

9. 대동맥 박리

■ 요약

- ▶ 코로나19백신과 대동맥 박리 간의 연관성을 평가하기 위하여 대동맥 박리의 코로나 19백신 접종 시행 이전 10년 간의 발생추이로 접종 시행 이후 8개월간의 예상발생률을 계산하고, 실 관측된 발생률을 비교함.
- ▶ 예측발생률 대비 관찰발생률비를 산출한 결과 대동맥 박리에서 유의한 상승이 관찰되었지만 소그룹분석에서는 이러한 경향을 찾아볼 수 없었으며, 관찰된 발생률비의 증가는 예측발생률의 과소추정에서 기인했을 가능성이 높음.
- ▶ 대동맥 박리는 기전적으로 백신과 연관성을 생각하기 어렵고, 코로나19 이후 대동맥 박리의 발생이 감소되어 있으며, 기존 연구결과와 문헌고찰에서 백신과의 연관성은 부재하는 것으로 판단됨.

가. 관찰발생률/기대발생률

(1) 분석방법

- 코로나19백신 접종과 잠재적으로 관련된 질환 대동맥 박리의 약 10년간 발생률 추세를 분석하여 2021년의 예상 발생률을 제시하고, 실 관측된 발생률과의 비를 통해 백신 접종이 질환 발생에 영향을 주는지에 대해 평가하고자 2011년부터 2021년의 국민건강보험 공단의 청구데이터베이스를 조사하였음.
- 연구에 포함된 대상자는 2011년 1월부터 2021년 10월까지의 월별 건강보험 청구자료 내에 대동맥 박리로 입원력이 있는 경우로 자세한 내용은 아래와 같음.

대동맥박리	
정의	입원(응급실 입원 포함) 환경에서 주상병에 대동맥박리 (ICD-10, I71.0)로 진단받은 환자로 CT, MRI, 경식도 심장초음파 검사를 시행한 경우
ICD-10	I71.0
추가코드	(Computed Tomography) HA444, HA454, HA464, HA474, HA484, HA445, HA455, HA465, HA475, HA485, (Magnetic Resonance Imaging) HA125, HA225, HA325, HA425, HA525, HA124, HA224, HA324, HA424, HA524, HA137, HA237, HA537, HA140, HA240, HA540, HE138, HE238, HE538 (Transesophageal echocardiography) E9431, E9432
제외기준	확인된 대동맥박리 발생 5년 이전에 대동맥 박리를 주상병 또는 모든 부상병으로 입원 또는 외래 청구 이력이 있는 환자

- 대동맥 박리의 월간 발생 수를 월별 건강보험적용인구로 나누어 인구 10만 명당 월간 발생률을 계산하였음. ARIMA(자기회귀통합이동평균) 모델을 사용하여 관찰된 발생률로 예측모델을 구성하였고, 2021년 3월부터 10월까지의 예측 발생률과 95% 신뢰구간을 산출하였음. 또한 성별, 연령별 월간 발생률을 산출하였음.

