

## 약물유해반응의 인과관계 판정을 위한 Naranjo와 WHO-UMC 지표의 비교

연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 세브란스 지역약물감시센터<sup>2</sup>

손명균<sup>1</sup>·이용원<sup>1, 2</sup>·정한영<sup>1</sup>·이승우<sup>1</sup>·이광훈<sup>1</sup>  
김승업<sup>1</sup>·정재현<sup>1</sup>·박재준<sup>1</sup>·박중원<sup>1, 2</sup>·홍천수<sup>1, 2</sup>

### Comparison of the Naranjo and WHO-Uppsala Monitoring Centre criteria for causality assessment of adverse drug reactions

Myoung-Kyun Son, M.D.<sup>1</sup>, Yong-Won Lee, M.D.<sup>1, 2</sup>, Han-Young Jung, M.D.<sup>1</sup>, Seung-Woo Yi, M.D.<sup>1</sup>,  
Kwang-Hoon Lee, M.D.<sup>1</sup>, Seung-Up Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jae-Heon Jeong, M.D.<sup>1</sup>,  
Jae-Jun Park, M.D.<sup>1</sup>, Jung-Won Park, M.D.Ph.D.<sup>1, 2</sup> and Chein-Soo Hong, M.D.Ph.D.<sup>1, 2</sup>

*Department of Internal Medicine<sup>1</sup> and Severance Regional Pharmacovigilance Center<sup>2</sup>,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background/Aims :** Several criteria have been proposed to increase the objectivity, reliability and validity of causality assessment of adverse drug reactions (ADR). We compared the Naranjo probability scale and the World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) causality categories to evaluate the validity and clinical usefulness of these criteria.

**Methods :** We evaluated 100 ADR cases with the Naranjo probability scale and the WHO-UMC causality categories. The Spearman rank coefficient was used to determine the correlation of these criteria. The evaluation of the ADR was categorized into four groups for the Naranjo system: definite, probable, possible, and doubtful, and six groups for the WHO-UMC: certain, probable, possible, unlikely, conditional/unclassified, and unassessable.

**Results :** The criteria used from these two systems showed some differences when compared with the same ADR cases. The Spearman rank coefficient was 0.519 ( $p < 0.001$ ) and the agreement was 55% between the Naranjo probability scale and the WHO-UMC causality categories. The Naranjo probability scale includes measurements for drug concentration, objective evidence of ADR, ADR to previous exposures, responses to placebo, and the dose adjustment of drugs. However, few cases were evaluated for all of these measures.

**Conclusions :** The Naranjo probability scale may be helpful for assessing unexpected ADRs and useful for evaluators with little experience. However, some of the items are not utilized and there are discrepancies when compared with the WHO-UMC causality criteria. (Korean J Med 74:181-187, 2008)

**Key Words :** Adverse drug reactions; Naranjo probability scale; World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) causality categories

---

• Received : 2007. 6. 6

• Accepted : 2007. 7. 23

• Correspondence to : Chein-Soo Hong, M.D.Ph.D., Department of Internal Medicine Yonsei University College of Medicine, 250 Sungsan-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea E-mail : cshong@yuhs.ac

\*This study was supported by the grants from Korea Food and Drug Administration (KFDA) #07072 Pharmacy safety 213 (Expanded Application of Korean Model of Regional Pharmacovigilance Center for Adverse Drug Reaction)

**Table 1. Naranjo adverse drug reaction probability scale<sup>9)</sup>**

Question	Yes	No	Don't Know
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	1	0	0
2. Did the adverse reaction appear after the suspected drug was administered?	2	-1	0
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonists was administered?	1	0	0
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	2	-1	0
5. Are there alternative causes that could on their own have caused the reaction?	-1	2	0
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	1	0
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	1	0	0
8. Was the reaction more severe when the dose was increased or less severe when the dose was decreased?	1	0	0
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drug in any previous exposure?	1	0	0
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	1	0	0

\*Scoring:  $\geq 9$ : definite, 5-8: probable, 1-4: possible,  $\leq 0$ : doubtful

