



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

인공와우 수술이 이중대립유전자성
SLC26A4 변이 환자의 청력
변동에 미치는 영향

연세대학교 대학원

의 학 과

나 지 나

인공와우 수술이 이중대립유전자성
SLC26A4 변이 환자의 청력
변동에 미치는 영향

연세대학교 대학원

의 학 과

나 지 나

인공와우 수술이 이중대립유전자성
SLC26A4 변이 환자의 청력
변동에 미치는 영향

지도교수 정진세

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2020 년 12 월

연세대학교 대학원

의 학 과

나 지 나

나지나의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 김 성 현 인

심사위원 정 진 세 인

심사위원 이 전 미 인

연세대학교 대학원

2020 년 12 월

감사의 글

어느 새 석사 과정을 마치고 학위 논문을 제출하게 되었습니다. 본 논문을 포함하여 이과의로서 자리매김할 수 있는 기초를 다져 주신 정진세 교수님의 인내와 가르침에 감사드리며, 제가 이과를 전공하고 현재의 길을 걸을 수 있는 기회를 베풀어 주신 존경하는 최재영 교수님, 최은창 교수님, 김세현 교수님께 감사를 드립니다. 또한 바쁘신 와중에도 따뜻한 격려와 조언을 아끼지 않으셨던 김성현 교수님과 문인석 교수님께 감사드립니다. 항상 걱정 어린 충고로 이끌어 주신 이전미 교수님과 이현진 교수님께도 감사를 드립니다.

이 논문을 시작으로 앞으로 저의 연구와 학문의 길에서 사랑하고 존경하는 분들의 도움을 마음에 깊이 새겨 저의 길을 밝히는 등대로 삼겠습니다.

그리고 끝없는 사랑으로 항상 저를 든든히 지켜 주시는 가족, 부모님과 동생 준원에게 감사와 사랑을 전합니다.

<차례>

국문 요약	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	6
1. 대상	6
2. 청력 결과의 수집	8
3. 청력의 급성 변동	8
4. DNA sequencing 및 변이체의 평가	9
5. 통계분석	10
III. 결과	11
1. SLC26A4 변이형에 따른 임상적 및 유전적 분석	11
2. 인공 와우 이식 후 청력 변동의 비교	13
IV. 고찰	18
V. 결론	21
참고문헌	22
ABSTRACT	25
게재 리스트	27

그림 차례

그림 1. 인공 와우 수술 전(A) 후(B)의 각각의 귀에서 청력변동의 빈도	9
그림 2. 16명의 환자의 청력 변동의 패턴	17

표 차례

표 1. 연구 대상 및 청력 검사 결과	7
표 2. 유전적 배경	12
표 3. 일반화 추정 방정식을 이용한 로지스틱 회귀 모형을 통해 청력 변동의 빈도를 분석함	14
표 4. 선형 혼합 모형을 이용해 청력 변동의 크기를 분석함	15

국문요약

인공와우 수술이 이중대립유전자성 SLC26A4 변이 환자의 청력 변동에 미치는 영향

지도교수 정진세

연세대학교 대학원 의학과

나지나

SLC26A4 변이로 인한 유전성 난청 환자에서 반복되는 급성 청력의 악화와 호전은 고유한 임상적 특징 중 하나이다. 본 저자는 이중대립유전자성 SLC26A4 변이를 지닌 환자에서 인공와우 수술이 급성 청력변동에 미치는 영향에 대해 연구하였다. 2008년부터 2019년까지 연세대학교 세브란스 병원 이비인후과에 내원한 이중대립유전자성 SLC26A4 변이 환자의 의무 기록을 후향적으로 검토하여 일측 인공 와우 수술을 받았거나, 시간적 거리를 두고 양측 인공 와우 수술을 받았던 환자에서 양측의 순음 청력검사를 3회 이상 측정한 16명이 선택되었다. 평균연령은 10.24 ± 9.20 세였으며, 이중 10명이 남성이었다. 시간경과에 따른 청각 역치의 변화를 shift 로 정의하여 청력 변동의 지표로 사용하였다. 총 178개의 shift를 계산하여 수술한 귀와 수술하지 않은 귀에서의 청력변동의 빈도와 250, 500Hz에서 각각 청력변동의 크기를 비교하기 위해 일반화 추정방정식과 선형 혼합 모델을 이용한 로지스틱 회귀분석을 이용해 분석하였다. 인공 와우 수술을 받은 귀에 비해 받지 않은 귀에서 11.185배의 청력변동이 더 많았다 ($p=0.001$). 또한 250과 500Hz 모두에서 수술받지 않은 귀에서 수술받았던 귀에 비해 청력 변동의 크기가 유의하게 증가하였다 ($p=0.003$, $p<0.001$). 잔존 청력이 높을수록 청력 변동의 빈도가 적게 나타났으며 ($p=0.001$), 500Hz에서 청력 변동의 크기가 적게 나타났다 ($p<0.001$). 수술시 나이가 많을수록 청력 변동의 빈도가 적게 나타났고 ($p<0.001$), 250Hz에서 청력 변동의 크기가 적게 나타났다 ($p=0.046$). 유전형이나 성별은 청력

변동에 영향을 미치지 않았다. 따라서 이중 대립형 SLC26A4 변이 환자에서 인공 와우 이식은 청력 변동의 빈도와 크기를 모두 감소시키는 효과가 있다는 결론에 도달하였다.

