

頑固性膀胱過動症的處理

王炯程 *

行天宮醫療志業醫療財團法人恩主公醫院 泌尿科

* 抽印本索取及聯絡地址：新北市三峽區復興路 399 號 恩主公醫院泌尿科
E-mail: ericwcc@ms27.hinet.net

簡介

根據國際禁尿協會(International Continence Society)的定義，膀胱過動症的定義是指急尿，通常伴隨著頻尿或夜尿，有或沒有急迫性尿失禁，但並無泌尿道感染或明顯的病理病變[1]。根據流行病學的調查，膀胱過動症的盛行率會隨著年紀的增加而增加，在男性約影響 5.9% 到 16%，在女性方面約影響 6.0% 到 16.9%，據估計全球約有四億人受到了膀胱過動症的影響[2]。膀胱過動症會明顯影響到生活品質、睡眠品質、性生活、心理健康和工作能力以及增加健康照護的支出。而且隨著年紀的增加，照護膀胱過動症的成本也隨之增加，所以如何有效治療膀胱過動症是很重要的[3]。

治療膀胱過動症的主流治療有兩種，一是抗膽鹼藥物(antimuscarinic agents)，二是行為治療(behavioral therapy)。但關於何為藥物治療無效，何為行為治療無效的治療頑固性尿失禁病人的定義，目前仍有很大的歧見。根據 2010 年 Nitti 醫師的報告[4]，抗膽鹼藥物需使用多久？以及多少種的藥物治療後？以符合病人的期待、目標或滿意度等，目前並沒有任何結論，到底要治療三個月無效？還是要治療六個月無效？缺乏療效到底是臨床上的證據？還是要尿路動力學上的證據？使用抗膽鹼藥物要使用一個還是兩個？目前為止各種不同的研究在頑固性尿失禁的定義上並沒有取得共識。

此外行為治療主要包括了生活習慣和危險因子的調整、定時排尿的訓練、骨盆底肌肉的復健、抗尿失禁的器材和支持性的介入等。行為治療要包含一個還是一個以上？要治療多久才是無效？在目前也沒有很明確的定義。

頑固性尿失禁的藥物治療

對於頑固性膀胱過動症的治療，目前有幾個治療的方向：

- 一、增加藥物的劑量。
- 二、採用兩種或三種的抗膽鹼藥物。
- 三、除了口服藥物之外，增加膀胱內的灌注治療。
- 四、使用不同具有療效的協同藥物，以增強治療頑固性膀胱過動症。

使用更高劑量方面，在 2008 年 Amend 醫師報告[5]，使用合

併高劑量的抗膽鹼藥物來治療神經性逼尿肌功能失調(neurogenic detrusor dysfunction)，在 27 個神經性膀胱病人中，使用了多種的藥物治療。其中 Tolterodine 可增加到 8 mg，Oxybutynin 增加到 30 mg，Trospium 增加到 90 mg。在雙倍劑量仍無效的時候，再增加第二種藥物。在治療療效方面，尿失禁的次數從每天平均 7-8 次下降 0.6-2.0 次，膀胱的容量從平均 170-190 mL 上升到 370-410 mL，膀胱的順應性從 17.5 mL/cmH₂O 上升到 36.3 mL/cmH₂O。不管哪兩種抗膽鹼藥物的合併治療都可以增加治療頑固性的膀胱過動症。在副作用方面，27 人中有 2 人退出研究，佔 7.4%。副作用方面主要以口乾為主有 7 人，視力模糊有 2 人，但因為副作用而退出研究的只有 2 人。

2009 年加拿大的 Bolduc 醫師使用階梯式治療方法[6]，首先讓病人服用 Oxybutynin 10-30 mg，如果有效則持續治療，若無效則增加 Tolterodine LA 4 mg，若效果良好則持續治療，若無效則再增加 Solifenacin 5 mg，若增加 Solifenacin 5 mg 仍無效則再增加至 Solifenacin 10 mg。治療了 19 位神經性膀胱以及 14 位非神經性膀胱的膀胱過動症病患，在研究中有大約一半的病人使用了 Oxybutynin 20 mg，以及 Tolterodine LA 4 mg。治療結果顯示，每天尿失禁次數從平均 4.1 次下降至 0.7 次，排尿容量中從 165 mL 上升至 330 mL，在尿路動力學上的膀胱容量也從平均 190 mL 上升至 380 mL，在逼尿肌收縮力方面，從 77 cmH₂O 下降至 18 cmH₂O。整體而言，52% 的病人可以達到百分之百的改善。42% 病人可以達到 90% 尿失禁的減少，6% 病人則減少 50%-89% 的尿失禁。

Cameron 醫師在 2009 使用了三明治療法[7]。他合併了抗膽鹼藥物、三環抗憂鬱劑以及甲型交感神經阻斷劑。治療結果顯示，不管是使用兩種以上的合併藥物治療或者是三種的藥物治療，都可以發現治療後的膀胱容量增加，最大膀胱容量的壓力下降，同時膀胱的順應性上升。

