한국인에서의 무과립구증 발병을 조사연구*

— 제4상 임상시험을 위한 기초자료조사 —

안윤옥 · 박병주 · 이무송 · 김병국¹ · 구홍희² · 서철원³

= Abstract =

Nation-wide Incidence Survey of Agranulocytosis in Korea

— A Basic Information for the Good Post-Marketing Surveillance Practice —

Yoon-Ok Ahn, Byung-Joo Park, Moo-Song Lee,
Byung-Kook Kim,¹ Hong-Hoe Koo,² Chul-Won Seo³

Department of Preventive Medicine and Internal Medicine¹, Seoul National University College of Medicine
Department of Pediatrics² & Internal Medicine³, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul

Background : Agranulocytosis is a rare disease that can be caused by many environmental factors, including a variety of drugs. To evaluate the risk of this disease associated with drug use, there must be reasonably accurate estimates of the overall incidence as baseline data. This nation-wide incidence survey on agranulocytosis has been conducted as a part of the Good Post-Marketing Surveillance practice in Korea.

Method : The study population was the beneficiaries of the Korea Medical Insurance Corporation during the period of 1986~1980. The total number of observation were around 17.7 million person-years. Efforts were made to identify all cases of agranulocytosis that resulted in hospital admission. Potential cases were screened by sorting out all admitted cases diagnosed as leukemias, aplastic anemia, agranulocytosis, sepsis, and other hematologic diseases in the claims sent in by medical care institutes throughout the country. To ascertain the potential cases, medical records for each case were abstracted and reviewed by hematologists. Finally, a total of 52(M ; 18, F ; 34) new cases of agranulocytosis during 4 years have been confirmed.

Results : The average annual incidence rate of agranulocytosis in Korea during 1986~1989 was estimated to be 1.8 per million in males and 3.6 in females. The incidence rate until the age of thirties in females is nearly constant at around 3.0 per million and it increases markedly after 40's. In males, however, until forties it shows 0.8~1.2 and increases after 50's, where it reaches nearly same level as in females.

Conclusion : The incidence patterns of agranulocytosis in Korea, in terms of age and sex,

*본 연구의 일부는 1989년도 서울대학교병원 임상연구비와 1991년도 보건사회부 신약개발연구지원사업의 보조로 이루어졌음.

서울대학교 의과대학 예방의학교실, ¹내과학교실, ²울산대학교 의과대학 서울중앙병원 소아과,

³내과

교신저자 : 안윤옥, 서울시 종로구 연건동 28, 110-799

are nearly the same as the previous data reported in other countries, except slightly lower level of incidence.

KEY WORDS : Agranulocytosis · Incidence · Korea.

서 론

무과립구증은 약물사용에 의한 대표적인 부작용의 하나로 잘 알려진 혈액질환이다. 특히 수년전부터 수종의 해열진통제 사용이 이 질환 발생과 연관하리라는 연구보고¹⁻⁵⁾가 있어 국내에서도 저자등에 의하여 약물영향 평가조사 연구(1990년)를 수행하여 그 결과를 보고한 바 있다⁶⁾. 일명 시판후 부작용 조사(Post-marketing surveillance, 이하 PMS로 약칭함)라고도 불리우는 제 4상 임상연구는 시판제조 승인을 받기 위하여 시행하는 이전의 제 1상에서부터 제 3상까지의 임상연구와는 많은 차이점이 있다. 제 1상부터 3상의 임상연구 대상은 정상인이거나 또는 비교적 경증이나 중등증의 환자이고, 규모도 많아야 수백인에 불과하나 시판이 이루어지면 그 사용자는 수십만대지 수백만에 달하게 되며 또한 증증례, 소아, 임신부, 노인자, 및 장기 다량복용자등이 있게 되어 제 3상까지에서는 발견되지 않았거나 알 수 없었던 희귀한 부작용등은 시판후에야 나타날 수 있다. 따라서 신약개발 사업의 마지막 단계로서 시판후의 부작용조사를 시행하게 된다. PMS에서 다루는 부작용은 주로 두 가지의 경우로 특징지워지는데, 하나는 부작용 자체가 원래 희귀하여 이전의 임상연구(제 2상이나 제 3상)에서는 발견되지 않았으나 사용규모가 확대됨으로 하여 발견되는 경우이고 다른 하나는 이전에 발견되었더라도 보통의 환자에서는 별문제가 되지 않았던 경우가 장기복용이나 다량복용 또는 특수 환자에서는 매우 심각한 문제가 되는 경우이다.

PMS를 위한 나라마다의 제도나 규정이 있는데 통상 2가지 형태로 이루어지고 있다. 하나는 주요 의료기관과 약국등을 지정하여 특정 약물의 시판후 안전성과 유효성에 관한 자료와 정보를 지속적으로 수집하는 모니터링 제도와, 다른 하나는 제약회사로 하여금 일정기간(통상 약 4~6년)의 판매실적과 부작용에관한 자료를 제출토록하여 재심사를 하는

제도등이 있다. 최근 영국등에서는 시판전의 임상 연구보다 오히려 PMS의 결과에 보다 중점을 두고 있어 PMS의 중요성이 점증하고 있는 실정에 있다.

