

Functional MRI を用いた慢性腎臓病の評価

Assessment of chronic kidney disease using functional MRI

井上 勉*¹ 小澤栄人*² 石川雅浩*³ 岡田浩一*¹

Tsutomu INOUE, Eito KOZAWA, Masahiro ISHIKAWA, and Hirokazu OKADA

はじめに

多くの優れた基礎・臨床研究から、慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)の進行過程で生じる糸球体硬化や尿細管変性、間質線維化の機序が明らかとなっている。種々の液性因子は原尿、間質液、あるいは血液中から尿細管上皮細胞を活性化し、時に尿細管上皮細胞はその性質を変化させ、慢性炎症巣の形成や細胞外基質の過剰産生を生じる。機能ネフロン数の減少や間質の線維化は、腎血流の低下と低酸素状態を惹起し、さらに悪循環は加速する。日々のCKD診療の現場にも、これらの研究成果は確実に還元されており、蛋白尿、沈渣といった古典的な尿検査やクレアチニン、シスタチンなどの腎機能マーカーに加え、種々の新規バイオマーカーが開発、臨床応用されている。さらに最近では、線維化や低酸素状態、組織灌流量の低下といったCKDの病態そのものを画像検査で評価しようとする試みがある。

腎疾患の診断には腎生検や各種画像検査が重要であるが、医療機器の進歩により、特に画像診断は目覚ましい発展を遂げている。静磁場3.0テスラの磁気共鳴(magnetic resonance : MR)装置も多くの医療機関で稼働するようになった。医療用 magnetic resonance imaging (MRI)は生体に多く含まれる proton (¹H)を画像化するため、X線を用いる computed tomography (CT)と同様に、生体内部の構造評価に用いられてきた。しかし、それ以外にも種々の撮像法が研究開発されており、撮像原理や先行する分野での研究結果から、CKDの評価に応用可能な撮像法もある。現在までに報告数が多いのは blood oxygenation level-dependent

(BOLD) MRIであり、組織酸素分圧の非侵襲的評価法として期待されている。拡散強調画像(diffusion weighted image : DWI)では apparent diffusion coefficient (ADC)値(見かけの拡散係数)の計測のほか、非等方性拡散に注目した拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging : DTI)や、定量値である fractional anisotropy (FA)値に関する報告も増加している。これらの指標は腎線維化や尿細管など微小構造の変性を定量的に評価できる可能性がある。さらに、血流を磁氣的にラベルして内因性トレーサーとして用いる arterial spin labeling (ASL)法に関する成果も散見されるようになった。対象としては正常腎のほか移植腎に対する研究が多く、呼吸性変動が少ないこともその理由と思われる。

MR装置の高磁場化の恩恵は、画像の精細化のみではなく、従来は一部の研究機関でしか実施できなかった種々の撮像法を、ヒトを対象に臨床検査として施行可能にする点にある。形態評価を主たる目的とした従来のMRIと区別して、これらの新しい撮像法は腎の functional MRI と呼ばれる(図1,2)。本稿では、最近報告数が増加している腎の functional MRI に関して、代表的な撮像法の原理と、ヒトを対象とした研究成果を中心に概説する。

低酸素状態を評価する—BOLD MRI

脳神経科学の分野では、古くから脳の機能をMRIで画像化する手法の開発が盛んであった。脳の活動部位では血流が増加するためオキシヘモグロビンとデオキシヘモグロビンの相対比が変化するが、両者はT1、T2特性に差異がありMRの信号に変化が生じる。これをBOLD効果と呼ぶ。BOLD効果を初めて報告したのは日本人研究者の小川誠二でありノーベル賞候補者といわれている。脳生理学の分野でBOLD MRIは、特定のタスクを課した際に活性化される

*¹ 埼玉医科大学医学部腎臓内科 *² 同 国際医療センター画像診断科
*³ 同 保健医療学部医学生体工学科

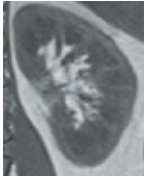
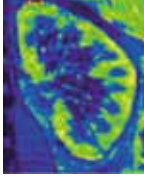
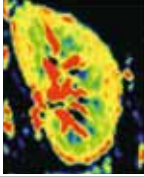

