

特集：遺伝性腎疾患

Bartter 症候群 / Gitelman 症候群

Bartter syndrome and Gitelman syndrome

松野下夏樹 野津寛大 飯島一誠

Natsuki MATSUNOSHITA, Kandai NOZU, and Kazumoto IJIMA

はじめに

Bartter 症候群(BS)と Gitelman 症候群(GS)は低カリウム血症, 代謝性アルカローシス, 高レニン高アルドステロン血症などを特徴とする常染色体劣性の先天性尿細管機能障害である。従来, BS は発症時期の違いにより, 新生児期に発症する新生児型(重症型)と, 乳幼児期に発症する古典型(軽症型)に分類された。一方, GS は低マグネシウム血症と低カルシウム尿症を示し, また臨床症状も BS と比較して軽いことで鑑別されてきた。しかし, 近年は分子生物学的進歩により BS/GS の責任遺伝子が後述の通り次々と同定された。これにより従来からの新生児型 BS, 古典型 BS/GS という臨床分類が責任遺伝子変異に伴う臨床症状と必ずしも 1 対 1 対応ではないことが明らかとなった。現在は, 表現型よりも遺伝子解析を行ったうえで責任遺伝子別に病型を分類し, 診断することが主流となっている。近年, BS および GS を一つの疾患概念として捉えて, 遺伝性塩類喪失性尿細管機能異常症(salt-losing tubulopathy : SLT)と総称する傾向にある¹⁾。

疫学

海外からの報告によると, GS の有病率は 1/4 万人であるのに対して, BS のそれは 1/100 万とされている²⁾。わが国における BS/GS に関する疫学データはこれまで存在していなかったが, 最近 BS/GS の全国疫学調査(厚生労働科研)が実施され, その結果報告が待たれる。

BS/GS の病態および病型分類

1962 年, Bartter らは低カリウム血性代謝性アルカローシス, 腎からのカリウム(K)漏出, 傍糸球体装置(JGA)の過形成, 非高血圧性高アルドステロン症を呈する 2 例のアフリカ系アメリカ人の症例を最初に報告し³⁾, その後, 類似した病態が相次いで報告された。Simon らは, BS は太いヘンレループの尿細管上皮細胞膜に発現する 3 種類のチャネルまたは輸送体をコードする遺伝子の変異で発症し, GS は遠位尿細管上皮細胞膜に発現する輸送体をコードする遺伝子の変異により発症することを明らかにした^{4~7)}。その後, さらに Birkenhager, Estevez, Schlingmann らにより BS の責任遺伝子が新たに同定された^{8~10)}。現在, BS は 1 型~4b 型に分類されるのが一般的である(表 1, 図 1, 2)。さらに, 図 3 に臨床的に BS/GS と診断され, われわれの施設でこれまでに遺伝子診断を行った 184 例の病型分類を示す。以下, それぞれの病型につき詳述する。

1. 1 型 BS

1 型 BS は太いヘンレループの尿細管上皮細胞膜管腔側に発現するフロセミド感受性 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ 共輸送体(NKCC2)をコードする *SLC12A1* 遺伝子(15q21.1)の異常によって発症する。図 3 で示すように, 1 型 BS は当科において遺伝子解析を行った症例のうち約 8% を占めており, 後述する 3 型 BS に次いで 2 番目に多い病型の BS である。典型例では新生児型の重症の臨床像を呈し, 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, 多飲多尿, 嘔吐, 脱水を伴いやすく, また成長障害を認める。また, 高カルシウム尿症および腎石灰化も伴う。しかしながら, 近年, 周産期歴に異常を認めず, また成長障害も伴っていないきわめて軽症の臨床像を呈する 1 型 BS も報告されており注意を要する¹¹⁾。

