

特発性膜性腎症における尿中 Factor H 排泄量の推移に関する検討

遠藤守人^{*1,2} 福家吉伸^{*2} 大井洋之^{*3} 里村厚司^{*2}
福田 昇 藤田宜是 松本紘一

Evaluation of urinary factor H excretion in patients with idiopathic membranous nephropathy

Morito ENDO^{*1,2}, Yoshinobu FUKU^{*2}, Hiroyuki OHI^{*3}, Atsushi SATOMURA^{*2},
Noboru FUKUDA, Takayuki FUJITA, and Koichi MATSUMOTO

^{*1}Faculty of Human Health Science, Hachinohe University, Aomori, ^{*2}Department of Medicine, Division of Nephrology and Endocrinology, Nihon University School of Medicine, Tokyo,

^{*3}Kasukabe Kisen Hospital, Saitama, Japan

要 旨

背 景：特発性膜性腎症の蛋白尿の出現機序において、補体活性化の後期反応によって形成される C5b-9 (membrane attack complex: MAC) が深く関与することは広く認識されている。したがって、その MAC 形成に至る補体活性化反応の主要な制御因子である factor H の動向は病態を把握していくうえで重要であると考えられたため、今回、特発性膜性腎症症例の尿中に排泄される factor H に注目して検討を行った。

方 法：特発性膜性腎症と確定診断された 7 症例について、尿中 factor H を ELISA 法により測定し、臨床経過を含めて経時的に尿蛋白量、尿中 C5b-9 量の変化と比較してその推移を観察した。

結 果：対象 7 症例のうち 5 症例では副腎皮質ステロイド療法が行われ、24 週の観察期間中明らかな腎機能の低下を示す症例はなく、全症例で 1 日尿蛋白量の減少を認めた。観察開始時の尿中 factor H 量は平均 156.1 ± 47.1 U/mg U-Cr と高値を示し、12 週時では平均 127.2 ± 43.5 U/mg U-Cr、24 週時では平均 64.7 ± 26.9 U/mg U-Cr であった。尿中 factor H 量と尿蛋白量や尿中 C5b-9 量、血漿 factor H 量との間に関連は認めなかった。尿中排泄量の変化率をみると、尿蛋白量および尿中 C5b-9 量は 12 週時には有意な減少がみられたのに対し、factor H は 12 週で有意差はみられず ($p=0.067$)、24 週の経過で有意な減少 ($p<0.05$) を示した。

結 論：特発性膜性腎症において尿蛋白量出現時には尿中に C5b-9 とともに factor H の排泄が認められ、尿蛋白の改善する過程では C5b-9 の減少に遅れて factor H の減少がみられた。本症の糸球体で生じている補体活性化反応の制御に factor H が関与している可能性があり、尿中 factor H 排泄量はその病態を把握するうえで一つの指標となりうることが示唆された。

Background: The complement system plays an important role in renal pathogenesis, and C5b-9, a terminal complement complex, is regarded as the principal mediator of proteinuria in idiopathic membranous nephropathy (MN). Since factor H regulates complement activation at the C3 step and is a crucial factor in complement-mediated tissue injury, the urinary excretion of factor H in patients with idiopathic MN was investigated.

Methods : Seven patients with biopsy-proven idiopathic MN were studied for twenty-four weeks. Urinary factor H levels were measured by ELISA from regularly collected urine samples, and then evaluated and compared with assays of urinary protein and C5b-9 excretion.

Results : During the study, five patients were treated with steroid therapy. All seven patients maintained stable renal function and showed a decline in urinary protein excretion. The mean level of urinary factor H was markedly elevated (156.1 ± 47.1 U/mg U-Cr) before treatment (0 week), and gradually declined to 127.2 ± 43.5 U/mg U-Cr at 12 weeks, and to 64.7 ± 26.9 U/mg U-Cr at 24 weeks. This followed decreases in urinary protein and urinary C5b-9 excretion. Percent change in urinary factor H level significantly decreased 24 weeks after treatment without affecting the plasma factor H level.

