

단일기관에서 전산을 통해 수집된 자발적 소아 약물유해반응 보고사례의 분석

박근미,¹ 박주현,¹ 정주원,¹ 한혜원,¹ 김재연,¹ 이 은,^{2,3} 조현주,^{2,3} 김영호,^{2,3} 윤지선,^{2,3} 유진호,² 김태범,⁴ 홍수중^{2,3}

울산대학교 의과대학 서울아산병원 ¹약제팀, ²소아청소년과 · 소아천식아토피센터, ³환경보건센터, ⁴알레르기내과학교실 · 약물감시센터

Pediatric adverse drug reactions collected by an electronic reporting system in a single tertiary university hospital

Geun-Mi Park,¹ Joo Hyun Park,¹ Joo Won Jung,¹ Hye Won Han,¹ Jae Youn Kim,¹ Eun Lee,^{2,3} Hyun-Ju Cho,^{2,3} Yeongho Kim,^{2,3} Jisun Yoon,^{2,3} Jinho Yu,² Tae-Bum Kim,⁴ Soo-Jong Hong^{2,3}

Departments of ¹Pharmacy, ²Pediatrics, Childhood Asthma Atopy Center, ³Environmental Health Center, ⁴Allergy and Clinical Immunology, Asan Regional Pharmacovigilance Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The incidence of adverse drug reactions (ADRs) is increasing. However, studies on the prevalence of ADRs in children are rare. The aim of this study was to investigate the causative drugs and clinical features of ADRs for children in a tertiary university hospital of Korea.

Methods: We retrospectively collected ADRs by a computerized self-reporting system in Asan Medical Center. ADRs of children under the age 18 were collected from January 2005 to August 2015, and we analyzed only ADRs containing current symptoms among total ADR data.

Results: A total of 1,408 ADR cases were reported. There were 764 male (54.3%) and 644 female patients (45.7%), and the mean age was 11.5 ± 5.8 years (range, 0–18 years). Antibiotics (n = 479, 34.0%) were the most common causative drugs, followed by tramadol (n = 173, 12.3%), nonsteroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) and acetylsalicylic acid (n = 103, 7.3%), narcotics (n = 91, 6.5%), antineoplastics (n = 87, 6.2%), and sedatives (n = 82, 5.8%). The most common clinical features were skin manifestations (n = 500, 34.4%). Gastrointestinal symptoms (n = 435, 29.9%) were the second most common clinical features, followed by neuropsychiatric symptoms (n = 155, 10.7%) and respiratory symptoms (n = 123, 8.5%). Among antibiotics, glycopeptides (n = 110, 23.0%), third-generation cephalosporins (n = 83, 17.3%), and penicillin/ β -lactamase inhibitors (n = 60, 12.7%) were the most frequently reported causative drugs.

Conclusion: Antibiotics were the most reported common causative drugs of ADRs in children, followed by tramadol, NSAID, and narcotics. Compared with adults, the prevalence of contrast medium-induced ADR was lower in children with a higher prevalence of sedative-associated ADR. Greater attention to possible ADRs in children is needed among medical personnel. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:354-359)

Keywords: Adverse drug reaction, Child, Antibiotics, Tramadol, Sedatives

서론

세계보건기구에서는 약물유해반응(adverse drug reaction)을 “예방, 진단 및 치료 목적으로 적절한 투여 경로를 통해 통상 용량의 약물을 투여하였을 때 나타나는 해롭고 의도하지 않는 반응(A

response to a drug which is noxious and unintended, and which occurs at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease)”으로 정의하고 있다.¹ 1966년부터 1996년까지 30년간 보고된 39개의 연구들을 분석한 결과에 따르면 미국의 경우 입원 환자의 6.7%에서 심각한 약물유해반응이 발생하며,

Correspondence to: Soo-Jong Hong <http://orcid.org/0000-0003-1409-2113>
Department of Pediatrics, Childhood Asthma Atopy Center, Environmental Health Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3379, Fax: +82-2-473-3725, E-mail: sjhong@amc.seoul.kr
Received: February 2, 2016 Revised: April 20, 2016 Accepted: April 27, 2016

© 2016 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/>).

