



암 환자에서의 자발적 보고자료를 통해 수집된 약물유해반응 분석

고신대학교 의과대학 내과학교실

전해수 · 김희규 · 최길순

The Characteristics of Adverse Drug Reactions in Cancer Patients: An Analysis of Spontaneously Reported Cases

Hae-Soo Jeon, Hee-Kyoo Kim, and Gil-Soon Choi

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Background/Aims: Although the number of domestic adverse drug reactions (ADRs) reported in Korea is rapidly increasing, the analysis of ADRs in cancer patients remains limited. We sought to investigate the clinical features of ADRs in cancer patients.

Methods: ADR data were collected from a spontaneous reporting system at single university hospital, between July 2010 and June 2015. ADR cases assessed to be “unlikely” or “unclassifiable” as per the criteria of the World Health Organization-Uppsala Monitoring Center were excluded. Additional medical information was retrospectively collected from chart reviews, and clinical features of ADRs were analyzed.

Results: In total, 1,455 cases were reported. Of these, 822 ADRs (52.1%) were observed in cancer patients. The mean age of cancer patients was 60.8 years (range, 17–90 years), and 45.9% were male. The most prevalent clinical features were gastrointestinal abnormalities (32.6%), such as nausea and vomiting, followed by skin (28.5%) and neurologic manifestations (26.0%). Fifty-one (6.2%) and 296 cases (36.0%) were classified as severe and moderate, respectively. The most common causative agents were parenteral nutrition (PN) supplements (40.4%), followed by antibiotics (17.8%), analgesics (16.7%), iodinated contrast media (ICM, 10.6%), and vitamins (3.9%). Antineoplastic agents were responsible for 2.9% of cases. PN supplements were commonly associated with severe reactions.

Conclusion: Although it is well known that antibiotics, ICM, and analgesics induce ADRs, PN supplements, vitamins, and antineoplastic agents should also be considered as common causes of ADRs in cancer patients. Further investigation and monitoring to determine the causality associated with these agents is required. (Korean J Med 2020;95:104-113)

Keywords: Drug-related side effects and adverse reactions; Cancer

Received: 2019. 4. 25

Revised: 2019. 6. 27

Accepted: 2019. 8. 2

Correspondence to Gil-Soon Choi, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea

Tel: +82-51-990-6152, Fax: +82-51-990-3145, E-mail: soonichoi@gmail.com

Copyright © 2020 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

약물유해반응은 의약품 등을 정상적으로 투여하거나 사용함으로 발생한 유해하고도 의도되지 않은 반응을 말한다[1]. 약물은 진단과 치료에 있어 핵심적인 역할을 하는 것으로, 약물유해반응은 약제의 효과만큼이나 환자 진료에 심각한 영향을 미친다. 즉, 환자 개개인의 신체 및 정신적 손상을 초래할뿐만 아니라 유해반응에 대한 추가 치료와 입원 기간을 연장시킴으로 인해 의료 비용을 증가시킨다[2-5]. 그 결과 약물유해반응을 조기 발견하고 효과적으로 예방하고자 하는 움직임이 있어 왔으며, 국내에서도 1985년 ‘의약품 등 안전성 정보처리 규정’을 제정하였고, 이후 활발하게 약물감시제도가 시행되고 있다[1]. 이를 바탕으로 데이터베이스가 구축되었으며, 약물유해반응과 관련하여 평가 지표를 재분석하거나, 단일 의료기관에서 보고된 자료를 분석하거나, 특정 약물이나 연령에 따라 약물유해반응 양상을 분석하는 등 다양한 접근 방법으로 약물유해반응 연구가 진행되고 있다.

최근 평균 수명의 연장으로 인한 노령 인구의 증가, 식습관을 비롯한 생활 양식, 환경 등의 변화로 암 환자가 급격히 증가하고 있다. 국가암정보센터에 따르면, 암 발생률은 2016년 우리나라 국민 223명당 1명, 65세 이상의 노인에서는 64명당 1명인 것으로 나타났다[6]. 암 환자의 경우 항암제를 비롯하여 통증 감소 및 삶의 질 개선을 위해 다양한 약물 치료가 이루어지고 있다. 또한 암 진행 상태를 평가하기 위해 조영제를 사용한 검사에 반복적으로 노출되고 있어 이들과 관련된 약물유해반응이 발생할 위험성이 높다. 게다가 암 환자의 경우 노인의 빈도가 높은 것으로 알려져 있다. 노인은 약물의 분포와 약동학적 반응이 임상적으로 달라 약물과 관련한 여러 문제점이 야기될 위험성이 높으며 실제 약물유해반응이 노인에게서 더 많이 보고되고 있다[7-9]. 따라서 암 환자에서 약물유해반응의 위험도가 매우 높을 것으로 추측되나, 항암제와 연관된 약물유해반응에 대한 연구가 일부 있을 뿐[10], 암 환자에서 발생하는 약물유해반응에 대한 전반적인 분석 자료는 보고된 바가 거의 없다.

본 연구자는 지역 기반의 일개 대학병원에서 수년간 자발적 보고 시스템을 통해 보고된 약물유해반응 중 암 환자에서 발생된 약물유해반응의 양상을 분석하여 향후 암 환자에서 발생하는 약물유해반응에 대한 기본 자료로 활용하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

이 연구는 고신대학교 복음병원의 기관윤리심의위원회의 승인을 받은 연구계획서에 따라 진행되었으며, 후향적 자료 분석으로 서면 동의는 받지 않았다(IRB No. 2016-01-013).

연구 대상

본 연구는 2010년 7월부터 2015년 6월까지 고신대학교 복음병원에서 원내 전자의무기록의 자발적 약물유해반응 보고 시스템을 통해 보고된 사례 중 진단명을 기준으로 암 환자와 암 환자가 아닌 환자들(비-암 환자)로 분류하여 분석을 진행하였다. 동일한 환자에서 서로 다른 시기에 두 건 이상의 약물유해반응이 발생한 경우는 별도의 약물유해반응으로 분석하였다.

