

特集：腎臓学 この一年の進歩

臨床腎臓病学 この1年：CKD，さらに AKI

渡辺 毅

はじめに

臨床腎臓病学の目的は、腎臓疾患の病因と病態機序の解明に基づいた治療法の確立と実践と言える。20世紀の臨床医学は、個々の疾患において遺伝的または環境的な病因による発症機序の分子レベルでの解明という基礎医学の成果を踏まえた治療法の開発と臨床応用で成果をあげてきた。その流れを支えたのが、免疫学、細胞生物学、遺伝子工学、臨床疫学などの方法論的進歩で、その頂点とも言えるのが21世紀初頭の全ゲノム配列の解明であった。腎臓病学も例外ではなく、現在もその潮流はトランスレーショナル研究として、分子創薬、再生医学を代表とする大きな潮流となっている。しかし、2008年度は、各腎疾患の診断法や治療法に関しては、特記すべき進展は少なく、今後の発展の礎のような年と考えられる。一方、ポストゲノム時代に入った今世紀初頭から、病因論でなく病態論から疾患(症候)群を捉え、ハードアウトカムである末期腎不全、心血管イベントや死亡を集团的・社会的視点から予防する腎臓病学の新たな動きが生まれ、臨床腎臓病学の主流の一つとなってきた。その端緒が、2002年の慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)と急性腎障害(acute kidney injury: AKI)の概念の提唱である。これらは、CKDでは予防に重点を置いた慢性疾患管理、AKIでは救急での救命というように臨床現場が両極であるが、腎臓という臓器の枠を超えた全身の制御系のなかで腎臓病学を捉え、循環器、代謝内分泌、あるいは救急医療など、他の診療領域との連携が要件である点で共通性がある。また、CKD、AKIの診断基準の標準化により、大規模研究間の比較が可能となったことにも意義がある。

2008年はCKD対策においては基盤が整備される段階からさまざまな新たな模索・展開が始まった年であり、さらにAKIに対する認識が高まってきた年と言える。

本稿では、このような背景を踏まえて、CKD対策の新たな展開と注目され始めたAKIに焦点を絞ってこの1年の動きを概観したい。

慢性腎臓病(CKD)の新たな展開

1. CKD対策：これまでの軌跡と本年の動向

臨床腎臓病学におけるメインテーマは、2008年もCKDであった。わが国は人口比の透析患者数が最も多い国で、2007年末の慢性維持透析患者数は27万5千人、新規透析導入患者数は約3万6千人で、2010年には慢性維持透析患者数が30万人(世界で210万人)に至るとの予測にほぼ一致した増加を見せている。アルブミン尿と腎機能低下が、従来からの危険因子と同等以上、かつ独立の心血管イベントの危険因子であるとの多くの疫学的証拠(エビデンス)から、2002年にアルブミン尿などの腎疾患の徴候または腎機能低下が3カ月以上継続する病態としてCKDの概念が提唱(米国腎臓財団のガイドライン Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: K/DOQI)され、CKDは糖尿病、高血圧などの生活習慣病を主な病因として世界的に増加しており、国民保健と医療財政面から世界的対策が実施されている。日本腎臓学会では、2005年にCKD対策委員会を組織して、腎関連団体である透析医学会・小児腎臓学会・日本腎臓財団とCKD対策協議会を結成して、かかりつけ医と一般市民を対象とした啓発活動を展開し、アジア、アフリカを中心としたCKD対策の連携(Asian Forum of CKD Initiative)でも大きな成果をあげ、今後も国内外で継続・発展させる予定である。2007年には、CKD診療において腎臓専門医との医療連携の中心であるかかりつけ医を対象とした「CKD診療ガイド」が診療のコンセンサスとして公表され

Progress in clinical nephrology 2008 : CKD, and AKI as well

福島県立医科大学第三内科(腎・高血圧内科, 糖尿病・内分泌・代謝内科)

た。その後、後述のように新しく策定された GFR 推算式と CKD 研究のその後の進歩を組み込んだ改定版が 2009 年度初めに公表される予定である。また現在、文献の systemic review に基づく、主として腎臓専門医を対象とした「CKD 診療ガイドライン」が編纂されており、2009 年度初めに上梓される予定である。

