

# 原发性进展性多发性硬化的自然病程

## The natural history of primary progressive multiple sclerosis

Marcus Koch, MD, PhD  
Elaine Kingwell, PhD  
Peter Rieckmann, MD  
Helen Tremlett, PhD

Address correspondence and reprint requests to Dr. Marcus Koch, Department of Neurology, University Medical Center Groningen, Hanzplein 1, 9713 GZ Groningen, the Netherlands  
m.w.koch@neuro.umcg.nl

### 摘要

**背景：**原发性进展性多发性硬化 (PPMS) 是多发性硬化 (MS) 中预后最差的亚型，目前尚无有效的治疗方法。以前英国哥伦比亚 MS 资料库的分析曾质疑 PPMS 的快速进展，但是没能确定预测疾病进展的指标。在此，我们更新了以前的 PPMS 队列，并对这些病例进行了回顾性研究。

**方法：**我们对 PPMS 患者，应用 Kaplan-Meier 生存分析和 Cox 回归模型来分析性别、起病年龄、首发症状的时间、和到达扩展的残疾状态评分量表 (EDSS)6.0 分时的年龄对疾病的影响。

**结果：**5779 例 MS 的患者，552(10%) 例有 PPMS。到达 EDSS 6.0 的平均时间是 14.0 年 (95% CI 11.3-16.7)，达到 EDSS 6.0 的平均年龄是 58.6 岁 (95% CI 56.8-60.3)。首发感觉症状与更长期的时间和更大的年龄达到 EDSS 6.0 相关 [多变量危险率 0.55(95% CI 0.35-0.87) 和 0.54(0.35-0.85)]。更年轻起病与更长时间但是更年轻达到 EDSS 6.0 相关。性别和其他起病症状与这些结果不相关。50 个 PPMS 的患者 (9%) 达到良性 MS 的标准 (10 年的病程，EDSS $\leq$ 3.0)。

**结论：**在原发进展性多发性硬化中，我们确定了 2 个预测较慢疾病病程的指标。感觉症状起病既与更长时间和更大年龄达到 EDSS 6.0 相关。更年轻起病年龄与更长时间到达 EDSS 6.0 相关，但是起病年龄早往往在更年轻达到 EDSS 6.0。

NEUROLOGY 2009;73:1996-2002 孙林娟译；秦朝晖校

### 缩略词

BCMS= 英国哥伦比亚多发性硬化；CI= 可信区间；EDSS= 扩展残疾量表；MS= 多发性硬化；PPMS= 原发进展性多发性硬化

原发性进展性多发性硬化 (PPMS) 具有预后最差的疾病过程。尽管免疫调控药物对于缓解-复发型多发性硬化具有一些治疗作用，但是目前对于 PPMS 还没有有效的治疗方法<sup>[1]</sup>。

PPMS 的长期自然病程在以前已经被研究过<sup>[2-6]</sup>，但是相对稀少的疾病过程使得研究局限在小的队列研究，这使得对于可能预测疾病指标的研究比缓解-复发型 MS 要困难的多。

目前对于 PPMS 的残疾进展速度是不确定的：早期的研究显示 PPMS 具有快速进展的过程，最新的一项研究是英国哥伦比亚多发性硬化队列研究，结果显示 PPMS 的病程比以前报道的要缓慢的多<sup>[5]</sup>。在随机对照临床试验中，疾病自然病程的进展对试验设计至关重要。最近，一项大样本随机对照临床试验失败了，其部分原因就是由于研究者根据以往基于疾病自然病程的研究，预计 PPMS 进展较快，但实际上疾病进展却比预计得要慢得多<sup>[7]</sup>。

大多数研究疾病进程的研究都把起病到达某个界定的残疾水平的时间作为评价预后的指标，但是由于 MS 是终生的疾病，病程通常持续几十年，患者到达某种残疾水平的年龄也非常重要。

对于这个研究，我们选择大样本的 PPMS 人群，研究对于影响残疾累积和残疾水平年龄的可能预测指标。

### 方法

#### 临床资料

临床资料来源于英国哥伦比亚多发性硬化 (BCMS) 数据库，4 个英国哥伦比亚多发性硬化诊所的

From the Faculty of Medicine (M.K., E.K., P.R., H.T.), Division of Neurology, University of British Columbia, Vancouver, Canada; and Department of Neurology (M.K.), University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands.

Disclosure: Author disclosures are provided at the end of the article.

