



저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#) 

2012년 8월
석사학위 논문

2012년 8월

석사학위논문

단일 대학병원에서의
약물유해반응의
보고 및 임상양상

단일 대학병원에서의
약물유해반응의
보고 및 임상양상

조선대학교 대학원

의학과

나용섭

나용섭

단일 대학병원에서의
약물유해반응의
보고 및 임상양상

Reporting and Clinical Manifestations of
Adverse Drug Reactions
in a Single University Hospital

2012년 8월 24일

조선대학교 대학원

의학과

나용섭

단일 대학병원에서의
약물유해반응의
보고 및 임상양상

지도교수 권 용 은

이 논문을 의학 석사학위신청 논문으로 제출함

2012년 4월

조 선 대 학 교 대 학 원

의 학 과

나 용 섭

나용섭의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교 수 이승일 (인)

위 원 조선대학교 부교수 윤성호 (인)

위 원 조선대학교 조교수 권용은 (인)

2012년 5월

조 선 대 학 교 대 학 원

목 차

Abstract	iv
I. 서론	1
II. 대상 및 방법	3
III. 결과	6
IV. 고찰	8
V. 결론	12
VI. 요약	13
참고문헌	14

표목차

Table 1	16
Table 2	17
Table 3	18
Table 4	19

도목차

Figure 1	20
Figure 2	21
Figure 3	22
Figure 4	23
Figure 5	24

ABSTRACT

Reporting and Clinical Manifestations of Adverse Drug Reactions in a Single University Hospital

Na Yong Sub

Advisor : Prof. Yong Eun Kwon, M.D.

Department of Medicine

Graduate School of Chosun University

Background: Adverse Drug Reaction(ADR), which is any noxious, unintended, and undesired effect of a drug, became a cause which induced from disease progression to critically, the death and increased hospital admission, hospital lengths of stay and hospital cost. Then, currently, about twenty regional pharmacovigilance center was found. However, there have been only a few data on the clinical manifestations of ADR in Korea. This study was designed to investigate the reporting and clinical manifestations of ADRs reported from a single university hospital.

Methods: We included the patients with ADRs reported from a regional pharmacovigilance center of Chosun University Hospital between January 2011 and December 2011. We analysed clinical manifestations of ADRs that both Naranjo's probability scale and WHO-UMC(The World Health Organization-Uppsala Monitoring Center) causality categories were satisfied with over possible probability.

Results: Nine hundred and eighty-three ADRs were reported in 713 patients based on both Naranjo's scale and WHO-UMC criteria. Most of ADRs (75%) were reported by nurses and hemato-oncology. The most common clinical

manifestations of ADRs were gastrointestinal symptoms (46.5%), followed by systemic symptoms(17.0%), and neuropsychiatric (12.2%). The most common causative drugs were analgesics (31.2%), followed by anti-cancer drugs (25.7%), anti-infective drugs(18.7%).

Conclusions: Nurses reported ADRs more than doctors. The most common causative drugs which induced adverse drug reactions were analgesics and the leading clinical features were gastrointestinal symptoms. We suggest that it will be helpful for diagnosis, treatment and prevention of adverse drug reaction through known causative drug and clinical manifestations that analyzed ADRs reported by regional pharmacovigilance center.

Key words: Adverse drug reaction reporting systems, Clinical manifestations

I. 서론

약물유해반응(adverse drug reactions, ADR)이란 WHO(세계보건기구)에서는 “의 약품을 질병의 예방, 진단, 치료 또는 생리기능의 조절을 위해 인체에 상용량을 투 약했을 때 발생하는 인체에 유해하며 의도하지 아니하는 반응”으로 정의하였다. 우리나라 식품의약품안전청(식약청)에서는 약물유해반응이란 의약품 등을 정상적으로 투여하였을 때 발생한 해롭고 의도하지 않은 반응으로 해당 의약품과의 인과관계 를 배제할 수 없는 경우로 정의하고 있다.[1]

최근 새로운 약물 개발 및 인구의 노령화로 인해 질병에 대한 약물 사용 증가로 인해 많은 환자들이 약물 부작용으로 질병악화와 심하게는 환자의 사망에 이르며, 입원기간의 연장 및 의료비 증가를 초래하는 원인이 되고 있다. 1998년 미국 전 역의 병원을 대상으로 수행된 39개의 연구들을 근한 메타-분석이 보고되었는데 약 물유해반응은 일반인의 7%이상, 입원환자의 10-20%, 외래환자의 25%정도에서 발생하였으며, 이중 치명적인 반응은 0.32%가 발생하였는데, 미국인의 사망원인 중 6번째에 해당하였고 이는 임상적으로 매우 중요함을 시사하고 있다.[2] 또한 약물유해반응의 30-50%는 사전에 예방이 가능한 것으로 밝혀진 바 있다.[3]

미국에서는 1960년대 탈리도마이드에 의한 기형아 발생으로 인해 약물유해반응 에 대한 관심이 커지면서 자발적 부작용 신고 시스템이 구축되었고 미국의 FDA는 1966년부터 신고를 받아 2002년까지 약 1,200만건이 접수되었다.[4] 반면 우리나라 정부는 1985년 ‘의약품 등 안전성 정보처리규정’을 제정하였고 1988년도에 전 국적으로 약국과 병원 총 376개소 약물부작용 모니터링 기관을 지정하여 자발적으 로 부작용을 신고하도록 하였다. 이후 이를 활성화 하기 위하여 수 차례 시스템 및 정책을 수정하였으나 2006년도 2,467건이 보고되었다. 이는 2000년도 초반 200-300건수에 비하면 매우 증가한 것이나 다른 선진국과 비교하면 매우 낮은 보 고율이다. 이후 해당병원 및 인근 지역의 약물유해반응 사례를 수집하고 부작용과 관련된 가능한 원인 약물의 인과관계를 일차적으로 판단하고 식약청에 보고하는 역할을 수행할 기관과 시스템의 필요성이 대두되었다. 2006년 의약품 등 안전관리 사업으로 지역약물 감시센터관련 연구사업을 진행하면서 수도권의 서울대학병원, 신촌 세브란스병원, 아주대학교병원이 지정되었고, 이후 지역약물감시센터 9개로 확대되었고 현재까지 20여 개 감시센터가 운영되고 있다.[5] 지역약물감시프로그 램을 통하여 실제 임상상황에서 발생하는 각각의 약물 부작용 빈도를 도출할 수