2. 腎機能評価法と CKD の頻度・予後の実態解明と問題点

CKD 対策の基礎となるわが国の CKD 患者の実態や予後の調査は日本腎臓学会 CKD 対策委員会疫学ワーキンググループによって実施されてきた。CKD 患者の診断法に関しては、従来から米国の臨床研究に基づいた、血清クレアチニン(Cr)値、年齢を変数として腎濾過量(GFR)を推算する MDRD 式が使用されてきた。しかし、MDRD 式が欧米人とは体格の異なる日本人にも適応可能かをイヌリンクリアランス(Cin)値と比較検討した結果、日本人係数($\times 0.881$)を乗ずると近似することから、「CKD 診療ガイド」では日本人係数を乗じた MDRD 式による推算 GFR(eGFR)を腎機能評価の標準とした。しかし、この式を全国から収集した約 80 万人分の健診データに適用すると、日本人の eGFR の中央値は約 $80 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ 、CKD ステージ 3 の頻度が 18.7%と米国の報告(それぞれ約 $100 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$, 5.4%)と大きく異なることが判明した。そこで、日本人のための GFR 推算式を新たに作成することが必要と考え、日本腎臓学会 CKD 対策委員会の主導で、全国の多施設にて合計 921 例の患者で Cin 値と血清 Cr 値を同時測定して求めた結果、日本人における推定腎濾過量(eGFR)推算式($e\text{GFR}=194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$, 女性の場合; $\times 0.739$)が策定された¹⁾。全国から収集した健診データにこの推定 GFR(eGFR)を適用した場合の日本人の CKD 患者のステージ別の頻度が提示され、CKD ステージ 3 は日本人係数を乗じた MDRD 式で求めた 18.7%に比べて約 9.1%となり、米国との差が縮小した。一方米国では、1999~2004 年の NHANES コホートでは 1988~1994 年のコホートと比較して、CKD は全体で約 1.3 倍増加した結果、CKD ステージ 3 の頻度は 5.4%から 7.7%に増加した²⁾。その結果、日米の CKD ステージ 1~4 患者の頻度は 1,350 万人(11.2%)および 3,080 万人(10.0%)であり、日米の一般住民の年齢分布の差(日本人に高齢者が多い)を考えると、年齢補正した CKD の頻度はほぼ同等と予測され、CKD がグローバルな問題であると再認識された。

今後の CKD の早期発見のための腎機能評価法の課題の一つは、筋肉量に依存する血清 Cr 値に比較して、男女差、

年齢差が少なく、腎機能の軽度の低下でも上昇するとされる血清シスタチン C 値とそれに基づく GFR 推算式の評価である。近年の欧米での検討では、血清シスタチン C 値単独または血清 Cr 値と組み合わせた GFR 推算式は、血清 Cr 値に基づく GFR 推算式よりは実測 GFR との一致率が高く、特に腎機能低下が軽度な前 CKD の段階ではより正確であると報告されている³⁾。米国では血清シスタチン C 値の一般住民(NHANES コホート)での分布が検討された結果、基準値が提唱され、かつ従来の予測に反して、人種や性別などによって影響されることも判明した⁴⁾。また、血清シスタチン C 値は、腎機能とは独立の心血管イベント予知因子である可能性も指摘されており⁵⁾、アルブミン尿のような心血管イベント予知マーカーの意義も示唆されている。今後、わが国でも CKD 患者に限らない一般住民レベルで、血清シスタチン C 値の分布、基準値、実測 GFR との一致率、値に影響を与える因子が解析され、GFR の推定と心血管イベント予知の面からの再検討が必要かもしれない。

3. CKD コホート研究の新展開

わが国では現在までに、久山町研究、端野・壮瞥町研究、沖縄、茨城などの各地区のコホート研究において、CKD の予後(腎機能低下、心血管イベント)や影響因子の寄与度などが解明されてきた。しかし、全国的な CKD の切り口による予後および予後に影響する要因に関する前向き研究は世界的にも乏しく、わが国においては皆無と言ってよかった。日本 CKD コホート研究; Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study(CKD-JAC)は、菱田明 日本腎臓学会前理事長を主任研究者とした CKD 患者の病態や治療の実態と予後を調査し、予後に影響を及ぼす要因の解析を目的とする全国の大規模な 18 腎センターの CKD 患者を対象とする多施設共同、4 年間にわたる前向き観察研究(コホート研究)として 2007 年に開始され⁶⁾、2008 年末に 3,000 例以上の登録が終了し観察に入った。一方米国では、すでに 2003 年より CKD 患者を対象として、全米 7 施設にて CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort)研究(約 3,612 例を 5 年間観察)が先行して実施され、初段階である Phase I はすでに観察終了している⁷⁾。CRIC 研究と CKD-JAC の連携、情報交換は、世界的(global)な CKD の疫学研究や介入研究および対策に道筋をつける意味で大いに寄与することと期待される。2008 年はその他にも、後述する厚生労働省戦略研究によるかかりつけ医が腎臓専門医との連携で管理する CKD 患者のデータ追跡、特定健診における全国各地の保険者をコホートとする一般住民データの収集(厚生労働省科

