

폴리에틸렌글리콜 3350에 의한 즉시형 과민반응 1예

이승은^{1,2}, 김주영^{1,3,4}, 이서영^{1,4,5}, 김수정^{1,6}, 강혜련^{1,3,4}

¹서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역학연구소, ²양산부산대학교병원 호흡기알레르기내과, ³서울대학교병원 지역약품안전센터, ⁴서울대학교 의과대학 내과학교실, ⁵한림대학교 강동성심병원 내과, ⁶경북대학교 의과대학 내과학교실

Immediate hypersensitivity reaction to polyethylene glycol 3350

Seung-Eun Lee^{1,2}, Ju-Young Kim^{1,3,4}, Suh-Young Lee^{1,4,5}, Su-Jeong Kim^{1,6}, Hye-Ryun Kang^{1,3,4}

¹Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul; ²Respirology and Allergy Clinic, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan; ³Regional Pharmacovigilance Center, Seoul National University Hospital, Seoul; ⁴Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ⁵Department of Internal Medicine, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, Seoul; ⁶Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Polyethylene glycol (PEG) 3350 is the main ingredient of oral solutions for bowel preparation prior to colonoscopy. This high-molecular-weight PEG has shown a low incidence of adverse reactions because of its low absorption via the intestine. Systemic allergic reactions to PEG solution are very rare, and only 10 cases have been reported in the literature worldwide. We experienced a case of immediate hypersensitivity reaction to PEG 3350. A 35-year-old male patient was prescribed PEG 3350 solution for colonoscopy. After ingestion of 2.5 pack (55 g of PEG 3350 powder), he began to show urticaria on both arms and trunk, and swelling in the lips. Symptoms resolved over the next few hours without any treatment. Skin prick and intradermal tests with PEG 3350 showed positive responses to both test. We also performed oral provocation tests with PEG 3350. Thirty minutes after ingestion of 2.5 g of PEG 3350 powder, the patient presented with mild urticaria and angioedema. Finally he was diagnosed with immediate hypersensitivity reaction by PEG 3350. The patient underwent colonoscopy after preparation with sodium phosphate solution without any adverse reactions. We herein report the first case of PEG 3350-induced immediate hypersensitivity reaction confirmed by skin and oral provocation tests in Korea. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:307-309)

Keywords: Immediate hypersensitivity, Polyethylene glycols, Skin tests

서 론

코리트에프산(TAEJOON Pharm, Seoul, Korea)은 국내에서 매우 흔하게 사용되는 대장내시경 전처치용 완하제로 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol, PEG) 3350 420 g, 염화나트륨 11.2 g, 염화칼륨 1.48 g, 탄산수소나트륨 5.72 g을 포함하고 있다. PEG 전해질 용액은 대장내시경 전처치용 완하제로 이용 시 4%~31% 환자에서 복통, 오심, 구토, 어지럼증을 보일 수 있으며 심각한 부작용의 발생은 드물다.¹⁾ 이 약제의 주요 성분인 PEG 3350은 3,350 Da의 고분자량 PEG로 이전 연구에 따르면 정맥투여 시 대사되지 않고 소변으로 배설되며 경구투여 시 0.06% 만이 소변에서 측정되어 장점막을 통한 흡수량은 매우 적다.²⁾ 대장내시경 전처치용 PEG 전해질

용액에 의한 전신 과민반응은 매우 드물며 전 세계적으로 10예만이 보고되었다.³⁻¹⁰⁾ 저자들은 코리트에프산 복용 후 과민반응을 보인 환자에서 PEG 3350을 이용한 피부시험과 경구유발시험에 동시에 양성을 보인 증례를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

환자: 32세 남자, 강 ○ ○

주소: 전신 두드러기 및 입술 부종

현병력: 환자는 2년 전 시행한 대장내시경에서 용종절제술을 받았고 경과 관찰을 위해 대장내시경을 시행할 예정이었다. 대장내시경 전처치를 위해 검사 전일 코리트에프산 분말 2.5포(55.17 g/포)를

Correspondence to: Hye-Ryun Kang <http://orcid.org/0000-0002-2317-4201>

Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: +82-2-2072-0820, Fax: +82-2-742-3291, E-mail: helenmed@snu.ac.kr

• This study was supported by a grant from Ministry of Food and Drug Safety to operation of the Regional Pharmacovigilance Center in 2015.

