

## GALK Hyperactivity로 인한 갈락토스혈증의 임상적 특성에 관한 연구

순천향대학교 부천병원 소아청소년과<sup>1</sup>, 순천향대학교 서울병원 소아청소년과<sup>2</sup>

양승도<sup>1</sup> · 이정호<sup>2</sup> · 신영림<sup>1</sup> · 이동환<sup>2</sup> · 홍용희<sup>1</sup>

### Clinical and Laboratory Characteristics of Galactokinase Hyperactivity

Seung Do Yang<sup>1</sup>, Jungho Lee<sup>2</sup>, Young Lim Shin<sup>1</sup>, Dong Hwan Lee<sup>2</sup>, Yong Hee Hong<sup>1</sup>

Department of Pediatrics<sup>1</sup>, College of Medicine, Soonchunhyang University, Bucheon Hospital

Department of Pediatrics<sup>2</sup>, College of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul Hospital

**Purpose:** Galactose is metabolized to galactose-1-phosphate by galactokinase (GALK), galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT) and UDP-galactose-4-epimerase (GALE), and galactosemia occurs when each enzyme is deficient. In Korea, unlike foreign countries, classic galactosemia is rare and transient galactosemia due to GALK hyperactivity is reported, but studies on frequency, clinical significance, and genetic variation are lacking. In this study, we analyzed the clinical characteristics of patients with galactosemia due to GALK hyperactivity.

**Methods:** We investigated 85 patients who had an elevated galactose level in the neonatal screening test without deficiency of enzymes at Department of Pediatrics, Seoul & Bucheon Soonchunhyang University Hospital from January 2008 to June 2016. We investigated the level of galactose, galactose-1-phosphate, GALK and duration of galactose normalization, and analyzed the correlation between GALK elevation and galactose, galactose-1-phosphate and duration of galactose normalization. And the levels of galactose, galactose-1-phosphate, and duration of galactose normalization were compared between the galactose-free formula feeding group and non-feeding group.

**Results:** Mean age of visit was 26.7±16.1 days. Duration of galactose normalization was 35.3±20.5 days. Mean galactose level was 18.5±7.3 mg/dL in the neonatal screening and follow-up galactose level in serum was 2.3±5.4 mg/dL. The mean value of galactose-1-phosphate was 6.0±4.7 mg/dL and the mean GALK level was 3.84±1.28 μmol/Hr/gHb. There was no significant correlation between GALK levels and galactose levels in the neonatal screening test ( $P=0.351$ ), and we analyzed the correlation between GALK levels and follow-up galactose levels in serum, there was no significant correlation ( $P=0.101$ ). There was a significant correlation between GALK levels and galactose-1-phosphate ( $P=0.015$ ), and the correlation between GALK levels and duration of galactose normalization was not statistically significant ( $P=0.176$ ). 49% of the patients were fed galactose-free formula, and 45% were not. Galactose and galactose-1-phosphate levels in the neonatal screening test were statistically significantly higher ( $P=0.004$ , 0.034) in using galactose-free formula group. Duration of galactose normalization was not related to the use of galactose-free formula ( $P=0.266$ , 0.249).

**Conclusion:** Galactosemia due to GALK hyperactivity seems to be a temporary phenomenon and may not require galactose restriction. More research is needed on the role of the nuclear protein, racial traits and genetic variations in Korean patients.

**Key words:** Galactosemia, Galactose, Galactokinase hyperactivity

## 서 론

락토스의 분해 산물인 갈락토스는 소장 상피 점막에 있는 미세융모에 존재하는 락타아제에 의해서 분해 생성된다. 모든 6탄당과 마찬가지로 섭취한 갈락토스의 대사는 아데노신 3 인산(ATP)을 사용하여 초기 인산화를 필요로 한다<sup>1)</sup>. 생성된 갈락토스는 3가지 갈락토스 분해 효소인 galactokinase (GALK), galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT), 그리고 UDP galactose 4-epimerase (GALE)에 의해 글루코스 및 글리코젠으로 변형되는데<sup>2)</sup>, 이 과정에서 효소의 결핍으로 인한 갈락토스의 중간 대사 산물이 증가한 경우를 갈락토스혈증이라고 한다<sup>3)</sup>.