表1 Bartter 症候群(BS)/Gitelman 症候群(GS)の分類と特徴

	1型BS	2型BS	3型BS	4型BS	4b型BS	GS
臨床分類	新生児型BS	新生児型BS	古典型BS	新生児型BS	新生児型BS	GS
責任遺伝子	<i>SLC12A1</i>	<i>KCNJ1</i>	<i>CLCNKB</i>	<i>BSND</i>	<i>CLCNKA and CLCNKB</i>	<i>SLC12A3</i>
蛋白	NKCC2	ROMK	ClC-Kb	Barttin	ClC-Ka ClC-Kb	NCCT
遺伝形式	常・劣性	常・劣性	常・劣性	常・劣性	常・劣性	常・劣性
役割	Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻ 共輸送体	K ⁺ チャンネル	Cl ⁻ チャンネル	Cl ⁻ チャンネル βサブユニット	Cl ⁻ チャンネル	Na ⁺ -Cl ⁻ 共輸送体
羊水過多	あり	あり	約半数であり	あり	あり	なし
成長障害	あり	あり	まれ	あり	あり	なし
尿濃縮能障害	++	++	+	+++	+++	±~+
腎石灰化	あり	あり	なし	なし	なし	なし
末期腎不全	あり	あり	まれ	あり	あり	非常にまれ
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	学童期以後
利尿薬負荷試験	フロセミドに 無反応	フロセミド・サイアザイド ともに反応	サイアザイドに 無反応	?	?	サイアザイドに 無反応
合併症	—	新生児期高カリウム血症	—	難聴	難聴	—

2. 2型BS

2型BSは太いヘンレループの尿細管上皮細胞膜に発現するATP-sensitive K⁺チャンネルであるROMKをコードする*KCNJ1*遺伝子(11q24)の異常によって発症する。ROMKの障害により二次的にNKCC2の活性が障害されることでBSを発症すると考えられている。当科の研究では全症例のうち約3%ときわめてまれな病型である。1型と同様に新生児型の臨床像を呈し、全例で高カルシウム血症と腎石灰化を認める。一方で、2型BSの最大の特徴は、出生後しばらくは高カリウム血症、代謝性アシドーシスを認めることである。生後1週間頃に血清K値が正常化し、生後数カ月でようやく低カリウム血症を認めるようになる。この高カリウム血症を呈する機序としては、ROMKの障害に加えて、新生児期はNa⁺-K⁺-ATPaseの活性が低く、またmaxi Kチャンネルの活性が低いために尿中へのK排泄が十分ではないためと推測されている。その臨床像から偽性低アルドステロン症I型と診断された症例も報告されており、生後早期に2型BSと確定診断することは非常に困難であるといえる¹²⁾。

3. 3型BS

3型BSは太いヘンレループの尿細管上皮細胞膜に発現するCl⁻チャンネルであるClC-Kbをコードする*CLCNKB*遺伝子(1q36)の異常により発症する。当科の研究では全症例のうち約16%を占めており、わが国ではBSのなかで最

も多い病型である。これは、日本人創始者効果に伴う遺伝子変異(exon17 c.1830G>A p.W610X)が存在し、その保因者が多いためと推測されている。典型例では古典型の比較的軽症な臨床像を呈する。つまり、乳児期以降に多飲多尿、成長障害を契機に診断される症例が多い。われわれの研究では3型BSのうち93%の症例が3歳以下で診断され、また約30%の症例で低身長に対して成長ホルモン補充療法(GH療法)が行われていた¹³⁾。新生児型と異なり、3型BSでは高カルシウム尿症を認める症例は60%程度にとどまり、腎石灰化は認めず末期腎不全に至る症例は稀とされている。しかしながら、3型BSであっても新生児型のように羊水過多や腎石灰化を伴う症例も報告されている。また、臨床上最も問題となるのは、BSであるにもかかわらずGSに特徴的な検査所見である低マグネシウム血症や低カルシウム尿症を認める症例が多数存在し、しばしば鑑別が困難となることである。興味深いことに、同一家系内での解析において、同一の遺伝子変異を有しているにもかかわらず検査所見および臨床経過が異なる症例が存在することも報告されている^{14~17)}。われわれの研究でも16.7%の3型BS患者はGSの特徴である低マグネシウム血症と低カルシウム尿症をともに認めている¹³⁾。腎予後に関しては、従来良好とされてきたが、最近の報告によると平均14年間の長期経過観察を行ったところ、約30%の症例で推定糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate :

