

약물과민증 예방을 위한 처방전달 시스템 전산 프로그램의 이용

울산대학교 의과대학 서울아산병원 알레르기내과, CPI팀¹

김윤이·조유숙·김태범·이태훈·이재천·고수진·박수길¹·이순교¹·김철규¹·유 빈·문희범

Use of Network-based Surveillance System for Filtering Drug Hypersensitivity Information in the Order Communication System

Youn Yee Kim, You Sook Cho, Tae-Bum Kim, Tae-Hoon Lee, Jaechun Lee, Su Jin Koh, Su-Kil Park¹, Sun-Gyo Lee¹, Chul-Gyu Kim¹, Bin Yoo and Hee-Bom Moon

Division of Allergy, Department of Medicine and ¹CPI (Clinical Performance Improvement), Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Drug hypersensitivity is difficult to predict, although it commonly occurs in medical practice. It can be prevented by avoidance of re-administration of causative drugs through a complete search for individual history of drug allergy.

Objective: To investigate the epidemiological feature of drug hypersensitivity reported to the order communication system (OCS) and to evaluate the efficacy of a preventive program.

Method: We developed computer-based surveillance system for drug hypersensitivity, ie. drug allergy and idiosyncrasy. Informations on the occurrence and patient's history of drug hypersensitivity reactions, including symptoms, signs and the presumably causative drugs were inputted into OCS by doctors and nurses at Asan Medical Center from April through July of 2003. These informations were transferred to allergy specialists, and after their review, were automatically

noticed on every prescribing process for the patients in the OCS.

Result: Previous history of drug hypersensitivity was reported in 0.23% (48/20,525) of inpatients and 3.22% (61/1,892) of Allergy Clinic outpatients. The occurrence of drug hypersensitivity reactions was reported in 54 patients during the 4 months of monitoring thus the estimated incidence was 789/100,000 inpatients per year. Among them, past medical histories of drug hypersensitivity to the same causative drugs were identified retrospectively in 8 patients. Major causative drugs were antibiotics and radiocontrast dyes.

Conclusion: For preventing the recurrence of drug hypersensitivity reaction, it is necessary to develop a mandatory computer program to register the patient's history of drug hypersensitivity in the OCS. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2005;25:23-6)

Key words: Drug hypersensitivity, Anaphylaxis, Allergy

서 론

약물이상반응(adverse drug reaction)은 예방, 진단 또는 치료의 목적으로 사용한 약물이 사전에 기대하지 않았던 반응을 일으키는 것으로 약물의 종류 및 사용량이 증가함에 따라 그 위험성도 커지고 있으며 이에 의한 사회경제적 비용도 증가할 것으로 예상된다. 면역학적 기전에 의한 약물 알레르기는 전체 약물이상반응의 3분의 1 정도를 차지하며,

비면역학적 기전에 의한 약물특이반응(idiosyncratic reaction) 또는 위알레르기반응(pseudoallergic reaction)과 임상적으로 구분하기 어렵다. 약물 알레르기와 특이반응을 통칭하는 약물과민증(drug hypersensitivity reaction)은 발생을 예측하기 어려우므로 재발을 방지하는 것이 최선이며, 이를 위해서는 환자의 약물 과거력을 철저히 조사하여 약물과민반응이 있었던 환자에게는 원인 약물 및 같은 종류의 반응을 일으킬 수 있는 약물을 다시 투여하지 않는 것이 가장 중요하다. 하지만 실제 임상 진료에서는 여러 가지 이유로 인해서 이와 같은 원칙이 잘 지켜지지 않는 경우가 드물지 않다.

