

特集：AKI・急性腎不全

薬剤性急性腎不全

田部井 薫

はじめに

急性腎傷害(acute kidney injury : AKI)の発生頻度は、100万人当たり209人(0.02%)で¹⁾、ICUではAKIは患者の予後に深く関与し、AKIの予防の重要性が強調されている²⁾。AKIのうち、腎毒性物質によるものは20%と報告されている³⁾。

薬剤は、薬剤自体かその代謝産物はほとんどが糸球体で濾過されるか、尿細管から分泌されて尿中に排泄される。薬剤の尿中濃度は血液中の100倍程度まで濃縮されて排泄される。したがって、あらゆる薬剤で腎機能障害、間質性腎炎、電解質異常が起こる可能性があることになる。

腎毒性物質によるAKIの原因物質は、抗生物質が3~11%、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)が19~23%、非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)が3~22%、造影剤が2~12%である⁴⁾。腎毒性物質によるAKI発生の危険因子としては、脱水、敗血症が最も重要で、薬物の使用、造影剤の使用、周術期合併症があげられている⁵⁾。また高齢者では、潜在的腎機能障害、酸化ストレスに対する抗酸化能力の低下などもあり、AKIになりやすい。同時に薬物による腎障害の発生頻度も若年者の2倍である⁶⁾。

AKIの発生機序としては、ミトコンドリアの障害が最初に起こり、その結果 adenosine triphosphate(ATP)欠乏、ミトコンドリアの崩壊、その後 cytochrome c 放出があり、アポトーシスが起こることにより細胞死に至るという経路がほぼ共通してみられる現象である(図1)⁷⁾

その予防法として、①速やかな循環動態の安定化、十分な補液、②マンニトールなどの高浸透圧物質を使用しない、③血圧の維持、④造影剤使用時の炭酸水素ナトリウム投与、⑤腎不全時の早期の血液浄化療法が勧められている²⁾

急性間質性腎炎

薬剤性急性腎不全の約半数は急性間質性腎炎の型をとるといわれており(表)、薬剤性腎障害の重要な病態の一つである。原因薬剤としては、抗生物質、NSAID、利尿薬、H₂受容体拮抗薬、アロプリノール、カプトプリルなど多岐にわたる⁸⁾。

急性間質性腎炎を疑うべき臨床所見としては、発熱、発疹、関節痛などのアレルギー症状、好酸球増多、高IgE血症、尿量減少を認める場合で、進行すればBUN、Crが上昇する。電解質異常は急性腎不全に起因するもので、高カリウム血症、低カルシウム血症、高リン血症、代謝性アシドーシスなどである。尿所見では、軽度蛋白尿、血尿、円柱尿、発症初期の白血球尿(特にWright染色で好酸球を認めるのが特徴的)、急性期には⁶⁷Gaシンチグラムにて腎にアイソトープの取り込みをみる。確定診断には腎生検が必要である。

治療としては、原因薬剤の中止、対症療法で、ときにステロイド療法が適応となることもある。

慢性間質性腎炎

慢性間質性腎炎は、亜急性あるいは慢性の経過をとり、腎機能障害により発見される。初期には尿細管障害の症状であるが、進行すると糸球体障害、血管障害も伴って腎機能低下をきたす。薬剤による慢性間質性腎炎の発生頻度は定かではないが、ベルギーでは末期腎不全の18%が鎮痛剤性腎症であったとの報告もある⁸⁾。薬剤性慢性間質性腎炎の原因薬剤としては、鎮痛薬、リチウム、シスプラチン、鉛、カドミウム、放射線療法ニトロソ尿素、シクロスポリンなどがある。