핵심되는 말 : SLC26A4, DFNB4, 인공 와우, 청력 변동

인공와우 수술이 이중대립유전자성 SLC26A4 변이 환자의 청력 변동에 미치는 영향

<지도교수 정진세>

연세대학교 대학원 의학과

나 지 나

I. 서론

SLC26A4 변이로 인한 유전성 난청(MIM 605646) 환자에서 나타나는 급성 청력의 악화와 호전은 매우 특징적인 임상 증상 중 하나로, SLC26A4 유전자의 변이를 보유한 환자의 37~80%에서 보고되고 있다^{1,2}. 임상적으로는 출생시에는 잔존 청력이 있더라도 언어 습득기가 되며 악화되는 경우가 많으며, 스트레스, 상부 호흡기 감염이나 경미한 두부손상으로 인해 급성의 돌발성 청력 저하를 유발한다³. SLC26A4 유전자에 의해 발현된 pendrin 단백질의 잔여 활성도에 따라 표현형이 증후군성으로 나타나거나 [Pendred syndrome (OMIM 274600)] 비증후군성 [DFNB4 (OMIM 600791)]으로 나타나기도 한다. 또한 전정도수관의 확장 (EVA) 또는 Mondini 이형성증의 유무가 동반되는 경우가 많은데, 이는 진행성 청력 악화 및 현훈의 증상과는 연관성이 떨어진다고^{4,5}. SLC26A4 유전자는 상염색체 열성 유전형태를 보이지만, EVA 환자에서

SLC26A4 유전자의 변이체가 없거나, 한개 뿐 인 경우에도 청력 변동이나 현훈 등의 유사한 임상적 표현형을 나타낸다. 즉 EVA 환자에서 SLC26A4 대립 유전자의 수, EVA의 크기, 와우 기형의 존재 여부는 청력 표현형이나 자연 경과에 영향을 주지 않는 것으로 보고되고 있다^{2,6,7}.

유전자 변이를 일으킨 동물모델을 통해 SLC26A4 변이에서 청력변동의 메커니즘을 추론해 볼 수 있다. SLC26A4 유전자는 와우, 이석기관, 내림프관과 낭에 존재하는 펜드린이라는 단백을 발현시키는데, 펜드린은 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchanger로써 내이의 산성도를 맞춰주는 역할을 한다⁴. 펜드린의 기능 장애로 인해 내림프공간에 HCO_3^- 가 축적되고 알칼리화 되며 산화 스트레스(ROS)가 유발된다. 또한 내림프낭에 의한 체액의 흡수가 감소되어 와우 내강의 확장이 일어나고 상피세포간의 확산 거리가 증가되어 출생 후 초기 발달단계에서 gap junction 사이의 세포간 신호전달이 방해된다. 또한 ROS에 반응하여 음성 피드백 반응을 하는 KCNJ10 채널의 발현에 영향을 주게 되어 K^+ 순환이 원활하게 이루어 지지 않게 된다. 정상적으로는 intrastrial space의 변연세포(marginal cell)에서 내림프 공간으로 K^+ 가 배출될 때 ROS가 발생하여 KCNJ10 채널의 발현을 줄이는 음성피드백이 일어나는데 이렇게 변연세포에 공급되는 K^+ 의 양이 감소하게 되면 다시 ROS의 생성이 감소하여 KCNJ10 채널이 회복되는 단계가 이어진다. 하지만 SLC26A4 Knock out 마우스에서는 내림프공간이 부풀어 늘어나 K^+ 농도를 일정하게 유지하기 위한 K^+ 의 요구량이 늘어나게 되고, 이로인한 ROS의 생성이 많아지며 KCNJ10 채널에 대한 음성 피드백 반응에 영향을 주어 K^+ 순환 및 endocochlear potential 생성의 안정성이 유지되지 못하게 된다^{8,9}.

현재까지 이러한 유전성 난청에 대한 유전자 치료는 상용화 된 바가 없는 상태이며, 특히 유소아 시기에는 언어 발달에 큰 영향을 미치는 청력의 안정화가 주요한 치료의 목표가 된다. 특히 고용량의 스테로이드 투약은 급성 청력 변동 발생시 가장 먼저 시도하게 되지만, 청력 변동의 빈도가 잦아지거나 점점 청력이 악화되어 사회적인 청력을 넘어서게 되면 결국 인공 와우 이식이 필요하게 된다. 다른 내이에 영향을 미치는 유전성 난청 에서와 같이 인공 와우 수술시의 양호한 청각적 결과가 보고되고 있다¹⁰⁻¹⁴. 하지만 대부분 연구에서 인공 와우 수술 후의 청각적 이득에만 치우쳐 그 결과를 보고하고 있으며, 수술 후의 시간에 따른 질환의 자연 경과에 대한 보고는 발표된 바가 없다. 따라서 본 연구는 인공 와우 수술이 청력 변동을 감소시키는 효과가 있다는 가설을 세우고, 인공 와우 수술이 시행된 귀와 시행되지 않은 귀에서 시간의 흐름에 따라 청력 변동에 차이가 있는지를 밝히고, 또한 청력 변동에 영향을 미치는 요인들을 탐색하고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 대상

본 연구의 대상은 연세대학교 세브란스 병원에 내원하여 2008년부터 2019년까지 확인된 SLC26A4 이중 대립 유전자 변이를 가진 161명의 환자중에서 추출 되었다. 60명의 환자가 한 명의 이과외에게 편측 인공 와우 수술을 시행 받았고, 23명의 환자가 양측에 순차적인 수술을 받았다. 19명의 환자에서 양측 귀에서 동시에 최소한 3회 이상의 순음 청력검사를 측정할 수 있었다. 이 중에서 청력 변동의 발생 및 그 크기가 천장효과에 가려질 수 있음을 고려하여 250 또는 500 Hz에서 단 한번이라도 청각 역치가 청력계의 최대 출력 레벨을 초과했던 3명의 환자를 제외하였다. 최종적으로 16명의 환자 (평균 연령 10.24 ± 9.20 세, 남성 10명)가 이 연구에 포함되었다. 이 중에서 컴퓨터 단층촬영 및 자기공명 영상 소견에서 양측 EVA는 14명에서, 한쪽 EVA는 2명에서 발견되었다. 모든 환자에서 와우 기형은 관찰되지 않았다 (표 1).