Received: May 14, 2015 Revised: May 26, 2015 Accepted: May 26, 2015

© 2015 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
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/>).

물 500 mL에 희석하여 복용하였고, 한 시간 후 전신 두드러기와 입술 부종이 발생하였다. 증상은 특별한 치료 없이 수 시간 후 호전되었다. 이후 원인 확인을 위해 알레르기내과 외래를 방문하였다.

과거력: 환자는 2년 전 대장내시경 시행 시에는 전처치로 인산나트륨 용액을 복용하였고 당시에는 특별한 증상이 발생하지 않았다. 그 외 특이 병력이나 알레르기 질환 병력, 약물 부작용에 대한 과거력은 없었다.

사회력: 특이 사항 없었다.

진찰 소견: 외래 방문 당시 특별한 증상을 호소하지 않았으며 신체 검진상 특이 소견은 발견되지 않았다.

검사 소견: 외래 방문 당시 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 $6,790/\text{mm}^3$ (중성구 63.5%, 림프구 28.6%, 호산구 1.4%), 혈색소 17.0 g/dL, 혈소판 $351,000/\text{mm}^3$ 였으며 일반화학검사는 정상 소견이었다. 총 면역글로불린 E는 2,160 U/mL, 흔한 식품 항원에 대한 피부단자시험에서 모든 항목에 음성이었다.

피부시험 및 경구유발시험: PEG 3350으로 피부단자시험 및 피내시험을 시행하였다. 양성대조액으로 히스타민을, 음성대조액으로 생리식염수를 사용하였다. 분말 형태의 PEG 3350을 phosphate buffered saline에 녹여 100 mg/mL의 농도로 피부단자시험을 시행하였고, 1:100으로 희석한 1 mg/mL의 농도로 피내시험을 시행하였다. 피부단자시험에서 히스타민에 4.0 mm×4.0 mm 팽진, PEG 3350에 4.0 mm×2.0 mm 팽진을 보였다. 피내시험에서는 홍반을 동반한 9 mm×8 mm 팽진을 보여 양성으로 판정하였다(Table 1, Fig. 1). PEG 과민반응 병력이 없는 정상인 2명에게 동일한 농도로 피부시험을 시행하였으며 모두 음성 반응을 보임을 확인하였다.

확진을 위하여 환자의 동의를 얻은 후 경구유발시험을 시행하였다. PEG 3350을 2.5 g 복용하고 10분 후 가려움증을 동반한 두드러기가 팔과 등에 발생하였고 30분 경과 후 입술 부종이 관찰되었다. 증상은 특별한 치료 없이 60분 경과 시 호전되었다.

예방 및 경과: 환자는 대장내시경 전처치용 완하제로 PEG 3350은 사용을 금지하고 대신 인산나트륨 제제를 사용하도록 교육하였다. 인산나트륨 제제로 전처치에는 별다른 유해반응을 보이지 않았다.

Table 1. Skin test results using PEG 3350

Test	Wheal (mm)	Flare (mm)
Skin prick test		
Histamine	4.0×4.0	5.0×5.0
Saline	0×0	0×0
PEG 3350 (100 mg/mL)	4.0×2.0	5.0×3.0
Intradermal test		
Saline	No increase	0×0
PEG 3350 (1 mg/mL)	9.0×8.0	15.0×15.0

PEG, polyethylene glycol.

고찰

PEG는 비이온성 친수성 중합체로 분자량에 따라 액상과 고체상으로 나뉘며 저분자량 PEG (1,000 Da 미만)는 액상, 고분자량 PEG (1,000 Da 이상)는 상온에서 고체 형태로 유지된다.¹¹⁾ PEG와 공유 결합된 약물은 정맥으로 투여하면 면역반응은 일으키지 않고 구조적으로 안정화되어 체내에 오래 머무르면서 표적 기관에 작용할 수 있다.¹²⁾ 이러한 장점으로 인해 많은 정제와 주사제에 PEG가 첨가제로 이용되고 있다.^{10,12)} 또한 PEG는 소수성 물질과 결합 시 계면활성제로 작용할 수 있어 치약, 샴푸, 비누, 로션, 크림 등의 다양한 위생 용품과 화장품에 포함되어 있다.¹²⁾

