

特集：AKI・急性腎不全

AKI・急性腎不全の早期診断マーカーの開発

森 潔 向山政志 中尾一和

はじめに

急性腎不全の前段階として AKI の重要性が認識され、2002 年に急性腎不全の RIFLE 分類、2005 年に AKI ネットワークによる AKI 診断基準が提案された。ときを同じくして、技術革新とともに AKI のバイオマーカーとして neutrophil gelatinase-associated lipocalin (Ngal), liver-type fatty acid binding protein (L-FABP), kidney injury molecule-1 (KIM-1)などが続々と同定され、治療介入の早期開始や、注意深く治療すべき症例の選別が可能となりつつある。

本稿では急性腎不全・AKI の早期診断マーカーの特徴および最近の動きについて解説したい。

Ngal

Ngal または lipocalin 2(LCN2), human neutrophil lipocalin (HNL)は 1993 年に好中球の分泌顆粒から、gelatinase B(すなわち MMP-9)と共有結合する機能未知の蛋白として同定された¹⁾。そして、2004 年になってラットの未分化胎児腎組織を上皮細胞、ネフロンへ分化誘導させる蛋白の一つとして精製された^{2,3)}。種々のマウス腎障害モデルにて腎臓での Ngal 遺伝子発現が著しく増加することが明らかとなり、大人の腎臓における Ngal の役割が注目された^{4,5)}。2005 年、コロンビア大学と当科ほかの共同研究においてヒト急性腎不全に関する検討が行われ、AKI では腎生検組織、血液、尿中に多量の Ngal 蛋白が集積することが明らかとなり、さらにリコンビナント Ngal 蛋白にはマウスの腎虚血再灌流障害を軽減させる働きがあることもわかった⁶⁾。2005~2006 年にシンシナティ子供病院などにおいて、小児あるいは成人の開心術における術後 AKI の検討が行

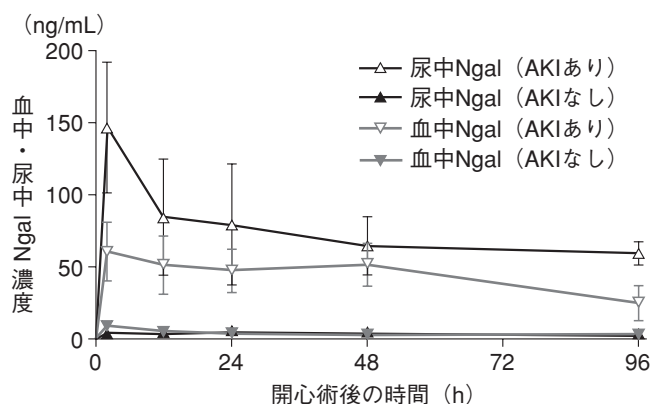


図 1 小児開心術後の血中・尿中 Ngal 濃度の推移

シンシナティ子供病院の Mishra らは ELISA、コロンビア大学の森らは Western blot による 25 kDa monomer の評価を行い、同等の成績を得た。(文献 7 より引用、改変)

われ、手術 2~3 時間後の血中あるいは尿中の Ngal 濃度の上昇(図 1)により 2~3 日後の血清クレアチニン値の 50% 以上の増加を非常に高い確率で予測できることも報告され、Ngal は AKI の早期バイオマーカーとして脚光を浴びることとなった^{7,8)}。

腎不全の血液中バイオマーカーの代表はクレアチニン、BUN、シスタチン C などであるが、脱水状態では必ず濃度が上昇する(循環血液量 5 L の患者に急速に利尿をつけて体重が 0.5 L 下がった場合には、初期には血中の物質の濃度は 11% 増加するはずである)。一方、救急外来受診者においては初診時尿中 Ngal により、AKI の早期診断や、AKI と脱水の鑑別診断がある程度可能であることが報告されている(脱水のみでは尿中 Ngal は増加しない)⁹⁾。細菌感染により血中 Ngal 濃度が増加することは 1995 年にすでに報告されているが¹⁰⁾、AKI のなかでも敗血症を伴う症例では最も血中 Ngal 濃度が上昇する^{6,11)}。また重要なことに、Ngal は大腸菌や結核菌などの増殖を強力に抑制する作用を有することが示されている^{12~14)}。

