Original Article

단일 의료기관에 자발적 보고된 약물이상반응 발생률 조사

예경남^a, 천영주^{b†}

강동경희대학교병원 약제실^a, 원스글로벌(주)^b

The Incidence of Adverse Drug Reaction Spontaneously Reported in a General Hospital

Kyong Nam Ye^a and Young Ju Cheon^{b†}

Department of Pharmacy, Kyunghee University Hospital at Gang-dong,

892 Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul, 05278, Republic of Korea^a

Data Team, ONESGlobal, Inc.,

35 Baekbeom-ro, Mapo-gu, Seoul, 04107, Republic of Korea^b

Background : Despite various activities for improving spontaneous adverse drug reaction (ADR), studies on the incidence of ADR are insufficient. Therefore, we intend to improve the ADR activity by calculating the incidence rate reported by a hospital through the data warehouse and selecting drugs requiring intensive monitoring.

Methods : This was a retrospective frequency analysis study. A total of 949 ADR cases reported spontaneously were collected, and the ADR incidence rate was calculated by data warehouse query. The collecting items are the reporting date, gender, age group, medical department, drug name, ingredient name, drug classification name, outcomes, severity, and causality.

Results : Of all cases, the frequency in the medical department was surgical 482 (50.8%), internal medical 188 (19.8%), and others 282 (29.7%). The frequency was higher among women (63.3%) and 60s (24.2%). The top five frequency of ADR ingredients was tramadol (238), cefotetan (62), pethidine (58), iohexol (36), ceftriaxone (31). The incidence rate of ADR reports associated with each drug are as follow: tramadol injection 0.86%, pethidine injection 0.24%,

투고일자 2021.12.15; 심사완료일자 2021.12.24; 게재확정일자 2021.12.30

†교신저자 Young Ju Cheon E-mail:Yjucheon@gmail.com

fentanyl injection 0.14%, and oral combination tramadol/acetaminophen 0.14%, iohexol 0.3%, iomeprol 0.3%, iodiexol 0.3%, and iopamidol 0.2%.

Conclusion : As a result of calculating the ADR incidence rate in a hospital using a data warehouse program, activities for improving ADR reports should be more sustained. Also, it is necessary to monitor intensively for antibiotics, analgesics, and contrast media.

[Key words] Adverse Drug Reaction (ADR), Incidence, Pharmacovigilance, Contrast media, Data warehouse

약물이상반응(adverse drug reaction, ADR)이란 약물의 적절한 용법용량을 사용한 경우에 발생하는 모든 의도되지 않은 효과인 부작용(side effect) 중에서 해당 의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 의미한다.¹⁾ 한국의약품안전관리원(Korea institute Drug Safety & Risk Management, KIDS, www.drugsafe.or.kr)은 약품이 시판된 후 발생하는 각종 이상사례와 ADR을 수집, 평가하여 안전대책을 강구하는 중앙기관이다. 국내의 경우, 단일 의료기관은 자발적으로 수집된 ADR을 지정된 지역의약품안전센터(이하, 지역센터)에 보고하고, 전국 28개의 지역센터는 이를 다시 KIDS로 보고하는 체계가 운용되고 있으며, 최종적으로 WHO pharmacovigilance center에 보고되어 international drug monitoring database인 'VigiBase'에 축적되어 공유된다.²⁾

ADR 모니터링은 약물의 안전성을 지키기 위한 약물감시(pharmacovigilance)의 주요 활동이다. 강동경희대학교병원은 지역센터 산하 약 700명상 규모의 의료기관으로 2006년 6월 개원 이래 EMR 시스템을 통해 ADR 모니터링을 시행하고 있으며, 2021년 현재 의사, 한의사, 치과의사, 약사, 한약사, 간호사의 여러 직종의 전문가로 구성된 ADR 모니터링위원회(이하, 위원회)가 활동 중이다. 원내 ADR 보고는 자동화된 시스템을 사용하지 않으며, 실제 ADR이 인지되면 직종에 상관없이 누구나 EMR에 자발적으로 보고할 수 있으며, 위원회는 이를 접수하고 평가 및 모니터링하는 업무를 담당한다.

의료기관의 ADR 모니터링이 활성화되면서 각 기관

마다 축적된 ADR을 토대로 다양한 분석결과를 발표하고 있다. 연세의료원 세브란스병원은 진통제 약물 유해반응의 사례를 분석하였고, 국립중앙의료원은 트라마돌 성분제제에 대한 사례를 분석하였으며, 서울대병원은 중추성 근이완제 약물이상반응의 특성과 항생제의 약물이상반응 발생현황과 관련인자 분석을 제시하는 등 각 기관에 수집된 ADR 정보를 공유하고 있다.³⁾⁻⁶⁾ 또 조선대학교병원은 용량비의존적이고 예측불가능한 type B 반응에 대한 약물과 발생빈도를 조사하였다.⁷⁾ 이 연구들은 주로 지역센터에서 수집된 데이터를 근거로 실마리정보와 의심증상, 인과성, 중증도, 발생률 등의 빈도에 근거한 결과를 제시하고 있다.