臨床症状としては、初期は近位尿細管機能障害(尿糖、アミノ酸尿、尿細管性アシドーシス)と集合尿細管障害(多尿、

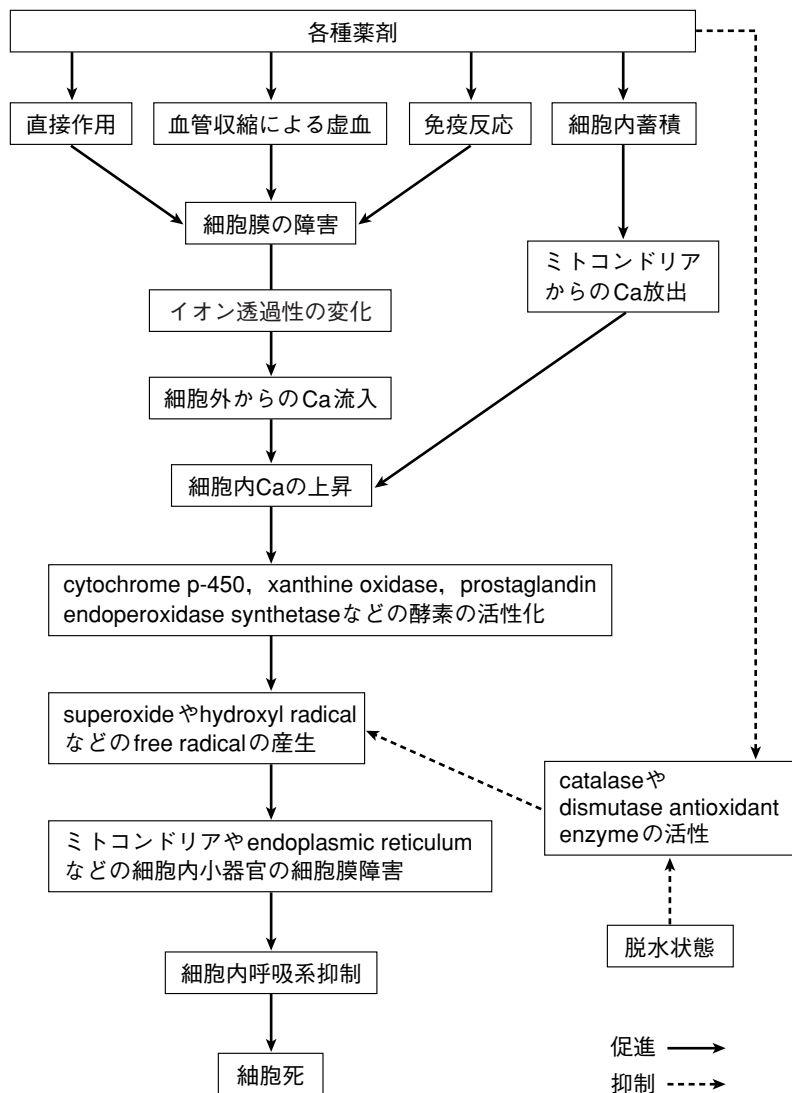


図 1 AKI の発生機序

尿濃縮力低下), 軽度蛋白尿, 血尿などがあり, 進行期では高血圧, 浮腫, 尿毒症症状が出現する。確定診断は腎生検による。治療は, 急性間質性腎炎と同様, 対症療法により経過観察を行い, 腎機能が進行性ならば透析療法へ移行させることが必要である。

アミノグリコシド (aminoglycoside) 腎症

グラム陰性桿菌に有効な抗生物質であるアミノグリコシド, 特にゲンタマイシン (GM) による腎毒性は, 多くは非乏尿性急性腎不全 (nonoliguric ARF) の型をとり, 乏尿性急性腎不全は少ない。

GM 腎症の発生率は, 1 カ月以上の GM 投与で 24.4% と報告されている。AKI 基準では, “Risk” が 17.7%, “Injury” が 4.3%, “Failure” が 2.4% で, 投与量と既存の腎障害の存在が危険因子で, AKI を発症した症例では院内死亡率も 2 倍程度高い⁹⁾。

