

## 抗リン脂質抗体症候群腎症を呈した全身性エリテマトーデスの2例

古宮俊幸\* 岡村幹夫 川上勝之 岡崎瑞江  
塚本 仁 岡田志緒子 鷺見知彦 根来伸夫  
吉川純一\*\*

Two cases of systemic lupus erythematosus accompanied by antiphospholipid syndrome nephropathy without immune complex nephritis

Toshiyuki KOMIYA\*, Mikio OKAMURA, Katsuyuki KAWAKAMI, Mizue OKAZAKI, Jin TSUKAMOTO, Shioko OKADA, Tomohiko SUMI, Nobuo NEGORO, and Junichi YOSHIKAWA\*\*

\*Department of Nephrology, \*\*Department of Cardiology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

We report here two interesting cases of systemic lupus erythematosus(SLE) accompanied by antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN). These cases satisfied the criteria for SLE established by the American College of Rheumatology 1997 and also satisfied the criteria for antiphospholipid syndrome (APS) established by the Sapporo International Workshop of APS 1998. Both cases had high blood pressure with elevated plasma renin activity, proteinuria and renal dysfunction. Their biopsied renal specimens showed the characteristic findings for APSN, such as mesangial proliferation, double contours, thickening of the capillary loops, and intimal hyperplasia, but there was no evidence for immune complexes in the glomeruli, which were examined by the indirect immunofluorescence methods and the electron microscopy method. These results indicated that their renal dysfunction was caused by APSN, but not by immune complex nephritis. In addition to treatment with prednisolone, they were administered anticoagulants (warfarin, or aspirin, or heparin) for APSN and an angiotensin II receptor blocker, candesartan, for the hypertension. Subsequently, their conditions recovered with the improvement of renal function and hypertension. Our experiences suggest that anticoagulant therapy in addition to corticosteroids offers advantages in the treatment of patients with SLE accompanied by APSN and renal dysfunction. Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 817-822.

**Key words** : systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome nephropathy, immune complex nephritis, renal dysfunction, angiotensin II receptor blocker

### 緒 言

抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome : APS) は、頻回にわたる動脈・静脈の血栓症や習慣性流産などの症状を呈し、抗カルジオリピン抗体やループスアンチコアグラントが陽性を呈する自己免疫性の血栓症という概

念で捉えられている<sup>1)</sup>。原発性 APS は多臓器に血栓形成をきたしうるが、腎においては血栓形成の結果、高血圧、腎不全、蛋白尿、血尿などの腎所見がみられ、組織学的には動脈における血栓形成や糸球体毛細管内皮細胞の障害などが報告されている<sup>2,3)</sup>。一方、全身性エリテマトーデス (SLE) は免疫複合体病のプロトタイプであり、合併する

ループス腎炎は免疫複合体により惹起された免疫反応が主な原因であると考えられている。SLE 患者血中には抗リン脂質抗体が高頻度に検出され、1997 年アメリカリウマチ学会 (ACR) による SLE 改訂分類基準に抗リン脂質抗体陽性の項目が加えられた<sup>4)</sup>。また、SLE の腎組織にはループス腎炎の所見に加えて、原発性 APS に生じる腎病変に類似した所見が見出されることが報告されており<sup>5)</sup>、APS による腎病変が SLE の腎障害にどのように関与しているか興味をもたれるところである。

今回われわれは、APS による腎病変を呈した SLE 患者 2 例を経験した。本症例では腎糸球体に免疫複合体の沈着を認めなかったことから、SLE の腎障害の病態に APS による腎病変が強く関与すると考えられ、貴重な症例と考えられたので若干の文献的考察を加え報告する。

