

〈特集：ワークショップ（第29回年次学術集会より）〉

急性腎障害（AKI）診療における臨床検査への期待

木野村 賢

The role of clinical laboratory testing for the management of acute kidney injury (AKI)

Masaru Kinomura

Summary Acute kidney injury (AKI) is frequently observed in critically ill patients or after cardiac surgery. It results in short- and long-term renal impairment and increased mortality. The serum creatinine levels increase in the later periods, but there is no ideal laboratory test for detecting or diagnosing early renal tubular injury prior to a decline in the glomerular filtration rate. Furthermore, the diagnosis of AKI should be made promptly and as non-invasively as possible due to the need for urgent therapeutic intervention. Several candidate biomarkers, such as neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NAGL) and liver-type fatty acid protein (L-FABP), have been identified for early the detection, diagnosis, and prediction of AKI progression. It is important to identify biomarkers indicating appropriate treatments and renal replacement therapies in AKI. This may be achieved by establishing valid criteria including a combination of existing and next-generation biomarkers to histologically assess the tubular function.

Key words: Acute kidney injury, Biomarker, L-FABP, NGAL

I. 急性腎不全=急性腎障害か？

急性腎不全（acute renal failure；ARF）は、急激に腎機能が低下し体液の恒常性が維持できなくなった状態であり、その発症に至る臨床背景として、合併症や基礎疾患の少ない症例に出血やショックのような強い侵襲が腎臓に加わった結果引き起こされると考えられてきた。またARFを発症した患者の死亡率は高い一方、基本的に可逆性で腎機能の回復が期待できるという認識から、ARFの管理目標は「原疾患に対する治療」と「腎不全から回復するまでの腎不全期

の管理」に主眼が置かれていた。しかし高齢者人口の増加や医療の進歩に伴い、敗血症や多臓器不全の一病態として腎障害を合併することや、軽度の腎障害の合併であっても生命予後に影響することが広く知られるようになった。さらに、ARFには統一した定義や明確な診断基準が存在せず、施設や研究毎に様々な基準が適用されていたため、ARFに関する臨床研究間の比較検討や疫学研究を行うことが難しいという問題点があった。以上から、多臓器不全の一病態としての腎障害を再認識し、また早期診断と早期治療による予後改善を目指す目的で、急性腎

岡山大学病院血液浄化療法部
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
Tel: +81-86-235-7235 Fax: +81-86-222-5214
E-mail: kinomura@okayama-u.ac.jp

Division of Hemodialysis and Apheresis, Okayama
University Hospital
2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan

障害 (acute kidney injury : AKI) という疾患概念が提唱された経緯がある。

II. AKI の定義と分類

AKIの定義確定のため、2002年にThe Acute Dialysis Quality Initiative (ADOQI) コンセンサスカンファレンスが開催され、2004年にRIFLE基準 (Table 1) が発表された¹⁾。RIFLE基準では血清クレアチニン (serum Creatinine : sCr) の上昇、糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) の低下、尿量の低下でARFを定義し、重症度や臨床的予後によりRisk・Injury・Failure・Loss・End-Stage Kidney Diseaseの5段階に分類したのが特徴である。

その後American Kidney Injury Network (AKIN) から、ARFよりも早期の腎障害を含めた疾患概念としてAKIが提唱され、その基準として2007年にRIFLE基準の修正案であるAKIN基準 (Table 2) が発表された²⁾。その中でAKIは、① Δ sCr ≥ 0.3 mg/dL (48時間以内)、②sCrの基礎値から1.5倍以上上昇 (48時間以内)、③尿量0.5 mL/kg/時以下が6時間以上持続、のいずれか1つを満たせば診断されると定義された。また、尿量

Table 1 RIFLE基準

	GFR基準	尿量基準
Risk	sCr1.5倍以上 or GFR低下>25%	0.5 mL/kg/時未満 6時間以上
Injury	sCr2倍以上 or GFR低下>50%	0.5 mL/kg/時未満 12時間以上
Failure	sCr3倍以上 or GFR低下>75% or sCr0.5 \geq mg/dLの急性上昇を伴うsCr ≥ 4 mg/dL	0.3 mL/kg/時未満 24時間以上 or 12時間以上の無尿
Loss	持続するARF(腎機能の完全喪失)4週間以上	
ESKD	末期腎不全(3か月以上の透析依存)	

