

特集：腎臓学この一年の進歩

AKI

Acute kidney injury

柴垣有吾

Yugo SHIBAGAKI

KDIGO AKI 診療ガイドライン

急性腎不全 (acute renal failure : ARF) という用語が急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) へ変わった大きな理由は、AKI という病態は現在の検査で認識されるずっと以前より存在するという点にある。つまり、その早い段階 (わずかにのみ血清クレアチニン値の上昇する時期) から連続的かつ進行性に悪影響を与えていて、この早期病変こそ治療可能な、あるいは可逆的な時期であるという認識が重要であることを示している¹⁾。

このような意味から、コンセンサスを得た AKI の定義や診断法が非常に重要であり、Acute Dialysis Quality Initiative による RIFLE 分類が提唱され²⁾、Acute Kidney Injury Network によるマイナーチェンジを受けた AKIN 分類が続き³⁾、これらの定義は現在までに数多くの検証を受け、妥当性が支持されている。2012 年、この RIFLE 分類と AKIN 分類を融合させた新たな AKI のコンセンサス定義・分類が Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) から発表された⁴⁾。

2011 年版 KDIGO-急性腎障害 (AKI) のための診療ガイドラインは、AKI のリスクにある、またはすでに罹患している成人および小児を診療する臨床医を補助することを目的としている。ガイドライン作成は 2011 年 2 月時点までの文献検索による体系的なエビデンスのレビューと評価に基づいて行われたものである。本ガイドラインは、定義・リスクの判定・評価 (以上、第 2 章)、予防・治療 (以上、第 3 章) と造影剤腎症 (第 4 章)、AKI 治療のための腎代替療法 (第 5 章) の 4 章の構成から成る。議論のある分野やエビデンスの限界については考察したうえで、将来の研究も

提案していることも特徴である。

AKI の定義・診断

KDIGO ガイドラインにおいても、RIFLE 分類や AKIN 分類の診断基準の基本的部分は踏襲され、血清クレアチニン (SCr) 値と尿量の二重基準となり、どちらか一方でも満たされれば AKI の診断がつく形となっている⁴⁾。

AKI の定義 (KDIGO 診療ガイドライン) :

- * 48 時間以内に SCr 値が ≥ 0.3 mg/dL 上昇した場合 ; または
- * SCr 値が 7 日前以内の既知あるいは予想される基礎値より ≥ 1.5 倍の増加があった場合 ; または
- * 尿量が 6 時間にわたって < 0.5 mL/kg/時間に減少した場合

SCr 値に関しては、一時点の絶対値ではなく 7 日以内の相対的变化 (増加率) が採用され、AKIN 分類での重要なポイントであった 48 時間以内の SCr 値の 0.3 mg/dL 以上の上昇も採用されている⁴⁾。しかし、SCr 値を基準とすることに関しては大きな問題も明らかになっている。一つは、従来から指摘されているように早期 GFR 低下認知の感度の低さである。加えて、SCr 値は近年 AKI の重要な原因である敗血症⁵⁾ や体液量過剰⁶⁾ において過小評価 (腎機能を過大評価) される可能性が指摘されている。急性肺障害における輸液マネジメントを評価したランダム化比較試験 (RCT) である Fluid and Catheter Treatment Trial (FACTT) において、Liu らは、体液量で調整しない場合には輸液量を絞った群で AKI の発症が多かったが、体液量で調整すると輸液を多く処方した群で多くなったことから、体液量が SCr 値を変動させ、AKI の診断能を落とす可能性を示唆した⁶⁾。