Conclusion : These results suggest that factor H contributes to the regulatory mechanism of *in situ* complement activation, and thus the study of urinary factor H levels, as well as urinary C5b-9, may be significant in idiopathic MN.

Jpn J Nephrol 2007 ; 49 : 499-504.

Key words : factor H, complement, idiopathic membranous nephropathy, urinary excretion

はじめに

成人におけるネフローゼ症候群の主要な原因疾患である特発性膜性腎症は、腎機能の低下を認めず自然寛解に至る症例から末期腎不全に陥る症例まで、その臨床経過に多様性がみられる¹⁻³⁾。一般にネフローゼ症候群を呈するような多量の蛋白尿は予後不良を示唆するものとされ、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬による治療が考慮されるが、その副作用の面から、積極的な治療を必要とする症例かどうかの判断にあたっては、的確に病態を把握して症例を選択することが要求される。

本症においては、従来より、糸球体での補体活性化の後期反応によって形成される C5b-9(membrane attack complex : MAC)が蛋白尿の出現に重要であることが示唆され⁴⁻⁶⁾、尿中 C5b-9 量が疾患活動性を反映するものと考えられている⁷⁻⁹⁾。一方 factor H は、主に肝臓において産生されて血漿中に存在し、一連の補体活性化反応において、factor I の cofactor として C3b の不活性化あるいは C3/C5 転換酵素の解離・失活促進といった機能を有する主要な補体制御蛋白である^{10,11)}。factor H の遺伝的異常が膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)、溶血性尿毒症症候群(HUS)などの腎疾患を惹起すること¹²⁻¹⁵⁾が示されてきており、さらに近年においては factor H および alternative splicing によって生ずる factor H-like 1 protein(FHL-1)の局所における産生が報告され^{16,17)}、局所での過度の補体活性化を阻止することで組織障害の進展を防ぐ可能性が示されている。腎局所での補体活性化反応がその組織障害と密接に関連している膜性腎症では、当然、factor H を含めた補体制御因子が病態に大きく関わっていることが推察される。

そこでわれわれは、特発性膜性腎症での factor H の動向に注目して検討を行い、腎組織での沈着態度から糸球体

局所における補体活性化・制御機序への factor H の関与を示し、その尿中レベルが疾患活動性の一つの指標になりうる可能性を報告した¹⁸⁾。本研究においては、さらに尿中 factor H 量測定が特発性膜性腎症の病態を把握するうえで有用な手段となりうるかを考察するため、ステロイド治療に対する反応などを含め、経時的に尿蛋白量、尿中 C5b-9 量の変化と尿中 factor H 量の推移を比較・検討した。

対象および方法

1. 対象

日本大学医学部附属板橋病院においてインフォームド・コンセントに基づいて経皮的腎生検を施行し、光学顕微鏡、蛍光抗体法、電子顕微鏡検査における病理組織学的所見および臨床所見から特発性膜性腎症と診断された症例で、本研究に同意が得られた 7 症例を対象として、治療開始時から経時的に検討した。また、健康人 32 例の尿検体を正常コントロールとして使用した。

2. 尿中・血漿 C5b-9 量および尿中・血漿 factor H 量の測定

尿・血液検体は観察開始を治療開始時(0 w)として、12 週後(12 w)、24 週後(24 w)に採取した。尿検体は随時尿を採尿後、直ちに EDTA を添加(20 mM)・攪拌、冷却(4°C)遠心して、上清を測定まで-70°C で凍結保存、血液検体は EDTA 採血後、冷却遠心にて血漿に分離し、測定まで-70°C で凍結保存した。

尿中・血漿 C5b-9 量については SC5b-9 EIA kit(Quidel, CA, USA)、尿中 factor H 量については BTA TRAK Assay kit(Bion Diagnostic Sciences Inc., WA, USA)を使用して ELISA 法^{19,20)}によって測定した。血漿 factor H 量は抗 factor H ポリクローナル抗体(The Binding Site Ltd.,

Table 1. Clinical characteristics of patients with idiopathic membranous nephropathy