한편 PMS 운영에서의 난점이 특정 부작용(대부분 희귀한 것임)에 관한 자료를 수집하는 일 뿐만 아니라 더욱 어려운 점은 수집된 자료로부터 안정성 여부를 평가하는 일이다. 안전성 여부를 평가함에 있어서는 2가지의 가치기준이 있을 수 있는데, 그 하나는 절대적 기준에 해당하는 것으로 발생되어서는 안되는 부작용(예 : 임신중 복용으로 태아 기형발생)이 있고 다른 하나는 약물사용으로 하여 얻게 되는 이익(potential benefits)과 부작용과를 상호비교하여 평가하게 되는 상대적 기준이다. 상대적인 기준에 의하여 안전성을 평가하는 경우에는 부작용 발생수에 관한 자체 자료 이외에도 기본적으로 필요한 자료가 있어야 한다. 예로서 약물사용자로부터 특정 부작용의 발생수를 얻었다 하더라도 그 부작용의 표준발생율(예 : 전국발생율)이나 해당 약물 사용빈도 또는 사용량등에 관한 자료가 없다면 안전성에 대한 상대적인 평가가 불가능하다. 일반적으로 PMS는 약물사용자만을 대상으로 하기 때문에 비사용자(또는 전체)에서의 발생수준이 동시에 조사되지는 않는다.

무과립구증은 그 발생수준이 매우 낮은 희귀한 질병의 하나이기 때문에 정례적인 질병발생통계에서 누락되는 경우가 대부분이다. 따라서 통상적으로 특수한 목적하에서 수행한 조사에 의해서만 그 발생통계가 얻어진다. 저자들의 이전 연구보고⁶⁾에서도 약 430만명을 대상으로 1986~87년 2년동안의 발생례 21명을 파악하여 전체적인 발생율이 인구 100만명당 연간 2.3명으로 추정한 바 있다. 그러나 워낙 드물게 발생하는 질환이어서 몇명의 환자례가 추가되거나 혹은 누락됨으로 하여 그 전체적이인 발생율이 크게 달라질 수 있으며 또한 인구집단의 특성별(예 : 성별 및 연령군별) 발생율을 파악하기 위하여는 보다 충분한 관찰 대상규모가 요구된다.

Table 1. Number of study population by age, sex, and year (unit : 1,000 persons)

Age (years)	1986		1987		1988		1989		Total	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
~ 9	370	341	362	332	363	334	357	327	1,452	1,334
10~19	398	377	396	374	403	379	398	376	1,596	1,506
20~29	396	430	393	425	422	451	415	444	1,626	1,750
30~39	302	307	312	318	326	335	339	353	1,279	1,313
40~49	255	261	255	262	255	259	253	247	1,018	1,020
50~59	227	237	235	247	237	253	224	239	923	976
60~69	115	139	120	146	129	159	123	164	487	608
70+	60	113	65	121	71	131	73	135	269	500
Total	2,125	2,204	2,139	2,225	2,206	2,302	2,186	2,285	8,656	9,016

본 연구는 앞으로 우리나라에서도 본격적으로 운영될 PMS를 위하여 그 기반이 되는 자료의 일부를 확보, 축적하는 일과 더불어 그 방법론을 제시하고자 하는데 그 목적이 있다. 구체적으로는 지난 1986~87년에 조사, 수행된 무과립구증 발생을 조사 연구를 확장하여 1988~89년까지를 포함함으로써 총 4년간 연인원 약 1700만명을 대상으로 하여 보다 정확한 발생율을 추정하고 차후 무과립구증과 관련되는 PMS의 기본자료로서 활용하도록 하고, 아울러 이와 유사한 질환이나 부작용에 대한 PMS를 수행하는데 모형이 되는 방법을 제시하고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1) 조사대상인구

우리나라에서의 무과립구증 발생율을 추정하기 위한 조사대상으로는 1986년 1월 1일부터 1989년 12월 31일사이 만 48개월 동안의 공무원 및 사립학교 교직원 의료보험 전체 피보험자 및 피부양자로 하였다. 이들 대상자의 각 년도말현재 총수는 Table 1에서와 같다⁷⁾. 1986년말에는 남자 약 212만 5천, 여자 220만 4천명으로 합계 약 433만이었으며 1987년말은 남녀 합하여 약 436만여명, 1988년에는 약 451만여명, 그리고 1989년도 말에는 약 447만명이었으며 따라서 조사 대상인구의 총수는 남자 약 866만, 여자 약 902만명으로 도합 약 1,768만여명이

이른다.

이들의 성별 및 연령별 구성은 우리나라 전체 인구의 그것과 유사하고(Table 2 참조) 무과립구증 발생에 관련하여 그 위험성이 다른 집단에 비하여 특별히 높거나 또는 낮거나 하다는 증거가 없으며, 또한 각 연령군(10세 간격)별 대상수에 있어서도 60세 이전까지 남녀 각각에서 100만이상이 되고 60세 이후에는 27만명 내지 60만명으로서 연령군별 발생을 추정에 충분한 규모이다.