표 1. 연구 대상 및 청력 검사 결과

Total patients	16				Age, years	10.24 \pm 9.20				
Sex, n(%)					Site, n(%)					
Male	10(62.5)				Right	5(68.8)				
Female	6(37.5)				Left	11(31.3)				
EVA, n(%)					Device, n(%)					
Bilateral	14(87.5)				FLEX24 (Medel)	7(43.8)				
Unilateral	2(12.5)				CI422 (Cochlear)	5(31.3)				
Cochlear anomaly, n(%)					CI24RE(CA) (Cochlear)	2(12.5)				
Anomaly	0(0)				SONATA TI1000 (Medel)	1(6.3)				
Normal	16(100)				Concerto (Medel)	1(6.3)				
Follow up					Number of audiogram (n)	6 (3-16)				
Duration (months)	44.46 \pm 24.83									
PTA (dBHL)	250Hz				p-value	500Hz				p-value
	Implanted		Unimplanted			Implanted		Unimplanted		
	mean	sd	mean	sd		mean	sd	mean	sd	
Pre-operative (n=14)	68.21	15.14	54.29	13.99	0.003*	84.29	12.38	65.00	10.74	0.001**
Post-operative; 1st (n=18)	84.38	9.11	60.94	12.00	0.001**	96.88	10.14	66.25	8.85	<.001*
Post-operative; Last (n=18)	85.94	7.35	59.06	14.86	<.001**	93.44	5.69	66.88	15.04	0.001*
Hearing preservation (%)	61.31		88.06			64.74		97.73		

* paired t-test 에서 $p < 0.05$ 로 통계적으로 유의함.

** Wilcoxon signed rank test 에서 $p < 0.05$ 로 통계적으로 유의함.

2. 청력 결과의 수집

청력검사는 검사시의 연령에 따라 적합한 방법에 따라 시행되었으며, 개별 검사는 적어도 1주일 간격으로 반복되었다. 평균 추적 기간은 44.46 ± 24.83 개월이었고, 각각의 귀에서 측정된 청력도의 횟수의 중앙값은 6회 (최소 3- 최대 16회)였다. 인공 와우 수술 후 비교적 잘 보존된 250과 500Hz에서 기도 청력을 수집 및 비교하였으며, 수술 전 행동 청력검사의 수행이 불가능했던 2명의 환자에서는 자료를 수집할 수 없었다. 최종 양측에서 별개의 210개의 청력도가 수집되었고, 수술 전 후의 청력도를 통해 Skarzynski 공식을 수정하여 각 주파수에 따른 청력 보존율을 계산하였다¹⁵.

3. 청력의 급성 변동

연속적인 청력도상에서 청각 역치의 변동을 나타내기 위해 shift를 선행 청력역치(PTA_{pre})와 이어진 청력역치(PTA_{post}) 차이의 절대값으로 정의하였고 다음과 같이 표현할 수 있다. 이 연구에는 양쪽귀 별개로 총 178개의 계산된 shift 가 포함되었다.

$$Shift = |PTA_{pre} - PTA_{post}|$$

이렇게 계산된 shift는 다음 조건을 만족하는 경우 fluctuation 사건으로 정의하였고, 조건을 만족하지 못하는 경우 stable 사건으로 정의하였다. 조건: 1) 한 개의 주파수에서 15dB 이상의 shift, 2) 두개의 주파수에서 각각 10dB 이상의 shift. 이 조건은 기존 문헌에서 일부 수정하여 적용되었다^{1,2,16,17}. 그림 1A와 1B를 통해 인공 와우 수술 전과 후의 fluctuation 과 stable 사건의 수를 확인할 수 있다. 이때 Shift는 청력의 변동만을 의미하며, 청력변동의 양상, 즉 악화 또는 호전의 경우를 모두 내포한다.

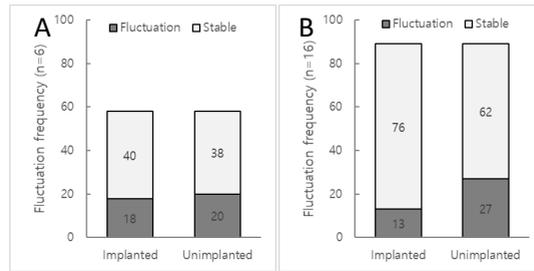


그림 1. 인공 와우 수술 전(A) 후(B)의 각각의 귀에서 청력변동의 빈도.

유의한 청력 변동의 크기(Sig.FI)를 비교하기 위해 fluctuation 또는 stable 여부에 따라 각 주파수에서의 shift를 선별하였다. 즉 fluctuation에 해당하는 조건에서는 shift에 1을 곱하고, stable에 해당하는 조건에서는 shift에 0을 곱하였다. 따라서 fluctuation 사건의 경우 Sig.FI는 shift 값이 되고, stable 사건의 경우 Sig.FI는 0이 된다. 최종적으로 인공 와우 수술을 받은 귀와 받지 않은 귀의 Sig.FI 크기의 차이비교를 위해 Δ 를 다음과 같이 계산하였다.

$$\Delta = \text{Sig.FI}_{\text{unimplanted}} - \text{Sig.FI}_{\text{implanted}}$$

잔존청력은 청력계의 최대 출력레벨 (250Hz에서 110 dB HL, 500Hz에서 120 dB HL)과 측정된 청력 역치값의 차이로 계산하였다.

