



건강보험자료를 이용한 12세 미만 소아에서 코데인 처방양상평가

박효주¹ · 신한나² · 신주영^{3*}

¹한국의약품안전관리원, ²건강보험심사평가원 심사평가연구소, ³맥길대학교 의학 · 통계 및 직업환경의학과
(2015년 11월 11일 접수 · 2015년 11월 30일 수정 · 2015년 12월 2일 승인)

Prescribing Patterns of Codeine among Children under Aged 12 in Korea

Hyo-Ju Park¹, Han-Na Shin², and Ju-Young Shin^{3*}

¹Korea Institute of Drug Safety and Risk Management, Seoul 03127, South Korea

²Review and Assessment Research Institute, Korea Health Insurance Review and Assessment Service, Seoul 06653, South Korea

³Department of Epidemiology, Biostatistics, and Occupational Health, McGill University, Montreal H3S 1E2, Quebec, Canada

(Received November 11, 2015 · Revised November 30, 2015 · Accepted December 2, 2015)

ABSTRACT

Objective: Codeine may result in death or respiratory depression in children, particularly who are rapid metabolizer of CYP2D6, therefore it should be used cautiously among children under 12 years of age. This study was to investigate the prescribing pattern of codeine among children according to the age group, prescribed diagnosis, type of medical service and medical specialties. **Method:** We used Korea Health Insurance Review and Assessment Service–National Patient Sample (HIRA–NPS) database. Study subjects included inpatients or outpatients, who were prescribed codeine between January, 1, 2011 and December, 31, 2011. Contraindicated use of codeine was defined as the use of codeine at least one times under aged 12. Age groups were sub-classified according to the (<2 years, 2–4 years, 5–8 years, and 9–11 years. Frequently prescribed diagnosis (ICD–10), type of medical service, and medical specialties were also described among codeine users under aged 12. **Results:** Codeine users were 6,411 inpatients (9,958 prescriptions), and 3,397 outpatients (6,258 prescriptions), respectively. Codeine prescription under 12 years of age were 2.1% (210 prescriptions) among inpatients, and 12.3% (776 prescriptions) among outpatients (p -value<0.05). Outpatient prescriptions of codeine under 12 aged were issued mostly from primary care clinics and frequent diagnosis were unspecified bronchopneumonia (51.6%), and vasomotor rhinitis (23.7%). **Conclusion:** This study found prescribing of codeine under 12 aged is common in outpatient and primary clinics. Nationwide and community–based efforts should be needed to reduce inappropriate prescribing among children.

KEY WORDS: codeine, children, primary care, physician specialty, drug utilization review

코데인은 아편에서 추출된 아편 알칼로이드계 물질로써, 1833년 처음 발견된 이후 진통효과 및 진해효과가 있음이 밝혀져 오래전부터 사용되어져 왔다.¹⁾ 코데인은 모르핀의 전구 물질로써, 체내에서 간의 시토크롬 P-450 2D6 (CYP2D6) 에 의해 5~15%가 모르핀으로 대사되는데, 코데인이 가지는 약효의 대부분은 이 모르핀에 의한 것으로 알려져 있다.²⁾ 코데인은 주로 중추의 μ -아편 수용체에 결합하여 중추억제작용에 의해 비교적 효과적인 진통 및 진해효과를 나타내며,³⁾ 단일제 또는 복합제 형태로 전세계적으로 널리 사용되고 있다. 코데인은 영아를 비롯하여 소아를 대상으로 자주 권고된 약물인데,

그 이유로, 코데인이 모르핀에 비해 약한 아편계 약물이므로 부작용 발생률이 상대적으로 낮고 소아에게 오랫동안 투여한 경험이 있다는 이유에서였다.²⁾ 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 에서도 암 등으로 인한 중등도의 통증에 대한 3단계 진통제 사다리 요법에 코데인을 포함하여 권고한 바 있으며,⁴⁾ 수술 후 통증,⁵⁾ 심한 기침, 감기 및 설사 등 다양한 용법으로 투여되고 있다. 이러한 이유로, 영국 등 유럽에서 행해진 설문조사 결과에 따르면, 아편계 약물 중 코데인이 소아와 청소년에게 가장 빈번하게 사용되는 것으로 나타났다.^{6,7)}

그러나, 1970년대부터 소아에게 코데인이 과량투여되어 사

*Correspondence to: Ju-Young Shin, Department of Epidemiology, Biostatistics, and Occupational Health, McGill University, 3755 Cote Ste Catherine, Montreal H3S 1E2, Canada
Tel: +1-514-340-8376, Fax: +1-514-340-7564
E-mail: ju-young.shin@mail.mcgill.ca