2) 조사기간

1986년 1월 1일부터 1987년 12월 31일까지 2년간의 자료는 1988년에 조사수집하였으며 1988년 1월 1일부터 1989년 12월 31일까지 2년간 자료는

Table 2. Percent distribution of the study population by age group and residential area, province

Age (years)			Area		
	M	F		M	F
~20	34.7	31.0	Seoul, Incheon, Kyunggi	38.3	38.7
20~29	19.1	19.6	Kangwon	6.2	5.9
30~39	14.8	14.5	Chungbuk	3.8	3.7
40~49	11.6	11.2	Taejon, Chungnam	7.2	7.2
50~59	10.8	11.0	Jeonbug	5.8	5.8
60~69	5.8	6.9	Kwangju, Jeonnam	10.0	9.8
>=70	3.2	5.8	Taegu Kyungbuk	12.0	12.0
			Pusan Kyungnam	15.4	15.7
			Pusan Kyungnam	1.4	1.4
Total	100.0	100.0	Total	100.0	100.0

1991년에 조사하였다.

3) 년도별 관찰(조사) 연인원 총수

무과립구증의 연간 발생을 산출에 있어 분자는 일년 동안에 새로이 발생한 무과립구증 환자가 되며 분모는 대상자의 총 관찰년수가 되는데 통상 년 중앙인구 수로 대치하여 사용한다. 따라서 각 년도별 발생율에 있어 분모에 해당하는 관찰년수(연인원)는 전년도 년말인구와 해당년도 년말인구를 합하여 2로 나눈 수가 된다. 년도별로 성별 및 연령군별 관찰연인원 총수는 Table 3-1 및 3-2에서와 같다. 4년간의 관찰 연인원 총수는 남자 8,662,128 인년이 되며 여자는 9,012,432인년으로 총 17,674,

Table 3-1. Person-year observation of study population in 1986 and 1987 by sex and age group

Age group (years)	1986		1987	
	M	F	남	F
~ 9	372,589	344,299	366,023	336,791
10~19	395,455	372,405	397,172	375,438
20~29	395,412	424,520	394,630	427,549
30~39	296,401	299,586	307,123	312,637
40~49	254,457	258,803	255,210	261,132
50~59	218,624	226,375	231,169	241,700
60~69	111,082	134,258	117,663	142,644
70~	57,493	107,500	62,668	116,928
Total	2,101,513	2,167,746	2,131,658	2,214,819

Table 3-2. Person-year observation of study population in 1988 and 1989 by sex and age group

Age group (years)	1988		1989	
	M	F	남	F
~ 9	362,529	333,009	361,365	330,516
10~19	399,317	376,630	400,328	377,768
20~29	407,623	437,752	418,658	447,049
30~39	318,824	326,366	332,584	343,800
40~49	255,396	260,287	253,995	252,754
50~59	236,239	250,118	230,557	246,218
60~69	124,574	152,734	126,142	161,676
70~	68,102	126,768	72,389	133,879
Total	2,172,604	2,263,664	2,196,018	2,293,660

570인년이다.

2. 연구방법

1) 잠정적 무과립구증환자 색출

의료보험공단의 수진 내역 전산자료로부터 1986년 1월 1일부터 1989년 12월 31일동안에 제 9.차 국제상병분류(ICD)상 백혈병(204-208), 재생불량성 빈혈(284), 무과립구증(288), 기타 혈액질환(289) 및 패혈증(038)으로 입원진료를 받았던 청구건을 모두 색출하여 잠정적 무과립구증환자로 분류하였다. 1986~1987의 2년간의 총건수는 2,416건, 1988~1989에서는 3,405건으로 총계 5,866건이었다.

2) 진단명 확인을 위한 병록지 열람 및 일부 내용 발췌

잠정적 무과립구증중에서 진정한 무과립구증을 찾아내기 위하여 병록지 내용을 검토하였는데 진단 확인에 필요한 항목으로 만들어진 병록요약지에 의하여 해당 의료기관을 직접방문(5건이상인 있는 기관) 또는 우편조사(4건이하로 있는 기관)를 통하여 병록지 내용의 일부를 발췌하였고 방문조사를 위하여는 의과대학생 본과 3, 4학년생을 조사원으로 채용하였다.

3) 진단확인 및 발병일 추정

혈액학 전문가(공동저자)가 발췌된 병록요약지 하나하나 면밀하게 검토 분석하여 진단을 확정하고 그 발병일을 추정하였다. 확인 기준으로는 특징적 임상증상, 신체검사 소견, 말초혈액 도말검사 및 골수검사 소견을 포함하는 임상검사 결과를 포함하였다. 항암요법등으로 인하여 이차적으로 발병한 것이 명백한 경우는 제외하였다.

