該当するセルに記入）

Coler-Reilly 2017		疑われる	疑われる																							
Tamaki 2019		強く疑われる	2群で施設が異なり強く疑われる			調整されていない								ステロイドパルス療法が入っている	ステロイドパルス療法が入っている										バイアスリスクは非常に深刻、非直接性も深刻であり、Coler-Reilly 2017のデータに統合しない方針とした	

CQ1　評価シート　観察研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ1
対象	成人HAM患者
介入	ステロイド内服
対照	対照群なし
アウトカム	短期の運動機能予後の改善（月単位）

＊バイアスリスク，非直接性
各ドメインの評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio、OR：Odds Ratio、RD：Risk Difference、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク＊							上昇要因＊＊				非直接性＊					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	＊＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Osame 1990	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	65	37	56.9	NA	NA	NA
Kira 1991	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	16	0	0	NA	NA	NA
中川 1991	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	16	11	68.8	NA	NA	NA
Nakagawa 1996	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	131	91	69.5	NA	NA	NA
Alberti 2011	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		-1	-1	NA	NA	NA	22	21	95.5	NA	NA	NA
Boostani 2015	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-2		0	-2	NA	NA	NA	13	11	84.6	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

Osame 1990		単一群のため大きいとみなす	疑われる			単一群のため大きいとみなす									単一群のため評価無し											
Kira 1991		同上	同上			同上									同上											
中川 1991		同上	同上			同上									同上											
Nakagawa 1996		同上	同上			同上									同上											
Alberti 2011		同上	同上			同上									同上	5日目に判定										
Boostani 2015		同上	同上			同上								PSL以外の2剤同時併用	同上											

CQ1　評価シート　観察研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ1
対象	成人HAM患者
介入	ステロイド内服
対照	対照群なし
アウトカム	排尿障害の改善

＊バイアスリスク，非直接性
各ドメインの評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio、OR：Odds Ratio、RD：Risk Difference、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク＊							上昇要因＊＊				非直接性＊					リスク人数（アウトカム率）								
研究コード	研究デザイン	選択バイアス 背景因子の差	実行バイアス ケアの差	検出バイアス 不適切なアウトカム測定	症例減少バイアス 不完全なフォローアップ	その他 不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	＊＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Osame 1990	症例集積	-2	-1	-1	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-1		0	-1	NA	NA	NA	60	30	50.0	NA	NA	NA
中川 1991	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	16	11	68.8	NA	NA	NA
Boostani 2015	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-2		-1	-2	NA	NA	NA	10	4	40.0	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

Osame 1990		単一群のため大きいとみなす	疑われる	自覚的改善の有無2段階で判定、再現性、客観性を欠く		単一群のため大きいとみなす								9例にステロイド髄注などの併用療法あり	単一群のため評価無し											
中川 1991		同上	同上			同上									同上											
Boostani 2015		同上	同上			同上								PSL以外の2剤同時併用	同上	頻尿の状態のみ評価可能										

CQ1　評価シート　観察研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ1
対象	成人HAM患者
介入	ステロイド内服
対照	対照群なし
アウトカム	重篤な副作用の発生

＊バイアスリスク，非直接性
各ドメインの評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio、OR：Odds Ratio、RD：Risk Difference、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク＊							上昇要因＊＊				非直接性＊					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	＊＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Osame 1990	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-1		0	-1	NA	NA	NA	65	3	4.6	NA	NA	NA
中川 1991	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		-1	-1	NA	NA	NA	16	4	25.0	NA	NA	NA
Nakagawa 1996	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

Osame 1990		単一群のため大きいとみなす	疑われる			単一群のため大きいとみなす								9例にステロイド髄注などの併用療法あり	単一群のため評価無し											
中川 1991		同上	同上			同上									同上	再入院の件数のみ										
Nakagawa 1996		同上	同上			同上									同上	重篤な副作用頻度はなし										

10. GRADE エビデンスプロファイル

CQ1. 成人 HAM 患者において、ステロイド内服治療は推奨されるか？

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究の数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ステロイド内服	プラセボ内服または無治療 [a]	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
長期の運動機能障害の改善（年単位）：観察期間（中央値 3.4 年）（評価: OMDS 改善の有無）												
1	観察研究	深刻 [b]	深刻でない	深刻でない	深刻 [c]	なし	20/57 (35.1%)	1/29 (3.4%)	**RR 10.18** (1.44 to 72.09)	**316 per 1,000** (150 to 483)	⊕○○○ 非常に低	重大
長期の運動機能障害の改善（年単位）：観察期間（中央値 3.4 年）（評価: OMDS 悪化の有無）												
1	観察研究	深刻 [b]	深刻でない	深刻でない	深刻 [c]	なし	14/57 (24.6%)	13/29 (44.8%)	**RR 0.55** (0.30 to 1.01)	**203 per 1,000** (-36 to 441)	⊕○○○ 非常に低	重大
短期の運動機能障害の改善（月単位）：観察期間 24 週（評価: OMDS 改善の有無）												
1	ランダム化試験	深刻 [d]	深刻でない	深刻でない	深刻 [e]	なし	2/15 (13.3%)	0/15 (0.0%)	**RR 5.00** (0.26 to 96.13) [f]	**133 per 1,000** (-105 to 372)	⊕⊕○○ 低	重大
排尿障害の改善：観察期間 24 週												
1	ランダム化試験	深刻 [d]	深刻でない	深刻でない	深刻 [e]	なし			推定不可		⊕⊕○○ 低	重大
重篤な副作用の発生：観察期間 24 週												
1	ランダム化試験	深刻 [d]	深刻でない	深刻でない	深刻 [e]	なし	0/15 (0.0%)	0/15 (0.0%)	推定不可		⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; **RR:** リスク比

a. ランダム化比較試験はプラセボ内服、観察研究は無治療が対照とされた。

b. 1 件の観察研究で、重要な交絡因子であるベースラインの OMDS により層別化比較しているが、多変量解析による複数の交絡因子の調整を実施していないため、バイアスリスクは深刻とした。

c. 1 件の観察研究で、希少疾患の限界もあり組み込まれた患者数が 100 名に満たないため、不精確さは深刻とした。

d. 希少疾患の限界もあり組み込まれた患者数 30 名（目標症例数 40 名）と少なく、患者背景に異なる点があるため、バイアスリスクは深刻とした。

e. 希少疾患の限界もあり組み込まれた患者数 30 名（目標症例数 40 名）と少なく、不精確さは深刻とした。

f. 度数が 0 を含み、 全セルに 0.5 を加えて調整を行った。

11. 定性的システマティックレビュー

CQ1	成人 HAM 患者において、ステロイド内服治療は推奨されるか
P	成人 HAM 患者
I	ステロイド内服治療あり
C	ステロイド内服治療なし
臨床的文脈	ステロイド内服治療は、日本での HAM の発見に関する最初の論文（Osame 1986）にも掲載されるほど古くから HAM に使用されている治療法である。当時、HAM に対するプレドニゾロンの使用方法は 0.5-1mg/kg の高用量で 1-2 か月間使用した後、徐々に減量し、6-12 か月後に中止する方法が報告されている。この減量・中止により悪化することから、ステロイドの効果は用量依存的で、骨粗鬆症に伴う骨折、消化性潰瘍等の副作用の懸念があり、その使用については一定の見解がない状態が続いた。しかし近年、ステロイドの副作用に対する予防・治療法としてビスフォスフォネート製剤やプロトンポンプ阻害薬などの選択肢も増え、副作用へ対処しやすい状況となった。また、5mg/day 程度の低用量プレドニゾロンを継続的に使用することで長期の運動機能予後を改善できる可能性が示された。さらに最近、緩徐進行 HAM 患者を対象としたステロイド内服治療のプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験が実施され、本治療法の有効性、安全性を改めて見直すことが必要と考えられる。

O1	長期の運動機能障害の改善（年単位）
非直接性のまとめ	対照群のある観察研究 1 編（Coler-Reilly 2017）のみであるが、対象、介入、対照、アウトカムいずれも非直接性に問題なしと判断した。
バイアスリスクのまとめ	上記の 1 編は、重要な交絡因子であるベースラインの運動障害重症度（OMDS）により層別解析している。しかし、多変量解析による複数の交絡因子の調整を実施していないため、バイアスリスクは深刻とした。
非一貫性その他のまとめ	1 編の観察研究のため、非一貫性は評価できない。希少疾患の限界があり、組み込まれた患者数が 86 名と 100 名に満たないため、不精確さは深刻と判断した。
コメント	エビデンスの確実性は「非常に低（D）」と判断した。

O2	短期の運動機能障害の改善（月単位）
非直接性のまとめ	ランダム化比較試験（RCT）1 編のみであるが、対象、介入、対照、アウトカムいずれも非直接性に問題なしと判断した。
バイアスリスクのまとめ	上記 1 編は、希少疾患の限界もあり組み込まれた患者数 30 名（目標症例数 40 名）と少なく、患者背景に異なる点（特にベースライン時の運動機能障害の重症度）があるため、バイアスリスクは深刻とした。
非一貫性その他のまとめ	RCT1 編のため、非一貫性は評価できない。希少疾患の限界があり、組み込まれた患者数 30 名（目標症例数 40 名）と少なく、不精確さは深刻とした。
コメント	エビデンスの確実性は「低（C）」と判断した。

O3	排尿障害の改善
非直接性のまとめ	ランダム化比較試験（RCT）1 編のみであるが、対象、介入、対照、アウトカムいずれも非直接性に問題なしと判断した。
バイアスリスクのまとめ	上記 1 編は、希少疾患の限界もあり組み込まれた患者数 30 名（目標症例数 40 名）と少なく、患者背景に異なる点があるため、バイアスリスクは深刻とした。
非一貫性その他のまとめ	RCT1 編のため、非一貫性は評価できない。希少疾患の限界があり、組み込まれた患者数 30 名（目標症例数 40 名）と少なく、不精確さは深刻とした。
コメント	エビデンスの確実性は「低（C）」と判断した。

O4	重篤な副作用の発生
非直接性のまとめ	ランダム化比較試験（RCT）1 編のみであるが、対象、介入、対照、アウトカムいずれも非直接性に問題なしと判断した。
バイアスリスクのまとめ	上記 1 編は、希少疾患の限界もあり組み込まれた患者数 30 名（目標症例数 40 名）と少なく、患者背景に異なる点があるため、バイアスリスクは深刻とした。
非一貫性その他のまとめ	RCT1 編のため、非一貫性は評価できない。希少疾患の限界があり、組み込まれた患者数 30 名（目標症例数 40 名）と少なく、不精確さは深刻とした。
コメント	エビデンスの確実性は「低（C）」と判断した。

１２．SR レポートのまとめ

CQ1 の P（HAM）と I（ステロイド）に関する文献を網羅的に検索し、2019 年版と比較して差分となる文献を抽出した。1 次、2 次のスクリーニングを経て、選択基準を満たした文献が 4 編あった。4 編の中にシステマティックレビュー（SR）論文が 1 編存在したが、スコープに記載した通り、個別研究論文を対象として新たに SR を実施した。当該 SR 論文のステロイド内服治療に関して取り上げられた論文は、すべて 2019 年版の採用文献中に含まれていた。したがって、今回追加した文献は 3 編で、2019 年版の採用文献 10 編と合わせて計 13 編となった。このうち 13 編の内訳は、1 編がランダム化比較試験（RCT）、2 編が対照群のある観察研究、残り 10 編は症例集積研究であった（下表参照）。CQ1 では ① 長期の運動機能障害の改善（年単位）、② 短期の運動機能障害の改善（月単位）、③ 排尿障害の改善、④ 重篤な副作用の発生という 4 つの重大なアウトカムに関して SR を行った。アウトカムごとの採用文献は下表のとおりである。（注：スコープに記載されたように RCT と対照群のある観察研究を SR の対象とし、症例集積研究はあくまで参考とした）

No	研究	長期運動機能障害の改善	短期運動機能障害の改善	排尿障害の改善	重篤な副作用の発生
ランダム化比較試験（RCT）					
1	Yamauchi 2022	—	✔	✔[a]	✔[b]
対照群のある観察研究					
1	Coler-Reilly 2017	✔	—	—	—
2	Tamaki 2019	✔	—	—	—
症例集積研究					
1	Osame 1990	—	✔	✔	✔
2	Kira 1991	—	✔	—	—
3	中川 1991	—	✔	✔	✔[c]
4	Nakagawa 1996	—	✔	—	✔[d]
5	Alberti 2011	—	✔	—	—
6	Boostani 2015	—	✔	✔	—
7	Matsuo 1989	—	—	—	—
8	山下 1995	—	—	—	—
9	猪瀬 1999	—	—	—	—
10	Yamauchi 2019	—	—	—	—

① 長期の運動機能障害の改善（年単位）

本アウトカムに関係する文献は、対照群のある観察研究が 2 編あった。そのうち 1 編（tamaki2019）は、ステロイドパルス療法後のステロイド内服維持療法の実施群と未実施群について、OMDS の悪化の有無を比較して、ステロイド内服維持療法が OMDS の悪化を防いでいるという報告であった。しかし、2 群の交絡は調整されておらず、パルス療法後という非直接性と極めて

少数（8 例 vs 5 例）のデータを基にした不精確さより、エビデンスの質が極めて低いと考えられ、もう 1 編のより質の高いデータと統合しない方針とした。その残りの 1 編（Coler-Reilly 2017）の検討から、HAM 患者に対するステロイド内服治療は、長期の運動機能障害に関して、改善する患者を増やし、悪化する患者を減らす傾向が示された（改善：リスク比 10.18 [1.44-72.09]、悪化：リスク比 0.55 [0.30-1.01]）。リスク差で示すと、1,000 人治療したら、OMDS の改善例が無治療群と比べて 316 人増える可能性があり、その信頼区間は 150 人から 483 人であった。一方、 1,000 人治療したら、OMDS の悪化例が無治療群と比べて 203 人減る可能性があり、その信頼区間は－36 人から 441 人であった。

本文献（Coler-Reilly 2017）はバイアス低減のためのベースラインの OMDS による層別解析を実施しているものの多変量解析は行われず、バイアスリスクは深刻と判断した。また、組み込まれた患者数が 86 名と少ないことから、不精確さも深刻と判断した。更に、結果的に観察研究 1 編のみということもあり、エビデンスの確実性は「非常に低（D)」と考えられた。したがって、ステロイド内服治療が長期の運動機能障害を改善するという結論は、これらの点を踏まえて慎重に判断する必要がある。

② 短期の運動機能障害の改善（月単位）

本アウトカムに関係する文献は、RCT1 編と参考としての症例集積研究 6 編であった。 RCT 1 編の検討において、HAM 患者に対するステロイド内服治療は、短期の運動機能障害に関して、改善する患者を増やす傾向を認めた。具体的には、1,000 人治療したら、OMDS の改善例がプラセボ群と比べて 133 人増える可能性があり。その信頼区間は－105 人から 372 人であった。本試験の primary outcome（24 週時点での 10 メートル歩行時間の変化）は有意差が認められず達成できなかったが（p = 0.12)、OMDS 同様、ステロイド内服により改善する傾向は認めている。

本文献の研究では、目標症例数 40 名に対して組み込まれた患者数が 30 名と少なく、患者背景に異なる点（特にベースライン時の運動機能障害の重症度）があるため、バイアスリスクおよび不精確は深刻と判断した。RCT で、非直接性には問題ないことから、エビデンスの確実性は「低（C)」と考えられた。したがって、ステロイド内服治療が短期の運動機能障害を改善する傾向にあるという結論は、その点を踏まえて慎重に判断する必要がある。

（参考） 6 編の症例集積研究は、改善例を認めなかった 1 編もあるが、残り 5 編において短期的に（主に最大効果時点で）6 割以上の患者の OMDS を改善させる結果であった。しかし、1 編を除いて、いずれも長期に実施困難な高用量（プレドニゾロン 30-80mg/連日または隔日、ベタメタゾン 7mg/日）が使用されていた。

③ 排尿障害の改善

本アウトカムに関係する文献は、RCT1 編と参考としての症例集積研究 3 編であった。RCT1 編の検討から、プレドニゾロン群とプラセボ群の間で排尿障害の 4 つの評価指標（I-PSS, OABSS, ICIQ-SF, N-QOL）に有意な差を認めず、明らかな治療効果を認めなかった。

本文献の研究では、目標症例数 40 名に対して組み込まれた患者数が 30 名と少なく、患者背景に異なる点があるため、バイアスリスクおよび不精確は深刻と判断した。RCT で、非直接性には問

題ないことから、エビデンスの確実性は「低（C)」と考えられた。したがって、ステロイド内服治療が排尿障害に対し明らかな治療効果を認めないという結論は、その点を踏まえて慎重に判断する必要がある。
（参考）3 編の症例集積研究はいずれも HAM 患者に対するステロイド内服治療により、4 割~7 割の患者の排尿障害が改善したという結果であった。しかし、3 編中 2 編は長期に実施困難な高用量もしくはインターフェロン、バルプロ酸との併用であった。

④　重篤な副作用の発生
本アウトカムに関係する文献は、RCT1 編と参考としての症例集積研究 3 編であった。 RCT1 編では、二重盲検期である 24 週時点までにプレドニゾロン群とプラセボ群の両群において、重篤な副作用の発生を認めなかったため、定量的な評価はできなかった。しかしながら、両群でプレドニゾロンが投与された 24 週時点から 48 週時点の間に、2 件の重篤な副作用（ATL、帯状疱疹）が発生したことを追記しておく。
本文献の研究では、目標症例数 40 名に対して組み込まれた患者数が 30 名と少なく、患者背景に異なる点があるため、バイアスリスクおよび不精確は深刻と判断した。RCT で、非直接性には問題ないことから、エビデンスの確実性は「低（C)」と考えられた。
（参考）症例集積研究 3 編のうち 1 編は、重篤な副作用頻度が 65 例中 3 例（4.6%）で、うち 2 例は骨粗鬆症を伴う圧迫骨折であった。別の 1 編は再入院となった症例数として 16 例中 4 例（25%）で、中に骨粗鬆症を伴う大腿骨骨折と胸腰椎圧迫骨折があった。残る 1 編（Nakagawa 1996）に重篤な副作用頻度の記載はないが、131 例に生じた副作用のトップは骨折（5 例）であった。3 編ともプレドニゾロンの初期投与量が 30-80mg/連日 or 隔日と高用量であり、ステロイド性骨粗鬆症の治療薬であるビスフォスフォネート製剤がまだ使用できない時代の報告であることに留意する必要がある。

以上 4 つのアウトカム全般に関するエビデンスの確実性は、重要性がもっとも高いアウトカムである「長期の運動機能予後の改善」を評価する根拠となった対照群のある観察研究 1 編にバイアスリスク，不精確性等の問題を認めたため，非常に低（D）と判断した。