PEG가 다양한 약제에 사용된 초기에는 체내에서 면역학적으로 불활성화되어있는 것으로 추정하였으나 이후 정제나 주사제에 포함된 PEG에 의한 전신 두드러기나 아나필락시스, 외용제에 포함된 PEG에 의한 접촉성 피부염 등이 보고되어 면역반응을 일으킬 수 있음이 확인되었다.¹²⁾

정맥 투여된 PEG에 의한 과민반응은 보체 활성화에 따른 것으로 추정되기도 하나 그 기전은 명확히 알려진 바 없다.¹²⁾ PEG 단독, 혹은 단백질과 결합한 상태에서 합텐으로 작용하여 IgE 매개 면역반응을 일으킬 수도 있는 것으로 보고되었다.¹²⁾ 고분자량 PEG가 포함된 스테로이드 주사제 투여 후 아나필락시스를 보인 환자에서 피부단자시험과 히스타민 분비시험을 통해 IgE 매개 과민반응의 가능성이 높음을 증명된 보고가 있다.¹³⁾ 또한 PEG가 포함된 다수의 약제와 비누, 면도 크림 등에 과민 반응을 보인 환자에서 피부단자시험과 호염기구 활성화 시험을 통하여 IgE 매개 과민반응의 기전이 확인되었다.¹⁴⁾ 외용제에 포함된 PEG에 의한 접촉성 피부염은 이미 많은 증례에서 보고되었고 첩포검사를 통해 확인 가능한 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾

3,350 Da 또는 4,000 Da 고분자량 PEG는 경구로 다량 투여하면 완하 효과가 있어 대장내시경 전처치용 완하제로 사용된다. 경구로 투여할 경우 분자량이 낮은 PEG는 장관에서 흡수될 수 있으나, 고분자량 PEG는 매우 소량만이 흡수되며 흡수된 PEG는 대사되지 않고 소변으로 배설된다.⁶⁾ 4,000–6,000 Da의 고분자량 PEG는 동

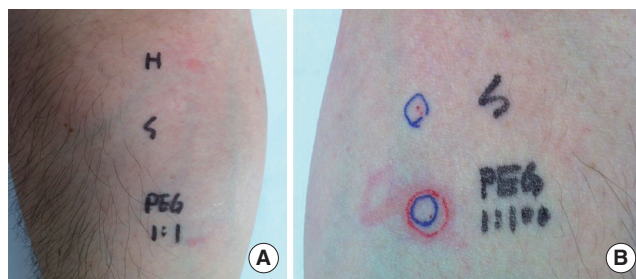


Fig. 1. Photos of skin tests using polyethylene glycol (PEG) 3350. Positive responses were observed in prick test (A) and intradermal test (B). H, histamine; S, saline.

물 실험에서 5시간 관찰 시에 장관을 통해 흡수되지 않았고 1,000 Da의 경우 2% 정도만이 흡수되었다.¹²⁾ PEG 3350의 경우 정맥투여 시 대사되지 않고 소변으로 배설되며 경구투여 시 0.06%만이 소변에서 측정된다고 알려져 있어 장점막을 통한 흡수량은 매우 적을 것으로 추정되나 이러한 적은 양도 과민반응을 일으키기에는 충분한 것으로 보인다.²⁾

대장내시경 전처치용 완하제에 포함된 PEG에 대한 과민반응은 1991년 최초 보고된 증례와 2002년 국내 한 개의 증례를 포함하여 전세계적으로 10건이 보고되었다.^{3,6)} 이 중 두 개의 연구만이 확진을 위해 피부시험 또는 유발시험을 시행하였다.^{8,10)} Shah 등¹⁰⁾은 PEG 3350이 포함된 대장내시경 전처치용 완하제에 과민반응이 있었던 환자에서 고분자량 PEG에 대한 피부단자시험 양성을 확인하여 IgE 매개 즉시형 과민반응을 확인하였다. 본 증례 역시 PEG 3350을 이용한 피부단자시험, 피내시험에서 양성 반응을 보여 IgE 매개 즉시형 과민반응을 증명하였다. 본 증례의 피내시험에서 위음성 여부를 감별하기 위한 양성대조군으로 히스타민에 대한 반응을 확인하지는 않았으나, 시험약에 대한 양성 반응을 보였기 때문에 검사 결과를 해석할 수 있었고, 이후 시행한 경구유발시험 양성을 보여 PEG에 의한 반응을 확진하였다.

