

일개 대학병원에서 경험한 5년간의 약물이상반응

이재천¹, 조대홍¹, 김철우²

¹제주대학교 의과대학 내과학교실, ²인하대학교 의과대학 내과학교실

Adverse drug reactions reported over 5 years in a regional university hospital by Jaechun Lee¹, Daehong Cho¹, Cheol-Woo Kim² (¹Department of Internal Medicine, Jeju National University College of Medicine, Jeju, Republic of Korea, ²Department of Internal Medicine, Inha University College of Medicine, Incheon, Republic of Korea)

Abstract Adverse drug reactions (ADRs) are closely associated with increased morbidity and mortality rates, prolonged hospitalization durations, and higher healthcare costs. This study aimed to estimate the incidence, clinical features, and reporting status of ADRs to improve the current ADR reporting system and prevent recurrent ADRs in hospitals. This retrospective study was conducted at a regional referral hospital. Patients diagnosed with ADRs over a 5-year period (2009-2014) were recruited for this study. An ADR was identified as an ADR-related diagnosis in a patient's medical record or an ADR registered through the in-hospital ADR reporting system. The incidence, culprit drug, clinical manifestations, reporting source, severity, related management, and recurrence rate were assessed. Among 1,112 patients, 1,375 ADR events were collected, an estimated 0.06% of the total number of patient visits. Diagnostic contrast agents (46.4%) were the most common culprit drugs, followed by antibiotics (22.0%), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (9.9%), and opioids (4.5%). Skin reactions (67.5%) such as rashes and hives were the most frequent manifestations. Additional ADR-related medical attention was necessary in two thirds of cases. One hundred eighty ADR events (13.1%) were categorized as severe, and 19 patients (1.4%) experienced re-exposure to the culprit drugs. Four patients (0.3%) experienced fatal ADRs. Physicians were the most frequent ADR reporters in the in-hospital ADR reporting system. In conclusion, many ADR events may be overlooked, and re-exposure to causative drugs commonly occurs. Continuous education and maintenance of a reporting system may be important for preventing recurrent ADRs.

Key words: Drug-related side effects and adverse reactions, Adverse drug reactions reporting system, Drug hypersensitivity, Drug eruptions

Received: August 29, 2024
Revised: September 13, 2024
Accepted: September 20, 2024

Correspondence to
Cheol-Woo Kim
Department of Internal Medicine, Inha University College of Medicine, 100 Inharo, Michuhol-gu, Incheon 22212, Republic of Korea
Tel: 82-32-860-9801
E-mail: cwkim1805@inha.ac.kr

서 론

약물유해반응 또는 약물이상반응(adverse drug reaction, ADR)은 진단, 예방, 치료를 위해 약물의 정상 용량 사용과 연관되어 의도하지 않은 결과가 발생하는 것을 말하며 두드러기 같은 경

미한 증상에서부터 사망 또는 영구적인 장애를 남기는 심각한 결과를 유발할 수 있다.¹ 용량 증량에 따라 약물 효과가 과도하게 나타나는 독성, 용량과 상관관계가 크지 않으며 원래의 치료 효과와 상관없이 나타날 수 있는 유해한 효과뿐 아니라 유익한 효과까지도 포함하는 부작용(side effect) 등과는 구별되는 개념이다.² ADR

은 약물의 약리학적 작용으로 발현 양상이 예측 가능한 A형(type A)과 약리학적 작용으로 설명되지 않는 B형(type B)으로 나뉘며^{2,3} B형이 전체 ADR의 10-15%를 차지하고 그중 약물 알레르기라고 일컫는 면역학적 기전에 의한 ADR이 5-10%를 차지한다.⁴

의심되는 약물 간 인과적 관련성 정도 판단은 ADR 평가에 가장 중요하며 대표적으로 세계보건기구 율살라모니터링센터(World Health Organization-Uppsala Monitoring Center, WHO-UMC)에서 제정한 ADR 인과관계 평가 기준이 통용된다.² ADR 원인 약물은 국가 혹은 의료 환경의 특성에 따라 사용 빈도에 차이를 보여서 ADR 발생도 영향을 받는다. 국내에서 항생제가 가장 흔한 원인 약제였으나^{5,6} 최근 진단을 위한 비침습적인 검사의 유용성에 따라 방사선조영제 사용이 급격히 증가하면서 이에 따른 ADR도 급격히 증가하고 있다.⁷⁻⁹

ADR은 질병 이환, 사망, 입원 기간 연장을 초래하여 사회, 경제적 손실을 유발하며 적절한 평가로 예방이 가능했던 경우가 적지 않다.¹⁰⁻¹⁴ 이런 이유로 많은 국가 및 기관들이 ADR 신고 시스템을 통한 분석으로 ADR 발생 및 재발을 줄이고자 노력하고 있다.⁵

본 연구에서는 일개 대학병원에서 발생한 ADR의 임상 양상 및 원인 약제 등을 살펴보고 ADR 인과성 평가, 발생 빈도 및 신고 비율 등을 조사하여 ADR 신고 및 관리 체계의 효율성 및 문제점을 살펴보고 개선 방향을 제시하고자 한다.