表 薬剤性腎障害の分類

1. 急性腎不全
 - 1) 急性尿管管壊死: 尿管管細胞障害
 - (1) 抗生物質: アミノグリコシド, バンコマイシン, アムホテリシン B, セファロスポリン系
 - (2) 造影剤
 - (3) 重金属: プラチナ (シスプラチン), 水銀
 - 2) 前腎性: 腎血流量減少
 - (1) 抗生物質: シクロスポリン
 - (2) 造影剤
 - (3) その他: 非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs), アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI), アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB), 低分子デキストラン, グリセロール
 - 3) 急性間質性腎炎: 免疫学的, 炎症性
 - (1) 抗生物質: ペニシリン系, セフェム系, リファンピシン, サルファ剤
 - (2) 非ステロイド系抗炎症薬: フェンブロフェン, インドメタシン, イブプロフェン
 - (3) 利尿薬: サイアザイド系, フロセミド
 - (4) H₂拮抗薬: シメチジン
 - (5) その他の薬剤: アロプリノール, カプトプリル, フェニンジオン, フェニトイン, アザチオプリン
 - 4) 閉塞性: 尿管管腔内閉塞, 後腹膜線維症
 - (1) 高尿酸血症: 白血病の化学療法時
 - (2) 胆嚢造影剤: テレパーク
 - (3) その他: メトトレキセート, アシクロビル, メチセルガイド
 - 5) 急性糸球体腎炎: 免疫反応 ペニシリン, ヘロニン, D-ペニシラミン
 - 6) 動脈周囲炎: 免疫反応 アンフェタミン, スルホナミド, ペニシリン
 - 7) 溶血性尿毒症症候群: 免疫反応 シクロスポリン, マイトマイシン C
2. 慢性腎不全
 - 1) 慢性間質性腎炎: 鎮痛薬, リチウム, シスプラチン, 鉛, カドミウム, 放射線療法ニトロソ尿素, シクロスポリン
 - 2) 閉塞性: カルシウムとビタミン D 過剰投与, アセタゾラミド
3. 蛋白尿, ネフローゼ症候群
 - (1) ビュロマイシン, ダウロマイシン, アドリマイシン
 - (2) 重金属: 水銀, 金, タリウム
 - (3) 抗てんかん薬
 - (4) ペニシラミン
 - (5) その他: ペニシリン, カプトプリル, NSAIDs, ヘロイン, トルブタミド, プロベネシド, フェニンジオン, スルホナミド

臨床症状：Fanconi 症候群，低カリウム血症，低マグネシウム血症，腎性尿崩症などの尿細管障害を呈する場合もある。

助長因子は 60 歳以上の高齢者，脱水状態，代謝性アシドーシス，低血圧の合併，腎機能低下の既往者などである。

臨床経過：投与開始後 5～7 日目より血清 Cr 値が上昇する。薬剤投与中止により数日で軽快することが多い。尿検査では，近位尿細管障害に特徴的なアミノ酸尿，腎性尿糖，大量リン排泄，尿中 β_2 ミクログロブリンの増加が Cr 値の上昇に先行して認められる。GM による尿細管障害の指標としては，尿中アミノ酸，特に分枝アミノ酸も指標となる。動物実験では，GM 投与後 1 日目で 70%，5 日目で 93%，28 日目で 100% に尿中アミノ酸排泄の増加がみられる¹⁰⁾。

腎障害のマーカーとしては，kidney injury molecule (Kim-1) と lipocalin-2 が臨床的腎障害発生前に上昇し，マーカーとして利用できると考えられる。しかし，clusterin や metalloproteinase 1 の tissue inhibitor (Timp-1) は指標にならないとされている¹¹⁾。

組織学的には近位尿細管壊死で，しばしばミエリン様物質を含む cytosegrosome をみる。この cytosegrosome は，濃度依存性に細胞内に取り込まれた薬剤が lysosome を融合させたものである。

発生机序：糸球体で濾過された GM は，近位尿細管で管腔側膜にて megalin 依存性に endocytosis され，細胞内に取り込まれ，蓄積して血中濃度の 20 倍以上に達する。蓄積は lysosome にて起こり cytosegrosome を形成する。ミトコンドリアに蓄積した GM は活性酸素の産生を刺激し，lipid peroxidation をきたす。その結果，lipid peroxide と nitric oxide の低下，glutathione-S-hydrogenase の増加，intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) や proliferating cell nuclear antigen の発現の抑制，細胞死へと至らしめる^{12,13)}。