Patients	Age (yrs)	Gender	TP (g/dL)	C 3 (mg/dL)	Baseline(0 w)		During treatment(24 w)		Total PSL dose (mg)
					U-protein (g/day)	Ccr (mL/min)	U-protein (g/day)	Ccr (mL/min)	
1	57	male	5.2	86	3.1	77.9	1.7	80.9	440
2	50	male	6.1	106	2.2	84.9	0.8	88.3	430
3	63	female	4.9	92	4.8	78.3	2.5	71.9	660
4	49	male	5.7	105	3.6	101.7	3.2	110.7	550
5	52	male	4.4	115	5.2	85.2	2.3	87.4	560
6	44	female	6.9	103	1.7	99.7	0.6	104.6	(-)
7	21	female	6.2	90	2.1	95.7	1.6	93.5	(-)
Mean	48.0	male : 4	5.23	99.6	3.24	89.06	1.81	91.04	528.0
±SD	±13.4	female : 3	±0.86	±10.4	±1.37	±9.91	±0.93	±13.33	±95.2

TP : total protein, Ccr : creatinine clearance, PSL : prednisolone

Birmingham, UK)を用いた一元免疫拡散法(SRID法)によりプール血清に対する百分率の値(%NHS)として測定した。尿中C5b-9量(ng/mL), 尿中factor H量(Units/mL)は尿中クレアチニン(U-Cr)補正を行って評価した。

結果の数値はmean±SDで示した。統計にはStatView 5.0(SAS Institute Inc., NC, USA)を使用して, 平均値の比較検討は分散分析およびMann-WhitneyのU検定, 2変数の相関は単回帰分析にて解析し, $p < 0.05$ を統計学的に有意と判定した。

結 果

1. 臨床検査所見および臨床経過

対象症例の臨床所見についてTable 1に示した。観察開始時の平均年齢は48歳で, 男性4例, 女性3例であった。

特に低補体血症のある症例はなく, 1日尿蛋白量は平均3.24gであり, クレアチンクリアランスから明らかな腎機能低下を認める症例は含まれなかった。

7例中5例においてプレドニゾロンの経口投与による副腎皮質ステロイド療法が行われ, 総投与量は24週の経過で平均528mgであった。1例(Patient 3)では血圧のコントロールのため観察開始前よりロサルタン50mg/日の投与が行われており観察期間中も継続された。24週時における1日尿蛋白量は平均1.81gで, ステロイド投与のなかった2例も含めて全症例で減少がみられており, また, 腎機能に関して有意な変化は認められなかった。

2. 尿中factor H量およびその推移

各症例の尿中factor H量および尿中蛋白量, 尿中C5b-9量の推移をTable 2に示した。健康人における尿中fac-

tor H量は 4.8 ± 1.0 U/mg U-Cr, 尿中C5b-9量は 5.3 ± 3.4 ng/mg U-Crであった。観察開始時(0w)の尿中factor H量は 156.1 ± 47.1 U/mg U-Cr, 12週時(12w)では 127.2 ± 43.5 U/mg U-Cr, 24週時(24w)には 64.7 ± 26.9 U/mg U-Crであった。一方, 同検体で測定した尿蛋白量, 尿中C5b-9量は, それぞれ, 0wで 2.49 ± 1.24 mg/mg U-Cr, 157.6 ± 68.8 ng/mg U-Cr, 12wで 1.36 ± 0.79 mg/mg U-Cr, 100.4 ± 33.6 ng/mg U-Cr, 24wでは 1.04 ± 0.25 mg/mg U-Cr, 82.1 ± 24.8 ng/mg U-Crであった。尿中factor H量は0wで全症例高値を示しており, 12週で1例のみわずかに増加したが, 24週には全症例で0wに比較して明らかな減少がみられた。治療開始後, 尿蛋白排出量の減少がみられるとともに尿中C5b-9量も減少, これはプレドニゾロン投与が行われなかった症例においても同様であった。