## 症 例

〔症例 1〕 48 歳，女性

主 訴：手指の皮膚潰瘍

現病歴：平成 11 年よりレイノー症状が出現し、平成 12 年より右第 3 指々尖潰瘍を合併したため、当院皮膚科外来

で治療を受けていた。平成 13 年 3 月に多発性関節痛が出現したため当科に紹介され、同年 5 月 16 日入院となった。

**入院時現症：**身長 157 cm。体温 51 kg。意識清明。体温重 36.1°C。血圧 142/110 mmHg。脈拍 72/min，整。左第 2 指に指尖壊死，右第 2，3 指に皮膚潰瘍を認める。眼瞼結膜黄染なく，眼球結膜貧血あり。頸部リンパ節触知せず。心音異常なし。呼吸音異常なし。腹部，肝脾触知せず。下肢に浮腫を認めず。神経学的異常所見なし

**既往歴：**特記すべきことなし

**家族歴：**特記すべきことなし

**入院時検査所見 (Table 1)：**検尿にて尿蛋白，尿潜血を認め，1 日尿蛋白は 0.9 g であった。末梢血では貧血と血小板減少を認めた。血清クレアチニンは 1.54 mg/dl と上昇し，24 時間クレアチニクリアランスも 32 ml/min と低下し，腎機能障害を認めた。抗核抗体は homogeneous pattern が 640 倍であり，抗 DNA 抗体高値と低補体血症を認めた。梅毒血清反応は偽陽性で，APTT が 70.4 秒と延長していた。抗カルジオリピン抗体は陰性であったが，ループスアンチコアグラントは陽性であった。

**入院後の経過 (Fig. 1)：**関節炎，腎障害，血液学的異常，免疫学的異常，抗核抗体陽性より ACR 分類基準<sup>4)</sup> の 5 項

Table 1. Laboratory data on admission of case 1

|                  |  |               |             |                           |                          |
|------------------|--|---------------|-------------|---------------------------|--------------------------|
| Urinalysis       |  | AST           | 22 IU/l     | Coagulation               |                          |
| Glu              | (-)                                    | ALT           | 23 IU/l     | PT                        | 11.9 sec                 |
| Pro              | (1+)                                   | LDH           | 428 IU/l    | APTT                      | 70.4 sec                 |
| Bld              | (1+)                                   | T-Bil         | 0.3 mg/dl   | Fib                       | 438 mg/dl                |
| Sediment         |  | $\gamma$ -GTP | 36 IU/l     | FDP                       | 4.3 $\mu$ g/ml           |
| RBC              | 8/HPF                                  | BUN           | 19 mg/dl    | TAT                       | 4.2 ng/ml                |
| Protein          | 0.9 g/day                              | Cr            | 1.54 mg/dl  | Immunology                |                          |
| $\beta_2$ MG     | 492,600 $\mu$ g/l                      | UA            | 4.7 mg/dl   | ANA                       | homogeneous $\times$ 640 |
| NAG              | 15.2 U/l                               | Na            | 138 mEq/l   | Anti-DNA Ab (RIA)         | 13 IU/ml                 |
| Peripheral blood |  | K             | 3.8 mEq/l   | Anti-ssDNA-IgG            | 427 AU/ml                |
| WBC              | 5,200/ $\mu$ l                         | Cl            | 103 mEq/l   | Anti-dsDNA-IgG            | 41.5 IU/ml               |
| Bas              | 0.4 %                                  | Serology      |             | Anti-Sm Ab                | (-)                      |
| Eos              | 4.6 %                                  | CRP           | 0.2 mg/dl   | Anti-RNP Ab               | (-)                      |
| Seg              | 66.4 %                                 | IgG           | 1,630 mg/dl | Anti-SS-A Ab              | (-)                      |
| Ly               | 24.0 %                                 | IgA           | 257 mg/dl   | Anti-Scl-70 Ab            | (-)                      |
| RBC              | 406 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l | IgM           | 113 mg/dl   | Anti-CL- $\beta_2$ GPI Ab | 3.3 U/ml                 |
| Hb               | 9.1 g/dl                               | C 3           | 67.8 mg/dl  | Anti-CL-IgG               | < 8 U/ml                 |
| Ht               | 31 %                                   | C 4           | 6.1 mg/dl   | Lupus anticoagulant       | 1.5                      |
| Re               | 14‰                                    | CH 50         | 22.0/mI     | IC (Clq binding)          | < 1.5 $\mu$ g/ml         |
| Plt              | 9.5 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l | Infection     |             | PA-IgG                    | 64.3 ng/ml               |
| ESR              | 58/89 mm                               | RPR           | (+)         | PR3-ANCA                  | < 10 EU                  |
| Blood chemistry  |  | TPHA          | (-)         | MPO-ANCA                  | < 10 EU                  |
| TP               | 7.1 g/dl                               | HBsAg         | (-)         | Renal function            |                          |
| Alb              | 3.6 g/dl                               | HCV Ab        | (-)         | 24 hr Ccr                 | 32 ml/min                |

