

SLE の経過中に急性腎不全で発症した微小変化型 ネフローゼ症候群の 1 症例

杉本太郎 山崎康司 小林みずほ 白井仁美
松田充浩 大石徹也 市川晴夫 中村好男
長宅芳男 横野博史

A case of minimal change nephrotic syndrome manifesting acute renal failure in the course of systemic lupus erythematosus

Taro SUGIMOTO, Yasushi YAMASAKI, Mizuho KOBAYASHI, Hitomi USUI, Mitsuhiro MATSUDA, Tetsuya OHISHI, Haruo ICHIKAWA, Yoshio NAKAMURA, Yoshio NAGAKE, and Hirofumi MAKINO

Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry,
Department of Medicine and Clinical Science, Okayama, Japan

A 51-year-old woman with systemic lupus erythematosus (SLE) associated with minimal change nephrotic syndrome (MCNS) is described. The patient was diagnosed as SLE at 33 years of age. After steroid therapy for two years, the patient's course was uneventful without therapy until June 2000, when facial erythema and facial, pretibial edema developed.

On admission, proteinuria and renal dysfunction were detected. Subsequently, oliguric acute renal failure developed and hemodialysis was started. Laboratory examination showed no significant change in complements and anti ds-DNA antibody levels. Renal biopsy revealed minor glomerular abnormalities without the deposition of immune complexes. Electron microscopic examination showed foot process fusion and a vacuolar change in glomerular epithelial cells. The diagnosis of MCNS was made and administration of steroid (40 mg/day) was started. Urine volume and renal function improved after 2 weeks, and nephrotic syndrome remitted completely after 5 weeks.

Although the association of SLE and MCNS is rare, the findings suggest that in the course of SLE manifesting acute renal failure, not only lupus nephritis, but also the complication of MCNS should be considered.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 476-482.

Key words : systemic lupus erythematosus, acute renal failure, minimal change nephrotic syndrome

はじめに

全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)は高率に腎障害を合併しネフローゼ症候群を呈することも多いが、そのほとんどはループス腎炎に基づくものであり、他の原因による腎障害は稀であるとされている¹⁾。今回われわれは、SLE の経過中に急性腎不全で発

症した微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome : MCNS)を合併し、ステロイドと血液透析にて回復し得た症例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 51 歳, 女性

主 訴：紅斑，浮腫

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：昭和57年手指の紅斑，多発関節炎で発症し，抗核抗体陽性，低補体血症， γ グロブリン増加などの所見を認め，典型的な皮疹から全身性エリテマトーデスと診断され，ステロイドパルス療法を含むステロイド療法を受けた。この際，腎症を含め内臓病変は指摘されていない。ステロイド治療により症状，検査値ともに改善し，昭和59年以降無治療にて経過観察されていた。平成12年6月25日より，特に誘因なく前額部，両頬部に紅斑が出現した。同年7月3日より顔面，下腿の浮腫，軟便を認めた。浮腫が次第に増悪したため7月5日当院皮膚科を受診し，受診時の検尿にて尿蛋白・尿潜血陽性，BUN 37.1 mg/dl，クレアチニン 1.93 mg/dl と腎機能障害を指摘され当科紹介入院となった。薬剤歴や薬物曝露歴などは認めていない。

入院時現症：身長 158 cm，体重 69.2 kg(平常時 65 kg)，体温 37.2 度，血圧 155/98 mmHg，脈拍 78/min，両側眼瞼に浮腫，両側頬部，眼瞼，耳介に紅斑(Fig. 1)，胸腹部に異常なし，両側下腿浮腫あり。

入院時検査所見(Table 1)：尿検査では高度の蛋白尿・血尿，沈渣で顆粒円柱を多数認め，2.84 g/日の尿蛋白を認めた。腎機能検査では，クレアチニンクリアランス(24時間)4.2 ml/min，BUN 52.6 mg/dl，Cr 1.88 mg/dl と高度の腎障害を認めた。生化学検査で Alb 2.38 g/dl と高度の低蛋白血症，軽度の高脂血症を認めるほか，肝機能，電解質などに異常はなかった。FENa は 0.06% と低下していた。免疫学的検査では抗核抗体，抗二本鎖 DNA 抗体，抗 sm 抗体の軽度上昇を認めるほか，SLE の活動性を示唆する所見は認めなかった。抗好中球細胞質抗体および抗糸球体基底膜抗体も陰性であった。

