

腸内細菌叢と慢性腎臓病

Gut microbiota and chronic kidney disease

岩田 恭宜*^{1,2} 和田 隆志*³

Yasunori IWATA and Takashi WADA

はじめに

網羅的遺伝子解析の技術が発達し、大量の遺伝子情報を比較的短時間、低コストで解析することが可能となった。これまで、腸内細菌は培養法などで分離した菌種ごとによる検討が主流であったが、この技術を用いることで、腸内細菌を包括的に遺伝子解析し、細菌叢として検討できるようになった。現在では、ヒト個体の腸内細菌叢は約 1,000 種類、100 兆個存在し、宿主の約 150 倍の遺伝子情報を有すると考えられている¹⁾。腸内細菌を細菌叢として理解することで、腸内細菌は、恒常性の維持のみならず種々の疾患の病態に関与していることが判明してきた。

慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)は、本邦に約 1,330 万人の患者が存在し、心・血管合併症の発症も高頻度である。これらの病態にも腸内細菌叢が関与していることが明らかとなりつつあり、治療への応用も試みられている。本稿では、CKD と腸内細菌叢の関係を、これまでの報告を基に概説する。

CKD に伴う dysbiosis

糖尿病や悪性腫瘍など多くの疾患で、腸内細菌叢が量的・質的なバランスに異常をきたすこと(dysbiosis)が報告されている。CKD においても、dysbiosis がみられることが明らかとなっている。リアルタイム PCR 法を用いた解析では、腹膜透析患者 29 例において健常者に比較し、*Bifidobacterium*、*Lactobacillus* の減少が認められた²⁾。また、末期腎不全患者では、*Brachybacterium*、*Catenibacterium*、*Enterobacteriaceae* などが増加していることがマイクロアレイを用いた検

討では報告されている。さらに、慢性腎不全モデルラットを用いた検討では *Lactobacillaceae*、*Prevotellaceae* families が減少しており、ヒト、ラットいずれも、慢性腎不全に伴い dysbiosis がみられることが明らかにされている³⁾。また Barros らは、PCR 法にて CKD 患者と健常者では *Flavobacteriaceae bacterium*、*Listeria monocytogenes*、*Lachnospiraceae bacterium*、*Butyrivibrio crossotus* などに違いがあることを示している⁴⁾。各報告により菌種に違いはあるものの、CKD に伴い腸内細菌叢の dysbiosis が認められることが明らかとなっている。

一方 CKD では、どのように腸内細菌叢の dysbiosis が起こり、その状態が維持されるのかという機序については、いまだ不明な点が多い。代謝性アシドーシスや尿毒症物質の蓄積、容量負荷に伴う腸管上皮細胞の浮腫、抗菌薬の頻回な使用、経口鉄剤などが原因として推定されているが、詳細については明らかではない⁵⁾。これらのうち、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)が腸内細菌叢に影響を及ぼすことが最近報告された。それによると、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme : ACE)2 が腸管上皮のアミノ酸トランスポートの制御や腸管細菌叢の恒常性維持に寄与していた⁶⁾。さらに、ACE2 の制御分子としてトリプトファンを見出しており、栄養障害などを起因とするトリプトファン欠乏が腸内細菌叢の変化や腸上皮細胞の障害の一因となる可能性を明らかにした。CKD 患者は RAAS 阻害薬を服用していることが多く、また、蛋白制限などの食事療法も行っていることより、本研究は CKD 患者の dysbiosis の機序の一つを説明しうる可能性があると考えられる。

*¹ 金沢大学附属病院腎臓内科, *² 同感染制御部, *³ 同大学院腎臓内科学

腸内細菌叢と尿毒症物質など

多くの尿毒症物質が腸管から体内に吸収されることより、尿毒症の発症には腸内細菌叢が重要な役割を果たしていると考えられている。末期腎不全患者では、尿毒症物質の産生にかかわる urease, uricase および indole, p-cresol forming 酵素を持つ腸内細菌が増加する一方、短鎖脂肪酸の産生にかかわる butyrate-forming 酵素を持つ腸内細菌が減少することより、腸内細菌叢の変化が尿毒症の一因になっていると推測されている⁷⁾。尿毒症物質である血中 indoxyl sulfate (IS) は、無菌マウスでは低値であることが報告されており、腸内細菌叢が産生源であることが示されている⁸⁾。さらに興味深いことに、大腸を摘出した透析患者では、IS や p-cresol sulfate (p-CS) などの血中濃度が低下していることが報告され⁹⁾、尿毒症には腸内細菌叢による産生と腸管からの吸収が深く関与していることが推測される。また、腸内細菌叢の変化と IS や p-CS は腎障害の早期の段階から起こっており、早期腎障害のバイオマーカーとしての可能性も示されている¹⁰⁾。現在、これら尿毒症物質を産生する菌種の同定が試みられているが¹¹⁾、いまだ明らかではなく、今後さらに検討を進める必要があると考えられる。