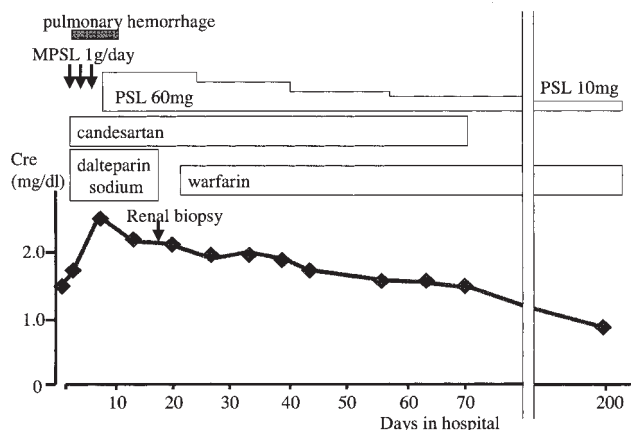


Fig. 1. Clinical course (case 1)

目を満たし、SLE と診断した。また頭部 MRI にて多発性脳梗塞を認め、ループスアンチコアグラント陽性とも併せて、APS と診断した。プレドニゾン 30 mg とアスピリンによる治療を開始したが、第 3 病日、血痰、呼吸困難が出現し、胸部にラ音を聴取し、胸部 CT にて肺野にび慢性に浸潤影を認めた。また、血清クレアチニンが 2.5 mg/dl まで上昇し、血圧も 200/110 mmHg と上昇した。ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン 1 g×3 日)を施行し、後療法としてプレドニゾン 50 mg へと増量した。APS に対してダルテパリンナトリウムの点滴静注を施行した。レニン活性高値(60.79 ng/ml/hr)、アルドステロン値上昇(19.9 ng/dl)を伴う高血圧のため、angiotensin II receptor blocker(ARB)であるカンデサルタンの投与を行った。なお、レノグラム、腹部 MR angiography を施行したが、腎血管性高血圧(RVH)を示唆する所見は認めなかった。その後、血痰、呼吸器症状、胸部異常陰影、高血圧は改善し、全身状態が落ち着いたため第 15 病日に腎生検を施行した。

光顕にて糸球体を 20 個認め、うち 3 個の糸球体が global sclerosis に陥っており、8 個の糸球体に、ischemic collapse を認めた。2 個の糸球体には軽度のメサンギウム細胞の増加と double contour を伴う糸球体壁の肥厚を認めた(Fig. 2a)。なお、明らかな傍糸球体細胞(JGA)の過形成は認めなかった。尿細管の萎縮、間質の線維化を広範囲に認め、細動脈および小葉間動脈に内膜の肥厚、内腔の狭窄、血栓形成を認めた(Fig. 2b)。蛍光抗体法では糸球体にフィブリンの沈着を認めたが、免疫グロブリン(IgG, IgM, IgA)および補体(C1q, C3, C4)の沈着は認めなかった。電子顕微鏡では糸球体毛細血管内皮細胞下腔の拡大と基底膜の wrinkling を認め、electron-dense deposits の沈

