

신생아 선별검사에 의해 발견된 갈락토스혈증에 대한 고찰

순천향대학교 의과대학 소아과학교실, 서울대학교 의과대학 임상병리학교실*

박일성 · 조혜정 · 이동환 · 송정환*

Galactosemia Detected by Neonatal Screening Test

Il Sung Park, M.D., Hye Jung Cho, M.D., Dong Hwan Lee, M.D.
and Jung Hwan Song, M.D.*

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University, College of Medicine,
Department of Clinical Pathology*, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : The genetic disturbance of galactosemia is expressed as a cellular deficiency of either galactose-1-phosphate uridyltransferase(GALT) or galactokinase(GALK) or UDP galactose 4-epimerase(GALE). To find-out the pattern of galactosemia in Korea, we retrospectively analyzed cases of galactosemia detected by neonatal screening program.

Methods : We analyzed medical records of patients who visited Soonchunhyang University Hospital at age of 1 month after showing abnormalities in neonatal screening of galactosemia. For accurate diagnosis, galactose was measured by enzyme immunoassay(EIA) and fluorophotometer, also galactose-1-phosphate by fluorophotometer. Enzyme activities of GALK, GALT and GALE in RBC and galactose-1-phosphate were measured by radioisotope assay(RIA). Beutler test were done. Patients went on a lactose-free diet and follow-up tests for galactose, galactose-1-phosphate level and enzyme activity were performed.

Results : 10 patients(male:6, female:4) were diagnosed as galactosemia. Two patients had GALK deficiency and two had GALT deficiency. Six were GALE deficient showing the largest number. In two patients with GALK deficiency, GALT and GALE activities were normal but GALK activities showed respectively reduced activity. For GALT deficiency, two patients had low GALT activity in RBC and showed genotype of Duarte 2/G(galactosemia) in DNA analysis. In one patient, GALT activity was normal. Three patients seemed to be heterozygote state of GALE deficiency according to GALE activity levels. Four patients showed GALK hyperactivity.

Conclusion : GALE deficiency provided the highest number. After lactose-free diet, galactose and galactose-1-phosphate were normally maintained. Neonatal screening on galactosemia is essential for preventing life-threatening symptoms and an accurate diagnosis is needed for finding out the type of galactosemia which is important for prognosis. (J Korean Pediatr Soc 2003;46:440-446)

Key Words : Galactosemia, GALT, GALE, Galactokinase

서 론

영유아의 체내에 존재하는 갈락토스의 대부분은 우유에 함유된 유당이 소장의 점막상피의 미세용모에 존재하는 lactase에 의해 포도당과 갈락토스로 분해되어 생성된 것이다. 생성된 갈락토스는 galactose-1-phosphate uridyltransferase(GALT), galactokinase(GALK), 그리고 UDP galactose 4-epimerase(GALE)

에 의한 대사 과정을 통해 포도당으로 전환되어 체내에서 이용된다(Fig. 1).

갈락토스혈증은 유전성 대사 질환으로 상염색체 열성으로 유전되며 대표적으로 세 효소의 결핍에 의거하며 임상적 양상은 갈락토스에 대해 노출되면서 증상이 나타난다. 첫째는 GALT 결핍증으로 갈락토스혈증 I형이며, 발육부전, 구토, 간질환, 백내장 등의 심한 증상을 보인다. 둘째는 GALK 결핍증으로 갈락토스혈증 II형이며, GALK 저하에 의하여 갈락토스가 상승하여 갈락토스뇨가 나타나며 백내장을 일으키지만 발육장애나 간장애는 없다. 셋째는 GALE 결핍증으로 광범위한 결핍이 있을

접수 : 2002년 9월 17일, 승인 : 2002년 10월 30일

책임저자 : 이동환, 순천향대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 02)709-9341 Fax : 02)794-5471

E-mail : ldh@hosp.sch.ac.kr

때 GALT 결핍증과 유사한 증상을 보이거나 경한 결핍인 경우 증상이 거의 없다.

현재 우리 나라에서는 출생 후 갈락토스혈증에 대한 신생아 선별검사를 시행하고 있다. 우리 나라의 갈락토스혈증의 양상에 대해 알아보기 위해 저자들은 신생아기에 시행한 선별검사서 이상소견을 보여 정밀검사를 시행하여 진단된 갈락토스혈증 환자에 대해 보고하는 바이다.

