



데이터마이닝 분석을 이용한 노인약물유해반응과 원인약물의 연관성연구

이미우¹ · 이정선^{1,2} · 한옥연² · 최인영³ · 정승희⁴ · 임현우^{1,4,5} · 이동건^{1,6} · 나현오^{1,2,7} · 박영민^{1,4,8*}

¹가톨릭대학교 서울성모병원 지역약품안전센터, ²가톨릭대학교 서울성모병원 약제부,

³가톨릭대학교 의료정보학 교실, ⁴가톨릭중앙의료원 임상연구지원센터, ⁵가톨릭대학교 예방의학교실,
⁶가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, ⁷가톨릭대학교 의과대학 약리학교실, ⁸가톨릭대학교 의과대학 피부과학교실
(2014년 1월 17일 접수 · 2014년 3월 4일 수정 · 2014년 3월 13일 승인)

Study for Association between Adverse Drug Reactions and Causative Drugs in the Elderly Using Data-mining Analysis

Mee Woo Lee¹, Jeong Seon Lee^{1,2}, Ok Yeon Han², In Young Choi³, Seung Hee Jeong⁴,
Hyeon Woo Yim^{1,4,5}, Dong Gun Lee^{1,6}, Hyen O La^{1,2,7}, Young Min Park^{1,4,8*}

¹Regional Pharmacovigilance Center of Seoul St. Mary's Hospital, ²Department of Pharmacy, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, ³Department of Medical Informatics, ⁴Clinical Research Coordinating Center of Catholic Medical Center, ⁵Department of Preventive Medicine, ⁶Department of Internal Medicine, ⁷Department of Pharmacology, ⁸Department of Dermatology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

(Received January 17, 2014 · Revised March 4, 2014 · Accepted March 13, 2014)

Purpose: To investigate adverse drug reactions (ADR) and causative drugs in the elderly 65 years of age or older, using Korean spontaneous reporting adverse events reporting database from June 2009 to December 2010. **Methods:** We estimated the association between ADRs and implicated medications by calculating a proportional reporting ratio (PRR), reporting odds ratio (ROR), and information component (IC). We reexamined the most frequently implicated medications and ADRs, and the seriousness of ADRs. Then, we assessed reports and concordant rate of ADRs due to medications designated as “high-risk” in elderly by 2012 healthcare effectiveness data and information set (HEDIS) or “potentially inappropriate” by 2012 American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medications (PIMs). **Results:** Among 15,484 elderly reports, data-mining analysis by PRR, ROR and IC showed that 421 drug-ADR pairs were detected as signals (3,189). The most frequently reported ADR and causative drug were urticaria (470) and contrast media agents (647), respectively. One hundred eighty nine ADR cases were graded as serious. Twenty-two kinds of high-risk medications were shown to be implicated in only 0.9% of ADRs. Only thirty-nine cases were consistent with 2012 Beers criteria or HEDIS. **Conclusion:** These results suggest that management of the other medications including contrast media agents as well as close monitoring of PIMs are necessary for reducing ADRs in the elderly.

□ Key words - Adverse drug reaction, Data-mining, Elderly

노인에서 약물유해반응(adverse drug reaction, ADR)^①은 젊은 사람들에 비해 약 2배 더 많이 발생한다.¹⁾ 독일에서의 한 연구결과에 의하면 평균적인 ADR관련 병원 입원율은 65세 이상의 노인그룹에서 16.6%로 비 노인 그룹의 4.1%보다 4배정도 높았다고 한다.²⁾ 2005년 영국에서 3,322명의 환자에

서 6개월 동안 발생한 3,695건의 ADR 사례(발생률 14.7%, 95% CI 13.6-15.9)를 분석한 결과 ADR이 발생한 그룹과 발생하지 않은 그룹간 연령 중간 값이 각각 72세(IQR 56-81)와 62세(IQR 41-77)로 나타났다.³⁾ 이러한 연구들은 노인에서 ADR이 더 많이 발생하고 있음을 보여주는데, 노화에 따른 생리적 변화, 여러 가지 만성적 질병 상태와 그에 따른

