

Bartter 症候群

野津 寛大

はじめに

Bartter 症候群(BS)は低カリウム血症、代謝性アルカローシスなどを特徴とする症候群である。BS は新生児期に発症する重症型の新生児型と、乳幼児期に発見される比較的軽症型の古典型に分類されることが知られていた。また、類縁疾患である Gitelman 症候群(GS)では低マグネシウム血症、低カルシウム尿症を伴い、また、臨床症状も軽いことで BS と鑑別診断されてきた¹⁻³⁾(Gitelman 症候群の稿を参照)。

BS は 1 型 ; NKCC2, 2 型 ; ROMK, 3 型 ; CIC-Kb の 3 種類の太いヘンレループの尿細管上皮細胞膜に発現するチャネル, トランスポーターをコードする遺伝子変異で発症する。また、難聴を伴う BS は CIC-Ka および CIC-Kb に共通の β サブユニットである Barttin をコードする遺伝子の異常や(4 型 BS), さらに CIC-Ka および CIC-Kb の両方の遺伝子異常でも発症することが示されている(4b 型または 5 型 BS)(図 1, 2, 表)⁴⁻¹¹⁾。

上述のように、臨床病型からこれらの疾患は、出生前に羊水過多を認め早産低出生体重、新生児期の体重増加不良を呈する新生児型 BS, および乳児期または幼児期に成長障害や感冒時の脱水症状などで発見される古典型 BS に分類されてきた。

新生児型 BS は 1 型, 2 型, 4 型 BS が, 古典型 BS は 3 型 BS が該当すると考えられていたが, 実際はそれぞれの病型がクリアカットに分類されることはなく, また, 3 型 BS 患者の一部が低マグネシウム血症, 低カルシウム尿症を伴い, 臨床的には GS と診断されるため, 臨床診断を行ううえで大きな混乱をもたらしてきた。そのため, 今後, BS および GS の分類に関しては改めてその臨床的・遺伝

学的特徴を考慮し, 再分類を行う必要があるのではないかと考えられる^{2,12)}。

BS の概要

BS は低カリウム血症, 代謝性アルカローシス, 高レニン血症, 高アルドステロン血症などを特徴とする尿細管機能障害によって生ずる症候群である。また, GS は同様の検査値異常に加え, 低マグネシウム血症, 低カルシウム尿症を伴うことで BS と区別できるとされてきた(GS に関しては Gitelman 症候群の稿を参照)¹⁻³⁾。1996 年から 1997 年にかけて, Simon らのグループにより BS は 1 型 ; NKCC2, 2 型 ; ROMK, 3 型 ; CIC-Kb の 3 種類の太いヘンレループの尿細管上皮細胞膜に発現するチャネル, トランスポーターをコードする遺伝子変異で発症することが示された(図 1, 2)⁴⁻⁷⁾。その後 2001 年に Birkenhager らにより, 難聴を伴う BS の責任遺伝子が CIC-Ka および CIC-Kb に共通の β サブユニットである Barttin をコードする遺伝子であることが報告され 4 型 BS と認知された^{8,9)}。2004 年に Schlingmann らにより, 両親が血族結婚の家系で CIC-Ka 遺伝子のホモ接合体変異と CIC-Kb 遺伝子の全域のホモ接合体の欠失を認め, Barttin 遺伝子には異常を認めなかった症例で 4 型 BS と同様の臨床像を示した症例が報告され¹¹⁾, その後われわれは, 両親が血縁関係でない女兒において CIC-Ka 遺伝子および CIC-Kb 遺伝子にそれぞれ複合ヘテロ接合体変異を有し, 4 型 BS の臨床像を呈する症例の報告を行った¹⁰⁾。これらの病型は現在 4b 型または 5 型と分類されている²⁾。

BS は従来, 胎児期より羊水過多を認め, 早産低出生体重を呈する新生児型と, 症状が軽く乳幼児期以降に診断される古典型に分類されてきた。その後, 上述のようにその責任遺伝子が明らかにされるに従い, 責任遺伝子とその病態が明らかとなり, 原因遺伝子別に分類されることが主流

