

如何治療頑固性膀胱過動症？

王炯程^{1,2,3}

恩主公醫院泌尿科¹ 台大醫學院泌尿科² 中原大學生物醫學工程學系³

簡介

根據國際尿控學會的定義，膀胱過動症是指急尿合併或不合併尿失禁，頻尿和夜尿等儲存尿液症狀的複合體[1]。雖然過去二十多年來，已發展出許多各式各樣的治療方法，但使用抗蕈毒鹼的藥物治療和行為治療，如：生活習慣和危險因子的調整，時刻化排尿處理，骨盆底肌肉復健，抗尿失禁器材和支持性介入等，仍是最重要的兩種治療選擇。

雖然國際尿控學會對膀胱過動症有定義，但至今對於“頑固性”膀胱過動症的定義，在全世界並沒有一個定論，許多臨床研究原始(primary endpoint)終點如尿失禁次數的減少，排尿次數的下降等並不能用來測量或了解病患對於治療的期待、目標和滿意度等，同時病患的藥物滿意度包含非常多的層面，如：有效性、副作用、方便性和治療成本等，這些因素都會影響到膀胱過動症的治療效果。

不同學者對於頑固性膀胱過動症有不同的定義，郭在一篇研究論文定義“頑固性”為使用 Oxybutynin 或 Tolterodine 6 個月沒有反應[2]，但在另一篇研究論文定義為3個月[3]；Natalin 等人定義為使用 Oxybutynin 5 mg 至少 12 週後，臨床和尿路動力學上沒有足夠療效反應[4]；Brubaker 等學者有較精確的定義，在神經學上正常的病人，經由尿路動力學檢查，證實有逼尿肌過動，且經至少兩種治療，包括兩種抗蕈毒鹼藥物和至少一種膀胱訓練，物理治療或生理回饋，都無法達到有效的症狀控制[5]，同時3天排尿日誌至少有6次以上的尿急性尿失禁。由於不同學者有不同的定義，所以未來一個標準的“頑固性”膀胱過動症是必須的。

藥物治療頑固性膀胱過動症

使用藥物來治療藥物治療無效的頑固性膀胱過動症，聽起來有些矛盾，但實際上在臨床上有4種方法可以來使用，(1) 使用比平常更高的治療劑量，(2) 合併使用2種或3種抗蕈毒鹼藥物，(3) 使用膀胱內灌注治療，(4) 找尋其他具協同治療效果的非抗蕈毒鹼藥物。

2008年 Amend 等人在歐洲泌尿科醫學會雜誌[6]，發表27位神經性膀胱的患者，使用雙倍以上高劑量，如 Tolterodine 8 mg，Oxybutynin 15~30 mg，Trospium 90 mg，合併兩種抗蕈毒鹼藥

物的治療經驗，結果顯示，每天尿失禁次數平均從7.0次降至0.5次，膀胱容量從192 c.c. 上升至370 c.c.，逼尿肌順應性從17.5 mL/cmH₂O 上升至36.3 mL/cmH₂O，在副作用方面有7位(25.9%)病患有口乾，1位(3.6%)有視力模糊，2位(7.4%)由於副作用停止藥物，2位(7.4%)由於不滿意治療結果而停藥，整體而言治療效果比單一藥物正常劑量來的有效，有效的原因，作者認為是不同抗蕈毒鹼藥物可能對於不同蕈毒鹼受體有不同的作用點。

2009年 Bolduc 等學者在 Journal of Urology 發表使用階梯式調整劑量和增加藥物的方法(圖1)，針對19位神經性膀胱和14位膀胱過動症平均12歲小朋友的治療成果[7]，結果顯示平均尿失禁次數從4.1次降至0.7次，膀胱容量從192 c.c. 上升至380 c.c.，逼尿肌壓力從77 cm H₂O 下降至18 cmH₂O，在副作用方面，12人(36%)沒有任何副作用，16人(48%)有輕微口乾、便秘、視力模糊和頭痛，5人(15%)有中度的口乾，但沒有病患因副作用而停藥，有1位小孩餘尿大於100 c.c. 但拒絕導尿管退出研究，4位有泌尿道感染，1位因口乾而有許多蛀牙，沒有其他副作用，作者在討論時認為，副作用不多的主因是不同抗蕈毒鹼藥物作用於不同受體，使得副作用沒有加成效果。