GALT, GALE, GALK 효소의 결핍이 있는 경우 갈락토스혈증이 발생하며 간질환, 시트린 결핍증, 간문맥 기형 등을 감별해야 한다. GALT 결핍증은 고전적 갈락토스혈증 및 Duarte 변이형 갈락토스혈증이 있으며 고전적 갈락토스혈증은 수유곤란, 저혈당, 성장부진, 간세포 손상 등을 일으키며 장기적으로도 조기난소부전 등의 다양한 합병증을 동반하며, 가장 흔하게 나타나는 증상은 발육 부전이다<sup>4)</sup>. GALE 결핍증은 대부분 경하거나 무증상인 경우가 많으며 GALK 결핍증은 백내장 외에는 다른 증상이 나타나지 않는 것으로 알려져 있다<sup>5)</sup>. 이외에도 갈락토스-1-인산의 축적이 GALK의 hyperactivity에 의해 나타날 수 있으며, 국내 갈락토스혈증은 외국과는 달리 고전적 갈락토스혈증은 드물고 GALK hyperactivity로 인한 일시적 갈락토스혈증이 보고되는 경우가 많이 있다<sup>4,7)</sup>. 그러나 빈도, 임상적 의미, 유전자 변이 등에 대한 연구는 부족하다.

본 연구에서는 GALK의 상승으로 인한 일시적인 갈락토스혈증을 보였던 환자들을 대상으로 신생아 선별검사상의 갈락토스 수치, 이후 추적 검사한 갈락토스 수치, 갈락토스-1-인산, 갈락토스가 정상화된 시기를 조사하여 GALK의 상승 정도와의 상관 관계를 분석하고 갈락토스 제거 분유 수유 여부에 따른 치료기간 차이를 조사하여 갈락토스 제거 분유 치료의 유용성에 대해 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

2008년 1월부터 2016년 6월까지 신생아 선별검사서에서 갈락토스가 상승되어 순천향대학교 서울병원 및 부천병원 소아청소년과로 전원되어 효소 검사를 시행한 환자 중, 효소 결핍은 없고 GALK 수치의 상승만 있으면서, 추적 검사상 갈락토스가 정상화 된 것이 확인된 총 85명의 환아를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 갈락토스와 갈락토스-1-인산의 총량을 측정하는 효소비색법과 갈락토스, 갈락토스-1-인산의 양을 각각 측정하는 형광비색법을 시행하였으며, GALK, GALE, GALT에 대한 Enzymatic assay를 시행하였다. 이 환자들 중 갈락토스 수치가 점차 상승하고 있거나 갈락토스 수치가 20 mg/dL 이상인 경우 갈락토스 제거 분유를 사용하였으며, 갈락토스 제거 분유를 수유한 군과 수유하지 않은 군 사이의 갈락토스, 갈락토스-1-인산 수치 및 치료기간을 비교 분석하였다. 모든 통계적인 분석은 SPSS (version 14.0; SPSS, Inc, Chicago, Ill)와 R (version 3.1.3, The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)을 이용하였다.

## 결 과

평균 생후 26.7±16.1일에 내원하였으며 갈락토스 수치가 정상화가 되기까지 소요된 기간은 평균 35.3±20.5일 이었으며, 남아 47%, 여아 53%로 여자가 약간 많았다(Table 1). 85명의 연구 대상자들의 신생아 선별검사에서의 갈락토스의 수치는 평균 18.5±7.3 mg/dL (정상 참고치 8 mg/dL 미만) 이었고 이후 내원해서 혈액 검사로 시행한 갈락토스 수치는 평균 2.3±5.4 mg/dL였다. 갈락토스-1-인산의 평균 수치는 6.0±4.7 mg/dL (정상 참고치 10 mg/dL 미만) 이었고, GALK 수치는 평균 3.84±1.28  $\mu$ mol/Hr/gHb (정상 참고치 1.2-1.8  $\mu$ mol/Hr/gHb) 이었다(Table 2).