１３．Evidence to Decision テーブル

CQ 1.　成人 HAM 患者において、ステロイド内服治療は推奨されるか？	
集団	成人 HAM 患者
介入	ステロイド内服
比較対照	プラセボ内服（ランダム化比較試験）または無治療（観察研究）
主要なアウトカム	長期の運動機能予後の改善（年単位）；短期の運動機能障害の改善（月単位）；排尿障害の改善；重篤な副作用の発生
セッティング	外来
視点	成人 HAM 患者個人の視点
背景	「HTLV-1 関連脊髄症（HAM）診療ガイドライン 2019」では 3~5 年後の改訂が予定された。現在 5 年が経過したため、その間、追加されたエビデンスを含め、改めて CQ1 についてシステマティックレビューを実施することとなった。
利益相反	本診療ガイドライン作成メンバーの COI は日本神経学会にて管理されている

問題　この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ いいえ ○ おそらく、いいえ ● おそらく、はい ○ はい ○ さまざま ○ 分からない	HAM の病態は、HTLV-1 感染細胞に起因する脊髄の慢性炎症と、それによる神経の破壊・変性と考えられている [1,2]。実際、脊髄の炎症レベルは HAM の進行度や予後とも相関している[3,4]。経口ステロイド薬による強力な抗炎症作用は、脊髄の炎症レベルを低下させ、HAM の病態を改善する可能性があるとされ、全国規模の HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」の情報によれば、約半数の HAM 患者がステロイド内服治療を受けている。しかし、ステロイドは骨粗鬆症、易感染性など様々な副作用が知られており、副作用の対策を行っても何らかのデメリットを受ける可能性が懸念される。以上より、この問題の優先順位は高いと考えられる。	

望ましい効果　予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断：
○ わずか
○ 小さい
● 中
○ 大きい

○ さまざま
○ 分からない

リサーチエビデンス：

アウトカム	患者数		効果	
	ステロイド内服	プラセボ内服または無治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)
長期の運動機能障害の改善（年単位）：観察期間（中央値 3.4 年）（評価: OMDS 改善の有無）	20/57 (35.1%)	1/29 (3.4%)	**RR 10.18** (1.44 to 72.09)	**316 per 1,000** (150 to 483)

追加的考察：

長期の運動機能障害の改善（年単位）：観察期間（中央値 3.4 年）（評価: OMDS 悪化の有無）	14/57 (24.6%)	13/29 (44.8%)	**RR 0.55** (0.30 to 1.01)	**203 per 1,000** (-36 to 441)	
短期の運動機能障害の改善（月単位）：観察期間 24 週（評価: OMDS 改善の有無）	2/15 (13.3%)	0/15 (0.0%)	**RR 5.00** (0.26 to 96.13)	**133 per 1,000** (-105 to 372)	
排尿障害の改善：観察期間 24 週			推定不可		

望ましくない効果　予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

○ 大きい
○ 中
○ 小さい
○ わずか

● さまざま
○ 分からない

アウトカム	患者数		効果	
	ステロイド内服	プラセボ内服または無治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)
重篤な副作用の発生：観察期間 24 週	0/15 (0.0%)	0/15 (0.0%)	推定不可	

上記の表が示すように、1 編のランダム化比較試験において、24 週間では介入群とプラセボ群の 2 群とも重篤な副作用は発生せず比較できなかった。参考としての症例集積研究 3 編中 1 編は重篤な副作用頻度が 65 例中 3 例（4.6%）で、うち 2 例は骨粗鬆症を伴う圧迫骨折であった。別の 1 編は再入院となった症例数として 16 例中 4 例（25%）で、中に骨粗鬆症を伴う大腿骨骨折と胸腰椎圧迫骨折があった。残る 1 編（Nakagawa 1996）に重篤な副作用頻度の記載はないが、131 例に生じた副作用のトップは骨折（5 例）であった。3 編ともプレドニゾロンの初期投与量が 30-80mg/連日 or 隔日と高用量であり、ステロイド性骨粗鬆症の治療薬であるビスフォスフォネート製剤がまだ使用できない時代の報告であることに留意する必要がある。

ステロイド内服治療は HAM に限らず、関節リウマチなど他の疾患において一般的に使用され、副作用は骨折以外にも耐糖能障害、高血圧、易感染性などが知られている。その出現は投与量や個々の患者によると考えられた。

（補足）
前回のパネル会議において、初回案は害に関する文献の乏しさから「分からない」とされたが、HAM に限らず多くの疾患で使用されるステロイド内服治療の副作用はよく知られているため、「分からない」は否決され、投与量や個々の患者により「さまざま」とされた。

エビデンスの確実性　効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
● 非常に弱い ○ 弱 ○ 中 ○ 強 ○ 採用研究なし		

アウトカム	重要性	Certainty of the evidence (GRADE)
長期の運動機能障害の改善（年単位）：観察期間（中央値 3.4 年）（評価: OMDS 改善の有無）	重大	⊕○○○ 非常に低 [a]
長期の運動機能障害の改善（年単位）：観察期間（中央値 3.4 年）（評価: OMDS 悪化の有無）	重大	⊕○○○ 非常に低 [a]
短期の運動機能障害の改善（月単位）：観察期間 24 年（評価: OMDS 改善の有無）	重大	⊕⊕○○ 低 [b]
排尿障害の改善：観察期間 24 週	重大	⊕⊕○○ 低 [b]
重篤な副作用の発生：観察期間 24 週	重大	⊕⊕○○ 低 [b]

a. 1 編の対照群のある観察研究の結果に基づく。
b. ランダム化比較試験の結果に基づく。

上記の表に示すように、「長期の運動機能予後の改善」のエビデンスの確実性が「非常に低」であるため、システマティックレビュー段階のエビデンス総体の総括としてのエビデンスの確実性は「非常に弱い」が妥当と考えられる。

価値観　人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 重要な不確実性またはばらつきあり ○ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ○ 重要な不確実性またはばらつきはなし	今回評価した 4 つのアウトカム（長期の運動機能予後の改善［年単位］、短期の運動機能予後の改善[月単位]、排尿障害の改善、重篤な副作用の発生）は、ガイドライン作成委員会のメンバーによって重大なアウトカムとして同意が得られている。メンバーには HAM 患者である作成委員も含まれている。また、HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」へ登録した HAM 患者を対象に実施した「HAM 診療ガイドライン 2019 策定のための患者の関心・価値観に関わる質問紙調査」（HAM 診療ガイドライン 2019 第 4 章図 4-2）によれば、HAM 診療において最も重視する点は「症状の改善」（85.1%）、「副作用が少ない」（37.7%）が挙げられている。したがって、これらのアウトカムを患者が重視していることについて、「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」と考えられる。	

効果のバランス　望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 比較対照が優れている ○ 比較対照がおそらく優れている ○ 介入も比較対象もいずれも支持しない ● おそらく介入が優れている ○ 介入が優れている ○ さまざま ○ 分からない	上述したように、成人 HAM 患者に対するステロイド内服治療は望ましい効果（短期および長期の運動予後の改善）は「中」と考えられた。一方、望ましくない効果（重篤な副作用の発生）については、投与量や個々の患者により「さまざま」と考えられた。したがって、投与量や症例を正しく選択すれば、「おそらく介入が優れている」と考えられる。この点で、付帯事項などに投与量や症例の選択について記載することが重要である。	

費用対効果　その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 比較対照の費用対効果がよい ○ 比較対照の費用対効果がおそらくよい ○ 介入も比較対照もいずれも支持しない ○ 介入の費用対効果がおそらくよい ○ 介入の費用対効果がよい ○ さまざま ● 採用研究なし	HAM 患者に対するステロイド内服治療の費用対効果に関する研究は実施されていない。	

必要資源量　資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 大きな増加 ○ 中程度の増加 ○ 無視できるほどの増加や減少 ○ 中等度の減少 ○ 大きな減少 ● さまざま ○ 分からない	自己負担を含めた患者の立場から見た資源利用は、以下の通りである。 自己負担分として、プレドニゾロン自体の薬価として月額 294-1290 円（3-10 mg/日を想定）および副作用の予防に必要な薬剤費や外来通院費が発生する。一方で、ステロイド内服治療による短期・長期の運動機能予後の改善により、費用のかかる歩行補助具・車椅子の導入、家の改修や介護タクシーの利用等を遅らせる可能性がある。したがって、症例により、中程度の増加から中程度の減少まで「さまざま」と考えられる。	

容認性　この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか?

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

○ いいえ ○ おそらく、いいえ ● おそらく、はい ○ はい ○ さまざま ○ 分からない	費用面では、上記「必要資源量」で述べた通り「さまざま」であるが、HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」の情報によれば、HAM 患者の約半数がステロイド内服治療を受けており、他疾患でも一般的に行われている。したがって、容認性は「おそらく、はい」と考えられる。	
実行可能性　その介入は実行可能か?		
判断	**リサーチエビデンス**	**追加的考察**
○ いいえ ○ おそらく、いいえ ● おそらく、はい ○ はい ○ さまざま ○ 分からない	本治療の施行に、特別な医療施設・医療資器材を必要としない。ただし、本薬剤は HAM に対して保険未承認である。	

文献

1. Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Front Microbiol 2012; 3: 389
2. Bangham CR, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Nat Rev Dis Primers 2015; 1: 15012
3. Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, et al. CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. PLoS Negl Trop Dis 2013; 7: e2479
4. Sato T, Yagishita N, Tamaki K, et al. Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. Front Microbiol 2018; 9: 1651

CQ2 補足資料

７．文献検索式と文献選択

＜検索式：Pubmed＞

検索式 A（2024 年 11 月 30 日 実施）

#1 “Paraparesis, Tropical Spastic”[MeSH] OR “HTLV-1-associated myelopathy” OR “HTLV-I-associated myelopathy” OR “Tropical Spastic Paraparesis” OR HAM/TSP OR TSP/HAM（2,950 件）

#2 (“Human T-lymphotropic virus 1”[MeSH] OR “Human T-cell leukemia virus type 1”[tiab] OR “Human T-cell leukemia virus type I”[tiab]) AND (“Myelitis”[MeSH] OR Myelopathy OR “Paraparesis, spastic”[MeSH])（1,550 件）

#3 #1 OR #2 （3,046 件）

#4 “Adrenal Cortex Hormones”[MeSH] OR “Steroids”[MeSH] OR “Adrenal Cortex Hormone” OR “Adrenal Cortex Hormones” OR Steroid OR Steroids OR Glucocorticoid OR Glucocorticoids OR Corticosteroid OR Corticosteroids OR Methylprednisolone（1,344,799 件）

#5 #3 AND #4（171 件）

Endnote を使用し、2019 年版との差分 31 件を抽出

検索結果 31 件

検索式 B（2024 年 11 月 30 日 実施）

((“paraparesis, tropical spastic”[mesh] OR “HTLV-1 associated myelopathy” OR “human T-Lymphotropic virus 1”[mesh] OR HAM[tiab]) AND (steroids[majr] OR “adrenal cortex hormones”[majr])) Filters: Publication date from 1985/01/01 to 2024/11/30; Humans; English; Japanese（140 件）

Endnote を使用し、2019 年版との差分 61 件を抽出

検索結果 61 件

＜検索式：医中誌 Web＞

検索式 A（2024 年 12 月 1 日 実施）

#1 不全対麻痺-熱帯痙性/TH or htlv-1 関連脊髄症/AL or htlv-I 関連脊髄症/AL（1,902 件）

#2 ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型/TH and (脊髄炎/TH or 脊髄症/AL or 不全対麻痺-痙性/TH)（529 件）

#3 #1 OR #2（1,915 件）

#4 副腎皮質ホルモン/TH or 副腎皮質ホルモン/AL（152,703 件）

#5 Steroids/TH or steroid/AL OR steroids/AL or ステロイド/AL（374,976 件）

#6 Glucocorticoids/AL or Glucocorticoid/AL or 糖質コルチコイド/AL（9,811 件）

#7 Corticosteroids/AL or Corticosteroid/AL or コルチコステロイド/AL（4,431 件）

#8 Methylprednisolone/AL or メチルプレドニゾロン/AL（27,261 件）

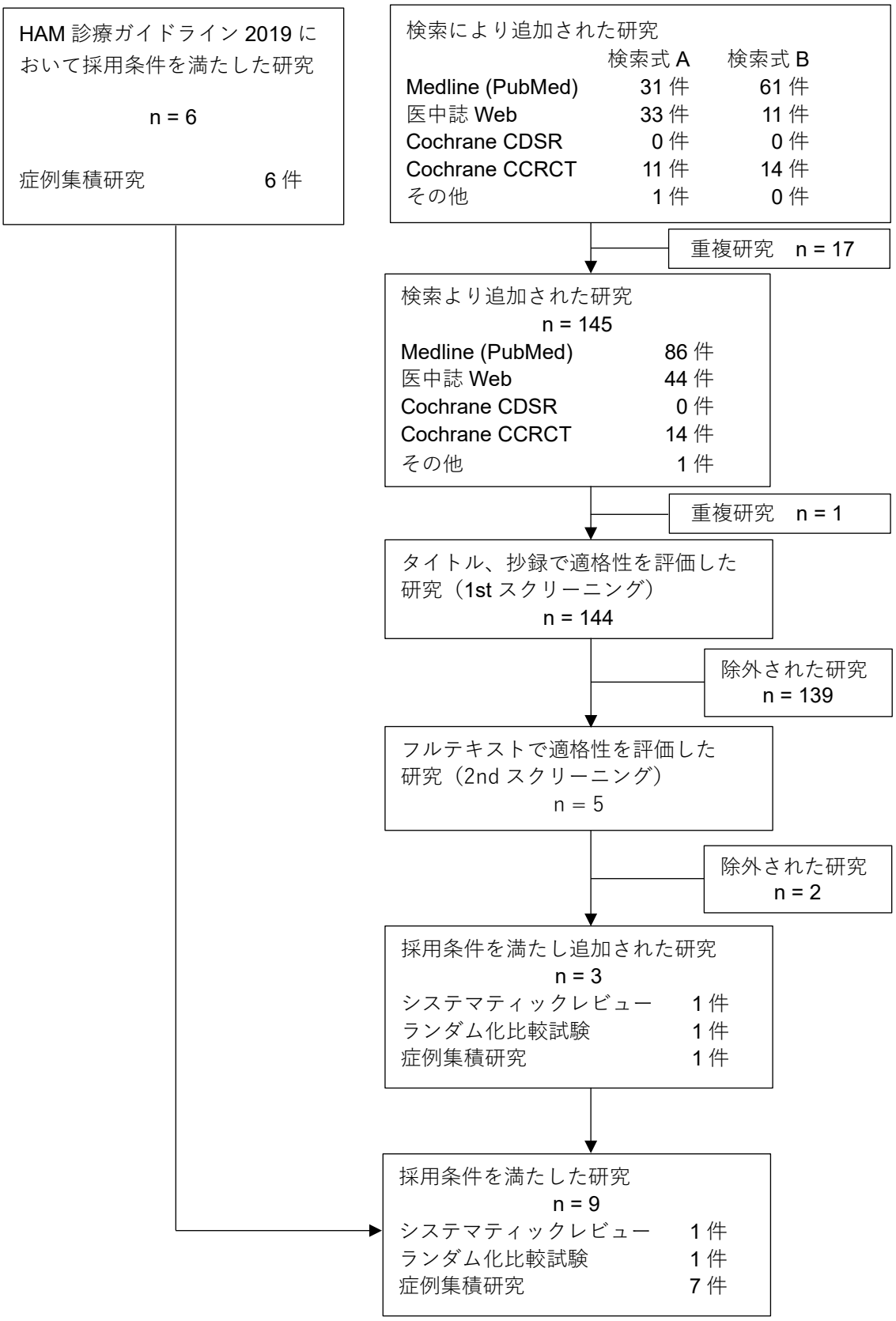
#9　#4 or #5 or #6 or #7 or #8（389,797 件）
#11 #3 and #9（198 件）
#12 (#11) and (PT=会議録除く)（131 件）
Endnote を使用し、2019 年版との差分 33 件を抽出
検索結果　33 件

検索式 B（2024 年 12 月 1 日 実施）
(((不全対麻痺-熱帯痙性/TH or 不全対麻痺-熱帯痙性/AL) or ヒト T リンパ球性ウイルス 1 型/AL or HAM/ti) and ((Steroids/MTH or 副腎皮質ホルモン/MTH) or 副腎皮質ホルモン/MTH)) and (DT=1985:2024 and PT=会議録除く and CK=ヒト)
Endnote を使用し、2019 年版との差分 11 件を抽出
検索結果　11 件

＜検索式：Cochrane library＞
検索式 A（2024 年 12 月 3 日 実施）
#1 MeSH descriptor: [Paraparesis, Tropical Spastic] explode all trees（27 件）
#2 “HTLV-1-associated myelopathy” or “HTLV-I-associated myelopathy” or “tropical spastic paraparesis”（56 件）
#3 #1 or #2（62 件）
#4 MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees（19,554 件）
#5 MeSH descriptor: [Steroids] explode all trees（76,946 件）
#6 “Adrenal Cortex Hormones” or “Adrenal Cortex Hormone”（3,951 件）
#7 Steroid or Steroids or Glucocorticoid or Glucocorticoids or Corticosteroid or Corticosteroids or Methylprednisolone（60,857 件）
#8 #4 or #5 or #6 or #7（119,891 件）
#9 #3 and #8（12 件）
Endnote を使用し、2019 年版との差分 11 件を抽出
検索結果　CDSR 0 件、CCRCT 11 件

検索式 B（2024 年 12 月 3 日 実施）
(“tropical spastic paraparesis” OR “HTLV-1 associated myelopathy” OR “human T-Lymphotropic virus 1” OR HAM;ti) AND (steroid* OR “adrenal cortex hormones”)（15 件）
Endnote を使用し、2019 年版との差分 14 件を抽出
検索結果　CDSR 0 件、CCRCT 14 件

＜CQ2: 文献検索フローチャート＞



８．本 CQ で対象とした論文

＜システマティックレビュー＞

1. Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, et al. Management of HAM/TSP: Systematic Review and Consensus-based Recommendations 2019. Neurol Clin Pract 2021; 11: 49-56

＜ランダム化比較試験＞

1. Yamauchi J, Tanabe K, Sato T, et al. Efficacy of Corticosteroid Therapy for HTLV-1-Associated Myelopathy: A Randomized Controlled Trial (HAMLET-P). Viruses 2022; 14: 136