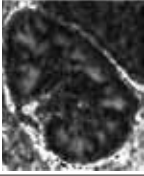
	<p>Conventional magnetic resonance imaging (MRI)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ T1 強調画像, T2 強調画像, プロトン強調画像などで内部構造の評価 ・ 腎臓のサイズ(長径, 短径, 皮質厚, 容量)の評価 ・ 腎嚢胞, 腎腫瘍などの占拠性病変のほか, 腎盂腎杯の拡張など腎後性要素の評価も可能
	<p>Blood oxygenation level dependent MRI (BOLD MRI), T2* map</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ デオキシヘモグロビンで信号が低下する変化を T2* 強調画像を利用して評価 ・ 組織容量当たりのデオキシヘモグロビン量に関連 ・ 低酸素状態の指標
	<p>Diffusion weighted imaging (DWI), apparent diffusion coefficient (ADC) map</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 水分子の拡散運動の度合いを画像化 ・ 定量化した指標が ADC 値: 見かけの(水分子の)拡散係数 ・ 組織線維化の程度の指標
	<p>Arterial spin labeling (ASL), perfusion map</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 対象臓器に流入する血液中のプロトンを磁氣的にラベルし内因性のトレーサーとして用いる。 ・ 組織重量当たりの灌流量の評価 ・ 腎血流の低下, 虚血程度の指標
	<p>Diffusion tensor imaging (DTI), fractional anisotropy (FA) map</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 水分子の自由拡散を規制する強さ (tensor) を画像化 ・ FA 値は異方性拡散の定量的な指標 ・ 血管, 尿管の微細構造の変化の指標?

図1 腎の functional MRI と考えられる各種撮像法

脳局所を画像化する functional MRI として, 広く臨床・研究に応用されてきた。

世界で初めて腎臓を評価したのは Prasad らであり, Circulation 誌上で 1996 年に報告している¹⁾。同グループは BOLD 効果の影響を最も反映する T2* 強調画像を利用して腎臓を評価し, 髄質ではフロセミド投与後や大量飲水後に T2* relaxation rate: $R2^*(=1/T2^*)$ が減少することを明らかにした。これはデオキシヘモグロビンの割合の減少を捉えた変化だと考えられ, 同部位における血液酸素化の改善を示していると Prasad らは考察している。さらに注目すべきは, 薬剤負荷以前から皮質は髄質より酸素分圧が高く, フロセミド投与後や飲水負荷後にも変化が乏しいことである。これまで種々の報告から推察されていた腎実質内の酸素分圧や生理機能の差異を, MRI という新しいモダリティで再確認する結果となっており興味深い。その後も同研究グループは精力的に研究成果を発表し, 髄質の酸素分圧の維持にプロスタグランジンが重要な役割を担っていることや, 年齢による差異なども明らかにしている^{2,3)}。動物モデ

ルではあるが, ヨード系造影剤が腎髄質の低酸素を生じさせることや一酸化窒素(nitric oxide: NO)の重要性も明らかにしている⁴⁾。

2005 年に重要な研究成果が報告される。ブタを対象に, 人工呼吸器で吸入酸素分圧を連続的に変化させ, 直接的な酸素分圧測定法である微小電極法と BOLD MRI の R2* 値の関連を検討した結果, 腎皮質, 髄質両方で pO₂ と R2* 値が有意に相関することが証明されたのである⁵⁾。以降, MRI は, 微小電極法に代わって非侵襲的に, 薬剤投与前後など急性・一過性の酸素分圧変化を検討しうる実験手法として利用されるようになった。ヒトを対象にした検討では, 昇圧効果が同等のアンジオテンシン II(angiotensin II: AII), ノルエピネフリンの比較において, AII のみが腎実質の T2* 値を短縮すること, つまり低酸素を誘導することが明らかにされた。同報告では血管拡張/降圧薬であるニトロプルシドナトリウムも検討されているが, 腎の T2* 値は変化せず, AII の腎臓への特徴的な関与が証明された結果となっている⁶⁾。その後も各種薬剤負荷(インドメタシン, ヨード

