

総 説

難治性過活動膀胱の新知見：現在の課題と今後の展望

三 井 貴 彦

山梨大学大学院総合研究部泌尿器科学講座

要 旨：過活動膀胱は、2002年に国際禁制学会によって、「尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁は必須ではない」と定義され、本邦では、1000万人以上の方が過活動膀胱に罹患しているといわれている。超高齢社会を迎えている本邦において、QOLに影響を与える過活動膀胱の治療はますます重要な課題である。過活動膀胱は、行動療法や抗コリン薬、 β_3 アドレナリン受容体作動薬による薬物療法で良好な治療効果が得られているが、中には治療抵抗性の難治性過活動膀胱の患者もいるため、新規治療薬の開発が期待されている。山梨大学泌尿器科学講座でも難治性過活動膀胱おける病態解明と新規薬物療法の開発を目的として、「尿中の尿路上皮細胞を用いたプレジジョンメディシン」や「メタボロミクス解析を用いた難治性過活動膀胱のバイオマーカーと新規治療ターゲットの探索」などの研究に取り組んでいる。今後も基礎研究、臨床研究ともにさらなるエビデンスの蓄積が必要であるため、この分野の発展に寄与していきたいと考えている。

キーワード 過活動膀胱, プレジジョンメディシン, メタボロミクス解析, マイクロバイーム, クロストーク

1. はじめに

過活動膀胱は、2002年に国際禁制学会によって、「尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁は必須ではない」と定義され、その診断の際には局所的な他の病態を除外する必要がある¹⁻³⁾。本邦での調査では、40歳以上の約14%が過活動膀胱に罹患していると考えられており⁴⁾、現在の人口に換算すると1000万人以上の方が過活動膀胱に罹患していることになる。過活動膀胱の治療では、行動療法に加えて、抗コリン薬、 β_3 アドレナリン受容体作動薬による薬物療法を行うが、良好な治療効果が報告されている¹⁾。

その一方で、これらの治療で十分な効果が得られない患者が少なからず存在することも報告されている⁵⁾。このような既存の治療に抵抗性の過活動膀胱を難治性過活動膀胱と呼ぶが、本邦の過活動膀胱診療ガイドライン [第2版] では、「一次治療である行動療法および各種薬物療法を単独ないし併用療法として、少なくとも12週間の継続治療を行っても抵抗性である場合」と定義されている¹⁾。このような難治性過活動膀胱に対しては、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法⁶⁻⁸⁾ や仙骨神経刺激療法⁹⁾ がおこなわれている。これらの治療法では、ある一定の良好な治療成績が報告されている一方で、侵襲的治療となることが課題である。実臨床の現場における難治性過活動膀胱に対する薬物療法に目を向けてみると、薬剤の種類の変更や併用療法の組み合わせのみであり、治療に難渋しているのが現状である。そのため、新規治療薬の開