Correspondence to : Young Min Park

Department of Dermatology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul 137-040, Korea
Tel: +82-02-2258-6223, Fax: +82-2-599-9950
E-mail: yymmpark6301@hotmail.com

^①약물유해반응(adverse drug reaction, ADR)은 의약품 등을 정상적으로 투여·사용하여 발생한 유해하고 의도하지 아니한 반응으로 해당약품과 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 말하며, 자발적으로 보고된 유해사례 중 의약품등과 인과관계가 알려지지 않은 경우에는 약물유해반응으로 간주한다.

다제복용(polypharmacy) 등이 노인환자에서 ADR을 증가시키는 위험요소가 될 수 있음을 보여 주었다.^{4,5)} 따라서, 미국 등 여러 국가에서는 오래 전부터 65세 이상 노인환자에게 사용하기 부적절한 약물의 분류 및 기준을 제시하여 노인주의약물에 의한 ADR 등의 문제점을 특별하게 평가하여 관리해 오고 있다. 특히, 2012년 업데이트된 AGS Beers criteria (BC)⁶⁾와 healthcare effectiveness data and information set (HEDIS) 중 노인에서 사용시 “고위험(high-risk)” 약물로 지정된 목록 등이 널리 이용되고 있다.⁷⁾

한편, 국내외에서는 시판 후 조사(post-marketing surveillance, PMS)또는 약물감시(pharmacovigilance)²⁾ 체계를 갖추고 약물의 안전성을 지속적으로 평가하고 있다. 이 중 ‘자발적부작용보고제도(spontaneous reporting system)’는 약물감시의 핵심으로 수집된 자발적 부작용 보고자료를 데이터마이닝의 기법으로 분석하여 보고된 의심 및 병용약물과 ADR간에 알려지지 않은 패턴이나 연관성을 확인하고 실마리정보(signal)³⁾를 파악하고 있다.⁸⁾

국내의 경우에도 1988년부터 ‘자발적부작용보고제도’를 실시하였으나 보고건수가 매우 적었고, 2006년 지역약물감시센터가 시범 운영되면서 보고건수가 증가하여 2010년에는 총 53,854건이 보고되었다.⁹⁾ 그러나, 국내 노인환자를 대상으로 실시된 ADR에 대한 전체적 특성 및 원인약물에 대한 연구는 부족하여 노인에서 ADR 집중모니터링 시 참고 할 수 있는 정보가 제한적이다.

이번 연구에서는 자발적 보고를 통해 얻어진 노인에서의 ADR 사례를 데이터마이닝 분석하여 원인약물과 관련 있는 노인의 ADR을 파악하고, 기존의 BC 및 HEDIS 등에서 제시한 노인주의약물이 실제 차지하는 빈도 및 심각도 등을 추가로 비교하여 향후 노인 ADR 모니터링 시 집중적으로 감시해야 할 새로운 약물과 유해반응을 파악하고자 하였다.

연구 방법

연구 자료 및 대상

2009년 6월부터 2010년 12월까지 전국의 지역약물감시센터로부터 식약청에 보고된 153,557례의 자발적 ADR 보고자료를 이용하였다. 이러한 자료는 성별, 연령 등 환자정보와 성분명 등의 의약품정보, WHO-ART (Adverse Reaction Terminology)⁴⁾ 092버전의 우선용어(preferred term, PT) 및 포

²⁾약물감시(pharmacovigilance)란 약물의 유해작용 또는 약물관련 문제를 탐지·평가·해석·예방하고자 수행하는 과학적 연구 및 활동을 말한다.

³⁾실마리 정보란 시판 후 자발적 유해사례보고자료 등을 대상으로 데이터마이닝을 시행하여 도출된 정보로서, 약물과 인과관계 가능성을 배제할 수 없는 정보를 말한다.

