

UC Irvine

UC Irvine Previously Published Works

Title

[Uremic toxins and gut micro biome].

Permalink

<https://escholarship.org/uc/item/1t62g76h>

Journal

□□□□□□□□, 59(4)

ISSN

0385-2385

Authors

Vaziri, Nosratola D
Suematsu, Yasunori
Shimomura, Akihiro
et al.

Publication Date

2017

Peer reviewed

尿毒素と腸内細菌叢との関連

Uremic toxins and gut micro biome

末松保憲*¹ 下村明弘*² Nosratola D. VAZIRI*¹

Yasunori SUEMATSU, Akihiro SHIMOMURA, and Nosratola D. VAZIRI

要 旨

近年、さまざまな病態への腸内細菌叢の関与が注目されている。慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)患者でも腸内細菌叢や腸内環境の変化が、CKD 進展や心血管合併症に関与していることが報告されるようになってきた。正常腸内細菌叢は宿主であるヒトと共生関係を築いており、病原性微生物からの保護、エネルギー供給、微量元素や窒素の体内バランス維持にかかわっている。しかし、CKD による①尿素、尿酸の増加、②K 抑制のため食物繊維食を制限することによる難消化性炭水化物の摂取不足、③リン吸着薬、抗生物質などの使用、は正常細菌叢の組成や機能を変化させていく。変化した腸内細菌叢は、①インドキシル硫酸やp-クレシル硫酸、トリメチルアミン-N-オキシドなどの尿毒素の産生、②正常腸内細菌叢によって産生され大腸細胞(colonocyte)の栄養源である短鎖脂肪酸の産生減少、を引き起こし、病態の進行を促していく。

また、③腸管は外部からの異物侵入を防ぐ上皮細胞、細胞間 tight junction から構成されるバリア構造を有するが、CKDではそのバリア構造が破綻している。④増加したウレアーゼを持つ細菌はアンモニアや水酸化アンモニウムを産生し、腸管上皮バリア構造を破壊する。また、CKDの一般的な合併症であるうつ血性心不全や体液過剰による腸管浮腫、過剰な利尿薬の使用や透析時の積極的な除水による腸管虚血も腸管上皮バリア機能不全を引き起こす原因となる。このような腸管上皮バリア構造の崩壊はエンドトキシンや腸内細菌、また、そのDNA断片といった有害物質が

体内に流入する原因となり、CKD患者の罹患率や致死率に大きく影響を与えると考えられる酸化ストレスや炎症反応を増加させていく。

本稿では、正常細菌叢、腸管上皮バリア構造について説明し、CKDおよび尿毒素による腸内細菌叢組成と腸管上皮バリア構造の組成や機能の変化について述べる。また、これまでに報告されている腸内の生化学的環境を改善し正常な共生関係をサポートするような治療戦略についても概説する。

Short Summary

In the past, little attention had been paid to the intestine and its microbial flora as a potential source of systemic inflammation in chronic kidney disease(CKD). Systemic inflammation plays a central role in progression of CKD and its cardiovascular and various other complications. The gastrointestinal tract houses a large community of microbes that have a symbiotic relationship with the host. The normal microbial flora protects the host against pathogenic microorganisms. It also contributes to the energy metabolism, micronutrient homeostasis and nitrogen balance. Recent studies have revealed significant changes in the composition and function of the microbial flora in CKD patients and animals. These changes are driven by altered intestinal biochemical environment caused by I-heavy influx of urea and uric acid from body fluids into the gastrointestinal tract, II- restrictions of potassium-rich food including fruits and vegetables which as the main source of indigestible complex carbohydrates are the essential nutrients for the guts' symbiotic microbial community, and III- various medications such as phosphate binders, antibiotics etc. Together the changes in intestinal milieu and the

*¹Division of Nephrology and Hypertension, Department of Medicine, University of California, Irvine, *²Division of Transplantation, Department of Surgery, University of California, Irvine, USA

resultant microbial dysbiosis play a major role in systemic inflammation and uremic toxicity by several mechanisms : I- generation of several microbial derived uremic toxins such as indoxyl sulfate, p-cresol sulfate and trimethylamine-N-oxide etc., II- reduction of microbial derived micronutrients such as short chain fatty acids (SCFA) which are the main source of nutrients for colonocytes. This is caused by diminished substrates (indigestible complex carbohydrates) which leads to depletion of SCFA-making bacteria. In addition, III- Disruption of the intestinal epithelial barrier by ammonia and ammonium hydroxide generated from hydrolysis of urea by urease-possessing microbial species which are greatly expanded in uremic patients and IV- bowel edema due to fluid overload and generalized edema which are common complications of CKD, and bowel ischemia caused by excessive use of diuretics (in CKD patients) and aggressive ultrafiltration by hemodialysis (in ESRD patients) can impair gastrointestinal epithelial barrier. The resulting breakdown of the gut epithelial barrier (tight junction complex) leads to influx of endotoxin, microbial fragments, and other noxious luminal products in the sub-epithelial tissue and systemic circulation leading to local and systemic inflammation and oxidative stress which are the major cause of morbidity and mortality in CKD population.

This review is intended to provide an overview of the effects of CKD on the gut microbiome and intestinal epithelial barrier structure and the potential interventions aimed at mitigating these abnormalities.

Key words : uremia, microbiome, intestinal epithelial barrier, chronic kidney disease, systemic inflammation

はじめに

末期腎不全患者では血中の炎症性サイトカインやケモカインの濃度が常に高く、また、活性化された白血球によって酸化ストレスの原因となる reactive oxygen species (ROS) が産生されている^{1~5)}。炎症は免疫細胞を活性化することによって ROS や nitrogen species, halogen species の産生を促進し酸化ストレスの原因となる。産生された酸化ストレスは炎症性サイトカインやケモカインの制御因子である nuclear factor-kappa B (NFκB) の転写を活性化し、酸化リポ蛋白や糖化産物を形成することで炎症を惹起している。したがって、酸化ストレスと炎症反応は共に慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の進行や心血管疾患の合併症