망한 케이스가 보고되기 시작하였고,⁸⁾ 2009년에는 CYP2D6의 유전적 중복으로 인한 코데인 초고속대사자에 해당하는 영아에게 수술 후 진통 목적으로 코데인을 투여한 이후 호흡곤란으로 사망한 사건이 발생하였다.⁹⁾ 또한 편도절제술을 받은 소아 역시 코데인의 대사속도가 빠른 환자군에 속하는데, 이러한 환자에게 코데인 투여 후 생명을 위협할 수 있는 치명적인 부작용발생건이 보고되었다.¹⁰⁾ 이러한 일련의 사건 이후 코데인에 대한 위해-이익검토가 이루어졌고, 세계보건기구에서는 코데인 대사률의 차이에 따른 위험성과 성인보다 낮은 대사률로 인한 충분치 않은 약효를 근거로 이전에 권고한 진통제 사다리에서 코데인을 제외하였다.¹¹⁾ 이어서 유럽 의약품청(European Medicines Agency, EMA) 과 영국의 약품·건강제품통제국(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA), 캐나다 보건부(Health Canada) 등에서도 코데인의 아편독성 위험성을 근거로 하여 12세 미만 소아에 대한 코데인의 투여를 금지하고, 이를 허가사항에 반영할 것을 지시하는 안전성서한을 배포하였다.¹²⁻¹⁴⁾ 이에 본 연구에서는 건강보험심사평가원(이하, 심평원) 표본자료를 활용하여 12세 미만 소아에서 주의해서 사용해야 하는 코데인의 처방현황을 주요 진단명 및 코데인 처방이 이루어지는 의료기관의 종별 및 주요 진료과목별 특징을 중심으로 파악하고자 하였다.

연구 방법

분석자료

코데인의 처방현황을 파악하기 위하여 심평원으로부터 제공받은 2011년 1월부터 12월까지 전체환자표본자료(National Patients Sample-2011, NPS-2011)를 활용하였다. 환자표본자료 NPS란, 전국 의료기관에서 청구한 건강보험 청구자료를 바탕으로 주민등록번호 등 개인정보를 임의의 수진자고유번호 등으로 암호화하여 개인식별이 불가능하도록 처리한 연구목적의 환자진료 및 처방내역 표본자료를 말한다. 환자표본자료는 크게 5가지 영역의 테이블로 구성되는데, Table 20(명세서일반내역), Table 30(진료내역), Table 40(상병내역), Table 53(원외처방전내역), 요양기관 Table(요양기관정보)이 그것이다. 명세서일반내역에는 성별, 연령, 주상병, 부상병, 진료과목코드, 수술여부 등 환자의 일반적인 특성에 관한 정보가 들어 있으며, 진료내역은 환자가 외래 또는 입원시 발생하는 진료행위와 원내처방내역에 대한 자료를 포함하고 있다. 상병내역을 통해서 진료과목코드, 상병코드 등 환자가 보유하고 있는 모든 질병에 대한 진단명 정보를, 원외처방전내역을 통해서 원외처방받은 약물의 일반명코드, 1회 및 1일 투여량, 총 투여일수 등에 대한 정보를 추출할 수 있다. 마지막으로 요양기관 정보는 요양기관의 종별, 병상수준, 시·도구분 등 환자가 방문한 요양기관의 정보를 제공한다.¹⁵⁾

환자표본자료는 요양기관으로부터 해당 년도에 청구된 자료를 대상으로 하며, 전체 환자의 3%를 층화추출한 것으로, 환자 단위로 구성되어 있어 해당 환자들의 1년 동안 진료내역, 시술 및 처치내역, 상병정보, 처방내역에 대한 자료를 포함하고 있다. 2011년도 환자표본자료에는 총 1,375,842명 환자의 총 24,379,430건 명세서에 대한 정보가 포함되어 있다. 본 연구는 한국의약품안전관리원 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다. 익명화된 심평원 표본자료를 이용하는 연구로써, 환자동의절차를 면제받고 연구를 수행하였다.

연구대상

본 연구에서는 입원 및 외래에서 코데인을 처방받은 모든 환자를 연구대상으로 하였다. 연구대상약물인 코데인은 2011년 당시 국내에 허가되고 급여약물로 등재되어 있는, 코데인 인산염 단일제 및 코데인인산염과 아세트아미노펜, 이부프로펜 복합제를 모두 포함하였다. 국내에서 사용되고 있는 코데인 함유제는 코데인인산염을 주성분으로 하며, 진통 및 진해 용법으로 허가된 단일제와 아세트아미노펜 및 이부프로펜을 포함하여 진통 용법으로 허가된 복합제가 있다. 저합량 코데인제제가 일반의약품으로도 시판되고 있는 미국이나 일부 유럽국가들과는 달리 국내의 코데인제제는 모두 의사의 처방이 필요한 전문의약품이다. 수술 후 통증에 사용될 수 있는 코데인제제의 용법을 고려하여 모든 분석시 입원과 외래환자를 구분하여 진행하였다.