## 서 론

질병의 진단, 치료 또는 예방 목적으로 사용되는 의약품에 의해 발생하는 약물유해반응은 환자의 사망과 질병악화의 중요한 원인이며 입원 환자들의 경우 입원기간의 연장 및 의료비 증가를 초래하는 원인이다<sup>1-4)</sup>. 따라서 약물유해 사례에 대한 정보를 수집, 평가하며 약물유해사례와 약물간의 인과관계를 밝히려는 노력은 약물유해반응의 피해를 줄이는데 기여할 수 있다<sup>5-7)</sup>. 약물유해반응이 의심될 때 그 반응이 약물에 의한 것인지 또는 약물에 의한 것이라면 어떤 약물에 의한 것인지를 밝히는 것은 어렵지만 체계적으로 약물유해반응을 관리하기 위해서는 반드시 필요하다<sup>1,8)</sup>. 약물유해반응의 인과관계를 밝히는데 있어서 그 객관성을 확보하기 위해 평가의 기준으로 사용될 수 있는 여러 지표들이 개발되었다<sup>7)</sup>. World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) 지표<sup>1,2)</sup>, Naranjo 지표<sup>9)</sup>, Kramer algorithms<sup>10)</sup> 등이 이에 속한다<sup>11)</sup>. 이러한 평가지표는 약물유해 사례와 약물 간의 인과관계 평가 시 신뢰성과 타당성을 높일 수 있을 것으로 기대된다. 특히 WHO-UMC 지표는 약물투여와 의심되는 약물유해반응의 발현이 약물역학적인 관점에서 볼 때 시간적 인과관계가 타당한지 여부, 약물 이외의 다른 원인이 있을 개연성, 약물의 투여 중단 및 재투여 후에 관찰되는 환자의 반응 등을 평가하고 있으며<sup>1,2)</sup>, 한국

식품의약품안전청에서 약물유해반응 인과관계 평가지표로 지정되어 공식적인 평가지표로 사용되고 있다. 이 지표는 비교적 간편해서 현장에서 사용되기에 편하지만 이를 원활하게 사용하기 위해서는 평가자의 약물부작용에 대한 임상적 경험이 뒷받침되어야 한다. 반면에 Naranjo 지표는 10개의 질문 항목에 점수를 부여하는 체계를 사용하였다. 10개의 질문에는 약물투여와 약물유해사례 발생 간의 시간적 인과관계, 약물의 투여 중단 혹은 재투여 후에 관찰되는 환자의 반응, 약물 이외의 다른 원인 및 환자의 기저질환이 관여할 개연성 평가, 과거 약제에 대한 유사반응의 존재 유무, 위약 투여에 대한 반응, 약물농도 측정여부, 약물유해사례를 뒷받침할 수 있는 객관적인 검사 유무 등에 대한 항목들이 포함되어 있다<sup>9)</sup>. 외국에서 약물유해반응으로 확인된 63예를 대상으로 약물위해관리 전문가들의 평가, Naranjo 지표, 그리고 Kramer algorithms을 비교한 연구에서 Naranjo 지표가 신뢰성 및 타당성이 높은 것으로 보고된 바 있으며,<sup>9)</sup> 122명의 중환자실 환자를 대상으로 한 다른 연구에서는 상대적으로 Naranjo 지표의 신뢰성 및 타당성이 떨어졌으며 중등도의 타당성을 입증한 바 있다.<sup>12)</sup> 그러나 현재까지 Naranjo 지표와 한국에서 표준지표로 사용되는 WHO-UMC 지표를 비교한 국내 임상연구는 없었다. 이에 연구자는 WHO-UMC 지표와 Naranjo 지표를 비교 평가하였다.