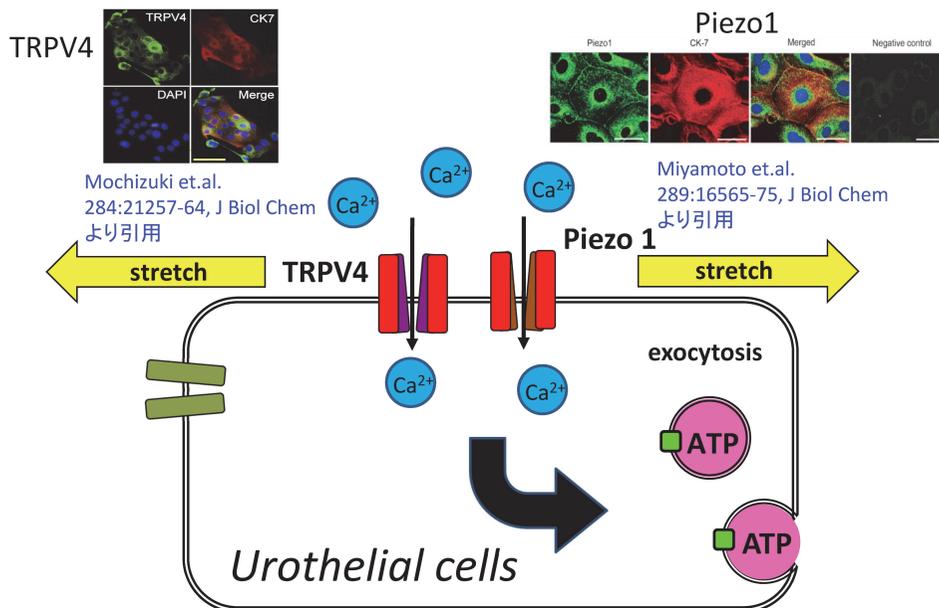


図1. 膀胱上皮における伸展刺激によるATP放出の機序

発が待たれるところであるが、基礎研究では多くの候補となる薬剤が挙げられるものの、いまだに臨床応用されていない。その背景には、難治性過活動膀胱の病態が多岐にわたるため¹⁰⁾、病態解明が不十分な状態のままであることがあげられる。

このような背景を踏まえて、山梨大学泌尿器科学講座でも難治性過活動膀胱における病態解明と新規薬物療法の開発に取り組んでいる。本稿では、その一端を紹介したい。

2. 尿中の尿路上皮細胞を用いたプレジジョンメディシンの可能性

従来、膀胱壁は単なる尿をためる「壁」と考えられていたが、現在では求心性神経線維、遠心性線維が、膀胱上皮、膀胱上皮組織にまで存在すること、様々な受容体・イオンチャンネルが膀胱組織に存在することから、尿意切迫感といった求心性神経の異常な感覚伝達を主症状とした過活動膀胱の発生にこれらの受容体・イ

オンチャンネルが関与していると考えられている¹¹⁾。山梨大学泌尿器科学講座でも、培養したマウス膀胱の上皮細胞を用いて、TRPV4やPiezo1が膀胱上皮に発現していること、さらに膀胱上皮細胞の伸展によってこれらのチャンネルを介して細胞内にCaの流入が生じることで求心性神経の感覚伝達に関与しているATPが分泌されることを明らかにしてきた(図1)^{12,13)}。現在では、これらのチャンネルに対する薬剤の開発が過活動膀胱に対する新規治療薬として期待されている。

しかし、これらはマウスなど動物を用いた研究であり、ヒトの膀胱上皮での検討は膀胱上皮の採取の侵襲性から十分に行われていないのが現状である。そのため、山梨大学泌尿器科学講座では非侵襲的に採取可能な尿中の膀胱上皮細胞を用いて、過活動膀胱などの下部尿路症状や下部尿路機能障害の診断や病態の解明を行っている。つまり、基礎研究において報告されている膀胱上皮における各種受容体やチャンネルが過活動膀胱の発症に関与していることを

