

단일 대학병원의 지역의약품안전센터에 보고된 소아청소년의 약물유해반응 분석

김도우,¹ 최윤창,¹ 이영석,¹ 남영희,² 정진아¹

동아대학교병원 ¹소아과, ²내과

Analysis of pediatric adverse drug reactions reported to regional pharmacovigilance center of a single university hospital

Do-Woo Kim,¹ Yun-Chang Choi,¹ Young-Seok Lee,¹ Young-Hee Nam,² Jin-A Jung¹

Departments of ¹Pediatrics and ²Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: Adverse drug reactions (ADRs) are a recurring problem among pediatric patients, and the incidence is increasing. However, there have been only a few studies on the clinical presentation of pediatric ADRs in Korea. This study investigated the clinical presentation of ADRs and the causative drugs in pediatric patients from a single university hospital.

Methods: We retrospectively collected the data on pediatric ADRs as reported to the Regional Pharmacovigilance Center in Dong-A University Hospital between March 2013 and July 2016. We analyzed clinical presentations associated with the events. To determine causality, we evaluated each ADR according to the Naranjo probability scale, the World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) criteria and the Korean ADR algorithm.

Results: A total of 365 ADR cases were reported. Sixty-eight patients (26.5%) responded to 2 or more drugs. Antibiotics (43.3%) were the most common causative drugs, of whom the third generation cephalosporins caused most ADRs. The most common clinical presentations were gastrointestinal manifestations (36.6%). A total of 312 ADRs were reported in 257 patients based on both the Naranjo probability scale and the Korean ADR algorithm. In addition, 323 ADRs were reported in 257 patients based on the WHO-UMC criteria.

Conclusion: Various drugs are related to ADRs in pediatric patients. Further efforts to improve ADR-reporting systems and to increase awareness of ADRs in pediatric patients are needed. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:263-269)


Keywords: Adverse drug reactions, Child, Antibiotics

서론

약물유해반응(adverse drug reactions, ADR)은 “진단, 치료, 예방 목적으로 약물을 정상적으로 투여하였을 때 나타나는 의도되지 않은 해로운 반응”으로 세계보건기구에서는 정의하고 있다.¹ 또한 한국의약품안전관리원에서는 약물유해반응을 약물이상반응이라 명명하고 있으며, 약물이상반응이란 “의약품 등을 정상적인 용법에 따라 투여, 사용 중 발생한 유해하고 의도하지 않은 반응으로써 해당 의약품 등과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 말하

며, 자발적으로 보고된 이상 사례 중에서 의약품 등과의 인과관계가 알려지지 않은 경우에는 약물이상반응으로 간주한다”라고 정의하고 있다.²

1966년부터 1996년까지 미국에서 보고된 39개의 전향적인 약물유해반응 연구들에 따르면 약물유해반응에 의한 사망률은 0.32%로 나타났고, 이는 미국인의 사망 원인 중 6번째에 해당될 만큼 약물유해반응이 임상적으로 중요함을 말해준다.³ 또한 영국에서는 1998년에서 2005년 사이 심각한 약물유해반응이 2.6배 증가하는 등 약물사용량이 증가하면서 약물유해반응이 지속적으로 증가하

Correspondence to: Jin-A Jung  <https://orcid.org/0000-0002-4243-6983>
Department of Pediatrics, Dong-A University College of Medicine, 32 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: +82-52-240-5617, Fax: +82-51-242-2765, E-mail: jina1477@dau.ac.kr
Received: March 23, 2018 Revised: June 28, 2018 Accepted: June 30, 2018

© 2018 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

고 있다고 보고하였다.⁴ 국내 보고에서도 12세 이하에서 약물유해 반응 사례가 지속적으로 증가하고 있으며, 2012-2013년 한국의약품안전관리원의 Korea Adverse Event Reporting System에 자발적으로 보고된 데이터 중 18세 이하의 소아청소년에서 발생한 유해반응 중에서 중대한 약물유해 사례가 8.4%로 보고되었다.⁵ 이러한 보고는 국내 소아에서도 약물유해반응이 증가하고 있으며 이들 중에는 중대한 약물유해반응 사례가 있어 약물유해반응에 대해 경각심을 가져야 함을 알려준다.

약물을 사용하는 경우 일부 약물유해반응은 예측이나 회피가 불가피하다고 알려져 있다. 하지만, 약물유해반응으로 입원한 사례를 분석한 연구에서 32%~69%가 사전에 피할 수 있었던 사례였던 것으로 분석되었으며,⁶ 이는 사용되는 약물에 의한 유해반응을 조기에 파악하여 약물에 의한 피해를 미리 예방 가능하므로, 이를 위해 약물유해반응에 대한 연구 및 분석의 필요성을 의미한다.

