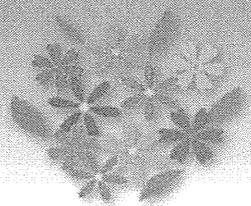


【添付資料 2】

# HAM 手帳

[A5判冊子]

# HAM手帳



## ご自身の症状を知りましょう

HAM（正式名称：HTLV-1関連脊髄症 英語名：HTLV-1 associated myelopathy）は、病気の症状や進行具合の個人差がとても大きいという特徴を持っています。進行を防ぐためには、ひとりひとりの症状やその進行具合に合った治療を受けることが必要で、そのためにはまず自分自身の状態を知ることが大切です。ご自身の症状や状態、気がかりなことや治療内容の希望などを記録し、主治医と相談するようにしましょう。



## この手帳の使い方

HAMの進み方には個人差がありますので、できれば月に1回、日を決めて記入することをおすすめします。また、気になる症状がある時や、症状が急に悪くなったと感じた時などは、決まった日でなくても記録し、主治医に早めに相談するようにしましょう。



また、検査データだけではなく患者さんご自身が体調をどのように感じるかということも、病気の進行具合や治療効果を判断するのに大事な情報になります。

あなたの今の情報を書いてください。

記入日	年 月 日		
ふりがな 氏名	生年 月日	年 月 日 ( ) 歳	
住所	〒	電話 番号	自宅： 携帯：
かかり つけ医	病院名 主治医名 連絡先	病院名 主治医名 連絡先	
輸血歴	なし・あり・不明 ありの場合は実施時期 ( ) 年	既往歴	

以下の交付状況について今の状況を書いてください。

身体障害者手帳 の受給	なし・あり	「あり」の場合 級
介護保険の受給	なし・あり	「あり」の場合 要支援度： 要介護度：

合併症の有無について下記に書いてください。

皮膚疾患	なし・あり (疾患名： )
感染症	なし・あり (疾患名： )
自己免疫疾患 (リウマチ・膠原病など)	なし・あり (疾患名： )
がんを含む悪性腫瘍	なし・あり (疾患名： )
糖尿病	なし・あり
骨粗鬆症	なし・あり
その他	疾患名：

## 症状と経過

HAMの症状が出始めた時期（年齢）とその時の症状について書いて下さい。

症状が出始めた時期（年齢）	歳頃
その時の症状	

歩行の症状について、以下のそれぞれの段階になった年齢を書いてください。

歩行のスピードが遅くなった	歳
歩くときにつまずいたり、膝のこわばりが出始めた	歳
かけあしができなくなった	歳
階段の昇降に手すりが必要になった	歳
歩行に片手の支えが常に必要なようになった（片手杖など）	歳
片手支えでは歩行ができなくなったが、両手支えなら10m以上歩ける	歳
両手支えでの歩行が10m以上できなくなったが、5m以上ならできる	歳
両手支えでの歩行が5m以上できなくなったが、5m以下ならできる	歳
両手支えでの歩行が全くできなくなったが、四つばい移動ならできる	歳
四つばい移動ができなくなったが、両手のみを使ってなら移動できる	歳
自力では全く移動ができなくなったが、寝返りならできる	歳
寝返りができなくなった	歳
足の指を自分で動かすことができなくなった	歳

## 記録方法

—「10m歩行」「6分間歩行距離」について—

可能な方のみ、無理のない範囲で測り、記入してください。また測定はできるだけ、いつも同じ条件（杖の使用状況）で測りましょう。

### ●「10m歩行」の測り方

10mを歩いた時の歩数と秒数を測って書いて下さい。片手杖や両手杖を使った場合は片手杖もしくは両手杖の口に✓してください。

- ① 10mの始まりと終わりにテープなどで印を付けましょう。
- ② ストレッチなどで体を軽くほぐしてから、10mが始まる少し手前から歩きはじめてください。10mの歩き始めから、終わりまでの歩数と時間（お手持ちの時計で）を測って下さい。



### ●「6分間歩行距離」の測り方

お手持ちの時計で6分間を把握し、その間に歩いた距離を測り、その距離を書いて下さい。

- ① 一定距離（10mなど）に印を付けて下さい。
- ② 印の始まり（始点）から歩き始めて下さい。
- ③ 歩き始めてから6分間が経過するまで、始点から印の終わりまでを往復して歩いて下さい。
- ④ 6分間の時点で歩くのを止め、その時点で歩いた距離を計算し、記載して下さい。
- ⑤ 途中で休んだ場合は休んだところまでの距離と時間を書いて下さい



※リハビリに行った際に測定をお願いしてみてください。  
※10mを確保できない場合は、5mの距離で測りましょう。

## 記録方法

—「納の運動障害重症度」について—

今の症状に一番近い数字を選び、「納の運動障害重症度」の欄に書いて下さい。

0	歩行、走行ともに異常を認めない
1	歩くスピードが遅くなった
2	歩くときにつまずいたり、膝のこわばりが出始めた
3	かけあしができなくなった
4	階段の昇降に手すりが必要になった
5	歩行に片手の支えが常に必要なようになった（片手杖など）
6	片手支えでは歩行ができず、両手支えなら10m以上歩ける
7	両手支えでの歩行が10m以上は困難であるが、5m以上はできる
8	両手支えでの歩行が5m以上は困難であるが、5m以下ならできる
9	両手支えでの歩行が全くできず、四つばいでの移動ならできる
10	四つばいでの移動ができず、両手のみを使ってなら移動できる
11	自力では全く移動できないが、寝返りはできる
12	寝返りができない
13	足の指を動かすことができない

- ◆ 歩行に片手杖や片手支えが時々必要な方 → 1～4の中から選んでください。
- ◆ 歩行に片手杖や片手支えが必ず必要な方 → 5を選んでください。
- ◆ 歩行に両手杖や両手支えが必ず必要な方 → 6～8の中から選んでください。
- ◆ 全く歩けない方 → 9～13の中から選んでください。

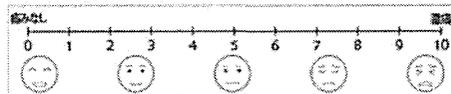
## 記録方法

—その他の項目について—

●足の感覚障害、足のしびれ感、足の痛み  
HAMによる症状について、一番近いと思われる選択肢の□に✓を入れて下さい。また、「足の痛み」については、痛みのある場所について「痛みの部位」の欄に書いて下さい。

### ●痛みの程度

HAMによる足の痛みの程度について考えて下さい。これまでに感じた一番激しい痛みを「10」とします。その時の痛みと比べて、今の痛みの程度について、一番近い数字を記入してください。痛みがない場合は、「0」と書いて下さい。HAMと診断される前からある腰の痛みや、骨折や打撲などの痛みは除きます。