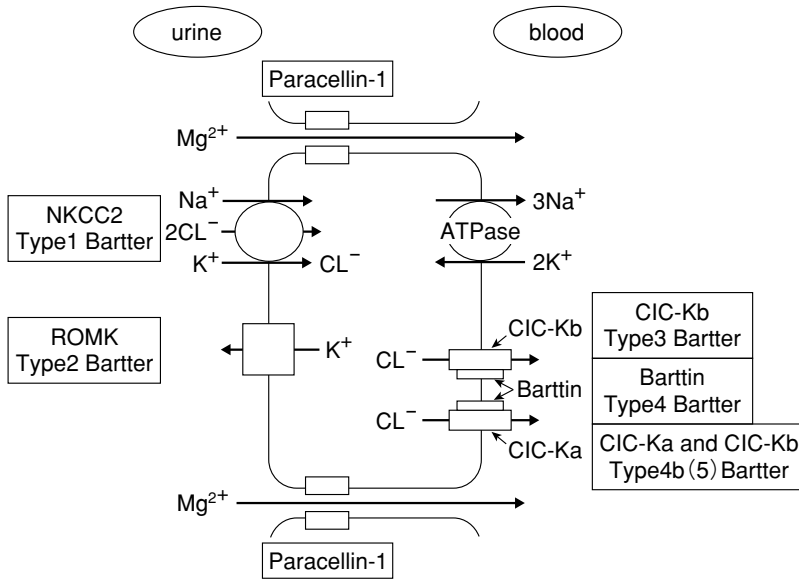


図 1 太いヘンレ上行脚におけるイオンチャネルおよび輸送体

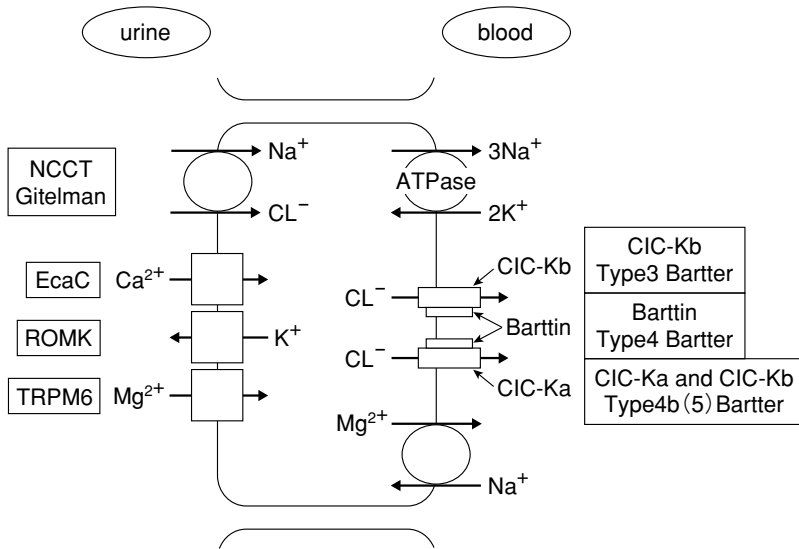


図 2 遠位尿細管におけるイオンチャネルおよび輸送体

となってきた。以下、その詳細を記載する(表)。

1. 1型 BS

フロセミドの作用点であるナトリウム、カリウム、クロライド輸送体 NKCC2 をコードする遺伝子 *SLC12A1* の異常により発症する⁵⁾。新生児型を呈することが多く、ほとんどの症例で出生前より羊水過多を指摘され、早産低出生体重で出生する。その後成長障害を伴いやすく、多飲多尿、感冒時に発熱、嘔吐、脱水などの症状をきたしやすく、しばしば入院加療を要する。また、高カルシウム尿症、腎石灰化を認め末期腎不全へ進行することもある^{1,13)}。最近、正期産、正出生体重、発育も正常で、軽度の多尿を認めるのみの非常に軽症の表現型を呈する 1 型 BS 症例の存在も報告されている^{14,15)}。これまで、1 型 BS で軽症例はほとんど報告されてこなかったが、同様の症例が BS と診断されないまま見過ごされている可能性があり注意が必要である。

