

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

經會陰部注射肉毒桿菌毒素治療尿道外括約肌痙攣之研究

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC93-2314-B-040-007-

執行期間：93年08月01日至94年07月31日

執行單位：中山醫學大學醫學系

計畫主持人：蔡素如

共同主持人：畢柳鶯

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 94 年 10 月 17 日

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

## 經會陰部注射肉毒桿菌毒素治療尿道外括約肌痙攣之研究 Transperineal Injection of Botulinum A Toxin for Treatment of Detrusor-Sphincter Dyssynergia: A New Localization Technique

計畫編號：NSC 93-2314-B-040-007

執行期限：93 年 8 月 1 日至 94 年 7 月 31 日

主持人：蔡素如 私立中山醫學大學醫學系

### 一、中文摘要

本研究使用肉毒桿菌毒素，由括約肌肌電圖引導，並且使用 X 光放射透視儀做測視監看，以此雙重定位方式，經由會陰部位注射到尿道外括約肌。肉毒桿菌毒素造成神經末梢無法釋放神經傳導物質，導致尿道外括約肌收縮無力麻痺，用來治療逼尿肌—尿道外括約肌共濟失調的脊髓損傷患者。自 93 年 8 月 1 日到 94 年 7 月 31 日止，總計治療 18 名男性脊髓損傷患者，平均年齡 33.8 歲，平均罹病期間為 3 年。其中頸髓損傷者為 8 人，胸髓損傷者為 10 人，完全性損傷者 12 人，不完全損傷者 6 人，注射肉毒桿菌毒素的劑量均為 100 單位。比較治療前後尿路動力學各項檢查結果，顯示殘尿量 (postvoid residual volume) 平均減少 161.1 ml (平均減少幅度為 57%)，膀胱漏尿壓力 (leak point pressure) 平均降低 29.8 cmH<sub>2</sub>O (平均減少幅度為 31%)，膀胱最大灌注壓力 (maximal intravesical pressure) 平均降低 39.5 cmH<sub>2</sub>O (平均減少幅度為 38%)，最大尿道壓力 (maximal urethral pressure) 平均降低 72.5 cmH<sub>2</sub>O (平均減少幅度為 38%)，以上各項檢查數值，均呈現統計上差異 (P<0.05)。術後亦未發生疼痛、出血或者嚴重尿失禁等併發症。

以電導針進行肉毒桿菌毒素注射，使用括約肌肌電圖為導引，再以 X 光放射透視儀做測視監看，使得電導針更能夠順利且精確地將肉毒桿菌毒素注射到尿道外括約肌。本研究結果支持此注射方法可以有效定位，操作步驟簡單，相當安全，不會

造成嚴重併發症，患者接受程度較高。研究結果顯示，肉毒桿菌毒素注射可以安全有效降低逼尿肌—尿道外括約肌共濟失調，改善排尿功能，有利於長期膀胱照護與腎臟功能之維護。

**關鍵詞：**神經性膀胱障礙；脊髓損傷；逼尿肌—尿道外括約肌共濟失調；肉毒桿菌毒素

### Abstract

The purpose of this study is to utilize the botulinum A toxin (BOTOX) in the treatment of voiding dysfunction due to the presence of detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients who were refractory to treatment with oral agents and intermittent self catheterization. We conducted this study to make a new localization technique of the needle for botulinum A toxin transperineal injection. A total of 18 male subjects were enrolled. First, a Foley catheter was inserted into bladder, then infused contrast medium into catheter balloon to label the anatomy of bladder neck and urethral pathway. Under dual guide of the sphincter electromyogram and fluoroscopy, the needle electrode could be easily approached the sphincter muscle. A single transperineal injection of 100IU of BOTOX was performed. We evaluated its effect on the changes in voiding status by utilizing the video urodynamic study. The mean difference of the postvoid residual volume, leak point pressure, maximal

intravesical pressure, and maximal urethral pressure before and after BOTOX injection was 161.1 ml, 29.8 cmH<sub>2</sub>O, 39.5 cmH<sub>2</sub>O, and 72.5 cmH<sub>2</sub>O respectively (P<0.05). No subject complained pain, bleeding or other significant side effects after injection. We conclude that with using the new localization, injection of botulinum A toxin was safe, easy to perform, and effective for treatment of detrusor-sphincter dyssynergia.

