

8. 심부전

■ 요약

- ▶ 심부전을 기존의 심부전 진단 여부에 따라 비보상성급성심부전과 신생급성심부전으로 나누고 코로나19백신과 심부전 간의 연관성을 평가하기 위하여 코로나19백신 접종 시행 이전 5년간의 발생추이로 접종 시행 이후 8개월 간의 기대발생률을 계산하고 실 관측된 발생률과 비교함.
- ▶ 자기-대조 환자군 연구(Self-Controlled Case Series, SCCS) 설계를 이용하여 코로나19백신 접종 전후와 접종 후의 두 가지 대조구간을 설정한 후 접종 후 28일 이내(위험구간)의 급성 심부전 발생위험이 대조구간에 비하여 더 높은지를 확인하였음. 또한 심부전이 발생한 환자에서 백신 접종이 지연되거나 중단되어 발생하는 비플립의 가능성을 고려하여 modified SCCS 연구설계를 이용한 분석을 추가로 수행하였음.
- ▶ 예측발생률 대비 관찰발생률비를 산출한 결과 비보상성급성심부전의 경우 주로 고연령층에서 유의한 위험 증가가 나타남. 신생급성심부전은 백신접종 이전에 비하여 접종 후의 발생률이 증가하였다고 판단할 근거를 찾을 수 없었음.
- ▶ 자기-대조환자군연구에서 비보상성급성심부전과 신생급성심부전 모두 위험구간의 발생은 대조구간에서의 발생에 비해 증가하는 경향은 있었으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았으며, 이는 두 가지 대조구간 설계 하에 각각 진행한 분석에서 모두 그러하였음. 소그룹분석에서 유의한 위험 증가는 75세 이상 연령과 1회 접종군에서 주로 관찰되었으며, 특히 화이자백신을 1회만 맞은 사람에서 높았음.
- ▶ 백신 미접종자 및 심부전 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석에서는 백신접종 후 위험구간에서의 비보상성급성심부전의 발생의 증가가 관찰되지 않았으며, 아스트라제네카 백신 접종군에서 접종 후에는 오히려 유의하게 비보상성급성심부전의 발생위험이 유의하게 낮았음. 신생급성심부전도 마찬가지로 아스트라제네카 백신을 접종한 경우 위험구간 내 발생위험이 유의하게 감소하는 것으로 나타남.
- ▶ 심부전은 하나의 질환이 아니라 고혈압, 허혈성 심질환, 심근병, 판막질환, 부정맥 등 다양한 심장병의 오랜 기간 영향을 주어 심장 기능의 저하로 나타나는 증후군으로 백신 접종이 심부전을 일으키는 것은 기전적으로 생각하기 어려움. 국내외 문헌 고찰에서 코로나 백신 접종 후 심부전에 대한 체계적 연구는 현재까지 없음. 다만 코로나 백신이 전격성 심근염을 일으켜 심부전이 발생한 증례 보고는 매우 드물게 있음. 독감이 심부전을 발생이나 악화와 연관되며, 독감 백신 접종이 심부전의 발생이나 악화로 인한 사망을 줄인다고 보고되어 있으며, 마찬가지로 코로나19 감염이 심부전 발생이나 좋지 않은 예후와 연관된다는 연구는 있음. 본 분석의 결과도 코로나19 백신은 급성심부전과 인과적 관련이 없음을 보여주었으며, 심부전의 기전이나 독감 백신의 심부전에 대한 기존의 연구 결과 등을 고려할 때 일치하는 결과로 판단됨.

가. 관찰발생률/기대발생률

□ 비보상성급성심부전

(1) 분석방법

- 코로나19백신 접종과 잠재적으로 관련된 질환 비보상성급성심부전의 약 5년간 발생률 추세를 분석하여 2021년의 예상 발생률을 제시하고, 실 관측된 발생률과의 비를 통해 백신 접종이 질환 발생에 영향을 주는지에 대해 평가하고자 2016년부터 2021년의 국민 건강보험공단의 청구데이터베이스를 조사하였음.
- 연구에 포함된 대상자는 2016년 1월부터 2021년 10월까지의 월별 건강보험 청구자료 내에 심부전으로 입원력이 있는 경우로 자세한 내용은 아래와 같음. 심부전을 정의하는데 사용한 뇌성나트륨이노펩타이드 (Brain Natriuretic Peptide, BNP) 및 Pro-Brain Natriuretic Peptide (Pro-BNP) 검사가 정부의 4대중증질환 보장성 강화정책과 관련하여 2015년 12월 1일부터 전면 급여 확대되었기 때문에 청구자료 내에서 2016년 1월 이후의 심부전 발생건을 확인하였음.

비보상성급성심부전	
정의	입원(응급실 입원 포함) 환경에서 주상병에 심부전 (ICD-10, I50.x)으로 진단받은 환자로, 입원기간 내 심장초음파, BNP/NT-proBNP 검사 및 흉부 X-ray 시행하고 IV 이노제를 처방받은 경우
ICD-10	I50.x
수جا코드	(Echocardiography) 60061, 60062, 60063, 60064, E9431, E9432, E9433, E9434, E9435, E9436, E9437, E9439, EB431, EB432, EB433, EB434, EB435
	(BNP, NT-proBNP) D4061, D4062, D4063, C3681, C3682, C7204, CZ204, CZ208
	(Chest X-ray) G2101, G2102, G2103, G2104, G2105, G2301, G2302, G2303, G2304, G2305
선정기준	확인된 비보상성급성심부전 발생 2년 이전에 심부전 관련 진단 (ICD-10, I50.x, I11.0, I13.0, I13.2, J81.x)을 주상병 또는 부상병으로 입원 또는 외래 진료이력이 있는 환자

- 비보상성급성심부전의 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 acute decompensated heart failure

- 2021년 3월부터 10월까지 8개월 간의 전반적인 비보상성급성심부전 발생률 예측치는 100,000명당 1.266명이었으며, 실제 발생률 관측치는 100,000명당 1.536명으로 나타남. 따라서 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 1.213 (95% CI: 1.170, 2.259)로, 유의수준 0.05에서 통계적으로 유의하게 높게 발생한 것으로 나타남.

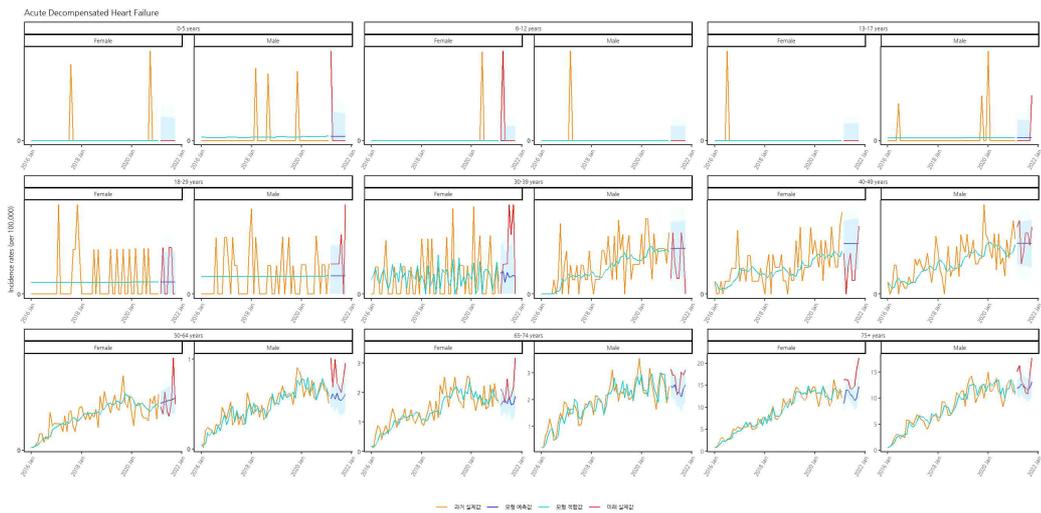


그림 4-3-2. Observed and predicted incidences of acute decompensated heart failure by sex and age groups

- 2021년 3월부터 10월까지 8개월 간의 전반적인 비보상성급성심부전 발생률 예측치를 성별 및 연령군별로 구하고, 관찰된 발생률과 비교한 결과 여성은 65세 이상, 남성은 50세 이상 연령대에서 유의한 증가가 확인되었음. 여성 65-74세에서 발생률 비는 1.265 (1.101, 1.454), 여성 75세 이상에서 발생률 비는 1.285 (1.218, 1.356)로 통계적으로 유의하였음. 남성 50-64세에서 발생률 비는 1.404 (1.208, 1.633), 남성 65-74세에서 발생률 비는 1.175 (1.038, 1.331), 남성 75세 이상에서 발생률 비는 1.142 (1.063, 1.227)의 발생률 비를 보여 유의한 증가가 확인되었음.

□ 신생급성심부전

(1) 분석방법

- 코로나19백신 접종과 잠재적으로 관련된 질환 신생급성심부전의 약 5년간 발생률 추세를 분석하여 2021년의 예상 발생률을 제시하고, 실 관측된 발생률과의 비를 통해 백신 접종이 질환 발생에 영향을 주는지에 대해 평가하고자 2016년부터 2021년의 국민건강보험공단의 청구데이터베이스를 조사하였음.
- 연구에 포함된 대상자는 2016년 1월부터 2021년 10월까지의 월별 건강보험 청구자료 내에 심부전으로 입원력이 있는 경우로 자세한 내용은 아래와 같음. 심부전을 정의하는데 사용한 뇌성나트륨이노펩타이드 (Brain Natriuretic Peptide, BNP) 및 Pro-Brain Natriuretic Peptide (Pro-BNP) 검사가 정부의 4대중증질환 보장성 강화정책과 관련하여 2015년 12월 1일부터 전면 급여 확대되었기 때문에 청구자료 내에서 2016년 1월 이후의 심부전 발생 건수를 확인하였음.

신생급성심부전	
정의	입원(응급실 입원 포함) 환경에서 주상병에 심부전 (ICD-10, I50.x)으로 진단받은 환자, 입원기간 내 심장초음파, BNP/NT-proBNP 검사 및 흉부 X-ray 시행하고 IV 이노제를 처방받은 경우
ICD-10	I50.x
추가코드	(Echocardiography) 60061, 60062, 60063, 60064, E9431, E9432, E9433, E9434, E9435, E9436, E9437, E9439, EB431, EB432, EB433, EB434, EB435
	(BNP, NT-proBNP) D4061, D4062, D4063, C3681, C3682, C7204, CZ204, CZ208
	(Chest X-ray) G2101, G2102, G2103, G2104, G2105, G2301, G2302, G2303, G2304, G2305

제외기준	확인된 심부전 발생 5년 이전에 심부전 관련 진단 (ICD-10, I50.x, I11.0, I13.0, I13.2, J81.x)을 주상병 또는 모든 부상병으로 입원 또는 외래 청구 이력이 있는 환자
------	--

- 신생급성심부전의 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

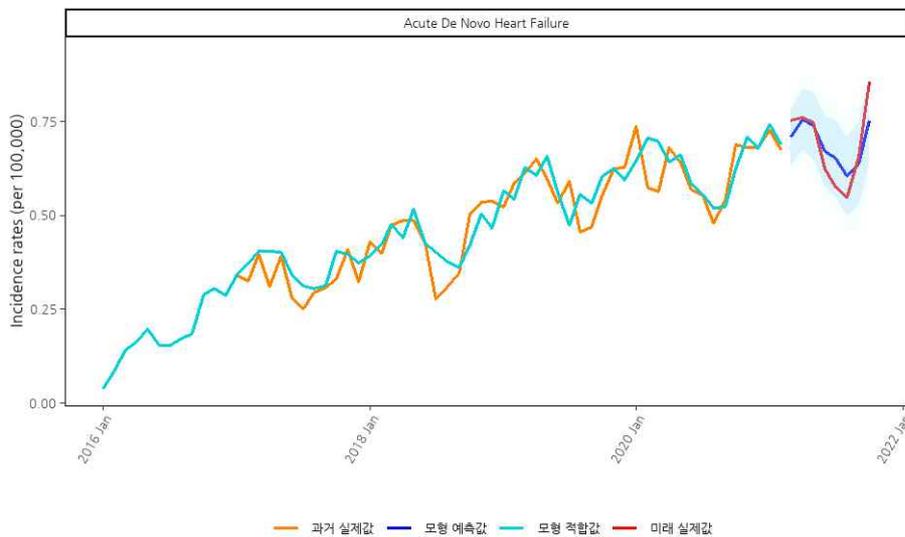


그림 4-3-3. Observed and predicted incidences of acute de novo heart failure

- 2021년 3월부터 10월까지 8개월 간의 전반적인 신생급성심부전 발생률 예측치는 100,000명당 0.690명이었으며, 실제 발생률 관측치는 100,000명당 0.689명으로 나타남. 따라서 예측값 대비 실제 관찰값의 발생률비는 0.999 (95% CI: 0.949, 1.052)로, 예년의 발생추세로 예측한 금년의 발생추세와 다르다고 판단할 근거를 찾을 수 없었음.

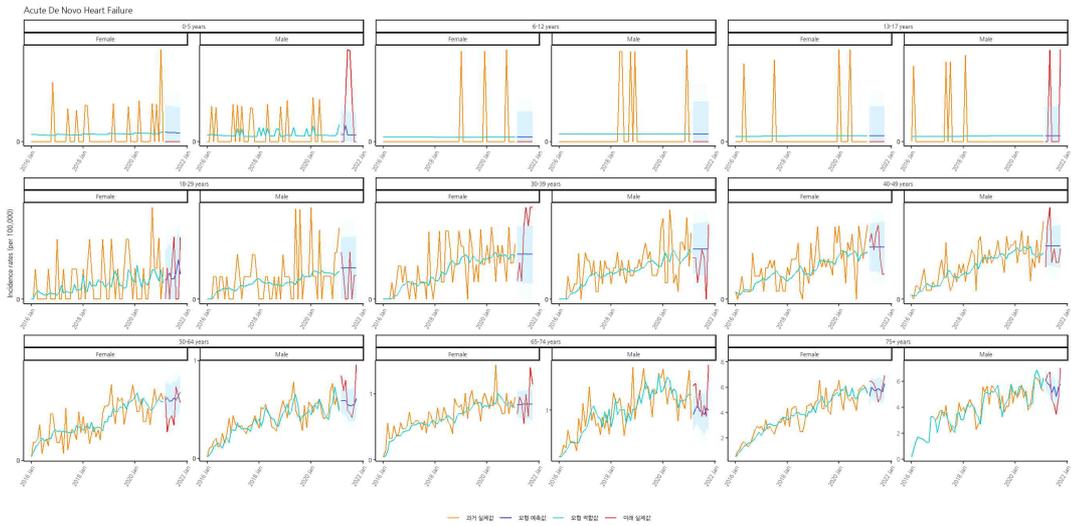


그림 4-3-4. Observed and predicted incidences of acute de novo heart failure by sex and age groups

- 2021년 3월부터 10월까지 8개월 간의 전반적인 신생급성심부전 발생률 예측치를 성별 및 연령군별로 구하고, 관찰된 발생률과 비교한 결과 65-74세 남성에서 발생률 비 1.258 (1.039, 1.523)로 통계적으로 유의하게 높게 발생한 것으로 나타났으며, 그 외의 군에서는 예측값과 실제 관찰값 간에 유의한 차이가 나타나지 않았음.

