

1개 대학 한방병원에서 EMR을 통해 보고된 한약에 의한 약물유해반응의 현황

권영주, 조우근, 한창호
동국대학교 한의과대학 심계내과학교실

Status of Herbal-drug-associated Adverse Drug Reactions Voluntarily Reported by EMR

Yeong-ju Kwon, Woo-keun Cho, Chang-ho Han

Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Graduate School of Dong-Guk University

ABSTRACT

Objectives : The aim of this study was to systematically investigate herbal-drug-associated adverse drug reactions (herbal ADRs) reports submitted by a single oriental hospital and to analyze the general characteristics, causative agents, clinical manifestations, severity and types of herbal medicines which caused herbal ADRs.

Methods : This study proceeded with IRB approval. The data on herbal ADR were collected prospectively from January 2008 to February 2012 by EMR of Dongguk University Ilsan Oriental Hospital. The World Health Organization (WHO)-Uppsala Monitoring Center (UMC) criteria was used to determinate causality for each herbal ADR. WHO-Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) System Organ Class (SOC) code and WHO severity category were also used in this study.

Results : A total of twenty eight cases were reported. Twenty two cases were assessed to have over possible relations with herbal medication. The gender ratio of these cases were 64.6 percent female and 36.4 percent male, demonstrating no statistical significance. Patients aged over 60 were 59.1%. Gastro-intestinal system was reported to be the most frequently affected organ (38.8%), and followed by psychiatric system (22.4%), and integumentary system (22.4%). The most common clinical symptom was headache (12.2%), followed by diarrhea (10.2%), and pruritus (10.2%). The severity of most cases was assessed to be mild (89.8%). The percentage of moderate ones was 10.2%, and there were no severe cases.

Conclusions : Progressive study and further analysis on herbal ADRs are warranted for safety in the clinical use of herbal medicines.

Key words : herbal medicine, adverse drug reaction (ADR), herbal-drug-associated ADR, electronic medical record (EMR), safety of herbal medicine

1. 緒 論

약물(藥物)은 사용하기에 따라 약(藥)이 될 수 있고 독(毒)이 될 수도 있다. 일찍이 1541년 Paracelus

는 “모든 약물은 독약”이라고 하였고¹, 1800년대 Peter Mere Latham은 “독이나 약은 다른 작용을 제공하는 같은 물질”이라고 하였다².

약물유해반응(adverse drug reaction, ADR)은 약물을 정상적으로 투약하여 발생한 유해(有害)하고 의도되지 않은 반응이다³. 양약의 경우 시판되는 모든 약물에 대해 의무적으로 유해사례를 보고하도록 규정하면서 ADR의 보고는 급속하게 늘고 있다⁴. ADR

· 교신저자: 한창호 경북 경주시 동대로87
동국대학교 경주한방병원 한방내과
TEL: 054-770-1257 FAX: 031-961-9045
E-mail: hani@duih.org

보고 체계에 대한 국내⁵⁻¹⁰ 및 국외¹¹의 연구, ADR의 현황에 대한 국내¹²⁻¹⁶ 및 국외¹⁷⁻²⁴의 연구, 의료인의 ADR 인식에 대한 연구²⁵⁻²⁷ 등이 주로 수행 되었다.

한약은 오랜 임상 경험을 토대로 안전하고 부작용이 적은 것으로 인식돼 왔으나^{1,28}, 한약의 독성관련 논란이 있으며²⁹, 한약에 의한 약물부작용(herbal-drug-associated adverse drug reactions, 이하 herbal ADR) 보고도 점차 늘어나고 있다³⁰. 국외의 연구로는 한약 ADR의 발생률이나 약물 감시체계 등에 대한 체계적인 연구^{31,32} 등이 있으나, 국내에서는 주로 간이나 신 손상에 대한 제한적인 연구들^{15,28,33-38}로 한약에 의한 약물유해반응의 국내 현황 파악과 체계적 연구가 부족한 실정이다.

이에 저자는 1개 대학 한방병원에서 전자의무기록(electronic medical record, EMR)을 통한 자발적 약물 보고 시스템에 보고된 한약에 의한 ADR을 조사하여, 인과성 평가 후 한약 ADR의 성별, 연령별에 따른 특성을 분석하고, 기관(organ)별 증상 발현빈도와 중증도를 분석하고자 한다.

II. 研究方法

본 연구는 개인정보보호 및 피험자 동의 면제를 위해 동국대학교 일산한방병원 임상시험윤리위원회의 승인을 받은 연구계획서에 따라 진행되었다.

2008년 1월부터 2012년 2월까지 동국대학교 일산 한방병원에 내원한 환자 중에 EMR을 통해 ADR이 보고된 환자들을 대상으로 하였다. EMR 상 ADR 보고 화면은 다음과 같다(Appendix 1).

보고된 이상반응은 의약품 유해반응 용어 국제 표준 분류체계인 WHO-adverse reaction terminology (WHO-ART)에 의해 코딩하고, system-organ class (SOC)로 이상반응 종류를 분석하였다(Table 1).

약물유해반응의 인과관계를 평가하는 방법으로 WHO-UMC 지표를 사용하였다. 이는 약물 부작용의 시간적 인과관계, 약물 투여 중단 및 재투여에 대한 반응, 다른 원인들과의 개연성 비교 등에 대한

평가를 토대로 확실함(certain), 가능성 높음(probable), 가능성 있음(possible), 가능성 낮음(unlikely), 평가 곤란(conditional/unclassified), 평가불가(unassessable/unclassifiable)로 분류했다(Table 2). 이 중 확실함, 가능성 높음, 가능성 있음의 3항목에 해당되는 ADR만을 '한약 ADR'로 분류하여 분석의 대상으로 하였다.

Table 1. World Health Organization-Adverse Reaction Terminology-System of Organ Class.