**Keywords:** neurogenic bladder dysfunction; detrusor-sphincter dyssynergia; spinal cord injury; Botulinum A toxin

## 二、緣由與目的

脊髓損傷源自薦髓以上部位的損傷 (suprasacral lesion), 造成患者經常產生神經性膀胱功能障礙, 其中若併發逼尿肌—尿道外括約肌共濟失調 (detrusor sphincter dyssynergia, DSD), 尿液排空路徑因為尿道括約肌共濟失調而受阻, 使膀胱壓力上升, 造成高壓性殘尿量增加, 長期易形成膀胱壁肥厚, 膀胱壁適應性降低, 進而在輸尿管及膀胱交接處造成阻塞, 造成上尿路系統的擴張病變, 導致腎臟功能降低或腎衰竭[1-4]。根據文獻報告, 上尿路病變及腎臟功能受損仍是造成脊髓損傷病患死亡及罹病的主要原因[5-9]。因為長期膀胱照護觀念及醫療技術的進步, 使得因為腎臟疾病導致死亡的比率由二十年前的 43% 降到近年來的 3 至 15% [9-12]。脊髓損傷患者的膀胱照護目的, 在維持膀胱低壓排尿, 低殘尿量, 避免尿路感染, 並建立一種患者接受度高、方便執行且有效的排尿方法, 以保有最佳上尿路及腎臟功能[13]。

為了減輕逼尿肌—尿道外括約肌共濟失調的程度, 目前最常被使用的治療為藥物治療 (抗痙攣藥劑如 baclofen, diazepam, dantrolene), 但往往藥效不足, 或引起全身肌肉無力與嗜睡的副作用[14]。經尿道外括約肌切開術 (transurethral sphincterotomy) 的應用, 經過長期追蹤的研究, 約有 25% 的脊髓損傷患者仍有上尿路併發症[15], 接

受手術治療的患者中, 有 32% 至 57% 的病患需再重複手術[16,17], 其初次手術的失敗率偏高; 術後引起嚴重的尿失禁, 且造成尿道外括約肌解剖結構不可逆的破壞, 也是手術治療的缺點[18]。間歇性自我導尿是一相當理想的處理方式, 可以定期排空尿液, 減少感染, 但病患需有靈巧的雙手才能操作此項技術, 四肢癱瘓的病患則無法執行。

以酚劑溶液[19] (phenol solution, 5-7%) 經會陰部位注射到骨盆腔後壁的陰部神經, 因為酚劑局部破壞神經細胞膜上蛋白質結構, 使陰部神經無法傳導時, 它所支配的尿道外括約肌就會因去神經作用而鬆弛, 可以有效降低排尿時尿道的阻力[20]。但此項注射技術需要長時間訓練, 方能提高注射的準確性與療效。針對不完全損傷患者 (ASIA level B, C, D), 仍保有會陰部位的正常感覺, 甚至部分仍擁有性能力的病患而言, 進行陰部神經阻斷術, 必須考量是否會造成會陰部位感覺缺損, 以及造成性能力降低之可能性。

因為肉毒桿菌毒素 (Botulinum A toxin) 僅造成肌肉麻痺, 不影響感覺功能, 不虞破壞陰部神經, 因此也應用在治療逼尿肌—尿道外括約肌共濟失調[21-26]。使用肉毒桿菌毒素, 經由會陰部注射, 多以 EMG guided electrode 進行注射, 優點是不需麻醉, 經皮穿刺簡單易行, 但是往往有不易進行精確定位 (localization) 之困擾。

所以本研究將設計採用一種新的定位技術, 協助醫師進行注射治療時, 增加肉毒桿菌毒素注射到尿道外括約肌之精準程度, 以減少藥物浪費, 從而提高藥效。以排尿障礙的脊髓損傷者為研究對象, 首先放置尿路導尿管到膀胱, 灌注顯影劑以做為放射線標記, 利用此非透視性之特性來標定出膀胱頸口位置與尿道外括約肌的解剖部位, 再以 X 光放射透視儀 (fluoroscopy) 做前後相的測視監看, 同時使用括約肌肌電圖為導引, 使得電導針能夠順利且精確地將肉毒桿菌毒素注射到尿道外括約肌。

本研究的目的是包括: (一) 分析注射治療前、後, 尿動力學與排尿改善之狀況,

以探討此定位技術之效果；(二) 檢測國內脊髓損傷患者使用肉毒桿菌毒素的治療效果以及安全性，作為臨床上的應用參考。

### 三、結果與討論

本研究以脊髓損傷者為研究對象，經由臨床評估與尿動力學檢查，呈現出上運動神經元病變之神經性膀胱障礙，且併有逼尿肌—尿道外括約肌共濟失調，同時患者主訴排尿困難，排尿時膀胱壓力上升，殘尿量多於一百毫升，經由膀胱功能訓練或藥物治療效果不佳，且進行自我間歇導尿技術有困難。解釋治療目的與方法之後，並由病患簽具同意書，參與本次治療療程與後續追蹤。