**Table 2. WHO-UMC causality categories<sup>1)</sup>**

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

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

2000년 1월부터 2006년 6월까지 세브란스 병원에서 입원 또는 외래 추적관찰 받았던 환자들 중 약물유해반응으로 보고된 100명을 대상으로 평가하였다. 약물유해반응은 의사, 간호사, 약사, 의무기록사가 보고하였고, 세브란스 병원 약물부작용 감시위원회에서 최종 평가하였다. 약물부작용 감시위원회는 약물 알레르기에 경험이 많은 임상 의사, 예방 의학 전문가 및 약학 전문가로 구성되었다. 연구대상 환자들의 평균 연령은 52세(분포: 3~91세), 남:녀 비는 29:71였으며, 전체 100명 중 30명은 입원 중에 약물유해반응이 발생하였다. 기저질환으로는 기관지천식이 21%로 가장 많았고, 간질(16%), 고혈압(12%), 중양(9%), 당뇨(7%), 결핵(6%), 심장질환(5%)이 있었다. 선정된 환자의 병력, 질병상태, 검사 및 치료계획과 경과, 검사결과, 투약력 등을 후향적으로

분석하였다. 입퇴원 요약지, 투약 기록지, 경과 기록지, 간호 기록지, 검사결과지 등의 의무기록을 검토하였고, 검토한 자료를 토대로 Naranjo와 WHO-UMC 지표를 적용, 평가하였다.

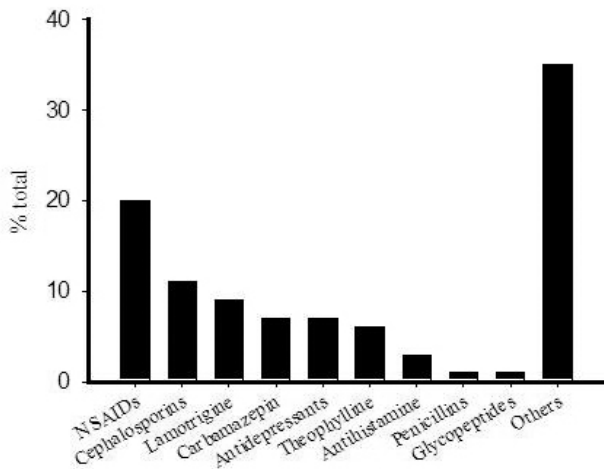
### 2. Naranjo 및 WHO-UMC 지표

Naranjo 및 WHO-UMC 지표의 적용과 약물유해사례 분석은 지역약물부작용 위원회의 평가 소위원회에서 결정하였고, 최종적으로 위원회의 심의를 거쳐 결정하였다. Naranjo 지표는 표 1과 같이 10개의 질문에 대한 대답(예, 아니오, 잘 모름)에 각각 점수를 매기는 방식으로 총합계한 점수를 이용해 명백히 관련이 있음(definite), 상당히 관련이 있음(probable), 관련이 있을 가능성이 있음(possible), 관련여부가 의심스러움(doubtful)으로 분류하였다.

WHO-UMC 지표는 표 2와 같이 약물유해반응의 시간적 인과관계, 약물 투여 중단 및 재투여에 대한 반응, 다른 원인들과의 개연성비교 등에 대한 평가를 토대로 확실함(certain), 상당히 관련 있음(probable/likely), 가능성 있음

**Table 3. Positive response rates to each item of the Naranjo adverse drug reaction probability scale**

1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	100%
2. Did the adverse reaction appear after the suspected drug was administered?	100%
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonists was administered?	82%
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	21%
5. Are there alternative causes that could on their own have caused the reaction?	100%
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	1%
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	2%
8. Was the reaction more severe when the dose was increased or less severe when the dose was decreased?	3%
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drug in any previous exposure?	8%
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	0%



**Figure 1.** Causative agents for adverse drug reactions. Causative agents of adverse drug reactions reported in Severance hospital from 2000 to 2006 are presented as percentage of total drugs.