나. 연관성 분석

(1) 연구방법

① 비보상성급성심부전 조작적 정의

- 입원(응급실 입원 포함) 환경에서 주상병에 심부전 (ICD-10, I50)으로 진단받은 환자로 입원기간 내 심장초음파, BNP/NT-proBNP 검사 및 흉부 X-ray 시행하고 IV 이노제를 처방받은 경우
- 이 중 과거 2년간 심부전 관련 진단 이력이 한 번이라도 있었던 경우를 비보상성급성심부전으로 정의함

표 1. 심부전 관련 ICD-10 code

I50 - Heart failure
I501 - Left ventricular failure, unspecified
I502 - Systolic (congestive) heart failure
I503 - Diastolic (congestive) heart failure
I504 - Combined systolic (congestive) and diastolic (congestive) heart failure
I508 - Other heart failure
I509 - Heart failure, unspecified
I11.0 - Hypertensive heart disease with (congestive) heart failure
I13.0 - Hypertensive heart and chronic kidney disease with heart failure and stage 1 through stage 4 chronic kidney disease, or unspecified chronic kidney disease
I13.2 - Hypertensive heart and chronic kidney disease with heart failure and with stage 5 chronic kidney disease, or end stage renal disease
J81 - Pulmonary edema
J81.0 - Acute pulmonary edema
J81.1 - Chronic pulmonary edema

(선정기준)

1. [제1차 접종 당일 행정연령 (출생년도 기준) 기준 19세 이상] AND
2. [2021년 2월 26일부터 2021년 7월 31일까지 코로나19 백신 접종자] AND
3. [2021년 2월 27일(백신 접종 기간 이전의 대조구간을 두는 경우 2021년 1월 1일)부터 2021년 10월 31일까지 비보상성급성심부전으로 인한 입원 환자] AND
4. [비보상성급성심부전 발생 이전 2년 기간 동안 기존 심부전으로 진단 받은 환자]

(제외기준)

- 외국인 / 국외 접종자 (1, 2차 접종 한 번이라도 국외 접종인 경우)
- 코로나19 백신 임상시험 대상자
- 백신 접종 이력이 2차만 있는 경우(1차 접종정보 누락자; ex. 해외 접종자)
- 동일 차수에 2회 이상 접종한 사람
- 이전 2년 동안 심부전 관련 진단 이력이 없었던 환자
- 심부전 발생 전 28일 이내 코로나19 확진 환자

표 2. 심부전 관련 검사코드

Echocardiography	
60061	초음파검사-심장도플러(종합전문요양기관)
60062	초음파검사-심장도플러(종합병원)
60064	초음파검사-심장도플러(의원)
60063	초음파검사-심장도플러(병원)
E9431	초음파검사-심장-경식도심초음파-일반
E9432	초음파검사-심장-경식도심초음파-정밀
E9433	초음파검사-심장-경흉부심초음파-일반
E9434	초음파검사-심장-경흉부심초음파-정밀
E9435	초음파검사-심장-부하심초음파-약물부하
E9436	초음파검사-심장-부하심초음파-운동부하
E9437	초음파검사-심장-심장내초음파
E9439	초음파검사-심장-심근조영
EB431	심장-경흉부 심초음파-단순
EB432	심장-경흉부 심초음파-일반
EB433	심장-경흉부 심초음파-전문
EB434	심장-부하 심초음파-약물부하
EB435	심장-부하 심초음파-운동부하
BNP, NT-proBNP	
D4061	심장표지자-[정밀면역검사](간이검사)-뇌성나트륨이뇨펩타이드, Pro-Brain Natriuretic Peptide
D4062	심장표지자-[정밀면역검사]-뇌성나트륨이뇨펩타이드, Pro-Brain Natriuretic Peptide
D4063	심장표지자-[정밀면역검사]-핵의학적 방법-뇌성나트륨이뇨펩타이드
C3681	뇌성나트륨이뇨펩타이드[현장검사]
C3682	Pro-Brain Natriuretic Peptide[현장검사]
C7204	뇌성나트륨이뇨펩타이드-핵의학적방법
CZ204	뇌성나트륨이뇨펩타이드
CZ208	Pro-Brain Natriuretic Peptide
Chest X-ray	
G2101	흉부[직접] 1매
G2102	흉부[직접] 2매
G2103	흉부[직접] 3매
G2104	흉부[직접] 4매
G2105	흉부[직접] 5매 또는 그 이상
G2301	흉부폐첩 1매
G2302	흉부폐첩 2매
G2303	흉부폐첩 3매
G2304	흉부폐첩 4매
G2305	흉부폐첩 5매 또는 그 이상

② 신생급성심부전 조작적 정의

- 입원(응급실 입원 포함) 환경에서 주상병에 심부전 (ICD-10, I50)으로 진단받은 환자로 입원기간 내 심장초음파, BNP/NT-proBNP 검사 및 흉부 X-ray 시행하고 IV 이뇨제를 처방받은 경우 (진단코드 및 검사코드는 비보상성급성심부전의 조작적 정의와 동일한 것을 사용함)
- 이 중 과거 5년간 심부전으로 진단받은 적이 없었던 경우를 신생급성심부전으로 정의함

(선정기준)

1. [제1차 접종 당일 행정연령 (출생년도 기준) 기준 19세 이상] AND
2. [2021년 2월 26일부터 2021년 7월 31일까지 코로나19 백신 접종자] AND
3. [2021년 2월 27일(백신 접종 기간 이전의 대조구간을 두는 경우 2021년 1월 1일)부터 2021년 10월 31일까지 심부전으로 인한 입원 환자]

(제외기준)

- 외국인
- 코로나19 백신 임상시험 대상자
- 국외접종자 (1, 2차 접종 한 번이라도 국외 접종인 경우)
- 백신 접종 이력이 2차만 있는 경우(1차 접종정보 누락자; ex. 해외 접종자)
- 동일 차수에 2회 이상 접종한 사람
- 과거 5년간 심부전으로 진단받았던 환자
- 심부전 발생 전 28일 이내 코로나19 확진 환자

(2) 분석내용

- Self-controlled case series (SCCS) 연구설계를 적용하여 접종 후 위험 구간과 관찰 기간 내 위험 구간을 제외한 나머지 대조 구간에서의 비보상성급성심부전과 신생급성심부전의 발생위험을 비교하였음.
- 기술분석
 - 분석에 포함된 비보상성급성심부전과 신생급성심부전 환자의 성별, 연령, 동반질환 및 백신 투여 횟수와 종류를 확인함.
 - 위험구간에 비보상성급성심부전이 발생한 환자와 대조구간에 비보상성급성심부전이 발생한 환자의 성별, 연령, 동반질환 및 백신 투여 횟수와 종류 분포를 확인함. 반복측정을 고려한 일반화 추정 방정식(Generalized Estimation Equation)을 이용하여 이들 간 통계적으로 유의한 차이가 있는지 검정하였음.
 - 위험구간에 신생급성심부전이 발생한 환자와 대조구간에 발생한 환자의 기초특성에 통계적으로 유의한 차이가 있는지 피셔(Fisher)의 정확검정 및 카이제곱검정을 이용

하여 검정하였음.

○ 일차 분석(Primary analysis)

- SCCS 연구설계를 기반으로 조건부 포아송 회귀분석을 이용하여 접종 후 위험 구간에서 비보상성급성심부전과 신생급성심부전의 발생률을 관찰 기간 내 대조 구간에서의 발생률과 비교함으로써 발생률비(incidence rate ratio, IRR)를 산출함. 위험 구간은 접종 후 28일로 설정하였음.
- 백신 투여 이전의 관찰기간을 포함하는 경우는 백신 투여 이전 56일부터 29일까지와 백신 투여 28일 이후부터 1차 백신 접종 후 90일까지를 대조구간으로 확인하였음.

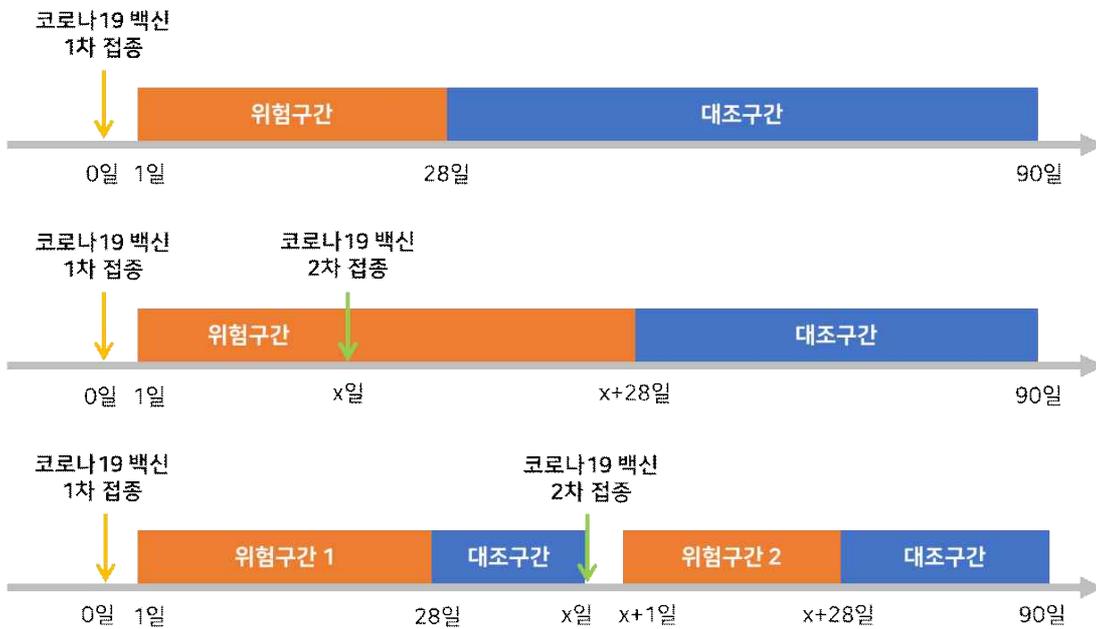


그림 4-3-5. SCCS를 적용한 Primary analysis 분석 상황별 도식 (백신 접종 이후의 관찰 기간만 포함하는 경우)



표 4-3-1. SCCS를 적용한 Primary analysis 분석 상황별 도식 (백신 접종 이전과 이후의 관찰기간을 포함하는 경우)

○ 소그룹분석(Subgroup analysis)

- 성별, 연령군, 동반질환, 찰슨동반질환지수 및 백신 투여 횟수와 종류에 따라 군을 나누어 소그룹분석을 실시함.

○ modified SCCS 연구설계

- 코로나19 백신의 경우 급성 심부전이 발생한 환자에서는 백신접종을 미루거나 아예 접종을 받지 않는 경우가 있어 백신접종 직전 일정 기간 동안 심부전 발생이 급감하는 경향을 보임. 이러한 노출이 결과발생에 의존하는 특성을 고려하기 위한 SCCS 모델이 개발되어 있으나 이 모델은 관심결과변수가 단기간 내 사망을 증가시키지 않는다는 것을 가정하고 있음. 심부전 입원환자에서 1년 내 사망률이 25%에 이르는 것으로 알려져 있어 이 가정에 위배되므로 이를 함께 고려한 분석이 필요함. 이에 Ghebremichael-Weldeselassie Y 등이 2022년 Statistics in Medicine에 출판한 modified SCCS 모델을 적용한 분석을 추가로 수행하였음.
- Modified SCCS 모델에서는 결과변수 발생 후 백신접종이 지연되거나 아예 취소될 수 있음을 가정하고 결과변수와 관련된 단기간 내의 사망은 그 시점에 관찰을 종료하지 않고 사망을 무시한 분석을 수행하게 됨. 또한 이 모델에서는 백신을 접종하지 않은 환자군을 반드시 포함하도록 하는데 이는 백신 미접종이 이전에 결과변수가 발생한 환자에서 더 많이 나타나기 때문에 이들을 제외하는 것이 비뚤림을 일으킬 수 있기 때문임. 따라서 기존의 SCCS와 별도의 선정제외기준을 통해 modified SCCS 분석을 위한 대상자를 선정하고 연관성 분석을 수행하였음.
- 아울러 심부전 발생의 계절적 변동을 고려하기 위해 2021년 1월부터 10월까지의 관찰기간을 3개월 간격으로 나누어 모델에서 보정하였음.

(3) 연관성 분석결과

□ 비보상성급성심부전

○ 연구대상자 선정 - 백신 접종 이전과 이후의 관찰기간을 포함하는 경우

- 2021년 2월 26일부터 7월 31일까지 코로나19백신 1차를 접종받은 전체 접종자 수는 19,248,138명이었음.
- 전체 접종자 중 선정기준을 만족한 환자는 6,145명이었음
- 배제기준을 모두 적용하여 연구 기간 동안 코로나19백신 1차 접종 이전 56일부터 29일까지와 접종 이후 90일 이내에 비보상성급성심부전이 발생한 총 환자로 분석대상자는 1,552명이었음.

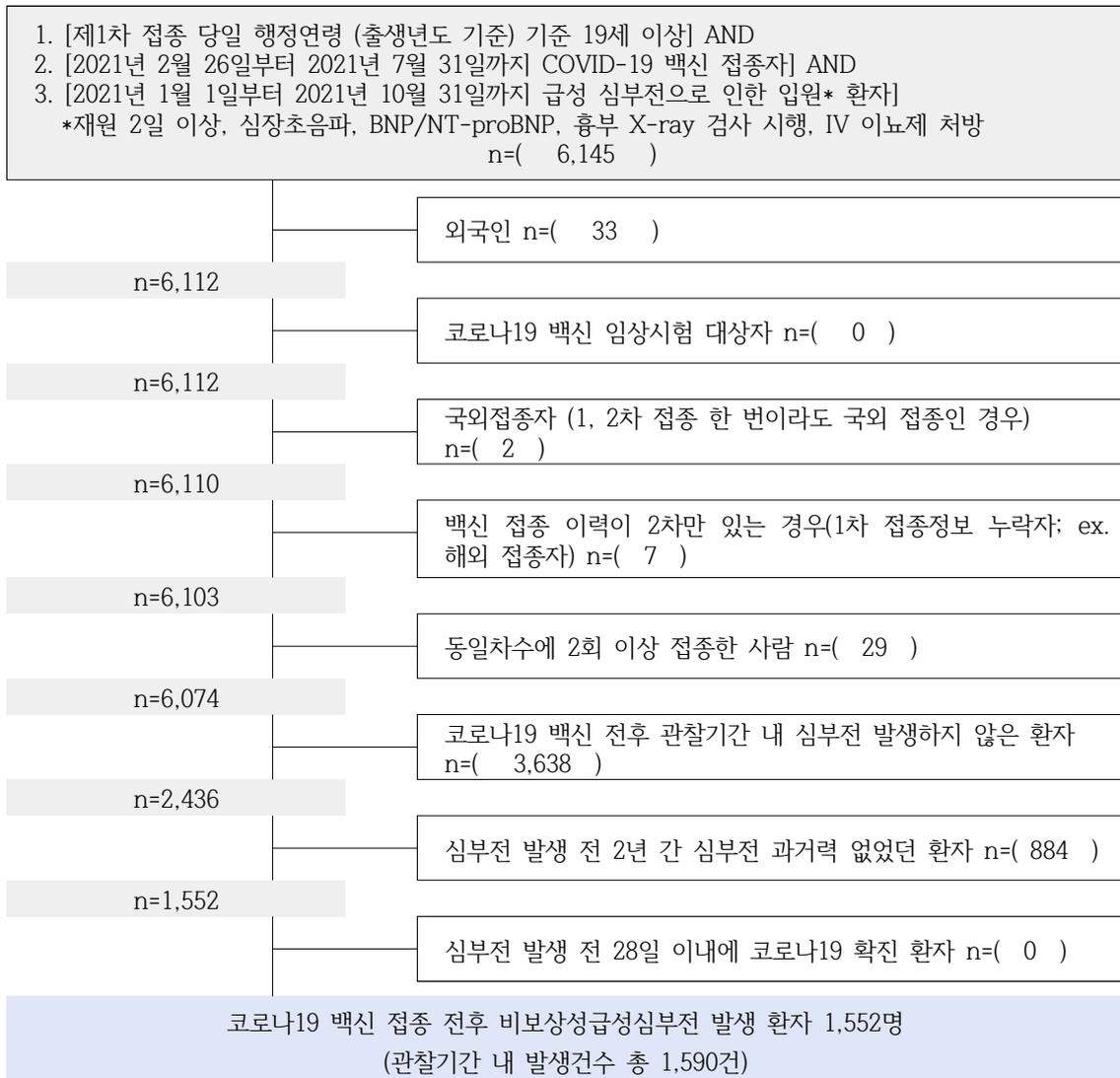


그림 4-3-6. 코로나19 백신 접종 전후 비보상성급성심부전 발생 환자 확인을 위한 Flow chart (백신 접종 이전과 이후의 관찰기간을 포함하는 경우)

○ 인구학적 특성 - 백신 접종 이전과 이후의 관찰기간을 포함하는 경우

- 전체 1,552명 환자 중 75세 이상이 1,229명 (79.2%)으로 대부분 75세 이상 고령이었음. 여성 897명 (57.8%)으로 확인되었음.
- 고혈압 91.4%, 당뇨병 60.8%, 고지혈증 82.6%, 허혈성 심장질환 58.5%이었고, 동반상병지수가 5점 이상인 경우가 47.2%이었음.
- 예방접종을 2회 이상 실시한 경우가 1042명 (67.1%)으로, 1회만 실시한 경우보다 더 많았음.
- 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 953명 (61.4%)으로 다수를 차지하였음.