3. 자료분석 및 발생을 추정

1) 발생환자 수의 추정

1986~1987의 조사에서는 병록지 요약 발췌율이 96.6%이었으므로 진단이 확인된 환자의 수를 발생환자 총수로 그대로 반영할 수 있었으나 1988~1989의 조사에서는 병록요약 발췌율이 약 76% 정도이었으므로 나머지 병록발췌가 실패한 24%의

Table 4. Completion status of medical records abstraction for reconfirming diagnosis by survey year

Classification	1986~1987	1987~1988	Total
Number of hospitals to be surveyed			
by visting*	205	244	449
by mailing*	97	103	200
Number of medical records to be abstracted			
claim based**	2,416	3,450	5,866
person based	1,579	3,063	4,642
Completion of medical records abstraction			
person based	1,526(96.6%)	2,324(75.9%)	3,850(82.9%)

Note : *Visiting abstractors were recruited among the junior or senior medical students, and were assigned to visit the hospitals or clinics, where 5 or more potential cases had been claimed. For the other institutes, where 4 or fewer cases were listed, the abstract formats were mailed to the doctors who cared for the potential cases

**Duplicated claims for one patient in a same institute were counted as one claim

잠재적 환자에서의 무과립구증환자를 추산하여 추가하였다. 즉, 병록발체가 이루어지지 못한 잠정 환자와 병록발체가 이루어진 잠정 환자의 성별, 연령별 구조를 비교하여 통계적인 유의한 차이가 없음을 확인하였는데, 이로서 병록발체가 실패가 어떤 특정한 이유에서가 아니고 무작위적으로 일어났다고 판단하고 따라서 발체가 되지 못한 집단에서도 발체가 이루어진 집단에서와 같이 비례적으로 신환자가 있을 것으로 간주하여 이를 보정, 첨가하여 발생환자 총수를 산출하였다.

최종확정된 무과립구증 환자재와 추정발병일을 근거로 하여 연구대상기간인 1986~89의 4년동안의 년도별 및 4년간의 평균 발생율을 통계학적으로 추정하고 95%의 신뢰구간도 산출하였는 바, 성별, 연령군별로 발생환자 총수를 분자로 하고 연구대상의 총 관찰년수를 분모로 하여 성별 연령군별 년평균 및 4년간의 평균 발생율을 산출하였다. 성별, 연령군별로 산출한 발생율은 1985년 전국 센서스 인구에 적용하여 우리 나라의 전체발생율(crude incidence rate)을 추정하였고, 이의 95% 신뢰구간은 포아송분포를 근거로 하여 평방근(square root) 치환에 의한 카이자승 근사법을 적용하여 추정하였다. 국제간의 비교를 위해서는 세계표준인구(standard world population)의 연령군별 구성에 적용한 표준화 발생율을 산출 하였다.

연구성적

1. 무과립구증 발생환자의 주요 특성

공무원 및 사립학교 교직원 의료보험의 적용대상자에서 1986년 1월 1일부터 1989년 12월 31일까지 만 4년동안에 항암요법등으로 인하여 이차적으로 발병한 경우를 제외하고 새로이 발생한 무과립구증 환자는 남자 18명, 여자 34명으로 총 52명으로 확인, 추정되었다(Table 5 참조). 이들을 년도별로 보면 1986년에 8명, 1987년에는 14명, 1988년 21명이었으며 1989년에는 9명이었다. 연령군별로는 전 연령층에서 발생하였는데 20세 전후와 40~50대에서의 환자가 많았다. 거주지 지역에서도 전국에 걸쳐 발생하였는데 충청북도와 제주도에서의 환자는 확인되지 않았다.

2. 년도별, 성별 무과립구증 발생율

성별, 연령군별로 구분한 각 년도별 발생환자를 분자로 하고 조사대상인 공무원 및 사립학교 교직원 의료보험의 전체 피보험자 및 피부양자의 각 년도 중앙인구를 성별 및 연령군별로 구분하여 분모로 하여 산출한 각 년도별 성별, 연령군별 발생율을, 우리 나라 전체인구인 1985년 센서스결과에 적용하여 우리 나라전체에서의 년간 발생율을 추정한

Table 5. Some characteristics of agranulocytosis patients newly occurred among the study population during 1986~1989

Variable	M	F	Total
Year occurred			
1986	3	5	8
1987	4	10	18
1988	7	14	21
1989	4	5	9
Age group(years)			
~ 9	2	4	6
10~19	2	4	6
20~29	2	6	8
30~39	1	3	4
40~49	2	8	10
50~59	5	5	10
60~69	3	1	4
70+	1	3	4
Residential area			
Seoul, Incheon, Kyunggi	4	20	24
Kangwon	—	3	3
Chungbuk	—	—	—
Tagjeon, chungnam	—	1	1
Jeonbuk	3	2	5
Kwangju, Jeonnam	4	1	5
Taegu, Kyungbuk	3	4	7
Pusan, Kyungam	4	3	7
Jeju	—	—	—
Total	18	34	52

결과는 Table 6에서와 같다.

남자의 경우 우리 나라에서의 무과립구증 발병율은 인구 100만명당 1986년 약 1.62, 1987년에 1.65, 1988년에 2.44, 그리고 1989년에 1.38로 년도별 차이는 없었다. 여자는 남자에서의 발병율보다 전반적으로 높은데 1986년 약 2.11, 1987년 2.07, 1988년에는 5.52, 그리고 1988년에 2.02로 추정되었다. 유의수준 5%에서(95% 신뢰구간 참조) 1988년 여자에서의 발병율은 통계적으로 유의하게 높았다.