12세미만 코데인 연령금지처방

전체 코데인 처방건수를 분모로 하여 12세 미만 소아의 코데인 처방분율(%)과 평균연령 및 표준오차를 산출하였다. 입원 및 외래로 코데인 처방을 구분하여 각각 12세 미만 코데인 처방율을 산출하였다. 또한 12세 미만의 소아를 신생아(생후 28일 미만), 유아(28일 이상~2세 미만), 어린이(2세 이상~12세 미만)로 연령그룹별 코데인 처방건수와 분율을 산출하였다. 어린이의 경우 연령 범위가 신생아, 유아에 비해 넓고 비교적 코데인 처방빈도가 높을 것으로 예상되어 2세 이상~5세 미만, 5세 이상~9세 미만, 9세 이상~12세 미만 등 세가지 범주로 구분하여 빈도 및 분율을 산출하였다.

의료기관 종별, 진료과목 및 진단명 분석

12세 미만 소아에서 코데인제제가 처방된 명세서에 한하여 20Table의 상병명과 요양기관정보 테이블의 종별코드를 이용하여 의료기관 종별로 코데인이 처방된 진료과목을 층화분석하였다. 종별코드란, 요양기관의 병상규모와 진료과목수에 따라 요양기관을 그룹화하여 각 그룹별로 부여되는 것으로 크게 종합병원, 병원, 의원, 보건기관, 약국 등으로 분류된다. 종합병

원을 3차의료기관, 병원을 2차의료기관, 의원과 보건기관을 1차 의료기관으로 분류하여 12세미만 코데인 연령금지처방현황을 분석하였다. 의료기관 종별로 코데인이 처방된 다빈도 진료과목을 상위 10개까지 추출하였다. 의료기관종 및 진료과목별 12세 미만 소아에 코데인이 처방된 처방건수를 산출하여 분자로 하고, 해당 진료과목별 코데인의 전체 처방건수를 분모로 하여 소아처방분율(%)을 계산하였다.

의료기관의 특성과 진단명에 따라 코데인의 처방연령 분포에 차이가 있을 수 있으므로, 12세 미만 소아에 코데인제제가 처방된 명세서에 한해 의료기관 종별로 코데인이 처방된 다빈도 진단명을 층화분석하였다. 의료기관 종별로 코데인이 처방된 다빈도 진단명을 상위 5개까지 추출하였고, 그 외의 진단명은 모두 묶어 기타로 분류하였다.

통계분석

2011년 1월부터 12월까지 코데인이 처방된 전체환자의 특성을 파악하기 위해 원내, 원외로 구분하여 코데인을 처방받은 환자수를 연령별, 성별 및 처방 의료기관이 위치한 지역규모별로 산출하였다. 지역규모는 우리나라를 기준으로 특별시, 광역시를 대도시로, 시를 도시로, 그외의 지역을 지방으로 분류하여 분석하였다. 12세 미만의 소아에서 코데인이 처방된 건에 한하여 의료기관 종별로 다빈도 처방 진료과목을 상위 10개 진단명 상위 5개까지 제시하였다. 종별 진료과목 또는 진단명 당 12세 미만 소아에 코데인이 처방된 처방전 건수를 분자로 하고, 전체 코데인 처방건수를 분모로 하여 소아처방분율(%)을 계산하였다. 모든 통계분석은 SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) 을 이용하였고, 각각의 분석과정마다 유의수준을 0.05로 하여 연속형 변수의 경우, t-test, 범주형 변수의 경우, 카이제곱 검정 또는 만텔-한젤 카이제곱검정을 실시하였다. 처방인구수 또는 처방건수 등 기대빈도수가 5 미만인 경우 피셔의 정확성 검정을 추가로 실시하였다.

연구 결과

2011년 심평원 표본자료 내 환자 1,375,842명 중 코데인제제를 처방 받은 전체 환자수는 9,808명이었다. 그 중 입원환자는 6,411명, 외래환자는 3,397명인 것으로 나타났다. 평균연령은 입원환자 47.6세, 외래환자 43.8세로 40대 환자가 코데인제제를 가장 많이 처방 받았으며(p < 0.05), 성별 차이는 없었다 (Table 1)

입원환자에서 12세 미만 소아에 코데인을 처방한 건수는 전체 9,958건 중 210건으로 2.1%인 반면, 외래방문의 경우 전체 6,298건 중 776건으로 12.3%의 분율을 보여 입원한 경우보다 약 6배 많은 처방건수를 보였다. 12세 미만 연령을 구분하여 분석결과, 입원과 외래 모두 신생아에는 코데인이 처방된 건

Table 1. Characteristics of codeine users according to inpatients and outpatients in 2011.

