

綜 説

SLC26A4遺伝子バリエーションによるペンドレッド症候群 / 非症候群性難聴の臨床像

塚田景大^{1)*} 宇佐美真一²⁾ 工 穰¹⁾

1) 信州大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部外科学教室

2) 信州大学医学部人工聴覚器学講座

Clinical Features of Pendred Syndrome/ Non-syndromic Hearing Loss Caused by Variants in SLC26A4 Gene

Keita TSUKADA¹⁾, Shin-ich USAMI²⁾ and Yutaka TAKUMI¹⁾

1) Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Shinshu University School of Medicine

2) Department of Hearing Implant Sciences, Shinshu University School of Medicine

Key words: SLC26A4, Pendred syndrome, DFNB4

SLC26A4遺伝子, ペンドレッド症候群, 非症候群性遺伝性難聴

I はじめに

SLC26A4遺伝子は常染色体潜性遺伝形式をとるペンドレッド症候群および前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴 (DFNB4) の原因遺伝子として知られており、日本人の遺伝性難聴の原因として GJB2遺伝子に次いで2番目に頻度の高い遺伝子として知られている¹⁾。この遺伝子バリエーションをもつ症例は、前庭水管拡大を共通とした特徴を持ち変動・進行性の感音難聴およびめまいの反復を特徴とする²⁾。

ペンドレッド症候群は、前庭水管拡大を伴う感音難聴と甲状腺腫およびヨード有機化障害を主症状とする疾患で、1896年に Vaughan Pendred が感音難聴と甲状腺腫を伴う姉妹を報告したことに由来する³⁾。1997年にペンドレッド症候群の原因遺伝子が SLC26A4遺伝子であることが明らかとなり⁴⁾、前庭水管拡大を伴った難聴患者に対してもスクリーニングしたところ SLC26A4遺伝子バリエーションが同定され⁵⁾、SLC26A4遺伝子はペンドレッド症候群および前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴の原因であることが明らかとなった。

本稿では、SLC26A4を原因遺伝子とするペンド

レッド症候群および非症候群性難聴のバリエーションの頻度、人種による傾向性と聴力、平衡障害などの臨床的特徴を中心について詳述する。

II SLC26A4遺伝子バリエーションによる内耳機能障害

SLC26A4遺伝子は21個のエクソンから構成され780個のアミノ酸 (80-kDa) からなるペンドリン (pendrin) と呼ばれるタンパクをコードし、内耳、甲状腺、腎臓に発現している⁶⁾。特に内耳では蝸牛、末梢前庭器、内リンパ管、内リンパ嚢に発現し、Cl⁻/HCO₃⁻交換体として働いていると考えられている⁷⁾。Slc26a4欠失マウスでは胎生E14.5の時点で内リンパ管と内リンパ嚢の拡大が生じ、高度の内リンパ水腫を認め、さらにE15.5より内リンパ管内の酸性化が起こる⁸⁾⁹⁾。内リンパ管や内リンパ嚢の拡大は上皮細胞の伸展を引き起こし、細胞間伝達を障害させることによりコルチ器や血管条などの障害が生じると考えられている⁷⁾¹⁰⁾。しかし、Slc26a4欠失マウスは、蝸牛および前庭に高度の有毛細胞の変性を認め、重度難聴および高度の前庭機能障害を伴うため、必ずしも動物モデルが SLC26A4遺伝子病的バリエーションによる難聴症例の臨床像とは合致していない。

III SLC26A4遺伝子病的バリエーションの頻度と種類

日本人の10,047例の感音難聴患者における報告では、

* Corresponding author: 塚田景大 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部耳鼻咽喉科