있어서 신뢰할 수 있는 복약지도문을 만드는 데 크게 기여할수 있으며, 일반 시민의 잘못된 약물부작용 개념을 시정하는 지름길로 생각되며, 환자-의료인 간의 신뢰를 구축하는 데 기여하여 우리 사회의 의료소비 수준을 한단계 올릴 수 있을 것으로 기대하고 있다.[6]

약물감시사업을 통하여 많은 보고가 이루어지고 있으나, 실제로 이 자료들을 바탕으로 약물유해반응의 임상양상을 분석하는 작업이나 연구는 아직 부족한 상황이다. 현재까지 Kim 등[7]과 Rew 등[8]이 단일 3차 의료기관에서 수집한 약물 유해반응의 양상분석에 대한 연구를 보고한 바 있다.

이를 바탕으로 저자는 약물유해반응 발생의 감지 및 진단, 치료, 그리고 예방을 유도하고자, 지난 1년간 조선대학교 병원에 입원 또는 외래 진료를 받은 환자들 중 지역약물감시센터를 통해 보고된 약물유해반응의 원인 약물 및 임상양상을 분석하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

2011년 1월부터 2011년 12월까지 입원 또는 외래 환자들 중 약물유해반응으로 조선대학교병원 지역약물감시센터에 보고된 환자들을 대상으로 평가 하였다.

2. 약물유해반응의 보고 및 수집 방법

약물유해반응 보고는 직접보고 방법으로 보고자가 직접 환자의 약물유해반응을 보고 전산화 처방전달 및 전자의무 기록지 시스템을 통해 보고하였다. 약물유해반응이 의심된 환자의 전산화 처방전달 시스템에 약물유해반응을 보고 및 의뢰할 수 있는 원내 약물유해반응 모니터링 전산시스템을 개발하여 설치하였다. 약물유해반응의 보고는 환자이름, 성별, 나이, 보고자, 진단명, 주호소, 현병력, 의심약물, 성분명/상품명/첨가제, 용법/용량, 투여기간, 투여시작-발현시간, 약제투여 과거력, 병용약제, 보고일시, 증상발현일, 계통별 약물유해반응, 과거력, 가족력, 급성기 검사 소견 및 경과 및 조치를 입력하도록 하였다(Figure 1). 이 중 입원 시 진단명, 증상 발현일, 계통별 약물유해반응, 약제투여 과거력 및 의심 약물을 필수로 입력하도록 하였다. 보고된 약물유해반응은 지역약물감시센터로 접수되어 약국과 알레르기 내과 내에서 각각 의심약물의 유해반응에 대한 문헌조사와 함께 인과성 평가 하며 보고서와 회신서를 작성하였고 자문위원의 재검토 이후 식품의약품안전청에 보고 하였다.

3. 약물유해반응의 정의 및 인과성 평가 방법

약물유해반응이란 식품의약품안전청에 따라 의약품 등을 정상적으로 투여하였을 때 발생한 해롭고 의도하지 않은 반응으로 해당 의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우로 정의하였고, 약물과 유해반응 간의 인과성은 Naranjo's adverse drug reaction probability scale[9]과 World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre(WHO-UMC) causality categories[10]에 따라 각각 평가 하였다.

Naranjo's scale은 10개의 질문에 대한 대답(예, 아니오, 잘 모름)에 각각 점수를 매기는 방식으로 총합계한 점수를 이용해 명백히 관련이 있음(definite), 상당히 관련이 있음(probable), 관련이 있을 가능성이 있음(possible), 관련여부가 의심스러움(doubtful)으로 분류하였다.

WHO-UMC 지표는 약물유해반응의 시간적 인과관계, 약물 투여 중단 및 재투여에 대한 반응, 다른 원인들과의 개연성비교 등에 대한 평가를 토대로 확실함(certain), 상당히 관련 있음(probable/likely), 가능성 있음(possible), 무관함(unlikely), 평가 곤란(conditional/unclassified), 평가 불가(unassessable/unclassified)로 분류하였다.[11]

본 연구에서는 Naranjo's scale 과 WHO-UMC 지표에서 모두 가능성 있음 이상(possible)으로 평가된 건수에 대해서만 약물유해반응의 인과성이 있는 것으로 판단하고 분석하였다. 또한 약물유해반응의 Naranjo's scale와 WHO-WMC 지표의 평가의 일치율(agreement)을 구하고, 평가지표간의 상관관계를 분석하였다.

약물유해반응 중에서 중증유해사례(Serious Adverse Event)를 분석하였는데, 중증유해사례란 첫째, 사망 및 생명을 위협하는 경우(환자가 그 사건의 발생시점에서 죽음의 위협에 놓여 있는 경우), 둘째, 지속적 또는 의미 있는 불구하고 기증저하를 초래한 경우, 셋째, 입원을 요하거나 입원한 환자의 입원 연장, 넷째, 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우, 다섯째, 간수치 상승이나 절대중성구수치 감소 등의 기타 의학적으로 중요한 상황 등으로 정의하였다. 유의한 약물유해반응 중 중증유해사례를 분석하였다.

4. 원인약물의 분류 및 약물유해반응 증상 분류

원인 약물은 American Hospital Formulary Service Drug Information[12]을 참고하여 비스테로이드 항염증약물(non-steroidal antiinflammatory drug, NSAID), 항감염제(anti-infective agents), 조영제(radiocontrast media), 항히스타민제(antihistamine), 항암제(antineoplastic agents), 심혈관약물(cardiovascular drugs), 중추신경약물(central nervous system agents), 전해질, 칼로리, 수분균형약물(electrolyte, caloric, and water balance drugs), 호흡기약물(respiratory agents), 소화기약물(gastrointestinal drugs), 혈청, 독소, 백신(serums, toxoids, vaccines), 마취제(anesthetics), 스테로이드(steroids), 피부 및 점막 약물(skin and mucous membrane agents), 비타민(vitamins), 진통제(analgesics), 기타 약물로 분류하였다. 기타 약물에는 상기 분류에 포함되지 않는 약물을 포함하였다.