また，monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)，ICAM-1，vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) を増加させ，TGF- β_1 -induced epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) process を抑制する系と NF- κ B と phosphorylated ERK1/2 expression を刺激し，NF- κ B/ERK signaling pathway を刺激して間質の線維化を促進する¹⁴⁾。

予防・治療：予防としては，使用時に尿量を十分に保つこと，投与量を必要最小限にとどめることである。治療は，薬剤の中止と十分な補液，利尿薬の投与などの対症療法で，透析療法が必要になる例は少ない。

薬物による予防としては，vitamin D¹⁵⁾や ACEI¹⁶⁾，glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase の modifier protein

(MP)，epidermal growth factor (EGF) などの投与¹⁷⁾が予防効果を出すともいわれているが臨床的な証明はない。

シスプラチン腎症

抗癌剤として汎用されている cis-diamine dichloro platinum (CDDP：シスプラチン)は，腎毒性があるために使用が制限されることが多い。シスプラチンの腎毒性は投与量依存性で，50 mg/m² 1 回投与のみで約 20% の症例に 1～2 週間後に腎障害が起こる。興味深いことに，動物実験ではあるが，GM の腎毒性は高齢であるほど強いが，シスプラチンによる腎毒性は若年者に強い¹⁷⁾。

発生机序：近位直尿細管，特に S₃セグメントにおいて血管側膜から細胞内に取り込まれ，腎皮質部の組織濃度は他の組織濃度の 6 倍にも達し，毒性を発する。シスプラチンの腎毒性は尿細管壊死とアポトーシスによる。その機序は複数あるが，アポトーシスには内因性のミトコンドリア経路と外因性の death-receptor 経路がある。シスプラチンは，apoptosis-inducing factor (AIF) をミトコンドリアにおいて核に移動させ¹⁸⁾，proapoptotic protein である Bax が関与して，ミトコンドリアから cytochrom c を放出し，アポトーシスを惹起する¹⁹⁾。シスプラチンがアポトーシスを抑制する Bcl-2 family の Mcl-1 を減少させることも，アポトーシスの促進因子となる。シスプラチンは，さらに TNF- α ，ICAM-1，MCP-1 の発現などを促進し，CD11-positive macrophages の浸潤を刺激して細胞浸潤を誘発する²⁰⁾。

臨床症状：近位尿細管障害によるアミノ酸尿， β_2 -ミクログロブリン尿，多尿を呈する。

多尿症状は 2 峰性で，投与開始後 24～48 時間にはプロスタグランジン (PG) 産生を刺激して抗利尿ホルモン (ADH) 作用を抑制するために多尿をきたす。この段階では GFR は変化しない。投与開始後 72～96 時間たつと，シスプラチンが直接尿素サイクルを抑制し，腎髄質部の尿素濃度が低下する結果，集合尿細管周囲の浸透圧低下のため利尿が起こる。この時点で GFR が低下し始める。GFR の低下には，上記のような近位尿細管壊死に加え，レニン・アンジオテンシン系の亢進による血管収縮の関与も考えられている。

予 防：水負荷，マンニトール，フロセミドの併用が推奨されている。シスプラチン使用時は，投与前 12 時間から投与後 12 時間は大量の補液を行って利尿を十分に付けることが重要で，補液量としては 100～200 mL/h が勧められる。

薬物療法としては、動物実験では L-carnitine¹⁸⁾や alpha-lipoic acid²⁰⁾がシスプラチンによる腎機能悪化を抑制すると報告されている。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) および アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)

ACEI, ARB は急性間質性腎炎と腎前性 AKI を起こす。ネフローゼ症候群, 腎機能障害, 高血圧, うっ血性心不全, 腎移植後などを合併した場合に多い。

発生機序としては, レニン・アンジオテンシン系が亢進しているような状態で ACEI や ARB が投与されると腎血流量の低下が起こる。腎血管の狭窄, 腎機能障害, 脱水, 利尿薬投与中, ネフローゼ症候群などでは, 腎血流を保つためにレニン・アンジオテンシン系が刺激され, 輸出細動脈が収縮することによる⁴⁾。NSAID との併用は避けるべきである。低用量から開始することにより, 腎血流量の低下は少なくなり, 腎毒性が回避できるとされている。