Table 2 AKIN基準

定義	1. Δ sCr ≥ 0.3 mg/dL (48時間以内) 2. sCrの基礎値から1.5倍上昇 (48時間以内) 3. 尿量0.5 mL/kg/時以下が6時間以上持続	
	sCr基準	尿量基準
Stage 1	Δ sCr ≥ 0.3 mg/dL or sCr1.5~2.0倍上昇	0.5 mL/kg/時未満 6時間以上
Stage 2	sCr2.0~3.0倍上昇	0.5 mL/kg/時未満 12時間以上
Stage 3	sCr3.0倍~上昇 or sCr ≥ 4.0 mg/dLまでの上昇 or 腎代替療法開始	0.3 mL/kg/時未満 24時間以上 or 12時間以上の無尿

基準において尿路閉塞や容易に回復可能な乏尿を除外し、体液量が適切に是正された条件で診断基準を用いることが明記された。

さらに2012年にKidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) からRIFLE基準とAKIN基準を統合したKDIGO基準 (Table 3) が提唱された³⁾。この基準では、sCrの基礎値から1.5倍以上に上昇するまでの期間が7日以内に変更になったことが特徴である。KDIGO基準は、RIFLE基準やAKIN基準と比較し生命予後予測に関し同等もしくは優れていると報告されており^{4,5)}、わが国の5学会合同による「AKI診療ガイドライン2016」では、AKIの診断にKDIGO基準を用いることを提案している。

III. AKI の疫学、診断とその限界

全世界におけるAKI臨床疫学研究のメタ解析において、入院患者のAKI発症率は、成人21.6%、小児33.7%、全体で23.2%であり、集中治療室 (Intensive Care Unit : ICU) や心臓外科手術後において高頻度に発症することが報告されている⁶⁾。2010年から2011年にかけて当院ICUに入室した主に術後の成人患者における検討においても、AKI発症率は25.8%であった⁷⁾。AKIは血液浄化療法の進歩にも関わらず生命予後が悪いことから、早期診断・早期介入の必要性が認識されており、前述のAKI診断基準では Δ sCr ≥ 0.3 mg/dLというわずかなsCrの変化や尿量によってAKIを診断している。一方、sCrはGFRが低下して初めて上昇することから、GFR低下より早期の尿管障害の段階を検出する必要がある。

Table 3 KDIGO基準

定義	1. Δ sCr ≥ 0.3 mg/dL (48時間以内) 2. sCrの基礎値から1.5倍上昇 (7日以内) 3. 尿量0.5 mL/kg/時以下が6時間以上持続	
	sCr基準	尿量基準
Stage 1	Δ sCr ≥ 0.3 mg/dL or sCr1.5~1.9倍上昇	0.5 mL/kg/時未満 6時間以上
Stage 2	sCr2.0~2.9倍上昇	0.5 mL/kg/時未満 12時間以上
Stage 3	sCr3.0倍~上昇 or sCr ≥ 4.0 mg/dLまでの上昇 or 腎代替療法開始	0.3 mL/kg/時未満 24時間以上 or 12時間以上の無尿

また、AKIはその原因により、①腎前性：腎への血流が低下することによる、②腎性：尿細管や糸球体に障害をきたすことによる、③腎後性：両側尿管の閉塞など腎臓より下部の尿流障害による、に分けられる。このうち画像検査にて鑑別可能な腎後性AKIと違い、腎前性AKIと腎性AKIの鑑別は、尿浸透圧、尿沈渣、ナトリウム排泄分画、尿素窒素排泄分画、腹部超音波などで行われるが、感度と特異度いずれも十分ではない。また、輸液投与による腎機能回復の反応性でも鑑別されるが、低心機能患者など十分な補液投与が難しい症例をしばしば経験する。さらに全身状態が不良な患者に、糸球体障害や尿細管障害の組織評価目的で腎生検を実施することは困難である。臨床現場において、治療のアプローチが異なる腎前性AKIと腎性AKIの鑑別に苦慮することは多い。

さらに、AKI発症後の腎機能についても、完全回復する症例、末期腎不全に移行し腎代替療法が必要になる症例に加え、AKIから慢性腎臓病（chronic Kidney Disease；CKD）に移行する症例が知られている。AKIを発症するとCKDになるリスクが8.8倍増加すると報告されているが⁸⁾、これらの予測は現状では難しい。