분석 방법

약물유해반응 보고 건에 대해 기저 질환, 원인으로 의심되는 약물, 임상 양상 등을 후향적으로 분석하였다. 약물과 유해반응 간의 인과성은 전문가에 의해 평가되었고, World Health Organization-Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC) 인과성 평가 지표를 사용하여 확실함(certain), 가능성 높음(probable or likely), 가능성 있음(possible), 가능성 적음(unlikely), 평가 또는 분류 불가(unassessable or unclassifiable)로 분류하였다[11]. 연구자들은 WHO-UMC 지표를 적용하여 ‘가능성 적음’과 ‘평가/분류 불가’로 판정된 사례는 분석에서 제외하였다.

약물유해반응의 증상은 계통별로 전신 증상(발열, 식욕감퇴, 전신부종, 전신 쇠약감 등), 두경부 증상(시력장애, 안압상승, 청력장애, 미각장애, 구갈 등), 호흡기 증상(기침, 호흡곤란, 폐부종), 심혈관 증상(빈맥, 서맥, 저혈압, 흉부통증 등), 위장관 증상(오심, 구토, 복통, 설사, 변비, 소화불량, 속쓰림 등), 간 및 담도계 증상(간염, 빌리루빈 증가 등), 피부반응(가려움증, 두드러기, 발진, 수포, 탈모 등), 근골격계 증상(관절통, 근육통, 골다공증 등), 신장계 이상(단백뇨, 혈뇨, 소변량 감소, 크레아티닌 증가 등), 신경학적 이상(두통, 어지럼증, 기억력 장애, 손발 저림/떨림, 이상 운동 등), 정신과적 이상(불안, 섬망, 행동과다 등), 혈액계 이상(백혈구 감소, 빈혈, 혈소판 감소 등), 기타(배뇨장애, 생리불순, 성기능 장애 등)로 구분하였다.

Table 1. Baseline characteristics of cases included in this analysis

	Patients with cancer			Patients without cancer (total n = 633)
	Total (n = 822)	Mild and moderate cases (n = 771)	Severe cases (n = 51)	
Age (years) ^a				
11–20	1 (0.1)	1 (0.1)	0	31 (4.9)
21–30	11 (1.3)	11 (1.4)	0	58 (9.2)
31–40	34 (4.1)	31 (4.0)	3 (5.9)	65 (10.3)
41–50	104 (12.7)	98 (12.7)	5 (9.8)	116 (18.3)
51–60	255 (31.0)	243 (31.5)	12 (23.5)	157 (24.8)
61–70	220 (26.8)	205 (26.6)	15 (29.4)	116 (18.3)
71–80	165 (20.1)	152 (19.7)	14 (27.5)	80 (12.6)
≥81	32 (3.9)	30 (3.9)	2 (3.9)	10 (1.61)
Gender (M/F)	377 (45.9)/445	354 (45.9)/417	28 (54.9)/23	273 (43.1)/360
BMI (kg/m ²)	22.50 ± 4.32	22.48 ± 4.34	22.61 ± 3.83	21.94 ± 6.67
Causative drugs ^{a,b}				
Parenteral nutrition supplements	332 (40.4)	322 (41.8)	10 (19.6)	39 (6.2)
Amino-acid	100 (12.2)	99 (12.8)	1 (2.0)	15 (2.4)
Lipid	230 (28.0)	221 (28.7)	9 (17.6)	23 (3.6)
TPN	2 (0.2)	2 (0.3)	0	1 (0.2)
Vitamins	32 (3.9)	30 (3.9)	2 (3.9)	39 (6.2)
Multi-vitamins	22 (2.7)	22 (2.9)	1 (2.0)	26 (4.1)
Vitamin B or C	6 (0.7)	6 (0.9)	0	3 (0.5)
Vitamin K	4 (0.5)	4 (0.5)	1(2.0)	10 (1.6)
Antibiotics	143 (17.4)	134 (17.4)	9 (17.6)	231 (36.5)
Penicillins	7 (0.9)	7 (0.9)	1 (2.0)	17 (2.7)
Natural penicillin	0	0	0	1
Aminopenicillins	3	3	0	5
Extended spectrum penicillins	4	3	1	11
Cephalosporins	104 (12.7)	96 (12.5)	8 (15.6)	119 (18.8)
Quinolones	27 (3.3)	27 (3.5)	0	75 (11.8)
Ciprofloxacin	20	20	0	59
Levofloxacin	6	6	0	14
Moxifloxacin	1	1	0	2
Aminoglycosides	1 (0.1)	1 (0.1)	0	4 (0.6)
Aztreonam	1 (0.1)	1 (0.1)	0	4 (0.6)
Vancomycin	0	0	0	3 (0.5)
Metronidazole	3 (0.4)	3 (0.4)	0	7 (1.1)
Clindamycin	0	0	0	2 (0.3)
Anti-fungal agents	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Anti-tuberculosis agents	0	0	0	8 (1.3)
Analgesics	137 (16.7)	127 (16.7)	10 (19.6)	156 (24.7)
NSAIDs	13 (1.6)	11 (1.4)	2 (3.9)	31 (4.9)
Paracetamol	4 (0.5)	4 (0.5)	0	1 (0.2)
Tramadol	100 (12.2)	95 (12.3)	5 (9.8)	102 (16.1)
Acetaminophen	2 (0.2)	2 (0.3)	0	0
Tramadol + acetaminophen	5 (0.6)	5 (0.6)	0	1 (0.2)
Opioids	13 (1.6)	10 (1.3)	3 (5.9)	15 (2.4)