尿蛋白量, 尿中C5b-9量, 尿中factor H量の観察開始時(0w)を100%とした変化率をみると, 尿蛋白量および尿中C5b-9量は12週時には有意な減少($p < 0.05$)がみられたのに対し, factor Hは12週で有意差はみられず($p = 0.067$), 24週経過の時点で有意な減少($p < 0.05$)を認めた(Fig. 1)。しかし, 症例によって各々の変化率には差異があり, 尿蛋白量と尿中factor H量の間($r = 0.371$, $p = 0.097$)および尿中C5b-9量と尿中factor H量の間($r = 0.298$, $p = 0.189$)に相関関係は得られなかった。

採尿と同時に得られた5症例の血液検体の血漿C5b-9量, 血漿factor H量はそれぞれ, 0w時 131.0 ± 54.0 ng/mL, 94.2 ± 11.3 %, 12wで 137.0 ± 49.8 ng/mL, 93.6 ± 7.8 %, 24wでは 113.2 ± 44.8 ng/mL, 99.4 ± 12.4 %であり, 経過中に異常値は認めず有意な変化はみられなかった。血漿C5b-9量と血漿factor H量の間($r = 0.109$, $p = 0.699$),

Table 2. Changes of urinary protein, C5b-9, and factor H in idiopathic membranous nephropathy

Patients	Baseline (0 w)			During treatment (12 w)			During treatment (24 w)		
	protein (mg/mg U-Cr)	C5b-9 (ng/mg U-Cr)	factor H (U/mg U-Cr)	protein (mg/mg U-Cr)	C5b-9 (ng/mg U-Cr)	factor H (U/mg U-Cr)	protein (mg/mg U-Cr)	C5b-9 (ng/mg U-Cr)	factor H (U/mg U-Cr)
1	1.26	68.4	203.4	0.83	55.2	124.9	1.02	92.1	62.7
2	1.39	179.8	78.1	0.43	92.6	93.1	0.75	62.9	33.4
3	3.32	190.8	168.9	1.64	98.3	163.9	1.18	58.2	27.1
4	3.68	241.9	111.6	2.89	153.7	73.6	1.49	110.8	85.4
5	4.28	225.7	201.4	1.15	131.9	187.4	1.07	117.3	73.6
6	1.94	94.9	146.4	1.55	71.4	89.7	0.82	59.1	68.3
7	1.56	101.4	182.7	1.03	99.4	157.5	0.96	74.1	102.6
Mean	2.49	157.6	156.1	1.36	100.4	127.2	1.04	82.1	64.7
±SD	±1.24	±68.8	±47.1	±0.79	±33.6	±43.5	±0.25	±24.8	±26.9

U-Cr : urinary creatinine(mg), U : unit

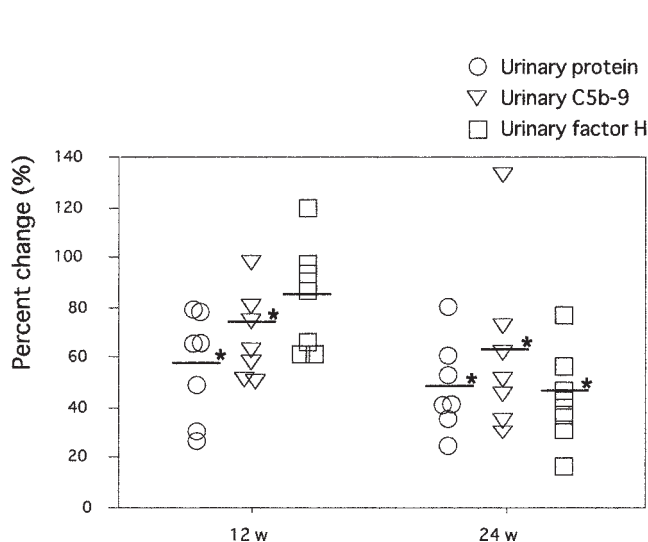


Fig. 1. Percent changes in urinary levels of protein, C5b-9, and factor H (n=7)

*p<0.05 compared to the baseline (0 w, 100%)