シクロスポリン (Cy-A)

カルシニューリン阻害薬である Cy-A の腎毒性も問題となることが多い。発生頻度は腎移植以外でも 50%ともいわれている²²⁾。Cy-A による AKI は, 腎血管の収縮による GFR の低下で, レニン・アンジオテンシン系, エンドセリン, nitric oxide, PG, 活性酸素, ADH, 交感神経, 心房性 Na 利尿ホルモンが関与している⁴⁾。一般的には可逆性で, 中止後速やかに腎機能は回復する。しかし, 一部の症例では細動脈硬化症や間質性腎炎を起こす。

造影剤腎症

血管造影や造影 CT に用いるヨード剤による AKI が臨床的に大きな問題となっている。造影剤腎症は一過性であり, そのまま末期腎不全に至ることはほとんどないが, 造影剤腎症の発症は, 入院期間の延長を余儀なくされ, 予後にも影響を与える。造影剤腎症の定義としては, 検査前の血清 Cr 値を基準として, 検査後 48 時間で血清 Cr 値が 0.5 mg/dL 上昇するか 25%以上上昇した場合というのが一般的である²²⁾。

発生頻度: 造影剤腎症の発生頻度は報告によりまちまちで, 1~20%である²⁴⁾。合併症がなければ 5%以下であるが, 腎機能障害のある患者では 15%に発生する²⁵⁾。糖尿病, 高

齢者, うっ血性心不全, 腎毒性物質の使用, 脱水, 低尿酸血症では高頻度となり, これらの危険因子を多数持つ場合には 50%との報告もある²⁶⁾。

臨床症状: 臨床的には, 一過性の蛋白尿, 円柱尿を認め, 2~3 日目に腎機能の悪化が最大となり, その後 2 週間以内に回復することが多い。後遺症としての末期腎不全, 透析導入は稀である。近年, 冠動脈やその他の血管狭窄に対するインターベンションや心血管手術後のコレステロール塞栓症が多くなっているが, これは, それぞれの手技後 1 週間以上経過してから腎機能が悪化することが多い。2000 年以前の報告で, 造影剤使用後末期腎不全に至ったとの報告の多くはコレステロール塞栓症であった可能性がある。

発生機序: 造影剤腎症の発生機序には, 腎髄質の血管収縮による虚血と尿細管に対する直接作用がある。腎神経の緊張, レニン・アルドステロン系の亢進, 酸化的ストレスが関与している²⁷⁾。高浸透圧性造影剤では細胞障害が強くなる。

予防法: America Heart Association では, 高浸透圧の造影剤は腎障害の発生頻度が高いことから等浸透圧の造影剤の使用を推奨している。さらに, 生理的食塩水による容量負荷, 抗酸化作用を有する N-acetylcysteine の投与も推奨している。

具体的な対策としては, 1) GFR 60 mL/min 以上では“low risk”であり, 投与 2 時間前に飲水を勧めるのみでよい。2) “At risk”である GFR 30~60 mL/min では, 生理食塩水または炭酸水素ナトリウムを投与 12 時間前後に 1 mL/kg/h, または投与 1 時間前に 3 mL/kg/h, 投与 3~6 時間後は 1 mL/kg/h の水分負荷を行う。N-acetylcysteine 1,200 mg を 1 日 2 回, 手技前日と当日の 2 日間投与も推奨されている。NSAID とメトホルミンは前後 24 時間中止する必要がある。3) GFR 30 mL/min 以下では, CO₂を使用するように勧めている。あるいは検査後の透析を検討する²⁸⁾。しかし筆者は, 腎機能障害に関しては透析という代替療法があり, 心臓手術, 冠動脈インターベンションの必要性が高ければ, 腎機能障害の存在により検査・治療を躊躇すべきではないと考える。