하지만, 자발적 보고된 약물이상반응의 국내 발생률에 대한 연구는 아직까지 부족하다. KIDS에 보고된 자료는 약물복용 전체 대상자와 이상사례 발생건수가 명확하지 않아 ADR 발생률을 산출하기에는 불충분하다.⁸⁾ 이숙향 등은 DUR 효과 평가를 목적으로 ADR 발생률을 분석하였는데, 1000명 당 발생률이 2010년 11-12월에는 17.22명, 2014년 11-12월에는 14.09명으로 감소했다고 하였으나, 입원환자의 진료비 청구자료를 사용하였기에 환자의 실제 상태를 확인할 수 없는 제한점이 있다.⁹⁾ 이에 건강보험심사평가원은 “약물부작용 후향적 분석 및 부작용 모니터링 시스템 기반 마련” 보고서를 통해 의료기관 2곳의 실질 데이터에 기반하여 중증 이상반응이 나타나는 5개 약물 그룹(고칼륨혈증 유발 의약품, QT연장 유발 의약품, NSAIDs, 노인주의 의약품, 오남용 우려 의약품)의 후향적 이상반응 발생률 분석을 시도

Fig. 1 Data warehouse query for calculation of adverse drug reaction incidence

하였다.¹⁰⁾ 또 독일의 한 대학병원에서는 ADR 발생률에 대한 전향적 코호트 연구를 통해 입원환자 379명 중 12%에서 ADR이 감지되었다고 발표하였다.¹¹⁾ 이런 점에서 ADR 발생률을 정확하게 산출하려면 RWD (real world data)에 기반한 전향적 방법으로 접근해야 한다.

단일 기관의 ADR 발생률을 확인하기 위해 강동경희대학교병원 약제실은 2021년 상반기 동안 데이터웨어하우스(data warehouse, DW)에 발생률을 산출하는 쿼리(query)를 구축하였다. 검색조건(field)으로는 ‘처방일자’와 ‘약품코드’를 설정하였고, 쿼리 결과로 일정 기간 동안 해당 약품코드가 처방된 원내 환자수와 ADR이 발생한 환자수로 발생률과 재처방률이 산출되도록 설정하였다(Fig. 1).

이에 본 연구에서는 단일 기관에 자발적으로 보고되는 ADR의 빈도를 통해 원내 발생률을 조사함으로써 집중약물감시가 필요한 약품을 파악하고, ADR을 감소시키기 위한 약물감시활동의 근거자료로 제시하고자 한다.

연구방법

단일 기관의 ADR 발생빈도와 발생률을 조사하기 위해 2020년 1월 1일부터 2021년 6월 30일까지 강동경희대학교병원에 자발적으로 보고된 952건의 ADR 기록을 연구대상으로 설정하였다. 그 중 잘못 보고하였거나, 입력에 오류가 있는 3건을 제외한 나

머지 총 949건을 연구대상으로 확정하였다.

데이터는 이미 설정된 ADR DW 쿼리를 통해 후향적으로 수집하였으며, 보고일자, 환자명, 약품명을 1기준단위로 설정한 후 기준단위에 따라 ADR 빈도를 조사하였다. 조사항목으로는 보고일시, 성별, 연령대, 진료과, 약품명, 주성분, 약효분류명, ADR의 진행결과, 반응정도, 심각도, 인과관계이며, 보고일시는 월단위로 나타내었고, 진료과는 내과, 외과, 기타의 3분류를 적용하였다. 주성분은 주성분코드의 앞 4자리 수준까지의 성분명을 적용하였고, 약효분류명은 복지부분류를 기준하였다. 진행결과는 ‘자연회복’, ‘처치 및 회복’, ‘회복되지 않음’, ‘기타’의 네 경우로, 이상반응은 ‘경증’, ‘중등증’, ‘중증’으로, 심각도는 ‘SAE (Serious Adverse Event)’과 ‘Not SAE’로 구분하였다. 인과관계는 식품의약품안전처에서 사용하는 기준인 WHO-UMC (Uppsala Monitoring Center) Scale을 적용하였다.