System-organ classes	Organs
100	skin and appenages disorders
200	musculo-skeletal system disorders
300	collagen disorders
410	central and peripheral nervous system disorders
420	autonomic nervous system disorders
431	vision disorders
432	hearing and vestibular disorders
433	special senses other, disorders
500	psychiatric disorders
600	gastro-intestinal system disorders
700	liver and biliary system disorders
800	metabolic and nutritional disorders
900	endocrine disorders
1010	cardiovascular disorders, general
1020	myo-, endo-, pericardial and valve disorders
1030	heart rate and rhythm disorders
1040	vascular (extracardiac) disorders
1100	respiratory system disorders
1210	red blood cell disorders
1220	white cell and reticuloendothelial system disorders
1230	platelet, bleeding and clotting disorders
1300	urinary system disorders
1410	reproductive disorders, male
1420	reproductive disorders, female
1500	foetal disorders
1600	neonatal and infancy disorders
1700	neoplasms
1810	body as a whole-general disorders
1820	application site disorders
1830	resistance mechanism disorders
2000	secondary terms - events
2100	poison specific terms

Table 2. World Health Organization-Uppsala Monitoring Center Scale.

Causality term	Assessment criteria*
Certain	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake • Cannot be explained by disease or other drugs • Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) • Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) • Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable/ Likely	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Unlikely to be attributed to disease or other drugs • Response to withdrawal clinically reasonable • Rechallenge not required
Possible	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake • Could also be explained by disease or other drugs • Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) • Disease or other drugs provide plausible explanation
Conditional/ Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> • Event or laboratory test abnormality • More data for proper assessment needed, or Additional data under examination
Unassessable/ Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> • Report suggesting an adverse reaction • Cannot be judged because information is insufficient or contradictory • Data cannot be supplemented or verified

* All points should be reasonably complied with -.

한약 ADR의 중증도 평가 항목은 WHO에서 제시한 분류에 따라 경증(mild), 중등증(moderate), 중증(severe)으로 평가하였다(Table 3).

통계적 검정은 SPSS 12.0 program 을 이용하였으며, 모든 자료는 mean ± standard error of the mean(SE) 또는 number(%)로 나타내었다. 남녀의 나이 평균은 independent t-test를 사용하여 분석하였으며, *p*-value < 0.05 인 경우를 통계학적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

Table 3. Classification of Severity.

Severity	Level
Mild	bothersome but requires no change in therapy
Moderate	requires change in therapy, additional treatment, hospitalization
Severe	disabling or life-threatening

III. 研究結果

2008년 1월 1일부터 2012년 2월 29일까지 한방병원에서 보고된 한약에 의한 약물유해반응은 28건으로, 한약이 단독으로 보고된 경우가 27건, 한약과 양약이 동시에 보고된 경우는 1건으로 나타났다. 이는 같은 기간 동안 한방병원에서 입원, 외래 및 한방 응급실을 통해 처방된 한약 160,969건 중에서 0.017%에 해당된다.

보고자들의 직군별로 분류해보면 한의사에 의한 보고가 15건(53.6%)으로 가장 많았으며, 한약사 8건(28.6%), 간호사 5건(17.9%)으로 나타났다.

진료형태별로는 19건이 외래 환자로 67.9%를 차지했으며, 나머지는 입원 환자 9건(32.1%)으로 나타났다.

1. WHO-UMC 지표를 활용한 인과성 분석과 한약 ADR
WHO-UMC 지표로 타당성을 평가한 결과, 확실함 (certain)은 2건으로 7.1%, 가능성 높음(probable)은 7건으로 25%, 가능성 있음(possible)은 13건으로 46.4%로 나타나, 가능성 있음(possible) 항목이 가장 높은 비율을 차지했다. 가능성 희박(unlikely)은 2건으로 7.1%, 자료보완/자료보류(conditional/unclassified)는 1건으로 3.5%, 평가/분류불가(unassessable/unclassifiable)는 3건으로 10.7%로 나타났다(Fig. 1).

이들 중 확실함, 가능성 높음, 가능성 있음으로 분류된 3항목은 총 22건으로 전체의 78.5%에 해당되었고, 이를 '한약 ADR'로 명명하여 본 연구에

서 분석의 대상으로 하였다. 한약 ADR의 일반적인 특징을 살펴보면 다음과 같다(Table 4).

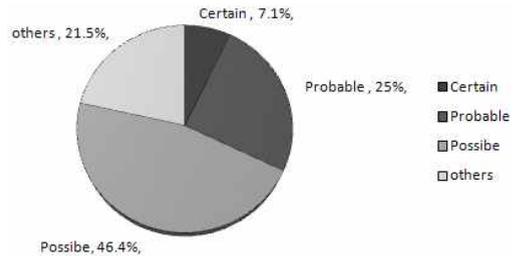


Fig. 1. Causality of herbal-drug-associated adverse drug reactions assessed by World Health Organization-Uppsala Monitoring Center Scale.

Table 4. General Characteristics of Identified Herbal-drug-associated ADRs.

G	A	Ty	Herbal medicine	Clinical symptoms	Severity	Causality	
1	M	61	Pi	<i>Igihwan</i>	pruritus, diarrhea	mild	probable
2	M	58	Pw	<i>Gamigwibitang</i>	mouth dryness	mild	probable
3	F	69	Dc	<i>Gwibitang-gagambang</i>	nausea, vomiting	mild	probable
4	M	81	Dc	<i>Sipjeondaebotang-gagambang</i>	pruritus, skin rash	mild	probable
5	M	70	Dc	<i>Boyanghwanotang</i>	general edema, general weakness	moderate	possible
6	F	34	S	<i>Dioscoreae Rhizoma</i>	vomiting, dyspnea	mild	certain
7	M	46	Dc	<i>Johwatang+Boyanghwanotang</i>	headache, diarrhea, heartburn	mild	possible
8	M	53	Pw	<i>Soyanginnyanggyeoksanhwatang</i>	skin rash, urticaria	mild	probable
9	F	50	Pw	<i>Chidampung</i>	headache, dizziness	mild	possible
10	M	42	Pw	<i>Cheongdok</i>	pruritus, urticaria	mild	certain
11	F	71	Pw	<i>Cheongyeok</i>	constipation	mild	possible
12	F	71	S	<i>Rehmanniae Radix Preparat</i>	dyspepsia, nausea, dysphagia	mild	possible
13	F	86	Pw	<i>Ojeoksan</i>	mouth dryness, insomnia	mild	possible
14	F	86	Dc	<i>Gagamnyupungyangyeongtang</i>	diarrhea	mild	probable
15	F	68	Pw	<i>Boro, Gwakyangjeonggisang</i>	headache, dizziness	mild	possible
16	F	68	Pw	<i>Boro, Gwakyangjeonggisang</i>	headache, fever, pruritus, skin rash	mild	possible
17	F	71	Dc	<i>Danggwijagyaktang</i>	heartburn, nausea	mild	possible
18	M	66	Pw	<i>Geongak</i>	diarrhea	mild	possible
19	F	27	Dc	<i>Soeminbojungikgitang</i>	AST/ALT-elevation	moderate	probable
20	F	56	Pw	<i>Soyanginnyanggyeoksanhwatang</i>	vomiting, diarrhea	mild	possible
21	F	56	Pw	<i>Gwakyangjeonggisang</i>	Abdominal distention, Abdominal discomfort	mild	possible
22	F	72	Dc	<i>Banhabaekchulcheonmatang</i>	nausea, dizziness	moderate	possible