Characteristics of study patients	No. of patients (%)		p-value
	Inpatients	Outpatients	
Age			
Mean age (± SD)(year)	47.6 (± 27.3)	43.8 (± 25.2)	< .0001*
0 - 11	146 (2.3)	298 (8.8)	< .0001**
12 - 18	132 (2.1)	194 (5.7)	
19 - 30	716 (11.2)	515 (15.2)	
31 - 50	1,878 (29.3)	1,223 (36.0)	
51 - 70	2,404 (37.5)	939 (27.6)	
70+	1,135 (17.7)	231 (6.8)	
Sex			
Male	2,670 (41.6)	1,372 (40.4)	0.23**
Female	3,741 (58.4)	2,025 (59.6)	
Location of prescription issued			
Metropolitan	3,385 (52.8)	2,759 (81.2)	< .0001**
City	1,196 (18.7)	452 (13.3)	
Rural area	1,896 (29.6)	188 (5.5)	
Total	6,411 (100)	3,397 (100)	

*p-value was estimated by t-test. **p-value was estimated by Chi-square test or Mantel Haenszel Chi-square test.

이 없는 반면, 2세 이상 ~ 5세 미만의 소아에게 처방된 건수는 각각 103건(49.0%), 427건(55.0%)으로 소아 연령범위 중 가장 높은 처방율을 보였다(Table 2).

12세 미만 코데인 처방건을 입원 및 외래로 구분하여 의료기관 종별 및 진료과목별 분석을 수행한 결과, 외래환자의 3차 의료기관에서는 12세 미만 코데인 처방건이 한 건도 없는 반면, 2차 의료기관의 응급의학과에서 발행된 1건을 제외하고 모두 1차 의료기관에서 발행된 것으로 나타났다. 1차 의료기관 중, 내과(381건) > 소아청소년과(325건) > 안과(52건) 순으로 12세 미만 코데인 처방건수가 많았고, 전체 코데인 처방건에 대한 분율은 소아청소년과(88.8%) > 신경외과(30.8%) > 안과(27.8%) 순으로 높았다(Table 3).

12세 미만 코데인 처방건에 대한 종별 다빈도 진단명 분석결과, 입원환자의 경우 2차, 3차의료기관에서 상세불명의 기관지 폐렴으로 인해 코데인이 처방된 건수(각각 5건, 36건)와 전체 코데인 처방건수에 대한 처방분율(각각 4.3%, 5.6%) 이 가장 높았다. 반면, 1차의료기관에서는 급성 상악동염으로 인한 처방건과 처방분율이 각각 17건, 33.3%을 보여 가장 높은 것으로 나타났다. 외래환자의 진단명 분석결과, 1차 의료기관에서 폐렴마이코플라스마에 의한 급성기관지염으로 인한 처방건이 365건으로 가장 많았고, 알레르기성 천식과 혈관운동성 비염으로 인한 처방건이 각각 61건, 60건으로 그 뒤를 이었다. 전체 코데인 처방건수에 대한 처방분율을 보면, 상세불명의 기

Table 2. Contraindicate use in codeine under 12 years old and age distribution according to inpatients and outpatient in 2011.

Characteristics	Contraindicated use in codein under 12 year old*		p-value**
	Inpatients	Outpatients	
Prescription under 12years	210/9,958 (2.1)	776/6,298 (12.3)	< 0.05
Mean age (± S.D) (year)	6.0 (± 3.2)	6.0 (± 3.2)	
Prescription according to age groups			
Neonates (< 28days)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Infants (28 days to < 2yrs)	21 (10.0)	32 (4.1)	0.0008
Children (2 yrs to < 5yrs)	77 (36.7)	322 (41.5)	0.21
Children (5 yrs to < 9yrs)	70 (33.3)	292 (37.6)	0.25
Children (9 yrs to < 12yrs)	42 (20.0)	130 (16.8)	0.27
Total	210 (100)	776 (100)	

NA (Not available); *(No. of prescription under 12years/No. of total prescriptions); **(p-value was estimated by Chi-square)

Table 3. The specialties and the type of medical service among codeine users under 12 years in 2011.

a. Inpatient specialties and the type of medical service among codeine users under 12 years in 2011.