2009年 Cameron 等學者在 Journal of Urology 發表了三合一治療方法[8]，合併3種不同藥理機轉的藥，抗蕈毒鹼藥，甲型交感神經阻斷劑，三環抗憂鬱劑，研究結果顯示，膀胱容量和順應性上升，每天尿失禁次數和膀胱壓力皆下降，這種合併治療也是臨床上經常使用的治療策略之一。

局部使用雌激素已被證實對於治療尿失禁和膀胱過動症的有效性，但合併使用局部雌激素和抗蕈毒鹼兩種藥物是否有加乘效果並不清楚，在2009年 Serati 等學者在歐洲泌尿科雜誌[9]，發表比較單獨使用 Tolterodine 4 mg 和合併使用 Tolterodine 4 mg 和局部一天塗抹一次雌激素乳膏的結果，預期以為合併兩種藥物治療效果增強，結果居然沒有差異，證明沒有加乘效果，進一步分析，有治療效果和沒治療效果的病人，發現病人在接受尿路動力學檢查時，有誘發性逼尿肌過動和性行為時高潮有尿失禁者，治療效果比較差，這樣的結果雖然不如預期，但以這樣增加一種藥(add-on)的研究模式，在未來仍是值得觀察和注意的。

如果口服藥治療沒效，使用藥物直接灌注或打針至膀胱是很不錯的治療選擇，主要的優點是極少有全身的副作用，將抗蕈毒鹼藥物和 Oxybutynin 灌注至膀胱內治療膀胱逼尿肌過動已有近20年的歷史[10]，此外灌注局部麻醉藥 Lidocaine，Atropine，Capsaicin 和 Resiniferatoxin 等也都曾有許多第一證據等級的研究

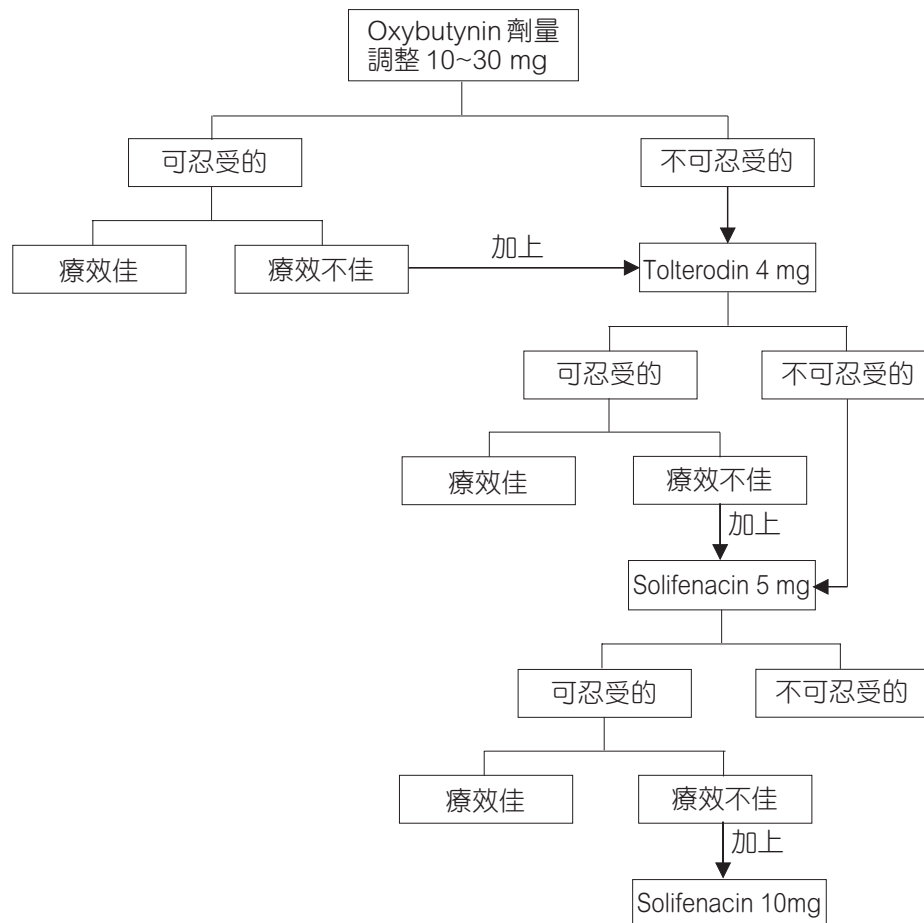


圖 1. 階梯式調整劑量和換不同抗蕁毒鹼藥物

論文證實其療效[11]，而近10年來，研究最多也被認為最有潛力的藥物，首推 A 型肉毒桿菌毒素膀胱內注射[12]，無論在神經性膀胱，逼尿肌過動，膀胱過動症，間質性膀胱炎，急性尿失禁等，各式各樣的儲尿問題，都可以用肉毒桿菌毒素注射來處理，在2012年Bauer學者在歐洲泌尿科雜誌一篇編輯評論上，稱肉毒桿菌毒素為『尿失禁的威而剛』(Viagra for Incontinence)，這比喻真是有趣且傳神。