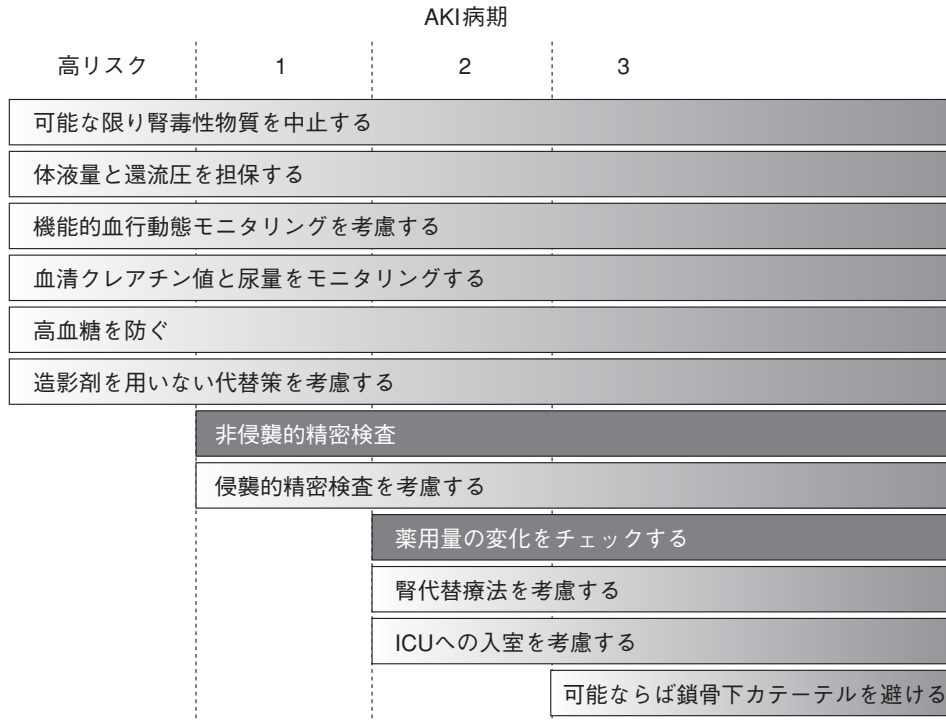


図 病期別の AKI 診療

ボックスの色の塗りつぶしは優先順位を示す。一様に塗りつぶされているボックスはすべての病期に共通に行われるべき診療を示し、グラデーションの増加は次第にその重要性が病期により増加することを意味する。AKI：急性腎障害、ICU：集中治療室

さらに SCr 値による基準はその絶対値ではなく相対的な変化を採用しているため、ベースライン値がわからない場合に大きな問題となる⁷⁾。AKI 発症時からの変化によってベースライン機能を評価する試み⁸⁾や、過去 1 年間の平均 SCr 値を基礎値とすること⁹⁾、Multiple imputation を用いることなどが提唱されている¹⁰⁾が、根本的な解決には至っていない。

また、尿量の定義も問題を抱えている。そもそも、SCr 値以上に尿量が実地臨床でモニタリングされていることが少ないことが最も大きな問題であり、これは診断以前の問題である。さらに、尿量は飲水量や不感蒸散量など尿以外の体液の排泄量によって大きく変化し、日内変動(夜間は少ない)もあるため、感度・特異度ともに高いマーカーとは考えにくい。しかしながら、SCr に加えて、尿量の基準を入れることで AKI の診断能が改善し¹¹⁾、予後にも関与することが報告され¹²⁾、AKI の高リスク例では尿量のモニタリングの重要性が再認識されつつある¹³⁾。ただし、これら報告でも AKI 症例の半数近くは非乏尿性 AKI であり、尿量基準だけでは診断能に問題があることは当然である。

これら従来のマーカーによる診断能の改善のため、さま

ざまなバイオマーカーが報告され、その有用性・妥当性が検討されているが、大きな進歩はないのが現状である。そのなかでここ 1 年で注目されているのは、血清および尿の NGAL、IL-18 の心臓手術後の AKI 診療における有用性を検討した多施設前向き研究である TRIBE-AKI (Translational Research Investigating Biomarker Endpoints in AKI study)からの報告であり、NGAL や IL-18 は AKI の発症・進展・患者予後の予測因子となりうることを示されている^{14~16)}。TRIBE-AKI からの報告では、シスタチン C は予想に反し SCr よりも AKI 診断の感度が悪いことが報告されている¹⁷⁾。このような前向き研究からの検討がより一層必要とされる分野である。

AKI の予防

KDIGO AKI ガイドラインにおいても色濃く反映されている(図)が、AKI のマネジメントで最も重要なことはその予防である。すべての潜在的患者において予防を行うことは非効率であるため、重要なことは、高リスク患者を同定し、その患者において腎機能を注意深くモニタリングす