⁴⁾WHO-ART(World Health Organization-Adverse Reaction Terminology)란 약물유해사례 용어의 국제표준 분류체계 중 하나로 유해사례 용어를 코딩화하여 나타내고 있다. 인체의 기관계(system organ class, SOC)로 시작하는 계층구조로 상위용어 (high level term, HLT), 우선용어(preferred term, PT), 포함용어(included term, IT)로 구성된다.

함용어(included term, IT)로 보고된 ADR 명칭을 포함하고 있다. 또한, 약물명과 유해사례 명 간의 WHO-UMC 인과관계 정도, 심각한 ADR의 여부, 심각한 ADR인 경우 해당 분류기준 등이 포함되었다. 이번 연구는 ADR 명칭을 모두 각각의 우선용어로 코딩 한 후 분석하였다.

연구대상으로는 153,557례의 자발적 ADR 보고자료 가운데, 나이 또는 생년월일로 65세 이상인 노인에서의 ADR을 대상으로 WHO-UMC 인과관계를 적용하여 ‘가능성 있음, possible’, ‘상당히 확실함, probable’, ‘확실함, certain’의 인과관계가 있다고 보고된 ADR을 대상으로 하였다. 나이가 100세를 초과하면서 생년월일 정보가 없어 보고오류로 추정되는 ADR 사례는 제외하였다.

연구 항목 및 분석 방법

연구 대상인 노인 인구의 특성을 분석하고, 보고 약물과 연관성 있는 ADR 사례를 추출하기 위해 보고분율비(proportional reporting ratio, PRR),¹⁰⁾ 보고오즈비(Reporting odds ratio, ROR)¹¹⁾ 및 정보성분(information component, IC)¹²⁾ 등 세 가지 지표의 데이터마이닝 분석을 실시하였다. ‘자발적부작용보고자료’에서 약물과 ADR간의 연관성을 확인하기 위해 사용하는 데이터마이닝 기법은 특정약물과 ADR간의 관련성을 측정하는 것으로,¹³⁾ 각 지표들은 약물-ADR 조합의 빈도를 표시하는 2x2표의 각 셀에 해당 빈도수를 통해 계산하였다(Table 1). 각 지표의 정의와 기준은 일반적인 실마리정보의 기준과 동일하게 적용하였고(Table 2), 세 가지 지표를 동시에 만족하는 사례를 추출하였다. 이후 해당 사례로부터 WHO Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 분류에 의한 원인약물 및 성별빈도, 다빈도 ADR 및 심각도(seriousness)를 분석하였고 노인주의약물에 따른 ADR 보고율, 일치율 등의 특징을 추가 분석하였다. 심각도(seriousness) 기준은 해당 사례가 심각한 ADR⁵⁾로 보고되었는지 여부에 따라 정하였다.

이번 연구에서 노인주의약물의 선정은 2012 AGS BC와 HEDIS를 기준으로 하였고,^{6,7)} 각 노인주의약물에서 사용을 피하도록 권고하는 약물의 종류, 투여용량, 투여기간, 제형 등에 해당하는 원인약물을 고려하여 ADR이 일치되는 사례를 분석하였다. BC의 특정질환에서 사용시 해당 질환이나

Table 1. Two-by-two contingency table for combinations of drugs and ADRs to calculate the measures of disproportion.

No. of reports	Specific ADRs	All other ADRs
Specific drug	a	b
All other drugs	c	d

⁵⁾심각한 ADR은 식품의약품안전청 고시 제2009-208호의 제2조 6항의 분류기준에 따라 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우, 입원 또는 입원기간의 연장이 필요한 경우, 지속적 또는 중대한 불구나 기능저하를 초래하는 경우, 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우, 기타 의학적으로 중요한 상황에 해당하는 경우이다.