약물유해반응 증상은 계통별로 분류하였는데, 피부증상(발진, 가려움, 두드러기, 안면홍조, 피부변색, 탈모, 다모, 혈관부종, 스티븐 존슨 증후군), 신경정신증상(어지러움, 두통, 실신, 의식저하, 혼미, 졸림, 떨림, 약물남용, 경련, 감각이상, 추체외로증상, 불면, 파킨슨증상, 섬망, 정좌불능, 정신병증, 보행장애, 시각장애), 소화기

증상 (구토, 변비, 복부팽만, 복통, 설사, 소화불량, 욕지기, 혈변), 전신증상(발열, 발한, 아나필락시스, 안면부종, 말초부종, 전신부종, 오한, 혈관염, 쇠약), 호흡기증상(기침, 호흡곤란, 쌉쌉거림), 심혈관증상 (흉통, 고혈압, 심계항진, 부정맥, 저혈압), 간독성(정상범위를 초과한 간효소 수치, 황달), 혈액증상(온혈구감소증, 혈소판 감소증, 호산구증가증, 호중구감소증), 근골격증상(근경련, 마비, 근육통), 이비인후과 및 안과 증상(구강궤양, 입마름증, 충혈, 구강 칸디다증), 내분비증상(쿠싱증후군), 신요로증상(요저류, 크레아티닌 혈중 증가) 및 기타증상으로 분류하였다.[8]

5. 분석

기술통계를 사용하여 환자 수 또는 건수 및 백분율로 표시하였고, Naranjo's scale과 WHO-UMC 지표의 평가의 일치율을 구하고, 스피어만 상관계수 (Spearman rank coefficient)를 이용해 이들 평가지표간의 상관관계를 분석하였다.

통계분석은 SPSS (Statistical Package for the social sciences, for windows version 17.0) 프로그램을 이용하였다.

III. 결과

1. 유의한 약물유해 반응 건수와 환자들의 일반적인 특징

전체 727예 환자에서 총 1009건이 보고되었다. Naranjo's scale과 WHO-UMC 지표에서 모두 가능성 있음을 보인 약물유해반응은 713예(98%) 환자에서 989건(98.4%) 발생하였다. Naranjo's scale 방법에 따라 평가하였을 때 명백히 관련이 있음 35건(3.5%), 상당히 관련이 있음 575건(56.9%), 관련이 있을 가능성이 있음 394건(39.4%), 관련여부가 의심스러움 5건(0.4%)으로 상당히 관련이 있음이 대부분 이었다. WHO-UMC 기준에 따라 분류 하였을 때는 확실함이 45건(4.5%), 상당히 관련 있음 706건(70.0%), 가능성 있음 239건(23.6%), 무관함 14건(1.4%), 평가 곤란5건(0.4%), 평가 불가 0건(0%)으로 상당히 관련 있음이 가장 많았다.

Naranjo's scale 분류상 상당히 관련이 있음에 해당하는 575건 중에는 WHO-UMC 분류상 확실함이 18건(3.1%), 상당히 관련 있음 522건(90.7%), 가능성 있음 34건(5.9%), 무관함 1건(0.1%)으로 상당히 관련 있음이 대부분 이었다. WHO-UMC 분류상에서 상당히 관련 있음에 해당하는 706건수를 Naranjo's scale 에 따라 분류하였을 때는 명백히 관련이 있음이 13건(1.8%), 상당히 관련이 있음 이 522건(73.9%), 관련이 있을 가능성이 있음 170건(24%)로 Naranjo's scale와 같이 상당히 관련이 있음이 대부분을 차지하였다. WHO-UMC 지표에서의 평가 곤란과 평가 불가를 제외한 후 Naranjo's scale간의 결과를 Spearman 상관계수로 분석한 바, 상관계수는 0.581($p=0.01$), 일치율은 751건(74.4%)이었다(Table 1).

환자군의 평균 연령은 53.6 ± 17.3 세였고, 남성은 331예에서 452건(45.7%)으로 연령은 54.1 ± 17.4 세, 여성은 382예에서 537건(54.3%)으로 연령은 53.1 ± 17.2 세였다. 12세 미만 소아는 7예에서 7건(0.7%) 보고되었고, 65세 이상 노인은 206예에서 295건(29.8%) 보고되었다. 연령대 별 비율은 0~10세에서 0.5%, 11~20세에서 4.3%, 21~30세에서 7.6%, 31~40세에서 9.4%, 41~50세에서 14.8%, 51~60세에서 23.4%, 61~70세에서 22.3%, 71~80세에서 14.7%, 81~90세에서 2.7%였고 91~100세에서는 0.2%였다(Table 2). 환자 당 약물 유해반응 발생 건수를 보면, 환자당 1건의 약물유해반응은 560예(77%)에서 보고되었고, 2건 이상의 약물유해반응은 167예(22%)에서 보고되었다. 과거에 발생한 약물유해반응은 집계 되지 않았으며, 약물유해반응으로 인한 사망은 없었다.

2. 약물유해반응 보고자 및 진료과별 보고 건수

약물유해반응의 보고는 의사에 의해 236건(23.9%), 간호사에 의해 742건(75.0%), 약사에 의해 11건(1.1%)이 보고되었다(Figure 2). 약물유해반응의 보고를 진료과 별로 분류하였을 때, 혈액종양내과 보고가 256건(25.9%)으로 가장 많았고, 다음으로 정형외과 192건(19.4%), 알레르기내과 88건(8.9%)순 이었다(Figure 3).

3. 약물유해반응 증상과 원인 약물

약물유해반응증상은 소화기증상이 950건(46.5%)로 가장 많았고 다음으로 전신증상 349건(17.0%), 신경정신증상 251건(12.2%), 피부증상 218건(10.6%), 근골격증상 80건(3.9%), 혈액증상 46건(2.2%), 간독성 44건(2.2%), 심혈관증상 36건(1.7%), 이비인후과 및 안과증상 26건(1.2%), 호흡기증상 24건(1.1%), 신요로증상 5건(0.2%), 기타 13건(0.6%)이었다(Table 3).