ることである。

AKI のリスク因子として最近最も注目を集めており、かつ重要なものが、既存の CKD (chronic kidney disease)、つまり低腎機能と蛋白尿(アルブミン尿)である。Pannu らは CKD ステージが進むにつれて、高度な AKI のリスクが段階的に上昇する[調整オッズ比 18.3(95 %CI 16.5~20.3)]ことを報告した¹⁸⁾。また、Huang ら¹⁹⁾や Coca ら²⁰⁾は、それぞれ蛋白尿がその程度に応じて、冠動脈バイパス術後、心臓手術後の AKI のリスクを上昇させることを報告している。CKD が AKI のリスクであるかどうかに関しては、AKI の定義が SCr 値の変化を用いていることによるバイアスを受ける可能性など議論のあるところである²¹⁾。しかし、このような報告によって Hsu ら²²⁾や James ら²³⁾が過去に報告したこのリスク因子が確立したものとして認識されるようになってきている。

このような AKI のリスクを持つ患者における予防的措置とは、侵襲的処置・治療を受ける際の血行動態の維持と腎毒性物質への曝露回避を意味するが、これは KDIGO ガイドラインにおいても示されている(図)。実際、周術期における血行動態の適正化は AKI を予防することが示されている²⁴⁾。血行動態の適正化とは、“適切な輸液”による体液量維持と、“適切な昇圧薬”の使用による血圧あるいは腎灌流圧維持を意味する。これらの実際、特に、ICU 患者のような重症患者における血行動態の変化とそのマネジメントについて、非常に示唆に富む総説があり、一読をお勧めする²⁵⁾。この分野での最近の知見としては、体液量過剰の予後への悪影響^{26,27)}や敗血症性ショックなど、今まで頻用されてきた昇圧薬としてのドパミンに対するノルエピネフリンやバソプレシンの優位性^{28,29)}などがあげられるが、もう一つの話題が体液量是正に用いる輸液製剤の優劣に関する臨床試験である。

これまで SAFE 試験³⁰⁾により、膠質(コロイド)液であるアルブミンと晶質液である生理食塩水には輸液製剤として優劣がないことが示されていたが、代用コロイドである HES (hydroxyethyl starch) と晶質液の優劣は明らかでなかった。今回 CHEST 試験³¹⁾では、ICU 患者における HES と生理食塩水による急速輸液の比較を行い、3 カ月死亡に有意差を認めず、HES 使用患者で腎代替療法 (renal replacement therapy : RRT) をより多く必要としたことを示した。さらに 6S 試験³²⁾では、重症敗血症患者を対象に HES と酢酸リンゲル液の比較を行い、3 カ月死亡や RRT の必要性で HES が劣っていることを示した。コクラン・レビューでも、重症患者の蘇生処置の輸液として膠質液と晶質液の比

較では予後に差がなく、費用対効果の点からも膠質液の使用は推奨されないとしている³³⁾。AKI の体液量是正・維持にすべての状況でこれらの試験の結果を外挿することは適切ではないかもしれないが、アルブミン使用は個々の患者によって使用を検討する余地はあるものの、HES の使用は AKI のリスクがあることを含め、現時点では正当化されないと考えられる。では晶質液としては何が適切なのであろうか。生理食塩水は血漿とはその組成がかなり異なり、大量輸液による代謝性アシドーシスや凝固異常を引き起こすなど、決して“生理”的ではない輸液である。特に腎機能の観点からは、クロライド (Cl) の多さが腎血流や糸球体濾過量の低下をもたらす可能性が指摘されている³⁴⁾。実際、健康人において生理食塩水と Cl 濃度の低い等張液である Plasma-Lyte[®] 148 (Cl 濃度 98 mEq/L) の投与をランダム比較の手法で検討し、前者でより腎血流や腎皮質灌流圧が低いことを見出している³⁵⁾。Yunos らは、760 例の ICU 患者を対象に Cl 濃度の高い輸液製剤と Cl 濃度の低い輸液製剤を前向きに比較し、後者で有意に AKI や RRT 必要性の頻度が低下したことを報告した³⁶⁾。この知見から連想されるのは、造影剤腎症における生理食塩水と重炭酸ナトリウム溶液の優位性の議論である³⁷⁾。最近のランダム化比較試験³⁸⁾においても、重炭酸ナトリウム使用の優位性を示すことはできなかった。このように Cl イオンの議論を決着させるようなエビデンスは現時点では十分ではないが、重症患者の等張液として生理食塩水一辺倒の状況に警鐘を鳴らす報告として重要である。