および血漿・尿中 factor H 量の間($r=0.469$, $p=0.078$)には関連性はみられなかった。

また、治療前後において尿中 factor H 量と同時期の 1 日尿蛋白量との間にも関連がみられなかった (Fig. 2)。

考 察

特発性膜性腎症における蛋白尿の出現機序に補体活性化経路の後期反応による MAC 形成が重要であることは、実験モデルだけでなく臨床的にも広く認識されている。一連の補体活性化経路の初期反応を惹起するメカニズムとして、classical pathway, lectin pathway および alternative pathway が知られており²¹⁾、特発性膜性腎症の場合、発症

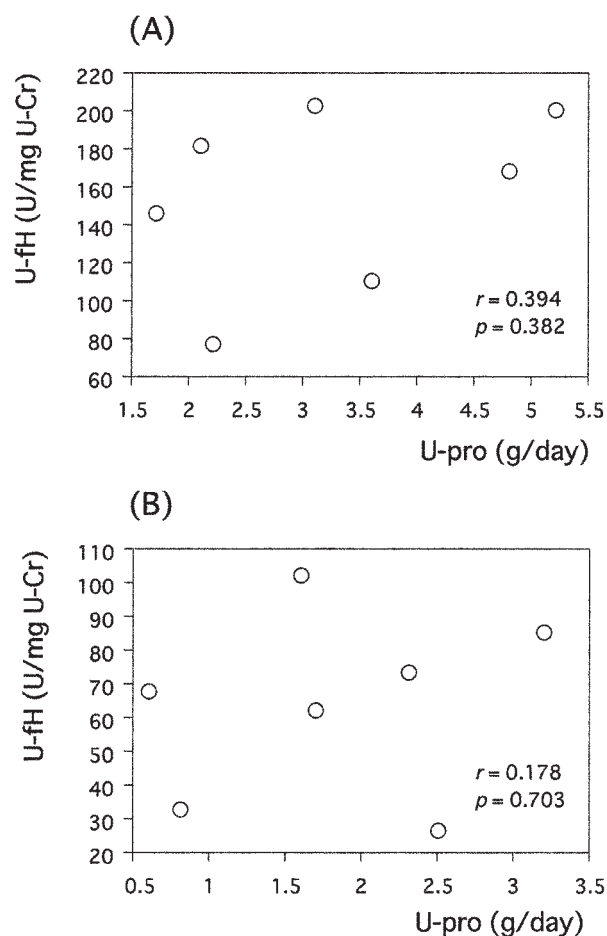


Fig. 2. Correlations between urinary levels of factor H (U-fH) and urinary protein excretion (U-pro) at the baseline (0 w, n=7) (A), or during treatment (24 w, n=7) (B)

時においてどの経路が第一に作動するのかについてはいまだ明確な結論は得られていないが⁶⁾、いずれにせよ、自己組織の障害を生じる過度の補体活性化の持続という点から

考えると、増幅回路としての alternative pathway の重要性が推察される。したがって、alternative pathway の主要な制御因子である factor H の動向は補体活性化反応に伴う病態に大きく影響を与える要因であり、膜性腎症においても factor H が疾患活動性や予後に関連することが考えられる。しかしながら現在のところ、膜性腎症での factor H の動向について詳細な検討はほとんど行われていないものと思われる。

われわれは、腎生検組織との比較から尿中 factor H 量が糸球体での factor H 沈着を表す指標となること、また C3b・C3c の糸球体沈着と関連することをこれまでに報告した¹⁸⁾。これは、進行中である補体活性化反応を抑制すべく factor H が作用していることを示唆するものと考えられる。血中に存在する factor H は主に肝臓にて産生されるが、factor H と同様に C3 step での補体活性化制御作用を有する FHL-1 は、特に炎症局所において産生の増加が認められその病態に関与することが指摘されている¹⁹⁾。しかしながら、今回使用した ELISA 法で尿中から検出された分子は、42 kD の FHL-1 ではなく 150 kD の intact な factor H であることをわれわれは示しており、補体活性化進行時の糸球体においてもこの intact な factor H が主要な制御作用を発揮しているものと考えられる。その由来については血中に存在するもののほかに、最近 Ren ら²⁰⁾によって、ラットの培養糸球体上皮細胞は factor H を産生し、さらに膜性腎症の実験モデルである passive Heymann 腎炎では糸球体上皮細胞の、FHL-1 ではなく、factor H が mRNA レベルおよび蛋白レベルで増加することが示されており、ヒトにおいても、膜性腎症では同様に糸球体上皮細胞での factor H 産生の増加が生じている可能性が推察される。