원인 약물은 진통제가 326건(31.2%)로 가장 많았고, 다음으로 항암제 269건(25.7%), 항감염제 196건(18.7%), NSAIDs 41건(3.9%), 호흡기계약물 33건(3.1%), 소화기약물 28건(2.6%), 조영제 22건(2.1%), 심혈관약물 18건(1.7%), 중추신경계 약물 15건(1.4%), 스테로이드 14건(1.3%), 혈청, 독소 또는 백신 12건(1.1%), 비타민 11건 (1.0%), 항히스타민제 9건 (0.8%), 비뇨생식기계 8건(0.7%), 전해질, 칼로리, 수분균형약물 6건(0.5%), 마취제 4건 (0.3%), 기타 32건(3.0%) 이었다 (Table 4).

보고 과에서 중앙혈액내과가 가장 많았고 사용한 약제 중에 진통제가 가장 많았으며, 이 중 아편유사체가 가장 많았다. 또한 항암제에는 알킬레이션 제제와 항대사 제제가 많았고, 항감염제에는 세팔로스포린, 항결핵제, 퀴놀론 계열 항생제가 대부분이었으며, NSAIDs는 아스피린이 대부분이었다.

중증유해사례는 총 989건중 70건(7%)가 보고 되었으며, 원인 약물로는 항암제 24건, 항감염제 23건, 진통제 5건 이었고(Figure 4), 약물유해반응 증상으로는 전신증상 29건, 혈액학적증상 26건, 간독성 17건 순 이었다(Figure 5).

IV. 고찰

본 연구에서는 단일 대학병원에서 지역약물감시센터에 자발적으로 보고된 것을 바탕으로 약물유해반응의 인과성 판단지표의 비교와 원인약물 및 임상양상에 대해 분석하였다. Naranjo's scale과 WHO-UMC 지표간의 높은 일치율과 상관관계가 있음이 관찰되었다. 보고된 환자 중 여성이 많았으며, 자발적 보고자로는 간호사가 의사보다 많았고, 진료과 별로는 혈액종양내과가 많았다. 원인약물로는 진통제, 항암제, 항감염제가 많았고, 임상증상으로는 소화기 증상, 전신증상, 신경정신증상이 많이 관찰되었다.

약물유해반응의 평가는 주로 약물과 증상의 인과관계 평가를 통하여 이루어 지며 이때 객관성을 확보하기 위하여 알고리즘이 사용되고 있다. 인과관계 평가를 위한 알고리즘은 오랜시간 연구되어 왔으며, 그 종류 또한 다양하다. 현재 사용되고 있는 알고리즘은 Naranjo's scale(1981)[9], French algorithm(1982)[13], RUCAM algorithm(1993)[14], WHO-UMC 지표[11] 등을 들 수 있으며, 이중, Naranjo's scale과 WHO-UMC 지표가 가장 많이 사용되고 있다. 이는 모두 외국에서 적용되는 알고리즘으로 국내 실정에 맞게 2002년 한국형 알고리즘[15]이 개발되었다.

현재 WHO-UMC 지표와 Naranjo's scale과 한국형 알고리즘과의 비교 연구가 진행되고 있다. WHO-UMC지표는 약물투여와 의심되는 약물 유해반응의 발현이 약물역학적인 관점에서 볼 때 시간적 인과관계가 타당한지 여부, 약물 이외의 다른 원인이 있을 개연성, 약물의 투여 중단 및 재투여 후에 관찰되는 환자의 반응 등을 평가 한다.[10] 이 지표는 비교적 간편해서 현장에서 사용되기에 편하지만 평가자의 약물부작용에 대한 임상적 경험이 뒷받침되어야 한다.[16] Naranjo's scale은 10개의 질문 항목에 점수를 부여하는 체계를 사용하여 약물투여와 약물 유해사례 발생 간의 시간적 인과관계, 약물의 투여 중단 혹은 재투여 후에 관찰되는 환자의 반응, 약물 이외의 다른 원인 및 환자의 기저질환이 관여할 개연성 평가, 과거 약제에 대한 유사반응의 존재 유무, 위약 투여에 대한 반응, 약물농도 측정여부, 약물유해사례를 뒷받침할 수 있는 객관적인 검사 유무 등에 대한 항목들이 포함되어 있다.[9] 약물유해반응의 인과 관계를 점수를 통해 쉽게 판단할 수 있는 장점이 있는 반면에 실제로 국내에서 Son 등이 진행한 연구에서 Naranjo's scale에서 위약 투여 여부, 약물농도 측정하는 경우는 거의 없었으며, 투여용량의 변화에 대한 질문에서 대부분 의심이 되는 경우 투약을 중단한 경우가 대부분이었다[16]. 이에

Naranjo's scale과 WHO-UMC 지표와의 비교연구가 이루어졌는데, Sandra 등은 미국의 중환자실 환자 122명을 대상으로 한 연구에서 Naranjo's scale과 WHO-UMC 지표간에 Spearman 상관계수는 0.545로 보고되었고[17], 국내에서 Son 등은 상관계수가 0.519로 보고하였다.[16] 본 연구에서 Spearman 상관계수는 0.581로 위 두 연구와 비슷한 결과를 보여주었다.

여성이 남성보다 약물유해반응 보고가 많았다. 국내의 약물유해반응에 대한 연구에서도 대부분 여성에서 더 잘 나타나는 것으로 나타났다.[7,8] 성별에 따른 약물유해반응의 차이의 원인에 대해서는 아직 정확한 기전이 알려지지 않았으나, 남성에 비해 여성의 발생 위험성이 1.5-1.7배가 높으며, 약물동력학적, 면역학적, 성호르몬 등의 차이로 발생한 것으로 생각되고 있다.[18] 앞으로 이에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

국내 다른 연구에서 알레르기내과가 가장 많은 보고 건수를 보이는 것과 다르게 진료과별 보고에서 혈액종양내과, 정형외과, 알레르기내과 순으로 보고 건수가 높았다. 약물유해반응에 대한 병원내의 교육 및 홍보로 인해 알레르기내과 뿐만 아니라 혈액종양내과, 정형외과에서 많은 보고 건수가 있었던 것으로 사료되며, 병원의 특성상 병동에 같은 진료 과의 환자들이 모여 있었다는 점도 특정 과의 보고 건수가 많았던 원인으로 생각된다.