腹部超音波検査所見：両腎ともに軽度の腫大がみられ，皮髄境界は明瞭で，腎盂の拡張や結石像は認めなかった。肝脾腫はなく，腹水の貯留も認められなかった。下大静脈径は吸気時で 13 mm とほぼ正常であった。

皮膚生検組織所見：皮膚生検では毛細血管周囲の軽いリンパ球浸潤および表皮基底層の一部に液状変性を認めた。蛍光抗体間接法では IgG, A, M の沈着は認めなかった。

入院後経過(Fig. 2)：臨床的には紅斑の出現とともに浮腫が出現し，尿所見では血尿，尿蛋白，顆粒円柱などの腎炎所見を伴い，急速な腎機能低下が認められることから，まず，びまん性増殖性ループス腎炎が疑われたが，血清学的検査では抗二本鎖 DNA 抗体価や低補体血症など，SLE



Fig. 1. Facial erythema

Erythema is observed in the forehead and bilateral cheeks.

の活動性を示す所見が認められなかった。入院後プレドニゾロン 40 mg/日の内服を開始するとともに，原因検索のため入院第2病日に腎生検を施行した。入院直後より乏尿となり利尿剤投与を行ったが，効果なく無尿になったため入院第3病日より血液透析を導入した。短時間連日血液透析を施行した。透析導入後10日頃より尿量の増加を認め，腎機能が次第に改善したため，15日目には血液透析を離脱した。血液透析離脱直後(入院第25病日)から血尿は陰性化した。尿蛋白排泄量は尿量の増加とともに最高で7.8 g/日程度まで上昇したが，ステロイドの内服継続により第5週目に尿蛋白も陰性化した。24時間クレアチニンクリアランスも5週目に73.9 ml/minまで改善した。

腎生検所見：蛍光抗体間接法では IgG, IgA, IgM, C3, C1q, Fibrinogen いずれも有意な沈着は認められなかった。顕微鏡所見(Fig. 3)では尿細管間質は尿細管の軽度の拡張と空胞変性を認めるのみで，明らかな上皮細胞の脱落や核の分裂像など尿細管壊死に合致する所見は認めなかった。血管および周囲の間質にも細胞浸潤はなく，血管腔の狭小化や血栓は認められなかった。糸球体は8個観察され，糸球体係蹄は開存し，有意な細胞増殖や係蹄壁の肥厚や不整などを認めず微小変化と考えられた。電顕(Fig. 4)では明ら

Table 1. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Serological test	
Protein	(4+)	TP	5.06/dl	ESR	51 mm/h
Occult Blood	(3+)	Alb	2.38 g/dl	CRP	1.9 mg/dl
Sediments		γ -gl	15.0%	IgG	1,734.0 mg/dl
RBC	25~30/hpf	T. Bil	0.26 mg/dl	IgA	617.3 mg/dl
WBC	8~10/hpf	GOT	16 IU/l	IgM	86.0 mg/dl
Granular cast	1~2/hpf	GPT	10 IU/l	C3	107.0 mg/dl
U-B ₂ MG	0.032 mg/l	LDH	327 IU/l	C4	25.0 mg/dl
U-NAG	109 U/l	ALP	93 KA	CH50	47 U/ml
Renal function		γ -GT	14 IU/l	RF	< 10 IU/ml
Ccr	4.2 ml/min	T-Chol	221 mg/dl	ANA	26.9 Index
FENa	0.06%	TG	159 mg/dl	Anti Sm Ab	29.3 Index
Blood cell counts		BUN	52.6 mg/dl	Anti ss-DNA Ab	19.9 AU/ml
WBC	6,700/ μ l	Cr	1.88 mg/dl	Anti ds-DNA Ab	14.0 IU/ml
RBC	434 \times 10 ⁴ / μ l	Na	140 mEq/l	CIC (CIq)	7.2 μ g/ml
Hb	13.0 g/dl	K	4.5 mEq/l	Cryoglobulin	(\pm)
Ht	38.4%	Cl	110 mEq/l	MPO-ANCA	< 10 EU
Plt	22.5 \times 10 ⁴ / μ l	Ca	7.3 mg/dl	PR3-ANCA	< 10 EU
Coagulation test		P	4.5 mg/dl	Anti GBM Ab	< 10 EU
Bleeding time	6.0 min	Mg	2.6 mg/dl		
Coagulation time	9.0 min				
PT	108%				
APTT	32.5 sec				
Fibg	544 mg/dl				