최근 대형 의료기관에서는 처방전달시스템(order communication system, OCS)의 사용이 보편화되고 있다. 이러한 처방전달시스템상의 컴퓨터 프로그램을 통해 약물처방 시 특

책임저자 : 문희범, 서울시 송파구 풍납동 388-1
서울아산병원 알레르기내과, 우: 138-736
Tel: 02) 3010-3280, Fax: 02) 3010-6969
E-mail: hbmoon@amc.seoul.kr

접수: 2004년 8월 29일, 통과: 2004년 12월 8일

정 약물에 대한 과민증의 존재를 경고한다면 약물과민증 예방을 위한 효율적인 방법이 될 수 있을 것이다. 본 연구는 약물과민증 원인 약물의 재투여 방지를 위해 저자들이 자체 개발한 시범 프로그램의 사용 경험을 소개하고, 향후 더 효과적인 프로그램 운용을 위한 개선점을 찾아내기 위해 수행되었다. 또한, 입력된 정보를 토대로 약물과민증을 유발하는 원인 약물의 종류와 그 발현 양상을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2003년 4월 1일부터 7월 31일까지 서울아산병원에 입원 중인 환자와 알레르기 내과 외래를 방문한 환자들 중 약물과민증의 과거력이 있는 환자와 약물과민증이 발생한 환자의 정보를 자체 개발한 프로그램을 통해 입력하게 하였다. 환자정보 입력은 병동 주치의와 간호사, 외래 의사에 의해 수행되었다. 의심되는 약물의 상품명 혹은 성분명과 증상, 징후를 입력하도록 하였으며, 이를 알레르기 전문의사들이 검토하여 약물과민증의 유형과 원인 약물의 종류를 확인한 후 약물과민증 환자로 확정 등록하였다. 특히 현증 약물과민반응은 의뢰된 환자를 직접 진찰한 뒤 약물과민증 여부를 확인하였다. IgE 매개성 및 기타 면역학적 기전이 의심되는 약물알레르기와 위알레르기반응, 특이반응을 약물과민증으로 정의하였다. 확정 등록된 정보는 각 환자의 약물 처방 입력 시에 약물과민증 경고 대화상자(drug hypersensitivity warning pop-up table)로 나타나도록 하였다(Fig. 1).

모니터링 기간 후에 입원 환자와 외래 환자별로 약물과민증의 빈도와 임상상, 재발 사례, 원인 약물의 종류, 약물별 투여건수 대비 발생률 등을 분석하였다.

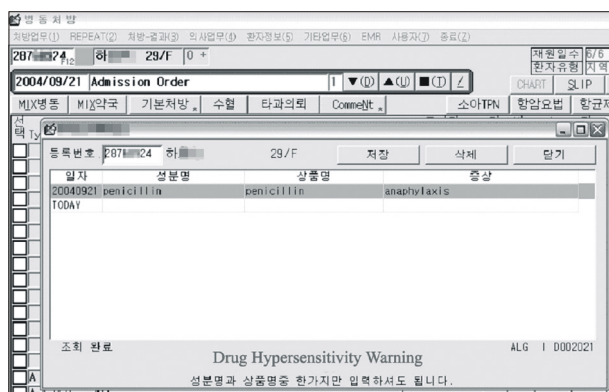


Fig. 1. Drug hypersensitivity warning pop-up table at starting order communicating system (OCS).

결 과

연구기간 동안 입원 환자 20,564명 중 102명(0.5%)이 약물과민증이 있는 환자로 등록되었으며, 과거력이 있는 것으로 등록된 환자가 48명(47%), 입원 중 약물과민증이 현증으로 발생하였던 환자가 54명(53%)이었다. 입원 중 약물과민증이 발생하였던 환자 중 10명에서 사후 문진상 약물과민증의 과거력이 확인되었으며, 이 중 과거력상 의심되었던 원인 약물을 다시 투여하여 약물과민증이 발생한 경우가 8명으로, 입원 중 약물과민증의 현증이 발생한 환자의 15% (8명/54명)를 차지하였다.