### ●排尿・排便の状態の各項目

HAMによる排尿・排便の症状について、一番近いと思われる選択肢の□に✓を入れて下さい。また、「夜間の尿回数」については、夜寝てから朝起きるまでの尿の回数を書いて下さい。

### ●メモ

気になる症状や医師に聞きたいと思ったことなどがあれば、書いて下さい。

### 症状の記録【足の症状】

日付		年月日	年月日	
10m歩行	1回目	歩数	歩	
		秒数	秒	
	2回目	歩数	歩	
		秒数	秒	
6分間歩行距離 (m)				
杖の使用状況		<input type="checkbox"/> 杖なし <input type="checkbox"/> 片手杖 <input type="checkbox"/> 両手杖	<input type="checkbox"/> 杖なし <input type="checkbox"/> 片手杖 <input type="checkbox"/> 両手杖	
納の運動障害重症度				
足の症状	足の感覚障害 (触った感覚・温度が 分かりにくい)		<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 軽度あり <input type="checkbox"/> ほぼ感覚がない	<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 軽度あり <input type="checkbox"/> ほぼ感覚がない
	足のしびれ感		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある
	足の痛み (痛みの部位: )		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある
	痛みの程度 (0を「痛みなし」、 10を「激痛」とした場合の、 一番今の症状に近い 数字を記入)			

### 症状の記録【排尿・排便の症状】

日付		年月日	年月日
排尿・排便の 状態	尿もれ	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも
	尿の勢い	<input type="checkbox"/> ふつう <input type="checkbox"/> 時々弱い <input type="checkbox"/> いつも弱い	<input type="checkbox"/> ふつう <input type="checkbox"/> 時々弱い <input type="checkbox"/> いつも弱い
	残尿感	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも
	夜間の尿回数	回	回
	排尿障害	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(薬で調整) <input type="checkbox"/> 導尿が必要 <input type="checkbox"/> バルーン留置	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(薬で調整) <input type="checkbox"/> 導尿が必要 <input type="checkbox"/> バルーン留置
排便障害	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 便秘(薬で調整) <input type="checkbox"/> 浣腸が必要	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 便秘(薬で調整) <input type="checkbox"/> 浣腸が必要	
メモ 気になる症状や 主治医に聞きたいこと			

### 症状の記録【足の症状】

日付		年月日	年月日	
10m歩行	1回目	歩数	歩	
		秒数	秒	
	2回目	歩数	歩	
		秒数	秒	
6分間歩行距離 (m)				
杖の使用状況		<input type="checkbox"/> 杖なし <input type="checkbox"/> 片手杖 <input type="checkbox"/> 両手杖	<input type="checkbox"/> 杖なし <input type="checkbox"/> 片手杖 <input type="checkbox"/> 両手杖	
納の運動障害重症度				
足の症状	足の感覚障害 (触った感覚・温度が 分かりにくい)		<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 軽度あり <input type="checkbox"/> ほぼ感覚がない	<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 軽度あり <input type="checkbox"/> ほぼ感覚がない
	足のしびれ感		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある
	足の痛み (痛みの部位: )		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある
	痛みの程度 (0を「痛みなし」、 10を「激痛」とした場合の、 一番今の症状に近い 数字を記入)			

### 症状の記録【排尿・排便の症状】

日付		年月日	年月日
排尿・排便の 状態	尿もれ	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも
	尿の勢い	<input type="checkbox"/> ふつう <input type="checkbox"/> 時々弱い <input type="checkbox"/> いつも弱い	<input type="checkbox"/> ふつう <input type="checkbox"/> 時々弱い <input type="checkbox"/> いつも弱い
	残尿感	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも
	夜間の尿回数	回	回
	排尿障害	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(薬で調整) <input type="checkbox"/> 導尿が必要 <input type="checkbox"/> バルーン留置	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(薬で調整) <input type="checkbox"/> 導尿が必要 <input type="checkbox"/> バルーン留置
排便障害	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 便秘(薬で調整) <input type="checkbox"/> 浣腸が必要	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 便秘(薬で調整) <input type="checkbox"/> 浣腸が必要	
メモ 気になる症状や 主治医に聞きたいこと			

### 症状の記録【足の症状】

日付		年月日	年月日	
10m歩行	1回目	歩数	歩	
		秒数	秒	
	2回目	歩数	歩	
		秒数	秒	
6分間歩行距離 (m)				
杖の使用状況		<input type="checkbox"/> 杖なし <input type="checkbox"/> 片手杖 <input type="checkbox"/> 両手杖	<input type="checkbox"/> 杖なし <input type="checkbox"/> 片手杖 <input type="checkbox"/> 両手杖	
納の運動障害重症度				
足の症状	足の感覚障害 (触った感覚・温度が分かりにくい)		<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 軽度あり <input type="checkbox"/> ほぼ感覚がない	<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 軽度あり <input type="checkbox"/> ほぼ感覚がない
	足のしびれ感		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある
	足の痛み (痛みの部位: )		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある
	痛みの程度 (0を「痛みなし」、10を「激痛」とした場合の、一番今の症状に近い数字を記入)			

### 症状の記録【排尿・排便の症状】

日付		年月日	年月日	
排尿・排便の症状	尿もれ		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも
	尿の勢い		<input type="checkbox"/> ふつう <input type="checkbox"/> 時々弱い <input type="checkbox"/> いつも弱い	<input type="checkbox"/> ふつう <input type="checkbox"/> 時々弱い <input type="checkbox"/> いつも弱い
	残尿感		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも
	夜間の尿回数		回	回
	排尿障害		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(薬で調整) <input type="checkbox"/> 導尿が必要 <input type="checkbox"/> バルーン留置	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(薬で調整) <input type="checkbox"/> 導尿が必要 <input type="checkbox"/> バルーン留置
	排便障害		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 便秘(薬で調整) <input type="checkbox"/> 浣腸が必要	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 便秘(薬で調整) <input type="checkbox"/> 浣腸が必要
メモ 気になる症状や主治医に聞きたいこと				

### 症状の記録【足の症状】

日付		年月日	年月日	
10m歩行	1回目	歩数	歩	
		秒数	秒	
	2回目	歩数	歩	
		秒数	秒	
6分間歩行距離 (m)				
杖の使用状況		<input type="checkbox"/> 杖なし <input type="checkbox"/> 片手杖 <input type="checkbox"/> 両手杖	<input type="checkbox"/> 杖なし <input type="checkbox"/> 片手杖 <input type="checkbox"/> 両手杖	
納の運動障害重症度				
足の症状	足の感覚障害 (触った感覚・温度が分かりにくい)		<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 軽度あり <input type="checkbox"/> ほぼ感覚がない	<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 軽度あり <input type="checkbox"/> ほぼ感覚がない
	足のしびれ感		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある
	足の痛み (痛みの部位: )		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある
	痛みの程度 (0を「痛みなし」、10を「激痛」とした場合の、一番今の症状に近い数字を記入)			