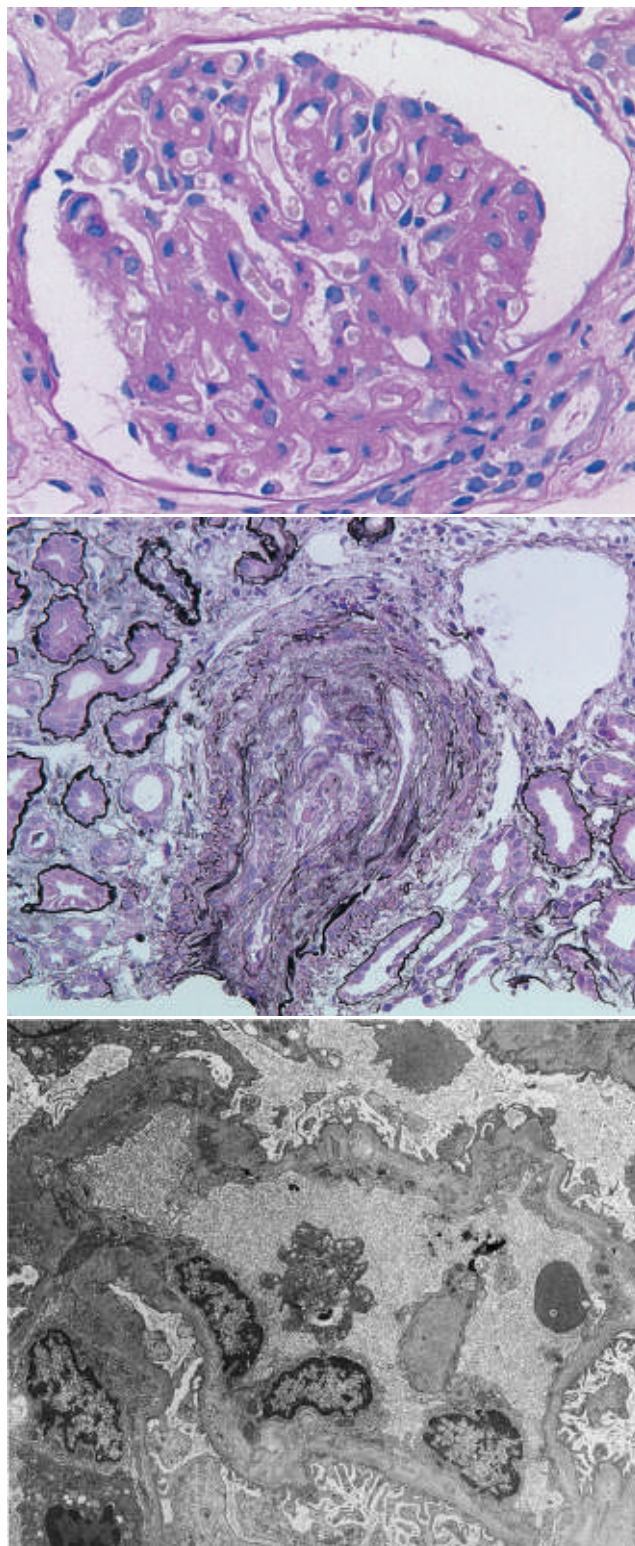


Fig. 2. Case 1: 48-year-old female

- a : The glomerulus shows mesangial proliferation and diffuse thickening of the capillary walls with double contours. (Periodic acid-Schiff, ×400)
- b : Interlobular artery shows intimal cellular hyperplasia with luminal occlusion and thrombi formation. (Periodic acid-silver methenamine, ×200)
- c : Electron micrograph of a glomerulus shows wrinkling of the basement membrane and widening of the subendothelial space. No electron-dense deposits were seen.