さらに、尿毒症物質のみならず、菌体成分の体内への translocation も報告されている。ラット腎不全モデルおよび透析患者においても、腸管の permeability が上昇することにより血中に細菌の DNA を認めることが明らかとなっている。その濃度は、血中 CRP や IL-6 濃度と相関し、細菌の translocation が全身の慢性炎症を惹起する可能性が示されている^{12,13)}。また、CKD ステージが進行した患者では血中エンドトキシンの高値が認められ、CKD 患者では腸管のバリア機能が障害されていることが示唆されている¹⁴⁾。基礎的な研究によって、尿毒症患者の血清が腸管上皮細胞のタイトジャンクションを構成する claudin-1 や occludin, ZO1 の発現を低下させ、permeability が亢進することが認められており¹⁵⁾、CKD による腸管機能低下の一因と考えられている。

一方、腸内細菌叢による投与薬剤への影響も報告されている。慢性透析患者ではカルニチン欠乏が認められ、種々の症状に対し補充療法を行うことも多い。最近、この L-カルニチンの補充療法に関して、腸内細菌叢の関与が報告された。血管内投与された L-カルニチンは、生物活性を保ったまま末梢組織へと運ばれ効果を発揮する。一方、経口投与された L-カルニチンは、腸内細菌叢によりその一部が trimethylamine (TMA) へと代謝され体内に吸収される。吸

取された TMA は門脈血により肝へ運ばれ、酸化され、trimethylamine-N-oxide (TMAO) となる。TMAO はコレステロール輸送体に作用することで脂質代謝異常を引き起こし、その結果、心血管イベントのリスクになることを Koeth らは見出した¹⁶⁾。実際、TMAO はマクロファージの泡沫細胞化に寄与し¹⁷⁾、血中 TMAO 濃度は心血管イベントのリスクになることが報告されている。さらに、腸内細菌の TMA 産生を制御することでマウス動脈硬化を抑制しうることが示されている¹⁸⁾。今後、慢性透析患者にカルニチン補充療法を行う際は、腸内細菌叢の影響を考慮しながら施行する必要があることを示唆する報告である。

これらの事実から、CKD 患者では、腸内細菌叢の dysbiosis、および腸管の機能的変化により、尿毒症物質などが体内へ移入することが示唆されている。

腸内細菌叢の変化と腎臓・全身臓器障害への関与

前述のごとく CKD では、腸内細菌由来の尿毒症物質や菌体成分などが、腸管バリア機能の低下に伴い体内に流入することが明らかとなった。体内に蓄積したこれらの分子は、腎臓や全身の各臓器において臓器障害を発症・進展させていることが推測されている。IS は血管内皮細胞を刺激し、炎症を惹起することで動脈硬化や血栓形成に関与する。また、心線維化を促進させ、心機能を低下させることも報告されている¹⁹⁾。さらに腎臓においても、IS や p-CS は尿細管細胞の NF- κ B の活性化、reactive oxygen species (ROS) の産生を亢進させ、炎症を惹起することにより、細胞障害に働くことが示されている²⁰⁾。さらに、心臓、腎臓のみならず、血清 IS や p-CS 値は、慢性腎不全患者の全死亡のリスクであることがメタ解析で明らかにされている²¹⁾。また、腸内細菌叢由来の尿毒症物質である血中フェニルアセチルグルタミン値も、CKD 患者の死亡や心血管疾患の発症と関連することが報告されている²²⁾。

CKD の進行に伴い、血中エンドトキシンなど菌体成分も体内に流入する。これらは病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular patterns : PAMPs) として炎症・障害を惹起することで、全身の臓器障害に関与する。McIntyre らは、血中エンドトキシンが高い群において心血管疾患の発症が高いことを報告しており、CKD による腸内環境の変化が心血管疾患の病態に関連していることを示唆している¹⁴⁾。基礎的な検討によりエンドトキシンは、血管内皮細胞の障害、マクロファージの活性化、凝固能の亢進などを介して動脈硬化を促進させることが判明しており⁵⁾、ヒト