ADR = adverse drug reaction, G = gender, A = age M = male, F = female

Ty = Types of herbal medicine, S = Singular herb, Pi = Compound herbal pills, Pw = Compound herbal powder, Dc = Compound herbal decoction

2. 한약 ADR의 성별, 연령별 빈도

한약 ADR의 22건 중 남자가 8건(36.4%), 여자가 14건(63.6%)으로 여자 환자에서 부작용이 더 많이 발생되었고, 평균나이는 남자 59.6세, 여자 63.2세로 여자군의 평균나이가 남자군보다 높지만, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.584$)(Table 5).

연령에 따른 분포를 살펴보면, 50~69세의 환자가 10건으로 전체의 45.5%를 차지하였고, 그 다음으로 70세 이상이 36.4%로 나타났다. 노인기에 해당하는 60세 이상의 환자는 13명으로 전체의 59.1%로 나타났다. 상대적으로 29세 이하는 1건, 30~49세는 3건으로 나타났다.

Table 5. Distribution of Herbal-drug-associated ADRs by Gender and Age.

	Patients with herbal ADR		
	Total	Males	Females
Number (%)	22 (100)	8 (30.7)	14 (69.4)
Age (mean±SE)*	61.91±6.99	59.63±4.53	63.21±4.58
≤29 (%)	1 (4.5)	0	1 (4.5)
30-49 (%)	3 (13.6)	2 (9.0)	1 (4.5)
50-69 (%)	10 (45.5)	4 (18.9)	6 (27.3)
≥70 (%)	8 (36.4)	2 (9.0)	6 (27.3)

ADR, adverse drug reaction

*Average age of males and females weren't significantly different ($p=0.584$, calculated by t-test).

% in parenthesis indicates the percentage of the row.

3. 한약 ADR 기관 (organ) 및 증상별 발생 빈도

한약 ADR 22건의 보고사례 중 한 사례에 두 가지 이상의 한약 혹은 증상이 보고된 경우들이 많다. 예를 들어, 한 사례에 보고된 한약이 가, 나, 다

세 가지이고 보고된 증상이 A, B 두 가지인 경우, 각각의 한약 및 증상에 따라 처리하면 이들은 모두 6개가 된다. 보고된 한약 ADR '1건'은 위와 같이 한약 및 증상에 따른 처리 결과로 한약 ADR '수 개'가 된다. 이를 본 논문에 적용하면 한약 ADR은 '22건'이고 '49개'로 나타난다. 따라서 기관별, 증상별, 중증도 분석에는 한약 ADR '49개'를 적용하여 분석하였다.

보고된 신체 기관(organ)별로는 위장관계가 19개로 38.8%를 차지하여 가장 많았다. 다음으로 신경정신계와 피부기관으로 각각 11개로 각각 22.4%로 나타났다. 이후로 전신반응(4개), 눈/코/입/귀/목 등 기타 감각기관(2개), 호흡기계(1개), 간 및 담도계(1개) 순으로 타났으며, 이를 WHO-SOC code로 분류한 결과는 다음과 같다(Fig. 2).

보고된 기관별(organ) 남녀 빈도 차이는 다음과 같다. 남자에게서 가장 많이 보고된 기관은 가려움증, 발진 등의 피부질환(7개)이었고, 그 다음으로 위장관계, 전신 증상 순으로 나타났다. 여자에게서 가장 많이 보고된 기관은 위장관계(15개)-신경정신계(10개)-피부질환(4개) 등의 순으로 나타났다. 특히나 신경정신계 증상은 11개 중에 여자가 10개로 이는 90.1%에 해당하여 여자에게서 두드러지게 발생했으며, 위장관계 증상도 19개 중에 15개인 78.9%가 여자로 나타나, 신경정신계와 위장관계 증상은 여자에게서 빈발하는 것으로 나타났다(Table 6).

한약 ADR의 증상별 빈도를 살펴보면, 가장 흔하게 보고된 임상양상은 두통(6개)이었고, 설사(5개), 가려움증(5개), 어지러움(4개), 오심(4개), 발진(4개) 등이 그 뒤를 이었다(Table 7).