在過去研究顯示，局部塗抹雌激素(topical estrogen)對於逼尿肌過動是有效的，但對於已經使用抗膽鹼藥物的病人再加上局部塗抹雌激素，到底有沒有增強效果呢？Serati 醫師在 2009 年做了一個研究[8]，第一組採用 Tolterodine LA 4 mg 治療 129 位病人。第二組是 Tolterodine LA 4 mg 加上局部塗抹雌激素治療 100 位病人。治療結果顯示，增加局部塗抹雌激素並無增加特別的療效，而進一步分析有效的 186 個病人與無效的 43 人比較，在尿路動力

學時有刺激後產生的逼尿肌過動(detrusor overactivity following provocative manoeuvres)的病人有較差的療效(16/43 versus 26/186, $p=0.0009$)。此外在性行為高潮時會尿失禁(Coital urinary incontinence at orgasm)也有較差的療效(4/43 versus 2/186, $p=0.01$)。

抗膽鹼藥物除了可以使用口服藥物治療之外，也可以使用膀胱灌注藥物治療。Kim 醫師在 2004 年發表了使用 Tolterodine、Trospium、Oxybutynin 灌注到老鼠的膀胱內。這三種藥物都可以有效減緩carbachol所產生的膀胱過動。結論是，在膀胱的尿路上皮和感覺神經都有 M2 膽鹼受體去支配感覺傳導。

肉毒桿菌毒素(Botulinum toxin)注射在膀胱，已廣泛被應用在神經性膀胱、膀胱過動症、間質性膀胱炎以及各式各樣的儲尿障礙[9]。在 2012 年 Bauer 醫師，更把肉毒桿菌毒素認為是治療尿失禁的威而鋼(Viagra® for Incontinence)。當所以口服以及灌注藥物治療皆無效時，必須要考慮到肉毒桿菌毒素的藥物注射治療。但是此方法也有其缺點，通常療效約只有 6 個月至一年，同時注射完之後可能的一些可能副作用，也須在注射前向病人解釋。

頑固性尿失禁的非藥物治療

頑固性尿失禁的非藥物治療主要可分為三種。

- 一、薦骨神經調節(sacral neuromodulation)
- 二、後脛骨神經刺激(posterior tibial nerve stimulation)
- 三、擴大性膀胱整形術(augmentation cystoplasty)

薦骨神經調節主要是在薦骨神經內插入電極，同時外接出來一個可以放電的節律器(pacemaker)，當病人想儲尿或是排尿時可以透過這個電極刺激而促進膀胱儲尿以及排尿，其作用類似心臟節律器。

後脛骨神經刺激的原理是利用後脛骨神經在脊椎方面的反射跟膀胱是類似的，都是從 L4 到 S3。藉由後脛骨神經的刺激可以進一步壓抑膀胱感覺神經的過度活化。方法主要是在腳踝附近插入一根細針(圖1)，病患可以感覺到細針接觸到後脛骨神經，然後給予電流的刺激，讓刺激傳導到脊髓，進一步壓抑膀胱感覺神經。根據 2013 年的一篇回溯性研究[10]，報告顯示合併使用經皮脛骨神經刺激和抗膽鹼藥物比使用單一抗膽鹼藥物有效。經皮脛骨神經刺激和口服 Tolterodine ER 4 mg 效果類似，同時脛骨神經刺激跟安慰劑比起來治療膀胱過動症是更有效果的。總而言之對於治療頑固性尿失禁可以有 60% 治療效果。

未來展望

在未來展望方面，最令人感到有趣的應是 β_3 - Adrenoreceptor Agonist，目前有兩個藥物 Mirabegron 及 Solabegron。2013 年在歐洲一個大規模 Mirabegron 第三期的臨床試驗[11]，主要招募 1978 位病人，其中安慰劑有 494 人，一天使用 Mirabegron 50 mg 有 493 人，一天使用 Mirabegron 100 mg 有 496 人，一天使用



圖 1. 後脛骨神經的刺激的方法，主要是在腳踝附近插入一根細針，病患可以感覺到細針接觸到後脛骨神經，然後給予電流的刺激，這時病患會有腳底麻的感覺，這刺激會進一步傳導到脊髓，壓抑膀胱感覺神經，以減少膀胱過動。

Tolterodine ER 4 mg 有 495 人。這些病人先經過兩周安慰劑的藥物治療之後，再進行 12 周的治療。平均病人的年紀大約是 59 歲左右，男性女性比例大約為 1 比 3。在療效方面，Mirabegron 50 mg 跟 100 mg 都可以明顯改善急迫性尿失禁的次數以及每天排尿次數，和安慰劑比較起來有統計上的差異。

在 2013 年英國有做另一 Mirabegron 的研究[12]，本研究總共招募 314 位病人，經過篩檢之後有 262 病人進入隨機分配。66 個病人使用安慰劑，65 個病人使用 Mirabegron 100 mg BID，65 位病人 Mirabegron 150 mg BID，66 位病人使用 Tolterodine LA 4 mg QD。在療效方面，Mirabegron 可以明顯改善急迫性尿失禁的次數以及每天排尿次數，和安慰劑比較起來有統計上的差異。而在副作用方面，安慰劑跟 Mirabegron 是類似的。