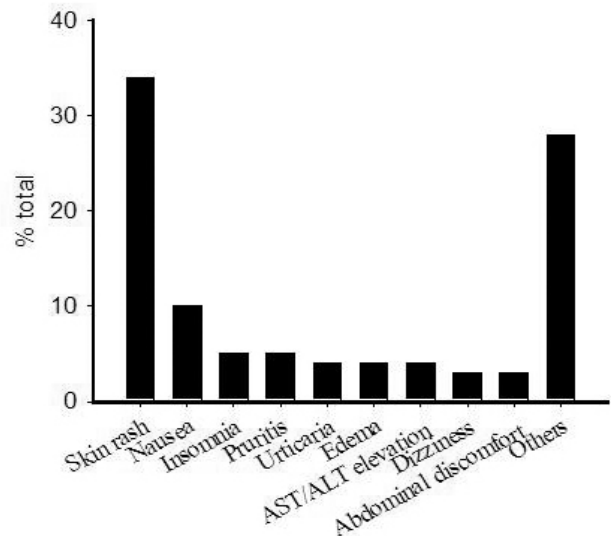
(possible), 무관함(unlikely), 평가 곤란(conditional/unclassified), 평가 불가(unassessable/ unclassifiable)로 분류하였다.

### 3. 분석

Naranjo와 WHO-UMC 지표의 평가의 일치율(agreement)을 구하고, 스피어만 상관계수(Spearman rank coefficient)를 이용해 이들 평가지표간의 상관관계를 분석하였다<sup>13, 14</sup>. 통계분석은 SPSS version 12.0을 이용하였다. *p* 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

### 결 과

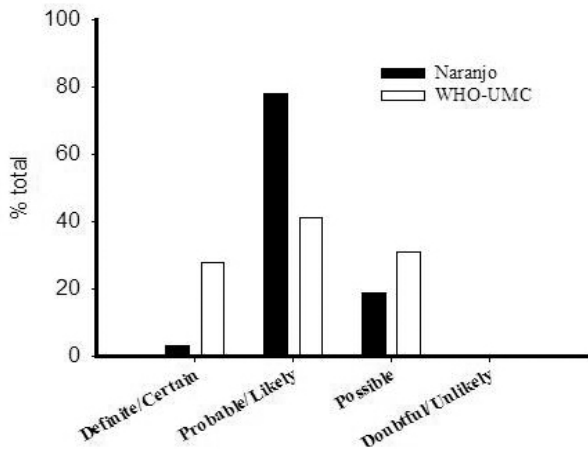
총 100예의 약물유해반응의 원인 약제로 비스테로이드성 항염증제가 20%로 가장 많았고, 항경련제(16%), 항생제(13%), 테오필린(6%)이 그 뒤를 따랐다. 그 외에 항우울제,



**Figure 2.** Manifestations of adverse drug reactions. Manifestations of adverse drug reactions reported in patients who had been hospitalized or seen at outpatient department in Severance hospital from 2000 to 2006 are expressed as percentage of total 100 adverse drug reaction cases.

혈압약, 결핵약, 항히스타민제가 원인 약제로 보고되었다(그림 1). 환자가 호소한 약물유해사례는 피부병변(발진, 소양감, 두드러기 등)이 50%로 가장 많았고, 소화기계 증상(복통, 복부 불편감, 변비, 오심, 구토, 소화불량 등)이 18%, 신경정신계 증상(두통, 현기증, 불면, 불안증) 9%, 간독성 4%, 부종 4%, 호흡 순환기계 증상(흉통, 호흡곤란, 기침) 3%, 그리고 발열감 2%의 순이었다(그림 2).

이들 환자에서 보고된 약물유해반응을 Naranjo 지표로 평가한 결과를 보면 1-3번, 그리고 5번 항목의 경우 각 항목에 “예” 또는 “아니오”라고 응답 가능한 비율이 82~100%였다.



**Figure 3.** Causality assessment of 100 adverse drug reactions by Naranjo probability scale and WHO-UMC causality categories, respectively.

그러나 6~10번째 항목은 대부분 “모른다”로 평가하여 각 항목에 따라 임상적인 유용성이 큰 차이가 있었다(표 3). 이들 유해반응을 WHO-UMC와 Naranjo 지표로 최종 평가한 결과는 그림 3과 같다. 두 지표로 각각 평가한 결과를 보면 동일한 증례에 대해서 평가범주가 다르게 나타나는 경우가 많았다. 특히 WHO-UMC 지표로 평가하였을 때 28예에서 확실함 (certain)으로 구분할 수 있었으나 Naranjo 지표로는 3예에서만 명백히 관련이 있음(definite)으로 구분할 수 있었다. Naranjo 지표에 따른 분류를 보면 전체적으로 볼 때 상당히 관련이 있음(probable)이 78%로 이 범주로 모이는 경향이 있었으며, WHO-UMC 지표에 따른 분류는 확실함(certain), 상당히 관련 있음(probable/likely), 가능성 있음(possible)이 각각 28%, 41%, 31%로 골고루 분포하였다. 두 지표로 평가한 결과를 Spearman 상관계수로 분석한 바, 상관 계수는 0.519 ( $p < 0.001$ ) 그리고 일치율은 55%였다.