頭頸部外科学教室

E-mail: ktsukada@shinshu-u.ac.jp

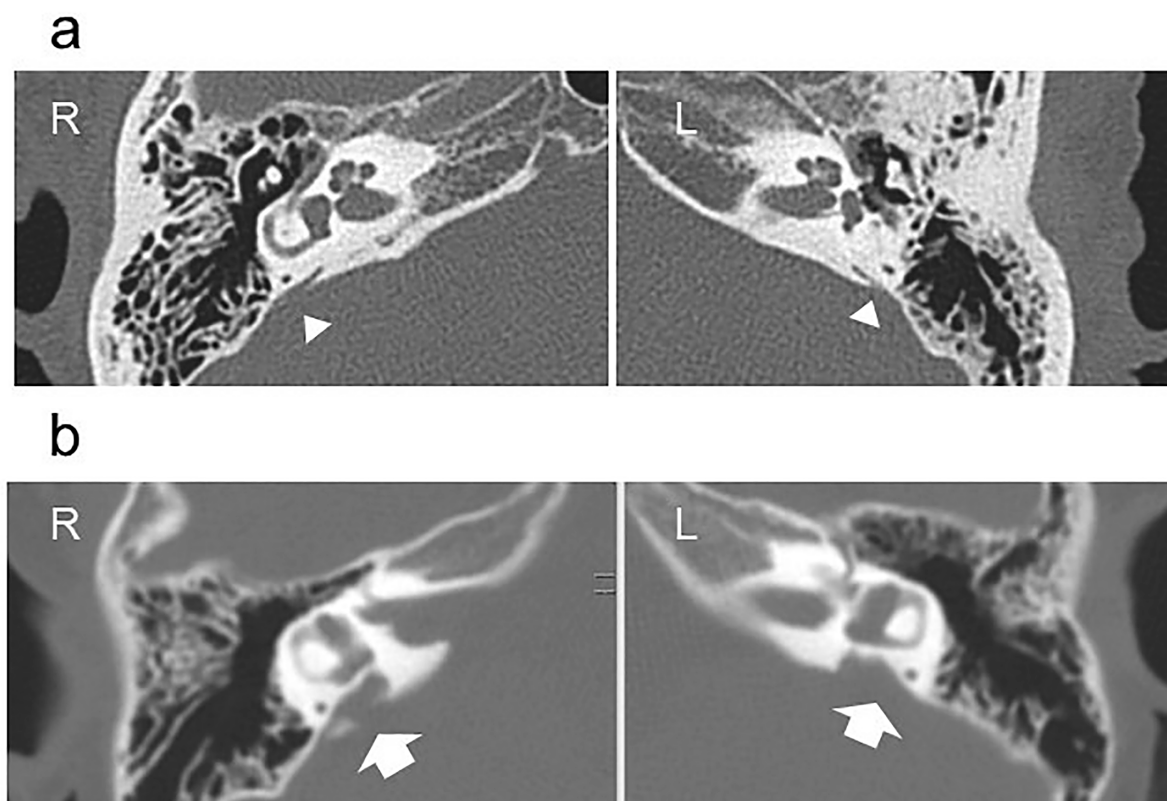


図1 前庭水管拡大のCT所見(軸位断)
 a : 正常な前庭水管のCT所見, 矢頭: 前庭水管
 b : 前庭水管拡大のCT所見, 矢印: 前庭水管拡大

*SLC26A4*遺伝子バリエントの頻度は、全感音難聴患者の3.4%に認め、先天性もしくは言語獲得前の症例に限れば6%に*SLC26A4*遺伝子バリエントを認める¹⁾。

現在、300を超える病的バリエントが報告されており (ClinVar data base ; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)、民族によりバリエントの種類に特徴がある。過去に我々が行った各国、地域のバリエントの種類、頻度について検討を行った結果¹¹⁾では、アジア系民族に関しては *c.2168A>G* (p.H723R) や *c.919-2A>G* が高頻度で認められ、特に日本、韓国では p.H723R の頻度は半数以上に認められる。アジア系では *c.919-2A>G* は中国、台湾、モンゴルに多い。一方、これらのバリエントはヨーロッパ系民族ではまれで、*c.1001+1G>A*, *c.412G>T* (p.V138F), *c.1246A>C* (p.T416P), *c.706C>G* (p.L236P), *c.626G>A* (p.G209V) の頻度が高い傾向を認めた。*c.1001+1G>A* は欧米や北アメリカで頻度が高く (7.1~20%)、p.V138F は特にヨーロッパの中でもドイツ (66.7%)、チェコ (18%)、デンマーク (17.3%) で高率に認めた。また p.T416P, p.L236P と p.G209V はそれぞれデンマーク (20.0%)、

英国 (23.1%) とフランス (14.3%) で頻度が高く、各地域に特有の頻度が高いバリエントが存在している。これらの結果から、*SLC26A4*遺伝子バリエントの種類はアジアや欧米など地域や民族により大きく異なることがわかる。

IV *SLC26A4*遺伝子バリエントの画像所見

*SLC26A4*遺伝子の病的バリエントを持つ難聴患者は前庭水管拡大を共通とした解剖学的特徴がある (図1)。前庭水管拡大のCTもしくはMRIで行われる画像診断の診断基準は複数提唱されているが、前庭水管の中間部の径が1.5 mm 以上もしくは開口部の径が2.0 mm 以上とする基準が汎用されている¹²⁾。

*SLC26A4*遺伝子病的バリエントでは、前庭水管拡大の他に Incomplete partition type II (以下: IP-II) という内耳奇形を伴うことが多い。IP-IIとは、Sennaroglu と Saatci が提唱して内耳奇形の分類¹³⁾の一つで、蝸牛内部の基底回転の部分のみ骨性隔壁が存在し、上方回転では欠損し、蝸牛軸も基底回転のみに存在し上方回転にはなく、中回転と頂回転の蝸牛は囊状に融

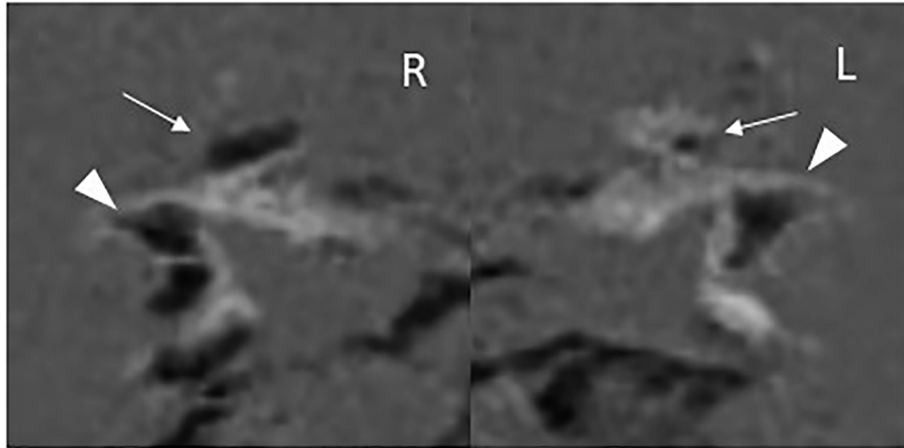


図2 SLC26A4遺伝子の病的バリエーションを有する症例における内耳造影MRI所見 (文献18より改変)