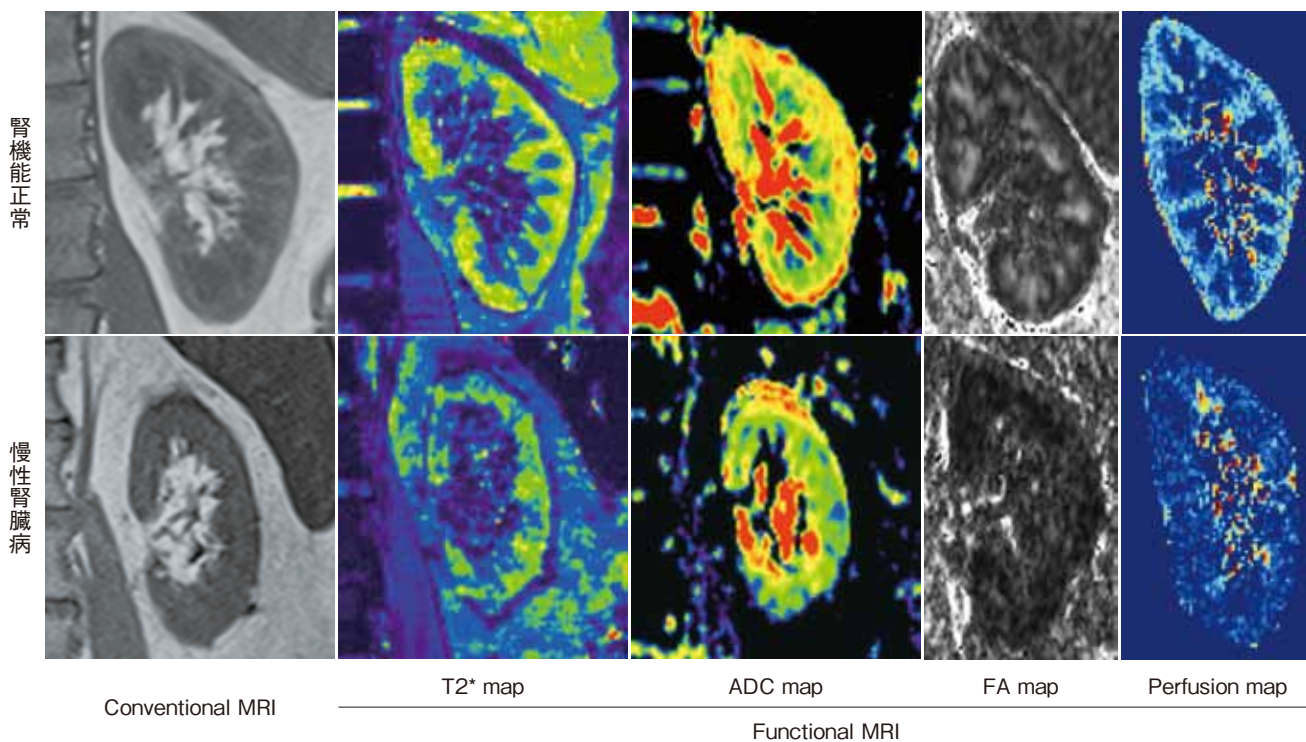


図2 健常者の腎臓とCKD患者(腎機能低下例)の腎臓の各functional MRIの比較

従来のMRIでも腎臓の内部構造は評価可能であるが、腎機能低下が進行すると皮質が判別できなくなる。健常者のT2* map, ADC mapでは、CKD症例で低酸素分圧、線維化が進行していることを示唆する緑から青の領域が増加する。健常者の腎臓では髓質のFA値は皮質よりが高いが、CKD症例では皮質と髓質の差異が消失している。Perfusion mapは、皮質灌流量が多いことを反映して造影MRIに類似した画像となる。腎機能障害が進行すると、皮質での灌流量が低下する様子が可視化されている。

系造影剤、シクロスポリン、タクロリムス)によるR2*値の変化が報告されている⁷⁾。

病気腎に関する最初の報告はラット糖尿病モデルを用いた結果であり、髓質における低酸素の進行、あるいは薬剤や水負荷で利尿を図った際の酸素化の改善不良という、生理的反応の減少というかたちで健常腎との差異が示された^{8,9)}。その後も高血圧モデルラット¹⁰⁾、腎動脈狭窄モデルブタ¹¹⁾、高血圧ラットにおける腎髓質の低酸素をfree radical scavenger(テンポール)が改善しうることが報告された¹²⁾。また、マウスはストレインによって腎障害の進行に差異があることが知られているが、C57BL/6とBALB/cの比較において、片側尿管閉塞によって生じるR2*値の差異が、尿管解放後の腎障害の進行程度に関連するとして報告もある¹³⁾。

2006年Thoenyらは、十分な飲水負荷後の腎移植患者と健常者計15症例について、R2*値とADC値、血清クレアチニン値とADC値(正確には皮質・髓質のADC値の差)に有意な相関があることを報告した¹⁴⁾。R2*値が一過性の酸

素化状態の変化を相対的に評価するのみではなく、腎機能や血行動態が安定した状態における酸素化状態の差異も評価しうる可能性を示した最初の報告となった。ヒト腎移植後の急性拒絶腎における低酸素状態が、健常腎や移植後急性尿管管壊死とは有意に異なることも示されている¹⁵⁾。

CKD患者を対象にした腎のT2*値に関する報告はここ数年で増加しているが、これまでのところ、推定GFR(eGFR)値とT2*値は相関「する」「しない」双方の結果が混在している¹⁶⁾。組織酸素分圧/pO₂はヘマトクリットおよびヘモグロビンの酸素飽和度に影響されるが、一方、T2*値は組織容量当たりのデオキシヘモグロビン量に影響される。MRIの1個のボクセルには尿管、血管、場所によっては糸球体、そして間質が含まれ、病気腎の局所変化として想定される虚血や動静脈系の閉塞のほかに、例えば血管系の拡張でもT2*値の短縮が生じる。逆に、貧血やplasma skimming、尿管系の拡張は、CKD患者の病気腎に起こりうる変化であるが、結果として単位組織容量当たりのデオキシヘモグロビン量が減少するため、理論上T2*値の短縮をマ