Specialty	Total	Medical care institution		
		Tertiary hospital	General hospital	Clinic
Pediatrics	150/177 (84.7)	111/136 (81.6)	3/3 (100.0)	36/38 (94.7)
Internal medicine	25/7,562 (0.3)	5/5,787 (0.0)	7/1,092 (0.6)	13/683 (1.9)
Ophthalmology	12/18 (66.7)	12/18 (66.7)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
Otorhinolaryngology	6/379 (1.6)	4/288 (1.4)	1/12 (8.3)	1/79 (1.3)
Emergency medicine	4/335 (1.1)	2/300 (0.7)	2/35 (5.7)	0/0 (0.0)
Family medicine	3/395 (0.8)	0/223 (0.0)	0/103 (0.0)	3/69 (4.3)
Surgery	3/206 (1.5)	3/166 (1.8)	0/29 (0.0)	0/11 (0.0)
Urology	2/18 (11.1)	2/17 (11.8)	0/1 (0.0)	0/0 (0.0)
conservative dentistry	2/3 (66.7)	2/3 (66.7)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
Orthopedics	2/265 (0.8)	2/141 (1.4)	0/64 (0.0)	0/60 (0.0)
p-value		< .0001*	< .0001*	0.0018*

*The result of Fisher's exact probability test

b. Outpatient specialties and the type of medical service among codeine users under 12 years in 2011.

Specialty	Total	Medical care institution		
		Tertiary hospital	General hospital	Clinic
Internal medicine	381/4,356 (8.7)	0/449 (0.0)	0/311 (0.0)	381/3,596 (10.6)
Pediatrics	325/366 (88.8)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	325/366 (88.8)
Otorhinolaryngology	52/1,152 (4.5)	0/55 (0.0)	0/0 (0.0)	52/1,097 (4.7)
Ophthalmology	5/18 (27.8)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	5/18 (27.8)
Neurosurgery	4/26 (15.4)	0/1 (0.0)	0/12 (0.0)	4/13 (30.8)
Family medicine	3/53 (5.7)	0/11 (0.0)	0/0 (0.0)	3/42 (7.1)
Orthopedics	3/141 (2.1)	0/4 (0.0)	0/9 (0.0)	3/128 (2.3)
Dermatology	2/69 (2.9)	0/10 (0.0)	0/0 (0.0)	2/59 (3.4)
Emergency medicine	1/12 (8.3)	0/2 (0.0)	1/10 (10.0)	0/0 (0.0)
p-value		NA	0.0013*	0.0013*

NA (not available); *(The result of Fisher's exact probability test)

관지폐렴이 51.6%로 가장 높고, 연쇄구균인두염이 23.7%, 처방전수가 가장 많았던 페렴마이코플라스마에 의한 급성기관지염은 21.3%인 것으로 나타났다(Table 4).

고찰

코데인제제는 오래전부터 소아에게 진통, 진해 등의 용법으

Table 4. Frequent diagnosis of codeine prescription under 12 aged in 2011.

a. Inpatient diagnosis of codeine prescriptions under 12 aged in 2011.

Diagnosis	Total	Medical care institution		
		Tertiary hospital	General hospital	Clinic
Bronchopneumonia, unspecified (J18)	46/798 (5.8)	36/639 (5.6)	5/117 (4.3)	5/42 (11.9)
Acute bronchitis due to Mycoplasma pneumonia (J20)	32/973 (3.3)	17/537 (3.2)	2/271 (0.7)	13/165 (7.9)
Bronchitis, not specified as acute or chronic (J40)	22/637 (3.4)	21/421 (5.0)	1/152 (0.7)	0/64 (0.0)
Acute maxillary sinusitis, Not specified as recurrent (J01)	21/128 (16.4)	4/71 (5.6)	0/6 (0.0)	17/51 (33.3)
Predominantly allergic asthma (J45)	18/549 (3.3)	7/393 (1.8)	1/72 (1.4)	10/84 (11.9)
Others	71/6,873 (1.0)	59/5,541 (1.1)	4/793 (0.5)	8/539 (1.5)
p-value		< .0001*	0.76*	< .0001*

*The result of Fisher's exact probability test

b. Outpatient diagnosis of codeine prescriptions under 12 aged in 2011.