纵向数据库,涵盖了加拿大,英国哥伦比亚省超过80%的多发性硬化患者<sup>[89]</sup>。对于这个普通病例的回顾性队列研究,我们选择了所有符合 Poser 诊断标准<sup>[10]</sup>的临床诊断的MS患者,从1980年9月到2003年7月31日进入数据库的上述患者,这些患者在第一次访问 BCMS 诊所时被记录的残疾水平低于 EDSS 6.0。PPMS 疾病过程临床定义为从起病开始在整个疾病过程中没有明显复发的进行性疾病过程<sup>[11]</sup>。在患者第一次访问 BCMS 诊所时记录的性别、起病年龄、首发症状(运动、感觉、视神经病和小脑/共济失调/脑干)从这个数据库中提取。起病年龄被分为4个级别: <30岁, 30~<40岁, 40~<50岁, ≥50岁。主要的结果评价是起病时间到达一个衡量残疾水平,即 EDSS<sup>[12]</sup>或残疾水平量表(一直被应用到八九十年代中期)<sup>[13]</sup>评分为6.0;两个量表是相互换用的。多数的残疾评分为前瞻性记录,由神经科医生按预定标准形式记录,作为患者每次随访的常规临床观察项目;少数为回顾性记录,从回顾患者的记录中得到残疾评分。EDSS 6.0的残疾水平被规定为“测定”,如果首次随访后的某次评分等于或高于6.0,或者首次评分达到6.0后至少150天后评分至少1次(等于或高于6.0),患者将被认为是“测定”。

为进一步分析,我们得出了达到“良性MS”诊断标准的患者数目(一个EDSS 3.0或低于3.0至少是10年的病程)。

#### 统计分析

用Kaplan-Meier生存分析研究从起病到测定EDSS 6.0的时间和测定EDSS 6.0的年龄。存活时间的组间差异用log-rank检验进行比较。另外,我们建立了多变量Cox回归模型,用到达EDSS 6.0

的时间和年龄作为自变量。协变量包括性别、起病症状、起病到EDSS 6.0的时间,性别和起病症状到EDSS 6.0的年龄。当评价达到EDSS 6.0的年龄时,起病年龄未作为模型的协变量,因为在每个病例中,它的数值必然小于结果。模型采用起病年龄进行分层。我们还应用log-minus-log曲线和Schoenfeld残差检验,对多变量模型中可能存在的违反比例危险进行假设性检验。

我们应用“最大保存”和“最小保存”方案进行灵敏度分析,那些由于已经达到EDSS 6.0而从队列中剔除的患者被纳入到用他们到达测定EDSS的时间作为起病时间(最大保存方案)或他们最后随访的时间(最小保存方案)的分析。

尽管这个研究没有设计到评价出生队列研究,换言之,即不同时间出生的患者疾病的过程也许是不同的,我们进行了探索性的分析,通过患者出生年代进行分层,出生在1930年以前,1930-1939,1940-1949,1950年和以后,在这些组中比较EDSS 6.0的时间。

所有统计分析应用SPSS 16.0统计软件分析(SPSS Inc., Chicago, IL)。

#### 标准诊断记录的批准,登记和患者知情同意

这项研究由英国哥伦比亚大学临床研究伦理委员会批准。所有患者对应用他们的资料都签署了知情同意书。

## 结果

### 患者队列

5779名诊断为MS的患者,552(10%)名PPMS患者。109名患者在首次访问时残疾水平已经达到6.0,这些患者被排除于队列研究。19名合格的患者从主要分析起病时间到EDSS 6.0中被排除,因为他们几乎没有记录EDSS评分来决定终点时间。剩下的424名患者被包括在主要分析。表1中显示了被纳入和排除患者的人口统计学情况。排除的患者中女性较多,但在随访的期限,首次就诊时间,纳入和排除患者的起病年龄之间没有差异(表1)。

在达到EDSS 6.0以前或后来的随访,仅仅有8名患者应用了免疫调节剂治疗:5个接受格拉默醋酸盐的治疗,2个应用盐酸米托蒽醌治疗,1个接受克拉屈滨治疗。考虑到很少患者接受免疫调节剂的治疗,在这个研究中,我们没有考虑这些治疗带来的影响。