ADR 발생률은 WHO-UMC scale 기준으로 가능성이 있거나 확실하다고 평가된 결과를 토대로 성분별, 제형별로 각각 제시하였다. 성분별 발생률은 주성분 단위로 제시하고 주사제형과 경구나 외용 제형으로 구분하여 산출하였다. 발생률 계산공식은 동일한 약품이 처방된 원내 환자수 대비 ADR이 보고된 환자수를 백분율로 나타낸 것으로 반기별로 산출하였다. 또 약품별 이상증상의 발생빈도는 부작용 보고건수와 총 처방건수 대비 각각의 비율로 산출하였다(Fig. 1).

수집된 데이터는 각 항목별로 빈도분석(frequency, relative percentage)를 적용하며 연속형 변수는 평균과 표준편차로, 범주형 변수는 개수와 백분율로 표현하였다. 통계분석에는 Microsoft Excel 2010 (Microsoft®, Redmond, Washington, US)을 이용하였다. 본 연구는 DW를 이용한 후향적 관찰 연구로 대상자에 대한 서면동의절차가 면제되었으며, 강동경희대학교병원 기관윤리심의위원회의 승인을 받아 진행하였다(KHNMC-2021-08-037).

연구결과

1. ADR 평가

2020년 1월 1일부터 2021년 6월 30일까지 보고된 ADR 949건 중 외과계 환자가 482건(50.8%)으로 가장 많았고, 내과계 환자가 185건(19.5%), 산부인과, 피부과, 안과, 응급의료센터 등을 포함한 나머지 진료과는 282건(29.7%)이었다. 보고환자의 성별로는 여성이 601건(63.3%)으로 남성 348건(36.7%)보다 월등히 많았다. 연령대는 20대 미만 31건(3.3%), 20대 83건(8.7%), 30대 121건(12.8%), 40대 134건(14.1%), 50대 159건(16.8%)이었으며 60대가 230건(24.2%)으로 가장 많았다. 나머지 70대도 129건(13.6%), 80대 이상은 62건(6.5%)으로 전체 연령 분포는 3세부터 101세까지였다.

최종평가가 완료된 949건의 ADR 진행결과를 살펴보면, 자연회복된 경우가 460건(48.5%)으로 가장 많았고 처치 후 완전히 회복된 경우도 395건(41.6%)으로 나타나 약 90% 이상에서 의심증상이 개선되었다. 그러나 최종평가 당시 치료가 진행 중이거나 회복되지 않은 경우가 23건(2.4%)이었고, 평가가 곤란하거나 기타의 경우가 71건(7.5%)으로 나타났다.

WHO-UMC 인과성 평가결과, 의약품 사용과 증상 간의 전후관계가 타당하고 다른 원인으로 설명되지 않으며 재투여시 동일한 증상이 재발하는 ‘확실히(certain)’ 경우가 38건(4.0%)이었다. 재투여 결과는 없지만 의심약물 투여를 중단했을 때 합당한 임상적 반응을 나타내는 것으로 판정된 ‘상당히 확실함(probable/likely)’ 경우가 415건(43.7%)이었

고, 의심약물과 증상 간의 시간적 관계는 합당하지만 다른 원인으로도 설명이 가능한 경우인 ‘가능함(possible)’은 438건(46.2%)으로 이 두 결과가 대부분을 차지하였다. 의심증상과 약물 간의 인과관계가 있을 것 같지 않거나, 다른 원인으로도 타당한 설명이 가능한 ‘가능성 적음(unlikely)’은 53건(5.6%)이었으며, 평가가 곤란하거나 정보가 불충분하여 평가하기 어려운 경우가 각각 4건, 2건이었다.

의심증상의 중증도를 살펴보면 경증이 857건(90.3%)으로 가장 많았고, 중등증이 84건(8.9%), 중증은 8건(0.8%)으로 확인되었다. 의심증상 중 SAE에 해당하는 경우는 2020년 상반기에 11건, 2020년 하반기에 14건, 2021년 상반기에 12건으로 모두 37건(3.9%)이었다. 그 중 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우가 각각 2건이었고, 입원치료를 받은 경우가 9건, 기타 의학적으로 중요한 상황이 초래된 경우가 24건이었다(Table 1).

중증 사례 중 7건은 60세 이상 남성이었으며, 그 중 호흡기내과에 입원한 환자는 amiodarone을 투여한 후 회복되지 않는 폐 손상(lung injuries)이 나타났고, 연명장치를 중단한 후 사망하였고, 정형외과환자는 fentanyl과 glycopyrrolate를 투여한 후 경련(convulsion)이 발생하여 중환자실 입원치료가 필요하였다. 심장내과에 입원한 환자는 nifedipine을 투여한 후 호흡곤란 및 산소포화도 감소가 나타나 중환자실 입원치료가 필요하였으며, gadobutrol을 투여한 환자는 오심, 발한, 아나필락시스 증상이 보고되었다. 나머지 1건의 중증 사례는 평소에 잘 조절되던 48세 부정맥 환자로 코비드-19 백신(아스트라제네카)을 접종한 후 호흡곤란, 빈맥, 발열 등이 나타나 응급실을 방문하였다.