대상 및 방법

신생아 선별검사서 이상소견을 보여 생후 1개월에 순천향대 학병원 소아과에서 정밀검사를 시행하여 갈락토스혈증이 확진된 환아들의 외래 및 입원 기록을 후향적으로 검토하였다. 내원 당시 갈락토스혈증을 확진하기 위해 갈락토스를 효소비색법과 형광측정법으로 측정하였고 형광측정법으로 galactose-1-phosphate를 측정하였다. 적혈구 내의 GALK, GALT, GALE의 활성도, 그리고 galactose-1-phosphate를 동위원소 검사로 측정하

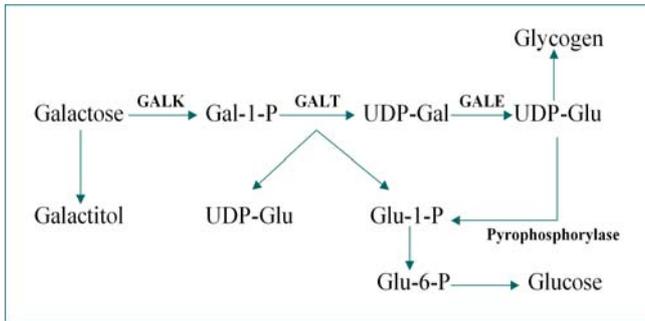


Fig. 1. Galactose metabolic pathway. Most of galactose is produced by lactase which exist on microvilli of epithelial mucosa on small intestine. Produced galactose is used to the transformed glucose through galactose-1-phosphate uridytransferase(GALT), galactokinase (GALK) and UDP galactose 4-epimerase(GALE). *galactokinase, †galactose-1-phosphate uridytransferase, ‡UDP Galactose 4-Epimerase

였으며 Beutler 법을 시행하였다. 진단된 환아들에서는 유당제거 식이를 투여하면서 갈락토스와 galactose-1-phosphate를 추적 검사하였으며 의심되는 효소에 대한 추적 검사도 시행하였다.

결 과

갈락토스혈증으로 확진받은 환아들은 총 10명이었고 그 중 남아가 6명, 여아가 4명이였다. 10명 중 GALK 결핍증이 2명(1,2번), GALT 결핍증이 2명(3,4번), 그리고 GALE 결핍증이 6명(5-10번)으로 GALE 결핍증이 가장 많았다.

1. GALK 결핍증

2명에서 GALK 결핍증이 진단되었으며 2명(1, 2번)은 신생아 선별검사서 갈락토스가 모두 20 mg/dL로 이상 소견을 보여 내원하였다. 효소비색법으로 검사한 갈락토스는 각각 114.9 mg/dL와 14.7 mg/dL로 정상보다 증가되어 있었으며 Beutler 법은 둘 다 정상이었으며 형광측정법으로 검사한 galactose-1-phosphate는 1명(1번)에서만 118.2 mg/dL로 현저하게 증가되어 있었다(Table 1). 동위원소로 검사한 적혈구내의 galactose-1-phosphate 농도는 2번 환아에서 3.1 mg/dL로 정상보다 증가되어 있었다(Table 1). GALT와 GALE은 두 환아 모두에서 정상이면서 GALK가 각각 0.7, 8.02 nmol/min/g Hb로 감소되어 있어 GALK 결핍증으로 진단하였다(Table 1). 2례(1, 2번) 모두 안과 검진에서 특이소견은 보이지 않았다.

1번 환아의 경우 GALK가 심하게 감소되어 있었으며 2번 환아의 경우 2세와 3세에 추적 검사한 GALK가 각각 16.7, 16.8 nmol/min/g Hb로 1세 이후의 정상치인 20-30 nmol/min/g Hb보다 낮았으며 감소 정도로 보아 보인자로 생각된다. 두 환아들 모두 유당제거 식이를 시행하였으며 추적 검사한 갈락토스와 galactose-1-phosphate는 정상으로 유지되었다(Table 1).

Table 1. Laboratory Findings of Galactokinase(GALK) Deficiency Patients

Tests	Unit	Normal range	Patient 1		Patient 2	
			First diagnosis	Follow-up after 1 month	First diagnosis	Follow-up after 1 month
Neonatal screening test(galactose)	mg/dL	<8	20	-	20	-
Galactose(EIA)	mg/dL	<8	114.9	1.8	14.7	0.13
Galactose(fluorophotometer)	mg/dL	<8	118.2	1.4	5.69	1.67
Galactose-1-phosphate(fluorophotometer)	mg/dL	<8	0.1	0.2	10.06	0.1
Galactose-1-phosphate(RIA)	mg/dL	0-0.3	0.22	-	3.1	<0.1
GALK*	nmol/min/g Hb	80-120(<1 month) 20-30(>1 year)	0.7	-	8.02	16.7(2 year) 16.8(3 year)
GALT [†]	μL/hr/g Hb	25.7±3.6	30.8	-	54.1	-
GALE [‡]	μL/hr/g Hb	19-35	20.8	-	24.8	-
Beutler test			Normal	Normal	Normal	Normal