소아의 경우, 윤리적, 안정성 문제로 인해 약물의 시판 전 임상시험에서 배제되는 경우가 많기 때문에, 대부분의 약제들이 성인을 기준으로 만들어진다. 이에 따라 소아 환자에 대한 정확한 용량 및 용법이 정해져 있지 않고, 성인에서의 약물유해반응에 대해서만 보고되고 시판되는 약물이 많으며, 소아나 그 연령에 안정성이 검증되지 않은 약품이 소아에게 투여되는 경우가 흔하게 일어나기에 소아에서 약물유해반응의 위험성이 더욱 높다.^{7,8}

따라서, 소아의 약물유해반응에 대한 감시 및 예방 활동이 더욱 중요하며 이를 위해서는 약물유해반응의 보고 및 임상 양상을 분석하는 것이 필요하다. 현재 국내에서는 성인의 약물유해반응에 대해서는 여러 연구들이 보고되었지만⁹⁻¹² 소아의 약물유해반응에 대한 연구는 드물다.¹³ 이에 저자들은 부산의 단일 대학병원 지역약물센터에서 보고된 소아 환자의 약물유해반응을 분석하여 흔한 원인 약물의 종류, 유해반응의 임상 양상 및 인과관계에 대해서 보고하고자 하였다.

대상 및 방법

2013년 3월부터 2016년 7월까지 본원 지역의약품안전센터에 보고된 18세 미만 소아의 약물유해반응 365예를 후향적으로 분석하였다. 분석 항목으로는 환자의 성별 및 보고 경로, 약물유해반응의 보고자, 원인 약물 및 투여 경로, 유해반응의 증상 및 중증도, 약물유해반응 발생 시 후속 조치 및 경과, 보고된 약물유해반응의 인과성 평가에 대해 조사하였다.

원인 약물은 항생제(antibiotics), 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory Agents, NSAIDs), 마약성 진통제(narcotics), 마취제(anesthetics), 비타민 및 아미노산(vitamins and amino acids), 조영제(radiocontrast media), 항경련제(anticonvulsant), 항정신약물(psychotropic drugs), 항감염제(anti-infectives),

항궤양제(antiulcerants), 스테로이드 및 면역억제제(steroids and immunosuppressive drug), 기관지계 약물, 항암제(antineoplastic agent), 항콜린제(anticholinergic drugs), 진정제(sedatives), 근육완제(muscle relaxant), 위장운동조절제(gastrointestinal regulator), 백신(vaccines), 기타 약물로 분류하였다. 항생제는 세팔로스포린계(cephalosporin), 페니실린(penicillines), 반코마이신(vancomycin), 클린다마이신(clindamycin), 마크로라이드계(macrolide), 모노박탐계(monobactam), 아미노글라이코사이드계(aminoglycoside), 카바페넴계(carbapenem), 박트림(bactrim), 기타로 세부 분류하였다.

약물유해반응 증상은 위장관 증상(오심, 구토, 설사, 복통, 기타 소화기 증상), 피부 증상(발진, 두드러기, 가려움, 혈관부종, 기타 피부 증상), 신경정신 증상(불안, 우울, 어지러움, 두통, 행동 이상, 의식저하, 수면 장애), 심혈관 증상(저혈압, 맥박 이상, 쇼크), 호흡기 증상(천명, 기침, 답답함, 호흡곤란, 콧물, 코막힘), 아나필락시스, 혈액 이상, 기타 증상으로 분류하였다. 증상은 중증도에 따라 분류하였고, 경증(mild)은 증상 또는 징후를 자각할 수 있으나 쉽게 참을 수 있는 정도이며, 행동이나 기능에 영향을 미치지 않고 증상을 경감하기 위한 치료가 필요하지 않은 경우, 중등도(moderate)는 일상 활동을 방해할 만큼 불편하거나 행동에 영향을 미치므로, 증상을 경감하기 위한 치료가 필요한 경우, 중증(severe)은 심한 부작용으로 일이나 일상의 활동을 수행할 수 없을 만큼 불편감을 야기하며, 의심 약물을 중단할 만한 불편감이 있고, 증상을 경감하기 위한 치료가 필요한 경우로 정의하였다.¹⁴ 증상 보고 후 후속 조치는 투약 중지, 투약 유지, 투약 변경에 따라 분류하였으며 후속 조치에 따른 경과는 자연 회복, 처치 후 회복, 판정 불능으로 분류하였다.