Diagnosis	Total	Medical care institution		
		Tertiary hospital	General hospital	Clinic
Acute bronchitis due to Mycoplasma pneumonia (J20)	365/1,911 (19.1)	0/43 (0.0)	0/154 (0.0)	365/1,714 (21.3)
Predominantly allergic asthma (J45)	61/379 (16.1)	0/19 (0.0)	0/29 (0.0)	61/331 (18.4)
Vasomotor rhinitis (J30)	60/289 (20.8)	0/27 (0.0)	0/9 (0.0)	60/253 (23.7)
Streptococcal pharyngitis (J02)	54/359 (15.0)	0/6 (0.0)	0/0 (0.0)	54/353 (15.3)
Bronchopneumonia, unspecified (J18)	47/105 (44.8)	0/9 (0.0)	0/5 (0.0)	47/91 (51.6)
Others	189/3,225 (5.9)	0/429 (0.0)	1/155 (0.6)	188/2,641 (7.1)
p-value		NA	0.52*	0.52

NA (not available); *(The result of Fisher's exact probability test)

로 투여되어 왔으나, 소아 안전성미확립과,¹⁶⁾ 소아 투여 이후 호흡곤란, 사망 등의 부작용이 발생하여¹⁷⁾ 안전성에 대한 우려가 제기되어 미국, 캐나다, 유럽 등 여러 국가 및 관련학회에서 코데인의 소아사용제한을 권고하는 안전성서한과 가이드라인을 발행하였다. 그러나, 2011년 심평원 표본자료 분석결과, 외래환자에서 12세 미만 소아의 코데인 처방율이 12%에 달하였으며, 특히 일차의료기관을 중심으로 진해목적으로 코데인을 다빈도로 처방하는 것으로 나타났다. 이는 입원환자에서 12세 미만 코데인 처방이 불과 2%를 차지하는 것과 비교하면, 더욱 더 높은 수치를 보인 것이라고 할 수 있겠다. 또한, 5세 미만 소아의 코데인 처방건이 입원환자의 경우 98건, 외래환자의 경우 354건으로 상당수 확인되었는데, 세계보건기구에서 2012년에 개정하여 배포한 가이드라인에 따르면, 소아의 경우 코데인 대사효소인 CYP2D6의 활성이 성인보다 낮고, 특히 5세 미만의 소아는 성인 대사율의 25%를 초과할 수 없어 코데인의 효과가 미미하거나 없다고 볼 수 있기 때문에,¹⁸⁾ 5세 미만에서 코데인 처방을 줄이기 위한 추가적인 노력이 요구된다고 하겠다.

본 연구와 직접적으로 비교할만한 기존 연구는 많지 않으나, 미국에서 발표된 두편의 약물사용평가결과, 미국 응급실 방문 환자의 코데인 처방률은 3~7세에서 3.3%, 8~12세에서 4.5%, 13~17에서 3.4% 수준인 것으로 나타났으며,¹⁹⁾ 또다른 소아입

원환자의 약물사용평가연구에서는 전체 소아환자에서는 아세트아미노펜-코데인 복합제가 다빈도 10순위 약물로 나타났으나, 12세 미만 소아에서는 다빈도 처방약물이 아닌 것으로 나타났다.²⁰⁾ 기존 연구와 비교해 볼때, 우리나라 입원환자에서 코데인 처방률은 미국의 결과와 비교하여 높지 않은 수준인 것으로 보인다. 하지만 외래에서 코데인 처방률은 외국 결과와 비교할때 상당히 높은 수준인 것으로 보인다. 분석시기 및 분석지표 등 방법론의 차이는 있으나, 2000년~2005년, 영국의 일차의료기관을 중심으로 연령별 코데인 처방률을 평가한 기존결과에서 영국의 경우, 12세미만에서 처방률(number of patients/1,000 person-years)이 0.11, 12세 이상에서 1.32인 것으로 나타나,^{6,7)} 본 연구결과와 비교하면 외래에서 12세 미만 코데인 처방률이 상당히 낮은 것을 확인할 수 있었다.

12세 미만 소아에게 코데인을 처방한 진료과목을 보면 입원환자의 경우 1차, 2차 의료기관에서는 소아청소년과, 내과에서 코데인을 많이 처방한 반면, 3차 의료기관에서는 소아청소년과, 안과 순으로 코데인을 처방하였는데, 안과에서는 소아에게 수술 이후 진통목적으로 코데인을 처방한 것으로 생각된다. 12세 미만 소아에게 코데인이 처방된 다빈도 진단명 분석결과를 보면, 코데인이 연쇄구균인두염과 같은 상기도감염이나 기관지염, 기관지폐렴 등 하기도감염 및 비염, 천식 등에 많이 사용되었는데, 해당 질환의 대표적인 증상이 기침이므로,²¹⁾ 진해

목적으로 소아에게 처방된 것을 알 수 있다. 이전부터 코데인은 소아의 급성 또는 만성기침에 가장 효과적인 중추억제성 진해제로 알려져 왔고,²²⁻²⁴⁾ 소아에게 기관지염, 천식 등의 발병률이 높아 기침은 흔하게 나타나는 증상으로²⁵⁾ 이러한 이유들이 복합적으로 작용하여 코데인을 진해목적으로 많이 사용한 것으로 보인다. 그러나, 미국 소아과학회에서는 1997년에 코데인이 소아 상기도감염에 효과가 있음이 입증되지 않았으므로 사용을 자제해야 한다는 내용의 서한을 발표하였으며,²⁶⁾ 유아에 대한 코데인의 부작용 위험성을 근거로 하여 폐렴으로 인한 기침에 코데인을 사용하지 말 것을 제시하는 문헌리뷰결과가 있어²⁷⁾ 코데인이 소아에게 부적절하게 투여될 가능성이 있고, 이에 주의가 필요할 것이다.

