

## 약물부작용감시정보시스템

김윤\* · 안희경<sup>a</sup> · 이숙향<sup>b</sup>

서울대학교 의과대학 의료관리학교실, <sup>a</sup>성균관대학교 의과대학, <sup>b</sup>숙명여자대학교 임상약학대학원

### Computerized Adverse Drug Event Surveillance System

Yoon Kim\*, Hee Kyung Ahn<sup>a</sup>, and Suk Hyang Lee<sup>b</sup>

Department of Health Policy and Management, College of Medicine, Seoul National University,

<sup>a</sup>College of Medicine, Sungkyunkwan University

<sup>b</sup>Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University

#### 1. 서 론

미국 Institute of Medicine(IOM)이 1999년 발간한 보고서인 "To Err is Human: Building a Safer Health System"에 따르면 매년 입원 환자 중 약 44,000~98,000명이 의료과오(medical error)로 사망한다고 추정하였으며, 이로 인하여 매년 85~170억불의 진료비가 낭비되고 있다고 보고하였다.<sup>1)</sup> 또한 이 보고서에서 의료과오로 인한 사망환자 추계의 중요한 근거가 되었던 Harvard Medical Practice Study (HMPS)와 Utah Colorado Study (UCS)에 의하면, 약물부작용(adverse drug event, ADE)은 입원환자에서 발생하는 가장 흔히 발생하는 위해사건(adverse event)<sup>1)</sup>으로서, 전체 위해사건의 약 1/5을 차지하는 것으로 조사되었다.<sup>2,3)</sup> HMPS에서 약물부작용의 발생률은 19.4%, UCS에서 약물부작용 발생률은 19.3%였다.

그에 따라 약물부작용을 효과적으로 찾아내고 이를 감소시킬 수 있는 도구인 약물부작용감시정보시스템(computerized adverse drug event surveillance system)에 대한 관심이 증가하고 있다.<sup>4)</sup> 전통적인 약물부작용 감시 방법인 자발적인 보고(voluntary reporting)에 비하여, 약물부작용감시정보시스템은 수십 배의 약물부작용

을 발견해 낼 수 있다. 또 다른 약물부작용 감시 방법인 의무기록조사에 비하여 훨씬 더 적은 비용이 소요되기 때문에 약물부작용감시정보시스템을 활용할 경우 지속적으로 약물부작용을 발견해내는 시스템을 구축할 수 있다.<sup>5)</sup> 최근에는 약물부작용 감시정보시스템을 이용하여 외래에서 발생한 약물부작용의 연구도 활발하게 이루어지고 있다.

이 글은 약물부작용과 관련된 정의, 발생률, 목적, 접근방법과 함께 약물부작용을 지속적으로 감시할 수 있는 현실적인 방법론인 약물부작용감시정보시스템의 구성요소와 이의 구축과 관련된 과제를 소개하고자 한다.

#### 2. 약물부작용과 관련된 개념들

##### 가. 약물부작용의 정의

약물부작용에 대한 정의는 연구자에 따라 매우 다양한데, 협의와 광의의 약물부작용, 그리고 이들의 중간 단계의 정의의 3가지 유형으로 크게 구분할 수 있다(Table 1). 협의의 정의는 약물부작용 중 중독(poisoning)과 치료실패(therapeutic failure), 약물남용(drug abuse), 비순응(noncompliance)으로 인한 것을 제외한 것이다. 중간단계의 정의는 치료실패, 약물남용, 비순응으로 인한 약물 부작용을 제외한 것이며, 광의의 약물부작용은 이를 모두 포함한 가장 포괄적인 개념이다. 초기 단계의 연구들은 협의의 약물부작용 개념을 주로 사용했으나, 최근 연구에서는 점차 광의의 개념을 사용하는 경향이 있다.

##### 나. 투약오류( medication error)와 약물부작용

투약오류는 약물관리( medication management) 과정

<sup>1)</sup>위해사건은 환자의 기저 질환(underlying disease)에 의해서가 아니라 의학적 관리( medical management)에 의해서 발생한 손상을 말한다.

교신저자: 김윤

서울대학교 의과대학 의료관리학교실

서울시 종로구 연건동 28

Tel: 02-760-3124, Fax: 02-744-2009

E-mail: yoonkim@snu.ac.kr

**Table 1. Definitions of adverse drug events (ADEs)**

Type	Sources	Definitions	Excluded
Narrow definition	Classen et al.[6] and WHO[7]	A response to a drug that is noxious and unintended, and that occurs at doses for normally the prophylaxis, diagnosis or therapy of disease, or for the modification of physiological function.	Intentional/ unintentional poisonings, therapeutic failures, drug abuse, and noncompliance
Intermediate definition	Bates et al.[8]	An injury resulting from medical intervention related to a drug	Therapeutic failures, drug abuse, and non-compliance
Broad definition	Cullen et al.[9]	An injury resulting from the use of a drug	
	Leape et al.[10]	Injury related to the use or nonuse of medications	
	Asscher et al.[11]	An untoward occurrence after exposure to a drug that is not necessarily caused by the drug	

에서 발생한 모든 종류의 오류를 말하여, 이는 잠재적으로 환자에게 위해(harm)를 입힐 가능성이 있다. 반면에 약물부작용은 환자의 기저질환에 의해서가 아니라 약물사용으로 환자에게 손상이 발생한 경우를 말한다. 투약오류와 약물부작용간의 관계는 Fig. 1과 같이 표현될 수 있다. 투약오류 중 대부분은 약물부작용을 초래하지 않으며, 투약오류가 없이도 약물부작용은 발생할 수 있다. 투약오류로 인하여 약물부작용이 발생한 경우를 예방가능한 약물부작용(preventable ADE)이라고 정의한다. 이는 의료의 질향상의 최종적인 목표가 투약오류의 감소와 함께 궁극적으로는 약물부작용의 감소에 있음을 의미한다.

