

第七章：膀胱活動亢進 – 現今概念及藥療

Dr. HO KWAN-LUN, Hong Kong

Dr. TAM PO CHOR, Hong Kong

概論

膀胱活動亢進是在亞洲以至全球一常見情況。它嚴重影響患者的生活素質 (quality of life)。不幸地，在亞洲各國此情況往往得不到適當的診斷及治療。膀胱過度活動的發病機制(pathogenesis)複雜且涉及多種因素。新的治療正在研發中。它們的療效，尚待以嚴謹的臨床試驗，跟傳統的抗毒蕈鹼藥(antimuscarinics)治療比效。

引言及患病率

膀胱活動亢進(OAB)，由國際尿控學會(ICS)於 2001 年 9 月定義為尿急，伴有或不伴有緊迫性失禁，通常伴有尿頻及夜尿。是提示下尿路功能不良的綜合徵。影響全球人數以百萬計。新近在歐洲 Milsom (SIFO/Gallup Network)及在美洲 Stewart (National Overactive Bladder Evaluation, NOBLE)的調查，指出患病率在男性為 16%，在女性為 17%。在亞洲患病率估計在男性達 30%，在女性則達 53%。

對生活素質的影響

在西方國家，60%的 OAB 患者表示生活素質受到影響。Abrams 指出，OAB 患者在 SF36 問卷社交及功能範疇的得分比糖尿病人更差。Brown 報告在年長女性緊迫性失禁與跌倒及骨折之間有獨立的聯繫。緊迫性失禁與抑鬱也聯繫密切。雖然在亞洲患病率偏高，仍有 6%男性及 21%女性因此尋求治療。

發病機制

正常的下尿路功能有賴神經系統(中樞及週圍)與膀胱及括約肌機制之間的協調。膀胱過度活躍涉及不同層面的神經系統(神經源)或膀胱本身(肌源)的抑制失效或異常興奮。脊髓反射的傳入及傳出通道(afferent & efferent pathways)已被深入研究。傳統治療 OAB 常用藥物作用於傳出的毒蕈鹼受體(Muscarinic receptor)。人類膀胱內主要的毒蕈鹼受體為 M2 及 M3(M2:M3 比例 3:1)。正常狀態下 M3 為間介(mediate)膀胱收縮的主要受體。M3 刺激激活磷脂 C (phospholipase C)產生肌醇三磷酸(Inositol triphosphate)，以此從肌質網(sarcoplasmic reticulum)釋出鈣離子導致膀胱收縮。在患病狀態，激活 M2 抑制了環腺 鈣@磷酸(AMP) 間介的膀胱鬆弛而造成膀胱收縮的不穩定。新近的研究集中於傳入通道在過度活躍發病機制的作用。Ferguson 指出尿路上皮牽張(stretch)時會釋出腺 鈣T磷酸(ATP)，ATP 之後作用於尿路上皮下神經線的嘌呤能受體

(purinergic receptor P2X_{2/3})，啟動膀胱收縮。O' Reilly 觀察到在特發(idiopathic)逼尿肌過度活躍時 P2X₂ 受體有顯著增加，進一步支持這理論。其他可能參與傳入通道的受體包括香草類(vanilloid)，速激(tachykinin)，前列腺素類受體(prostanoid)。

診斷

膀胱活動亢進為基於徵狀的經驗診斷(empirical diagnosis)。先要排除明顯的局部病變如發炎，瘤腫，結石等。初期的評估包括醫療，神經及生殖泌尿有關病史。有目標的體驗及尿分析也屬必要。膀胱日誌提供客觀的評估，亦有助跟進治療的成效。Wein 認為初期的處理及非侵入性的與可逆(reversible)的治療，可由普通科醫師展開。當患者對經驗治療反應欠佳，徵狀提示局部病變，有複雜的神經疾病或者膀胱不能排空，都應轉介? 科醫師，用膀胱鏡或尿動力學作進一步的檢查。

處理

並非每一位 OAB 患者都需要治療。決定應基於疾病及治療對生活素質的影響。治療有效性(efficacy)，對治療的耐受性(tolerance)及順應性(compliance)各方之間的平衡，構成臨床效率(clinical effectiveness)的新概念。OAB 治療，主要靠行為及藥物治療相結合。80%病者可因此得到改善。其次的方法包括神經調制(neuromodulation)，膀胱擴大術(augmentation cystoplasty)及罕有需要到的尿流改道(urinary diversion)，行為改良以教育有關病情開始。

飲料控制、定時排尿、膀胱訓練及盆底運動等無須贅述。膀胱日誌有助量化問題及加強行為改良(behavioural modification)技巧。

抗毒蕈鹼藥(Antimuscarinics)