表 CKD に対する probiotics, prebiotics, synbiotics 治療

対象	治療法	結果	文献
Probiotic			
HD with diabetes (n=60)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>	血糖改善, hsCRP 低下	35
PD (n=39)	<i>B. bifidum</i> , <i>B. catenulatum</i> , <i>B. longum</i> , <i>L. plantarum</i>	炎症性サイトカイン低下, エンドトキシン低下	28
CKD stage 3 ~ 4 (n=30)	<i>L. casei shirota</i>	血清尿素窒素値低下	36
CKD stage 3 ~ 4 (n=46)	<i>Streptococcus thermophiles</i> , <i>B. longum</i> , <i>L. acidophilus</i>	血清尿素窒素値低下, QOL 向上	37
HD (n=22)	Renady [®] (<i>S. thermophiles</i> , <i>B. longum</i> , <i>L. acidophilus</i>)	CRP 低下	41
CKD stage 3 ~ 4 (n=13)	Renady [®]	血清尿素窒素値低下, 尿酸値低下	42
HD (n=22)	Bifina [®] (<i>B. longum</i>)	IS 低下	43
CKD (n=27)	Bifidus HD [®] (<i>B. longum</i>)	腎機能障害進行の抑制	44
HD (n=27)	<i>B. longum</i>	ホモシステイン低下, IS 低下, 中性脂肪低下	45
Prebiotic			
HD (n=56)	resistant starch	IS 低下	26
HD (n=22)	oligofructose-enriched inulin	p-CS 低下	39
CKD stage 3 ~ 4 (n=13)	pea hull fiber	p-CS 低下	40
CKD (n=9)	fermentable carbohydrate	血清尿素窒素値低下	46
Synbiotic			
CKD stage 3 ~ 4 (n=37)	<i>Streptococcus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , inulin, fructo-oligosaccharides galacto-oligosaccharides	IS 低下	27
CKD stage 3 ~ 4 (n=30)	Probinul-neutro [®]	p-CS 低下	38
HD (n=42)	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> , inulin	CRP 低下, 消化器症状改善	47
HD (n=18)	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> , inulin	便中 <i>Bifidobacterium</i> 増加	48
CKD stage 3 ~ 4 (n=24)	prebiotic + probiotic	腎機能障害進行の抑制	49
HD (n=9)	Yakult BL seichoyaku [®] (<i>L. casei</i> , <i>B. breve</i>) Oligomate 55N [®] (galacto-oligosaccharides)	p-CS 低下, 排便改善	50

HD : hemodialysis, hsCRP : high sensitivity CRP, PD : peritoneal dialysis, QOL : quality of life, CKD : chronic kidney disease, IS : indoxyl sulfate, p-CS : p-cresol sulfate

においても同様の機序による血管障害が起こっているものと推測される。

また、糖尿病性腎症においても、PAMPs が疾患の病態にかかわる可能性が示されている。Toll-like receptor 2, 4 また receptor for advanced glycation end products (RAGE) は腎固有細胞に発現し、糖尿病性腎症の進展にかかわること^{23,24)}が報告されている。これらは、パターン認識受容体として、内因性障害関連分子パターン (damage-associated molecular patterns : DAMPs) とともに PAMPs を認識し、障害の発症・進展にかかわることが推測されている。実際、マウス糖尿病モデルでは、lipopolysaccharide (LPS) を投与すると障害

が増悪することが示されている²⁵⁾。これらの結果は、腸内細菌叢の dysbiosis が尿毒症物質や菌体成分の体内流入に関与すること、それら代謝産物が CKD やその併存疾患の病態に関与すること、などを示唆している。一方で、腸内細菌叢の dysbiosis による代謝産物の変化が、ヒト CKD の長期予後に関与するかどうかという点はいまだ不明であり、今後解明すべき検討課題であると考えられる。