＜症例集積研究＞

1. Duncan J, Rudge P. Methylprednisolone therapy in tropical spastic paraparesis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 173-174
2. Araújo AQ, Afonso CR, Leite AC, et al. Intravenous methylprednisolone in HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). Arq Neuropsiquiatr 1993; 51: 325-328
3. Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis. J Neurovirol 1996; 2: 345-355
4. Croda MG, de Oliveira AC, Vergara MP, et al. Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: the results from a 10 years open cohort. J Neurol Sci 2008; 269: 133-137
5. Nagai M, Tsujii T, Iwaki H, Nishikawa N, Nomoto M. Cerebrospinal fluid neopterin, but not osteopontin, is a valuable biomarker for the treatment response in patients with HTLV-I-associated myelopathy. Intern Med 2013; 52: 2203-2208
6. Buell KG, Puri A, Demontis MA, et al. Effect of Pulsed Methylprednisolone on Pain, in Patients with HTLV-1-Associated Myelopathy. PLoS One 2016; 11: e0152557
7. Tamaki K, Sato T, Tsugawa J, et al. Cerebrospinal Fluid CXCL10 as a Candidate Surrogate Marker for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. Front Microbiol 2019; 10: 2110

9．評価シート

CQ2　評価シート　介入研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ2
対象	成人HAM患者
介入	ステロイドパルス療法後ステロイド内服
対照	ステロイド内服
アウトカム	短期の運動機能予後の改善（２週間） （評価：OMDS１段階または10m歩行時間30%以上の改善）

＊各項目の評価は「高（－2）」，「中／疑い（－1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（－2）」，「中（－1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。

＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio（リスク比）、OR：Odds Ratio（オッズ比）、RD：Risk Difference（リスク差）、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Yamauchi 2022	RCT	-1	0	-2	0	0	0	0	0		-2	0	0	0	0	0	4	1	25	4	4	100	RR	3.00	0.988 to 4.685
	コメント（該当するセルに記入）																								
Yamauchi 2022		サンプルサイズが小さくベースライン不均衡あり		点滴のため、患者と主治医は非盲検	測定者は盲検																				

CQ2　評価シート　介入研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ2
対象	成人HAM患者
介入	ステロイドパルス療法後ステロイド内服
対照	ステロイド内服
アウトカム	排尿障害の改善

＊各項目の評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。

＊＊効果指標（種類）
MD：Mean Difference（平均値差）、SMD：Standardized Mean Difference（標準化平均値差）、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（平均値、標準偏差）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群症例数	対照群平均値	対照群標準偏差	介入群症例数	介入群平均値	介入群標準偏差	＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Yamauchi 2022	RCT	-1	0	-2	0	0	0	0	0		-2	0	0	0	0	0	4	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	NA
コメント（該当するセルに記入）																									
Yamauchi 2022		サンプルサイズが小さくベースライン不均衡あり		点滴のため、患者と主治医は非盲検	測定者は盲検										4種類の症状スコアで評価								グラフのみの記載から、MD, SMDの算出不可		

CQ2　評価シート　介入研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ2
対象	成人HAM患者
介入	ステロイドパルス療法後ステロイド内服
対照	ステロイド内服
アウトカム	重篤な副作用の発生

＊各項目の評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。

＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio（リスク比）、OR：Odds Ratio（オッズ比）、RD：Risk Difference（リスク差）、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Yamauchi 2022	RCT	-1	0	-2	0	0	0	0	0		-2	0	0	0	0	0	4	0	0	4	0	0	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

Yamauchi 2022		サンプルサイズが小さくベースライン不均衡あり		点滴のため、患者と主治医は非盲検	測定者は盲検																			算出不可	

CQ2　評価シート　観察研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ2
対象	成人HAM患者
介入	ステロイドパルス療法
対照	対照群なし
アウトカム	長期の運動機能予後の改善（年単位）

＊バイアスリスク，非直接性
各ドメインの評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio、OR：Odds Ratio、RD：Risk Difference、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク＊							上昇要因＊＊				非直接性＊					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	交絡の調整	不十分なその他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	＊＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Croda 2008	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-1		0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	コメント（該当するセルに記入）																									
Croda 2008		単一群のため大きいとみなす	疑われる			単一群のため大きいとみなす								リハビリや抗痙縮薬など併用療法あり	単一群のため評価無し											

CQ2　評価シート　観察研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ2
対象	成人HAM患者
介入	ステロイドパルス療法
対照	対照群なし
アウトカム	短期の運動機能予後の改善（月単位）

＊バイアスリスク，非直接性
各ドメインの評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio、OR：Odds Ratio、RD：Risk Difference、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク＊							上昇要因＊＊				非直接性＊					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	＊＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Duncan 1990	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	0		-1	-1	NA	NA	NA	9	5	55.6	NA	NA	NA
Araujo 1993	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	0		0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Nakagawa 1996	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	10	3	30	NA	NA	NA
Croda 2008	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Nagai 2013	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	7	4	57.1	NA	NA	NA
Buell 2016	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	0		0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Tamaki 2019	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-1		0	-1	NA	NA	NA	13	9	69.2	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

Duncan 1990		単一群のため大きいとみなす	疑われる			単一群のため大きいとみなす							UKの研究。日本人ではなさそう		単一群のため評価無し	筋力を評価。評価方法が不明										
Araujo 1993		同上	同上			同上							ブラジルの研究。日本人ではなさそう		同上											
Nakagawa 1996		同上	同上			同上									同上											
Croda 2008		同上	同上			同上							ブラジルの研究。日本人ではなさそう	リハビリや抗痙縮薬など併用療法あり	同上											
Nagai 2013		同上	同上			同上									同上											
Buell 2016		同上	同上			同上							UKの研究。他人種が主体		同上											
Tamaki 2019		同上	同上			同上								投与量が一定でない	同上											

CQ2　評価シート　観察研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ2
対象	成人HAM患者
介入	ステロイドパルス療法
対照	対照群なし
アウトカム	排尿障害の改善

＊バイアスリスク，非直接性
各ドメインの評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio、OR：Odds Ratio、RD：Risk Difference、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク＊							上昇要因＊＊				非直接性＊					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	＊＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Duncan 1990	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	0		-1	-1	NA	NA	NA	9	0	0.0	NA	NA	NA
Araujo 1993	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	0		-1	-1	NA	NA	NA	22	0	0.0	NA	NA	NA
Nagai 2013	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	7	4	57.1	NA	NA	NA
Buell 2016	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	0		-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

Duncan 1990		単一群のため大きいとみなす	疑われる			単一群のため大きいとみなす							UKの研究。日本人ではなさそう		単一群のため評価無し	評価時期と評価方法が不明										
Araujo 1993		同上	同上			同上							ブラジルの研究。日本人ではなさそう		同上	評価方法が不明										
Nagai 2013		同上	同上			同上									同上								頻尿、残尿感、尿失禁を4段階で評価			
Buell 2016		同上	同上			同上							UKの研究。他人種が主体		同上	昼・夜の頻尿のみを評価										

CQ2　評価シート　観察研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ2
対象	成人HAM患者
介入	ステロイドパルス療法
対照	対照群なし
アウトカム	重篤な副作用の発生

＊バイアスリスク，非直接性
各ドメインの評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio、OR：Odds Ratio、RD：Risk Difference、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク＊							上昇要因＊＊				非直接性＊					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	＊＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Nakagawa 1996	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		-1	-1	NA	NA	NA	10	1	10.0	NA	NA	NA
Nagai 2013	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	7	0	0.0	NA	NA	NA
Buell 2016	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	0		-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

Nakagawa 1996		単一群のため大きいとみなす	疑われる			単一群のため大きいとみなす									単一群のため評価無し	重篤な副作の発生の記載なし、入院した例が1例あり						10名中1名サイトメガロウイルス感染症によるARDS				
Nagai 2013		同上	同上			同上									同上											
Buell 2016		同上	同上			同上							UKの研究。他人種が主体		同上	重篤な副作用に関する記載										

10. GRADE エビデンスプロファイル

CQ2. 成人 HAM 患者において、ステロイドパルス療法は推奨されるか？

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究の数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ステロイドパルス実施群	ステロイドパルス未実施群	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
長期の運動機能障害の改善（年単位）												
0									推定不可		-	重大
短期の運動機能障害の改善（月単位）（評価：投与 2 週目の OMDS 1 段階以上または 10m 歩行時間 30%以上の改善）												
1	ランダム化試験	非常に深刻 [a]	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 [b]	なし	4/4 (100.0%)	1/4 (25.0%)	**RR 4.00** (0.73 to 21.8)	**750 per 1,000** (78 to 1,000)	⊕◯◯◯ 非常に低	重大
排尿障害の改善 （評価：投与 2 週目の 4 種類の症状スコアの変化）												
1	ランダム化試験	非常に深刻 [a]	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 [b]	なし			推定不可		⊕◯◯◯ 非常に低	重大
重篤な副作用の発生（評価：投与 24 週目までの重篤な副作用の頻度）												
1	ランダム化試験	非常に深刻 [a]	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 [b]	なし	0/4 (0.0%)	0/5 (0.0%)	推定不可		⊕◯◯◯ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; **RR:** リスク比

a. 組み込まれた患者数が 8 名（安全性は 9 名）で患者背景に異なる点がある。また、点滴のため患者と主治医は非盲検であるため、バイアスリスクは非常に深刻とした。

b. 1 件のランダム化比較試験で、組み込まれた患者数が 8 名（安全性は 9 名）と極めて少数であり、不精確さは非常に深刻とした。

11. 定性的システマティックレビュー

CQ2	成人 HAM 患者において、ステロイドパルス療法は推奨されるか
P	成人 HAM 患者
I	ステロイドパルス療法あり
C	ステロイドパルス療法なし
臨床的文脈	HAM の病態は、HTLV-1 感染細胞に起因する脊髄の慢性炎症と、それによる神経の破壊・変性と考えられている。実際、脊髄の炎症レベルは HAM の進行度や予後とも相関している。ステロイドパルス療法は 500mg から 1g の大量のメチルプレドニゾロンを短期間（通常 3 日間）連日投与する治療法で、その強力な抗炎症作用により、脊髄の炎症レベルを低下させ、HAM の病態を改善すると考えられている。また、本治療法は大量のステロイドを集中的に投与するため、安全性にも注意を払う必要がある。そうした現状を踏まえ、これまでのステロイドパルス療法の有効性と安全性に関する報告を改めて評価し、HAM の治療薬としての位置づけを明確化する必要性は高いと考えられる。

O1	長期の運動機能障害の改善（年単位）
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	年単位の長期の運動機能障害の改善をアウトカムとして評価した文献は対照群のない観察研究 1 件のみで、エビデンスの確実性は評価せず。

O2	短期の運動機能障害の改善（月単位）
非直接性のまとめ	ランダム化比較試験（RCT）1 編のみであるが、対象、介入、対照、アウトカムいずれも非直接性に問題なしと判断した。
バイアスリスクのまとめ	上記 1 編は、希少疾患の限界もあり組み込まれた患者数 8 名と少なく、患者背景に異なる点（特にベースライン時の 10m 歩行時間）がある。また、点滴投与であるため、患者と主治医は非盲検となり、バイアスリスクは非常に深刻とした。

非一貫性その他のまとめ	RCT1 編のため、非一貫性は評価できない。希少疾患の限界があり、組み込まれた患者数 8 名と極めて少なく、不精確さは非常に深刻とした。
コメント	エビデンスの確実性は「非常に低（D）」と判断した。

O3	排尿障害の改善
非直接性のまとめ	RCT 1 編のみであるが、対象、介入、対照、アウトカムいずれも非直接性に問題なしと判断した。
バイアスリスクのまとめ	上記 1 編は、希少疾患の限界もあり組み込まれた患者数 8 名と少なく、患者背景に異なる点がある。また、点滴投与であるため、患者と主治医は非盲検となり、バイアスリスクは非常に深刻とした。
非一貫性その他のまとめ	RCT1 編のため、非一貫性は評価できない。希少疾患の限界があり、組み込まれた患者数 8 名と極めて少なく、不精確さは非常に深刻とした。
コメント	エビデンスの確実性は「非常に低（D）」と判断した。

O4	重篤な副作用の発生
非直接性のまとめ	RCT 1 編のみであるが、対象、介入、対照、アウトカムいずれも非直接性に問題なしと判断した。
バイアスリスクのまとめ	上記 1 編は、希少疾患の限界もあり組み込まれた患者数 9 名（有効性は 8 名）と少なく、患者背景に異なる点がある。また、点滴投与であるため、患者と主治医は非盲検となり、バイアスリスクは非常に深刻とした。
非一貫性その他のまとめ	RCT1 編のため、非一貫性は評価できない。希少疾患の限界があり、組み込まれた患者数 9 名と極めて少なく、不精確さは非常に深刻とした。
コメント	エビデンスの確実性は「非常に低（D）」と判断した。

１２．SR レポートのまとめ

CQ2 の P（HAM）と I（ステロイドパルス療法）に関する文献を網羅的に検索し、2019 年版と比較して差分となる文献を抽出した。1 次、2 次のスクリーニングを経て、選択基準を満たした文献が 3 編あった。3 編の中にシステマティックレビュー（SR）論文が 1 編存在したが、スコープに記載した通り、個別研究論文を対象として新たに SR を実施した。当該 SR 論文のステロイドパルス療法に関して取り上げられた論文は、すべて 2019 年版の採用文献中に含まれていた。したがって、今回追加した文献は 2 編で、2019 年版の採用文献 6 編と合わせて計 8 編となった。このうち 8 編の内訳は、1 編がランダム化比較試験（RCT)、残り 7 編症例集積研究であった（下表参照)。CQ4 では、① 長期の運動機能障害の改善（年単位)、② 短期の運動機能障害の改善（月単位)、③ 排尿障害の改善、④ 重篤な副作用の発生という 4 つの重大なアウトカムに関して SR を行った。アウトカムごとの採用文献は以下のとおりである。

（注：スコープに記載されたように RCT と対照群のある観察研究を SR の対象とし、症例集積研究はあくまで参考とした）

No	研究	長期運動機能障害の改善	短期運動機能障害の改善	排尿障害の改善	重篤な副作用の発生
ランダム化比較試験					
1	Yamauchi 2022	—	✔	✔[a]	✔[b]
症例集積研究					
1	Duncan 1990	—	✔	✔	—
2	Araujo 1993	—	✔	✔	—
3	Nakagawa 1996	—	✔	—	✔[c]
4	Croda 2008	✔	✔	—	—
5	Nagai 2013	—	✔	✔	✔
6	Buell 2016	—	✔	✔	✔[d]
7	Tamaki 2019	—	✔	—	—

a　排尿障害は 4 種類の症状スコアを測定し、一定の傾向を認めなかった。SR レポートのまとめに記載する。

b　24 週目までに 2 群で重篤な副作用なし、24 週目から 48 週目に生じた重篤な副作用については SR レポートのまとめに記載する。

c　重篤な副作用の記述はないが、入院を要した 1 例の記述有り

d　副作用の記述はあるが、重篤な副作用に関する記述なし

① 　長期の運動機能障害の改善（年単位）

年単位の長期の運動機能障害の改善をアウトカムとして評価した RCT および対照群のある観察研究は存在せず、この点に関するエビデンスは評価できなかった。

（参考）症例集積研究（Croda 2008）が 1 編該当した。HAM 患者に対してステロイドパルス療法を 3-4 か月毎に繰り返し実施した単一コホートを解析した論文である（平均追跡期間 2.2 年)。Incapacity Status Scale という ADL 評価法で有意な改善を認めたものの OMDS や DSS といった指標では有意な改善を認めなかった。本研究は他の治療法との併用による非直接性や対照群が存在し

ないバイアスリスク、また、症例数が少ないための不精確さより、エビデンスの確実性は非常に低い。

② 短期の運動機能障害の改善（月単位）

本アウトカムに関係する文献は、RCT1 編と参考としての症例集積研究 7 編であった。 RCT1 編の検討において、HAM 患者に対するステロイドパルス療法は、短期の運動機能障害に関して、改善する患者を増やす傾向を認めた。具体的には、1,000 人治療したら、短期の運動機能障害の改善例（評価；投与 2 週目の OMDS 1 段階以上または 10m 歩行時間 30%以上の改善）がプラセボ群と比べて 750 人増える可能性があり。その信頼区間は 78 人から 1,000 人であった。しかし、本文献の研究では、組み込まれた患者数が 8 名と極めて少なく、点滴のため患者と主治医は非盲検であるといった点から、バイアスリスクおよび不精確さは非常に深刻と判断した。そのため、RCT であってもエビデンスの確実性は「非常に低（D)」と考えられた。したがって、ステロイドパルス療法が短期の運動機能障害を改善するという結論は、その点を踏まえて慎重に判断する必要がある。

（参考）関係する症例集積研究が 7 編あった。7 編のうち、前項で取り上げた 1 編 （Crode 2008）を除いた 6 編はステロイドパルス療法を 1 回のみ実施した結果に基づいて評価された。6 編中 3 編（Nakagawa 1996, Nagai 2013, Tamaki 2019）は日本人を対象とした研究で、いずれも OMDS の改善を認めている（改善した患者割合：30%～69.2%)。残り 3 編は海外からの研究で、有効性は高いものから低いものまでさまざまであった。

③ 排尿障害の改善

本アウトカムに関係する文献は、RCT1 編と参考としての症例集積研究 4 編であった。RCT1 編の検討から、ステロイドパルス療法実施群と未実施群の間で排尿障害に関する 4 つの評価指標（I-PSS, OABSS, ICIQ-SF, N-QOL）の結果に一定の傾向は認められなかった。ただし、本文献の研究では、組み込まれた患者数が 8 名と極めて少なく、点滴のため患者と主治医は非盲検であるといった点から、バイアスリスクおよび不精確さは非常に深刻と判断した。そのため、RCT であってもエビデンスの確実性は「非常に低（D)」と考えられた。したがって、現時点でステロイドパルス療法が排尿障害にどう影響するか結論づけることは困難である。

（参考）関係する症例集積研究が 4 編あった。いずれもステロイドパルス療法を 1 回のみ実施した結果に基づいて評価している。 4 編中 1 編（Nagai 2013）のみ日本人を対象とした日本の研究で、7 名中 4 名で UDS（頻尿、残尿、失禁を 4 段階で評価）の改善を認めている。残りの 3 編は海外からの報告で、いずれも改善効果を認めていない。

④ 重篤な副作用の発生

本アウトカムに関係する文献は、RCT1 編と参考としての症例集積研究 3 編であった。 RCT1 編では、24 週時点までにステロイドパルス実施群と未実施群の両群において、重篤な副作用の発生を認めなかったため、定量的な評価はできなかった。なお、未実施群のみ 24 週時点から 48 週時点の間に 1 件の重篤な副作用（尿路感染症）が発生した。本文献の研究では、安全性の評価の対象