입원 중 발생한 약물과민증의 원인약물은 항균제가 24예(44%), 혈관조영제가 16예(30%), 항암제가 5예(9%), 비스테로이드성 진통소염제가 3예(5%), 항전간제가 2예(4%), 기타가 4예(7%) 순이었다(Fig. 2A). 모니터링 기간 중 약물별 투여건수 대비 발생률은 혈관조영제가 0.27%, 항전간제가 0.17%, 항암제가 0.13%, 항균제가 0.11%, 비스테로이드성 진통소염제가 0.02% 순이었다(Table 1). 항균제 중에서는 erythromycin, vancomycin, 페니실린계, 세팔로스포린 순이었다. 임상증상은 피부증상이 30예(56%)로 가장 흔했고, 아나필락시스가 15예(28%), 약열이 6예(11%), 기타가 3예(6%) 순이었다(Table 2). 피부증상은 급성 두드러기 및 혈관부종이 16예(53%), 반점상 구진성 발진(maculopapular rash)이 7예(13%), 고정약진과 다형홍반이 각각 1예(3%) 순으로 발생하였다(Table 2). 특히 심각한 피부증상인 박탈성 피부염(exfoliative dermatitis)이 2예(6%), 스티븐슨 증후군(Stevens-Johnson Syndrome)이 1예(6%), 독성 표피 괴사 융해증(toxic epidermal necrolysis)이 1예, 과민반응 증후군(hypersensitivity Syndrome)이 1예씩 발생하였으며, 각각의 원인 약물은 ampicillin/sulbactam과 cefazolin, lamotrigine, phenytoin, allopurinol이었다. 이 기간 중 약물과민증으로 인해 사망한 환자는 없었다.

동일 기간 동안 알레르기내과를 방문한 외래환자 1,892명

Table 1. Occurrence of drug hypersensitivity per medication according to causative drugs among inpatients

Causative drugs	Occurrence of drug hypersensitivity per medications (%)
Radio-contrast dyes	0.27
Anti-convulsants	0.17
Anticancer drugs	0.13
Antibiotics	0.11
NSAIDs	0.02

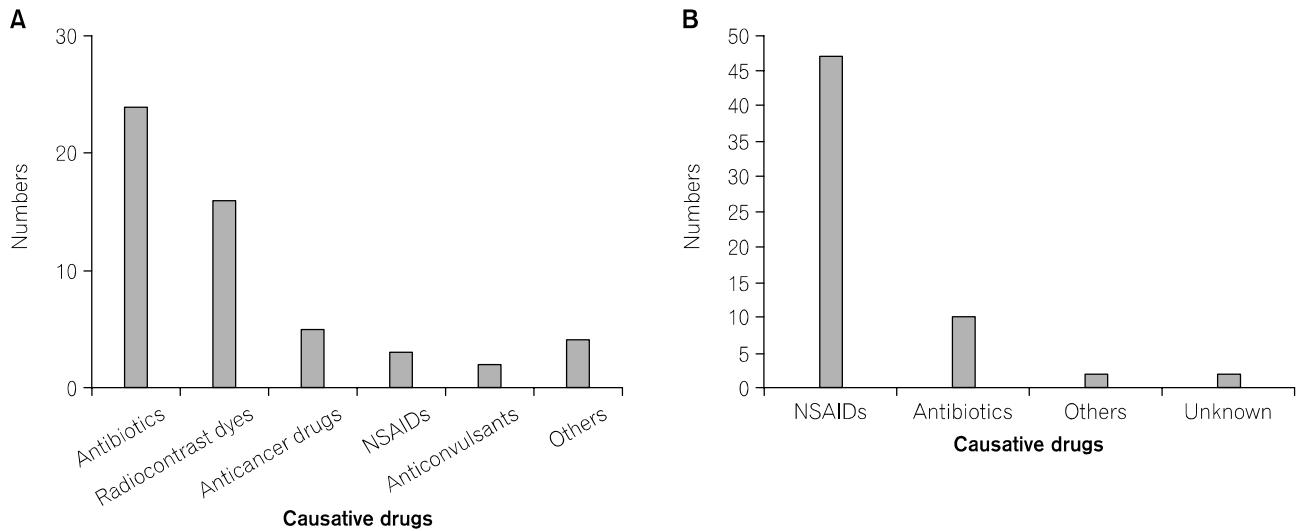


Fig. 2. Causative drugs of the drug hypersensitivity among inpatients (A) and outpatients (B).

Table 2. Clinical manifestations of the drug hypersensitivity among inpatients and outpatients

Clinical manifestations	Inpatients (n=54)	Outpatients (n=61)
Skin manifestations	30	13
Urticaria/angioedema	16	11
Maculopapular rash	7	0
Exfoliative dermatitis	2	0
SJS/TEN	2	0
Fixed drug eruption	1	2
Other skin manifestations	2	0
Anaphylaxis	15	19
Drug fever	6	0
Bronchospasm	0	25
Others	3	4

SJS/TEN = Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis.