に大きく関与していると考えられる。

CKD 患者では全身性の炎症によって血清アルブミンや総コレステロール, LDL コレステロール, HDL コレステロール, トランスフェリン飽和度が減少し, 中性脂肪やフェリチンが増加している。また, 全身性の炎症は身体強度の低下, エリスロポエチン耐性貧血, 心血管疾患による入院, 死亡リスクを増加させる要因となっている。CKD における酸化ストレス, 炎症の惹起には①尿毒素やその代謝物の蓄積, ②糖尿病や自己免疫疾患といった合併症, ③組織レニン・アンジオテンシン系の活性化, ④ミトコンドリア機能不全, ⑤体液過剰や高血圧, ⑥感染症 (内シャントや腹膜透析カテーテルの感染, 肝炎など), ⑦内因性の抗酸化および細胞保護の主要な制御因子である TRF2 pathway の不全^{6~9)}, ⑧医原性の因子 (血液と透析膜の接触, 鉄の過剰な静脈内投与など)^{10~12)}, そして⑨腸内細菌叢の組成や機能の変化, 腸内上皮細胞のバリア構造の破綻が関与していると考えられる。

本稿では, これまでに知られている CKD そのものや CKD に関連した尿毒素が, 腸内細菌叢や腸管上皮細胞のバリア構造へ及ぼす影響について概括し, その介入方法についても述べる。

腸内細菌叢とその生物学的機能

ヒトの腸管内には数百種以上で 100 兆個に及ぶ細菌が生息しており, 宿主であるヒトと共生関係を築いている¹³⁾。消化管内に存在する細菌の密度は胃内では $10^2 \sim 10^4$ 個/mL, 回腸内には $10^6 \sim 10^8$ 個/mL, 結腸内には 10^{12} 個/mL 以上と下部へ行くほど徐々に増加していく。糞便中の重量の 65% は腸内細菌であるとされており, また, 腸管内に存在する微生物の数は体内の全細胞数よりも多いといわれている¹⁴⁾。近年では次世代シーケンサーを用いた解析手法の発達や腸内細菌由来 DNA の 16S rRNA 系統解析によって, より多くの腸内細菌の性質や健康および疾病との関連が分子遺伝学的に解明されるようになった。さまざまな代謝機能を供給しうる多様な腸内細菌群は, ヒトと共生関係を築きながら一定のバランスを保つ均衡状態にある。この均衡状態にある生態系を腸内細菌叢と呼ぶ。健常者の腸内細菌叢には多様性があるが¹⁵⁾, 個人間での共通点も多い。健常者の 50% 以上から 75 種の同じ細菌が発見されており, 55 門知られている細菌種のなかでヒトから発見されているのはわずか 7~9 門だけである。さらに, 腸内細菌叢から発見された細菌の 90% 以上は *Bacteroidetes*, *Firmicutes* の

わずか2門に存在する *Bacteroides*, *Alistipes*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Clostridium*, *Dorea*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus* 属である¹³⁾。また、ヒトの腸内細菌叢は、人種や年齢、性別にかかわらず大きく分けて3つのタイプに分類することができる。この分類を腸内細菌エンテロタイプと呼ぶが、それぞれ *Bacteroides* エンテロタイプ、*Prevotella* エンテロタイプ、*Ruminococcus* エンテロタイプに分かれる¹⁶⁾。この腸内細菌エンテロタイプは、長期的な食習慣に大きく依存し、特に *Bacteroides* エンテロタイプは動物性蛋白や脂肪の摂取量と、*Prevotella* エンテロタイプは炭水化物の摂取量と関連があることが明らかになっている¹⁷⁾。

正常な腸内細菌叢は病原性微生物から宿主を保護し¹⁸⁾、栄養を供給し¹⁹⁾、難消化性複合炭水化物の吸収を促進することでエネルギー代謝に寄与し²⁰⁾、短鎖脂肪酸やビタミンB群、ビタミンKといった微量栄養素の恒常性を保ち、リシンやトレオニンなどのアミノ酸の合成をすることで体内の窒素バランスを保つ^{21~23)}。経口摂取された複合炭水化物は、まず *Bacteroides* がグリカン分解酵素を分泌することによって単糖類やオリゴ糖類にまで分解される。単糖類やオリゴ糖類は、他の細菌の一次発酵によって水素や二酸化炭素、エタノール、酢酸塩・酪酸塩・プロピオン酸塩・乳酸塩などの短鎖脂肪酸に転換される。短鎖脂肪酸は大腸細胞 (colonocyte) の主要な栄養源として使われ、他の細菌の二次発酵の基質としても使われる。植物由来の多糖類、一部のデンプンやムチンなどの難消化物は大腸に運ばれ、大腸内に存在するさまざまな細菌によって逐次分解されていく。腸内細菌叢はアミノ酸を脱アミノ化、脱カルボキシル化し、メチオニンやシステインといった含硫アミノ酸の脱硫化を行う。この脱アミノ化によってアンモニアおよび短鎖脂肪酸が生成される。チロシン、フェニルアラニン、トリプトファンなどの芳香族アミノ酸からは尿毒素であるインドシル硫酸やp-クレシル硫酸の前駆物質であるインドールやp-クレゾールなどのフェノール化合物が生成される。アミノ酸の脱カルボキシル化によってニトロソアミンの前駆物質となるアミンが生成される。

さらに腸内細菌叢は体内の免疫系を整え、免疫系の恒常性を維持する重要な役割を持つ。無菌マウスは腸内細菌叢による産後の免疫系へのプログラミングが欠落するため、重篤な免疫不全状態を呈することが知られている^{24,25)}。また、出生後にコロニーを形成する腸内細菌叢は、粘膜免疫誘導組織である腸間膜リンパ節、パイエル板や孤立リンパ濾胞の成熟を促し、IgA抗体産生を誘導し、ヘルパーT細胞

や制御性T細胞を誘導・活性化するなど、免疫システム構築に中心的な役割を果たしている²⁴⁾。

したがって正常な腸内細菌叢は健康に不可欠であり、腸内細菌叢の組成や機能が変化することで、炎症性腸疾患、糖尿病、脂質代謝異常症、肥満、心血管疾患、悪性腫瘍、アレルギー疾患、IgA腎症、その他の慢性炎症疾患の発症や進行が惹起されることが報告されている^{26~31)}。