2. 2型 BS

カリウムチャネルである ROMK をコードする遺伝子 *KCNJ1* の異常により発症する。羊水過多、早産、低出生体重を認め、新生児型の症状を呈する⁶⁾。しかし 2 型 BS においては出生後しばらく高カリウム血症を認めることが知られており、生後 3 日目前後にピークとなり、生後 7 日目前後

表 Bartter 症候群(BS), Gitelman 症候群の病態

	1 型 BS	2 型 BS	3 型 BS	4 型 BS	4B 型(5 型)BS	Gitelman
病因遺伝子	<i>SLC12A1</i>	<i>KCNJ1</i>	<i>CLCNKB</i>	<i>BSND</i>	<i>CLCNKA</i> and <i>KB</i>	<i>SLC12A3</i>
蛋白	NKCC2	ROMK	CIC-Kb	Barttin	CIC-Ka, CIC-Kb	NCCT
羊水過多	あり	あり	約半数であり	あり	あり	なし
成長障害	新生児期	新生児期	乳児期以降	新生児期	新生児期	なし
尿濃縮能障害	++	++	+	+++	+++	±~+
腎石灰化	あり	あり	稀	なし(?)	なし(?)	なし
末期腎不全	あり	あり	あり	あり	あり	非常に稀
血清 Mg	正	正	正~低	正~低	正~低	低
尿中 Ca	高	高	低~正常~高	低~正常~高	低~正常~高	低
発見時の年齢	胎児期	胎児期	新生児, 乳児期	胎児期	胎児期	学童期以降
合併症		新生児期高カリウム血症		難聴	難聴	

には正常値となると報告されている^{1,16~18)}。その際、代謝性アシドーシスを伴うことも知られ、偽性低アルドステロン症 1 型と診断される例もある^{1,18)}。Peters らはさらに、出生週数が早いほど出生後のカリウムが高値を示したと報告したが¹⁾、Finer らは 12 例の 2 型 BS における検討で、血清カリウム値は平均 9.0 mEq/L まで上昇し、出生週数とカリウム値に相関は認めなかったと報告している¹⁶⁾。2 型で生直後に高カリウム血症を呈する理由はいまだ詳細は不明であるが、最近の概念を紹介する。低出生体重児では出生後数日はすべての細胞において Na-K-ATPase が正常に働かず、正常出生体重児に比べ血清カリウム値が高く¹⁹⁾、ROMK の機能異常でさらにその傾向が高まるのではないかと推察されてきた。しかし、哺乳類において、尿細管でのカリウム排泄はそのほとんどが集合管で行われ、そのカリウム排泄の機能を担っているのは BK チャネル(または maxi-K チャネル)と呼ばれるイオンチャネルであることが明らかとなった²⁰⁾。さらに、このチャネルの活性は新生児期には非常に低く、カリウム排泄能が新生児において低い原因は BK チャネルの活性が低いためということが判明した²¹⁾。そのため、2 型 BS では ROMK の機能障害と相まって著明な高カリウム血症を呈するのではないかと考えられつつある。

出生後、高カリウム血症および代謝性アシドーシス、多尿を伴うため、出生直後に 2 型 BS と診断することは非常に困難であり、また、成長後も 1 型 BS に比較しカリウム値低下は比較的穏やかで、正常下限で推移することもある^{1,12,16)}。また、全例において高カルシウム尿症、腎の石灰化を認める。