Table 2. Laboratory data on admission of case 2

|                  |  |           |             |                           |                         |
|------------------|--|-----------|-------------|---------------------------|-------------------------|
| Urinalysis       |  | LDH       | 434 IU/l    | Coagulation               |                         |
| Glu              | (-)                                    | T-Bil     | 0.6 mg/dl   | PT                        | 10.5 sec                |
| Pro              | (1+)                                   | BUN       | 23 mg/dl    | APTT                      | 74 sec                  |
| Bld              | (-)                                    | Cr        | 0.85 mg/dl  | Fib                       | 367 mg/dl               |
| Sediment         |  | UA        | 3.9 mg/dl   | FDP                       | 3.9 $\mu$ g/ml          |
| RBC              | 1/HPF                                  | Na        | 140 mEq/l   | TAT                       | 5.8 ng/ml               |
| Protein          | 1.1 g/day                              | K         | 3.7 mEq/l   | Immunology                |                         |
| $\beta_2$ MG     | 18,316 $\mu$ g/l                       | Cl        | 106 mEq/l   | ANA                       | Speckled $\times$ 1,280 |
| NAG              | 5.2 U/l                                | Serology  |             | Anti-DNA Ab (RIA)         | 11 IU/ml                |
| Peripheral blood |  | CRP       | < 0.1 mg/dl | Anti-ssDNA-IgG            | 334 AU/ml               |
| WBC              | 3,700/ $\mu$ l                         | IgG       | 1,860 mg/dl | Anti-dsDNA-IgG            | 37.7 IU/ml              |
| Bas              | 0.5 %                                  | IgA       | 216 mg/dl   | Anti-Sm Ab                | (-)                     |
| Eos              | 3.8 %                                  | IgM       | 202 mg/dl   | Anti-RNP Ab               | $\times$ 4              |
| Seg              | 62.3 %                                 | C 3       | 47.6 mg/dl  | Anti-SS-A Ab              | $\times$ 4              |
| Ly               | 28.5 %                                 | C 4       | 5.5 mg/dl   | Anti-SS-B Ab              | (-)                     |
| RBC              | 310 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l | CH 50     | 20.9/ml     | Anti-Scl-70 Ab            | (-)                     |
| Hb               | 10 g/dl                                | Infection |             | Anti-CL- $\beta_2$ GPI Ab | 1.6 U/ml                |
| Re               | 15‰                                    | RPR       | (+)         | Anti-CL-IgG               | 20 U/ml                 |
| Plt              | 8.3 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l | TPHA      | (-)         | Lupus anticoagulant       | 1.6                     |
| Blood chemistry  |  | HBsAg     | (-)         | IC (Clq binding)          | < 1.5 $\mu$ g/ml        |
| TP               | 7.7 g/dl                               | HCV Ab    | (-)         | PR 3-ANCA                 | < 10 EU                 |
| Alb              | 4.2 g/dl                               |           |             | MPO-ANCA                  | < 10 EU                 |
| AST              | 31 IU/l                                |           |             | Renal function            |                         |
| ALT              | 26 IU/l                                |           |             | 24 hr Ccr                 | 49 ml/min               |

着は認めなかった (Fig. 2c)。また, microtubular structure も認めなかった。

臨床経過と腎生検所見を併せ, 腎機能悪化の原因は APS が主体であると考え, ステロイド療法を継続するとともに, 抗凝固療法として PT-INR (2.0~3.0)<sup>6)</sup>, トロンビンアンチトロンビン III 複合体 (TAT) などを指標にしながらワーファリンの投与を行った。その後, 腎機能は改善し安定している。

#### 〔症例 2〕 36 歳, 女性

主 訴: 蛋白尿

現病歴: 18 歳頃から蛋白尿, 日光過敏症, レイノー症状が繰り返し出現していた。平成 12 年 11 月, 右手第 5 指の発赤腫脹が出現したため近医を受診し, 抗核抗体陽性を指摘された。その後, 多発性関節痛が出現したため SLE を疑われ, 平成 13 年 7 月 23 日当科に紹介入院となった。

入院時現症: 身長 156 cm。体重 46 kg。意識清明。血圧 128/78 mmHg。脈拍 72 回/分, 整。体温 36.8°C。手指に有痛性紅斑を認める。眼瞼結膜黄染なし。眼球結膜貧血あり。蝶形紅斑は認めない。頸部リンパ節触知せず。心音異常なし。呼吸音異常なし。腹部, 肝脾触知せず。下肢に浮