在病患治療病史中，沒有進行過膀胱或尿道部位的手術（例如膀胱擴大術，尿道括約肌切開術等）；沒有前列腺肥大或者尿道狹窄等疾患；沒有出血傾向疾病（如血友病，凝血機轉異常，尿毒症等等）。檢查進行時，需進行尿液常規檢查，以排除尿路感染。

進行注射肉毒桿菌毒素治療時，病患採用截石術式 (lithotomy position) 躺臥於檢查台上，排空膀胱尿液之後，依照病患體型與尿道口徑，選擇適當大小的導尿管。放置尿管到膀胱之後，用空針將 10cc 顯影劑灌注到尿管的水球 (catheter balloon) 之中，直到漲滿為止。再將導尿管輕輕往外拉，直到水球正好處在膀胱頸口 (bladder neck) 位置。此時開啟 X 光放射透視儀 (C-arm fluoroscopy)，可以清楚看見該尿管的水球位於膀胱頸口，而延伸向外的導尿管，有一道清晰可見的非透視管線，正好顯示出尿道的走向與部位。而尿道外括約肌，則位在膀胱頸口外、前列腺遠端的膜性尿道處【圖 1】。

再選用 7.5 至 10 公分的肉毒桿菌毒素注射專用的電導針 (Teflon-coated block needle)，在肛門前緣約 1.5 到 2.0 公分的中線處，經皮穿刺進入骨盆底肌肉層，此時開啟肌電圖儀器，由顯示器來監測尿道外括約肌的肌電活性；進行注射治療的醫師必須身著鉛衣，同時開啟 X 光放射透視

儀，連接到另一個螢幕顯示器，由此可從前後相的透視，來監看針極進行方向、扎針部位與深度。當電導針的針極位置，扎放至最適當的解剖位置時，將 100 單位的 BOTOX® (溶解於 1 到 2 毫升的生理食鹽水)，經由電導針徐徐注射到尿道外括約肌裡面【圖 2】。

圖 1. 以灌注顯影劑的導尿管顯示膀胱頸口部位與尿道走向

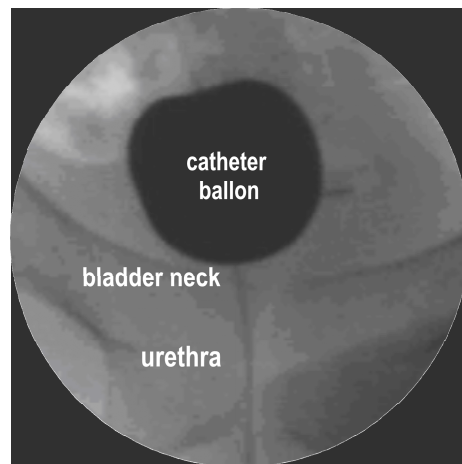
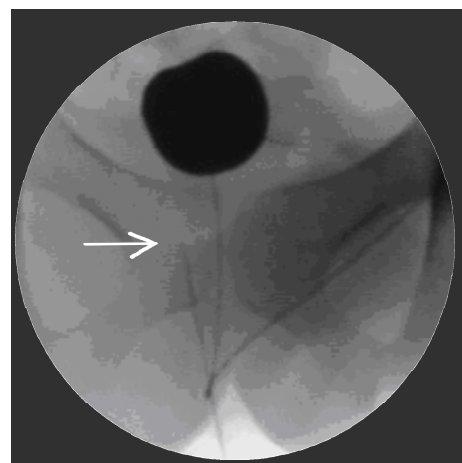


圖 2. 電導針經會陰部位注射到尿道外括約肌 (箭頭處為針極尖端)



治療後每天登載排尿日誌，記錄殘尿量與排尿狀態，術後第三週到第四週期間，追蹤尿動力學參數之變化，並觀察是否有併發症之發生。

治療之後在第三週到第四週再進行一次錄影尿動力學檢查。依據臨床症狀與尿動力學檢查結果，比較殘尿量(post void residual volume)，膀胱漏尿壓力(leak point pressure)，膀胱最大灌注壓力(maximal filling intravesical pressure)，最大尿道壓力(maximal urethral pressure)等多項參數，以 Paired Student's t-test 分析在治療前、後的差異與統計意義，顯著水準訂為小於 0.05。