1개 대학 한방병원에서 EMR을 통해 보고된 한약에 의한 약물유해반응의 현황

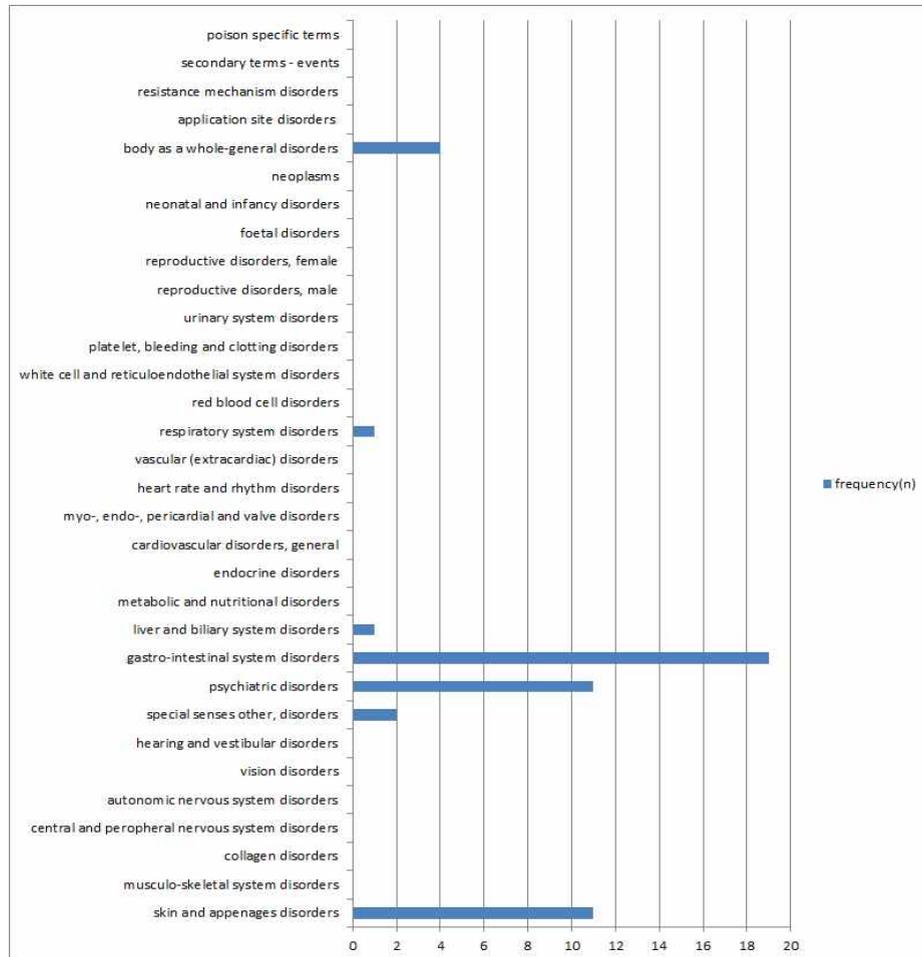


Fig. 2. The frequency of herbal-drug-associated adverse drug reactions by World Health Organization -Adverse Reaction Terminology-System of Organ Class.

Table 6. Distribution of Organ Disorders According to Gender.

Organ disorders	N (%)	Male (%)	Females (%)
Gastro-intestinal system disorders	19 (100)	4 (21.1)	15 (78.9)
Psychiatric disorders	11 (100)	1 (9.1)	10 (90.9)
Skin and appendages disorders	11 (100)	7 (63.6)	4 (36.4)
Body as a whole-general disorders	4 (100)	2 (50.0)	2 (50.0)
Special senses other, disorders	2 (100)	1 (50.0)	1 (50.0)
Respiratory disorders	1 (100)	0	1 (100)
Liver and biliary disorders	1 (100)	0	1 (100)
Total	49 (100)	15 (30.6)	34 (69.4)

N = number of herbal-drug-associated adverse drug reactions
% in parenthesis indicates the percentage of the row.

Table 7. Herbal-drug-associated Adverse Drug Reactions According to Clinical Symptoms.

Organs	Clinical symptoms	N	%
Gastro-intestinal system disorders	diarrhea	5	10.2
	nausea	4	8.2
	vomiting	3	6.1
	heartburn	2	4.1
	dyspepsia	1	2.0
	dysphagia	1	2.0
	constipation	1	2.0
	abdominal distention	1	2.0
	abdominal discomfort	1	2.0
		total	19
Psychiatric disorders	headache	6	12.2
	dizziness	4	8.2
	insomnia	1	2.0
	total	11	22.4
Skin and appendages disorders	pruritus	5	10.2
	skin Rash	4	8.2
	urticaria	2	4.1
	total	11	22.4
Body as a whole-general disorders	fever	2	4.1
	general weakness	1	2.0
	general edema	1	2.0
	total	4	8.2
Special senses other, disorders	mouth dryness	2	4.1
	total	2	4.1
Respiratory disorders	dyspnea	1	2.0
	total	1	2.0
Liver and biliary disorders	AST/ALT elevation	1	2.0
	total	1	2.0
Total		49	100

N = number of herbal-drug-associated adverse drug reactions.

4. 한약 ADR의 중증도에 따른 빈도

경증(mild)이 44개로 전체의 89.8%로 나타났고, 중등증(moderate)이 5개로 10.2%에 그쳤다. 중증(severe)은 한 개도 발생하지 않은 것으로 나타났다(Table 10).

증상의 중증도에 따라 경증군과 중등증군으로 나누어 평균 나이를 계산해본 결과, 경증군이 평균 62.86세, 중등증군이 평균 62.30세 였다. 증상의 중

증도에 따른 환자의 연령 차이는 통계적으로 유의성($p=0.918$)이 없는 것으로 나타났다(Table 8).

Table 8. Distribution of Herbal-drug-associated Adverse Drug Reactions According to Severity.

	Severity		
	Mild	Moderate	Severe
Number (%)	44 (89.8)	5 (10.2)	0
Age (Mean±SE)*	62.86±1.95	62.30±8.81	-
Male (n,%)	13 (26.5)	2 (4.1)	0
Female (n,%)	31 (63.3)	3 (6.1)	0

*Average age of mild and moderate level weren't significantly different ($p=0.918$, calculated by t-test).
% in parenthesis indicates the percentage of the row.

IV. 考察 및 結論

WHO는 ADR을 '의약품이 질병의 예방, 진단, 치료 또는 생리기능의 조절을 위해 인체에 상용량을 투약했을 때 발생하는 인체에 유해하며 의도하지 아니하는 반응'이라고 정의하였다³⁹.