2. ADR 빈도와 발생률

조사기간 동안 보고된 949건 중 약품의 성분 수는 156개, 약품코드 수는 202개였다. 보고된 부작용의 성분 빈도 순위를 살펴보면 1순위가 단일 성분 tramadol이 238건으로 가장 많이 보고되었으며, 2순위가 cefotetan 62건, 3순위가 pethidine 58건, 4순위가 iohexol 36건, 5순위가 ceftriaxone 31건으로 나타나 중추성 진통제, 항생제, 조영제 약

Table 1 Demographic characteristics of adverse drug reactions spontaneously reported

	Jan-Jun '20 n (%)	Jul-Dec '20 n (%)	Jan-Jun '21 n (%)	Total n (%)
I. Patient characteristics				
Sex				
Female	156 (62.9)	211 (64.1)	234 (62.9)	601 (63.3)
Male	92 (37.1)	118 (35.9)	138 (37.1)	348 (36.7)
Age				
< 20's	4 (1.6)	11 (3.3)	16 (4.3)	31 (3.3)
20's	16 (6.5)	34 (10.3)	33 (8.9)	83 (8.7)
30's	32 (12.9)	39 (11.9)	50 (13.4)	121 (12.8)
40's	33 (13.3)	47 (14.3)	54 (14.5)	134 (14.1)
50's	45 (18.1)	59 (17.9)	55 (14.8)	159 (16.8)
60's	67 (27.0)	69 (21.0)	94 (25.3)	230 (24.2)
70's	36 (14.5)	46 (14.0)	47 (12.6)	129 (13.6)
≥80's	15 (6.0)	24 (7.3)	23 (6.2)	62 (6.5)
Medical department				
Internal	53 (21.4)	70 (21.3)	62 (16.7)	185 (19.5)
Surgical	147 (59.3)	148 (45.0)	187 (50.3)	482 (50.8)
Others	48 (19.4)	111 (33.7)	123 (33.1)	282 (29.7)
II. Assessment of adverse drug reaction				
Outcomes				
Spontaneous recovery	122 (49.2)	148 (45.0)	190 (51.1)	460 (48.5)
Fully recovered	102 (41.1)	143 (43.5)	150 (40.3)	395 (41.6)
Not recovered	4 (1.6)	6 (1.8)	13 (3.5)	23 (2.4)
Others	20 (8.1)	32 (9.7)	19 (5.1)	71 (7.5)
Severity				
Mild	232 (93.5)	280 (85.1)	345 (92.7)	857 (90.3)
Moderate	14 (5.6)	45 (13.7)	25 (6.7)	84 (8.9)
Severe	2 (0.8)	4 (1.2)	2 (0.5)	8 (0.8)
Serious adverse event				
No	237 (95.6)	315 (95.7)	360 (96.8)	912 (96.1)
Yes	11 (4.4)	14 (4.3)	12 (3.2)	37 (3.9)
Death	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)

	Jan-Jun '20 n (%)	Jul-Dec '20 n (%)	Jan-Jun '21 n (%)	Total n (%)
Life-threatening	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)
Hospitalization	2 (0.58)	2 (0.6)	5 (1.3)	9 (0.9)
important medical events	9 (3.6)	10 (3.0)	5 (1.3)	24 (2.5)
Causality				
Certain	17 (6.9)	10 (3.0)	11 (3.0)	38 (4.0)
Probable/likely	82 (33.1)	145 (44.1)	188 (50.5)	415 (43.7)
Possible	126 (50.8)	159 (48.3)	153 (41.1)	438 (46.2)
Unlikely	21 (8.5)	15 (4.6)	17 (4.6)	53 (5.6)
Conditional/Unclassified	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.3)
Unnessessable/Unclassifiable	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.2)
Total	248 (100.0)	329 (100.0)	372 (100.0)	949 (100.0)

Fig. 2 Frequency of adverse drug events spontaneously reported

물이 다빈도로 보고되었다(Fig. 2).

중추성 진통제에 속하는 약물로는 tramadol, pethidine, fentanyl, buprenorphine, tramadol/acetaminophen이 다빈도로 보고되었다.