3. 1986~1989동안의 무과립구증의 성별, 연령군별 년평균 발생율

남, 여별로 구분한 만 4년동안의 년평균 연령군별

Table 6. Incidence rate of agranulocytosis among Koreans by year and sex

(unit ; per million)		
Year	Male	Female
1986	1.62(1.04~2.22)*	2.11(1.49~2.77)
1987	1.65(1.09~2.27)	2.07(1.44~2.72)
1988	2.44(1.78~3.16)	5.52(4.58~6.54)**
1989	1.38(.84~1.92)	2.02(1.39~2.67)
1986~1989	1.78(1.23~2.42)	3.61(2.77~4.46)

*() ; 95% confidence interval by square root transformation method

**statistically significant at 5% level

Table 7. Annual incidence rate of agranulocytosis among Koreans during 1986~1989 by sex and age group

(unit ; per million)		
Age group	Male	Female
~ 9	1.36	2.96
10~19	1.25	2.65
20~29	1.22	3.41
30~39	.80	2.34
40~49	1.96	7.69
50~59	5.39	5.10
60~69	6.15	1.68
70+	3.82	6.15
Total*	1.78(1.24~2.42)	3.61(2.77~4.46)

*Crude rate for total Korean population of 1985 census. The difference between gender is statistically significant at 5% level

**Age adjusted rates for the world population are 2.12 in males and 3.70 in females

및 전체발생율은 Table 7에서와 같다. 전체발생율은 인구 100만명당 년평균 남자 1.78명, 여자 3.61명으로 여자에서의 발생율이 남자의 그것보다 통계적으로도 유의하게 높았다. 연령군별로 보면 남자의 경우 50세 이전까지는 인구 100만당 0.8~1.2 수준에서 큰 변동을 보이지 않으나 50세 이후에서의 발생율은 큰 폭으로 증가하여 100만명당 5명 전후에 이르고 있으며 60세군에서 약 6.1로 가장 높았다. 여자에서는 40세 이전까지 100만당 약 3명 전후의 발생수준을 보이나 40세 이후부터 그 발생율은 증가하여 5~7명으로 남자의 수준과 비슷하다. 즉 남녀간의 발생율의 차이는 주로 40세이

Table 8. Geographical comparison of agranulocytosis incidence within Korea by indirect standardization method

Area	Expected*	Male		Expected*	Female	
		Observed	O/E ratio		Observed	O/E ratio
Seoul	5.0	4	0.8	9.4	14	1.5
Kyunggi, Incheon	1.9	—		3.6	6	1.7
Kangwon	1.1	—		2.0	3	1.5
Chungbuk	0.7	—		1.3	—	
Chungnam, Taejeon	1.4	—		2.5	1	0.4
Jeonbuk	1.0	3	3.0	2.0	2	1.0
Jeonnam, Kwangju	1.8	4	2.2	3.4	1	0.3
Kyungbuk, Taegu	2.1	3	1.4	4.0	4	1.0
Kyungnam, Pusan	2.8	4	1.4	5.0	3	0.6
Jeju	0.2	—		0.5	—	

*The expected number was calculated by indirect standardization method

Note : All the Observed/Expected ratios were not statistically significant(at 5% level) by using Poisson distribution.

Table 9. Comparison of the incidence rate of agranulocytosis reported by region

Region	Period	Population(millions)	I.R.*
Ulm, Germany	1980~'84	21.2 person-year	6.3
Berlin, Germany	〃	7.2	4.6
Uppsala, Sweden	1973~'77	6.35	2.5(M ; 1.2, F ; 3.1)
	1983~'84	2.7	8.0
Sophia, Bulgaria	1982~'87	6.28	3.4
Budapest, Hungary	1982~'84	5.17	9.0
Milan, Italy	1980~'84	8.63	1.7
Israel	1980~'84	15.6	6.5
Korea	1986~'89	17.68	2.7(M ; 1.8, F ; 3.6)

*Incidence rate per million

전의 발생 수준의 차이에서 기인한다.

4. 거주지역별 발생수준 비교

거주지역에 따라 무과립구증의 발생수준이 다를 것인지를 분석하였는데 그요약된 결과는 Table 8에 나타난 바와 같다. 간접표준화법에 의하여 각 지역에서의 4년동안의 기대발생수(지역간에 차이가 없다고 했을 경우 각 지역의 인구구조를 감안한 예상 발생수)를 산출하여 실제발생수와 비교하였는데 통계적으로 유의한 차이를 보인 지역은 없었다. 표준화 발생비(standardized incidence ratio, 실제발생수/기대발생수)로 보면 지역에 따라 0.3(전남, 광주 여자)에서부터 3.0(전북 남자)의 폭을

보이고 있으나 통계적으로는 유의성을 보이지 않았다.

