자발적 보고자료를 이용한 노인의 약물유해반응 특성

¹서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역연구소, ²국군수도병원 내과,

³서울대학교 의과대학 내과학교실, ⁴서울대학교병원 지역의약품안전센터

임경환^{1,2} · 강민규^{1,3} · 김병근^{1,3} · 김주영^{1,3} · 강민규^{1,3} · 박한기^{1,3,4} · 강혜련^{1,3,4} · 조상헌^{1,3,4}

Analysis of Adverse Drug Reactions in Elderly Patients Based on a Spontaneous Reporting System in a Single Tertiary Hospital

Kyung-Hwan Lim^{1,2}, Min-Koo Kang^{1,3}, Byung-Keun Kim^{1,3}, Ju-Young Kim^{1,3}, Min-Gyu Kang^{1,3},
Han-Ki Park^{1,3,4}, Hye-Ryun Kang^{1,3,4}, and Sang-Heon Cho^{1,3,4}

¹*Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul;*

²*Department of Internal Medicine, Armed Forces Capital Hospital, Seongnam;*

³*Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul;*

⁴*Regional Pharmacovigilance Center, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea*

Background/Aims: Several factors contribute to the greater propensity for adverse drug reactions (ADRs) in the elderly, including the use of multiple drugs and pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations due to aging. We evaluated the characteristics of ADRs in elderly versus younger adults.

Methods: ADRs were collected from a spontaneous reporting system at Seoul National University Hospital from February 2010 to September 2013. We analyzed causative drugs, clinical manifestations, and the severity of ADRs.

Results: In total, 15,541 ADRs were reported in patients 18 years of age or older. Common causative drug categories included nervous system, anti-neoplastics, and anti-infectives. The prevalence of ADRs due to respiratory drugs and cardiovascular drugs was higher in the elderly group (≥ 60 years) than in other groups. The most common clinical types were gastrointestinal and skin and appendage issues. The elderly group had a tendency to show a higher proportion of psychiatric, cardiovascular, hematological, and genitourinary symptoms. The proportions of severe ADRs were higher in the elderly groups and in male patients.

Conclusions: Elderly patients were susceptible to ADRs related to respiratory and cardiovascular drugs. Psychiatric, cardiovascular, hematological, and genitourinary disorders account for a higher proportion of ADR symptoms in the elderly than in other age groups. Further efforts to understand, manage, and prevent ADRs in the elderly are required.

(Korean J Med 2017;92:277-285)

Keywords: Drug-related side effects and adverse reactions; Pharmacovigilance; Aged

Received: 2015. 2. 2

Revised: 2016. 7. 23

Accepted: 2016. 11. 25

Correspondence to Sang-Heon Cho, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-2971, Fax: +82-2-742-3291, E-mail: shcho@snu.ac.kr

* This research was supported by a grant from Ministry of Food and Drug Safety to operation of the regional pharmacovigilance center in 2015.

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

질병의 진단과 치료에 있어 약물 요법은 핵심적인 역할을 하며, 약물의 사용은 지속적으로 증가하는 추세이다. 이에 따라 이러한 의약품의 사용에 의해 발생할 수 있는 약물유해반응(adverse drug reaction, ADR)의 중요성에 대한 관심이 높아지고 있다. 약물유해반응은 의약품 등을 정상적으로 투여 및 사용하였을 때에 발생한 해롭고 의도하지 아니한 반응을 말한다[1]. 약물유해반응은 환자를 사망에 이르게 하거나 입원기간을 연장시키고[2], 입원비를 증가시키기도 한다[3]. 모든 입원환자의 10-20%에서 약물유해반응이 발생한다는 보고가 있으며[4], 입원 치료를 받는 환자들의 원인의 3-6% 정도를 약물유해반응이 차지하고 있다는 연구결과가 보고된 바 있으며, 특히 노인에서는 그 빈도가 3-24%로 증가한다[5]. 병용 약제의 수, 신기능 저하, 불량한 영양상태 등이 약물유해반응 발생의 위험 인자로 알려져 있다[6,7].

약물유해반응 감시를 위해 국내에서는 1985년 ‘의약품 등 안전성 정보처리 규정’을 제정하였으며 1988년부터는 자발적 신고를 위한 약물부작용모니터링기관을 지정하였다. 2000년부터는 전국 15개 대학병원과 종합병원을 대상으로 원내 부작용 모니터링 체계를 구축한 후 유해사례 신고 건수가 증가하기 시작하였다[8]. 약물유해반응 보고체제로 데이터베이스가 구축되고 이를 통해 특정 약물에 의한 유해반응의 실마리정보(signal)를 찾고, 이를 데이터마이닝 기법을 이용해서 환자에게 보다 안전한 의약품 사용의 기초가 되도록 노력하고 있다. 또한 약물유해반응과 관련하여 그 평가지표를 재평가하거나 단일 기관에서의 약물유해반응 자료 분석, 의약품 부작용 심각도 인식조사 등 다양한 접근 방법으로 약물유해반응이 연구되고 있다[9].