2012 年 Ohlstein 醫師在發表一個新的 Solabegron 多中心雙盲隨機安慰劑控制的研究[13]，主要將病人分三組：安慰劑、Solabegron 50 mg BID、Solabegron 125 mg BID，這三組都大約有 85 位病人左右。在療效方面，Solabegron 可以明顯改善急迫性尿失禁的次數以及每天排尿次數，和安慰劑比較起來有統計上的差異。而在副作用方面，和安慰劑比較，Solabegron 是相似的。而總結這些可能的副作用中，Chapple 醫師曾經在 2008 年報告說 150 mg mirabegron 會增加無症狀心跳上升 5 beats/min，在 2010 年 Chapple 醫師也報告說 Mirabegron 100 mg 會增加 1.6 beats/min，Mirabegron 150 mg 會增加 4.1 beats/min。這些病人都沒有尿不出來或其他心臟血管的併發症，也不會口乾舌燥，也沒有腸胃道便秘腸胃不適等副作用，所以副作用這點看起來比抗膽鹼藥物具有臨床上的優勢。

在未來展望方面，脂毒體(Lipotoxin®)就是將肉毒桿菌毒素包埋於脂小體(liposome)內，在動物實驗上已經顯示脂小體可以將肉毒桿菌毒素有效的帶入膀胱上皮細胞[14]，神經生長因子抑制劑

(nerve growth factor inhibitor)對於膀胱過動症的治療也具有相當好的療效，新的vanilloid受體拮抗劑目前仍在研究當中，此外，基因治療以及幹細胞的治療應該也是未來治療膀胱過動症相當有潛力的方向

結論

雖然目前對於頑固性膀胱過動症的定義仍無定論，但各式各樣的藥物治療，無論是增加劑量或是合併兩三種的藥物治療都可以看到有相當好的療效，此外β3- Adrenoreceptor Agonist在未來可能扮演一個相當重要的角色。肉毒桿菌毒素的注射目前已成為頑固性尿失禁一個簡單而有效的治療選擇。最後我們必須還是要了解膀胱過動症於病理學上有相當多種原因，包括尿路上皮感覺神經失調，不正常感覺神經的刺激以及內因性逼尿肌功能失調，尿道因素及自主神經功能調等因素。所以治療頑固性膀胱過動症必須從多角度切入，才可以帶給病人最好的治療選擇。

參考文獻

- Haylen BT, Freeman RM, Swift SE, et al: An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint terminology and classification of the complications related directly to the insertion of prostheses (meshes, implants, tapes) and grafts in female pelvic floor surgery. *Neurourol Urodyn* 2011; **30**:2-12.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al: Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; **50**:1306-1314.
- Ganz ML, Smalarz AM, Krupski TL, et al: Economic costs of overactive bladder in the United States. *Urology* 2010; **75**:526-532.
- Nitti VW, Kopp Z, Lin AT, Moore KH, Oefelein M, Mills IW: Can we predict which patient will fail drug treatment for overactive bladder? A think tank discussion. *Neurourol Urodyn* 2010; **29**:652-657.
- Amend B, Hennenlotter J, Schafer T, Horstmann M, Stenzl A, Sievert KD: Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur Urol* 2008; **53**:1021-1028.
- Bolduc S, Moore K, Lebel S, Lamontagne P, Hamel M: Double anticholinergic therapy for refractory overactive bladder. *J Urol* 2009; **182**:2033-2038.
- Cameron AP, Clemens JQ, Latini JM, McGuire EJ: Combination drug therapy improves compliance of the neurogenic bladder. *J Urol* 2009; **182**:1062-1067.
- Serati M, Salvatore S, Uccella S, Cardozo L, Bolis P: Is there a synergistic effect of topical oestrogens when administered with antimuscarinics in the treatment of symptomatic detrusor overactivity? *Eur Urol* 2009; **55**:713-719.
- Kuo YC, Kuo HC: Botulinum toxin injection for lower urinary tract dysfunction. *Int J Urol*; **20**:40-55.
- Moosdorff-Steinhauser HF, Berghmans B: Effects of percutaneous tibial nerve stimulation on adult patients with overactive bladder syndrome: a systematic review. *Neurourol Urodyn* 2013; **32**:206-214.
- Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, et al: Efficacy and tolerability of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013; **63**:283-295.
- Chapple CR, Amarenco G, Lopez Aramburu MA, et al: A proof-of-concept study: Mirabegron, a new therapy for overactive bladder. *Neurourol Urodyn*.
- Ohlstein EH, von Keitz A, Michel MC: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the beta3-adrenoceptor agonist solabegron for overactive bladder. *Eur Urol* 2012; **62**:834-840.
- Chuang YC, Lee WC, Lee WC, Chiang PH: Intravesical liposome versus oral pentosan polysulfate for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol* 2009; **182**:1393-1400.