AKI における血圧(腎灌流圧)の維持に関しても若干の知見が得られている。高齢者や動脈硬化の強い患者では、腎血流の自己調節能が低下しているため相対的な血圧低下でも AKI のリスクがある³⁹⁾。現在、維持すべき血圧の目標として敗血症マネジメントの基準となっている EGDT (early goal directed therapy) の平均血圧 (mean arterial pressure : MAP) が 65 mmHg というのが一つの基準であるが、これは、動脈硬化の強い患者においては低すぎる可能性がある。過去の論文から MAP を 65 以上に上げることはポジティブな論文^{40,41)}とネガティブな論文^{42,43)}があり、この議論は決着がついていなかった。最近、脳出血患者の降圧治療に関する前向き研究の Post hoc 解析で降圧の程度と AKI 発症に相関関係が認められ⁴⁴⁾、さらに、ショック早期における MAP を 65 mmHg から 72~82 mmHg まで上げることが腎予後を改善させる可能性が示されている⁴⁵⁾。実際、ICU 入室患者を対象とした前向き研究においても、MAP を 65, 75, 85 mmHg と段階的に上げることで、心拍出量

や組織酸素化指標の改善が認められている⁴⁶⁾。このように研究によって結果が異なるのは、MAP を上げることによる腎機能改善に個人差があるためであり⁴⁷⁾、この理由として、個人個人の腎血流自己調節能の健全度に差があることが考えられる。この観点では AKI やそのハイリスク状態におけるレニン・アンジオテンシン系(RAS)抑制薬の継続の是非がもう一つのトピックスである。これまでの研究では相反する結果が導かれており、決着がついていない。しかも、多くが後ろ向き研究からの検討であり、交絡が排除できていない可能性が高い。唯一のランダム化比較試験⁴⁸⁾では、冠動脈造影施行時に RAS 抑制薬を中止した群と継続した群で腎予後に差がないという結果であったが、症例数が 200 程度と少ないこと、RAS 抑制薬の中止が造影 24 時間前と直前で、RAS 抑制薬の効果が wash out できていない可能性があること、有意差はないが中止群の造影剤腎症発症が少ないなど、問題点も多い。最近 Rim らは、冠動脈造影やインターベンションを施行した患者を RAS 抑制薬の使用の有無によって 2 群に分け、さらに観察研究の欠点を是正する目的で、両群を傾向スコアでマッチさせる手法を用いて比較を行った結果、RAS 抑制薬使用で造影剤腎症のリスクが高まったことを見出している⁴⁹⁾。現時点では、AKI 予防を目的とした目標血圧にしても RAS 抑制薬使用についてもコンセンサスのある見解は得られていないが、腎血流の自己調節能が阻害されているような動脈硬化の強い患者では血圧は高めに、また、RAS 抑制薬は一時中止するなど、個々の患者において是非を検討していくのが妥当であると思われる。

AKI 治療のための腎代替療法

AKI の治療における RRT に関しては最近の知見は多くない。AKI の治療として頻用されている持続的 RRT (CRRT)における浄化量としては濾液流量(QE)として、大規模な RCT である The Veterans Affairs/National Institutes of Health Acute Renal Failure Trial Network (ATN) study⁵⁰⁾や The Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of RRT (RENAL) 研究⁵¹⁾などの結果から QE=20~25 mL/kg/時以上に増量しても予後改善が得られないことが示された。これらの結果から、QE=20~25 mL/kg/時以上の浄化量が処方目標として採用され、これ以下では生存率の低下が懸念されると考えられている⁵²⁾。しかし、それ以下の浄化量との比較を行った RCT はなく、本邦では保険の縛りから、この QE=20~25 mL/kg/時は到達が困難であ