スクする要因となる。T2* 値は pO_2 の間接的な指標であり、 pO_2 と同様に T2* 値も GFR 以外のさまざまな要因に影響される¹⁷⁾。以上の原理を考えれば、原疾患による T2* 値の挙動の差異も考慮する必要がある。既報でも、対象が非糖尿病性腎症の場合は GFR と T2* 値の相関が有意であるのに対して^{18,19)}、糖尿病性腎症の場合や原疾患に配慮しない群では、両者に相関を認めていない^{20,21)}。われわれの検討でも、糖尿病性腎症の症例には GFR と無関係に (T2* 値を指標にすると) 低酸素状態を示唆する症例が認められる。糖尿病モデルラットで、高血糖誘発直後から T2* 値の短縮を認める事象と似ており、同腎症では糸球体硬化や間質の線維化以外に低酸素状態を惹起する要因の関与が推察される。ほかの腎 functional MRI の報告にも共通する問題点であるが、BOLD MRI についても 100 例を超える報告は少なく、GFR との比較に終始しており、蛋白尿などそのほかの臨床検査値との関連や、CKD の原疾患による差異、腎予後との相関など、CKD の実診療に役立つ成果が少ない。今後、腎 functional MRI を診療に役立つ検査にするためには、腎臓専門医の積極的な研究参加が求められる。

線維化を評価する (1) — MR elastography (MRE)

慢性の腎機能低下が尿細管変性や間質線維化の程度と相関することや、その原因として虚血・低酸素状態の関与を示唆する研究結果が蓄積され、腎線維化の程度の定量的評価は腎機能予後を予見する新たな指標になりうると期待される²²⁾。しかし現状は、腎生検以外に有効な検査手段はなく、腎生検は繰り返して施行することが困難なうえ、進行した CKD 患者では検査そのものが不可能である。

臓器の線維化を *in vivo* で数値化しようとする試みは、腎臓に限らず多くの臓器、またさまざまな腫瘍の分野で取り組まれている。例えば、肝臓は体表面にあり肋間走査で腹壁直下にアプローチできることから、超音波を用いた臓器硬度計が開発されている。FibroScan はその代表であり、2012 年には一定の疾患において保険収載となった。同装置で測定された弾性値 (kPa) は、肝生検診断 (F1 ~ F4)、線維化マーカーである IV 型コラーゲンと良好な相関が確かめられており、慢性肝疾患で進行する肝線維化の程度が評価可能である。本邦で開発された real time tissue elastography は、超音波プローブにより受動的に圧迫された肝臓の変形度合いを可視化する方法である。慢性肝疾患のほか、乳癌や前立腺癌にも用いられており、触診での感覚を客観的に画像化する方法として期待されている。腎臓は周囲を脂肪

組織で囲まれているため、これらの方法は不向きである。しかし最近、やはり慢性肝疾患を対象に検討が進められている acoustic radiation force impulse elastography という超音波を用いた方法で、300 例以上の CKD 患者を測定した結果が報告された²³⁾。CKD ステージが進行すると腎実質の弾性が低下するという結果となり、腎線維化よりも血流の低下が大きく影響し、腎の弾性が低下した可能性が示唆されている。

MR 装置を用いて物質の硬さを定量する方法として、MR elastography (MRE) がある。加振装置で対象臓器に振動を与え、臓器内の伝搬波の波長を測定することで弾性率を求める方法である。慢性肝疾患を対象にした研究で、MRE で測定された肝弾性率と肝生検での線維化程度は有意に相関していることが知られている。腎移植後の 11 症例を対象にした研究では、プロトコル腎生検で評価された腎線維化の程度と MRE で計測した弾性率は一定の関連を示し、腎臓にも応用可能であると結論している²⁴⁾。しかし、スピーカーのような加振装置で対象臓器に振動を送る必要があるため、骨盤内で腹壁直下にある移植腎とは異なり、native な腎臓への応用は超音波を用いた elastography と同様に困難である可能性がある。

線維化を評価する (2) — diffusion weighted image (DWI)

DWI は水分子の拡散運動 (ブラウン運動) の度合いを画像化したものであり、定量化した指標を ADC 値 = 「見かけの (水分子の) 拡散係数」と呼ぶ。2003 年、C 型慢性肝炎の患者を対象にした調査で、肝生検の線維化指数が ADC 値と相関するとの報告がなされた²⁵⁾。腎臓に関しては 2005 年、急性・慢性の腎臓病を含む 15 症例を対象にした調査で、健常人と比較して ADC 値が低下すると報告されたのが最初である²⁶⁾。CKD 症例を対象にしたわれわれの検討では、ADC 値は、eGFR、^{99m}Tc-mercaptoacetyl triglycine (MAG3) で計測した腎血漿流量 (renal plasma flow: RPF)、および腎生検で評価した間質線維化の程度に有意に相関した²⁷⁾。加えて非糖尿病性腎症では ADC 値は腎の長径、T2* 値とも相関があり、線維化が進行した萎縮腎では慢性低酸素状態に陥っていることが示唆される結果であった。このように、DWI の ADC 値は臓器線維化の指標として有用である可能性が高い。