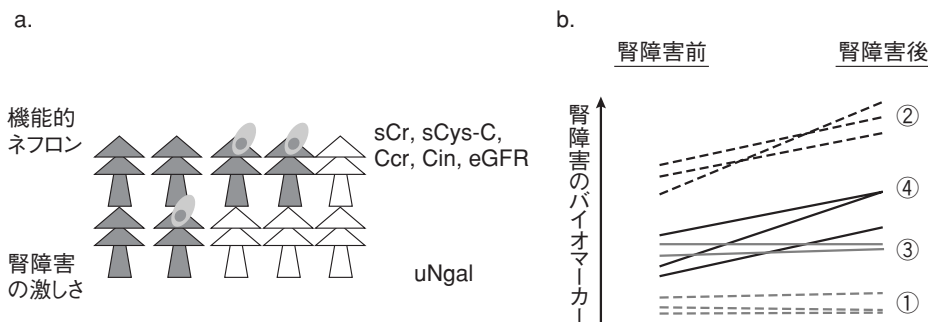


図 2 AKI の新規バイオマーカーの重要性を示す概念図

a : 腎不全の「山火事理論」。腎障害の程度は機能的ネフロン(黒の樹木)の残存する割合のみならず、いま現在の障害の強さ(灰色の炎の量)で規定される。血清クレアチニン(sCr)、シスタチン C(sCys-C)、クレアチニンクリアランス(Ccr)、イヌリンクリアランス(Cin)、推定糸球体濾過量(eGFR)などは前者の指標である。尿中 Ngal(uNgal)は後者の指標として有用であるが、厳密には残存腎機能の影響も受ける。

(文献 15 より引用, 改変)

b : 腎障害前後のバイオマーカー(血清クレアチニン, BUN など)の変化の模式図。腎障害を起こさない症例(灰色点線①)もあれば、夢の治療薬を使っても AKI の発症を阻止できない重症例(黒色点線②)も含まれているかもしれない。中等度リスクの症例に AKI 治療薬を投与すれば腎機能が保持され(灰色実線③), 投与なしでは腎機能が悪化すること(黒色実線④)を示すことができれば, AKI 治療薬の効果を効率よく検出できるかもしれない。

以上 a, b の視点は慢性腎臓病にもあてはまると思われる。

AKI の新規バイオマーカーの重要性

血中・尿中 Ngal 濃度が血清クレアチニン値よりもはるかに早く上昇する理由を理解するために、われわれは腎不全の「山火事理論」を提唱した(図 2)¹⁵⁾。すなわち、山火事の強さを定量的に評価するには、火事の結果として残存している元気な樹木の割合とともに、いま現在の炎の強さを知る必要があるのと同様に、腎障害の評価には(血清クレアチニン、シスタチン C あるいはクレアチニンクリアランスなどの)残存腎機能の指標とともに、(血中・尿中 Ngal などの)腎障害の勢いの指標が必要であると考察した。このことは、インターロイキン-1 β やリポポリサッカライド/toll-like receptor 4 からのシグナルが Ngal の強力な誘導刺激であることとよく一致する^{12,16)}。尿中 Ngal は尿細管での Ngal の再吸収不全でも増加し、安定した慢性腎臓病(CKD)患者においても血中・尿中 Ngal がある程度の高値を示すことがわかってきており、Ngal は厳密には、残存腎機能や蛋白尿の影響も受けると考えたほうがよいであろう^{17,18)}。