4. DNA sequencing 및 변이체의 평가

환자의 전혈에서 RBC Lysis Solution, Cell Lysis Solution, Protein Precipitation Solution (iNtRon Biotechnology, Inc., Seongnam, South Korea)을 이용하여 DNA를 추출하였고 SLC26A4의 모든 엑손이 direct sequencing 되었다. 변이체는 CLC Workbench (<https://www.qiagenbioinformatics.com/>)의 Basic Variant Caller를 이용해 평가하였다.

5. 통계분석

본 연구에서는 수술하지 않은 귀와 수술 한 귀의 1) 급성 청력 변동의 빈도와 2) 변동의 크기를 비교하였다. 첫번째로 빈도에 대한 종적데이터 분석을 위해 일반화 추정방정식(generalized estimating equation, GEE)을 이용한 로지스틱 회귀 모델을 시행하였고 교환가능한 상관구조로 공분산을 지정하였다. 각각의 귀에서 청력의 반복 측정이 이루어 졌으므로 시간에 따른 각 그룹의 교호작용을 평가하였다. 유전형은 c.[2168A>G];[2168A>G], c.[2168A>G];[919-2A>G], c.[2168A>G] 나 c.[919-2A>G]를 하나씩만 포함하는 compound heterozygotes 4가지로 분류하여 변수를 구분하였다. 그 밖에, 성별, 수술시의 나이, 잔존 청력, 수술 후 경과 시간이 요인과 공변량으로 선택되었다. 두번째로 선형 혼합 모형 (linear mixed-effects model, LMM)을 통해 250과 500Hz에서 시간의 경과에 따른 Sig.F1의 크기의 차이를 추정하였다. 첫번째 모델인 GEE 와 동일한 요인과 공변량이 분석에 사용되었다. 환자 효과는 무작위 효과 모델 (random-effects model)로 분석되었고, 나머지 공변량은 고정 효과 모델 (fixed-effects model)로 분석되었다. 수술 여부 (그룹)와 수술 후 경과 시간은 개체 내 변수로 반복 효과로 지정되었고, 복합대칭 공분산 구조를 적용하였다. 통계적 유의성은 0.05 미만으로 적용하였고 모든 통계 분석에는 SPSS Statistics version 25.0 (IBM, Armonk, NY)이 사용되었다.

Ⅲ. 결과

1. SLC26A4 변이형에 따른 임상적 및 유전적 분석

인공 와우 수술을 받은 귀의 청각 역치는 수술 전과 수술 후에 수술받지 않은 귀보다 유의하게 높았다. 수술 후 양쪽 귀에서 시행했던 청력검사 역치상 첫번째와 마지막 검사시 유의한 차이는 없었다. Skarzynski 공식을 변형하여 계산한 결과 250과 500Hz에서 수술 후 청력 보존율은 수술 한 귀에서 약 61.31% 와 64.74% 였고 수술하지 않은 귀에서는 각각 88.06%와 97.73% 였다 (표 1).

모든 환자는 이중 대립유전자성 변이체를 가졌는데, c.2168A>G가 가장 높은 빈도로 나타났고 (43.75%), splicing 변이체인 c.919-2A>G (28.13%) 가 두번째로 많았다. 3명의 환자가 c.2168A>G의 동형접합체 였으며, 4명의 환자는 c.[2168A>G];[919-2A>G]의 복합이형접합체 였고, 나머지는 모두 2168A>G 또는 919-2A>G를 한 개씩 갖는 복합이형접합체 였다 (표 2).

표 2. 유전적 배경

Patient	Sex	Age	Nucleotide change ^a	Protein change ^b	Location	Variant type
1	F	5	c.2168A>G	p.His723Arg	Exon 19	Missense
			c.2168A>G	p.His723Arg	Exon 19	Missense
2	M	4	c.919-2A>G	Splicing	Intron 7	Splicing variant
			c.916dupG	p.Val306Glyfs*24	Exon 7	Insertion
3	F	5	c.2168A>G	p.His723Arg	Exon 19	Missense
			c.919-2A>G	Splicing	Intron 7	Splicing variant
4	M	9	c.2168A>G	p.His723Arg	Exon 19	Missense
			c.919-2A>G	Splicing	Intron 7	Splicing variant
5	F	18	c.919-2A>G	Splicing	Intron 7	Splicing variant
			c.2027T>A	p.Leu676Gln	Exon 17	Missense
6	M	4	c.2168A>G	p.His723Arg	Exon 19	Missense
			c.919-2A>G	Splicing	Intron 7	Splicing variant
7	M	13	c.2168A>G	p.His723Arg	Exon 19	Missense
			c.2168A>G	p.His723Arg	Exon 19	Missense
8	M	18	c.2168A>G	p.His723Arg	Exon 19	Missense
			c.919-2A>G	Splicing	Intron 7	Splicing variant
9	F	3	c.919-2A>G	Splicing	Intron 7	Splicing variant
			c.589G>A	p.Gly197Arg	Exon 5	Missense
10	F	2	c.2168A>G	p.His723Arg	Exon 19	Missense
			c.2168A>G	p.His723Arg	Exon 19	Missense
11	F	24	c.2168A>G	p.His723Arg	Exon 19	Missense
			c.1262A>C	p.Gln421Pro		Missense
12	M	19	c.2168A>G	p.His723Arg	Exon 19	Missense
			c.439A>G	p.Met147Val	Exon 5	Missense
13	M	2	c.2168A>G	p.His723Arg	Exon 19	Missense
			c.439A>G	p.Met147Val	Exon 5	Missense
14	M	5	c.2168A>G	p.His723Arg	Exon 19	Missense
			c.412G>C	p.Val138Leu		Missense
15	M	3	c.2168A>G	p.His723Arg	Exon 19	Missense
			c.439A>G	p.Met147Val	Exon 5	Missense
16	M	32	c.919-2A>G	Splicing	Intron 7	Splicing variant
			c.1262A>C	p.Gln421Pro		Missense

^a cDNA variants are numbered according to human cDNA reference sequence NM_000441.2 (SLC26A4); + 1 corresponds to the A of ATG translation initiation codon.