ガドリニウム静注3T内耳造影MRI (HYDROPS法)により撮影。両側蝸牛 (矢印) および前庭 (矢頭) に高度の内リンパ水腫を認める。

合してみえる奇形である。IP-IIと前庭水管拡大の合併で Mondini 奇形とも表現される¹⁴⁾¹⁵⁾。頻度にばらつきはあるが、ペンドレッド症候群や SLC26A4 遺伝子病的バリエーションを持つ 20%~80% の症例で前庭水管拡大に IP-II を合併しているとの報告がある¹⁴⁾⁻¹⁷⁾。

前述のように *Slc26a4* 欠失マウスでは、胎生期より内リンパ腔の拡大を認めており、SLC26A4 遺伝子病的バリエーション症例においても内リンパ腔の拡大の可能性が考えられる。近年、画像技術の進歩によりメニエール病や遅発性内リンパ水腫の病態である内リンパ水腫が造影MRIで診断できるようになっている。我々は、SLC26A4 遺伝子病的バリエーションによる難聴患者5例に対して、MRIを施行した結果、すべての症例において蝸牛および前庭に著明な内リンパ水腫を認めており (図2)、ペンドレッド症候群や SLC26A4 遺伝子病的バリエーションによる非症候群性難聴症例における内リンパ水腫が明らかとなっている¹⁸⁾。

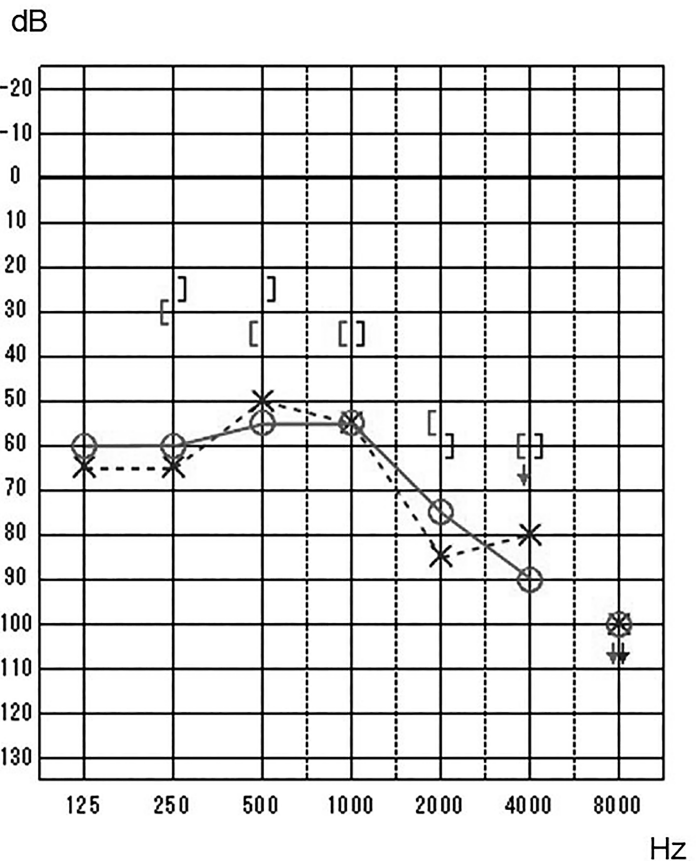


図3 聴力像

両側高音障害型感音難聴を認め、低音部に気骨導差を認める。

V SLC26A4 遺伝子病的バリエーションの聴力障害

難聴の典型的な症状は、先天性あるいは言語習得前、さらには言語習得後に発症する変動性・進行性の感音難聴である。感音難聴の重症度、発症年齢は多様である。

聴力像は、低周波数域で気骨導差が見られることが多く、中耳構造が正常にもかかわらず、低音部に混合

性難聴を認める (図3)。これは、前庭水管拡大で生じた 3rd window lesion (第三の窓) により、気導刺激は蝸牛からシャントされ減衰し、特に低音の気導閾値が上昇する。一方、骨導刺激は前庭階側のインピー

