

A型肉毒桿菌毒素在間質性膀胱炎 ／膀胱疼痛症候群的臨床應用

台北市立聯合醫院陽明院區 泌尿科 賴明志 沈恆立 郭育成

前言

間質性膀胱炎(interstitial cystitis, IC)/膀胱疼痛症候群(painful bladder syndrome, PBS)是一種慢性疾病，其真正原因至今尚不明瞭，典型的症狀是頻尿、急尿、在膀胱擴張時併有恥骨上疼痛。雖然有許多的治療方式，不過，一直尚未有長期穩定療效的報告。一些小型的研究指出，膀胱內注射A型肉毒桿菌毒素(Botulinum Toxin A, BoNT-A)用來治療間質性膀胱炎/膀胱疼痛症候群(IC/PBS)，似乎有一定的療效，以及可被接受的副作用。特別提出來，介紹給大家。

IC/PBS可能的致病機轉

對於IC/PBS的治療效果不佳，可能是我們對於此病的病因並不明瞭。膀胱切片通常可見非常薄的膀胱上皮組織，暗示膀胱上皮恆定的調節出問題，其它膀胱的異常，包括：增加神經纖維的密度及發炎細胞的浸潤。雖然研究一直在進行，對於IC/PBS的真正病因至今仍未可知。一個最近的研究揭露膀胱上皮的缺失是主要組織病理學的發現，通常上皮的傷害是最先開始的，上皮下的空腔在基底層正下方充滿感覺神經分布，負責傳達膀胱脹滿的感覺和反應膀胱發炎¹。一個局部的發炎過程將引發膀胱上皮下的傳出和傳入神經網整合訊息的傳達，從膀胱上皮到逼尿肌²。

IC/PBS的治療困境

目前的治療並未完全消除膀胱疼痛及增加膀胱容積³。膀胱灌注resiniferatoxin可能

有效，但是並未經大型醫學中心的研究計劃證實⁴。其它膀胱灌藥，如：肝素(heparin)、玻尿酸(hyaluronic acid)、卡介苗(BCG)；口服藥，如：pentosan polysulfate、抗癌藥物(Cyclosporin A)、抗鬱劑(amiripityline)，都一直尚未有長期穩定療效的報告

膀胱擴張用於對一般治療效果不佳的IC/PBS，仍然是最有效的方法。然而，膀胱擴張的有效期並不長，重覆膀胱擴張或接受其它治療方式是必須的。

A型肉毒桿菌毒素的理論基礎

在臨床試驗方面，膀胱內注射A型肉毒桿菌毒素可降低逼尿肌的過動情形，使膀胱去敏感及降低膀胱的慢性發炎和疼痛⁵⁻⁷。這些結果暗示A型肉毒桿菌毒素(BoNT-A)的治療可以調節膀胱的感覺及運動，同時降低膀胱的發炎情況。就這一點而言，藉由膀胱內注射A型肉毒桿菌毒素抑制上皮下的感覺神經纖維，或許能治療IC/PBS病人的膀胱疼痛和急尿感⁸。

A型肉毒桿菌毒素在下泌尿疾病的運用

西元1988, Dysktra第一位使用尿道外括約肌注射A型肉毒桿菌毒素治療逼尿肌括約肌協調不全(detrusor sphincter dyssynergia)⁹，緊接著Schurch使用膀胱內局部注射A型肉毒桿菌毒素治療神經性膀胱過動症¹⁰，提升了A型肉毒桿菌毒素對於下泌尿道失能(lower urinary tract dysfunctions, LUTD)的應用，包括：原發性逼尿肌過動(idiopathic detrusor overactivity, IDO)¹¹、膀胱出口阻塞(bladder

outlet obstruction, BOO)¹²、IC/PBS¹³。

A型肉毒桿菌毒素的作用機轉

BoNT-A作用在synaptosomal-associated protein-molecular weight 25 kDa(SNAP-25)及突觸小泡蛋白2(synaptic vesicle protein 2, SV2)¹⁴這兩個蛋白質接受體，阻止體神經末梢及自主節前神經末梢富含神經傳導物質的突觸小泡和細胞膜融合，進而阻斷乙醯膽鹼(Ach)的釋放。SNAP-25及SV2存在人體膀胱的逼尿肌及泌尿上皮下方^{14,15}，因為神經細胞通常不會凋亡，最終BoNT-A將被神經細胞移除而失效。

A型肉毒桿菌毒素的種類

肉毒桿菌毒素有7種血清型，從BoNT-A到BoNT-G。通常BoNT-A最常被使用，BoNT-A是第一個通過美國食品藥品監督管理局(US Food and Drug Administration)核准使用於治療IC/PBS，商品名為Botox (Allergan Pharmaceuticals, Irvine, CA, USA)，也稱為OnabotulinumtoxinA。

A型肉毒桿菌毒素的治療結果

自從2004，已經有膀胱內注射BoNT-A治療IC/PBS的效度的研究報告，只是爭議性過多，現在普遍相信近來的研究報告。有一個研究膀胱內注射100U或200U OnabotulinumtoxinA 併有膀胱擴張比較單獨膀胱擴張治療¹⁷，在3個月後，OnabotulinumtoxinA 併有膀胱擴張這一組明顯改善症狀分數和尿路動力學的參數。也有研究