### 고 찰

Naranjo 지표가 1980년대에 개발된 이후, 당시의 다른 지표에 비해 간단하다고 평가되었으며 그 신뢰성 및 타당성 역시 인정되어 임상적 및 연구적인 측면에서 중요한 위치를 차지하고 있다<sup>9, 11, 15-17</sup>. 하지만 실용적인 측면에서의 문제점들과 몇 가지의 단점들이 제기되었으며 이러한 이유로 임상영역에서 보편적으로 사용하는데 어려움이 있다<sup>12, 18</sup>. WHO-UMC 지표는 약물유해반응의 약리학적인 측면 뿐 아니라, 임상적 및 실용적인 측면에 대한 고찰에 근거하여 개발되었

으며 현재 여러 연구 및 증례보고에서 인용되고 있다<sup>1, 2, 19, 20</sup>. 본 연구에서 Naranjo와 WHO-UMC 지표간에 중등도의 상관성과 일치율이 관찰되었다. 이러한 결과는 외국의 연구와도 유사하다. 2005년 Sandra L Kane-Gill 등이 미국의 중환자실 환자 122명을 대상으로 한 연구에서는 전문가들의 평가와 Naranjo 지표간의 Spearman 상관계수는 0.545로 본 연구와 유사한 값을 보고하였다<sup>12</sup>. 그러나 Naranjo 지표의 일부 문항들은 “평가불가 혹은 모름”인 경우가 너무 많았다(표 3). 한국의 의료 현실에서 약물유해반응을 평가하기 위해서 위약을 투여한 경우가 거의 없으며(6번 문항) 본 연구에서도 1예에서만 위약을 투여하였다. 또한 7번 문항은 혈중 또는 체액의 약물농도 측정여부를 물어 보고 있는데 100예 중 2명만 혈중농도를 측정하였다(혈청 테오필린 및 혈청 carbamazepine 각 1명). 약물유해반응을 유발하는 약물 중에 약물농도 측정이 가능한 경우가 극히 일부이고 가능한 경우라 해도 임상에서의 실행율이 높지 않다<sup>21</sup>. 이런 현실을 비춰보았을 때 약물농도 측정에 대해서 독립적인 설문항목을 유지하는 것이 우리 현실에 타당한 것인지 의문이 들었다. 그러나 약물의 혈중 또는 체액에서의 농도 검출은 약물유해사례와 약물간의 인과관계를 평가하는데 큰 도움이 된다는 것은 사실이므로 의료인을 대상으로 약물농도측정의 중요성에 대해서 교육이 필요함을 알 수 있었다<sup>22, 23</sup>. 8번 문항은 의약품의 투여 용량의 변화에 따라 유해반응의 양상이 변화가 있는지 물어 보고 있는데 100예 중 3명의 환자에서만 용량 조절을 하였고, 대부분의 환자는 모두 상용량을 유지하다 약물유해반응이 의심될 경우 바로 투약을 중단하였다. 약물유해반응이 의심되어 투여 용량을 줄인 경우는 1예 밖에 없었다. 또한 약물의 유해반응이 모두 용량 의존적이지도 않다<sup>24</sup>. 9번 문항은 이전의 동일한 약물 또는 유사한 약물에의 노출력과 그에 대한 반응을 물어보고 있다. 이는 자료 수집의 한계성이나 대상 환자의 인지도 부족 및 기억의 한계 등으로 인해 파악하기가 어려운 면이 있어<sup>5</sup> 결국 ‘잘 모름(don't know)’으로 평가된 경우가 92%이었다. 추후 약물유해반응의 인과관계 평가에 자세한 병력청취와 자료수집이 중요함을 의료인을 대상으로 교육하는 것이 필요함을 알 수 있었다<sup>25</sup>. 10번 문항에서 살펴보면 가능한 여러 가지 객관적인 검사들 중에<sup>26</sup> 실제로 시행되어 약물유해반응을 확인한 경우는 없었다. 위와 같은 이유로, Naranjo 지표 중 1번부터 5번 항목에서 각각 최고점이 나온다 하더라도 점수는 8점이기 때문에 9점 이상일 때 가능한 명백히 관련이 있음(definite)으로 평가되기에는 실제로 어려움이 있다. 본 연구