Table 2. Definition and criteria of implemented data mining indices, PRR: proportional reporting ratio, ROR: reporting odds ratio, IC: information component.

Indices	Definition	Criteria of detection to association on drug-ADR
PRR	$\{a/(a+b)\}/\{c/(c+d)\}$	$PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4$ and $a \geq 3$
ROR	$(a/b)/(c/d)$	$ROR \geq 2, \chi^2 \geq 4$ and $a \geq 3$
IC	$\log_2 \frac{\{a(a+b+c+d)\}}{\{(a+c)(a+b)\}}$	lower limit of 95% confidence interval ≥ 0

증후군을 악화시킬 수 있어 사용을 피하도록 권고하는 약물 등을 확인하기 위해 연구자료의 보고합병증이나 과거병력을 이용하여 노인의 기저 질환이나 상태를 파악하였다.

데이터마이닝 분석 및 보고 빈도에 대한 통계분석은 SAS (Release 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC)를 이용하였다.

연구 결과

ADR 보고 노인의 인구학적 특성

2009년 6월부터 2010년 12월까지 식약청에 자발적으로 보고된 155,537례의 약물과 ADR조합으로부터 65세 이상 노인 환자에서 발생한 약물과 ADR조합은 39,342례였다. 이 중 보고약물과 ADR간에 WHO-UMC 인과관계 ‘가능성 있음’ 이상인 경우에 해당하는 사례는 15,484례였다(Fig. 1). 이들

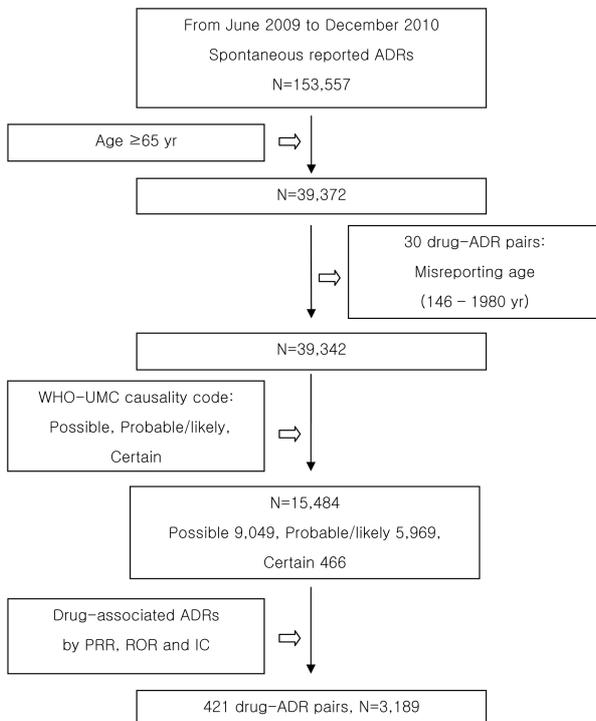


Fig. 1. Flowchart showing data-mining analysis of drugs associated with ADRs.

의 평균연령은 72세(사분위수, 62-76세)였고, 연령구간을 5세 단위로 분류하였을 때, 65-69세에서 5,686례(36.7%)로 가장 많이 보고되었고, 남녀의 비율은 1대 1.1이었다.

데이터마이닝 분석에 따른 보고약물과 ADR간의 연관성

노인 15,484례는 768종의 약물과 313종의 ADR로 구성되어 있는데, 데이터마이닝 분석을 통하여 PRR과 ROR에 의해 유의한 연관성이 확인된 약물과 ADR의 조합은 각각 525례($PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4$, 특정 ADR 보고수 ≥ 3)와 533례($ROR \geq 2, \chi^2 \geq 4$, 특정 ADR 보고수 ≥ 3)였고, PRR과 ROR을 동시에 만족하는 조합은 523례 이었다. IC를 이용한 결과 230,987 조합 사례에서 약물과 ADR간에 유의한 연관성을 보였다(IC의 95% 신뢰구간 하한치 ≥ 0). 세 지표를 동시에 만족하는 약물과 ADR 조합은 421례였다. 따라서 노인의 ADR 보고자료의 분석 결과 보고약물과 연관성이 있는 ADR은 3,189례(20.6%)에 지나지 않았다(Fig. 1).