### 症状の記録【排尿・排便の症状】

日付		年月日	年月日	
排尿・排便の症状	尿もれ		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも
	尿の勢い		<input type="checkbox"/> ふつう <input type="checkbox"/> 時々弱い <input type="checkbox"/> いつも弱い	<input type="checkbox"/> ふつう <input type="checkbox"/> 時々弱い <input type="checkbox"/> いつも弱い
	残尿感		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも
	夜間の尿回数		回	回
	排尿障害		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(薬で調整) <input type="checkbox"/> 導尿が必要 <input type="checkbox"/> バルーン留置	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(薬で調整) <input type="checkbox"/> 導尿が必要 <input type="checkbox"/> バルーン留置
	排便障害		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 便秘(薬で調整) <input type="checkbox"/> 浣腸が必要	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 便秘(薬で調整) <input type="checkbox"/> 浣腸が必要
メモ 気になる症状や主治医に聞きたいこと				

### 症状の記録【足の症状】

日付		年月日	年月日	
10m歩行	1回目	歩数	歩	
		秒数	秒	
	2回目	歩数	歩	
		秒数	秒	
6分間歩行距離 (m)				
杖の使用状況		<input type="checkbox"/> 杖なし <input type="checkbox"/> 片手杖 <input type="checkbox"/> 両手杖	<input type="checkbox"/> 杖なし <input type="checkbox"/> 片手杖 <input type="checkbox"/> 両手杖	
納の運動障害重症度				
足の症状	足の感覚障害 (触った感覚・温度が 分かりにくい)		<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 軽度あり <input type="checkbox"/> ほぼ感覚がない	<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 軽度あり <input type="checkbox"/> ほぼ感覚がない
	足のしびれ感		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある
	足の痛み (痛みの部位: )		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある
	痛みの程度 (0を「痛みなし」、 10を「激痛」とした場合の、 一番今の症状に近い 数字を記入)			

### 症状の記録【排尿・排便の症状】

日付		年月日	年月日
排尿・排便の 状態	尿もれ	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも
	尿の勢い	<input type="checkbox"/> ふつう <input type="checkbox"/> 時々弱い <input type="checkbox"/> いつも弱い	<input type="checkbox"/> ふつう <input type="checkbox"/> 時々弱い <input type="checkbox"/> いつも弱い
	残尿感	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも
夜間の尿回数	回	回	
排尿障害	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(薬で調整) <input type="checkbox"/> 導尿が必要 <input type="checkbox"/> バルーン留置	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(薬で調整) <input type="checkbox"/> 導尿が必要 <input type="checkbox"/> バルーン留置	
排便障害	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 便秘(薬で調整) <input type="checkbox"/> 浣腸が必要	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 便秘(薬で調整) <input type="checkbox"/> 浣腸が必要	
メモ 気になる症状や 主治医に聞きたいこと			

### 症状の記録【足の症状】

日付		年月日	年月日	
10m歩行	1回目	歩数	歩	
		秒数	秒	
	2回目	歩数	歩	
		秒数	秒	
6分間歩行距離 (m)				
杖の使用状況		<input type="checkbox"/> 杖なし <input type="checkbox"/> 片手杖 <input type="checkbox"/> 両手杖	<input type="checkbox"/> 杖なし <input type="checkbox"/> 片手杖 <input type="checkbox"/> 両手杖	
納の運動障害重症度				
足の症状	足の感覚障害 (触った感覚・温度が 分かりにくい)		<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 軽度あり <input type="checkbox"/> ほぼ感覚がない	<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 軽度あり <input type="checkbox"/> ほぼ感覚がない
	足のしびれ感		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある
	足の痛み (痛みの部位: )		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 時々ある <input type="checkbox"/> 常にある
	痛みの程度 (0を「痛みなし」、 10を「激痛」とした場合の、 一番今の症状に近い 数字を記入)			

### 症状の記録【排尿・排便の症状】

日付		年月日	年月日
排尿・排便の 状態	尿もれ	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも
	尿の勢い	<input type="checkbox"/> ふつう <input type="checkbox"/> 時々弱い <input type="checkbox"/> いつも弱い	<input type="checkbox"/> ふつう <input type="checkbox"/> 時々弱い <input type="checkbox"/> いつも弱い
	残尿感	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> いつも
夜間の尿回数	回	回	
排尿障害	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(薬で調整) <input type="checkbox"/> 導尿が必要 <input type="checkbox"/> バルーン留置	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(薬で調整) <input type="checkbox"/> 導尿が必要 <input type="checkbox"/> バルーン留置	
排便障害	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 便秘(薬で調整) <input type="checkbox"/> 浣腸が必要	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 便秘(薬で調整) <input type="checkbox"/> 浣腸が必要	
メモ 気になる症状や 主治医に聞きたいこと			

### 治療内容及び検査記録

処方されたお薬の内容や使い方について書いてください。

日付	年	月	日	日付	年	月	日
インターフェロン	日に		回	インターフェロン	日に		回
	1回	単位服用			1回	単位服用	
ステロイド	日に		回	ステロイド	日に		回
	1回	mg服用			1回	mg服用	
その他				その他			

検査の内容とその結果を書いてください。

年 月 日		年 月 日	
実施医療機関名		実施医療機関名	
血液検査		血液検査	
白血球数	/ $\mu$ l	白血球数	/ $\mu$ l
リンパ球数	%	リンパ球数	%
可溶性IL-2受容体	u/ml	可溶性IL-2受容体	u/ml
ウイルス量	%	ウイルス量	%
髄液検査		髄液検査	
細胞数	/ $\mu$ l	細胞数	/ $\mu$ l
総蛋白	mg/dl	総蛋白	mg/dl
IgG	mg/dl	IgG	mg/dl
ネオプテリン	pmol/ml	ネオプテリン	pmol/ml
CXCL10	pg/ml	CXCL10	pg/ml
画像検査 (MRI) 撮影部位に○を付けてください		画像検査 (MRI) 撮影部位に○を付けてください	
部位 (頭部・頸髄・胸髄・腰髄)		部位 (頭部・頸髄・胸髄・腰髄)	

### 治療内容及び検査記録

処方されたお薬の内容や使い方について書いてください。

日付	年	月	日	日付	年	月	日
インターフェロン	日に		回	インターフェロン	日に		回
	1回	単位服用			1回	単位服用	
ステロイド	日に		回	ステロイド	日に		回
	1回	mg服用			1回	mg服用	
その他				その他			