각각의 약물유해반응은 Naranjo 지표, World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) 지표 및 한국형 알고리즘 지표를 통해 인과관계를 판정하였다.¹⁵⁻¹⁷ Naranjo 지표¹⁵는 10개의 질문에 대한 대답(예, 아니오, 잘 모름)에 각각 점수를 매기는 방식으로 총 합계한 점수를 이용해 9-11점 확실함(definite), 5-8점 가능성 높음(probable), 1-4점 가능성 있음(possible), 0점 이하 의심스러움(doubtful) 4단계로 분류하였다. WHO-UMC 지표¹⁶는 약물유해반응의 시간적 인과관계, 약물 투여 중단 및 재투여에 대한 반응, 다른 원인들과의 개연성 비교 등에 대한 평가를 토대로 확실함(certain), 상당히 관련 있음(probable or likely), 가능성 있음(possible), 무관함(unlikely), 평가 곤란(conditional or unclassified), 평가 불가(unassessable or unclassifiable)로 6단계로 분류하였다. 한국형 알고리즘¹⁷은 12점 이상 확실함(certain), 6-11점 가능성 높음(probable), 2-5점 가능성 있음(possible), 1점 이하 가능성 낮음(unlikely) 4단계로 분류하였다.

결 과

1. 대상의 특징

보고 시점을 기준으로 보고 시점 당시에 발생한 현증 사례는 331건(90.7%)이었으며 과거 발생 사례는 34건(9.3%)이었다. 총 환자 수는 257명이었으며, 2가지 이상의 약물에 유해반응을 보인 환자 수는 68명(26.5%)이었다. 남녀의 비율은 남자 162명(63%), 여자 95명(37%)이었다. 보고 장소는 입원하여 투약을 하던 중 발생한 경우가 308건(84.4%)으로 가장 많았고, 그 외 증상 발현 후 외래로 내원한 경우가 33건(9.0%), 응급실로 내원한 경우가 24건(6.6%)이었다. 보고자는 간호사 299건(81.9%), 의사 62건(17.0%), 약사 4건(1.1%)으로 간호사가 보고한 경우가 대부분이었다. 투여 경로를 살펴보면 정맥 주사제가 271건(74.3%)으로 가장 많았고, 그 다음으로는 경구제 83건(22.7%), 경피주사제 7건(1.9%), 흡인제제 3건(0.8%), 설하제제 1건(0.3%) 순으로 보고되었다(Table 1). 평균 나이는 12.7 ± 4.9 세였으며, 연령별 분포는 2세 미만 5건(1.4%), 2-6세 47건(12.9%), 7-12세 90건(24.7%), 13세 이상 223건(61.1%)으로 보고되었다(Table 2).

2. 약물유해반응의 원인 약물

약물유해반응의 원인 약물로는 항생제가 158예(43.3%)로 가장

Table 1. Demographic data of the study subjects

Variable	No. of reports (%)
No. of reports	
Present symptoms	331 (90.7)
Past symptoms	34 (9.3)
No. of suspected drug	
1	189 (73.5)
≥ 2	68 (26.5)
Sex	
Male	162 (63)
Female	95 (37)
Route of report	
Ward	308 (84.4)
Outpatient Department	33 (9.0)
Emergency Department	24 (6.6)
Reporter	
Nurse	299 (81.9)
Doctor	62 (17.0)
Pharmacist	4 (1.1)
Route of administration	
Intravenous	271 (74.3)
Oral	83 (22.7)
Intradermal	7 (1.9)
Inhalers	3 (0.8)
Sublingual	1 (0.3)

Table 2. Frequency of drug to cause the adverse reactions by age distribution

Age (yr)	No. of reports (%)
0-1	5 (1.4)
Antibiotics	3
Anticholinergics	2
2-6	47 (12.9)
Antibiotics	30
NSAIDs	4
Sedatives	2
7-12	90 (24.7)
Antibiotics	44
NSAIDs	9
Radiocontrast media	4
13-18	223 (61.1)
Antibiotics	81
Narcotics	39
NSAIDs	36

NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Table 3. Frequency of drug to cause the adverse reactions

