

Etiology of Hearing Loss and Genetic Hearing Loss

So Young Kim, Byung Yoon Choi

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

Hearing loss is one of the most common sensory disorders and has numerous environmental and genetic factors that influence its onset and development. Hearing loss can be classified by either the affected anatomic or functional lesion of hearing loss, or as conductive or sensorineural hearing loss (SNHL). Genetic factors account for about 50% of congenital SNHL, and are therefore the most common cause. Molecular genetics research has identified more than 100 genes related to hearing and hearing loss, and shown that the risk of hearing loss caused by non-genetic factor is modified by genetic susceptibility. About 30% of genetic hearing loss is syndromic related and has affected phenotypic markers in other organs that make it easier to correctly diagnose the etiology of the hearing loss. In some cases, hearing loss can precede the pathologies of other organs and in these cases, hearing loss acts as a predictor of the syndrome associated pathologies of other organs. Inheritance of nonsyndromic hearing loss follows common inheritance patterns such as autosomal dominant, autosomal recessive, sex chromosome related, and mitochondrial inheritances. The paucity of predominant phenotypes and ethnic specificity of the prevalence and types of mutations may hinder the genetic diagnosis in nonsyndromic hearing loss. However, progress in elucidating the causal mutations is going forward using stratified genetic diagnostic strategies of candidate genes identified by hearing phenotypes and patterns of inheritance.

Key Words: Hearing Loss; Hearing Loss, Sensorineural; Genetics; Phenotype; Risk Factors

서 론

감각신경성 난청은 매우 흔한 질환으로, 약 1,000명 중 한 명의 신생아가 중등도 이상의 선천성 난청을 가지고 있는 것으로 보고되고 있다[1,2]. 난청의 정도는 다양하여 감지하지 못할 정도의 경도 난청에서부터 심고도 난청까지 다양한 정도의 감각장애를 유발한다. 특히 유소아의 감각신경성 난청은 언어발달, 사회성발달 등에 장애를 초래할 수 있으므로 조기 진단과 청력재활이 필요하다.

청각시스템은 복잡하고 다양한 기관들로 구성되어 있고, 이들

기관들의 기능 장애가 난청을 일으킨다. 정상 청력은 중이 기관, 코르티 기관(organ of Corti)의 세포와 미세역학적 작용, 내이의 생화학적 항상성과 생물전기학적 환경, 그리고 중추신경계의 기능 등 청각 신경 경로의 모든 구조물들의 원활한 기능으로 유지된다. 이러한 청각기관들의 정상적인 기능을 위하여 혈관적, 혈액학적, 대사적, 그리고 내분비적으로 정상적인 기능이 요구된다. 따라서 많은 전신질환들이 청각기능에 영향을 줄 수 있으며 난청에 대하여 다양한 각도에서의 진단적 접근이 필요하다. 유소아 난청의 경우 50%가 유전적 요인으로 발생, 약 20-25%가 임신, 출생, 혹은 출생

Correspondence to: Byung Yoon Choi
우 463-707, 경기도 성남시 분당구 구미로 173번길 82, 분당서울대병원 이비인후과
Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, 82 Gumi-ro, 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: +82-031-787-7406
Fax: +82-031-787-4057
E-mail: choiby@snuh.org

Received 26 February 2015

Revised 18 March 2015

Accepted 23 March 2015

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

후 환경적 요인으로 발생하는 것으로 알려져 있다[2]. 그러나 최근 산과 및 신생아학의 발달과 주산기 감염의 감소 등으로 인하여 환경적 요인은 감소하는 반면, 유전성 난청 연구의 발달에 따라 난청의 유전적 원인이 밝혀지면서 유전적 원인은 증가하고 있다.

본 종설에서는 난청의 분류에 대하여 개괄하고, 다양한 난청의 원인 중 선천성 감각신경성 난청의 약 50%를 차지하는 유전성 난청의 분류와 원인에 대하여 알아 보고자 한다.

난청의 분류

1. 감각신경성과 전도성 난청

난청은 원인이 되는 청각 기관 구조에 따라 전도성(conductive)과 감각신경성(sensorineural) 난청으로 구분할 수 있다. 전도성 난청은 외이도의 기형, 고막 혹은 이소골의 이상 등의 원인으로 소리가 내이 즉, 달팽이관(cochlea)에 도달하지 못할 때 발생한다. 소리 전달을 저해하는 외이나 중이 구조물의 수술적 교정, 예를 들면 유양돌기절제술 및 고실 성형술을 통한 중이염의 해소 및 고막이식, 외이도 폐쇄증의 경우 외이도 성형술을 통한 외이도 개방, 이소골 성형술을 통한 이소골 기능의 회복 등을 통하여 청력 개선이 가능하다. 반면, 달팽이관, 청신경, 그리고 중추신경계로 이어지는 어음 처리기능의 손상으로 발생하는 감각신경성난청은 손상된 내이 혹은 신경기능을 교정할 수 있는 방법이 없으므로 보청기, 와우이식 등의 청력재활 등이 필요하다.