指出，膀胱內注射300U OnabotulinumtoxinA比膀胱內灌注BCG有較大的改善頻尿、夜尿和IC的症狀分數。

關於BoNT-A的注射深度(肌肉下VS黏膜下)和注射部位(整個膀胱，膀胱三角，尿道周圍)都有被報告過，主要的目的都是為了阻斷肌肉的收縮和阻斷傳入神經的傳導，注射體積從2ml到30ml及注射部位10-40個都有。

Gottschu研究注射OnabotulinumtoxinA 50U在膀胱頸，並未發生全身性或局部性的併發症¹⁶。相反的，學者Kuo和Chancellor的研究指出¹⁷，膀胱擴張併膀胱注射OnabotulinumtoxinA 200U，有2/15的病人血尿、7/15排尿困難、5/15有大量殘尿；如果單純只有膀胱擴張，併發血尿和大量殘尿是0%，排尿困難有4%。

雖然BoNT-A可用於治療IC/PBS，成功的長期療效結果一直未有被報導。Giannantoni發表過15位患有IC/PBS的病人接受BoNT-A治療，追蹤一年發現，13/15(86.6%)的病人在第1和3個月主觀的認為症狀有改善；在第5個月仍有26.6%的病人認為症狀有改善，但是，頻尿、夜尿和疼痛症狀有稍微增加；在第12個月時，所有病人都復發疼痛症狀。學者Kuo發表重複施行膀胱內注射A型肉毒桿菌毒素的長期療效，每6個月施行一次，總共有71位病人，最多重複施行4次¹⁸。71，49，32和19位病人分別接受1，2，3和4次膀胱內注射BoNT-A，接受膀胱內BoNT-A的次數增加，IC/PBS的症狀分數、疼痛分數和頻尿都會持續降低。當重複施行4次膀胱內注射BoNT-A，功能性膀胱

容量和最大膀胱容積將明顯增加。此外，膀胱內注射BoNT-A治療後6個月的評估，發現1,2,3和4次膀胱內注射BoNT-A的病人分別有24(44%)、15(44%)、9(53%)和7(54%)覺得有效。對於副作用方面，包括：尿路感染、排尿困難、間些導尿、急性尿滯留和血尿，發生在1，2，3和4次膀胱內注射BoNT-A的病人分別有28%、29%、45%和32%。

結論

目前BoNT-A治療IC/PBS的相關研究報告並不多，而且屬於較低實證醫學的層級，膀胱內注射BoNT-A似乎有短期的療效，可改善IC/PBS病人的頻尿、夜尿、疼痛分數、功能性膀胱容量、最大膀胱容積及生活品質。然而，關於重複施行膀胱內注射BoNT-A的長期療效，及理想的治療方式，則需要再進一步的確認。

參考文獻

1. Brady CM, Apostolidis A, Harper M, et al: Parallel changes in bladder suburothelial vanilloid receptor TRPV1 and pan-neuronal marker PGP9.5 immunoreactivity in patients with neurogenic detrusor overactivity after intravesical resiniferatoxin treatment. *BJU Int* 2004; 93:770-6.
2. Beltinger J, McKaig BC, Makh S, et al: Human colonic sub-epithelial myofibroblasts modulate transepithelial resistance and secretory response. *Am J Physiol* 1999; 277: C271-9.
3. Hanno PM, Sant GR: Clinical highlights of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases/Interstitial Cystitis Association scientific conference on interstitial cystitis. *Urology* 2001; 57(6 Suppl 1): 2-6.
4. Payne CK, Mosbaugh PG, Forrest JB, et al: Intravesical resiniferatoxin for the treatment of interstitial cystitis: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2005; 173:1590-4.
5. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, et al: Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology* 2004; 64: 871-5.
6. Kuo HC: Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin on patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics. *Urology* 2005; 66: 94-8.
7. Cui M, Aoki KR: Botulinum toxin type A (BTX-A) reduces inflammatory pain in the rat formalin model. *Cephalalgia* 2000; 20: 414-8.
8. Steers WD, Tuttle JB: Mechanisms of disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders. *Nat Clin Pract Urol* 2006; 3: 101-110.
9. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, et al: Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J*

- Urol 1988; 139: 919-22.
10. Schurch B, Schmid DM, Stohrer M: Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. *N Engl J Med* 2000; 342: 665.
 11. Kuo HC: Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology* 2004; 63: 868-72.
 12. Maria G, Brisinda G, Civello IM, et al: Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: Results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology* 2003; 62: 259-64.
 13. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, et al: Botulinum toxin a has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology* 2004; 64: 871-5.
 14. Coelho A, Dinis P, Pinto R, et al: Distribution of the high-affinity binding site and intracellular target of botulinum toxin type A in the human bladder. *Eur Urol* 2010; 57: 884-90.
 15. Harper M, Fowler CJ, Dasgupta P: Botulinum toxin and its applications in the lower urinary tract. *BJU Int* 2004; 93: 702-6.
 16. Gottsch HP, Miller JL, Yang CC, et al: A pilot study of botulinum toxin for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 93-6.
 17. Kuo HC, Chancellor MB: Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int* 2009; 104: 657-61.
 18. Kuo YC, Kuo HC: Effect of repeated intravesical botulinum toxin A injections on treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome---preliminary results. *ICS 2011 Abstract*. ☪