頑固性膀胱過動症的非藥物治療

對於使用藥物治療無效或無法忍受副作用的患者，薦骨神經調節(sacral neuromodulation)，後脛骨神經刺激(posterior tibia nerve stimulation)和腸道膀胱擴大手術(enterocystoplasty)等三種治療是目前公認較有醫學實証的另類選擇。

1997年美國食品藥物管理局通過薦骨神經調節用於治療神經性膀胱，頑固性尿急性尿失禁，非阻塞性尿滯留等。薦骨神經調節的主要優點在於可治療兩種極端的膀胱儲存尿液和排空尿液的問題。根據文獻報告，約50~80%的病患可獲得治療效果，但最大缺點是修正率太高，最高可達40%的病患需要重新安裝一台新

的調節器[13]，同時泌尿科醫師對於脊椎手術的不熟悉，可能是它在台灣一直無法廣泛推廣的原因。

1966年，Mcperson等人第一次在動物實驗上證實後脛骨神經刺激可以抑制膀胱收縮[14]，1983年McGuire等人第一次將電刺激應用在16位神經性膀胱患者身上[15]，後脛骨神經刺激的理論基礎是後脛骨神經是一條包含感覺和運動且通過第四腰椎至第三薦椎神經根的神經，在薦椎神經根也包含了支配膀胱和骨盆底的感覺和運動神經，所以刺激大直徑的感覺神經，會誘導大腦和脊髓去抑制排尿反射。此外，在動物實驗顯示，不同的刺激頻率會有不同的結果，以頻率5Hz刺激貓的後脛骨神經會抑制膀胱反射，但以頻率30Hz刺激則沒有效果。後脛骨神經刺激應用在病患的研究方面，至今已有超過30篇的論文報告[16]，在三篇隨機雙盲控制的臨床試驗上發現，經皮脛骨神經刺激組，在12週治療後，每天從3次降至0.5次，比起對照組有明顯統計學上的差異。在2012年的Journal of Urology，Chen等學者，比較經皮脛骨神經刺激和口服Tolterodine 4 mg治療1年的成本效益分析[17]，神經刺激一療程需203美金，口服藥物1個月150美金，根據治療的有效性，給予一數學模擬模型，以了解真正的成本效益，結果顯示經皮脛骨神經刺激比起口服藥物較不具成本效益，

不過這研究是在美國實施的，如果以台灣健保來計算，可能會不一樣，而且目前也有商用居家型的電刺激治療機的上市，這方面的發展仍可以期待。

使用腸道膀胱擴大手術，第一次是在 1888 年由 Tizzoni 和 Foggi 在狗身上實驗，隔年 1889 年 Von Mikulicz 就在人身上實驗成功[18]，過去最主要是治療結核菌引起的攣縮性膀胱，目前腸道膀胱擴大手術則用以治療各種藥物治療，保守治療皆無效的末期膀胱功能失調，如脊髓損傷，多發性硬化症和脊髓分化不良等神經性膀胱，目前以迴腸做為新膀胱的材料是佔絕大多數，雖然副作用方面：泌尿道感染，結石產生，腸黏膜製造，代謝問題在術後有很高比率會產生，但腸道膀胱擴大手術仍為目前治療頑固性膀胱過動症的最後選擇。

未來展望

目前對認為最有希望且已通過第三期臨床試驗的藥，是乙型 3 腎上腺受體促效劑(Beta-3 Adrenoceptor Agonist)，2012 年 Nitti 等人在 *Journal of Urology* 發表了 Mirabegron 的治療成果[19]，結果顯示和安慰劑相比，Mirabegron 50 mg 和 100 mg 皆能有效降低尿失禁次數，同時副作用和安慰劑組相同，口乾比率也相同。2012 年 Ohstein 等人在 *European Urology* 發表了另一個乙型 3 腎上腺受體促效劑 Solabegron 的治療成果[20]，結果顯示 Solabegron 125 mg 可以明顯降低尿失禁和排尿次數，而且副作用比率和控制組相類似，由這兩篇研究看來，乙型 3 腎上腺受體促效劑的上市，應該就是箭在弦上，指日可待了。

