日消誌　2019；116：330―335

症例報告

経口腸管洗浄剤の含有成分マクロゴール 4000 による アナフィラキシーショックの 1 例

大内祥平[1)2)]　荻山秀治　筒井秀作
那須文香　瀬戸華世　堀木優志
佐野村珠奈　今中和穂　村山洋子
飯石浩康[1)]

要旨：44 歳男性．大腸内視鏡の前処置薬ニフレック®の内服直後にアナフィラキシーショックを発症，エピネフリン投与を行い症状は改善した．ニフレック®とニフレック®に含まれるマクロゴール 4000 を用いたプリックテストを行い，陽性反応を得たためマクロゴール 4000 によるアナフィラキシーショックと診断した．マクロゴールを含有する経口腸管洗浄剤によるアナフィラキシーショックは非常にまれであるが，認識しておく必要がある．

索引用語：ニフレック®，アナフィラキシー，マクロゴール，ポリエチレングリコール

はじめに

大腸癌の罹患数の増加にともない，大腸内視鏡を施行する機会が増えている．ニフレック®は，大腸内視鏡の前処置薬として本邦で広く使用されている経口腸管洗浄剤で，その組成は塩化ナトリウム，塩化カリウム，炭酸水素ナトリウム，無水硫酸ナトリウム，マクロゴール 4000，サッカリンナトリウム水和物，香料からなっている．等張化剤として添加されるマクロゴール 4000 は分子量が大きいため腸管でほとんど吸収されず，血清電解質や尿中電解質バランスに大きな影響を与えることなく腸管内を洗浄する．ニフレック®のインタビューフォームには，初回承認時の臨床試験および使用成績調査における副作用が 2.51% に出現し，主なものは嘔吐・腹部膨満感などの消化器症状であったと記載されている．重篤な副作用には腸管穿孔，腸閉塞，嘔吐にともなう低ナトリウム血症やマロリー・ワイス症候群などに加えショック・アナフィラキシーが記載されているが，初回承認時の臨床試験および使用成績調査におけるアレルギー反応の症例は蕁麻疹 2 例と発疹 1 例とされている．今回われわれは大腸内視鏡前処置で使用したニフレック®によるアナフィラキシーショックをきたした患者を救命し，プリックテストの結果からニフレック®の含有成分であるマクロゴール 4000 が原因のアナフィラキシーショックと診断し得たまれな症例を経験したので，報告する．

I　症　例

患者：44 歳，男性．

家族歴：特記すべきことなし．

既往歴：松茸で蕁麻疹，鮑の肝でアナフィラキシー．

現病歴：2013 年 12 月便潜血検査が陽性であったため当院を受診し，マグコロール P®を腸管洗浄剤として大腸内視鏡検査を行った．前処置は十

1）市立伊丹病院消化器内科
2）NTT 西日本大阪病院消化器内科
Corresponding author：荻山　秀治（hogiyama@hosp.itami.hyogo.jp）

Table 1.　入院前血液検査所見

＜血算＞		＜生化学＞	
WBC	8100 /μ*l*	AST	23 IU/*l*
Neut	64.7 %	ALT	55 U/*l*
Eos	7.3 %	TP	7.5 g/d*l*
Baso	0.2 %	Alb	4.4 g/d*l*
Mono	5.7 %	BUN	21.2 mg/d*l*
Lym	22.1 %	Cre	0.89 mg/d*l*
RBC	5.04×10^{6} /μ*l*	CRP	0.09 mg/d*l*
Hb	15.1 g/d*l*	＜腫瘍マーカー＞	
Ht	43.6 %	CEA	1.2 ng/m*l*
PLT	20.5×10^{4} /μ*l*	CA19-9	5.5 U/m*l*

分でなかったがポリープを数個指摘されたため，2014 年 2 月上旬に内視鏡的ポリープ切除目的に入院した．

現症：身長 173.0cm，体重 75.0kg，体温 36.1℃，血圧 108/61mmHg，脈拍 75 回/分．全身状態は良好で，皮疹を認めない．

入院前血液検査所見（Table 1）：特記すべき異常は認めなかった．

臨床経過：入院翌日（第 1 病日）から内視鏡的ポリープ切除術前の経口腸管洗浄剤としてニフレック®を選択し，内服を開始した．

午前 6 時にニフレック®を内服開始した直後から口腔内の違和感と鼻閉が出現した．その後 1 時間で 1*l* 内服した．

午前 7 時，上肢と顔面に紅斑が出現し掻痒感の訴えがあった．血圧は 100/52mmHg で，SpO_2（室内気）は 97% であった．午前 7 時 30 分，上眼瞼に浮腫を認め，紅斑は膨疹へと変化し全身へ広がった．