となった患者数が 9 名と極めて少なく、点滴のため患者と主治医は非盲検であるといった点から、バイアスリスクおよび不精確さは非常に深刻と判断した。そのため、RCT であってもエビデンスの確実性は「非常に低（D)」と考えられた。
（参考）関係する症例集積研究が 3 編あった。3 編中 1 編（Nagai 2013）は重篤な副作用は 7 例全例（0%）で認めなかった。別の 1 編は、10 例中 1 例（10%）で、重篤な副作用（サイトメガロウイルス感染による急性呼吸窮迫症候群）を発症した。残りの 1 編（Buell 2016）は 25 例中 1 例に軽躁状態を認めたという記述のみであった（重篤な副作用かどうか判断できず)。

以上 4 つのアウトカム全般に関するエビデンスの確実性は、RCT 1 編にバイアスリスク，不精確性等の問題を認めたため,「非常に低（D)」と判断した。

１３．Evidence to Decision テーブル

CQ 2.　成人 HAM 患者において、ステロイドパルス療法は推奨されるか？	
集団	成人 HAM 患者
介入	ステロイドパルス療法あり
比較対照	ステロイドパルス療法なし
主要なアウトカム	長期の運動機能予後の改善（年単位）；短期の運動機能障害の改善（月単位）；排尿障害の改善；重篤な副作用の発生
セッティング	入院または外来
視点	成人 HAM 患者個人の視点
背景	「HTLV-1 関連脊髄症（HAM）診療ガイドライン 2019」では 3~5 年後の改訂が予定された。現在 5 年が経過したため、その間、追加されたエビデンスを含め、改めて CQ 2 についてシステマティックレビューを実施することとなった。
利益相反	本診療ガイドライン作成メンバーの COI は日本神経学会にて管理されている

問題　この問題は優先事項か？		
判断	**リサーチエビデンス**	**追加的考察**
○ いいえ ○ おそらく、いいえ ● おそらく、はい ○ はい ○ さまざま ○ 分からない	HAM の病態は、HTLV-1 感染細胞に起因する脊髄の慢性炎症と、それによる神経の破壊・変性と考えられている [1,2]。実際、脊髄の炎症レベルは HAM の進行度や予後とも相関している,[3,4]。ステロイドパルス療法は 500mg から 1g の大量のメチルプレドニゾロンを短期間（通常 3 日間）連日投与する治療法で、その強力な抗炎症作用により、脊髄の炎症レベルを低下させ、HAM の病態を改善すると考えられている。また、本治療法は大量のステロイドを集中的に投与するため、安全性にも注意を払う必要がある。そうした現状を踏まえ、これまでのステロイドパルス療法の有効性と安全性に関する報告を改めて評価し、HAM の治療薬としての位置づけを明確化する必要性は高いと考えられる。	

望ましい効果　予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	**リサーチエビデンス**	**追加的考察**
○ わずか ○ 小さい ● 中 ○ 大きい ○ さまざま ○ 分からない		

アウトカム	患者数		効果	
	ステロイドパルス療法あり	ステロイドパルス療法なし	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)
長期の運動機能障害の改善（年単位）	—	—	推定不可	推定不可

短期の運動機能障害の改善（月単位）評価：投与 2 週目の OMDS 1 段階以上または 10m 歩行時間 30%以上の改善	4/4 (100.0%)	1/4 (25.0%)	**RR 4.00** (0.73 to 21.8)	**750 per 1,000** (78 to 1,000)	
排尿障害の改善 （評価：投与 2 週目の 4 種類の症状スコアの変化）	―	―	推定不可	推定不可	

ステロイドパルス療法の長期の運動機能予後は、パルス療法後のステロイド内服維持療法の有無により左右されることが、参考文献の 1 つ（tamaki 2019）に示されている。したがって、単回のステロイドパルス療法自体の効果は短期の運動機能予後で評価する必要があり、上の表で示したように、疾患活動性の高い急速進行例を対象としたランダム化比較試験で比較的高い効果が示されているため、望ましい効果は「中」とした。

望ましくない効果　予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

○ 大きい
○ 中
● 小さい
○ わずか

○ さまざま
○ 分からない

アウトカム	患者数		効果	
	ステロイドパルス療法あり	ステロイドパルス療法なし	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)
重篤な副作用の発生：観察期間 24 週	0/4 (0.0%)	0/5 (0.0%)	推定不可	推定不可

上の表が示すように、1 編のランダム化比較試験において、24 週間ではステロイドパルス療法実施群と未実施群の 2 群とも重篤な副作用は発生せず比較できなかった。参考としての症例集積研究では、3 編中 1 編（Nagai 2013）は重篤な副作用は 7 例全例（0%）で認めなかった。別の 1 編は、10 例中 1 例（10%）で、重篤な副作用（サイトメガロウイルス感染による急性呼吸窮迫症候群）を発症した。残りの 1 編（Buell 2016）は 25 例中 1 例に軽躁状態を認めたという記述のみであった（重篤な副作用かどうか判断できず）。ステロイドパルス療法は HAM に限らず、多発性硬化症など他の疾患において一般的に使用され、副作用は不眠、精神症状、易感染性などが知られているが、重篤な副作用の頻度は比較的稀と考えられている [5)]。そのため、望ましくない効果は「小さい」とした。

エビデンスの確実性　効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

● 非常に弱い
○ 弱
○ 中
○ 強

アウトカム	重要性	Certainty of the evidence (GRADE)
長期の運動機能障害の改善（年単位）	重大	

○ 採用研究なし	測定なし		
	短期の運動機能障害の改善（月単位）（評価：投与 2 週目の OMDS 1 段階以上または 10m 歩行時間 30%以上の改善）	重大	⊕○○○ 非常に低 [a,b]
	排尿障害の改善（評価：投与 2 週目の 4 種類の症状スコアの変化）	重大	⊕○○○ 非常に低 [a]
	重篤な副作用の発生 （評価：投与 24 週目までの重篤な副作用の頻度）	重大	⊕○○○ 非常に低 [a]
	a. 組み込まれた患者数が 8 名（安全性は 9 名）で患者背景に異なる点がある。また、点滴のため患者と主治医は非盲検であるため、バイアスリスクは非常に深刻とした。 b. 1 件のランダム化比較試験で、組み込まれた患者数が 8 名（安全性は 9 名）と極めて少数であり、不精確さは非常に深刻とした。		

価値観　人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 重要な不確実性またはばらつきあり ○ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ○ 重要な不確実性またはばらつきはなし	今回評価した 4 つのアウトカム（長期の運動機能予後の改善［年単位］、短期の運動機能予後の改善[月単位]、排尿障害の改善、重篤な副作用の発生）は、ガイドライン作成委員会のメンバーによって重大なアウトカムとして同意が得られている。メンバーには HAM 患者である作成委員も含まれている。また、HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」へ登録した HAM 患者を対象に実施した「HAM 診療ガイドライン 2019 策定のための患者の関心・価値観に関わる質問紙調査」（HAM 診療ガイドライン 2019 第 4 章図 4-2）によれば、HAM 診療において最も重視する点は「症状の改善」（85.1%）、「副作用が少ない」（37.7%）が挙げられている。したがって、これらのアウトカムを患者が重視していることについて、「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」と考えられる。	

効果のバランス　望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 比較対照が優れている ○ 比較対照がおそらく優れている ○ 介入も比較対象もいずれも支持しない ● おそらく介入が優れている ○ 介入が優れている	上述したように、成人 HAM 患者に対するステロイドパルス療法は望ましい効果は「中」、望ましくない効果は「小さい」から、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と考えられた。ただし、疾患活動性の高い急速進行例を対象とした RCT の結果に基づくため、付帯事項にその点について記載することが重要である。	

○ さまざま ○ 分からない		

費用対効果　その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 比較対照の費用対効果がよい ○ 比較対照の費用対効果がおそらくよい ○ 介入も比較対照もいずれも支持しない ○ 介入の費用対効果がおそらくよい ○ 介入の費用対効果がよい ○ さまざま ● 採用研究なし	HAM 患者に対するステロイドパルス療法の費用対効果に関する研究は実施されていない。	

必要資源量　資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 大きな増加 ○ 中程度の増加 ○ 無視できるほどの増加や減少 ○ 中等度の減少 ○ 大きな減少 ● さまざま ○ 分からない	ステロイドパルス療法はメチルプレドニゾロン 500mg~1000mg を 3 日間投与するのが一般的である。そのため、自己負担分として、ステロイドパルス療法自体の薬価として 1 クール 6,000 円—1 万円 かかり、その他に入院費用や外来通院費などが発生する。しかし、指定難病や身体障害者の医療費助成を受けられる方もいるため、患者により「さまざま」と考えられる。	

容認性　この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか?

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ いいえ ○ おそらく、いいえ ● おそらく、はい ○ はい ○ さまざま ○ 分からない	費用面では、上記「必要資源量」で述べた通り「さまざま」であるが、HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」の情報によれば、HAM 患者の 40%程度がステロイドパルス療法を受けた経験があり、他疾患でも一般的に行われている。したがって、容認性は「おそらく、はい」と考えられる。	

実行可能性　その介入は実行可能か?		
判断	**リサーチエビデンス**	**追加的考察**
○ いいえ ○ おそらく、いいえ ● おそらく、はい ○ はい ○ さまざま ○ 分からない	本治療の施行に、特別な医療施設・医療資器材を必要としない。ただし、本薬剤は HAM に対して保険未承認である。	

文献

1. Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Front Microbiol 2012; 3: 389
2. Bangham CR, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Nat Rev Dis Primers 2015; 1: 15012
3. Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, et al. CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. PLoS Negl Trop Dis 2013; 7: e2479
4. Sato T, Yagishita N, Tamaki K, et al. Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. Front Microbiol 2018; 9: 1651
5. Baethge BA, Lidsky MD, Goldberg JW. A study of adverse effects of high-dose intravenous (pulse) methylprednisolone therapy in patients with rheumatic disease. Ann Pharmacother 1992; 26: 316-320

CQ3 補足資料

７．文献検索式と文献選択

＜検索式：Pubmed＞

検索式 A（2024 年 11 月 30 日 実施）

#1 “Paraparesis, Tropical Spastic”[MeSH] OR “HTLV-1-associated myelopathy” OR “HTLV-I-associated myelopathy” OR “Tropical Spastic Paraparesis” OR HAM/TSP OR TSP/HAM（2,950 件）

#2 (“Human T-lymphotropic virus 1”[MeSH] OR “Human T-cell leukemia virus type 1”[tiab] OR “Human T-cell leukemia virus type I”[tiab]) AND (“Myelitis”[MeSH] OR Myelopathy OR “Paraparesis, spastic”[MeSH])（1,550 件）

#3 #1 OR #2（3,046 件）

#4 “Interferon-alpha”[MeSH] OR “Interferon-alpha” OR Sumiferon（40,602 件）

#5 #3 AND #4（57 件）

Endnote を使用し、2019 年版との差分 3 件を抽出

検索結果　3 件

検索式 B（2024 年 11 月 30 日 実施）

((“paraparesis, tropical spastic”[mesh] OR “HTLV-1 associated myelopathy” OR “human T-Lymphotropic virus 1”[mesh] OR HAM[tiab]) AND interferon-alpha[majr])

Filters: Publication date from 1985/01/01 to 2024/11/30; Humans; English; Japanese（54 件）

Endnote を使用し、2019 年版との差分 2 件を抽出

検索結果　2 件

＜検索式：医中誌 Web＞

検索式 A（2024 年 12 月 1 日 実施）

#1 不全対麻痺-熱帯痙性/TH or htlv-1 関連脊髄症/AL or htlv-I 関連脊髄症/AL（1,902 件）

#2 ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型/TH and (脊髄炎/TH or 脊髄症/AL or 不全対麻痺-痙性/TH)（529 件）

#3 #1 or #2（1,915 件）

#4 Interferon-alpha/TH or インターフェロン/AL or スミフェロン/AL（30,819 件）

#5 #3 and #4（101 件）

#6 (#5) and (PT=会議録除く) （73 件）

EndNote を使用し、前回（2019 年版）との差分 10 件を抽出

検索結果　10 件

検索式 B（2024 年 12 月 1 日 実施）

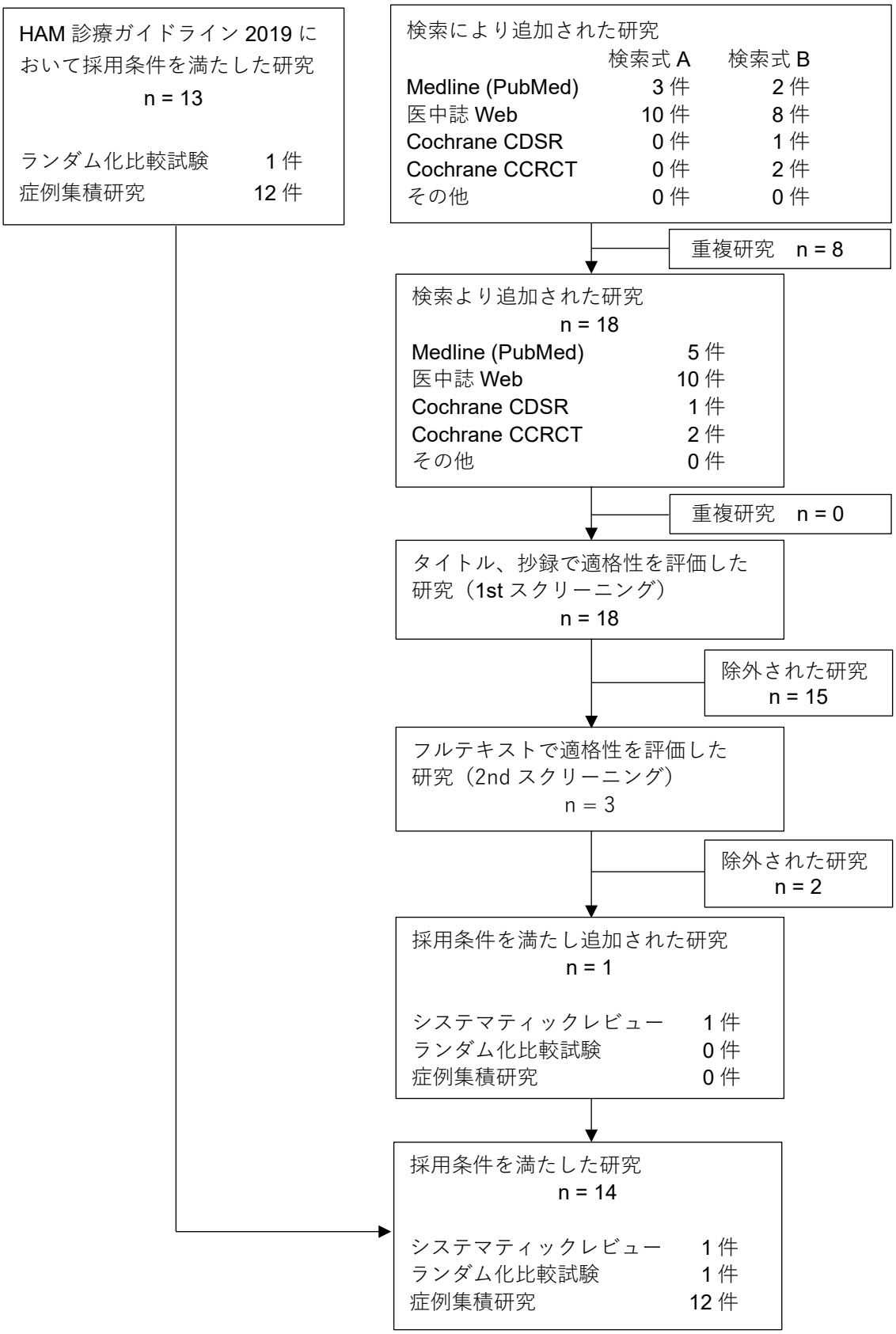
(((不全対麻痺-熱帯痙性/TH or 不全対麻痺-熱帯痙性/AL) or ヒト T リンパ球性ウイルス 1 型/AL or HAM/ti) and ((Interferon-Alpha/TH or interferon-alpha/AL))) and (DT=1985:2024 and PT=会議録除

〈 and CK=ヒト) （54 件）
Endnote を使用し、2019 年版との差分 8 件を抽出
検索結果　8 件

＜検索式：Cochrane library＞
検索式 A（2024 年 12 月 3 日 実施）
#1 MeSH descriptor: [Paraparesis, Tropical Spastic] explode all trees（27 件）
#2 “HTLV-1-associated myelopathy” or “HTLV-I-associated myelopathy” or “tropical spastic paraparesis”（56 件）
#3 #1 or #2（62 件）
#4 “interferon-alpha”（5,563 件）
#5 #3 and #4（2 件）
Endnote を使用し、2019 年版との差分 0 件を抽出
検索結果　CDSR 0 件、CCRCT 0 件

検索式 B（2024 年 12 月 3 日 実施）
(“tropical spastic paraparesis” OR “HTLV-1 associated myelopathy” OR “human T-Lymphotropic virus 1” OR HAM) AND “interferon alpha”（9 件）
Endnote を使用し、2019 年版との差分 3 件を抽出
検索結果　CDSR 1 件、CCRCT 2 件

＜CQ3: 文献検索フローチャート＞



８．本 CQ で対象とした論文

＜システマティックレビュー＞

1. Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, et al. Management of HAM/TSP: Systematic Review and Consensus-based Recommendations 2019. Neurol Clin Pract 2021; 11: 49-56

＜ランダム化比較試験＞

1. Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. Neurology 1996; 46: 1016-1021