대상 및 방법

1. 정의

ADR 사건(ADR event)은 어떤 한 약제에 ADR이 있다면 한 사건으로 정의하였다. 만약 한 환자가 두 가지 다른 성분의 약제에 ADR이 있다면 두 사건으로 정의하였다.

중증 증상(severe symptom)은 다음의 사항 중에 1개라도 해당하는 경우로 정의하였다: 1) ADR로 인한 사망, 입원, 입원 기간의 연장, 2) 신경학적 증상이나 간, 신장 등의 주요 장기 손상, 3) 저혈압, 저산소증 발현, 혹은 아나필락시스로 진단, 4) 전신 피부 증상으로 인한 10일 이상의 치료 기간, 5) 다른 증상으로 인한 7일 이상의 치료가 필요한 경우.

자가 치유(self-remission)는 ADR 발생 시 특별한 약물 치료 없이 경과 관찰한 경우를 말하며 약물 치료(medication treatment)는 ADR 발생 시 약물 치료(수분 섭취 포함)를 시행한 경우로 정의하였다.

예방 가능한 ADR은 신고 시스템에 등록되어 있음에도 재처방을 했던 경우로 정의하였다.

2. 대상 및 연구 방법

2009년 1월 1일부터 2013년 12월 31일까지 5년간 제주도의 유일한 대학병원인 제주대학교병원에서 전자차트(electronic medical recording, EMR)에 ADR 관련 진단명 코드를 포함한 환자 및 해당 병원 ADR 신고 시스템(2009년 3월 1일부터 시행)을 통해 신고되었던 환자를 대상으로 후향적(retrospective), 기술적(descriptive) 연구를 수행하였다. 제7차 한국표준질병사인분류에 따른 ADR 관련 진단명 코드는 다음과 같다: K853 (약물유발 급성 췌장염), N178 (기타 급성 신부전), L270 (약물 및 약제에 의한 전신피부발진), O355 (약물로 인한 [의심되는] 태아손상에 대한 산모관리), G251 (약물유발 떨림), T887 (약물 또는 약제의 상세불명의 유해작용), J702 (급성 약물유발 간질성 폐장애), J703 (만성 약물유발 간질성 폐장애), Y430 (항알러지제 및 항구토제), Y536 (지사제), Y526 (항고지질혈증 및 항동맥경화증 약물), Y412 (항말라리아제 및 기타 혈액내 원충류에 작용하는 약물), Y411 (항마이코박테리아제), Y467 (항파킨슨제), Y444 (항혈전제[혈소판응집억제제]), Y422 (항갑상선제), Y528 (항정맥류제, 경화제 포함), Y415 (항바이러스제), Y579 (상세불명의 약물 또는 약제), Y565 (안과 약물 및 제제), Y433 (기타 항암제), Y413 (기타 항원충제), Y578 (기타 약물 및 약제), Y453 (기타 비스테로이드항염증제), Y478 (기타 진정제, 수면제 및 항불안제), Y550 (자궁수축제), Y566 (이비인후과 약물 및 제제), Y880 (치료용 약물, 약제 및 생물학적 물질에 의한 부작용의 후유증), Z888 (기타 약물, 약제 및 생물학적 물질에 대한 앨러지의 개인력), Z889 (상세불명의 약물, 약제 및 생물학적 물질에 대한 앨러지의 개인력), Z910 (약물 및 생물학적 물질 이외의 앨러지의 개인력).

ADR 관련 진단명 코드를 가지고 있고 ADR 신고도 되어 있는 환자는 한번만 등록하여 중복을 피하였고 진단명 코드를 가지고 있어도 진료기록 재검토에서 ADR에 대한 정보가 기술되어 있지 않거나 2009년 이전에 발생한 사건은 2009년 이후에 신고되었더라도 제외하였다.

ADR 사건의 성별, 연령, 기저 질환, 신고 부서, 원인 약제, 임상 증상, 약물 부작용으로 인한 사망 여부, 같은 약제에 의한 반복 발생 여부, 치료 등을 조사하였고 연도별 총 입원 환자 수, 병원 방문 환자 수, 연도별 사망자 수는 병원연보를 참고하였다.

본 연구는 제주대학교병원 의학연구윤리심의위원회 심의를 통과하였으며(IRB No. 2013-12-007) 후향적 연구로 사전에 피험자의 서면 동의에 관한 사항은 제외되었다.

결 과

2009년부터 2013년까지 5년간 총 1,375건의 ADR 사건이 발생하였다. ADR 사건에 해당하는 진단명을 가진 841명과 ADR 신고 시스템을 보면 1,136명에서 1,213 ADR 사건이 등록되어 총 1,610명의 환자에게서 1,658건의 ADR 사건이 포함되었다. 중복된 100건을 제외하고 EMR에 관련 기록이 남아 있지 않은 267명은 제외하였다. 연구 시작 시점 이전의 ADR 사건인 261건을 제외하였고 항생제 피부반응 검사 양성 등과 같이 실제 발생하지 않은 ADR 사건 22건을 제외하였다. 결과적으로 1,341명의 환자에서 1,375건의 ADR 사건을 분석하였다. 이 중 1,112건(80.9%)의 ADR 사건은 ADR 신고 시스템에 등록되어 있었고 263 건(19.1%)은 진단명만으로 검색된 ADR 사건이었다(Fig. 1).

