

## 特集

## 慢性腎臓病と腸内環境

小杉智規\* 丸山彰一\*\*

## 要旨

慢性腎臓病(CKD)では腸内細菌叢のバランスが崩れるディスバイオーシス(dysbiosis)を呈し、インドキシル硫酸などの腸内細菌由来尿毒素が増加する。これら一連の過程において、腎障害の進展、腸管バリア障害、慢性炎症、心血管疾患やサルコペニアなどが誘発される。一方、短鎖脂肪酸産生菌は腸管上皮保護や免疫制御を介して腎保護的に働く可能性がある。尿毒素産生を抑えつつ有益な腸内細菌機能を維持する観点から、食事、便通管理、プロ・プレバイオティクス(Ⅵ.で説明)をCKDステージや栄養状態に応じ個別対応することが重要と考えられる。腸腎関連の理解を深化し、CKDを腎臓単独の疾患ではなく全身疾患として捉えることは今後の診療に求められる。

## はじめに

慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease: CKD)は、腎機能低下や蛋白尿などの腎障害が3ヶ月を超えて継続する病態であり、進行すると末期腎不全に至り、透析療法や腎移植を必要とする。また、CKDは本邦において推計約2,000万人(成人約5

人に1人)が罹患している新たな国民病であり、末期腎不全への進行のみならず、心血管疾患(Cardiovascular Disease: CVD)、骨ミネラル代謝異常、貧血、サルコペニアなど多彩な全身合併症を伴うため、更なる健康寿命の延伸には早期に発見し、適切な対策をとることが求められる。

近年、他の生活習慣病と同様に、CKDを腎臓単独の問題ではなく、腸管および腸内細菌叢との相互作用、すなわち「腸腎関連」として捉える考え方が着目されている。ヒト腸管内には約100兆個、約1,000種類の腸内細菌が存在し、栄養代謝、免疫応答、感染防御、腸管バリアの維持に関与する。腸内細菌叢のバランスが破綻した状態はディスバイオーシスと称され、糖尿病、肥満、炎症性腸疾患のみならず、CKDの発症・進展にも関与することが明らかとなった。本稿では、腸腎関連からみたCKDの病態と治療・生活介入の可能性を含めて概説する。

## I. CKDにおける腸内細菌叢の変化

網羅的遺伝子解析技術の発達とともに、次世代シーケンサーを用いた細菌叢解析や代謝物の網羅的メタボロミクスなど解析技術の飛躍的向上に伴い、健常者と比較したCKD患者における腸内細菌叢の変容、ディスバイオーシスが明らかとなった。報告により菌種には差があるものの、*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Prevotella*など一般に宿主に有益とされる菌群が減少し、*Brachy bacterium*, *Catenibacterium*, *Enterobacteriaceae*などが増加することが示されている<sup>1)</sup>。また、末期腎不全では尿素や尿酸などの窒素性老廃物が

—Key words—  
慢性腎臓病, dysbiosis, 腸内細菌由来尿毒素, 腸管バリア障害

\*Tomoki Kosugi: 名古屋大学医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学 准教授

\*\*Shoichi Maruyama: 名古屋大学医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学 教授

体内に蓄積し、腸管内にも多く移行するため、尿毒症物質産生に関与するウレアーゼ、ウリカーゼ、インドール形成酵素、p-クレゾール形成酵素を持つ菌が増加する。一方で、酪酸産生酵素を有する酪酸産生菌は減少し、短鎖脂肪酸による腸管上皮保護作用や抗炎症作用が低下する<sup>2)</sup>。CKDにおけるディスバイオーシスでは、単なる腸内環境の変化ではなく、尿毒症物質の増加と腎保護効果を示す代謝物の低下が同時に引き起こされている。

CKDでディスバイオーシスが生じる機序は未だ完全には解明されていない。一連の機序には、腎機能低下に伴う尿毒症物質の蓄積、代謝性アシドーシス、容量負荷による腸管浮腫、腸管蠕動低下、便秘、食物繊維摂取不足、抗菌薬や経口鉄剤、リン・カリウム吸着薬などの薬剤影響が関与すると考察される<sup>3)</sup>。例えば、アンギオテンシン変換酵素2は腸管上皮のアミノ酸輸送や腸内細菌叢の恒常性に関与すること<sup>4)</sup>、トリプトファン欠乏は腸内細菌叢の変化や腸上皮障害につながる可能性も示されている。CKD患者では蛋白制限やレニン・アンギオテンシン系阻害薬の使用が多いため、栄養・薬剤・腸内細菌叢の相互作用も重要な視点となる。また、CKDや透析患者では便秘の頻度が高く、腸内容物の停滞時間が延長するため尿毒素前駆体の産生が亢進しやすい。さらに便秘を有する人ではCKDへ移行する危険性が高いことも報告<sup>5)</sup>されており、便通管理は腎疾患の生活指導においても重要である。