午前 7 時 40 分，意識清明であったが血圧は 66/33mmHg，脈拍 72/分，SpO_2（室内気）89% と低下したため Trendelenburg 体位とし，エピネフリン 0.3mg を筋注後，生理食塩水の点滴，酸素投与（2*l*/分），心電図モニターを開始した．

午前 7 時 50 分，意識レベルに問題はなかったが，血圧 65/39mmHg，脈拍 70/分，SpO_2（酸素 2*l*/分）90% のため，コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム 100mg を点滴静注した．

以後バイタルサインは次第に改善し，午前 8 時 30 分には，血圧 116/59mmHg，脈拍 65/分，SpO_2（室内気）98% となり，膨疹は消失し紅斑を残すのみとなった．患者と相談し，第 2 病日に以前使用したマグコロール P®にて前処置を行い，問題なく内視鏡的ポリープ切除術を施行し退院となった．

添付文書によるとニフレック®の主成分は塩化ナトリウム，塩化カリウム，炭酸水素ナトリウム，無水硫酸ナトリウムで，添加物としてマクロゴール 4000，サッカリンナトリウム水和物，香料を含むとされている．添加物としてニフレック®に含まれ，マグコロール P®に含まれないマクロゴール 4000 が原因物質として疑われた．後日，ニフレック®，10 倍濃度のニフレック®，マクロゴール 4000（10%，aq），マクロゴール 4000（20%，aq），マクロゴール 4000（30%，aq），マクロゴール 300，400，4000 を基剤として含むアクトシン軟膏®（as is）でプリックテストを行った．その結果，ニフレック®，マクロゴール 4000，アクトシン軟膏®のいずれにおいても陽性反応が得られた（Table 2）．

これらの結果から本症例を，ニフレック®に含まれるマクロゴール 4000 によるアナフィラキシーショックと診断した．

II　考　　察

マクロゴールは，$HOCH_2(CH_2OCH_2)nCH_2OH$ の式で表される，日本薬局方または医薬品添加物規格に収載された規格を満たすポリエチレングリコールである．第一七改正日本薬局方と医薬品添

Table 2.　プリックテスト

サンプル	発赤（mm）	膨疹（mm）	判定
ニフレック® 1pac/2000m*l*	16	4	陽性
ニフレック® 1pac/200m*l*	30	5	陽性
マクロゴール 4000：10%	23	3	陽性
マクロゴール 4000：20%	23	5	陽性
マクロゴール 4000：30%	29	7	陽性
アクトシン® 軟膏	17	4	陽性
生理食塩水（対照）	4	0	陰性

加物規格 2018 によると，本邦で登録されているのはマクロゴール 200，マクロゴール 300，マクロゴール 400，マクロゴール 600，マクロゴール 1000，マクロゴール 1500，マクロゴール 1540，マクロゴール 4000，マクロゴール 6000，マクロゴール 20000 である．数字は平均分子量を表している．分子量が大きくなるに従い，液状，ワセリン状，固状と性状が異なる．いずれのマクロゴールも水溶性で，毒性が低いため，個々のマクロゴールの特長を生かして，軟膏基剤，坐薬基剤，錠剤のコーティング剤や錠剤用バインダーなどに使用されている．また，ポリエチレングリコール化された製剤は血中停滞率が高くなることもよく知られており，インターフェロンや生物学的製剤などに応用されている．本邦の経口腸管洗浄剤で使用されることが多いポリエチレングリコールはマクロゴール 4000 で，海外では分子量の異なる商品が使用されている．