*Galactokinase, †Galactose-1-phosphate uridytransferase, ‡UDP Galactose 4-Epimerase

Table 2. Laboratory Findings of Galactose-1-phosphate Uridyltransferase(GALT) Deficiency Patients

Tests	Unit	Normal range	Patient 3			Patient 4		
			First diagnosis	Follow-up findings		First Diagnosis	Follow-up findings	
				1 month	2 month		1 month	2 month
Neonatal screening test(galactose)	mg/dL	<8	8	-	-	25.2	-	-
Galactose(EIA)	mg/dL	<8	13.27	1.4	1.54	11.35	0.98	0.9
Galactose(Fluorophotometer)	mg/dL	<8	2.44	2.2	0.59	1.73	0.74	0.88
Galactose-1-phosphate(Fluorophotometer)	mg/dL	<8	7.94	0.1	0.37	8.19	0.13	0.1
Galactose-1-phosphate(RIA)	mg/dL	0-0.3	5.1	-	-	0.1	-	-
GALT*	μ L/hr/g Hb	25.7 \pm 3.6	6.7	-	-	8.6	-	-
Beutler test			Abnormal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
DNA analysis			Duarte 2/G	-	-	Duarte 2/G	-	-

*Galactose-1-phosphate uridyltransferase

Table 3. Laboratory Findings of UDP Galactose 4-Epimerase(GALE)[†] Deficiency Patients

Tests	Unit	Normal range	Patient 5		Patient 6		Patient 7		Patient 8		Patient 9		Patient 10	
			First diagnosis	Follow-up after 1 month										
Neonatal screening test (galactose)	mg/dL	<8	12.5	-	13.5	-	12.2	-	18.0	-	35.1	-	13.0	-
Galactose(EIA)	mg/dL	<8	3.5	1.48	5.9	0.7	67.5	10.5	9.1	2.55	11.45	2.08	7.81	1.38
Galactose(fluorophotometer)	mg/dL	<8	1.3	0.95	3.53	0.1	0.68	0.1	4.0	1.41	4.36	1.6	1.45	0.96
Galactose-1-phosphate (fluorophotometer)	mg/dL	<10	1.5	0.16	3.04	0.1	5.4	1.68	2.8	1.11	11.95	0.72	4.86	0.82
Galactose-1-phosphate (RIA)	mg/dL	0-0.3	0.68	0.09	2.22	0.0	4.3	1.492	1.44	0.084	3.59	-	2.326	-
Galactokinase	nmol/min/g Hb	80-120	86.8	-	82.7	-	199.4	-	73.3	-	155.3	-	134.0	-
GALT*	μ L/hr/g Hb	25.7 \pm 3.6	26.2	-	26.3	-	34.9	-	24.8	-	26.5	-	28.9	-
GALE [†]	μ L/hr/g Hb	Normal : 19-35	14.9	14.8	9.2	9.2	8.6	12.21	6.46		9.0	-	6.8	-
		heterozygote : 12-20		8.3		12.7								
		homozygote : 4-8												
Beutler test			Normal		Normal		Normal		Normal		Normal		Normal	

*Galactose-1-phosphate uridyltransferase, [†]UDP Galactose 4-Epimerase

2. GALT 결핍증

2명(3,4번)의 환아에서는 효소비색법으로 측정된 갈락토스가 각각 13.27 mg/dL와 11.35 mg/dL로 정상보다 증가되어 있었으나 형광측정법으로 측정된 갈락토스는 정상이었으며 galactose-1-

phosphate는 각각 7.94 mg/dL와 8.19 mg/dL로 한명에서 약간 증가되었으며 Beutler 법은 3번 환아에서만 비정상이었다(Table 2). 동위원소로 측정된 적혈구내의 galactose-1-phosphate의 농도는 1명(3번)에서만 5.1 mg/dL로 증가되어 있었고 두 명(3, 4번)의 환아들에서 적혈구내의 GALT의 활성도가 각각 6.7, 8.6

Table 4. Laboratory Findings of Galactokinase(GALK) Hyperactivity Patients

Tests	Unit	Normal range	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Galactose	mg/dL	<8	45	23.4	5.1	7.56
Galactose-1-phosphate	mg/dL	<10	3.1	6.78	0.428	0.685
GALK*	nmol/min/g Hb	80-120(<1 month) 20-30(>1 year)	78.9	170.4	139.3	152.9
GALT [†]	μL/hr/g Hb	25.7±3.6	41.7	32.7	28.9	24.0
GALE [‡]	μL/hr/g Hb	19-35	25.7	23.8	20.7	33.48
Beutler test			Normal	Normal	Normal	Normal

*Galactokinase, [†]Galactose-1-phosphate uridyltransferase, [‡]UDP Galactose 4-Epimerase

μL/hr/g Hb로 정상보다 감소되어 있어 GALT 결핍증으로 진단하였으며 두 환자 모두 DNA 분석에서 Duarte 2/G(galactosemia)의 유전형질을 갖는 Duarte 2 variant galactosemia로 진단되었다(Table 2). 2명의 환아들 모두 유당제거 식이를 하면서 추적 검사한 갈락토스와 galactose-1-phosphate는 처음보다 현저하게 감소하였으며 정상으로 유지되었다(Table 2).