ADR 보고약물과 증상의 빈도 분석

ADR과 보고약물간의 연관성이 있는 3,189례를 대상으로 원인약물을 ATC 시스템을 이용하여 분석한 결과 다빈도 약물의 순위는 조영제 647례, 항생제 516례, 진통제 461례로 나타났고, 이를 다시 성별에 따라 분석한 결과 진통제와 항진장제의 경우에는 여성이 남성에 비해 약 2배 높게 나타났다(Table 3).

최다빈도 보고약물은 트라마돌(tramadol) 343례, 이오프로미드(iopromide) 267례, 반코마이신(vancomycin) 104례, 카페시타빈(capecitabine) 87례, 황산바륨(barium sulfate) 77례 등의 순이었다.

한편, 노인의 최다빈도 보고 ADR은 두드러기가 470례로

Table 3. Frequency of gender and ATC system that implicated medications classified into therapeutic group.

ATC-Therapeutic group	Total	Male	Female
Contrast media	647	350	297
Antibacterials for systemic use	516	256	260
Analgesics	461	161	300
Antineoplastic agents	316	172	144
Drugs for obstructive airway diseases	131	62	69
Psycholeptics	102	45	57
Antimycobacterials	95	51	44
Antiepileptics	71	24	47
Antithrombotic agents	67	31	36
Anesthetics	65	26	39
Others	718	301	417
Total	3,189	1,479	1,710

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

Table 4. Serious adverse drug reactions and their causative medications.

Medications	Serious adverse drug reactions	No.
Gemeracil/Oteracil/Tegafur	Abdominal pain (4), acrodermatitis (1), anorexia (3), asthenia (3), diarrhea (4), fatigue (1), stomatitis (1)	17
Iopromide	Allergic reaction (1), anaphylactic reaction (7) [§] , anaphylactic shock (2), angioedema (2), urticaria (3)	15
Vancomycin	Azotemia (5) [†] , acute renal failure (6) [‡]	11
Colistin	Azotemia (4) [†] , acute renal failure (3) [‡]	7
Levosulpiride	Extrapyramidal disorder (6), tremor (1)	7
Cefoperazone/Sulbactam	Hypotension (1) [§] , thrombocytopenia (4)	5
Furosemide	Hyponatremia (1) [†] , leucopenia (4)	5
Lorazepam	Dyspnea (1), hypotension (3), somnolence (1)	5
Teicoplanin	Leucopenia (2) [†] , thrombocytopenia (3) [*]	5
Amphotericin B	Azotemia (1) [†] , acute renal failure (3) [‡]	4
Cisplatin	Asthenia (1), flushing (2) [§]	3
Ibuprofen	Anaphylactic reaction (3) §	3
Midazolam	Hypotension (3) [§]	3
Allopurinol	Stevens Johnson syndrome (2) [§]	2
Levofloxacin	Rash erythematous (1), thrombocytopenia (1) [†]	2
Linezolid	Thrombocytopenia (1) [†]	1
Others		94
Total		189

Total 13 reports of death, * 2 reports of death, [†]1 report of death, [‡]1 report of death and 1 report of permanent disability or malfunction, [§] 9 reports of life-threatening adverse drug reactions.

가장 높은 빈도를 보였으며, 그 다음으로 오심(nausea) 392례, 설사(diarrhea) 281례, 질소혈증(azotemia) 181례, 어지러움(dizziness) 118례 등이었다.