さらに、例えば、開心術を受けた患者群の手術前後の血清クレアチニン値の変化を考えた場合、術前術後とも腎機能が良好な症例は AKI の予防薬、治療薬を受ける必要がない。一方、術前から血清クレアチニン値が高い、糖尿病性

腎症や重症心不全を合併している、開心術自体が複雑で人工心肺を長時間回す必要がある、などが重積している AKI のハイリスク症例では、夢の腎臓病治療薬が登場したとしても術後腎不全を阻止できないかもしれない。AKI の中等度リスクの症例を手術前や術後超早期に選別し、選択的に randomized controlled trial (RCT) にエントリーできれば、AKI 治療薬の効果が希釈されずに評価できるかもしれない(実際にはそれほど単純ではないが)。腎障害のリスクの低い症例に過剰の治療をしないことは、副作用によるイベントを減らすことや医療経済の面からもきわめて重要である。

Ngal 研究の動向

尿中 Ngal は糖尿病性腎症やネフローゼ症候群などの CKD により増加し、治療によって低下するので、CKD の病勢や治療効果の判定に有用かもしれない^{17~19)}。また、尿中 Ngal は CKD の急性増悪でも増加し、診断的有用性があることが示唆されている^{17,20)}。それでは、acute on chronic における尿中 Ngal の上昇度は単純な AKI と比べて高いのか低いのかどちらであろうか。この問題を定量的に検討することは困難ではあるが、最近の研究で開心術の術前に腎

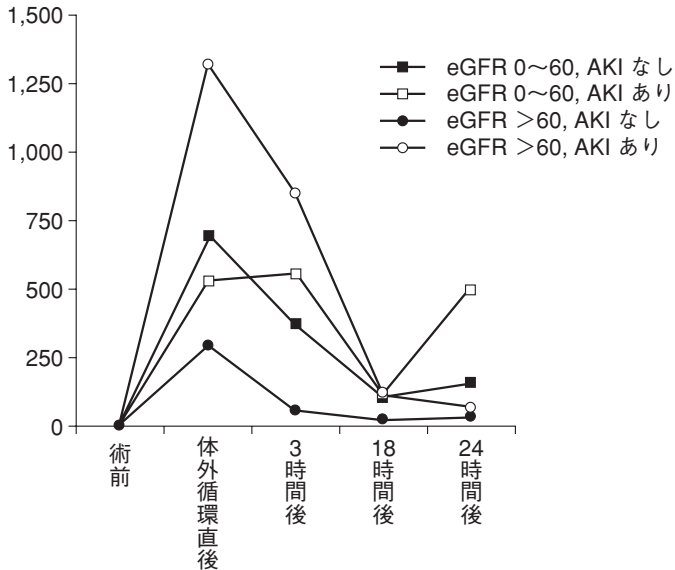


図3 慢性腎不全の急性増悪における尿中 Ngal の変化
術前腎機能が開心術後の尿中 Ngal 濃度に及ぼす影響 (ng/mL, 中央値のみ表示)。eGFR が 60 mL/min/1.72 m²以下か否か、術後 AKI (7 日以内の血清クレアチニン値の 50 %以上の増加)の有無によって 4 群に分割。(文献 21 より引用, 改変)

機能が悪い症例が AKI を発症した場合には尿中 Ngal の上昇が鈍化(しかし遷延)することが報告されている(図 3)²¹⁾。術前から腎障害が存在する症例では、Ngal 発現を誘導する刺激に慢性的に曝されており抵抗性状態になっている、あるいは AKI のときに Ngal を発現しうる細胞集団がすでに減少していて Ngal の発現誘導が限定的にとどまる、などが誘因になっているものと思われる。

さらに、開心術後の AKI を検討する臨床研究において、重曹の腎保護効果を検証する一つの方法として尿中 Ngal が用いられた²²⁾。AKI に対する RCT の副次エンドポイントの一つとして初めて尿中 Ngal が使用された実例だと思われる。今後、さらに AKI の早期バイオマーカーと治療介入効果の関係を調べる臨床研究が続々と行われるものと予想される。