DWI を基礎に、水分子の自由拡散を規制する強さ (tensor) を画像化する方法を DTI と呼び、FA 値は異方性拡散の

定量的な指標である。DTI を視覚的に評価する方法は複数あるが、tractography では脳白質の神経線維の走行を模した画像が得られ、神経線維に沿った水分子の拡散制限が視覚化された結果とされる。腎臓の FA map では皮質より髄質が高値であり、直線的に整然としている尿細管や脈管が影響していると考えられている²⁸⁾。一方、移植腎や慢性糸球体腎炎の症例では、eGFR の低下に伴い ADC 値、FA 値が低下することが報告され、硬化糸球体や間質線維化の程度と有意な相関がみられている^{29~31)}。糖尿病性腎症では、GFR の低下が認められない症例でも髄質の ADC 値、FA 値に有意な低下が認められ、早期腎症の診断に有用であるとする報告もある³²⁾。

画像解析の方法にも工夫がみられる。これまでは関心領域 (region of interest : ROI) 内の信号強度の平均値や中央値、標準偏差を用いて種々の比較をしていたが、最近では信号強度のヒストグラムの歪度や尖度に注目した方法も報告されており、ヒストグラム解析と呼ばれている。例えば、ADC 値は悪性腫瘍の評価にも用いられているが、ADC 値のヒストグラム形状が化学療法の治療効果を反映するという報告や、ADC 値と前出の R2* 値のヒストグラム解析で腎癌 (clear cell carcinoma) の分化度が推定できるとした報告もある³³⁾。

組織灌流量を評価する—ASL

現在も腎機能の指標のゴールドスタンダードである GFR、RPF は、腎血流/灌流量に規定されている。経静脈的に投与された外因性物質のクリアランスを測定する方法が標準であるが、画像検査では、分腎機能評価法として用いられてきた核医学検査の歴史が最も古い。動態スキャンでは、トレーサー投与後から連続して腎の放射線量を測定して得られるレノグラムを用いて、採血せずに定量値を得ることが可能である。現在は ^{99m}Tc-diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA)、MAG3 が汎用されており、前者は糸球体から濾過されるため GFR を、後者は尿細管からの分泌が主であり RPF を反映し、それぞれ従来のクレアチニンクリアランス、パラアミノ馬尿酸クリアランスに相当するとされる。さらに酸素の放射性同位体である oxygen-15 (¹⁵O、半減期約2分) でラベルした H₂¹⁵O を用いた陽電子放射断層撮影法 (positron emission tomography : PET) で CKD における RPF の低下を評価した報告もある³⁴⁾。

X 線 CT では造影剤による腎実質の造影効果は腎血流と相関することが報告されており、核医学検査でトレーサー

の放射線量を測定するのと同様に、CT で腎実質が造影される様子を連続撮影して time-density curves を得ることで腎機能評価が可能である。腎の各所にさらに細かな ROI を設定すれば、投与された造影剤が血管から尿管の各セグメントを通過して排泄されるまでの経路を、リアルタイムに追跡することも可能とされる³⁵⁾。高速に像を得る必要があり、従来は electron beam CT (EBCT) と呼ばれる特殊な装置を必要としたが、最近 10 年で multi detector-row CT が急速に普及し、EBCT に迫る詳細な評価が可能となってきた。しかしながら腎機能低下症例には造影剤の使用が制限されることから、実臨床で広く用いられているとは言い難い。

MRI による灌流測定は、Gd 造影剤 (外因性トレーサー) 投与による方法と、対象臓器に流入する血流にパルスを照射して磁気的に標識し内因性のトレーサーとして用いる ASL 法に大別される。Gd 造影剤は造影効果が高く、ヨード系造影剤と異なり少量の投与で済むことから、以前は CKD 患者にも必要に応じて使用されてきた。しかし、nephrogenic systemic fibrosis が注目を集めて以降、使用対象は大幅に制限された。

外因性トレーサーを用いない ASL 法は、CKD 患者を対象とした MR 灌流画像 (perfusion MRI) を得るのに適した方法であるが、signal-to-noise ratio が低く、撮像にも長時間を要した。しかし静磁場 3.0 テスラ MR 装置の導入により、腎臓に対しても臨床の現場で撮像可能となっている。流入血流に反転パルスを on にした状態と off にした状態の差分をとるなど、画像同士の演算が必要であり、既報のほとんどは MATLAB など行列の操作に長けたコンピュータ言語を用いて独自のスクリプトを作成して解析している。先行している脳神経学分野では graphical user interface を備えた既存ソフトも複数公開され、解説書も市販されているが、腎臓の分野では皆無であり、われわれも手作りで対応している現状である。