## II. 腸内細菌由来尿毒素と腎障害

腸腎連関の中心的役割を担うのが、腸内細菌由来尿毒素である。腎機能が低下すると、尿中に排泄される代謝物が血中や組織内に蓄積する。このうち生体毒性を示すものが尿毒素であり、100種類以上が知られている。代表的な腸内細菌由来尿毒素として、インドキシル硫酸、p-クレシル硫酸、トリメチルアミン-N-オキシド(TMAO)が挙げられる。これらは食事由来のトリプトファン、チロシン、L-カルニチン、コリンなどが大腸に達し、腸内細菌の代謝を受けて

インドール、p-クレゾール、トリメチルアミンに変換され、さらに肝臓で代謝される<sup>6)</sup>。

インドキシル硫酸やp-クレシル硫酸は、無菌マウスでは腎不全状態であっても血中に検出されないため、腸内細菌叢に依存する尿毒素であると考えられる。一方、TMAOは腸内細菌由来に加え、魚類などの食事成分由来の蓄積も関与する。これらの尿毒素は酸化ストレス、炎症、線維化を惹起し、腎障害の進展だけでなく、心血管障害、骨代謝異常、筋萎縮、神経症状、糖代謝異常に関与する。尿毒素の蓄積は腎機能低下をさらに悪化させる悪循環を形成する<sup>7,8)</sup>。これら観点から、進行したCKDにおける蛋白制限には、糸球体への負荷を軽減する従来の腎保護的意義に加え、腸内細菌による蛋白質由来尿毒素の産生を抑制するという意味もある。ただし、過度の蛋白制限は低栄養やサルコペニアを助長するため、病期、栄養状態、年齢を考慮した個別化が必要である。

## III. 腸管バリア障害と慢性炎症

CKDステージ進行に伴い血中エンドトキシンが高値となり、慢性炎症との関連が示唆されている。一連の過程には腸管上皮のタイト・ジャンクション(隣接細胞同士を密着させる細胞間接着装置)障害が寄与している。尿毒症は腸管上皮細胞のclaudin-1、ZO-1などtight junction関連蛋白を低下させ、腸管透過性の亢進、さらに炎症を増幅する悪循環を形成する。腸管から移行した菌体成分はToll様受容体(体内に侵入した病原体やウイルスを認識する細胞表面の受容体)などを介して炎症を誘導し、動脈硬化、腎線維化を促進する<sup>9)</sup>。すなわちCKDでは、ディスバイオーシス、尿毒素産生、腸管バリア障害、慢性炎症が相互に悪循環を形成している。この悪循環は、臨床的には動脈硬化、CVD、心不全入院リスク、サルコペニアなどとして顕在化する。腎臓と腸は一見離れた臓器であるが、代謝物、免疫、炎症を介して密接に関係する。

## V. 短鎖脂肪酸と腎保護作用

腸内細菌叢はCKDに対し有害に働くのみではない。健全な腸内細菌叢は、難消化性食物繊維を発酵し、酪酸、酢酸、プロピオン酸などの短鎖脂肪酸を産生する。短鎖脂肪酸は腸管上皮のエネルギー源となるだけでなく、制御性T細胞の分化・増殖を促し免疫制御に関与する。CKD患者では短鎖脂肪酸産生菌が減少し、抗炎症的・腎保護的作用が低下する可能性がある。実際、動物実験では短鎖脂肪酸投与により腎虚血再灌流障害による急性腎障害の軽減が報告されている。特筆すべきは、無菌腎不全マウスでは尿毒症物質の蓄積は抑制されたが、腎機能はむしろ悪化していたということである。つまり、腸内細菌叢が尿毒素産生という“負の側面”を持つ一方で、短鎖脂肪酸産生やアミノ酸代謝を介した“正の側面”も持つことを意味する<sup>10)</sup>。CKD治療において重要なのは、有害な尿毒素産生を抑えつつ、有益な代謝機能を保つように腸内細菌叢のバランスを整えることである。