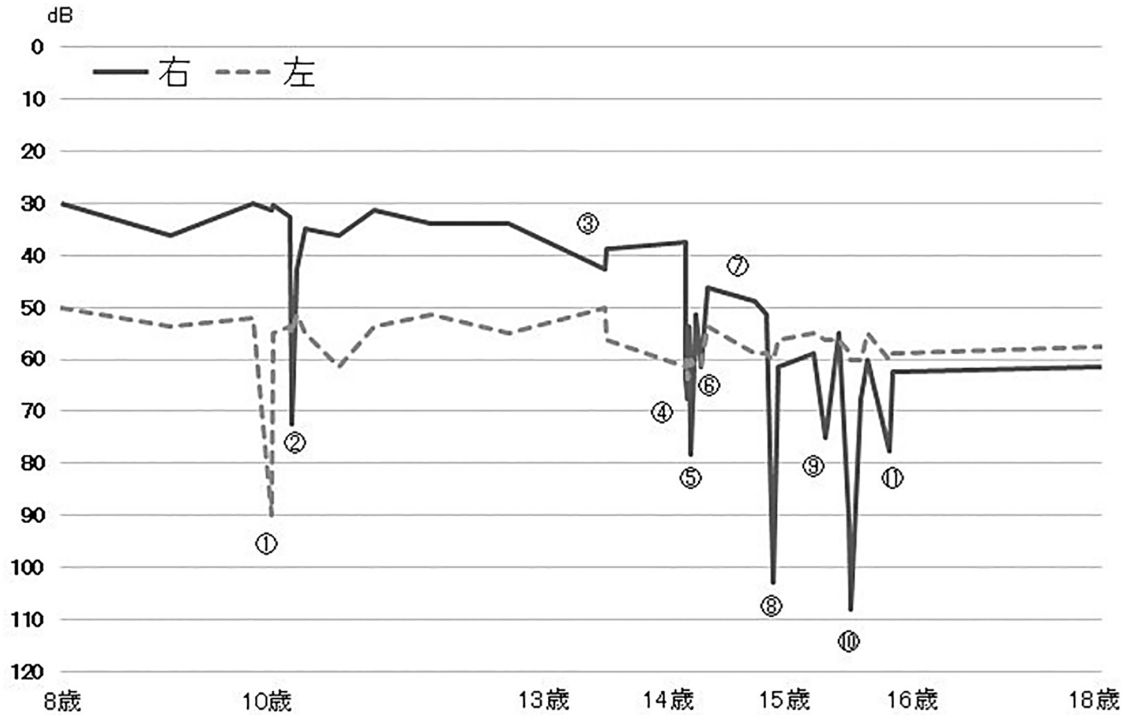


図4 聴力変動とめまい発作の経過 (①～⑪) (文献21より改変)

聴力は変動しながら徐々に悪化を認める。

めまい・眼振所見 (非注視下)：①右向き水平性眼振，②左向き水平性眼振，③左向き水平回旋混合性眼振，④左向き水平性眼振，⑤右向き水平回旋混合性眼振，⑥左向き水平回旋混合性眼振，⑦右向き水平回旋混合性眼振 (聴力低下なし)，⑧めまい・眼振なし，⑨方向交代性下行性頭位眼振，⑩左向き水平性眼振，⑪眼振なし (めまいの自覚あり)

ダンスの減少により，前庭階側と鼓室階側のインピーダンス差が増加し，骨導音に対する感度が上昇することで骨導閾値が低下すると考えられている¹⁹⁾。

難聴は，先天性もしくは言語獲得前の発症が多く，75%が言語獲得前の発症で，聴力の程度は軽度～重度難聴までバリエーションがあるが，80%程度で高度から重度難聴を認める²⁰⁾。典型的な聴力変動と進行を認めた症例の聴力経過を図4に示す²¹⁾。Suzukiらは難聴の進行は88%，変動は92.3%の症例に認めると報告しており²⁰⁾²²⁾，本症例のように長期経過で聴力は変動しながら進行すると考えられるが，3歳までの早期に聴力は悪化し，それ以降は進行が緩やかになるとの報告もある²³⁾²⁴⁾。また，新生児聴覚スクリーニングの検討では，*SLC26A4*遺伝子の病的バリエントを有する症例のうち40%程度で両側もしくは一側でパス (反応あり) と判定されると報告されており²³⁾²⁴⁾，新生児期に難聴を検出できない可能性と早期に聴力が急激に悪化する可能性があるため，家族歴などから*SLC26A4*遺伝子に病的バリエントを有する可能性がある場合は，乳幼児期の頻繁な聴力検査と行動モニタリ

ングを組み合わせながら，言語習得のために適切な介入が必要である。

難聴に関する遺伝子型と表現型の関係については明らかな関連は認められないと考えられる²⁰⁾が，欧米の報告では前庭水管拡大症のうち，*SLC26A4*遺伝子病的バリエントを2アレル持つ症例のほうが，1アレルもしくはバリエントがない症例と比べて聴力が悪い傾向や進行速度が速いという報告もあり¹⁴⁾²⁴⁾，一定した見解は得られていない。

VI *SLC26A4*遺伝子の病的バリエントに伴うめまい・平衡障害

過去の報告では，70%程度でめまい症状を訴える²⁰⁾²²⁾²⁵⁾ことから，めまい症状は多種ある遺伝性難聴の中でも*SLC26A4*遺伝子の病的バリエントを有する症例の特徴であると考えられ，めまいの性状は発作性で回転性であることが多い²⁵⁾。幼小児期では，めまいの自覚を訴えることが正確に出来ないため，評価は難しいが*SLC26A4*遺伝子の病的バリエントを有する34例の検討では，めまいの既往があると訴えた症例の検査

時年齢は平均12.5歳であるのに対し、めまいの既往がないと訴えた症例の検査時年齢は6.4歳²²⁾で、難聴の発症より遅れて学童期～10代にかけてめまいを訴えるようになると思われる。

長期に聴力変動とめまいの経過を追えた症例の経過を図4に示す²¹⁾。めまい発作の多くは難聴が悪化した際に起こると考えられる。難聴悪化側へ向かう水平性もしくは水平回旋混合性眼振が認められ、その後眼振の向きが反対側が変わる例が報告されており²⁶⁾、難聴発作時には蝸牛・前庭両方の機能障害が起きていると考えられる。また、方向交代性の頭位眼振・頭位変換眼振を示すこともあり²⁷⁾、*Slc26a4*欠失マウスでは、巨大化した異常形態の耳石が認められることから¹⁰⁾、耳石の構造的変化が頭位眼振や頭位変換眼振を生じさせる可能性がある。