ほかの撮像法と同様、ASL に関する論文数は年々増加傾向にある。16 例の健常者を対象に造影剤を用いる dynamic contrast-enhanced 法と ASL 法を比較した検討では、灌流量の測定結果は両者に差異はなく、再現性に関しては ASL 法のほうが良好との結果であった³⁶⁾。また、98 例の移植症例を対象とした検討では、ASL 法で測定された組織重量当たりの灌流量と eGFR には有意な相関を認めた³⁷⁾。動物実験レベルでは、造影剤投与後の急性腎障害時に腎灌流量が低下する様子を捉えた報告もあり³⁸⁾、内因性トレーサーを用いる本法は、ほかの functional MRI と同様に、急性腎障害の病態把握にも有用である可能性がある。

腎の functional MRI, その他—conventional MRI, ²³Na MRI

従来から形態評価に用いられている T1 強調画像, T2 強調画像は非常に組織間コントラストの良好な画像であり, 腎内部構造の詳細な評価が可能である。皮質-髄質境界や小さい嚢胞が明瞭に観察できるだけでなく, 腎機能の低下に伴って実質厚, 皮質厚が薄くなり, 皮髄コントラストが減弱する。三次元の等方性ボクセルの撮像を行うことにより良好な画像での腎容積が計測可能であり, これも残腎機能に相関する。

MRI は proton (¹H) のみではなく, ほかの原子も画像化が可能である。Sodium-23 (²³Na) MRI で腎を評価すると, 深層になるに従って Na 濃度が段階的に上昇する様子を画像化することができる。さらに実験的に虚血を生じさせると, この Na の濃度勾配が消失し, おそらく虚血による尿管障害を反映すると考えられている⁴⁰⁾。ヒトを対象にした検討でも, 3.0 テスラ MR 装置で同様の(皮質から髄質にかけて)Na 濃度勾配を示す画像が得られており, さらに飲水制限で髄質 Na 濃度が上昇, 1L の飲水後に減少する様子も捉えられている^{41,42)}。現状では, 特注のコイルを用意する必要があり, 撮像にも時間がかかるなど, 臨床応用は少し先になる印象である。

おわりに

撮像機材, 撮像法, 解析法も含めた MRI 技術の進歩によって, 腎組織灌流量や低酸素状態, 微小構造や組織線維化に関連すると思われる種々の画像を得られるようになってきている。現状では各撮像法が腎臓の何を捉えているのか不明な点も多い。しかし, MRI の各マップに映し出される腎臓は, これまで見えていなかった腎臓の断面であり, 相当する既知の指標はない可能性もある。これまででは, 少数の健常者を対象に種々の撮像法を腎臓に応用したパイロットスタディが多いが, 腎 functional MRI の分野は現在も拡大傾向にあり, 興味深い成果が蓄積されつつある。各種 MRI と腎予後との関連や, 治療介入による変化など, 今後 MRI によって明らかとなる腎臓学を, いかに実診療に応用するかが重要な問題である。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