＜症例集積研究＞

1. Nakamura T, Shibayama K, Nagasato K, et al. The efficacy of interferon-alpha treatment in human T-lymphotropic virus type-I-associated myelopathy. Jpn J Med 1990; 29: 362-367
2. 出雲 周二，中村 竜文，柴山 弘司ほか．HLBI(天然型インターフェロン-α)の HTLV-1Associated Myelopathy(HAM)に対する臨床効果．基礎と臨床 1994; 28: 3887-3897
3. Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis. J Neurovirol 1996; 2: 345-355
4. Yamasaki K, Kira J, Koyanagi Y, et al. Long-term, high dose interferon-alpha treatment in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a combined clinical, virological and immunological study. J Neurol Sci 1997; 147: 135-144
5. Feng J, Misu T, Fujihara K, et al. Interferon-alpha significantly reduces cerebrospinal fluid CD4 cell subsets in HAM/TSP. J Neuroimmunol 2003; 141: 170-173
6. Feng J, Misu T, Fujihara K, et al. Th1/Th2 balance and HTLV-I proviral load in HAM/TSP patients treated with interferon-alpha. J Neuroimmunol 2004; 151: 189-194
7. Saito M, Nakagawa M, Kaseda S, et al. Decreased human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus load and alteration in T cell phenotype after interferon-alpha therapy for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. J Infect Dis 2004; 189: 29-40
8. Narikawa K, Fujihara K, Misu T, et al. CSF-chemokines in HTLV-I-associated myelopathy: CXCL10 up-regulation and therapeutic effect of interferon-alpha. J Neuroimmunol 2005; 159: 177-182
9. Arimura K, Nakagawa M, Izumo S, et al. Safety and efficacy of interferon-alpha in 167 patients with human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. J Neurovirol 2007; 13: 364-372
10. Yukitake M, Takase Y, Nanri Y, et al. Incidence and clinical significances of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy with T2 hyperintensity on spinal magnetic resonance images. Intern Med 2008; 47: 1881-1886
11. Rafatpanah H, Rezaee A, Etemadi MM, et al. The impact of interferon-alpha treatment on clinical and immunovirological aspects of HTLV-1-associated myelopathy in northeast of Iran. J Neuroimmunol 2012; 250: 87-93
12. Boostani R, Vakili R, Hosseiny SS, et al. Triple Therapy with Prednisolone, Pegylated Interferon and Sodium Valproate Improves Clinical Outcome and Reduces Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) Proviral Load, Tax and HBZ mRNA Expression in Patients with HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. Neurotherapeutics 2015; 12: 887-895

9．評価シート

CQ3　評価シート　介入研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ3
対象	成人HAM患者
介入	インターフェロンα（300万国際単位）
対照	インターフェロンα（30万国際単位）
アウトカム	短期の運動機能予後の改善（月単位）

＊各項目の評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。

＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio（リスク比）、OR：Odds Ratio（オッズ比）、RD：Risk Difference（リスク差）、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Izumo 1996	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	14	0	0	15	5	33.3	RR	10.3	1.19 to 105.3
	コメント（該当するセルに記入）																								
Izumo 1996						ITT解析非実施	脱落例あり																		

アウトカム	排尿障害の改善

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Izumo 1996	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	14	0	0	15	4	26.7	RR	8.44	0.93 to 87.50
	コメント（該当するセルに記入）																								
Izumo 1996						ITT解析非実施	脱落例あり																		

CQ3　評価シート　介入研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ3
対象	成人HAM患者
介入	インターフェロンα（300万国際単位）
対照	インターフェロンα（30万国際単位）
アウトカム	全般的機能障害の改善

＊各項目の評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。

＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio（リスク比）、OR：Odds Ratio（オッズ比）、RD：Risk Difference（リスク差）、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Izumo 1996	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	14	0	0	15	12	80	RR	23.4	3.36 to 227.90
	コメント（該当するセルに記入）																								
Izumo 1996						ITT解析非実施	脱落例あり																		

アウトカム	重篤な副作用の発生

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Izumo 1996	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	-1	-1	-2	15	NA	NA	16	NA	NA	NA	NA	NA
	コメント（該当するセルに記入）																								
Izumo 1996						ITT解析非実施	脱落例あり							プラセボ群なし	重篤な副作用の記載なし										

CQ3　評価シート　観察研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ3
対象	成人HAM患者
介入	インターフェロンα治療
対照	対照群なし
アウトカム	短期の運動機能予後の改善（月単位）

＊バイアスリスク，非直接性
各ドメインの評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio、OR：Odds Ratio、RD：Risk Difference、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク＊							上昇要因＊＊				非直接性＊					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	＊＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Nakamura 1990	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	5	1	20.0	NA	NA	NA
出雲 1994	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-1		0	-1	NA	NA	NA	48	18	37.5	NA	NA	NA
Nakagawa 1996	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	0		0	-1	NA	NA	NA	32	7	21.9	NA	NA	NA
Yamasaki 1997	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-1		0	-1	NA	NA	NA	7	5	71.4	NA	NA	NA
Feng 2003	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	9	3	33.3	NA	NA	NA
Saito 2004	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	25	9	36.0	NA	NA	NA
Arimura 2007	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-1		0	-1	NA	NA	NA	154	45	29.2	NA	NA	NA
Yukitake 2008	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	15	12	80.0	NA	NA	NA
Rafatpanah 2012	症例集積	-2	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-2	NA	NA	NA	56	19	33.9	NA	NA	NA
Boostani 2015	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	-2		0	-2	NA	NA	NA	13	11	84.6	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

Nakamura 1990		単一群のため大きいとみなす	疑われる			単一群のため大きいとみなす									単一群のため評価無し										
出雲 1994		同上	同上			同上								10例は投与の頻度、量が異なる	同上										
Nakagawa 1996		同上	同上			同上							ステロイドによる合併症悪化症例に使用		同上										
Yamasaki 1997		同上	同上			同上								6MUと量が多い	同上										
Feng 2003		同上	同上			同上									同上										
Saito 2004		同上	同上			同上									同上										
Arimura 2007		同上	同上			同上								市販後調査のため、さまざまな併用薬あり	同上										
Yukitake 2008		同上	同上			同上									同上										
Rafatpanah 2012		同上	同上		1ヵ月後までに10人脱落	同上							症例はすべてイラン人	日本では使用できないIFNα2b使用	同上										
Boostani 2015		同上	同上			同上							症例はすべてイラン人	PSL以外の2剤同時併用	同上										

CQ3　評価シート　観察研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ3
対象	成人HAM患者
介入	インターフェロンα治療
対照	対照群なし
アウトカム	排尿障害の改善

＊バイアスリスク，非直接性
各ドメインの評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio、OR：Odds Ratio、RD：Risk Difference、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	＊＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Nakamura 1990	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	5	1	20.0	NA	NA	NA
出雲 1994	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-1		-1	-1	NA	NA	NA	32	16	50.0	NA	NA	NA
Feng 2003	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		-1	-1	NA	NA	NA	9	0	0.0	NA	NA	NA
Saito 2004	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	25	8	32.0	NA	NA	NA
Rafatpanah 2012	症例集積	-2	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Boostani 2015	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	-2		-1	-2	NA	NA	NA	10	4	40.0	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

Nakamura 1990		単一群のため大きいとみなす	疑われる			単一群のため大きいとみなす									単一群のため評価無し											
出雲 1994		同上	同上			同上								10例は投与の頻度、量が異なる	同上	排尿障害全体の評価不明										
Feng 2003		同上	同上			同上									同上	頻尿の状態のみ評価可能										
Saito 2004		同上	同上			同上									同上											
Rafatpanah 2012		同上	同上		1ヵ月後までに10人脱落	同上							症例はすべてイラン人	日本では使用できないIFNα2b使用	同上											
Boostani 2015		同上	同上			同上							症例はすべてイラン人	PSL以外の2剤同時併用	同上	頻尿の状態のみ評価可能										

CQ3　評価シート　観察研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ3
対象	成人HAM患者
介入	インターフェロンα治療
対照	対照群なし
アウトカム	全般的機能障害の改善

＊バイアスリスク，非直接性
各ドメインの評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio、OR：Odds Ratio、RD：Risk Difference、NA：Not Available
アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク＊							上昇要因＊＊				非直接性＊					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	＊＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Nakamura 1990	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	5	4	80.0	NA	NA	NA
出雲 1994	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-1		-1	-1	NA	NA	NA	50	37	74.0	NA	NA	NA
Nakagawa 1996	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	0		-1	-2	NA	NA	NA	32	20	62.5	NA	NA	NA
Saito 2004	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	25	16	64.0	NA	NA	NA
Arimura 2007	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-1		0	-1	NA	NA	NA	154	102	66.2	NA	NA	NA
Rafatpanah 2012	症例集積	-2	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-2	NA	NA	NA	56	35	62.5	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

Nakamura 1990		単一群のため大きいとみなす	疑われる			単一群のため大きいとみなす									単一群のため評価無し											
出雲 1994		同上	同上			同上								10例は投与の頻度、量が異なる	同上	OMDSと排尿のみを評価										
Nakagawa 1996		同上	同上			同上							ステロイドによる合併症悪化症例に使用		同上	OMDS以外の評価法が不明										
Saito 2004		同上	同上			同上									同上											
Arimura 2007		同上	同上			同上								市販後調査のため、さまざまな併用薬あり	同上											
Rafatpanah 2012		同上	同上		1ヵ月後までに10人脱落	同上							症例はすべてイラン人	日本では使用できないIFNα2b使用	同上											

CQ3　評価シート　観察研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ3
対象	成人HAM患者
介入	インターフェロンα治療
対照	対照群なし
アウトカム	重篤な副作用の発生

＊バイアスリスク，非直接性
各ドメインの評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio、OR：Odds Ratio、RD：Risk Difference、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク＊							上昇要因＊＊				非直接性＊					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	＊＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Arimura 2007	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-1		0	-1	NA	NA	NA	167	24	14.4	NA	NA	NA
出雲 1994	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-1		-1	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Nakagawa 1996	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	0		-1	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Yamasaki 1997	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-1		-1	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

Arimura 2007		単一群のため大きいとみなす	疑われる			単一群のため大きいとみなす								市販後調査のため、さまざまな併用薬あり	単一群のため評価無し											
出雲 1994		同上	同上			同上								10例は投与の頻度、量が異なる	同上	重篤な副作用頻度はなし										
Nakagawa 1996		同上	同上			同上							ステロイドによる合併症悪化症例に使用		同上	重篤な副作用頻度はなし										
Yamasaki 1997		同上	同上			同上								6MUと量が多い	同上	重篤な副作用頻度はなし										

10. GRADE エビデンスプロファイル

CQ3. 成人 HAM 患者において、インターフェロンα治療は推奨されるか？

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究の数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	インターフェロン α 300 万国際単位	インターフェロン α 30 万国際単位	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
長期の運動機能障害の改善（年単位）												
0									推定不可		-	重大
短期の運動機能障害の改善（月単位）（投与後 4 週目の OMDS 改善の有無）												
1	ランダム化試験	深刻 [a]	深刻でない	深刻でない	深刻 [b]	なし	5/15 (33.3%)	0/14 (0.0%)	**RR 10.31** (1.19 to 105.3)	**333 per 1,000** (26 to 641)	⊕⊕◯◯ 低	重大
排尿障害の改善（投与後 4 週目の独自排尿指標 2 ポイント以上の改善の有無）												
1	ランダム化試験	深刻 [a]	深刻でない	深刻でない	深刻 [b]	なし	4/15 (26.7%)	0/14 (0.0%)	**RR 8.44** (0.93 to 87.50)	**267 per 1,000** (-26 to 560)	⊕⊕◯◯ 低	重大
全般的機能障害の改善（投与後 4 週目の独自指標（OMDS+排尿指標+神経学的所見）の改善（Excellent to fair）												
1	ランダム化試験	深刻 [a]	深刻でない	深刻でない	深刻 [b]	なし	12/15 (80.0%)	0/14 (0.0%)	**RR 23.44** (3.36 to 227.90)	**800 per 1,000** (529 to 1,000)	⊕⊕◯◯ 低	重大
重篤な副作用の発生：測定なし [c]												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 [d]	深刻 [b]	なし			推定不可		⊕◯◯◯ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; **RR:** リスク比

a. 脱落例のためアウトカムの報告が不完全で、ITT 解析とはなっていないため、バイアスリスクは深刻とした。

b. 1 件のランダム化比較試験で、希少疾患による限界もあり組み込まれた患者数が 31 名のみであり、不精確さは深刻とした。

c. 副作用および検査値異常のみで重篤な副作用に関する記述なし。

d. 対照がプラセボ対照ではなく低用量群（30 万国際単位）であり、アウトカムに関しても副作用のみで重篤な副作用に関する記述はないため、非直接性は非常に深刻とした。

注）CQ1 と異なり、観察期間が短期（4 週間）であることもあり、効果推定量を算出した 3 つのアウトカムすべてにおいて、介入群・対照群いずれも悪化例を認めず、悪化の有無（悪化 vs 改善・不変）による評価は実施しなかった。

11. 定性的システマティックレビュー

CQ3	成人 HAM 患者において、インターフェロンα治療は推奨されるか
P	成人 HAM 患者
I	インターフェロンα治療あり
C	インターフェロンα治療なし
臨床的文脈	インターフェロンα治療は、現在 HAM に対して唯一保険適用されている治療法である。これは 1996 年に出雲らによって報告されたランダム化比較試験（RCT）の結果に基づいている。その有効性は 2007 年の市販後調査の結果により再確認されたが、一方で白血球減少、血小板減少、抑うつなど重篤な副作用の発生が認められた。どちらの文献も評価期間が短く、長期機能予後に対する有効性のエビデンスは存在しない。最近、インターフェロンα治療の実態について、全国規模の HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」を用いて調査した結果では、毎年 3%前後しか本治療を受けている患者を認めなかった。したがって、HAM 患者に対する限られた治療選択肢の中で、インターフェロンα治療をどのように位置づけるかを明らかにするために、インターフェロンα治療の有効性、安全性を改めて見直すことが必要と考えられる。

O1	長期の運動機能障害の改善（年単位）
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	年単位の長期の運動機能障害の改善をアウトカムとして評価した文献はなく、エビデンスの確実性は評価できず。

O2	短期の運動機能障害の改善（月単位）
非直接性のまとめ	RCT 1 編のみであるが、対象、介入、対照、アウトカムいずれも非直接性に問題なしと判断した。

バイアスリスクのまとめ	上記 1 編は、限られた症例数（介入群 16 例、対照群 15 例）の中で評価時点（投与後 4 週目）に脱落例を認め、ITT 解析が実施されていないため、バイアスリスクは深刻とした。
非一貫性その他のまとめ	RCT 1 編のため、非一貫性は評価できない。希少疾患の限界があり、組み込まれた患者数が 31 名のみであり、不精確さは深刻と判断した。
コメント	エビデンスの確実性は「低（C）」と判断した。

O3	排尿障害の改善
非直接性のまとめ	RCT 1 編のみであるが、対象、介入、対照、アウトカムいずれも非直接性に問題なしと判断した。
バイアスリスクのまとめ	上記 1 編は、限られた症例数の中で評価時点（投与後 4 週目）に脱落例を認め、ITT 解析が実施されていないため、バイアスリスクは深刻とした。
非一貫性その他のまとめ	RCT1 編のため、非一貫性は評価できない。希少疾患の限界があり、組み込まれた患者数が 31 名のみであり、不精確さは深刻と判断した。
コメント	エビデンスの確実性は「低（C）」と判断した。

O4	全般的機能障害の改善
非直接性のまとめ	RCT 1 編のみであるが、対象、介入、対照、アウトカムいずれも非直接性に問題なしと判断した。
バイアスリスクのまとめ	上記 1 編は、限られた症例数の中で評価時点（投与後 4 週目）に脱落例を認め、ITT 解析が実施されていないため、バイアスリスクは深刻とした。
非一貫性その他のまとめ	RCT1 編のため、非一貫性は評価できない。希少疾患の限界があり、組み込まれた患者数が 31 名のみであり、不精確さは深刻と判断した。
コメント	エビデンスの確実性は「低（C）」と判断した。

O5	重篤な副作用の発生
非直接性のまとめ	RCT 1 編のみであるが、対照がプラセボ対照ではなく低用量（30 万国際単位）群であり、アウトカムに関しても副作用のみで重篤な副作用に関する記述はない。したがって、非直接性は非常に深刻と判断した。
バイアスリスクのまとめ	上記 1 編は、安全性に関してすべての症例を用いて解析を実施しており、バイアスリスクを認めなかった。
非一貫性その他のまとめ	RCT1 編のため、非一貫性は評価できない。希少疾患の限界があり、組み込まれた患者数が 31 名のみであり、不精確さは深刻と判断した。
コメント	エビデンエビデンスの確実性は「非常に低（D）」と判断した。

１２．SR レポートのまとめ

CQ3 の P（HAM）と I（インターフェロンα）に関する文献を網羅的に検索し、2019 年版と比較して差分となる文献を抽出した。1 次、2 次スクリーニングを経て、選択基準を満たした文献はシステマティックレビュー（SR）論文 1 編のみであった。この SR 論文で取り扱い、本 CQ で取り上げる必要のある論文は、すべて 2019 年版の採用文献中に含まれていたため、結果的に今回追加された文献はなかった。したがって、今回の採用文献は 2019 年版と同じ 13 編で、その内訳は、1 編がランダム化比較試験（RCT)、残り 12 編は症例集積研究であった（下表参照)。CQ2 では、① 長期の運動機能障害の改善（年単位)、② 短期の運動機能障害の改善（月単位)、③ 排尿障害の改善、④ 全般的機能障害の改善、⑤ 重篤な副作用の発生という 5 つのアウトカムに関して SR を行った。アウトカムごとの採用文献は以下のとおりである。(注：スコープに記載されたように RCT を SR の対象とし、症例集積研究はあくまで参考とした)

No	研究	長期の運動機能障害	短期の運動機能障害	排尿障害	全般的機能障害の改善	重篤な副作用の発生
ランダム化比較試験						
1	Izumo 1996	—	✔	✔	✔	✔[a]
症例集積研究						
1	Nakamura 1990	—	✔	✔	✔	—
2	出雲 1994	—	✔	✔	✔	✔[a]
3	Nakagawa 1996	—	✔	—	✔	✔[a]
4	Yamasaki 1997	—	✔	—	—	✔[a]
5	Feng 2003	—	✔	✔	—	—
6	Saito 2004	—	✔	✔	✔	—
7	Arimura 2007	—	✔	—	✔	✔
8	Yukitake 2008	—	✔	—	—	—
9	Rafatpanah 2012	—	✔	✔	✔	—
10	Boostani 2015	—	✔	✔	—	—
11	Feng 2004	—	✔[b]	✔[b]	—	—
12	Narikawa 2005	—	—	—	—	—

a　副作用の記述はあるが、重篤な副作用に関する記述なし

b　Feng 2004 の 2 つのアウトカムに関する記載は Feng 2003 と同一のため、解析からは除外した

①　長期の運動機能障害の改善（年単位）

年単位の長期の運動機能障害の改善をアウトカムとして評価した文献はないため、この点に関するエビデンスは評価できなかった。

②　短期の運動機能障害の改善（月単位）

本アウトカムに関係する文献は、RCT1 編と参考としての症例集積研究 10 編であった。RCT1 編の検討から、HAM 患者に対するインターフェロンα治療は、主として投与後 4 週間の短期において運動機能障害を改善する患者を増やす結果であった（リスク比 10.31 [1.19-105.3]）。上記 RCT1 編の非直接性に問題を認めなかった。しかし、バイアスリスクは、脱落例を認め ITT 解析が実施されていないため、深刻とした。また、不精確さも、組み込まれた患者数は 31 名のみ（高用量群 15 名、低用量群 16 名）であり、深刻と判断した。以上より、エビデンスの確実性は「低（C)」と判断した。したがって、インターフェロンα治療が HAM 患者の短期の運動機能障害を改善するという結果は、その点を踏まえて判断する必要がある。