Table 1. Continued

	Patients with cancer			Patients without cancer (total n = 633)
	Total (n = 822)	Mild and moderate cases (n = 771)	Severe cases (n = 51)	
Anti-neoplastic agents	20 (2.4)	13 (1.7)	7 (13.7)	0
Paclitaxel	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (2.0)	0
Oxaliplatin	11 (1.3)	8 (1.1)	3 (5.9)	0
Cisplatin	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (3.9)	0
Carboplatin	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Irinotecan	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Cyclophosphamide	1 (0.1)	0	1 (2.0)	0
Thalidomide	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Biologics	4 (0.5)	3 (0.4)	1 (2.0)	4 (0.6)
Iodinated contrast media	87 (10.6)	80 (10.4)	7 (11.8)	85 (13.4)
Gadolinium contrast media	3 (0.4)	2 (0.3)	1 (2.0)	7 (1.1)
Corticosteroids	2 (0.2)	2 (0.3)	0	2 (0.3)
GI medication	37 (4.5)	33 (4.3)	4 (7.8)	30 (4.7)
Anti-emetics	25 (3.0)	23 (3.0)	2 (3.9)	16 (2.5)
H2 blocker	2 (0.2)	2 (0.3)	0	1 (0.2)
PPI	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (2.0)	4 (0.6)
Laxatives	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.3)
Anti-spasmodic	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Digestant	2 (0.2)	2 (0.3)	0	1 (0.2)
Other: gabexatemesilate	4 (0.5)	3 (0.4)	1 (2.0)	6 (0.9)
Anti-hypertensive agents	1 (0.1)	1 (0.1)	0	6 (0.9)
CNS drug	8 (1.0)	8 (1.0)	0	3 (0.5)
Clotiazepam	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Zolpidem	2 (0.2)	2 (0.3)	0	3 (0.5)
Lorazepam	2 (0.2)	2 (0.3)	0	0
Midazolam	3 (0.4)	3 (0.4)	0	0
Anesthetics	1 (0.1)	1 (0.1)	0	4 (0.6)
Anti-histamine	1 (0.1)	1 (0.1)	0	3 (0.5)
Others	13 (1.6)	13 (1.7)	0	23 (3.6)
Admission route ^c				
Intravenous	767 (93.3)	719 (93.3)	48 (94.1)	554 (87.5)
Intramuscular	22 (2.7)	21 (2.7)	1 (2.0)	18 (2.8)
Subcutaneous	1 (0.1)	1 (0.1)	0	4 (0.6)
Oral	29 (3.5)	28 (3.6)	1 (2.0)	51 (8.1)
Patch	3 (0.4)	2 (0.3)	1 (2.0)	4 (0.6)
Inhalation	0	0	0	1 (0.2)
Eye drop	0	0	0	1 (0.2)

Values are presented as mean ± standard deviation or frequencies (%).

Statistical significance was evaluated by *t*-test or chi-squared test.

M, male; F, female; BMI, body mass index; TPN, total parenteral nutrition; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PPI, proton-pump inhibitor; CNS, central nervous system.

^a*p* < 0.001.

^b*p* < 0.001 (mild and moderate cases vs. severe cases).

^c*p* < 0.05 (cases in patients with cancer vs. cases in patients without cancer).

보고된 약물유해반응의 중증도는 보편적으로 사용되는 Hartwig 등[12]이 제안한 분류법에 따라 경증, 중등증, 중증 3가지로 분류하였다. 경증은 다른 치료제나 입원 연장 등의 절차가 필요 없는 경우, 중등증은 약물 치료 변경이나 특정 치료를 요하는 경우 또는 입원 기간이 최소 1일 이상 연장된 경우가 해당되며, 중증은 영구적인 손상으로 인해 생명을 위협할 가능성이 있거나 중환자실 등의 집중 치료가 필요한 경우로 정의된다. 이러한 약물유해반응 중증도 분류는 실제 약물유해반응 사례를 보고한 의료인의 의견과 환자병력을 토대로 하였다. 약물유해반응으로 보고된 사례의 원인 약물은 영문 성분명을 기준으로 분석하였으며, 복지부의 약제분류 코드를 기준으로 분류하였고, 약물 투약 경로가 함께 조사되었다.

통계 분석

기술통계를 사용하여 환자수 또는 건수 및 백분율로 표시하였으며, 필요한 경우 평균 $\pm$ 표준편차로 나타내었다. 그룹 간의 비교를 위해 Student *t*-test 및 카이 제곱검정을 이용하였

다. 통계 분석은 SPSS 20.0 프로그램(IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였다.

결 과

약물유해반응이 보고된 암 환자의 임상적 특징

전문가에 의한 인과관계 평가에서 ‘가능성 희박’과 ‘평가/분류 불가’를 제외하고 연구 기간 중 1,370명의 환자에서 총 1,455건이 보고되었다. 이 중 822건(52.1%)이 762명의 암 환자에서 보고된 사례였으며, 633건(47.9%)은 608명의 비-암 환자에서 보고된 사례였다. 환자당 약물유해반응 보고건수는 암 환자가 1.08건, 비-암 환자가 1.04건이었다. 암 환자에서 보고된 유해반응의 인과관계를 WHO-UMC의 평가 기준에 따라서 분류한 결과, 확실함은 13건(1.6%), 가능성 높음이 213건(25.9%), 가능성 있음이 596건(72.5%)이었다. 약물유해반응이 보고된 암 환자의 평균 연령은 60.86 ± 12.08 세로 비-암 환자의 51.73 ± 16.85 세에 비해 높았으며($p < 0.001$), 약 80%가 50세 이상에서 발생하였고 70세 이상이 24%를 차지