抗毒蕈鹼藥用於治療膀胱活動亢進症已逾三十載。緊迫性失禁次數改善達 60 – 75%，藥物有效性受其副作用限制。這與受體亞種(Subtype)選擇性及組織選擇性有關。臨床效率亦與藥動力學(pharmacokinetics)有關。毒蕈鹼受體共 5 種。M2 及 M3 受體為人類膀胱主要受體。其他各種包括：在腮腺(Parotid)M1、M3 心臟的 M2，腦的 M1、4、5 及眼的 M5。主要副作用為口乾，可歸咎於 M1、M3。其他副作用如意認錯亂(confusion)因 M1，心跳因(M2)，喪失眼調節(accommodation)因(M5)等受體在不同器官受影響所致。組織選擇性比受體五種選擇性更重要。目前尚未有完全選擇膀胱 M2, M3 為靶(Target)的藥物。

Oxybutynin(氯化羥丁寧)在治療 OAB 的歷史最悠久。它的功能有三：包括抗毒蕈鹼能(主要)，解痙(spasmolytic)及局部麻醉(local anesthetic)等功效。它對腮腺的 M1 及 M3 受體較之膀胱更有親和性(Affinity)。因而口乾是最常見不良反應。現正研術發不同制劑以減低副作用。控制釋放處方(controlled-release)及經皮藥帖(transdermal patch)使吸收持續，避免血清水平波動。經膀胱，陰道或直腸制劑均

宣稱副作用較少。

Tolterodine(酒石酸托特羅定)為一非選擇性抗毒蕈鹼藥，它比 Oxybutynin 更具膀胱選擇性，兩種藥都有減少尿頻及失禁的功效。可是 Tolterodine 治療的患者中 30-50%有口乾情況，而 Oxybutynin 卻有 69-80%，另一方面，近期一個中國籍人口的研究指出兩種藥的口乾程度相若。

Propanetheline bromide(溴化丙胺太林)及 trospium chloride 均為四元氮化合物(quaternary ammonium compound)，它們是非選擇性抗毒蕈鹼藥，以及不會通過血腦屏障(blood brain barrier)。Propiverine 為三元氮化合物(tertiary ammonium compound)，副作用較少(2%口乾)、Darifenarin 及 Solifenacin 均是 M3 選擇性的抗毒蕈鹼。它們是否與 Oxybutynin 及 Tolterodine 有效性相若而不良反應較少，尚待進一步研究。

近期，Herbison 就抗毒蕈鹼藥對 OAB 的療效作有系統回顧，分析顯示，抗毒蕈鹼藥及安慰劑兩者效應，除了有效治療組患者口乾較多外，其餘差別，雖具統計學意義，但實際不大。這與國際失禁諮詢工作組(International Consultation on Incontinence)的報告有別。該工作組建議抗毒蕈鹼藥為對 OAB 的有效治療。KE Andersson 就 Herbison 的回顧有以下評語：臨床意義無清晰界定，生活素質量度未有報導。他更指出有關試驗常見問題：最重要的終點，即生活素質，多無充分論述；安慰劑效應過高；同期膀胱訓練混染結果；以及無遠期結果數據。

治療無效可以有藥理及非藥理原因。非藥理原因包括膀胱訓練不足及患者期望過高。藥理原因包括副作用減低順應性，劑量定量(titration)不足及 OAB 非毒蕈鹼能的機制。在考慮更具侵入性的治療前，需全面評估以排除局部病變。

新療法

以其他逼尿肌過度活動途徑為靶的新藥正在研發中。交感神經經 s 腎上腺素受體導致膀胱鬆弛。因此 s 腎上腺素能藥正被研究用以治療 OAB。s2 腎上腺素能藥(s2 agonist)的臨床結果仍不一致。s3 腎上腺素能藥的研發正進行中。1 受體阻斷劑(1 blocker)用來治療前列腺良性增生除舒緩膀胱出口梗阻，它更減少相關的刺激徵狀，可能的機制包括前列腺的間接作用，對膀胱 1D 受體的直接作用，及對中樞神經的作用。最近期的研究集中於 OAB 發病機制的傳入途徑。內源速激(endogenous tachykinin)，如傳入神經的 P 物質(Substance P)及 A 神經激素(Neurokinin A)相信經神經激素 P 受體(Neurokinin-2-receptor)引起逼尿肌過度活動。神經阻斷劑(Neurokinin Antagonist)因此可能提供控制 OAB 的另一途徑。鉀通道開放劑(Potassium Channel Opener)已被證明可抑制逼尿肌收縮。第一代原型(Prototype)卻有嚴重的心血管的副作用。第二代藥物可能會有較佳的膀胱選擇性。