表1 研究队列和排除人群间的人口学资料比较

	所有PPMS患者	研究队列	排除患者	P值
例数, n	552	424	128	—
女/男	293/259	215/209	78/50	0.04*
起病年龄*, 中位数(IQR), y	41.8 (33.0-49.7)	41.9 (33.0-49.4)	41.2 (33.1-50.1)	0.51*
首次就诊时间, 中位数(IQR), y	7.7 (3.6-14.8)	7.3 (3.5-13.8)	9.4 (4.3-17.1)	0.07*
首发到最后一次随访的时间*, 中位数(IQR), y	12.9 (7.4-20.5)	13.1 (7.5-20.7)	12.4 (6.3-20.0)	0.55*

\*失访1例

\*完成正确实验

\*Mann-Whitney检验

PPMS=原发性进行性多发性硬化; IQR=四分位数间距



**表2** 在原发性进行性多发性硬化中通过有效的危险因素应用Kaplan-Meier评价EDSS 6.0的时间和年龄

因素	n	达到EDSS 6.0的时间 中位数(95%CI)	P值	达到EDSS 6.0的年龄 中位数(95%CI)	P值
总数	424	14.0 (11.3-16.7)	-	58.6 (56.8-60.3)	-
性别					
女	215	12.0 (9.0-15.0)	0.27	57.5 (54.8-60.2)	0.40
男	209	15.6 (13.0-18.3)		60.4 (57.8-62.8)	
起病年龄, y					
<30	77	19.7 (11.5-28.0)	0.004	46.6 (40.3-52.8)	<0.0005
30 to <40	106	13.5 (11.0-16.0)		48.3 (46.2-50.6)	
40 to <50	144	13.0 (10.9-15.1)		58.8 (55.9-61.7)	
50及以上	97	11.8 (5.9-17.6)		70.1 (65.9-74.3)	
起始症状					
运动					
无	130	17.6 (14.4-20.7)	0.02	59.0 (53.8-64.2)	0.94
有	294	12.0 (9.8-14.2)		58.5 (57.1-60.3)	
感觉					
无	334	12.2 (10.6-13.8)	0.008	57.7 (56.0-59.4)	0.02
有	90	20.6 (17.7-23.4)		63.6 (56.0-71.2)	
CAB					
无	406	14.0 (11.5-16.5)	0.34	59.6 (56.8-60.3)	0.89
有	18	17.6 (9.7-25.4)		*	
ON					
无	405	14.00 (11.5-16.5)	0.24	58.8 (57.1-60.5)	0.39
有	19	11.6 (2.8-20.4)		52.4 (46.0-58.9)	

\*中位数没有得到, 因为超过50%的患者在最后一轮的随访时失访  
EDSS, 扩展残疾量表; CI, 可信区间; CAB, 小脑病变, 共济失调, 或脑干病变; ON, 视神经病变

4个患者不知道起始症状, 纳入到被标记为缺失起始症状的分析; 排除不知道起始症状的患者没有改变结果。回顾时间到EDSS 6.0是113名患者(27%)。

#### 卡普兰-迈耶(Kaplan-Meier)生存曲线分析

表2中显示的是卡普兰-迈耶生存曲线分析的结果。到达EDSS 6.0的平均时间是14.0年(95% CI 11.3-16.7), EDSS 6.0的平均年龄是58.6岁(95% CI 56.8-60.3)。患者起病越早, 达到EDSS 6.0的时间越长( $P=0.004$ ; 图1)。感觉症状起病的患者( $P=0.008$ ; 图2)和没有运动症状起病的患者( $P=0.02$ )都是经过更长的时间到达EDSS 6.0。灵敏度对于观察的、对于达到测定EDSS 6.0的时间和年龄的最大保存和最小保存方案之间分析没有显示显著差异(表e-1在神经病学网站www.neurology.org)。在到达EDSS 6.0的时间比较, 应用出生时间的分层分析没有显示任何出生队列影响的证据(表e-2)。

更年轻的起病年龄与更年轻的达到EDSS 6.0具有相关性( $P<0.0005$ ; 图1)。以感觉症状起病的患者达到EDSS 6.0的年龄要晚一些( $P=0.02$ ; 图2)。

#### 多变量回归模型

表3显示了多变量Cox回归模型分析的结果。感觉症状起病与更长的时间和更大的年龄达到EDSS 6.0具有相关性(多变量风险比0.55[95% CI 0.35-0.87]和0.54 [0.35-0.85])。更年轻起病与更长的时间达到EDSS 6.0 (0.55 (0.35-0.87) 具有相关性。性别和其他起始症状与这些结果没有相关性。我们应用log-mimms-log 图表和Schoenfeld残差对所有模型进行研究, 在违反比例危险假设性检验指标没有得到证据。