Variable	No. of reports (%)
Antibiotics	158 (43.3)
1st generation cephalosporins	29
2nd generation cephalosporins	13
3rd generation cephalosporins	49
Penicillin	13
Vancomycin	12
Clindamycin	8
Others	34
NSAIDs	49 (13.4)
Narcotics	39 (10.7)
Anesthetics	15 (4.1)
Vitamins and amino acids	12 (3.3)
Radiocontrast media	11 (3.0)
Anticonvulsants and psychotropic drugs	9 (2.5)
Antiinfectives	9 (2.5)
Antilucerants	8 (2.2)
Steroids and immunosuppressive drug	7 (1.9)
Respiratory medicines	6 (1.6)
Antineoplastic agent	5 (1.4)
Anticholinergic drugs	5 (1.4)
Sedatives	5 (1.4)
Muscle relaxant	4 (1.1)
Gastrointestinal regulator	4 (1.1)
Vaccines	2 (0.5)
Others	17 (4.7)
Total	365 (100)

NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

많았으며, 다음으로는 NSAIDs (49건, 13.4%), 마약성 진통제(39건, 10.7%), 마취제(15건, 4.1%) 순으로 보고되었다. 약물유해반응의 원인 약물로 보고된 항생제 중 3세대 세팔로스포린계가 49건(31.0%)으로 가장 많았으며, 그 다음으로는 1세대 세팔로스포린계 29건(18.4%), 2세대 세팔로스포린계 13건(8.2%), 페니실린 13건(8.2%), 반코마이신 12건(7.6%), 클린다마이신 8건(5.1%) 순이었다(Table 3). 연령별 약물유해반응의 원인 약물로는 2세 미만에서는 항생제 3건, 항콜린제 2건 순이었고, 2-6세에서는 항생제 30건, NSAIDs 4건, 진정제 2건 순이었고, 7-12세에서는 항생제 44건, NSAIDs 9건, 조영제 4건 순이었고, 13-18세에서는 항생제 81건, 마약성 진통제 39건, NSAIDs 36건 순이었다(Table 2).

3. 약물유해반응의 증상 및 중등도

약물유해반응의 증상은 소화기 증상이 155건(36.6%)으로 가장 많았고, 그 다음으로는 피부 증상 128건(30.2%), 신경계 증상 54건(12.7%), 심혈관 증상 25건(5.9%), 호흡기 증상 10건(2.3%), 아나필락시스 7건(1.9%), 혈액 이상 6건(1.4%) 순으로 보고되었다. 보고된 약물유해반응의 증상에 따른 중등도 분류에서는 경증이 264건(76.8%)으로 가장 많았고, 중등증 81건(22.2%), 중증 4건(1.0%)의 순서로 나타났다(Table 4).

약물유해 사례 원인 항생제 중 가장 다빈도로 보고된 3세대 세팔로스포린계에 의한 유해반응(158건)은 피부 증상이 87건(55.1%)으로 가장 많았고, 그 다음으로 소화기 증상(56건, 35.4%), 신경정신 증상(4건, 2.5%), 심혈관 증상(2건, 1.3%), 아나필락시스(2건, 1.3%), 혈액 이상(2건, 1.3%), 호흡기 증상(1건, 0.6%), 기타(4건, 2.5%) 순이었다.

약물유해반응을 일으킨 투약 경로 중 가장 다빈도로 보고된 정맥주사제(271건)에 의한 유해반응은 소화기 증상이 114건(42.1%)으로 가장 많았고, 그 다음으로 피부 증상(92건, 33.9%), 신경정신

증상(25건, 9.2%), 심혈관 증상(19건, 7.0%), 호흡기 증상(5건, 1.8%), 아나필락시스(2건, 0.7%), 혈액 이상(2건, 0.7%), 기타(12건, 4.4%) 순이었다.

4. 약물유해반응에 대한 후속 조치, 후속 조치에 따른 중등도 분류 및 후속 조치의 경과

약물유해반응 증상에 대한 후속 조치는 투약 중지 221건(60.5%)으로 가장 많았고, 투약 유지 89건(24.3%), 투약 변경 26건(7.1%) 순이었다. 각 후속 조치에 따른 중등도를 살펴보면 투약 중지는 경증 150건, 중등증 67건, 중증 4건이었으며, 투약 유지는 경증 85건, 중등증 4건, 투약 변경은 경증 19건, 중등증 7건으로 확인되었다. 중등도 후속 조치에 따른 경과로는 자연 회복하는 사례가 194건(53.1%)으로 가장 많았고, 처치 후 회복하는 사례가 124건(33.9%), 판정 불능 47건(12.8%)으로 확인되었다.