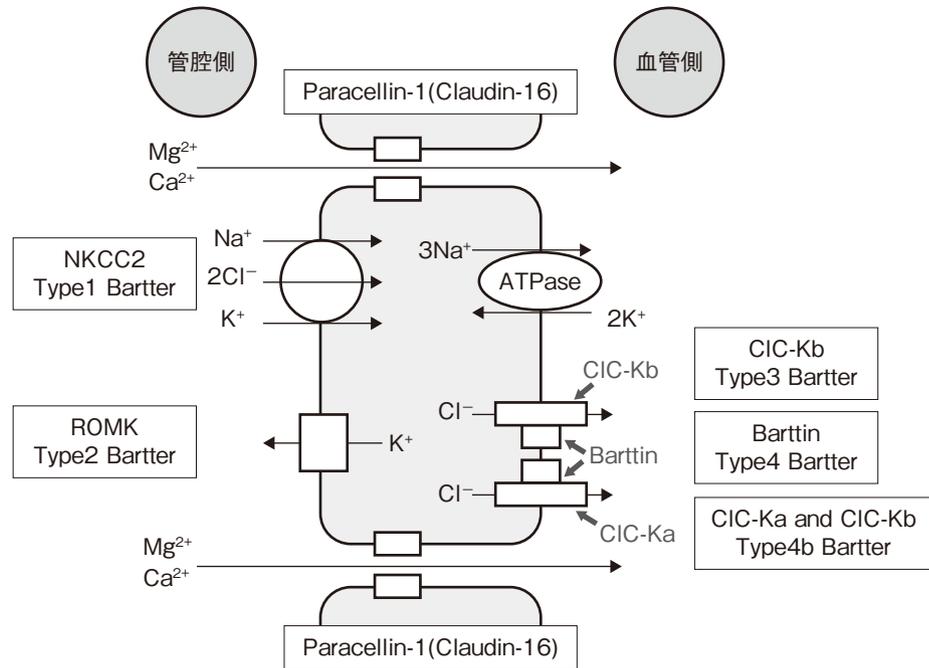


図 1 太いヘンレ上行脚におけるイオンチャネルおよび輸送体

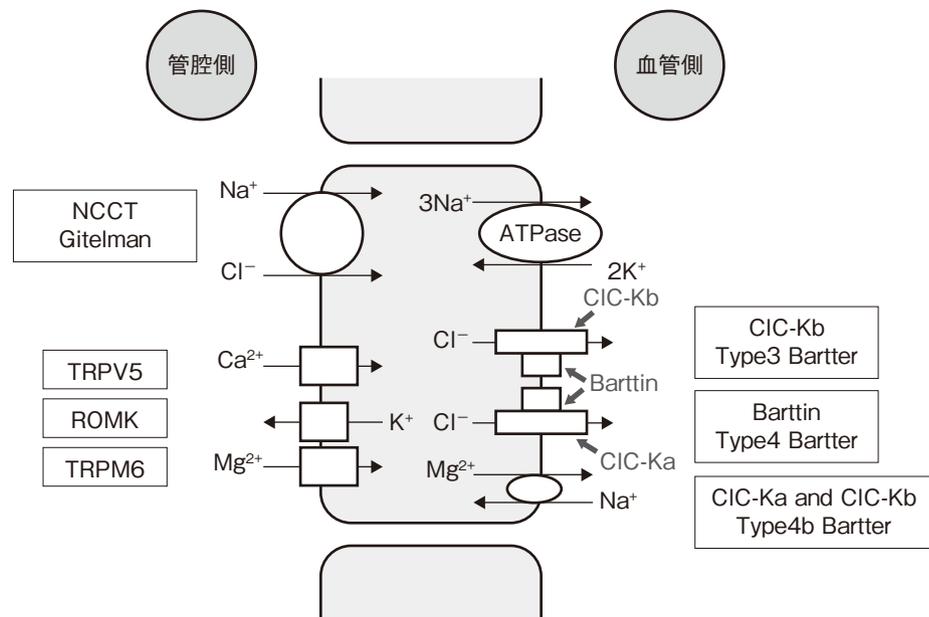


図 2 遠位尿細管におけるイオンチャネルおよび輸送体

eGFR)が 75 mL/分/1.73 m² 未満まで低下していた¹⁸⁾。われわれの研究でも成人の 3 型 BS 患者のうち 50% の症例で eGFR が 90 mL/分/1.73 m² 未満と慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)を呈していた。そのほか、われわれの研究では成人期になって初めて診断された 25 歳女性、73 歳男性の症例が存在し、軽症の表現型を呈した場合は

BS であっても成人期まで診断されず見逃される症例が存在することが判明した¹³⁾。以上のように、3 型 BS は新生児型 BS、古典型 BS、GS のすべての臨床像を呈しうることが明らかとなっている。