입원환자에서 투약오류를 감소시키는 데에는 computerized physician order entry(CPOE) 시스템이, 그리고 투약오류와 무관한 약물부작용을 조기 중재하거나 감소시키기 위해서는 약물부작용감시정보시스템이 효과적인 것으로 알려져 있다. CPOE는 의사가 컴퓨터를 이용하여 처방을 내리는 order communication system(OCS)에 임상 의사결정지원시스템(clinical decision support system)을 결합시켜, 투약 처방에서의 오류를 감소시키기 위한 것이다. CPOE가 투약오류로 인한 약물부작용을 감소시키는 데 효과적인 이유는 많은 투약오류가 처방단계에서 발생하기 때문이다. 입원환자에서 발생한 전체 투약오류 중 39~49%가 약물처방 단계에서 발생하며, 투약오류로 인하여 발생한 약물부작용 중 56%가 잘못된 약물처방으로 인한 것으로 알려져 있다.<sup>8,12)</sup> Bates 등은 이러한 CPOE 시스템을 구축한 이후 전체 약물부작용 발생률을 34.7%(1,000 입원일당 14.7건 vs. 9.6건) 감소시켰으며, 그 중 예방가능한 약물부작용 62.1%(1,000 입원일당 2.9건 vs. 1.1건), 예방불가능한 약물부작용(nonpreventable ADE)을 27.4%(1,000 입원일당 11.7건 vs. 8.5건) 감소시켰다고 보고하였다.<sup>13)</sup> 약물부작용 감시정보시스템이 약물부작용 발생률과 진료결과에 미친

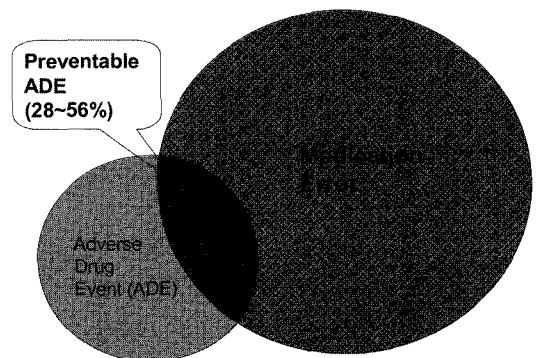
영향에 대해서는 '4. 약물부작용 감시의 효과'에서 기술하겠다.

### 3. 약물부작용의 발생률과 비용

약물부작용의 발생률은 연구에 따라 매우 다양하다. 약물부작용에 대한 정의와 판단 기준, 감시 방법에 있어서 관련 연구들간의 차이가 존재하기 때문이며 약물부작용의 발생률에 대한 과학적 평가를 어렵게 만드는 요인으로 작용하고 있다.

#### 가. 입원

초기 약물부작용에 관한 연구에서는 전체 입원환자의 약 3~4% 정도가 한번 이상 약물부작용을 경험하는 것으로 보고되었다. 하지만 약물부작용에 대한 관심과 이해가 높아지면서, 최근 연구에서는 약 10~20%의 입원환자가 약물부작용을 경험하는 것으로 보고되고 있다.<sup>14)</sup> Rozich 등에 의하면 전체 입원환자의 20%



**Fig. 1. Relationship between medication errors and adverse drug events.**

가 입원 중 약물부작용을 경험하였으며, 5%는 약물부작용으로 입원하였고, 4%는 다수의 ADE를 경험한 것으로 나타났다.<sup>15)</sup> 약물부작용 중 약 28~56%는 예방가능한 약물부작용인 것으로 보고되었다.<sup>16)</sup>

이러한 약물부작용은 환자의 재원일수(length of stay)를 약 1.7~2.2일 정도 증가시키며, 입원 진료비를 약 \$2,000~2,500 증가시키는 결과를 초래하였다.<sup>17,18)</sup> 특히 예방가능한 약물부작용의 경우 재원일수를 4.6일, 입원 진료비를 \$4,685 증가시키는 것으로 나타났다. 연간 퇴원환자가 약 5만명 정도인 병원의 경우 매년 약물부작용으로 인한 추가 진료비는 약 \$650만, 예방가능한 약물부작용으로 인하여 \$440만이 소요되는 것으로 추계되었다.

#### 나. 외래

외래에서 약물부작용 발생률은 조사대상 환자 100명당 연간 3~5.5건 수준인 것으로 보고되었으며, 65세 이상 노인에서는 연간 약 5.1%의 약물부작용이 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>19,21)</sup> 이들 노인 인구에서 예방가능한 약물부작용은 연간 약 1.4% 수준이었으며, 이는 주로 처방 오류(58.4%), 모니터링 오류(60.8%), 비순응(21.1%)으로 인한 것으로 보고되었다.<sup>19)</sup> 또한 외래에서의 약물부작용 중 심각한 일부 사례는 입원으로 이어져서, 이로 인한 입원율은 0.3~1.4% 수준인 것으로 조사되었다.<sup>21,22)</sup>

### 4. 약물부작용 감시의 효과

약물부작용을 감시하는 것은 환자안전을 향상시키는 데 있어서 가장 우선 순위가 높고 효과적인 중재활동(intervention)의 하나이다. 약물부작용을 감시하는 목적 또는 기대효과는 1) 약물부작용의 이해에 근거하여 이를 감소시키기 위해서, 2) 약물부작용 감시에 대한 책임성을 강조하기 위하여, 3) 약물부작용에 대한 중재 수단으로, 4) 약물부작용 감시시스템의 투자 대비 편익을 측정하기 위한 것이다.