(2) 분석결과

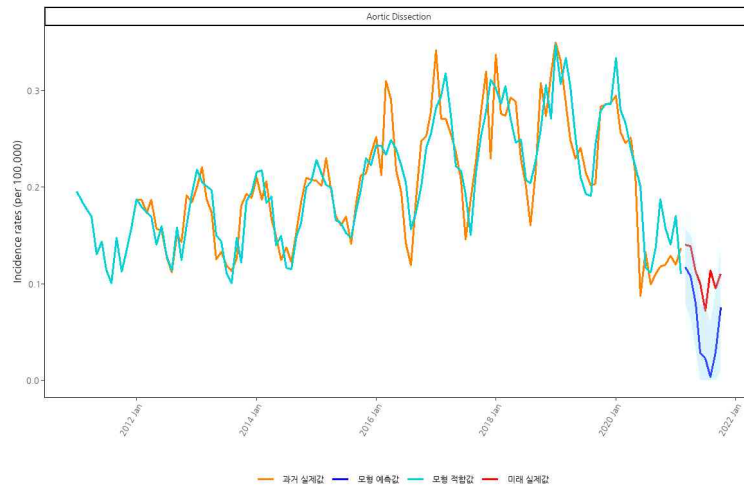


그림 4-3-1. Observed and predicted incidences of aortic dissection

- 2021년 3월부터 10월까지 8개월 간의 전반적인 대동맥 박리 발생률 예측치는 100,000명 당 0.058명이었으며, 실제 발생률 관측치는 100,000명 당 0.110명으로 나타남. 따라서 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.906 (95% CI: 1.629, 2.234)로, 유의수준 0.05에서 통계적으로 유의하게 높게 발생한 것으로 나타남.

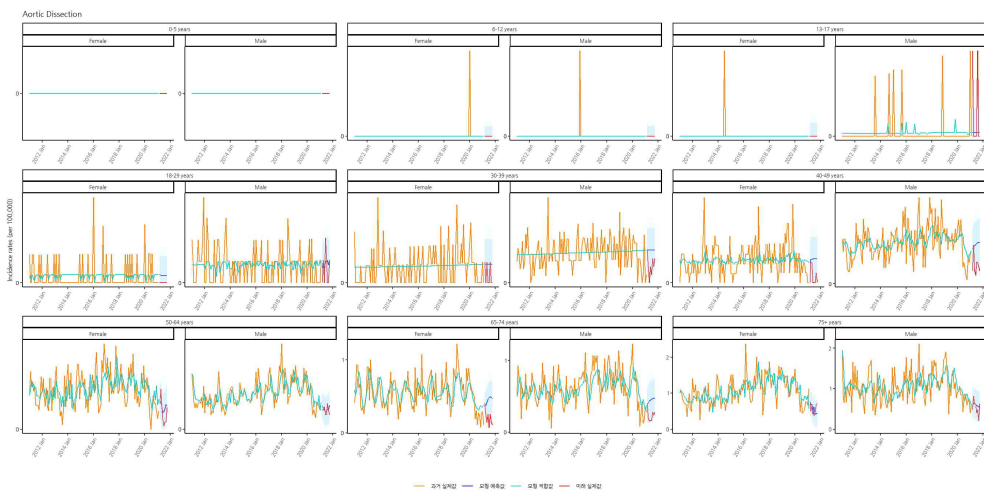


그림 4-3-2. Observed and predicted incidences of aortic dissection by sex and age groups

- 2021년 3월부터 10월까지 8개월 간의 전반적인 대동맥 박리 발생률 예측치를 성별 및 연령군별로 구하고, 관찰된 발생률과 비교한 결과 일부 군에서 유의한 감소가 확인되었음. 여성 40-49세에서 발생률 비는 0.278 (0.081, 0.776), 여성 65-74세에서 발생률 비는 0.464 (0.318, 0.667), 남성 30-39세에서 발생률 비는 0.531 (0.277, 0.986), 남성 40-49세에서 발생률 비는 0.466 (0.301, 0.709), 남성 65-74세에서 발생률 비는 0.528 (0.363, 0.760)로 유의수준 0.05에서 통계적으로 유의한 발생률의 감소가 확인되었음.

- 이외 예측값 대비 실제 관찰값에서 유의한 증가가 확인된 군은 없었음.
- 코로나19백신 안전성 위원회 자문단 회의에서 대동맥 박리 연구결과를 검토한 자문의견은 다음과 같았음.
 - 코로나19 유행이 시작되면서 전체 인구집단에서 신체 활동이 많이 줄었고, 이에 따라 대동맥 박리가 발생할 수 있는 event가 감소함에 따라 전반적인 대동맥 박리의 발생률이 상당히 감소하였음.
 - 이러한 발생률 감소의 영향으로 ARIMA 모델에서는 예년의 대동맥 박리 발생률에 비해 현저히 낮은 발생률을 예측치로 추산하게 된 것으로 보임.
 - 따라서 코로나19 유행 자체로 인해 예측 발생률이 낮게 산출된 점을 고려하면, 발생률비는 높게 나타났지만 이를 바탕으로 실제로 백신 접종으로 인해 대동맥 박리의 발생이 증가했다고 판단하기는 어려움.
 - 코로나19백신접종과 대동맥 박리의 연관성에 대한 임상적 연구는 전 세계적으로도 부재한 실정이며, 이에 추가적으로 인과성을 논하기는 어려울 것으로 생각됨.