今回検討した7症例において、観察開始時の尿中 factor H 量は 78.1~203.4 U/mg U-Cr と幅はあるものの全症例で高値を認めた。個々の症例で1日尿蛋白量 1.7~5.2 g(ネフローゼ症候群3例を含む)、尿中 C5b-9 量 68.4~241.9 ng/mg U-Cr であり、病態の差異を考慮する必要があるが、膜性腎症の尿蛋白が出現している状態においては尿中に factor H が排泄されていることが示された。また、経過の推移に伴う測定結果から、症例数が少なく統計学的に断定しえないが、今回検討した7症例においては、一般に疾患活動性を表すとされる尿蛋白量や尿中 C5b-9 量と必ずしも一致した動向を示さなかった。尿蛋白の改善する過程で C5b-9 量の減少がみられ、それに遅れて factor H 量の減少がみられた。これは、factor H が糸球体から単純に

漏出しているのではなく、MAC 形成を含めた糸球体障害過程で局所での factor H 産生調節が生じており、それを反映して尿中 factor H 量の増減がみられることが考えられる。最終的に尿中 factor H が尿蛋白や尿中 C5b-9 と同様に減少するにしても、経過において異なった動向を示すことは推移の観察において注目すべき点であり、補体活性化産物 C5b-9、補体制御因子 factor H 双方の尿中排泄量の経時的測定が、腎局所での補体活性化判定の一助となる可能性を示唆するものである。

遺伝的な factor H の異常が過剰な補体活性化を生じることで腎組織障害と密接に関連していることが判明しており、特に MPGN type II では、補体反応制御のための factor H の補充療法が腎機能低下の抑制に有効であった可能性が報告されている¹⁵⁾。今回測定しえた7症例においては、血中 factor H 濃度は正常範囲内であり、観察開始時において全例尿中 factor H 排泄を認めていたが、これは factor H の機能異常がなく、腎局所での補体反応に伴い factor H が正常に作用したものと考えられる。実際、経過観察期間においては、腎機能の低下はみられず尿蛋白も減少傾向を示したことから、疾患活動性が軽快へ向かったことは明らかであり、副腎皮質ステロイド療法の効果も含めて、短期間ではあるが良好な経過を示す症例であったと考えることができる。もしこのような補体活性化の抑制機構が factor H の異常により適切に作用しないとすれば、補体活性化反応が持続し、より組織障害が進行することによって腎機能の低下に至る可能性を否定しえない。疾患の活動期においても尿中 factor H 排泄増加を認めない症例が存在しないか、あるいは尿中 C5b-9 量との比較で尿中 factor H 量の低値を示す症例での予後はどうかといった点についてはきわめて興味深いところである。また、尿蛋白減少効果が明らかにされている副腎皮質ステロイドやアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の尿中 factor H 量に及ぼす影響について、今回の症例群からの検討は不可能であり、今後の課題として残される。尿中 C5b-9 量および尿中 factor H 量の測定が膜性腎症において臨床的に有用な指標であると、7症例という限られた少数で行われた検討からは明言できないが、少なくとも糸球体での factor H の関与は明らかであり、尿中 factor H 排泄が認められるという事実から、症例を重ねて詳細な検討を行っていくことが重要であると思われる。