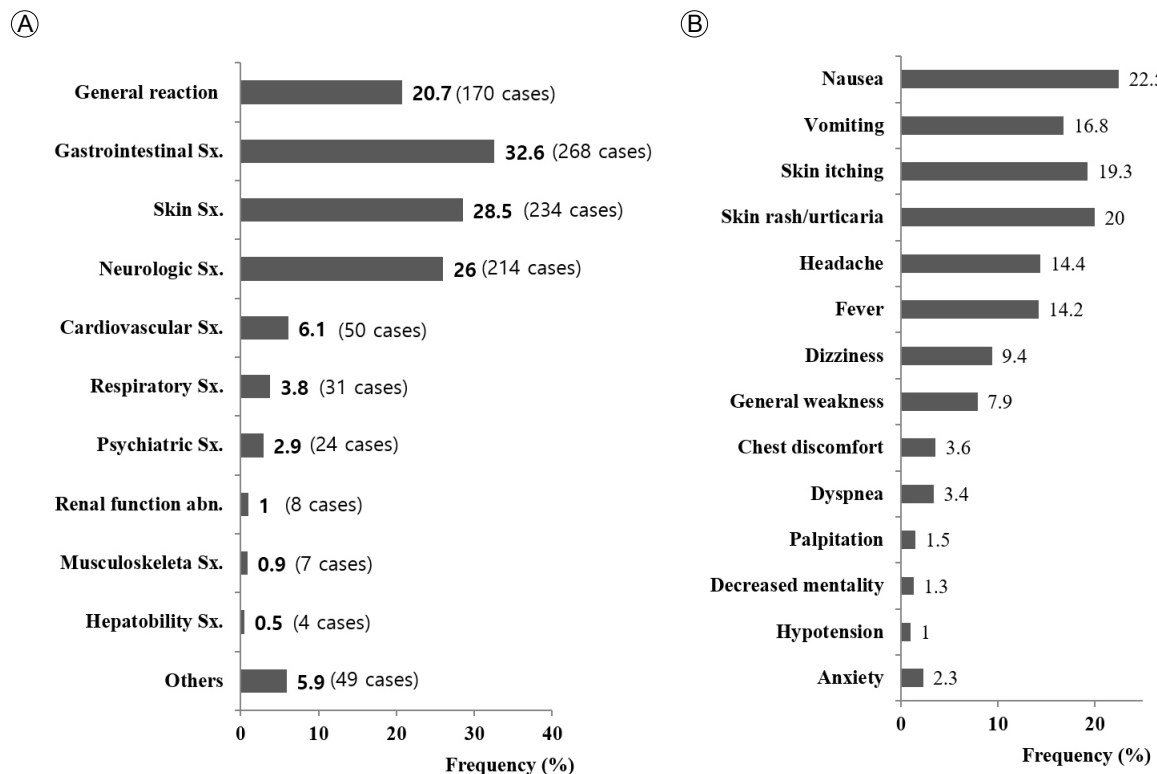


Figure 1. Clinical manifestations of adverse events in cancer patients, classified by (A) system organ classes and by (B) symptoms.

하였다. 유해반응 보고의 45.9% (377건)가 남성에서 보고되었으며, 암 환자와 비-암 환자 간 보고 사례 중 성별에 따른 유의한 차이는 없었다(Table 1). 약물유해반응이 보고된 암 환자의 기저 암 질환을 분석하였을 때, 위암이 35.9%, 대장암이 20.4%로 위장관계 암이 가장 많았으며, 폐암 9.4%, 갑상선암 6.1%, 난소/자궁암 5.7%, 유방암 5.2%, 간암 4.6%, 담도계암 2.9%, 식도암 2.8%, 췌장암 1.6%, 혈액암 1.5% 순이었으며 기타 암이 3.9%였다.

약물유해반응의 원인 약물 및 투약 경로

보고된 약물유해반응의 원인 약제에 대해 암 환자와 비-암 환자 간의 차이를 분석하였다(Table 1). 비-암 환자에서는 항생제와 진통제(tramadol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs [NSAIDs], and opioids)가 각각 36.5%, 24.7%로 가장 흔한 원인이었고 요오드화 조영제가 13.4%로 다음을 차지하였다. 반면, 암 환자에서는 주사영양제가 차지하는 비율이 40.4% (332건)로 가장 높았으며, 그 다음으로는 항생제(17.4%), 진통제(16.7%), 요오드화조영제(10.6%), 비타민제(3.9%), 항구토제(3.0%), 항암제(2.4%)로 비-암 환자와 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 특히, 진통제 중에서는 암 환자와 비-암 환자 두 군 다 tramadol의 비율이 매우 높았다.

원인 약물의 투약 경로를 분석하였을 때, 암 환자들에서는 정맥투여가 93.3%로 가장 많았으며, 경구투여가 3.5%, 근육주사가 2.7%, 피부 접촉을 통한 투여가 0.4%, 피하주사가

0.1%를 차지하였다(Table 1). 비-암 환자의 경우 정맥투여가 87.5%, 경구투여가 8.1%로 암 환자들에 비해 상대적으로 정맥투여 비율이 낮고 경구투여 비율이 높았다($p < 0.05$).

약물유해반응들의 임상 증상

약물유해반응의 임상 증상에 대해 계통별 분포를 조사하였을 때, 소화기 증상이 26건(32.6%), 피부 증상이 234건(28.5%), 신경계 증상이 214건(26.0%)으로 흔히 보고되었다. 다음으로 전신 증상이 170건(20.7%)으로 비교적 높은 빈도를 차지하였다(Fig. 1). 증상별로 분류하였을 때에는 구역(22.5%), 구토(16.8%), 피부 가려움증(19.3%), 피부발진/두드러기(20%)가 흔하게 나타난 임상 양상이었으며, 그 다음으로 두통(14.4%), 발열(14.2%), 어지럼증(9.4%) 등의 증상이 흔하였다(Fig. 1).