#### 疾病进展的差异性

在存活评价中有明显的差异。而25%的患者用了少于7.8年的时间达到了EDSS 6.0和年龄在49岁时(第一个四分位数评价来源于Kaplan-Meier曲线), 25%的患者最慢病程进展达到这个结果用了超过27年和年龄在70.2岁(最后的四分位数)。

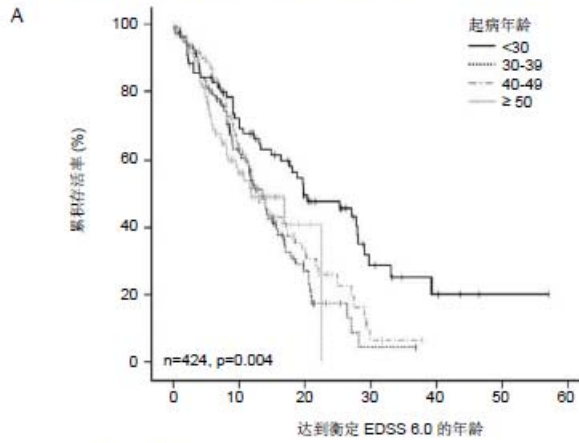
#### “良性PPMS”

大多数患者(381/533, 69%)在首次就诊时已经达到或超过EDSS 3.0。我们确定50个患者(552名总的队列研究患者中的9%)达到“良性MS”的标准。

#### 讨论

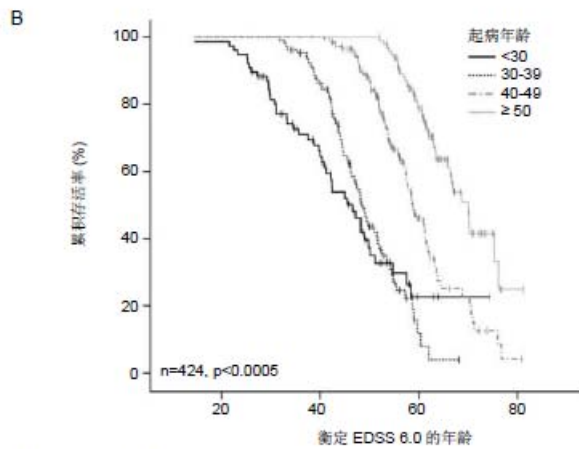
在这个研究中, 我们发现比以前已经报道的研究中相对较缓慢的进展到EDSS 6.0的病程。与Lyon研究( $n=282$ )<sup>[3]</sup> 7.1年, London研究和Ontario研究( $n=216$ )<sup>[4]</sup> 大概8.5年相比, 我们的MS患者用了14年的时间达到EDSS 6.0。在这些研究中的显著差异很难理解。一个解释可能是不同的环境影响导致了一种当地的PPMS形式, 这种形式较其他形式进展更快。另外的原因可能是我们的研究比其他2个大样本研究时间上更近, 这种不同可能反应了PPMS进程的一个时代性变化。有趣的是, 一个最近的PPMS研究发现进展率相似于我们以前的研究<sup>[5]</sup>, 它提供的解释是PPMS进程也许是变化性的。相反,

图1 疾病起始年龄的Kaplan-Meier曲线显示到达EDSS 6.0的时间和年龄



患者达到 EDSS 6.0 的时间点

起病年龄	0	10	20	30	40	50	60	被检测的患者
<30	77	48	27	9	3	1	0	33 (43%)
30 to 39	106	48	14	1	0	0	0	40 (38%)
40 to 49	144	60	15	2	0	0	0	72 (50%)
≥ 50	97	26	2	0	0	0	0	58 (60%)