*SLC26A4*遺伝子バリエーションに焦点を当てた前庭機能評価の報告は少ないが、前庭水管拡大症例における温度刺激検査やcVEMPについての報告ではおよそ50～89%の症例で前庭機能障害を認めている²⁸⁾⁻³⁰⁾。過去の報告では、前庭水管拡大症における半規管機能障害の頻度は33～87%とばらつきがある²⁸⁾⁻³¹⁾。前庭水管拡大症のすべての症例が*SLC26A4*遺伝子病的バリエーションを有しているわけではないため、我々は*SLC26A4*遺伝子病的バリエーションを有する症例の前庭機能について検討を行った(図5)。温度刺激検査による半規管機能を検討した結果、47%の症例で半規管機能低下を認め、正常コントロールと比較し有意に最大緩徐相速度の低下を認めた(図5a)²⁵⁾。同様にJungらによる報告でも51.6%で一側もしくは両側性の機能低下を報告しており³²⁾、半規管機能障害は*SLC26A4*遺伝子の病的バリエーションの平衡機能障害の特徴の一つと考えられる。球形嚢機能を推定する前庭誘発頸筋電位検査(cervical Vestibular Evoked Myogenic Potential; cVEMP)や卵形嚢を推定する前庭誘発眼筋電位検査(ocular Vestibular Evoked Myogenic Potential; oVEMP)では、前庭水管拡大症例においてはcVEMPおよびoVEMPの振幅の増大および反応閾値の低下を認めると報告されている³³⁾⁻³⁴⁾。我々の、*SLC26A4*遺伝子に病的バリエーションを有する症例におけるcVEMPの検討では、正常コントロールと比較し有意に振幅が大きい結果が得られており(図5b)、oVEMPにおいても13例中3例(6耳)は30 μ Vを超える高い振幅を認める結果が得られている(図5c)²⁵⁾。前述のように前庭水管拡大は第3の窓(3rd window lesion)として働き¹⁹⁾、

気導あるいは骨導刺激は蝸牛から前庭方向へシャントされるため、より強い刺激が卵形嚢および球形嚢に伝達されるためcVEMPおよびoVEMPの反応閾値の低下と振幅の増大を認めると考えられている³³⁾⁻³⁵⁾。しかし、我々の検討では*SLC26A4*遺伝子に病的バリエーションを有する症例においてはcVEMPで20%、oVEMPで40%の症例で反応低下を認めており²⁵⁾、前庭水管拡大による影響のみではなく、*SLC26A4*遺伝子の病的バリエーションによるペンドリンタンパクの機能障害による末梢前庭障害の影響が推定される。

Ⅶ *SLC26A4*遺伝子病的バリエーションと甲状腺腫

ペンドリンは、甲状腺では濾胞細胞に発現し、Cl⁻/I⁻の交換輸送に機能している。ペンドリンが機能しないと、甲状腺濾胞内へのヨードの輸送が低下し、また、ヨード有機化障害により、体の中に取り込んだヨードがうまく甲状腺濾胞に運ばれないために腫脹するのではないかと考えられている³⁾。ペンドレド症候群では、ヨードの有機化障害を判定するPerchlorate放出試験が行われることがあり、63～88%で陽性と判定されるが軽度のヨード有機化障害がほとんどであると報告されている³⁶⁾⁻³⁸⁾。しかし、Perchlorateは放射性物質であることや、わが国ではPerchlorateは診断薬としても治療薬としても承認されていないため(日本小児内分泌学会：<http://jspe.umin.jp/medical/perchlorate.html>)、実際に検査を実施している施設は少ない。甲状腺腫は、Suzukiらの報告では、*SLC26A4*遺伝子病的バリエーションの27.8%で発症するとされているが²²⁾、評価する方法や対象年齢によって50～80%と頻度はさまざまである³⁹⁾。甲状腺腫は難聴より遅れて発症し、10歳以上で発症することが多く²²⁾⁻³⁶⁾⁻³⁸⁾、甲状腺機能は正常から軽度低下にとどまることが多いという報告²²⁾²⁶⁾⁻³⁸⁾⁻⁴⁰⁾から50～80%程度の高頻度で潜在的もしくは明らかな甲状腺機能低下を認めるといふ報告や先天的な甲状腺機能低下を認める症例³⁾⁻³⁷⁾⁻³⁹⁾もある。特に本邦における報告では甲状腺腫や甲状腺機能低下の報告が少なく、日本人のヨード摂取が多いことや日本人に多いp.H723Rという特殊な表現型が、甲状腺腫や甲状腺機能低下を抑制している可能性が考えられている²²⁾⁻²⁶⁾。甲状腺が著明に腫大すると、稀に気道を圧迫し、呼吸困難が生じることがあり、この場合甲状腺を全摘出、甲状腺ホルモンの内服を継続する治療が行われている⁴¹⁾。また、稀ではあるが、甲状腺癌を発症したという報告があり⁴²⁾⁻⁴³⁾、甲状腺腫大について、甲状腺エコーや甲