고 찰

무과립구증은 매우 희귀하게 발생하는 질환이기 때문에 질병통계에 의례적으로 포함되는 항목은 아니고 특정한 목적에 따라 간헐적으로 조사되어 그 발생율이 보고되는 것이 통례이다. 지금까지 무과립구증 발생율이 보고된 지역 혹은 나라는 전세계적으로 많지 않다. Table 9에 보인 바와 같이 주로 유럽지역에서의 무과립구증 발생율이 조사, 보고되고 있는데 이는 주로 약물의 영향을 평가

하고자 하는 목적에 의하여 조사된 것이다. 또한 워낙 드물게 발생하는 질환이기 때문에 조사대상의 규모가 어느정도 커야 한다는 것은 서론에서 설명한 바 있다. Table 9에서 볼 수 있는 바와 같이 본 연구에 조사대상 규모는 독일 울름지역에서 만 4년간 수행되었던 연인원 약 2,120만명 다음으로 큰 규모이다. 따라서 본연구에서 추정한 무과립구증 발생수준은 충분한 규모의 대상에서 수행된 것으로 국제적으로 손색이 없다고 할 수 있다.

조사대상 규모가 아무리 충분하다 해도 대표성이 결여된 집단이거나 신환자 발견이 편파적이라면 그 결과는 실제의 참값에서 비뚤리게 될 것이다. 그러나 본 연구의 조사대상으로 사용한 의료보험공단 보험적용대상자는 이미 다른 질환의 발생을 추정에서도 사용된 바 있고 그 대표성에 관한 논의도 충분히 있었다⁸⁻⁹⁾. 본문 연구대상 부분에서도 설명한 바와 같이 본 연구의 조사대상은 우리 나라 전국민에서의 무과립구증 발생수준을 타당하게 추정할 수 있는 대표성 있는 집단이라고 할 수 있다.

그러나 한편 발생 환자 발견 및 색출에 있어서 본 연구는 그 방법상의 제한점이 지적될 수 있다. 먼저 잠정환자의 병록요약이 완벽하게 이루어 지지 아니했다는 점인데 즉 1989~'89의 조사에서는 총 잠정환자의 약 24%에서 병록요약이 이루어지지 않아 이들중 몇명의 진성 환자가 있었는가를 직접 확인하지 못한 점이다. 그렇지만 이는 연구방법에서술한 바와 같이 확률적으로 해결할 수 있었고 따라서 이 제한점이 연구성적에 실질적인 영향을 미치지 않는다고 하겠다. 또하나의 제한점은 1989년 12월 31일까지 청구된 진료비 명세서에 근거하여 잠정환자를 정하였기 때문에 환자 발생은 1989년도에 있었으나 진료비 청구가 늦어져(1990년에 청구되는 경우) 환자 확인과정에서 누락된 발생환자가 있을 수 있는 점이다. 따라서 본 연구에서 1989년도에 발생한 것으로 확인한 9명의 숫자는 실제 발생환자수 보다 적을 수 있어 그 발생수준이 낮게 추정됐을 가능성이 있다. 이는 본 조사연구의 제한점으로 남는다고 할 수 있는데 그 영향은 그리 중대한 것은 아니라고 판단된다. 왜냐하면 누락이 가능한 환자는 주로 1989년 11월

에서 12월에 발생한 환자라고 예측할 수 있고 실제로 1988~'89년 조사에서 확인된 무과립구증 환자중 그 발병일이(1986~'87년 조사에서 누락되었던) 1987년인 경우가 1례있었음으로 미루어 그 수는 1~2례를 넘지 않으리라고 추정되기 때문이다.

본 조사연구에서 제시하고 있는 1986~'89의 4년동안의 년평균 우리 나라 무과립구증 발생율을 보면 인구 100만명당 남자는 약 1.8명, 여자 3.6명으로 여자에서의 발생수준이 남자의 그것보다 약 2배가량 높은데 이에 대한 설명이나 이유는 아직 명확히 밝혀진 바 없지만 여자의 발생율이 남자보다 높다는 보고는 전세계적으로 공통되는 내용이다.¹⁰⁾

년령군별 발생수준의 양상을 보면 남녀간에 약간의 차이를 보이거나 남녀 모두 연령이 증가하면서 발생율도 증가하는 그 전체적인 경향은 비슷하며 외국에서의 보고와도 일치하는 소견이다. 40~50대에서의 발생율이 가장 높고 그 이후에는 약간 낮아지고 있는 양상이다. 이러한 연령별 양상은 이 질환의 발생에 관여하는 요인이나 원인이 지속적으로 작용하고 있다는 것을 시사한다고 해석할 수 있다. 따라서 어떤 특정 약물이나 물질이 특정기간동안에 원인의 하나로 작용하였는지를 평가하는데 매우 유용한 기본자료가 될 수 있다. 예를 들면 어느 특정 연령군에서 많이 복용하는 어떤 약물이 시판되기 시작한 후 그 약물의 시판후 부작용으로 무과립구증 발병에 관여하는지를 밝히고자 하는 경우에 연령군별 발생율을 비교, 평가하는 방법이 가능하다.