5. 약물유해반응의 인과성 평가 결과

Naranjo 알고리즘으로 총 312건이 분석되었고, 확실함(definite) 0건, 가능성 높음(probable) 43건, 가능성 있음(possible) 267건, 의심스러움(doubtful) 2건으로 확인되었다. WHO-UMC 알고리즘으로 총 323건이 분석되었고, 확실함(certain) 19건, 상당히 관련 있음(probable/likely) 150건, 가능성 있음(possible) 151건, 무관함(unlikely) 3건, 평가 곤란(conditional or unclassified) 0건, 평가 불가(unassessable or unclassifiable) 0건으로 확인되었다. 한국형 판정 알고리즘으로 312건이 분석되었고, 확실함(certain) 23건, 가능성 높음(probable) 226건, 가능성 있음(possible) 56건, 가능성 낮음(unlikely) 7건으로 확인되었다(Fig. 1). WHO-UMC 알고리즘 및 한국형 판정 알고리즘에서 확실함(certain)으로 확인된 유해반응

Table 4. Clinical manifestation and severity of adverse drug reaction

Variable	No. of reports (%)
Clinical manifestations	
Gastrointestinal (nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain)	155 (36.6)
Skin (urticaria, itching, skin eruption, angioedema)	128 (30.3)
Neurologic (dizziness, anxiety, headache, behavioral disorder)	54 (12.8)
Cardiovascular (hypotension, palpitation, arrhythmia, shock)	25 (5.9)
Respiratory (dyspnea, chest tightness, coughing, wheezing)	10 (2.4)
Anaphylaxis	7 (1.7)
Hematology (thrombocytopenia, pancytopenia, neutropenia)	6 (1.4)
Others	38 (9.0)
Severity	
Mild	264 (76.8)
Moderate	81 (22.2)
Severe	4 (1.0)

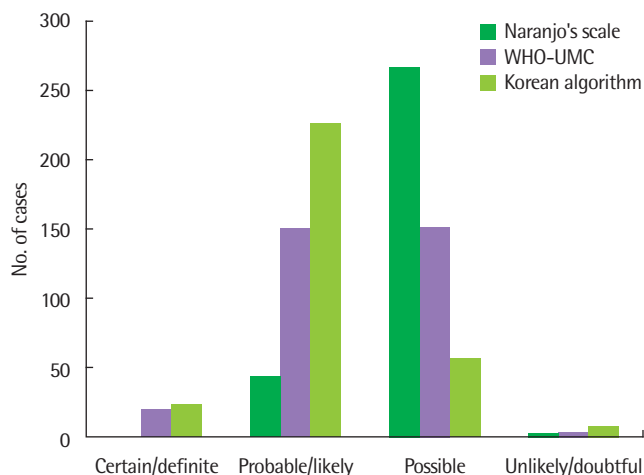


Fig. 1. Causality assessment of adverse drug reactions by Naranjo's scale, WHO-UMC, and Korean algorithm, respectively. WHO-UMC, World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre.

은 17건이었고, 약물유발검사를 시행하여 증상이 재발현한 경우는 14건이었고, immunoCAP specific IgE test를 시행하여 확인된 경우는 2건이었다.

고 찰

항생제와 NSAIDs는 약물유해반응의 가장 흔한 원인 약물로 알려져 있다. 국내 보고에서도 Kim 등⁹은 약물유해반응의 원인 약물로 항생제, tramadol, 조영제, 마약성 진통제, NSAIDs의 순으로 보고하였고, Rew 등¹⁸은 항감염제, NSAIDs, 중추신경약물, 심혈관계 약물, 조영제 순으로 보고하였다. Park 등¹³은 소아를 대상으로 한 약물유해반응의 원인 약물로 항생제, tramadol, NSAIDs와 아스피린, 마약성 진통제, 항암제, 진정제 순으로 보고하였다. 이 연구에서도 약물유해반응의 가장 많은 빈도는 항생제였으며, 다음으로 NSAIDs, 마약성진통제, 마취제 순으로 발생하며 앞선 연구들의 결과와 유사하게 나타났다.

이 연구에서 항생제에 의한 약물유해반응 중 3세대 세팔로스포린계가 49건으로 가장 많았고 그 다음으로는 1세대 세팔로스포린계, 2세대 세팔로스포린계 순으로 보고되었다. 이는 다른 소아 약물유해반응 연구에서 vancomycin을 가장 최다빈도 원인 약물로 보고한 것¹³이나 amoxicilline/clavulanic acid를 가장 최다빈도 원인 약물로 보고한 것^{19,20}과는 다른 결과였다. 이는 연구 대상들의 질환군이나 중증도의 차이뿐만 아니라 각 병원마다 우선적으로 사용하는 항생제 종류의 차이에 의한 것으로 생각된다. 또한, 대부분의 연구가 입원 환자들을 대상으로 한 것이므로 향후 외래 환자 및 1차 의료기관을 대상으로 한 적극적인 약물유해반응 조사뿐만 아니라 진단명에 따른 항생제 분석 또한 필요할 것으로 생각한다.