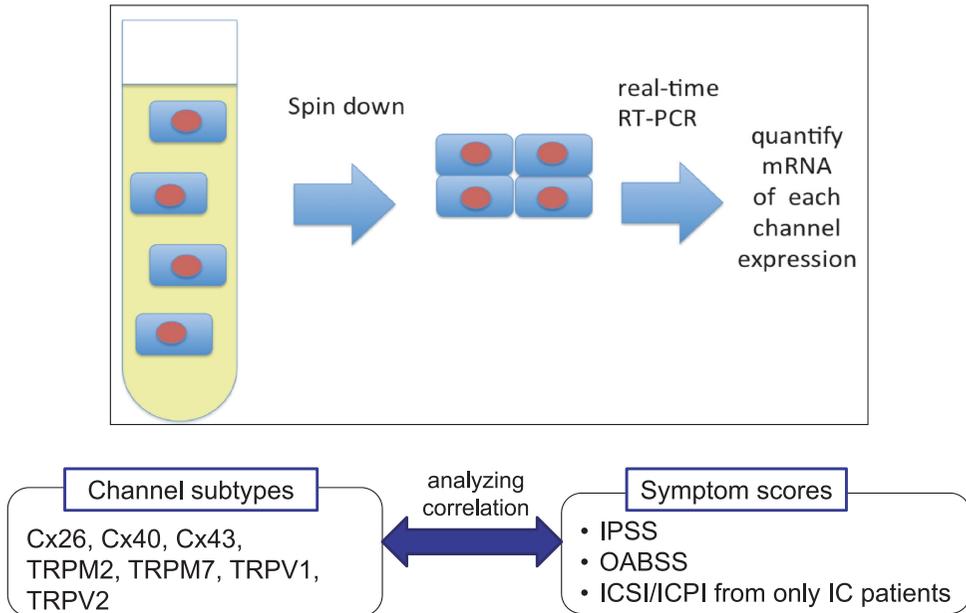


図2. 尿中の膀胱上皮細胞を用いた治療ターゲットの探索

IPSS：国際前立腺症状スコア
 OABSS：過活動膀胱症状スコア
 ICSI：間質性膀胱炎症状スコア
 ICPI：間質性膀胱炎問題スコア
 IC：間質性膀胱炎

ヒトにおいて検証するものである。具体的には、採取した尿をもとに、尿中の膀胱上皮を非侵襲的に採取し、各種受容体やチャンネルの発現と下部尿路症状との関連性について検討を行った（図2）。この研究の結果から、尿中の膀胱上皮に発現しているコネクシンの一部である Cx26、Cx40 や TRP チャンネルの一部である TRPV1、TRPM2、TRPM7 が過活動膀胱を含む下部尿路症状に関連していることを明らかにすることができた¹⁴⁾。少人数による検討でパイロット的な研究であるが、このような方法を用いることによって、新たな過活動膀胱を含む下部尿路症状や下部尿路機能障害の発生機序をヒトにおいても明らかにすることができる。さらに将来的には難治性過活動膀胱など、患者個々に応じたプレジジョンメディシンも可能となる可能性を秘めていると考えられた。

3. 過活動膀胱におけるメタボロミクス解析： 難治性過活動膀胱におけるバイオマーカーと 新規治療ターゲットの探索

メタボロミクス解析は分子生物学の新しい研究分野の一つで、網羅的に代謝物質の解析や分析が可能である。この手法を用いることで各種疾患の病態を解明し、新規バイオマーカーの発見や新規治療薬の開発が期待される¹⁵⁾。山梨大学泌尿器科学講座では、過活動膀胱を有する患者を含む男性患者を対象に、血液と尿を用いたメタボロミクス解析を行っている。

血液を用いた capillary electrophoresis time of flight mass spectrometry による解析では、アミノ酸代謝、核酸代謝の異常が過活動膀胱の発症に関与していることが示唆された（図3）¹⁶⁾。アミノ酸代謝では、過活動膀胱の患者で

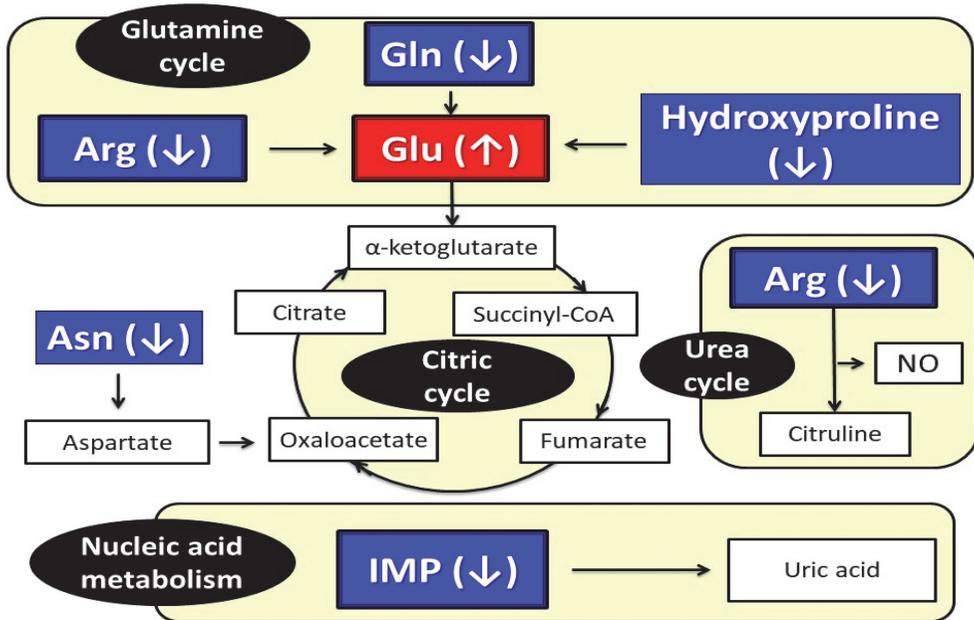


図3. メタボロミクス解析から得られた過活動膀胱の新知見 (1)