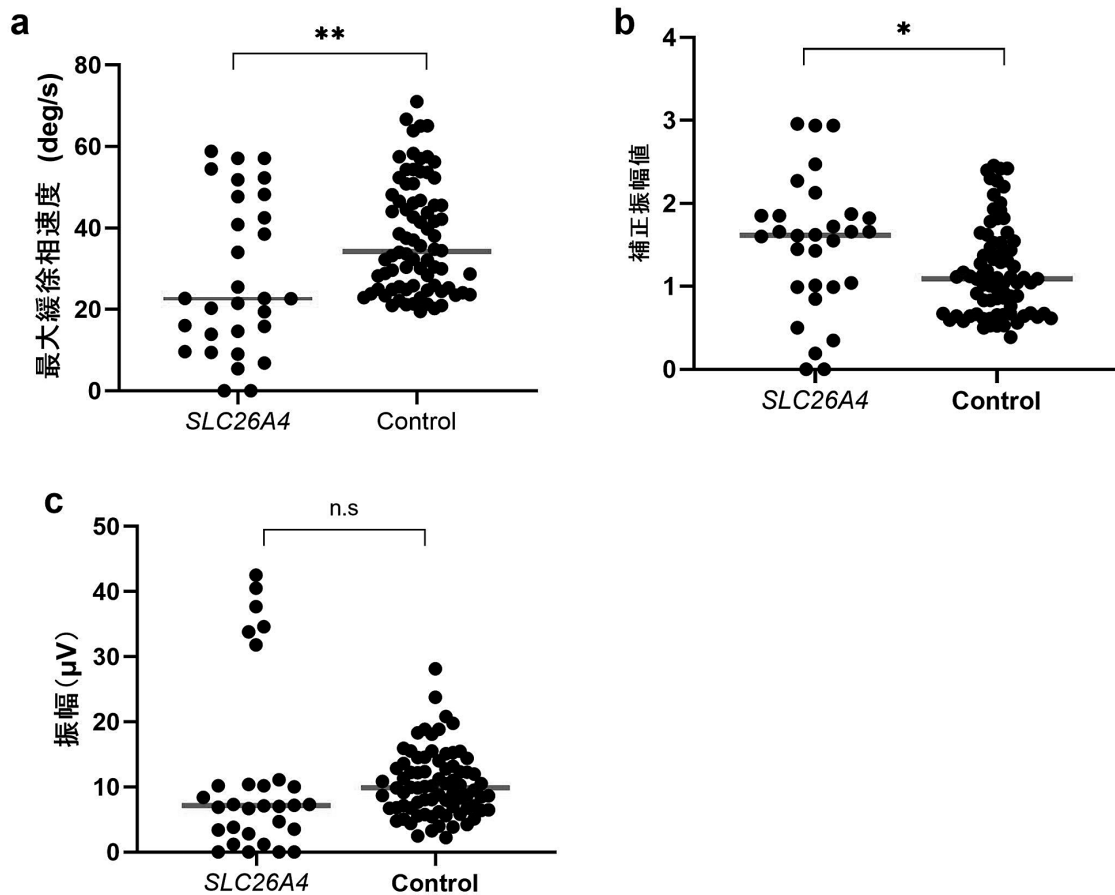


図5 SLC26A4遺伝子の病的バリエントを有する症例における前庭機能（文献25より改変）

- a: SLC26A4遺伝子のバリエントを有する症例と正常コントロールの温度刺激検査（カロリックテスト）の比較。
SLC26A4遺伝子の病的バリエントを有する症例はコントロールと比較し有意に最大緩徐相速度が低い（ $p=0.005$, Mann-Whitney Uテスト）
- b: SLC26A4遺伝子のバリエントを有する症例と正常コントロールのcVEMPの比較。
SLC26A4遺伝子の病的バリエントを有する症例は、正常コントロールと比較し有意にcVEMPの補正振幅値が高い（ $p=0.027$, Mann-Whitney Uテスト）。
- c: SLC26A4遺伝子のバリエントを有する症例と正常コントロールのoVEMPの比較。
SLC26A4遺伝子の病的バリエントを有する症例は、正常コントロールとoVEMPの振幅に有意差を認めなかったが、振幅が $30\mu\text{V}$ を超える症例を複数認めた。

甲状腺機能を定期的に検査することは重要であり、甲状腺機能低下を認めた場合には甲状腺ホルモンの内服による補充が必要となる。

Ⅷ SLC26A4遺伝子の病的バリエントにおける難聴・めまいの予防・治療

SLC26A4遺伝子のバリエントのみでの検討は行われていないが、前庭水管拡大症例では頭部外傷や感冒、強いストレスなどは聴力変動やめまいの要因となることが知られている⁴⁴。特に頭部外傷は難聴の変動・進行やめまい発作のリスクファクターとなり得ると報告されており⁴⁵、これらをできるだけ回避することが難

聴の悪化やめまいの予防の観点から重要と考えられている。また、難聴の急性増悪・めまい発作時には救済治療が必要となることがある。自験例でも急性増悪時のステロイド全身投与や鼓室内投与による治療で聴力改善やめまい発作が軽減する症例を経験している。過去の報告でもステロイド使用例と自然経過例を比較検討した結果、ステロイド使用例の方が聴力改善を示す例が多かったとの報告もあるが⁴⁶、めまい・難聴発作時の対応に明らかなエビデンスのある治療法は存在しない。しかし、高度感音難聴を生じた際には急性感音難聴に準じたステロイド使用は考慮すべきと考えられる。一方で、自然経過での改善やステロイド使用が無

効な場合も多いことや一時的に有効であったとしても徐々に進行していく可能性が高く、長期・頻回使用による副作用が起りえるため、漫然と続けるべきではないと考える。特に小児例に関してはステロイドの使用によるリスクとベネフィットを十分検討し、本人・保護者に説明、理解いただいた上で使用する必要がある。

遺伝性難聴の人工内耳効果に関するレビュー⁴⁷⁾では、SLC26A4遺伝子の病的バリエーションを有する症例の人工内耳装用効果は良好と考えられ、高度難聴を呈する症例に対しては人工内耳あるいは残存聴力活用型人工内耳の良い適応となる。しかし、前庭水管の拡大が 3.65 ± 1.12 mm以上の症例や前庭水管拡大にIP-IIが合併した症例などでは内耳開窓時に脳脊髄液が漏出するcerebrospinal fluid gusher (CSF gusher) が起こる可能性があり⁴⁸⁾⁴⁹⁾、適切な術中の処置が必要である。