GALK 수치와 신생아 선별검사상의 갈락토스 수치 간의 상관관계를 분석해 보았을 때, 유의한 상관관계가 없는 것으로 나타났고( $P=0.351$ ), GALK 수치와 내원 이후 혈액검사로 재검한 갈락토스 수치 간의 상관관계

**Table 1. Clinical Characteristics of 85 GALK Hyperactivity Patients**

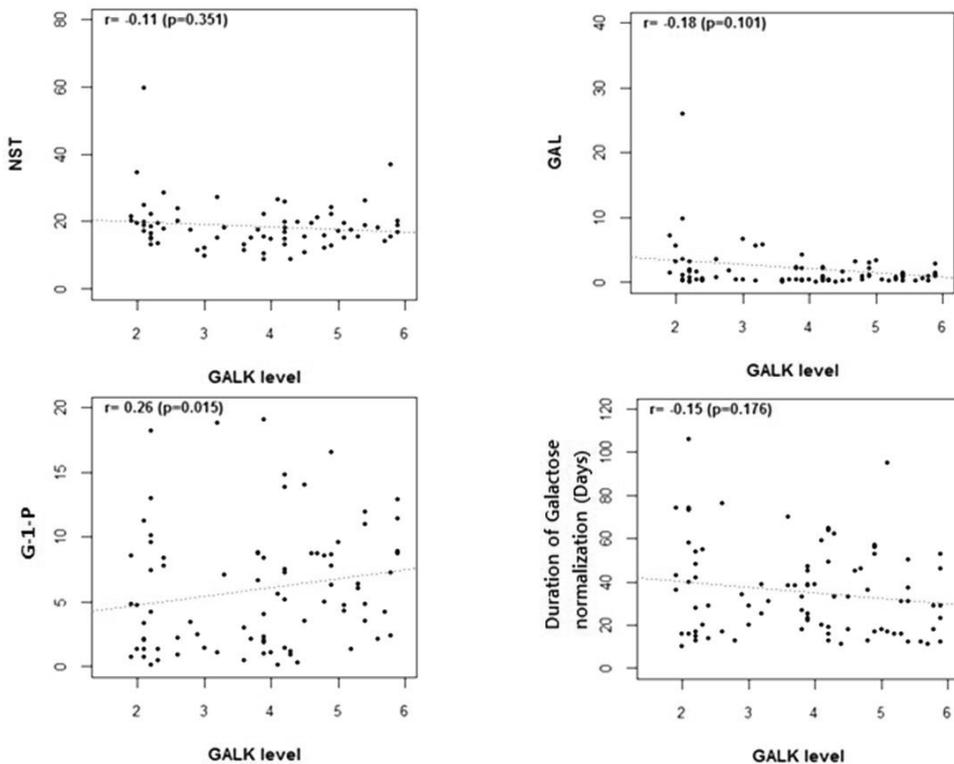
Characteristics	No. (%)	Mean±SD
Age at diagnosis (days)		
1-10	6 (7.1)	8.6±1.5
11-20	40 (47.1)	15.4±2.6
21-30	8 (9.4)	26±3.1
31-40	15 (17.6)	36.1±3.4
>40	16 (18.8)	53.5±9.6
Total	85 (100.0)	26.7±16.1
Duration of galactose normalization (days)		
1-10	1 (1.2)	10
11-20	28 (32.9)	15.6±2.8
21-30	11 (12.9)	26.3±2.8
31-40	17 (20)	35.6±3.2
>40	28 (32.9)	59.5±15.5
Total	85 (100.0)	35.3±20.5
Sex		
Male	40 (47)	
Female	45 (53)	