2. 선천성과 후천성 난청

난청의 발현 시기에 따라 태어날 때부터 나타나는 선천성(congenital)과 후천성(acquired, postnatal), 혹은 언어습득기 전(prelingual)과 언어습득기 후(postlingual)로 구분할 수 있다. 이들은 각각, 유전성 여부에 따라 유전성 난청과 비유전성 난청으로 분류할 수 있다. 선천성 난청의 50% 정도는 유전성 난청이며, 이외 모성감염 등 여러 가지 외부적 요인들이 선천성 난청을 유발할 수 있다[2].

비유전성 난청

감각신경성 난청을 초래할 수 있는 대표적인 요인에는 이독성 약물 사용이나 소음 노출 여부 등이 있다. 그 밖에 염증(inflammatory), 외상(traumatic), 독성(toxic), 대사성(metabolic), 종양성(neoplastic) 등 다양한 원인들이 비유전성 난청을 일으킬 수 있다. 하지만 비유전성 원인에 의한 난청이라도 유전자에 의해 영향을 받을 수 있다. 미토콘드리아의 1555 A → G 점돌연변이는 아미노글리코산 계열의 항생제에 대하여 강한 이독성 난청의 경향을 보인다[3,4]. 그뿐만 아니라 분자유전학의 발달에 따라 기존에 유전적 질환이라고 여겨지지 않았던 노인성 난청의 경우, reactive oxygen species

(ROS)와 미토콘드리아 DNA 손상에 의한 산화적 손상 등의 기전이 밝혀지면서, 이러한 산화적 손상 등에 취약한 유전자형(genotype) 등 다양한 기전에서 노인성 난청과 관련된 유전자들이 보고되고 있다[5]. 소음성 난청에서도 산화 스트레스 기전에 관여하는 칼륨이온채널 유전자들(KCNQ4, KCNQ1), catalase (CAT), protocadherin 15 (PCDH15), myosin14 (MYH14), heat shock protein (HSP70) 등이 밝혀지고 있다[6]. 따라서 넓은 의미에서 대부분의 비유전성 난청은 다 인자 혹은 유전자에 영향을 받는 난청이라고 볼 수 있겠다. 이와 같이 비유전적 난청에서 난청의 주 원인에 해당하는 외부 환경적 요소들에 대하여 유전적 인자 등으로 인한 개인의 감수성에 차이를 보일 수 있기 때문에 이를 인지하고 난청을 예방, 조기진단 하는 것이 중요하다. 이러한 노력의 일환으로 미국의 The Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) 등에서 유전성 난청의 가족력, 5일 이상 신생아 집중치료 혹은 5일 이내라도 체외막형 산소섭취(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)나 인공호흡기를 사용한 경우, 이노제, 아미노글리코사이드 등 이독성 약제 사용, 교환수혈을 요할 정도의 고빌리루빈혈증, TORCH 등 임신 중 감염, 이개와 외이도 기형을 포함한 두개안면부 기형, 감각신경성 난청 또는 전음성 난청을 포함하는 증후군 소견, 세균성 혹은 바이러스성 뇌막염을 포함한 산후감염, 두개저나 측두골 골절 등 두부손상, 화학요법 등 유소아 난청의 위험인자들에 대하여 보고하고 있다[7].

유전성 난청

유전성 난청은 크게 증후군과 비증후군으로 나눌 수 있다. 난청은 다양한 형태의 유전방식을 따른다. 상염색체 열성, 상염색체 우성, 성염색체, 미토콘드리아, 최근에는 두 가지 난청 유전자 돌연변이에 의한 유전방식(digenic)이 보고되고 있다[8]. 유전성 난청에 대한 분자유전학의 발달에 힘입어 현재까지 상염색체 열성(autosomal recessive) 관련 유전자 좌위(locus)가 약 70개, 이와 관련 유전자 수가 약 55개, 그리고 상염색체 우성 유전자 좌위(autosomal dominant)가 약 54개, 이와 관련 유전자가 약 30개 유전자가 알려져 있다[9]. 그리고 X염색체 관련 유전자 난청에 관하여 4개의 유전자좌위(X-linked)와 3개 유전자가 발견되었다[3,10].