약물유해반응 보고가 간호사가 742건(75%)으로 의사 236건(23.9%)에 비해 많았다. Kim 등[7]에서 간호사 보고가 전체보고 92%를 차지하였다. 반면에 의사의 보고가 Rew[8] 등은 85.5%, Ahn 등[19]의 보고에서도 75%를 차지하였다. 각 기관마다 발생하는 직업군 별로 발생하는 차이는 약물유해반응에 대한 중요성에 대한 인식, 약물유해반응의 보고 방식의 복잡성, 보고 방법의 교육의 차이로 인한 것으로 생각된다. 본 연구에서는 의사, 간호사뿐만 아니라, 약사도 포함되었는데, 약사의 유해반응은 보고 건수는 11건(1.1%)로 적었다. 대부분 복약 상담을 통해 보고된 것으로 나타났다. 약물유해반응에 대한 중요성, 대처 방법 및 보고방법의 교육과 함께 적극적인 홍보가 필요하며, 환자의 약물유해반응의 중요성을 인식하고, 의사, 간호사, 약사 간의 긴밀한 협조로 약물유해반응에 대한 대처뿐만 아니라 예방까지 이를 수 있을 것으로 생각된다.

약물유해반응의 증상으로 소화기 증상이 가장 많았고, 뒤를 이어 전신증상, 신경정신증상, 피부증상 순이었다. 일반적으로 약물유해반응은 피부증상이 가장 많은 것으로 보고되고 있으며, 국내 연구 들을 살펴보면 Rew 등[8]은 피부증상, 신경정

신증상, 소화기 증상 순이었고, Kim 등[7]은 피부증상, 소화기증상, 신경정신증상 순으로 보고되었고. Choi 등[20]도 피부증상이 가장 많았다. 본 연구에서 소화기 증상이 많았던 원인으로는 보고 과에서 혈액종양내과와 정형외과의 보고가 많았고 원인 약물 또한 진통제 및 항암제가 많았기 때문에 이들 약물의 부작용인 오심(481건), 구토(418건)가 가장 많이 보고 된 것으로 사료된다. 보고 과 및 원인 약물의 차이로 소화기 증상에 이어서 전신증상과 신경정신증상이 많았던 것으로 생각된다.

약물유해반응의 원인 약물로는 진통제가 가장 많았으며, 다음으로는 항암제, 항감염제, NSAIDs이 많았다. Choi 등[20]은 원인 약물로 NSAIDs, 항생제, 항경련제 순으로 많았고, Kim 등[7]은 NSAIDs, 중추신경계약물, 호흡기계약물이 많았고, Rew 등[8]은 항감염제, NSAIDs, 중추신경계약물이 많음을 보고하였다. 다른 국내 연구들과 달리 진통제와 항암제가 많았던 이유는 약물보고가 약물유해반응의 증상과 같이 혈액종양내과의 보고가 많았기 때문으로 생각된다. 또한 NSAIDs가 적었던 이유로는 병원 내에 통증 완화제로 다른 기관에 비해 NSAIDs 보다는 아편유사체와 Tramadol의 투약이 많았던 것으로 생각된다. 아편유사체 뿐만 아니라 Tramadol(72건)과 Acetaminophen(7건) 그리고 이 두 약제의 복합제제(15건)로 인한 약물 부작용이 총 94건(9.0%)으로 나타났으며, 소화기 증상이 많았다. Acetaminophen은 비교적 안전한 약물로 국내연구들[7,8,20]에서 약물유해반응이 적은 것으로 알려져 있어, Tramadol 단독사용과 Tramadol과 Acetaminophen과의 복합제제를 투약할 때, 환자의 약물유해반응에 주의해야 할 것으로 생각된다. 병원마다 원인 약물의 유해반응 분석을 통해 각 병원마다 약물처방의 문제점을 알고 대처해나가는 것 중요할 것으로 생각된다.

다른 연구 기관과 다르게 약물유해반응의 증상 및 원인약물의 차이는 병원간의 교육방법과 보고방식 및 병원 내 근무 방식의 차이 등의 복합적인 요인으로 인해 발생한 것으로 생각된다. 이에 단일 대학병원에서의 약물이상반응 보고가 아닌 우리나라 전체의 약물유해반응에 대한 수집과 분석에 다기관 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 한계 점으로는 첫째, 과거 약물유해반응의 보고 건수를 제외하였기 때문에 보고시 약물유해반응의 증상 및 원인약물에 포함되지 않았다. 둘째, 약물유해반응의 증상과 원인약물을 보고 하였으나, 보고체계 미흡으로 인해 전반적인 약물유해반응의 발생율을 구하지 못하였다. 셋째, 보고자료의 불완전성으로 인해 원인

약물과 약물유해반응의 증상 간의 관계 및 연령에 따른 약물 유해반응의 차이 및 위험인자 등을 분석하지 못하였다. 넷째, 중증유해사례에 대한 평가를 시행하였으나, 원인약물에 따른 약물유해반응의 중증도를 경증, 중증도, 중증으로 분류하여, 약물유해반응의 심각성을 분석하지 못하였다.

2011년 1월부터 2011년 12월까지 전체 727예 환자에서 총 1009건의 보고를 토대로 분석하였다. 지역약물감시센터 출범이후 교육과 홍보를 통해 보고건수가 괄목하게 상승하였음을 볼 수 있었다. 약물 부작용이 없는 것이 아니라 보고가 잘 되지 않음을 의미하며 병원내 보고가 활발히 이루어 질 수 있도록 정책 및 조직이 필요하다. 단순한 보고만 하는 단계에서 표준화된 국내 전체 약물유해반응에 대한 데이터 수집을 통하여, 약물유해반응의 분석과 약물별 유해반응 분석, 약물별 유해반응 발생의 위험인자 측정 및 예방 등으로 진행해 나가야 할 것이다.

V. 결론

단일 대학병원에서 지역약물감시센터에 자발적으로 보고된 것을 바탕으로 약물 유해반응의 인과성 판단지표의 비교와 원인약물 및 임상양상에 대해 분석을 통하여 Naranjo's scale과 WHO-UMC 지표간의 높은 일치율과 상관관계가 있음이 관찰되었다. 보고된 환자 중 여성이 많았으며, 자발적 보고자로는 간호사가 의사보다 많았고, 진료과 별로는 혈액종양내과가 많았다. 원인약물로는 진통제, 항암제, 항감염제가 많았고, 임상증상으로는 소화기 증상, 전신증상, 신경정신증상이 많이 관찰되었다. 향후 지역약물감시센터에 보고된 약물유해반응 분석을 단일 기관이 아닌 다기관 연구로 진행하여 약물별 유해반응을 분석을 통해 고위험환자군을 예측하고 나아가 위험인자를 찾아 예방책까지 마련하는 단계로 발전하기를 기대한다.