学研究費助成研究)など CKD を対象とする全国レベルのコホート研究が開始された年である。

4. 健診システムと地域医療連携におけるモデル構築の 新展開

わが国における CKD 対策の現実的な問題点は、平成 17 年の厚生労働省患者調査からは、CKD の主たる病因である糖尿病、高血圧の受療率がそれぞれ約 30% (247/820 万人)、22% (781/3,600 万人)であり、CKD の受療率に至っては正確には不明であるが多くのとも数%しかないと推測されること、健診受診率の全国平均は 43.8%であることなどから、生活習慣病の早期発見・受療率の向上による CKD の発症予防、CKD の早期発見・介入の遅れにも問題があると考えられ、健診・保健指導と CKD 患者の早期介入を可能とする地域医療システムの連携が必要であると考えられる。2007～2008 年は、そのような問題を解決するための新たな展開が起こった年である。

①**特定健診・保健指導**：2008 年度から、全国統一の新しい健診システムとして開始された特定健診・保健指導は、40～74 歳の加入者を対象にした内臓脂肪型肥満(メタボリックシンドローム：Mets)に対する保健指導とデータの追跡とが保険者に義務づけられた。これは、生活習慣病を背景にした心血管疾患の激増を背景に、健診が早期発見・治療という二次予防主体から危険群の早期発見による一次予防への転換を指向した点で評価できる。しかし、わが国での CKD の頻度は約 11%と高頻度とされるが、2006 年度に茨城県内で基本健康診査を受診した 40～74 歳の男性 63,849 名、女性 123,384 名で CKD ステージ 4 以上と診断される受診者でも Mets と診断されたのは男 31.3%、女 29.1%で、CKD ステージ 3 ではさらに頻度が低く(茨城県入江ふじ子先生：personal communication)、CKD に対する Mets の寄与度はそれほど高くはない。それにもかかわらず、腹囲、肥満度を基礎とした特定健診では血清 Cr 値が必須項目でないので eGFR は算出できず、尿蛋白(定性)は必須項目ではあるが、受診勧奨の基準や陽性者に対する保健指導法の内容が明示されていないことなどから、CKD の一次予防および早期発見・早期介入が十分機能するかどうかについて危惧がある。そこで、日本腎臓学会検尿検証委員会では、厚生労働省科学研究費(主任研究者：渡辺毅)を得て、全国の主として自主的に血清 Cr 値を測定している保険者から匿名化された健診データを入手、経年的に観察して、CKD 発症・進展の要因解析、CKD から生活習慣病、心血管疾患発症の寄与率の算定、血清 Cr 値を健診項目とした場合の医療経済的解析を 5 年後の改定時における政

策提言を目標に実施中である。

②**地域医療連携のモデル化**：平成 17 年度から開始された国家戦略としての厚生労働省戦略研究の初年度に「糖尿病予防のための戦略研究」(J-DOIT 1, 2, 3)が開始された。そのうち、「糖尿病合併症を抑制するための介入試験(J-DOIT 3)」では糖尿病性腎症をはじめとする合併症予防のため集学的強化療法の効果を検証する研究が順調に進行している。平成 19 年度には、戦略研究の対象として CKD が取り上げられ、「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防の為の診療システムの有用性を検討することを研究課題とした厚労省戦略研究：FROM-J」(研究リーダー：筑波大学 山縣邦弘教授)が開始された。これは、5 年後の透析導入患者を、5 年後に予測される導入患者数の 15%減とすることを成果目標としている。具体的には、全国を透析導入率によって 4 つのブロックに分け、各ブロックから公募により幹事施設、各幹事施設は協力可能な地区医師会(クラスター)を 4 つ程度選出し、各クラスターは協力かかりつけ医を登録し、かかりつけ医に通院している CKD 患者を登録、各地区ブロックで選出された地区医師会(クラスター)ごとにランダムに「CKD 診療ガイド」に準拠する通常介入群(A 群)と、さらに①受診促進支援、②栄養療法指導、③生活指導、を追加する積極介入群(B 群)に割り付け介入して(クラスターランダム化)、4 年間各種データを経過観察するものである。主要評価項目としては、①受診継続率、②かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携達成、③CKD のステージ進行率を解析するものである。