궤양성 대장염과 소장결절성 림프양 증식증(jejunal nodular lymphoid hyperplasia) 환자에서 발생한 PEG 과민반응 증례들에서는 장점막 손상과 이에 따른 PEG 흡수 증가가 과민반응 발생에 영향을 미쳤을 것으로 추정하였다.^{10,15)} 본 증례의 환자에서는 대장 용종 외 장점막 손상을 동반할 만한 다른 대장 질환은 없었던 경우로 장점막 손상 없이도 PEG 과민반응이 발생할 수 있음을 시사한다.

대장내시경 전처치용 완하제의 경우 장관을 통한 흡수량이 매우 적은 것으로 알려져 있으나 과민반응을 일으킬 수 있고, 다양한 약제에 포함되어 있는 PEG의 경우 과민반응 유발이 가능하나 성분 정보에는 표시되지 않으므로 약물 과민반응의 진단 시 PEG 과민반응에 대한 가능성을 고려해야 한다. 저자들은 대장내시경 전처치용 완하제 복용 후 두드러기를 보인 환자에서 약제에 포함된 고분자량 PEG 3350에 대한 즉시형 과민반응을 피부시험, 경구유발시험 양성으로 확진하여 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Marshall JB, Pineda JJ, Barthel JS, King PD. Prospective, randomized trial comparing sodium phosphate solution with polyethylene glycol-electrolyte lavage for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc* 1993;39:631-4.
2. Brady CE 3rd, DiPalma JA, Morawski SG, Santa Ana CA, Fordtran JS. Urinary excretion of polyethylene glycol 3350 and sulfate after gut lavage with a polyethylene glycol electrolyte lavage solution. *Gastroenterology* 1986;90:1914-8.
3. Schuman E, Balsam PE. Probable anaphylactic reaction to polyethylene glycol electrolyte lavage solution. *Gastrointest Endosc* 1991;37:411.
4. Brullet E, Moron A, Calvet X, Frias C, Sola J. Urticarial reaction to oral polyethylene glycol electrolyte lavage solution. *Gastrointest Endosc* 1992;38:400-1.
5. Stollman N, Manten HD. Angioedema from oral polyethylene glycol electrolyte lavage solution. *Gastrointest Endosc* 1996;44:209-10.
6. Lee JS, Chae HS, Chung WC, Kim SS, Song HJ, Lee KM, et al. Urticaria reaction by oral polyethylene glycol ingestion. *Korean J Gastrointest Endosc* 2002;24:299-301.
7. Assal C, Watson PY. Angioedema as a hypersensitivity reaction to polyethylene glycol oral electrolyte solution. *Gastrointest Endosc* 2006;64:294-5.
8. Anton Girones M, Roan Roan J, de la Hoz B, Sanchez Cano M. Immediate allergic reactions by polyethylene glycol 4000: two cases. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36:110-2.
9. Savitz JA, Durning SJ. A rare case of anaphylaxis to bowel prep: a case report and review of the literature. *Mil Med* 2011;176:944-5.
10. Shah S, Prematta T, Adkinson NF, Ishmael FT. Hypersensitivity to polyethylene glycols. *J Clin Pharmacol* 2013;53:352-5.
11. Co-Minh HB, Demoly P, Guillot B, Raison-Peyron N. Anaphylactic shock after oral intake and contact urticaria due to polyethylene glycols. *Allergy* 2007;62:92-3.
12. Knop K, Hoogenboom R, Fischer D, Schubert US. Poly(ethylene glycol) in drug delivery: pros and cons as well as potential alternatives. *Angew Chem Int Ed Engl* 2010;49:6288-308.
13. Wenande EC, Skov PS, Mosbech H, Poulsen LK, Garvey LH. Inhibition of polyethylene glycol-induced histamine release by monomeric ethylene and diethylene glycol: a case of probable polyethylene glycol allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1425-7.
14. Bommarito L, Mietta S, Nebiolo F, Geuna M, Rolla G. Macrogol hypersensitivity in multiple drug allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:542-3.
15. Zhang H, Henry WA, Chen LA, Khashab MA. Urticaria due to polyethylene glycol-3350 and electrolytes for oral solution in a patient with jejunal nodular lymphoid hyperplasia. *Ann Gastroenterol* 2015;28:148-50.