0.32%에서 치명적인 약물유해반응이 발생하는 것으로 추정되었다.² 약물유해반응으로 인해 입원하는 환자의 비율이 전체 입원 환자의 6.5%이며,³ 약물유해반응이 발생하면 입원 기간 연장 및 추가 치료에 따른 경제적 손실이 증가하게 된다.^{4,5} 또한 1998년에서 2005년 사이 심각한 약물유해반응이 2.6배 증가하는 등 약물 사용량이 증가하면서 약물유해반응이 지속적으로 증가하고 있다는 점은 약물유해반응에 대한 경각심을 일깨워 준다.⁶

약물유해반응 중 약물과민반응에 해당하는, 면역학적 기전에 의해 발생하는 약물알레르기반응이나 비면역학적 기전에 의한 특이반응(idiosyncratic reaction)과 위알레르기반응(pseudo-allergic reaction)은 약물의 용량과 고유의 약리작용과 무관하게 발생하므로 발생을 예측하기 어렵다. 따라서 약물과민반응이 있었던 환자의 약물력을 철저히 조사해 원인 약물을 다시 투약하지 않도록 하여 재발을 막는 것이 최선이다.⁷ 그러나 약물유해반응의 종류 중 고용량 약물 투여로 인해 발생하는 독성 효과(toxic effect), 약물의 고유한 약리작용 때문에 발생하는 유해반응인 부작용(side effect) 및 동시에 투약한 다른 약물 때문에 특정 약물의 흡수, 대사, 배설 등에 변화가 생겨 독성 효과가 나타나는 약물상호작용(drug interaction)은 전체 약물유해반응의 80%에 해당하며, 이는 예측이 가능하고 용량의존적이며 누구에게나 발생할 수 있는 것으로 사전 예방과 조기 발견으로 환자가 입는 손실을 최소화할 수 있다.⁸

최근 국내에서도 약물유해반응에 대한 관심이 증가하면서 대형 병원을 중심으로 국내 약물유해반응 사례 분석에 대한 연구 보고들이 있었다.⁹⁻¹³ 그러나 대부분 성인 중심의 약물유해반응 양상만을 주로 관찰하였으며, 소아 환자에서 보고된 약물유해반응에 대한 연구는 드물다. 소아의 경우 시판 전 임상시험에서 배제되어 약물의 정확한 용량-용법이 정해지지 못하므로 약물의 허가사항 외 처방이 이뤄지거나 성인 기준으로 개발된 약제가 소아에게 적절한 제형이 아닌 경우가 많다.¹⁴ 또한 소아의 약동학적 특성이 성인과 달리 연령에 따라 다양하여 약물유해반응 역시 성인과 다른 양상을 보일 수 있다. 이에 저자들은 소아 환자에서 보고된 약물유해반응을 분석하여 유해반응의 양상을 조사하였다.

대상 및 방법

2005년 1월부터 2015년 8월까지 본원의 18세 이하 소아 환자에서 보고된 약물유해반응 중 보고시점으로부터 과거 발생 사례는 제외하고 현재 발생 사례만 분석에 포함하였다. 본원은 전자 의무 기록과 연계된 전산 프로그램을 통한 약물유해반응 보고체계를 이용하여 약물유해반응을 발견한 의료진이 유해사례를 자발적으로 보고하도록 하였다. 보고자(의사, 간호사, 의료기사, 약사)는 의심되는 약물의 상품명 또는 성분명과 증상, 현증 또는 과거력 여부를 입력하였으며, 증상은 본원의 보고체계의 증상 분류 기준에 따라 입

력하였다.

원인 약물은 항생제(antibiotics), 항암제(antineoplastic agent), 항경련제(anticonvulsant), 항궤양제(antiulcerant agent), 항히스타민제(antihistamine), 비스테로이드성 항염증제(nonsteroidal anti-inflammatory agent, NSAID)와 아스피린(acetylsalicylic acid), 마약성 진통제(narcotics), 아세트아미노펜(acetaminophen), 진정제(sedatives), 조영제(radiocontrast media), 위장운동조절제(gastro-intestinal regulator), 비타민(vitamins), 전해질 및 수분 균형 약물(electrolyte, caloric and water), 기관지확장제(bronchodilator), 진해제(antitussive), 마취제(anesthetics), 백신(vaccine), 심혈관약물(cardiovascular drugs), 스테로이드(steroids) 및 기타 약물로 분류하였다. 기타 약물에는 상기 분류에 포함되지 않는 약물을 포함하였다. 항생제는 페니실린계(penicillines), 페니실린/베타락탐아제 억제제(penicillines/β-lactamase inhibitor), 세팔로스포린계(cephalosporins), 마크로라이드계(macrolides), 퀴놀론계(quinolone), 글라이코펩타이드계(glycopeptides), 카바페넴계(carbapenem), 아미노글라이코사이드계(aminoglycosides)로 세부 분류하였다.