#### 가. 약물부작용의 이해와 개선

약물부작용이 발생하는 원인과 양상을 이해하는 것은 약물관리과정(medication management process)을 개선하는 데 있어서 가장 중요한 출발점이다. 약물관리과정은 매우 복잡하고 의료가관간에 다양하기 때문에, 해당 의료기관에서 투약 오류가 발생할 수 있는 취약한 부분을 찾아내어 개선하는 것이 중요하다. 기존 연구에서 밝혀진 일반적인 투약오류에 대한 정보는 특정한 의료기관에서 약물관리과정을 개선하는 데 있어서 충분한 정보가 되지 못한다.

약물부작용감시정보시스템에서 얻어진 자료가 약물부작용을 감소시키는 데 활용된 대표적인 예로는 항생제 처방지원 정보시스템(computerized antiinfectives-management system)과 신장기능에 이상이 있는 환자의 약물 용량을 조절하는 시스템과 같은 임상사결정지원시스템(clinical decision support)의 개발을 들 수 있다.<sup>23-25)</sup> Evans 등은 미국의 LDS 병원에서 약물부작용 감시 정보시스템을 운영한 경험을 바탕으로 개발된 항생제 처방지원 정보시스템이 적절한 항생제의 선택하고 항생제 투여기간을 줄임으로써 약물부작용을 현저하게 감소시킬 수 있음을 보여주었다.<sup>24)</sup> 중환자실 입원환자를 대상으로 하였던 이 연구에서 항생제 처방지원 정보시스템을 사용하였던 기간과 이를 사용하지 않았던 그 이전 기간 사이에 약물알려지 발생 건수(35 vs. 146;  $P<0.01$ ), 용량 초과(87 vs. 405,  $P<0.01$ ), 항생제-세균감수성 부적합(antibiotic-susceptibility mismatches)(12 vs. 206,  $P<0.01$ ), 약물부작용 발생 건수(4 vs. 28;  $P<0.02$ ) 등이 감소하였다. 또한 미국 Brigham and Women's 병원에서는 신장기능에 이상이 있는 환자를 대상으로 약물투여에 대한 임상사결정지원시스템을 시행한 중재군(intervention group)에서 이를 시행하지 않았던 대조군(control group)에 비하여 약물 용량의 적절성(67% vs. 54%,  $P<0.001$ ), 투여 횟수의 적절성(59% vs. 35%,  $P<0.001$ )이 증가하였다고 보고하였다.<sup>25)</sup>

Evans 등은 알러지 반응(allergic reaction) 또는 특이 반응(idiosyncratic reaction)으로 인한 약물부작용인 유형 B 약물부작용의 발생원인에 대한 분석을 통하여, 이러한 부작용이 환자 병력을 청취하는 과정에서 이미 알려진 알러지 유발 약물이 투여되거나, 항생제의 투여 속도가 너무 빠른 경우 발생한다는 사실을 알게 되었다. 의료진들에게 이러한 유형 B 약물부작용의 발생원인에 대한 교육이 이루어진 후, 연간 유형 B 약물부작용의 발생 건수가 56건에서 13건으로 감소하였다.<sup>26)</sup>

#### 나. 약물부작용에 대한 책임 강조

약물부작용은 가장 흔히 발생하는 위해사건이며, 의료의 질을 향상시키기 위해서는 반드시 이를 감소시키기 위해 노력해야 할 과제이다. 약물부작용에 대한 의료진의 책임을 강조하기 위해서는 약물부작용의 발생률 측정하는 것에서 시작해야 한다. 이를 통하여 의료진의 약물부작용 문제의 심각성을 알릴 수 있고, 향후 이를 감소시키기 위한 중재활동의 효과를 평가할 수 있다.

#### 다. 약물부작용에 중재 수단

의료진이 약물부작용의 발생 사실을 알고 있지 못할 때, 약물부작용감시체계는 약물부작용의 발생을 의

료진에게 알림으로써 환자 상태의 악화를 막거나 이를 해소하기 위해 필요한 조치를 취하도록 할 수 있다. 기존 연구에 의하면 약물부작용의 최대 80% 정도를 의료진이 알지 못하였다고 한다.<sup>27)</sup>

Evans 등은 약물부작용감시정보시스템을 통하여 발견된 약물부작용을 의료진에게 즉시 알림으로써, 중증 약물부작용의 발생 건수를 연간 41건에서 13.5건으로 감소시켰다고 보고하였다.<sup>26)</sup>

**라. 약물부작용감시정보시스템의 효과 측정**

약물부작용의 발생을 감시함으로써 시스템의 약물부작용 감소 효과를 측정할 수 있다. 또한 이를 근거로 약물부작용을 감소시키기 위한 시스템에 대한 투자 대비 수익을 측정할 수 있다. 올바른 방식으로 중재활동이 이루어졌다면, 약물부작용을 감소할 것이며, 이는 비용의 절감으로 이어질 수 있다.

**5. 약물부작용 감시 방법**

약물부작용을 감시하는 방법은 1) 자발적인 보고(voluntary reporting), 2) 의무기록조사(chart review), 3) 약물부작용감시정보시스템의 3가지 방법으로 크게 구분할 수 있다.