腫を認めず。神経学的異常所見なし。チアノーゼなし

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 特記すべきことなし

入院時検査所見 (Table 2): 検尿にて尿蛋白を認め, 1 日尿蛋白は 1.1 g であった。末梢血では汎血球減少を認めた。血清クレアチニンは 0.85 mg/dl であり, 24 時間クレアチニンクリアランスは 49 ml/min と低下し, 腎機能障害を認めた。抗核抗体は speckled pattern が 640 倍であり, 抗 DNA 抗体高値と低補体血症を認めた。梅毒血清反応偽陽性で, APTT は 74 秒と延長していた。抗カルジオリピン抗体およびループスアンチコアグラントはともに陽性であった。

入院後の経過: 光線過敏症, 関節炎, 腎障害, 血液学的異常, 免疫学的異常, 抗核抗体陽性を認め, ACR 分類基準の 6 項目を満たし SLE と診断した。また, 後日撮影した頭部 MRI にて多発性脳梗塞を認め, APS と診断した。蛋白尿, 腎機能障害を認めたため腎生検を施行した。

光顕にて観察できた糸球体は 12 個あり, うち 2 個が global sclerosis に陥っていた。2 個の糸球体に ischemic collapse を認め, また, 2 個の糸球体には毛細血管係蹄壁の肥厚と係蹄内の硝子様物質と赤血球の sludging を認め

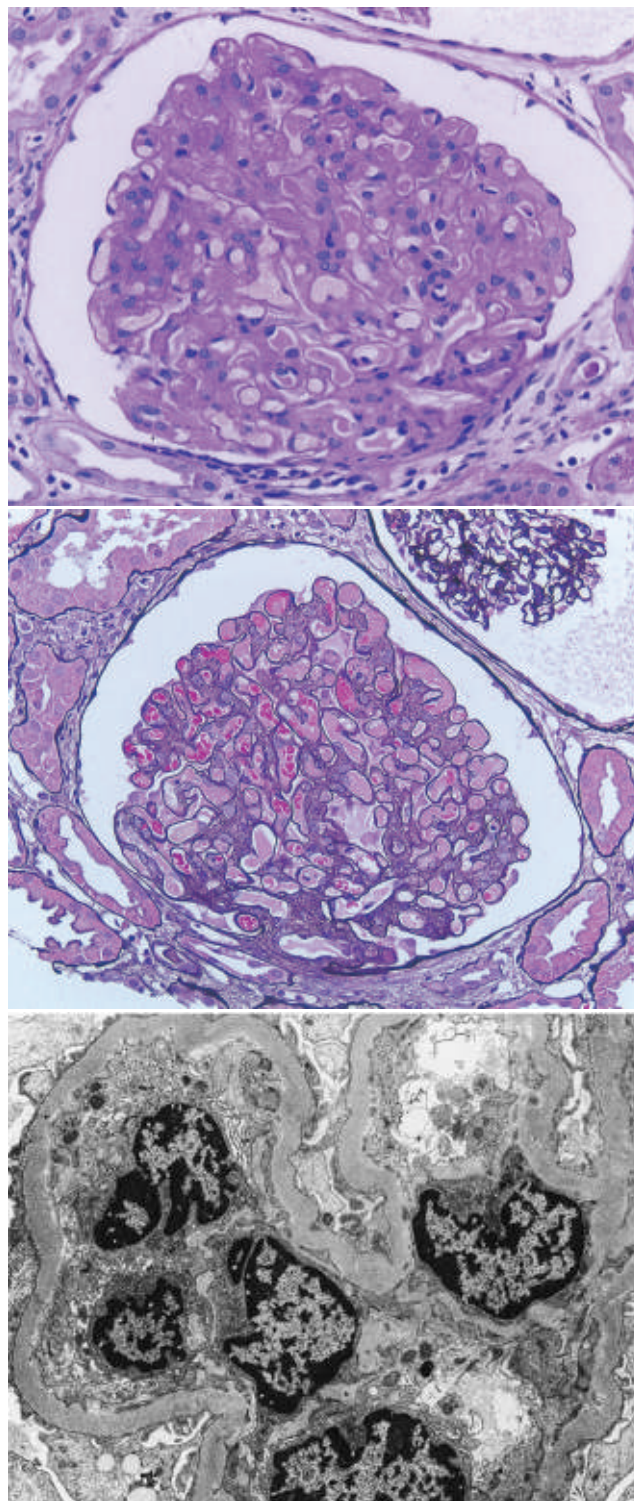
た (Fig. 3a, b)。なお、明らかな JGA の過形成は認めなかった。尿細管は巢状に萎縮しており、間質には軽度の細胞浸潤と線維化を認めた。細動脈および小葉間動脈には硝子変性を認めた。蛍光抗体法では免疫グロブリン (IgG, IgM, IgA) および補体 (C1q, C3, C4) の沈着は認めず。電子顕微鏡所見では electron-dense deposits の沈着は認めなかった (Fig. 3c)。また、microtubular structure も認めなかった。