1957년 대규모의 탈리도마이드 약화사고를 계기로 시판 후 의약품에 대한 부작용 보고를 위한 제도가 시행되었다⁴⁵. 초기에는 부작용을 보이는 약물만을 대상으로 하다가 최근에는 시판된 모든 약물에 대해 의무적으로 안전성을 보고하고 있다³⁴. 그리고 의료인들의 자발적 모니터링 제도(spontaneous or voluntary reporting system)는 ADR 보고 체계들 중 가장 경제적이고 광범위하게 영향을 끼친다¹⁵. 이는 국외 및 국내에서도 시행되고 있고^{2,7}, 최근 EMR이 도입된 병원에서는 전산을 통해 자발적 보고체계를 갖추고 있다. 특히 EMR 데이터는 ADR의 발생률 계산과 다각적인 연구의 가능, 접근의 용이성 등의 장점이 있어¹³, EMR을 통해 보고된 약물유해반응에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다^{11-13,17,18}.

약물의 사용량이 증가하면서, ADR 보고도 증가하고 있다^{12,15}. 또한 미국인의 사망원인의 6번째, 입원 환자의 6.5%, 응급 입원의 1.83%가 ADR로 인한 것으로 나타났다^{6,12}. ADR로 인해 환자의 입원기간이 17% 연장되었으며, ADR로 인한 사망률도

0.1~0.9%에 이르는 것으로 나타났다¹⁴. 그러나 ADR로 인한 입원 중 32-69%가 사전에 피할 수 있던 사례였고¹², 70-80%는 예측이 가능했던 것으로 나타났다¹⁴. 이는 ADR의 보고가 상당수의 ADR을 예방하여 의료의 질 향상에 기여할 것으로 보인다.

한약의 약물부작용(herbal-drug-associated ADR)은 2004년 5월까지 WHO에 11,716건이 접수되었고⁴¹ 해마다 증가하는 것으로 나타났다³⁰. 국외에서 진행된 한약의 ADR에 관한 체계적 연구들을 살펴볼 수 있다^{31,32}. 그러나 국내에서는 한방과 양방의 이원화된 의료체제와 한약의 사용이 많은 특징 때문에⁴⁰ 한약의 약물유해반응에 대한 논란이 있어왔다. 양방에서는 한약으로 발생한 간, 신장 손상에 대한 연구들을 발표하였다^{15,35}. 그러나 한의계에서는 한약이 간이나 신장에 별다른 유해 작용을 하지 않으며, 오히려 간 및 신기능을 개선시킨다는 연구들^{28,33,37,38}도 나오고 있어 한약의 안전성과 부작용에 대한 체계적인 연구가 필요하다.

이에 저자는 한방 의료기관에서 EMR을 통해 자발적으로 보고된 한약에 의한 약물 유해반응에 대해 단면 조사를 하기로 하였다. 현재 국외 뿐 아니라 국내에서도 널리 쓰이는 약물 유해반응에 대한 조사 도구인 WHO-UMC 지표, WHO-ART 등을 응용하여 평가하였다. 또한 이를 바탕으로 타당성 평가 후 한약 ADR의 성별, 연령별, 호발 증상 및 중증도 등을 분석하였다.

2008년 1월 1일부터 2012년 2월 29일까지 동국대학교 일산 한방병원에서 보고된 한약에 의한 약물 유해반응은 총 28건으로 나타났다. 이는 한방병원에서 입원, 외래 및 응급실을 통해 처방된 한약 중에 0.017%에 해당되는 것으로, 2011년 Rodenburg 등에 의해 보고된 연구¹⁹에서 0.41-0.47%가 보고된 것을 참고했을 때, 매우 낮은 비율로 나타났다. 이는 한약의 약물유해반응이 비교적 경증이고 적게 발생한다고 추측해볼 수도 있지만, 일반적으로 약물유해반응이 발생하여도 보고하지 않으면 자료에 나타나지 않으므로, 보고된 약물 유해 반응이 전체

의 약물 유해반응을 대표하기에는 한계가 있다⁴.

보고된 한약 ADR 중 한의사에 의한 보고가 53.6%로 가장 높았고, 그다음으로는 한약사 28.6%, 간호사가 17.9% 순으로 나타났다. 이는 한 연구⁴에서 보고자별 빈도가 의사/한의사 - 약사/한약사 - 간호사 순으로 높게 나온 결과와 일치함을 보여준다.

WHO-UMC 지표는 약물투여와 ADR의 발현이 시간적 인과관계가 타당한지 여부, 약물 외의 다른 원인이 있을 개연성, 약물의 투여 중단 및 재투여 후 반응 등을 평가하며, 한국식품의약품안전청에 의해 공식적인 약물유해반응의 인과관계 평가지표로 지정되어 있다¹⁰. 또한 한국의 임상 환경에서 Naranjo scale에 비해 WHO-UMC scale이 임상적으로 유용하다는 연구들을^{10,15} 근거로 WHO-UMC 지표를 사용하여 인과관계 평가를 하였다.

WHO-UMC 지표에 따른 인과성 분석 결과는 확실함(certain)이 2건으로 7.1%, 가능성 높음(probable)이 7건으로 25.0%, 가능성 있음(possible)은 13건으로 46.4%로 나타났으며, 이 3항목에 해당되는 22건(78.5%)만을 '한약 ADR'로 지정하여 분석의 대상으로 하였다. 가능성 희박(unlikely)은 2건으로 7.1%, 자료보완/자료보류(conditional/unclassified)는 1건으로 3.5%, 평가/분류불가(unassessable/unclassifiable)는 3건으로 10.7%로 나타났고, 이들은 기타(others)로 분류하고 분석 대상에서 제외하였다.

한약 ADR의 인과성 평가에서 가능성 있음(possible)은 전체의 46.4%, 가능성 높음(probable)은 25.0%, 확실함(certain)은 7.1%에 그쳤다. 이는 2007년 스페인에서 보고된 ADR에 대해 메타 분석한 연구²²에서 probable이 49.6%, definite 36%, 국내의 김 등의 연구¹²에서 probable 35.3%, certain 11.5%, 최 등의 연구²⁹에서는 probable 78.6%로 높은 비율을 차지한 결과에 비해 낮은 비율로 나타난 것이다. 이는 한약이 실제 임상에서 개별적인 단일약제 보다는 여러 한약들이 혼합되어 투약되고 있기에 약학적 및 병리학적인 기전을 확실히

밝히기 어렵다는 것으로 인해 확실함(certain) 및 가능성 높음(probable) 항목에 한약을 적용하기 힘든 측면이 작용한 것으로 추측된다.