4. 4 型 BS, 4b 型 BS

4 型 BS は互いに相同性の高い CIC-Kb と CIC-Ka に共通

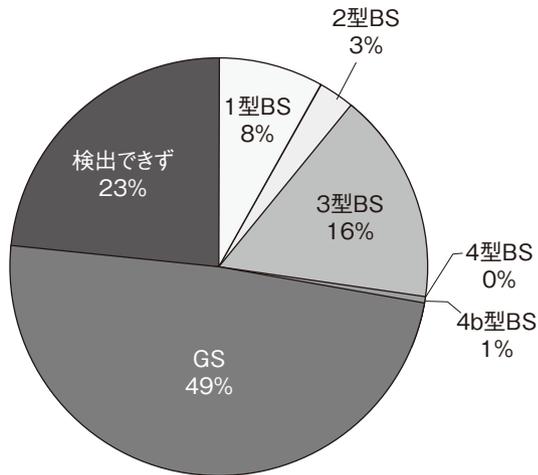


図3 わが国における Bartter 症候群 (BS)/Gitelman 症候群 (GS) の病型別割合

神戸大学小児科にて行った遺伝子診断 184 例終了時点における各病型の割合を示している。ヘテロ接合体変異のみを検出したものは除外した。

する β サブユニット蛋白 (Barttin) をコードする *BSND* (Bartter's syndrome with sensorineural deafness) 遺伝子 (1q36) の異常で発症する。典型例ではいわゆる新生児型の臨床像を呈し、感音性難聴を伴うことを特徴とする。これは Barttin 蛋白が、腎尿細管のみならず内耳にも発現していることに由来する。最重症の臨床像をとり、新生児期から重度の脱水を認め、腎機能障害の進行も速い。しかしながら、*BSND* 遺伝子の一部のミスセンス変異症例では軽症の臨床像をとるなど、非典型例も報告されている¹⁹⁾。近年、CIC-Ka と CIC-Kb の両方に異常を有する場合でも 4 型 BS と同様の臨床像を呈する症例が報告され、4b 型 BS と分類されている²⁰⁾。われわれの研究では、図 3 に示す通り 4 型 BS は 1 例も存在せず、4b 型 BS を 1 例認めるのみであり、わが国ではきわめてまれな病型といえる。

5. GS

GS は遠位尿細管上皮細胞膜に発現するサイアザイド感受性 $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ 共輸送体 (NCCT) をコードする *SLC12A3* 遺伝子 (16q13) の異常によって発症する。図 3 で示したように、当科において関連疾患が疑われ遺伝子解析を行った症例のうち約半数を占めており最多であった。典型例では BS と比べて軽症の臨床像をとる。つまり、BS のように乳児期の成長障害を伴うことはなく、乳幼児期に診断されることはまれであり、学童期以降や成人になって初めて多飲多尿、夜尿、易疲労感、低カリウム血症・低マグネシウム血症によるテタニー症状で発見されることが多い。感冒や胃

腸炎時の血液検査で偶然発見される症例も多数存在する²¹⁾。また、全身性痙攣や低身長を精査の過程で診断される症例も存在する。GS と BS との臨床的差異はこれまで低マグネシウム血症および低カルシウム尿症の有無とされてきたが、前述の通り GS と 3 型 BS は互いに臨床像が類似しており、検査所見のみでは鑑別にしばしば苦慮する。例えば、遺伝学的に確定した GS であるにもかかわらず、低マグネシウム血症および低カルシウム尿症を認めない症例が存在することがすでに報告されている^{14~17)}。われわれの研究では、低マグネシウム血症および低カルシウム尿症とともに認める典型的な GS は全症例の 45.6% にとどまり、10% の症例では驚いたことに低マグネシウム血症および低カルシウム尿症とともに認めなかった。このことから、低マグネシウム血症および低カルシウム尿症の有無のみで鑑別診断することは困難であり、確定診断には遺伝子解析が最も重要であると思われる¹³⁾。近年、GS 患者において乳幼児期に早期に診断される症例や、GH 療法を要するような低身長を伴う症例が存在することも明らかとなっている。われわれの研究においても 15.6% の患者は 5 歳以下で診断されており、この場合は診断時年齢から臨床像のみで 3 型 BS と鑑別することは困難である。一方で、29% の GS 患者は成人期 (18 歳以上) に診断されていた。また 5.6% と少数の患者ではあるものの低身長により GH 療法の既往があった¹³⁾。腎予後に関しても、GS 患者 117 例を対象とした研究では 6% (7 例) の GS 患者は CKD に至ったと報告しており、腎予後についても従来考えられていたほど良好ではない可能性が高い²²⁾。われわれの研究でも、成人の GS 患者のうち 31% の症例が CKD を呈していた¹³⁾。さらに GS には QT 延長症候群の合併がみられる場合があり、QT 延長の副作用がある薬剤の投与に際しては注意が必要で、突然死の報告もある²³⁾。そのほか、興味深い報告としては、*SLC12A3* 遺伝子ヘテロ変異保因者 (一般人口の 1~3%) は血圧が低い傾向にあり、心血管イベントの低リスク群になると報告されている²⁾。一方で、成人 GS 患者は高血圧を呈する傾向が強いとの報告もある²⁴⁾。以上のように、GS の臨床像や長期予後は必ずしも良好であるとはいえず、BS 同様に注意深いフォローアップが必要である。