^b Protein changes are numbered according to human protein reference sequence NP_000432.1

2. 인공 와우 이식 후 청력 변동의 비교

178개의 계산된 값 (250과 500Hz에서 각각 shift에 따라 fluctuation 과 stable 로 구분된 값)중 fluctuation 이 GEE를 이용한 로지스틱 회귀모형에 이용되었다. 반복 측정으로 인한 그룹과 시간에 따른 교호작용은 유의하지 않았다. 청력 변동의 빈도는 이식받은 귀에 비해 이식받지 않은 귀에서 변동 빈도가 11.185배 더 높게 나타났다 ($p=0.001$). 잔존 청력이 높을수록 청력 변동의 빈도가 낮게 나타났다 ($p=0.001$). 수술 연령이 증가함에 따라 변동 빈도는 감소하였다 ($p<0.001$). 성별, 수술 후 경과 시간 및 유전형은 청력 변동의 빈도에 유의한 영향을 미치지 않았다 (표 3).

표 3. 일반화 추정 방정식을 이용한 로지스틱 회귀 모형을 통해 청력 변동의 빈도를 분석함

Parameters	B	Exp(B)	95% confidence interval		P-value
			Lower bound	Upper bound	
Intercept	-0.598	0.550	0.047	6.423	0.634
Group: Unimplanted ear (ref = Implanted ear)	2.415	11.185	2.563	48.802	0.001*
Time (months)	-0.016	0.984	0.953	1.017	0.334
c.[919-2A>G] (ref = c.[2168A>G];[2168A>G])	1.129	3.094	0.730	13.103	0.125
c.[2168A>G] (ref = c.[2168A>G];[2168A>G])	1.279	3.593	0.746	17.316	0.111
c.[919-2A>G];[2168A>G] (ref = c.[2168A>G];[2168A>G])	0.111	1.117	0.365	3.418	0.846
Sex: male (ref = female)	1.580	4.854	0.900	26.173	0.066
Age	-0.127	0.881	0.821	0.945	<.001*
Residual hearing	-0.058	0.944	0.912	0.976	0.001*

*P<0.05의 통계적 유의성을 표시함.

LMM을 통한 분석에서는 250과 500Hz 모두에서 시간에 따른 두 귀의 청력 변동 크기의 변화 패턴이 유의하게 다르지 않았다. 두 주파수 모두 수술받은 귀에서의 청력 변화의 크기가 수술받지 않은 귀에서보다 작게 나타났다 (각각 $p = 0.003$ 및 $p < 0.001$). 500Hz 에서는 잔존 청력이 높을수록 변동의 크기가 작아졌고, 250Hz 에서는 수술연령이 높을수록 변동의 크기가 작아졌다 (표 4).

표 4. 선형 혼합 모형을 이용해 청력 변동의 크기를 분석함

	B	SE	t	95% confidence interval		P-value
				Lower bound	Upper bound	
250Hz						
Intercept	2.477	3.029	0.818	-3.762	8.716	0.421
Group; Unimplanted ear (ref = Implanted ear)	5.147	1.703	3.023	1.785	8.508	0.003*
Time (months)	-0.018	0.032	-0.547	-0.081	0.046	0.585
c.[919-2A>G] (ref = c.[2168A>G];[2168A>G])	3.681	2.473	1.488	-2.142	9.503	0.179
c.[2168A>G] (ref = c.[2168A>G];[2168A>G])	3.085	2.644	1.167	-3.414	9.583	0.288
c.[919-2A>G];[2168A>G] (ref = c.[2168A>G];[2168A>G])	2.158	2.440	0.885	-3.945	8.262	0.413
Sex; male (ref = female)	4.050	2.134	1.898	-0.694	8.794	0.086
Age	-0.236	0.100	-2.369	-0.467	-0.005	0.046*
Residual hearing	-0.097	0.060	-1.605	-0.215	0.022	0.111
500Hz						
Intercept	7.777	2.582	3.012	2.677	12.878	0.003*
Group; Unimplanted ear (ref = Implanted ear)	10.315	1.754	5.882	6.853	13.777	<.001*
Time (months)	-0.021	0.029	-0.713	-0.079	0.037	0.477
c.[919-2A>G] (ref = c.[2168A>G];[2168A>G])	-0.831	1.812	-0.459	-4.413	2.751	0.647
c.[2168A>G] (ref = c.[2168A>G];[2168A>G])	2.524	1.767	1.429	-0.970	6.018	0.155
c.[919-2A>G];[2168A>G] (ref = c.[2168A>G];[2168A>G])	-0.829	1.549	-0.535	-3.894	2.236	0.593
Sex; male (ref = female)	1.584	1.680	0.943	-1.734	4.903	0.347
Age	-0.139	0.076	-1.830	-0.289	0.011	0.069
Residual hearing	-0.226	0.054	-4.210	-0.331	-0.120	<.001*

*P<0.05의 통계적 유의성을 표시함.