3. GALE 결핍증

6명으로 가장 많았으며 갈락토스는 효소비색법으로 측정된 경우 3명(8, 9, 10번)에서 증가되어 있었으며 형광측정법으로 측정된 갈락토스는 모두 정상범위에 있었다(Table 3). 형광측정법으로 검사한 galactose-1-phosphate의 경우 1명(9번)에서 정상보다 증가되어 있었다(Table 3). Beutler 법은 모두 정상이었으며 GALK와 GALT의 활성도는 모두 정상이었으나 GALE의 활성도는 6명 모두에서 정상보다 감소되어 있었다(Table 3). 이들 중 3명(5, 6, 7번)은 적혈구내의 GALE의 활성도가 진단시 각각 14.9, 9.2, 8.6 μL/hr/g Hb이었고 추적 검사한 GALE의 활성도는 각각 14.8, 12.7, 12.21 μL/hr/g Hb로 이들의 감소 정도로 보아 GALE 결핍증 중 경증 또는 보인자로 생각되었다(Table 3). 8번 환자의 경우 진단시 및 추적 검사한 GALE의 활성도가 각각 2.9, 6.46 μL/hr/g Hb로 감소 정도로 보아 homozygote state로 추정되었다. 또한 10번 환자의 경우에도 GALE의 활성도가 6.8 μL/hr/g Hb로 감소 정도로 보아 homozygote state로 추정되나 앞으로 추적 검사가 필요할 것으로 사료된다. 이들은 모두 유당제거 식이를 하였으며 추적검사한 갈락토스와 galactose-1-phosphate를 보면 처음에 검사한 것보다 현저하게 감소하였다(Table 3).

4. GALK 과다반응

4명의 환아들의 경우 효소의 결핍에 의한 갈락토스혈증이 아니라 GALK의 과다반응에 의해 갈락토스가 일시적으로 증가하는 소견을 보였다(Table 4). 그러므로 갈락토스 농도가 증가하였을 때 GALK 과다반응의 경우를 감별해야 한다.

고 찰

갈락토스혈증은 유전성 대사 질환으로 상염색체 열성으로 유전되며 세 효소의 결핍에 의해 나타날 수 있다. 첫째로 GALK 결핍증은 증상이 경하며 주로 백내장을 유발한다. 둘째로 GALT 결핍증은 제 I형으로 발육부진, 구토, 간질환, 백내장 등의 심한 증상을 보인다. 셋째로 GALE 결핍증은 광범위한 결손이 있을 때 GALT 결핍증과 유사한 증상을 보이거나 양성형인 경우 증상이 거의 없다.

GALT 결핍증에서 신생아기와 영아 초기에 급성 증상으로 가장 먼저 나타나는 증상이며 가장 흔한 것은 발육 부진이다¹⁾. 그리고 구토, 설사 등이 나타나는데 주로 수유 시작 후 며칠이 지난 후부터 증상이 나타난다. 또한 대부분의 환아들에서 생후 1주 이내에 황달이 나타난다²⁾. 간기능 검사의 이상 소견이 나타나며 간 종대의 소견이 나타나고 치료를 안하면 간경화로 발진을 한다. 문맥압 항진증이나 저알부민혈증이 없어도 복수가 생길 수 있으며 그 이유는 잘 밝혀지지 않았다. 조직학적으로 보면 간에 지방이 축적되고 염증성 변화가 온다. 이것이 진행되면 담즙정체가 되어 문맥 주위 섬유증(portal fibrosis)을 유발한다. 이는 말기 간질환과 감별이 안된다. 백내장은 생후 몇일 이후부터 나타나며 slit lamp 검사로만 진단 할 수 있는데 이는 태아수정체 핵에 천공 병변으로 나타나기 때문이다. 이 외에도 기면, 저긴장 등이 보일 수 있으며 생후 몇 개월 후에는 정신 발달 지체소견이 보인다. 또한 심한 임상적 경과를 지나는 경우 *E. coli* 패혈증에 의한 사망이 증가한다³⁾. 그러므로 고빌리루빈혈증과 *E. coli* 패혈증이 동반되어 있는 경우 한번쯤은 갈락토스혈증을 의심해야 한다.