ADR 사건은 2009년 140건이 발생하였고 이후 210건, 312건, 345건, 368건으로 매년 증가하였다. 평균 연령은 52±29세(최소값, 1: 최댓값, 100)였으며, 남자(45.4%)보다 여자(54.6%)에서 호발하였다. ADR 사건 발생 환자의 기저질환으로는 심혈관계 질환이 22.9%로 가장 흔했으며 당뇨병(8.8%), 호흡기질환(3.3%), 신장질환(2.5%), 알레르기질환(2.4%) 순이었다. ADR 사건의 발현 양상은 피부 증상이 67.5%로 가장 흔했으며 아나필락시스는 3.8%, 중증 피부유해반응(severe cutaneous adverse reaction, SCAR)은 2.1%였다(Table 1).

ADR 사건을 매년 외래 및 입원 환자 수로 나누어 보면 외래 방문 환자의 0.06%에서 발생하였고 0.05%의 사건이 ADR 신고 시스템에 등록되었다. 입원 환자의 경우 0.1%에서 ADR 사건이 발생하

였다. 연구 기간 동안의 통계학적으로 의미 있는 증감은 보이지 않았다(Table 2).

진단명으로 조회된 ADR 사건 중 ADR 신고 시스템에 신고되어 있는 경우는 80.9%였다. 연구 기간 동안 진단명으로 조회된 ADR 사건들 중 ADR 신고 시스템에 신고된 비율은 점차 증가하는 추세를 보였다(Table 2). 병원 내 ADR 사건 신고자의 직역으로는 전문의(58.8%)가 가장 많았으며 전공의/수련의(22.3%), 간호사(18.9%) 등의 순이었다.

중증 증상을 보인 ADR 사건은 전체 ADR 사건의 13.1%였으며 총 입원 환자의 0.02%였다. ADR 사건과 연관된 사망은 총 4건으로 총 입원 환자의 0.004%였다(Table 3). ADR 사건에 대한 치료는 64.7%에서 추가적인 약물 치료가 필요하였으며 6.5%에서는 ADR 사건으로 인하여 입원 치료하였다.

원인 약물로는 방사선을 이용한 진단 목적의 조영제가 638건(46.4%)으로 가장 흔했다. 조영제 다음으로는 항균제(22.0%)가 가장 흔했으며 진통소염제(9.9%), 마약계 약제(4.5%), 신경계 약제(3.8%) 순이었다. 항균제 중에서는 베타락탐계 항균제가 가장 흔했으며 퀴놀론계, 항결핵제 등이 흔했다(Table 4). WHO-UMC 인과성 평가에서는 93건이 확실, 658건이 상당히 확실, 610건이 가능이었으며 13건은 가능성 적음(unlikely) 등이었다(Fig. 2).

방사선조영제는 진단 목적의 computed tomography (CT)에서 가장 흔하게 발생하였으며(0.9%) 치료 목적의 transfemoral cerebral angiography (TFCA) (0.7%), coronary angiography (CAG) (0.5%), 진단 목적의 magnetic resonance imaging (MRI) (0.4%) 등이 뒤를 이었다(Table 5).

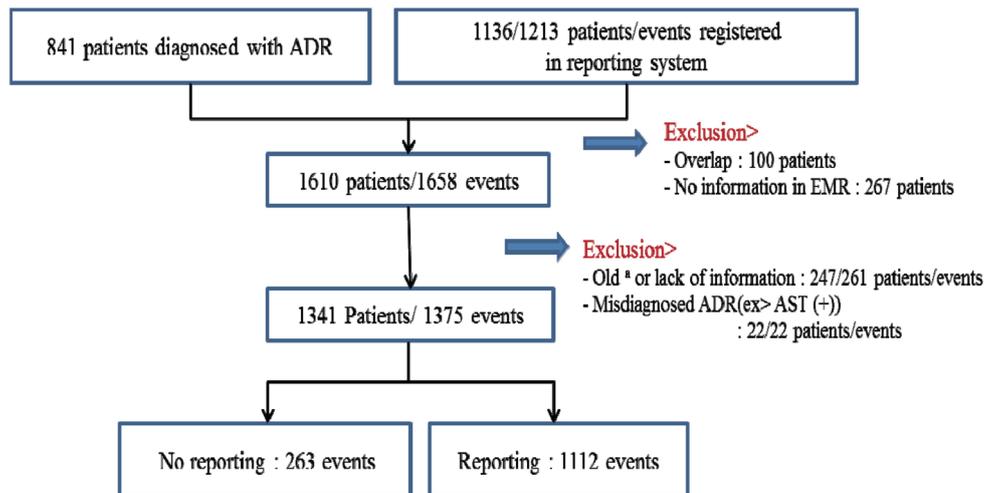


Figure 1. Study design. *Old reported after 2009 but occurred before 2009. ADR: adverse drug reaction, EMR: electronic medical record, AST: aspartate transaminase.