심각한 ADR 연관 보고 약물

노인에서 심각한 ADR로 보고된 189례는 생명위협 9례, 지속적 또는 중대한 불구나 기능저하 3례, 사망 13례, 입원 또는 입원기간 연장 100례, 기타의학적으로 중요한 상황 65례로 분류되었다. 가장 다빈도로 보고된 약물은 테카푸르 복합제(gemeracil, oteracil, tegafur)였고 연관된 심각한 ADR로 식욕부진(anorexia), 복통, 말단피부염(acrodermatitis), 무력증(asthenia), 피로, 설사, 구내염(stomatitis) 등이었다. 또 반코마이신, 콜리스틴(colistin) 및 암포테리신(amphotericin) B에 의한 고질소혈증(azotemia), 급성신부전(acute renal failure), 푸로세미드(furosemide)에 의한 저나트륨혈증(hyponatremia), 테이코플라닌(teicoplanin)에 의한 백혈구감소증, 혈소판감소증, 미다졸람(midazolam)에 의한 저혈압 등이 보고 되었으며, 레보플록사신(levofloxacin)과 리네졸리드(linezolid)에 의한 혈소판 감소증으로 사망한 경우도 보고되었다(Table 4).

보고된 ADR과 기존 노인주의약물과의 일치율

노인주의약물에 의한 ADR은 146례(0.9%)로 이 중 BC에 해당하는 약물에 의한 경우는 139례, HEDIS에 해당하는 경우는 7례 였으며, ADR의 증상이나 징후가 노인주의약물에서 권고하는 바와 일치하는 경우는 39례에 지나지 않았다. 아미트립틸린(amitriptyline), 로라제팜(lorazepam)에 의한 지나친 진정상태 유발과 졸음(somnolence), 클로르페니라민(chlorpheniramine) 복합제와 페소테로딘(fesoterodine)에 의한 구강건조, 쿠에티아핀(quetiapine)에 의한 변비, 스피로놀락톤(spironolactone)에 의한 고칼륨혈증(hyperkalemia), 졸피뎀(zolpidem)에 의한 섬망(delirium)등이 BC에 일치하는 사례였다(Table 5).

고찰 및 결론

보고약물과 ADR간의 연관성을 확인함에 있어 어떤 테이 터마이닝 기법이 국내 실정에 더 적합한지 입증된 연구 결과는 없었다. 이번 연구에서도 선행연구들과 같이 PRR, ROR, IC를 모두 활용하여 보고약물과 ADR간에 연관성 여

Table 5. Adverse drug reactions of potentially inappropriate medications for elderly by Beers criteria or HEDIS.

Medications	ADRs	BC	HEDIS	PIMs
Alprazolam	Mouth dry	3		3
Lorazepam [‡]	Dyspnea	4		4
	Hypotension	4		4
	Somnolence	3		3*
Amitriptyline	Somnolence	3		3*
Chlorpheniramine compound	Mouth dry	4		4*
Atropine [‡]	Dizziness	3	1	3
Quetiapine [‡]	Constipation	3		3*
Fesoterodine	Mouth dry*	3		3*
Ibuprofen [‡]	Urticaria	3		3
	Anaphylactic reaction	3		3
	Somnolence	3		3
Metoclopramide [‡]	Anxiety	3		3
	Tremor	4		4
Pethidine [‡]	Hypotension	0	7	7
Spirolactone	Hyperkalemia	1		1*
Zolpidem [‡]	Confusion	6		6
	Delirium	22		22*
	Insomnia	11		11
Total		139		146

BC-Beers criteria, HEDIS- healthcare effectiveness data and information set, PIMs- potentially inappropriate medications. *39 cases were corresponded to the rationales of potentially inappropriate medications (PIMs), [‡]Potentially inappropriate medications associated with serious adverse reactions. There were 2 serious adverse drug reactions by high-risk medications of the 2012 Healthcare Effectiveness Data and Information Set (HEDIS), i.e. intravenous pethidine induced hypotension (2).