在未來展望方面，許多目前在動物實驗證實有療效的治療，可能陸續會有人體實驗的進一步發展，如包含肉毒桿菌毒素脂質體的 Lipotoxin，神經因子抑制劑(nerve growth factor inhibitor)，新香草受體促效劑(new vanilloid receptor agonist)，基因治療(gene therapy)，組織工程(tissue engineering)等，都是有機會在未來用來使用治療頑固性膀胱過動症的。

結論

雖然頑固性膀胱過動症的定義仍未一致，但對於這些較困難治療的病患，使用更高藥物劑量，2 種或 3 種抗蕁毒鹼藥物，膀胱灌注或注射，皆可提供更進一步的療效，而非藥物治療方面，薦骨神經調節，後脛骨神經刺激和腸道膀胱擴大手術是目前的治療選擇，在很快的未來，乙型 3 腎上腺受體促效劑的上市，以及許多創新的研究都將帶給頑固性膀胱過動症病患希望。

參考文獻

1. Abrams, P., et al., The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; **61(1)**:37-49.
2. Kuo, H.C., Effectiveness of intravesical resiniferatoxin for anticholinergic treatment refractory detrusor overactivity due to nonspinal cord lesions. *J Urol* 2003; **170(3)**:835-839.
3. Kuo, H.C., H.T. Liu, and W.C. Yang, Therapeutic effect of multiple resiniferatoxin intravesical instillations in patients with refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 2006; **176(2)**:641-645.
4. Natalin, R., et al., Triple therapy in refractory detrusor overactivity: a preliminary study. *World J Urol*; **28(1)**:79-85.
5. Brubaker, L., et al., Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol* 2008; **180(1)**:217-222.
6. Amend, B., et al., Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur Urol* 2008; **53(5)**:1021-1028.
7. Bolduc, S., et al., Double anticholinergic therapy for refractory overactive bladder. *J Urol* 2009; **182(4 Suppl)**:2033-2038.
8. Cameron, A.P., et al., Combination drug therapy improves compliance of the neurogenic bladder. *J Urol* 2009; **182(3)**:1062-1067.
9. Serati, M., et al., Is there a synergistic effect of topical oestrogens when administered with antimuscarinics in the treatment of symptomatic detrusor overactivity? *Eur Urol* 2009; **55(3)**:713-719.
10. Fowler, C.J., Intravesical treatment of overactive bladder. *Urology* 2000; **55(5A Suppl)**:60-64; discussion 66.
11. Cruz, F. and P. Dinis, Resiniferatoxin and botulinum toxin type A for treatment of lower urinary tract symptoms. *NeuroUrol Urodyn* 2007; **26(6 Suppl)**:920-927.
12. Apostolidis, A., et al., Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: a European consensus report. *Eur Urol* 2009; **55(1)**:100-119.
13. Pettit, P., Current opinion: complications and troubleshooting of sacral neuromodulation. *Int Urogynecol J*; **21 Suppl 2**:S491-496.
14. McPherson, A., The effects of somatic stimuli on the bladder in the cat. *J Physiol* 1966; **185(1)**:185-196.
15. McGuire, E.J., et al., Treatment of motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. *J Urol* 1983; **129(1)**:78-79.
16. Staskin, D.R., et al., Percutaneous tibial nerve stimulation: a clinically and cost effective addition to the overactive bladder algorithm of care. *Curr Urol Rep*; **13(5)**:327-334.
17. Chen, H.W., et al., Cost-effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended release tolterodine for overactive bladder. *J Urol*; **187(1)**:178-184.
18. Biers, S.M., S.N. Venn, and T.J. Greenwell, The past, present and future of augmentation cystoplasty. *BJU Int*; **109(9)**:1280-1293.
19. Nitti, V., et al., Results of a Randomized Phase III Trial of Mirabegron in Patients with Overactive Bladder. *J Urol*.
20. Ohlstein, E.H., A. von Keitz, and M.C. Michel, A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of the beta3-Adrenoceptor Agonist Solabegron for Overactive Bladder. *Eur Urol*; **62(5)**:834-840.