Table 1. Demographics of patients with ADRs reported at Jeju National University Hospital

	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Age (years)	52±15.10	53±19.71	54±17.71	50±21.66	52±19.79	52±29.15
Minimum	5	5	3	1	1	1
Maximum	95	92	93	94	100	100
Sex						
Male	53 (38.1)	91 (44.4)	139 (45.9)	153 (45.7)	173 (48.2)	609 (45.4)
Female	86 (61.9)	114 (55.6)	164 (54.1)	182 (54.3)	186 (51.8)	732 (54.6)
Underlying disease*						
No disease	69 (42.3)	93 (36.8)	139 (35.4)	138 (32.8)	142 (31.8)	581 (34.7)
DM	10 (6.1)	21 (8.3)	33 (8.4)	44 (10.5)	39 (8.7)	147 (8.8)
Heart disease	30 (18.0)	57 (22.5)	97 (25.0)	89 (21.1)	111 (24.9)	384 (22.9)
Respiratory disease	1 (0.6)	5 (2.0)	12 (3.1)	19 (4.5)	18 (4.0)	55 (3.3)
Renal disease	6 (3.7)	4 (1.6)	9 (2.3)	10 (2.4)	12 (2.7)	41 (2.5)
Allergic disease	7 (4.3)	4 (1.6)	5 (1.3)	11 (2.6)	13 (2.9)	40 (2.4)
Others [†]	40 (24.5)	69 (27.3)	98 (24.9)	110 (26.1)	111 (24.9)	428 (25.5)

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

ADR: adverse drug reaction, DM: diabetics mellitus.

*One or more underlying diseases can appear in one patient.

[†]Others include malignancy, connective tissue disease, cerebral disease, and etc.

Table 2. Percentage of ADRs reported overall and by type and method

	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Incidence rate of ADR (/T-vis)*	0.04	0.05	0.07	0.07	0.07	0.06
Reporting rate of ADR (/T-vis) [†]	0.02	0.04	0.06	0.06	0.06	0.05
Admission rate of ADR (/T-adm) [‡]	0.15	0.1	0.07	0.13	0.07	0.1
Number of Total ADR	140	210	312	345	368	1375
Number of ADR reporting [§]	96 (68.7)	166 (79.1)	256 (82.1)	274 (79.4)	320 (87.0)	1,112 (80.9)

Values are presented as number (%) unless it defined.

ADR: adverse drug reaction.

*Incidence rate of ADR (/T-vis) and [†]reporting rate of ADR (/T-vis) presented as the percentage of total ADR events and Number of ADR reporting per total patient-visit.

[‡]Admission rate of ADR (/T-adm) presented as the percentage of admission due to ADR per total admission.

[§]Number of ADR reporting presented as the number of ADRs reported in ADR reporting system.

Table 3. ADR-related severe symptoms and mortality

	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Number of severe symptom	27 (19.3)	20 (9.5)	41 (13.1)	55 (15.9)	37 (10.1)	180 (13.1)
Severe symptom rate of ADR (/T-adm)*	0.23	0.12	0.22	0.26	0.17	0.2
Number of death	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.3)
Death rate of ADR (/T-adm) [†]	0.01	0	0.01	0	0	0.004

Values are presented as number (%) unless it defined.

ADR: adverse drug reaction.

*Severe symptom rate of ADR (/T-adm) and [†]death rate of ADR (/T-adm) presented as the percentage of severe symptoms and death due to ADR per total admission.

Table 4. ADR-related culprit drugs

	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Contrast	60 (4.4)	97 (7.1)	167 (12.1)	136 (9.9)	178 (12.9)	638 (46.4)
Antibiotics	22 (1.6)	36 (2.6)	61 (4.4)	94 (6.8)	89 (6.5)	302 (22.0)
Penicillin	5	8	11	25	23	72
Cephalosporin	9	9	20	32	26	96
Quinolone	1	2	5	8	11	27
Macrolide	1	1	2	0	2	6
Antituberculous	0	7	3	10	6	26
Antiviral	1	1	1	3	2	8
Antifungal	0	0	2	1	0	3
Others	5	5	15	14	14	53
Unknown	0	3	2	1	5	11
NSAIDs	14 (1.0)	27 (2.0)	30 (2.2)	38 (2.8)	27 (2.0)	136 (9.9)
Non-selective	9	16	21	30	17	93
Selective	3	8	6	5	8	30
Unknown	2	3	3	3	2	13
CNS drug	8 (0.6)	12 (0.9)	8 (0.6)	13 (0.9)	10 (0.7)	52 (3.8)
Antidepressant	0	3	0	2	1	6
Anticonvulsant	8	8	8	11	9	44
Unknown	0	1	0	0	0	1
Opioid	7 (0.5)	7 (0.5)	10 (0.7)	22 (1.6)	16 (1.2)	62 (4.5)
Immunomodulatory	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.2)	8 (0.6)
Chemotherapeutic	3 (0.2)	4 (0.3)	8 (0.6)	10 (0.7)	6 (0.4)	31 (2.3)
Cardiovascular	4 (0.3)	3 (0.2)	11 (0.8)	3 (0.2)	4 (0.3)	25 (1.8)
Respiratory	1 (0.0)	4 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.3)	6 (0.4)	16 (1.2)
Others*	19 (1.4)	19 (1.4)	14 (1.0)	23 (1.7)	30 (2.2)	105 (7.6)
Total	140 (10.2)	210 (15.3)	311 (22.6)	345 (25.1)	369 (26.8)	1,375 (100.0)