日本アレルギー学会によるとアナフィラキシーとは「アレルゲン等の侵入により，複数臓器に全身性にアレルギー症状が惹起され，生命に危機を与え得る過敏反応」と定義され，またアナフィラキシーショックは「アナフィラキシーに血圧低下や意識障害を伴う場合」と定義される．致命的な薬物アナフィラキシーの発生率は 0.42 人/100 万人[1]との報告があり，致命的となり得ることを認識する必要があると考えられる．先述のアナフィラキシーの定義に従い，国内外の経口腸管洗浄剤のアナフィラキシーの報告を検索した．医学中央雑誌において「経口腸管洗浄剤」，「ポリエチレングリコール」，「アナフィラキシー」，「アレルギー」をキーワードに，PubMed で bowel preparation，polyethylene glycol，anaphylaxis，hypersensitivity をキーワードに 2017 年までの全期間で検索したところ，本症例を含め 9 例の報告を認めた（Table 3）．平均年齢は 50.6 歳で男性が 7 例，女性が 2 例であった．本邦では本症例の他に，2011 年のニフレック®による報告[2]と 2013 年のムーベン®による報告[3]の 2 例でアナフィラキシーを示している．海外では本邦で使用されていないポリエチレングリコール 3350 が多用されており，アナフィラキシーの報告は 1991 年以降で 6 例[4)~9)]であった．ショックは 9 例中 7 例に報告されており，重症のアナフィラキシーとなりやすい傾向があると考えられた．実際にアドレナリンを使用した症例は 9 例中 8 例であった．興味深い症例として Savitz らの報告[5]では，経口腸管洗浄剤内服後に蕁麻疹と呼吸困難などを訴えた患者が救急外来を受診し，抗ヒスタミン薬とプレドニゾロンの投薬を受け一旦改善した．しかし 20 時間後に舌の腫大をともない再受診しアドレナリンを含む投薬により改善したというもので，経過から 2 回目の症状は二相性アナフィラキシーと考えられる．二相性アナフィラキシーはアナフィラキシーの 1～20%[10]に発生するとされており，ポリエチレングリコールによるアナフィラキシーにおいても一般的なアナフィラキシーと同様に症状が一旦軽快した後の遅発反応にも注意すべきと考える．また Lee らの報告[9]では，経口腸管洗浄剤でのアナフィラキシーの 10 年前にまったく同じ製品で安全に腸管洗浄されていたことが確認されている．著者は患者がアナフィラキシーの直前に憩室炎となっ

Table 3. ポリエチレングリコールを含む経口腸管洗浄剤によるアナフィラキシーの報告例

No.	報告年	報告者	年齢	性別	症状	ショック	既往歴	アレルギー歴	アレルゲン
1	1991	Schuman E[4]	70	男性	呼吸困難	有	−	−	PEG3350
2	2011	羽田[2]	29	女性	全身の皮疹・顔面の腫脹・呼吸困難	無	なし	アレルギー性鼻炎	Macrogol 4000
3	2011	Savitz JA[5]	33	女性	蕁麻疹・披裂浮腫・呼吸困難・二相性アナフィラキシー	無	−	−	PEG
4	2013	樋口[3]	75	男性	全身の皮疹・意識障害	有	胃癌術後・腸閉塞	なし	Macrogol 4000
5	2013	Shah S[6]	52	男性	顔の紅潮・蕁麻疹・呼吸困難・意識障害	有	潰瘍性大腸炎	歯磨き粉や日焼け止めなどの PEG 含有物	PEG3350
6	2015	Lee SH[7]	39	男性	全身の皮疹・呼吸困難・めまい	有	なし	なし	PEG3350
7	2015	Gachoka D[8]	74	男性	首の紅斑・喉頭浮腫	有	心房細動・心不全・高血圧	なし	PEG3350
8	2016	Lee SH[9]	39	男性	息切れ・意識障害	有	憩室炎	軽度のアトピー性皮膚炎	PEG3350
9		本症例	44	男性	全身の蕁麻疹・呼吸困難	有	なし	松茸で蕁麻疹・鮑の肝でアナフィラキシー	Macrogol 4000

PEG：polyethylene glycol.

ていたことに注目し，腸管粘膜障害が経口腸管洗浄剤によるアナフィラキシーの素因となる可能性について言及している．同様に腸粘膜障害を持つ潰瘍性大腸炎でのアナフィラキシーの報告[6]があり，今後，粘膜障害との関連についての検討が期待される．

また注目すべきは，9 例中 5 例では経口腸管洗浄剤によるアナフィラキシー以前に特筆すべきアレルギー歴はなかったとみられる点である．先述のようにポリエチレングリコールは比較的身近な軟膏・薬剤や日用品にも使用されているにもかかわらず，アレルギー歴のない患者でも突如としてアナフィラキシーとして発症することがあり，注意が必要と考えられた．

皮膚アレルギー試験については 5 例で施行されている．うち 4 例ではポリエチレングリコールもしくはその製剤に対して陽性反応を示しており，アレルゲンの特定に寄与した．ポリエチレングリコールを含む経口腸管洗浄剤においてアレルギーをきたした症例は，ポリエチレングリコールへの抗原曝露を避けるために早期に専門医に紹介しプリックテストや皮内テストを行い，アレルゲンの確定を行うことが望ましいと考える．マクロゴール 4000 がアレルゲンと判明すれば，マクロゴール 4000 が使用されている薬剤に加え，マクロゴール 4000 が基剤，コーティングなどに使用されている薬剤の使用についても避け，類似薬で代用する必要があると考える．また，マクロゴールアレルギーの症例において異なる分子量のマクロゴールでのアレルギーの報告は認められないが，異なる分子量のマクロゴールについても可能であれば使用は避け，使用が必要な場合は事前にプリックテストを行うのが望ましい．薬剤にマクロゴールが含まれるかどうかは薬剤のインタビューフォームにより知ることが可能で，医薬品医療機器総合機構（PMDA）のホームページにて確認できる．