生理食塩水と炭酸水素ナトリウムの優劣に関しては, Brar らが 1966 年から 2008 年までの 14 の論文で, 総数 2,290 人をメタアナリシスし, 造影剤腎症の頻度は炭酸水素ナトリウムで 10.7%, 生理食塩水で 12.5%と, 有意差はないとしている²⁹⁾。

薬物的予防法としては, 血管拡張薬のフェノルドパム, 利尿薬のプロセミド, β 刺激薬のテオフィリン, 抗酸化作

用のビタミン C, 抗脂血症薬のスタチンなどが試みられたが, すべて効果はなかった。エンドセリン受容体は逆に造影剤腎症を悪化させた。したがって, 現在も試みられているのは N-acetylcysteine のみである²³⁾。

非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs)

NSAIDs による AKI も臨床的に大きな問題である。NSAIDs はそれ自体でも AKI を起こすが, 同時に他の腎毒性物質の AKI 発生率を増加させる。

発生機序: NSAIDs の作用は, cyclooxygenase (COX) の抑制による PG 産生抑制により発揮する。水分が平衡状態の場合には, PG は腎血行動態に影響は与えないが, 脱水状態では, レニン・アンジオテンシン系の亢進が腎血管収縮を刺激して腎血流量を低下させようとする。しかし同時に, アンジオテンシンは PG 産生を刺激して血管拡張作用を増強する。その結果, 腎血流量の低下は緩徐となる。しかし, このような状態で NSAIDs が投与されると, PG による血管拡張作用がなくなり, アンジオテンシンによる血管収縮作用のみが全面にでるために, 腎血流量の低下をきたす (図 2)。

NSAIDs による腎虚血は肝硬変, ネフローゼ症候群, 糖尿病, 低血圧, 食塩摂取不足時, 脱水状態などアンジオテンシン亢進状態の患者で発生しやすい。この機序による腎機能低下は薬剤の中止により速やかに回復する。NSAIDs のなかでもスリダクはこのような作用が弱い。

臨床症状: 内服後 1~5 日で発生するが, 乏尿性の場合と非乏尿性の場合がある。NSAIDs は長期連用にて間質性腎炎, 乳頭壊死を起こす。このような状態を鎮痛剤性腎症といい, 別に論じられることが多い。

予防法: NSAIDs による AKI は脱水状態で起こることから, 解熱剤として使用する場合には特に脱水を解除してから投与しなければならない。

鎮痛剤性腎症 (analgesic nephropathy)

鎮痛剤性腎症とは, 鎮痛薬, 非ステロイド系抗炎症薬の長期連用により起こる腎症で, 発生頻度は英米では 0.16~0.20% であるのに対し, 豪州では 3.7~20% にも及ぶ¹⁾。

透析導入の原因検索でも, 豪州からの報告では 10.2% が鎮痛剤性腎症である。鎮痛剤性腎症を合併した患者では冠動脈疾患, 脳血管障害, 末梢血管疾患, 慢性肺疾患も有意に多いと報告されている⁸⁾。

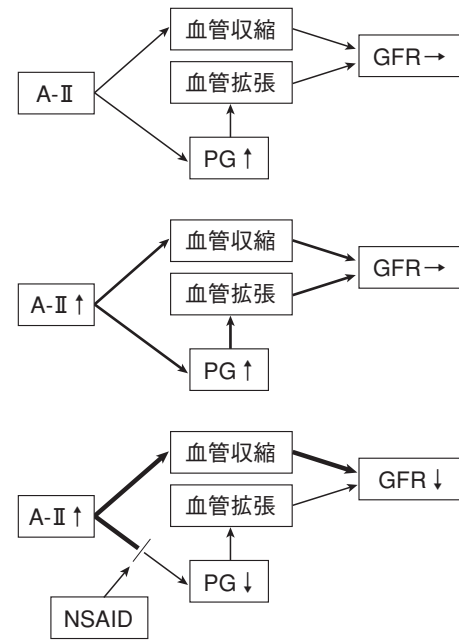


図 2 NSAIDs による腎血流量低下機序
A-II: アンジオテンシン II
PG: プロスタグランジン

一方, 米国では透析患者の 1% と推定されている³⁰⁾。しかし, 近年の報告によるとフェナセチンを含有しない鎮痛薬では末期腎不全の危険性は高くない³¹⁾。剖検による検討でも, 1978~1980 年には鎮痛剤性腎症が 4% あったが, フェナセチン使用中止となりパラセタモールに変更された 2000 年から 2002 年の解剖 616 成人例では 0.2% と報告され, やはりフェナセチンの使用が問題であるらしい³²⁾。