これらのことからAKIの早期診断、鑑別、腎予後や生命予後を予測するバイオマーカーが求められてきた。

IV. AKIのバイオマーカー

AKIの病変の主座は尿細管上皮細胞と考えられており、尿細管障害のマーカーがAKIバイオマーカーとして従来から注目されていた。このうちN-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG)は腎では特に近位尿細管に存在し、軽度の尿細管障害で尿中に逸脱し尿中濃度が上昇し、低分子量蛋白であるβ2 microglobulin (β2MG)やα1 microglobulinは尿細管障害に伴う再吸収障害により尿中排泄が増加するとされている。しかしこれらは尿細管障害だけでなく糸球体障害でも上昇することや、尿NAGや尿β2MGは尿pHに影響を受けやすいことから、より精度の高いAKIバイオマーカーが望まれてきた。その中で機能性バイオマーカーとして血清Cystatine C (Cys-C)、また尿細管障害マーカーとしてinterleukin (IL) -18、kidney injury molecule (KIM) -1、liver-type fatty acid binding protein (L-FABP)、neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)、また細胞周期の調整に関与するtissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2)やIGF-binding protein-7 (IGFBP7)などが注目されてきた(Table 4)⁹⁾。このうち我が国ではGFRの指標として血清CysCが2005年から、またAKIが疑われる患者の補助診断として尿L-FABPが2011年から、尿NGALが2017年から保険収載されている。

L-FABPは分子量約14 kDaの低分子量蛋白で、

Table 4 AKIのバイオマーカー（文献9から引用、一部改変）

		検体	発現部位	バイオマーカーに影響を与える因子
機能性 marker	Cys-C	尿血清	有核細胞	アルブミン尿はCys-Cの尿中排泄を増加、血中Cys-C値はGFRに影響
尿細管障害 marker	IL-18	尿血清	近位尿細管、単球、樹状細胞、線維芽細胞、腸上皮、副腎皮質	炎症、敗血症、心不全で高値
	KIM-1	尿	近位尿細管	腎明細胞癌、CKD、慢性的の蛋白尿、Sickle-cell nephropathyで高発現
	L-FABP	尿	近位尿細管、肝、小腸、脾、肺、胃	肝疾患、敗血症、多発性のう胞腎、CKDで上昇
	NGAL	尿血清	腎、好中球、肝、脾	血漿)全身感染症、炎症状態、貧血、虚血、悪性腫瘍に影響を及ぼす
	NAG	尿	近位尿細管	尿素や重金属で阻害
Cell cycle Arrest	TIMP-2 IGFBP7	尿	全上皮細胞、腎尿細管上皮細胞	—

ヒト腎臓では近位尿細管上皮細胞の細胞質に多く存在している。健常時は尿細管で再吸収された遊離脂肪酸と結合し、ミトコンドリアやペルオキシソームへ輸送する働きを持つ。一方、尿細管周囲の虚血・再灌流障害をきたすと活性酸素が生じ、遊離脂肪酸が細胞毒性をもつ過酸化脂質に変換されるが、L-FABPはこの過酸化脂質と結合し尿細管腔側に排泄される¹⁰⁾。このことから、尿L-FABPは尿細管の虚血や酸化ストレスのマーカーと考えられている。また、NGALは分子量約25 kDaの低分子蛋白で、活性化した好中球に加え、腎尿細管上皮細胞に発現する。NGALの作用は全身に及ぶが、腎臓における機能として胎児の腎臓分化誘導や、細胞障害により生じた不安定な鉄を尿細管腔側に排泄することで腎保護に働くと考えられている¹¹⁾。

尿バイオマーカーのAKI早期診断能を検討した複数のシステマティックレビュー/メタ解析において、尿NGALや尿L-FABPの有用性が示唆されている。このうち、ICUや心臓血管外科手術後などの患者群における尿L-FABPのAKI診断能について検討したメタ解析では、その感度は74.5% (95%CI; 60.4-84.8)、特異度は77.6% (95%CI; 61.5-88.2%)であった¹²⁾。またICUや心臓血管外科手術後、造影剤腎症の患者群などにおける尿NGALのAKI診断能を検討したメタ解析では、感度は76.4% (95%CI; 70.4-81.6)、特異度は85.1% (95%CI; 76.6-90.9)であった¹³⁾。さらに成人心臓外科手術後のAKI診断に関するメタ解析において、そのarea under the receiver operating curve (AUC)は尿NGALで0.72 (95%CI; 0.66-0.79)、尿L-FABPで0.72 (95%CI; 0.60-0.85)と、L-FABPとNGALはほぼ同等のAKI早期診断能と示されている¹⁴⁾。