약물유해반응 증상은 피부 증상(발진, 가려움, 두드러기, 혈관부종, 기타 피부 증상), 소화기 증상(오심, 구토, 설사, 복통, 기타 소화기 증상), 호흡기 증상(콧물-코막힘, 호흡곤란, 천명, 기침, 답답함), 심혈관 증상(저혈압, 맥박 이상, 속), 신경정신 증상(어지럼, 우울, 불안, 두통, 행동 이상, 의식저하, 수면 장애), 신요로계 증상(신기능 이상, 배뇨 장애), 혈액 이상, 간독성(간 효소 수치 상승, 황달), 전신 증상(발열, 아나필락시스, 근육통, 부종) 및 기타 증상으로 분류하였다. 증상 분류 중 발진, 두드러기, 혈관부종, 호흡곤란, 천명, 저혈압, 쇼크, 의식저하, 신기능 이상, 혈액 이상, 간독성, 아나필락시스는 중증 유해사례로 분류하였다. 약물유해반응 증상분석 시 동일 환자에서 한 가지 약물에 의해 여러 가지 증상이 나타난 경우는 서로 다른 건수로 간주하였다.

결 과

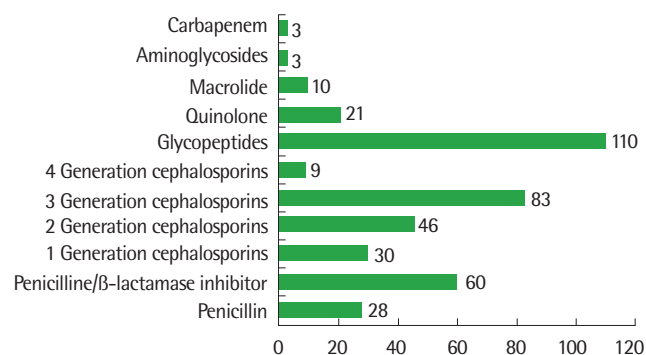
1. 총 보고 건수 및 연령 분포

연구 기간 중 본원의 약물유해반응 보고 건수는 총 93,246건이었다. 보고 시점을 기준으로 과거 발생 사례를 제외하고 보고 시점 당시에 발생한 현증 사례는 49,284건(52.9%)이며, 이 중 18세 이하 소아에서 약물유해반응으로 보고된 현증 사례는 전체 현증 사례의 2.9% (1,408건)였다. 소아 약물유해반응의 연령별 분포는 영아(0-1세)에서 137건(9.7%), 유아(2-6세)에서 221건(15.7%), 소아(7-12세)에서 279건(19.8%), 청소년(13-18세)에서 771건(54.8%) 보고되었다. 연령대별 남아의 비율은 영아에서 87명(63.5%), 유아에서 130명(58.8%), 소아에서 173명(62.0%), 청소년에서 374명(48.5%)이고 전체 소아에서는 764명(54.3%)이었다(Table 1).

Table 1. Demographic data of patients included in this analysis

| Characteristic | Value |
|----------------|------------|
| No. of reports | 1,408 |
| Male sex | 764 (54.3) |
| Age (yr) | 11.5±5.8 |
| 0–1 | 137 (9.7) |
| 2–6 | 221 (15.7) |
| 7–12 | 279 (19.8) |
| 13–18 | 771 (54.8) |