표 4-3-2. 코로나19 백신 접종 전후 비보상성급성심부전 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	N	(%)
Total	1552	(100.0%)
Age		
18-29	1	(0.1%)
30-49	1	(0.1%)
50-64	80	(5.2%)
65-74	241	(15.5%)
Over 75	1229	(79.2%)
Gender		
Male	655	(42.2%)
Female	897	(57.8%)
Comorbidities		
Hypertension	1418	(91.4%)
Diabetes mellitus	944	(60.8%)
Hyperlipidemia	1282	(82.6%)
Ischemic heart disease	908	(58.5%)
Charlson comorbidity index		
0-4	819	(52.8%)
5 +	733	(47.2%)
Type of vaccination		
AstraZeneca	331	(21.3%)
AstraZeneca-AstraZeneca	77	(5.0%)
AstraZeneca-Pfizer	12	(0.8%)
Janssen	5	(0.3%)
Moderna	6	(0.4%)
Pfizer	168	(10.8%)
Pfizer-Pfizer	953	(61.4%)
Vaccine doses		
1 st dose only	510	(32.9%)
2 nd dose	1042	(67.1%)

○ 코로나19백신 1차 접종 후 비보상성급성심부전 발생 환자의 발생기간 별 인구학적 특성
- 백신 접종 이전과 이후의 관찰기간을 포함하는 경우

- 관찰기간 중 대조구간 내 비보상성급성심부전이 처음 발생한 환자는 961명, 나머지 위험구간 내 비보상성급성심부전이 발생한 환자는 612명이었음.
- 위험구간에 비보상성급성심부전은 75세 이상 고령층에서 빈번하였으며, 여성에서 발생 빈도가 높은 것으로 나타났음. 비보상성급성심부전의 위험구간 내 발생은 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 허혈성 심질환 유무 및 찰슨동반질환지수에 따른 유의한 차이가 관찰되지 않았음.
- 1회만 접종한 사람의 경우 비보상성급성심부전 발생이 위험구간에 더 드물었고, 2회 이상 맞은 경우는 위험구간에 비보상성급성심부전 발생이 더 빈번하였음.
- 백신 종류별로 보았을 때, 아스트라제네카백신을 접종한 경우 위험구간의 발생이 대조구간 발생에 비하여 더 드물었던 반면, 화이자백신을 접종한 경우 위험구간 발생이 더 빈번하였음.

표 4-3-3. 코로나19 백신 접종 전후 비보상성급성심부전 발생 환자에서 위험구간 (접종 후 1~28일) 내에 발생한 경우와 대조구간 (백신 접종 이전 56일~29일, 백신 접종 이후 29일~백신 1차 접종 후 90일) 내에 발생한 경우의 인구학적 특성

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		p-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	612	(100%)	961	(100.0%)	
Age					
18-29	1	(0.2%)	0	(0.0%)	
30-49	0	(0.0%)	1	(0.1%)	
50-64	17	(2.8%)	63	(6.6%)	<.01*
65-74	58	(9.5%)	184	(19.1%)	
Over 75	536	(87.6%)	713	(74.2%)	
Gender					
Male	255	(41.7%)	403	(41.9%)	<.01
Female	357	(58.3%)	558	(58.1%)	
Comorbidities					
Hypertension	555	(90.7%)	883	(91.9%)	0.83
Diabetes mellitus	352	(57.5%)	607	(63.2%)	0.88
Hyperlipidemia	497	(81.2%)	804	(83.7%)	0.75
Ischemic heart disease	343	(56.0%)	576	(59.9%)	0.24
Charlson comorbidity index					
0-4	334	(54.6%)	494	(51.4%)	0.81
5 +	278	(45.4%)	467	(48.6%)	
Type of vaccination					
AstraZeneca	75	(12.3%)	257	(26.7%)	
AstraZeneca-AstraZeneca	29	(4.7%)	49	(5.1%)	
AstraZeneca-Pfizer	6	(1.0%)	6	(0.6%)	<.01**
Janssen	0	(0.0%)	5	(0.5%)	
Moderna	2	(0.3%)	4	(0.4%)	
Pfizer	96	(15.7%)	74	(7.7%)	
Pfizer-Pfizer	404	(66%)	566	(58.9%)	
Vaccine doses					
1 st dose only	173	(28.3%)	340	(35.4%)	<.01
2 nd dose	439	(71.7%)	621	(64.6%)	

* 대상자 수가 적어 어느 한 cell의 값이 0인 경우 generalized estimating equation을 통한 모델링이 불가능하여 연령의 경우 18-49, 50-64, 65-74, over 75 네 그룹으로 나누어 위험구간과 대조구간의 발생환자수 차이를 검정하였음.

* 마찬가지로 이유로 접종받은 백신의 종류는 AstraZeneca, AstraZeneca-AstraZeneca, Pfizer, Pfizer-Pfizer, others의 다섯 그룹으로 나누어 위험구간과 대조구간의 발생환자수 차이를 검정하였음.

○ 연구대상자 선정 - 백신 접종 이후의 관찰기간만 포함하는 경우

- 2021년 2월 26일부터 7월 31일까지 코로나19백신 1차를 접종받은 전체 접종자 수는 19,248,138명이었음.
- 전체 접종자 중 선정기준을 만족한 환자는 5,247명이었음.
- 배제기준을 모두 적용하여 연구 기간 동안 코로나19백신 1차 접종 후 90일 이내에 비보상성급성심부전이 발생한 총 환자로 분석대상자는 1,239명이었음.

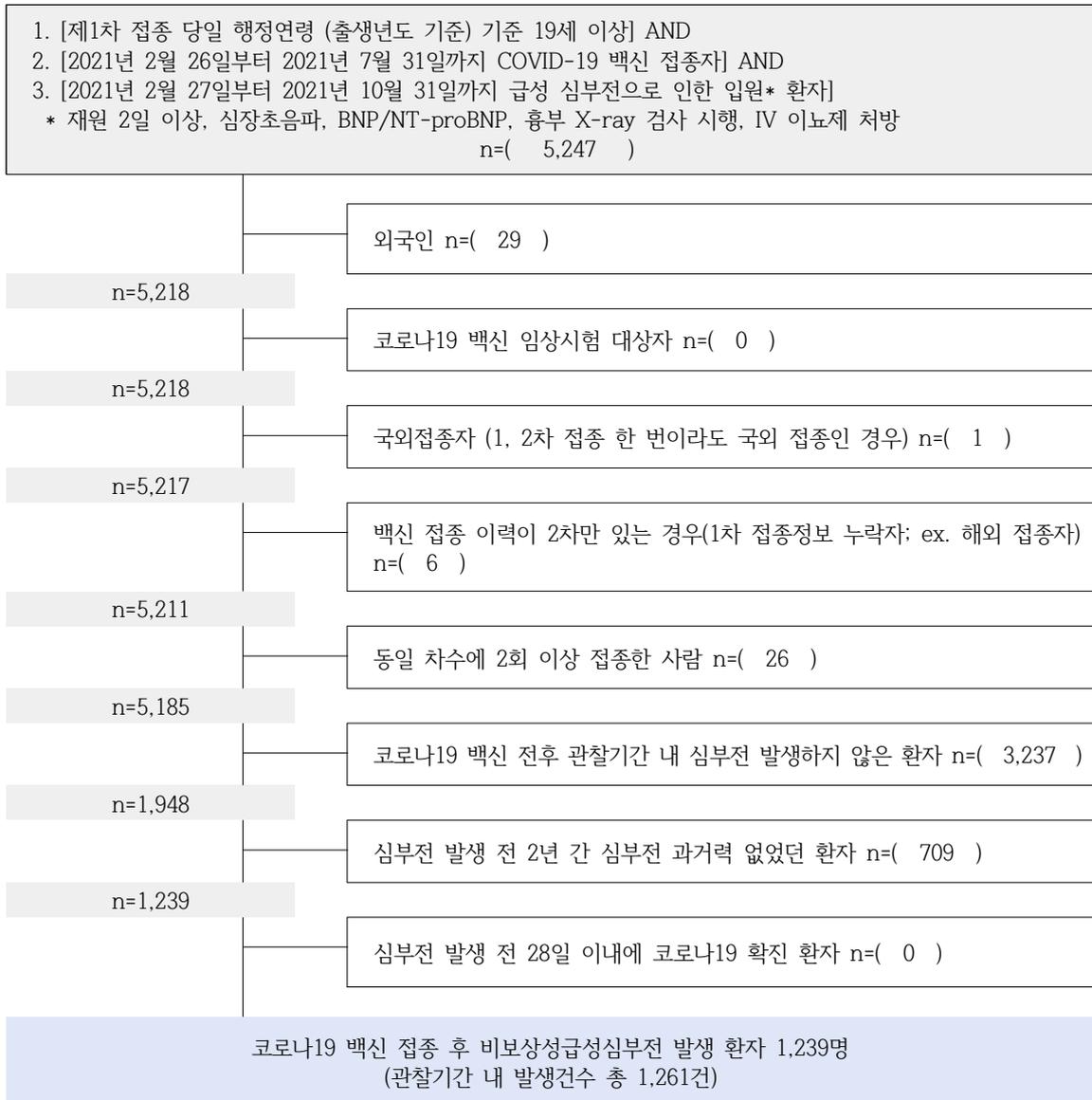


그림 4-3-7. 코로나19 백신 접종 후 비보상성급성심부전 발생 환자 확인을 위한 flow chart
(백신 접종 이후의 관찰기간만 포함하는 경우)

○ 인구학적 특성 - 백신 접종 이후의 관찰기간만 포함하는 경우

- 전체 1,239명 환자 중 75세 이상이 982명 (79.3%)으로 대부분 75세 이상 고령이었음. 여성 723명 (58.4%)으로 확인되었음.
- 고혈압 90.3%, 당뇨병 60.3%, 고지혈증 81.1%, 허혈성 심장질환 55.9%이었고, 동반상병지수가 5점 이상인 경우가 47.3%이었음.
- 예방접종을 2회 이상 실시한 경우가 812명 (65.5%)으로, 1회만 실시한 경우보다 더 많았음.

- 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 745명 (60.1%)으로 다수를 차지하였음.

표 4-3-4. 코로나19 백신 접종 후 비보상성급성심부전 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	N	(%)
Total	1,239	(100%)
Age		
18-29	1	(0.1%)
30-49	1	(0.1%)
50-64	65	(5.2%)
65-74	190	(15.3%)
Over 75	982	(79.3%)
Gender		
Male	516	(41.6%)
Female	723	(58.4%)
Comorbidities		
Hypertension	1,119	(90.3%)
Diabetes mellitus	747	(60.3%)
Hyperlipidemia	1,005	(81.1%)
Ischemic heart disease	692	(55.9%)
Charlson comorbidity index		
0-4	653	(52.7%)
5 +	586	(47.3%)
Type of vaccination		
AstraZeneca	267	(21.5%)
AstraZeneca-AstraZeneca	58	(4.7%)
AstraZeneca-Pfizer	9	(0.7%)
Janssen	4	(0.3%)
Moderna	4	(0.3%)
Pfizer	152	(12.3%)
Pfizer-Pfizer	745	(60.1%)
Vaccine doses		
1 st dose only	427	(34.5%)
2 nd dose	812	(65.5%)

○ 코로나19백신 1차 접종 후 비보상성급성심부전 발생 환자의 발생기간 별 인구학적 특성 - 백신 접종 이후의 관찰기간만 포함하는 경우

- 관찰기간 중 대조구간 내 비보상성급성심부전이 처음 발생한 환자는 640명, 나머지 위험구간 내 비보상성급성심부전이 발생한 환자는 612명이었음.
- 위험구간에 비보상성급성심부전은 75세 이상 고령층에서 빈번하였으며, 성별이나 동반상병 유무에 따라 위험구간 대조구간에 빈도가 다르지는 않았음.
- 1회만 접종한 사람의 경우 비보상성급성심부전 발생이 위험구간에 더 드물었고, 2회 이상 맞은 경우는 위험구간에 비보상성급성심부전 발생이 더 빈번하였음.
- 백신 종류별로 보았을 때, 아스트라제네카백신을 1회만 접종한 경우 위험구간의 발

생이 대조구간 발생에 비하여 더 드물었던 반면, 화이자백신을 접종한 경우 위험구간 발생이 더 빈번하였음.

표 4-3-5. 코로나19 백신 접종 후 비보상성급성심부전 발생 환자 특성 (대조구간: 백신 접종 이후 29일~백신 1차 접종 후 90일)

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		p-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	612	(100%)	640	(100%)	
Age					
18-29	1	(0.2%)	0	(0.0%)	<.01*
30-49	0	(0.0%)	1	(0.2%)	
50-64	17	(2.8%)	48	(7.5%)	
65-74	58	(9.5%)	132	(20.6%)	
Over 75	536	(87.6%)	459	(71.7%)	
Gender					
Male	255	(41.7%)	263	(41.1%)	0.85
Female	357	(58.3%)	377	(58.9%)	
Comorbidities					
Hypertension	555	(90.7%)	576	(90.0%)	0.65
Diabetes mellitus	352	(57.5%)	404	(63.1%)	0.07
Hyperlipidemia	497	(81.2%)	520	(81.3%)	0.84
Ischemic heart disease	343	(56.0%)	356	(55.6%)	0.91
Charlson comorbidity index					
0-4	334	(54.6%)	325	(50.8%)	0.22
5 +	278	(45.4%)	315	(49.2%)	
Type of vaccination					
AstraZeneca	75	(12.3%)	192	(30.0%)	<.01**
AstraZeneca-AstraZeneca	29	(4.7%)	30	(4.7%)	
AstraZeneca-Pfizer	6	(1.0%)	3	(0.5%)	
Janssen	0	(0.0%)	4	(0.6%)	
Moderna	2	(0.3%)	2	(0.3%)	
Pfizer	96	(15.7%)	58	(9.1%)	
Pfizer-Pfizer	404	(66%)	351	(54.8%)	
Vaccine doses					
1 st dose only	173	(28.3%)	256	(40.0%)	<.01
2 nd dose	439	(71.7%)	384	(60.0%)	

* 대상자 수가 적어 어느 한쪽이 0인 경우 generalized estimating equation을 통한 모델링이 불가능하여 연령의 경우 18-49, 50-64, 65-74, over 75 네 그룹으로 나누어 위험구간과 대조구간의 발생환자수 차이를 검정하였음.

* 마찬가지로 이유로 접종받은 백신의 종류는 AstraZeneca, AstraZeneca-AstraZeneca, Pfizer, Pfizer-Pfizer, others의 다섯 그룹으로 나누어 위험구간과 대조구간의 발생환자수 차이를 검정하였음.

○ 자기-대조 환자군(Self-controlled case series, SCCS) 연구설계를 적용한 분석 결과

- 비보상성급성심부전의 발생률은 백신 접종 이전과 이후의 관찰기간을 포함하는 경우 위험구간에 3.38 건/인년, 대조구간에 3.11 건/인년이었으며, 백신 접종 이후의 관찰기간만 포함하는 경우 위험구간에 4.27 건/인년, 대조구간에 4.13 건/인년으로 위험구간에 발생률이 증가하는 경향은 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았음.
(백신 접종 이전의 관찰기간을 포함하는 경우 IRR: 1.09, 95% CI: 0.99-1.20, 백신 접종 이후의 관찰기간만 포함하는 경우 IRR: 1.03, 95% CI: 0.93-1.15)

표 4-3-6. 코로나19 백신 접종 전후 비보상성급성심부전 발생위험에 대한 SCCS 분석 결과

No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)	p-value
Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval		
Pre & post exposure control period 포함					
612	961	3.38 (3.18-3.60)	3.11 (2.99-3.23)	1.09 (0.99-1.20)	0.10
Post exposure control period만 포함					
612	640	4.27 (4.03-4.51)	4.13 (3.92-4.36)	1.03 (0.93-1.15)	0.57

○ 소그룹분석 결과 - 백신 접종 이전과 이후의 관찰기간을 포함하는 경우

- 기저특성에 따른 소그룹분석 결과 예방접종을 1회만 실시한 환자에서 IRR이 1.54 (1.29-1.85)로 유의하게 높았으며, 백신 종류별로 보자면 화이자백신 1회 접종자에서 높은 IRR을 보였음. (IRR 3.92, 95% CI: 2.91-5.28)
- 그러나 화이자백신을 2회 접종한 사람에서는 유의한 위험의 증가가 없었음.
- 연령별로 보았을 때, 50세 미만 연령에서는 위험구간 또는 대조구간에서 비보상성급성심부전 발생이 없어서 IRR이 추정되지 않았음. 50-64세, 65-74세 연령에서 위험구간 중 비보상성급성심부전 발생위험은 감소하는 경향이 있었으나 유의하지 않았고, 75세 이상 연령에서는 작지만 통계적으로 유의한 위험구간에서의 위험 증가가 있었음. (IRR 1.14, 95% CI: 1.02-1.28)
- 남성과 여성에서 모두 위험을 높이는 방향이지만 둘다 유의하지 않았음.
- 동반질환에 따른 차이도 뚜렷하지 않았음.
- 동반상병지수가 5점 미만인 경우 IRR 1.18로 약간 상승하는 경향을 보였음.