（参考）10 編の症例集積研究は全体としてエビデンスの確実性は非常に低いが、いずれの研究においても運動機能障害が治療前よりも改善した患者を認めている（非直接性に問題のない文献において改善した患者割合は 20%~36%）。

③　排尿障害の改善

本アウトカムに関係する文献は、RCT1 編と参考としての症例集積研究 6 編であった。 RCT1 編の検討から、HAM 患者に対するインターフェロンα治療は、主として投与後 1 か月目の短期において排尿機能障害を改善する患者を増やす結果であった（リスク比 8.44 [0.93-87.50]）。 RCT1 編の非直接性に問題を認めなかった。しかし、バイアスリスクは、脱落例を認め ITT 解析が実施されていないため、深刻とした。また、不精確さも組み込まれた患者数は 31 名のみであり、深刻と判断した。以上より、エビデンスの確実性は「低（C)」と判断した。したがって、インターフェロンα治療が HAM 患者の排尿機能障害を改善するという結果は、その点を踏まえて判断する必要がある。

（参考） 6 編の症例集積研究は全体としてエビデンスの確実性は非常に低く、改善例を認めなかった 1 編もあるが、残り 5 編において排尿機能障害が治療前よりも改善した患者を認めている（非直接性に問題のない文献において改善した患者割合は 20%~32%）。

④　全般的機能障害の改善

全般的機能障害として、運動機能障害に加えて排尿障害や神経学的所見を加味して判断された機能障害の改善が報告されている文献は、RCT1 編と参考としての症例集積研究 6 編であった。RCT1 編の検討から、HAM 患者に対するインターフェロンα治療は、主として投与後 1 か月目の短期において全般的機能障害を改善する患者を増やす結果であった（リスク比 23.44 [3.36-227.90]）。RCT1 編の非直接性に問題を認めなかった。しかし、バイアスリスクは、脱落例を認め ITT 解析が実施されていないため、深刻とした。不精確さも組み込まれた患者数は 31 名のみであり、深刻と判断した。以上より、エビデンスの確実性は「低（C)」と判断した。したがって、インターフェロンα治療が HAM 患者の全般的機能障害を改善するという結果は、その点を踏まえて判断する必要がある。

（参考） 6 編の症例集積研究は全体としてエビデンスの確実性は非常に低いが、いずれの研究においても全般的機能障害が治療前よりも改善した患者を認めている（非直接性に問題のない文献において改善した患者割合は 64%~80%）。

⑤　重篤な副作用の発生

副作用の記載があった文献は、RCT1 編と参考としての症例集積研究 4 編であった。RCT1 編において、副作用頻度（重篤とは記載なし）に関してインターフェロンαの高用量群（介入群：300 万国際単位）、中用量群（100 万国際単位）、低用量群（対照群：30 万国際単位）の比較が実施され、自・他覚的副作用全体の頻度に有意差はなかったが、臨床検査値異常全体の頻度は高用量群と低用量群の間で有意差を認めた（$p = 0.037$）。高用量群（16 例）で認められた臨床検査値異常の上位は白血球減少 4 例（25%）、血小板減少 3 例（18.8%）で、低用量群（15 例）にこうした検査値異常は認められなかった。この RCT1 編の非直接性は、対照がプラセボではなく低用量（30 万国際単位）群であり、アウトカムに関しても副作用のみで重篤な副作用に関する記述はないため、非常に深刻と判断した。また、バイアスリスクは限られた症例数の中で評価時点（投与後 4 週目）に脱落例を認め、ITT 解析が実施されていないため、深刻とした。不精確さも希少疾患の限界があり、組み込まれた患者数が 31 名のみであり、深刻と判断した。以上より、エビデンスの確実性は「非常に低（D）」と判断した。

（参考）症例集積研究 4 編のうち、重篤な副作用の頻度に関する記述があったのは市販後調査結果をまとめた 1 編（Arimura 2007）のみで、167 名中 24 名（14.4%）計 46 件認められた。そのうち 8 件は白血球減少、4 件は血小板減少であった。

以上 5 つのアウトカム全般にわたる全体的なエビデンスの確実性は、対象となった 1 編のランダム化比較試験において益と害のアウトカムが異なる方向を示していて、その中で害に関する重大なアウトカム「重篤な副作用の発生」に関するエビデンスの確実性が非直接性、不精確さの問題により「非常に低（D）」であったため、「非常に低（D）」と判断された。

１３．Evidence to Decision テーブル

CQ 3.　成人 HAM 患者において、インターフェロンα治療は推奨されるか？	
集団	成人 HAM 患者
介入	インターフェロンα治療あり（300 万単位/日）
比較対照	インターフェロンα治療あり（30 万単位/日）（ランダム化比較試験）または無治療（観察研究）
主要なアウトカム	長期の運動機能予後の改善（年単位）；短期の運動機能障害の改善（月単位）；排尿障害の改善；全般的機能障害の改善；重篤な副作用の発生
セッティング	入院または外来
視点	成人 HAM 患者個人の視点
背景	「HTLV-1 関連脊髄症（HAM）診療ガイドライン 2019」では 3~5 年後の改訂が予定された。現在 5 年が経過したため、その間、追加されたエビデンスを含め、改めて CQ2 についてシステマティックレビューを実施することとなった。
利益相反	本診療ガイドライン作成メンバーの COI は日本神経学会にて管理されている

問題　この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ いいえ ○ おそらく、いいえ ● おそらく、はい ○ はい ○ さまざま ○ 分からない	HAM の病態は、HTLV-1 感染細胞の増加と活性化、それによる脊髄の慢性炎症から神経組織の破壊・変性が引き起こされると考えられている[1,2]。現在 HAM の治療薬として唯一保険で認められている インターフェロンα は 、抗ウイルス作用、免疫調整作用、腫瘍細胞増殖抑制作用が知られており、こうした作用が HAM の病態改善に寄与していると考えられている。しかし、インターフェロンα は発熱、全身倦怠感、白血球減少など様々な副作用があり、筋肉内注射による苦痛や費用の負担もあること等から、患者がデメリットを受ける可能性も懸念される。以上より、この問題の優先順位は高いと考えられる。	

望ましい効果　予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ わずか ● 小さい ○ 中 ○ 大きい ○ さまざま ○ 分からない		

アウトカム	患者数		効果	
	インターフェロン α 300 万 IU	インターフェロン α 30 万 IU	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)
長期の運動機能障害の改善（年単位）：測定なし	—	—	推定不可	—

短期の運動機能障害の改善（月単位）：観察期間 4 週間 評価: OMDS 改善の有無	5/15 (33.3%)	0/14 (0.0%)	**RR 10.31** (1.19 to 105.3)	**333 per 1,000** (26 to 641)
排尿障害の改善 評価: 独自排尿指標 2 段階以上の改善の有無	4/15 (26.7%)	0/14 (0.0%)	**RR 8.44** (0.93 to 87.50)	**267 per 1,000** (-26 to 560)
全般的機能障害の改善 評価: 独自指標［OMDS+排尿指標+神経学的所見］の改善	12/15 (80.0%)	0/14 (0.0%)	**RR 23.44** (3.36 to 227.90)	**800 per 1,000** (529 to 1,000)

注）CQ1 と異なり、観察期間が短期（4 週間）であることもあり、効果推定量を算出した 3 つのアウトカムすべてにおいて、介入群・対照群いずれも悪化例を認めず、悪化の有無（悪化 vs 改善・不変）による評価は実施しなかった。

（補足）上記の評価は 4 週間という短い観察期間で得られた結果を示している。2019 年版の診療ガイドライン作成時のパネル会議において、最も重要視している長期の運動機能予後に関するエビデンスはなく、パネル会議において、この true endpoint に対する望ましい効果は「小さい」と判断されているため、今回も「小さい」とした。

望ましくない効果　予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 大きい ○ 中 ○ 小さい ○ わずか ● さまざま ○ 分からない	RCT1 編において、副作用（重篤とは記載なし）の発生に関してインターフェロンαの高用量群（介入群：300 万単位）、中用量群（100 万単位）、低用量群（対照群：30 万単位）の比較が実施され、自・他覚的副作用全体の頻度に有意差はなかったが、臨床検査値異常全体の頻度は高用量群と低用量群の間で有意差を認めた（p = 0.037）。高用量群（16 例）で認められた臨床検査値異常の上位は白血球減少 4 例（25%）、血小板減少 3 例（18.8%）で、低用量群（15 例）にこうした検査値異常は認められなかった。また、市販後調査結果をまとめた症例集積研究 1 編（Arimura 2007）において、重篤な副作用が 167 名中 24 名（14.4%）計 46 件認められた。46 件のうち　8 件は白血球減少、4 件は血小板減少であった。したがって、高用量では重篤な副作用が一定程度発生するが、症例によって「さまざま」と考えられる。 （補足）2019 年版の診療ガイドラインでは、望ましくない効果は「中」と判断された。しかし、望ましい効果が「小」、望ましくない効果が「中」にもかかわらず、効果のバランスは「さまざま」となっていた。そこで今回、副作用がほとんどなく継続できる症例もあることから、望ましくない効果を「さまざま」とした。これであれば、望ましい効果が「小」、望ましくない効果が「さまざま」となり、効果のバランスを「さまざま」とすることに矛盾はないと考えられる。	

エビデンスの確実性　効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
● 非常に弱い ○ 弱 ○ 中 ○ 強 ○ 採用研究なし		

アウトカム	重要性	Certainty of the evidence (GRADE)
長期の運動機能障害の改善（年単位） 測定なし	重大	-
短期の運動機能障害の改善（月単位） 評価: OMDS 改善の有無	重大	⊕⊕○○ 低 [a,b]
排尿障害の改善 評価: 独自排尿指標 2 ポイント以上の改善の有無	重大	⊕⊕○○ 低 [a,b]
全般的機能障害の改善 評価: 独自指標［OMDS+排尿指標+神経所見］の改善	重大	⊕⊕○○ 低 [a,b]
重篤な副作用の発生	重大	⊕○○○ 非常に低 [a,b,c]

a. 1 件のランダム化比較試験で、希少疾患による限界もあり組み込まれた患者数が 31 名のみであり、不精確さは深刻とした。
b. 脱落例が評価されず ITT 解析とはなっていないため、バイアスリスクは深刻とした。
c. 対照がプラセボ対照ではなく低用量群（30 万単位）であり、アウトカムに関しても副作用のみで重篤な副作用に関する記述はないため、非直接性は非常に深刻とした

上記の表に示すように、「重篤な副作用の発生」のエビデンスの確実性が「非常に低」であるため、システマティックレビュー段階のエビデンス総体の総括としてのエビデンスの確実性は「非常に弱い」が妥当と考えられる。

価値観　人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

○ 重要な不確実性またはばらつきあり ○ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ○ 重要な不確実性またはばらつきはなし	今回評価した５つのアウトカム（長期の運動機能予後の改善［年単位]、短期の運動機能予後の改善[月単位]、排尿障害の改善、全般的機能障害の改善、重篤な副作用の発生）は、ガイドライン作成委員会のメンバーによって重大なアウトカムとして同意が得られている。メンバーには HAM 患者である作成委員も含まれている。また、HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」へ登録した HAM 患者を対象に実施した「HAM 診療ガイドライン 2019 策定のための患者の関心・価値観に関わる質問紙調査」(HAM 診療ガイドライン 2019 第 4 章 図 4-2）によれば、HAM 診療において最も重視する点は「症状の改善」(85.1%)、「副作用が少ない」(37.7%）が挙げられている。したがって、これらのアウトカムを患者が重視していることについて、「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」と考えられる。	

効果のバランス　望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 比較対照が優れている ○ 比較対照がおそらく優れている ○ 介入も比較対象もいずれも支持しない ○ おそらく介入が優れている ○ 介入が優れている ● さまざま ○ 分からない	上述したように、成人 HAM 患者に対するインターフェロンα治療は望ましい効果は「小さい」、望ましくない効果は「さまざま」から、効果のバランスは「さまざま」と考えられた。	

費用対効果　その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 比較対照の費用対効果がよい ○ 比較対照の費用対効果がおそらくよい ○ 介入も比較対照もいずれも支持しない ○ 介入の費用対効果がおそらくよい ○ 介入の費用対効果がよい ○ さまざま ● 採用研究なし	HAM 患者に対するインターフェロンα治療の費用対効果に関する研究は実施されていない。	

必要資源量　資源利用はどの程度大きいか？		
判断	**リサーチエビデンス**	**追加的考察**
○ 大きな増加 ○ 中程度の増加 ○ 無視できるほどの増加や減少 ○ 中等度の減少 ○ 大きな減少 ● さまざま ○ 分からない	インターフェロンαは基本的に筋肉内注射を連日あるいは週 2~3 回投与するのが一般的である。そのため、自己負担分として、インターフェロンα自体の薬価として月額 11—42 万円 （週 2 回から連日投与を想定）かかり、その他に検査費用、外来受診料または入院費用などが発生する。しかし、指定難病や身体障害者の医療費助成を受けられる方もいるため、患者により「さまざま」と考えられる。	

容認性　この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか?		
判断	**リサーチエビデンス**	**追加的考察**
○ いいえ ○ おそらく、いいえ ○ おそらく、はい ○ はい ● さまざま ○ 分からない	費用面では、上記「必要資源量」で述べた通り「さまざま」であるが、HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」の情報によれば、インターフェロンα治療を受けている HAM 患者は約 3%前後である。したがって、容認性も患者により「さまざま」と考えられる。	

実行可能性　その介入は実行可能か?		
判断	**リサーチエビデンス**	**追加的考察**
○ いいえ ○ おそらく、いいえ ○ おそらく、はい ● はい ○ さまざま ○ 分からない	本治療は HAM を含めていくつかの疾患に対して保険適用となっており、その施行に、特別な医療施設・医療資器材を必要としない。	

文献

1. Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Front Microbiol 2012; 3: 389
2. Bangham CR, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Nat Rev Dis Primers 2015; 1: 15012

CQ4 補足資料

７．文献検索式と文献選択

＜検索式：Pubmed＞

検索式 A（2024 年 11 月 30 日 実施）

#1 “Paraparesis, Tropical Spastic”[MeSH] OR “HTLV-1-associated myelopathy” OR “HTLV-I-associated myelopathy” OR “Tropical Spastic Paraparesis” OR HAM/TSP OR TSP/HAM（2,950 件）

#2 (“Human T-lymphotropic virus 1”[MeSH] OR “Human T-cell leukemia virus type 1”[tiab] OR “Human T-cell leukemia virus type I”[tiab]) AND (“Myelitis”[MeSH] OR Myelopathy OR “Paraparesis, spastic”[MeSH])（1,550 件）

#3 #1 OR #2（3,046 件）

#4 “Anti-Retroviral Agents”[MeSH] OR Zidovudine OR AZT OR Lamivudine OR 3TC OR Tenofovir OR TDF（95,117 件）

#5 #3 AND #4（48 件）

Endnote を使用し、2019 年版との差分 8 件を抽出

検索結果 8 件

検索者 B（2024 年 11 月 30 日 実施）

((“paraparesis, tropical spastic”[mesh] OR “HTLV-1 associated myelopathy” OR “human T-Lymphotropic virus 1”[mesh] OR HAM[tiab]) AND (zidovudine OR azidothymidine OR AZT OR lamivudine OR 3TC OR tenofovir OR TDF)) Filters: Publication date from 1985/01/01 to 2024/11/30; Humans; English; Japanese（104 件）

Endnote を使用し、2019 年版との差分 18 件を抽出

検索結果 18 件

＜検索式：医中誌 Web＞

検索者 A（2024 年 12 月 1 日 実施）

#1 不全対麻痺-熱帯痙性/TH or htlv-1 関連脊髄症/AL or htlv-I 関連脊髄症/AL（1,902 件）

#2 ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型/TH and (脊髄炎/TH or 脊髄症/AL or 不全対麻痺-痙性/TH)（529 件）

#3 #1 or #2（1,915 件）

#4 抗レトロウイルス剤/TH or 抗レトロウイルス薬/AL（12,854 件）

#5 Zidovudine/TH or zidovudine/AL or ジドブジン/AL（787 件）

#6 Lamivudine/TH or Lamivudine/AL or ラミブジン/AL（4,034 件）

#7 Tenofovir/TH or Tenofovir/AL or テノホビル/AL（1,704 件）

#8 #4 or #5 or #6 or #7（13,211 件）

#9 #3 and #8（7 件）

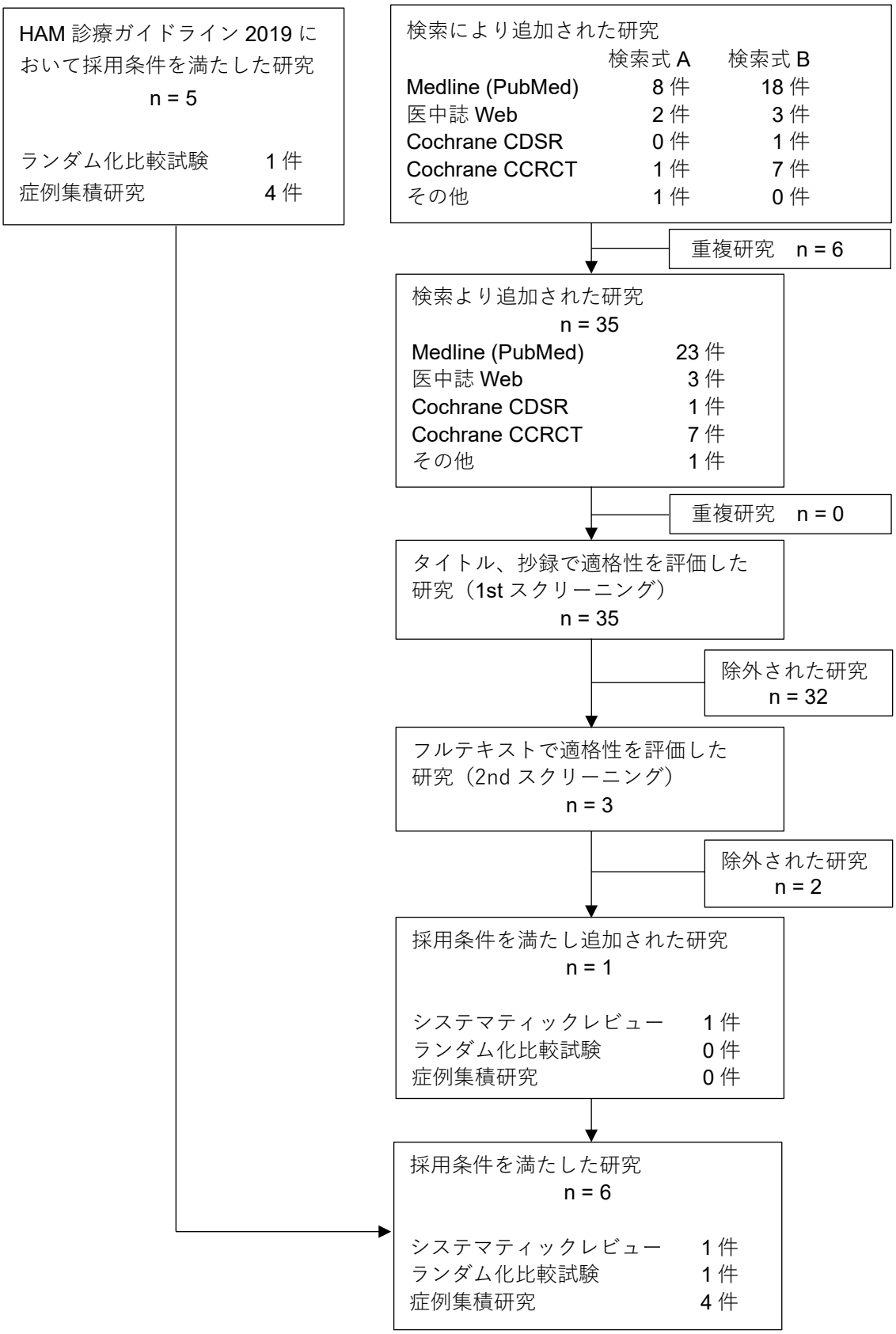
#10 (#9) and (PT=会議録除く)（4 件）
EndNote を使用し、前回（2019 年版）との差分 2 件を抽出
検索結果　2 件