以上のような特徴から、正確な診断がこれまでされていない同疾患患者が多数存在する可能性があり、臨床において本病型の特徴をしっかり認識しておくことが大切である。

3. 3 型 BS

クロライドチャネルである CIC-Kb をコードする遺伝子 *CLCNKB* の異常で発症する⁴⁾。3 型は通常古典型に分類される。乳幼児期に多飲多尿や成長障害で発見され、腎石灰化を認めず、末期腎不全へと進行することは稀とされてきた。しかし、羊水過多、早産低出生体重、乳児期の体重増加不良、腎石灰化を呈する新生児型の症例も稀ではなく²²⁾、また尿中カルシウム排泄量も、正常から軽度上昇例から低カルシウム尿症を認める症例も存在し、低マグネシウム血症の症例も認める。つまり、3 型 BS においては、新生児型 BS、古典型 BS、GS のすべての病型を認める可

能性があることが明らかとなった^{12,22~25)}。図 2 に示したように、CIC-Kb は遠位尿細管細胞血管側にも存在しており、後述するように利尿薬負荷試験においてはサイアザイドに無反応であるという事実から、3 型 BS は病態的には GS に類似していると考えられる¹²⁾。しかし、遺伝子異常とその表現型の相関についてはいまだ不明である。特に Zelikovic らはある一家系内での解析において、CIC-Kb の同一の遺伝子異常にかかわらず低カルシウム尿症、低マグネシウム血症を認める症例と、典型的 3 型 BS の検査値異常のみを認める症例が混在し、3 型 BS においては遺伝子異常と表現型は全く相関しないと報告している²⁶⁾。また、Jeck らは 3 型 BS の患者 3 例において幼少時には典型的 3 型 BS であったにもかかわらず、経過観察中に低カルシウム尿症、低マグネシウム血症を認めた症例を報告している²⁴⁾。Bettinelli らは、長期フォロー中に 3 型患者のうち約 3 割が保存期腎不全へと進行し、3 型 BS は腎予後良好と考えられてきたが長期的には高頻度に腎不全へと進行することを報告した²⁷⁾。日本人における 3 型 BS 患者数はわれわれへの遺伝子診断依頼患者のなかで最も多く、その理由として日本人創始者効果に伴う遺伝子変異(W610X)があり、その変異の保因者が多いためと考えている²⁵⁾。

これまで、3 型 BS 症例においては *CLCNKB* の遺伝子解析でヘテロ接合体変異しか検出できない症例が相当数報告されてきた。しかし、*CLCNKB* は広範囲の欠失を伴いやすい遺伝子であり、広範囲のヘテロ接合体欠失は従来の PCR および直接シーケンス法では決して検出することができない。*CLCNKB* 遺伝子は非常に相同性の高い *CLCNKA* 遺伝子が存在するため、遺伝子解析は非常に難しく、ヘテロ接合体欠失の検出は困難であったが、われわれは *CLCNKA* と *CLCNKB* の配列を比較し、*CLCNKB* 特異的 primer を作成のうえ、PCR 半定量法を用いることで広範囲の欠失を検出することに成功した²⁵⁾。その結果、これまで全例においてホモまたは複合ヘテロ接合体変異の検出に成功している。最近さらに、*CLCNKB* 遺伝子の MLPA キットが発売され、広範囲欠失の検出が非常に簡単になった。

4. 4 型 BS

Bartter 症候群に感音性難聴を伴う群があることは以前から知られており^{28,29)}、Jeck らは、それらの群では羊水過多、低出生体重、著明な多尿、成長障害、運動発達障害を伴い、NSAIDs への反応性が乏しく、幼少時から腎機能障害を認め、末期腎不全へと進行する重症型の臨床経過をたどると報告した²⁸⁾。2001 年に Birkenhager らにより、両親がいとこ婚で難聴を伴う Bartter 症候群患者 10 家系において

ポジショナルクローニングを行った結果、新しい蛋白 Barttin がクローニングされ、それをコードする遺伝子を *BSND* と命名した。さらに Barttin は腎および内耳に発現していることも示した⁸⁾。その後 Estevez らにより、Barttin が *CLC-Ka* および *CLC-Kb* 共通の β サブユニットを形成する蛋白であり、変異導入した Barttin とクロライドチャンネルを卵母細胞に発現させると、wild type に比べクロライドチャンネルの膜表面への発現量が著明に低下するため、チャンネルとしての活性が低下することが示された⁹⁾。