近年、iPS細胞技術を用いた創薬 (iPS細胞創薬) の

アプローチが試みられており、ペンドレッド症候群においてもヒトiPS細胞を用いた薬剤スクリーニングを行った結果、免疫抑制剤であるシロリムスによる細胞死の抑制効果を確認できたと報告され、現在、ペンドレッド症候群の難聴、めまいの治療薬として利用できる可能性が示され、研究が進められている⁵⁰⁾。このように新しいテクノロジーによる治療法の開発が進展しつつあり、今後治療法の確立・発展が期待される。

IX おわりに

SLC26A4遺伝子の病的バリエーションを有する症例のめまい・難聴の要因としては、SLC26A4遺伝子の病的バリエーションによる機能障害をベースとした、前庭水管拡大による3rd window lesionの影響・内リンパ水腫に伴う内耳組成の変動など複合的な要素が関わっていることが推察される。今後さらなる病態解明や新たな治療法の開発が期待される。

文 献

- 1) Usami SI, Nishio SY: The genetic etiology of hearing loss in Japan: revealed by the social health insurance-based genetic testing of 10K patients. *Hum Genet* 141: 665-681, 2022
- 2) Tsukamoto K, Suzuki H, Harada D, Namba A, Abe S, Usami S: Distribution and frequencies of PDS (SLC26A4) mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese. *Eur J Hum Genet* 11: 916-922, 2003
- 3) Wemeau JL, Kopp P: Pendred syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 31: 213-224, 2017
- 4) Everett LA, Glaser B, Beck JC, et al: Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet* 17: 411-422, 1997
- 5) Usami S, Abe S, Weston MD, Shinkawa H, Van Camp G, Kimberling WJ: Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations. *Hum Genet* 104: 188-192, 1999
- 6) Royaux IE, Belyantseva IA, Wu T, et al: Localization and functional studies of pendrin in the mouse inner ear provide insight about the etiology of deafness in pendred syndrome. *J Assoc Res Otolaryngol* 4: 394-404, 2003
- 7) Wangemann P, Nakaya K, Wu T, et al: Loss of cochlear HCO₃⁻ secretion causes deafness via endolymphatic acidification and inhibition of Ca²⁺ reabsorption in a Pendred syndrome mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol* 292: F1345-1353, 2007
- 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* 5: e14041, 2010
- 9) Wangemann P: Mouse models for pendrin-associated loss of cochlear and vestibular function. *Cell Physiol Biochem* 32: 157-165, 2013
- 10) Everett LA, Belyantseva IA, Noben-Trauth K, et al: Targeted disruption of mouse Pds provides insight about the inner-ear defects encountered in Pendred syndrome. *Hum Mol Genet* 10: 153-161, 2001
- 11) Tsukada K, Nishio SY, Hattori M, Usami S: Ethnic-specific spectrum of GJB2 and SLC26A4 mutations: their origin and a literature review. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124 Suppl 1: 61S-76S, 2015
- 12) Madden C, Halsted M, Benton C, Greinwald J, Choo D: Enlarged vestibular aqueduct syndrome in the pediatric population. *Otol Neurotol* 24: 625-632, 2003

- 13) Sennaroglu L, Saatci I : A new classification for cochleovestibular malformations. *Laryngoscope* 112 : 2230-2241, 2002
- 14) King KA, Choi BY, Zalewski C, et al : *SLC26A4* genotype, but not cochlear radiologic structure, is correlated with hearing loss in ears with an enlarged vestibular aqueduct. *Laryngoscope* 120 : 384-389, 2010
- 15) Wu L, Liu Y, Wu J, et al : Study on the relationship between the pathogenic mutations of *SLC26A4* and CT phenotypes of inner ear in patient with sensorineural hearing loss. *Biosci Rep* 39, 2019
- 16) Goldfeld M, Glaser B, Nassir E, Gomori JM, Hazani E, Bishara N : CT of the ear in Pendred syndrome. *Radiology* 235 : 537-540, 2005
- 17) Mey K, Muhamad AA, Tranebjaerg L, et al : Association of *SLC26A4* mutations, morphology, and hearing in pendred syndrome and NSEVA. *Laryngoscope* 129 : 2574-2579, 2019
- 18) Tsukada K, Usami SI : Detailed MR imaging assessment of endolymphatic hydrops in patients with *SLC26A4* mutations. *Auris Nasus Larynx* 47 : 958-964, 2020
- 19) Merchant SN, Rosowski JJ : Conductive hearing loss caused by third-window lesions of the inner ear. *Otol Neurotol* 29 : 282-289, 2008
- 20) Miyagawa M, Nishio SY, Usami S, Deafness Gene Study Consortium : Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients caused by *SLC26A4* mutations in the Japanese : a large cohort study. *J Hum Genet* 59 : 262-268, 2014
- 21) 塚田景大, 工 穰 : カンファレンスルーム CASE26—*SLC26A4*遺伝子変異による前庭水管拡大症におけるめまい・難聴の臨床経過—. *Equilibrium Research* 83 : 181-184, 2024
- 22) Suzuki H, Oshima A, Tsukamoto K, et al : Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients with *SLC26A4* mutations. *Acta Otolaryngol* 127 : 1292-1297, 2007
- 23) Kim BG, Roh KJ, Park AY, et al : Early deterioration of residual hearing in patients with *SLC26A4* mutations. *Laryngoscope* 126 : E286-291, 2016
- 24) Mey K, Bille M, Rye Rasmussen SH, Tranebjaerg L, Caye-Thomasen P : The Natural History of Hearing Loss in Pendred Syndrome and Non-Syndromic Enlarged Vestibular Aqueduct. *Otol Neurotol* 40 : e178-e185, 2019
- 25) Tsukada K, Nishio SY, Takumi Y, Usami SI : Comparison of vestibular function in hereditary hearing loss patients with *GJB2*, *CDH23*, and *SLC26A4* variants. *Sci Rep* 14 : 10596, 2024
- 26) Sugiura M, Sato E, Nakashima T, et al : Long-term follow-up in patients with Pendred syndrome : vestibular, auditory and other phenotypes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 262 : 737-743, 2005
- 27) 野口佳裕, 伊藤 卓, 川島慶之, 西尾綾子, 本田圭司, 喜多村健 : 前庭水管拡大症を伴う *SLC26A4*, *ATP6V1B1*, *SIX1*変異例の聴平衡覚所見の検討. *Equilibrium Research* 72 : 97-106, 2013
- 28) Berrettini S, Forli F, Bogazzi F, et al : Large vestibular aqueduct syndrome : audiological, radiological, clinical, and genetic features. *Am J Otolaryngol* 26 : 363-371, 2005
- 29) Zalewski CK, Chien WW, King KA, et al : Vestibular Dysfunction in Patients with Enlarged Vestibular Aqueduct. *Otolaryngol Head Neck Surg* 153 : 257-262, 2015
- 30) Yang CJ, Lavender V, Meinzen-Derr JK, et al : Vestibular pathology in children with enlarged vestibular aqueduct. *Laryngoscope* 126 : 2344-2350, 2016
- 31) Song JJ, Hong SK, Lee SY, et al : Vestibular Manifestations in Subjects With Enlarged Vestibular Aqueduct. *Otol Neurotol* 39 : e461-e467, 2018
- 32) 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* 335 : 33-39, 2016
- 33) Zhou G, Gopen Q : Characteristics of vestibular evoked myogenic potentials in children with enlarged vestibular aqueduct. *Laryngoscope* 121 : 220-225, 2011
- 34) Zhou YJ, Wu YZ, Cong N, et al : Contrasting results of tests of peripheral vestibular function in patients with bilateral large vestibular aqueduct syndrome. *Clin Neurophysiol* 128 : 1513-1518, 2017