Gln: グルタミン
Arg: アルギニン
Glu: グルタミン酸
Asn: アスパラギン

はグルタミン酸が上昇しているのに対し、アルギニン、グルタミン、アスパラギン、ヒドロキシプロリンが減少していたことから、クエン酸回路に関連したエネルギー代謝異常が関連していると考えられた。つまり、耐糖能異常や肥満に関連したメタボリック症候群との関連性が示唆された。また、アルギニンの低下は下部尿路症状に関連している一酸化窒素の産生低下にも関連していることが示唆されている。核酸代謝の異常については、血管内皮の機能障害との関連が示唆されており、その機序としてメタボリック症候群、炎症、酸化ストレスが関与していると報告されている^{17,18)}。

一方、血液を用いた liquid chromatography time of flight mass spectrometry による解析では、脂肪酸代謝、胆汁酸代謝の異常が関与していることが示唆された (図4)¹⁹⁾。脂肪酸の主

要な酸化経路である β 酸化はミトコンドリア内で行われるが、過活動膀胱患者ではメタボリック症候群でみられるようにアシルカルニチンを介した脂肪酸のミトコンドリア内への流入が障害され、脂肪酸の β 酸化によるエネルギー産生が阻害されていると考えられた。胆汁酸代謝経路については、一次胆汁酸の一つであるコール酸が低下していたことから、the nuclear BA receptor farnesoid X receptor (FXR) and cell-surface receptor G protein-coupled bile acid receptor 5 (TGR5/M-BAR) を介したグルコース代謝の低下、脂質代謝の低下、そしてエネルギー産生の低下が推測される²⁰⁻²²⁾。これらの経路は、現在ではメタボリック症候群の新規治療のターゲットとして注目されている。

さらに尿を用いたメタボロミクス解析についても行った。過活動膀胱の診断におけるバイオ

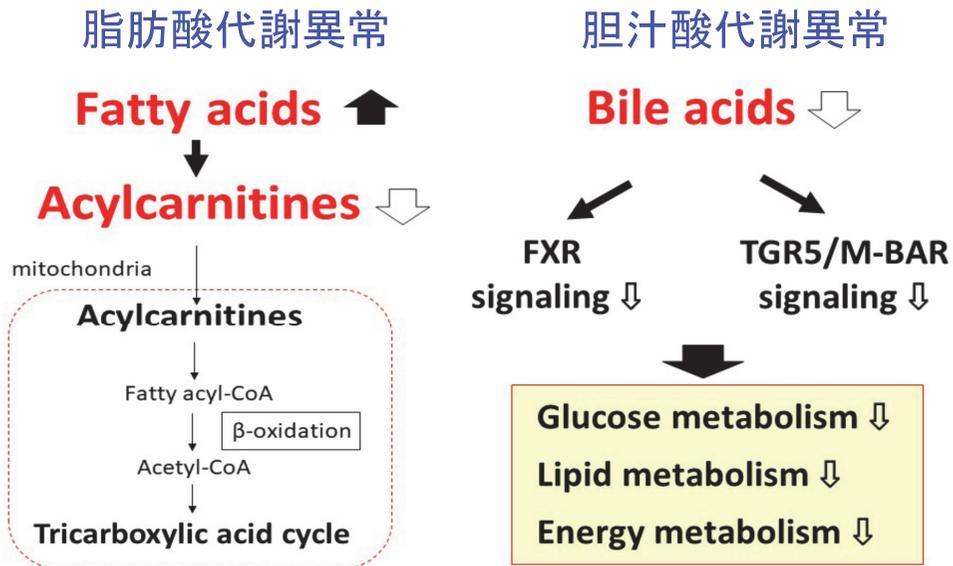


図4. メタボロミクス解析から得られた過活動膀胱の新知見 (2)

マーカーとなりうる物質の探索を目的に検討を行ったところ、尿中のため代謝産物が多岐にわたったが、トリプトファン代謝経路とアラキドン酸代謝経路と過活動膀胱の関連が示唆された²³⁾。トリプトファン代謝経路の異常では尿中セロトニンの上昇、アラキドン酸代謝経路の異常では酸化ストレスが、過活動膀胱の診断におけるバイオマーカーになりうると思われた。

我々の研究では、様々な代謝経路が過活動膀胱の病態に関与していることが示唆された。特に、以前よりメタボリック症候群と過活動膀胱の関連については多数の報告があるが²⁴⁻²⁷⁾、我々の研究結果よりその機序にはエネルギーの代謝異常が関連していると考えられた(図5)。本研究の結果から、アミノ酸代謝、核酸代謝、脂肪酸代謝、胆汁酸代謝を改善することによって、過活動膀胱の発症を予防するという観点からも新規治療法として期待される。