암 환자에서 중증의 약물유해반응

암 환자에서 보고된 약물유해반응들의 중증도를 분류해 보았을 때 경증은 475건(57.8%), 중등증은 296건(36%), 중증은 51건(6.2%)이었다. 중증의 유해반응 보고는 54.9%가 남자로, 경증 및 중등증에 비해 남성의 비율이 상대적으로 높은 경향을 보였으며, 61-70세가 33.3%, 71-80세가 29.4%, 81세 이상이 9.6%로 고령의 나이에 중증의 반응이 많이 발생하였다(Table 1). 환자의 기저 암 질환을 분석하였을 때, 위암이

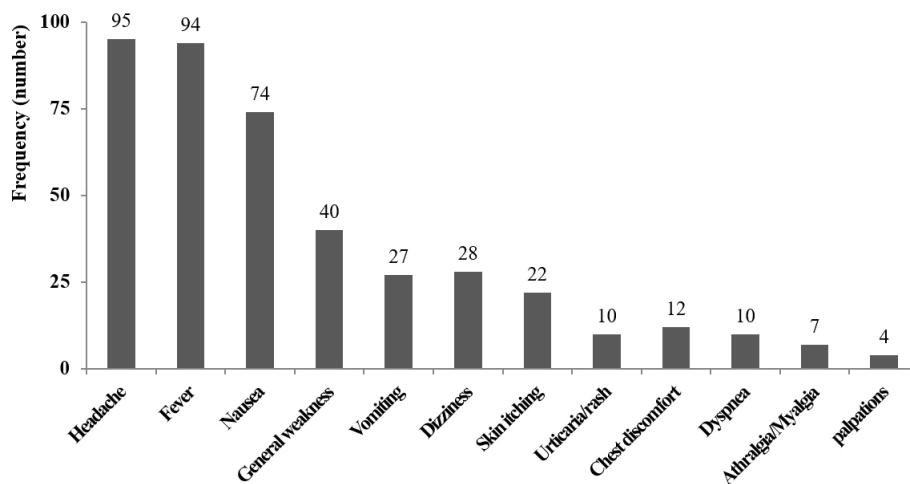


Figure 2. Clinical presentation of cancer patients with adverse drug reaction from parenteral nutritional supplements.

41.2%로 가장 많았으며, 다음으로 대장암(15.7%)과 난소/자궁암(11.8%), 담도암(7.8%)의 비율이 많았다.

중증의 약물유해반응을 일으킨 것으로 보고된 원인 약물은 주사영양제와 진통제(각각 19.6%)가 가장 많았으며, 다음으로 항생제(17.6%), 항암제(13.7%), 요오드화 조영제(11.8%)였고, 위장관계 약이 7.8%, 비타민제가 3.9%였다. 주사영양제의 경우 지질 성분에서 대부분 발생하였다. 중증의 약물유해반응은 원인 약물 주입 후 경증 및 중등증의 반응에 비해 상대적으로 빨리 유해반응이 발생한 경향을 보였다(61.6 ± 94.8 분 vs. 77.4 ± 132.9 분 vs. 41.7 ± 67.8 분, $p = 0.51$).

암 환자에서 영양제에 의한 약물유해반응의 임상 양상

암 환자에서 중증의 유해반응을 일으킨 것으로 보고된 원인 약물로 주사영양제의 빈도가 높았기에, 암 환자에서 주사영양제에 의해 나타나는 임상 양상을 분석하였다. 두통이나 열감, 구역 등의 증상이 흔히 보고되었다. 피부 발진, 홍통, 호흡곤란, 관절통 및 근육통, 심계항진 등의 반응도 보고되었고(Fig. 2), 이런 증상은 주로 중증의 유해반응보고에서 나타났다.

고 찰

항암제와 관련하여 약물유해반응에 대한 여러 보고가 있지만, 암 환자에서 발생한 약물유해반응사례에 대한 연구는 국외에서도 매우 드물다. 본 연구에서는 단일기관 원내 약물유해반응 감시센터를 통해 암 환자들에게서 보고된 약물유해반응을 분석하고 그 특징을 살펴보았다. 1,455건의 유해반응을 분석하였고, 그중 822건(52.1%)이 암 환자에서 발생한 사례였다. 호주의 연구에서 입원한 암 환자의 74.3%가 약물유해반응을 경험하였다고 보고한 바 있지만[13], 본 연구에서는 자발적 보고자료의 한계로 암 환자에서 약물유해반응의 정확한 발생 빈도를 분석할 수는 없었으며, 보고된 원인 약물 현황과 임상 양상을 분석할 수 있었다. 암 환자에서 유해반응이 보고된 환자군의 특성을 보면 여성에서 다소 많은 경향이 있었는데, 이는 여성이 약물유해반응에 취약한 것으로 알려진 것과 비슷하였다[14-16]. 하지만 중증의 유해반응만을 분석한 경우에는 오히려 여성보다 남성의 비율이 다소 높은 경향을 보였다. 국내 노인을 대상으로 한 약물유해반응 분석 연구에서 중증 유해반응이 남성에서 비교적 높았던 점

을 고려할 때[8], 실제 여성보다 남성에서 중증의 유해반응 발생률이 높을 가능성도 고려해 볼 수 있겠으나, 이보다는 남성 환자의 발생 빈도가 높은 위암 및 대장암 환자에서 중증의 약물유해반응 사례가 많이 발생된 것과 관련되었을 것으로 추정된다. 연령대별로 분석하였을 때 51-60세 환자의 비율이 31%로 가장 많았으며, 다음으로 60-70대에서 많이 발생하였다. 특히, 중대한 유해 사례의 경우 60대 이상의 노인 환자에서 보고 비율이 높음을 확인할 수 있었다. 80세 이후에 약물유해반응의 발생이 감소하여 연령이 약물유해반응의 독립적인 위험인자가 될 수 없음을 보고한 연구가 있지만[17], 많은 연구들은 노령의 환자에서 약물유해반응의 빈도가 높고, 특히 중증의 반응과 관련 있다고 보고하고 있다[15,18,19]. 이는 본 연구 결과와도 일치한다.