BS/GS の診断と検査法および問題点

1. 臨床診断

わが国では表 2 に示す診断基準を満たした症例を臨床的に BS と診断し、これに低マグネシウム血症と低カルシウム尿

表 2 わが国における Bartter 症候群(BS)の診断基準 (厚生省研究班)

1. 血漿レニン活性の増加
2. 血漿アルドステロン値の増加
3. 低カリウム血症
4. 代謝性アルカローシス
5. 正常ないし低血圧
6. アンジオテンシンⅡに対する昇圧反応の低下
7. 神経性食思不振症, 慢性下痢, 利尿薬の長期投与などを認めない。
8. 腎生検で傍糸球体細胞の過形成を証明することが望ましい。(小児では不要)

症を伴う症例を GS と診断してきた。実際の臨床では、新生児型を呈する 1, 2, 4(b)型 BS は特徴的な臨床像から比較的診断は容易であると思われるが、互いに類似した臨床像を呈する 3 型 BS と GS の臨床診断は困難と思われる。さらには、後述するように臨床的に BS/GS と診断されるにもかかわらず、既知の責任遺伝子に変異が同定できない症例、いわゆる偽性 BS/GS も数多く存在し臨床診断が困難となっている。偽性 BS/GS は何らかの二次的要因(利尿薬, 下剤, 神経性食思不振症など)もしくは BS/GS 以外の遺伝性疾患に伴い同様の

病態を呈していると考えられ、遺伝学的に確定した真の BS/GS との鑑別が非常に困難となり、臨床の場で混乱をきたしている。

2. 利尿薬負荷試験

BS および GS には利尿薬の作用点に障害を認める病型が存在する。つまり、1 型 BS はフロセミドの作用点である NKCC2, GS はサイアザイドの作用点である NCCT の障害により発症する。このため、1 型 BS はフロセミドに反応せず、GS はサイアザイドに反応しない。この原理を利用すると、利尿薬負荷試験で診断を行うことは可能であると考えられる。また、2 型および 3 型 BS については、二次的に NKCC2 を障害することで BS を発症すると考えられてきたため、利尿薬負荷試験によって 1~3 型 BS と GS の鑑別診断が可能と思われた。しかし、実際には 2 型 BS では両薬剤に反応を示し、3 型 BS にいたっては予想に反し、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が報告された。Clc-Kb は太いヘンレループのみではなく、遠位尿細管にわたり広範囲に発現していることが示されていたが、3 型 BS の発症には NCCT の二次的な障害が深く関与していることが明らかになった。このため、臨床的特徴が互によく似ている 3 型 BS と GS との鑑別には利尿薬負荷試験は無力であることが判明した¹⁵⁾。