L-FABP

L-FABP は Ngal, plasma retinol binding protein (RBP4), lipocalin-type prostaglandin D synthase (β -trace), α_1 -microglobulin などとともに、脂溶性リガンドのキャリア蛋白群であるリポカリンスーパーファミリーに属する^{15,23~25)}。2004~2005 年に聖マリアンナ医科大学のグループより、尿中 L-FABP の増加は慢性糸球体疾患の悪化を予測すること

や、糖尿病性腎症の進行に伴って尿中 L-FABP が増加することがまず報告された^{26,27)}。引き続き 2007~2008 年に開心術や抗癌剤による AKI の早期に尿中 L-FABP が増加することが示された^{28,29)}。またマウスの腎虚血再灌流障害において、尿中 L-FABP は虚血時間、腎の機能的・構造的障害の程度に合わせて早期に増加することも明らかとなっている³⁰⁾。最近、入院患者での尿中 L-FABP 濃度はその後の腎代替療法の導入率や死亡率と相関することが報告されている³¹⁾。L-FABP は、近位尿細管から有害な過酸化脂質を管腔側へ排泄し酸化ストレスを軽減することによって、AKI に対して保護作用を示す³²⁾。

KIM-1

KIM-1 (別名 TIM-1) は接着分子様の構造を有する 1 回膜貫通型蛋白で、腎虚血再灌流障害 48 時間後のラット腎臓において遺伝子発現が亢進する分子として、1998 年にハーバード大学のグループによって同定された³³⁾。KIM-1 は、腎障害のあとに脱分化・増殖中の近位尿細管細胞に強く発現する。また、MAP キナーゼの活性化に伴って細胞膜直上にて切断され、分泌型細胞外ドメインとして尿中へ排泄される³⁴⁾。KIM-1 を発現するようになった近位尿細管細胞は、アポトーシスを起こした別の細胞を貪食する能力を付与されることが報告されており^{35,36)}、この活性が腎保護的に作用するのか今後注目される。さまざまな原因によって発症したヒト AKI でも尿中の KIM-1 が増加することが 2002 年に報告された³⁷⁾。

開心術後に AKI を起こした症例では手術直後から尿中 Ngal 濃度が上昇し、それに遅れて尿中 KIM-1 が増加した³⁸⁾。AKI 治療の効果をみるためのバイオマーカーとして腎修復の指標を用いるときの一般的な問題点として、薬物による治療介入によって修復指標が低下した場合、腎障害が軽度にとどまり高度の修復が不必要となったのか、薬物が期待に反して修復機転を阻害したのか鑑別できない可能性が考えられる。

アルブミン

健康なヒトやラットの糸球体において、どれくらいのアルブミンが濾過されるのかは技術的な問題のために測定が非常に困難であるが、ヒトでは 1 日 1~2 g 程度といわれている^{39,40)}。その大部分は近位尿細管において再吸収されるが、そのあとの分解産物が血液へ戻るのか尿中へ排泄され

るのか、どちらの要素が大きいのか全くわかっていない⁴¹⁾。AKI では近位尿管が上皮極性を失ったり、細胞死を起こすなどの変化を受けるので、十分なアルブミンの再吸収が少なくとも一過性にできなくなる。その結果として AKI では尿中アルブミン排泄が増加する^{42,43)}。AKI では尿中のさまざまな蛋白の排泄が増加しうるものと予想され、次世代の AKI バイオマーカー開発で留意すべき点と考えられる。