성인과 달리 소아의 경우 백신의 투여가 많은 시기이며 백신으로 인한 약물유해반응도 많이 보고되고 있다.^{21,22} 2012년 10월부터 2013년 12월까지 한국의약품안전관리원에 보고된 18세 이하 소아 청소년의 약물유해반응 11,924건을 분석한 보고에 따르면 백신 (19.5%), 항생제(17.4%), 항암제(8.2%) 순으로 보고되었다.⁵ 이 연구에서는 백신에 의한 약물유해반응은 2건으로 보고되었는데, 이는 3차 병원에서 이루어진 조사이기에 백신의 투여가 상대적으로 적었을 것으로 생각되며, 대부분 약물유해반응 보고가 입원 환자를 대상으로 이루어졌기 때문에 백신에 의한 약물유해반응 보고가 일부 누락되었을 가능성도 있어 보인다. 따라서, 백신에 의한 약물유해반응의 정확한 현황을 알기 위해서는 백신을 주로 처방하는 1, 2차 의료기관을 대상으로 한 광범위한 조사가 지속적으로 시행되어질 필요가 있을 것으로 생각한다.

보고자에 대한 분석은 여러 연구에서 상이한 결과를 보였다. 의사에 의한 보고가 전체 보고의 75%–85.5%를 차지하는 국내 보고도 있었으며,^{18,23} 식품의약품안전청 약물유해반응의 보고자료에서

도 의사에 의한 보고가 가장 많은 비율을 차지한다고 하였다.²⁴ 그러나 Kim 등¹⁰에 의하면 92%가 간호사에 의한 보고였으며, 4%가 의사에 의한 보고라고 하였다. 이 연구에서는 간호사에 의한 보고가 81.9%로 가장 많았고, 16.9%가 의사에 의한 보고였다. 보고자의 차이는 병원 내 구성원들의 약물유해반응의 보고에 대한 관심도, 병원 내 약물유해반응 보고시스템의 차이, 의료진의 약물유해반응에 대한 교육의 차이로 생각한다. 의료진의 참여도를 높이고 정확한 정보 입력을 위해 약물 유해반응에 대한 지속적인 교육 및 홍보뿐만 아니라 보고시스템의 편리성 및 간결성 개선도 필요할 것으로 보인다. 또한, 간호사들에 의한 보고에서는 의사들에 비해 피부 증상으로 나타나는 약물유해반응의 보고가 더 많은 경향이 있었고, 의사들에 의한 보고에서는 신경정신과적, 혈액 이상, 간 이상, 신장 이상이 더 많이 보고되었고 심각한 약물유해반응의 보고는 의사들에서 더 많았다.²⁵ 이러한 결과를 통해 주관적인 증상이 명확하지 않거나 증상이 복합적인 경우, 그리고 기존 질환으로 인해 감별이 어려울 경우에는 간호사들뿐만 아니라 의사들의 적극적인 참여를 통해 더욱 효율적인 보고가 이루어질 수 있을 것으로 생각한다. 의사들의 보고가 저조한 것은 교육 외에 여러가지 요인이 있을 것으로 추정된다. 그 외 보고시스템의 체계적인 문제 또는 다른 원인으로 인해 발생하는 것인지에 대해서 의사들의 보고가 적은 센터들을 대상으로 좀 더 광범위한 조사가 필요할 것으로 생각한다.

이 연구에서는 외래에서의 약물유해반응의 빈도가 적다. 이는 약물의 종류나 투여 방법 등의 차이도 있겠지만, 환자들이 약물유해반응을 보고하더라도 증상이 경미할 경우 의료진이 간과하였을 가능성 및 환자들 스스로가 증상이 경미한 경우 인식을 못하거나 인식을 하더라도 경미하여 외래를 방문하지 않거나 의사에게 보고를 하지 않을 가능성이 있어 외래 환자에서의 약물유해반응의 빈도가 적었을 것으로 생각한다. 다행히 식품의약품안전청의 약물유해반응에 대한 최근 보고자료에서는 소비자들의 약물유해반응의 보고가 증가하고 있으며,²⁴ 앞으로 소비자들의 약물유해반응 보고의 참여도를 높이기 위한 교육 및 손쉽게 접근할 수 있는 보고시스템의 개발도 필요할 것으로 생각한다.