結 語

特発性膜性腎症において尿中の factor H 量の測定を行い、活動期には高値を呈することが示された。尿中 factor H 量と尿蛋白量および尿中 C5b-9 量との相関は必ずしもみられなかったが、経時的な測定結果から、尿蛋白の軽快に伴い、尿中 C5b-9 量の減少に遅れて尿中 factor H 量の減少が認められた。今後、尿中 factor H 量が腎局所での疾患活動性を反映するとともに、腎組織障害の進行を予測する指標となるかどうかを判断するうえで、さらに症例数を増やしかつ長期的な観察が必要であると考えられる。

文 献

1. Wasserstein AG. Membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 664-674.
2. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, Remuzzi G. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 85-89.
3. Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1983-1994.
4. Couser WG. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13(Suppl 1) : 10-15.
5. Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1195-1204.
6. Cunningham PN, Quigg RJ. Contrasting roles of complement activation and its regulation in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1214-1222.
7. Brenchley PE, Coupes B, Short CD, O'Donoghue DJ, Ballardie FW, Mallick NP. Urinary C3dg and C5b-9 indicate active immune disease in human membranous nephropathy. *Kidney Int* 1992 ; 41 : 933-937.
8. Coupes BM, Kon SP, Brenchley PEC, Short CD, Mallick NP. The temporal relationship between urinary C5b-9 and C3dg and clinical parameters in human membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1993 ; 8 : 397-401.
9. Kon SP, Coupes B, Short CD, Solomon LR, Raftery MJ, Mallick NP, Brenchley PE. Urinary C5b-9 excretion and clinical course in idiopathic human membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995 ; 48 : 1953-1958.
10. Morgan BP, Harris CL. Fluid phase RCA proteins, factor H. In : *Complement Regulatory Proteins*. London : Academic Press, 1999 : 59-69.
11. DiScipio RG. Factor H. In : Morley BJ, Walport MJ (eds) *The Complement FactsBook*, London : Academic Press, 2000 : 168-173.
12. Warwicker P, Goodship THJ, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM, Turnpenny P, Goodship JA. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 836-844.
13. Rougier N, Kazatchkine MD, Rougier JP, Fremeaux-Bacchi V, Blouin J, Deschenes G, Soto B, Baudouin V, Pautard B, Proesmans W, Weiss E, Weiss L. Human complement factor H deficiency associated with hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 2318-2326.
14. Ault BH. Factor H and the pathogenesis of renal diseases. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 1045-1053.
15. Licht C, Heinen S, Jozsi M, Löschmann I, Saunders RE, Perkins SJ, Waldherr R, Skerka C, Kirschfink M, Hoppe B, Zipfel PF. Deletion of Lys224 in regulatory domain 4 of factor H reveals a novel pathomechanism for dense deposit disease(MPGN II). *Kidney Int* 2006 ; 70 : 42-50.
16. Friese MA, Hellwage J, Jokiranta TS, Meri S, Müller-Quernheim HJ, Peter HH, Eibel H, Zipfel PF. Different regulation of factor H and FHL-1/reconectin by inflammatory mediators and expression of the two proteins in rheumatoid arthritis(RA). *Clin Exp Immunol* 2000 ; 121 : 406-415.
17. Schlaf G, Demberg T, Beisel N, Schieferdecker HL, Götze O. Expression and regulation of complement factor H and I in rat and human cells : some critical notes. *Mol Immunol* 2001 ; 38 : 231-239.
18. Endo M, Fuke Y, Tamano M, Hidaka M, Ohsawa I, Fujita T, Ohi H. Glomerular deposition and urinary excretion of complement factor H in idiopathic membranous nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2004 ; 97 : c147-c153.
19. Tamano M, Ohi H. Evaluation of urinary decay accelerating factor and CD59 in renal damage. *Clin Exp Nephrol* 1998 ; 2 : 155-161.
20. Tamano M, Fuke Y, Endo M, Ohsawa I, Fujita T, Ohi H : Urinary complement factor H in renal disease. *Nephron* 2002 ; 92 : 705-707.
21. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1058-1066.
22. Ren G, Doshi M, Hack BK, Alexander JJ, Quigg RJ. Rat glomerular epithelial cells produce and bear factor H on their surface that is up-regulated under complement attack. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 914-922.