를 분석해 보았을 때, 역시 유의한 상관관계는 없는 것으로 나타났다( $P=0.101$ ). GALK 수치와 갈락토스-1-인산과의 상관관계를 분석해보았을 때, 유의한 상관관계가 있었고( $P=0.015$ ), GALK 수치와 정상화된 기간과의 상관관계는 통계학적 의미가 없는 것으로 나타났다( $P=0.176$ ) (Fig. 1).

**Table 2. Initial Laboratory Findings of 85 GALK Hyperactivity Patients**

Lab findings	Mean±SD (range)
Galactose of NST (mg/dL)	18.5±7.3 (8.6-59.8)
Galactose (mg/dL)	2.3±5.4 (0.1-42.4)
Galactose-1-phosphate (mg/dL)	6.0±4.7 (0.1-19)
GALK ( $\mu\text{mol}/\text{Hr}/\text{gHb}$ )	3.84±1.28 (1.9-5.9)

Abbreviation: NST, newborn screening test.



**Fig. 1.** Correlation between GALK level and galactose, G-1-P, duration of galactose normalization.

GALK hyperactivity에 의한 갈락토스혈증의 치료로 갈락토스 제거 분유를 수유한 군과 수유하지 않은 군과의 차이를 분석하였고, 6%의 데이터 결측을 제외하고 갈락토스 제거 분유를 수유한 군은 42명(49%)이었으며, 수유하지 않은 군은 39명(45%)이었다. 신생아 선별검사 상의 갈락토스 수치와 갈락토스-1-인산 수치는 갈락토스 제거 분유를 수유한 군이 수유하지 않은 군보다 통계학적으로 의미 있게 더 높았다( $P=0.004$ ,  $0.034$ ). GALK 수치나 정상화된 기간은 두 군간에 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다( $P=0.256$ ,  $0.249$ ) (Table 3).

전체 환자 중 3명(3.6%)만이 전원되어 시행한 컷 검사시 정상 범위보다 갈락토스 수치가 높았으며, 13명(15.3%)이 정상 범위보다 갈락토스-1-인산 수치가

높았다. 정상 범위보다 갈락토스 수치가 높은 3명 모두 갈락토스 제거 분유를 수유하였고, 갈락토스-1-인산 수치가 정상 범위보다 높은 13명 중 10명(76.9%)이 갈락토스 제거 분유를 수유하였다(Table 4). 갈락토스 제거 분유 수유 여부에 따라 정상화된 기간은 평균 14일 정도 차이가 있었으나 표본수가 너무 적어 통계학적으로 유의성은 갖지 않는 것으로 판단되었다( $P=0.128$ ) (Table 5). 평균  $170.8 \pm 147.6$ 일(생후 44-547일) 동안 추적 관찰 하였으며 신경학적 증상을 보인 경우는 없었다.

## 고 찰

세포가 노화됨에 따라 GALK의 활성도 및 친화성은

**Table 3. Comparison between the Groups with and without Galactose-Free Formula**

Variable	Use (N=42)	No use (N=39)	P-value
Galactose of NST (mg/dL)	21.1±8.9	16.3±4.5	0.004
Galactose (mg/dL)	3.4±7.5	1.2±1.3	0.071
G-1-P (mg/dL)	7.4±5.6	4.6±3.3	0.034
GALK (μmol/Hr/gHb)	3.7±1.3	4±1.3	0.266
Duration of galactose normalization (days)	36.8±20.2	33±20.9	0.249