ることもあり、より少ない QEが予後を悪化させるかを調査する研究が必要である。藤井ら⁵³⁾は、CRRT を施行した ICU 患者を対象とした多施設共同観察研究において、QE 14.2 mL/kg/時と QE 20.0 mL/kg/時を比較し、予後に差がなかった(逆に低いほうで死亡率が少ない傾向)ことを示しており、注目に値する。

AKI の予後としての CKD・ESKD

前述したように、CKD は AKI のリスク因子として注目される一方、AKI の結果としても注目を集めている。2012 年に一流誌に発表された報告も数多い。Maioli ら⁵⁴⁾は、3,986 例の冠動脈造影を施行した患者のうち、検査施行時の推定クレアチニン・クリアランスが 60 mL/分未満の 1,400 例を調査した。造影剤腎症の発症割合が 12.1 %に上がったが、そのうち 18.6 %は永続的な腎機能低下をきたしたことを報告している。Wald ら⁵⁵⁾は、41,327 例の AKI 患者をマッチさせた非 AKI 患者と比較し、維持透析、全死亡となるリスクがそれぞれ 2.7 倍(95 %CI 2.42~3.00)、1.1 倍(95 %CI 1.07~1.13)となることを示した。さらに、Coca ら⁵⁶⁾による系統レビュー・メタ解析では、AKI 患者は非 AKI 患者に比べて、CKD、ESKD 発症および死亡のリスクはそれぞれ 8.8 倍(95 %CI 3.1~25.5)、3.1 倍(95 %CI 1.9~5.0)、2 倍(95 %CI 1.3~3.1)となった。

AKI が本当に CKD のリスクになるのかは、AKI や CKD の定義の問題で誤分類バイアスが生じる可能性があるなど、議論のあるところである⁵⁷⁾。また、特に既存の CKD が明確でない患者において、AKI が将来的に ESKD になるという感覚は、患者をその後、永続的にフォローするわけではない AKI 発症時の担当医には持ち難いものようである。実際、あるシンポジウムで集中治療の教授に「敗血症の AKI の患者で透析になる人をあなたは見たことあるの?」と聞かれたことがある。しかし、ICU における AKI の大規模疫学研究である BEST Kidney (Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney) 研究⁵⁸⁾では非敗血症の退院時の透析依存率が 14 %、敗血症でも 9 %と多いことが示されている。

Cardiorenal syndrome

最近の AKI に関連する論文で特に顕著な分野が Cardiorenal syndrome(CRS:特に、急性心不全による AKI である type 1)である。CRS type 1 の疫学・病態・マネジメント

に関しては優れた総説^{59,60)}が近年出ているので是非一読をお勧めする。

CRS type 1, つまり急性非代償性うっ血性心不全(acute decompensated congestive heart failure : ADHF)における腎機能悪化(worsening renal function : WRF)は AKI と同様, ADHF 患者の予後悪化因子であることが知られている。特に, その影響は ADHF の治療が難渋し, 結果としてうっ血が完全に解除できない症例において顕著であることが示されている⁶¹⁾。

ADHF における WRF はうっ血解除, つまり利尿薬や限外濾過などによる除水の過程で生じる。最近, National Heart, Lung, and Blood Institute(NHLBI)のグループから, New England Journal of Medicine 誌に 2 報の重要なランダム化比較試験が報告された。一つは ADHF におけるフロセミドの投与方法として, 持続と間欠の比較, および高用量と低用量の比較を行った試験(DOSE 研究)⁶²⁾である。この背景には, 観察研究においては間欠投与よりも持続投与が効果が高く, また, 高用量のフロセミドは予後を悪化させる可能性が示されていたことがある。結論としては, 持続と間欠, さらに高用量と低用量で予後に差がないことが示された。しかしながら, この研究結果には若干の疑問がある。まず, 持続投与と間欠投与では 3 日間の試験薬投与期間における投与総量にかなり差があった(持続 480 mg, 間欠 592 mg)ことである。これだけの量の違いのある群間での比較は問題を感じざるをえない。また, 数々の観察研究で示されていた高用量のフロセミドが予後を悪化させなかったのであるが, これにもピットフォールがあると感じている。観察研究における高用量群は必要に迫られて(つまり, 低用量では体液量がコントロールできないから)高用量を使用しているのに対し, ランダム化比較試験における高用量群はあくまでもランダム割り付けであり, 低用量でも十分に体液量をコントロールできる患者が含まれている可能性があることである。さらに本研究では高用量群では WRF の率が高かったことも示されている。個人的には現時点でも高用量のフロセミドが必要な患者では, 持続投与を基本とし, 高用量で尿量が得られない, 腎機能が悪化傾向となる場合はフロセミドを減量して, 他の手段(hANP やトルバプタンなどの腎保護の利尿薬の併用によるフロセミド使用量の軽減や, 限外濾過など)を検討することを行っている。2 つ目の試験⁶³⁾は ADHF における除水の手段としての限外濾過と利尿薬の比較であり, 結論としては利尿薬が WRF のリスクが少ないという結果であった。しかし, この論文の 2nd author である Steven R Goldsmith 博士によれ