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

**Fig. 1.** Frequencies of antibiotics that caused adverse drug reactions.

2. 약물유해반응의 원인 약물

약물유해반응의 원인 약물로는 항생제(479건, 34.0%)가 가장 많았고, tramadol (173건, 12.3%), NSAID와 아스피린(103건, 7.3%), 마약 성 진통제(91건, 6.5%), 항암제(87건, 6.2%), 진정제(82건, 5.8%), 위장운동조절제(45건, 3.2%), 조영제(36건, 2.6%), 아세트아미노펜(26건, 1.8%), 항경련제(24건, 1.7%) 순이었다(Table 2). 약물유해반응의 원인 약물로 보고된 항생제 중 23.0% (110건)는 글리코펩타이드로 가장 많았고, 그 다음으로는 3세대 세팔로스포린계 83건(17.3%), 페니실린/베타락탐아제억제제 60건(12.5%), 2세대 세팔로스포린계 46건(9.6%), 1세대 세팔로스포린계 30건(6.3%), 페니실린계 28건(5.9%), 퀴놀론계 21건(4.4%), 마크로라이드계 10건(2.1%)으로 보고되었다(Fig. 1). 아나필락시스 원인 약물로는 항생제 7건, 조영제 2건, NSAID와 아스피린 1건, 아세트아미노펜 1건, 진정제 1건으로 이 중 항생제는 페니실린계 3건, 세팔로스포린계 3건, 아미노글라이코사이드계 1건이 보고되었다.

3. 약물유해반응의 증상

약물유해반응의 증상은 피부 증상이 500건(34.4%)으로 가장 많았고, 소화기 증상 435건(29.9%), 신경정신 증상 155건(10.7%), 호흡기 증상 123건(8.5%), 전신 증상 54건(3.7%), 심혈관 증상 45건(3.1%), 간독성 8건(0.5%), 혈액 증상 6건(0.4%), 신요로계 증상 1건 및 기타 128건이었다(Table 3). 피부 증상(500건) 중 발진이 228건

Table 2. Frequency of drug to cause the adverse reactions

| Classification | No. (%) |
|---------------------------------|-------------|
| Antibiotics | 479 (34.0) |
| Tramadol | 173 (12.3) |
| NSAIDs and aspirin | 103 (7.3) |
| Narcotics | 91 (6.5) |
| Antineoplastic | 87 (6.2) |
| Sedatives | 82 (5.8) |
| GI regulator | 45 (3.2) |
| Contrast medium | 36 (2.6) |
| Acetaminophen | 26 (1.8) |
| Anticonvulsant | 24 (1.7) |
| Antulcerants | 24 (1.7) |
| Vitamin | 23 (1.6) |
| Electrolyte, caloric, and water | 17 (1.2) |
| Antitussives | 12 (0.9) |
| Steroids | 13 (0.9) |
| Antihistamine | 12 (0.9) |
| Bronchodilator | 12 (0.9) |
| Anesthetics | 12 (0.9) |
| Vaccines | 9 (0.6) |
| Cardiovascular | 6 (0.4) |
| Topical drug | 7 (0.5) |
| Others | 115 (8.2) |
| Total | 1,408 (100) |

(45.6%)으로 가장 많았고, 그 외 두드러기(118건, 23.6%), 가려움(102건, 20.4%) 및 혈관부종(26건, 5.2%)이었다. 소화기 증상(435건)의 절반 이상은 오심(246건, 56.6%)이 차지하였고 그 외 구토(120건, 27.6%), 설사(45건, 10.3%) 및 복통(20건, 4.6%)이었다. 신경정신 증상(155건)은 어지럼(87건, 56.1%)이 상당수였고, 우울·불안(22건, 14.2%), 두통(16건, 10.3%), 행동 이상(16건, 10.3%), 의식저하(11건, 7.1%) 및 수면 장애(3건, 1.9%) 순이었다. 호흡기 증상(123건)의 대부분은 호흡곤란(100건, 81.3%)이었고, 그 외의 증상은 답답함(11건, 8.9%), 기침(6건, 4.9%), 천명(4건, 3.3%) 및 콧물·코막힘(2건, 1.6%)이었다. 전신 증상(54건)은 발열(26건, 48.2%), 아나필락시스(19건, 35.2%), 부종(6건, 11.1%) 및 근육통(3건, 5.6%)이 포함되었고 심혈관 증상(45건)은 저혈압(22건, 48.9%), 맥박 이상(10건, 22.2%) 및 쇼크(13건, 28.9%)였다.

보고된 유해사례의 증상에 따라 중증의 유해사례로 분류된 건은 전체의 50.7% (714건)로 이 중 397건(55.6%)이 남아에서 보고되었다. 중증도의 유해사례 중 피부 증상이 450건(42.8%)으로 가장 많았고 그 다음은 호흡기 증상 109건(10.37%), 전신 증상 39건(3.7%)의 순서로 나타났다.

