

特集：腎臓学この一年の進歩

# AKI

## Acute kidney injury

藤垣 嘉秀 安田日出夫

Yoshihide FUJIGAKI and Hideo YASUDA

### はじめに

AKI の概念の普及とともに 2011 年度も膨大な AKI 関連の研究成果が発表されている。虚血再灌流障害(IRI), シスプラチン腎症や敗血症性 AKI などによる尿細管細胞障害の研究は, 細胞死(アポトーシスやネクローシス)を中心とした研究から, オートファジーやミトコンドリア障害など細胞内代謝やホメオスタシスに関する研究へと進んできている。臨床面では, 近年確立されてきた新規 AKI バイオマーカーの臨床の場における validation, AKI 後の CKD 進展因子や ICU での敗血症性 AKI に対する体液管理などが注目されている。多くの報告のうち, 1) 新規 AKI バイオマーカーの更なる探索, 2) IRI による尿細管細胞障害機序, 障害予防や回復促進に関する基礎的研究成果, 3) 敗血症性 AKI の発症機序, 4) ICU での AKI 管理と予後, について話題に触れる。

### 更なる新規 AKI バイオマーカーの探索

臨床で使用可能となっている新規 AKI バイオマーカーの有用性の検証がさまざまな場面でなされている一方で, 障害された腎臓における新たな病態生理の理解から, 新規 AKI バイオマーカーの提案も続けられている。

尿中 calprotectin(自然免疫系のメディエータ蛋白)は, 腎性 AKI で有意に増加し, 腎前性 AKI および健常人との識別に有用とされた<sup>1)</sup>。Zager らのグループは AKI 予測のバイオマーカーとして, 尿中 HMG-CoA reductase 遺伝子活性化と尿中コレステロールペレットの増加(実験的 AKI と重症患者 AKI)<sup>2)</sup>, 腎皮質アルブミン遺伝子の発現亢進と尿中

アルブミン排泄増加(種々の実験的 AKI)<sup>3)</sup>, 尿中 MCP-1 mRNA 活性化(種々の実験的 AKI と重症患者 AKI)<sup>4)</sup>を報告している。

予後予測のマーカーの検討では, microRNA (small ribonucleotides regulating gene expression) のうち血中 miR-210 は, 健常人と疾患コントロール群に比して AKI 患者で有意に上昇し, 28 日後の患者死亡の独立した予測因子であった<sup>5)</sup>。Hepcidin-25 は, 鉄代謝のホメオスタシスを制御するペプチドホルモンだが, 心肺バイパス手術後の早期 6 時間でのクレアチニン補正した尿中 hepcidin-25<sup>6)</sup>や 24 時間での hepcidin-25/クレアチニン比の増加が AKI 発症と逆相関し, AKI を発症しないことを予測する独立因子であり, AKI 早期診断と介入に有用と報告された<sup>7,8)</sup>。尿中 L-FABP (liver-type fatty acid-binding protein) は ICU 入室患者での AKI 早期診断マーカーに, 尿中 podocalyxin(糸球体上皮細胞の主要なシアロ蛋白)が回復期のマーカーになることが示された<sup>9)</sup>。

### 虚血性 AKI の発症・回復における基礎的検討

IRI は, これまで最も精力的に研究されている分野であるが, 新しい視点からの病態と制御の可能性が報告されている。

マウス IRI で, TLR (toll-like receptor) 4 が尿細管上皮細胞と浸潤白血球で有意に発現増加すること, TLR4 および MyD88 (TLR に対するアダプター分子) ノックアウトマウスで, MyD88 依存性の TLR4 シグナル伝達が IRI 成立に必要であることを Wu ら<sup>10)</sup>は報告している。この経路を介して尿細管上皮細胞から炎症性サイトカインやケモカインが発現しアポトーシスが誘導されること, TLR4 の内因性リガンドとして high-mobility group protein B1 (HMGB1) を指