ADR은 많은 연구 결과에서 젊은 사람들 보다는 노인에게서, 남성 보다는 여성에게서 더 자주 발생하는 것으로 나타났다^{12,17,19-23}. 본 연구에서 50세 이상이 전체의 81.9%, 노년기에 속하는 60세 이상이 전체의 59.1%였다. 성별의 경우도 22건 중 여자가 14건으로 69.4%로 나타나 다른 연구 결과들과 마찬가지로 한약으로 인한 약물 유해반응 또한 노인과 여성에게 더 자주 발생하는 것으로 볼 수 있다.

연령의 증가가 약물 유해반응을 결정하는 독립적 인자는 아니다¹². 하지만 노인은 노화에 따른 약동학적, 약력학적 변화로 인해 약물이 체내에서 대사 및 배설이 지연된다. 따라서 약물이 축적되어 독성작용을 유발할 가능성이 커진다⁴². 노인환자의 경우 복용하고 있는 양약이 많고¹², 한약과 양약은 모두 간 및 신장에서 대사되므로, 한약 치료 시에도 '필요 최소량, 최단기간'이라는 원칙아래⁴³ 적은 용량 투약, 유해반응의 관찰, 불필요한 약물 중단 등의 주의가 필요할 것이다.

성별에 따른 약물유해반응의 차이에 대해 살펴보면, 여러 연구^{12,21,26}에서 여성이 남성에 비해 약물 유해반응이 더 많이 발생하는 것으로 나타났다. 증상별로 살펴봤을 때 오심, 구토 등 소화기계 증상은 78.9%, 두통, 현훈 등 신경정신계 증상은 90.1%로 압도적으로 여성에게서 많이 나타났다. 이는 여성에게서 위장관계, 신경정신계 증상이 더 많이 발생한다는 연구들^{12,17,21}의 결과와도 일치한다.

독성 한약으로 분류되어 주의를 요하는 광물성 한약의 경우는 수은, 대자석, 망초, 주사 등 30종류가 한약 규격집에 수재되어 관리되고 있는데⁴¹, 이중 원내에서 처방되고 있는 한약은 망초, 자연동, 적석지 등이다. 자연동의 경우 골절 환자들에게 단미(單味) 제제로 자주 처방되고 있으나 보고된 한약 ADR은 없었다. 또한 중독우려품목에 해당하는

부자, 초오⁴¹도 조사기간 동안 보고된 한약 ADR은 없었다. 이는 부자, 초오 등이 포함된 한약에 대한 증례 연구³⁸에서 간 및 신 손상 등의 부작용이 없었다는 결과와 일치한다.

한약 ADR 중 가장 흔하게 발생한 증상은 두통(12.2%), 설사(10.2%), 가려움증(10.2%), 어지러움(8.2%), 오심(8.2%), 발진(8.2%) 등의 순이었고, 이 외에 구토, 속쓰림, 소화불량, 연하곤란, 변비, 복부팽만, 발열, 두드러기, 발열, 전신 쇠약감, 전신 부종, 입안 마름, 호흡곤란, AST/ALT 상승 등이 있었다. 특히 간 효소 수치 상승에 의한 약물유해반응의 보고는 1건으로, 한약의 투여가 간이나 신장에 심각한 유해 작용을 하지 않는다는 한의학계의 보고^{28,34,37,38}와 일치하였다.

한약 ADR의 호발 증상을 신체기관(Organ) 별로 살펴보면 위장관계가 19개로 38.8%를 차지했고, 신경정신계는 11개(22.4%), 피부기관은 11개(22.4%), 전신반응은 4개(8.2%), 눈/코/입/귀/목 등 기타 감각기관은 2개(4.1%), 호흡기계는 1개(2.0%), 간 및 담도계는 1개(2.0%) 순으로 나타났다. 이는 국내식약청에 보고된 연구⁴에서 소화기계, 피부기계에서 가장 높은 빈도를 차지했다는 보고와 일치한다. 또한 최²⁶ 등의 연구에서 위장관계증상-신경계증상-피부 증상 순으로 빈도를 보인 결과와도 유사하다. 한약 ADR을 WHO-SOC code로 분류한 결과, 32항목 중 7항목에 해당되었는데 이는 한 연구⁴에서 양약의 경우 16~17항목에서 약물유해반응이 보고된 것과 비교했을 때, 한약 ADR은 특수한 기관에의 심각한 부작용 보다는 약물의 사용에 의한 일반적인 부작용이 많다고 볼 수 있다. 실제로 조사된 한약에 의한 약물유해반응 중에는 양약에서 비교적 심각한 유해반응으로 분류되는 호중구 감소, 혈소판 감소 등과 같은 혈액학적 변화나 아나필락시스성 반응 등을 유발한 경우는 단 한건도 없었다.

한약 ADR의 중증도에 대한 분석 결과는 경증(mild)이 89.8%, 중등중(moderate)이 10.2%로 나타났다. 중등중(severe)의 경우는 한 건도 없었다. 경

증은 그 비율이 약 70~80%가량으로 나타난 다른 연구들^{12,26}과 비슷한 결과를 보였다. 중증의 경우는 한 메타 분석 연구²⁴에서 serious ADR은 6.7%, 이중 fatal ADR은 0.32%로 나타났고, 국내에서 진행된 다른 연구에서는 심각한 부작용은 6.0%, 회복되지 않은 심각한 경우는 1.7%로 나타났다^{12,26}. 이와 비교 하였을 때, 한약의 경우 심각하고 치명적이며 회복되지 않는 약물유해반응은 발생하지 않은 것으로 나타났다.