検査の内容とその結果を書いてください。

年 月 日		年 月 日	
実施医療機関名		実施医療機関名	
血液検査		血液検査	
白血球数	/ $\mu$ l	白血球数	/ $\mu$ l
リンパ球数	%	リンパ球数	%
可溶性IL-2受容体	u/ml	可溶性IL-2受容体	u/ml
ウイルス量	%	ウイルス量	%
髄液検査		髄液検査	
細胞数	/ $\mu$ l	細胞数	/ $\mu$ l
総蛋白	mg/dl	総蛋白	mg/dl
IgG	mg/dl	IgG	mg/dl
ネオプテリン	pmol/ml	ネオプテリン	pmol/ml
CXCL10	pg/ml	CXCL10	pg/ml
画像検査 (MRI) 撮影部位に○を付けてください		画像検査 (MRI) 撮影部位に○を付けてください	
部位 (頭部・頸髄・胸髄・腰髄)		部位 (頭部・頸髄・胸髄・腰髄)	

病院から渡された検査結果やお薬シールを貼る欄としてお使い下さい。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「HAMの新規医薬品開発に関する研究」  
特定非営利活動法人 日本からHTLVウイルスをなくす会 全国HAM患者友の会「アトムの会」  
平成25年3月 初版

【添付資料 3】

講演資料







## V. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山野嘉久	HAM (HTLV-1関連脊髄症)	大生定義	すべての内科医が知っておきたい神経疾患の診かた、考え方とその対応	羊土社	東京	2013	279-281 / 373
Saito M.	HTLV-1.	Stanley Maloy, Kelly Hughes	Encyclopedia of Genetics 2nd Edition	Elsevier	Oxford, UK	2013	in press
辻野 彰、中村龍文	ヒトTリンパ球向性ウイルス脊髄症(HAM)	小林祥泰、水澤英洋	神経疾患 最新の治療 2012-2014	南江堂	東京	2012	271-273

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tamai Y., Hasegawa A., Takamori A., Sasada A., Tanosaki R., Choi I., Utsunomiya A., Maeda Y., Yamano Y., Eto T., Koh K., Nakamae H., Suehiro Y., Kato K., Takemoto S., Okamura J., Uike N., Kannagi M.	Potential contribution of a novel Tax epitope-specific CD4+ T cells to graftversus-Tax effects in adult T-cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Journal of Immunology		in press	2013
Yamano Y., Sato T.	Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	Frontiers in Virology	3(389)	1-10	2012
Satou Y, Utsunomiya A, Tanabe J, Nakagawa M, Nosaka K, Matsuoka M.	HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3+CD4+ T cells in virus-infected individuals.	Retrovirology	9	46	2012

Nakamura H, Horai Y, Tokuyama A, Yoshimura S, Nakajima H, Ichinose K, Yamasaki S, Nakamura T, Hayashi T, Kawakami A.	HTLV-I virological and histopathological analysis in two cases of anti-centromere antibody-seropositive Sjögren's syndrome.	Mod Rheumatol		Epub ahead of print	2012
Enose-Akahata Y., Matsuura E., Tanaka Y., Oh U., Jacobson S.	Minocycline modulates antigen-specific CTL activity through inactivation of mononuclear phagocytes in patients with HTLV-I associated neurologic disease.	Retrovirology	9(16)	1-14	2012
Adachi T., Tanaka R., Kodama A., Saito M., Takahashi Y., Ansari A.A., Tanaka Y.	Identification of a unique CXCR4 epitope whose ligation inhibits infection by both CXCR4 and CCR5 tropic human immunodeficiency type-I viruses.	Retrovirology	8	84	2012
Saito M., Bangham C.R.	Immunopathogenesis of Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) -associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): Recent perspectives.	Leukemia Research and Treatment		Article ID: 259045	2012
山野嘉久、 佐藤知雄	HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の病態・治療とバイオマーカー	日本臨牀		in press	2013
山野嘉久、 佐藤知雄、 宇都宮與	HTLV-1関連脊髄症 (HAM)	日本臨牀		in press	2013
山野嘉久、 佐藤知雄、 安藤仁、 新谷奈津美、 八木下尚子	HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の治療法を確立していくために—その現状と展望—	日本臨牀	70(4)	705-713	2012
中川正法	ウイルス感染と神経疾患	医学と薬学	68(3)	385-392	2012
松浦英治、 久保田龍二 樋口逸郎	HTLV-1と筋炎	Clinical neuroscience	30(3)	322-333	2012
齊藤峰輝	HTLV-1関連脊髄症の病因と病態	神経感染症	17(1)	122-131	2012

## VI. 研究成果の刊行物・別刷



# Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis

Yoshihisa Yamano\* and Tomoo Sato

Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan

## Edited by:

Toshiki Watanabe, The University of Tokyo, Japan

## Reviewed by:

Marcelo J. Kuroda, Tulane University, USA

Keiji Ueda, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan

## \*Correspondence:

Yoshihisa Yamano, Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, 2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki, Kanagawa 216-8512, Japan.  
e-mail: yyamano@marianna-u.ac.jp

Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1), a human retrovirus, is the causative agent of a progressive neurological disease termed HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). HAM/TSP is a chronic inflammatory disease of the central nervous system and is characterized by unremitting myelopathic symptoms such as spastic paraparesis, lower limb sensory disturbance, and bladder/bowel dysfunction. Approximately 0.25–3.8% of HTLV-1-infected individuals develop HAM/TSP, which is more common in women than in men. Since the discovery of HAM/TSP, significant advances have been made with respect to elucidating the virological, molecular, and immunopathological mechanisms underlying this disease. These findings suggest that spinal cord invasion by HTLV-1-infected T cells triggers a strong virus-specific immune response and increases proinflammatory cytokine and chemokine production, leading to chronic lymphocytic inflammation and tissue damage in spinal cord lesions. However, little progress has been made in the development of an optimal treatment for HAM/TSP, more specifically in the identification of biomarkers for predicting disease progression and of molecular targets for novel therapeutic strategies targeting the underlying pathological mechanisms. This review summarizes current clinical and pathophysiological knowledge on HAM/TSP and discusses future focus areas for research on this disease.