항생제와 진통제, 요오드화 조영제는 국내에서 흔히 보고되는 약물유해반응의 원인 약물이다[20-23]. 본 연구에서 비암 환자에서는 이전 연구들과 유사하게 항생제와 진통제(tramadol, NSAIDs, and narcotics), 요오드화 조영제가 약물유해반응의 흔한 원인으로 보고되었다. 하지만 암 환자에서는 항생제(17.4%), 진통제(16.7%), 요오드화 조영제(10.6%)보다 주사영양제가 원인 약물의 40.4%를 차지하며 흔한 원인 약물로 확인되었다. 일반적으로 주사영양제는 혈관 카테터 관련 감염, 지방간 및 간염, 담낭염, 전해질 이상, 장 위축, 색전증, 체온 상승, 과민반응 등 다양한 유해반응을 일으킬 수 있다고 알려져 있으나[24], 실제로 주사영양제에 의한 약물유해반응에 대한 보고는 드물다. 주사영양제에 의한 과민반응은 1965년 처음 4개의 증례가 보고된 이후 간헐적으로 증례 보고가 이루어지고 있으며[25-27], 150만 명당 1명 정도에서 발생하는 것으로 추측되고 있다[28,29]. 2018년 Christian 등[30]이 문헌고찰한 바에 따르면 주사 영양제에 대한 과민반응은 환자의 60%가 첫 주사 당시 발생하였으며, 첫날 발생한 환자의 70%가 주입 시작 30분 안에 발생하며, 피부 증상이 가장 흔하지만 아나필락시스나 호흡기 증상, 혈액학적 불안정 등이 나타날 수 있다고 보고한 바 있다. 또한, 이런 과민반응의 원인으로는 주사영양제의 지질 성분(48.4%)이 가장 흔하였으며, 비타민(33.3%)이나 아미노산 성분(9%)도 원인이 될 수 있음을 보고하였다[30]. 본 연구에서도 주사영양제의 지질 성분에서 가장 흔히 발생하였으며, 12.2%는 아미노산 성분에 의해서 발생되었다. 또한, 비타민 복합제나 비타민 B, C 제제에 의한 유해반응도 암 환자의 3.4%에서 관찰되었다. 이번 연구에서 암 환자에서 약물유해반응의 원인 약

물로 주사영양제가 많았던 것은 사용량이 많은 것과 관련 있을 것으로 추정된다. 암 환자들은 진단 시부터 환자의 10-40%가 체중 감소를 경험하며, 심지어 영양결핍을 나타내는 경우가 많다[31]. 이로 인해 삶의 질뿐만 아니라 감염 위험이 높으며 병원 입원 기간이 연장되는 등 사망의 위험도가 높은 것으로 알려져 있어[32,33], 치료에 대한 반응을 향상시키고자 경구영양 투여를 비롯하여 주사영양제 투여가 임상에서 빈번하게 이루어지고 있다[34]. 실제 본 연구에서 처방률이 상대적으로 낮은 비-암 환자의 약물유해반응에서는 주사영양제가 차지하는 비율이 높지 않았다(40.4% vs. 6.2%). 게다가 주사영양제로 인한 유해반응 보고의 많은 부분이 다른 약물과 병용한 것으로 나타난 점을 고려할 때, 실제 주사영양제 단독에 의한 약물유해반응은 본 연구에서 보고된 것보다는 낮을 것으로 추정된다.

이번 연구에서는 추가로 중증의 약물유해반응을 일으킨 원인 약물을 분석하였으며, 주사영양제(19.6%)가 진통제(19.6%), 항생제(15.7%), 항암제(11.8%), 요오드화 조영제(11.8%)와 함께 흔한 원인임을 확인하였다. 암 환자에서 약물유해반응의 원인에 있어 주사영양제의 빈도가 높은 것이 중증의 유해반응의 원인 분석에서 높은 비율을 나타냈을 가능성도 있다. 하지만 본 연구에서 주사영양제에 의한 약물유해반응의 임상 양상을 분석하였을 때 흉통, 호흡곤란, 심계항진 등의 반응을 확인한 바 있으며, 이는 Christian 등[30]의 보고에서 나타난 아나필락시스 반응이나 호흡기 증상 등 중증의 반응 양상과 일치하였다. 게다가 국내 단일 병원에서 중증의 약물유해반응을 분석한 연구에서 혼합 비타민제가 아나필락시스의 3번째 흔한 원인 약물로 보고한 바 있으며[35], 본 연구에서 비타민제도 중증의 약물유해반응을 일으키는 원인 중의 하나였던 점을 고려한다면 암 환자에서 주사영양제 및 비타민제 투여 시에 약물유해반응 발생 가능성 뿐만 아니라, 특히 중증의 유해반응이 발생할 수 있음을 인지할 필요가 있겠으며, 특히 주사 영양제의 경우 지질 성분의 영양제 투여 시에 더 주의가 필요하겠다.

본 연구에서 암 환자에서 항암제에 의한 약물유해반응은 표적치료제를 포함할 경우 2.9%로 다른 연구에 비해 빈도가 낮았으며, 이 중 중증의 유해반응이 8건으로 항암제 유해 사례의 33.3%를 차지하였다. 이는 국내에서 보고된 항암제 유해 사례 분석 연구에서 7.8%가 중증의 유해반응이었던 것에 비해 높은 빈도였다[10]. 이는 경증의 유해반응에 대한 보고가 누락되어 상대적으로 중증 반응의 빈도가 높은 것으로 보

이며, 실제 항암제에 의한 약물유해반응은 본 연구 결과보다는 많을 것으로 추정된다.