5. 4b 型または 5 型 BS

2004 年に Schlingmann らにより、両親が血族結婚の家系で *CLCNKA* のホモ接合体のミスセンス変異と *CLCNKB* 全域のホモ接合体の欠失を認め、Barttin 遺伝子には異常を認めなかった症例で 4 型 BS と同様の臨床像を示した症例が報告され¹¹⁾、その後われわれも、両親が血縁関係でない女兒において父由来のアレルには *CLCNKA* にスプライシングサイトの一塩基置換、*CLCNKB* にナンセンス変異を有し、母由来のアレルに *CLCNKA* から *CLCNKB* にかけての広範囲の欠失を有し、4 型 Bartter の表現型を呈した症例を経験し報告を行った¹⁰⁾。これらの症例は Barttin の役割を裏づける結果であり、近年、4b 型または 5 型 BS と分類されている²⁾。

4 型および 4b 型(5 型)BS では、*CIC-Kb* の不活性化のみによって発症する 3 型 BS に比較して臨床経過が非常に重篤である。その理由として、*CIC-Ka* の関与が考えられる。現在までヒトにおいて *CIC-Ka* 単独の遺伝子異常による患者は報告されていないが、Matsumura らは、*CIC-Ka* ノックアウトマウスでは著明な腎性尿崩症を認め、また、末期腎不全へ至ったと報告し³⁰⁾、4 型 BS の重症度と相関する結果が示唆された。その後 Shalev らは 8 歳前後までフォローした 8 例においてその時点まで腎機能は正常であると報告した³¹⁾。また、*BSND* 遺伝子にミスセンス変異を有し、非常に軽症の表現型を呈する症例が相次いで報告されており³²⁾、遺伝子変異の種類によって軽症から重症まで臨床像は多様であると考えられる。

6. その他の先天性尿細管機能異常に伴う BS

カルシウム感知受容体 (CaSR) をコードする遺伝子 *CASR* のヘテロ接合体の不活性型変異で家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症、ホモ接合体で新生児重症副甲状腺機能亢進症、活性型変異で常染色体優性高カルシウム尿症性低カルシウム血症を認めることがこれまでに報告されてきた^{33,34)}。Watanabe らと Vargas-Poussou らは、それぞれ高カルシウム尿性低カルシウム血症の症例で低カリウム血

症、代謝性アルカローシス、高レニン血症、高アルドステロン血症、正常血圧を伴い、*CASR* 遺伝子にヘテロ接合体の活性型変異を認めた 2 症例と 1 症例を報告している^{35,36)}。CaSR の活性化が ROMK の機能を抑制するとの報告があることから、両者ともにこれらの変異が ROMK を抑制することにより二次的に Bartter 症候群を発症すると考察している。これら 3 症例は低マグネシウム血症を伴っており、常染色体優性高カルシウム尿症性低カルシウム血症の患者の約半数でも低マグネシウム血症を認めると報告されている³³⁾。CaSR は PTH 分泌刺激を行うことで二次的にカルシウムおよびマグネシウムを尿細管から再吸収する役割を担っており、*CASR* の活性型変異で PTH の分泌を抑制し、カルシウムおよびマグネシウム再吸収を阻害する。それにより、低カルシウム血症、低マグネシウム血症をきたす。このことから、マグネシウム代謝に関しては GS とは別の機序が働いている可能性が高い。現在まで、高カルシウム尿性低カルシウム血症の報告は多数報告されているが、同様の BS 症状合併例の報告数は限定されており、CaSR の活性が強いためにこのような病態を取るのか、遺伝子型と関連を認めるのかなどの疑問点があり、今後の症例の蓄積が待たれる。*CASR* 遺伝子の活性型変異により低カルシウム血症を伴う BS は 5 型 BS と分類されることがある。しかし、1 型から 4b 型(5 型)BS においては、遺伝子変異を有した場合全例で BS を発症するが、*CASR* の活性型変異を有した場合は低カルシウム血症を呈するものの、低カリウム血症、代謝性アルカローシスはごく一部の患者で呈するのみであり、また、*CLCN5* 遺伝子の異常による Dent 病患者や先天性腎低形成、先天性ネフロン癆など、他の先天性尿細管機能異常症においても一部の患者で低カリウム血症、代謝性アルカローシスなどの BS 様症状を呈することなどを考慮すると、これらの疾患を 1 型から 4b 型(5 型)BS と同列に分類することは更なる混乱を招く可能性が高く、改めて協議する必要がある。