1. 증후군성 난청

다른 장기의 기형이나 이상을 동반하는 감각신경성 난청을 일컫는다. 유전성 난청의 약 30%를 차지하며 약 400개 이상의 증후군성 난청 원인 유전자들이 보고되고 있다[11]. 이러한 증후군성 난청은 다른 장기의 이상에 의한 표현형 마커를 통하여 쉽게 분류되므로 난청의 원인 유전자를 탐색하기가 상대적으로 용이하다. 안과적 질환을 동반하는 증후군으로 Waardenburg 증후군은 상염색체 우성

으로 유전되며 안각이소증(dystopia canthorum), 광비근(nasal root), 눈썹 내측부의 합류, 부분적이나 전체적인 홍채이색(heterochromia iridis), 전두백발(white forelock)을 동반한다. 또한 Usher 증후군은 색소성 망막염(retinitis pigmentosa)를 동반하며 상염색체 열성형으로 유전, 85%가 I형에 해당하는데 선천성 중증 혹은 심도 난청과 전정 기능 소실을 동반하며 색소성 망막염은 10세 정도에 나타난다. 이 경우 난청 유전 진단이 내려지지 않은 경우 안과적 질환을 보이지 않고 난청만을 보이는 환자들에서 추후 발생 가능한 Usher 증후군의 진단을 놓칠 수 있다. 이러한 환자들에서 난청은 동반 가능한 안과적 질환에 대한 예측 표지자가 될 수 있다.

Alport 증후군은 신장 질환을 동반하는 경우로 간질성 신염(interstitial nephritis)으로 인한 혈뇨, 단백뇨를 동반하며 대개 10대에 서부터 난청이 진행되어 고주파의 진행성 난청을 보인다. Pendred 증후군은 내분비계 질환을 동반하는 경우로 갑상선종을 동반하며 갑상선종은 대개 사춘기 이후에 나타나며 감각신경성 난청은 선천성의 중증 혹은 심도 난청으로 나타난다. 따라서 감각신경성 난청 환자에서 Pendred 증후군에 대한 돌연변이가 발견되었을 경우, 조기에 갑상선 검사를 시행하여 추후 발생 가능한 갑상선 질환에 대한 조기 치료가 가능하다. 점액다당류증(mucopolysaccharidosis, MPS)은 두개안면부 이상, 간, 비장비대, 골근육계 이상, 정신박약, 안과질환과 심장 이상 등과 함께 난청을 나타낼 수 있다. 불완전 골생성증(osteogenesis imperfect)은 청색공막, 골다공증, 짧은 사지, 대두증, 얇은 피부등과 함께 대개 전음성, 혹은 감각신경성 난청을 보인다.

다운증후군 환자들의 60%는 외이 혹은 중이 기형으로 인한 삼출성 중이염과 전음성 난청을 보인다. 하지만 약 15% 환자들은 감각신경성 난청을 동반하여 감각신경성 난청에 대한 감별진단이 요구된다[12]. 신경섬유종증 환자들에서 청신경종이 동반되는 경우 감각신경성 난청이 가능하며, 백내장 등 안구질환을 동반할 수 있다. 상염색체 우성으로 유전하며 청신경종에 의한 청신경의 압박에 의하여 난청이 유발되는 것으로 알려져 있다. 보통 10대나 20대 초반에 나타난다.

이들 증후군성 난청 유전자들은 돌연변이의 종류에 따라서 비증후군성 난청을 유발할 수도 있다. 여러 가지 상염색체 감각신경난청 유전자들(MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15)이 제1형 Usher's 증후군(USH1B, USH1C, USH1D, USH1R)의 원인으로 보고되어 있다. 이들 중 CDH23 돌연변이는 상염색체우성 비증후군성 감각신경난청(DFNB12) 혹은 제1D형 Usher 증후군(USH1D)으로 나타난다[13]. USH1D 돌연변이는 cadherin 23 단백질의 기능을 더 심각하게 저해, 난청 이외에 전정, 그리고 망막이상을 유발한다. DFNB12 돌연변이는 주로 점 돌연변이(point mutation)들로, cadherin 23 단백질에 경도의 기능저하를 유발하여 와우(달팽이관)의 기능에 문제를 일으켜서 난청을 일으키지만, 전정기관과 망막의 기능은 보존

하는 것으로 알려져 있다[14]. 또한 비증후군성 감각신경성난청의 가장 많은 원인 유전자인 GJB2는 상염색체 열성 유전 혹은 소수의 상염색체 우성 유전 이외에 palmoplantar keratoderma를 동반하는 증후군성 난청의 형태로 발현되기도 한다[15].