미국, 캐나다와 유럽 등에서는 1990년대부터 소아과학회 등에서 코데인의 안전성 및 치료효과가 확실히 입증되지 않았다는 점을 근거로 하여 소아 사용을 제한할 것을 가이드라인에 추가하거나 서한을 배포하는 등 소아의 안전성을 위한 노력을 해 왔다.^{16,21,24,28,29)} 우리나라의 코데인 소아사용에 대한 주의조치는 2013년에야 이루어졌는데, 미국, 유럽 등 의약품 선진국에 비해 다소 늦게 이루어진 것이며 이는 의약품 안전성에 대한 문제를 의약품 선진국의 정보에 의존했기 때문인 것으로 생각된다. 미국에서 2006년 소아과학회의 코데인 처방 자제 관련 가이드라인 배포 이후 17세 이하 청소년에게 코데인 처방건수가 소폭 감소한 것을 확인하였고,¹⁹⁾ 이탈리아에서도 2007년 2세미만에 코데인사용 금지관련 안전성서한 배포 이후 코데인 처방율이 약 60% 감소한 것을 확인하는²⁸⁾ 등 약물사용중재 효과에 대한 여러 연구결과가 발표되었는데, 우리나라에서도 뒤늦긴 하였으나, 향후 확보될 심평원 자료를 통하여 12세 미만의 소아에서 코데인 처방이 감소하는 효과가 나타나기를 희망한다.

본 연구는 심평원 표본자료를 이용하여 코데인의 소아 처방 현황에 대해 비교적 대표성있는 분석을 하였다는 것에 의의가 있다. 심평원 표본자료는 우리나라 전체환자의 3%에 해당하는 환자의 청구자료를 총화추출한 것으로 자료공개 이전에 타당도 분석을 통과함으로써 우리나라 전체 환자인 모집단을 효율적으로 대표할 수 있는 자료인 것으로 검증되었다.¹⁵⁾ 또한 외국과 다르게 본 연구의 대상약물인 코데인 함유제는 모두 의사의 처방이 필요한 전문의약품으로 심평원자료에 기록되어 있어, 약물노출을 비교적 정확하게 측정할 수 있었다. 본 연구에서 금기처방을 정의하는 연령변수 또한 우리나라는 주민등록번호제도를 가지고 있어, 연령에 관한 정보가 정확하게 기록되어 있어, 처방시점의 정확한 연령에 관하여 산출이 가능하였다. 반면, 본 연구의 한계점으로 본 연구의 대상약물인 코데인이 용법상 응급의학과 등에서 비급역로 처방될 가능성을 염두에 두어야 한다. 12세 미만 소아환자가 응급실을 더 다 빈도로 이용할 것이라고 가정한다면, 본 연구에서 12세 미만

의 코데인 처방률이 실제 값보다 낮게 추정될 가능성을 무시할 수 없을 것이다.

여러 문헌결과 및 가이드라인을 종합적으로 판단하였을 때, 코데인의 소아사용은 약물사용으로 인한 효과보다 위험성이 더 큰 것으로 보여지며, 12세 미만 소아사용을 자제하도록 해야 할 것이다. 본 연구결과를 통해 12세 미만 소아에서 코데인의 빈번한 사용을 확인하였고, 특히 외래, 일차의료기관에서 진해 목적의 코데인 사용을 줄이기 위한 노력이 요구될 것이다.

결 론

본 연구에서는 2011년 심평원 표본자료를 이용하여 코데인이 12세 미만 소아에서 처방되는 현황을 입원 및 외래로 구분하여 확인하였다. 외래환자에서 12세 미만 코데인 처방률이 12%로 상당히 높게 나타났고, 대부분 처방건이 1차 의료기관에서 발행된 것으로 나타났으며, 진단명 분석결과, 코데인이 12세 미만 소아에게 진해 목적으로 사용되는 것을 알 수 있었다. 코데인이 오랫동안 소아에게 사용되어 온 약물이기는 하나, 최근의 중대한 안전성정보에 근거하여 12세 미만 소아에서 코데인 처방을 줄이기 위한 지역사회 및 국가차원의 노력이 요구된다.