**Keywords:** epidemiology, diagnosis, HAM/TSP, HTLV-1, pathogenesis, prognosis, retrovirus, treatment

## EPIDEMIOLOGY

Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1), the first human retrovirus discovered (Poesz et al., 1980), infects approximately 10–20 million people worldwide (de Thé and Bomford, 1993). Endemic areas of HTLV-1 infection include the Caribbean, southern Japan, Central and South America, the Middle East, Melanesia, and equatorial Africa (Blattner and Gallo, 1985; Gessain and de Thé, 1996). Although majority of the infected individuals remain lifelong asymptomatic carriers, approximately 0.25–3.8% develop a progressive neurological disease termed HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP; de Thé et al., 1985; Osame et al., 1986a) and 2–5% develop an aggressive mature T cell malignancy termed adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL; Uchiyama et al., 1977; Hinuma et al., 1981). HAM/TSP is two to three times more common in women than men. In a prospective cohort analysis, the onset period after infection ranged from 4 months to 30 years (median, 3.3 years; Maloney et al., 1998). HTLV-1 is primarily transmitted by breast feeding, but also spread via sexual intercourse, blood transfusion, and sharing of needles. While ATLL is mainly associated with breast feeding, HAM/TSP can be occurred in infected individuals of any route of transmission (Sugiyama et al., 1986; Tajima et al., 1987; Osame et al., 1990a; Krämer et al., 1995; Maloney et al., 1998). In Japan, nationwide routine screening of the anti-HTLV-1 antibody for blood donations is conducted after the high incidence of HAM/TSP in recipients of blood transfusion reported in 1986 (Osame et al.,

1986b) and such screening has proven to be an effective way of curbing transfusion-related infection (Kamihira et al., 1987). In Japan, the lifetime risk of developing HAM/TSP among approximately one million HTLV-1-infected individuals is 0.25% (Kaplan et al., 1990). The lifetime risk of HAM/TSP in the estimated 22,000 HTLV-1-infected individuals in England is 3% (Tosswill et al., 2000). Seroprevalence of HTLV-I in blood donors in the United States is 1 per 10,000 individuals. A recent study estimates that approximately 266,000 individuals are infected with HTLV-1 or 2, and that there are likely more than 3600 people in the United States with unrecognized HAM/TSP (Orland et al., 2003).

## CLINICAL FEATURES

HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis mainly presents as a slowly progressive spastic paraparesis with neurogenic bladder disturbance (Nakagawa et al., 1995; Araújo et al., 1998). The first major symptoms are typically gait disturbance, tendency to fall, stumbling, leg weakness, back pain, bladder/bowel, and sexual dysfunction, which are usually insidious but occasionally occur abruptly over weeks. Symptoms in the lower limbs are mostly symmetrical. Neurogenic bladder symptoms such as urinary frequency, urgency, incontinence, and/or retention are very common and seen very early in the course of the disease; sometimes, these symptoms precede the development of paraparesis by many years. The patients have a spastic gait with weakness of the lower limbs, which is most evident proximally. Hyperreflexia of the lower limbs

is commonly seen, often accompanied by clonus and Babinski's sign, and hyperreflexia of upper limbs is occasionally observed in some patients. Upper limb power is usually retained throughout the course of the disease. Sensory disturbance – typically paresthesia of the feet and occasionally of the hands – is observed in some HAM/TSP patients and is generally mild. Sensory level is occasionally observed at the lower thoracic spinal cord, although a clear-cut sensory level is unusual. Loss of light touch sensation and pain in the lower limbs were reported in 27–53% of patients in three clinical series, with impairment of vibration sense recorded in 3–48% of the patients (Vernant et al., 1987; Bhigjee et al., 1990; Araújo et al., 1993). Pain and numbness, usually at the lumbar level and lower limbs, is present in approximately 5–50% of the patients (Gotuzzo et al., 2004). In some cases, pain is severe and more distressing than gait disturbance. Back pain, constipation, and sexual dysfunction are also very common (Verdonck et al., 2007). The less common signs and symptoms include cerebellar signs, optic neuritis and atrophy, and nystagmus (Table 1).

**Table 1 | Clinical features of HAM/TSP.**

#### Motor Disturbance

Symptoms: gait disturbance, tendency to fall, stumbling, and leg weakness

Signs: spastic paraparesis, weakness and hyperreflexia of the lower limbs, clonus, and Babinski's sign

#### Sensory Disturbance

Symptoms: pain and numbness at the lumbar level and lower limbs and back pain

Signs: paresthesia of the feet and occasionally of the hands, sensory level at the lower thoracic spinal cord, loss of light touch sensation

#### Autonomic Dysfunction

Symptoms: urinary frequency, urgency, incontinence, retention, constipation, and sexual dysfunction

Signs: neurogenic bladder, overactive bladder, diminished peristalsis, and erectile dysfunction

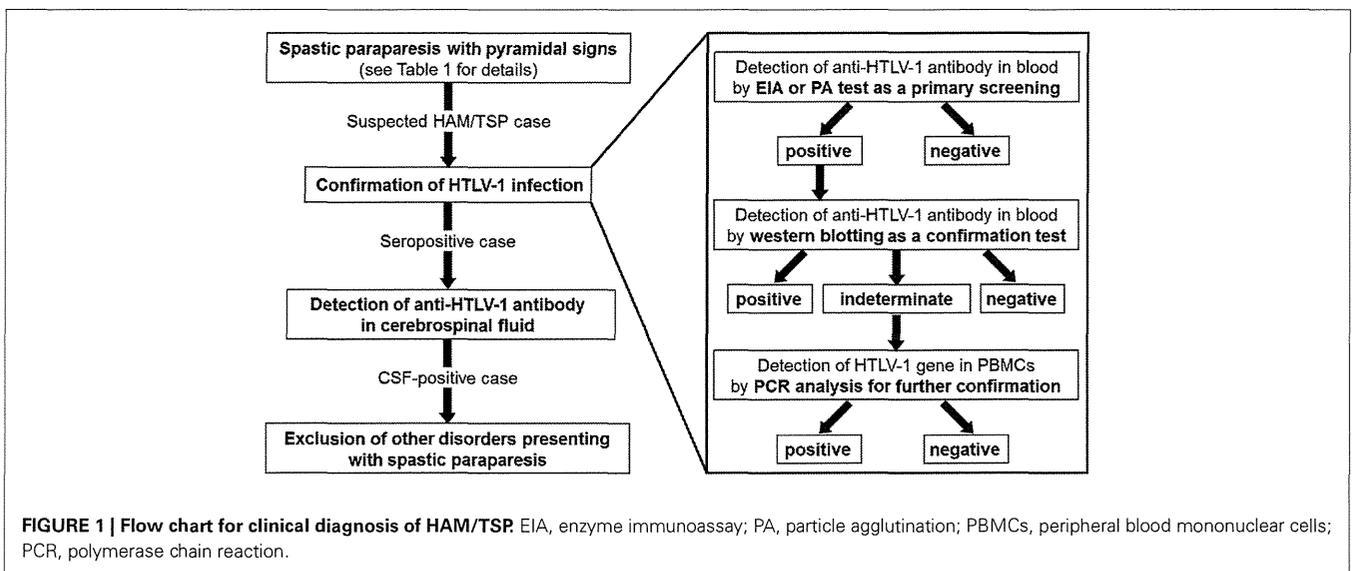
Human T-lymphotropic virus type 1 is also associated with non-neoplastic inflammatory conditions such as HTLV-1-associated uveitis (Mochizuki, 1992), Sjögren syndrome (Eguchi et al., 1992), bronchoalveolitis (Nakagawa et al., 1995), arthritis (Nishioka et al., 1989), and polymyositis (Morgan et al., 1989), in which high tissue concentrations of HTLV-1-infected T lymphocytes have been observed. Importantly, some HAM/TSP patients have more than one of these HTLV-1-associated inflammatory conditions (Nakagawa et al., 1995).