이 연구에서는 아나필락시스는 7건으로 확인되었다. 아나필락시스의 증상에 따른 중증도 분류에서는 치치 없이 자가회복된 경우 중등증으로 분류되었고, 이는 3건이었다. 중등증으로 분류된 4건의 아나필락시스는 모두 치치 후 회복되었으며, 심각한 후유증이 남거나 사망한 경우는 없었다. 이 연구에서는 아나필락시스 외 Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrosis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) 등과 같은 중증 증상은 없었다.

이 연구에서는 약물유해반응 증상에 대한 후속 조치 중 투약 유지는 89건으로 증상의 중증도에 따른 분류에서는 경증 85건으로

대부분 증상이 경미하고 자연 회복되어 투약 유지하였고, 중등증 4건은 2건은 대체할 약물이 없어 투약 유지, 2건은 자연 회복될 정도로 증상이 경미하며, 일시적인 것으로 생각되어 투약 유지하였다. 투약 중지는 221건으로 증상의 중증도에 따른 분류에서는 경증 150건, 중등증 67건, 중증 4건으로 확인되었다. 경증일 경우에는 후속 조치로 투약 유지를 하는 경우가 중등증이나 중증에 비해 비교적 많았는데, 이는 의료진의 판단에 따라 유지한 것으로 생각되거나 앞으로 후속 조치에 대한 객관적인 기준의 개발이 필요할 것으로 생각한다.

국내에서도 약물유해반응에 대한 인과성 평가를 위해 Naranjo와 WHO-UMC 지표를 사용한 연구가 있었다.¹⁸ 그렇지만 소아를 대상으로 한 약물유해반응의 인과성 평가는 드물었고 한국형 알고리즘을 통한 인과성 평가 또한 드물었다. 이 연구에서는 약물유해반응의 인과성 평가를 Naranjo 지표, WHO-UMC 지표와 한국형 알고리즘 각각의 기준에 따라 평가하여, 지표 간의 일치율을 살펴보고자 하였다. Son 등²⁶의 연구에서는 Naranjo 지표에서 확실(definite) 3명, WHO-UMC 지표에서 확실함(certain) 28명으로, Naranjo 지표와 WHO-UMC 지표 사이에서 중등도의 상관성과 일치율이 관찰되었다고 보고하였다. Rew 등¹⁸도 Naranjo 지표에서 확실함(definite) 9명, WHO-UMC 지표에서 확실함(certain) 85명으로 보고하였다. 이 연구에서도 Naranjo 지표에서 확실함(definite) 0건, WHO-UMC 지표에서 확실함(certain) 19건으로 앞선 연구와 유사한 결과를 확인할 수 있었다. 다른 연구에서도 이처럼 Naranjo 지표에서 WHO-UMC 지표에 비해 확실함(definite)으로 분류되기가 어렵다고 보고하였다.²⁶ Naranjo 지표의 경우, 한국의 의료상황에서 약물유해반응을 평가하기에는 유용성이 제한적이며 적합하지 않다고 보고하였는데, 그 이유로는 위약투여를 하지 않는다는 점, 일부 약품농도만 측정이 가능하다는 점, 약물유해반응 후에 약물용량 변경 후 증상 양상을 확인하지 않는다는 점 그리고 이전의 동일한 약물 또는 유사한 약물에서의 노출력과 그의 반응에 대한 제한적 기억이나 기록 때문이라고 하였다.²⁶ 이 연구에서는 한국형 알고리즘에서 확실함(certain) 23건, WHO-UMC 지표에서는 확실함(certain) 19건으로 확실함을 판정받는 것에 있어 Naranjo 지표처럼 드물다고 생각되지는 않는다. 하지만, 한국형 알고리즘 항목 중 유해 사례의 과거력에 대한 항목, 재투약을 하지 않는다는 점에 있어 한국 의료 실정에 맞도록 최적화된 알고리즘은 아니라고 생각한다. 또한 약물에 대한 정보에 있어서 소아에서의 정확한 용량 및 용법이 정해지지 않은 약물들이 많아 적합하지 않는 항목이라고 생각한다. 향후 한국형 알고리즘, WHO-UMC 지표, Naranjo 지표에 대한 광범위한 비교평가 연구가 필요할 것으로 생각되며, 한국형 알고리즘을 한국의 의료상황에 더욱 적합하도록 수정할 필요성이 있겠다.