**가. 자발적인 보고**

자발적인 보고는 환자를 진료하는 의료진의 약물부작용의 발생을 인지하고 이를 보고하는 것을 말한다. 이는 대부분의 병원에서 일반적인 사전발생보고(incident reporting)의 한 부분이다. 미국의 경우 1960년대에 FDA에서 약물에 대한 시판 후 부작용 발생을 모니터링하기 위하여 자발적인 보고시스템(Spontaneous Reporting System)을 법적으로 의무화한 이래 지속적으로 활용되고 있다. 미국의 의료기관 평가기관인 JCAHO(Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations)도 약물부작용 발생을 보고하는 시스템을 갖추었는지 여부를 평가하고 있다. 2001년 현재 미국 23개주와 콜럼비아 특별구에서는 약물부작용을 포함한 의료과오를 보고하도록 하는 법안을 제정했거나 제정으로 고려하고 있는 것으로 알려져 있다.<sup>5)</sup>

하지만 이러한 자발적인 보고체계는 약물부작용을 찾아내는 데 효과적인 수단이 아닌 것으로 알려져 있다. Evans 등은 자발적인 보고를 통하여 1년 동안 9건의 약물부작용을 발견하였으나, 약물부작용감시정보시스템을 구축한 이후 1년 동안에는 모두 401건 약물부작용을 발견하였다.<sup>28)</sup> Jha 등의 연구에서는 의무기록조사를 통하여 398건, 약물부작용감시정보시스템을 통하여 275건의 약물부작용을 발견하였으나, 자발적인 보

고를 통해서만 단지 23건만을 발견하였다.<sup>14)</sup> Cullen 등은 약물부작용에 대한 자발적 보고를 활성화하기 위한 여러 장치와 홍보를 했음에도 불구하고 의무기록 조사를 통해 54건의 약물부작용을 찾아낸 기간 동안 자발적 보고를 통해 발견된 약물부작용은 단 2건뿐이었다고 보고하였다.<sup>9)</sup> 이는 약물부작용을 자발적으로 보고하도록 하는 방법이 약물부작용을 찾아내는 데 가장 기본적이고, 비용도 가장 적게 드는 방법이지만, 조기 중재를 통하여 이로 인한 환자의 손상을 감소시키는 데 유용한 수단이 되지 못함을 알 수 있다.

자발적인 보고를 통하여 약물부작용을 발견하기 어려운 이유는 1) 대부분의 경우 의료진이 약물부작용이 발생했다는 것을 알지 못하며, 2) 의료진이 의료과오의 발생을 알리는 것을 꺼려하며, 3) 의료소송에 대한 우려, 4) 보고하기 불편하거나 시간이 부족하기 때문이다. 약물부작용에 대한 자발적인 보고를 활성화하기 위해서는 이와 같은 장애요인이 제거되어야 할 것이다.

**나. 의무기록조사**

의료전문가가 미리 정해진 기준을 이용하여 대규모의 후향적 의무기록조사(retrospective chart review)를 통하여 약물부작용을 찾아내는 것이 약물부작용 발생률을 조사하는 기준(gold standard)로 받아들여지고 있다. 이러한 의무기록조사 방법은 Harvard Medical Practice Study를 포함한 약물부작용에 대한 대표적인 연구들에서 사용되었다.<sup>3,16,22,29)</sup> 초기에는 모든 환자의 의무기록을 조사하는 전수조사법(exhaustive review)를 주로 사용하였으나, 최근에는 약물부작용을 경험했을 가능성이 있는 환자만을 선별하여 의무기록을 조사하는 선별조사법이 관심을 끌고 있다.<sup>15)</sup> 선별조사법에서는 약물부작용을 시사하는 환자 정보인 투약 자료, 임상병리검사결과 등과 같은 트리거 자료(trigger data)를 이용하여 조사대상 의무기록을 선별한다. 전수조사법은 많은 비용이 소요되기 때문에 주로 연구목적으로는 적합하지만, 지속적인 약물부작용을 감시하는 방법으로는 적합하지 않다. 하지만, 선별조사법은 상대적으로 적은 수의 의무기록을 조사하면 되기 때문에, 지속적인 약물부작용을 감시하는 방법으로 활용될 수 있다.

**다. 약물부작용감시정보시스템**

약물부작용감시정보시스템은 약물부작용을 경험했을 가능성이 있는 환자를 미리 정해진 기준인 약물부작용 시그널(ADE signal)을 이용하여 동시적(concurrent)으로 선별해 내는 시스템을 말한다. 하지만, 이러한 정보시스템을 구축하는 것은 약물부작용감시시스템을 구축하는 첫 단계에 불과하다. 약사 또는 간호사와 같은 의료전문가가 정보시스템으로부터 잠재적인 약물부작

용 경험 환자의 명단을 통보 받아, 해당 환자의 의무 기록을 정해진 지침에 따라 조사하여 약물부작용 경험 여부를 판단해야 한다.

이러한 시스템을 활용할 경우 자발적인 보고에 비하여 약물부작용을 거의 50배 정도 더 발견해 내는 것으로 보고되었다.<sup>28)</sup> 약물부작용감시정보시스템은 의무 기록조사에 비하여 중증의 약물부작용을 더 많이 찾아내며, 운영하는 데 자원이 적게 들고, 지속적인 약물부작용 감시가 가능하다는 장점이 있다. 이밖에도 약물부작용감시정보시스템은 의무기록조사와 달리 동시적 조사가 가능하기 때문에, 약물부작용의 조기발견을 통한 합병증을 감소시키고, 발생한 약물부작용에 대한 보다 정확하고 광범위한 정보를 수집하는 데 용이하다는 장점이 있다.