CKDによる腸内細菌叢への影響

腸内細菌叢の組成と機能は生化学的、物理学的な腸内環境の変化に影響を受ける。まず、CKDでは血中の尿素が上昇するため消化管内にも尿素が大量に流入し、腸内細菌のウレアーゼによって加水分解されアンモニアとなる $[\text{CO}(\text{NH}_2)_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_2 + 2\text{NH}_3]$ 。そして、アンモニアは水酸化アンモニウムとなり $[\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NH}_4\text{OH}]$ 、管腔内のpHを上昇させ腸炎の原因となる^{32,33)}。次に、尿酸やシュウ酸塩の腎排泄低下を補うため結腸上皮細胞から腸管内に大量に分泌される^{34~36)}。この働きによって、末期腎不全になっても血中尿酸値の上昇が比較的抑えられている。腸管に大量に分泌される尿素や尿酸は、消化管内の生化学的環境を変えることに加えて難消化性複合炭水化物の代替基質として腸内細菌叢に利用される。さらに、CKD患者が高カリウム血症や体液過剰を予防するために行っている食事制限は、腸内の生化学的環境を大きく変化させる。腸内細菌は食物繊維を短鎖脂肪酸へ変換する。豊富にカリウムを含む果物や野菜の摂取制限が食事制限の中心であるが、これらは食物繊維の重要な摂取源であるため、腸内細菌叢の代謝、機能、組成に多大な影響を与える。腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸は腸管上皮細胞や制御性T細胞の重要な栄養源となる。また、制御性T細胞は免疫系の維持、炎症性物質の制御³⁷⁾に重要であるが、末期腎不全患者では著しく減少していることが報告されている^{38,39)}。実際、動物モデルにおいて短鎖脂肪酸が虚血再灌流障害から腎臓を保護し、酸化ストレスや炎症反応を軽減することが明らかになっている⁴⁰⁾。また、末期腎不全患者に処方されるリン吸着薬も腸内細菌に影響を与えている可能性があると考えられる。最後に、バスキュラー・アクセス感染やその他の感染症の治療に高頻度で使用される抗生物質も腸内細菌叢に多大な影響を与えうる。

われわれは、尿毒素が腸管内の生化学的環境を変えることで腸内細菌叢の組成を変えることを報告し、末期腎不全患者の腸管内では特に *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteo-*

*bacteria*が増加していることを明らかにした⁴¹⁾。また末期腎不全患者の腸管内ではウレアーゼ、ウリカーゼ、p-クレゾール形成酵素、インドール形成酵素を有している細菌が増え、また、短鎖脂肪酸を産生する酵素を有している細菌が減るということも明らかにした⁴²⁾。

腸内細菌の正常な共生関係が破綻すると、酸化促進物質や炎症促進物質、その他の有害な副産物の形成および吸収が惹起され、必須微量栄養素が欠乏し、尿毒素や炎症、心血管疾患、栄養障害などを引き起こすなど生体へ悪影響を及ぼす。また腸内細菌叢が変化することで、正常な細菌叢による有益な物質の産生が制限され、何らかの好ましくない状況を生み出している可能性もある。健常者では十二指腸や空腸には細菌がわずかにしか存在しないが、尿毒症患者では好気性、嫌気性細菌が共に増加するため、上述の腸内細菌叢の組成や機能の変化はさらに複雑となる^{43,44)}。

腸内細菌叢は栄養素を発酵することでさまざまな有機および無機ガスを産生し、それらは呼吸や血液、便中から検出できる。尿毒素による腸内細菌叢の組成や機能の変化、その生化学的環境の変化は、食事制限や治療介入による影響とともにガス代謝を変えていく。CKD患者では呼吸中の有機ガスの組成が大きく変化することも報告されている。われわれはラットを用いた研究で、呼吸中に認めた多くの有機ガスを培養した糞便中からも検出した。また、CKDモデルラットで呼吸中のイソブレンが増加し、ペンタナールやヘキサナール、ヘプタナールが低下し、培養した糞便中のジメチルジスルフィド、ジメチルトリスルフィドが著しく増加していることを報告した⁴⁵⁾。特にアンモニアは量的に最も豊富なガス性尿素代謝物質の一つであり、ウレアーゼを有する腸内細菌が尿素を加水分解する際に発生する。実際に古くから呼吸中のアンモニア臭は尿毒症を診断する材料の一つであった。われわれは、CKDによって腸管上皮細胞構造や機能の破綻する機序に尿素由来のアンモニアと水酸化アンモニウムが中心的な役割を果たしていることを明らかにしている⁴⁶⁾。

腸内細菌叢の尿毒症への影響

末期腎不全患者では腸内環境の生化学的変化や腸内細菌叢の組成・機能の変化によって、局所もしくは全身性の炎症、栄養失調、尿毒素などの合併症を引き起こす物質が産生されると考えられている。Aronovらは、維持透析患者の血漿中に高濃度で認めるインドキシル硫酸やp-クレシル硫酸といった尿毒素が大腸全摘術後の同患者の血漿中からは

ほとんど認められなかったことを報告し、大腸内の腸内細菌が尿毒素の産生源となっており、まだ知られていない尿毒素も産生している可能性があることを示した⁴⁷⁾。また、多くのCKD患者が便秘症を合併しているが、腸管内容物の大腸内滞留時間延長は腸内細菌による発酵を増長させるため尿毒素の産生がさらに亢進する⁴⁸⁾。

トリメチルアミン-N-オキシド(TMAO)はホスファチジルコリンからコリンを放出する際に生成される腸管由来の尿毒素であり、ホスファチジルコリンは腸内細菌叢によってトリメチルアミンへ変換される。その後、トリメチルアミンは肝臓のモノオキシゲナーゼによってTMAOに変換される。血中TMAO濃度の上昇は心血管イベントと関連していることが報告されており^{49~51)}、動物モデルでは泡沫細胞の形成や動脈硬化との関連が明らかになっている⁵²⁾。血中TMAO濃度は、CKD、末期腎不全患者で上昇していることが報告されており^{53,54)}、CKD患者の長期予後不良の予測因子と考えられている⁵⁵⁾。