ば, SCr では有意差を認めるものの, eGFR やシスタチン C では有意差が出ないほどの僅差であり, なかには限外濾過のほうが良い患者もいると確信しているとのことであった(Goldsmith SR. Personal communication)。DOSE 研究と同様, 対照患者が WRF の高リスク群ばかりでは必ずしもなかったことが, それまでの限外濾過の有用性を示した UNLOAD 研究⁶⁴⁾と結果が異なった原因とみることもでき, この試験だけで限外濾過法の評価を下げなくてもよいのかもしれない。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

文 献

1. Jo SK, Rosner MH, Okusa MD. Pharmacologic treatment of acute kidney injury : Why drugs haven't worked and what is on the horizon. Clin J Am Soc Nephrol 2007 ; 2 : 356-365.
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, and the Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs : the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative Group. Crit Care 2004 ; 8 : R204-R212.
3. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, and the Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network : report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007 ; 11 : R31.
4. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Working Group. Definition and classification of acute kidney injury. Kidney Int 2012 ; 2(Suppl) : 19-36.
5. Doi K, Yuen PS, Eisner C, Hu X, Leelahavanichkul A, Schnermann J, Star RA. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. J Am Soc Nephrol 2009 ; 20 : 1217-1221.
6. Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury : impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. Crit Care Med 2011 ; 39 : 2665-2671.
7. Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA, et al. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. Kidney Int 2010 ; 77 : 536-542.
8. Waikar SS, Bonvenre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. J Am Soc Nephrol 2009 ; 20 : 672-679.
9. Siew ED, Ikizler TA, Matheny ME, et al. Estimating baseline kidney function in hospitalized patients with impaired kidney function. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 712-719.
10. Siew ED, Peterson JF, Eden SK, Moons KG, Ikizler TA, Matheny ME. Use of multiple imputation method to improve