VI. 요약

배경 : 약물이상반응(Adverse Drug Reaction; ADR)은 의약품 사용으로 인하여 발생한 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 질병악화와 심하게는 환자의 사망에 이르며, 입원기간의 연장 및 의료비 증가를 초래하는 원인이 되고 있다. 이에 현재 약 20여개의 지역약물감시센터가 운영되고 있다. 그러나 약물유해반응에 대한 원인약물 및 임상양상 분석이 부족한 상태이다. 이에 저자는 단일대학병원에서의 약물유해반응의 보고 및 임상양상에 대해 보고하는 바이다.

대상 및 방법 : 2011년 1월부터 2012년 12월까지 조선대학교병원 약물감시센터에 보고된 약물유해반응 환자를 대상으로 하였다. 이들 보고된 환자들 중 Naranjo's scale과 WHO-UMC(The World Health Organization-Uppsala Monitoring Center) 기준 분류에서 모두 가능성 있음에 해당하는 경우를 대상으로 임상양상을 분석하였다.

결과 : Naranjo's scale과 WHO-UMC 기준 분류에서 모두 가능성 있음을 만족하는 유의한 약물유해 반응은 713예 환자에서 989건이 발생하였다. 대부분의 약물유해반응 보고는 간호사에서 742건(75%)에서 보고되었고, 진료과 별로 분류하였을 때, 혈액종양내과 보고가 239건(24.2%)으로 가장 많았다. 약물유해반응증상은 소화기 증상(59.5%)이 가장 많았고, 다음으로 전신증상(17.0%), 신경정신증상(12.2%), 순 이었다. 약물유해반응의 원인 약물로는 진통제(31.2%)로 가장 많았고, 다음으로 항암제(25.7%), 항감염제(18.7%)순 이었다.

결론 : 본 연구에서 약물유해반응 보고는 의사보다 간호사에서 더 많았다. 유해반응 증상으로는 소화기 증상이, 원인 약물로 진통제가 가장 많았다. 약물유해반응의 임상 분석을 통해 원인 약물과 유해반응증상을 알고 향후 유해반응의 진단 및 처치뿐만 아니라 예방에 도움이 될 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. Korea Food and Drug Administration(KFDA). Provision of safety information management regulation of drugs Notice. 2004-30, 2004
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 279:1200-1205, 1998
3. Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug reaction surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions. Arch Intern Med. 165:1363-1369, 2005
4. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer GJ, Shea BF, Hallisey R, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. JAMA 274:29-34, 1995
5. 조영주. 약물유해반응의 보고 및 임상양상. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 031(03): 175-176, 2011
6. Park JW. Spontaneous Adverse Drug Reaction Reporting Program in Korea JPERM 1:20-24, 2008
7. Kim MG, Kang HR, Kim JH, Ju YS, Park SH, Hwang YI, et al. Analysis of adverse drug reactions collected by an electronic reporting system in a single hospital. Korean J Med. 77:601-609, 2009
8. Rew SY, Koh YI, Shin HY, Park SH, Ryu SH, Kim HN, et al. Reporting and clinical features of adverse drug reactions from a single university hospital. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol. 31:184-191, 2011
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 30:239-245, 1981
10. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 356:1255-1259, 2000
11. Son MK, Lee YW, Jung HY, Yi SW, et al. Comparison of the Naranjo and WHO-Uppsala Monitoring Centre criteria for causality assessment of adverse drug reactions 74(2): 181-187, 2008

12. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS drug information 2010. 1st ed. Bethesda: ASHP; 2010
13. Moore N, Biour M, Paux G, Loupi E, Begaud B, Boismare F, Royer RJ. Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way. *Lancet* 326: 1056-1058, 1985
14. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 46: 1323-1330, 1993
15. 홍경섭, 신상구, 양재석, 이승미, 김윤이, 서화정, 김주한, 박병주. 약물이상반응의 인과성 평가를 위한 한국형 알고리즘의 개발. *Kor J Clin Pharmacol Ther* 10:129-142, 2002
16. 손명균, 이용원, 정한영, 이승우, 이광훈, 김승업, 정재현, 박재준, 박중원 등. 약물유해반응의 인과관계 판정을 위한 Naranjo와 WHO-UMC 지표의 비교. *대한내과학회지* 74:181-187, 2008
17. Kane-Gill SL, Kirisci L, Pathak DS. Are the Naranjo criteria reliable and valid for determination of adverse drug reaction in the intensive care unit? *Ann Pharmacother* 39:1823-1827, 2005
18. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol.* 2:349-351, 2001
19. Ahn BS, Chae YM, Park MS, Shim JY, Lim SH. Development of a new adverse drug reaction monitoring system in general hospital and evaluation of its outcome. *J Korean Soc Med Inform.* 5:149-158, 1999
20. Choi JH, Shin YS, Suh Ch, Nahm DH, Park HS. The frequency of adverse drug reactions in a tertiary care hospital in Korea. *Korean Journal of Medicine* 67:290-296, 2004

Table 1. Distribution of 1,009 cases with adverse drug reactions according to WHO-UMC causality categories and Naranjo's scale

WHO-UMC Causality categories	Naranjo's scale				Total
	Definite	Probable	Possible	Doubtful/ Unlikely	
Certain	22(2.2)	18(1.8)	5(0.5)	–	45(4.5)
Probable	13(1.3)	522(51.7)	170(16.8)	1(0.1)	706(70.0)
Possible	–	34(3.4)	205(20.3)	–	239(23.7)
Unlikely	–	1(0.1)	11(1.1)	2(0.2)	14(1.4)
Unclassified	–	–	3(0.3)	2(0.2)	5(0.5)
Unclassifiable	–	–	–	–	–
Total	35(3.5)	575(57.0)	394(39.0)	5(0.5)	1,009