検索者 B（2024 年 12 月 1 日 実施）
(((不全対麻痺-熱帯痙性/TH or 不全対麻痺-熱帯痙性/AL) or ヒト T リンパ球性ウイルス 1 型/AL or HAM/ti) and ((抗レトロウイルス剤/TH or 抗レトロウイルス剤/AL))) and (DT=1985:2024 and PT=会議録除く and CK=ヒト) （6 件）
EndNote を使用し、前回（2019 年版）との差分 3 件を抽出
検索結果　3 件

＜検索式：Cochrane library＞
検索者 A（2024 年 12 月 3 日 実施）
#1 MeSH descriptor: [Paraparesis, Tropical Spastic] explode all trees（27 件）
#2 “HTLV-1-associated myelopathy” or “HTLV-I-associated myelopathy” or “tropical spastic paraparesis”（56 件）
#3 #1 or #2（62 件）
#4 MeSH descriptor: [Anti-Retroviral Agents] explode all trees（6,629 件）
#5 Zidovudine OR AZT OR Lamivudine OR 3TC OR Tenofovir OR TDF（8,323 件）
#6 #4 or #5（12,282 件）
#7 #3 and #6（3 件）
Endnote を使用し、2019 年版との差分 1 件を抽出
検索結果　CDSR 0 件、CCRCT 1 件

検索者 B（2024 年 12 月 2 日 実施）
(“tropical spastic paraparesis” OR “HTLV-1 associated myelopathy” OR “human T-Lymphotropic virus 1” OR HAM) AND (zidovudine OR azidothymidine OR AZT OR lamivudine OR 3TC OR tenofovir OR TDF)（9 件）
Endnote を使用し、2019 年版との差分 8 件を抽出
検索結果　CDSR 1 件、CCRCT 7 件

＜CQ4: 文献検索フローチャート＞



８．本 CQ で対象とした論文

＜システマティックレビュー＞

1. Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, et al. Management of HAM/TSP: Systematic Review and Consensus-based Recommendations 2019. Neurol Clin Pract 2021; 11: 49-56

＜ランダム化比較試験＞

1. Taylor GP, Goon P, Furukawa Y, et al. Zidovudine plus lamivudine in Human T-Lymphotropic Virus type-I-associated myelopathy: a randomised trial. Retrovirology 2006; 3: 63

＜症例集積研究＞

1. Gout O, Gessain A, Iba-Zizen M, et al. The effect of zidovudine on chronic myelopathy associated with HTLV-1. J Neurol. 1991;238(2):108-109
2. Sheremata WA, Benedict D, Squilacote, et al. High-dose zidovudine induction in HTLV-I-associated myelopathy: safety and possible efficacy. Neurology 1993; 43: 2125-2129
3. Macchi B, Balestrieri E, Ascolani A, et al. Susceptibility of primary HTLV-1 isolates from patients with HTLV-1-associated myelopathy to reverse transcriptase inhibitors. Viruses 2011; 3: 469-483
4. Taylor GP, Hall SE, Navarrete S, et al. Effect of lamivudine on human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) DNA copy number, T-cell phenotype, and anti-tax cytotoxic T-cell frequency in patients with HTLV-1-associated myelopathy. J Virol 1999; 73: 10289-10295

9．評価シート

CQ4　評価シート　介入研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ4
対象	成人HAM患者
介入	抗レトロウイルス薬投与
対照	プラセボ投与
アウトカム	短期の運動機能予後の改善（月単位）

＊各項目の評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。

＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio（リスク比）、OR：Odds Ratio（オッズ比）、RD：Risk Difference（リスク差）、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク＊										非直接性＊					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Taylor 2006	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	8	NA	NA	8	NA	NA	NA	NA	NA
	コメント（該当するセルに記入）																								
Taylor 2006												16名中12名が英国人													

アウトカム	排尿障害の改善

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク＊										非直接性＊					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Taylor 2006	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	8	NA	NA	8	NA	NA	NA	NA	NA
	コメント（該当するセルに記入）																								
Taylor 2006												16名中12名が英国人													

CQ4　評価シート　介入研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ4
対象	成人HAM患者
介入	抗レトロウイルス薬投与
対照	プラセボ投与
アウトカム	重篤な副作用の発生

＊各項目の評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。

＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio（リスク比）、OR：Odds Ratio（オッズ比）、RD：Risk Difference（リスク差）、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Taylor 2006	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-2	-2	8	NA	NA	8	NA	NA	NA	NA	NA
コメント（該当するセルに記入）																									
Taylor 2006												16名中12名が英国人			副作用のみ、重篤な副作用の記載なし										

CQ4　評価シート　観察研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ4
対象	成人HAM患者
介入	抗レトロウイルス薬投与
対照	対照群なし
アウトカム	短期の運動機能予後の改善（月単位）

＊バイアスリスク，非直接性
各ドメインの評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio、OR：Odds Ratio、RD：Risk Difference、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク＊							上昇要因＊＊				非直接性＊					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	＊＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Gout 1991	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	0		0	-1	NA	NA	NA	5	0	0.0	NA	NA	NA
Sheremata 1993	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		0	-2	NA	NA	NA	10	7	70.0	NA	NA	NA
Macchi 2011	症例集積	-2	-1	0	-1	-2		-2	0	0	0	0	-1	0		0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

Gout 1991		単一群のため大きいとみなす	疑われる			単一群のため大きいとみなす							フランスの研究、おそらく人種が異なる		単一群のため評価無し	EDSS						半年後EDSS改善なし、悪化1例				
Sheremata 1993		同上	同上			同上							10例全例、人種がアジア人以外	ジドブジン投与量が2g/日と高用量	同上	EDSS										
Macchi 2011		同上	同上		観察期間が不均一	同上							イタリアの研究、おそらく人種が異なる		同上	10m歩行時間										

CQ4　評価シート　観察研究

診療ガイドライン	HAM診療ガイドライン改訂版
CQ管理番号	CQ4
対象	成人HAM患者
介入	抗レトロウイルス薬投与
対照	対照群なし
アウトカム	重篤な副作用の発生

＊バイアスリスク，非直接性
各ドメインの評価は「高（−2）」，「中／疑い（−1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（−2）」，「中（−1）」，「低（0）」の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3 段階。
まとめは「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）の3 段階でエビデンス総体に反映させる。
＊＊＊効果指標（種類）
RR：Risk Ratio、OR：Odds Ratio、RD：Risk Difference、NA：Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク＊							上昇要因＊＊				非直接性＊					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	＊＊＊効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Gout 1991	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	0		-1	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Sheremata 1993	症例集積	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1		-1	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

Gout 1991		単一群のため大きいとみなす	疑われる			単一群のため大きいとみなす							フランスの研究、おそらく人種が異なる		単一群のため評価無し	重篤な副作用頻度はなし										
Sheremata 1993		同上	同上			同上							10例全例、人種がアジア人以外	ジドブジン投与量が2g/日と高用量	同上	重篤な副作用頻度はなし										

10. GRADE エビデンスプロファイル

CQ4. 成人 HAM 患者において、抗レトロウイルス薬（逆転写酵素阻害薬）は推奨されるか？

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究の数	研究デザイン	バイアスリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	抗レトロウイルス薬投与	プラセボ投与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
長期の運動機能障害の改善（年単位）												
0									推定不可		ー	重大
短期の運動機能障害の改善（月単位）（投与後 6 か月目の OMDS 改善の有無）												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 [a]	深刻 [b]	なし			推定不可		⊕⊕◯◯ 低	重大
排尿障害の改善 （投与後 6 か月目の頻尿の改善の有無）												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 [a]	深刻 [b]	なし			推定不可		⊕⊕◯◯ 低	重大
重篤な副作用の発生												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 [a, c]	深刻 [b]	なし			推定不可		⊕⊕◯◯ 低	重大

CI: 信頼区間

a. 組み込まれた 16 名中 12 名が英国人のため、非直接性は深刻とした。

b. 1 件のランダム化比較試験で、希少疾患による限界もあり組み込まれた患者数が 16 名のみであり、不精確さは深刻とした。

c. 副作用のみで重篤な副作用に関する記述はないため、非直接性は深刻とした。

11. 定性的システマティックレビュー

CQ4	成人 HAM 患者において、抗レトロウイルス薬（逆転写酵素阻害薬）は推奨されるか
P	成人 HAM 患者
I	抗レトロウイルス薬投与あり
C	抗レトロウイルス薬投与なし
臨床的文脈	HTLV-1 プロウイルス量は HAM の長期機能予後と相関することが報告されているため（Olindo ら、2005, Matsuzaki ら、2001）、プロウイルス量を低下させることは HAM の有効な治療法になると考えられてきた。そのため、同じレトロウイルスである HIV の制御に有用な抗レトロウイルス薬が、HTLV-1 プロウイルス量を低下させることで HAM の治療薬になる可能性が考えられ、主に海外において臨床研究が行われてきたが、これまで抗レトロウイルス薬が HAM に有用であったと報告された例はない。そのため、HAM 患者に対する抗レトロウイルス薬の有効性と安全性を改めて評価し、HAM の治療薬としての位置づけを明確化する必要性は高いと考えられる。

O1	長期の運動機能障害の改善（年単位）
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	年単位の長期の運動機能障害の改善をアウトカムとして評価した文献はなく、エビデンスの確実性は評価できず。

O2	短期の運動機能障害の改善（月単位）
非直接性のまとめ	非直接性は、ランダム化比較試験（RCT）1 編のみで組み込まれた 16 名中 12 名が英国人のため、深刻とした。
バイアスリスクのまとめ	上記 RCT1 編のバイアスリスクは問題なしと判断した。

非一貫性その他のまとめ	非一貫性は RCT 1 編のため、評価できない。不精確さは、希少疾患の限界があり組み込まれた患者数が 16 名のみであり、深刻と判断した。
コメント	エビデンスの確実性は「低（C）」と判断した。

O3	排尿障害の改善
非直接性のまとめ	非直接性は、RCT 1 編のみで組み込まれた 16 名中 12 名が英国人のため、深刻とした。
バイアスリスクのまとめ	上記 RCT1 編のバイアスリスクは問題なしと判断した。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は RCT 1 編のため、評価できない。不精確さは、希少疾患の限界があり組み込まれた患者数が 16 名のみであり、深刻と判断した。
コメント	エビデンスの確実性は「低（C）」と判断した。

O4	重篤な副作用の発生
非直接性のまとめ	上記 RCT1 編は、アウトカムに関して副作用のみで重篤な副作用に関する記述はない。また、対象に関して組み込まれた 16 名中 12 名は英国人であった。そのため、非直接性は深刻と判断した。
バイアスリスクのまとめ	上記 RCT 1 編のバイアスリスクは問題なしと判断した。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は RCT 1 編のため、評価できない。不精確さは、希少疾患の限界があり組み込まれた患者数が 16 名のみであり、深刻と判断した。
コメント	エビデンスの確実性は「低（C）」と判断した。

１２．SR レポートのまとめ

CQ4 の P（HAM）と I（抗レトロウイルス薬）に関する文献を網羅的に検索し、2019 年版と比較して差分となる文献を抽出した。1 次、2 次スクリーニングを経て、選択基準を満たした文献はシステマティックレビュー（SR）論文 1 編のみであった。この SR 論文で取り扱い、本 CQ で取り上げる必要のある論文は、すべて 2019 年版の採用文献中に含まれていたため、結果的に今回追加された文献はなかった。したがって、今回の採用文献は 2019 年版と同じ 5 編で、その内訳は、1 編がランダム化比較試験（RCT)、残り 4 編は症例集積研究であった（下表参照)。CQ4 では、① 長期の運動機能障害の改善（年単位)、② 短期の運動機能障害の改善（月単位)、③ 排尿障害の改善、④ 重篤な副作用の発生という 4 つのアウトカムに関して SR を行った。アウトカムごとの採用文献は以下のとおりである。(注：スコープに記載されたように RCT を SR の主な対象とし、症例集積研究はあくまで参考とした)

No	研究	運動機能障害（長期）	運動機能障害（短期）	排尿機能障害	重篤な副作用頻度
ランダム化比較試験					
1	Taylor 2006	—	✔	✔	✔[a]
症例集積研究					
1	Gout 1991	—	✔	—	✔[a]
2	Sheremata 1993	—	✔	—	✔[a]
3	Macchi 2011	—	✔	—	—
4	Taylor 1999	—	—	—	—

a　副作用の記述はあるが、重篤な副作用に関する記述なし

①　長期の運動機能障害の改善（年単位）

次項に示したように短期の運動機能障害の改善が期待できないため、年単位の長期の運動機能障害の改善も期待できない。ただし、長期の運動機能障害の改善をアウトカムとして評価した文献はないため、この点に関するエビデンスは評価できない。

②　短期の運動機能障害の改善（月単位）

本アウトカムに関係する文献は、RCT1 編と参考としての症例集積研究 3 編であった。この RCT1 編（Taylor 2006）には、プラセボ対照群と介入群（ジドブジン 300mg とラミブジン 150mg、1 日 2 回）それぞれについて、運動機能障害の改善した患者割合の記載はないため、リスク比、リスク差は算出できなかった。投与 6 か月間における OMDS の変化量の平均値と標準誤差、p 値のみ記載があり、介入群の OMDS の変化はプラセボ対照群と有意差を認めなかった（下表参照)。

	プラセボ対照群（n=8）	介入群（n=8）	*p* 値
OMDS	+0.19 (0.19)	+0.18 (0.34)	0.99

非一貫性は RCT1 編のみであるため、評価できなかった。バイアスリスクは、割付因子を試験実施施設としてランダム化され、アウトカムとして評価した OMDS、排尿機能障害は背景因子として両群で揃っており、二重盲検化もされていたため、問題なしと判断した。不精確さは組み込まれた患者数が 16 名のみで深刻と判断した。非直接性は、16 名中 12 名が英国人で日本人は 4 名のみであったため、深刻とした。以上より、エビデンスの確実性は「低（C)」と判断した。

（参考）RCT 以前に報告された 3 編の症例集積研究があり、1 編（Gout 1991）は 1 日 500mg または 1g のジドブジンを 6 か月間継続し、EDSS（運動機能の評価指標の 1 つ）で HAM 患者 5 名中 4 名不変、1 名悪化という結果であった。もう 1 編（Sheramata 1993）はジドブジンを 4 週間 2g/日投与後、20 週間 1g/日投与し、10 名中歩行可能な 7 名で改善を認めたとされた。残りの 1 編（Macchi 2011）は HAM 患者 6 名に対し、テノホビル 245mg を連日経口投与し、歩行可能な 5 名の治療前後における 10 メートル歩行時間の変化量に有意差は認められなかったと報告している。

③　排尿障害の改善

本アウトカムに関係する文献は、RCT1 編のみであった。この RCT1 編（Taylor 2006）には、上記のアウトカムと同様に、プラセボ対照群と介入群の排尿機能障害（昼間頻尿と夜間頻尿の状態）の改善した患者割合の記載はないため、リスク比、リスク差は算出できなかった。投与 6 か月間の排尿回数に関する平均値と標準誤差、*p* 値のみ記載があり、介入群の頻尿に関する変化はプラセボ対照群と有意差を認めなかった（下表参照)。

	プラセボ対照群（n=8）	介入群（n=8）	*p* 値
昼間頻尿	-0.11 (0.38)	-0.19 (0.62)	0.93
夜間頻尿	-0.18 (0.55)	-0.81 (0.47)	0.41

上記 RCT1 編のみであるため、非一貫性は評価できなかった。バイアスリスクは、割付因子を試験実施施設としてランダム化され、アウトカムとして評価した OMDS、排尿機能障害は背景因子として両群で揃っており、二重盲検化もされていたため、問題なしと判断した。不精確さは組み込まれた患者数が 16 名のみで深刻と判断した。非直接性は、16 名中 12 名が英国人で日本人は 4 名のみであったため、深刻とした。以上より、エビデンスの確実性は「低（C)」と判断した。他に参考となる研究は存在しなかった。

④　重篤な副作用の発生

副作用の記載があった文献は、RCT1 編と参考としての症例集積研究 2 編であった。いずれの文献も副作用の記載のみで、重篤な副作用に関する記述はなかった。RCT1 編（Taylor 2006）における検討では、盲検期間終了後にプラセボ対照群に実薬投与が開始されたが、その 8 名中 5 名が副作用によりジドブジンの投与を中止している。貧血 2 名（1 名を輸血を要した)、胃腸症状 1 名、動

作緩慢と知覚異常 1 名、傾眠 1 名であった。非直接性は、この 1 編において被験者 16 名中 12 名は英国人（4 名は日本人）で、アウトカムに関して副作用のみで重篤な副作用に関する記述はなかったため、深刻と判断した。不精確さは組み込まれた患者数が 16 名のみで深刻と判断した。以上より、エビデンスの確実性は「低（C)」と判断した。
（参考）症例集積研究 2 編中 1 編（Sheramata 1993）で 10 名中 3 名に消化器症状が生じ、不眠、食欲不振、筋痙攣それぞれ 2 例に生じた。もう 1 編（Gout 1991）は 5 名中 4 名でヘモグロビンレベルの低下を認めている。