검사실 소견은 간 기능 검사의 이상소견 외에 혈중 갈락토스가 상승하며 조직과 적혈구내 galactose-1-phosphate가 증가하며 소변, 혈중, 조직내의 galactitol이 증가한다. 진단은 적혈구내 galactose-1-phosphate의 증가가 중요한 진단적 단서가 되며 적혈구 내 GALT의 활성도를 측정하여 확인할 수 있다. 선별검사로 분유를 수유하면서 소변내 환원물질을 검출하여 진단한다. Clinitest를 통해 소변내 환원 물질을 검출하여 크로마토그래피를 통해 갈락토스임을 밝힌다. 이외에도 Beutler법⁴⁾으로 GALT

결핍증을 감별할 수 있는데 원리는 검체의 적혈구에 galactose-1-phosphate와 UDP glucose와 NADP를 혼합하면 GALT의 작용으로 정상에서는 glucose-1-phosphate와 UDP-galactose로 변화되지만 GALT 결핍증에서는 이 효소의 장애로 glucose-1-phosphate가 생성되지 않는다⁵⁾.

Glucose-1-phosphate는 hexose isomerase의 작용으로 glucose-6-phosphate가 되고, NADP의 존재하에 glucose-1 phosphate dehydrogenase의 작용으로 6-phosphogluculonate dehydrogenase의 존재하에 ribose-5-phosphate로 전환되며 NADP는 NADPH로 환원된다.

GALT가 정상으로 존재하면 glucose-1-phosphate가 생성되고 혈구중에 있는 효소에 의해 이후의 반응이 연쇄적으로 작용되어 ribose-5-phosphate가 생성되어 NADP가 NADPH로 되어 반응액은 NADPH에 의하여 강한 형광이 나타난다⁵⁾. GALT의 장애가 있으면 반응이 진행되지 않아서 형광이 나타나지 않는다.

GALT 결핍증에 의한 갈락토스혈증 치료의 원칙은 식이 유당의 제거이다. 갈락토스를 제거 못하면 점진적으로 간부전에 빠지고 사망할 수 있다. 식이 요법후 오심, 구토 등의 증상이 없어지고 체중이 증가된다. 간기능 이상, 갈락토스뇨, 단백뇨, 아미노산뇨 등이 사라진다. 백내장도 광범위하지 않으면 식이요법 후 시력 손실은 없다. 사춘기 이후에는 일반 우유를 먹더라도 별다른 증상이 없다. 이러한 소견은 대사적 능력의 향상 때문으로 추측하고 있다. 식이 요법이 잘 이루어지고 있는지 감시하기 위해 적혈구내 galactose-1-phosphate를 측정한다. 정상인에서 적혈구내 galactose-1-phosphate 농도 정상치의 상한치는 약 50 $\mu\text{mol per liter RBC}$ (1.5 mg/dL)이며 잘 치료된 갈락토스혈증 환자에서는 약 100 $\mu\text{mol per liter RBC}$ 이다. 정상인에서 보다 높은 이유는 대사 산물의 내인적 생성 때문이다. 처음 진단 받은 환아가 식이요법으로 galactose-1-phosphate 수치가 감소하는데는 몇 개월이 걸린다.

Galactose-1-phosphate 이외에도 소변내 galactitol를 사용하여 치료의 순응도를 추적할 수 있다^{6, 7)}. 그리고 Palmieri 등⁷⁾은 galactitol 배설량과 적혈구내 galactose-1-phosphate 농도 사이에 연관성이 있다고 하였다.

갈락토스혈증 환아를 출생한 적이 있는 산모들에게 갈락토스 제한을 하는 경우 연구 결과에서 11명중 1명은 출생시 백내장이 있었으나 나머지 10명에서는 정상이었다⁷⁾. 그러나 장기적인 결과를 보면 출생시 또는 그 후부터 치료를 시작한 아이들이나 산모들에게 갈락토스 제한을 한 군간의 차이는 없었다⁸⁾.

처음에 많은 학자들은 출생시 또는 신생아기부터 식이요법을 하여 고갈락토스혈증을 제거하면 장기들의 장애와 유전자 이상에 의한 합병증을 예방할 수 있을 것으로 생각했다. 그러나 Komrower⁸⁾에 의해 그렇지 않다고 보고된 이후 지금은 일반적으로 조기 진단과 식이 요법을 잘하더라도 신경학적 발달에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 즉, 식이요법은 중추 신경계 질

환과 난소 기능 장애 예방에는 효과가 없다. 일반적으로 갈락토스 식이 제한은 *E. coli* 패혈증, 임상적으로 심한 백내장, 심한 간질환만을 예방 할 수 있다. 대부분의 식이요법을 시행하는 환자들에서 중추 신경계 기능 이상이 나타나는데 주로 언어 습득장애의 형태로 나타난다⁹⁾.