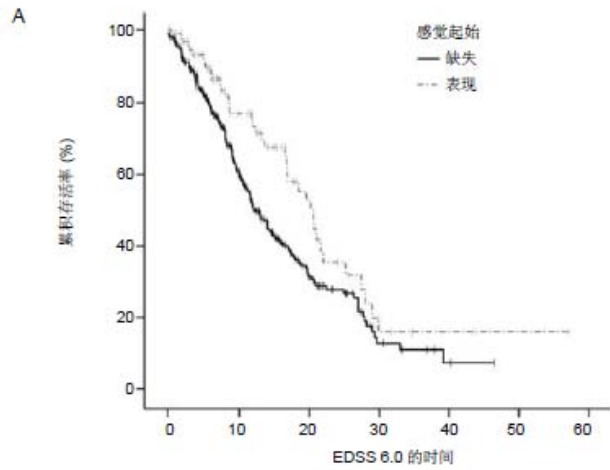


患者达到 EDSS 6.0 的时间点

起病年龄	0	20	30	40	50	60	70	80	被检测的患者
<30	77	76	59	39	16	3	1	0	33 (43%)
30 to 39	—	—	106	86	29	3	0	0	40 (38%)
40 to 49	—	—	—	144	109	27	9	1	72 (50%)
≥ 50	—	—	—	—	97	64	17	1	58 (60%)

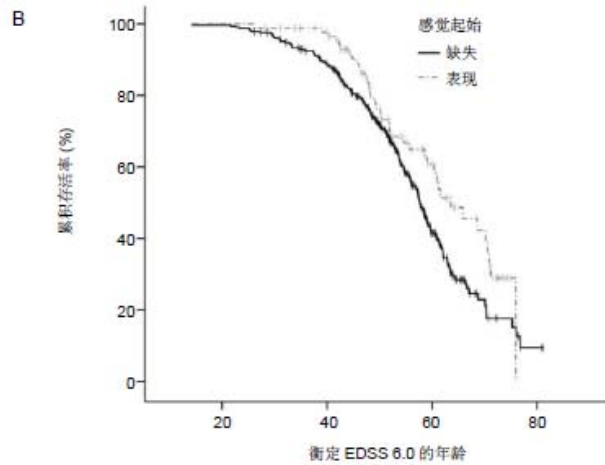
患者达到测定 EDSS 6.0 的时间 (左) 和年龄 (右)

**图2** 感觉症状首发的Kaplan-Meier曲线显示到达EDSS 6.0的时间和年龄



患者达到 EDSS 6.0 的时间点

感觉起始症状	0	10	20	30	40	50	60	被检测的患者
缺失	334	241	38	8	2	1	0	152 (43%)
表现	90	72	20	4	2	1	0	51 (38%)



患者达到 EDSS 6.0 的时间点

感觉起始症状	0	20	30	40	50	60	70	80	被检测的患者
缺失	334	333	318	284	199	70	14	2	152 (43%)
表现	90	90	88	82	52	27	13	0	51 (38%)

患者达到测定 EDSS 6.0 的时间 (左) 和年龄 (右)



**表3** 影响发展为EDSS 6.0的时间和年龄的影响因素的多变量分析

因素	n	EDSS 6.0时间		EDSS 6.0年龄	
		风险比* (95% CI)	P值	风险比* (95% CI)	P值
性别					
女	215	1.0 (Reference)	0.24	1.0 (Reference)	0.24
男	209	0.85 (0.65-1.12)		0.85 (0.65-1.11)	
起病年龄, y	424	1.02 (1.01-1.03)	0.001	—	—
起始症状					
运动					
无	130	1.0 (Reference)	0.69	1.0 (Reference)	0.67
有	294	0.92 (0.62-1.37)		0.92 (0.62-1.36)	
感觉					
无	334	1.0 (Reference)	0.01	1.0 (Reference)	0.007
有	90	0.55 (0.35-0.87)		0.54 (0.35-0.85)	
CAB					
无	406	1.0 (Reference)	0.32	1.0 (Reference)	0.26
有	18	0.66 (0.29-1.49)		0.63 (0.28-1.41)	
ON					
无	405	1.0 (Reference)	0.36	1.0 (Reference)	0.59
有	19	0.73 (0.36-1.44)		0.81 (0.40-1.63)	

\*来源于Cox回归分析

†每年的增加率

EDSS, 扩展残疾量表; CI, 可信区间; CAB, 小脑病变, 共济失调, 或脑干病变; ON: 视神经病变

我们的探索分析对于可能的出生队列研究的影响没有显示这样一个效果。这个结论需要进一步的研究。其他对于我们和其他研究中的差异可能的解释是在其他研究中存在有选择偏倚, 这个偏倚也许导致了把更严重的病例纳入进去, 和对于PPMS的不同定义; 我们的PPMS研究仅仅纳入没有明显复发的患者, 而以前的研究纳入了复发-进展型的患者。然而, 以前的研究也显示了PPMS和进展-复发型MS相似的疾病进展率<sup>[3,14]</sup>。