臨床症状: 集合尿管障害(多尿, 夜尿, 多飲, 代謝性アシドーシス), 筋硬直, 尿路結石, 骨粗鬆症などで発症し, 中等度では尿管の斑状壊死, 末期になると石灰化を伴う乳頭, 髓質壊死像を呈する。鎮痛剤性腎症は CT で診断できる。small indented calcified kidneys が特徴で, 鎮痛薬使用歴の確認がされなくても発見されることがある³⁰⁾。

発生機序: 髓質部の腎血流量調節因子として PGE₂ が重要な役割をしている。鎮痛薬により PGE₂ 産生が阻害される結果, 髓質部血流量が低下し, 髓質部のみに虚血が起こることが乳頭壊死を起こす原因となる。治療は対症療法のみで自然治癒も多い。

文献

1. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-base study. Madrid Acute renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 811-818.

2. Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld AB, Honore P, Oudemans-van Straaten HM, Ronco C, Schetz MR, Woittiez AJ. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. Expert opinion of the working group for nephrology, ESICM. *Intensive Care Med* 2010 ; 36 : 392-411.
3. Baraldi A, Ballestri M, Rapana R, Lucci L, Borella P, Leonelli M, Furci L, Lusvardi E. Acute renal failure of medical type in elderly population. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 (Suppl 7) : 25-29.
4. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 2159-2173.
5. Chronopoulos A, Cruz DN, Ronco C. Hospital-acquired acute kidney injury in the elderly. *Nat Rev Nephrol* 2010 ; 6 : 141-149.
6. Himmelfarb J. Acute kidney injury in the elderly : problems and prospects. *Semin Nephrol* 2009 ; 29 : 658-664.
7. Brooks C, Wei Q, Cho SG, Dong Z. Regulation of mitochondrial dynamics in acute kidney injury in cell culture and rodent models. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1275-1285.
8. Chang SH, Mathew TH, McDonald SP. Analgesic nephropathy and renal replacement therapy in Australia : trends, comorbidities and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 768-776.
9. Selby NM, Shaw S, Woodier N, Fluck RJ, Kolhe NV. Gentamicin-associated acute kidney injury. *QJM* 2009 ; 102 : 873-880.
10. Boudonck KJ, Mitchell MW, Nemet L, Keresztes L, Nyska A, Shinar D, Rosenstock M. Discovery of metabolomics biomarkers for early detection of nephrotoxicity. *Toxicol Pathol* 2009 ; 37 : 280-292.
11. Sieber M, Hoffmann D, Adler M, Vaidya VS, Clement M, Bonventre JV, Zidek N, Rached E, Amberg A, Callanan JJ, Dekant W, Mally A. Comparative analysis of novel noninvasive renal biomarkers and metabolomic changes in a rat model of gentamicin nephrotoxicity. *Toxicol Sci* 2009 ; 109 : 336-349.
12. Martinez-Salgado C, Lopez-Hernandez FJ, Lopez-Novoa JM. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007 ; 223 : 86-98.
13. Li ZL, Sun YH, Fan QL, Wang J, Wang J, Ren Q, Liang ZF, Ma JF, Wang LN. The modifier protein of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase reduces free radical-mediated renal damage in a rat model of acute kidney injury. *Am J Nephrol* 2010 ; 31 : 117-124.
14. Park JW, Bae EH, Kim IJ, Ma SK, Choi C, Lee J, Kim SW. Renoprotective effects of paricalcitol on gentamicin-induced kidney injury in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 ; 298 : F301-313.
15. Park JW, Bae EH, Kim IJ, Ma SK, Choi C, Lee J, Kim SW. Renoprotective effects of paricalcitol on gentamicin-induced kidney injury in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 ; 298 (2) : F301-313.
16. Morin JP, Thomas N, Toutain H, Borghi H, Fillastre JP. Modulation of gentamicin nephrotoxicity by chronic inhibition of angiotensin-I-converting enzyme in rat. *Arch Toxicol* 1989 ; 63 : 47-53.