## VI. 治療介入と生活習慣

CKD患者では、腸内細菌叢由来の尿毒素の産生亢進はCVD罹患、腎予後の悪化につながる。腸内細菌叢を標的とした治療として、プロバイオティクスやプレバイオティクス、あるいは両者を併用したシンバイオティクスが検討されている<sup>7)</sup>。プロバイオティクスとは、人体に良好な影響を与える腸内細菌やそれらを含む製品の総称である。CKD患者に*Bifidobacterium*や*Lactobacillus*を投与することで、インドキシル硫酸、p-クレシル硫酸、炎症性サイトカイン、エンドトキシンが低下した報告がある。プレバイオティクスは、生体に有益な腸内細菌叢の増殖を促進させる作用を有する食品の総称である。レジスタントスターチ、イヌリン、食物繊維などのプレバイオティクスは、短鎖脂肪酸産生を促し、尿毒素低下に寄与する。

尿毒素吸着薬であるAST-120、ルビプロストン、リナクロチド、ラクツロースなどの便秘症治療薬、

さらには腸管ナトリウム依存性グルコース共輸送体1にも作用する薬剤など腸管環境に影響する既存薬にも尿毒素低減効果が期待されている。生活環境において、減塩(1日6g未満)、適正なエネルギー摂取、血圧・血糖・脂質管理に加え、腸内環境を意識した食事が重要である。また、野菜を加熱して摂取量を確保すること、食物繊維は加熱しても失われにくいこと、規則的な食事が腸蠕動を促すこと、乳酸菌や食物繊維を活用することは一般的に推奨されている。ただし、CKD患者ではカリウムやリン管理が必要なため、一般的な腸活をそのまま適用できない。野菜、果物、海藻、豆類、発酵食品、乳製品、サプリメントなどは、病期や血清カリウム・リン値、栄養状態に応じて調整すべきであり、必要に応じ医師・管理栄養士による個別指導が不可欠である。

## おわりに

CKDではディスバイオーシス、尿毒素産生、腸管バリア障害、腸蠕動障害、慢性炎症を呈し、心腎疾患を含めた全身合併症を呈する。一方で、一部の腸内細菌叢は短鎖脂肪酸産生や免疫制御を通じて腎保護的にも働く。今後のCKD治療における腸管環境への包括的介入は、腸内細菌を単純に減らすことではなく、尿毒素産生を抑制し、短鎖脂肪酸産生や腸管バリア機能を回復させる方向へ腸内環境を整えることを必要とする。現時点では、プロバイオティクス、プレバイオティクス、シンバイオティクス、吸着薬、便秘治療薬などの有用性が示唆されているが、十分なエビデンスとはいえない。今後、腸内細菌叢の個別性、CKD病期、食事内容、薬剤、便秘状態を統合的に評価し、腸腎連関に基づく新たなCKD治療が確立されることが期待される。

## 利益相反

本論文に関して筆者らに開示すべきCOIはない。

## 文献

- 1) Vaziri ND, et al : Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 308-315.

- 2) Wong J, et al : Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in EDRD. *Am J Nephrol* 2014 ; 39 : 230-237.
- 3) Anders HJ, et al : The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 1010-1016.
- 4) Hashimoto T, et al : ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 2012 ; 487 : 477-481.
- 5) Sumida K, et al : Constipation and incident CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28 : 1248-1258.
- 6) 菊池晃一, 他 : 腸内細菌と腎不全 . : 日本透析医会雑誌 2021 年 ; 36 : 107-113.
- 7) Vanholder R, et al : Clinical management of the uremic syndrome in chronic kidney disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016 ; 4 : 360-373.
- 8) Milovanova LY, et al : Chronic kidney disease and cognitive impairment : The role of diet and gut microbiota. *Nutrition* 2026 ; 148 : 113135
- 9) 岩田恭宜, 他 : 腸内細菌叢と慢性腎臓病 . : 日本腎臓学会誌 2017 年 ; 59(4) : 545-551.
- 10) 三島英換, 他 : 腸内細菌叢が腎臓病に与える影響 - 正と負の両側面から - . : 日本腎臓学会誌 2017 年 ; 59(4) : 557-561.