본 연구는 동국대학교 일산한방병원에서 EMR을 통해 보고된 한약에 의한 약물유해반응에 대한 현황에 대한 체계적인 분석을 한 첫 연구로서 의의가 있다고 사료된다. 그러나 보고된 한약ADR의 건수가 적어년도별 발생 빈도의 추이 등의 상관관계를 살펴보는 데에 한계가 있었다.

한약의 안전성은 수천 년의 임상을 통한 검증이 아닌 객관적인 연구를 바탕으로 시행되어야 하며, 한의학계에서 노력을 기울이면 충분히 검증할 수 있는 영역이기도 하다⁹. 향후 임상 현장에서 의료진에 의한 적극적인 한약 ADR 보고를 통해 한약의 안전성에 대한 추후의 연구를 기대한다.

參考文獻

1. 이선동, 박영철. 한약 독성학 I. 파주: 한국학술정보(주); 2012, p. 42-3.
2. 권기태. 독성 한약의 관리방안에 관한 연구. 학위논문(박사). 경희대학교 대학원 한의학과; 2009, p. 2-3, 12-20, 22-4.
3. 한국식품의약품안전청. 식품의약품안전고지 제 2009-208호, 의약품등 안전성 정보관리. 2009.12.22. 제 2조 5항.
4. 유기연. 한국식품의약품안전청 약물유해반응 보고 자료 분석. 학위논문(석사). 숙명여자대학교 임상약학대학원; 2010, p. 1-5.
5. 홍은진. 의약품 이상반응 정보관리와 보고체계의 연구. 학위논문(석사). 숙명여자대학교 임상

- 약학대학원; 2006, p. 1-4, 80.
6. 박실비아, 채수미. 외국의 의약품 부작용 피해구제제도 현황과 국내 실시 방안. *한국임상약학회지* 2008;18(1):18-27.
 7. 이정현. 의약품 이상반응 모니터링 시스템 시범기관 실시후의 반응에 관한 연구. 학위논문(석사). 연세대학교 보건대학원; 2002, p. 1-2, 46-7.
 8. 임경화, 신현택, 손현순, 전효정, 이주현, 이유정, 등. 의약품 부작용에 관한 국제 분류체계인 WHO-ART와 MedDRA의 비교분석. *한국임상약학회지* 2007;17(1):46-51.
 9. 안희정, 김신하, 한서경, 박병주. 약물 부작용 사례 코딩용어체계: MedDRA를 중심으로. *대한임상약리학학회지* 2005;13(1):15-23.
 10. 손명균, 이용원, 정한영, 이승우, 이광훈, 김승업, 등. 약물유해반응의 인과관계 판정을 위한 Naranjo와 WHO-UMC 지표의 비교. *대한내과학회지* 2008;74(2):181-7.
 11. Hinrichsen VL, Kruskal B, O'Brien MA, Lieu TA, Platt R. Using electronic medical records to enhance detection and reporting of vaccine adverse events. *J Am Med Inform Assoc* 2007;14(6):731-5.
 12. 김민강, 강혜련, 김주희, 주영수, 박성훈, 황용일, 등. 단일기관에서 전산을 통해 수집된 자발적 약물유해반응 보고사례들의 분석. *대한내과학회지* 2009;77(5):601-9.
 13. 윤덕용. 전자의무기록을 이용한 약물 감시 연구. 학위논문(석사). 아주대학교 대학원; 2010, p. 1-6.
 14. 박승화, 최수임, 이은경. 약물 이상반응으로 입원한 환자에 대한 분석. *병원약사학회지* 2001;18(2):265-9.
 15. 권희. 지역약물감시센터 보고사례의 간독성 약물 부작용 연구. 숙명여자대학교대학원; 2009, p. 1-5, 30.
 16. 이진이, 박세영, 허지행, 박미혜, 하지혜, 이의경. 의약품 부작용의 심각도 조사 비교분석. *한국임상약학회지* 2011;21(3):237-42.
 17. 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(5):343-6.
 18. Li C, Xia J, Deng J, Jiang J. A comparison of measures of disproportionality for signal detection on adverse drug reaction spontaneous reporting database of Guangdong province in China. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(6):593-600.
 19. Rodenburg EM, Stricker BH, Visser LE. Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71(1):95-104.
 20. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Gassmann KG, Rascher W, Hahn EG, et al. Women encounter ADRs more often than do men. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(10):999-1004.
 21. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Janson C, Brune K, Hahn EG et al. Gender-based differences in drug prescription: relation to adverse drug reactions. *Pharmacology* 2009;84(6):333-9.
 22. Puche CE, Luna DC. Adverse drug reactions in patients visiting a general hospital: a meta-analysis of results. *An Med Interna*. 2007;24(12):574-8.
 23. Falip M, Artazcoz L, Peña P, Pérez SA, Martín MM, Codina M. Classic antiepileptic and new generation antiepileptic drugs: gender differences in effectiveness and adverse drug reactions. *Neurologia* 2005;20(2):71-6.
 24. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279(15):1200-5.