本研究對象為脊髓損傷者共 18 人，全部為男性，平均年齡  $33.8 \pm 6.5$  歲，平均罹病期間為 3 年(7 個月到 6 年)。其中，頸髓損傷者為 8 人，胸髓損傷者為 10 人，完全性損傷者 12 人，不完全損傷者 6 人。經尿動力學檢查結果，均呈現上運動神經元病變之神經性膀胱障礙，且併有逼尿肌—尿道外括約肌共濟失調。注射治療肉毒桿菌毒素的劑量均為 100 單位。沒有患者在注射之後產生疼痛、出血及其他併發症。

治療執行之後，進行追蹤檢查。比較治療前後尿路動力學各項檢查結果，顯示殘尿量(postvoid residual volume)平均減少 161.1 ml(平均減少幅度為 57%)，膀胱漏尿壓力(leak point pressure)平均降低 29.8 cmH<sub>2</sub>O(平均減少幅度為 31%)，膀胱最大灌注壓力(maximal intravesical pressure)平均降低 39.5 cmH<sub>2</sub>O(平均減少幅度為 38%)，最大尿道壓力(maximal urethral pressure)平均降低 72.5 cmH<sub>2</sub>O(平均減少幅度為 38%)，以上各項檢查數值，均呈現統計上差異【表 1】。

表 1. 治療前後尿動力學檢查結果之比較

	治療前 <sup>1</sup>	治療後 <sup>1</sup>
殘尿量 <sup>2</sup>	267.8 ± 157.0	106.7 ± 58.7*
膀胱漏尿壓力 <sup>3</sup>	96.9 ± 24.7	67.1 ± 18.8*
膀胱最大壓力 <sup>3</sup>	101.6 ± 30.4	62.1 ± 18.8*
最大尿道壓力 <sup>3</sup>	179.9 ± 51.1	107.4 ± 31.8*

\* P<0.05

1.數據：Mean ± standard deviation (SD)

2.容量單位：ml

3.壓力單位：cmH<sub>2</sub>O

薦髓部位以上之脊髓損傷患者，為維護膀胱尿路系統功能，治療原則為減少逼尿肌不自主收縮，減緩逼尿肌—尿道外括約肌共濟失調，以達到低壓力排尿，殘尿量減少，即平衡性膀胱(balanced bladder)的目標。

肉毒桿菌毒素(botulinum A toxin)會造成神經末梢無法釋放神經傳導物質，導致神經電位傳導在突觸前阻斷，因而引發肌肉收縮無力麻痺的結果，其效果有時可長達數月之久，目前在排尿障礙的臨床治療與應用上，被使用來治療逼尿肌—尿道外括約肌共濟失調，可以有效解除尿道外括約肌痙攣，使得尿道壓力、膀胱排尿壓力、與殘尿量顯著降低。依照不同注射療程，效果可達二到九個月[21,23-26]。注射方法可使用膀胱內視鏡，經由尿道注射藥物[28,29]；亦可由會陰部經皮穿刺，由肌電圖導引，深入到括約肌進行注射。兩者治療方式相較，經會陰部注射的方式較為簡單，容易施行，不需內視鏡專業訓練及特殊儀具，但仍須具備神經肌肉電學檢查的操作與學能。

本研究結果顯示，以電導針進行肉毒桿菌毒素注射，使用括約肌肌電圖為導引，再以 X 光放射透視儀做測視監看，使得電導針更能夠順利且精確地將肉毒桿菌毒素注射到尿道外括約肌。本研究結果支持此注射方法可以有效定位，而且無須使用昂貴的核磁共振儀[24]，其效果與在麻醉之下利用膀胱內視鏡注射相當[28-29]。操作步驟簡單，相當安全，不會造成嚴重併發症，患者接受程度較高。術後亦未發生疼痛、出血或者嚴重尿失禁等併發症。

比較治療前後尿動力學檢查結果，顯示經肉毒桿菌毒素注射治療之後，對膀胱尿路動力學產生顯著影響。殘尿量、膀胱漏尿壓力與最大壓力、最大尿道壓力均顯著降低，此項結果與國內外的研究報告均相當[23-29]。如此不僅將減少間歇導尿次數，尿路感染與尿路結石發生機會也減少，且低壓性排尿有助於減輕對上尿路系統的破壞。

本次研究治療對象的追蹤時間太短，尚

未對所有病患進行療效維持時間評估，此研究要項應持續進行，以探查肉毒桿菌毒素對治療逼尿肌—尿道外括約肌共濟失調治療的有效療程期間多寡，以供臨床應用之參考。

#### 四、計畫成果自評

##### (一) 研究內容與原計畫相符程度

對於計畫中使用的放射 X 光放射透視儀，因為檢查室環境與設備的限制，所以僅能以前後相透視來監看電導針走向，無法進行頭尾相監看，因此這一部份研究目標未如預期完成。其他的研究內容大致與原計畫相同。