Tramadol의 경우 주사제형은 총 27,403건의 처방 중 ADR은 216건이 보고되어 발생률은 0.79%였으며, 단일성분의 경구제형은 1,656건의 처방 중 1건의 ADR이 보고되어 발생률은 0.06%였다. Pethi-

Table 2 The frequency and incidence rate of adverse reaction on suspected drugs

Classification and drugs	No. of prescription	No. of ADR reported (%)	ADR incidence rate (%)
Analgesics			
Tramadol injection	27,403	216 (22.8)	0.788
Tramadol per oral	1,656	1 (0.1)	0.060
Pethidine injection	24,075	55 (5.8)	0.228
Fentanyl injection	19,045	27 (2.8)	0.142
Fentanyl topical	4,882	17 (1.8)	0.348
Buprenorphine topical	4,314	26 (2.7)	0.603
Tramadol/Acetaminophen per oral	25,425	24 (2.5)	0.094
Antibiotics			
Cefotetan	8,533	64 (6.7)	0.750
Ceftriaxone	3,681	29 (3.1)	0.788
Ciprofloxacin injection	2,277	13 (1.4)	0.571
Cefminox	1,003	16 (1.7)	1.595
Cefazolin	2,229	14 (1.5)	0.628
Cefazedone	1,800	14 (1.5)	0.778
Piperacillin and Tazobactam	2,425	11 (1.2)	0.454
Contrast medias			
Iohexol (300 or 350 I mg)	11,793	36 (3.8)	0.305
Iomeprol (350 I mg)	9,040	26 (2.7)	0.288
Iopamidol (370 I mg)	7,257	16 (1.7)	0.220
Iodihexanol (320 I mg)	322	1 (0.1)	0.311

dine은 주사제형으로 총 24,075건의 처방 중 55건의 ADR이 보고되어 0.23%의 발생률이 확인되었다. Fentanyl의 경우, 주사제형은 19,045건의 처방 중 27건의 ADR이 보고되었고, 외용제형은 4,882건의 처방 중 17건의 ADR이 보고되어 그 발생률은 각각 0.14%, 0.35%로 외용제형에서 더 높았다. Buprenorphine은 총 4,314건의 처방 중 26건의 ADR이 보고되어 0.6%의 발생률을 나타내었으며, tramadol/acetaminophen의 복합경구제형은 총 25,425건의 처방 중 ADR은 24건으로 발

생률은 1% 미만이었다(Table 2). 중추성 진통제로 인한 부작용의 주요 증상으로는 nausea, vomiting, dizziness, diaphoresis, hypotension이 있다. 이 중 nausea의 경우 보고건수가 가장 많았으며, 특히 tramadol에서 유의하게 높았다. Vomiting도 tramadol에서 빈도가 유의하게 높았으며, 나머지 증상은 유사하였다. Tramadol 외 다른 중추성 진통제인 pethidine, buprenorphine, fentanyl의 경우 nausea가 가장 빈번하게 보고되었다(Fig. 3).

Fig. 3 Common side effects of centrally acting analgesics

Fig. 4 Common side effects of contrast media

항생제 중에서는 cefotetan, ceftriaxone, ciprofloxacin 등이 다빈도로 보고되었다. Cefotetan의 경우 8,533건의 처방 중 64건의 ADR이 보고되어 발생률은 0.8%였다. 항생제의 ADR은 항생제 피부반응검사(allergy skin test, AST)가 포함되었다. Ceftriaxone의 발생률도 0.8%로 나타났는데 총 3,681건의 처방 중 29건의 ADR이 보고되었다. Ciprofloxacin은 주사제형 총 2,277건의 처방 중 13건의 ADR이 보고되었고 그 발생률은 0.6%로 나타났으나 경구제형에서는 ADR이 보고되지 않았다. Cefminox의 경우, 총 1,003건 처방 중 16건의 ADR이 보고되어 발생률이 1.6%로 보고된

약물 중 가장 높은 발생률을 보였다. 또 다른 세파계 항생제인 cefazolin과 cefazedone의 발생률은 각각 0.6%, 0.8%로 나타났으며, piperacillin/tazobactam의 ADR 발생률은 0.5%로 나타났다 (Table 2).

조영제의 경우 다빈도로 보고된 약물은 모두 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT) 검사에 사용되는 비이온성 요오드 조영제로 iohexol, iomeprol, iopamidol, iodihexanol이었다. Iohexol은 총 11,793건의 검사처방 중 36건에서 ADR이 보고되어 0.3%의 발생률을 보였으며, iomeprol도 9,040건의 처방 중 26건이 보고되어

0.3%의 유사한 발생률을 보였다. Iopamidol은 7,257건의 처방 중 ADR 16건이 보고되었고 그 발생률은 0.2%였으며 iohexanol의 경우 1건의 ADR이 보고되었으며 발생률은 0.3%였다(Table 2). 조영제의 요오드가를 포함한 이상증상을 확인한 결과, iomeprol 350과 iohexol 350은 rash, itching, urticaria와 같은 과민증상이 빈번하였고, face edema는 iomeprol 350에서 더 빈번하였다. Iohexol 300은 iohexol 350에 비해 증상 발현 빈도는 유의하게 낮았고, iopamidol 370은 역가가 높음에도 불구하고 부작용 빈도는 낮게 유지되었다(Fig. 4).