* No. of cases(%)

** Spearman correlation coefficient = 0.581(p=0.01)

Table 2. Demographic data of the study subjects

Characteristics	M	F
N(case,%)	452(45.7)	537(54.3)
Mean age (yrs)	54.1±17.4	53.1±17.2
Age groups(case,%)		
0-10	3(0.3)	2(0.2)
11-20	29(2.9)	14(1.4)
21-30	28(2.8)	47(4.8)
31-40	23(2.3)	70(7.1)
41-50	59(6.0)	87(8.8)
51-60	105(10.6)	126(12.8)
61-70	137(13.9)	84(8.5)
71-80	58(5.9)	87(8.8)
81-90	9(0.9)	18(1.8)
90-	0(0)	2(0.2)

Table 3. The frequency of ADR reports according to symptoms

Classification	Clinical Manifestations	Number(%)
Gastrointestinal	Nausea(481), Vomiting(418), Abdominal pain(24), Diarrhea(18), Constipation(4), Hematochezia(2), others(3)	950(46.5)
Generalized	Weakness(290), Fever(21), Whole body edema(17), Peripheral edema(8), Anaphylaxis(3), others(10)	349(17.0)
Neuropsychiatric	Dizziness(138), Headache(51), Tremor(20), Sensory change(13), Low consciousness(6), Somnolence(6)	251(12.2)
Skin	Insomnia(6), Syncope(2), others(9) Urticaria(120), Skin eruption(44), Angioedema(30), Itching(16), Alopecia(4), Purpura(2)	218(10.6)
Musculoskeletal	Stevens–Johnson syndrome(2) Myalgia(78), others(2)	80(3.9)
Hematologic	Neutropenia(27), Pancytopenia(10), Thrombocytopenia(9)	46(2.2)
Hepatotoxicity	Elevated liver function test(42), Jaundice(2)	44(2.1)
Cardiovascular	Palpitation(19), Hypotension(10), Chest pain(7)	36(1.7)
HEENT	Oral candidiasis(16), Oral ulcer(6), Dry mouth(3), Hyperemia(1)	26(1.2)
Respiratory	Dyspnea(20), Wheezing(3), Cough(1)	24(1.1)
Renal & Urinary	Elevated creatinine(3), Urinary retention(2)	5(0.2)
Miscellaneous		13(0.6)

Table 4. The frequency of ADR reports according to causative drugs

Classification	Drugs	Number(%)
Analgesics	Opioids(232), Tramadol(72), Acetaminophen(7), Tramadol + Acetaminophen(15)	326(31.2)
Anti-Cancer	Alkylating agents(84), Antimetabolites(84), Antitumor antibiotics(74), Antimitotic agents(14), Molecular targeting agents(12), Others(1)	269(25.7)
Anti-infective	Cephalosporin(54), Antituberculosis agents(35), Quinolones(28), Glycopeptides(17), Penicillin(14), Metronidazole(9), Antivirals(8), Antifungals(8), Carbapenem(6), Oxaxolidione(3), Polymyxin(3), Licosamides(3), Antiparasite(3), Macrolides(2), Tetracycline(2), Sulfa agents and trimethoprim(1)	196(18.7)
NSAIDs	Aspirin(12), Diclofenac(6), Dexibuprofen(5), Ibuprofen(3), Others(15)	41(3.9)
Respiratory	Bronchodilator(15), Antitussive(6), Theophylline(7), Mucolytics(5)	33(3.1)
Gastrointestinal	Antiacids(14), Antipasmotics(5), Antiemetics(3), Digestant(2), Proton pump inhibitor(2), Others(2)	28(2.6)
Radiocontrast media	Radiocontrast media(22)	22(2.1)
Cardiovascular	Nitrates(7), Antihypertensives(5), Antiplatelets(3), Antilipidemics(2), Warfarin(1)	18(1.7)
Central nervous system	Benzodiazepines(7), Antipsychotics(3), Valporic acids(1), Others(4)	15(1.4)
Steroids	Steroids(14)	14(1.3)
Serum, toxoid, vaccine	Vaccines(12)	12(1.1)
Vitamins	Vitamins(11)	11(1.0)
Anti-histamine	Antihistamine(9)	9(0.8)
Genitourinary	Alpha-adrenergic antagonists(5), 5-alpha reductase inhibitors(2), Antimuscarinic agents	8(0.7)
Electrolytes, caloric and water	Electrolytes(3), Caloric and water(3)	6(0.5)
Anesthetics	Anesthetics(4)	4(0.3)
Miscellaneous	Muscle relaxants(6), Hypoglycemic agents(3), Hormones(2), TNF-alpha blocker(2), Others(19)	32(3.0)

Fig 1. Adverse drug reaction reporting program through Order Communication System(OCS)

약품이상반응신고서(w_ocs60e06) (192.168.10.25)

요청일자 [] 환자번호 []

환자이름 [] 성별 남 여 나이 [] 보고자 []

* 표는 필수 입력 항목입니다.

* 진단명 []
부진단명 []

C.C (Chief Complaint) & P.I (Present Illness)

[]

의심약제

* 성분명/상품명/첨가제 []
용법/용량 []
투여기간 []
* 투여시작-발현시간 < 1hr 1~72hr > 72hr
약제투여 과거력 []

병용약제

	성분명/상품명/첨가제	용법/용량	투여기간
1.			
2.			
3.			

* 보고일시 2012/06/08
* 증상발현일 0000/00/00
전신반응 식욕감퇴(Loss of appetite) 전신부종(the whole body edema)

1/1 총 1가지 약물 중에서 1번 약물의 보고서입니다. PageUp, PageDown키로 이동하실 수 있습니다.