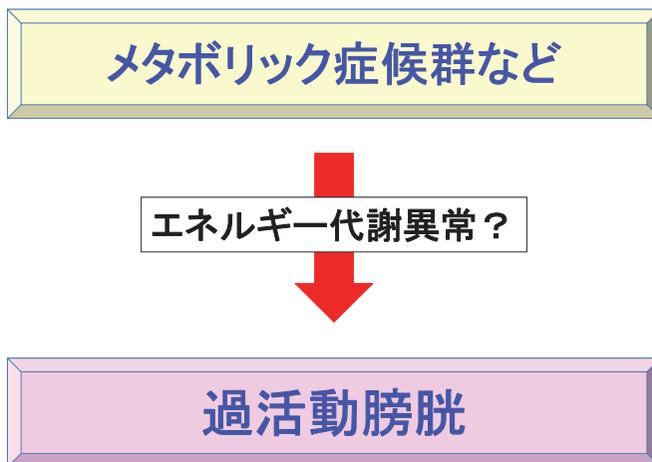
4. 過活動膀胱の治療における今後の可能性

近年の研究結果より、過活動膀胱の病態や機

序は、多岐にわたることが知られている。以下にその一部を紹介する。

過活動膀胱は尿意切迫感を主症状とした症状症候群であることから、不安やストレスによって症状が悪化することが知られている²⁸⁾。これは、中枢神経における求心路からの伝達異常と考えられており、薬剤で不安やストレスを改善することが過活動膀胱治療のターゲットの一つになっている。例えば、動物実験ではあるがCRF receptor type 1 阻害薬はうつ状態に関連した過活動膀胱を改善することから、新規治療薬になりうると思われている²⁹⁾。また、臨床で実際に使用されているDuloxetine(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤)は、動物実験だけでなく臨床試験で尿意切迫感や頻尿などの過活動膀胱の症状を改善している^{30,31)}。この結果を踏まえて、保険収載はされていないが、ガイドラインでも過活動膀胱の治療薬として取り上げられている。

過活動膀胱の有病率は加齢ともに上昇することから、性ホルモンの低下、特に女性において閉経との関連性が示唆されている³²⁾。この機



全身疾患としての治療・予防

図5. 過活動膀胱の新規治療薬としてのアプローチ

序として、Rho-kinase 経路の活性化による膀胱排尿筋の収縮性の変化、アセチルコリン放出の増加、尿路上皮からの求心路の変化などがエストロゲン低下による尿意切迫感の発現に関連していると報告されている^{32,33)}。さらに閉経後の膣を含む会陰部の症状も関連しているといわれている³⁴⁾。そのため、まだ議論はあるものの、このような過活動膀胱患者に対するエストロゲン局所投与の有効性についても報告されている³⁵⁾。

培養技術の進歩によって、近年は尿中マイクロバイオーームと過活動膀胱の関連性について注目されている³⁶⁾。細菌のDNAや細菌量が過活動膀胱の症状の一つである切迫性尿失禁に関連しており、細菌叢の多様性が減っていることも関係している³⁶⁻³⁸⁾。また、抗コリン薬などの治療に対する効果についても尿中マイクロバイオーームの異常や多様性の低下が影響していると報告されている³⁹⁾。近年の研究では、尿中マイクロバイオーームの異常や多様性の低下がうつ病や不安感に関連していると報告されているため⁴⁰⁾、腸内マイクロバイオーームと同様に中枢

神経への影響が関連しているのかもしれない。

マイクロバイオーームの関連性と同様に、近年では膀胱と腸管間のクロストークについても話題が上がっている。これは、発生学的にも総排泄腔から分かれたこともあり、神経経路として膀胱と腸管の間にクロストークがあっても不思議ではない。実際に、過活動膀胱と便失禁や便秘、過敏性腸症候群との関連性についての報告が多数ある⁴¹⁻⁴³⁾。そのため、このようなケースでは治療を行う際にも膀胱だけでなく腸管の異常もターゲットに入れた仙骨神経刺激療法などの有効性が報告されている⁴⁴⁾。

このように、過活動膀胱には関連する病態が多岐にわたることから、既存の行動療法や薬物療法で十分な効果が得られない際には、その背景にある個々の病態を十分に考察したうえで、その病態に合わせた治療を考慮していくことが求められる⁴⁵⁾。