나. 문헌고찰 및 인과성 검토

- COVID-19 Vaccine and acute aortic dissection

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
관련성의 강도 (Strength of association)	관련성의 강도 (Strength of association)	<ul style="list-style-type: none"> • 해외 연구들에 의하면 급성대동맥박리의 연간 발생빈도는 10만 명당 3-4.8명 정도로 보고된 바 있으며, 국내에서는 다소 제한 점이 많은 자료를 이용하기는 하였으나 국내 급성대동맥박리의 발생률은 연간 10만 명당 1.99명 수준으로 추정됨을 보고하였다. [Korean J Vasc Endovasc Surg 2012;28(4):174-177] • 코로나19백신 접종 후 발생한 급성대동맥박리는 학술적 증례보고가 현재까지 없으며, 대만에서 코로나19백신 (Medigen vaccine) 접종 후 사망한 환자의 부검에서 급성대동맥박리가 확인되었다는 관련기사만 보고된 바 있다. • 코로나19 감염 환자에서의 급성대동맥박리 병발 증례는 수 건 보고되었으나 발생률이 낮아 코로나19 감염에 따른 인과성을 증명하기는 어려운 수준이다. [Future Cardiol 2021 Jul;17(4):625-629] [J Card Surg 2021 Apr;36(4):1566-1568] [Ann Thorac Surg 2020 Nov;110(5):e405-e407] [Ann Thorac Surg 2020 Nov;110(5):e421-e423] • 코로나19 유행이 시작되고 나서 급성대동맥박리의 발생은 급격한 감소를 보였으나, 예방접종과의 직접적인 연관은 확인할 수 없었다. [JACC 2020 Jul;76(2):226-231] 	un-evaluable
일관성 (Consistency)	결과의 반복성 (Replication of the findings)	코로나19백신 접종과 급성대동맥박리의 발생 간 연관성에 대한 역학연구나 대규모 의무기록 분석연구 등은 없다.	un-evaluable
특이성 (Specificity)	연관성의 특이성 (Specificity of the association)	급성대동맥박리의 발병 위험인자로는 여러 가지가 있는데, 그 중 교정이 불가능한 것은 유전적인 결체조직질환이 있는 경우, 고령, 남성이고 교정이 가능한 것은 고혈압, 당뇨, 흡연, 이상지질혈증 등의 죽상동맥경화증의 위험인자들이다. 코로나19백신 접종 후 발생한 급성대동맥박리에 대한 학술적 증례보고가 없어 코로나 백신과 급성 대동맥박리와의 직접적인 연관성의 증거는 부족하다. 한편 코로나19감염증에서 급성대동맥박리가 발생하였던 수 건의 증례보고에서는 대동맥박리의 위험인자가 동반되어 있는 것으로 확인되어 코로나감염에 의해 대동맥박리 발생위험이 증가하였는지에 대한 증거가 부족하다.	un-evaluable
시간적 선후 관계 (Temporality)	시간적 선후 관계 (Temporal relationship)	백신 접종으로부터 수 일 후 급성대동맥박리가 발생하였다면 시간적인 선후관계가 설명된다고 할 수도 있으나, 단순히 우연한 선후관계가 성립하는 것일 수 있다.	un-evaluable
생물학적 용량-반응 관계 (Biologic gradient)	용량-반응관계 (Dose-response relationship)	백신접종 후 발생한 급성대동맥박리에 대한 보고가 없으며 2차, 3차 접종 후 발생률이 증가한다는 보고 또한 없다.	un-evaluable