入院後、血圧は 160/102 mmHg に上昇し、血清クレアチニンも 1.1 mg/dl へ上昇した。SLE に対するステロイド療法に加え、APS に対する抗凝固療法としてダルテパリンナトリウムの点滴静注を開始した。高血圧に対しては、レニン活性 4.57 ng/ml/h、アルドステロン値 14.2 ng/dl と軽度上昇していたため、カンデサルタンを開始した。なお、RVH の鑑別のため腹部 MR angiography を施行したが、腎動脈の有意な狭窄は認めなかった。その後 2 カ月間でステロイドを漸減した後中止し、ダンテパリンナトリウムをアスピリンとワーファリンに変更した。以後、PT-INR, TAT などを指標にして、抗凝固療法のみで経過をみているが、血清クレアチニン 0.9 mg/dl、クレアチンクリアランス 38 ml/min と腎機能は安定した状態が続いている。

## 考 察

SLE の診断は臨床症状と免疫血清学的所見によりなされ、現在の ACR の分類基準は感度 98%、特異度 96% と信頼性の高いものである<sup>4)</sup>。本症例のいずれもがこの診断基準を満足し、SLE と診断した。また、本症例は抗リン脂質抗体陽性であり、臓器梗塞所見を認めることから APS を合併していた。

ループス腎炎は免疫複合体の沈着によって発症する病態であると考えられ、その組織所見は多様性に富んでいる。腎生検組織を用いて蛍光抗体法と電子顕微鏡を施行するとほぼ全例に免疫複合体の沈着を認めるとされる<sup>7)</sup>が、一方で、光学顕微鏡では細胞増生が盛んであるにもかかわらず、蛍光抗体法、電子顕微鏡にて免疫複合体沈着の認めない症例も報告されている<sup>8)</sup>。本症例の腎障害については、腎生検組織において蛍光抗体法で免疫グロブリンや補体の沈着を認めず、電子顕微鏡によっても electron-dense deposits を認めないことから、免疫複合体の関与は低いと考えられた。すなわち、本症例の腎障害には、従来の免疫複合体沈着によるループス腎炎というよりも、むしろ APS による腎障害が強く関与していると考えられた。ま



**Fig. 3. Case 2: 36-year-old female**

- a : The glomerulus shows open capillaries with globally occupied intraluminal proteinaceous materials. (Periodic acid-Schiff, ×400)
- b : The same glomerulus as that shown in Fig. 3a illustrating sludging of red blood cells in the capillary lumen. (Periodic acid-silver methenamine, ×400)
- c : Electron microscopy shows no electron-dense deposits in the glomerulus.