1986~'89의 4년동안에 무과립구증의 발생수준의 변화는 88년 여자의 경우를 제외하고는 큰 변동이 없었다. 1988년의 여자 발생환자를 보면 총 14명중 10세 미만 2명, 20대 2명, 40대 5명, 50대 이상 5명의 분포를 보이며 대부분이 40대 이상이었고, 거주지역별로는 서울 6명, 경기, 인천이 3명으로 대다수를 점하고 있었다. 그러나 이들 서울, 경기, 인천 일원의 여자 40대 이상에서 1988년도에 특별한 사유가 있었는지는 알 수 없다. 단지 원인 모를 소규모의 유행이 있었지 않았나 하는 점이 의심된다. 사전에 어떤 의심되는 약물이나 물질을

정하고 이러한 변동을 분석한다면 그 관련성 여부를 파악할 수는 있다고 하겠다. 요컨대 발생율에 관한 기본 자료가 확보되어 있는 경우에선 특정기간, 특정 인구집단, 그리고 특정지역에서의 발생수준 변동과 그 이유를 쉽게 파악, 분석할 수 있다는 점이다.

무과립구증 전반적인 발생양상은 외국의 예와 비교하여 남다른 특징적인 소견이나 추세를 보이고 있지 않다고 해석할 수 있다. 따라서 아직까지 우리나라에서의 상황이 무과립구증을 유발하는 약물이나 물질이 특히 많거나 또는 적거나 한 형편은 아니라고 판단하며 그러므로 본 조사연구에서 제시한 발생율 자료는 앞으로 특정 약물의 부작용(무과립구증 유발)을 평가하는데 기준이 되는 중요한 자료가 될 수 있다고 하겠다.

본 조사연구에서 적용한 방법, 즉 의료보험 적용대상자를 이용한 특정 질환의 전국적 발생율 추정은 그 결과가 매우 신빙성있고, 타당하다는 것이 인정되고 있다. 대상규모가 충분히 크고(전체인구의 약 10%), 특히 분모에 해당하는 모집단의 특성에 관한 정보가 정확하다는 장점이 있어 드물게 발생하는 질환의 발생율을 신빙성 있게 추정하는데 매우 유용하나 그러나 모든 질환에 대하여 적용 가능한 것은 아니다. 왜냐하면 특정 질환 발생자를 확인하는 조사를 위하여 진료비 청구 명세서로부터 잠재적 발생환자를 택하게 되는데 진단의 정확성 문제 때문에 외래진료환자의 자료는 이용하기가 곤란하고 따라서 발생되면 입원자료가 필요한 질환인 경우에만 유용하다고 하겠다.

요 약

연구배경 :

시판후조사(Post-marketing Surveillance, PMS)라고 불리우는 제 4 상 임상시험연구는 신약개발의 마지막 단계로서 신약의 시판제조에 대한 승인을 받기 이전의 임상시험연구에서는 나타나지 않았거나 알 수 없었던 부작용을 밝히는 연구이다. PMS에서 다루게 되는 부작용은 일반적으로 그 빈도는 매우 적으나 중독도나 높으며 또는 특수 집단

(예 : 임신부, 노년자, 소아 등등)에서 특히 문제가 될 수 있는 것들이다. 무과립구증은 약물사용에 의한 부작용의 하나로 발생할 수 있는 혈액질환인데 그 발생빈도가 매우 희귀하여 PMS의 대상이되는 대표적인 부작용의 하나이다. 특히 수년전부터 수종의 해열진통제 사용이 이 질환 발생과 유관하리라는 보고가 있어 국내에서도 저자등에 의하여 약물영향 평가조사 연구(1990년)를 수행하여 그 결과를 보고한 바 있다. 그러나 무과립구증의 발생이 어떤 특정 약물과 유관한지를 평가하기 위하여는 무과립구증 발생환자의 파악뿐만 아니라 기본적으로 갖추어져야 하는 자료가 있어야 하는데 이것의 하나가 바로 표준발생율이다. 본 연구는 앞으로 우리나라에서도 본격적으로 운영될 PMS를 위하여 그 기반이 되는 자료의 일부를 확보, 축적하는 일과 더불어 그 방법론을 제시하고자 하는데 그 목적이 있다.

연구방법 :

지난 1986~87년에 조사, 수행된 무과립구증 발생율 조사 연구를 확장하여 1988~89년까지를 포함함으로써 총 4년간 연인원 약 1768만명을 대상으로 하였다. 의료보험공단의 수진 내역 전산자료로부터 제 9 차 국제상병분류(ICD)상 백혈병(204~208), 재생불량성 빈혈(284), 무과립구증(288), 기타 혈액질환(289) 및 패혈증(038)으로 입원지료를 받았던 청구건을 모두 색출하여 잠재적 무과립구증환자로 분류하였으며 잠재적 무과립구증중에서 진정한 무과립구증을 찾아내기 위하여 진단 확인에 필요한 병록지 내용의 일부를 발췌하였고 혈액학 전문가인 공동연구자가 발췌된 병록요약지 하나하나 면밀하게 검토 분석하여 진단을 확정하고 그 발병일을 추정하였다. 최종확정된 무과립구증 환 사례와 추정발병일을 근거로 하여 연구대상 기간인 1986~89의 4년동안의 년도별 및 4년간의 평균 발생율을 통계학적으로 추정하고 95%의 신뢰구간도 산출하였으며 성별, 연령군별로 산출한 발생율을 1985년 전국 센서스인구에 적용하여 우리 나라의 전체발생율(crude incidence rate)을 추정하였다.