このように、CKD 対策は全国的なレベルで健診システムと地域医療連携のモデルを模索する研究の新たな展開が始まったのが、この 1 年であった(図)。

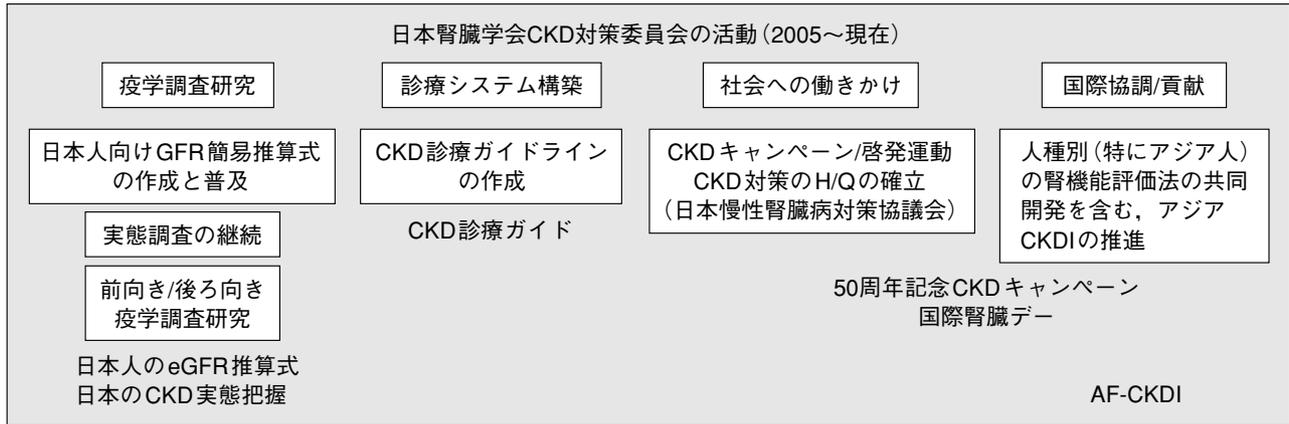
注目され始めた AKI(acute kidney injury)

臨床現場から解決を求められる重要な病態としては、CKD に加えて、さらに AKI が取り上げられつつある。AKI はさまざまな病因を包含したかつて急性腎不全と呼ばれた病態、CKD とのアナロジーが多い概念である。急性腎不全にかつて統一的診断基準がなく、臨床研究間の比較も困難との反省から、救急と腎臓の専門家によって 2002 年(CKD の定義と同年)に RIFLE 分類の形で統一され、2005 年に AKI ネットワーク(AKIN)による AKI の定義の確立に進展した。AKIN の定義は、血清 Cr 値と尿量という簡便なマーカーによる非専門家にも理解可能なステージ分類

日本腎臓学会CKD対策委員会設立（2005）以前

CKDの概念提唱
NKF/KDOQI (2002)