文献

1. Prasad PV, Edelman RR, Epstein FH. Noninvasive evaluation of intrarenal oxygenation with BOLD MRI. *Circulation* 1996; 94(12): 3271-3275.
2. Prasad PV, Epstein FH. Changes in renal medullary pO₂ during water diuresis as evaluated by blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging: effects of aging and cyclooxygenase inhibition. *Kidney Int* 1999; 55(1): 294-298.
3. Epstein FH, Prasad P. Effects of furosemide on medullary oxygenation in younger and older subjects. *Kidney Int* 2000; 57(5): 2080-2083.
4. Prasad PV, Priatna A, Spokes K, Epstein FH. Changes in intrarenal oxygenation as evaluated by BOLD MRI in a rat kidney model for radiocontrast nephropathy. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13(5): 744-747.
5. Pedersen M, Dissing TH, Morkenborg J, Stodkilde-Jorgensen H, Hansen LH, Pedersen LB, Grenier N, Frokiaer J. Validation of quantitative BOLD MRI measurements in kidney: application to unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 2005; 67(6): 2305-2312.
6. Schachinger H, Klarhofer M, Linder L, Drewe J, Scheffler K. Angiotensin II decreases the renal MRI blood oxygenation level-dependent signal. *Hypertension* 2006; 47(6): 1062-1066.
7. Hofmann L, Simon-Zoula S, Nowak A, Giger A, Vock P, Boesch C, Frey FJ, Vogt B. BOLD-MRI for the assessment of renal oxygenation in humans: acute effect of nephrotoxic xenobiotics. *Kidney Int* 2006; 70(1): 144-150.
8. Epstein FH, Veves A, Prasad PV. Effect of diabetes on renal medullary oxygenation during water diuresis. *Diabetes Care* 2002; 25(3): 575-578.
9. Ries M, Basseau F, Tyndal B, Jones R, Deminiere C, Catargi B, Combe C, Moonen CW, Grenier N. Renal diffusion and BOLD MRI in experimental diabetic nephropathy. Blood oxygen level-dependent. *J Magn Reson Imaging* 2003; 17(1): 104-113.
10. Li L, Storey P, Kim D, Li W, Prasad P. Kidneys in hypertensive rats show reduced response to nitric oxide synthase inhibition as evaluated by BOLD MRI. *J Magn Reson Imaging* 2003; 17(6): 671-675.
11. Juillard L, Lerman LO, Kruger DG, Haas JA, Rucker BC, Polzin JA, Riederer SJ, Romero JC. Blood oxygen level-dependent measurement of acute intra-renal ischemia. *Kidney Int* 2004; 65(3): 944-950.
12. Li LP, Li BS, Storey P, Fogelson L, Li W, Prasad P. Effect of free radical scavenger (tempol) on intrarenal oxygenation in hypertensive rats as evaluated by BOLD MRI. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21(3): 245-248.
13. Haque ME, Franklin T, Bokhary U, Mathew L, Hack BK, Chang A, Puri TS, Prasad PV. Longitudinal changes in MRI markers in a reversible unilateral ureteral obstruction mouse model: preliminary experience. *J Magn Reson Imaging* 2014; 39(4): 835-841.
14. Thoeny HC, Zumstein D, Simon-Zoula S, Eisenberger U, De