약물 치료는 노인들의 만성 질환 치료, 통증 감소, 삶의 질 개선에 있어 핵심적인 수단이다[10]. 노화에 따른 약물의 분포와 약동학적 반응의 차이가 임상적으로도 유의한 차이를 나타내고 있으며, 노인 인구에서 사용하는 약제의 수가 늘어나게 되면서 약제에 관련한 여러 문제점이 야기될 위험성이 높다[11]. 약물로 인해서 생길 수 있는 반응은 매우 비특이적이며, 어떠한 증상과 징후도 모두 발현될 수 있어 간과되기 쉬우며, 특히 노인의 경우 노화에 따른 변화 및 기능 저하, 기저 질환과 명확하게 구분이 되지 않아 인구에서의 약물유해반응은 다른 연령군에 비해 저평가되는 경향이 있다. 향후 평균 수명의 증가와 더불어 노인 인구의 비율이 커지고 그에

따른 약제의 사용도 더욱 증가할 추세이기 때문에 노인에서의 약물유해반응에 연관된 자료들을 체계적으로 분석하는 것이 중요하다. 그러나, 지금까지는 노인들의 약제 사용 및 그에 따른 유해반응의 현황 및 특징에 대한 연구가 활발하게 이루어지지 않았다.

따라서 본 연구에서는 약물유해반응 자발보고 데이터베이스를 이용하여 노인에서의 약물유해반응 양상을 확인하고자 하였다. 타 연령대에 대비하여 노인 연령대에서 주요 원인약제, 발현양상, 중증도에 차이가 있는지 비교 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

분석 대상 자료

본 연구는 2010년 2월부터 2013년 9월까지 서울대학교병원 약물유해반응감시센터로 보고된 모든 약물유해반응 사례들을 대상으로 하였다. 18세 미만 환자는 분석에서 제외하였으며 60세 이상의 환자군, 40세 이상 60세 미만의 환자군, 18세 이상 40세 미만의 환자군으로 구분하였다. 노인을 정의하는데 있어 생물학적인 나이 이외에 생물학적, 사회학적, 심리학적, 기능적 측면 등이 다양하게 고려될 수 있으나 본 연구에서는 분석 가능한 자료를 기반으로 생물학적인 나이에 따라 구분하였다. 노인 연령 구분도 나라마다 다양하나 본 연구에서는 Brody가 제시하였던 구분에 따라 60세 이상을 노인으로 정의하였다[12].

분석 방법

원내 약물유해반응감시센터에 신고받은 약물유해반응 사례들에는 작성일자, 보고자 정보, 환자 정보, 투여의약품 정보(의심의약품 및 병용의약품), 약물유해사례 정보, 약물유해반응 경과 및 조치에 대한 정보가 포함되어 있다.

보고된 자료는 의약품명의 경우 영문 성분명, anatomical therapeutic chemical (ATC) 분류체계 코드로, 유해사례의 경우 World Health Organization Adverse Reactions Terminology (WHO-ART) 092 버전으로 입력되었다[13,14]. 또한 보고된 사례들은 WHO The Uppsala Monitoring Centre 인과관계 평가기준에 따라 분류되었다[15].

한 건의 약물유해반응 보고서에 2가지 이상의 약물성분이 포함된 경우, 각각의 약물성분에 대해서 독립적으로 분석하였다. 또한 한 건의 약물유해반응 보고서에 두 가지 이상의

기관계별 분류(system-organ classes, SOC) 코드를 유해사례로 보고하였다면(예: urticaria - SOC code 100, dyspnea - SOC code 1100), 각각을 하나씩 처리하여 ADR 보고 빈도를 분석하였다. 예를 들어 병용약물 3개, 유해사례 SOC code 2개라면, 자료는 병용약물 수 (3) × 유해사례 수 (2)로 총 6개의 사례로 취급하였다.

각 연령군별로 유해사례별 보고분율비(proportional reporting ratio)도 산출하였다[16]. 보고분율비는 약물부작용 실마리 정보를 분석하는데 주로 사용되는 기법으로, 본 연구에서는 특정 연령군에서의 보고건 중 특정 유해사례가 차지하는 분율을 다른 모든 연령군에서의 보고건 중 그 특정 유해사례가 차지하는 분율로 나눈 값으로 산출하였다.

보고된 약물유해반응의 중증도는 경증, 중등증, 중증의 3가지로 분류하였다. 이는 Hartwig 등이 제안한 분류법[17]과 식약청의 관련 규정에 따라 보편적으로 사용되는 분류이다. 경증의 정의는 다른 치료제나 해독제(antidote) 등이 필요하지 않았고 입원기간 연장이 발생하지 않은 경우, 중등증은 특정 치료제나 해독제가 필요했거나 입원기간이 1일 이상 연장된 경우를 말하며, 중증의 경우는 영구적인 손상으로 인해 생명을 위협할 가능성이 있거나 집중 치료(intensive medical care)가 필요한 경우를 말한다.

대상 사례들에 대해 보고자 유형, 증상 발생 당시 환자의 나이 및 성별 분포를 조사하였다. 의심약물 성분명 및 ATC 상위 코드에 따른 보고 빈도와 투약 경로가 함께 조사되었다. 보고 빈도가 가장 높았던 ATC 상위 코드 약물에 대하여, 하위 코드에 따른 빈도를 추가로 조사하였다.