표 4-3-7. 코로나19 백신 접종 전후 비보상성급성심부전 발생위험에 대한 소그룹분석 결과
(대조구간: 백신 접종 이전 56일~29일, 백신 접종 이후 29일~백신 1차 접종 후 90일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Risk period					
1st dose	339	975	3.32 (3.02-3.64)	3.11 (2.99-3.23)	1.06 (0.94-1.20)
2nd dose	211	975	3.34 (2.96-3.77)	3.11 (2.99-3.23)	1.07 (0.93-1.24)
1st&2nd dose overlap	65	975	4.00 (3.16-5.05)	3.11 (2.99-3.23)	1.29 (1.00-1.64)
Age					
18-29	1	0	N/A	N/A	N/A
30-49	0	1	N/A	N/A	N/A
50-64	17	63	2.42 (1.59-3.70)	3.41 (3.01-3.86)	0.71 (0.41-1.22)
65-74	58	184	2.90 (2.31-3.63)	3.26 (3.04-3.51)	0.89 (0.66-1.19)
Over 75	536	713	3.49 (3.27-3.72)	3.05 (2.90-3.20)	1.14 (1.02-1.28)
Gender					
Male	255	403	3.42 (3.11-3.76)	3.07 (2.89-3.26)	1.11 (0.96-1.30)
Female	357	558	3.36 (3.10-3.64)	3.14 (2.98-3.30)	1.07 (0.94-1.22)
Comorbidities					
Hypertension	555	883	3.35 (3.14-3.58)	3.14 (3.01-3.27)	1.07 (0.96-1.19)
Diabetes mellitus	352	607	3.21 (2.96-3.50)	3.25 (3.10-3.41)	0.99 (0.87-1.12)
Hyperlipidemia	497	804	3.32 (3.10-3.56)	3.16 (3.03-3.30)	1.05 (0.94-1.17)
Ischemic heart disease	343	576	3.26 (2.99-3.54)	3.19 (3.04-3.35)	1.02 (0.89-1.16)
Charlson comorbidity index					
0-4	334	494	3.53 (3.25-3.83)	2.99 (2.83-3.16)	1.18 (1.03-1.35)
5 +	278	467	3.23 (2.94-3.54)	3.24 (3.07-3.42)	1.00 (0.86-1.15)
Type of vaccination					
AstraZeneca	75	257	2.98 (2.44-3.64)	3.37 (3.17-3.59)	0.88 (0.68-1.14)
AstraZeneca-AstraZeneca	29	49	2.48 (1.86-3.31)	2.98 (2.53-3.52)	0.83 (0.53-1.30)
AstraZeneca-Pfizer	6	6	3.26 (1.85-5.74)	2.34 (1.32-4.16)	1.39 (0.45-4.34)
Janssen	0	5	N/A	N/A	N/A
Moderna	2	4	4.35 (1.40-13.5)	2.71 (1.54-4.76)	1.61 (0.29-8.77)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Pfizer	96	74	7.68 (6.73-8.79)	1.96 (1.65-2.32)	3.92 (2.91-5.28)
Pfizer-Pfizer	404	566	3.13 (2.91-3.37)	3.26 (3.10-3.44)	0.96 (0.85-1.09)
Vaccine doses					
1 st dose only	173	340	4.52 (3.98-5.09)	2.92 (2.74-3.11)	1.54 (1.29-1.85)
2 nd dose	439	621	3.08 (2.87-3.31)	3.22 (3.07-3.39)	0.96 (0.85-1.08)

○ 소그룹분석 결과 - 백신 접종 이후의 관찰기간만 포함하는 경우

- 기저특성에 따른 소그룹분석 결과 예방접종을 1회만 실시한 환자에서 IRR이 1.39 (1.15-1.68)로 유의하게 높았으며, 백신 종류별로 보자면 화이자백신 1회 접종자에서 높은 IRR을 보였음. (IRR 3.32, 95% CI: 2.42-4.57)
- 그러나 화이자백신을 2회 접종한 사람에서는 유의한 위험의 증가가 없었음.
- 연령별로 보았을 때, 30세 미만 연령에서는 대조구간에서 비보상성급성심부전 발생이 없어서 IRR이 추정되지 않았음. 75세 이상 연령에서 위험구간 중 비보상성급성심부전 발생의 위험이 증가하는 경향은 있었으나 유의하지는 않았으며, 나머지 연령에서의 위험구간 중 예방접종과 비보상성급성심부전 간의 연관성은 일관된 경향이 없었음.
- 남녀 모두 위험구간 중 발생위험 증가는 유의하지 않았음.
- 동반질환에 따른 차이도 뚜렷하지 않았음.
- 동반상병지수에 따른 상대위험비는 5점 미만인 경우에 IRR이 약간 상승하는 경향을 보였으나, 통계적으로 유의하지는 않았음.

표 4-3-8. 코로나19 백신 접종 후 비보상성급성심부전 발생위험에 대한 소그룹분석 결과 (대조구
간: 백신 접종 이후 29일~백신 1차 접종 후 90일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Risk period					
1st dose	338	640	4.12 (3.77-4.51)	4.13 (3.92-4.36)	1.00 (0.88-1.13)
2nd dose	211	640	4.26 (3.79-4.80)	4.13 (3.92-4.36)	1.03 (0.89-1.20)
1st&2nd dose overlap	65	640	5.23 (4.15-6.58)	4.13 (3.92-4.36)	1.26 (0.99-1.62)
Age					
18-29	1	0	N/A	N/A	N/A
30-49	0	1	2.37 (0.72-7.79)	3.30 (2.19-4.98)	0.72 (0.15-3.55)
50-64	17	48	3.00 (1.99-4.52)	4.63 (3.97-5.40)	0.65 (0.37-1.13)
65-74	58	132	3.70 (2.99-4.60)	4.35 (3.96-4.78)	0.85 (0.63-1.15)
Over 75	536	459	4.40 (4.15-4.66)	4.03 (3.77-4.31)	1.09 (0.96-1.23)
Gender					
Male	255	263	4.36 (4.00-4.75)	4.00 (3.68-4.34)	1.09 (0.92-1.29)
Female	357	377	4.20 (3.90-4.53)	4.24 (3.95-4.54)	0.99 (0.86-1.14)
Comorbidities					
Hypertension	555	576	4.28 (4.03-4.54)	4.14 (3.91-4.38)	1.03 (0.92-1.16)
Diabetes mellitus	352	404	4.08 (3.78-4.40)	4.37 (4.09-4.66)	0.93 (0.81-1.07)
Hyperlipidemia	497	520	4.26 (4.00-4.54)	4.16 (3.92-4.41)	1.02 (0.91-1.15)
Ischemic heart disease	343	356	4.33 (4.02-4.68)	4.14 (3.85-4.44)	1.05 (0.91-1.21)
Charlson comorbidity index					
0-4	334	325	4.43 (4.11-4.78)	3.96 (3.67-4.27)	1.12 (0.96-1.30)
5 +	278	315	4.08 (3.74-4.44)	4.33 (4.02-4.66)	0.94 (0.81-1.10)
Type of vaccination					
AstraZeneca	75	192	3.68 (3.03-4.46)	4.55 (4.21-4.92)	0.81 (0.62-1.05)
AstraZeneca-AstraZeneca	29	30	3.31 (2.55-4.28)	3.78 (2.97-4.80)	0.88 (0.54-1.43)
AstraZeneca-Pfizer	6	3	4.35 (2.74-6.90)	2.42 (0.95-6.18)	1.79 (0.44-7.26)
Janssen	0	4	N/A	N/A	N/A
Moderna	2	2	6.52 (2.45-17.4)	2.95 (1.11-7.85)	2.21 (0.31-15.7)
Pfizer	96	58	8.48 (7.47-9.62)	2.55 (2.09-3.12)	3.32 (2.42-4.57)
Pfizer-Pfizer	404	351	4.00 (3.74-4.27)	4.42 (4.10-4.77)	0.90 (0.79-1.04)
Vaccine doses					
1 st dose only	173	256	5.37 (4.77-6.03)	3.86 (3.58-4.18)	1.39 (1.15-1.68)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
2 nd dose	439	384	3.95 (3.70-4.21)	4.34 (4.04-4.66)	0.91 (0.80-1.04)

□ 신생급성심부전

○ 연구대상자 선정 - 백신 접종 이전과 이후의 관찰기간을 포함하는 경우

- 2021년 2월 26일부터 7월 31일까지 코로나19백신 1차를 접종받은 전체 접종자 수는 19,248,138명이었음.
- 전체 접종자 중 선정기준을 만족한 환자는 6,145명이었음.
- 배제기준을 모두 적용하여 연구 기간 동안 코로나19백신 1차 접종 이전 56일부터 29일까지와 접종 이후 90일 이내에 신생급성심부전이 발생한 총 환자로 분석대상자는 736명이었음.

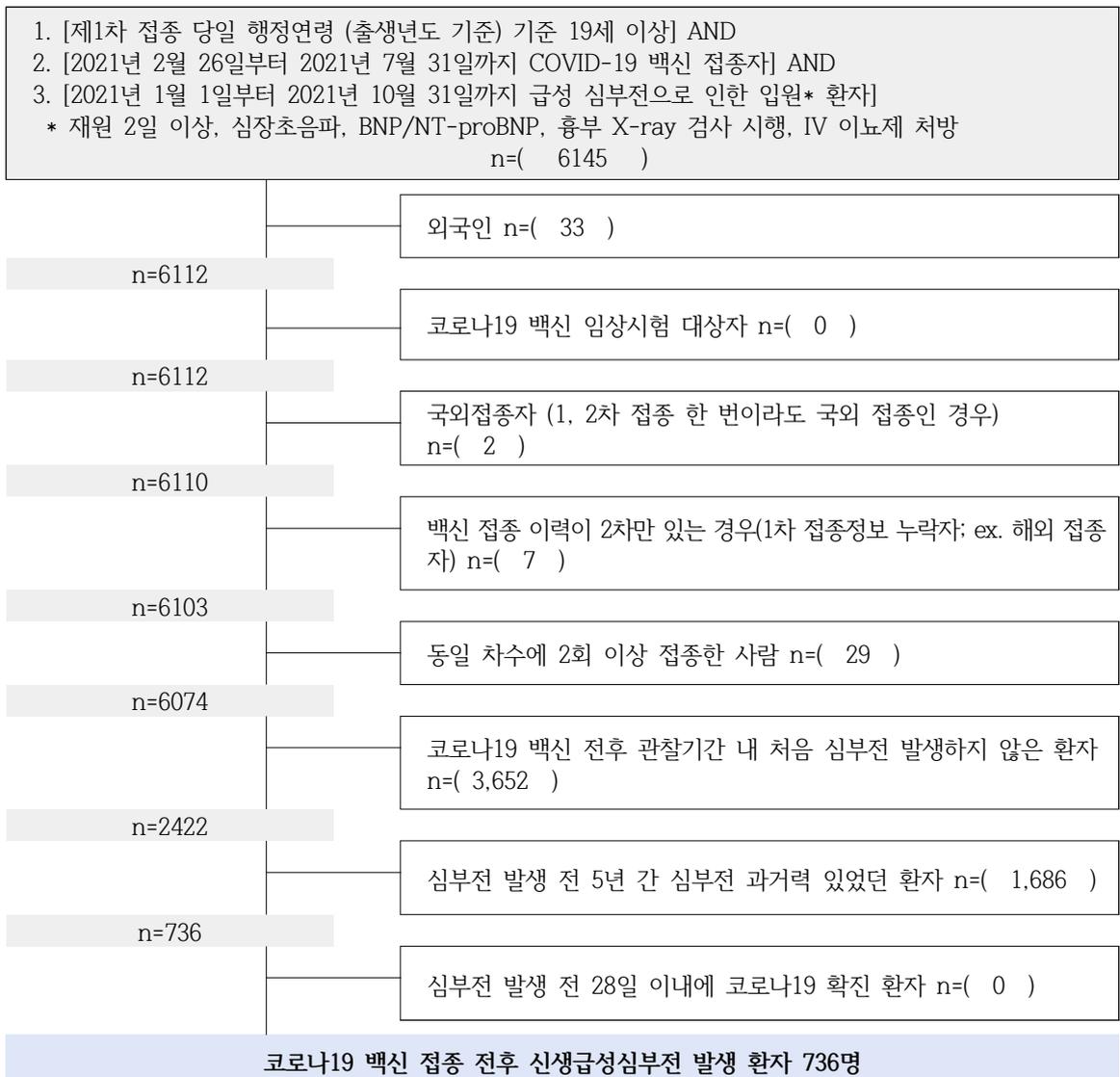


그림 4-3-8. 코로나19 백신 접종 전후 신생급성심부전 발생 환자 확인을 위한 flow chart (백신 접종 이전과 이후의 관찰기간을 포함하는 경우)

○ 인구학적 특성 - 백신 접종 이전과 이후의 관찰기간을 포함하는 경우

- 전체 736명 환자 중 75세 이상이 541명 (73.5%)으로 대부분 75세 이상 고령이었음. 여성 416명 (56.5%)으로 확인되었음.
- 고혈압 76.0%, 당뇨병 43.5%, 고지혈증 62.5%, 허혈성 심장질환 26.6%이었고, 동반상병지수가 5점 이상인 경우는 16.7%이었음.
- 예방접종을 2회 이상 실시한 경우가 446명 (60.6%)으로, 1회만 실시한 경우보다 더 많았음.
- 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 399명 (54.2%)으로 다수를 차지하였음.

표 4-3-9. 코로나19 백신 접종 전후 신생급성심부전 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	N	(%)
Total	736	(100%)
Age		
18-29	0	(0.0%)
30-49	8	(1.1%)
50-64	60	(8.2%)
65-74	127	(17.3%)
Over 75	541	(73.5%)
Gender		
Male	320	(43.5%)
Female	416	(56.5%)
Comorbidities		
Hypertension	559	(76%)
Diabetes mellitus	320	(43.5%)
Hyperlipidemia	460	(62.5%)
Ischemic heart disease	196	(26.6%)
Charlson comorbidity index		
0-4	613	(83.3%)
5 +	123	(16.7%)
Type of vaccination		
AstraZeneca	175	(23.8%)
AstraZeneca-AstraZeneca	41	(5.6%)
AstraZeneca-Pfizer	6	(0.8%)
Janssen	4	(0.5%)
Moderna	5	(0.7%)
Pfizer	106	(14.4%)
Pfizer-Pfizer	399	(54.2%)
Vaccine doses		
1 st dose only	290	(39.4%)
2 nd dose	446	(60.6%)

○ 코로나19백신 1차 접종 후 신생급성심부전 발생 환자의 발생기간 별 인구학적 특성

- 백신 접종 이전과 이후의 관찰기간을 포함하는 경우

- 관찰기간 중 대조구간 내 신생급성심부전이 처음 발생한 환자는 455명, 나머지 위험구간 내 신생급성심부전이 발생한 환자는 281명이었음.
- 위험구간에 신생급성심부전은 75세 이상 고령층에서 빈번하였으며, 성별에 따라 위험구간 대조구간에 빈도가 다르지는 않았음.
- 허혈성 심장질환이 있는 경우 위험구간에서의 위험이 유의하게 낮게 나타났으며, 다른 동반질환의 유무에 따른 위험의 차이는 뚜렷하지 않았음.
- 위험구간에서 발생한 환자 가운데 2회 모두 접종한 경우가 많았고, 1회만 접종한 환자는 적은 경향이 있었으나 유의수준 0.05에서 통계적으로 유의하지는 않았음.
- 백신 종류별로 보았을 때, 아스트라제네카백신을 접종한 경우 위험구간의 발생이 대조구간 발생에 비하여 더 드물었던 반면, 화이자백신을 접종한 경우 위험구간 발생이 더 빈번하였음.

표 4-3-10. 코로나19 백신 접종 전후 신생급성심부전 발생 환자 특성 (대조구간: 백신 접종 이전 56일~29일, 백신 접종 이후 29일~백신 1차 접종 후 90일)

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		p-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	281	(100%)	455	(100%)	
Age					
18-29	0	(0.0%)	0	(0.0%)	<.01**
30-49	2	(0.7%)	6	(1.3%)	
50-64	14	(5%)	46	(10.1%)	
65-74	25	(8.9%)	102	(22.4%)	
Over 75	240	(85.4%)	301	(66.2%)	
Gender					
Male	117	(41.6%)	203	(44.6%)	0.43
Female	164	(58.4%)	252	(55.4%)	
Comorbidities					
Hypertension	212	(75.4%)	347	(76.3%)	0.80
Diabetes mellitus	120	(42.7%)	200	(44%)	0.74
Hyperlipidemia	165	(58.7%)	295	(64.8%)	0.10
Ischemic heart disease	62	(22.1%)	134	(29.5%)	0.03
Charlson comorbidity index					
0-4	234	(83.3%)	379	(83.3%)	0.99
5 +	47	(16.7%)	76	(16.7%)	
Type of vaccination					
AstraZeneca	39	(13.9%)	136	(29.9%)	<.01**
AstraZeneca-AstraZeneca	14	(5.0%)	27	(5.9%)	
AstraZeneca-Pfizer	3	(1.1%)	3	(0.7%)	
Janssen	0	(0.0%)	4	(0.9%)	
Moderna	1	(0.4%)	4	(0.9%)	

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		<i>p</i> -value
	N	(%)	N	(%)	
Pfizer	60	(21.4%)	46	(10.1%)	
Pfizer-Pfizer	164	(58.4%)	235	(51.6%)	
Vaccine doses					
1 st dose only	100	(35.6%)	190	(41.8%)	0.10
2 nd dose	181	(64.4%)	265	(58.2%)	

○ 연구대상자 선정 - 백신 접종 이후의 관찰기간만 포함하는 경우

- 2021년 2월 26일부터 7월 31일까지 코로나19백신 1차를 접종받은 전체 접종자 수는 19,248,138명이었음.
- 전체 접종자 중 선정기준을 만족한 환자는 5,247명이었음.
- 배제기준을 모두 적용하여 연구 기간 동안 코로나19백신 1차 접종 후 90일 이내에 신생급성심부전이 발생한 총 환자로 분석대상자는 592명이었음.