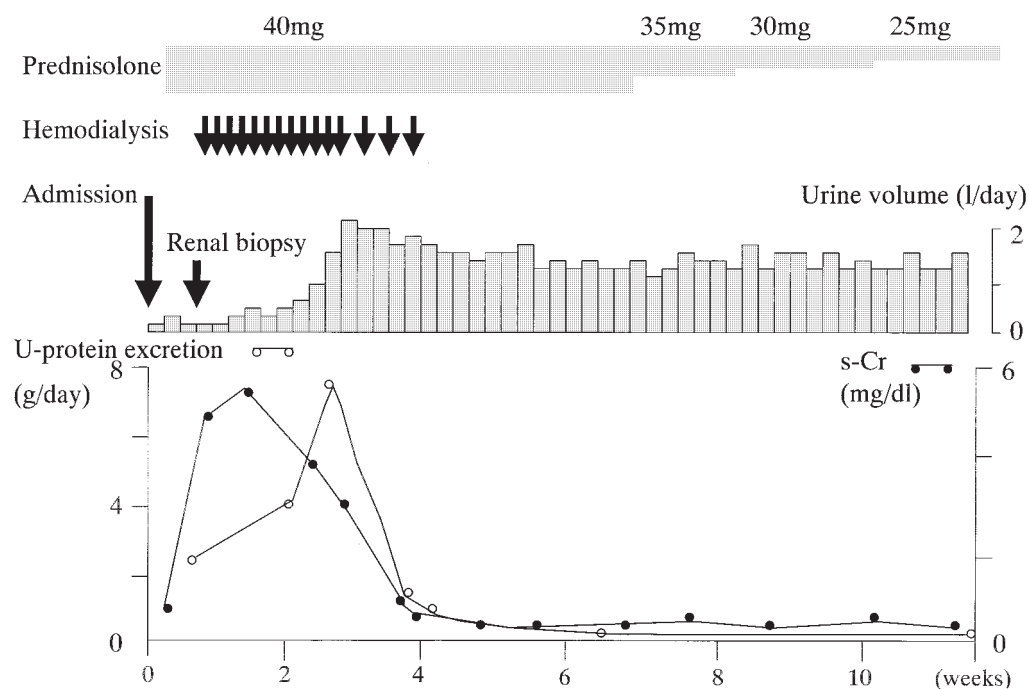
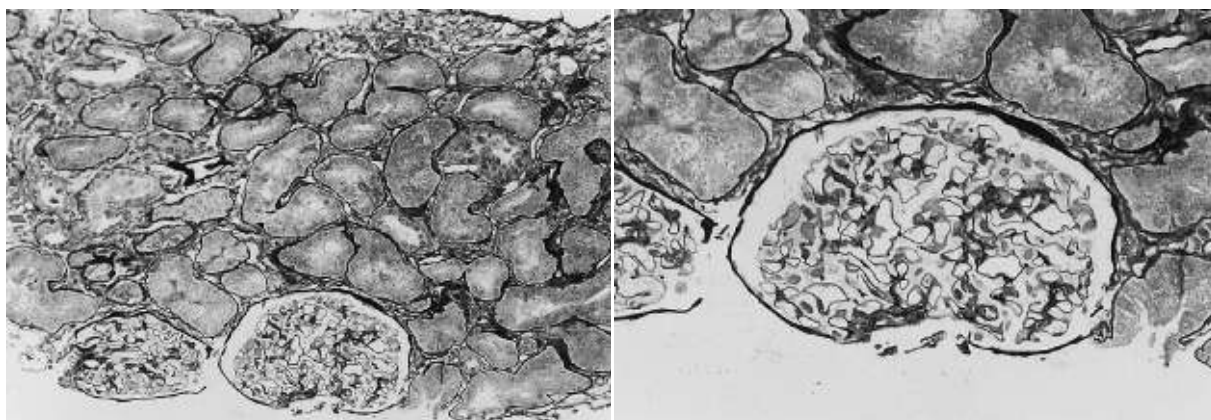