고찰

2006년부터 시작한 ADR의 자발적 보고는 지속적인 원내 ADR 보고 활성화 노력을 통해 많은 의료인이 참가하고 있으며 2021년 현재 보고건수는 월 평균 70여건에 이르고 있다. 원내 보고가 증가하면서 ADR 발생을 줄이기 위한 노력도 동시에 전개되고 있다. 환자로부터 수집한 약물 알리지 정보 중 중증 이상이거나 SAE에 해당하는 경우를 ADR로 등록하여 팝업처리를 시행한다거나, ADR이 보고된 환자에게 동일한 약물이 추가되는 것을 방지하기 위한 QI활동을 전개하는 등의 활동도 병행되고 있다.

국내에서 발표한 약물이상반응에 대한 선행연구들은 주로 지역센터나 상급종합병원 등에서 수행되어 왔다.³⁾⁻⁷⁾ 이는 연간 보고건수의 규모가 크고, 전담인력이 배정되어 있기 때문에 분석하기가 더 용이하기 때문이다. 하지만 본 연구는 2차 병원 수준의 단일기관에서 시행하는 ADR 모니터링 업무를 토대로 그 빈도와 발생률을 분석하였기 때문에, 연간 보고건수는 약 800건 미만으로 지역센터의 10% 정도 수준에 그치지만, 실제 약물별 처방건수를 확인할 수 있다는 장점이 있으며 이를 통해 단위 기관 내 ADR 발생률을 산출할 수 있었다.

본 연구 결과, ADR이 보고된 환자의 성별과 연령 분포는 다른 선행결과와 유사하였다. 여성의 부작용 건수가 남성의 약 2배 이상이었으며, 50대 이상에서 부작용 발생이 더 증가하였다. 또 식약처에서 발표한 2019년 의약품 부작용 보고 동향 분석에서 부작용

발생 상위 5개 효능군은 해열진통소염제, 항암제, 항생제, 조영제, 합성마약 순으로 나타났는데,¹²⁾ 본원에서의 상위 효능군도 해열진통소염제(317건, 33.4%), 항생제(233건, 24.6%), 합성마약(120건, 12.6%), 조영제(91건, 9.6%) 순으로 항암제(13건, 1.4%)를 제외하고는 동일하였다. 하지만 해열진통소염제의 비율은 전국 수준보다 높고, 항암제는 전국 수준에 비해 상당히 낮았다. 이는 대형병원인 지역센터 등에서 주로 보고되는 형태와 지역의 종합병원에서 보고되는 부작용 발생 약물의 분포가 서로 차이가 있음을 의미한다. 본 연구에서 해열진통소염제와 합성마약의 ADR 보고 비율이 더 높은 이유는 수술 중심의 외과계 약물 사용이 많다는 점과 항암치료가 적기 때문으로 생각된다. 마찬가지로 조영제의 사용비율도 전국 수준보다 낮았는데 이 또한 암환자가 적기 때문일 수도 있다. 또, 대한약사회가 2017년에 발표한 약국의 부작용 보고 빈도를 살펴보면 상반기 동안 loxoprofen 부작용이 944건으로 가장 많다고 하였으나,¹³⁾ 본원에서는 18개월 동안 단 1건의 부작용만 보고되었다. 이는 상급종합병원, 종합병원 및 약국 등의 의료기관 중별로 보고되는 부작용 의심약물 분포가 상이하며, 각 의료기관의 특성에 부합되는 약물의 부작용 모니터링 활동이 전개되어야 함을 시사한다.

본 연구에서 ADR 발생률은 원인약물이 투여된 처방건수 대비 투여기간 중 발현한 이상증상이 나타난 처방건수로 정의하였다. 즉 발생률의 분모는 단일기관 원내에서 투여된 처방건수로, 분자는 인과관계의 가능성이 있거나 확실하다고 평가된 ADR 보고건수로 산출하였다. 부작용이 가장 많이 보고된 약물인 tramadol 주사제의 알려진(expected) 주요 이상증상은 오심, 어지러움, 두통, 발한 등이다. 그 중 오심은 약 16~40%에서 나타난다고 알려져 있다. Tramadol은 여러 연구에서 이미 가장 부작용이 많은 약물로 제시되어 왔다. 김병욱 등은 tramadol 보고건수가 25.2%라고 하였는데,⁴⁾ 본 연구도 단일성분 주사제는 25.1%, 복합성분 경구제까지 포함하면 27.6%로 유사하였다. 특히 모든 연령대에서 가장 다빈도 약물로 나타났으며, 그 비율은 19.4~31.4% 범위였다. 하지만 본 연구결과 tramadol 주사제의 전체 처방건수 대비 오심의 원내 발생률은 0.7%였