腸内細菌叢を標的とした治療

これらの背景から、CKD 患者において腸内細菌叢の

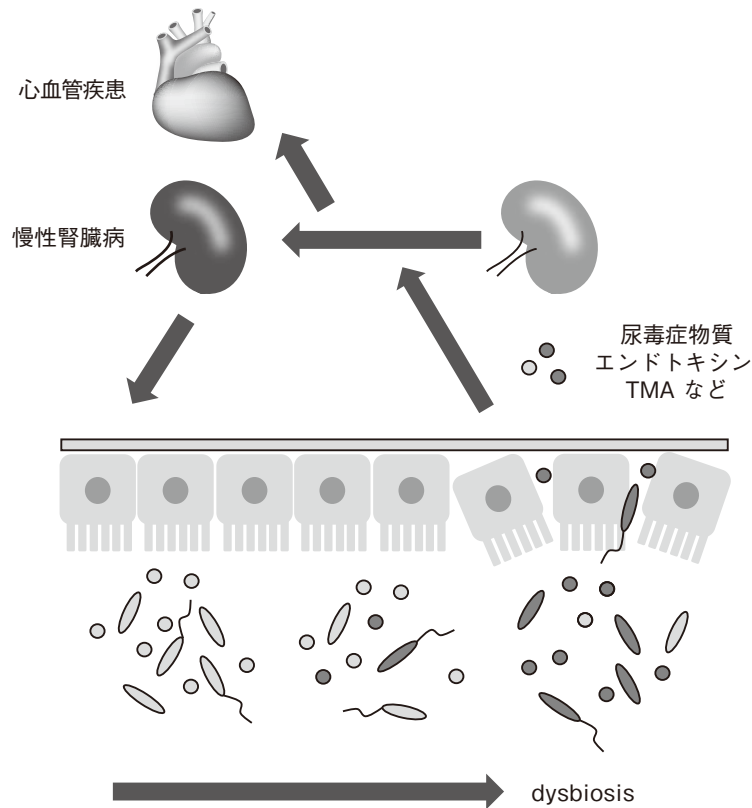


図 CKD と腸内細菌叢の dysbiosis
TMA : trimethylamine

dysbiosis の改善に働く prebiotics (PreB) や、生菌である probiotics (ProB) を用いた治療により、尿毒症の改善が試みられている (表)。維持血液透析の患者において PreB の摂取により、血清中の IS や p-CS が低下傾向にあったことが報告されている²⁶⁾。また Rossi らは、PreB と ProB を併用した synbiotics (SynB) の尿毒症に対する効果を、ランダム化二重盲検クロスオーバー比較試験により検討している。SynB 治療の後、腸内細菌叢の改善とともに p-CS 濃度の低下が認められた²⁷⁾。また、*Bifidobacterium* や *Lactobacillus* を含む ProB により、腹膜透析患者で血中炎症性サイトカインやエンドトキシン濃度を低下させるという検討²⁸⁾ や、ProB/ヨーグルトの週3回以上の摂取は、蛋白尿のリスクを低下させるという疫学的検討などが報告されている²⁹⁾。これらの結果は、CKD 患者において、腸内細菌叢が CKD/尿毒症に対する新規の治療薬になる可能性を示している。一方で、治療のアウトカムが腸内細菌叢の代謝産物である研究が多く、患者の予後を含めた長期治療成績が明らかとなっていない。患者の臨床的症状をアウトカムとした長期的な観察研究が必要であると考えられる。

経口吸着薬や便秘薬などの効果も検討されている。球形吸着炭である AST-120 は、尿毒症物質の低下に加え、透析導入の遅延効果なども認められるとされ、本邦からの報告も多い³⁰⁾。一方で、CKD 症例 2,035 例による二重盲検プラセボ比較試験ではその効果は明らかではなかった³¹⁾。また、リン吸着薬である塩酸セベラマーは、リンのみならず尿毒症物質も吸着することが実験モデルで報告されている³⁰⁾。ヒトによる検討ではその結果は一致しておらず^{32,33)}、さらに検討を重ねる必要がある。また、便秘薬であるルビプロストンは、腸内細菌叢の変化から血中尿毒症物質を低下させ、マウス腎障害が改善したことが報告されている³⁴⁾。

まとめ

CKD による腸内細菌叢の変化が、尿毒症物質などを介して、さらに腎障害、全身の臓器障害につながる事が明らかとなってきた (図)。しかしながら、腸内細菌叢が変化する機序、細菌叢からの代謝産物とその生体反応、細菌叢を