Fig. 2. Clinical course



a|b **Fig. 3. Light micrograph of a renal biopsy specimen showing a minimal glomerular alteration**
Interstitial space is slightly widened with edema. Obvious angiopathy is not observed. PAM stain.
(a : $\times 100$, b : $\times 200$)

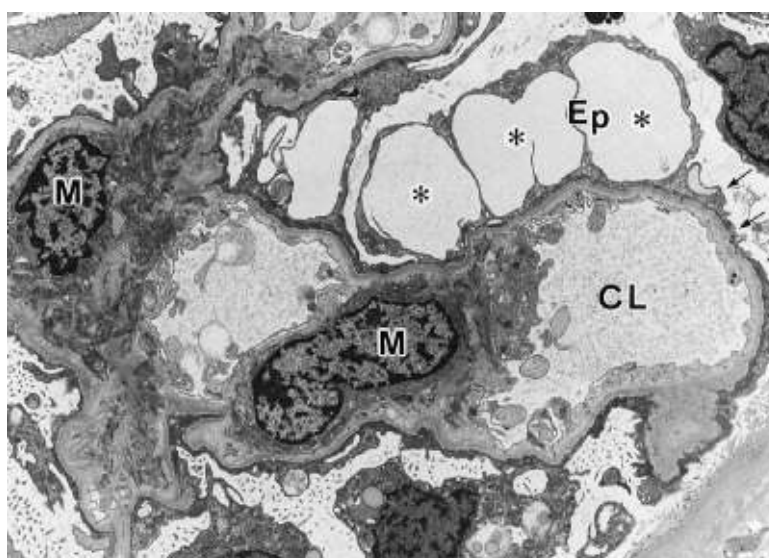


Fig. 4. Electron micrograph showing fusion of foot processes of glomerular epithelium (\leftarrow), vacuolar change (*), and inverted microvilli in the urinary space
CL : capillary lumen, M : mesangial cell, Ep : epithelial cell ($\times 2,500$)

かな deposit は認められなかったが、びまん性に糸球体上皮細胞足突起の癒合と空胞変性、微絨毛の増加など、MCNS や FSGS に合致する所見を認めた。

以上より、SLE に微小変換型ネフローゼ症候群が合併したと考えられた。

考 察

本症例は、SLE の経過中に紅斑の出現とともに浮腫、血尿、蛋白尿、顆粒円柱などの腎炎所見を伴い乏尿性腎不全を呈した。BUN 優位の上昇、FENa 低値からは腎前性

腎不全も考えられたが、現病歴から明らかな外傷、熱傷、ショックなどを認めず、腹部超音波検査上、下大静脈径は正常に保たれており、腎前性腎不全は否定的と考えられた。同時に明らかな尿路系の閉塞も認められず、腎性の急性腎不全と考えられた。腎性腎不全としては、糸球体病変では高度の管内性・管外性増殖を呈する増殖性糸球体腎炎、血管病変では血管炎、血栓症、尿細管間質病変では急性尿細管壊死、急性尿細管間質性腎炎などが鑑別として考えられる。SLE に伴う病態としてはもちろんびまん性増殖性ループス腎炎(DPLN)が最も多く¹⁻⁵⁾、次に血管炎、血栓症⁶⁻⁹⁾、間質性腎炎¹⁰⁻¹¹⁾、ループス膀胱炎や後腹膜線

Table 2. Cases of SLE complicated with MCNS

Author	Age	Sex	Serological test		Serological test	
			Anti-DNA Ab	CH50	Outcome	Relapse
Okai et al ²¹⁾	22	M	(-)	normal	CR	(-)
Matsumura et al ²³⁾	37	F	(+)	low	CR	(+)
	21	F	(+)	low	CR	(+)
	22	F	(+)	low	CR	(-)
Abuelo et al ²⁴⁾	28	F	(+)	normal	CR	(-)
Horita et al ²²⁾	25	F	(+)	normal	CR	(-)
Makino et al ²⁰⁾	41	F	(+)	low	CR	(-)
Present case	51	F	(+)	low	CR	(-)