암 환자에서 약물유해반응은 위장관계, 피부, 신경계 그리고 전신계 증상의 순서로 발생되었다. 증상별로 분류하였을 때에는 구역(22.5%), 구토(16.8%), 피부가려움증(19.3%), 피부발진/두드러기(20%)가 흔하게 나타난 임상 양상이었다. 호주에서 보고된 입원한 암 환자를 대상으로 한 약물유해반응 분석에서는 변비, 구역, 구토, 피로감, 탈모, 골수 억제, 피부 반응, 구내염, 설사 등이 흔한 증상으로 보고된 바 있다[13]. 본 연구에서는 골수억제와 관련된 유해반응의 보고는 매우 적었는데, 이는 임상적 증상 위주로 자발적 보고가 이루어졌기 때문으로 추정된다. 구역, 구토 등의 증상은 tramadol 사용과 관련되어 주로 보고된 증상이지만, 암 환자에서 투여되는 항암제의 주요 부작용으로 알려져 있어 이와 관련되었을 가능성도 배제할 수 없다.

본 연구는 암 환자에서 발생한 약물유해반응의 양상을 분석한 연구이나 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 이 연구는 자발적 보고자료를 기반으로 한 후향적 분석 연구이다. 그 결과 약물유해반응의 정확한 발생률을 구할 수 없을 뿐 아니라, 이미 잘 알려진 유해반응이나 경증의 유해반응이 적게 보고되었을 수 있으며, 보고자인 의료인의 보고율에 따라 그 결과가 달라질 수 있다. 그러나 암 환자를 대상으로 한 약물유해반응에 대한 전향적인 역학조사가 현실적으로 어려운 점을 감안할 때 본 연구와 같은 자발적 약물유해반응 데이터 분석은 유용하다. 둘째, 확진된 원인 약물뿐만 아니라 의심되는 약물에 대해서도 보고가 이루어지기 때문에 원인 약물이 아닌 약제들도 분석에 포함되어 원인 약물의 빈도가 과소 또는 과대 평가되었을 수 있다는 제한점이 있다. 마지막으로 본 연구는 단일 병원에서 보고된 자료를 분석한 것으로 전체 암 환자의 약물유해반응의 특성을 나타내기에는 어려움이 있다. 암 환자들의 경우, 2-3종의 항암제를 비롯하여 다양한 약제를 복용하고 있는 경우가 많아 실제 보고된 유해반응이 특정 약제와 인과성을 확인하는 것이 어려울 수 있지만, 더 많은 관심과 주의를 가지고 암 환자에서 약물유해반응을 예방하고 대처하려는 노력이 필요할 것으로 보이며, 이에 대한 지속적인 다기관 연구가 수반되어야 할 것이다.

결론적으로 본 연구는 단일 병원에서 자발적으로 보고된 약물유해반응 중 암 환자들을 대상으로 분석을 진행하였으며, 약물유해반응의 원인으로 주사영양제, 항생제, 진통제, 요오드화 조영제의 빈도가 높았으며, 특히 주사영양제와 비

타민제가 진통제와 항암제와 함께 암 환자에서 중증의 약물유해반응을 일으키는 원인임을 확인할 수 있었다. 따라서 암 환자에게 주사영양제와 비타민제를 투여할 때는 약물유해반응 발생 가능성을 염두해야 할 것으로 생각되며, 향후 주사영양제 및 비타민제에 대한 약물유해반응에 대해서는 다기관 연구가 필요하겠다.

요 약

목적: 암 환자의 경우 다양한 약물에 노출되며, 약물유해반응의 위험도가 높은 노인에서 발병이 많은 점을 고려한다면 암 환자에서 약물유해반응 발생 위험도가 매우 높을 것으로 추정된다. 항암제와 연관된 약물유해반응에 대한 분석이 일부 있을 뿐, 국내에서 암 환자에서 발생하는 약물유해반응에 대한 전반적인 분석 자료는 없다. 수년간 자발보고 시스템을 통해 보고된 약물유해반응 중 암 환자에서 발생한 약물유해반응 특성을 확인하고자 하였다.

방법: 2010년 7월부터 2015년 6월까지 고신대학교 복음병원의 자발적인 보고 시스템을 통해 수집된 약물유해 사례 보고 건에 대해 기저 질환, 원인으로 의심되는 약물, 임상 양상 등을 후향적으로 분석하였다. WHO-UMC 인과성 평가기준에 근거하여 가능성 적음 또는 평가 및 분류 불가로 평가된 사례는 분석에서 제외하였다.

결과: 총 1,455건이 보고되었으며, 그중 암 환자에서 보고된 약물유해반응이 822건(52.1%)이었다. 유해 사례가 보고된 암 환자의 평균 연령은 60.86 ± 12.08 세(17-90세)였으며, 남자가 45.9%였다. 흔한 원인 약물은 주사영양제가 차지하는 비율이 40.4% (332건)로 가장 높았으며, 그 다음으로는 항생제(17.4%), 진통제(16.7%), 요오드화 조영제(10.6%), 비타민제(3.9%), 항구토제(3.0%), 항암제(2.4%)였다. 나타난 증상으로 구역, 구토와 같은 위장관 증상이 32.6%, 피부 증상이 28.5%, 신경계 증상이 26%로 흔하였다. 보고된 사례들의 중증도를 분류하였을 때 경증이 475건(57.8%), 중등증이 296건(36%), 중증이 51건(6.2%)이었다. 중증의 유해반응 보고는 54.9%가 남자였으며, 고령의 나이에 많이 발생하였고, 환자의 기저 암 질환을 분석하였을 때 위암(41.2%), 대장암(15.7%), 난소/자궁암(11.8%), 담도암(7.8%)의 비율이 많았다. 중증을 일으킨 원인약물로는 주사영양제와 진통제(각각 19.6%)가 가장 많았으며, 다음으로 항생제(17.6%), 항암제(13.7%), 요오드화 조영제(11.8%)였고 비타민제가 3.9%였다.