중 61명(3.2%)에서 약물과민증의 병력이 확인되었다. 원인 약물로는 비스테로이드성 진통소염제가 47명(77%), 항균제가 10명(16%), 기타와 미상이 각각 2명(3%)이었고(Fig. 2B), 임상 증상으로는 기도 수축이 25명(41%), 아나필락시스가 19명(31%), 피부 증상이 13명(21%), 기타 4명(7%)이었다. 피부 증상은 급성 두드러기 및 혈관부종이 11명, 고정약진이 2명이었다(Table 2).

고 찰

본 연구에서 입력된 자료를 근거로 한 약물과민증의 유병률은 입원환자에서 0.5%로 조사되었다. 이는 과거의 보

고들¹⁻⁵⁾에서 약물이상반응이 입원 환자의 10~15%까지 발생하고 그 중 3분의 1 정도가 면역학적 기전에 의한 것으로 보고⁶⁾된 것이나, 약물과민증으로 인한 피부 및 전신 증상이 1,000회 입원당 4.2회 발생한다는 보고⁷⁾에 비교하면 낮은 것이다. 본 연구에서 유병률이 낮게 나타난 것은 약물과민증의 중요성에 대한 의료진의 이해 부족이 중요한 원인일 것으로 생각된다. 본원에서 개발해 사용 중인 약물과민증 등록 프로그램은 의사, 간호사 등 의료진이 환자의 약물과민증의 과거력과 입원 중의 발생을 조사하여 자발적으로 입력하도록 고안되어 있다. 따라서 일부 의료진에서 약물과민증의 과거력과 정보공유의 중요성에 대한 이해 부족으로 인해 실제 환자 등록이 상당수 누락된 것으로 추정된다. 입원기간에 약물과민증이 발생하였던 환자 54명 중 8명이 과거력상의 동일약물에 의해 약물과민증이 발생하였던 점도 과거력에 대한 문진이 철저히 이루어지지 않았을 가능성을 뒷받침한다. 특히 투약에 대한 책임과 권한을 지닌 의사들의 참여도가 부족하였다. 저자들은 2002년 6월부터 10월까지 약물과민증 등록 프로그램을 사전 시험(preliminary test)하였으며, 당시 환자의 약물 과민증에 대한 정보의 입력은 약 70%가 간호사에 의해 이루어졌던 것으로 분석되었다. 이와 같은 의사들의 참여 부족으로 인해 약물과민증에 대한 부정확한 입력과 입력 누락이 발생하는 것으로 판단하여, 이후 의사와 간호사를 대상으로 약물과민증과 약물과민증 등록 프로그램의 사용법에 대한 교육 및 홍보를 반복적으로 실시하였으며, 일단 담당 의료진이 의심되는 약물이상반응을 모두 입력하게 한 후 알레르기내과에서 확진하도록 프로그램을 교정하였다. 그러나 이번 연구기간 동안에도 입원환자의 약물과민증 입력에 있어 담당 의사의

역할은 여전히 제한적이었다. 이는 추후 약물과민증 등록 프로그램을 유지하고 개선하는 데 있어 의사들의 직접 참여를 최대화할 수 있는, 강제적이고 구체적인 방안을 제시해야만 효과적인 운용이 가능할 것임을 보여주고 있다.