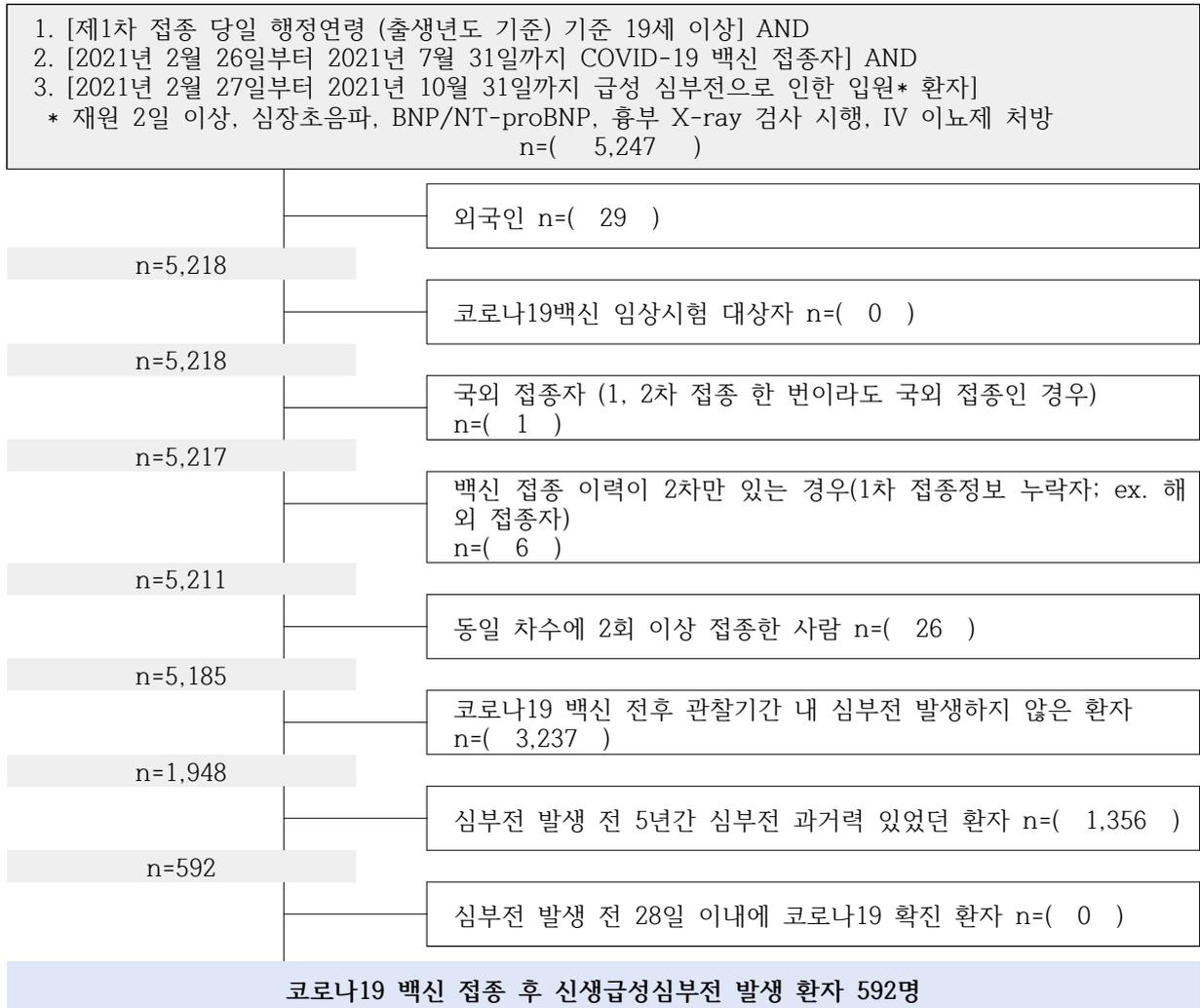


그림 4-3-9. 코로나19 백신 접종 후 신생급성심부전 발생 환자 확인을 위한 flow chart (백신 접종 이후의 관찰기간만 포함하는 경우)

○ 인구학적 특성 - 백신 접종 이후의 관찰기간만 포함하는 경우

- 전체 592명 환자 중 75세 이상이 436명 (73.6%)으로 대부분 75세 이상 고령이었음. 여성 345명 (58.3%)으로 확인되었음.
- 고혈압 72.8%, 당뇨병 41.6%, 고지혈증 56.8%, 허혈성 심장질환 19.8%이었고, 동반상 병지수가 5점 이상인 경우가 16.6%이었음.
- 예방접종을 2회 이상 실시한 경우가 348명 (58.8%)으로, 1회만 실시한 경우보다 더 많았음.
- 화이자백신-화이자백신 접종을 실시한 사람이 315명 (53.2%)으로 다수를 차지하였음.

표 4-3-11. 코로나19 백신 접종 후 신생급성심부전 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	N	(%)
Total	592	(100%)
Age		
18-29	0	(0.0%)
30-49	7	(1.2%)
50-64	47	(7.9%)
65-74	102	(17.2%)
Over 75	436	(73.6%)
Gender		
Male	247	(41.7%)
Female	345	(58.3%)
Comorbidities		
Hypertension	431	(72.8%)
Diabetes mellitus	246	(41.6%)
Hyperlipidemia	336	(56.8%)
Ischemic heart disease	117	(19.8%)
Charlson comorbidity index		
0-4	494	(83.4%)
5 +	98	(16.6%)
Type of vaccination		
AstraZeneca	141	(23.8%)
AstraZeneca-AstraZeneca	29	(4.9%)
AstraZeneca-Pfizer	4	(0.7%)
Janssen	3	(0.5%)
Moderna	5	(0.8%)
Pfizer	95	(16.0%)
Pfizer-Pfizer	315	(53.2%)
Vaccine doses		
1 st dose only	244	(41.2%)
2 nd dose	348	(58.8%)

○ 코로나19백신 1차 접종 후 신생급성심부전 발생 환자의 발생기간 별 인구학적 특성 - 백신 접종 이후의 관찰기간만 포함하는 경우

- 관찰기간 중 대조구간 내 신생급성심부전이 처음 발생한 환자는 311명, 나머지 위험구간 내 신생급성심부전이 발생한 환자는 281명이었음.
- 위험구간에 신생급성심부전은 75세 이상 고령층에서 빈번하였으며, 성별이나 동반상병 유무, 동반상병지수에 따라 위험구간 대조구간에 빈도가 다르지는 않았음.
- 1회만 접종한 사람의 경우 신생급성심부전 발생이 위험구간에 더 드물었고, 2회 이상 맞은 경우는 위험구간에 신생급성심부전 발생이 더 빈번하였음.
- 백신 종류별로 보았을 때, 아스트라제네카백신을 1회만 접종한 경우 위험구간의 발생이 대조구간 발생에 비하여 더 드물었던 반면, 화이자백신을 접종한 경우 위험구간 발생이 더 빈번하였음.

표 4-3-12. 코로나19 백신 접종 후 신생급성심부전 발생 환자 특성 (대조구간: 백신 접종 이후 29일~백신 1차 접종 후 90일)

Characteristics	Cases in risk interval		Cases in control interval		p-value
	N	(%)	N	(%)	
Total	281	(100.0%)	311	(100.0%)	
Age					
18-29	0	(0.0%)	0	(0.0%)	<.01**
30-49	2	(0.7%)	5	(1.6%)	
50-64	14	(5.0%)	33	(10.6%)	
65-74	25	(8.9%)	77	(24.8%)	
Over 75	240	(85.4%)	196	(63.0%)	
Gender					
Male	117	(41.6%)	130	(41.8%)	0.97
Female	164	(58.4%)	181	(58.2%)	
Comorbidities					
Hypertension	212	(75.4%)	219	(70.4%)	0.17
Diabetes mellitus	120	(42.7%)	126	(40.5%)	0.59
Hyperlipidemia	165	(58.7%)	171	(55.0%)	0.36
Ischemic heart disease	62	(22.1%)	55	(17.7%)	0.18
Charlson comorbidity index					
0-4	234	(83.3%)	260	(83.6%)	0.91
5 +	47	(16.7%)	51	(16.4%)	
Type of vaccination					
AstraZeneca	39	(13.9%)	102	(32.8%)	<.01**
AstraZeneca-AstraZeneca	14	(5.0%)	15	(4.8%)	
AstraZeneca-Pfizer	3	(1.1%)	1	(0.3%)	
Janssen	0	(0.0%)	3	(1.0%)	
Moderna	1	(0.4%)	4	(1.3%)	
Pfizer	60	(21.4%)	35	(11.3%)	
Pfizer-Pfizer	164	(58.4%)	151	(48.6%)	
Vaccine doses					
1 st dose only	100	(35.6%)	144	(46.3%)	0.01
2 nd dose	181	(64.4%)	167	(53.7%)	

○ 자기-대조 환자군(Self-controlled case series, SCCS) 연구설계를 적용한 분석 결과

- 신생급성심부전의 발생률은 백신 접종 이전과 이후의 관찰기간을 포함하는 경우 위험구간에 3.38 건/인년, 대조구간에 3.01 건/인년이었으며, 백신 접종 이후의 관찰기간만 포함하는 경우 위험구간에 4.25 건/인년, 대조구간에 4.07 건/인년으로 위험구간에 발생률이 증가하는 경향은 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았음.
(백신 접종 이전의 관찰기간을 포함하는 경우 IRR: 1.12, 95% CI: 0.97-1.30, 백신 접종 이후의 관찰기간만 포함하는 경우 IRR: 1.04, 95% CI: 0.89-1.22)

표 4-3-13. 코로나19 백신 접종 전후 신생급성심부전 발생위험에 대한 SCCS 분석 결과

No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)	p-value
Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval		
Pre & post exposure control period 포함					
281	455	3.38 (3.08-3.71)	3.01 (2.85-3.18)	1.12 (0.97-1.30)	0.13
Post exposure control period만 포함					
281	311	4.25 (3.90-4.62)	4.07 (3.78-4.39)	1.04 (0.89-1.22)	0.61

○ 소그룹분석 결과 - 백신 접종 이전과 이후의 관찰기간을 포함하는 경우

- 기저특성에 따른 소그룹분석 결과 예방접종을 1회만 실시한 환자에서 IRR이 1.61 (1.27-2.06)로 유의하게 높았으며, 백신 종류별로 보자면 화이자백신 1회 접종자에서 높은 IRR을 보였음. (IRR 4.00, 95% CI: 2.74-5.85)
- 그러나 화이자백신을 2회 접종한 사람에서는 유의한 위험의 증가가 없었음.
- 연령별로 보았을 때, 30세 미만 연령에서는 대조구간에서 신생급성심부전 발생이 없어서 IRR이 추정되지 않았음. 75세 이상 연령에서는 위험구간 중 신생급성심부전 발생위험이 증가하였고 (IRR 1.25, 95% CI: 1.05-1.48), 나머지 연령에서는 증가하는 경향을 보이지 않았음.
- 남성과 여성에서 모두 위험을 높이는 방향이지만 둘다 유의하지 않았음.
- 동반질환과 동반상병지수에 따른 차이도 뚜렷하지 않았음.

표 4-3-14. 코로나19 백신 접종 전후 신생급성심부전 발생위험에 대한 소그룹분석 결과 (대조구
간: 백신 접종 이전 56일~29일, 백신 접종 이후 29일~백신 1차 접종 후 90일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Risk period					
1st dose	160	455	3.25 (2.84-3.72)	3.01 (2.85-3.18)	1.08 (0.90-1.29)
2nd dose	98	455	3.63 (3.05-4.33)	3.01 (2.85-3.18)	1.21 (0.98-1.49)
1st&2nd dose overlap	23	455	3.30 (2.22-4.90)	3.01 (2.85-3.18)	1.09 (0.73-1.65)
Age					
18-29	0	0	N/A	N/A	N/A
30-49	2	6	2.37 (0.72-7.79)	3.3 (2.19-4.98)	0.72 (0.15-3.55)
50-64	14	46	2.63 (1.69-4.09)	3.19 (2.78-3.66)	0.82 (0.46-1.47)
65-74	25	102	2.46 (1.72-3.51)	3.38 (3.1-3.68)	0.73 (0.47-1.13)
Over 75	240	301	3.59 (3.26-3.96)	2.88 (2.67-3.1)	1.25 (1.05-1.48)
Gender					
Male	117	203	3.30 (2.85-3.81)	3.06 (2.82-3.32)	1.08 (0.86-1.35)
Female	164	252	3.44 (3.05-3.88)	2.97 (2.75-3.21)	1.16 (0.95-1.41)
Comorbidities					
Hypertension	212	347	3.29 (2.95-3.66)	3.07 (2.88-3.27)	1.07 (0.91-1.27)
Diabetes mellitus	120	200	3.31 (2.87-3.82)	3.06 (2.82-3.33)	1.08 (0.86-1.36)
Hyperlipidemia	165	295	3.14 (2.78-3.56)	3.11 (2.9-3.33)	1.01 (0.84-1.22)
Ischemic heart disease	62	134	2.71 (3.09-3.33)	3.39 (3.87-3.73)	0.80 (0.59-1.08)
Charlson comorbidity index					
0-4	234	379	3.39 (3.06-3.75)	3.01 (2.83-3.2)	1.13 (0.96-1.32)
5 +	47	76	3.32 (2.67-4.14)	3.02 (2.63-3.47)	1.10 (0.77-1.57)
Type of vaccination					
AstraZeneca	39	136	2.92 (2.21-3.86)	3.32 (3.07-3.6)	0.88 (0.62-1.25)
AstraZeneca-AstraZeneca	14	27	2.27 (1.49-3.46)	3.11 (2.52-3.85)	0.73 (0.38-1.37)
AstraZeneca-Pfizer	3	3	3.26 (1.47-7.26)	2.45 (1.07-5.61)	1.33 (0.26-6.78)
Janssen	0	4	N/A	N/A	N/A
Moderna	1	4	2.61 (0.45-15.06)	3.25 (2.09-5.03)	0.80 (0.9-7.19)
Pfizer	60	46	7.51 (6.33-8.9)	1.88 (1.52-2.32)	4.00 (2.74-5.85)
Pfizer-Pfizer	164	235	3.03 (2.7-3.41)	3.19 (2.95-3.46)	0.95 (0.78-1.16)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Vaccine doses					
1 st dose only	100	190	4.54 (3.87-5.33)	2.81 (2.59-3.05)	1.61 (1.27-2.06)
2 nd dose	181	265	2.96 (2.65-3.31)	3.18 (2.94-3.42)	0.93 (0.77-1.12)

○ 소그룹분석 결과 - 백신 접종 이후의 관찰기간만 포함하는 경우

- 기저특성에 따른 소그룹분석 결과 예방접종을 1회만 실시한 환자에서 IRR이 1.43 (1.11-1.84)으로 유의하게 높았으며, 백신 종류별로 보자면 화이자백신 1회 접종자에서 높은 IRR을 보였음. (IRR 3.52, 95% CI: 2.33-5.30)
- 그러나 화이자백신을 2회 접종한 사람에서는 통계적으로 유의하지는 않았으나 오히려 위험구간에서 위험이 감소하는 방향이었음.
- 연령별로 보았을 때, 30세 미만 연령에서는 대조구간에서 신생급성심부전 발생이 없어서 IRR이 추정되지 않았음. 75세 이상 연령에서 위험구간 중 위험이 증가하는 경향은 있었으나 유의하지는 않았으며, 나머지 연령에서의 위험구간 중 예방접종과 비보상성급성심부전 간의 연관성은 일관된 경향이 없었음.
- 남녀 모두 위험구간 중 발생위험 증가는 유의하지 않았음.
- 동반질환이 있는 경우 위험구간에서 위험이 약간 증가하는 경향은 있었으나 유의하지 않았고, 동반상병지수에 따른 차이도 뚜렷하지 않았음.