2. 비증후군성 난청

대부분의 유전성 난청(약 70%)이 비증후군으로 나타나며, 이러한 비증후군 난청의 75% 이상이 상염색체 열성 유전을 보인다. 12-24%가 상염색체 우성, 1-3%가 X염색체, 그리고 일부가 미토콘드리아 방식으로 유전된다.

상염색체 우성 유전은 난청 가족력을 쉽게 밝힐 수 있는 경우가 많다. 대개 지연성으로 난청이 발견되어 진행하게 되고, 난청의 진행 정도는 다양하며 중증 혹은 심도 감각신경성 난청을 보이는 경우가 많다. 대부분 고주파수대 영역을 주로 침범하는 난청을 일으킨다. TECTA, KCNQ4, COCH 등 매우 다양한 유전자들이 고주파수 난청에 관여하고 있고, 각 유전자들의 기여도가 낮아서 GJB2와 같이 주로 기여하는 유전자 돌연변이가 알려져 있지 않다. 고주파수 난청의 경우, 가청영역의 청력이 보존된 경우가 많아 발견이 쉽지 않기 때문에 난청 유전 진단이 더 어렵다. 하지만 TECTA의 일부 유전자의 경우 중주파수를 주로 침범하며[16], WFS1, DIAPH1, POU4F3 등의 돌연변이는 저주파수를 주로 침범하기 때문에 이러한 특징적인 청력형태를 가지고 있는 경우 이들 유전자들을 우선적으로 스크리닝해 볼 수 있다. 또한 20-30대에 시작되어 빠른 속도로 난청이 진행되어 중등도 혹은 심도 난청이 되는 경우 ACTG1 돌연변이를 의심해 볼 수 있다[17].

상염색체 열성 유전의 경우, 선천성 혹은 언어습득기전 난청의 경우가 많고 중고도 혹은 심도 난청을 보인다. 이와 같이 유전 형태에 따라서 난청의 표현형에 차이를 보이게 된다. 앞서 언급한 바와 같이 다양한 난청 원인 유전자들이 존재하고, 비증후군성 난청의 경우 증후군성 난청과 달리 특징적인 표현형 마커가 존재하지 않기 때문에 비증후군성 난청의 진단을 위해서는 전략적 접근이 필수적이라고 하겠다. 유소아기의 중등도 혹은 심도 난청의 경우, 가족력이 없는 산발성이거나 상염색체 열성 유전성 난청이 의심되면 GJB2 (Gap Junction protein, beta 2)에 대한 돌연변이 검사를 우선적으로 시행한다. GJB2 유전자는 상염색체 열성 유전 난청의 가장 많은 원인으로써 약 15-40%를 차지하며 근친결혼의 풍습이 있는 일부 유럽 민족에서는 40-60% 가량을 차지하기도 한다[18,19]. 한국인에서도 GJB2 유전자 빈도는 10-20% 정도로 유전성 감각신경난청의 가장 많은 원인을 차지한다[20-22]. 하지만 과반수 이상의 난청 원인이 GJB2인 서양과 달리 동양의 파키스탄 모델에서 원인 유전자 분포에 관한 보고에 따르면, 빈도상 상위 9개의 난청 유전자가 전체 유전성 난청에서 차지하는 비율은 25-30%에 불과하여, 아직 알려지지 않은 다른 유전자들에 의한 난청이 많이 존재한다고 하겠다

[23]. 한국인에서도 파키스탄과 비슷하게 *GJB2*, *SLC26A4*, *POU3F4*, 미토콘드리아 등의 유전자 돌연변이들이 전체 선천성 혹은 언어습득기 전 난청 환자들의 20-25% 정도를 차지하고 있다[24,25].