Values are presented as number (%). It is classified into action mechanism and site.

ADR: adverse drug reaction, NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drug, CNS: central nervous system.

*Others include allopurinol, blood components, vaccination, diabetes medication, etc.

ADR 사건이 반복적으로 발생한 경우는 총 40건(2.9%)이었으며 이 중 ADR 신고 시스템에 이미 등록된 경우도 19건(1.4%)에 달했다(Table 6).

고찰

1960년대에 ADR 모니터링의 필요성이 인식되었으며 약물 섭취와 이로 인한 유해반응 사이의 인과성 평가를 목적으로 하였다. 이후 여러 연구들을 통해 제시된 병원 기반의 ADR 모니터링은 약물 역학적 측면에서 실제적인 중증도를 실제 발생 건수를

가능할 수 있는 자료로 활용되어 ADR 모니터링의 질 평가나 개선 프로그램의 기초를 제공하고 있다.^{15,16} 현재 ADR 감시 체계(pharmacovigilance)는 정보의 질적 저하 및 낮은 신고율에도 불구하고 운영 비용이 저렴하고 운영이 용이한 자발적 신고 체계(spontaneous reporting system)에 의존하고 있다.¹⁷ 국내 사정도 크게 다르지 않았으나 2013년에 식품의약품안전처 산하 한국 의약품안전관리원이 설립되었고 2016년 전국 27개 지역의약품안전센터를 통한 ADR 사건의 체계적인 수집 및 평가를 도입한 이후 ADR 감시 체계 선진화의 발판을 마련하였다.

본 연구는 진단명 검색 및 원내 자발적 신고 체계를 통해 얻어진 ADR 사건을 대상으로 제주특별자치도 지역에서 처음으로 시행된

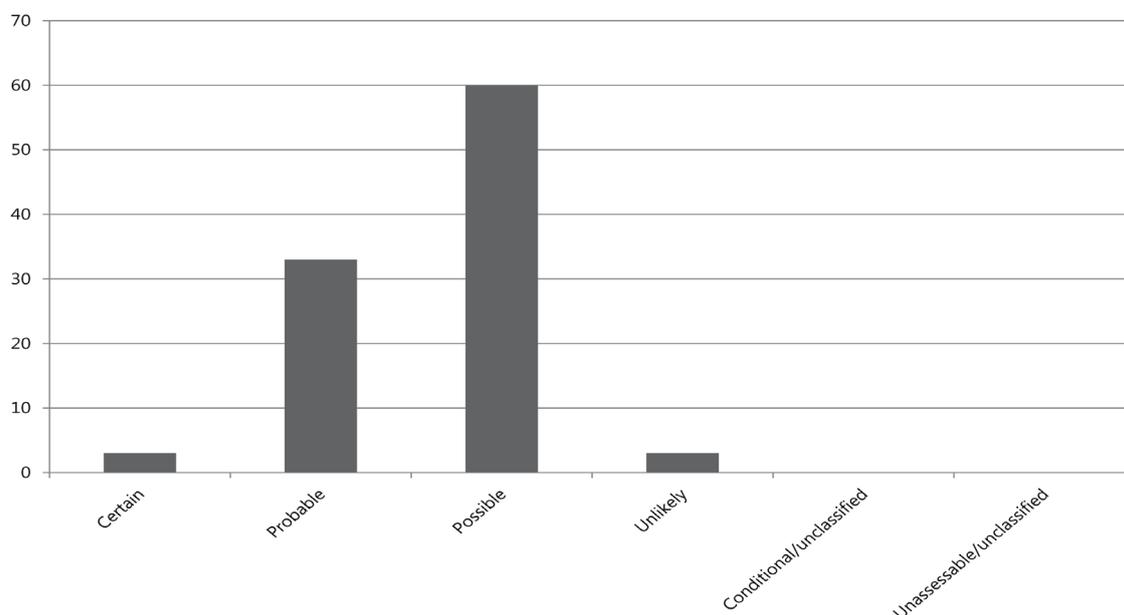


Figure 2. Causality assessment of adverse drug reactions (ADRs).