에서도 Naranjo 지표를 이용했을 때 명백히 관련이 있음(definite)으로 평가된 경우는 3명의 환자에 그쳤지만, WHO-UMC 지표에서는 28명을 확실함(certain)으로 평가할 수 있었다. Naranjo 지표의 6번에서 10번까지의 항목은 본 연구의 결과에서 유추해 볼 때, 현재 한국의 의료 상황과 부합되지 않는 면이 있어서 의료 일선에서 그대로 적용하는데 문제가 있어 보이므로 재조정이 필요할 것으로 생각되었다.

Naranjo와 WHO-UMC 지표의 공통항목 중에서 약물 재투여 시의 반응을 평가하는 항목에서 살펴보았을 때, 약물을 재투여한 경우가 21%에 머물렀다. 그 중에서도 약물유해반응에 대한 인지없이 중단 후 재투여한 경우가 있어, 재투여했더라도 모두 약물유해반응의 인과관계분석을 위해 의도적으로 재투여한 것은 아니었다. 실제로 중환자의 경우나 약물의 부작용이 심각한 것일 때는 약물 재투여가 쉽지 않다<sup>27)</sup>. WHO-UMC 지표에서는 확실함(certain)의 평가항목에 재투여에 대한 반응이 포함되어 있으나 필요시(if necessary) 재투여한다는 내용이 있다. 재투여로 증명되지 않았더라도 그 이외의 증거들에서 인과관계가 충분히 입증된다면 확실함(certain)으로 분류할 수 있게 한 것이다. 실제로 본 연구에서도 재투여를 하지 않고 WHO-UMC 지표를 적용해서 확실함(certain)으로 분류된 경우가 14예가 있었다. 본 연구에서 드러난 바와 같이 임상에서의 재투여가 쉽지 않고 실제로 많이 시행되지 않는 상황에서 WHO-UMC 지표처럼 재투여에 대한 평가에 유연성을 두는 것이 더 바람직하다. 재투여에 대한 반응을 평가하는 항목은 앞으로 더 수정과 개선이 필요하다<sup>28, 29)</sup>.

약물유해반응을 일으킬 수 있는 다른 원인을 찾는 항목에서 두 가지 지표는 차이가 있다. Naranjo 지표에서는 유해반응을 일으킬 수 있는 것으로 확인된 질병이 존재하거나 약물이 투여되었다면 인과관계를 일정 점수를 주어 낮게 평가하였다. 하지만 WHO-UMC 지표에서는 그러한 질병이나 약물이 있었다 하더라도 의심되는 약물과 비교했을 때 상대적으로 약물유해반응의 원인으로서의 가능성이 떨어지며, 의심되는 약물이 개연성이 더 크다고 판단되면 그 인과관계에 더 높은 가능성을 두어 상당히 관련 있음(probable/likely)으로 평가할 수 있게 하였다. 예를 들어 현재 나타난 부작용을 일으킬 수 있다고 보고된 다른 약품이 투여되었더라도 그 약을 이전부터 복용을 하였고 특별한 부작용이 없었다거나 혹은 그 약이 이후 지속적으로 투여되었고 의심되는 약물을 중단한 이후 부작용이 소실되었다면 의심되는 약물의 개연성이 더 높은 것으로 평가할 수 있는 것이다. 약물유해반응의 원인