## DIAGNOSIS

The diagnosis of HAM/TSP is based upon a combination of characteristic clinical features and confirmation of HTLV-1 infection, along with exclusion of other disorders presenting spastic paraparesis (Figure 1). For confirmation of HTLV-1 infection, serological screening for HTLV-1 antibodies can be performed by using a commercially available enzyme immunoassay or particle agglutination test. Confirmatory testing for screening-positive individuals is necessary to eliminate false positives and discriminate between HTLV-1 and HTLV-2. Serological confirmation can be performed by using a commercially available western blot test. Polymerase chain reaction analysis on a blood sample may also be required if the western blot test provides some indeterminate results.

Diagnostic criteria for HAM/TSP were agreed upon by a World Health Organization (WHO) (1989; Table 2). However, a recent recommendation proposes a redefinition of the WHO diagnostic guidelines by formulating levels of ascertainment (definite, probable, and possible), where a patient with definite HAM/TSP manifests non-remitting progressive spastic paraparesis and positive serology and/or detection of proviral DNA, with other disorders being excluded (De Castro-Costa et al., 2006).

Detection of anti-HTLV-1 antibodies in cerebrospinal fluid (CSF) is necessary for the diagnosis of HAM/TSP, based on the WHO diagnostic guidelines. CSF examination revealed mild lymphocyte pleocytosis in approximately one-third of cases as well as mildly elevated protein concentration and increased



**Table 2 | World Health Organization diagnostic criteria for HAM/TSP.**

Age and sex incidence	Mostly sporadic and adult, but sometimes familial; occasionally seen in childhood; females predominant
Onset	Usually insidious but may be sudden
Main neurological manifestations	Chronic spastic paraparesis, which usually progresses slowly, sometimes remaining static after initial progression Weakness of the lower limbs, more marked proximally Bladder disturbance usually an early feature; constipation usually occurs later; impotence or decreased libido is common Sensory symptoms such as tingling, pins and needles, and burning are more prominent than objective physical signs Low lumbar pain with radiation to the legs is common Vibration sense is frequently impaired; proprioception is less often affected Hyperreflexia of the lower limbs, often with clonus and Babinski's sign Hyperreflexia of the upper limbs, positive Hoffman's and Tromner signs frequent; weakness may be absent Exaggerated jaw jerk in some patients
Less frequent neurological findings	Cerebellar signs, optic atrophy, deafness, nystagmus, other cranial nerve deficits, hand tremor, absent, or decreased ankle jerk. Convulsions, cognitive impairment, dementia, or impaired consciousness are rare Muscular atrophy, fasciculations (rare), polymyositis, peripheral neuropathy, polyradiculopathy, cranial neuropathy, meningitis, encephalopathy
Systemic non-neurological manifestations	Pulmonary alveolitis, uveitis, Sjogren's syndrome, arthropathy, vasculitis, ichthyosis, cryoglobulinemia, monoclonal gammopathy, adult T cell leukemia/lymphoma
Laboratory diagnosis	Presence of HTLV-1 antibodies or antigens in blood and CSF CFS may show mild lymphocyte pleiocytosis Lobulated lymphocytes may be present in blood and/or CSF Mild to moderate increase of protein may present in CSF

CSF, cerebrospinal fluid.

concentrations of inflammatory markers such as neopterin (Nakagawa et al., 1995; Milagres et al., 2002). These abnormalities can persist for as long as 10 years or more after symptom onset (Moreno-Carvalho et al., 1995).

Spinal cord magnetic resonance imaging (MRI) was abnormal in 3/21 (14%) patients with HAM/TSP in a small series where spinal cord atrophy was reported mainly in the thoracic region (Bagnato et al., 2005). High signal intensity and contrast enhancement with or without associated spinal cord swelling located at cervical or thoracic levels are occasionally observed (Umehara et al., 2007). It has been suggested that patients with more rapidly progressive disease who are scanned earlier in the disease course are more likely to show high signal intensity and contrast enhancement in the spinal cord on MRI, possibly because this reflects highly active spinal cord inflammation.

The differential diagnosis for HAM/TSP includes multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica (NMO), spinal cord compression (e.g., cervical spondylosis and spinal tumors), transverse myelitis, collagen vascular disease, Sjögren syndrome, hereditary spastic paraparesis, primary lateral sclerosis, subacute combined degeneration secondary to vitamin B12 and folate deficiency, human immunodeficiency virus-associated vacuolar myelopathy, neurosyphilis, and Lyme disease, among others. Differentiating, rapidly progressing HAM/TSP from NMO is important. NMO shows more rapid progression than HAM/TSP, and HAM/TSP usually does not present with optic neuritis. Importantly, from our clinical experience, HAM/TSP patients are negative for a specific diagnostic antibody for NMO termed NMO-IgG or anti-aquaporin-4 antibodies (data not published). Furthermore, differentiating HAM/TSP from primary progressive MS is occasionally

a diagnostic challenge, since the two conditions are clinically indistinguishable and the mere presence of positive HTLV-1 serology does not necessarily lead to neurological disease. This diagnostic difficulty is compounded by the fact that sometimes, white matter abnormalities are found on brain MRI of HAM/TSP patients (Kira et al., 1991; Alcindor et al., 1992; Kuroda et al., 1995). CSF pleocytosis, when present, typically falls within a similar range, and oligoclonal bands may be present in both. A recent study suggests that a high ratio of proviral DNA load in CSF to peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) may distinguish HAM/TSP from HTLV-1-infected patients with MS (Puccioni-Sohler et al., 2007). In general, HTLV-1 proviral loads measured in the CSF of HAM/TSP patients are typically greater than twice the proviral load in PBMCs (Nagai et al., 2001; Takenouchi et al., 2003), whereas the ratio of CSF to peripheral blood HTLV-1 proviral loads are typically lower in asymptomatic carriers (Lezin et al., 2005; Puccioni-Sohler et al., 2007), reflecting either recruitment or expansion of HTLV-1-infected cells in the central nervous system (CNS).