同様にPMDAのホームページにてマクロゴールを含む医薬品の検索がマクロゴールを検索語にすることで可能である．アナフィラキシーショックは致命的となり得るため，新規に開始する薬剤のマクロゴールの含有の有無についての確認を確実に行う必要があると考える．

結　語

経口腸管洗浄剤の添加物マクロゴール4000によるアナフィラキシーショックの1例を経験した．経口腸管洗浄剤によるアナフィラキシーショックは非常にまれであるが，認識しておく必要があると考えられた．

なお，本論文の要旨は第101回日本消化器病学会近畿支部例会（2014年10月，大阪）で報告した．

本論文内容に関連する著者の利益相反
：なし

文　献

1）Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, et al : Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010 : temporal patterns and demographic associations. J Allergy Clin Immunol 134 ; 1318–1328.e7 : 2014
2）羽田孝司，夏秋　優，山西清文：経口腸管洗浄剤ニフレックによるアナフィラキシーの1例．皮膚の科学　10 ; 199–202 : 2011
3）樋口大介，久志一朗：大腸内視鏡の前処置で使用した経口腸管洗浄剤（ポリエチレングリコール）にてアナフィラキシーショックを来した1症例．沖縄医学会雑誌　52 ; 37–40 : 2013
4）Schuman E, Balsam PE : Probable anaphylactic reaction to polyethylene glycol electrolyte lavage solution. Gastrointest Endosc 37 ; 411 : 1991
5）Savitz JA, Durning SJ : A rare case of anaphylaxis to bowel prep : a case report and review of the literature. Mil Med 176 ; 944–945 : 2011
6）Shah S, Prematta T, Adkinson NF, et al : Hypersensitivity to polyethylene glycols. J Clin Pharmacol 53 ; 352–355 : 2013
7）Lee SH, Cha JM, Lee JI, et al : Anaphylactic shock caused by ingestion of polyethylene glycol. Intest Res 13 ; 90–94 : 2015
8）Gachoka D : Polyethylene Glycol (PEG)-Induced Anaphylactic Reaction During Bowel Preparation. ACG Case Rep J 2 ; 216–217 : 2015
9）Lee SH, Hwang SH, Park JS, et al : Anaphylaxis to Polyethylene Glycol (Colyte®) in a Patient with Diverticulitis. J Korean Med Sci 31 ; 1662–1663 : 2016
10）Lieberman P : Biphasic anaphylactic reactions. Ann Allergy Asthma Immunol 95 ; 217–226 ; quiz 226, 258 : 2005

論文受領，2018年9月26日
受理，2018年11月4日

Anaphylactic shock secondary to the use of macrogol 4000 as a bowel cleanser : a case report

Shohei OUCHI[1)2)], Hideharu OGIYAMA, Shusaku TSUTSUI, Ayaka NASU, Kayo SETO, Masashi HORIKI, Tamana SANOMURA, Kazuho IMANAKA, Yoko MURAYAMA and Hiroyasu IISHI[1)]

[1)] *Department of Gastroenterology and Hepatology, Itami City Hospital*

[2)] *Department of Gastroenterology and Hepatology, NTT West Osaka Hospital*

A 44-year-old man was administered Niflec® containing macrogol 4000 as a bowel cleanser for colonoscopic examination. Immediately after ingestion, he experienced oral cavity discomfort and nasal congestion, followed by acute urticaria and presyncope. His systolic blood pressure and peripheral capillary oxygen saturation dropped to 66mmHg and 89%, respectively. Fluid infusion, as well as steroid and epinephrine administration, improved his symptoms. Skin prick tests were then performed using Niflec®, macrogol 4000, and Actosin® ointment (containing macrogol 4000), all of which were positive. Therefore, the patient was diagnosed with anaphylactic shock caused by macrogol 4000 included in Niflec®. Macrogol present in bowel cleansers used for colonoscopy rarely causes anaphylactic shock. However, clinicians need to be mindful of this risk. Prompt and appropriate treatment is needed should this condition occur.