正常腸管上皮バリア構造の役割

腸管上皮バリア構造は腸管上皮細胞と細胞間を補う接着複合体から構成されている。腸管上皮細胞は細胞内輸送を受動的・能動的に行うことで異物侵入を制限し、接着複合体は細胞間からの浸透による侵入を防ぐ⁵⁶⁾。接着複合体は、tight junction, adherens junction, desmosomeの3種類で構成されている。なかでも選択的透過性を担うのがtight junctionであり、微生物、腸内細菌による毒物、抗原、消化性酵素、劣化した食物断片などの有害物質の体内環境への侵入を防いでいる。Tight junctionは細胞間蛋白質(occludinやclaudin)、アクチン結合部位蛋白質[zonula occludens(ZO)protein]、アクチン・ミオシン複合体から構成されていて、これらは隣接した細胞の形質膜と繋がることで拡散に対するバリアを形成している。ZO proteinはいわゆる錨の役割を果たすことで接着複合体を制御しており、アクチン・ミオシン複合体はtight junctionの構造や機能を調節し細胞間の透過性を制御している⁵⁷⁾。

CKD・尿毒素と腸管上皮バリア障害

尿毒症患者では、明らかな感染症がなくとも腸管由来のエンドトキシン血症を引き起こすことが報告されている^{58~61)}。その原因として、腸管上皮バリアの機能障害が考えられている。ヒト・動物モデルともに、尿毒症で高分

子ポリエチレングリコールの腸管透過性が亢進することが知られている^{62,63}。われわれは、尿毒症モデルラットの消化管(結腸, 胃, 空腸, 回腸)粘膜では tight junction の構成蛋白質である claudin1, occludin, ZO-1 が著しく欠落していることを報告した^{64,65}。さらにヒト結腸上皮細胞に維持透析患者の透析前血漿を添加すると上皮細胞透過性が亢進し, 経上皮細胞電気抵抗が著しく低下し, tight junction の構成蛋白質が欠落することを報告した⁶⁶。また, 透析前血漿ではなく透析後血漿を添加した場合はそれらの障害が軽減されることも明らかにし, 透析で除去可能な尿毒素が腸管上皮バリア破綻の原因となることを報告した。次に, 血漿に代わって尿素, ウレアーゼを添加した細胞実験を行った。尿素は濃度依存的に腸管上皮バリア機能障害を引き起こし, 尿素にウレアーゼを添加するとそれを上回る腸管上皮バリア機能障害を引き起こした。したがって, ウレアーゼのアンモニア産生能, 蛋白質を溶解しうる水酸化アンモニウム産生能が関与している可能性を示した⁴⁶。上皮細胞バリア構造の破綻は局所的な炎症を引き起こし^{32,33}, その炎症は更なる上皮細胞バリア構造の破綻を引き起こすという悪循環となる⁶⁷。グラム陰性菌の細胞壁の構成成分であるリポ多糖はエンドトキシンとして知られている。内皮細胞や単球, マクロファージの Toll-like receptor 4 (TLR4) とリポ多糖が結合することで NF- κ B や AP-1 が活性化され, 炎症性サイトカインやケモカイン, 細胞接着分子, ROS・nitrogen species・halogen species などの産生を介して, 酸化ストレスや炎症反応の原因となる。CKD によって増加したエンドトキシンは血中 C-reactive protein (CRP) 上昇, 死亡率増加, 動脈硬化進展と相関していた^{58,60,61}。また, エンドトキシンに加えて腸内細菌 DNA が CKD 患者やモデル動物の血中で検出されている。尿毒症による上皮細胞バリア構造の破綻によって, エンドトキシンのみならず腸内細菌の構成成分が管腔内から血液中に流入し, 維持透析患者および保存期末期腎不全患者の血中から検出されている^{68~73}。同様に, 腸内細菌やその DNA 断片を CKD モデルラットの腸管壁内や腸管膜リンパ節に認めた⁶⁹。さらに, 維持透析患者の消化管で慢性炎症の組織学的所見を認める³³ ことも報告されている。これらの結果は, 末期腎不全患者では腸管上皮バリア機能障害が起り, それが全身炎症の病因となっていることを示唆している⁷⁴。上述の通り, エンドトキシンなどの有害物質は局所の炎症を促すが, 逆に局所の炎症はミオシン軽鎖キナーゼをリン酸化し, プロテアソームによる claudin1 や occludin の分解を促進することで, バリア構造の崩壊をさらに促進する。われわれは, CKD モデ

ルラットに炎症抑制効果のある nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) 誘導物質 dihydro-CDDO-trifluoroethyl amide (dh404) を投与すると局所および全身性の炎症が軽減するとともに, claudin1, occludin, ZO-1 が保持されることで腸管上皮 tight junction の崩壊が改善することを明らかにした⁶⁶。

腸管上皮バリア機能不全をもたらすその他の因子

非代償性心不全, 肝硬変, 門脈圧亢進症患者にみられるような腸管壁の浮腫や虚血は腸管上皮バリア機能障害をもたらし, エンドトキシン血症や全身性炎症反応を引き起こす^{75~79}。CKD の一般的な合併症であるうっ血性心不全や体液過剰, 浮腫は, 腸管上皮バリア機能不全を引き起こす原因となる。また, 過剰な利尿薬の使用や透析による積極的な除水は低血圧の原因となり, 腸管虚血を引き起こす原因となる⁷⁹。さらに, 尿毒症による全身性の炎症も腸管浮腫や腸管虚血を悪化させることが知られている^{81,82}。血液透析で使用される抗凝固薬, 尿毒症による血小板機能不全や血管異形成は腸管微小出血を引き起こし⁸³, 腸管上皮バリア機能障害の原因となる。維持透析患者のエンドトキシン血症の原因は透析液であるという説もあるが, 透析後の血漿エンドトキシン濃度が透析液のそれよりも高かった⁷⁰ などの報告から, 透析による一過性の腸管虚血が血漿中エンドトキシン濃度を増加させる原因と考える説が現在では有力になっている。

尿毒症による腸内細菌叢の破綻と腸管上皮バリア障害に対する治療戦略

腸内の生化学的環境を改善し正常な共生関係をサポートするような治療戦略は, CKD 患者の生活の改善に非常に効果的だと考えられる。これまでに述べてきたことを踏まえ, CKD 患者での腸内細菌叢の変化や腸管上皮バリア機能障害を改善するために考えられている治療戦略をいくつか紹介する。

1. 経口吸着薬

1991 年に本邦で発売された AST-120 (クレメジン[®]) は, インドキシル硫酸や p-クレシル硫酸^{47,84,85}, その他の腸管細菌叢由来の尿毒素の血中濃度を低下させることが知られている^{86,87}。また, CKD における酸化ストレスや炎症反応を軽減し腎機能低下の進行を遅らせることも報告されている^{88~91}。さらにインドキシル硫酸の形成や吸収を抑制す