부를 분석하였는데, 12례의 보고약물-ADR 조합에서만 차이를 보였을 뿐, PRR과 ROR 상호 간에는 거의 유사한 결과를 보였다.^{14,15)} 반면에 IC는 두 지표보다 연관성이 있는 보고 약물-ADR조합의 결과를 훨씬 많이 나타내어 어떤 데이터마이닝 기법을 적용하는지에 따라 연구 결과에 미치는 영향이 큰 것으로 나타났다. 따라서 분석기법의 차이에도 불구하고 모두 유의한 결과를 보인 보고약물과 ADR을 우선적으로 관심을 기울이며 모니터링하는 것이 매우 중요한 일일 것이다.

PRR, ROR, IC를 이용한 보고 약물과 ADR의 연관성 분석 결과로부터 노인환자의 특성상 신경계약물, 즉 마약성 진통제를 포함한 진통제와 정신억제제 및 항전간제의 사용에 따른 ADR 보고가 가장 빈번함을 확인할 수 있었으며, 이들

약물에 의한 낙상 및 골절 등의 이차적인 ADR 유발이 우려되었다. 성별에 따른 ADR 분석 결과 소화기계 및 대사관련 약물이나 근골격계 약물에 의한 ADR이 남성보다 여성에서 더 많이 보고되었다. 이는 여성에서 퇴행성 질환의 발병이 높아 근골격계 약물 사용이 많고 그에 따른 소화기계 약물을 병용함으로써,¹⁶⁾ ADR의 발생 보고 또한 사용빈도와 비슷한 양상을 반영한다고 할 수 있다. 이번 연구에서 항종양제 및 면역조절제 계열과 비뇨기계/성호르몬 계열 약제에 의한 ADR이 여성보다 남성에서 더 많이 보고되어, 이전의 오 등¹⁶⁾의 연구결과와 일치하였으며, 이는 성별에 따른 약물 사용 빈도의 차이와 그에 따른 결과로 해석할 수 있겠다.

요오드 조영제의 사용 빈도가 증가함에 따라 이에 의한 ADR도 최근 3년간 매년 증가하고 있는 것으로 보고되었다.¹⁷⁾ 그러나 조영제는 노인주의약물 기준에 포함되어있지 않음으로써 체계적으로 ADR 특성을 연구한 기회가 드물었다. 그럼에도 불구하고, WHO-ATC 시스템에서 보듯이 조영제가 가장 많은 빈도로 나타났다. 특히 이오프라미드 등의 요오드 조영제가 상위 10위권내의 다빈도 약물로 포함되었는데, 이들은 아나필락시스 반응 등 생명 위협의 심각한 ADR 유발 약물로 보고되었다. 조영제 투여에 따른 사망 사고가 요즘 사회적 논란이 되고 있는 점을 감안할 때, 이번 연구 결과는 노인인에 있어 심각한 다빈도의 ADR을 유발하게 된 원인이나 위험인자에 대한 추가적인 연구의 필요성을 일깨운다. ADR을 미리 예측할 수 있는 보완적 검사방법 연구 및 ADR 발생의 바이오마커 (biomarker) 연구가 추가로 필요한 실정이다.¹⁸⁾

노인 환자의 ADR과 관련하여 가장 큰 문제점은 노인주의 약물 투여에 따른 ADR이라 할 수 있다. 2011년 Daniel 등¹⁹⁾이 발표한 연구 결과에 따르면 미국 노인 환자에서 BC(2003)와 HEDIS에 속한 약물에 의한 심각한 ADR의 발생 비율은 각각 3.2%와 1.2%로 낮았고, 와파린 (warfarin), 인슐린 (insulin), 마약성 진통제, 경구 혈당강하제등의 일반적 약물 투여에 따른 ADR 발생이 임원을 초래하였다고 하였다. 이번 연구에서도 2012 AGS BC와 2012 HEDIS에서 지정한 노인에서의 고위험 약물을 기준으로 노인주의약물 투여에 따른 ADR의 보고수 및 노인주의약물의 권고에 얼마나 잘 일치하는지 분석해 보았는데 두 기준에 대한 보고율과 일치율이 모두 낮았다.