**Table 4. Laboratory Data of Increased G-1-P Patients in GALK Hyperactivity Patients**

Patient (No.)	Sex (M/F)	Galactose (mg/dL)	G-1-P (mg/dL)	GALK (μmol/Hr/gHb)	Galactose free-formula	Duration of galactose normalization (days)
1	M	1.7	10.1	2.2	N	28
2	F	2.8	11.4	5.9	N	46
3	F	3.3	96	5.0	N	18
4	M	2.2	14.8	4.2	Y	64
5	M	5.6	18.8	3.2	Y	25
6	M	1.7	14	4.5	Y	33
7	M	2.1	16.5	4.9	Y	57
8	M	2.4	13.8	4.2	Y	65
9	M	1.2	11	5.4	Y	31
10	M	1.4	12.9	5.9	Y	29
11	F	1.5	11.9	5.4	Y	50
12	F	4.2	19	3.9	Y	39
13	M	2	18.2	2.2	Y	48

**Table 5. Comparison between the Groups with and without Galactose-Free Formula in Increased G-1-P Patients**

Variable	Use (N=10)	No use (N=3)	P-value
Duration of galactose normalization (days)	44.1±14.8	30.7±14.2	0.128

감소하게 되나<sup>5)</sup>, 유전학적 측면과 밀접한 관련이 있는 것으로 추정된다. GALK 유전자의 promoter 근위부에서 세포의 성장, 분화, 스트레스 반응 및 세포 사멸과 관련된 유전자를 조절하는 전사 인자인 Egr-1에 대한 4개의 결합 부위를 가지고 있으며, 이중 3개의 결합부위의 변이는 GALK 유전자의 promoter 활성을 감소시키며, 나머지 한 부위의 돌연변이는 promoter의 활성을 증가시킨다<sup>6)</sup>. 이 외에도 GALK 결핍증에 관한 분자생물학적, 유전적인 연구들은 많이 시행되어 왔으며<sup>7,8)</sup>, 다양한 유전자 변이가 관여하는 것으로 밝혀졌다.

이에 반해 GALK hyperactivity에 관한 분자생물학적, 유전학적 연구는 상대적으로 부족하다. 국내 한 연구에 따르면, GALK1 유전자의 앞부분에 위치한 polymerase II promoter 부위에 존재하는 nucleotide의 변화로 c.-22T>C mutation이 일어나는 것이 GALK hyperactivity가 갈락토스혈증을 일으키는 원인으로 추정된다고 한다<sup>9)</sup>. GALK의 정상 범위는 신생아기에는 4.8-7.2  $\mu\text{mol}/\text{Hr}/\text{gHb}$ 이며 생후 1개월에는 1.2-1.8  $\mu\text{mol}/\text{Hr}/\text{gHb}$ 까지 감소되어 이후에 성인기까지 유지된다<sup>4)</sup>. 갈락토스의 분해는 주로 간에서 GALK에 의해 발생하게 되며, 간으로의 흡수는 GLUT2 수송체에 의해 간세포로 이동하는 양이 많아질수록 증가하고 GALK에 의해 갈락토스-1-인산으로의 전환이 많을수록 증가하게 된다<sup>10)</sup>. 결과적으로, GALK의 상승으로 일시적인 갈락토스혈증이 발생하게 되며, 이는 GALK, GALT, GALE 결핍증이 없는 환자에게서 일시적인 갈락토스혈증을 일으키는 주요한 원인으로 추정된다.

GALK의 수치가 갈락토스 또는 다른 탄수화물의 존재에 의해 조절되는지를 관찰하기 위한 연구가 과거에 있었으며<sup>11)</sup>, 갈락토스를 포함한 락토스 또는 스타키오스와 같은 당류의 증감에 따른 GALK 수치의 변화는 없었으나 특이하게도 글루코스가 존재할 때 GALK의 활성이 극히 낮아지는 결과를 보였고, 반대로 글루코스에서 글리세롤로 전환된 세포 내에서의 GALK의 활성이 크게 증가함을 발견했다<sup>11)</sup>. 이는 GALK의 hyperactivity를 보인 본 환자군에서 글루코스에서 글리세롤로의 전환으로 글리세롤의 세포 내 축적이 많이 일어날 수 있음을 추정해볼 수 있는데, 이에 관한 연구가 추가로 필요하다.