5. おわりに

超高齢社会を迎えている本邦において、

QOLに影響を与える過活動膀胱の治療はますます重要な課題であると考えられる。特に、既存の治療に抵抗性のある難治性過活動膀胱に対して、新規治療法の開発が待ち望まれている。そのため、基礎研究、臨床研究ともにさらなるエビデンスの蓄積が必要である。山梨大学泌尿器科学講座もこの分野の発展に今後も寄与していきたいと考えている。

引用文献

- 1) 日本排尿機能学会過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会：過活動膀胱診療ガイドライン 第2版。RichHill Medical, 2015.
- 2) Abrams, P., L. Cardozo, M. Fall, D. Griffiths, P. Rosier, U. Ulmsten, P. van Kerrebroeck, A. Victor, and A. Wein: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *American journal of obstetrics and gynecology*, 187(1): 116–126, 2002.
- 3) Abrams, P., L. Cardozo, M. Fall, D. Griffiths, P. Rosier, U. Ulmsten, P. van Kerrebroeck, A. Victor, and A. Wein: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology and urodynamics*, 21(2): 167–178, 2002.
- 4) Homma, Y., O. Yamaguchi, and K. Hayashi: Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Japan. *Urology*, 68(3): 560–564, 2006.
- 5) 吉田正貴, 後藤百万, 山上英臣, 本間之夫: 泌尿器科・一般内科医および患者における過活動膀胱治療の認識. *泌尿器外科*, 25(12): 2425–2434, 2012.
- 6) Yokoyama, O., M. Honda, T. Yamanishi, Y. Sekiguchi, K. Fujii, T. Nakayama, and T. Mogi: OnabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) for the treatment of Japanese patients with overactive bladder and urinary incontinence: Results of single-dose treatment from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (interim analysis). *Int J Urol*, 27(3): 227–234, 2020.
- 7) Nitti, V.W., R. Dmochowski, S. Herschorn, P. Sand, C. Thompson, C. Nardo, X. Yan, C. Haag-Molkenteller, and E.S. Group: OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol*, 189(6): 2186–2193, 2013.
- 8) Chapple, C., K.D. Sievert, S. MacDiarmid, V. Khullar, P. Radziszewski, C. Nardo, C. Thompson, J. Zhou, and C. Haag-Molkenteller: OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*, 64(2): 249–256, 2013.
- 9) Noblett, K., S. Siegel, J. Mangel, T.L. Griebing, S.E. Sutherland, E.T. Bird, C. Comiter, D. Culkun, J. Bennett, S. Zylstra, F. Kan, and K.C. Berg: Results of a prospective, multicenter study evaluating quality of life, safety, and efficacy of sacral neuromodulation at twelve months in subjects with symptoms of overactive bladder. *Neurourol Urodyn*, 35(2): 246–251, 2016.
- 10) Chen, L.C. and H.C. Kuo: Pathophysiology of refractory overactive bladder. *Low Urin Tract Symptoms*, 11(4): 177–181, 2019.
- 11) Merrill, L., E.J. Gonzalez, B.M. Girard, and M.A. Vizzard: Receptors, channels, and signalling in the urothelial sensory system in the bladder. *Nat Rev Urol*, 13(4): 193–204, 2016.
- 12) Mochizuki, T., T. Sokabe, I. Araki, K. Fujishita, K. Shibasaki, K. Uchida, K. Naruse, S. Koizumi, M. Takeda, and M. Tominaga: The TRPV4 cation channel mediates stretch-evoked Ca²⁺ influx and ATP release in primary urothelial cell cultures. *J Biol Chem*, 284(32): 21257–21264, 2009.
- 13) Miyamoto, T., T. Mochizuki, H. Nakagomi, S. Kira, M. Watanabe, Y. Takayama, Y. Suzuki, S. Koizumi, M. Takeda, and M. Tominaga: Functional role for Piezo1 in stretch-evoked Ca²⁺(+) influx and ATP release in urothelial cell cultures. *J Biol Chem*, 289(23): 16565–16575, 2014.
- 14) Shimura, H., T. Mitsui, S. Tsuchiya, T. Miyamoto, T. Ihara, S. Kira, H. Nakagomi, N. Sawada, Y. Imai, T. Mochizuki, and M. Takeda: Development of novel and non-invasive diagnostic markers for lower urinary tract symptoms using urothelial cells in voided urine. *Neurourology and urodynamics*, 37(3): 1137–1143, 2018.
- 15) Lee, D.Y., B.P. Bowen, and T.R. Northen: Mass spectrometry-based metabolomics, analysis of metabolite-protein interactions, and imaging. *Biotechniques*, 49(2): 557–565, 2010.
- 16) Shimura, H., T. Mitsui, S. Kira, T. Ihara, N. Sawada, H. Nakagomi, T. Miyamoto, S. Tsuchiya, M. Kanda, and M. Takeda: Metabolomic Analysis of Overactive Bladder in Male Patients: Identification of Potential Metabolite Biomarkers. *Urology*, 118: 158–163, 2018.
- 17) Dawson, J. and M. Walters: Uric acid and xanthine oxidase: future therapeutic targets in the