표 4-3-15. 코로나19 백신 접종 후 신생급성심부전 발생위험에 대한 소그룹분석 결과 (대조구간: 백신 접종 이후 29일~백신 1차 접종 후 90일)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Risk period					
1st dose	160	311	4.03 (3.54-4.58)	4.07 (3.78-4.39)	0.99 (0.82-1.19)
2nd dose	98	311	4.67 (3.94-5.53)	4.07 (3.78-4.39)	1.15 (0.93-1.42)
1st&2nd dose overlap	23	311	4.22 (2.85-6.25)	4.07 (3.78-4.39)	1.04 (0.68-1.57)
Age					
18-29	0	0	N/A	N/A	N/A
30-49	2	5	2.90 (0.94-8.89)	4.50 (2.85-7.09)	0.64 (0.13-3.12)
50-64	14	33	3.46 (2.30-5.21)	4.25 (3.56-5.08)	0.81 (0.45-1.46)
65-74	25	77	3.09 (2.15-4.33)	4.72 (4.21-5.28)	0.65 (0.41-1.02)
Over 75	240	196	4.51 (4.12-4.93)	3.83 (3.45-4.26)	1.18 (0.97-1.42)
Gender					
Male	117	130	4.32 (3.8-4.92)	4.02 (3.58-4.51)	1.08 (0.84-1.37)
Female	164	181	4.20 (3.75-4.70)	4.12 (3.73-4.54)	1.02 (0.83-1.26)
Comorbidities					
Hypertension	212	219	4.30 (3.90-4.73)	4.04 (3.69-4.43)	1.06 (0.88-1.28)
Diabetes mellitus	120	126	4.41 (3.88-5.01)	3.99 (3.54-4.50)	1.10 (0.86-1.41)
Hyperlipidemia	165	171	4.37 (3.92-4.88)	3.90 (3.51-4.32)	1.12 (0.91-1.39)
Ischemic heart disease	62	55	4.51 (3.80-5.36)	3.83 (3.16-4.64)	1.18 (0.82-1.69)
Charlson comorbidity index					
0-4	234	260	4.26 (3.88-4.68)	4.08 (3.76-4.43)	1.04 (0.88-1.24)
5 +	47	51	4.17 (3.41-5.10)	4.04 (3.34-4.88)	1.03 (0.70-1.52)
Type of vaccination					
AstraZeneca	39	102	3.63 (2.78-4.75)	4.61 (4.17-5.11)	0.79 (0.55-1.13)
AstraZeneca-AstraZeneca	14	15	3.24 (2.24-4.68)	3.83 (2.75-5.35)	0.84 (0.42-1.70)
AstraZeneca-Pfizer	3	1	4.89 (2.78-8.61)	1.86 (0.34-10.17)	2.63 (0.27-25.24)
Janssen	0	3	N/A	N/A	N/A
Moderna	1	4	2.61 (0.45-15.06)	4.71 (3.04-7.31)	0.55 (0.06-4.95)
Pfizer	60	35	8.39 (7.17-9.83)	2.39 (1.84-3.09)	3.52 (2.33-5.30)
Pfizer-Pfizer	164	151	3.84 (3.45-4.26)	4.48 (4.00-5.01)	0.86 (0.69-1.07)

Subgroup	No. of cases		Incidence rate per person-year		IRR (95% CI)
	Risk interval	Control interval	Risk interval	Control interval	
Vaccine doses					
1 st dose only	100	144	5.41 (4.64-6.30)	3.78 (3.41-4.18)	1.43 (1.11-1.84)
2 nd dose	181	167	3.80 (3.44-4.20)	4.37 (3.93-4.87)	0.87 (0.71-1.07)

□ Modified SCCS 모델을 이용한 연관성 분석

○ Modified SCCS 분석을 위한 대상자 선정

- 2021년 1월부터 10월까지 심부전을 주진단으로 입원하여 입원기간 내 심장초음파, BNP/NT-proBNP 및 흉부 X-ray 검사를 시행하고 이노제 주사제를 처방받은 심부전 입원 환자는 11,339명이었음.
- 이전 2년 간 심부전 과거력이 있었던 환자 중 관찰기간 내 코로나19 확진자 및 외국인, 코로나19 백신 임상시험 참가자를 제외한 7,092명을 비보상성급성심부전 분석대상자로 포함하였음. 이 중 백신접종군은 4,518명, 비접종군은 2,574명이었음.
- 이전 5년 간 심부전 과거력이 없었던 환자 중 관찰기간 내 코로나19 확진자 및 외국인, 코로나19 백신 임상시험 참가자를 제외한 3,526명을 신생급성심부전 분석대상자로 포함하였음. 이 중 백신접종군은 2,377명, 비접종군은 1,149명이었음.

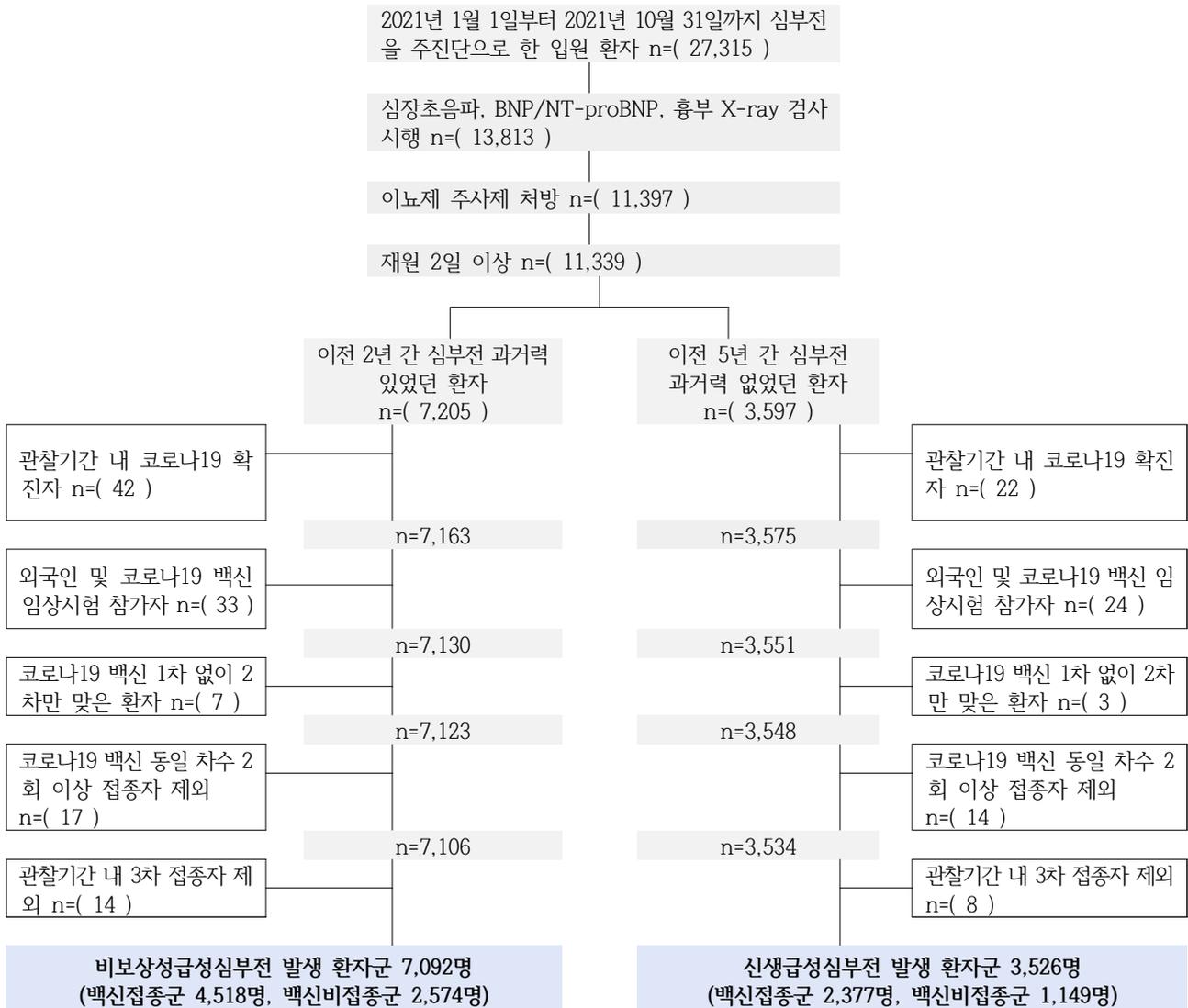


그림 4-3-10. 연구 대상자 선정 Flow chart.

○ 비보상성급성심부전 발생 환자의 인구학적 특성

- 2021년 1월부터 10월까지 비보상성급성심부전이 발생한 환자 7,092명의 인구학적 특성은 아래 표와 같았음.

표 4-3-16. 비보상성급성심부전 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	Total(%)	Vaccinated case(%)	Non-Vaccinated case(%)
Total	7,092	4,518	2,574
Age			
18-29	14(0.20%)	4(0.09%)	10(0.39%)
30-49	146(2.06%)	67(1.48%)	79(3.07%)
50-64	630(8.88%)	379(8.39%)	251(9.75%)
65-74	1,113(15.69%)	694(15.36%)	419(16.28%)
Over 75	5,189(73.17%)	3,374(74.68%)	1,815(70.51%)
Gender			
Male	2,954(41.65%)	1,925(42.61%)	1,029(39.98%)
Female	4,138(58.35%)	2,593(57.39%)	1,545(60.02%)
Comorbidities			
Hypertension	6,371(89.83%)	4,065(89.97%)	2,306(89.59%)
Diabetes mellitus	4,186(59.02%)	2,689(59.52%)	1,497(58.16%)
Hyperlipidemia	5,676(80.03%)	3,656(80.92%)	2,020(78.48%)
Ischemic heart disease	3,951(55.71%)	2,495(55.22%)	1,456(56.57%)
Charlson comorbidity index			
0-4	3,938(55.53%)	2,515(55.67%)	1,423(55.28%)
5 +	3,154(44.47%)	2,003(44.33%)	1,151(44.72%)
Type of vaccination			
AstraZeneca	210(2.96%)	210(4.65%)	-
AstraZeneca-AstraZeneca	972(13.71%)	972(21.51%)	-
AstraZeneca-Pfizer	34(0.48%)	34(0.75%)	-
Janssen	31(0.44%)	31(0.69%)	-
Moderna	51(0.72%)	51(1.13%)	-
Moderna-Moderna	63(0.89%)	63(1.39%)	-
Pfizer	212(2.99%)	212(4.69%)	-
Pfizer-Pfizer	2,945(41.53%)	2,945(65.18%)	-
Vaccine doses			
1 st dose only	504(7.11%)	504(11.16%)	-
2 nd dose	4,014(56.60%)	4,014(88.84%)	-

- 비보상성급성심부전 발생 환자의 연령 분포는 백신접종군에서 75세 이상이 3,374명 (74.68%)로 가장 많았으며, 65-74세가 694명 (15.36%), 50-64세가 379명 (8.39%) 순으로 나타남. 백신비접종군에서는 75세 이상이 1,815명 (70.51%), 65-74세가 419명 (16.28%), 50-64세가 251명 (9.75%) 순으로 나타나 백신접종군에서 75세 이상 고연령층이 더 많았음.
- 비보상성급성심부전 발생 환자의 성별 분포는 백신접종군에서 여성이 57.39%, 백신비접종군에서 60.02%로, 백신접종군에 비해 비접종군에서 여성이 차지하는 비율이 다소 높았음.

- 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 허혈성 심질환의 유병률은 백신접종군과 비접종군에서 큰 차이가 없었으며 찰슨동반질환지수에서도 5점 이상인 환자가 백신접종군에서 44.33%, 백신비접종군에서 44.72%로 비슷하였음.

○ 코로나19 백신 접종 및 비보상성급성심부전 발생 시기 분포

- 2021년 1월 1일을 0일로 하여 10월 31일까지의 코로나19 백신 접종 및 비보상성급성심부전 발생 시기의 분포는 아래와 같았음.

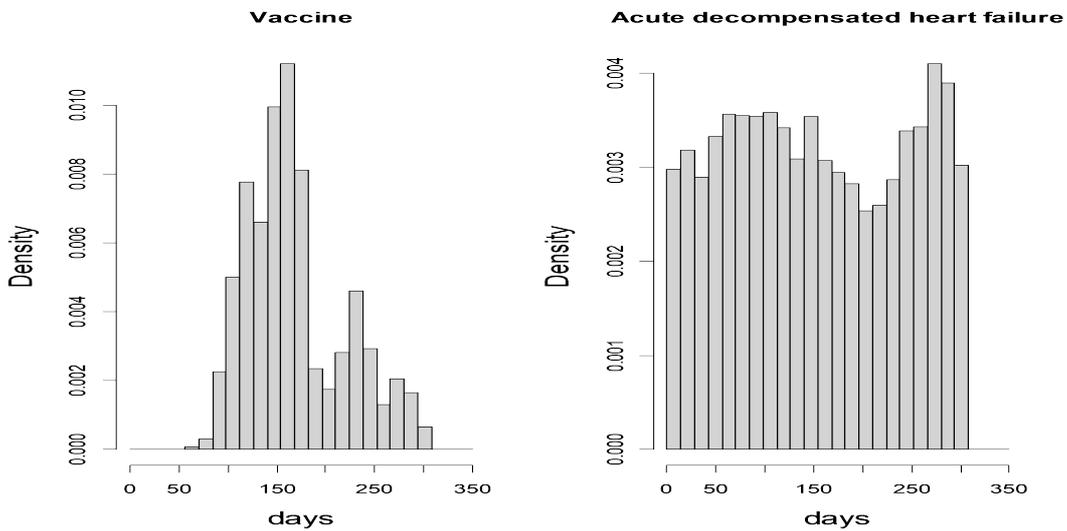


그림 4-3-11. 코로나19 백신 접종 및 비보상성급성심부전 발생 시기 분포

- 코로나19 백신 1차 및 2차 접종시기를 기준으로 비보상성급성심부전 발생까지의 시간간격을 확인하였을 때 백신 접종 직전 시기에는 심부전 발생이 급격히 감소하는 양상을 보였음.

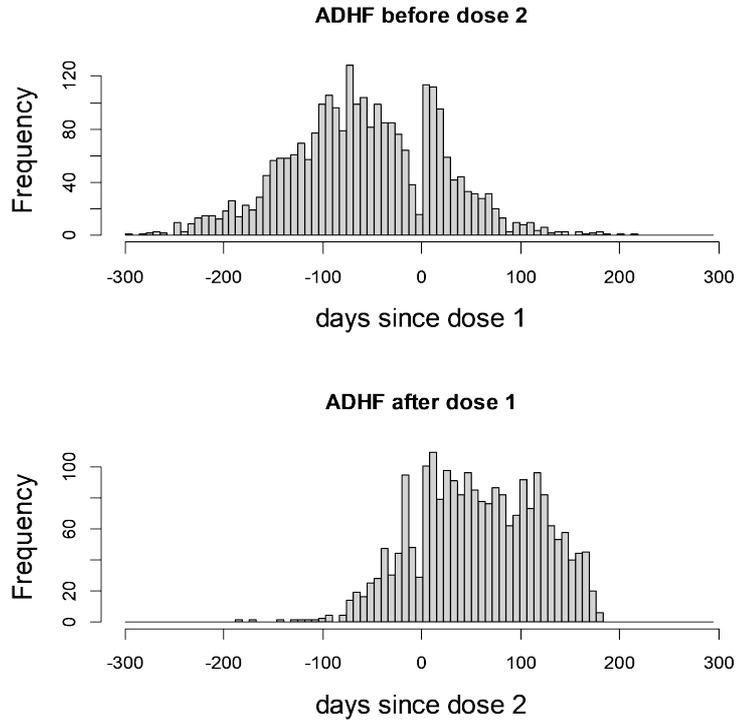


그림 4-3-12. 코로나19 백신 접종과 비보상성급성심부전 발생 간 시간간격

○ 비보상성급성심부전 발생 후 시간에 따른 사망

- 2021년 1월 1일을 기준으로 비보상성급성심부전 발생까지의 기간을 사분위수로 나누어 각각에서 심부전 발생 이후 시간에 따른 사망을 확인하였음. 그 결과 비보상성급성심부전 발생일 직후에 사망이 가장 높았고 이후로 갈수록 사망률이 낮아지는 양상을 보였으며 이는 비보상성급성심부전 관련 단기간 사망이 증가하였음을 시사함.

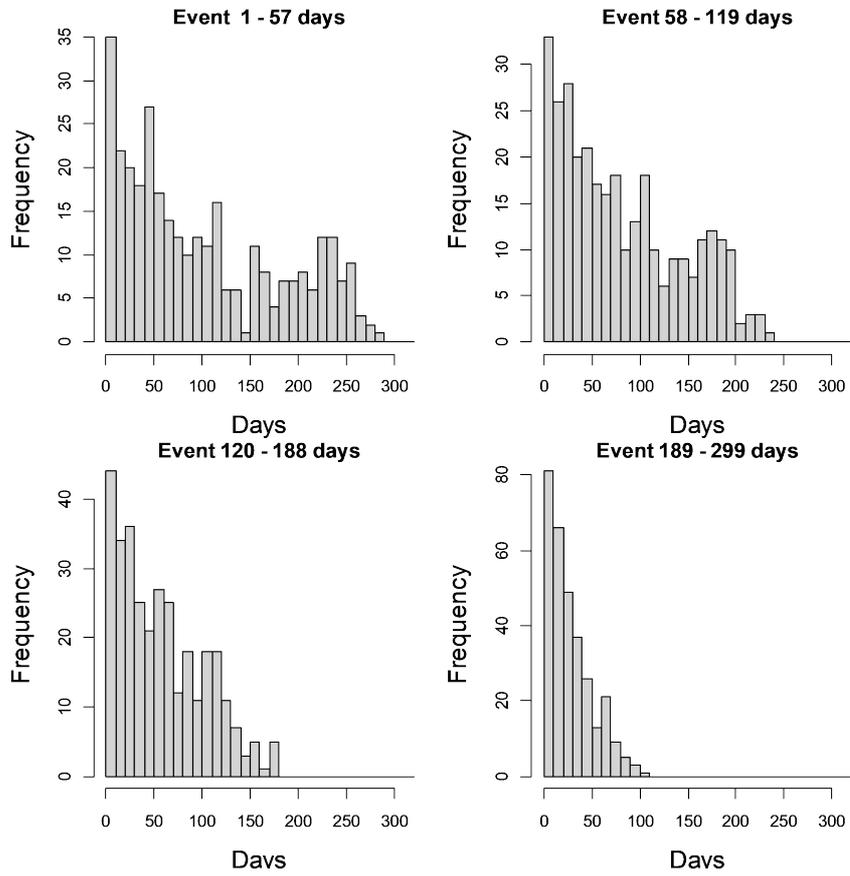


그림 4-3-13. 비보상성급성심부전 발생으로부터 사망까지의 간격

- 비보상성급성심부전 발생일로부터 이후의 risk period를 0-7일, 8-14일, 15-28일, 29-60일, 61-90일, 91-120일, 121-150일로 나누어 SCCS 분석을 통해 사망과의 관련성을 확인하였음. 그 결과 비보상성급성심부전 발생일로부터 120일까지 사망의 위험이 유의하게 높음을 확인함.