이번 연구는 부산지역 단일 대학병원 소아 환자에서 의료진에

의해 자발적으로 보고된 원내 약물유해반응의 양상을 분석하였다. 현재까지 소아를 대상으로 한 국내 데이터가 부족한 상황임으로 앞으로 정확한 자료 수집을 위해 1, 2, 3차 의료기관을 통합한 광범위한 데이터구축 및 각 지역 센터별 시스템의 연계가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. World Health Organ Tech Rep Ser 1972;498:1-25.
2. Korea Institute of Drug Safety & Risk Management. Pharmacovigilance terminology [Internet]. Anyang (Korea): Korea Institute of Drug Safety & Risk Management; [cited 2018 Feb 13]. Available from: <https://www.drugsafe.or.kr/iwt/ds/ko/information/EgovDrugWatchTerm.do>
3. 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.
4. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. Arch Intern Med 2007; 167:1752-9.
5. Chung EH, Choi YJ, Suh DI, Woo SI, Cho HJ, Chung SY. Adverse drug reactions in Korean children: an analysis of KAERS database on 2012-2013 [abstract]. In: Program and Abstract, the 65th Annual Fall Meeting of the Korean Pediatric Society; 2015 Oct 22-23; Seoul, Korea. Seoul (Korea): The Korean Pediatric Society, 2015:65.
6. Roughhead E, Pratt N, Peck R, Gilbert A. Improving medication safety: influence of a patient-specific prescriber feedback program on rate of medication reviews performed by Australian general medical practitioners. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007;16:797-803.
7. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. Acta Paediatr 1999;88:965-8.
8. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. Drug Saf 2002;25:1-5.
9. Kim MH, Jung HY, Sohn MK, Kim SE, Lee YW, Park JW, et al. Clinical features of adverse drug reactions in a tertiary care hospital in Korea. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2008;28:35-9.
10. 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 2009;77:601-9.
11. Kim JE, Kyun JO, Jin SM, Lee YH, Kim JH, Lee HY, et al. Adverse drug reactions in elderly inpatients: comparison with younger patients. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2010;30:216-21.
12. Choi JH, Shin YS, Suh CH, Nahm DH, Park HS. The frequency of adverse drug reactions in a tertiary care hospital in Korea. Korean J Med 2004;67: 290-6.
13. Park GM, Park JH, Jung JW, Han HW, Kim JY, Lee E, et al. Pediatric adverse drug reactions collected by an electronic reporting system in a single tertiary university hospital. Allergy Asthma Respir Dis 2016;4:354-9.
14. Adverse Drug Reaction Assessment Report. Anyang (Korea): Korea Institute of Drug Safety & Risk Management, 2013:61.
15. 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 1981;30:239-45.
16. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000;356:1255-9.

17. Hong KS, Park BJ, Sin SG, Yang JS, Lee SM, Kim YN, et al. Development of a Korean algorithm for causality assessment of adverse drug reactions. *Korean J Clin Pharmacol Ther* 2002;10:129-42.
18. 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* 2011;31:184-91.
19. Kim HM, Seong JM, Yang BR, Jin XM, Choi NK, Lee J, et al. Analysis of adverse events reporting patterns and signal detection for pediatric patients in the Korean spontaneous reporting data. *Korean Soc Pharmacoepidemiol Risk Manage* 2012;5:40-5.
20. Ferrajolo C, Capuano A, Trifirò G, Moretti U, Rossi F, Santuccio C. Pediatric drug safety surveillance in Italian pharmacovigilance network: an overview of adverse drug reactions in the years 2001-2012. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13 Suppl 1:S9-20.
21. Chung EH. Vaccine allergies. *Clin Exp Vaccine Res* 2014;3:50-7.
22. Hawcutt DB, Mainie P, Riordan A, Smyth RL, Pirmohamed M. Reported paediatric adverse drug reactions in the UK 2000-2009. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:437-46.
23. 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* 1999;5:149-58.
24. Rhew KY, Lee SH. Analysis of the Korea Food and Drug Administration adverse drug reaction reports. *Korean J Clin Pharm* 2011;21:138-44.
25. Sacilotto K, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Montastruc P. Adverse drug effect notifications by nurses and comparison with cases reported by physicians. *Therapie* 1995;50:455-8.
26. Son MK, Lee YW, Jung HY, Yi SW, Lee KH, Kim SU, et al. Comparison of the Naranjo and WHO-Uppsala Monitoring Centre criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *Korean J Med* 2008;74:181-7.