CR : complete remission

維症による腎後性腎不全¹²⁾などが知られている。本例では血尿、蛋白尿、顆粒円柱などの腎炎所見を呈したために、まず DPLN が疑われたが、ループス腎炎では一般に活動性と抗二本鎖 DNA 抗体価、低補体血症など血清学的活動性とがよく相関することからすると、合致しないと考えられた¹³⁾。血管炎については、抗好中球細胞質抗体および抗糸球体基底膜抗体は陰性であること、組織学的に小動脈、毛細血管、静脈に明らかな炎症所見を認めないこと、また、中小動脈の血管炎では、高血圧が主症状になることが多く、尿異常、特にネフローゼ症候群を呈することは稀であること¹⁴⁾から否定的であると考えられた。血栓症については、SLE では抗リン脂質抗体症候群を合併することが知られている¹⁵⁾。抗リン脂質抗体症候群に腎障害としては、腎動脈、腎静脈の血栓症のほかに、血栓性微小血管症をきたすことが報告されている。腎動脈血栓では、腰背部痛と画像診断上腎梗塞の所見が認められる¹⁵⁾。本症例では CT 上明らかな腎梗塞や腎静脈血栓症を疑わせる所見は認められなかった。また、腎生検組織上再動脈レベルで硝子様変性を伴う血管の狭小化や閉塞所見は認められなかったことから、抗リン脂質症候群に伴う腎・糸球体障害の可能性は低いと考えられた。尿細管間質性腎炎については SLE の活動性として認められる以外に薬剤、特に非ステロイド性消炎鎮痛剤ではネフローゼを伴う腎不全をきたす場合があり、NSAID 腎症として知られている^{16,17)}が、乏尿性腎不全をきたしたことから、薬物の使用歴がないことから否定的と考えられた。臨床的には何らかの糸球体病変に伴う急性腎不全と考えられたものの、確定診断のために腎生検を施行した。腎生検組織において蛍光抗体法で免疫グロブリンと補体の沈着を認めず、光顕でも微小変化で、電顕

にて特徴的な上皮細胞の変化が認められたこと、また、ステロイドによる治療が著効を示した臨床経過から MCNS と診断するのが妥当と考えられた。MCNS の尿所見として血尿、顆粒円柱が認められることは非典型的であるが、多量の蛋白尿を伴うネフローゼ症候群では、尿細管障害をきたし、血尿、円柱を認めることが報告されているが^{18,19)}、糸球体性血尿の可能性も否定できない。

SLE に合併した MCNS の報告例は少なく、検索し得た範囲では 7 例にとどまっている (Table 2)^{20~24)}。Abuelo らは MCNS を合併したメサンギウム増殖性ループス腎炎を報告している²⁴⁾。本邦の報告例では、非腎症 SLE に MCNS を合併した松村らの症例²³⁾、SLE の経過中に MCNS を合併した Makino らの症例²⁰⁾などがある。

本症例では入院時血清 IgG、IgA は高値を呈しており、典型的な MCNS に認められる IgG の低下は認められなかった。過去に報告のあった 7 例のうち記載のあった 5 例中 3 例で本症例と同様に IgG、IgA、IgM 値は正常もしくは高値を呈しており、SLE に伴う MCNS 様の病態は必ずしも均一でない可能性が考えられた。

SLE は自己抗体の過剰産生を特徴とする自己免疫疾患であり、ヘルパー T 細胞の機能亢進とサブレッサー T 細胞の減少が抗体の過剰産生に関わると考えられている²⁶⁾。一方、MCNS の発症機序についてはいまだ不明な点が多いが、高度の蛋白尿の成因については T 細胞由来の透過性変化など T 細胞の異常が想定されている²⁷⁾。SLE と MCNS の T 細胞機能異常の関連については明らかでないものの、明らかな感染を示唆する症状を認めずに顔面の紅斑が出現し、その直後にネフローゼ症候群を呈したことは、本症例の初発症状が皮膚紅斑であったことと併せる

と、SLE の活動性との関係を否定できないと考えられる。しかし、軽度の CRP の高値や免疫複合体沈着を伴わない紅斑は SLE に特異的ではなく、SLE 以外の感染などの侵襲が加わり、特発性ネフローゼ症候群と類似した病態が誘導された可能性はあると思われる。