결 과

총 자발 보고 건수 및 보고 유형

자료 수집 기간 동안 18세 이상의 환자만을 대상으로 하였을 때 총 13,889건의 유해사례가 보고되었고, 의심약물과 유해사례 유형에 따라 총 15,541개의 조합이 생성되었다. 전체적으로 남성이 6,296건, 여성이 9,245건으로 1:1.47의 비율을 보였다. 60세 이상 군은 5,906건으로 전체의 38%를 차지하였으며, 40-59세 군은 5,668건(36.5%), 18-39세 군은 3,967건(25.5%)이었다(Table 1).

ATC 코드로 분류한 계열별 약물유해반응 의심약물

신고된 ADR 원인 약제를 ATC 코드별로 분류하였다(Table 2). 대분류로 보았을 때 가장 빈번한 빈도를 보인 계열은 신경계(nervous system) 약물로 전체 사례 중 총 4,696건(30.2%)이었으며 세 연령군 모두에서 가장 많았다. 다음으로 항종양제 및 면역조절제가 3,490건(22.5%)으로 많았다. 세 번째로는 전신 항감염제 계열 약물이 3,185건으로 20.5%를 차지하였다. 그 외에 비노기계 및 성호르몬 관련 계열 약물이 731건(4.7%), 소화관 및 대사 계열 약물이 692건(4.5%), 호흡기계 약물이 645건(4.2%)으로 보고되었다.

원인 약물의 계열은 대체로 연령군별로 뚜렷한 차이를 보이지 않았으나, 연령이 높은 군일수록 통계적으로 유의하게 호흡기계 약물(ATC code R), 심혈관계 약물(ATC code C)이 차지하는 비중이 높았다(Fig. 1).

성분명으로 분류한 약물유해반응 원인 약물

성분명을 기준으로 원인 약물로 보고된 약물들을 살펴보았다(Table 3). 전체 사례 중에서 가장 빈번하게 보고된 원인 약물은 fentanyl로 1,788건(11.5%)이 보고되었다. 이 밖에

Table 1. Baseline characteristics of the study population

		Total (n = 15,541)	≥ 60 years (n = 5,906)	40-59 years (n = 5,668)	18-39 years (n = 3,967)
Age, yr		52.6 ± 16.5	69.4 ± 6.5	50.8 ± 5.4	30.2 ± 5.9
Male/Female		6,296/9,245	2,778/3,128	2,331/3,337	1,187/2,780
Routes of administration	Oral	4,135	1,687	1,349	1,099
	Injection	11,016	4,029	4,191	2,796
	Other routes	370	179	127	64
	NA	20	5	7	8

Values are presented as mean ± standard deviation or number.

NA, not accessed.

Table 2. Percentages of cases according to causative drugs, categorized by ATC code

ATC code	Total (n = 15,541)	≥ 60 years (n = 5,906)	40-59 years (n = 5,668)	18-39 years (n = 3,967)	p value
A: alimentary tract and metabolism	692 (4.5)	253 (4.3)	199 (3.5)	240 (6.0)	< 0.001
B: blood and blood forming organs	474 (3.0)	114 (1.9)	78 (1.4)	282 (7.1)	< 0.001
C: cardiovascular system	345 (2.2)	183 (3.1)	120 (2.1)	42 (1.1)	< 0.001
D: dermatologicals	32 (0.2)	8 (0.1)	16 (0.3)	8 (0.2)	0.369
G: genitourinary system and sex hormone	731 (4.7)	36 (4.9)	32 (4.4)	663 (16.7)	< 0.001
H: systemic hormonal preparations	202 (1.3)	45 (0.8)	102 (1.8)	55 (1.4)	0.002
J: anti-infectives	3,185 (20.5)	1,251 (21.2)	1,056 (18.6)	878 (22.1)	0.538
L: antineoplastic and immunomodulating agents	3,490 (22.5)	1,397 (23.7)	1,654 (29.2)	439 (11.1)	< 0.001
M: musculo-skeletal system	455 (2.9)	173 (2.9)	171 (3.0)	111 (2.8)	0.752
N: nervous system	4,696 (30.2)	1,824 (30.9)	1,762 (31.1)	1,110 (28.0)	0.004
P: anti-parasitic products	21 (0.1)	8 (0.1)	11 (0.2)	2 (0.1)	0.348
R: respiratory system	645 (4.2)	363 (6.1)	216 (3.8)	66 (1.7)	< 0.001
S: sensory organs	21 (0.1)	7 (0.1)	13 (0.2)	1 (< 0.1)	0.348
V: various	551 (3.5)	244 (4.1)	237 (4.2)	70 (1.8)	< 0.001

Values are presented as number (%).

ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification System.

Figure 1. Comparison of causative drugs (by ATC code) among 3 age groups.

morphine 985건(6.3%), oxaliplatin 799건(5.1%), ritodrine 593건(3.8%), irinotecan 496건(3.0%) 등이 뒤를 이었다.

60세 이상 군에서는 18-39세 군에서 원인 약물의 많은 빈도를 차지한 ritodrine, magnesium sulfate, magnesium oxide 등의 약물은 많이 보고되지 않았으며, 주로 항종양제와 전신 항감염제가 주된 원인 약물을 차지하였다.