표 4-3-17. 비보상성급성심부전 발생으로부터 시간 간격에 따른 사망발생

Risk period (days)	Events	Relative Incidence (95% CI)
control period	168	-
0 to 7 days	140	3.24 (2.06-5.11)
8 to 14 days	119	3.25 (2.07-5.10)
15 to 28 days	186	2.67 (1.75-4.07)
29 to 60 days	298	2.16 (1.48-3.14)
61 to 90 days	170	1.56 (1.11-2.18)
91 to 120 days	131	1.41 (1.04-1.91)
121 to 150 days	58	0.75 (0.54-1.04)

○ 비보상성급성심부전 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과

- 위의 결과를 바탕으로 비보상성급성심부전 발생 이후 백신접종의 지연 또는 취소가 일어남을 가정(event-dependent exposure)하면서 모든 사망을 무시하고 연구기간종료시점 (2021년 10월 31일)까지 추적관찰을 지속하는 분석(Model 1), 사망이 발생할 경우 그 시점에 추적관찰을 종료하는 분석(Model 2), 비보상성급성심부전 발생일로 부터 120일까지의 비보상성급성심부전 관련 사망에 대해서는 사망을 무시하고 연구기간종료시점까지 추적관찰을 지속하는 분석 (Model 3)을 수행하였음.
- 이때 백신접종 당일에 발생한 비보상성급성심부전의 경우 백신 접종과의 전후관계를 확인하기 어려우므로 위험구간 및 대조구간으로 포함하지 않고 따로 확인하였음.

표 4-3-18. 비보상성급성심부전 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과

Risk-period	Events	Model 1	Model 2	Model 3
		Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)
Control period	6309	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1:				
Day 0	1	0.06 (0.01-0.43)	0.06 (0.01-0.37)	0.06 (0.01-0.43)
Days 1 to 28	385	0.98 (0.87-1.10)	0.92 (0.82-1.04)	0.99 (0.88-1.11)
Dose 2:				
Day 0	5	0.33 (0.14-0.79)	0.31 (0.13-0.75)	0.33 (0.14-0.80)
Day 1 to 28	392	0.94 (0.83-1.05)	0.90 (0.80-1.01)	0.95 (0.84-1.06)
Both doses:				
Day 0	6	0.19 (0.08-0.42)	0.17 (0.08-0.38)	0.19 (0.09-0.43)
Days 1 to 28	777	0.95 (0.87-1.05)	0.91 (0.82-1.00)	0.97 (0.88-1.06)

* Model 1: 모든 사망을 무시하고 연구기간종료시점 (2021년 10월 31일)까지 관찰

* Model 2: 사망 시점에 추적관찰을 종료하여 분석

* Model 3: 비보상성급성심부전 발생 이후 120일까지의 사망의 경우 무시하고, 그 이후에 발생한 사망에 대해서는 사망 시점에 추적관찰을 종료

** 관찰기간을 3개월 단위로 구분하여 보정하였음

- Model 1에서는 코로나19 백신 1차 접종과 비보상성급성심부전 발생 간의 관련성은 IRR 0.98 (95% CI, 0.87-1.10)로 유의하지 않았고, 2차 접종과의 관련성 또한 0.94 (95% CI, 0.83-1.05)으로 유의하지 않았음. 1차 접종의 효과와 2차 접종의 효과 간에 유의한 차이가 없어 (p-value 0.559) 통합된 효과를 평가하였을 때 0.95 (95% CI, 0.87-1.05)로 마찬가지로 유의한 관련성을 보이지 않았음. 사망 시점에 추적관찰을 종료한 Model 2에서는 코로나19 백신과 비보상성급성심부전 간의 관련성이 IRR 0.91 (95% CI 0.82-1.00)로 보호효과를 나타내는 경향은 있었으나 근소한 차이로 유의하지는 않았음. 비보상성급성심부전과 관련있는 것으로 보이는 120일 내 사망은 무시하고 그 이후 발생한 사망에 대해서만 사망시점에 추적관찰을 종료한 Model 3에서는 IRR 0.97 (95% CI, 0.88-1.06)로 유의한 관련성을 보이지 않았음.

- 최종 모형인 Model 3을 이용하여 연령군, 성별, 동반질환 (고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 허혈성 심질환) 유무, 찰슨동반질환지수, 백신종류에 따라 소그룹분석을 수행하였음.

표 4-3-19. 비보상성급성심부전 관련 사망을 고려한 modified SCCS 소분석결과

Characteristics	Events in risk period	Events in control period	Dose 1: Relative incidence (95% CI)	Dose 2: Relative incidence (95% CI)	Both doses: Relative incidence (95% CI)
Age					
18-29	1	13	NA	NA	NA
30-49	5	141	NA	NA	NA
50-64	81	549	1.083 (0.750-1.566)	1.310 (0.828-2.071)	1.126 (0.810-1.565)
65-74	124	989	0.716 (0.528-0.970)	1.161 (0.847-1.591)	*
Over 75	569	4620	1.055 (0.924-1.205)	0.890 (0.777-1.019)	*
Gender					
Male	353	2601	1.091 (0.919-1.297)	1.039 (0.870-1.242)	1.058 (0.920-1.216)
Female	427	3711	0.927 (0.795-1.081)	0.889 (0.762-1.038)	0.908 (0.804-1.025)
Comorbidities					
Hypertension	704	5667	1.010 (0.895-1.139)	0.955 (0.845-1.080)	0.981 (0.891-1.080)
Diabetes mellitus	459	3727	0.882 (0.757-1.029)	0.936 (0.806-1.086)	0.893 (0.792-1.008)
Hyperlipidemia	631	5045	0.976 (0.859-1.109)	0.945 (0.831-1.075)	0.951 (0.859-1.052)
Ischemic heart disease	434	3517	0.942 (0.807-1.101)	0.959 (0.822-1.119)	0.946 (0.836-1.069)
Charlson comorbidity index					
0-4	431	3507	1.043 (0.898-1.212)	0.899 (0.765-1.055)	0.980 (0.867-1.108)
5 +	349	2805	0.927 (0.776-1.107)	1.006 (0.849-1.191)	0.949 (0.826-1.089)
Type of vaccination					
AstraZeneca	213	969	0.777 (0.625-0.967)	1.015 (0.796-1.294)	0.835 (0.698-0.998)
Pfizer	540	2617	1.006 (0.878-1.153)	0.887 (0.774-1.016)	0.949 (0.852-1.057)

* 65-74세, 75세 이상 연령의 경우 1차 접종과 2차 접종의 효과에 있어 유의한 차이가 관찰되어(p-value, 0.016, 0.044) 통합된 효과를 확인하지 못하였음.

- 대부분의 소그룹에서 코로나19 백신과 비보상성급성심부전 간의 관련성은 유의하지 않은 것으로 나타남. 아스트라제네카 백신을 투여한 경우 1차접종 후 위험구간에서의 비보상성급성심부전 발생위험이 대조구간 대비 0.777 (95% CI, 0.625-967)로 유의하게 낮아지는 것으로 나타났으나 2차접종 후에는 1.015 (95% CI, 0.796-1.294)로 유의한 차이가 없었음. 1차접종과 2차접종을 통합하여 확인하였을 때는 위험구간에서의 위험이 대조구간 대비 0.835배 (95% CI, 0.698-0.998)로 유의한 감소가 나타남.

○ 신생급성심부전 발생 환자의 인구학적 특성

- 2021년 1월부터 10월까지 신생급성심부전이 발생한 환자 3526명의 인구학적 특성은 아래 표와 같았음.

표 4-3-20. 신생급성심부전 발생 환자의 인구학적 특성

Characteristics	Total(%)	Vaccinated case(%)	Non-Vaccinated case(%)
Total	3526	2377	1149
Age			
18-29	19(0.54%)	10(0.42%)	9(0.78%)
30-49	258(7.32%)	151(6.35%)	107(9.31%)
50-64	563(15.97%)	374(15.73%)	189(16.45%)
65-74	550(15.60%)	391(16.45%)	159(13.84%)
Over 75	2,136(60.58%)	1,451(61.04%)	685(59.62%)
Gender			
Male	1,638(46.45%)	1,097(46.15%)	541(47.08%)
Female	1,888(53.55%)	1,280(53.85%)	608(52.92%)
Comorbidities			
Hypertension	2,243(63.61%)	1,552(65.29%)	691(60.14%)
Diabetes mellitus	1,420(40.27%)	968(40.72%)	452(39.34%)
Hyperlipidemia	1,803(51.13%)	1,258(52.92%)	545(47.43%)
Ischemic heart disease	678(19.23%)	460(19.35%)	218(18.97%)
Charlson comorbidity index			
0-4	2,943(83.47%)	1,987(83.59%)	956(83.20%)
5 +	583(16.53%)	390(16.41%)	193(16.80%)
Type of vaccination			
AstraZeneca	104(2.95%)	104(4.38%)	-
AstraZeneca-AstraZeneca	592(16.79%)	592(24.91%)	-
AstraZeneca-Pfizer	28(0.79%)	28(1.18%)	-
Janssen	20(0.57%)	20(0.84%)	-
Moderna	38(1.08%)	38(1.60%)	-
Moderna-Moderna	85(2.41%)	85(3.58%)	-
Pfizer	146(4.14%)	146(6.14%)	-
Pfizer-Pfizer	1,364(38.68%)	1,364(57.38%)	-
Vaccine doses			
1 st dose only	308(8.74%)	308(12.96%)	-
2 nd dose	2,069(58.68%)	2,069(87.04%)	-

- 신생급성심부전 발생 환자의 연령 분포는 백신접종군에서 75세 이상이 1451명 (61.04%)로 가장 많았으며, 65-74세가 391명 (16.45%), 50-64세가 374명 (15.73%) 순으로 나타남. 백신비접종군에서는 75세 이상이 685명 (59.62%), 50-64세가 189명 (16.45%) 순으로 나타나 백신접종군에서 고연령층이 더 많았음
- 신생급성심부전 발생 환자의 성별 분포는 백신접종군에서 여성이 53.85%, 백신비접종군에서 52.92%로, 두 군 모두 여성의 비율이 다소 높게 나타났음.
- 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 허혈성 심질환 모두 백신접종군에서 유병률이 높게 나타났으나, 찰슨동반질환지수에서는 백신접종군에서 5점 이상인 환자가 16.41%로 백신비접종군의 16.80%보다 낮았음.

○ 코로나19 백신 접종 및 신생급성심부전 발생 시기 분포

- 2021년 1월 1일을 0일로 하여 10월 31일까지의 코로나19 백신 접종 및 신생급성심부전 발생 시기의 분포는 아래와 같았음.

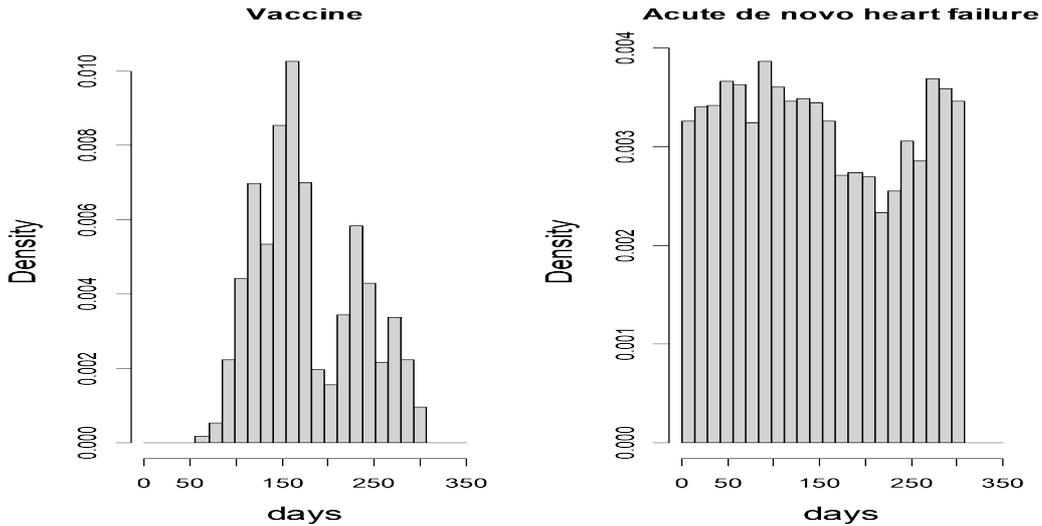


그림 4-3-14. 코로나19 백신 접종 및 신생급성심부전 발생 시기 분포

- 코로나19 백신 1차 및 2차 접종시기를 기준으로 신생급성심부전 발생까지의 시간간격을 확인하였을 때 백신 접종 직전 기간에는 심부전 발생이 급격히 감소하는 양상을 보였음.

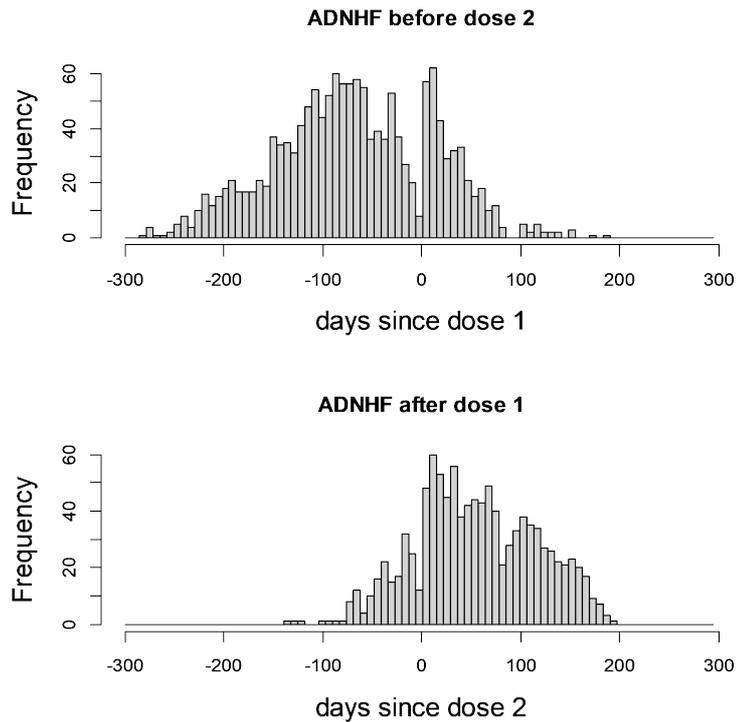


그림 4-3-15. 코로나19 백신 접종과 신생급성심부전 발생 간 시간간격

○ 신생급성심부전 발생 후 시간에 따른 사망

- 2021년 1월 1일을 기준으로 신생급성심부전 발생까지의 기간을 사분위수로 나누어 각각에서 심부전 발생 이후 시간에 따른 사망을 확인하였음. 그 결과 신생급성심부전 발생일 직후에 사망이 가장 높았고 이후로 갈수록 사망률이 낮아지는 양상을 보였으며 이는 신생급성심부전 관련 단기간 사망이 증가하였음을 시사함.