利尿薬負荷試験

1 型 BS はフロセミドの作用点である NKCC2 の障害であり、GS はサイアザイドの作用点である NCCT の障害で発症する。そのため、1 型 BS ではフロセミドに無反応、GS ではサイアザイドに無反応である。この原理を利用して、利尿薬負荷試験により診断を行うことが可能である。しかし、2 型および 3 型 BS における利尿薬負荷による反応は不明であった。最近われわれは、2 型 BS では両方の薬剤

に反応し、3型BSではフロセミドには反応し、サイアザイドには反応しないことを報告した¹²⁾。この結果は従来考えられていた予想を覆すものであった。これまで、BSは太いヘンレループの機能異常、GSは遠位尿細管機能異常との前提のもと、BSおよびGSは分類されていたが、3型BSにおいては利尿薬負荷試験の結果からは主に遠位尿細管機能異常であった。これらの結果や、これらの疾患の臨床的特徴を踏まえ、新生児型、古典型BS、GSの分類はあまり意味をなさず、これらの疾患を今後、salt-losing tubulopathyとして一つの疾患概念として捉えていく必要がある¹²⁾。

最近の話題

最近、臨床的にBSと診断されたにもかかわらず既知の遺伝子に変異を認めなかった5例において、exome captureを用いた解析を行ったところ、すでにcongenital chloride diarrheaの原因遺伝子として同定されているSLC26A3の異常が同定された。長期の下剤の使用などでも容易に偽性BSを発症することからも、今回の遺伝子異常でBS様の病態を呈することは容易に想像できる。今後、本病態もさらに明らかになるものと考えられる。

おわりに

近年、腎尿細管機能障害により発症する遺伝性疾患の責任遺伝子の解明が飛躍的に進み、その病態が明らかになってきた。今後、1型から4b型(5型)BSおよびGSはinherited salt-losing tubulopathyという一つの大きな疾患群として包括され、それぞれの原因遺伝子により病態分類されるとわれわれは考えている。