WHO-ART 기관계별 분류 코드에 따른 유해사례 분포

유해사례를 WHO-ART 기관계별 분류 코드에 따라 그 분포를 조사하였다 (Table 4). 전체적으로 소화기 증상이 3,961

건(25.5%), 피부 및 부속기 증상이 3,427건(24.1%)으로 가장 빈번히 보고되었다. 중추신경계 및 말초신경계 증상은 2,327건(15.0%), 전신 증상은 1,816건(11.7%)으로 비교적 높은 비중을 차지하였다.

60세 이상 군에서는 다른 연령 군에 정신 증상, 심혈관계 증상, 혈액 증상, 요로계 증상의 비중이 통계적으로 유의하게 높은 경향을 보였고, 이는 보고분율비 값을 통해서도 확인할 수 있었다(Table 5).

중증도에 따른 유해사례 분포

보고된 약물들의 중증도를 분류해보았을 때 경증은 10,025건(64.5%), 중등증은 4,703건(30.3%), 중증은 775건(5.0%)이었다(Tables 6-9). 60세 이상 군에서는 중증으로 분류된 사례가 358건(6.1%)으로 다른 연령군에 비해 상대적으로 비율이 높았으며, 높은 연령군일수록 중증도의 비중이 커지는 경향은 통계적으로도 유의하였다($p < 0.001$). 전체 연령군에서 성별에 따라 분석하였을 경우 여성에 비해 남성에서 상대적으로 중증도의 비중이 높았으며 통계적 유의성이 확인되었다($p < 0.001$). 세 연령군에 대해서 각각 분석하였을 때 세 연령군 모두에서 남성에서 중증도의 비중이 높았고 통계적으로도 유의한 결과를 보였다(결과 제시하지 않음). 중증으로 분류되었던 775건의 사례들에 국한하여 분석하였을 때 전신적 증상이 265건(34.2%)으로 가장 많이 나타난 유해사례였으며 피부 및 부속기 질환이 154건(19.9%), 간 및 담도

Table 3. Number of ADR reports by medication ingredients

Total (n = 15,541)		≥ 60 years (n = 5,906)		40-59 years (n = 5,668)		18-39 years (n = 3,967)	
Fentanyl	1,788 (11.5)	Fentanyl	776 (13.1)	Fentanyl	682 (12.0)	Ritodrine	583 (14.7)
Morphine	985 (6.3)	Oxaliplatin	358 (6.1)	Morphine	465 (8.2)	Fentanyl	330 (8.3)
Oxaliplatin	799 (5.1)	Morphine	334 (5.7)	Oxaliplatin	393 (6.9)	Magnesium sulfate	243 (6.1)
Ritodrine	593 (3.8)	Irinotecan	232 (3.9)	Irinotecan	217 (3.8)	Morphine	186 (4.7)
Irinotecan	496 (3.0)	Vancomycin	175 (3.0)	Docetaxel	140 (2.5)	Magnesium oxide	112 (2.8)
Vancomycin	396 (2.5)	Piperacillin /tazobactam	135 (2.3)	Vancomycin	133 (2.3)	Cefotetan	104 (2.6)
Cefazolin	276 (1.8)	Cefazolin	125 (2.1)	Iopromide	92 (1.6)	Vancomycin	88 (2.2)
Magesium sulfate	252 (1.6)	Fluorouracil	87 (1.5)	Cefazolin	87 (1.5)	Ceftriaxone	67 (1.7)
Piperacillin /tazobactam	245 (1.6)	Cisplatin	75 (1.3)	Fluorouracil	87 (1.5)	Cefazolin	64 (1.6)
Docetaxel	222 (1.4)	Iopromide	75 (1.3)	Paclitaxel	87 (1.5)	Metronidazole	53 (1.3)

Values are presented as number (%).

ADR, adverse drug reaction.

Table 4. Clinical manifestations of adverse events, classified by system-organ classes