다. 선행연구와 본 연구결과가 서로 다른 이유는 임상시험이라는 통제된 환경이 아니라는 점과 전향적으로 관찰한 연구가 아니라는 점 때문일 수 있다. 또 모든 부작용이 보고되지 않았을 수도 있으며, 연구마다 부작용 빈도를 측정하는 단위가 다르기 때문일 수 있다. 처방건수로 빈도를 계산하는 경우 환자수로 빈도를 계산한 결과보다 그 발생률이 현저하게 낮아질 수도 있다. 또 원내에서 자발적으로 보고된 ADR 건수가 실제 발생건수보다 적기 때문으로도 간주할 수 있으므로 현재와 같이 ADR 보고 활성화 사업을 보다 활성화하거나, 특정 약품에 대한 집중 보고주간을 진행하는 등의 ADR 자발적 보고를 더욱 독려해야 한다.

본 연구에서 ADR 발생률이 가장 높은 약은 cefminox (1.7%)라는 항생제였다. 항생제의 보고건수 빈도는 중추성 진통제보다 적지만 처방건수 대비 ADR 발생률은 최저 0.29%에서 최고 1.59% 범위로 오히려 tramadol보다 높게 나타났다. 그러나 cefminox의 경우 16건 모두가 피부반응검사 결과 양성을 나타낸 경우였고, cefotetan의 경우에도 rash, itching, urticaria, vomiting 등도 나타났다. 가장 많은 증상이 피부반응검사였다. 항생제 피부 반응 검사 결과가 양성인 경우, 생리식염수로 피부반응을 비교하도록 원내 지침으로 제시하고 있으나 위양성의 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 따라서 표준액을 사용한 피부반응 비교 지침을 준수할 수 있도록 권고하고 필요한 항생제를 적절히 사용할 수 있도록 감시활동을 하는 것도 중요할 것이다.

조영제의 부작용 발생률은 분모의 산출방식이 다른 약물과 상이하였다. 조영제는 그룹처방이라는 셋오더(set order) 형태로 집계되고 출고되기 때문에 이미 설정된 DW 쿼리로 산출되지 않아 검사를 시행한 횟수를 사건수로 집계하였다. 즉 조영제는 일정 기간 동안 조영제가 포함된 CT 검사를 시행한 횟수 대비 조영제 부작용 보고건수로 설정하였다. 본 연구에 사용된 조영제는 모두 비이온성 요오드 조영제이며 부작용 발생률은 0.2~0.3%였다. 하지만 이 결과는 최근 고은실 등이 발표한 조영제 부작용 발생빈도보다 상당히 낮다.¹⁴⁾ 해당 논문에서는 iomeprol 1.27%, iopamidol 1.05%, iohexol 0.74%라고 하였다. 또 국내 7개 상급종합병원의 환자 196,081

명을 대상으로 한 조영제 부작용 연구에서도 전반적인 과민반응 발생률은 0.78%라고 하였으며, 약품별 상세 발생률을 살펴보면 iohexol (I 300-350 mg) 0.24~0.88%, iomeprol (I 350 mg) 0.58%, Iopamidol (I 370 mg) 0.43~2.3%로 제시하고 있다.¹⁵⁾ 본 연구의 발생률이 이들 연구보다 낮은 이유는 검사 시행부서의 부작용 이력관리가 원활히 작용해 예방적 조치가 이루어졌기 때문일 수도 있고, 실제 발생하는 부작용 보고를 누락했거나, 부작용 발생률이 높은 iomeprol보다 iohexol을 더 선호하였기 때문으로도 추정된다.

본 연구는 DW를 통해 데이터를 수집하여 ADR의 빈도와 발생률을 산출하였기 때문에 처방건수를 확인하였다는 장점은 있으나, 후향적인 연구이기 때문에 실제 발생빈도보다 적을 수 있다는 한계점이 있다. 하지만 단위기관에 구축된 DW 시스템을 통해 ADR 발생률을 산출함으로써 원내 ADR 모니터링 사업을 평가하거나, 집중적인 관리 방향을 설정할 수 있는 근거를 마련하였다는 점에 그 의의가 있다. 또 DW 쿼리에 ADR이 보고된 이후 해당 환자에게 동일약품이 다시 처방된 경우를 확인하기 위해 재처방율도 함께 구축하였으나, 연구기간 내 검증이 완료되지 않아 본 연구에서는 제외되었지만 향후 지속적으로 발생률과 재처방율을 산출함으로써 조영제와 같이 다빈도로 발생하는 약품군의 최적의 사용방안을 확립하는데도 기여할 것으로 사료된다.