日本腎臓学会：
検尿の勧め啓発委員会



新たな展開（2007以降）

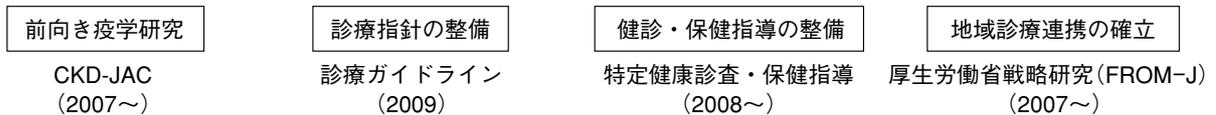


図 CKD 総合対策の展開

表 AKIN による AKI の定義とステージ分類

AKI 定義	急激な(48 時間以内)腎機能低下。腎機能低下とは、血清 Cr 0.3 mg/dL 以上増加または血清 Cr が 1.5 倍以上に上昇、尿量 0.5 mL/kg/hr 以下が 6 時間以上持続すること (上記は適正体液量のもと評価、尿量評価においては尿路閉塞・狭窄を鑑別すること)	
ステージ	血清クレアチニン(Cr)	尿量
1	血清 Cr 0.3 mg/dL 以上増加 または血清 Cr=1.5~2 倍に上昇	尿量 0.5 mL/kg/hr 以下が 6 時間
2	2 倍<血清 Cr≤3 倍に上昇	尿量 0.5 mL/kg/hr 以下が 12 時間
3	血清 Cr>3 倍に上昇 または急激な Cr 0.5 mg/dL 上昇を伴う Cr 4 mg/dL 以上(腎代替療法患者はステージ 3 とする。)	尿量 0.3 mL/kg/hr 以下が 24 時間、または無尿が 12 時間

(文献 8 より引用)

(表)である。救急患者では乏尿と腎代替療法を必要な場合(ステージ 3)は生命予後が悪く、早期の腎代替療法が予後を改善するとのヨーロッパの多施設共同研究の結果など多くの報告^{8,9)}によって、救急患者に合併する AKI のステージが生命予後を予知可能であり、この分類の妥当性が示唆される。

1. バイオマーカーの開発と実用化(パネル化)への動き

AKI の重症度(ステージ)分類における尿量減少は AKI に特異的でなく、血清 Cr 値上昇は発症後 24~48 時間に顕在化する。上述のように腎代替療法をはじめとする早期介入が必要とすると、急性期の血清 Cr 値や推定 GFR の診断

価値には限界があり、早期に顕在化し、腎および生命予後が予知可能な尿中バイオマーカーが検討されている¹⁰⁾。現在、尿細管障害を反映する因子である neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)¹¹⁾、N-acetyl-β-D-glucosamine (NAG)¹²⁾、kidney injury molecule-1 (KIM-1)¹²⁾、Netrin-1¹³⁾、L-type fatty acid binding protein(L-FABP)などが AKI に対する早期診断能、感度、特異性の面から、有用性が確立している。現在、これらの組み合わせたパネル化とパネルの臨床応用が検討されている。

2. 治療の再検討と新規治療法開発の動き

AKI の薬物治療に関しては、従来慣用されていた

HANP¹⁴⁾、利尿薬¹⁵⁾および少量のドパミンの使用¹⁶⁾はメタ解析でも、透析回避効果も生命予後の改善も証明されていない状況にあった。2008年、敗血症患者への強化インスリン療法と10%pentastarch(低分子hydroxyethyl starch)は通常インスリン療法とリンゲル液に比較して、死亡率や臓器障害の改善効果はなく、低血糖の危険性を増加させたこと¹⁷⁾、造影剤腎症の予防効果が指摘されているN-acetylcysteineのCKD患者の心臓手術時への前投与は、48時間以上の人工呼吸や4日以上のICU滞在の減少効果は認められたが、AKIの発症と生命予後の改善は認めなかった¹⁸⁾など、治療法についてネガティブな前向き無作為比較対照試験(RCT)が報告された。一方、心血管手術時のドパミンのD1受容体アゴニストFenoldopam(日本では保健未記載)の使用は透析回避効果および生命予後の改善がメタ解析で示されている¹⁹⁾。

腎代替療法に関しては、持続浄化療法と間欠的浄化療法を比較したRCTを対象としたメタ解析では持続浄化療法の優位性は証明できなかったが、多くは各研究のデザインなどの限界(limitation)に起因し、結論不能とされた²⁰⁾。さらに、連日血液透析と35 mL/kg/hrのHDF(強化療法)と週3回の血液透析と20 mL/kg/hrのHDF(通常療法)のRCTでも死亡率などのアウトカムに差がないとの結果が報告された²¹⁾。したがって、AKIではいつ、どのような血液浄化療法が望ましいのかの結論が出されていないのが現状と言える。一方、単層の尿細管細胞がラインに付着された透析装置の使用は通常血液浄化療法に比較して生命予後を約50%減少させたという多施設、無作為化、比較対照、オープンラベル研究の結果も報告された²²⁾。すなわち、AKIの血液浄化療法に関しては、開始、中止の基準、方法や強度に関しても明確な基準がない現状である。一方、尿細管細胞療法などAKIに特化した新たな血液浄化療法の開発、普及が期待される。