수술 전 두 귀의 이질성이 없는지를 확인하기 위해 수술 직전까지

연속된 청력도가 3회이상 있었던 6명의 환자의 데이터를 분석하였다. 수술 이전 측정했던 청력도 횡수는 총 128회였고, shift를 계산하면 116개의 계산값이 도출되었다 (그림 1A). 수술 이전 추적 조사 기간의 중앙값은 34.4(2.2-78.03) 개월이었으며 검사횟수의 중앙값은 6.5(3-30)건이었다. 반복측정에 따른 시간과 수술 여부에 따른 양 귀 간의 유의한 교호작용은 나타나지 않았다. 또한 각 주파수에서 청력 변동 크기의 변화 패턴에서도 수술 전 두 귀 사이의 유의한 차이는 존재하지 않았다 (GEE, $p=0.648$; LMM, $p=0.817$, $p=0.13$).

수술 이후 양측 귀에서 일어난 청력 변동의 크기를 비교하기 위해 250과 500Hz 청력역치의 평균으로 양측 귀에서의 변동폭의 차 (Δ)를 구해 청력변동이 더 크게 나타난 귀의 방향성을 알아보았다. $\Delta > 0$ 은 수술받지 않은 귀에서의 청력변동 폭이 큰 것을 의미하고, $\Delta < 0$ 은 수술받은 귀에서의 청력변동 폭이 큰 것을 의미한다. $\Delta = 0$ 이라면 양측에서 비슷한 크기의 청력변동이 있었거나, 양측 모두에서 청력 변동이 없었음을 의미한다. 그림2는 16명의 청력변동 사건을 일렬로 나열하여 도식화한 그래프이다. 전반적으로, 수술받지 않은 귀의 청력변동 ($\Delta > 0$)이 수술받은 귀의 청력변동 ($\Delta < 0$)보다 더 우세하게 나타났다. 환자 1, 5, 9는 수술받은 귀쪽으로 우세한 변동을 보였지만, 그 차이가 15dB 미만이었다. 따라서 수술받지 않은 귀에서 환자들이 주된 청력 변동을 느끼는 방향이었음을 추측할 수 있다.

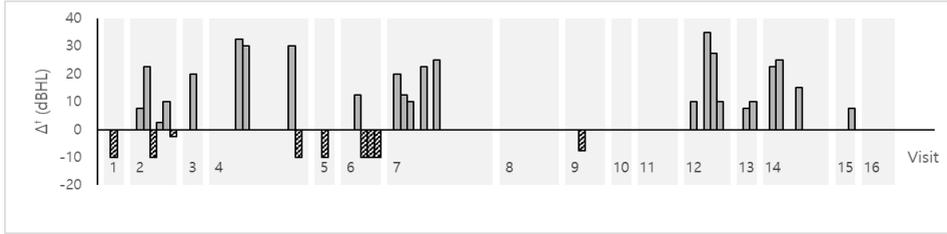


그림2. 16명의 환자의 청력 변동의 패턴. 각 환자별(회색 음영으로 구분) 시간에 따른 인공와우 수술 이후 이간 청력변동의 크기의 차를 구하여 표시함. 세로축은 이간차이를 의미함(Δ , 비수술측-수술측). $\Delta > 0$ 은 수술받지 않은 귀에서의 청력변동 폭이 큰 것을 의미하고, $\Delta < 0$ 은 수술받은 귀에서의 청력변동 폭이 큰 것을 의미한다. $\Delta = 0$ 이라면 양측에서 비슷한 크기의 청력변동이 있었거나, 양측 모두에서 청력 변동이 없었음을 의미한다.

IV. 고찰

이 연구에서는 이중 대립유전자성 SLC26A4 변이 환자에서 청각변동을 종적 분석하여 인공 와우 수술 이후 청력의 변동 패턴이 변화하는 것을 확인하였다. 그밖에도 성별, 수술시 연령, 수술 후 경과 시간, 유전형 및 잔존 청력이 청력의 변동에 미치는 영향을 확인하였다.

임상적으로 EVA 환자의 돌발성 청력 변동은 운동이나 경미한 두부의 외상후에 발생한다. 또한 인공와우 이식 수술중 외림프의 분출(gusher)이 흔히 나타나는데, 이후 수술한 동측외에도 반대측에서도 수술 후 청력의 악화가 보고된 바 있다^{18,19}. 즉 두개강 내의 갑작스러운 압력의 변화가 CSF 와 외림프, 내림프를 통해 내이로 전달되는 것을 의미한다²⁰⁻²². Carlborg et al. 의 고양이를 대상으로 한 연구에 따르면 와우도수관(cochlear aqueduct)의 폐쇄가 없는 경우에 CSF 압력의 변화를 일으킨 1.5초 이후 외림프의 압력이 변화하였다. 하지만 와우도수관이 막혔을 때 외림프의 압력변화는 단지 21%에 불과했고, 2분의 지연시간이 걸렸다. 저자들은 와우도수관의 폐쇄가 있을 때 두개 내 압력의 전달은 내림프관을 통해 전달되기 때문이라고 주장하였다^{23,24}.

인공 와우 수술로 인한 구조적인 와우강의 변화는 음파의 전달을 변형시킬 수 있다. 생리적으로 음압은 전정계를 따라 들어와 임피던스가 낮은 고실계를 지나 정원창을 빠져나간다. Quesnel A.M et al. 은 사체 해부를 통해 인공와우 수술 후 발생한 정원창, 와우도수관, 고실계, 전정계의 섬유화와 골화를 보고 한 바 있다²⁵. Choi et al. 은 인공와우 수술 후 발생하는 손상된 와우 미세 음향 모델 (post-implant traumatized cochlear microphonic model)을

통해 고실계의 섬유화는 특히 와우의 침단의 tuning 에 주된 손상을 일으킴을 보고 하였다²⁶.