腎前性AKIと腎性AKIの鑑別における尿NGAL、尿L-FABPの有用性について、複数の研究が存在する。そのうち救急施設に入院した患者を対象にした検討において、腎性AKI患者30人の尿NGAL値 ($416 \pm 387 \mu\text{g/gCr}$)は、腎前性AKI患者88人の尿NGAL値 ($30.1 \pm 92.0 \mu\text{g/gCr}$)に比して有意に高かった¹⁵⁾。この報告では腎前性AKIの尿NGAL値は腎機能正常患者411人の尿NGAL値 ($15.5 \pm 15.3 \mu\text{g/gCr}$)と同様に低値であったが、腎前性AKI患者の尿NGALや尿L-FABP値が非AKI患者に比して上昇

するとの報告もあり¹⁶⁾、AKI鑑別の面ではバイオマーカーの有用性は限定的である。

AKIの短期的な腎予後や生命予後を予測するマーカーとして、尿 α 1MG¹⁷⁾や尿沈渣での尿細管上皮や顆粒円柱の数がAKI患者の腎代替療法移行予測に有用である¹⁸⁾と報告されている。また腎予後・生命予後に関するメタ解析において、血清・尿NGALの上昇によって腎代替療法が必要となるOdds比は12.9 (95%CI; 4.9-33.9)、院内死亡のOdds比は8.8 (95%CI; 1.9-40.8)と、尿NGALの有用性は限定的ではあるが有用である可能性が示されている¹³⁾。尿L-FABPは、腎代替療法が必要となるOdds比は2.24 (95%CI; 0.53-9.50)と有意差はないものの、院内死亡のOdds比は13.72 (95%CI; 1.96-95.89)と示されている¹²⁾。年単位でのAKI患者の腎予後・生命予後を予測するバイオマーカーについては、報告が限定的である。平均7年間の長期フォロー時の検査では、AKI群は非AKI群に比して尿L-FABPや尿IL-18が高値であったが、2群間でGFR・血圧・蛋白尿との関連はなかったと報告されている¹⁹⁾。一方、冠動脈造影48時間後の尿L-FABP値が1年後の推定GFR変化と相関するとの報告²⁰⁾もあり、今後の検討が必要と考える。

V. AKI バイオマーカーへの期待と課題

AKI診療において様々なバイオマーカーが提唱され、早期診断、腎・生命予後予測などの有用性が検証されている。また、今後も新規バイオマーカーが発見され、臨床応用されるであろう。L-FABPやNGALなど尿検体で検査可能なバイオマーカーは、重篤な病態が多いAKI診療において検体採取の侵襲性がないため測定しやすい利点がある。しかし、急性心筋梗塞発症時の心筋マーカー (CPK、トロポニンT、H-FABPなど)のように、日常のAKI診療・治療介入においてこれらのバイオマーカーが積極的に利用されているかという点、そこまで至っていないのが実際のところである。その要因の1つとして、AKIはさまざまな病因により発症・進展するが、その治療は現状でも「原疾患に対する治療」と「腎不全から回復するまでの腎不全期の管理」であり、病期や病因ごとの治療法が確立していないことが挙げられる。ネフロン障害

部位ごとに様々なバイオマーカー候補があり、バイオマーカーごとに腎障害後の尿濃度のピークや持続が異なることが知られている²¹⁾。また炎症性サイトカインであるIL-18の尿細管発現が腎障害時に誘導されることや、KIM-1はアポトーシスやネクローシスをおこした細胞の貪食に関連することが示され、バイオマーカーの生体での機能的な役割が明らかになってきている⁹⁾。既存および新規のバイオマーカーを組み合わせ、AKIの病期や病因ごとに患者を分類し抽出することで、適切なAKI治療薬や血液浄化療法の開始終了時期の解明などにつながれば、さらにバイオマーカー測定の意味が出てくる。

その他、AKIの重症度や進展予測する目的でフロセミド負荷試験が注目されている。ループ利尿薬であるフロセミドを患者に投与し、尿量が増加した場合には尿細管機能が保持されていると判定されるが、これに尿バイオマーカーを組み合わせた検討もなされている²²⁾。また、AKI患者の腎を組織学的に評価することは望ましいが、検査の侵襲性の点で困難なことが多い。その点では、脱落した尿細管細胞を非侵襲的に繰り返し確認できる尿沈渣は有用な検査になりうる。AKIからCKDに移行し進展すると、末期腎不全に至り腎代替療法が必要になり、患者の生活の質のみならず医療経済的にも問題である。さらにCKD患者は心血管疾患や死亡のリスクが上昇することが示されている。バイオマーカーだけでなく、糸球体・尿細管機能の評価、尿沈渣や組織所見の組み合わせにより腎の長期予後予測が可能となることで、かかりつけ医や腎臓専門医の継続的管理によるCKD進展抑制につながることを期待される。