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
개연성 (Plausibility)	생물학적 개연성 (Biological plausibility)	SARS-CoV-2 mRNA vaccine은 SARS-CoV-2의 viral spike glycoprotein을 coding하는 nucleoside-modified mRNA를 포함하고 있다. 이는 lipid nanoparticle에 둘러싸여 있으며 인체에 접종되어 세포 내로 mRNA가 전달되면 인체의 세포가 spike protein을 생성하게 되고 이것이 adaptive immune response를 촉진시켜 viral spike protein에 대한 IgG antibody를 형성하도록 하여 바이러스 중화능을 갖게 된다. 일부 RNA는 그 자체로 innate immune system을 자극하여 mRNA가 표적 세포 내로 도달되기 전에 mRNA가 분해되어 버리므로 mRNA 백신은 innate immunogenicity를 감소시키기 위해 nucleoside modification 과정을 거쳐 출시되었다. 그럼에도 불구하고 일부 genetic predisposition을 가진 사람에서는 mRNA 자체에 대한 immune response가 일어나 proinflammatory cascades가 촉발되고 이것이 심근염 및 심낭염을 비롯한 전신반응을 일으키는 것으로 일부 백신 연관 염증성 합병증을 설명할 수 있다. [Circulation 2021;144:471-484] 만일 다른 위험인자가 없으면서 코로나19백신 접종 후 급성대동맥박리가 발생하였고 혈관에 염증성변화의 증거가 있다면 이는 백신 접종 후 발생한 합병증으로 해석할 여지는 있다.	indeterminate
기존 지식과의 일치성 (Coherence to previous knowledge)	기존 지식과의 일치성 (Consistency of other knowledge)	이전에 다른 질환에 대한 백신 접종의 부작용으로 급성대동맥박리가 보고된 바는 없다.	un-evaluable
실험 (Experiment)		동물시험 등 특별한 시험은 시행된 적이 없다.	un-evaluable
유사성 (Analogy)		<ul style="list-style-type: none"> 코로나19와 유사한 코로나바이러스인 SARS, MERS 감염증에서 급성대동맥박리의 발생률이 상승한다는 보고 또한 없다. 인플루엔자 유행 시기에 급성대동맥박리의 발생률 및 사망률이 비유행시기에 비해 높다고 보고한 연구자가 있으나 이것이 인플루엔자 백신 접종에 의해 감소하는 지에 대해서는 연구가 없어 인플루엔자 감염과 급성대동맥박리의 연관성을 강하게 의심하기는 어렵다. [Sci Rep 2020 Mar 13;10(1):4723] [J Allergy Infect Dis 2020;1(1):9-14] 	un-evaluable
	가능한 다른 해석에 대한 고려 (Consideration of alternative explanations)	다른 해석의 여지는 많지 않다.	un-evaluable
	노출의 중단 (Cessation of exposure)	아직은 백신접종이 지속되고 있는 시기로, 평가하기 어렵다. 그러나 발생률이 낮은 질환인 급성대동맥박리가 백신접종 이전 시기와 비교해 볼 때 백신접종 이후 발생률이 증가하고 있지는 않은 것으로 보인다.	un-evaluable

- 급성대동맥박리의 발병 위험인자로는 유전적인 결체조직질환, 고령, 남성, 고혈압, 당뇨, 흡연, 이상지질혈증 등이 알려져 있으며, 백신은 알려진 위험인자가 아님.
- 코로나19백신 접종 후 발생한 급성대동맥박리에 대한 학술적 증례보고도 없으며, 코로나 백신과 급성 대동맥박리와의 직접적인 연관성의 증거는 부재함.
- 대부분의 인과성 기준은 근거의 부족으로 인하여 평가가 어려우며, 생물학적 개연성과 관련하여 코로나19 백신 접종 후 혈관 염증성변화의 근거가 확보되는 예외적인 상황을 가정할 수 있으나, 다른 인과성 기준을 충족하지 못하는 상황에서 코로나19백신 접종과 대동맥 박리의 인과적 관련성을 인정하기 어려움.