약물유해사례의 원인 약제 중 단일약제로는 tramadol이 단연 높은 비율(173건, 12.3%)을 차지하였고 대상 환자의 연령은 14.7±

Table 3. Clinical manifestations and proportion of adverse drug reaction

| Classification | Clinical manifestations (No.) | No. of reports (%) |
|------------------|---|--------------------|
| Skin | Skin eruption (228), urticaria (118), itching (102), angioedema (26), others (26) | 500 (34.4) |
| Gastrointestinal | Nausea (246), vomiting (120), diarrhea (45), abdominal pain (20), others(4) | 435 (29.9) |
| Neuropsychiatric | Dizziness (87), depression · anxiety (22), headache (16), behavioral disorder (16), mental deterioration (11), insomnia (3) | 155 (10.7) |
| Respiratory | Dyspnea (100), chest tightness (11), coughing (6), wheezing (4), rhinorrhea · nasal obstruction (2) | 123 (8.5) |
| Generalized | Fever (26), anaphylaxis (19), edema (6), myalgia (3) | 54 (3.7) |
| Cardiovascular | Hypotension (22), palpitation-arrhythmia (10), shock (13) | 45 (3.1) |
| Hepatotoxicity | Elevated liver enzyme (7), jaundice (1) | 8 (0.5) |
| Hematology | Thrombocytopenia (2), pancytopenia (3), neutropenia (1) | 6 (0.4) |
| Renal & urinary | Urinary retention (1) | 1 (0.1) |
| Others | | 128 (8.8) |

3.5세로 주로 청소년층에서 보고되었다. Tramadol에 의한 유해사례 증상은 오심(104건)과 구토(47건) 같은 소화기 증상(153건, 78.1%)이 대다수였으며, 그 다음으로는 어지러움(19건)과 두통(4건)을 포함한 신경정신 증상(23건, 11.7%)이 뒤를 이었고, 그 외 피부 증상(7건, 3.6%), 호흡기 증상(5건, 2.6%) 및 쇼크(1건, 0.5%)였다.

진정제에 의한 유해사례는 82건으로 대다수 midazolam, chloral hydrate 및 ketamine에 의해 발생하였다. 진정제에 의한 유해반응으로는 호흡기 증상(31건, 31.5%), 소화기 증상(13건, 15.3%), 피부 증상(10건, 11.8%), 신경정신 증상(8건, 9.4%), 심혈관 증상(6건, 7.1%), 아나필락시스(1건)를 포함한 전신 증상(3건, 3.5%)이 보고되었다(Table 4).

약물유해사례 원인 항생제 중 가장 다빈도로 보고된 글리코펩티드에 의한 유해반응(110건)은 피부 증상(82건, 74.6%)이 상당수를 차지하였고, 그 외 호흡곤란(4건)과 천명(1건)의 호흡기 증상(5건, 6.1%), 어지러움(2건)과 두통(1건)의 신경정신 증상(3건, 2.7%), 쇼크(1건, 0.9%), 혈소판 감소(1건, 0.9%), 간효소 수치 증가(1건, 0.9%)였다.

고 찰

이번 연구는 서울지역 내 단일 대학병원 소아 환자에서 의료진에 의해 자발적으로 보고된 원내 약물유해반응의 양상을 분석한 것으로, 유해반응의 증상은 피부 증상과 소화기 증상이 가장 많았고, 원인 약물로는 계열별로는 항생제계열이 가장 많았으나 단일 약물로는 tramadol이 가장 많은 빈도를 보였다. 또한 성인과 달리, 조영제에 의한 유해반응은 상대적으로 적었으나 진정제에 의한 유해반응은 더 많았다.

항생제와 NSAID는 흔한 약물유해반응의 원인 약물로 알려져 있다. 국내 보고에서도 Kim 등¹⁰은 약물유해반응의 원인 약물로 항생제, tramadol, 조영제, 마약성 진통제, NSAID의 순으로 보고하였고, Rew 등¹³은 항감염제, NSAID, 중추신경약물, 심혈관약물, 조영

Table 4. Analysis of adverse events associated with sedatives

| Variable | Value |
|-------------------------|-----------|
| Patient number | 82 |
| Age (yr) | 5.2±5.1 |
| Male sex | 42 (51.2) |
| Causative drugs | |
| Midazolam | 34 (41.5) |
| Chloral hydrate | 29 (35.4) |
| Ketamine | 14 (17.1) |
| Others | 5 (6.1) |
| Clinical manifestations | |
| Respiratory | 31 (31.5) |
| Gastrointestinal | 13 (15.3) |
| Skin | 10 (11.8) |
| Neuropsychiatric | 8 (9.4) |
| Cardiovascular | 6 (7.1) |
| Generalized | 3 (3.5) |
| Others | 14 (16.5) |

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

제 순으로 보고하였다. 이번 연구에서도 약물유해반응의 절반 이상이 항생제와 tramadol, NSAID 및 아스피린, 마약성 진통제 등에 의해 발생한 것은 성인에서의 약물유해반응 양상과 유사하게 나타났다.