참고문헌

1. Madadi P, Koren G. Pharmacogenetic insights into codeine analgesia: implications to pediatric codeine use. *Pharmacogenomics* 2008;9(9):1267-84.
2. D.G. Williams, D.J. Hatch, R.F. Howard. Codeine phosphate in paediatric medicine. *Br J Anaesth* 2001;86(3):413-21.
3. Takahama K, Shirasaki T. Central and peripheral mechanisms of narcotic antitussives: codeine-sensitive and -resistant coughs. *Cough* 2007; 3:8. (Published online 2007 Jul 9. doi: 10.1186/1745-9974-3-8).
4. World Health Organization. *Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children* Geneva: World Health Organization; 1998.
5. Tremlett M, Anderson BJ, A. W. Pro-con debate: is codeine a drug that still has a useful role in pediatric practice? *Paediatr Anaesth* 2010; 20(2):183-94.
6. de Lima J, Lloyd-Thomas AR, Howard RF, Sumner E, TM. Q. Infant and neonatal pain: anaesthetists' perceptions and prescribing patterns. *BMJ* 1996;313(7060):787.
7. Neubert A, Verhamme K, Murray ML, *et al.* The prescribing of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in paediatric primary care in the UK, Italy and the Netherlands. *Pharmacol Res* 2010; 62(3):243-8.
8. Matthys H Fau - Bleicher B, Bleicher B Fau - Bleicher U, Bleicher U. Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J Int Med Res* 1983;11(2):92-100.
9. Ciszkowski C, Madadi P, Phillips MS, *et al.* Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death. *N Engl J Med* 2009;361(8):827-8.

10. Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, *et al.* More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. *Pediatrics* 2012; 129(5):1343-7.
11. World Health Organization. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses 2012. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241548120_Guidelines.pdf. (accessed on Mar 11, 2015).
12. European Medicines Agency. Restrictions on use of codeine for pain relief in children - CMDh endorses PRAC recommendation. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine-containing_medicines/human_referral_prac_000008.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f. (accessed on Feb 11, 2015).
13. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Codeine for analgesia: restricted use in children because of reports of morphine toxicity. Available at: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/codeine-for-analgesia-restricted-use-in-children-because-of-reports-of-morphine-toxicity>. (accessed on Feb 11, 2015).
14. Health Canada. Health Canada's review recommends codeine only be used in patients aged 12 and over 2013. Available at: <http://healthy Canadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/33915a-eng.php>. (accessed on Mar 11, 2015).
15. Kim LG, Kim JA, Kim SH. A guide for the utilization of Health Insurance Review and Assessment Service National Patient Samples. *Epidemiol Health* 2014;36: e2014008. (Published online 2014 Jul 30. doi: <http://dx.doi.org/10.4178/epih/e2014008>).
16. American Academy of Pediatrics. Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children. *American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Pediatrics* 1997;99(6):918-20.
17. Friedrichsdorf SJ, Nugent AP, Strobl AQ. Codeine-associated pediatric deaths despite using recommended dosing guidelines: three case reports. *J Opioid Manag* 2013;9(2):151-5.
18. Geneva: World Health Organization. WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee.). 2012.
19. Kaiser SV, Asteria-Penalosa R, Vittinghoff E, *et al.* National patterns of codeine prescriptions for children in the emergency department. *Pediatrics* 2014;133(5):1139-47.
20. Lasky T, Ernst FR, Greenspan J, *et al.* Estimating pediatric inpatient medication use in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20(1):76-82.
21. World Health Organization. Dept. of Child and Adolescent Health and Development. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory in young children. 2001.
22. J C de Jongste, Shields MD. Cough^o2: Chronic cough in children. *Thorax* 2003;58:998-1003.
23. Bolser DC, Davenport PW. Codeine and cough: an ineffective gold standard. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7(1):32-6.
24. Goldman RD. Codeine for acute cough in children. *Can Fam Physician* 2010;56(12):1293-4.
25. Kelley LK, Allen PJ. Managing acute cough in children: evidence-based guidelines. *Pediatr Nurs* 2007;33(6):515-24.
26. R Jhaj VB, R Uppal, S Lekha, *et al.* Use of cold medications for upper respiratory tract infections in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10:323-7.
27. Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3. (Published online 2014 Mar 10. doi: DOI: 10.1002/14651858.CD006088.pub4).
28. Sen EF, Verhamme KM, Felisi M, *et al.* Effects of safety warnings on prescription rates of cough and cold medicines in children below 2 years of age. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71(6):943-50.
29. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):260S-83S.