#### PATHOPHYSIOLOGY

The primary neuropathological feature of HAM/TSP is chronic meningo-myelitis of the white and gray matter, followed by axonal degeneration preferentially affecting the middle to lower thoracic cord. Histopathological studies have shown loss of myelin and axons in the lateral columns, with variable damage to anterior and posterior columns in patients with HAM/TSP. The lesions are associated with perivascular and mild parenchymal lymphocytic infiltration with the presence of foamy macrophages, proliferation of astrocytes, and fibrillary gliosis. Later in the course of the

disease, the process becomes less cellular and more atrophic. Interestingly, patients who underwent prior steroid treatment show a lesser degree of inflammation (Iwasaki, 1990; Yoshioka et al., 1993; Izumo et al., 2000). Proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interferon (IFN)- $\gamma$ , and interleukin (IL)-1 $\beta$  were detected in perivascular infiltrating cells (Umehara et al., 1994). There is no direct evidence that HTLV-1 infects neurons, astrocytes, or microglia, but infected CD4<sup>+</sup> T cells have been observed within spinal cord lesions (Matsuoka et al., 1998), and CD8<sup>+</sup> T cells directed against HTLV-1 antigens accumulate in the CSF of patients with HAM/TSP (Nagai et al., 2001; Kubota et al., 2002). Immunohistochemical analysis of affected spinal cord lesions in early-stage HAM/TSP patients revealed the presence of infiltrating CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> lymphocytes, among which CD8<sup>+</sup> cells become increasingly dominant over the duration of the illness (Umehara et al., 1993). The expression of HLA class I antigens has also been found in such lesions (Moore et al., 1989). In addition, infiltrating CD8<sup>+</sup> CTLs were positive for TIA-1, a CTL marker (Umehara et al., 1994). The number of TIA-1<sup>+</sup> cells was clearly related to the amount of proviral DNA *in situ*, and the number of infiltrating CD8<sup>+</sup> cells appeared to correlate with the presence of apoptotic cells.

Human T-lymphotropic virus type 1-1-infected CD4<sup>+</sup> T cells may primarily contribute to development of HAM/TSP, since the number of HTLV-1-infected T cells circulating in the peripheral blood is higher in patients with HAM/TSP than in asymptomatic HTLV-1-infected individuals (Nagai et al., 1998; Yamano et al., 2002); this number is even higher in the CSF of patients with HAM/TSP (Nagai et al., 2001). Recently, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup> T cells, which mainly include suppressive T cell subsets such as regulatory T (T<sub>reg</sub>) cells under healthy conditions, are the predominant viral reservoir of HTLV-1 in both ATLL and HAM/TSP (Yoshie et al., 2002; Yamano et al., 2009). Interestingly, cells of this T cell subset become Th1-like cells with overproduction of IFN- $\gamma$  in HAM/TSP, while in ATLL patients, leukemogenesis develops, and maintains the T<sub>reg</sub> phenotype. These results indicate that HTLV-1-infected T cells are increased and abnormally modified, favoring the development of HAM/TSP.

Human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients show extremely high cellular and humoral acquired immune responses, such as high frequencies of Tax-specific CD8<sup>+</sup> T cells in peripheral blood and CSF (Jacobson et al., 1990; Nagai et al., 2001); high antibody titer to HTLV-1 (Ishihara et al., 1994; Akahata et al., 2012); and increased production of proinflammatory cytokines such as IL-6, IL-12, and IFN- $\gamma$  (Furuya et al., 1999). Recently, overexpression of a subset of IFN-stimulated genes in HAM/TSP patients was demonstrated using systems biology approaches (Tattermusch et al., 2012).

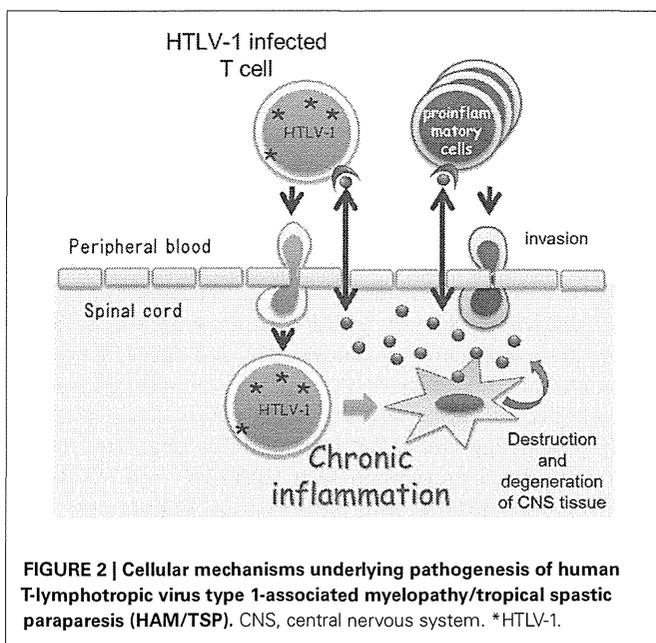
While the acquired immune response is accelerated, HAM/TSP patients demonstrate reductions in the amount and efficacy of cellular components of innate immunity; this is vital for regulating the immune response against general viral infections and cancers. The numbers and functions of CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> natural killer (NK) cells in HAM/TSP patients are significantly lower than those observed in healthy controls (Yu et al., 1991; Azakami et al., 2009). In addition, HAM/TSP patients also have a decreased frequency of invariant natural killer T (iNKT)

cells in peripheral blood (Azakami et al., 2009; Ndhlovu et al., 2009).

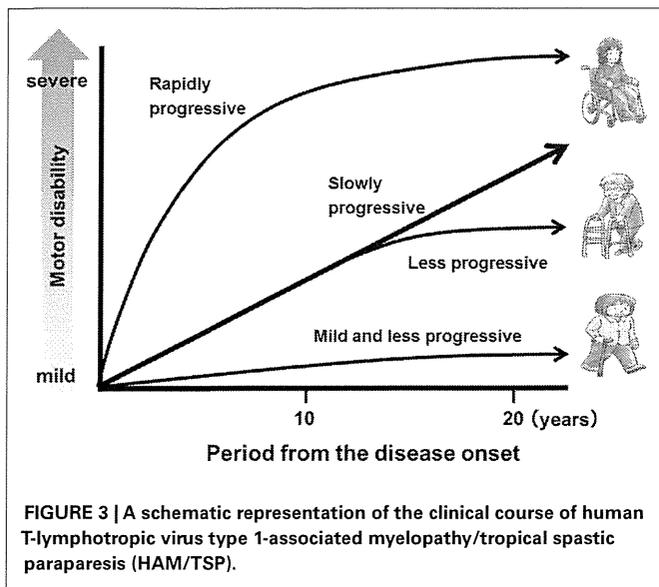
Although the exact cellular and molecular events underlying the induction of chronic inflammation in the spinal cord by HTLV-1 are still unclear, the most widely accepted hypothesis is that HAM/TSP is the result of “bystander damage” (Ijichi et al., 1993; Nagai et al., 2001; Osame, 2002). The sequence of events leading to bystander damage may be as follows. Activation of HTLV-1-infected CD4<sup>+</sup> T cells induce high-migration activity (Furuya et al., 1997; Kambara et al., 2002) and allows the migration of infected CD4<sup>+</sup> T cells across the blood–brain barrier from the peripheral blood to the CNS. Migrated HTLV-1-infected CD4<sup>+</sup> T cells start to express viral antigens, including Tax, and secrete proinflammatory cytokines such as IFN- $\gamma$  (Hanon et al., 2001; Kambara et al., 2002), which stimulate the resident cells to produce multiple chemokines. These chemokines recruit more proinflammatory cells including HTLV-1-infected CD4<sup>+</sup> T cells and HTLV-1-specific CD8<sup>+</sup> T cells that are preferentially recruited and/or expanded in the CNS. Thus, HTLV-1-specific immune responses and secondary inflammations inflated in the CNS may lead to the subsequent CNS damage (Figure 2).