摘していた。同一グループの Chen ら<sup>11)</sup>は、活性酸素種で誘導されると考えられる TLR4 の発現が直細動脈の内皮細胞に早期に認められ、接着因子(CD54, CD62E)発現を増加させること、障害尿細管細胞から分泌される HMGB1 が内皮細胞の接着因子発現を増強することを報告した。さらに Chen ら<sup>12)</sup>は、浸潤白血球上の TLR4 への HMGB1 結合を介した IL6 産生が腎障害を誘導することを報告しており、IRI 成立における尿細管上皮細胞、内皮細胞、浸潤白血球での TLR4 発現の重要性が明らかになってきている。

TWEAK (TNF-like weak inducer of apoptosis) は、TNF スーパーファミリーに属し、その炎症促進作用のため種々の炎症の場で重要な役割を担っている。また、Fn14 (fibroblast growth factor-inducible 14) は TWEAK の受容体で、NF $\kappa$ B を含む多くの細胞内シグナル伝達経路に関連する。これまで、TWEAK が局所免疫の活性化を介して AKI に介在するとした報告がなされていた<sup>13~15)</sup>。Hotta ら<sup>16)</sup>は、腎移植後 1 時間の移植腎生検組織やマウス IRI の尿細管に免疫染色で Fn14 発現亢進を認め、これらの培養尿細管細胞で Fn14 のブロッキング抗体が炎症促進性サイトカインとケモカインを抑制することを突き止めた。IRI マウスに Fn14 のブロッキング抗体を投与することで、腎局所での炎症促進性メディエータ抑制を介して、好中球、マクロファージ浸潤の減少と尿細管細胞アポトーシス抑制、IRI 後の慢性線維化の減少と生存期間の延長を報告した。TWEAK/Fn14 経路が IRI の病態の重要なメディエータであることが明らかにされ、この経路の抑制による AKI 発症抑制や障害軽減効果が期待されるが、この経路は増殖にも関与しており、腎障害完成後の治療への有用性に関しては今後の検討が必要である。

内皮前駆細胞由来の微小胞(MV)が、内皮細胞からの血管新生および毛細血管様構造形成を促進しうること<sup>17)</sup>、また、間葉系幹細胞(MSC)由来の MV が、グリセオール誘発マウス AKI モデルで mRNA と microRNA の生存尿細管細胞への転送を介した増殖プログラムの活性化により AKI の形態的・機能的回復を促進することを Camussi らのグループは報告していた<sup>18)</sup>。今回、ラット IRI モデル作製直後の MSC 由来の MV の 1 回静注で、アポトーシス抑制と尿細管細胞再生促進を介した AKI の予防効果のみならず、CKD への進展抑制効果をも報告した。MC の応用は、AKI にとどまらず、上皮および内皮細胞の同時修復も可能とする新たな組織修復法としての期待が高い<sup>19)</sup>。

オートファジー (autophagy) は、細胞が持つ蛋白質や構造体をまるごと分解・リサイクルするための仕組みで、プロ

テアソーム系と並ぶ主要な細胞内分解機構である。Kimura らは<sup>20)</sup>、オートファジー欠損マウスに IRI を惹起し、コントロールと比較した結果、アポトーシス増加と p62-ユビキチン陽性封入体の蓄積、BUN、血清クレアチニン値の上昇を報告した。オートファジーの増強が、AKI を最小限に抑え CKD への進展を抑制する可能性を示唆した。細胞障害軽減とオートファジー発現調節の関係の更なる検討が期待される。