이번 연구는 1년 6개월의 단기간 보고만을 포함하고 있고, 자발적인 부작용 보고자료의 한 특징인 과소(underestimated) 보고의 한계를 내포하고 있다. 따라서 적극적인 ADR 보고에 힘써 자발적 부작용 보고자료의 질을 확보해야 할 것이다. 뿐만 아니라, 국내 노인환자의 ADR 특성을 바로 이해하고 그에 따른 적극적인 모니터링을 실시하기 위해서는 기저 질환이나 알레르기 유무, 과거력 정보 등을 충실히 보고함으로써 ADR 관련 위험 요소 등을 미리 파악할 수 있어야 할 것으로 보이며, 이러한 내용을 추가적인 필수 보고 항목으로 지정할 필요성이 있다.

이번 연구를 통해 우리는 기존의 노인주의약품뿐만 아니라, 조영제 등 다른 약물과 연관된 약물유해반응도 추가로 집중모니터링하고 관리해야 할 필요성을 느꼈다.

감사의 글

본 연구는 2011년도 식품의약품안전청 용역연구개발사업의 연구비지원(09182약물감889)에 의해 수행 되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Hutchinson TA, Flegel KM, Kramer MS, *et al*, Frequency, severity and risk factors for adverse drug reactions in adult outpatients: a prospective study. *J Chronic Dis* 1986; 39: 533-42.
- Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24: 46-54.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, *et al*, Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *Br Med J* 2004; 329: 15-9.
- El Desoky ES. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly. *Am J Ther* 2007; 14: 488-98.
- McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 163-84.
- American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for Potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 616-31.
- National Committee on Quality Assurance. HEDIS[®] 2012 Final NDC lists: use of high-risk medications in the elderly (DAE). Washington, DC: 2012. Available from: <http://www.NCQA.org/HEDISQualityMeasurement/HEDISMeasures/HEDIS2012/HEDIS2012FinalNDCLists.aspx>. [accessed 2012 November 2].
- Waller PC, Coulson RA, Wood SM. Regulatory pharmacovigilance in the United Kingdom: current principles and practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1996; 5: 363-75.
- KFDA. The 13th KFDA statistics annual report, 2011. Available from: <http://www.kfda.go.kr/index.kfda?searchkey=title:contents&mid=97&searchword=annualreport&cd=&pageNo=1&seq=12217&cmd=v>. [accessed 2012 November 17]
- Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10: 483-6.
- Egberts AC, Meyboom RH, van Puijenbroek EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples. *Drug Saf* 2002; 25: 453-8.
- Lindquist M, Ståhl M, Bate A, *et al*, A retrospective evaluation of a data mining approach to aid finding new adverse drug reaction signals in the WHO international database. *Drug Saf* 2000; 23: 533-42.
- Korean society for pharmacoepidemiology and risk management. *Pharmacoepidemiology*, 1st ed. Seoul: Seoul national university press, 2011: 65-8, 323.
- Shalviri G, Mohammad K, Majdzadeh R, *et al*, Applying quantitative methods for detecting new drug safety signals in pharmacovigilance national database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 1136-40.
- Van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, *et al*, A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 3-10.
- KFDA. Drug use pattern and evaluation for appropriateness in Geriatric patients. 2004. Available from: <http://dl.nanet.go.kr/OpenFlashViewer.do> [accessed 2012 November 20].
- Christiansen C. X-ray contrast media: an overview. *Toxicology*. 2005; 209: 185-7.
- Shin MJ, Cho YJ. Management of adverse reaction to iodinated radio contrast media. *J Korean Med Assoc* 2012; 55: 779-90.
- Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, *et al*, Emergency Hospitalizations for adverse drug Events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 65: 2002-12.