Table 5. Incidence and reporting rate of ADRs due to contrast agents

	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Number of CT ADR (/T-image)	57(0.6)	89(0.8)	129(1.2)	113(0.8)	158(1.1)	546(0.9)
Number of MRI ADR (/T-image)	2(0.1)	6(0.2)	25(0.7)	15(0.4)	11(0.3)	59(0.4)
Number of intervention ADR (/T-image)	1(0.2)	1(0.2)	10(0.9)	7(0.5)	8(0.6)	27(0.5)
CAG	1(0.3)	1(0.2)	7(0.8)	5(0.4)	5(0.5)	19(0.5)
TFCA	0(0)	0(0)	3(1.0)	2(0.6)	3(0.9)	8(0.7)
Number of CT ADR reported (/T-image)	55(0.6)	89(0.8)	129(1.2)	112(0.8)	158(1.1)	543(0.9)
Number of MRI ADR Reported (/T-image)	2(0.1)	6(0.2)	25(0.7)	15(0.4)	9(0.3)	57(0.4)
Number of intervention ADR reported (/T-image)	0(0)	1(0.2)	7(0.6)	7(0.5)	7(0.5)	22(0.4)
CAG	0(0)	1(0.2)	4(0.5)	5(0.4)	5(0.5)	15(0.4)
TFCA	0(0)	0(0)	3(1.0)	2(0.6)	2(0.6)	7(0.6)

Values are presented as number (%).

ADR: adverse drug reaction, CT: computed tomography, MRI: magnetic resonance imaging, CAG: coronary angiography, TFCA: transfemoral cerebral angiography.

Table 6. Recurrent ADRs

	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Recurrent ADR in hospital	0 (0.0)	5 (2.4)	12 (3.9)	16 (4.6)	7 (1.9)	40 (2.9)
After reporting*	0 (0.0)	1 (0.5)	5 (1.6)	9 (2.6)	4 (1.1)	19 (1.4)
Before reporting [†]	0 (0.0)	4 (1.9)	7 (2.2)	7 (2.0)	3 (0.8)	21 (1.5)

Values are presented as number (%).

ADR: adverse drug reaction.

*After reporting presented as reoccurred ADRs after reporting in ADR reporting system.

[†]Before reporting presented as reoccurred ADRs before ADR reporting.

연구이다. 연구 대상 기관은 이 지역의 유일한 대학병원이며 거점 병원으로 도서 지역이라는 지리적 특성을 고려해 보았을 때 제주도 전체의 ADR의 특성을 유추해 볼 수 있다. 진단명을 이용한 의료진의 ADR 인식 및 자발적 ADR 신고 시스템의 운영의 현황을 알 수 있으며 연구로 향후 개선 방향을 마련하기 위한 기초 자료로 활용될 수 있다. 제주대학교병원은 2014년부터 2017년까지 지역의약품안전센터를 운영하였기 때문에 본 연구에서는 체계적인 ADR 감시 체계 이전의 자발적 신고 체계의 특성을 엿볼 수 있다. 동 기관에서 2016년 기준으로 한해 1,600여 건의 ADR 사건을 수집하여 평가한 것을 보면 본 연구에서 진단명으로 검색한 ADR 인식 및 자발적 신고 체계의 실제 운영 현실을 가늠해 볼 수 있다.

ADR 연구는 연구 대상, 연구 시점, 의료제도 등에 따라 차이를 보인다. Sarkar et al.¹⁸은 외래와 응급실 내원 환자들을 대상으로 ADR을 조사하였는데 연령대로는 45-64세, 여성의 비율이 63.7%로 높았다. 다른 연구에서 ADR이 발생한 입원 환자의 평균 연령은 68.4세였고 여성의 비율이 높았다. 방사선조영제에 의해 발생한 ADR 연구에서는 50세 이상의 남성의 비율이 높았으며 기저질환으로 알레르기질환 비율이 특징적으로 높게 나타났다.^{16,19}

지역사회로부터 인터넷을 통한 자발적 신고 시스템에 신고된 국내 ADR 연구에서는 임상 양상 중 피부 증상이 가장 흔했다.⁵ 대학병원과 지역병원 간의 ADR 비교 연구에서는 저혈당, 가막성 대장염이 가장 흔했고 요양병원 두 곳의 자료에서는 신경정신계 증상을 가장 흔한 증상으로 보고하였다.^{20,21} 임상 양상은 판단의 용이성 및 객관성 때문에 비전문가의 ADR 인식의 많은 부분이 피부 증상으로 보고되었을 가능성이 높다.