また、本症例のようなネフローゼ症候群における急性腎不全の合併は、1966 年に Chamberlain らによって最初に報告されている²⁷⁾。Lowenstein らは腎生検で糸球体病変を認めず、急性尿細管壊死の所見がなく尿細管間質に浮腫を認めた症例で、アルブミンや利尿剤の投与のみで腎不全が改善した例を報告した²⁸⁾。本邦では、66 歳の男性で急性尿細管壊死により急性腎不全をきたし、透析とステロイド療法により回復した MCNS の症例を Morita らが報告している²⁹⁾。ネフローゼ症候群に急性腎不全を合併する機序はいまだ確定されていないが、浮腫による循環血液量の低下、尿細管間質の浮腫による尿細管の閉塞、腎静脈血栓、薬剤の関与などが想定されている³⁰⁻³²⁾。本症例は腎生検にて尿細管壊死の像を認めず急性腎不全の機序としては、急激な浮腫に伴う循環血液量の低下や尿細管間質の浮腫による腎血流の低下、高度蛋白尿による尿細管上皮細胞の障害や閉塞が疑われた。FENa は、糸球体血流や濾過量が急激に低下し、尿細管機能が保たれる病態では低下することが知られている。そのため、腎前性腎不全の鑑別診断にも用いられるが、腎内での微小循環の変化、急性糸球体腎炎や 10~15% の急性尿細管壊死でも FENa の低下が認められる。本症例では腎生検所見でも尿細管障害は高度でなく、急性尿細管壊死のより早期の病態であったために FENa が低値を示したと考えられた³³⁾。

本症例のように、SLE の経過中に血清学的活動性を伴わず突然発症する高度な蛋白尿、腎機能障害を呈する場合、腎生検による組織所見が早期の確定診断、治療の選択、予後の見通しについて非常に有用であると考えられた。また、SLE に伴う腎症として頻度は少ないものの、MCNS の合併も考慮する必要があると考えられた。

文 献

- Makino H, Hayashi Y, Yamasaki Y, Shikata K, Kashihara N, Kira S, Ota Z. Clinical significance of necrosis in lupus nephritis. *Intern Med* 1994 ; 33 : 461-5.
- 吉田雅治, 斎藤元章, 辻 正人, 有村義宏, 副島昭典, 井上明夫, 中林公正, 北本 清, 長沢俊彦, 急速に末期腎不全へ進行するループス腎炎の臨床的検討. *日内会誌* 1985 ; 74 : 748-57.
- Henry R, Williams AV, McFadden NR, Pilia PA. Histopathologic evaluation of lupus patients with transient renal failure. *Am J Kidney Dis* 1986 ; 8 : 417-21.
- 榎野博史, 平川秀三. SLE 治療の現況 ループス腎炎におけるパルス療法. *日臨免会誌* 1989 ; 12 : 562-6.
- Makino H, Yamasaki Y, Shikata K, Kashihara N, Sugiyama H, Ogura T, Ota Z. Transition of morphologic features in lupus nephritis : does steroid therapy accelerate glomerulosclerosis? *Intern Med* 1995 ; 34 : 982-7.
- Hughson MD, Nadasdy T, MaCarty GA, Min KW, Silva F. Renal thrombotic microangiopathy in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 20 : 150-8.
- Bridoux F, Vrtovnik F, Noel C, Saunier P, Mougenot B, Lemaitre V, Dracon M, Lelievre G, Vanhille P. Renal thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus : clinical correlations and long term renal survival. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 298-304.
- Uwonkunda MR, Cosyns JP, Devogelaer JP, Houssiau FA. Glomerular thrombosis : an unusual cause of renal failure in systemic lupus erythematosus. *Acta Clin Belg* 1998 ; 53 : 371-3.
- Joseph RE, Radhakrishnan J, Appel GB. Antiphospholipid antibody syndrome and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001 ; 10 : 175-81.
- Cunningham E, Provost T, Bretjens J, Reichlin M, Venuto RC. Acute renal failure secondary to interstitial lupus nephritis. *Arch Intern Med* 1978 ; 138 : 1560-1.
- Singh AK, Ucci A, Medias NE. Predominant tubulointerstitial lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 273-8.
- Okada H, Takihara S, Sugahara S, Nakamoto H, Suzuki H. Retroperitoneal fibrosis and systemic erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 1300-2.
- 山崎康司, 榎野博史. 内科疾患の診断基準・病型分類・重症度 腎臓 ループス腎炎の診断基準・病型分類・重症度. *内科* 2000 ; 85 : 1252-6.
- 山崎康司, 榎野博史. 抗リン脂質抗体症候群. 血栓と循環 2000 ; 8 : 22-6.
- Kirkland GS, Savige J, Wilson D, Heale W, Sinclair RA, Hope RN. Classical polyarteritis nodosa and microscopic polyarteritis with medium vessel involvement : a comparison of the clinical and laboratory features. *Clin Nephrol* 1997 ; 47 : 176-80.
- Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs : physiologic foundation and clinical implications. *Am J Med* 1999 ; 106 : 13S-4S.
- Ravnskov U. Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999 ; 47 : 203-10.
- Ring E, Zobel G, Erwa W, Haim-Kutting M. Urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in proteinuric states. *Child Nephrol Urol* 1992 ; 12 : 15-8.