標的とした新規バイオマーカーや治療への応用など、さらに検討すべき課題は多い。今後、この分野が前進し、臨床応用されることによってCKD患者の福音となることが期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 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, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J ; MetaHIT Consortium. Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010 ; 464 : 59-65.
2. Wang IK, Lai HC, Yu CJ, Liang CC, Chang CT, Kuo HL, Yang YF, Lin CC, Lin HH, Liu YL, Chang YC, Wu YY, Chen CH, Li CY, Chuang FR, Huang CC, Lin CH, Lin HC. Real-time PCR analysis of the intestinal microbiotas in peritoneal dialysis patients. *Appl Environ Microbiol* 2012 ; 78 : 1107-1112.
3. 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.
4. Barros AF, Borges NA, Ferreira DC, Carmo FL, Rosado AS, Fouque D, Mafra D. Is there interaction between gut microbial profile and cardiovascular risk in chronic kidney disease patients? *Future Microbiol* 2015 ; 10 : 517-526.
5. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 1010-1016
6. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Pao-lino M, Sigl V, Hanada T, Hanada R, Lipinski S, Wild B, Camargo SM, Singer D, Richter A, Kuba K, Fukamizu A, Schreiber S, Clevers H, Verrey F, Rosenstiel P, Penninger JM. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 2012 ; 487 : 477-481.
7. 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.
8. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, Siuzdak G. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 3698-3703.
9. 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.
10. Barrios C, Beaumont M, Pallister T, Villar J, Goodrich JK, Clark A, Pascual J, Ley RE, Spector TD, Bell JT, Menni C. Gut-microbiota-metabolite axis in early renal function decline. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0134311.
11. Kikuchi M, Ueno M, Itoh Y, Suda W, Hattori M. Uremic toxin-producing gut microbiota in rats with chronic kidney disease. *Nephron* 2017 ; 135 : 51-60.
12. Wang F, Zhang P, Jiang H, Cheng S. Gut bacterial translocation contributes to microinflammation in experimental uremia. *Dig Dis Sci* 2012 ; 57 : 2856-2862.
13. 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.
14. McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT, Jefferies HJ, Szeto CC, John SG, Sigrist MK, Burton JO, Hothi D, Korsheed S, Owen PJ, Lai KB, Li PK. Circulating endotoxemia : a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 133-141.
15. 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.
16. 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.
17. 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, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011 ; 472 : 57-63.
18. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, Levison BS, Zhu W, Org E, Gu X, Huang Y, Zamanian-Daryoush M, Culley MK, DiDonato AJ, Fu X, Hazen JE, Krajcik D, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell* 2015 ; 163 : 1585-1595.
19. Hung SC, Kuo KL, Wu CC, Tarng DC. Indoxyl sulfate : a novel cardiovascular risk factor in chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc* 2017 ; 6(2). pii : e005022. doi : 10.1161/JAHA.116.005022.
20. Ramezani A, Massy ZA, Meijers B, Evenepoel P, Vanholder R, Raj DS. Role of the gut microbiome in uremia : a potential therapeutic target. *Am J Kidney Dis* 2016 ; 67 : 483-498.
21. Lin CJ, Wu V, Wu PC, Wu CJ. Meta-analysis of the associations of p-cresyl sulfate (PCS) and indoxyl sulfate (IS) with cardiovascular events and all-cause mortality in patients with chronic renal failure. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0132589.