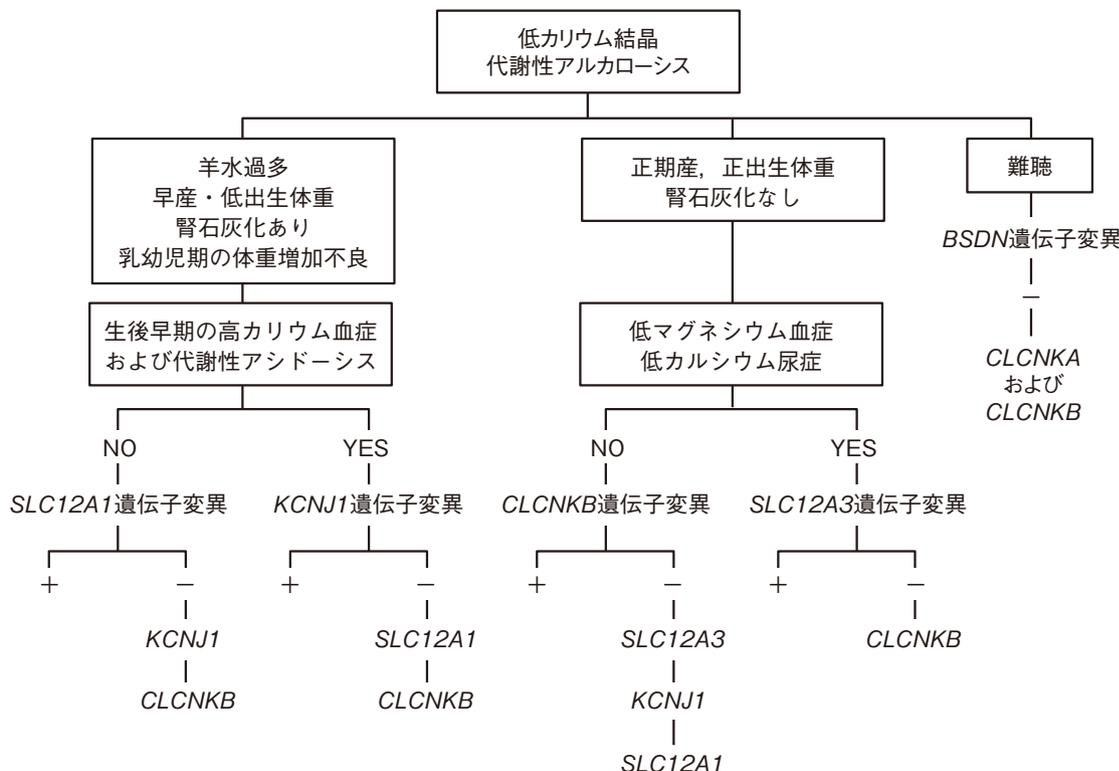


図 4 Bartter 症候群(BS), Gitelman 症候群(GS)の遺伝子診断手順

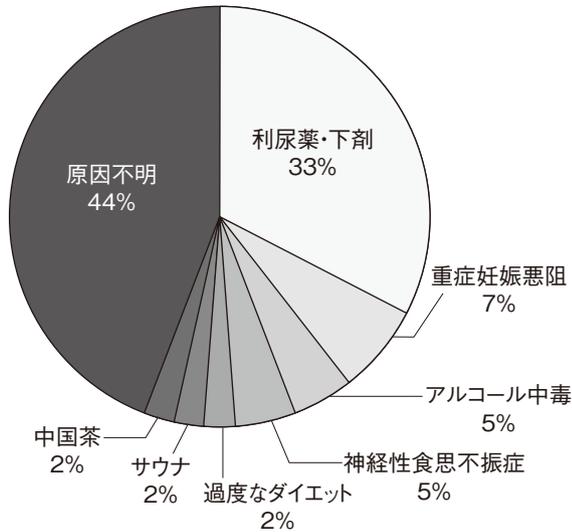


図5 偽性 Bartter 症候群(BS)/Gitelman 症候群(GS)の背景因子
原因不明の症例は BS/GS 以外の遺伝性疾患が疑われる。

以上より、利尿薬負荷試験から得られる情報は限定的であるといわざるをえない。

3. 遺伝子診断

遺伝子診断は、一般的に Peters らが報告したアルゴリズムに従って、各症例の臨床的特徴から解析を行うことが可能である(図4)²⁵⁾。現在のところ、BS/GSの確定診断には遺伝子解析が最も有用であると思われるが、限界および問題点があることも十分に理解しておく必要がある。従来の直接シーケンス法による genomic DNA の解析に加えて、PCR 半定量法や MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) 法、さらには mRNA の解析などの手法も行うことで変異同定率は向上する。一方で、今なお責任遺伝子が同定されない症例、つまり偽性 BS/GS の存在が問題となっており、今後の検討課題も多い。