또한 *GJB2* 유전자 돌연변이는 인종에 따라서 주요 돌연변이의 빈도가 다르기 때문에 그에 알맞은 돌연변이 검색을 해야 한다. 예를 들어 서양인의 경우 c.35delG가 전체 *GJB2* 돌연변이의 약 85%에 해당하지만, 한국 및 동아시아에서는 c.235delC가 약 절반을 차지한다[19,20,22]. 이와 같이 난청 돌연변이 종류 등에서 인종 간의 차이는 계통발생학적(phylogenetic) 기원을 반영하며 인종에 따라 차별화된 유전자 진단 전략이 필요함을 시사한다. 현재까지 *GJB2* 돌연변이는 92가지 종류가 상염색체 유전, 9가지 종류가 상염색체 우성 유전, 그리고 10가지 종류의 돌연변이는 아직까지 유전 형태가 밝혀지지 않은 상태로 다양한 유전형태를 보이고 있다[26]. 이러한 다양한 유전방식을 보일 뿐만 아니라 난청의 정도와 발생시기도 다양하기에 임상적 난청 형태를 고려한 분자유전적 접근방식이 필요하다. 이와 같이 중증도 혹은 심도 난청뿐만 아니라 *GJB2*는 언어 습득기 후(postlingual)에 발생하는 경도 혹은 중등도 난청을 보이기도 하는데, *GJB2*의 p.V37I 돌연변이는 한국인에서, 가족력이 없는 산발성이거나 열성 유전성의, 경도 혹은 중등도 난청의 약 20%의 원인으로 보고된 바 있다[21,27].

GJB2 돌연변이 음성일 경우, *SLC26A4* 돌연변이에 의한 비증후군성 전정수도관 확장증(nonsyndromic enlarged vestibular aqueduct)이 흔하게 나타나는 소견이다. *SLC26A4* 돌연변이는 비증후군성 전정수도관확장증 혹은 위에서 언급한 Pendred 증후군을 일으킬 수 있다. 이 둘을 감별하기 위하여 Perchlorate discharge test를 하여 갑상선의 요오드 섭취(iodine organification) 이상 유무를 확인한다. 비전형적으로 전정수도관확장증 환자들 중 1개의 *SLC26A4* 돌연변이 대립형질 유전자만 보이는 경우가 있다. 이 경우 갑상선 이상을 보이는 경우가 매우 드물며, coding region 이외의 어딘가에 나머지 *SLC26A4* 대립형질 돌연변이가 존재할 것으로 추정된다[26-28]. 또한 *SLC26A4* 돌연변이의 종류에 따라서 양측 전정수도관확장증과 함께 와우 기형(incomplete partition type II)의 표현형 차이를 나타낼 수 있어 *SLC26A4* 돌연변이에 따른 다양한 표현형 조합이 예측 가능하다[31].

GJB2, *SLC26A4*, *POU3F4*, 미토콘드리아 등과 같이 유전성 난청에서의 빈도가 높거나 뚜렷한 표현형 마커가 있는 경우와 달리, 특별한 표현형 마커가 없거나, 산발적인 유전형태를 보이는 경우 유전 진단을 위하여 여러 가지 첨단 과학기술에 바탕을 둔 시도들이 이루어지고 있다. 국내의 경우, 최근에 각광받고 있는, Next Generation Sequencing (NGS) 기술을 이용한 Targeted Exome Resequencing (TRS) 방법을 이용하여 2명 이상의 난청 환자가 있는 20가계에 대한 TRS-80 (80개 난청 유전자에 대한 Targeted Exome Resequencing)을 시행하여 65%에서 난청 원인 유전자를 진단할 수 있었다

[32]. 현재는 TRS-80에서 나아가 TRS-130, TRS-200을 선별적으로 적용하여 기존의 다빈도 난청 유전자 검사에서 진단이 내려지지 않은 표현형 마커를 보이지 않는 환자들에게 적용하여 난청 유전 진단을 향상을 도모하고 있다. 그 결과 *GJB2* 돌연변이가 발견되지 않은 45명에서 TRS-204를 적용하여 24.4% (11/45)의 유전 진단율을 보고하였으며, 이러한 경우 주로 발견되는 난청 돌연변이들은 *CDH23*, *MYO15A*, *MYO7A* 등이 있다는 것이 보고되었다[33]. 또 다른 NGS 방법으로는 whole exome sequencing (WES)을 적용할 수 있는데, TRS와 달리 WES에서는 전체 exon의 염기서열 정보를 제공하여 점돌연변이 이외에 새로운 종류의 돌연변이 검색 및 이를 응용한 유전형-표현형 관계에 관한 연구가 가능하다[16,17]. 또한 지금까지 멘델 유전 방식에 따른 유전성 난청으로 여겨지지 않았던 소아 산발성 경도 혹은 중등도 난청 환자에서 WES를 시행하여 약 45%에서 난청 유전자 진단이 가능하다는 것이 알려졌다.