利益相反：申告するべきものなし

文献

- Peters M, Jeck N, Reinalter S, Leonhardt A, Tonshoff B, Klaus GG, Konrad M, Seyberth HW. Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Am J Med* 2002 ; 112 : 183-190.
- Seyberth HW. An improved terminology and classification of Bartter-like syndromes. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008 ; 4 : 560-567.
- Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, Caringella A, Cecconi M, Appiani AC, Pavanello L, Gastaldi R, Isimbaldi C, Lama G, et al. Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis : Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr* 1992 ; 120 : 38-43.
- Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, Nelson-Williams C, Mendonca E, Stone R, Schurman S, Nayir A, Alpay H, Bakkaoglu A, Rodriguez-Soriano J, Morales JM, Sanjad SA, Taylor CM, Pilz D, Brem A, Trachtman H, Griswold W, Richard GA, John E, Lifton RP. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* 1997 ; 17 : 171-178.
- Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 1996 ; 13 : 183-188.
- Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, Hamdan JH, DiPietro A, Trachtman H, Sanjad SA, Lifton RP. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K⁺ channel, ROMK. *Nat Genet* 1996 ; 14 : 152-156.
- Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, Vaara I, Iwata F, Cushner HM, Koolen M, Gainza FJ, Gitelman HJ, Lifton RP. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996 ; 12 : 24-30.
- Birkenhager R, Otto E, Schurmann MJ, Vollmer M, Ruf EM, Maier-Lutz I, Beekmann F, Fekete A, Omran H, Feldmann D, Milford DV, Jeck N, Konrad M, Landau D, Knoers NV, Antignac C, Sudbrak R, Kispert A, Hildebrandt F. Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet* 2001 ; 29 : 310-314.
- Estévez R, Boettger T, Stein V, Birkenhäger R, Otto E, Hildebrandt F, Jentsch TJ. Barttin is a Cl⁻ channel beta-subunit crucial for renal Cl⁻ reabsorption and inner ear K⁺ secretion. *Nature* 2001 ; 414 : 558-561.
- Nozu K, Inagaki T, Fu XJ, Nozu Y, Kaito H, Kanda K, Sekine T, Igarashi T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Molecular analysis of digenic inheritance in Bartter syndrome with sensorineural deafness. *J Med Genet* 2008 ; 45 : 182-186.
- Schlingmann KP, Konrad M, Jeck N, Waldegger P, Reinalter SC, Holder M, Seyberth HW, Waldegger S. Salt wasting and deafness resulting from mutations in two chloride channels. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1314-1319.
- Nozu K, Iijima K, Kanda K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Satomura K, Kaito H, Hashimura Y, Ninchoji T, Komatsu H, Kamei K, Miyashita R, Kugo M, Ohashi H, Yamazaki H, Mabe H, Otsubo A, Igarashi T, Matsuo M. The pharmacological characteristics of molecular-based inherited salt-losing tubulopathies. *J Clin Endocrinol Metab* ; 95 : E511-518.
- Brochard K, Boyer O, Blanchard A, Loirat C, Niaudet P, Macher MA, Deschenes G, Bensman A, Decramer S, Cochat P, Morin D, Broux F, Caillez M, Guyot C, Novo R, Jeunemaitre X, Vargas-Poussou R. Phenotype-genotype correlation in antenatal and neonatal variants of bartter syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1455-1464.
- Pressler CA, Heinzinger J, Jeck N, Waldegger P, Pechmann U,