偽性 BS/GS の臨床的特徴

図3に示す通り、臨床的に BS/GS と診断される症例のうち23%は既知の BS/GS の責任遺伝子変異を1つも認めず、偽性 BS/GS である可能性が高い。このような偽性 BS/GS と遺伝学的に確定した真の BS/GS を臨床像のみで鑑別することは困難であり、これまで有効な指標は存在せず、実際の臨床の現場では対応に苦慮することが多かった。以下、偽性 BS/GS に関してその原因やわれわれの研究で明らかになった最新の知見につき詳述する。

1. 背景因子

偽性 BS/GS の原因としては、従来は利尿薬・下剤の長期使用、慢性的嘔吐、神経性食思不振症などの二次的要因により発症するとされ、詳細な問診により遺伝学的に確定した真の BS/GS と鑑別可能であるとされてきた。しかしながら図5に示すように、われわれの研究では偽性 BS/GS 症例のうち明らかな背景因子を同定できたのは56%のみであった。原因としては、利尿薬・下剤の使用が最も多く、その他は重症妊娠悪阻、神経性食思不振症、過度のダイエット、アルコール中毒など多岐にわたる。一方で、偽性 BS/GS 症例のうち残りの44%は詳細な問診にもかかわらず明らかな二次的要因・背景因子を同定できなかった¹³⁾。その原因として、これまでミトコンドリア異常症、ネフロン癆、Dent 病、先天性クロール下痢症、嚢胞線維症などの遺伝性疾患において、BS/GS と同様に低カリウム血症代謝性アルカローシスを呈することがすでに報告されており、このような遺伝性疾患に由来する偽性症例の存在が考えられる。

また、前述の遺伝性疾患以外にもいまだ同定されていない新規の遺伝性疾患も存在するものと推測される。このような患者群に対しては、今後、次世代シーケンサー(next generation sequencer : NGS)を用いた網羅的解析が必要かつ効果的であると思われる。

実際、最近になって臨床的に BS と診断されるも既知の責任遺伝子に変異を同定できない39例の患者に対して、whole exome sequencing を行ったところ、うち5人において先天性クロール下痢症の責任遺伝子である *SLC26A3* 遺伝子の変異を同定したとの報告があった²⁶⁾。これを踏まえて、われわれも臨床的に BS/GS と診断されるも既知の責任遺伝子に変異を認めなかった症例において *SLC26A3* 遺伝子を解析したが、変異は一つも同定できなかった²⁷⁾。しかしその後、BS と診断・治療を受けていた症例において、詳細な問診により出生後から慢性下痢を認めていることが判明した2症例に対して、当科で遺伝子解析を行ったところ *SLC26A3* 遺伝子において複合ヘテロ接合体変異を同定しえた。これにより、わが国でも先天性クロール下痢症による偽性 BS が存在することが明らかとなった。

2. 偽性 BS/GS の臨床的特徴

われわれは偽性 BS/GS の臨床的特徴を明らかとするために、臨床像がしばしば互いにオーバーラップすることが問題となる3型 BS、GS および偽性 BS/GS について、各種臨床データの比較検討を行った¹³⁾。その結果(表3)、偽性 BS/GS 患者は有意に診断時年齢が高く、また BMI が低

表 3 偽性 Bartter 症候群 (BS)/Gitelman 症候群 (GS) の臨床的特徴

	3 型 BS	GS	偽性 BS/GS
診断時の年齢	乳幼児期	乳幼児期～学童期～成人	成人
男女比	男女差なし	男女差なし	女性に多い
BMI	正常	正常	低値
eGFR	低値～正常	低値～正常	低値
血清 Mg	低値～正常	低値～正常	低値～正常～高値
尿中 Ca	低値～正常～高値	低値～正常	低値～正常～高値
利尿薬負荷試験	サイアザイドに無反応	サイアザイドに無反応	?
FENa・FECl	高値	正常～高値	低値

い痩せ体型で腎機能低下を伴う女性に多いことが判明した。つまり、偽性 BS/GS の発症には、利尿薬・下剤の使用や神経性食思不振症などの二次的要因、または BS/GS 以外の遺伝的要因により慢性的な脱水状態や栄養不良状態となることが大きく関与していることが強く示唆される。また、偽性 BS/GS は GS と同様に、23.3% の症例で低マグネシウム血症と低カルシウム尿をともに認める症例が存在する一方で、高マグネシウム血症や高カルシウム尿症を呈する症例も存在した。このため、低マグネシウム血症と低カルシウム尿症の有無では臨床的に真の BS/GS と鑑別できないと思われる。さらには、偽性 BS/GS は真の BS/GS と異なり尿以外への NaCl 排泄亢進を反映し、FENa と FECl が有意に低値であった。以上より、われわれが示した偽性 BS/GS 患者の臨床的特徴を考慮することは鑑別診断の一助となる可能性がある。