このようにAKIの治療は、血圧や体液量管理などの保存的治療を超える特異的薬物治療や腎代替療法の標準的治療法に関してはエビデンスとして確立したものは少なく、AKIの病因別にAKINの診断基準やバイオマーカーによる病期を標準化したRCTによる検討が必要である。

おわりに

CKDとAKIは、病因論でなく病態論から捉えられた疾患(症候)群であり、近年の診断基準・診断法の確立によって診断が標準化された。CKDの頻度は日米とも一般住民

の10%以上の高頻度であることも解明され、末期腎不全、心血管イベントや死亡の危険因子・予知因子であることも判明した。また、CKDは現時点でも集学的強化療法により進行抑制のみならず寛解(尿所見や機能の改善)も可能であり、治療指針としてかかりつけ医向けの「CKD診療ガイド」と、主として腎臓専門医を対象とした「CKD診療ガイドライン」も公表されようとしている。また、わが国の実態では、健診・保健指導とかかりつけ医・腎臓専門医の地域医療連携のCKD対策での重要性が認知され、そのモデルの模索が行われている。以上の点で、2008年は大きな進歩と新たな展開が生まれた画期的な年であった。しかしながら、CKDの主たる病因である糖尿病性腎症、IgA腎症慢性腎炎、腎硬化症などの特異的治療法の改善の余地はまだまだ大きい。また、AKIに至ってはエビデンスのある治療法が少ないのが現状である。その点では、各腎疾患の病因論に立ち返って、病態発症機序の解明と新たな病因特異的な治療法開発のためのトランスレーショナル研究にもう一度立ち返らなければ、目的であるCKDやAKIの克服は困難と考えられる。それに関連して、2008年は、榎野博史日本腎臓学会新理事長のイニシャチブによって、CKDあるいはAKIの病因である各腎疾患を登録して、前向き観察研究および介入研究の基礎とすることを目的とした腎臓病総合レジストリー(横山仁委員長)が日本腎臓学会の主要な事業として発足し、厚生労働省の「進行性腎障害に関する調査研究班」が松尾清一委員長によってレジストリーを利用する前向き研究を基軸として再編成された。その結果、CKDとAKIの原疾患別の病因・病態および予後規定因子の解明、さらには新たに開発された治療法の介入研究による検証が期待される。すなわち、2008年は、病態論的アプローチ(CKDとAKI)と病因論的アプローチの調和のとれた発展が可能な体制が整った年と後年に評価されることを期待している。

文献

1. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al; the collaborators for developing Japanese equation for estimating GFR. Revised equations for estimating glomerular filtration rate (GFR) from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* (in press)
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-2047.
3. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 395-406.

4. Kottgen A, Selvin E, Stevens LA, et al. Serum cystatin C in the United States : the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANESIII). *Am J Kidney Dis* 2008 ; 51 : 385-394.
5. Menon V, Shlipak MG, Wang X, et al. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease. *Ann Int Med* 2007 ; 147 : 19-27.
6. Imai E, Matsuo S, Makino H, et al. Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) Study : Design and Methods. *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 1101-1107.
7. Feldman HI, Appel LJ, Chertow GM, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study : Design and Methods. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 (7 Suppl 2) : S148-153.
8. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network : report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care(London, England)*2007 ; 11 : R31.
9. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care(London, England)*2008 ; 12 : R74.
10. Endre ZH, Westhuyzen J. Early detection of acute kidney injury : Emerging new biomarkers. *Nephrology* 2008 ; 13 : 91-98.
11. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Int Med* 2008 ; 148 : 810-819.
12. Han WK, Walker SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 863-869.
13. Brian Reeves W, Kwon O, Ramesh G. Netrin-1 and kidney injury. II. Netrin-1 is an early biomarker of acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 294 : F731-738.
14. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, et al. Anaritide in acute tubular necrosis : Auriculon Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 828-834.
15. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006 ; 333(7565) : 420.
16. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, et al. Meta-analysis : low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Int Med* 2005 ; 142 : 510-524.
17. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 125-139.
18. Sisillo E, Ceriani R, Bortone F, et al. N-acetylcysteine for prevention of acute renal failure in patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac surgery : a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 81-86.
19. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Marino G, et al. Feldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery : a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008 ; 22 : 27-33.
20. Bagshow SM, Berthiaume LR, Delaney A, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute renal injury : a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 610-617.
21. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 7-20.
22. Tumlin J, Wall R, Williams W, et al. Efficacy and safety of renal tubule cell therapy for acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1034-1040.