19. Sinniah R, Khan TN. Renal tubular basement membrane changes in tubulointerstitial damage in patients with glomerular diseases. *Ultrastruct Pathol* 1999 ; 23 : 359-68.
20. Makino H, Haramoto T, Shikata K, Ogura T, Ota Z. Minimal change nephrotic syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Nephrol* 1995 ; 15 : 439-41.
21. 岡井隆広, 副島昭典, 鈴木道彦, 蓬田 茂, 中林公正, 北本 清, 永沢俊彦. 微小変化型ネフローゼを合併した SLE の一症例. *日腎会誌* 1992 ; 39 : 835-40.
22. 堀田義雄, Nazneen A, 程 明, Razzaque MS, 浪江智, 田所正人, 田浦幸一, 宮崎正信, 大園恵幸, 河野茂, 原田孝司, 田口 尚. 微小変化型ネフローゼ症候群を合併した全身性エリテマトーデスの 1 症例. *日腎会誌* 1997 ; 39 : 759-64.
23. 松村典彦, 土肥和紘, 椎木英夫, 森田博文, 山田宏治, 藤本順一郎, 金内雅夫, 花谷正和, 石川兵衛. 全身性エリテマトーデスと微小変化型ネフローゼ症候群の合併例と考えられる 3 症例. *日腎会誌* 1989 ; 31 : 991-9.
24. Abuelo JF, Espraza AR, Garalla S. Steroid dependent nephrotic syndrome in lupus nephritis. *Arch Intern Med* 1984 ; 144 : 2411-2.
25. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M. A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int* 1991 ; 40 : 453-60.
26. Topaloglu R, Saatci U, Arikian M, Canpinar H, Bakkaloglu A, Kansu E. T-cell subsets, interleukin-2 receptor expression and production of interleukin-2 in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994 ; 8 : 649-52.
27. Chamberlain MJ, Pringle A, Wrong OM. Oliguric renal failure in the nephrotic syndrome. *Q J Med* 1966 ; 35 : 215-35.
28. Lowenstein J, Schacht RG, Baldwin DS. Renal failure in minimal change nephrotic syndrome. *Am J Med* 1981 ; 70 : 227-33.
29. Morita A, Ishimura E, Tabata T, Shoji S, Inoue T, Nishizawa Y, Morii H. Acute renal failure associated with minimal change nephrotic syndrome in an elderly adult. *Osaka City Medical Journal* 1994 ; 40 : 37-42.
30. Shibasaki T, Nakano H, Kanai T, Ohno I, Ishimoto F, Sakai O. Characterization of acute renal failure due to primary nephrotic syndrome. *Jpn J Nephrol* 1991 ; 33 : 91-5.
31. 上牧 勇, 本田雅敬. ネフローゼ症候群の急性腎不全. *腎と透析* 2000 ; 49 : 611-4.
32. Sjoberg RJ, Mcmillan VM, Bartram LS, Copley JB. Renal failure in minimal change nephrotic syndrome : reversal with hemodialysis. *Clin Nephrol* 1983 ; 20 : 98-100.
33. Anderson RJ, Schrier RW. Acute Renal Failure. In : Schrier RW, Gottschalk CW(eds) *Disease of the kidney*. 6th ed. Boston : LITTLE BROWN, 1997 ; 1083-4.