Remote ischemic preconditioning (遠隔臓器や四肢の虚血) は、心筋の IRI を軽減すること (虚血耐性) が報告されている。Zimmerman らは<sup>21)</sup>、remote ischemic preconditioning (麻酔導入後に一方の下腿のターニケットによる 5 分間隔で 3 回、5 分間の虚血誘導) が、心肺バイパスを伴う冠動脈バイパスグラフト手術 48 時間後の AKI 発症 (少なくともクレアチニン 0.3 mg/dL 以上の増加あるいは 50 % 以上の増加) のリスクを 27 % 抑制したとする無作為化試験の結果を報告した。preconditioning と標的臓器間のシグナル伝達を神経液性メディエータが介在することが想定されているが、ミトコンドリアあるいは原形質膜の ATP 感受性 K チャネルの解放とミトコンドリア膜透過性遷移孔 (permeability transition pore) の閉鎖を誘導することで、虚血、炎症、酸化ストレスが原因とされる AKI でのアポトーシス制御に関与することが示唆されており、更なる臨床での検討が期待される。

## 敗血症性 AKI

敗血症による AKI の病態は、血行動態の変化と炎症や凝固異常による腎実質性障害が複雑に絡み合い、その phase によって変化する。敗血症初期では、心拍出量が増加、末梢血管抵抗は低下し、いわゆる warm shock となる<sup>22)</sup>。この phase では腎血流量は変わらないか、むしろ増加すると考えられている<sup>23)</sup>。Bellomo らは、この phase で輸出細動脈拡張により糸球体内圧低下が誘発され糸球体濾過量が低下するというメカニズムを提唱し<sup>24)</sup>、輸出細動脈を特異的に収縮させるバソプレシンによって大腸菌投与敗血症モデルの糸球体濾過量の低下を予防しえたことを報告した<sup>25)</sup>。腎実質性障害に関して、光顕では皮質尿細管の空胞変性が認められるが、アポトーシスやネクローシスは存在してもわずかであるとされている<sup>26)</sup>。Mayeux らは、生体顕微鏡を使って腹膜炎モデルの皮質尿細管に酸化ストレスの蓄積を観察している<sup>27)</sup>。

このような現状のなかで、Tran らは、敗血症では腎尿細

管におけるミトコンドリア障害が腎障害の実質的な病態であることを示唆する報告をした<sup>28)</sup>。この報告では主にエンドトキシンモデルを用いて、1) 腎血流は低下するが腎酸素化能は低下しないこと、2) 尿細管細胞ミトコンドリアの形態および機能異常がみられること、3) 腎機能低下の程度と相関して PGC-1 $\alpha$  (PPAR $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ ) 遺伝子が抑制されることに注目し、PGC-1 $\alpha$  ノックアウトマウス、さらには尿細管のみ特異的に欠損するコンディショナルノックアウトマウスを用いて、PGC-1 $\alpha$  欠損により敗血症性 AKI が増悪すること、4) 近位尿細管への PGC-1 $\alpha$  遺伝子導入により炎症による酸素消費の低下が予防されることを示した。これらの結果から、尿細管ミトコンドリアの機能維持が腎機能保持に重要で、PGC-1 $\alpha$  はミトコンドリア機能を回復し AKI での腎機能の回復を促進すると結論づけている。

新たな視点から尿細管の動態を評価した報告として、Kalakeche らによるエンドトキシンに対する二光子励起生体顕微鏡を用いた検討があげられる<sup>29)</sup>。エンドトキシンは糸球体から濾過された後、近位尿細管 S1 セグメントに TLR4 を介して取り込まれる。S1 セグメントには SIRT1 や heme oxygenase-1 が増加することで細胞障害は保護されるが、S2 セグメントには酸化ストレスが誘導される。このように、S1 セグメントは濾過されたエンドトキシンのセンサーの役割を果たしているのではないかと提唱している。