WHO-ART SOC ^a	Total (n = 15,541)	≥ 60 years (n = 5,906)	40-59 years (n = 5,668)	18-39 years (n = 3,967)	p value
100 Skin and appendages disorders	3,747 (24.1)	1,494 (25.3)	1,522 (26.9)	731 (18.4)	< 0.001
200 Musculoskeletal system disorders	88 (0.6)	28 (0.5)	45 (0.8)	15 (0.4)	0.784
300 Collagen disorders	3 (< 0.1)	2 (< 0.1)	0 (0)	1 (< 0.1)	0.646
410 CNS & PNS disorders	2,327 (15.0)	760 (12.9)	789 (13.9)	778 (19.6)	< 0.001
420 Autonomic nervous system disorders	6 (< 0.1)	3 (0.1)	2 (< 0.1)	1 (< 0.1)	0.516
431 Vision disorders	42 (0.3)	13 (0.2)	22 (0.4)	7 (0.2)	0.881
432 Hearing and vestibular disorders	17 (0.1)	7 (0.1)	9 (0.2)	1 (< 0.1)	0.232
433 Special senses other, disorders	5 (< 0.1)	2 (< 0.1)	2 (< 0.1)	1 (< 0.1)	0.831
500 Psychiatric disorders	610 (3.9)	318 (5.4)	186 (3.3)	106 (2.7)	< 0.001
600 Gastro-intestinal system disorders	3,961 (25.5)	1,550 (26.2)	1,422 (25.1)	989 (24.9)	0.118
700 Liver and biliary system disorders	770 (5.0)	258 (4.4)	320 (5.6)	192 (4.8)	0.158
800 Metabolic and nutritional disorders	124 (0.8)	44 (0.7)	46 (0.8)	34 (0.9)	0.531
900 Endocrine disorders	7 (< 0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)	0 (0)	0.307
1010 Cardiovascular disorders, general	195 (1.3)	113 (1.9)	61 (1.1)	21 (0.5)	< 0.001
1020 Myo-, endo-, pericardial & valve disorders	1 (< 0.1)	0 (0)	1 (< 0.1)	0 (0%)	0.874
1030 Heart rate and rhythm disorders	490 (3.2)	62 (1.0)	53 (0.9)	375 (9.5)	< 0.001
1040 Vascular (extracardiac) disorders	43 (0.3)	21 (0.4)	12 (0.2)	10 (0.3)	0.274
1100 Respiratory system disorders	324 (2.1)	127 (2.2)	104 (1.8)	93 (2.3)	0.647
1210 Red blood cell disorders	37 (0.2)	15 (0.3)	13 (0.2)	9 (0.2)	0.772
1220 White cell and RES disorders	287 (1.8)	145 (2.5)	86 (1.5)	56 (1.4)	< 0.001
1230 Platelet, bleeding & clotting disorders	177 (1.1)	108 (1.8)	40 (0.7)	29 (0.7)	< 0.001
1300 Urinary system disorders	288 (1.9)	150 (2.5)	89 (1.6)	49 (1.2)	< 0.001
1420 Reproductive disorders, female	14 (0.1)	0 (0)	3 (0.1)	11 (0.3)	< 0.001
1810 Body as a whole - general disorders	1,816 (11.7)	635 (10.8)	757 (13.4)	424 (10.7)	0.621
1820 Application site disorders	139 (0.9)	39 (0.7)	67 (1.2)	33 (0.8)	0.220
1830 Resistance mechanism disorders	4 (< 0.1)	1 (< 0.1)	2 (< 0.1)	1 (< 0.1)	0.751
2000 Secondary terms – events	19 (0.1)	8 (0.1)	11 (0.2)	0 (0)	0.101

Values are presented as number (%) or number.

WHO-ART, World Health Organization Adverse Reactions Terminology; SOC, system-organ classes; CNS, central nervous system; PNS, peripheral nervous system; RES, reticuloendothelial system.

^aAdverse events classified according to the WHO-ART.

Table 5. Detected signals in each age group by proportional reporting ratio

Age group	WHO-ART SOC	No. of events	PRR	(95% CI)
≥ 60 years	1230 Platelet, bleeding & clotting disorders	108	2.55	(1.89, 3.45)
	1010 Cardiovascular disorders, general	113	2.25	(1.69, 2.98)
	500 Psychiatric disorders	318	1.78	(1.52, 2.08)
	1300 Urinary system disorders	150	1.77	(1.41, 2.23)
	1220 White cell and RES disorders	145	1.67	(1.32, 2.09)
	100 Skin and appendages disorders	1,494	1.08	(1.02, 1.15)
40-59 years	431 Vision disorders	22	1.92	(1.05, 3.51)
	200 Musculoskeletal system disorders	45	1.82	(1.20, 2.77)
	1820 Application site disorders	67	1.62	(1.16, 2.26)
	700 Liver and biliary system disorders	320	1.24	(1.08, 1.42)
	1810 Body as a whole - general disorders	727	1.20	(1.09, 1.31)
	100 Skin and appendages disorders	1,522	1.19	(1.13, 1.26)
18-39 years	1420 Reproductive disorders, female	11	10.7	(2.99, 38.33)
	1030 Heart rate and rhythm disorders	375	9.51	(7.74, 11.69)
	410 CNS & PNS disorders	778	1.47	(1.36, 1.58)

WHO-ART, World Health Organization Adverse Reactions Terminology; SOC, system-organ classes; PRR, proportional reporting ratio; CI, confidence interval; RES, reticuloendothelial system; CNS, central nervous system; PNS, peripheral nervous system.

Table 6. Severity of adverse drug reactions: according to age group

Severity	Total (n = 15,541)	≥ 60 years (n = 5,906)	40-59 years (n = 5,668)	18-39 years (n = 3,967)	χ^2	p value
Severe	775 (5.0)	358 (6.1)	299 (5.3)	118 (3.0)	88.03	< 0.001
Moderate	4,703 (30.3)	1,883 (31.9)	1,774 (31.3)	1,046 (26.4)		
Mild	10,025 (64.5)	3,650 (61.8)	3,578 (63.1)	2,797 (70.5)		
NA	38 (0.2)	15 (0.3)	17 (0.3)	6 (0.2)		

Values are presented as number (%) or number. χ^2 -test of linear by linear association.

NA, not assessed.