##### (二) 達成預期目標情況

本研究順利完成 18 位脊髓損傷患者的肉毒桿菌毒素注射，得知本研究採用的定位方式能夠有效協助注射之定位。

##### (三) 研究成果的學術或應用價值

本研究的成果與經驗，可以應用在治療痙攣性膀胱併有逼尿肌—尿道外括約肌共濟失調，更進一步推廣神經性膀胱障礙的積極性處理觀念。

##### (四) 是否適合在學術期刊發表

本研究方法正確，結果有臨床應用價值，已完成撰稿，將投稿復健醫學相關學術雜誌。

#### 五、參考文獻

- [1] Krane RJ, Siroky MB, et al. Classification of voiding dysfunction. In: Clinical Neuro-Urology. Boston, Little, Brown and Company, 1991, p411.
- [2] Wein AJ, et al. Classification of neurogenic voiding dysfunction. J Urol 1981; 125: 605-9.
- [3] Staskin DR, et al. Hydroureteronephrosis after spinal cord injury. Urol Clin North Am 1991; 18: 309-16.
- [4] Staskin DR, et al. History, physical examination, and classification of neurogenic voiding dysfunction. Urol Clin North Am 1996; 23: 337-42.
- [5] DeViro MJ, et al. Cause of death during the first 12 years after spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1993; 74: 248-54.
- [6] Geisler WO, et al. Survival in traumatic spinal cord injury. Paraplegia 1983; 21: 364-73.
- [7] DeViro MJ, et al. Trends in spinal cord injury demographics and treatment outcomes between 1973 and 1986. Arch Phys Med Rehabil 1992; 73: 424-30.
- [8] Jackson AB, et al. Urological long-term follow-up in women with spinal cord injuries. Arch Phys Med Rehabil 1992; 73: 1029-35.
- [9] DeViro MJ, et al. Cause of death for patients with spinal cord injury. Arch Intern Med 1989; 149: 1761-6.
- [10] Hacker RH, et al. A twenty-five year prospective mortality study in the spinal cord injured patient: comparison with the long term living paraplegic. J Urol 1977; 117: 486-8.
- [11] Le CT, et al. Survival from spinal cord injury. J Chronic Dis 1982; 35: 487-92.
- [12] Stover SL, et al. Long-term survival and causes of death. In: Spinal Cord Injury: Clinical outcomes from the Model Systems. An Aspen Publication, Aspen Publishers, Gaithersburg, Maryland, 1995, p289.
- [13] Lloyd LK, et al. Long-term follow-up of neurogenic bladder. Phys Med Rehabil Clin North Am 1993; 2: 391-409.
- [14] Braddom RL. Physical medicine and rehabilitation. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996.
- [15] Juma S, et al. Sphincterotomy: long-term complications and warning signs. Neurourol Urodyn 1995; 14: 33-41.
- [16] Yang CC, et al. External urethral sphincterotomy: long-term follow-up. Neurourol Urodyn 1995;

- 14: 25-31.
- [17] Noll F., et al. Transurethral sphincterotomy in quadriplegic patients: long-term follow-up. *Neurourol Urodyn* 1995; 14: 351-8.
  - [18] Vapnek JM, et al. Is sphincterotomy the best management of the spinal cord injured bladder? *J Urol* 1994; 151: 961-4.
  - [19] Awad EA. In: Injection techniques for spasticity. 1993, p31.
  - [20] Su-Ju Tsai, et al. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia by pudendal nerve block in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83:714-7.
  - [21] Dykstra DD, et al. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988; 139: 919-22.
  - [22] Dykstra DD, et al. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double blind study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 24-6.
  - [23] Schurch B., et al. Botulinum A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol* 1996; 155: 1023-9.
  - [24] Schurch B., et al. Botulinum A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury: MRI controlled transperineal injections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 474-6.
  - [25] Petit H. et al. Botulinum A toxin treatment for detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord disease. *Spinal Cord* 1998; 36: 91-4.
  - [26] Gallien P., et al. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia by transperineal injection of Botulinum toxin. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 715-7.
  - [27] Seze M, et al. Botulinum A toxin and detrusor sphincter dyssynergia: a double blind lidocaine controlled study in 13 patients with spinal cord disease. *Eur Urol* 2002; 42: 56-62.
  - [28] Kuo HC. Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 2003; 170: 1908-12.
  - [29] Kuo HC. Effect of Botulinum A toxin in the treatment of voiding dysfunction due to detrusor underactivity. *Urol* 2003; 61: 550-4. Michael J. DeViro, Karin J. Black, Samuel L. Stover: Causes of death during the first 12 years after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 248-254.