Hansen 등¹⁰⁾은 노르웨이 갈락토스혈증 환아들을 추적 관찰한 결과 적절한 식이 요법에도 불구하고 발달과 언어 장애를 보인다고 보고하였다. 중추 신경계 기능 이상의 심한 정도는 매우 다양하게 나타난다. 실제로 PKU와 비교해서 치료를 약간 늦게 시작하더라도 아주 심한 지능 발달 저하는 그리 흔하게 나타나지는 않는다. 그러나 지적 결함(intellectual deficit)은 매우 흔하게 나타난다. Schweitzer 등¹¹⁾의 연구에서 12세 이상의 갈락토스혈증 환자들의 83%에서 IQ가 85 이하로 나타났다. 그러나 IQ와 치료를 시작한 나이와의 연관성은 찾을 수 없었다^{11, 12)}. 또한 IQ는 나이가 들면서 감소하는 것으로 나타나 진행성의 질환임을 시사한다. IQ가 정상인 환아들도 학습이 한 학년 정도 늦으며 공간적 관계 및 수학의 학습 장애를 보인다. 집중력이 떨어지기 때문에 행동장애가 흔히 나타난다. 또한 청소년기 또는 나이가 든 환아들에서는 소뇌성 운동실조(celebellar ataxia), 진전(tremor), 그리고 드물게 추체외로 증상(extrapyramidal symptom) 등이 나타날 수 있다¹³⁻¹⁷⁾. 이러한 경우 신경퇴행성 질환(neurodegenerative disease)과 유사하게 나타날 수 있으나 신경조직학적 이상은 없다.

그외의 합병증으로 여성들에서 난소의 기능 부전이 있을 수 있는데 성선자극 호르몬 증가성 성선기능저하증(hypergonadotropic hypogonadism)이 흔하여 GALT 결핍증 여성환자들의 90% 이상에서 나타난다고 보고하고 있다¹⁸⁾. 난소부전은 대부분 이차성 무월경으로 증상이 나타난다. 또한 환자의 유전형이 Q188R/Q188R인 경우와 치료 중 적혈구 내의 galactose-1-phosphate가 3.5 mg/dL 이상인 경우에 난소 기능부전이 더 잘 일어난다는 보고가 있다¹⁹⁾. 무월경은 일차성 또는 이차성으로 나타날 수 있으며 임신 이후에도 나타날 수 있다. 골반의 초음파 소견으로는 난소 조직이 없거나 감소되어 있다. 대부분의 환자들에서 난소 기능 장애가 나타남에도 불구하고 정상적인 임신도 있다고 보고되고 있다. 남자들의 경우 생식의 이상이 거의 없다.

GALK 결핍증은 갈락토스혈증 II형으로 Gitzelmann²⁰⁾이 44세 남자에서 처음 보고하였으며 GALK 저하에 의하여 갈락토스가 상승하여 갈락토스뇨가 나타나며 백내장을 일으키지만 발육 장애나 간 장애는 없다. 생후 갈락토스를 포함하지 않은 식사를 하면 백내장을 예방 할 수 있다.

진단은 소화기계 기능 장애나 황달이 신생아기에 없으면서 식이제한을 하지 않으면 백내장이 나타나는 것이 GALT 결핍증과의 차이점이다. 확진은 GALT 농도가 정상이면서 적혈구 내 GALK가 없는 소견으로 진단한다.

GALE 결핍증은 Gitzelmann²¹⁾에 의해 처음 보고된 형으로 혈중 갈락토스가 증가된 환아에서 GALT와 GALK는 정상이던

서 GALE가 결손된 경우이다. 이는 조직내 분포에 따라 두 형태로 나뉜다. 첫번째는 양성형으로 적혈구와 백혈구에는 결손되어 있으나 섬유아세포와 간 조직에는 정상적으로 분포하는 경우이다. 열성 유전 방식을 보이며 갈락토스를 제한하지 않아도 견딜 수 있다. 다른 형은 전신적인 epimerase 결핍으로 GALE 결손 때와 비슷한 임상양상을 보이며 갈락토스 식이 제한이 필요하다. 그러나 이 경우 GALT 결핍증일 때와는 치료가 약간 달라지는데 그 이유는 갈락토스가 전혀 없으면 UDP-galactose의 형성 부족이 생기면서 galactolipid 또는 복합 탄수화물을 형성하지 못하여 문제가 된다. 그러므로 독성 증상이 나타나지 않는 정도의 적은 양의 갈락토스를 투여한다.