처방내역 처방일자 []

약품코드	약품명
<input type="checkbox"/> IAMBR	Ambroxol Inj/A
<input type="checkbox"/> ICRAV1	Cravit 500mg/V(제일)
<input type="checkbox"/> IMAX1	Maxipime 1g/V(보령)
<input type="checkbox"/> INSI-1	0.9% NS 100ml/Bag(JW생명과학)
<input type="checkbox"/> INSI2B	0.9% Normal Saline 1000ml/BG(
<input type="checkbox"/> MALBI	Albis /T(대웅)
<input type="checkbox"/> MASPP1	Aspirin protect 100mg/T(바이)

* 의심처방 위 처방내역중 의심되는 의약품선택후 좌측버튼 클릭

약품코드	약품명칭	투여

첨부파일

첨부번호	구분	파일이름

파일첨부 선택파일삭제 파일받기 받은함

Fig 2. The Frequency of ADR reports according to occupation

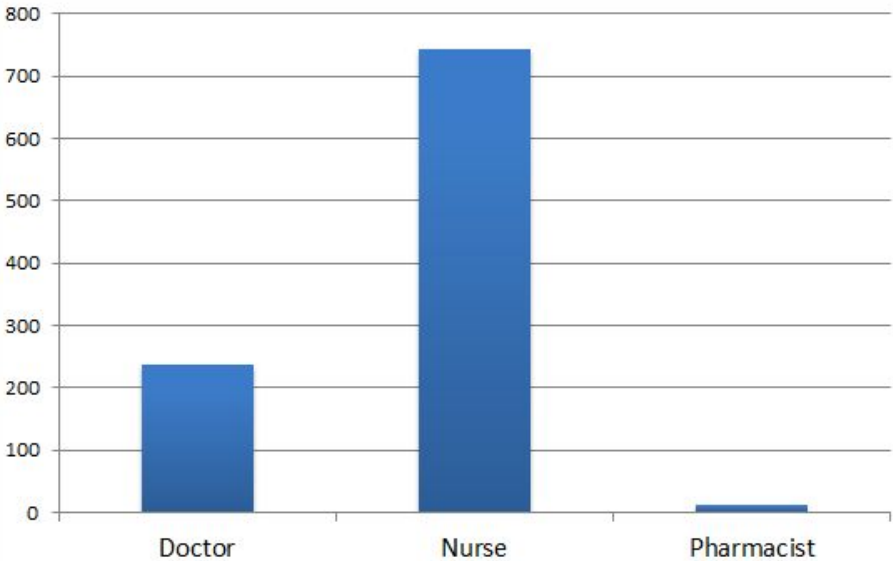


Fig 3. The Frequency of ADR reports according to medical departments

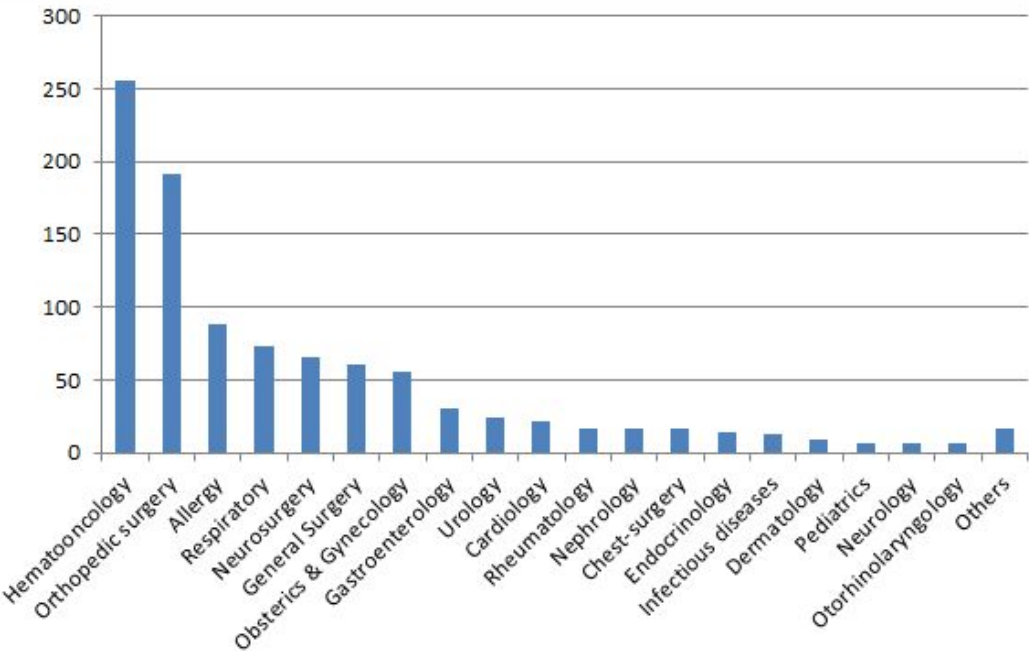


Fig 4. The Frequency of serious adverse event according to symptoms

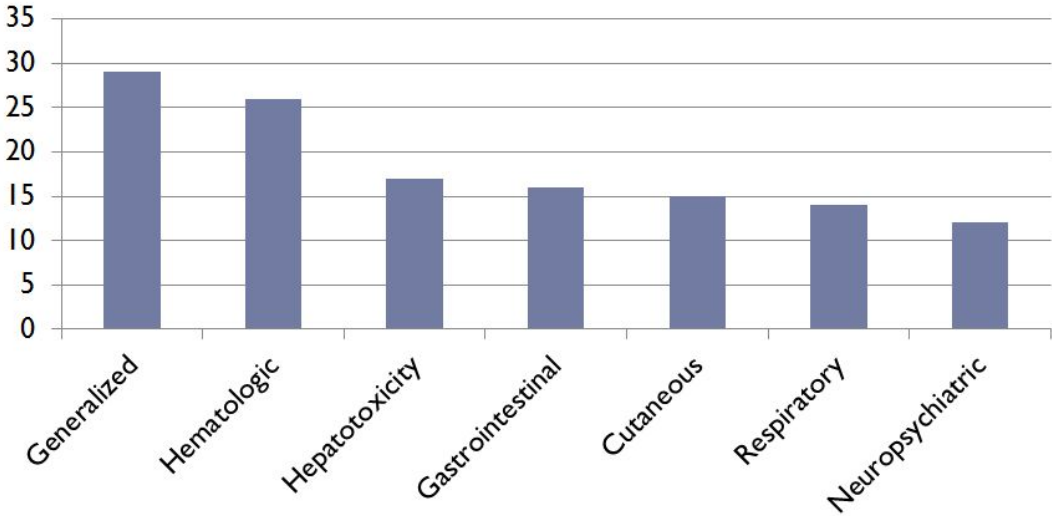


Fig 5. The Frequency of serious adverse event according to causative drugs