膀胱內的治療

膀胱內的治療是研發來減少全身的副作用。可惜，它的用途主要限於自己導

尿的神經源膀胱患者。膀胱內 oxybutynin(氯化羥丁寧)及 Atropine(阿托品)都有被採用。後者較便宜但有效性仍待証實。膀胱內辣椒辣素(Capsaicin)是能夠傳入 C 纖維去除感覺的特異(specific)神經毒素(neurotoxin)。在倫敦及比利時的研究顯示在多發性硬化導致的神經源膀胱病中有 80%會有改善。效果可長達六個月。常見的副作用包括急性疼痛及刺激。Resiniferatoxin 是一效力超強(1000 倍)的辣椒辣素。它另一優點就是不具刺激性。在逼尿肌內注射肉毒桿菌毒素(botulinum toxin)抑制突觸前(presynaptic)乙醯膽鹼(Acetylcholine)的釋放。在脊髓創傷病人使用效果初步滿意。效力可持續達 9 個月。

結論

膀胱活動亢進在亞洲甚至全世界都相當普遍。它嚴重影響患者的生活素質。不幸地，在亞洲此情況往往得不到適當的診斷及治療。膀胱活動亢進的發病機制複雜且涉及多因素。新的治療正在研發中，它們的療效，尚待以嚴謹的臨床試驗，跟傳統的抗毒蕈鹼藥治療比較。

參考文獻

1. Alan J. Wein and Eric S. Rovner. Definition and epidemiology of overactive bladder. *Urology* 60 (Suppl. 5A): 7-12, 2002.
2. Milson I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJUI* 87: 760-766, 2001.
3. Stewart W, Herzog R, Wein A, et al. Prevalence and impact of overactive bladder in the US: Results from the NOBLE program. Presented at the International Continence Society, Korea, September 2001.
4. P Moorthy, MC Lapitan, PLC Quek and PHC Lim. Prevalence of overactive bladder in Asian men: An epidemiology survey. *BJUI* 2004; 93: 528-531.
5. MC Lapitan and PLH Chye. The epidemiology of overactive bladder among females in Asia: A questionnaire survey. *Int Urogynecol J* (2001) 12: 226-231.
6. Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, et al. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Managed Care* 6 (Suppl.): S580-S590, 2000.
7. Brown JS, McGhan WF and Chokroverty SA. Comorbidities associated with overactive bladder. *Am J Managed Care* 6 (Suppl.): S574-S579, 2001.
8. Alan J. Wein. Diagnosis and treatment of the overactive bladder. *Urology* 62 (Suppl. 5B): 20-27, 2003.
9. Ramundo JM and Davis KE. State of the science: Pathology and management of overactive bladder. *Ostomy Wound Manage* 48: 22-27, 2002.
10. Wang P, Luthin GR and Ruggieri MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J Pharmacol Exp Ther* 273: 959-966, 1995.

11. Karl-Erik Andersson. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004; 3: 46-53.
12. Ferguson DR, Kennedy I and Burton TJ. ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes: A possible sensory mechanism? *J Physiol* 1997; 505: 503-511.
13. Burnstock G. Release of vasoactive substances from endothelial cells by shear stress and purinergic mechanosensory transduction. *J Anat* 1999; 194: 335-342.
14. O'Reilly BA, Kosaka AH, Knight GF, et al. P2X receptors and their role in female idiopathic detrusor instability. *J Urol* 2002; 167: 157-164.
15. David R. Staskin, Alan J Wein, Karl-Erik Andersson, et al. Overview consensus statement. *Urology* 60 (Suppl. 5A): 1-6, 2002.
16. Burgio KL, Locher JL and Goode PS. Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. *J Am Geriatr Soc* 48: 370-374, 2000.
17. Peter Herbison, Jean Hay-Smith, Gaye Ellis and Kate Moore. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systemic review. *BMJ* 2003; 326: 841.
18. Christopher R. Chapple, Tomonori Yamanishi and Russell Chess-Williams. Muscarinic receptor subtypes and management of the overactive bladder. *Urology* 60 (Suppl. 5A): 82-89, 2002.
19. Abrams P, Freeman R, Anderstom C, et al. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: As effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *BJUJ* 81: 801-810, 1998.
20. HY Leung, SK Yip, C Cheon, et al. A randomised controlled trial of tolterodine and oxybutynin on tolerability and clinical efficacy for treating Chinese women with an overactive bladder. *BJUJ* 2002; 90: 375-380.
21. Vivek Kumar, Lucy Templeman, Christopher R. Chapple and Russell Chess-Williams. Recent developments in the management of detrusor overactivity. *Curr Opin Urol* 13: 285-91, 2003.
22. Schwinn DA and Price PR. Molecular pharmacology of human α -adrenergic receptors: Unique features of the alpha-subtype. *Eur Urol* 1999; 36 (Suppl 1): 7-10.
23. Clark J. Fowler. Intravesical treatment of overactive bladder. *Urology* 55 (Suppl. 5A): 60-64, 2000.
24. De Ridder D, Chandiramani V, Dasgupta P, et al. Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: A dual center study with long-term follow-up. *J Urol* 1997; 158: 2087-2092.
25. Smith CP, Faser MO, Bartho L, et al. Botulinum toxin A inhibits afferent nerve evoked bladder strip contractions. *J Urol* 2002; 167 (Suppl 41): 692-697.