VI. 終わりに

AKIのバイオマーカーは、尿細管障害以外にもその値に影響を与える要因が存在することが知られている。AKI診療でバイオマーカーをいかに利用するかについてまだ課題も多いが、有用な検査であることに異論はないであろう。AKIは疾患の緊急性から検査結果には迅速性が求められ、適切な時期に適切な検体採取を行い、結果を速やかに評価していくことがAKI診療において重要である。そのためにはチーム医療に

おける医師と臨床検査技師の連携が必要である。

文献

- 1) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative w: 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 (ADQI) Group. *Crit Care*, 8: R204-212, 2004.
- 2) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute Kidney Injury N: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*, 11: R31, 2007.
- 3) KDIGO clinical practice guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*: 1-138, 2012.
- 4) Li Z, Cai L, Liang X, Du Z, Chen Y, An S, Tan N, Xu L, Li R, Li L, Shi W: Identification and predicting short-term prognosis of early cardiorenal syndrome type 1: KDIGO is superior to RIFLE or AKIN. *PLoS One*, 9: e114369, 2014.
- 5) Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X, Beijing Acute Kidney Injury Trial w: A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*, 18: R144, 2014.
- 6) Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, Jaber BL, Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of N: World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8: 1482-1493, 2013.
- 7) Ujike-Omori H, Maeshima Y, Kinomura M, Tanabe K, Mori K, Watatani H, Hinamoto N, Sugiyama H, Sakai Y, Morimatsu H, Makino H: The urinary levels of prostanoid metabolites predict acute kidney injury in heterogeneous adult Japanese ICU patients: a prospective observational study. *Clin Exp Nephrol*, 19: 1024-1036, 2015.
- 8) Coca SG, Singanamala S, Parikh CR: Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*, 81: 442-448, 2012.
- 9) Malhotra R, Siew ED: Biomarkers for the Early Detection and Prognosis of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12: 149-173, 2017.
- 10) 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*, 18: 2894-

- 2902, 2007.
- 11) Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J: Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*, 18: 407-413, 2007.
 - 12) Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Doi K, Noiri E, Terrin N, Jaber BL: Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 61: 430-439, 2013.
 - 13) Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, Group NM-aI: Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 54: 1012-1024, 2009.
 - 14) Ho J, Tangri N, Komenda P, Kaushal A, Sood M, Brar R, Gill K, Walker S, MacDonald K, Hiebert BM, Arora RC, Rigatto C: Urinary, Plasma, and Serum Biomarkers' Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery in Adults: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 66: 993-1005, 2015.
 - 15) 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*, 148: 810-819, 2008.
 - 16) Doi K, Katagiri D, Negishi K, Hasegawa S, Hamasaki Y, Fujita T, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, Sugaya T, Noiri E: Mild elevation of urinary biomarkers in pre-renal acute kidney injury. *Kidney Int*, 82: 1114-1120, 2012.
 - 17) Herget-Rosenthal S, Poppen D, Husing J, Marggraf G, Pietruck F, Jakob HG, Philipp T, Kribben A: Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem*, 50: 552-558, 2004.
 - 18) Perazella MA, Coca SG, Hall IE, Iyanam U, Korashy M, Parikh CR: Urine microscopy is associated with severity and worsening of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5: 402-408, 2010.
 - 19) Cooper DS, Claes D, Goldstein SL, Bennett MR, Ma Q, Devarajan P, Krawczeski CD: Follow-Up Renal Assessment of Injury Long-Term After Acute Kidney Injury (FRAIL-AKI). *Clin J Am Soc Nephrol*, 11: 21-29, 2016.
 - 20) Fujita D, Takahashi M, Doi K, Abe M, Tazaki J, Kiyosue A, Myojo M, Ando J, Fujita H, Noiri E, Sugaya T, Hirata Y, Komuro I: Response of urinary liver-type fatty acid-binding protein to contrast media administration has a potential to predict one-year renal outcome in patients with ischemic heart disease. *Heart Vessels*, 30: 296-303, 2015.
 - 21) Alge JL, Arthur JM: Biomarkers of AKI: a review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10: 147-155, 2015.
 - 22) Matsuura R, Komaru Y, Miyamoto Y, Yoshida T, Yoshimoto K, Isshiki R, Mayumi K, Yamashita T, Hamasaki Y, Nangaku M, Noiri E, Morimura N, Doi K: Response to different furosemide doses predicts AKI progression in ICU patients with elevated plasma NGAL levels. *Ann Intensive Care*, 8: 8, 2018.