- 35) Liu X, Ren L, Li J, et al: Air and bone-conducted vestibular evoked myogenic potentials in children with large vestibular aqueduct syndrome. *Acta Otolaryngol* 141 : 50-56, 2021
- 36) Li YL, Gong FY, Dang ZY, et al: Analysis of clinical characteristics of thyroid phenotype in Pendred syndrome based on multiple databases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 27 : 5390-5396, 2023
- 37) Ladsous M, Vlaeminck-Guillem V, Dumur V, et al: Analysis of the thyroid phenotype in 42 patients with Pendred syndrome and nonsyndromic enlargement of the vestibular aqueduct. *Thyroid* 24 : 639-648, 2014
- 38) Madeo AC, Manichaikul A, Reynolds JC, et al: Evaluation of the thyroid in patients with hearing loss and enlarged vestibular aqueducts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135 : 670-676, 2009
- 39) Reardon W, Coffey R, Chowdhury T, et al: Prevalence, age of onset, and natural history of thyroid disease in Pendred syndrome. *J Med Genet* 36 : 595-598, 1999
- 40) Iwasaki S, Tsukamoto K, Usami S, Misawa K, Mizuta K, Mineta H: Association of *SLC26A4* mutations with clinical features and thyroid function in deaf infants with enlarged vestibular aqueduct. *J Hum Genet* 51 : 805-810, 2006
- 41) Sasaki T, Onaga R, Koshu R: Case of delayed presentation of Pendred syndrome with a large goitre causing a life-threatening airway obstruction. *BMJ Case Rep* 15, 2022
- 42) Sakurai K, Hata M, Hishinuma A, et al: Papillary thyroid carcinoma in one of identical twin patients with Pendred syndrome. *Endocr J* 60 : 805-811, 2013
- 43) Lacka K, Maciejewski A, Stawny B, Lacki JK: Follicular thyroid cancer in a patient with Pendred syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)* 82 : 622-624, 2021
- 44) 阿部尚央, 秋田二郎, 南場淳司, 他: 頭部外傷により聴力変動を来した前庭水管拡大を伴う難聴症例. *耳鼻と臨床* 52 : 26-32, 2006
- 45) Noguchi Y, Fukuda S, Fukushima K, et al: A nationwide study on enlargement of the vestibular aqueduct in Japan. *Auris Nasus Larynx* 44 : 33-39, 2017
- 46) Grimmer JF, Hedlund G, Park A: Steroid treatment of hearing loss in enlarged vestibular aqueduct anomaly. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 72 : 1711-1715, 2008
- 47) Nishio SY, Usami SI: Outcomes of cochlear implantation for the patients with specific genetic etiologies: a systematic literature review. *Acta Otolaryngol* 137 : 730-742, 2017
- 48) Kim BG, Sim NS, Kim SH, Kim UK, Kim S, Choi JY: Enlarged cochlear aqueducts: a potential route for CSF gushers in patients with enlarged vestibular aqueducts. *Otol Neurotol* 34 : 1660-1665, 2013
- 49) Yamazaki H, Naito Y, Moroto S, et al: *SLC26A4* p.Thr410Met homozygous mutation in a patient with a cystic cochlea and an enlarged vestibular aqueduct showing characteristic features of incomplete partition type I and II. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 78 : 2322-2326, 2014
- 50) Fujioka M, Akiyama T, Hosoya M, et al: A phase I/IIa double blind single institute trial of low dose sirolimus for Pendred syndrome/DFNB4. *Medicine (Baltimore)* 99 : e19763, 2020

(R 6. 10. 3 受稿)