在以往的PPMS研究中, 几乎没有什么可以预测疾病进展的指标被发现。在我们的研究中, 我们报道了2个影响疾病结果的可能因素。相反于以前的报道, 我们发现感觉症状起病与较好的疾病预后具有相关性。在以前的BSMS研究中, 我们发现在以感觉症状起病达到EDSS 6.0的平均时间具有相同的差异, 但这个差异没有统计学意义, 可能是因为样本量太小<sup>[5]</sup>。缺少运动症状起病与更长时间达到EDSS 6.0具有相关性, 但这个相关性在多变量模型中却没有显著意义。我们也发现, 年轻起病与更长时间达到EDSS 6.0具有相关性。然而, 我们对EDSS 6.0的年龄研究显示, 起病年轻的患者可能在年轻时就

已经需要拄拐行走, 年轻起病将不是预测疾病更好预后的指标。

尽管PPMS是所有MS中预后最坏的亚型, 在PPMS患者中认识到进展到EDSS 6.0的时间有着很大的变异是重要的。在我们的研究中, 25%的患者最快进展病程达到EDSS 6.0少于8年(从Kaplan-Meier曲线得出第一个四分位数), 而25%最缓慢疾病进程用了超过27年达到这个残疾程度(最后四分位数)。因此, 尽管PPMS患者中的大多数最终变得适度残疾, 但是从起病到患者需要使用手杖的时间是很长的。这个信息对于PPMS患者的咨询很有用。

我们研究中的很多患者也使得我们研究“良性PPMS”。有趣的是, 大约十分之一的患者达到了“良性MS”的诊断标准(在10年的病程中, EDSS评分3.0或小于3.0)。

尽管这是另外一个支持性的思想, PPMS的疾病进程不是像以前考虑的那样进展较快, 同时也需要注意, EDSS评分没有包含所有躯体性限制(例如残疾性的震颤)或任何认知损害或抑郁。

我们研究的局限性是很少的患者在起病时有视神经病或小脑和脑干症状, 这使得在进行存活评价时, 这些可能的影响因素具有较小的可靠性。某些患者从这些分析中被排除出去, 是因为缺少信息或因为他们在首次就诊时具有较高的残疾程度而不适合此项研究。这些排除的病例可能对主要分析没有产生偏倚, 因为这些患者与纳入的患者在人口统计学方面具有相似性, 除了一点是女性占优势(性别不是疾病进程的预测指标)。而且, 应用最大和最小保存方案的灵敏度分析, 没有改变我们的基本估计或我们的解释。我们基于地理学和人口学的研究包括了英国哥伦比亚省的80%MS患者; 然而, 这些研究资料是从80年代开始的, 我们不能准确地评价我们目前的人口覆盖范围。20%或更大比例的患者从来没有就诊过, 他们可能是特别轻或者是特别重的病例, 这些影响我们报道的PPMS疾病进展率的可靠性。我们和其他关于PPMS研究的局限性是很难制定可靠的PPMS诊断标准, 这通常导致在起始症状和首次临床就诊的长期延迟(我们的研究平均超过7年)。这个延迟影响患者对首发症状的回忆。

自然病程研究对于指导设计随机对照研究是重要的。最近,一个关于免疫调节剂格拉默醋酸盐对于疾病进展的治疗效果大规模研究是失败的,部分原因是由于安慰剂组的疾病进展被估计过快<sup>[7]</sup>。这个研究的结果和发现是残疾累积的进程比以前报道的要缓慢很多,这对于今后设计目前不可治疗的MS亚型患者的临床试验具有很大的帮助。

### 参考文献

1. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007;6:903-912.
2. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 1993;116:117-134.
3. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006;129:606-616.
4. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study, 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999;122:625-639.
5. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. *Neurology* 2005;65:1919-1923.
6. Debouverie M, Louis S, Pittion-Vouyovitch S, Roederer T, Vespignani H. Multiple sclerosis with a progressive course from onset in Lorraine-Eastern France. *J Neurol* 2007;254:1370-1375.
7. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007;61:14-24.
8. Sweeney VP, Sadovnick AD, Brandeys V. Prevalence of multiple sclerosis in British Columbia. *Can J Neurol Sci* 1986;13:47-51.
9. Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, Paty DW. Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1992;42:991-994.
10. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231.
11. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-911.
12. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
13. Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology* 1955;5:580-583.
14. Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study, 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain* 1999;122:1941-1950.