청신경병증(Auditory neuropathy/auditory dys-synchrony (AN/AD)은 외유모세포의 기능이 손상되지 않아서 이음향반사가 존재하지만 청성뇌간반응(auditory brainstem response)이 존재하지 않는 경우로 대표적인 원인 유전자로는 *OTOF*가 있다. 이 유전자는 전체 상염색체 열성 유전자의 2.4%를 차지하며, 일부 인종에서는 가장 흔한 상염색체 열성 난청 유전자로 보고되었다[34]. *OTOF*에서 난청이 유발되는 기전은 내이의 내유모세포(inner hair cell)의 신경연접부위(synapse)에서 신경전달물질의 신경 외 배출(exocytosis)이 otoferlin 돌연변이로 인하여 저해되는 것으로 난청 원인이 내이에 존재하고 청신경 기능에 이상이 없기 때문에 다른 종류의 청신경병증 환자들에 비하여 인공와우이식(cochlear implantation)의 성공률이 높을 것으로 예상할 수 있다[34].

X염색체 유전성 난청의 원인으로 달팽이관 불완전형성(incomplete partition type III) 기형을 유발하여 난청을 일으키는 *POU3F4*가 있다. 동아시아인에서 대량 결실(large deletion) *POU3F4* 돌연변이가 점 돌연변이에 비하여 새로운 돌연변이 발생률(de novo occurrence rate)이 유의하게 높으며, 이것에 따라서 난청의 발생 시기와 정도에 차이를 보일 수 있다[35]. 이와 같이 동일 유전자의 돌연변이 종류에 따른 난청 표현형의 다양성에 관한 유사한 예로 *TM-PRSS3*에 의한 난청이 대표적인데, 돌연변이 종류에 따른 대립형질 유전자 돌연변이의 단백질 기능 정도에 따라 언어습득기 전 혹은 언어습득기 후 난청의 두 가지 표현형으로 나타날 수 있다[36,37].

3. 유전성 난청과 연관된 내이 기형

하나의 난청 유전자 돌연변이로 설명할 수 없는 표현형의 경우 표현형 분석을 통하여 다양한 유전형(genotype)의 상호작용에 의한 멘델유전형식을 보이는 가에 대하여 추적해 볼 수 있다. 예를 들어 골성청신경관(bony cochlear nerve canal) 협착은 청신경 결핍(cochlear nerve deficiency)과 높은 연관성을 보이며 심도 감각신경성

난청에서 흔히 관찰되는 소견으로 일측성 심도 감각신경성난청의 60% 정도에서 발견된다. 특히 일측성 골성청신경관협착은 양측성에 비하여 청신경, 전정신경, 안면신경이 지나가는 내이도(internal auditory canal, IAC) 협착과 연관성이 유의하게 높으며, 유전자 분리모형분석(segregation analysis)에서도 양측성과 달리 일측성의 경우 열성 유전일 확률이 낮았다[38]. 이외에도 내이의 기형에는 골성미로는 정상이며 막성미로의 발육부전이 있는 막성미로 이형성이 80%, 골성미로의 발육부전을 보이는 골성미로 이형성이 20% 정도를 차지한다. 대표적인 막성 미로 이형성 중 Scheibe 이형성, 골성미로 이형성 중 Mondini 이형성이 대부분의 내이 기형을 차지한다. 이들 내이 기형은 유전성 난청과 연관되어 있는 것들이 많다. 예를 들어 Mondini aplasia의 경우 Pendred 증후군, Waardenburg 증후군, Treacher-Collins 증후군 등에서 동반될 수 있으며 CMV 감염으로 인한 비유전성 난청에서도 나타난다.

결론

난청의 원인은 다양하며 서로 복합적으로 작용하는 경우가 많다. 다양한 유전성 요인이 난청에 관여하여 유전성 난청뿐만 아니라 비유전성 난청에도 영향을 줄 수 있다. 난청을 일으키는 원인 유전자는 다양하다. 따라서 난청의 표현형과 동반질환 등을 고려한 유전자 진단 전략을 세우고 유전자 검사를 수행하는 것이 필수적이라고 하겠다. 또한 난청의 다양한 원인 유전자와 기전이 밝혀지면서 동일한 난청 유전자에 의한 난청이라도 돌연변이의 종류에 따라 증후군 혹은 비증후군성 난청을 유발할 수 있고, 열성 혹은 우성의 유전 형태를 보이며, 난청의 진행 정도 등의 예후와 청각재활방법이 달라질 수 있음을 알게 되었다. 따라서 이를 고려한 유전 진단의 해석이 뒷받침 되어야 하겠다.