また Leelahavanichkul らは、5/6 腎摘後の慢性腎不全に腹膜炎による敗血症性 AKI を惹起させる two hit model を用いて、既存の慢性腎不全は敗血症を重症化させることを示した<sup>30)</sup>。5/6 腎摘により脾臓内炎症細胞のアポトーシスが増加し、HMGB1 の供給源となり血中 HMGB1 濃度が上昇した。敗血症単独による AKI には有効性を示さなかった HMGB1 中和抗体は、5/6 腎摘後の敗血症性 AKI に対しては有効であったことから、慢性腎不全によってすでに全身循環している HMGB1 が敗血症を増悪させると結論づけた。acute on chronic 対策の重要性も近年認識されており、IRI での障害尿細管細胞から分泌される HMGB1<sup>11)</sup>とともに、CKD の AKI に与える影響因子としての HMGB1 を示した興味深い報告である。

の予後を改善すると報告<sup>31)</sup>されて以来、近年の ICU では EGDT は敗血症性ショックに対してスタンダード治療になっている。これまで EGDT の AKI 予防効果は明らかではなかったが、Plataki らによる単施設観察研究では、敗血症性ショックにおいて EGDT の目標達成は AKI 発症のリスクの軽減につながることを報告された<sup>32)</sup>。EGDT では早期に十分な蘇生を行うため体液はポジティブバランスになるが、体液過剰は ICU における AKI のリスク因子および予後不良因子であることが観察研究から提唱されている<sup>33,34)</sup>。このことから EGDT は諸刃の剣のように思えるが、治療開始 6 時間での目標達成後はむしろマイナスバランスになる<sup>31)</sup>ことから、「漫然と大量輸液を継続すること」に対する警鐘と捉えるべきである。また、ICU においては重症患者であるほど体液過剰となるため、体液量は正が AKI の予後を改善するか否かは明らかではなかった。急性肺障害を対象に体液バランス制御の効果を評価した多施設無作為対象比較試験である Fluid and Catheter Treatment Trial (FACTT) で、登録された 1,000 例のうち 306 例の AKI 患者を対象にしたサブ解析<sup>35)</sup>で、体液を厳格にコントロールする輸液ストラテジーは予後改善につながることを報告された。このプロトコールでは、中心静脈圧が 4cmHg 以下、肺動脈楔入圧が 8cmHg 以下に保つようフロセミドを使用することになっており、高用量のフロセミドは予後を改善させたが、体液で補正するとフロセミドの予後に対する効果は有意ではなくなった。フロセミドに関しては、現在、早期 AKI を対象にした臨床試験が進行中<sup>36)</sup>であり、近いうちに報告されると思われる。

さらに、体液過剰をコントロールする別の手段として透析があげられる。AKI に対する透析導入の適切なタイミングは明らかではなく、トピックスの一つである。Karvellas らは、AKI における透析導入時期に対する 2 つの無作為比較試験と 13 のコホート研究のメタ解析を行い、透析の早期導入の予後改善効果を示した<sup>37)</sup>。その一方で Chou らは、Propensity Score での補正を行った解析を行い、敗血症性 AKI に対する早期導入の有用性を示すことはできなかった<sup>38)</sup>。このように、適切な透析導入は予後に良い影響を与える可能性はあるものの、その対象や導入基準に関してはいまだ明らかではなく、今後の検討課題である。

## ICU での AKI 管理と予後

AKI に対する治療および予後に関して、2001 年に Early Goal-Directed Therapy (EGDT) は ICU における敗血症患者

## おわりに

種々の新規バイオマーカーの使用により AKI の早期診断や予後の推測が可能となってきた。一方で、臨床の

場では AKI 後の尿細管細胞回復を促進する治療法は存在しない。この 1 年をみても、AKI の細胞レベルでの病態が急速に解明されてきており、近い将来に AKI の予防・回復促進療法が確立されることを期待したい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