약물과민증의 임상 증상은 입원 환자에서 피부증상이 가장 많았으며, 외래환자에서는 기관지경련이 가장 많은 것으로 조사되었다. 이는 외래환자의 경우 기관지천식 환자가 주요 환자군인 알레르기내과를 대상으로 조사하였다는 특수성 때문인 것으로 생각한다. 다른 연구자의 보고^{8,9)}와는 달리 이번 연구에서는 약물에 의한 아나필락시스의 빈도가 높게 조사되었는데, 이는 상대적으로 경한 증상의 약물과민증에서 상당수 보고가 누락된 반면, 아나필락시스와 같은 중증의 증상은 누락 없이 입력되어 결과적으로 아나필락시스의 발생비율이 증가되었을 가능성이 큰 것으로 판단된다. 또 기존의 연구결과와 달리 이번 연구에서는 피부 증상 중 반점상 구진성 발진(maculopapular rash)보다 급성 두드러기 및 혈관 부종이 더 흔한 것으로 분석되었다. 이는 아나필락시스와 마찬가지로 반점상 구진성 발진에 비해 급성 두드러기와 혈관 부종이 좀더 적극적으로 보고되었을 가능성이 크다. 따라서 프로그램에 입력된 자료를 바탕으로 하여 약물과민증의 임상양상에 대한 정보를 얻기 위해서는 정확한 정보의 입력이 전제되어야 할 것이며, 이를 위해서 의료진에 대한 적극적인 교육과 프로그램의 개선이 요구된다.

원인 약물로는 입원 환자의 경우 기존의 보고^{1,3,4)}와 마찬가지로 항균제가 가장 많았으며, 다음으로 혈관조영제의 순이었다. 그러나, 투여건수 대비 발생률(백분율, 발생예/투여건수)은 혈관조영제가 0.27%로 가장 높았다. 이러한 결과는 혈관조영제가 소염진통제나 항균제와 비교해 투여건수는 적은 반면, 즉각적인 약물과민증을 보임으로써 의료진의 주의를 쉽게 끌었기 때문으로 해석할 수 있다. 알레르기내과를 방문한 외래환자에서는 비스테로이드성 진통소염제가 가장 흔한 원인약물이었는데, 이는 천식이나 비염 등의 알레르기질환과 비스테로이드성 진통소염제 과민증 사이에 밀접한 관련이 있다는 것이 주된 이유일 것이다.

통합의료시스템을 이용하여 약물과민증의 과거력을 가진 환자를 사전에 경고하는 프로그램의 운용은 예측 가능한 약물과민증 발생을 사전에 차단하고, 나아가 이로 인한 의료사고의 발생을 줄여줄 것으로 기대된다. 그러나 앞에서 언급한 바와 같이 효율적인 시스템 사용의 가장 큰 장애는 입력 누락과 부정확한 정보 입력이었다. 이를 최소화하기 위해서는 의료인에 대한 교육과 전산 시스템에 대한 홍

보가 중요하며, 더불어 약물과민증에 대한 입력이 강제화, 필수화되는 프로그램을 개발하는 것이 중요할 것으로 생각한다.

결 론

약물과민증은 발생을 예측하기 어려우므로 과거력을 철저히 조사하여 재발을 방지하는 것이 중요하다. 저자들이 사용한 프로그램의 가장 큰 문제점은 의료진의 이해부족으로 인한 입력 누락이었으며, 이를 해결하기 위해서는 약물과민증의 과거력을 입력하지 않으면 OCS상 약물처방을 할 수 없게 하는 의무적인 프로그램과 원인 약물 및 유사 기전으로 약물과민반응을 유발할 수 있는 약제의 처방이 불가능하도록 하는 프로그램의 개발이 필요할 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive patients, 1975 to 1982. *J Am Med Assoc* 1986;256:3358-63
- 2) Classen DC, Pestonik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospitalized patients. *J Am Med Assoc* 1991;266:2847-51
- 3) Rademaker M, Oakley A, Duffill MB. Cutaneous adverse drug reactions in a hospital setting. *N Z Med J* 1995;108:165-6
- 4) Hunziker T, Kunzi UP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigne R. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy* 1997;52:388-93
- 5) Sharma VK, Sethuraman G, Kumar B. Cutaneous adverse drug reactions: clinical pattern and causative agents-a 6 year series from Chandigarh, India. *J Postgrad Med* 2001;47:95-9
- 6) Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:305-10
- 7) Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *J Am Med Assoc* 1998;279:1200-5
- 8) Bernard YH T, Khai-Pang L, Chwee-Ying T, Hiok-Hee C. Drug allergy in a general hospital: results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:342-7
- 9) Porter J, Jick H. Boston Collaborative Drug Surveillance Programs: drug induced anaphylaxis, convulsions, deafness, and extrapyramidal symptoms. *Lancet* 1977;1:587