REFERENCES

- Marazita ML, Ploughman LM, Rawlings B, Remington E, Arnos KS, Nance WE. Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the U.S. school-age population. *Am J Med Genet* 1993;46:486-91.
- Morton NE. Genetic epidemiology of hearing impairment. *Ann N Y Acad Sci* 1991;630:16-31.
- Casano RA, Bykhovskaya Y, Johnson DF, Hamon M, Torricelli F, Bigozzi M, et al. Hearing loss due to the mitochondrial A1555G mutation in Italian families. *Am J Med Genet* 1998;79:388-91.
- Estivill X, Govea N, Barcelo E, Badenas C, Romero E, Moral L, et al. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides. *Am J Hum Genet* 1998;62:27-35.
- Huang Q, Tang J. Age-related hearing loss or presbycusis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:1179-91.
- Sliwiska-Kowalska M, Pawelczyk M. Contribution of genetic factors to noise-induced hearing loss: a human studies review. *Mutat Res* 2013;752:61-5.
- Muse C, Harrison J, Yoshinaga-Itano C, Grimes A, Brookhouser PE, Epstein S, et al. Supplement to the JCIH 2007 position statement: principles and guidelines for early intervention after confirmation that a child is deaf or hard of hearing. *Pediatrics* 2013;131:e1324-49.
- Nance WE. The genetics of deafness. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2003;9:109-19.
- Hereditary Hearing Loss Homepage [Internet]. Nonsyndromic Genes; c2014 [cited 2014 May 19]. Available from: <http://hereditaryhearingloss.org/main.aspx?c=.HHH&n=86163/>.
- Song MH, Lee KY, Choi JY, Bok J, Kim UK. Nonsyndromic X-linked hearing loss. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012;4:924-33.
- Hereditary Hearing Loss Homepage [Internet]. Syndromic; c2014 [cited 2014 May 19]. Available from: <http://hereditaryhearingloss.org/main.aspx?c=.HHH&n=86523/>.
- Tedeschi AS, Roizen NJ, Taylor HG, Murray G, Curtis CA, Parikh AS. The prevalence of congenital hearing loss in neonates with Down syndrome. *J Pediatr* 2015;166:168-71.
- Bork JM, Peters LM, Riazuddin S, Bernstein SL, Ahmed ZM, Ness SL, et al. Usher syndrome 1D and nonsyndromic autosomal recessive deafness DFNB12 are caused by allelic mutations of the novel cadherin-like gene CDH23. *Am J Hum Genet* 2001;68:26-37.
- Schultz JM, Bhatti R, Madeo AC, Turrieff A, Muskett JA, Zaleski CK, et al. Allelic hierarchy of CDH23 mutations causing non-syndromic deafness DFNB12 or Usher syndrome USH1D in compound heterozygotes. *J Med Genet* 2011;48:767-75.
- Pavithra A, Selvakumari M, Nityaa V, Sharanya N, Ramakrishnan R, Narasimhan M, et al. Autosomal dominant hearing loss resulting from p.R75Q mutation in the GJB2 gene: nonsyndromic presentation in a South Indian family. *Ann Hum Genet* 2015;79:76-82.
- Choi BY, Kim J, Chung J, Kim AR, Mun SJ, Kang SI, et al. Whole-exome sequencing identifies a novel genotype-phenotype correlation in the ectactin domain of the known deafness gene TECTA. *PLoS One* 2014;9:e97040.
- Park G, Gim J, Kim AR, Han KH, Kim HS, Oh SH, et al. Multiphasic analysis of whole exome sequencing data identifies a novel mutation of ACTG1 in a nonsyndromic hearing loss family. *BMC Genomics* 2013;14:191.
- Debrus S, Tuffery S, Matsuoka R, Galal O, Sarda P, Sauer U, et al. Lack of evidence for connexin 43 gene mutations in human autosomal recessive lateralization defects. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:1423-31.
- Denoyelle F, Weil D, Maw MA, Wilcox SA, Lench NJ, Allen-Powell DR, et al. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. *Hum Mol Genet* 1997;6:2173-7.
- Hayashi C, Funayama M, Li Y, Kamiya K, Kawano A, Suzuki M, et al. Prevalence of GJB2 causing recessive profound non-syndromic deafness in Japanese children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75:211-4.
- Kim SY, Park G, Han KH, Kim A, Koo JW, Chang SO, et al. Prevalence of p.V37I variant of GJB2 in mild or moderate hearing loss in a pediatric population and the interpretation of its pathogenicity. *PLoS One* 2013;8:e61592.
- Tsukada K, Nishio S, Usami S, Deafness Gene Study C. A large cohort study of GJB2 mutations in Japanese hearing loss patients. *Clin Genet* 2010;78:464-70.
- Choi BY, Ahmed ZM, Riazuddin S, Bhinder MA, Shahzad M, Husnain T, et al. Identities and frequencies of mutations of the otoferlin gene (OTOF) causing DFNB9 deafness in Pakistan. *Clin Genet* 2009;75:237-43.
- Park HJ, Hahn SH, Chun YM, Park K, Kim HN. Connexin26 mutations associated with nonsyndromic hearing loss. *Laryngoscope* 2000;110:1535-8.
- Park HJ, Lee SJ, Jin HS, Lee JO, Go SH, Jang HS, et al. Genetic basis of