SLC26A4 변이가 있는 환자에서는 내림프 수종으로 인해 기저막과 Reisner's membrane이 취약해지고, 세포간 신호전달의 손상 및 stria vascularis의 위축으로 endocochlear potential의 안정적인 유지를 불가능하게 만든다. 여기에 확장된 전정 도수관과 와우 도수관을 통해 전달된 두개내 압력의 변화가 급성 청력악화를 유발하게 되는데, 인공 와우 수술 후 발생한 고실계, 정원창, 와우 도수관의 섬유화는 압력의 직접적인 전달을 감소시켜 줌으로써 청력의 급격한 변동을 보상하게 되는 것으로 사료된다. 인공 와우 수술 이후에도 EVA의 영향으로 두개내 압력의 전달은 가능하나, 수술받지 않은 귀에 비교하여 그 빈도와 크기가 감소하였다. Elliott S.J et al. 은 인공 와우 수술 이후 잔청의 정도를 예측하기 위한 정원창 고정 모델을 만들었는데, 이때 1k Hz 이하의 저주파수에서의 잔청에 전정 도수관과 와우 도수관의 크기가 역으로 영향을 줄 수 있다고 보고 하였다. 본 연구에서는 와우 도수관과 전정 도수관의 크기를 직접 분석하지 않았지만, 청력의 변동에 영향을 줄 수 있는 요인으로 고려해 볼 필요가 있겠다.

유사한 환자군을 대상으로 한 선행 연구에서 c.2168A> G의 동형 접합체가 다른 유전형에 비교하여 청력 악화 및 급성 변동이 더 적게 나타나는 것으로 보고된 바 있다²⁷. 하지만 본 연구에서 종적 분석으로는 유전형과 청력 변동의 유의한 연관성을 밝힐 수 없었다.

본 연구에 포함된 환자선택시 3명의 환자가 제외되었는데, 이는 청력의 악화로 역치가 측정가능범위를 벗어나 실제 청력 변동의 폭이 과소평가 될 수 있기 때문이다.

본 연구의 제한점으로는, 첫째, 분석 대상에 포함된 환자의 수가

적다는 점과 반복측정된 청력역치의 간격이 불균일하다는 점이다. 이로인한 통계적 편향의 가능성을 고려해야 한다. 둘째, 인공 와우 수술 이후 영향이 가장 적을 것으로 예상되는 125 Hz의 데이터를 수집, 분석하지 못해 저주파수에서 청력 변동의 경향성을 명확히 판단하기가 힘들다. 셋째, 청력 변동에 수술시의 연령이 영향을 줄 수 있을것으로 예상되나 본 연구에는 아동과 성인이 동시에 분석되어 잠재적인 데이터의 편향을 일으킬 수 있다.

V. 결론

본 연구를 통해 이중대립유전자성 SLC26A4 변이 환자에서 인공 와우 수술이 청력을 회복한다는 측면 외에도, 급성 청력의 변동의 빈도와 크기를 감소시킬 수 있다는 것을 확인하였다.

참고문헌

1. Rose J, Muskett JA, King KA, Zalewski CK, Chattaraj P, Butman JA, et al. Hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct and zero or one mutant allele of SLC26A4. *Laryngoscope* 2017;127:E238-E43.
2. King KA, Choi BY, Zalewski C, Madeo AC, Manichaikul A, Pryor SP, et al. SLC26A4 genotype, but not cochlear radiologic structure, is correlated with hearing loss in ears with an enlarged vestibular aqueduct. *Laryngoscope* 2010;120:384-9.
3. Griffith AJ, Wangemann P. Hearing loss associated with enlargement of the vestibular aqueduct: mechanistic insights from clinical phenotypes, genotypes, and mouse models. *Hear Res* 2011;281:11-7.
4. Jung J, Seo YW, Choi JY, Kim SH. Vestibular function is associated with residual low-frequency hearing loss in patients with bi-allelic mutations in the SLC26A4 gene. *Hear Res* 2016;335:33-9.
5. Azaiez H, Yang T, Prasad S, Sorensen JL, Nishimura CJ, Kimberling WJ, et al. Genotype-phenotype correlations for SLC26A4-related deafness. *Hum Genet* 2007;122:451-7.
6. Rah YC, Kim AR, Koo JW, Lee JH, Oh SH, Choi BY. Audiologic presentation of enlargement of the vestibular aqueduct according to the SLC26A4 genotypes. *Laryngoscope* 2015;125:E216-22.
7. Miyagawa M, Nishio SY, Usami S, Deafness Gene Study C. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients caused by SLC26A4 mutations in the Japanese: a large cohort study. *J Hum Genet* 2014;59:262-8.
8. Kim HM, Wangemann P. Failure of fluid absorption in the endolymphatic sac initiates cochlear enlargement that leads to deafness in mice lacking pendrin expression. *PLoS One* 2010;5:e14041.
9. Wangemann P, Itza EM, Albrecht B, Wu T, Jabba SV, Maganti RJ, et al. Loss of KCNJ10 protein expression abolishes endocochlear potential and causes deafness in Pendred syndrome mouse model. *BMC Med* 2004;2:30.
10. Hall AC, Kenway B, Sanli H, Birman CS. Cochlear Implant Outcomes in Large Vestibular Aqueduct Syndrome-Should We Provide Cochlear Implants Earlier? *Otol Neurotol* 2019;40:e769-e73.
11. Demir B, Cesur S, Sahin A, Binnetoglu A, Ciprut A, Batman C. Outcomes of cochlear implantation in children with inner ear malformations. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276:2397-403.
12. Roh KJ, Park S, Jung JS, Moon IS, Kim SH, Bang MY, et al. Hearing Preservation During Cochlear Implantation and Electroacoustic Stimulation in Patients With SLC26A4 Mutations. *Otol Neurotol* 2017;38:1262-7.
13. Rachovitsas D, Psillas G, Chatzigiannakidou V, Triaridis S, Constantinidis J, Vital V. Speech perception and production in children with inner ear malformations after cochlear implantation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:1370-4.
14. Buchman CA, Copeland BJ, Yu KK, Brown CJ, Carrasco VN, Pillsbury HC, 3rd. Cochlear implantation in children with congenital inner ear malformations. *Laryngoscope* 2004;114:309-16.
15. Skarzynski H, van de Heyning P, Agrawal S, Arauz SL, Atlas M, Baumgartner W, et al. Towards a consensus on a hearing preservation classification system.