る効果があることも報告されている^{89,92)}。われわれは、AST-120 投与によって尿素由来のアンモニアや水酸化アンモニウムが減少し、結腸上皮 tight junction が保たれ、血漿エンドトキシン濃度や酸化ストレス、炎症反応が軽減することを明らかにした⁴⁶⁾。

2. 尿素

アミノ酸のケトン体アナログ⁹³⁾、低たんぱく食事療法、長時間かつ高頻度に行う緩徐な透析は、尿素を低下させるうえで有益であることが示されている。

3. 食物繊維

CKD モデルラットにアミロペクチンと呼ばれる低繊維食もしくは HAM-RS2 と呼ばれる発酵可能な高繊維食(アミロース含有トウモロコシ原生難消化性デンプン)を投与したところ、高繊維食群では結腸上皮 tight junction が保持され、酸化ストレスや炎症、さらに腎機能障害が軽減した⁹⁴⁾。また、難消化性デンプンは CKD モデルラットの大腸内 pH を下げ、*Bacteroidetes / Firmicutes* 比率を増加させ、血中および尿中インドキシル硫酸濃度、尿中 p-クレシル硫酸濃度を低下させた⁹⁵⁾。さらに、ヒトにおいても食物繊維サプリメントを維持透析患者に投与したところ、血中インドキシル硫酸や p-クレシル硫酸といった尿毒素が減少することが報告されている⁹⁶⁾。

4. α -グルコシダーゼ阻害薬

2型糖尿病の治療薬である α -グルコシダーゼ阻害薬は難消化性炭水化物の分解を制限し、大腸内の炭水化物の多様性を増加させることができる。Evenepoel らは、健常者にアカルボースを投与すると尿中・血中・糞便中の p-クレシル硫酸濃度が低下することを明らかにした⁹⁷⁾。糖尿病患者でも腸内細菌叢を維持し炎症反応を抑制することが示されている^{98,99)}。したがって、 α -グルコシダーゼ阻害薬の投与は CKD 患者の腸内細菌叢の維持にも効果的かもしれない。

5. 緩下薬

上述の通り、CKD 患者では便秘による尿毒素産生亢進が起きていると考えられるため、緩下薬を用いた排便コントロールが治療につながると期待されている。なかでもルビプロストン(アミティーザ[®])は CKD モデルマウスを用いた研究で、腸液分泌による緩下作用に加えて、腸管自体の線維化の軽減およびプレバイオティクス効果によって *Lactobacillus* や *Prevotella* が増加し、インドキシル硫酸や馬尿酸などの腸管由来尿毒素の血中濃度が減少し、さらに CKD の進行を抑制することが報告されている¹⁰⁰⁾。

6. プロバイオティクス・プレバイオティクス

プロバイオティクスとは、ヒトに良い影響を与える腸内

細菌またはそれらを含む製品や食品のことで、プレバイオティクスはプロバイオティクスの働きを補助する物質のことである。プロバイオティクスとしてウレアーゼを有する細菌の経口投与が尿毒素や腸内細菌叢組成の変化に効果がある^{101~103)}という報告もあるが、Renady1[®](米国で腎疾患に効くとして市販されているウレアーゼを有する *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *B. longum* のプレバイオティクス)を用いた無作為臨床試験では効果を認めなかった¹⁰²⁾。ウレアーゼを有する細菌の数は CKD 患者で多くなっており⁴⁵⁾、ウレアーゼによって産生されるアンモニアや水酸化アンモニウムは炎症反応を高めることで有害な反応を引き起こす可能性もある。プロバイオティクスである種の細菌だけを単純に投与するだけではなく、正常な腸内細菌叢を復元することや腸内環境を整える必要があるのかもしれない。実際、プロバイオティクスとプレバイオティクスを組み合わせた synbiotics (*Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium breve* とガラクトオリゴ糖など)は CKD 患者のインドキシル硫酸と p-クレシル硫酸を減少させるという報告もある^{104,105)}。腸管由来尿毒素は心血管イベントや CKD 進行に関与しており、synbiotics の長期的な効果を検討した研究を今後行っていく必要がある。

まとめ

CKD は腸内細菌叢組成を変化させ、腸管上皮バリア構造や機能を破壊する。これらは全身性炎症、尿毒素に関与している。また、逆に変化した腸内環境は CKD をさらに悪化させる要因となりうる。経口吸着薬や高繊維食、緩下薬、プロバイオティクスなどによる腸内環境の改善は CKD の新しい治療法となりうることを期待されている。しかしながら、腸管をターゲットにした CKD 治療の研究では、腎機能低下や心血管疾患などの CKD の重要なアウトカムとの関連を評価しているものはほとんど存在していない。今後、腸内環境へ介入することで CKD 進行を抑制できることを明らかにするような臨床研究、基礎研究の進展が期待される。