22. Poesen R, Claes K, Evenepoel P, de Loor H, Augustijns P, Kuypers D, Meijers B. Microbiota-derived phenylacetylglutamine associates with overall mortality and cardiovascular disease in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 3479–3487.
23. Wada J, Makino H. Innate immunity in diabetes and diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2016 ; 12 : 13–26.
24. Yamamoto Y, Kato I, Doi T, Yonekura H, Ohashi S, Takeuchi M, Watanabe T, Yamagishi S, Sakurai S, Takasawa S, Okamoto H, Yamamoto H. Development and prevention of advanced diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice. *J Clin Invest* 2001 ; 108 : 261–268.
25. Sawa Y, Takata S, Hatakeyama Y, Ishikawa H, Tsuruga E. Expression of toll-like receptor 2 in glomerular endothelial cells and promotion of diabetic nephropathy by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide. *PLoS One* 2014 ; 9 : e97165.
26. 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.
27. Rossi M, Johnson DW, Morrison M, Pascoe EM, Coombes JS, Forbes JM, Szeto CC, McWhinney BC, Ungerer JP, Campbell KL. Synbiotics easing renal failure by improving gut microbiology (SYNERGY) : a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 ; 11 : 223–231.
28. Wang IK, Wu YY, Yang YF, Ting IW, Lin CC, Yen TH, Chen JH, Wang CH, Huang CC, Lin HC. The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Benef Microbes* 2015 ; 6 : 423–430.
29. Yacoub R, Kaji D, Patel SN, Simoes PK, Busayavalasa D, Nadkarni GN, He JC, Coca SG, Uribarri J. Association between probiotic and yogurt consumption and kidney disease : insights from NHANES. *Nutr J* 2016 ; 15 : 10.
30. Evenepoel P, Poesen R, Meijers B. The gut-kidney axis. *Pediatr Nephrol* 2016 Nov 15. [Epub ahead of print] Review.
31. Schulman G, Berl T, Beck GJ, Remuzzi G, Ritz E, Arita K, Kato A, Shimizu M. Randomized placebo-controlled EPPIC trials of AST-120 in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 1732–1746.
32. Guida B, Cataldi M, Riccio E, Grumetto L, Pota A, Borrelli S, Memoli A, Barbato F, Argentino G, Salerno G, Memoli B. Plasma p-cresol lowering effect of sevelamer in peritoneal dialysis patients : evidence from a cross-sectional observational study. *PLoS One* 2013 ; 8 : e73558.
33. Brandenburg VM, Schlieper G, Heussen N, Holzmann S, Busch B, Evenepoel P, Vanholder R, Meijers B, Meert N, Fassbender WJ, Floege J, Jahn-Dechent W, Ketteler M. Serological cardiovascular and mortality risk predictors in dialysis patients receiving sevelamer : a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 2672–2679.
34. 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.
35. Soleimani A, Zarrati Mojarrad M, Bahmani F, Taghizadeh M, Ramezani M, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Esmailzadeh A, Asemi Z. Probiotic supplementation in diabetic hemodialysis patients has beneficial metabolic effects. *Kidney Int* 2017 ; 91 : 435–442.
36. Miranda Alatraste PV, Urbina Arronte R, Gómez 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.
37. 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.
38. Guida B, Germanò 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.
39. Meijers BK, De Preter V, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. p-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 219–224.
40. Salmean YA, Segal MS, Pali SP, Dahl WJ. Fiber supplementation lowers plasma p-cresol in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2015 ; 25 : 316–320.
41. 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 (Renadyl) in dialysis patients. *Biomed Res Int* 2014 ; 2014 : 568571.
42. Ranganathan N, Friedman EA, Tam P, Rao V, Ranganathan P, Dheer R. Probiotic dietary supplementation in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease : a 6-month pilot scale trial in Canada. *Curr Med Res Opin* 2009 ; 25 : 1919–1930.
43. Takayama F, Taki K, Niwa T. Bifidobacterium in gastro-resistant seamless capsule reduces serum levels of indoxyl sulfate in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : S142–S145.
44. 安藤康宏, 宮田幸雄, 丹波嘉一郎, 齊藤 修, 武藤重明, 黒巢恵美, 本間寿美子, 草野英二, 浅野 泰. ビフィズス菌製剤による慢性腎不全の進行抑制効果の検討. *日腎会誌* 2003 ; 45 : 759–764.
45. Taki K, Takayama F, Niwa T. Beneficial effects of Bifidobacteria in a gastroresistant seamless capsule on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2005 ; 15 : 77–80.
46. Younes H, Egret N, Hadj-Abdelkader M, Révész C, Demigné C, Gueret C, Deteix P, Alphonse JC. Fermentable carbohydrate supplementation alters nitrogen excretion in chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2006 ; 16 : 67–74.

47. Viramontes-Hörner D, Márquez-Sandoval F, Martín-del-Campo F, Vizmanos-Lamotte B, Sandoval-Rodríguez A, Armendáriz-Borunda J, García-Bejarano H, Renoirte-López K, García-García G. Effect of a symbiotic gel (Lactobacillus acidophilus + Bifidobacterium lactis + inulin) on presence and severity of gastrointestinal symptoms in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2015 ; 25 : 284-291.
48. Cruz-Mora J, Martínez-Hernández NE, Martín del Campo-López F, Viramontes-Hörner D, Vizmanos-Lamotte B, Muñoz-Valle JF, García-García G, Parra-Rojas I, Castro-Alarcón N. Effects of a symbiotic on gut microbiota in Mexican patients with end-stage renal disease. *J Ren Nutr* 2014 ; 24 : 330-335.
49. Pavan M. Influence of prebiotic and probiotic supplementation on the progression of chronic kidney disease. *Minerva Urol Nefrol* 2016 ; 68 : 222-226.
50. 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.