결론

단일기관에서 자발적으로 보고된 ADR 데이터를 DW를 활용하여 원내 발생률을 산출한 결과, 자발적 보고가 더욱 활성화되어야 한다는 것과 항생제, 진통제, 조영제에 대한 집중약물감시가 필요함을 확인하였다. 또 연구기관마다 ADR 발생빈도가 상이하므로, 각 기관에 적합한 약물감시활동이 전개되어야 함을 시사하였다.

참고문헌

- 1) Korea Food and Drug Administration (KFDA). Provision of safety information

- management regulation of drugs. KFDA Notice. No. 2004-30;2004 (Korean)
- 2) Kim SJ, Kim IH, Kim HJ et al. Current Operating Status in the Foreign Regional Pharmacovigilance Centers. *Journal of Pharmacoepidemiology and Risk Management*. 2016;8(1):1-7.
- 3) Kwon JS, Han YS, Kim JS et al. Analysis of adverse drug reactions related analgesics collected by spontaneous reporting program within a hospital. *Journal of Pharmacoepidemiology and Risk Management*. 2017;9(1):18-26.
- 4) Kim BU, Park JY, Kang RH et al. Analysis of tramadol induced adverse drug reaction on a spontaneous reporting system in a single hospital. *Journal of Pharmacoepidemiology and Risk Management*. 2018;10(2):77-83.
- 5) Park GY, Shon JE, Moon MR et al. Characteristics of Adverse Drug Reactions of Central Muscle Relaxants Including Eperisone: Analysis of KAERS Data. *Journal of Pharmacoepidemiology and Risk Management*. 2020;12(2):79-84.
- 6) Kim YK, Kim SE, Kim AJ et al. Incidence and Risk Factors of Adverse Drug Reactions Related with Antimicrobials: A Single Center Study. *Journal of Pharmacoepidemiology and Risk Management*. 2021;13:30-7.
- 7) Kim KJ, Choe I, Kwon YE. Clinical aspects of unpredictable adverse reaction and assessment of drug causality. *Journal of Korea Society of Health-system Pharmacists*. 2018;35(3):331-9.
- 8) 한국의약품안전관리원. 의약품부작용보고원시자료(KIDS-KD) 이용지침서(연구/의료/공공기관용) V4.pdf 2017.6.30 [cited 2021 Nov 30] Available from: https://open.drugsafe.or.kr/original/guidelines/Read.jsp?ntt_id=2027
- 9) 이숙향, 홍송희, 김주한 등. 의약품 안전사용서비스 효과 평가 및 발전 방안 연구. 건강보험심사평가원. 2016. [cited 2021 Nov 30] Available from: <https://repository.hira.or.kr/handle/2019.oak/1705>
- 10) 건강보험심사평가원. 약물부작용 후향적 분석 및 부작용 모니터링 시스템 기반 마련. 건강보험심사평가원 연구보고서 26권 1호. 2018. [cited 2021 Nov 30] Available from: <https://kiss.kstudy.com/public/public2-article.asp?key=50909450>
- 11) Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S et al. Incidence and Costs of Adverse Drug Reactions During Hospitalisation. *Drug-Safety*. 2000;22(2):161-8.
- 12) 2019 의약품 등 안전성정보 보고동향. 한국의약품안전관리원 (KIDS-DSI_STAT_2020_Y) p8. [cited 2021 Nov 30] Available from: https://open.drugsafe.or.kr/trend/trend/Read.jsp?ntt_id=2174
- 13) 대한약사회 지역의약품안전센터 소식지. 대한약사회 지역의약품안전센터. 제27호. 2017. 12. [cited Nov 30] Available from: https://www.drugsafe.or.kr/iwt/ds/ko/community/EgovCenterDetail.do?seqNo=764&cnrNo=00022&pageIndex=1&searchYear=&searchCondition=qestnSj&searchKeyword=27%ED%98%B8&searchGubun=&bb-sId=BBSMSTR_000000000091
- 14) Koh EC, Kim YJ, Kang NE et al. Incidence of adverse drug reaction among 6 iodinated contrast media. *Allergy Asthma Respir Dis*. 2021;9(2):84-92.
- 15) Cha MJ, Kang DY, Lee W et al. Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media: A Multicenter Study of 196 081 Patients. *Radiology*. 2019;293(1):117-24.