**라. 약물부작용 조사 방법의 비교**

Jha 등은 자발적인 보고, 의무기록조사, 약물부작용 감시정보시스템의 3가지 방법을 이용하여 약물부작용을 조사함으로써, 이들 방법들이 약물부작용을 발견하는 데 있어서 어떤 차이가 있는가를 조사하였다.<sup>14)</sup> 이들의 연구에서 전체 약물부작용 중 의무기록조사를 통하여 65%, 약물부작용감시정보시스템 45%, 자발적 보고 4%의 약물부작용을 발견하였다고 보고하였다. 약물부작용감시정보시스템이 의무기록조사에 비하여 중증 약물부작용을 더 많이 발견하는 것으로 조사되었다(51% vs. 42%).

그런데 이 연구에서 의무기록조사와 약물감시정보시스템 모두가 동일한 약물부작용을 발견한 경우는 12%에 불과하다고 보고하였다. 이러한 결과는 의무기록조사와 약물감시정보시스템이 서로 다른 유형의 약물부작용을 찾아내는 데 유용하며, 동시에 약물부작용을 찾아내는 데 있어서 단일한 황금기준은 존재하지 않음을 시사하고 있다. 이는 다시 말하면, 약물부작용을 포괄적으로 감시하기 위해서는 의무기록조사와 약물부작용감시정보시스템을 포함한 다양한 감시방법을 사용해야 함을 의미한다. 의무기록조사는 약물부작용으로 의식상태의 악화와 같은 임상증상만이 있는 경우, 약물부작용감시정보시스템은 해독제(antidote)를 사용하거나, 약물부작용이 임상병리검사결과의 악화를 초래한 경우

에 유용한 것으로 알려져 있다(Table 2). 약물부작용 감시정보시스템의 민감도를 높이기 위하여, 임상기록에서 약물부작용을 시사하는 단어를 검색하는 시도가 이루어졌으나, 이러한 접근법은 양성예측도가 매우 낮은 것으로 나타났다.<sup>30)</sup>

Jha 등의 연구에서 의무기록조사에 소요된 인력은 1주일 평균 55인·시간(person-hour), 자발적 보고 5인·시간, 약물부작용 감시정보시스템 11인·시간이었다. 이는 각각의 방법론이 약물부작용 발견한 전수를 고려할 때, 약물부작용감시정보시스템이 가장 비용-효과적인 약물부작용 감시방법론임을 의미한다.

**6. 약물부작용감시정보시스템  
(Computerized ADE Surveillance System)**

**가. 개요**

약물부작용감시정보시스템은 환자의 임상 정보 중 약물부작용의 가능성을 시사하는 있는 정보를 찾아내서, 잠재적인 약물부작용 가능 환자(potential ADE patient)의 명단을 만들어 낸다(Fig. 2). 이러한 환자 명단은 임상 약사(clinical pharmacist)와 같은 검토자(reviewer)에게 전달되고, 검토자는 환자의 의무기록을 포함한 이용 가능한 모든 정보를 검토한 후 최종적으로 약물부작용 여부를 판단하게 된다. 최종적으로 약물부작용으로 판단되면, 검토자는 이를 담당의료진에게 알리고 원인 약물을 포함한 약물부작용에 대한 정보를 수집하여 약물부작용 정보 데이터베이스에 저장한다.

약물부작용의 가능성이 있는 환자를 찾아내기 위해서는 clinical event monitor라고 부르는 정보시스템이 필요한데, 약물부작용을 시사하는 조건이 컴퓨터 알고리즘으로 내장되어 있다. 약물부작용감시정보시스템의 clinical event monitor는 알고리즘의 적용 대상이 되는 환자 정보가 전자의무기록에 환자 정보가 저장될 때마다, 해당되는 환자 정보에 알고리즘을 적용하여 조건을 만족하는 환자에 대하여 약물부작용 경보(ADE alert)을 발령한다.<sup>31,32)</sup> 다른 방법으로는 잠재적인 약물부작용 경험 환자를 찾아내는 데 필요한 투약 정보,

**Table 2. Typical scenarios of adverse drug event detection for each surveillance method**

Surveillance Method	Scenarios
Chart Review	- A patient became drowsy due to Benzodiazepine. - Without the administration of antidote or the laboratory deterioration, drowsiness was resolved when Benzodiazepine was discontinued.
Computerized Surveillance	- Hives to radio-contrast dye were developed and fixed with Benadryl. - No documentation was made on the hives due to radio-contrast dye.

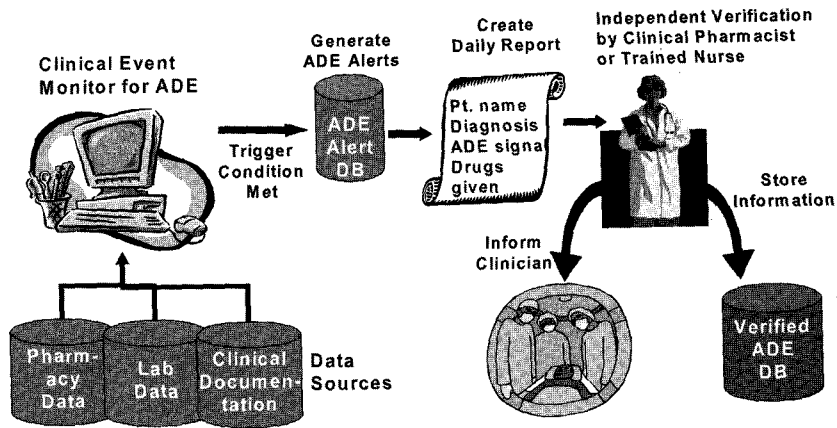


Fig. 2. Architecture of computerized adverse drug event (ADE) surveillance system.  
 \*ADE: adverse drug event, DB: database

검사결과와 같은 정보를 매일 일정 시점에 별도 데이터베이스에 저장한 후, 이를 검색하여 조건을 만족하는 환자를 찾아내는 방식이다.<sup>28,33)</sup>

**나. 약물부작용 시그널(ADE signal)**

약물부작용 시그널은 약물부작용의 발생을 시사하는 환자의 임상 정보를 말하며, 여기에는 환자에 대한 투약지시(medication order)정보, 임상병리검사결과(laboratory results), 약물부작용이 의심되는 환자의 증상과 징후에 대한 기록(clinical documentation)이 포함된다(Table 3). 약물부작용감시정보시스템의 민감도와 양성예측도는 약물부작용 시그널을 얼마나 적절하게 고안하느냐에 달려있다. 기존 연구에서 약물부작용 감시정보시스템의 양성예측도는 7.2%에서 53.4%까지 매우 다양하다.