그러나 성인에서 주요 약물유해반응의 원인 약제 중 하나인 조영제에 의한 약물유해반응은, 이번 연구 소아에서 36건(2.6%)으로 성인에 비해 적게 나타났으며 이는 Geum 등¹⁵의 소아 약물유해반응에 대한 보고와 유사하다. 이와 반대로 진정제에 의한 약물유해반응은 82건(5.8%)으로 오히려 성인에 비해 높게 나타났는데, 이는 성인과 소아 환자 간의 다빈도로 사용되는 약물 계열의 차이 때문인 것으로 생각한다. 진정제에 의한 유해반응에는 호흡곤란, 저혈압, 맥박 이상 및 아나필락시스 등 호흡기 및 심혈관 증상이 상당수 포함되었는데 대부분 소아 검사 전 진정 목적으로 사용되는 mid-

azolam, chloral hydrate 및 ketamine에 의해 발생하였다(Table 4). 현재까지 국내 소아에서 진정제에 의한 유해반응에 관한 연구는 없으나 국외 보고에 따르면, 진정제의 과용량 사용, 3가지 이상 약물의 병용 및 비교적 긴 약물 반감기를 가진 chloral hydrate의 사용은 유해반응의 발생과 연관성이 있었다.¹⁶ 또한 외래 환자의 경우 진정제에 의한 유해반응은 대다수 귀가 후 발생하는 것으로 되어 있어 실제로 소아의 진정제 관련 유해사례는 더 많을 것으로 추정된다.¹⁷ 따라서 소아에서 항생제와 NSAID와의 이러한 진정제 투여 시 발생할 수 있는 유해반응에 대해 의료진의 주의와 보호자에 대한 교육이 필요할 것이다.

본 연구에서 항생제에 의한 약물유해반응 중 vancomycin에 의한 보고는 110건으로 가장 많았고 그 다음으로는 3세대 세팔로스포린과 페니실린계 약물 순으로 보고되었다. 이는 다른 소아 약물유해반응 연구에서 amoxicilline/clavulanic acid를 항생제 유해반응의 최다빈도 원인 약물로 보고한 것과는 다른 결과였다.^{18,19} 이는 본 연구가 3차 병원에서 이뤄져, 환자의 중증도의 차이로 인해 투여된 항생제 종류의 비율 차이에 기인한 결과로 생각한다. Vancomycin에 의한 유해반응은 피부 증상(82건, 74.6%)이 대다수였으며, 호흡기 증상(5건), 쇼크(1건), 혈소판 감소(1건)가 보고되었다.

일반적으로 아세트아미노펜은 비교적 안전한 약물로 알려져 있으나, 본 연구에서 아세트아미노펜에 의한 약물유해반응은 전체 약물유해반응의 1.8%로 비교적 많이 보고되었다. 국내 소아 환자를 대상으로 한 Kim 등¹⁸의 연구에서도 아세트아미노펜에 의한 유해반응은 전체 2.2%로 보고하였고, 국외 소아 약물유해반응 대규모 연구에서도 Ferrajolo 등¹⁹은 아세트아미노펜에 의한 약물유해반응을 1.8%로 보고하여 모두 유사한 결과를 보여주고 있다. 그러나 소아에서 아세트아미노펜의 투약 시 다른 약물과의 병용가능성이 높으므로 병용약물에 의한 유해반응일 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 소아의 경우 필요 시 해열제 투여가 요구되며, 특히, 아세트아미노펜은 NSAID에 과민반응을 보이는 환자에게 안전한 대체약제로 권장되는 약물로서 중요한 약제이니 만큼, 실제 아세트아미노펜 단독 투여에 의한 약물유해반응인지 앞으로 추가적인 확인이 필요하겠다.²⁰

일반적으로 여성이 남성보다 약물유해반응에 취약한 것으로 알려져 있으나,²¹ 국내외 소아 약물유해반응 연구들에서는 모두 남자의 비율이 더 높았으며,^{15,18,19,22} 이번 연구에서도 남자의 비율이 다소 많았다. 이것이 성인과 소아 환자 간의 약물유해반응의 차이인지 또는 소아 입원 환자의 남녀 비율의 영향인지는 추가적인 연구가 필요하다.