Table 7. Severity of adverse drug reactions: according to gender

Severity	Male (n = 6,296)	Female (n = 9,245)	χ^2	p value
Severe	381 (6.1)	394 (4.3)	195.04	< 0.001
Moderate	2,244 (35.6)	2,459 (26.6)		
Mild	3,653 (58.0)	6,372 (68.9)		
NA	18 (0.3)	20 (0.2)		

Values are presented as number (%) or number. χ^2 -test of linear by linear association.

계 질환이 76건(9.8%), 일반적 심혈관계 질환 62건(8.0%), 호흡기계 질환 51건(6.6%) 등으로 나타났다. 중증으로 분류된 사례들의 약제의 ATC 코드를 살펴보았을 때 전신 항감염제가 221건(28.5%)으로 가장 많은 빈도를 보였으며 항종양제 및 면역조절제와 신경계 약물도 각각 185건(23.9%)과 148건(19.1%)으로 비교적 높은 빈도를 나타냈다.

고 찰

본 연구에서는 단일기관 원내 약물유해반응감시센터를 통해 약물유해반응 사례를 분석하고 연령대별 약물유해반응의 특징을 살펴보았다. 15,541개의 유해사례 조합을 분석하였고, 그중 5,906건(38%)이 60세 이상 환자에서 발생한 사례였다. 분석을 통해 60세 이상 환자군에서 다른 연령군에 비해 호흡기계 약물과 순환기계 약물에 의한 유해반응이 차지하는 비율이 높았으며 유해사례 증상은 정신 질환, 심혈관계 질환, 혈액 질환, 요로계 질환의 비중이 상대적으로 높음을 확인하였다. 유해사례의 최대강도가 중증으로 분류된 사례 역시 60세 이상 환자군에서 다른 연령군에 비해 비교적 높은 비율을 나타냈다.

본 연구에서 60세 이상 환자들에서 약물유해반응의 원인으로 의심되는 약물은 신경계약물, 항종양제 및 면역조절제,

Table 8. Severity of adverse drug reactions: according to WHO-ART SOC

WHO-ART SOC	Severe (n = 775)	Moderate (n = 4,703)	Mild (n = 10,025)	NA (n = 38)
1810 Body as a whole - general disorders	265 (114:151)	745 (310:435)	799 (272:527)	7 (4:3)
100 Skin and appendages disorders	154 (72:82)	1,424 (684:740)	2,161 (1,093:1,068)	8 (4:4)
700 Liver and biliary system disorders	76 (36:40)	426 (257:169)	262 (136:126)	6 (6:0)
1010 Cardiovascular disorders, general	62 (33:29)	82 (46:36)	51 (21:30)	0
1100 Respiratory system disorders	51 (29:22)	128 (54:74)	144 (56:88)	1 (1:0)
1220 White cell and RES* disorders	40 (23:17)	185 (108:77)	61 (31:30)	1 (1:0)
1230 Platelet, bleeding & clotting disorders	38 (22:16)	118 (66:52)	21 (7:14)	0
410 CNS & PNS disorders	27 (12:15)	356 (141:215)	1,942 (638:1,304)	2 (1:1)
600 Gastro-intestinal system disorders	17 (11:6)	608 (255:353)	3,326 (1,001:2,325)	10 (1:9)
Others	45 (29:16)	631 (323:308)	1,258 (398:860)	3 (0:3)

Values are presented as number (male:female) or number.

WHO-ART, World Health Organization Adverse Reactions Terminology; SOC, system-organ classes; NA, not assessed; CNS, central nervous system; PNS, peripheral nervous system.

Table 9. Severity of adverse drug reactions: ATC codes of drugs responsible for severe reaction

ATC code	Total (n = 775)	≥ 60 years (n = 358)	40-59 years (n = 299)	18-39 years (n = 118)
A: alimentary tract and metabolism	21(2.7)	11 (3.1)	7 (2.3)	3 (2.5)
B: blood and blood forming organs	15 (1.9)	7 (2.0)	7 (2.3)	1 (0.8)
C: cardiovascular system	28 (3.6)	19 (5.3)	9 (3.0)	0 (0)
D: dermatologicals	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
G: genitourinary system and sex hormone	2 (0.3)	0 (0)	2 (0.7)	0 (0)
H: systemic hormonal preparations	13 (1.7)	3 (0.8)	5 (1.7)	5 (4.2)
J: antiinfectives	221 (28.5)	94 (26.3)	94 (31.4)	33 (28.0)
L: antineoplastic and immunomodulating agents	185 (23.9)	91 (25.4)	69 (23.1)	25 (21.2)
M: musculo-skeletal system	74 (9.5)	34 (9.5)	27 (9.0)	13 (11.0)
N: nervous system	148 (19.1)	72 (20.1)	45 (15.1)	31 (26.3)
P: anti-parasitic products	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)
R: respiratory system	6 (0.8)	1 (0.3)	5 (1.7)	0 (0)
S: sensory organs	4 (0.5)	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0)
V: various	56 (7.2)	24 (6.7)	25 (8.4)	7 (5.9)

Values are presented as number (%).

ATC, anatomical therapeutic chemical.