ADR의 임상 양상이 약물 고유의 약리학적 기전에 의해 발생한 경우를 A형, 그렇지 못한 경우를 B형으로 분류하며 일반적으로 A형이 흔히 발생한다. 지역사회 기반으로 한 국내 연구에서는 대학병원을 대상으로 한 연구와 달리 B형 비율이 높았다. 이는 ADR 사건의 인식 문제와 더불어 A형의 상당 부분이 누락되었기 때문인 것으로 추정되며 중증 발현이 비교적 흔한 B형의 자발적 신고가 덜 누락되었기 때문으로 해석된다. 피부 증상을 가장 흔한 발현 양상으로 보고하였는데 이는 맨눈으로 ADR 유무를 판단할 수 있기 때문이며 철저한 장기별 검사를 거치지 않았기 때문으로 생각된다.⁵ 본 연구의 인과성 평가에서 타 연구에 비해 높은 비율의 확실, 상당히 확실, 가능 등의 평가를 보였는데 임상의 입장에서 인과성 평가가 가능한 사건만을 신고하였을 가능성이 있다. 본 연구에서는 B형 비율이 높았으나 세부 진단을 분석하지 못한 점은 의무기록에 의한 후향적 연구의 한계이다.

2005년부터 2007년까지 미국의 의료센터 두 곳에서 시행되

었던 전수조사에서 외래 진료 건수당 ADR 발생은 진료 건수당 0.5%, 6개월간 두 곳의 3차병원에서 입원 환자의 6%, 8개월간 대학병원 및 지역병원을 대상으로 한 연구에서는 각각 4.4%와 6.2%로 보고하고 있다.^{18,20,22} 본 연구에서 외래 0.06%, 입원 0.1%는 상당한 ADR 사건이 인식되고 신고되지 못한 것으로 추정된다. 입원 환자에서 중증 ADR 비율 및 사망률도 기존 연구에 비해 본 연구에서 현저히 낮게 나타났다.¹⁴ 이는 본 연구 대상에서 ADR이 현저하게 드물게 발생하였을 가능성보다는 ADR 사건의 상당 부분이 고의로 혹은 인지하지 못하여 누락되었을 가능성, 인지하였으나 신고나 기록을 남기지 않았을 가능성 등을 생각해 볼 수 있다. 이는 자발적 신고 시스템을 이용한 연구의 한계점이다. 따라서 ADR 사건의 인지 및 자발적 신고의 필요성에 대한 교육 및 홍보, 신고 체계의 간편화 등으로 이를 극복해야 한다. 본 연구에서 자발적 신고 시스템을 이용한 직역은 의사, 그중 전문의의 비율이 높았다. 지역의약품안전센터에 의해 체계적 관리가 이루어진 후에는 간호사의 비율이 높아진 것을 보면 병원 내 모든 직역에 대한 교육과 홍보를 통한 신고의 필요성 인식이 자발적 신고를 이끌어 낼 수 있는 원동력이 된 것을 알 수 있다.

Lee et al.⁵ 및 Shin et al.⁶은 ADR 사건의 원인 약물로 베타락탐 계열의 항생제 및 항결핵제를 지목하였다. Hallas et al.¹⁶ 및 Bates et al.²²의 연구에서는 진통제가 가장 흔한 원인 약물이었다. 이는 연구 대상의 인구학적 특성에 따라 다빈도 사용 약물의 차이로 설명할 수 있다. 진단적 검사 빈도의 증가로 방사선조영제 사용량이 급격히 늘고 있어 최근 연구에서는 방사선조영제가 가장 흔한 원인 약물로 알려졌고 많은 연구에서 방사선조영제를 별도의 연구 대상으로 구분하기에 이르렀다. 본 연구에서도 방사선조영제가 가장 흔한 원인 약물이었다. 본 연구 및 기존 연구에서 방사선조영제의 신고가 급격히 증가하는 것은 사용 빈도의 증가와 더불어 대부분 즉시형 과민반응 양상을 보이며 70% 이상 피부 증상을 동반하기 때문에 ADR 사건으로 인지하기 용이하여 판단이 용이하기 때문이다.^{19,23}

ADR 사건 발생 시 ADR 신고 시스템에 등록을 통해 환자가 원인 약물에 재노출되는 경우를 막을 수 있다. 대부분의 국내 EMR에 ADR 등록 기능이 있고 재투여 방지를 위한 경고 시스템을 운영 중이다. 최근 제네릭 시장의 팽창으로 동일 성분 약제의 수가 증가하면서 재투여 경고 시스템이 제대로 작동하지 않을 우려가 있다. 재투여 방지 시스템은 ADR이 발생하였던 약물이 해당 환자에게 처방될 때 경고창, 인위적인 처방 제한, 되돌기 등의 과정을 거치는 것으로 해당 기관 의료진의 신뢰를 바탕으로 철저한 관리 및 운영이 필수적이다. 같은 기관뿐만 아니라 타 기관에서의 ADR 사건을

공유할 수 있다면 효과적으로 재투여를 막을 수 있다. 본 저자들은 국내에서는 건강보험심사평가원의 의약품 안전사용 서비스(drug utilization review, DUR)에 연동시킨다면 의료기관에서 ADR 정보를 공유하여 재투여를 막을 수 있다는 것을 제안한 바 있다.