- Acta Otolaryngol Suppl 2013; doi:10.3109/00016489.2013.869059.3-13.
16. Madden C, Halsted M, Benton C, Greinwald J, Choo D. Enlarged vestibular aqueduct syndrome in the pediatric population. *Otol Neurotol* 2003;24:625-32.
 17. Brookhouser PE, Worthington DW, Kelly WJ. Fluctuating and/or progressive sensorineural hearing loss in children. *Laryngoscope* 1994;104:958-64.
 18. Vaisbuch Y, Thai A, Pirko SL, Santa Maria PL. Sensorineural Hearing Loss in the Nonimplanted Ear Following Cochlear Implantation in a Patient With Bilateral Enlarged Vestibular Aqueducts. *Otol Neurotol* 2019;40:e782-e6.
 19. Walsted A. Effects of cerebrospinal fluid loss on hearing. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;543:95-8.
 20. Densert B, Densert O, Erlandsson B, Sheppard H. Transmission of complex pressure waves through the perilymphatic fluid in cats. *Acta Otolaryngol* 1986;102:403-9.
 21. Takeuchi S, Takeda T, Saito H. Pressure relationship between perilymph and endolymph in guinea pigs. *Acta Otolaryngol* 1990;109:93-100.
 22. Thalen EO, Wit HP, Segenhout JM, Albers FW. Dynamics of inner ear pressure change caused by intracranial pressure manipulation in the guinea pig. *Acta Otolaryngol* 2001;121:470-6.
 23. Carlborg BI, Farmer JC, Jr. Transmission of cerebrospinal fluid pressure via the cochlear aqueduct and endolymphatic sac. *Am J Otolaryngol* 1983;4:273-82.
 24. Carlborg BIR, Konradsson KS, Carlborg AH, Farmer JC, Densert O. Pressure Transfer between the Perilymph and the Cerebrospinal-Fluid Compartments in Cats. *American Journal of Otology* 1992;13:41-8.
 25. Quesnel AM, Nakajima HH, Rosowski JJ, Hansen MR, Gantz BJ, Nadol JB, Jr. Delayed loss of hearing after hearing preservation cochlear implantation: Human temporal bone pathology and implications for etiology. *Hear Res* 2016;333:225-34.
 26. Choi CH, Oghalai JS. Predicting the effect of post-implant cochlear fibrosis on residual hearing. *Hear Res* 2005;205:193-200.
 27. Lee HJ, Jung J, Shin JW, Song MH, Kim SH, Lee JH, et al. Correlation between genotype and phenotype in patients with bi-allelic SLC26A4 mutations. *Clin Genet* 2014;86:270-5.

ABSTRACT

Effect of Cochlear Implantation on Hearing Fluctuation in Patients With Biallelic SLC26A4 Variants

Gina Na

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Jinsei Jung)

Objectives: To investigate whether cochlear implantation has a protective or deleterious effect on hearing fluctuation in patients with biallelic SLC26A4 variants.

Design: Patients with biallelic SLC26A4 variants (N = 16; age = 10.24±9.20 years) who had unilateral cochlear implantation and consecutive post-surgical, bilateral pure-tone audiograms more than 3 times were selected. The authors retrospectively reviewed the patients' medical records from 2008 to 2019 obtained from a tertiary medical center and used the auditory threshold change between tests of each ear as a marker of hearing fluctuation. They then compared the auditory threshold changes of the implanted and contralateral ears using logistic regression with a generalized estimating equation and a linear mixed model. In total, 178 audiograms were included.

Results: The odds of fluctuating hearing frequency were 11.185-fold higher in the unimplanted ear compared to the implanted ear (p = 0.001). At both 250 Hz and 500 Hz, the extent of fluctuation was significantly increased lower in the unimplanted ear compared to the unimplanted ear after adjusting for every other effect (p= 0.003, p<0.001, respectively). Also, the higher the residual hearing was, the lesser the fluctuation frequency and the extent of the fluctuation at 500 Hz. Age at the operation affected the fluctuation frequency and the extent of the fluctuation at 250Hz. Genotype, sex did not affect the magnitude of fluctuations.

Conclusions: In patients with biallelic SLC26A4 variants, cochlear implantation may reduce the frequency and magnitude of hearing fluctuations.

Key Words : cochlear implantation; DFNB4; hearing fluctuation; pendrin; SLC26A4

게재 List

Na G, Lee JM, Lee HJ, Jeong Y, Jung J, Choi JY. Effect of Cochlear Implantation on Hearing Fluctuation in Patients with Biallelic SLC26A4 Variants. *Audiol Neurootol* 2020; doi:10.1159/000508858.1-10.