おわりに

BS/GS は国際的に統一された診断基準は存在せず、臨床において最も信頼できる診断方法は遺伝子解析である。しかしながら、それぞれの病型において典型例に当てはまらない非典型例も多い。このため、臨床的重症度、検査所見の違い(低マグネシウム血症、低カルシウム尿症の有無など)により BS/GS の病型を区別することは困難である。加えて、臨床的に BS/GS と診断されながらも、遺伝子解析において責任遺伝子に変異が同定されない症例、いわゆる偽性 BS/GS もしばしば経験され、臨床の場では診断・治療に苦慮することが多い。このような偽性 BS/GS は「成人女性、BMI 低値、腎機能低下」という特徴を持つことをわれわれは明らかとした。今後、明らかな背景因子を同定できない偽性 BS/GS については、NGS による網羅的解析を行い新規の遺伝子変異を探索していく必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Seyberth HW, Schlingmann KP. Bartter-and Gitelman-like syndromes : salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 1789-1802.
2. Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, Zhao H, Larson MG, Simon DB, Newton-Cheh C, State MW, Levy D, Lifton RP. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 592-599.
3. Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr, Maccardle RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med* 1962 ; 33 : 811-828.
4. Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, Nelson-Williams C, Mendonca E, Stone R, Schurman S, Nayir A, Alpay H, Bakkaloglu 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Estevez R, Boettger T, Stein V, Birkenhager 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Matsunoshita N, Nozu K, Shono A, Nozu Y, Fu X, Morisada N, Kamiyoshi N, Ohtsubo H, Ninchoji T, Minamikawa S, Yamamura T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Shima Y, Kaito H, Iijima K. Differential diagnosis of Bartter syndrome, Gitelman syndrome, and pseudo-Bartter/Gitelman syndrome based on clinical characteristics. *Genet Med* 2015. (in press)
 14. Lee BH, Cho HY, Lee H, Han KH, Kang HG, Ha IS, Lee JH, Park YS, Shin JI, Lee DY, Kim SY, Choi Y, Cheong HI. Genetic basis of Bartter syndrome in Korea. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 1516–1521.
 15. 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* 2010 ; 95 : E511–518.
 16. Vargas-Poussou R, Dahan K, Kahila D, Venisse A, Riveira-Munoz E, Debaix H, Grisart B, Bridoux F, Unwin R, Moulin B, Haymann JP, Vantghem MC, Rigotherier C, Dussol B, Godin M, Nivet H, Dubourg L, Tack I, Gimenez-Roqueplo AP, Houillier P, Blanchard A, Devuyst O, Jeunemaitre X. Spectrum of mutations in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 693–703.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, Lifton RP, Simon DB. Gitelman's syndrome revisited : an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 710–717.
 22. Tseng MH, Yang SS, Hsu YJ, Fang YW, Wu CJ, Tsai JD, Hwang DY, Lin SH. Genotype, phenotype, and follow-up in Taiwanese patients with salt-losing tubulopathy associated with *SLC12A3* mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97 : E1478–1482.
 23. Knoers NV, Levtschenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008 ; 3 : 22.
 24. Berry MR, Robinson C, Karet Frankl FE. Unexpected clinical sequelae of Gitelman syndrome : hypertension in adulthood is common and females have higher potassium requirements. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 1533–1542.
 25. 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.
 26. Choi M, Scholl UI, Ji W, Liu T, Tikhonova IR, Zumbo P, Nayir A, Bakkaloglu A, Ozen S, Sanjad S, Nelson-Williams C, Farhi A, Mane S, Lifton RP. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 19096–19101.
 27. Ishimori S, Kaito H, Matsunoshita N, Otsubo H, Hashimoto F, Ninchoji T, Nozu K, Morisada N, Iijima K. *SLC26A3* gene analysis in patients with Bartter and Gitelman syndromes and the clinical characteristics of patients with unidentified mutations. *Kobe J Med Sci* 2013 ; 59 : E36–43.