본 연구의 경우 임상적으로 증상이 있었던 경우는 없었으며 GALE 결핍증이 가장 많았고 GALT 결핍증 환아들은 모두 보인자였다. 또한 유당 제거 식이 후 갈락토스와 galactose-1-phosphate는 정상 범위를 유지하였다. 신생아 선별검사가 신생아기에 생명의 위협이 되는 증상들을 예방하는데 중요하며 선별 검사에서 갈락토스혈증이 의심되는 경우 정밀검사를 통해 확진을 하여 갈락토스혈증의 어떤 형인가를 알아내는 것이 예후에 중요하며 조기 치료를 하는 것이 필요하다.

요 약

목 적 : 갈락토스혈증은 유전성 대사 질환으로 상업색체 열성으로 유전되며 대표적으로 세 효소의 결핍에 의거하며 임상적 양상은 갈락토스에 대해 노출되면서 증상이 나타난다. 첫번째는 GALT 결핍증, 둘째는 GALK 결핍증이고, 셋째는 GALE 결핍증이다. 현재 우리 나라에서 출생 후 갈락토스혈증에 대한 신생아 선별검사를 시행하고 있다. 우리 나라의 갈락토스혈증의 양상에 대해 알아보기 위해 저자들은 신생아기에 시행한 선별 검사에서 이상소견을 보여 정밀검사를 시행하여 진단된 갈락토스혈증 환자에 대해 보고하는 바이다.

방 법 : 신생아 선별 검사에서 이상소견을 보여 생후 1개월에 순천향대학병원 소아과에서 정밀검사를 시행하여 갈락토스혈증이 확진된 환아들의 외래 및 입원 기록을 후향적으로 검토하였다. 내원 당시 갈락토스혈증을 확진하기 위해 갈락토스를 효소비색법과 형광측정법으로 측정하였고, 형광측정법으로 galactose-1-phosphate를 측정하였다. 적혈구 내의 GALK, GALT, GALE의 활성도, 그리고 galactose-1-phosphate를 동위원소 검사로 측정하였으며 Beutler 법을 시행하였다. 진단된 환아들에서는 유당제거 식이를 투여하면서 갈락토스와 galactose-1-phosphate를 추적검사 하였으며 의심되는 효소에 대한 추적 검사도 시행하였다.

결 과 : 갈락토스혈증으로 확진받은 환아들은 총 10명이었고 그 중 남아가 6명, 여아가 4명이였다. 10명 중 GALK 결핍증이 2명, GALT 결핍증이 2명 그리고 GALE 결핍증이 6명으로 GALE 결핍증이 가장 많았다. 2명에서 GALK 결핍증이 진단되

었으며 GALT와 GALE은 두 환아 모두에서 정상이면서 GALK가 각각 0.7, 8.02 nmol/min/g Hb로 감소되어 있어 GALK 결핍증으로 진단하였다. 1명의 환아의 경우 GALK가 심하게 감소되어 있었으며 2번 환아의 경우 2세와 3세에 추적 검사한 GALK가 각각 16.7, 16.8 nmol/min/g Hb로 1세 이후의 정상치인 20-30 보다 낮았으며 감소 정도로 보아 보인자로 생각되었다. GALT 결핍증의 경우 2명의 환아에서는 적혈구 내의 GALT의 활성도가 각각 6.7, 8.6 $\mu\text{L/hr/g}$ Hb로 정상보다 감소되어 있어 GALT 결핍증으로 진단하였으며 두 환아 모두 DNA 분석에서 Duarte 2/G(galactosemia)의 유전형을 갖는 Duarte 2 variant galactosemia로 진단되었다. GALE 결핍증이 7명으로 가장 많았으며 GALE의 활성도는 6명 모두에서 정상보다 감소되어 있었다. 이들 중 3명은 적혈구 내의 GALE의 활성도가 진단시 각각 14.9, 9.2 8.6 $\mu\text{L/hr/g}$ Hb이었고 추적 검사한 GALE의 활성도는 각각 14.8, 12.7, 12.21 $\mu\text{L/hr/g}$ Hb로 이들의 감소 정도로 보아 GALE 결핍증 중 경증 또는 보인자로 생각되었다. 1명은 진단시 및 추적 검사한 GALE의 활성도가 각각 2.9, 6.46 $\mu\text{L/hr/g}$ Hb로 감소 정도로 보아 homozygote state로 추정되었다. 또한 다른 1명은 GALE의 활성도가 6.8 $\mu\text{L/hr/g}$ Hb로 감소 정도로 보아 homozygote state로 추정되나 앞으로 추적 검사가 필요할 것으로 사료된다. 그 외에 4명의 환아들의 경우 효소의 결핍에 의한 갈락토스혈증이 아니라 GALK의 과다반응에 의해 갈락토스가 증가하는 소견을 보였다. 그러므로 갈락토스 농도가 증가하였을 때 GALK 과다반응의 경우를 감별해야한다.