- prevention of cardiovascular disease? *Br J Clin Pharmacol*, 62(6): 633–644, 2006.
- 18) Waring, W.S., J.A. McKnight, D.J. Webb, and S.R. Maxwell: Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers. *Diabetes*, 55(11): 3127–3132, 2006.
 - 19) Mitsui, T., S. Kira, T. Ihara, N. Sawada, H. Nakagomi, T. Miyamoto, H. Shimura, S. Tsuchiya, M. Kanda, and M. Takeda: Metabolism of fatty acids and bile acids in plasma is associated with overactive bladder in males: potential biomarkers and targets for novel treatments in a metabolomics analysis. *Int Urol Nephrol*, 52(2): 233–238, 2020.
 - 20) Taoka, H., Y. Yokoyama, K. Morimoto, N. Kitamura, T. Tanigaki, Y. Takashina, K. Tsubota, and M. Watanabe: Role of bile acids in the regulation of the metabolic pathways. *World J Diabetes*, 7(13): 260–270, 2016.
 - 21) Houten, S.M., M. Watanabe, and J. Auwerx: Endocrine functions of bile acids. *EMBO J*, 25(7): 1419–1425, 2006.
 - 22) Chiang, J.Y.: Bile acid metabolism and signaling. *Compr Physiol*, 3(3): 1191–1212, 2013.
 - 23) Kira, S., T. Miyamoto, S. Tsuchiya, H. Nakagomi, T. Ihara, N. Sawada, M. Takeda, and T. Mitsui: Potential targets for overactive bladder in older men based on urinary analysis of metabolomics. *Urol Int*, 2021, in press.
 - 24) Kupelian, V., K.T. McVary, S.A. Kaplan, S.A. Hall, C.L. Link, L.P. Aiyer, P. Mollon, N. Tamimi, R.C. Rosen, and J.B. McKinlay: Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey. *J Urol*, 182(2): 616–624, 2009; discussion 624–625.
 - 25) Uzun, H. and O.U. Zorba: Metabolic syndrome in female patients with overactive bladder. *Urology*, 79(1): 72–75, 2012.
 - 26) Ohgaki, K., K. Horiuchi, and Y. Kondo: Association between metabolic syndrome and male overactive bladder in a Japanese population based on three different sets of criteria for metabolic syndrome and the Overactive Bladder Symptom Score. *Urology*, 79(6): 1372–1378, 2012.
 - 27) Kirby, M.G., A. Wagg, L. Cardozo, C. Chapple, D. Castro-Diaz, D. de Ridder, M. Espuna-Pons, F. Haab, C. Kelleher, H. Kolbl, I. Milsom, P. Van Kerrebroeck, M. Vierhout, S. Salvatore, and A. Tubaro: Overactive bladder: Is there a link to the metabolic syndrome in men? *Neurourol Urodyn*, 29(8): 1360–1364, 2010.
 - 28) Vrijens, D., J. Drossaerts, G. van Koeveringe, P. Van Kerrebroeck, J. van Os, and C. Leue: Affective symptoms and the overactive bladder - a systematic review. *J Psychosom Res*, 78(2): 95–108, 2015.
 - 29) Wrobel, A., U. Doboszewska, E. Rechberger, P. Wlaz, and T. Rechberger: SN003, a CRF1 receptor antagonist, attenuates depressive-like behavior and detrusor overactivity symptoms induced by 13-cis-retinoic acid in rats. *Eur J Pharmacol*, 812: 216–224, 2017.
 - 30) Steers, W.D., S. Herschorn, K.J. Kreder, K. Moore, K. Strohbehn, I. Yalcin, R.C. Bump, and O.A.B.S.G.: Duloxetine, Duloxetine compared with placebo for treating women with symptoms of overactive bladder. *BJU Int*, 100(2): 337–345, 2007.
 - 31) Wrobel, A., E. Rechberger, and T. Rechberger: The influence of duloxetine on detrusor overactivity in rats with depression induced by 13-cis-retinoic acid. *Int Urogynecol J*, 29(7): 987–995, 2018.
 - 32) Hanna-Mitchell, A.T., D. Robinson, L. Cardozo, K. Everaert, and G.V. Petkov: Do we need to know more about the effects of hormones on lower urinary tract dysfunction? *ICI-RS 2014. Neurourol Urodyn*, 35(2): 299–303, 2016.
 - 33) Lee, K.C.: Changes of muscarinic receptors and connexin-43 expression as a mechanism of overactive bladder in ovariectomized rats. *World J Urol*, 33(11): 1875–1879, 2015.
 - 34) Portman, D.J., M.L. Gass, and P. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference: Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *J Sex Med*, 11(12): 2865–2872, 2014.
 - 35) Cody, J.D., M.L. Jacobs, K. Richardson, B. Moehrer, and A. Hextall: Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 10: CD001405, 2012.
 - 36) Aragon, I.M., B. Herrera-Imbroda, M.I. Queipo-Ortuno, E. Castillo, J.S. Del Moral, J. Gomez-Millan, G. Yucel, and M.F. Lara: The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*, 4(1): 128–138, 2018.
 - 37) Pearce, M.M., E.E. Hilt, A.B. Rosenfeld, M.J. Zilliox, K. Thomas-White, C. Fok, S. Kliethermes, P.C. Schreckenberger, L. Brubaker, X. Gai, and A.J. Wolfe: The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *mBio*, 5(4): e01283-14, 2014.