전신 항감염제가 각각 30.2%, 22.5%, 20.5%로 대부분을 차지하였으며, 다른 연령군에서와 비슷한 분포 양상을 보였다. 이러한 결과들은 항생제, 항혈전제, 항고혈압제, 혈당강하제, 진통소염제, 항암제가 입원 노인 환자의 전체 약물유해반응 중 70%를 차지하였다는 기존의 연구 결과들과 다소 차이를 보인다[18]. 이는 성분명으로 분류된 원인 약물의 결과에서 볼 때 신경계 약물로 분류된 fentanyl과 morphine이 각각 전체의 11.5%와 6.3%로 적지 않은 비중을 차지하면서 발생한 결과로 파악된다. 호흡기계 약물과 순환기계 약물의 경우 6.1%와 3.1%로 전체 유해사례에서 차지하는 절대적인 비율이 높지는 않았지만, 다른 연령군의 환자들에 비해 상대적으로 높은 빈도로 관찰되었고, 높은 연령군일 경우 이들 유해

사례가 차지하는 비율이 점차 높아지는 경향을 보였다. 따라서 노인 환자에서 호흡기계 및 순환기계 약물을 사용할 경우 유해반응 발생에 대해 보다 주의 깊은 관찰을 할 필요가 있겠다. 국내 한 대학병원에서 입원환자를 대상으로 노인 환자군과 비노인 환자군의 약물유해반응 특성을 분석한 연구가 있었으며, 순환기계 약물에 의한 약물유해반응의 빈도가 높음이 확인된 바 있다[19]. 최근에 캐나다에서 65세 이상 노인 입원환자를 대상으로 시행된 대규모 후향적 코호트 연구에서도 심혈관계 약물이 가장 흔한 약물군으로 분류된 바 있으며[20], 이탈리아에서 노인 입원환자를 대상으로 시행한 대규모 연구에서도 비스테로이드 항염증제 이외에 순환기계 약물들이 약물유해반응의 주요 원인이었다[5].

약물유해반응의 가장 흔한 임상 양상은 소화기계 질환, 피부 및 부속기 질환이 가장 흔한 형태로 발현되었으며, 중추신경계 및 말초신경계 질환, 전신 증상 역시 비교적 높은 비중을 차지하였다. 60세 이상 군에서는 다른 연령군에 비해 정신 질환, 심혈관계 질환, 혈액 질환, 요로계 질환의 비중이 높은 경향을 보였다. 스위스에서 이루어진 한 연구에서도 70세 이상의 노인에서 피부이상 반응보다는 신경정신학적, 혈액학적 이상반응이 상대적으로 더 높음을 보고한 바 있다[21].

일반적으로 젊은 사람들보다는 노인이, 남성보다는 여성이 약물유해반응에 취약한 것으로 알려져 있다[22]. 본 연구에서는 60세 이상 군에서는 중증으로 분류된 사례가 358건(6.1%)으로 다른 연령군에 비해 비교적 높은 비율을 나타냈으며, 여성에 비해 오히려 남성에서 상대적으로 중증도의 비중이 높았다. 연령이 약물유해반응을 결정하는 독립적 인자는 아니지만, 기저 질환, 병용약물 수 등이 노인에서의 중증도를 높이는데 기여할 것으로 추정된다. 성별에 따른 약물유해반응의 차이에 대해 살펴보면 나이, 복용약의 개수와 상관없이 여성에게 약물유해반응이 더 많이 발생한다고 한다는 보고가 있다[23]. 반면 2002년 프랑스에서 시행된 연구 결과에 따르면, 노인에서의 심각한 약물유해반응이 남성에서 더 흔하게 보고되었고 이는 본 연구의 결과와도 일치하는 바이다[24]. 본 연구에서는 중증에 해당하는 사례에서의 WHO-ART 증상 분포를 살펴보았을 때 높은 비중을 차지하였던 피부 및 부속기 질환과 간 및 담도계 질환이 여성에 비해 남성에서 상대적으로 더 많이 나타난 것도 이 결과와 연관된 것으로 추정된다.

본 연구는 단일기관 자료를 분석하여 노인에서의 약물유해반응의 원인 약물로 빈번하게 보고되는 약물을 분석해 보았고, 주요 발현양상, 중증도 등에 대해 살펴보았다. 기저 질환, 병용 약제, 낮은 인지 기능 등으로 인해 약물유해반응에 더욱 취약한 노인 환자에 있어서 약물유해반응 예방 및 대처에 대한 더 많은 관심과 주의가 필요하며, 이에 대한 지속적인 연구가 수반되어야 할 것이다.

요 약

목적: 노화에 따라 약물의 분포와 약동학적 반응에 변화가 생기며 사용하는 약제의 수도 늘어나게 되면서 노인에서 약제에 관련한 여러 문제점이 야기될 위험성이 높다. 타 연령대에 비하여 노인에서의 약물유해반응 특성을 확인하고자 하였다.

방법: 2010년 2월부터 2013년 9월까지 서울대학교병원 지역약물감시센터로 보고된 모든 약물유해반응 사례들을 대상으로 원인 약물의 성분명 및 ATC 상위 코드에 따른 보고 빈도, WHO-ART 기관계별 분류에 따른 유해사례 분포, 중증도 등을 분석하였다.