- estimation of missing baseline serum creatinine in acute kidney injury research. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; Epub ahead of print.
11. Macedo E, Malhotra R, Claire-Del Granado R, Fedullo P, Mehta RL. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 509-515.
 12. Macedo E, Malhotra R, Bouchard J, Wynn SK, Mehta RL. Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 760-767.
 13. Wldzimirow KA, Abu-Hanna A, Slabbekoorn M, Chamuleau RA, Schultz MJ, Bouman CS. A comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 2012 ; 16 : R200.
 14. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1748-1757.
 15. Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1737-1747.
 16. Koyner JL, Garg AX, Coca SG, et al. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 905-914.
 17. Spahillari A, Parikh CR, Sint K, et al. Serum cystatin C-versus creatinine-based definitions of acute kidney injury following cardiac surgery : a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 60 : 922-929.
 18. Pannu N, James M, Hemmelgarn BR, et al. Modification of outcomes after acute kidney injury by the presence of CKD. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 206-213.
 19. Huang TM, Wu VC, Young GH, et al. Preoperative proteinuria predicts adverse renal outcomes after coronary bypass grafting. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 156-163.
 20. Coca SG, Jammalamadaka D, Sint K, et al. Preoperative proteinuria predicts acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012 ; 143 : 495-502.
 21. Singh P, Rifkin DE, Blantz RC. Chronic kidney disease : an inherent risk factor for acute kidney injury? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1690-1695.
 22. Hsu CY, Ordonez JD, Chertow GM, et al. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 101-107.
 23. James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, et al. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequence of acute kidney injury : a cohort study. *Lancet* 2010 ; 376 : 2096-2103.
 24. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med* 2009 ; 37 : 2079-2090.
 25. Vincent JL, De Backer D. ICU nephrology : the implications of cardiovascular alterations in the acutely ill. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 1060-1066.
 26. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, et al. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010 ; 6 : 107-115.
 27. The RENAL Replacement Therapy Study Investigators. An observational study fluid balance and patient outcomes in the randomized evaluation of normal vs. augmented level of replacement therapy trial. *Crit Care Med* 2012 ; 40 : 1753-1760.
 28. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 779-789.
 29. Gordon AC, Russell JA, Walley KR, et al. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med* 2010 ; 36 : 83-91.
 30. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2247-2256.
 31. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 1901-1911.
 32. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 124-134.
 33. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012 ; 6 : CD000567
 34. Yunus NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review : chloride in critical illness. *Crit Care* 2010 ; 14 : 226.
 35. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9 % saline and Plasma-Lyte 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012 ; 256 : 18-24.
 36. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012 ; 308 : 1566-1572.
 37. Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, Cass A, Jardine M, Gallagher M, Patel A, Vasheghani-Farahani A, Sadigh G, Perkovic V. Systematic review : sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2009 ; 151 : 631-638.
 38. Klima T, Christ A, Marana I, et al. Sodium chloride vs. sodium bicarbonate for the prevention of contrast medium-induced nephropathy : a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2012 advanced access publication
 39. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 797-805.
 40. Dunser MW, Takala J, Ulmer H, et al. Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med* 2009 ;

- 35 : 1225–1233.
41. Marin C, Eon B, Saux P, et al. Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med* 1990 ; 18 : 282–285.
 42. Ledoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 2729–2732.
 43. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, et al. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock : effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 780–786.
 44. Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of acute renal injury in patients with intracerebral hemorrhage. *Am J Med* 2012 ; 125 : 718. e1–718. e6.
 45. Badin J, Boulain T, Ehrmann S, et al. Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock : a prospective, explorative cohort study. *Crit Care* 2011 ; 15 : R135.
 46. Thooft A, Favory R, Salgado DR, et al. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care* 2011 ; 15 : R222.
 47. Deruddre S, Cheisson G, Mazoit JX, et al. Renal arterial resistance in septic shock : effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med* 2007 ; 33 : 1557–1562.
 48. Rosenstock JL, Bruno R, Kim JK, et al. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy. *Int Urol Nephrol* 2008 ; 40 : 749–755.
 49. Rim MY, Ro H, Kang WC, et al. The effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on contrast-induced acute kidney injury : A propensity-matched study. *Am J Kidney Dis* 2012 in press.
 50. 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.
 51. Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1627–1638.
 52. Kellum JA, Ronco C. Results of RENAL—what is the optimal CRRT target dose? *Nat Rev Nephrol* 2010 ; 6 : 191–192.
 53. Fujii T, Namba Y, Fujitani S, et al. Low-dose continuous renal replacement therapy for acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2012 ; 35 : 525–530.
 54. Maioli M, Toso A, Leoncini M, et al. Persistent renal damage after contrast-induced acute kidney injury. Incidence, evolution, risk factors, and prognosis. *Circulation* 2012 ; 125 : 3099–3107.
 55. Wald R, Quinn RR, Adhikari NK, et al. Risk of chronic dialysis and death following acute kidney injury. *Am J Med* 2012 ; 125 : 585–593.
 56. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury : systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 442–448.
 57. Rifkin DE, Coca SG, Kalantar-Zadeh K. Does AKI truly lead to CKD? *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 979–984.
 58. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients : clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 431–439.
 59. Ismail Y, Kasmikha Z, Green HL, et al. Cardio-renal syndrome type 1 : Epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol* 2012 ; 32 : 18–25.
 60. Ronco C, Ciccoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1. *J Am Coll Cardiol* 2012 ; 60 : 1031–1042.
 61. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail* 2012 ; 5 : 54–62.
 62. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategy in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 797–805.
 63. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 2296–2304.
 64. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 49 : 675–683.