결론: 항생제, 요오드화 조영제, 진통제 등이 약물유해반응의 흔한 원인 약물로 잘 알려져 있지만, 암 환자에서는 항암제뿐만 아니라, 이들 약제와 함께 주사영양제 및 비타민제도 약물유해반응의 흔한 원인이 될 수 있음을 인지할 필요가 있으며, 향후 주사영양제 및 비타민제에 대한 약물유해반응에 대해서는 다기관 연구가 필요하겠다.

중심 단어: 약물유해반응; 암

REFERENCES

1. Choi NK, Park BJ. Adverse drug reaction surveillance system in Korea. *J Prev Med Public Health* 2007;40:278-284.
2. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329:15-19.
3. Gautier S, Bachelet H, Bordet R, Caron J. The cost of adverse drug reactions. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:319-326.
4. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf* 2015;38:437-453.
5. Lundkvist J, Jönsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol* 2004;18:275-280.
6. National Cancer Information Center. Cancer incidence [Internet]. Goyang (KR): National Cancer Information Center, c2018[cited 2018 Dec 31]. Available from: <https://www.cancer.go.kr/lay1/S1T639C640/contents.do>.
7. Lim KH, Kang MK, Kim BK, et al. Analysis of adverse drug reactions in elderly patients based on a spontaneous reporting system in a single tertiary hospital. *Korean J Med* 2017;92:277-285.
8. Beyth RJ, Shorr RI. Epidemiology of adverse drug reactions in the elderly by drug class. *Drugs Aging* 1999;14:231-239.
9. Scripcaru G, Mateus C, Nunes C. Adverse drug events-analysis of a decade. A Portuguese case-study, from 2004 to 2013 using hospital database. *PLoS One* 2017;12:e0178626.
10. Lee JY, Jung JW, Kang HR, Lee SH, Kim HS, Cho SH. Data analysis for anti-neoplastic chemotherapy-related adverse events reported to the Korean pharmacovigilance regional network. *Korean J Med* 2013;85:385-395.
11. Son MK, Lee YW, Jung HY, et al. Comparison of the Naranjo and WHO-Uppsala Monitoring Centre criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *Korean J Med* 2008;74:181-187.
12. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1992;49:2229-2232.

13. Lau PM, Stewart K, Dooley M. The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you? *Support Care Cancer* 2004;12:626-633.
14. de Vries ST, Denig P, Ekhart C, et al. Sex differences in adverse drug reactions reported to the national pharmacovigilance centre in the Netherlands: an explorative observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:1507-1515.
15. Cañas PE, Luna Del Castillo JD. Adverse drug reactions in patients visiting a general hospital: a meta-analysis of results. *An Med Interna* 2007;24:574-578.
16. Giardina C, Cutroneo PM, Mocciaro E, et al. Adverse drug reactions in hospitalized patients: results of the FORWARD (facilitation of reporting in hospital ward) study. *Front Pharmacol* 2018;9:350.
17. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc* 1991;39:1093-1099.
18. Patel TK, Patel PB. Incidence of adverse drug reactions in indian hospitals: a systematic review of prospective studies. *Curr Drug Saf* 2016;11:128-136.
19. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem* 2010;17:571-584.
20. Rew SY, Koh YL, Shin HY, et al. Reporting and clinical features of adverse drug reactions from a single university hospital. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2011;31:184-191.
21. Kim MK, 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.
22. Kim MH, Jung HY, Sohn MK, et al. Clinical features of adverse drug reactions in a tertiary care hospital in Korea. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2008;28:35-39.
23. Rhey KY, Lee SH. Analysis of the Korea Food and Drug Administration adverse drug reaction reports. *Kor J Clin Pharm* 2011;21:138-144.
24. Mundi MS, Salonen BR, Bonnes S. Home parenteral nutrition: fat emulsions and potential complications. *Nutr Clin Pract* 2016;31:629-641.
25. Guimbretiere J, Nicolas F, Nicolas G, Guimbretiere L. 4 cases of intolerance to lipid perfusions observed with an emulsion of cotton seed oil in the presence of soya lecithin and dl-alpha-tocopherol. *Cah Anesthesiol* 1965;13:355-370.
26. Scolapio JS, Ferrone M, Gillham RA. Urticaria associated with parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005;29:451-453.
27. Bullock L, Etchason E, Fitzgerald JF, McGuire WA. Case report of an allergic reaction to parenteral nutrition in a pediatric patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:98-100.
28. Nagata MJ. Hypersensitivity reactions associated with parenteral nutrition: case report and review of the literature. *Ann Pharmacother* 1993;27:174-177.
29. Monjo MC, Perez JS, Peris MC, et al. Probable hypersensitivity reaction to parenteral nutrition: report of a case. *Nutr Hosp* 2005;20:228-231.
30. Christian VJ, Tallar M, Walia CLS, Sieracki R, Goday PS. Systematic review of hypersensitivity to parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2018;42:1222-1229.
31. Virizuela JA, Cambor-Álvarez M, Luengo-Pérez LM, et al. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: an expert consensus report. *Clin Transl Oncol* 2018;20:619-629.
32. Sánchez RE, García-Galbis MR. Enteral nutrition on the nutritional status of cancer. *Nutr Hosp* 2015;32:1408-1416.
33. Chow R, Bruera E, Chiu L, et al. Enteral and parenteral nutrition in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2016;5:30-41.
34. Klein S, Koretz RL. Nutrition support in patients with cancer: what do the data really show? *Nutr Clin Pract* 1994;9:91-100.
35. Seo YR, Han YS, Kim SH, et al. Clinical features of serious adverse drug reactions in a tertiary care hospital in Korea. *Korean J Med* 2017;92:392-400.