을 찾는 과정에서 이러한 개연성에 대한 상대적인 평가는 필요하며 Naranjo 지표는 이 같은 내용을 추가하여 항목을 수정하는 것을 고려해야 한다. 또한 WHO-UMC 지표에서는 평가곤란(conditional/unclassified) 항목을 두어 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 추가 자료를 검토 중인 경우를 포함시켰다. Naranjo 지표는 이런 항목에 대한 구체적인 명시가 없어, 자료가 불충분한 경우들을 분류하기에 어려움이 있다. WHO-UMC 지표는 이런 경우들을 평가곤란(conditional/unclassified)으로 분류함으로써 자료 보안을 유도하여 정확한 인과관계 평가가 이루어 질 수 있도록 체계화되어 있다는 느낌을 받았다.

약물유해반응의 원인이 된 의약품을 찾는 과정에서, Naranjo와 WHO-UMC 지표와 같은 평가지표들은 분석의 객관성을 증대시키고 평가자들의 다양성에서 오는 치우침을 교정하는데 도움이 될 수 있다. 그것들은 몇몇 연구들에서 그 신뢰성과 타당성이 입증되었지만 아직 논란의 여지는 있다. 한국의 의료환경에 적합한 약물유해반응 인과관계 평가 지표 개발을 위해서 더 많은 연구와 임상에서의 경험이 필요하다. Naranjo 지표의 엄격한 기준은 예기치 못한 약물유해반응이나 개발 중인 신약의 약물부작용 평가, 그리고 약물유해반응에 경험이 부족한 평가자가 사례를 평가할 때에는 WHO-UMC 지표에 비해 장점이 있다. 그러나 약물 유해반응에 대한 경험이 있는 평가자가 일선 의료환경에서 약물 유해사례를 평가하기에는 WHO-UMC 지표가 좀 더 현실성이 있을 것으로 판단되며, 우리나라의 실정에 적합한 평가 지표의 개발이 시급하다 하겠다.

## 요 약

**목적 :** 약물유해반응의 인과관계를 분석함에 있어 그 객관성, 신뢰성 및 타당성을 증대시키기 위해 평가의 기준이 되는 지표들이 개발되어 왔다. 가장 널리 사용되는 평가지표인 Naranjo 지표와 WHO-UMC 지표를 비교 평가하였다.

**방법 :** 세브란스 병원에 입원했던 환자 및 외래 추적관찰하는 환자들 중, 약물유해반응으로 보고된 환자들 100명을 후향적으로 분석하였다. 의무기록들을 검토하여 Naranjo와 WHO-UMC 지표를 적용, 평가하였다.

**결과 :** Naranjo 지표와 WHO-UMC 지표의 평가를 비교 검토한 결과, 동일한 증례에 대해서 평가범주가 다르게 나타나는 경우가 많았다. WHO-UMC 지표와 비교할 때, Naranjo 지표로 평가한 결과는 상당히 관련이 있음(probable)으로 수렴되는 경향이 관찰되었다. Naranjo 지표는 위약투여

에 대한 반응, 약물농도, 객관적인 검사, 이전 투약시의 반응, 약물용량조절에 대한 반응을 평가하는 항목들을 포함하고 있는데 실제로 임상에서 이런 검사 및 평가가 가능하거나 시행된 경우는 거의 없었다.

**결론** : Naranjo 지표는 어느 정도 타당성을 보여주고 있으나 한국의 임상 환경에서 WHO-UMC 지표에 비해 유용성이 제한적임을 알 수 있었다.

**중심 단어** : 약물부작용; Naranjo probability scale, World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) causality categories