연구성적 :

1986~'89동안 우리나라에서의 무과립구증 발생

율은 년평균 인구 100만명당 남자 1.78, 여자 3.61로 전체적으로는 2.7로 추정되었으며 여자에서의 발생율이 남자보다 전 연령군 및 각 년도에서 언제나 1.5~2.5배정도 높았다. 연령군별 양상에서는 남녀 모두 40~50대 이후에서 그 발생율이 증가하여 남자에서는 60대, 여자에서는 40대에 가장 높은 발생율을 보이었다. 4년동안의 년도별 변동이나 추세에서는 1988년 여자에서의 발생이 통계적으로 유의하게 많았음을 보이었으나 전체적으로 일정한 변화를 나타내지 않는 안정적(stable) 발생양상이라고 할 수 있다.

결 론 :

본 조사연구에서 얻은 우리 나라 무과립구증 발생수준은 외국의 그것과 비교하여 볼때 비교적 낮은 편에 속하였으며 성별, 연령군별 발생양상은 외국의 그것과 마찬가지로이다. 따라서 무과립구증 발생양상의 기준상황 자료(baseline data)로써 유용하리라고 판단 된다. 한편 본 조사연구에서 적용한 방법론은 앞으로 특정 질병, 특히 희귀한 중증질환의 전국적인 발생율을 타당하고 신뢰성있게 추정할 수 있는 적절한 방법의 하나라고 평가된다. 그리하여 본 연구에서 적용하였던 방법을 앞으로 우리 나라에서의 PMS수행과 운영에 있어 특정 부작용에 대한 모니터링 제도와 함께 근간이 되는 주요 부분으로 채택할 것을 제안한다.

<감사의 글>

본 연구를 수행하는데 많은 분들의 도움을 받았다. 조사대상 자료를 제공하여 주신 의료보험관리공단의 급여부 및 전산과 관계자들, 조사대상 환자의 병록지를 열람하게 하여 주시고 그 내용 일부를 발췌하도록 허락하여 주신 200여 병의원의 원장님과 의무기록실 관계자들, 그리고 바쁜시 중에도 직접 병록지 내용을 발췌하여 회송하여 주신 300여 우편조사 대상 병의원의 원장님들께 깊은 감사를 드립니다.

더운 여름방학동안 모처럼 누릴 수 있는 휴식기간을 모두 소비하여 열심히 낫선 병의원을 방문하여 병록지 내용을 발췌해 온 서울의대 의학과 3, 4학년 학생조사원과 전 조사과정에서 헌신적으로

도와주신 한양의대 이정권 선생님과 서울의대 예방의학교실의 안형식, 강대희, 김 현 선생님께서도, 그리고 회수된 병록요약지를 정리하고 전산처리를 도와준 이영주, 김재숙, 최향옥, 도순자, 이승은, 김미경씨 들에게도 감사의 말을 드립니다.

References

- 1) The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study(IAAAS). *Risks of agranulocytosis and aplastic anemia, A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics.* JAMA 1986 ; 256 : 1749-1757
- 2) Bottiger LE, Furhoff AK, and Holmberg L. *Drug-induced blood dyscrasias, a ten-year material from the swedish adverse drug reaction comminttee.* Acta Med Scand 1979 ; 205 : 457-461
- 3) Varonos DD and Santamouris S. *The incidence of dipyrrone-induced agranulocytosis in Greece during 1975.* J Int Med Res 1979 ; 7 : 564-568
- 4) Faich GA. *Analgesic risks and pharmacoepidemiology.* JAMA 1986 ; 256 : 1788
- 5) Vlahhov V and Bacracheva N. *Agranulocytosis and dipyrrone.* Lancet 1989 ; ii : 1215
- 6) 무과립구증 약물영향 평가조사 연구진. 무과립구증에 대한 약물영향 평가 조사연구, - 증례 분석에 의한 간접평가 -. 단행본, 서울, 1990 ; 1-79
- 7) 의료보험관리공단. '86~'89 의료보험통계연보 제9호, 1989
- 8) Ahn YO, Park BJ, Yoo KY, Kim NK, Hoe DS, Lee JK, et al. *Incidence estimation of stomach cancer among Koreans.* J of Korean Medical Science 1991 ; 6 : 7-14
- 9) Ahn YO, Park BJ, Yoo KY, Ahn HS, Kang DH, Lee MS, et al. *Incidence estimation of Throid cancer among Koreans.* J of Korean Medical Science 1991 ; 6 : 37-44
- 10) Bottiger LE and Bottiger B. *Incidence and cause of aplastic anemia, hemolytic anemia, agranulocytosis and thrombocytopenia.* Acta Med Scand 1981 ; 210 : 475-479