- hearing loss associated with enlarged vestibular aqueducts in Koreans. *Clin Genet* 2005;67:160-5.
26. The Connexin-deafness homepage. [Internet]. Barcelona (Spain): Mutations in GJB2 in patients with non-syndromic deafness; c2015 [cited 2015 April 28]. Available from: http://davinci.crg.es/deafness/index.php?seccion=mut_db&db=nonsynd&nonsynd=cx26mut/.
 27. Li L, Lu J, Tao Z, Huang Q, Chai Y, Li X, et al. The p.V37I exclusive genotype of GJB2: a genetic risk-indicator of postnatal permanent childhood hearing impairment. *PLoS One* 2012;7:e36621.
 28. Choi BY, Stewart AK, Madeo AC, Pryor SP, Lenhard S, Kittles R, et al. Hypo-functional SLC26A4 variants associated with nonsyndromic hearing loss and enlargement of the vestibular aqueduct: genotype-phenotype correlation or coincidental polymorphisms? *Hum Mutat* 2009;30:599-608.
 29. Pryor SP, Madeo AC, Reynolds JC, Sarlis NJ, Arnos KS, Nance WE, et al. SLC26A4/PDS genotype-phenotype correlation in hearing loss with enlargement of the vestibular aqueduct (EVA): evidence that Pendred syndrome and non-syndromic EVA are distinct clinical and genetic entities. *J Med Genet* 2005;42:159-65.
 30. Choi BY, Madeo AC, King KA, Zalewski CK, Pryor SP, Muskett JA, et al. Segregation of enlarged vestibular aqueducts in families with non-diagnostic SLC26A4 genotypes. *J Med Genet* 2009;46:856-61.
 31. Jang JH, Jung J, Kim AR, Cho YM, Kim MY, Lee SY, et al. Identification of novel functional null allele of SLC26A4 associated with enlarged vestibular aqueduct and its possible implication. *Audiol Neurotol* 2014;19:319-26.
 32. Choi BY, Park G, Gim J, Kim AR, Kim BJ, Kim HS, et al. Diagnostic application of targeted resequencing for familial nonsyndromic hearing loss. *PLoS One* 2013;8:e68692.
 33. Park JH, Kim NK, Kim AR, Rhee J, Oh SH, Koo JW, et al. Exploration of molecular genetic etiology for Korean cochlear implantees with severe to profound hearing loss and its implication. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:167.
 34. Choi BY, Ahmed ZM, Riazuddin S, Bhinder MA, Shahzad M, Husnain T, et al. Identities and frequencies of mutations of the otoferlin gene (OTOF) causing DFNB9 deafness in Pakistan. *Clin Genet* 2009;75:237-43.
 35. Choi JW, Min B, Kim A, Koo JW, Kim CS, Park WY, et al. De novo large genomic deletions involving POU3F4 in incomplete partition type III inner ear anomaly in East Asian populations and implications for genetic counseling. *Otol Neurotol* 2015;36:184-90.
 36. Weegerink NJ, Schraders M, Oostrik J, Huygen PL, Strom TM, Granneman S, et al. Genotype-phenotype correlation in DFNB8/10 families with TM-PRSS3 mutations. *J Assoc Res Otolaryngol* 2011;12:753-66.
 37. Lee YJ, Park D, Kim SY, Park WJ. Pathogenic mutations but not polymorphisms in congenital and childhood onset autosomal recessive deafness disrupt the proteolytic activity of TM-PRSS3. *J Med Genet* 2003;40:629-31.
 38. Cho SW, Kang SI, Park SJ, Kim AR, Koo JW, Kim CS, et al. Clinical characteristics of patients with narrow bony cochlear nerve canal: is the bilateral case just a duplicate of the unilateral case? *Laryngoscope* 2013;123:1996-2000.