Evans 등의 연구에서 약물부작용감시정보시스템의 양성예측도는 9.0%(401 약물부작용/4457 약물부작용

경보)였으며, Jha 등의 연구에서 10.5%(275/2,620), Levy 등의 연구에서는 14.6%(43/295), Raschke 등의 연구에서 53.4%(596/1,116)였다.<sup>14,28,34,35)</sup>

이러한 단순한 약물부작용 시그널에 원인 약물 정보와 위양성 경보(false positive alert)을 일으키는 조건과 같은 정보를 추가적으로 활용할 경우 약물부작용 시그널의 양성예측도를 높일 수 있다. Evans 등은 약물부작용의 치료와 무관하게 diphenhydramine이 투약되는 경우를 배제함으로써 diphenhydramine 시그널의 양성예측도를 12%에서 23%로 높일 수 있었다.<sup>28)</sup> 왜냐하면 심장카테터삽입술(heart catheterization)이나 위내시경 검사를 환자에서는 diphenhydramine을 시술 과정에서 사용하기 때문이다. Jha 등은 “비타민 K 처방” “시그널을” 이전에 warfarin 처방을 받은 환자에서 “비타민 K 처방”으로 바꿈으로써, 이 시그널의 양성예측도를 13%에서 46%로 높일 수 있었다.

Table 3. Types of adverse drug event (ADE) signals

Data Type	Trigger Type	Example
Medication orders	Order for antidote or therapy for interaction	Naloxone (narcotic antagonist); Diphenhydramine (for allergic reaction)
	Medication “STOP” order Medication dose reduction	
Laboratory results	Elevated serum drug levels	Theophylline level of 28 (>20 toxic)
	Abnormal values	Positive C. difficile toxin
	Laboratory value trends in patients on certain medication	Falling platelets in patients on heparin infusion
Structured clinical documentation	Mention of certain terms	Rash

\*Source: Kilbridge P, et al. Surveillance for adverse drug events: History, methods, and current issues. 2002.

#### 다. 약물부작용 경보의 평가

약물부작용감시정보시스템은 약물부작용 시그널을 이용하여 환자의 임상 정보를 검색함으로써, 약물부작용을 경험했을 가능성이 있는 환자(potential ADE patient)를 찾아낸다. 시스템이 환자 이름, 약물부작용 시그널, 환자에게 투여된 약물 등의 정보를 의무기록 조사 등을 통하여 약물부작용 여부를 최종적으로 판단할 임상 약사(clinical pharmacist)와 같은 검토자(reviewer)에게 전달한다. 약물부작용 검토자는 의무기록조사, 담당 의료진 면담, 환자 면담을 포함한 이용 가능한 모든 정보를 검토한 후 최종적으로 약물부작용의 발생 여부를 판단하게 된다.<sup>5)</sup> 약물부작용이 발생하였다고 판단되면, 해당 환자의 진료를 담당하는 의료진에게 이를 알리고 적절한 중재(intervention)가 이루어질 수 있도록 하는 것이 가장 중요하다. 약물부작용 여부를 판단하기 위하여 다음과 같은 질문을 사용할 수 있다.

- 약물부작용으로 인한 임상적인 증상을 해소하기 위해 해독제가 사용되었는가?
- 혈중 약물 농도의 증가로 인하여 임상적인 독성이 나타났는가?
- 약물로 인한 골수이상(myelosuppression)으로 백혈구 수치가 감소하였는가?

#### 라. 약물부작용 관련 정보의 수집

약물부작용이 확실하다고 판단되면, 약물부작용이 발생한 환자의 인구학적 특성, 진단명, 재원일수와 함께 약물부작용의 중증도(severity)와 원인 약물, 약물부작용의 유형 등에 대한 정보를 수집하고 이를 데이터베이스에 저장한다. 이러한 정보는 향후 약물부작용을 예방하기 위한 활동과 관련된 위원회에 보고하거나 항생제 처방지원시스템과 같은 도구를 개발하는 데 활용된다.

약물부작용의 중증도를 평가하기 위하여 National Coordination Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP)와 도구를 사용한다(Table 4). 이 도구 중 범주 E부터 I까지가 약물부작용에 해당한다. Classen 등은 약물부작용의 중증도를 경증(mild), 중등도(moderate), 중증(severe)의 3가지 범주로, Bates 등은 significant, serious, life-threatening, death의 4개 범주로 구분하였다. Classen 등의 연구에서는 경증 2.0%, 중등도 92.1%, 중증 5.8%로 조사되었으며,<sup>17)</sup> Bates 등의 연구에서는 significant 57%, serious 30%, life-threatening 12%, death 1%로 조사되었다.<sup>8)</sup> 이들 두 연구간에 중증도 분류체계가 달라서 직접적인 비교는 어렵지만, Bates 등의 연구에서 사용한 중증도 분류체계

의 변별력이 더 높은 것으로 판단된다.