- 38) Karstens, L., M. Asquith, S. Davin, P. Stauffer, D. Fair, W.T. Gregory, J.T. Rosenbaum, S.K. McWeeney, and R. Nardos: Does the Urinary Microbiome Play a Role in Urgency Urinary Incontinence and Its Severity? *Front Cell Infect Microbiol*, 6: 78, 2016.
- 39) Thomas-White, K.J., E.E. Hilt, C. Fok, M.M. Pearce, E.R. Mueller, S. Kliethermes, K. Jacobs, M.J. Zilliox, C. Brincat, T.K. Price, G. Kuffel, P. Schreckenberger, X. Gai, L. Brubaker, and A.J. Wolfe: Incontinence medication response relates to the female urinary microbiota. *Int Urogynecol J*, 27(5): 723–733, 2016.
- 40) Wu, P., Y. Chen, J. Zhao, G. Zhang, J. Chen, J. Wang, and H. Zhang: Urinary Microbiome and Psychological Factors in Women with Overactive Bladder. *Front Cell Infect Microbiol*, 7: 488, 2017.
- 41) Malykhina, A.P., J.J. Wyndaele, K.E. Andersson, S. De Wachter, and R.R. Dmochowski: Do the urinary bladder and large bowel interact, in sickness or in health? ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn*, 31(3): 352–358, 2012.
- 42) Kaplan, S.A., R. Dmochowski, B.D. Cash, Z.S. Kopp, S.J. Berriman, and V. Khullar: Systematic review of the relationship between bladder and bowel function: implications for patient management. *Int J Clin Pract*, 67(3): 205–216, 2013.
- 43) Persson, R., K.A. Wensaas, K. Hanevik, G.E. Eide, N. Langeland, and G. Rortveit: The relationship between irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, chronic fatigue and overactive bladder syndrome: a controlled study 6 years after acute gastrointestinal infection. *BMC Gastroenterol*, 15: 66, 2015.
- 44) Caremel, R., H. Damon, A. Ruffion, E. Chartier-Kastler, G. Gourcerol, F. Michot, J.F. Menard, P. Grise, and A.M. Leroi: Can sacral neuromodulation improve minor incontinence symptoms in doubly incontinent patients successfully treated for major incontinence symptoms? *Urology*, 79(1): 80–85, 2012.
- 45) Peyronnet, B., E. Mironska, C. Chapple, L. Cardozo, M. Oelke, R. Dmochowski, G. Amarenco, X. Game, R. Kirby, F. Van Der Aa, and J.N. Cornu: A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. *Eur Urol*, 75(6): 988–1000, 2019.