利益相反自己申告：

末松保憲は 2014 年度住友生命文化福祉財団海外留学助成、福岡大学鳥帽子会在外研究援助による支援を受けた。

文献

1. Heine GH, Ortiz A, Massy ZA, Lindholm B, Wiecek A, Martinez-

- Castelao A, Covic A, Goldsmith D, Suleymanlar G, London GM, Parati G, Sicari R, Zoccali C, Fliser D. Monocyte subpopulations and cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Nature reviews. Nephrology* 2012 ; 8 : 362-369.
2. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, Tranaeus A, Stenvinkel P, Lindholm B. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1526-1533.
 3. Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, Kurosawa S, Remick DG. The pathogenesis of sepsis. *Annu Rev Pathol* 2011 ; 6 : 19-48.
 4. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--a fire that burns within. *Contrib Nephrol* 2005 ; 149 : 185-199.
 5. Yoon JW, Pahl MV, Vaziri ND. Spontaneous leukocyte activation and oxygen-free radical generation in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 167-172.
 6. Aminzadeh MA, Nicholas SB, Norris KC, Vaziri ND. Role of impaired nrf2 activation in the pathogenesis of oxidative stress and inflammation in chronic tubulo-interstitial nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 2038-2045.
 7. Kim HJ, Sato T, Rodriguez-Iturbe B, Vaziri ND. Role of intrarenal angiotensin system activation, oxidative stress, inflammation, and impaired nuclear factor-erythroid-2-related factor 2 activity in the progression of focal glomerulosclerosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2011 ; 337 : 583-590.
 8. Kim HJ, Vaziri ND. Contribution of impaired nrf2-keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 ; 298 : F662-671.
 9. Ruiz S, Pergola PE, Zager RA, Vaziri ND. Targeting the transcription factor Nrf2 to ameliorate oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 1029-1041.
 10. Fishbane S, Mathew A, Vaziri ND. Iron toxicity : Relevance for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014 ; 29 : 255-259.
 11. Vaziri ND. Epidemic of iron overload in dialysis population caused by intravenous iron products : A plea for moderation. *Am J Med* 2012 ; 125 : 951-952.
 12. Vaziri ND. Understanding iron : Promoting its safe use in patients with chronic kidney failure treated by hemodialysis. *Am J Med* 2013 ; 61 : 992-1000.
 13. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Dore J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Bork P, Ehrlich SD. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010 ; 464 : 59-65.
 14. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005 ; 308 : 1635-1638.
 15. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Grarup N, Jorgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Clement K, Dore J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T, Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013 ; 500 : 541-546.
 16. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Dore J, Antolin M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denari G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Merieux A, Melo Minardi R, M'Rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011 ; 473 : 174-180.
 17. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011 ; 334 : 105-108.
 18. Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F, Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host : Report on the danone symposium "the intelligent intestine," held in paris, june 14, 2002. *Am J Clin Nutr* 2003 ; 78 : 675-683.
 19. Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001 ; 292 : 1115-1118.
 20. Savage DC. Gastrointestinal microflora in mammalian nutrition. *Annu Rev Nutr* 1986 ; 6 : 155-178.
 21. Burkholder PR, McVeigh I. Synthesis of vitamins by intestinal bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1942 ; 28 : 285-289.
 22. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr* 2002 ; 22 : 283-307.
 23. Metges CC. Contribution of microbial amino acids to amino acid homeostasis of the host. *J Nutr* 2000 ; 130 : 1857S-1864S.
 24. Cerf-Bensussan N, Eberl G. The dialog between microbiota and the immune system : Shaping the partners through development and evolution. *Semin Immunol* 2012 ; 24 : 1-2.

25. Tlaskalova-Hogenova H, Stepankova R, Kozakova H, Hudcovic T, Vannucci L, Tuckova L, Rossmann P, Hrcir T, Kverka M, Zakostelska Z, Klimesova K, Pribylova J, Bartova J, Sanchez D, Fundova P, Borovska D, Srutkova D, Zidek Z, Schwarzer M, Drastich P, Funda DP. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer : Contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell Mol Immunol* 2011 ; 8 : 110-120.
26. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 979-984.
27. Brugman S, Klatter FA, Visser JT, Wildeboer-Veloo AC, Harmsen HJ, Rozing J, Bos NA. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the bio-breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? *Diabetologia* 2006 ; 49 : 2105-2108.
28. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 13780-13785.
29. Huycke MM, Gaskins HR. Commensal bacteria, redox stress, and colorectal cancer : Mechanisms and models. *Exp Biol Med* (Maywood) 2004 ; 229 : 586-597.
30. Isolauri E, Kalliomaki M, Laitinen K, Salminen S. Modulation of the maturing gut barrier and microbiota : A novel target in allergic disease. *Curr Pharm Des* 2008 ; 14 : 1368-1375.
31. Coppo R. The intestine-renal connection in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; 30 : 360-366.
32. Kang JY. The gastrointestinal tract in uremia. *Dig Dis Sci* 1993 ; 38 : 257-268.
33. Vaziri ND, Dure-Smith B, Miller R, Mirahmadi MK. Pathology of gastrointestinal tract in chronic hemodialysis patients : An autopsy study of 78 cases. *Am J Gastroenterol* 1985 ; 80 : 608-611.
34. Hatch M, Freel RW, Vaziri ND. Intestinal excretion of oxalate in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1994 ; 5 : 1339-1343.
35. Hatch M, Vaziri ND. Enhanced enteric excretion of urate in rats with chronic renal failure. *Clin Sci (Lond)* 1994 ; 86 : 511-516.
36. Vaziri ND, Freel RW, Hatch M. Effect of chronic experimental renal insufficiency on urate metabolism. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 6 : 1313-1317.
37. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly YM, Glickman JN, Garrett WS. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013 ; 341 : 569-573.
38. Hendriks TK, van Gorp EA, Mol WM, Schoordijk W, Sewgobind VD, Ijzermans JN, Weimar W, Baan CC. End-stage renal failure and regulatory activities of CD4+CD25bright+Foxp3+ T-cells. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1969-1978.
39. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Renal Nutr* 2012 ; 22 : 149-156.
40. Andrade-Oliveira V, Amano MT, Correa-Costa M, Castoldi A, Felizardo RJ, de Almeida DC, Bassi EJ, Moraes-Vieira PM, Hiyane MI, Rodas AC, Peron JP, Aguiar CF, Reis MA, Ribeiro WR, Valduga CJ, Curi R, Vinolo MA, Ferreira CM, Camara NO. Gut bacteria products prevent AKI induced by ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 1877-1888.
41. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, Piceno YM, Yuan J, DeSantis TZ, Ni Z, Nguyen TH, Andersen GL. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 308-315.
42. Wong J, Piceno YM, Desantis TZ, Pahl M, Andersen GL, Vaziri ND. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol* 2014 ; 39 : 230-237.
43. Simenhoff ML, Saukkonen JJ, Burke JF, Wesson LG Jr, Schaedler RW, Gordon SJ. Bacterial populations of the small intestine in uremia. *Nephron* 1978 ; 22 : 63-68.
44. Strid H, Simren M, Stotzer PO, Ringstrom G, Abrahamsson H, Bjornsson ES. Patients with chronic renal failure have abnormal small intestinal motility and a high prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Digestion* 2003 ; 67 : 129-137.
45. Meinardi S, Jin KB, Barletta B, Blake DR, Vaziri ND. Exhaled breath and fecal volatile organic biomarkers of chronic kidney disease. *Biochim Biophys Acta* 2013 ; 1830 : 2531-2537.
46. Vaziri ND, Yuan J, Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2013 ; 37 : 1-6.
47. Aronov PA, Luo FJ, Plummer NS, Quan Z, Holmes S, Hostetter TH, Meyer TW. Colonic contribution to uremic solutes. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1769-1776.
48. Wu MJ, Chang CS, Cheng CH, Chen CH, Lee WC, Hsu YH, Shu KH, Tang MJ. Colonic transit time in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 322-327.
49. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Tang WH, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013 ; 19 : 576-585.
50. Lewis GD, Wei R, Liu E, Yang E, Shi X, Martinovic M, Farrell L, Asnani A, Cyrille M, Ramanathan A, Shaham O, Berriz G, Lowry PA, Palacios IF, Tasan M, Roth FP, Min J, Baumgartner C, Keshishian H, Addona T, Mootha VK, Rosenzweig A, Carr SA, Fifer MA, Sabatine MS, Gerszten RE. Metabolite profiling of blood from individuals undergoing planned myocardial infarction reveals early markers of myocardial injury. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 3503-3512.
51. Rak K, Rader DJ. Cardiovascular disease : The diet-microbe morbid union. *Nature* 2011 ; 472 : 40-41.
52. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P,

- Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusic AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011 ; 472 : 57-63.
53. Bain MA, Faul R, Fornasini G, Milne RW, Evans AM. Accumulation of trimethylamine and trimethylamine-N-oxide in end-stage renal disease patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 1300-1304.
54. Bell JD, Lee JA, Lee HA, Sadler PJ, Wilkie DR, Woodham RH. Nuclear magnetic resonance studies of blood plasma and urine from subjects with chronic renal failure : Identification of trimethylamine-N-oxide. *Biochim Biophys Acta* 1991 ; 1096 : 101-107.
55. Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa JA, Agatista-Boyle B, Li XS, Levison BS, Hazen SL. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide(TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res* 2015 ; 116(3) : 448-455.
56. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009 ; 9 : 799-809.
57. Nusrat A, Turner JR, Madara JL. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions. IV. Regulation of tight junctions by extracellular stimuli : nutrients, cytokines, and immune cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000 ; 279 : G851-857.
58. Feroze U, Kalantar-Zadeh K, Sterling KA, Molnar MZ, Noori N, Benner D, Shah V, Dwivedi R, Becker K, Kovesdy CP, Raj DS. Examining associations of circulating endotoxin with nutritional status, inflammation, and mortality in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2012 ; 22 : 317-326.
59. Goncalves S, Pecoits-Filho R, Perreto S, Barberato SH, Stinghen AE, Lima EG, Fuerbringer R, Sauthier SM, Riella MC. Associations between renal function, volume status and endotoxaemia in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 2788-2794.
60. Raj DS, Carrero JJ, Shah VO, Qureshi AR, Barany P, Heimbürger O, Lindholm B, Ferguson J, Moseley PL, Stenvinkel P. Soluble cd14 levels, interleukin 6, and mortality among prevalent hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 1072-1080.
61. Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, Lai KB, Chung KY, Leung CB, Li PK. Endotoxemia is related to systemic inflammation and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 431-436.
62. Magnusson M, Magnusson KE, Sundqvist T, Denneberg T. Increased intestinal permeability to differently sized polyethylene glycols in uremic rats : Effects of low- and high-protein diets. *Nephron* 1990 ; 56 : 306-311.
63. Magnusson M, Magnusson KE, Sundqvist T, Denneberg T. Impaired intestinal barrier function measured by differently sized polyethylene glycols in patients with chronic renal failure. *Gut* 1991 ; 32 : 754-759.
64. Vaziri ND, Yuan J, Nazertehrani S, Ni Z, Liu S. Chronic kidney disease causes disruption of gastric and small intestinal epithelial tight junction. *Am J Nephrol* 2013 ; 38 : 99-103.
65. Vaziri ND, Yuan J, Rahimi A, Ni Z, Said H, Subramanian VS. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia : a likely cause of CKD-associated inflammation. *Am J Nephrol* 2012 ; 27 : 2686-2693.
66. Vaziri ND, Goshtasbi N, Yuan J, Jellbauer S, Moradi H, Raffatellu M, Kalantar-Zadeh K. Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium. *Am J Nephrol* 2012 ; 36 : 438-443.
67. Lau WL, Liu SM, Pahlevan S, Yuan J, Khazaeli M, Ni Z, Chan JY, Vaziri ND. Role of Nrf2 dysfunction in uremia-associated intestinal inflammation and epithelial barrier disruption. *Dig Dis Sci* 2015 ; 60 : 1215-1222.
68. Bossola M, Sanguinetti M, Scribano D, Zuppi C, Giungi S, Luciani G, Torelli R, Posteraro B, Fadda G, Tazza L. Circulating bacterial-derived DNA fragments and markers of inflammation in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 379-385.
69. de Almeida Duarte JB, de Aguilar-Nascimento JE, Nascimento M, Nochi RJ Jr. Bacterial translocation in experimental uremia. *Urol Res* 2004 ; 32 : 266-270.
70. Shi K, Wang F, Jiang H, Liu H, Wei M, Wang Z, Xie L. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients. *Dig Dis Sci* 2014 ; 59 : 2109-2117.
71. Vaziri ND. Gut microbial translocation in the pathogenesis of systemic inflammation in patients with end-stage renal disease. *Dig Dis Sci* 2014 ; 59 : 2020-2022.
72. Wang F, Jiang H, Shi K, Ren Y, Zhang P, Cheng S. Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients. *Nephrology (Carlton)* 2012 ; 17 : 733-738.
73. Wang F, Zhang P, Jiang H, Cheng S. Gut bacterial translocation contributes to microinflammation in experimental uremia. *Dig Dis Sci* 2012 ; 57 : 2856-2862.
74. Ritz E. Intestinal-renal syndrome : mirage or reality? *Blood Purif* 2011 ; 31 : 70-76.
75. Chang M, Kistler EB, Schmid-Schonbein GW. Disruption of the mucosal barrier during gut ischemia allows entry of digestive enzymes into the intestinal wall. *Shock* 2012 ; 37 : 297-305.
76. Peschel T, Schonauer M, Thiele H, Anker SD, Schuler G, Niebauer J. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003 ; 5 : 609-614.
77. Pijls KE, Jonkers DM, Elamin EE, Masclee AA, Koek GH. Intestinal epithelial barrier function in liver cirrhosis : an extensive review of the literature. *Liver Int* 2013 ; 33 : 1457-1469.
78. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, Schroedl W, Karhausen T, Doehner W, Rauchhaus M, Poole-Wilson P, Volk HD, Lochs H, Anker SD. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 50 : 1561-1569.
79. Sandek A, Rauchhaus M, Anker SD, von Haehling S. The emerging role of the gut in chronic heart failure. *Curr Opin Clin Nutr*