일반적으로 신생아 선별검사서 갈락토스혈증 양성으로 진단되면 모유수유를 금지하고 갈락토스 제거 분유(소이분유, 가수분해 분유 등)로 바꾼 후 추적검사 결과를 기다려야 한다<sup>3)</sup>. 본 연구에서도 추적 검사 결과가 나오기 전 일부에서 갈락토스 제거 분유를 사용하였고, 갈락토스 제거 분유 수유 여부와는 상관없이 평균 출생 35.3일만에 정상화 되는 것으로 보았을 때, GALK hyperactivity로 인한 갈락토스혈증은 갈락토스 제거 분유 수유가 갈락토스 수치의 정상화에 큰 영향을 주지 않을 것으로 추정된다.

GALK hyperactivity시 GALK 수치가 높을수록 G-1-P가 유의하게 상승하는 것으로 보이며, 알려진 바 대로 갈락토스 제한이 필요없는 일시적인 현상으로 갈락토스 제거 분유 수유의 유용성도 크지 않은 것으로 사료된다. 그러나 국내 환자에서 이를 일으키는 인종적 특성이나 유전적 변이를 일으키는 nuclear protein 등에 대한 보다 많은 연구가 필요할 것이다.

## 참고문헌

- 1) Cuthbert C, Klapper H, Elsas L. Diagnosis of inherited disorders of galactose metabolism. *Curr Protoc Hum Genet* 2008; Unit 17.5
- 2) Hazel M, Holden, Ivan R, James B. Structure and function of enzymes of the Leloir pathway for galactose metabolism. *J Biol Chem* 2003;278:43885-8.
- 3) Sohn YB. A diagnostic algorithm of newborn screening for galactosemia. *J Korean Soc Inher Metab Dis* 2015; 15:101-9.
- 4) Park IS, Cho HJ, Lee DH, Song JH. Galactosemia detected by neonatal screening test. *J Korea Pediatr Soc* 2003;46:440-6.
- 5) Mauro M, Luigi C, Marina D and Giorgio F. Galactose activity and red blood cell Age. *Age* 1980;3:39-41.
- 6) Fang Y, Tamar A, Jason E, David B, Rhoads, Lynne L. Developmental regulation of galactokinase in suckling mouse liver by the Egr-1 transcription factor. *IJPR* 2004;55:822-9.
- 7) Park HD, Bang YL, Park KU, Kim JK, Jeong BH, Kim YS, et al. Molecular and biochemical characterization of the GALK1 gene in Korean patients with galactokinase deficiency. *Mol Genet Metab* 2007;91:234-8.
- 8) Federica S, Mauro M, Dwight S, Giuseppe N. Biochemical characterization of 2 GALK1 mutations in

- patients with galactokinase deficiency. *Hum Mutat* 2004;23:396.
- 9) Park HD, Kim YK, Park KU, Kim JK, Song YH, Song JH. A Novel c.-22T>C mutation in GALK1 promoter is associated with elevated galactokinase phenotype. *J Med Genet* 2009 [cited 2016 November 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2667498>.
- 10) Hunter ML. Molecular investigations in the role of the GALK1 gene in galactokinase deficiency [Internet]. Joondalup, AU: Edith Cowan University; 2000 [cited 2016 November 1]. Available from: [http://ro.ecu.edu.au/theses\\_hons/344](http://ro.ecu.edu.au/theses_hons/344).
- 11) Charles T, Daniel E. Morse. Genetic regulation of galactokinase in Tetrahymena by cyclic AMP, glucose, and epinephrine. *Proc Natl Acad Sci* 1978;75:1810-4.
- 12) Komrower GM. Long-term follow-up of galactosemia. *Arch Dis Child* 1970;45:367-73.