- Heller F, Frischmann S, Grünbaum M, Zidek W, Westhoff TH. Urinary calprotectin and the distinction between prerenal and intrinsic acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2347-2355.
- Johnson AC, Ware LB, Himmelfarb J, Zager RA. HMG-CoA reductase activation and urinary pellet cholesterol elevations in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2108-2113.
- Ware LB, Johnson AC, Zager RA. Renal cortical albumin gene induction and urinary albumin excretion in response to acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011 ; 300 : F628-638.
- Munshi R, Johnson A, Siew ED, Ikizler TA, Ware LB, Wurfel MM, Himmelfarb J, Zager RA. MCP-1 gene activation marks acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 165-175.
- Lorenzen JM, Kielstein JT, Hafer C, Gupta SK, Kümpers P, Faulhaber-Walter R, Haller H, Fliser D, Thum T. Circulating miR-210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1540-1546.
- Haase-Fielitz A, Mertens PR, Plass M, Kuppe H, Hetzer R, Westerman M, Ostland V, Prowle JR, Bellomo R, Haase M. Urine hepcidin has additive value in ruling out cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury : an observational cohort study. *Crit Care* 2011 ; 15 : R186.
- Ho J, Reslerova M, Gali B, Gao A, Bestland J, Rush DN, Nickerson PW, Rigatto C. Urinary hepcidin-25 and risk of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2340-2346.
- Prowle JR, Ostland V, Calzavacca P, Licari E, Ligabo EV, Echeverri JE, Bagshaw SM, Haase-Fielitz A, Haase M, Westerman M, Bellomo R. Greater increase in urinary hepcidin predicts protection from acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Nephrol Dial Transplant* 2011 [Epub ahead of print]
- Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Hara M, Sugaya T, Kodama T, Fujitani S, Taira Y, Yasuda T, Kimura K. Clinical significance of tubular and podocyte biomarkers in acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 220-225.
- Wu H, Chen G, Wyburn KR, Yin J, Bertolino P, Eris JM, Alexander SI, Sharland AF, Chadban SJ. TLR4 activation mediates kidney ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 2847-2859.
- Chen J, John R, Richardson JA, Shelton JM, Zhou XJ, Wang Y, Wu QQ, Hartono JR, Winterberg PD, Lu CY. Toll-like receptor 4 regulates early endothelial activation during ischemic acute kidney injury. *Kidney Int* 2011 ; 79 : 288-299.
- Chen J, Hartono JR, John R, Bennett M, Zhou XJ, Wang Y, Wu Q, Winterberg PD, Nagami GT, Lu CY. Early interleukin 6 production by leukocytes during ischemic acute kidney injury is regulated by TLR4. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 504-515.
- Justo P, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Winkles JA, Lorz C, Egido J, Ortiz A. Cytokine cooperation in renal tubular cell injury : the role of TWEAK. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1750-1758.
- Sanz AB, Justo P, Sanchez-Niño MD, Blanco-Colio LM, Winkles JA, Kretzler M, Jakubowski A, Blanco J, Egido J, Ruiz-Ortega M, Ortiz A. The cytokine TWEAK modulates renal tubulointerstitial inflammation. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 695-703.
- Gao HX, Campbell SR, Burkly LC, Jakubowski A, Jarchum I, Banas B, Saleem MA, Mathieson PW, Berman JW, Michaelson JS, Putterman C. TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) induces inflammatory and proliferative effects in human kidney cells. *Cytokine* 2009 ; 46 : 24-35.
- Hotta K, Sho M, Yamato I, Shimada K, Harada H, Akahori T, Nakamura S, Konishi N, Yagita H, Nonomura K, Nakajima Y. Direct targeting of fibroblast growth factor-inducible 14 protein protects against renal ischemia reperfusion injury. *Kidney Int* 2011 ; 79 : 179-188.
- Deregibus MC, Cantaluppi V, Calogero R, Iolacono M, Tetta C, Biancone L, Bruno S, Bussolati B, Camussi G. Endothelial progenitor cell-derived microvesicles activate an angiogenic program in endothelial cells by a horizontal transfer of mRNA. *Blood* 2007 ; 110 : 2440-2448.
- Bruno S, Grange C, Deregibus MC, Calogero RA, Saviozzi S, Collino F, Morando L, Busca A, Falda M, Bussolati B, Tetta C, Camussi G. Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1053-1067.
- Gatti S, Bruno S, Deregibus MC, Sordi A, Cantaluppi V, Tetta C, Camussi G. Microvesicles derived from human adult mesenchymal stem cells protect against ischaemia-reperfusion-induced acute and chronic kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 1474-1483.
- Kimura T, Takabatake Y, Takahashi A, Kaimori JY, Matsui I, Namba T, Kitamura H, Niimura F, Matsusaka T, Soga T, Rakugi H, Isaka Y. Autophagy protects the proximal tubule from degeneration and acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 902-913.
- Zimmerman RF, Ezeanuna PU, Kane JC, Cleland CD, Kempnanjappa TJ, Lucas FL, Kramer RS. Ischemic preconditioning at a remote site prevents acute kidney injury in patients following cardiac surgery. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 861-867.
- Doi K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, Star RA. Animal models of sepsis and sepsis-induced kidney injury. *J Clin Invest*