## REFERENCES

- 1) Edwards IR, Aronson JK. *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet* 356:1255-1259, 2000
- 2) Nebeker JR, Barach P, Samore MH. *Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. Ann Intern Med* 140:795-801, 2004
- 3) Classen DC, Pestotnik SL, Evans S, Lloyed JF, Burke JP. *Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs and attributable mortality. JAMA* 277:301-306, 1997
- 4) Ibanez L, Laporte JR, Carne X. *Adverse drug reaction leading to hospital admission. Drug Saf* 6:450-459, 1991
- 5) Brown SD Jr, Landry FJ. *Recognizing, reporting, and reducing adverse drug reactions. South Med J* 94:370-373, 2001
- 6) Waller PC. *Making the most of spontaneous adverse drug reaction reporting. Basic Clin Pharmacol Toxicol* 98:320-323, 2006
- 7) Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC, Gribnau FW, Edwards IR. *Causal or casual?: the role of causality assessment in pharmacovigilance. Drug Saf* 17:374-389, 1997
- 8) Venulet J, ten Ham M. *Methods for monitoring and documenting adverse drug reactions. Int J Clin Pharmacol Ther* 34:112-129, 1996
- 9) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. *A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther* 30:239-245, 1981
- 10) Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. *An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions: I. background, description, and instructions for use. JAMA* 242:623-632, 1979
- 11) Michel DJ, Knodel LC. *Comparison of three algorithms used to evaluate adverse drug reactions. Am J Hosp Pharm* 43:1709-1714, 1986
- 12) Kane-Gill SL, Kirisci L, Pathak DS. *Are the Naranjo criteria reliable and valid for determination of adverse drug reaction in the intensive care unit? Ann Pharmacother* 39:1823-1827, 2005
- 13) Bewick V, Cheek L, Ball J. *Statistics review 7: correlation and regression. Crit Care* 7:451-459, 2003
- 14) Emerson JD, Colditz GA. *Use of statistical analysis in the New England Journal of Medicine. N Engl J Med* 309:709-713, 1983
- 15) Kelly WN. *The quality of published adverse drug event reports. Ann Pharmacother* 37:1774-1778, 2003
- 16) Thai XC, Bruno-Murtha LA. *Bell's palsy associated with linezolid therapy: case report and review of neuropathic adverse events. Pharmacotherapy* 26:1183-1189, 2006
- 17) Makkar K, Wilensky RL, Julien MB, Herrmann HC, Spinler SA. *Rash with both clopidogrel and ticlopidine in two patients following percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. Ann Pharmacother* 40:1204-1207, 2006
- 18) Garcia-Corters M, Lucena MI, Andrade RJ, Camargo R, Alcantara R. *Is the Naranjo probability scale accurate enough to ascertain causality in drug-induced hepatotoxicity. Ann Pharmacother* 38:1540-1541, 2004
- 19) Motola D, Vargiu A, Leone R, Cocci A, Salvo F, Ros B, Meneghelli I, Venegoni M, Cutroneo PM, Vaccheri A, Velo G, Montanaro N. *Hepatic adverse drug reactions: a case/non-case study in Italy. Eur J Clin Pharmacol* 63:73-79, 2007
- 20) Fraunfelder FW. *Twice-yearly exams unnecessary for patients taking quetiapine. Am J Ophthalmol* 138:870-871, 2004
- 21) Koch-Weser J. *Serum drug concentrations in clinical perspective. Ther Drug Monit* 3:3-16, 1981
- 22) Gupta RN. *Drug level monitoring: sedative hypnotics. J Chromatogr* 340:139-172, 1985
- 23) Koch-Weser J. *The serum level approach to individualization of drug dosage. Eur J Clin Pharmacol* 9:1-8, 1975
- 24) Royer RJ. *Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. Pharmacoepidemiol Drug Saf* 6 (Suppl 3):S43-S50, 1997
- 25) van den Bent PM, Egberts AC, Lenderink AW, Verzijl JM, Simons KA, van der Pol WS, Leufkens HG. *Adverse drug events in hospitalized patients: a comparison of doctors, nurses and patients as sources of reports. Eur J Clin Pharmacol* 55:155-158, 1999
- 26) Naranjo CA, Shear NH, Lanctot KL. *Advances in the diagnosis of adverse drug reactions. J Clin Pharmacol* 32:897-904, 1992
- 27) Dunk LR, Annan LJ, Andrews CD. *Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy. Br J Psychiatry* 188:255-263, 2006
- 28) Wolf R, Wolf O. *Drug rechallenge and patients' rights. Med Law* 11:33-36, 1992
- 29) Girard M. *Conclusiveness of rechallenge in the interpretation of adverse drug reactions. Br J Clin Pharmacol* 23:73-79, 1987