원인 약물을 밝히기 위해서는 Naranjo 알고리즘과 같은 도구를 사용해야 한다.<sup>36)</sup> 이는 투여 약물과 약물부작용간의 인과관계를 밝히기 위하여 점수로 환산되는 10개의 문항으로 이루어져 있다. 이러한 도구를 사용하여 인과관계를 평가하는 것은 발생한 의심되는 약물이 투여된 시기에 우연히 함께 나타난 위해사건(adverse event)이 아니라 명확한 약물부작용임을 확인하기 위한 것이다. 예를 들어 발진은 약물부작용일 수도 있고, 바이러스 감염의 결과일 수도 있기 때문이다. Naranjo 점수가 0 이하일 경우 doubtful, 1~4점일 경우 possible, 5~8일 경우 probable, 9점 이상일 경우 definite으로 분류한다. Naranjo 점수의 범주가 possible 이상일 경우에만 약물부작용으로 판단한다. Classen 등의 연구에서 약물부작용으로 판단된 환자의 평균 Naranjo 점수는 9.2점이었으며, definite 범주 61.6%, probable 범주 37.7%로 대부분 probable 이상의 범주로 분류되었다.<sup>6)</sup>

#### 마. 구축 및 운영 비용

약물부작용감시정보시스템을 구축하기 위해서는 최소한 임상병리검사정보시스템과 처방정보시스템, 그리고 이들 정보를 통합적으로 검색할 수 있는 시스템이 요구된다. 이러한 기능을 포함한 약물부작용 감시정보시스템을 구축하는 데 소요되는 비용은 기존 의료정보시스템의 특성에 크게 달려 있다. 기존 연구들에 의하면 대학병원급에서 약물부작용 경보를 받아서 이를 최종적으로 약물부작용을 판단하는 데에 소요되는 임상 약사 인력은 1FTE(full time equivalent) 이하인 것으로 알려져 있다.<sup>6,14,35)</sup>

약물부작용감시정보시스템은 미국의 LDS 병원, Brigham and Women's 병원, Regenstrief Medical Record System에서 개발, 사용되고 있다. 이들은 모두 자체적으로 개발한 약물부작용 감시정보시스템을 사용해왔으나, 최근에는 일부 미국 의료정보업체들이 상용화된 시스템을 개발, 공급하고 있다.

### 7. 우리나라에서 약물부작용 감시정보시스템 구축

약물부작용감시정보시스템은 적은 비용과 인력으로 지속적인 약물부작용 감시활동을 가능하게 하는 매우 유용한 도구이다. 우리나라에서 약물부작용 감시정보시스템을 구축하기 위한 첫 단계는 우리나라의 상황에 적합한 약물부작용 시그널을 개발하는 것이라고 판단된다. 왜냐하면, 투약오류의 양상과 약물부작용의 발생 양상은 심지어 의료기관간에도 큰 차이가 있는 것

**Table 4. Severity scales for adverse drug events(ADEs)**

Scale	Caterories and Definitions
NCC MERP	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Category E                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- An error occurred that resulted in the need for treatment or intervention and caused temporary patient harm</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Category F                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- An error occurred that resulted in initial or prolonged hospitalization and caused temporary patient harm</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Category G                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- An error occurred that resulted in permanent patient harm</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Category H                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- An error occurred that resulted in a near-death event (e.g., anaphylaxis, cardiac arrest)</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Category I                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- An error occurred that resulted in patient death</li> </ul> </li> </ul>
Classen et al.(1995)	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Mild                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- No change in therapy, treatment, and length of stay(LOS)</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Moderate                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Require change in drug therapy or treatment</li> <li>- Temporary alteration in organ function</li> <li>- Increased LOS &lt; 2 days</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Severe                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Life-threatening</li> <li>- Permanent organ damage</li> <li>- Increased LOS &gt; 2 days</li> <li>- Death</li> </ul> </li> </ul>
Bates et al.(1995)	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Significant                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- the dose of the drug with low therapeutic index is too high-1/2 to four times the normal dose</li> <li>- the dose is too low for a patient with the condition being treated</li> <li>- the wrong laboratory studies to monitor a specific side effect of a drug are ordered</li> <li>- the wrong route of administration for the condition being treated is ordered</li> <li>- errors ordering IV fluids are made</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Serious                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- the route of drug administration ordered is inappropriate with the potential of causing the patient to suffer a severe toxic reaction</li> <li>- the dose of the drug prescribed is too low for a patient with serious disease who is in acute distress</li> <li>- the dose of a drug with low therapeutic index is too high-four to ten times the normal dose</li> <li>- the dose of the drug would result in serum drug level in the toxic range</li> <li>- the drug ordered could exacerbate the patient's condition</li> <li>- the name of the drug is misspelled, creating a risk that the wrong drug might be dispensed</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Life threatening                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- the serum level is likely to be in the "severe toxicity range" based on common dosage guidelines</li> <li>- the drug being administered has a high potential to cause cardiopulmonary arrest in the dose ordered</li> <li>- the drug being administered has a high potential to cause a life threatening adverse reaction, such as anaphylaxis, in light of the patient's medical history the dose of a potentially life saving drug is too low for a patient having the disease being treated the dose of a drug with a very low therapeutic index is too high (ten times the normal dose)</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Death</li> </ul>

으로 알려져 있기 때문에, 외국에서 개발된 약물부작용 시그널을 우리나라에 그대로 적용하기에는 적합하지 않다고 판단되기 때문이다. 또한 민감도와 특이도가 높은 약물부작용 시그널을 개발하는 것이 약물부작용감시정보시스템을 구축하는 데 있어서 가장 핵심적인 과제의 하나이기 때문이다. 약물부작용 발생 여부를 판단하는 명시적(explicit)이고 객관적인 약물부작용 검토 지침을 개발하는 것 역시 중요한 과제이다.