以上 4 つのアウトカム全般にわたる全体的なエビデンスの確実性は、対象となった 1 編のランダム化比較試験においてすべてのアウトカムが害の方向へ向いていて、その中で最も高いエビデンスの確実性が非直接性、不精確さの問題により「低（C)」であったため、全体としても「低（C)」と判断された。

１３．Evidence to Decision テーブル

CQ 4.　成人 HAM 患者において、抗レトロウイルス薬（逆転写酵素阻害薬）は推奨されるか？	
集団	成人 HAM 患者
介入	抗レトロウイルス薬（逆転写酵素阻害薬）投与あり
比較対照	抗レトロウイルス薬（逆転写酵素阻害薬）投与なし
主要なアウトカム	長期の運動機能予後の改善（年単位）；短期の運動機能障害の改善（月単位）；排尿障害の改善；重篤な副作用の発生
セッティング	外来
視点	成人 HAM 患者個人の視点
背景	「HTLV-1 関連脊髄症（HAM）診療ガイドライン 2019」では 3~5 年後の改訂が予定された。現在 5 年が経過したため、その間、追加されたエビデンスを含め、改めて CQ4 についてシステマティックレビューを実施することとなった。
利益相反	本診療ガイドライン作成メンバーの COI は日本神経学会にて管理されている

問題　この問題は優先事項か？		
判断	**リサーチエビデンス**	**追加的考察**
○ いいえ ○ おそらく、いいえ ● おそらく、はい ○ はい ○ さまざま ○ 分からない	HTLV-1 プロウイルス量は HAM の長期機能予後と相関することが報告されているため[1,2]、プロウイルス量を低下させることは HAM の有効な治療法になると考えられてきた。そのため、同じレトロウイルスである HIV の制御に有用な抗レトロウイルス薬が、HTLV-1 プロウイルス量を低下させることで HAM の治療薬になる可能性が考えられ、主に海外において臨床研究が行われてきたが、これまで抗レトロウイルス薬が HAM に有用であったと報告された例はない。そのため、HAM 患者に対する抗レトロウイルス薬の有効性と安全性を改めて評価し、HAM の治療薬としての位置づけを明確化する必要性は高いと考えられる。	

望ましい効果　予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	**リサーチエビデンス**	**追加的考察**
○ わずか ○ 小さい ○ 中 ○ 大きい	他の CQ と異なり、改善した患者数が不明であったことからリスク差、リスク比など算出することができないため、対象の RCT1 編（Taylor 2006）に実際に掲載されていた比較解析結果を載せる。	

○ さまざま
● 分からない

投与後 6 か月目の運動機能障害と排尿障害に関する 2 群比較(プラセボ vs 介入)

	プラセボ対照群（n=8）	介入群（n=8）	*p* 値
OMDS	+0.19 (0.19)	+0.18 (0.34)	0.99
昼間頻尿	-0.11 (0.38)	-0.19 (0.62)	0.93
夜間頻尿	-0.18 (0.55)	-0.81 (0.47)	0.41

（補足）2019 年版ガイドラインにおいて、上記 RCT 1 編のプラセボ対照群と介入群の間で、短期の運動機能障害および排尿障害の変化量に差が認められなかったが、文献から効果量を推定することができないため、「分からない」という判断となった。

望ましくない効果　予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 大きい ● 中 ○ 小さい ○ わずか ○ さまざま ○ 分からない	RCT1 編（Taylor 2006）における検討では、盲検期間終了後にプラセボ対照群に実薬投与が開始されたが、その 8 名中 5 名が副作用によりジドブジンの投与を中止している。貧血 2 名（1 名を輸血を要した)、胃腸症状 1 名、動作緩慢と知覚異常 1 名、傾眠 1 名であった。参考としての症例集積研究の 2 編中 1 編で 10 名中 3 名に消化器症状が生じ、不眠、食欲不振、筋痙攣それぞれ 2 例に生じた。もう 1 編は 5 名中 4 名でヘモグロビンレベルの低下を認めている。以上より、望ましくない効果は「中」程度存在すると考えられる。	

エビデンスの確実性　効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 非常に弱い ● 弱 ○ 中 ○ 強 ○ 採用研究なし		

アウトカム	重要性	Certainty of the evidence (GRADE)
長期の運動機能障害の改善（年単位） 評価: OMDS 改善の有無	重大	-
短期の運動機能障害の改善（月単位） 評価: OMDS 改善の有無	重大	⊕⊕○○ 低 [a,b]
排尿障害の改善 評価: 独自排尿指標 2 ポイント以上の改善の有無	重大	⊕⊕○○ 低 [a,b]
重篤な副作用の発生	重大	⊕⊕○○ 低 [a,b,c]

a. 組み込まれた 16 名中 12 名が英国人のため、非直接性は深刻とした。
b. 1 件のランダム化比較試験で、希少疾患による限界もあり組み込まれた患者数が 16 名のみであり、不精確さは深刻とした。
c. 副作用のみで重篤な副作用に関する記述はないため、非直接性は深刻とした

価値観　人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	**リサーチエビデンス**	**追加的考察**
○ 重要な不確実性またはばらつきあり ○ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ○ 重要な不確実性またはばらつきはなし	今回評価した 4 つのアウトカム（長期の運動機能予後の改善［年単位］、短期の運動機能予後の改善[月単位]、排尿障害の改善、重篤な副作用の発生）は、ガイドライン作成委員会のメンバーによって重大なアウトカムとして同意が得られている。メンバーには HAM 患者である作成委員も含まれている。また、HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」へ登録した HAM 患者を対象に実施した「HAM 診療ガイドライン 2019 策定のための患者の関心・価値観に関わる質問紙調査」（HAM 診療ガイドライン 2019 第 4 章図 4-2）によれば、HAM 診療において最も重視する点は「症状の改善」（85.1％）、「副作用が少ない」（37.7%）が挙げられている。したがって、これらのアウトカムを患者が重視していることについて、「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」と考えられる。	

効果のバランス　望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
判断	**リサーチエビデンス**	**追加的考察**
○ 比較対照が優れている ● 比較対照がおそらく優れている ○ 介入も比較対象もいずれも支持しない ○ おそらく介入が優れている ○ 介入が優れている ○ さまざま ○ 分からない	上述したように、成人 HAM 患者に対する抗レトロウイルス薬（逆転写酵素阻害薬）は望ましい効果は「分からない」、望ましくない効果は「中」から、効果のバランスは「比較対照がおそらく優れている」と考えられた。	

費用対効果　その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	**リサーチエビデンス**	**追加的考察**
○ 比較対照の費用対効果がよい ○ 比較対照の費用対効果がおそらくよい ○ 介入も比較対照もいずれも支持しない ○ 介入の費用対効果がおそらくよい ○ 介入の費用対効	HAM 患者に対する抗レトロウイルス薬（逆転写酵素阻害薬）の費用対効果に関する研究は実施されていない。	

果がよい ○ さまざま ● 採用研究なし		

必要資源量　資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 大きな増加 ○ 中程度の増加 ○ 無視できるほどの増加や減少 ○ 中等度の減少 ○ 大きな減少 ● さまざま ○ 分からない	ジドブジン、ラミブジン、テノホビルといった抗レトロウイルス薬（逆転写酵素阻害薬）を HIV 感染症と同じ用量で使用した場合にかかる薬価はいずれも月額３～４万円である。その他に検査費用、外来受診料などが発生する。しかし、指定難病や身体障害者の医療費助成を受けられる方もいるため、患者により「さまざま」と考えられる。	

容認性　この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか?

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ いいえ ● おそらく、いいえ ○ おそらく、はい ○ はい ○ さまざま ○ 分からない	費用面では、上記「必要資源量」で述べた通り「さまざま」であるが、HAM 患者に対する抗レトロウイルス薬治療は、症状改善効果が認められないので、副作用やコスト、通院や連日服用の負担に見合うものではないことが想定される。したがって、容認性は「おそらく、いいえ」と考えられる。	

実行可能性　その介入は実行可能か?

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ いいえ ● おそらく、いいえ ○ おそらく、はい ○ はい ○ さまざま ○ 分からない	本治療の実施に、特別な医療施設・医療資器材を必要としない。しかし、ジドブジン、ラミブジン、テノホビルといった抗レトロウイルス薬（逆転写酵素阻害薬）は HTLV-1 感染症に対する保険適応はなく、日常臨床の場において使用することは困難である。したがって、実行可能性は「おそらく、いいえ」と考えられる。	

文献

1. Olindo S, Lézin A, Cabre P, et al. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. J Neurol Sci 2005; 237: 53-59
2. Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, et al. HTLV-I proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/TSP: analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients followed up for 10 years. J Neurovirol 2001; 7: 228-234

【外部評価返答リスト】

番号	評価				返答	
	年月日	項目・版	評価者	評価内容	年月日	返答内容
1	2025/04/21	草案_v2.1	日本HTLV-1学会	p.108 4,000/㎜3 → 4,000/mm^3	2025/04/22	機種依存文字の使用をやめ、数字は上付き文字へ修正しました。
2	2025/04/21	草案_v2.1	日本HTLV-1学会	p.136 Line 25-27 「一方、HTLV-1陽性患者45人の中で、妊娠から出産1年後までにだれもHAMを含むHTLV-1関連疾患を発症しなかったとする報告もある[3)]。」この記載はHAM患者の妊娠・出産に関するQuestionへの記載ではないのではないですか？	2025/04/22	HTLV-1陽性のキャリア妊婦を対象とした記載内容になっているため、この一文と文献３）を解説から削除しました。
3	2025/05/01	草案_v2.2	日本神経学会_学会員	以前に、Cutaneous T-cell lymphomaからHAM,そしてATLを発症した方がいました。このCTCLは基本的にHTLV-1とは関係ないようなのですが、この件についても情報があると助かります。	2025/05/01	コメントに関連した内容として、次のように記述しています。 第1章 1.5.1 6)診断：HTLV-1キャリアにATL以外のT細胞腫瘍が発生することも可能性としてはありうるので[4)]，腫瘍細胞へのHTLV-1のモノクローナルな組み込みをサザンブロットで確認することでATLの診断が確定する（図1-7）.
4	2025/05/07	草案_v2.0	日本神経治療学会	本ガイドラインは「HAMの診療に重点を置いたもの」だと思うのですが、「～HTLV-1陽性関節リウマチ＆HTLV-1陽性臓器移植 診療の対応を含めて～」との副題が付いているとしても、第１章で２「HAMについて」より先に1.5から1.7でHAM以外に関する内容が20ページ以上にわたって記載されているのには少し違和感があります。第1章の1.5から1.7および第3章の２から４の部分を、第4章「HAM以外のHTLV-1陽性患者の診療における基本事項とQ＆A」と一つの章にまとめて、「患者と医療者の共有意思決定（Shared Decision Making : SDM）」を第5章としてはどうでしょうか。	2025/05/10	的確なご指摘をいただき、ありがとうございます。しかしながら、全体の構成を変更する場合は大幅な見直しが必要となるため、今回はガイドライン作成委員会にて合意を得ております現行の構成（2019年版と同様の構成）を維持させて頂きます。頂いたご意見につきましては、次回改訂時に検討させていただきます。
5	2025/05/07	草案_v2.0	日本神経治療学会	20ページ　図1-9など☒ 用いられている各図に、論文等に掲載された原図を用いているため、略語の使用方法等がバラバラで、やや見づらいところもあります。略語については、冒頭の略語の項で触れてもよいかもしれません。（例：OS overall survival, MST mean survival time）	2025/05/10	20ページ 図1-9をはじめ、図中に用いられている略語を冒頭の略語一覧に追記しました。また、図の見栄えについては、出版に向けて南江堂により改善される予定です。
6	2025/05/07	草案_v2.0	日本神経治療学会	42ページ　図2-1など☒ 図2-1HAMの診断アルゴリズムは本書の中では再掲ですが、さらに図3-1にも掲載されております。わざわざ他の所まで見に行かなくてよいメリットもありますが、複数回再掲されるのも少し違和感があるかもしれません。	2025/05/10	42ページにある図2-1は削除し、前に掲載した図を参照できるようにしました。図3-1については、該当するQ&AのQの位置を示す必要があるため、そのまま掲載しました。
7	2025/05/08	草案_v2.0	日本神経感染症学会	巻頭のHAMの診療の流れ＜HTLV-1感染の診断のためのフローチャート＞に示されている検査が，LIAなど略語のみが記載されているため，このページでラインブロット法など正式なフルスペルがあったほうがわかりやすいと感じました（後ほどの本文の解説文には明示されているのですが）	2025/05/10	巻頭のHAMの診療の流れ＜HTLV-1感染の診断のためのフローチャート＞にある複数の検査の略語について、フルスペルと日本語表記を図と同じページに掲載するようにしました。
8	2025/05/08	草案_v2.0	日本神経感染症学会	P5の「AYA世代」が16～34歳と説明されていますが，この用語は一般には十分に普及していない可能性があるため，簡単な説明を補足することが望ましいと考えました。	2025/05/10	略語一覧に載せるとともに、本文も以下のように修正しました。 16-34歳の思春期・若年成人（AYA）世代
9	2025/05/08	草案_v2.0	日本神経感染症学会	P21下から2行目「mLSG療法」は上から5行目の「mLSG15療法」と同じであれば，「mLSG15療法」と記載したほうが正確と思います。	2025/05/10	ここに出てくる「mLSG療法」はご指摘の通り「mLSG15療法」を意味しているため、正確に「mLSG15療法」と記載を修正しました。
10	2025/05/08	草案_v2.0	日本神経感染症学会	P43のBelemの基準は，日本の診断基準との対比で示したものと思いますが，Belemの基準内の「Western blot法で要確認」の文言から日本でも行うべき検査と読み取られるかもしれません。日本の臨床現場ではWestern blot法は基本行われず，スクリーニング＋髄液抗体検査・PCRが一般的との説明があったほうが良いと思いました。	2025/05/10	誤解を防ぐために、以下の文言を追記しました。 ただし，日本では血清抗HTLV-1抗体の一次検査が陽性であった場合の確認検査に、現在ウエスタンブロット法を用いることはなく，LIAを用いる（p.xviii＜HTLV-1感染の診断のためのフローチャート＞参照）．また，髄液抗HTLV-1抗体の陽性をウエスタンブロット法で確認することもなく，一次検査法（CLEIA, CLIA, ECLIA）を用いて，＜HAMの診断アルゴリズム＞（p.xix参照）の注釈2で示したカットオフをHAMの診断の目安を用いることが望ましい.

11	2025/05/08	草案_v2.0	日本神経感染症学会	P45下から3行目と2行目「深部腱反射」は，神経学会用語集でも「腱反射」と定められており，臨床神経学でも「腱反射」に統一されていると思いますので，「腱反射」が良いと思います。	2025/05/10	ご指摘の２か所を含め，「深部腱反射」と記載されている箇所はすべて神経学会用語集で定められている「腱反射」へ修正しました．
12	2025/05/08	草案_v2.0	日本神経感染症学会	P83の付帯事項に「本治療法の実施にあたっては，副作用予防に十分な対策を講じることが必須である」と記載されていますが，その後の解説文に副作用の具体例，具体的な対策があるとわかりやすくなると思いました。	2025/05/10	解説文の「5. 治療のモニタリングと評価」の箇所に，具体的な副作用予防の方法が記載されている第１章2.13.「薬物治療の副作用対策」2.13.1「副腎皮質ステロイド」を参照できるように以下にように追記しました． 副作用に関しては，ステロイド性骨粗鬆症とそれによる骨折，易感染性，糖尿病，消化性潰瘍，高脂血症などがあるため，副作用予防対策を行うともに定期的な血液検査，骨塩定量検査を実施し，早期の副作用発見に努める（第1章2.13.1 [p.59]参照）．また，眼科的副作用（緑内障，白内障）もあるため，眼科の定期受診が勧められる．
13	2025/05/08	草案_v2.0	日本神経感染症学会	P89の付帯事項でも「本治療法の実施にあたっては，副作用の予防に十分な対策を講じることが必須である」記載していますが，その後の解説文には「重篤な副作用の発生はほとんど報告されていないこと，また他の疾患において一般的に使用され，重篤な副作用の頻度は比較的稀と考えられている」とあり，付帯事項と解説文の内容に温度差があると感じましたので，表現の整合性を図ることが望ましいと感じました。	2025/05/10	記載の仕方が誤解を与えるものでした。付帯事項では，ステロイドパルス療法後のステロイド内服維持療法を含めて，副作用対策が必要であることを述べています．一方で，解説文にある「重篤な副作用の発生はほとんど報告されていないこと，また他の疾患において一般的に使用され，重篤な副作用の頻度は比較的稀と考えられている」という記載は，あくまで単回のステロイドパルス療法自体により生じる重篤な副作用のことを述べています．その点が分かるように，以下の赤字の文言を追記しました． 一方，望ましくない効果は，単回のステロイドパルス療法自体の評価であるが，重篤な副作用の発生はほとんど報告されていないこと，また他の疾患において一般的に使用され，重篤な副作用の頻度は比較的稀と考えられていること
14	2025/05/08	草案_v2.0	日本神経感染症学会	第4章「患者と医療者の共有意思決定（SDM）」は共感性があり、社会的要請に合致した内容と感じました。また最初の第1章～第3章を順番に読み込むと、似た内容が繰り返される印象がありますが、各章の目的が違うためある程度の重複は避けられない構成と思いますし、高い完成度を有するガイドラインと評価いたしました。	2025/05/10	高くご評価いただき、ありがとうございました。
15	2025/05/08	草案_v2.0	日本神経感染症学会	「水平感染は性交渉に関連した配偶者間での伝播が主と考えられ，男性から女性へのウイルスの伝播が優位に起こりやすい」について、「性交渉という言葉に類似する言葉として性行為，性行などがありますが，どの言葉がより適切か，検討するのがよいと思います．「性交渉」は広い意味を包含していることから，ここでは「性行為」または「性行」がよいのではないかと考えます。」「配偶者間に限られるものではないと思います．男性から男性への感染が証明されていないのであれば「男女間」でもよいと考えます．または「性交渉に関連した伝播」としてもよいと考えます．」	2025/05/13	ご指摘の通り、性交渉よりも性行為が適切ですので、性行為へ修正しました。また、配偶者という表現は婚姻関係が前提ですが、その前提は不要ですので、パートナーという言葉に変更しました。
16	2025/05/08	草案_v2.0	日本神経感染症学会	初出の略語に対する正式名称の記載忘れなど501個の指摘事項	2025/05/13	全ての指摘事項を確認し、その多くを指摘通りに修正しました。