- Reinalter S, Konrad M, Beetz R, Seyberth HW, Waldegger S. Late-onset manifestation of antenatal Bartter syndrome as a result of residual function of the mutated renal $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ -co-transporter. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2136-2142.
15. Yamazaki H, Nozu K, Narita I, Nagata M, Nozu Y, Fu XJ, Matsuo M, Iijima K, Gejyo F. Atypical phenotype of type I Bartter syndrome accompanied by focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 415-418.
 16. Finer G, Shalev H, Birk OS, Galron D, Jeck N, Sinai-Treiman L, Landau D. Transient neonatal hyperkalemia in the antenatal (ROMK defective) Bartter syndrome. *J Pediatr* 2003 ; 142 : 318-323.
 17. Jeck N, Derst C, Wischmeyer E, Ott H, Weber S, Rudin C, Seyberth HW, Daut J, Karschin A, Konrad M. Functional heterogeneity of ROMK mutations linked to hyperprostaglandin E syndrome. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1803-1811.
 18. Nozu K, Fu XJ, Kaito H, Kanda K, Yokoyama N, Przybyslaw Krol R, Nakajima T, Kajiyama M, Iijima K, Matsuo M. A novel mutation in *KCNJ1* in a Bartter syndrome case diagnosed as pseudohypoaldosteronism. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 1219-1223.
 19. Stefano JL, Norman ME, Morales MC, Goplerud JM, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Decreased erythrocyte Na^+ , K^+ -ATPase activity associated with cellular potassium loss in extremely low birth weight infants with nonoliguric hyperkalemia. *J Pediatr* 1993 ; 122 : 276-284.
 20. Satlin LM. Developmental regulation of expression of renal potassium secretory channels. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004 ; 13 : 445-450.
 21. Woda CB, Miyawaki N, Ramalakshmi S, Ramkumar M, Rojas R, Zavilowitz B, Kleyman TR, Satlin LM. Ontogeny of flow-stimulated potassium secretion in rabbit cortical collecting duct : Functional and molecular aspects. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003 ; 285 : F629-639.
 22. Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH, van den Heuvel LP, Jeck N, Vargas-Poussou R, Lakings A, Ruf R, Deschenes G, Antignac C, Guay-Woodford L, Knoers NV, Seyberth HW, Feldmann D, Hildebrandt F. Mutations in the chloride channel gene *CLCNKB* as a cause of classic Bartter syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 1449-1459.
 23. Fukuyama S, Hiramatsu M, Akagi M, Higa M, Ohta T. Novel mutations of the chloride channel *Kb* gene in two Japanese patients clinically diagnosed as Bartter syndrome with hypocalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 5847-5850.
 24. Jeck N, Konrad M, Peters M, Weber S, Bonzel KE, Seyberth HW. Mutations in the chloride channel gene, *CLCNKB*, leading to a mixed Bartter-Gitelman phenotype. *Pediatr Res* 2000 ; 48 : 754-758.
 25. Nozu K, Fu XJ, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kaito H, Kanda K, Krol RP, Miyashita R, Kamitsuji H, Kanda S, Hayashi Y, Satomura K, Shimizu N, Iijima K, Matsuo M. Molecular analysis of patients with type III Bartter syndrome : picking up large heterozygous deletions with semiquantitative PCR. *Pediatr Res* 2007 ; 62 : 364-369.
 26. Zelikovic I, Szargel R, Hawash A, Labay V, Hatib I, Cohen N, Nakhoul F. A novel mutation in the chloride channel gene, *CLCNKB*, as a cause of Gitelman and Bartter syndromes. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 24-32.
 27. Bettinelli A, Borsa N, Bellantuono R, Syren ML, Calabrese R, Edefonti A, Komninos J, Santostefano M, Beccaria L, Pela I, Bianchetti MG, Tedeschi S. Patients with biallelic mutations in the chloride channel gene *CLCNKB* : Long-term management and outcome. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 91-98.
 28. Jeck N, Reinalter SC, Henne T, Marg W, Mallmann R, Pasel K, Vollmer M, Klaus G, Leonhardt A, Seyberth HW, Konrad M. Hypokalemic salt-losing tubulopathy with chronic renal failure and sensorineural deafness. *Pediatrics* 2001 ; 108 : E5.
 29. Landau D, Shalev H, Ohaly M, Carmi R. Infantile variant of Bartter syndrome and sensorineural deafness : A new autosomal recessive disorder. *Am J Med Genet* 1995 ; 59 : 454-459.
 30. Matsumura Y, Uchida S, Kondo Y, Miyazaki H, Ko SB, Hayama A, Morimoto T, Liu W, Arisawa M, Sasaki S, Marumo F. Overt nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking the *CLC-K1* chloride channel. *Nat Genet* 1999 ; 21 : 95-98.
 31. Shalev H, Ohali M, Kachko L, Landau D. The neonatal variant of Bartter syndrome and deafness : Preservation of renal function. *Pediatrics* 2003 ; 112 : 628-633.
 32. Miyamura N, Matsumoto K, Taguchi T, Tokunaga H, Nishikawa T, Nishida K, Toyonaga T, Sakakida M, Araki E. Atypical Bartter syndrome with sensorineural deafness with G47R mutation of the beta-subunit for *CLC-Ka* and *CLC-Kb* chloride channels, *barttin*. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 781-786.
 33. Pearce SH, Williamson C, Kifor O, Bai M, Coulthard MG, Davies M, Lewis-Barned N, McCredie D, Powell H, Kendall-Taylor P, Brown EM, Thakker RV. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1115-1122.
 34. Pollak MR, Brown EM, Chou YH, Hebert SC, Marx SJ, Steinmann B, Levi T, Seidman CE, Seidman JG. Mutations in the human Ca^{2+} -sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 1993 ; 75 : 1297-1303.
 35. Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P, Houillier P, Jeunemaitre X, Paillard M, Planelles G, Dechaux M, Miller RT, Antignac C. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 2259-2266.
 36. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H, Takeuchi Y, Hasegawa Y, Okazaki R, Chikatsu N, Fujita T. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet* 2002 ; 360 : 692-694.