이번 연구 기간 동안 보고된 전체 약물유해반응 보고 중 소아 사례는 2.9%로, 기존 연구에서 제시된 7%에 비해 소아 사례가 적었다.¹⁹ 이는 본원에서 소아 약물유해반응에 대한 의료인의 관심도가 높지 않아 충분한 자발적 보고가 이뤄지지 못해 유해사례가 발생

한 환자 중 일부만 보고되었을 가능성과 전체 입원 환자 중 소아 입원 환자의 비율에 영향을 받았을 것으로 추정한다. 더불어 대부분 약물유해반응 연구는 자발적 보고 사례를 대상으로 진행되고 있어, 이러한 진료과별 의료진의 약물유해반응 보고의 참여도 정도와 보고자(의료인)의 주관적 판단에 의해 입력되는 증상 분류, 성인과 달리 의사 표현이 어려운 소아 환자에서 발견되지 못하는 유해사례가 전체 유해반응 분석 결과에 영향을 미칠 수 있을 것이다. 또한 자발적 보고 자료의 특성상 약물의 처방빈도를 알 수 없으므로 약물별 약물유해반응의 발생률을 예측할 수 없는 한계가 있었다. 이번 연구에서는 각 사례의 인과성 평가에 대한 분석이 이뤄지지 못했으나, 기존 연구와 달리 전체 약물유해반응 보고 사례 중 과거 발생 사례를 제외하고 보고 시점에 증상이 발생한 현증 사례만을 분석에 포함하여 이러한 인과성 수준을 보완하고자 하였다. 현재 우리나라에서는 지역약물감시센터를 중심으로 약물유해반응의 자료를 구축하고자 노력하고 있으며, 약물유해반응 보고 전산시스템개발과 지속적인 홍보를 통해 보고가 증가하고 있다. 그러나 보다 정확한 국내 자료 구축을 위해서는 각 센터별로 자체 개발하여 사용하고 있는 약물유해반응 보고 양식을 통일하고, 의료진의 정확한 정보 입력을 위해 약물유해반응에 대한 지속적인 교육이 요구되고 있다. 국내 약물유해반응의 예방과 조기 치료를 위해서는 이러한 약물유해반응에 대한 지속적인 역학조사를 통해 국내 실정에 맞는 자료를 구축하는 것이 중요할 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. 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.
3. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ 2004;329:15-9.
4. Bowman L, Carlstedt BC, Black CD. Incidence of adverse drug reactions in adult medical inpatients. Can J Hosp Pharm 1994;47:209-16.
5. Lundkvist J, Jönsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. Fundam Clin Pharmacol 2004;18:275-80.
6. 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.
7. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001;1:305-10.
8. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. BMJ 1998;316:1295-8.
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 YIL, 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. 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.
14. Kos M, Wertheimer AI, Mrhar A. Satisfaction with pharmacotherapy for approved and off-label indications: a Delphi study. *Ann Pharmacother* 2005;39:649-54.
15. Geum MJ, Park EH, Ko JH, Kim SH, Kim SE, Seok HJ. Case analysis of adverse drug reaction for children in Yonsei University Healthcare System. *J Korean Soc Health Syst Pharm* 2011;28:253-61.
16. Coté CJ, Karl HW, Notterman DA, Weinberg JA, McCloskey C. Adverse sedation events in pediatrics: analysis of medications used for sedation. *Pediatrics* 2000;106:633-44.
17. Malviya S, Voepel-Lewis T, Prochaska G, Tait AR. Prolonged recovery and delayed side effects of sedation for diagnostic imaging studies in children. *Pediatrics* 2000;105:E42.
18. 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.
19. 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.
20. Park GM, Seo JH, Kim HY, Yu J, Hong SJ. Four cases of drug allergy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2011;21:344-9.
21. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugué P, Friedmann PS, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009;39:43-61.
22. Jung JH, Kim JT, Yoo KY. Assessment of pediatric adverse drug reaction reports. *J Korean Soc Health Syst Pharm* 2013;30:108-18.