た、DNA 抗体の性質の違いで腎症の程度が異なることが推測されており<sup>9)</sup>、本症例においても、血中の DNA 抗体が高値ではあったが、DNA 抗体の性質の違いにより免疫複合体沈着がみられなかった可能性も考えられた。

Nochy らは、SLE を合併していない原発性 APS 16 名の腎生検組織像を検討し、急性血栓病変として thrombotic microangiopathy および慢性血管病変として arteriosclerosis, fibrous intimal hyperplasia, arteriolar occlusions, organizing thrombosis, focal cortical atrophy および tubular thyroidization などの特徴をあげた<sup>2)</sup>。また、Griffiths らは、8 人の APS 患者の腎生検組織像を検討し、糸球体係蹄壁の肥厚、wrinkling, double contours など、APS では特徴的な糸球体内皮障害を示すと報告している<sup>3)</sup>。

Daugas らは、腎生検を施行した 114 名の SLE 患者について APS による腎症 (antiphospholipid syndrome nephropathy : APSN) の意義を検討した<sup>5)</sup>。その結果、APSN は対象 SLE 患者の 32% と高率にみられ、APSN が認められた群では、腎生検施行時における血清クレアチニンが高値であり、間質の線維化がより高度であり、高血圧を認めた頻度が高かったことから、APSN の合併は末期腎不全への進展を促進する要因になりうると述べている。

APS に対する治療は抗凝固療法が重要と考えられており、アスピリン、ワーファリン、ヘパリンなどの有効性が検討されている<sup>6,10,11)</sup>。しかし、APS による腎障害に関しての治療はいまだ十分な検討がなされていない。本症例では、どちらもステロイド治療に加え十分な抗凝固療法 (ダルテパリンナトリウム、ワーファリン、アスピリン) を併用することにより腎機能の改善もたらされた。このことから、APSN の治療には APS と同様に抗凝固療法が重要であると考えられた。

また、APS では高血圧が高頻度にみられる。APS において傍糸球体装置におけるレニン産生の亢進がみられることが報告されている<sup>2)</sup> ことから、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の亢進が高血圧の病態に関与していると考えられる。本症例ではいずれも、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の亢進した高血圧を伴っており、ARB 投与が腎機能障害改善に寄与した可能性も考えられる。

APS 合併 SLE に関しては、症状、血液検査、腎生検組織所見などにより、その病態に及ぼす APS の関与の度合いを十分考慮したうえで治療することが重要と考えられた。

## 結 語

免疫複合体型腎炎の所見を欠き、APSN の腎組織像を呈した SLE の 2 例を経験した。この 2 症例ともに、入院後腎機能は増悪し高血圧を合併したが、SLE に対するステロイド治療とともに、APSN に対し抗凝固療法 (ダルテパリンナトリウム、ワーファリン、アスピリン)、および高血圧に対しカンデサルタンの投与を行い腎機能は改善した。SLE 患者の腎障害には免疫複合体型腎炎のみならず、本症例のように APSN が関与している可能性があり、その治療にあたってはステロイド、免疫抑制剤のみならず、抗凝固療法の併用を検討する必要があると考えられた。

## 文 献

1. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome : report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1309-11.
2. Nochy D, Daugas E, Droz D, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 507-18.
3. Griffiths MH, Papadaki L, Neild GH. The renal pathology of primary antiphospholipid syndrome : a distinctive form of endothelial injury. *QJM* 2000 ; 93 : 457-67.
4. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1785-96.
5. Daugas E, Nochy D, Huong du LT, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 42-52.
6. Khamashta MA. Management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1996 ; 5 : 463-6.
7. Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo GR. Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med* 1977 ; 62 : 12-30.
8. Charney DA, Nassar G, Truong L, Nadasdy T. "Pauci-Immune" proliferative and necrotizing glomerulonephritis with thrombotic microangiopathy in patients with systemic lupus erythematosus and lupus-like syndrome. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 1193-206.
9. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 413-24.
10. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 993-7.
11. Khamashta MA. Management of thrombosis and pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998 ; 7 (Suppl 2) : S162-5.