본 연구에서 인과성 평가는 EMR상의 의무, 간호, 진료 의뢰(consultation), 투약 기록을 토대로 이루어졌다. ADR 사건이 어느 한 곳에서라도 인식이 되면 EMR 기록만으로도 인과성 평가가 가능함을 알 수 있었다. 따라서 신고자의 역할은 ADR을 인식하고 자발적 신고 시스템에 사건 발생만을 기록하여도 향후 인과성 평가, 재투여 방지, 인허가기관에 보고 등을 수행할 수 있다. 병원 내 ADR 감시 체계의 운영은 ADR 관련 교육을 통해 의료진의 ADR 인식을 높이고 간편한 자발적 신고 시스템을 운용하여 신고율을 높여야 한다. 또한 사후 평가가 필요하고 평가 결과의 되먹임(feedback) 및 재투여 방지 시스템을 통해 신고자뿐만 아니라 타 의료진 역시 평가 결과로 인해 향후 ADR 인식에 보탬이 될 수 있을 것이다. 평가 과정은 실시간 평가가 아닌 이상 후향적으로 EMR에 의존할 수밖에 없기 때문에 일관성 있는 평가를 수행할 수 있는 전문성을 갖춘 전담자가 필수적이다.

Lazarou et al.¹⁴의 메타 분석 연구에서 입원 환자의 6.7%에서 심각한 ADR이 발생하였고 이 중 0.3%가 사망하였다고 보고하였다. 2007년 한 해 동안 미국의 두 곳의 3차병원에서 예방 가능했던 ADR이 380,000-450,000건 발생하였으며 또 다른 연구에서는 700명상 규모의 병원에서 한 해 동안 예방 가능한 ADR의 비용을 200만 달러로 예측하였다.^{24,25}

병원 내에서 인지되는 많은 ADR 사건들이 ADR 보고 시스템에 누락되고 있다. 따라서 ADR을 줄이기 위하여 보고 시스템을 유지하고 교육하여 원인 약물의 재노출을 방지하는 노력이 필요하다.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by the 2024 education, research and student guidance grant funded by Jeju National University.

ORCID

Jae Chun Lee, <https://orcid.org/0000-0003-1220-8282>

Dae Hong Cho, <https://orcid.org/0009-0000-2002-8359>

Cheol-Woo Kim, <https://orcid.org/0000-0003-4306-1367>

REFERENCES

1. World Health Organization. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. World Health Organ Tech Rep Ser 1972;498:1-25.
2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-9.
3. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-73.
4. Thien FC. 3. Drug hypersensitivity. *Med J Aust* 2006;185:333-8.
5. Lee JH, Park KH, Moon HJ, Lee YW, Park JW, Hong CS. Spontaneous reporting of adverse drug reactions through electronic submission from regional society healthcare professionals in Korea. *Yonsei Med J* 2012;53:1022-7.
6. Shin YS, Lee YW, Choi YH, Park B, Jee YK, Choi SK, et al. Spontaneous reporting of adverse drug events by Korean regional pharmacovigilance centers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:910-5.
7. Christiansen C. X-ray contrast media--an overview. *Toxicology* 2005;209:185-7.
8. Lasser EC. The radiocontrast molecule in anaphylaxis: a surprising antigen. In: Bock G, Goode J, editors. *Anaphylaxis: Novartis Foundation Symposium Vol. 257*. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2004. pp. 211-25.
9. Shin MJ, Cho YJ. Management of adverse reaction to iodinated radiocontrast media. *J Korean Med Assoc* 2012;55:779-90.
10. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997;277:301-6.
11. Ferner RE, Anton C. Increase in US medication-error deaths. *Lancet* 1998;351:1655-6; author reply 1657.
12. Fanikos J, Cina JL, Baroletti S, Fiumara K, Matta L, Goldhaber SZ. Adverse drug events in hospitalized cardiac patients. *Am J Cardiol* 2007;100:1465-9.
13. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brøsen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med* 1990;228:83-90.
14. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
15. Beard K, Lawson DH. Intensive hospital-based cohort studies. In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*, 3rd ed. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2000. pp. 193-207.
16. Hallas J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Brøsen K, Haghfelt T, et al. Drug related admissions to medical wards: a population based

- survey. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:61-8.
17. Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes: complementing spontaneous reporting systems. *Drug Saf* 2013;36:75-81.
 18. Sarkar U, López A, Maselli JH, Gonzales R. Adverse drug events in U.S. adult ambulatory medical care. *Health Serv Res* 2011;46:1517-33.
 19. Kim SS, Park CH, Park MJ, Choi SH, Kim YS, Park HW, et al. Adverse reactions to radio-contrast media in computed tomography (CT) in general population: incidence and clinical features. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2007;27:157-61.
 20. Kilbridge PM, Campbell UC, Cozart HB, Mojarrad MG. Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an academic medical center. *J Am Med Inform Assoc* 2006;13:372-7.
 21. Gurwitz JH, Field TS, Judge J, Rochon P, Harrold LR, Cadoret C, et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med* 2005;118:251-8.
 22. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. *JAMA* 1995;274:29-34.
 23. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990;175:621-8.
 24. Aspden P, Wolcott J, Bootman JL, Cronewett LR. Preventing medication errors: quality chasm series. Washington DC: The National Academies Press; 2007.
 25. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997;277:307-11.