- 2009 ; 119 : 2868-2878.
23. Langenberg C, Bellomo R, May C, Wan L, Egi M, Morgera S. Renal blood flow in sepsis. *Crit Care* 2005 ; 9 : R363-374.
  24. Bellomo R, Wan L, Langenberg C, May C. Septic acute kidney injury : new concepts. *Nephron Exp Nephrol* 2008 ; 109 : e95-100.
  25. Wan L, Langenberg C, Bellomo R, May CN. Angiotensin II in experimental hyperdynamic sepsis. *Crit Care* 2009 ; 13 : R190.
  26. Dear JW, Yasuda H, Hu X, Hieny S, Yuen PS, Hewitt SM, Sher A, Star RA. Sepsis-induced organ failure is mediated by different pathways in the kidney and liver : acute renal failure is dependent on MyD88 but not renal cell apoptosis. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 832-836.
  27. Wu L, Gokden N, Mayeux PR. Evidence for the role of reactive nitrogen species in polymicrobial sepsis-induced renal peritubular capillary dysfunction and tubular injury. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1807-1815.
  28. Tran M, Tam D, Bardia A, Bhasin M, Rowe GC, Kher A, Zsengeller ZK, Akhavan-Sharif MR, Khankin EV, Saintgeniez M, et al. PGC-1 $\alpha$  promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 4003-4014.
  29. Kalakeche R, Hato T, Rhodes G, Dunn KW, El-Achkar TM, Plotkin Z, Sandoval RM, Dagher PC. Endotoxin uptake by S1 proximal tubular segment causes oxidative stress in the downstream S2 segment. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1505-1516.
  30. Leelahavanichkul A, Huang Y, Hu X, Zhou H, Tsuji T, Chen R, Kopp JB, Schnermann J, Yuen PS, Star RA. Chronic kidney disease worsens sepsis and sepsis-induced acute kidney injury by releasing High Mobility Group Box Protein-1. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 1198-1211.
  31. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1368-1377.
  32. Plataki M, Kashani K, Cabello-Garza J, Maldonado F, Kashyap R, Kor DJ, Gajic O, Cartin-Ceba R. Predictors of acute kidney injury in septic shock patients : an observational cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1744-1751.
  33. Payen D, de Pon AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008 ; 12 : R74.
  34. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 422-427.
  35. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 966-973.
  36. Bagshaw SM, Gibney RT, McAlister FA, Bellomo R. The SPARK Study : a phase II randomized blinded controlled trial of the effect of furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury. *Trials* 2010 ; 11 : 50.
  37. Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, Mogensen SS, Leung AA, Wald R, Bagshaw SM. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011 ; 15 : R72.
  38. Chou YH, Huang TM, Wu VC, Wang CY, Shiao CC, Lai CF, Tsai HB, Chao CT, Young GH, Wang WJ, et al. Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury. *Crit Care* 2011 ; 15 : R134.