## PROGNOSIS

The symptoms usually begin during adulthood, most frequently after the age of 40 years (range, 6–75 years). The disease usually progresses slowly without remission. However, there is a subgroup of patients with rapid progression who are unable to walk within 2 years, and another subgroup of patients with very mild progression (Nakagawa et al., 1995; Gotuzzo et al., 2004; Olindo et al., 2006; Lima et al., 2007; Martin et al., 2010). Indeed, in HAM/TSP, the clinical course and rate of progression may vary greatly among patients (Figure 3). In a study of 123 patients with a 14-year follow-up, the median time from symptom onset to need for unilateral walking aid was 6 years; bilateral walking, 13 years; and wheelchair dependence, 21 years. Nineteen of those 123 patients died



**FIGURE 2 | Cellular mechanisms underlying pathogenesis of human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). CNS, central nervous system. \*HTLV-1.**



CSF cell count, neopterin concentration, and CSF levels of C-X-C motif chemokine 10 are well correlated with disease progression over 4 years, better even than HTLV-1 proviral load in PBMCs (manuscript in preparation). A prospective study to determine whether these indicators are useful as prognostic biomarkers will be necessary.

### TREATMENT

Since the discovery of HAM/TSP, various therapeutic approaches have been used for HAM/TSP patients. However, no effective therapeutic strategy has been established thus far. Because induction of chronic inflammation by HTLV-1-infected T cells in the spinal cord is considered the major pathogenic mechanism underlying HAM/TSP, anti-inflammatory, or antiviral therapies have been tested. Clinical improvements in open-label studies have been reported for a number of agents including corticosteroids (Nakagawa et al., 1996), danazol (Harrington Jr. et al., 1991), pentoxifylline (Shirabe et al., 1997), and IFN- $\beta$ 1 (Oh et al., 2005). With the exception of IFN- $\alpha$  (Izumo et al., 1996), however, these drugs lack evidence required to merit strong recommendation for their use in HAM/TSP. The role of IFN- $\alpha$  in HAM/TSP is also not clear, as no study has conclusively shown its long-term benefit. Here, I summarize the results of recent trials and discuss the need for the identification of novel drug targets (Table 3).

Soon after the definition of HAM/TSP, corticosteroids were reported to decelerate the progression of this disease (Osame et al., 1990b). In a large-scale case series study (Nakagawa et al., 1996), oral prednisolone was effective in 81.7% of 131 patients, with 69.5% of the 131 patients showing more than one grade of improvement, as determined by Osame's motor disability scale. Furthermore, oral prednisolone therapy decreased the concentration of neopterin, which is an inflammatory marker of HAM/TSP, in CSF (Nakagawa et al., 1996). A recent open-cohort study of 39 patients with HAM/TSP with a mean follow-up of 2.2 years showed an improvement in overall disability following pulsed intravenous methylprednisolone (Croda et al., 2008). However, a few studies reported no such benefit (Kira et al., 1991; Araújo et al., 1993), and there has been no randomized clinical trial. Although steroidal therapy is not recognized as a radical therapy since it does not eliminate the HTLV-1-infected cells, in practice, steroids are the most commonly prescribed drug, despite the poor evidence for their efficacy. This is probably because some patients experience highly active inflammation or there is a significant inflammatory phase relatively early in disease. Since the clinical course and disease activity of HAM/TSP vary among patients (Figure 3), the treatment plan should be designed based on the patient's background such as activity or phase of the disease.

It is also notable that some patients' condition worsened after the dose of prednisolone was reduced, and hence, these patients remain dependent on drug administration (Nakagawa et al., 1996). In my research group, we had similar experiences; we found that such patients usually have high inflammatory levels in CSF, which increase even more as the clinical situation worsens after the dose of prednisolone is decreased. Since long-term use of prednisolone therapy is not desirable due to its variety of side effects, the development of steroid-sparing agents is urgently required for these patients. Candidate steroid-sparing agents could be

due to complications of HAM/TSP, and the mean age at death was approximately 15 years shorter than the life expectancy in the cohort area (Olindo et al., 2006). In a study of 48 patients with a 15-year follow-up, the median time from symptom onset to the need for unilateral walking aid was 11 years; bilateral walking, 11.2 years; and wheelchair dependence, 18 years. The conditions of 3 of these 48 patients worsened rapidly, and they were unable to walk within 2 years, while in six patients, the progression was slow or the condition did not worsen; 5 of the 48 patients died, and the median age at death was 57 years (range, 36–78 years). Importantly, a timed 10-m walk was found to be a more sensitive scale to identify motion deterioration and recognize patients in need of therapeutic intervention (Martin et al., 2010). In terms of vital prognosis, it is also important to recognize that HAM/TSP patients have a risk to develop ATLL (Tamiya et al., 1995).

Since HAM/TSP is a chronic progressive neurological disease, the progression of clinical disease is usually subtle; this hampers the evaluation of disease progression even over the course of a year. Therefore, information about quantitative biomarkers associated with disease prognosis and disease activity is important for assessing the effect of therapy as well as conducting clinical trials of novel therapeutics with statistically significant endpoints. Although few well-designed studies have evaluated the usefulness of potential biomarkers as surrogate markers, accumulating evidence supports the relationship between HTLV-1 proviral load and long-term disease prognosis. Indeed, in a study with 100 untreated HAM/TSP patients, a significant association was demonstrated between higher HTLV-1 proviral load and poor long-term prognosis (Olindo et al., 2005); later, the authors confirmed this result in a bigger cohort (Olindo et al., 2006). Analysis of observational studies also showed a relationship between HTLV-1 proviral load and disease prognosis (Matsuzaki et al., 2001; Takenouchi et al., 2003). Older age at onset has also been demonstrated to be associated with poor long-term prognosis (Nakagawa et al., 1995; Matsuzaki et al., 2001; Olindo et al., 2006). In terms of biomarkers of disease activity, recent work by our research group showed that