- Metab Care 2008 ; 11 : 632-639.
80. Rossi UG, Petrocelli F, Seitun S, Ferro C. Nonocclusive mesenteric ischemia in a dialysis patient with extensive vascular calcification. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 60 : 843-846.
 81. Gomella LG, Flanigan RC, Hagihara PF, Lucas BA, McRoberts JW. The influence of uremia and immunosuppression on an animal model for ischemic colitis. *Dis Colon Rectum* 1986 ; 29 : 724-727.
 82. Aubia J, Lloveras J, Munne A, Solsona J, Masramon J, Orfila MA, Rimbau E, Serrano S, Llorach M. Ischemic colitis in chronic uremia. *Nephron* 1981 ; 29 : 146-150.
 83. Di Minno G, Martinez J, McKean ML, De La Rosa J, Burke JF, Murphy S. Platelet dysfunction in uremia. Multifaceted defect partially corrected by dialysis. *Am J Med* 1985 ; 79 : 552-559.
 84. Meyer TW, Hostetter TH. Uremic solutes from colon microbes. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 949-954.
 85. Niwa T. Recent progress in the analysis of uremic toxins by mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009 ; 877 : 2600-2606.
 86. Goto S, Yoshiya K, Kita T, Fujii H, Fukagawa M. Uremic toxins and oral adsorbents. *Ther Apher Dial* 2011 ; 15 : 132-134.
 87. Kikuchi K, Itoh Y, Tateoka R, Ezawa A, Murakami K, Niwa T. Metabolomic search for uremic toxins as indicators of the effect of an oral sorbent AST-120 by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010 ; 878 : 2997-3002.
 88. Bolati D, Shimizu H, Niwa T. AST-120 ameliorates epithelial-to-mesenchymal transition and interstitial fibrosis in the kidneys of chronic kidney disease rats. *J Ren Nutr* 2012 ; 22 : 176-180.
 89. Ito S, Higuchi Y, Yagi Y, Nishijima F, Yamato H, Ishii H, Osaka M, Yoshida M. Reduction of indoxyl sulfate by AST-120 attenuates monocyte inflammation related to chronic kidney disease. *J Leukoc Biol* 2013 ; 93 : 837-845.
 90. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Suzuki T, Ueda Y, Yamagishi S. Oral adsorbent AST-120 ameliorates tubular injury in chronic renal failure patients by reducing proteinuria and oxidative stress generation. *Metabolism* 2011 ; 60 : 260-264.
 91. Shibahara H, Shibahara N. Cardiorenal protective effect of the oral uremic toxin absorbent AST-120 in chronic heart disease patients with moderate CKD. *J Nephrol* 2010 ; 23 : 535-540.
 92. Niwa T. Role of indoxyl sulfate in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease : Experimental and clinical effects of oral sorbent AST-120. *Ther Apher Dial* 2011 ; 15 : 120-124.
 93. Mitch WE, Walser M, Steinman TI, Hill S, Zeger S, Tungsanga K. The effect of a keto acid-amino acid supplement to a restricted diet on the progression of chronic renal failure. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 623-629.
 94. Vaziri ND, Liu SM, Lau WL, Khazaeli M, Nazerteherani S, Farzaneh SH, Kieffer DA, Adams SH, Martin RJ. High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease. *PLoS One* 2014 ; 9 : e114881.
 95. Kieffer DA, Piccolo BD, Vaziri ND, Liu S, Lau WL, Khazaeli M, Nazerteherani S, Moore ME, Marco ML, Martin RJ, Adams SH. Resistant starch alters gut microbiome and metabolomic profiles concurrent with amelioration of chronic kidney disease in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016 ; 310 : F857-871.
 96. Sirich TL, Plummer NS, Gardner CD, Hostetter TH, Meyer TW. Effect of increasing dietary fiber on plasma levels of colon-derived solutes in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 1603-1610.
 97. Evenepoel P, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Acarbose treatment lowers generation and serum concentrations of the protein-bound solute p-cresol : A pilot study. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 192-198.
 98. Su B, Liu H, Li J, Sunli Y, Liu B, Liu D, Zhang P, Meng X. Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of bifidobacteria in chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes* 2015 ; 7 : 729-739.
 99. Joshi SR, Standl E, Tong N, Shah P, Kalra S, Rathod R. Therapeutic potential of α -glucosidase inhibitors in type 2 diabetes mellitus : an evidence-based review. *Expert Opin Pharmacother* 2015 ; 16 : 1959-1981.
 100. Mishima E, Fukuda S, Shima H, Hirayama A, Akiyama Y, Takeuchi Y, Fukuda NN, Suzuki T, Suzuki C, Yuri A, Kikuchi K, Tomioka Y, Ito S, Soga T, Abe T. Alteration of the intestinal environment by lubiprostone is associated with amelioration of adenine-induced CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 1787-1794.
 101. Miranda Alariste PV, Urbina Arronte R, Gomez Espinosa CO, Espinosa Cuevas Mde L. Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. *Nutr Hosp* 2014 ; 29 : 582-590.
 102. Natarajan R, Pechenyak B, Vyas U, Ranganathan P, Weinberg A, Liang P, Mallappallil MC, Norin AJ, Friedman EA, Saggi SJ. Randomized controlled trial of strain-specific probiotic formulation (renady1) in dialysis patients. *Biomed Res Int* 2014 ; 2014 : 568571.
 103. Ranganathan N, Ranganathan P, Friedman EA, Joseph A, Delano B, Goldfarb DS, Tam P, Rao AV, Anteyi E, Musso CG. Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease. *Adv Ther* 2010 ; 27 : 634-647.
 104. Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K, Ohta T, Kato I, Uchida K, Yoshida M. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients : a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 1094-1098.
 105. Guida B, Germano R, Trio R, Russo D, Memoli B, Grumetto L, Barbato F, Cataldi M. Effect of short-term synbiotic treatment on plasma p-cresol levels in patients with chronic renal failure : a randomized clinical trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014 ; 24 : 1043-1049.