결과: 18세 이상 환자에서 총 15,541개의 사례가 보고되었다. ATC 코드에 따라 원인 약물을 분석해본 결과 신경계 약물, 항종양제 및 면역조절제, 전신 항감염제가 4,696건(30.2%), 3,490건(22.5%), 3,185건(20.5%)으로 가장 많이 보고되었다. 60세 이상 군에서는 호흡기계 약물 363건(6.1%), 심혈관계 약물 183건(3.1%)으로 다른 연령군에 비해 비교적 높은 비중을 차지하였다. 유해사례를 WHO-ART 기관계별 분류 코드에 따라 살펴볼 때 소화기 질환이 3,961건(25.5%), 피부 및 부속기 질환이 3,427건(24.1%)으로 가장 빈번하게 보고되었다. 60세 이상 군에서는 다른 연령군에 비해 정신 질환, 심혈관계 질환, 혈액 질환, 요로계 질환의 비중이 높은 경향을 보였다. 보고된 약물들의 중증도를 분류해보았을 때 경증은 10,025건(64.5%), 중등증은 4,703건(30.3%), 중증은 775건(5.0%)을 나타냈다. 60세 이상 군에서는 중증으로 분류된 사례가 358건(6.1%)으로 다른 연령군에 비해 상대적으로 높은 비율을 나타냈다. 여성에 비해 남성에서 상대적으로 중증도의 비중이 높았다.

결론: 노인에서는 ATC 분류 코드에 따른 약물군 중 호흡기계 약물과 심혈관계 약물에 의한 약물유해반응이 다른 연령대에 비해 비교적 빈번하였다. 약물유해반응에 의한 증상은 정신 질환, 심혈관계 질환, 혈액 질환, 요로계 질환의 비중이 다른 연령대에 비해 높은 비중을 차지하였다. 약물유해반응에 더욱 취약한 노인에 있어서 약물유해반응의 특성을 이해하고 예방 및 대처에 대한 더 많은 노력이 필요하다.

중심 단어: 약물유해반응; 약물감시; 노인

REFERENCES

1. Choi NK, Park BJ. Adverse drug reaction surveillance system in Korea. J Prev Med Public Health 2007;40:278-284.
2. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. JAMA 1995;274:29-34.
3. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of

- prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-1205.
4. Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, Grapes ZT, Vigliotti DJ, Mullis SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:2268-2272.
 5. Onder G, Pedone C, Landi F, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1962-1968.
 6. Caamaño F, Pedone C, Zuccalà G, Carbonin P. Socio-demographic factors related to the prevalence of adverse drug reaction at hospital admission in an elderly population. *Arch Gerontol Geriatr* 2005;40:45-52.
 7. Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mussi C, Carbonin P, Antonelli Incalzi R; Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (GIFA) Investigators. Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2005;165:790-795.
 8. Kim MY, Yang MS, Kang HR, Cho SH, Min KU. analysis of drugs causing severe cutaneous adverse reactions, based on the Korean database of spontaneously reported adverse drug reactions. *Korean J Med* 2014;86:710-721.
 9. Kim MG, Kang HR, Kim JH, et al. Analysis of adverse drug reactions collected by an electronic reporting system in a single hospital. *Korean J Med* 2009;77:601-609.
 10. Avorn J. Medication use and the elderly: current status and opportunities. *Health Aff (Millwood)* 1995;14:276-286.
 11. Atkin PA, Veitch PC, Veitch EM, Ogle SJ. The epidemiology of serious adverse drug reactions among the elderly. *Drugs Aging* 1999;14:141-152.
 12. Brody EM. Long-term care of older people: a practical guide. 1st ed. Oxford: Human Sciences Press, 1977.
 13. Rønning M, Blix HS, Harbø BT, Strøm H. Different versions of the anatomical therapeutic chemical classification system and the defined daily dose--are drug utilisation data comparable? *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:723-727.
 14. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-1259.
 15. Tantikul C, Dhana N, Jongjarearnprasert K, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Jirapongsananuruk O. The utility of the World Health Organization-The Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) system for the assessment of adverse drug reactions in hospitalized children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2008;26:77-82.
 16. 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;10:483-486.
 17. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1992;49:2229-2232.
 18. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:121-126.
 19. Kim JE, Kyun JO, Jin SM, et al. adverse drug reactions in elderly inpatients: comparison with younger patients. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2010;30:216-221.
 20. Sikdar KC, Dowden J, Alaghebandan R, MacDonald D, Peter P, Gadag V. Adverse drug reactions in elderly hospitalized patients: a 12-year population-based retrospective cohort study. *Ann Pharmacother* 2012;46:960-971.
 21. Ciorciaro C, Hartmann K, Kuhn M. Differences in the relative incidence of adverse drug reactions in relation to age? An evaluation of the spontaneous reporting system of SANZ (Swiss Drug Monitoring Center). *Schweiz Med Wochenschr* 1998;128:254-258.
 22. Hurwitz N. Predisposing factors in adverse reactions to drugs. *Br Med J* 1969;1:536-539.
 23. Bottiger LE. Adverse drug reaction: an analysis of 310 consecutive reports to the Swedish drug reaction committee. *J Clin Pharmacol* 1973;13:373-382.
 24. Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Fooladi A. Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a Regional Pharmacovigilance Centre in France. *Fundam Clin Pharmacol* 2002;16:343-346.