25. 강인철. 약물유해반응 보고 활성화 교육에 따른 약사들의 인식도 변화정도 평가. 학위논문(석사). 고려대학교 보건대학원; 2011, p. 16-22.
26. 최윤희, 손의동. 3차 병원에서 보고된 의약품 부작용 현황 조사와 약물 부작용 관리를 위한 약사의 인식도 조사. 한국임상약학회지 2003; 13(2):72-81.
27. 최남경, 권혁부, 이애영, 박병주. 자발적 부작용 신고제도 인식도 및 약물유해사례 경험에 대한 설문조사 : 고양시 의사 및 약사를 대상으로. 대한약물역학위해관리학회지 2008;1:68-74.
28. 설재균, 김지양, 김해중, 신용진, 전지영, 고석재, 등. 한약 투여 후 발생한 특이반응의 급성 약물유인성 간손상 치험 1례. 대한한방내과학회지. 2009:spr(1):176-81.
29. 장인수, 양창섭, 이선동, 한창호, 최근 독성 문제가 제기된 한약에 대한 오해와 실제. 대한한방내과학회지 2007:spr(1):67-74.
30. 윤영주, 신병철, 이명수, 조성일, 신우진, 박희준, 등. 한약 복용이 간기능에 미치는 영향 : 국내 문헌에 대한 체계적 고찰. 대한한방내과학회지 2009;30(1):153-72.
31. Barnes J. Pharmacovigilance of herbal medicines : a UK perspective. *Drug Saf* 2003;26(12):829-51.
32. Firenzuoli F, Gori L, Menniti-Ippolito F. Symposium on pharmacovigilance of herbal medicines. London, March 28, 2006. *eCAM* 2008;5(1):117-8.
33. 정종미, 손창규. 한약물의 유해반응에 대한 고찰: 간손상을 중심으로. 대전대학교 한의학연구소 논문집 2008;17:53-7.
34. 윤영주. 한약이 간손상을 유발할 가능성이 있는가 : 한약 관련 간손상에 관한 국내 연구의 체계적 고찰. 학위논문(박사). 경희대학교 동서의학대학원; 2009, p. 1-7, 15-9, 36-64.
35. 김동준. 독성 간손상의 평가. 대한소화기학회지 2009;53(1):5-14.
36. 강만호, 설무창, 문자영, 이상호. 6개월간 동일 한약을 복용한 외래환자 117례의 간기능 분석. 대한한방내과학회지 2007;fal(1):106-12.
37. 김태식, 정한수, 정희. 증례를 통해 본 한약투여가 간질환 환자의 간손상에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 2000;21(2):349-54.
38. 이영준. 간. 신장수치 이상 환자에 부자 등이 포함된 처방투여가 그 수치에 미치는 영향. 학위논문(석사). 동의대학교 한의과대학원; 2012, p. 1, 7-21.
39. World Health Organization. Media centre. Fact sheet[internet]. [2012.11.12.검색]. Available from: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/en/.
40. 김성진. 지역사회 주민의 한약복용에 대한 의식 조사 연구. 학위논문(석사). 경산대학교 보건대학원; 1999, p. 46.
41. 權奇泰. 독성 한약의 관리 방안에 관한 연구. 학위논문(박사). 경희대학교 대학원 한의학과; 2009, p. 1-3, 14-20.
42. 전국한의과대학 신계내과학교실. 신계내과학. 서울: 군자출판사; 2011, p. 336-8.
43. 김철홍, 성보경, 정경진, 정해영. 노화와 노인성 질환. 대한한방내과학회지 2004;aut(1):1-24.

【Appendix 1】 The Screenshot of Electronic Adverse Reporting System

동국대학교병원·한방병원 :: ADR 보고 -- 웹 페이지 대화 상자

기본정보 보고리스트

환자정보 [] [] M / 나이 76 세 생년월일 [] [] [] 체중 [] kg

평가단계 [] 입원 052-32

보고일 [] 최초보고여부 **최초보고** 번째 보고 보고자 []

증상발현일 **현중** [] [] 일전 [] 투약후 [] 분

증상종료일 [] 현재진행중

의심의약품 추가 일괄 Alert 추가

삭제	약품명	Alert

약물유해반응 (중복체크가능)

전신반응	피부	눈/코/귀/입/목	심혈관	위장관	간 및 담도
<input type="checkbox"/> 발열 <input type="checkbox"/> 식욕감퇴 <input type="checkbox"/> 전신부종 <input type="checkbox"/> 전신쇠약감 <input type="checkbox"/> 체중감소 <input type="checkbox"/> 제중증가	<input type="checkbox"/> 가려움증 <input type="checkbox"/> 두드러기 <input type="checkbox"/> 발진 <input type="checkbox"/> 발진,농포성 <input type="checkbox"/> 발진,수포성 <input type="checkbox"/> 발진,여드름모양 <input type="checkbox"/> 비문/점막박리 <input type="checkbox"/> 혈관부종	<input type="checkbox"/> 구강칸디다증 <input type="checkbox"/> 목소리변화 <input type="checkbox"/> 시각장애 <input type="checkbox"/> 안압상승 <input type="checkbox"/> 입안마름 <input type="checkbox"/> 청력장애	<input type="checkbox"/> 가슴통증 <input type="checkbox"/> 빈맥 <input type="checkbox"/> 심부전 <input type="checkbox"/> 심부정맥 <input type="checkbox"/> 저혈압 <input type="checkbox"/> 혈압상승	<input type="checkbox"/> 구토 <input type="checkbox"/> 변비 <input type="checkbox"/> 설사 <input type="checkbox"/> 소화불량 <input type="checkbox"/> 속쓰림 <input type="checkbox"/> 오심 <input type="checkbox"/> 위장관통증	<input type="checkbox"/> AST/ALT증가 <input type="checkbox"/> bilirubin증가 <input type="checkbox"/> 간염 <input type="checkbox"/> 간독성
혈액	신장	신경정신계	비뇨생식기계	근골격계	호흡기
<input type="checkbox"/> 백혈구감소 <input type="checkbox"/> 빈혈 <input type="checkbox"/> 혈소판감소 <input type="checkbox"/> 호산구증가	<input type="checkbox"/> BUN증가 <input type="checkbox"/> Creatinine증가 <input type="checkbox"/> 신부전 <input type="checkbox"/> 혈뇨	<input type="checkbox"/> 두통 <input type="checkbox"/> 불면 <input type="checkbox"/> 불안 <input type="checkbox"/> 섬망 <input type="checkbox"/> 신경과민 <input type="checkbox"/> 어지러움 <input type="checkbox"/> 우울 <input type="checkbox"/> 졸음	<input type="checkbox"/> 발기부전 <input type="checkbox"/> 배뇨장애 <input type="checkbox"/> 성욕감퇴	<input type="checkbox"/> 골다공증 <input type="checkbox"/> 관절통 <input type="checkbox"/> 근육통	<input type="checkbox"/> 객담 <input type="checkbox"/> 기침 <input type="checkbox"/> 마른기침 <input type="checkbox"/> 숨이차다 <input type="checkbox"/> 호흡곤란
기타	[]				

증상발현정도

경증(mild) 중등증(moderate) 중증(severe)

Clear 저장 삭제 닫기