결 론 : 본 연구의 경우 임상적으로 증상이 있었던 경우는 없었으며 GALE 결핍증이 가장 많았고 GALT 결핍증 환아들은 모두 보인자였다. 또한 유당 제거 식이 후 갈락토스와 galactose-1-phosphate는 정상 범위를 유지하였다. 신생아 선별검사를 통해 갈락토스혈증이 의심되는 경우 정밀검사를 통해 확진을 하여 갈락토스혈증이 어떤 병형인가를 알아내는 것이 예후에 중요하며 조기 치료를 하는 것이 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Holton JB, Walter JH, Tyfield LA. Galactosemia. In : Stansbury J, Wyngarden J, Fredrickson D, Goldstein JL, Brown US, 8th ed. New York : McGraw Hill, 1992:1553-85.
- 2) Segal S, Berry GT. Disorder of galactose metabolism. In : Stansbury J, Wyngarden J, Fredrickson D, Goldstein JL, Brown US, editors. 7th ed. New York : McGraw Hill, 1990: 967-90.
- 3) Levy HL, Sepe SJ, Shih VE, Vawter GF, Klein JO. Sepsis due to Escherichia coli in neonates with galactosemia. N Engl J Med 1977;297:823-5.
- 4) Beutler E, Baluda M. A simple spot screening test for galactosemia. J Lab Clin Med 1966;68:137-41.
- 5) 이동환. 선천성 대사이상 Screening 검사. 소아과 1987;30:9-14.
- 6) 김진태, 배중우, 정사준, 안창일. 여과지 요를 이용한 한국영아의 galactitol 표준치에 관한 연구. 소아과 1991;34:949-56.

- 7) Palmieri M, Mazur A, Berry GT, Ning C, Wehrli S, Yager C et al. Urine and plasma galactitol with galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency galactosemia. *Metabolism* 1999;48:1294-302.
- 8) Komrower GM. Long-term follow-up of galactosemia. *Arch Dis Child* 1970;45:367-73.
- 9) Waisbren SE, Norman TR, Schnell RR, Levy HL. Speech and language deficits in early treated children with galactosemia. *J Pediatr* 1983;102:75-7.
- 10) Hansen TWR, Henrichsen B, Rasmussen RK, Carling A, Andreassen AB, Skjeldal O. Neuropsychologic and linguistic follow-up studies of children with galactosemia from an unscreened population. *Pediatr Res* 1996;39(4 suppl):145S.
- 11) Schweitzer S, Shin Y, Zimmerman GF, Klein JO. Long-term outcome in 134 patients with galactosemia. *Eur J Pediatr* 1993;152:36-43.
- 12) Waggoner DD, Buist NRM, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosaemia: Result of a survey of 350 cases. *J Inherited Meta Dis* 1990;13:802-18.
- 13) Haberland C, Perou M, Brunngraber EG, Hof H. The neuropathology of galactosemia: A histopathological and biochemical study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1971;30:431-47.
- 14) Jan JE, Wilson RA. Unusual late neurological sequelae in galactosemia. *Dev Med Child Neurol* 1973;15:72-4.
- 15) Lo W, Packman S, Nash S, Schmidt K, Ireland S, Diamond I, et al. Curious neurologic sequelae in galactosemia. *Pediatrics* 1984;73:309-12.
- 16) Friedman JH, Levy HL, Boustany RM. Late onset of distinct neurologic syndromes in galactosemic siblings. *Neurology* 1989;39:741-2.
- 17) Koch TK, Schmidt KA, Wagstaff JE, Ng WG, Packman S. Neurologic complications in galactosemia. *Pediatr Neurol* 1992;8:217-20.
- 18) Kaufman FR, Donnell GN, Roe TF, Kogut MD. Gonadal function in patient with galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 1986;9:140-6.
- 19) Guerrero NV, Singh RH, Manatunga A, Berry GT, Steiner RD, Elsas LJ. Risk factors for premature ovarian failure in females with galactosemia. *J Pediatr* 2000;137:833-41.
- 20) Gitzelman R. Hereditary galactokinase deficiency: A newly recognized cause of cataracts. *Pediatr Res* 1967;1:14-23.
- 21) Gitzelman R. Deficiency of uridine diphosphate galactose 4-epimerase in blood cells of an apparently healthy infant. *Helv Paediatr Acta* 1972;27:125-30.