- Keyzer F, Hofmann L, Vock P, Boesch C, Frey FJ, Vermathen P. Functional evaluation of transplanted kidneys with diffusion-weighted and BOLD MR imaging : initial experience. *Radiology* 2006 ; 241 (3) : 812-821.
15. Sadowski EA, Fain SB, Alford SK, Korosec FR, Fine J, Muehrer R, Djamali A, Hofmann RM, Becker BN, Grist TM. Assessment of acute renal transplant rejection with blood oxygen level-dependent MR imaging : initial experience. *Radiology* 2005 ; 236(3) : 911-919.
 16. Pruijm M, Hofmann L, Vogt B, Muller ME, Piskunowicz M, Stuber M, Burnier M. Renal tissue oxygenation in essential hypertension and chronic kidney disease. *Int J Hypertens* 2013 ; 2013 : 696598.
 17. Niendorf T, Pohlmann A, Arakelyan K, Flemming B, Cantow K, Hentschel J, Grosenick D, Ladwig M, Reimann H, Klix S, et al. How bold is blood oxygenation level-dependent (BOLD) magnetic resonance imaging of the kidney? Opportunities, challenges and future directions. *Acta Physiol(Oxf)* 2015 ; 213(1) : 19-38.
 18. Xin-Long P, Jing-Xia X, Jian-Yu L, Song W, Xin-Kui T. A preliminary study of blood-oxygen-level-dependent MRI in patients with chronic kidney disease. *Magn Reson Imaging* 2012 ; 30 (3) : 330-335.
 19. Vermathen P, Binser T, Boesch C, Eisenberger U, Thoeny HC. Three-year follow-up of human transplanted kidneys by diffusion-weighted MRI and blood oxygenation level-dependent imaging. *J Magn Reson Imaging* 2012 ; 35(5) : 1133-1138.
 20. Thelwall PE, Taylor R, Marshall SM. Non-invasive investigation of kidney disease in type 1 diabetes by magnetic resonance imaging. *Diabetologia* 2011 ; 54(9) : 2421-2429.
 21. Michaely HJ, Metzger L, Haneder S, Hansmann J, Schoenberg SO, Attenberger UI. Renal BOLD-MRI does not reflect renal function in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012 ; 81(7) : 684-689.
 22. Mimura I, Nangaku M. The suffocating kidney : tubulointerstitial hypoxia in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2010 ; 6 (11) : 667-678.
 23. Asano K, Ogata A, Tanaka K, Ide Y, Sankoda A, Kawakita C, Nishikawa M, Ohmori K, Kinomura M, Shimada N, et al. Acoustic radiation force impulse elastography of the kidneys : is shear wave velocity affected by tissue fibrosis or renal blood flow? *J Ultrasound Med* 2014 ; 33(5) : 793-801.
 24. Lee CU, Glockner JF, Glaser KJ, Yin M, Chen J, Kawashima A, Kim B, Kremers WK, Ehman RL, Gloor JM. MR elastography in renal transplant patients and correlation with renal allograft biopsy : a feasibility study. *Acad Radiol* 2012 ; 19(7) : 834-841.
 25. Boulanger Y, Amara M, Lepanto L, Beaudoin G, Nguyen BN, Allaire G, Poliquin M, Nicolet V. Diffusion-weighted MR imaging of the liver of hepatitis C patients. *NMR Biomed* 2003 ; 16 (3) : 132-136.
 26. Thoeny HC, De Keyzer F, Oyen RH, Peeters RR. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases : initial experience. *Radiology* 2005 ; 235(3) : 911-917.
 27. Inoue T, Kozawa E, Okada H, Inukai K, Watanabe S, Kikuta T, Watanabe Y, Takenaka T, Katayama S, Tanaka J, et al. Noninvasive evaluation of kidney hypoxia and fibrosis using magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22(8) : 1429-1434.
 28. Kataoka M, Kido A, Yamamoto A, Nakamoto Y, Koyama T, Isoda H, Maetani Y, Umeoka S, Tamai K, Saga T, et al. Diffusion tensor imaging of kidneys with respiratory triggering : optimization of parameters to demonstrate anisotropic structures on fraction anisotropy maps. *J Magn Reson Imaging* 2009 ; 29(3) : 736-744.
 29. Feng Q, Ma Z, Wu J, Fang W. DTI for the assessment of disease stage in patients with glomerulonephritis--correlation with renal histology. *Euro Radiol* 2015 ; 25(1) : 92-98.
 30. Fan WJ, Ren T, Li Q, Zuo PL, Long MM, Mo CB, Chen LH, Huang LX, Shen W. Assessment of renal allograft function early after transplantation with isotropic resolution diffusion tensor imaging. *Euro Radiol* 2015 May 28, Epub ahead of print.
 31. Liu Z, Xu Y, Zhang J, Zhen J, Wang R, Cai S, Yuan X, Liu Q. Chronic kidney disease : pathological and functional assessment with diffusion tensor imaging at 3T MR. *Euro Radiol* 2015 ; 25 (3) : 652-660.
 32. Lu L, Sedor JR, Gulani V, Schelling JR, O'Brien A, Flask CA, MacRae Dell K. Use of diffusion tensor MRI to identify early changes in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2011 ; 34(5) : 476-482.
 33. Zhang YD, Wu CJ, Wang Q, Zhang J, Wang XN, Liu XS, Shi HB. Comparison of utility of histogram apparent diffusion coefficient and R2* for differentiation of low-grade from high-grade clear cell renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2015 ; 205(2) : W193-201.
 34. Juillard L, Janier MF, Fouque D, Cinotti L, Maakel N, Le Bars D, Barthez PY, Pozet N, Laville M. Dynamic renal blood flow measurement by positron emission tomography in patients with CRF. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 40(5) : 947-954.
 35. Tsushima Y, Blomley MJ, Okabe K, Tsuchiya K, Aoki J, Endo K. Determination of glomerular filtration rate per unit renal volume using computerized tomography : correlation with conventional measures of total and divided renal function. *J Urol* 2001 ; 165 (2) : 382-385.
 36. Cutajar M, Thomas DL, Hales PW, Banks T, Clark CA, Gordon I. Comparison of ASL and DCE MRI for the non-invasive measurement of renal blood flow : quantification and reproducibility. *Euro Radiol* 2014 ; 24(6) : 1300-1308.
 37. Heusch P, Wittsack HJ, Blondin D, Ljimani A, Nguyen-Quang M, Martirosian P, Zenginli H, Bilk P, Kropil P, Heusner TA, et al. Functional evaluation of transplanted kidneys using arterial spin labeling MRI. *J Magn Reson Imaging* 2014 ; 40(1) : 84-89.
 38. Chen WB, Liang L, Zhang B, Liu CL, Liu HJ, Luo HY, Zeng QX, Liang CH, Liu GS, Zhang SX. To evaluate the damage of renal function in CIAKI rats at 3T : using ASL and BOLD MRI. *Biomed Res Int* 2015 ; 2015 : 593060.
 39. Bokacheva L, Rusinek H, Zhang JL, Lee VS. Assessment of renal

- function with dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008 ; 16(4) : 597-611.
40. Atthe BK, Babsky AM, Hopewell PN, Phillips CL, Molitoris BA, Bansal N. Early monitoring of acute tubular necrosis in the rat kidney by ²³Na-MRI. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009 ; 297(5) : F1288-1298.
41. Maril N, Rosen Y, Reynolds GH, Ivanishev A, Ngo L, Lenkinski RE. Sodium MRI of the human kidney at 3 Tesla. *Magn Reson Med* 2006 ; 56(6) : 1229-1234.
42. Haneder S, Konstandin S, Morelli JN, Nagel AM, Zoellner FG, Schad LR, Schoenberg SO, Michaely HJ. Quantitative and qualitative ²³Na MR imaging of the human kidneys at 3 T : before and after a water load. *Radiology* 2011 ; 260(3) : 857-865.