17. Espandiari P, Rosenzweig B, Zhang J, Zhou Y, Schnackenberg L, Vaidya VS, Goering PL, Brown RP, Bonventre JV, Mahjoob K, Holland RD, Beger RD, Thompson K, Hanig J, Sadrieh N. Age-related differences in susceptibility to cisplatin-induced renal toxicity. *J Appl Toxicol* 2010 ; 30 : 172-182.
18. Liu L, Yang C, Herzog C, Seth R, Kaushal GP. Proteasome inhibitors prevent cisplatin-induced mitochondrial release of apoptosis-inducing factor and markedly ameliorate cisplatin nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol* 2010 ; 79 : 137-146.
19. Wei Q, Dong G, Franklin J, Dong Z. The pathological role of Bax in cisplatin nephrotoxicity. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 53-62.
20. Kang KP, Kim DH, Jung YJ, Lee AS, Lee S, Lee SY, Jang KY, Sung MJ, Park SK, Kim W. Alpha-lipoic acid attenuates cisplatin-induced acute kidney injury in mice by suppressing renal inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3012-3020.
21. Martinez G, Costantino G, Clementi A, Puglia M, Clementi S, Cantarella G, DeMeo L, Matera M. Cisplatin-induced kidney injury in the rat : L-carnitine modulates the relationship between MMP-9 and TIMP-3. *Exp Toxicol Pathol* 2009 ; 61 : 183-188.
22. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs : new insight and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care* 2001 ; 7 : 384-389.
23. Reddan D, Laville M, Garovic VD. Contrast-induced nephropathy and its prevention : what do we really know from evidenced-based finding? *J Nephrol* 2009 ; 22 : 333-351.
24. Murphy B, Rao QA, Newhouse JH. Contrast material-induced nephropathy. *Radiology* 2007 ; 243 : 606.
25. Toso A, Maioli M, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheli C, Manzone C, Amato M, Bellandi F. Usefulness of atorvastatin (80 mg) in prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal disease. *Am J Cardiol* 2010 ; 105 : 288-292.
26. McGuilugh PA, Wolyn R, Rocer LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention : Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997 ; 103 : 368-375.
27. Hsu SP, Tsai TJ, Chien CT. Ioxitalamate induces renal tubular apoptosis via activation of renal efferent nerve-mediated adrenergic signaling, renin activity, and reactive oxygen species production in rats. *Toxicol Sci* 2010 ; 114 : 149-158.
28. Goldfarb S, McGellogh PA, McDermoti J, Gay SB. Contrast-induced acute kidney injury : Specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology and interventional cardiology. *Majo Clin Roc* 2009 ; 84 : 170-179.
29. Brar SS, Hiremath S, Dangas G, Mehran R, Brar SK, Leon

- MB. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury : a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1584-1592.
30. Henrich WL, Clark RL, Kelly JP, Buckalew VM, Fenves A, Finn WF, Shapiro JJ, Kimmel PL, Eggers P, Agodoa LE, Porter GA, Shapiro S, Toto R, Anderson T, Cupples LA, Kaufman DW. Non-contrast-enhanced computerized tomography and analgesic-related kidney disease : report of the national analgesic nephropathy study. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 1472-1480.
31. Michielsen P, Heinemann L, Mihatsch M, Schnülle P, Graf H, Koch KM. Non-phenacetin analgesics and analgesic nephropathy : clinical assessment of high users from a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1253-1259.
32. Mihatsch MJ, Khanlari B, Brunner FP. Obituary to analgesic nephropathy--an autopsy study. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 3139-3145.