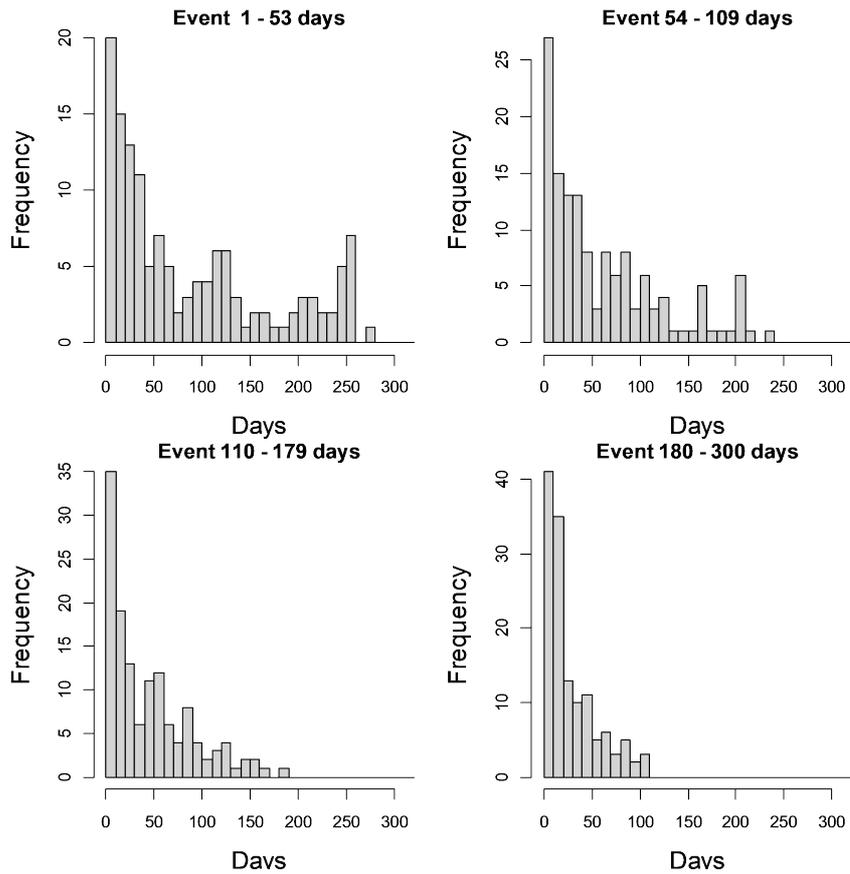


그림 4-3-16. 신생급성심부전 발생으로부터 사망까지의 간격

- 신생급성심부전 발생일로부터 이후의 risk period를 0-7일, 8-14일, 15-28일, 29-60일, 61-90일, 91-120일로 나누어 SCCS 분석을 통해 사망과의 관련성을 확인하였음. 그 결과 신생급성심부전 발생일로부터 90일까지 사망의 위험이 유의하게 높음을 확인함.

표 4-3-21. 신생급성심부전 발생으로부터 시간 간격에 따른 사망발생

Risk period (days)	Events	Relative Incidence (95% CI)
control period	52	-
0 to 7 days	85	5.47 (3.01-9.94)
8 to 14 days	83	6.57 (3.68-11.74)
15 to 28 days	79	3.28 (1.87-5.75)
29 to 60 days	114	2.39 (1.45-3.95)
61 to 90 days	64	1.77 (1.12-2.79)
91 to 120 days	40	1.33 (0.85-2.06)

○ 신생급성심부전 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과

- 위의 결과를 바탕으로 신생급성심부전 발생 이후 백신접종의 지연 또는 취소가 일어남을 가정(event-dependent exposure)하면서 모든 사망을 무시하고 연구기간종료시점(2021년 10월 31일)까지 추적관찰을 지속하는 분석(model 1), 기존의 사망시점에 추적관찰을 종료하는 분석(Model 2), 신생급성심부전 발생일로부터 90일까지의 신생급성심부전 관련 사망에 대해서는 사망을 무시하고 연구기간종료시점까지 추적관찰을 지속하는 분석 (Model 3)을 수행하였음.
- 이때 백신접종 당일에 발생한 신생급성심부전의 경우 백신 접종과의 전후관계를 확인하기 어려우므로 위험구간 및 대조구간으로 포함하지 않고 따로 확인하였음.

표 4-3-22. 신생급성심부전 관련 사망을 고려한 modified SCCS 분석결과

Risk-period	Event s	Model1	Model2	Model3
		Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)	Relative incidence (95% CI)
Control period	3123	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Dose 1:				
Day 0	2	0.22 (0.05-0.86)	0.19 (0.05-0.78)	0.22 (0.05-0.88)
Days 1 to 28	191	0.85 (0.72-1.00)	0.78 (0.66-0.92)	0.87 (0.74-1.02)
Dose 2:				
Day 0	2	0.24 (0.06-0.98)	0.23 (0.06-0.92)	0.25 (0.06-1.00)
Day 1 to 28	208	0.95 (0.81-1.12)	0.90 (0.76-1.06)	0.96 (0.82-1.13)
Both doses:				
Day 0	4	0.23 (0.08-0.60)	0.21 (0.08-0.55)	0.23 (0.09-0.62)
Days 1 to 28	399	0.89 (0.78-1.01)	0.82 (0.72-0.94)	0.90 (0.79-1.03)

* Model 1: 모든 사망을 무시하고 연구기간종료시점 (2021년 10월 31일)까지 관찰

* Model 2: 사망 시점에 추적관찰을 종료하여 분석

* Model 3: 신생급성심부전 발생 이후 90일까지의 사망의 경우 무시하고, 그 이후에 발생한 사망에 대해서는 사망 시점에 추적관찰을 종료

- Model 1에서는 코로나19 백신 1차 접종 후 위험구간에서의 신생급성심부전 발생위험은 대조구간에서의 발생에 비해 IRR 0.85 (95% CI, 0.72-1.00)으로 감소의 경향은 있었으나 근소한 차이로 유의하지는 않았고, 2차 접종과의 관련성은 0.95 (95% CI, 0.81-1.12)으로 유의하지 않았음. 1차 접종의 효과와 2차 접종의 효과 간에 유의한 차이가 없어 (p-value 0.297) 통합된 효과를 평가하였을 때 0.89 (95% CI, 0.78-1.01)로 마찬가지로 감소의 경향은 있었으나 유의한 관련성을 보이지 않았음. 사망 시점에 추적관찰을 종료한 Model 2에서는 코로나19 백신 접종 후 위험구간 내 신생급성심부전 발생위험이 대조구간에 비해 0.82배 (95%CI 0.72-0.94)로 보호효과를 가지는 것으로 나타났음. 신생급성심부전과 관련있는 것으로 보이는 90일 내 사망은 무시하고 그 이후 발생한 사망에 대해서만 사망시점에 추적관찰을 종료한 Model 3에서는 IRR 0.90 (95% CI, 0.79-1.03)로 유의한 관련성을 보이지 않았음.
- 최종 모형인 Model 3을 이용하여 연령군, 성별, 동반질환 (고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 허혈성 심질환) 유무, 찰슨동반질환지수, 백신종류에 따라 소그룹분석을 수행하였음.

○ 소그룹분석 결과

표 4-3-23. 신생급성심부전 관련 사망을 고려한 modified SCCS 소분석결과

Characteristics	Events in risk period	Events in control period	Dose 1: Relative incidence (95% CI)	Dose 2: Relative incidence (95% CI)	Both doses: Relative incidence (95% CI)
Age					
18-29	1	18	NA	0.180 (0.059-0.550)	NA
30-49	19	239	0.629 (0.304-1.301)	3.114 (0.449-21.620)	0.581 (0.236-1.428)
50-64	63	500	0.821 (0.519-1.300)	1.172 (0.748-1.838)	0.916 (0.637-1.317)
65-74	67	483	0.706 (0.473-1.052)	0.913 (0.602-1.384)	0.779 (0.571-1.062)
Over 75	250	1886	0.976 (0.796-1.197)	0.919 (0.750-1.125)	0.951 (0.809-1.118)
Gender					
Male	173	1465	0.758 (0.588-0.976)	0.953 (0.745-1.219)	0.826 (0.678-1.007)
Female	227	1661	0.996 (0.803-1.236)	0.991 (0.800-1.227)	0.994 (0.838-1.178)
Comorbidities					
Hypertension	267	1976	0.899 (0.735-1.099)	0.956 (0.787-1.162)	0.919 (0.784-1.076)
Diabetes mellitus	159	1261	0.852 (0.659-1.101)	0.952 (0.739-1.228)	0.890 (0.728-1.088)
Hyperlipidemia	220	1583	1.020 (0.821-1.266)	0.910 (0.728-1.138)	0.975 (0.819-1.162)
Ischemic heart disease	82	596	0.831 (0.574-1.203)	1.036 (0.739-1.453)	0.915 (0.691-1.212)
Charlson comorbidity index					
0-4	344	2599	0.891 (0.746-1.065)	1.000 (0.839-1.193)	0.928 (0.805-1.070)
5 +	56	527	0.747 (0.489-1.143)	0.793 (0.522-1.203)	0.763 (0.551-1.056)
Type of vaccination					
AstraZeneca	104	592	0.711 (0.529-0.955)	0.784 (0.567-1.083)	0.726 (0.573-0.920)
Pfizer	270	1240	0.927 (0.761-1.130)	0.947 (0.779-1.151)	0.938 (0.802-1.098)

- 대부분의 소그룹에서 코로나19 백신과 신생급성심부전 간의 관련성은 유의하지 않은 것으로 나타났으나 남성에서는 1차접종 후 위험구간에서의 신생급성심부전 발생위험은 대조구간에서의 발생위험 대비 0.758배 (95% CI, 0.588-0.976) 낮아지는 것으로 나타났음. 백신 종류별로는 아스트라제네카 백신을 투여한 경우 접종 후 위험구간 내 신생급성심부전 발생위험이 0.726배 (95% CI, 0.573-0.920) 낮아지는 것으로 나타났으나 화이자 백신의 경우 유의한 관련성을 보이지 않았음.

다. 문헌고찰 및 인과성 검토

- COVID-19 Vaccine and heart failure

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"> • COVID-19 백신 접종 후 심부전의 발생에 대해 조사된 연구는 없다. • 그러나 mRNA COVID-19 백신 접종 후 발생하는 심근염에 대해서는 이미 알려져 있으며 대개는 경미하여 심부전 증상은 나타나지 않으나 일부 중증사례에서 급성심부전을 동반할 수 있다. [Front Cardiovasc Med 2021 Oct 29;8:758996] • 심근염을 앓고 난 후 후유증(sequelae)으로 확장성 심근병증(Dilated cardiomyopathy)의 형태로 심부전으로 이행하는, 소위 염증성 심근병증 (Inflammatory cardiomyopathy)으로 진행이 가능하나 백신 접종 후 발생한 심근염이 이러한 경과를 보이는 지에 대해서는 알려진 바가 없으며 현재까지는 큰 후유증을 남기지 않고 회복하는 것으로 알려져 있다. • 오히려 입원치료가 필요한 코로나19 감염 환자에서는 상당히 높은 빈도로 (약 9.1%) 심부전이 발생하며, 이전에 심부전을 기저에 가지고 있던 환자의 1/3에서 만성심부전의 급성비보상성악화가 일어나고 이전에 심부전을 진단받지 않았던 환자에서도 새로이 급성심부전이 발생함이 보고되었다. [Front Cardiovasc Med 2021 Aug 10;8:713560] 	indeterminate
일관성 (Consistency)	결과의 반복성 (Replication of the findings)	<p>코로나19백신 접종과 심부전의 연관성에 대해 조사된 바는 없으나 코로나19백신 접종의 결과로 일부에서 심근염이 발생함이 반복적으로 보고되고 있으며, 이전 국내 인과성 평가에서 그 인과성을 인정하였다.</p> <p>백신 연관 심근염이 후유증을 남기고 추후 심부전으로 이행할 수 있는 지에 대해서는 아직 알려지지 않았으나 바이러스감염에 의한 심근염은 확장성심근병증 및 심근 내 상처조직을 형성하며 심부전으로 이행할 수 있음이 이미 알려져 있으므로 백신 연관 심근염에 대해서도 장기적인 추적 시 유사한 후유증을 확인할 수 있을 가능성이 있다.</p>	indeterminate
특이성 (Specificity)	연관성의 특이성 (Specificity of the association)	<p>심부전은 고혈압, 당뇨, 고령 등 여러 가지 발병 위험인자를 가지나 이러한 위험인자가 없는 상태에서 COVID-19 백신 접종 후 심부전이 발생하였다면 특이적 연관성이 있다고 추정할 수 있다. 그러나 아직은 백신접종 후 발생하는 심근염과 연관된 급성심부전 이외의 다른 형태의 심부전은 보고되지 않았다.</p>	not satisfied

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
시간적 선후 관계 (Temporality)	시간적 선후 관계 (Temporal relationship)	심부전은 여러 가지 종류의 심근 손상의 결과로 초래되는 증후군으로서, 정확한 발생의 시기를 특정하기는 어렵다. 다만 심부전의 발생 전 심근염 등의 심근손상의 증거가 있고 이것이 백신 접종으로부터 시간적인 선후관계를 가진다면 시간적 선후관계에 의한 백신접종과 심부전 간의 연관성을 말할 수 있다.	indeterminate
생물학적 용량-반응 관계 (Biologic gradient)	용량-반응관계 (Dose-response relationship)	백신접종 후 발생한 심부전에 대한 연구결과는 없으나 백신 접종 후 발생한 심근염에 대해서는 용량-반응관계보다는 면역학적 감각에 따른 2차 접종 후 발생의 증가가 보고되어 있다.	not satisfied
개연성 (Plausibility)	생물학적 개연성 (Biological plausibility)	<ul style="list-style-type: none"> 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] 바이러스성 심근염의 경우 3단계의 반응을 거쳐 회복기에 접어드는데, 일부에서 감염된 세포가 완전히 제거되지 않거나 자가반응능을 갖게 된 면역세포가 지속적으로 심근 내에 존재하면서 만성 염증으로 이어져 확장성심근병증으로 이행한다. [Curr Genomics. 2015 Apr; 16(2): 88-94] 만일 백신 접종 후 mRNA 자체에 의해 활성화된 면역계가 일시적인 염증반응 후 안정화되지 않고 지속적인 심근손상을 유발하게 된다면 바이러스 심근염 후 발생하는 심근병증과 마찬가지로의 과정을 거쳐 심부전으로 이행할 가능성이 있다. 	satisfied
기존 지식과의 일치성 (Coherence to previous knowledge)	기존 지식과의 일치성 (Consistency of other knowledge)	급성심근염의 합병증 중 하나로 만성심부전으로의 이행이 알려져 있다.	satisfied
실험 (Experiment)		동물시험 등 특별한 시험은 시행된 적이 없다.	unevaluable

기준(Criterion)		증거(Evidence)	충족 여부
Hill	Committee of US Surgeon General		
유사성 (Analogy)		<ul style="list-style-type: none"> 바이러스성 심근염은 많게는 20%에서 만성 염증성 변화를 통해 확장성심근병증으로 이행하고 심부전을 유발한다고 알려져 있다. [Circ Res. 2019 May 24;124(11):1568-1583] 코로나19 감염의 합병증으로 발생한 심근염의 경우에는 아직 심부전으로 이행한다고 결론내기는 어려우나 감염으로부터 회복한 지 2개월 후에도 혈액검사 및 영상검사에서 지속적인 심근손상의 증거가 확인됨이 보고되어 장기적으로 심부전으로 이행할 가능성에 대해 시사하였다. [Front Cardiovasc Med 2021 Aug 10;8:713560] 	satisfied
	가능한 다른 해석에 대한 고려 (Consideration of alternative explanations)	백신접종 후 이에 연관성을 갖는 심부전의 발생은 심근염에 따른 급성심부전, 그리고 만일 이후 추적 중 발생한다면 심근염으로부터 회복한 후 만성심부전으로의 이행 두 가지 이외에는 생각하기 어렵다.	not satisfied
	노출의 중단 (Cessation of exposure)	아직은 백신접종이 지속되고 있는 시기로, 평가하기 어렵다. 또한 백신 연관 심근염의 합병증으로 심부전이 발생한다고 해도 만성 염증에 의한 심근리모델링에는 오랜 시간이 소요되므로 이후 백신접종이 중단되는 시기에도 백신 접종 당시와 비교하여 심부전의 발생률 변화를 논하는 것은 큰 의미가 없을 수 있다.	unevaluable

- 심부전은 고혈압, 허혈성 심질환, 심근병, 판막질환, 부정맥 등 다양한 심장병의 장기간 이환의 결과 심기능 저하로 나타나는 증후군으로 백신 접종 후 발생하는 전격성 심근염을 제외하면 백신에서 기인하는 심부전은 기전적으로 어려움.
- 코로나19백신 접종 후 발생한 급성심부전에 대한 체계적 연구는 현재 부재함.
- 코로나19 감염이 심부전의 발생 및 좋지 않은 예후와 연관되었다는 연구가 있음.
- 독감예방접종이 심부전의 발생과 악화로 인한 사망을 줄인다는 보고가 있음.
- 생물학적 개연성과 관련하여 코로나19 백신접종으로 초래된 심근염에서 기인하는 심부전의 가능성은 있으나, 다른 인과성 기준을 충족하지 못하거나 현재의 근거만으로는 평가가 어려운 것으로 확인됨. 현재까지의 문헌고찰 결과와 심부전의 병태생리를 고려할 때 코로나19 백신접종이 심부전 악화나 발생과 인과적 관련성을 가지지 않을 것이라는 합리적 유추가 가능함.