임상 약사와 같은 약물부작용 검토인력의 약물부작용 판단 과정을 표준화하여 보다 객관적인 판단이 이루어질 수 있어야 한다.

우리나라에서도 선진국에서와 마찬가지로 약물부작용으로 인한 사망, 이환, 부적절한 진료비 지출은 심각한 문제일 것으로 예상된다. 하지만, 우리나라에서 약물부작용의 발생 규모 및 원인, 그로 인한 사망 및 이환 규모를 체계적으로 조사한 연구는 아직 매우 부



족한 실정이다. 그로 인하여 약물부작용은 아직까지 우리나라에서 의료인들이 그 책임을 방기하고 있는 중요한 건강문제로 남아있다. 향후 우리나라에서 약물부작용감시정보시스템이 도입되어 약물부작용으로 인한 사망 및 이환, 그의 발생률을 감소시키는 데 기여할 수 있기를 기대한다.

### 참고문헌

- Kohn, L.T., J.M. Corrigan, and M.S. Donaldson, To Err is Human: Building a Safer Health System. 1999, Washington, DC: National Academy Press.
- Brennan, T.A., et al., Identification of adverse events occurring during hospitalization. A cross-sectional study of litigation, quality assurance, and medical records at two teaching hospitals. *Ann Intern Med* 1990; **112**(3): 221-6.
- Thomas, E.J., et al., Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. *Med Care* 2000; **38**(3): 261-71.
- Bates, D.W., Using information technology to screen for adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 2002; **59**(23): 2317-9.
- Kilbridge, P. and D.C. Classen, Surveillance for adverse drug events; History, methods, and current issues. VHA Research Series, 2002. 3.
- Classen, D.C., et al., Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991; **266**(20): 2847-51.
- WHO., WHO Technical Report No 478; Definitions. 1972.
- Bates, D.W., et al., Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995; **274**(1): 29-34.
- Cullen, D.J., et al., The incident reporting system does not detect adverse drug events: a problem for quality improvement. *Jt Comm J Qual Improv* 1995; **21**(10): 541-8.
- Leape, L.L., et al., Reducing adverse drug events: lessons from a breakthrough series collaborative. *Jt Comm J Qual Improv* 2000; **26**(6): 321-31.
- Asscher, A.W., G.D. Parr, and V.B. Whitmarsh, Towards the safer use of medicines. *Bmj* 1995; **311** (7011): 1003-6.
- Leape, L.L., et al., Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995; **274**(1): 35-43.
- Bates, D.W., et al., The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *J Am Med Inform Assoc* 1999; **6**(4): 313-21.
- Jha, A.K., et al., Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *J Am Med Inform Assoc* 1998; **5**(3): 305-14.
- Rozich, J.D., C.R. Haraden, and R.K. Resar, Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care* 2003; **12**(3): 194-200.
- Bates, D.W., L.L. Leape, and S. Petrycki, Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Intern Med* 1993; **8**(6): 289-94.
- Classen, D.C., et al., Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; **277**(4): 301-6.
- Bates, D.W., et al., The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA* 1997; **277**(4): 307-11.
- Gurwitz, J.H., et al., Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; **289**(9): 1107-16.
- Gandhi, T.K., et al., Drug complications in outpatients. *J Gen Intern Med* 2000; **15**(3): 149-54.
- Honigman, B., et al., Using computerized data to identify adverse drug events in outpatients. *J Am Med Inform Assoc* 2001; **8**(3): 254-66.
- Jha, A.K., et al., Identifying hospital admissions due to adverse drug events using a computer-based monitor. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; **10**(2): 113-9.
- Pestotnik, S.L., et al., Prospective surveillance of imipenem/cilastatin use and associated seizures using a hospital information system. *Ann Pharmacother* 1993; **27**(4): 497-501.
- Evans, R.S., et al., A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med* 1998; **338**(4): 232-8.
- Chertow, G.M., et al., Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA* 2001; **286** (22): 2839-44.
- Evans, R.S., et al., Preventing adverse drug events in hospitalized patients. *Ann Pharmacother* 1994; **28**(4): 523-7.
- Ebbesen, J., et al., Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med* 2001; **161**(19): 2317-23.
- Evans, R.S., et al., Development of a computerized adverse drug event monitor. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care* 1991; 23-7.
- Leape, L.L., et al., The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; **324**(6): 377-84.
- Honigman, B., et al., A computerized method for identifying incidents associated with adverse drug events in outpatients. *Int J Med Inf* 2001; **61**(1): 21-32.
- Payne, T.H., et al., Use of a clinical event monitor to prevent and detect medication errors. *Proc AMIA Symp* 2000; 640-4.
- Warner, H.R., Jr, et al., Clinical event management using push technology--implementation and evaluation at two health care centers. *Proc AMIA Symp* 1998; 106-10.
- McMullin, S.T., et al., Automated system for identifying potential dosage problems at a large university hospital. *Am J Health Syst Pharm* 1997; **54**(5): 545-9.
- Levy, M., et al., Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: implementation. *Eur J Clin*

- Pharmacol 1999; **54**(11): 887-92.
35. Raschke, R.A., et al., A computer alert system to prevent injury from adverse drug events: development and evaluation in a community teaching hospital. JAMA 1998; **280**(15): 1317-20.
36. Naranjo, C.A., et al., A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; **30**(2): 239-45.