AKI パネル

複数の AKI バイオマーカーを組み合わせることで、患者が AKI 進行のどのステージにいるのか(あるいは回復期も含めて)、腎臓内で主に障害されているネフロンセグメントはどれか、腎障害の原因は何か、などに関して有用な情報が得られるものと期待されている⁴⁴⁾。実際、バイオマーカーの組み合わせは各バイオマーカーの短所を克服し、AKI の診断精度を上げる⁴⁵⁾。一般に尿中 Ngal は AKI の早期診断に有用で、尿中 KIM-1 の増加は Ngal より少し遅れて認められるが、AKI の確定診断や死亡率予測に有用といわれている⁴⁶⁾。今後も、新しい AKI のバイオマーカーが開発されるであろうが、早期診断(本来、予後を変えるために行うべきもの)と予後予測を 1 つのマーカーで行うことは理論的に容易ではないと思われる。

おわりに

AKI の早期診断を可能とするバイオマーカーが続々と開発されている。これらを用いることで、AKI 発症リスクによる患者の層別化、治療方針決定、早期治療介入の開始、AKI 治療薬の効果の鋭敏な評価などにより、真に AKI 患者の予後を変えることができるのか、新規バイオマーカーの立場はいよいよ正念場を迎える。

文 献

- Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 10425-10432.
- Yang J, Goetz D, Li JY, Wang W, Mori K, Setlik D, Du T, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Strong R, Barasch J. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* 2002 ; 10 : 1045-1056.
- Mori K, Yang J, Barasch J. Ureteric bud controls multiple steps in the conversion of mesenchyme to epithelia. *Semin Cell Dev Biol* 2003 ; 14 : 209-216.
- Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 2534-2543.
- Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin : a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004 ; 24 : 307-315.
- Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, Schmidt-Ott KM, Chen X, Li JY, Weiss S, Mishra J, Cheema FH, Markowitz G, Suganami T, Sawai K, Mukoyama M, Kunis C, D'Agati V, Devarajan P, Barasch J. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 610-621.
- Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005 ; 365 : 1231-1238.
- Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, Lee HT. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006 ; 105 : 485-491.
- Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P, Barasch J. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008 ; 148 : 810-819.
- Xu SY, Pauksen K, Venge P. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections. *Scand J Clin Lab Invest* 1995 ; 55 : 125-131.
- Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H, D'amico G, Goldsmith D, Devarajan P, Bellomo R. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 2010 ; 36 : 452-461.
- Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, Akira S, Aderem A. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004 ; 432 : 917-921.
- Barasch J, Mori K. Cell biology : iron thievery. *Nature* 2004 ; 432 : 811-813.
- Saiga H, Nishimura J, Kuwata H, Okuyama M, Matsumoto S, Sato S, Matsumoto M, Akira S, Yoshikai Y, Honda K, Yamamoto M, Takeda K. Lipocalin 2-dependent inhibition of mycobacterial growth in alveolar epithelium. *J Immunol* 2008 ; 181 : 8521-8527.

15. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 967-970.
16. Cowland JB, Muta T, Borregaard N. IL-1beta-specific up-regulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin is controlled by IkappaB-zeta. *J Immunol* 2006 ; 176 : 5559-5566.
17. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito Y, Yoshioka T, Ogawa Y, Imamaki H, Kusakabe T, Ebihara K, Omata M, Satoh N, Sugawara A, Barasch J, Nakao K. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 285-294.
18. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio MR, Nicocia G, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 337-344.
19. Kasahara M, Mori K, Satoh N, Kuwabara T, Yokoi H, Shimatsu A, Sugawara A, Mukoyama M, Nakao K. Reduction in urinary excretion of neutrophil gelatinase-associated lipocalin by angiotensin receptor blockers in hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 2608-2609.
20. Sise ME, Barasch J, Devarajan P, Nickolas TL. Elevated urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin can diagnose acute kidney injury in patients with chronic kidney diseases. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 115-116.
21. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery : the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 211-219.
22. Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Reade MC, Bagshaw SM, Seevanayagam N, Seevanayagam S, Doolan L, Buxton B, Dragun D. Sodium bicarbonate to prevent increases in serum creatinine after cardiac surgery : a pilot double-blind, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009 ; 37 : 39-47.
23. Flower DR, North AC, Sansom CE. The lipocalin protein family : structural and sequence overview. *Biochim Biophys Acta* 2000 ; 1482 : 9-24.
24. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kotani K, Quadro L, Kahn BB. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005 ; 436 : 356-362.
25. Tokudome S, Sano M, Shinmura K, Matsushashi T, Morizane S, Moriyama H, Tamaki K, Hayashida K, Nakanishi H, Yoshikawa N, Shimizu N, Endo J, Katayama T, Murata M, Yuasa S, Kaneda R, Tomita K, Eguchi N, Urade Y, Asano K, Utsunomiya Y, Suzuki T, Taguchi R, Tanaka H, Fukuda K. Glucocorticoid protects rodent hearts from ischemia/reperfusion injury by activating lipocalin-type prostaglandin D synthase-derived PGD2 biosynthesis. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1477-1488.
26. Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Yamanouchi M, Hikawa A, Hirano N, Hirata Y, Goto A, Omata M. Urinary fatty acid-binding protein as a new clinical marker of the progression of chronic renal disease. *J Lab Clin Med* 2004 ; 143 : 23-30.
27. Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y, et al. Effect of pitavastatin on urinary liver-type fatty acid-binding protein levels in patients with early diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 2728-2732.
28. Negishi K, Noiri E, Sugaya T, Li S, Megyesi J, Nagothu K, Portilla D. A role of liver fatty acid-binding protein in cisplatin-induced acute renal failure. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 348-358.
29. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu KK, Kundi I, Moore P, Noiri E, Devarajan P. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 465-472.
30. Negishi K, Noiri E, Doi K, Maeda-Mamiya R, Sugaya T, Portilla D, Fujita T. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *Am J Pathol* 2009 ; 174 : 1154-1159.
31. Ferguson MA, Vaidya VS, Waikar SS, Collings FB, Sunderland KE, Gioules CJ, Bonventre JV. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 708-714.
32. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamijo A, Kimura K, Fujita T, Kinukawa T, Taniguchi H, Nakamura K, Goto M, Shinozaki N, Ohshima S, Sugaya T. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2894-2902.
33. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, Sanicola M. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 4135-4142.
34. Zhang Z, Humphreys BD, Bonventre JV. Shedding of the urinary biomarker kidney injury molecule-1 (KIM-1) is regulated by MAP kinases and juxtamembrane region. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2704-2714.
35. Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 1657-1668.
36. Miyanishi M, Tada K, Koike M, Uchiyama Y, Kitamura T, Nagata S. Identification of Tim4 as a phosphatidylserine receptor. *Nature* 2007 ; 450 : 435-439.
37. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1) : a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 237-244.
38. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 873-882.
39. Anderson, Komers, Brenner. Renal and systemic manifesta-

- tions of glomerular disease. In : Brenner BM (ed) Brenner and Rector's The Kidney 7th Edition, Philadelphia and London : WB Saunders, 2003 : 1927-1954.
40. Russo LM, Sandoval RM, McKee M, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells : retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 504-513.
 41. Osicka TM, Houlihan CA, Chan JG, Jerums G, Comper WD. Albuminuria in patients with type 1 diabetes is directly linked to changes in the lysosome-mediated degradation of albumin during renal passage. *Diabetes* 2000 ; 49 : 1579-1584.
 42. Ferguson MA, Vaidya VS, Bonventre JV. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicology* 2008 ; 245 : 182-193.
 43. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu KK, Kundi I, Moore P, Noiri E, Devarajan P. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 465-472.
 44. Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2007 ; 156 : 203-212.
 45. Che M, Xie B, Xue S, Dai H, Qian J, Ni Z, Axelsson J, Yan Y. Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery. *Nephron Clin Pract* 2010 ; 115 : c66-c72.
 46. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury : a systematic review. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1008-1016.